



平成25年度第1回

都道府県肝疾患診療連携拠点病院医師向け研修会
2013年 8月 2日

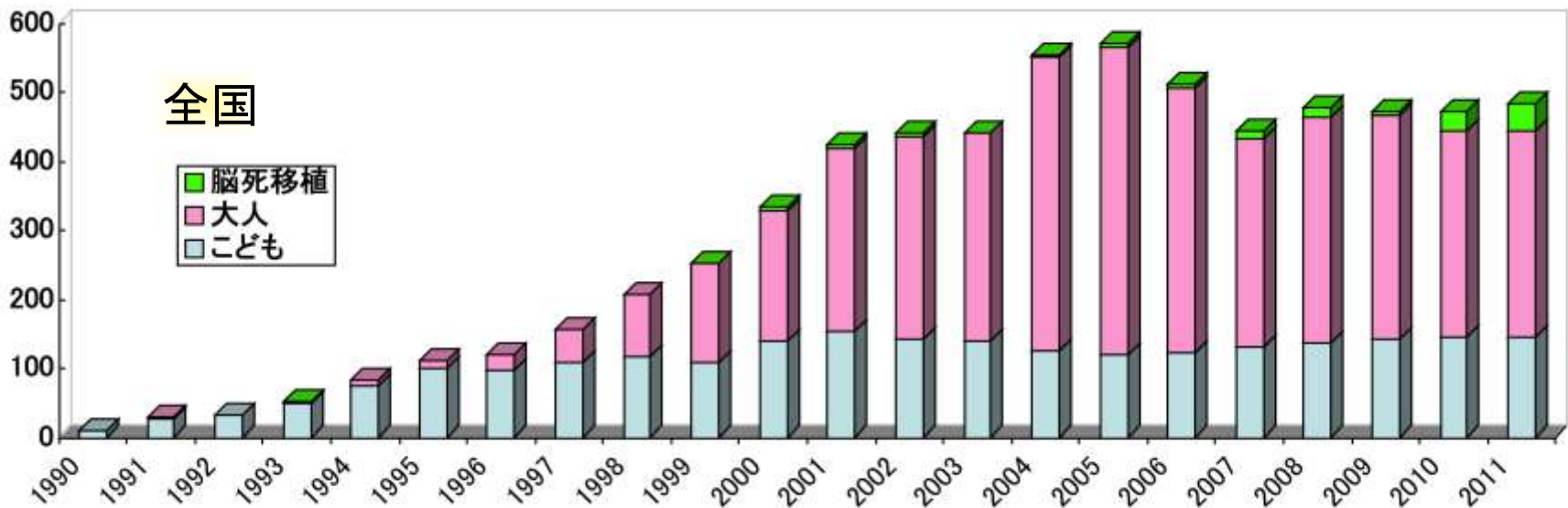
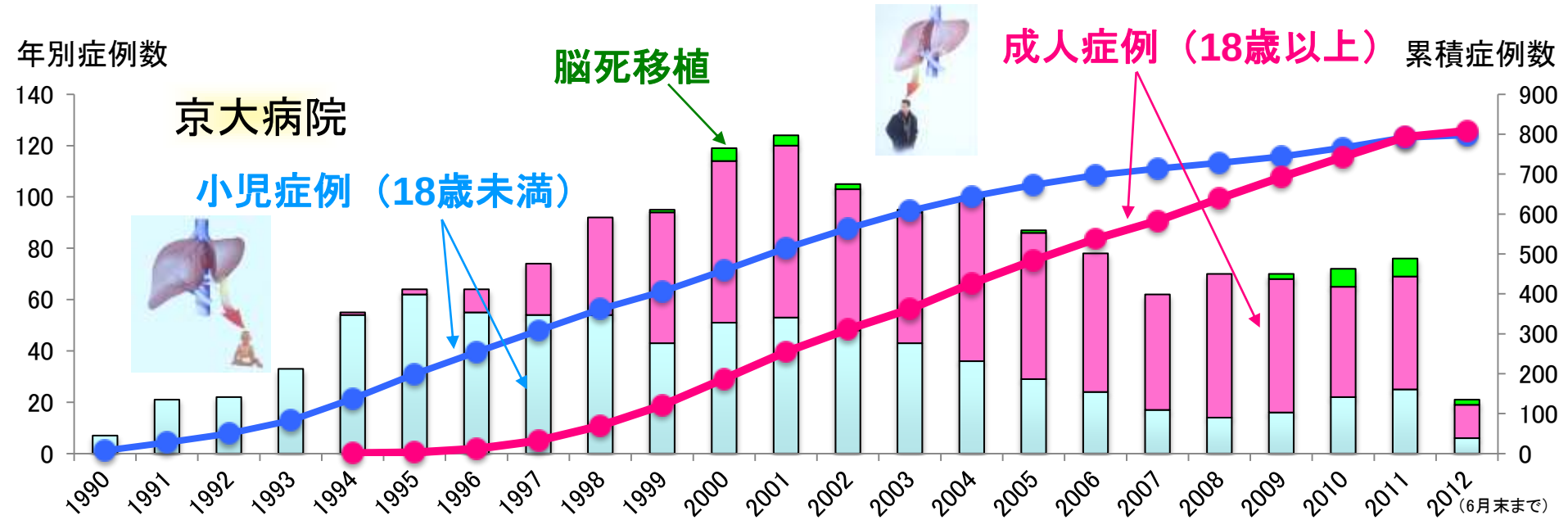
肝移植に関する最近の動向

京都大学外科学講座 肝胆膵・移植外科学分野 上本伸二

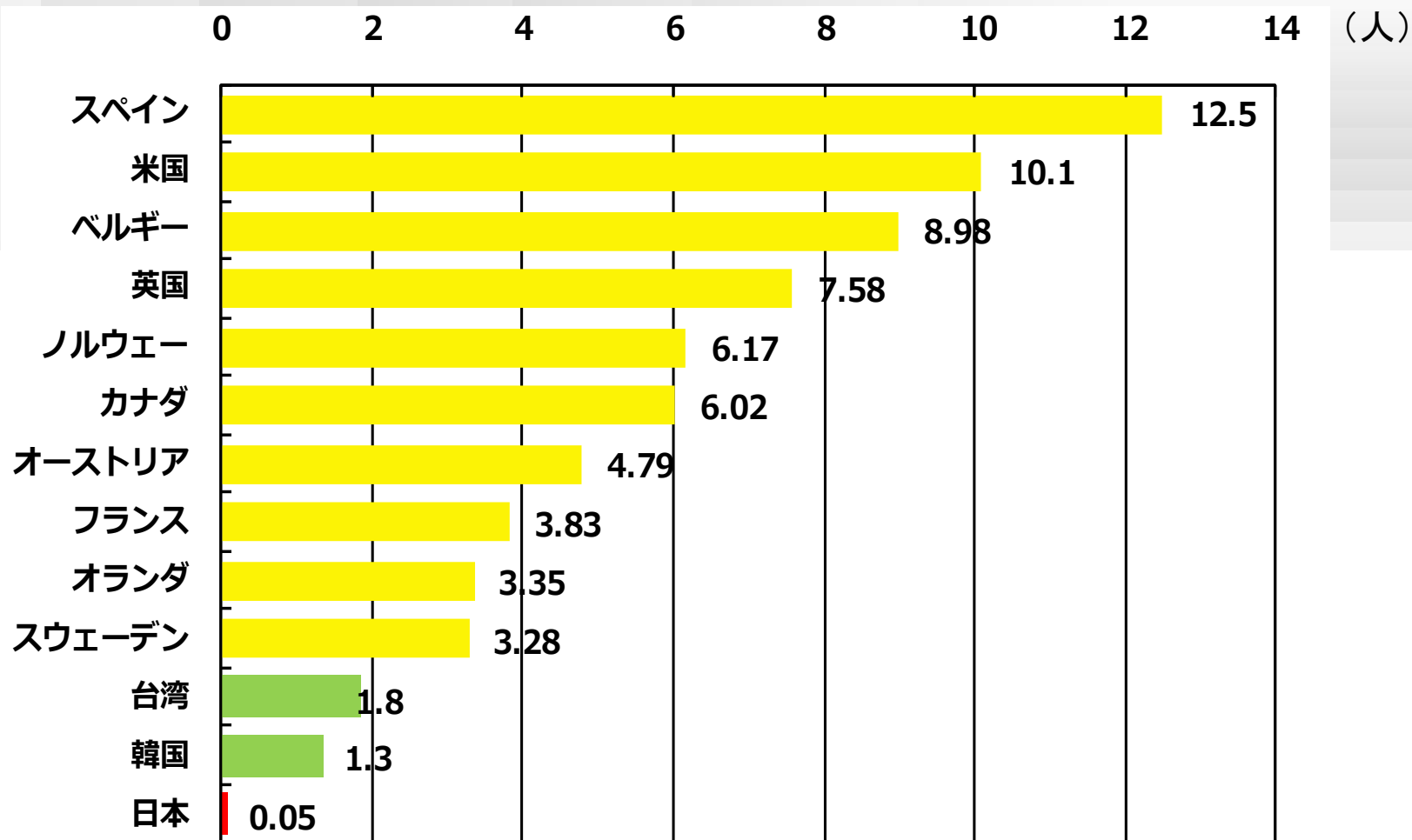


Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University

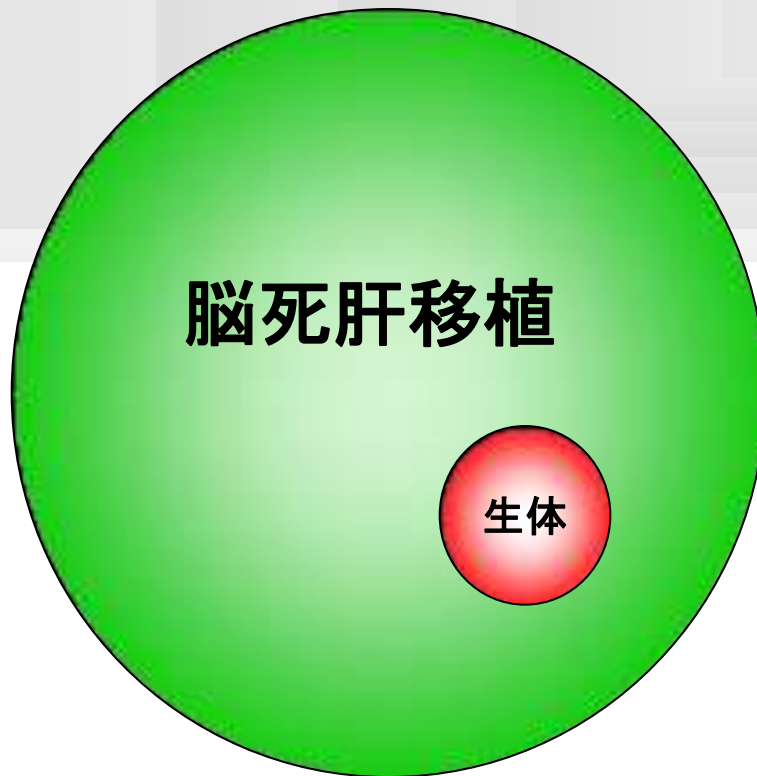
肝移植数の推移



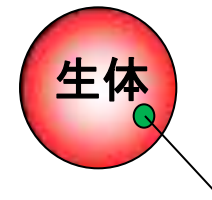
人口100万人あたりの年間臓器提供者数



肝移植の現況



アメリカ合衆国



脳死

日本

臓器移植法の改正

- 親族の優先権が明示;親子間と夫婦間。

2010年1月17日から施行

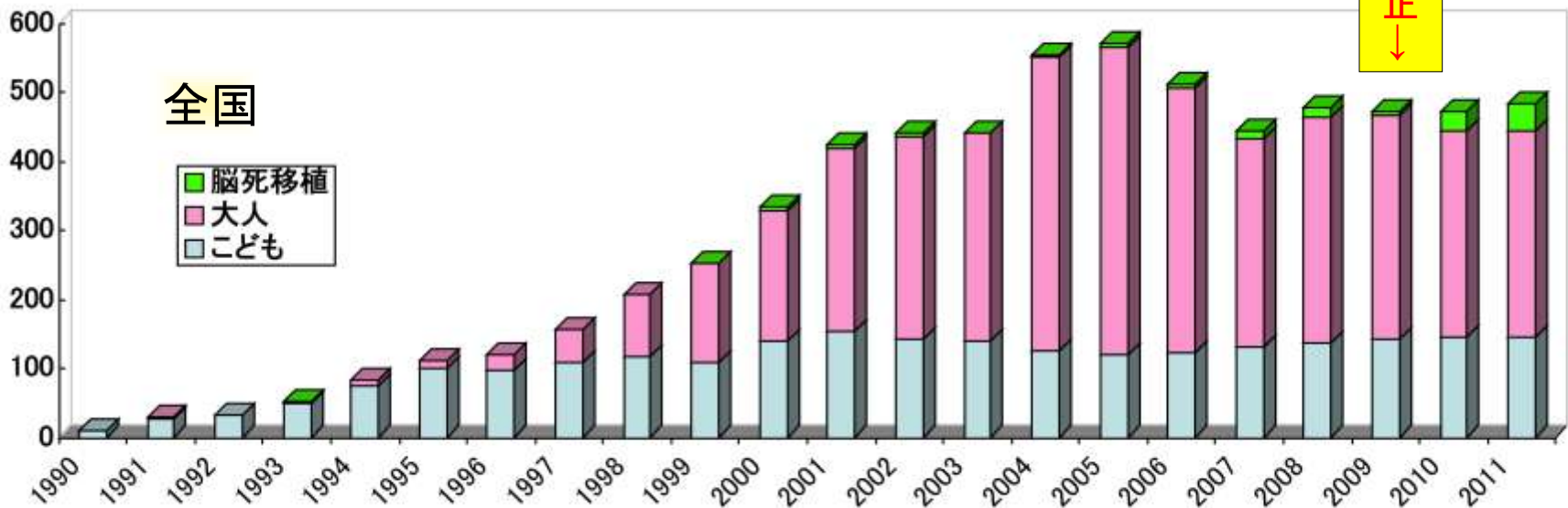
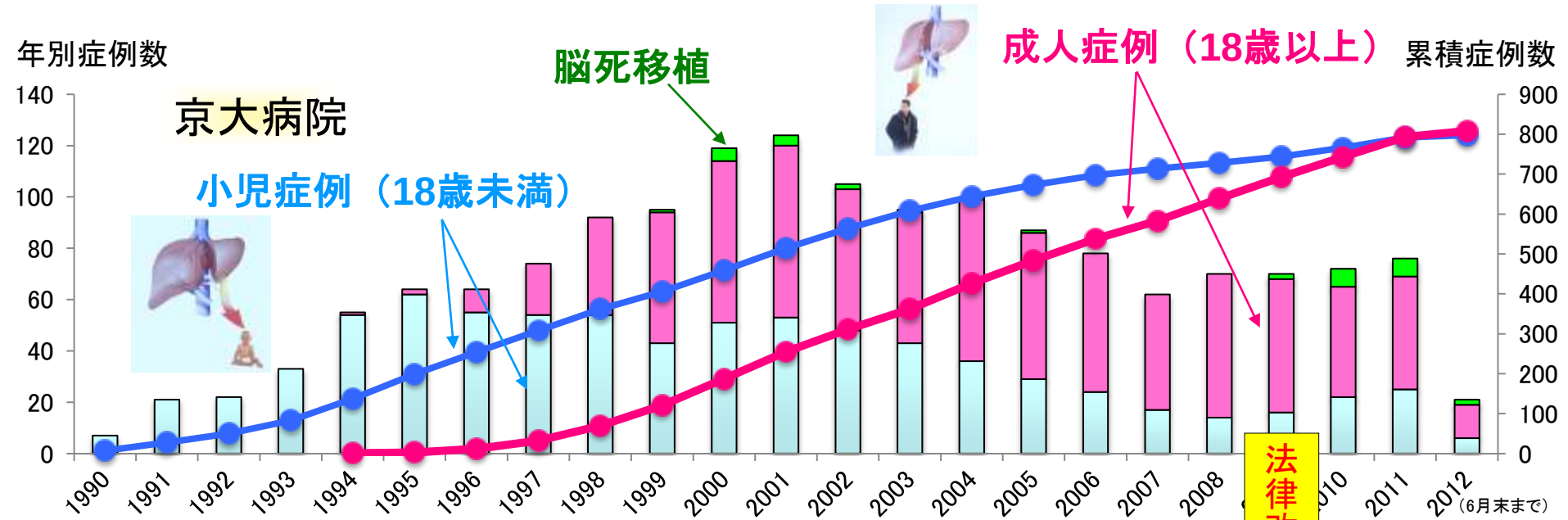
- 本人の意思が不明の場合には家族の文書による同意があれば脳死判定ができ、脳死からの臓器提供が可能となる。

2010年7月17日から施行

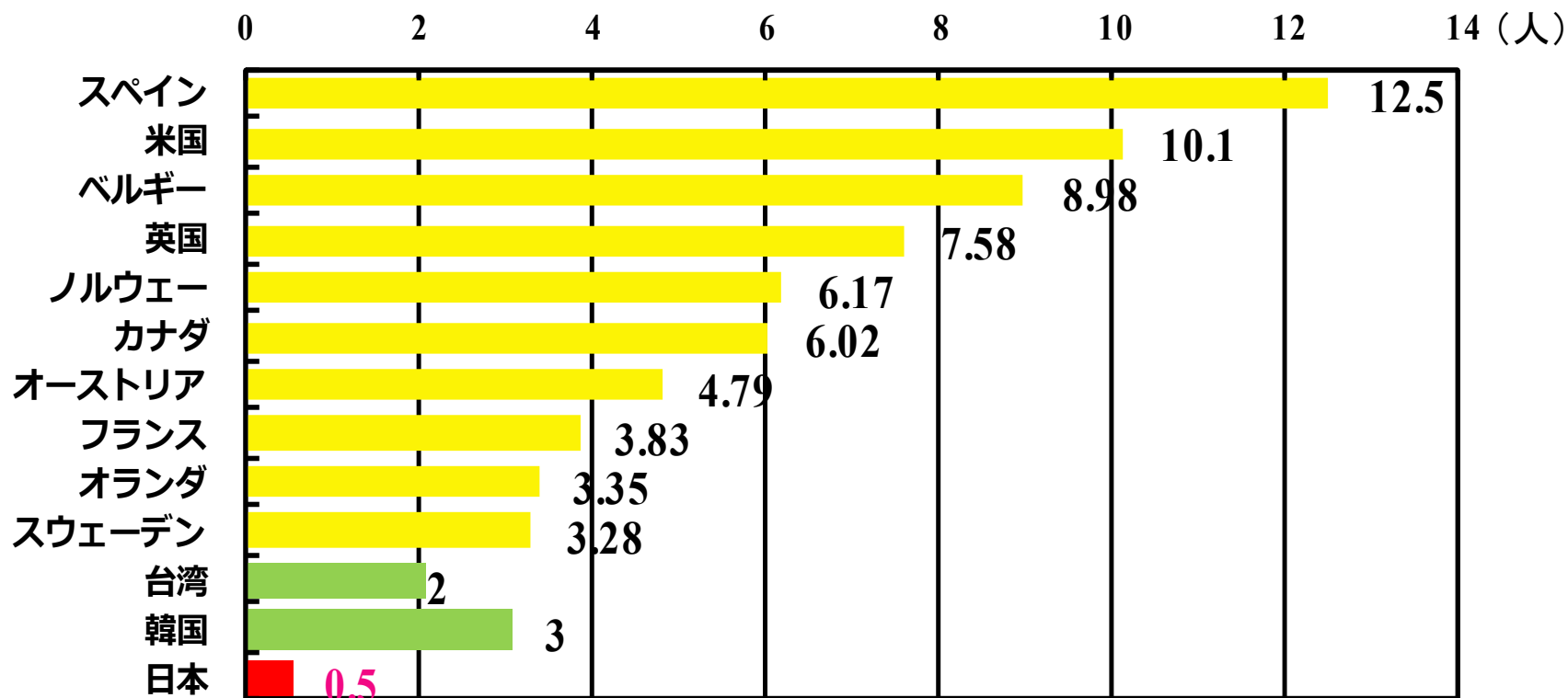
- 小児(生後12週以上)の脳死判定、脳死からの臓器提供が可能となる。

2010年7月17日から施行

肝移植数の推移



人口100万人あたりの年間臓器提供者数



臓器提供意思表示の様々な方法



運転免許証 意思表示欄

氏名	■■■■	■■年	■■月	■■日生
本籍	■■■■			
住所	東京都■■■■			
交付	平成21年 09月 10日 71089			
有効期限	平成26年 10月 31日まで有効			

意思表示カード



健康保険証 意思表示欄

健康保険 被保険者証	本人(被保険者)	00020
記号 ■■■■		平成21年 6月 8日交付
番号 ■■■■		
氏名	■■■■	
生年月日	昭和■■年 ■■月 ■■日	性別 男
資格取得年月日	平成■■年 4月 1日	



注意事項	保険医療機関等において診療を受けようとするときには、必ずこの証をその窓口で提示してください。
住所	■■■■
備考	
※ 以下の欄に記入することにより、臓器提供に関する意思表示をすることができます。記入する場合は、1.から3.までのいずれかの番号を○で囲んでください。	
1. 私は、脳死後及び心臓が停止した死後のいずれでも、移植の為に臓器を提供します。	
2. 私は、心臓が停止した死後に限り、移植の為に臓器を提供します。	
3. 私は、臓器を提供しません。	
《1又は2を選んだ方で、提供したくない臓器があれば、×をつけてください。》 【心臓・肺・肝臓・腎臓・膵臓・小腸・眼球】	
〔特記欄〕	
署名年月日	年 月 日
本人署名(白筆):	家族署名(白筆):

意思登録カード (インターネット・携帯電話より登録)

生体ドナー

輸血、骨髄、腎臓、肝臓、肺、脾臓、小腸

■ ドナーの自由意志

愛する人を助けたい純粋な気持ち

広く他人を助けたい愛他的精神

→強要、利害関係が入りこむ危険は常にある。

■ 生体ドナーの安全性

医学的、社会通念的に許容できる危険性

健常者としての社会復帰

死亡、あるいは後遺症をきたす確率は極めて小さい

→ 100%の安全性は存在しない。



Worldwide Donor Mortality (2006)

Directly Related to Operation

Americas 4	
USA	3
Brazil	1

Asia 6	
Japan	1
India	2
Hong Kong	1
Singapore	1
Egypt	1

Europe 5	
Germany	2
France	1
Unknown	2

Trotter JF, et al. Liver Transpl 2006; 12:1485

Bramstedt KA. Am J Gastroenterol 2006; 101:755



Worldwide Donor Mortality (2009)

Directly Related to Operation

Europe 6	
Germany	2
France	2
Unknown	2

Africa 1	
Egypt	1

Asia 7	
Japan	1
India	2
Hong Kong	1
Singapore	1
Turkey	1
Korea	1

America 5	
USA	3
Brazil	2

Trotter JF, et al. Liver Transpl 2006; 12:1485
Bramstedt KA. Am J Gastroenterol 2006; 101:755
Coelho J, et al. Dig Surg 2007; 4:191

Oskardezler S, et al. Am J Transplant 2008; 8:2106
Melloul E, et al. Liver Transpl 2009; 15:326



Worldwide Donor Mortality (2009)

Lobe Donated

Right 14			
Japan	1	USA	2
Hong Kong	1	Brazil	2
Singapore	1	France	2
Egypt	1	Germany	1
Turkey	1	Unknown	1
Korea	1		

Left 2	
USA	1
Germany	1
Unspecified 3	
India	2
Unknown	1

Trotter JF, et al. Liver Transpl 2006; 12:1485

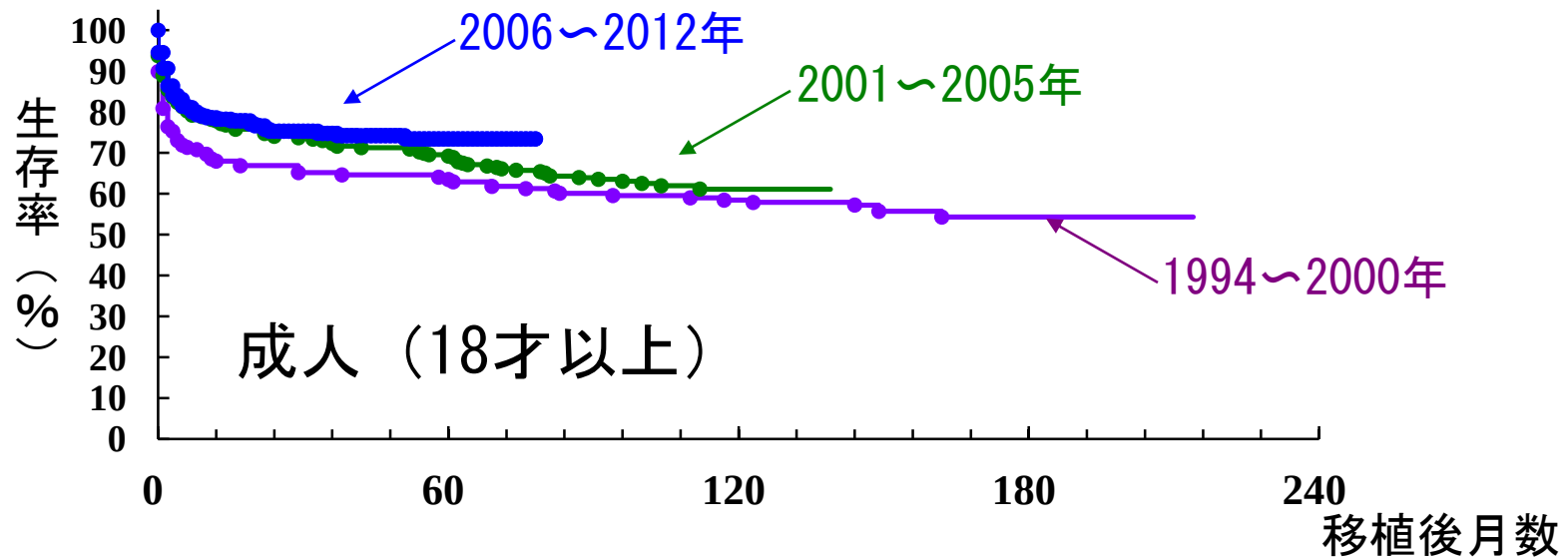
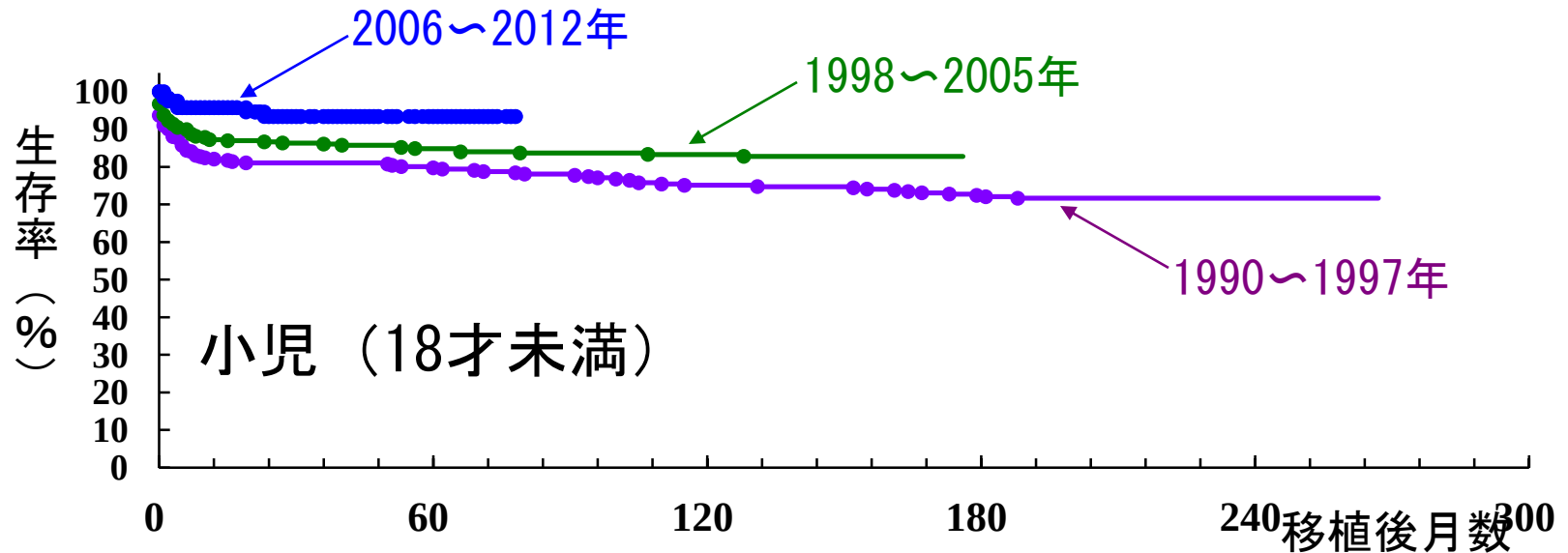
Bramstedt KA. Am J Gastroenterol 2006; 101:755

Coelho J, et al. Dig Surg 2007; 4:191

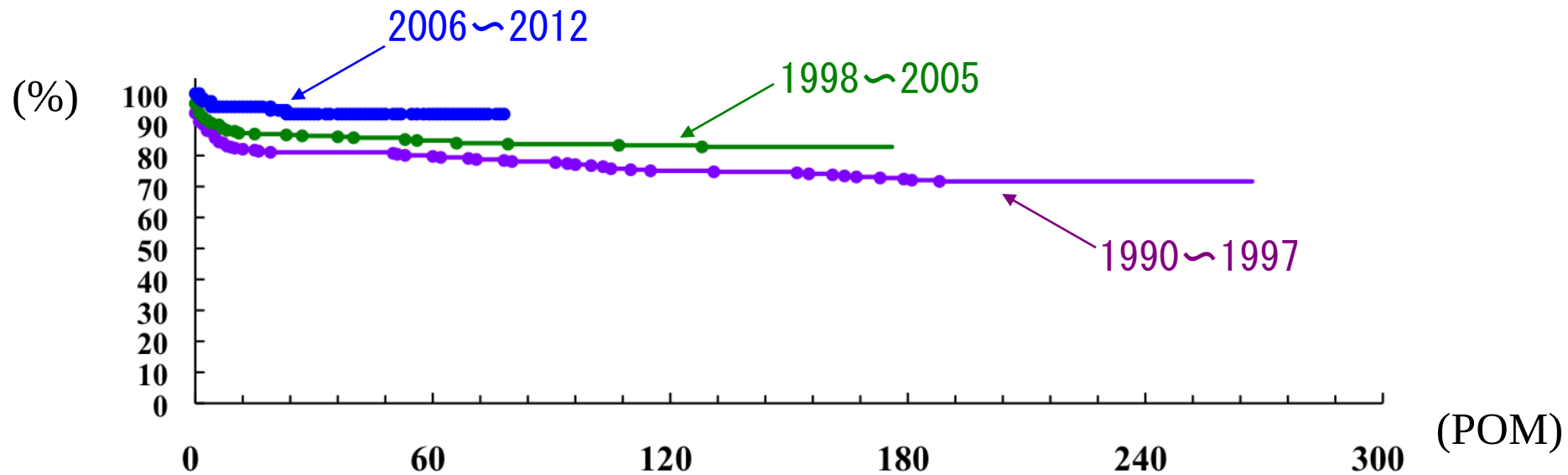
Oskardezler S, et al. Am J Transplant 2008; 8:2106

Melloul E, et al. Liver Transpl 2009; 15:326

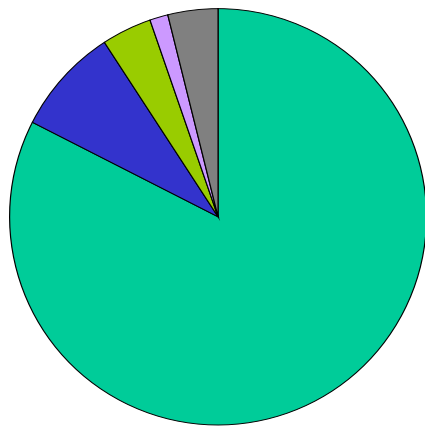
京都大学での肝移植症例の累積生存率



Survival after LDLT for children

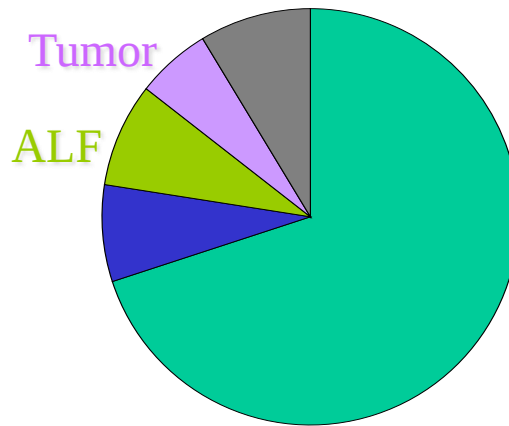


1990~1997

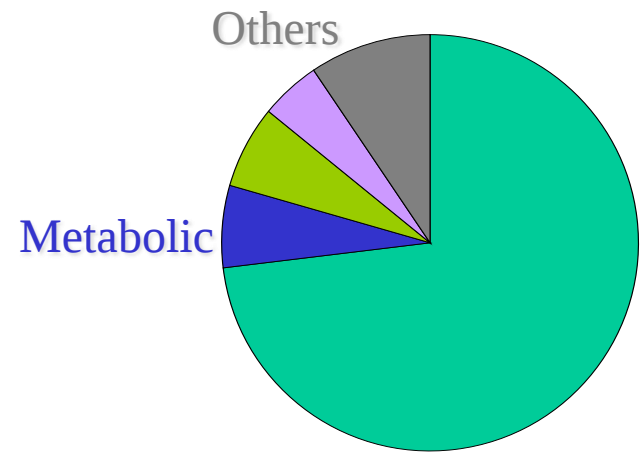


Cholestatic (Biliary atresia)

1998~2005



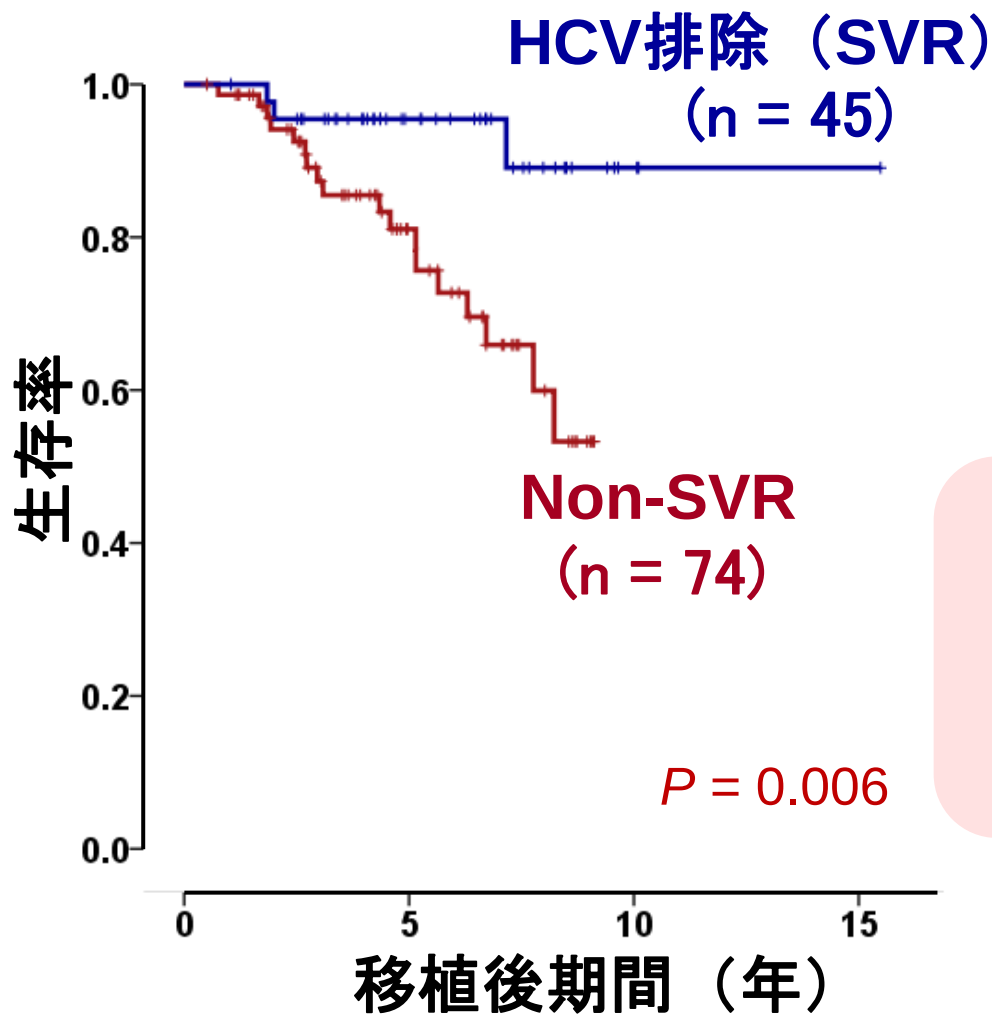
2006~2012



肝移植における課題

1. HCV
2. 肝癌
3. サルコペニアと肝移植
4. 急性肝不全に対する肝移植

HCV排除できると長期生存率は高くなる



SVR例の生存率

5年 96%

10年 90%

治療方法

1. インターフェロン α -2b + リバビリン 1年間 2001年1月～2005年4月
n = 39
Ueda et al. Transplantation. 2008



