

4) 組織・関節移植

新潟大学医学部形成外科 柴田 実

司会 柴田先生ありがとうございました。柴田先生は形成外科医ですが機能温存をライフワークにしています。組織移植どちらかといいますと非常に地味ですが大切な治療法です。特に悪性腫瘍摘出後の欠損部に対して機能を温存することは大変なお仕事だと思います。何かご質問ございませんか?どうぞ。

高橋 大変面白い最後の allogenic な hand transplantation なんですがドナーはどういう人で、HLA の compatibility はいかがでしょう。

柴田 ある程度見てんだと思いますけどドナーはそんなに余裕がないと思いますので、しかもレシピエントも腎とか肝みたいにかくさんいる症例ではないです。今のところはタイピングはそんなに厳密にやってないのではないのでしょうか。

司会 その他ございませんか?それでは先生ありがとうございました。それでは肝移植、第三内科市田先生よろしく願いいたします。

5) わが国における肝移植の現状

新潟大学第三内科 市田 隆文

Liver Transplantation in Japan

Takafumi ICHIDA

Department of Internal Medicine III,
Niigata University School of Medicine

Living related-donor liver transplantation had done approximately 800 in Japan, whereas, the number of cadaveric liver transplantation, non-heart beating liver transplantation and domino liver transplantation was few until now. Most of the recipients were chronic cholestatic liver cirrhosis and follows fulminant hepatic failure and metabolic liver diseases. Viral liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma which is major population in our country were not received liver transplantation because of recurrence of viral hepatitis and tumor. Clinical outcome of living related-donor liver transplantation is approximately 80% in survival rate.

Key words: Living related-donor liver transplantation,
cadaveric liver transplantation, domino liver transplantation
生体肝移植, 脳死肝移植, ドミノ肝移植

Reprint requests to: Takafumi ICHIDA
Department of Internal Medicine III,
Niigata University School of Medicine
Asahimachi-dori, 1-754 Niigata City,
Niigata, Japan 951-8510

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通一番町754
新潟大学医学部第3内科 市田 隆文

(I) わが国における肝移植の現状

1989年、島根医科大学ではじめて施行された小児の生体肝移植はその後、順調に症例数を延ばし、現在では800例近くに及んでいる。一方、1991年に2例施行された成人の生体肝移植は早期死亡したため、その後しばらくは成人生体肝移植が実施されない状況であった。1993年11月2日、信州大学第一外科が小児例の経験を踏まえて、われわれが肝移植の適応と判断した原発性胆汁性肝硬変患者に対して長男の左葉を用いた成人間生体肝移植を実施し、成功に導いて¹⁾から全国的に驚異的なペースで成人生体肝移植が拡がり、現在では約180例に及んでいる²⁾。

一方、1997年10月に施行された臓器移植法に基づく脳死肝移植は本年2月の1例を含めて、未だ2例を数えるに止まっている。このレシピエントは家族性アミロイド性多発性神経症 (Familial amyloid polyneuropathy; FAP) と胆道閉鎖症で、いずれも経過は順調である。また、このFAPを用いたドミノ肝移植は2回、3症例に施行されている。それぞれ胆道閉鎖症、原発性胆汁性肝硬変、肝細胞がんであった。肝移植の適応²⁾は一般に肝硬変をはじめとする非可逆的慢性肝不全と広範壊死ならびに再生不全を呈する劇症肝炎をはじめとする急性肝不全などであるが、さらに肝臓を主場とする代謝疾患は急性、慢性肝不全徴候がなくともその適応とされている。家族性アミロイド性多発性神経症 (Familial amyloid polyneuropathy; FAP) や高シトルリン血症などはその典型例である。

(II) わが国の成人生体肝移植成績

世界各国の移植医療を集計した Terasaki の Clinical Transplants 1999によると、肝移植実施施設は220施設で、症例数は72,311例と報告されている。

一方、わが国では、前述のごとく1989年から生体肝移植が始まり、著者が集計した1999年1月15日現在までの生体肝移植は794例で、心臓死肝移植は1例、1999年10月までの脳死肝移植は2例、ドミノ肝移植は2回3例であった。心臓死肝移植の肝硬変とドミノ肝移植の胆道閉鎖症は死の転帰をとったが、他の脳死肝移植、ドミノ肝移植症例は生存中である。

