

変更されているものもあった。

2005年6月にシクロスポリンが用いられているのは72例であった。免疫抑制剤の変更例についてその理由を検討したところ、表3のように、タクロリムスからシクロスポリンへ変更した理由は多岐にわたったが、シクロスポリンからタクロリムスへの変更理由は拒絶反応や肝機能障害であった(表4)。

考 察

信州大学では初期にシクロスポリンによる導入療法を行っていたが、急性拒絶反応、特に当時の肝移植14例のうち2例でステロイド抵抗性の急性拒絶反応を経験し、また、血中濃度が不安定であることなどを考慮して、1993年10月以降の導入療法はタクロリムスとステロイドで行うこととした。シクロスポリンもタクロリムスも、ともに一般的に用いられている薬剤と比較して副作用の発生頻度は高く安全域が狭いため、その使用に当たっては血中濃度を測定しながら投与量を決めていく必要がある。

これら免疫抑制剤使用中に、シクロスポリンの多毛やタクロリムスの手指の振戦など以外の表3,4に示すような症状があるときは、副作用の可能性を考慮して、比較的容易に免疫抑制剤を変更してきた。この結果、使用例数自体がタクロリムス使用例ではシクロスポリン例より多いこともあるが、タクロリムスは多彩な理由でシクロスポリンに変更されていたのに対し、シクロスポリンからの変更例では、拒絶反応と肝機能障害の二つの理由に集中していた。これはこの2項目以外の点について、シクロスポリンの安全性が高いと考えられる可能性が示される。

結 語

現在シクロスポリンは信州大学において、タクロリムス使用例に対するレスキュー療法に主に用いられているが、拒絶反応の発生という観点を除くと安全に用いられていると考えられる。しかし、移植片のみを免疫寛容に導くような薬剤の開発が理想である。

免疫抑制薬

中澤 勇一・宮川 眞一

免疫抑制薬血中濃度測定の臨床的意義

免疫抑制薬のうち、シクロスポリン(CyA)とタクロリムス(Tac)はT細胞でのIL-2・インターフェロン γ などのサイトカインの産生を抑制する免疫抑制剤であるが、消化管での吸収、代謝あるいは排泄が個体間・個体内で顕著に異なっているため、血中濃度をモニタリング(therapeutic drug monitoring: TDM)し、各疾患・病態ごとに設定される至適濃度を維持するように、その投与量を調節しなければならない薬剤である。

免疫抑制薬血中濃度測定の重要性

1. 血中濃度測定の重要性

- 血中濃度低下による臓器移植後の拒絶反応、移植片対宿主病(graft-versus-host disease: GVHD)の発症を予防する。
- 過剰な血中濃度上昇による腎機能障害・中枢神経症状・高K血症・高血圧など濃度依存性副作用の出現を予防する¹⁾。

2. CyAとTac薬物動態²⁾の個人差

【CyAとTacの吸収・代謝・排泄】

- CyAは主に小腸で吸収され、その健常人でのbioavailabilityは平均で30%(5~70%)と報告されている。CyAの小腸での吸収にかかわる因子として腸管の長さ(腸管輸送時間)、胆汁流量、食事摂取(脂肪摂取・それによる胆汁流量変化、消化管運動)が挙げられる。胆汁は乳化剤として働き、その吸収を促進する。
- Tacも同様に小腸で吸収され、健常人、臓器移植後の患者でのbioavailabilityは平均で17~25%と報告されている。CyAと異なり、その吸

収は胆汁流量に影響されないとされている。

- CyA, TacともにチトクロームP-450(CYP)3A4によって主に代謝される。主な代謝部位は肝臓と吸収部位である小腸粘膜である。また、CYP3A4の活性に顕著な個人差・病態による差が認められる。このため肝障害を有する場合には肝での代謝が遅延する。

- 肝臓・小腸粘膜で代謝されたCyA, TacはともにP-糖蛋白質(未変化体・代謝物の担体)を介してそれぞれ胆汁中・小腸管腔内へ排泄される。P-糖蛋白質の発現にも明らかな個人差が認められる。胆汁流出障害・腸管機能異常(下痢など)によりクリアランスは変化する。

正常と異常の判断

1. CyA, Tacの用法と用量

前述したように、CyA, Tacに関するbioavailability, 代謝に個人差があるため、各疾患・病態別に用法として初期投与量が設定されていても、その後は血中濃度を測定し、有効至適濃度を維持できるように投与量を調節する必要がある。移植術直後、CyA, Tacの十分な血中濃度を確保するために持続静注による投与が選択されるが、内服可能時には原則として朝・夕12時間間隔の経口投与に切り替えられる。

2. CyA, TacのTDM

1) 検体

CyA, Tacはともに血液中では血球分画に高濃度に分布する。このため、血漿分離条件などが測定値に及ぼす影響を考慮して、全血をサンプル(抗凝固剤: EDTA-2K)とした測定が行われる。

なかざわ ゆういち, みやがわ しんいち: 信州大学医学部移植外科 ☎ 390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

2) 測定法

● CyA の測定法：高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 法，ラジオイムノアッセイ (RIA) 法，蛍光偏光免疫測定 (FPMA) 法，酵素多量免疫測定 (EMIT) 法，ホモジニアス酵素免疫測定 (CEDIA) 法，ACMIA 法，このうち HPLC 法は研究目的が主であり，RIA 法は外注依頼が一般的である。FPMA 法は一般施設で最も汎用されている方法である。

● Tac の測定法：HPLC 法，酵素免疫抗体 (ELISA) 法，微粒子酵素免疫測定 (MEIA) 法が行われる。ELISA 法は外注検査機関で主に用いられており，感度が高く，低濃度サンプルでも正確な濃度測定が可能である。一方，MEIA 法は感度が劣るものの，迅速な測定が可能であり汎用されている。

3) TDM の実際

臓器移植時には過量投与による副作用の発現と低用量投与による拒絶反応の発現を防ぐために，移植直後には血中濃度の測定を頻回に行い，安定期には1か月に1回を目安に測定を行う。また，投与量を変更する場合，あるいは後述する相互作用のある薬剤の併用開始・中止の場合には必要に応じ頻回に測定する必要がある。

(1) トラフ値(次回投与前の最低血中濃度：CO)によるモニタリング

● CyA, Tac の薬物動態は種々の影響下にあり，食事による吸収の影響，後述する併用薬剤との相互作用による影響を少なくする点において，朝空腹時，併用薬剤内服前のトラフ値測定は優れていると考えられる。

● 臓器移植においては，目的とする有効至適濃度域は移植臓器の種類・術後経過日数・移植施行施設によって異なる。

● 一般に臓器移植後は移植後早期，特に1週～1カ月は拒絶反応の好発時期にあたり，この間は強力な免疫抑制(血中濃度を高く維持)を行い，それ以後徐々に減量する。

● 一般に CyA で十分な免疫抑制を必要とする際には，目標とするトラフ値は 200～300 ng/ml で

あり，一般的な安全な治療レベルは 100～200 ng/ml とされる。臓器移植後はおおよそ経過を通して 100～400 ng/ml に設定されている。

● Tac の血中濃度は 20 ng/ml 以上が中毒域に近い濃度とされ，臓器移植後では術後1カ月まで血中濃度を 10～15 ng/ml，以後減量し 5～10 ng/ml，6カ月以上の長期には 5 ng/ml 前後で維持する施設が多い。

