

表 2 最近の葛西手術胆道再建術式

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Original RY	57	80	83	83	87	86	73
肝門部十二指腸吻合	3	0	0	0	0	0	0
駿河 I, II	3	1	3	1	0	0	0
二重 RY	1	0	0	0	0	0	0
逆流防止弁	32	26	27	16	20	9	6

(胆道閉鎖症研究会集計 1997~2003)

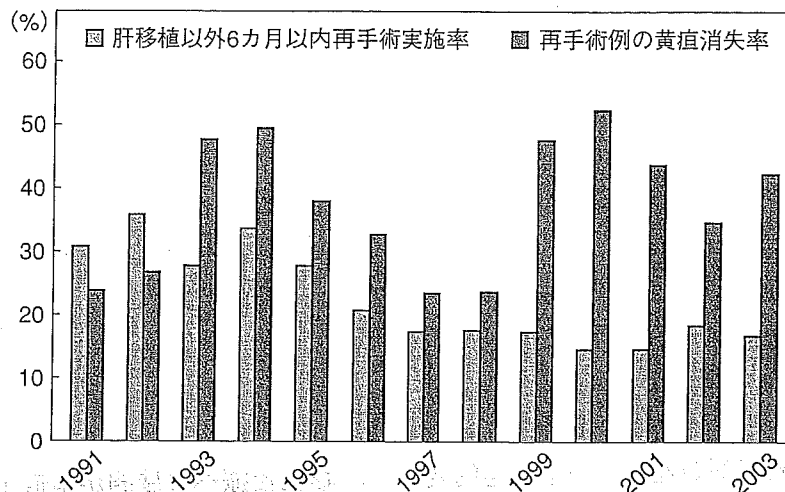


図 3 葛西手術術後再手術実施率(肝移植以外)と再手術による黄疸消失率(日本胆道閉鎖症研究会集計)

慮する考え方は、その後の、葛西手術成績の改善とともに日本と大差ない状況になった。変化したのは胆道閉鎖症全体の救命率である。大井が推定

した葛西手術のみによる80%の治癒率という目標は肝移植と相補の形で達成されるに至った⁸⁾。現在、胆道閉鎖症での死亡例は重篤な合併奇形によるものか移植後の合併症によるものにほぼ限られ、肝移植を受けずに肝不全で死亡する胆道閉鎖症は激減している。

移植の展開とともに、葛西手術の一部が変化してきた。そのひとつは胆道再建術式の単純化である。上行性胆管炎防止効果が有意といえないというデータが出てきたことに加えて腸瘻の作成術式や十二指腸にドレナージする方法などが肝移植手術に悪影響を及ぼしうるという点から単純RY術式が大半を占めるようになり、腸瘻造設術式はほとんど実施されなくなった(表2)。「サイドメモ2」参照。

さらに、葛西手術後の再手術の実施も肝移植の一般化で影響を受け減少している(図3)。再手術回数が移植後の予後に影響するのかどうか議論が行われ、“生命予後には大きな影響は与えないが、合併症は増える可能性がある。よって適応を厳密

サイド
メモ
2

胆道閉鎖症における胆道再建術式

胆道閉鎖症における葛西手術では肝門部と腸管を吻合することから、術後の腸内細菌が胆管炎を惹起することが問題となり、これを予防することが良好な胆汁流出を持続させる大きな要素と考えられた。葛西原法ではRoux-en-Y空腸吻合であったが、この目的のためにその後胆道再建に多くの方法が工夫され、腸内細菌が少ないとされる胃や十二指腸などの上部消化管との吻合、R-Y脚を70cmと長く取る方法、R-Y脚に逆流防止弁を作成する方法、R-Y脚を一次的に外瘻として肝門部を腸管内容と隔絶する方法、などが考案された。しかし、これらの胆道再建方法ごとに術後成績を集計しても大きな差がでず、かつ、複雑な再建は移植手術に影響を与えるとして最近では原法のR-Y法に収束しつつある。

に選んで行おう”というのがほぼ結論であろう。再手術適応を葛西術後源黄が良好であったが、突然胆汁排出が停止したような症例に限るのがほぼ共通認識となりつつある。初回手術後の黄疸消失率は1995年以降55～60%程度で不変であり、初回成績が向上して再手術が減少したことは考えにくい。再手術後の黄疸消失は以前と同様以上の約40%あり、むしろ適応を限定して再手術の効果がより高くなったともいえる(図3)。移植後生存率の多少の改善を再根治手術の減少と関係づけることは難しいが、強固な癒着で腸管損傷が避けられない、というような移植症例は非常に減少していることは確かで、多少の影響はあるものと思われる。

一方、一次的肝移植症例が少しずつ出現していることも変化ととらえられる。国内では1996年がその初例であったが、2003年1年間だけで2例、1989年からの通算で5例の一次的移植が行われている。これらは診断時期が遅く肝の不可逆的変化を想定しての移植適応である。“不可逆性”の判断にはまだ確定したものがないが、生後4カ月程度以降の診断例で、すでに肝硬変徴候が認められるものには肝移植を一次的に行うのもほぼ共通認識としてよいであろう。

3. 葛西手術、肝移植の時期

生後60日以内の葛西手術実施が推奨されて久しい胆道閉鎖症の全国集計でも生後51～60日の実施がもっとも多い。時代による変遷をみると、60～90日は減少して、それ以前が増えている(表3)。通常認知される範囲での胆道閉鎖症の手術時期は全般に目標どおりの時期に手術されていると思われる。しかし、91日以降の割合はやや増加しており、いまだに遅い診断症例が減少していない傾向がみられる。移植なし生存症例の絶対数を増加させる方法として、この晩期手術グループをできるだけ減少させることは非常に有効なことと思われる。

一方、葛西術後の肝移植の適応時期は時代による差があまり明確でない。京都大学の集計では最近に年長症例が増えているが、乳児例の減少もなく、移植時期が遅くなってきたという根拠はない。しかし、上記の年齢による移植後成績の検討、乳

表3 葛西手術実施日齢の変化(胆道閉鎖症研究会集計2004)

日齢	1989～1995		1996～2003	
	症例数	%	症例数	%
～30	42	5.8	44	5.2
31～45	95	13	122	14.4
46～60	164	20.4	223	26.4
61～70	149	20.4	130	15.4
71～80	108	14.8	101	11.9
81～90	59	8.1	69	8.2
91～	112	15.4	157	18.6
計	729		846	

児期移植例における移植後成長発育追いつきのよさなどから将来の移植が避けられないと判断すれば、早期の適応がよいということもしだいに広く認められてきている。

おわりに

移植治療への展開が胆道閉鎖症の病態解明の遅滞を生んだとの指摘もある。アメリカでは2002年から全国レベルでの、多方面からの病態解明に向けた強力な研究が開始されている⁹⁾。移植医は、引き続き患児の救命に努力しつつ、移植に至る経過を評価し、また摘出全肝を把握する立場にもあり、病態解明への一翼を担っていく必要がある。胆道閉鎖症全体の生命予後改善と生活の質の向上の評価には継続して行われてきた、胆道閉鎖症、肝移植のそれぞれの全国集計が多くの情報を提供してくれており、今後の病態解明にも非常に貴重なデータとなろう。現実的課題として葛西術後、自己肝のみで天寿をまっとうできる確率、その指標はまだ不明である。年長児青年以降で移植となる症例では数年単位の以前に、食道静脈瘤の観血的・非観血的治療、部分脾塞栓術、肝内胆汁性嚢胞のドレナージ術、などを経験している患者が少なくない。現在の日本の、生体肝移植中心の移植医療ではいつか移植が必要なら早く実施するに越したことはない状況であり、これらの支持的治療の長期的転帰についての多数例の調査も必要ではないかと思われる。ただ、日本でも脳死移植が増加すれば、たとえブリッジ的治療でも葛西手術の意義は大きくなるわけで、今後も胆道閉鎖症の治

療体系は肝移植の実施状況とともになお変化して
いくものと思われる。

文献

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告，移植，**39**：634-642，2004.
- 2) 日本胆道閉鎖症研究会ならびに胆道閉鎖症全国登録事務局：胆道閉鎖症，全国登録2002年集計報告，日本小児外科学会雑誌，**40**：209-216，2004.
- 3) Kasahara, M. et al. : Living-donor liver transplantation with monosegments. *Transplantation*, **76** : 694-696, 2003.
- 4) Fouquet, V. et al. : Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia : A 10 year follow up in a single center. *Liver Transpl.*, **11** : 152-160, 2005.
- 5) 猪股裕紀洋・他：小児生体部分肝移植の成績，外科，**61**：1107-1113，1999.
- 6) 水田祥代：胆道閉鎖症——治療成績の向上を求めて Past, Present, and Future. 日本小児科学会雑誌，**108**：12-19，2004.
- 7) Hernandez, H. M. et al. : Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **32** : 131-136, 2001.
- 8) 大井龍司・他：胆道閉鎖症——最近の話題，肝移植の適応，小児外科，**20**：1225-1233，1988.
- 9) Sokol, R. J. : New North America research network focuses on biliary atresia and neonatal liver diseases. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **36** : 1, 2003.

