

特 集

小児臓器移植の現状と課題

4. 肝移植

自治医科大学移植外科

水田 耕一

キーワード 脳死肝移植, 生体肝移植, 移植実施時期, 吻合部狭窄, グラフト肝線維化

I. 内容要旨

生体肝移植が99%を占める日本では、胆道閉鎖症を中心に、年間120~140例の小児生体肝移植が行われ、手術手技・免疫抑制療法・感染症治療などの進歩により、その成績は向上し、適応疾患や年齢が拡大されてきた。近年、劇症肝不全、代謝性疾患の割合が増えつつあるが、それぞれの疾患に応じた適切なタイミングで移植を行うことが更なる成績向上につながる。小児肝移植後の中長期的合併症である血管・胆管の吻合部狭窄に対しては、標準的肝機能検査だけでなく、定期的、かつ永続的な画像検査が必須であり、早期診断がつけば、インターベンショナルラジオロジーによる低侵襲の処置が可能である。小児長期肝移植患者におけるグラフト肝の線維化に対しては、免疫抑制剤の強化など、適切な免疫抑制療法を心がけ、定期的なプロトコール肝生検にて永続的にフォローアップすることが重要である。今後、移植後30年を経過する症例を迎え、悪性腫瘍の発生の問題など、新たな課題に直面する可能性があるが、生涯に渡りグラフト肝を守り続けるため、患者にも医療従事者にも、安全で効率のよい外来管理を確立する必要がある。改正臓器移植法の施行を機に、脳死肝移植の普及が望まれているが、生体肝移植が中心であるわが国においては、生体ドナーへの身体的、社会的保護、生体移植を受けた家族へのメンタルケアなど、国をあげた移植医療へのサポートが求められる。

II. はじめに

1989年に永末ら¹⁾によって開始されたわが国の生体肝移植は、ドナー・レシピエントにおける術式の確立、周術期管理の向上、免疫抑制療法や感染症対策の充実、血管・胆管合併症における治療法の進歩などにより、脳死肝移植を凌駕する成績を残してきた。本稿では、わが国の小児生体肝移植の現状と今後の展望について概説する。

III. 日本での小児肝移植の現状

わが国の生体肝移植は20年が経過し、2008年12月までに62施設で5,189例が施行された。その内、18歳未満の小児例は1,938例(37%)である²⁾。年間の肝移植数は約450例であり、小児例は約120-140例とほぼ一定である(図1)。小児肝移植の適応疾患は、胆汁うっ滞性疾患が最多であり、小児初回生体肝移植1,870例中1,408例と75%を占める。その中でも胆道閉鎖症が1,294例(69%)と圧倒的に多い。このほか劇症肝不全169例(9%)、代謝性肝疾患165例(9%)と続いている²⁾。しかし2008年は、小児初回生体肝移植135例中、劇症肝不全19例(14%)、代謝性肝疾患19例(14%)と、肝硬変以外の疾患の比率が高くなっている²⁾³⁾。これは、近年、新生児期発症の代謝性肝疾患や、小児の劇症肝不全に対する内科的初期治療や集中治療の向上により患者が救命されるようになり、根治治療としての肝移植に到達するケースが増えてきた結果と推測される。

日本の小児生体肝移植の5年生存率は84%であ

CURRENT STATUS OF AND ISSUES IN PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION IN JAPAN

Koichi Mizuta

Department of Transplant Surgery, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan

