

視 点

小児の生体肝移植

笠 原 群 生

I. はじめに

本邦における肝移植は脳死肝移植が進まない状況で、約20年前の1989年11月13日に、島根大学で胆道閉鎖症末期肝不全の男児に対して父親をドナー(臓器提供者)として行われたのが最初である¹⁾。小児肝不全を対象に始められた生体肝移植は、臓器保存液の改良・移植手術方法の改善・免疫抑制療法の進歩により著しく成績が向上し、小児から成人へとその適応疾患が拡大されてきた。国内では2009年末までに、5,058例の生体肝移植が実施されている(図1)。このうち小児症例は1,870例(37.0%)で、5年

生存率は84.4%と報告され、すでに末期肝不全に対する安全な治療方法として確立している²⁾。近年、成人C型肝炎による肝硬変や肝細胞癌症例の生体肝移植症例が増加し、生体肝移植適応の60%が成人症例となっている。レシピエント(臓器受容者)の体重が大きくなれば、それだけ体を支える移植肝臓の必要重量が増加することは容易に想像がつくと思われる。成人生体肝移植では健常人全肝臓の約60%を占める、右側肝臓(右葉)を移植片(グラフト)として使用することが多く、ドナーにかかる肉体的負担も大きい。生体肝移植では健常人ドナーに肝切除を行うため、ドナー合併症は極力避け

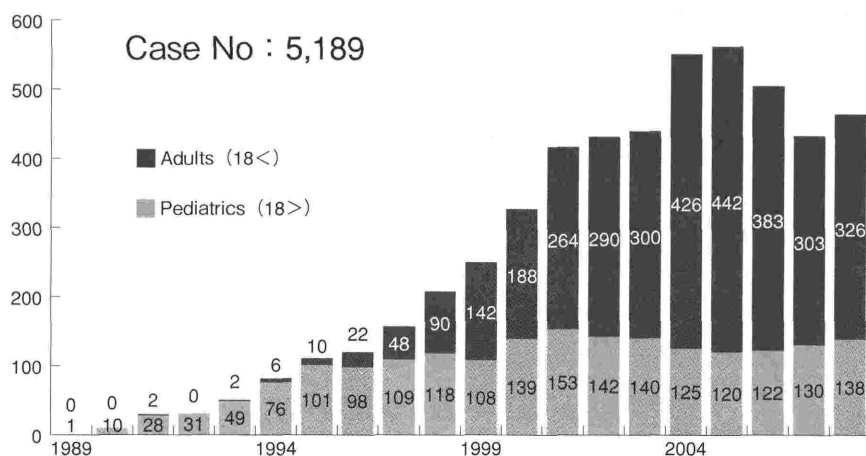


図1 生体肝移植症例数 日本肝移植研究会—(1989~2008年)—

Pediatric Living Donor Liver Transplantation

Mureo KASAHARA

独立行政法人国立成育医療研究センター移植外科

別刷請求先: 笠原群生 独立行政法人国立成育医療研究センター移植外科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

Tel : 03-3416-0181 (代) Fax : 03-3416-2222 E-mail : kasahara-m@ncchd.go.jp

なければならない。手術を受ける限り、合併症を完全になくすことは困難であり、健常人からの臓器提供を要する生体移植の弱点はここにあると言える。

日本の脳死肝移植は1999年2月28日に高知赤十字病院で臓器提供が行われたのが最初である。脳死肝移植の増加により生体肝移植の症例数が減り、欧米並みの臓器提供が期待されたが、現在まで脳死移植症例数は限られている(図2)。日本では2009年末までに61例の脳死肝移植が行われたに過ぎない。これは全肝移植症例の1.2%に過ぎず、生体肝移植が主流であることに変わりない。小児への脳死肝移植を実施する場合は、成人の肝臓を2つに分割し、外側区域を移植する分割肝移植が実施されている。脳死肝移植が小児では少ないため、現在まで11例に実施されたに過ぎない。

