<原 著>

肝移植症例登録報告

肝移植研究会

要 旨：肝移植研究会で行っている日本人の肝移植症例登録の集計結果について報告する。45施設より登録がなされ、総数は493例で、生体肝移植364例、死体肝移植129例、また、初回移植477例、再移植16例であった。レシピエントの年齢は10歳未満が345例と多数を占め、また、原疾患は胆汁鬱滞性疾患が370例と最も多く、そのうち胆道閉鎖症が332例を占めた。生体肝移植のドナーは両親が94.8%、その他の親類3.8%、配偶者1.4%であった。ドナーとレシピエントのABO血液型適合性は、脳死肝に比べ生体肝で有意に identical が少なく、また、有意に incompatible が多かった。移植後の累積生存率は、死体肝移植が1年76%、3年70%、5年65%、生体肝移植は1年79%、3年76%、5年76%であった。再移植では、初回移植に比べて有意に累積生存率が悪かった。また、ABO血液型適合性別では、identical と compatible との間には差がなかったが、incompatible では両者に比べて有意に劣っていた。

索引用語： 肝移植症例登録 死体肝移植 生体肝移植 ABO血液型適合性
累積生存率

はじめに

肝移植研究会では、1992年度より日本人の肝移植症例の登録を開始した。これまで1994、1996年にそれぞれ肝移植研究会の役員会で集計結果を報告してきたが、今回1996年度の調査の集計を終了したので、その結果を誌上にて報告する。

対象と方法

症例の登録は主治医に依頼して行った。1992年から1994年までは、肝移植研究会の施設会員となっている施設を対象として調査を行った。本邦で肝移植を受けた人のみでなく、外国に渡って肝移植を受けた人も登録の対象に含めた。その後、上述の施設会員のみを通じた方法では外国で移植を受けた症例の一部が洩れることから、1995年以降は施設会員以外の施設にも枠を広げて依頼した。この施設のリストアップには、種々の患者の会のデータや、諸先生方との私信を利用して頂き、できるだけ多くの症例を拾い上げるよう努力した。

登録は年1回とし、まず1～3月に予備調査として各施設の症例数を調査した。その後3～6月に本会事務局で作成した調査用紙を発送し、回答を依頼した。

なお、術後の免疫抑制療法の内容は、今回の調査項目には含まれていない。

統計学的有意差の検定には χ^2 検定を用いた。また、累積生存率はKaplan-Meierの方法で算出し、有意差の検定はLog Rank Testで行った。

<協力施設：45施設>

北海道大学第一外科 (5/0)、弘前大学第一外科 (2/0)、同 第二外科 (2/2)、東北大学第二外科 (23/14)、福島県立医科大学第一外科 (4/1)、獨協医科大学第一外科 (3/0)、防衛医科大学第二外科 (1/0)、千葉大学第二外科 (1/1)、東京大学第二外科 (6/5)、同 医科学研究所外科・移植科 (5/0)、慶応大学外科 (4/3)、東京医科大学外科 (3/0)、東京女子医科大学第三外科 (54/34)、昭和大学藤が丘病院 (2/0)、国立小児病院 (3/0)、JR 東京病院 (1/0)、北里大学外科 (1/0)、信州大学第一外科 (76/56)、富山市立病院 (2/0)、金沢医科大学小児外科 (6/0)、引佐日赤病院 (1/0)、岐阜大学第二外科 (1/0)、国立長良病院 (1/0)、名古屋大学第二外科 (3/0)、名古屋市立大学第一外科 (8/8)、京都大学第二外科 (235/232)、京都府立医科大学小児疾患研究所外科 (4/0)、大阪大学第二外科 (9/0)、同 小児科 (1/0)、大阪通信病院 (1/0)、兵庫医科大学第一外科 (6/3)、兵庫県立こども病院 (14/0)、神戸市立中央市民病院 (1/0)、国立岡山病院 (3/1)、島根医科大

