

図1 肝切術式と T-bil 上昇

を用いていないため、虚血再灌流に伴う肝細胞障害は少なく、切離操作による影響が大きいと考えられる。切離面積はそれほど変わらないためか当院の検討では表2のように右葉系、左葉系の術式による有意な差は認められなかった。通常300～400程度の上昇であり、ほとんどの場合術後1日目ピークで、その後次第に正常化する。1,000以上と極めて高値の場合や、異常な急上昇を認める場合は血流障害の可能性があるので、ドップラーエコー、造影CTなどにより、確認する必要がある。右葉切除の症例で残肝の右側への偏位により、門脈血流の障害が発生し、突然トランスアミナーゼが1,000以上に上昇した症例では緊急手術による残肝の位置の整復が必要であった。

2. bilirubin の異常 (黄疸)

術後肝機能障害に伴い最も問題となる異常はやはりビリルビンの上昇であろう。基本的に外側区域切除などのドナーでは認められず、残肝予備能が問われる右葉グラフトでは



図2 術後の C-tube からの胆道造影

術後ほとんどの症例でいったん上昇する。図1のように右葉切除では有意に上昇している。4～5 mg/dl を越える症例もあり、黄疸としてとらえられる場合は経過に十分な注意が必要である。術後1日目より3～5日目ぐらいでピークになる症例も少なくないため、減少傾向に転ずるまでは肝庇護などの治療を緩めないようにする必要がある。当科では右葉系の術後には胆摘後の胆嚢管から5Fr程度のドレナージチューブ(C-tube)を総胆管内に留置し胆汁の濃度、排出量を観察するようにしている。ある程度の高bilirubin血症を認めても胆汁の排出が確保されていれば次第に改善してくるため、術後経過を見る上で重要な示標となる。

黄疸が遷延する場合は背景肝に問題がないか術中の生検組織についても検討する必要がある。また、術後の画像診断(CT, エコー)を行い、残肝機能に異常を与える因子がないか、特に血流異常や胆道系に問題がないかを確認する。この際にもC-tubeが有用であり、図2のような術後胆道造影を行い通過性や形態を観察することが可能である。

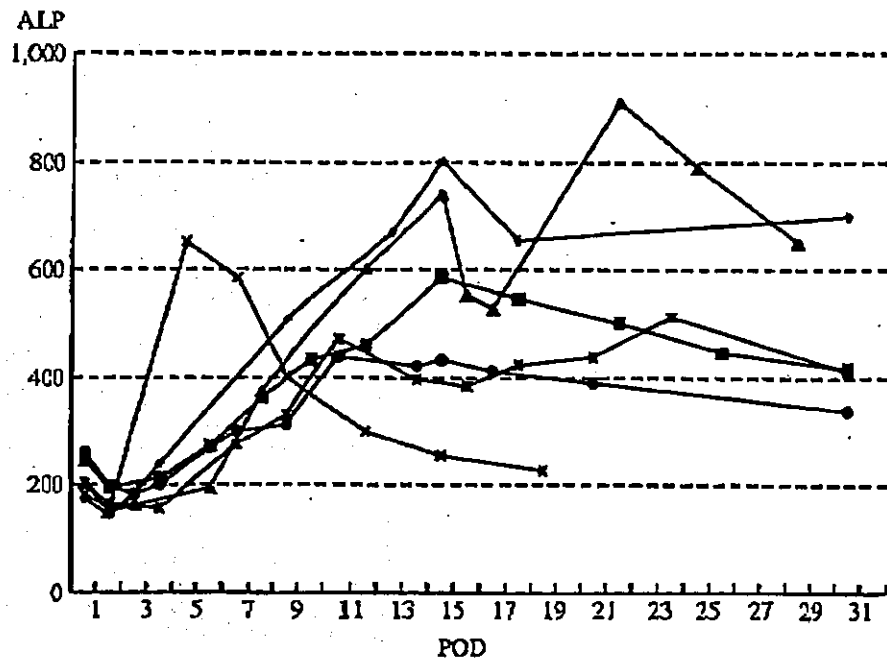


図3 ドナー術後のALP上昇パターン

3. 胆道系酵素の異常

胆道系酵素の異常も大部分の症例に術後認められる。γ-GTP, ALPの高値が切離時の胆道系の障害に伴って認められる。これは通常の肝切時と同様であるが、移植のドナーとして特有の異常が認められる場合がある。そのひとつは術後早期から上昇を続け、その後改善するパターンともうひとつはいったん肝障害が安定する10日前後から緩やかな上昇が続くパターンである。これらは厳密には区別できないが通常の肝切術後とはやや異なる変動としてとらえられる。いくつかの要因が重なっている可能性があるが、まずひとつには外側区域切除ドナーに特有な残肝のS4区域における胆汁うっ滞の影響があげられる。移植のグラフトでは左のグリソンをグラフトにつけて切除するため、S4区域はグリソン系を結紮されたまま残肝に残るが、動脈系の栄養が交通枝で持続するため、肝静脈ドレナージが中肝静脈領域で保たれば血流が維持され、しばらくは胆汁生成も遺残し、結果的に一時的な胆汁うっ滞を示すことになる。

しかし、通常は2~3週程度でこれも廃絶し、次第に改善していくことになり、臨床問題になることはほとんどない。これは他の肝切術式でも残肝に胆汁のドレナージができない部分が残れば起こり得る異常である。

またもうひとつは肝再生に伴うγ-GTP, ALPの上昇であり、これはむしろ肝機能が安定するにつれて緩やかな上昇が持続するものである。10日前後からALPの上昇が400~500程度まで認められる(図3)。半数ほどは退院時にも上昇したままであるが、外来経過にて半年後ぐらいではほとんどの症例で正常化しており、再生もこの時点では一段落しているため、肝再生の示標としても相違ない動きである^{7,8)}。

このようなグラフト切除後に特有な予想される範囲内の胆道系酵素の異常もあるが、胆道系の合併症が原因となっている酵素異常があるため、他の臨床所見ともあわせて、十分に注意を要する。2003年の日本肝移植研究会の報告にもあるようにドナー術後の最も多い合併症は胆道系の合併症であり⁹⁾、4%の

頻度で胆汁瘻が発生しているため、通常は術後合併症として最も疑う必要がある。胆汁瘻の発生に伴って、胆管炎などの感染などを合併し胆道系酵素の異常が認められる場合や、胆汁うっ滞の後に胆道内圧が上昇し、胆道系酵素が上昇してから、胆汁瘻が発生する場合も考えられる。また、黄疸を伴う酵素異常であれば切離後の胆道系の通過障害も考えられるため、エコー、CT、MRIなどの画像検索が必要である。脂肪肝の肝臓ではもともと γ -GTPなどの胆道系酵素の上昇を認めやすく、術中の背景肝の組織検査なども参考にし、胆道系酵素の異常の原因について判断する必要がある。

4. 凝固系異常, DIC

肝合成機能以上のひとつとして凝固系の異常が認められることが多い。これは肝合成の凝固因子の低下によるPT, APTTなどをひとつの示標とするが、過凝固などによる凝固系の消費も影響し、TAT, PIC, FDP上昇, FM test (+)といったDIC所見が認められることもある。さらに血小板の低下は肝機能の示標となることが知られており、侵襲の大きい右葉系の切除後などでは、血小板の推移, DICモニタリングに注意し、DICを視野に入れた治療も必要である。抗凝固療法自体は肝切術後の血流の改善にも有効であり、プロテアーゼインヒビターを使ったDICの治療は肝細胞保護にも効果があるといわれており、積極的に行って良いと考えている。これらの異常は通常は1週間程度で改善する。

5. 合成能としてのアルブミン, コリンエステラーゼ (chE)

肝合成の蛋白, albuminの低下は特に肝切除率の高いケースでは強く認められる。右葉系グラフト切除後にはalbumin値で3.0以下になることも少なくない。術中輸血が必要と

