

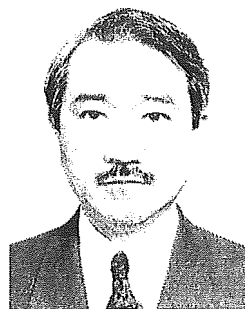
31) Sato K., et al.	Liver Laceration Associated With Severe Seizures After Living Donor Liver Transplantation	LIVER TRANSPLANTATION	12	152-55	2005
32) Sato K., et al.	Experience With Recipient's Superficial Femoral Vein as Conduit for Middle Hepatic Vein Reconstruction in a Right-Lobe Living Donor Liver Transplant Procedure	Transplantation Proceedings	37	4343-6	2005
33) Miyagi S., et al.	Risks of donation and quality of donors' life after living donor liver transplantation	Transplant International	18	47-51	2005
34) Kawagishi N., et al.	Effectiveness of deoxyspergualin on steroid resistant acute rejection in living donor liver transplantation.	Tohoku Journal of Experimental Medicine	208	225-233	2006
35) Kasahara M., et al.	Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation: Kyoto University experience.	Am J Transplant	5(3)	558-65	2005
36) Mizuno S., et al.	Using a radial artery as an interpositional vascular graft in a living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma.	Transplant International	18	408-411	2005
37) Kasahara M., et al.	Impact of right lobe with middle hepatic vein graft in living-donor liver transplantation.	Am J Transplant	5	1339-1346	2005
38) Kamei H., et al.	Living-donor liver transplantation for situs inversus: 2 case reports	J Pediatr Surg	40(3)	E35-37	2005
39) Zhao X., et al.	Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production during ischemia-reperfusion injury in a case of identical twin living donor liver transplantation using no immunosuppression	Transplant Proc	37(1)	392-394	2005
40) Ueda M., et al.	Portal vein complications in the long-term course after pediatric living donor liver transplantation	Transplant Proc	37(2)	1138-1140	2005
41) Yoshizawa A., et al.	New protocol of immunosuppression for liver transplantation across ABO barrier: The use of Rituximab, hepatic arterial infusion, and preservation of spleen.	Transplant Proc	37(4)	1718-1719	2005
42) Kasahara M., et al.	Living-donor liver transplantation for hepatoblastoma.	Am J Transplant	5(9)	2229-2235	2005
43) Fukudo M., et al.	Pharmacodynamic analysis of tacrolimus and cyclosporine in living-donor liver transplant patients.	Clin Pharmacol Ther	78(2)	168-181	2005
44) Morioka D., et al.	Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders.	Am J Transplant	5(11)	2754-2763	2005
45) Morioka D., et al.	Living donor liver transplantation for non-cirrhotic inheritable metabolic liver diseases: Impact of the use of heterozygous donors.	Transplantation	80	623-628	2005
46) Kasahara M., et al.	Variations in biliary anatomy associated with trifurcated portal vein in right-lobe living donor liver transplantation	Transplantation	79	626-627	2005
47) Morioka D., et al.	Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: A review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University.	Liver Transpl	11	1332-1342	2005
48) Matsubara K., et al.	Living donor liver transplantation for biliary atresia complicated by situs inversus: Technical highlights	Liver Transpl	11(11)	1444-1447	2005

49) Uesugi M., et al.	Effect of intestinal CYP3A5 on postoperative tacrolimus trough levels in living-donor liver transplant recipients	Pharmacogenet Genomics	16(2)	119-127	2006
50) Masuda S., et al.	Intestinal MDRI/ABCB1 level at surgery as a risk factor of acute cellular rejection in living-donor liver transplant patients.	Clin Pharmacol Ther	79(1)	90-102	2006
51) Fukudo M., et al.	Cyclosporine exposure and calcineurin phosphatase activity in living-donor liver transplant patients: twice daily versus once daily dosing	Liver Transpl	12(2)	292-300	2006
52) Takada Y, et al.	Clinical outcomes of living donor liver transplantation for HCV-positive patients	Transplantation	81	350-354	2006
53) 高田泰次, 他	肝細胞癌の再発は必ず起こるか	肝胆膵	50(1)	141-146	2005
54) 鍋島紀滋, 他	C型肝炎ウイルスと肝移植、京都大学病院において	今日の移植	18(2)	209-212	2005
55) 古川博之, 他	HCV陽性肝移植における治療戦略(対談)	今日の移植	18(2)	225-239	2005
56) 山田貴子, 他	肝細胞癌と肝移植。	肝臓	31	327-335	2005
57) 貞森 裕, 他	C型肝炎硬変に対する生体肝移植の対策:移植前抗ウイルス療法と再発の組織学的早期診断	今日の移植	18(2)	199-205	2005
58) 高木 章乃夫, 他	ウイルス性肝炎と肝移植 III. 施設における現状と対策:内科医より	今日の移植	18(2)	213-215	2005
59) 日比 将人, 他	肝移植における拒絶反応の診断と治療	肝胆膵	50(1)	121-128	2005
60) Banno S., et al.	Quantidixation of red blood cell fragmentation by the automated hematology analyzer XE-2100 in patients with living donee liver transplantation	Clin Lab Haem	27	292-296	2005
61) Hibi M., et al.	Obstructive jaundice in a chikd with pancreatic hemangioma	Pediatric Surgery International	21	752-754	2005
62) Naito M., et al.	SNPs in the Promoter Region of Osteopontin Gene as a Marker Predicting the Efficacy of Interferon-Based Therapies in Chronic Hepatitis C Patients	J Gastroenterol	40	381-388	2005
63) Harada N., et al.	Unusual endoscopic findings of CMV esophagitis after living donor liver transplantation	Hepatogastroenterology	52	1236-1239	2005
64) Yonemura Y., et al.	Validity of preoperative volumetric analysis of congestion volume in living donor liver transplantation using three-dimensional computed tomography.	Liver Transplantation	11	1156-1562	2005
65) Kishi Y., et al.	Splenectomy and preemptive interferon therapy for hepatitis C patients after living-donor liver transplantation..	Clin Transplant	19	769-72	2005
66) Sugawara Y., et al.	Living donor liver transplantation for patients with hepatitis C virus Tokyo experience.	Clin Gastroenterol Hepatol.	3(10 Suppl 2)	S122-4	2005

67) Kishi Y., et al.	Is blood eosinophilia an effective predictor of acute rejection in living donor liver transplantation?	Transpl Int	18(10)	1147-5	2005
68) Sugawara Y., et al.	Should living donor liver transplantation be offered to patients with hepatitis C virus cirrhosis?	J Hepatol	42(4)	472-5	2005
69) Ishizone S., et al.	Clinical utility of quantitative RT-PCR targeted to alpha1,4-N-acetylglucosaminyltransferase mRNA for detection of pancreatic cancer	Cancer Sci.	97(2)	119-126	2005
70) Takei Y., et al.	Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations	Intern Med.	44(11)	1151-1156	2005
71) Mita A., et al.	Expression of Fas ligand by hepatic macrophages in patients with fulminant hepatic failure	Am J Gastroenterol	100(11)	2551-2559	2005
72) Miwa S., et al.	Interrelationship of platelet-derived endothelial cell growth factor, liver acrophages, and tumor microvessel density in patients with cholangiocellularcarcinoma	Hepatogastroenterology	52(65)	1398-1402	2005
73) Ogawa S., et al.	Crucial roles of mesodermal cell lineages in a murine embryonic stem cell-derived in vitro liver organogenesis system	Stem Cells	23(7)	903-913	2005
74) Suzuki F., et al.	MCI-186 (edaravone), a free radical scavenger, attenuates hepatic warm ischemia-reperfusion injury in rats	Transpl Int	18(7)	844-853	2005
75) Hashikura Y., et al.	Domino liver transplantation in living donors	Transplant Proc	37(2)	1076-1078	2005
76) Saito H., et al.	Roles of virD4 and cagG genes in the cag pathogenicity island of Helicobacter pylori using a Mongolian gerbil model	Gut	54(5)	584-590	2005
77) 橋倉泰彦, 他	【臓器移植に伴う腎障害】 肝移植の現状と合併症	腎と透析	59(6)	983-986	2005
78) 池上俊彦, 他	信州大学における肝移植後シクロスポリンの使用経験	今日の移植	18(6)	775-777	2005
79) 中澤勇一, 他	【これだけは知っておきたい検査のポイント】 血液生化学検査/血中薬物濃度 免疫抑制薬	Medicina	42(12)	305-307	2005
80) 橋倉泰彦, 他	【生体肝移植をめぐる諸問題】 生体肝移植ドナーをめぐる諸問題 生体肝移植ドナーの長期経過	臨床消化器内科	20(12)	1697-1702	2005
81) 橋倉泰彦, 他	【生体肝移植 最新の話】 生体肝移植におけるドナー評価	臨床外科	60(12)	1353-1358	2005
82) 池上俊彦, 他	医科(治療) 脳死肝臓移植手術	からだの科学増刊		85-90	2005

特別講演

ABO血液型不適合肝移植の 新戦略 — 過去・現在・未来 —



島津元秀*

肝移植

2000年に発足したABO血液型移植研究会も2004年9月で第10回という節目の研究会を迎えました。その際に、代表幹事の高橋公太、田中紘一両先生から肝移植の分野についてまとめるよう要請されました。本稿は、その講演内容に加筆・修正を加えたものであります。

腎移植では、血液型不適合移植のグラフト生着率は適合移植のそれと有意差はなく¹⁾、血液型不適合の壁はすでに乗り越えられつつありますが、肝移植においては成績向上の兆しはあるにせよ、いまだに合併症率、生存率はわるく、解決しなければならぬ問題が多くあります。

