

# 国立成育医療研究センターにおける 小児肝移植医療

笠原群生<sup>†</sup> 阪本靖介 福田晃也 藤野明浩<sup>1)</sup> 金森 豊<sup>1)</sup> 菱木知郎<sup>2)</sup>  
堀川玲子<sup>3)</sup> 野坂俊介<sup>4)</sup> 宮入 烈<sup>5)</sup> 鈴木康之<sup>6)</sup> 中川 聡<sup>7)</sup> 西村奈穂<sup>7)</sup>  
植松悟子<sup>8)</sup> 小野 博<sup>9)</sup> 今留謙一<sup>10)</sup> 入江理恵<sup>11)</sup> 義岡孝子<sup>11)</sup> 石黒 精<sup>12)</sup>  
松本公一<sup>13)</sup> 李 小康<sup>14)</sup> 絵野沢 伸<sup>15)</sup> 深見真紀<sup>16)</sup> 阿久津英憲<sup>17)</sup> 斎藤博久<sup>19)</sup>  
梅澤明弘<sup>18)</sup> 石川洋一<sup>20)</sup> 松谷弘子<sup>21)</sup> 松原洋一<sup>19)</sup> 斉藤和幸<sup>22)</sup> 賀藤 均\*  
五十嵐 隆\*

IRYO Vol. 72 No. 3 (99-104) 2018

## 要旨

本邦における肝移植は、脳死肝移植が進まない状況下で1989年11月島根大学の永末らが、胆道閉鎖症による末期肝硬変の男児に生体肝移植を施行したのが最初である。生体肝移植は、脳死肝移植と違い大きく2つの利点がある。第一に健康成人からの臓器提供のため、冷保存時間の長い脳死臓器よりも生存能力の良好な臓器を移植できること・第二はレシピエント（臓器享受者）の状態に応じて、至適時期に待機手術が可能なことである。本邦における年次別肝移植症例数は約400例で、小児肝移植症例数は約120-140例で安定している。小児肝移植症例の患者生存率は1年89.4%，5年86.8%，10年84.4%，20年80.9%と比較的良好である。国立成育医療研究センターでは2005年に肝移植プログラムが開始され、現在まで488例の肝移植医療を小児末期肝疾患患者に提供している。本稿ではわが国の肝移植の歴史、当院における肝移植の現状について概説する。

キーワード 生体肝移植, 小児肝移植

国立成育医療研究センター 臓器移植センター, 1) 小児外科, 2) 小児がんセンター腫瘍外科, 3) 内分泌代謝科, 4) 放射線診療部, 5) 感染症科, 6) 手術集中治療部, 7) 集中治療科, 8) 救急診療科, 9) 循環器科, 10) 高度感染症診断部, 11) 病理診断部, 12) 教育研修部, 13) 小児がんセンター, 14) 移植免疫研究室, 15) 先端医療開発室, 16) 分子内分泌研究部, 17) 生殖医療研究部幹細胞・生殖学研究室, 18) 再生医療センター細胞医療研究部, 19) 国立成育医療研究センター研究所, 20) 薬剤部, 21) 看護部, 22) 臨床研究開発センター, \*国立成育医療研究センター †医師  
著者連絡先: 笠原群生 国立成育医療研究センター 副院長 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1  
e-mail: kasahara-m@ncchd.go.jp

(平成29年11月16日受付, 平成30年2月9日受理)

Current Status of Pediatric Liver Transplantation in National Center of Child Health and Development