医療リスクマネジメント に向けて

別冊 医学のあゆみ

【編集】柿田 章 北里大学名誉教授

B5判・184頁・定価 3,780円(本体 3,600円 税5%)

- わが国の医療をめぐる問題では，“患者中心の医療”“インフォームドコンセント”“情報開示”がキーワードとして取りあげられているが，これらは医療がなによりも患者個人の尊厳に基づいてその治療の選択がなされるべきであるとするものである。
- 医学的技術革新とその安全な提供は，医療が複雑多様になればなるほど緻密なリスクマネジメントが必要であり，進歩する医学の多様性・複雑性に潜む不測の危険性を分析し，防御対策を確立しなければならない。
- 本別冊では，医療現場で医療事故防止対策を担当している第一線の執筆者により，医療現場でのリスクマネジメントについて多様な視点から考察し，医療の安全に関わる基本的考えについて具体的に提示。



CONTENTS

- | | | | | | | | |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|---------------|-------------------|
| 1. 医療事故防止のためのリスクマネジメント | 2. 各部署における医療リスクマネジメント | 3. 医療リスクマネジメントシステムの確立 | 4. アメリカに学ぶ医療リスクマネジメント | 5. 他業種に学ぶ医療リスクマネジメント | 6. 各医療機関におけるリスクマネジメントへの取組み | 7. 医療事故発生時の対応 | 8. 日本医療機能評価機構の取組み |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|---------------|-------------------|



医歯薬出版株式会社 / TEL.03-5395-7610 FAX.03-5395-7611

●直送ご希望の場合は，医歯薬出版発行図書通信販売代行店の総東京メール・サービス ☎03-5976-0631 でうけたまわっております。

2003年8月作成 TP

8. 小児肝移植の現状と展望

猪股裕紀洋 阿曾沼克弘

1. はじめに

臨床肝移植は小児症例から始まった。日本でも、胆道閉鎖症の小児を救いたいとの一念が生体肝移植開始の動機となっている。ただ症例の絶対数は成人より少なく、ここ数年の統計でも小児症例はほぼ定常状態にあって数的には需要を満たした状態にあると言っても良い。しかし、胆道閉鎖症の移植適応時期、手術既往症例に対する移植手術のリスク、二次性肺高血圧症の手術適応、成長発育にかかわる免疫抑制の問題など、小児肝移植ならではの課題が継続してまた新たに提起されている。本稿では、現状を種々の登録集計から紹介するとともに、問題点の今後の展望を示す。

2. 小児肝移植の現状

1) 小児肝移植のドナー源

日本肝移植研究会の登録では、最近数年の小児肝移植症例(18歳未満)は、約150例前後で推移し、1998年以降の成人症例の増加に伴い、累積症例数は成人より少なくなった(図1)¹⁾。我が国では生体肝移植が圧倒的に多く、1999年～2003年の脳死肝移植中の小児症例は23例中10例である。世界的には、脳死分割肝移植の普及もあって、ヨーロッパの一部では、小児での生体肝移植は緊急症例以外では不要であるとの意見も出てきている²⁾。

日本の生体肝移植では、6親等までとされる移植学会の倫理指針はあるものの、小児症例のドナーは両親のいずれかが96%を占める(表1)。最近では再移植症例も増加し、このような場合には、祖父母、叔父叔母、といったより遠い関係者がドナーとなる可能性が高くなっている。

2) 手術手技と外科的合併症

国内では小児脳死ドナーが無く、生体・脳死とも部分肝移植が行われて久しい。用いられる肝区域は外側区が最多であるが、体格比によっては右葉を必要とする小児もある(表2)。小児生体肝移植手技自体はほぼ確立したとあって良いが、過大グラフトは小児特有の問

題であり、体重比4%程度以上の大きなグラフトには門脈血灌流不十分の危険が伴う。新生児を含む体重5kg未満のような幼若乳児で外側区域をさらに分割する単区域移植が行われており、年齢上の安全領域を広げている。

手術合併症の熊本大学自験例を表に示す(表3)。京都大学での小児生体肝移植後動脈血栓症の頻度は3%程度で、成人症例よりやや多い傾向にある。動脈再建は顕微鏡の使用が主流であったが、拡大率3倍以上の手術ルーペを用いた吻合を行う施設もあり、症例の蓄積による「慣れ」で遜色ない成績を上げている。我々は、手術顕微鏡の使用は手技確立後の信頼度が高いと判断しており、吻合に多少時間がかかってもこの方法を継続している。

肝静脈狭窄は晩期の血管合併症として少なくなく、特に肝臓の大きさの変化が著しい生体肝移植小児症例では吻合径のみならず、肝臓の大きさや位置変化による静脈の捻転伸展などの影響が検討されなければならない。国内生体肝移植での肝静脈狭窄発症頻度は約5%である。肝静脈狭窄は、早期に診断できればバルーン拡張で治癒させる可能性も大きい。ため、腹水、低アルブミン血症、血小板減少などの症状に際して、超音波、生検などでの診断を怠らないことが重要である。狭窄が疑われたら、早めに肝静脈造影と圧測定を行うべきである。

胆道閉鎖症の移植では門脈再建が一つの手技上のポイントで、硬化狭小化したレシピエント門脈の置換も広く行われている。長期経過後の門脈狭窄、血栓形成は3～5%の頻度で生じているため、門脈再建手技との因果関係を再検討する必要がある。肝静脈同様、定期的な超音波ドップラー検査による異常の早期診断が重要である。

胆管吻合も、成人症例の蓄積の影響から小児でも胆道閉鎖症以外の疾患で可能な場合は胆管胆管吻合を行う機会が増えている。我々の経験では成人症例より術後胆管狭窄が多いという印象はなく、胆管胆管吻合を継続して採用している(表4)。

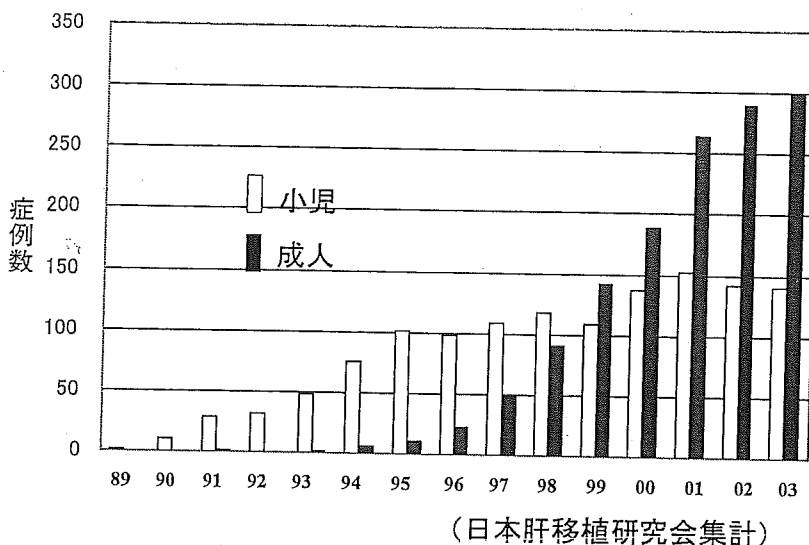


図1 我が国の生体肝移植年次症例数：1999年以降，単年度で成人が小児を上回り，2003年までの集計では，累積総数でも成人が小児より多くなった。

表1 小児生体肝移植ドナーの続柄 (18歳未満)