そこで、肝移植の分野におけるいままでの研究、臨床の流れを振り返るとともに、現状ならびに今後の治療戦略について概説したいと存じます。

過去：脳死肝移植の成績とその教訓

まず、脳死肝移植で蓄積された過去の成績をレビューします。

Starzlらが肝移植をはじめた当初は、血液型適合性にかかわらず、肝移植そのものの成績がきわめてわるく、血液型不適合移植の成績を云々する状況ではありませんでした。彼らは少数例の経験から、肝臓では病理学的に液性拒絶のような所見はみられず、腎臓にくらべてhyperacute rejectionが

起こりにくい臓器であろうと結論しました²⁾。したがって、初期のころはABO血液型不適合移植を禁忌とせずに実施していた時代があったと思われませんが、しだいに症例が蓄積されると、その結果が惨憺たるものだということがわかってきました。

ピッツバーグの病理学者であるDemetrisら³⁾が、それまでStarzlらの行った血液型不適合肝移植をまとめてみると、非常にわるい成績だということが明らかとなりました。最初の約1カ月で46%がgraft failureになり、病理学的にみると、グラフトは広範囲な出血壊死を呈し、血管内凝固、血管内血栓を伴っていて、抗体や補体が特に動脈に沈着していました。彼らはこのような病態を“single organ DIC syndrome”と名付けて、肝移植でもABO血液型不適合の場合は明らかに液性拒絶が起こって、それがgraft failureの主因であることを明らかにしました。

その後、パリのBismuthら^{4,5)}のグループが、3剤あるいは4剤併用の強力な免疫抑制をかけ、さらに抗体価を下げるために術後に血漿交換を行っても、hyperacute/acute rejection、血管合併症、胆管合併症などの頻度が減ることはなく、逆に重症感染症が増加するばかりで、やはり5年グラフト生着率は20%ときわめてわるい状態でした。

したがって、ABO不適合肝移植は、劇症肝不全に対する救命のためのブリッジ的な緊急移植にのみ限定して行われるべきであり、高価な費用や再移植などの代償が必要であるので、その適応には

*慶應義塾大学医学部外科学教室

賛否両論あると結論づけました。

現在：わが国における進歩と現況

現在でも、海外の脳死移植ではグラフトの有効利用を前提とする allocation system にのっとり、血液型不適合移植はほとんど行われていないのが現状です。

日本では脳死移植が非常に少ない状況のなかで、なおかつ血縁者には ABO 不適合者しかいないという状況は充分起こりうるため、施設によっては ABO 不適合移植にチャレンジしたわけです。京都大学は13例をまとめて、大部分が小児例ということもあり、1年生存率が77%とよい成績を報告しております⁶⁾。また、東北大学が症例数は少なくすべて小児例ですが、3例とも良好な経過をたどったと報告しております⁷⁾。同じころ、名古屋市立大学の橋本ら⁸⁾が、成人2例を含む7例に ABO 不適合移植を行いました。1年生存率43%とわるい成績であり、特に成人例はいずれも短期間に死亡しています。

日本肝移植研究会が1998年までにまとめた血液型不適合移植の成績では、5年生存率が約50%で、血液型適合移植にくらべると有意に不良でありました⁹⁾。これは対象の大半が小児例の解析でしたが、北海道大学の藤堂らは成人例だけをアンケート調査しております。この当時、不適合移植はまだ症例数も少なかったのですが、5年生存率は20%で Bismuth らと同様の成績でした(図1)。したがって、死因が液性拒絶によるものかどうかは別にしても、ABO不適合移植は血縁者間の生体移植でも同様に成績がわるいということが再認識されました。

1980年代後半から、腎移植の領域では ABO 不適合を乗り越える努力がされていて、それは通常の免疫抑制によって細胞性拒絶を抑えるのみならず、移植前に血漿交換を行って抗A、抗B抗体を除去し、さらに代謝拮抗剤や脾摘によって液性拒絶を抑えるプロトコールでした⁹⁾。さらに、腎移植

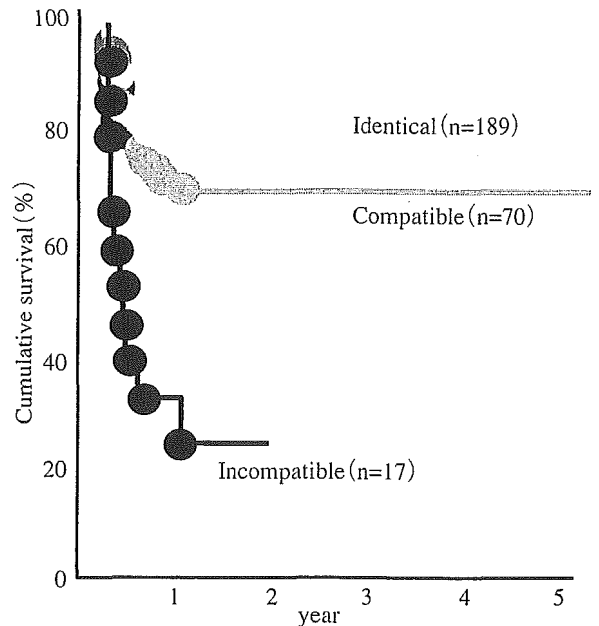


図1 ABO血液型適合性による
成人生体肝移植の成績
(藤堂らの全国アンケート調査, 1998)

においても、前述の single organ DICあるいは local DIC という病理所見が認められており、DIC に対する治療を行うべきだということで、抗凝固療法も導入されました¹⁰⁾。その結果、腎移植では患者生存率およびグラフト生着率のいずれにおいても、ABO血液型適合性の違いによって有意差がないところまで進歩しました¹²⁾。

しかしながら、このような腎移植で、ある程度確立された治療法を肝移植に応用しても、あまり成績が向上しないということは、Bismuth らの報告のみならず、生体肝移植のパイオニアである京都大学の経験でも同様でありました。

われわれの施設では、1998年11月に末期的な原発性胆汁性肝硬変に対して最初の不適合移植を行いました。腎移植で行われているプロトコールはすべて採用して、なおかつ局所的な DIC のコントロールをする方法として、門脈内に薬剤を注入する療法(門注療法)¹¹⁾を開発しました。使用した薬剤は、methylprednisolone, prostaglandin E₁ (PGE₁)、および gabexate mesilate (FOY) の3剤です。全身的な免疫抑制としては、腎移植と同様に術前の血漿交換によって抗ドナー血液型抗体価を

表1 Therapeutic regimen for adult ABO-incompatible LDLT(1)

Systemic anti-rejection therapy								
• Perioperative plasma exchange	Anti-donor blood group IgG, IgM titer \leq $\times 8 \sim 16$							
• Splenectomy								
• Triple immunoprophylaxis therapy								
Steroids								
Tacrolimus								
Target trough level	<table border="0"> <tr> <td>15 ~ 20 ng/mL</td> <td>Day 0 ~ 7</td> </tr> <tr> <td>10 ~ 15 ng/mL</td> <td>Day 8 ~ 21</td> </tr> <tr> <td>10 ng/mL</td> <td>Day 22 ~</td> </tr> </table>		15 ~ 20 ng/mL	Day 0 ~ 7	10 ~ 15 ng/mL	Day 8 ~ 21	10 ng/mL	Day 22 ~
15 ~ 20 ng/mL	Day 0 ~ 7							
10 ~ 15 ng/mL	Day 8 ~ 21							
10 ng/mL	Day 22 ~							
Antiproliferative agents								
Cyclophosphamide (CPMA)	50 ~ 100 mg/day, iv	Day -7 ~ 21						
Azathioprine (AZA)	50 mg/day, po	Day 22 ~						

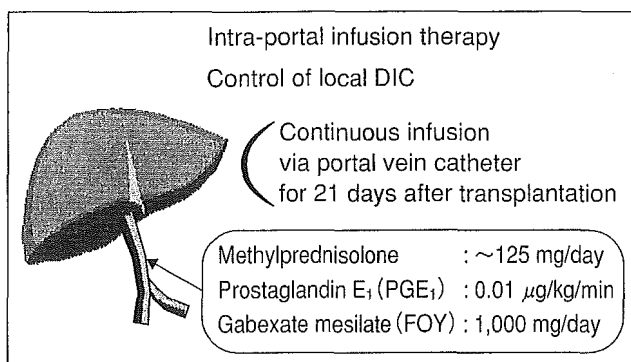


図2 Therapeutic regimen for adult ABO-incompatible LDLT(2)

16倍以下に下げ、脾摘を術中同時に行います。免疫抑制剤はステロイド、FK506、代謝拮抗剤のtriple therapyで、代謝拮抗剤は術前からcyclophosphamideで導入して、維持療法としてazathioprineに変えます(表1)。それに加えて、いわゆるlocal therapyとして、門脈内にカテーテルを挿入・留置し、前述の薬剤を原則として術後3週間持続投与します(図2)。

これらの薬剤を選択した理由は、ステロイドはいうまでもなく強い免疫抑制・抗炎症作用があり、過去に局所投与の動物実験があったこと¹²⁾、PGE₁に関しては、われわれの動物実験で血管内皮傷害を抑制して微小循環を改善し¹³⁾、肝血流増加・細胞保護作用により移植肝のviabilityを向上させること、さらに、FOYはDICに対する抗凝固療法に

用いられること、などであり、いずれもcommercially availableな薬です。

門脈カテーテルの挿入ルートとしては、下腸間膜静脈または中結腸静脈で、挿入部はゴムバンドで締めて3週間で抜いたあとも出血がないようにしました。実際に、われわれはABO不適合以外の成人移植でも全例に門脈カテーテルを入れており、約40例の症例でこのカテーテルによるトラブルは1例もありませんでした。

