

わが国における成人生体肝移植の成績と問題点

新潟大学医学部・第三内科 市田 隆文

はじめに

1989年の鳥根医科大学の小児例を対象とした生体肝移植の実施後、翌1990年からは京都大学を中心に精力的に生体肝移植が施行されてきた。遅れて1993年末、われわれの症例が信州大学ではじめて成人間生体肝移植として施行され¹⁾、長期生存が得られるようになってから^{2, 3)}この成人間生体肝移植が実施されるようになり、その実施数も1995年以降は2桁の数を刻むようになってきた。欧米ですでに6万例近くにおよぶ脳死肝移植症例の臨床成績と比較して、果たしてこの生体肝移植が医療の一端を担いうるか否かはわが国における特殊事情から鑑みて、きわめて重要な臨床上の問題点である。そこで、特に成人例を中心に生体肝移植の今日までの成績と問題点を内科医の立場からまとめ、今後の方向性に関して検討を加えた。

対象と方法

難治性の肝疾患治療分科会^{4, 5)}での肝移植アンケートや生体部分肝移植懇話会報告を中心に18歳以上の成人肝移植症例を検索し、その実施総数、臨床成績、ドナー肝臓グラフト別成績、適応疾患別成績、死亡期間の検討、原疾患の再発などを検討した。

結 果

1. 実施総数と臨床成績

1989年以降、生体肝移植総数は1999年1月15日現在794症例で、小児例は614例、成人例は154例であった。小児例では最長生存は9年で、成人例では5年2ヶ月である。それぞれの生存率は小児例で82.6%、成人例で73.9%であり、全体では80.6%であった。

2. グラフト別生存率と死亡時期の検討

成人例180例中、疾患名と転帰が明瞭な165例(死亡例40例)では、左葉グラフト手術は120例、右葉グラフト手術は22例でAPOLT(補助的部分正所性肝移植)は23例に施行された。それぞれの生存率は左葉77.5%、右葉77.3%、APOLT65.2%であった。死亡症例40例中、手術死亡と考えられる1ヶ月以内死亡例が23例(57.5%)にもおよび、右葉グラフト死亡例5例中4例、APOLT死亡例8例中7例が同じく1ヶ月以内の死亡であった。全体的に3ヶ月以内の死亡例が31例(77.5%)でさらに6ヶ月以内の死亡例は37例(92.5%)であった。

3. 適応疾患別成績

1) 胆汁性肝硬変

胆汁性肝硬変は84例であり全対象例の50.9%を占めた。その中でも原発性胆汁性肝硬変は多く、43例で全体の26.1%におよぶ。その他の疾患として胆道閉鎖症21例、原発性硬化性胆管炎14例、自己免疫性胆管炎2例、さらにはByler病、先天性胆管拡張症、Caroli病、二次性胆汁性肝硬変がそれぞれ1例ずつであった。最長5年2ヶ月間の観察ではドナーグラフト術式に関わらず肝移植成績は良好で、生存率82.1%を示した。一方、15例の死亡例中、7例(46.7%)は1ヶ月以内であり、14例(93.3%)は6ヶ月以内であった。なお、原発性胆汁性肝硬変単独の生存率は83.7%であった。

2) 急性肝不全

劇症肝炎は19例、劇症肝炎亜急性型9例であった。起因ウイルスは不明確で急性型で明らかな薬剤性劇症肝炎は2例含まれている。最長観察期間は3年4ヶ月で、生存率は64.3%であった。左葉グラフトは14例で、右葉グラフトは7例、APOLTは7例で施行された。それぞれのグラフト生存率は64.3%、85.7%、42.9%であった。死亡例10中8例は1ヶ月以内で、死亡例は全例3ヶ月以内に死亡していた。

3) 肝硬変

慢性肝不全を呈した肝硬変は16例で、内訳はHBV関連肝硬変4例、HBVとHCV同時感染1例、非B非C肝硬変9例、アルコール性肝硬変2例であった。最長観察期間2年3ヶ月で生存率は50%であった。死亡例8例中6例は1ヶ月以内で、死亡例全例3ヶ月以内死亡であった。左葉グラフト生存63.6%に比較してAPOLTは25%と極端に低率であった。

4) 肝細胞癌

悪性腫瘍は5例で4例は肝細胞癌で1例は転移性肝癌であった。最長観察期間は1年3ヶ月で4例中2例に死亡を見ているが、いずれも10ヶ月後と5ヶ月後の事故によるものであった。全例左葉グラフトであった。

5) 代謝疾患

代謝疾患は29例に生体肝移植が施行されている。内訳はFAP(家族性アミロイド多発神経症)の12例が多く、その他高シトルリン血症9例、ウイルソン病5例、糖原病2例、原発性過塩酸尿症1例が適応疾患であった。最長観察期間は5年間で生存率86.2%であった。右葉グラフト1例、APOLT4例であったが、ドナーグラフト術式に関わらず良好な成績であった。

6) その他の適応疾患

Budd-Chiari症候群や再移植例がその他の疾患として施行されている。

4. 原疾患の再発

生体肝移植例で原疾患の再発が認められたのは原発性胆汁性肝硬変9例、原発性硬化性胆管炎1例、劇症肝炎1例ならびにB型肝炎とC型肝炎の各々1例ずつであった。特に原発性胆汁性肝硬変の再発に関しては班研究の初年度から示したとおり、検索し得た10例中7例に抗ミトコンドリア抗体の陽性化、6例に免疫グロブリンMの上昇ならびに5例にアルカリフォスファターゼ値の上昇を認め、組織学的に慢性非化膿性破壊性胆管炎の像を認めた。これらは邦人脳死肝移植症例8例と比較検討すると明らかに高頻度であった。しかしながら、黄疸や搔痒症などの自覚症状はなかった。

