

平成 28 年 7 月 20 日

厚生労働省難病対策課  
移植医療対策推進室長 鈴木 章記 様

脳死肝移植適応評価委員会

委員長 市田 隆文

日本肝臓学会肝移植委員会

委員長 田中 榮司



#### 肝臓移植に関する作業班での審議依頼について

脳死肝移植レシピエント評価委員会及び日本肝臓学会肝移植委員会では、平成 26 年 9 月 19 日の移植関係合同委員会で定めた『臓器移植の適応評価に係る手続き等について(申し合わせ)』に基づいて、脳死肝移植レシピエント適応基準を添付のとおり見直すこととしました。

この新適応基準については、臓器移植ネットワークからも委員として参加していただき、また、現認定施設とも協議し、平成 29 年 4 月 1 日から運用を開始したいと考えております。

この運用開始に関しましては、レシピエント選択基準、ドナー適応基準などの見直しも必要になります。

つきましては、レシピエント選択基準、ドナー適応基準などの見直しについて、貴省健康局長より参集を求める有識者により行われる「肝臓移植に関する作業班」での審議を要望いたします。

## 脳死肝移植希望者（レシピエント）適応基準（案）

### 脳死肝移植希望者（レシピエント）の新適応基準改定案作成について

脳死肝移植実施施設が脳死肝移植適応評価委員会での審議を経ずに、直接 JOT（日本臓器移植ネットワーク）に対して脳死肝移植候補者の移植登録が行える適応基準を作成することを目的とする。この適応基準作成にあたっては、従来の脳死肝移植適応評価委員会が実施していた脳死肝移植の適応基準を踏襲しながら、UNOS 基準（米国）を参考にし、わが国の肝移植事情に合った適応基準作成を目指す。

したがって、以下に示す脳死肝移植レシピエント適応基準に合致した症例を、脳死肝移植実施施設が JOT に直接申請、登録するシステムとなる。JOT は申請された症例を、改めて評価することなく直ちに所定の手続きを踏まえて登録する。登録完了後も、下記に示す適応基準に沿って、データを登録施設から随時 JOT に報告し、この結果を踏まえて脳死肝移植を受ける順番が JOT 内で決定されることとする。

#### A. Status I 群

UNOS の Status I と同様に、緊急に肝移植を施行しないと短期間に死亡が予測される病態や疾患群を対象とし、従来の医学的緊急性 10 点相当の疾患群とする。

##### ① 急性肝不全昏睡型、遅発性肝不全（LOHF）

注 1 昏睡Ⅱ度以上を認める症例に限る。

注 2 肝移植適応ガイドラインで 4 点以上が望ましい。

注 3 登録後、7 日ごとに、48 時間以内のデータを用い登録を更新する。

##### ② 尿素サイクル異常症（シトリン欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素Ⅰ欠損症など）、有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、メープルシロップ尿症など）

注 1 脳症が制御できない症例に限る。

#### B. Status II 群

##### <基本方針>

I 群以外の全ての症例は MELD スコアの高い順に優先順位を設定する。この MELD スコアは定期的、あるいは病態が変化した際に JOT に報告する。JOT では、この報告をもって優先順位を随時設定し直す。このシステムの基本となるのが非代償性肝不全に対する MELD スコアの設定である。

非代償性肝不全の脳死肝移植の適応評価は CHILD スコア 10 点以上とする。この際、腹水徴候は腹部 CT 所見で判断する。なお、利尿剤の効果で腹水が消失している場合は、CT 所見で腹水が認められなくてもスコア 2 点とする。したがって、現状では非

代償性肝不全で CHILD スコア 10 点以上が脳死肝移植の適応基準であり、登録後は現在用いている医学的緊急性から今後は MELD スコアの高い順とする。

#### <確認と提案>

わが国の脳死ドナー数は臓器移植法改正後年間 50 例前後で推移している。そこで脳死ドナー数が 100 例以上になるまでの限定案として、今まで非代償性肝硬変の CHILD 分類 A、B、C をすべて肝移植適応としていたが、合理性に乏しいことより CHILD 分類 C の症例に限って脳死肝移植の適応基準とする。それ以外は時期尚早として各施設に管理を任せることとする。したがって、脳死肝移植適応評価委員会への申請は CHILD 分類 C (スコア 10 点以上とする) に限り、おおよそ MELD スコアの高い順に登録されるので、早めの登録は意味をなさなくなる。客観的に評価するためには MELD スコアが最適で、非代償性肝不全以外の脳死肝移植適応疾患も MELD スコアで重症度が反映できるようにする。

