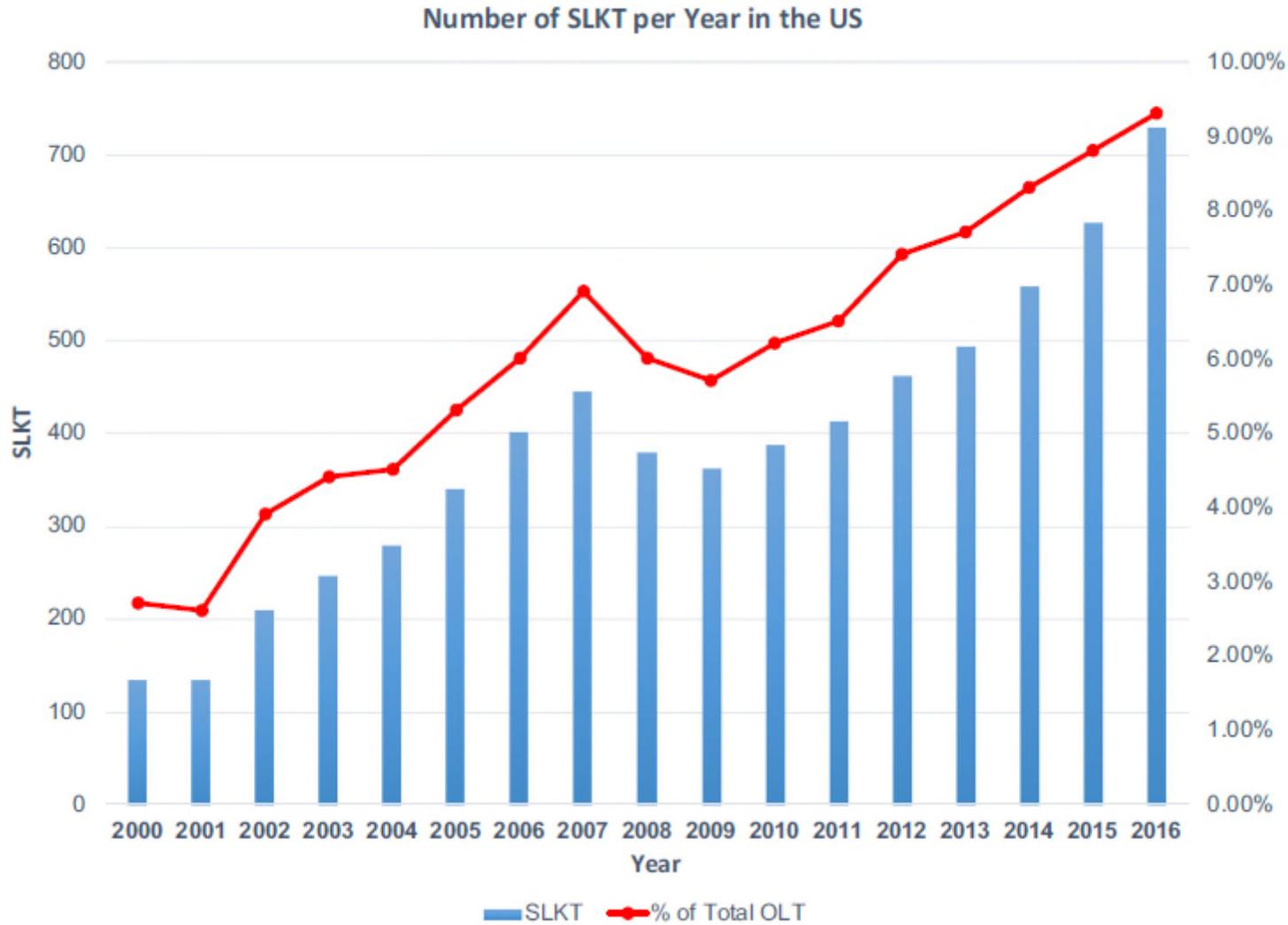


肝腎同時移植における 腎臓移植希望者選択基準について

①肝腎同時移植の予後について

アメリカでの肝腎同時移植の現状



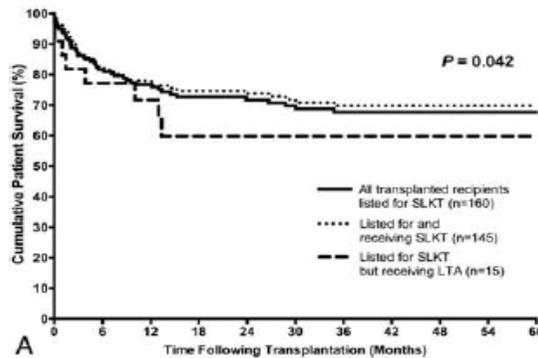
肝腎同時移植を受けたレシピエントのうち、26.5%がMELD>35

肝腎同時移植の成績 -肝単独移植との予後比較-

- ✓ 肝・腎同時移植を要するレシピエントにおいて
肝腎同時移植は肝単独移植より予後良好である。

単施設からの報告

UCLA : 2004年-2014年



肝腎同時 (n=145)
肝単独 (n=15)

Lunsford KE et al. Ann Surg. 2017

UNOS database 解析

1. 肝腎同時移植登録症例 : 1994年-2011年



5年生存率
76% vs. 55%, p<0.0001

術後2日以内死亡率
0.5% vs. 11.4%, p<0.0001

Hmoud B et al. Transplantation. 2015

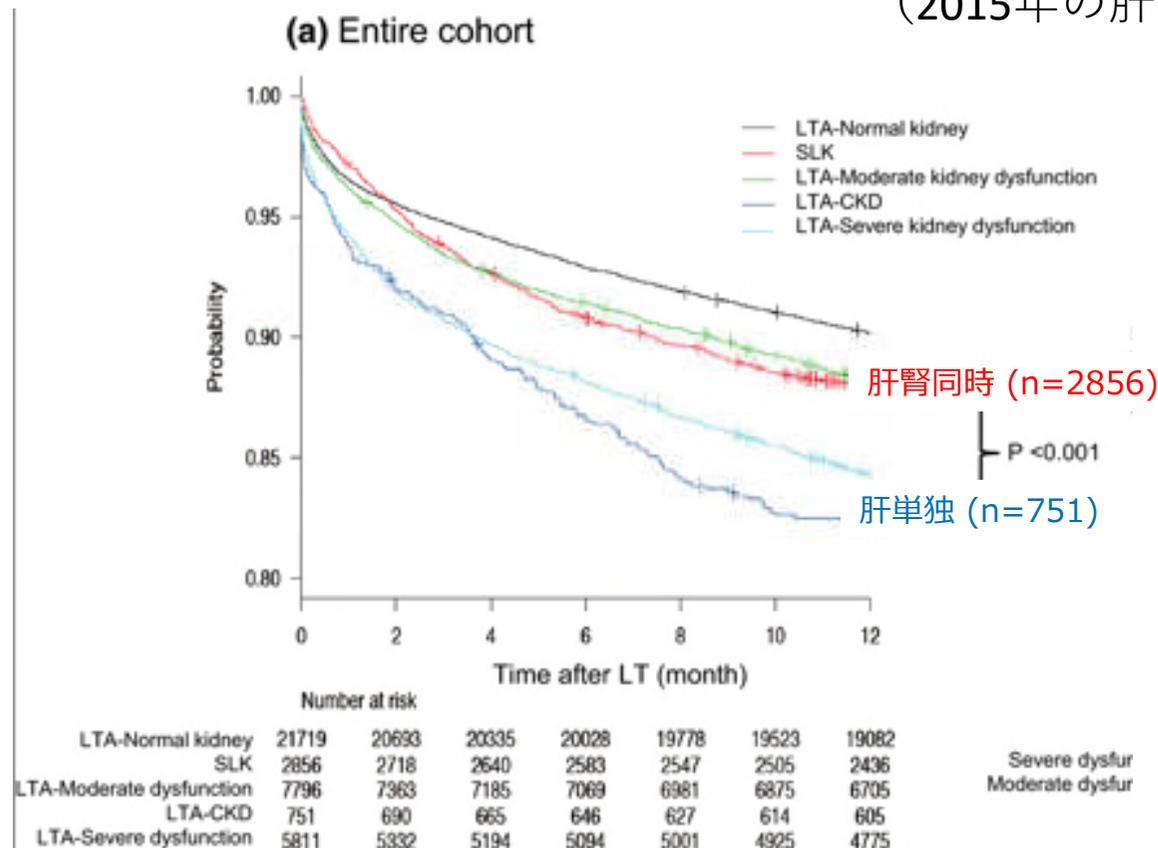
肝腎同時移植の成績 -肝単独移植との予後比較-

UNOS database 解析

2. 肝腎同時移植症例と*CKD有する肝単独症例の比較：2009年-2015年

*CKD: 90日以上GFR \leq 60ml/minが継続し、申請時に \leq 30ml/min

(2015年の肝腎同時移植率は9.4%)

