

Fig 2a-c. The relation between hemodynamic changes and laboratory findings in each patient with graft failure. **a.** Patient 1. **b.** Patient 2. **c.** Patient 3. Closed circle, portal venous peak velocity (PVPV; cm/sec); open triangle, hepatic arterial peak systolic velocity (HAPSV; cm/sec); cross, splenic arterial pulsatility index (SAPI); open circle, serum total bilirubin (TB; mg/dL); closed triangle, aspartate aminotransferase (AST; IU/L); arrow, the day when the critical hepatic hemodynamic disturbance occurred (see text).

hepatic circulatory disturbance occurred in the early postoperative period (postoperative day 5, 3, 6, respectively). Although sequential hepatofugal portal flow was seen in all patients in group A, patient 1 regained a hepatopetal flow on day 7. However, hepatic failure was prolonged and patient 1 died on postoperative day 125. In patients 2 and 3, hepatofugal portal flow did not improve, and total liver necrosis occurred 4 days after hepatofugal portal flow was seen.

Biopsies were performed to diagnose the liver injury on days 6, 8, 8 in patients 1, 2, 3, respectively. In patients 1 and 2, the biopsies were performed because hepatofugal portal flow was seen and liver parenchymal enzymes were elevated. In patient 3, the biopsy was performed because critical hemodynamic disturbances were seen by Doppler ultrasound. Portal pressure was simultaneously measured in this patient. The portal pressure was extremely high (40 cm H₂O). A 16-gauge catheter was placed into the portal vein

to inject prostaglandin E₁ continuously. However, 1 day after biopsy, the portal flow was found to be hepatofugal.

Figure 3 shows the pathologic findings. There were nearly normal findings in biopsies 3 hours after reperfusion. In patient 1, relaparotomy was performed because of intra-abdominal bleeding on postoperative day 1. The biopsy on day 1 also revealed normal findings, except for mild cholestasis. However, when a critical hepatic circulatory disturbance occurred, there were vacuolar changes and cholestasis in the cytoplasm of hepatocytes and submassive necrosis in some parts of the biopsy specimen. There were no signs of acute rejection in the portal areas. The same findings were observed in patient 3 when the critical hepatic circulatory disturbance occurred. However, in patient 2, significant congestive necrosis was seen because the biopsy was performed too late after the critical hepatic hemodynamic change.

DISCUSSION

Although clinical signs in small-for-size grafts sometimes occur, most patients with small-for-size grafts recover from small-for-size graft syndrome. The causes of differences between survivors and those with graft failure are unknown. In this study, we investigated the time course of hepatic hemodynamics in patients with small-for-size grafts. Because of the small number of patients with graft failure, statistical analysis was difficult. However, definitive differences were seen in hepatic hemodynamics between survivors and patients with graft failure. The hemodynamic features in the patients with graft failure were (1) extremely increased PVPV on postoperative day 1; (2) rapidly deteriorated PVPV in the early postoperative period; (3) reciprocally increased HAPSV; and (4) increased SAPI indicating portal hypertension. In contrast, each hemodynamic

parameter of survivors with small-for-size grafts was stable during the early postoperative days.

In this study, PVPV was over 90 cm/sec in patients with graft failure. The PVPV in normal subjects is generally around 10 cm/s in the umbilical portion; and even in patients with a right-portal embolization, it is around 20 cm/sec in the umbilical portion.¹⁷ The PVPV in LDLT with graft failure is far higher, at over 90 cm/sec. Marcos et al⁵ reported that the postoperative PVPV in a small graft (ratio, <0.9%) was significantly higher (115 cm/sec) than in larger grafts (ratio >1.2%; 50 cm/s). They indicated that this high shear stress may be one of the most important contributors to dysfunction of small-for-size grafts. Excessive portal flow and its effect on arterial flow may be responsible for the dysfunction and failure of small liver grafts.¹⁸

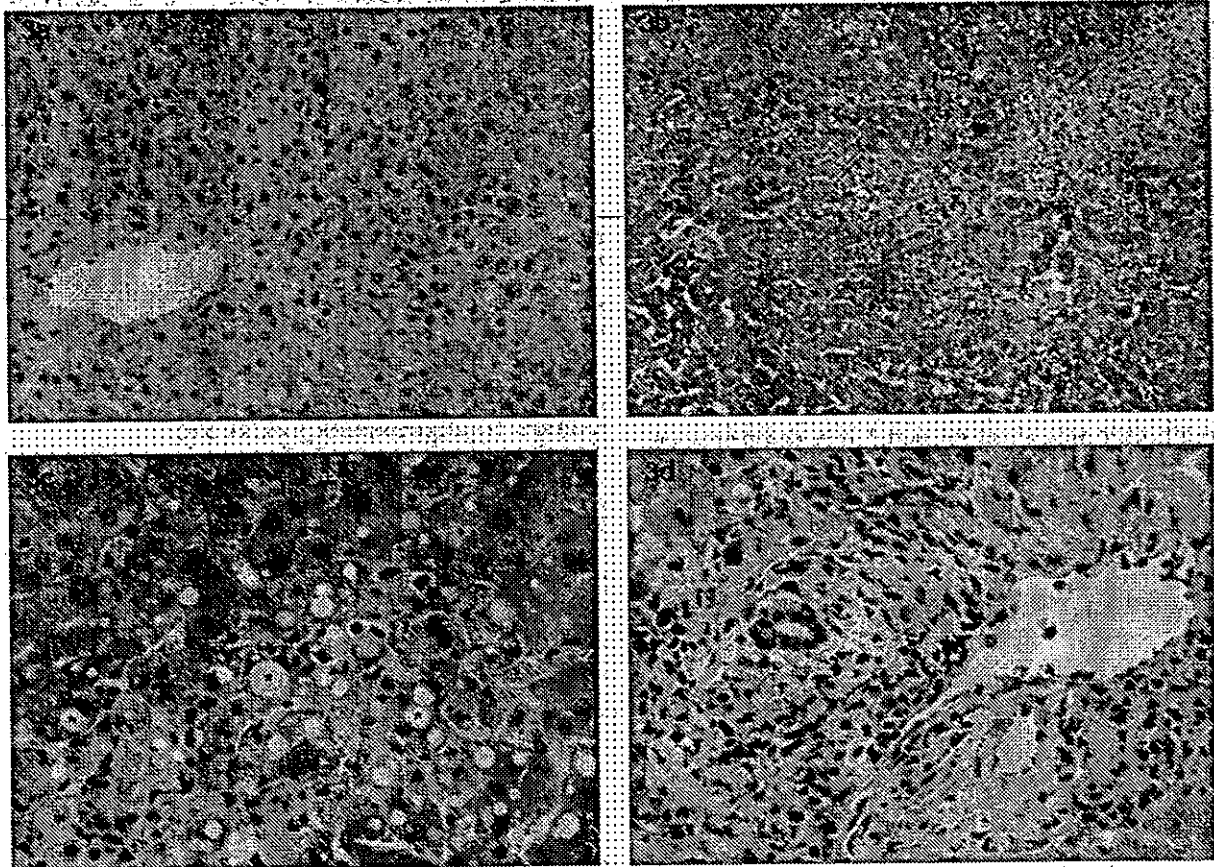


Fig 3a-d. Histologic findings. **a.** Patient 1 on postoperative day 1 (HE $\times 200$). There were no abnormal findings such as ischemic/reperfusion injury or rejection. **b, c, d.** Patient 1 on postoperative day 6 when hepatofugal portal flow occurred (HE $\times 100$, $\times 400$, $\times 400$, respectively). Mild sinusoidal dilatation but no sinusoidal congestion is seen in the lower left side in **b**. Submassive necrosis is seen in the upper right side and vacuolar change of hepatocytes (*asterisk*) around submassive necrosis (*arrow*) is seen in **b**. Vacuolar changes and cholestasis in hepatocyte cytoplasm are evident in **c** (*asterisk* indicates the typical vacuolar change). There were no signs of acute rejection in portal areas in **d**.

