

肝移植症例登録報告

日本肝移植研究会

Liver Transplantation in Japan –Registry by the Japanese Liver Transplantation Society–

The Japanese Liver Transplantation Society

【Summary】

As of December 31, 2014, a total of 7,937 liver transplants have been performed in 67 institutions in Japan. This total included 7,673 living-donor transplants and 264 cadaveric-donor transplants (261 from heart-beating donor and 3 from non-heart-beating donor). The annual total of liver transplants in 2014 increased to 463, from 408, in 2013. The number of liver transplants from living-donor increased to 418, from 369, whereas the number of liver transplants from heart-beating cadaveric donor did not change significantly. The most frequent indication was cholestatic disease, followed by neoplastic disease. As for the graft liver in living-donor cases, right-lobe graft was the most popular (35%). Patient survival following transplantation from heart-beating donor (1 year, 87.1%; 3 year, 83.9%; 5 year, 83.1%; 10 year, 77.4%; 15 year, 77.4%) was similar to those from living-donors (1 year, 84.1%; 3 year, 79.9%; 5 year, 77.4%; 10 year, 72.2%; 15 year, 68.3%; 20 year, 66.6%). Graft survival was very much the same as patient survival. As for ABO-incompatible transplantation, new strategies including portal vein infusion and rituximab prophylaxis have been improving the prognosis in adults as well as in children older than 3 years.

Keywords: Japanese Liver Transplantation Society, registry, cadaveric liver transplantation, living-donor liver transplantation, prognosis

I. はじめに

日本肝移植研究会は、1992年より肝移植症例の登録を開始し、1998年、2000年、そして2002年以降は毎年集計結果を誌上報告してきた¹⁻¹⁵⁾。今回2014年末までの肝移植症例の集計を終了したので、その結果を報告する。なお、2002年以降の報告³⁻¹⁵⁾と同様、本邦で行われた肝移植のみについての報告である。

II. 対象と方法

初期にはレシピエント・ドナー合わせて25項目からなる登録用紙を年1回各施設に送付・回収する方法により登録業務を行ってきたが、よりリアルタイムでの移植症例の把握を目差し、2001年に登録法の改定を行った。すなわちレシピエント情報9項目のみよりなる一次登録用紙（「肝移植実施報告用紙」）をあらかじめ各移植施設に配布しておき、移植当日または翌日

にこれに記入し事務局宛FAXしていただくこととした。このデータをもとに、年1回各施設に二次登録/予後調査用紙を送付・回収することにより、レシピエントおよびドナーについて残りの16項目のデータの追加を行った。

その後、2012年1月1日以降の症例を対象として、webでの登録に移行した。これに伴い登録項目が大幅に拡充されたので、2013年には、2012単年の移植例のみについて、詳細な報告を行った。本論文は、そのような詳細報告ではなく、2014年末までの全症例についての、これまでと同様の形態での報告である。

今回の集計対象は2014年末までに本邦で施行された肝移植である。旧制度で登録された2011年末までの肝移植と、新制度で2015年5月31日までに登録された肝移植のうち移植日が2014年末までのものを対象とした。

累積生存率はKaplan-Meier法で算出し、有意差の

検定は logrank test で行った。

<協力施設：67 施設>

愛知医科大学 2, 旭川医科大学 6, 岩手医科大学 60 (4), 愛媛大学 63, 大阪医科大学 34, 大阪市立大学 26, 大阪大学 249 (20), 岡山大学 347 (21), 沖縄県立中部病院 2, 鹿児島大学 1, 神奈川県立こども医療センター 65, 金沢医科大学 28, 金沢大学 73 (3), 関西医科大学 29, 北里大学 8, 九州大学 569 (16), 京都大学 1,730(42), 京都府立医科大学 91(3), 熊本大学 428 (7), 久留米大学 3, 群馬大学 52, 慶應義塾大学 231 (4), 神戸国際フロンティアメディカルセンター 3, 神戸市立医療センター中央市民病院 46, 神戸大学 80 (8), 国立成育医療研究センター 311 (12), 国立病院岡山医療センター 6, 国立病院水戸医療センター 1, 相模原協同病院 2, 自治医科大学 264 (1), 島根大学 1, 順天堂大学 74(4), 昭和大学 1, 信州大学 315(14), 千葉大学 55 (3), 筑波大学 35, 東京医科歯科大学 6, 東京医科大学 58, 東京慈恵会医科大学 14, 東京女子

医科大学 143 (1), 東京大学 558 (22), 東北大学 165 (4), 徳島大学 24, 獨協医科大学 35, 鳥取大学 2, 富山大学 5, 長崎大学 211 (2), 名古屋市立大学 54, 名古屋大学 219 (22), 奈良県立医科大学 13, 新潟大学 114(3), 日本医科大学 15, 日本赤十字社医療センター 57, 日本大学 24, 兵庫医科大学 18, 弘前大学 48, 広島大学 228 (11), 福岡大学 10, 福岡徳洲会病院 1, 福島県立医科大学 51, 藤田保健衛生大学 53, 北海道大学 281 (35), 松波総合病院 25, 三重大学 147 (2), 山形大学 1, 山口大学 4, 横浜市立大学 62

(数字は 2014 年末までの実施移植数。括弧内はそのうち死体移植の数)

III. 結果と考察

総移植数は 7,937 であり、ドナー別では、死体移植が 264(脳死移植 261, 心停止移植 3), 生体移植が 7,673 であった(表 1)。また、初回移植 7,682, 再移植 242, 再々移植 13 であった(死体移植がおのおの 206, 51, 7, 生体移植がおのおの 7,476, 191, 6)。

生体・死体別の年次移植数の変遷を表 2 に示す。移植の総数は毎年着実に増加を続け 2005 年に 570 のピークに達した後、減少に転じた。2012 年 422, 2013 年 408 と減少傾向が続いていたが、2014 年は 463 と増加した。1999 年に開始された脳死移植の年次実施数は、改正法が年度半ばに施行された 2010 年に 30 と著明に増加したが、その後 2011~2014 年は年間 40 程度にとどまっている。なお、1964 年, 1968 年, 1993 年の死体肝移植は、いずれも心停止ドナーからの移植

表 1 本邦における肝移植数

Living-donor Transplantation	7,673
Cadaveric Transplantation	264
Heart Beating Donor	261
Non-heart Beating Donor	3
Primary Transplantation	7,682
Retransplantation	242
Third Transplantation	13

表 2 本邦における肝移植数の推移 (1964~2014 年)