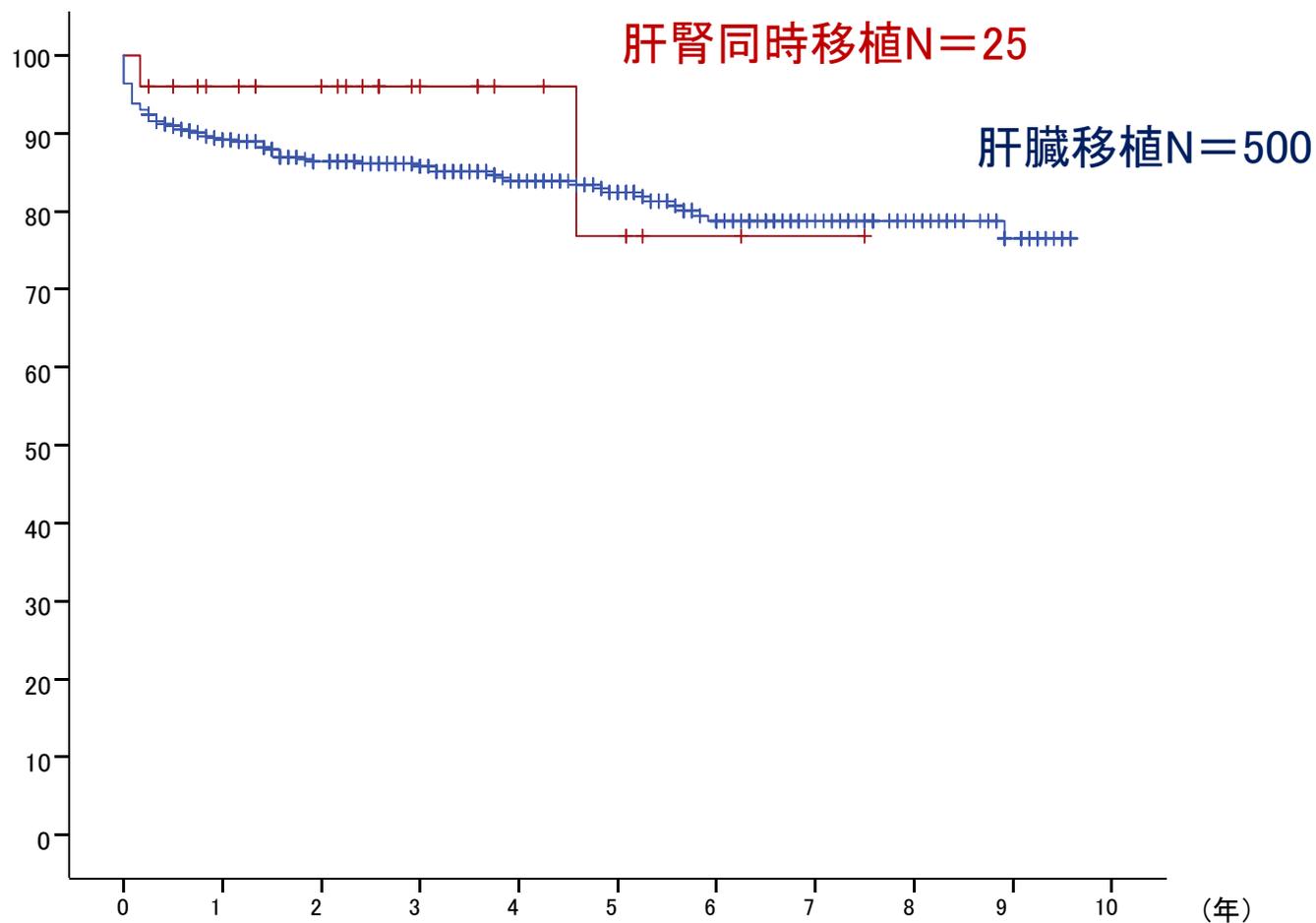


1年生存率

87.8% vs. 82%, $p < 0.001$



肝臟移植・肝腎同時移植生着率 (2010年8月～2019年12月移植、2020年3月現在)



	1年	3年	5年	7年
肝臟移植	89.4%	86.1%	82.4%	78.8%
肝腎同時移植	96.0%	96.0%	76.8%	76.8%

**②本邦における肝腎同時移植の待機患者背景
および移植実施患者の患者背景について**



肝腎同時・肝臓・腎臓移植登録者(累計) (2020年12月31日現在)

	肝腎同時移植	肝臓移植	腎臓移植
希望 (待機含む)	39	310	13,124
死体移植済	30	614	4,086
取消	10	393	21,379
死亡	45	1,409	4,385
生体移植済	11	555	3,063
海外渡航・その他	—	34	12
登録者累計	135	3,315	46,049



肝腎同時・肝臓・腎臓移植登録希望者属性 (2020年12月31日現在)

		肝腎同時移植	肝臓移植	腎臓移植
希望者数 (待機含む)		39	310	13, 124
平均±標準偏差		53.1±9.9	45.5±14.7	52.7±10.6
中央値 (最小-最大)		56 (24-70)	48 (0-71)	53 (1-83)
医学的緊急性 Status I		0	7	
医学的緊急性 Status II	35点以上	1	2	
	25-34点	3	21	
	19-24点	29	83	
	18点以下	6	197	



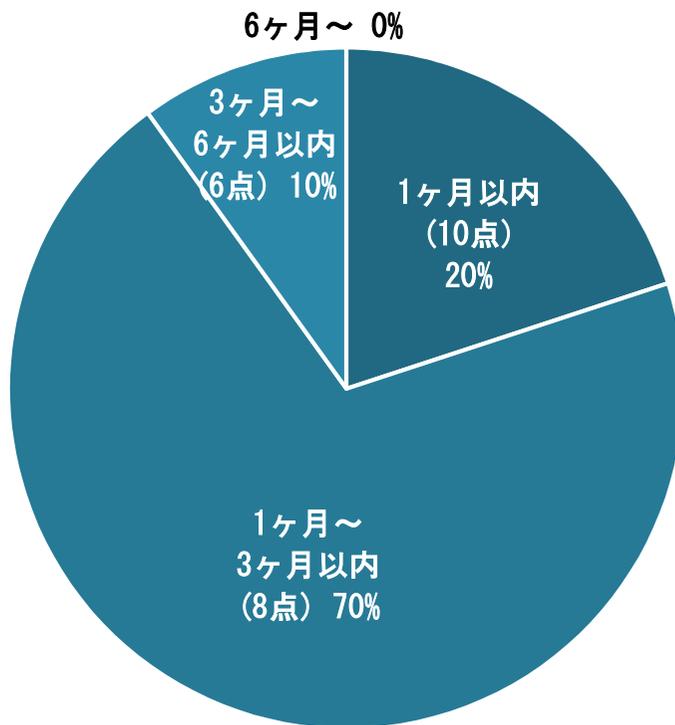
肝腎同時移植登録希望者の原疾患 (2020年12月31日現在)

腎臓原疾患		肝臓原疾患	
嚢胞腎	23	多発性肝嚢胞 (Polycystic liver disease)	21
		胆道閉鎖症・カロリ病 1・2	2
原発性高尿酸血症Ⅰ型	2	高尿酸血症 (オキサローシス)	2
糖原病	1	ガラクトース血症	1
C型肝炎ウイルス関連腎症疑い	1	非代償性肝硬変	1
IgA腎症	1	非代償性肝硬変	1
腎硬化症	1	非代償性肝硬変	1
慢性腎盂腎炎	1	胆道閉鎖症・カロリ病 2	1
クリオグロブリン血症	1	肝移植後グラフト不全	1
肝腎症候群	1	非代償性肝硬変	1
慢性糸球体腎炎	2	アルコール性肝硬変	1
		非代償性肝硬変	1
慢性腎不全	3	非代償性肝硬変	3
不明	2	非代償性肝硬変	1
		胆道閉鎖症・カロリ病 2	1

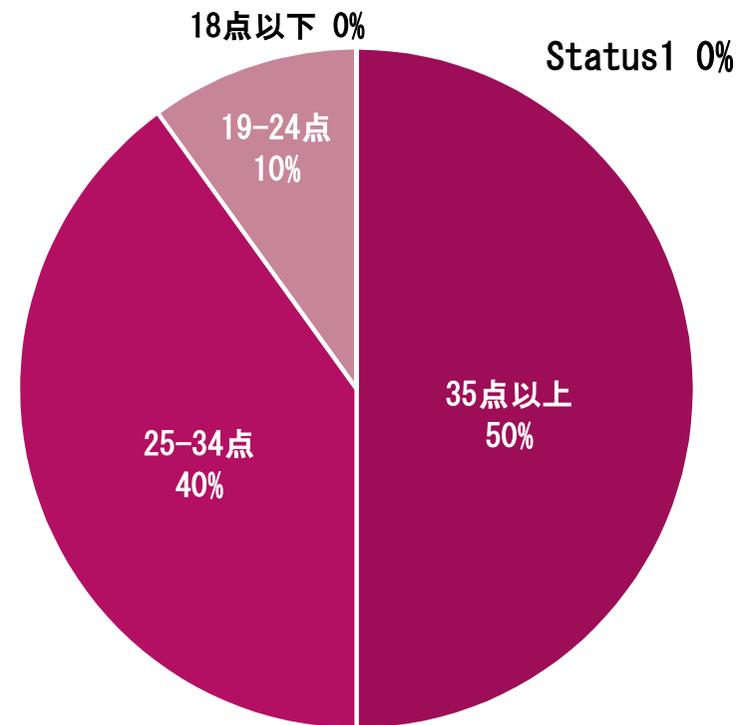


肝腎同時移植者の医学的緊急性 (2010年7月17日～2020年12月, N=30)