前述したように、PGE₁の門脈内投与がグラフトに対していかなる影響を与えるかという点について、ブタを用いた肝移植実験で検討しておりました¹⁴⁾。門脈内にPGE₁を投与すると、移植肝の肝動脈血流が有意に増加し、肝組織血流量も増加します(図3)。メカニズムが不明な点がありますが、生体肝移植で起こりやすい肝動脈血栓に対しても有効であろうということで、成人の第1例目からPGE₁を門脈内に投与していましたので、血液型不適合に応用することにはあまり抵抗がありませんでした。

現在までに8例の不適合移植を行い、うち4例は小児で、3例は2歳以下の乳幼児であり、残りの4例が成人です(表2)。乳幼児に対しては術前の血漿交換は行いますが、脾摘もせず、門脈カテーテルも挿入しません。最近の年長児症例には脾摘をして、門注カテーテルを入れて、なおかつリツキサン(リツキシマブ)を使いました。小児例は血管・胆管合併症を発症しましたが、全例元気に生存しています。最初の成人2例は順調に経過し、それぞれ4年以上および6年近く経過した現在も元気です。

しかしながら、あとの2例は不幸な転帰をたどり、1例はthrombotic microangiopathy(TMA)による著明な血小板減少で脳出血を起こし、16日目に死亡し、他の1例は胆汁漏、胆管炎のために免疫抑制を下げた状態がつづき、最終的には肝不全になり4か月で死亡しました。後者は剖検で肝動脈、門脈の内皮が著明に肥厚し胆管障害が高度で、慢性拒絶を示唆する病理所見でした。

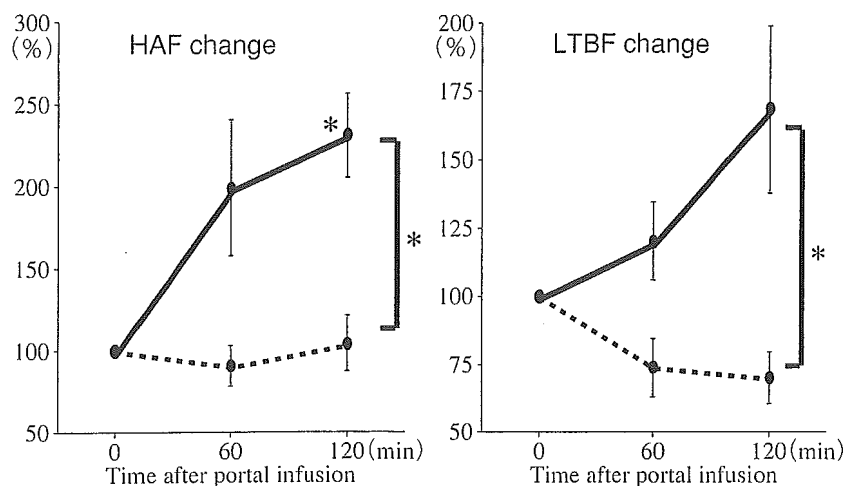


図3 Effects of the intraportal infusion of PGE₁ on the hepatic arterial flow (HAF) and liver tissue blood flow (LTBF) in the allograft after OLT
*p<0.05. — : PGE₁. - - - : Control

表2 ABO-incompatible LDLT in Keio University Hospital (2004.9)

	Case	Age	Sex	Disease	Blood type	Donor	Graft	Complications	Out come
小 児	1	9m	Female	BA	A→B	Father, 28 y/o	Lateral seg.	HA thrombosis	Alive (102M)
	2	1y 1m	Female	BA	B→O	Mother, 26 y/o	Lateral seg.	Bile leakage	Alive (66M)
	3	6m	Male	BA	B→A	Father, 38 y/o	Lateral seg.	(-)	Alive (43M)
	4	12y	Female	BA	A→B	Father, 41 y/o	Left lobe	Bile leakage	Alive (3M)
成 人	5	52y	Female	PBC	A→O	Son, 23 y/o	Left lobe	Intra-abdominal bleeding	Alive (69M)
	6	42y	Male	FHF	AB→A	Brother, 39 y/o	Right lobe	Bile leakage	Alive (50M)
	7	46y	Male	Hep.B	B→O	Wife, 45 y/o	Right lobe	TMA*, Cerebral bleeding	Dead (16D)
	8	22y	Female	FHF	B→O	Mother, 50 y/o	Right lobe	Bile leakage & stasis, TMA*	Dead (4M)

*Thrombotic microangiopathy

成人の第1例目の術後経過を示しますと、腹腔内出血に対して再開腹・血腫除去を行い、胆管内凝血塊による閉塞性黄疸が起りPTCDで軽快し、その他CMV antigenemiaが陽性になるなど多少のトラブルはありましたが、約2カ月で軽快退院しました。晩期胆管合併症をおそれてPTCDを留置していましたが、6カ月後の胆管造影では、狭窄など胆管障害の所見はありませんでした。そのときの肝生検でも拒絶などの異常所見はありません。この症例はAからOの移植で、抗A抗体の変動をみると、術前の血漿交換でいったん下がりましたが、その後リバウンドでIgGは1,024倍まで上昇しました。血漿交換を繰り返し、最終的には64倍で移植を行い、術後は最高32倍まで上が

りましたが、その後は低値を持続しました。抗B抗体も測定したところ高値を示しており、donor specificに抗血液型抗体が減少していました(図4)。

致死的な合併症として、TMAという病態を経験したので、これについて述べます。術前状態不良なB型肝硬変の移植後に、同様のプロトコールで治療していたところ、突然貧血が進み、血小板が何千というレベルまで著減しました。赤血球のfragmentationやLDHが増加しましたので、血液内科に相談したところ、TMAではないかと診断されました。骨髄移植でときどき起こりますが致命的でない症例が多く、血小板輸血もあまりやりすぎると、この病態自体を助長するかもしれないとい

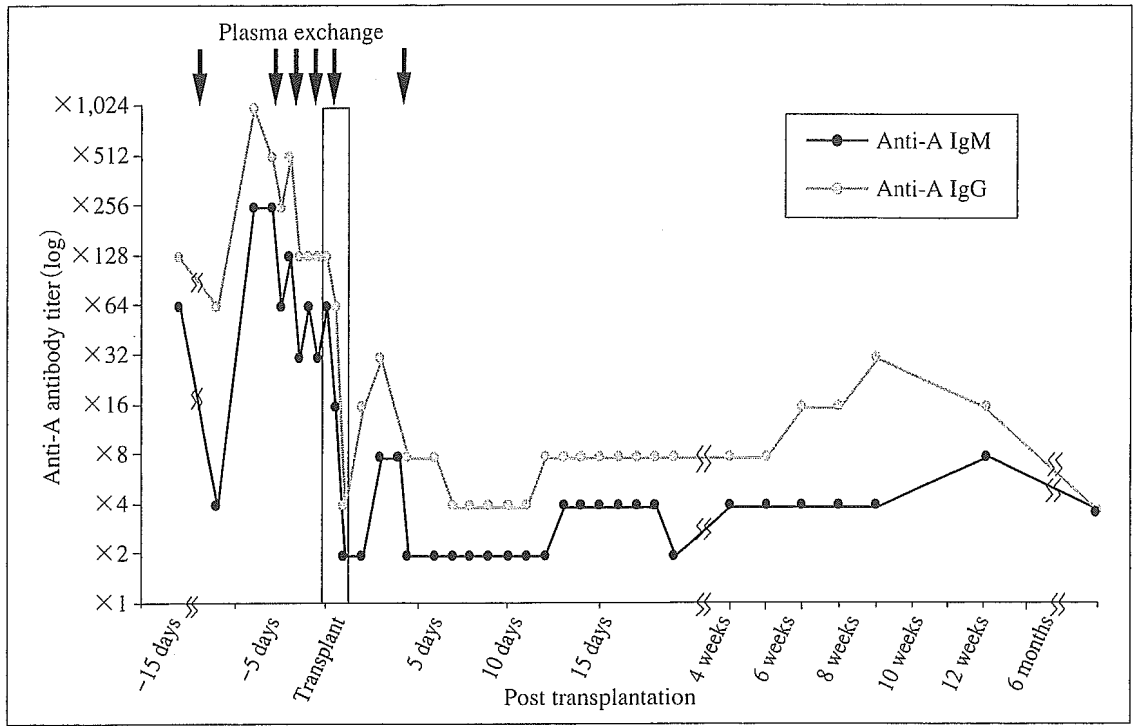


図4 Kinetics of anti-donor blood group antibody (Case 5)

うことで控えめにしましたが、脳出血を起こして死亡しました。いわゆる thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) という名称でもよばれている疾患で、細動脈レベルでの血管内皮傷害が起こって、vWF, PAI-1 などの内皮傷害マーカーも増加します。

原因としては、FK506, CyAやエンドキサン、マイトマイシンなどの抗がん剤でも誘発されます。治療法として確立されたものではありませんが、ステロイド, PGE₁, 血漿交換などが有効とされます。TMAではvWF cleaving protease に対する抗体が産生され、vWFが増加すると考えられており、血漿交換はその抗体の除去により効果を発揮します。TMAには病勢の幅があって、セルフリミットする症例もありますが、生体肝移植後の場合には、重篤な合併症の一つのように思われます(表3)。

われわれの小児例を含めた80例の成績では、不適合移植の5年生存率は71.4%で、適合移植の83.2%とくらべて有意差はありません(図5)。

京都大学の局所療法を導入する前の2000年2月までの68例のデータでは¹⁵⁾、1歳以下、1~8歳、8~16歳、16歳以上と年齢層別に比較しますと、

表3 Thrombotic microangiopathy (TMA)