2. DFPP + ペグインターフェロン α -2b + リバビリン 1年間 (or インターフェロン α -2b) 2004年12月～2005年10月
n = 10
Takada et al. Liver Transpl. 2008



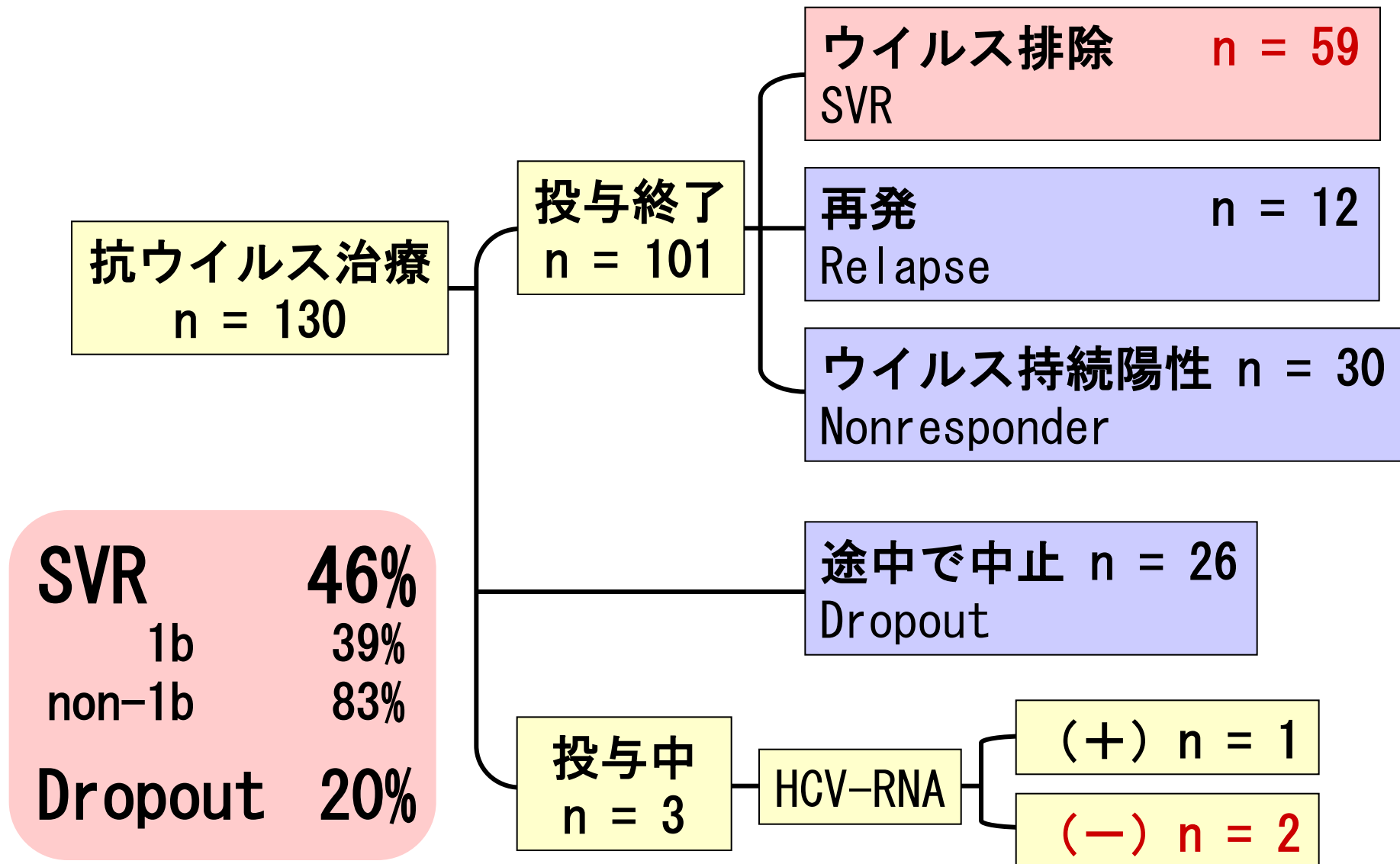
3. ペグインターフェロン α -2b + リバビリン 1年間 2005年5月～2006年1月
n = 9



4. ペグインターフェロン α -2b + リバビリン 血中HCV-RNA陰性化後 1年間 2006年2月～現在
n = 70
+ 再治療 n = 6
Ueda et al. Transplantation. 2010

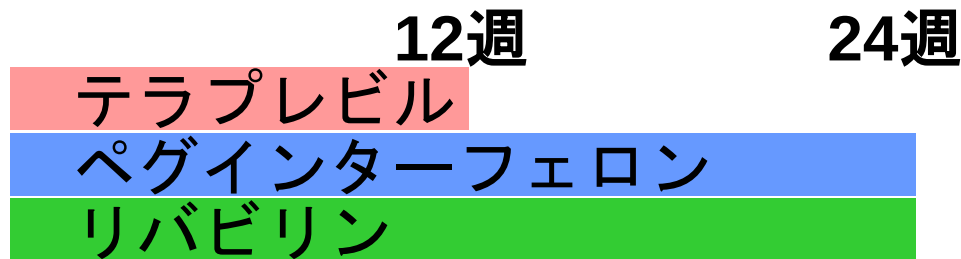
肝移植後C型肝炎に対する治療成績

n = 130, 1999.3~2012.12



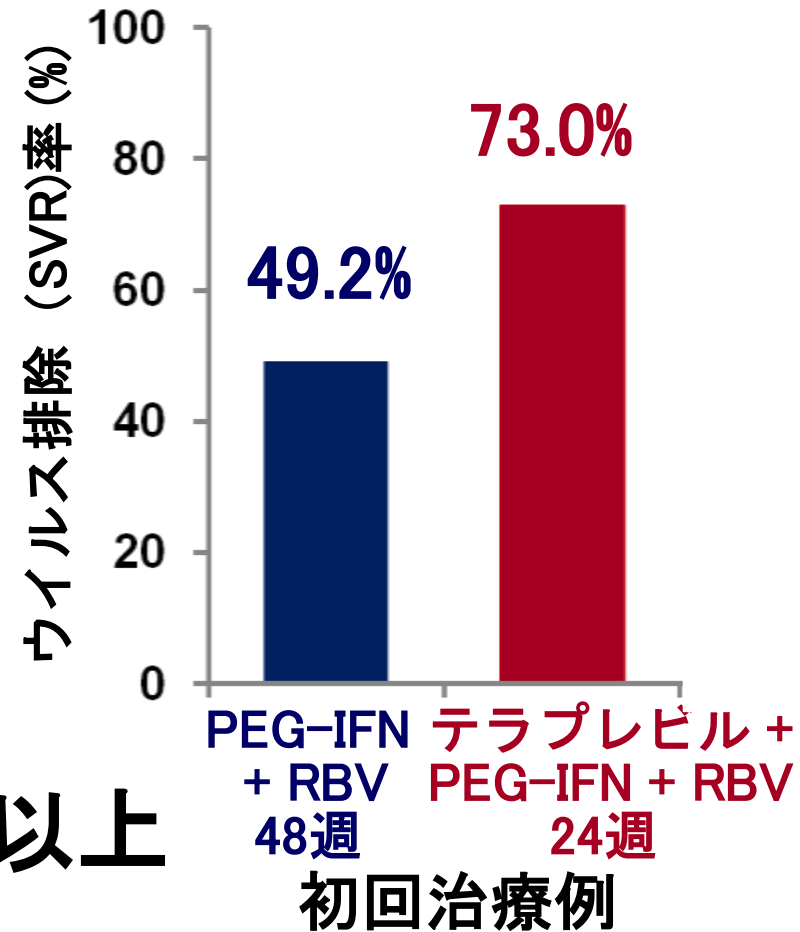
ラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリ 3剤併用療法

非移植症例
HCV 1b 高ウイルス量



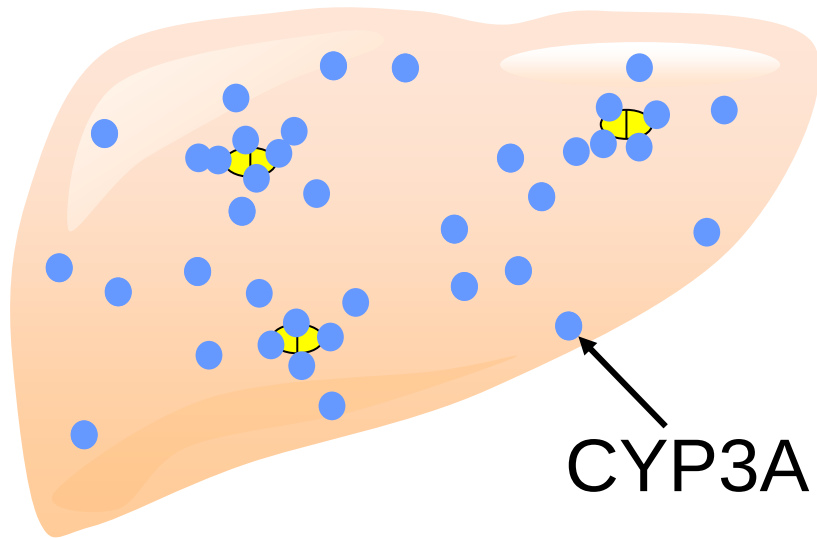
ウイルス排除(SVR) 70%以上

治療期間は半分以下でSVR率上昇

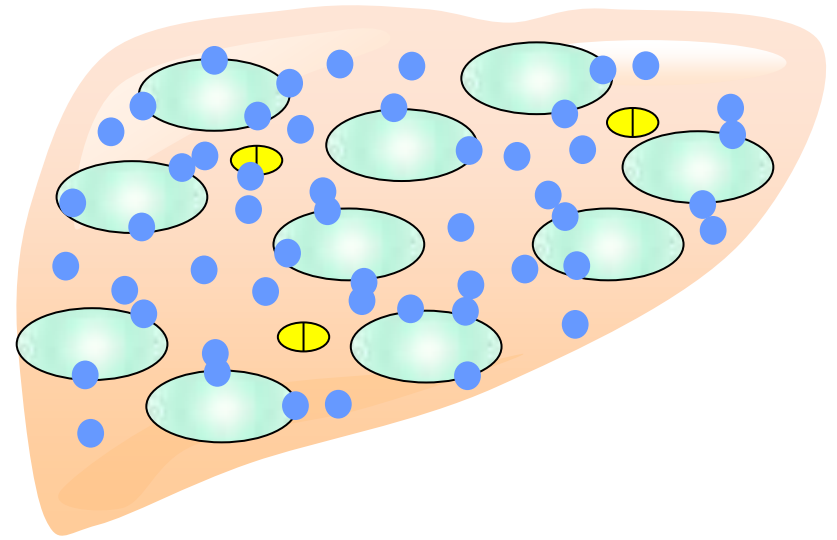


プロテアーゼ阻害剤：テラプレビル

Cytochrome P450 3A で代謝される • (CYP3A)



● タクロリムス 5mg/日

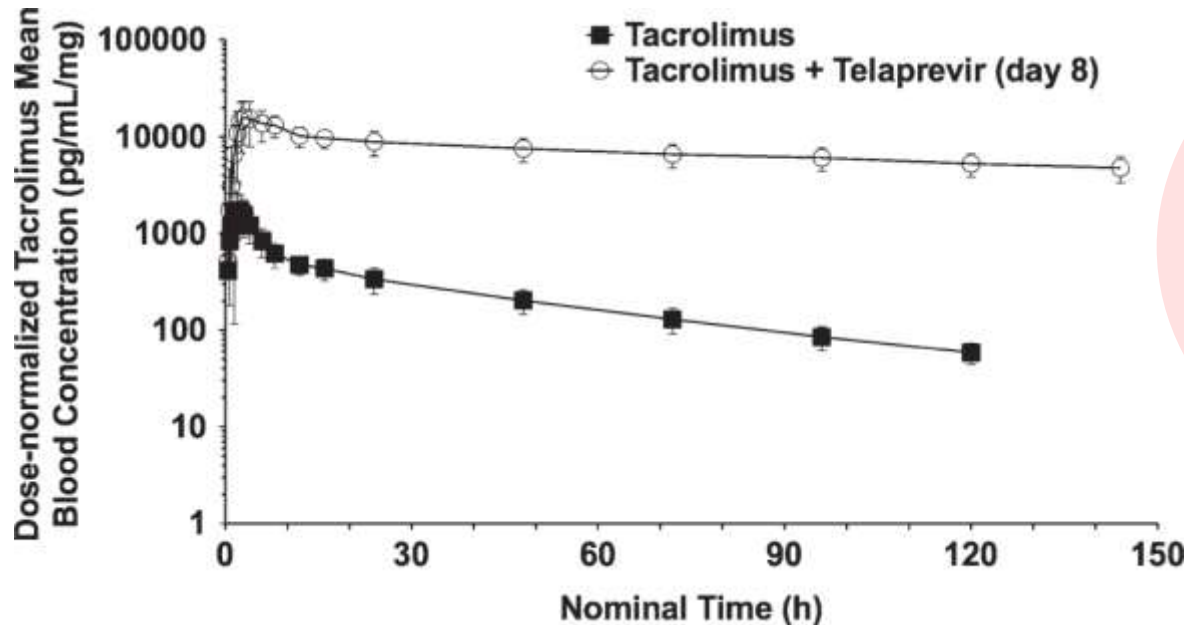


● テラプレビル 2250mg/日

↓
タクロリムスが代謝されず
血中濃度上昇

テラプレビルは肝移植後患者さんには危険？

Garg et al. Hepatology 2011



健常人で
タクロリムスの
血中濃度が
70倍に

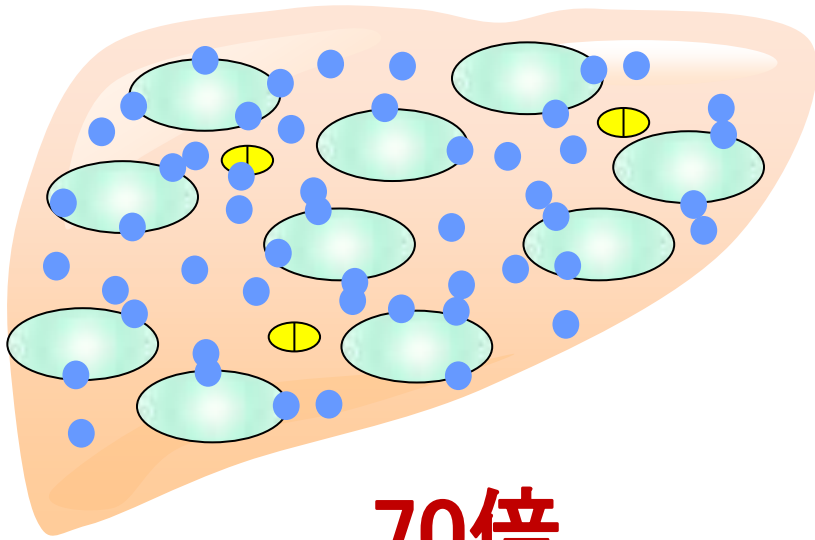
EDITORIALS

HEPATOLOGY, July 2011

**Telaprevir, Boceprevir, Cytochrome P450 and
Immunosuppressive Agents — A Potentially
Lethal Cocktail**

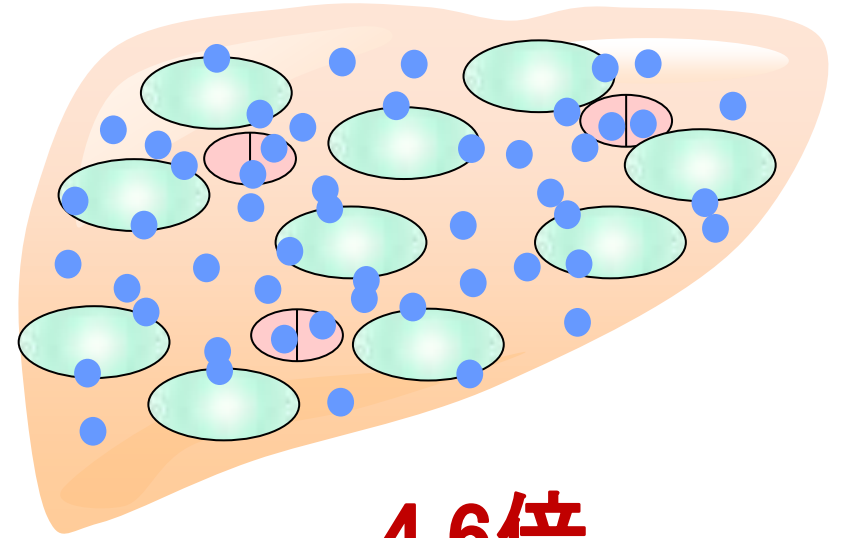
プロテアーゼ阻害剤：テラプレビル

Cytochrome P450 3A で代謝される • (CYP3A)



70倍

● タクロリムス 5mg/日

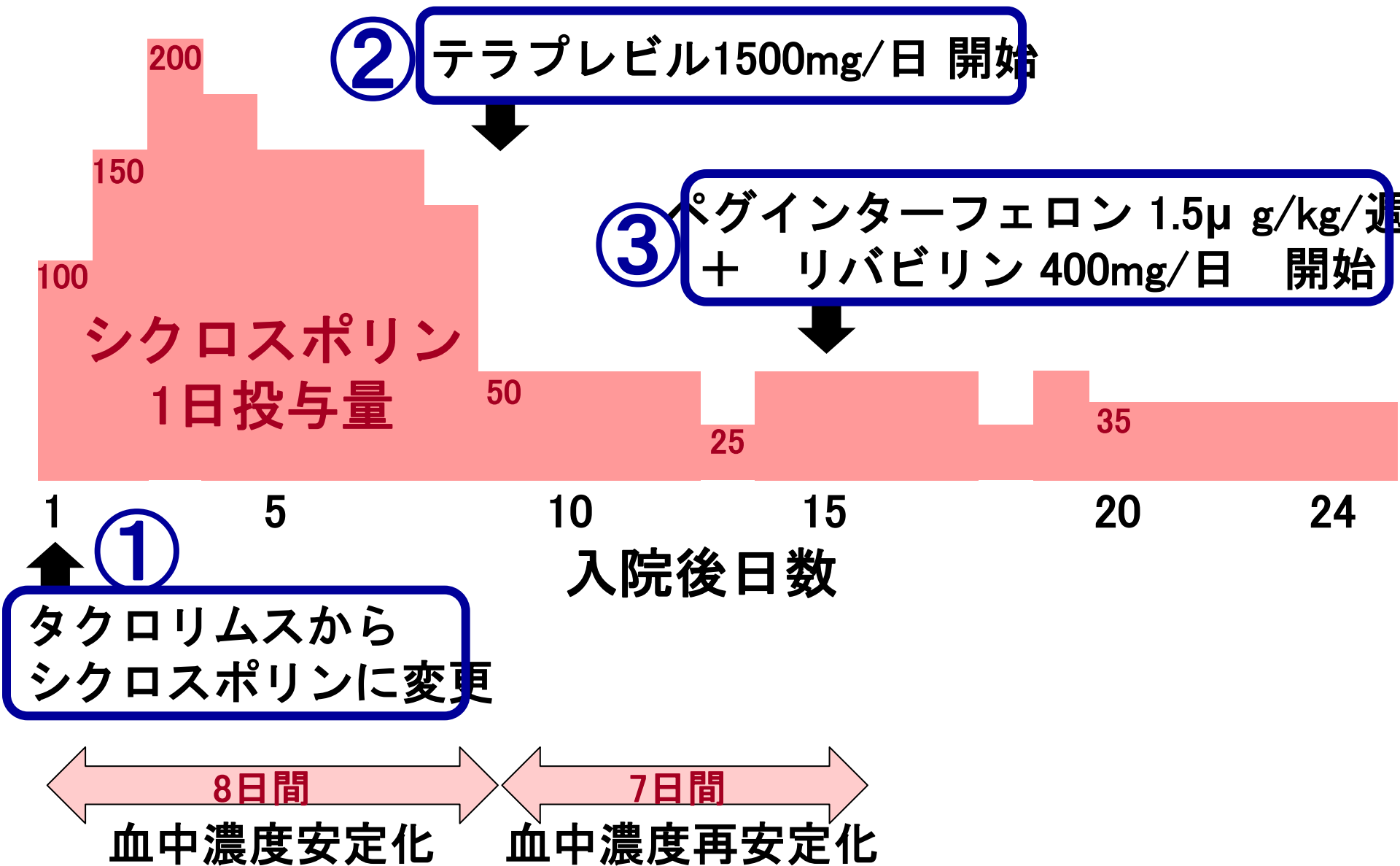


4.6倍

● シクロスポリン 100mg/日

● テラプレビル 2250mg/日

肝移植後C型肝炎に対する3剤併用療法



テラプレビル併用療法の適 応

移植後未治療例
または
前回治療中HCV-RNA陰性化例

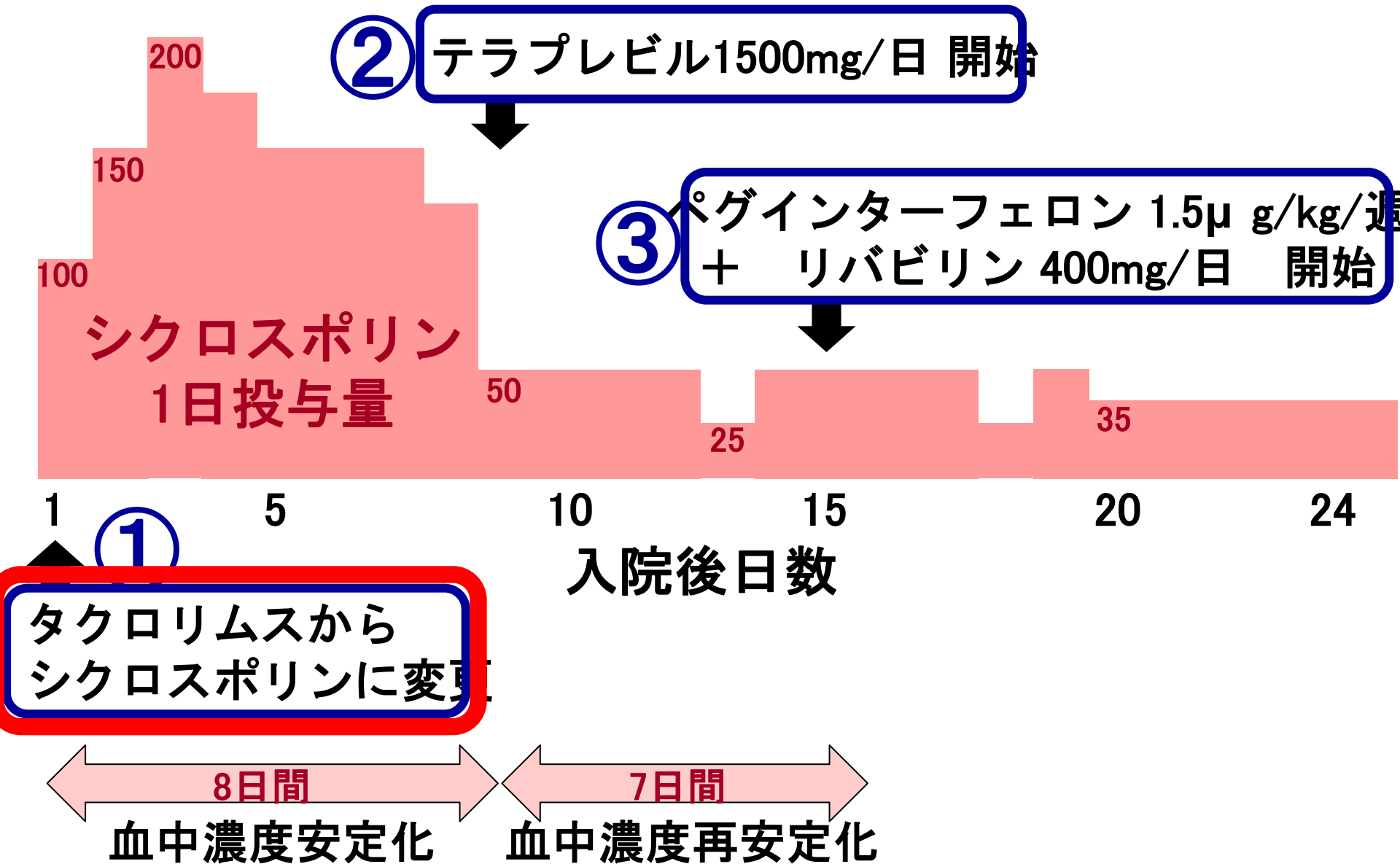
適応基準

- HCV遺伝子型1型
- HCV-RNA 陽性
- 肝生検にてC型慢性肝炎像
(A1以上かつF1以上かつ拒絶なし)

除外基準

- ヘモグロビン 10 g/dL未満
- クレアチニン 1.5 mg/dL以上

肝移植後C型肝炎に対する3剤併用療法



①タクロリムスからシクロスポリンへの変換

タクロリムス

トラフ値 5~7 ng/mL



シクロスポリン

トラフ値 150~200 ng/mL

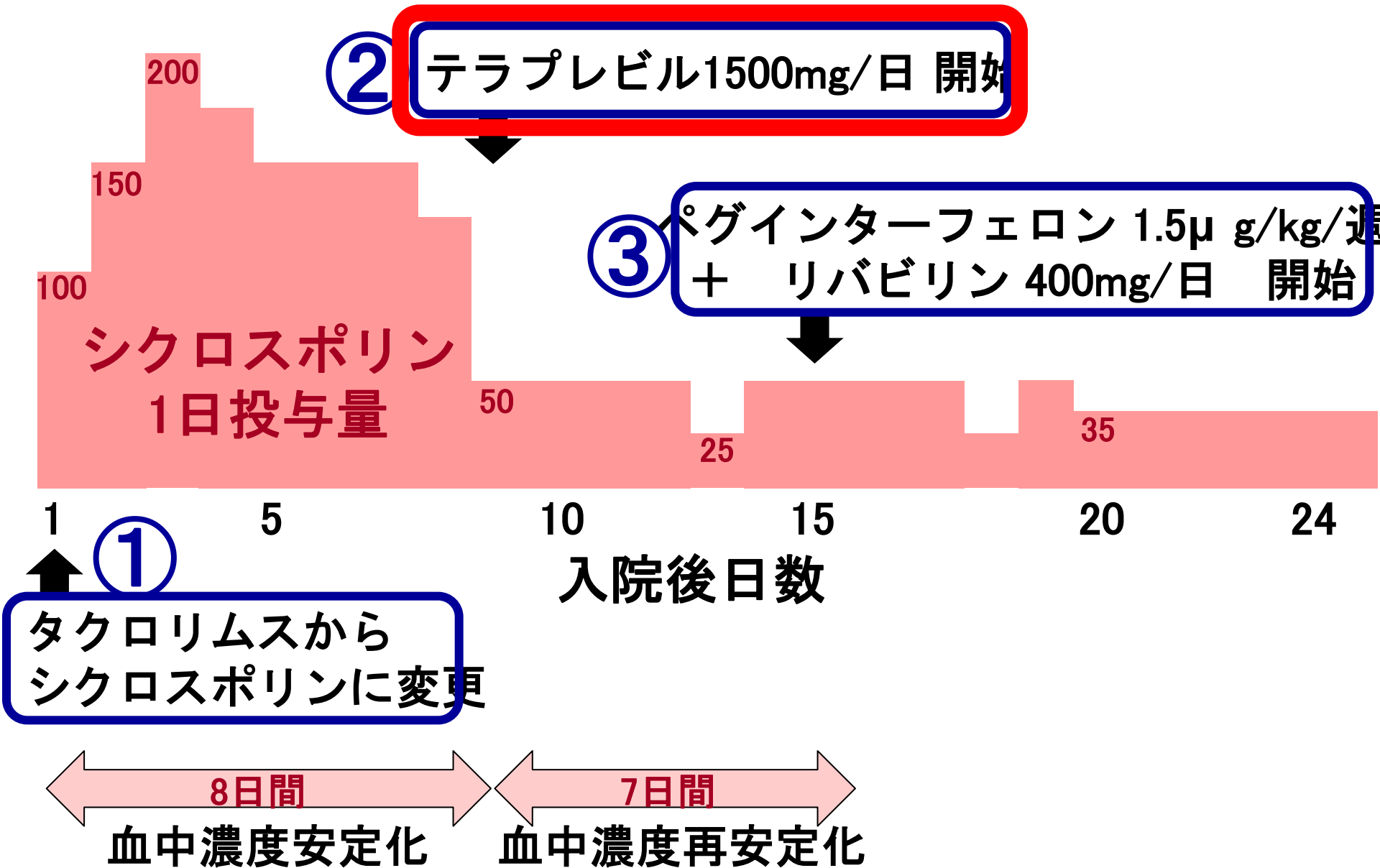
C2 500 ng/mL以上

症例

安定するまでの期間

1	3 mg/分2	➡	150 mg/分2	8日
2	0.5 mg/分1	➡	100 mg/分2	10日
3	3 mg/分2	➡	100 mg/分2	7日
4	1.4 mg/分2	➡	50 mg/分2	9日
5	1.4 mg/分2	➡	150 mg/分2	9日
6	0.5 mg/分1	➡	50 mg/分2	7日
7	0.8 mg/分2	➡	100 mg/分2	13日
8	0.8 mg/分2	➡	100 mg/分2	7日
9	1.4 mg/分2	➡	100 mg/分2	13日

肝移植後C型肝炎に対する3剤併用療法



②テラプレビル開始 シクロスポリンの内服量調節

シクロスポリン

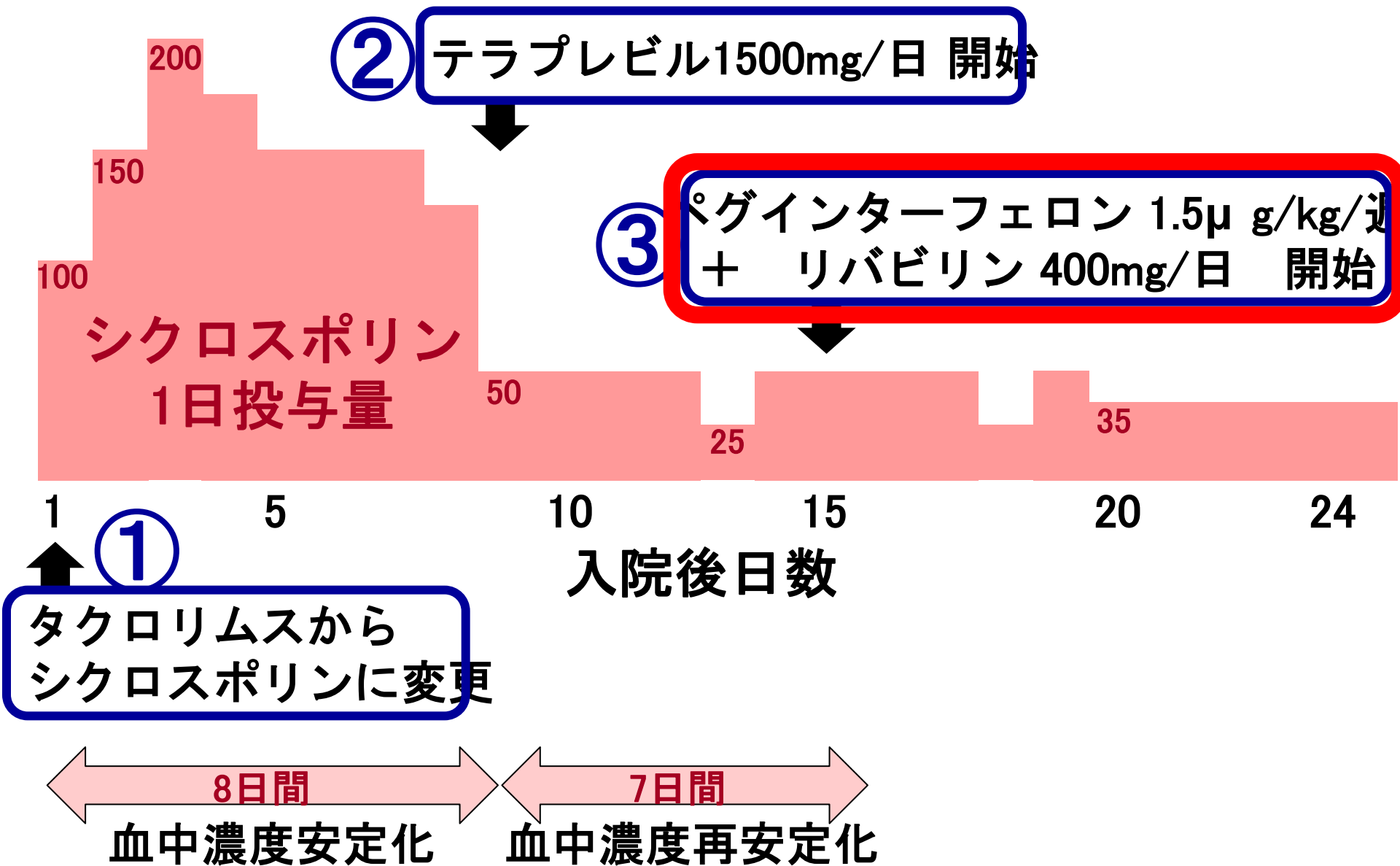
トラフ値 150~200 ng/mL

ピーク 500 ng/mL以上

C0, C2, C6
連日測定

症例	テラプレビル開始		安定する までの期間
	前	後	
1	150 mg/分2	⇒ 50 mg/分1	7日
2	100 mg/分2	⇒ 25 mg/日 (2日に1回)	14日
3	100 mg/分2	⇒ 25 mg/分1	7日
4	50 mg/分2	⇒ 25 mg/分1	6日
5	150 mg/分2	⇒ 75 mg/分1	8日
6	50 mg/分2	⇒ 25 mg/分1	8日
7	100 mg/分2	⇒ 25 mg/日 (2日に1回)	8日
8	100 mg/分2	⇒ 50 mg/分1	7日
9	100 mg/分2	⇒ 37.5 mg/日 (2日に1回)	10日

肝移植後C型肝炎に対する3剤併用療法



テラプレビルの有害事象対策

1. 皮膚症状

- 免疫抑制剤により抑制 (?)

2. 貧血

- リバビリンの減量開始・早期減量
- エリスロポエチン使用
- 輸血

3. 腎障害

- 高尿酸血症治療
- NSAIDsをできるだけ避ける
- 水分補給

4. 食欲低下・全身倦怠感

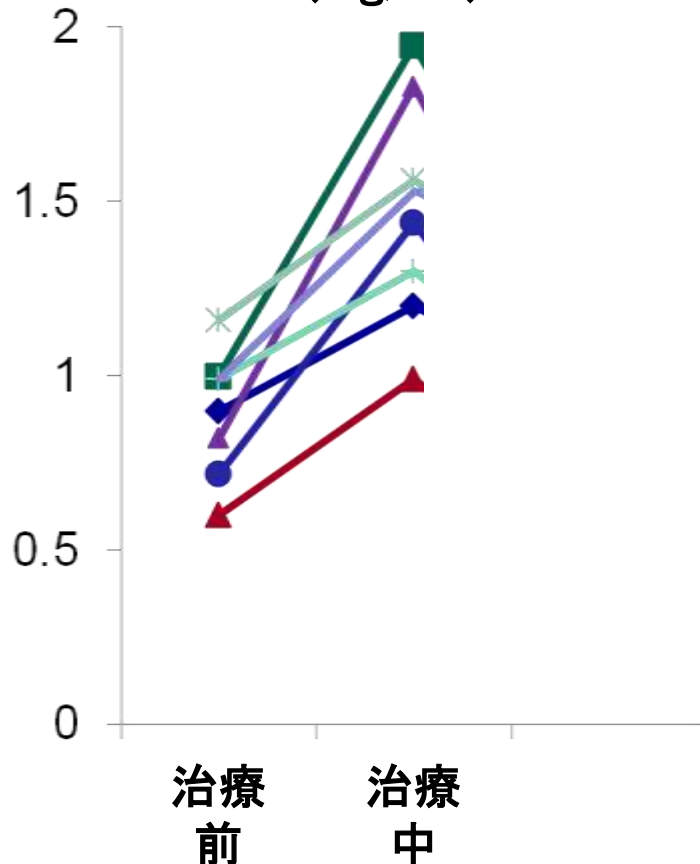
- テラプレビルを1000mgに減量

テラプレビルの有害事象

腎障害

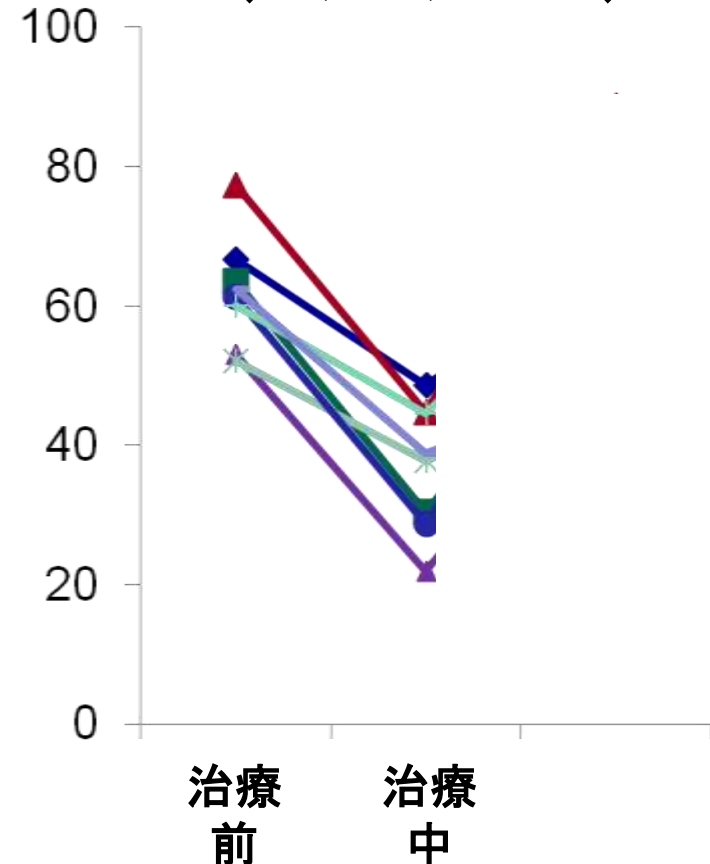
クレアチニン

(mg/dL)



eGFR

(mL/min/1.73m²)

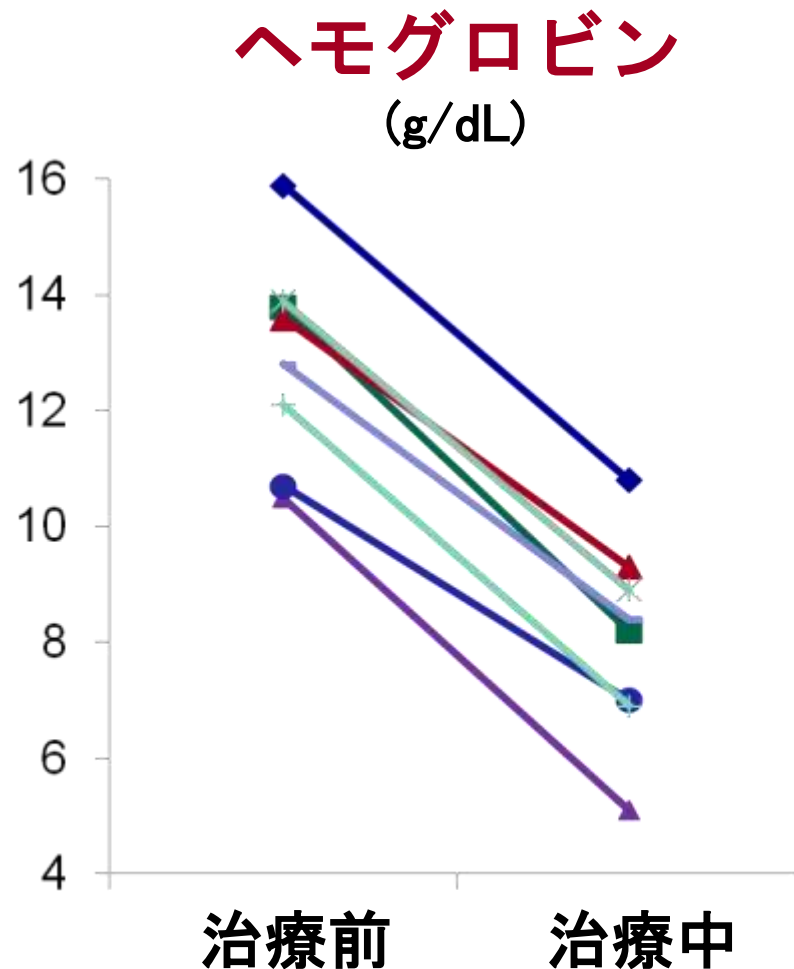
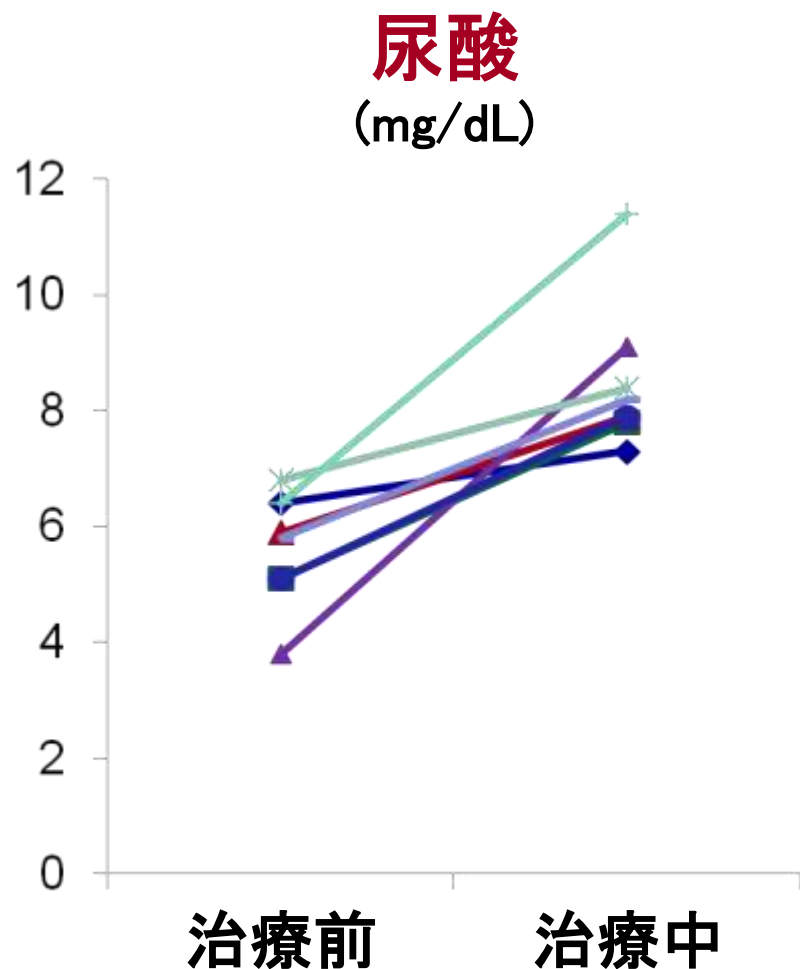


