

論文の内容の要旨

論文題目 肝移植に至った原発性胆汁性肝硬変症例の病像に関する研究

氏 名 田 中 智 大

【背景・目的】

原発性胆汁性肝硬変（Primary biliary cirrhosis: PBC）は、自己免疫性胆管破壊・消失によって肝内胆汁鬱滞が持続進行する原因不明の疾患であり、進行例では食道静脈瘤破裂ないしは肝不全を来すなど予後不良であるため、根治的治療として肝移植が選択肢の一つとなる。PBCの進行を抑制する治療としては、ウルソデオキシコール酸（Ursodeoxycholic acid: UDCA）が汎用されている。

本研究では、PBCを罹患した症例の病像を、肝移植医療の立場から検討した。具体的には、当科におけるPBCに対する肝移植実施症例を移植時期毎にグループ化し、各々の症例群における移植直前までの臨床像（摘出肝の所見も含む）に関して、どのような病像の症例が主であったか比較検討を行い、更に、それぞれの病像と術前内科治療の関係を明らかにすることを主目的とした。

【対象と方法】

1996年1月から2012年12月までの間に、東京大学医学部附属病院人工臓器移植外科において、PBCに対して肝移植を施行された85例（生体肝移植82例、脳死肝移植3例）を、移植が施行された年代別に分類した〔Group 1 (1996年1月～2001年12月、n=29)、Group 2 (2002年1月～2005年12月、n=29)、Group 3 (2006年1月～2013年12月、n=27)〕。患者背景・臨床情報・摘出肝の容積および病理組織所見・肝移植後の成績について後ろ向きに検討を行った。

【結果】

3つのグループ間で、レシピエントの年齢・性別、MELD スコアや Mayo クリニックから提唱された予後予測スコアに有意な相違を認めなかった ($p=n.s.$)。一方で、近年の移植症例では食道静脈瘤の合併率が高く ($p=0.019$)、血小板数が低い ($p=0.044$) 症例が多かった。更に、近年の移植症例ほど、標準肝容積に対する摘出肝容積の比(摘出肝容積/標準肝容積比)が小さい症例が多く ($p=0.03$)、肝硬変像を呈した症例 (Scheuer 分類 IV 期)、特に結節のサイズが大きい”Macronodular cirrhosis”を呈した症例の割合が高かった ($p=0.006$)。また、UDCA の投与期間は近年の症例ほど有意に長かった ($p<0.001$)。

一方で、UDCA の投与期間と摘出肝容積/標準肝容積比の間には、投与期間が長いほど容積比が小さいという相関 ($r^2=0.151$, $p=0.001$) を、また血小板数が少ないという相関 ($r^2=0.101$, $p=0.005$) を認めた。更に、門脈圧亢進症合併例では、UDCA 投与期間が有意に長かった ($p=0.03$)。病理組織所見においては、”Macronodular cirrhosis”を呈する症例は、非硬変肝 (“Non-cirrhosis”) または”Micronodular cirrhosis”と比較して UDCA 投与期間が有意に長かった ($p=0.001$)。

Group1/2/3 の肝移植後 5 年生存率はそれぞれ 83%/86%/96%であり、近年の肝移植症例ほど累積生存率が優れている傾向を認めたものの、統計学的有意差には至らなかった ($p=0.24$)。

【考察】

原発性胆汁性肝硬変の病態について、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班が 2012 年に発表したガイドラインでは、一定期間の無症候期を経て非常に緩徐な進行を来すタイプ (緩徐進行型)、黄疸を呈することなく食道静脈瘤が比較的早期に出現し肝硬変が進行するタイプ (門脈圧亢進症先行型)、早期に黄疸を呈し肝不全に至るタイプ (黄疸肝不全型) の 3 つの病型に分類されている。

本研究の結果、PBCにより肝不全に至り肝移植の適応となった症例には以下のような特徴があることが示された。

(A) 過去の肝移植症例においては、近年の症例と比して、UDCA の投与期間が短い症例が多かった。

(B) 近年肝移植を施行された症例群においては、移植時摘出肝容積はより小さく萎縮が進み、Macronodular cirrhosis に至り、血小板数が低下し、食道静脈瘤の合併率が高い症例（黄疸肝不全進行型）がより多くを占める、という結果であった。食道静脈瘤の合併および血小板数の低下は、主に門脈圧亢進に由来する脾機能亢進を反映していると考えられた。また、このような臨床的特徴を持つ症例は、移植前に UDCA がより長期間投与されていた。

(C) 逆に、過去に肝移植を施行された症例群においては、門脈圧亢進症に乏しく、病理組織学的に非肝硬変または Micronodular な肝硬変の像を呈し、黄疸と肝腫大を伴って比較的急速に肝不全へと進行する症例（門脈圧亢進症先行型）がより多くを占め、こういった病像の症例では肝移植前の UDCA の投与期間がより短かった。

【結語】

本研究において、原発性胆汁性肝硬変（PBC）を発症し最終的に肝不全に至った 85 例の病理学的・臨床的特徴を、肝移植実施症例を通じて検討した。その中で、黄疸肝不全進行型と門脈圧亢進症先行型に準じた病態を呈する症例の割合が肝移植施行時期毎に変遷していること、及び、UDCA 投与期間がその変遷に関与していることが示され、未だ不明な点の多い PBC の臨床病像を解明する一助となる知見を得ることができた。