学第二外科 (3/1), 広島大学第二外科 (1/1), 徳島大学第一外科 (1/1), 九州大学第二外科 (5/1), 同 小児外科 (2/0), 久留米大学第二内科 (1/0), 熊本大学第一外科 (1/0), 同 第二外科, 小児外科 (7/0), 鹿児島大学小児外科 (4/0)

註. 括弧内: 報告症例数/実施症例数, 重複あり

結果と考察

年度別の登録症例数は Table 1 の通りであり, 総登録数は493例である。

移植の種類別では, 生体肝移植が364例, 死体肝移植が129例であった (Table 2). 生体肝移植のうち2例のみが外国 (オーストラリア) で行われ, 他は全て本邦で行われたものである。逆に, 死体肝移植については

2例のみが本邦で行われ (心停止肝移植), 他は全て外国で行われたものである (脳死肝移植)。国内での移植が364例, 外国での移植が129例であった。また, 初回移植が477例, 再移植が16例であった。再移植は, 外国で脳死肝移植後に再度脳死肝で再移植を受けたものが10例, 国内で生体肝移植後に再度生体肝で再移植を受けたものが5例, 外国で脳死肝移植を受けた後に外国で生体肝で再移植を受けたものが1例であった。

生体・死体別の移植数の変遷を Table 3 に示す。本邦における生体肝移植が軌道に乗った1991年以降, 増加の一途を辿っている。なお, 1996年の移植数は, 年の途中での集計であるため, 少なくなっている。

レシピエントの性別は, 男性194例, 女性297例 (不明2) であった。レシピエントの年齢分布は, Table 4 の通りであり, 10歳未満が345例と多数を占め, うち1歳未満は100例であった。レシピエントの血液型別症例数は, A: 166例, O: 163例, B: 102例, AB: 54例 (不明: 8例) の順であった (Fig. 1)。

レシピエントの原疾患は Table 5A の通りである。胆汁鬱滞性疾患が370例と大多数を占め, そのうち胆道閉鎖症が332例, Byler 病が8例, Alagille 症候群が7例であった。原発性胆汁性肝硬変は14例であり, また, 続発性胆汁性肝硬変が2例あった (原因疾患は histiocytosis X が1例, mesenchymal hamartoma が1例)。原発性硬化性胆管炎は5例で, その他, 胆管消失症候群が2例あった。肝細胞性疾患は30例であり, うち HBV によるものが5例, HCV によるものが11例であった。血管性病変は, Budd-Chiari 症候群の4例であった。肝腫瘍については, 肝細胞癌が10例と大半を占め, その他肝芽腫と転移性肝癌が各1例であった。

Table 1 Number of liver transplants registered in each year.

Year	No. of transplants
1992	62
1993	59
1994	144
1995	101
1996	127
Total	493

Table 2 Number of liver transplants.

Living-related transplantation	364
Cadaveric transplantation	129
Primary transplantation	477
Retransplantation	16

Table 3 Number of liver transplants, 1968—1996.

Year	1968 — 1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	Total
Living-related	0	0	0	2	10	30	32	51	79	105	55	364
Cadaveric	1	4	7	17	18	9	10	16	20	12	11	129
Total	1	4	7	17	20	19	40	48	71	91	116	493

Table 4 Number of liver transplants by age.

Age	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	Unknown
Living-related	283	55	8	4	8	4	1	1
Cadaveric	62	15	10	7	16	14	5	0
Total	345	70	18	11	24	18	6	1

Fig. 1 ABO Blood Type of Recipients**Table 5A** Indication : Primary transplants
—All cases.

