

熊本大学学術リポジトリ

Kumamoto University Repository System

Title	生体肝移植
Author(s)	猪股, 裕紀洋
Citation	小児内科, 38(12): 2031-2036
Issue date	2006-12
Type	Journal Article
URL	http://hdl.handle.net/2298/10274
Right	

<日本の小児移植医療の現状と課題>

生体肝移植

猪股裕紀洋*

Yukihiro Inomata

はじめに

日本で生体肝移植初例が施行されたのは1989年、島根医科大学で胆道閉鎖症患児に対して行われたものであり、世界初の生体肝移植成功例がオーストラリアで奇しくも日本人小児に対して行われたのと同年であった。以来、1990年代には主に小児症例に対して施行され、その適応疾患の拡大から、さらにそれ以降の成人症例への展開につながった。これには日本における脳死肝移植定着の遅れが大きく作用しており、国内では未だに生体肝移植が、世界標準である脳死肝移植を凌駕する移植方法として成人を中心としてますます増加している。一方で、2003年に発生したわが国唯一のドナー死亡例、あるいは本年報道された非可逆的なドナー合併症発生など、生体肝移植の負の側面が現実問題として突きつけられていることも忘れてはならない¹⁾。それが脳死肝移植推進へという方向

へ未だに働かないことが齒がゆいことではあるが、本稿では、すでに一つの医療技術として確立されてきた小児に対する生体肝移植の、現況と今後の展望について概説する。

1. 小児肝移植の症例数

日本肝移植研究会はリアルタイムに肝移植症例の登録業務を行っており、毎年それを集計している。現在、2004年末までの統計が公表されているが、開始から15年を経過した国内生体肝移植の変遷がみてとれる。単年あたりの小児症例が、1999年に成人症例数より少なくなり、累積総症例数でも、2003年に成人症例より少なくなった(図1)。国内で、15歳以下の小児生体肝移植では、肝芽腫などの悪性腫瘍を除いてほとんどの対象疾患が保険収載されたのが1998年である。小児症例はその

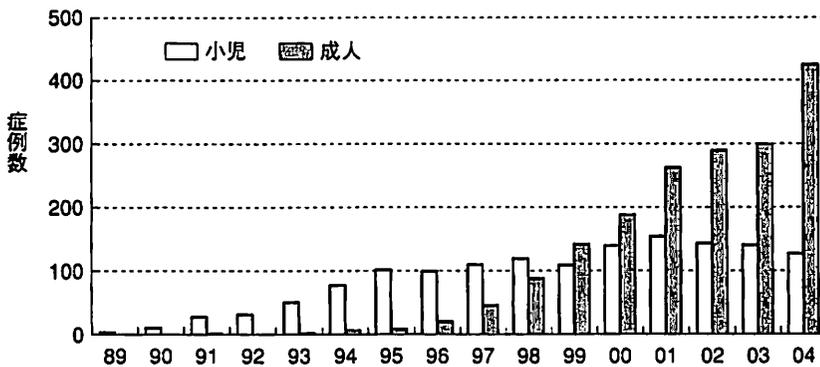


図1 日本の生体肝移植 (日本肝移植研究会)

* 熊本大学医学部附属病院小児外科・移植外科 [〒860-8556 熊本市本荘1-1-1]
TEL 096-373-5616 FAX 096-373-5616 E-mail: yino@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp

前後から年間 120~150 例程度に増加したが、2004 年にはやや減少している。全国で生体肝移植実施施設は 50 以上にのぼり、最近開始した施設は成人症例のみを対象としているところが多いが、当初から行ってきた施設はほとんどが小児成人いずれをも対象としていて、小児肝移植へのアクセスはそれほど困難ではなくなっていると考えられ、需要と供給はほぼバランスが取れた状態にあるのではないかと推測される。ただし、劇症肝不全などの緊急症例、幼若乳児、希少な代謝性疾患などではまだ普遍的とはいえない領域も残されている。

II. 生体肝移植ドナー選択

日本移植学会は、生体ドナー選択の指針の一つとして候補者は 6 親等以内の親族、または 3 親等以内の姻族という枠をつくり、もしこれ以外の範囲で候補者が出現した場合は、各施設の倫理委員会の判断を得たうえで、日本移植学会の意見を求めることとしている²⁾。しかし、小児の場合には依然として、96.2%までが両親のいずれか（父 42.4%，母 53.8%）で、これ以外には祖父母、叔父叔母などがわずかに含まれるにすぎない。再移植などでは、当然両親以外にドナー源を求める可能性が高くなる。また、後述する血液型不適合移植成績向上は、両親からのドナー選択可能性を向上させることにつながると思われる。

