

## 脳死肝移植 適応要件の変更希望

## 希望内容要約：

乳児劇症肝不全が待機リストにいる場合、現行の血液型一致による加点(+1.5点)を一律に加えて、乳児劇症肝不全には、血液型適合不適合にかかわらず優先的に移植肝が分配されるようにすること。

## 根拠説明：

## 1. 乳児劇症肝不全症例の頻度とその移植成績

日本小児肝臓病研究会がWGを作って調査を行った結果が 2007 年に公表されているが(参考論文 1)、1995 年から 2005 年の 10 年間に、国内小児劇症肝不全は 105 例が集計され、その 35%にあたる、37 例が乳児症例であった。成因として最も多いのは原因不明の 20 例となっている(表 1)。年代別では、1 歳前の乳児が最も多かった(図 1)。年代別の移植成績がこの集計では不明であるが、表 2 にあるごとく、46 例の原因不明劇症肝不全症例中、37 例が移植を受け、67%が救命されており、非移植 9 例の救命率 11%と比して有意に高い救命率であった。

日本肝移植研究会の全国集計でも、年間約 30 例の小児劇症肝不全が移植を受けているが、上記乳児の割合から考えると、移植を受ける乳児症例は概ね 10 例と考えられる。

(参考論文 1 : 乾あやの、位田 忍、他。急性肝不全における内科的治療と肝移植の進歩。本邦における小児期の劇症肝不全。日本腹部救急医学会雑誌 29 (4) 563-589、2009}

## 2. 血液型不適合移植の年齢による成績の差

劇症肝不全症例が少なく、統計的解析が難しいが、比較的多い京都大学の症例データを用いた解析では、乳児劇症肝不全の術後生存率は、むしろ不適合症例の方が良い傾向にあった(図 2)。1-2 歳症例は不適合症例が無く、比較が出来なかった(図 3)。2 歳以上、18 歳未満症例でも、不適合移植の方が良い傾向にあったが、それ以上の成人では、不適合の方が悪かった(図 4、5)。

さらに、日本肝移植研究会の 2008 年末までの全国生体肝移植集計では、18

歳未満小児 1939 例中、12.5%の 243 例が不適合症例であった(表 3)。全年齢での統計比較では、不適合が有意に不良であるが(図 6)、年齢層で分けると、2 歳未満症例は、それ以上の症例より有意に良い成績で、全体の適合症例に匹敵するものであった(図 7)。

米国の脳死肝移植症例における検討でも、乳児、小児年齢層での血液型不適合肝移植成績は、適合例のそれと同等の成績であることが示されている(参考論文 2)。

### 3. 上記を踏まえて適応要件変更を希望する理由

一般に血液型不適合肝移植は一致や適合肝移植に比べると成績が不良であるとされ、また、血液型の人口内比率も考慮して、現行では、脳死肝移植での肝臓提供優先順位には、医学的緊急性の点数に、血液型一致+1.5、適合+1.0 の加点がなされて優先度が決定されている。これによれば、例えば、劇症肝不全の乳児が待機中(緊急度 9 点)、血液型一致の緊急度 6 点レシピエントがいても、 $9+0 > 6+1.5$ 、で乳児に肝臓が提供されることとなるが、同じ 9 点に血液型適合レシピエントがいた場合には、たとえ、待機期間が長くても、当該乳児には肝臓が提供されないこととなる。乳児血液型不適合肝移植の成績が、適合移植と不変であるとの上記証左から、時宜を得た移植を受けることが出来ない場合の致命的結果を考慮し、少なくとも 1 歳未満の乳児に限って、血液型適合度による点差を無視して緊急度のみに沿った肝臓提供システム構築を望む。該当する乳児肝移植の予想症例数は多くても年間 10 例以下と目され、また、もしこの年齢層が優先度第一位となれば、積極的なドナー肝の分割によって、同緊急度での成人症例にも大きな不利益を与えないものとする。

## 添付資料 1 文献報告（米国での集計）

### ABO-Incompatible Deceased Donor Liver

### Transplantation in the United States: A National

### Registry Analysis

Zoe A. Stewart, et al.

*Department of Surgery, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD*

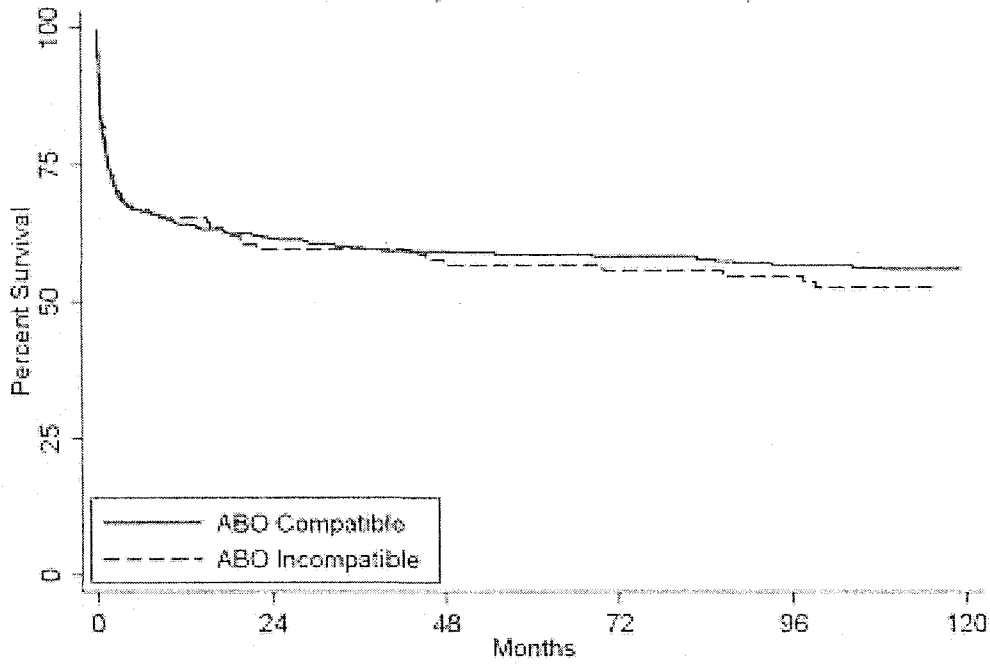
*Liver Transpl 15:883-893, 2009.*

要約：米国のUNOS（全米臓器分配機構）統計から、2000年以降に行われた、1歳前乳児（156例）、2-17歳小児（170例）、それ以上の成人（667例）の、血液型不適合脳死肝移植について、その成績を評価した。

