AMCoR
Asahikawa Medical University Repository http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/

北海道外科雑誌 (2011.12) 56巻2号:2～6.

外科治療のトピックス
肝移植の現状と未来

谷口雅彦、永生高広、唐崎秀則、今井浩二、渡邊賢二、古川博之

特　集

外科治療のトピックス
肝移植の現状と未来

谷口　雅彦　　永生　高広　　唐崎　秀則
今井　浩二　　渡邊　賢二　　古川　博之

要　旨

米国では年間6,000例超の脳死肝移植が行われている。しかし登録者の７人に１人は亡くなっており，絶対的ドナー不足が最大の問題点である。それに対して高齢者ドナー，脂肪肝等の marginal donor からの肝移植が模索されている。本邦では現在60を超える施設で合計6,000例超の生体肝移植が施行されている。その成績は成人より小児症例の方が有意に良好であるものの，欧米での脳死肝移植と遜色がない。他方生体ドナーは半数近くに手術後の健康状態に不安を抱え，1/3のドナーは将来の健康に不安を持って生活している。我が国は2010年７月に改正臓器移植法が施行され，脳死肝移植数は年間60例超と大幅に増加した。しかし未だ米国の1/100に満たない事実を冷静に受け止め，益々臓器提供推進に全力を傾けるべきである。

Key Words脳死肝移植，生体肝移植，ドナー不足，臓器提供

はじめに

1963年，Starzl(1)が世界で第１例目の脳死肝移植を施行して以来，欧米では年間6,000例を超える米国を筆頭に脳死肝移植がほとんどである。他方，本邦では1989年，永末らの第一例目の生体肝移植施行後，現在までに全国60超の施設で合計6,000例を超える生体肝移植が施行されてきた。さらに昨年７月の臓器移植法案改正後，年間50例超の脳死肝移植が施行されるようになってきている。これらの本邦での移植の変遷を踏まえて，肝移植の現状と問題点について言及する。

米国における脳死肝移植の現状と問題点

米国の1988年以降の肝移植症例数の推移を図１に示す。米国では年々の脳死肝移植数は増加し，2003年以降年間6,000例超の肝移植が行われている。2010年の年間脳死肝移植施行数は6,009例であり，これまでに

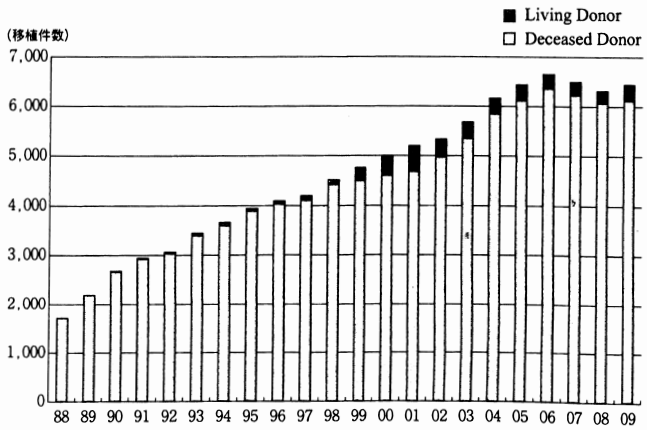

図１　米国における肝移植症例数の推移
(UNOS のデータからの抜粋 http://optn.transplant.hrsa.gov)

