

表4 有機酸代謝異常症に対する肝移植

症例	診断	性別	移植時年齢	発症時年齢	結果
1	メチルマロン酸血症	女兒	7カ月	日齢9	生存2歳4カ月
2	メチルマロン酸血症	男児	9カ月	日齢3	生存2歳5カ月
3	メチルマロン酸血症	女兒	1歳	日齢3	生存4歳
4	メチルマロン酸血症	男児	1歳5カ月	日齢14	生存3歳6カ月
5	メチルマロン酸血症	男児	2歳8カ月	日齢45	生存4歳4カ月
6	メチルマロン酸血症	女兒	2歳10カ月	日齢2	生存2カ月
7	メチルマロン酸血症	女兒	4歳4カ月	7カ月	死亡
8	メチルマロン酸血症	男児	4歳10カ月	日齢1	生存5歳5カ月
9	メチルマロン酸血症	男児	5歳2カ月	日齢0	生存4歳4カ月
10	メチルマロン酸血症	男児	5歳6カ月	日齢6	生存5歳
11	メチルマロン酸血症	女兒	7歳6カ月	日齢3	生存3歳
12	プロピオン酸血症	女兒	7カ月	日齢2	生存6カ月
13	プロピオン酸血症	女兒	2歳	日齢7	生存1歳
14	プロピオン酸血症	女兒	2歳	日齢44	生存3歳

障害については、長期経過をみないとならない。いまだ確立された移植適応疾患ではないため、慎重な移植適応を要する⁶⁾。

PAの肝移植適応は致死発作の回避である。PAの発作は適切な治療を行っても、時に致死的な心筋症・心停止に至ることがあるため、積極的に肝移植を考慮している。肝移植術後は、重篤な代謝性アシドーシス発作は減少し、経口摂取可能となることが多い。また報告されている心筋症は、重度アシドーシス発作により惹起されるものであり、肝移植後は頻度が減少する。

現在まで有機酸代謝異常症14例(MMA11例、PA3例)に対して肝移植医療を施行してきた(表4)。術前に腎機能障害を認めた4歳4カ月のMMA症例を、拒絶反応・敗血症で失った。MMA症例では移植後に腎機能障害2例、けいれん2例に認めており、術後の内科治療継続が非常に重要である。

おわりに

先天性代謝異常に対する肝移植治療を、自験例を含めて概説した。当院では5年間で代謝異常症34例(157例中)に肝移植を実施しており、

代謝性肝疾患に対する肝移植症例は比較的豊富であるといえる。移植成績は患者生存率97.1%と良好で、肝移植治療は代謝性肝疾患に対する安全な治療方法として認知されつつある。一方、代謝性疾患に対する肝移植適応・時期は非常に判断が難しく、日々苦悩しながら診療しているのが現実である。安心・安全に移植適応を判断するには、われわれはまだまだ経験不足であるのかもしれない。自験例を積極的に提示することで、諸先生方にご意見いただければこの上ない幸せである。

文献

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告。移植2010；45：621-632
[http://jlts.umin.ac.jp/annual/Registry\(2009\).pdf](http://jlts.umin.ac.jp/annual/Registry(2009).pdf).
- 2) DuBois RS et al : Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease. Lancet 1971 ; 13 : 505-508
- 3) Yoshitoshi EY et al : Long-term outcomes for 32 cases of Wilson's disease after living-donor liver transplantation. Transplantation 2009 ; 87 : 261-267
- 4) Horslen SP et al : Isolated hepatocyte transplantation in an infant with a severe urea cycle disorder. Pediatrics 2003 ; 111 : 1262-1267

- 5) Kasahara M et al : Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. Liver Transpl 2009 ; 15 : 1867-1871
- 6) Morioka D et al : Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. Am J Transplant 2005 ; 5 : 2754-2763

JMPA 日本医書出版協会

おかげさまで50周年

日本医書出版協会 (JMPA) は1961年に医学関連領域の専門出版社19社が集い創立しました。医学・医療に携わる方々に医学界の最新情報を迅速かつ正確にお届けすることを協会の使命として活動して参りました。2009年11月には一般社団法人格を取得し、現在では29社で構成しております。おかげさまで2011年で創立50周年を迎えることになりました。そこで、活動の更なる充実・発展を祈念し下記のごとく記念事業を計画いたしました。今後とも当協会の活動にご理解ご支援賜りますようお願い申し上げます。

日本医書出版協会創立50周年記念事業

①50周年記念講演会・式典 ②第28回日本医学会総会での特別展示 ③お薦め本フェア ④協会50年史の刊行

日本医書出版協会の主な活動事業

①医学書総目録の発行 ②医学関連学会における書籍展示の支援 ③著作権保護活動 ④医学専門・販売書店の認定

●会員社名一覧

医学書院 / 医学中央雑誌刊行会 / 医学図書出版 / 医歯薬出版 / 医薬ジャーナル社 / 金原出版 / 協同医書出版社
杏林書院 / 金芳堂 / 克誠堂出版 / 新興医学出版社 / 真興交易医書出版部 / 診断と治療社 / 全日本病院出版会
総合医学社 / 中外医学社 / 東京医学社 / 永井書店 / 中山書店 / 南江堂 / 南山堂 / 日本医事新報社 / 日本臨牀社 / 文光堂
ベクトル・コア / へるす出版 / メジカルビュー社 / メディカル・サイエンス・インターナショナル / 羊土社

一般社団法人 **日本医書出版協会** 〒113-0033 東京都文京区本郷2丁目19番7号 ブルービルディング6F
TEL (03)3818-0160 FAX (03)3818-0159

<http://www.medbooks.or.jp/>

胆汁うっ滞症に対する肝移植の問題点

笠原群生* 垣内俊彦 阪本清介 福田晃也
重田孝信 中澤温子 松井 陽

はじめに

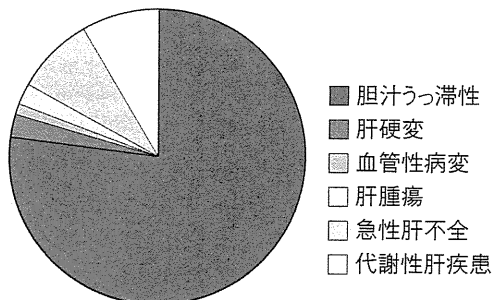
わが国の肝移植は、脳死肝移植が進まない状況のもと、1989年11月島根大学の永末らが、胆道閉鎖症による末期肝硬変の男児に施行したのが最初であり、2006年末まで4000例以上に生体肝移植が施行されている¹⁾。日本肝移植研究会2006年度肝移植症例登録によると、年間小児肝移植症例数は100~120例で、18歳未満の小児肝移植症例の患者生存率は1年86.2%、10年79.1%と安定した成績であり、すでに末期肝疾患に対する治療方法として確立されている²⁾。わが国において報告されている18歳未満の小児肝移植1612症例のうち、胆汁うっ滞性疾患の占める割合は77.2%で、次いで急性肝不全8.6%、代謝性肝疾患8.0%であった。胆汁うっ滞性肝疾患1238症例の内訳は胆道閉鎖症92.2%、Alagille

症候群4.0%、遺伝性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)2.2%、原発性硬化性胆管炎1.1%であった(図1)。米国のStudies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT)報告によると、小児脳死肝移植941例で胆汁うっ滞性疾患は50.0%と報告されており、わが国と胆汁うっ滞性肝疾患が移植適応に占める割合が異なる³⁾。本稿では、小児胆汁うっ滞症に対する肝移植の問題点を、胆道閉鎖症、Alagille症候群、PFICを含めた胆汁酸代謝異常症に関して概説する。

I 胆道閉鎖症に対する肝移植の問題点

胆道閉鎖症は新生児期から早期乳児期に胆管の線維性閉塞をきたし、胆汁性肝硬変にいたる疾患である。わが国では1/1万人出生の発生で、年間約100~120例の発症がある。併存する合併奇形も多く、多脾症候群、十二指腸前門脈、先天性

