

図7 中肝静脈のドレナージ領域

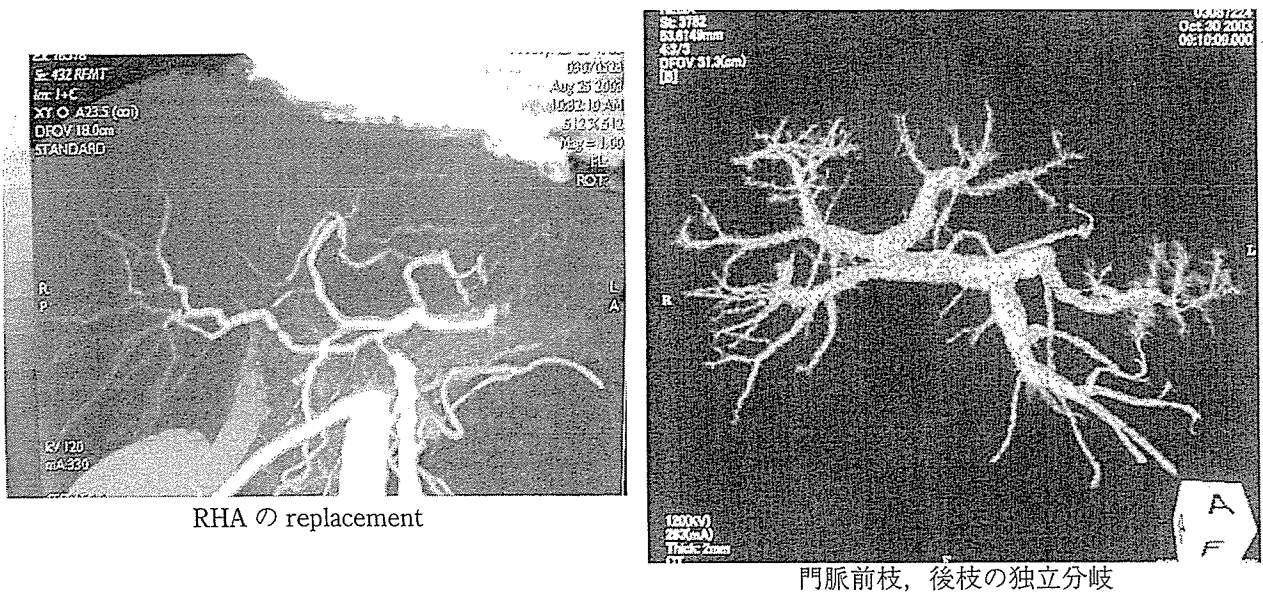


図8 術前 3D-CT による血管系の variation の精査

が原因となっていることもあり，原因精査とその除去に努める必要がある。

肝臓組織の背景も肝障害への影響や遷延の因子となり得ると考えている。脂肪肝は移植グラフト肝の機能障害の重要な因子といわれており，グラフト機能としても注意を要するが，これは当然術後のドナー肝予備能にも反映される。生体肝移植は手術時期を選べるので中等度の脂肪肝を有するドナーは2，3カ月の食餌療法，運動療法で脂肪肝の改善を待って手術を行うことが望ましい。また，術前の肝機能検査では問題を指摘されないが，

実際に術中の肝生検では10%以下程度の脂肪肝を指摘されるケースもあり，これらの患者では術後に脂肪肝に付随した肝障害が認められる可能性もあるため，経過観察についてもそのことを念頭におく必要がある。特に最近注目されている非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)についてはわが国におけるドナー死亡例の一因といわれており，脂肪肝を疑うドナーについては術前生検を含め慎重な対応が必要である。

また，正常肝の手術に特有ともいえるのが，その肝再生の著しい点が上げられ，胆道系酵

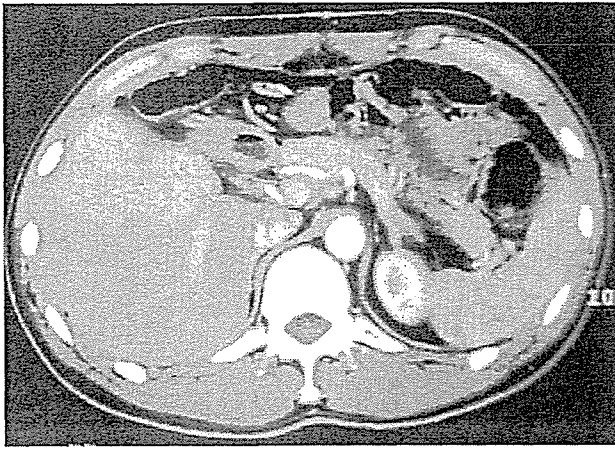


図9 左葉切除後の前区域のA-P shunt

素特にALPの上昇はこの再生を示す示標とも言われている^{7,8)}。ただ、急速な増大に伴う肝臓の偏位やそれによる血管、胆管の偏位がどのような影響をもたらすかについてはよくわかっていない。その他麻酔、薬剤、感染などの一般的な肝障害の原因が含まれることもあり、鑑別する必要がある。

5 肝機能障害の治療

通常の術後肝障害同様に肝庇護を行うが、残肝機能が十分な症例ではトランスアミナーゼやビリルビンの一過性の上昇は1日目をピークに改善していく。一方、右葉切除などで基礎疾患や高齢などのリスクファクターをかかえるドナーでは十分な強力ネオミノファーゲンCなどの肝庇護を行いつつ、蛋白製剤なども一時的には補充する必要がある。ドナーといっても通常の肝切手術後に相当する術後管理が必要である。特に凝固系の異常やDICモニタリングを行い、過凝固など血流に影響を及ぼす状況があればプロテアーゼインヒビターやATIII製剤などを投与する場合もある。多くのケースでは術後の肝障害は一過性であるが、その程度や成因について判別する必要がある。当科では術後1週間内に採血検査データとあわせて、エコー、

造影CTを行い血流障害や脈管の開通性などをチェックしている。この際腹水、胸水の有無や腹腔内のfluid correctionに注意するほか肝内胆管の拡張や造影不良領域について検討する必要がある。造影不良領域の血流が悪いことは当然であるが、逆に強く染まる領域についてはA-P shuntが形成されていることもあり(図9)、肝静脈ドレナージ不良によるout flow blockが発生している可能性がある。ドップラーエコーでその領域の門脈が逆流していないかを確認してみる必要がある。多くの血流障害はドナーにおいては残肝機能の許容範囲であり、肝再生に伴い正常肝が増大し、血流不全領域は縮小していくため、時間と共に軽快し肝機能のデータも正常化すると考えられる。

胆道系の障害、特に胆汁瘻が成因の場合、積極的なドレナージが必要なケースもあり、経皮や侵襲的アプローチを考慮することがある。時にドナーの場合であっても再手術を要することもあり得る。

6 おわりに

わが国では従来小児の肝移植対象疾患や代謝性疾患を保険適用としていたが、2004年1月よりレシピエントの適応基準が見直され、成人症例での肝硬変、劇症肝炎などにも適応拡大が認可されることとなった。このこともあって今後も引き続き成人症例が増加することが予測される。多くの患者にとって治療の選択肢が広がることは朗報であるが、成人への生体肝移植が増えるにつれ、年齢、残肝容積などから、個々のドナーのリスクはより高くなる傾向があるのも事実である^{10,11)}。

ドナーの安全性とレシピエントの利益のバランスで成立する医療が生体肝移植であり、10年以上の歴史を持つわが国では健常者の

肝切手術の安全性について評価する時期にきているといえる。しかしそれでも20年～30年といった長期予後は不明であり、今後の評価を待たねばならない。この点については Informed consent においても触れておく必要があるだろう。

