

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

Two thousand two hundred and forty-nine liver transplants have been performed by December 31, 2002 in 49 institutions in Japan. There were 2226 living-donor transplants and 23 cadaveric transplants (21 heart-beating donor and 2 non-heart-beating donor). Number of living-donor transplants in each year has been increasing since 1989 and reached 433 in 2002. Most popular indication was cholestatic disease. As for the graft liver in living-donor cases, right lobe graft and "left lobe+caudate lobe" graft have been increasing. Patient survival following transplantation (heart-beating donor; 1-year 81.0%, 3-year 81.0%, living-donor; 1-year 80.8%, 3-year 78.5%, 5-year 76.7%, 10-year 71.8%) was not largely different from graft survival (heart-beating donor; 1-year 81.0%, 3-year 81.0%, living-donor; 1-year 80.1%, 3-year 77.5%, 5-year 75.5%, 10-year 68.7%).

Key words: 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、これまでに1998年、2000年、2002年に集計結果を誌上報告してきた¹⁻³⁾。今回2002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、前回の報告と同様、わが国で行われた肝移植のみの報告である。

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・回収する方法によって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5月に登録方法の改定を行った。すなわち、レシピエント情報9項目のみよりなる簡易な一次登録用紙（「肝移植実施報告用紙」）を各移植施設にあらかじめ配布しておき、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。なお、このデータをもとに、年1

回各施設に詳細な二次登録用紙を送付・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データの追加を行う予定であるが、二次登録用紙の内容がまだ決定していない。このため、旧登録用紙に準じた項目の追跡調査のみ行った。

今回の集計対象は、2002年末までにわが国で施行した肝移植症例である。旧登録用紙を用いて登録された1998年3月末までの肝移植症例と、新一次登録用紙を用いて2003年10月20日までに登録された症例のうち移植日が2002年末までの症例を対象とした。

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：49施設>

愛媛大学 (6), 大阪医科大学 (11), 大阪市立大学 (4), 大阪大学 (31), 岡山大学 (58), 鹿児島大学 (1), 神奈川県立こども医療センター (28), 金沢医科大学 (22), 金沢大学 (10), 関西医科大学 (2), 北里大学 (4), 九州大学 (103), 京都大学 (875), 熊本大学 (35), 群馬大学 (12), 慶應義塾大学 (58), 神戸大学 (8), 国立病院岡山医療センター (3), 相模原協同病院 (1), 自治医科大学 (37), 島根医科大学 (1), 昭和大学 (1), 信州大学 (189), 千葉大学 (7), 筑波大学 (12), 東京医科歯科大学 (3), 東京医科大学 (6), 東京女子医科

大学 (86), 東京大学 (206), 獨協医科大学 (6), 東北大学 (61), 徳島大学 (2), 富山医科薬科大学 (1), 長崎大学 (24), 名古屋市立大学 (49), 名古屋大学 (24), 奈良県立医科大学 (4), 新潟大学 (29), 日本医科大学 (9), 日本大学 (15), 兵庫医科大学 (14), 弘前大学 (14), 広島大学 (27), 福島県立医科大学 (11), 北海道大学 (87), 松波総合病院 (20), 三重大学 (15), 山口大学 (4), 横浜市立大学 (13)

〈註〉括弧内: 実施移植数 (2002 年末までの施行例)

III. 結果と考察

総移植数は 2,249 であり, ドナー別では, 死体肝移植が 23 (脳死肝移植 21, 心停止肝移植 2), 生体肝移植が 2,226 であった (Table 1)。また, 初回移植 2,182, 再移植 63, 再々移植 4 であった (死体移植が各々 18, 4, 1, 生体移植が各々 2164, 59, 3)。

生体・死体別の移植数の変遷を Table 2 に示す。生体肝移植数は, 1989 年以降毎年増加を続け, 2002 年

Table 1 Number of Liver Transplants in Japan

Living-donor Transplantation	2226
Cadaveric Transplantation	23
Heart Beating Donor	21
Non-heart Beating Donor	2
Primary Transplantation	2182
Retransplantation	63
Third Transplantation	4

(Japanese Liver Transplantation Society)