We also investigated the relation between the hemodynamic changes and histologic changes. There are few reports of the histology of small-for-size graft. Emond et al¹⁹ reported that liver biopsies of small grafts were initially interpreted as demonstrating "preservation injury," a syndrome characterized by hepatocyte ballooning and steatosis, centrilobular necrosis, and parenchymal cholestasis. However, they could not account for the histologic changes of small-for-size grafts because they did not measure hemodynamic changes. In this study, the hemodynamic characteristics of critical small-for-size graft syndrome were (1) portal hyperperfusion immediately after LDLT; and (2) sequentially increasing portal resistance and portal hypertension indicated by deterioration of PVPV and high SAPI when critical graft injury occurred in the early postoperative period. Histologic analysis showed submassive necrosis with surrounding vacuolar changes. The relation between these histologic changes, especially vacuolar change and hepatic hemodynamics, was reported by Shibayama et al.²⁰⁻²² They reported that marked vacuolar change was seen in hepatocytes at a portal vein pressure of 17 cm H₂O in the rat isolated liver, and concluded that the development of vacuolar degeneration of hepatocytes is closely related to an increase in the intrasinusoidal pressure, but not to hypoxia. Portal hyperperfusion immediately after LDLT may cause these histologic changes. Sequentially increased portal resistance and portal hypertension indicated by deteriorated PVPV and high SAPI may be caused by these histologic changes. Particular attention should be paid to the immediate and serial portal pressure changes after transplantation. Adequate portal flow and sinusoidal pressure are needed for good hepatocyte regeneration.

We also consider, as in previous reports, that the effect of a portohepatic vein shunt on portal vein decompression may be an important factor to prevent graft injury after recirculation in an extremely small graft. In this study, patient 1, who had a major splenoportal shunt before LDLT, survived a long time after the critical hemodynamic change. It is likely that the splenoportal shunt played an advantageous role in portal decompression. Many authors have reported that portal vein decompression improves survival in partial liver transplantation.²³⁻²⁶ Further clinical and experimental studies will be needed to elucidate this strategy for small-for-size grafts. The management of perioperative portal pressure by surgical or medical manipulation may be important.

In conclusion, portal hyperperfusion immediately after LDLT in small-for-size grafts and subsequent intrasinusoidal pressure elevation during the early postoperative period lead to histologic changes such as vacuolar change and submassive hepatocyte necrosis. The critically decreased vascular beds cause further intrasinusoidal pressure elevation finally leading to graft failure. Serial postoperative measurements of portal circulation including portal blood velocity and portal pressure, may play an important role in evaluating the best strategy for small-size grafts.²³⁻²⁶

REFERENCES

- Xu HS, Pruett TL, Jones RS: Study of donor-recipient liver size match for transplantation. *Ann Surg* 219:46, 1994
- Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, et al: Small-for-size grafts in living-related liver transplantation. *J Am Coll Surg* 192:510, 2001
- Nishizaki T, Ikegami T, Hiroshige S, et al: Small graft for living donor liver transplantation. *Ann Surg* 233:575, 2001
- Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, et al: Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 67:321, 1999
- Marcos A, Olzinski AT, Ham JM, et al: The interrelationship between portal and arterial blood flow after adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 70:1697, 2000
- Someda H, Moriyasu F, Fujimoto M, et al: Vascular complications in living related liver transplantation detected with intraoperative and postoperative Doppler US. *J Hepatol* 22:623, 1995
- Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, et al: Splenic Doppler impedance indices influence of different portal hemodynamic conditions. *Hepatology* 23:1035, 1996
- Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, et al: Noninvasive grading of the sensitivity of portal hypertension in cirrhotic patients by echo-color-Doppler. *Ultrasound Med Biol* 27:901, 2001
- Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, et al: Change in portal flow after liver transplantation: effect on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size. *Hepatology* 35:601, 2002
- Bolondi L, Bassi RL, Gaiani S, et al: Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic veins. *Radiology* 178:513, 1991
- Coulden RA, Britton PD, Farman P, et al: Preliminary report: hepatic vein Doppler in the early diagnosis of acute liver transplant rejection. *Lancet* 336:273, 1990
- Jéquier S, Jéquier JC, Hanquinet S, et al: Orthotopic liver transplants in children: change in hepatic venous Doppler wave pattern as an indicator of acute rejection. *Radiology* 226:105, 2003
- Sugimoto H, Kaneko T, Inoue S, et al: Simultaneous Doppler measurement of portal venous peak velocity, hepatic arterial peak velocity, and splenic arterial pulsatility index for assessment of hepatic circulation. *Hepatogastroenterology* 46:793, 2002
- Sugimoto H, Kaneko T, Takeda S, et al: The use of quantitative Doppler ultrasonography to predict posthepatectomy complications on the basis of hepatic hemodynamic parameters. *Surgery* 132:431, 2002
- Sugimoto H, Kaneko T, Kaneko K, et al: Pulse Doppler evaluation of postoperative liver function for living-related partial liver transplantation. *J Med Ultrasonics* 27:1329, 2000
- Sugimoto H, Kaneko T, Marui Y, et al: Reversal of portal flow after living-donor liver transplantation in acute rejection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 8:573, 2001
- Goto Y, Nagino M, Nimura Y: Doppler estimation of portal blood flow after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *Ann Surg* 228:209, 1998
- Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Kondi A, et al: Hemodynamic interaction between portal vein and hepatic artery flow in small-for-size split liver transplantation. *Transpl Int* 15:355, 2002
- Emond JC, Renz JF, Ferrell LD, et al: Functional analysis of grafts from living donors. Implications for the treatment of older recipients. *Ann Surg* 224:544, 1996
- Shibayama Y, Hashimoto K, Nakata K: Role of sinusoidal pressure in the development of vacuolation in liver cells. *J Pathol* 162:77, 1990
- Takano A, Shibayama Y, Nakata K: The morphogenesis of vacuolation of liver cells. *Liver* 4:97, 1984
- Shibayama Y, Yahara M, Nakata K: The fate of vacuolation in liver cells with special reference to hyaline globules. *J Pathol* 162:335, 1990