続 柄	症例数 (%)
母	693 (53.2)
父	563 (43.2)
同胞	8 (0.6)
祖父母	26 (2.0)
叔父, 叔母	9 (0.7)
その他	3 (0.2)

(日本肝移植研究会—2003まで)

表2 小児生体肝移植グラフト (18歳未満)

使用グラフト	症例数 (%)
外側区域	979 (75.2)
左葉	227 (17.4)
右葉	42 (3.2)
左葉+尾状葉	30 (2.3)
単区域	22 (1.7)
右後区域	2 (0.1)

(日本肝移植研究会—2003まで)

表3 移植後手術合併症 (熊本大学 小児・34例中)

肝静脈狭窄	2 (5.9%)
門脈狭窄	1 (2.9%)
肝動脈 血栓症	0
穿孔	1 (2.9%)
胆管合併症	1 (2.9%)
消化管穿孔	2 (5.9%)

表4 胆管合併症の頻度 (熊本大学 6ヵ月以上経過症例)

	胆管狭窄		胆汁リーク	
	小児	成人	小児	成人
胆管胆管吻合	0/6	3/56 (5.4%)	0/6	0/56
胆管空腸吻合	0/28	1/8 (5.1%)	1/28 (3.6%)	0/8

(小児：18歳未満)

胆道閉鎖症葛西手術後肝移植での移植後早期致命的外科的合併症として重要なのは，消化管損傷などに伴う腹膜炎である。移植前胆管炎合併の有無，葛西手術時の腹膜炎や腸閉塞の既往なども関係があるが，癒着剝離に伴う腸管損傷を極力避けることが非常に重要である。胆道閉鎖症初回手術である葛西手術時に，癒着防

止フィルムを使用する，あるいは繰り返しの再手術を避けるなど，後の移植を考慮した治療戦略がたてられてきており，今後このような合併症は減少していくことが期待される。

3) 適応疾患と成績，課題

小児肝移植の成績は，適応疾患によって差はあるが，成人に比して一般に良好である(表5)。小児移植の約3/

表5 年齢による移植後生存率の差

	症例数	生存率 (%)			
		1年	3年	5年	10年
小児(18歳未満)	1302	85.5	83.8	82.5	77.5
成人	1365	76.9	72.7	70.3	69.5

(日本肝移植研究会—2003 まで)

4は胆汁うったい性疾患で、その80%は胆道閉鎖症である。胆道閉鎖症のうち、約60%が最終的に肝臓移植が必要とされるが、治療意義では葛西手術(肝門部腸吻合)と補完関係にあり、早期の診断—葛西手術を第一選択—効果不良例に移植を選択、という治療方針がコンセンサスを得ている。葛西術後減黄不良例に対する肝門部肉芽再切除実施例は減少しており、初回手術で良好な胆汁排泄がありその後突然停止したような症例以外では、再手術適応が少ないというのが小児外科医の共通概念になりつつある³⁾。ただ、遅い診断例で葛西手術を行うか否か、部分的脾塞栓術や消化管静脈瘤の保存的治療などに関連した移植至適時期の選定、門脈肺高血圧症の肝移植適応など、細部ではまだ議論の余地がある。

葛西手術で胆汁流出が十分得られずに減黄できない症例は、1歳前の早期に移植を行う。減黄は得られたが肝硬変が進行する、胆管炎を繰り返すなどの症例が後に移植適応となるが、その具体的時期設定は難しいことがある。長じてから結局移植を受けた症例の多くは食道静脈瘤硬化結紮治療、部分的脾塞栓術のような治療を以前に受けていることが多いのも事実である。現在の日本の肝移植事情からは、数年から10年の移植実施時期延長がその児の移植後転帰の改善に寄与しないことが多く、また成長発育の点でも待つことにメリットは少ない。古くからの課題であるが、移植が必要な症例を早期に認識していく手段の確立が重要である。肝肺症候群は、その移植適応と術後の改善例が蓄積され、合併症頻度は多いが移植の治療効果が高いことが示されている⁴⁾。一方、門脈—肺高血圧症では一部成功例が報告されているが、なお成績は生命予後上不良であり、術前肺動脈圧平均で50—60 mmHgが一つの適応限界とされる。フローランの出現で肺動脈圧を下げてから手術に望もうという戦略もあり、フローラン使用下での挑戦が今後必要と考えられる⁵⁾。

胆道閉鎖症を中心とした小児胆汁うったい性疾患の移植後生存率は悪くはないが、なお改善の余地が残さ

れているのではないだろうか。黄疸や消化管出血が無くても、栄養状態不良の持続、門脈圧亢進に伴う肺内シャントや肺動脈高血圧の発生、思春期や妊娠を契機にした急激な肝不全の発生など、将来肝移植が必要になるだけでなく、その術後成績を悪化させる要因となりうる。京大症例の最近の集計では、移植時期が15歳より早いかな否かで、消化管穿孔や術後出血の頻度、さらには移植後生存率に有意差が出ている(私信)。乳幼児に比べて劣る、思春期以降胆道閉鎖症患者の移植後成績の引き上げ、あるいは早期の移植=成人の移植を減らす努力は、現在の日本では意義があると思われる。

胆汁うったい性疾患で胆道閉鎖症以外の適応も症例が蓄積されている。アラジール症候群、パイラー病といった疾患は、本年から小児慢性特定疾患として治療費の自己負担公費補助が可能となり、移植時の経済的負担が少なくなるのは両親にとって朗報である。パイラー病に関しては、以前全例移植適応に考えられていたが、一型については、外胆嚢瘻作成による治療が提唱されており、移植の前に考慮すべき治療となっている⁶⁾。アラジール症候群では、親が素因を有して胆管の形成不全がみられることが知られてきた。生体肝移植のドナー選択上注意が必要である⁷⁾。

小児での他の主な適応疾患では、先天性代謝性疾患、ついで劇症肝不全がある。代謝性疾患ではウイルソン病が最多で、その他種々の疾患で肝移植が行われている(表6)。ウイルソン病では、溶血発作発症の劇症タイプでは適応に迷うことは少ないが、慢性肝不全を呈する肝硬変タイプでは、キレート剤の投与開始で非代償性から代償性肝硬変に次第に改善する症例もあり移植適応を慎重に考慮する必要がある。

劇症肝不全は、特に乳児症例での成績不良が国内外で有意に示されている⁸⁾。先天性代謝疾患を除いた狭義の乳幼児劇症肝不全では、80%以上が原因不明である。この年齢では、移植後回復が順調であるにもかかわらず数週から週カ月頃に生じる重篤な肝不全により死亡するケースが多く、原因不明な原疾患の再発なのか強い拒絶反応によるものか不明であることが多い。小児での免疫抑制レベルは他疾患では一般に成人に比べて低く保たれるが、劇症肝不全後の再肝不全が拒絶である可能性も否定できないため、乳幼児劇症肝不全では成人同程度に維持する方針で免疫抑制管理を行っている。移植後肝不全に再移植も行われるがその予後も良好でない。乳児劇症肝不全個々の原因を解明する努力が移植後肝不全回避の最大の予防策となると思われ、

表6 代謝性肝疾患に対する生体肝移植

	小児(例)	成人(例)	3年生存率(%) (小児+成人)
ウイルソン病	37	23	86.1
FAP	0	42	84.5
シトルリン血症	3	27	93.1
OTC欠損症	14	1	93.3
糖原病	6	5	61.7
高チロシン血症	10	0	70.0
高シュウ酸尿症	5	3	37.5

FAP:家族性アミロイドポリニューロパシー
(日本肝移植研究会-2003)

