

図 2. 小児生体肝移植の開発（京都大学の経験）

い肝血流量ではグラフト虚血をきたすことや、小さな腹腔に納まらないので、腹壁に人工膜パッチを必要とすることがある。臨床経験に基づき、許容できるグラフトサイズ基準を 4%（グラフト容量/レシピエント体重比）と決定した。その結果、ドナー手術中に腹腔内で単区域グラフトや部分単区域グラフトとすることで、新生児・乳児に適応できるようになった<sup>8)</sup>。

## 2) 免疫抑制剤タクロリシムの臨床応用

わが国で開発された新しい免疫抑制剤 Tacrolimus（開発名 FK506）は、免疫抑制メカニズムがシクロスポリンと同様であるが、免疫効果および副作用は異なった特徴を持ち、その有効性が極めて高いことが米国の一施設（Pittsburgh 大学）から報告された。FK506 を基本とする免疫抑制剤の臨床トライアルを実施し、有効性と副作用を分析し、日本の薬事の承認を得た。また世界で初めて生体肝移植における薬物動態および薬物力学を検討し、ポピュレーション解析を試みた。この薬物クリアランスの個体内、個体間変動をみると、成人では移植後日数や個体間でクリアランスの変動幅は小さいのに、小児では著しい変動幅を認めた。この薬剤クリアランスの個体間差は、免疫抑制剤の小腸粘膜でのくみ出し機能に関与する p 糖蛋白系が強く関与することも証明した。このことはこれまで血中濃度と副作用発現率が必ずしも相関しない事実があったが、p 糖蛋白の差による組織内濃度と副作用発現の相関が示唆された。これに基づいて、小児および成人生体肝移植における Tacrolimus の免疫抑制剤投与方法を確立した<sup>9)</sup>。

## 3) 免疫抑制剤の減量・離脱

肝臓は免疫寛容を獲得しやすい臓器とされ、これに関する多くの基礎的研究がある。生体肝移植術後に様々な理由で免疫抑制剤を減量・中止した結果、良好な肝機能を維持している症例を認

めた。そこで移植後2年以上経過し、肝機能が正常で過去1年以内に拒絶がないという条件を満たし、本人もしくは家族の十分な理解を得られた小児症例を対象に、免疫抑制剤の計画的減量・離脱を試みた。免疫寛容の発現が多くの症例で得られる事実は世界から極めて注目をあびている。これら免疫寛容発現のメカニズムについて臨床側から基礎的研究の道を開いた<sup>10)</sup>。

#### 4) HBc 抗体陽性ドナーからの B 型肝炎ウイルス伝播

わが国におけるドナーのおよそ12%はHB抗原陰性、HBs抗体陽性かつHBc抗体陽性であった。これまでの肝臓病学では、これらドナーにはセロコンバージョンの結果HBVは存在しないとされていた。PCR法にて血中のHBV-DNA陰性を確認して、これらドナー肝を用いて肝移植を実施したところ、移植後に多くの症例がHB抗原陽性となり、B型肝炎ウイルスキャリアーとなった。臨床研究の結果、HBV-DNAが、ドナーの血中に存在しないが肝組織中には認められ、しかもHBV-DNA塩基配列が術後のレシピエントの血中のそれと一致することを証明した。このため、1995年7月から肝炎ウイルス伝播予防の目的で免疫グロブリンを用い、HBs抗体価を200IU/L以上維持すればHBVキャリアー化しないことを明らかにした。この事実は肝臓病学と移植医療に大きく貢献した<sup>11)</sup>。

#### 5) ABO 血液型不適合肝移植

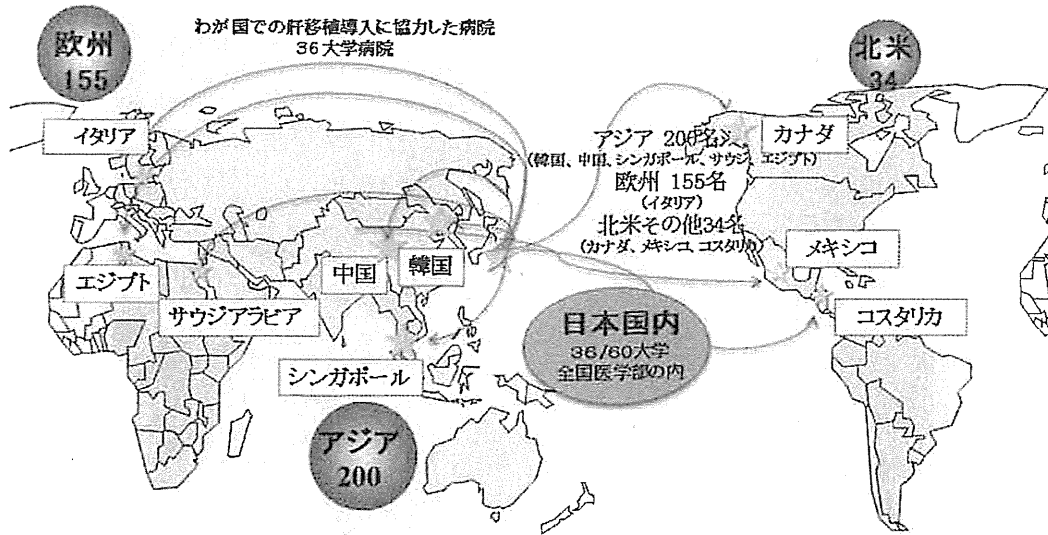
1990年から10年間のABO血液型不適合肝移植の成績を検討した。その結果、二つの因子が患者生存率低下に優位に影響した。一つはレシピエントの年齢因子で、1歳以上では、年齢が高くなる程、適合症例と比較して有意に低下した。

