<特別寄稿>

韓国における肝移植の現状

金 守良*

索引用語： 韓国 生体肝移植 脳死肝移植 臓器提供 儒教倫理
dual graft

はじめに

日本では2004年に肝臓、肝硬変に対する肝移植が保険認可されて以来、生体肝移植を中心とする肝移植数は年間560例を超えるほどに増加した。ただ、2005年以降の肝移植数の増加は上げ止まり(500例程度)、いわゆる横ばい状態が続いている。こうした状況で2010年7月に臓器移植法が改正され、本人の遺志がなくても家族の同意のみで移植が可能となり、脳死からの肝移植症例の増加に向けて、肝移植関係者の期待が高まっている。

一方、韓国における肝移植は、2000年に300例近くあった症例数(生体肝移植238例、脳死肝移植34例)は、2001年以降右肩上がりに増加し、2008年には1106例(生体肝移植873例、脳死肝移植233例)にまで達している。これは人口比率調整してみると、日本の約6倍の数にのぼっている。特筆すべきことは、日本では年間10例にも満たない脳死肝移植が、韓国では200例を超えているという事実である。

同じ東アジアに位置する両国であるが、21世紀に入ってから、日本と韓国で肝移植をめぐる状況がこのように異なった様相を見せていることは興味深い現象である。ただ、隣国でありながら、韓国の肝移植の現状は、日本の専門家、市民の間ではあまり正確には知られていない。そこで、今回は、韓国の肝移植事情について、韓国の国立臓器移植管理センター(Korean Network for Organ Sharing: KONOS)の資料¹⁾に基づき、またいくつかの文献を参考にして、その現状を述べたい。

(1) 肝移植数の推移

1990年代初頭に始まった韓国の肝移植は、Fig. 1に示

す如く、1999年まで通算473例(生体肝移植209例、脳死肝移植264例)であった。特徴的なことは、1990年代においては、脳死肝移植数が生体肝移植数を上まわっていたことである。その後2000年以降、症例数は右肩上がりに増え、2008年には1年間1106例(生体肝移植873例、脳死肝移植233例)にものぼったことは、〈はじめに〉で述べた通りである。1999年までとは違って、2000年以降は生体肝移植が脳死肝移植を上まわっている。

次に、脳死肝移植における2006年～2008年のrecipientとdonorの年齢分布をみる。脳死肝移植は、2006年～2008年に増加を示している。Recipientの年齢は、50歳～64歳までが最も多く、2006年51例(43%)、2007年64例(50%)、2008年103例(44%)であった。次いで35歳～49歳が多かった。Donorの年齢では、2008年は65歳以上が最も多く40例(41%)であったが、2006年と2007年は50歳～64歳が最も多く、2006年45例(35%)、2007年48例(39%)、2008年38例(39%)であった。次いで35歳～49歳が多かった(Fig. 2)。脳死肝移植において日本に比べるとdonorに高齢者が多いことについての説明の一つとして、ソウル大学消化器内科のHyo-Suk Lee(李孝錫)教授は、韓国も欧米諸国と同じように脳死者が生前に臓器移植の意思表示をしなくても、遺族の同意があれば臓器提供できることを挙げている。脳死時臓器提供希望登録者は2008年では50歳以上の割合は28.6%(11万9千人)にすぎなかったが、実際に臓器提供をした脳死者のうち50歳以上は50.2%(117/233)であった。このデータをもとに李孝錫教授は、50歳以上の脳死者の大半は遺族の同意により臓器提供されたものと推定している。

一方、生体肝移植における2006年～2008年のrecipientとdonorの年齢分布をみる。Recipientの年齢は脳死肝移植と同様に50歳～64歳が最も多く、2006年270例(48%)、2007年353例(57%)、2008年369例(51%)

神戸朝日病院肝臓内科

*Corresponding author: asahi-hp@arion.ocn.ne.jp

<受付日2010年9月11日><採択日2010年12月15日>

Fig. 1 Number of liver transplantation in Korea (KONOS)

Fig. 2 Age distribution of recipient and donor for deceased donor liver transplantation (KONOS)

であった。次いで35歳～49歳が多かった。Donorの年齢では、2006年～2008年とも18歳～34歳が最も多く、2006年352例（59%）、2007年412例（66%）、2008年449例（66%）であった。次いで多いのは35歳～49歳であった（Fig. 3）。

また、生体肝移植におけるdonorの家族構成をみる

と、2006年316例（56%）、2007年380例（63%）、2008年401例（56%）とともに子女が最も多くを占めた。兄弟姉妹と八親等以内はほぼ同数で、次いで夫婦、血族でない他人という範疇の順であった。（Fig. 4）。

一方で、肝移植の待機患者数をみると、2000年620人、2001年944人、2002年893人、2003年1163人、

Fig. 3 Age distribution of recipient and donor for living donor liver transplantation (KONOS)

Fig. 4 Donor of living donor liver transplantation in family members (KONOS)

2004 年 1460 人, 2005 年 1905 人, 2006 年 2413 人, 2007 年 2180 人, 2008 年 2596 人と, 肝移植数に比例してほぼ右肩上がりに増加していることがわかる (Fig. 5).