小児肝移植症例 (n=1612)



胆汁うっ滞性疾患 (n=1238)

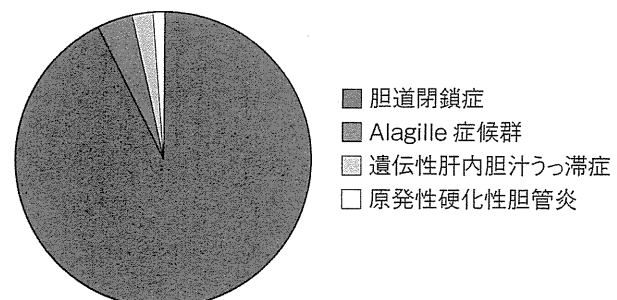


図1 小児肝移植症例数 (日本肝移植研究会²⁾ 2007より改変)

Kasahara Tomoo Kakiuchi Toshihiko Sakamoto Seisuke Fukuda Akinari
Shigeta Takanobu Nakazawa Atsuko Matsui Akira

* 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 FAX 03-3416-2222 E-mail: kasahara-m@ncchd.go.jp

心疾患を伴うことが多い。胆道閉鎖症の早期診断後に葛西手術，効果不良例に移植を選択するという方針が現在の治療法のコンセンサスである。Thomson による初の症例報告からすでに 120 年が経過しているが，その病因については未だ確定されておらず，現在にいたるまで早期発見・早期手術のみが有効な治療方法である⁴⁾。

胆道閉鎖症に対する肝移植の問題点は，移植時期の設定に尽きる。図 2 に葛西手術後，3 回の胆管炎既往で肝移植にいたった 6 歳女児の術中写真を提示するが，肝臓肉眼所見は暗緑色で硬変肝であることがわかる。胆道閉鎖症は葛西手術後早期に肝不全にいたる症例や，年長児まで比較的元気に生活している症例などさまざまであるが，基本的に肝硬変であることに変わりなく，移植時期の設定が最も重要である。では，どのような時期に移植を設定すべきか。われわれは①体重増加不良，②くり返す胆管炎・減黄不良，③消化管出血，④肝肺症候群（肺内シャント・肺高血圧）を認める場合，至適移植時期としている。近年，症例は少なくなったが，くり返す胆管炎・減黄不良症例での再葛西手術・胆汁嚢空腸吻合術や，消化管出血に対する食道離断手術・脾臓摘出手術・シャント手術は，腹腔内癒着を増やし移植成績を悪化させることが報告されており，控えるべき手術である⁵⁾。図 3 に葛西手術を 5 回施行後生体肝移植にいたった症例の術中肝臓所見を提示するが，図 2 に比較して周囲の癒着が非常に高度で手術が困難である。生後 150 日以降で診断される胆道閉鎖症では一期的な肝移植が行われることもあるが，小児外科医の間でコンセンサスを得るにいたっていないため，当院では実施していない。

また，年長児の肺内シャント・肺高血圧症に伴う移植成績の悪化も報告されている。食道静脈瘤などの門脈圧亢進症の治療経過で，肺内シャントが進行することで，門脈圧亢進症状が改善することがあるため，外来経過観察時に定期的経皮的酸素濃度測定が重要である。妊娠・分娩を契機に悪化する成人胆道閉鎖症例を含めて，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⁶⁾。思春期以



図 2 胆道閉鎖症の肝臓



図 3 くり返し葛西手術が行われた症例の肝臓

降の胆道閉鎖症患者に対する，肝移植のタイミングはたいへん難しい。脳死肝移植の症例数が少なく，移植手段が生体肝移植しか現実的でないわが国で，思春期・成人期の生体肝移植は，生体肝臓の約 60%を占めるドナー右側肝臓を必要とする。相対的な高齢ドナーへの負担も勘案し，移植時期決定要因として考慮すべきである。

II Alagille 症候群に対する肝移植の問題点

1975 年に，Alagille らが肝内胆管形成不全の 30 症例を検討し，特徴的な臨床症状を呈することを見出し症候群として報告した⁷⁾。主要症状として，①肝内胆管低形成・消失，②心血管系異常（末梢性肺動脈狭窄症など），③特徴的顔貌，④椎弓欠損，⑤眼科的異常（後部胎生環）の 5 項目があげられる。発症頻度は 1/10 万人であるが，小児の慢性肝内胆汁うっ滞症で比較的頻度は

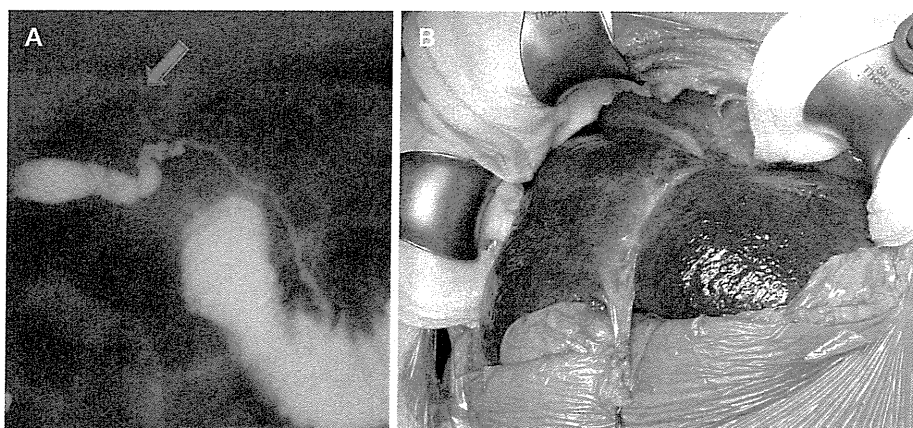


図 4 Alagille 症候群 A：胆道造影 B：術中肝所見

高い。Alagille 症候群は家族内発症することが知られていた。その多くで常染色体優性遺伝形式をとり、約 70%の症例で 20 番染色体短腕 *Jagged1* 遺伝子の変異が報告され原因遺伝子と考えられている⁸⁾。肝内胆管低形成・消失に伴い胆汁うっ滞性肝硬変にいたる症例では、積極的に肝移植が適応されている。ときに胆道閉鎖症と診断され、術中胆道造影で肝内胆管の低形成を認め診断されることがある。程度にもよるが肝表面は暗緑～黒色を帯び比較的滑らかである(図 4)。Alagille 症候群に対する術中胆道造影は必ずしも確定診断にはならないことが多い。さらに AGS に対する肝門部空腸吻合を含めたドレナージ手術は、胆汁うっ滞の改善にはいたらず、疾患の自然予後を不良にすると報告されている⁹⁾。不要な外科手術は慎むべきであろう。

肝移植を実施する場合の問題点は、保因者である生体ドナーに同様の肝内胆管の低形成を認めることがあること、肝臓以外の合併奇形により移植適応自体が制約を受けることである⁹⁾。Alagille 症候群では比較的高ビリルビン血症に耐えうるため、*Jagged1* 遺伝子診断を実施してから肝移植を実施している。保因者ドナーを除外するためには、通常の術前ドナー検査以外に、MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography) 検査、MRCP 検査で異常所見を認めた場合はドナー肝生検が必要である。

Alagille 症候群における他臓器合併症で移植禁忌になりうるのは心臓奇形である。Alagille 症候群では末梢性肺動脈狭窄 (60%)、肺動脈狭窄 +



図 5 PFIC-2 の肝臓

心房中隔欠損 (15%)、大動脈縮窄 (5%)、大動脈弁狭窄 (5%) が報告されている⁹⁾。とくに、末梢性肺動脈狭窄症は加齢とともに進行し、心不全の原因となりうる。並存する心血管系異常は、移植後死亡原因の 30% になりうるため、心臓カテーテル検査による術前評価が必要で、心血管系異常に対する治療を肝移植に先立って行うかどうかを含め、慎重に肝移植の適応を考慮することが肝要である。また、末梢性肺動脈狭窄は肝移植後も進行する可能性があるため、厳重な経過観察が必要である。なお、併存する腎機能障害・低形成では肝移植禁忌にならないと考えている。