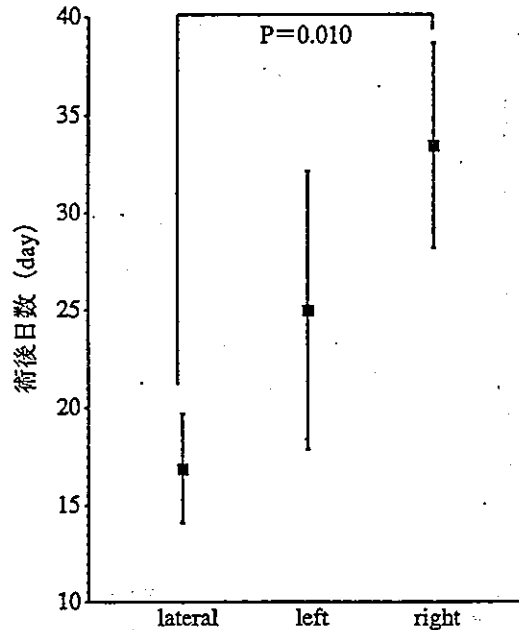


図4 術式とAlb正常化に要する術後期間

なることは基本的にはないが、術後も含めて血液製剤の使用をドナーでは控える傾向にあるため、血漿蛋白分画は薄まり、肝合成能も低下するため、膠質浸透圧の低下が著しく、改善が遅れると胸水、腹水が出現し、長期化するケースもある。状況によっては蛋白, albumin製剤を投与しないと回復が遅れ、胸水などの遷延による合併症も発生する。肝合成能の示標とされるChEも同様に低下が認められ、経過と共に改善するが、これらの合成系の回復は肝再生に伴い、比較的緩徐であり、退院時でも正常化していないこともある。当科のデータではalbumin値の正常までの回復期間は切除術式で異なり、右葉切除では一カ月前後を要し、外側区域切除よりも有意に遷延することがわかっている(図4)。

また、図5に示すように年齢とalbumin値の回復期間は有意に相関するため、合成能低下の示標と考え、高齢者ではその遷延に注意を要する。

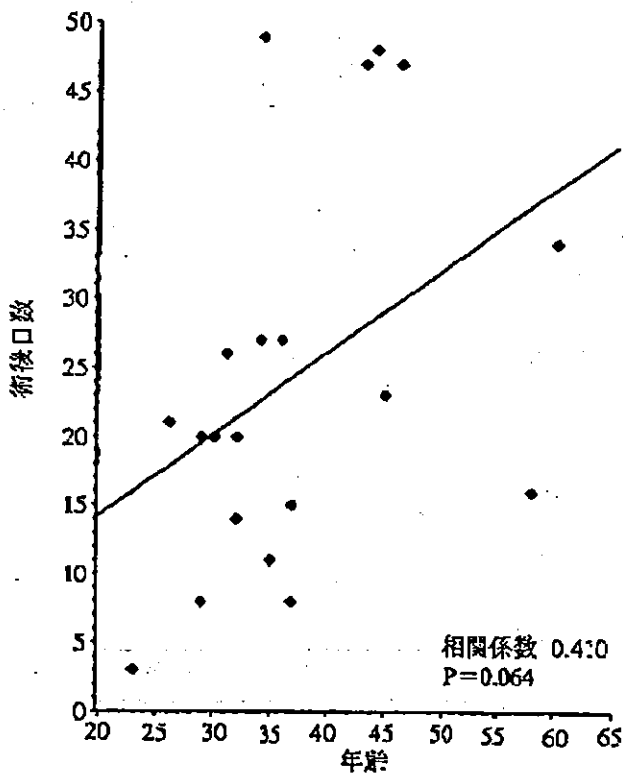


図5 年齢と術後のAlb正常化に要する期間

4 肝機能障害に与える因子

先に述べたように肝逸脱酵素を除けば、最も影響を与えるのは残肝率であり、肝障害の程度、その遷延に影響する。当然右葉切除は最も大きな侵襲となり、外側区域切除ではその影響も低い。ただ術式による影響は残肝率の問題だけでなく、血流や胆汁うっ滞の問題も絡んでくる。例えば、ドナーの外側区域切除ではS4への門脈血流が絶たれてしまうため、障害を受けた肝細胞が残り、かつS4の胆道系については閉塞してしまうため、トランスアミナーゼ、胆道系酵素の異常が認められる。外側区域のようにはっきりした門脈流の不全領域は左葉系、右葉系のグラフトでは demarcation line を目安に切離線を決めることで発生しにくいと考えられるが、現実には切離線近傍の領域では血流障害が発生しやすいし、切離線は肝表のマーキングだけなので



図6 左葉切除後の色調不良領域

切離の進め方や、グリソン系の走向の variation によっては一定領域の血流不全領域の発生が避けられない場合がある。これは図6のように術中の肝臓の色調不良域や術後造影CTで確認することができる。

最近グラフト肝の血流、特に静脈の out-flow の確保について注目されているが、このことは逆に残肝にもいえることであり、レシピエントにおけるグラフト肝ほど厳格な条件とならないにしてもドナー残肝の outflow block は肝障害のひとつの要因となり得る。特に左葉系のグラフト切除では中肝静脈のドレナージ領域がどの程度残肝の右葉に残るかによって血流不良領域の範囲が決まるため(図7)、前区域の分枝が多い中肝静脈が切離された場合は肝機能への影響が強くなることが考えられる。ドナー術前の画像検索については通常の肝切以上にグラフト肝の再建を考慮して脈管系の検索を行っている。ドップラーエコーや3D-CTによりグラフト肝および残肝の脈管支配について明らかにしておく必要がある(図8)。

胆道系の合併症も大きな肝障害の要因となり得るが、胆管切離部や残肝の偏位で胆汁の透過性に影響が出れば胆道系酵素の異常や胆汁うっ滞に伴う肝障害が認められる。胆汁瘻

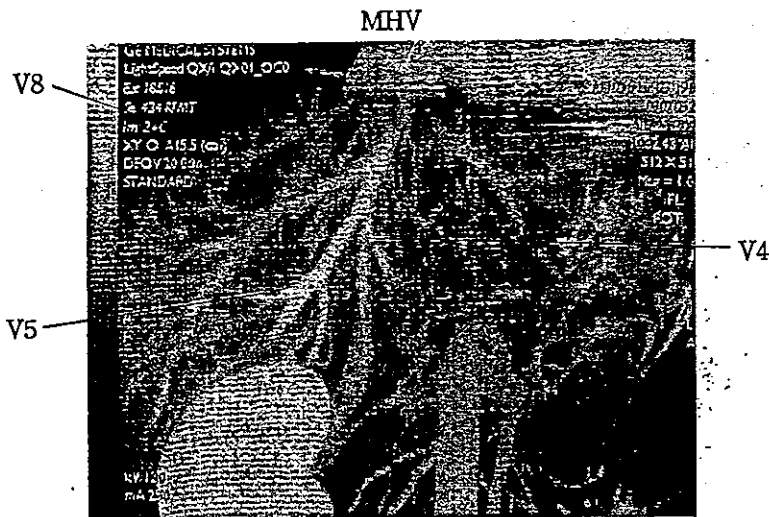
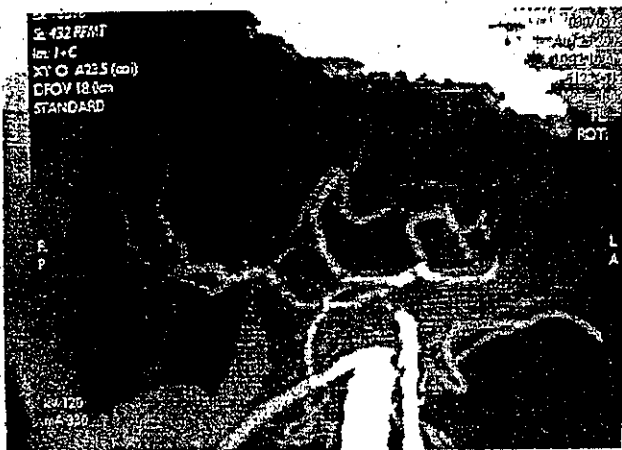
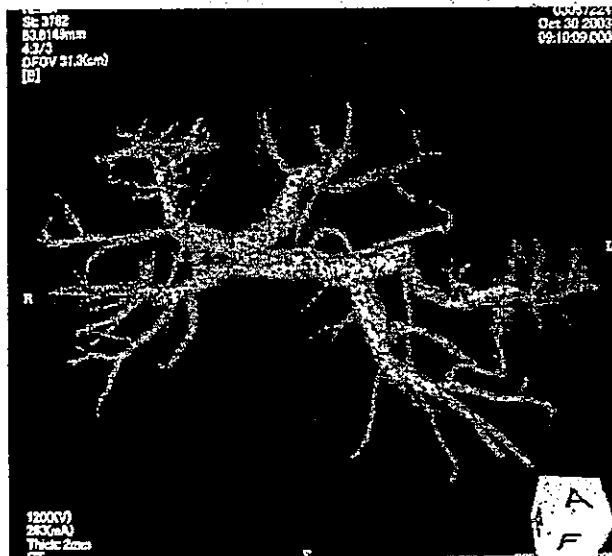