Mureo Kasahara<sup>†</sup>, Seisuke Sakamoto, Akinari Fukuda, Akihiro Fujino<sup>1)</sup>, Yutaka Kanamori<sup>1)</sup>, Tomoro Hishiki<sup>2)</sup>, Reiko Horikawa<sup>3)</sup>, Shunsuke Nosaka<sup>4)</sup>, Isao Miyairi<sup>5)</sup>, Yasuyuki Suzuki<sup>6)</sup>, Satoshi Nakagawa<sup>7)</sup>, Nao Nishimura<sup>7)</sup>, Satoko Uematsu<sup>8)</sup>, Hiroshi Ono<sup>9)</sup>, Ken-Ichi Imadome<sup>10)</sup>, Rie Irie<sup>11)</sup>, Takako Yoshioka<sup>11)</sup>, Akira Ishiguro<sup>12)</sup>, Kimikazu Matsumoto<sup>13)</sup>, Xiao-Kang Li<sup>14)</sup>, Shin Enosawa<sup>15)</sup>, Maki Fukami<sup>16)</sup>, Hidenori Akutsu<sup>17)</sup>, Hirohisa Saito<sup>19)</sup>, Akihiro Umezawa<sup>18)</sup>, Yoichi Ishikawa<sup>20)</sup>, Hiroko Matsuya<sup>21)</sup>, Yoichi Matsubara<sup>19)</sup>, Kazuyuki Saito<sup>22)</sup>, Hitoshi Kato\*, Takashi Igarashi\*, Organ Transplantation Center, 1) Division of Surgery, 2) Children's Cancer Center, 3) Division of Endocrinology and Metabolism, 4) Department of Radiology, 5) Division of Infectious Diseases, 6) Department of Critical Care and Anesthesia, 7) Division of Critical Care Medicine, 8) Division of Pediatric Emergency and Transport Services, 9) Division of Cardiology, 10) Division of Advanced Medicine for Virus Infections, 11) Department of Pathology, 12) Department of Postgraduate Education and Training, 13) Children's Cancer Center, 14) Division of Transplantation Immunology, 15) Division of Advanced Medical Sciences, 16) Department of Molecular Endocrinology, 17) Department of Reproductive Medicine, 18) Center for Regenerative Medicine, 19) National Research Institute for Child Health and Development, 20) Department of Pharmaceuticals, 21) Department of Nursing, 22) the Center for Clinical Research and Development, \*National Center for Child Health and Development

(Received Nov. 16, 2017, Accepted Feb. 9, 2018)

Key Words: liver transplantation, pediatric liver transplantation

## 本邦における肝移植の歴史・現状

臨床肝移植は米国のStarzlらにより1963年に開始された歴史の浅い医療である<sup>1)</sup>。当初その成績は満足できるものではなかったが、患者選択・手術手技・臓器保存方法・免疫抑制療法・周術期管理の改善等により、その成績は飛躍的に向上した。米国では年間約7,500例の脳死肝移植が行われており、すでに確立された医療であるといえる。欧米の肝移植は脳死ドナー（臓器提供者）から臓器摘出による脳死肝移植が中心である。本邦でも1997年に脳死臓器移植法が施行され、脳死肝移植が法制上実施可能となった。2010年いわゆる「改正脳死法」により、15歳以下の臓器提供・親族同意で臓器提供が可能となり脳死臓器提供は若干増加傾向にあるが、臓器移植待機患者の需要を満たすに至っていない。

脳死肝移植が進まない背景のもと、わが国の肝移植は健康人の部分肝臓を用いた生体肝移植が中心に行われてきた。本邦では1989年に島根大学の永末らが、胆道閉鎖症による末期肝硬変の男児に生体肝移植を施行したのが初例である<sup>2)</sup>。生体肝移植は肝臓が解剖学的に分割可能な臓器であること・再生可能な臓器であること、この二つの特徴を生かした医療である。

生体肝移植は脳死肝移植と違い、大きく2つの利点がある。第一に健康成人からの臓器提供のため、冷保存時間の長い脳死臓器よりも生存能力の良好な臓器を移植できることである。術前に十分なドナー評価が可能で、同じ施設内で実施するため臓器摘出から移植までの冷保存時間が短く、多くは再建すべき血管も長く良好な状態の肝臓をレシピエント（臓器享受者）に提供することが可能である。第二はレシピエントの状態に応じて、至適時期に待機手術が可能なことである。状態の急変した患者、または非常に緊急を要する患者でも、麻酔科・集中治療部・放射線科・病理部・看護部・事務部門などの協力のもと予定手術として実施することが可能である。