MELDスコア導入前 (2010/7/17～2019/5/14, N=20)



MELDスコア導入後 (2019/5/15～2020/12, N=10)



平均値	34.4 ± 8.1
中央値	36.5 (20-42)





肝腎同時移植者の原疾患 (2010年7月17日～2020年12月, N=30)

腎臓原疾患		肝臓原疾患	
嚢胞腎	7	多発性肝嚢胞 (Polycystic liver disease)	6
		二次性胆汁うっ滞症	1
肝腎症候群	13	肝移植後グラフト不全	5
		非代償性肝硬変	4
		急性肝不全昏睡型	1
		原発性胆汁性胆管炎 (PBC)	2
		遅発性肝不全	1
CNI腎症	2	肝移植後グラフト不全	2
糖尿病性腎症	1	非代償性肝硬変	1
巣状糸球体硬化症 (FGS)	1	HIV/HCV共感染重症	1
高尿酸尿症	1	高尿酸尿症	1
尿細管・間質性腎炎	1	急性肝不全昏睡型	1
その他・不明	2	非代償性肝硬変	2
不明	2	肝移植後グラフト不全	1
		原発性硬化性胆管炎	1

**③肝腎同時移植における海外の
クロスマッチ陽性事例の予後について**

欧米での肝腎同時移植における クロスマッチ陽性事例の取扱

海外での基準

- Organ Procurement and Transplantation Network policies (米国)
- Eurotransplant Liver Allocation System (欧州)

海外の基準では、肝臓での該当患者が、肝腎同時移植希望者の場合、クロスマッチに関する言及はなく、肝腎同時のあっせんが行われる。

肝移植症例における組織適合性検査結果

(東京女子医科大学病院 (2011年-2019年: 1st-90th))

レシピエント性別とドナー続柄	女性レシピエント ドナー：配偶者・子供 (n=31)	女性レシピエント ドナー：配偶者・子供以外、 脳死ドナー含む (n=18)	男性レシピエント ドナー：全て (n=41)	
PRA 陽性 (Flow)	14	7	14	35
DSA (Single 陽性)	13	2	2	17
FXM 陽性	8	1	0	9
CDC 陽性	4	0	0	4

FXM陽性 1.6%, CDC陽性 0%

肝腎同時移植におけるクロスマッチ陽性症例の予後

○感作症例であっても移植後成績の低下を認めない報告

Renal Allograft Outcome in Recipients of Positive-Crossmatch Combined Liver-Kidney Transplantation

Parasuraman KK et al. Transplant Proc . 2013.

対象：1986年～2006年、UNOS database解析
肝腎同時移植1401例

クロスマッチ陽性群 242例(17.3%) vs 陰性群 1159例(82.7%)

腎生着率、生存率で有意差なし

ただし腎拒絶率は陽性群で有意に高く(19.3%vs10.8%)
1-, 3-, 5-年生着率は、8%、7%、6%低かった。

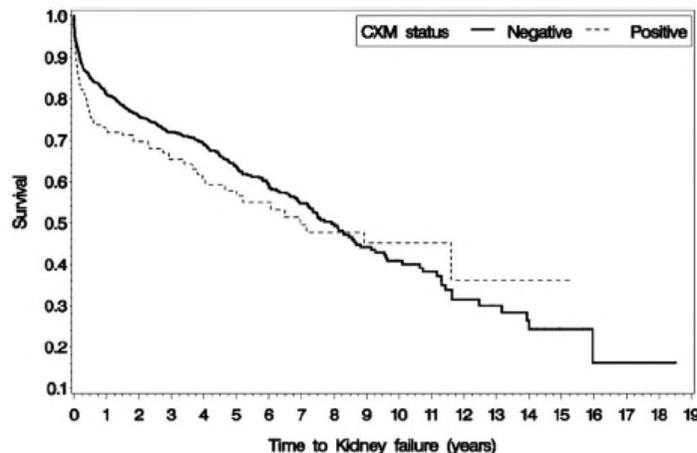


Fig 2. Renal allograft survival in combined liver-kidney transplantation (CLKT) by CXM status.

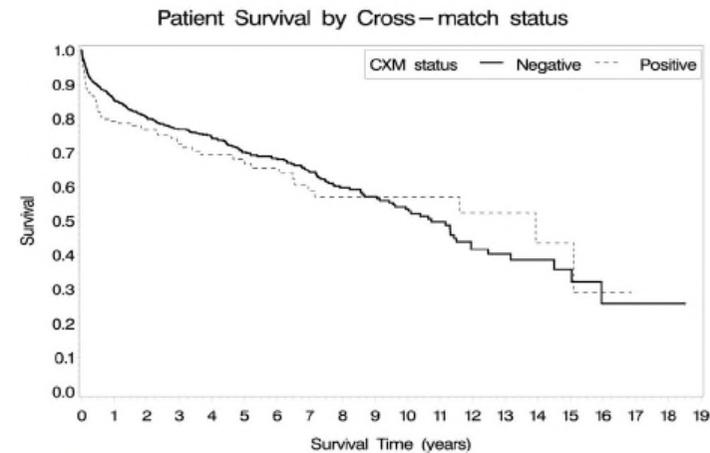


Fig 3. Patient survival in combined liver-kidney transplantation (CLKT) by CXM status.

肝腎同時移植におけるクロスマッチ陽性症例の予後

○感作症例であっても移植後成績の低下を認めない報告

Outcomes of Simultaneous Liver and Kidney Transplantation in Relation to a High Level of Preformed Donor-Specific Antibodies

Leca N et al. Transplantation. 2013.

対象：1991年～2011年、肝腎同時移植56例
(Washington Medical Center)

高感作症例：13例（クロスマッチ陽性or MFI<10000）
脱感作療法は未施行症例も含み、
明確な基準なし。

腎生着率、生存率に有意差なし
(5年生存率：非感作症例67% vs 感作症例64%)

ただし、腎急性拒絶は感作症例で有意に多い
(2% vs 23%, p=0.002)

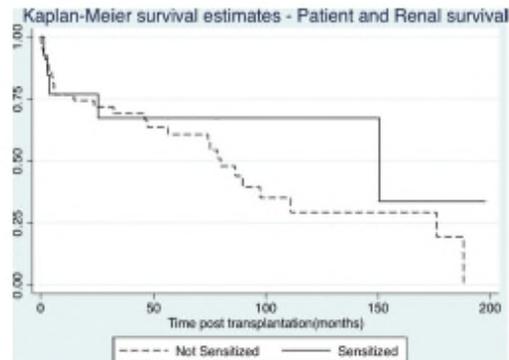


FIGURE 1. Combined Patient and renal Allograft Survival.

Lack of Association between Pretransplant Donor-Specific Antibodies and Posttransplant Kidney Outcomes in Simultaneous Liver-Kidney Transplant Recipients with Rabbit Anti-Thymocyte Globulin Induction and Steroid-Free Protocol

Yazawa M et al. Nephron. 2020.

対象：2009年～2018年、肝腎同時移植85例
(Methodist University Hospital)

術前DSA(+) 19例 vs 術前DSA(-) 66例

腎生着率、生存率に有意差なし

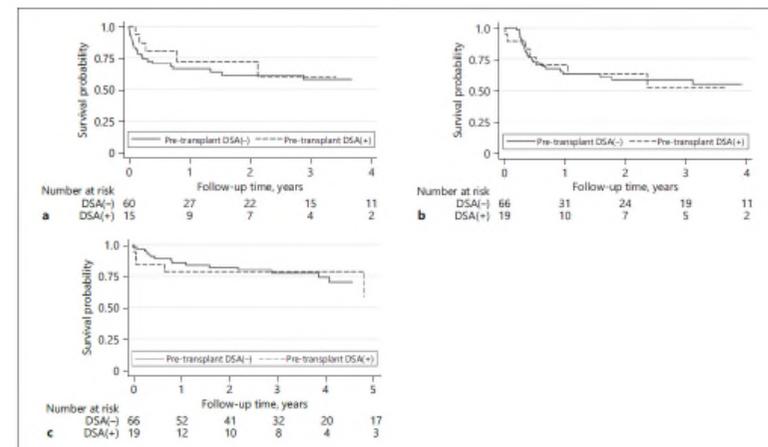


Fig. 2. Probability of worsening kidney function (a), composite kidney outcome (b), and overall death (c) of simultaneous liver-kidney transplant recipients with and without pretransplant DSAs. DSAs, donor-specific antibodies.

肝腎同時移植におけるクロスマッチ陽性症例の予後

○感作症例は移植後成績の低下を認める報告

Combined Liver-Kidney Transplants: Allosensitization and Recipient Outcomes

Askar M et al. *Transplantation*. 2011.