III 遺伝性肝内胆汁うっ滞症に対する肝移植の問題点

遺伝性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) は PFIC-1 (Byler 病)、-2、-3 に分類され遺伝子変異が報

告されている。通常 2 歳以前に発症し、進行性の肝硬変を認める疾患で、PFIC-1, -2 では γ -GTP/T-choI 低値が特徴とされる。PFIC-1 では染色体 18q21 にある遺伝子 *ATP8B1* の変異によるとされ FIC-1 というトランスポーターの異常が病因である。PFIC-1 小腸・脾・膀胱・胃に強発現し、低レベルであるが肝・腎などの他臓器にも広く発現しているため、肝移植後も難治性下痢は持続し胆汁酸を吸着するイオン交換樹脂（コレステラミン）で対応するが治療に難渋することがある。また PFIC-1 は、良性反復性肝内胆汁うっ滞症（*benign recurrent intrahepatic cholestasis*: BRIC type 1）という PFIC の軽症型で間欠的に肝内胆汁うっ滞は起こすが非進行性の疾患の原因遺伝子でもある。したがって、病初期に PFIC-1 と BRIC-1 とを遺伝子診断のみで鑑別することは困難で、ある程度の経過観察により肝組織所見の進行性により判断しなければならない。PFIC-1 は細胞膜二重層外側から内側へアミノリン脂質を転送する働きが想定されており、PFIC-1 の異常のため、胆管上皮細胞の細胞膜が脆弱化し、胆汁中の高濃度の疎水性胆汁酸により障害を受けやすくなり、二次的に胆汁酸の排泄を行うトランスポーター BSEP の機能が低下する。

近年、PFIC-1 に対する *biliary diversion*（胆汁外瘻）の有用性が報告されているが、胆汁外瘻により胆汁の腸肝循環を減少させる、あるいはウルソデオキシコール酸を投与することにより胆汁酸がより親水性の高い一次胆汁酸に置き換わるため、病変の進行が抑えられる可能性があると推測されている¹⁰⁾。PFIC-1 では肝単独移植よりも、肝小腸移植のほうが好ましい可能性がある。

1997 年に、中東家系で染色体 2q24 にある遺伝子 *ABCB11* の変異により胆汁酸を輸送する *bile salt export pump* (BSEP) の欠失が PFIC-2 型の原因と報告された¹¹⁾。BSEP は肝細胞膜の細胆管側に発現しており、この BSEP の欠失により胆汁中の胆汁酸分泌が減少し、胆汁酸による肝細胞障害が惹起される。高度の肝内胆汁のうっ滞にもかかわらず、 γ -GTP が上昇しないのは、胆汁中の胆汁酸濃度は通常の 1/100 以下であるため、胆管上皮細胞が障害されないためと考えられ

る。PFIC-1 同様、PFIC-2 にも同一の遺伝子異常により BSEP の欠失を生じるが進行性の経過をとらない BRIC-2 という病態が存在することが知られている。

BSEP の発現は肝細胞にのみ限局しているため、肝移植により PFIC-2 は完治する。図 5 に PFIC-2 の肝臓を提示する。暗緑色で表面は比較的平滑なことが多い。PFIC-2 は肝移植のよい適応であると考えていたが、2009 年にドイツとスペインの移植施設から PFIC-2 に対する肝移植後に移植前にはなかった BSEP に対する自己抗体が出現しグラフト肝に胆汁うっ滞が再発したとの報告された¹²⁾。PFIC-2 に関して自己免疫学的な新たな発症機序を検討する必要がある、成功裏に終了した肝移植後、安易に免疫抑制薬を減量すべきではないと考えている。

Key Points

- ① 胆汁うっ滞症は、肝移植の可能性があるため、移植医との連携が重要。
- ② 胆道閉鎖は、移植時期の設定が重要。
- ③ Alagille 症候群は、ドナー選択に注意。

文献

- 1) Nagasue N, Kohno H, Matsuno S, et al : Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. *Transplant 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 **41** : 599-608, 2007
- 3) Studies of Pediatric Liver Transplantation Home page <https://web.emmes.com/study/lvr/>
- 4) Thomson J : On congenital obliteration of the bile-ducts. *Edinburgh Obsterical Society* **12** : 523-531, 1892
- 5) Uchida Y, Kasahara M, Egawa H, et al : Long-term outcome of adult-to-adult living donor liver transplantation for post Kasai biliary atresia. *Am J Transplant* **6** : 2443-2448, 2006
- 6) Kuroda T, Saeki M, Morikawa N, Watanabe K : Management of adult biliary atresia patients : should hard work and pregnancy be discouraged ? *J Pediatr Surg* **42** : 2106-2109, 2007
- 7) Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP : Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* **86** : 63-71,

- 1975
- 8) Oda T, Elkahloun AG, Pike BL, et al : Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* **16** : 235-242, 1997
- 9) Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, et al : Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. *Transplantation* **75** : 2147-2150, 2003
- 10) Usui M, Isaji S, Das BC, et al : Liver retransplantation with external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 : a case report. *Pediatr Transplant* **13** : 611-614, 2009
- 11) Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, et al : Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am J Hum Genet* **61** : 630-633, 1997
- 12) Jara P, Hierro L, Martinez-Fernandez P, et al : Recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation. *N Engl J Med* **361** : 1359-1367, 2009

雑誌『小児内科』43巻5号(2011年5月号) 定価2,730円
特集 現代を生きる子どもたち —小児科医に求められる対応

好評発売中



序 —キレる子どもたち
【現代社会と子どもの行動】
 現代社会が子どもの脳に及ぼす影響
 愛着形成について
 低年齢化している“メディア漬け”への警鐘
 早寝・早起き・朝ご飯
 —子どもたちの生活習慣を考える
 子どもの慢性疲労
 食生活と子どもの心
 現代の親の気質と子育て
【現代社会の抱える問題と子どもへの影響】
 性的問題
 喫煙
 薬物、飲酒
 マスメディアと子ども
 家庭の貧困と子どもの心
 現代社会における子どもの死の認識と死を
 通して生を考える教育

【子どもをとりまく社会的現象、行動上の問題とその対応】
 “メディア漬け”が子どもの育ち・親子関係を
 蝕む
 インターネット依存
 いじめ、いやがらせ
 最近の不登校の特徴とその対応
 青年期のひきこもり、ニート
 少年非行、触法行為
 若年妊娠、性逸脱行動
 子どもの自殺
 21世紀の間診票
【子育てをする家族への助言】
 愛着形成のための支援
 しつけの考え方とアドバイスの仕方
 —しつけには一般論は通用しない
 未就学児をもつ家族への助言
 小・中学生をもつ家族への助言
 思春期の子どもをもつ家族への助言
 ネットメディア：家族で取り組むこと

東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
 E-mail : hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL : http://www.tokyo-igakusha.co.jp/

■ 原著

国立成育医療研究センターにおける小児生体肝移植の実態 (第1報) —小児肝移植のデータベース構築に向けて—

田中久子¹, 瀧本哲也¹, 阪本靖介², 福田晃也³, 垣内俊彦², 重田孝信², 中澤温子³, 笠原群生²

Pediatric living donor liver transplantation: analysis of a single center experience of 100 Transplants

¹Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development,

²Department of Transplant, Surgery National Center for Child Health and Development,

³Department of Pathology, National Center for Child Health and Development

Hisako TANAKA¹, Tetsuya TAKIMOTO¹, Seisuke SAKAMOTO², Akinari FUKUDA²,
Toshihiko KAKIUCHI², Takanobu SHIGETA², Atsuko NAKAZAWA³, Mureo KASAHARA²

【Summary】

【Background】 In Japan, about 130 pediatric liver transplants are performed every year. However, detailed nationwide data about risk factors and complications of pediatric liver transplantation have not been fully analyzed. The aim of this study was to present an overview of our experience and to clarify important parameters necessary for nationwide statistics of pediatric liver transplant in the future.