次いで韓国における肝移植の適応疾患をみると, 第一位は B 型肝炎硬変 (59.3%), 第二位は B 型肝炎 (21.5%) と B 型関連肝疾患が約 80% を占め, 第三位の劇症肝炎

Fig. 5 Number of waiting list for liver transplantation (KONOS)

(7.3%)をはるかにしのいでいる。次いでアルコール性肝疾患 (3.8%), C 型肝炎 (2.5%) と続いている (Fig. 6)。これは、C 型肝炎と C 型肝硬変が多数を占める日本や、C 型肝疾患やアルコール性肝疾患が多数を占める米国とも異なっている。しかし、近年韓国でも、C 型肝炎やアルコール性肝疾患が増えている。韓国の B 型肝硬変の動向については、1992 年にスタートした B 型肝炎ウイルスのワクチン接種 (universal vaccination) により、1980 年代には 6.6~8.6% であった HBs 抗原陽性率は、1999 年には 2.6% まで減少している。特に 10 代の HBs 抗原陽性率は 1999 年では 1.3% に過ぎない²⁾。一方、小児肝移植の適応疾患は胆道閉鎖と代謝性肝疾患である³⁾。

以上みてきたような、日本と比較してはるかに多い韓国の生体肝移植及び脳死肝移植について、その症例数の多さの要因を述べる。生体肝移植についていうと、recipient の適応疾患とその年齢が重要な意味を持つ。すなわち、韓国の生体肝移植の適応疾患で 80% 近くを

占める B 型肝硬変、B 型肝炎の好発年齢は 50 歳~60 歳に集中しており、donor が子女である場合には 18 歳~34 歳までの年齢が多い。それはすなわち recipient の年齢の若さに対応する。Donor が 18 歳~34 歳までなら一般にその年齢は未婚である場合が多く、donor をめぐる家族・社会環境は比較的複雑ではない。従って、donor が比較的やすいことが理解できる。そのことは日本の肝移植事情と比較すると理解が容易である。日本においては、生体肝移植の適応疾患は C 型肝炎と C 型肝硬変が多く、好発年齢は 50 歳~70 歳で、それに対応する子女である donor の年齢は 30 歳~50 歳となる⁴⁾。そのため、その家族・社会環境は複雑化し、donor は容易には出ないことが多い。また、韓国では親が生体肝移植の対象となった場合、家族、とりわけ子女に対して donor になるべしという家族内部、あるいはその周囲からの pressure (みえざる pressure を含めて) が強いという民族的伝統が濃厚である。これは子の親に対する孝を原理とする儒教的美風と説明されることもあ

Note: HBV, hepatitis B virus; LC, liver cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; FHF, fulminant hepatic failure; HCV, hepatitis C virus; SBC, secondary biliary cirrhosis; PBC, primary biliary cirrhosis; AIH, autoimmune hepatitis; CCC, cholangiocarcinoma; Re-LT, retransplantation; PSC, primary sclerosing cholangitis; BD, bile duct.

Fig. 6 Indications for liver transplantation in Korea (cited from Ref. 3)

る⁵⁾。

次いで、脳死肝移植においても症例数の多さと増加の要因について述べる。これまでその理由を、韓国ではキリスト教者が人口の三分の一を占め、キリスト教系の臓器移植推進団体「愛の臓器寄贈運動本部」が移植の仲介を行っており、その果たす役割は大きくその博愛主義で説明しようとする人もいたが、それだけでは説明は困難である。一例を挙げれば、韓国のキリスト教の一部には臓器移植には否定的な宗派もあり、必ずしも韓国のキリスト教者全体が臓器移植に対して積極的であるわけではない。脳死肝移植が増加した要因は、李孝錫教授によると次のようである。20世紀中にも韓国では「臓器などの移植に関する法律」(臓器移植法)に基づき、脳死肝移植が少なからず行われていたが、その臓器提供にあたっては家族の同意のみで可能