対象：1995年～2008年、米国レジストリデータ解析
肝腎同時移植2484例 (SRTR registry)

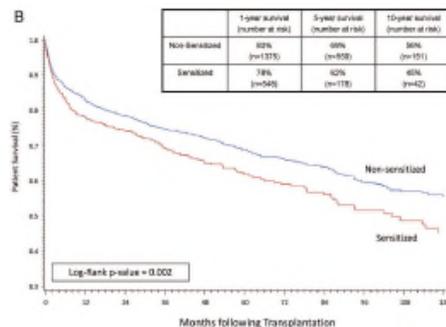
感作症例747例(30%)vs非感作症例1737例

※感作の定義：TXM or PRA>10%

感作症例は腎生着率、生存率は有意に低い
($p=0.015$)

腎生着率	1年	5年	10年
感作症例	75%	61%	43%
非感作症例	80%	65%	51%

生存率



Class II Alloantibody and Mortality in Simultaneous Liver-Kidney Transplantation

O'Leary JG et al. *Am J Transplant*. 2013.

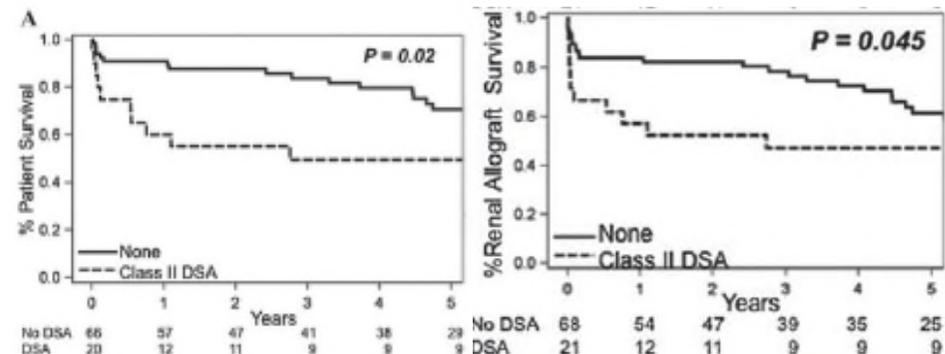
対象：1985年6月～2011年7月、肝腎同時移植86例
(Baylor University Medical Center)

Preformed DSA陽性30例(35%) vs None 56例

(Class I, IIともに陽性10例、Class Iのみ10例、Class IIのみ10例)

Class I-DSA陽性はACR, AMR発症に関与なし
腎生着率、腎機能にも関連なし

Class II-DSA陽性はAMR発症が高い
生存率、腎生着率は有意に低い



④肝腎同時移植後の肝臓の腎臓保護作用について

肝腎同時移植における肝臓の腎臓保護作用に関する報告

Decreased chronic cellular and antibody-mediated injury in the kidney following simultaneous liver-kidney transplantation

Taner T et al. *Kidney Int.* 2016.

対象：2001年～2011年、Mayo Clinic
肝腎同時移植(SLK)68例(DSA+ 14例、DSA- 54例)
腎単独移植(KTA) 136例 (DSA+ 28例、DSA- 108例)

DSA+症例では、肝腎同時移植症例は腎単独移植症例より抗体関連拒絶 (7.1% vs 46.4%, $p=0.01$)

chronic transplant glomerulopathy (0% vs 53.6%, $p=0.0005$) が有意に低かった。

腎生着率、生存率に有意差なし

Δ eGFRはSLK症例で有意に高い

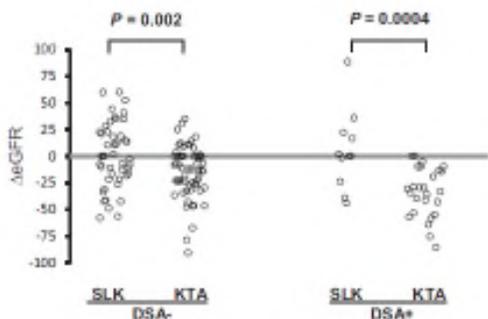


Figure 2 | Changes in estimated glomerular filtration rate (eGFR) 5 years after transplantation, as percentage of eGFR at 4 months after transplantation. DSA+, high level of donor-specific alloantibody; DSA-, low level or no donor-specific alloantibody; KTA, kidney transplant alone; SLK, simultaneous liver-kidney transplants.

Donor-specific hypo-responsiveness occurs in simultaneous liver-kidney transplant recipients after the first year

Taner T et al. *Kidney Int.* 2018.

肝腎同時移植(SLK)症例28例、腎単独移植(KTA)63例、の肝単独移植(LTA)症例31例の移植後1年時点の末梢血細胞を用いたドナー特異的反応を検討

SLKはKTAと比較し、

- CD8⁺T細胞, activated CD4⁺T細胞, effector memory T細胞の割合が有意に少なかった。
- ドナー細胞刺激に対する、T細胞の増殖能が有意に低かった。
- ドナー細胞刺激での、IFN- γ 産生が有意に低かった。

SLKの末梢血中細胞の表現型・機能的特徴はLTAに類似していた。

肝腎同時移植における肝臓の腎臓保護作用に関する報告

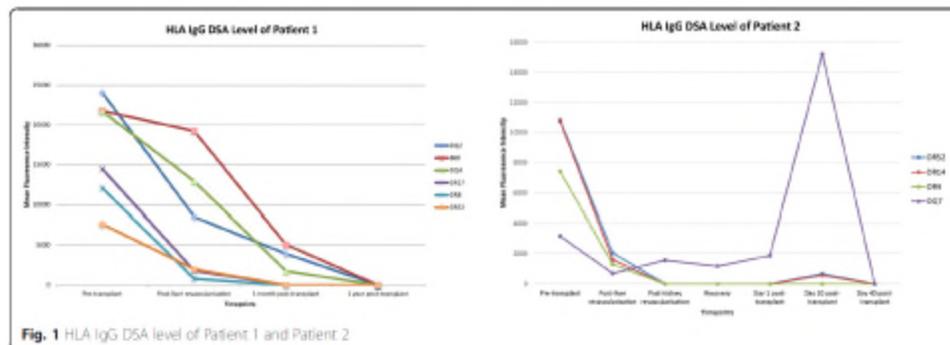
Rapid reduction of high-level pre-formed donor-specific antibodies after simultaneous liver-kidney transplantation: a report of two cases

Lai C et al. BMC Nephrology. 2020.

対象：University of Sydneyで肝腎同時移植を行った2例

- 術前感作
症例1：Class I, Class II DSA (MFI>20000), CDC陽性
PRA>99% (Class I, Class II)
症例2：Class II DSA (MFI>10000), CDC陰性
PRA>97% (Class II)

術前からのMFIの推移を検討



肝再灌流後にMFIは著明に低下、その後も経時的に低下し、検出されなくなった。

Association between post-transplant donor-specific antibodies and recipient outcomes in simultaneous liver-kidney transplant recipients: single-center, cohort study
Yazawa M et al. Transplant Int. 2020.

対象：2009年～2018年、肝腎同時移植症例85例

Methodist University Hospital

術前、術後のDSAの推移を検討(persistent, de novo)

Table 2. All information about classes and antigens of DSA according to each persistent- and de novo DSA including C1q+DSA as well as pretransplant DSA.

Patient	Pretransplant DSA (+)	Pretransplant C1q+DSA	Post-transplant persistent DSA (+)	Post-transplant persistent C1q+DSA	Post-transplant de novo DSA (+)	Post-transplant de novo C1q+DSA
1	Both Class I (B) and II (DQ, DR)					
2					Only Class II (DQ)	Only Class II (DQ)
3	Both Class I (A, B) and II (DR)					
4	Only Class I (B)					
5	Only Class II (DQ, DR)		Only Class II (DQ, DR)		Only Class I (B)	Only Class II (DQ, DR)
6	Both Class I (A, B) and II (DR)					
7					Only Class II (DR)	Only Class II (DR)
8	Only Class I (A)		Only Class I (A)			
9	Only Class I (B, C)	Only Class I (B, C)			Only Class II (DQ)	
10	Only Class II (DR)					
11	Only Class II (DQ)					
12	Only Class II (DP, DQ, DR)	Only Class II (DP, DQ, DR)				
13					Both Class I (B, C) and II (DQ, DR)	Only Class II (DQ)
14	Only Class I (B)					
15	Only Class I (A)					
16	Only Class I (A, B)					
17	Only Class II (DR)		Only Class II (DR)		Both Class I (B) and II (DR)	Both Class I (B) and II (DR)
18					Only Class II (DQ, DR)	Only Class II (DQ, DR)
19	Both Class I (A, B, C) and II (DQ, DR)	Only Class II (DQ, DR)	Only Class II (DQ, DR)	Only Class II (DR)		
20	Only Class I (B)				Only Class II (DQ)	
21	Both Class I (A, B) and II (DQ)	Only Class II (DQ)				
22	Only Class II (DQ, DR)		Only Class II (DQ)			
23	Only Class II (DQ, DR)		Only Class II (DQ, DR)			

C1q+DSA, positive post-transplant C1q binding DSA; C1q-DSA, negative post-transplant C1q binding DSA; DSA, donor-specific antibody.