【Methods】 From November 2005 to August 2009, 100 living donor liver transplantations (LDLT) for children aged <18 years were performed in our institution. The recipients consisted of 46 boys and 54 girls aged between 1 month and 18 years (median age, 14 months). The analyzed parameters include primary disease (indication), preoperative status, model for end-stage liver disease (MELD)/pediatric end-stage liver disease (PELD) score, rejection, post-transplant complications, patient survival, duration of hospitalization, and cause of death. We also compared our data with nationwide statistics from 2006 to 2008.

【Results】 As for indications, cholestatic disease was significantly less frequent than nationwide statistics and there was a higher incidence of metabolic diseases and fulminant liver failures. Moreover, infants aged <12 months accounted for 46% of recipients in our institution. The overall 1-year and 3-year survival rates were 90% and 87.1%, respectively, with a mean follow-up duration of 14±27 months (range, 1-56 months). The risk factors of long-term hospitalization ≥60 days were a MELD/PELD score ≥20 and acute cellular rejection. In fulminant hepatic failure, acute cellular rejection developed more frequently ($p=0.02$)

【Conclusion】 We summarized our experience of 100 pediatric LDLT. A MELD/PELD score of 20 or more and acute cellular rejection were risk factors for long-term hospitalization, although they were not related to patient survival in pediatric LDLT.

Keywords: living donor liver transplantation (LDLT), pediatric patients

1. はじめに

生体肝移植が日本で最初に施行されたのは1989年

11月であり¹⁾, それから2008年までの20年余りの間に小児の生体肝移植は約2,000例が施行されてきた^{2,5)}。日本肝移植研究会・肝移植症例登録報告によると, 小児(18歳未満)の生体肝移植は, 全国で年間120~140例前後が施行されている^{2,5)}。報告されている小児レシピエントの年齢は, 原疾患・移植肝・累積生存率では「18歳未満」, 性別・累積生存率では「0~9歳

¹ 国立成育医療研究センター・臨床研究センター, ² 国立成育医療研究センター・移植外科, ³ 国立成育医療研究センター・病理診断科

(2010・12・24受領; 2011・3・10受理)

10～19歳]、ABO血液型不適合群の累積生存率では「0～2歳/3～17歳」などと大まかに分類されている。小児の場合、対象疾患や予後などについて大人とは異なる特徴をもつと考えられるが、小児例について詳細に分類した全国データは存在しないのが現状である。

これまで、国立成育医療研究センター（以下、当センター）で施行された小児の生体肝移植症例について2008年⁶⁾、2010年⁷⁾に報告してきたが、今回は、より詳細にデータを解析し、日本肝移植研究会・肝移植症例登録報告（以下、全国統計）と比較しつつ、小児肝移植データベースの構築に向けた研究を行った。

II. 対象と方法

1. 対象

2005年11月から2009年9月まで間に、当センターにおいて生体肝移植を施行されたレシピエント104例のうち、生体肝腎同時移植1例、および18歳以上の成人3例を除く、18歳未満の小児肝移植100例を対象とした。レシピエントは男児46例、女児54例で、年齢は生後1カ月～16歳、体重は2.8～63.8 kg、身長は50.0～174.0 cmであり、全症例とも初回移植である。また、使用するデータは2010年7月時点のものとし、1例のみ入院中であった。

2. 調査項目

1) レシピエント情報

(1) 移植前：生年月日、手術年月日、死亡年月日、年齢（満・月）、性別、原疾患分類、原疾患、体重、身長、血液型、血液型適合度、術前状態（自宅、入院、ICU）、既往手術回数、MELD (model for end-stage liver disease)/PELD (pediatric end-stage liver disease) スコア⁸⁾ (20未満、20以上)、グラフト肝重量など

(2) 移植後：CIT (cold ischemic time)、WIT (warm ischemic time)、出血、手術時間、術後在院日数 (60日未満、60日以上/90日未満、90日以上)、合併症、拒絶反応、拒絶時期、免疫抑制剤、感染症、AST (aspartate aminotransferase)、ALT (alanine aminotransferase)、 γ -GTP (gamma-glutamyl transpeptidase)、T-Bil (total bilirubin)、PT (prothrombin time) など

2) ドナー情報

続柄、体重、身長、血液型、年齢、graft segment、出血、手術時間、術後在院日数、合併症、AST、ALT、

γ -GTP、T-Bil など

3. 解析方法

調査項目について、Microsoft Excel 2007を用いて単純集計、クロス集計および母比率の検定⁹⁾を行い、JMP 7を用いてPearsonの χ^2 検定、Fisherの正確検定（片側検定、両側検定）、累積生存率の検討を行った。各検定における有意水準 α は0.05（あるいは0.01）とした。

全国統計との比較には、日本肝移植研究会・肝移植症例登録報告より、「レシピエントの原疾患（生体肝移植、初回移植）」、「生体肝移植におけるレシピエントとドナーのABO血液型適合度」の表を用い、必要に応じて2006～2008年の平均値を算出した^{2,5)}。

リスク因子に関しては、移植例全体および原疾患分類別（胆汁うっ滞性疾患、代謝性疾患、劇症肝炎、その他）に、予後に関連すると考えられる項目を検討した。また、本研究では術後在院日数60日以上を長期入院とし、リスク因子を検討した。

III. 結果

1. レシピエントの成績

当センターのレシピエントの成績を表1に示した。術前の患者重症度の指標となるMELD/PELDスコアの中央値は19であった。手術時間の中央値は9時間18分で、出血量の中央値は77.1 ml/kgであった。

2. 移植例数

当センターにおいては平均2.3例/月のペースで生体肝移植が施行されており、2006年は18例、2007年は22例、2008年は33例で、年々増加傾向にあった。全国の小児肝移植例数に占める割合も、2006年は15.1% (18/119例)、2007年は17.9% (22/123例)、2008

表1 レシピエントの成績

項目	Median	Range
MELD/PELD スコア	19	0-52
グラフト肝重量 (g)	242.5	72-750
手術時間 (min)	558	356-1558
出血量 (ml/kg)	77.1	2.2-896.7
CIT (min)	37	10-164
WIT (min)	33	21-81
術後在院日数	49	9-404

