

最終講義



胆道閉鎖症と小児肝移植

Biliary Atresia and Pediatric Liver Transplantation

小 柳 泰 久

Yasuhisa KOYANAGI

東京医科大学外科学第三講座

1. はじめに

東京医科大学外科学第三講座では、消化器、小児、一般外科を扱っており、上部消化管、下部消化管、肝胆膵、小児、乳腺の各グループに分けて臨床を担当している。東京医科大学病院（西新宿キャンパス）では各グループがそれぞれ年間 120 ないし 230 件の全身麻酔下手術を行い、私の在任期間にほぼ匹敵する 1994～2003 年の合計は 8,229 件であった。また、当講座が担当している八王子医療センターの消化器外科では同期間に 3,712 件であった。

両キャンパス合わせて約 12,000 件の手術を行ったなかで、胆道閉鎖症（以下 BA と略す）に対する小児肝移植は 1 例のみであったが、あえてその 1 例を中心に報告することとした。ちなみに、成人に対する肝移植は本学ではすでに外科第 5 講座で 5 例施行されている。

今回の講演の目的は、1) 現時点では肝移植が BA の治療に重要な位置を占めていることを理解していただく、2) 教室の歴史の一端として 1 例の肝移植を成功させるに至った道筋を報告する、3) それには長年にわたる準備とともにきわめて多くの学内外からの援助が必要であり、今後も施設、講座、職域を越えた協力を続けていただくようお願いすることである。

2. BA に対する肝移植の必要性

BA はわが国では胆道閉鎖症研究会によって登録集計がなされており、1989～2001 年には 1,590 例が登録されている。病型として、I 型 12%、II 型 2%、III 型 86% であり、胆道の形成不全の程度が最も高度と考えられる III 型が大多数を占めている。

早期の手術が必須であり、手術時の日齢は予後を大きく左右する。他の予後因子としては病型、肝繊維化の程度、肝内胆管形成の状態、術後管理などがあり、完璧な早期診断、手術が行われたとしても 80% 以上の救命は困難とされている。2001 年までの集計では、黄疸が消失（血清ビリルビン値 2.0 以下）したものは、I 型 80%、II 型 67%、III 型 54% であった。減黄が得られても肝硬変が進行していく症例が多く、生命予後はさらに低いのが現状であり、肝移植が残された救命手段となる（図 1）。

BA に対する肝移植の適応基準はわが国でも 1990 年の第 7 回小児肝臓ワークショップで提案されているが、適応は、“手術により病態の改善が期待できないもの”となっている。移植時期についても、極めて大まかな基準であり、事実上は各施設にゆだねられている（図 2）。当科においても 1985 年に適応基準を定め、それに準拠して症例を検討している。

わが国における肝移植は、2002 年までの集計では既に 2,249 例行われており、成人に対して 1,075 例、小児

※本論文は 2004 年 1 月 23 日に行われた最終講義の要旨である。

に対しては1,174例である(図3)。わが国の特徴はBAを対象とした生体部分肝移植が多いことであり、集計ではBAに対して947例(成人52例、小児895例)行われており、全例が生体部分肝移植であった。

集計期間が一致していないが、上記のBAと肝移植の集計からはBAの約60%が肝移植をうけたことになる。今後なおBAそのものの手術成績が向上する余

地があるとはいえ、肝移植がしめる位置はきわめて大きいのが現状である。

3. 症 例

BA手術後に肝移植を必要として、当科で関わりをもった症例は5例であり、当初の3例は米国(ウイスクンシン大学、UW)に依頼して、脳死肝移植をうけた。続いての1例は当科で移植を計画したが実施に至らず肝不全で死亡した。5例目は当科における初の臨床例であり、2003年3月15日に母親をdonorとする生体部分肝移植が施行された。

[症例1] (日本人小児肝移植第1例): 1977年12月生まれ、女性

病型: 胆道閉鎖症 III $\alpha\mu$ 型

経過: 日齢73に肝門部胆嚢吻合を施行。術後、総ビリルビン値1.4mgまで低下し、順調に発育したが、脾機能亢進を伴う門脈圧亢進症状を呈し、徐々に増悪した。食道静脈瘤からの出血と硬化療法が繰り返された。1985年12月急激な胆管炎に引き続いて肝不全状

胆道閉鎖症, 全国登録2001年集計

(胆道閉鎖症研究会 全国登録制度事務局2003, 4)