#### <MELD スコアへの換算>

今まで脳死肝移植適応評価委員会に申請登録された非代償性肝硬変例で、転帰として脳死肝移植を受けずに死亡と確認された症例を検討し、CHILD 分類 C の最頻値は MELD スコア 16 点が見出された。さらに医学的緊急性 6 点と 8 点 (CHILD スコア 13 点以上、MELD スコア 25 点) の待機生存期間の差は約 900 日であった。言葉を換えると 6 点の医学的緊急性の症例が医学的緊急性 8 点になるのに平均約 900 日を要するということになる。すなわち、医学的緊急性 1 点上昇するのに約 450 日を要する計算になる。一方、MELD スコアでみると 16 点から 25 点までに 900 日を要することより、MELD スコアが 1 点上昇するのに要する日数は 100 日、おおよそ 3 ヶ月ということになる。

この計算式を基本として非代償性肝硬変以外の代謝性肝疾患などを加算すると、医学的緊急性 6 点相当の代謝性肝疾患などを MELD スコア 16 点相当として登録し、その後は 6 ヶ月ごとに MELD スコア 2 点ずつを加算するという理論が成り立つ。

### 1. 非代償性肝不全の適応基準

#### ①非代償性肝硬変

- 1) CHILD スコア 10 点以上 (従来の医学的緊急性 6 点) で原因が HBV、HCV、自己免疫性、アルコール性、NASH、Cryptogenic、その他である疾患を対象とする。
- 2) 登録後は MELD スコアに実施順位を反映させる。
- 3) CHILD スコア 13 点以上、MELD スコア 25 点以上の症例 (医学的緊急性 8 点) は発展的解消とし、すべて MELD スコアの高い順にする。ただし、現在登録されている医学的緊急性 8 点例はそのまま登録継続し、脳死肝移植が実施されるまで I 群に次いで順位が高いものと暫定的にする。

## ② HIV/HCV 共感染

- 1) 肝硬変 CHILD スコア 7 点以上 (HCV 単独感染で 10 点以上相当) で申請を行い、登録時 MELD スコア 16 点相当とする。登録後は 6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。
- 2) CHILD スコア 10 点以上の症例は従来の医学的緊急性 8 点相当であり、その MELD 中央値 27 点で登録とする。同じく登録後は 6 ヶ月ごとに 2 点の加算となる。

## 2. 先天性肝・胆道疾患

### ① 胆道閉鎖症・カロリ病

- 1) 非代償性肝硬変に準じて、CHILD スコア 10 点以上で申請し、登録後は MELD スコアに実施順位を反映させる。
- 2) 内科的治療に不応な胆道感染（過去 3 ヶ月以内に 3 回以上）が存在する場合、もしくは反復する吐下血（過去 6 ヶ月以内に 2 回以上）で内科的治療に不応な場合に申請を行い、登録時は MELD スコア 16 点相当とする。登録後、6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。

### ② アラジール症候群

- 1) 非代償性肝硬変に準じて、CHILD スコア 10 点以上で申請し、登録後は MELD スコアに実施順位を反映させる。
- 2) 進行性の胆汁うっ滞症による高度の栄養不良と成長障害、制御できない搔痒感、高コレステロール血症が存在する場合には登録可能となり、登録時は MELD スコア 16 点相当とする。登録後、6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。

### ③ Polycystic liver disease

- 1) のう胞内出血、反復する胆道感染症（過去 3 ヶ月に 3 回以上）、横隔膜挙上のため呼吸困難を示す場合、食事摂取不能の場合、常に介助が必要となり終日就寝を要する場合に申請を行い、登録時は MELD スコア 16 点相当とする。
- 2) 登録後、6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。

### ④ 門脈欠損症

- 1) 高アンモニア血症、発達遅延、肺内シャント、肺高血圧を認める場合登録可能となり、登録時に MELD スコア 16 点相当とする。
- 2) 登録後、6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。

## 3. 先天性代謝疾患

### ① $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency

- 1) 非代償性肝硬変に準じて、CHILD スコア 10 点以上で申請し、登録後は MELD スコアに実施順位を反映させる。

### ② Tyrosinemia type 1

- 1) 生後 6 ヶ月以降登録可能となり、登録時に MELD スコア 16 点相当とする。
- 2) 登録後、6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。