一つは抗A抗体価、抗B抗体価の高い程、余後が悪かった。死因は肝壊死と胆管合併症であり、肝内微小循環障害によるものと考察した。この対策として高抗体価症例への血漿交換と肝動脈持続的薬剤注入で成績向上を得たが、適合症例の成績より劣った。さらに新しい免疫抑制剤Rituximabの導入の臨床研究を実施し、適合症例と成績に差がないことを明らかにした。この結果、わが国では生体肝移植においては術前の免疫モデュレーションを導入することで、適合移植と同様の成績となり、ABO血液型不適合移植は拡大した<sup>12)</sup>。

#### 6) 海外での普及・確立への貢献

1990年から、京都大学、信州大学、東京大学を中心とする小児生体肝移植の実績が蓄積されるに伴い、特に小児患者に対するドナー肝の不足が深刻となった欧米や、脳死ドナーの利用が現実的に不可能なアジアや中東から多くの医師が、日本の施設に見学・研修にくるようになった(図3)。これらの中には、健常人の手術に対する、医学的・精神的・倫理的な面から、生体肝移植に反対しているか、導入を躊躇している海外の著名な医師もいた。しかしわが国での手術見学後に、それぞれの国で生体肝移植プログラムを開始した国も多いので、わが国が果たした小児肝移植の先導的役割は大といえる。

京都大学チームは9カ国に出張して、生体肝移植のその国への導入にも協力してきたが、大部



※1 各国で技術開いた医師の人数

図 3. 京都大学時代における生体肝移植の日本及び世界への導入と教育貢献



図 4. アジア 5 センター会議の代表者たち

V. 日本が発信した真誠謙遜・事柄

分は小児症例が対象であった（図 3）。

一方アジアでは、生体肝移植の先導的役割を果たした五大学（京都大学・東京大学・Asan Medical Center・Hong-Kong University・Chang Gung Memorial Hospital）が、持ち回りで 5Asian LDLT Center Meeting を開催して生体肝移植の発展に貢献してきた（図 4）。この Meeting は、昨年、台湾の高雄で開催されたが、どの施設からも参加できるように、「Asian Summit on LDLT」と改名し、発展的に解消した。



図5. 生体肝移植・分割肝移植シンポジウム—Busutilと座長—

また、International Liver Transplantation Societyの学会前日に開催される「生体肝移植と分割肝移植シンポジウム」(アステラス製薬株式会社主催)はUCLAのBusutel教授と一緒に座長を努めてきたが、毎回参加者が400人以上となり、生体肝移植の発展に寄与してきた(図5)。

## 文献

- 1) Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF et al. Application of Reduced-size Liver Transplants as Split Grafts, Auxiliary Orthotopic Grafts, and Living Related Segmental Transplants. *Annals of Surgery* 1990; 212(3): 368-377.
- 2) Mizumoto R, Yokota T, Ohsawa J et al. Survival of Both Donor and Recipient in Partial Hepatic Transplantation of Dog. *Japanese Journal of Surgery* 1974; 4(2): 130-136.
- 3) Tanaka K, Tokunaga Y, Zaima M et al. Graft transection and warm perfusion in situ in canine partial orthotopic liver transplantation. *Transplantation Int* 1988; 213-218.
- 4) Broelsch CE, Burdelski M, Roigers X et al. Living Donor for Liver Transplantation. *Hepatology* 1994; 20(1): 49-55.
- 5) Ozawa K, Uemoto S, Tanaka K et al. An appraisal of pediatric liver transplantation from living relatives; Initial clinical experiences in 20 pediatric liver transplantation from relatives as donors. *Annals of Surgery* 1992; 547-553.
- 6) Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Annals of Surgery* 1993; 82-91.
- 7) Mori K, Nagata I, Yamagata S et al. The introduction of microvascular surgery to hepatic artery re-

- construction in living-donor liver transplantation: Its surgical advantages compared with conventional procedures. *Transplantation* 1992; 263-268.
- 8) Kasahara M, Kaihara S, Oike F et al. Living-donor liver transplantation with monosegments. *Transplantation* 2003; 694-696.
  - 9) Uemoto S, Tanaka K, Honda K et al. Experiences with Fk506 in living-related liver transplantation. *Transplantation* 1993; 288-292.
  - 10) Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y et al. Weaning of Immunosuppression in Living Donor Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2001; 449-454.
  - 11) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 494-499.
  - 12) Egawa H, Ohmori K, Haga H et al. B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 579-588.
  - 13) Chen CL, Fan ST, Lee SG et al. Living-Donor Liver Transplantation: 12 years of experience in Asia. *Transplantation* 2003; 75(3): 6-11.