脳死肝移植という選択肢の普及がこうした健常者ドナーの問題の解消に繋がるところであるが、脳死移植が法的に整備されすでに8年以上を経過したが、依然として健常者をドナーとして手術する living donor liver transplantation (LDLT) が国内においては圧倒的に多数であり、今後も引き続き、健常ドナーにおいて安全な移植環境を整えることに努力する必要がある。

文 献

- 1) 猪俣裕紀洋, 田中紘一: 生体肝移植の基礎と臨床. 小児科臨床 50 : 2530-2539, 1997
- 2) 田中紘一, 阿曾沼克弘: 生体肝移植術. 消化器外科 20 : 1060-1069, 1997
- 3) 石河隆敏, 田中紘一: ドナー肝右葉切除術. 手

術 54 : 1198-1204, 2000

- 4) 小崎浩一, 長尾 垣: Marginal donor からの臓器移植. 医学のあゆみ 196 : 976-981, 2001
- 5) 上本伸二, 田中紘一: 生体肝移植におけるドナー選択の問題点と今後の展望. 消化器科 28 : 94-101, 1999
- 6) 近藤知史, 橋本 俊, 真鍋忠夫, 他: ドナーの術後管理. 外科治療 82 : 150-158, 2000
- 7) Gawlik Z, Fiejka E, Aleksandrowicz R et al : Wisniewska IE. Folia Activity of alkaline phosphatase in the healing rat liver after hepatectomy. Histochem Cytochem (Krakow) 16 : 343-349, 1978
- 8) Nagino M, Nimura Y, Kamiya J et al : Serum alkaline phosphatase after extensive liver resection: a study in patients with biliary tract carcinoma. Hepatogastroenterology 46 : 766-770, 1999
- 9) Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K et al : Japanese Liver Transplantation Society. Operative morbidity of living liver donors in Japan. Lancet 362 : 687-690, 2003
- 10) Basaran O, Karakayali H, Haberal M et al : Donor Safety and Quality of Life After Left Hepatic Lobe Donation in Living-Donor Liver Transplantation. Transplantation Proceedings 35 : 2768-2769, 2003
- 11) 猪俣裕紀洋, 田中紘一: 生体肝移植治療の変遷. 医学のあゆみ 190 : 1023-1026, 1999

*

*

*

熊本大学におけるプロトコール

猪股 裕紀 洋*

プログラフの最適プロトコール

Prograf 10th Anniversary, 2003



Tacrolimus protocol in Kumamoto University Hospital

Yukihiro Inomata*

key words : プログラフ, トラフ値, 拒絶反応, 感染症

私たちは、免疫抑制、特にプログラフの使用に関して、成人と小児についての比較を試みました。

プロトコール

まずプロトコールについては、すべて経消化管投与で、基本的には手術の前日から開始します。前日投与は以前よりもかなり少量で、小児では0.025 mg/kgを1日2回、成人では原則として1 mgを2回。術後2週間目までは、小児ではトラフ値で10～12 ng/mlぐらい、成人で10～15 ng/ml、2週間～1カ月目までは小児で7～8 ng/ml、成人で10～12 ng/ml、1～3カ月ぐらいまでは小児で5 ng/ml前後、成人で5～10 ng/ml、3カ月以降では小児で5 ng/mlを切るぐらい、成人で5 ng/ml前後で維持しています。総じて以前よりやや少なめの投与量、低めのトラフ値となっています。

特殊な状態としては、ABO血液型不適合症例に関しては、プログラフ投与は原則として適合症例と同様のトラフ値を維持、悪性腫瘍では症例は少ないのですが、1カ月以降で5 ng/ml程度。劇症肝不全では、術後意識改善の不良の場合には開始を2,3日遅らせるようにしてきました。ただ、これはあとで述べますが、妥当性について、現在少し懸念を持っています。なお、術前発熱があった場

合、肝硬変で腹膜炎があった場合、劇症肝不全などでは、術前投与はしていません。

成績

移植後の成績については、症例はまだ限られています。小児18例では死亡は1例で、これは原発性オキザローシスの移植術後10カ月に外科的合併症(腸穿孔)で亡くなっています。ほかの17例は、再移植後1例を含め生存しています。成人では25例中5例が亡くなっていますが、こちらは外科的合併症はなく、いずれも拒絶反応あるいは感染絡みで亡くなっています。

症例呈示

免疫抑制に絡み、いくつかの症例を示します。図1は10カ月、男児の小児症例ですが、移植後早期に病理学的にveno-occlusive disease (VOD)という診断を下されて再移植をしました。この症例では、タクロリムスの術前投与をしておらず、トラフ値は3日目によりやく急にぼんと上がりましたが、5日目から熱が出て、なんらかの感染を疑ってどんどん投与を落としておりました。その後、トランスアミナーゼが上昇し、今度は拒絶を疑ってステロイドも試みましたが奏功せず、みるみる意識状態が悪化して昏睡に至りました。結局9日目、グラフト不全から再移植に至ったというケースです。

図2はこの症例の病理像ですが、中心静脈の内皮が肥厚して中に血栓をつくっているという病理像がみられました。これが拒絶と関係しているかどうかは定かではありませんが、拒絶とVODの関連を示す文献が出ていまして、なんらかの関連

*Department of Transplantation and Pediatric Surgery, Kumamoto University School of Medicine 熊本大学小児外科・移植外科