(2) 服薬後2時間値(C2)モニタリング³⁾

● CyA のマイクロエマルジョン製剤であるネオールの開発により，個体内における吸収のばらつきが改善され，投与後の血中濃度に再現性が得られるようになったことを契機に検討されたより精度の高い CyA 濃度のモニタリング法である。

● CyA の C2 モニタリングはトラフ値モニタリングに比べ効果と安全性の指標としての精度が高く，より正確な投与量調節が可能である。心移植・腎移植・肝移植においてはこのモニタリングで拒絶反応と腎障害が有意に減少することが明らかとなっている。

● 脳死肝移植後における CyA の C2 値として，術後6カ月まで 1,000 ng/ml，6～12カ月まで 800 ng/ml，12カ月以降 600 ng/ml，腎移植においては6カ月まで 1,700 ng/ml，6～12カ月まで 1,200 ng/ml が推奨されている。

異常を示す疾患・病態(薬物との相互作用)

CyA, Tac は，さまざまな薬物との相互作用をきたし，この薬物相互作用の機序は以下のように分類される。

(1) CYP3A4(主に肝臓・小腸)で代謝される他の薬剤が併用された場合，CyA, Tac の代謝が拮抗・阻害され，この2剤の血中濃度が上昇する。

(2) 併用薬剤が小腸における CYP3A4 を直接阻害し血中濃度が上昇する。

(3) CYP3A4 を誘導する薬剤との併用により代謝が亢進し血中濃度が低下する。

(1)，(2)では，同時に未変化体・代謝物の担体である P-糖蛋白質も阻害される場合があり，

表1 シクロスポリンとタクロリムスの血中濃度に影響を及ぼす薬剤

- 1) 同一の CYP3A4 で代謝されるため、代謝拮抗にて血中濃度が上昇
 - Ca 拮抗剤：ニフェジピン、ニルバジピン、ジルチアゼム、ニカルジピン
 - 抗真菌剤：クロトリマゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール
 - 抗生物質：エリスロマイシン、ジョサマイシン、クラリスロマイシン
 - HIV プロテアーゼ阻害剤：リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル
 - その他：プロモクリプチン、ダナゾール、シメチジン、オメプラゾール
- 2) 小腸粘膜の CYP3A4 と P-糖蛋白質を直接阻害し血中濃度が上昇
 - グレープフルーツジュース、スィーティー、ザボン
- 3) CYP3A4 が誘導され、代謝が促進され血中濃度が低下
 - 抗てんかん剤：カルマバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン
- 4) CYP3A4 と P-糖蛋白質が誘導され血中濃度が低下
 - リファンピシン
 - 西洋オトギリ草(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品

排出が抑制されることにより血中濃度の上昇が増長される。同様に(3)の作用を有する薬剤の中には P-糖蛋白質の消化管での発現を増加させるものがあり、この場合には排出の亢進により血中濃度の低下が促進される。表1に薬物相互作用の機序別に CyA, Tac と薬物相互作用をきたす薬剤を示す。

関連検査

CyA, Tac の副作用である腎機能障害・高 K 血症に関して定期的な検査が必要である。

検査費用と保険請求

CyA, Tac の TDM に対しては特定薬剤治療

管理料が1カ月に1回算定できる。臓器移植の場合には、移植月を含め3カ月間は3,210点/月、4カ月目より470点/月であり、Behçet病などの自己免疫疾患の場合では初月に750点/月、2カ月目より470点/月となる。

文献

- 1) First MR: Tacrolimus based immunosuppression. J Nephrol 17(Suppl 8) : S25-31, 2004
- 2) Morris RG: Immunosuppressant drug monitoring: Is the laboratory meeting clinical expectations? Ann Pharmacother 39 : 119-127, 2005
- 3) Belitsky P, Dunn S, Johnson A, Levy G: Impact of absorption profiling on efficacy and safety of cyclosporin therapy in transplant recipients. Clin Pharmacokinet 39 : 117-125, 2000

2

生体肝移植ドナーをめぐる諸問題

(3) 生体肝移植ドナーの長期経過

橋倉 泰彦* 池上 俊彦* 中澤 勇一*
小林 聡* 三田 篤義* 宮川 眞一*

Key words : 肝不全, ドナー調査, ドナー合併症, インフォームド・コンセント

要旨

生体肝移植症例数が国内外で増加するなか、ドナーの安全性に関する議論の必要性は高い。国内では、日本肝移植研究会がドナーの術後経過に関する調査を開始し、その解析結果を報告した。そこには、ドナーの周術期合併症の発生率は12.4%であり、再手術が1.2%に対して行われたことなどが示されている。生体肝移植を行っていくうえで、ドナーに関する系統的なデータ集積、並びにその解析結果の継続的な公開は非常に重要である。

あるが、国内外におけるドナー死亡例の報告がみられるなか^{2),3)}、ドナーの安全性に関する議論の必要性は高い。

本稿では、国内外における生体肝移植ドナーの術後経過について、報告例に基づき記述する。

I. 国内における生体肝移植ドナーの術後合併症

この項のポイント

- 日本肝移植研究会によるドナーの術後経過に関する調査が行われている。
- ドナーの周術期合併症の発生率は12.4%と報告されている。

ドナーの術後経過に関する調査は一部の施設で行われ、その結果が報告されてきた^{4),5)}。生体肝移植ドナーの術後経過に関する調査結果を公表していくことは大変重要と考えられる一方で、合併症として扱う基準の差などに起因する施設別調査の限界があり、系統的な全国調査の必要性が指摘されてきた。

はじめに

日本での生体肝移植は1989年に開始され、2003年12月末までに2,667例に対して実施された¹⁾。この間に、対象症例は小児例に比べると成人例が増加し、それに伴って移植グラフトは肝左葉外側区域よりも、左葉および右葉が増加する傾向を示した。生体肝移植における最大の課題がドナーの安全確保であることは、この医療が開始された当初から指摘されてきた点で

1. 術後合併症についての調査

日本肝移植研究会は、2002年4月11日まで

*信州大学医学部外科学講座
(〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1)

に同研究会に登録された生体肝移植1,852件(ドナー1,853名, dual graft 移植のドナー2名を含む)について, これらの移植を実施した46施設を対象とする調査を行った⁶⁾. 質問票には8項目のドナー関連因子(性別, 年齢, レシピエントとの関係, 術後入院期間, 同種輸血, 手術関連死, 手術関連合併症, 再手術)が含まれており, ドミノ肝移植を除く1,841例について解析した.

その結果, 性別は男性943名, 女性898名, 年齢は37±10歳(平均±SD, 中央値35歳, 範囲17~69歳)であった. レシピエントとの関係は両親がもっとも多く, 母親642名, 父親538名で, 次いで子ども248名, 同胞204名, 配偶者165名などの順であった. 周術期に自己血以外の同種輸血が21名のドナーに対して行われた. また調査期間中にドナーの周術期死亡は発

生していなかったが, 228名(12.4%)において244件の合併症が報告された. ドナー手術に関連した合併症の件数を表1に示す.

これらを移植グラフト別にみると, 右葉グラフト例においてドナーの術後胆汁漏が多い傾向が示された(表2). 術後の入院期間は平均15.6±9.6日(中央値14日, 範囲4~124日)で, 右葉および尾状葉付加左葉グラフトのドナーは入院期間が有意に長かった(表2). ドナーの再手術は23名(1.2%)において行われており, その理由は, 胆道合併症10名, 腸閉塞6名, 胃内容うっ滞2名などであった.