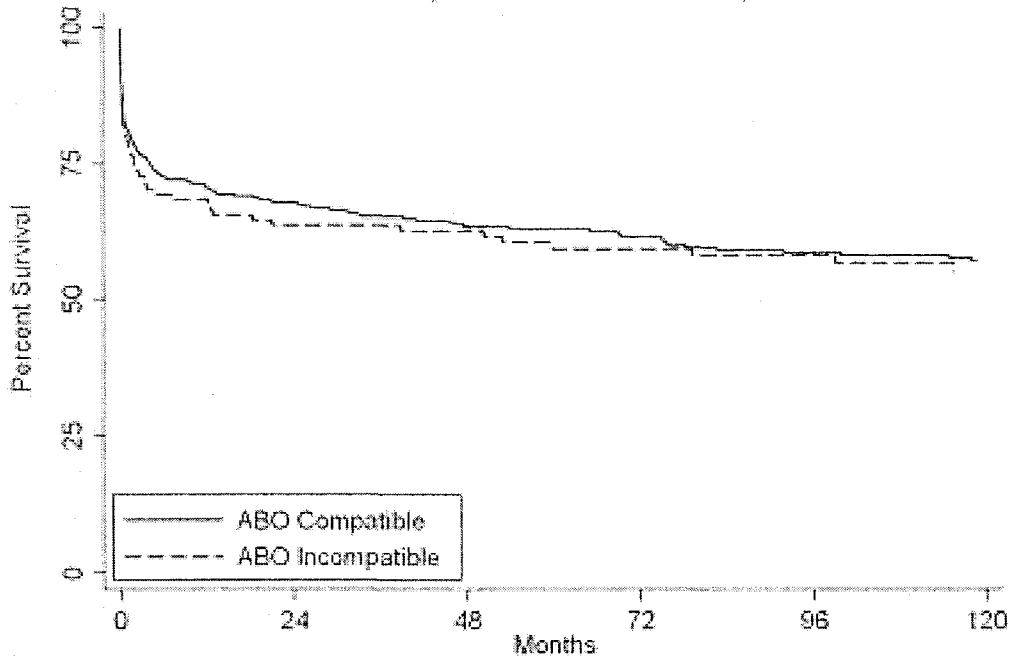
ドナー、レシピエントの年齢や術前状態などを同等にそろえた血液型適合対照群に比べて、成人症例では血液型不適合肝移植における術後生着率は有意に悪かったのに比べ、乳児や小児では同等の成績が得られた。この傾向は、米国での臓器配分システムにも影響を与える可能性がある。

**B**

### Graft Survival, Matched Controls, Infant

**B**

### Graft Survival, Matched Controls, Pediatric



B

### Graft Survival, Matched Controls, Adult

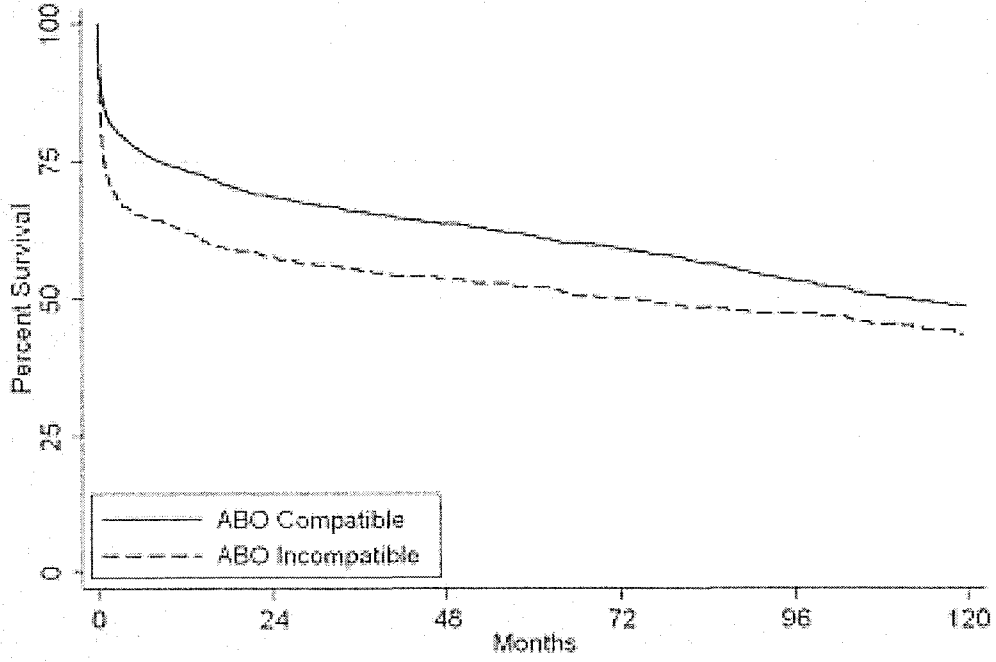


表1



劇症 肝不全	急性肝炎 重症型	合計 ( '95-'05)	米国小児* ( '99-'04)
105	30	135	348
58:47	20:10	78:57	157:148
5歳(35%)	7歳(33%)	(35%)	(24%)
28(26%)	6(20%)	34(25%)	26(19%)
9(9%)	2(6%)	11(8%)	6(10%)**
20(19%)	10(33%)	30(22%)	20(5%)
2(2%)	1(3%)	3(2%)	2(5%)
46(44%)	11(38%)	57(43%)	100(28%)

