

九州大学における生体肝移植の現状

迫口, 太郎
九州大学医学部学生(6年生)

西崎, 隆
九州大学大学院消化器・総合外科(二外科)

末廣, 剛敏
九州大学大学院消化器・総合外科(二外科)

野本, 健一
九州大学大学院消化器・総合外科(二外科)

他

<https://doi.org/10.15017/7236443>

出版情報: 福岡医学雑誌. 91 (8), pp.198-202, 2000-08-25. 福岡医学会
バージョン:
権利関係:



原 著

九州大学における生体肝移植の現状

九州大学医学部学生 (6 年生)¹⁾

九州大学大学院消化器・総合外科 (二外科)²⁾

迫口太朗¹⁾・西崎 隆²⁾・末廣剛敏²⁾

野本健一²⁾・橋元宏治²⁾・大田隆二²⁾

皆川亮介²⁾・廣重彰二²⁾・寺師貴啓²⁾

二宮瑞樹²⁾・永田茂行²⁾・塩谷聡子²⁾

島田光生²⁾・杉町圭蔵²⁾

Living Donor Liver Transplantation in Kyushu University

Taro SAKOGUCHI*, Takashi NISHIZAKI, Taketoshi SUEHIRO, Ken-ichi NOMOTO,
Koji HASHIMOTO, Ryuji OHTA, Ryosuke MINAGAWA, Shoji HIROSHIGE,
Takahiro TERASHI, Mizuki NINOMIYA, Shigeyuki NAGATA,
Satoko SHIOTANI, Mitsuo SHIMADA and Keizo SUGIMACHI

From the 6th year student and the Department of Surgery and Science,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan*

Abstract We performed living donor liver transplantation (LDLT) for 40 patients at Kyushu University Hospital, Fukuoka Japan during the period from October 1996 to April 2000. The patients consisted of 32 adults and 8 children with a mean age of 35.8 years (range: 1 year and 10 months to 65 years old). The underlying liver diseases of the 40 patients included the fulminant hepatic failure (n=14), biliary atresia (n=7), liver cirrhosis (HCV) (n=6), primary biliary cirrhosis (n=5), primary sclerosing cholangitis (n=2), familial amyloidotic polyneuropathy (n=2), Alagille syndrome (n=1), glycogen storage disease (n=1), huge hepatic hemangiomas (n=1), and Wilson's disease (n=1). All liver grafts were obtained from each patient's family members except for one domino transplant donor's case, comprised of 13 parents, 13 sons and daughters, 11 brothers and sisters, and 3 wives. The donors are presently all doing well. The patient survival rate is presently 92.5%.

Key words: 生体肝移植, 移植成績

はじめに

欧米では年間約1万例の肝移植が行われ、末期肝臓病患者はその恩恵を受けており、肝移植はすでに日常診療の一部となっている。一方日本においては、1969年のいわゆる「和田心移植」以来、脳死者からの臓器移植に対する国民の不信感から脳死移植は30年もの

間行われることがなかった。「臓器の移植に関する法律」いわゆる臓器移植法が1997年10月16日に施行されたものの、これまで2年半の間に脳死者からの臓器移植は7例（肝移植は5例）と極端に少ないのが現状である。さらに、現時点では6歳未満の小児に対する脳死判定基準が制定されておらず、小児に対する脳死肝移植は部分肝移植か分割肝移植に頼らざるを得ない。

このような現状のもと、日本では近親者をドナーとする生体肝移植が主に行われている。

以下に九州大学における生体肝移植の歴史と現状、成績について報告する。

九州大学における肝移植の歴史

肝移植は1963年に米国のStarzlら⁷⁾が始めて以来、1980年代には5年生存率70～80%と成績良好となり、欧米では肝疾患の治療の一つとしてすでに定着している。一方、生体肝移植は、脳死肝移植における小児のドナー不足を解決するための手段として発展してきた。Broelschら⁸⁾が20例の生体肝移植症例を報告して以来、現在では欧米をはじめとする各国で一般的な治療法として確立されている。日本では1989年10月に島根医科大学において、先天性胆道閉鎖症の女児に対して父親をドナーとする生体肝移植が行われ⁹⁾、それ以降、1999年7月までに約900例の生体肝移植が行われている。