23. Ku Y, Fukumoto T, Nishida T, et al: Evidence that portal vein decompression improves survival of canine quarter orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 59:1388, 1995

24. Sato Y, Yamamoto S, Oya H, et al: Splenectomy for reduction of excessive portal hypertension after adult living-related donor liver transplantation. *Hepatology* 49:1652, 2002

25. Troisi R, Cammu G, Militerno G, et al: Modulation of portal graft inflow a necessity in adult living-donor liver transplantation? *Ann Surg* 237:429, 2003

26. Boillot O, Delafosse B, Méchet I, et al: Small-for-size partial liver graft in an adult recipient; a new transplant technique. *Lancet* 359:406, 2002

肝移植

尾池文隆^{*1}・亀井秀弥^{*1}・山本栄和^{*1}
石上雅敏^{*3}・田中紘一^{*4}・木内哲也^{*2}

abstract

肝細胞癌に対する肝移植は、Bismuth, Mazzaferroらが適応の判定を厳密に行えば良好な成績が得られることを報告して以来、再び盛んに行われている。いわゆるミラノ基準を満たせば再発率は非常に低いが、肝外転移・脈管浸潤を認めなければミラノ基準をはずれても60%を超える症例で再発を認めない。ミラノ基準外症例を生体肝移植の適応外とする場合、治療の可能性にける患者とドナーの権利を奪うことの是非は問われるべきである。

肝移植の適応は、癌の進展度と肝予備能の両面から判定される。近年のアブレーション治療の急速な発達によって治療法選択は以前より複雑化している。正確な予後判定と肝移植を含めた治療法選択のためのスコアリングシステムが各国から次々と報告されてきた。肝細胞癌では再発を繰り返す治療歴が長期にわたることが多いが、いつ肝移植を決断するかの問いにこたえることはいまだに難しい。

I

はじめに

2004年1月から成人の肝硬変、劇症肝炎に対する生体肝移植が保険適用となった。同時にいわゆるミラノ基準に合致する肝細胞癌(HCC)に対しても保険適用が認められ、これまで経済的な理由で肝移植をあきらめざるをえなかった多くの患者にとって朗報となった。一方保険診療と認められたことで、HCC治療の選択肢のなかのひとつとして他の治療法と同列線上でそのメリット・デメリットを患者と家族に的確に提示する必要が生じてきた。

一方、生体肝移植は、ドナーに対する身体的・精神的・経済的なリスクのうえに成り立つという特殊な本質をもっている。肝切除、ラジオ波焼灼術(RFA)、経皮的エタノール注入療法(PEIT)、肝

動脈塞栓療法(TAE)と治療オプションの幅が広がっている現在、この特殊な治療法を含めた選択肢のなかでどれを最適と判断するかは非常に難しい問題である。脳死肝移植を念頭に、長くこの問題が論じられてきた欧米でも、最近では生体肝移植の施行例が増加してきており問題は複雑化している。

本稿では、HCCに対する生体肝移植のこれまでの経験を踏まえて、現状でこの問題にどうこたえるかについて論じる。

II

肝癌に対する肝移植の適応

肝移植の適応となるのは、肝臓を入れ替えることで完治が期待される肝臓に限局している癌である。転移性肝癌では血行性に多臓器へすでに微小転移があると考えられ、予後が改善されないために適応と

*1 名古屋大学附属病院移植外科
*2 同 教授
*3 名古屋大学附属病院消化器内科

*4 京都大学附属病院移植外科

はならない。例外は一部の内分泌腫瘍の肝転移で、原発巣がコントロールされており肝外への転移がなく長期に安定していれば肝移植の適応となりうるものがある。肝原発である癌でも胆管癌は移植後の再発率がきわめて高いことが知られており^{1), 2)}、通常は肝芽腫に加えてHCCだけが肝移植の適応となっている。

III 脳死肝移植と生体肝移植

脳死肝移植では、絶対的にグラフトが不足しているなかで、waiting list上の多くの患者のうち、誰に移植するかを決めなければいけない。このため、脳死グラフトには共有財産的な性格が生じ、患者の病状の緊急性ばかりでなく、肝移植によりどのくらい予後が見こめるかについても考慮する必要がある³⁾。

これに対し、生体肝移植ではドナーからレシピエントへのあくまで個人的なプレゼントであり、患者とドナーの移植に対する希望の強さが大きな意味をもっている。また一方では、予後が十分期待できない病状ではドナーにリスクを負わせることの正当性を問われることになり、患者および家族の意志決定に際してできる限り正確な予後予測の情報を与える義務がある。

IV HCCに対する肝移植適応の変遷

肝原発の癌として最も多くを占めるHCCは、初期には遠隔転移を起しにくく、一方肝内においてはmulticentricに発生する³⁾。肝臓を入れ替える肝移植がHCCに対する最も強力な治療法であるのは^{4)~6)}、腫瘍のこの病理学的性格によっている。しかしながら1970年代から80年代にかけて行われたHCCに対する肝移植の成績は惨憺たるものであった。これは移植後の再発率が高く、適応の判定が適当ではなかったことに原因がある。この時期の成績の分析で、血管侵襲リンパ節転移、肝外進展のある症例では再発率が高いと報告されているが^{9), 10)}、現在、ミラノ基準よりも広い適応基準で移植を行っている施設

においても、これらの症例は適応から除外しているのが通例である。

その後、初期の悪い成績を受けて、HCC治療としての肝移植は熱を失い1980年代、一般にはほとんど行われなくなった。ところが、近年、いくつかの施設から、腫瘍の進展度によって適応を厳密に判定すれば、良好な成績が得られることが報告されるようになり^{10), 11)}、HCC治療としての肝移植が再び注目を集めるようになった。Bismuthらは「3cm 2個までの病変では生存率・無再発率とも肝切除より肝移植の成績が優れている」と報告し¹²⁾、Mazzaferroらは「3cm 3個まで、単発5cmまでの病変では、移植後再発が非腫瘍例と差がない」と報告した¹³⁾。

V ミラノ基準

Mazzaferroらの報告はミラノ基準とよばれ、脳死肝移植でのグラフト不足を背景として、その後多くの移植施設で適応判定のガイドラインとして採用されてきた。また本邦における2004年1月からの保険適用の基準にも採用された。しかしながら、この基準を満たすとして移植を受けた症例のなかにも再発をきたすものがあり、反対にミラノ基準を外れても再発をきたさない症例も多い。その原因として術前の画像診断と摘出肝の組織学的所見のギャップが無視できない。近年、画像診断の精度が急速に向上し、この問題は以前よりも小さいものになってきているが、今後も常に組織所見の検討によるフィードバックが必要である。また、絶対的グラフト不足によって優先順位をつけざるをえない脳死肝移植では、低い成功率しか見こめない患者は移植を受けることが難しい。これに対して、生体肝移植においてグラフトは個人的なプレゼントであり、もしもドナーとレシピエントがより低い成功率にも望みをかけたいとしている場合には、同一の論理では適応を判定できない。