移植医と小児肝臓専門医や病理医との緊密な連携が必要であろう。

4) 免疫抑制, 寛容

日本での肝移植後免疫抑制剤では, タクロリムスとステロイドの2剤併用が多い。海外でもタクロリムス使用が増加し, またステロイドと共に併用する第3剤としては, アザチオプリンからミコフェノール酸モフェチル(MMF)が増加している。米国での小児肝移植免疫抑制効果は, 急性拒絶発症48%, ステロイド抵抗性拒絶11%などで, 日本のそれに比し, やや不良である⁹⁾。小児では移植後リンパ増殖症(PTLD)の頻度が成人より高いとされるが, 京都大学の最近2年間の症例では約1%前後で, 免疫抑制レベルの低下と末梢血EBV-PCRによる監視の成果と考えられる。抗カルシニューリン剤を少なく保つことは腎障害予防にも有効と思われるが, なお少数ながら存在する神経障害, 耐糖能異常では, サイクロスポリン(ネオラル)への変更を試みたり, 一時的な抗カルシニューリン剤の中止をすることがある。成長発育におけるステロイド使用への懸念は大きくなっている。我が国では, タクロリムスとの併用でステロイドは術後6カ月程度以内に中止されることが多いが, 海外では, 抗カルシニューリン剤と抗CD25抗体を併用したステロイドを全く使用しないプロトコールも採用され始めている。

長期免疫抑制使用となる小児では, 免疫抑制剤の減量離脱プロトコールが各施設で検討されている。京都大学では, すでに50例以上の寛容移行症例が蓄積されており, 減量に伴う難治性拒絶の発症がほとんどないこともあって, さらにそのプロトコールは続行されている¹⁰⁾。ただ, 離脱症例でも, 長期軽微な炎症が非可逆的な線維化につながることもあり得るので, 肝生検

を含めた慎重なフォローアップ体制が必須である。寛容導入可能な症例の分別マーカーは依然として明確でないが, 制御性T細胞の割合, FOXP3遺伝子発現, あるいは, 寛容特異的遺伝子多型など, 検索が進みつつあるものもある。小児の免疫抑制方法にも多様化がみられる。スターツルらが, 小腸移植で始めた, 移植後早期に抗リンパ球抗体で免疫抑制導入, その後, 間歇的なタクロリムス投与など比較的軽度な免疫抑制維持から早期に減量離脱に向かうプロトコールは, より寛容誘導が容易な方法として紹介されており, 当初の過剰免疫への懸念や経済的な問題がクリアされれば今後肝移植でも汎用されるかもしれない¹¹⁾。

3. おわりに

—小児肝移植後長期経過追跡の重要性—

小児肝移植後長期経過で最も問題となるのは, 成長発育である。上記の如く, 免疫抑制剤の関与は大きい。胆道閉鎖症が適応の大部分であることを考慮すると, 術前の発育不全をどう予防して移植へ持ち込むか, さらに, 移植をいつするか, という当初の問題に行き着く。特に身長発育は, 年長児での移植後のキャッチアップが悪いことが明らかとなっており, 移植医の立場としては, 生活の質をより重視した移植時期の考慮をあえて期待したい。

最近, 胆道閉鎖症の術後, 新規発症の自己免疫性肝炎が比較的多いという報告が国内から出ている。原疾患との因果関係はなお不明で, またただちに移植肝不全に移行するような危険性までは指摘されていないが, 自己抗体陽性化の頻度が明らかに高いとする報告もあり, 定期検索の一つに含めるべきである¹²⁾。このように移植後経過期間が長い小児では, 当初予期せぬ結果を生むことも成人より多いと考えられる。患者の社会

適応へのサポートなども含めて、移植医、小児科医、小児外科医、そして肝臓専門医が親身になった息の長いフォローを続けて行く必要がある。

文 献

- 1) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2004 ; 39 : 634—42
- 2) Gridelli B, Spada M, Petz W, et al. Split-liver transplantation eliminates the need for living-donor liver transplantation in children with end-stage cholestatic liver disease. *Transplantation* 2003 ; 75 : 1197—203
- 3) 日本胆道閉鎖症研究会ならびに胆道閉鎖症全国登録事務局. 胆道閉鎖症, 全国登録 2002 年集計報告. 日小外会誌 2004 ; 40 : 209—16
- 4) 新開真人, 大浜用克, 西 寿治, 他. 肝肺症候群における肝移植. 小児外科 2001 ; 33 : 421—7
- 5) 富永麻意子, 古谷秀勝, 瀬川 一, 他. 重症 portopulmonary hypertension 患者に対する生体部分肝移植術の周術期管理. 麻酔 2003 ; 52 : 729—32
- 6) Kalicinski PJ, Ismail H, Jankowska I, et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass *Eur J Pediatr Surg.* 2003 ; 13 : 307—11
- 7) Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, et al. Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. *Transplantation*. 2003 27 ; 75 : 2147—50
- 8) Baliga P, Alvarez S, Lindbald A, et al. Post-transplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the split experience. *Liver Transpl* 2004 ; 10 : 1364—71
- 9) Martin SR, Atkinson P, Anand R, et al. Studies of pediatric liver transplantation 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada. *Pediatr Transplantation* 2004 ; 8 : 273—83
- 10) 猪股裕紀洋, 阿曾沼克弘, 岡島英明, 他. 生体肝移植臨床例における免疫寛容. 小児外科 2004 ; 36 : 750—5
- 11) McDiarmid SV. Current status of liver transplantation in children. *Pediatr Clin North Am* 2003 ; 50 : 1335—74
- 12) Hernandez HM, Kovarik P, Whittington PF, et al. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 ; 32 : 131—6

小児肝移植の現状と展望

猪股裕紀洋 濱本理恵子 吉元和彦 Manuel Zeledon

Current status and perspectives of pediatric liver transplantation in Japan
 Yukihiro Inomata, Rieko Hamamoto, Kazuhiko Yoshimoto, Manuel Zeledon
 Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medical Sciences,
 Kumamoto University

Abstract

In Japan, the annual number of pediatric liver transplantation (LT) has been stable around 140 in the last few years. Almost all of them are from living donors. Three fourth are indicated for cholestatic liver diseases, mainly biliary atresia. One year patient survival rate after pediatric LT in Japan is 85%. In comparison to other indications, patient survival of the infants with fulminant hepatic failure is quite poor. Weaning protocol of immunosuppression in pediatric LT in Japan is going in many institutions, and has succeeded to obtain some number of recipients with complete tolerance. More attenuated immunosuppression and intimate monitoring for EB virus infection using the real-time PCR has been effective to decrease the incidence of post-transplant lymphoproliferative disorder.

Key words: pediatric liver transplantation, living donor, indication, result

1. 小児肝移植の内外の現状

日本肝移植研究会の2003年末までの集計では、国内の18歳未満の初回肝移植は、1989年の生体肝移植初例以降累積で生体移植1,302例、脳死移植11例、合わせて1,313例となる。最近数年間は、生体肝移植は年間140例ほどで一定である(図1)¹⁾。米国では、2004年には6,168例の肝移植が行われ、うち、生体肝移植は323例5.2%で、ほとんどが脳死肝移植である。この米国の肝移植中、18歳未満の小児は580例9.4%にすぎない²⁾。国内でも成人生体肝移植症例が相対的に増加しているが、生体肝移植中心であ

る以上、欧米並みの比率までには至らないと推測される。小児肝移植の適応疾患は、胆汁うっ滞疾患が最多で、国内では81%を占める(図2)。そのなかでは、胆道閉鎖症925例が圧倒的で、ほかにAlagille症候群39例、Byler病22例などとなっている。小児肝移植適応疾患としては、このほか劇症肝不全、代謝性肝疾患と続き、これら3種類で95%以上を占めている。米国の小児肝移植1,491例の調査では、適応疾患としては胆道閉鎖症の割合は我が国より少なく、劇症肝不全、代謝性疾患が相対的に多い³⁾(図2)。肝芽腫を中心とした腫瘍に対する適応も国内で1.8%、米国で5.1%となっている。この米国の