一方、原発性硬化性胆管炎1例は術後2年間で再発所見が得られ海外の脳死肝移植にて現在生存中である。B型肝炎の再燃はanti-HBc陽性のドナーグラフトから小児例で多く見られたが、成人例では非B非C型肝炎硬変で移植後B型肝炎重症型で死亡した1例のみであった。2例に術前のLamivudine投与と術中、術後のHBIG(抗HBs抗体含有ガンマグロブリン)の定期的投与で予防しているが、長期間での観察ではない。C型肝炎は直ちに再感染しウイルス量の増加を見るが重症型肝炎は惹起していない。

考案・結論

生体肝移植が施行されて10年、そのうち成人肝移植は1991年の2例の不成功例を経て1993年11月に成功例を見てから5年間が経った。この間180例もの成人肝疾患が生体肝移植を受け、その生存率は73.9%であった。しかしこれは5年生存率ではなく、今後3年、5年生存率の成績を持って欧米の脳死肝移植成績と比較すべきものである。いずれにせよ、小児例に比して実施数は劣るが確実にその症例数と実施施設は増加している。成人生体肝移植が小児生体肝移植と異なる点は成人間の移植のためドナー肝臓がレシピエントの理想肝重量の35-45%に留まることである。したがって不十分な肝重量、肝体積は術後に見られる種々の合併症の原因となる。それを克服するためにドナーグラフトを右葉に求めたり、APOLTという術式を採用することもある。優れた外科手術の確立よりドナー肝臓摘出に伴う合併症はなく、今までドナーの死亡は一例も見えていない。右葉グラフトと左葉グラフトの生存率がほぼ同様であることはレシピエントの理想肝重量を得るという観点から安全性がますます確立されれば取りうるべき手段と考えられた。一方、APOLTは理論的に急性肝不全に対して取りうる手術手技と考えられたがその成績は平均以下であり、さらなる手

術手技の確立の必要性が考慮された。

成人生体肝移植の適応疾患は欧米における脳死肝移植とはほぼ同様^{6,7)}で、その臨床成績も勝るとも劣らない結果であった。特にFAPや高シトルリン血症などの代謝疾患は遺伝子治療の開発までは肝移植がもっとも良好な治療手段と考えられた。また、非ウイルス性の胆汁性肝硬変もその臨床成績から肝移植のもっとも良い適応疾患の一つに挙げられるべきである。さらに、特筆されることは劇症肝炎に対する生体肝移植の治療成績が64.3%と高率であることである⁸⁾。内科的にあらゆる治療法を施しても死の転帰をとる亜急性型劇症肝炎も高生存率を得るという事実は劇症肝炎の外科的治療として肝移植が揺るがない地位を確保するものと考えられた。一方、わが国に多いウイルス性肝硬変や肝細胞癌に対する生体肝移植は未だ少数例であるが、抗ウイルス剤や中和抗体による予防的治療の確立から今後増加が予想される。^{9,10)}

原疾患の再発は難治性肝疾患の病態解明に重要な臨床事実^{11,12,13)}をわれわれに提供している。従来感染終了と考えられていたanti-HBs陽性ドナーでanti-HBc低力価群から肝移植後B型肝炎が発症する事実や、HLAクラスIIが胆管上皮に発現する原発性胆汁性肝硬変の姉妹、兄弟、親子間の生体肝移植後の再発などである。大多数の症例が過去2年間に集中しているために十分な解析は困難であるが、今後症例数の増加と観察期間の延長により、より多くの事実が判明するものと考えられる。さらなる解析の必要性が認識された。

参考文献

- 1) Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, et al.: Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet* 1994; 343:1233.
- 2) Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, et al.: Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995; 122:275-256.
- 3) 佐藤祐一, 市田隆文, 原田武, 他: 成人間生体部分肝移植後の長期経過観察がなされた原発性胆汁性肝硬変の一例. *肝臓*1997; 38:684-689.
- 4) 市田隆文: わが国の成人肝移植例に対する国内外での肝移植の現状と問題点. 厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班, 平成6年度研究報告1995: 134-137.
- 5) 市田隆文: わが国における成人肝移植レシピエントの動向. 厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班 平成9年度研究報告1998; 104-105.
- 6) 市田隆文: Editorial 本邦成人肝移植レシピエントの現状と問題点—海外での脳死肝移植レシピエントを

- 中心に一。肝臓1997; 38:129-133.
- 7) 市田隆文, 佐藤祐一, 川合弘一, 他: 本邦成人の脳死肝移植症例の現況と問題点。肝胆膵1996; 33:21-28.
- 8) 市田隆文, 佐藤祐一: 急性肝不全に対する肝移植。肝胆膵1995; 31:855-861.
- 9) Waguri N, Ichida T, Fujimaki R, et al: Fibrosing cholestatic hepatitis after living related-donor renal transplantation. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13:1133-1137.
- 10) 市田隆文: 臓器移植後のC型肝炎の臨床像。厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班, 平成7年度研究報告1996; 112-115.
- 11) 市田隆文, 佐藤祐一, 加藤 仁: 成人間生体肝移植を施行した原発性胆汁性肝硬変の臨床経過とその問題点。肝移植と肝病態 本邦成人の肝移植症例からみた肝病態の解明。市田文弘監修, 谷川久一, 市田隆文編集, 日本メディカルセンター, 東京, 1997, 49-59.
- 12) 市田隆文, 佐藤祐一: 原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植の適応時期の再検討とその妥当性。厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班, 平成8年度研究報告1997; 62-64.
- 13) 市田隆文: 原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植の現状と問題点。医学の歩み1998; 185:244-245.