生体肝移植794例中、180例は18歳以上の成人例に対する生体肝移植でドナーは全例20歳以上の成人である。成人生体肝移植実施数は1991年に2例、1993年に2例、1994年に5例と少なく、1995年に10例を見てから1996

年には18例、1997年には23例と増加傾向を示した。したがって、小児例に比して術後観察期間が短く、生存曲線をもって小児例と比較検討は出来ない。そこで、術後3ヶ月以上の経過観察が得られている生体肝移植例の生存率を検討すると、小児614例中死亡例は107例で、生存率82.6%であるのに対して成人180例の死亡例は47例で、生存率73.9%であった。

(III) わが国の成人生体肝移植の主要適応疾患別成績 (表)

1) 胆汁性肝硬変

84例の胆汁性肝硬変の内訳は、原発性胆汁性肝硬変43例³⁾、胆道閉鎖症21例、原発性硬化性胆管炎14例、その他は自己免疫性胆管炎2例で Byler 病、二次性胆汁性肝硬変、先天性胆管拡張症、Caroli 病がそれぞれ1例ずつであった。生存率は原発性胆汁性肝硬変83.7%、胆道閉鎖症71.4%、原発性硬化性胆管炎85.7%で全体としては82.1%であった。

2) 急性肝不全

厚生省特定疾患「難治性の肝疾患調査研究班」での1997年劇症肝炎全国調査集計結果をまとめると、劇症肝炎急性型と亜急性型の救命率はそれぞれ43例中17例の39.5%と61例中9例の14.8%であった。現時点で成し得る内科的治療法を駆使した結果の救命率であり、特に亜急性型の予後の悪いのが特徴的である。

急性肝不全の生体肝移植の成績は従来の内科的治療法を凌駕する成績と言っても過言ではないであろう。すなわち、成人劇症肝炎28例に対する生体肝移植中、生存例は18例でその生存率は64.3%であった。用いたグラフトは左葉14例、右葉7例さらに補助的部分的正所性肝移植 (Auxially partial orthotopic liver transplantation; APOLT) は7例に施行された。10例の死亡例はいずれも3ヶ月以内に死亡しており、APOLT の4例の死亡例を含んでいる⁴⁾。

3) 代謝疾患

代謝疾患には肝機能異常を全く示さないが多臓器不全を誘発する疾患と、突発的に肝不全を呈し致命的になる疾患と徐々に慢性肝不全を呈する疾患とに分けられる。前者がFAPや原発性過酸化尿素症で、次いでウイルソン病の劇症型や高シトルリン血症さらには後者は肝硬変に進展したウイルソン病や糖原病などがその代表的疾患である。生体肝移植は12例のFAP、9例の高シトルリン血症、5例のウイルソン病、2例の糖原病、1例の原発性過酸化尿素症に対して施行され、29例中25例の生存率

表 わが国における生体肝移植症例のまとめ

() 内は死亡例(1999年1月15日現在)

疾患名	総数	左葉 graft	右葉 graft	APOLT
(I) 胆汁性肝硬変				
原発性胆汁性肝硬変	43 (7)	35 (6)	5 (1)	3 (0)
胆道閉鎖症	21 (6)	16 (4)	3 (1)	2 (1)
原発性硬化性胆管炎	14 (2)	10 (2)	2 (0)	2 (0)
その他	6 (0)	4 (0)	2 (0)	—
(II) 急性肝不全				
劇症肝炎	28 (10)	14 (5)	7 (1)	7 (4)
(III) 慢性肝不全				
肝硬変	16 (8)	11 (4)	1 (1)	4 (3)
(IV) 悪性腫瘍				
肝細胞がん	4 (2)	4 (2)	0	0
転移性肝がん	1 (0)	1 (0)	—	—
(V) 代謝疾患				
FAP	12 (2)	12 (2)	—	—
高シトルリン血症	9 (0)	7 (0)	—	2 (0)
ウイルソン病	5 (2)	2 (1)	1 (1)	2 (0)
その他	3 (0)	3 (0)	—	—
(VI) 他の疾患	3 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (0)
小計	165 (40)	120 (27)	22 (5)	23 (8)
病名不詳	15 (7)	?	?	?
合計	180 (47)	120 (27)+á	22 (5)+á	23 (8)+á