一方で生体肝移植の欠点は健康生体ドナーに医学的メリットのない臓器提供のための肝切除手術が必要なことである。過去に生体肝移植のドナー死亡例も報告されており、肝切除手術という比較的侵襲の大きな手術を受けるため、生体ドナーの完全な安全性を担保することは困難である<sup>3)</sup>。本邦でも欧米で一般的に行われている脳死肝移植の普及・啓発が望まれている。

わが国では1989年から2015年末までに26年間で7862例の肝移植が実施されている（図1）。18歳未満の小児生体肝移植は2,897例で36.8%にあたる\*（肝移植症例登録報告。日本肝移植研究会 <http://jlts.umin.ac.jp/images/annual/JLTSRegistry2015.pdf>。）米国で小児肝移植症例は全体の7.3%と成人に比較して非常に少ない（Organ Procurement and Transplantation Network <https://optn.transplant.hrsa.gov/>）。これはわが国で小児肝移植が積極的に実施されているのではなく、本来肝移植で救命可能な成人移植症例に対して十分に肝移植が適応されておらず、相対的に成人症例数が少ないことが原因である。年次別の肝移植症例数は2005年から減少傾向にある。わが国でも2003年5月5日に生体肝移植におけるドナー死亡例が報告されている<sup>4)</sup>。小児肝移植と比較してより大きな容積のドナー肝切除手術を要する成人生体肝移植は、生体ドナーの安全性担保の観点から症例数が減少していると考えられる。

小児肝移植の適応疾患を図2に提示する\*。73%が胆道閉鎖症を代表とする胆汁鬱滞性肝疾患である。胆道閉鎖症は頻度1/5,000人-1/19,000人出生の原因不明胆汁鬱滞性肝疾患で、黄疸から肝硬変に至る重篤な疾患である。1950年代に葛西手術（肝門部空腸吻合術）がわが国で開発され、その短期生存率は飛躍的に改善した<sup>5)</sup>。しかし自己肝臓での20年生存率は49%と報告されており、約半数の患者には小児期に肝移植が必要となるのが現状である<sup>6)</sup>。代謝性肝疾患は全体の10%を占める。代謝性肝疾患は生後高アンモニア血症・アシドーシス等で診断され、内科的な代謝不全の治療が奏功しない場合、肝移植適応となる。劇症肝炎は薬剤・ウイルス感染などを契機に肝機能が破綻し肝移植適応に至る疾患で、約9%に適応されている。また肝芽腫を代表とする肝悪性腫瘍も、外科的切除不能例で肝移植適応となり得る<sup>7)</sup>。わが国の小児肝移植の成績は、1年患者生存率89.4%、5年86.8%、10年84.4%、20年80.9%と比較的に良好で、免疫抑制剤内服が必要であるがすでに確立された一般医療であるといえる\*。しかし長期経過観察症例の慢性拒絶反応・怠業（Non adherence）による生着率低下は大きな問題で、今後は小児科医の移植医療への積極的な参画が望まれる。