2. 術後の健康・心理状態についての調査

さらに日本肝移植研究会ドナー調査委員会(委員長: 里見 進 東北大学教授)は, 本邦における2003年12月末で2,667例の生体肝移植

表1 手術関連合併症

<腹部>	200	<心肺系>	22
肝胆膵	91	胸水	9
胆汁漏	73	肺塞栓	5
持続的な肝機能低下	6	無気肺	4
胆管狭窄	5	気胸	2
胆嚢炎	2	その他	2
膵炎	2	<その他>	22
その他	3	脱毛	8
消化管	69	上肢麻痺	5
胃内容うっ滞	36	抑うつ	3
イレウス	17	発熱	3
消化性潰瘍	12	その他	3
その他	4		
手術創部	29		
感染	27		
ケロイド	2		
その他	11		
腹壁瘢痕ヘルニア	4		
腹腔内膿瘍	3		
その他	4		

[Umeshita, K., et al.: Lancet 362; 687-690, 2003⁹⁾より引用]

表2 移植肝グラフトタイプ別にみたおもな術後合併症と入院期間

グラフトタイプ	ドナー数	合併症		平均入院日数(SD)
		胆汁漏	胃十二指腸	
monosegment(S3)	8	0(0%)	0(0%)	12.3(2.7)
外側区域	753	14(1.9%)	20(2.7%)	14.2(7.6)
後区域	13	0(0%)	0(0%)	14.4(4.3)
左葉	484	9(1.9%)	20(4.1%)	14.0(6.5)
左葉+尾状葉	140	5(3.6%)	4(2.9%)	16.3(12.1)
右葉	443	45(10.2%)	5(1.1%)	19.7(13.0)
合計	1,841	73(4.0%)	49(2.7%)	15.6(9.6)

[Umeshita, K., et al.: Lancet 362; 687-690, 2003⁹⁾より引用]

症例(初回2,595例,再移植68例,再々移植4例)の全ドナーを対象として,健康状態や心理状態などを把握するための調査を行った(http://jlts.umin.ac.jp/および生体肝移植ドナーに関する調査・報告書,2005年3月)。

本委員会は,その目的を,①ドナーの身体的な健康状態,手術前後から現在までのドナーの状況について,できるだけ多面的に把握し,明らかにしていくこと,②その結果をもとにして,移植施設や広く社会からドナーおよびドナーとなる可能性のある人々に対する支援について具体的な提言をすること,としている。その実施方法は,郵送による匿名のアンケート調査であり,ドナーからの返信先を移植医療に直接かかわっていない調査委員とするなど,ドナー経験者の率直な意見を把握するための最大限の努力がなされた。調査票の回収状況は,宛名不明のために返送された256票を除く2,411票のうち1,480票の返信があり,回収率は61.4%であった。その調査結果の要点を以下に記述する(ただし,術後QOLに関する調査結果については別項に譲る)。

1) 術後経過

回答者の手術前の予想と比較して術後経過が「順調だった」909名(61.4%),「どちらともい

えない」364名(24.6%),および「悪かった」203名(13.7%)であった。

2) 術後の入院期間

「10日以内」309名(20.9%),「2週間以内」498名(33.6%),「3週間以内」307名(20.7%),「1カ月以上」118名(8.0%)であり,成人症例に対するドナーの入院期間は,小児症例に対するドナーよりも長い傾向がみられた。

3) 術後に生じた症状

術後経過期間別にみた術後の症状を表3に示す。手術創に関する症状と消化器系の症状の頻度が高く,また,術後4カ月以降1年までの間に外来通院および入院を要したドナーは,それぞれ237名(16.0%),30名(2.0%)であった。その理由となった症状を図1,2に示す。

II. 欧米における生体肝移植ドナーの術後合併症

この項のポイント

- 欧米でもドナーの術後経過に関する調査が行われている。
- 0.4~0.5%のドナー死亡が報告されている。

1. Beaversら(2001年)の報告

Beaversら⁴⁾は,肝右葉を用いた成人生体肝移植が開始された当初より,ドナーの術後合併

表3 術後経過期間別にみた術後の症状を経験するドナーの割合 (%)

	術後3カ月まで	術後4カ月から1年	現在
傷のひきつれや感覚の麻痺	50.1	36.1	18.2
疲れやすい	35.1	27.6	15.7
腹部の膨満感・違和感	29.1	17.6	10.6
傷のケロイド	26.7	23.9	17.0
食欲不振	18.9	5.0	1.3
胃腸の痛み	16.4	10.9	5.6
下痢や便秘	15.7	10.5	9.1
不安や気分の落ち込み	12.5	9.6	5.6
寝つきが悪い・眠りが浅い	11.1	7.0	4.9
我慢できないほどの傷の痛み	11.0	1.6	0.3
傷から膿が出たこと	10.8	0.5	0.0
頭部の脱毛	8.4	1.4	0.7
吐き気や嘔吐	8.2	2.2	1.3
肝機能検査の異常	7.4	4.0	1.9
胆汁の漏れ	6.8	0.9	0.0
生理不順	5.9	2.7	1.2
貧血	5.6	3.8	2.3
胸水・腹水	4.0	0.3	0.0
体のむくみ(浮腫)	2.9	1.5	1.3
性生活の困難	2.5	1.8	0.5
1人当たり症状数の平均	2.9	1.8	1.2

注：「現在の症状」については術後1年以上経過していない者が含まれるため、2003年に手術を受けた268名を除外した。

〔日本肝移植研究会 URL より引用〕

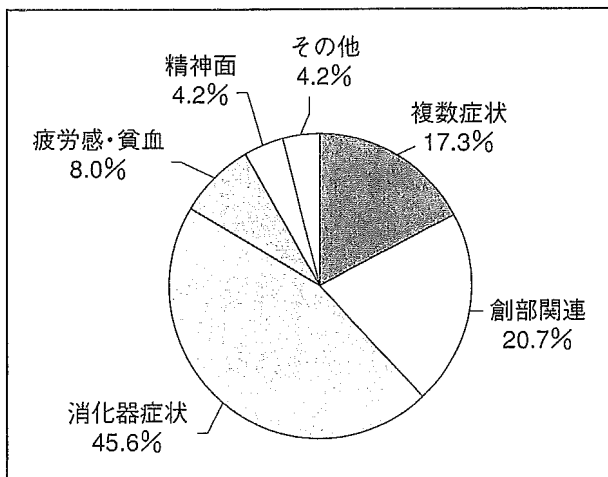


図1 ドナーが外来通院を必要とした症状 (4カ月～1年)
〔日本肝移植研究会 URL より引用〕

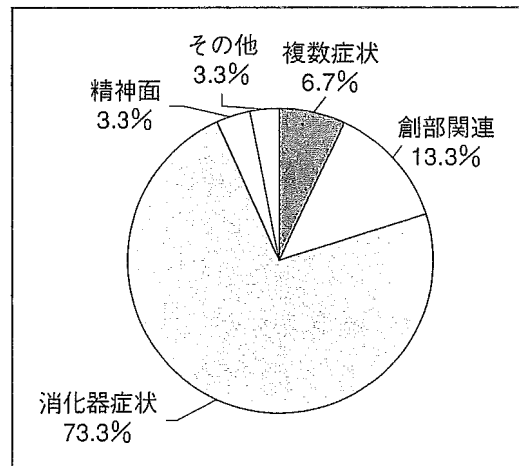


図2 ドナーが入院を必要とした症状 (4カ月～1年)
〔日本肝移植研究会 URL より引用〕

症の実態を把握し、その情報をドナー候補者に提供することの重要性を指摘してきた。

2001年、彼らはNorth Carolina大学で行われた生体肝移植ドナー27例について12-Item Short-Form Survey(SF-12)による調査成績を報告した⁴⁾。そのなかで、ドナーが術直後に合併症があったと認識した率は40%であり、それらの合併症が診療録に記載されていた率は60%であった。再入院を要する合併症を有したドナーは22%、回復までには要した期間は平均12週間(1~52週間)で、92%のドナーが術前と同じ職場に復帰した。また、レシピエントの術後経過に関係なく、100%のドナーが、ドナーとなったことについて肯定的な回答を寄せた。