Table 2 Number of Liver Transplants in Japan, 1968-2002

Year	1968 - 1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Total	
Living-donor	0	1	10	30	31	51	82	111	120	157	208	250	325	417	433	2226
			(2)	(2)	(6)	(10)	(22)	(48)	(89)	(142)	(187)	(264)	(290)	(1062)		
Cadaveric	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	6	6	7	23	
					(1)					(1)	(4)	(3)	(4)	(13)		
Total	1	1	10	30	31	52	82	111	120	157	208	252	331	423	440	2249
			(2)	(3)	(6)	(10)	(22)	(48)	(89)	(143)	(191)	(267)	(294)	(1075)		

(Adults: ≥18 years) (Japanese Liver Transplantation Society)

Table 3 Age of Recipients

Age	0-9	10-19	20-19	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Total
Living-donor	950	248	164	152	249	349	113	1	2226
Cadaveric	5	5	3	4	3	2	1	0	23
Total	955	253	167	156	252	351	114	1	2249

(Japanese Liver Transplantation Society)

は年間 433 例であった。なお, 18 歳未満を小児, 18 歳以上を成人とすると (本論文を通じてこの定義で記載する), 成人/小児の比は 1999 年に初めて 1 を超えた, その後も着実に上昇を続け 2002 年には 2 を超えた。一方, 脳死肝移植は 1999 年に開始され, 2000 年には 6 例に増えたが, その後 2001 年 6 例, 2002 年 7 例と増加がない。なお, 1968 年, 1993 年の死体肝移植は, いずれも心停止ドナーからのものである。

レシピエントの性別は, 女性 1,271, 男性 978 であった。生体移植は女性 1,257, 男性 969, 死体移植は女性 14, 男性 9 であった。

レシピエントの年齢分布は, Table 3 のとおりであり, 10 歳未満が最も多かった。1 歳未満は 339 (生体移植 337, 死体移植 2) であった。上述のように 10 歳未満に最大のピークがあるが, 50 歳台にも第二の緩やかなピークを認めた。最高齢は 70 歳であった。

レシピエントの原疾患を死体, 生体別に示す。死体肝移植では Table 4A のとおりであり, 胆汁鬱滞性疾患が最多を占め, 代謝性疾患, 急性肝不全, 腫瘍性疾患がこれに次いだ。次に, 生体肝移植の原疾患を, 小児・成人別に, Table 4B に示す。小児・成人とも胆汁鬱滞性疾患が最多を占めたが, その内訳は異なり, 前者では胆道閉鎖症が, 後者では原発性胆汁性肝硬変が最も多かった。胆汁鬱滞性疾患の「その他」には, Caroli 病 4, 二次性胆汁性肝硬変 4, 肝内結石症 2 などが含まれた。肝細胞性疾患では, 成人の HCV, HBV が多くを占めた。腫瘍性疾患については肝細胞

Table 4A Indication: Primary Transplants—Cadaveric

Cholestatic Diseases	11
Biliary Atresia	7
Primary Biliary Cirrhosis	2
Primary Sclerosing Cholangitis	2
Hepatocellular Diseases	0
Vascular Diseases	0
Neoplastic Diseases	1
Hepatocellular Carcinoma	1
Acute Liver Failure	2
HBV	2
Metabolic Diseases	4
Wilson Disease	2
Familial Amyloid Polyneuropathy	2
Total	18

(Japanese Liver Transplantation Society)

癌が大半を占め、肝細胞癌に併存する慢性肝疾患は、HCVが121、HBVが70などであった。なお、転移性肝腫瘍の5例はいずれも膵原発の神経内分泌腫瘍の転移であった。急性肝不全は266例と胆汁鬱滞性疾患に次いたが、成因は多くが不明であった。代謝性疾患の「その他」には、メチルマロン酸血症3、プロピオン酸血症3、クリグラール・ナジャール病2、胆汁酸代謝異常症2の他、家族性高コレステロール血症、プロトポルフィリア、原発性アミロイドーシス各1が含まれた。なお、Table 4Bの一番下の「その他」の疾患群の中には、多発性肝嚢胞症6、先天性肝線維症6などがあつた。