\*\*45/65は7セアミノフェンによる

\*J. Pediatr. 2003; 144: 100-106

【病因不明例の年齢分布】

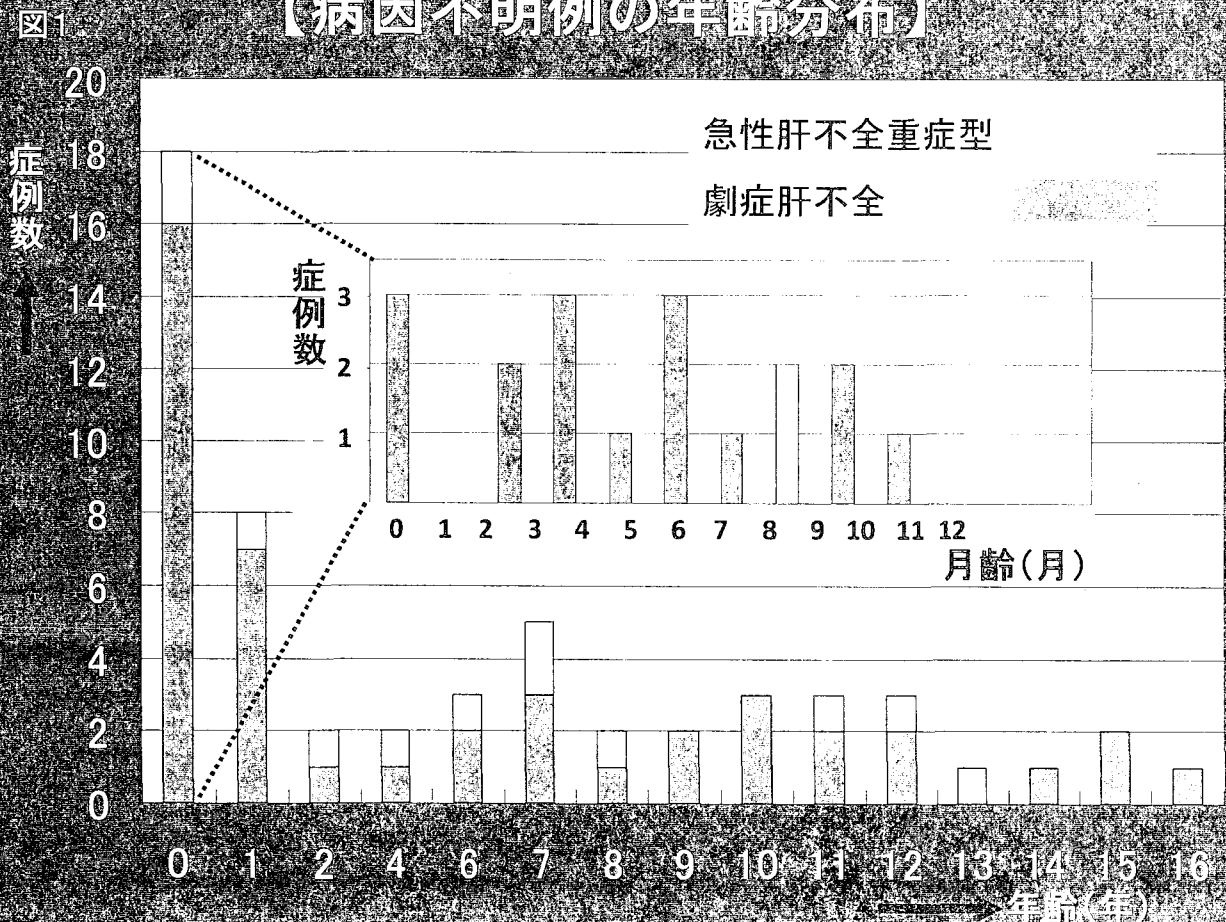


表2

## 【病因不明例の予後】

PT<40% 57例 (100%) Coma  $\geq$  grade II 46例 (79%)  
(劇症肝不全例)

	劇症肝不全	急性肝不全重症型
症例数	46例	11例
全症例の救命率	58%	91%
1歳未満例数(救命率)	15 (47%)	2 (100%)
1歳以上例数(救命率)	31 (65%)	9 (89%)
移植例数 (救命率)	37 (67%)	0
非移植例数 (救命率)	9 (11%)	11 (91%)

P<0.001

図2 (京都大学症例)

## 1才未満・劇症・患者生存率

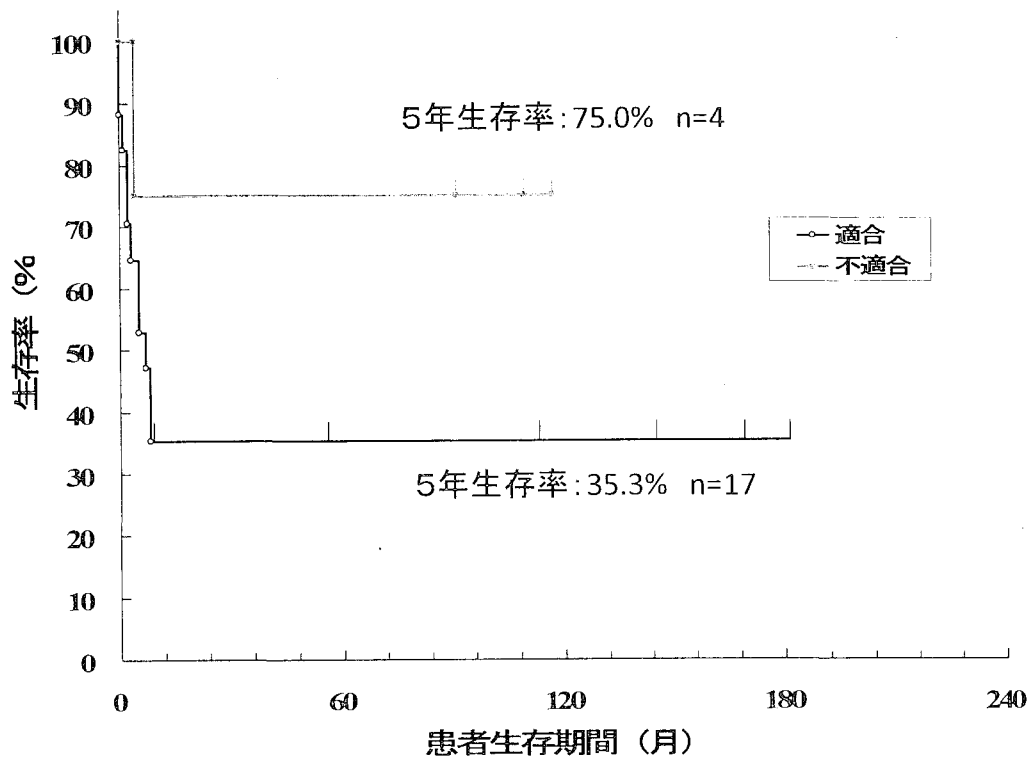


図3 (京都大学症例)