であった。21世紀に入ると、脳死肝移植数は年毎に増加していったが、とりわけ2005年～2006年にかけての増加が目立っている。その要因として、それまで中央のネットワークであるKONOSにより選定、分配されていたdonor graftについて、2003年の臓器移植法の改正では、脳死と診断した施設(脳死者管理病院)において十分な条件があるならば、そのdonor graftを用いて同じ施設で肝移植を行ってよいとする内容に変更されたことが大きい。具体的には、脳死者管理病院で脳死者が発生した場合、同じ施設の移植待機患者に優先加算点が付与される。その後、脳死者管理病院の移植待機患者の移植適応合計点数がKONOSに報告される。次いでKONOSにおいて登録されている韓国全土の移植待機患者の移植適応合計点数とを比較したのち、点数が高ければ脳死者管理病院の待機患者に移植(臓

Table 1 Survival rate after liver transplantation (2008 annual report, KONOS)

	Patient survival (%)		
	1year	3year	5year
Total	85.03	79.04	76.79
Living donor liver transplantation	86.43	80.24	77.98
Deceased donor liver transplantation	77.62	72.75	70.40

器分配)が確定されることになる。ただ、そのような臓器分配方法について国内外から批判があったため、臓器分配をより公正に行うための韓国臓器提供機構(Korea Organ Donation Agency : KODA)設立に関する法律が通過し、2011年6月よりスタートする予定である。さらに2007年以降も脳死肝移植の増加が目立っている。その要因として李孝錫教授は、有名なプロボクサーの崔堯森(チェ・ヨサム)選手が試合中脳死に陥った時に臓器提供したこと、韓国を代表するカトリックの宗教家金寿煥(キム・スファン)枢機卿が、死亡にあたって臓器提供(この場合は角膜)したことで死(脳死)に際して臓器提供しようという社会的風潮が高まったことを挙げている。

(2) 肝移植を行う医療機関

韓国の肝移植の特徴は、肝移植を行う医療機関の集中度にある。年度によって差はあるが、韓国全土で行われる肝移植の大半がソウルに集中している。なかでもとりわけ、その6~7割がソウルにある5つの施設(アサンメディカルセンター、サムソン病院、ソウル大学病院、延世大学病院、聖カトリック大学病院)で施行されている。2008年をとってみると、韓国全土での肝移植数は1106例(うち脳死移植233例)であったが、アサンメディカルセンターでは357例(うち脳死移植65例)、サムソン病院では135例(うち脳死移植30例)、ソウル大学病院では101例(うち脳死移植36例)、延世大学病院では48例(うち脳死移植17例)、聖カトリック大学病院では60例(うち脳死移植6例)であった。もちろん、それぞれ地方の中核病院でも肝移植は行われている。京畿道水原にある亜州大学病院では44例、慶尚北道大邱にある大邱カトリック大学病院では36例、全羅北道全州にある全北大学病院では9例となっている。

こうしたソウル一極集中については、一長一短があるのはいうまでもない。長所は症例の蓄積による技術

水準の向上である。現に、韓国の肝移植はあとでみるように、生体、脳死移植とも欧米にひけをとらない5年生存率が示されている。また、B型肝炎に対する術後管理、二重donor(dual donor)を用いた肝移植、ミラノ基準を超える肝移植基準などについて、韓国から世界に発信されている。短所の第一は、患者のアクセスに困難があること(例えば、人口50万人の済州特別自治道には国立済州大学病院があるが、そこでは肝移植は行われておらず、従って肝移植を希望する患者は1000kmも離れたソウルで移植を受けることになる)、第二は、肝移植技術が全国で平均化されないということである。

(3) 肝移植の対象患者と長期予後

肝移植の成績についてはTable 1に示す。全体として1年、3年、5年生存率は、それぞれ85.0%、79.0%、76.8%であった。生体肝移植は86.4%、80.2%、78.0%、脳死肝移植は77.6%、72.8%、70.4%であり、生体肝移植の方が脳死肝移植より生存率はよかった。これは日本の生体肝移植の1年、3年、5年生存率83.2%、79.1%、76.8%とほぼ同水準である¹⁾。

次に、2000例を超す生体肝移植症例をもつアサンメディカルセンターのデータを基に、生体肝移植の成績についても述べる。アサンメディカルセンターでも1999年以降症例の増加がみられるが、とりわけ成人における肝移植の増加が顕著である。2008年の成人及び小児の肝移植をみると、成人の生体肝移植は245例、脳死肝移植は65例、小児肝移植は16例であった。とりわけ特徴的なことは、成人肝移植245例のうち、dual graftを用いた32例の生体肝移植が行われていることである³⁾。Dual graftについては後で述べる。