わが国における生体肝移植症例のまとめ ()内は死亡例				
疾患名	総数	左葉グラフト	右葉グラフト	APOLT
胆汁性肝硬変				
原発性胆汁性肝硬変	43(7)	35(6)	5(1)	3(0)
胆道閉鎖症	21(6)	16(4)	3(1)	2(1)
原発性硬化性胆管炎	14(2)	10(2)	2(0)	2(0)
その他	6(0)	4(0)	2(0)	—
急性肝不全				
劇症肝炎	28(10)	14(5)	7(1)	7(4)
慢性肝不全				
肝硬変	16(8)	11(4)	1(1)	4(3)
悪性腫瘍				
肝細胞癌	4(2)	4(2)	0	0
転移性肝癌	1(0)	1(0)	—	—
代謝疾患				
FAP	12(2)	12(2)	—	—
高シトルリン血症	9(0)	7(0)	—	2(0)
ウイルソン病	5(2)	2(1)	1(1)	2(0)
その他	3(0)	3(0)	—	—
他の疾患				
合計	165(40)	120(27)	22(5)	23(8)
病名不詳	15(7)	?	?	?

成人例生体部分肝移植の問題点 —小児例と比較して—

東京大学大学院医学系研究科・肝胆膵外科,
人工臓器移植外科
幕内 雅敏

はじめに

生体部分肝移植はその導入時期には脳死肝移植実施までの緊急避難的手段と位置付けられていた。しかしながら、その後の実績の積み重ねにより、1998年4月からは疾患や年齢に制限が付けられてはいるものの保険適応となり、一般的な治療法として認められるようになったといえる。

本邦ではすでに約800例の生体部分肝移植が行われており、また成人症例も近年増加が著しいが¹⁾、全国集計では成人例の生存率は小児例と比較して低いことが報告されている。

本研究では自験例をもとに成人例生体部分肝移植の問題点を小児例と比較検討して、明らかにすることを目的とした。

対象と方法

対象は1996年1月から1998年12月までの間に東京大学にて施行した生体部分肝移植症例48例と同期間内に生体部分肝移植の適応に関してコンサルトを受けるもドナーの問題で肝移植実施に至らなかった症例13例である。

生体部分肝移植施行例の疾患を成人例と小児例に分けて(表1)に示す。成人例は18才以上と定義した。小児例はその88%は胆道閉鎖症であるが、成人例では多岐にわたり、HBV陽性肝硬変症例も2例含まれていた。レシピエントの内訳は、小児例では中央値で年齢12ヶ月、体重8.5kgであるのに対して、成人例では中央値で年齢39才、体重52.0kgとなっていた。なおレシピエントの体重は最高で86.0kgであった(表2)。

一方ドナーについては、小児例では1例祖母がドナーとなった症例を除くと、全例両親のどちらかがドナーとなっていたのに対し、成人例では両親、兄弟、子供と多岐にわたっていた(表3)。ドナーの術式は成人例では全例最大限のグラフトの得られる左葉切除が選択されていたが、小児例ではレシピエントに必要な大きさに合わせて、外側区域切除、拡大外側区域切除、左葉切除の3術式が選択されていた(表4)。

上記の生体部分肝移植実施症例を対象として、手術時間、出血量、合併症、移植後のビリルビン値の推移、入院期間、生存率について成人例と小児例を比較した。またドナー側の問題点で生体部分肝移植実施に至らなかつ

た症例については、その原因について検討した。

有意差検定は Mann - Whitney Test および Spearman's rank correlationを使用し、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

グラフト容積の指標としてのグラフト重量/レシピエント標準肝容積比²⁾とレシピエントの体重と関係を検討した(図1)。両者間に相関が認められ($r=0.836, p < 0.0001$)、体重が20kg程度までならば、グラフト重量/レシピエント標準肝容積比60%以上のグラフトが移植可能であるが、体重がそれ以上となると、ほとんど50%以下のグラフトサイズとなることが明らかとなった。

またグラフト重量/レシピエント標準肝容積比とレシピエントの年齢と関係を検討したところ(図2)、レシピエントが7-8才までならば、グラフト重量/レシピエント標準肝容積比60%以上のグラフトが移植可能であるが、年齢がそれ以上となると、ほとんど50%以下のグラフトサイズとなることが明らかとなった。

グラフト重量/レシピエント標準肝容積比について成人例と小児例とで比較すると、成人例はmedian 41% (range 31-48%) に対して、小児例ではmedian 88% (range 36-146%) であり、両者間に有意差を認めた ($p = 0.0002$) (図3)。

手術時間について成人例と小児例とで比較すると、成人例はmedian 16時間55分 (range 12時間20分-33時間10分) に対して、小児例ではmedian 11時間52分 (range 9時間10分-27時間15分) であり、両者間に有意差を認めた ($p = 0.0067$) (図4)。なお体重あたりの出血量については両者間で差を認めなかった。

移植後の血清総ビリルビン値の推移について成人例と小児例とで比較すると、小児例では死亡した1例を除いて、術後2週間で良好に低下していたのに対し、成人例では高ビリルビン血漿の遷延する症例が多くみられ、術前値を1として、移植後2週間の血清総ビリルビン値の推移を比較すると、2週間のどの日をとっても、両者間に有意差が認められた(図5)。

術後の外科的合併症に関して、成人例では肝動脈血栓症、門脈血栓症、肝静脈狭窄などの重篤な血管系合併症は認められなかった(表5)。移植後の経過中、一時的に門脈血流が側副血行路に向けて逆流する症例を経験したが、脾摘および側副血行路の遮断と時間の経過の中で、再度求肝性の血流が回復した。拒絶反応の発症率には成人症例、小児症例間で差を認めなかった(表6)。

入院期間について成人例と小児例とで比較すると、成人例はmedian 77日 (range 39日-123日) に対して、小児例ではmedian 38日 (range 22日-192日) であり、両者間に有意差を認めた ($p = 0.0272$) (図6)。