Table 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、外側区域 graft (split: 3, reduced: 1)、右葉系 graft (何れも split) も用いられた。Table 5Bに生体移植の移植肝を示す。外側区域 graft、右葉 graft、左葉 graft の順に多く、前回の報告に比べると右葉 graft と左葉 graft の順位が逆転していた。成人のレシピエントに限ると、右葉 graft が約55%を占め

Table 4B Indication: Primary Transplants; Living-donor

	Age of The Recipient		Total
	<18 y.o.	≥18 y.o.	
Cholestatic Diseases	895	328	1223
Biliary Atresia	845	52	897
Primary Biliary Cirrhosis	0	210	210
Primary Sclerosing Cholangitis	6	52	58
Alagille Syndrome	26	0	26
Byler's Disease	15	1	16
Others	3	13	16
Hepatocellular Diseases	32	215	247
HCV	1	82	83
HBV	0	71	71
Autoimmune hepatitis	3	15	18
Alcoholic	0	12	12
Cryptogenic cirrhosis	23	32	55
Others	5	3	8
Vascular Diseases	5	7	12
Budd-Chiari Syndrome	4	7	11
Others	1	0	1
Neoplastic Diseases	18	220	238
Hepatocellular Carcinoma	4	209	213
Hepatoblastoma	12	0	12
Hemangioma	2	3	5
Metastatic Liver Tumor	0	5	5
Others	0	3	3
Acute Liver Failure	94	172	266
Hepatitis B	6	48	54
Drug-induced	0	14	14
AIH	1	4	5
Others	87	106	193
Metabolic Diseases	77	82	159
Wilson Disease	33	18	51
Familial Amyloid Polyneuropathy	0	33	33
Citrullinemia	2	22	24
OTC Deficiency	13	1	14
Tyrosinemia	9	0	9
Glycogen Storage Disease	4	4	8
Primary hyperoxaluria	4	3	7
Others	12	1	13
Others	6	13	19
Total	1127	1037	2164

(Japanese Liver Transplantation Society)

Table 5A Graft Liver—Cadaveric

Whole Liver	16
Lateral Segment	4
Right Lobe	3
Total	23

(Japanese Liver Transplantation Society)

Table 5B Graft Liver: Living-donor

	Age of The Recipient		Total
	<18 y.o.	≥18 y.o.	
Monosegment	12	0	12
Lateral Segment	841	4	845
Posterior Segment	2	15	17
Left Lobe	252	276	528
Left Lobe+Caudate Lobe	19	117	196
Right Lobe	38	587	625
Whole Liver (Domino)	0	4	4
Total	1164	1063	2227

(Japanese Liver Transplantation Society)

Table 6 Graft Liver in Living-donor Transplants

Year	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Total
Monosegment												5	3	4	12
Lateral Segment	1	3	20	18	37	53	78	75	74	94	85	81	120	106	845
Posterior Segment												6	6	5	17
Left Lobe		6	9	13	14	29	33	44	80	68	66	74	45	47	528
Left Lobe+Caudate Lobe								1	2	15	35	37	39	67	196
Right Lobe		1	1						1	31	64	121	203	203	625
Whole Liver												1	2	1	4
Total	1	10	30	31	51	82	111	120	157	208	250	325	418	433	2227

(Japanese Liver Transplantation Society)

Table 7 Age of Donors

Age	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	Unknown	Total
Living-donor	0	17	559	805	500	267	65	14	2227
Cadaveric	0	2	5	3	5	3	1	1	20
Total	0	19	564	808	505	270	66	15	2247

(Japanese Liver Transplantation Society)

ていた。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、1例あり、各々右葉と左葉を提供された。Table 5Bの合計が生体肝移植の総数2226より1多いのはこのためである。生体グラフト肝の年次変化はTable 6のとおりである。成人例の増加とともに、右葉 graft, 左葉+尾状葉 graftが増加している。

ドナーの性別は、男性1,145, 女性1,089, 不明13(追跡調査の回答が未到着=4施設)であった。死体移植は男性7, 女性13, 生体移植は男性1,138, 女性1,076, 不明13であった。なお、死体移植では3人のドナー(男性2, 女性1)でsplitが行われ、6つのグラフトとして移植された。したがって、グラフトの性別でカウントすると、死体移植は男性9, 女性14, 総数は男性1,147, 女性1,090, 不明13となる。

