

Allergy and Organ Transplant from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. This work was supported in part by grants from the Kyoto University Liver Transplant Indication Committee.

## References

- Kobayashi H, Stringer MD. Biliary atresia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 383–391.
- Kasai M, Kimura S, Asakura Y, Suzuki H, Taira Y, Ohashi E. Surgical treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1968; 3: 655–675.
- Nio M, Ishii T, Sano N, Sasaki H, Kimura D, Ohi R. Current status of 58 patients surviving more than 20 years after Kasai operation. *Jpn J Pediatr Surg* 2002; 34: 960–965.
- Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, Gauthier F, Valayer J, Bernard O. Outcome in adulthood of biliary atresia: A study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology* 2005; 41: 366–371.
- Ohi R, Chiba T, Ohkochi N et al. The present status of surgical treatment for biliary atresia: Report of the questionnaire for the main institutions in Japan. In: *Biliary Atresia*. Ohi R, ed. Japan: Professional Postgraduates Services, Sendai, 1986: 125–130.
- Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999; 30: 606–611.
- Ohi R. Surgery for biliary atresia. *Liver* 2001; 21: 175–182.
- Altman RP, Lilly JR, Greenfield J, Weinberg A, van Leeuwen K, Flanigan L. A multivariable risk factor analysis of portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: Twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg* 1997; 226: 348–353.
- Kawagishi N, Ohkohchi N, Fujimori K et al. Indications for living donor liver transplantation in biliary atresia. *Jpn J Pediatr Surg* 2001; 33: 366–369.
- Fouquet V, Alves A, Branchereau S et al. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: A 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl* 2005; 11: 152–160.
- Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichter JL. Application of reduced-size liver transplantation as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg* 1990; 212: 368–377.
- Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K et al. Impact of graft-size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999; 67: 321–327.
- Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91–96.
- Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg* 1993; 217: 82–91.
- Inomata Y, Kiuchi T, Kim I et al. Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation as an aid for small-for-size grafts in larger recipients. *Transplantation* 1999; 67: 1314–1319.
- Evrard V, Otte JB, Sokal E et al. Impact of surgical and immunological parameters in pediatric liver transplantation: A multivariate analysis in 500 consecutive recipients of primary grafts. *Ann Surg* 2004; 239: 272–280.
- Inomata Y, Tanaka K, Egawa H et al. The evolution of immunosuppression with FK506 in pediatric living-related liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 247–252.
- Egawa H, Oike F, Buhler L et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 403–411.
- Uemoto S, Inomata Y, Egawa H et al. Effects of hypoxemia on early postoperative course of liver transplantation in pediatric patients with intrapulmonary shunting. *Transplantation* 1997; 63: 407–414.
- Ohi R, Nio M, Chiba T, Endo N, Goto M, Ibrahim M. Long-term follow-up after surgery for patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 442–445.
- Howard ER, MacLean G, Nio M, Donaldson N, Singer J, Ohi R. Survival patterns in biliary atresia and comparison of quality of life of long-term survivors in Japan and England. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 892–897.
- Ohhama Y, Shinkai M, Fujita S, Nishi T, Yamamoto H. Early prediction of long-term survival and the timing of liver transplantation after the Kasai operation. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1031–1034.
- Nio M, Sano N, Ishii T, Sasaki H, Hayashi Y, Ohi R. Cholangitis as a late complication in long-term survivors after surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1797–1799.
- Chittmittrapap S, Chandrakamol B, Poovorawan Y, Suwangool P. Factors influencing outcome after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: A logistic regression analysis. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 1077–1082.
- Vilca Melendez H, Vougas V, Muiesan P et al. Bowel perforation after paediatric orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1998; 11: 301–304.
- Soubrane O, el Meteini M, Devictor D, Bernard O, Houssin D. Risk and prognostic factors of gut perforation after orthotopic liver transplantation for biliary atresia. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 2–9.
- Umehita K, Fujiwara K, Kiyosawa K et al. Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet* 2003; 362: 687–690.
- Muraji T, Tsugawa C, Nishijima E et al. Three cases of biliary atresia necessitating liver transplant after normal growth spurt. *J Pediatr Surg* 2002; 38: 855–858.
- Egawa H, Kasahara M, Inomata Y et al. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation* 1999; 67: 712–717.
- Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: Case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 44–53.

## Case Report

# Iatrogenic Amyloid Neuropathy in a Japanese Patient After Sequential Liver Transplantation

T. Goto<sup>a</sup>, T. Yamashita<sup>c</sup>, M. Ueda<sup>c</sup>, S. Ohshima<sup>a</sup>,  
K. Yoneyama<sup>a</sup>, M. Nakamura<sup>d</sup>, H. Nanjo<sup>b</sup>,  
K. Asonuma<sup>b</sup>, Y. Inomata<sup>b</sup>, S. Watanabe<sup>a</sup>,  
M. Uchino<sup>c</sup>, K. Tanaka<sup>e</sup> and Y. Ando<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Gastroenterology and <sup>b</sup>Division of Clinical Pathology, Central Clinical Facilities, Akita University School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan  
<sup>c</sup>Departments of Neurology, <sup>d</sup>Diagnostic Medicine and  
<sup>e</sup>Transplantation, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Kumamoto 860-0811, Japan

\*Corresponding author: Y. Ando,  
yukio@kaiju.medic.kumamoto-u.ac.jp

A 57-year-old woman in Japan, the first recipient of part of a liver from a 58-year-old man with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) amyloidogenic transthyretin Val30Met who had had sensorimotor polyneuropathy in the lower limbs for 3 years, started to develop sensory neuropathy 7 years after transplantation. Before the July 1998 sequential transplantation, she had been in a hepatic coma at the terminal stage of primary biliary cirrhosis and waiting for deceased donor liver transplantation. In September 2004, biopsy samples of her duodenum first showed amyloid deposition. Although biopsy materials in 2005 and 2006 showed no changes in amyloid deposition, decreased temperature sensation and pain in fingertips and toes were detected at a neurologic examination in March 2006. Thus, clinical symptoms of FAP appeared about 2 years after amyloid deposition started. Nerve conduction velocity studies revealed mild to moderate axonal sensory polyneuropathy without demyelination. Our findings confirmed iatrogenic sensory neuropathy induced by amyloid deposition 7 years after sequential liver transplantation.

**Key words:** Amyloid, domino liver transplantation, FAP, polyneuropathy, TTR

**Abbreviations:** FAP, familial amyloidotic polyneuropathy; TTR, transthyretin; ATTR, amyloidogenic transthyretin; PBC, primary biliary cirrhosis; NCV, nerve conduction velocity

Received 29 March 2006, revised 12 June 2006 and accepted for publication 15 June 2006

## Introduction

Several proteins, including transthyretin (TTR), have been identified as amyloidogenic proteins related to familial amyloidotic polyneuropathy (FAP); of these proteins, amyloidogenic transthyretin (ATTR) is the most common throughout the world (1,2). TTR-related FAP is a hereditary amyloidosis in which mutated amyloidogenic proteins accumulate as amyloid fibrils in organs and tissues such as peripheral nerves, heart, kidney, gastrointestinal tract and ocular tissues (3).

FAP can cause various symptoms and signs including polyneuropathy, cardiac and renal dysfunction, gastrointestinal abnormalities and ocular disorders. Although, certain new therapeutic options exist, treatment of FAP is still limited (4,5). At present, because TTR is predominantly synthesized by the liver, liver transplantation is the only established therapy capable of halting production of ATTR and symptoms of FAP (6–8).

The positive outcome of such transplantation has stimulated research and use of more complex procedures, such as sequential (or domino) liver transplantation, in which a resected liver from a patient with FAP is transplanted into a patient with a severe liver disorder or cancer (9). By the end of November 2005, about 1131 liver transplantations for FAP and 430 domino liver transplantations had been performed worldwide (FAP World Transplant Register; retrieved from <http://www.fapwtr.org/index.htm>). Because of the shortage of donor livers, living donor liver transplantation, which utilizes partial liver grafts, has often been performed.

It has been widely accepted that, because FAP is an adult-onset-disease, a long-time elapse before patients receiving an FAP patient's liver via domino transplantation shows symptoms of the disease. Stangou et al. first reported both amyloid deposition and FAP symptoms in a 55-year-old English man (10). No other reports are available on the effect of an FAP patient's liver on amyloid formation and clinical symptoms of FAP after domino liver transplantation. In addition, serial follow-up studies that monitor patients for changes in amyloid deposition after sequential liver transplantation are lacking. Because, nonfibrillar TTR deposition occurs before amyloid deposition (11), such studies should be performed with serial biopsied materials from the second recipients of domino liver transplants.

We describe here the case of a 57-year-old Japanese woman who started to develop sensory polyneuropathy caused by amyloid deposition. We performed serial neurologic and histopathologic examinations of mucosal samples from the patient's duodenum to elucidate changes in TTR and amyloid deposition.