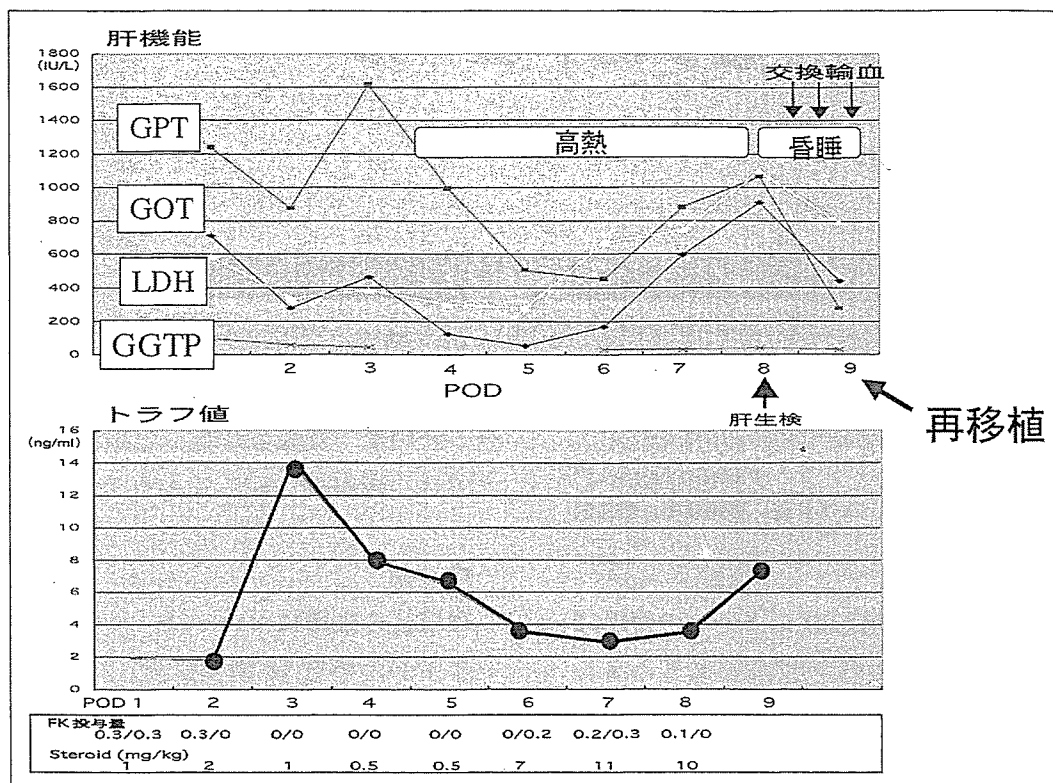


図1 術後経過 ①

10カ月，男児．胆道閉鎖症．術後早期に拒絶を契機にVOD，グラフト機能不全に至った症例



図2 肝生検像
10カ月，男児．VOD症例

があるものと考えております。

図3は別の症例で，免疫抑制剤を早期に中止して現在に至っている症例です。4歳のバイラー病ですが，EBウイルスの感染が疑われた症例で，術後の3週間目ぐらいから40℃近い高熱を出しまして，それに伴ってプログラフを下げておりました。EBウイルスのPCRを測定しており，発熱前は10 copy/ μ g DNA程度であったものが，絶対数として

は少ないのですが上昇し，いったん下がったのですが，また上がってきて熱発しました。

結局，EBウイルス感染症と判断し，術後95日目にタクロリムスを完全に中止したまま，その後まったく投与しておりません。この症例は，結果的に非常に早く免疫抑制を完全に離脱して，寛容状態ですでに術後2年以上維持できています。

つぎに，成人の症例を呈示します。先ほど示しましたように，当科では成人では死亡例も多く，あまりいいデータがありません。一例として，38歳，男性の劇症肝不全症例を呈示します(図4)。

術後2日目で肝性昏睡から覚醒しましたが，タクロリムスは術前投与しておりませんでしたし，術後も3日目までタクロリムスの投与開始を遅らせておりました。ただし，ステロイドの投与は始めておりました。結局，術後5日目から7日目にかけて非常に高いトランスアミナーゼの上昇をきたしました。この時点では肝生検をせずにステロイドパルスを行い改善したのですが，その後肺炎をきたしまして，これが改善しないまま胆汁うっ滞が増悪持続し，最終的には脳膿瘍をきたしたう

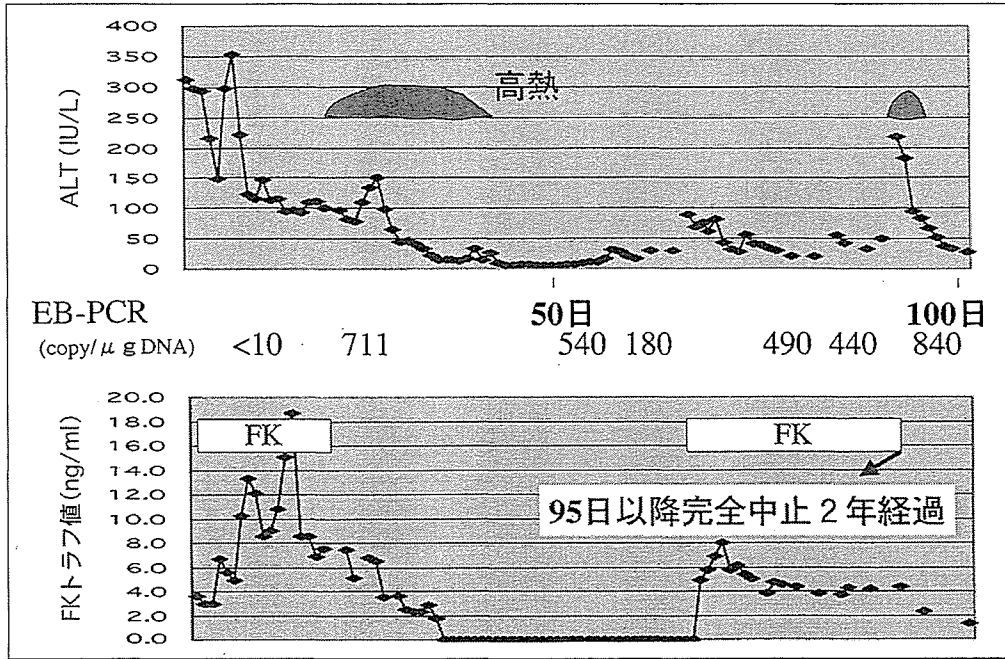


図3 術後経過 ②

4歳. Byler病. EBV感染症を伴うタクロリムス早期中止症例

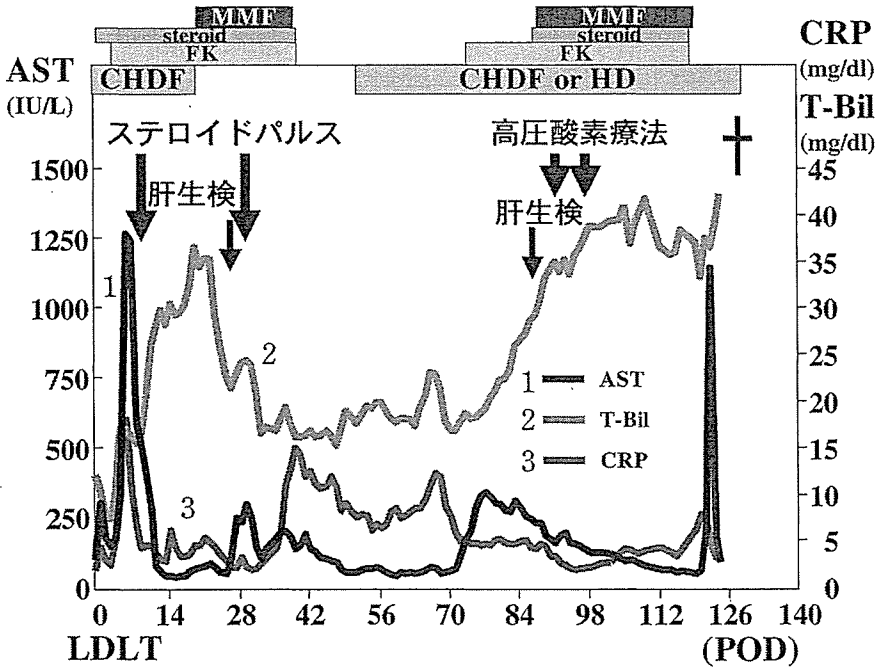


図4 術後経過 ③
38歳, 男性. 劇症肝不全.

えに, 完全 AV ブロックをきたしまして, 術後 4 カ月で亡くなっています. 剖検で心筋にアスペルギルスの増殖を認めています(図5). その他, 脳や腎臓など全身の真菌症でした.

ついで, 術後早期に門脈逆流をきたした成人症例を示します(表1). 成人25例中3例に, これはすべて右葉症例ですが, 早期の門脈血流の逆流を

認めました. 逆流は術後 5 日目から 12 日間の間に発症してしまっていて, 肝機能としてはトランスアミナーゼが軽度から中等度の上昇をする傾向にあります.