全例で腎障害出現

⋮

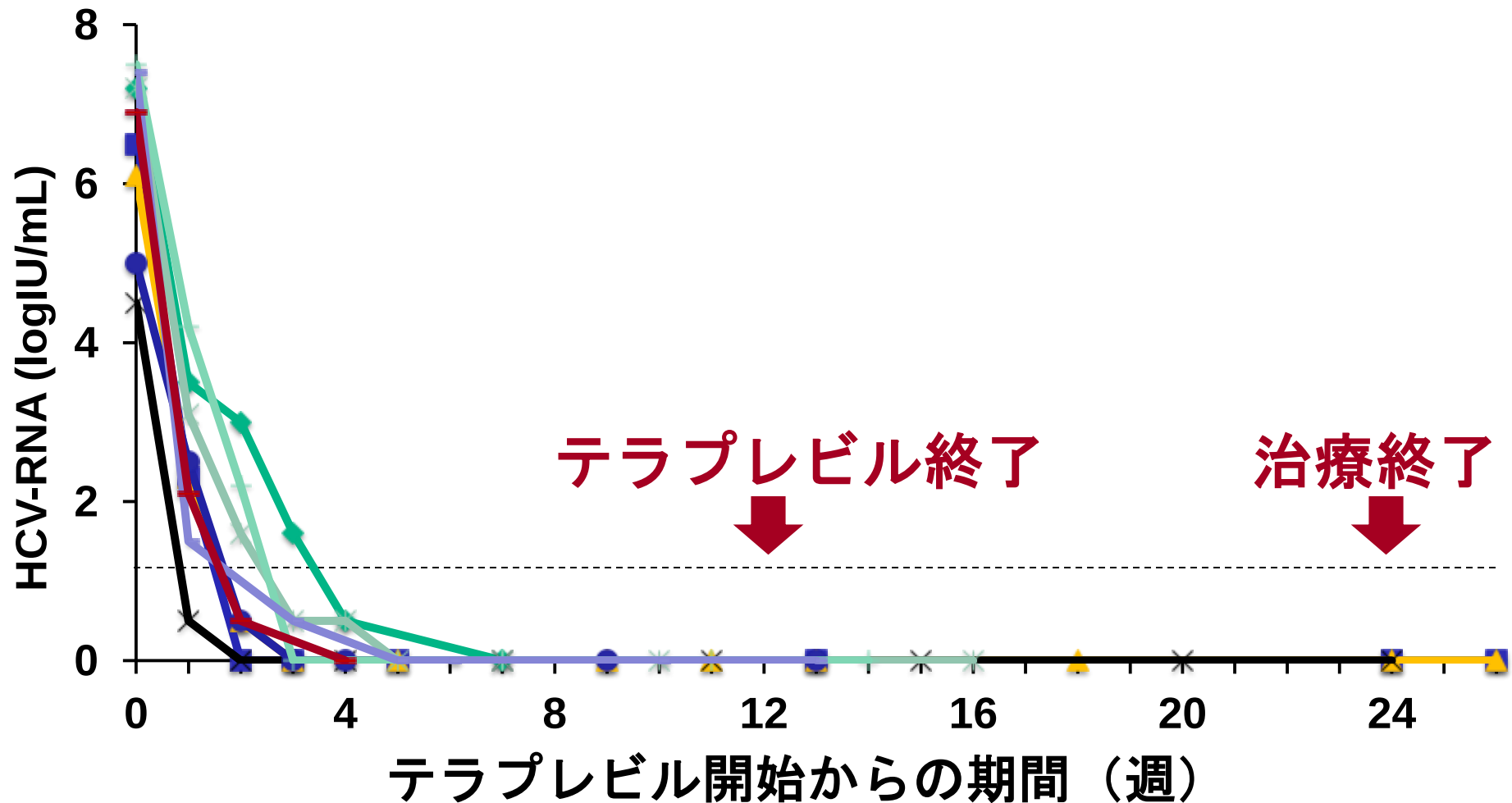
テラプレビルの有害事象

高尿酸血症・貧血



全例で高尿酸血症と貧血あり

抗ウイルス効果



全例でHCV-RNAは早期に陰性化

肝移植後C型肝炎治療の 今後の展望

第1世代（これまで）

ペグインターフェロン＋リバビリン治療

第2世代（これから）

NS3プロテアーゼ阻害剤（またはNS5A阻害剤）

＋ペグインターフェロン＋リバビリン

第3世代（2年後？）

NS3プロテアーゼ阻害剤＋NS5A阻害剤
肝移植前の内服2剤による再感染予防

肝移植における課題

1. HCV

2. 肝癌

3. サルコペニアと肝移植

4. 急性肝不全に対する肝移植

肝癌肝移植の問題点

1. 適応

2. 前治療

3. 移植後の再発

4. 移植適応期間

京大

肝癌肝移植適応

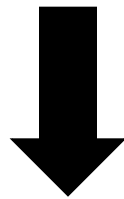
~2006
(N=136)

2007~
(N=62)

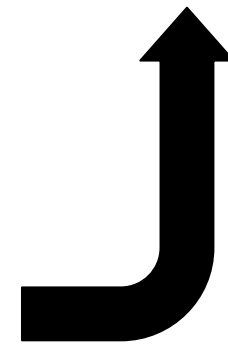
腫瘍径
個数

制限なし

Kyoto基準



再発危険因子の検討



対象症例

N=136

▪ **Feb 1999 ~ Dec 2006**

再発危険因子

術前因子でなければ適応基準とならない！

- Milan基準

- 個数

- 最大径

*Morphological
factor*

- AFP

- DCP (PIVKA-II)

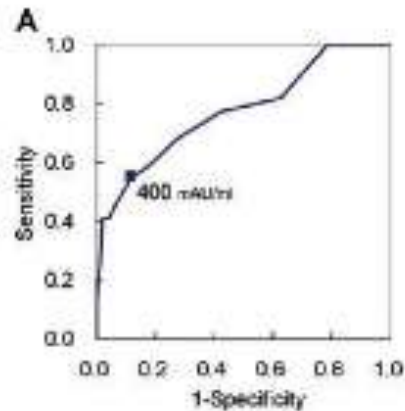
*Biological
marker*

ROC曲線

Cut off value

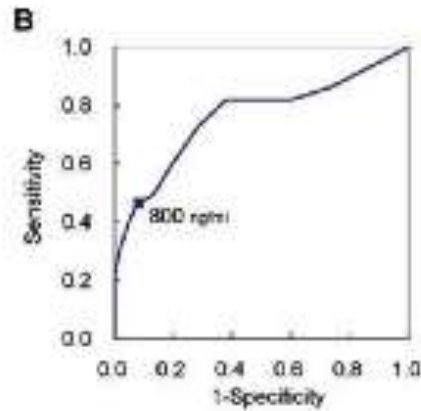
DCP

400



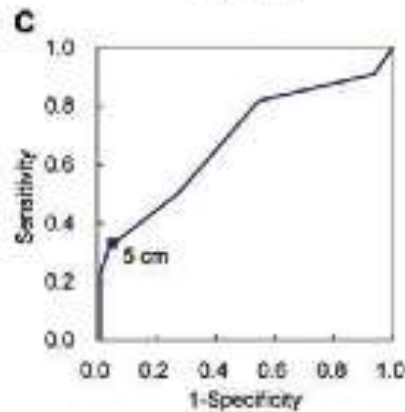
AFP

800



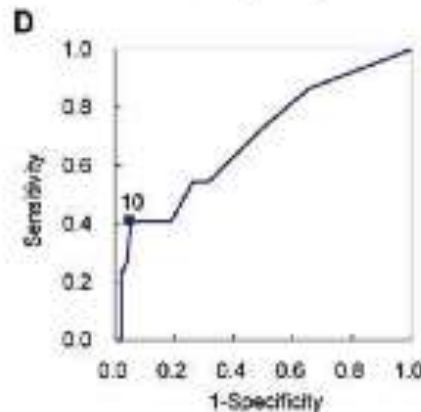
Size

5cm



Number

10



再發危險因子

Multivariate analysis

Variables	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
Milan基準外	1.856	0.418-8.467	0.4077
N >10	4.385	1.151-18.542	0.0344
Size >5 cm	5.242	1.233-25.045	0.0286
AFP >800	2.270	0.620-7.883	0.2016
DCP >400	4.068	1.303-13.019	0.0157

Kyoto基準

- ≤ 5 cm
- $N \leq 10$
- DCP (PIVKA-II) ≤ 400

*Takada et al. Dig Dis 2006
Ito et al. Liver Transpl 2007
Fujiki et al. Am J Transplant 2009*

新たな肝癌肝移植適応

目標予後

- 5年生存率 $\geq 80\%$
- 5年再発率 $\leq 10\%$

Prospective validation

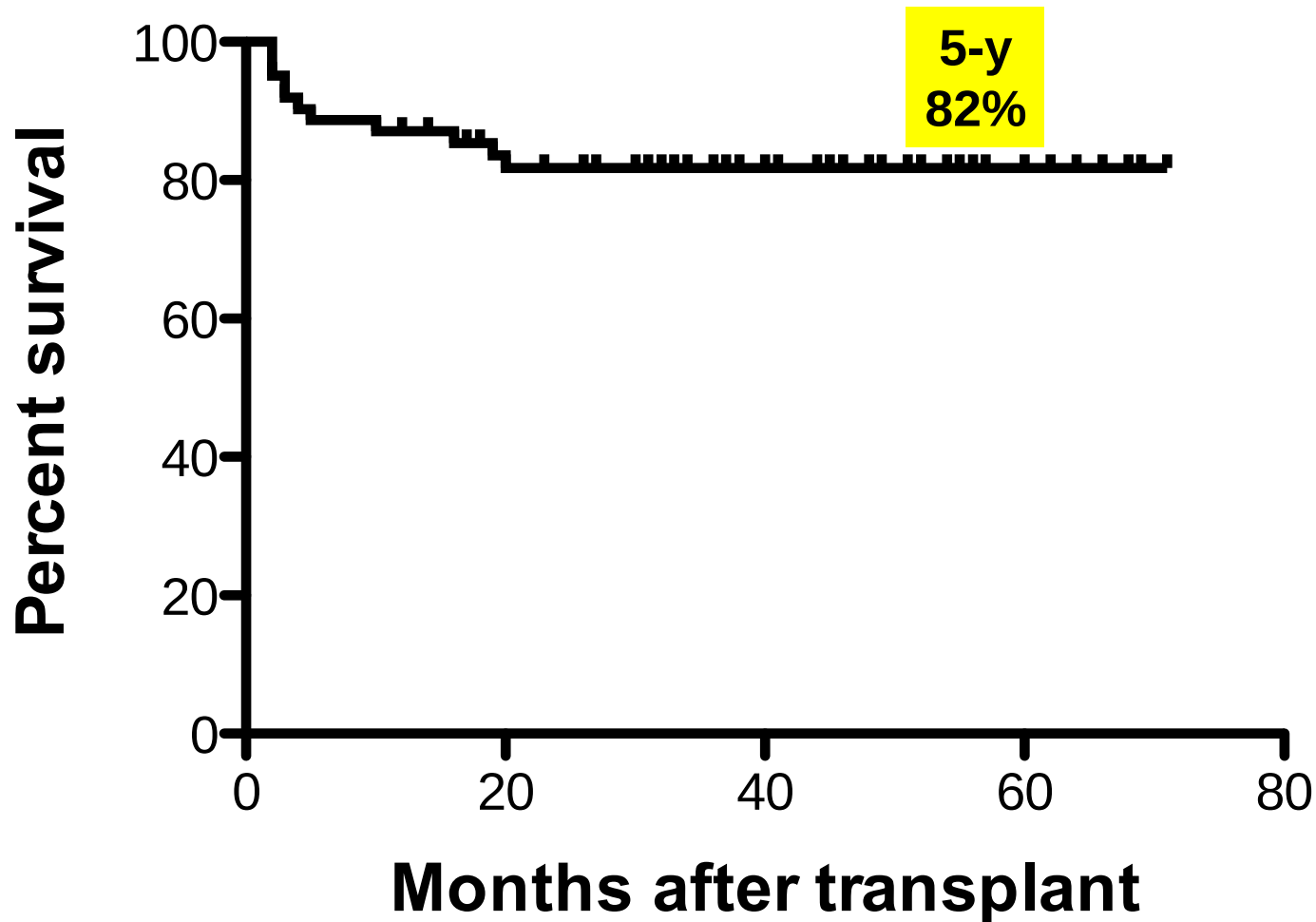


対象症例

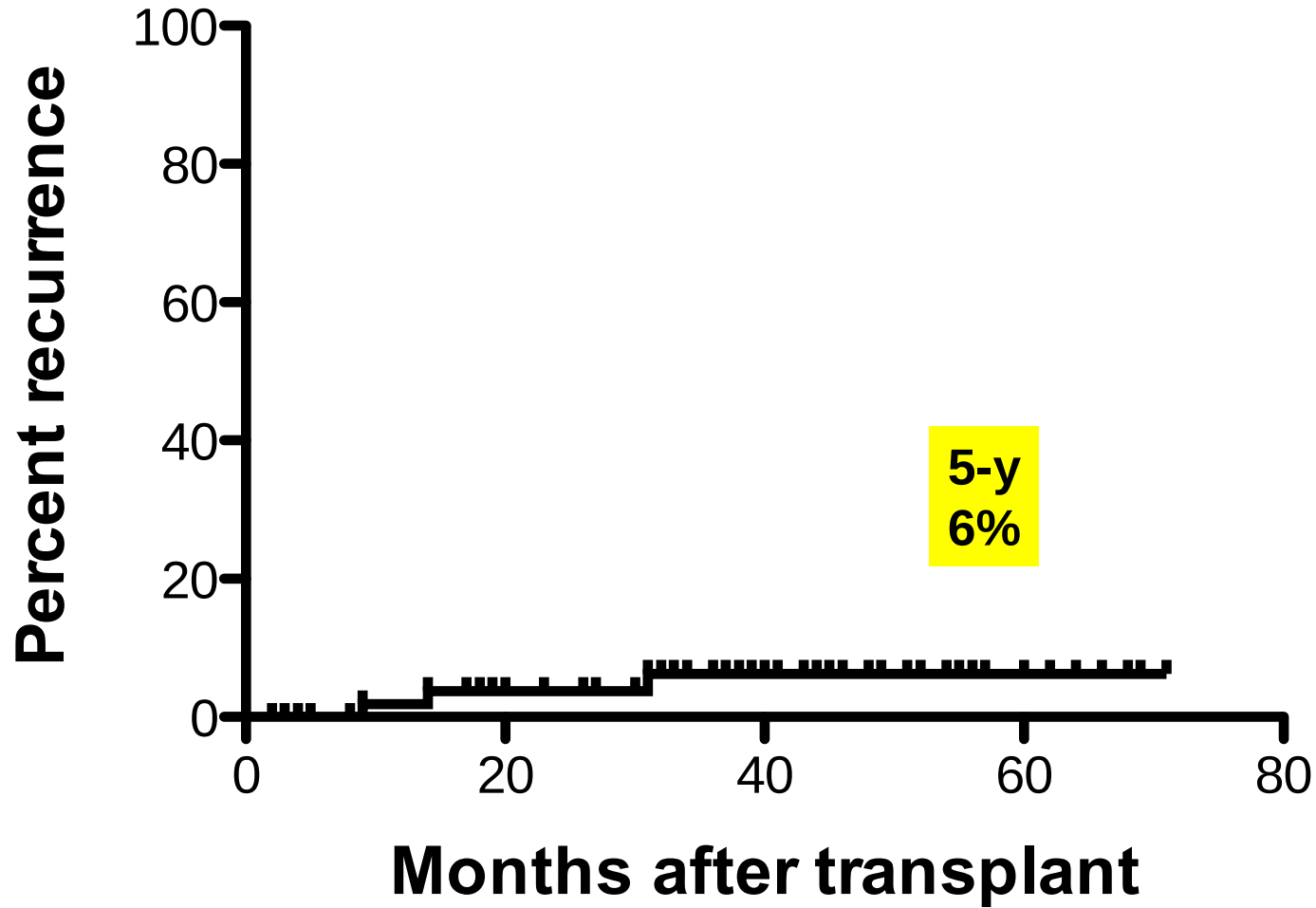
N=62

- **Jan 2007 ~ Dec 2011**
- **観察期間中央値 44M (12-71)**

生存率



再発率



Kyoto基準内

5年生存 82%

5年再発 6%

良好な長期成績

肝癌肝移植の問題点

1. 適応

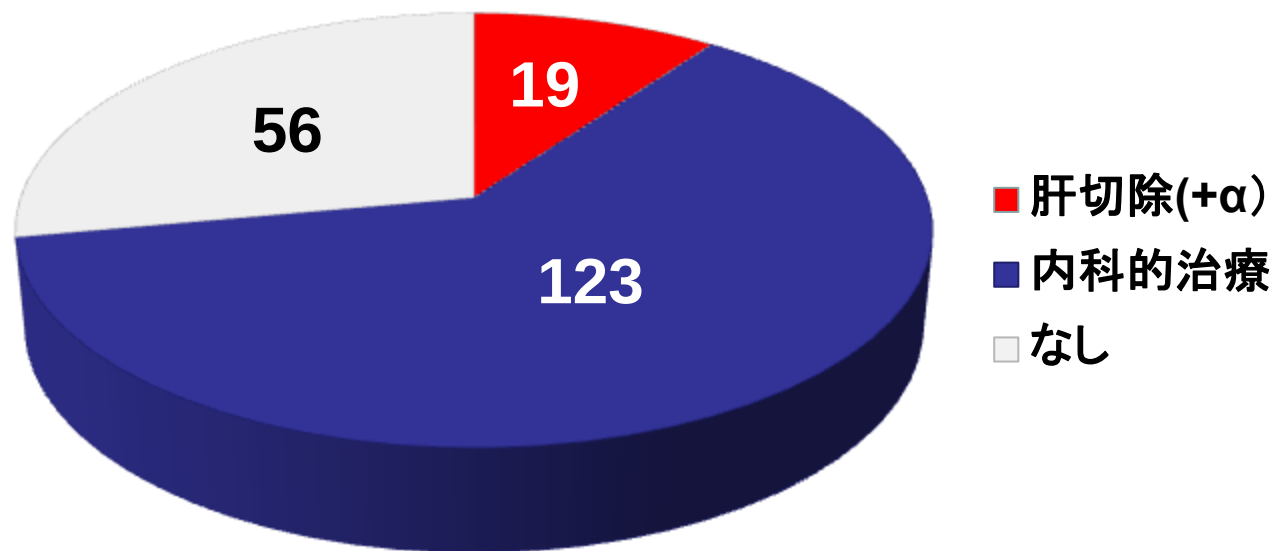
2. 前治療

3. 移植後の再発

4. 移植適応期間

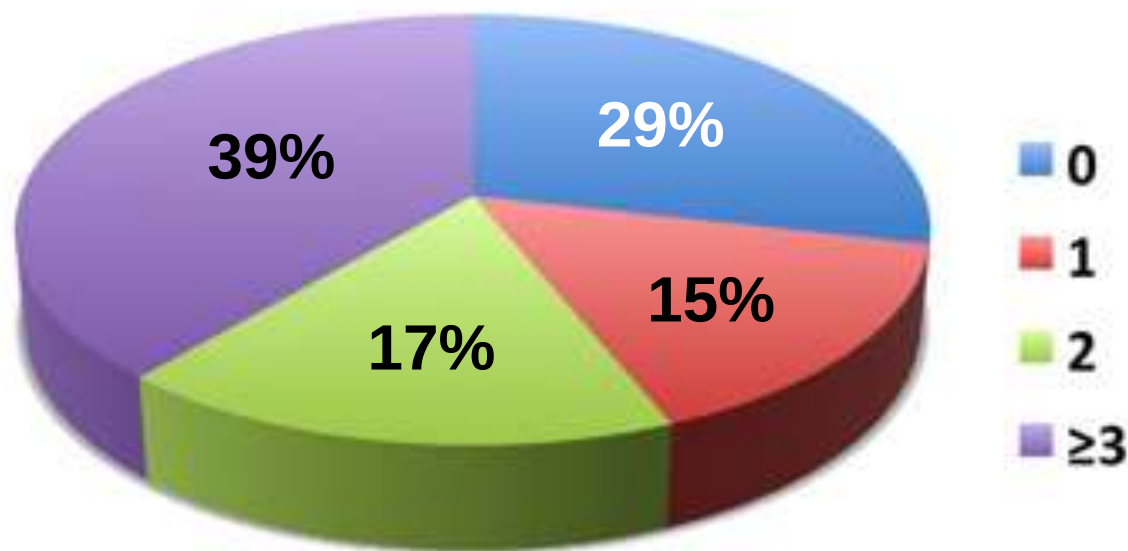
前治療

あり: 71%



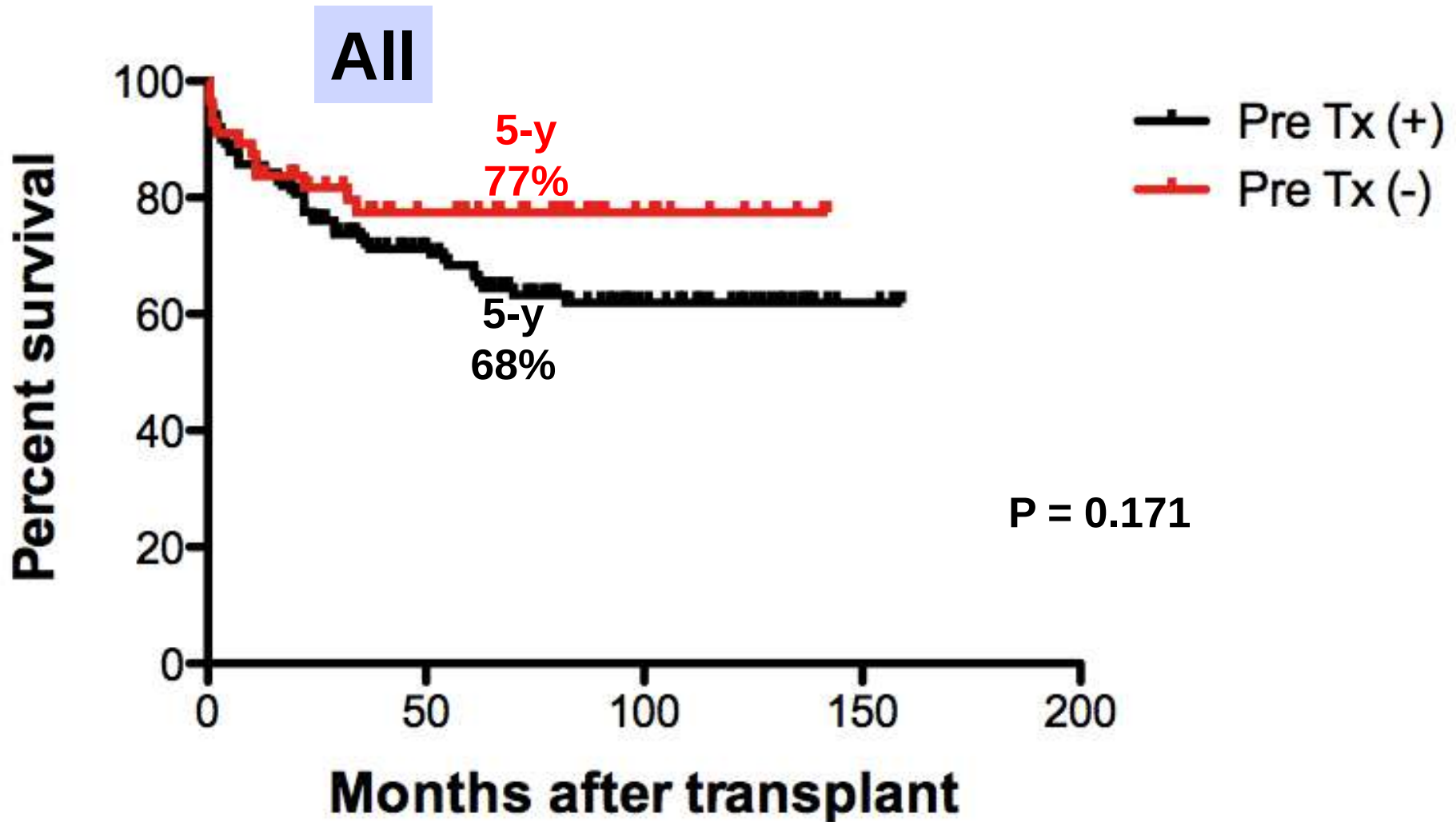
前治療

回数



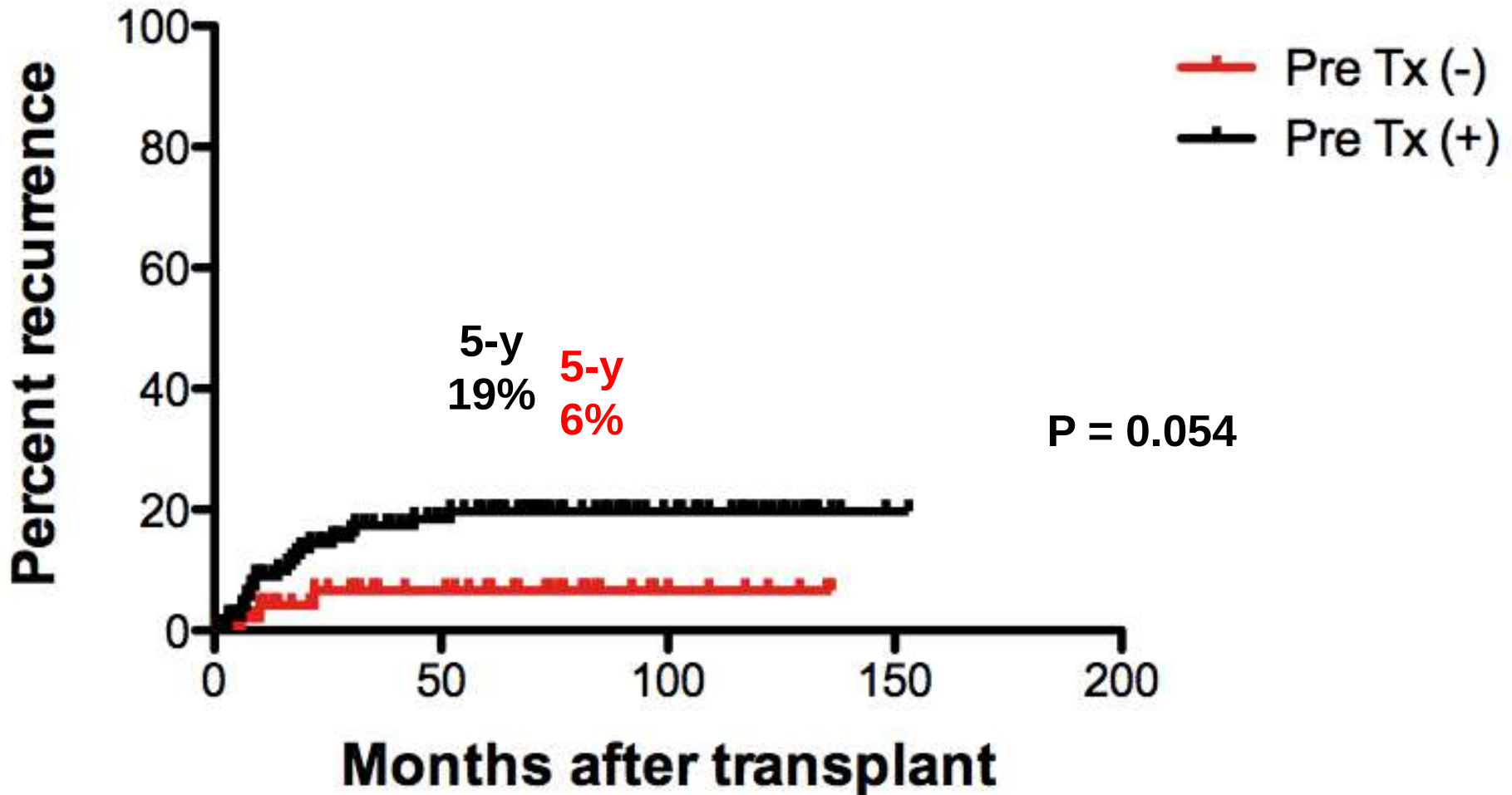
- ・TACE14回+局所療法5回
- ・肝切除2回+TACE2回+開腹MCT(8ヶ)+Sorafenib