Cholestatic diseases	370
Biliary atresia	332
Primary biliary cirrhosis	14
Byler's disease	8
Alagille syndrome	7
Primary sclerosing cholangitis	5
Secondary biliary cirrhosis	2
Vanishing bile duct syndrome	2
Hepatocellular diseases	30
HCV	11
HBV	5
Others	14
Vascular diseases	4
Budd-Chiari syndrome	4
Neoplastic diseases	12
Hepatocellular carcinoma	10
Others	2
Fulminant hepatic failure	21
Metabolic diseases	34
Wilson disease	9
Familial amyloid polyneuropathy	8
Others	17
Others	6
Total	477

Table 5B Indication : Primary transplants
—Living-related.

Cholestatic diseases	291
Biliary atresia	268
Primary biliary cirrhosis	8
Byler's disease	6
Alagille syndrome	6
Primary sclerosing cholangitis	2
Vanishing bile duct syndrome	1
Hepatocellular diseases	9
Liver cirrhosis	9
Vascular diseases	2
Budd-Chiari syndrome	2
Neoplastic diseases	2
Hepatocellular carcinoma	1
Others	1
Fulminant hepatic failure	21
Metabolic diseases	27
Wilson disease	8
Familial amyloid polyneuropathy	5
Others	14
Others	6
Total	358

Table 6A Indication : Retransplantation
—All cases.

Primary graft failure	6
Chronic rejection	5
Vascular complication	4
Refractory cholangitis	1
Total	16

Table 6B Indication : Retransplantation
—Living-related.

Primary graft failure	3
Chronic rejection	2
Refractory cholangitis	1
Total	6

Table 7 Living-related donors.

Mother	180
Father	165
Sister	5
Brother	3
Son	4
Grandmother	1
Husband	5
Other relative	1
Total	364

劇症肝不全は21例であった。代謝性疾患の内訳は、Wilson 病, Familial amyloid polyneuropathy (FAP) の他, tyrosinemia 4 例, ornithine transcarbamylase deficiency 3 例, citrullinemia 3 例, 糖原病 2 例, そして, Crigler-Najjar 症候群, oxalosis, methylmalonic acidemia, protoporphyria, error of bile acid metabolism が各 1 例であった。なお, 生体肝移植のみの内訳を Table 5B に示した。

Fig. 2 ABO Compatibility by Type of Donor

Fig. 3 Cumulative Survival by Type of Donor

一方、再移植に至った原因は、いわゆる primary graft failure, 慢性拒絶反応, 血管系合併症が多くを占めた (Table 6A)。血管系合併症の内容は、肝動脈血栓症 2 例, 肝動脈瘤 1 例, 門脈血栓症 1 例であった。なお、生体肝移植のみの内訳を Table 6B に示した。

次にドナーであるが、生体肝のドナーは、Table 7 に示したように、両親が94.8%を占め、その他の親類が3.8%, 配偶者 (全て夫) が1.4%であった。死体肝移植のドナーの死因については、外国で行われたものが殆どであり、情報が充分に得られなかった。

次に、ドナーとレシピエントの ABO 血液型適合性

について検討した。死体肝移植では、ドナー情報が不十分な症例が多く、41例については血液型適合性が不明であった。他の88例については、identical: 72例, compatible: 12例, incompatible: 4例であり, identical が82%を占め, identical+compatible では95%と大半を占めた。これに対し、生体肝移植では、不明の1例を除き, identical: 249例, compatible: 66例, incompatible: 48例であり, 同様の分析では identical が69%, identical+compatible は87%であった。生体肝では、脳死肝に比べて、有意に identical が少なく、また、有意に incompatible が多かった (ともに $p <$

Fig. 4 Cumulative Survival: Primary Transplantation vs Retransplantation

Fig. 5 Cumulative survival by ABO compatibility

0.05, Fig. 2). 生体肝移植ではドナーの候補者が限定されることから, identical でなくても敢えて行わなければならないことが多いためと考えられた。

移植後の累積生存率は, 死体肝移植が1年76%, 3年70%, 5年65%, 生体肝移植は1年79%, 3年76%, 5年76%であり, 後者がよい傾向があったが, 有意差はなかった (Fig. 3)。初回移植と再移植では, 後者で