術前DSA陽性症例19例中、13例は術後消失。

ただし、術後DSA陽性12例(de novo含む)はAMRが多く、腎生着率・生存率が低い。

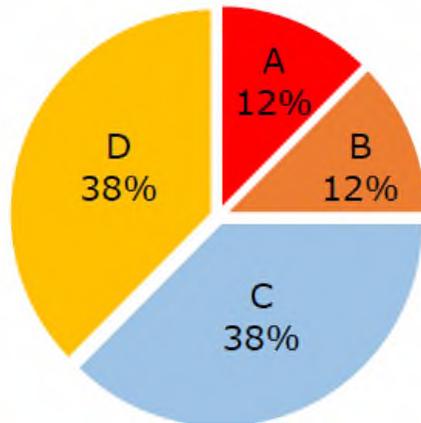
**⑤肝腎同時移植登録症例に対する
移植実施施設の方針の再調査について**

肝移植学会 アンケート調査結果

2020/12/11

2017年11月に施行されたアンケートの結果

クロスマッチ陽性であった場合の肝腎同時移植登録症例に対する方針は？



- A: 腎のクロスマッチ結果に関わらず、肝腎同時移植を施行。
肝の免疫寛容を考慮し、どちらも移植を行う。
- B: 腎のクロスマッチ陽性ならば、肝移植のみ施行する。
肝移植は生命に関わりクロスマッチの結果に関係なく移植を行う。
- C: 腎のクロスマッチ陽性ならば、肝移植も施行しない。
クロスマッチ陽性であれば拒絶を考慮し、どちらも移植しない。
- D: 患者状況などを考慮し、ケースバイケースで検討する。

濱田ら. 移植. 2019



- ✓ 2018年2月、アンケート実施後、本件に関して第51回日本臨床腎移植学会の際、コンセンサスメETINGが実施された。
- ✓ コンセンサスメETINGや実務者会議等での議論や肝腎同時移植実施例数の増加を経た上での現状についてアンケートを実施した。（2020年11月）

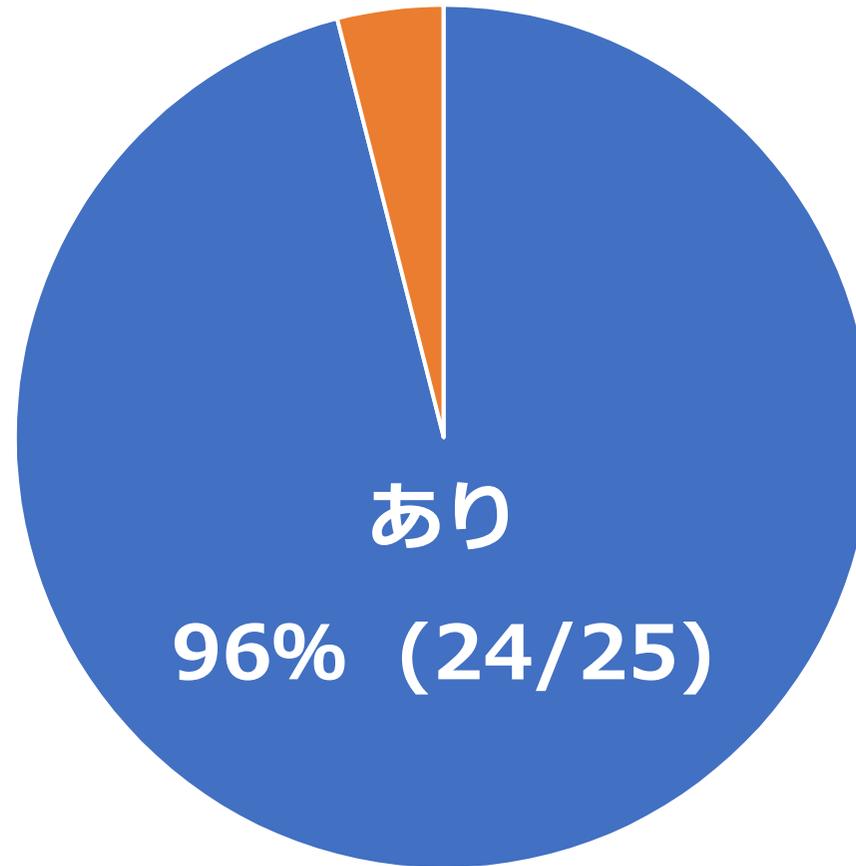
アンケート 対象

脳死肝移植認定施設：25施設

2020.11.21 ~ 2020.12.04

※ 肝腎同時移植施行 30例（12施設）
~2020.10

回答率



移植件数

全国症例数 (1施設あたり)

- 脳死肝移植件数 : 636例 (1 - 84)
- 脳死肝腎同時移植件数 : 30例 (0 - 5)

2020年10月まで

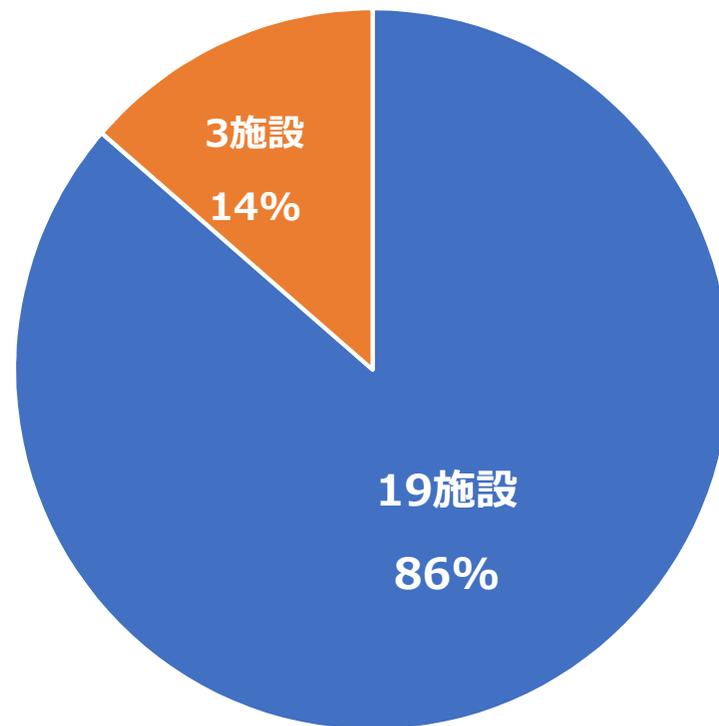
登録数

全国症例数 (1施設あたり)

- 脳死肝移植登録数 : 338例 (1 - 42)
- 脳死肝腎同時登録数 : 37例 (0 - 9)

2020年11月23日時点

問：クロスマッチ陽性であった場合の 肝腎同時移植登録症例に対する方針は？ (回答施設 22施設)