ドナーの年齢分布をTable 7に示す。数字はドナーの人数であり、上述のように死体移植ではsplitが3例行われており、グラフト数では20歳台, 30歳台, 40歳台が各々6, 4, 6となる。生体ドナーは30歳台が

Table 8 ABO Compatibility in Living-donor Transplants

	Age of The Recipient		Total
	<18 y.o.	≥18 y.o.	
Identical	795	763	1558
Compatible	228	222	450
Incompatible	126	51	177
Unknown	15	27	42
Total	1164	1063	2227

最も多く、最年少は17歳、最高齢は69歳であった。

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Table 8に示す。不明(追跡調査の回答が未到着)を除くと、ABO不適合の頻度は、成人の5%(51/1036)に比し、小児では11%(126/1149)と高かった。小児の不適合例のうち、1歳未満が51であった(2歳未満では73)。

移植後の累積生存率(Table 9)は、生体肝移植が死体肝移植より良い傾向があったが、有意差はなかつ

Table 9 Patient and Graft Survival

	Patient Survival (%)					Graft Survival (%)				
	n	1 year	3 year	5 year	10 year	n	1 year	3 year	5 year	10 year
Cadaveric Donor	23	73.9	73.9			23	73.9	73.9		
Heart-beating	21	81.0	81.0			21	81.0	81.0		
Non-heart-beating	2	0.0				2	0.0			
Living Donor	2204	80.8	78.5	76.7	71.8	2204	80.1	77.5	75.5	68.7

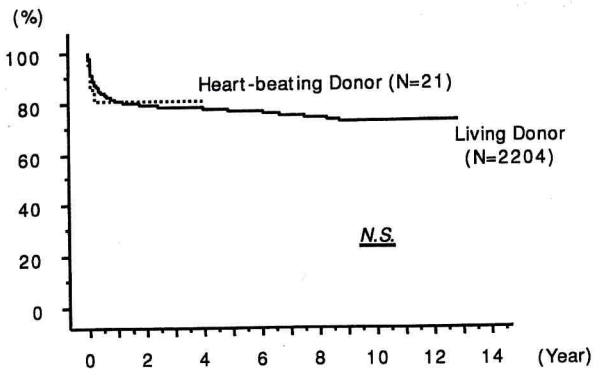


Fig. 1 Patient Survival Following Liver Transplantation in Japan—Living Donor v.s. Heart-beating Donor—

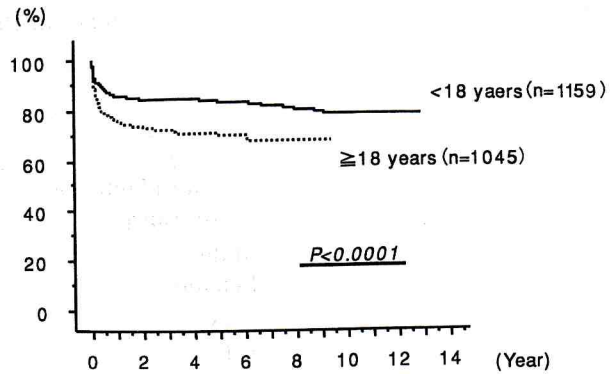


Fig. 3 Patient Survival Following Living-donor Liver Transplantation in Japan—Age—

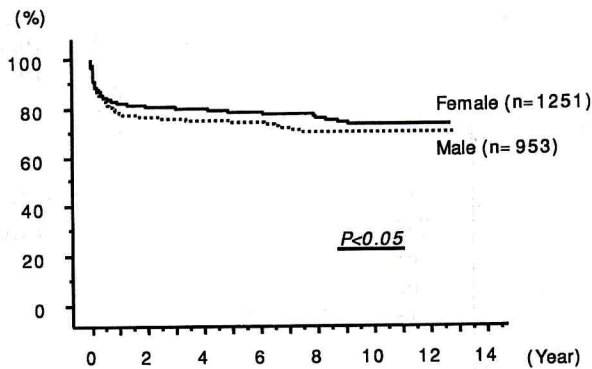


Fig. 2 Patient Survival Following Living Donor Liver Transplantation in Japan—Gender—