遺伝性疾患での両親のドナー妥当性に関しては、代謝性疾患で問題となることは実際上ないものの、Alagille 症候群ではドナー胆管低形成が問題となる実例があり、慎重な術前評価を要する^{3,4)}。

III. 適応疾患

1. 胆道閉鎖症

現在でも、最多の適応疾患は胆道閉鎖症である。生体肝移植開始当初から、肝障害をもちながら生存中であった症例が次々と移植へ紹介されることとなり、再手術をくり返された後の症例、肝性脳症など重度の肝不全で移植せざるをえない症例も少なくなかったが、胆道閉鎖症全体の治療戦略が見直されるようになり、比較的早い段階で肝移植

を考慮実施されるようになってきており、合併症の頻度も低下して移植成績は良好になっている。一方で、遅い初診例で葛西手術を行わずに一次的肝移植を行うかどうか、肝肺症候群や門脈肺高血圧症など肝外続発症での移植適応など未解決の問題は少なくない。

2004 年までの胆道閉鎖症研究会の集計では、一次的肝移植実施症例は全国で累積 6 例となっており、2004 年度分でも 1 例の報告が寄せられている。診断が遅い症例でも葛西手術後黄疸消失が得られる症例はもちろん存在するが、その長期経過は樂觀できず早晩の移植適応を考慮すべき症例が多数と考えられる。生後 120 日以降の診断例など時期的な目安とともに肝機能障害の可逆性の判断が重要である。腹水貯留、門脈血流の逆流など、明らかな肝硬変徴候を示す状態では一次的肝移植も強く考慮されるべきだが、両親との十分な相談検討が必須である。

胆道閉鎖症などの肝硬変で続発する、肺内シャントを生じて低酸素血症をきたす肝肺症候群が移植適応であり、移植後合併症率は高いが、移植後は肺内シャントが改善していくことがすでに明らかになってきている。同様に肝硬変に続発する肺高血圧症は、幼児期以降に多く、黄疸持続などの肝障害がみられない症例にもみられ、自発症状がないだけにチェックが難しい。その重症度が移植の可否に直接影響するため軽度で発見されフォローされるべきであるが、その存在が広く知られるようになった現在でも、発見時にはすでに肺動脈圧が高すぎて手術が危険であり移植適応からはずれる症例がまれでない。心エコーが診断に有用であり、とくに学童期以降は、年に 1 回程度の循環器専門医による検査が必要である。エコーで疑い、右心カテーテル検査を行い、平均肺動脈圧が 50 mmHg 以下なら移植手術を考慮する施設が多い。上回るときには、PGI₂持続静脈投与による肺動脈圧低下を試みる⁵⁾。ボセンタンも使用可能と考えられる⁶⁾。カテーテル検査中に行う、純酸素投与あるいは PGI₂による肺動脈圧の反応テストで著明な低下が得られるようなら、肺高血圧の可逆性が高いと判断され、移植実施とその効果が期待できる。このような症例では、高心拍出状態に陥っている

ことが多く、肝移植によるその是正も有効に作用する。肺生検を行って微小動脈壁の壁肥厚程度から可逆性を判断する方法もあるが、前記の反応検査でも推定できると考えている。

2. その他の胆汁うっ滞性疾患

Alagille 症候群に対する生体肝移植の報告では、京都大学病院で生体肝移植を受けた年齢中央値 5 歳の 20 例で、移植後肝機能改善のみならず、90% の症例で成長の回復がみられたとされる⁴⁾。一方、進行性肝内胆汁うっ滞症 (progressive familial intrahepatic cholestasis : PFIC) では、その移植適応には迷う点がある。いくつかの病型が遺伝子異常によって規定されていて、PFIC I 型のように、肝臓のみならず、腸管上皮でも胆汁酸の移送に問題がある病型がある。この場合、肝移植後胆汁うっ滞は改善して掻痒感が劇的に改善する一方、移植肝と、病態の残存する腸管の間で、胆汁酸吸収循環のバランス不均衡が生じると考えられ、下痢、脂肪肝などの問題が新たに出現することがある⁷⁾。変異部位が多く遺伝子検索が容易でないことも問題解決を困難にしている。腸管からの胆汁吸収を減少させることが胆汁うっ滞、掻痒感改善に有効とする報告が以前からあり、胆嚢を腸管節で外瘻化する外科手術が移植の前に試みられており、理論的には移植後にも考慮されてよい方法でもある⁸⁾。小児肝臓専門医と、小児外科、移植医が連携して解決すべき領域である。