Year	(Adults: ≥18 years)														
	1964	1968	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	
Living-donor	0	0	1	10	30	31	51	82	111	120	157	208	251	327	
					(2)		(2)	(6)	(10)	(22)	(48)	(90)	(142)	(188)	
Cadaveric	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	6	
							(1)						(1)	(4)	
Total	1	1	1	10	30	31	52	82	111	120	157	208	253	333	
					(2)		(3)	(6)	(10)	(22)	(48)	(90)	(143)	(192)	

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
	417	434	440	551	566	505	433	464	465	443	408	381	369	418	7,673
	(264)	(292)	(300)	(426)	(446)	(383)	(303)	(326)	(324)	(299)	(264)	(256)	(253)	(276)	(4,922)
	6	7	2	3	4	5	10	13	7	30	41	41	39	45	264
	(3)	(4)	(1)	(3)	(4)	(5)	(9)	(13)	(7)	(27)	(36)	(34)	(37)	(39)	(228)
	423	441	442	554	570	510	443	477	472	473	449	422	408	463	7,937
	(267)	(296)	(301)	(429)	(450)	(388)	(312)	(339)	(331)	(326)	(300)	(290)	(290)	(315)	(5,150)

である。表2の括弧内は18歳以上の大人の移植数を表している(本報告を通じて、18歳未満を小児、18歳以上を大人と定義して記載する)。

レシピエントの性別と年齢の分布は、表3A、表3Bの通りであった。脳死移植では、レシピエントの最低齢は生後19日(男、新生児ヘモクロマトーシス)、最高齢は69歳(女、C型ウイルス性肝硬変)であった。一方、生体移植では、レシピエントの最低齢は生後9日(男、新生児ヘモクロマトーシス)、最高齢は74歳(女、原発性胆汁性肝硬変)であった。

レシピエントの原疾患を死体、生体別に示す。死体肝移植は表4Aの通りであり、近年急性肝不全の増加が目立っている。生体肝移植は表4Bの通りであり、胆汁うっ滞性疾患が最多を占め、その内訳では小児は胆道閉鎖症が、大人は原発性胆汁性肝硬変が、それぞれ最も多かった。胆汁うっ滞性疾患の「その他」には、肝内結石症7、短腸症候群による二次性胆汁性肝硬変6などがあった。また、何らかの治療/診断的手技の後に生じた二次性胆汁性肝硬変に対する移植が10、うち6は手術後であり、腹腔鏡下胆摘後の胆管損傷/狭窄4が含まれていた。肝細胞性疾患では、近年B型ウイルス性肝硬変が減少し、代わってアルコール性肝硬変やNASHが増加している(表4C)。腫瘍性疾患については肝細胞癌が大半を占めた。肝細胞癌に併存する慢性肝疾患の「その他」は、cryptogenic cirrhosis 41、自己免疫性肝炎9、胆道閉鎖症5などであった(正常肝4)。転移性肝腫瘍19のうち神経内分泌腫瘍の転移が16(原発巣は膵12、直腸3、胃1)と大半を占め、他は脳腫瘍、副腎癌、膵 solid pseudopapillary tumor が各1であった。腫瘍性疾患の「その他」は、胆管細胞癌9、epithelioid hemangioendothelioma 7、肝血管肉腫と肝未分化肉腫と限局性結節性過形成が各1であった。なお、胆管細胞癌は1例を除き、摘出肝の病理的検索により移植後に初めて診断されたものである(併存疾患は原発性硬化性胆管炎4、Caroli病2、胆道閉鎖症1、B型ウイルス性肝硬変1、cryptogenic cirrhosis 1)。急性肝不全の「その他」は、ヘモクロマトーシス9、熱中症1、毒キノコ摂取1、妊娠脂肪肝1、NASH 1、巨大甲状腺腫摘除術後1、家族性血球貪食性リンパ組織球症1であった。なお、いわゆるやせ薬によるものは薬剤性の項に含めた。代謝性疾患の「その他」は、アミロイドーシス5、胆汁酸代謝異常症4、クリグラー・ナジャール病3、ミトコンドリアDNA枯渴症候群3、ポルフィリン症2、家族性高コレステロー

ル血症2、メープルシロップ尿症2、その他、アルギニン血症、アルギノコハク酸尿症、Dubin-Johnson症候群、Protein C欠損症各1であった。なお、表4Bの一番下の「その他」の疾患群の中には、先天性肝線維症26、多発性肝嚢胞症22、特発性門脈圧亢進症9、GVHD 5[骨髄移植後4、新生児期に発症した重症複合型免疫不全症(SCID)による母親のリンパ球によるもの1]、肝切除後の肝不全4(うち1は生体肝提供術後)などがあつた。

表5Aに死体移植の移植肝を示す。全肝移植が大半を占めたが、いわゆる monosegment graft、外側区域 graft、左葉 graft、左葉+尾状葉 graft、右葉 graft、右三区域 graft も用いられた。表5Bに生体移植の移植肝を示す。右葉 graft が最も多く、外側区域 graft がこれに次いだ。全肝グラフトと右三区域 graft のすべてはドミノ移植によるものである。なお、ドミノ移植は合計46が施行されており(後述:表8)、全肝および右三区域以外のグラフトは、右葉11、左葉(+尾状葉)7であった(うち split が3)。また、1人のレシピエントが2人のドナーから肝の提供を受けるいわゆる「dual graft」が2例あり、いずれも右葉と左葉を提供された。

ドナーの性別と年齢の分布は、死体移植は表6Aの通りであった(延べ人数)。摘出肝の split が行われ2人のレシピエントに移植された事例があるので、実人数はこれより少なくなるが、詳細は割愛する。なお、最高齢の脳死ドナーは73歳であった。一方、生体ドナーは表6Bの通りであった(延べ人数)。30歳代が最も多く、20歳代がこれに次いだ。最年少は17歳(息子4、母1、妹1)、最高齢は70歳(祖母1、夫1)であった。なお、10歳未満のドナーは、ドミノ移植の二次ドナーである。前述のように dual graft が2あったため、表6Bの合計は、生体肝移植の総数7,673より2多い7,675になっている。なお、3人のドミノ移植のドナー(20歳代、50歳代、60歳代のいずれも男性)で split が行われているので、実人数で示せば、表6Bは20歳代男性、50歳代男性、60歳代男性につきそれぞれ1を減じ、合計7,672名のドナーとなる。

生体ドナーの続柄を表7に示す(延べ人数)。小児では、両親が95%と大半を占めた。一方、大人では、子供(44%)、配偶者(23%)、兄弟姉妹(18%)、両親(10%)の順に多かった。やはり dual graft のため、表7の合計は生体肝移植の総数7,673より2多い7,675になっている。また、3人のドミノ移植のドナーで split

表 3A レシピエントの年齢・性別：死体肝移植

Age	0～9	10～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70～79	Total
Male	7	6	16	24	36	37	18	0	144
Female	14	13	7	23	14	26	23	0	120
Total	21	19	23	47	50	63	41	0	264