総登録数:	1590例 (1989年から2001年)	新規登録(2001年)は107例
	I型	12%
	II型	2%
	III型	86%
術後減黄率:	I型	80%
	II型	67%
	III型	54%
日齢90以上での初回手術後の減黄率: 46%		

図1

胆道閉鎖症における肝移植適応基準

(第7回大山小児肝臓ワークショップ, 1990.8.19)

適応:	肝門部腸吻合術などの手術で病態の改善が期待できないもの
移植時期:	(1) 肝機能低下が進行し、肝不全が予想されるとき
	(2) 明らかな黄疸(血清T-Bil10mg/dl以上)が持続し、改善傾向が認められないとき、あるいは著しい成長障害が認められるとき
	(3) コリンエステラーゼ、アルブミン、コレステロール、凝固系などの血液検査値の経時的悪化を認めたとき

* 胆道再建術で胆汁流出が得られない場合は、乳幼児期から幼児期前半に肝不全に至ることが多いため、早期肝移植の適応を考慮する。

図2

本邦における肝移植件数

我が国における肝移植: 国内施設(2002年末までの集計)

生体肝移植	: 2226	一次移植	: 2182
脳死肝移植	: 21	二次移植	: 63
死体肝移植	: 2	三次移植	: 4
合計	2249	合計	2256

成人 生体	: 1062	うち部分肝	: 1059	うち原疾患がBA	: 52
			(dual graft 1)		
脳死(死体含む)	: 13				
小児 生体	: 1164	うち部分肝	: 1164	うち原疾患がBA	: 895
脳死(死体含む)	: 10				

移植38: 402-403, 2003

図3

態になったのを機に肝移植を検討した。保存的治療により改善をはかり、1986年3月(8歳3ヶ月)UWにおいて同所性全肝移植が施行された。術後は、34病日に脾臓摘出を受け、第4病日、5ヶ月、1年4ヶ月に拒絶反応がみられたが、ほぼ順調な経過で回復し、18年経過して肝機能、形態ともに正常であり、元気に過ごしている。

日本人小児の第1例ということで多くの注目を浴びたが、臨床的な面のみならず、社会的、医療行政的な面からも問題が提起され、それらを解決しつつ先駆者としての役割を果たす結果になった。現在も肝移植を受けたBA患児との交流などを通してボランティア的な貢献をしているようである。

[症例2および症例3] (他院におけるBA手術症例):

いずれも他院において肝門部空腸吻合を受けた8歳女児および7ヶ月男児で、それぞれ繰り返す消化管出血を伴う肝不全および胆汁うっ滞性肝硬変で肝移植を希望して来院し、術前検査のうえUW(Dr. Kalayoglu)に依頼した。

症例2は1987年にUWにおいてdonorからの全肝移植を受け、術後13日目に退院した。現在15年を経過して極めて順調である。

症例3は1989年にUWにおいて脳死donorからの部分肝移植を受け、graft non-functionのため再移植が行われたが、術後20日目に多臓器不全にて死亡した。

両症例とも、米国におけるdonor不足のなかで快く移植を引き受け、便宜を図ってくれたが、日本においても可及的早期に小児を含めた肝移植が実施されることが切望された。

小児donor不足の解決策として生体部分肝移植が開発された。1988年にブラジルのRaiaがBA患児に臨床応用し成功しなかったが、1989年にStrongが日本人BA男児により、最初の成功例を得た。わが国では、1989年に永末が2歳BA男児に施行し、生存し得なかったが、その後多くの施設で行われるようになり、生体肝移植に関しては、症例数、成績ともに世界をリードする状態になっている。また、この技術を成人に応用することが試みられ、1993年には幕内が世界初の成人に対する生体部分肝移植に成功した(図4)。

[症例4]: 1979年生、女児

病型: 胆道閉鎖症 III a1 μ

日齢91に肝門部胆嚢吻合を施行し、肝繊維化はみられたが、術後は黄疸消失し、経過ほぼ良好にて退院した。発育はきわめて順調で、胆汁の流出は良好であったが、肝機能障害が徐々に進行し、7歳時に脾腫、食道静脈瘤を伴う肝硬変と診断した。