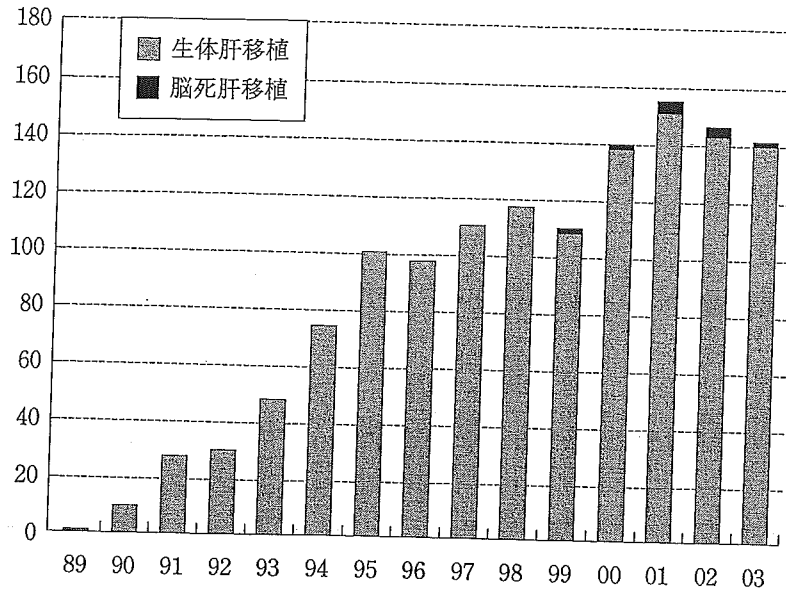


図1 我が国の小児(18歳未満)肝移植年次症例数 (日本肝移植研究会 集計)

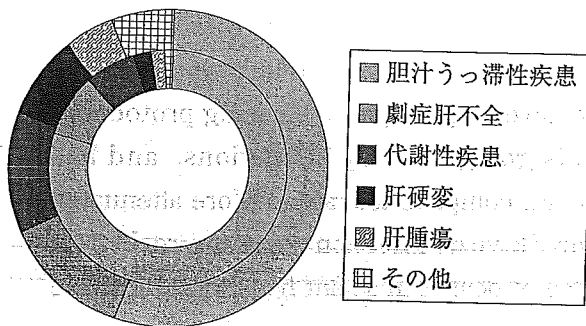


図2 内周：我が国の小児肝移植適応疾患(初回移植) (2003.12まで, 日本肝移植研究会 集計)
外周：米国の小児肝移植適応疾患(初回移植)

(Split調査, 1996-2003) 小児肝移植の調査では、生体肝移植が226例(15.2%)に行われており、その多くは4歳以下の幼少児である³⁾。その他は脳死肝移植で、31.6%のドナーは5歳以下であり、この点が国内とは全く比較できない点である。国内生体肝移植のドナーの続柄は、両親が96%を占め、その他少数の祖父母、叔父叔母がドナーとなっている。

使用されたグラフトの種類としては、脳死中心の米国では、全肝が全症例の半数以上を占めるが、5歳以下では半数に満たず、部分肝を用いる症例が小児では少なくないことがわかる

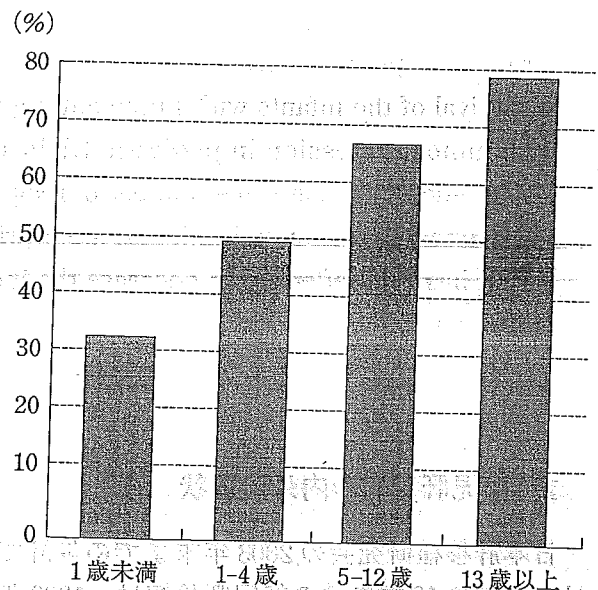


図3 米国小児肝移植における全肝グラフトの割合 (Split調査)³⁾

(図3). 我が国の生体肝移植では、外側区域を使用する割合が最も多いが、最近では更に小さい単区域移植(区域3)の使用も増加している(図4).

移植成績では、3年までの生存率を日米で比較すると、米国の方がやや良好である(表1)^{1,3)}。術後早期合併症では、米国ではグラフトの種類によって頻度に差があり、全肝を用いる脳死肝

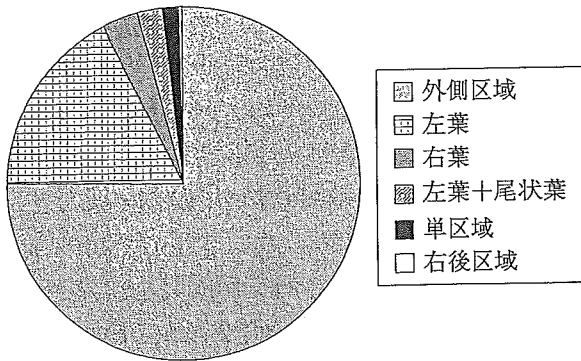


図4 我が国の小児生体肝移植で使用されたグラフト(-2003.12. 日本肝移植研究会)

表1 小児肝移植後患者生存率¹³⁾

	1年	3年
日本	85.5%	83.8%
米国	87%	84%

表2 米國小児肝移植後合併症による早期(術後30日以内)再開腹症例の割合とその理由(Split調査)³⁾

	脳死全肝 グラフト	脳死分割 または減寸	生体移植
出血	9.7%	13.5%	NA
血管	9.7%	11.7%	13.6%
胆管	5.7%	12.7%	18.2%

移植で最も合併症が少なく、安全性が高いといえる(表2)。我が国では同様のデータベースがないが、他疾患に比べて合併症の頻度が高いと考えられる胆道閉鎖症の生体肝移植症例で、最近、京都大学で15歳未満につき集計された結果では、消化管穿孔が8.5%と比較的高率であり、また、術後出血の頻度は日米であまり差がない結果であった(表3)(私信)。動脈合併症は、我が国の方が少ないと考えられる。

2. 小児移植の臨床・基礎研究(適応, 成績の変化を来し得るか)ー今後の展望

a. 適応疾患別の課題

1) 胆道閉鎖症

胆道閉鎖症は小児最多の適応疾患で、この成績が小児全体の成績を左右する。まだ、1年生

表3 我が国の小児肝移植術後早期合併症(京都大学 15歳未満胆道閉鎖症 504例の検討)

	合併症発生率
消化管穿孔	8.5%
腹腔内出血	9.7%
肝動脈血栓症	3.6%
胆汁リーク	8.9%

存率で90%を超えず、生体肝移植開始以降、脳死肝移植の成績に匹敵はしているが著明な改善は示していない。胆道閉鎖症に対する熊本大学での自験例では、初回生体肝移植実施22例中2例を失っている。1例は、低出生体重児で葛西術後早期のイレウスで再手術を受けた既往のある患者7カ月女児で、術後胆管空腸吻合の縫合不全を生じ、外瘻化で救命したが、低栄養が持続して1年半後に肺感染で死亡された。他の1例は15歳男児で肺内シャント合併、術後5日目に肝動脈破裂を来して再再建を行ったが、その後胆管消失を来し、1.5カ月後再移植を行うも大腸穿孔、脳出血で亡くなられた。このように、何らかの不利な条件が合併している胆道閉鎖症の予後はなお不良であり、これらの要因をいかに少なくするかを検討が、葛西術後フォローを行う小児外科医との緊密な連携のうえで解明されなければならない。移植が国内でも可能になった時代での胆道閉鎖症の治療戦略は、葛西再手術の減少、遅い診断症例への一次的肝移植適応の考慮など変化もみられている。患者の生活の質、成長発育も考慮した移植症例の選択と適応時期決定などの戦略が必要である。

胆道閉鎖症を中心とした小児末期肝不全の移植優先順位決定には、米国ではPELDスコアが導入されている(表4)。これにより待機患者の死亡率減少が示されており、また、まだデータは不十分ながら、このデータが移植後早期生存率にも関与し得ることが示されている(表5)⁹⁾。消化管出血の要素や肺内シャント、肺高血圧症の発症などはPELDでカバーできないため、これらによる、特に年長時期の移植適応には有効でないが、肝不全の重症度を客観的に表す一つ