図7 中肝静脈のドレナージ領域



RHA の replacement



門脈前枝, 後枝の独立分岐

図8 術前3D-CTによる血管系の variation の精査

が原因となっていることもあり，原因精査とその除去に努める必要がある。

肝臓組織の背景も肝障害への影響や遷延の因子となり得ると考えている。脂肪肝は移植グラフト肝の機能障害の重要な因子といわれており，グラフト機能としても注意を要するが，これは当然術後のドナー肝予備能にも反映される。生体肝移植は手術時期を選べるので中等度の脂肪肝を有するドナーは2，3カ月の食餌療法，運動療法で脂肪肝の改善を待って手術を行うことが望ましい。また，術前の肝機能検査では問題を指摘されないが，

実際に術中の肝生検では10%以下程度の脂肪肝を指摘されるケースもあり，これらの患者では術後に脂肪肝に付随した肝障害が認められる可能性もあるため，経過観察についてもそのことを念頭におく必要がある。特に最近注目されている非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)についてはわが国におけるドナー死亡例の一因といわれており，脂肪肝を疑うドナーについては術前生検を含め慎重な対応が必要である。

また，正常肝の手術に特有ともいえるのが，その肝再生の著しい点が上げられ，胆道系酵

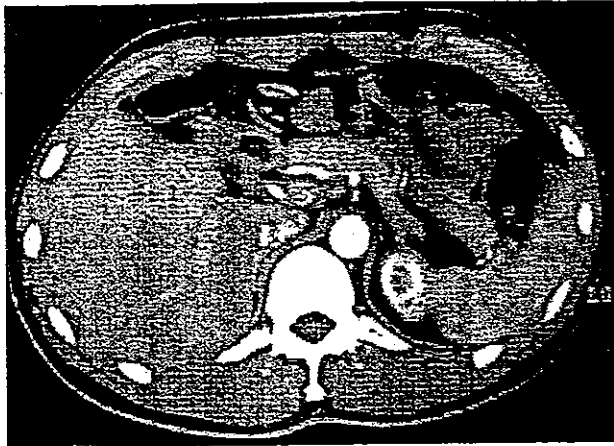


図9 左葉切除後の前区域のA-P shunt

素特に ALP の上昇はこの再生を示す示標とも言われている^{7,8)}。ただ、急速な増大に伴う肝臓の偏位やそれによる血管、胆管の偏位がどのような影響をもたらすかについてはよくわかっていない。その他麻酔、薬剤、感染などの一般的な肝障害の原因が含まれることもあり、鑑別する必要がある。

5 肝機能障害の治療

通常の術後肝障害同様に肝庇護を行うが、残肝機能が十分な症例ではトランスアミナーゼやビリルビンの一過性の上昇は1日目をピークに改善していく。一方、右葉切除などで基礎疾患や高齢などのリスクファクターをかかえるドナーでは十分な強力ネオミノファーゲンCなどの肝庇護を行いつつ、蛋白製剤なども一時的には補充する必要がある。ドナーといっても通常の肝切手術後に相当する術後管理が必要である。特に凝固系の異常やDICモニタリングを行い、過凝固など血流に影響を及ぼす状況があればプロテアーゼインヒビターやATIII製剤などを投与する場合もある。多くのケースでは術後の肝障害は一過性であるが、その程度や成因について判別する必要がある。当科では術後1週間内に採血検査データとあわせて、エコー、

造影CTを行い血流障害や脈管の開通性などをチェックしている。この際腹水、胸水の有無や腹腔内のfluid correctionに注意するほか肝内胆管の拡張や造影不良領域について検討する必要がある。造影不良領域の血流が悪いことは当然であるが、逆に強く染まる領域についてはA-P shuntが形成されていることもあり(図9)、肝静脈ドレナージ不良によるout flow blockが発生している可能性がある。ドップラーエコーでその領域の門脈が逆流していないかを確認してみる必要がある。多くの血流障害はドナーにおいては残肝機能の許容範囲であり、肝再生に伴い正常肝が増大し、血流不全領域は縮小していくため、時間と共に軽快し肝機能のデータも正常化すると考えられる。

胆道系の障害、特に胆汁瘻が成因の場合、積極的なドレナージが必要なケースもあり、経皮や侵襲的アプローチを考慮することがある。時にドナーの場合であっても再手術を要することもあり得る。

6 おわりに

わが国では従来小児の肝移植対象疾患や代謝性疾患を保険適用としていたが、2004年1月よりレシピエントの適応基準が見直され、成人症例での肝硬変、劇症肝炎などにも適応拡大が認可されることとなった。このこともあって今後も引き続き成人症例が増加することが予測される。多くの患者にとって治療の選択肢が広がることは朗報であるが、成人への生体肝移植が増えるにつれ、年齢、残肝容積などから、個々のドナーのリスクはより高くなる傾向があるのも事実である^{10,11)}。

ドナーの安全性とレシピエントの利益のバランスで成立する医療が生体肝移植であり、10年以上の歴史を持つわが国では健常者の

肝切手術の安全性について評価する時期にきているといえる。しかしそれでも20年～30年といった長期予後は不明であり、今後の評価を待たねばならない。この点についてはInformed consentにおいても触れておく必要があるだろう。

脳死肝移植という選択肢の普及がこうした健常者ドナーの問題の解消に繋がるところであるが、脳死移植が法的に整備されすでに8年以上を経過したが、依然として健常者をドナーとして手術する living donor liver transplantation (LDLT) が国内においては圧倒的に多数であり、今後も引き続き、健常ドナーにおいて安全な移植環境を整えることに尽力する必要がある。

文 献

- 1) 猪俣裕紀洋, 田中紘一: 生体肝移植の基礎と臨床. 小児科臨床 50 : 2530-2539, 1997
- 2) 田中紘一, 阿曾沼克弘: 生体肝移植術. 消化器外科 20 : 1060-1069, 1997
- 3) 石河隆敏, 田中紘一: ドナー肝右葉切除術. 手

術 54 : 1198-1204, 2000

- 4) 小崎浩一, 長尾 垣: Marginal donor からの臓器移植. 医学のあゆみ 196 : 976-981, 2001
- 5) 上本伸二, 田中紘一: 生体肝移植におけるドナー選択の問題点と今後の展望. 消化器科 28 : 94-101, 1999
- 6) 近藤知史, 橋本 俊, 真鍋忠夫, 他: ドナーの術後管理. 外科治療 82 : 150-158, 2000
- 7) Gawlik Z, Fiejka E, Aleksandrowicz R et al : Wisniewska IE. Folia Activity of alkaline phosphatase in the healing rat liver after hepatectomy. Histochem Cytochem (Krakow) 16 : 343-349, 1978
- 8) Nagino M, Nimura Y, Kamiya J et al : Serum alkaline phosphatase after extensive liver resection: a study in patients with biliary tract carcinoma. Hepatogastroenterology 46 : 766-770, 1999
- 9) Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K et al : Japanese Liver Transplantation Society. Operative morbidity of living liver donors in Japan. Lancet 362 : 687-690, 2003
- 10) Basaran O, Karakayali H, Haberal M et al : Donor Safety and Quality of Life After Left Hepatic Lobe Donation in Living-Donor Liver Transplantation. Transplantation Proceedings 35 : 2768-2769, 2003
- 11) 猪俣裕紀洋, 田中紘一: 生体肝移植治療の変遷. 医学のあゆみ 190 : 1023-1026, 1999