表 3B レシピエントの年齢・性別：生体肝移植

Age	0～9	10～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70～79	Total
Male	959	274	168	242	445	1,087	483	3	3,661
Female	1,325	299	219	250	442	898	561	18	4,012
Total	2,284	573	387	492	887	1,985	1,044	21	7,673

表 4A レシピエントの原疾患：死体肝移植，初回移植

	Age of Recipient		Total
	< 18 y.o.	≥ 18 y.o.	
Cholestatic Diseases	13	40	53
Biliary Atresia	10	11	21
Primary Sclerosing Cholangitis	3	13	16
Primary Biliary Cirrhosis	0	14	14
Alagille Syndrome	0	1	1
Caroli Disease	0	1	1
Hepatocellular Diseases	0	54	54
HCV	0	22	22
HBV	0	14	14
Alcoholic	0	5	5
AIH	0	4	4
NASH	0	4	4
Cryptogenic Cirrhosis	0	5	5
Vascular Diseases	0	2	2
Budd-Chiari	0	2	2
Neoplastic Diseases	1	21	22
Hepatocellular Carcinoma	0	21	21
Hemangioma	1	0	1
Acute Liver Failure	6	49	55
HBV	1	14	15
Drug-induced	0	8	8
Autoimmune Hepatitis	0	4	4
Viral (≠HBV)	1	0	1
Hemochromatosis	1	0	1
Unknown	3	23	26
Metabolic Diseases	4	13	17
Wilson Disease	1	5	6
Citruinemia	1	4	5
OTC Deficiency	2	1	3
Familial Amyloid Polyneuropathy	0	2	2
Glycogen Storage Disease	0	1	1
Others	0	3	3
Polycystic Liver	0	2	2
Others	0	1	1
Total	24	182	206

表 4B レシピエントの原疾患：生体肝移植，初回移植

	Age of Recipient		Total
	< 18 y.o.	≥ 18 y.o.	
Cholestatic Diseases	1,953	1,068	3,021
Biliary Atresia	1,791	194	1,985
Primary Biliary Cirrhosis	0	652	652
Primary Sclerosing Cholangitis	25	176	201
Alagille Syndrome	81	3	84
Byler's Disease	38	2	40
Caroli Disease	6	10	16
Congenital Bile Duct Dilatation	6	7	13
Others	6	24	30
Hepatocellular Diseases	45	1,429	1,474
HCV	1	649	650
HBV	0	273	273
Alcoholic	0	213	213
Autoimmune Hepatitis	5	87	92
NASH	2	72	74
Cryptogenic Cirrhosis	29	128	157
Others	8	7	15
Vascular Diseases	39	43	82
Budd-Chiari Syndrome	7	37	44
Congenital Absence of Portal Vein	26	2	28
Others	6	4	10
Neoplastic Diseases	103	1,528	1,631
Hepatocellular Carcinoma	8	1,488	1,496
HCV	0	897	897
HBV	0	423	423
Alcoholic	0	68	68
Primary Biliary Cirrhosis	0	22	22
NASH	0	16	16
Others	8	62	70
Hepatoblastoma	85	1	86
Liver Metastasis	1	18	19
Hemangioma	4	7	11
Others	5	14	19
Acute Liver Failure	237	502	739
HBV	7	147	154
Autoimmune Hepatitis	2	36	38
Drug-induced	2	36	38
Viral (≠ HBV)	13	17	30
Unknown	202	262	464
Others	11	4	15
Metabolic Diseases	250	212	462
Wilson Disease	63	64	127
Familial Amyloid Polyneuropathy	0	83	83
OTC Deficiency	58	2	60
Citrullinemia	12	41	53
Glycogen Storage Disease	20	9	29
Methylmalonic Acidemia	26	0	26
Primary Hyperoxaluria	14	6	20
CPS deficiency	16	0	16
Tyrosinemia	13	0	13
Propionic acidemia	10	0	10
Others	18	7	25
Others	26	41	67
Total	2,653	4,823	7,476

表 4C レシピエントの原疾患：肝細胞性疾患の内訳（生体肝移植，1989～2014 年）

Year	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
HCV	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	9	13	21	38	33	53	71	53	38	37	46	50	47	46	44	50	650
HBV	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	13	12	19	21	17	30	31	27	18	17	13	13	8	15	10	4	274
Alcohol	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	3	4	1	8	8	16	15	15	18	18	23	13	22	25	19	213
AIH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	6	7	3	7	7	4	11	4	7	6	6	3	7	9	92
NASH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	2	2	2	7	4	10	10	8	11	15	74
Cryptogenic	0	0	1	1	1	0	3	1	5	6	9	7	7	3	4	13	10	17	14	11	6	6	12	5	7	8	157
Others	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	2	1	0	0	3	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	15
Total	0	0	1	1	1	1	3	3	10	11	37	40	59	70	65	115	137	118	99	94	95	108	96	100	105	106	1,475

表 5A 移植肝：死体肝移植

	Age of Recipient		Total
	<18 y.o.	≥18 y.o.	
Monosegment	2	0	2
Lateral Segment	13	0	13
Left Lobe	2	1	3
Left Lobe + Caudate Lobe	1	3	4
Right Lobe	1	11	12
Right Trisegment	1	11	12
Whole Liver	16	202	218
	36	228	264

表 5B 移植肝：生体肝移植

	Age of Recipient		Total
	<18 y.o.	≥18 y.o.	
Monosegment	141	0	141
Lateral Segment	1,888	5	1,893
Posterior Segment	4	108	112
Left Lobe	525	995	1,520
Left Lobe + Caudate Lobe	107	1,163	1,270
Right Lobe	85	2,622	2,707
Right Trisegment	0	1	1
Whole Liver (Domino)	1	26	27
Dual Graft (Left + Right Lobes)	0	2	2
	2,751	4,922	7,673

表 6A ドナーの年齢・性別：死体肝移植

Age	0～9	10～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70～79	Unknown	Total
Male	1	7	21	25	44	26	13	3	9	149
Female	2	4	15	19	22	27	20	3	1	113
Unknown	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Total	4	11	36	44	66	53	33	6	11	264

表 6B ドナーの年齢・性別：生体肝移植

Age	0～9	10～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70～79	Total
Male	0	47	1,202	1,403	772	528	210	1	4,163
Female	1	21	730	1,263	790	569	137	1	3,512
Total	1	68	1,932	2,666	1,562	1,097	347	2	7,675

が行われているので、実人数で示せば、表 7 は合計 7,672 名のドナーとなる。なお、split のドミノ移植のレシピエント 6 人の内訳は、1 人が小児（左葉を移植された）、5 人が大人（右葉 3，左葉 2）であった。ドミノ移植の年次数の変遷を表 8 に示す。なお、ドミ