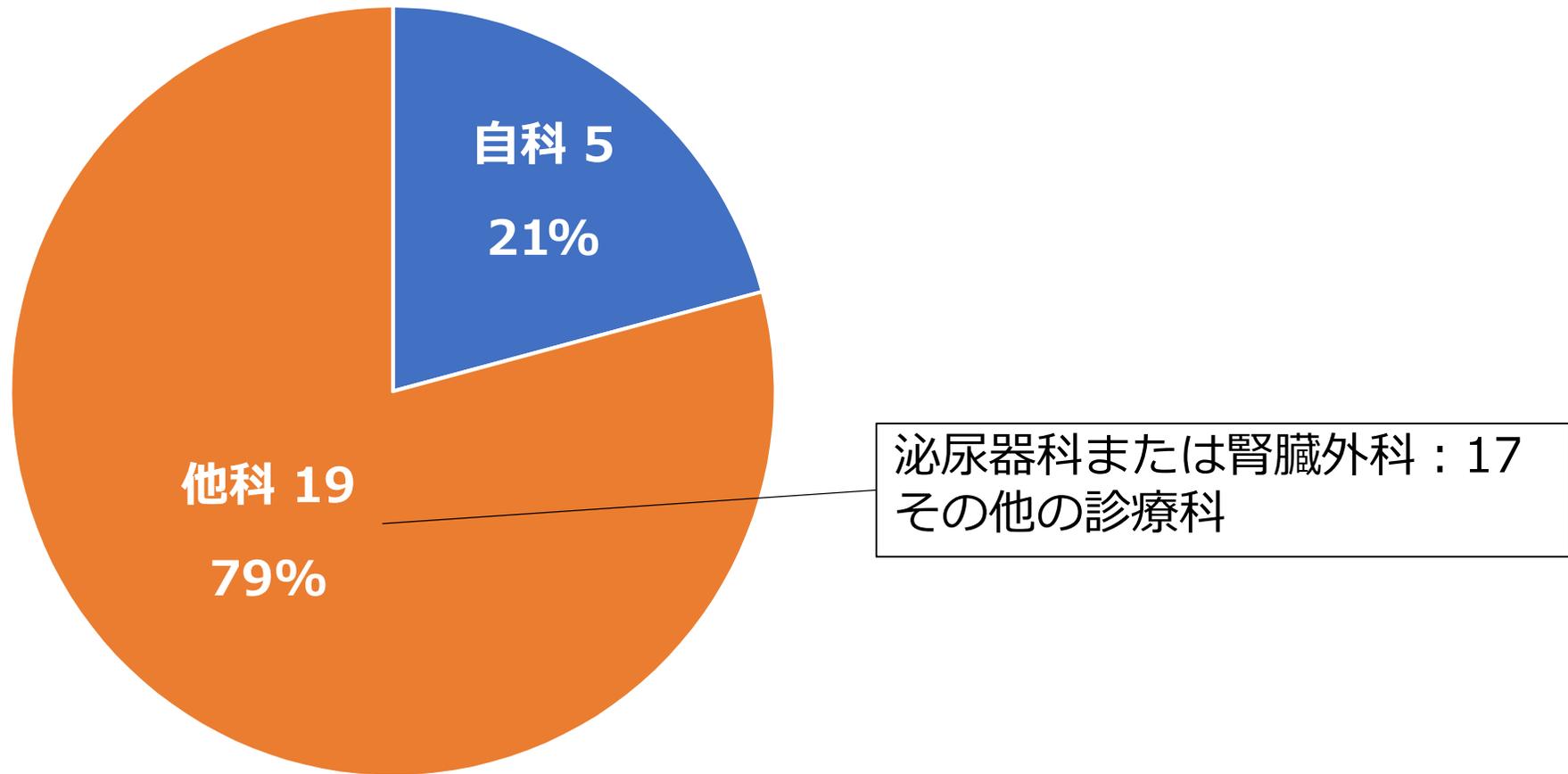


■ 肝腎同時移植の実施を検討する

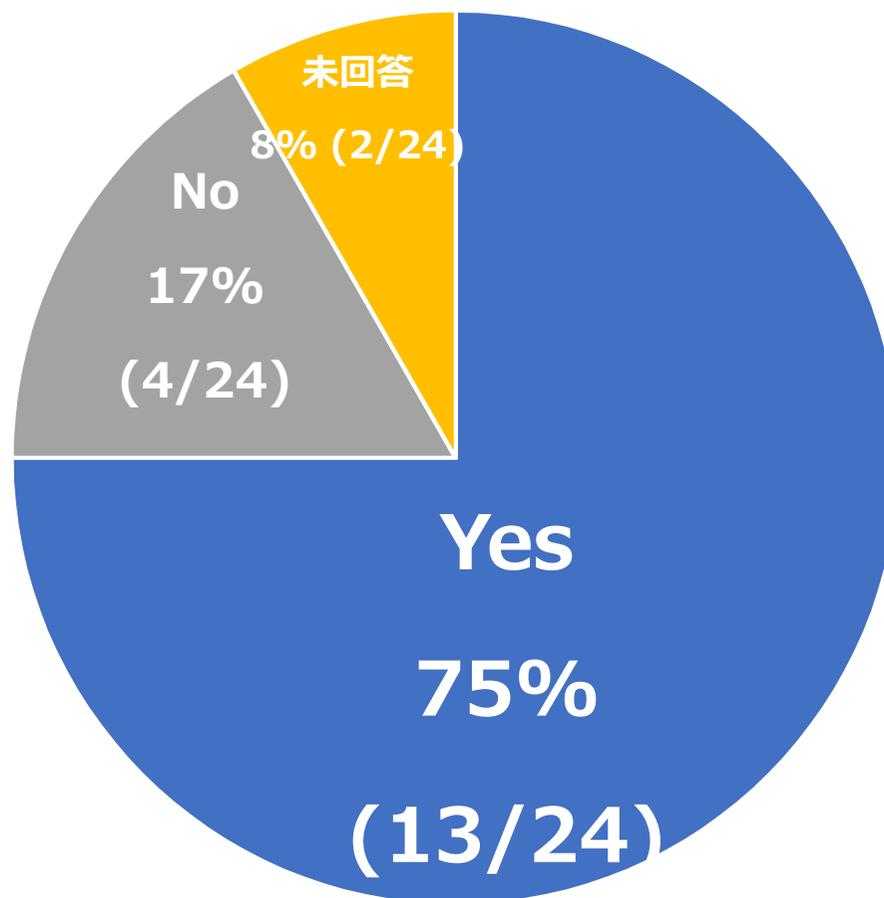
■ 肝腎同時移植は施行しない

※施行しないと回答した3施設のうち、2施設は
クロスマッチの結果を問わず、肝腎同時移植の経験なし。

腎移植担当診療科



施設におけるクロスマッチ陽性例への 対応に関するコンセンサスについて



※ Noと回答した4施設は、
いずれも肝腎同時移植の実施経験なし。

まとめ

- クロスマッチ陽性であった場合においても肝腎同時移植の実施を検討する施設は **86%**
- 肝腎同時移植の実施経験がある施設においてはクロスマッチ陽性例への対応に関して、**全施設においてコンセンサスが得られていた。**
- 実施経験がない12施設においても、8施設において方針が定められていた。

今回の作業班にて検討する項目

肝腎同時移植においては、
クロスマッチ陽性の場合でも
腎臓のあっせんを行ってよいか？

資料 (JOT資料)



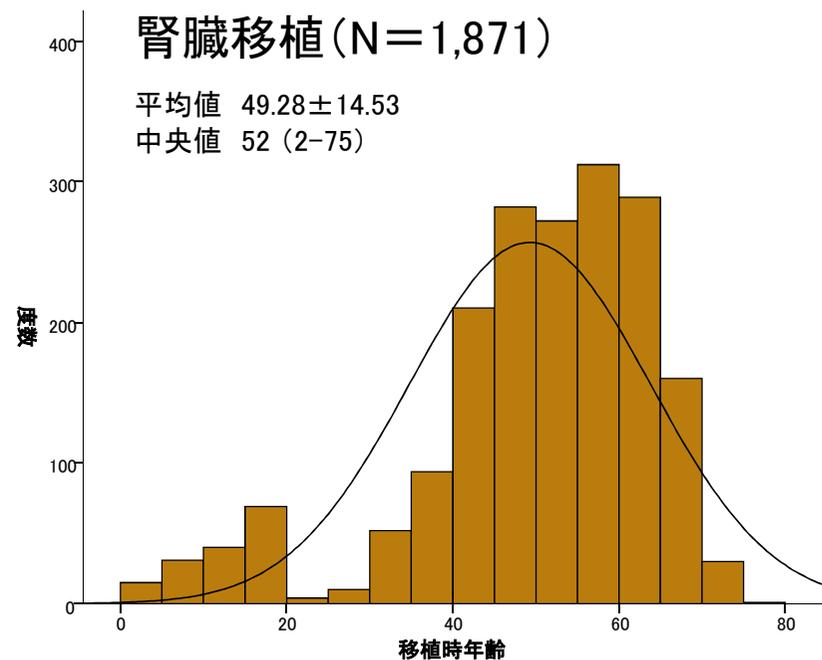
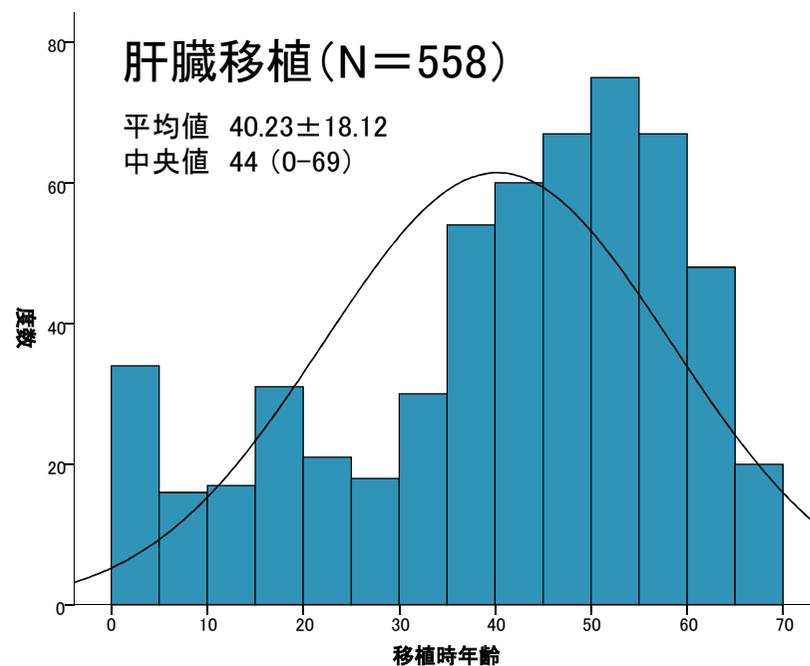
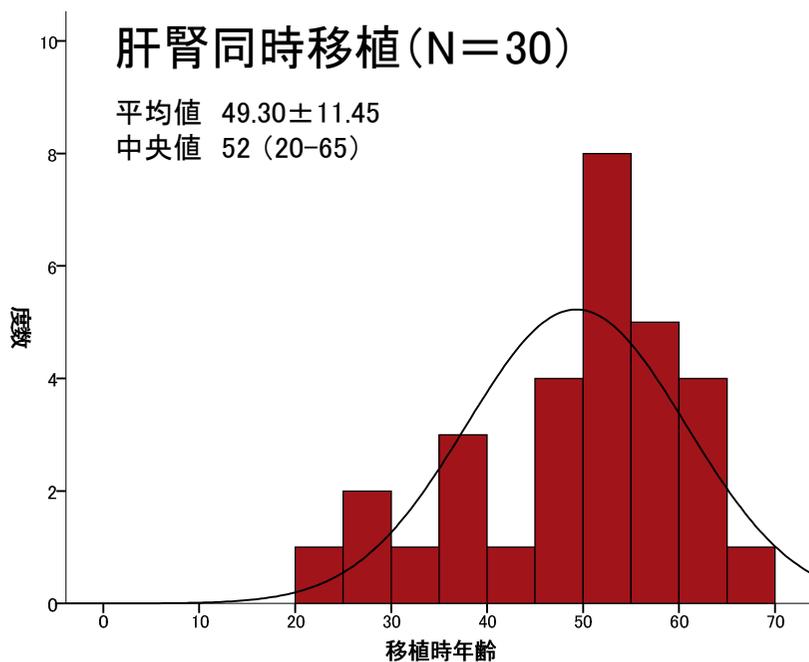
肝腎同時移植登録希望者の原疾患 (2020年12月31日現在)