*

*

*

Transplantation Now

発行 日本医学館

今日の 移植

2004 Vol.17 No.2

Japanese Journal of Medicine

隔月刊(1・3・5・7・9・11各月10日)通巻99号

2

別刷

執筆者名

所属

論文タイトル

熊本大学におけるプロトコール

猪股 裕紀 洋*

プログラムの最適プロトコール

Program 10th Anniversary, 2003



Tacrolimus protocol in Kumamoto University Hospital

Yukihiro Inomata*

Key words: プログラム, トラフ値, 拒絶反応, 感染症

私たちは、免疫抑制、特にプログラムの使用に関して、成人と小児についての比較を試みまし

プロトコール

まずプロトコールについては、すべて経消化管投与で、基本的には手術の前日から開始します。前日投与は以前よりもかなり少量で、小児では0.025 mg/kgを1日2回、成人では原則として1 mgを2回。術後2週間目までは、小児ではトラフ値で10～12 ng/mlぐらい、成人で10～15 ng/ml、2週間～1カ月目までは小児で7～8 ng/ml、成人で10～12 ng/ml、1～3カ月ぐらいまでは小児で5 ng/ml前後、成人で5～10 ng/ml、3カ月以降では小児で5 ng/mlを切るぐらい、成人で5 ng/ml前後で維持しています。総じて以前よりやや少なめの投与量、低めのトラフ値となっています。

特殊な状態としては、ABO血液型不適合症例に関しては、プログラム投与は原則として適合症例と同様のトラフ値を維持、悪性腫瘍では症例は少ないのですが、1カ月以降で5 ng/ml程度。劇症肝不全では、術後意識改善の不良の場合には開始を2,3日遅らせるようにしてきました。ただ、これはあとで述べますが、妥当性について、現在少し懸念を持っています。なお、術前発熱があった場

合、肝硬変で腹膜炎があった場合、劇症肝不全などでは、術前投与はしていません。

成績

移植後の成績については、症例はまだ限られています。小児18例では死亡は1例で、これは原発性オキザローシスの移植術後10カ月に外科的合併症(腸穿孔)で亡くなっています。ほかの17例は、再移植後1例を含め生存しています。成人では25例中5例が亡くなっていますが、こちらは外科的合併症はなく、いずれも拒絶反応あるいは感染絡みで亡くなっています。

症例呈示

免疫抑制に絡み、いくつかの症例を示します。図1は10カ月、男児の小児症例ですが、移植後早期に病理学的にveno-occlusive disease (VOD)という診断を下されて再移植をしました。この症例では、タクロリムスの術前投与をしておらず、トラフ値は3日目によりやく急にぼんと上がりましたが、5日目から熱が出て、なんらかの感染を疑ってどんどん投与を落としておりました。その後、トランスアミナーゼが上昇し、今度は拒絶を疑ってステロイドも試みましたが奏功せず、みるみる意識状態が悪化して昏睡に至りました。結局9日目、グラフト不全から再移植に至ったというケースです。

図2はこの症例の病理像ですが、中心静脈の内皮が肥厚して中に血栓をつくっているという病理像がみられました。これが拒絶と関係しているかどうかは定かではありませんが、拒絶とVODの関連を示す文献が出ていまして、なんらかの関連

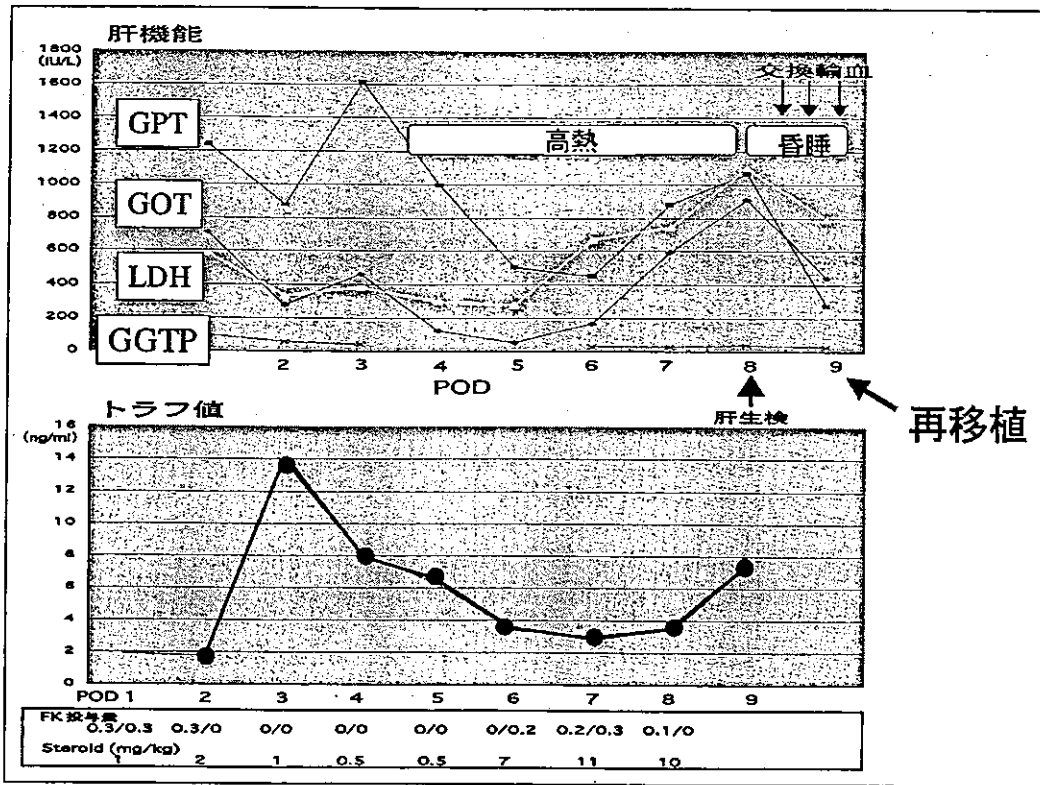


図1 術後経過 ①

10カ月，男児．胆道閉鎖症．術後早期に拒絶を契機にVOD，グラフト機能不全に至った症例

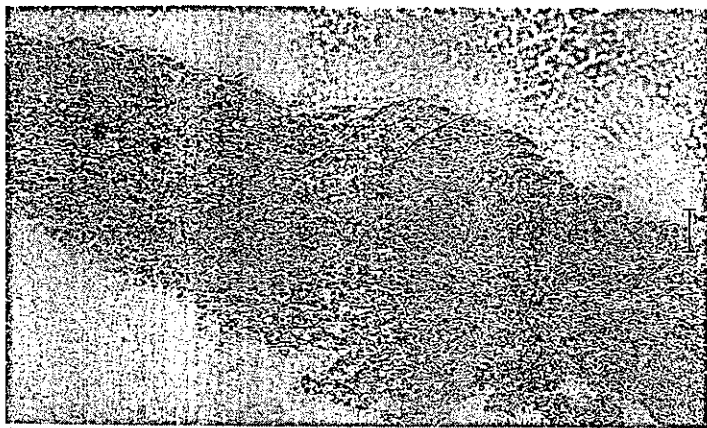


図2 肝生検像

10カ月，男児．VOD症例

があるものと考えております。

図3は別の症例で，免疫抑制剤を早期に中止して現在に至っている症例です。4歳のパイラー病ですが，EBウイルスの感染が疑われた症例で，術後の3週間目ぐらいから40℃近い高熱を出しまして，それに伴ってプログラフを下げておりました。EBウイルスのPCRを測定しており，発熱前は10 copy/μg DNA程度であったものが，絶対数として

は少ないのですが上昇し，いったん下がったのですが，また上がってきて熱発しました。

結局，EBウイルス感染症と判断し，術後95日目にタクロリムスを完全に中止したまま，その後まったく投与しておりません。この症例は，結果的に非常に早く免疫抑制を完全に離脱して，寛容状態ですでに術後2年以上維持できています。

つぎに，成人の症例を呈示します。先ほど示しましたように，当科では成人では死亡例も多く，あまりいいデータがありません。一例として，38歳，男性の劇症肝不全症例を呈示します(図4)。

術後2日目で肝性昏睡から覚醒しましたが，タクロリムスは術前投与しておりませんでしたし，術後も3日目までタクロリムスの投与開始を遅らせておりました。ただし，ステロイドの投与は始めておりました。結局，術後5日目から7日目にかけて非常に高いトランスアミナーゼの上昇をきたしました。この時点では肝生検をせずにステロイドパルスを行い改善したのですが，その後肺炎をきたしまして，これが改善しないまま胆汁うっ滞が増悪持続し，最終的には脳膿瘍をきたしたう

