

# 小児科診療 UP-to-DATE

2013年9月11日放送

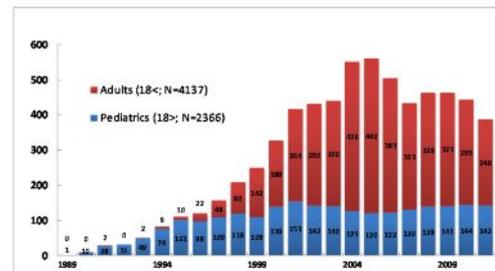
## 生体肝移植の現状と今後

国立成育医療研究センター 臓器移植センター

センター長 笠原 群生

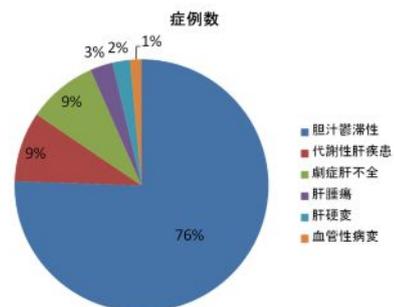
わが国の生体肝移植は、脳死肝移植が進まない状況のもと、1989年11月島根大学の永末先生らが、胆道閉鎖症による末期肝硬変の男児に施行したのが最初です。その後、京都大学・信州大学等で粛々と症例が重ねられ、2011年末まで6503例に生体肝移植が施行されています。日本肝移植研究会2011年までの肝移植症例登録によると、2366例の18歳未満の小児生体肝移植が実施されており、年間小児生体肝移植症例数は100~120例、患者生存率は1年87.9%、10年82.2%と安定した成績であると報告されています。小児生体肝移植治療は尊い家族の意志・先人の不断の努力により末期肝疾患に対する治療方法として確立されているといえます。

Case number of Living Donor Liver Transplantation in Japan (n=6503)



小児生体肝移植の肝移植適応は、胆汁鬱滞性疾患75.1%、代謝性肝疾患8.9%、劇症肝不全8.9%程度です。本邦の特徴は胆道閉鎖症を代表とする胆汁鬱滞性肝疾患が適応75%を占めることです。一方、脳死肝移植が中心である欧米では、胆汁鬱滞性肝疾患は50%を占めるに過ぎません。欧米には潤沢な脳死臓器提供があるため、急な肝移植が必要である劇症肝炎などの疾患の比率が多くなっているためです。

本邦における小児生体肝移植症例



脳死肝移植は今から50年前の1963年に米国のStrazl先生たちが初めて実施しました。脳死肝移植の日本での歴史も非常に古く、1964

年千葉大学の中山先生らが異所性肝移植を、1968年同じく千葉大学の岩崎先生らが同所性肝移植を実施しています。日本ではいろいろな理由で脳死臓器移植は進まず、その後約30年の間を置き1997年に「臓器の移植に関する法律」が施行されました。この法案は生前に臓器提供意思を書面で表示していることが条件であり、発令されたものの、なかなか脳死臓器提供は増加しませんでした。2010年のいわゆる「改正脳死法案」により、15歳以下の臓器提供・親族同意での臓器提供が可能となりました。脳死ドナー・家族の崇高な意志により、近年の脳死臓器提供数の増加に至っています。30年間もの長い期間、脳死臓器移植が進まなかったのは事実ですが、この長い期間に葛西手術を行っても死に行く多くの胆道閉鎖症患者を前に、生体肝移植の手法を開発し、根付かせた先輩外科医・小児科医の努力には尊敬の念を禁じえません。

近年の小児肝移植は、には4つの進歩・課題があると考えています。1. 小児肝移植におけるサイズミスマッチの克服、2. 小児肝移植の適応拡大、3. 移植後リンパ腫の克服、4. 小児多臓器移植です。

### 1. 小児肝移植におけるサイズミスマッチの克服

成人の大きな全肝臓は、体の小さな小児に移植することは不可能です。十分な移植肝血流を維持することが難しいからです。小児に至適な移植肝の重量は、体重の1~4%と報告されています。つまり6kgのお子さんで最大240g、20kgのお子さんでは最低200gの肝臓が必要であるということです。肝臓は大きく分けて解剖学的に4つの部分：左から外側領域・内側領域・前区域・後区域に分割することが可能です。小児生体肝移植では成人生体ドナーの一番小さな肝外側領域を移植肝臓として使用します。しかし当院の200人の生体肝移植ドナーの外側領域の平均肝重量は250gで、体重6kg以下の乳児肝不全症例などでは、理想的な肝臓の重さ240gよりも重く、依然として過大グラフトとなります。このため外側領域を更に外科的に縮小切除する超減量肝外側領域グラフトを開発し、新生児・乳児期の肝不全症例に対する移植成績は劇的に向上しました。従来救命しえなかった2kg台の新生児劇症肝炎、体重増加不良の胆道閉鎖症、新生児発症の一部代謝性肝疾患にも積極的に肝移植治療が安全に提供可能となっています。