前治療:生存率



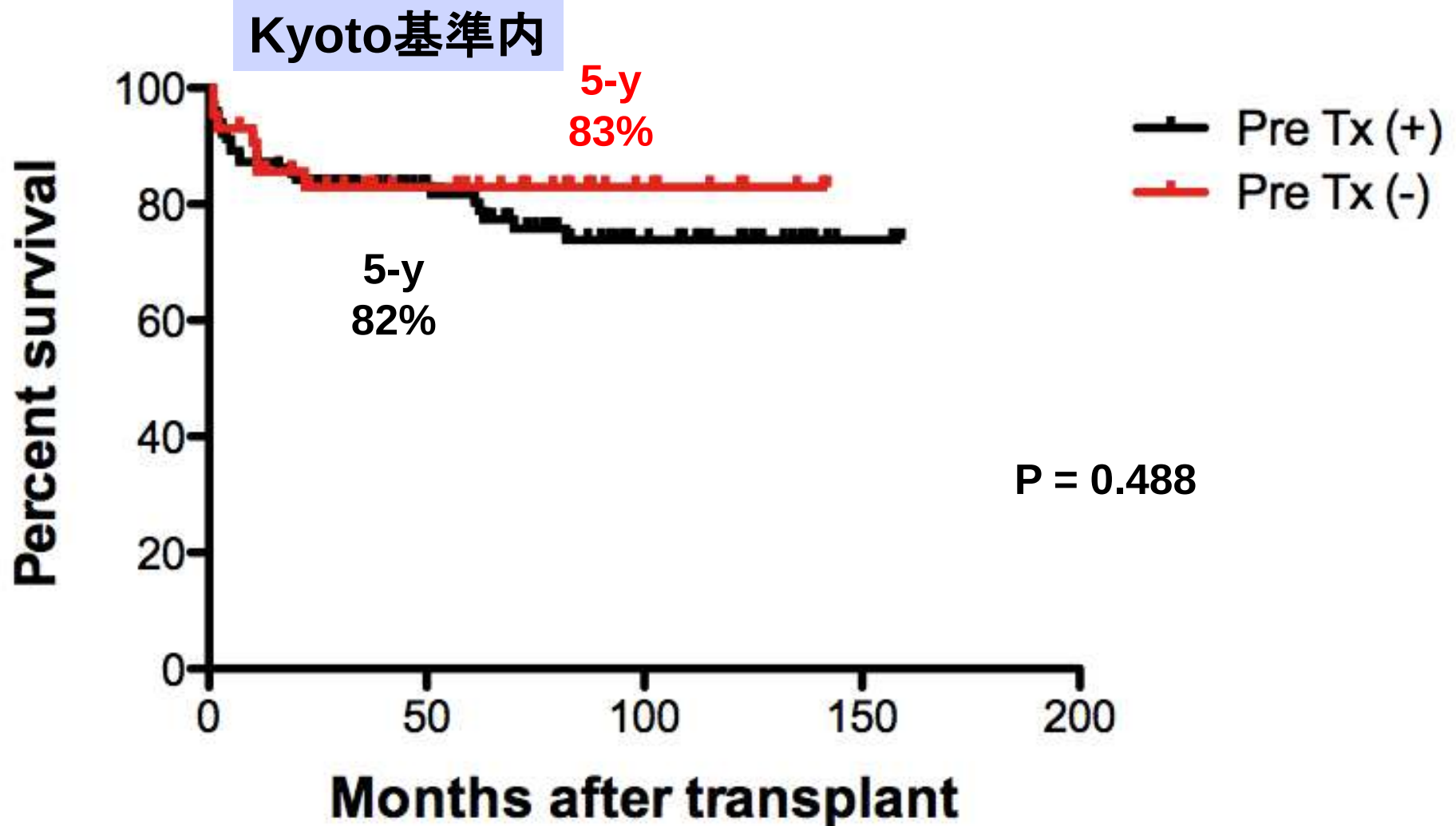
前治療：再発率

All



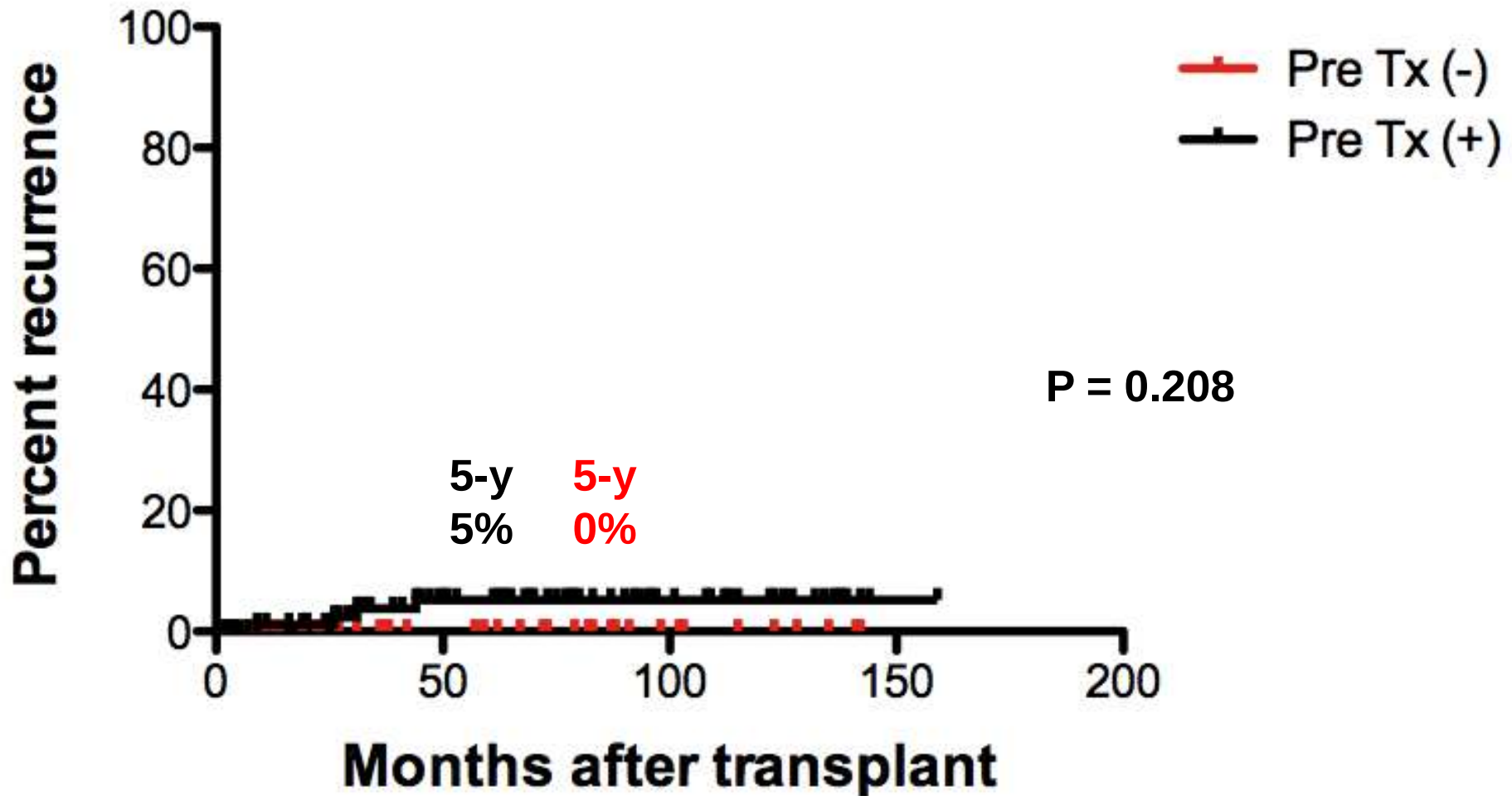
Kyoto基準内症例ではどうか？

前治療：生存率



前治療：再発率

Kyoto基準内



Kyoto基準内

前治療の有無に関わらず
低い再発率

他治療→1st choice
制御不能→移植

肝癌肝移植の問題点

1. 適応

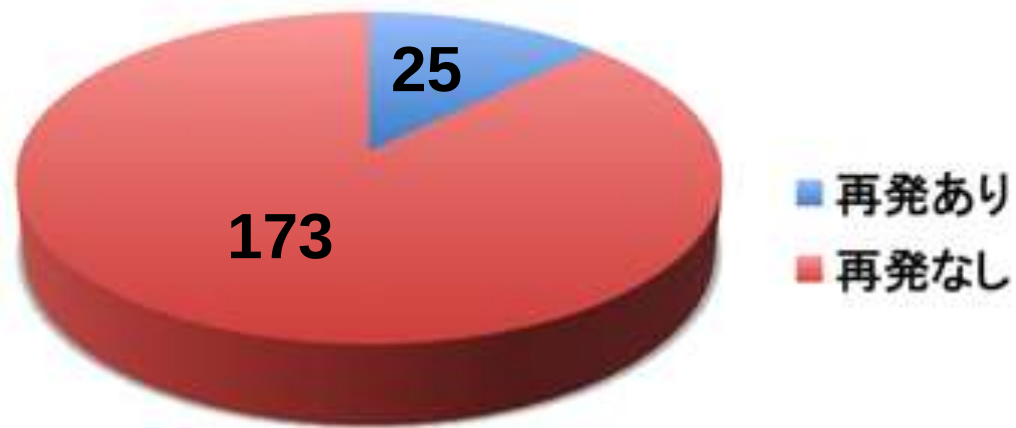
2. 前治療

3. 移植後の再発

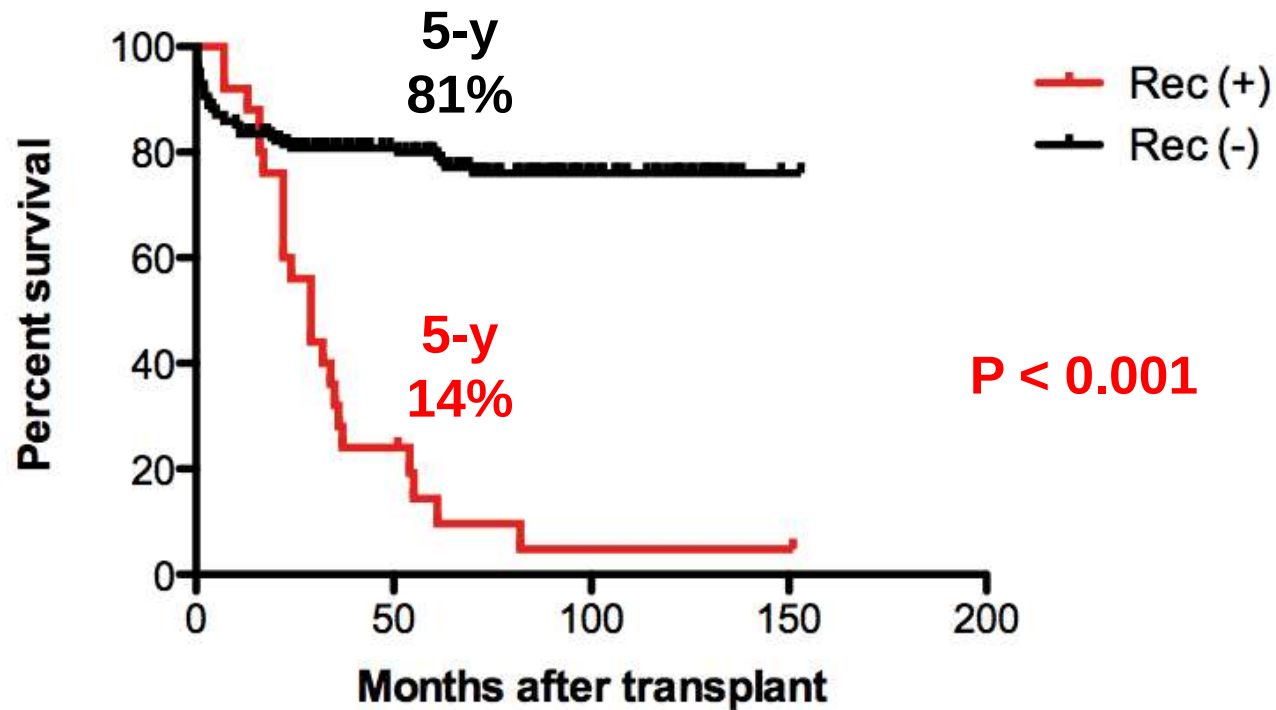
4. 移植適応期間

再発

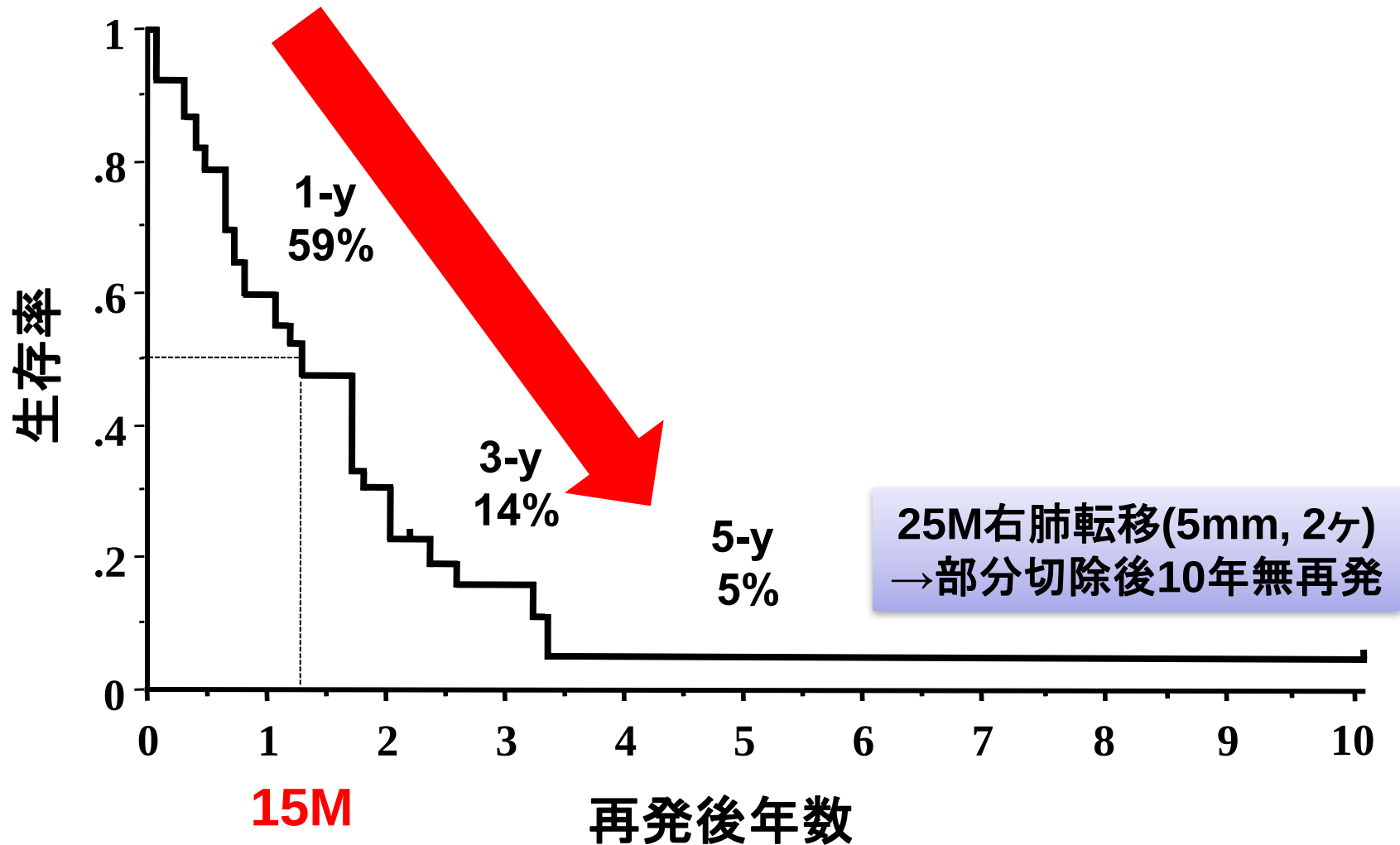
あり: 13%



再発有無別生存率



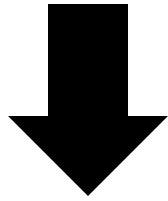
再発後生存率



**有効な補助療法や
再発後治療なし**

移植後再発

予後不良



再発率の低い
移植適応の遵守が重要

肝癌肝移植の問題点

1. 適応

2. 前治療

3. 移植後の再発

4. 移植適応期間

生体肝移植を導入した 肝細胞癌集学的治療

肝癌根治治療が不可能となった後、
どのくらいの期間肝移植適応患者でいられる
か？

三重大学医学部 肝胆膵・移植外科
消化器内科、放
射線科

Prospective Study on the Outcome of Patients With Hepatocellular Carcinoma Registered for Living Donor Liver Transplantation: How Long Can They Wait?

Shugo Mizuno,^{1,5} Hajime Yokoi,¹ Katsuya Shiraki,² Masanobu Usui,¹ Hiroyuki Sakurai,¹ Masami Tabata,¹ Kazushi Sugimoto,² Yoshiyuki Takei,² Koichiro Yamakado,³ Kan Takeda,³ Shinji Uemoto,^{1,4,5} and Shuji Isaji¹

Background. In countries where cadaveric organ donation is limited, living donor liver transplantation (LDLT) has been reserved as a rescue option for the patients with uncontrollable hepatocellular carcinoma (HCC).

Patients and Methods. Between March 2002 and June 2006, 56 patients with HCC had been registered as a LDLT candidate after HCC cannot be treated conventionally. We compared the survival rates between the patients who underwent LDLT (living donor liver transplantation group: LT, n=29) and those who did not undergo LDLT (no transplantation group: NLT, n=27). In the NLT group, we examined the periods suitable for resection or ablation (from first diagnosis to registration), suitable for LDLT, and unsuitable for LDLT.

Results. Even among the patients who did not meet Milan criteria (LT: n=10, NLT: n=16), 1- and 3-year survival rates were significantly higher in the LT group than in the NLT group: 90.0% and 60.0% vs. 75.0% and 8.3%, respectively ($P=0.046$). In the NLT group, the median periods suitable for resection or ablation, suitable for LDLT, and unsuitable for LDLT were 28.9, 12.2, and 3.5 months, respectively.

Conclusions. LDLT is acceptable for the patients who gave up the conventional treatment. Approximately 12 months remain for the LDLT candidates with HCC to decide to undergo it.

Keywords: Living donor liver transplantation, Hepatocellular carcinoma, natural history of HCC.

(Transplantation 2010;XX: 000–000)

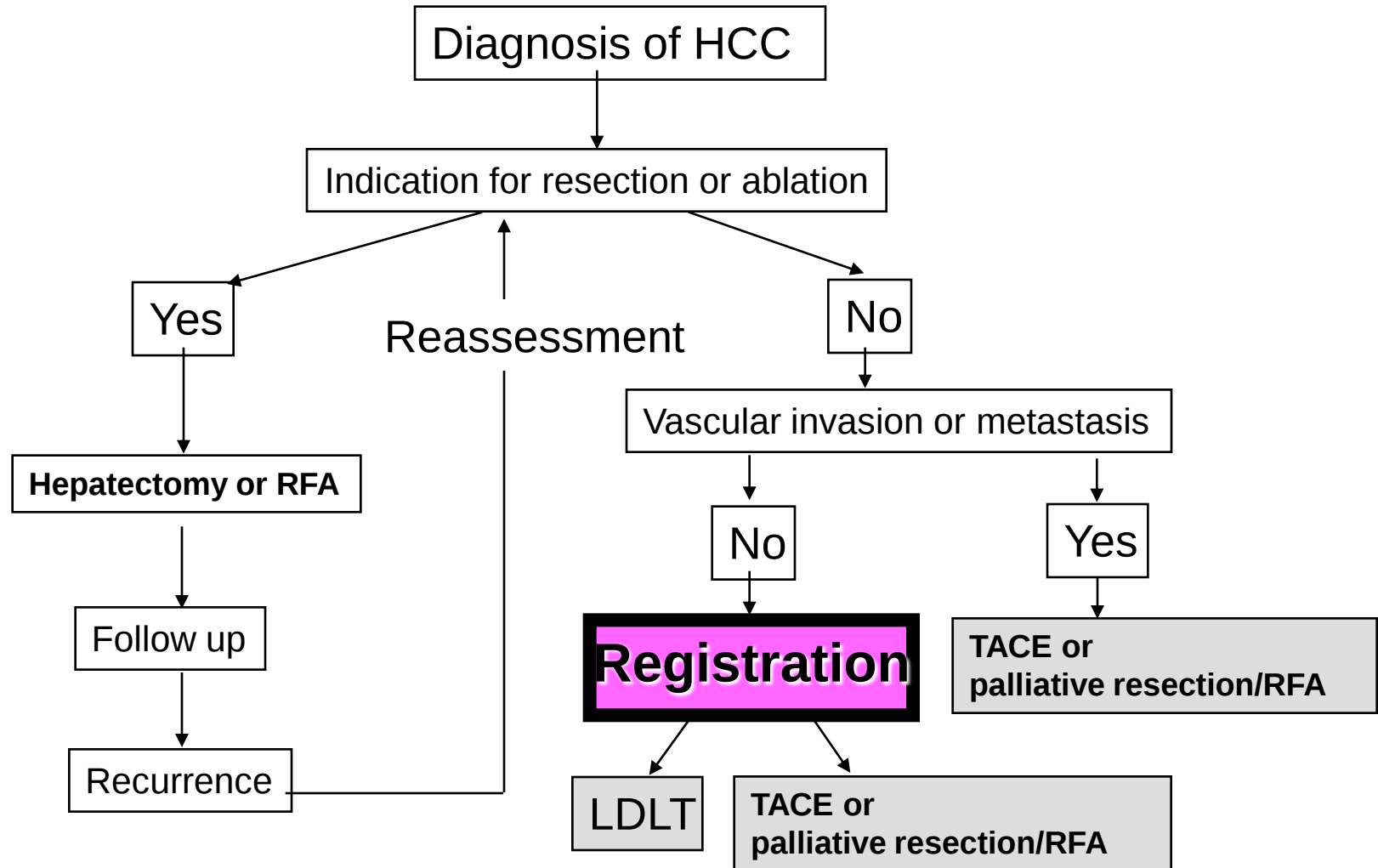
肝臓に対する移植適応基準

(三重大大学)

- 1) 原則として、年齢70才以下
- 2) 遠隔転移／主要脈管浸潤なし
- 3) 移植以外の治療法では局所制御が困難
あるいは肝不全／非代償性肝硬変による
生命の危機を回避できない

生体肝移植を導入した肝細胞癌集学的治療

Prospective study : protocol (2002.3~2006.6)



LT (n=29) NLT (n=27)

生体肝移植を導入した肝細胞癌集学的治療

Prospective study : 登録症例 (2002.3~2006.6)

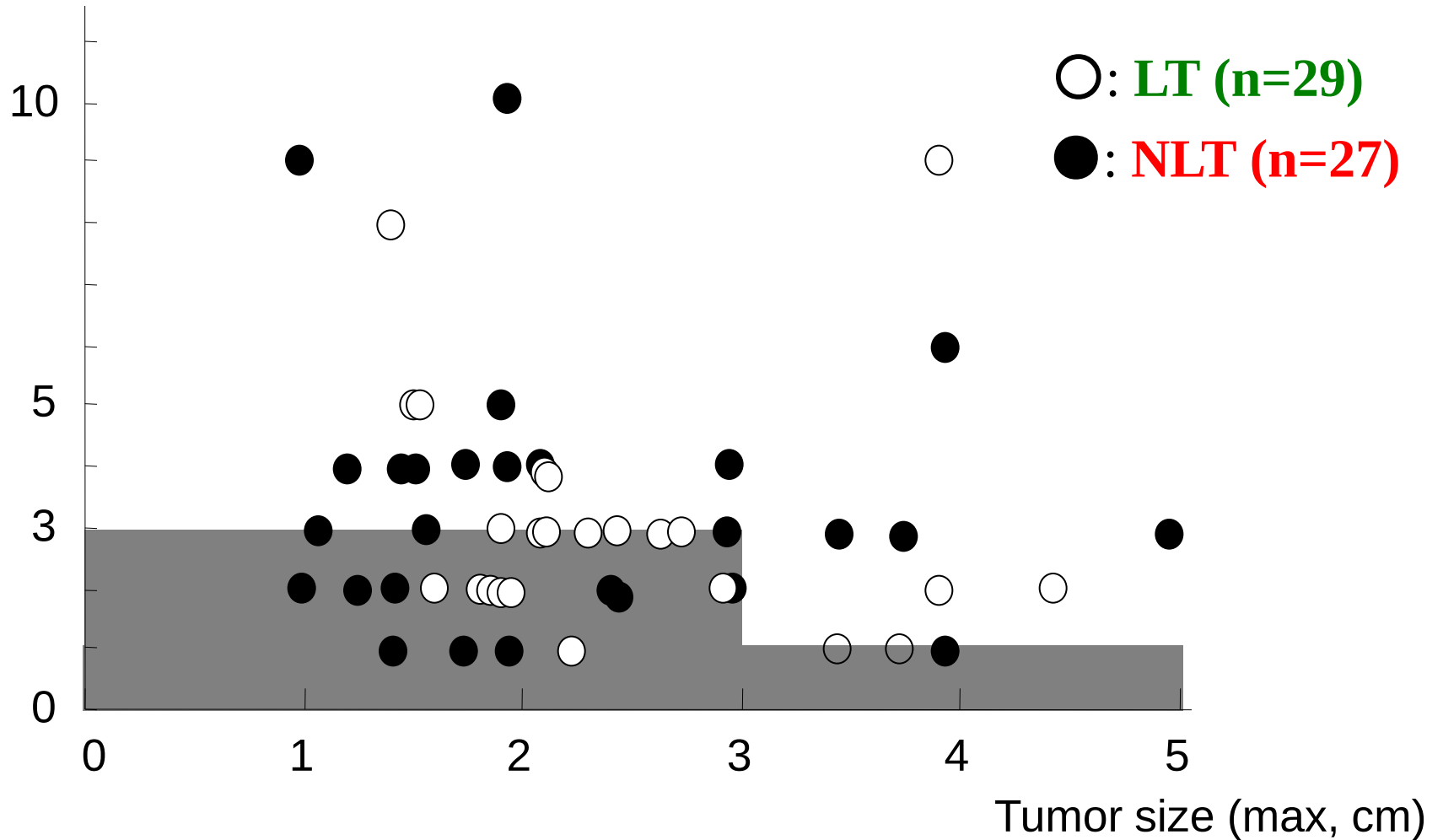
LT (n=29)

NLT (n=27)

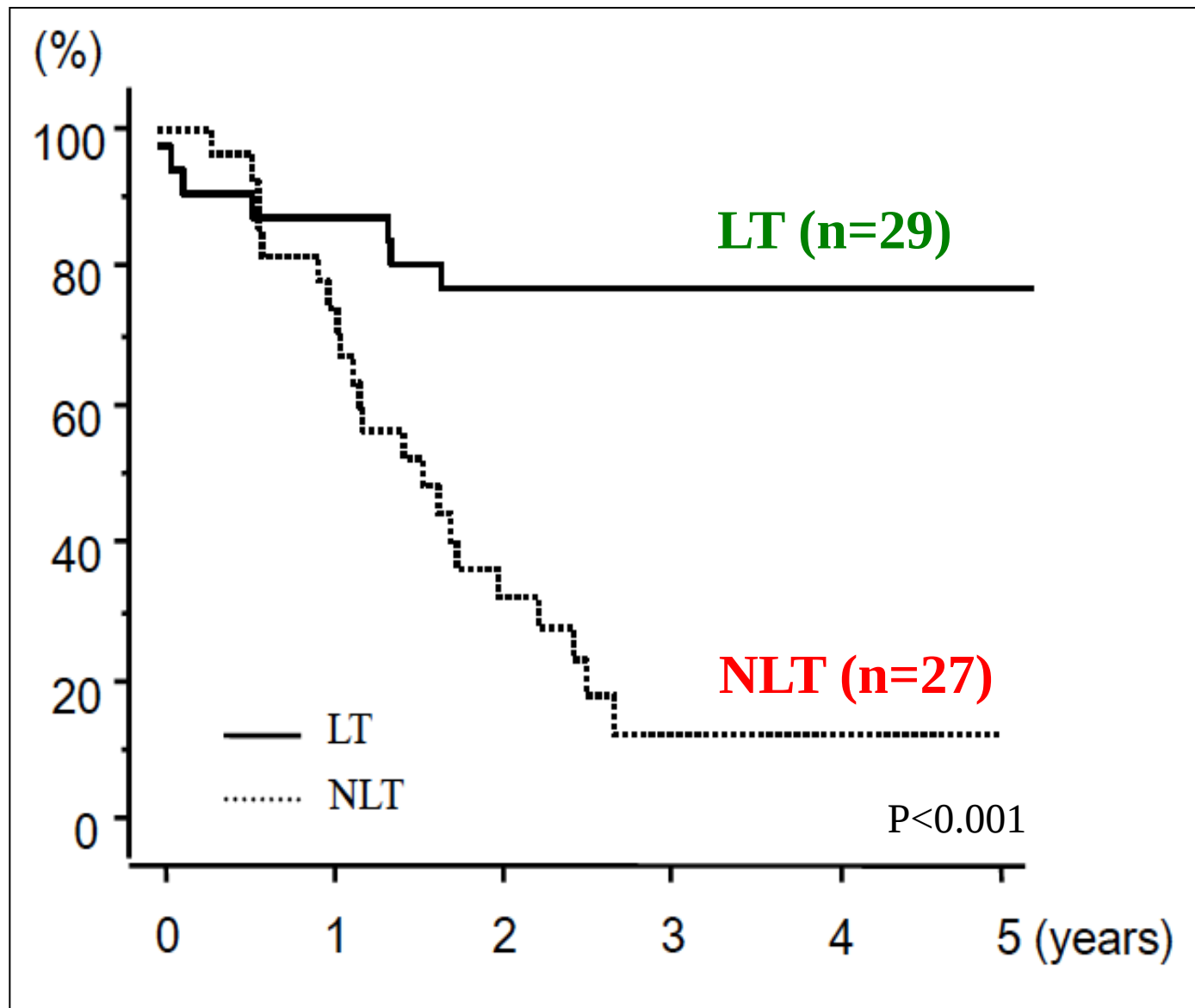
			P
Age	57.5 (37-70)	62.7 (51-70)	0.0027
Male; Female	22; 7	17; 10	0.2942
Child-Pugh			0.0931
A	8	10	
B	15	8	
C	6	9	
Child-Pugh score	8.0 (5-11)	8.1 (5-14)	0.9186
HCV Ab positive	16 (55.2%)	21 (77.8%)	0.0742
HBs Ag positive	9 (31.0%)	4 (14.3%)	0.6040
Tumor size (cm)	2.8 (1.5-6)	2.6 (1-5)	0.3466
Tumor number	3.4 (1-14)	4.1 (1-10)	0.1733
Tumor location (within one lobe)	13 (44.8%)	9 (33.3%)	0.3788
Within Milan criteria	18 (62.1%)	11 (40.7%)	0.1105
AFP (ng/mL)	224 (2-2160)	982 (3-98407)	0.0900
No treatment	4 (13.8%)	8 (29.7%)	0.0907
Treatment			
Hepatectomy	4 (13.8%)	5 (18.5%)	0.6304
RFA	8 (27.6%)	5 (18.5%)	0.4219
PEI/MCT	3 (10.3%)	2 (7.4%)	0.7001
TACE	12 (41.4%)	7 (25.9%)	0.2223
Number of previous treatment	1.9 (0-5)	2.2 (0-6)	0.4729
Mean time from diagnosis to registration (mo)	21.7 (0-85)	28.9 (0-129)	0.3752

登録症例の腫瘍径と個数

Tumor number

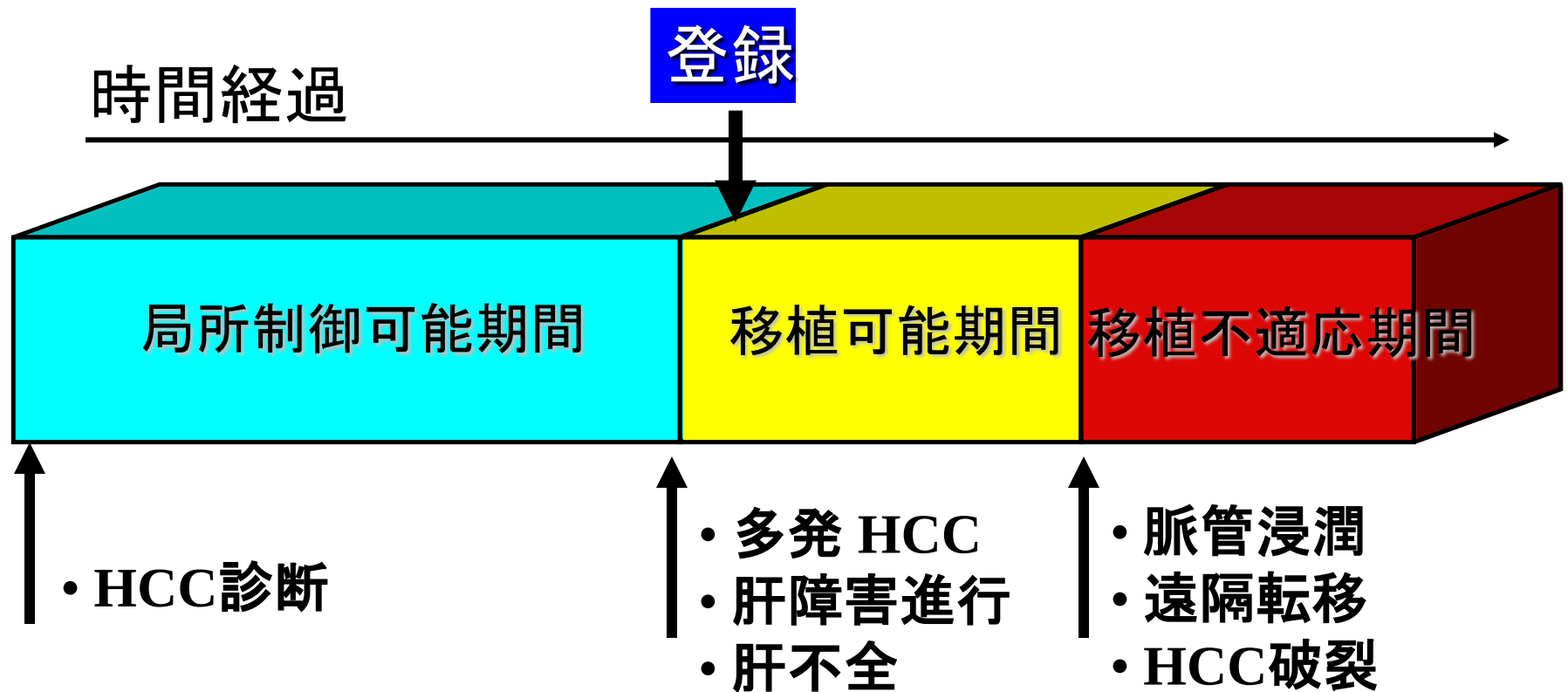


登録症例の累積生存率



非移植群の経過からみた 移植適応期間検討モデル

非移植群(27例)：生存中7例、死亡20例

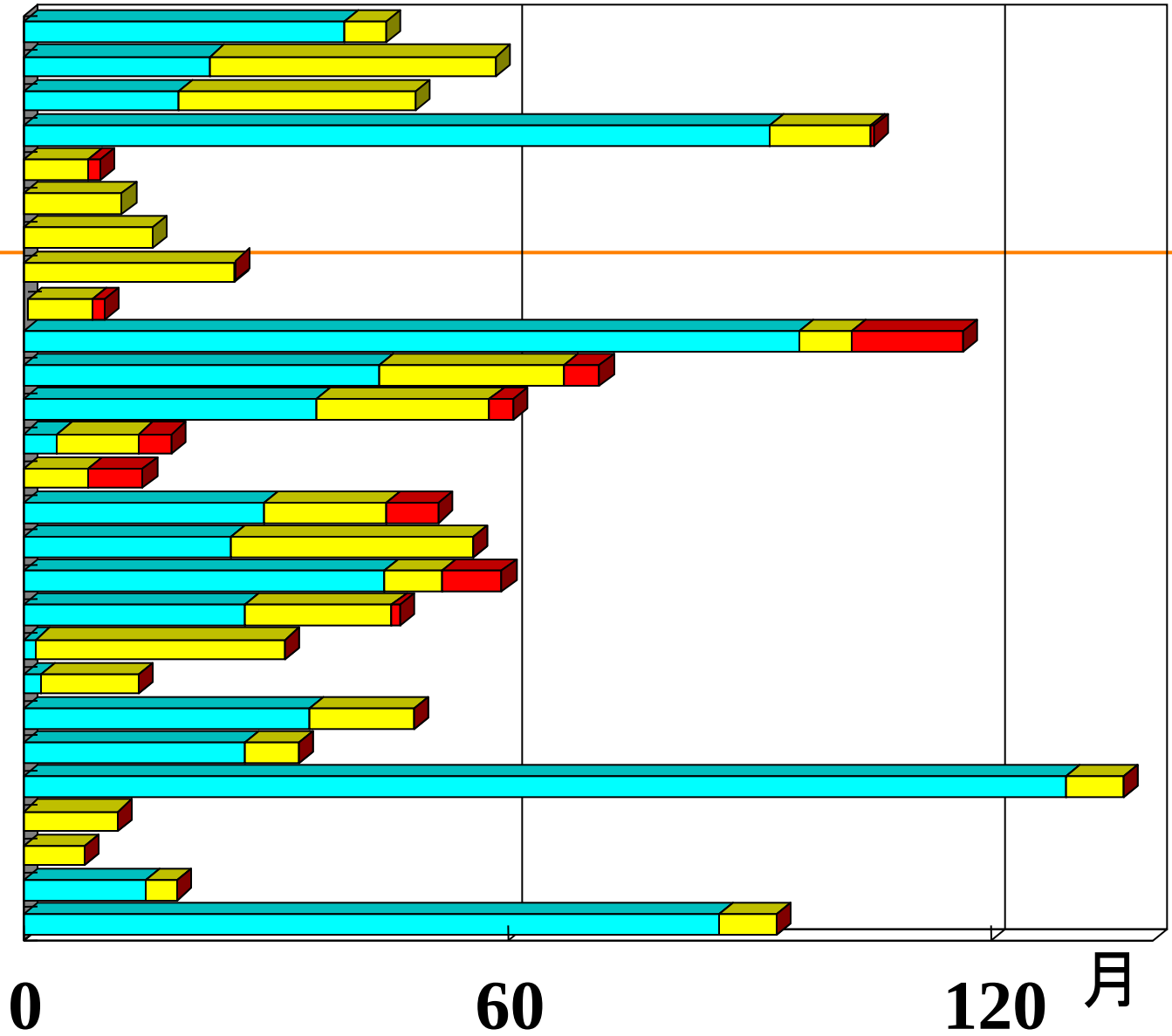


非移植27例の経過

■局所制御可能 ■移植可能 ■移植適応外

生存(7例)

死亡(20例)



生存中の7例

年齢,性/
Child(score)

局所制御可能

移植可能

移植適応外

69M/A (5)

70M/A (5)

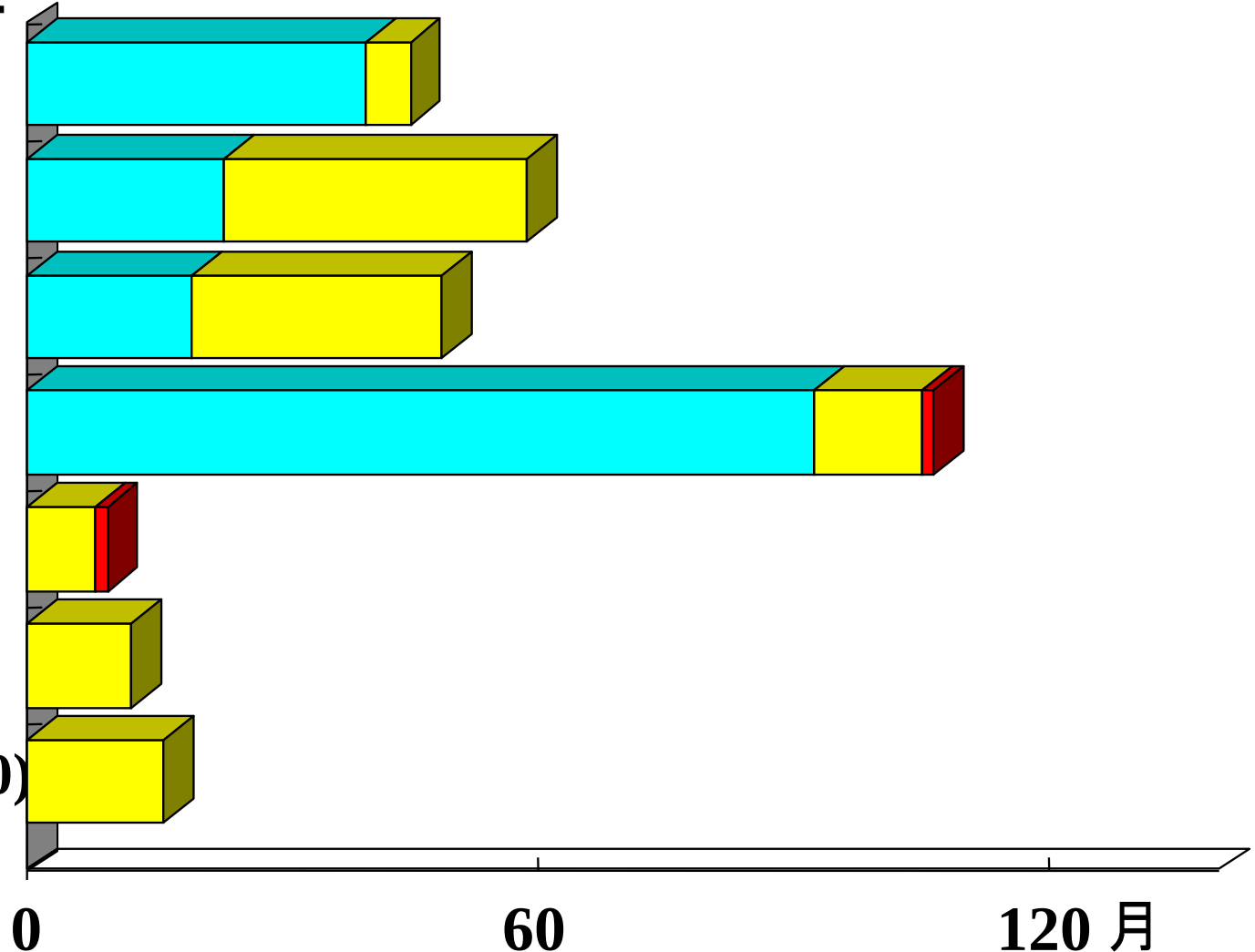
61M/A (5)

66M/B (8)

63F/B (9)

62F/B (9)

66F/C (10)



死亡例：登録時Child A, Bの11例

年令,性／
Child(score)

局所制御可能

移植可能

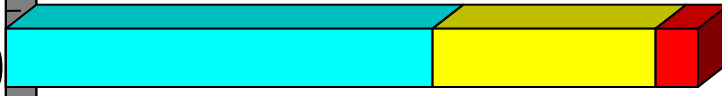
移植適応外

64 M／A(5)



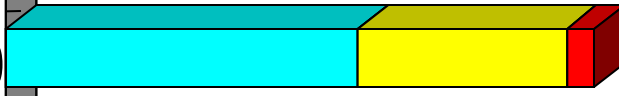
腫瘍死

66 M／A(5)



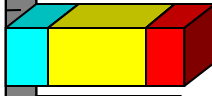
腫瘍死

60 M／A(5)



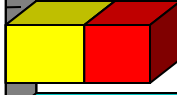
腫瘍死

66 F／A(5)



腫瘍死

68 F／A(5)



腫瘍死

58 F／A(5)



腫瘍死

60 F／A(5)



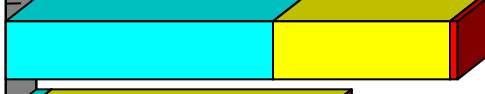
腫瘍死

62 M／B(7)



腫瘍死

63 F／B(7)



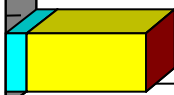
腫瘍死

51 F／B(7)



肝不全死

57M／B(9)



腫瘍死(破裂)

0

60

120

月

死亡例：登録時Child Cの9例

年令,性／
Child(score)

局所制御可能

移植可能

移植適応外

66 M／C(10)

66 M／C(10)

61 M／C(10)

59 F／C(11)

61 M／C(12)

63 M／C(13)

63 M／C(14)

60M／C (10)

62M／C (11)