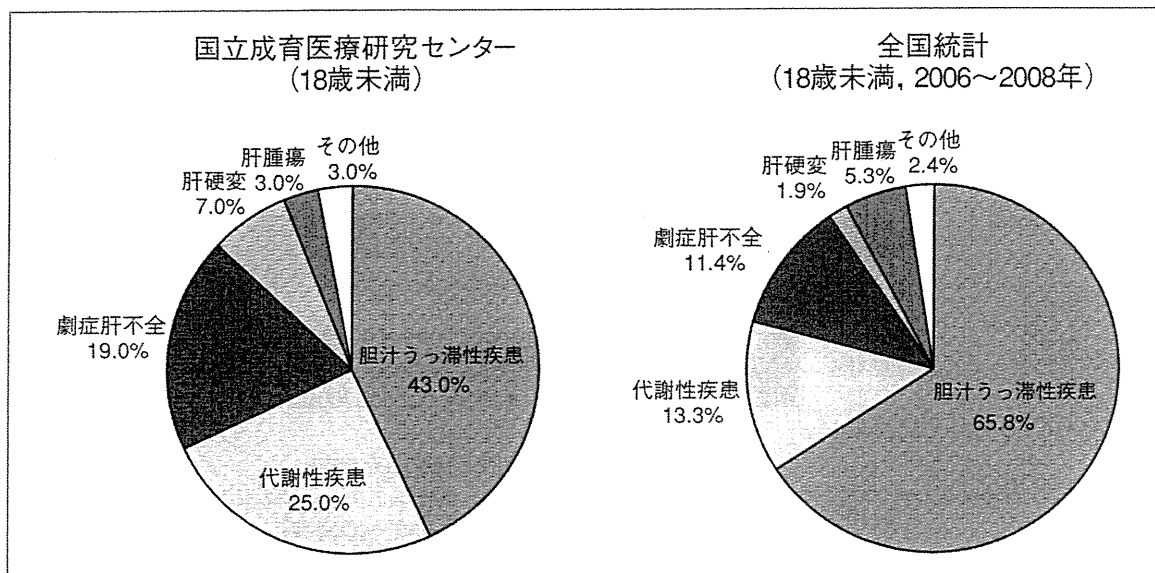


図1 レシピエントの原疾患分類

年は24.4% (33/135例)と徐々に増加してきている。

3. レシピエントの原疾患分類

当センターでは、胆汁うっ滞性疾患の割合が最も高く43.0%、次いで代謝性疾患が25.0%、劇症肝不全が19.0%であった(図1)。一方、全国統計(2006~2008年の平均値)²⁵⁾では、胆汁うっ滞性疾患の割合が最も高く65.8%、次いで代謝性疾患が、13.3%、劇症肝不全が11.4%を占めている(図1)。頻度順は同じであるが、当センターでは全国統計と比較して、胆汁うっ滞性疾患の割合が低く、代謝性疾患や劇症肝不全の割合が高かった(有意水準 α はそれぞれ0.01, 0.01, 0.05)。さらに、代謝性疾患の内訳を表2に示した。当センターの代謝性疾患に占める割合は、Wilson's diseaseが8.0% (2/25例)、OTC deficiencyが16.0% (4/25例)、glycogen storage diseaseが16.0% (4/25例)、methylmalonic acidemiaが40.0% (10/25例)であったが、全国統計⁹⁾はそれぞれ、35.2%、16.4%、7.9%、11.5%であった。当センターは全国統計と比較して、methylmalonic acidemiaの割合が高く、Wilson's diseaseの割合が低いことが分かった(有意水準 α はともに0.01)。

胆汁うっ滞性疾患のうち胆道閉鎖症の割合は、当センターでは90.7% (39/43例)、全国統計では89.5%であり、劇症肝不全のうち原因不明の割合は、当センターでは89.5% (17/19例)、全国統計では83.7%であり、

表2 代謝性疾患の内訳

原疾患	症例数
Wilson's disease	2
OTC deficiency	4
Glycogen storage disease	4
Methylmalonic acidemia	10
Carbamyl phosphate synthase 1 deficiency	4
Propionic acidemia	1
合計	25

いずれも有意な差は認められなかった。

図2に全国の年間肝移植数(生体肝移植、初回移植)²⁵⁾に占める当センターの割合を示した。2006~2008年の平均値は、胆汁うっ滞性疾患が11.7%であるのに対し、代謝性疾患は38.0%、劇症肝不全は32.6%を占めていた。

4. レシピエントの移植時年齢

当センターのレシピエントの移植時年齢は、1歳未満が全体の46.0%を占めており、最頻値は8カ月、中央値は1歳2カ月であった(図3)。他の小児肝移植施設(2001年5月~2005年11月、75例)の報告¹⁰⁾によると、対象者の年齢は7カ月~16歳、中央値が1歳6カ月であり、当センターの方が若年で移植を受け

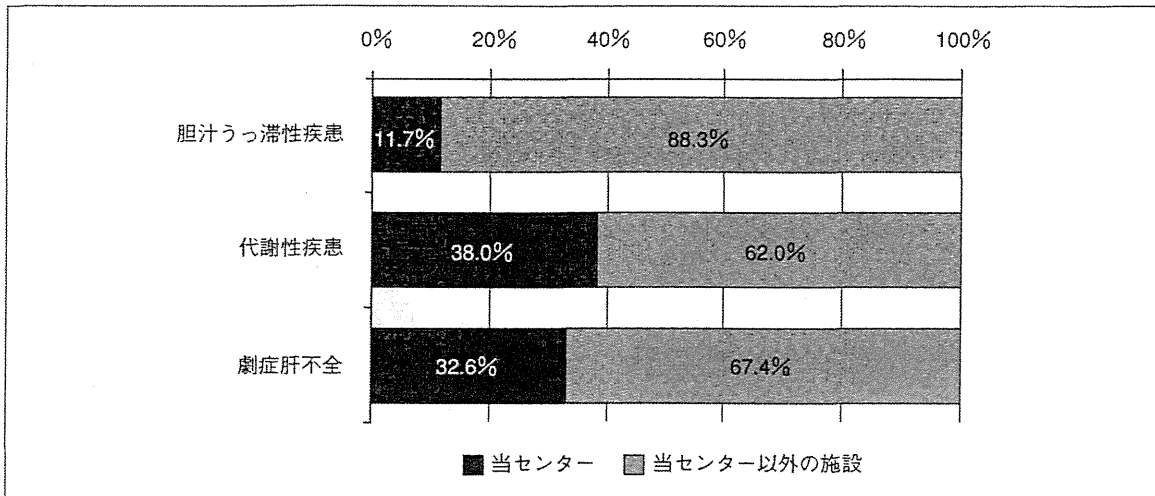


図2 全国に占める当センターの症例割合 (2006~2008年)

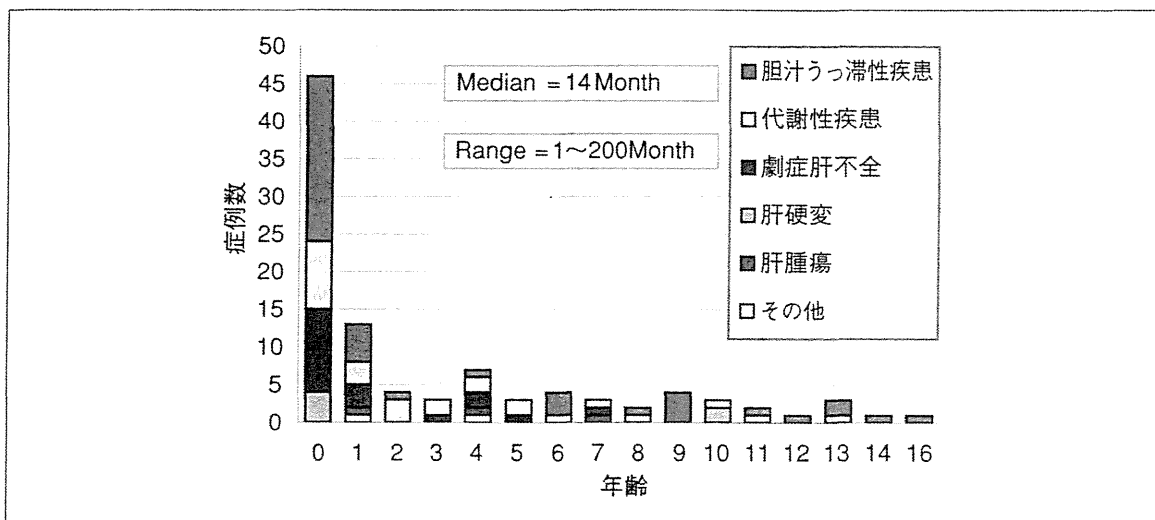


図3 レシピエントの移植時年齢 (原疾患分類)