成人例には1例原疾患の原発性硬化性胆管炎の再発によると考えられるグラフト機能不全にて米国で脳死ドナーからの再移植を受けた症例が含まれている。現在までの成績は、成人例の生存率100%、グラフト生着率92.9%に対して、小児例の生存率、グラフト生着率は94.1%であり、両者間に差を認められていない(表7)。

生体部分肝移植施行例48例とドナー側の問題で生体部分肝移植の施行できなかった13例について、それぞれのレシピエント年齢を比較して図7に示す。20才代後半から40才代前半の患者の生体部分肝移植実施例が少なく、逆にその年代の場合にはドナー候補がいなかったため、生体部分肝移植が実施できなかった症例が多く認められることが明らかとなった。

考 案

生体部分肝移植懇話会の全国集計によると、本邦における生体部分肝移植の症例数は1988年11月から1999年1月中旬までの間に、全国27施設において794例805回と報告されている。その内訳は小児例614例、成人例180例で、その生存率は小児例82.6%、成人例73.9%であり、両者間に有意差が認められている($p < 0.01$)。この生存率の違いが何に起因するものなのかを明らかにすることは、今後の成人例の成績向上を目指す上で重要と考えられる。

今回の自験例の検討結果からは、成人症例では小児症例と比較して、手術が困難で、手術時間が長く、術後に高ビリルビン血症が遷延して、回復までに時間がかかり、入院期間が長いことになった。幸いに現在までのところ、自験例では全国集計と異なり、成人症例と小児症例との間で生存率やグラフト生着率に差を認めていないが、術後の合併症によっては、対応を間違えればすぐに致命的な結果につながる可能性が常にあることを示しているといえる。

欧米の脳死肝移植では成人症例と小児症例を比較して、上記の様な生存率の差は通常認められず、かえって成人例の方が成績が良好と考えられている。したがって、成人例で小児例と比較して成績が不良であることは生体部分肝移植に特徴的なことと考えられる。生体部分肝移植と脳死肝移植との大きな違いは、小児例と成人例との間でグラフトサイズが異なることである。成人例では生体ドナーから摘出可能なグラフトサイズに限界があるため、グラフトサイズが小児と比較して必然的に小さくなるという本質的な問題が、成人例の生存率が低いことの原因と考えられる。

グラフトサイズの最低限界については、移植前の全身状態にもよるが、現在のところグラフト重量/レシピエント標準肝容積比で30%程度と考えている²⁾。さらに小

さなグラフトを使用することに関して検討の余地は残されているが、グラフトが小さい場合には、術後に高ビリルビン血症が遷延する症例が多いことより、30%程度が限界に近い値と考えている。

ドナーの安全性を犠牲にすることなく、グラフトサイズを約8-10%程度大きく摘出する方法として、左葉に尾状葉(Spiegel葉と下大静脈部の一部)を付ける方法が試みられている¹⁾。この部分の尾状葉はドナーに残ったとしても、機能せず萎縮すると考えられる部分なので、肝機能からみてドナーの負担や危険が増えることはない。また右葉をグラフトとする方法も最近試みられているが³⁾、ドナーの安全性を十分に考慮した上で適応を決める必要がある。

生体部分肝移植成人例の問題点の一つとして、ドナー候補の少ないことが挙げられる。特に20才代後半から40才代前半のレシピエントの場合には親はすでに高齢となっており、また子供はまだ未成年の場合が多い。レシピエントが男性の場合には奥さんではグラフトサイズが足りない場合が多く、また兄弟は別に家庭を持っていて、小さな子供がいる場合が多いため、ドナー候補となりにくい状況にあると考えられる。ドナー候補の血縁者の範囲を例えば4-6等親程度までに広げても、生計を別にする家庭を持っているとドナー候補となりにくい状況があるので、ドナー候補が大幅に増えることは期待しにくいと考えられる。一方ドナー候補対象年齢を65才程度までに広げると、両親が含まれる可能性が高まり、ドナー候補を増やすことができる程度期待できると思われる。合併症のない場合に限り、ドナー候補の年齢を引き上げることを考慮中である。

ま と め

1. 成人例では小児例と比較して、患者生存率およびグラフト生着率には差を認めなかった。
2. 成人例では肝動脈血栓症、門脈血栓症、肝静脈狭窄などの重篤な血管合併症を認めなかったことが、全国集計と比較して、良好な成績の原因の一つと推測された。
3. 成人例では小児例と比較して、手術時間が長く、血清ビリルビン値の低下に時間がかかり、また移植後の入院期間が長いなどの差が認められた。
4. 3の原因としては成人例でグラフトサイズが小さくなることが推測された。
5. 20才代後半から40才代前半までのレシピエントは生体ドナー候補者の得にくい環境にある。

結 論

成人例では小児例と比較して、手術や術後管理に難渋

することがあるが、慎重に対応すれば、生存率や合併症からみて、必ずしもリスクが高いとはいえないと考えられた。

脳死ドナー肝移植が現実的でない現状では、適当なドナーが得られれば、積極的に成人例に生体部分肝移植の適応を広げていく必要と意義があると思われた。

参考文献

1) Hashikura Y, et al.: Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet* 343:1233-1234, 1994.
 2) Urata, K. et al.: Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology*

21:1317-1321, 1995.

3) Harihara Y, et al.: Initial experience with Living-related liver transplantation at the University of Tokyo. *Transplant Proc* 30:129-131, 1998.
 4) Kawasaki S, et al.: Liver regeneration in recipients and donors after transplantation. *Lancet* 339:580-581, 1992.
 5) Lo CM, et al.: adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 266:261-270, 1997.