3. 劇症肝不全

緊急肝移植が救命に大きく貢献している領域であり、移植施設としては常にそれが可能であるように体制を整備せねばならない。小児科医も、治療開始当初から移植を念頭においた対応が必要である。脳死移植適応基準でも採用されている、「治療開始後 5 日間の経過観察後の再評価」は、とくに小児においてはこれに拘泥することなく、神経症状の増悪を中心に移植時期を検討してよいと考える。一方、乳児の劇症肝不全の移植成績不良が指摘されて久しい。2006 年には小児肝臓病専門医が集中的に今までの移植症例の解析を行っており、早期にまとまった報告や指針が示されるこ

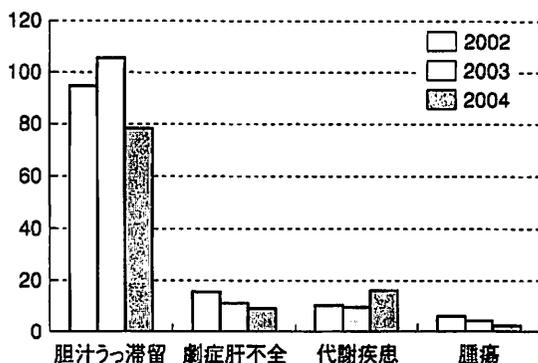


図 2 年次別小児肝移植適応疾患の推移 (日本肝移植研究会集計)

表 小児代謝性疾患に対する生体肝移植 (2004 年 12 月, 日本肝移植研究会集計)

Wilson 病	46
OTC 欠損症	16
高チロシン血症	11
高シュウ酸尿症	6
糖原病	6
プロピオン酸血症	4
シトルリン血症	3
メチルマロン酸血症	3
Crigler-Najjar 病	2
胆汁酸代謝異常	2
家族性高コレステロール血症	2
プロトポルフィリア	1
カルバミルリン酸合成酵素欠損症	1
Dubin-Johnson 症候群	1

とが期待される。今後とも移植医と小児肝臓専門医との密接な連携が重要である。

4. 代謝性肝疾患

生体肝移植の一般化とともに、対象疾患が広がり、まれな代謝性疾患が肝移植対象となってきている。胆道閉鎖症が減少しているのと対照的である (図 2)。最も多いのが Wilson 病であり、溶血を伴う劇症型で発症し緊急移植の対象となる場合と、肝硬変から慢性肝不全で対象になる場合とがある。そのほか、表のような非常にまれな疾患を含めて移植が行われている。これらの疾患は、全身病態への代謝異常の影響など術後の外科的管理や免疫抑制をこえた知識が必要で、移植医が代謝や小児肝臓専門医と緊密な連携をとって術前後の

ケアを行うことが重要であり、そのような連携が可能である施設での移植が望ましい。

5. その他の疾患

Budd-Chiari 症候群の生体肝移植は静脈吻合などの点で技術的工夫も必要であるが移植後予後は良好とされる⁹⁾。成人では肝癌の移植が増加しているが、小児でも肝切除不能な肝芽腫など肝悪性腫瘍に対するの移植を含めた修学的治療が行われつつある¹⁰⁾。日本小児肝癌スタディーグループは JPLT 3 となる肝芽腫治療プロトコルに、肝移植をより体系的に選択肢として組み入れられようと考えている。現在、ほとんどの小児肝疾患に対する生体肝移植が健康保険適用となっているなかで、肝芽腫など悪性腫瘍は適応からはずれており、この解決も實際上重要な点である。腫瘍疾患では、肝血管内皮腫も、高拍出性心不全の治療として肝移植適応がある。また最近、熱中症における多臓器不全の治療の一環として、肝移植が救命手段となる場合が報告されている¹¹⁾。

6. 新生児、幼若乳児での生体肝移植

とくに新生児肝不全を中心に、生体肝移植の技術的可能性が議論されるようになった。欧米では、新生児のヘモクロマトーシスなどを対象に幼少児脳死ドナーを得ての肝移植が可能であるが、生体肝移植中心のわが国では大きな成人肝の一部でもまだ大きすぎる（過大グラフト）として敬遠されてきた。腹腔内へのグラフトの収容、細い血管吻合など技術的には容易ではないが、単区域（左外側区域の一部）あるいはそれをさらに減寸したグラフトの使用などを考慮し、最大限小さいグラフトを準備してあたれば新生児でも生体移植実施可能性が十分あると考えられ、診断未確定の新生児肝不全などで救命に迫られる場合、あきらめずに積極的に検討してみてもよいと考える¹²⁾。