さらに彼らは、1995~2001年の生体肝移植ドナーに関する英文報告を調査した⁷⁾。その結果、211件の文献報告のうち、ドナーの術後経過を具体的に示したものは12件と限られており、それらによる合併症の発生頻度は0~67%であった。施設によってどの範囲を合併症として扱うかの差が影響しているものと考えられ、標準化された報告に基づく系統的なデータベース整備が必要と提唱した。なお、この調査によると、肝右葉を提供したドナーの入院期間は9.9日、職場復帰までの期間は2.4カ月、“完全に”回復するまでの期間は3.4カ月であった。

2. NIH (2002年)

2002年に米国The National Institutes of Healthで開催された生体肝移植に関する会議⁸⁾によると、生体肝移植ドナーの合併症の発生率の集計結果は21%、その内訳では胆道合併症(胆汁瘻、胆管狭窄)が3~8%と高頻度であった。

3. Brownら(2003年)の報告

2003年には、Brownら²⁾が、米国の42施設(計449例の成人生体肝移植を実施)の調査結果を報告した。それによると、ドナー手術後の合併症の発生頻度は14.5%、再入院を要したものが8.5%、また再手術または輸血を要したものは4.9%であった。調査期間(生体肝移植実施が1997~2000年)のドナー死亡は1名であった。しかし、その報告のなかで調査期間後に2名のドナー死亡(1名は右葉切除後3日、ほかの1名は術後2年の自殺)、並びに3名が肝移植待機リストに載った(移植実施、待機中に死亡、待機中に肝機能改善が各1名)ことに基づき、“catastrophic complication”の発生率は0.4%と記載している。このほか、ドナー死亡は欧州で4名⁹⁾が報告され、その頻度は0.5%である。留意すべきは、全世界での生体肝移植症例数の正確な把握は困難であるとともに、死亡率と合併症発生率は過小評価となっている可能性が否定できない点³⁾である。

おわりに

これまでも日本肝移植研究会が行ってきたように、生体肝移植ドナーに関する系統的なデータの集積とその継続的な公開は、生体肝移植を評価し、ドナー候補者に適切な術前説明を行っていくうえで非常に重要と考えられる。

文 献

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告。移植 39；634-642, 2004
- 2) Brown, R. Jr., Russo, M., Lai, M., et al. : A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N. Engl. J. Med.* 348 ; 818-825, 2003
- 3) Pomfret, E. A. : Early and late complications in the right-lobe adult living donor. *Liver Transpl.* 9 ; S45-S49, 2003

- 4) Beavers, K. L., Sandler, R. S., Fair, J. H., et al. : The living donor experience : donor health assessment and outcomes after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 7 ; 943-947, 2001
- 5) Chisuwa, H., Hashikura, Y., Mita, A., et al. : Living liver donation : preoperative assessment, anatomic considerations, and long-term outcome. *Transplantation* 75 ; 1670-1676, 2003
- 6) Umeshita, K., Fujiwara, K., Kiyosawa, K., et al. : Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet* 362 ; 687-690, 2003
- 7) Beavers, K. L., Sandler, R. S. and Shresta, R. : Donor morbidity associated with right lobectomy for living donor liver transplantation to adult recipients : a systematic review. *Liver Transpl.* 8 ; 110-117, 2002
- 8) Shiffman, M. L., Brown, R. S. Jr., Olthoff, K. M., et al. : Living donor liver transplantation : summary of a conference at The National Institutes of Health. *Liver Transpl.* 8 ; 174-188, 2002
- 9) Adam, R., McMaster, P., O'Grady, J. G., et al. : Evolution of liver transplantation in Europe : report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 9 ; 1231-1243, 2003

Summary

Donor Health Assessment and Outcome After Living Donor Liver Transplantation

Yasuhiko Hashikura*, Toshihiko Ikegami*,
Yuichi Nakazawa*, Akira Kobayashi*,
Atsuyoshi Mita* and Shin-ichi Miyagawa*

Living donor liver transplantation has gained popularity over the last decade. When looking at outcomes after living donor liver transplantation, both donor and recipient outcomes must be examined. The Japanese Liver Transplantation Society has reported that the risk factor for complications after donor hepatectomy is 12.4% and 1.2% of the donors needed reoperations. Among the complications, biliary leakage is the main surgical complication in donors. Careful analysis of outcome data is necessary to fully realize the risk-benefit ratio of this procedure.

Key words : liver failure, donor survey, donor complication, informed consent

**Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto, Nagano 390-8621, Japan*

生体肝移植におけるドナー評価*

信州大学医学部外科学講座 (一)

橋倉 泰彦 中澤 勇一 小林 聡
浦田 浩一 三田 篤義 池上 俊彦 宮川 眞一

* Donor evaluation in living donor liver transplantation

キーワード：ドナー肝切除，成人生体肝移植，ドナー合併症，ドナー調査，ドナー死亡

要旨：生体肝移植におけるドナー評価は，ドナー候補の自発的な意思を前提として，(1) ドナー肝切除を安全に行うことが医学的に可能であること，(2) 移植されるグラフトがレシピエントにおいて長期的に機能するであろうこと，などを確認するプロセスである。その重要性については生体肝移植医療の開始当初から強調されており，近年になって国内外からドナー評価とドナーの術後経過に関する報告が増加している。欧米に比べて脳死肝移植例数が限られているわが国では，生体肝移植以外の選択肢は限られている現状にある。このため，ドナー候補の「選択の自由」を確保することが重要であり，あわせてドナー術後合併症への対策と，十分に配慮されたインフォームド・コンセントが必要である。

■■■

はじめに

生体肝移植における最も重要な課題がドナーの安全確保であることは，この医療が開始された当初から指摘されてきた。国内外におけるドナー死亡例の報告がみられるなかで^{1,2)}，ドナーの安全に関する議論の必要性はさらに高まり，ドナーの評価や術後経過に関する報告が増加する傾向にある。本稿では，国内外における生体肝移植のドナー評価とドナーの術後経過について記述する。

■■■

生体肝移植におけるドナー評価とは

肝移植適応のある患者に対して生体ドナーとなることへの申し出があった場合，そのドナー候補に対して以下の4点を中心とした精査および検討が行われる。この過程は生体肝移植術前において特に重要である。

- (1) ドナーの自発的意思の確認
- (2) ドナー手術の安全確保

- (3) ドナーの解剖学的検査に基づく術式の選択
- (4) グラフトの長期的な機能（血液型不適合肝移植など）の予測

■■■

生体肝移植におけるドナー評価の流れと現状

1. ドナー候補に対する段階的評価

信州大学におけるドナー評価過程を表1に示す。レシピエントが成人の場合には，初期段階でCT volumetryによるグラフト容積計測を行う。また，ドナーの脂肪肝についてはmacrovesicularで30%以上であれば適応外とし，20%未満，あるいは20%以上であっても運動や食事療法によって20%未満になり得た場合に適応としている。20%以上30%未満についてはレシピエントの状態，ドナー年齢，グラフト容積などを判断材料にする。なお，急性肝不全症例などの緊急患者の準備にあたっては，表1に示す各段階を順を追って進める時間的余裕はなく，これらが並行して行われる。