表4 PELDスコア (pediatric end-stage liver disease)

$$=0.436 \times (\text{年齢}^*) - 0.687 \times \log_e(\text{alb/g/dl}) + 0.480 \times \log_e(\text{TBmg/dl}) + 1.857 \times \log_e(\text{PT-INR}) + 0.667 \times (\text{発育不全}^{\#})$$

*1歳以前に登録された患者で、2歳まで1、それ以降は0。

[#]年齢相当の成長曲線上、2SD以上の低下があるときは、1。

表5 PELDスコアと移植3カ月生存率(米国)(UNOS調査)⁹⁾

症例数	移植後3カ月生存率(平均)
PELD ≤ 6	247 92%
7 ≤ PELD ≤ 15	200 85%
16 ≤ PELD ≤ 24	200 82%
PELD ≥ 25	166 76%

の指標として我が国でも用いられつつある。

2) 劇症肝不全

小児劇症肝不全の大きな特徴は、原因が大多数で不明なことである。一般には手術手技上のリスクが少ない疾患であるが、小児では、原疾患の再発、あるいは強い拒絶反応の結果としての移植後肝不全が少なくない。米国でも劇症肝不全の移植後患者生存率は有意に不良で、なかでも、1歳以前という患者年齢は、多変量解析で、移植前透析療法の有無、脳症IV度、とともに有意な危険因子とされる⁹⁾。1歳以前症例の成績不良の原因として、米国では、ドナーがないことによる移植の遅れや、分割や生体部分肝という移植手術の複雑さなどとしているが、我が国の生体肝移植の結果から他疾患との比較で見ると必ずしもそうとはいえない。免疫抑制剤の種類(タクロリムス対サイクロスポリン)、抗リンパ球抗体による導入の有無などの免疫抑制の差は成績に影響しなかったとされるが、そもそも原因不明が多いだけに、HHV6による劇症肝不全のごとく⁹⁾、小児科医の努力で原因が少しでも解明されていくことが、移植成績そのものの改善につながると考えられる。

3) 代謝性疾患

代謝性肝疾患には、人種的差が大きく、我が

国では、Wilson病が最多で、尿素サイクル異常、高チロシン血症が続く。米国では、 α アンチトリプシン欠損症が最多である。代謝性疾患は、腎不全を合併する高シュウ酸尿症以外、他の適応疾患より移植後成績は良い。課題としては、ヘモクロマトーシスのように、生直後症例でも移植が必要な場合、どう技術的に対応するか、また、Wilson病の肝硬変症例などのように、保存的治療継続か移植適応かをどう判断するか、生体肝移植中心の我が国で、家族集積疾患でのドナーをどう選定するか、などの問題がある。新生児では単区域移植が定着しつつある⁷⁾。高シュウ酸尿症では、腎不全を来す以前に肝を置換することで成績を改善しようとする傾向もあり⁸⁾、移植適応の考え方は代謝疾患でも変化しつつある。

4) 肝腫瘍

肝腫瘍は、日米とも、肝芽腫が最も多く、血管内皮腫、肝細胞癌が続く。外科的摘除が不能な広範伸展腫瘍に対しての移植治療は魅力的であるが、成人肝癌の移植同様、再発転移の可能性も少なくない。当然、肝外転移・浸潤、大血管浸潤は適応から除外されることが多いが、肝芽腫では肝細胞癌より化学療法が有効であることも多く、術前治療のうへ肝全摘を行うなど、集学的治療の一環に肝移植も含めて、初療段階から考慮すべきと考える。特に生体肝移植では、脳死移植より私的な医療となるため、ドナーリスクとの兼ね合い、了解のもと、再発転移可能性が高率と予想されても、移植を実施することがあり得る。欧米の集計では、一次の移植より、再発後のレスキューとしての移植成績が有意に悪いことが示されており⁹⁾、我が国でも、進行例の集学的治療戦略構築のなかで、肝移植という治療選択肢の想起を移植医から働きかけていく必要がある。

b. 免疫抑制療法の現状と展望

小児肝移植における免疫抑制療法は、国内のみならず、米国でも、タクロリムスをベースにしたものが増えており、移植当初で56%、その後の変更症例も含めて2年後には70.7%がタクロリムスベースの免疫抑制を受けている⁹⁾。

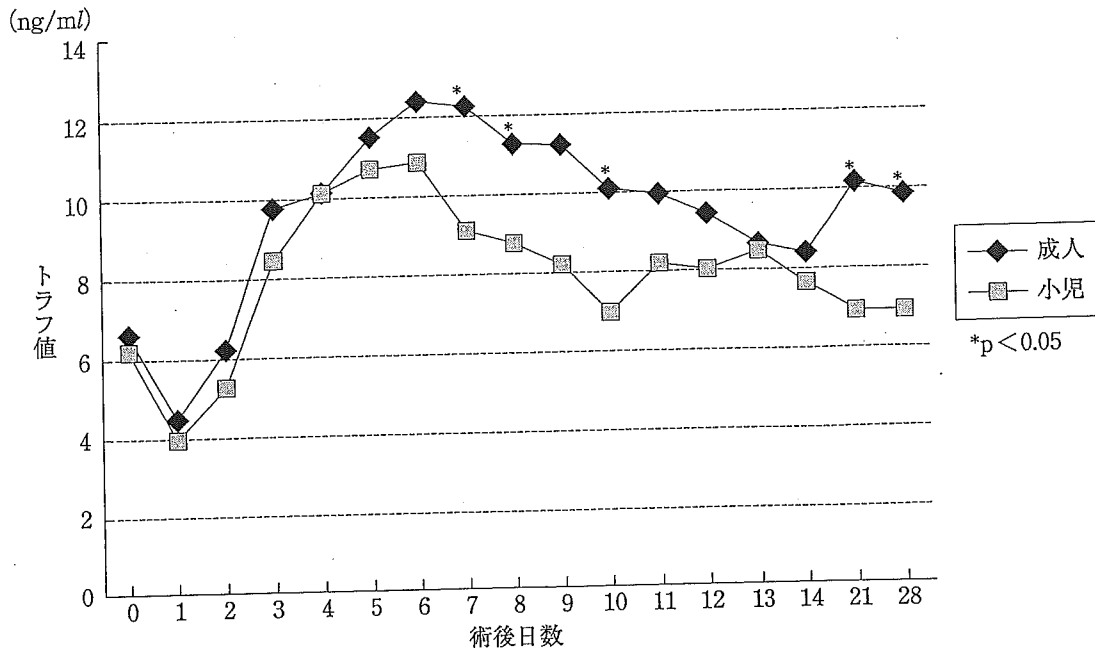


図5 成人小児別タクロリムストラフ値平均の短期術後推移(熊本大学)¹⁰⁾

国内でも、タクロリムスの投与量、維持血中濃度は以前より低く抑えられており、自験例でも特にそれによる拒絶反応の増加が経験されていないことから、今後も低い傾向は続くと考えている(図5)¹⁰⁾。米国の集計では初めての拒絶反応を経験する中央値は術後17日であり、術後6カ月での累積拒絶発生頻度は40%以上となり、その後はあまり増加しないとされる⁹⁾。国内生体肝移植症例での拒絶反応発症率の大きな集計はないが、施設により急性拒絶反応の発症率は15-50%程度と思われる。難治性、あるいは慢性拒絶の頻度に関しても国内の集計がない。京都大学での小児376例中12例3.2%が胆管消失を来す慢性拒絶と診断されているが、同時期成人では4.3%とされ、小児と成人での発生率には差がなかった¹¹⁾。まだ慢性拒絶に至る要因などは未解明のままである。

一方、小児では、免疫抑制剤による成長発育、長期使用に伴う腎、糖脂質代謝などでの合併症が大きな問題となる。ステロイドを極力使用しないプロトコール、抗リンパ球抗体による免疫抑制導入とその後の抗カルシニューリン剤減量離脱、更に現行の免疫抑制療法での抑制剤減量離脱など、成人より寛容誘導へ向けた取り組み