7. 血液型不適合肝移植

従来、1歳以前の乳児では、血液型不適合生体肝移植の成績は、適合例と遜色ないことが示され、現在でもその傾向は不変である。一方、成人での不適合移植成績向上のため、抗血液型抗体低下の

ための血漿交換、抗体産生細胞抑制のための術前抗 CD 20 抗体（リツキシマブ）投与、術後約 1 か月間にわたる、経門脈または経肝動脈内ステロイド + PGE₁ 持続注入、脾臓摘出などの方法が工夫されて、その術後成績は大きく向上し、1年生存率 60%以上となってきた。年長児でも、成人同様、不適合移植による早期広範肝壊死、あるいは胆管系合併症などがみられていたが、少なくとも、成人同様の対応で肝壊死は劇的に減少しており、今後、長期経過での胆道合併症の低下も証明されることが期待される¹³⁾。脾臓摘出や、術後肝血管内カテーテル留置の技術的問題などもあり、小児でも成人とまったく同じプロトコール実施ができない、あるいはその必要性に疑問が残ることもあり、症例ごとの対策が検討される。いずれにしろ、以前より、不適合ドナーしかいない家族での移植実施の判断に幅を広げる武器を得たことは事実であり、家族や紹介小児科医に正しい情報が伝えられることが必要である。

IV. 移植後成績

日本肝移植研究会のホームページ (<http://jilts.umin.ac.jp/>) には、2004 年末までの国内肝移植の集計が公表され、そのなかで、小児、成人別、各対象疾患別に、肝移植後生存曲線が示されている。詳細はそれを参照されたいが、概説すると、成人と小児を比すと、5年生存率で、83.0%対 69.8%と、10%以上小児が良く、成人での過小グラフトによる短期成績、肝癌や HCV 肝硬変など再発疾患の多さによると思われる。胆道閉鎖症は 1年 88.8%、10年で 81.5%の生存率であり、数年前に比べても若干改善がみられており、印象として術前状態の良好さが成績改善の理由ではないかと感じている。劇症肝不全では、成人小児別に成績がでていないが、原因不明全体では 1年生存率 67.3%と不良である。京都大学の集計では、生後 3 か月以内の早期乳児例で、移植後強い拒絶と思われる肝不全での死亡が高率にみられ成績を不良にしている¹⁴⁾。代謝疾患は疾患によって差がみられ、Wilson 病など肝が主な病巣である疾患での成績が良好であるのに対し、腎障害が必発の高シュウ酸

尿症では1年生存率が44.4%と不良であり、とくに全身疾患としての代謝疾患肝移植管理の難しさを示している。

全体の年齢別成績は明らかでないが、早期乳児中心の単区域移植症例34例の集計では、1年生存率が70.6%と、比較的良好であり、今後のこのような症例増加に期待がもてる。肝芽腫では、18例の集計で、3年生存率が81%と、他疾患の成績に劣らない結果が得られており、適応症例の肝切除不能という病態を考えると、その治療効果は大きい。

V. 免疫抑制に関わる長期的問題

1. 移植後自己免疫性肝炎

原因不明の慢性肝炎像、IgG高値、自己抗体陽性を臨床的特徴として、小児肝移植全体の約4%にみられる病態として報告され、病理学的にも進行性の悪化をきたす¹⁵⁾。免疫抑制を緩和しがちな小児症例であるが、プレドニンの再投与など、早期発見して早期の対応を行う必要がある。

2. 免疫抑制薬完全離脱症例の評価

生体肝移植術後に感染症などでやむをえず免疫抑制薬を減量あるいは中止しても肝機能が良好に保たれる症例の存在から、意図的に免疫抑制薬の減量中止を図り、免疫抑制の長期服用や発達への影響の懸念される小児症例に、いわゆる operational tolerance を誘導しようという試みとその成功が、京都大学での生体肝移植症例を中心に報告されてきた。減量離脱の試みは現在も継続して行われており、われわれも自験例で実施している。免疫抑制離脱の利点に関する客観的評価はまだなされていないが、一方、肝生検を行うと中等度の線維化がみられる症例が経験されるようになっている。それが臨床的に問題であるという客観的評価もまだであるが、今までの減量離脱プロトコールには、肝生検所見が開始基準に含まれていない。それが必須であるというエビデンスもないが、その検討のため、臨床検査に生検所見も含めたより慎重なフォローが今後とも必要であり、経時的変化に基づいた再評価が必要であろう。われわれも離脱症