脳死肝移植が主要な臓器移植手段である欧米でも、小児からの脳死臓器提供数は非常に限られています。日本でも小児からの臓器提供は非常に限られており、2012年6月に小児から小児への脳死肝移植が1例に実施されたにとどまっています。慢性的な小児脳死ドナー不足に伴う、移植待機中の小児末期肝疾患患者死亡を減らすため、成人脳死肝臓グラフトを、外側領域または左葉と右葉に分割し、それぞれ小児・成人に移植する脳死分割肝移植が広く臨床応用されています。

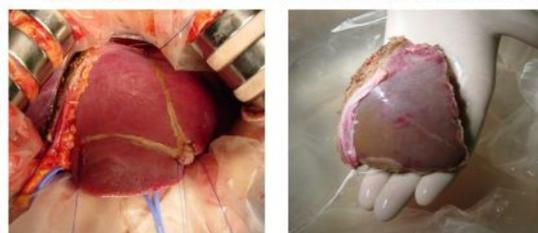
欧米で分割肝移植が始まったのは1990年代で、脳死肝移植があまり進まない日本で生体肝移植が開始された時期と奇しくも同時期です。ともに小児末期肝不全患者を救命するため、外科医が頭を悩ませて開発された手技であることは注目すべきことではないでしょうか。生体肝移植の手技は、分割肝移植にも十分応用可能です。当院では2010年7月の法改正以降、小児末期肝疾患患者に対して55例の脳死登録を行い、10例の脳死肝移植を実施してきました。また6例で安全に分割肝移植を実施しております。適応を厳格にすれば小児に於いても、分割肝移植を適応することで脳死肝移植が可能であると考えています。分割肝移植により1名のドナーさんから2名の患者さんを救命できる可能性があるため、積極的に導入すべき手術方法だと考えています。

### 2. 小児肝移植の適応拡大

#### 超減量肝外側領域グラフト

A. 外側領域を更に減量

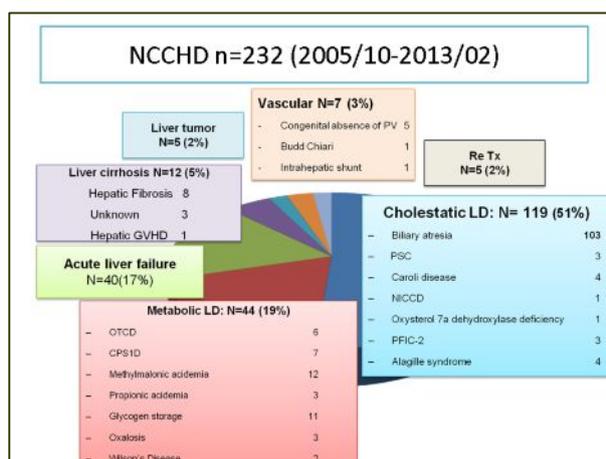
B. 手のひらサイズの超減量肝外側領域グラフト



胆汁鬱滞性肝疾患以外の適応に代謝性肝疾患、劇症肝炎があります。

代謝性肝疾患は、欠損酵素が肝に局在することで二次的に様々な臨床症状を呈する疾患です。従来肝移植が困難であった新生児期に重篤な高アンモニア血症で発症する尿素サイクル異常症などに対し、新生児期・乳児期に肝移植を適応することが可能となってきています。早く肝移植を適応することで、その後起こる可能性がある重篤な高アンモニア血症などによる脳障害を回避することができ、患者さんに正常な成長・発達が期待できます。2 kg台の患者さんの肝移植が可能となった現在、初期の内科的治療が非常に重要です。内分泌代謝科・集中治療部・感染症科・腎臓科など多くの診療科と協力し、なるべく早期に内科治療を開始するとともに、血清アンモニア値が持続的高値をとる場合は早期に血液ろ過透析を導入しています。このほか従来、肝臓以外に酵素欠損が存在するため、肝移植は有効でないと報告されていた有機酸代謝異常症（にも、移植適応を厳格にしながら生体肝移植が実施されています。

小児劇症肝不全は数日前まで元気だったお子さんが、急に肝臓が壊れ黄疸や凝固障害を来す、大変重篤な疾患です。小児劇症肝炎は年間約10例程度発症し、その約80%が原因不明です。本邦の1歳未満の劇症肝不全に対する劇症肝炎の肝移植成績は1年、3年生存率が54.8%、50.2%と非常に悪いと報告されてきました。乳児劇症肝不全症例は、体重が小さいことに起因する手術手技的な困難さに加え、併存する腎不全・呼吸不全・易感染性で術前状態が非常に悪いまま肝移植せざるをえないことが、成績が振るわない理由です。更に肝移植後に中心静脈領域の出血・壊死をきたす難治性拒絶反応の頻度が高く、肝移植成績が悪いと報告されてきました。最近では術前積極的に持続血液ろ過透析・血漿交換で可及的に全身状態を安定させ、腹部超音波検査・腹部CTによる経時的肝容積測定、肝生検病理所見による肝再生の評価、骨髄病理所見を鑑み、至適時期に肝移植を実施することで、患者生存率の大幅な改善を得ています。劇症肝不全に対する肝移植治療は、内科治療よりもその生存率は良好なため、今後一層の小児科医との連携が必要と考えています。