## 1~2才未満・劇症・患者生存率

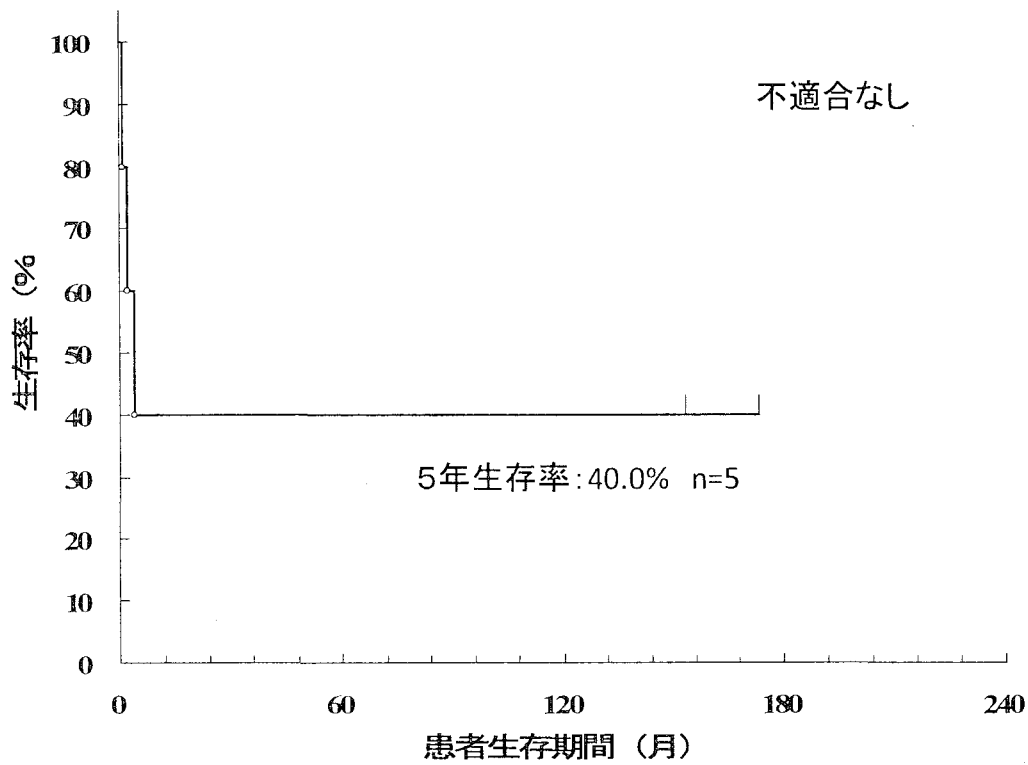


図4 (京都大学症例)

## 2才以上小児・劇症・患者生存率

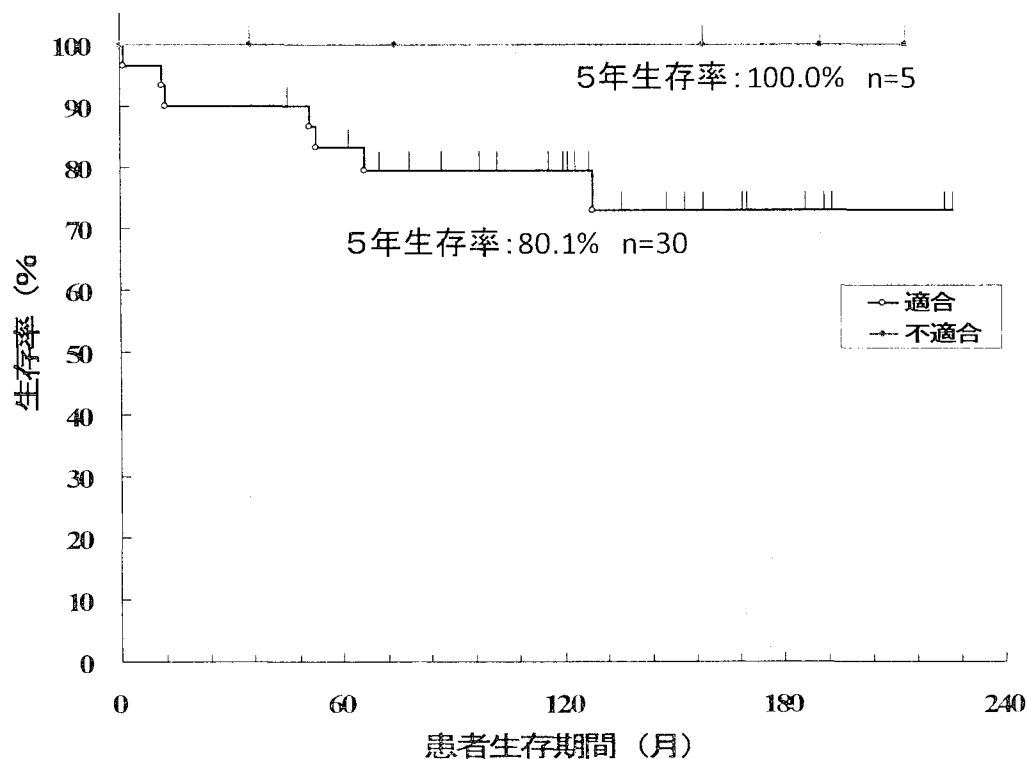




図5

(京都大学症例)