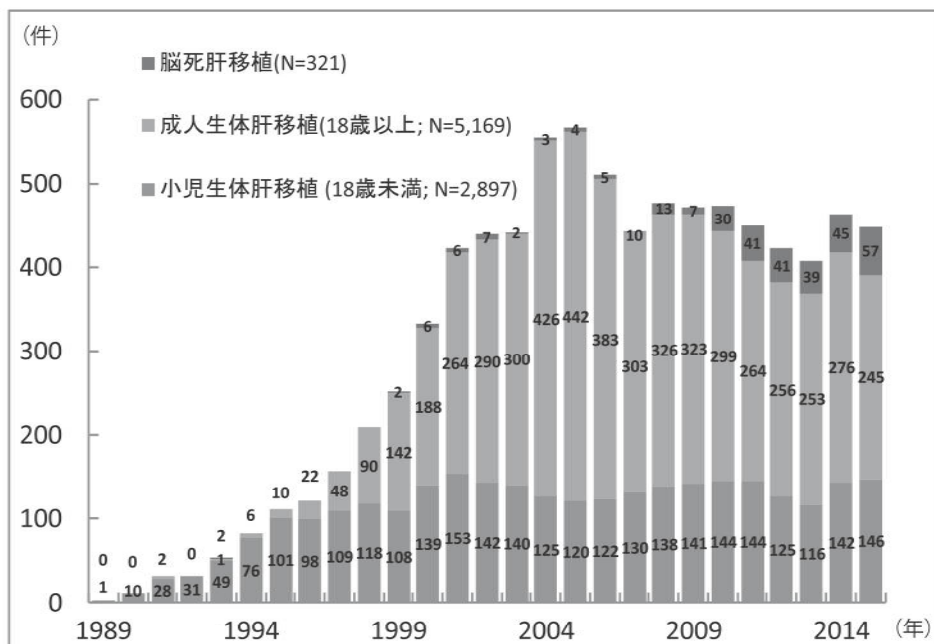


図1 日本の年次別肝移植 (1989-2015; n=7,862)

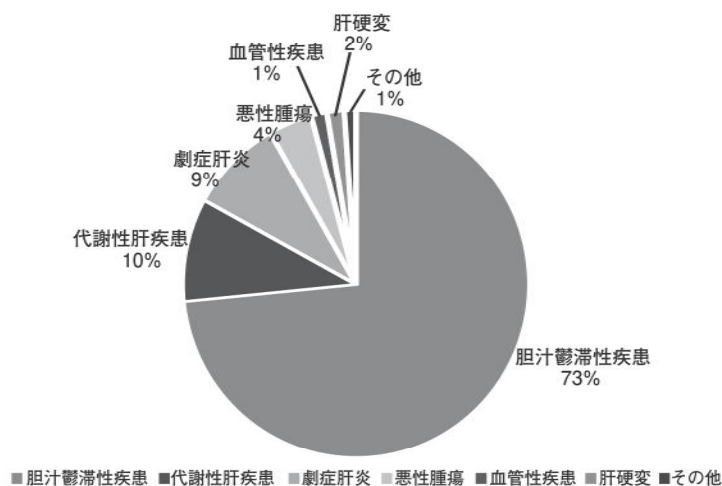


図2 小児の肝移植適応疾患 (1989-2015; n=2,795)

### 国立成育医療研究センター(当院)における 移植医療

当院では2005年に肝移植プログラムが開始され、2011年5月に臓器移植センター(当センター)が発足した。2017年10月末現在まで488例の肝移植を実施してきた(図3)。年間小児肝移植症例数は60~70例で、本邦の小児肝移植の約60%を占めている。全国統計と大きく異なり、当センターで胆道閉鎖症を代表とする胆汁鬱滞性肝疾患への肝移植は約50%である。小児臓器移植基幹病院のため、生直後に発症する代謝性肝疾患20%、緊急移植を要する劇症肝炎20%と重篤な症例が多いのが理由である。他施設よりも重篤な患者が多いが、移植後10年生存率

92%(全国平均10年生存率84.4%)と高い生存率を維持しており、生体ドナーにおいては重篤な合併症を認めていない。

成人の大きな全肝臓を体の小さな小児に移植することは、十分な移植肝への血流を維持することができないため適応が困難である。小児に至適な移植肝の重量は、体重の2~4%(グラフト・レシピエント重量比:レシピエント体重6kgで最大240g)と報告されている<sup>8)</sup>。小児生体肝移植では成人生体ドナーの肝外側領域を移植肝として使用するが、当院での生体肝移植ドナーの外側領域の平均肝重量は244.3±44.0gであり、体重6kg以下の乳児肝不全症例には依然として過大グラフトとなる。このため当センターでは、外側領域をさらに外科的に縮小切