肝臓原疾患		腎臓原疾患	
多発性肝嚢胞 (Polycystic liver disease)	21	嚢胞腎	21
非代償性肝硬変	9	慢性腎不全	3
		C型肝炎ウイルス関連腎症疑い	1
		肝腎症候群	1
		慢性糸球体腎炎	1
		IgA腎症	1
		腎硬化症	1
		不明	1
胆道閉鎖症・カロリ病 1	1	嚢胞腎	1
胆道閉鎖症・カロリ病 2	3	嚢胞腎	1
		慢性腎盂腎炎	1
		不明	1
高尿酸血症 (オキサローシス)	2	原発性高尿酸血症 I 型	2
肝移植後グラフト不全	1	クリオグロブリン血症	1
アルコール性肝硬変	1	慢性糸球体腎炎	1
ガラクトース血症	1	糖原病	1





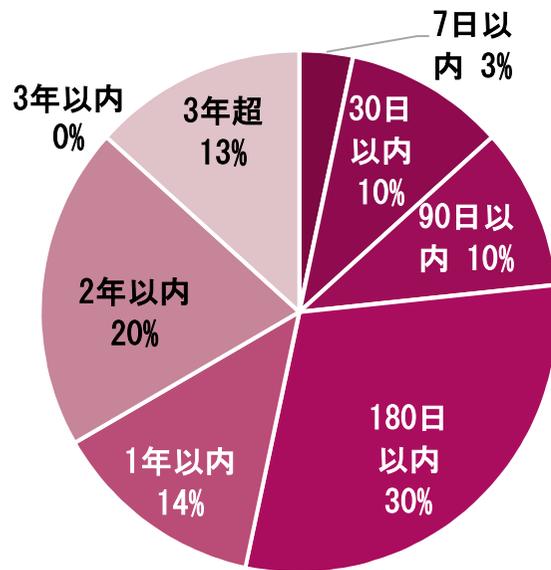
肝腎同時移植者・肝臓移植者・腎臓移植者の年齢分布 (2010年7月17日～2020年12月)





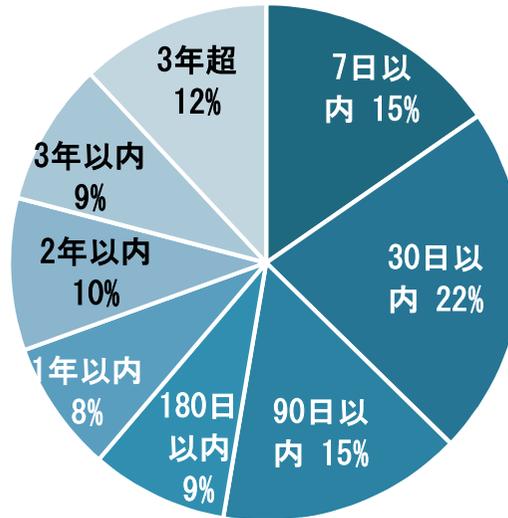
肝腎同時・肝臓・腎臓移植者の 移植までの待期日数

肝腎同時移植 (N=30)



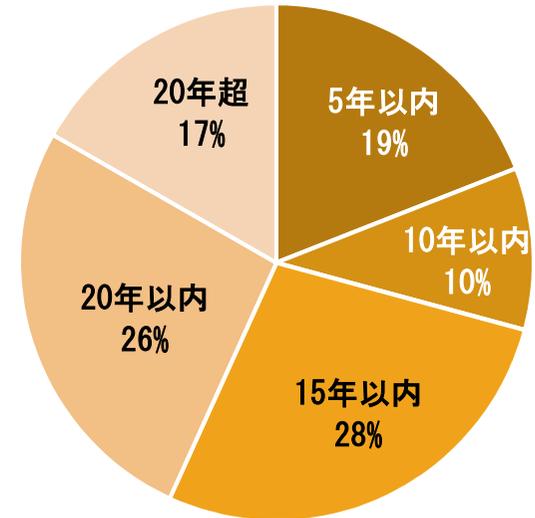
平均値 583.7 ± 1,010.3
中央値 157 (6-4,326)

肝臓移植 (N=558)



平均値 426.9 ± 752.4
中央値 65.5 (2-5,585)

腎臓移植 (N=1,871)



平均値 4,843.4 ± 2,663.9
中央値 5,097 (2-13,447)



肝腎同時移植者の原疾患 (2010年7月17日～2020年12月, N=30)

肝臓原疾患		腎臓原疾患	
急性肝不全昏睡型	2	肝腎症候群	1
		尿細管・間質性腎炎	1
遅発性肝不全	1	肝腎症候群	1
多発性肝嚢胞 (Polycystic liver disease)	6	嚢胞腎	6
高尿酸血症	1	高尿酸血症	1
二次性胆汁うっ滞症	1	嚢胞腎	1
原発性胆汁性胆管炎 (PBC)	2	肝腎症候群	2
原発性硬化性胆管炎	1	不明	1
非代償性肝硬変	7	肝腎症候群	4
		糖尿病性腎症	1
		その他・不明	2
HIV/HCV共感染重症	1	巣状糸球体硬化症 (FGS)	1
肝移植後グラフト不全	8	肝腎症候群	5
		CNI腎症	2
		不明	1