九州大学における肝移植の歴史は、1985年第2外科杉町教授が就任してから始まる。同年に大型動物実験を開始し、翌1986年より教室員を米国での肝移植臨床研修に派遣した。また、看護婦、病理医の米国への派遣研修もおこなった。一方、脳死者からの臓器移植が公平に行われるよう、1988年九州山口臓器移植ネットワークを発足させた。学内では1989年に生体肝移植、脳死肝移植の実施を九州大学医学部倫理委員会へ申請し、それぞれ1990年、1991年に承認を得た。1993年10月に大阪千里救命救急センターにおける心停止ドナーから提供された肝を用いた肝移植を行った。1996年10月に生体肝移植第1例目を施行、その後、2000年

4月までの3年6ヶ月間に40例の患者に再移植1回を含めた41回の生体肝移植を行った。その間の1999年7月には世界で第2例目の生体肝移植からのドミノ肝移植に成功した。

生体肝移植手術までのプロセス

肝疾患により生体肝移植を希望する患者は、その主治医から九州大学附属病院の内科、外科、小児科のいずれかに紹介され、劇症肝炎など、全身状態が悪い場合にはICUに搬入される。その後肝移植の適応を、委員長1名、学内委員10名、学外委員2名の計13名で構成される肝臓移植専門小委員会にて検討する。九州大学における生体肝移植の適応基準および適応疾患をTable 1, 2に示す。ドナーの適応基準は、全身状態が良好であること、年齢が65歳以下であること、肝炎ウィルスマーカー陰性で肝機能が正常であることの3点である。移植の適応ありと判断された場合、患者、ドナー、家族に対して、外科側から2回、内科、精神科の医師からなるインフォームド・コンセント委員から2回と計4回のインフォームド・コンセントを行い、同意を得たのちに手術を行っている。

九州大学における生体肝移植の成績

1996年9月から2000年4月まで九州大学において生体肝移植を行った40例の患者の性別、年齢、原疾患をTable 3に示した。レシipientの内訳は、男性17例、女性23例、小児8例、成人32例、移植時年齢は1歳10ヶ月から65歳で平均年齢35.8歳であった。対象疾患は劇症肝炎14例、胆道閉鎖症7例、肝硬変症6例、原発性胆汁性肝硬変5例、原発性硬化性胆管炎2例、家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 2

Table 1 肝移植の適応基準

以下の条件を全て満足する患者を肝移植の適応とする。

- (1) 不可逆的、進行性、かつ致死的な肝疾患を有する。
- (2) 肝移植以外に有効な治療法が存在しない。
- (3) 下に掲げる肝移植の除外条件がない。
- (4) 患者（小児の場合はその親権者）、提供者およびその家族が自ら希望している。

<除外条件>

1. 肝臓以外の悪性腫瘍
2. 肝胆道系以外の活動性感染症
3. B型肝炎でHBe抗原陽性患者、HBV-DNA陽性患者
4. 肝臓以外の主要臓器の高度に進行した不可逆的障害
5. 術後療養に際し理解、協力が望めない患者
6. アルコールを含む薬物依存症

例, アラジール症候群 1 例, 糖原病 1 例, 巨大肝血管腫 1 例, ウイルソン病 1 例であった。

ドナーに関して, 性別, 年齢, 続柄, 用いられたグラフトを Table 4 に示した。ドナー内訳は, 男性 26 例, 女性 14 例, 年齢は 19 歳から 60 歳で平均 37.1 歳, 患者との続柄は両親 13 例, 子供 13 例, 兄弟姉妹 11 例, 夫婦 3 例であった (ドミノ移植のドナーを除く)。肝グラフトは, 小児症例では拡大外側区域 4 例, 左葉 1 例, 拡大左葉 2 例, 拡大左葉+尾状葉 1 例, 成人症

例では拡大左葉 15 例, 拡大左葉+尾状葉 15 例, 右葉 3 例 (ドミノ移植を含む) であった。

これらの症例について, 手術時間, 出血量, 術後合併症, 術後入院日数, 生存率を Table 5 に示す。

レシピエントの平均手術時間は 14 時間 5 分 (最短 9 時間 36 分, 最長 26 時間 23 分), 平均出血量は 7,602 ml (最小 1,300 ml, 最大 63,110 ml) であった。術中・術後合併症は難治性胸腹水 12 例, 拒絶反応 9 例, 術後出血 6 例, 術後肝炎 5 例, 胆管狭窄 5 例, 胆汁瘻 5 例, CMV 感染 5 例, 痙攣 3 例, 肝動脈血栓症 2 例, 腹腔内膿瘍 2 例, 後方白質脳症 2 例などであった (Table 6)。再開腹を行った例は 12 例, 再移植を行った症例は肝動脈血栓を起こした 1 例であった。術後入院日数は平均 46.8 日で, 2000 年 4 月末現在 40 例中 37 例が生きており, 生存率は 92.5% であった (Table 5)。なお, Kaplan-Meier による九州大学と最近の全米脳死肝移植の累積生存率を Fig. 1 に示した。社会復帰まで