本年7月からいわゆる改正脳死法案が施行され、小児からの臓器提供が可能になった。国立成育医療研究センターにおける生体肝移植の現状を紹介し、小児肝移植の展望を概説する。

II. 国立成育医療研究センターにおける生体肝移植の現状

国立成育医療研究センターでは2005年11月から生体肝移植プログラムを開始し、2010年5月末までに124例の生体肝移植を実施してきた。病院・研究所の全面的な支援体制のもと、その移植症例数は年々増加している(図3)。年度

別症例数は35~40例で、国内小児肝移植の約3分の1を実施している。当院のドナー選択基準は「3親等以内・65歳以下の健康成人」であり、術前に病院内の肝移植適応評価委員会で承認を得たうえで肝移植を行っている。また自発的臓器提供意思を確認するため、院外倫理委員およびこころの診療科医師が全例面談を行っている。ドナーの関係は両親が122例、祖父1例、叔母1例であった。当院で生体肝移植手術を受けた100例のドナーに術後アンケートをとった結果、半数の生体ドナーが「体が疲れやすい」、「しんどい」と訴えており、長期にわたる経過観察の必要性が感じられた。当院では術後1か月、3か月、半年、毎年とドナー外来を全例に行っている。また現在ドナー手帳を作成し、経過観察の充実を目指している。特にレシピエントを失った家族のグリーフィングは大変重要で、移植医療従事者ばかりでなく、精神科・心

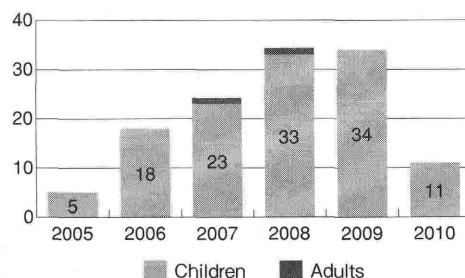


図3 年次別生体肝移植症例数
国立成育医療研究センター

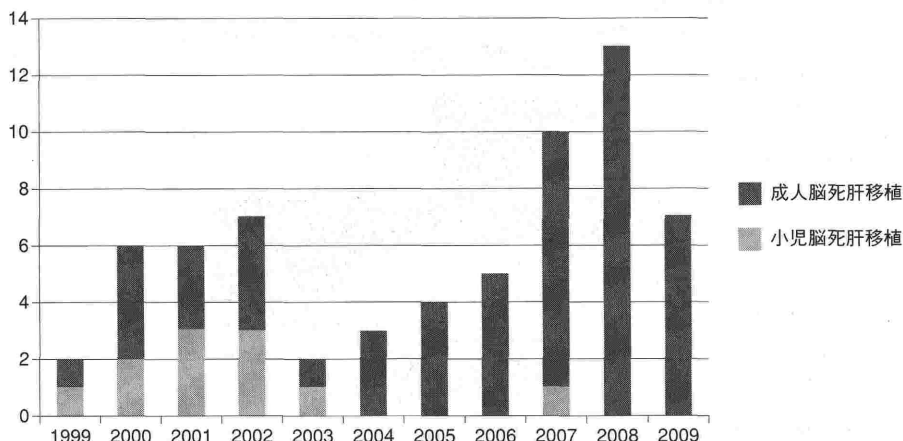


図2 本邦における脳死肝移植症例数

理士の積極的参加が望まれる。

レシピエントに関しては、「リプロダクションに生じる疾患に対する医療を行う」というセンターの特殊性から、出生前診断されたあるいは出生直後に搬送される乳児、他院で集中治療が困難な急性肝不全症例が多く搬送される。レシピエント年齢は生後1か月から22歳で平均5歳、体重は2.8kgから100kgであった。移植適応疾患を図4に提示する。基本的に「他の治療方法で救命できない肝疾患」はすべて肝移植適応になりうると考えている。至適移植時期は「肝疾患により著しくQOL (Quality of life) が阻害されている・されるであろう時期」を適応時期としている。移植禁忌は「肝臓に原因のない感染症、他臓器不全および悪性腫瘍の肝外転移」である。経過観察期間は短い、レシピエント生存率は92%である。当院では家族への負担を考慮し、現在まで再生体肝移植は実施していない。肝移植適応・時期決定は専門医でも非常に悩むことが多いため、移植医療を考慮する場合、積極的に相談してもらいたい。