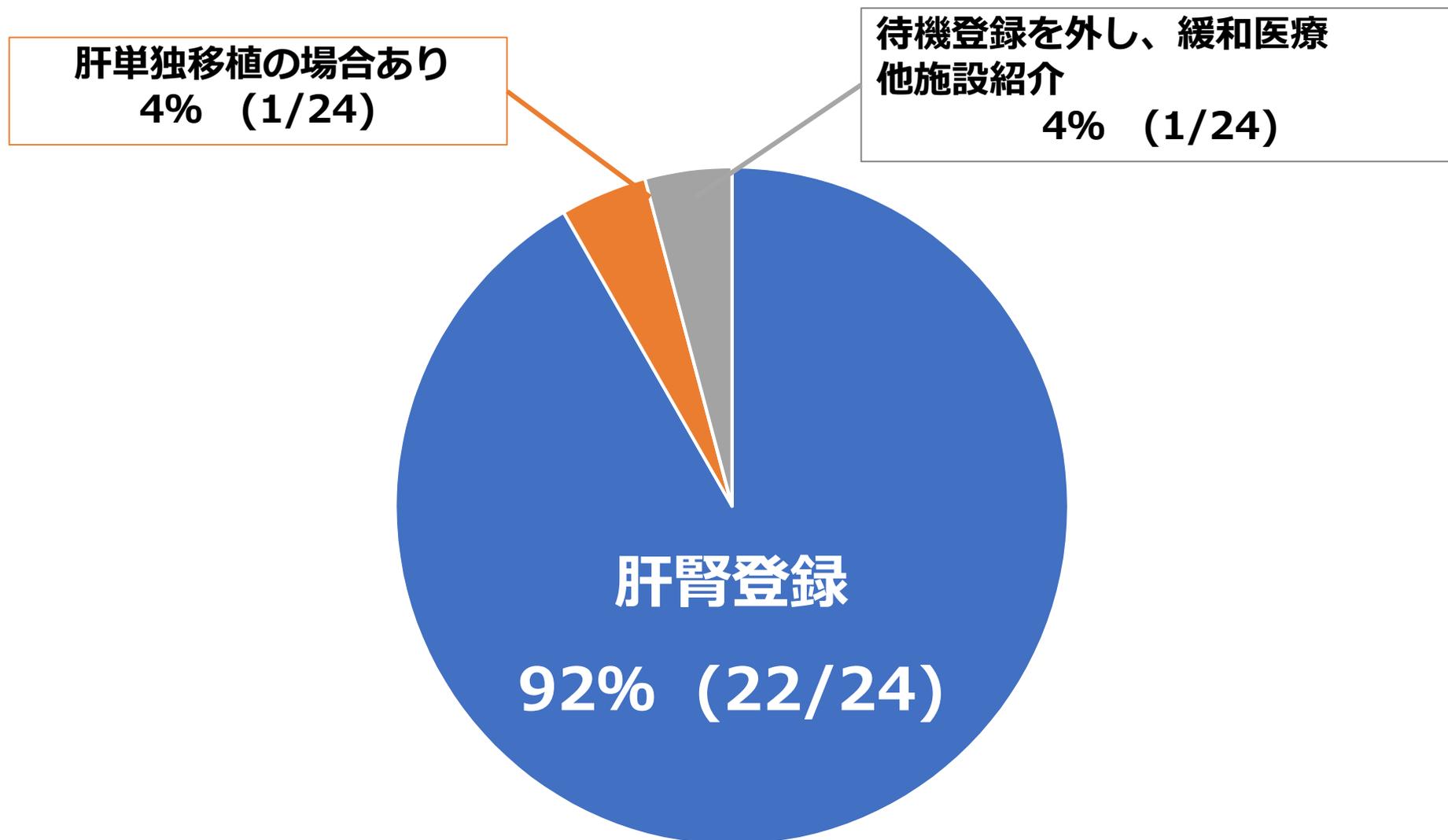


原疾患とMELDスコアの計算方法・データ定期更新

Status	原疾患		MELDスコア	データ定期更新
Status I	急性肝不全昏睡型【StatusI】	遅発性肝不全（LOHF）【StatusI】	-	必要（7日）
	尿素サイクル異常症【StatusI】	有機酸代謝異常症【StatusI】		
Status II	胆道閉鎖症・カロリ病 1	アラジール症候群 1	MELD計算	必要 [MELD 25以上 14日 MELD 24~19 30日 MELD 18以下 90日]
	α1-アンチトリプシン欠乏症	ウィルソン病		
	家族性肝内胆汁うっ滞症 1	バッド・キアリ（Budd-Chiari）症候群		
	原発性胆汁性胆管炎（PBC）	原発性硬化性胆管炎 1		
	非代償性肝硬変	アルコール性肝硬変		
	肝移植後グラフト不全	慢性肝GVHD		
	その他（MELDスコア）			
	胆道閉鎖症・カロリ病 2	アラジール症候群 2	16点+180日ごと2点加点	不要
	多発性肝嚢胞	門脈欠損症		
	高チロシン血症 I 型	糖原病 I 型		
	ガラクトース血症	クリグラー・ナジャー症候群 I 型		
	脾嚢胞線維症	家族性アミロイドポリニューロパチー		
	尿素サイクル異常症	有機酸代謝異常症		
	高尿酸血症（オキサローシス）	ポルフィリン症		
	プロテインC欠損症	家族性肝内胆汁うっ滞症 2		
	家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）	原発性硬化性胆管炎 2		
	原発性硬化性胆管炎 3（小児）	HIV/HCV共感染軽症		
	HIV/HCV共感染重症		27点+180日ごと2点加点	必要（90日）
肝細胞がん（HCC）		MELD計算+90日ごと2点加点		
肝芽腫		16点+90日ごと2点加点		

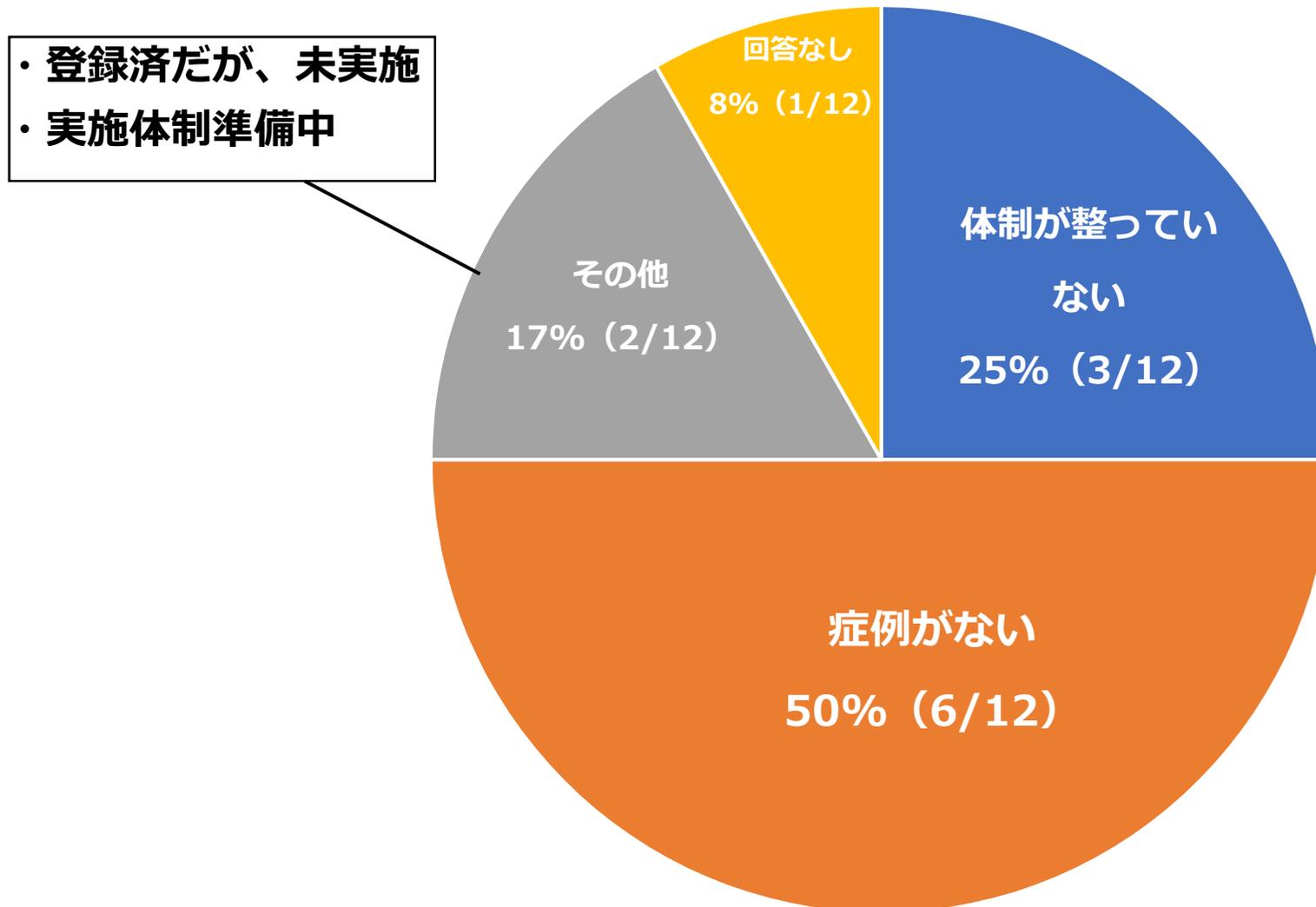
参考
(肝移植学会アンケート)

脳死肝移植登録患者が維持透析になった時の方針

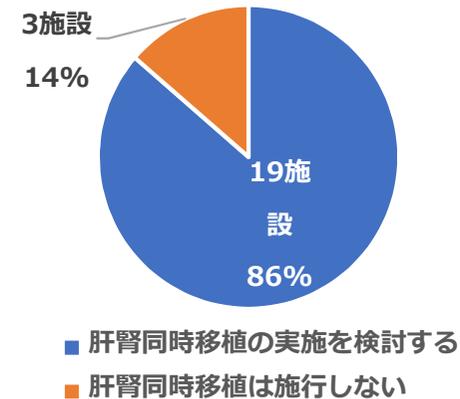


回答した24施設中、
12施設では肝腎同時移植の実施経験なし。

現在まで実施していない理由



問：クロスマッチ陽性であった場合の 肝腎同時移植登録症例に対する方針は？ (回答施設 22施設)



参考) 肝腎同時移植を検討する場合

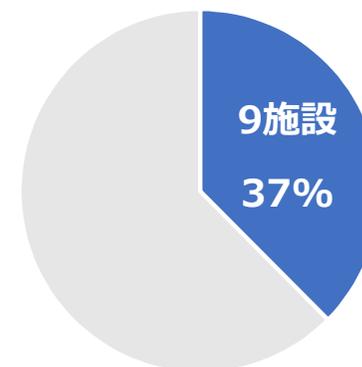
- 肝不全として予後1ヶ月以内である場合。
- 肝臓の状態で次の機会まで待つことができなければ、肝腎同時移植を行う。
- life supporting移植を要すると判断すれば、肝腎同時移植を行う。
- 肝移植を同時に行うことにより免疫寛容が期待される。
- 肝臓待機患者にとっては幹旋が肝移植のラストチャンスになる可能性が大なので。腎臓は肝臓と同時であれば、クロス陽性でも問題ないと考える。
- 肝腎同時移植は常に生命が優先させる治療であること、クロスマッチ陽性が肝腎同時移植の治療成績に影響しない可能性があることを考慮すると、患者の状態により肝腎同時移植を検討する。

CM(+)**肝腎同時移植の方針**

選択肢③ いかなる場合でも、**肝臓、腎臓**どちらの移植も行わない。

選択した施設数：0施設

クロスマッチ陽性であった場合の 肝腎同時移植登録症例に対する方針



② 患者の状態により肝単独の移植を行うことを検討する。

- 肝腎同時移植では手術時間も長く、できるだけ侵襲を避けたい場合、かつ、独立した腎疾患により慢性腎不全、維持透析となっている症例であって、肝不全が生命予後規定因子である場合に肝単独移植を考慮する。
- 患者の状態が不良であり、腎移植担当者より腎の移植がNoとされた場合
- 待機困難例
- 肝臓が待てない状態の場合の第二選択 生体腎移植を検討できる場合
- 施設として経験を積むまではCM (+) はさける。
- 泌尿器科よりCM (+) の肝腎移植における移植腎の経過良好なエビデンスがないことより、同症例には腎移植を施行しない方針。