ノ移植の二次ドナーは、メープルシロップ尿症 1 の他はすべて家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）であった。

生体肝移植におけるレシピエントとドナーの ABO 血液型適合度を表 9 に示す。「dual graft」のうち 1 例

表7 生体ドナーの続柄

	Age of Recipient		Total
	< 18 y.o.	≥ 18 y.o.	
Mother	1,438	263	1,701
Father	1,174	245	1,419
Son	0	1,494	1,494
Daughter	0	652	652
Brother	12	500	512
Sister	4	368	372
Nephew	0	64	64
Grandmother	53	2	55
Aunt	25	12	37
Cousin	3 (Male 2, Female 1)	29 (Male 24, Female 5)	32
Uncle	13	13	26
Grandfather	22	0	22
Niece	0	11	11
Father's cousin	2 (Male 1, Female 1)	0	2
Mother's cousin	0	1 (Female)	1
Grandson	0	1	1
Cousin's son	0	1	1
Cousin's daughter	0	1	1
Wife	0	635	635
Husband	0	519	519
Brother-in-law	0	24	24
Son-in-law	0	19	19
Sister-in-law	0	8	8
Father-in-law	2	3	5
Daughter-in-law	0	4	4
Nephew-in-law	0	4	4
Mother-in-law	0	3	3
Grandfather-in-law	1	0	1
Uncle-in-law	0	1	1
Common-law husband	0	1	1
Common-law wife	0	1	1
Friend	0	1 (Female)	1
Domino	2 (Male 1, Female 1)	44 (Male 22, Female 22)	46
	2,751	4,924	7,675

表8 ドミノ肝移植数の推移 (1989~2014年)

Year	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
≥18 years	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	4	1	7	4	2	1	1	4	4	2	0	0	2	4	44
<18 years	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Total	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	4	1	8	4	2	1	1	4	4	2	0	0	2	5	46

は、ABO一致のドナーとABO適合のドナーの2人から移植されていたので、集計から除いた。このため、表9の合計は生体肝移植の総数7,673より1少ない7,672になっている。なお、「dual graft」の他の1例は、ABO適合の2人のドナーから移植されていたので、「適合」に含めた。ABO不適合の頻度は、大人10.3%、小児14.0%であった。表10に、大人・小児別のABO不適合移植数の年次推移を示す。

移植後の累積生存率、生着率(表11)とも、生体肝移植と死体肝移植の間に差がなかった。生体肝移植と脳死肝移植との比較においても差はなかった(図1)。以下、疾患(群)別の生存率データについては、10移植以上の疾患(群)については必ず記載し、それ以下の場合は適宜記載することとする。

死体肝移植のうち、脳死肝移植の予後は、以下の通りであった(表12)。

- 1) 再移植/再々移植は、初回移植に比し予後が有意に悪かった(p<0.0001, 図2)。
- 2) 小児と大人では差がなかった(図3)。

表9 生体肝移植におけるレシピエントとドナーのABO血液型適合度

	Age of Recipient		Total
	<18 y.o.	≥18 y.o.	
Identical	1,810	3,315	5,125
Compatible	557	1,101	1,658
Incompatible	384	505	889
	2,751	4,921	7,672

表10 生体肝移植におけるABO不適合移植数の推移(1989~2014年)

Year	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
≥18 years	0	0	1	0	0	1	1	0	5	3	5	5	17	13	22	33	47	31	47	42	39	35	44	33	33	48	505
<18 years	0	0	4	4	11	12	9	11	14	9	13	8	13	21	13	20	24	18	21	18	27	23	24	16	24	27	384
Total	0	0	5	4	11	13	10	11	19	12	18	13	30	34	35	53	71	49	68	60	66	58	68	49	57	75	889

表11 移植後の累積生存率と累積生着率

	n	Patient Survival (%)						Graft Survival (%)					
		1 year	3 year	5 year	10 year	15 year	20 year	n	1 year	3 year	5 year	10 year	15 year
Cadaveric Donor	264	86.1	82.9	82.1	76.5	76.5	264	85.3	82.1	80.5	75.0	75.0	
Heart-beating	261	87.1	83.9	83.1	77.4	77.4	261	86.3	83.1	81.5	75.9	75.9	
Non-heart-beating	3	0.0					3	0.0					
Living Donor	7,673	84.1	79.9	77.4	72.2	68.3	7,673	83.4	78.9	76.3	70.3	65.6	62.8

- 3) 脳死肝移植の疾患群別の予後には有意差を認めなかった(図4)

生体肝移植の予後は、以下の通りであった(表13-1, 表13-2)。

- 1) 再移植/再々移植は、初回移植に比し予後が有意に悪かった(p<0.0001, 図5)。
- 2) レシピエントの性別では女性の予後が有意によかった(p=0.0004, 図6)。
- 3) 小児と大人では、後者で有意に予後が悪かった(p<0.0001, 図7A)。10歳毎に区切った年齢群で比較した場合も有意差を認めた(p<0.0001, 図7B)。なお、0~9歳を0歳と1~9歳の2群に分けて比較したが、両群間に差を認めなかった(data not shown)。
- 4) 原疾患別の予後を検討した。まず、6つの疾患群について比較すると、有意な差が認められた(p<0.0001, 図8A)。個々の疾患群の検討では、胆汁うっ滞性疾患の中で疾患の間に予後に有意差を認めた(p<0.0001, 図8B)。肝細胞性疾患では、疾患間に生存率の有意な差を認めた(p=0.0266, 図8C)。HCVとHBVを比較すると、後者の予後が有意によかった(p=0.0015)。腫瘍性疾患では、疾患群内で予後に有意差を認めた(p=0.0007, 図8D)。腫瘍性疾患のうち、胆管細胞癌(n=9)の予後は1年66.7%、3年・5年・10年・15年55.6%、epithelioid hemangioendothelioma(n=7)は1年71.4%、3年・5年57.1%であった。急性肝不全の中では、疾患間に生存率の有意な差を認めなかった(図8E)。代謝性疾患では、疾患の間に有意差を認めた(p<0.0001, 図8F)。