4. 肝移植

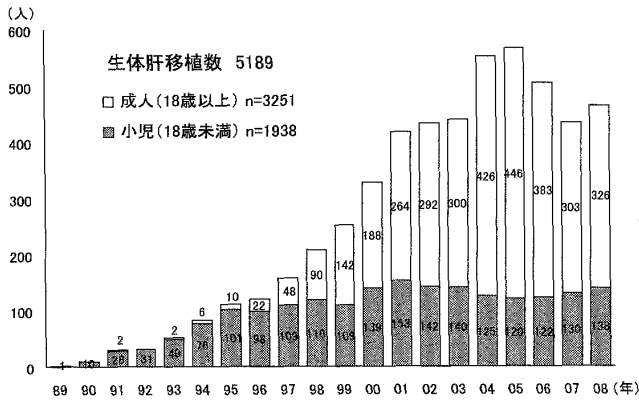


図1 日本における生体肝移植件数の推移

日本では年間450-500例の生体肝移植が行われ、その内、18歳未満の小児への肝移植は年間120-140例とほぼ一定の数である。

表1 小児肝移植疾患における肝移植後累積生存率

疾患	小児(18歳未満)	全症例	2008年12月まで 累積生存率	
			1年	5年
胆道閉鎖症	1,294	1,415	89.8	87.7
アラジール症候群	57	59	93.2	91.4
バイラー病	29	31	90.3	86.8
先天性門脈欠損症	14	15	100.0	92.9
肝芽腫	37	37	83.0	69.3
原因不明劇症肝炎	145	334	72.5	66.2
ウィルソン病	58	106	90.5	87.0
OTC欠損症	27	28	92.9	92.9
糖原病	13	19	88.5	74.7
メチルマロン酸血症	19	19	84.2	84.2

文献2) から引用

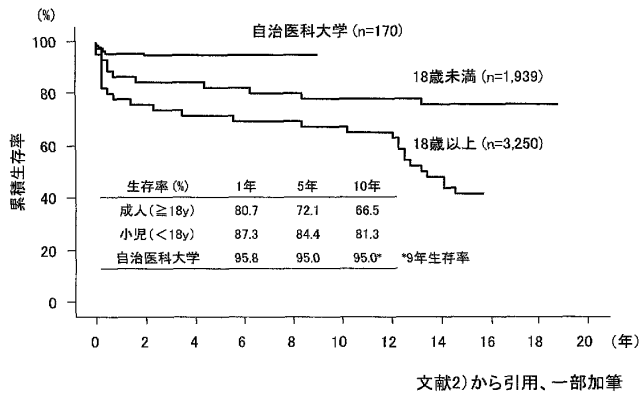


図2 生体肝移植レシピエント年齢別累積生存率

成人(18歳以上)に比べ、小児(18歳未満)の肝移植成績は短期的・長期的にも良好である。著者らの施設は、小児に特化した肝移植施設であり、現在まで95%の長期生存率が維持できている。

り、成人の5年生存率72%に比べて良好である(図2)²⁾。これは成人症例が、術前からの合併症が多く全身状態が悪い傾向にあること、移植時のグラフト重量が小児に比べ相対的に小さいこと、肝細胞癌やC型肝炎など移植後に再発する疾患が多いこと、などの理由が関係している。疾患別の成績では、小児症例が多い胆道閉鎖症、アラジール症候群、バイラー病、ウィルソン病、オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症の5年生存率は、それぞれ、88%、91%、87%、87%、93%と良好であるが、肝芽腫、原因不明の劇症肝不全の5年生存率は、69%、66%と他の疾患に比べ不良である(表1)²⁾。

一方、わが国の脳死肝移植は、2010年3月までに67

例であり⁴⁾、日本における肝移植総数の実に1%に過ぎない。その内18歳未満の小児に対する脳死肝移植は11件であり、2007年4月以降は実施されていない(表2)。2010年3月31日現在、脳死肝移植希望登録者数は277名であるが⁴⁾、15歳未満の小児の登録者数は4名と少ない。これは、小児への肝移植は生体肝移植でほぼカバーできているという解釈もできるが、小児脳死肝移植の実現性の低さを物語っている。

IV. 肝移植適応疾患における移植実施時期と問題点

わが国で行っている生体肝移植のメリットの一つは、個々の患者に応じて、移植時期を設定できるところにある。小児肝移植の適応となる疾患は多彩であるが、それぞれの疾患の病態や、患者の状態を十分に把握した上で、適切なタイミングで移植を行うことが更なる成績向上につながる。以下、主な疾患に対する肝移植の移植実施時期と問題点につき述べる。

A) 胆道閉鎖症

胆道閉鎖症の肝門空腸吻合術後減黄不良例は、非代償性肝硬変として肝移植の適応となる。MELD(Model for End-stage Liver Disease)スコア(12歳以上)や、PELD(Pediatric End-stage Liver Disease)スコア(12歳未満)⁵⁾は、生体肝移植のタイミングの決定に有用で、PELDスコア15未満での肝移植が望ましい。しかし、高ビリルビン血症を呈さない病態(胆管炎、門脈圧亢進症、肺血管障害など)では、これらスコアは不向きであるため、それぞれ別の基準をもとに移植のタイミングが考慮される。