アサンメディカルセンターにおける成人の生体肝移植の2年及び5年生存率はそれぞれ86.6%、83.2%であった⁶⁾。

Table 2 Types of 1162 living donor liver grafts used for 1000 consecutive liver transplantations in Asan Medical Center (cited from Ref. 6)

	Pediatric Single graft (n = 108)	Adult Single graft (n = 729)	Adult Dual graft (n = 325) *	Total (n = 1162)
Right lobe	6	546	26	578
Extended right lobe	0	6	0	6
Right posterior segment	0	4	3	7
Left lobe	33	130	259	422
Left lobe plus caudate lobe	0	42	0	42
Extended left lateral segment	5	1	12	18
Left lateral segment	64	0	25	89

*One split left lateral segment graft from cadaveric donor was not included.

(4) 肝移植に関する韓国からの発信

欧米や日本と異なって B 型肝炎ウイルス (HBV) の再発を抑えるため、high titer の B 型肝炎免疫グロブリン (HBIG) を投与する方式が開発された。すなわち、HBs 抗体 500 IU/L 以上を維持するために、1 万単位の HBIG が投与された。HBIG の投与間隔は、30 日 (11%)、40 日～50 日 (72.1%)、60 日 (16.5%) などであるが、その後ラミブジンやアデホビルなどの抗ウイルス薬が投与された。その結果、5 年間の HBV 再燃は 2～3%、HBV 再燃による死亡率は 13.2% に抑えられた⁷⁾。

まず、B 型肝炎疾患 (肝臓と肝硬変) に対する移植後に、B 型肝炎ウイルス (HBV) の再発を抑えるため、high titer の B 型肝炎免疫グロブリン (HBIG) を投与する方式が開発された。すなわち、HBs 抗体 500 IU/L 以上を維持するために、1 万単位の HBIG が投与された。HBIG の投与間隔は、30 日 (11%)、40 日～50 日 (72.1%)、60 日 (16.5%) などであるが、その後ラミブジンやアデホビルなどの抗ウイルス薬が投与された。その結果、5 年間の HBV 再燃は 2～3%、HBV 再燃による死亡率は 13.2% に抑えられた⁷⁾。

次に、肝移植の時に用いる graft について、アサンメディカルセンターを例にとって韓国的特徴を述べる。アサンメディカルセンターでの 1000 例の生体肝移植における肝 graft の type を示す (Table 2)。小児 108 例の場合は、右葉 6 graft (6%)、左葉 33 graft (31%)、左葉外側区域 64 graft (59%) が用いられている。成人の場合特徴的なことは、single graft (729 例) のみならず、dual graft (325 例) による移植がなされていることである。Single graft (729 例) の場合、右葉 546 graft (75%)、次いで左葉 130 graft (18%) となっているが、dual graft (325 例) の場合、左葉 259 graft (80%) と左葉が大半を占め、次いで右葉 26 graft (8%)、左葉外

側区域 25 graft (8%) であった⁶⁾。Dual donor の graft を用いた肝移植は 2000 年 3 月からスタートされた。Dual graft についていうと、1 人の recipient を救うために、2 人の donor から肝臓 (左葉) が提供される術式である。その原理は recipient の graft volume を増加し、donor の提供する肝臓を最小にして、donor の安全性を確保しようというものである。例えば、親を助けるために、子供 2 人が臓器を提供することである。その背景として、親を救いたいという子女が複数現れるということが前提である。それは儒教倫理に裏打ちされている。Single graft の場合、その大半が右葉を提供することとを考えると、dual graft は donor の安全を守るためには合理的な術式である。ちなみに、韓国では生体肝移植による donor の死亡は報告されていない。ただ、生体肝移植の臓器提供者の主たる年代である現在 20 歳～30 歳の成人が出生した 1980 年代の生涯出生児数 (合計特殊出生率) は 2.9 人と高かった。しかし、2010 年現在、韓国の生涯出生児数は日本以上に低水準で 1.22 人と世界的にも最も低く、生体肝移植における donor の減少が危惧されている⁸⁾。

韓国的特徴に基づいた知見のみならず、多くの症例の経験に基づいた貢献もある。そのいくつかを紹介する。その一つはミラノ基準を超える肝移植の施行である。Sung Gyu Lee (李承奎)⁹⁾ は腫瘍径の合計 5 cm 以内、腫瘍数 6 個、血管侵襲のない症例を、また Kyung Suk Suh (徐敬錫)¹⁰⁾ はミラノ基準を超えても AFP 400 ng/mL 以下、血管侵襲のない症例を肝移植の適応としている。また、Choon Hyuck David Kwon (權俊赫)¹¹⁾ は腫瘍径の合計 5 cm 以内、腫瘍の個数に制限を設けず、AFP が 400 ng/mL 以内の症例を肝移植の適応としている。