この時点で生検をした人としていない人が含まれますが, 拒絶と判断してのステロイドパルスの治療で血流は改善していました. その3例と, 血

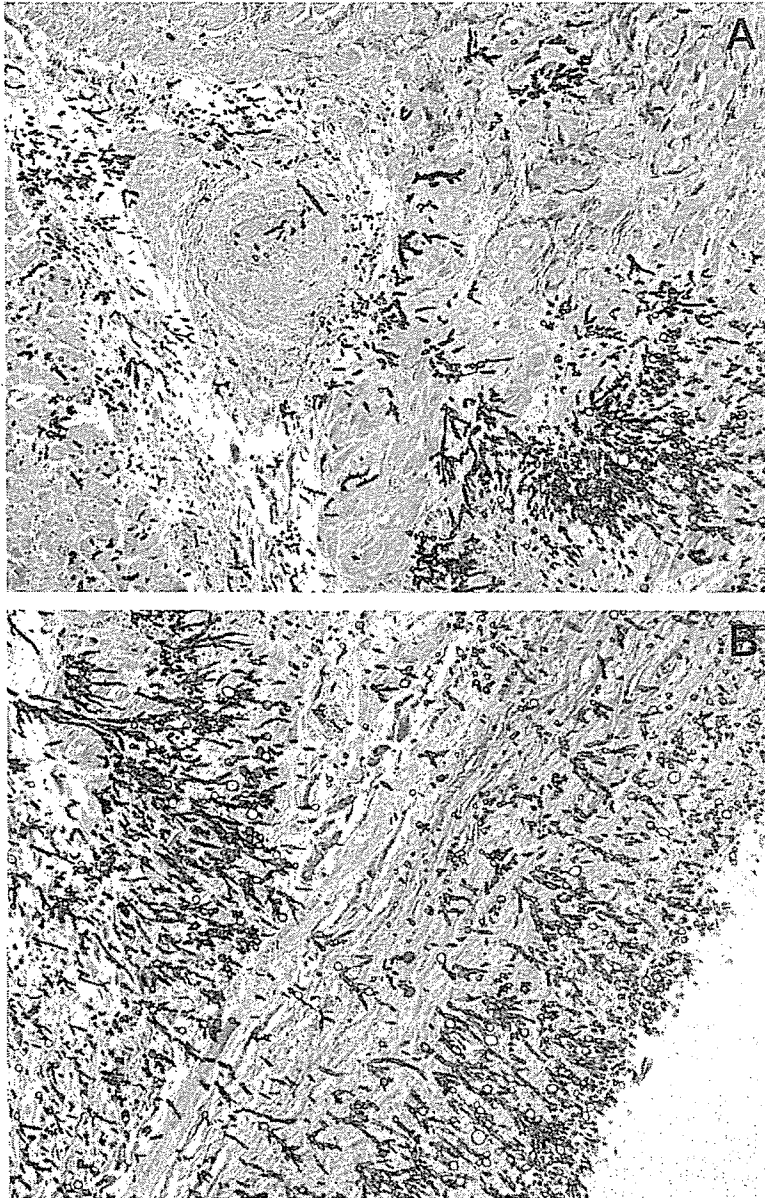


図5 病理所見 — 心臓

38歳，男性．劇症肝不全．移植後真菌症 (Grocott染色，×100)．A：血管周囲．B：心筋内

流が維持された3例とを比較してみましたら，血流の逆流を起こした症例では，特に移植後早期のトラフ値が低いという差がみられていました(図6)．

小児と成人の比較

小児例と成人例をまとめますと，拒絶反応に関しては小児は18例中1例(11%)でしかステロイドパルスを要しませんでした，成人では52%が急性拒絶反応を起こしてステロイドパルスを必要としていますし，慢性拒絶を1例経験しておりま

表1 移植早期門脈逆流症例

- 成人症例25例中3例(すべて右葉症例)
- 術後5～12日の間に発症
- ALT, ASTの軽度～中等度の上昇
- ステロイドパルス療法で血流改善
- 拒絶反応？

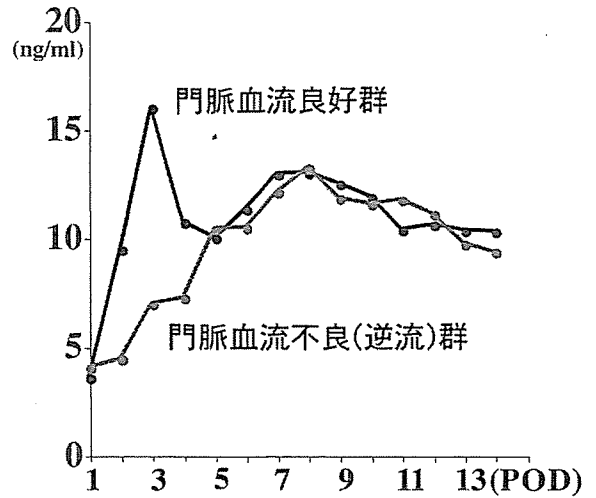


図6 術後早期の門脈血流維持とタクロリムストラフ値

す．ウイルス感染に関しては，サイトメガロウイルス感染は成人，小児で頻度の大きな差はなく，EBウイルスでは，PTLDはありませんでしたが，小児2例でEBウイルス感染症を経験しています(表2)．

実際の私たちの全症例の最初の1カ月間のトラフ値をプロットしてみますと，これは平均値ですが，5日目ぐらいまではほとんど差がなく，最初の約1週間目ぐらいでようやく成人のほうが少し高くなります．2週間目ぐらいまではトラフ値は下降しながらも成人は小児よりやや高め，その後も1カ月目まで成人のほうが高めで維持されています(図7)．ただ，高いといっても，以前用いていた一般的なターゲットレンジよりは低めで維持されているという結果でした．

副作用に関しては，成人で約30%に振戦がありますが，そのほか小児，成人とも重篤なものはありません．一方，拒絶を発症してステロイドパルスを実施した例では，腎障害，腹水の増加など，水分貯留傾向にいたることになり，タクロリムスの

表2 生体肝移植の成績
— 拒絶反応とウイルス感染症

	小児	成人
拒絶反応：急性	1/18 (11%)	13/25 (52%)
慢性	0	1/25 (4%)
ウイルス感染：CMV	4/18 (22%)	7/25 (28%)
EBV	2/18 (11%)	0

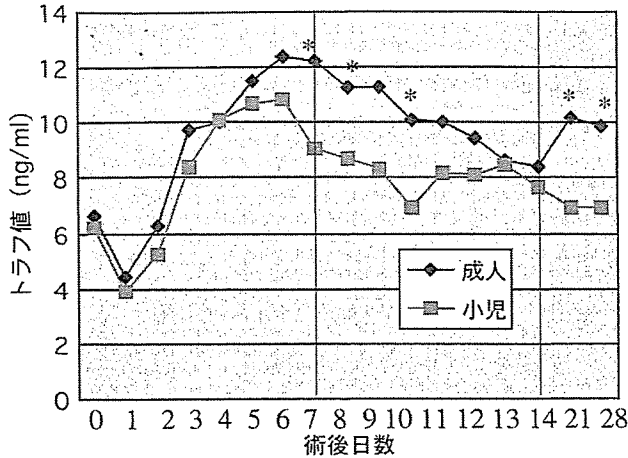


図7 成人，小児別トラフ値平均の短期術後推移
*P < 0.05

腎障害よりこちらが臨床上問題となりました。

以上まとめますと、小児例に関しては、特に乳児期症例が多かったのですが、トラフ値を成人同様に高めに保つ必要はないであろう、感染症での減量・中止は拒絶反応発症が少なく、比較的安全に可能であろう、状態が安定していれば免疫抑制離脱は考慮できるであろう、というような考え方を現在持っております(表3)。

一方、成人例では、早期の血中濃度の上昇が不十分であって、拒絶反応発症、あるいは門脈逆流に対するステロイドパルスの実施を行う症例が多くなり、それが感染の誘発、あるいは副作用の増強につながっています(表4)。