表1 東京大学における生体部分肝移植の適応疾患

Diseases	1996/1-1998/12		
	Children	Adults	Total
Biliary atresia	30	3	33
Primary biliary cirrhosis (PBC)		4	4
Primary sclerosing cholangitis (PSC)		2	2
Alagille syndrome	2		2
Liver cirrhosis (hepatoblastoma)	2		2
Liver cirrhosis (HBV) with HCC		1	1
Liver cirrhosis (HBV & HCV) with HCC		1	1
Liver cirrhosis		1	1
Fulminant hepatic failure (HBV)		1	1
Familial amyloid polyneuropathy (FAP)		1	1
Total	34	14	48

Adults: more than 18 yrs

表2 生体部分肝移植レシピエント

	1996/1-1998/12	
	Children	Adults (over 18yrs)
Number	34	14
Age	8m-16yr	18yr-62yr
(median:)	12m	39yr
Sex	M=17;F=17	M=6;F=8
Body weight	5.7-56.1kg	40.0-86.0kg
(median:)	8.5kg	52.0kg

表3 生体部分肝移植ドナー

	1996/1-1998/12	
	Children	Adults
Mother	19	4
Father	14	2
Brother	-	1
Grandmother	1	-
Son	-	6
Daughter	-	1
Age	26yr-58yr	20yr-51yr
Body weight	44.0-71.3kg	50.0-90.0kg

表4 ドナーの肝切除術式

Procedures	1996/1-1998/12	
	Children	Adults
Left lateral seg.	23	0
Extended Left lateral seg.	5	0
Left liver	6	14
Total	34	14