4. 肝移植

表2 日本における脳死下臓器提供・脳死肝移植数

2010年3月現在

	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	計
脳死下提供件数	4	5	8	6	3	5	9	10	13	13	7	3	86
脳死肝移植	2	6	6	7	2	3	4	5	10	13	7	2	67**
*小児脳死肝移植	1	2	3	3	1	0	0	0	1	0	0	0	11***

*18歳未満

**生存数 52：累積生存率 78%

***生存数 10：累積生存率 91%

日本臓器移植ネットワーク

胆道閉鎖症術後の難治性胆管炎にて肝移植を受ける症例は、手術時も腹腔内の強い癒着のため腸管穿孔や大量出血のリスクが高い。技術の進歩と症例の蓄積により、年長児や成人の胆道閉鎖症における生存率も向上してきたが⁶⁾、身体の大きな胆道閉鎖症例においては、致命的な合併症である腸管穿孔の潜在的リスクは明らかに高いため、必要以上に移植のタイミングを遅らせるべきではない。

門脈圧亢進症（脾機能亢進症、食道・小腸静脈瘤、消化管出血）や肺血管病変（肝肺症候群、門脈肺高血圧症）は、肝硬変に伴う合併症であるが、いずれも門脈の狭小化が大きく関与している。胆道閉鎖症における門脈狭窄は保存的に改善することはなく、更なる病態の悪化と移植手術時のリスクの増加につながる。マルチスライス CT (MDCT) などの画像所見にて、門脈本幹の狭窄や閉塞を認める場合は、速やかに移植施設へコンサルトするべきである。

B) OTC 欠損症

OTC 欠損症は、小児期での肝移植が必要となる代謝性肝疾患（尿素サイクル異常症）である。肝移植の適応は内科的に高アンモニア血症のコントロールが不良な症例であるが、精神発達遅延や頭部 MRI 所見（淡蒼球へのマンガンの蓄積）などの潜在性肝性脳症の進行、食事制限による成長障害や著しい QOL の低下なども移植適応になる⁷⁾。

遅発性発症の女児例では、高アンモニア血症の頻度や程度に応じて移植時期が考慮されているが、肝生検による OTC 活性値など客観的な指標の確立が望まれる。予後不良とされる新生児発症の男児例も、内科的初期治療や集中治療の向上により救命されるようになったが、感染などによって致命的な高アンモニア発作が容易に誘発されるため、ある程度の体重増加（6 kg 以上）が得られたら速やかに肝移植を行うべきである。

C) 劇症肝不全

前述したように、劇症肝不全における肝移植は、他の疾患に対する肝移植成績と比較すると満足のいく成績が得られていない。特に、乳児例における原因不明の劇症肝不全に対する肝移植の予後は悪く⁸⁾、本症に対する病態解明と、移植後の免疫抑制療法などの確立が急務である。

劇症肝不全の肝移植の適応には、日本急性肝不全研究会における劇症肝炎の肝移植適応ガイドラインが多く用いられているが、近年、発症から昏睡までの日数、プロトロンビン時間、総ビリルビン値、直接/総ビリルビン比、血小板数、肝萎縮の有無の6項目をスコア化した新たな肝移植適応ガイドラインも考案されている⁹⁾。著者らは、直接/総ビリルビン比 0.5 以下や BUN 5.0 以下、肝萎縮の程度（標準肝容積の 50% 以下）を重視し、血液浄化による脳症やデータの改善効果などを含め、肝移植の適応を総合的に判断している。しかし、活動性感染症（アスペルギルス感染症、血液培養陽性）や、非可逆性脳障害（画像上広範囲の脳浮腫など）は、肝移植禁忌となるため、迅速かつ正確な適応評価と、タイミングを逸しない内科・小児科との連携体制が重要である。

また、新生児ヘモクロマトーシスで代表される新生児劇症肝不全も、交換輸血などの内科的治療に不応の場合は肝移植の適応となる¹⁰⁾。単区域グラフト（図3）の使用で、新生児に対する移植手術も可能になってきたが、実施可能な施設は一部に限られているため、新生児肝移植症例に対応できる国内ネットワークの充実が必要である。