旭川医科大学外科学講座消化器病態外科学分野

延べ100,000例以上の脳死肝移植が施行されている（http://optn.transplant.hrsa.gov）。一方で，2011年10月末現在，16,264名がUNOSの肝移植希望者リストに登録されているが，このうち毎年15%前後の患者，すなわち登録者の7人に1人の患者が臓器不足のために肝移植の機会を得ることなく亡くなっている。ドナー不足，これが欧米における肝移植の最大の問題点である。そのドナー不足に対する対策としてmarginal donorからの肝移植，すなわちextended donor criteria（EDC）による肝移植が模索されている。EDCに一定基準は存在しないが，高齢者，HBV感染，HCV感染，脂肪肝，donation after cardiac death（DCD），温・冷保存時間の延長などが挙げられる(2,3)。図2に米国におけるドナーの年齢分布の変遷を示す。1989年以降35歳までのドナー数は変化ないものの，35歳以上，特に2001年以降は50歳以上のドナーの全体に占める割合が増加している。即ち近年，ドナー不足の解消のため高齢者ドナーが増えている。その他，HBcAb陽性ドナーは移植後抗ウイルス剤を用いることで移植後成績は向上した(4)。C型肝硬変症例に対するHCV陽性ドナー(5)，さらには30～60%の脂肪肝を持つドナー(6)も通常のドナーと比較し同等の移植後成績を得ていると報告されている。次に米国における肝移植の適応疾患の変遷を示す（図3）（http://www.unos.org/）。米国では1995年以降，C型肝炎に対する肝移植の増加が目ざましく，アルコール性肝硬変合併症例を合わせると全体の四分の一を占めるに至っている。反対にB型肝炎は減少傾向を示している。肝癌は1990年に全体の3%であったが，2008年には18.3%と6倍以上の増加率を示している。非アルコール性脂肪性肝炎も近年急増しており2008年には全体の5.1%を占めるに至っている。脳死肝移植の成績は，グラフト生着率は1年

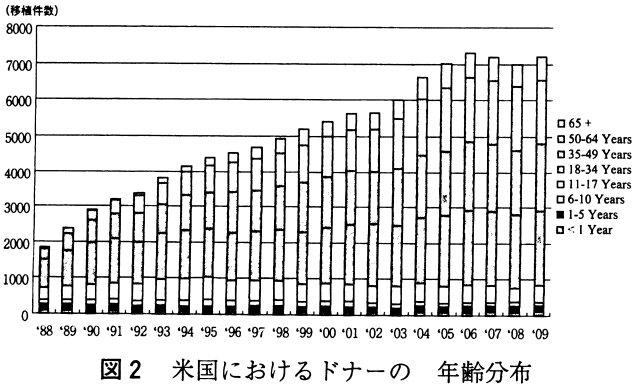

図2 米国におけるドナーの 年齢分布
（UNOSのデータからの抜粋 http://optn.transplant.hrsa.gov）

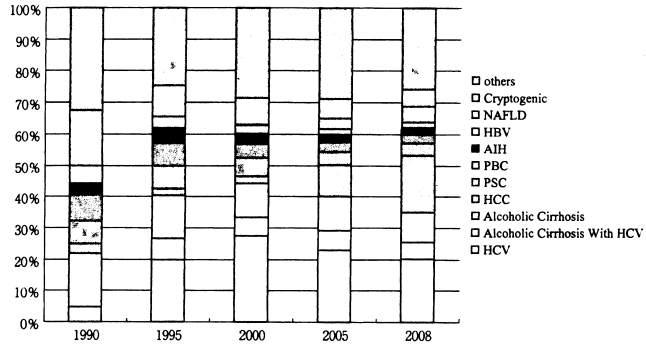

図3 米国における適応疾患の変遷
（UNOSのデータからの抜粋 http://optn.transplant.hrsa.gov）

生存率，3年生存率，5年生存率が82.0%，72.0%，65.1%，患者生存率はそれぞれ86.3%，78.0%，72.0%であり，脳死肝移植の5年生存率は70%を超える。他方，現在の問題点として原疾患の再発，免疫抑制剤による副作用，慢性拒絶反応等による肝移植後長期に渡る成績の悪化，そして未だ移植後100%近く再発するC型肝炎再発等が挙げられる。