ている傾向にあった。

さらに、1歳未満の症例に限定して原疾患分類別にみると、胆汁うっ滞性疾患が47.8% (22例)、劇症肝不全が23.9% (11例)、代謝性疾患が19.6% (9例)を占めていた。1歳以上の症例と比較して、胆汁うっ滞性疾患が半数近くを占めていることは同様であるが、代謝性疾患と劇症肝不全の割合は逆転していた。特に劇症肝不全については、1歳未満が全体の57.9% (11/19例)を占めていることが分かった。この他、1歳以上では胆汁うっ滞性疾患が38.9%と少なく、代謝性

疾患が29.6%と高かった (図4) が、有意な差はみられなかった ($p=0.29$)。また、1歳未満では、月齢8カ月に生体肝移植を施行されたレシピエントの割合が最も高く21.7%を占め、さらに、そのうち80.0%は胆汁うっ滞性疾患が占めていた。また、生後1カ月の移植例3例は、劇症肝不全のため緊急の肝移植を要した例であった。

5. ABO血液型適合度

レシピエントとドナーの間にABO血液型不適合が

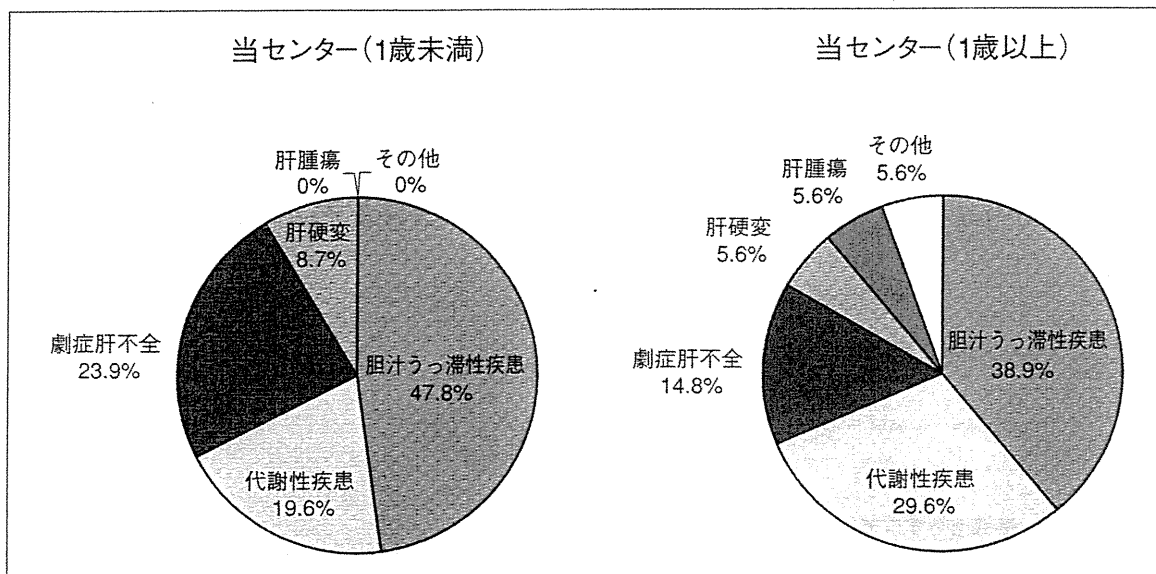


図4 レシピエントの原疾患分類（年齢別）

あった症例は、全体で見ると14.0%であり、全国統計の12.5%⁹⁾に近似していた。しかし、年齢を二分割して比較すると、不適合は1歳以上で5.6%、1歳未満で23.9%を占めており、1歳未満で有意に多いことが分かった ($p=0.01$)。

6. レシピエントの累積生存率

当センターのレシピエント全体の1年生存率は90.0%、3年生存率は87.1%であった（図5；平均追跡期間14±27カ月（1～56カ月））。全国統計の1年生存率は87.3%、3年生存率は85.7%であり⁹⁾、当センターは全国統計よりやや高かった。

原疾患分類別に1年生存率、3年生存率をみると、胆汁うっ滞性疾患はともに88.4%、代謝性疾患はともに92.0%、劇症肝不全はともに89.5%であり、原疾患による生存率に有意差はみられなかった（図6、 $p=0.62$ ）。全国統計（18歳以上も含む）の1年生存率、3年生存率は、胆汁うっ滞性疾患で87.0%、85.4%、代謝性疾患で89.2%、85.8%、劇症肝不全で75.0%、71.8%であり、有意差検定はできないが、代謝性疾患・劇症肝不全で当センターの成績が良好な傾向が認められた。

リスク因子について累積生存率を検討した。移植例全体で見ると、年齢、性別、血液型適合度、術前状態、MELD/PELDスコア、合併症や拒絶反応、敗血症の有

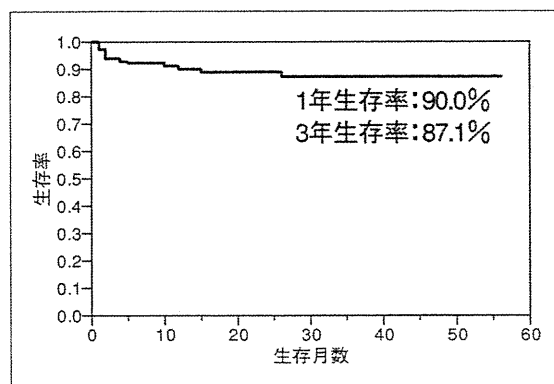


図5 累積生存率（移植例全体）

無はいずれも生存・死亡との関連はみられなかった（表3）。原疾患別に検討すると、胆汁うっ滞性疾患においてMELD/PELDスコアが有意に関連していた（図7）。1年生存率、3年生存率ともにMELD/PELDスコアが20未満の群で93.9%であるのに対し、20以上の群では70.0%であった ($p=0.03$)。

7. リスク因子の検討

移植例全体および原疾患分類別（胆汁うっ滞性疾患、代謝性疾患、劇症肝炎）に、生死、合併症・拒絶反応・敗血症の有無、術後在院日数（60日以上、90日以上）などの予後について、関連すると考えられる

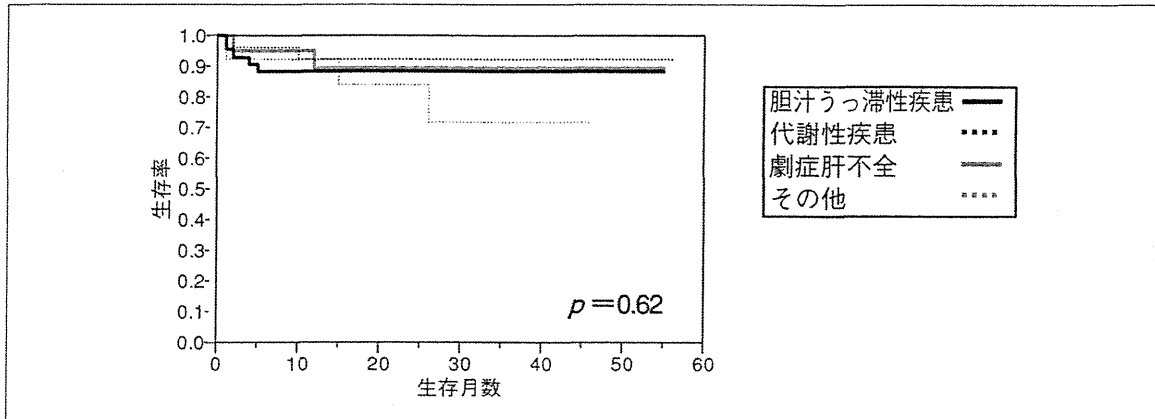


図6 累積生存率（原疾患分類）

表3 累積生存率の検討（p値）

	全体 (n=100)	胆汁うっ滞性疾患 (n=43)	代謝性疾患 (n=24)	劇症肝不全 (n=19)
年齢（1歳未満，1歳以上）	0.70	0.68	0.70	0.78
性別（男児，女児）	0.78	0.63	0.20	0.46
血液型適合度（適合，不適合）	0.25	0.53	0.20	0.46
術前状態（自宅，入院，ICU）	0.66	0.10	0.41	—
MELD/PELDスコア（20未満，20以上）	0.10	0.03	—	—
合併症（有，無）	0.07	0.11	0.18	0.19
拒絶反応（有，無）	0.50	0.10	0.45	0.84
敗血症（有，無）	0.71	0.47	0.56	0.56