# 18才以上・劇症・患者生存率

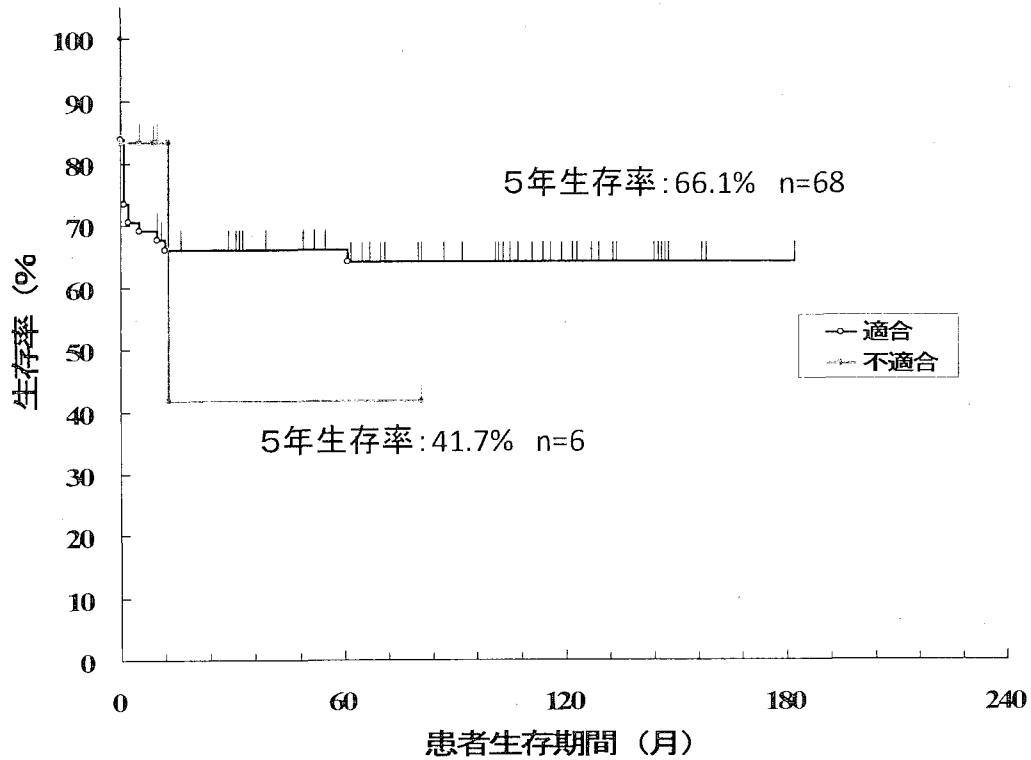
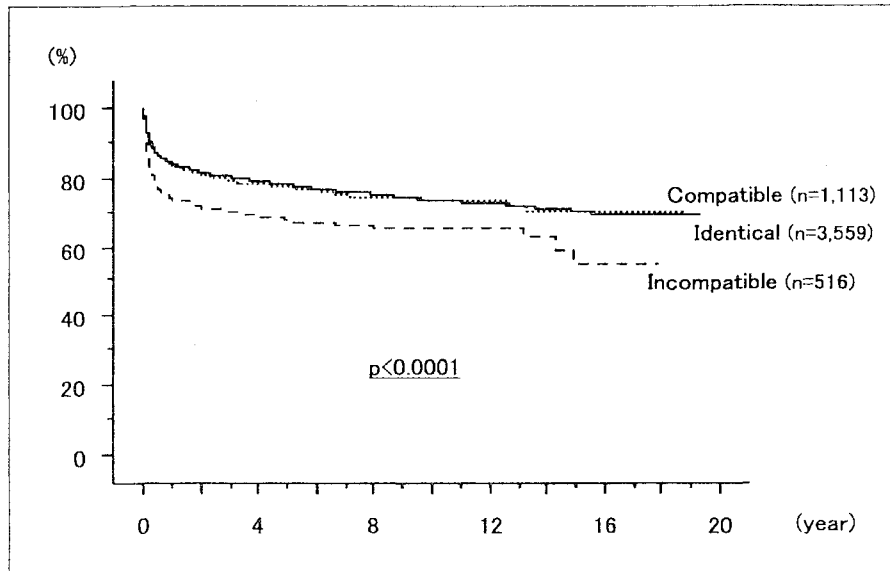


表3

## 生体肝移植におけるレシピエントとドナーのABO血液型適応度

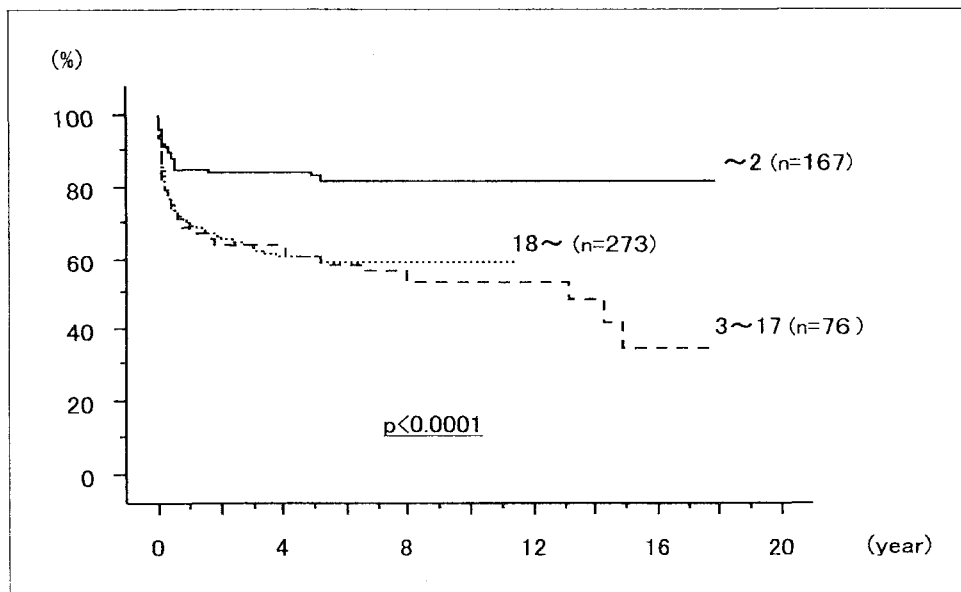
	Age of The Recipient		Total
	< 18 y.o.	≥ 18 y.o.	
Identical	1,305	2,254	3,559
Compatible	391	722	1,113
Incompatible	243	273	516
	1,939	3,249	5,188