### Case Report

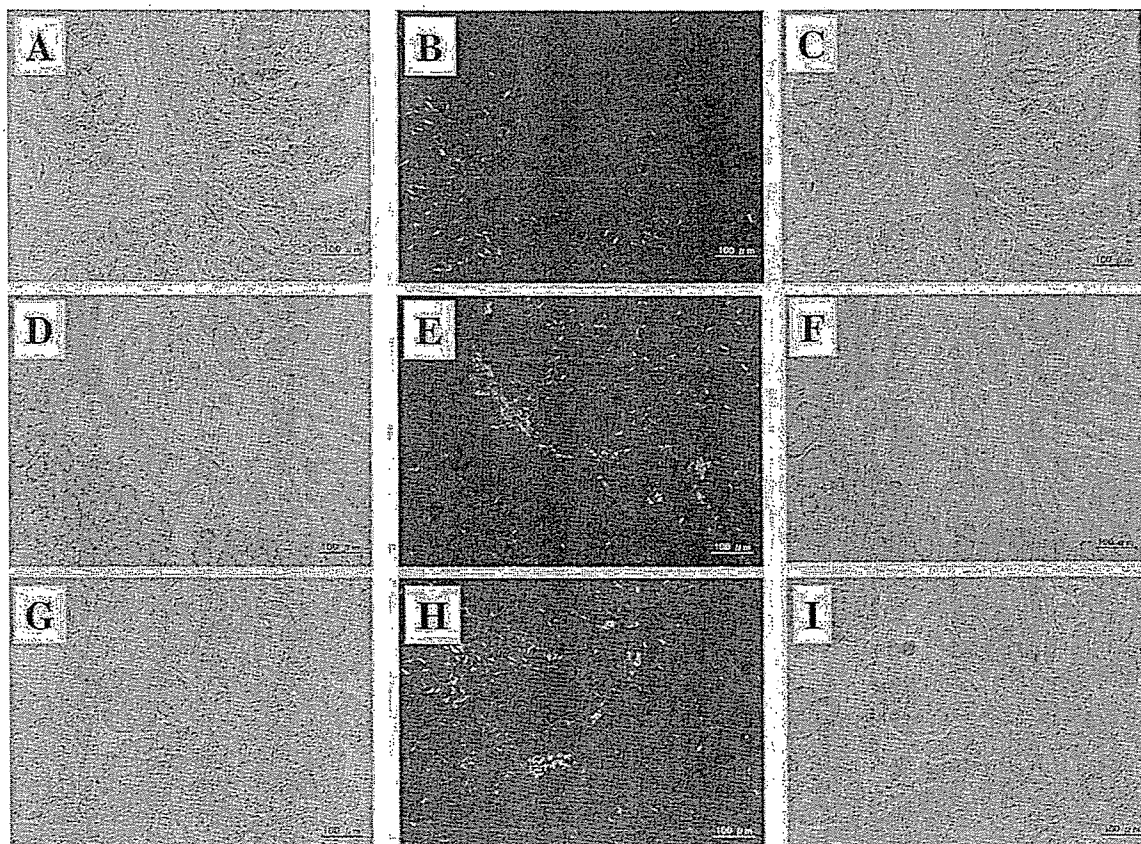
A 58-year-old male patient with FAP ATTR Val30Met received a partial living donor liver graft from his 66-year-old elder brother. The resected liver was again used for two other recipients via the split liver technique. The left lateral segment was transplanted into the woman with primary biliary cirrhosis (PBC) described here, and the right lobe was transplanted into a 17-year-old woman with biliary atresia.

The FAP ATTR Val30Met patient had typical FAP characterized by sensorimotor polyneuropathy, urinary retention, gastrointestinal dysfunction and erectile dysfunction. Liver

function test results were within normal ranges, and at the time of the transplantation, macroscopic examinations of the resected liver revealed a normal organ except for a small amount of amyloid deposition around the hepatic vessel walls.

The 50-year-old recipient who received the left lobe of the FAP patient's explanted liver was in the terminal stage of PBC, and drugs such as ursodeoxycholic acid, steroids and cyclosporine were not effective. She was in a hepatic coma and on the waiting list for deceased donor liver transplantation in Japan. In July 1999, sequential liver transplantation was performed with part of the liver from the 58-year-old male patient with FAP ATTR Val30Met. Although the 17-year-old female patient died of sepsis 3 months after the transplantation, the 50-year-old woman was discharged from the hospital 2 months after the surgery and continued to live at home as a housewife.

Neurologic examinations and serial biopsy studies of the gastrointestinal tract were performed after her discharge, once or twice a year, to determine the presence or



**Figure 1: De novo amyloid deposition.** De novo amyloid deposition was found in submucosal lesions in the duodenum. The presence of Congo red-positive lesions (D, G) was confirmed by polarized light analysis (E, H) and anti-TTR antibody staining (F, I). A, B and C: Biopsy samples obtained in 2002, D, E and F: Biopsy samples obtained in 2004; G, H and I: Samples obtained in 2006. Magnification  $\times 100$ . In samples obtained in 2002, neither amyloid deposition nor TTR positive lesions were detected.

**Table 1:** Comparison of nerve conduction velocity data from 2002 and 2006

| Nerve  | Date | MCV (m/s)   | CMAP (mV) (D/P) | F Latency (ms) | SCV (m/s) | SNAP ( $\mu$ V) |
|--------|------|-------------|-----------------|----------------|-----------|-----------------|
| Median | 2002 | 54.6        | 11.8/6.6        | 25.5           | 60.9      | 10.9            |
|        | 2006 | 54.4        | 10.9/11.3       | 21.8           | 58.4      | <u>5.7</u>      |
| Ulnar  | 2002 | 58.0        | 8.1/7.7         | 26.6           | 60.3      | 7.6             |
|        | 2006 | 66.3        | 6.0/5.3         | 22.0           | 64.1      | <u>2.9</u>      |
| Tibial | 2002 | <u>39.5</u> | 12.0/4.6        | 47.7           |           |                 |
|        | 2006 | 44.5        | 7.3/5.7         | NE             |           |                 |
| Sural  | 2002 |             |                 |                | 46.8      | 9.2             |
|        | 2006 |             |                 |                | 52.2      | <u>0.7</u>      |

Underlining indicates below-normal values. Decrease in SNAP suggests axonal type of sensory neuropathy. MCV = motor conduction velocity; CMAP = compound motor action potential; D = distal; P = proximal; SCV = sensory conduction velocity; SNAP = sensory nerve action potential; NE = not evaluable.

absence of TTR or amyloid deposition (Figure 1 A–C), and neither neurologic disorders nor amyloid deposition were observed until 2003. In September 2004, when the patient was 55 years old, amyloid deposition and TTR colocalization in the biopsy samples of the duodenum were first detected by means of Congo red staining and polarized analysis, and immunohistochemical study with anti-TTR antibody (Figure 1 D–F). Neither anti-human AL nor anti-human AA antibodies reacted with the lesions where Congo red staining was positive. In 2005 and 2006, biopsy samples of the duodenum showed similar results (Figure 1 G–I); no neurologic abnormality was observed. However, in March 2006, when the patient was 57 years old, decreased sensation of temperature and pain in the fingertips and toes were detected by neurologic examination. Achilles tendon reflexes were also reduced; no weakness was observed in muscles of the extremities. She did not complain of other typical FAP symptoms, such as urinary incontinence, diarrhea, orthostatic hypotension, numbness or muscle weakness.

Nerve conduction velocity (NCV) studies of her five left nerves were performed each year; Table 1 provides data from 2002 to 2006. The 2002 studies were normal, but the latest NCV studies revealed abnormally low amplitudes of sensory nerve action potentials in her median, ulnar and sural nerves (Table 1). Compound motor action potentials, motor conduction velocities, and sensory conduction velocities were within normal ranges, however.

## Discussion

We demonstrated here that a 57-year-old female patient who had received part of a liver transplanted from a patient with FAP started to evidence *de novo* amyloid deposition and sensory neuropathy 5 and 7 years, respectively, after the domino liver transplantation. Serial clinical examinations and biopsy studies were performed after the surgery. For 4 years after the transplantation, neither amyloid deposition nor TTR deposition was observed in biopsy gastrointestinal and abdominal fat aspiration samples. However,

as Figure 1 demonstrates, amyloid deposition 5 years after the surgery was confirmed by Congo red staining and polarized light analysis. Congo red positive lesions reacted with anti-human TTR antibody, but not with anti-human AL or AA antibody for clarifying AL amyloidosis and secondary amyloidosis, respectively.

No abnormal changes could be detected in the NCV studies for 6 years after the transplantation. However, 7 years after the operation, axonal sensory polyneuropathy without demyelination, which is a typical neuropathic feature of FAP, was observed (12). In addition, Achilles tendon reflexes were absent, which suggests that a motor disturbance in the lower limbs would appear soon. Although, we could not perform a nerve biopsy because of ethical reasons, we conclude, from all the results of our neurologic and histopathologic examinations, that FAP symptoms started as a result of amyloid deposition in the tissues of this patient. It took about 2 years from the initiation of amyloid deposition before clinical symptoms of FAP appeared.