より早くトラフ値を濃度に反映させるために、当科では以前は夜ミーティングをして、朝のデータで夜のタクロリムス投与量を変更しておりましたが、術後早期症例では、朝の採血をみて、それ

表3 小児肝移植における免疫抑制の方針

特に乳児期移植症例で

- トラフ値を成人同様に(高めに)保つ必要はない。
- 感染症での減量・中止は拒絶反応なく安全に可能
- 安定していれば免疫抑制離脱を考慮

表4 成人症例での課題

- 早期の血中濃度上昇が不十分。
 - 拒絶反応、または門脈逆流に対する、ステロイドパルスの実施
- ↓
- 感染誘発，水分貯留，ウイルス肝炎再発，増悪

をその朝のデータに反映させるというような、“特急”とよんでいる緊急測定を薬剤部においてしております。通常のモニタリングでは、夕方18時ごろからミーティングをして、その夜からの投与量を決めます。

日々変動するタクロリムス投与量の確認のために、ナースステーションには毎日の各患者の投与量確認用の表を貼っています。また、ベッドサイドには、患者(保護者)と服薬管理を行う医師あるいは看護師が、確認のため紙を貼っておき、服薬させた看護師あるいは服薬をチェックした医師がサインをするというようなことをしております。

今後のプロトコルの方向性としては、いま示したような成人症例での目標トラフ値の遵守のほか、C型肝炎や肝がん再発の問題、ABO血液型不適合移植での免疫抑制など、未解決なものも多く、当科としても症例が限られておりますので、これから経験を積んで対応しようとしているところです。

文 献

- 1) Sebah M et al. : “Silent” presentation of veno-occlusive disease after liver transplantation as part of the process of cellular rejection with endothelial prediction. Hepatology 30 : 1144-1150, 1999.

討 論

川崎 質問はいかがでしょうか。

河原崎 猪股先生の最後の結論は私も賛成です。先ほど島津先生から、小児例は血中濃度は高めであったという発表がありました。小児はクレアチニン値にしても、BUN値にしても成人より低いのですが、その低なかでの変動がものすごく大きな意味を持ちます。尿酸などもかなり上がることがあるので、小児は成人よりも低いめの維持のほうが安全です。拒絶反応も起こってくるので、小児は言葉の訴えは少ないけれど、注意深くみていかなければいけないと思っています。

もう一つ、VODの病理が出て、その経過を発表されました。病理は多少違うかもしれませんが、私たちも非常に似た経過の症例を経験しました。高い熱が出て、そのとき厳しいバクテリアも培養され、感染なのか、それとも拒絶反応なのか大いに迷ったのですが、最終的にステロイドパルスで熱も下がり、CRPも下がりました。猪股先生の症例も拒絶がバックグラウンドにあったという可能性はないでしょうか。

猪股 そのとおりで、それはなんらかの拒絶反応がバックグラウンドにあって、それで強い内皮の傷害をきたしてあいうことが起こったのではないかと推測しております。ただ、文献上、一般的なVODが起こる時期よりはかなり早かったものですから、特異なものに感じています。

実際に肝移植でのVODと急性拒絶反応の関係というのは、わりとまとまったデータも出ておりますので、関連はあるのではないかと思います。では、なぜこの症例だけ拒絶に引きつづいてこういうことが起こったかに関してはよくわかりません。

発言者

川崎 誠 治 (順天堂大学医学部肝胆膵外科学教室) (司会)
 河原崎秀雄 (自治医科大学小児外科・移植外科学教室)
 猪股裕紀洋 (熊本大学小児外科・移植外科)
 島津元秀 (慶應義塾大学医学部外科学教室)
 田口智章 (九州大学大学院医学研究院小児外科学分野)
 古川博之 (北海道大学大学院医学研究科 置換外科・再生医学講座)

(発言順)

河原崎 ステロイドパルスという選択肢はないのでしょうか。

猪股 この症例にも使いましたが、まったく反応してくれなかったのです。

島津 誤解のないように申し上げますが、私たちのデータでは初期の1週間の平均値をとると小児のほうが高かったのです。それはトラフ値10~15 ng/mlを目標にしている、それに取まったからです。成人の場合はむしろ10 ng/mlを割ったトラフ値しか得られませんでした。小児で意図的に上げようとしているわけでもありませんし、河原崎先生のおっしゃることはもっともだと思います。

川崎 猪股先生が強調された、初期になかなかプログラフの血中濃度が上がりにくいということで苦労されていて、早めに血中濃度を知って朝の投与量に反映させるというお話もいただきましたが、移植後に血中濃度がなかなか上がりにくいのは、私からするとやはり静注にする理由になる。静注ですと投与量をかなり多くして、それで血中濃度を24時間以内に目標値に上げてしまうということが出来るわけです。上げてしまったほうが安心だという面があるのですけれども。

もし私が経口投与を用いるとしたら、12時間ごとの経口投与ではなくて、たとえばはじめだけ4時間ごとにするなどで比較的早く血中濃度を上げてしまう。血中濃度のピーク値が高いのが嫌なので一度には投与量を多くできないのですが、4時間ごとにやればそういうことが防げるのではないかと思うのです。その辺はいかがでしょうか。

猪股 確かに先ほど島津先生の発表でおうかがいしたのも、私たちは実際に投与量を増やすといってもせいぜい2 mg どまりなんです。ですから1回に4,5 mg とたくさん投与するのに非常に躊躇を感じます。実際に投与しますと4日目ぐらいで20 ng/mlぐらいにトラフ値が上がってしまうケースがあるので、臆病になりながらやっているからこういう結果になっているのかなと感じます。

私も川崎先生と同じことを考えたことがあって、実際に3回投与をやってみたことがあるのです。

確かに少しましかな、というように思うのですが、今度は逆に維持をどういう目安でやっていったらいいか、標準がないのでなかなか難しく、全例ではやっていません。試みとして少しやったことがあります。

田口 乳児の場合にタクロリムスの血中濃度は低めのほうがいいとおっしゃいましたが、胆道閉鎖症の場合は私もそれに賛成です。

乳児の劇症肝炎の場合は、重篤な移植後肝機能障害が出ることもあり、またそこに前病変が起きたのか、それとも先ほど示されたような中心静脈周囲の炎症細胞浸潤等、内皮障害等が起こって、それが拒絶反応なのか、はっきりせずに、治療に非常に難渋した症例を経験したことがあるのです。そういう1歳未満の劇症肝炎に関して、ご意見をお願いします。

猪股 私たちもわりと早い時期に、あるいはいったん退院してから、1歳未満の乳児の劇症肝炎移植後で広範な肝細胞壊死を起こして亡くなった症例をいくつか経験しております。これは原因が今もわからないのですが、欧米の医師たちにいわせると、やはり拒絶であろうとおっしゃることが多く、そういう意味で確かに私たちも劇症肝炎の乳児に関しては、血中濃度が5 ng/mlを切ることはまず長期でもなく、1年以内ぐらまではトランプ値で5~10 ng/mlの間を維持するという感じで管理しています。ただ、1年を超えれば普通どおりに戻しています。

田口 乳児の劇症肝炎の初期免疫抑制治療に関して意見はございますか。

猪股 胆道閉鎖等の乳児と大きな違いをもってやっていることはないと思います。ただ、意識的に少し免疫抑制剤のレベルを上げているというか、落ちないようにしているという認識はあります。