イタリック体：有意差あり

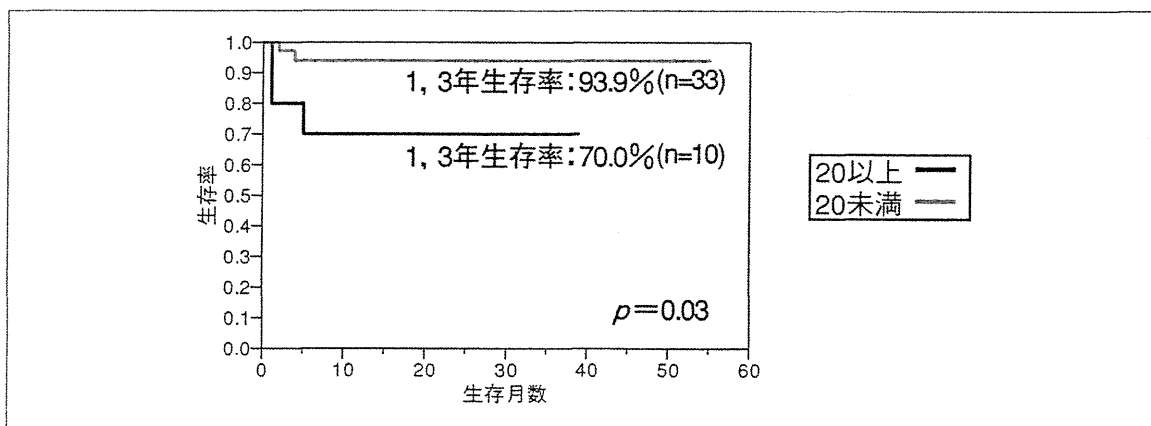


図7 MELD/PELDスコアによる累積生存率（胆汁うっ滞性疾患）

以下の因子を検討した。年齢，性別，血液型適合度，術前状態，MELD/PELDスコア合併症・拒絶反応・敗血症の有無について検討し，その結果を表4に示し

た。特に，術後在院日数（60日以上）の長期入院40例について，いくつか有意な差がみられた。移植例全体

表4 リスク因子の検討 (p 値)

移植例全体 (n=100)	生死	合併症	拒絶反応	敗血症	術後在院日数(60)	術後在院日数(90)
年齢	0.79*	0.99*	0.22*	0.33*	0.45*	0.92*
性別	0.79*	0.51*	0.37*	0.78*	0.56*	0.59*
原疾患別分類	—	0.60*	0.29*	—	—	—
血液型適合度	0.63	0.93*	0.65*	1.00	0.17*	0.44
術前状態	—	0.50*	—	—	—	—
MELD/PELD スコア	0.14	0.54*	0.45*	0.07*	0.02*	0.40*
合併症	0.04**	—	0.81*	0.02	0.44*	0.004
拒絶反応	0.29	0.82*	—	0.50*	0.02*	0.65*
敗血症	1.00	0.02	0.50*	—	0.25*	0.22

胆汁うっ滞 (n=43)	生死	合併症	拒絶反応	敗血症	術後在院日数(60)	術後在院日数(90)
年齢	1.00	0.18	0.33*	1.00	0.42*	0.70
性別	0.63	0.72	0.72*	0.35	0.21*	0.66
血液型適合度	0.48	1.00	1.00	0.48	1.00	0.57
術前状態	—	—	—	—	—	—
MELD/PELD スコア	0.07	1.00	0.13	1.00	0.16	0.66
合併症	0.16	—	1.00	0.35	0.79*	0.08
拒絶反応	0.14	1.00	—	1.00	0.18*	1.00
敗血症	0.57	0.35	1.00	—	0.67	1.00

代謝性疾患 (n=25)	生死	合併症	拒絶反応	敗血症	術後在院日数(60)	術後在院日数(90)
年齢	1.00	0.68	0.03**	0.26	1.00	1.00
性別	1.00	0.41	0.66	0.02	0.68	0.11
血液型適合度	1.00	0.60	1.00	1.00	0.60	0.53
術前状態	—	—	—	—	—	—
合併症	1.00	—	1.00	0.51	1.00	0.10
拒絶反応	0.28	1.00	—	0.06	0.67	0.29
敗血症	1.00	0.51	0.06	—	0.57	0.52

劇症肝不全 (n=19)	生死	合併症	拒絶反応	敗血症	術後在院日数(60)	術後在院日数(90)
年齢	1.00	1.00	0.66	1.00	0.64	0.59
性別	0.47	0.59	1.00	0.51	0.25	1.00
血液型適合度	0.47	0.61	1.00	1.00	0.61	0.53
術前状態	—	—	—	—	—	—
MELD/PELD スコア	—	—	—	—	—	—
合併症	0.48	—	0.66	0.51	0.32	0.59
拒絶反応	1.00	0.66	—	0.51	0.04	0.09
敗血症	1.00	0.51	0.51	—	1.00	1.00

イタリック体：有意差あり，*：Pearsonの χ^2 検定，**：Fisherの正確検定（片側検定），*印なし：Fisherの正確検定（両側検定）
 年齢：（1歳未満・1歳以上），性別：（男児，女児），血液型適合度：（適合，不適合），術前状態：（自宅，入院，ICU），MELD/PELD
 スコア：（20未満，20以上），合併症：（有，無），拒絶反応：（有，無），敗血症：（有，無），術後在院日数（60）：（60日未満，
 60日以上），術後在院日数（90）：（90日未満，90日以上）