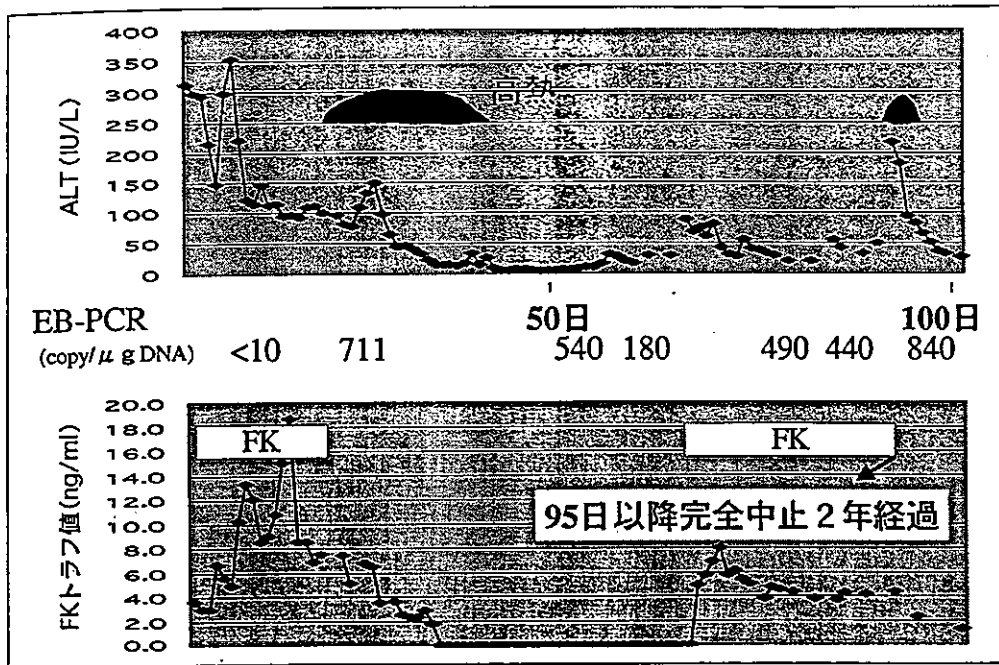


図3 術後経過 ②

4歳. Byler病. EBV感染症を伴うタクロリムス早期中止症例

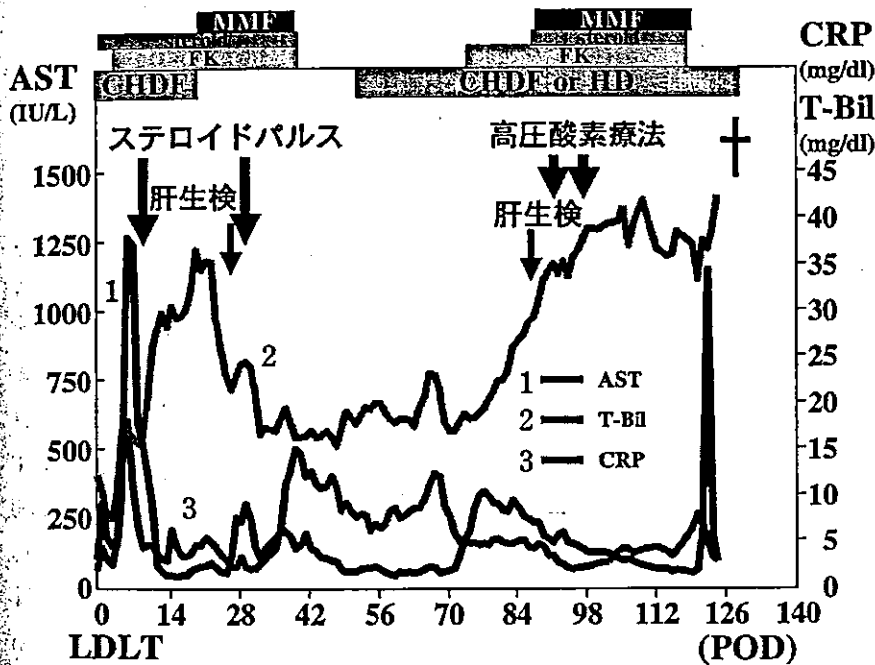


図4 術後経過 ③
38歳, 男性, 劇症肝不全.

えに, 完全 AV ブロックをきたしまして, 術後 4 カ月で亡くなっています. 剖検で心筋にアスペルギルスの増殖を認めています(図5). その他, 脳や腎臓など全身の真菌症でした.

ついで, 術後早期に門脈逆流をきたした成人症例を示します(表1). 成人25例中3例に, これはすべて右葉症例ですが, 早期の門脈血流の逆流を

認めました. 逆流は術後5日目から12日間間に発症しては, 肝機能としてはトランスアミナーゼが軽度から中等度の上昇をする傾向にあります.

この時点で生検をした人としていない人が含まれますが, 拒絶と判断してのステロイドパルスの治療で血流は改善していました. その3例と, 血

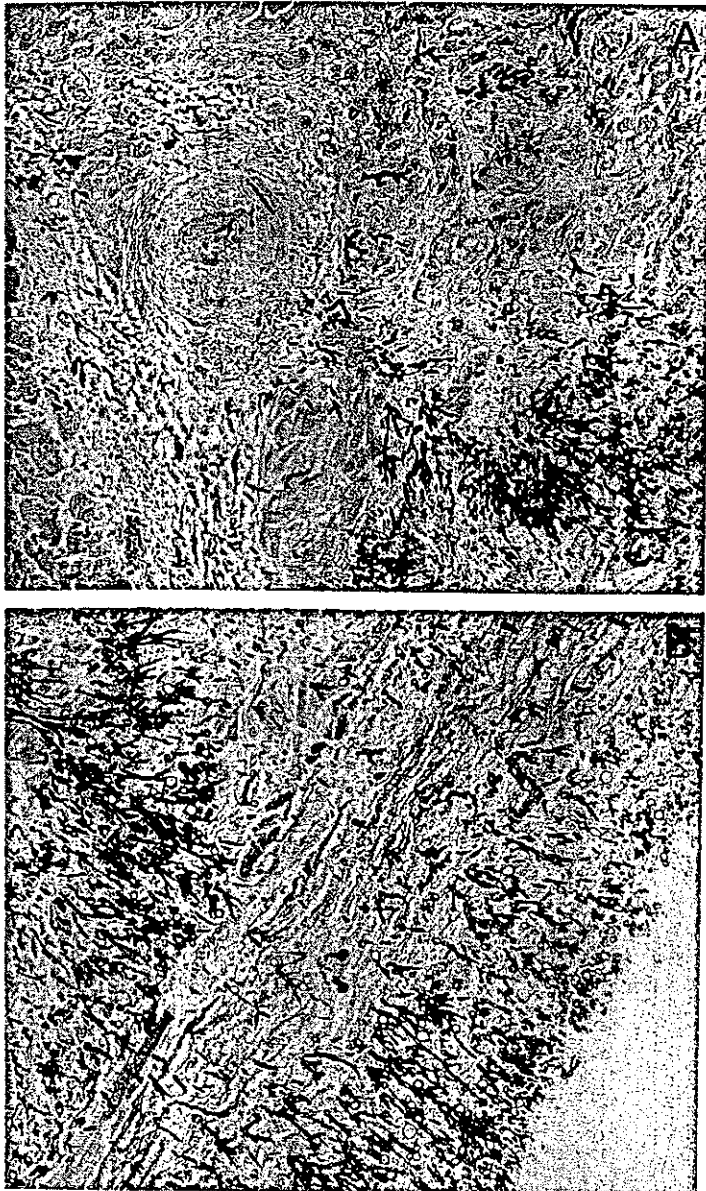


図5 病理所見 — 心臓
38歳, 男性. 劇症肝不全. 移植後真菌症
(Grocott染色, ×100). A: 血管周囲, B: 心筋内

流が維持された3例とを比較してみましたら, 血流の逆流を起こした症例では, 特に移植後早期のトラフ値が低いという差がみられていました(図6).

小児と成人の比較

小児例と成人例をまとめますと, 拒絶反応に関しては小児は18例中1例(11%)でしかステロイドパルスを要しませんでした, 成人では52%が急性拒絶反応を起こしてステロイドパルスを必要としていますし, 慢性拒絶を1例経験しておりま

表1 移植早期門脈逆流症例

- 成人症例25例中3例(すべて右葉症例)
- 術後5~12日の間に発症
- ALT, ASTの軽度~中等度の上昇
- ステロイドパルス療法で血流改善
- 拒絶反応?