本邦における肝移植の現状と問題点

3－1．脳死肝移植の現状と問題点

1997年の臓器移植法制定以来，我が国の臓器提供は13年間でわずか86例，脳死肝移植数は67例という極めて少数であった。2009年7月に改正臓器移植法が施行され，①親族優先提供が可能となり，②15歳未満の提供が可能となった。また③本人の承諾がない場合でも家族の書面承諾による提供が可能となった。その結果，提供数は大幅に増加してこの15か月で提供数は66例，肝移植数は63に及び，法改正前とほぼ同数になった。他方，登録者数は2011年10月末現在，377名が日本臓器移植ネットワークに登録されている（http://www.jotnw.or.jp/）。1997年10月の脳死肝移植希望者登録開始後，2010年6月末までの希望登録者累計は1,412名であり，その内，実際に我が国で脳死肝移植を受けた登録者は128名（9%），生体肝移植を受けた登録者は226名（16%），海外にて脳死肝移植を受けた登録者は30名（2.1%），亡くなった登録者は518名（36.9%）.であった。臓器移植法が改正され1年が経過するが，改正前と比較し実際に我が国で脳死肝移植を受けた登録者は約2%増加し，亡くなった登録者は約1%減少した。しかし未だ3人に1人は肝移植を受けられずに亡くなっている。つまり米国以上のドナー不足の現状がある。移植後成績に関して2010年12月に日本肝移植

研究会から報告された肝移植症例登録報告(7)（図４）によると，本邦における脳死肝移植後の累積生存率，グラフト生着率はいずれも１年：83.1%，３年：81.5%，５年：78.9%であり（non-heart beating donor を除く）であり，下記の生体肝移植との間に差はない。

我が国の臓器配分における大きな問題の一つとして，劇症肝炎の患者が緊急度９点（予測余命１か月以内）になっても移植を受けられない現状があった。これは慢性肝疾患からの末期肝不全状態で急性肝不全なみに悪化した症例に対しては９点に upgrade できるため，待ち時間の長い慢性肝疾患の患者が有利に立つことによる。その結果，緊急度９点のうち，劇症肝炎は３分の１であり，残りの３分の２は慢性肝疾患であった。これを解消すべく，本年10月から新しい基準が登場した。これは劇症肝炎を10点とし，Child-Pugh スコア13点以上，かつ MELD スコア25点以上の Child C の中でも有意に予後が悪い肝硬変群を８点（予測余命１～３か月以内）として区別するものである。法改正後，臓器提供は平均6.5日に１例と大幅に増加し，また上記の新基準により劇症肝炎症例に対しては脳死肝移植による治療が可能な時代となった。

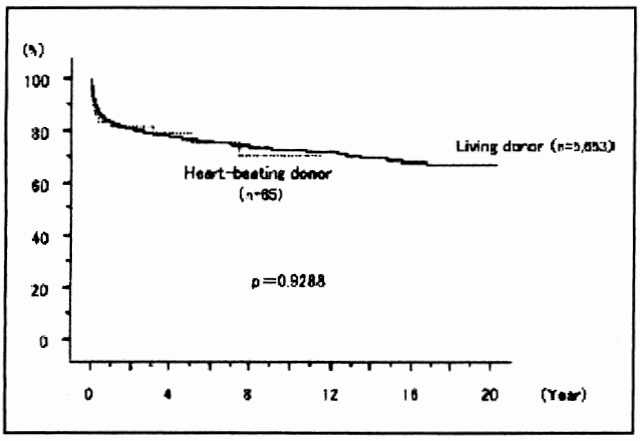

図４　生体肝移植と脳死肝移植における累積生存率
（文献７から転載）

３－２．生体肝移植の現状と問題点

A）適応と症例数

本項では2010年12月に日本肝移植研究会から報告された肝移植症例登録報告に基づいて述べる(7)。それによると2009年末までに本邦の63施設で施行された生体肝移植は5,721例であった。年次別推移，ならびに成人と小児症例(18歳未満)の内訳を図５に示す。全症例数は毎年増加を続け，2005年には566例とピークに