Table 2 九州大学における生体肝移植の適応疾患

1. 胆汁うっ滞性疾患
 - (1) 胆道閉鎖症
 - (2) 原発性胆汁性肝硬変
 - (3) その他
2. 遺伝性代謝性疾患
3. Budd-Chiari 症候群
4. その他

Table 3 レシピエントのプロフィール

性 別	男性 17	女性 23	
年 齢	35.8 歳 (1 歳 10 ヶ月~65 歳)		
原疾患	劇症肝炎		14
	胆道閉鎖症		7
	胆硬変症		6
	原発性胆汁性肝硬変		5
	原発性硬化性胆管炎		2
	家族性アミロイドポリニューロパチー		2
	アラジール症候群		1
	糖原病		1
	巨大肝血管腫		1
	ウイルソン病		1

(2000 年 4 月 30 日現在)

Table 4 ドナーのプロフィール

性 別	男性 26	女性 14	
年 齢	平均 37.1 歳 (19 歳~60 歳)		
続 柄	両親		13
	子供		13
	兄弟姉妹		11
	夫婦		3
肝グラフト	拡大外側区域		4
	左葉		1
	拡大左葉		17
	拡大左葉+尾状葉		16
	右葉		3

(2000 年 4 月 30 日現在)

Table 5 九州大学における生体肝移植症例の成績

	レシピエント	ドナー
平均手術時間	14時間5分	7時間16分
平均出血量	7,602 ml	1,329 ml
平均術後入院日数	46.8 日	12.8 日
生存率	92.5%	100%

※レシピエントにはドミノ移植症例, 再移植症例を含む。(ただし, 術後入院日数には死亡例, 再移植を必要とした例を含まない)

※ドナーにはドミノ移植症例を含まない。

Table 6 九州大学で施行された生体肝移植 40 例における術中, 術後合併症

(術中)	
門脈血栓症	1
(術後)	
難治性胸腹水	12
拒絶反応	9
術後出血	6
術後肝炎	5
胆管狭窄	5
胆汁瘻	5
CMV 感染	5
痙攣	3
肝動脈血栓症	2
腹腔内膿瘍	2
後方白質脳症	2
肝梗塞	1
門脈血栓症	1
肝静脈狭窄	1
内ヘルニア	1

の期間は平均4ヶ月であった。

ドナーの平均手術時間は7時間16分(最短4時間20分, 最長11時間40分, ドミノ移植は除く), 平均出血量は1,329 ml(最小200 ml, 最大3,500 ml, ドミノ移植は除く)(Table 5) で全例自己血輸血で対応できしており, 他家血輸血は必要としなかった。術後合併症は胆道狭窄が1例, 創感染が3例であった。術後入院日数は平均12.8日, 社会復帰までの期間は平均1.3ヶ月であった。

考 察

1999年1月の生体肝移植懇話会の報告²⁾によると, 生体肝移植患者全体の生存者数は795人中641人, 生存率は80.6%であった。このうち18歳未満の生存率

は82.6%(508/615), 18歳以上の生存率は73.9%(133/180)であった。この成績は海外における成績に比しても遜色無い。九州大学においては, 前述したように全体の生存者数は40人中37人で生存率は92.5%, 18歳未満では生存率100%(8/8), 18歳以上では生存率90%(27/30)と全国平均に比して極めて良好な成績をおさめている。

九州大学で行われた生体肝移植において特徴的なのは, 全国平均に比べて成人間生体肝移植症例が多いことと, 劇症肝炎症例が多いことが挙げられる。

成人間生体肝移植については小児例に比べて肝グラフトの過小サイズの問題, ドナーの高齢化問題が生じやすい。肝グラフト重量(GW)についてはレシピエントの標準肝容積(SLV)の30%以上であることが望ましいとされているが, Loら³⁾のGW/SLV比が25%での成功例の報告など, GW/SLV比が30%未満での移植成功例も数多く報告されている。九州大学においてもGW/SLV比が30%未満であった症例を40例中9例経験している(2例は自己肝温存術式を選択)が, この9例は全例生存中である。ドナーの高齢化問題については, 脳死肝移植の場合での報告があり, Marinoら⁴⁾によると, 移植後23ヶ月のグラフト生着率および患者の生存率が脳死ドナーが60歳以上とそれ未満の場合ではそれぞれ52%と71%, および71%と78%と有意差があった。Washburnら⁵⁾も1年生着率および生存率はドナーの年齢が60歳以上の方が有意に劣っていると報告している。生体肝移植ではドナーの安全性を第一に考えなければならないという大原則を考えれば, 高齢ドナーでは手術の負担が大きく危険性が増加することから60歳以上をドナーとするのは極力さけるべきであろう。九州大学においてはドナーの適応規準として年齢が65歳以下であることを条件の1つとしている。