Use of domino liver transplantation with a liver resected from an FAP patient began in 1995 (9). TTR or amyloid deposition has been documented several years after liver transplantation (11). So far, however, only one patient has started to show both amyloid deposition and clinical manifestations of FAP (11): Stangou et al. reported that a 55-year-old man who had received a liver transplanted from an FAP patient showed sensory polyneuropathy 8 years after the transplantation. Unfortunately, the details of that case are unavailable because the report was a letter to the editor (10). Nevertheless, in our case, the age of the patient and time period after domino liver transplantation were similar to those of the earlier case. Aging may thus be related to the onset of FAP.

Both recipients were older than 50 years. Our three other patients underwent domino liver transplantation when they were younger than 50 years old, and as yet, with more than 5 years of clinical history after the transplantation, they do not evidence any amyloid deposition. Thus, it is speculated that amyloid deposition in patients undergoing

domino liver transplantation may be an age-dependent occurrence. Study of additional cases is needed to determine whether younger recipients would fare better than older recipients.

Different genotypes and phenotypes of FAP ATTR Val30Met patients have been documented in FAP endemic areas: Swedish FAP ATTR Val30Met patients have much later onset disease, and their haplotypes are somewhat different from those of patients in other countries (13,14). Such variations may result in the different age at onset and clinical manifestations of FAP in patients undergoing domino liver transplantation with a liver from an FAP patient.

Domino liver transplantation is normally performed for patients with severe liver disease whose life expectancy is usually only several months. Because of a serious shortage of donor livers worldwide, domino liver transplantation with an FAP patient's liver has value, because patients who receive such a liver have a much longer survival time (15), during which they can work and have a good quality of life.

## Acknowledgments

The authors' work was supported by grants from the Amyloidosis Research Committee; the Pathogenesis, Therapy of Hereditary Neuropathy Research Committee; the Surveys and Research on Specific Disease; the Ministry of Health and Welfare of Japan; the Charitable Trust Clinical Pathology Research Foundation of Japan; and Research for the Future Program Grant; and Grants-in-Aid for Scientific Research (B) 17390254 from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan.

## References

1. Reilly MM, King RH. Familial amyloid polyneuropathy. *Brain Pathol* 1993; 3: 165-176.

2. Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 1996; 3: 44-56.
3. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1057-1062.
4. Ando Y. New therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid* 2003; 10: S55-S66.
5. Nakamura M, Ando Y. Applications of gene therapy for familial amyloidotic polyneuropathy. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 1621-1627.
6. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 113-116.
7. Skinner M, Lewis WD, Jones LA et al. Liver transplantation as a treatment for familial amyloidotic polyneuropathy. *Ann Intern Med* 1994; 120: 133-134.
8. Ando Y, Tanaka Y, Ando E et al. Effect of liver transplantation on autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Lancet* 1995; 345: 195-196.
9. Stangou AJ, Heaton ND, Rela M, Pepys MB, Hawkins PN, Williams R. Domino hepatic transplantation using the liver from a patient with familial amyloid polyneuropathy. *Transplantation* 1998; 65: 1496-1498.
10. Stangou AJ, Heaton ND, Hawkins PN. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med* 2005; 52: 2356.
11. Sousa MM, Ferrao J, Fernandes R et al. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. *Lab Invest* 2004; 84: 865-873.
12. Kobayashi S, Morita H, Asawa T et al. Peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid* 2003; 10: 17-24.
13. Holmgren G, Costa PM, Andersson C et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: Discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet* 1994; 31: 351-354.
14. Ohmori H, Ando Y, Makita Y et al. Common origin of the Val30Met mutation responsible for the amyloidogenic transthyretin type of familial amyloidotic polyneuropathy. *J Med Genet* 2004; 41: e51-e55.
15. Suhr OB, Friman S, Ericzon BG. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients' survival. *Amyloid* 2005; 12: 233-238.

# 左葉を用いた生体肝移植

*Living donor liver transplantation using a left lobe graft*

猪股裕紀洋  
Yukihiko Inomata

岡島 英明  
Hideaki Okajima

■熊本大学医学部附属病院小児外科・移植外科

(イラスト/レオン佐久間)

● key words : 生体肝移植, 左葉, ドナー, レシピエント

最近, 成人生体肝移植では右葉が用いられる頻度が高い。しかし, 大きい小児, あるいは成人でも左葉移植が適応となる症例もあり, 熊本大学では, 全年齢の20%の症例に中肝静脈を含む肝左葉を用いている。われわれが標準的に行っている, 小児, 成人を含めた, 中肝静脈を含み尾状葉を含まない標準的左葉生体肝移植を提示する。

## Ⅰ ドナー手術

### 1. 肝授動

両側の腹直筋を切離する幅の逆T字切開で開腹する(図1)。開腹時, 肝門索は臍近くで切離し, 肝臓側の結紮糸はペアンで把持しておく。開腹したら, 肝鎌状間膜を下大静脈まで切離し, 超音波検査を行い, 中肝静脈走行ラインに沿って, 横隔膜面に電気メスでマーキングをしておく。ついで左冠状間膜の背面にガーゼを挿入し, ガーゼをまな板にして電気メスで, 冠状間膜, 三角間膜を切離する。ついで小網を切開して尾状葉表面を確認し, アランチウス管を下大静脈方向へ追求め, 左肝静脈根部近傍で電気メスでこれを切離する。すると, 尾状葉の頭側端

が明確になり, 尾状葉を押しつけるように尾側へへらで引きながら, 左肝静脈, さらに下大静脈の左側壁が十分みえるように尾状葉を下大静脈から剝離しておく(図2)。アランチウス管に沿って尾状葉との間も剝離し, 肝門部左へ近づく。なお, 小網内に異所性左肝動脈があって大きいときにはこれを保存してグラフト肝摘出時に長く付けて切除する。

### 2. 肝門部処理

胆嚢摘出を行って, 胆嚢管から造影用に5Frのアトム栄養チューブを挿入しておく。肝門部で胆管分岐部を剝離し, 左肝管分岐周辺の組織にヘモクリップ2個を付けて造影を行い, 胆管切離部位を想定しておく(図3)。

左肝動脈は, 術前の画像診断を参考に, 肝十二指腸間膜付近で探し, 周辺組織をドウバーキー鑷子で把持して慎重に神経などを剝離する。動脈にテーピングしてもこのテープを強く引いたりしないように注意する。中肝動脈が右肝動脈から分岐しているときはこれもグラフト肝に付けることになるので, 分岐部を剝離しておく(図3)。右肝動脈には不要な剝離はしな

い。左門脈全周剝離は肝実質剝離開始, 左肝管切離後に行う。

### 3. 肝実質切離, グラフト摘出

動脈の剝離が終了したら, 肝実質切離に入る。切離予完線は, 右および中肝静脈流入部の間から, 中肝静脈本幹に沿ってその約1~2cm右, 肝前縁では中肝静脈末端に一致するところまで, 続いて肝下面で左右肝管分岐部を結ぶ線を電気メスで肝表面にマークして決定しておく(図4)。肝前縁の切離線両側に, 3-0プロリンを支持糸としてかけて牽引に用いる。術者がCUSAを, 第一助手が水出しバイポーラーを右手で用い, 先のやや広いはさみで肝実質を展開する。

左葉切除の場合, 切離線がかなり水平近くなるので, 右葉外側に柄付きガーゼを入れて肝臓を左に起こし, さらにこの助手による創面の展開が操作を容易にする(図5)。バイポーラーの出力は50~60程度に上げる。切離面は凹凸にならないようにすることが最大のコツで, 手術時間の短縮と出血量の減少につながる。右前区域からの流入血管は, 太いものは血管鉗子で挟んで切離し, 5-0プロリンで

の分岐部から、アランチウス管に沿うように、曲がりドゥペーキー鋏子先端部を差し込み、外側区域を持ち上げるようにして肝切離を進める(図7)。このラインを頭側に直線的に進めて肝切離を完了する。

ドナー全身ヘパリン化(1000単位静注)数分後、まず、肝動脈を結紮切離、ついで、左門脈に2-0糸をまわした後、右門脈分岐に狭窄がこないように注意しつつ、かつなるべく長く左門脈がとれるように血管鉗子をかけ、小孔を開けて灌流用チューブを挿入固定、左門脈完全切離、ついで、左中肝静脈に大きめのスプーン型鉗子をかけて閉鎖、縫い代を残して肝静脈を切離しグラフト肝を摘出する(図8)。

左葉切除の場合は体内灌流を原則とし、グラフト予測の3倍容量の灌流液を使用する。肝静脈からの血液が薄くなったら、グラフト肝をベースンへ移す。ドナー肝静脈断端は5-0プロリン連続、門脈は6-0プロリン連続、動脈は4-0絹糸単結紮+4-0タイクロン刺通の二重結紮でそれぞれ閉鎖する。止血を確認し、先に入れておいた胆道チューブから色素を入れて胆汁漏れの有無を確認する。このチューブは、弾性糸で固定し胆道ドレナージ用に体外へ誘導し、約3週後に抜去する。ついで、非陰圧ドレーンを断端と横隔膜面に入れて固定、三層に閉腹する。