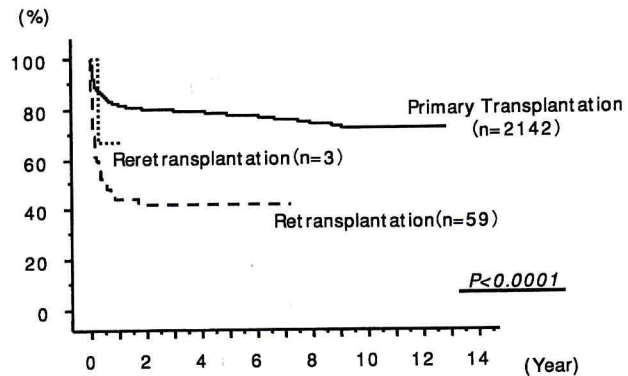


Fig. 4 Patient Survival Following Living-donor Liver Transplantation in Japan—Primary v.s. Retransplantation—

た。生体肝移植と脳死肝移植とで比較すると差がなかった (Fig. 1)。また、一般にレシピエントの生存率と graft の生着率の間にほとんど差がないのがわが国の肝移植の特徴と言えよう。

以下の検討は、症例数の多い生体肝移植に限って行った (Table 10)。

- 1) 性別では、女性の予後が有意に良かった ($p<0.05$, Fig. 2)。
- 2) 小児と成人では、後者で有意に予後が悪かった ($p<0.0001$, Fig. 3)。
- 3) 再移植と再々移植は初回移植に比し予後が悪く、初回移植と再移植の間には有意な差があった ($p<0.0001$, Fig. 4)。
- 4) 原疾患別の予後を検討した (Fig. 5A)。二群間の比較で予後に有意な差があったのは、胆汁鬱滞性疾患—肝細胞性疾患 ($p<0.001$)、胆汁鬱滞性疾患—腫瘍性疾患 ($p<0.0001$)、胆汁鬱滞性疾患—急性

肝不全 ($p<0.0001$)、腫瘍性疾患—代謝性疾患 ($p<0.01$)、急性肝不全—代謝性疾患 ($p<0.01$) であった。胆汁鬱滞性疾患の中では、胆道閉鎖症—原発性胆汁性肝硬変 ($p<0.0001$)、胆道閉鎖症—原発性硬化性胆管炎 ($p<0.05$) 間で生存率に有意差を認めた (Fig. 5B)。肝細胞性疾患の中では、疾患間に生存率の差を認めなかった (Fig. 5C)。腫瘍性疾患の中では、肝芽腫—転移性腫瘍間のみで有意差を認めた ($p<0.05$, Fig. 5D)。急性肝不全の中では、B型肝炎ウイルス性—自己免疫性肝炎、薬剤性—自己免疫性肝炎間に有意差を認めた (いずれも $p<0.05$, Fig. 5E)。代謝性疾患の中では、Wilson病—原発性高尿酸血症 ($p<0.05$)、FAP—原発性高尿酸血症 ($p<0.01$)、シトルリン血症—糖原病 ($p<0.05$)、シトルリン血症—原発性高尿酸血症 ($p<0.01$)、OTC欠損症—原発性高尿酸血症 ($p<0.05$) 間で生存率に有意差を認めた (Fig.