Ⅲ. 小児生体肝移植の適応疾患について

本邦における小児の生体肝移植適応疾患は、胆汁うっ滞性肝疾患77.7% (胆道閉鎖症71.8%), 代謝性肝疾患7.7%, 劇症肝不全8.4%と報告されており、当院の適応と相違を認めた¹⁾。小児肝移植医療の安定した成績が周知され、肝移植適応が拡大された結果、肝移植適応

疾患が多岐にわたってきていると考えられる。胆汁うっ滞性肝疾患で末期肝硬変に至った症例に対する肝移植適応・時期に関してはPELD (Pediatric end stage liver disease) score等の重症度指標があり議論は少ないが、胆道閉鎖症では肝移植時期が多岐にわたる。当院の胆道閉鎖症に対する肝移植適応年齢も、4か月から22歳であった。2歳未満の症例が62.5%, 10歳以上が22.5%と二峰性を示している。

肝移植が一般的医療として確立した現在、胆道閉鎖症に対する治療は、小児外科医および小児科医から肝移植の説明・再葛西手術回数の減少・診断の遅れた症例に対する一期的肝移植 (葛西手術なしの肝移植) の適応等の変化が認められている。至適移植時期の決定には小児外科医および小児肝臓内科医と移植外科医の緊密な連携が必要である。思春期以降の生体肝移植は、肝臓容積の60%を占める右側肝臓を必要とし、相対的な高齢ドナーへの負担も移植時期決定要因として考慮すべきである。

代謝性肝疾患に対する肝移植適応・時期も、適応疾患により大きく異なる。尿素サイクル異常症の肝移植年齢は4か月～2歳9か月であった。比較的早期の肝移植適応にもかかわらず、当院でのOTCD男児3例、CPS1D3例において、頻回の高アンモニア血症発作によると思われる発達遅延を認めた。生体肝移植の外科手技からは、体重2,500g程度がその適応限界と考えられ、高アンモニア血症の頻度・神経学的予

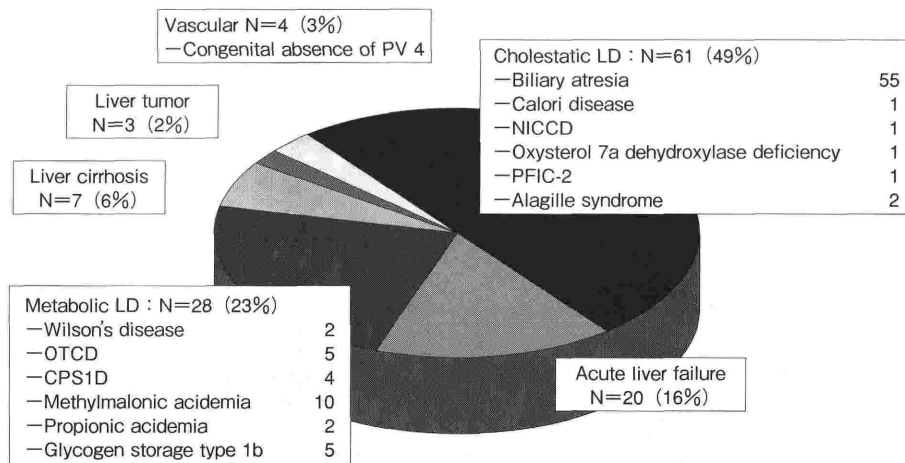


図4 国立成育医療研究センター肝移植症例 (N=124)