図1 グラフトサイズに関して
—レシピエント体重とGW/SLV—

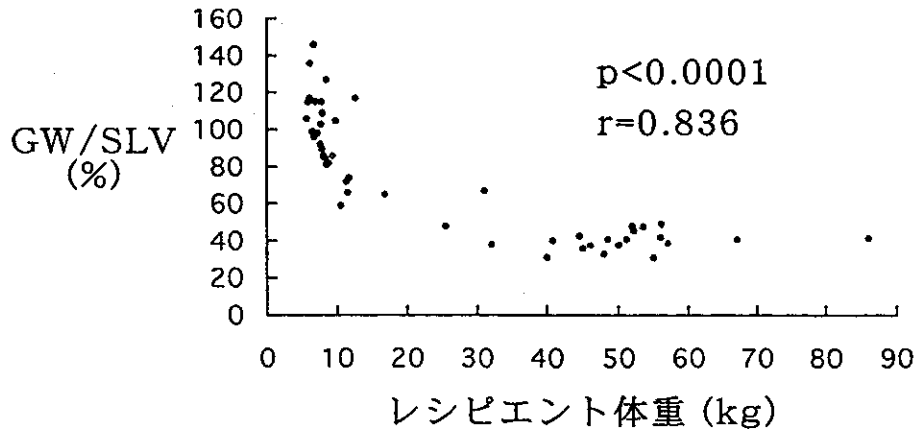


図2 グラフトサイズに関して
—レシピエント年齢とGW/SLV—

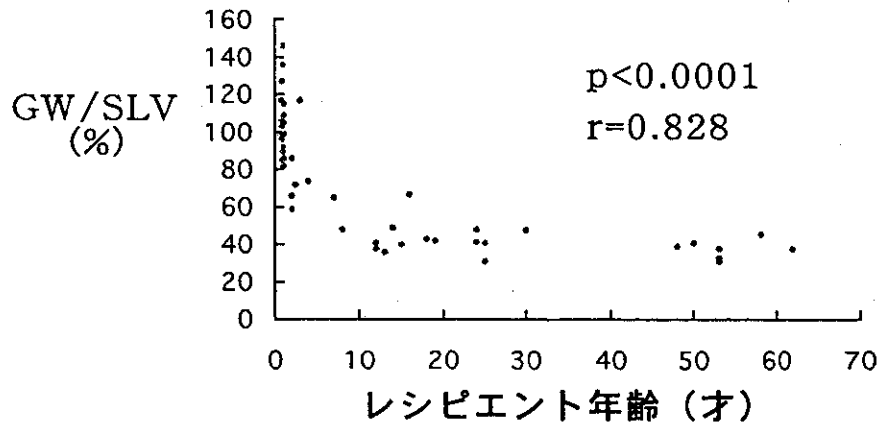


図3 グラフト重量/レシピエント標準肝容積比の比較

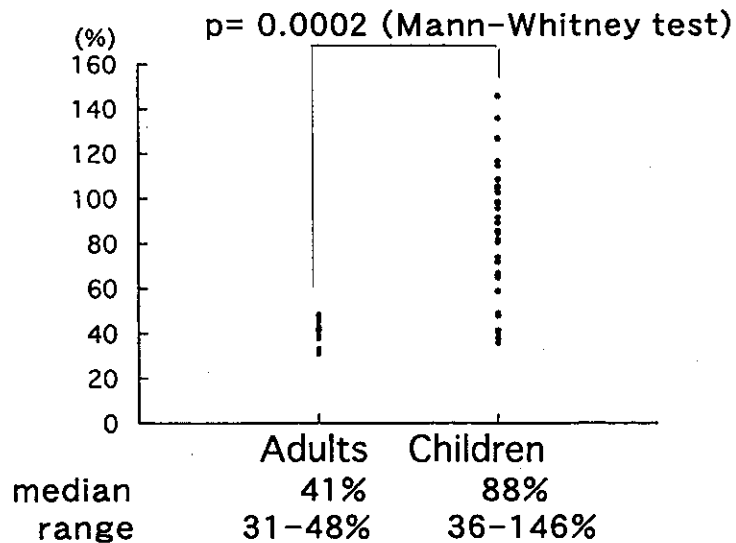


図4 手術時間の比較

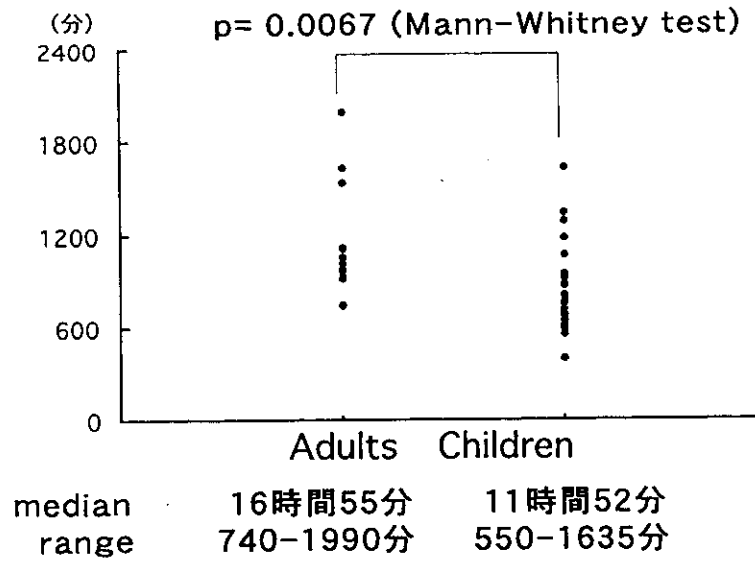


図5 移植後の血清総ビリルビン値の推移 (1)

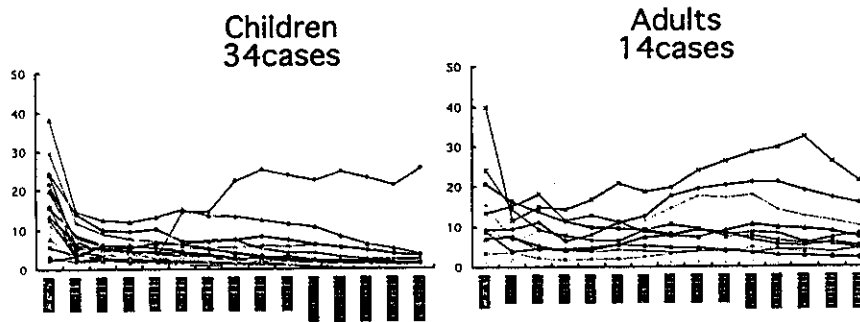


表5 レシピエントの術後合併症 (1)

	1996/1-1998/12			
	Children		Adults	
Hepatic arterial thrombosis	*6	-18%	-	-
Portal vein thrombosis	*3	-9%	-	-
Portal vein hepatofugal flow	-	-	1	-7%
Hepatic vein stenosis	3	-9%	-	-
Bile leakage	6	-18%	2	-14%
Gastrointestinal perforation	2	-6%	1	-7%
Ileus	-	-	1	-7%

*one case with combined HAT & PVT resulted in death

表6 レシピエントの術後合併症 (2)

	1996/1-1998/12			
	Children		Adults	
Acute rejection	10	-29%	6	-43%
Ductopenic rejection	1	-3%	-	-
Chronic graft failure*	-	-	1	-7%
CMV infection	-	-	3	-14%
PTLD	3	-9%	-	-
Wilms' tumor	1	-3%	-	-
Intracerebral hemorrhage	**1	-3%	1	-7%

*retransplanted in USA ** resulted in death

図6 レシピエント入院期間の比較

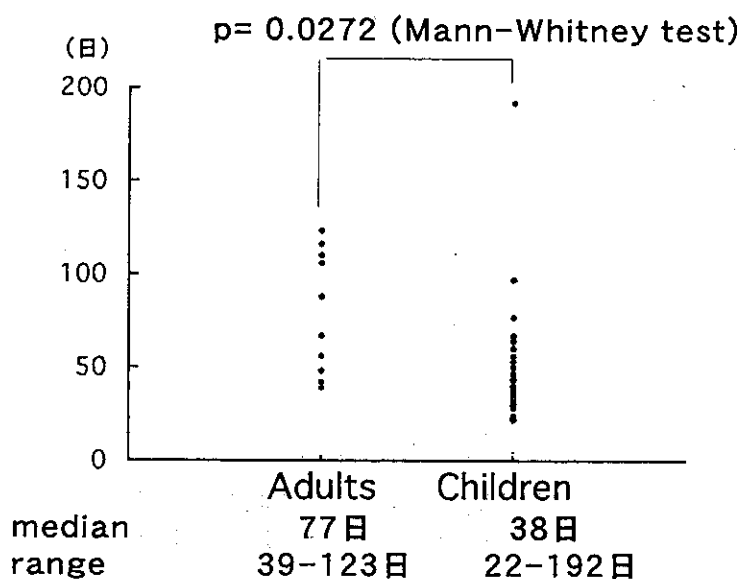
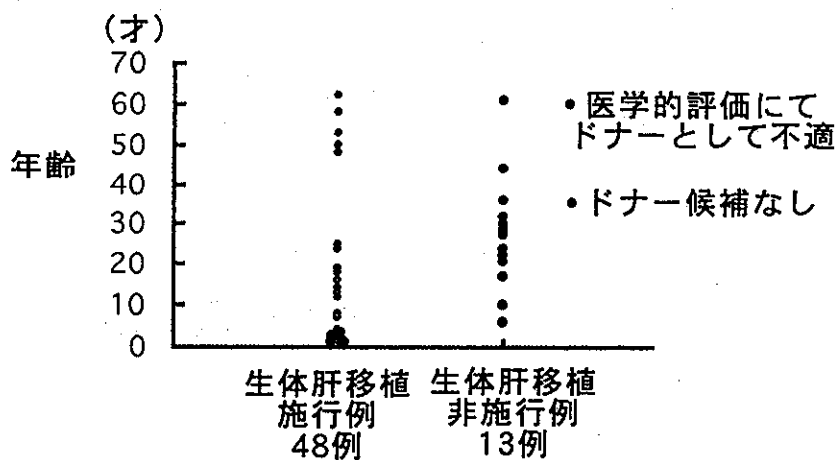