Synonym
Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)
Hemolytic uremic syndrome (HUS)
Clinical manifestations
Severe thrombocytopenia
Hemolytic anemia with many fragmented red cells
Neurological symptoms, Renal dysfunction, Fever
Laboratory findings
Reticulocytes ↑, LDH(L1, L2) ↑, Indirect bilirubin ↑
von Willebrand factor ↑, Thrombomodulin ↑, PAI-1 ↑
Causes
Idiopathic occasionally associated with autoimmune
Bone marrow transplantation, Organ transplantation
Drug-induced (CyA, FK506, Cyclophosphamide, etc.)
Treatment
Plasma exchange
Cessation of causative drugs
Glucocorticoids
Platelets only for life-threatening hemorrhage

1歳以下はほとんど compatible の成績と差がありませんが、16歳以上はきわめて不良で、1~16歳はその中間です。年齢のインパクトは非常に強いということを多数の症例で証明しました。

ABO不適合肝移植の主たる合併症は、液性拒絶

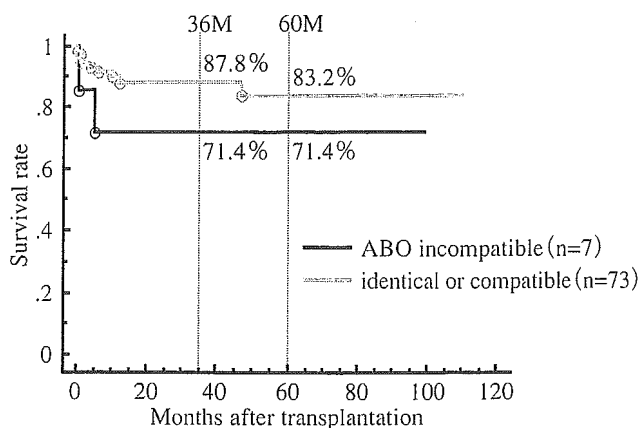


図5 Effect of ABO compatibility on patient survival after living donor liver transplantation in Keio University (2004.5)

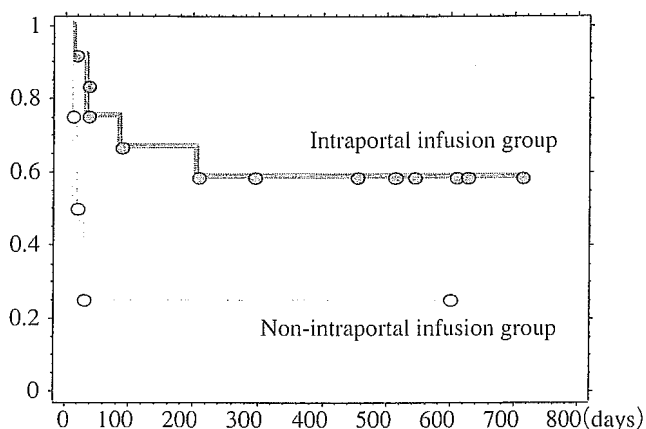


図6 Impact of intraportal infusion on patient survival (Data from Kyoto University by permission, May 2004)

による肝壊死と胆管障害ですが、肝壊死は年少児では起こらず、年長児あるいは成人でのみ発症し、非常に重篤で短期間に死に至るのですが、これはグラフトの抗原性の大小と関係があると考えられます。京都大学がわれわれの門脈注入を導入したあとの成人例の成績は2年生存率50%で、それ以前の20%にくらべて向上しています(図6)。

最近、京都大学は肝動脈経路で局所投与を行っています。最初は、肝動脈と門脈の両方から薬剤をわけて投与しました(肝動脈からステロイドとPGE₁、門脈からFOY)が、脾摘を行うため門脈血栓症が多いこともあって門脈カテーテルをやめて、肝動脈単独の注入療法に変えています。すなわち、PGE₁とステロイドだけを肝動脈注入して、

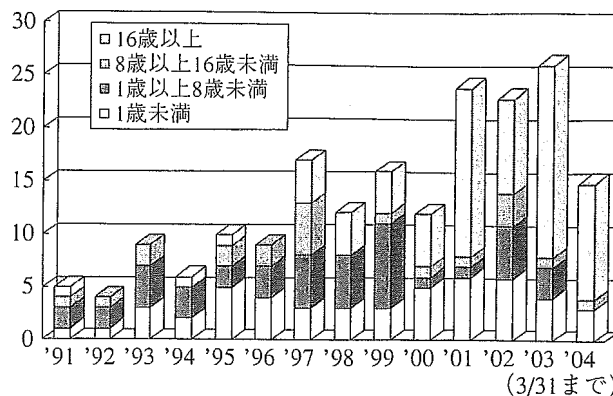


図7 年別不適合肝移植数 (全国アンケート, 2004)

さらに脾摘をしないというプロトコールを行っているのです。まだ観察期間は短いのですが、門注例、肝動注併用例、肝動注単独例と、しだいに成績が向上しつつあると報告しています。

肝局所投与の経路として、門脈がよいか肝動脈がよいかは議論の余地がありますが、われわれは門脈投与の基礎実験データがあったことと、安全性の点から門脈を選択しました。動脈カテーテルは肝動脈血栓および抜去時の出血のリスクが高いと考えたわけです。

わが国のABO不適合肝移植の現況について、京都大学の田中・江川らの行ったアンケート調査をもとに述べてみます。2004年3月までの不適合症例194例が全国31施設から累積されました。年次別の症例数の推移をみると2000年ごろから徐々に増えて、特に局所投与の導入に伴い成人例が増加しました(図7)。年齢別では、1歳未満の乳児が約1/4、1~8歳以下の幼児が約1/4、8歳以上の年長児と成人を合わせると半数というポピュレーションです。

使われた免疫抑制剤としては、calcineurine inhibitorはすべてFK506、代謝拮抗剤はエンドキサンが最も多く、その他アザチオプリン、ブレディニン、最近ではMMFが徐々に増えています。過去にはOKT3を定期的に使うプロトコールがありましたが、現在では行われていません。Hantoら¹⁶⁾は、OKT3を併用したquadruple immunosuppressionを行い、拒絶によるグラフトロスがな

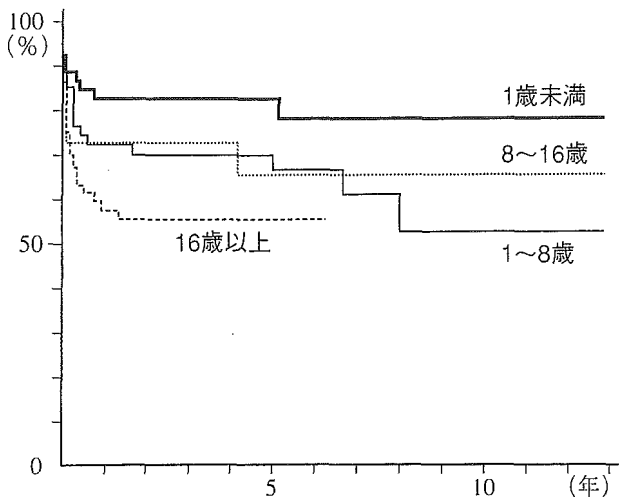


図8 不適合症例の年齢別累積生存率 (全国アンケート, 2004)

かったことを2003年に報告していますが、京都大学では成績の向上は得られませんでした。最近では、腎移植にならってB-cell lymphomaの治療薬である抗CD20抗体、リツキシマブ¹⁷⁾を使う症例が増えていますが、この集計の段階では9例ありました。

局所投与のルートとしては、門脈、門脈・動脈併用、動脈単独などが報告されていますが、おそらく現在では、門脈・動脈を併用している施設はないと思われます。京都大学の影響で、動脈投与の場合には脾摘をしない症例が多くあります。

年齢別の成績を全国集計で見ますと、京都大学のデータとはほぼ同様で、1歳未満は適合移植と変わらない成績ですが、年齢が高くなるとわるくなり、成人では5年生存率が50数%です。これは局所投与をした症例を含む成績で、以前より明らかに改善しています(図8)。現段階で局所投与のルート別に成績を比較しますと、肝動注が最も良好で、動・門注併用は局所投与なしと同様に不良です。この成績から動脈カテーテルを追試する施設は今後も増えると思われますが、その合併症、長期成績などについては、さらなる検討が必要だといえます。

死因として最も多いのは感染症で、局所投与導入以前の over-immunosuppression を反映していま

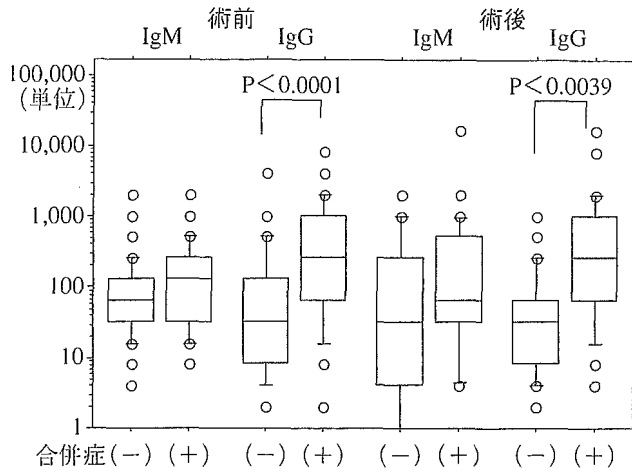


図9 不適合関連合併症の有無と抗体価ピーク値
不適合関連合併症なく重篤な感染症合併症例を除く
1歳以上98例(全国アンケート, 2004)

す。液性拒絶が関係した合併症として、肝内胆管合併症は17例に発症し、うち7例が死亡し、肝壊死は23例に発症し、うち17例と多くの症例が死亡しています。肝壊死を起こしても生存した6例はすべて2001年以降の局所投与導入後の症例です。