Table 10 Survival Rates: Living-donor Transplants

		n	Cumulative Survival (%)			
			1 year	3 year	5 year	10 year
Primary or Retransplant	Primary	2142	81.8	79.5	77.7	72.7
	Re-transplantation	59	44.3	41.7	41.7	
	Re-re-transplantation	3	66.7			
Gender	Male	953	78.5	76.1	74.2	70.3
	Female	1251	82.5	80.3	78.6	73.2
Age	≥18	1045	75.5	71.7	69.1	
	<18	1159	85.6	84.1	82.6	77.2
Graft	Monosegment	12	75.0			
	Lateral Segment	841	86.4	84.9	84.0	78.7
	Posterior Segment	17	88.2	88.2		
	Left Lobe	523	77.7	75.1	73.1	67.9
	Left Lobe+Caudate Lobe	195	75.2	72.2	66.6	
	Right Lobe	612	77.3	73.7	62.9	62.9
	Whole Liver	4	75.0			
Indication	Cholestatic Disease	1216	85.5	83.6	82.2	76.7
	Biliary Atresia	892	87.6	86.5	85.2	79.3
	Primary Biliary Cirrhosis	208	77.4	72.0	72.0	
	Primary Sclerosing Cholangitis	58	79.3	66.4	66.4	
	Alagille Syndrome	26	92.3	87.7	87.7	79.7
	Byler's Disease	16	80.2	70.2	70.2	70.2
	Hepatocellular Disease	242	76.3	75.1	73.0	73.0
	HCV	82	75.9	73.9		
	HBV	67	74.0	74.0	74.0	
	AIH	18	63.8	63.8		
	Alcoholic	12	91.7	91.7	91.7	
	Cryptogenic Cirrhosis	55	79.9	77.9	74.0	74.0
	Vascular Disease	14	85.7	77.1	77.1	77.1
	Budd-Chiari	11	81.8	70.1	70.1	70.1
	Neoplastic Disease	233	76.4	69.2	59.4	39.6
	HCC	208	76.1	67.2	62.0	31.0
	Hepatoblastoma	12	81.8	81.8	65.5	
	Hemangioma	5	100.0	100.0		
	Metastases of Neuro-endocrine Tumor	5	60.0	60.0		
	Fulminant Hepatic Failure	263	72.0	71.0	68.5	68.5
	HBV	53	81.1	78.2	78.2	
	Other Viral	11	71.6	71.6		
	Drug-induced	14	85.7	85.7		
	AIH	5	40.0			
	Unknown	179	68.8	68.8	65.7	65.7
	Metabolic Disease	157	85.8	81.1	79.5	79.5
	Wilson Disease	51	86.2	83.8	79.1	79.1
	Familial Amyloid Polyneuropathy	33	93.8	86.6	86.6	
	Citrullinemia	23	95.7	95.7	95.7	
	OTC Deficiency	14	92.9	92.9	92.9	
Tyrosinemia	9	77.8	77.8	77.8		
Glycogen Storage Diseases	7	85.7	53.6	53.6	53.6	
Primary Hyperoxaluria	7	42.9	42.9	42.9		
ABO Compatibility	Identical	1552	82.7	80.5	78.6	73.6
	Compatible	447	79.7	76.9	76.0	72.5
	Incompatible	176	68.9	67.3	64.7	57.8