1991年、12歳時に肝不全状態になり、余命を考慮しつつ肝移植の必要性が検討された。しかし、身長155cm、体重51Kgであったことがむしろ障害になり、種々検討を重ねたが、生体からの部分肝移植では肝容量が不足して、移植肝機能不全に陥ることの懸念が除けず、本学各科の協力を得て準備にとりかかったにもかかわらず、移植を実行するに至らなかった。

当時はSLV(standard liver volume)の概念が定着しておらず、手術手技の安定も得られていなかったために、移植肝の容量を大きめに予定せざるを得なかった。その後短時日のうちにこれらが改善されて、SLVを基準にしたgraftの設定が行われるようになり、成人への部分肝移植も可能になっただけに残念であり、また当科において小児肝移植にさらに真剣に取り組

肝移植、生体肝移植の歴史

- | | |
|----------------------------|--|
| 1963年: | 世界初の肝移植(Starzl, Denver:胆道閉鎖症) |
| 1964年: | 本邦初の肝移植(中山, 千葉大:胆道閉鎖症)
術後12病日目に死亡 |
| 免疫抑制剤の開発、発展
慢性的なDonor不足 | |
| 1986年: | 日本人小児初の肝移植(Wisconsin大学:胆道閉鎖症 症例1) |
| 1988年: | 世界初の生体肝移植(Raia, Brazil:胆道閉鎖症)・・・死亡 |
| 1989年: | 生体肝移植成功1例目(Strong, Brisbane)
日本人、2歳男児、胆道閉鎖症
本邦初の生体肝移植
(永末, 島根医大:2歳男児、胆道閉鎖症) |
| 1993年: | 世界初の成人生体肝移植成功例(幕内, 信州大) |
| 2002年: | 本邦肝移植登録総数(脳死肝移植を含む): 2249例
施行施設: 49施設 |

図4

む契機となった。

[症例 5] (当科第 1 例): 2002 年 5 月生、男児、胆道閉鎖症 III clv

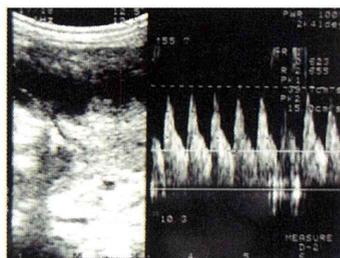
日齢 75 に肝門部空腸吻合を施行したが、術後の減黄が不良であり、肝機能障害が増強し、胆管炎を繰り返したため、肝移植を予定した。

移植手術: 2003 年 3 月、母親 (29 歳) を donor とする生体部分肝移植

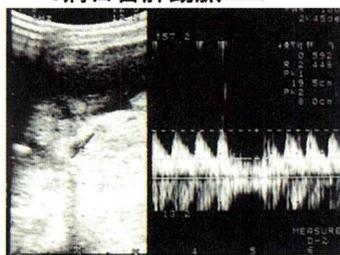
自治医科大学外科、形成外科、麻酔科による肝移植チーム、当院の臨床 10 科、看護部と全コメディカルの

協力によって手術および術後管理が行われた。

recipient 摘出肝 380 g (SLV236ml) に対し donor 摘出肝 (外側区域) 166 g (SLV の 70.6%) の同所性移植が施行され、出血量 1,436 ml、手術時間 16 時間 35 分であった。術後は 2 回の肝動脈血流低下に対し開腹による腹腔ドレナージ、肝動脈拡張術が行われ、2 回の中等度拒絶反応に対しステロイドパルス療法が行われるなど、いくつかの術後合併症を克服して術後 64 病日に退院した(図 5、6、7)。以後の外来通院での経過は順調である。



1 病日目肝動脈エコー



2 病日目肝動脈エコー

3 病日目 (肝動脈血流障害)
亜イレウス解除術
腹腔ドレナージ術

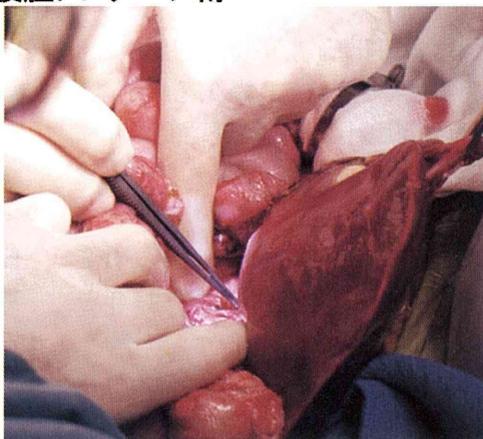
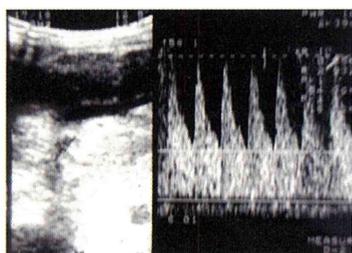