血液型抗体価のピークを不適合関連合併症の有無別にみますと、術前・術後のIgGのみが合併症ありの症例で有意に高値でした(図9)。また、局所投与例の術後の抗体価を脾摘の有無別に比較しますと、IgM、IgGともに脾臓温存例で有意に高値でした。Hagaら¹⁸⁾は、初期の病理変化としてperiportal edemaを指摘し、そのような所見を示す症例は全例抗体価が高いと報告しています。肝移植の場合には、抗体価の上昇が原因か結果かは別にして、予後因子の一つであることは事実のようであります。

持続注入療法での合併症発生率と死亡率は、門注症例では胆管合併症、肝壊死がそれぞれ10%、20%の頻度で起こっており、そのうち1/3、あるいは2/3の症例が死亡しています。動注症例では胆管合併症はなく、肝壊死は起こっていますが重症例はありません。肝動脈は胆管血流に関係しており、PGE₁を動注すると肝動脈血流が増加し、そのために肝内胆管合併症が減少したと推察されます。

表4 Management of ABO-incompatible liver grafts

Reduction of anti-donor blood type antibody
Perioperative plasma exchange
Splenectomy
Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab)
Prevention of humoral & cellular rejection
Tacrolimus
Steroid
Antiproliferative agents (CPMA, AZA, MMF)
Prevention of single organ DIC
Intraportal infusion therapy
Intraarterial infusion therapy

現在、わが国で行われているABO不適合生体肝移植の周術期管理をまとめてみます(表4)。まず、血液型抗体価を下げるために血漿交換ならびに脾摘を行い、最近ではリツキシマブの投与が試みられています。脾摘をしない施設もありますが、その功罪、リツキシマブの補助効果についてはさらなる検討が必要です。

免疫抑制剤に関しては、FK506、ステロイド、さらに代謝拮抗剤を組み合わせた triple therapy がスタンダードです。1998年以降はsingle organ DICを防ぐために局所投与療法が開発されました。いまのところ日本独自の治療法だと思いますが、門脈投与、動脈投与の併用、あるいは動脈投与を単独で行うことによって、成績が一段階向上したことは事実です。今後、さらに症例を蓄積してその有効性が評価されるべきであります。

未来：今後の課題と新しい方向性

今後解決しなければならない課題の一つとしては、局所投与療法に用いる薬剤の再評価とその作用機序の解明です。われわれはステロイド、PGE₁、およびFOYの3剤を提唱しましたが、それらの基礎的な根拠を明らかにしているわけではありません。特に後2者が移植免疫、液性免疫に対してどのような作用を持つのか、今後の検討が必要です。さらに、局所投与における投与経路の選択につい

ても、門脈がよいのか肝動脈がよいのか、結論は出ていません。

最近話題になっているリツキシマブは術前、術中、術後のレスキュー、単回投与、複数回投与、とさまざまな投与方法が報告されています^{19,20)}が、どの方法がよいかわかりません。術後の抗体価の上昇に対して使用し有効な症例も多いのですが、術前投与しても抗体価が下がらない場合もあり、血中 B cell のみならずリンパ組織中 B cell の動態や、既存の形質細胞の影響も考慮しなければなりません。脾摘を行わない場合の抗体価の抑制に有用な可能性も考えられますが、まだ十分に検討されていません。適応および投与方法については各施設で模索中であり、引きつづき成績を検証しながらそれらを明らかにしていきたいと存じます。

現在、液性拒絶を抑えるためには、レシピエントの ABO 血液型抗体を除去することが治療の主体ですが、将来的にはグラフト内の血液型抗原を消失させるような試みも考えられます。血液型抗原は糖鎖なので、選択的な糖分解酵素を用いて抗原性を消失・減弱させることは理論的には可能です。

たとえば、A 抗原に対する α -N-acetyl-galactosamidase、あるいは B 抗原に対する α -galactosidase を、グラフトを *ex vivo* で灌流中に投与し、バイアビリティーを損なわずに A, B 抗原性を減弱させることが出来れば、新しい治療法となりうると思います。また、A 抗原、B 抗原がつくられるための糖転位酵素の発現をなんらかの方法で阻害するという発想もあります。すなわち、A 抗原に対する α -1, 3-N-acetyl-D-galactosaminyl-transferase などの酵素が知られているわけで、これを遺伝子工学的な手法で *in vivo* で産生阻害し、内皮上の血液型抗原の発現を抑制するのです。

このようなグラフト内の糖鎖抗原を修飾するという新しい発想に基づく方法は、臨床応用されるためにはまだ多くの基礎的検討が必要なのですが、ABO 血液型不適合移植に対する治療戦略のなか

で、新しい方向性を示すものとして期待したいと思います。

文 献

- 1) Takahashi K, Saito K, Takahara S et al. : Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 4 : 1089-1096, 2004.
- 2) Starzl TE, Ishikawa M, Putnum CW et al. : Progress in and deterrents to orthotopic liver transplantation, with special reference to survival, resistance to hyperacute rejection, and bile duct reconstruction. *Tranplant Proc* 4 : 129-139, 1974.
- 3) Demetris AJ, Jaffe R, Tzakis A et al. : Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. *Am J Pathol* 132 : 489-502, 1988.
- 4) Gugenheim J, Samuel D, Reynes M et al. : Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 336 : 519-523, 1990.
- 5) Farges O, Kalil AN, Samuel D et al. : The use of ABO-incompatible grafts in liver transplantation : A life-saving procedure in highly selected patients. *Transplantation* 59 : 1124-1133, 1995.
- 6) Tanaka A, Tanaka K, Kitai T et al. : Living related liver transplantation across ABO blood groups. *Transplantation* 58 : 548-553, 1994.
- 7) Takayama J, Ohkohchi N, Oikawa K et al. : Living related liver transplantation in patients with ABO incompatibility. *Tranplant Proc* 30 : 3504-3506, 1998.
- 8) Hashimoto T, Kondo S, Suzuki T et al. : Strategy for ABO-incompatible living-related liver transplantation. *Tranplant Proc* 32 : 2104-2106, 2000.
- 9) Alexandre GPJ, Bruyere MDE, Squifflet JP et al. : Human ABO-incompatible living donor renal homografts. *Neth J Med* 28 : 231-234, 1985.
- 10) Takahashi K : A review of humoral rejection in ABO-incompatible kidney transplantation, with local (intrarenal) DIC as the underlying condition. *Acta Med Biol* 45 : 95-102, 1997.
- 11) Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G et al. : Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. *Transplantation* 73 : 1959-1961, 2002.
- 12) Ruers TJ, Daemen MJ, Thijssen HH et al. : Sensitivity of graft rejection in rats to local immunosuppressive therapy. *Transplantation* 46 : 820-825, 1988.
- 13) Iwata K, Shimazu M, Wakabayashi G et al. : Intraportal perfusion of prostaglandin E1 attenuates hepatic posts ischemic microcirculatory impairments in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 14 : 634-641, 1999.
- 14) Kawachi S, Shimazu M, Wakabayashi G et al. : Efficacy of intraportal infusion of prostaglandin E1 to improve the hepatic blood flow and graft viability in porcine liver transplantation. *Transplantation* 64 : 205-209, 1997.
- 15) Egawa H, Oike F, Buhler L et al. : Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Transplantation* 77 : 403-411, 2004.
- 16) Hanto DW, Fecteau AH, Alonso MH et al. : ABO-incompatible liver transplantation with no immunological graft losses using total plasma exchange, splenectomy, and quadruple immunosuppression : evidence for accommodation. *Liver Transpl* 9 : 22-30, 2003.
- 17) Sawada T, Fuchinoue S, Teraoka S : Successful A1-to-O ABO-incompatible kidney transplantation after a preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusion, splenectomy, and double-filtration plasmapheresis. *Transplantation* 74 : 1207-1210, 2002.
- 18) Haga H, Egawa H, Shirase T et al. : Periportal edema and necrosis as diagnostic histological features of early humoral rejection in ABO-incompatible liver transplantation. *Liver Transpl* 10 : 16-27, 2004.
- 19) Monteiro I, McLoughlin LM, Fisher A et al. : Rituximab with plasmapheresis and splenectomy in ABO-incompatible liver transplantation. *Transplantation* 76 : 1648-1649, 2003.
- 20) Usuda M, Fujimori K, Koyamada N et al. : Successful use of anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for ABO-incompatible living-related liver transplantation. *Transplantation* 79 : 12-16, 2005.

I. 生体肝移植術後管理上の留意点

生体部分肝移植レシピエントの主たる術後合併症は、血管・胆管合併症、拒絶反応、および各種感染症など基本的には脳死全肝移植と同様であり、術後管理もそれに準ずる。肝移植の術後管理は二律背反的な治療の微妙なバランスの上に成り立っている。すなわち、血管吻合部の血栓予防のために抗凝固療法が必要であるが、過度になると出血を引き起こす。また拒絶反応の予防に免疫抑制薬を投与するが、一方では感染症対策も必要である。このように通常の外科手術とは異なる特殊かつ慎重な術後管理が要求される¹⁾。

さらに生体肝移植では、グラフトの質に起因する primary non-function (PNF) がまれである反面、グラフトの相対的容量不足による small-for-size graft syndrome (SSGS) とよばれる合併症が起こるといった特徴がある。SSGS とは、特に成人例で過小グラフト（グラフト重量/レシピエント体重 $<0.8\%$ 、またはグラフト容積/レシピエント標準肝容積 $<35\%$ ）が移植された場合、術後早期から高ビリルビン血症、大量腹水、血液凝固障害、腎機能障害、門脈圧亢進などの徴候を呈する病態であり、グラフト肝の再生が遅延すれば致命的となる。現段階ではその治療法は確立されていないが、当科では後述するように肝血管床のコンプライアンス改善を目的としてプロスタグランジン E₁ (PGE₁) 門脈内投与を行い、重篤な SSGS は経験していない²⁾。