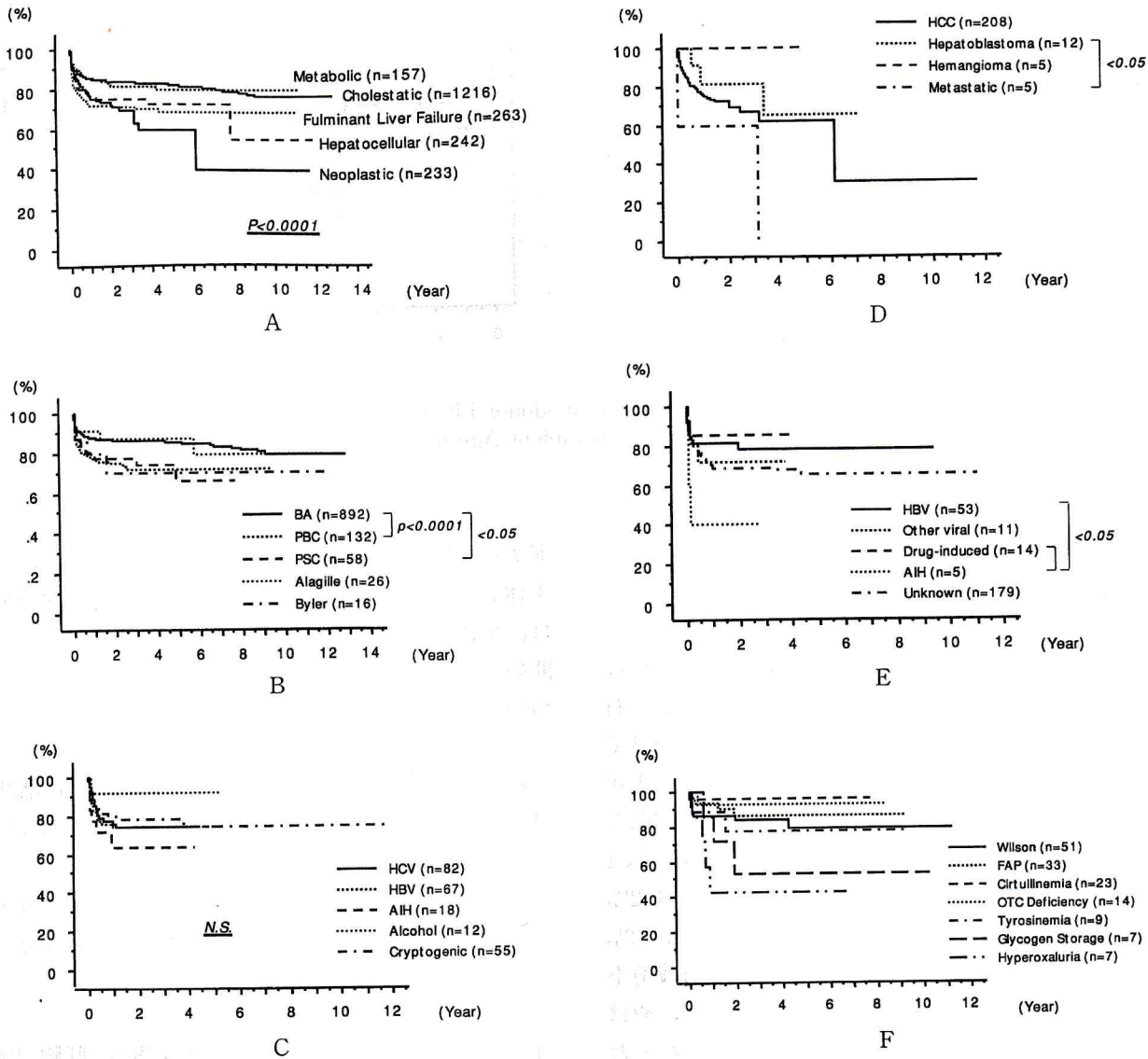


Fig. 5 Patient Survival Following Living-Donor Liver Transplantation in Japan

A, Indication; B, Cholestatic Diseases; C, Hepatocellular Diseases; D, Neoplastic Diseases; E, Acute Liver Failure; F, Metabolic Diseases

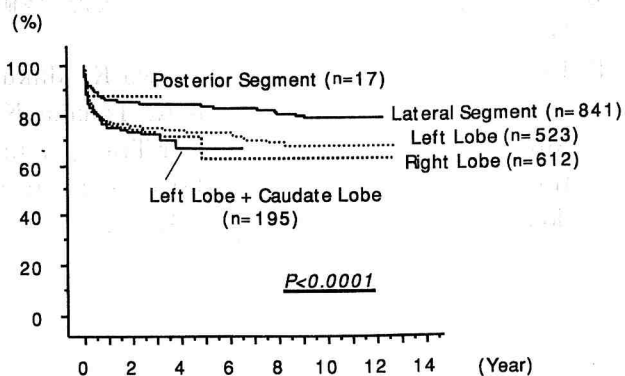


Fig. 6 Patient Survival Following Living-donor Liver Transplantation in Japan—Graft Liver—

- 5F)。「その他」の疾患群中では、多発性肝嚢胞症の移植後累積生存率が1年、3年とも100%、先天性肝線維症は1年、3年、5年とも50%であった。
- 5) graft 別の予後 (Fig. 6) では、外側区域 graft は、左葉 graft, 左葉+尾状葉 graft, 右葉 graft に比し有意に良好であった ($p<0.0001$)。他の全ての二 graft 群間において予後の差はなかった。
 - 6) ドミノ移植の一次レシピエント、二次レシピエントの予後は、その他のレシピエントの予後と差がなかった。
 - 7) 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。
 - 8) ドナーの年齢を、40歳以上と未満、50歳以上と未