表7 生体部分肝移植の成績

	1996/1-1998/12		
	Children	Adults	Total
Number of the Patients	34	14	48
Patient Loss	2	-	2
Retransplantation	-	1	1
Patient Survival Rate (%)	94.1	100	95.8
Graft Survival Rate (%)	94.1	92.9	93.8

図7 レシピエントの年齢とドナーの有無



生体肝移植の成人への適応拡大に関する研究

京都大学大学院医学研究科・移植免疫医学

田中 紘一

協同研究者：猪股裕紀洋，上本伸二

阿曾沼克弘，江川裕人

木内哲也，藤田士朗

はじめに

親から子への小児生体肝移植は移植後患者生存率が80%を越え、ドナーの安全性とともに肝疾患末期状態の治療法として確立され実施施設も症例数も増えている¹⁾。生体肝移植を成人症例に適応するためには多くの克服しなければならない問題がある。その第一はグラフト容量で、レシピエントの生存のためにどれほどの容量が必要であるか未解決である。また生体ドナーにとってどれほどの肝容量を提供できるか明らかでない。第二はドナー選択である。成人症例のドナーは兄弟・姉妹、夫婦間とドナー選択が多様となる。このことから来る社会面および精神面の課題が生じる。第三はドナーの加齢にともなう問題点である。ドナーが高齢になると脂肪肝等の肝そのものに加齢に伴う障害や重要臓器の潜在性の病変が生じる可能性がある。またレシピエントにとっても小児症例とは異なる病態があり、このことが移植成績そのものにも影響する。これらの問題点のうち、成人への適応拡大にとって最も重要なのはグラフト容量である。そこでこのサイズミスマッチを克服するために、レシピエントの自己肝の左葉を切除し同所性に過小グラフト肝を移植する方法、いわゆる自己肝温存同所性肝移植と、右葉グラフトを用いる移植を成人生体肝移植に導入し、移植後の成績とドナーの安全性を検討した。

対象と方法

血液型適合症例で待機的に生体肝移植を行った成人症例を、左葉グラフトを用いた移植 (n=5)、自己肝温存同所性肝移植 (n=24)、右葉グラフト (n=11) に分け、移植後の生存率と合併症を比較した。右葉切除はいわゆるカントリー線の右側を摘出する方法で、中肝静脈はドナー側に温存する。ドナーにおいて右葉切除した症例と左葉切除した症例について術中の出血量、手術時間、術後の入院期間、合併症を比較した。また右葉摘出した症例について術前にCT volumetryによる肝容量を計測した。同一症例でそれぞれ左葉および右葉の容量がレシピエントの体重ならびにレシピエントの予測標準肝容量に対する割合を求めた。1998年2月より1999年1月14日まで25例の成人症例に肝右葉グラフトを用いる移植を行っ

た。疾患の内訳は原発性胆汁性肝硬変5例、原発性硬化性胆管炎3例、胆道閉鎖症3例、ウイルス性および原因不明の肝硬変症4例、カロリー病(悪性腫瘍合併)1例、肝腫瘍1例、劇症肝不全6例であった。

結 果

移植後生存率は左葉グラフトでは60%、自己肝温存同所性肝移植では76%、右葉グラフトでは82%であった。移植成績は、左葉グラフト、自己肝温存部分肝移植、右葉グラフトの順に成績が良かった。右葉グラフトを用いることで小児症例の成績とほぼ差がなくなった。左葉グラフト容積のレシピエント体重に対する比は $0.66\% \pm 0.12SD$ 、レシピエント標準肝容量に対する比は $32.74\% \pm 5.46SD$ であった。右葉グラフトのそれはそれぞれ $1.24\% \pm 0.31SD$ 、 $61.68\% \pm 13.74SD$ であった。右葉摘出の出血量は平均 $322ml$ (65~640ml)、手術時間平均6.5時間 (4.9~8.4時間)、入院日数平均11.5日 (8~21日)であった。左葉摘出は出血量平均 $434 \pm 264ml$ 、手術時間 3.9 ± 1.3 時間、入院日数平均 13.1 ± 4.1 日であった。右葉摘出の6.25%に、左葉は3.6%の症例に胆汁リークがあり、いずれも保存的に治癒した。右葉を用いた25例の成人症例の成績は76%であった。

考察・結論

生体肝移植の成人への適応は次第に増加する傾向にある¹⁾。このことは生体肝移植の評価とともに、本邦での脳死移植が進まない現状を反映している。成人肝移植では移植しうるグラフト肝容量が最大のキーポイントである。レシピエントにとって必要な肝容量は数多くのドナー側の因子やレシピエント側の因子で決定されるが、このことに関する科学的データはない。生体肝移植においてはこれまでの実績から肝容量/レシピエント体重比が0.6から0.7%付近にその最低限界があると考えられる²⁾。しかしながらグラフトが生着するためには、レシピエントの代謝障害による負荷も考慮しなければならない。従って我々は1%以上あれば安全であると考ええる。脳死肝移植における部分移植では、グラフト容量の選択はドナー/レシピエント体重比から決定される。シカゴ大学のBroelschらは体重比が2倍から4倍であれば肝左葉、等倍から2.5倍であれば肝右葉を用いているとしている。一般に、肝全体のうち左葉が40%を、右葉が60%を占めると言われているが、個人間でまちまちである。我々のデータは多くの症例で左葉グラフトを用いた場合レシピエントの体重に対する比が0.5%以下、レシピエントの予測標準肝容量に対する比が30%以下であることを示している。安全限界以下の過小グラフトを用いて移植する方法として、自己肝温存同所性部分肝移植が考慮される³⁾