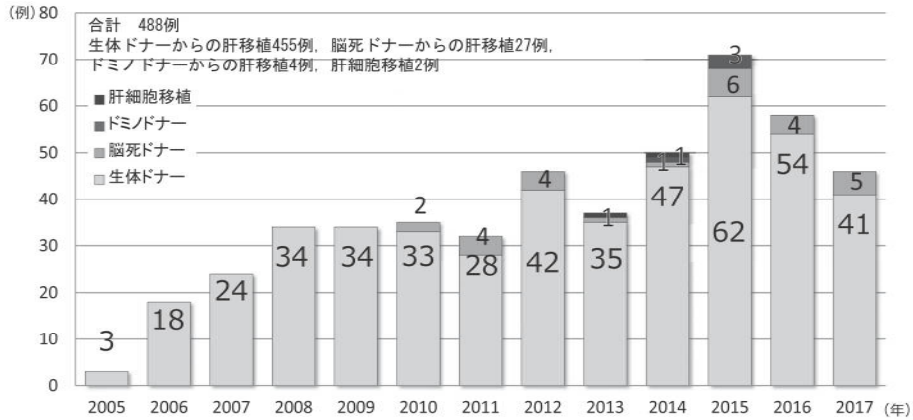
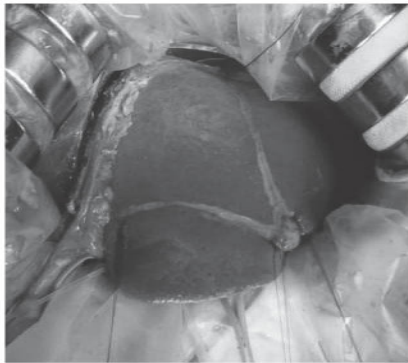


図3 国立成育医療研究センターにおける年次別肝移植症例数

A. 外側領域をさらに減量



B. 超減量肝外側領域グラフトの移植後



図4 超減量肝外側領域グラフト

除する超減量肝外側領域グラフトを開発した。この新規手術式の開発により、新生児・乳児期の代謝性肝疾患・劇症肝炎症例に対する移植成績は飛躍的に向上した<sup>9)</sup>(図4)。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、新生児発症の代謝性肝疾患に対しても、本術式を応用することで積極的に肝移植治療が提供可能である。また生体ドナーの余剰肝臓を肝細胞に分離凍結し、研究所と協力し肝細胞移植医療を実施してきた<sup>10)</sup>。一部代謝性肝疾患の新生児症例では、肝臓は形態学的に正常なため、酵素補充の目的で正常肝細胞を新生児の肝臓内に移植することで、一時的に重篤な代謝発作を回避することが可能である。現在まで2例の尿素サイクル異常症の新生児に肝細胞移植を実施し、神経学的な合併症なく元気に外来通院中である。

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る。慢性的な小児脳死ドナー不足にともなう、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開発された<sup>11)</sup>。生体肝移植の手技は、分割肝移植にも十分応用可能である。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120例の脳死登録を行い、20例で安全に分割肝移植を実施した。適応を厳格にすれば小児においても、分割肝移植を適応することで脳死肝移植におけるドナー登録管理の拡大が可能である。