古川 症例のなかで3例ほど右葉で門脈逆流があったと発表されました。私たちも逆流までいなくてもフローが非常に落ちたりすることがあって、small-for-sizeに多いような気がしていたのですが、いろいろな原因が考えられます。

今回はどこが違ったか、わかりますでしょうか。テクニカルな問題、それからVOD, central venulitisなどの鑑別ができえたのかどうか、いかがでしょうか。

猪股 テクニカルには少なくとも逆流するまではまったく問題なく経過していますし、アウトフローに関しても右葉グラフト前区域の部分のうっ血は一部ありますが、ほかの逆流を起こさなかった症例と大きな差はなかったように思います。

ただ最近、この逆流症例があまりないのですが、先ほど上本先生がおっしゃいましたが、V5, V8に関して最近も私も再建するようにしているので、それが逆流を防ぐ方向に関係しているのかもしれませんが。ただ、そのうっ血に要素があったとしても、それに拒絶反応のような抵抗が上がる因子がおそらく加わるのではないかと、というふうに推測しています。

古川 バイオプシーはそのときされているのでしょうか。

猪股 1例行っていて急性拒絶反応が認められました。全部はしていません。

古川 Small-for-sizeではどうでしょうか。

猪股 Small-for-sizeに関しては、体重比率は0.9から1%を少し超えるぐらいのものばかりですので、ものすごく小さいというわけではないと思います。

川崎 ありがとうございます。これで第一部を終わらせていただきます。

血液事業

Journal of the Society for Japanese Blood Programme

目次

第28回日本血液事業学会総会のご案内	1
総説 今後の献血者の募集と確保について	横山 繁樹ほか 15
原著 HBs抗原陽性献血者におけるHBV-DNA量と血清学的マーカーとの関連	井上 進ほか 27
報告 HBV NAT陽性献血者におけるHBV genotype別のcore promoter変異(T ¹⁷⁶² A ¹⁷⁶⁴)とprecore defective変異(A ¹⁸⁹⁶)の頻度	加藤 尚美ほか 37
成分採血装置テルシスにおける血小板製剤単位割れ改善の検討結果(第2報)	仙田 昌愛ほか 47
第27回日本血液事業学会総会	
総会長講演	53
特別企画	59
記念講演	69
市民公開シンポジウム	73
公開講座Ⅰ	85
公開講座Ⅱ	91
教育講演	97
ワークショップⅠ	103
ワークショップⅡ	113
ワークショップⅢ	125
ワークショップⅣ	137
ワークショップⅤ	153
公開特別企画	163
平成16年度日本血液事業学会会員名簿	181

血液事業

J. Jpn. B. Prgm.

日本血液事業学会

THE SOCIETY FOR JAPANESE BLOOD PROGRAMME

市民公開シンポジウム

肝移植と輸血・血液製剤

猪股裕紀洋（熊本大学医学部附属病院）

日本では、生体肝移植の広まりとともに、末期肝疾患や劇症肝炎など致命的となる状態から、肝臓移植を受けて新たな命を得る恩恵に浴する患者さんが増加している。また、脳死肝移植も、症例はいまだ22例と多くはないが、確実に増加している。生体肝移植は、全国で年450例以上、通算では1989年の初例以来、すでに2,500例以上が全国で施行されている（図1）。レシピエントの1年生存率は70～80%と、術前状態が一般に重篤であることを考えると治療効果は高い。肝移植対象疾患は、成人では、ウイルス性肝硬変や肝癌、劇症肝炎、小児では胆道閉鎖症が多く、その他、肝臓の働きの一部が生まれつき異常な疾患（先天性代謝性肝疾患）も成人小児ともに含まれる。多くの肝臓移植対象疾患では、肝臓が作るべき凝固蛋白質が作られにくいための血液凝固障害や、肝硬変のために門脈圧亢進症が生じているなど、ただでさえ長時間に及ぶ移植手術で、さらに多量の出血を伴いやすい要因が多い。臓器移植の歴史上、免疫抑制剤、臓器保存技術の進歩の寄与は大きいですが、安全な肝移植手術のためには、輸血のバックアップは必須である。移植手術の周術期には、赤血球や新鮮凍

結血漿のほか、血小板も需要が多い。肝移植患者の多くは術前から脾機能亢進のために血小板数が低下しており、そのための止血不良があるためである。輸血は肝機能が悪い術前から、血漿、血球とも行われることがあり、また劇症肝炎などでは、肝臓の、解毒合成能を代用するために、体外循環で自己血漿を分離して捨て、患者体重1kg当たり1単位程度の新鮮凍結血漿を自己血球とまぜて体にもどす、いわゆる血漿交換が行われている。血漿交換は、肝移植までの橋渡しとして実施されることも多い。肝移植の術中、術後には、肝臓が十分作らないアルブミンを大量に補充して血液の浸透圧を維持したり、また血液が過剰に凝固能を持つことにより移植した肝臓への血行が滞ることのないよう、人由来のアンチトロンビンⅢで阻止したりすることも行われる。また、肝臓の断面は非常に出血しやすく、肝臓の離断後は、やはり人由来のフィブリノーゲンを用いた、フィブリン糊といわれる物質でシールしたりすることも肝臓外科では多い。このように、肝臓移植の前中後を通じて、献血由来の輸血・血液製剤が活躍することとなる。われわれの生体肝移植では、出血が多量に

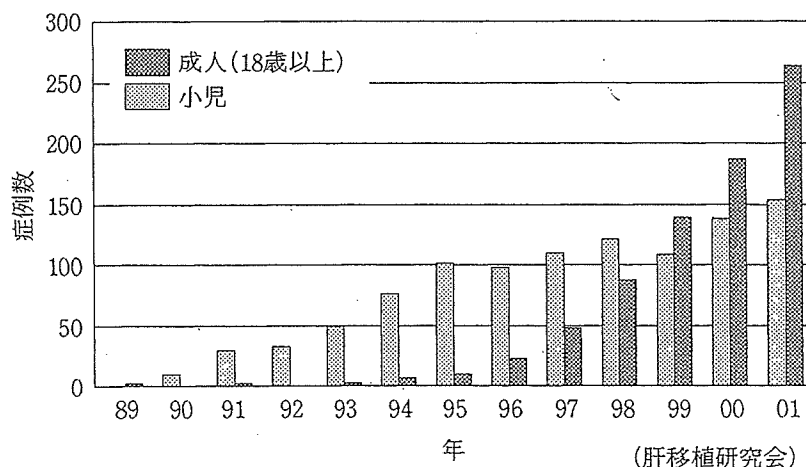


図1 生体肝移植年次症例数の推移

予想される成人の肝硬変に対する肝移植では、MAP血40単位、新鮮凍結血漿40単位を準備することを通常とし、血小板数5万以下の時には、濃厚血小板血漿10単位をあわせて準備している。われわれの施設での生体肝移植の出血量は、成人症例で最大16,000mLにおよび、平均でも4,612mLと腹部手術としては非常に多い。これに対して、輸血量は、成人で最大36単位、平均で10単位が用いられている(表1)。無輸血手術もあるが、肝硬変や胆道閉鎖症などではまず輸血なしでは手術が不可能である。肝移植でいったん出血が生じると大量となりうるため、以前から安全を見越して大量の準備が行われてきたが、準備量と使用量との対比から、症例の増加とともに見直しも行われてきている。われわれも、血小板の準備量を少なくし、他患者への転用のきかない血小板製剤の不使用を極力回避する努力を行い、以後、無使用血小板は大きく減少した。これには、安定した血液供給体制と、交差試験を担当する検査輸血部門の時間外を含めた対応が必須であり、そのような真摯な努力に支えられて、患者の安全を損なわずに輸血準備量を少なくできるようになってきた。結果的に