例で1~2年に1回のプロトコール肝生検を実施することとしている。

おわりに

小児生体肝移植は15年の歴史をもち、適応疾患、年齢などの拡大をさらに続け、成績向上が図られている。しかし、親族内に妥当なドナーがいないことは決して少なくない。離婚の増加もあり、また不安定な若年層を中心とした保護者の場合が多く、保護者が物理的社会的にドナーになれないことも多々ある。やはり、脳死肝移植がわが国でも現在の数倍にでも拡充され、生体肝移植に伴う諸問題が少しでも解決されることが期待される。

文 献

- 1) 梅下浩司, 門田守人: 生体ドナーの術後合併症と予後—日本肝移植研究会の取り組みを中心に. 外科 66: 1019-1023, 2004
- 2) 加藤俊一: 日本移植学会の倫理指針. 日本臨牀 63: 1899-1997, 2005
- 3) Morioka D, Takada Y, Kasahara M, et al: Living donor liver transplantation for noncirrhotic inheritable metabolic liver diseases: impact of the use of heterozygous donors. Transplantation 80: 623-628, 2005
- 4) Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, et al: Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. Transplantation 75: 2147-2150, 2003
- 5) Laving A, Khanna A, Rubin L, et al: Successful liver transplantation in a child with severe portopulmonary hypertension treated with epoprostenol. J Pediatr Gastroenterol Nutr 41: 466-468, 2005
- 6) 岩田あや, 土井 拓, 岩朝 徹, 他: 生体肝移植後の門脈肺高血圧の1症例に対する bosentan の投与経験. 日本小児循環器学会誌 22: 393, 2006
- 7) 依藤 亨: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の肝移植成績が悪い理由は? 小児内科 36: 1280-1281, 2004
- 8) 皆川のぞみ, 佐々木文章, 岡田忠雄, 他: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対し部分的胆汁外瘻術が肝線維化の進行阻止に有効であった1例. 日本小児外会誌 42: 236-242, 2006
- 9) Yamada T, Tanaka K, Ogura Y, et al: Surgical techniques and long-term outcomes of living donor liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. Am J Transplant 6: 2463-2469, 2006
- 10) 長谷川利路, 木村拓也, 井原欣幸, 他: 大量化学療法後の切除不能肝芽腫 (PRETEXT IV) に対する生体

- 肝移植の経験. 小児がん 43 : 43-49, 2006
- 11) 小川晃平, 上田幹子, 藤本康弘, 他: 熱中症による劇症肝不全に対して生体肝移植を施行し救命し得た一例. 移植 39 : 709, 2004
- 12) 大矢 洋, 佐藤好信, 山本 智, 他. 生後 25 日で生体肝移植施行した新生児劇症肝不全の一例. 日本消化器外科学会雑誌 39 : 1120, 2006
- 13) 田辺 稔, 島津元秀, 星野 健, 他: ABO 血液型不適合生体肝移植の現況. Surgery Frontier 13 : 157-163, 2006
- 14) Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al : Long-term outcomes of 600 living donor liver transplants for pediatric patients at a single center. Liver Transplant 12 : 1236-1336, 2006
- 15) Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, et al : Progressive histological damage in liver allograft following pediatric liver transplantation. Hepatology 43 : 1109-1117, 2006

小児外科

第 38 巻第 12 号 (12 月号) (定価 2,750 円)

特集 小児外科の基本手術手技—わたしはこうしている

- | | |
|---------------------------|----------------------|
| 切開法.....窪田正幸 | 虫垂切除術.....黒田達夫 |
| 止血法.....上野豪久 | 虫垂切除術 (腹腔鏡).....大下正晃 |
| 剝離法.....後藤隆文 | 幽門筋切開術.....仁尾正記 |
| 開腹術.....下野隆一 | 皮下小腫瘍切除術.....脇坂宗親 |
| 開胸術.....鎌形正一郎 | 側頸瘻摘出術.....大塩猛人 |
| 腸管吻合法: 一層断端吻合 (食道から肛門まで) | 耳前瘻孔切除術.....伊藤泰雄 |
|西島栄治 | 肛門周囲膿瘍切開術および痔瘻 |
| 腸管吻合法: 面对称腸管吻合法.....橋都浩平 | 根治術.....大谷俊樹 |
| 鼠径ヘルニア根治術 (男児).....福澤正洋 | 気管切開術.....島山理 |
| 再発のない女児鼠径ヘルニア根治術.....横森欣司 | 当科における中心静脈カテーテル挿入法 |
| 小児の鼠径ヘルニアにおける腹腔鏡を用いた |増本幸二 |
| 完全腹膜外鞘状突起閉鎖術.....遠藤昌夫 | 包茎手術: 環状切除術.....山崎洋次 |
| 臍ヘルニア根治術.....大沼直躬 | 小児包茎術.....山崎雄一郎 |
| 精巣固定術.....浅沼 宏 | |