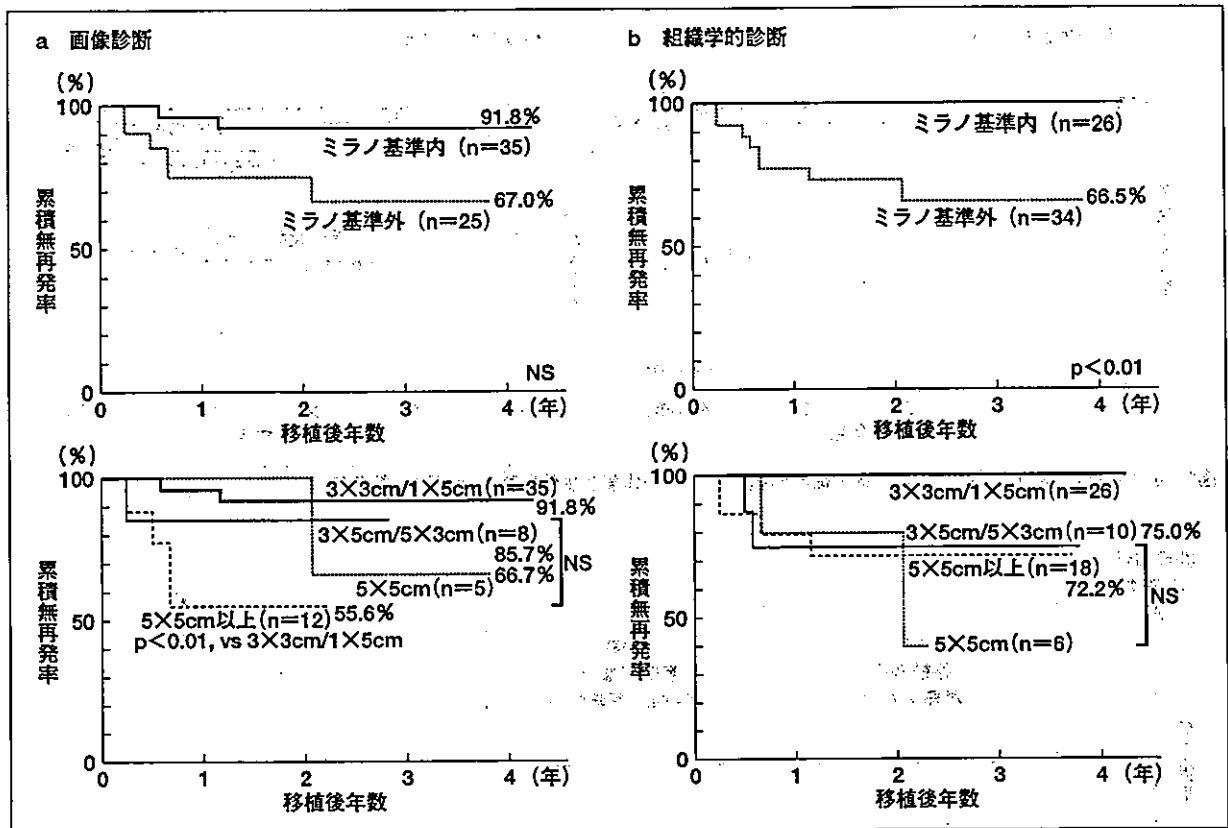


図1 成人HCC症例 (n=60) におけるミラノ基準分類 (上), 腫瘍個数・最大径 (下) と生体肝移植後累積無再発率

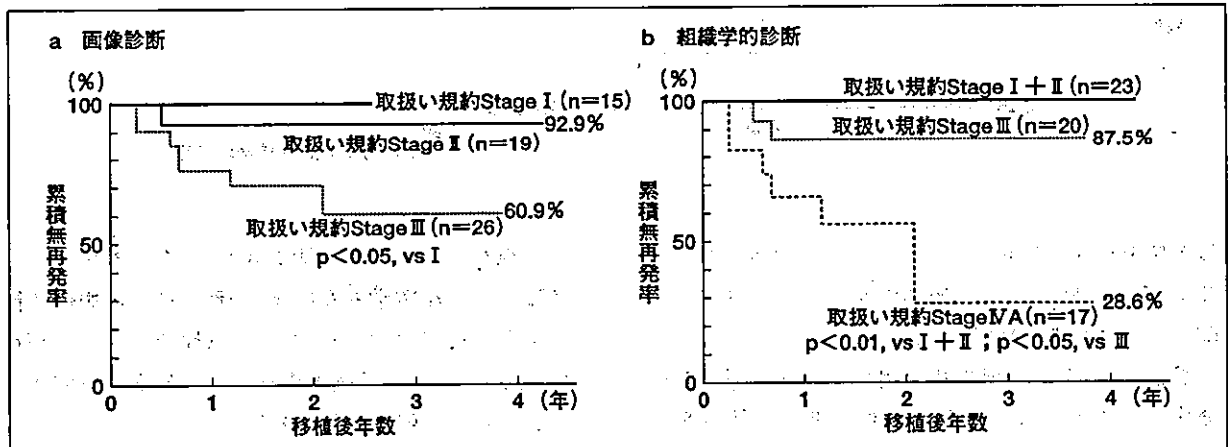


図2 成人HCC症例 (n=60) における原発性肝癌取扱い規約分類と生体肝移植後累積無再発率

VI 生体肝移植のHCCに対する適応

これまでの成績から学ぶもの¹⁴⁾

肝移植後の再発に影響する因子として, 腫瘍個数,

分布, 最大径, 脈管浸潤, リンパ節転移, 分化度などが報告されてきた。図1に, 京都大学における初期HCC症例60例に対する生体肝移植の再発成績を示す。entry criteriaは移植前に脈管浸潤が証明されなかった肝内限局の病変である。腫瘍の個数, サイズには制限を設けていない。ミラノ基準外の症例で