腫瘍死

食道静脈瘤破裂

腫瘍死

肝不全死

肝不全死

肝不全死

肝不全死

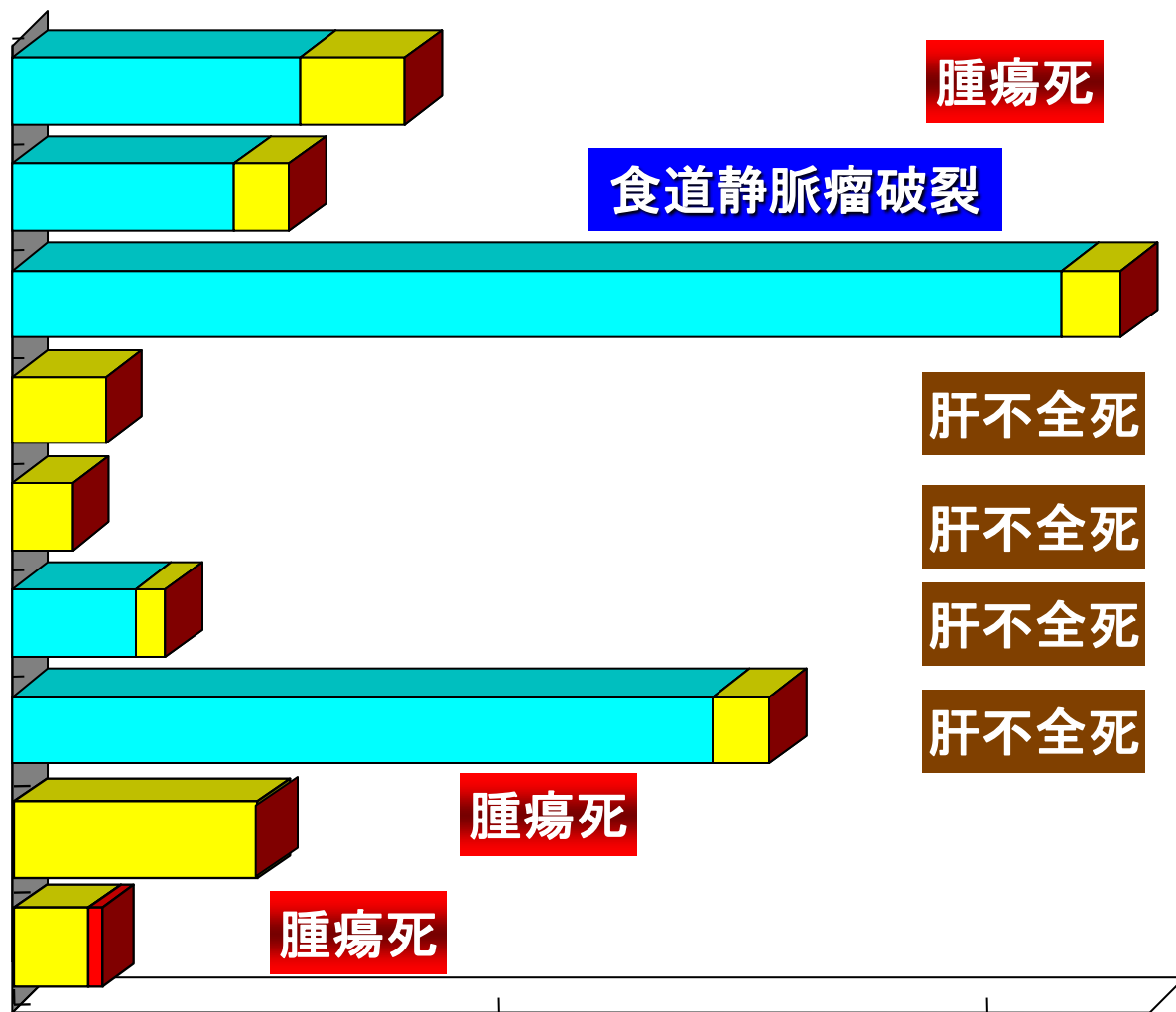
腫瘍死

腫瘍死

0

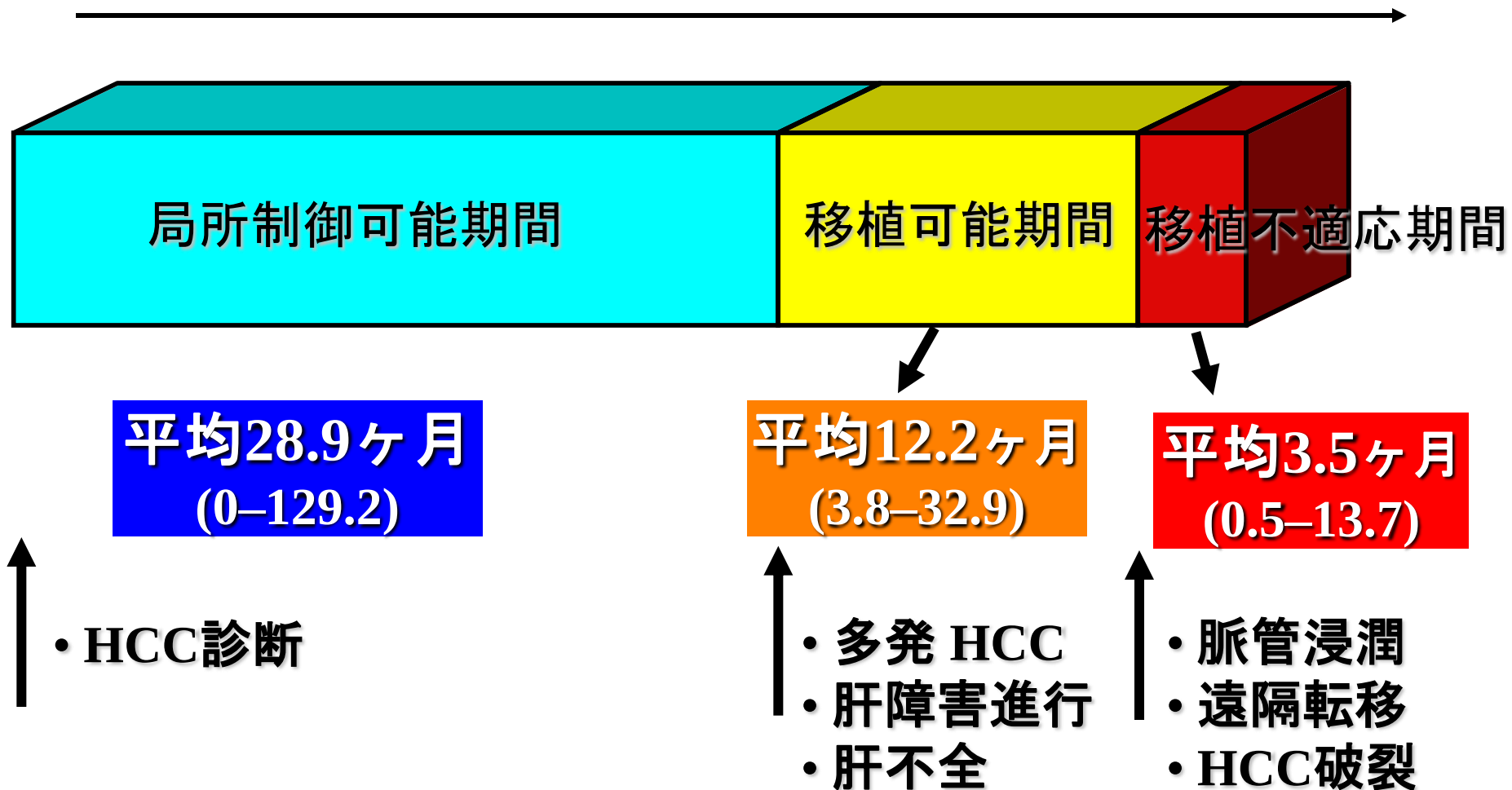
60

120



移植適応期間の検討

時間経過



肝癌根治治療が不可能となった後、
どのくらいの期間肝移植適応患者でいられる
か？



平均約1年

肝移植における課題

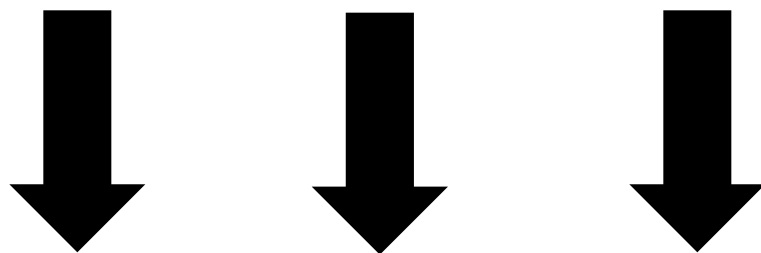
1. HCV
2. 肝癌
3. サルコペニアと肝移植
4. 急性肝不全に対する肝移植



サルコペニア

肝移植における サルコペニアの意義は不明

二次性・・・活動(廃用)、栄養、疾患(臓器不全・侵襲・腫瘍)



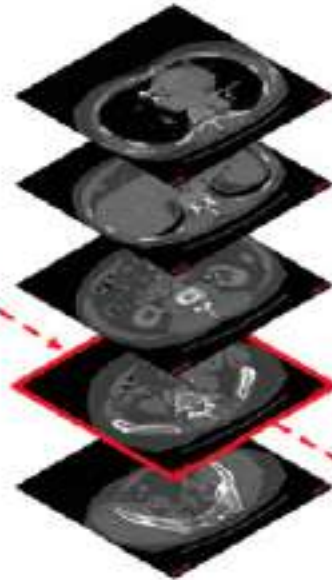
肝移植患者(非代償性肝硬変)



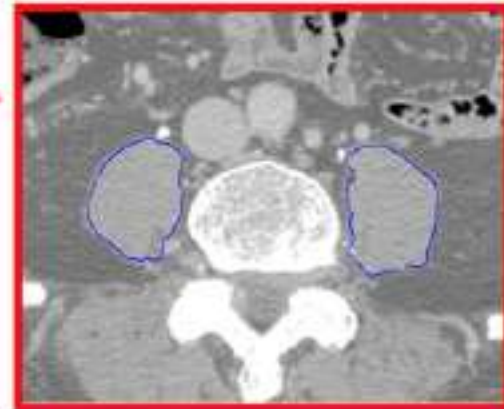
サルコペニア評価法

- CT
- Body composition analysis
 - ・・・BIA, DEXA

Psoas m.

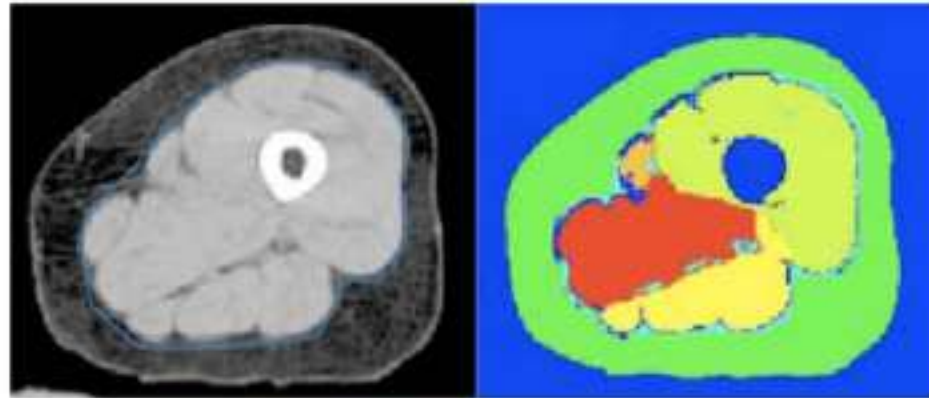


L4



Sabel et al. Ann Surg Oncol 2011

Midthigh m.



- 120 kVp
- 200-250 mAs
- 10-mm thickness

Lang et al. Osteoporos Int 2010



サルコペニア評価法

- CT
- Body composition analysis
 - BIA, DEXA

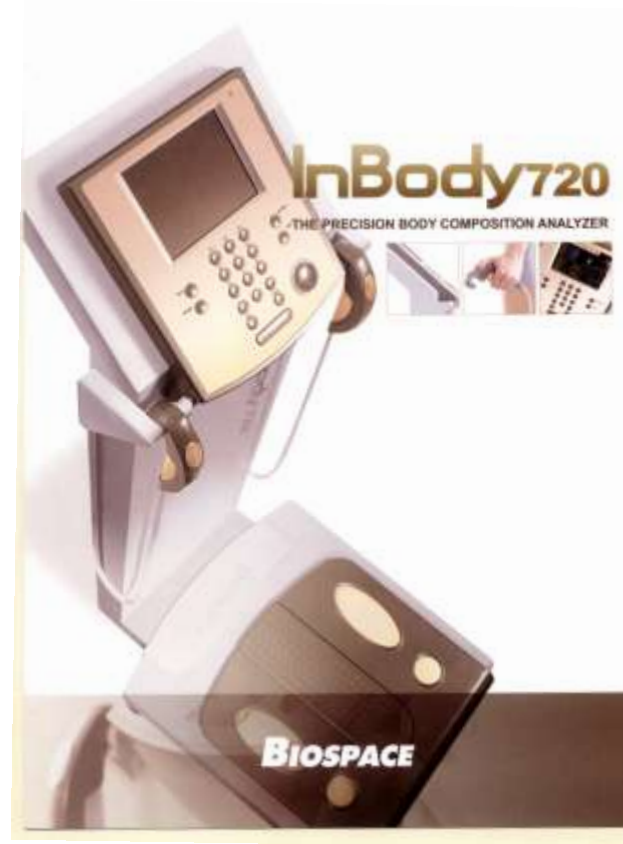


Bioelectrical impedance analysis

2008年2月より

体成分分析装置(InBody720)

・・・入院時





InBodyデータ

細胞内水分量

細胞外水分量

骨格筋量

BMI

体脂肪率

筋肉バランス

BCM
(Body Cell Mass)

AC(Arm Circumference;上腕周囲長)

AMC(Arm Muscle Circumference;上腕筋肉周囲長)





対象

N=124

- **Feb 2008~Apr 2012**
- **LDLT (≥ 18 yrs)**
- **BIA施行**



患者背景

•年齢 (歳)	54 (19-69)
•性別 (男/女)	60/64
•原疾患	HCC39, HBV/HCV-LC29, PBC/PSC21, Alcoholic-LC 6, Metabolic disease 6, Biliary atresia 5, Others18
•ABO一致適合/不適合	88/36
•Child-Pugh分類(A/B/C)	10/40/ 74
•MELD中央値	19 (7-41)
•GRWR (%)	0.87 (0.55-1.50)



検討項目

1. 術前骨格筋量
2. 術前骨格筋量と各種パラメーターとの相関
3. 術前骨格筋量別生存率
4. 周術期栄養療法有無別生存率
5. 移植後死亡危険因子



結果

1. 術前骨格筋量

2. 術前骨格筋量と各種パラメーターとの相関

3. 術前骨格筋量別生存率

4. 周術期栄養療法有無別生存率

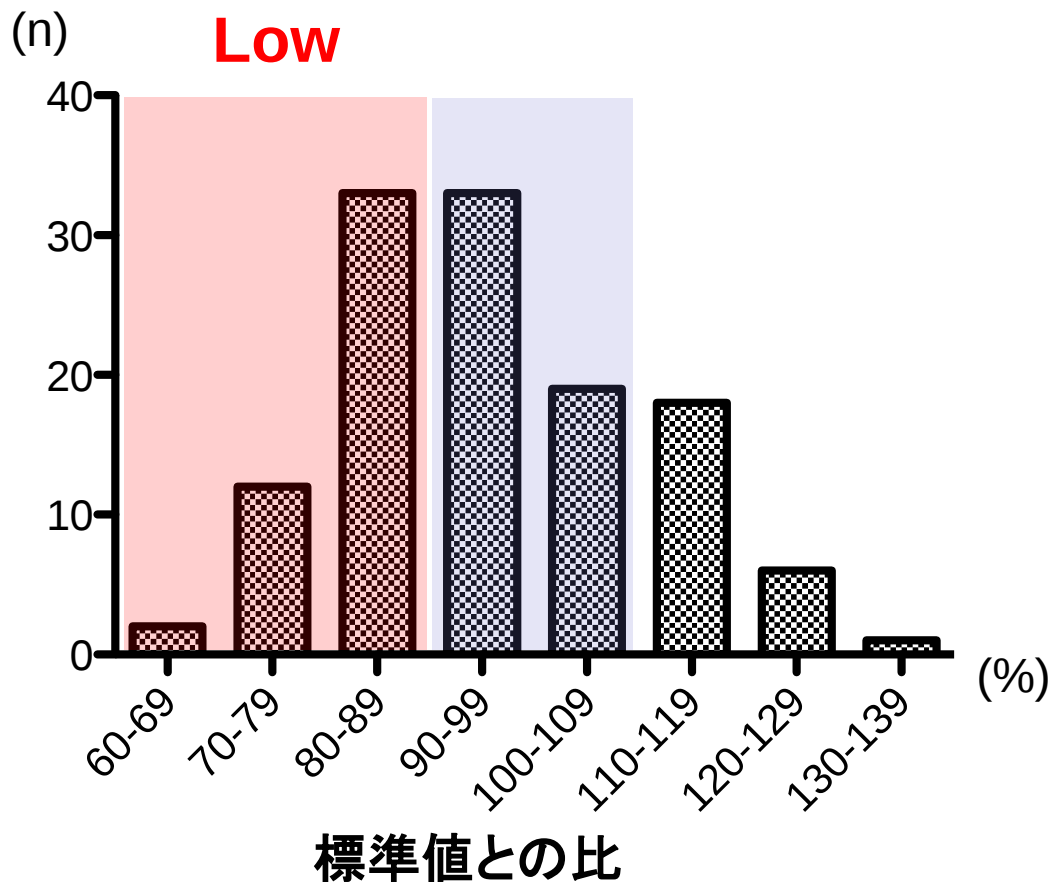
5. 移植後死亡危険因子



術前骨格筋量

中央値92% (67-130%)

n=47
(38%)



Kaido et al. Am J Transplant in press

Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University



結果

1. 術前骨格筋量
2. 術前骨格筋量と各種パラメーターとの相関
3. 術前骨格筋量別生存率
4. 周術期栄養療法有無別生存率
5. 移植後死亡危険因子



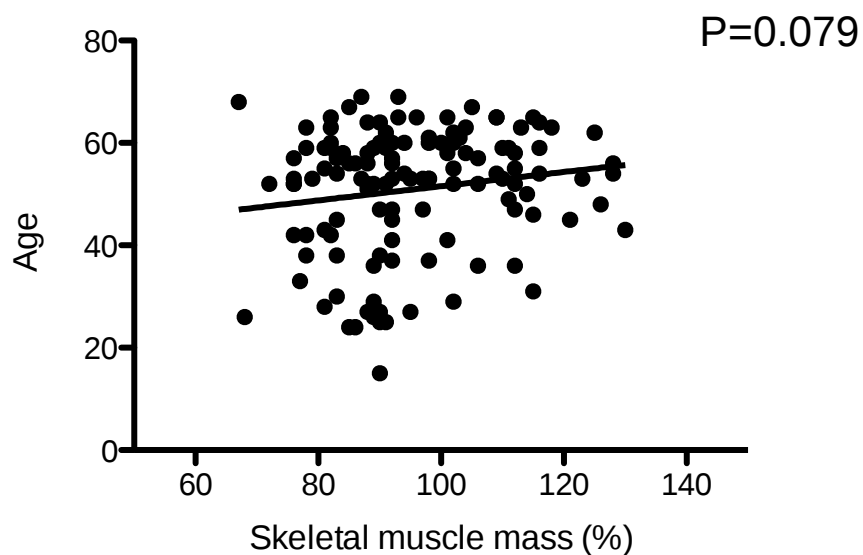
骨格筋量との相関

- Age
- Sex
- Total lymphocyte count
- Prealbumin
- BTR(BCAA/tyrosine ratio)
- BCM(Body cell mass)
- Zinc
- Child-Pugh classification
- MELD score

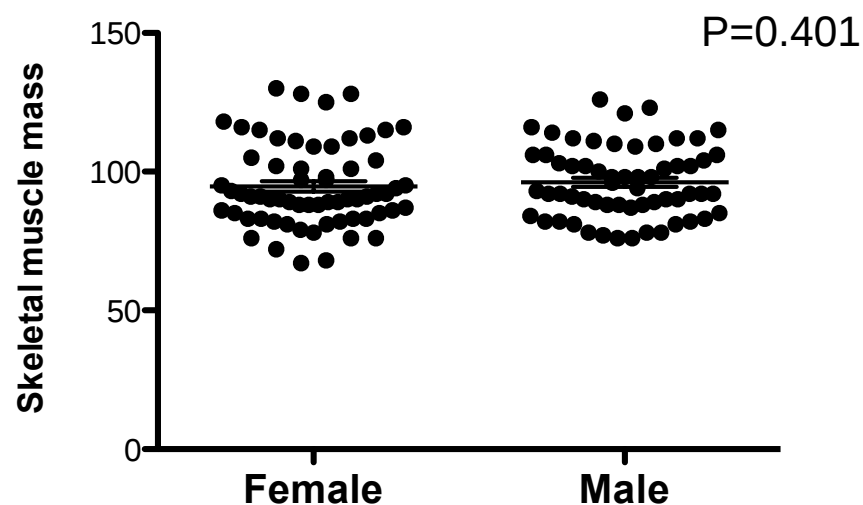


骨格筋量との相関

Age



Sex



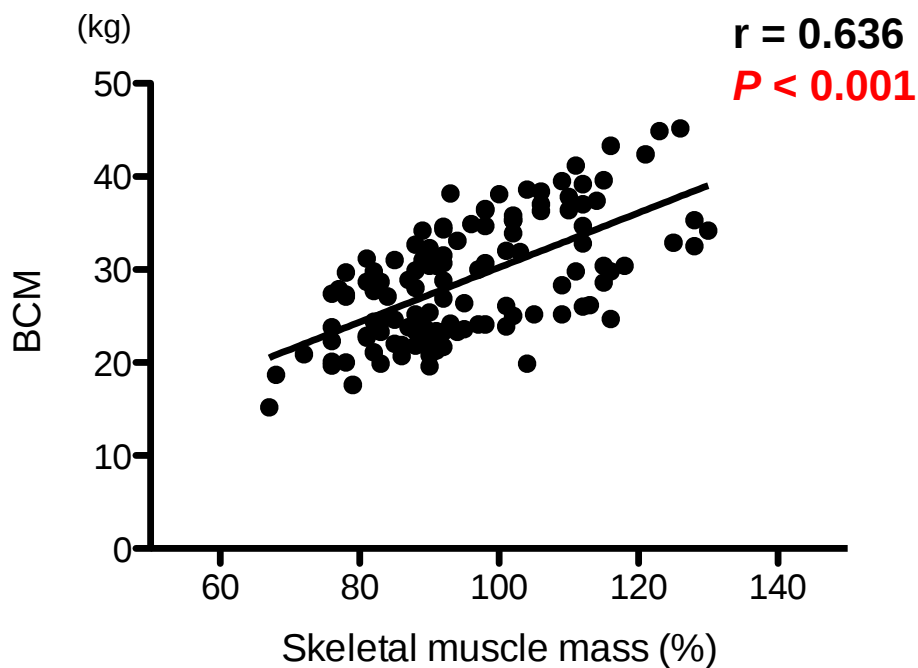
Kaido et al. Am J Transplant in press

Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University

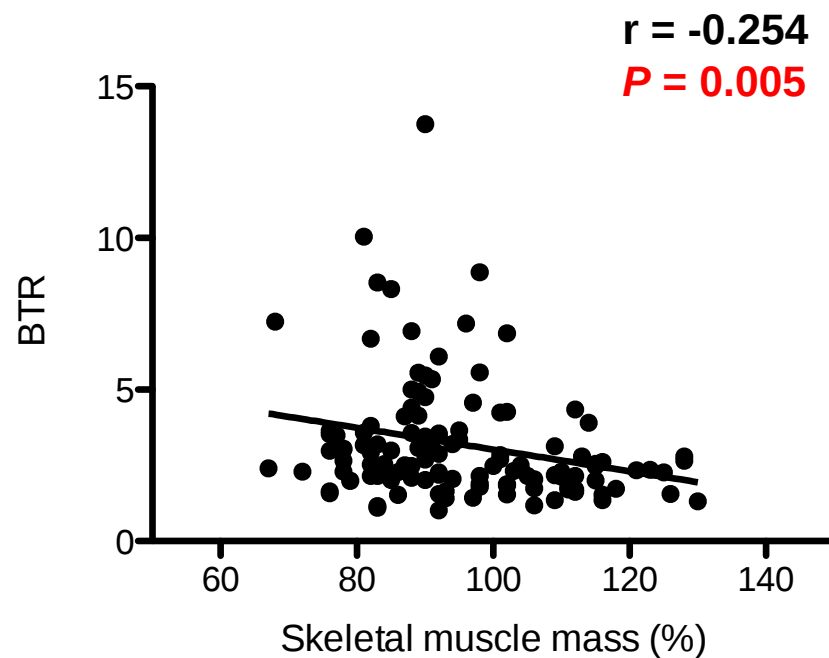


骨格筋量との相関

BCM



BTR



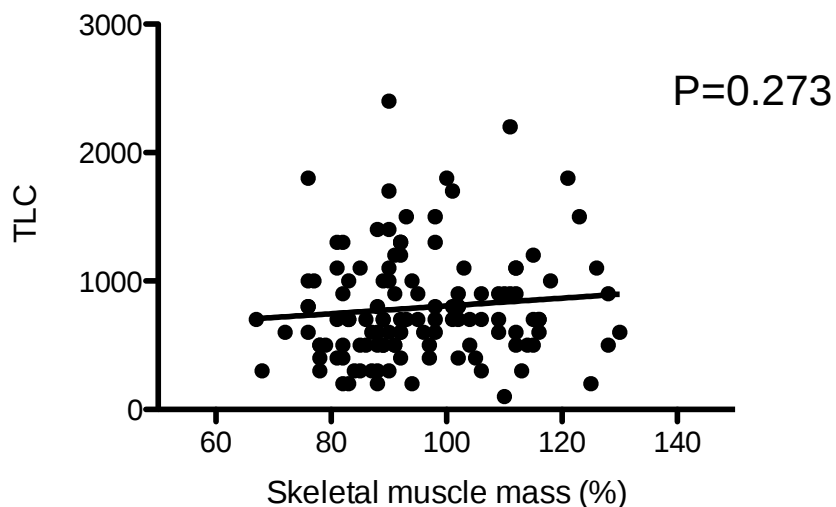
Kaido et al. Am J Transplant in press

Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University

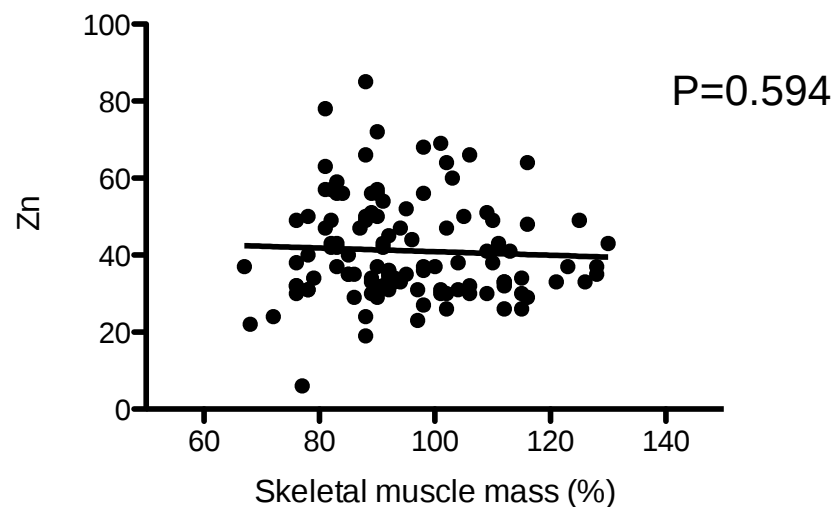


骨格筋量との相関

TLC



Zinc



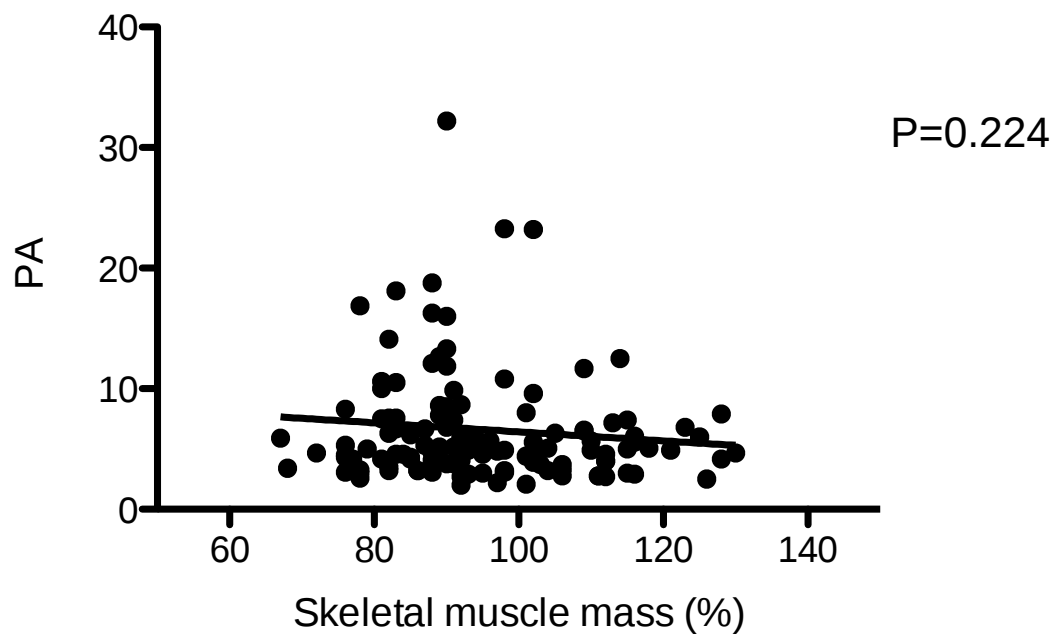
Kaido et al. Am J Transplant in press

Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University



骨格筋量との相関

Prealbumin



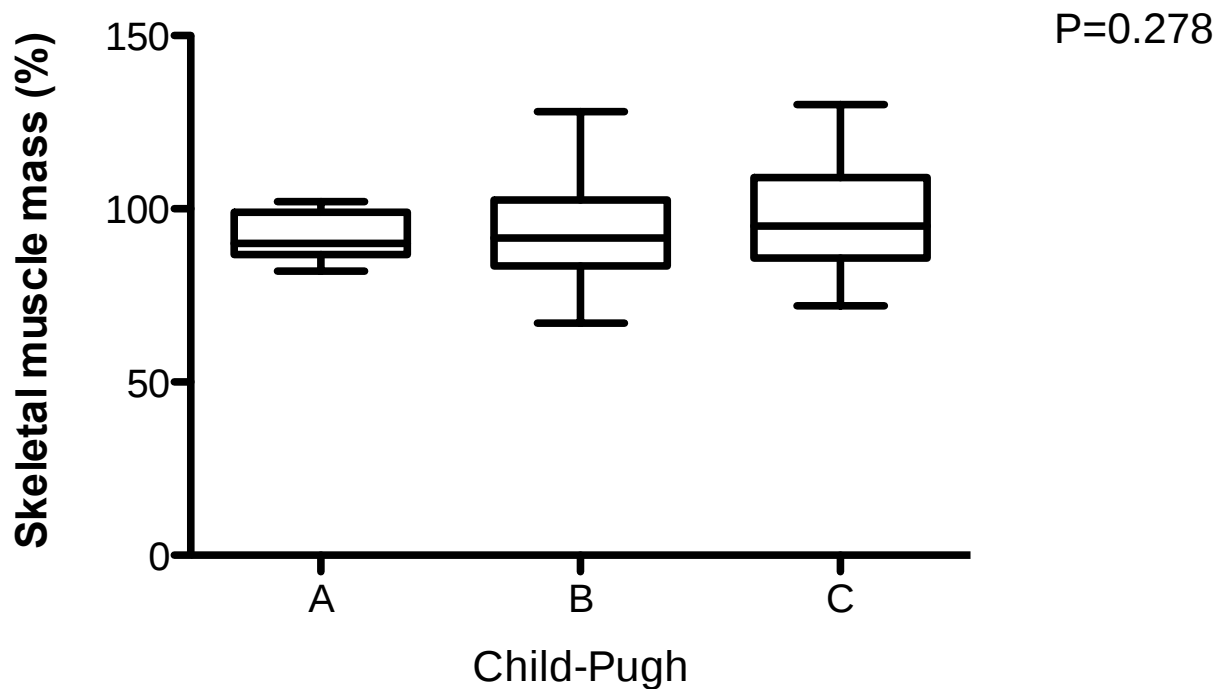
Kaido et al. Am J Transplant in press

Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University



骨格筋量との相関

Child-Pugh分類とは相関せず



Kaido et al. Am J Transplant in press

Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University



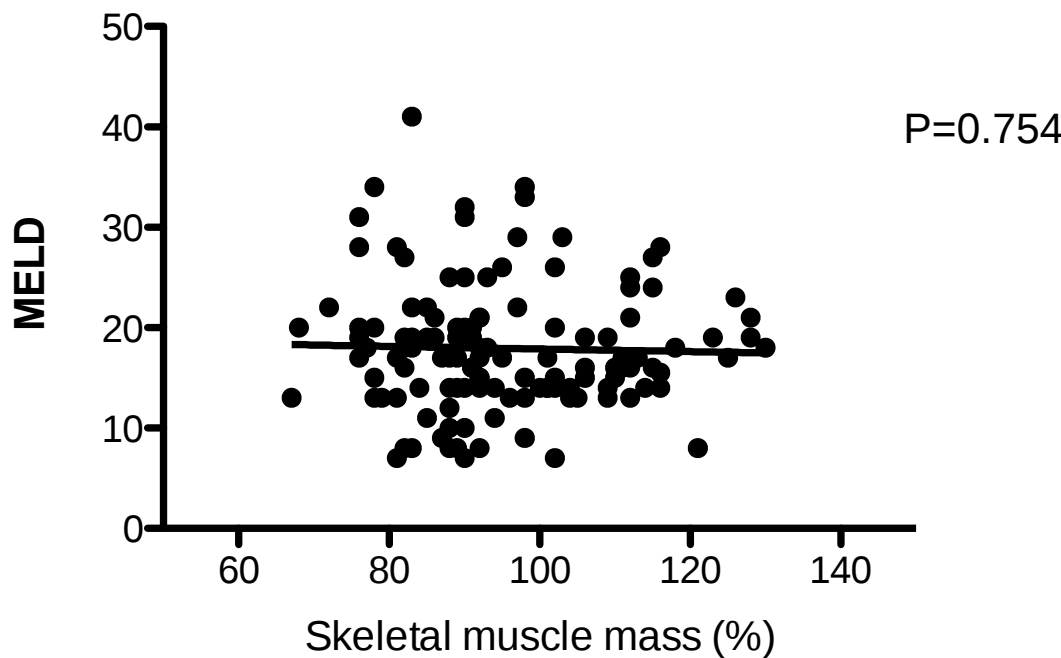
骨格筋量との相関

MELD

重症



軽症



Kaido et al. Am J Transplant in press

Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University



骨格筋量との相関

- Age
- Gender
- Total lymphocyte count
- Prealbumin
- BTR(BCAA/tyrosine ratio)
- BCM(Body cell mass)
- Zinc
- Child-Pugh classification
- MELD score

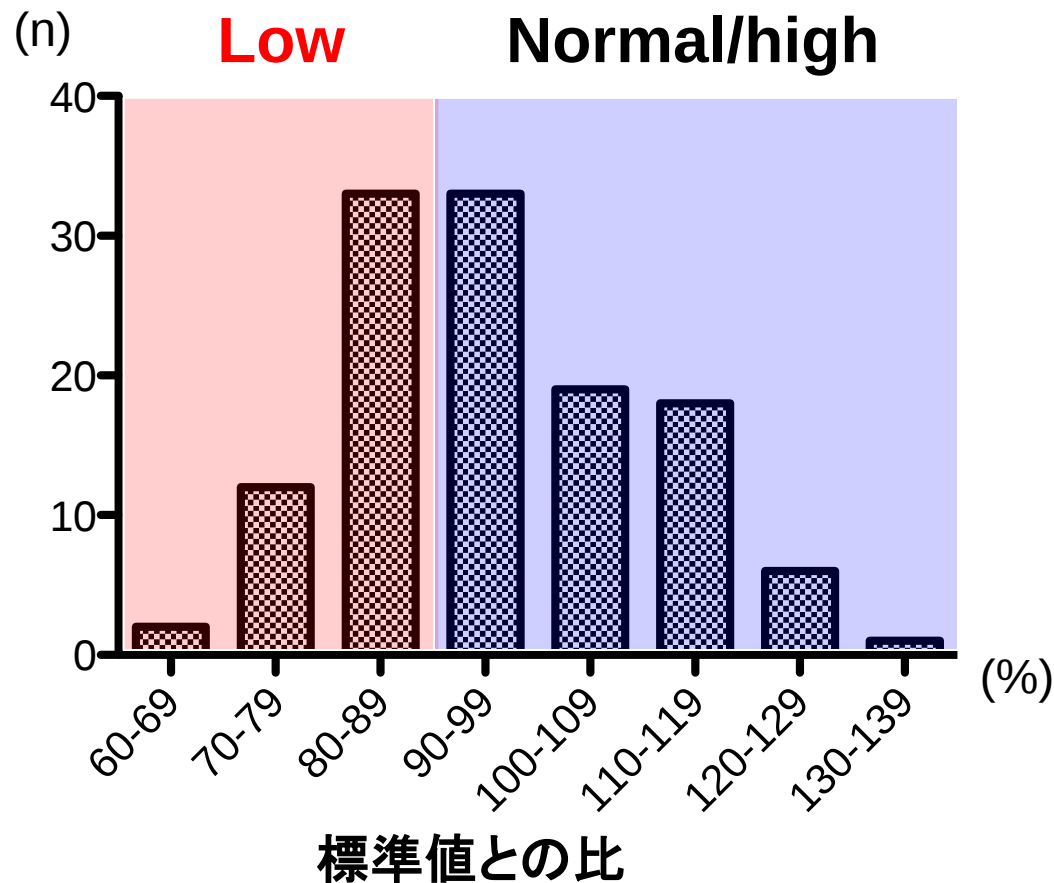


結果

1. 術前骨格筋量
2. 術前骨格筋量と各種パラメーターとの相関
- 3. 術前骨格筋量別生存率**
4. 周術期栄養療法有無別生存率
5. 移植後死亡危険因子



術前骨格筋量

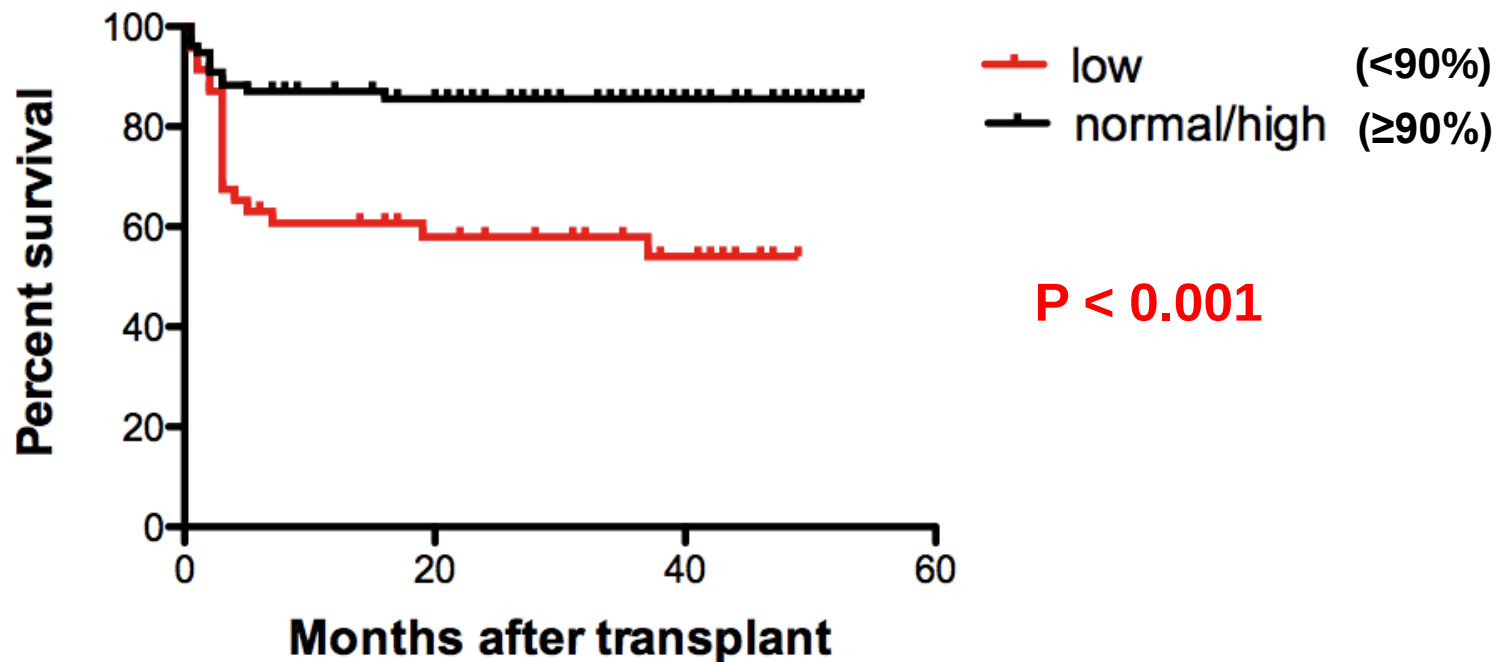


Kaido et al. Am J Transplant in press

Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University



術前骨格筋量と生存率



No. at risk

low	47	21	11
normal/high	77	55	27

Kaido et al. Am J Transplant in press

Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University



結果

1. 術前骨格筋量
2. 術前骨格筋量と各種パラメーターとの相関
3. 術前骨格筋量別生存率
- 4. 周術期栄養療法有無別生存率**
5. 移植後死亡危険因子

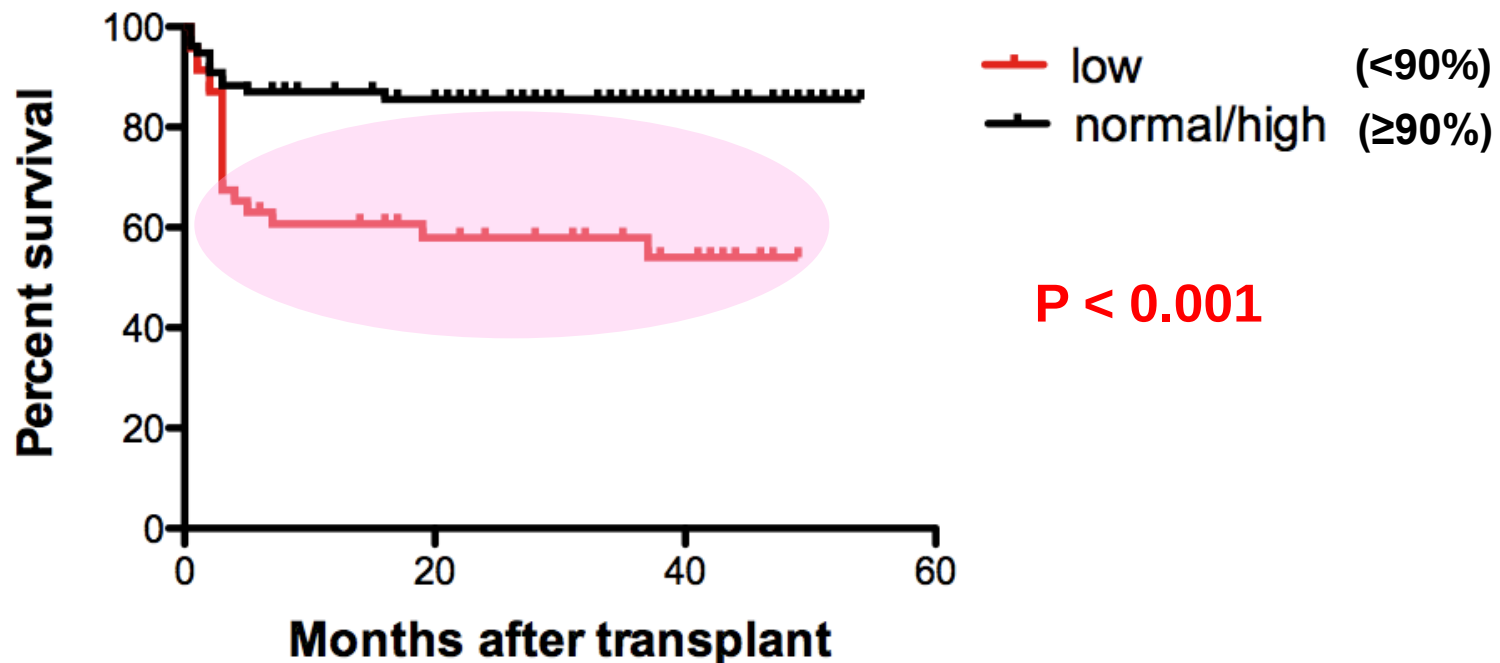


新たな肝移植周術期栄養療法

1. 術前肝不全用経口栄養剤投与
2. Late evening snack(LES)導入
3. 術前亜鉛投与
4. Immunonutrition導入
5. Synbiotics導入
6. 術前経口補水療法導入
7. 術後早期経腸経腸栄養(Whey)