D) 肝芽腫

切除不能な肝芽腫に対する肝移植は、わが国でも 2008 年 4 月より保険適応となり、一次的肝移植を中心に、徐々に症例数が増加しつつある。外科的に切除可能かどうかの判断には多くの経験を必要とするが、

4. 肝移植

一次的肝移植に比べ、再発後のレスキューとしての肝移植の予後は不良であるため¹¹⁾、初期段階から移植施設へコンサルトを行い移植適応の有無を評価しておく。肝移植の禁忌は、術前化学療法を行っても、活動性の遠隔病変、または活動性の肝外臓器への直接浸潤病変が残存している場合である。移植のタイミングは、術前化学療法によって腫瘍の増殖がある程度抑制され、かつ骨髄機能が回復した時点が望ましいため、小児科・小児外科と密に連絡を取りながらスケジュールを決める。

E) 先天性門脈欠損症

新生児期の高ガラクトース血症や、肝腫瘍の精査過程で発見され、高アンモニア血症の病態を来す門脈体循環シャント症例の中で、肝内門脈を認めない

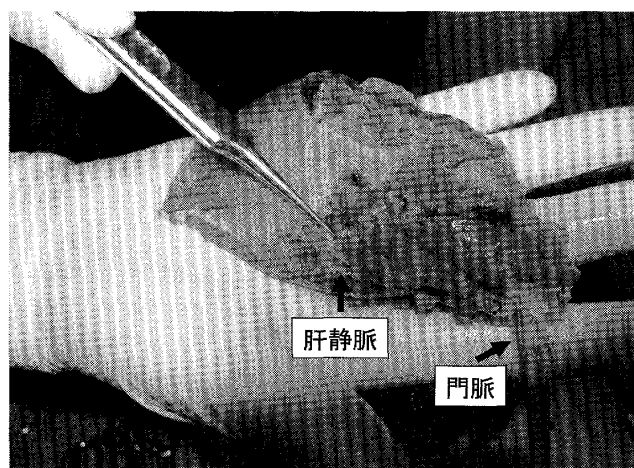


図3 低体重例における単亜区域 (S2) グラフト
グラフトの厚みを抑えることが可能であり、新生児
など低体重時への移植に適している。

(Type 1) 先天性門脈欠損症は肝移植の適応となる疾患である¹²⁾。移植のタイミングとしては、薬剤抵抗性の高アンモニア血症、精神発達遅延や頭部 MRI 所見などの進行性の portosystemic encephalopathy、肝腫瘍の合併、肝肺症候群（肺内シャントによる低酸素血症）や門脈肺高血圧症の出現などが挙げられる。わが国での肝移植成績は1年生存率 100% (n=15) と良好であり²⁾、今後も症例数の増加が見込まれるが、稀な疾患であるため、現時点で肝移植の保険適応病名として挙げられていないのが社会的な問題である。

V. 小児生体肝移植の今後の課題と展望

小児生体肝移植の短期的成績は、手術手技の進歩、免疫抑制療法の進歩、感染症治療の進歩により、近年では 90% 近い 1 年生存率が得られてきた。一方で、前述した原因不明の劇症肝不全（特に乳児症例）や肝芽腫など、未だ満足できる成績が得られていない疾患もある。これらの疾患は、手術手技などの外科的因子よりも、原疾患の再発、移植後の拒絶反応など、術後の内科的因子が予後に大きく関与しているため、移植の適応やタイミング、術後免疫抑制療法・術後化学療法を含めた集学的治療戦略の確立が必要である。また、そのためには、わが国においても、米国における Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) のような小児肝移植データベースの構築が不可欠である。

また、小児肝移植においては、胆管狭窄や門脈・肝静脈狭窄などの中・長期的な吻合部狭窄の予防と治療が今後の課題の一つである。これら合併症は、診断が遅れ狭窄病変から閉塞病変へ進行してしまうとグラフ