#### Ⅳ レシピエント手術

疾患によって全肝摘出までのプロセスはやや異なる。左葉移植症例では胆道閉鎖症が多いと思われるが、本稿では、胆管を含めて解

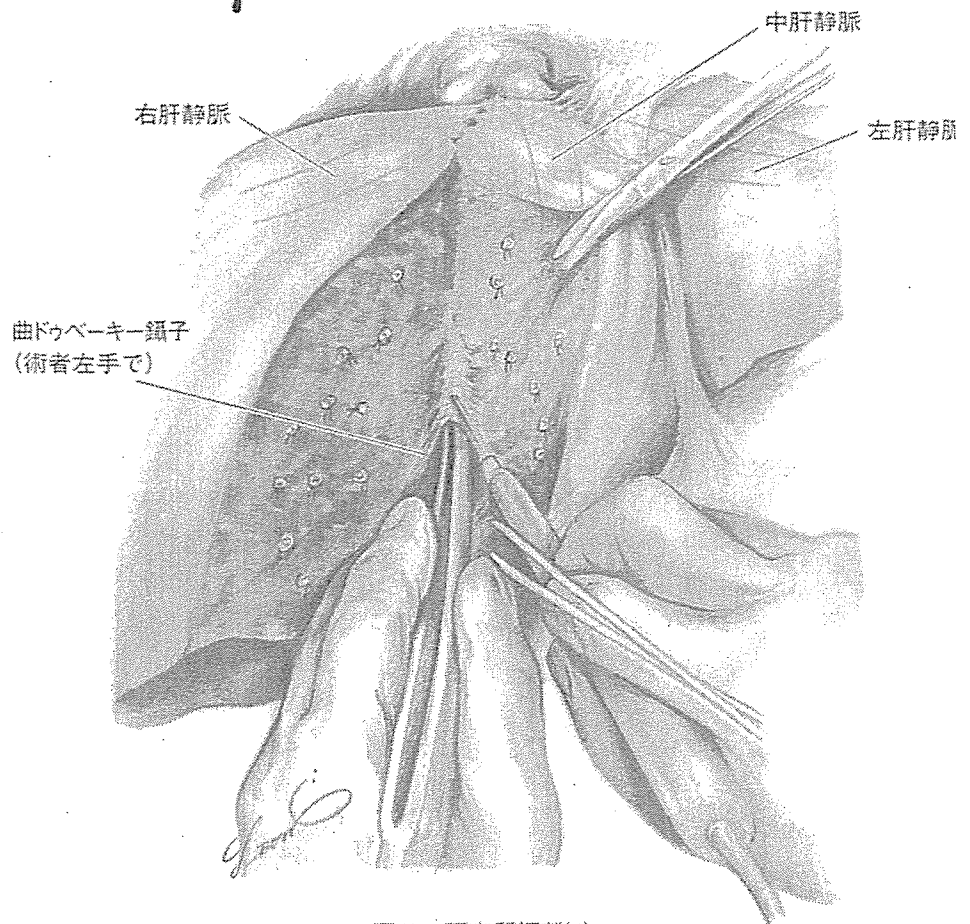


図7 肝実質切離(2)

左門脈テーピングのあと、その分岐部から曲ドゥペーキー鋏子先端を、尾状葉との間に挿入して、グラフト肝を持ち上げ、直線的にラインを決めて切離を続ける

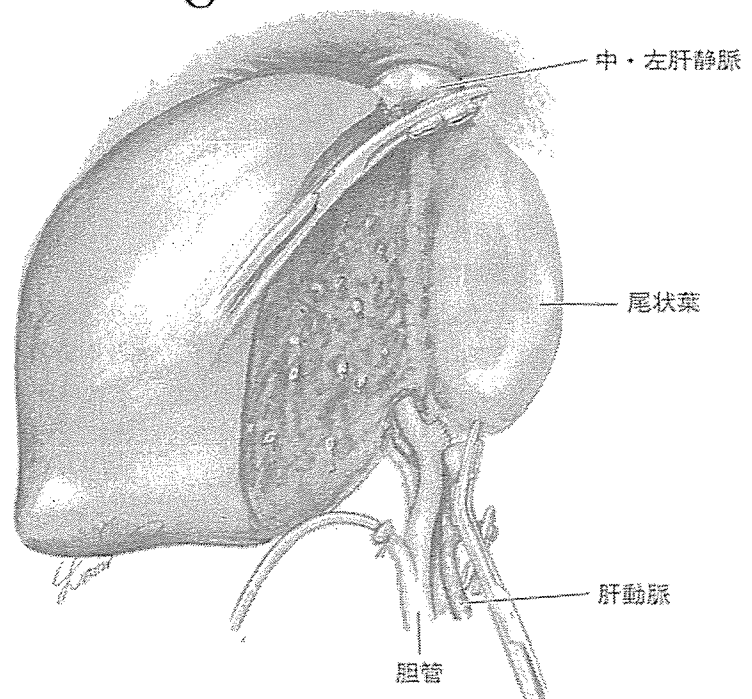


図8 ドナー肝摘出終了

剖学的に正常な、胆道閉鎖症以外の症例を想定して記載する。胆道閉鎖症症例とは、胆管処理と、手術既往による癒着処理がないことが異なる。

### 1. 体位、開腹、肝授動

体位は仰臥位。手術台でのケント鉤支持棒固定位置は、成人では手置き台のすぐ頭側、小児では患者の耳の位置とする。支持棒に渡すバーの高さは、挿管チューブを押さえない限り、できるだけ低めにする。ドナー同様、逆T字切開で開腹する。横切開は、右は、中腋窩線より背側やや上方へ向くくらいまで、左は、腹直筋外縁外までとする(図9)。肋骨弓にかけけるケント鉤の開創フックは、小児では左右各1個、成人では左1個右2個を用いる。

開腹後、肝鎌状間膜を電気メスで肝静脈流入部まで切離する。左三角間膜、冠状間膜を、ドナー同様、電気メスで切離する。右は、まず頭側からのぞき込むようにして横隔膜との間を電気メスで切離、ついで、肝を左前方へ持ち上げて副腎付近の後腹膜を切離して下大静脈前まで至る。副腎部に肝実質に入る静脈がある場合、結紮切離を要する。頭側で、右肝静脈の流入部が確認でき、下大静脈前面との間に三角の隙間がみえる。これがあとで下大静脈靱帯切離の目標になる。

### 2. 肝門部処理

胆嚢は床から剥離せずに、胆嚢動静脈と胆嚢管を剥離し、これをそれぞれ切離する。ただし、胆嚢管は、3cm程度胆管側に残しておき、あとで胆管ステントを入れる余裕があるようにしておく。ま

たこの胆嚢管を胆道再建に用いることがある。胆嚢管から総胆管、総肝管を確認し、全周剥離のうえ肝臓側へできるだけ追求して切離する。胆管剥離時、出血が多いが、できるだけ深く追求し肝実質に切り込むようにして切離、胆管側は開放のまま、肝臓側は出血が強ければプロリン糸で連続縫合で止血しておく。胆管は、結合織をなるべく付けたまま、下方へ剥離していく。肝動脈もできるだけ肝臓側で切離する。動脈切離時には、糸切れて内膜損傷を起こさないように、まず、4-0絹糸でゆるめに結紮し、その遠位側で今度はしっかり二重結紮する。その後、強彎剥離鉗子を肝臓に食い込むようにかけて動脈をその手前で切離する。肝臓側はプロリン糸の刺通結紮をしておく。

3本ある動脈を切離後、手前に動脈をめぐり上げるようにして門脈や胆管から剥離し動脈の可動範囲を長くしておく。門脈も、側副血行を処理しながら、膈内に入るくらいまで十分剥離しておく。近位部にソフトな血管鉗子をかけ、肝臓側には弱彎の剥離鉗子を左右門脈一緒にかけて、やはり肝臓ぎりぎりまで切離する。必要な場合には(下記)右門脈枝を用いて一時的P-Cシャントを作成する。

### 3. 肝後面処理、摘出

尾側から、下大静脈と下大静脈靱帯の間にデマルティ剪刀とよぶ細身の剥離用剪刀を挿入し、先の右肝静脈下の三角に向かってこの先端を出し、これを血管鉗子に入れ替えてクランプ切離することで、靱帯を出血なく安全に処理できる(図10)。

下大静脈靱帯を切離すると下大

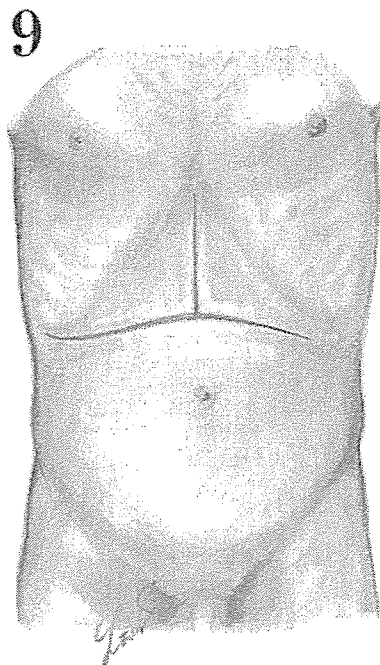


図9 レシビエント皮膚切開

静脈前面が剥離容易となり、短肝静脈を結紮切離していく。PBC、PSC、劇症肝炎などではここの癒着が強い症例もあるが、鈍的剥離、電気メスでの結合織切離を適当に組み合わせていく。下大静脈の損傷があった場合にはあわてず、血管鉗子先端で損傷部をつまんでゆっくり対応を考える。短肝静脈は、周辺が十分剥離されてから結紮切離を行う、「急がば回れ」が損傷を最少にするコツである。