当センターは術前状態の重篤なハイリスク症例・他臓器障害合併症例の紹介が多く、移植適応判断・術後管理・免疫抑制治療に難渋する症例もきわめて多い。図5に患者出身地を提示する。関東からの紹介が多いが、ほぼ全国から(時に海外から)患者紹介を受けている。近年、移植医療の周術期管理が困難な患者紹介が多く、さらなる治療成績の向上を目指すには、継続した臨床研究、革新的な移植治療方法の確立、当センターにおける人材育成が必須である。小児臓器移植医療を広く理解していただくため、他施設に門戸を広げ多くの研修医師を国内外から受け入れている(図6)。とくにイスラム圏の国々で

| 出身地 | 件数  | 出身地 | 件数 | 出身地    | 件数 |
|-----|-----|-----|----|--------|----|
| 東京  | 155 | 栃木  | 2  | 佐賀     | 1  |
| 神奈川 | 67  | 福島  | 2  | 米国     | 1  |
| 千葉  | 48  | 石川  | 2  | インドネシア | 1  |
| 埼玉  | 47  | 滋賀  | 3  | エジプト   | 1  |
| 群馬  | 18  | 広島  | 2  | フィリピン  | 1  |
| 茨城  | 16  | 岡山  | 2  | ロシア    | 1  |
| 沖縄  | 15  | 愛媛  | 2  | 台湾     | 1  |
| 静岡  | 15  | 宮崎  | 2  | モンゴル   | 1  |
| 北海道 | 11  | 熊本  | 2  |        |    |
| 愛知  | 11  | 岩手  | 1  |        |    |
| 長野  | 11  | 富山  | 1  |        |    |
| 兵庫  | 7   | 福井  | 1  |        |    |
| 秋田  | 5   | 岐阜  | 1  |        |    |
| 山梨  | 5   | 三重  | 1  |        |    |
| 青森  | 3   | 京都  | 1  |        |    |
| 新潟  | 3   | 奈良  | 1  |        |    |
| 山形  | 3   | 和歌山 | 1  |        |    |
| 大阪  | 3   | 香川  | 1  |        |    |
| 福岡  | 3   | 高知  | 1  |        |    |
| 宮城  | 2   | 山口  | 1  |        |    |