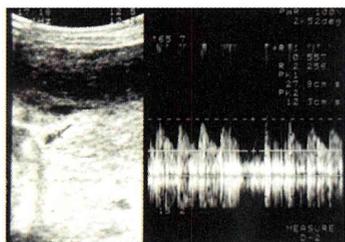
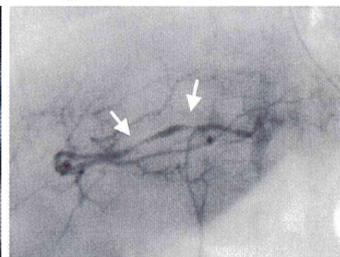
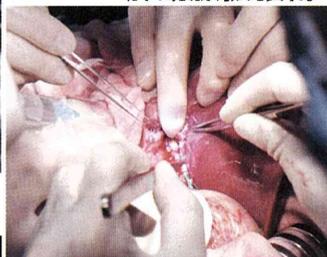
図 5



3 病日目肝動脈エコー

4 病日目

肝動脈拡張術 2Fr Fogartyカテーテル使用



4 病日目肝動脈エコー

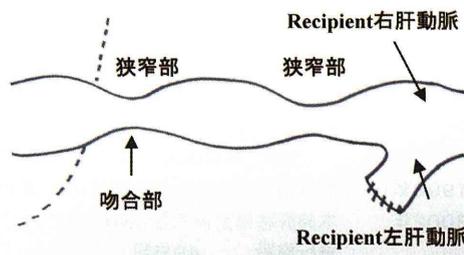
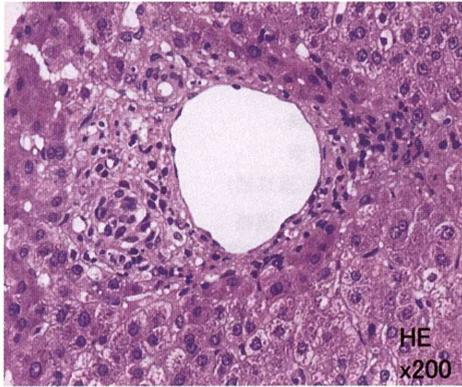


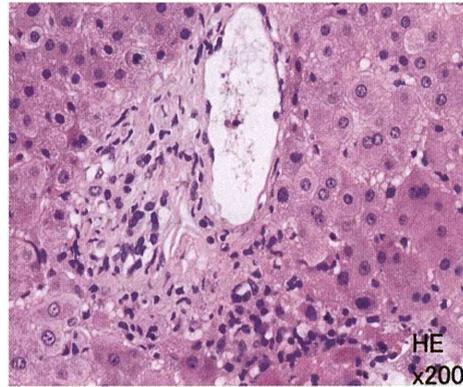
図 6

術後28病日 Liver biopsy



Moderate Rejection
Rejection Activity Index
(RAI): P(2)+B(1)+V(1)=4

術後56病日 Liver biopsy



Moderate Rejection
Rejection Activity Index
(RAI): P(2)+B(2)+V(1)=5

図7

本症例の移植手術、術後経過ないし管理について報告すべき特別な事項があるわけではなく、現時点でわが国では多くの施設で行われている医療である。それを敢えて取り上げたのは、早くから小児肝移植の必要性を承知しながら、recipientおよびdonorの安全を第一に準備をすすめ、学内外から多くの協力を得て緒に着くことができたことを記録に留めたかったからである。

4. 小児肝移植への準備

1980年代になって欧米における肝移植成績が向上し、わが国においても臨床応用が真剣に考慮されるようになった時期に、当講座でもBA術後患児の救命手段としての肝移植導入を目標に準備をした。当初は3例をWisconsin大学に依頼したが、世界的なdonor不足のなかで外国人からの供与をうけることは道義的にも問題があることから、自施設での実施が望まれた。