### 3. 移植後リンパ腫の克服

小児肝移植後の Epstein Barr Virus (EBV) 感染症に関連した、移植後リンパ腫 (Posttransplantation lymphoproliferative disorder: PTL) は、固形臓器移植後の3~17%に発症し、致死率が高いことが報告されています。当センターの小児肝移植症例において血清学的検査で31.4%がEBV未感染で、既感染ドナーからのEBV伝播が肝移植EBV感染症さらに移植後リンパ腫の原因であると推測されています。移植後リンパ腫を避けるためには、EBV感染症を避けるために低い免疫抑制治療で維持すべきですが、急性拒絶反応に伴う移植肝不全の可能性があるので、免疫抑制剤の調整が難しいことが多くございます。

そこで周術期にEBV-quantitative PCRを血球・血漿成分で分けて行い、経時的にEBVをモニター (Cut off: >10x10<sup>2</sup> Copy/μg DNA) しています。EBV感染症は生体肝移植後の患者さん17.5%に認め、平均発症時期は術後124±149日(11~660日)でしたが、EBV陽性時にまず免疫抑制剤を約25%減量することで移植後リンパ腫の発症を完全に抑制できることがわかってきました。経過観察期間は短いですが、小児固形臓器移植では致死性の合併症になり得るため、移植後リンパ腫を克服することは極めて重要であると考えています。

### 4. 多臓器移植へ

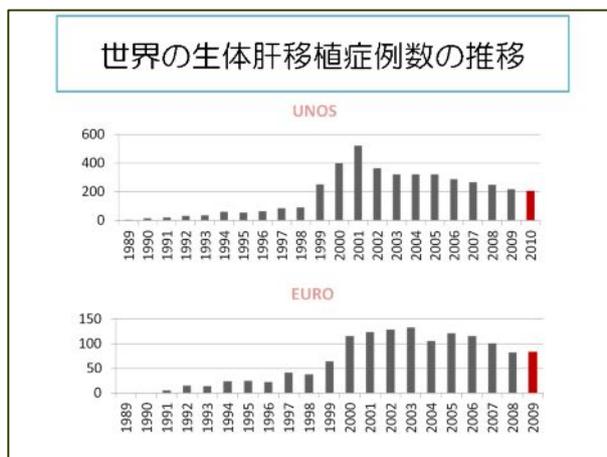
現在まで多くの小児生体肝移植の症例を重ね、私たちの小児移植医療は新たな課題に直面しています。肝移植の必要な小児症例に少なからず、腎機能障害・小腸機能不全などを合併しているお子さんがおられます。既に不可逆性の腎不全を認め、腹膜透析・血液ろ過透析に依存している

場合、肝移植・腎移植のどちらを先行すべきか・あるいは同時にすべきか、議論になることが多いのです。腎不全下の肝移植は、その成績が約20%程度低下すると報告されています(11)。肝腎移植の適応疾患となるのは、肝腎嚢胞線維症 (hepatorenal fibrocystic disease (HRFCD))、高シュウ酸尿症、メチルマロン酸血症などの稀少疾患です。当センターでも6例の生体肝腎移植を実施してまいりました。適応疾患は肝腎嚢胞線維症で、移植の順番は同時1例・肝腎3例・腎肝2例と様々です。生体ドナーはすべて親族で、2臓器を単一生体ドナーから摘出しました。5例は経過良好で、ドナーは全員社会復帰しています。同様に、小腸機能不全による長期中心静脈栄養管理で肝不全に至り、肝小腸移植を必要とする患者さんも散見されます。本邦では生体ドナーが主体ですが、多臓器移植の場合、健康なドナーさんから2臓器摘出を、あるいはご家族2名がドナーさんにならざるを得ません。多臓器移植を実施するには、倫理的問題など乗り越えないとならない問題が多く、お子さんを思うご両親の気持ちの間で我々移植医療従事者が苦悩することが多くございます。多臓器移植を必要とする小児患者を救命するためには、脳死移植を推進する以外は方法がなく、小児脳死移植に対する基盤整備が必要であると考えています。

### おわりに

小児肝移植における現在の進歩・課題について説明させていただきました。小児肝移植医療はすでに確立された安全な医療であり、免疫抑制剤の内服が必要ですが、免疫抑制剤服用に伴う最大の課題であった移植後リンパ腫は克服されつつあります。移植適応疾患の拡大に伴い、肝臓に付随した他臓器移植が必要なおこさんへの、多臓器移植も考慮できるようになってきております。近年、肝移植医療・小児肝臓病に興味を持ち接してくれる、若い小児科医・集中治療医・麻酔医・看護師・薬剤師・コメディカルの仲間が増えつつあります。

私が移植医療に携わったのはたった20年前のことです。しかしこの20年で小児臓器移植医療は、その安全性が飛躍的に向上し一般医療となっています。今後はさらに小児患者さん、ドナーさんに優しい移植医療の提供が必要と考えています。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>