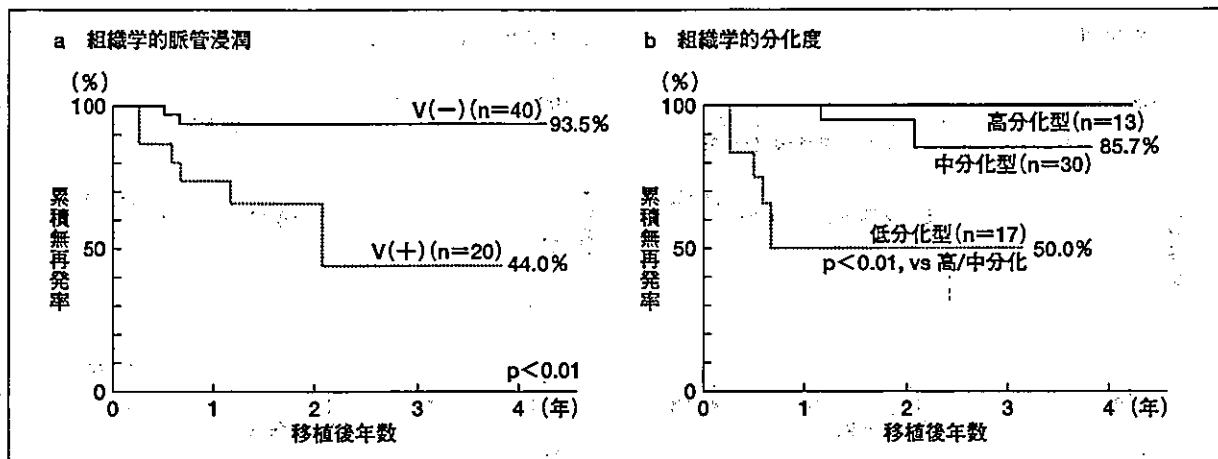


図3 成人HCC症例 (n=60) における組織学的脈管浸潤・分化度と生体肝移植後累積無再発率

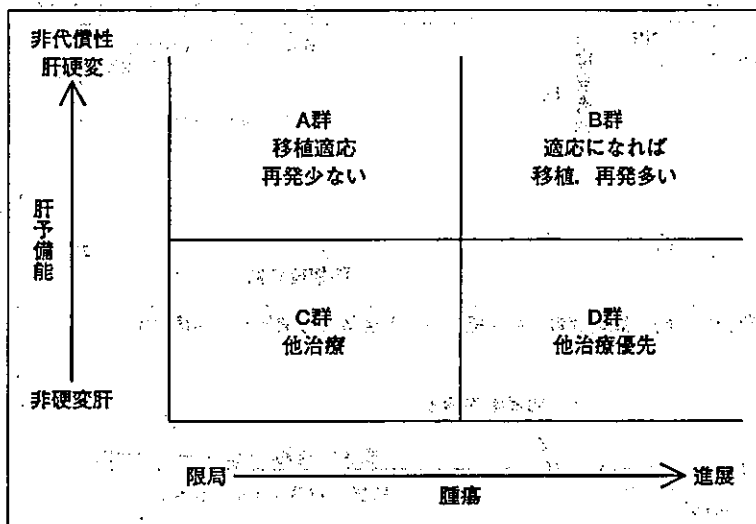


図4 HCCに対する肝移植適応の概念

は再発率が高い傾向が明らかである。組織学的診断では有意差をもって再発率が高いが、なお4年で66%の症例が無再発である。

図2は、原発性肝癌取扱い規約による分類での再発成績である。図2aは術前画像診断で脈管浸潤がないと判断された症例であるため最高でstage IIIである。組織学的検索によって微小な脈管浸潤（主としてVp）を認めたstage IVAでは再発率は70%と高い。術前画像診断ではstage IIIと診断された症例のなかに組織学的検索によってstage IVAと診断されるものが多く含まれており、組織診断上のstage III症例では再発率は10%程度であるのに対して、術前画像診断でstage IIIと診断された症例の再発率は40%と高くなっている。画像診断が高度に発達して

きた現在でも、術前の画像からVpを診断することは難しく、組織学的なstage分類と術前の画像診断によるstage分類とのギャップは埋めがたい。術前のstageによって予後予測を行い、適応を決定することの難しさがこの点にある。

図3aは、組織学的脈管浸潤の有無による再発率を示す。脈管浸潤を有する例は、組織学的に初めて診断される微少なものであるにもかかわらず高率に再発している。また、図3bからは、腫瘍の組織学的分化度が下がるほど高率に再発しており、組織学上の所見が再発率によく相関することがわかる。問題はこれらの因子を反映した術前stagingの確立が困難なことである。

	Okuda	CLIP	BCLC	French	CUP	JIS
腫瘍因子	サイズ (画像占有 面積)	個数, 進展度 AFP	個数, 進展度 Okuda	AFP Karnofsky index	TNM AFP	TNM
肝機能因子	Alb Bil 腹水	Child-Pugh 門脈血栓	Performance status Child-Pugh Okuda	Bil ALP 門脈血栓 Karnofsky index	Bil ALP 腹水 症状の有無	Child-Pugh

表1 HCCのスコアリングシステム

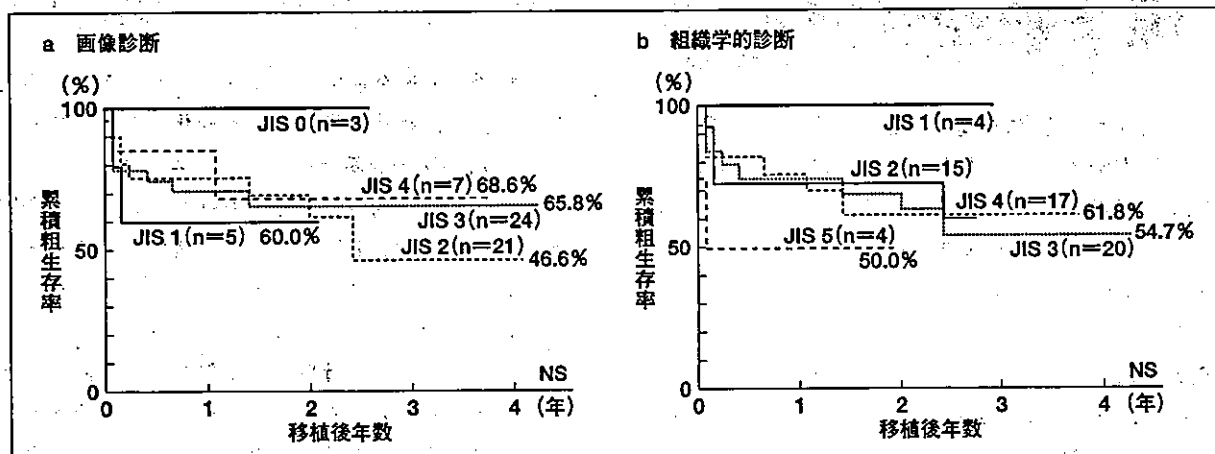


図5 成人HCC症例 (n=60) におけるJapan Integrated Staging (JIS) スコアと生体肝移植後累積粗生存率

VII 他の治療法との選択

HCCの各症例で肝切除, RFAなど他の治療を行うか, 肝移植を選択するかについてはいまだ議論が多い¹⁵⁾. この適応判定に際しては腫瘍のstageだけでなく肝臓の予備能を含めて決定されなければならない⁷⁾. 図4はこの概念を整理したものである. 進行した肝硬変で予備能がなく, 他の治療ができないが, 腫瘍のサイズ・個数が限局しているものは, 肝移植によって根治が期待されよい適応である (A群). より進んだstageの腫瘍に対しては, 治療の及ぶ範囲も広くなり, 予備能の低い肝臓では, 移植以外の治療は困難になる (B群). しかし腫瘍が進行していれば移植後の再発率は高くなり, 高い再発率から移植の適応をはずれる症例も出てくる. 一方, 予備能が十分あり腫瘍が限局しているものでは, 肝切除など移植以外の治療を行う (C群). 肝切除,

肝移植いずれにも経験の多い施設から, 肝硬変であれば肝切除に十分耐術できる肝予備能であっても長期予後の点から肝移植を優先するという結論も出されている^{7), 16)}. しかしながら, 脳死肝移植においてはグラフト不足を, 生体肝移植においてはドナーのリスクを考慮すれば, 移植以外の治療で十分な効果が期待できる肝機能を有した症例に対しては, 安易に肝移植を選択するわけにはいかないはずである¹⁷⁾. 非硬変肝を背景として発生したHCCで, 腫瘍が両葉散布性に広がった症例に対して, 肝機能の点からではなく腫瘍切除の根治性を期待して肝移植が行われることがある. しかし, こういった症例での移植後再発率は非常に高く, 肝移植の適応とすべきではないとするのが一般的で^{11), 7)}, まずはTAE/経カテーテル的肝動脈注療法 (TAI) などを考慮すべきである (D群).