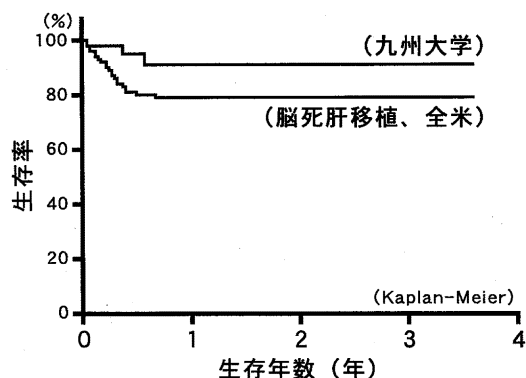


Fig. 1 肝移植後の生存率

劇症肝炎については緊急手術の適応となる場合が多いことが問題点としてあげられる。九州大学においても劇症肝炎症例は全例緊急で手術を行っている。しかし、生体肝移植においては適切なドナーの存在が不可欠で、ドナーの選定、ドナーに対する手術の安全性の確認、自己血の貯血、十分なインフォームド・コンセント、肝移植適応の審議などをおこなうための待機時間が必要である。肝移植の適応は日本急性肝不全研究会の肝移植適応基準⁶⁾、肝容積の推移、予後予測式⁵⁾などを参考に決定している。九州大学においては劇症肝炎の移植症例の生存率は85.7% (12/14) と良好な成績をおさめている。生体肝移植は劇症肝炎に対する有効な治療であると考えられる。劇症肝炎の患者については、早くから移植を考慮に入れた治療方針を説明することが必要と思われる。

また、最近では肝硬変による移植症例も増えてきている。実際、北部九州では肝硬変が全国に比しても多くみられ、肝疾患は死因としても多く、今後も移植希望者は増加すると考えられる。しかし生体肝移植ではこれまで述べたように適切なドナーの存在が必要であり、全ての患者が生体肝移植をうけられるわけではない。全ての患者に移植の機会を与えるためには脳死肝移植が必要であり、また同様に全国の患者が平等に移植をうけられるためには、現在京都大学と信州大学の2つに限定されている脳死移植認定施設の早急の拡

大が必要であると考えられる。

総括

九州大学における生体肝移植の現状について述べた。生体肝移植はドナーの全身状態が良い、近親者がドナーであるため免疫学的に有利、などのメリットがあり脳死移植が定着していない現在の我が国においては今後も肝移植の主流でありつづけると思われる。しかしドナーは近親者、夫婦間に限られており、適当なドナーを得られない場合が起こりうる。日本においても今後脳死肝移植が定着することが望まれる。

文献

- 1) Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC et al.: Liver transplantation in children from living related donors. *Ann Surg* 214: 428-439, 1991.
- 2) 河原崎秀雄: 第13回生体肝移植懇話会, 1999年7月, 東京.
- 3) Lo CM, Fan ST, Chan JKF et al.: Minimum graft volume for successful adult-to-adult living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* 62: 696-698, 1996.
- 4) Marino IR, Doyle HR, Aldrigetti L et al.: Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology* 22: 1754-1762, 1995.
- 5) 武藤泰敏, 杉原潤一, 内藤智雄: わが国の急性肝不全の肝移植適応基準. *モダンフィジシャン* 19: 1227-1230, 1999.
- 6) Nagasue N, Kohno N, Matsuo A et al.: Segmental (Partial) liver transplantation from a living donor. *Transplantation Proceedings* 24: 1958-1959, 1992.
- 7) Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN et al.: Homotransplantation of the liver in humans. *SGO* 117: 659-676, 1963.
- 8) 杉原潤一, 石木佳英, 内藤智雄, 他: 劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン (案). 第22回日本急性肝不全研究会, 1996, p 44-50.
- 9) Washburn WK, Johnson LB, Lewis WD et al.: Graft function and outcome of older (>or=60 years) donor livers. *Transplantation* 61: 1062-1066, 1996.

(受付 2000-5-12)