は盛んである^{12,13)}。

c. 肝細胞移植

代謝性疾患を中心に肝細胞移植も臨床応用を目指して研究が盛んで、小児で今後注目すべき領域である¹⁴⁾。Crigler-Najjar症候群などの一部で臨床応用がされているが、確実性や永続性で実用化にはまだ遠い。移植臓器不足の見地からも、今後、肝細胞とその支持細胞の役割、増殖因子、移植部位などについて研究が進むことが期待される。

d. 感染対策

小児肝移植で注目すべき、EBウイルス感染に伴うリンパ増殖症(PTLD)と、HBc抗体陽性ドナーからの移植について触れる。

PTLDは、EBウイルス感染により、Bリンパ球の不死化増殖からリンパ腫を発生するものである。成人より小児症例で多いことは以前より明らかで、また、OKT3などの強力な免疫抑制下で多いことが示されていた。最近のかなり低い濃度のタクロリムスによる免疫抑制が主流となるにつれ、その発生は減少していると考えられる。更に、末梢血中のreal-time PCR(RPCR)法によるEBウイルスの定量測定が可能となり、免疫抑制下でのPTLD発症危険症例のモニター

となっている。どのレベル以上が危険かはまだ議論があるが、1,000-10,000 copy/ μ gDNA付近に発症リスクがあるのではないかと考えており、個々の患者における変化を追うことが重要である。発熱、下痢などの非特異的症狀にRPCRの上昇をみるとときには、画像診断で体表リンパ節ならびに深部、腹腔内などの腫瘍性病変の検出につとめ、また免疫抑制レベルの積極的な引き下げを行う。発症後も、抗CD20抗体の使用が可能で以前より治療手段にも恵まれている¹⁵⁾。

HBc抗体陽性ドナーからの生体肝移植では、レシピエントにウイルスの伝搬が生じることが確認されており、1995年以降、抗HBIG投与、抗HBs抗体の維持でその再活性化が阻害できることが示されてきた。経済的な問題もあり、著者らは1年以上経過症例では、100IU/l程度をその維持ラインにしているが、それで今のところ再活性化症例を経験していない。ただ、1例のみ、直後で200IU/l維持するところが、数日間100以下に低下し、それを契機に術後

3週間という早期にレシピエントHBs抗原陽転を来した症例を経験している。この症例は、ラミブジンの併用で4カ月後には再び陰転したが、後から調べるとドナーのHBV-DNAが、タックマンプローブ法というやや鋭敏な方法で陽性であったことが判明した。HBc抗体陽性、HBs抗原陰性ドナーでは通常この方法でDNAが陽性であることは極めてまれであるが、ドナーHBV-DNAは念のため調べた方がいいと考えている。

おわりに

我が国の小児肝移植は、生体肝移植という形態で定着し、その需要もほぼ満たしつつあるが、なおドナーとそれを取りまく家族の負担は大きい。分割肝移植で生体肝移植は不要とするヨーロッパのような状態は無理としても、小児症例でもせめて無理のない生体肝移植選択ができるような脳死肝移植のバックアップを期待したいものである。

■ 文 献

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植登録報告。移植 39: 634-642, 2004.
- 2) Transplants in the U.S. by Recipient Age. United Network for Organ Sharing (UNOS) ホームページデータベースより。http://www.optn.org/latestData/rptData.asp
- 3) McDiarmid SV, Anad R: Studies of pediatric liver transplantation (Split): A summary of the 2003 annual report. In: Clinical Transplants 2003 (ed by Cecca JM, Terasaki P), p119-130, UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles, 2004.
- 4) Davies DB: The impact of PELD on OPTN liver allocation: Preliminary results. In: Clinical Transplants 2003 (ed by Cecca JM, Terasaki P), p13-20, UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles, 2004.
- 5) Baliga P, et al: Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience. Liver Transpl 10: 1364-1371, 2004.
- 6) Ohashi M, et al: Human herpesvirus 6 fulminant hepatic failure treated by living donor liver transplantation. Pediatr Int 46: 730-732, 2004.
- 7) Enne M, et al: Liver transplantation with monosegments. Technical aspects and outcome: A meta-analysis. Liver Transpl 11: 564-569, 2005.
- 8) Shapiro R, et al: Primary hyperoxaluria type 1: improved outcome with timely liver transplantation: a single-center report of 36 children. Transplantation 72: 428-432, 2001.
- 9) Otte JB, et al: Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Study SIOPEL-1 and review of the world experience. Pediatr Blood Cancer 42: 74-83, 2004.
- 10) 猪股裕紀洋：プログラムの最適プロトコール。熊本大学におけるプロトコール。今日の移植 17: 275-281, 2004.
- 11) Inomata Y, Tanaka K: Pathogenesis and treatment of bile duct loss after liver transplantation. J

- Hepatobiliary Pancreat Surg 8: 316-322, 2001.
- 12) 熊谷直樹ほか：臓器移植における免疫抑制薬の現況. 小児外科 36: 745-749, 2004.
 - 13) 猪股裕紀洋ほか：生体肝移植臨床例における免疫寛容. 小児外科 36: 750-755, 2004.
 - 14) Darwish AA, et al: Permanent access to the portal system for cellular transplantation using an implantable port device. Liver Transpl 10: 1213-1215, 2004.
 - 15) 星野 健ほか：移植後リンパ球増殖性疾患(PTLD)対策の最前線. 小児外科 36: 731-736, 2004.

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

分担研究報告書

生体肝移植後の C 型肝炎再発予防を目指したステロイド剤不使用による
免疫抑制療法に関する研究

分担研究者 上本 伸二 三重大学医学部附属病院肝胆膵外科教授

研究要旨

三重大学肝胆膵外科で生体肝移植を受けた C 型肝炎患者 33 人の移植後肝炎の再発について検討したところ、術後早期死亡例を除く 28 例中血清学的に C 型肝炎ウイルスの再増殖を認めたもの 96.4%であった。肝生検によって 19 例 67.8%が C 型肝炎の再発と診断された。生体肝移植後肝炎再発防止を目指した新しい免疫抑制療法に関する無作為比較試験を開始し、これまでに 3 例参加登録が行われ、2 例に肝炎再発のためインターフェロン+リバビリン療法が開始され、1 例は C 型肝炎ウイルスの消失を認めており、重篤な有害事象を認めていない。今後さらなる症例数の集積が望まれる。

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染による肝硬変ならびに合併する肝細胞癌は、現在肝疾患のなかでも死亡原因となる最大の疾患であり、その治療法として肝移植に期待がかけられている。しかし、近年海外における肝移植医療において、肝移植後の HCV 肝炎再発が移植肝の予後を左右する重要な問題となっており、肝炎再発に関連するグラフト機能不全のために他の疾患に比べて 5 年以降の長期予後が有意に不良であるとの報告が多数出されている。

肝移植後の HCV 肝炎再発の特徴として、ウイルス量が肝移植後に急速に上昇しその値は移植前に比べて非常に高くなること、慢性肝炎から肝硬変への進展が早い、すなわち肝の線維化速度が速いことなどが挙げられ、その原因として移植後免疫抑制療法の影響が考えられている。特に、ステロイド剤は HCV の増殖を促進すると言われ、移植後 HCV 肝炎再発防止のためにはこれまでのステロイドを中心とした免疫抑制療法の見直しが必要である。

本邦でも成人生体肝移植の普及につれ、HCV 関連肝硬変ならびに肝細胞癌患者に

対する肝移植の実施数が増加している。本研究は、1) 当施設で実施した C 型肝炎への生体肝移植後の肝炎再発の実態を明らかにする、2) 生体肝移植後肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

1) 平成 14 年 3 月から平成 18 年 3 月までに、三重大学肝胆膵外科で生体肝移植を受けた C 型肝炎患者 33 人を対象として、肝生検結果に基づく移植後 C 型肝炎の再発について検討した。

2) HCV 関連肝硬変患者の生体肝移植後肝炎再発防止を目指した新しい免疫抑制療法の開発として、従来のタクロリムスとステロイド剤による免疫抑制療法を行う群 (A 群) と、ステロイド剤を一切使用せずミコフェノール酸モフェチル (MMF) とタクロリムスを使う新しい免疫抑制療法を行う群 (B 群) の 2 群における前向き無作為比較試験を平成 16 年 7 月 26 日より開始した。この臨床試験に関する倫理面への配慮については、本学の倫理委員会の審議を経てその指針を受けている。