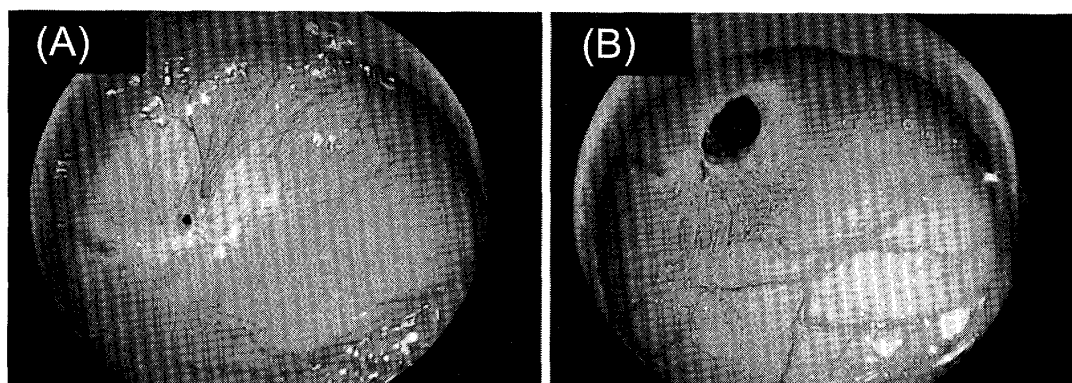


図4 小腸鏡下胆管空腸吻合部バルーン拡張術
ピンホール状の吻合部であったが (A)、バルーン拡張により、5mm 大まで拡張することができた (B)。

4. 肝移植

ト喪失の危機に直面するため、外来フォローアップの際には、これら合併症の存在を念頭に入れ、定期的、かつ永続的な画像検査を行うことが重要である。早期診断がつけば、門脈狭窄や肝静脈狭窄に対しては経皮経肝的や経内頸静脈的な狭窄部バルーン拡張術などのインターベンショナルラジオロジー (IVR) が有効であり、近年では小児へのステント留置も積極的に行われている¹³⁾。また、小児特有の胆管空腸吻合部狭窄に対しては、小腸内視鏡とそのデバイスの発達により、侵襲の少ない内視鏡的狭窄部バルーン拡張術 (図4)¹⁴⁾が可能となり、経皮経肝胆管ドレナージ (PTCD) や開腹再吻合術を回避する方向に進むであろう。

小児肝移植患者では、免疫抑制剤が完全に中止できる「臨床的免疫寛容」となる可能性がある一方で¹⁵⁾、長期例においては、免疫反応が原因と考えられるグラフト肝の進行性な線維性変化が高率に認められている¹⁶⁾。このような変化には、思春期の服薬ノンアドヒアランス (遵守不良)¹⁷⁾が関与している可能性もあるが、これらの症例は、血液検査での肝機能障害が乏しいため、標準的肝機能検査に加え、定期的な肝生検による組織学的検査が重要であり、多くの移植施設においてプロトコール肝生検が導入されている。肝生検にて、進行性の線維化を認める場合は、長期例においても免疫抑制剤の増量・追加など、適切な免疫抑制療法を心がける。

今後、移植後30年を経過する症例を迎え、妊娠出産前後の至適な免疫抑制療法や、悪性腫瘍の発生の問題など、新たな課題に直面する可能性がある。生涯に渡りグラフト肝を守り続けるため、患者にも医療従事者にも、安全で効率のよい外来管理を確立していくことが我々の使命でもある。

VI. おわりに

2010年7月より施行される改正臓器移植法では、家族の同意があれば15歳未満の小児でも臓器提供が可能になった。肝再移植や、小腸/肝同時移植など、脳死肝移植を必要とする小児患者とその家族にとっては、法案の改正は一筋の光明であることは間違いないが、人口100万人当たりの脳死下臓器提供数が0.9人と極端に少ない日本において¹⁸⁾、これから、小児脳死下臓器提供がどれくらい行われるかは全くの未知数であり、今後も、わが国は生体肝移植が中心であるのは変わらないであろう。

小児肝移植の生体ドナーは、成人肝移植の生体ド

ナーに比べると、切除する肝臓も小さく負担は少ないとされるが、本来受ける必要のない健康な人への手術という事実は変えられず、ドナーの手術に対する不安やリスクは決して払拭することはできない。生体移植が中心であるわが国だからこそ、生体ドナーへの身体的、社会的保護、生体移植を受けた家族へのメンタルケアなど、国をあげた移植医療へのサポートが求められる。