後と手術の危険性を検討し適応時期を考慮すべきである。糖原病1b 4例にも肝移植を適応した。当院で肝移植を行った症例の年齢は3.6±2.1歳であった。一般的に糖原病の肝移植適応は、血糖コントロール不良、成長・発達遅延、肝腫瘍と報告されている。4例で肝移植後に血糖値ばかりでなく、好中球数も改善を認めG-CSF使用なく、易感染性も改善した。glucose-6-phosphate-catalytic subunit3関与の可能性があり、解析中である。有機酸代謝異常に対する肝移植も、その自然予後の悪さから積極的に肝移植の適応としている。移植後も原疾患に対する内科治療を継続する必要がある、短期予後は満足すべきものだが、長期予後に関しては未だ結論を得ていない。特にMMAに対する肝移植は、術後アシドーシス発作の頻度が減り、経口摂取可能になる利点はあるが、肝移植後に腎障害を30%に、癌變を30%に認めており、その適応は慎重を期すべきである。

小児急性肝不全はその多くが原因不明であり、移植後の肝不全の報告も多く、他疾患に比して移植後の予後が不良な疾患である。当院では肝移植をバックアップに、劇症肝不全の集学的治療を手術集中治療部で行っており、19例中18例が肝移植後合併症なく生存中である。劇症肝不全では治療早期から移植施設との連携が重要となる。また小児急性肝不全では移植後に肝不全に至る症例が散見される。当院でも急性肝不全移植後の肝不全の経験有するが、病態は明らかでなく高サイトカイン血症等の可能性を含めて病態を解析中である。

肝芽腫に対しても家族に術後再発を含めた危険性を十分に説明したうえで、肝移植を実施している。肝切除後再発例の肝移植成績は、はじめから肝移植を行う症例の成績よりも悪いと報告されている。化学療法が有効であり肝切除可能な症例は、外科的肝切除を優先すべきだが、遠隔転移がなくかつ外科的切除不能な肝芽腫に対しては、治療手段として肝移植も考慮すべきである。

IV. 小児脳死移植の展望

2008年5月2日国際移植学会で臓器取引と移植ツーリズムに関するイスタンブール宣言が出

された。骨子は、

- Organ trafficking (臓器売買), Transplant tourism (移植ツーリズム), Transplant commercialism (移植臓器の商業化)等の内容を明確にして、人道的、社会的、国際的に問題があるものに対し世界的に反対すること。
- 死体(脳死、心停止)ドナーを自国で増やし、自国での臓器移植を増やすよう呼びかけること。そのために国際的協力をする。
- 生体ドナーは、ドナー保護を最優先し、選定や移植に関わる総合的な保障等の制度を国家的に取り組むよう呼びかけること。

である。WHOでも採択される予定で、渡航移植を受け入れている国々での脳死移植が絶たれる可能性がある。特に心移植を待つ患者さんにとっては、生体移植ができない臓器であるため大変重要な問題である。移植を必要とする患者さんを持つ医療従事者としては、今まで以上に自国で脳死移植を推進する必要性がある。肅々と肝移植を実施し、脳死移植に対する理解を求めてゆくことが重要であると考えている。

V. おわりに

国立成育医療研究センターにおける患者・グラフト生存率は92%であり、経過観察期間は短い。小児肝移植は肝疾患患者にとって、適応と実施時期を選べば安全な医療であると考えられる。頻度は低い。ドナー合併症を4.9%に認め、さらなる周術期ドナー管理の改善が望まれる。当院の肝移植は未だ経験が浅く成績も改善の余地がある。肝移植で救命できる可能性のある命がある限り、今後も肝疾患患者に対して、肝移植を含めた集学的治療を提供し続けたいと考えている。

文 献

- 1) Nagasue N, Kohno H, Matsuno S, et al. Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. Transplant Proc. 1992; 24: 1958-1959.
- 2) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. 移植. 2009; 44: 559-571.