表 12 脳死肝移植におけるレシピエントの累積生存率

		n	Cumulative Survival (%)				
			1 year	3 year	5 year	10 year	15 year
Primary or Re-transplant	Primary	203	91.6	89.7	88.7	85.7	85.7
	Re- and Re-re-transplantation	58	71.2	63.1	63.1	43.3	43.3
Recipient Age	< 18	34	84.5	84.5	84.5	84.5	84.5
	18 ≤	227	87.5	83.7	82.8	75.3	75.3
Indication (Primary)	Cholestatic Disease	51	91.8	91.8	91.8	84.7	84.7
	Biliary Atresia	19	89.5	89.5	89.5	89.5	89.5
	Primary Biliary Cirrhosis	14	92.9	92.9	92.9	61.9	
	Primary Sclerosing Cholangitis	16	92.9	92.9	92.9	92.9	92.9
	Hepatocellular Disease	54	88.5	83.7	83.7	83.7	
	HCV	22	86.4	80.6	80.6	80.6	
	HBV	14	84.4	84.4	84.4	84.4	
	Neoplastic Disease	21	85.7	85.7	85.7		
	HCC	20	90.0	90.0	90.0		
	Acute Liver Failure	55	93.7	91.3	91.3	91.3	
	HBV	15	85.7	85.7	85.7	85.7	
	Unknown	26	100.0	94.7	94.7		
	Metabolic Disease	17	100.0	100.0	90.0	90.0	90.0

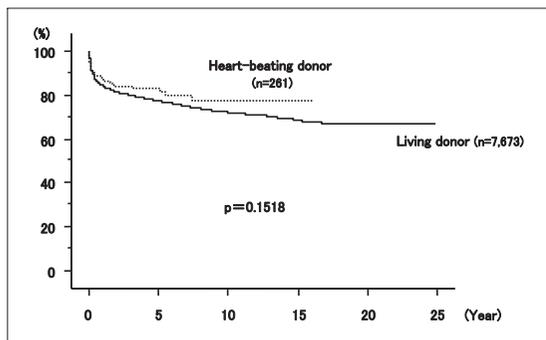


図 1 生体肝移植と脳死肝移植における累積生存率

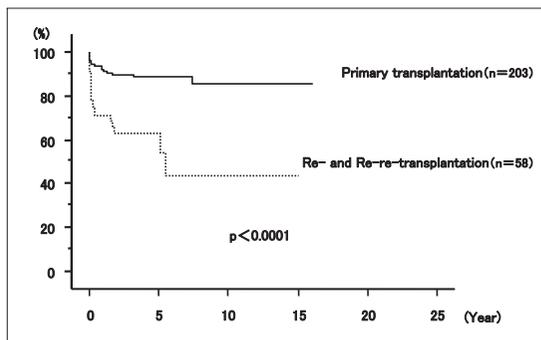


図 2 脳死肝移植における初回移植と再移植の累積生存率

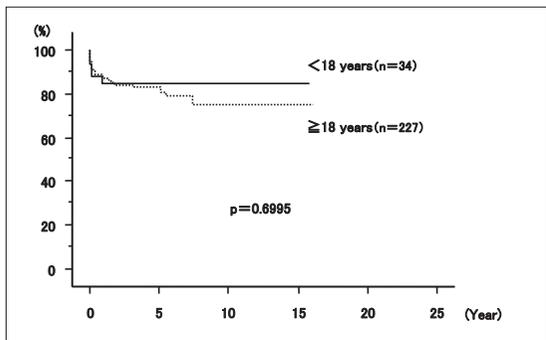


図 3 脳死肝移植における年齢別の累積生存率

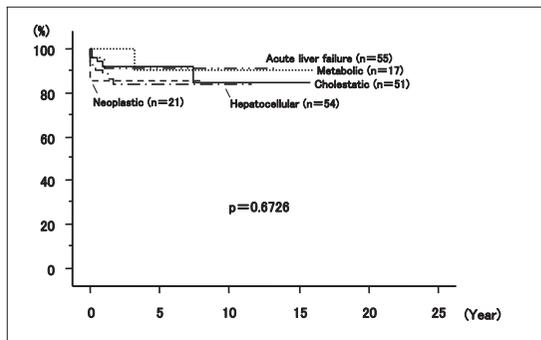


図 4 脳死肝移植における疾患別の累積生存率

表 13-1 生体肝移植におけるレシピエントの累積生存率-1

		n	Cumulative Survival (%)					
			1 year	3 year	5 year	10 year	15 year	20 year
Primary or Retransplant	Primary	7,476	84.8	80.6	78.0	72.7	68.7	67.1
	Re- and Re-re-transplantation	197	59.1	55.8	54.4	52.0	52.0	
Recipient Gender	Male	3,661	84.1	78.7	75.6	69.5	66.2	63.4
	Female	4,012	84.1	81.1	79.1	74.6	70.2	69.3
Recipient Age	< 18	2,751	89.1	87.5	86.4	83.8	81.8	80.9
	18 ≤	4,922	81.3	75.7	72.4	65.3	58.5	50.5
	~ 9	2,284	90.0	88.3	87.6	85.3	84.2	84.0
	10 ~ 19	573	85.1	84.0	81.2	76.9	70.2	65.5
	20 ~ 29	387	81.2	76.6	74.6	67.8	61.6	
	30 ~ 39	492	77.9	72.3	69.6	65.3	60.1	60.1
	40 ~ 49	887	80.7	76.3	74.4	67.2	60.0	51.8
	50 ~ 59	1,985	82.0	75.5	71.3	65.2	59.0	
	60 ~ 69	1,044	81.6	75.5	71.9	62.3	49.8	
	70 ~ 79	21	81.0	74.7	65.4	65.4		
Indication (primary)	Cholestatic Disease	3,021	88.1	86.4	85.1	80.9	77.5	76.2
	Biliary Atresia	1,985	91.2	90.1	89.3	86.5	84.9	84.2
	Primary Biliary Cirrhosis	652	81.9	79.4	77.7	72.5	65.1	57.3
	Primary Sclerosing Cholangitis	201	78.8	74.9	70.4	54.0	40.8	
	Alagille Syndrome	84	92.9	91.6	91.6	85.4	85.4	85.4
	Byler's Disease	40	92.4	89.6	86.8	82.5	55.7	55.7
	Caroli Disease	16	80.0	80.0	72.7	72.7	72.7	
	Congenital Bile Duct Dilatation	13	71.8	71.8	71.8	71.8	53.8	
	Hepatocellular Disease	1,474	81.3	77.0	74.4	66.3	62.4	62.4
	HCV	650	79.6	73.9	70.0	60.5	57.7	
	HBV	273	84.4	80.4	79.2	73.8	73.8	
	Alcoholic	213	84.2	81.2	78.6	66.1	49.6	
	Autoimmune Hepatitis	92	79.7	78.3	78.3	75.0	68.7	
	NASH	74	81.1	81.1	77.6	58.2		
	Cryptogenic Cirrhosis	157	80.6	76.9	74.4	67.0	62.5	62.5
	Vascular Disease	82	91.2	87.0	85.4	85.4	78.9	78.9
	Budd-Chiari	44	90.6	85.4	82.4	82.4	72.1	72.1
	Congenital Absence of Portal Vein	28	92.9	89.0	89.0	89.0	89.0	
	Neoplastic Disease	1,631	84.4	74.7	69.4	60.5	50.1	50.1
	HCC	1,496	84.5	74.5	69.3	60.5	51.2	51.2
	Hepatoblastoma	86	88.8	84.3	78.5	78.5	78.5	
	Liver Metastasis	19	73.7	68.0	56.7	22.7		
	Hemangioma	11	90.9	90.9	68.2	68.2	68.2	
	Acute Liver Failure	739	75.4	72.3	70.8	68.6	67.5	65.3
	HBV	154	78.5	75.8	75.0	74.2	74.2	70.1
	Autoimmune Hepatitis	38	76.2	76.2	76.2	76.2		
	Drug-induced	38	76.2	76.2	73.0	68.4	68.4	68.4
	Viral (≠HBV)	30	63.3	63.3	63.3	63.3	63.3	
	Unknown	464	74.8	70.8	69.0	66.1	64.3	62.5
	Metabolic Disease	462	89.9	86.8	84.9	82.9	74.9	62.2
	Wilson Disease	127	91.1	89.3	87.5	85.5	78.3	78.3
	Familial Amyloid Polyneuropathy	83	96.3	89.7	85.4	81.1	70.8	60.6
OTC Deficiency	60	96.5	96.5	96.5	96.5	96.5	96.5	
Citrullinemia	53	96.2	96.2	96.2	96.2	89.8		
Glycogen Storage Diseases	29	82.1	71.1	71.1	71.1	59.2		
Methylmalonic Acidemia	26	84.6	84.6	84.6	84.6			
Primary Hyperoxaluria	20	63.8	63.8	63.8	63.8	63.8		
CPS Deficiency	16	93.8	93.8	93.8	93.8			
Tyrosinemia	13	92.3	76.9	76.9	76.9	76.9	76.9	
Propionic Acidemia	10	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0		