肝硬変が強度の症例では側副血行が確立されているので、門脈下大静脈シャントはおかずに、門脈切離のあと下大静脈前面処理を行う。代謝疾患や劇症肝不全などでは、右門脈枝と下大静脈前面の間に一時的シャントをおいて右門脈を切離してしまうと、肝が持ち上げやすくなり、肝後面処理が容易となる(図11)。肝後面処理は、右肝静脈のテーピングで終了する。

右肝静脈に鉗子をかけてまず切離、ついで左中肝静脈にやや大き



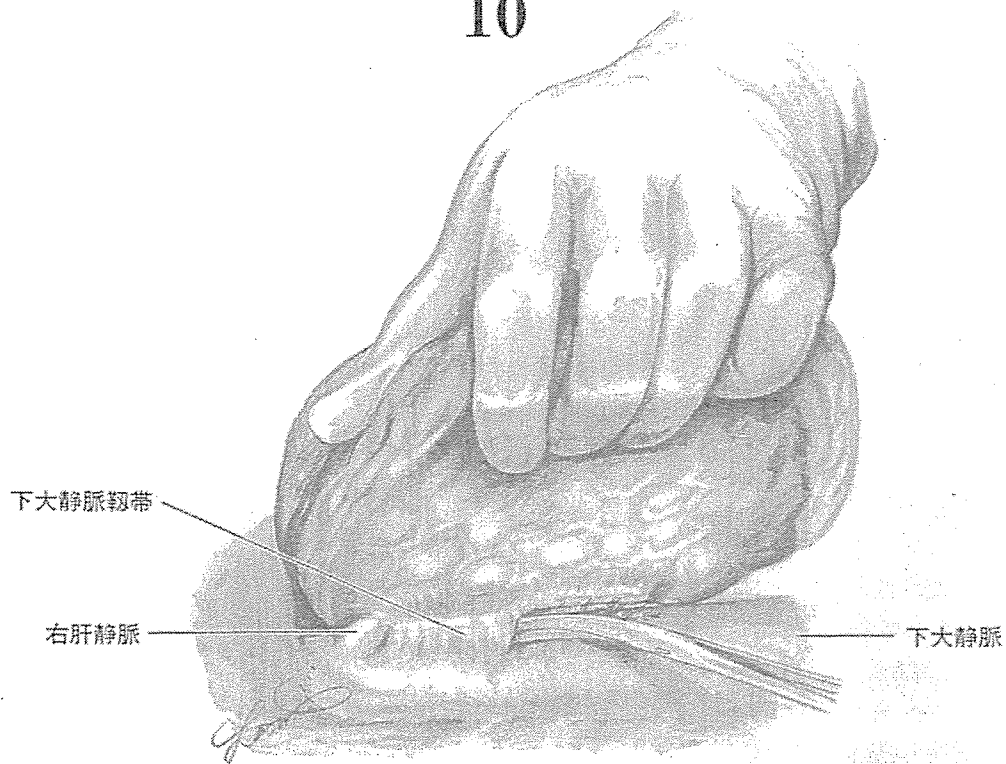


図10 下大静脈靱帯切離  
右肝静脈下縁まで鈍な剝離用剪刀を挿入したのち、血管鉗子をかけて切離、断端は縫合する

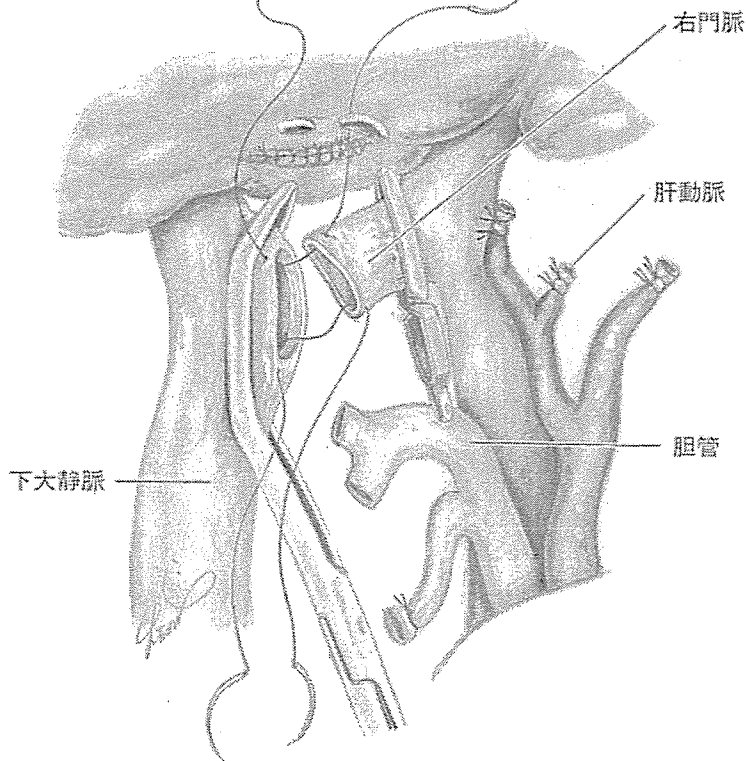


図11 一時的右門脈下大静脈シャント作成

めの鉗子をかけ、肝実質を含めるように静脈根部を長めに残して肝臓を切離する。

#### 4. バックテーブル処理

グラフト肝の左・中肝静脈がメガネ状、あるいは近い2穴（間に肝実質がないとき）は、メガネ状の2穴の間を切開して6-0プロリン連続縫合による形成をする（図12）。門脈内チューブは挿入したままでプットインし、保存液のリリースは、レシピエント体内で行う。

#### 5. 脈管再建

肝静脈、門脈、血流再開、肝動脈顕微鏡吻合、胆管吻合、の順で進める。

##### 1) 肝静脈再建

レシピエント側は、通常、左・中肝静脈を1穴にしたものを再建部位とする。右肝静脈断端は5-0

12

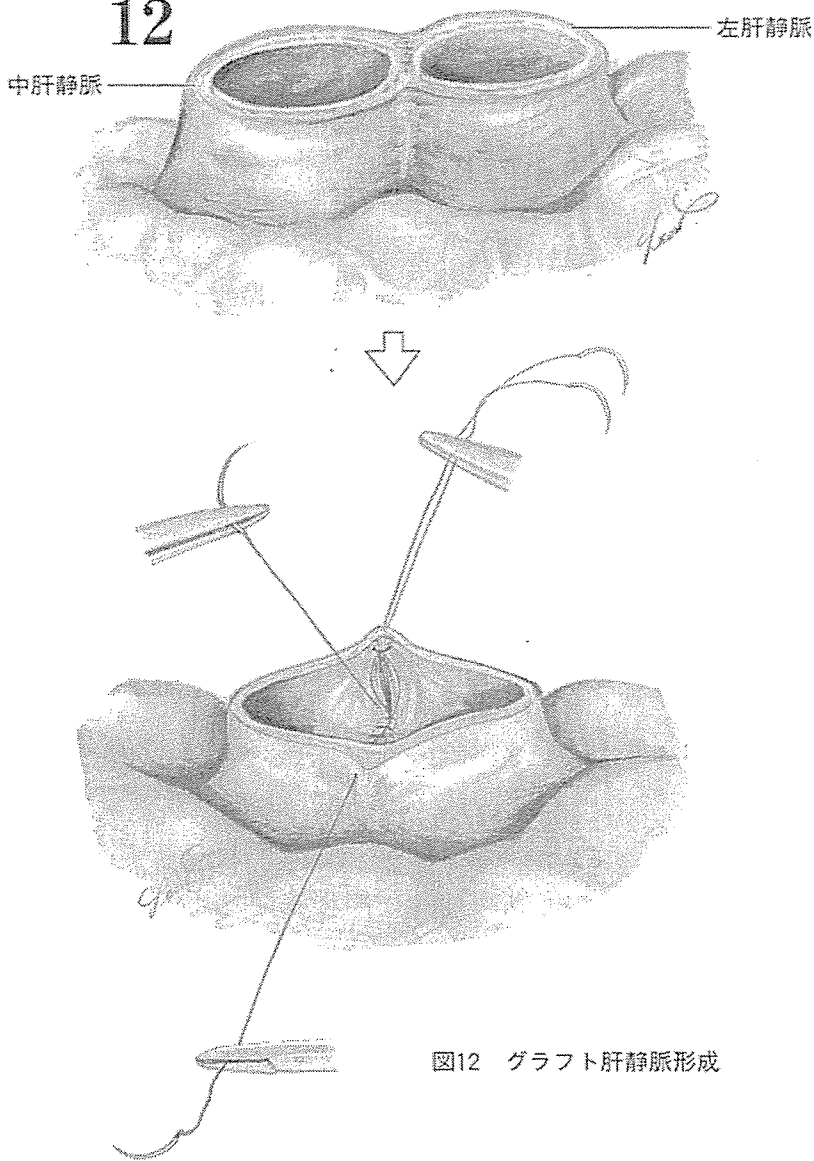


図12 グラフト肝静脈形成

プロリンで閉鎖する。グラフト側が相対的に大きいときには、レシピエントの右、中、左の3本の肝静脈断端を1つにして用いることもある。左・中肝静脈を用いるときには、術者が左手のドゥペーキー鉗子で中肝静脈右縁やや尾側にあたる下大静脈壁を持ち、助手が先にかけてあった鉗子を軽く持ち上げる。大きめの弱彎血管鉗子で、ドゥペーキーでつかんだ肝静脈壁を含めて、下大静脈壁を半分以上サイドクランプになるくらい深く、把持しなおす (図13 a)。