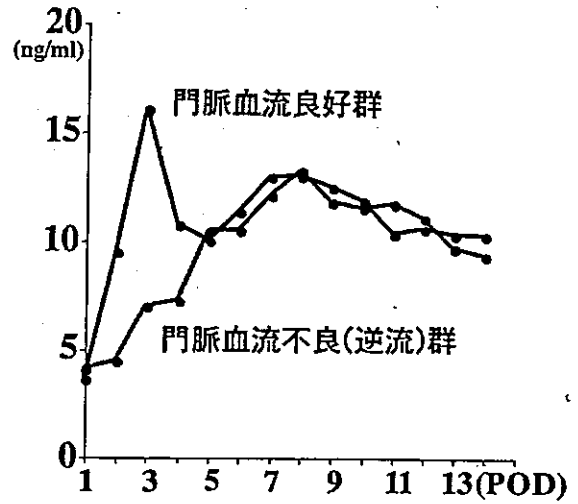


図6 術後早期の門脈血流維持と
タクロリムストラフ値

す. ウイルス感染に関しては, サイトメガロウイルス感染は成人, 小児で頻度の大きな差はなく, EBウイルスでは, PTLDはありませんでしたが, 小児2例でEBウイルス感染症を経験しています(表2).

実際の私たちの全症例の最初の1カ月間のトラフ値をプロットしてみますと, これは平均値ですが, 5日目ぐらまではほとんど差がなく, 最初の約1週間目ぐらでようやく成人のほうが少し高くなります. 2週間目ぐらまではトラフ値は下降しながらも成人は小児よりやや高めで, その後も1カ月目まで成人のほうが高めで維持されています(図7). ただ, 高いといっても, 以前用いていた一般的なターゲットレンジよりは低めで維持されているという結果でした.

副作用に関しては, 成人で約30%に振戦がありますが, そのほか小児, 成人とも重篤なものはありません. 一方, 拒絶を発症してステロイドパルスを実施した例では, 腎障害, 腹水の増加など, 水分貯留傾向にいたることになり, タクロリムスの

表2 生体肝移植の成績
—拒絶反応とウイルス感染症

	小児	成人
拒絶反応：急性	1/18 (11%)	13/25 (52%)
慢性	0	1/25 (4%)
ウイルス感染：CMV	4/18 (22%)	7/25 (28%)
EBV	2/18 (11%)	0

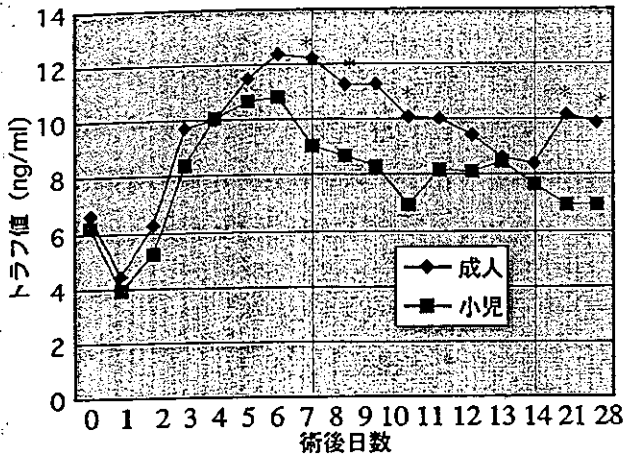


図7 成人、小児別トラフ値平均の短期術後推移
*P<0.05

腎障害よりこちらが臨床問題となりました。

以上まとめますと、小児例に関しては、特に乳児期症例が多かったのですが、トラフ値を成人同様に高めに保つ必要はないであろう、感染症での減量・中止は拒絶反応発症が少なく、比較的安全に可能であろう、状態が安定していれば免疫抑制離脱は考慮できるであろう、というような考え方を現在持っております(表3)。

一方、成人例では、早期の血中濃度の上昇が不十分であって、拒絶反応発症、あるいは門脈逆流に対するステロイドパルスの実施を行う症例が多くなり、それが感染の誘発、あるいは副作用の増強につながっています(表4)。

より早くトラフ値を濃度に反映させるために、当科では以前は夜ミーティングをして、朝のデータで夜のタクロリムス投与量を変更しておりましたが、術後早期症例では、朝の採血をみて、それ

表3 小児肝移植における免疫抑制の方針

特に乳児期移植症例で

- トラフ値を成人同様に(高めに)保つ必要はない。
- 感染症での減量・中止は拒絶反応なく安全に可能
- 安定していれば免疫抑制離脱を考慮

表4 成人症例での課題

- 早期の血中濃度上昇が不十分
 - 拒絶反応, または門脈逆流に対する, ステロイドパルスの実施
- ↓
- 感染誘発, 水分貯留, ウイルス肝炎再発, 増悪

をその朝のデータに反映させるというような、“特急”とよんでいる緊急測定を薬剤部においてしております。通常のモニタリングでは、夕方18時ごろからミーティングをして、その夜からの投与量を決めます。

日々変動するタクロリムス投与量の確認のために、ナースステーションには毎日の各患者の投与量確認用の表を貼っています。また、ベッドサイドには、患者(保護者)と服薬管理を行う医師あるいは看護師が、確認のため紙を貼っておき、服薬させた看護師あるいは服薬をチェックした医師がサインをするということをしております。

今後のプロトコルの方向性としては、いま示したような成人症例での目標トラフ値の遵守のほか、C型肝炎や肝がん再発の問題、ABO血液型不適合移植での免疫抑制など、未解決なものも多く、当科としても症例が限られておりますので、これから経験を積んで対応しようとしているところです。

文 献

1) Sebagh M et al. : "Silent" presentation of veno-occlusive disease after liver transplantation as part of the process of cellular rejection with endothelial prediction. Hepatology 30 : 1144-1150, 1999.

討 論

川崎 質問はいかがでしょうか。

河原崎 猪股先生の最後の結論は私も賛成です。先ほど島津先生から、小児例は血中濃度は高めであったという発表がありました。小児はクレアチニン値にしても、BUN値にしても成人より低いのですが、その低いなかでの変動がものすごく大きな意味を持ちます。尿酸などもかなり上がることもあるので、小児は成人よりも低いめの維持のほうが安全です。拒絶反応も起こってくるので、小児は言葉の訴えは少ないけれど、注意深くみていかなければいけないと思っています。

もう一つ、VODの病理が出て、その経過を発表されました。病理は多少違うかもしれませんが、私たちも非常に似た経過の症例を経験しました。高い熱が出て、そのとき厳しいバクテリアも培養され、感染なのか、それとも拒絶反応なのか大いに迷ったのですが、最終的にステロイドパルスで熱も下がり、CRPも下がりました。猪股先生の症例も拒絶がバックグラウンドにあったという可能性はないでしょうか。

猪股 そのとおりで、それはなんらかの拒絶反応がバックグラウンドにあって、それで強い内皮の傷害をきたしてああいうことが起こったのではないかと推測しております。ただ、文献上、一般的なVODが起こる時期よりはかなり早かったものですから、特異なものに感じています。

実際に肝移植でのVODと急性拒絶反応の関係というのは、わりとまとまったデータも出ておりますので、関連はあるのではないかと思います。では、なぜこの症例だけ拒絶に引きつづいてこういうことが起こったかに関してはよくわかりません。

発言者

川崎 誠 治 (順天堂大学医学部肝胆膵外科学教室) (司会)
 河原崎 秀雄 (自治医科大学小児外科・移植外科学教室)
 猪股 裕 紀 洋 (熊本大学小児外科・移植外科)
 島津 元 秀 (慶應義塾大学医学部外科学教室)
 田口 智 章 (九州大学大学院医学研究院小児外科学分野)
 古川 博 之 (北海道大学大学院医学研究科 置換外科・再生医学講座)

(発言順)

河原崎 ステロイドパルスという選択肢はないのでしょうか。

猪股 この症例にも使いましたが、まったく反応してくれなかったのです。

島津 誤解のないように申し上げますが、私たちのデータでは初期の1週間の平均値をとると小児のほうが高かったのです。それはトラフ値10~15 ng/mlを目標にしている、それに収まったからです。成人の場合はむしろ10 ng/mlを割ったトラフ値しか得られませんでした。小児で意図的に上げようとしているわけでもありませんし、河原崎先生のおっしゃることはもっともだと思います。