表 13-2 生体肝移植におけるレシピエントの累積生存率-2

		n	Cumulative Survival (%)					
			1 year	3 year	5 year	10 year	15 year	20 year
Donor Age	0~19	69	85.3	82.2	77.0	70.5	70.5	70.5
	20~29	1,932	86.4	83.0	80.7	76.6	72.6	71.3
	30~39	2,666	87.4	83.7	81.5	76.6	73.9	73.4
	40~49	1,562	82.6	78.4	76.4	70.9	66.0	62.7
	50~59	1,097	78.9	72.3	69.0	61.9	54.9	49.2
	60~	349	69.0	63.3	57.9	50.3	46.6	
Domino	Domino	46	84.8	69.2	63.9	53.0	35.4	
	Non-Domino	7,627	84.1	80.0	77.5	72.3	68.5	66.8
ABO Compatibility	Identical	5,125	85.1	81.0	78.4	73.1	69.0	66.6
	Compatible	1,658	84.6	80.4	77.8	72.3	69.3	69.3
	Incompatible	889	77.4	72.9	71.1	66.7	62.4	62.4

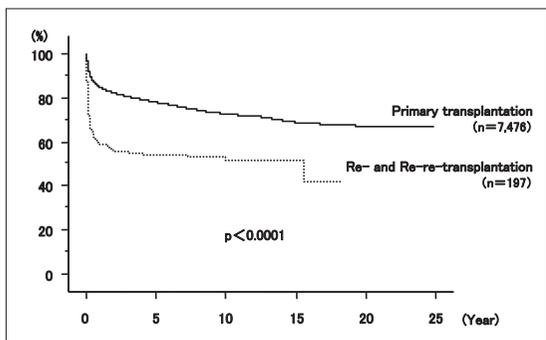


図 5 生体肝移植における初回移植と再移植の累積生存率

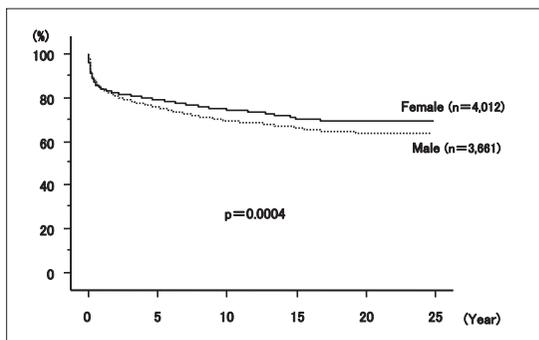


図 6 生体肝移植における性別の累積生存率

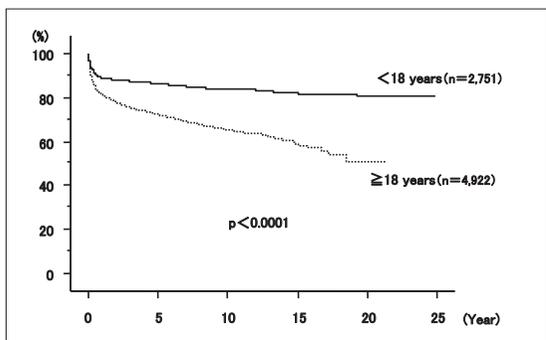


図 7A 生体肝移植における年齢別の累積生存率

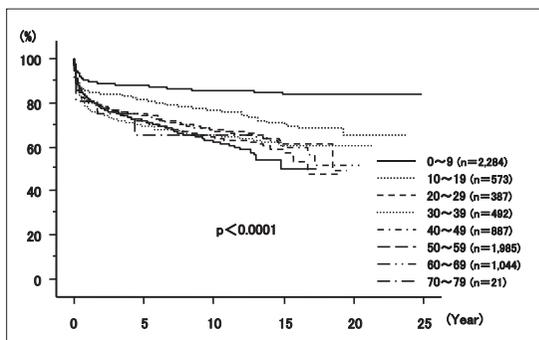


図 7B 生体肝移植における年齢別の累積生存率 (10歳ごとの年齢群比較)

「その他」の疾患群中では、先天性肝線維症は1年・3年・5年・10年・15年・20年とも88.0%，多発性肝嚢胞症は1年85.0%，3年78.9%，5年・10年

52.6%であった。症例数は少ないが、特発性門脈圧亢進症 (n=9) は1年・3年・5年・10年44.4%，GVHD (n=5) は1年75.0%，3年50.0%，5年25.0%