先にかけてあった鉗子は外し、左と中肝静脈の間の壁を切開して1穴とし、さらに中肝静脈右下方方向に向かって、切開を下大静脈壁まで広げる。グラフト肝の肝静脈を横にいっばいに引っぱったときの横径と、このレシピエント側切開口の横径を合わせる。グラフト側があまり小さくなく、右下へ切開しなくても大きさが合う場合で

13 a

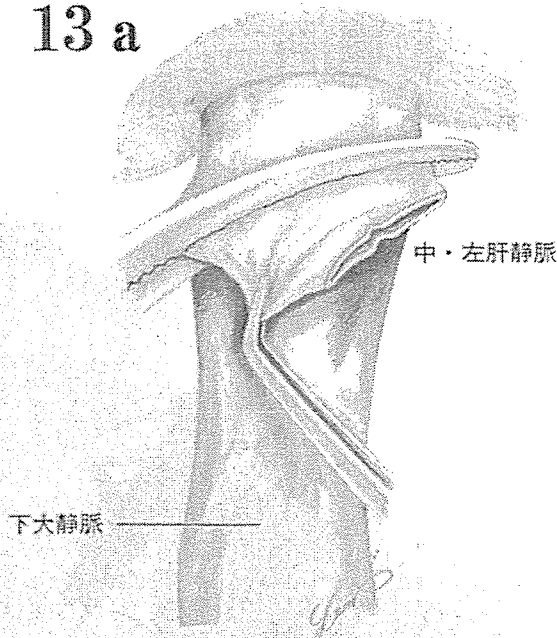


図13 a 左・中肝静脈根部を含む下大静脈のサイドクランプ

13 b

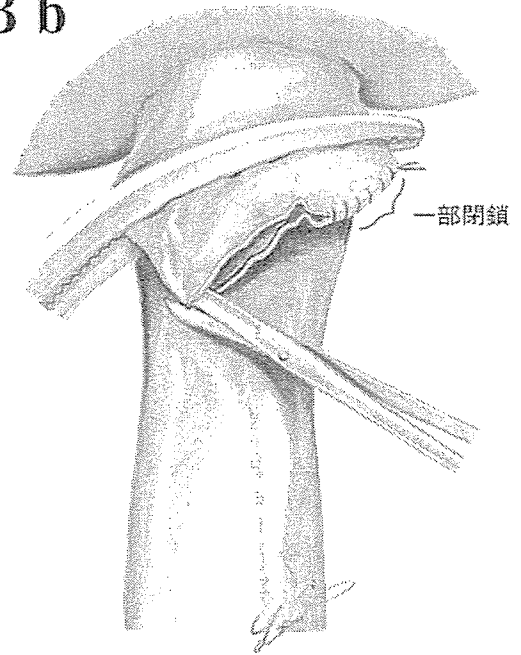


図13 b 左・中肝静脈の右下方大静脈壁方向への切り広げ。口が大きくなりすぎるときは、右へ広げようと、左端を一部閉鎖

14

も、必ず右下には切開を広げたいので、左肝静脈の左端を連続縫合で縫い閉じて、切開口を下大静脈寄りに移すような気持ちで切開口を作る (図 13 b)。これは、グラフト肝静脈が下大静脈壁に一部でもアンカーされて捻転が防止され、かつ肝静脈血流がより直線的に入り込むようにするためである。

グラフト肝を腹壁上において 5-0 PDS 糸を用いて両端に支持糸をかけ、さらに、内腔側から後壁中央にも支持糸をかけ、助手が操り人形状にこの糸をたぐりながら、術者がグラフト肝を腹腔内へプットインし、まず、左端の糸を結紮する (図 14)。この糸を内腔側に出して、連続縫合で後壁吻合を行う。中央の支持糸は、中央通過時に切離する。右端まで来て糸を血管腔外に出したら、右端の糸を結紮してさらに連続縫合の糸と縫合する。この糸の 1 本を用いて前壁連続縫合を行う。

後壁終了後に、門脈に入れてあったカテーテルを用いて保存液の洗い出しを行う。左葉の場合、5%アルブミン250mlでリンスしている。肝静脈吻合が終了したら、小さな血管鉗子で吻合ライン付近をクランプし、下大静脈にかけていたサイドクランプを外して下大静脈血流を回復させる。

## 2) 門脈再建

門脈のカテーテルを抜去したあと、曲ドゥペーキー鉗子の先端部を門脈内に挿入して広げ、壁におじれがない方向を確認のうえ、目を離さないように糸 (6-0 PDS 糸) をもらって、グラフト側門脈左右両端にかける。その後、レシピエント側門脈鉗子をいったん外して、血栓がなく血液が噴出するこ