川崎 猪股先生が強調された、初期になかなかプログラムの血中濃度が上がりにくいということに苦勞されていて、早めに血中濃度を知って朝の投与量に反映させるというお話もいただきましたが、移植後に血中濃度がなかなか上がりにくいのは、私からするとやはり静注にする理由になる。静注ですと投与量をかなり多くして、それで血中濃度を24時間以内に目標値に上げてしまうということが出来るわけです。上げてしまったほうが安心だという面があるのですけれども。

もし私が経口投与を用いるとしたら、12時間ごとの経口投与ではなくて、たとえばはじめだけ4時間ごとにするなどで比較的早く血中濃度を上げてしまう。血中濃度のピーク値が高いのが嫌なので一度には投与量を多くできないのですが、4時間ごとにやればそういうことが防げるのではないかと思うのです。その辺はいかがでしょうか。

猪股 確かに先ほど島津先生の発表でおうかがいしたのも、私たちは実際に投与量を増やすといってもせいぜい2 mg どまりなんです。ですから1回に4,5 mg とたくさん投与するのに非常に躊躇を感じます。実際に投与しますと4日目ぐらいで20 ng/mlぐらいにトラフ値が上がってしまうケースがあるので、臆病になりながらやっているからこういう結果になっているのかなと感じます。

私も川崎先生と同じことを考えたことがあって、実際に3回投与をやってみたことがあるのです。

確かに少しましかな、というように思うのですが、今度は逆に維持をどういう目安でやっていったらいいか、標準がないのでなかなか難しく、全例ではやっていません。試みとして少しやったことがあります。

田口 乳児の場合にタクロリムスの血中濃度は低めのほうがいいとおっしゃいましたが、胆道閉鎖症の場合は私もそれに賛成です。

乳児の劇症肝炎の場合は、重篤な移植後肝機能障害が出ることもあり、またそこに前病変が起きたのか、それとも先ほど示されたような中心静脈周囲の炎症細胞浸潤等、内皮障害等が起こって、それが拒絶反応なのか、はっきりせずに、治療に非常に難渋した症例を経験したことがあるのです。そういう1歳未満の劇症肝炎に関して、ご意見をお願いします。

猪股 私たちもわりと早い時期に、あるいはいったん退院してから、1歳未満の乳児の劇症肝炎移植後で広範な肝細胞壊死を起こして亡くなった症例をいくつか経験しております。これは原因が今もわからないのですが、欧米の医師たちにいわせると、やはり拒絶であろうとおっしゃることが多く、そういう意味で確かに私たちも劇症肝炎の乳児に関しては、血中濃度が5 ng/mlを切ることはまず長期でもなく、1年以内ぐらいまではトラフ値で5~10 ng/mlの間を維持するという感じで管理しています。ただ、1年を超えれば普通どおりに戻しています。

田口 乳児の劇症肝炎の初期免疫抑制治療に関して意見はございますか。

猪股 胆道閉鎖等の乳児と大きな違いをもってやっていることはないと思います。ただ、意識的に少し免疫抑制剤のレベルを上げているというか、落ちないようにしているという認識はあります。

古川 症例のなかで3例ほど右葉で門脈逆流があったと発表されました。私たちも逆流までいなくてもフローが非常に落ちたりすることがあって、small-for-sizeに多いような気がしていたのですが、いろいろな原因が考えられます。

今回はどこが違ったか、わかりますでしょうか。テクニカルな問題、それからVOD, central venulitisなどの鑑別ができえたのかどうか、いかがでしょうか。

猪股 テクニカルには少なくとも逆流するまではまったく問題なく経過していますし、アウトフローに関して右葉グラフト前区域の部分のうっ血は一部ありますが、ほかの逆流を起こさなかった症例と大きな差はなかったように思います。

ただ最近、この逆流症例があまりないのですが、先ほど上本先生がおっしゃいましたが、V5, V8に関して最近も私も再建するようにしているので、それが逆流を防ぐ方向に関係しているのかもしれませんが、ただ、そのうっ血に要素があったとしても、それに拒絶反応のような抵抗が上がる因子がおそらく加わるのではないかと、というふうに推測しています。

古川 バイオプシーはそのときされているのでしょうか。

猪股 1例行っていて急性拒絶反応が認められました。全部はしていません。

古川 Small-for-sizeではどうでしょうか。

猪股 Small-for-sizeに関しては、体重比率は0.9から1%を少し超えるぐらいのものばかりです。ものすごく小さいというわけではないと思います。

川崎 ありがとうございます。これで第一部を終わらせていただきます。

血液事業

Journal of the Society for Japanese Blood Programme

目次

第28回日本血液事業学会総会のご案内	1
総説 今後の献血者の募集と確保について	横山 繁樹ほか 15
原著 HBs抗原陽性献血者におけるHBV-DNA量と血清学的マーカーとの関連	井上 進ほか 27
報告 HBV NAT陽性献血者におけるHBV genotype別のcore promoter変異(T ¹⁷⁶² A ¹⁷⁶⁴)とprecore defective変異(A ¹⁸⁹⁶)の頻度	加藤 尚美ほか 37
成分採血装置テルシスにおける血小板製剤単位割れ改善の検討結果(第2報)	仙田 昌愛ほか 47
第27回日本血液事業学会総会	
総会長講演	53
特別企画	59
記念講演	69
市民公開シンポジウム	73
公開講座 I	85
公開講座 II	91
教育講演	97
ワークショップ I	103
ワークショップ II	113
ワークショップ III	125
ワークショップ IV	137
ワークショップ V	153
公開特別企画	163
平成16年度日本血液事業学会会員名簿	181

血液事業

J. Jpn. B. Prgm.

日本血液事業学会

THE SOCIETY FOR JAPANESE BLOOD PROGRAMME

市民公開シンポジウム

臓器移植と献血

市民公開シンポジウム

肝移植と輸血・血液製剤

猪股裕紀洋（熊本大学医学部附属病院）

日本では、生体肝移植の広まりとともに、末期肝疾患や劇症肝炎など致命的となる状態から、肝臓移植を受けて新たな命を得る恩恵に浴する患者さんが増加している。また、脳死肝移植も、症例はいまだ22例と多くはないが、確実に増加している。生体肝移植は、全国で年450例以上、通算では1989年の初例以来、すでに2,500例以上が全国で施行されている（図1）。レシピエントの1年生存率は70～80%と、術前状態が一般に重篤であることを考えると治療効果は高い。肝移植対象疾患は、成人では、ウイルス性肝硬変や肝癌、劇症肝炎、小児では胆道閉鎖症が多く、その他、肝臓の働きの一部が生まれつき異常な疾患（先天性代謝性肝疾患）も成人小児ともに含まれる。多くの肝臓移植対象疾患では、肝臓が作るべき凝固蛋白質が作られにくいため血液凝固障害や、肝硬変のために門脈圧亢進症が生じているなど、ただでさえ長時間に及ぶ移植手術で、さらに多量の出血を伴いやすい要因が多い。臓器移植の歴史上、免疫抑制剤、臓器保存技術の進歩の寄与は大きいですが、安全な肝移植手術のためには、輸血のバックアップは必須である。移植手術の周術期には、赤血球や新鮮凍

結血漿のほか、血小板も需要が多い。肝移植患者の多くは術前から脾機能亢進のために血小板数が低下しており、そのための止血不良があるためである。輸血は肝機能が悪い術前から、血漿、血球とも行われることがあり、また劇症肝炎などでは、肝臓の、解毒合成能を代用するために、体外循環で自己血漿を分離して捨て、患者体重1kg当たり1単位程度の新鮮凍結血漿を自己血球とまぜて体にもどす、いわゆる血漿交換が行われている。血漿交換は、肝移植までの橋渡しとして実施されることも多い。肝移植の術中、術後には、肝臓が十分作らないアルブミンを大量に補充して血液の浸透圧を維持したり、また血液が過剰に凝固能を持つことにより移植した肝臓への血行が滞ることのないよう、人由来のアンチトロンビンⅢで阻止したりすることも行われる。また、肝臓の断面は非常に出血しやすく、肝臓の離断後は、やはり人由来のフィブリンノーゲンを用いた、フィブリン糊といわれる物質でシールしたりすることも肝臓外科では多い。このように、肝臓移植の前中後を通じて、献血由来の輸血・血液製剤が活躍することとなる。われわれの生体肝移植では、出血が多量に