有意に予後が悪かった ($p < 0.01$, Fig. 4)。また, ABO 血液型適合別では, identical と compatible の間には有意差がなかった。incompatible は両者に比べて有意に累積生存率が劣っていた ($p < 0.05$, Fig. 5)。その他, 性別, ABO 血液型別, 疾患別も含めた全症例での移植後の生存率を Table 8に示した。性別, ABO 血液型別では, 有意差はなかった。疾患群では, 肝腫瘍が, 胆

Table 8 Survival rates : All cases.

		n	Cumulative survival(%)				
			1 year	2 year	3 year	4 year	5 year
Donor	Living-related	364	78.8	76.1	76.1	76.1	76.1
	Cadaveric	129	76.3	71.7	69.7	64.5	64.5
Primary or Retransplant	Primary	477	79.2	75.8	74.8	71.9	71.9
	Retransplantation	16	45.7	45.7	45.7	45.7	45.7
Gender	Male	194	75.7	71.9	70.6	70.6	70.6
	Female	297	79.6	76.5	75.8	71.4	71.4
Age	≥18	84	71.9	67.3	64.4	60.4	60.4
	<18	408	79.4	76.2	75.7	73.2	73.2
ABO Blood type	A	166	80.1	76.0	74.6	72.9	72.9
	B	102	76.1	73.3	73.3	68.7	68.7
	O	163	80.3	77.1	77.1	75.2	75.2
	AB	54	78.9	75.7	71.5	71.5	71.5
ABO Compatibility	Identical	321	81.4	77.3	77.3	76.3	76.3
	Compatible	78	86.2	84.3	80.9	80.9	80.9
	Incompatible	52	66.8	63.5	63.5	63.5	63.5
Indication	Cholestatic disease	370	82.3	79.7	79.1	75.6	75.6
	Biliary atresia	332	81.9	79.5	78.9	75.0	75.0
	Primary biliary cirrhosis	14	84.6	84.6	84.6	84.6	84.6
	Byler's disease	8	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5
	Alagille syndrome	7	85.7	57.1			
	Primary sclerosing cholangitis	5	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0
	Secondary biliary cirrhosis	2	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	Vanishing bile duct syndrome	2	100.0	100.0	100.0		
	Hepatocellular disease	30	70.1	65.1	65.1	65.1	65.1
	HCV	11	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	HBV	5	75.0	37.5	37.5		
	Others	14	54.4	54.4	54.4	54.4	54.4
	Vascular disease	4	50.0	50.0	50.0		
	Neoplastic disease	12	38.9	25.9	13.0	13.0	
	Hepatocellular carcinoma	10	30.0	30.0	15.0	15.0	
	Others	2	100.0	0.0			
	Fulminant hepatic failure	21	79.9	79.9	79.9	79.9	
	Metabolic disease	34	71.0	56.8	56.8	56.8	56.8
	Wilson disease	9	76.2	76.2	76.2	76.2	
	Familial amyloid polyneuropathy	8	75.0	37.5			
	Others	17	66.6	53.3	53.3	53.3	53.3

汁鬱滯性疾患 ($p<0.001$), 肝細胞性疾患 ($p<0.05$), 劇症肝不全 ($p<0.05$) に対して何れも有意に生存率が悪かった。なお, 肝細胞性疾患の中で, HCV によるものは HBV によるものに比べて生存率が優るが, 有意差はなかった。HBV に対する移植例は, 1 例を除いて, 抗 HB 免疫グロブリンの長期投与がなされようになる前の症例であった。なお, 再移植の原疾患別では,

primary graft failure が慢性拒絶反応に比して有意に生存率が悪かった ($p<0.05$)。

次に, 生体肝移植のみで生存率を見ると (Table 9), 初回移植と再移植では後者で有意に予後が悪かった ($p<0.01$)。ABO 血液型適合別では, identical と compatible の間には差がなかったが, incompatible は両者に比べて有意に生存率が低かった ($p<0.05$)。疾患