生体肝移植後は、以下に述べる基本的な合併症に対する対策を適切に行い、血栓と出血、感染と拒絶など二律背反する病態に対し微妙なバランスをとる必要があり、さらに個々の症例に合わせた柔軟かつきめ細やかな術後管理をすることが重要である。

II. 術後の各時期における管理の要点

生体肝移植の術後管理は、時期別に移植後早期（術後1週間以内）、中期（1～3週）、後期（4週～2ヵ月）に分けられ、経過良好であれば、移植後2ヵ月以内に退院し、外来経過観察となるのが普通である。移植後早期の管理では、呼吸循環状態の安定化を図る全身管理に加えて、この時期に遭遇する重要な合併症である後出血や肝動脈、門脈、肝静脈の血栓症をはじめとする血管合併症の予防、早期発見、早期治療が非常に重要である。術後中期では主に急性拒絶反応と細菌感染症に注意して管理する。術後後期はウイルス感染症と真菌感染症の好発時期であり、発熱が認められた場合、まずこの2つの感染症を念頭に置かなければならない。各合併症の好発時期は以上の通りであるが、感染症や拒絶反応はいずれの時期においても発症し得るものであり、血管合併症も吻合部狭窄などは後期に発症するので、総合的に診断・治療する必要がある。

III. 早期術後管理

慶應義塾大学病院では麻酔科の協力のもとに術後1週間はICUで以下の集中管理を行っている。

1 呼吸管理

手術当日はレスピレーター下に呼吸管理を施行している。抜管は覚醒状態、血液ガス、胸部X線、水分出納などを総合的に評価して早期に行う。一般的には2～4病日で抜管することが多いが、術前状態の不良な患者では1週間以上の人工呼吸管理を要する場合もある。術後しばしば右側の胸水貯留を認めるが、エコーガイドに穿刺可能になった段階で出血傾向がなければドレナージする。

2 循環管理

従来、成人例ではスワンガンツカテーテルを術直前に挿入していたが、現在はほとんど使用していない。移植臓器の保護や血流維持のため、 PGE_1 (0.005~0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)、ドパミン (2~3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) を術後1週間程度持続投与している。前述のごとく、成人症例では門脈カテーテルを術中に挿入し、 PGE_1 の持続門注を施行する症例も多い。術直後はインアウトを3時間ごとに集計し、ドレーンからの排液はプラズマネートカッターの2倍希釈溶液にて全量補正している。投与する薬剤が多く、輸液量は絞り込んでも相当量に達するため、適正な尿量を確保できない場合は積極的に利尿薬を投与する。術前状態の悪い患者や免疫抑制薬などの影響で、一時的な腎不全状態をしばしば経験するが、ループ利尿薬で反応が悪い場合には心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP) を投与し、それでも無効な場合は積極的に持続濾過透析 (CHDF) を導入して対処する。

3 抗凝固療法

術中は出血や無肝期のため凝固因子の欠乏が生じ、著しいAPTT, PTの延長を認め、術後早期は肝機能の回復に伴い相対的な凝固亢進状態となることが知られている。したがって、術中の積極的な凍結新鮮血漿 (FFP) 投与と、術後の抗凝固療法が、大量出血や肝動脈血栓症の予防に重要である³⁾。当科では術直後から1週間メシル酸ガベキサート (FOY)、アンチトロンビンⅢ (AT-Ⅲ) を投与し、一定の基準を設けてヘパリンを追加投与している (表1)。過度の抗凝固療法は後出血の原因となることもあるため、ドレーンからの排液の性状・量には十分注意を払い、術後早期は1日に最低2回は超音波ドプラ検査を施行し、各血管の血流に問題がないことを確認すると同時に、腹腔内の血腫の有無も注意深く観察することが肝要である。

IV. 免疫抑制療法

当科ではカルシニューリン阻害薬とステロイドの2剤による免疫抑制を基本とし、適宜ミコフ

表1 抗凝固療法

○メシル酸ガベキサート (FOY)
1 mg/kg/時で1週間持続投与
○アンチトロンビンⅢ (AT-Ⅲ)
70%以上を維持するように適宜補充
○ヘパリン投与の目安
【成人】PT-INR < 1.5 かつ A-PTT < 40 秒, 第7病日まで
【小児】PT-INR < 2.0 かつ A-PTT < 45 秒, 第10病日まで
○凍結新鮮血漿 (FFP) 投与の目安
【成人】PT-INR \geq 2.0 または A-PTT \geq 60 秒
【小児】PT-INR \geq 2.5 または A-PTT \geq 70 秒

ェノール酸モフェチル (MMF) やミゾリビンなどの核酸合成阻害薬を併用している。そのプロトコルを表2に示した。カルシニューリン阻害薬の投与量は薬剤服用後12時間後の血中濃度であるトラフ値を参考に決定し、至適血中濃度を維持するように努めることが、拒絶反応を回避するのに必須であると同時に、しばしば遭遇する腎機能低下、神経症状、高血糖、高血圧などの副作用を回避するためにも重要である。

キメラ型抗IL-2受容体 (CD25) 抗体であるバシリキシマブは腎移植および脳死肝移植で移植後早期の急性拒絶反応抑制効果が評価され⁴⁾、わが国では腎移植で保険適用となった。術直前および4病日に20 mg ずつ予防投与する薬剤であり、当科ではリンパ球交差試験陽性患者や腎機能不良でカルシニューリン阻害薬の投与量を減らしたい患者に使用している。

急性拒絶反応は肝機能値 (トランスアミナーゼ値、ビリルビン値、 γ -GTP, ALPなどの胆道系酵素値) の悪化した場合に疑われるが、超音波検査により血流障害や胆管の拡張を除外することが必要である。肝生検による組織診断が診断確定の決め手となる。基本的な病理組織学的三徴候は、① Glisson 鞘への炎症細胞浸潤、②胆管傷害、③静脈内皮炎であり、重症度の客観性をもたせるために Banff schema⁵⁾ を利用している。拒絶反応の治療は免疫抑制薬の血中濃度を是正するとともに、中等度以上の拒絶が疑われればステロイドパルス治療 (メチルプレドニゾン 10 mg/kg/日

表2 免疫抑制療法

○カルシニューリン阻害薬		
【手術前日】		
プロGRAF (タクロリムス) 0.05 mg/kg/日 またはネオール(シクロスポリン)5 mg/kg/日 朝, 夕2分服		
【術後】		
術直後は経鼻胃管より, 以後は経口投与 目標血中濃度 (12時間トラフ値)		
移植後	タクロリムス	シクロスポリン
1~2週	10~15 ng/ml	300~400 ng/ml
3~4週	8~12 ng/ml	200~300 ng/ml
1~2ヵ月	5~10 ng/ml	150~250 ng/ml
3ヵ月以降	5 ng/ml	100~150 ng/ml
○ステロイド		
ソルメドロール静注		
術中: 門脈再灌流直前 10 mg/kg		
術後: 帰室時 1 mg/kg		
1~3 POD 1 mg/kg ×2		
4~6 POD 0.5 mg/kg ×2		
7 POD 0.5 mg/kg ×1		
以後プレドニン内服		
8~21 POD 0.5 mg/kg/日		
~3 POM 0.3 mg/kg/日		
~6 POM 0.1 mg/kg/日		
○第3の免疫抑制薬		
セルセプト (ミコフェノール酸モフェチル) 500~ 1,500 mg/日		
ブレディニン (ミソリピン) 100~150 mg/日		

を3日間投与, または半量ずつ減量)を施行する。ステロイドパルス治療によっても改善しないステロイド抵抗性の拒絶反応に対してはOKT3療法を施行する。OKT3療法は肺水腫, 痙攣, ショック (cytokine release syndrome) など重篤な副作用を生じる可能性があり, 十分慎重に投与すべきである。

V. 感染症対策

1 細菌感染症

術後早期は広範囲なスペクトルをもつ抗生物質を予防的に投与する。当科ではグラム陽性球菌, グラム陰性桿菌にそれぞれ強い感受性をもつペニシリン系, セフェム系抗生物質を2剤併用で使用している。感染の兆候がなければ漫然と続けることなく短期間で中止し, 菌交代現象を助長しないように努めている。交換可能なライン類は1週間を目安に交換する: 定期的に口腔, 鼻腔, 喀痰, 尿, ドレーン排液などの細菌培養検査を行い, 細菌感染を見逃さないように努めるとともに, 感染が顕在化した場合は起因菌を同定し, 感受性の高い適切な抗生物質を選択して早期に治療することが重要である。

2 真菌感染症

術後早期から消化管真菌感染症の予防のため, 抗真菌薬 (ミコナゾールゲルまたはアムホテリシンBシロップ) の内服をルーチンで処方している。真菌感染症は術前ステロイド治療や遷延する細菌感染症に対する長期抗生物質投与などが大きなリスクとなるため, ハイリスクと思われる症例に対してはミコナゾールやフルコナゾールの予防的静脈内投与を行っている。深在性真菌感染症は発症すれば難治性であるため, 血中 β -D-グルカン値と培養検査を定期的に行い早期発見, 早期治療を心掛けている。真菌感染症の起因菌としては *Candida* が多く, フルコナゾールが有効なことが多いが, 耐性株にはミカファンギンやアムホテリシンBを投与する。 *Aspergillus* や *Cryptococcus* 感染症はきわめて予後不良である。

3 ウイルス感染症

Cytomegalovirus (CMV) 感染症に対しては, 術直後からCMV高力価免疫グロブリンを予防的に投与している (術直後3日間, 以後1~2週に1回)。発熱や下痢などの臨床症状に注意し, CMV抗原血症検査を週1回の頻度で定期的に測定し, 早期診断, 早期治療を心掛けている。抗原血症が陽性で臨床症状に欠ける不顕性感染から,

肺炎, 肝炎, 腸炎などをきたす症例まで臨床像はさまざまである. 当科では抗原血症が陽性になればガンシクロビル (GCV) 5 mg/kg/日の投与を始め, 発熱や下痢, 肝機能異常などが認められる有症状のCMV感染に対しては免疫抑制薬を減量し10 mg/kg/日のGCV投与を施行し, 抗原血症が陰性化するまで投与を続けている.