文 献

- 1) Nagasue N, Kohno H, Matsuno S, et al.: Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. *Transplantation Proc*, 24: 1958-1959, 1992.
- 2) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. 移植, 44: 559-571, 2009.
- 3) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. 移植, 43: 458-469, 2008.
- 4) 日本臓器移植ネットワーク. <http://www.jotnw.or.jp/>
- 5) McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS, Principal Investigators and Institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation*, 74: 173-181, 2002.
- 6) Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, et al.: Outcome of living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia in adults. *Liver Transpl*, 14: 186-192, 2008.
- 7) Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al.: Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl*, 11: 1332-1342, 2005.
- 8) Sakamoto S, Haga H, Egawa H, et al.: Living donor liver transplantation for acute liver failure in infants: the impact of unknown etiology. *Pediatr Transplant*, 12: 167-173, 2008.
- 9) 持田 智, 中山伸朗, 森吉美穂, 他: ①劇症肝炎の診断基準: プロトロンビン時間の扱いに関する検討, ②劇症肝炎, 急性肝不全の概念の改変, ③肝移植適応ガイドラインの改訂. 厚生労働省科学研究費補助金 (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」平成20年度報告書, pp16-18, 2009.
- 10) Grabhorn E, Richter A, Fischer L, et al.: Emergency liver transplantation in neonates with acute liver failure: long-term follow-up. *Transplantation*, 86: 932-936, 2008.
- 11) Otte JB: Progress in the surgical treatment of malignant liver tumors in children. *Cancer Treat Rev*, 36: 360-371, Epub 2010 Mar 12.

4. 肝移植

- 12) Sanada Y, Mizuta K, Kawano Y, et al.: Living donor liver transplantation for congenital absence of the portal vein. *Transplant proc*, 41 : 4214-4219, 2009.
- 13) Buell JF, Funaki B, Cronin DC, et al.: Long-term venous complication after full-size and segmental pediatric liver transplantation. *Ann surg*, 236 : 658-666, 2002.
- 14) Haruta H, Yamamoto H, Mizuta K, et al.: A case of successful enteroscopic balloon dilation for late anastomotic stricture of choledochojejunostomy after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 11 : 1608-1610, 2005.
- 15) Koshiha T, Li Y, Takemura M, et al.: Clinical, immunological, and pathological aspects of operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation. *Transpl Immunol*, 17 : 94-97. Epub, 2006.
- 16) Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, et al.: Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology*, 43 : 1109-1117, 2006.
- 17) Berquist RK, Berquest WE, Esquivel CO, et al.: Non-adherence to post-transplant care: Prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*, 12 : 194-200, 2008.
- 18) 絵野沢伸: ドナー数増加に向けた海外の取り組み. *移植*, 44 : S221-S224, 2009.

CURRENT STATUS OF AND ISSUES IN PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION IN JAPAN

Koichi Mizuta

Department of Transplant Surgery, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan

Approximately 140 pediatric living donor liver transplantations (PLDLTs) are performed annually in Japan. The most common indication for PLDLT is biliary atresia. The 5-year patient survival rate after PLDLT has reached 84% with advances in surgical techniques, immunosuppressive therapy, and antiinfection therapy in the past two decades. Recently, although the number of PLDLTs performed for the treatment of fulminant hepatic failure and metabolic disease has increased, the optimal timing of surgery for each disease has led to better patient prognosis. However, patient survival rates after fulminant hepatic failure of unknown origin and hepatoblastoma are still poor in comparison with other indications. A multidisciplinary treatment regimen including postoperative medical therapy therefore needs to be established for these conditions. In the outpatient clinic, regular and continuing imaging examination is indispensable for the diagnosis of mid/long-term complications such as vascular anastomotic stenosis and biliary stricture in addition to standard liver function tests. These complications can be treated with interventional radiology if diagnosed in the early stage. Protocol biopsy is also important to confirm graft fibrosis over the long term after PLDLT. Patients with graft fibrosis should receive more potent immunosuppressants to maintain permanent graft function.

© Japan Surgical Society Journal Web Site : <http://journal.jssoc.or.jp>