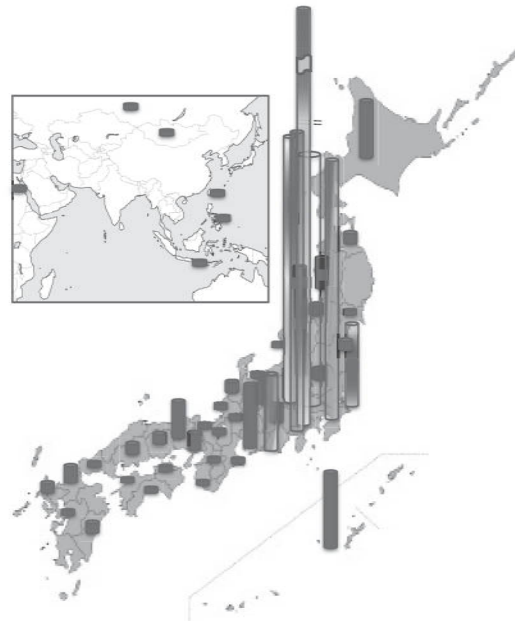


図5 肝移植レシピエント出身地

| 所属                                    | 所在地      | 見学者数 | 所属             | 所在地 | 見学者数 |
|---------------------------------------|----------|------|----------------|-----|------|
| Renji Hospital Shanghai Jiaotong Univ | 中国       | 4    | 藤田保健衛生大学病院     | 愛知  | 3    |
| Beijing Friendship Hospital           | 中国       | 4    | 群馬県立小児医療センター   | 群馬  | 3    |
| アメリカピッツバーグ大学                          | 米国       | 2    | 群馬大学           | 群馬  | 2    |
| 韓国延世大学                                | 韓国       | 2    | 北里大学病院         | 神奈川 | 2    |
| 不明                                    | タイ       | 2    | 熊本大学医学部附属病院    | 熊本  | 2    |
| ハノイ小児病院                               | ベトナム     | 2    | 長崎大学病院         | 長崎  | 2    |
| スロバキア大学                               | スロバキア    | 2    | 聖路加国際病院        | 東京  | 2    |
| Rohan Jagat Chaudhary                 | India    | 2    | 沖縄県中頭病院        | 沖縄  | 1    |
| 韓国国立大学病院                              | 韓国       | 1    | 神奈川県立こども医療センター | 神奈川 | 1    |
| Tianjin First Center Hospital         | 中国       | 1    | 金沢大学           | 石川  | 1    |
| シンシナイ小児病院                             | 米国       | 1    | 亀田総合病院         | 千葉  | 1    |
| Auckland City Hospital                | ニュージーランド | 1    | 再生会横浜市東部病院     | 神奈川 | 1    |
| 相模原病院                                 | 神奈川県     | 9    | 千葉大学医学部附属病院    | 千葉  | 1    |
| 自治医科大学附属病院                            | 栃木       | 9    | 東京医大八王子医療センター  | 東京  | 1    |
| 新潟大学病院                                | 新潟       | 6    | 獨協医科大学越谷病院     | 栃木  | 1    |
| 順天堂大学病院                               | 東京       | 6    | 名戸ヶ谷病院         | 千葉  | 1    |
| 東京医療センター                              | 東京       | 5    | 新潟県立中央病院       | 新潟  | 1    |
| 東京女子医科大学病院                            | 東京       | 3    | 日本大学医学部附属板橋病院  | 東京  | 1    |
| 仙台厚生病院                                | 宮城       | 4    | 広島大学医学部附属病院    | 広島  | 1    |
| 筑波大学附属病院                              | 茨城       | 4    | 横浜市立市民病院       | 神奈川 | 1    |
| 東京慈恵医科大学                              | 東京       | 4    | 製鉄記念八幡病院       | 福岡  | 1    |
| 東京大学医学部附属病院                           | 東京       | 3    | 三井記念病院         | 東京  | 1    |
| 東邦大学医療センター大橋病院                        | 東京       | 3    | 信州大学医学部附属病院    | 長野  | 1    |
| 長野市立病院                                | 長野       | 3    |                |     |      |