図6



生体肝移植における ABO 血液型適合度別の  
累積生存率

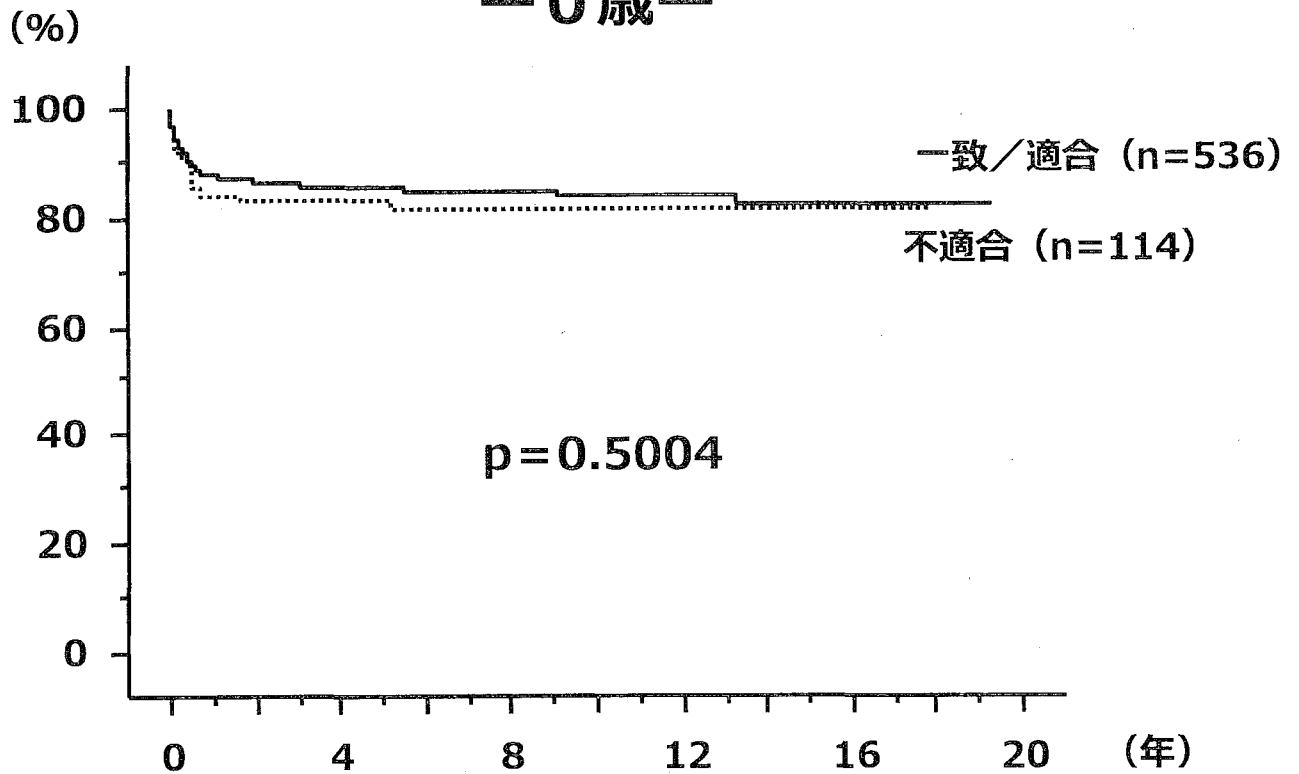
図7



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

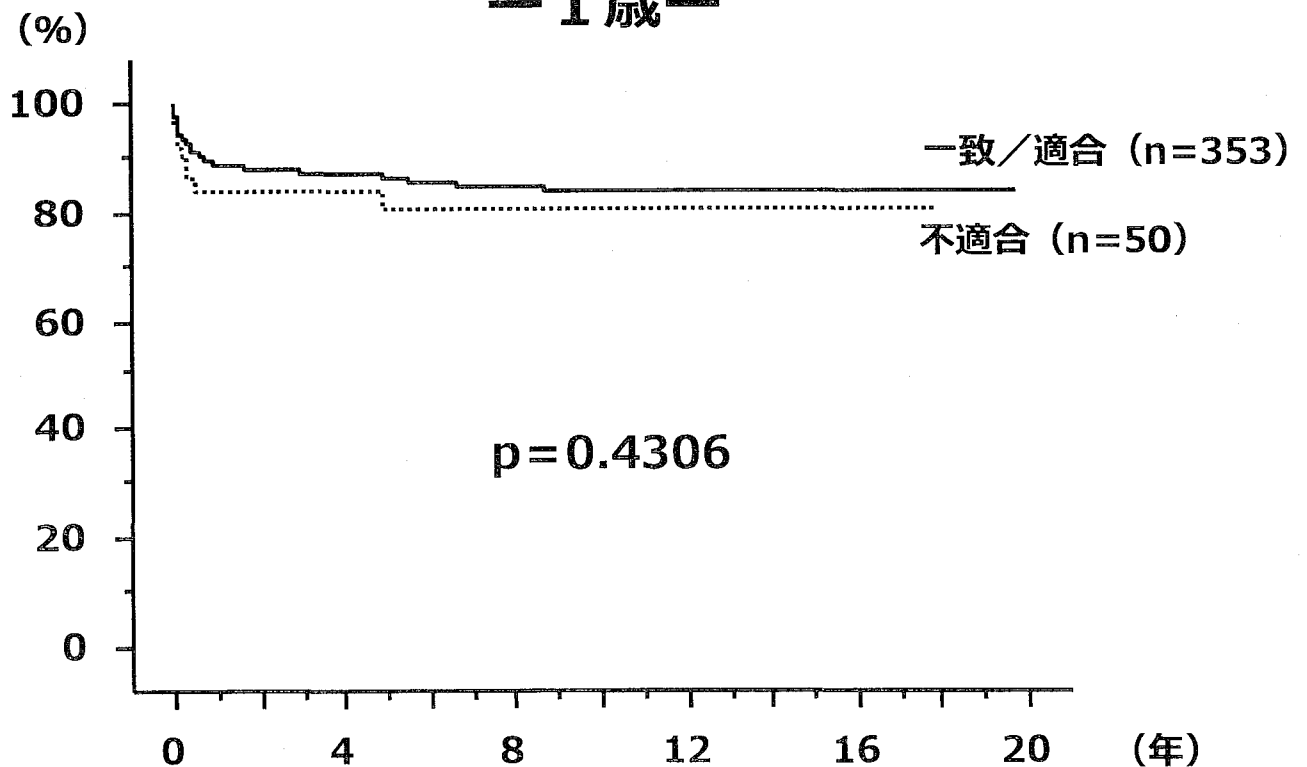