肝移植を選択した場合, 肝臓は入れ替わるのだから肝不全の程度は成績に影響がないというのは全くの誤解である. 特に慢性の肝硬変をベースに急性増

悪をきたした症例 (旧UNOS分類 status2A) では予後は悪く、脳死全肝移植のオプションをもつ欧米では、こうした成人症例を生体部分肝移植の適応外とする施設も多い。肝不全が進行することによる肝移植の成績悪化はHCCの移植適応を考える際にも忘れてはならない要素で、タイミングを逸しないことが重要である。

VIII

スコアリングシステム

HCC症例の肝移植適応を論ずる際には、腫瘍因子と肝機能因子の双方を考慮しなければならない。HCCの治療方針を決定するために、この2因子を含めたスコアリングシステムが使われてきた (表1)。最も早くに提唱されたものがOkuda分類である。その後、イタリア (Cancer of the Liver Italian Program: CLIP)、スペイン (Barcelona-Clinic Liver Cancer: BCLC)、フランス、中国 (Chinese University Prognostic Index: CUPI) からそれぞれstage分類の報告があり、日本からは原発性肝癌取扱い規約とChild-Pugh分類を組み合わせたJapan Integrated Staging (JIS) が提唱されている (図5)。CLIPはOkuda分類よりも正確な予後予測を主張し、BCLCはstage分類に基づいた具体的な治療プランのアルゴリズムを示すなどの特徴がある。最近使用されることの多いCLIPに対して、JISは根治的治療法の対象になりやすい低いstageの患者の階層化・分類化がより正確であるとされている。

しかしながら、肝切除、RFA後の再発HCCに対していつ肝移植が適応になるのか、何度まで繰り返してRFA治療の適応とするのか、進行したHCCでは肝移植の前にTAEをしたほうがいいのか、など現実の肝癌治療で直面する多くの問題に十分こたえられるだけのスコアリングシステムはいまだに存在せず、個々の症例で微妙で困難な判断を迫られている。このような状況のなかで、アブレーション治療中にコントロールされていた病変が突然肝外転移や明らかな脈管浸潤をきたして生体肝移植の準備をしていた家族を失望させる、あるいはRFA穿刺経路に沿って播種していることが移植術中に発見される

などの事例がある一方で、アブレーション治療などで十分コントロールできると思われる症例でも、家族の移植に対する過度の期待 (“再発のない夢の治療” といった誤解) がドナーに対するリスクを軽視させ、他の治療オプションの提案に耳を貸さないといった問題も起こっている。

IX

おわりに

腫瘍因子と肝機能因子を組み合わせたスコアの提唱によって、病状の進行度を階層化したなかでそれぞれの治療法の成績比較が可能になってきている。しかし、現実の治療の局面で遭遇するさまざまな問題、特に肝切除、RFA、TAE/TAI、PEITなどの治療を行っていく時間経過のなかで、いつ肝移植を考えるかとの問いには十分な回答を与えているとはいいがたい。現状では個々の症例で、その時々治療選択肢に対するできる限り正確な情報を患者および家族に提供し、各時点で話し合っていくことが最も適切な対応と思われる。

参考文献

- 1) Strong RW: Transplantation for liver and biliary cancer. *Semin Surg Oncol* 19 (2): 189-199, 2000
- 2) Ismail T, Angrisani L, Gunson BK, et al: Primary hepatic malignancy: the role of liver transplantation. *Br J Surg* 77 (9): 983-987, 1990
- 3) Adam R, Del Gaudio M: Evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 39 (6): 888-895, 2003
- 4) Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, et al: Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 238 (6): 885-892, 2003
- 5) Michel J, Suc B, Montpeyroux F, et al: Liver resection or transplantation for hepatocellular carcinoma? Retrospective analysis of 215 patients with cirrhosis. *J Hepatol* 26 (6): 1274-1280, 1997
- 6) Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, et al: Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg* 190 (5): 580-587, 2000
- 7) Dmitrewski J, El-Gazzaz G, McMaster P: Hepatocellular cancer: resection or transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 5 (1): 18-23, 1998
- 8) Sarasin FP, Giostra E, Mentha G, et al: Partial hepatectomy or orthotopic liver transplantation for the treatment of resectable hepatocellular carcinoma? A cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 28 (2): 436-442, 1998
- 9) Moreno P, Jaurrieta E, Figueras J, et al: Orthotopic liver

- transplantation : treatment of choice in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? *Transplant Proc* 27 (4) : 2296~2298, 1995
- 10) Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, et al : Surgical treatment of hepatocellular carcinoma : experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 15 (2) : 270~285, 1991
 - 11) Yokoyama I, Todo S, Iwatsuki S, et al : Liver transplantation in the treatment of primary liver cancer. *Hepatology* 37 (2) : 188~193, 1990
 - 12) Bismuth H, Chiche L : Comparison of hepatic resection and transplantation in the treatment of liver cancer. *Semin Surg Oncol* 9 (4) : 341~345, 1993
 - 13) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334 (11) : 693~699, 1996
 - 14) Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, et al : Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 75 (3 Suppl) : S37~40, 2003
 - 15) Cillo U, Vitale A, Bassanello M, et al : Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 239 (2) : 150~159, 2004
 - 16) Bigourdan JM, Jaeck D, Meyer N, et al : Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients : hepatic resection versus transplantation. *Liver Transpl* 9 (5) : 513~520, 2003
 - 17) Philosophe B, Greig PD, Hemming AW, et al : Surgical management of hepatocellular carcinoma : resection or transplantation? *J Gastrointest Surg* 2 (1) : 21~27, 1998

成 人 生 体 肝 移 植

山本 栄和* 尾池 文隆* 亀井 秀弥*
木内 哲也*

内 容 紹 介

生体肝移植は，その開始から10数年しか経過していない若い医療である。脳死肝移植が積極的に行われていない本邦においては，生体肝移植が中心で現在までに2600例を超える症例を積み重ねている。生体肝移植の発展には，手術手技の向上・免疫抑制剤を含めた術後管理の改善によるところが大きい。また，当初小児症例が中心であったが，右葉グラフト（移植肝）に伴う術式やドナーの安全性が確立し，成人生体肝移植の増加へとつながった。成人症例では，肝右葉を用いた場合でも，過小グラフトという問題は残るが，術式の工夫などによりそれも緩和されつつある。今回，成人生体肝移植の現況と疾患別適応について概説する。