術前骨格筋量と生存率



No. at risk

low	47	21	11
normal	77	55	27

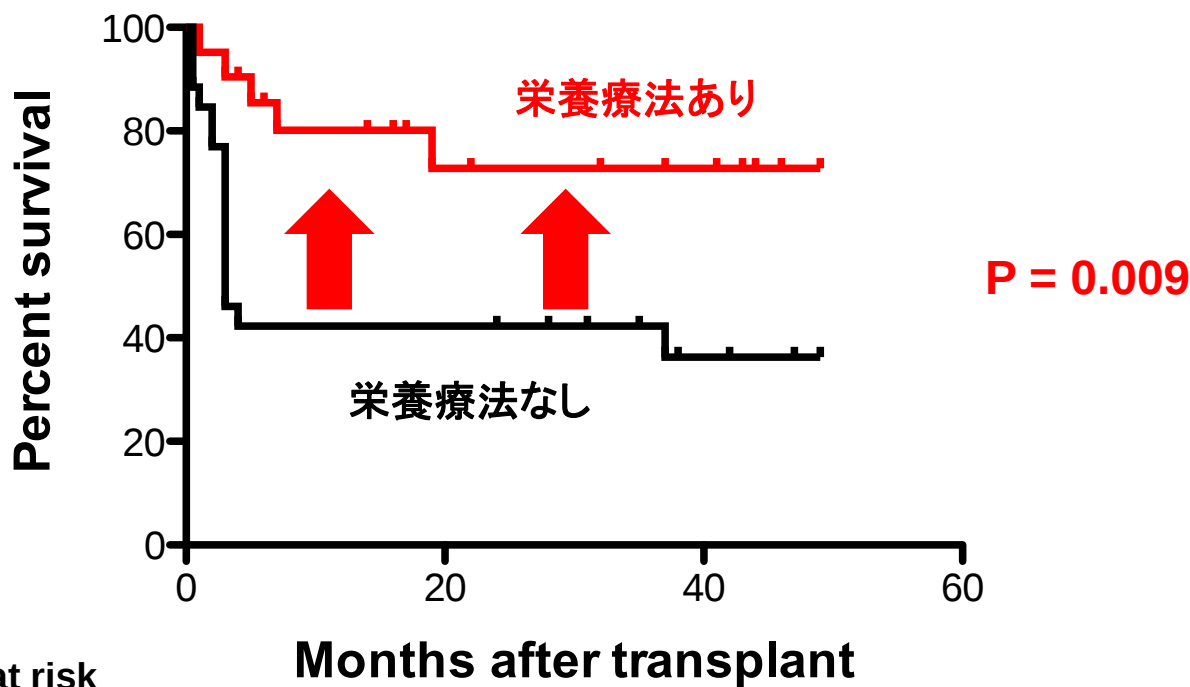
Kaido et al. Am J Transplant in press

Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University



周術期栄養療法の意義

骨格筋量低値群



No. at risk

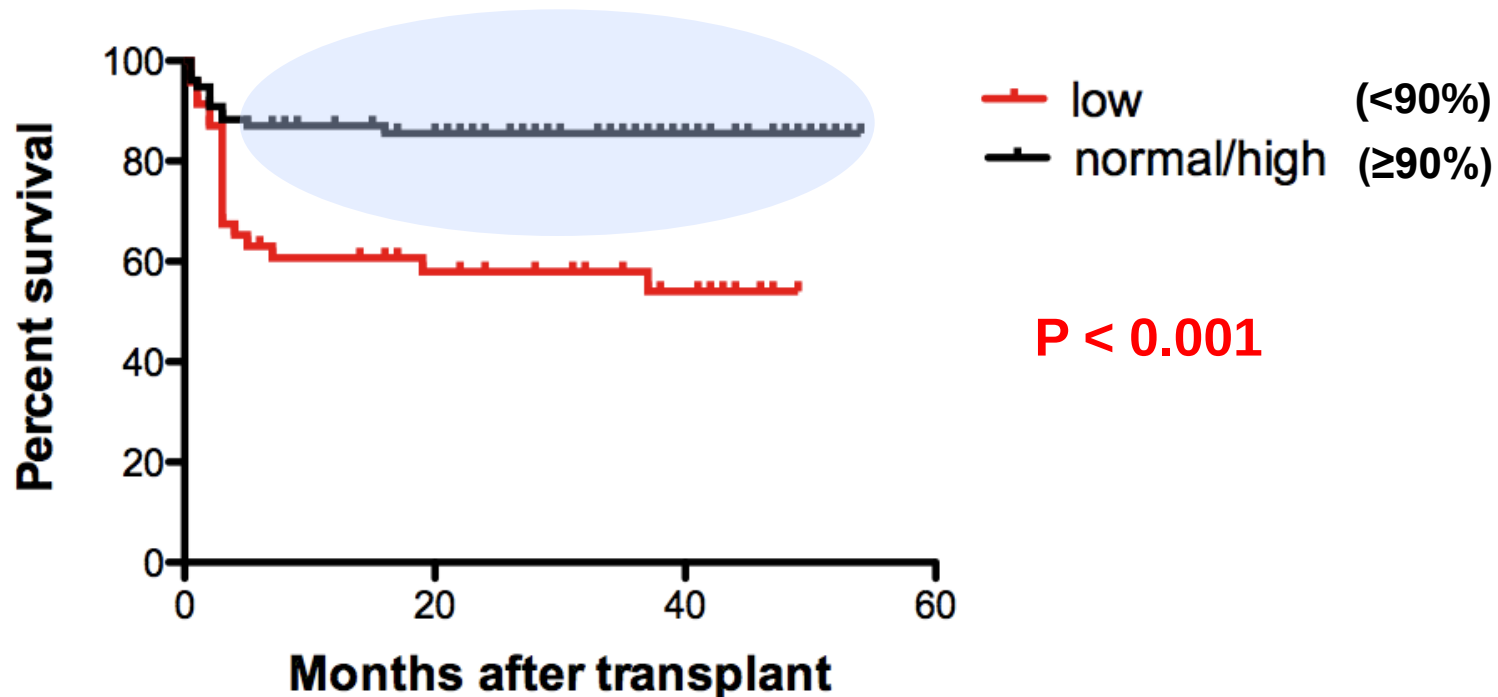
NT (+)	21	10	7
NT (-)	26	11	4

Kaido et al. Am J Transplant in press

Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University



術前骨格筋量と生存率



No. at risk

low	47	21	11
normal	77	55	27

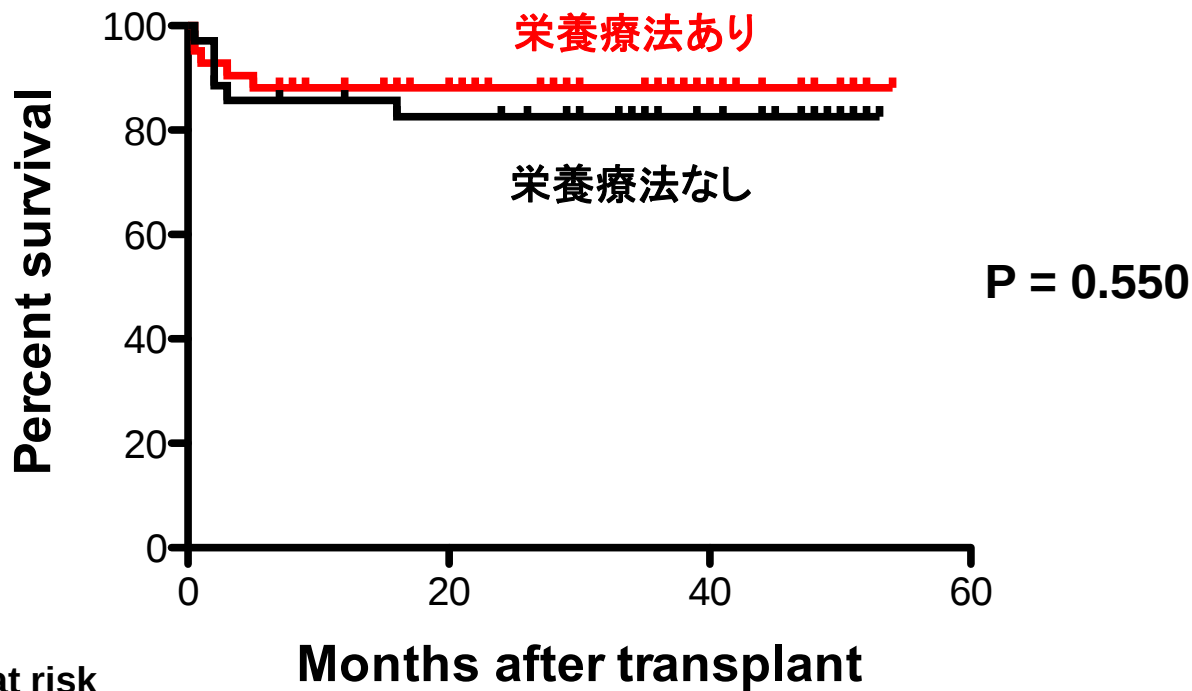
Kaido et al. Am J Transplant in press

Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University



周術期栄養療法の意義

骨格筋量正常・高値群



No. at risk

NT (+)

42

28

11

NT (-)

35

27

16

Kaido et al. Am J Transplant in press

Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University



結果

1. 術前骨格筋量
2. 術前骨格筋量と各種パラメーターとの相関
3. 術前骨格筋量別生存率
4. 周術期栄養療法有無別生存率
5. 移植後死亡危険因子



移植後死亡危険因子

Univariate analysis

	Variable	1-y OS	P value
Age (y)	<60 (n=92)	74%	0.500
	≥60 (n=32)	84%	
Donor age (y)	<50 (n=78)	77%	0.733
	≥50 (n=46)	76%	
Sex	Male (n=60)	77%	0.771
	Female (n=64)	77%	
Original disease	HCC (n=49)	84%	0.155
	Non-HCV (n=75)	72%	
ABO blood type	Compatible (n=88)	39%	0.525
	Incompatible (n=72)	52%	
Child-Pugh	A, B (n=50)	78%	0.763
	C (n=74)	76%	



MELD score	<20 (n=85)	78%	0.649
	≥20 (n=39)	74%	
GRWR	<0.8% (n=37)	86%	0.101
	≥0.8% (n=87)	72%	
Graft	Right (n=69)	81%	0.131
	Left (n=55)	71%	
Operative time	<12h (n=30)	83%	0.733
	≥12h (n=94)	74%	
Operative blood loss	<10L (n=84)	77%	0.762
	≥10L (n=40)	75%	
✓ Pretransplant BCM	Low (n=48)	65%	0.005
	Normal/high (n=76)	84%	
✓ Pretransplant skeletal muscle mass			< 0.001
	Low (n=47)	59%	
	Normal/high (n=77)	87%	
✓ Nutritional therapy	With (n=63)	86%	0.012
	Without (n=61)	67%	

交絡
あり



移植後死亡危険因子

Multivariate analysis

Variable	Odds ratio	95% CI	P
Pretransplant low skeletal muscle mass	4.846	2.092-11.790	< 0.001
Without nutritional therapy	2.894	1.200-7.386	0.018

Variable	Odds ratio	95% CI	P
Pretransplant low BCM	3.175	1.396-7.435	0.007
Without nutritional therapy	2.798	1.188-6.953	0.018

Kaido et al. Am J Transplant in press

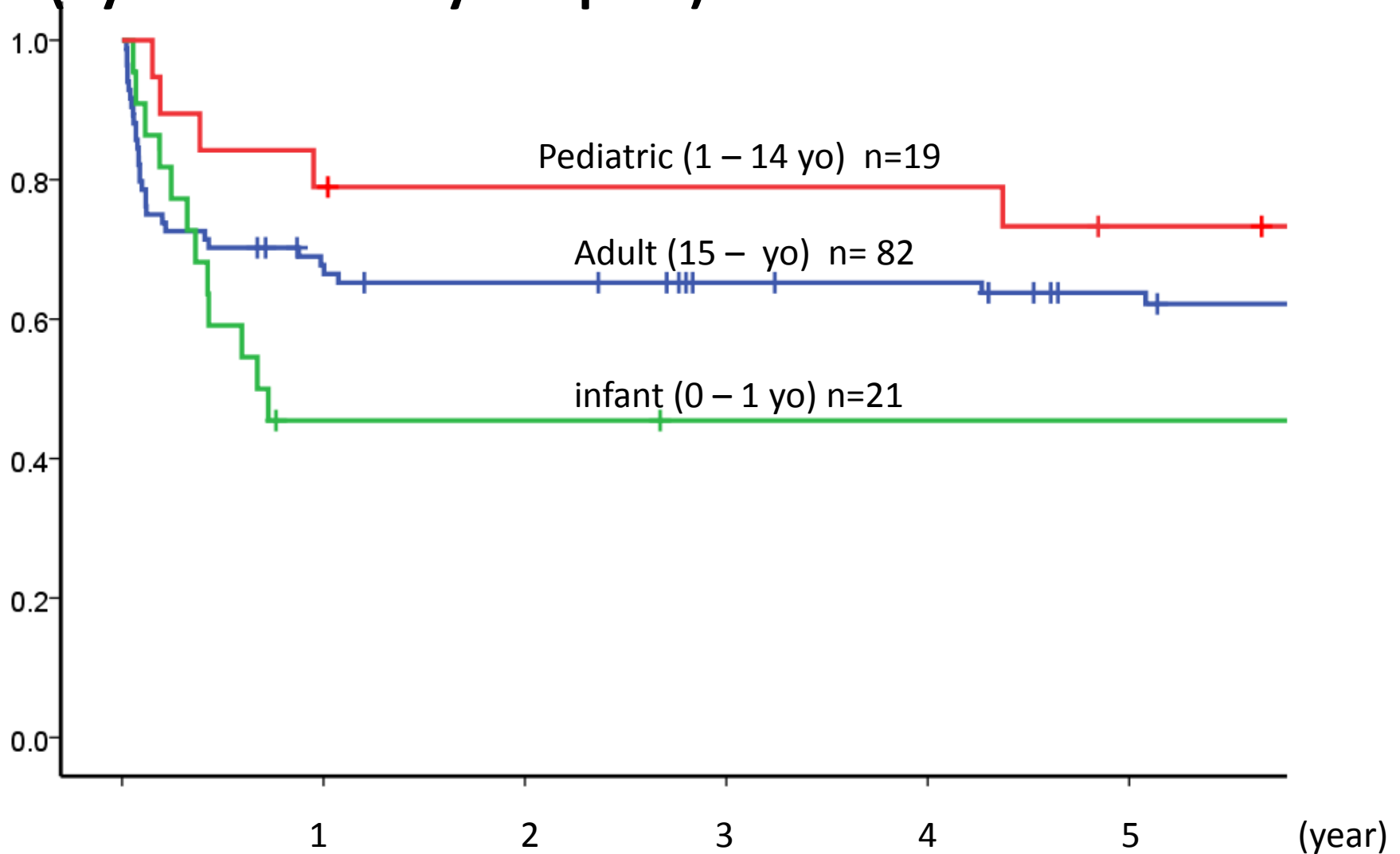
Department of HBP and Transplant Surgery, Kyoto University

肝移植における課題

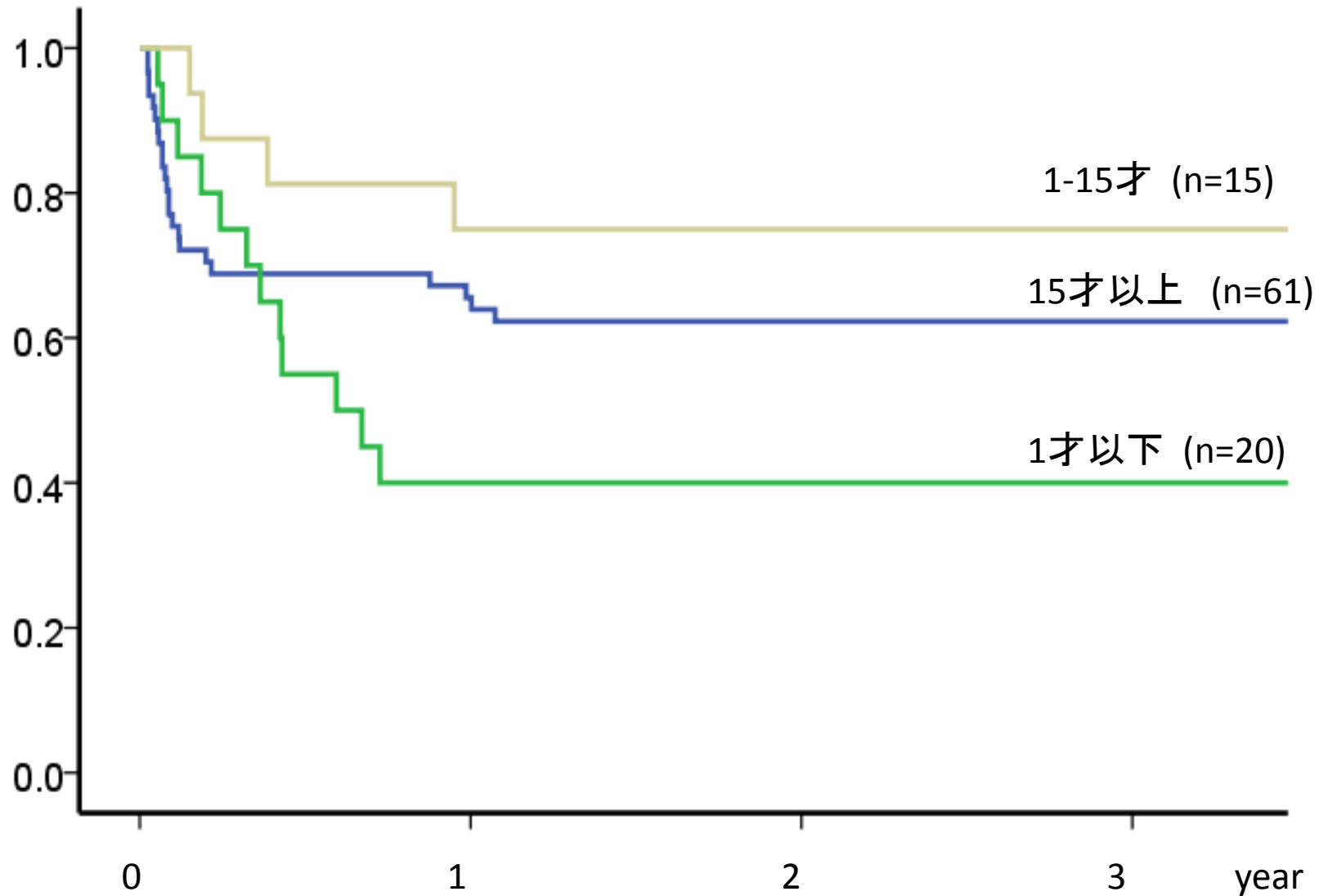
1. HCV
2. 肝癌
3. サルコペニアと肝移植
4. 急性肝不全に対する肝移植

小児急性肝不全症例の検討

Survival rate of LDLT for Acute Liver Failure (Kyoto University Hospital)



2006.3以前のALF症例(生存率)



LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION FOR FULMINANT HEPATIC FAILURE¹

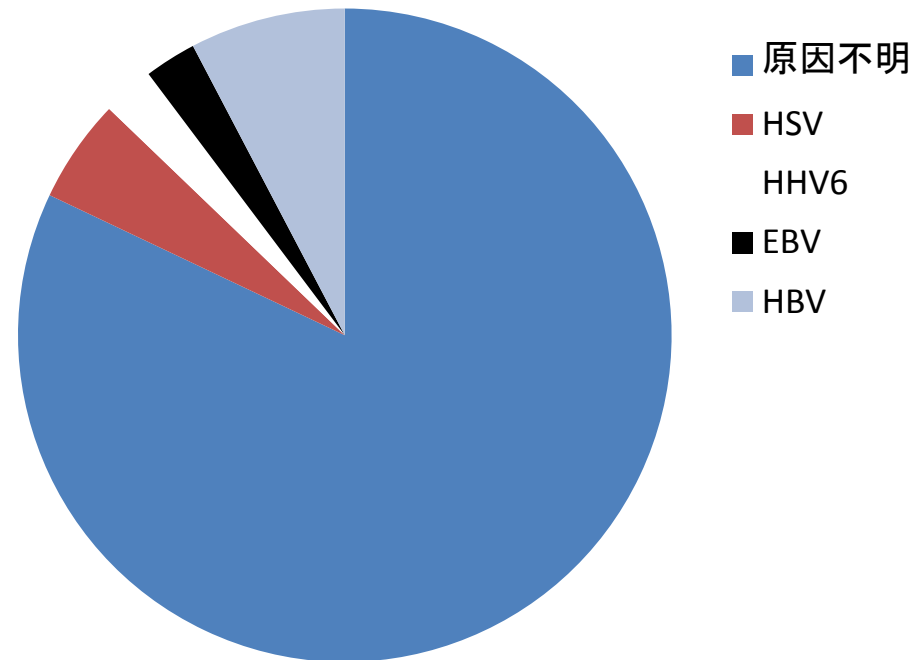
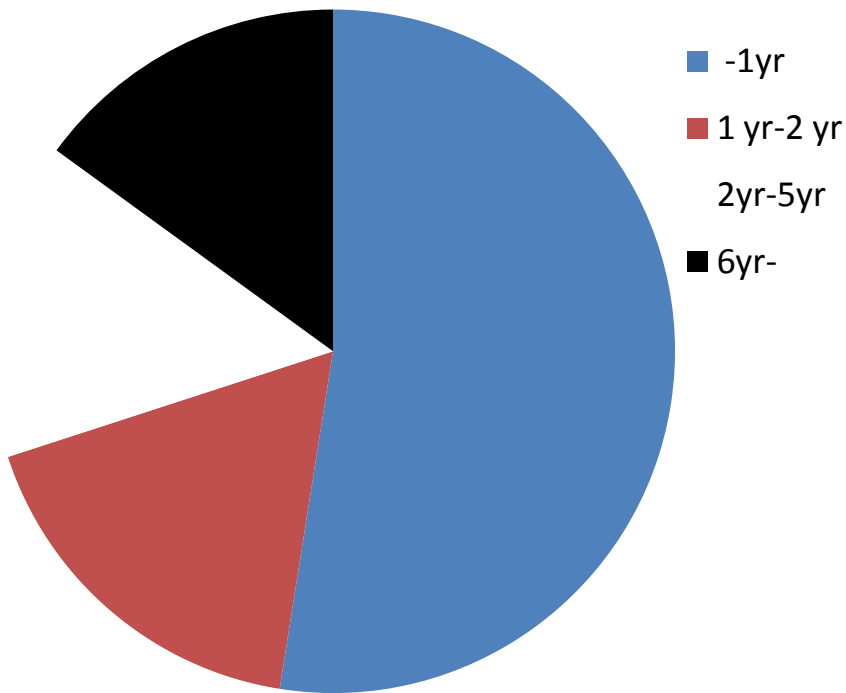
SHINJI UEMOTO,^{2,3} YUKIHIRO INOMATA,⁴ TAKAKI SAKURAI,⁵ HIROTO EGAWA,⁴ SHIRO FUJITA,⁴
TETSUYA KIUCHI,⁴ MICHIIHIRO HAYASHI,⁴ MOTOHIKO YASUTOMI,⁴ HIROHIKO YAMABE,⁵ AND
KOICHI TANAKA^{2,4}

*Organ Transplantation Unit, Department of Transplantation Surgery, and Laboratory of Anatomic Pathology,
Kyoto University Hospital, 54 Kawara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan*

Conclusions. LDLT can be safely expanded to cases of FHF in adult patients. Primary graft dysfunction in adult recipients with small-for-size left lobe grafts can be overcome by using right lobes. However, refractory acute rejection and ductopenic rejection in children remain a major problem.

患者背景 (n=40)

- ・年齢 0.80才 (中央値:27日~11才)
- ・性別 男性:女性 25:15
- ・急性: 16 亜急性: 22 LOHF:2



Long-Term Outcomes of Pediatric Living Donor Liver Transplantation in Japan: An Analysis of More Than 2200 Cases Listed in the Registry of the Japanese Liver Transplantation Society

M. Kasahara^{1,*}, K. Umeshita², Y. Inomata³,
S. Uemoto⁴ and Japanese Liver
Transplantation Society

Table 4: Patient survival following living donor liver transplantation

	Number	%	Patient survival (%)				
			1 year	5 years	10 years	15 years	20 years
Over all	2224		88.3	85.4	82.8	80.0	79.6
Acute liver failure (age at LDLT; $p < 0.01$)	192	8.6	72.6	69.0	67.0	67.0	—
<1 year	83	43.3	61.4	57.3	54.2	54.2	—
≥1 year	109	56.7	81.3	78.1	76.6	76.6	—

Immunosuppressive therapy after LDLT for infant recipients with ALF

- The former cases (1995 -2003)

Basic immunosuppression regimen

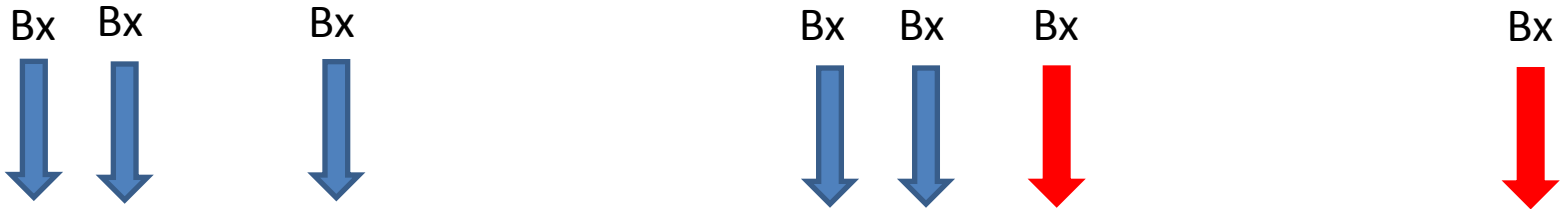
- tacrolimus and low-dose methylpredonisolone and predonisolone

- The recent cases (2004- 2012)

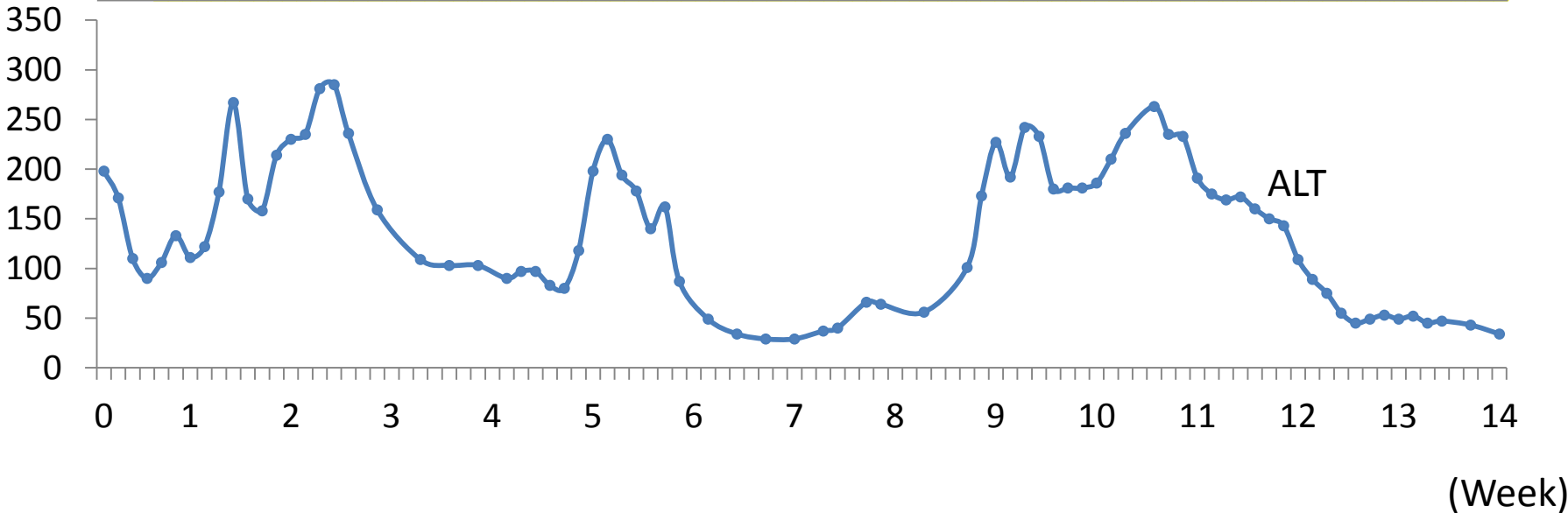
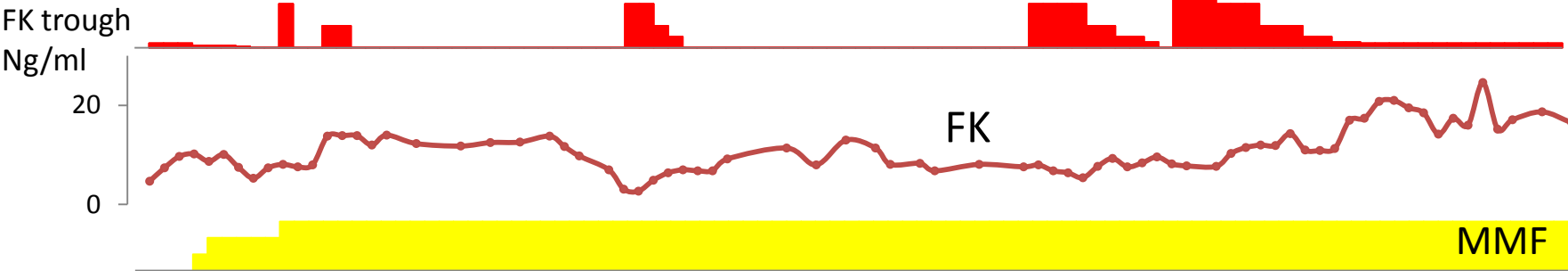
Strengthened immunosuppression regimen

- Maintenance of high trough level of tacrolimus
- Induction of mycophenolate mofetil
- Administration of OKT-3, Basiliximab, as a treatment for rejection (OKT3 : 1例 Basiliximab 1例)

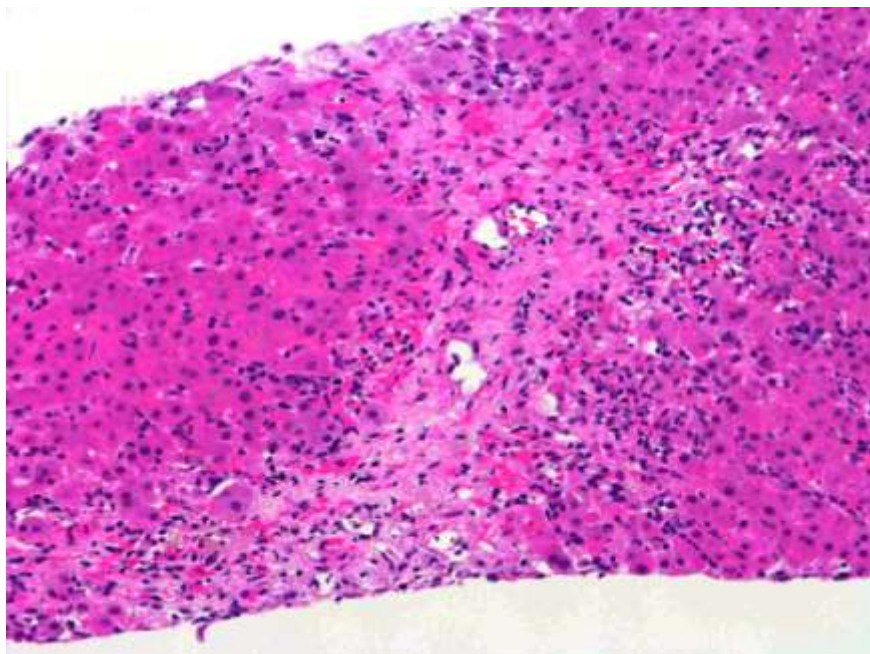
LDLT for 8mo patient with ALF



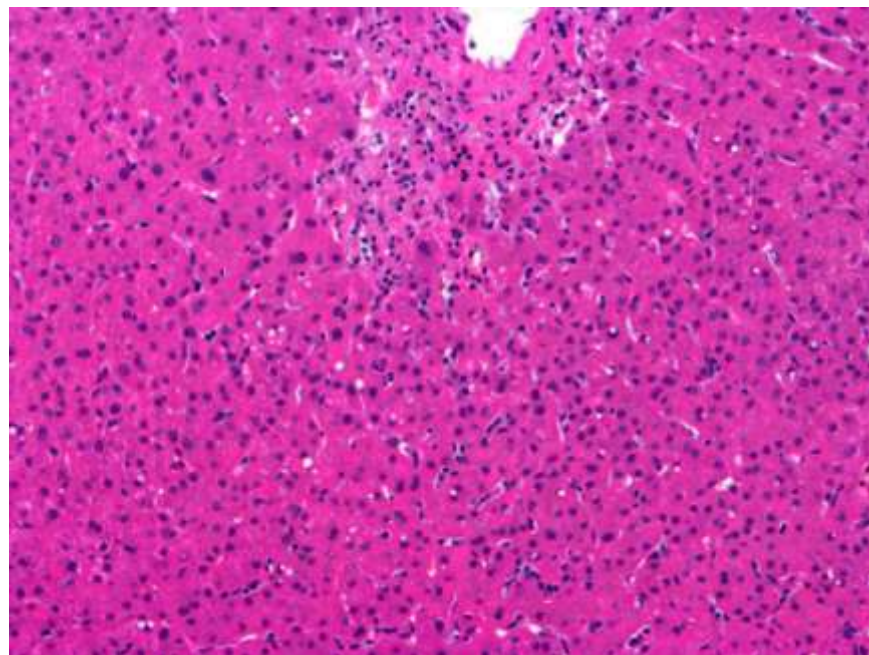
steroid



Liver biopsy

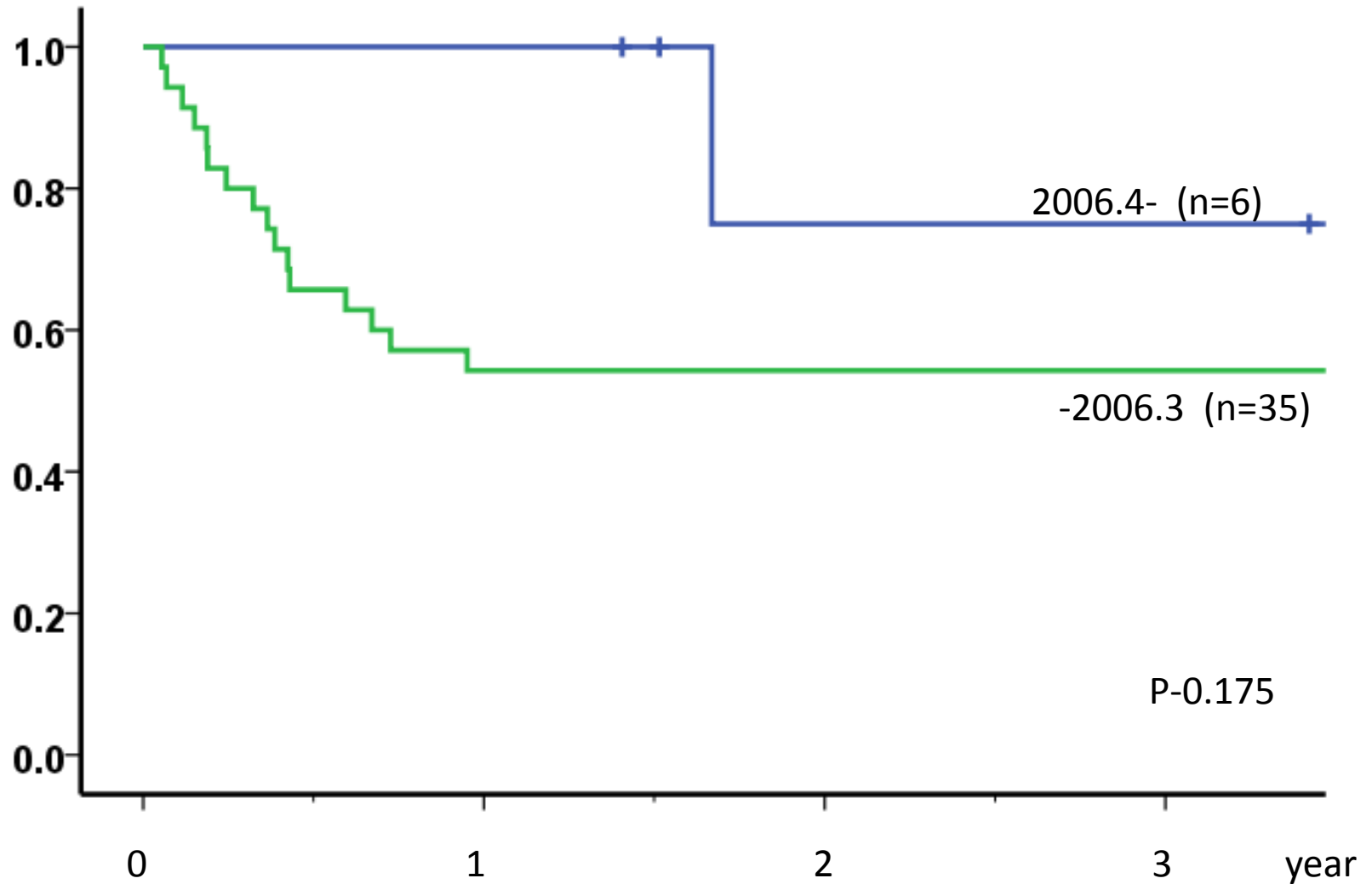


POD72



POD101

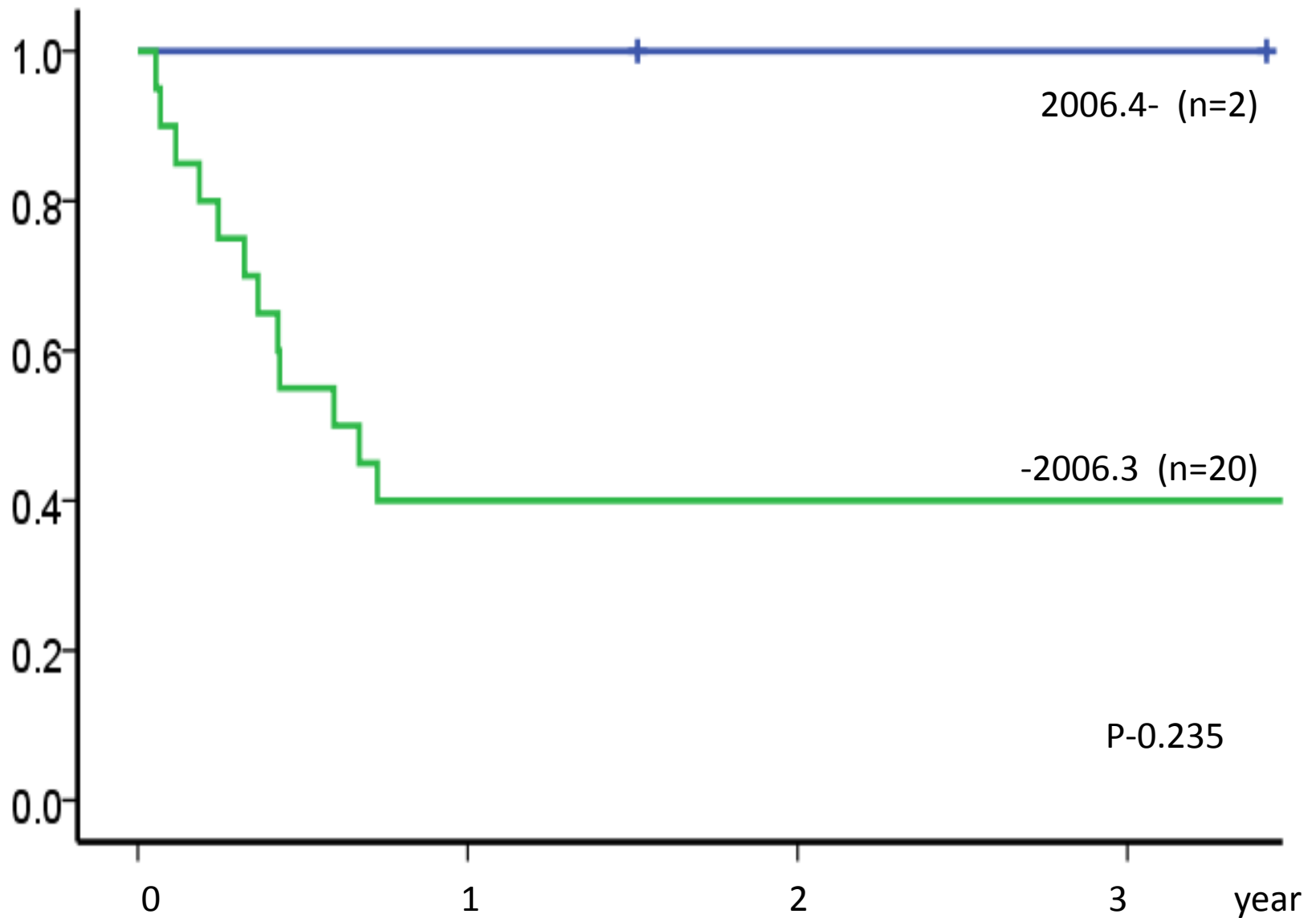
2006.4以降の小児ALF症例(生存率)