表1 術中出血と輸血の実態
(生体肝移植 熊本大 40例)

	小児(~15歳)(平均)	成人(平均)
出血量	68~1,700(565mL)	300~16,100(4,612mL)
輸血量(MAP)	0~6(2.0U)	0~36(10U)
無輸血手術		
MAPなし	4/17	4/23
全くなし	3/17	3/23

貴重な献血がより有効に用いられる結果になっている。しかし、症例によっては、なお、府県を越えた供給にまで頼らないと手術が完遂できないような事例もまれではあるが存在し、今後とも献血に依存する状況は不変である。

当然のように準備して用いる血液が貴重な献血という行為に支えられていることは、移植を受ける患者や医療者には認識されにくいことかもしれないが、この事実は広く伝え、献血が新しい命の再生に大きく貢献していることを社会に認知してもらうことも重要と考えている。

肝移植と胆道閉鎖症

—小児肝移植の現状と、それによる胆道閉鎖症治療体系への影響
Impact of liver transplantation on the strategy of the treatment for biliary atresia



猪股裕紀洋(写真) 笠原群生

Yukihiro INOMATA¹ and Mureo KASAHARA²

熊本大学大学院医学薬学研究部小児外科学分野¹, 京都大学大学院医学系研究科移植免疫医学講座²

◎胆道閉鎖症の治療体系は肝移植が一般化するにつれ、葛西手術をまず行い、それによって黄疸消失が得られなかったり、黄疸は消えても肝硬変や種々の合併症をきたす症例に対して、肝移植を行って救命する、というものに変化してきた。葛西手術自体での黄疸消失率は60%程度期待できるようになっているが、黄疸が消失しない症例は1~2歳までに移植が必要となり、黄疸消失例でもその後の肝不全、胆道感染、肝肺症候群などで成人に至るまでの種々の年齢で移植が実施されることがあり、すくなくとも胆道閉鎖症全体の半数程度は肝移植を必要としている。胆道閉鎖症肝移植後1年生存率は85%以上あり、成人肝硬変より良好である。肝移植の広がりとともに、葛西手術後に予測される肝移植での弊害を想定して葛西手術での胆道再建術式の単純化、再手術適応症例の限定、遅い診断例での葛西手術をスキップした一次的肝移植適応の考慮、などの変化がみられる。

Key Word : 胆道閉鎖症, 肝移植, 生体肝移植, 葛西手術

胆道閉鎖症に対する肝移植の現状

胆道閉鎖症の根治術として日本から葛西手術が開発紹介されたのは世界でも肝移植が展開される前の1950年代であるが、欧米では葛西手術の治療効果が評価される前に肝移植医療が広く行われるようになり、一時は胆道閉鎖症治療の第一選択肢は肝移植と考えられる時期があった。これと逆に日本では移植医療が進まない一方で葛西手術の評価認知が確立しその手術管理についての議論が尽くされて術後成績は向上していった。しかし、葛西手術後にも肝不全がすべては予防できず、脳死移植がまったく不可能であることを背景に、葛西手術後の胆道閉鎖症患児を対象に、1989年、島根医大で日本初の生体肝移植が施行され、日本の生体肝移植時代が幕を開けた。日本肝移植研究会の登録では1989~2003年までで、成人症例1,355例に対し18歳未満の小児肝移植は通算1,260例実施

され、このうち、1,001例80%が胆汁うっ滞性疾患で占められ、さらに、925例73%は胆道閉鎖症である(図1)¹⁾。同一期間の、胆道閉鎖症研究会による症例集計数は1,804名である。肝移植研究会の集計対象には1989年以前の胆道閉鎖症症例も当然含まれるので、同一対象となっていないが、ラフに計算すると、約半数の胆道閉鎖症が種々の時期に移植を受けてきたこととなる。胆道閉鎖症研究会の2002年の集計によると、2002年までの登録症例全体では28%が移植を受けているが、年度別では1994年登録症例中30%に対し2000年登録症例108例中では45例、42%が調査時点で移植を受けている²⁾。最近の肝移植研究会の移植症例登録集計との差をみると、葛西手術実施施設とその後の肝移植実施施設のいずれからも胆道閉鎖症研究会への移植実施報告が行われていない症例があると思われ、胆道閉鎖症で肝移植を受けている

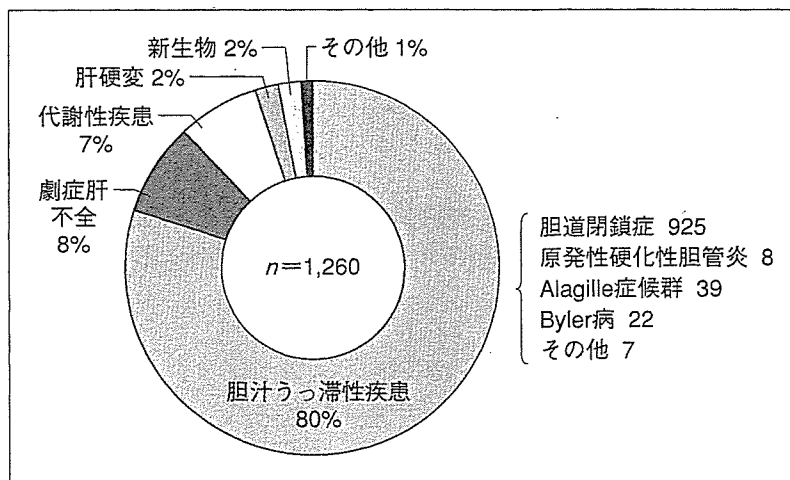


図1 わが国の小児肝移植適応疾患 (~2003.12 日本肝移植研究会 18歳未満)

症例の割合は肝道閉鎖症研究会の集計より多いと思われる。登録開始から2003年までの胆道閉鎖症死亡症例は146名で、1995年以降集計の肝移植後死亡44例が含まれるので、多く見積もって780名ほど(全症例の約43%程度)が移植を受けずに生存しているものと推測される。

1999年以降、日本でも脳死肝移植が実施されているが、胆道閉鎖症に対する脳死肝移植実施数は2003年までで8例にすぎず、ほとんどが生体肝移植である。年間の全国小児生体肝移植症例数は2000年以降はほぼ150例程度で安定しており、胆道閉鎖症の発症数を勘案するとほぼこれで小児肝移植の需要を満たしているものと推測される¹⁾。

胆道閉鎖症の治療の変遷

—なにが変わり、なにが変わっていないか

1. 肝移植の成績の変化

肝移植の治療成績が国内でもしだいに評価できるものになってきたことが胆道閉鎖症の治療体系変遷のもとになっている。胆道閉鎖症に対する生体肝移植は1998年以降健康保険適応となり、経済的負担の軽減は移植症例の増加やその実施年齢の変化に影響を与えたと考えられる。

京大病院における時期別の生体肝移植1年生存率の変化をみると、症例が増加して一定した1995年ごろに比べると最近では5~10%の改善がみられる(図2)。緊急症例や高度に悪化した肝不全患者の減少は成績向上に寄与する要因となる。もちろん