**③ 家族性肝内胆汁うっ滞症**

- 1) 非代償性肝硬変に準じて、CHILD スコア 10 点以上で申請し、登録後は MELD スコアに実施順位を反映させる。
- 2) 進行性の胆汁うっ滞症による高度の栄養不良と成長障害、制御できない搔痒感が存在する場合には登録可能となり、登録時は MELD スコア 16 点相当とする。登録後、6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。

**④ Glycogen Storage Disease**

- 1) 小児 Type1 で食事療法不応例は MELD スコア 16 点相当とする。
- 2) 登録後、6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。

**⑤ Galactosemia**

- 1) ガラクトース欠乏食でも肝不全徴候を示す場合は登録可能となり、登録時に MELD スコア 16 点相当とする。
- 2) 登録後、6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。

**⑥ Crigler-Najjar type I**

- 1) Phototherapy が無効と判断された小児例の場合、登録可能となり、登録時に MELD スコア 16 点相当とする。
- 2) 登録後、6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。

**⑦ Cystic fibrosis**

- 1) 肝硬変の病態が確認された段階で登録可能となり、登録時に MELD スコア 16 点相当とする。
- 2) 登録後、6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。

**⑧ Wilson 病**

- 1) 劇症型は I 群で登録する。
- 2) 肝硬変が確認され、内科的治療が不応な場合、非代償性肝硬変に準じて、CHILD スコア 10 点以上で申請し、登録後は MELD スコアに実施順位を反映させる。

**⑨ 家族性アミロイドポリニューロパチー**

- 1) 発症後 4 年 6 ヶ月後には登録可能となり、登録時に MELD スコア 16 点相当とする。
- 2) 登録後、6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。

**⑩ 尿素サイクル異常症（シトリン欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素 I 欠損症、など）**

- 1) 適正な内科的治療にもかかわらず脳症が改善しない場合は I 群で登録とする。
- 2) 月 1 回以上に脳症が頻発する場合は登録可能となり、登録時に MELD スコア 16 点相当とする。
- 3) 登録後、6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。

**⑪ 有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、メープルシロップ尿症など）**

- 1) 適正な内科的治療にもかかわらず代謝発作が制御できない場合は I 群で登録

とする。

- 2) 月1回以上に代謝発作が頻発する場合は登録可能となり、MELDスコア16点相当とする。
- 3) 登録後、6ヶ月ごとに2点の加算とする。

**⑫ 高尿酸血症（オキサローシス）**

- 1) 確定診断後ただちに登録可能となり、登録時にMELDスコア16点相当とする。
- 2) 登録後、6ヶ月ごとに2点の加算とする。

**⑬ ポルフィリン症**

- 1) 月1回以上に代謝発作が頻発する場合は登録可能となり、登録時にMELDスコア16点相当とする。
- 2) 登録後、6ヶ月ごとに2点の加算とする。

**⑭ 家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）**

- 1) 確定診断後ただちに登録可能となり、登録時にMELDスコア16点相当とする。
- 2) 登録後、6ヶ月ごとに2点の加算とする。

**⑮ プロテインC欠損症**

- 1) 確定診断後ただちに登録可能となり、登録時にMELDスコア16点相当とする。
- 2) 登録後、6ヶ月ごとに2点の加算とする。

**4. Budd-Chiari 症候群**

- 1) 非代償性肝硬変に準じて、CHILDスコア10点以上で申請し、登録後はMELDスコアに実施順位を反映させる。

**5. 原発性胆汁性胆管炎（原発性胆汁性肝硬変）**

- 1) 非代償性肝硬変に準じて、CHILDスコア10点以上で申請し、登録後はMELDスコアに実施順位を反映させる。

**6. 原発性硬化性胆管炎**

- 1) 非代償性肝硬変に準じて、CHILDスコア10点以上で申請し、登録後はMELDスコアに実施順位を反映させる。
- 2) ただし、胆管炎を1か月に1回以上繰り返している場合はMELDスコア16点相当として登録する。以後、経過とともにMELDスコア順に脳死肝移植を実施することになる。なお実際のMELDスコア16点以下でも16点相当とする。この際、肝内の結節に関しては胆管細胞がんの合併が問題となるので、正確な肝Dynamic CT、MRIの所見を明記することを義務づける。
- 3) 小児例（発症時年齢18歳未満）では、肝硬変CHILDスコア7点以上（小児例で10点相当）で申請を行い、登録時MELDスコア16点相当とする。登録後は6ヶ月ごとに2点の加算とする。