86.2%の好成績を収めている。死亡例4例中3例は3ヶ月以内の死亡である。

4) ウイルス性肝硬変/肝細胞がん

肝硬変に対する生体肝移植は16例に施行され最長2年3ヶ月の観察で生存率50%である。4例のB型肝炎ウイルス陽性肝硬変、1例のB型とC型肝炎ウイルス両者陽性肝硬変のほか9例の非B非C型肝炎硬変と2例のアルコール性肝硬変に施行されている。死亡例はB型肝炎硬変の3例と非B非C型肝炎硬変の5例に認められ、いずれも3ヶ月以内に死亡している。このうち4例にAPOLTが施行され3例に死亡をみている。果たして肝炎ウイルスの感染という状況下でのAPOLTに臨床的意義が見いだせるのか甚だ疑問である。肝細胞がんに対して4例に生体肝移植が施行され、最長1年3ヶ月の観察で50%の生存率を得ている。2例とも事故死や他の疾病が原因の死亡例で、短期死亡は認めなかった。

(IV) 原疾患と再発と原因ウイルス(物質)の再感染(罹患)

肝移植後の臨床経過で脳死肝移植と生体肝移植で明らかに異なることは、生体肝移植レシピエントでは primary non-function liver による致命的な状態を認めないことである。

また、肝移植後に原疾患の再発を認めるのは脳死肝移植と同様であるが、わが国の生体肝移植例では原発性胆汁性肝硬変7例、原発性硬化性胆管炎1例、劇症肝炎1例の再発を認めている。海外ではこれら疾患にさらに自己免疫性肝炎の再発も報告されている。特に原発性胆汁性肝硬変の再発は国際的な論争を呼び、未だに結論がでない⁵⁾。

一方、病態の原因因子の再感染、再罹患も報告され、生体肝移植例ではB型肝炎硬変の1例に術後のB型肝炎ウイルスの再感染を認めて死亡している。海外ではC型肝炎ウイルスの再感染も報告されているが、この場合はほぼ全例に再感染するがB型肝炎のような重症型、劇

症型の転帰をとらず、慢性肝炎の病態をとるようである。事実、邦人の海外での脳死肝移植レシピエント10例ほどは全例帰国後 C 型慢性肝炎に罹患していることが判明している⁶⁾。また、肝細胞がんは進行性であればあるほど肝移植後に移植したドナー肝臓へ転移し致命的な転帰をとっているが、成人生体肝移植では今までのところ、このような報告はない。

おわりに

主に、わが国における生体肝移植の現状をまとめた。新潟大学でも本年3月から生体肝移植を始め、すでに7例が施行された。チームワークの必要な医療であることを認識しながらこの医療の健全な発展に努めたい。

文 献

- 1) Ichida, T., et al: Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med.* **122**: 275, 1995.
- 2) 市田隆文: わが国における成人生体肝移植の成績と問題点. 厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班平成十年度 研究報告 pp140~142, 1999.
- 3) 市田隆文: 原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植の現状と問題点. *医学の歩み* **185**: 244, 1998.
- 4) 市田隆文: 劇症肝不全に対する肝移植 肝胆膵 **39**: 227~234, 1999.
- 5) 市田隆文: 原発性胆汁性肝硬変の肝移植後の再発 肝

胆膵 **39**: 123~130, 1999.

- 6) 市田隆文: Editorial 本邦成人肝移植レシピエントの現状と問題点—海外での脳死肝移植レシピエントを中心に—. *肝胆膵* **38**: 129, 1997.

司会 市田先生ありがとうございました。市田先生は我が国でも非常に少ない移植内科医の一人です。米国では年1回移植学会総会が開かれますが、今まではアメリカ移植内科学会総会と外科学会総会があり、真ん中にジョイントミーティングをしてしまい今年は内科学会が外科学会を吸収して一つになりました。米国において移植治療の主流は内科学会であり適応から移植後の管理のほとんどを内科医がしております。我が国はそういう点で内科医が保守的ですね、私は日本の医療をみていますと意識改革が必要であると思います。おそらく21世紀はかなり移植の領域は進むと思いますが、内科の先生方、積極的に参加していただきたいと思います。まだ死体肝移植を希望し日本臓器ネットワークに登録しているのはわずか29人ですね、一方米国では年間3500件程の肝移植を実施しています。日本はたったの30例くらいしか適応患者がいないというのは変ですね。私はこれはおかしいのではないかと思います。移植というのはそれほど大それた事をやっているわけではないので、その辺も意識改革をしていかないといけないと思いますが、市田先生何かございませんか？それでは最後に腎移植について斎藤君お願いします。