C. 研究結果

1) C 型肝炎に対する 33 例の移植後 1 年生存率は 77.3%、2 年生存率は 72.8%、3 年生存率は 56.6% で、他の疾患に対して生体肝移植を受けた成人 42 例の場合の 1

年生存率 92.9%、2 年、3 年生存率 86.8% と有意差を認めなかった ($p=0.367$) もの、不良である傾向を認めた。死因は肝細胞癌再発 1 例、MOF または敗血症を認めたもの 6 例、術後肝不全 1 例、術後肺出血、術後脳出血各 1 例で C 型肝炎再発時に治療を希望しなかったため肝不全で死亡した 1 例を除いて C 型肝炎に関連するものは認められなかった。早期死亡を除く 28 例中 27 例 (96.4%) に血清学的に HCV ウイルスの再増殖が認められた。移植手術後の肝生検にて 19 例に組織学的に肝炎再発を認めた。C 型肝炎に対しインターフェロン単独またはインターフェロン + リバビリン療法を行ったものは 18 例でこのうち 10 例に C 型肝炎ウイルスの消失を確認し、1 例は著明なウイルス量の減少を認めており、インターフェロンの継続投与を行っている。また抗ウイルス治療なしに C 型肝炎ウイルスの消失を認めたものを 1 例経験している。

2) 平成 16 年 7 月 26 日より三重大学倫理委員会の承認をうけ無作為比較試験を開始した。平成 17 年 3 月までの 8 ヶ月間に 14 例の C 型肝炎に対する生体肝移植手術を実施しているが、ABO 不適合移植症例、血小板減少症例、術前に感染症を合併したものが各 2 例、B 型肝炎混合感染、過小グラフト症例、他の悪性腫瘍治療後のものが各 1 例認められ、これらの 12 例はプロトコール除外基準を満たしていた。また試験参加の同意を得られなかったものが 3 例認められ、従って 3 例に

参加登録が行われ、B群のプロトコールに基づいた治療を開始している。これらのうち2例は組織学的に肝炎再発が証明され、インターフェロン+リビリン療法を開始し、1例はC型肝炎ウイルスの消失、1例は治療継続中である。他の1例はC型肝炎ウイルス量の増大を認めているが、組織学的に肝炎の証明がされておらず、無治療にて経過観察中であるが、ウイルス量の減少傾向を認めている。移植後1年以上の経過症例は1例のみで、肝炎再発予防における有効性の評価はまだ行われていない。試験継続が不可能となる重篤な有害事象は認められていない。

D. 考察

最近欧米での一部の施設において、脳死肝移植に比べて生体肝移植の方が移植後C型肝炎の再発の危険性が高いと報告された。しかし、我々の検討ではC型肝炎再発率が67.8%と脳死の報告と比べて同等の再発率であり、肝炎再発が生体肝移植後の予後に著明な影響を与えることはないと考えられた。

また、生体肝移植後肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法の開発に関する臨床試験はまだ開始したばかりであるが、本施設ならびに京都大学でのこれまでの15例において安全性は確認されており、今後のプロトコール継続は可能であると判断された。

E. 結論

多施設共同の無作為比較試験として立ち上げられた本研究は、本施設以外にも他の3施設で各施設倫理委員会での審議が終了し研究計画が承認されたところである。今後も登録症例数の増加と研究の推進が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yagi S, Iida T, Taniguchi K, Hori T, Hamada T, Fujii K, Mizuno S, Uemoto S. Impact of portal venous pressure on regeneration and graft damage after living-donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005 11(1):68-75
- 2) Mizuno S, Yamagiwa K, Ogawa T, Tabata M, Yokoi H, Isaji S, Uemoto S. Are the results of surgical treatment of hepatocellular carcinoma poor if the tumor has spontaneously ruptured? *Scand J Gastroenterol.* 2004 39(6):567-70
- 3) Nakanishi S, Shiraki K, Yamamoto K, Saitou Y, Ohmori S, Nakano T, Mizuno S, Tabata M, Yamagiwa K, Yokoi H, Isaji S, Uemoto S. Early graft hemodynamics in living related liver transplantation evaluated by Doppler

- ultrasonography. Int J Mol Med. 2004 14(2):265-9.
- 4) Mizuno S, Yokoi H, Yamagiwa K, Tabata M, Isaji S, Yamakado K, Takeda K, Uemoto S. Outflow block secondary to stenosis of the inferior vena cava following living-donor liver transplantation? Clin Transplant. 2005 19(2):215-9
- 5) Mizuno S, Yokoi H, Isaji S, Yamagiwa K, Tabata M, Shimono T, Miya F, Takada Y, Uemoto S. Using a radial artery as an interpositional vascular graft in a living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transpl Int. 2005 18(4):408-11.
- 6) Yamagiwa K, Yokoi H, Isaji S, Tabata M, Mizuno S, Hori T, Yamakado K, Uemoto S, Takeda K. Intrahepatic hepatic vein stenosis after living-related liver transplantation treated by insertion of an expandable metallic stent. Am J Transplant. 2004 4(6):1006-9.
- 7) Saitou Y, Shiraki K, Yamaguchi Y, Nakano T, Mizuno S, Uemoto S. Serum vascular endothelial growth factor-receptor 1 during liver regeneration. J Hepatol. 2004 41(1):170-1
- 8) Yamaguchi Y, Shiraki K, Saitou Y, Nakano T, Mizuno S, Uemoto S. Tumor necrosis factor-related

apoptosis-inducing ligand (TRAIL) during liver regeneration. J Hepatol. 2004 40(4):718-9.

- 9) Iida T, Yagi S, Taniguchi K, Hori T, Uemoto S, Yamakado K, Shiraishi T. Significance of CT Attenuation Value in Liver Grafts Following Right Lobe Living-Donor Liver Transplantation. Am J Transplant. 2005 5:1076-84.
- 10) Sato H, Ozawa K, Iwata S, Kaihara S, Ogura Y, Fujimoto Y, Ono M, Hodohara K, Uemoto S, Nakamura H, Takai K, and Tanaka K. Role of bcl-2 mRNA in homeostatic proliferation in circulating T-cells in human liver transplant patients after T-cell depletion. 2005 127: 123-30.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yagi S, Uemoto S, et al.	Impact of portal venous pressure on regeneration and graft damage after living-donor liver transplantation.	Liver Transpl.	11	68-75	2005
Mizuno S, Uemoto S, et al.	Are the results of surgical treatment of hepatocellular carcinoma poor if the tumor has spontaneously ruptured?	Scand J Gastroenterol	39	567-70	2004
Nakanishi S, Uemoto S, et al.	Early graft hemodynamics in living related liver transplantation evaluated by Doppler ultrasonography.	Int J Mol Med.	14	265-69	2004
Mizuno S, Uemoto S, et al.	Outflow block secondary to stenosis of the inferior vena cava following living-donor liver transplantation?	Clin Transplant	19	215-9	2005
Mizuno S, Uemoto S, et al.	Using a radial artery as an interpositional vascular graft in a living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma	Transpl Int	18	408-11	2005
Yamagiwa K, Uemoto S, et al.	Intrahepatic hepatic vein stenosis after living-related liver transplantation treated by insertion of an expandable metallic stent.	Am J Transplant	4	1006-9	2004
Saitou Y, Uemoto S, et al.	Serum vascular endothelial growth factor-receptor 1 during liver regeneration.	J Hepatol.	41	170-71	2004
Yamaguchi Y, Uemoto S, et al.	Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) during liver regeneration.	J Hepatol.	40	718-19	2004
Iida T, Uemoto S, et al.	Significance of CT Attenuation Value in Liver Grafts Following Right Lobe Living-Donor Liver Transplantation.	Am J Transplant.	5	1076-84	2005
Sato, H., Uemoto, S, et al.	Role of bcl-2 mRNA in homeostatic proliferation in circulating T-cells in human liver transplant patients after T-cell depletion.	Journal of Surgical Research	127	123-30	2005