動物実験はラット、豚を用いて行ってきたが、1986年からは臨床応用を念頭に置いて、幼弱豚による全肝移植、部分肝移植を主にした。1990年から厚生省小児特定医療研究班の一員として、部分肝移植、分割肝移植に取り組んだ。

学内における動物実験に加えて、1986年から国内外の施設に教室員を派遣して、動物実験および臨床における手技を中心に研修した。海外では、米国UCLA (Busuttil 教授ほか)、ジョンズ・ホプキンス大学 (Klein 教授ほか)、英国ケンブリッジ大学 (Caln 教授) など

において合計22名がほぼ2年間ずつ手術手技および術後管理について研鑽した。国内では国立小児病院研究所 (鎌田博士)、東京大学 (河原崎助教授)、自治医科大学 (河原崎教授) などにおいて合計9名が動物実験あるいは臨床に携わらせていただいた (図8)。

一方、院内における具体的な肝移植にむけての準備として、1990年に症例4の肝不全への進行に備えて肝移植準備協議会を設立し、学内各部署から多くの参加、協力をえてマニュアルの作成、シミュレーション、連絡会を行うとともに、移植を断念したのちも、その後の肝移植に備えて会を継続した。症例5の当科移植第1例への準備は2002年9月から開始し、院内、院外への種々申請手続きとともに、連絡会、勉強会を繰り返し、看護師をはじめコメディカルスタッフが交代で他施設の見学を行った (図9)。

当科においてようやく1例の肝移植を実行し、成功させるにあたっては長年にわたる準備と、学内はもとより国内外の多くの方々との協力が必要であった。心か

教室における肝移植への準備

1. 国内での臨床研修・研究 (9名)

国立小児病院研究所実験外科 (1986年—1989年)
東京大学小児外科 (2000年)
自治医科大学小児外科 (2002年—2004年)

2. 海外での臨床研修・研究 (22名)

米国UCLAメディカルセンター (1986年—2003年)
英国ケンブリッジ大学 (1988年—1990年)
米国ジョンズ・ホプキンス大学 (1996年—2004年)

図8

院内における小児生体肝移植への準備

- 1990年8月に東京医科大学肝移植準備委員会を立ち上げる
(学内における各科, コメディカルさらにドナー・ネットワークによる他施設の協力)
- 2002年9月より準備開始
- | | |
|-------------------------|--|
| 小児肝移植申請: | 肝移植適応委員会申請
肝移植倫理委員会申請
肝移植施設登録申請(東京都) |
| 院内肝移植連絡会: | 関係各部署へのご依頼、連絡
計3回の肝移植連絡会実地 |
| 肝移植管理勉強会: | 肝移植に関する講演
肝移植実地施設への見学、研修 |
| Recipient, Donorの移植前検査: | 生体肝移植の適応判断 |
- 2003年3月5日 小児生体肝移植施行

図9

ら感謝申し上げる次第であります。一方でこれに費やされたエネルギーや犠牲も莫大なものであり、手術前後の時期だけでも、連日24時間拘束され、リアルタイムでトラブルに対処した人々の数はきわめて多数である。手術を成功させ、患児を救おうという情熱ばかりに依存せざるを得ない現在の状況は、医療として決して妥当な姿ではないと思われる。また、医療経済効率の面からは私立医科大学として取り組むべきことなのかとの疑問さえ浮かんでくるが、今後経験を積みながら徐々に解決していくべきであり、その間飽くことなく協力態勢をとり続けていただきたいと願っている。

5. おわりに

日本人小児として初めて米国で肝移植をうけ、まさによみがえった症例を経験し、約20年にわたる準備ののちに、多くの方々の協力を得て当科における小児

肝移植第1例を施行した。きわめて遅々とした道筋であったが今後への礎は築けたと確信している。

これらの経験から、以下のことを申し上げたい。

新しい医療技術を導入するに当たっては、充分すぎるほどの周到な用意のうえ、時期をみて果敢に始めなければならない。その時期は他者のペースに惑わされることなく、成し遂げうる確信を持たたときとすべきである。生体肝移植は recipient および donor ふたつのいのちに関わってくることでもあり、特に慎重にならざるをえなかった。

われわれの本懐とするところは、小さな子供とご家族の満面の笑みにまみえることであって、功名心や先陣争いにまきこむようなことは許し難いことである。

若い東京医大人への提言:

始めなければ始まらない
始めるに遅すぎることはない
功名と医療は無縁である