# A B O血液型適合度別の予後

— 0 歳 —



# A B O血液型適合度別の予後

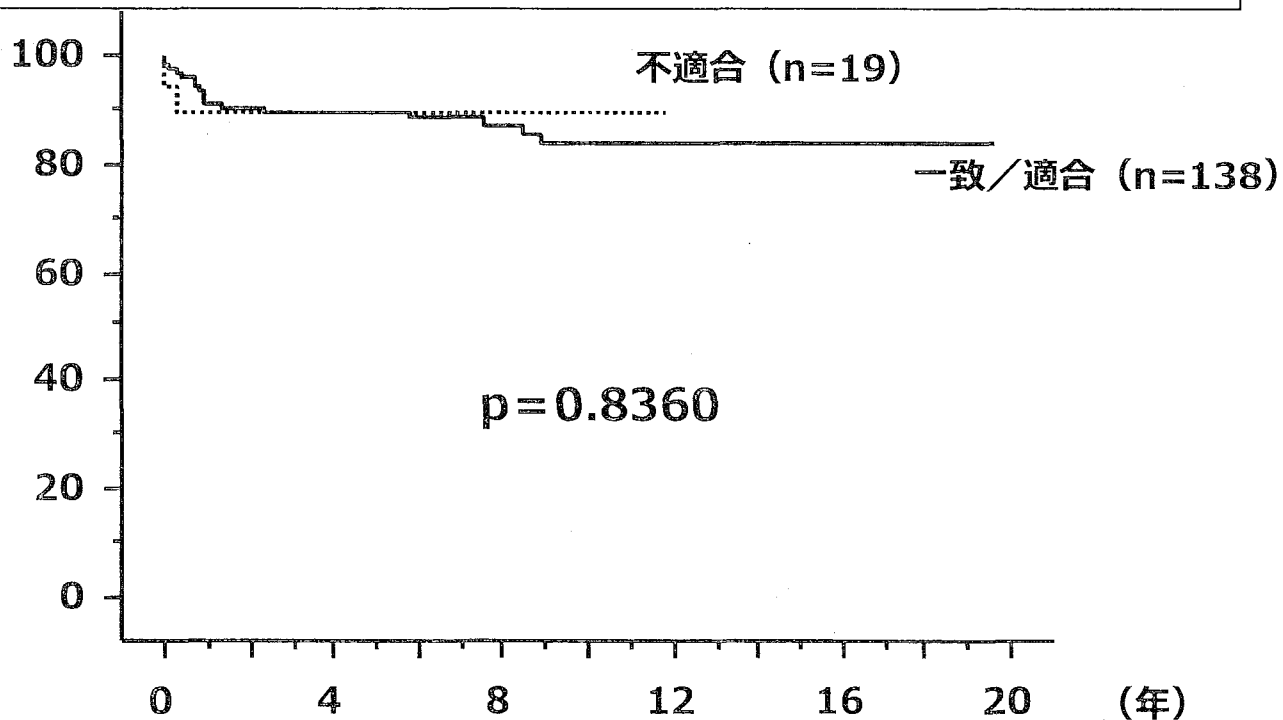
— 1 歳 —



# A B O血液型適合度別の予後

## — 2歳 —

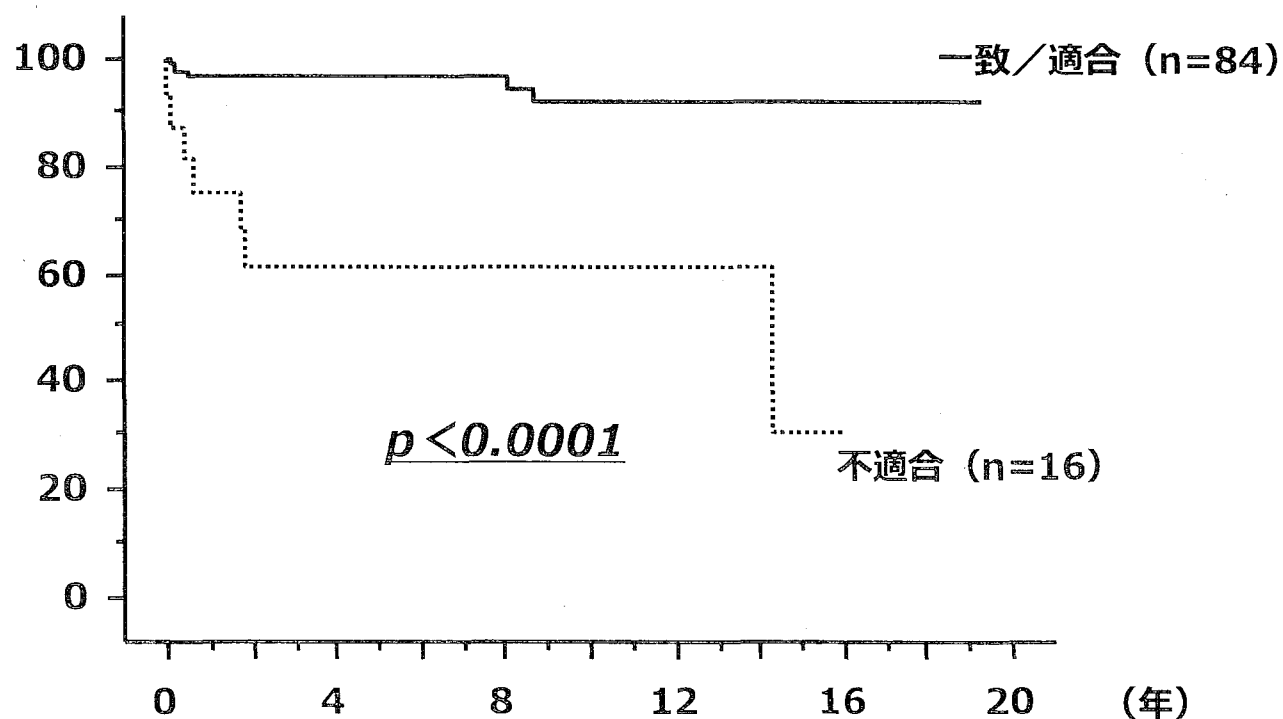
(%)