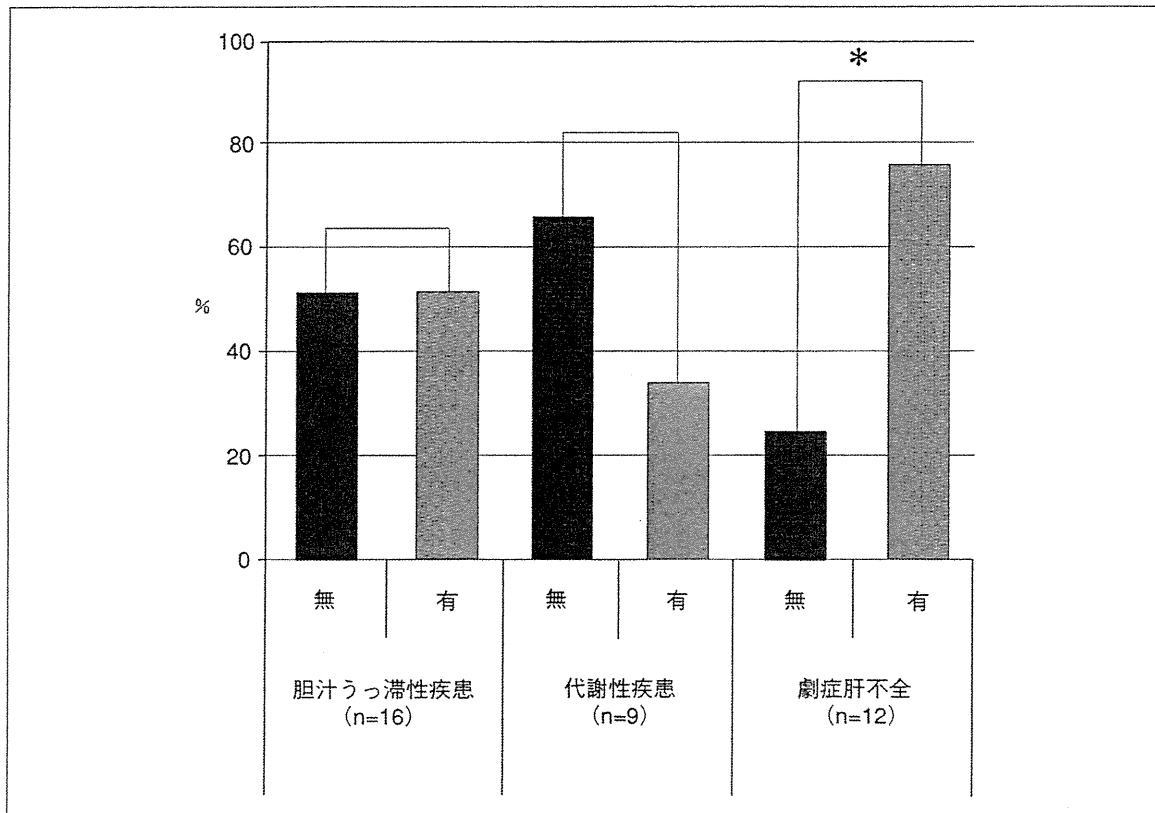


図8 長期入院における拒絶反応の有無（原疾患分類別）

では、MELD/PELDスコアが20以上（21/34例， $p=0.02$ ），拒絶反応あり（20/39例， $p=0.02$ ）の症例が有意に多いことが分かった。原疾患分類別にみると，劇症肝不全において拒絶反応との関連がみられた。図8に，症例数の多い3疾患について拒絶反応の有無を示した。術後在院日数60日以上の場合，拒絶反応がみられた割合は，胆汁うっ滞性疾患50.0%（8/16例），代謝性疾患33.3%（3/9例），劇症肝不全75.0%（9/12例）であった。拒絶反応は，胆汁うっ滞性疾患や代謝性疾患では長期入院のリスク因子にならなかったが，劇症肝不全では有意に関係していることが分かった（ $p=0.02$ ）。平均術後在院日数は，移植例全体で59.1日，胆汁うっ滞性疾患で60.4日，代謝性疾患で56.9日，劇症肝不全で71.8日であった。

IV. 考 察

当センターの小児肝移植例の検討から，いくつかの知見が得られた。

18歳未満のレシピエントにおいて，全国統計の原

疾患分類では65.8%を占める胆汁うっ滞性疾患が，当センターでは43.0%と低かった。特に，1歳以上18歳未満で38.9%であったことが，当センターの胆汁うっ滞性疾患の割合を低くしたと考えられる。逆に，代謝性疾患および劇症肝不全の割合は，全国統計と比較して相対的に高かった。特に，1歳未満では劇症肝不全が23.9%，1歳以上18歳未満では代謝性疾患が29.6%と，それぞれ非常に高率であった。また，当センターは乳児例が46.0%と約半数を占めていた。原疾患構成と併せて，当センターの特徴ではないかと推測される。

当センターのレシピエントの累積生存率は，1年生存率が90.0%，3年生存率が87.1%で，全国統計よりやや高かった。観察期間は短い，一般に移植適応が困難であるとされている代謝性疾患や劇症肝不全が多いという当センターの原疾患構成を考慮すると，良好な成績を保持しているのではないかと考えられる。

さらに，長期入院のリスク因子を検討したところ，移植例全体では，MELD/PELDスコア（20以上），拒

絶反応（あり）との関連が認められ、原疾患分類別にみると、劇症肝不全において拒絶反応との関連がみられた。劇症肝不全は他の疾患と比較して、平均術後入院日数が71.8日と最も長く、拒絶反応が原因で入院期間が延びているのではないかと推察される。劇症肝不全では、難治性拒絶反応が多いため⁶⁾、入院期間短縮のためには早期拒絶反応の制御が重要であると考えられる。一方、代謝性肝疾患は肝移植後にも、栄養管理・投薬管理が必要な疾患が多く、これが入院期間の延長につながっている可能性がある⁷⁾。

V. おわりに

近年、全国で施行される小児肝移植の約4分の1を当センターが占めているが、本研究でみられた乳児例、あるいは代謝性疾患や劇症肝不全のレシピエントが多い等の特徴は、当センターに独自のものである可能性があり、全国統計との比較は意義があったと考えられる。しかし、当センターの症例数では、集計にあたり項目数を増加させると、1項目あたりの症例数が少なくなり、正確な統計解析が不可能であった。より有用な結果を得るためには、ある程度症例数が必要であるため、単一センター報告には限界がある。

一方、当センターの集計結果と全国統計との比較にあたり、日本肝移植研究会の肝移植症例登録報告を引用したが、それだけでは比較可能な項目が少数であった。全国統計の集計に関しては、小児と大人の結果が一括して報告されているため、18歳未満のレシピエントをまとめて小児と定義していることはやむを得ない。しかしながら、本研究で、1歳未満と1歳以上では原疾患構成が異なるという結果も得られ、年齢の分類がより詳細であることが望まれる。

また、原疾患構成については、小児と大人では相違があり、大人ではあまりみられない小児特有の原疾患もある。全国統計⁸⁾の累積人数では、代謝性疾患の「その他」の項目に分類されている小児の人数は、大人の5倍以上であり、小児の中でも他の原疾患の「その他」より2~7倍と多い。おそらく、代謝性疾患の「その他」には carbamyl phosphate synthase 1 deficiency や ASS 欠損症、propionic acidemia 等が含まれると考えられるが、現在、詳細は不明であり、このような原疾患項目の充実も望まれる。

さらに、小児は大人と異なり、肝移植による成長・発達への影響は大変重要な問題である。現在のところ、肝移植後のレシピエントの成長・発達について

は、いくつか報告がある^{11,12)}ものの、長期にわたる予後についてはほとんど知られていない。よって、心身の成長・発達に関する指標、例えば、身長、体重、座高、骨密度、甲状腺ホルモン、性ホルモン、IQ、DQ 等が登録項目に追加され、データが集積されていくことを切望する。

以上のように、小児の肝移植全国登録に対して、登録項目の充実や詳細な集計結果の公表が期待される。本研究の報告によって、多くの先生方に現状を知っていただくとともに、さまざまなご意見を賜り、今後、全国的なデータベースのよりよい構築につなげていくことを目指したいと考えている。

なお、本研究の一部は第28回日本肝移植研究会および第46回日本移植学会で発表した。

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* 2006; 41: 599-608.
- 3) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告 (第二報). *移植* 2008; 43: 45-55.
- 4) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. *移植* 2008; 43: 458-469.
- 5) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. *移植* 2009; 44: 559-571.
- 6) 笠原群生, 福田晃也, 佐藤衆一, 他. 国立成育医療センターにおける肝移植成績. *日本小児外科学会雑誌* 2008; 44: 679-688.
- 7) 笠原群生, 阪本靖介, 重田孝信, 他. 自施設における生体肝移植103例の適応と成績. *日本外科学会雑誌* 2010; 111: 268-274.
- 8) Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, *et al.* MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-580.
- 9) 丹後俊郎. 比率と分割表に関する推論. 古川俊彦監修. *医学への統計*. 東京: 朝倉書店, 1993: 113-115, 288.
- 10) 河原崎秀雄, 水田耕一, 菱川修司, 他. 小児生体肝移植の現況. *小児科* 2006; 47: 487-493.
- 11) 水田耕一, 川野陽一, 江上 聡, 他. 小児肝移植

後長期フォローアップ. 小児外科 2007; 39: 1208-1212
12) 星野 健, 山田洋平, 大野道暢, 他. 成長発育の

観点からみた肝移植の時期と効果. 小児外科
2008; 40: 123-127