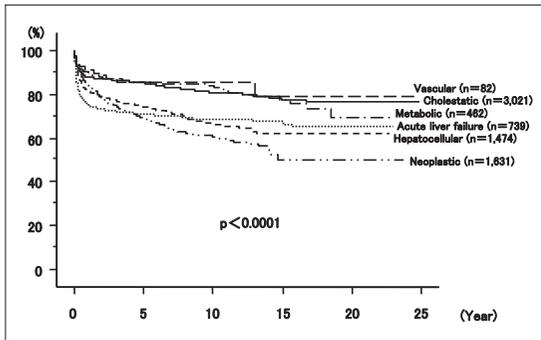


図 8A 生体肝移植における疾患群別の累積生存率

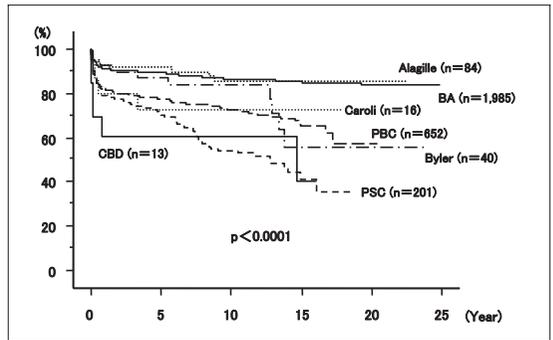


図 8B 生体肝移植における胆汁うっ滞性疾患の累積生存率

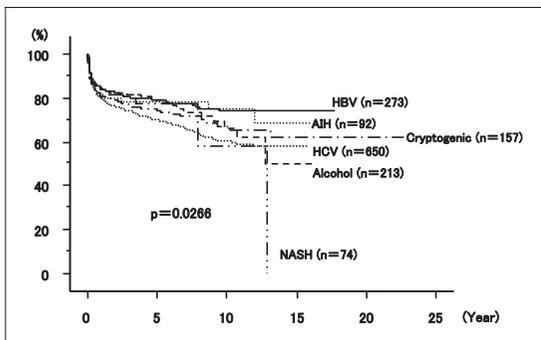


図 8C 生体肝移植における肝細胞性疾患の累積生存率

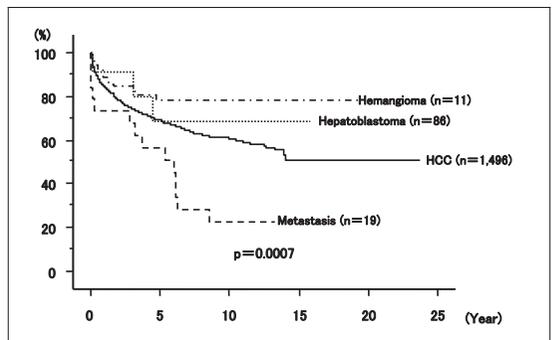


図 8D 生体肝移植における腫瘍性疾患の累積生存率

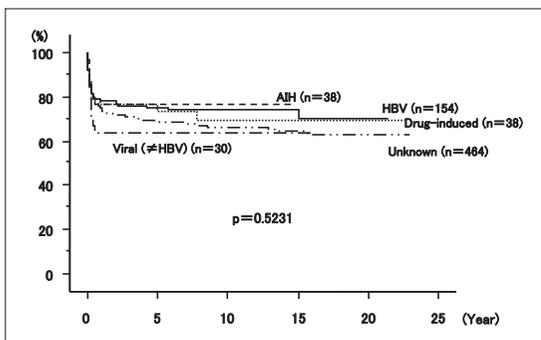


図 8E 生体肝移植における急性肝不全の累積生存率

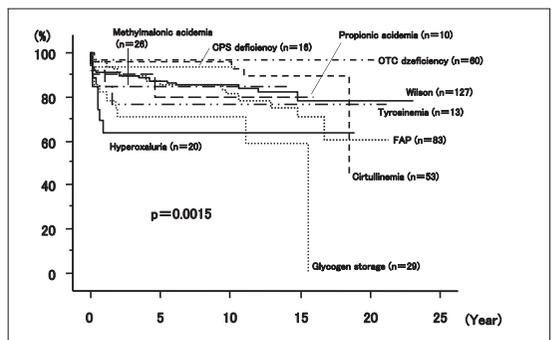


図 8F 生体肝移植における代謝性疾患の累積生存率

であった。

なお、再移植の適応疾患は、以前は「移植肝不全」とされることが多かったが、近年病態の理解が進むとともに、より特異的な病名が付けられるようになってきている。本研究会の登録においても再移植の適応疾患の整理を進めており、次回の報告では、

再移植後の予後について詳細な報告を行いたい。

- 5) レシピエントの ABO 血液型は、予後に影響を与えなかった (data not shown)。
- 6) ドナーの性別は、レシピエントの予後に影響を与えなかった (data not shown)。
- 7) ドナーの年齢を、10 歳毎に区切った年齢群で比較

すると、有意差を認めた ($p < 0.0001$, 図 9A)。HCV の症例に限って比較した場合も同様の結果であった ($p < 0.0001$, 図 9B)。60 歳以上のドナーから移植された HCV 症例 ($n=40$) の生存率は特に悪く 1 年 55.1%, 3 年 49.6%, 5 年 38.6%, 10 年 25.3% であった (最高齢は 66 歳)。

- 8) ドミノ移植は、それ以外の移植に比べて有意に予後が悪かった ($p=0.0254$, 図 10)。
- 9) ドナーの ABO 血液型は、予後に影響を与えなかった (data not shown)。
- 10) レシピエントとドナーの ABO 血液型適合度別の予後を見ると、血液型不適合群は、一致群、適合群に比し有意に予後が悪かった ($p < 0.0001$, 図 11A)。不適合群においてレシピエントの年齢別に予後を見ると、今回も 0~2 歳と 3 歳の間に差を認めた。そこで、0~2 歳、3~17 歳、18 歳以上、の 3 群に分けて比較すると、0~2 歳 (つまり 36 カ月未満) は 1 年 86.5%, 3 年 85.3%, 5 年 84.7%, 10 年 82.8%, 15

年・20 年 81.1% と良好であったのに対し、3~17 歳は 1 年 75.2%, 3 年 72.2%, 5 年 69.7%, 10 年 64.7%, 15 年 54.2%, 18 歳以上は 1 年 72.9%, 3 年 66.2%, 5 年 63.9%, 10 年 57.5%, 15 年 55.7%, と有意に悪かった ($p < 0.0001$, 図 11B)。

ABO 不適合移植に対しては、2000 年半ばよりいわゆる門注療法が、また、2004 年半ばより rituximab の投与が行われ、予後が改善してきている。そこで、前期 (2000 年以前)、中期 (2001~2004 年)、後期 (2005 年以降) の 3 期に分けて比較した。18 歳以上では、前期 (1 年・3 年・5 年 33.3%, 10 年 28.6%) → 中期 (1 年 62.4%, 3 年 56.5%, 5 年 52.9%, 10 年 50.6%) → 後期 (1 年 77.3%, 3 年 70.1%, 5 年 68.1%, 10 年 59.9%) と、次第に予後が改善していた ($p < 0.0001$, 図 11C)。3~17 歳の年長児では、後期 (1 年・3 年・5 年・10 年 85.2%) に著明な予後の改善がみられた ($p=0.0046$, 図 11D)。0~2 歳では時期間に有意差を認めなかった。