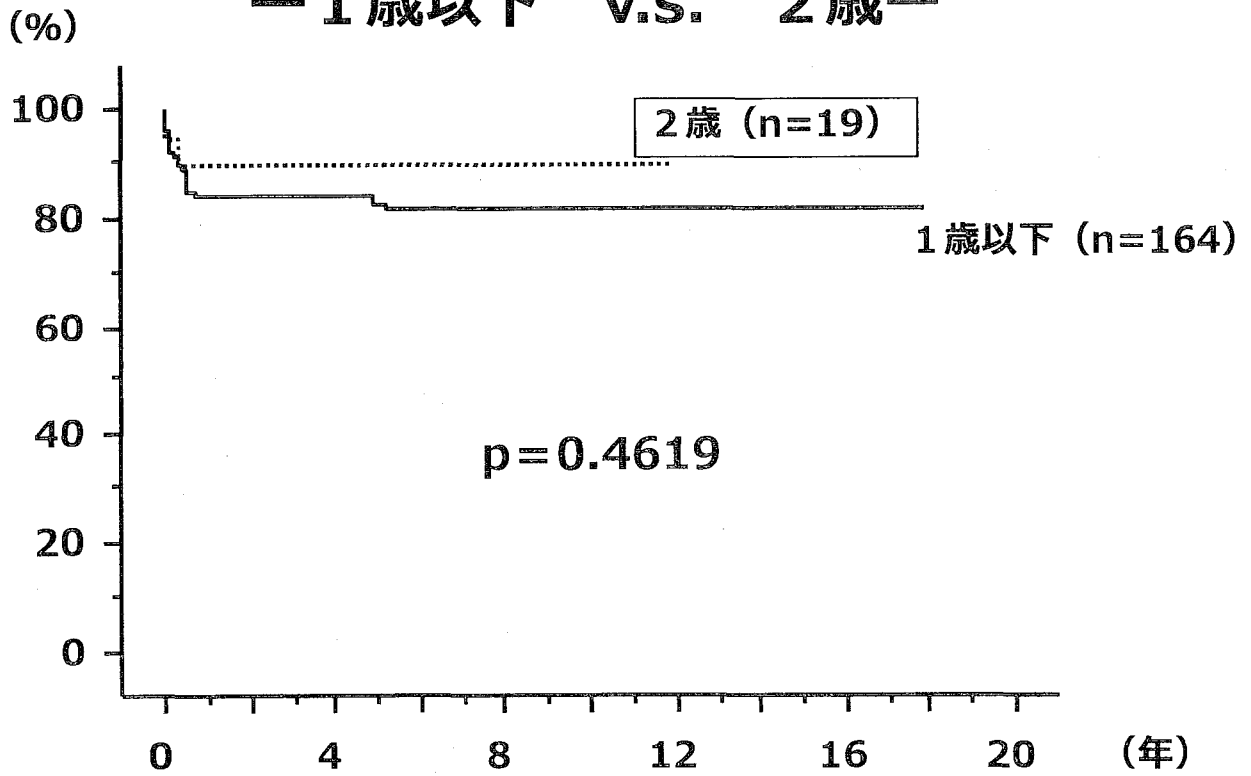
# A B O血液型適合度別の予後

## — 3歳 —

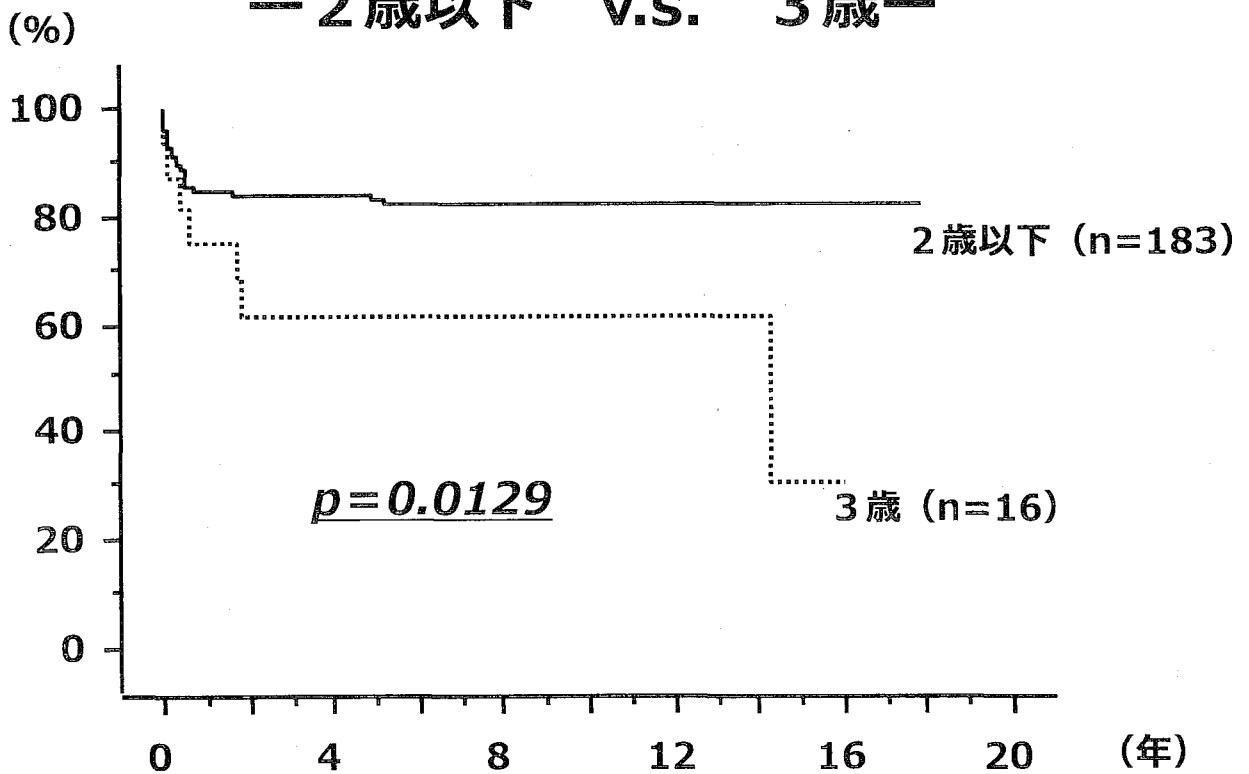
(%)



# ABO不適合肝移植の予後 —1歳以下 v.s. 2歳—



# ABO不適合肝移植の予後 —2歳以下 v.s. 3歳—



# A B O血液型適合度別の予後 — 0歳、劇症肝炎のみ —