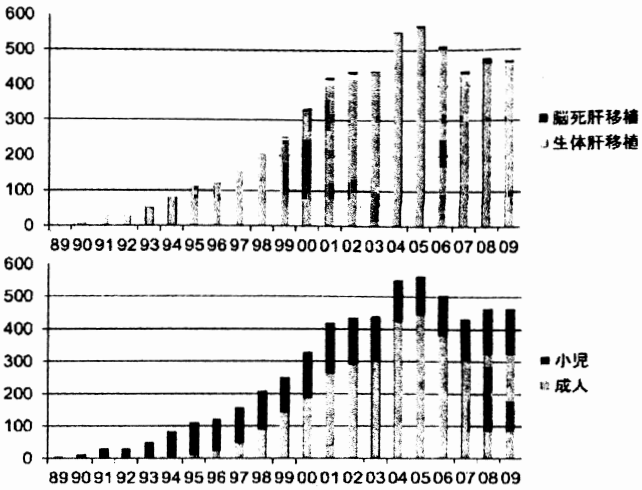

図５　年次別推移，ならびに成人と小児症例(18歳未満)の内訳
（文献７から抜粋）

達し，現在は年間460例程度を数える。成人症例も2005年に446例とピークに達し，現在は320例程度になっている。小児の生体肝移植数は2005年以降もほぼ一定数を維持している。レシピエントの原疾患別では，小児では胆道閉鎖症が最も多く全体の69%を占めており，続いて代謝異常（8.9%），急性肝不全（8.9%）となっている。成人では肝細胞癌が最も多く現在全体の32.1%を占めており，続いて PBC（14.4%），HCV（11.8%），劇症肝不全（11.4%），HBV（6.4%），代謝異常（5.0%），PSC（3.7%），BA(3.7%)となっている。近年アルコール性肝硬変（3.4%）が増加する傾向にある。

B）成　績

生体肝移植の累積生存率を表１に示す。小児の累積生存率は１年：87.9%，３年：86.2%，５年：84.9%，10年：82.2%であり，成人症例では１年：80.5%，３年：74.8%，５年：71.7%，10年：65.4%と小児症例と成人症例では後者で有意に予後が悪かった（$p<0.0001$）。成人例では肝癌など再発性疾患が多いことや，グラフト姜の容積が十分でないことなどが理由に挙げられる。

C）ドナーの現状

ドナーの合併症に関しては，日本肝移植研究会による2009年の報告(8)によると，グラフトの種類別（図６a）では，後区域グラフトのドナーで合併症の発生率が最も高く，次に右葉グラフトが多い。また右葉・左葉グラフト間での合併症の頻度（図６b）を見ると，重症度の高い合併症は右葉グラフトで多く見られる。