表1 ドナー評価のプロセス*

・ 第一段階
生体肝移植および脳死移植についての全般的な説明
生体肝移植ドナーの条件について説明
ドナー候補自身が生体肝移植に関する説明を十分に理解し受け入れていることの確認
ドナー候補の既往歴, 家族歴の聴取および診察
レシピエントが成人の場合, ドナー候補の腹部 CT による肝 volumetry
・ 第二段階
血液型, 血液生化学, 血液凝固能, 検尿
ウイルス (HAV, HBV, HCV, HIV, HTLA, CMV, EBV)
腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, AFP)
心肺機能
胸腹部 X 線, 腹部超音波, 腹部 CT, 腹部 MRI, MRCP
ドナー候補の自己血貯血開始
精神医学的評価
・ 第三段階
腹部血管造影 (造影 CT で読影困難な場合に限る)
40 歳以上のドナー候補に関する癌スクリーニング
肝生検 (脂肪肝が疑われる場合, レシピエント原疾患が遺伝性疾患である場合など)
HLA, リンパ球クロスマッチ
適応評価委員会 (内科, 小児科, 放射線科, 麻酔科, 外科医からなる)
倫理委員会

*: 各段階は概念的なものであり必要に応じて順序は変更される。特に緊急時にはこれらが並行して行われる。

表2 ドナーとして不適切と評価された理由

肝機能障害	8
脂肪肝	7
意思の変更	6
グラフト容積 (CT volumetry) の不足	6
ウイルス性肝炎	3
成人 T 細胞性白血病 (抗体陽性)	2
高齢	1
喘息	1
糖尿病	1
虚血性心疾患	1
家族性アミロイドポリニューロパチー	1
妊娠中	1
合計	38

(文献4より引用・改変)

ドナーの精神医学的評価は重要であり, そのためには移植医療全般および生体からの臓器提供にかかわりを持つ専門家による面接が望ましい。特に緊急移植例では, このための時間をいかに確保するか, また冷静に判断する状況をどのようにして提供するかを苦慮することがある。

2. 国内におけるドナー評価

Chisuwa ら³⁾は信州大学における生体肝移植のドナー評価について報告した。それによると, 177 例の症例に対し, ドナー候補として 203 名からの申し出があった。203 名のドナー候補のうち 38 名 (19%) が表 2 に示す理由でドナーとなることは適切でないと評価され, 165 名のドナー候補が適応ありとされた。そのうちの 2 名は, ほかのより適切なドナー候補の存在によって, また 3 名は患者の移植前死亡によってドナーとはならなかった。その結果, 160 例に生体肝移植が行われた。当初のドナー候補者数を分母とすると生体肝移植実施率は 79% である。

3. 欧米におけるドナー評価

ドイツの Essen 大学から, 同施設で 1998~2003 年に行われた生体肝移植での術前評価について詳細な報告がなされた⁴⁾。レシピエント候補となった患者は成人 297 名, 小児 52 名で, ドナー候補はそれぞれに対して 622 名, 78 名であった。実際に生体肝移植が行われた数は成人 89 例, 小児 22 例で, 当初のドナー候補者数を分母とする

と生体肝移植実施率はそれぞれ成人 14%，小児 28%であった。

このほかにもドナー評価に関する報告はみられるが^{5,6)}，それぞれにおいて調査対象が異なり，それらの結果を単純に比較することは適切でない。ただし，欧米では術前評価中に脳死肝移植が実施されることがあるのに対し，日本では当初から生体肝移植に焦点を絞っている場合が多いことが，日本と欧米での生体肝移植実施率の差につながっている可能性は高い。



グラフトタイプの選択

小児レシピエントに対しては肝左葉ないしは外側区域がグラフトとして用いられる。一方，成人レシピエントに対しては，肝左葉，尾状葉合併左葉，右葉，後区域が選択される^{7,8)}。また，代謝性疾患などでは補助的部分同所性肝移植 (auxiliary partial orthotopic liver transplantation : APOLT) も選択枝に含まれる。これらの選択基準は施設によって異なっているが，施設ごとのポリシーに基づいたインフォームド・コンセントに従って決定されているのが現状である。



ドナーの術後経過

1. 国内での調査結果

ドナーの術後経過に関する調査は一部の施設で行われ，その結果が報告されてきた^{3,9,10)}。生体肝移植ドナーの術後経過に関する調査結果を公表していくことは重要とされる一方で，合併症として扱う基準の差などに起因する施設別調査の限界があり，系統的な全国調査の必要性が指摘されてきた。

日本肝移植研究会は，2002年4月11日までに同研究会に登録された生体肝移植 1,852 件 (ドナー 1,853 名，dual graft 移植のドナー 2 名を含む) について，これらの移植を実施した 46 施設を対象とする調査を行った¹⁰⁾。質問票には 8 項目のドナー関連因子 (性別，年齢，レシピエントとの関係，術後入院期間，同種輸血，手術関連死，手術関連合併症，再手術) が含まれており，ドミノ肝移植を除く 1,841 例について解析した。その

表 3 手術関連合併症

1. 腹部	200
(1) 肝胆膵	91
胆汁漏	73
持続的な肝機能低下	6
胆管狭窄	5
胆嚢炎	2
膵炎	2
そのほか	3
(2) 消化管	69
胃内容うっ滞	36
イレウス	17
消化性潰瘍	12
そのほか	4
(3) 手術創部	29
感染	27
ケロイド	2
(4) そのほか	11
腹壁癒痕ヘルニア	4
腹腔内膿瘍	3
そのほか	4
2. 心肺系	22
胸水	9
肺塞栓	5
無気肺	4
気胸	2
そのほか	2
3. そのほか	22
脱毛	8
上肢麻痺	5
抑うつ	3
発熱	3
そのほか	3

(文献 10 より引用)

結果，性別は男性 943 名，女性 898 名，年齢は 37±10 歳 (平均±SD，中央値 35 歳，範囲 17～69 歳) であった。レシピエントとの関係は両親が最も多く，母親 642 名，父親 538 名で，ついで子供 248 名，同胞 204 名，配偶者 165 名などの順であった。周術期に自己血以外の同種輸血が 21 名のドナーに対して行われた。また，調査期間中にドナーの周術期死亡は発生していなかったが，228 名 (12.4%) において 244 件の合併症が報告された。ドナー手術に関連した合併症の件数を表 3 に示す。これらを移植グラフト別にみると，右葉グラフト例においてドナーの術後胆汁漏が多い傾向が示された (表 4)。術後の入院期間は平均

表4 移植肝グラフトタイプ別にみた主な術後合併症と入院期間

グラフトタイプ	ドナー数	合併症		平均入院日数 (SD)
		胆汁漏	胃十二指腸	
1. monosegment (S3)	8	0 (0%)	0 (0%)	12.3 (2.7)
2. 外側区域	753	14 (1.9%)	20 (2.7%)	14.2 (7.6)
3. 後区域	13	0 (0%)	0 (0%)	14.4 (4.3)
4. 左葉	484	9 (1.9%)	20 (4.1%)	14.0 (6.5)
5. 左葉+尾状葉	140	5 (3.6%)	4 (2.9%)	16.3 (12.1)
6. 右葉	443	45 (10.2%)	5 (1.1%)	19.7 (13.0)
合計	1841	73 (4.0%)	49 (2.7%)	15.6 (9.6)

(文献 10 より引用)

15.6±9.6日(中央値14日,範囲4~124日)で,右葉および尾状葉付加左葉グラフトのドナーは入院期間が有意に長かった(表4).ドナーの再手術は23名(1.2%)に対して行われており,その理由は,胆道合併症10名,腸閉塞6名,胃内容うっ滞2名などであった.