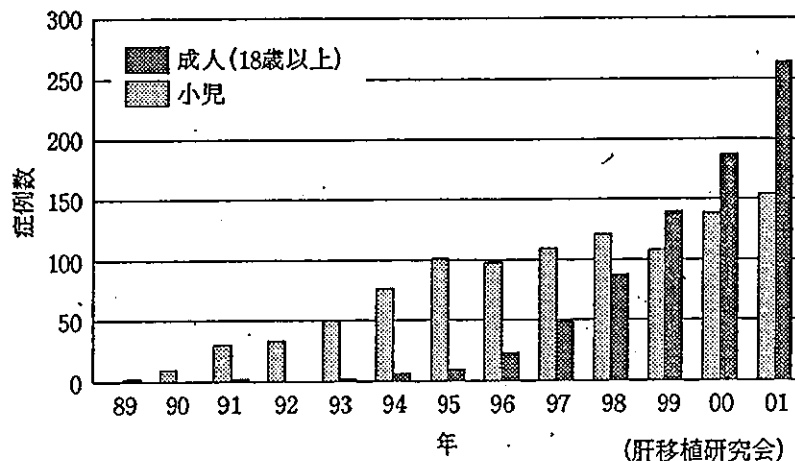


図1 生体肝移植年次症例数の推移

予想される成人の肝硬変に対する肝移植では、MAP血40単位、新鮮凍結血漿40単位を準備することを通常とし、血小板数5万以下の時には、濃厚血小板血漿10単位をあわせて準備している。われわれの施設での生体肝移植の出血量は、成人症例で最大16,000mLにおよび、平均でも4,612mLと腹部手術としては非常に多い。これに対して、輸血量は、成人で最大36単位、平均で10単位が用いられている(表1)。無輸血手術もあるが、肝硬変や胆道閉鎖症などではまず輸血なしでは手術が不可能である。肝移植でいったん出血が生じると大量となりうるため、以前から安全を見越して大量の準備が行われてきたが、準備量と使用量との対比から、症例の増加とともに見直しも行われてきている。われわれも、血小板の準備量を少なくし、他患者への転用のきかない血小板製剤の不 사용을極力回避する努力を行い、以後、無使用血小板は大きく減少した。これには、安定した血液供給体制と、交差試験を担当する検査輸血部門の時間外を含めた対応が必須であり、そのような真摯な努力に支えられて、患者の安全を損なわずに輸血準備量を少なくできるようになってきた。結果的に

表1 術中出血と輸血の実態
(生体肝移植 熊本大 40例)

	小児(~15歳)(平均)	成人(平均)
出血量	68~1,700(565mL)	300~16,100(4,612mL)
輸血量(MAP)	0~6(2.0U)	0~36(10U)
無輸血手術		
MAPなし	4/17	4/23
全くなし	3/17	3/23

貴重な献血がより有効に用いられる結果になっている。しかし、症例によっては、なお、府県を越えた供給にまで頼らないと手術が完遂できないような事例もまれではあるが存在し、今後とも献血に依存する状況は不変である。

当然のように準備して用いる血液が貴重な献血という行為に支えられていることは、移植を受ける患者や医療者には認識されにくいことがかもしれないが、この事実は広く伝え、献血が新しい命の再生に大きく貢献していることを社会に認知してもらうことも重要と考えている。

Impact of Portal Venous Pressure on Regeneration and Graft Damage after Living-Donor Liver Transplantation

Shintaro Yagi, Taku Iida, Kentaro Taniguchi, Tomohide Hori, Takashi Hamada, Koji Fujii, Shugo Mizuno, and Shinji Uemoto

Several reports claim that portal hypertension after living-donor liver transplantation (LDLT) adversely affects graft function, but few have assessed the impact of portal venous pressure (PVP) on graft regeneration. We divided 32 adult LDLT recipients based on mean PVP during the 1st 3 days after LDLT into a group with a PVP \geq 20 mm of Hg (H Group; $n = 17$), and a group with a PVP $<$ 20 mm of Hg (L Group; $n = 15$). Outcome in the H Group was poorer than in the L Group (58.8 vs. 92.9% at 1 year). Peak peripheral hepatocyte growth factor (HGF) during the 1st 2 weeks was higher in the H Group (L: 1,730 pg/mL, H: 3,696 pg/mL; $P < .01$), whereas peak portal vascular endothelial growth factor (VEGF) level during the 1st week was higher in the L Group (L: 433 pg/mL, H: 92 pg/mL; $P < .05$). Graft volume (GV) / standard liver volume (SLV) was higher in the H Group (L / H, at 2, 3, and 4 weeks, and at 3 months: 1.02 / 1.24, .916 / 1.16, .98 / 1.27, and .94 / 1.29, respectively; $P < .05$). Peak serum aspartate aminotransferase, bilirubin levels, and international normalized ratio after LDLT were significantly higher in the H Group, as was mean ascitic fluid volume. In conclusion, early postoperative PVP elevation to 20 mm of Hg or more was associated with rapid graft hypertrophy, higher peripheral blood HGF levels, and lower portal VEGF levels; and with a poor outcome, graft dysfunction with hyperbilirubinemia, coagulopathy, and severe ascites. Adequate liver regeneration requires an adequate increase in portal venous pressure and flow reflected by clearance of HGF and elevated VEGF levels. (*Liver Transpl* 2005;11:68–75.)

Because of the shortage of deceased donor liver grafts, demand for living-donor liver transplantation (LDLT) has been increasing worldwide. Although grafts regenerate quickly after LDLT, the prognosis for

recipients of transplanted small-for-size grafts is poor.¹ Since elevation of portal venous pressure (PVP) was thought to trigger liver regeneration after hepatectomy^{2,3} and portal vein embolization,⁴ we have deliberately increased the portal venous flow and PVP after liver transplantation. However, recently Boillot et al.⁵ reported a case in which a recipient transplanted with a small-for-size graft was successfully treated by breaking down PVP with a mesocaval shunt. Several subsequent reports have claimed that portal hypertension after LDLT adversely affects graft function and the graft survival rate;^{6–14} however, since few studies have assessed the impact of PVP on liver regeneration after LDLT, we retrospectively investigated its impact on graft regeneration and damage in adult recipients.

Patients and Methods

Patients

Between March 2002 and February 2004, 32 adult patients underwent LDLT in our institution. After obtaining written informed consent, all patients underwent follow-up computed tomography, and regeneration factors were measured in peripheral and portal venous blood specimens. The study protocol was approved by the Medical Ethics Committee of Mie University, and the study was performed in accordance with the ethical standards established in the 1964 Declaration of Helsinki. The patients ranged in age from 20 to 68 years (median: 53 years), and the male-female ratio was 21 : 11. Body weight ranged from 42 to 87 kg (median: 60 kg). The reasons for LDLT were: hepatitis C virus-related cirrhosis in 16 cases (11 of which were complicated by hepatocellular carcinoma); hepatitis B virus-related cirrhosis in 4 (3 of which were complicated by hepatocellular carcinoma); alcoholic cirrhosis in 3 (2 of which were complicated by hepatocellular carcinoma); primary biliary cirrhosis in 5; acute liver failure in 2; and primary sclerosing cholangitis in 2. Grafts were: a right lobe graft in 27 cases, a left lobe graft in 1, and a right lobe with middle hepatic vein graft in 4. ABO blood group compatibility was identical in 26 cases, compatible in 5, and incompatible in 1.

Basically, the right hepatic vein or common trunk of the left and middle hepatic veins was anastomosed to the inferior vena cava in an end-to-side fashion, as described elsewhere.^{15,16} The middle hepatic vein in the right lobe graft was anastomosed to the inferior vena cava or middle hepatic vein of the recipient using an autologous venous graft. Drainage

Abbreviations: LDLT, living-donor liver transplantation; PVP, portal venous pressure; GV, graft volume; SLV, standard liver volume; HGF, hepatocyte growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; LSEC, liver sinusoidal endothelial cell; POD, postoperative days.

From the First Department of Surgery, Mie University School of Medicine, Tsu City, Mie Prefecture, Japan.

Address reprint requests to Shintaro Yagi, MD, First Department of Surgery, Mie University School of Medicine, 2-174, Edobashi, Tsu City, Mie Prefecture, 514-8507, Japan. Telephone: 81-59-232-1111; FAX: 81-59-232-8095; E-mail: shintaro@clin.medic.mie-u.ac.jp

Copyright © 2004 by the American Association for the Study of Liver Diseases

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/lt.20317