41⁵⁾。この方法はレシピエントの病的肝の左側を切除し、同所性にグラフトを移植する方法で、過小グラフトが再生するまで病的肝にも肝機能を期待するものである。実際本法を施行した症例では移植後一ヶ月から二ヶ月で小さなグラフトは再生し、十分な機能を発現した。手技は複雑ではあるが、成人生体肝移植の一つの方法として考慮されるべきである。しかしながらこの方法では成人肝移植の適応疾患の多くを占めるウイルス性肝硬変や悪性腫瘍には、ウイルスの伝搬や肝腫瘍の残存の危険性があり適応できない。したがって生体肝移植を成人の多くに適応するためには肝右葉を用いる方法を導入する必要がある。一方ドナーにとっては切除肝容量が少ないほど手術が安全であり、術後の肝機能の変動幅も小さく合併症も少ないことが予測される。正常肝の肝切除の限界は75%で、残存肝は急速に再生すると言われている。我々はドナーの安全性から右葉グラフトの摘出を躊躇してきた。しかしながら過小グラフトを移植した場合、レシピエントの生存率も低く、合併症も多く、ドナーの臓器提供の意思を十分に生かすことが出来ない症例をしばしば経験した。このことから右葉グラフトを用いる生体肝移植を成人症例に導入した。右葉摘出と左葉摘出について手術時間、出血量、術後肝機能の変動、入院期間、合併症の面から検討したところ、手術時間、出血量、入院期間には有意の差はなかった。術後の肝機能は血清ビリルビン値とトランスアミナーゼ値のピーク値が右葉において高い傾向を示したものの、統計的有意差はなく、いずれの症例でも10日以内に正常化した。また術後の合併症では胆汁リークがこれまで認められる合併症で、左葉摘出より頻度が多かった。この原因としては右葉側の胆管走行が左葉より複雑であることが考えられる。今後ドナーの肝右葉摘出の安全性についてはさらに検討されなければならない。

参考文献

- 1) 田中紘一、猪股裕紀洋：肝移植定着化への医学的課題—生体肝移植を踏まえて—。肝臓病学の最前線。1997. 367-370
- 2) Kiuchi T, et al.: Impact of Graft Size Mismatching on Graft Prognosis in Liver Transplantation from Living Donors.: *Transplantation*, 67:321-327: 1999.
- 3) Kiuchi T, et al.: Auxiliary Liver Transplantation for Urea-Cycle Enzyme Deficiencies: Lessons from Three Cases.: *Transplantation Proceedings*, 31:528-529:1999.
- 4) Yabe S, et al.: Portal Blood Flow and Liver Regeneration in Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation in a Canine Model.: *Eur Surg Res*, 31:83-92: 1999.
- 5) Kasahara M, et al.: Treatment of Ornithine Transcar-

bamylase Deficiency in Girls by Auxiliary Liver Transplantation: Conceptual Changes in a Living-Donor Program.: *J of Pediatric Surgery*, 33(12):1753-1756: 1998.

班 員 名 簿

難 治 性 の 肝 疾 患

区 分	氏 名	所 属	職 名
分 科 会 長	小俣 政男	東京大学大学院医学系研究科消化器内科	教 授
分 科 会 員	井上 恭一	関西医科大学第三内科	教 授
	小原 道法	東京都臨床医学総合研究所放射線医学研究部門	室 長
	佐藤 俊一	岩手医科大学第一内科	教 授
	田中 紘一	京都大学大学院医学研究科移植免疫医学	〃
	戸田剛太郎	東京慈恵会医科大学第一内科	〃
	幕内 雅敏	東京大学大学院医学系研究科肝胆脾外科・人工臓器移植外科	〃
	与芝 真	昭和大学藤が丘病院消化器内科	助教授
(監 事)	井上 恭一	関西医科大学第三内科	教 授
研 究 協 力 者	市田 隆文	新潟大学医学部第三内科	講 師
	岡上 武	京都府立医科大学第三内科	助教授
	沖田 極	山口大学医学部第一内科	教 授
	恩地 森一	愛媛大学医学部第三内科	〃
	各務 伸一	愛知医科大学第一内科	〃
	賀古 真	帝京大学医学部附属溝口病院第四内科	〃
	黒木 哲夫	大阪市立大学医学部第三内科	〃
	小林 健一	金沢大学医学部第一内科	〃
	白鳥 康史	東京大学大学院医学系研究科消化器内科	講 師
	滝口 雅文	熊本大学エイズ学研究センターウイルス制御分野	教 授
	辻 孝夫	岡山大学医学部第一内科	〃
	坪内 博仁	宮崎医科大学第二内科	〃
	西岡 幹夫	香川医科大学第三内科	〃
	箱崎 幸也	自衛隊中央病院研究検査部	課 長
	林 直諒	東京女子医科大学附属消化器病センター消化器内科	教 授
	林 紀夫	大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学	〃
	藤原 研司	埼玉医科大学第三内科	〃
	牧野 勲	旭川医科大学第二内科	〃
	三田村圭二	昭和大学医学部第二内科	〃
	森脇 久隆	岐阜大学医学部第一内科	〃
	横須賀 收	千葉大学医学部第一内科	講 師
	渡邊 明治	富山医科薬科大学医学部第三内科	教 授
難 病 特 別 研 究 員	田中 啓二	東京都臨床医学総合研究所化学療法部門	部 長
事 務 局	小俣 政男	東京大学大学院医学系研究科消化器内科学 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 電話 (03) 5800-6524 FAX (03) 3814-0021	