さらに日本肝移植研究会ドナー調査委員会(委員長:里見進・東北大学教授)は,わが国における2,667例の生体肝移植症例(初回2,595例,再移植68例,再々移植4例:2003年12月末)の全ドナーを対象として,健康状態や心理状態などを把握するための調査を行った(<http://jlts.umin.ac.jp/>および生体肝移植ドナーに関する調査・報告書,2005年).本委員会は,その目的を,(1)ドナーの身体的な健康状態および,手術前後から現在までのドナーの状況について,できるだけ多面的に把握し,明らかにしていくこと,(2)その結果をもとにして,移植施設や広く社会からドナーおよびドナーとなる可能性のある人々に対する支援について具体的な提言をすること,としている.その調査方法は郵送による匿名のアンケート形式であり,ドナーからの返信先を移植医療に直接かかわっていない調査委員とするなど,ドナー経験者の率直な意見を把握するための最大限の努力がなされた.調査票の回収状況は,宛名不明のために返送された256票を除く2,411票のうち1,480票の返信があり,回収率は61.4%であった.その調査結果の要点を以下に記述する.

1) 術後経過

回答者の手術前の予想と比較すると,術後経過

は「順調だった」909名(61.6%),「どちらともいえない」364名(24.7%),および「悪かった」203名(13.8%)であった.

2) 術後の入院期間

「10日以内」309名(21.1%),「2週間以内」498名(33.9%),「3週間以内」307名(20.9%),「1か月以上」118名(8.3%)であり,成人症例に対するドナーの入院期間は,小児症例に対するドナーよりも長い傾向がみられた.

3) 術後に生じた症状

手術創に関する症状と消化器系の症状の頻度が高く,術後4か月目以降1年までの間に外来通院および入院を要したドナーは,それぞれ237名(16.7%),30名(2.0%)であった.

2. 欧米での調査結果

Beaversら⁹⁾は,肝右葉を用いた成人生体肝移植が開始された当初からドナーの術後合併症の実態を把握し,その情報をドナー候補に提供することの重要性を指摘してきた.2001年,彼らはNorth Carolina大学で行われた生体肝移植ドナー27例について12-Item Short-Form Survey (SF-12)による調査成績を報告した⁹⁾.そのなかで,ドナーが術直後に合併症があったと認識した率は40%であり,しかし,それらの合併症が診療録に記載されていたのは60%に過ぎなかったとしている.再入院を要する合併症を有したドナーは22%,回復までには要した期間は12週間(1~52週間)で,92%のドナーが術前と同じ職場に復帰した.また,レシピエントの術後経過に関係なく,100%のドナーが,ドナーとなったことについて肯定的

な回答を寄せた。さらに彼らは、1995～2001年の生体肝移植ドナーに関する英文報告をレトロスペクティブに調査した¹¹⁾。その結果、211件の文献報告のうち、ドナーの術後経過を具体的に示したものは12件と限られており、それらによる合併症の発生頻度は0～67%であった。施設によってどの範囲を合併症として扱うかの差が影響しているものと考えられ、標準化された報告に基づく系統的なデータベース整備が必要と提唱した。なお、この調査によると、肝右葉を提供したドナーの入院期間は9.9日、職場復帰までの期間は2.4か月、「完全に」回復するまでの期間は3.4か月であった。

2002年に米国のThe National Institute of Healthで開催された生体肝移植に関する会議によると、生体肝移植ドナーの合併症の発生率の集計結果は21%、その内訳では胆道合併症(胆汁瘻、胆管狭窄)が3%から8%と高頻度であった¹²⁾。

2003年には、Brownら¹⁾が米国の42施設(計449例の成人生体肝移植を実施)における調査結果を報告した。それによると、ドナー手術後の合併症の発生頻度は14.5%、再入院を要したものが8.5%、また、再手術または輸血を要したものは4.9%であった。調査期間(生体肝移植実施が1997～2000年)のドナー死亡は1名であった。しかし、その報告のなかで調査期間後に2名のドナー死亡(1名は右葉切除後3日、他の1名は術後2年の自殺)、ならびに3名が肝移植待機リストに載った(移植実施、待機中に死亡、待機中に肝機能改善が各1名)ことに基づき、“catastrophic complication”の発生率は0.4%と記載している。このほか、ドナー死亡は欧州で4名が報告され¹³⁾、その頻度は0.5%である。留意すべきは、全世界での生体肝移植症例数の正確な把握は困難であるとともに、死亡率と合併症発生率は過小評価となっている可能性が否定できない点である²⁾。



おわりに

生体肝移植のドナー評価とドナーの術後経過について、文献的考察を含めて記述した。2002年の

米国におけるドナー死亡の報告以降、欧米では生体肝移植例数が減少している。これは脳死肝移植というもう1つの選択肢があつてのことである。一方、わが国ではその後も生体肝移植が増加しており、これは脳死肝移植が現実的な医療となり得ていないことの反映でもある。このような制約のなかでドナー候補の選択の自由をどのように確保するかは、ドナー評価の過程で終始重要視されなくてはならない。生体肝移植のドナー評価とインフォームド・コンセントはさらにその重要性を増している¹⁴⁾。

文 献

- 1) Brown R Jr, Russo M, Lai M, et al : A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med* **348** : 818-825, 2003
- 2) Pomfret EA : Early and late complications in the right-lobe adult living donor. *Liver Transpl* **9** : S45-S49, 2003
- 3) Chisuwa H, Hashikura Y, Mita A, et al : Living liver donation : preoperative assessment, anatomic considerations, and long-term outcome. *Transplantation* **75** : 1670-1676, 2003
- 4) Valentin-Gamazo C, Malago M, Karlova M, et al : Experience after the evaluation of 700 potential donors for living donor liver transplantation in a single center. *Liver Transpl* **10** : 1087-1096, 2004
- 5) Marcos A, Fisher RA, Ham JM, et al : Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation. *Transplantation* **69** : 2410-2415, 2000
- 6) Russo MW : Evaluating the potential living liver donor. *Liver Transpl* **10** : 1097-1098, 2004
- 7) Hashikura Y, Kawasaki S, Miyagawa S, et al : Recent advance in living donor liver transplantation. *World J Surg* **26** : 243-246, 2002
- 8) Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, et al : Tailoring the type of donor hepatectomy for adult living donor liver transplantation. *Am J Transplant* **5** : 1694-1703, 2005
- 9) Beavers KL, Sandler RS, Fair JH, et al : The living donor experience : donor health assessment and outcomes after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* **7** : 943-947, 2001
- 10) Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K, et al : Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet* **362** : 687-690, 2003
- 11) Beavers KL, Sandler RS, Shresta R : Donor morbidity associated with right lobectomy for living donor liver transplantation to adult recipients : a systematic review. *Liver Transpl* **8** : 110-117, 2002
- 12) Shiffman ML, Brown RS Jr, Olthoff KM, et al : Living donor liver transplantation : summary of a conference at The National Institutes of Health. *Liver Transpl* **8** : 174-188, 2002