免疫抑制状態維持に関するノウハウの蓄積は大きく、必要とされる免疫抑制レベルはしだいに低くなり、EBなどウイルス感染症に対する予防策も充実してきたことも小児肝移植成績向上に寄与していると考えられる。移植時年齢は、症例数の多い京都大学の胆道閉鎖症に対する初回移植例集計でみると、乳児期が約1/3を占め、1歳がそれに続いている。以後各年齢に分散するが、20~30歳代という成人例も少なくない。年長児以降の移植適応は、腹水、消化管出血などの肝不全兆候のほか、胆管炎など感染、肝肺症候群(「サイドメモ1」参照)などからの生命リスクや生活の質の低下が主である。京都大学での最若胆道閉鎖症レシピエントは、生後4月、最少体重レシピエントは4.2kgであり、一方、最年長は34歳であった。胆道閉鎖症のグラフトは、多くが左外側区域、あるいは左葉であるが、小さい乳児には外側区域よりさらに小さい単区域移植が行われ、体重を気にして時期を逸するということは、すくなくとも胆道閉鎖症ではほとんどなくなったといえてよい³⁾。また、成人例では右葉が移植されることも増加している。葛西手術なしのいわゆる一次的肝移植は、診断が遅れた症例に対して行われており、胆道閉鎖症研究会のまとめでは1989年からの集計1,804名のうちわずか5例(0.27%)であり、現在の日本の大多数の胆道閉鎖症肝移植は葛西手術後に行われている³⁾。胆道閉鎖症に対する肝移植の成績は時期や施設によって差があるが、肝移植研究会

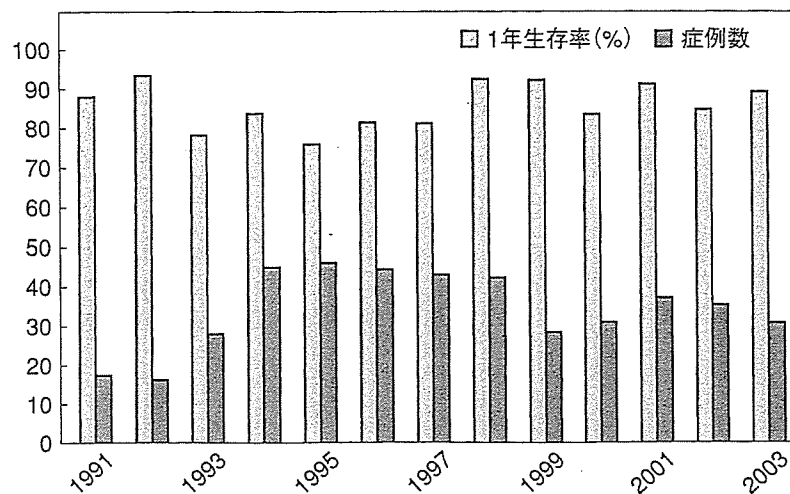


図 2 胆道閉鎖症移植時期別1年生存率(京大病院)

の集計では5年生存率で85.9%，10年生存率で80.4%と，1年以降の生存率はそれほど時間経過によって低下しない傾向にあり，他の疾患に比べてもよい傾向にある(表1)¹⁾。ただ，移植年齢と移植後生存率に関係があることも判明しており，脳死肝移植中心の欧米では乳児期のほうが不良であるのに対し国内の生体肝移植では年長時期の移植予後のほうが不良の印象がある^{4,5)}。その理由は容易に説明できないが，癒着の程度や側副血行の発達，部分生体肝移植に頼る日本での成人症例での相対的過小グラフトの問題などが絡んでいるものと推測される。

血液型不適合移植も小児では比較的以前から行われてきたが，乳児期の移植症例がさほど影響を受けない傾向は変化ないが，免疫抑制の工夫により年長児，成人症例もやや成績が改善しつつある¹⁾。

移植後長期成績としては，成長発育の問題と，免疫反応，移植免疫寛容の問題がある。成長発育に関しては術前肝不全による遅延が移植後著明に改善することが知られてきたが，思春期以降に移植を受けた症例での改善不良も指摘されており，移植時期決定に影響を与えている⁶⁾。胆道閉鎖症肝移植後免疫に関して最近の大きな関心事は移植後数年での自己免疫性肝炎発症が最近内外で報告されていることである⁷⁾。自己抗体の測定や，ステロイド投与の検討が必要になってきている。一方，免疫抑制離脱，寛容導入の考え方も小児肝移植で大きなトピックであり，実際に生体肝移植後寛容

表 1 肝移植後生存率(日本肝移植研究会 1989～2003)

	症例数	累積生存率(%)			
		1年	3年	5年	10年
成人(18歳以上)	1,365	76.9	72.7	70.3	69.5
小児	1,302	85.5	83.8	82.5	77.5
胆道閉鎖症	992	88.1	87.1	85.9	80.4

へ至った小児症例は多く，今後，どのような症例でこれが可能か，の推定指標が検討されている。

2. 葛西手術の変化

—胆道再建法の変化，再手術と移植の関係

肝移植導入後のわが国でも胆道閉鎖症治療に対する第一選択としての葛西手術の意義は不変である。1980年代アメリカでの，肝移植を第一義に考



肝肺症候群

基礎疾患のいかんにかかわらず，肝硬変に門脈大循環系のシャントを伴う場合，本来肝で代謝されるべき血管拡張物質(種々のものが想定されているが，サブスタンス P，VIP など)が代謝されずに肺の微小血管に作用し，肺動静脈の末梢レベルでのシャントを生じ，低酸素血症となる。胆道閉鎖症でも年長児以降にみられることがあり，黄疸がない症例での移植適応の1因となっている。心内シャントを否定したうえで，コントラスト心エコー検査，マイクロアルブミンを用いた肺血流シンチグラムなどで診断される。肝移植によって可逆的であるが，重度の低酸素血症をきたしている状態では移植手術自体の合併症率が高くなる。

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)

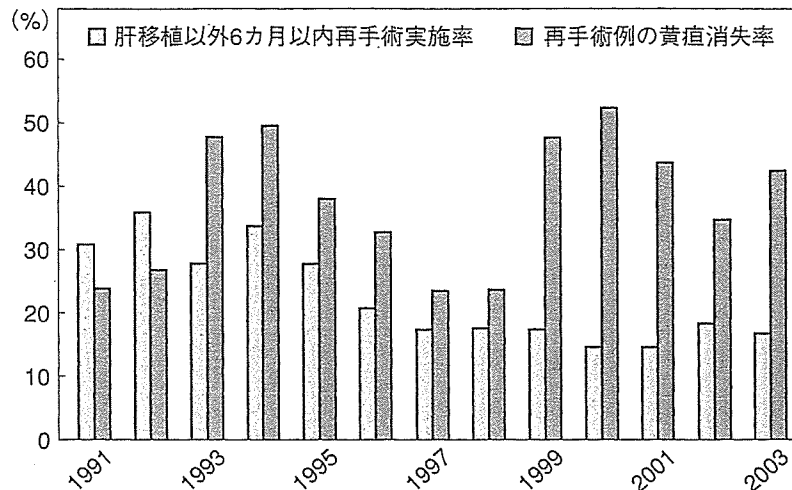


図 3 葛西手術術後再手術実施率(肝移植以外)と再手術による黄疸消失率(日本胆道閉鎖症研究会集計)

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 70 cm 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手術後、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.

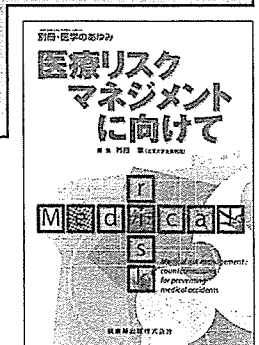
医療リスクマネジメント に向けて

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 / ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / 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(株)東京メール・サービス ☎03-5976-0631 ま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)。