は じ め に

1963年，米国のStarzl¹⁾が臨床において初めて脳死者からの肝移植を行ったが，当時は実験的医療と考えられていた。しかし，その後臓器

保存液や免疫抑制剤の開発，手術手技の進歩などに伴って1980年代には一般的医療として普及し，米国では現在年間約5000人が肝移植を受けている。この肝移植の飛躍とともに待機患者が増加し，臓器の不足から待機中に死亡する患者が欧米において増え，深刻な臓器不足を解決するために生体肝移植が導入されるようになった。生体肝移植は，1988年ブラジルのRaiaら²⁾によって初めて行われたがこれは成功に至らず，最初の成功例は1989年オーストラリアのStrongら³⁾によって行われた生後6ヶ月の患児に対する日本人の親子間の移植であった。一方，日本においては1989年に島根医科大学で1例目が行われ，その後症例数は年々増え，日本肝移植研究会の報告によると2002年末までの集計では，累積総数2249例の肝移植を積み重ねている。この内23例のみが死体肝移植（脳死肝移植21，心停止肝移植2）であり，欧米，他のアジア諸国とは大きく異なる点である。本邦においては，1998年に法の整備を受け脳死肝移植が開始されたが，現在までに24例を経験したに過ぎず（2004年4月現在），生体肝移植に頼っているのが現状である。また，本年1月から保険適応基準が以下のように変更され，着実に一般医療として定着の方向にある。

〈変更後の保険適応基準〉

対象疾患は，先天性胆道閉鎖症，進行性肝内胆汁うっ滞症（原発性胆汁性肝硬変と原発性硬

— Key words —

成人生体肝移植，病態別適応，脳死肝移植，ドミノ肝移植

*Hidekazu Yamamoto, Fumitaka Oike,
Hideya Kamei, Tetsuya Kiuchi:
名古屋大学附属病院移植外科

化性胆管炎を含む), アラジール症候群, バッドキアリー症候群, 先天性代謝性肝疾患(家族性アミロイドニューロパチーを含む.) 多発嚢胞肝, カロリ病, 肝硬変(非代償期)及び劇症肝炎(ウイルス性, 自己免疫性, 薬剤性, 成因不明を含む)である。なお, 肝硬変に肝細胞癌を合併している場合には, 遠隔転移と血管浸襲を認めないもので, 肝内に径5 cm以下1個, 3 cm以下3個以内が存在する場合に限る。

I. ドナー側からみた生体肝移植

生体肝移植においてその主役はドナー(臓器提供者)にあると考えられる。臓器の提供は, 本人の自発的意志が大前提であり, 何ら代償を期待しない善意によって行われるべきことである。当科においては, 3度にわたるインフォームドコンセントを行い, 社会的圧力や強制がないことを確認し, さらに精神科医が面談することで自発的意思の再確認と術後のドナーの精神的フォローにあたっている。

成人症例においては, 肝右葉をグラフトとすることが多く, ドナーに術前に腹部CT検査を行い切除予定の肝区域を計測し, 得られる予測グラフト重量を計算している。そして, グラフト重量/レシピエント体重比(graft-to-recipient body weight ratio: GRWR)が1.0%以上を十分な安全域と見なしている⁹⁾。ただし, 右葉グラフトの場合, グラフト摘出後の残肝容積がドナーの安全性に重要であり, 当科においては残肝容積が35%以上を安全域, 30~35%を境界域, 30%未満を危険域として, グラフトを選択している。

当院においては, レシピエントとの関係が3親等以内と見なしうる肉親および法的・社会的に認知された配偶者に限定している。

また血液型においては一致あるいは適合移植が望ましいと思われる。生体肝移植では, ドナーの選択に限りがありたびたび血液型不適合の提供希望者に直面する。このような場合, 最近では, 肝動脈内薬剤注入¹⁰⁾(α₂マクログロブリン EI, ステロイド)と門脈内薬剤注入¹¹⁾(シクロsporin A, ガベキサート)といった新しい治療¹²⁾が行わ

れ, 以前よりは良い成績を上げている。当院においても, 術前抗体価8000倍以上といったハイリスク症例を経験した。本症例にも同様の治療を加え, 術後血液型不適合に起因する合併症を起こすことなく退院可能であった。しかし, 血液型不適合症例においては通常以上の免疫抑制が必要となり, 通常以上の感染のリスクがあり敗血症となる症例も少なくない。今後さらなる研究が必要である。

II. 成人生体肝移植の現況

当初小児に対し行われた生体肝移植も1993年から成人に対して取り入れられ, 以後, ドナーの安全性の確立に伴う術式の変更で成人症例が増え, 1999年以降成人症例が小児症例を上回っている。

日本肝移植研究会の集計¹³⁾によると2002年末までの18歳以上の成人症例の原疾患では, 胆汁うっ滞性疾患が最多を占め, 次いで腫瘍性疾患(そのほとんどが肝細胞癌), 肝細胞性肝不全と続く。胆汁うっ滞性疾患は全体の32%で成人ではその半分以上が原発性胆汁性肝硬変である。肝細胞癌は全体の20%, 肝細胞癌を合併しないC型肝硬変は8%, B型肝硬変は7%である。

移植後の累積生存率(小児症例を含む)は, 1年生存率80.8%, 3年生存率78.5%, 5年生存率76.7%, 10年生存率71.8%であった。

III. 成人生体肝移植の疾患別適応と成績

1. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)/原発性硬化性胆管炎(PSC)

通常, Mayo Clinicの子後予測式や日本肝移植適応研究会モデルが肝移植の適応のタイミングに役立つことが多い。日本肝移植研究会の集計ではPBCの1年生存率が77.4%, 3年生存率72.0%, 5年生存率72.0%であり, PSCではそれぞれ79.3%, 66.4%, 66.4%であった。しかし, 肝移植のタイミングが遅れ, 胆汁うっ滞が進行した症例では生存率が著しく不良となる。その一因として胆汁うっ滞の進行とともに感染率が増え, 感染症の存在下での免疫抑制剤の調整が難しいことが挙げられる¹⁴⁾。

また、PBC^{8,9)}やPSC¹⁰⁾においては再発の問題が報告されている。どちらの場合も画像的にも組織学的にも拒絶反応などの他の病変との鑑別が困難である場合があり、再発と診断して治療を進めるには臨床経過を慎重に検討する必要がある。