- 13) Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al : Evolution of liver transplantation in Europe : report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 9 : 1231-1243, 2003
- 14) Pascher A, Sauer IM, Walter M, et al : Donor evaluation, donor risks, donor outcome, and donor quality of

life in adult-to-adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 8 : 829-837, 2005

(HASHIKURA Yasuhiko, et al 信州大学医学部外科学講座 (一) : ☎ 390-8621 長野県松本市旭 3-1-1)



脳死肝臓移植手術

池上俊彦

信州大学医学部
第一外科講師

宮川眞一

信州大学医学部
第一外科教授

今や本邦においても、肝移植は末期肝疾患に対する唯一の治療法として確立した。1989年から開始された生体肝移植が着実に実績を積み重ねていくなか、97年に臓器移植法が施行され、本邦第一例目の脳死肝移植は99年2月によろやく行なわれた。それから6年が経過した現在、脳死肝移植施行総数は26例であり、本邦における肝移植総数のおよそ1%にすぎない。一方、2004年11月1日までに肝臓移植を希望して日本臓器移植ネットワークに登録された患者は累計で347名であるが、脳死移植を施行されたのは25名（7%）であり、117名（34%）が肝移植を受けることなく死亡している（日本臓器移植ネットワークホームページより引用）。本邦における移植医療のなかで、生体肝移植とともに車の両輪となることが期待されている脳死肝移植であるが、まだ、その道は遠いのが実情である。一方で、本邦においても生体肝移植のドナーの死亡例が報告されたことから、生体肝移植に対する見直しの気運もある。

本稿では、現在高度先進医療として認められている、脳死肝移植の施行までの手順とドナーおよびレシピエント手術の実際について述べる。

表1 脳死肝移植対象疾患

ア) 劇症肝炎
イ) 先天性肝・胆道疾患
ウ) 先天性代謝異常症
エ) 原発性胆汁性肝硬変症
オ) 原発性硬化性胆管炎
カ) 肝硬変（肝炎ウイルス性、二次性胆汁性、アルコール性、その他）
キ) 肝細胞癌
ク) その他

登録・移植施行まで

脳死肝移植の適応疾患は表1のように定められている。脳死肝移植実施施設は、「臓器移植に関する法律」が施行された1997年当初、京都大学、信州大学の2施設であったが、2000年に大阪大学、岡山大学、九州大学、東京大学、東北大学、名古屋大学、北海道大学の7施設が、03年に慶應義塾大学、長崎大学、名古屋市立大学、新潟大学、広島大学の5施設が追加され、現在14施設である。

脳死肝移植を希望する患者は、これらの施設を受診し、診察を受け、十分な説明を受けると評価を受けると、日本肝臓病学会・日本移植学会・肝移植研究会で構成される適応評価

表2 脳死肝移植優先順位

緊急度	
予測余命が1カ月以内	9点
予測余命が1カ月～6カ月以内	6点
予測余命が6カ月～1年以内	3点
予測余命が1年を超えるもの	1点
ABO式血液型	
ABO式血液型が一致	1.5点
ABO式血液型が適合	1点

委員会に適応評価の申請をする。委員会は適応の有無と医学的緊急度を評価する。移植施設はこれにもとづいて日本臓器移植ネットワークに登録申請を行なう。患者が登録料を振り込んだ段階で登録となる。登録後、脳死ドナーが出現するまで、入院あるいは自宅で待機する。

ドナーが現われると、登録患者のなかから血液型が一致あるいは適合し、肝臓の摘出から移植（血流再開）までに許される時間（12時間）を考慮のうえ、確実に搬送できる範囲にいることが条件として患者選択が行なわれる。優先順位は、移植の緊急性（各疾患ごとに決められている）および、ABO血液型の一致あるいは適合を点数化し（表2）、この2項目の合計点が多い順となる。これらの条件がすべて同一の患者が複数存在する場合は、待機期間の長い症例が優先される。

脳死肝移植実施施設にドナー情報が届くと、施設ではただちに対象患者に連絡して、意思確認を行ない、速やかに移植実施施設に来院入院してもらう。そして、最終的な説明を行ない、同意を得て移植の準備を行なうことになる。

費用

2005年2月現在、認定14施設のうち京都大学、信州大学、北海道大学、東北大学、九州大学の5施設で脳死肝移植に対する高度先進医療が認可されており、移植手術費用（施設

により異なる）と臓器搬送費（100万～250万円；搬送距離により異なる）などが患者負担となるが、移植術後の管理費については保険から給付される。高度先進医療が認可されていない施設は高度先進医療の申請中であり、現時点では各施設がそれぞれの方針で対応している。

ドナー手術（全肝切除）

本邦における肝移植ドナーの公式な基準として厚生労働省からの通達があり、表3、表4のようになっている（厚生労働省ホームページより引用）。脳死肝移植の成功のためには、脳死ドナーの状態を的確に評価することが不可欠である。

移植医がドナーの臓器の状態を評価する機会は何回かあるが、まず、臓器移植ネットワークから連絡が入った段階で、資料を元に移植可能かどうか検討する。次に、ドナー病院に到着した時点で、あらためて諸検査値を確認し検討する。さらにドナーが開腹された時点で、肉眼的に肝臓を診察し検討する。その時点で必要なら肝生検を行なう。最後に、レシピエント病院に搬送後、バクテールで確認する。これらの評価に適ったものが最終的にグラフトとして用いられることになる。

ドナー手術（図1）が肝臓のみの摘出を目的としてなされることはまれであり、通常他の臓器の摘出とともに行なわれる。そのために、摘出チームも複数になることが通常であり、臓器摘出の前にはかならず他の臓器の摘出チームと臓器摘出の手順、灌流用チューブの挿入位置、灌流液の種類と量、大血管遮断の位置、血管離断の位置などに関する検討を行なう。

心臓摘出が行なわれる場合には、心臓摘出チームとともに胸骨上縁から恥骨にいたる正中切開で開胸開腹する。開腹したら、まず肝臓を観察し、グラフトとして摘出するかどうか

表3 臓器提供者（ドナー）適応基準（肝臓）

1. 以下の疾患又は状態を伴わないこととする。
 - 1) 細菌、真菌、ウイルス性全身性感染症。特に、HIV抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原などが陽性
 - 2) 悪性腫瘍（原発性脳腫瘍及び治癒したと考えられるものを除く。）
 - 3) 重症糖尿病
 - 4) 1週間以内の腹部、消化管手術及び腹部外傷
 - 5) 高度の高血圧又は長期の低血圧
 - 6) 長期の低酸素状態
 - 7) 病理組織学的に明らかな肝臓の異常
2. 以下の疾患又は状態が存在する場合は、慎重に適応を決定する。
 - 1) 過度の肥満
 - 2) 胆道系手術の既往
 - 3) 重症の熱傷
 - 4) 長期の人工呼吸補助
 - 5) 脳死3日以上
 - 6) HCV抗体陽性
3. ドナーの全身状態を十分把握し、生化学的肝機能検査の成績（特に血中トランスアミナーゼ値、総ビリルビン値、プロトロンビン時間）を基に適応を判定する。
4. 摘出されたドナー肝については、移植前に肉眼的、組織学的に観察し、最終的に適応を検討することが望ましい。