図6 手術見学者数（2015年1月～2017年10月 115名）

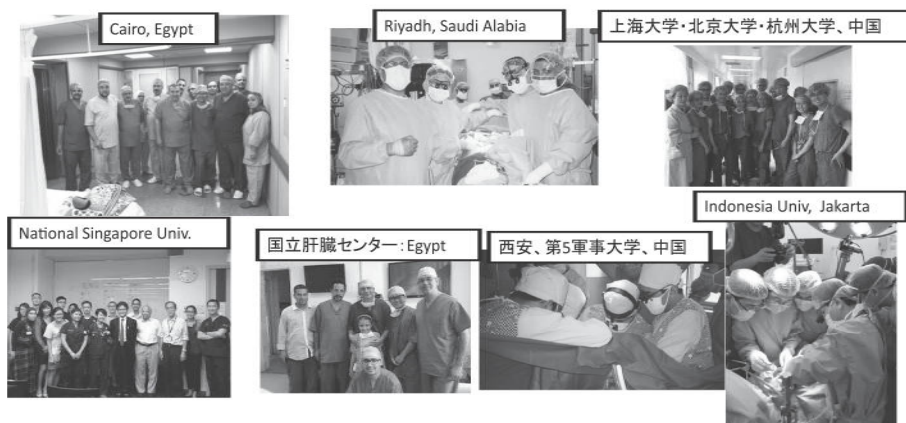


図7 生体肝移植を通じた国際医療協力

中国・韓国・シンガポール・インドネシア・インド・エジプトへ技術移転・国際医療人育成

は、宗教的な理由から脳死移植が困難で、生体移植が唯一の末期臓器不全に対する治療手段となる。イスラム圏の国々から積極的に医師・医療従事者を受け入れ移植医療に精通した医療人を育成し、各国での安全な生体肝移植医療の導入を当院で行っている(図7)。すでに国際的な小児臓器移植施設として周知されている。小児臓器移植医療のさらなる安全性を追求し予後の向上を図るためには、新規治療法である脳死肝移植・肝細胞移植・ドミノ移植・腎移植・小腸移植・心臓移植における移植適応・術後管理・免疫抑制治療・感染制御方法等の確立が重要となる。当院では臓器移植臨床ばかりでなく、未来の子供たちのため研究所・臨床研究開発センターと協力し肝細胞移植医療・新規免疫抑制方法開発・移植後ウイルス感染症制御・多臓器移植の臨床応用・ES細胞を用いた再生医療などの開発を共同研究している。また肝移植に至る疾患は多岐にわたり、その多くは日常一般診療で目にするものの少ない稀少疾患である。稀少疾患から学ぶことは大変多く、その原因究明・治療方法も鋭意研究中である。

### 小児移植医療の未来

現在わが国の小児医療は大きな変貌を遂げている。予防接種体制が改善され細菌性髄膜炎・敗血症・脱水・呼吸器感染症による入院減少が予想されるため、基幹小児医療施設は合併症を有した新生児治療・母体治療・先天性疾患・小児がん・臓器移植等の高度先進医療の必要性に適切に応えなければならない。

移植医療は他者の尊い臓器提供の意思で成り立つ医療である。わが国では脳死臓器提供が非常に少なく、小児末期臓器不全患者に対する移植医療の多くは、近親者をドナーにする生体移植が主流である。体の小さな小児末期臓器不全患者では、時に生体ドナーからの臓器との間にサイズミスマッチを認め、移植手術が困難になることがある。また心臓移植など生体移植が不可能な臓器移植も存在する。生体ドナーに依存した臓器移植医療の現状では、救命できない小児患者が多数存在するため、脳死臓器移植の啓発・推進が今後のわが国では大変重要な課題である。当院では、より多くの小児末期臓器患者が救命できるよう謙虚に症例を重ね、新規移植手技の開発・免疫抑制用法の研究・再生医療の臨床応用・国際医療人の育成を行っていく予定である。当センターの移植医療が、小児医療・日本の医療のさらなる

発展への一助となれば幸甚である。

**著者の利益相反：**本論文発表内容に関連して申告なし。

### [文献]

- 1) Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963 ; 117 : 659-76.
- 2) Nagasue N, Kohno H, Matsuno S et al. Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. *Transplant Proc* 1992 ; 24 : 1958-9.
- 3) Cheah YL, Simpson MA, Pomposelli JJ et al. Incidence of death and potentially life-threatening near-miss events in living donor hepatic lobectomy: a world-wide survey. *Liver Transpl* 2013 ; 19 : 499-506.
- 4) Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K et al. Operative morbidity of living donors in Japan. *Lancet* 2003 ; 362 : 687-90.
- 5) Kasai M, Kimura S, Asakura Y et al. Surgical treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1968 ; 3 : 655-75.
- 6) Nio M. Japanese biliary atresia registry. *Pediatr Surg Int* 2017 ; 33 : 1319-25.
- 7) Sakamoto S, Kasahara M, Mizuta K et al. Nationwide survey of the outcomes of living donor liver transplantation for hepatoblastoma in Japan. *Liver Transpl* 2014 ; 20 : 333-46
- 8) Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara, et al: Impact of graft-size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999 ; 67 : 321-7.
- 9) Kasahara M, Fukuda A, Yokoyama S et al. Living donor liver transplantation with hyper-reduced left lateral segments. *J Pediatr Surg* 2008 ; 43 : 1575-8.
- 10) Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A et al. Hepatocyte transplantation using a living donor reduced graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: a novel source of hepatocytes. *Liver Transpl* 2014 ; 20 : 391-3.
- 11) Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR et al. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting. *Ann Surg* 1990 ; 212 : 14-22.