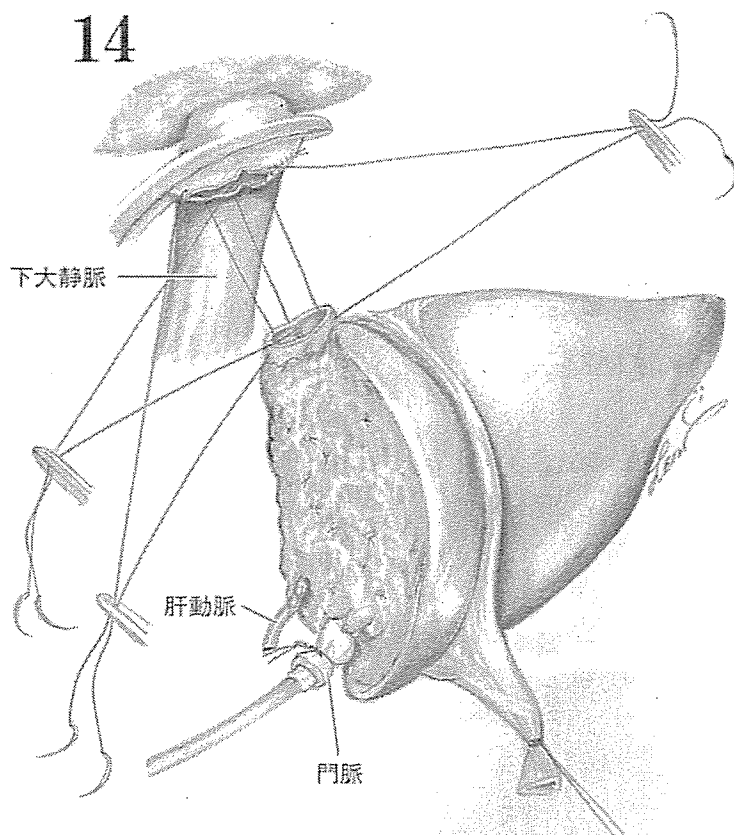


図14 肝静脈吻合開始

15

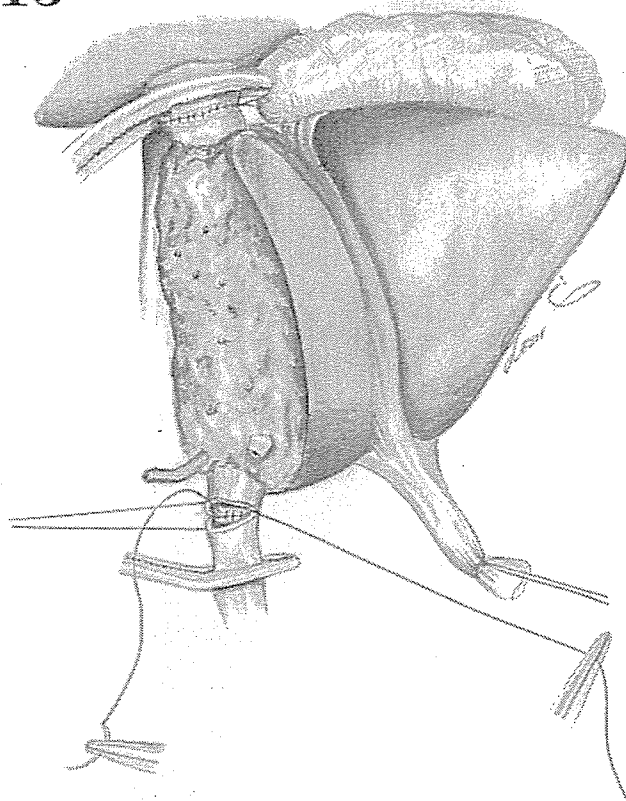


図15 門脈吻合

吻合時、門脈同士が離れて緊張がかかるときには、グラフト肝の頭背側にガーゼを入れて押し出し、安定させる

肝動脈

胆嚢管

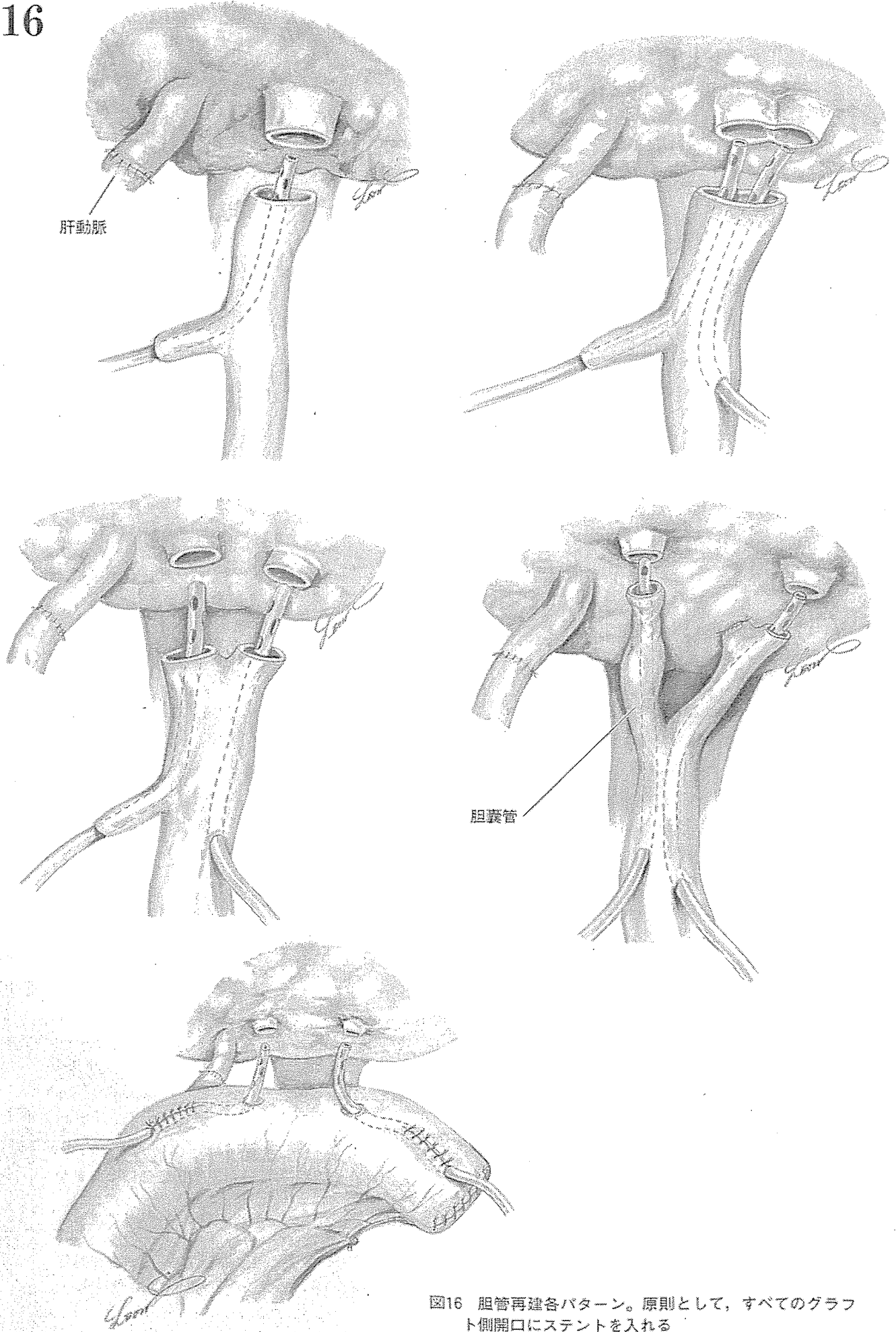
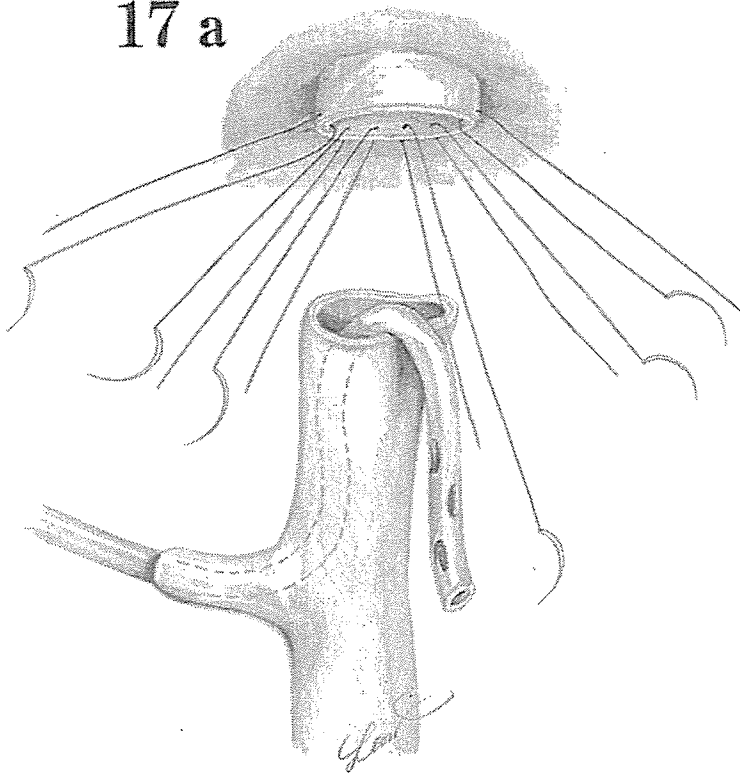
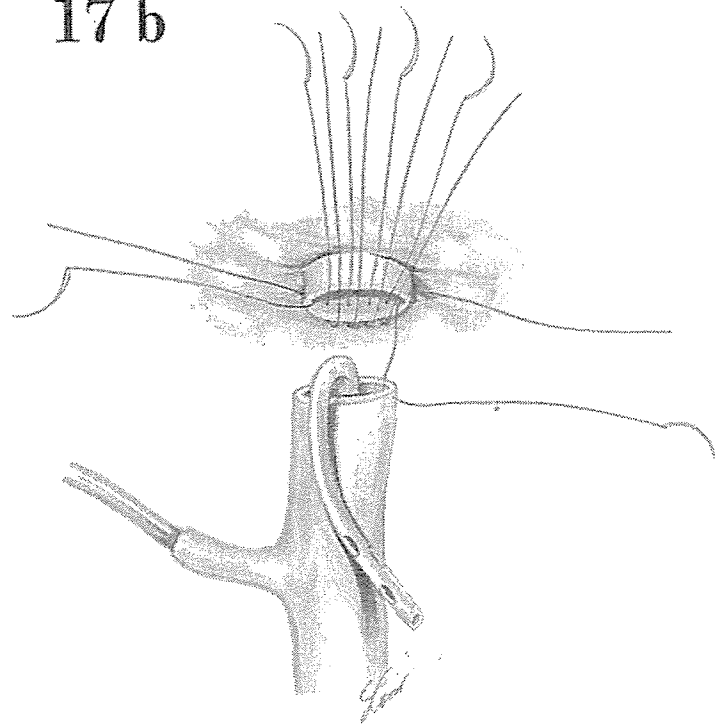


図16 胆管再建各パターン。原則として、すべてのグラフト側開口にステントを入れる

17 a



17 b



17 c



とを確認したうえ、軸がずれないように両端の支持糸をかける。門脈にかけておく鉗子の方向を左右方向にきちんと合わせておくことが、軸のずれ防止に大切である。左右の糸をかけたら、左端の糸をまず結紮して吻合を開始する。血管吻合は基本的に連続縫合で、後壁は内腔側から、前壁は外から、運針する。吻合ラインが大きく離れていると、とくに後壁の場合、裂けていくことがあるので、肝臓の背側に小さなガーゼを丸めて入れて、肝臓を前方に押し出すようにしておく(図15)。

門脈吻合が終了したら、静脈用のブルドッグ鉗子を門脈吻合部より肝臓側にかけて門脈にかかっていた鉗子を外し、出血点の有無を確認する。この後、肝静脈鉗子を外し、ついで門脈の鉗子を外してグラフトを再灌流する。