〔平成9年10月16日健医発第1371号〕

かを最終的に判断する。つづいて腹腔内の悪性腫瘍の有無を観察する。両側総腸骨動脈分岐部直上の腹部大動脈を結紮する。つづいて下腸間膜静脈を確保する。食道損傷に注意して、腹部大動脈を腹腔動脈分岐部の中枢で確保する。腹腔内での確保が困難なときは胸腔内で確保することもある。

肝臓固定靭帯を切離した後、肝十二指腸間膜を観察し、破格とくに左胃動脈から分岐する左肝動脈や上腸間膜動脈から分岐する右肝動脈の有無を確認する。総胆管を臍上縁近くで切離し、胆嚢底部に切開をおき、温生食で胆嚢および胆管内を洗浄する。ドナーの循環動態が不安定な場合にはこの時点で灌流を開始する。安定していれば、右胃動脈、胃十二指腸動脈を結紮切離した後、上腸間膜静脈と脾静脈の合流部を露出する。

表4 分割肝移植を実施する場合におけるドナーの望ましい状態等

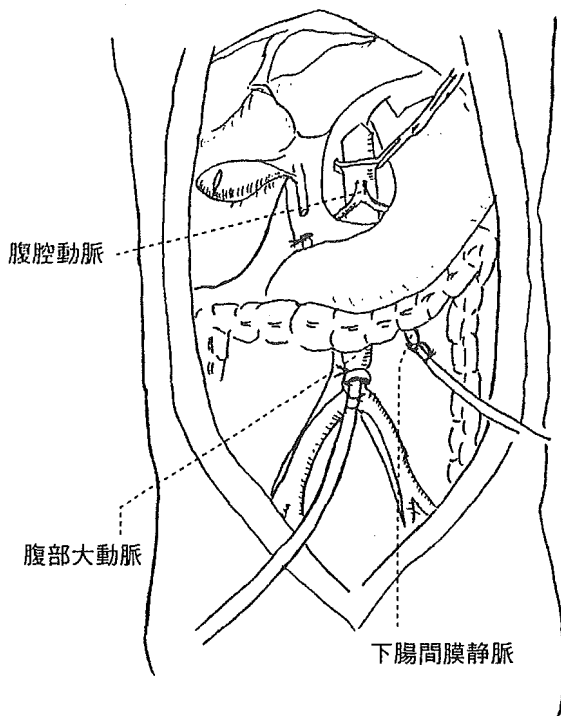
- 1) 60歳以下であること。
 - 2) 循環動態が安定していること。
 - 3) 生化学的肝機能検査で著しい異常がないこと。
 - 4) 肉眼的に脂肪肝が認められないこと。
 - 5) 摘出前の循環管理において、ドナーに対して、カテコラミン等の強心薬が多量に使用されていないこと。（ドパミン及びドブタミンにあっては、15γ〔μg/kg/min〕以下であること。）
- ただし、ドナーがこれらの状態等でない場合であっても、当該レシピエントの主治医が、医学的な観点から総合的に考慮して、移植を実施することが可能であると判断した場合にあっては、分割肝移植を実施することができる。

〔平成11年7月22日健医発第1043号〕

ヘパリンを投与し、腹部大動脈、下腸間膜静脈にカテーテルを挿入する。心臓摘出チームがいるときは彼らが動脈弓を、肝臓摘出チームは横隔膜下の腹部大動脈をクランプし、同時に腹部大動脈および門脈から灌流を開始、心臓摘出チームは胸腔内で下大静脈を切開する。灌流しながら乳酸化リンゲル液のアイススラッシュで腹腔内を満たす。灌流液が終了したらまず心臓摘出チームが心臓を摘出する。

肝臓の摘出は、総肝動脈を腹腔動脈側に剝離し、左胃動脈と脾動脈を結紮切離し、腹腔動脈根部まで剝離する。上腸間膜静脈を頭側に剝離し、臍背側をトンネリングし、臍臓を離断して、門脈本幹、脾静脈を露出して切離する。上腸間膜動脈根部を剝離し、上腸間膜動脈から肝枝が分岐していなければ、腹部大動脈からの上腸間膜動脈の起始部の中枢側で腹部大動脈を切離する。腹部大動脈の中枢側の切離は横隔膜脚のレベルで行なう。最後に下大静脈および左右の腎静脈を露出し、腎静脈の下大静脈への流入部直上で下大静脈を切離し、下大静脈を背側から剝離し、下大静脈に横隔膜を付けるようにして、頭側を切離し、肝臓を摘出する。

図1 ドナー手術 (血管遮断後灌流開始時)



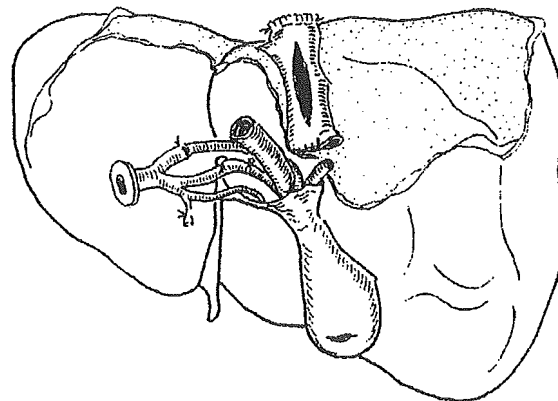
腹部大動脈分岐部直上で大動脈を結紮，そこから中枢に向かいカニューレションされている。腹腔動脈の頭側で腹部大動脈は遮断されている。下腸間膜静脈から門脈内にカニューレションされている。この2本のカニューレションからUW液を灌流する。

バックテーブル手術

ドナー手術室のバックテーブルでは肝臓を保存液ごと二重の透明な袋の中に入れ，それを脾臓の一部，腸間膜リンパ節，腸骨血管とともに氷の入ったクーラーボックスに収め，搬送する。

レシピエント病院に臓器が搬送されたら，ここでもバックテーブル手術を行なう。ここでの目的は，経門脈的に保存液を灌流しながら横隔膜や肝十二指腸間膜内のリンパ節を含む結合組織などの肝臓以外の余分な組織を除去するとともに，血管を吻合しやすいように整えることにある。副肝動脈があり，グラフトの再建すべき動脈が2本以上ある場合には，バックテーブルで1本化しておく(図2)。下大静脈は吻合用に背側に縦切開をおく。

図2 グラフト



2本あった肝動脈は1本にバックテーブルで形成された。

レシピエント手術

脳死肝移植におけるレシピエントの手術は，全肝移植，部分肝移植，分割肝移植，自己肝温存移植などに分けられる。そのいずれも手術自体は，自己肝の摘出(切除)およびグラフトの移植の二つの過程に大きく分けられる点では変わらない。しかし，グラフトに付随する脈管，胆管がどのレベルで切離されているかにより，自己肝摘出の際の脈管，胆管の切離位置が変わる。また，移植は大きく下大静脈(肝静脈)，門脈，肝動脈，胆道の四つの再建過程に分けられるが，それぞれの方法は施設により，症例により，グラフトの状況により異なる。ここでは筆者らの施設での脳死全肝移植の経験¹⁾を中心に述べる。

バイオポンプについてはいろいろな問題点が指摘されているため，筆者らは基本的には用いないこととしている。そのため，肝摘出に際し肝部下大静脈は切除せずに温存し，血流も温存する。グラフトに下大静脈が付いている場合にはレシピエント下大静脈と側々吻合する。また，肝硬変を合併していない例では，門脈うっ血を回避する目的で，自己肝摘出の前に一時的な門脈下大静脈シャントを設置する²⁾。なお，グラフト保存時間を短縮す