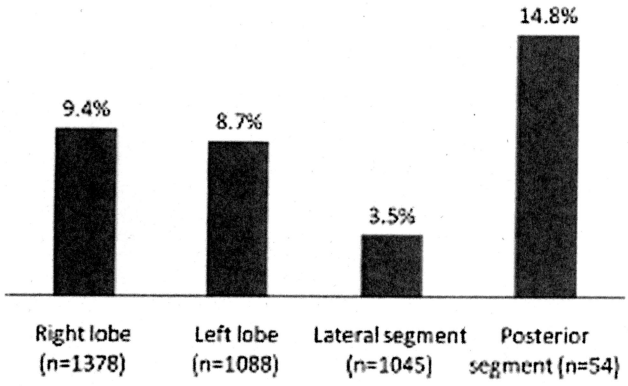

図6a グラフト別の合併症発生率
（文献7から転載）

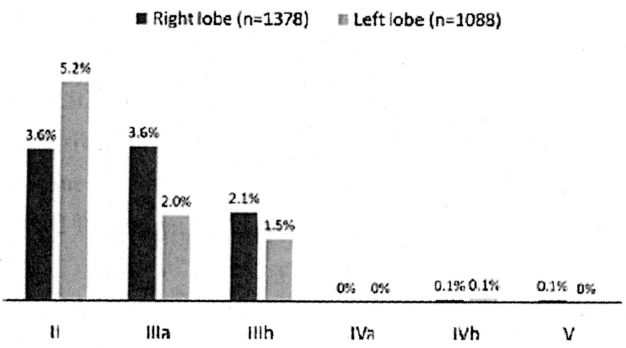

図6b Clavien 分類別の合併症の頻度（右葉・左葉）
（文献7から転載）

合併症の主なものは胆汁漏（34.8%），創感染（16.3%），胃内容停滞（10%），胆管狭窄（4.8%）等であった。さらに我が国でも1例ドナーの手術関連死亡が報告されている。また2005年に肝移植研究会より報告された2,667名を対象としたドナーアンケート調査（http://jlts.umin.ac.jp/donor_survey_full.pdf）では，完全に健康状態が回復したと答えたドナーは全体の52.2%，また術後の症状が皆無であると答えたドナーは53.5%にすぎず，術後1年経過後も10人に一人は傷のひきつれや感覚のマヒ，疲れやすい，腹部の膨満感・違和感，傷のケロイドを認める。さらに，将来に不安を感じたドナーが38.9%，術後に退職・退学を経験したドナーは9.5%いたことは，社会のドナーに対する保障の不足等，現在の生体肝移植の問題点を浮き彫りにしているものと思われる。このようにドナーの安全性を高めることが必須であることと，門脈圧を下げることにより過小グラフト症候群が回避できるようになったことから，成人間生体肝移植においては多くの施設で左葉グラフトが使われるようになった。

おわりに ―肝移植の未来

以上，肝移植の現状と未来につき言及した。肝移植は世界の先駆者たちの飽くなき挑戦と努力の結果，現在5年生存率が70%を越えるまでになった。しかしながら未だ，絶対的ドナー不足の解消をはじめとして，免疫寛容の確立，C型肝炎再発制御等，我々が解決すべき課題が山積している。他方，我が国では生体肝移植が末期肝疾患の一治療法として確立し，その成績は世界に引けを取らない。これも我が国で脳死移植が進まなかった移植医療の歴史の中で先駆者たちが努力を重ねてきた結果である。しかしこの緊急回避的に行われ続けている生体肝移植，健康なドナーにメスを入れることが移植医療の本来の形なのであろうか？ 昨年7月の改正臓器移植法施行にて我が国においてもようやく脳死肝移植が普及し始めた。しかし年間60例という数は米国の1/100に満たない。良識ある医療人として，今後我々こそが臓器提供推進に全力を傾けるべきである。

文　　献

1）Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. Surg Gynecol Obstet. 1963 Dec；117：659-76.

2）Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H, Herkner H, Rasoul-Rockenschaub S, Soliman T, et al. Combination of extended donor criteria and changes in the Model for End-Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. Transplantation. 2007；83(5)：588-92.

3）Maluf DG, Edwards EB, Kauffman HM. Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? Transplantation. 2006；82(12)：1653-7.

4）Nery JR, Nery-Avila C, Reddy KR, Cirocco R, Weppler D, Levi DM, Nishida S, Madariaga J, Kato T, Ruiz P, Schiff E, Tzakis AG. Use of liver grafts from donors positive for antihepatitis B-core antibody (anti-HBc) in the era of prophylaxis with hepatitis-B immunoglobulin and lamivudine. Transplantation. 2003 Apr 27；75(8)：1179-86.

5）Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, Lassman C, Holt CD, Chen P, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. Ann Surg 2001；234(3)：

384-93
6) Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. Am J Transplant. 2004；4(5)：686-93.
7) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告 移植45：621-632, 2010
8) Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S, Yanaga K, Monden M, Kiyosawa K; Japanese Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. Transplantation. 2009 Jul 15；88(1)：110-4.

Summary

Liver transplantation: where it's been and where it's going.

Masahiko TANIGUCHI, Takahiro EINAMA
Hidenori KARASAKI, Kouji IMAI
Kenji WATANABE, Hiroyuki FURUKAWA
Division of Gastroenterologic and General Surgery Department of Surgery, Asahikawa Medical University, Asahikawa

In the United States, more than 6000 cases of cadaveric liver transplantation (DDLT) are routinely performed per year. More than 1 candidate of 7 on the waiting list will die as a result of organ shortage. To resolve this problem, DDLT using marginal donors such as those with old and fatty livers has been attempted. On the other hand, more than 6000 cases of living donor liver transplantation (LDLT) have occurred at more than 60 Japanese institutions. The survival rate for LDLT in Japan compares favorably with that for DDLT in Western countries. Half of the living donors have, however, many health problems after donation. In our country, the number of DDLT has increased to more than 60 cases a year after the revision of the Organ Transplant Act. We should devote our energies to promoting organ donation because the number of DDLT in our country is 1% of that in the United States.