EBウイルス (EBV) 感染症は発熱, リンパ節腫大, 肝機能障害など伝染性単核症様の症状を呈し, ときにリンパ球増殖症 (PTLD) をきたし致命的になることがある. 診断には末梢血単核球の *in situ* ハイブリダイゼーションによるEBER (Epstein-Barr virus encapsulated RNA) の検出や, リアルタイムPCR法によるEBVの定量が有用である. PTLDの診断のために, 体表のリンパ節だけでなく, 縦隔や腹腔内のリンパ節をCT検査でチェックし, 腫大があればリンパ節生検を行うことも必要である. EBV感染症の診断が確定すれば, 免疫抑制薬を減量ないし中止し, アシクロビルの大量投与またはガンシクロビルの投与を行う.

VI. 肝炎ウイルス対策

わが国のウイルス性肝硬変, 特にC型肝炎に対する生体肝移植は増加傾向であるが, 2004年1月の健康保険適用拡大に伴い, その傾向に一層拍車がかかると予想され, その再発予防と治療はますます重要な課題となりつつある.

B型肝炎ウイルス (HBV) の場合には, 高力価HBs抗体免疫グロブリン (hepatitis B immunoglobulin, HBIG) とラミブジンの併用が現時点では最も有効な予防法と考えられている. ラミブジンはスクレオシドアナログの逆転写酵素阻害薬であり, 当初, HIVに対する抗ウイルス薬として開発されたが, HBVにも有効なことが明らかとなった. 筆者らは移植8週間前からラミブジン 100 mg/日の内服を開始し, 移植後も継続投与するとともに, HBIGは術中無肝期および術後数日間200単位/kg, 以後は血中HBs抗体価を500 IU/l以上に維持するように1,000単位を

適宜静注している. 今後の課題は高価なHBIGの投与期間の設定とラミブジン耐性ウイルスに対する対策である. 免疫抑制薬が減量された時点で, HBVワクチンを投与してHBs抗体価を維持し, HBIGを中止しようとする試みもなされている. ラミブジンの長期投与によりDNAポリメラーゼの活性中心 (YMDD領域) に変異を有するラミブジン耐性ウイルスが出現することが知られている. これに対してはアデホビルやエンテカビルが有効な場合があると報告されている.

C型肝炎ウイルス (HCV) の活性化予防についていまだ確立された治療法はないが, 現在のところ最も効果の期待されているのはインターフェロンとリバビリンの併用療法である. 理論的には肝炎再発以前のウイルス量の少ない時期に予防的に投与するのが望ましいと考えられるが, 予防的投与の効果についてまだコンセンサスは得られていない⁶⁾. また, 溶血性貧血, 顆粒球減少, 発熱, うつ病など副作用も強いいため, 移植後早期の予備力の乏しい時期に投与するのは無理があり, 肝炎再発後に治療するのが一般的である.

◀◀文献▶▶

- 1) 島津元秀ほか: 生体肝移植の術後合併症と対策. 小児外科 33: 353-358, 2001
- 2) Shimazu M et al: Living donor liver transplantation with special reference to ABO-incompatible grafts and small-for-size grafts. World J Surg 28: 2-7, 2004
- 3) 篠田昌宏ほか: 生体肝移植における術中・術後の凝固線溶系の変動とその管理. 移植 35: 243-254, 2000
- 4) Neuhaus P et al: Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: Results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. Liver Transpl 8: 132-142, 2002
- 5) Demetris AJ et al: Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document. Hepatology 25: 658-663, 1997
- 6) Wiesner et al: Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. Liver Transpl 9: S1-9, 2003

Steroid-Free Living-Donor Liver Transplantation in Adults

Shigeru Marubashi, Keizo Dono, Koji Amano, Naoki Hama, Kunihito Gotoh, Hidenori Takahashi, Kazuhiko Hashimoto, Atsushi Miyamoto, Yutaka Takeda, Hiroaki Nagano, Koji Umeshita, and Morito Monden

To examine the benefits of steroid avoidance in adult living donor liver transplantation, we compared the clinical courses of nine recipients receiving basiliximab or daclizumab and 13 historical patients who received steroids. The 1-year patient and graft survival and the incidence of acute cellular rejection were similar in both groups. The side effects of immunosuppression tended to be more frequent in the steroid group. Hepatitis C virus (HCV)-RNA levels measured early after transplantation remained suppressed in the steroid-free group. Steroid avoidance was beneficial in the recipients, as both steroid side effects and recurrence of HCV could be avoided.

Keywords: Living donor, Liver transplantation, Steroid free.

(*Transplantation* 2005;80: 704–706)

Steroid avoidance in liver transplantation could be beneficial in preventing side effects such as infection, posttransplant diabetes and hypertension, as well as recurrence of viral hepatitis. Although steroid-free immunosuppressive regimens (IS) have been reported to be safe in cadaveric or pediatric liver transplantation (1–3), no report has been published yet in relation to adult-to-adult living donor liver transplantation (LDLT).

This prospective pilot study was aimed at testing the hypothesis that steroid-free IS are safe and beneficial in adult-to-adult living donor liver transplantation.

Nine adult LDLT recipients with hepatitis B virus (HBV; n=2) or hepatitis C virus (HCV; n=7) were included in this intent-to-treat analysis. Immunosuppression was induced with a calcineurin inhibitor (tacrolimus or cyclosporin A) (CNI) and mycophenolate mofetil (MMF), and an anti-IL2 receptor monoclonal antibody (basiliximab or daclizumab), without prophylactic steroids. These patients were compared with 13 historical patients with HBV (n=9) or HCV (n=4) hepatitis who received traditional IS, namely, a CNI with a steroid (steroid group). Tacrolimus or cyclosporin A was administered orally (initial dose 0.3 mg/kg and 4 mg/kg, respectively) with the dose titrated according to the blood concentrations, aiming for 8–12 ng/ml or 200–250 ng/ml, respectively, during the first month, and 5–8 ng/ml or 150–200 ng/ml, respectively, thereafter in both groups. MMF was administered at the initial dose of 2000 mg/day, tapered, and discontinued by 3 months after LDLT in the steroid-free group and given as needed in the steroid group. Basiliximab, a mouse-human chimeric anti-CD25 monoclonal antibody (20 mg; days 0, 4) or daclizumab, a humanized anti-CD25 monoclonal antibody (25 mg; days 0, 6, 13, 20) was administered intravenously after LDLT. In the steroid group, methylprednisone or prednisolone was administered at the dose of

1000 mg intraoperatively and 100 mg on day 1, and tapered off by the end of three months after LDLT. Liver biopsy was performed whenever liver enzymes were elevated. Protocol biopsy was performed at 3 months and 1 year after LDLT in both groups. Acute cellular rejection (ACR) was treated with a steroid, which was rapidly tapered off in the steroid-free group. HBV prophylaxis consisted of 100 mg/day lamivudine, started 1 month prior to the LDLT, and human hepatitis B immunoglobulin (HBIG) to maintain the serum anti-HBs antibody at more than 200 IU/l. HCV prophylaxis, with 400 mg ribavirin and 3 MU interferon-alpha administered three times a week, was preemptively started 1–3 months after the LDLT according to the allograft function.

Peripheral blood HCV-RNA levels in the HCV-positive recipients were compared between the steroid-free group (n=7) and the steroid group (n=4) preoperatively, at 14 days, and at 6 months after LDLT.

The patient data in the two groups were similar, except for the initially used CNI (Table 1). The 1-year patient and graft survival were 100% in the steroid-free group and 74.1% in the steroid group (mean follow-up period, 12.1 and 17.9 months, respectively). There were no surgical complications related to the arterial, portal and hepatic venous, or bile-duct anastomoses in these patients, although two patients with HBV died at 2.0 and 4.6 months after LDLT due to primary nonfunction allograft and sepsis, respectively, and one patient with HCV died at 3.2 months after LDLT due to primary nonfunction allograft. The concentration of CNI was similar in both groups.

Protocol biopsies at 3 months and 1 year after the LDLT showed no ACR or hepatitis, except for one patient from the steroid-free group with early ACR (day 6) treated with steroids who developed HCV hepatitis after 1 year.

Seven patients (77.8%) in the steroid-free group were ACR-free, and steroids could be completely avoided after the LDLT (Fig. 1). The incidence of ACR was similar in both groups (steroid-free; 22.2%, steroid; 23.1%). None of the patients (n=4) in the steroid-free group receiving tacrolimus-based IS showed ACR.

The side effects of IS (hypertension, diabetes, infection, renal impairment) tended to be more frequent in the steroid group. No HBV recurrence was noted in either group. HCV

Department of Surgery and Clinical Oncology, Osaka University, Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan.

Address correspondence to: Keizo Dono, M.D., Department of Surgery and Clinical Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita City, Osaka 565-0871, Japan. E-mail: kdono@surg2.med.osaka-u.ac.jp.

Received 11 January 2005.

Accepted 22 March 2005.