Table 9 Survival rates : Living-related transplants.

		n	Cumulative survival(%)				
			1 year	2 year	3 year	4 year	5 year
Primary or Retransplant	Primary Retransplantation	358 6	79.8 0.0	77.1	77.1	77.1	77.1
Gender	Male	136	78.6	75.1	75.1	75.1	75.1
	Female	227	78.8	76.5	76.5	76.5	76.5
Age	≥18	28	77.4	62.0			
	<18	335	78.9	76.7	76.7	76.7	76.7
ABO Blood type	A	120	78.8	75.1	75.1	75.1	75.1
	B	74	84.1	82.1	82.1	82.1	82.1
	O	126	75.7	73.9	73.9	73.9	73.9
	AB	34	78.9	74.8	74.8	74.8	74.8
ABO Compatibility	Identical	249	79.9	77.6	77.6	77.6	77.6
	Compatible	66	85.0	82.6	82.6	82.6	82.6
	Incompatible	48	65.9	62.0	62.0	62.0	
Indication	Cholestatic disease	291	82.2	80.3	80.3	80.3	80.3
	Biliary atresia	268	81.5	80.1	80.1	80.1	80.1
	Primary biliary cirrhosis	8	84.6	84.6	84.6	84.6	84.6
	Byler's disease	6	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3
	Alagille syndrome	6	100.0	67.7			
	Primary sclerosing cholangitis	2	100.0				
	Vanishing bile duct syndrome	2	100.0				
	Hepatocellular disease	9	64.8	64.8	64.8	64.8	
	Vascular disease	2	0.0				
	Neoplastic disease	2	0.0				
	Hepatocellular carcinoma	1	0.0				
	Others	1	—				
	Fulminant hepatic failure	21	79.9	79.9	79.9	79.9	
	Metabolic disease	27	67.4	50.6	50.6	50.6	
	Wilson disease	8	72.9	72.9	72.9	72.9	
	Familial amyloid polyneuropathy	5	80.0	40.0			
	Others	14	59.2	39.5	39.5		

群別では、胆汁鬱滞性疾患と血管病変 ($p<0.01$)、胆汁鬱滞性疾患と代謝性肝疾患 ($p<0.05$)、血管病変と劇症肝不全 ($p<0.05$)、血管病変と代謝性肝疾患 ($p<0.05$) の間に有意な差を認めた。

おわりに

肝移植研究会が1992年以来行ってきた症例登録の集

計結果を、初めて誌上で公にすることができた。この報告は、先にあげた多くの報告施設の御協力の賜である。改めて感謝の意を表したい。最近両院を通過・成立した臓器移植法案に基づいて開始されるであろう脳死肝移植症例を含めた、次回の報告が待たれる。

(文責：肝移植研究会事務局 代表門田守人)

Survey of Japanese Liver Recipients

Japan Liver Transplantation Study Group

Four hundred and ninety-three liver transplants (477 patients) have been registered to Japan Liver Transplantation Study Group by April, 1996 from 45 hospitals throughout the country. Of these, 364 were living-related, and 129 were cadaveric. The most common indication was cholestatic disease (370 transplants). Living donor was parents (94.8%), other relative (3.8%), or spouse (1.4%). In living-related transplantation, ABO-identical donor was significantly less, and ABO-incompatible donor was significantly frequent, compared with cadaveric transplantation. The cumulative survival rates at 1-, 3-, and 5-year were 76%, 70%, and 65%, respectively, in cadaveric cases, whereas they were 79%, 76%, and 76% in living-related transplants. The cumulative survival rates were significantly worse in retransplantation (v.s. primary transplantation), and in ABO-incompatible cases (v.s. -identical, and v.s. -compatible). There were no significant differences between ABO-identical and -compatible cases.