小児急性肝不全症例の死亡

	-2006.3 N=35	2006.4- N=6
難治性拒絶反応 (慢性拒絶を含む)	10	0
感染症	1	0
手術感染症	1	0
GVHD	0	1
rotavirus	2	0

2006.4以降の乳児ALF症例(生存率)



乳児急性肝不全症例の死亡

	-2006.3 N=20	2006.4- N=2
難治性拒絶反応 (慢性拒絶を含む)	9	0
手術感染症	1	0
rotavirus	2	0

まとめ

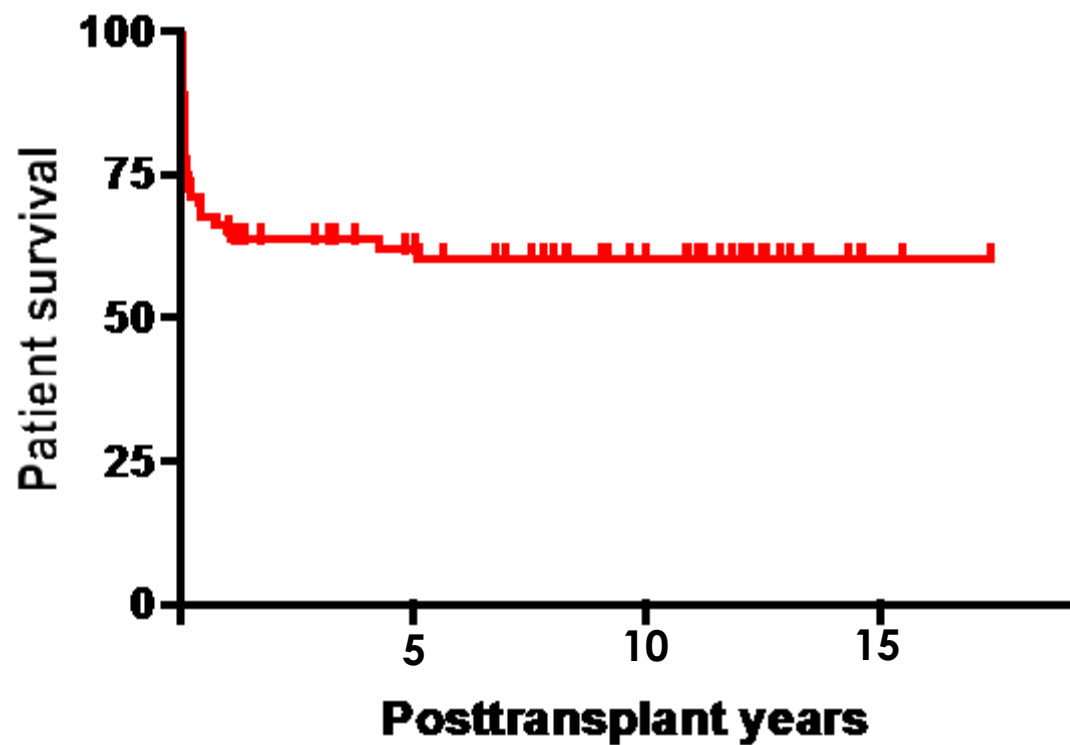
- 小児急性肝不全に対する肝移植の成績は乳児において不良であった。
- 原因は難治性拒絶反応によるものであり、術後の免疫抑制の強化が重要であると考えられた。
- 最近の症例では成績は改善傾向である。

成人急性肝不全肝移植症例の検討

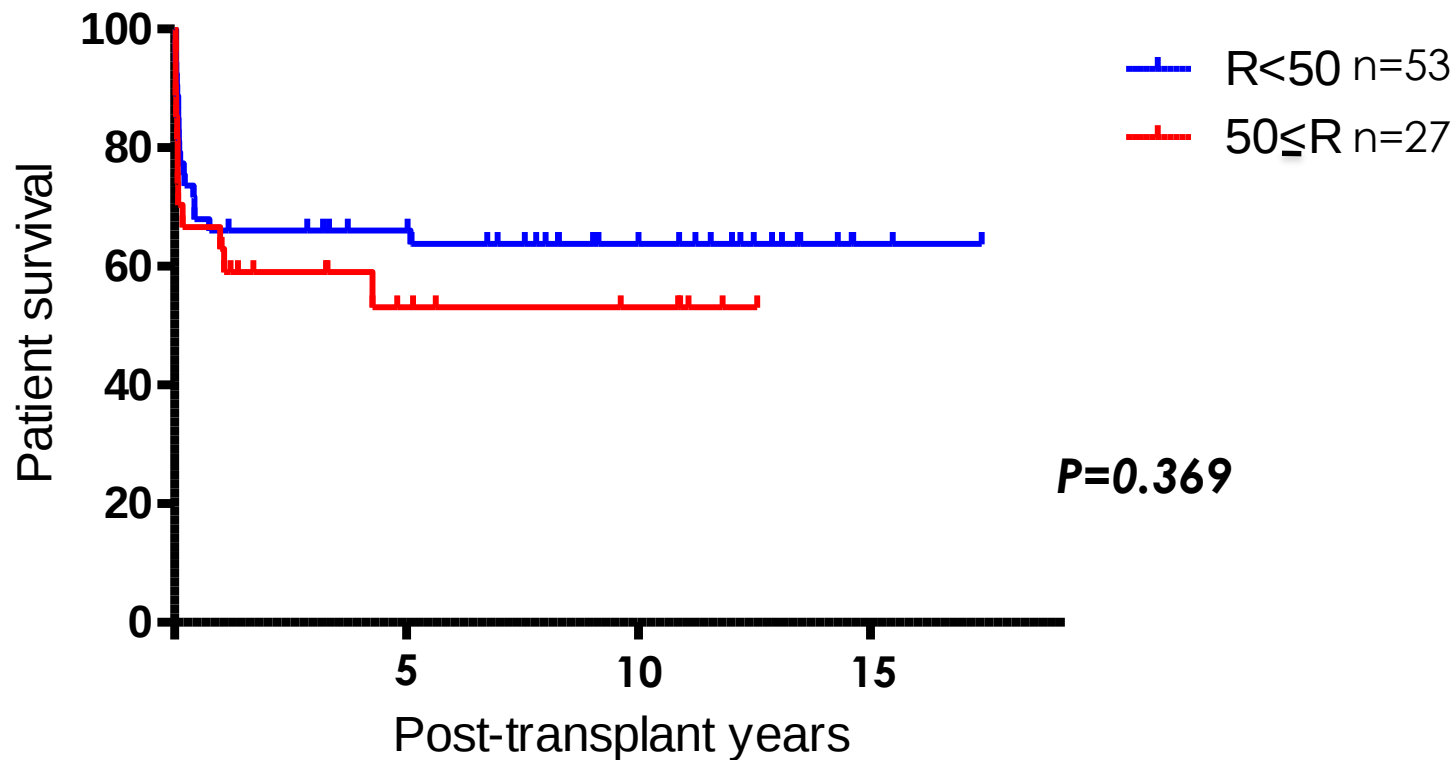


- 1995年10月から2012年12月まで急性肝不全に対して肝移植を行った成人症例80例
- 男性35例、女性45例、
- 年齢中央値 44（19-68）歳
- 原疾患 B型肝炎32例、原因不明32例、薬剤性11例、AIH2例、
その他3例
- 血液型一致適合・不一致 : 72/8例
- 急性・亜急性 : 19/61例 (76%が亜急性)

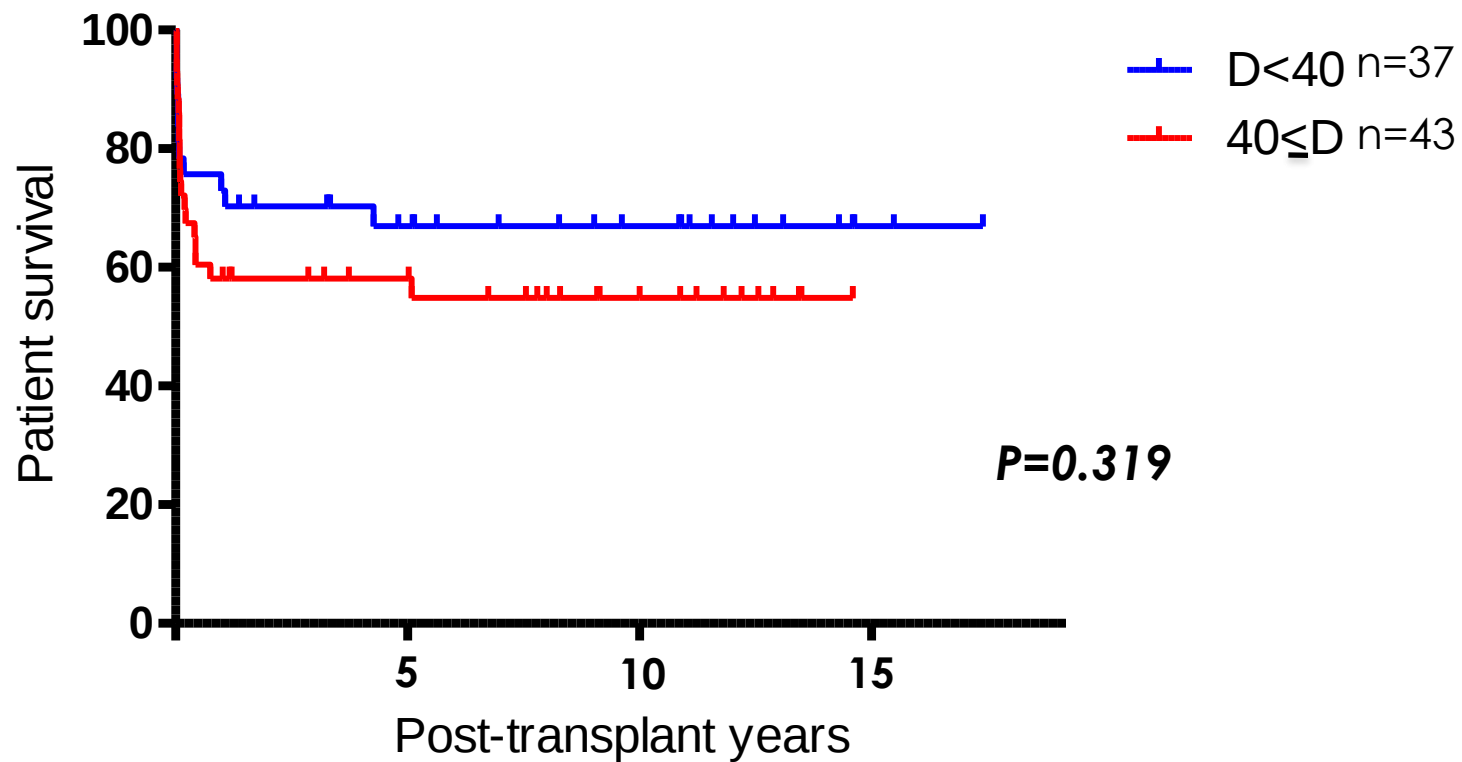
移植成績



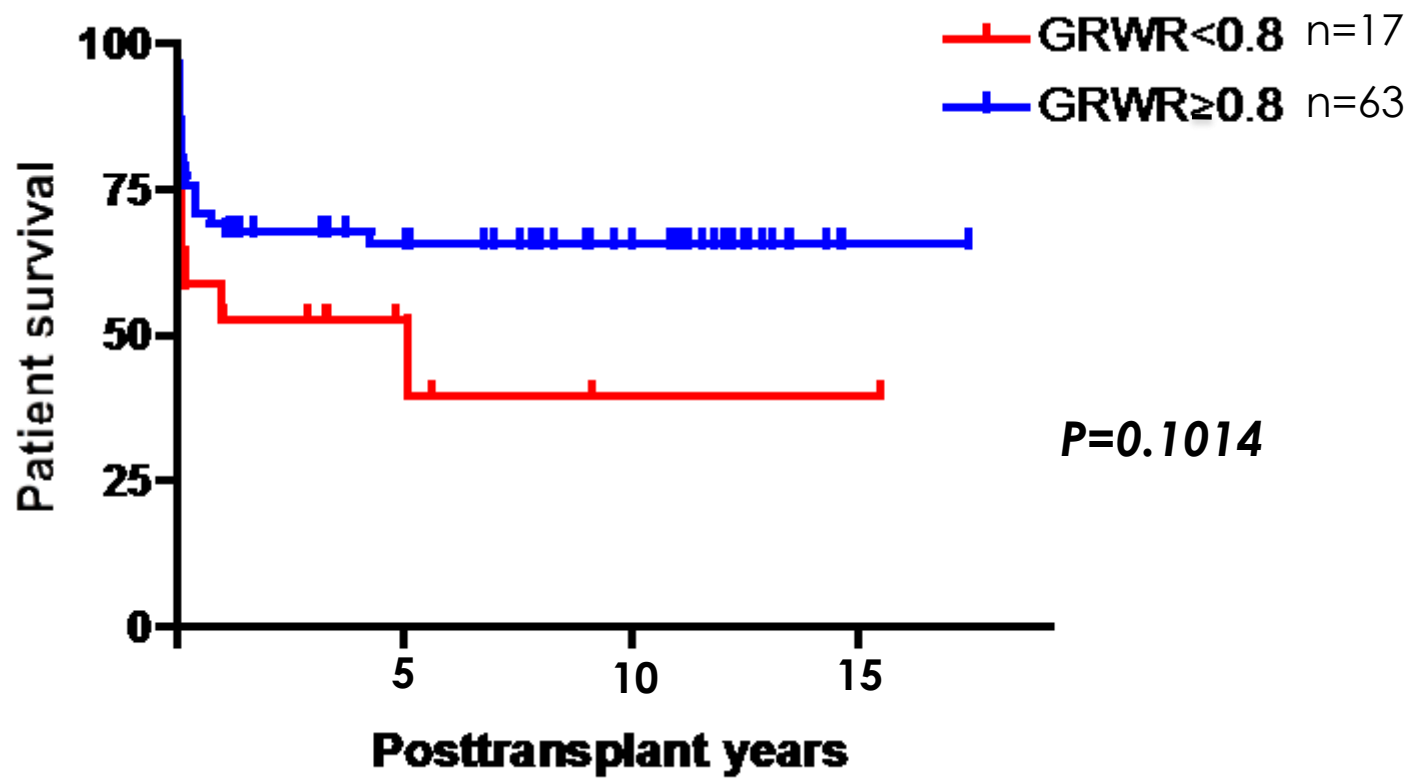
移植成績 レシピエント年齢



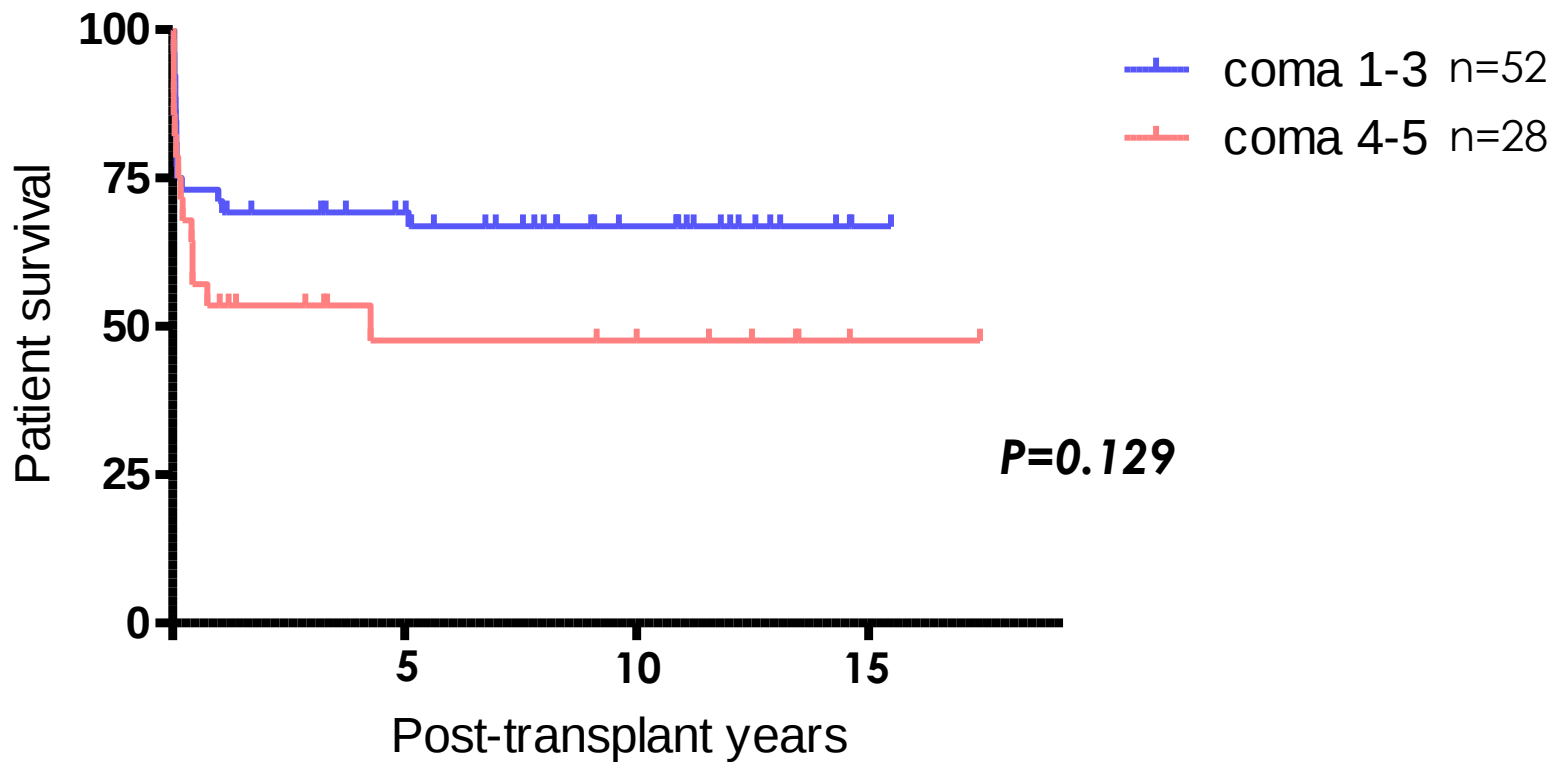
移植成績 ドナー年齢



移植成績 グラフト重量別

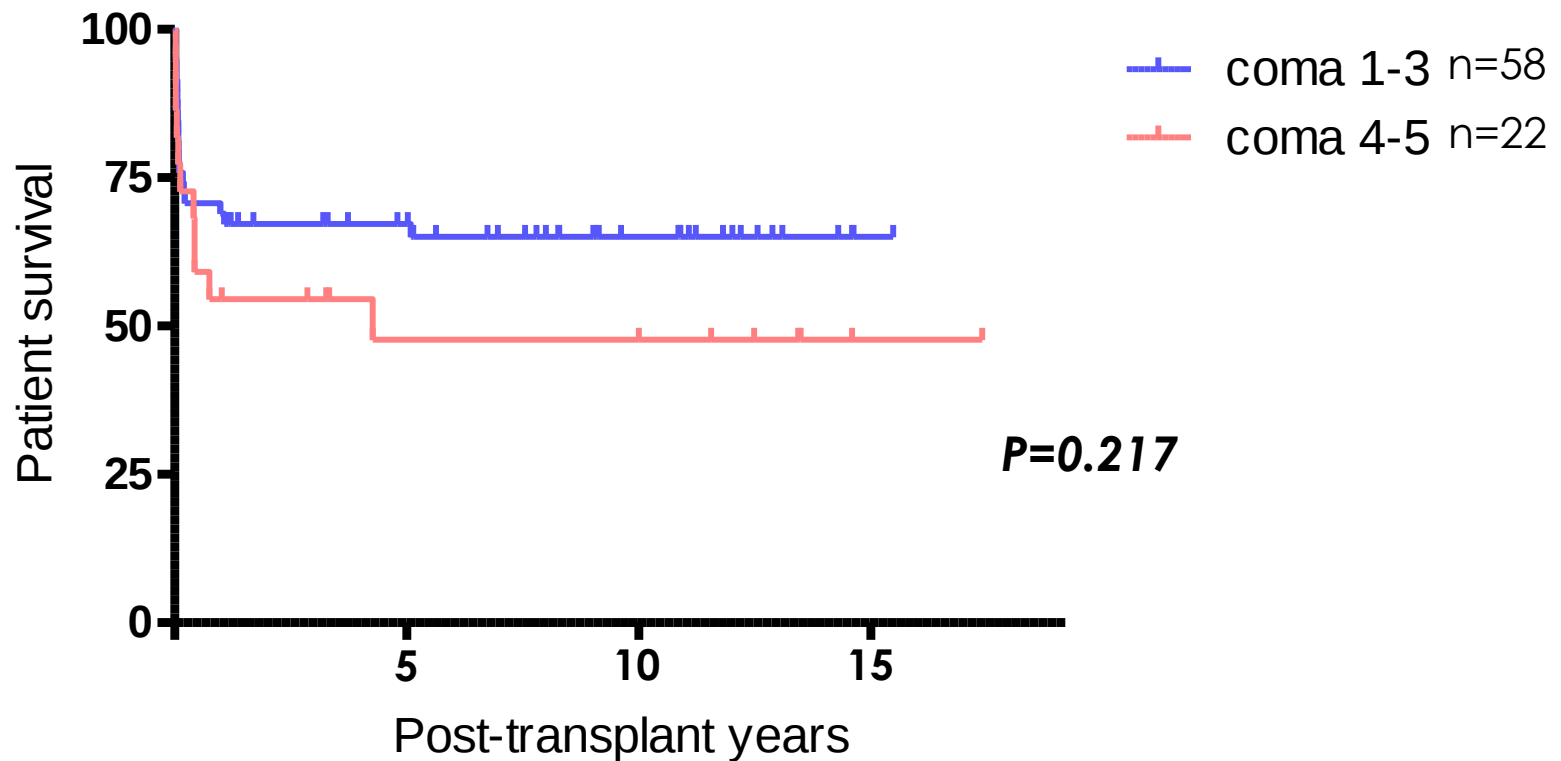


移植成績 肝性脳症（ピーク）の程度

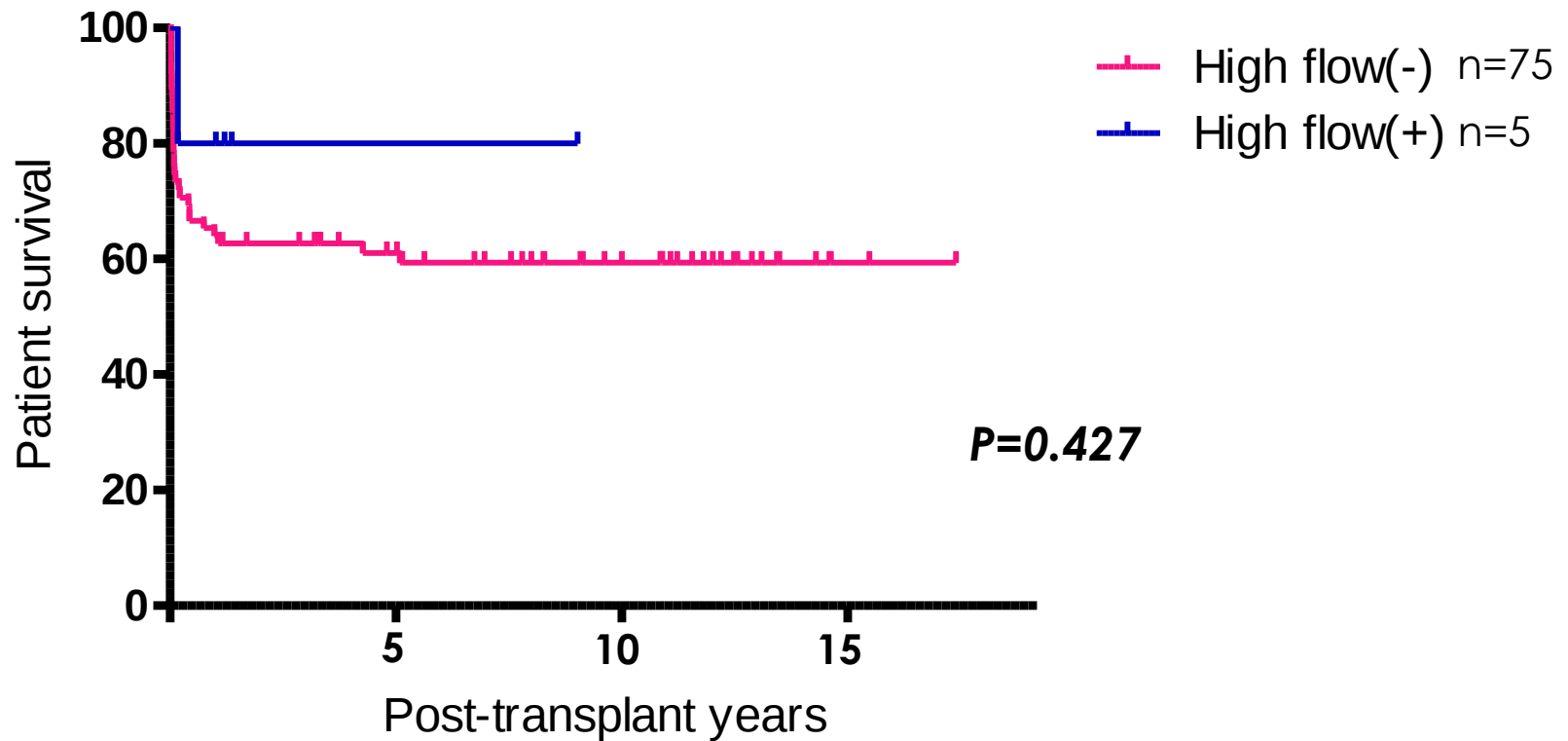
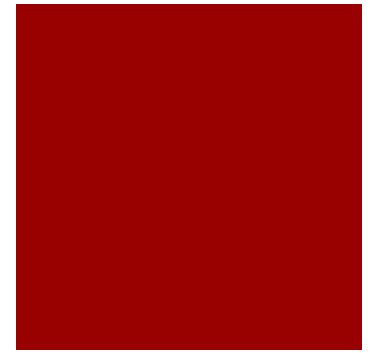