## 7. 肝細胞がん

- 1) ミラノ基準を満たす症例に限る。
- 2) 合併する非代償性肝硬変の適応基準に準ずるが、3ヶ月ごとに2点の加算とする。その際、必ず画像検査を施行し、ミラノ基準の遵守を確認すること。

## 8. 肝芽腫

- 1) 肝外転移のない切除不能型の症例に限る。
- 2) 登録時に MELD スコア 16 点相当とする。3ヶ月ごとに2点の加算とする。その際、必ず画像検査を施行し、肝外転移のないことを確認すること。

## 9. 肝移植後グラフト機能不全

- 1) 肝移植後グラフト機能不全は、早発性（移植後1年未満）と遅発性（移植後1年以上以降）に分けて評価する。
- 2) 早発性、遅発性ともに非代償性肝硬変に準じて、CHILD スコア 10 点以上で申請し、登録後は MELD スコアに実施順位を反映させる。ただし、生体肝移植後の早発性グラフト機能不全症例については、脳死肝移植ドナーが年間100例となるまでの間は脳死肝移植の適応外とする。

## 10. アルコール性肝硬変

- 1) 非代償性肝硬変に準じて、CHILD スコア 10 点以上で申請し、登録後は MELD スコアに実施順位を反映させる。ただし、申請時にさかのぼること18ヶ月の禁酒を医療機関が確認していることを絶対条件とする。

## 11. 慢性肝 GVHD

- 1) 非代償性肝硬変に準じて、CHILD スコア 10 点以上で申請し、登録後は MELD スコアに実施順位を反映させる。ただし、肝に限局する GVHD で、原疾患の血液疾患や免疫疾患が制御できている症例に限る。

## 12. その他の取り決め

1. すでに脳死肝移植適応として JOT に登録しているレシピエント候補者は、全症例を MELD スコアに換算して順位付けを行う。ただし、現在 JOT に登録している医学的緊急性 8 点症例はそのまま登録継続し、脳死肝移植が実施されるまで I 群に次いで順位が高いものと暫定的にする。

### 2. 評価を登録する際の記載条件

- ① 用紙のすべての数値を記載すること。
- ② 画像所見はさかのぼって申請3ヶ月前以内の所見を記載することとする。
- ③ 経過を示す数値はさかのぼって、直前、1ヶ月前、2ヶ月前、3ヶ月前、6ヶ月

前の数値を記載することとする。

- ④ 医学的緊急性の項目の記載は不要である。
- ⑤ 必要最低限の記載のない申請用紙は記載不備として受理しない。
- ⑥ 登録の更新基準を示す。ただし、急激に病態が変化した場合は速やかに更新を行う。

I 群：7日ごとに、48時間以内のデータを用い登録を更新する。

II 群：下記の基準で MELD スコアを更新する。

レシピエントの MELD スコア	MELD スコア報告期間	登録に使用するデータ
25 以上	14 日	72 時間以内
19~24	1 ヶ月	7 日以内
18 未満	3 ヶ月	14 日以内

- ⑦ 検証委員会が事後評価の必要性を認めた場合は速やかに資料提出に応じること。
- ⑧ 事後検証で明白な違反が認められた場合には脳死実施施設から除外されることを了承すること。

### 3. 本レシピエント適応基準の改定について

今回のレシピエントの新適応基準は暫定的なものであり、今後、必要に応じ適宜改変する。

### 4. 現行の脳死肝移植適応評価委員会は、今後、新適応基準による脳死肝移植登録の妥当性を検証するとともに、本適応基準の見直しを行う委員会へ移行する。

### 5. Child-Pugh 分類は、広く用いられている下記の基準に変更する (PT 活性のみ変更)。

	1 点	2 点	3 点
肝性脳症	なし	I、II 度	III、IV 度
腹水	なし	軽度	中等度以上
血清ビリルビン (mg/dl)	< 2.0	2.0 ~ 3.0	> 3.0
血清アルブミン (g/dl)	> 3.5	2.8 ~ 3.5	< 2.8
プロトロンビン活性値 (INR)	< 1.7 (> 70)	1.7 2.3 (40 ~ 70)	> 2.3 (< 40)
(%)			

grade A : 5~6 点、grade B : 7~9 点、grade C : 10~15 点

プロトロンビン活性値は INR を使用する。