Copyright © 2005 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN 0041-1337/05/8005-704

DOI: 10.1097/01.tp.0000172187.28376.3b

TABLE 1. Patient characteristics

	Steroid-free group	Steroid group
n	9	13
Sex (M/F)	6/3	10/3
Pretransplant diagnosis (HBV/HCV)	2/7	9/4
Age at LDLT (range)	56 (42-66)	53 (27-61)
MELD score (range)	16 (7-33)	20 (8-41)
Graft type (left/right/post)	6/3/0	9/3/1
Graft weight (range) (g)	751 (355-884)	626 (469-738)
GW/SLV ratio (range) (%)	61 (28-70)	51 (41-65)
Warm ischemia time (min)	40 (28-51)	38 (25-80)
HLA mismatch (range)		
HLA-A	1 (0-1)	1 (0-2)
HLA-B	1 (1-2)	1 (1-2)
HLA-DR	1 (0-1)	1 (1-2)
Initial calcineurin inhibitor (tacrolimus/cyclosporine A)	4/5	12/1
Anti IL-2 receptor monoclonal antibody (basiliximab/daclizumab)	8/1	2/2
Mycophenolate mofetil on LDLT	9 (100%)	10 (76.9%)
Concentration of CNI (tacrolimus/cyclosporine A) (ng/ml)		
Day 14	10.9/333	10.8/204
Day 28	9.8/236	11.7/210
Day 90	7.0/192	7.2/190
Day 180	6.2/167	6.0/249
Side effect after LDLT		
Hypertension	1 (14%)	3 (23%)
Posttransplant Diabetes	0	3 (23%)
Diuretics required after 3 months	0	3 (23%)
Infection	0	2 (15%) (sepsis, peritonitis)
HCV patients (n = 1.1)		
HCV-RNA (pre OP)		
Undetected (<0.7 mEq/ml)	3	4
Positive (mEq/ml)	4 (0.8, 1.8, 2.5, 3.7)	0
HCV-RNA (14 days post OP)		
Undetected (<0.7 mEq/ml)	3	2
Positive (mEq/ml)	4 (4.4, 9.0, 9.4, 9.5)	2 (1.5, 2.1)
HCV-RNA (6 months post OP) ^a		
Undetected (<0.7 mEq/ml)	4 ^b	2 ^c
Positive (mEq/ml)	3 (4.8, 10 ^d , 45)	1 (38)

Data are medians.

^a One patient died of primary non-function allograft in the steroid group by 6 months after LDLT.

^b Includes two patients receiving preemptive interferon/ribavirin therapy.

^c Both received preemptive interferon/ribavirin therapy.

^d Received steroid for acute cellular rejection.

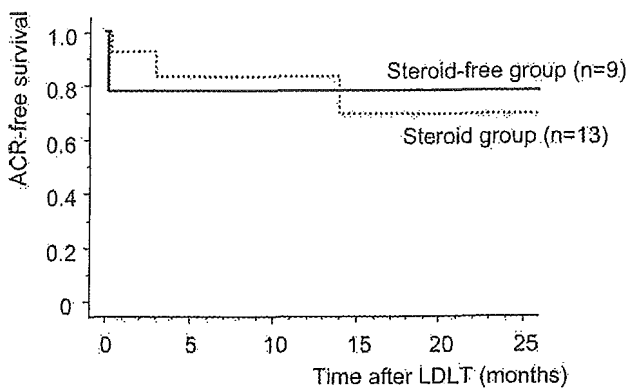
LDLT, living donor liver transplantation; MELD, model of end-stage-liver-disease; GW, graft weight; SLV, standard liver volume; CNI, calcineurin inhibitor.

recurred in two patients; one in the steroid-free group at 12 months after the LDLT and one in the steroid group at 15 months after the LDLT.

HCV-RNA was undetectable (<0.7 mEq/ml) preoperatively in three of the seven patients in the steroid-free group, and in all of the four patients in the steroid group. At 14 days after the LDLT, although HCV-RNA remained undetectable in all the three patients in the steroid-free group, it became detectable at 1.5 and 2.1 mEq/ml in two patients in the steroid group. At 6 months after the LDLT, HCV-RNA was undetectable in four of the seven patients in the steroid-free group, and in two of the three patients in the steroid group, although two in the steroid-free group and both of them in the steroid

group had been receiving preemptive HCV prophylaxis treatment. It should be noted that HCV-RNA remains negative at 6 and 13 months after the LDLT in the two patients in the steroid-free group even without any HCV prophylaxis.

Steroid avoidance in liver transplantation has been reported to be safe and equivalent to traditional IS in cadaveric and pediatric liver transplantation (1-3). However, the effects of complete steroid avoidance have yet to be reported in adult LDLT. The allograft needs to regenerate and its recovery is often delayed in LDLT as well as in cases of split liver, fatty liver, graft with extended ischemia time or from older donors. The importance of steroids has not been evaluated yet in these disadvantaged liver grafts. Our data suggest that steroid



Acute cellular rejection (ACR)-free survival
in living donor liver transplantation

FIGURE 1. Acute cellular rejection (ACR)-free survival in living donor liver transplantation. The incidence of ACR was similar in both groups (steroid-free; 22.2%, steroid; 23.1%).

avoidance may not be harmful to LDLT patients, and administration of tacrolimus combined with MMF and basiliximab as a steroid substitute seemed to be a safe alternative in adult-to-adult LDLT. This is a pilot study with retrospective com-

parison, and findings should be confirmed on a larger number of cases and with more extended follow up.

HCV recurrence was more frequent in LDLT than in cadaveric liver transplantation in some reports, (4) although this is still under debate. The serum HCV-RNA level early after liver transplantation has been reported to be associated with severe HCV recurrence (5). Our data suggest that the levels in patients in the steroid-free group tend to remain suppressed. These results might represent the possible effects of complete steroid avoidance on HCV recurrence after LDLT.

REFERENCES

1. Reding R, Gras J, Sokal E, et al. Steroid-free liver transplantation in children. *Lancet* 2003; 362(9401): 2068.
2. Ringe B, Braun F, Schutz E, et al. A novel management strategy of steroid-free immunosuppression after liver transplantation: efficacy and safety of tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2001; 71(4): 508.
3. Eason JD, Loss GE, Blazek J, et al. Steroid-free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin induction: results of a prospective randomized trial. *Liver Transpl* 2001; 7(8): 693.
4. Garcia-Retortillo M, Fornis X, Llovet JM, et al. Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology* 2004; 40(3): 699.
5. Sreekumar R, Gonzalez-Koch A, Maor-Kendler Y, et al. Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32(5): 1125.

Portal Venous Reconstruction in a Living Liver Donor With an Anomalous Hepatic Arterial and Portal Venous Anatomy

Shigeru Marubashi, M.D., Keizo Dono, M.D., Ph.D., Masato Sakon, M.D., Ph.D.,
Kunibito Gotoh, M.D., Hidenori Takahashi, M.D., Kazubiko Hashimoto, M.D.,
Masaru Kubota, M.D., Shinji Yamamoto, M.D., Atsushi Miyamoto, M.D., Ph.D.,
Hiroaki Nagano, M.D., Ph.D., Shoji Nakamori, M.D., Ph.D., Koji Urushita, M.D., Ph.D.,
Morito Monden, M.D., Ph.D.

Hepatic arterial and portal venous anomalies in living liver donors are not uncommon. Modified surgical techniques may be required in such circumstances, although the safety of the living donor must always be given top priority. We describe here a successful portal venous reconstruction in a living donor with an anomalous hepatic arterial and portal venous anatomy in which the right anterior and posterior hepatic arteries encircled the main portal vein. Although such an anomaly of hepatic vessels was not frequently encountered, we should be able to alter the surgical strategy to deal with it. This case illustrates the importance of preoperative hepatic artery and portal venous evaluation in all living donors to identify the feasibility of modifying vessel anastomoses in living donors, as well as recipients, before living donor liver transplantation. (*J GASTROINTEST SURG* 2005;9:365–368) © 2005 The Society for Surgery of the Alimentary Tract

KEY WORDS: Liver transplantation, living donor, portal vein, reconstruction

The safety of living liver donors has been emphasized, especially since the death of a living donor for the first time in Japan; several deaths have also occurred in Western countries.¹ Placing the lives of living donors in danger requires great courage. We report the case of a living right lobe liver donor with an unusual arterial anatomy in whom a portal venous reconstruction was inevitable to avoid arterial or portal venous complications in the recipient. This is the first report of a portal vein reconstruction performed in a living liver donor.

CASE REPORT

A 27-year-old man with acute fulminant hepatic failure resulting from a hepatitis B virus infection was transferred to our hospital for evaluation. The patient had been healthy until experiencing a general fatigue 2 weeks before hospital admission. His liver function progressively deteriorated, and he developed encephalopathy 1 week before admission to our hospital. He was intubated, and a sensor catheter for intracranial

pressure monitoring was inserted because of a deep hepatic coma that occurred 3 days before admission to our hospital. His height was 170 cm and his weight was 97.1 kg at the time of admission. The health care team, which included hepatologists and transplant surgeons, discussed the case and concluded that an emergent liver transplantation was necessary to save the patient. A thorough explanation was presented to his family to identify a possible living liver donor. The patient had a younger brother who was 20 years old, but this family member decided not to donate part of his liver. As a result, the only volunteer donor candidate was the patient's mother. The mother was 54 years old and was of small stature. The three-dimensional image of a preoperative multi-detector-row computed tomography (MDCT) scan clearly revealed an anomalous hepatic arterial anatomy in which the right posterior hepatic artery passed behind the main portal vein while the right anterior hepatic artery passed in front of the main portal vein (Figs. 1, 2). The estimated volume of her right liver lobe [calculated using the following equation: $706.2 \times \text{body surface area (m}^2) + 2.4^2$] was 580 mL (40.7% of the

From the Department of Surgery and Clinical Oncology, Osaka University, Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan.
Reprint requests: K. Dono, M.D., Department of Surgery and Clinical Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita City, Osaka 565-0871, Japan. e-mail: kdono@surg2.med.osaka-u.ac.jp

© 2005 The Society for Surgery of the Alimentary Tract
Published by Elsevier Inc.

1091-255X/05/\$—see front matter
doi:10.1016/j.gassur.2004.05.019 365