いずれもミラノ基準に劣らない成績を報告している。

移植術式に関しては, Sung Gyu Lee¹²⁾は右葉 graft を用いた移植のうち, 中肝静脈 (MHV) を含まない場合, donor 肝の右葉前区域におけるうっ血が問題であることを初めて報告し, 修正右葉 graft 手術を始めた。それは MHV を含まない右葉 graft を用いた右葉再建手術において, 大伏在静脈を用いて S5 と S8 の静脈管と下大静脈を連結するという再建方式である。その術式の導入により, recipient の 6 カ月生存率は 71% から 90% 以上に上昇した¹³⁾¹⁴⁾。

もう一つは, 術前の評価で骨シンチや肺 CT のみならず, PET を用いて今まで検出不可能だった転移性肝細胞癌を検出しようとする試みが韓国でスタートしたことである¹⁵⁾。

おわりに

2010 年は日韓併合 100 周年の記念すべき重要な年である。今後のアジアの 100 年, とりわけ日韓両国の関係を展望して東アジア共同体構想が提案されている。その構想を具体化する上で, 医学を含む学術交流の重要性は強調してもしすぎることはない。もちろん, 肝臓病学の領域, とりわけ肝移植における交流も重要な一端を担うこととなる。しかし, 両国間における肝移植をめぐる相互理解は十分ではない。

今回の論稿により韓国における肝移植の現状に対する理解が深まり, 両国の肝移植をめぐる交流が活発化し, 両国の肝移植の発展につながるならば, 筆者の望外の喜びとなるものである。

謝辞 : 韓国の肝移植事情について資料及び情報提供をして頂いたソウル大学消化器内科李孝錫教授に深謝致します。

文 献

- 1) 韓国国立臓器移植管理センター (Korean Network for Organ Sharing : KONOS). 臓器移植統計年報. <http://www.konos.go.kr/> (原文韓国語)
- 2) Chae HB, Kim JH, Kim JK, et al. Current status of liver diseases in Korea: Hepatitis B. Korean J Hepatol 2009; 15: S13—S24
- 3) Moon DB, Lee SG. Liver transplantation. Gut Liver 2009; 3: 145—165
- 4) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2009; 44: 559—571
- 5) 中村八重. 韓国の臓器移植における儒教 : 儒教は臓器移植を阻害するか? アジア社会文化研究 2006; 7: 74—91. <http://ir.lib.hiroshima-u.ac.jp/00023337>
- 6) Hwang S, Lee SG, Lee YJ, et al. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. Liver Transpl 2006; 12: 920—927
- 7) Hwang S, Lee SG, Ahn CS, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation: primary high-dose hepatitis B immunoglobulin monotherapy and rescue antiviral therapy. Liver Transpl 2008; 14: 770—778
- 8) Korean Statistical Information Service (KOSIS). <http://kosis.kr/>
- 9) Lee SG, Hwang S, Moon DB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. Liver Transpl 2008; 14: 935—945
- 10) Suh KS, Cho EH, Lee HW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients who do not meet the Milan criteria. Dig Dis 2007; 25: 329—333
- 11) Kwon CHD, Kim DJ, Han YS, et al. HCC in living donor liver transplantation: can we expand the Milan criteria? Dig Dis 2007; 25: 313—319
- 12) Lee SG, Park KM, Hwang S, et al. Congestion of right liver graft in living donor liver transplantation. Transplantation 2001; 71: 812—814
- 13) Lee SG, Park KM, Hwang S, et al. Modified right liver graft from a living donor to prevent congestion. Transplantation 2002; 74: 54—59
- 14) Lee S, Park K, Heang S, et al. Anterior segment congestion of a right liver lobe graft in living-donor liver transplantation and strategy to prevent congestion. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2003; 10: 16—25
- 15) Song GW, Hwang S, Lee SG. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Korean J Gastroenterol 2010; 55: 350—360

Liver transplantation in South Korea

Soo Ryang Kim*

Key words: South Korea living donor liver transplantation deceased donor liver transplantation organ donation confucian ethic dual graft
Kanzo 2011; 52: 150—158

Department of Gastroenterology, Kobe Asahi Hospital

*Corresponding author: asahi-hp@arion.ocn.ne.jp

© 2011 The Japan Society of Hepatology