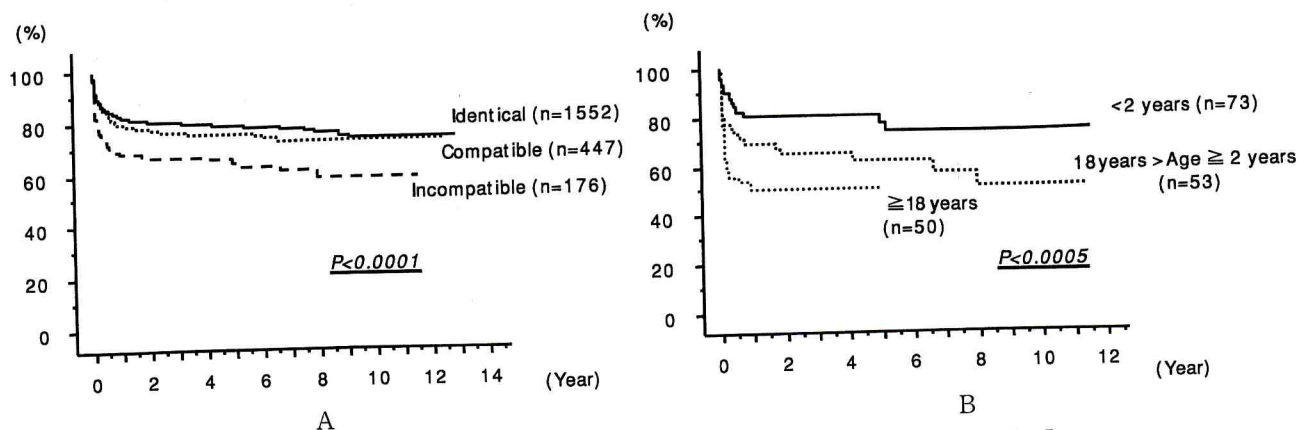


Fig. 7 Patient Survival Following Living-donor Liver Transplantation in Japan
A, ABO Compatibility; B, Effect of Recipient Age in ABO-incompatible Cases

満, 60歳以上と未満に分けて生存率を比較すると、いずれの比較でも高齢の群が有意に悪かった。

- 9) レシピエントとドナーのABO血液型適合度別の予後を検討した (Fig. 7A)。血液型不適合群は、一致群 ($p<0.0001$)、適合群 ($p<0.005$) に比し有意に予後が悪かった。不適合群を年齢別に分けて移植後生存率をみると、2歳未満 ($n=75$) は1年80.4%、3年80.4%、5年77.4%、10年74.3%と良好であったのに対し、2歳以上18歳未満では1年69.5%、3年65.1%、5年62.1%、10年51.2%と劣り、18歳以上では1年、3年、5年とも51.2%と最も悪かった (Fig. 7B)。参考までに血液型不適合に限らず全症例で同様の解析を行うと、やはり18歳以上は他の二群に比して予後が悪かったが、2歳未満と2歳以上18歳未満の二群間には全く差がなかった。

IV. おわりに

日本肝移植研究会が1992年以來行ってきた症例登録の第4回の集計結果を誌上で公にすることができた。今回の報告の内容は全て、先にあげた多くの施設の御協力の賜であり、改めて感謝の意を表したい。

なお、日本肝移植研究会が2002年に行った生体肝

ドナーに関する緊急調査の結果が最近公表された⁴⁾。生体ドナーの更なる安全を目差し、日本肝移植研究会は、生体肝ドナーの詳細かつ長期のフォローアップを開始した。そのデータを基に、近い将来生体ドナーについての詳細な報告を行う予定である。

本研究の一部は、厚生労働省厚生科学研究費補助金「ヒトゲノム・再生医療等研究事業」によりとり行われた。

文責：日本肝移植研究会事務局
門田守人, 梅下浩司

文献

- 1) 肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 肝臓 1998; 39: 5-12.
- 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) Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K, Makuuchi M, Satomi S, Sugimachi K, Tanaka K, Monden M, for the Japanese Liver Transplantation Society. Operative morbidity of living liver donors in Japan. Lancet 2003; 362: 687-690.