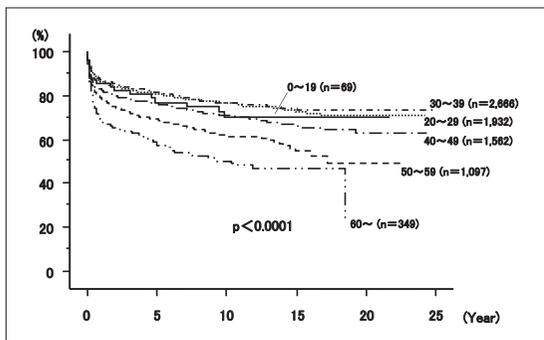


図 9A 生体肝移植におけるドナー年齢別の累積生存率

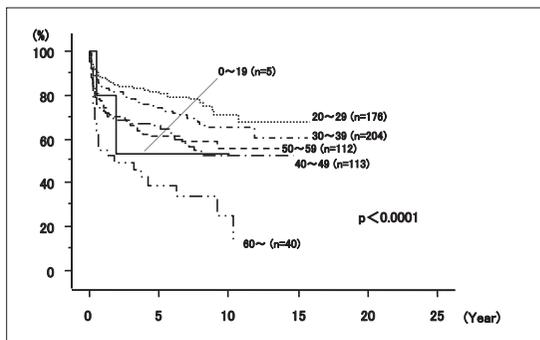


図 9B 生体肝移植の HCV 症例におけるドナー年齢別累積生存率

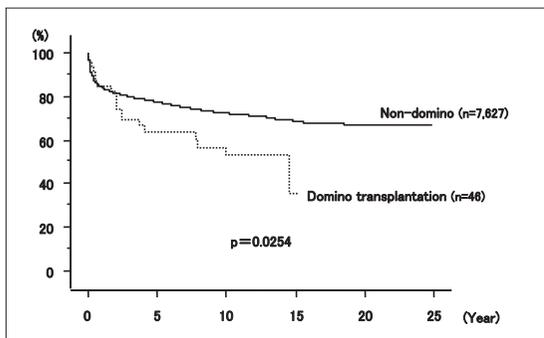


図 10 生体肝移植におけるドミノ移植/非ドミノ移植の有無別累積生存率

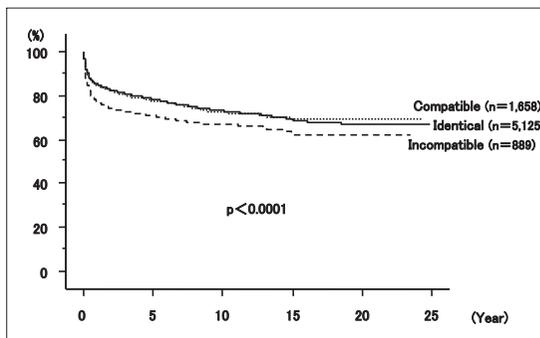


図 11A 生体肝移植における ABO 血液型適合度別の累積生存率

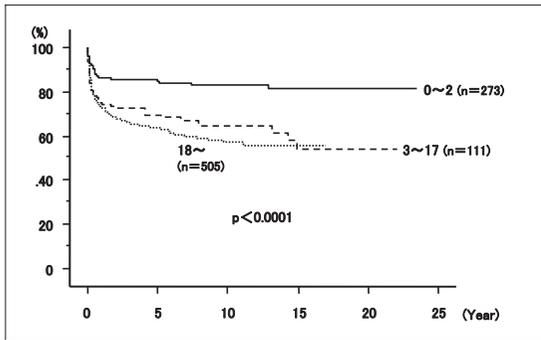


図 11B 生体肝移植の ABO 血液型不適合群におけるレシピエント年齢別の累積生存率

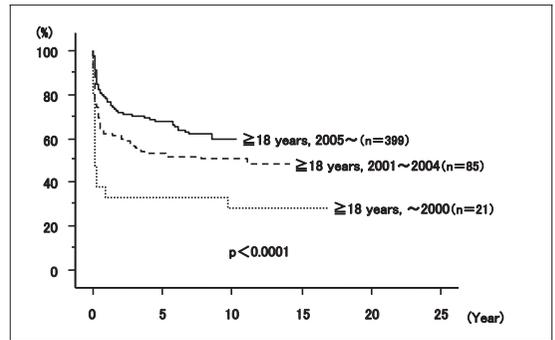


図 11C 生体肝移植の ABO 血液型不適合群におけるレシピエント年齢別・時期別の累積生存率 (18 歳以上)

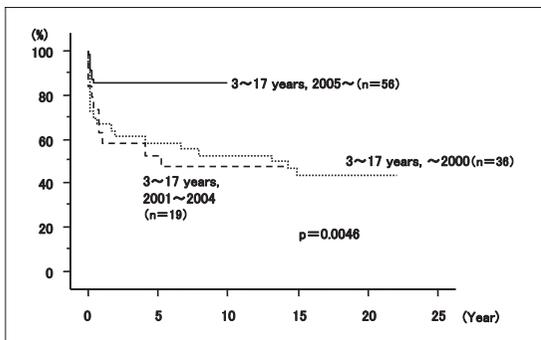


図 11D 生体肝移植の ABO 血液型不適合群におけるレシピエント年齢別・時期別の累積生存率 (3~17 歳)

IV. おわりに

肝移植研究会が 1992 年以來行ってきた症例登録の第 15 回の集計結果を誌上で公にすることができた。先に挙げたすべての移植施設の皆様のご協力の賜であり、稿を終えるにあたり改めて感謝の意を表したい。

文責：日本肝移植研究会
猪股裕紀洋，梅下浩司，上本伸二

文 献

- 2) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2000; 35: 133-144.
- 3) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2002; 37: 245-251.
- 4) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2003; 38: 401-408.
- 5) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2004; 39: 634-642.
- 6) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2005; 40: 518-526.
- 7) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2006; 41: 599-608.
- 8) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2008; 43: 45-55.
- 9) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2008; 43: 458-469.
- 10) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2009; 44: 559-571.
- 11) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2010; 45: 621-632.
- 12) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2011; 46: 524-536.
- 13) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2012; 47: 416-428.
- 14) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告 (第一報). 移植 2013; 48: 362-368.
- 15) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2014; 49: 261-274.

- 1) 肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 肝臓 1998; 39: 5-12.