2. B型肝硬変/C型肝硬変

日本肝移植研究会の集計においてB型肝硬変では1年生存率が74.0%、3年生存率74.0%であった。C型肝硬変ではそれぞれ75.9%、73.9%であった。B型肝硬変の移植においては、移植前にB型肝炎ウイルス(HBV)逆転写酵素阻害剤ラミブジンを投与しHBe抗原とHBV-DNAの陰性化をはかり、術中から抗HBs高力価免疫グロブリン(HBIG)を投与し、術後も適宜HBIGを投与することでHBs抗原とHBV-DNAの陰性化を維持しHBVの再燃予防を行っている。当科でのHBIGの投与目安は、術後1ヶ月まではHBs抗体価を500IU/l以上、1~3ヶ月までは200IU/l以上、3ヶ月以降は100IU/l以上を維持するように投与している。今後はHBVワクチンなどの併用も考慮すべき問題である。一方、C型肝硬変においては術後はほぼ全例でウイルス量が増加し、再発を認める症例が少なくない。HCV関連抗原は移植後半年以内に約90%の肝組織内に観察されるという報告もある¹¹⁾。また、組織学的に拒絶反応との鑑別が時に困難であり、安易なステロイド投与はウイルス量の増殖に拍車をかける恐れがあり、慎重投与が必要である。C型肝硬変の移植においてはその再発を予防あるいは治療するためにインターフェロンとリバビリンの併用投与を行う施設が多い。しかし、そのタイミングなどに確立されたプロトコールはなく、移植前投与を試みる施設もある一方、多くは予防投与は行わず、移植後慢性C型肝炎の再発が診断されたからの治療にインターフェロン、リバビリンを使用している。今後、術後のC型肝硬変のウイルス量を抑える工夫が待たれている。

3. 肝細胞癌

肝細胞癌に対する肝移植は、肝移植の歴史の中で早期より行われていた。1980年代に、肝機

能などで切除不可能な肝細胞癌に対して積極的に肝移植が施行されていた。術前には腹部、胸部、脳CT、骨シンチで肝外転移の有無を確認することが必要である。Mazzaferroら¹²⁾が、5cm以下単発、または3cm以下3個以内の切除不能肝癌48例の肝移植において、4年生存率および4年無再発生存率がそれぞれ76%、83%と良好な成績を報告して以来、近年ではこの基準が、Milan Criteriaとして重要視されている。また、今まで肝切除で好適応と考えられていた症例でも肝移植の方が成績がよいという報告もあり、Figuerasら¹³⁾は肝硬変にMilan Criteria内の肝細胞癌を合併した症例に対する肝移植85例と肝切除35例を比較して生存率を検討している。肝移植例では、1年、3年、5年生存率はそれぞれ84%、74%、60%で、肝切除例ではそれぞれ83%、57%、51%であり有意差はないが、無再発生存率はそれぞれ83%、72%、60%と70%、44%、31%で肝移植の方が優位に好成績を認めている。Milan Criteriaを満たすような早期のものでは肝移植がよい適応となると考えられる。しかし、本邦では欧米と異なり、切除不能癌にPEIT、TAEを繰り返した末の末期の肝細胞癌の最終治療として位置づけられている場合が少なくない。当科では、肝細胞癌に対する適応基準として、明らかな血管浸潤がなく、肝外転移がない症例であれば他に有効な治療のない場合の積極的な選択肢に含めている。

また、Kaiharaら¹⁴⁾は術後肝細胞癌再発の危険因子として、組織学的分化度、組織学的血管浸潤の有無が優位に影響していると報告している。術後の再発予防に化学療法(フェルモルピシンなど)を施行している施設もあるが未だ確立されたものはない。

4. 劇症肝不全(劇症肝炎)

本邦では、脳死肝移植に対し作成された適応基準が生体肝移植でも基本的に用いられている。内科的治療で救命し得るかという正確な判断は難しい。脳CTや脳波検査において不可逆的と考えられる脳障害を来した症例や、ステロイド投与により重症感染症を合併した症例では肝移植は禁忌となる。また、生体肝移植の場合

ドナー候補者が医学的に適切かどうか判断するために採血・レントゲンなどの一般検査や腹部CT・エコーなどを行う時間を要し、何よりもドナーの冷静な自発的意志や家族の同意・理解を得る十分な時間をつくる必要がある。そのため、劇症肝炎と診断がついた時点で肝移植という治療の選択肢を念頭に置く必要がある。厚生労働省難治性の肝炎または肝疾患調査研究班による全国集計では、2000～2002年の3年間に劇症肝炎に対する生体肝移植は計80例に行われ、短期的な経過観察期間ではあるが、その生存率は75%という結果が得られている。

IV. 本邦における脳死肝移植

本邦では1999年に初めての脳死ドナーからの肝移植が行われた。2002年末現在までに脳死肝移植21例、心停止肝移植2例が行われ、全肝移植が大半を占めているが外側区域グラフト、右葉系グラフトも用いられている。レシピエントの原疾患は、胆道閉鎖症が最も多く7例、PBC 2例、PSC 2例、B型急性肝不全2例と続く。脳死肝移植はわずかずつ増えてはいるが年間数が最も多い時で2002年の7例である。

V. ドミノ肝移植

ドミノ肝移植とは、肝不全に至らない代謝性疾患をもつ患者が移植を受けた際に、その肝臓を次のレシピエントへ移植する方法である。実際に最も多く行われているドミノ肝移植は、familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) 患者の肝臓を用いた他の肝不全患者の移植である。日本肝移植研究会によると、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、その後のレシピエントの予後と差がなかったと報告されている。

VI. 生体肝移植の今後に向けて

わが国において肝移植の歴史は浅く、未だ一般内科医にとって急性および末期肝疾患の治療の選択肢のひとつとして常に念頭に置かれるところまでには至っていない。そのため、年間わが国では約2300人の肝移植適応患者がいると推

測されているが、移植医療はその10%程度にしか享受されていない。今後、多くの患者を救命できるように一般内科医と移植施設との密な連携の下、移植の適応、タイミング、術前治療、術後治療などを考えていく必要がある。

文 献

- 1) Starzl TE, Marchioro T, von Kaulla KN et al : Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 117 : 659-676, 1963.
- 2) Raia S, Nery JR, Mies S : Liver transplantation from live donors. *Lancet* 2 : 497, 1989.
- 3) Strong RW, Lynch SV, Ong TH et al : Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 322 : 1505-1507, 1990.
- 4) 肝移植症例登録報告—日本肝移植研究会. *移植* 38 : 401-408, 2003.
- 5) Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K et al : Impact of graft-size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 67 : 1314-1319, 1999.
- 6) Tanabe M, Wakabayashi G, Hoshino K et al : Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. *Transplantation* 73 : 1959-1961, 2002.
- 7) Pasha TM, Dickson ER : Survival algorithms and outcome analysis in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 17 : 147-158, 1997.
- 8) Sebagh M, Farages O et al : Histological features predictive of recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 65 : 1328-1333, 1998.
- 9) Balan V, Batts KP, Porayko MK et al : Histological evidence for recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 18 : 1392-1398, 1993.
- 10) Paul A, Keith D, Lindor. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 30 : 325-332, 1999.
- 11) Ballardini G, De Raffe E, Groff P et al : Timing of reinfection and mechanisms of hepatocellular damage in transplanted hepatitis C virus-reinfected liver. *Liver Transplantation* 8 : 10-20, 2002.
- 12) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with

cirrhosis. *N Engl J Med* 334 : 693–699, 1996.

- 13) Figueras J, Jaurrieta E, Valls C et al : Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma.

Hepatology 25 : 1485–1489, 1997.

- 14) Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, et al : Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 75 : 38–40, 2003.