移植成績

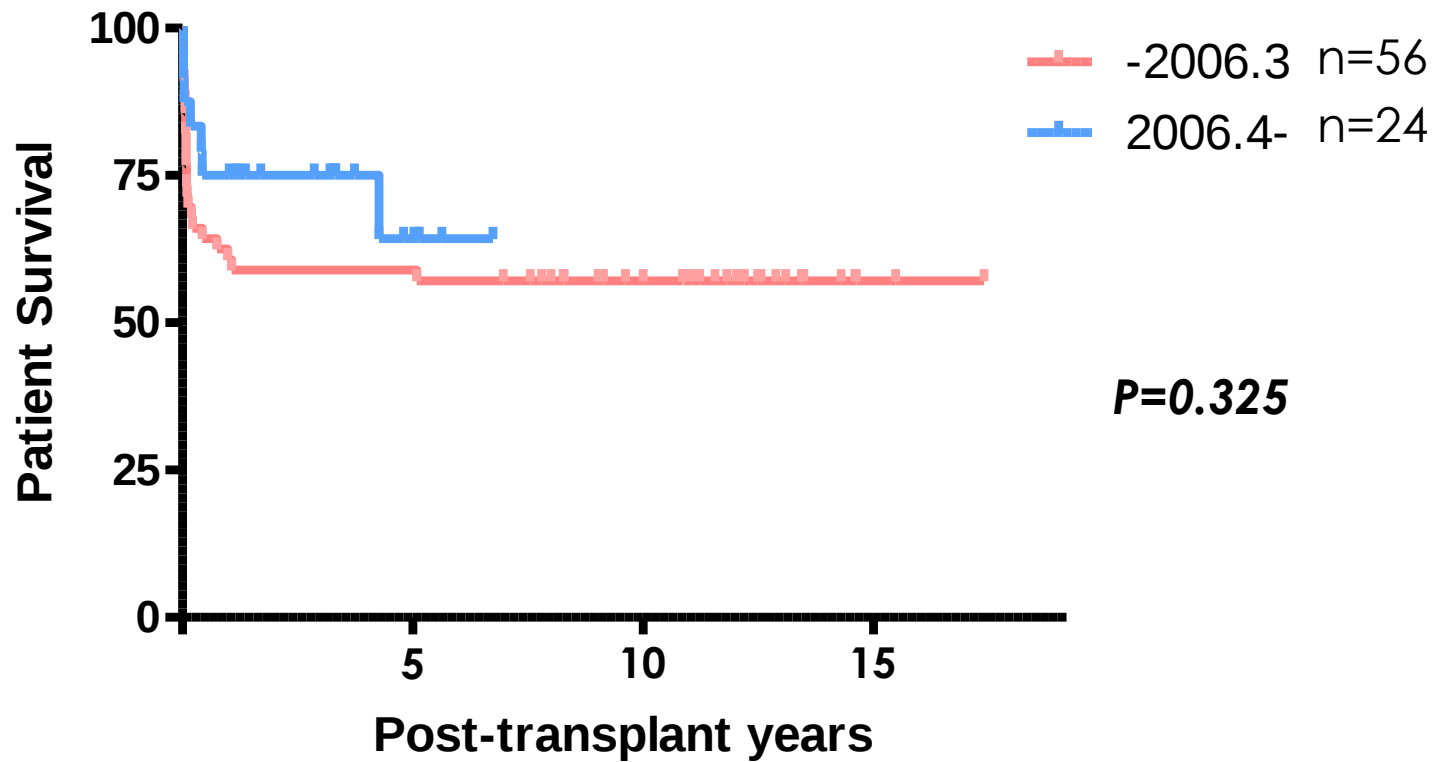
移植直前の肝性脳症の程度



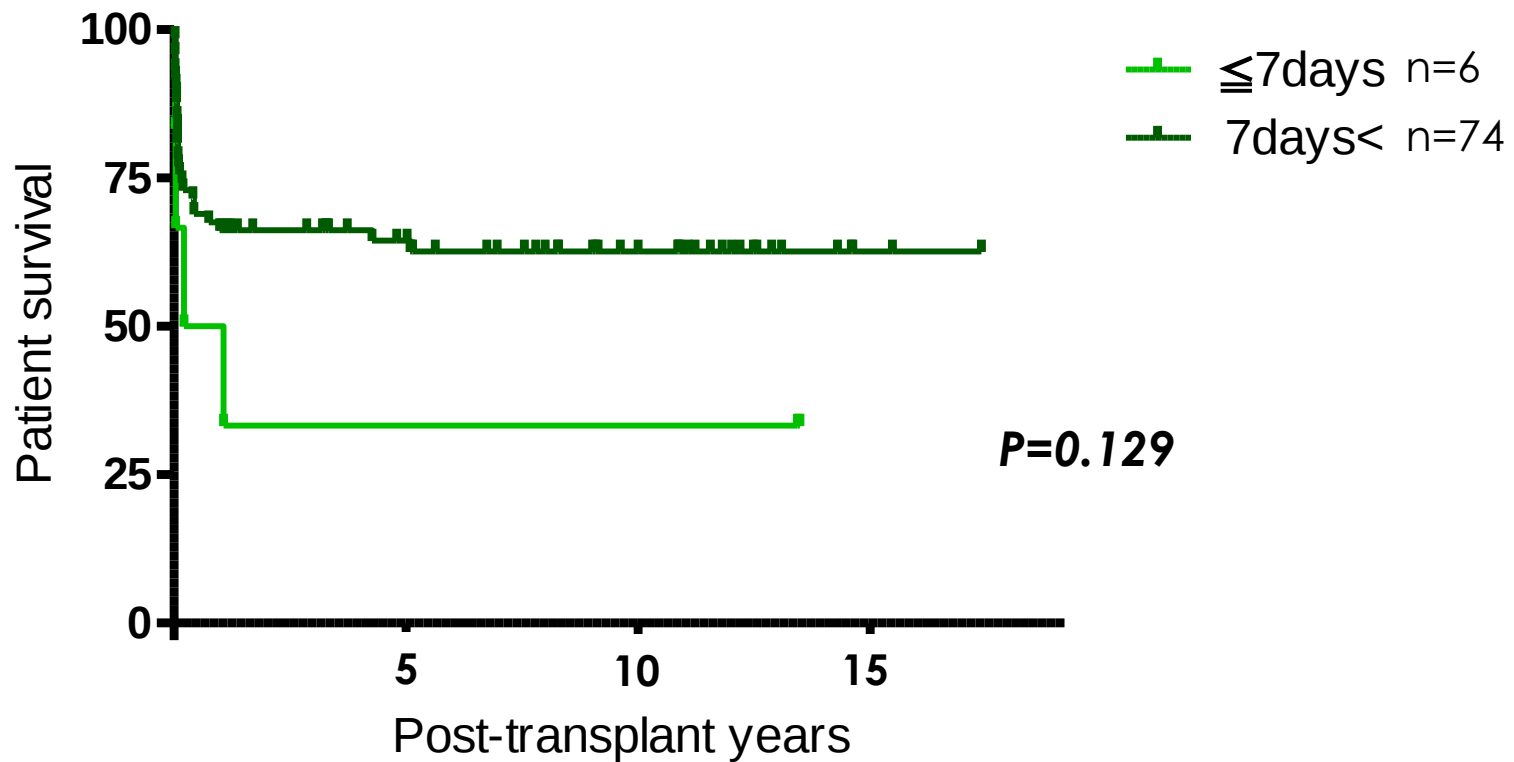
移植成績 術前High flow HDFの有無



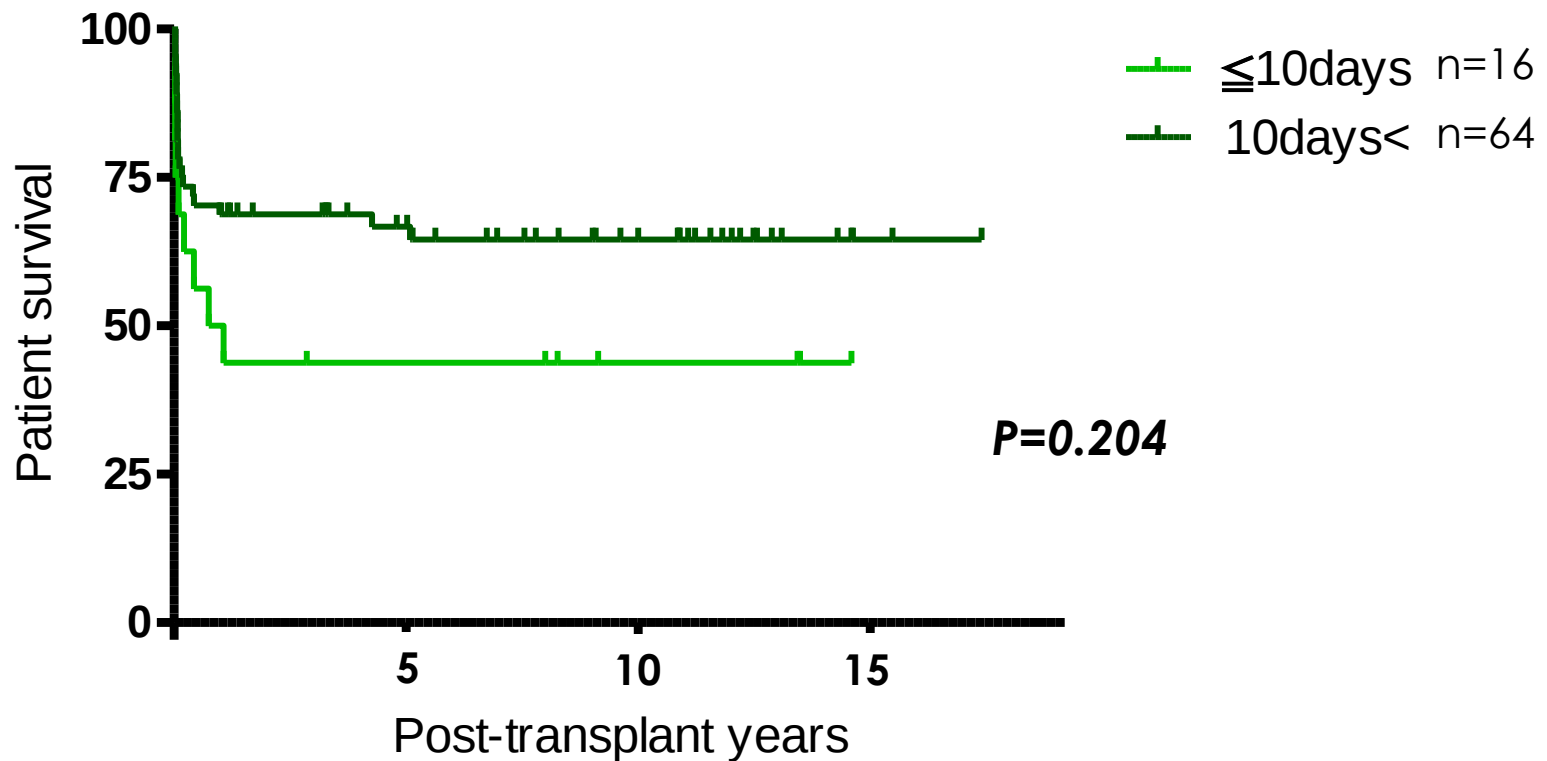
移植成績 前期/後期



移植成績 発症～移植までの期間



移植成績 発症～移植までの期間



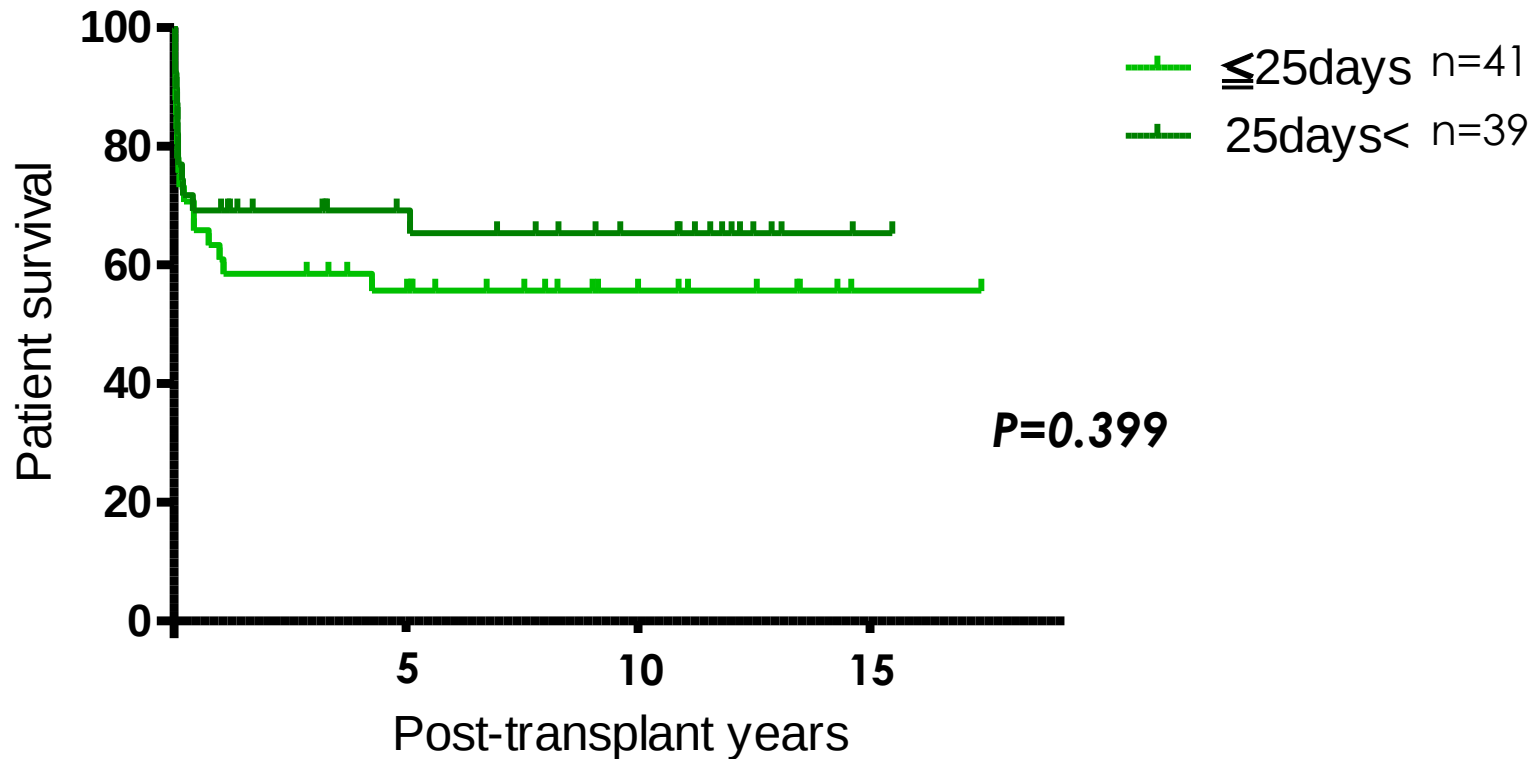
死亡した患者比較



	感染症死亡 (n=16)	それ以外死亡 (n=14)
発症より10日以内に移植 (n=8)	3	5
発症後10日より後で移植 (n=22)	13	9

p=0.295

移植成績 発症～移植までの期間



死亡した患者比較



	感染症死亡 (n=16)	それ以外死亡 (n=14)
発症より25日以内に移植 (n=15)	6	9
発症後25日より後で移植 (n=15)	10	5

p=0.143

移植成績 多変量解析



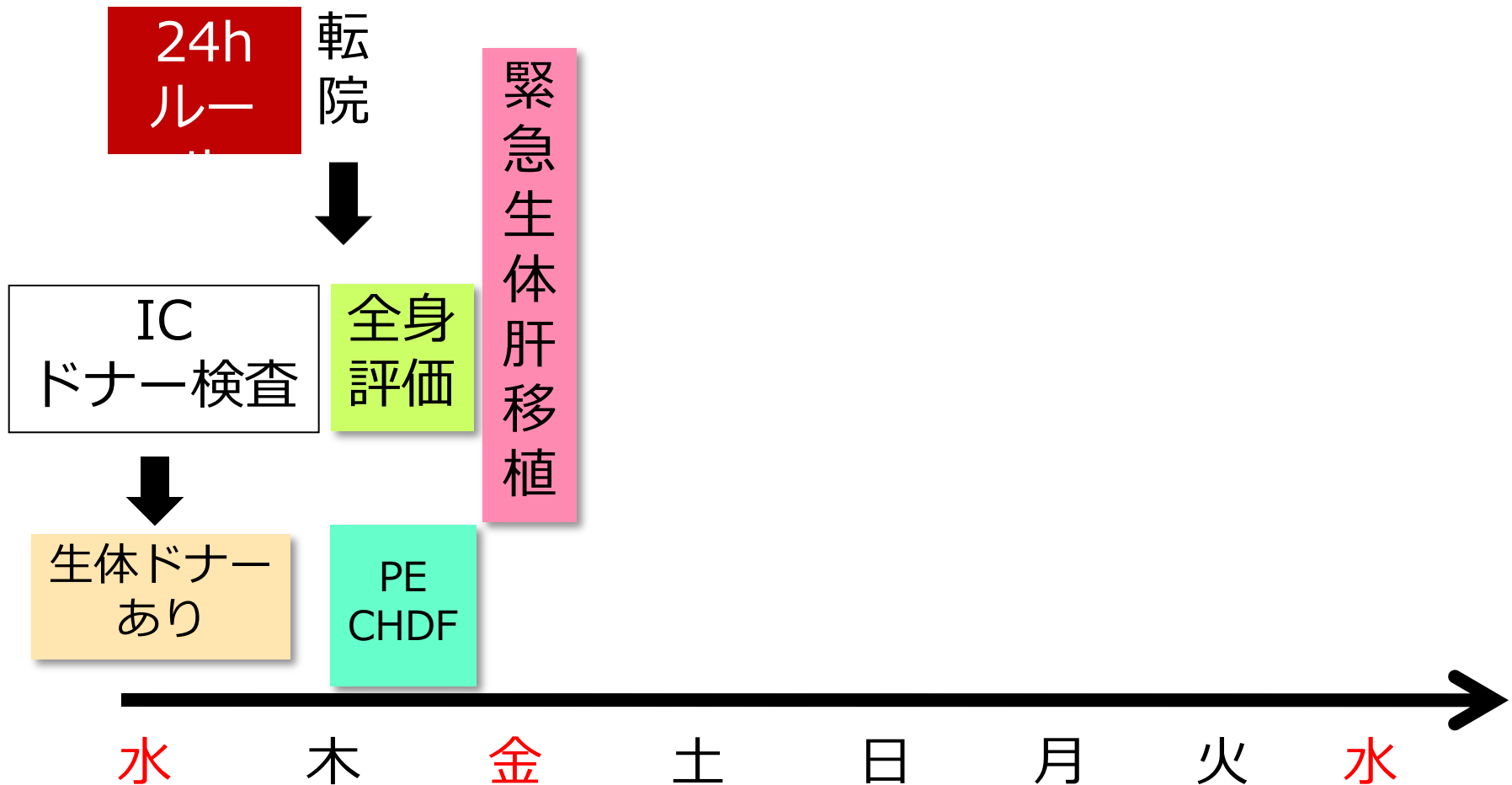
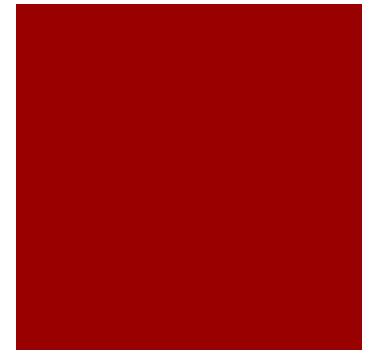
	Odds ratio	p
発症から移植までの期間 (≤ 10 日 vs 10 日 $<$)	1.62(0.46-5.68)	0.449
移植直前肝性脳症 (1-3度 vs 4-5度)	1.38(0.46-4.06)	0.559
レシピエント年齢 (< 50 歳 vs 50 歳 $\leq$)	2.12(0.67-7.17)	0.201
ドナー年齢 (< 40 歳 vs 40 歳 $\leq$)	1.94(0.65-6.26)	0.237
GRWR (< 0.8 vs $0.8 \leq$)	2.14(0.70-6.72)	0.182

移植適応



- 内科的治療が奏功せず (high flow (C)HDF、PEなどでPTが改善しない)
- 肝性脳症改善せず
- 肝萎縮、BUN低値、D/T比低値
- 著明な脳浮腫なし (CT、脳波、神経内科診察：脳幹反射)
- 活動性の感染症無し
- 多臓器障害合併は問わず

High flow HDF導入前



移植適応の追加

- 緊急生体肝移植を回避すべく、家族にIC後、脳死登録も行い、待機的生体肝移植とする
- 生体肝移植ドナー候補者がいれば当院に転院
- 当院へ転院後は約1週間の内科的治療

High flow (C)HDF+PE施行し、脳死を待機

脳症改善なければ緊急で生体肝移植

脳死肝移植数の
増加

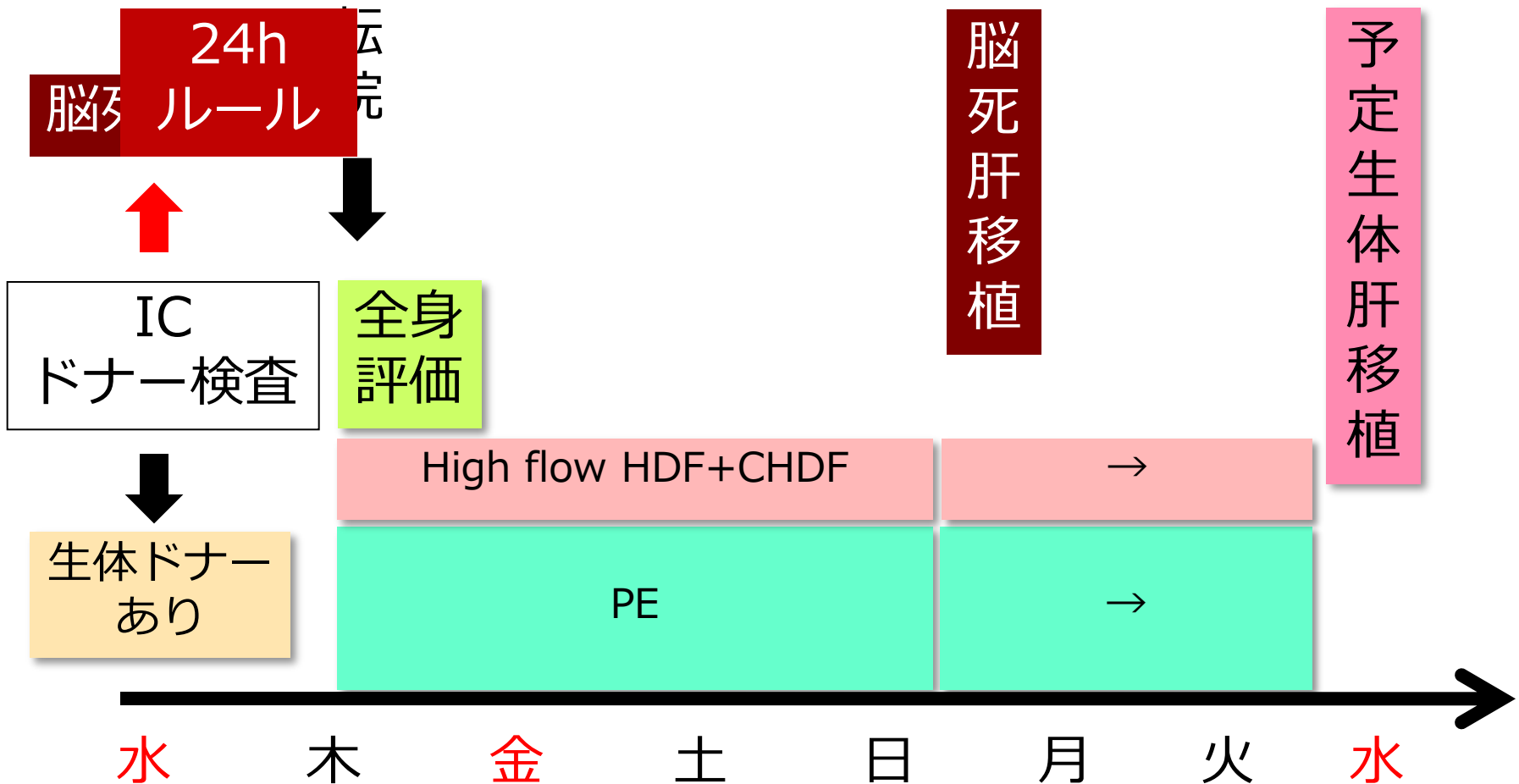
+

血液浄化療法の
進歩

生体ドナーの
肉体的・精神的負担
軽減

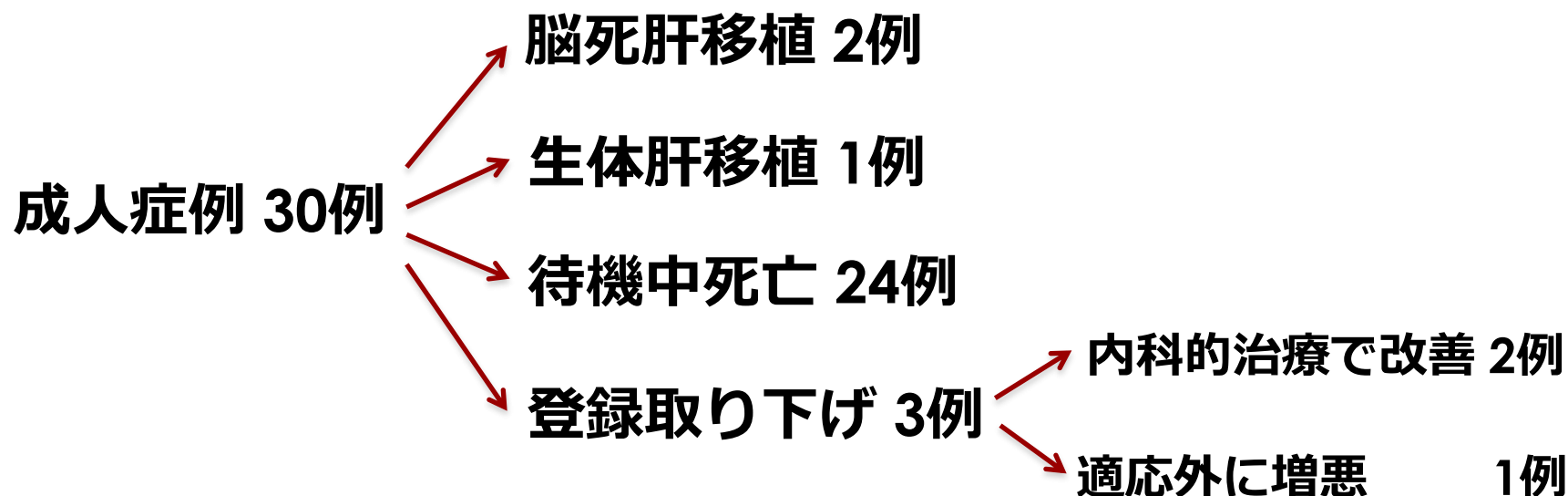
期限を決め脳死肝移植を待機

High flow HDF導入後



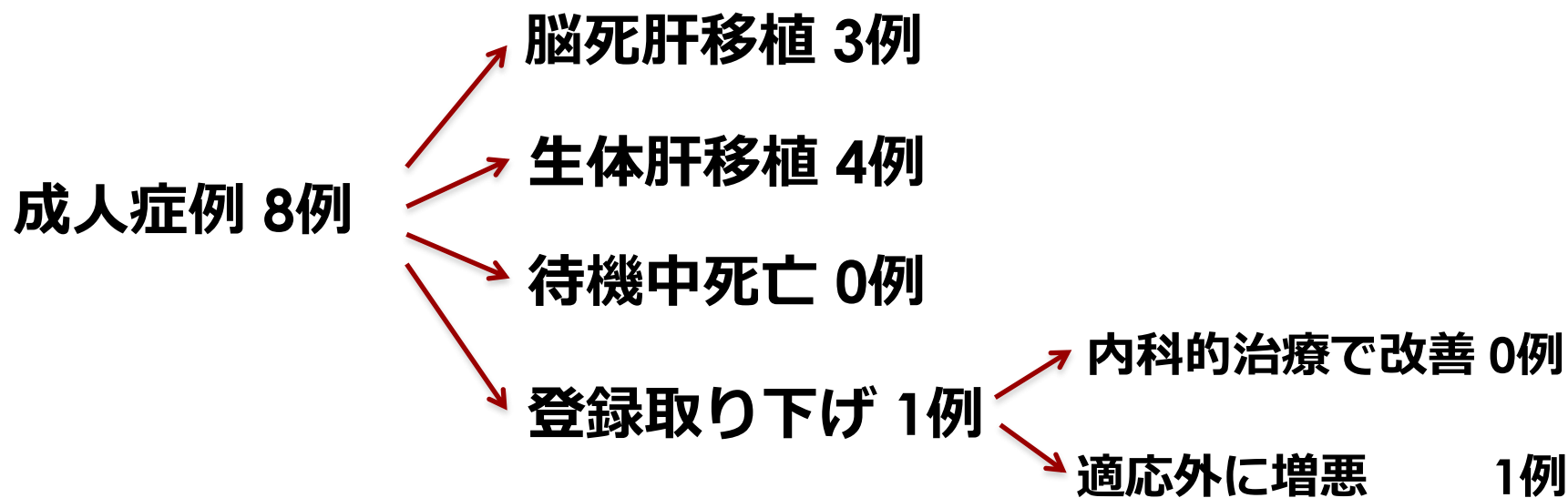
脳死登録症例 – 法改正前

1997~2010.6



脳死登録症例 – 法改正後

2010.7~



脳死肝移植待機リストにおける劇症肝炎患者の現状

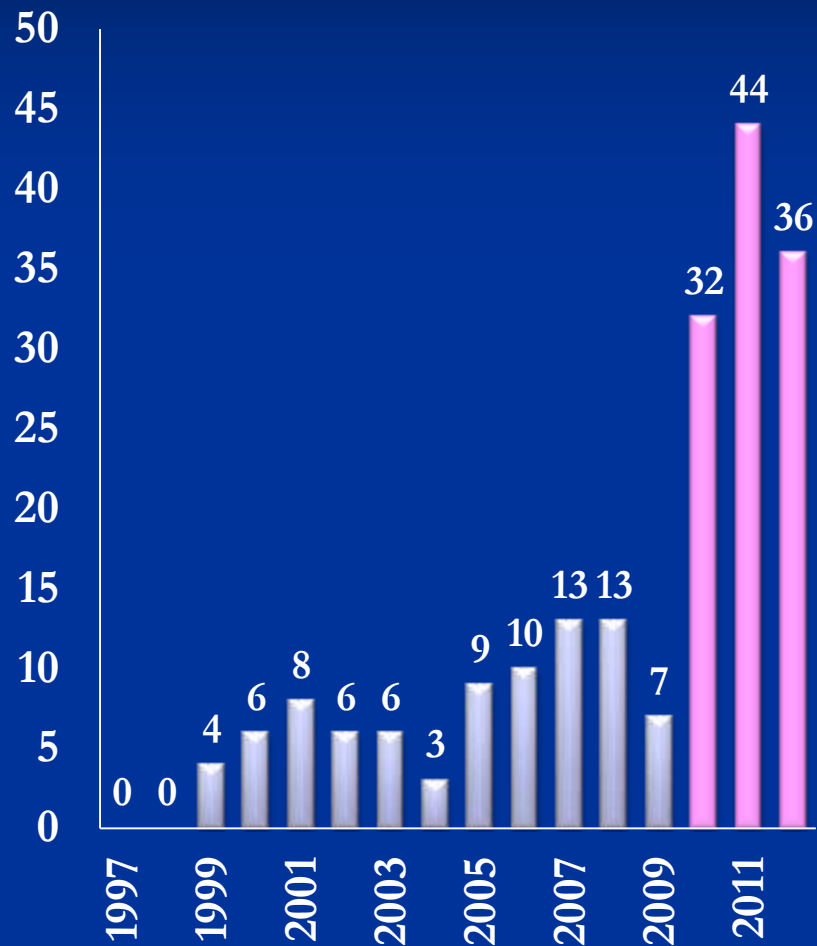
順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科

玄田拓哉

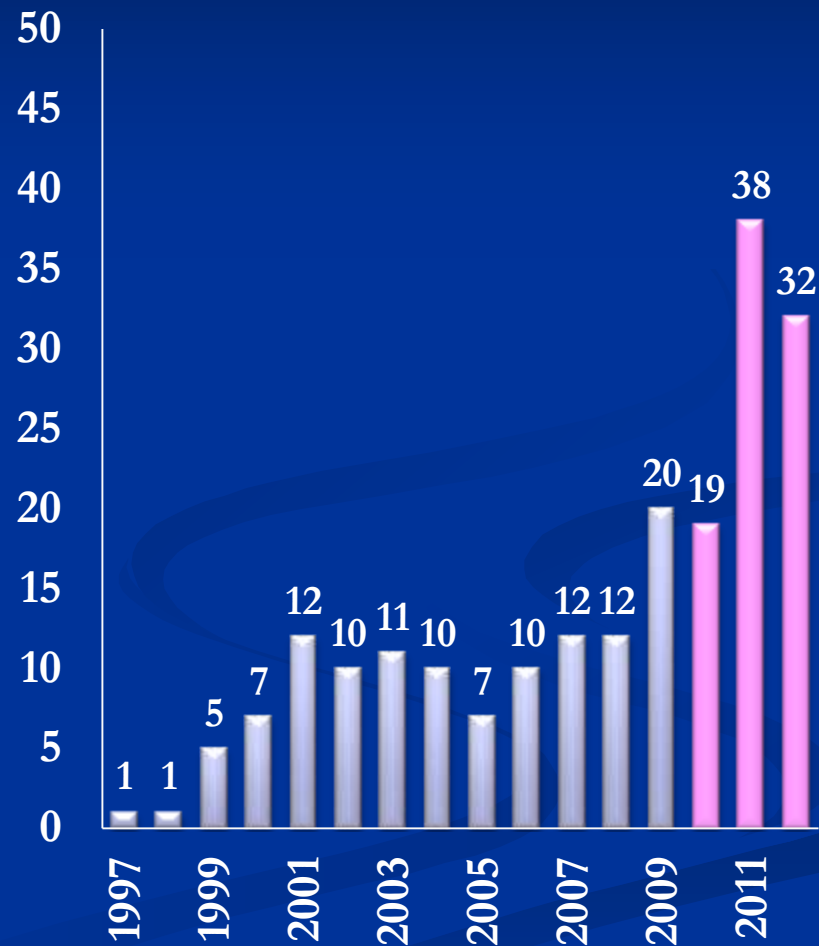
日本脳死肝移植適応評価委員会

市田隆文

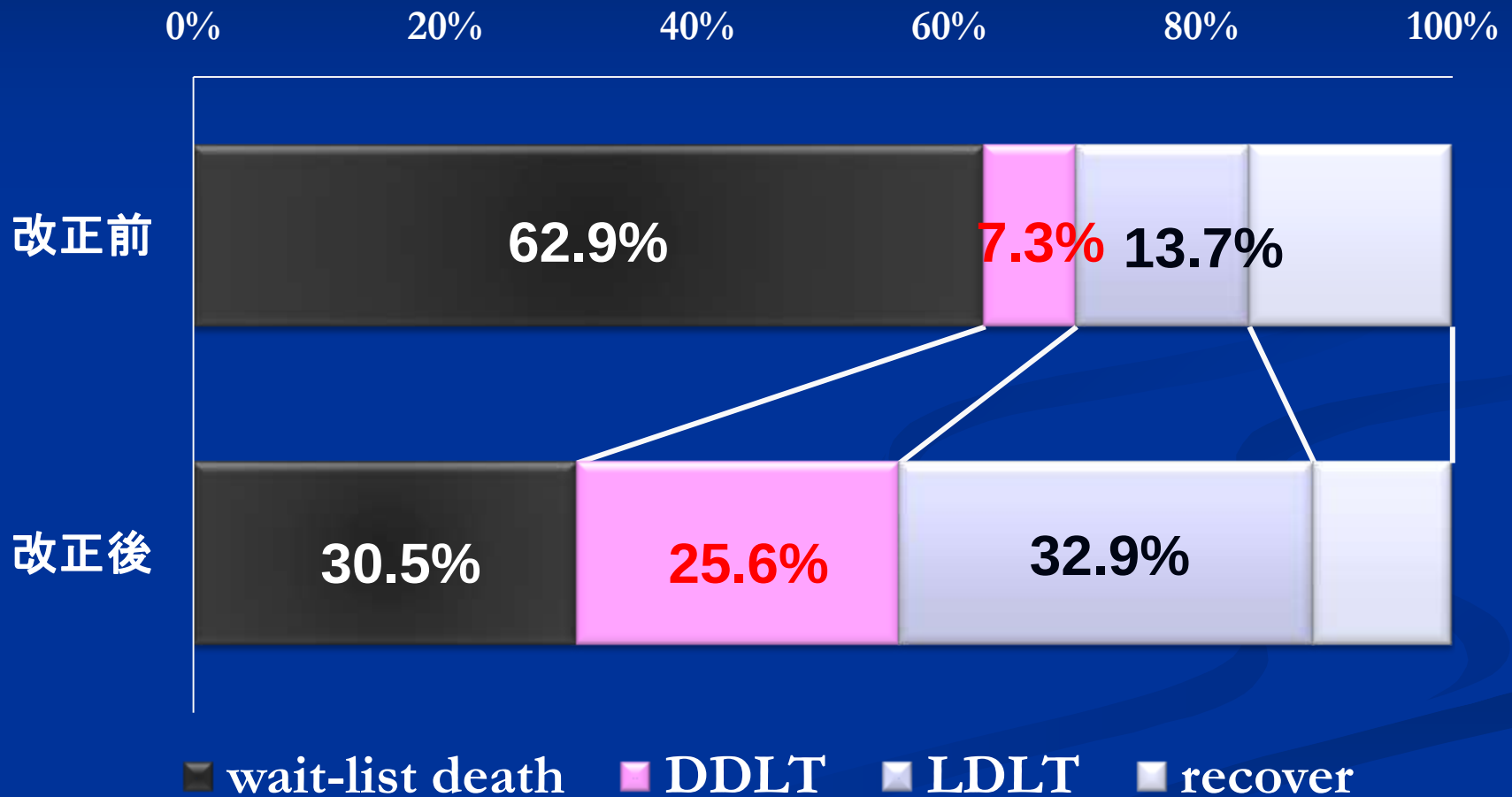
脳死ドナー数



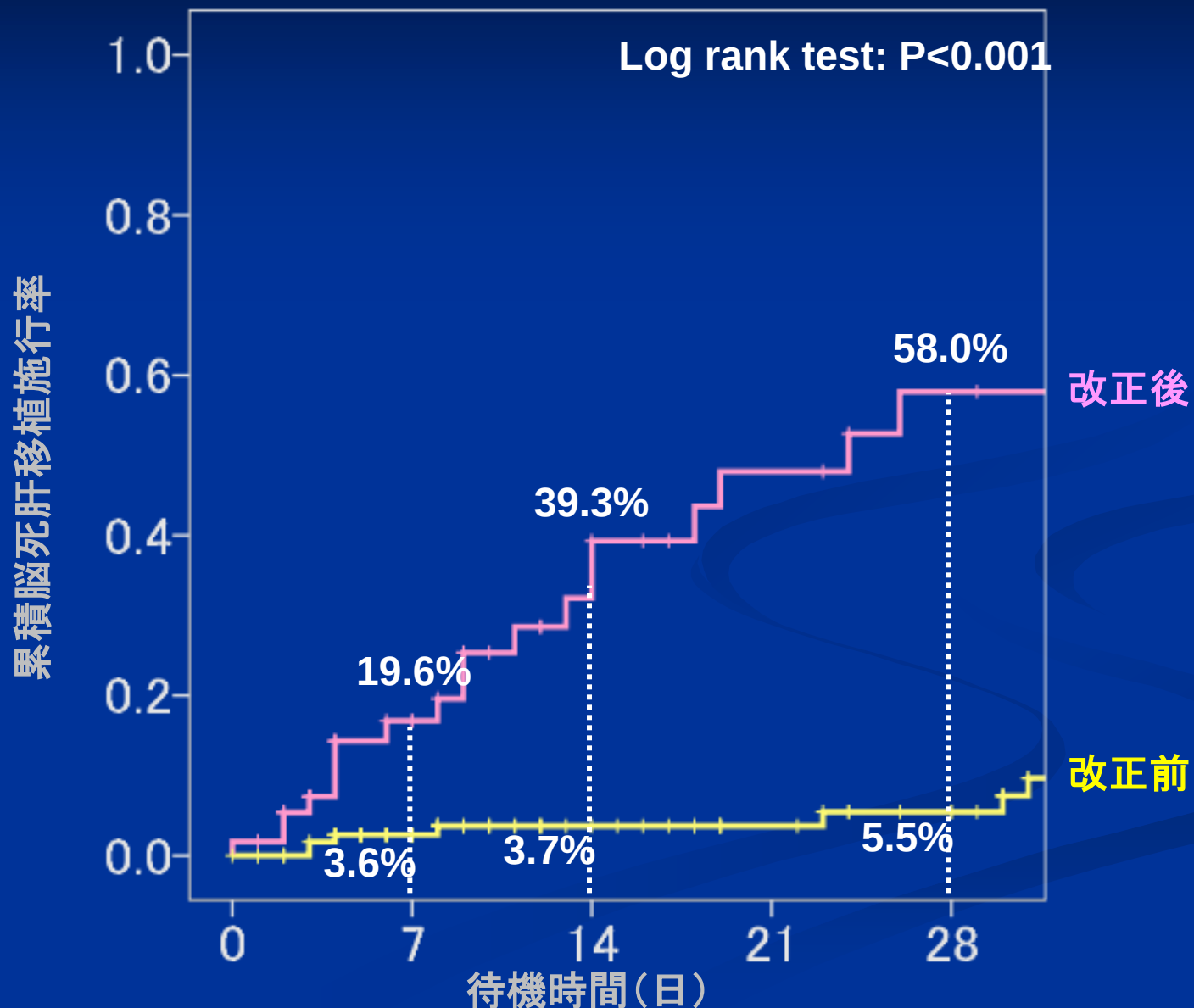
劇症肝炎患者待機数



改正臓器移植法による転帰の変化



法改正前後での脳死肝移植施行率の変化

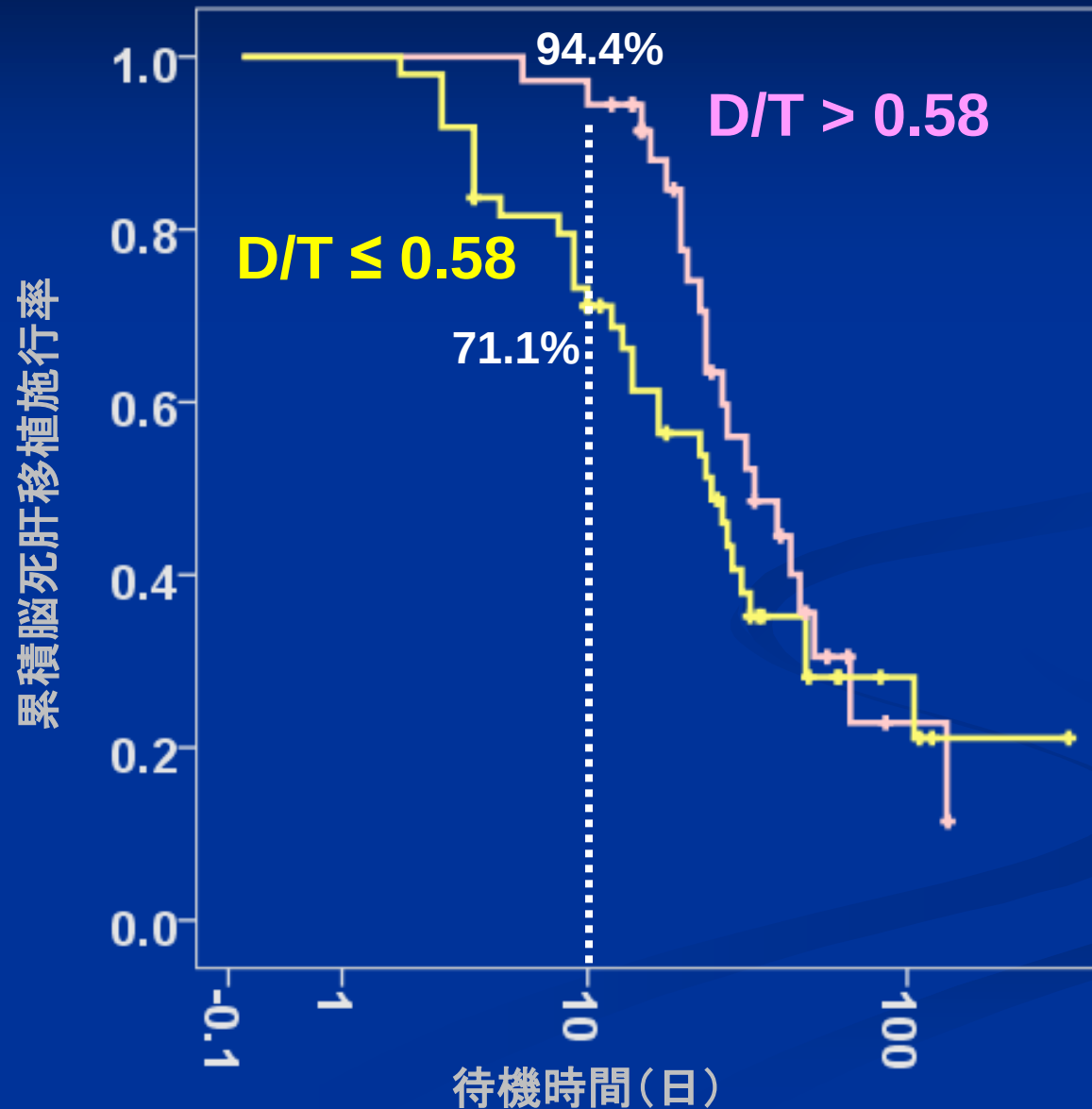


早期死亡に関与する因子(≥18歳、n=86)

variables	OR	95%CI	P-value
Univariate analysis			
年齢	1.02	0.98-1.07	0.39
病型			
急性型	1.00		
亜急性	1.24	0.38-4.04	0.72
LOHF	---	--	--
成因			
成因不明	1.00		
AIH	--	--	--
Drug	1.93	0.45-8.30	0.71
HBV	0.52	0.14-1.94	0.33
Alb	1.67	0.52-5.37	0.39
PT	0.98	0.94-1.03	0.50
INR	1.14	0.85-1.53	0.38
T-bil	1.01	0.95-1.07	0.87
D/T ratio	0.05	0.00-1.04	0.05
Cr	0.37	0.11-1.25	0.11
MELD score	1.02	0.96-1.09	0.53
Multivariate analysis			
D/T ratio ≤0.58	10.18	1.93-53.85	<0.01

Logistic regression analysis

待機生存率:D/T比別



ハイフローHDFによる脳症の改善
＋
脳死肝移植の増加



生体肝移植から脳死肝移植へのシフト

生体肝移植への移行のタイミングを
再考する必要がある



ご清聴、ありがとうございました。