### 3) 肝動脈再建

肝動脈吻合は、全例顕微鏡下で行う。その準備として大切なこと

図17 胆管吻合

- a: グラフト側胆管に外-内の運針で後壁全部に糸をかけておく
- b: 左端の糸から、レシピエント側に、内-外で運針して糸をかけ、結紮していく
- c: 端の糸は残すが、それ以降の糸は、内-外の運針で腔外で結紮のうえ、切ってから、次の糸をかける

は、レシピエント側の動脈可動性を確保するため剝離を十分しておくこと、分枝を残して選択肢を多く用意しておくこと、などである。吻合は通常、8-0プロリンの結節縫合で行う。

#### 4) 胆管再建

動脈吻合後、ドップラーによる血流確認、ついで腹腔内止血を行い、胆管再建に移る。左葉移植でも、レシピエント側の胆管が使用可能なら、胆管胆管吻合を行う。左葉移植の場合、胆管は1穴であることが多いが、メガネ状、あるいは完全な2穴もある。メガネ状あるいは完全2穴で近いときには、寄せて1穴でカバーするか、レシピエント側左右肝管口を用いて別々に吻合する。遠く離れているときには、胆嚢管を用いることもあるが、やむを得ずR-Y吻合を行うこともある(図16)。

レシピエント側肝管先端部は、血流確認のため、少し切ってみて出血するかどうか確認する。すべての吻合で、4Frの住友ベークライト社製肝管チューブを外ステントとして用いる。ステント出口として胆嚢管が使えれば、肝管チューブに付いた金属部先端を曲げて肝管開口部から挿入し、胆嚢管開口を探ってここへ挿入し、胆嚢管壁から管腔外へ誘導する。胆嚢管が使えなければ総胆管壁を直接貫くこともある。まずステント

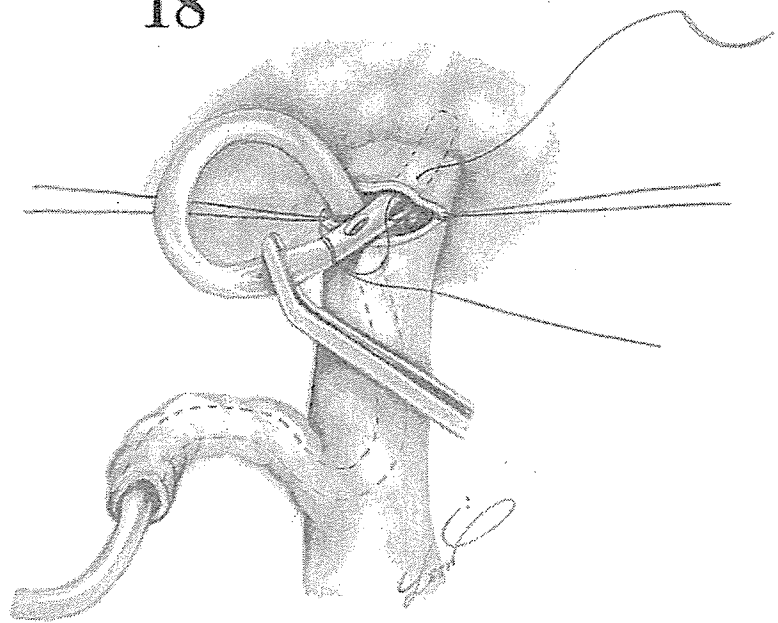


図18 ステントチューブのグラフト側胆管前壁への固定

をレシピエント胆管に通したあと吻合にかかる。

吻合は原則として結節縫合で、6-0 PDSを使用、結節は管腔外にくるようにする。糸の間隔は約1mm弱である。後壁はまず、グラフト側胆管に全部の糸をかけてしまってから、左端の糸から順次、レシピエント側胆管口にかけ、1本ずつ結紮しては切っていく(図17)。後壁が終了したら、肝管チューブ先端部のハブは切り落とし、先端部に2~3カ所側孔を開け、その近位部に6-0 PDS糸を針が付いたまま縛りつけ、この針をグラフト側胆管前壁中央付近にかけて、チューブ先端を胆管内へ挿入し、糸を結紮してチューブを固

定する(図18)。ついで前壁の糸をやはりすべてかけてから結紮して前壁吻合を終了する。両端付近に数糸、補強として、二層目をかけることがある。胆嚢管から出たチューブは、6-0 PDS糸を孔を閉じるようにかけてこれで固定する。

#### Ⅳ ドレナージ

止血を確認し、5mmの陰圧ドレナージを、左右横隔膜下に挿入し、三層に閉腹して手術を終了する。皮膚にはステープラーを用いている。

## 生体肝移植ドナー術後肝機能異常

石河 隆 敏\* 猪 股 裕紀洋\*\*

索引用語：生体肝移植, living donor, 右葉グラフト, ドナー術後, 肝血流

## 1 はじめに

1989年に開始された生体部分肝移植は国内ではすでに2,000症例をこえ、確立された手術手技として多施設に広がっている。この間、保険診療としての認可と小児待期手術における安定した成績をふまえ、さらに大きく展開し、適応拡大、手術手技の変革などに基づき、現在の肝移植医療にはより多くの可能性と期待が寄せられている<sup>1)</sup>。その一方で本来健常者であるドナーのリスクについては、重篤な問題についての報告がなかったこともあり、結果的にわが国では大きな論議とはならなかった。しかし、ドナーの生命危機が現実となった現在、あらためてこの10年以上の歳月を見直してみると、移植医療の変遷と共にドナーを取りまく環境もまた変化してきており、それに伴う諸問題も具体化してきていると言わざるを得ない現状である。

本稿では特に健常人である肝移植ドナーにおける術後の肝機能障害を中心に述べ、近年注目されつつあるliving donorの抱える問題

点に触れることにする。

## 2 ドナー週術期の現況

ドナーについては術前管理というものは本来ほとんどない。ある程度の検診と画像診断が済めば、通常的生活から手術に臨むことになる。術前は健康管理に対する意識が少ないことがあり、節度ある食生活や禁煙など基本的な事項については注意しておきたいところである。また一方、ドナーの術後管理については通常の腹部手術で行われる周術期管理と同様かあるいはより軽い管理で良いと認識されているが、確かにおおむねそのとおりであったといえよう。もともと健常人の手術であり、回復は速やかであり、肝再生も十分に期待できる。しかし、このようなドナーの術後についての認識は生体肝移植プログラムが始まった当初の最も多いケースであった胆道閉鎖症の患児に対する両親ドナーについての評価が基本となっている<sup>2)</sup>。多くの両親は20代、30代前半と若く、合併症もないことに加え、手術は外側区域切除のため十分に残

Takatoshi ISHIKO et al : Post operative liver dysfunction of living liver donors

\*熊本大学大学院医学薬学研究部消化器外科学教室 [〒860-8556 熊本市本荘1-1-1]

\*\* 同 小児・移植外科学教室

表1 年齢層別ドナー数

| 年齢層   | ドナー数  |
|-------|-------|
| 20～29 | 10    |
| 30～39 | 16    |
| 40～49 | 11    |
| 50～59 | 6     |
| 60～   | 1 (人) |

(mean 37.7 median 36)

肝機能が確保されるケースがほとんどであった。

近年の肝移植が成人にも適応拡大するようになり、このドナー状況は変化しつつある。ひとつはドナーの年齢層の変化であり、成人のドナーはレシピエントの父母兄弟にしても配偶者にしても、当然ドナーの年齢と共に高齢化している(表1)。その結果ある程度の基礎疾患やリスクファクターを有するケースも増えている。また、成人レシピエントの移植に際して必要な移植グラフト重量はより大きくなり、術式も左葉切除、右葉切除、拡大右葉切除と切除率が増大してきている<sup>3,4)</sup>。つまり、年齢、併存疾患、術式などの点で特にこの2～3年でドナーのリスクも大きく変化してきているといえる<sup>5)</sup>。その一方でドナーという健常人の肝切除については1989年以來10年以上経過してきたが、まだ十分な追跡調査が行われてはいない。また、当然10年、20年といった長期的予後についてはまだ検討できない状況である。

2003年6月のWashington (USA)でのAmerican Transplant Congressにおいてもドナーの死亡例の報告は大きな話題となり、リスク評価、長期転帰についても問題となった。このこともあって、アメリカでの生体肝移植は明らかに減少しており、生体肝移植プログラムの中止を表明する病院も現れているほどである。また、時を同じくして国内でもドナーの肝不全、肝移植の報告がなされ、移植

表2 ドナー肝切除後のGOT, GPT, LDHの最上昇値

|     | Lateral segmentectomy | Left lobectomy | Right lobectomy |
|-----|-----------------------|----------------|-----------------|
| GOT | 398 ± 309             | 235 ± 67       | 284 ± 88        |
| GPT | 396 ± 306             | 252 ± 41       | 285 ± 83        |
| LDH | 552 ± 364             | 418 ± 84       | 370 ± 112       |

医療におけるドナーのリスクが大きくクローズアップされてきた。

米国での院内合併症の発生率は低いがその後何らかの原因でなくなったケースが少なくとも3例はあり、手術との関連は不明であるとされている。しかし、これらは任意報告であるため実際にはもう少し多い可能性があり、退院して地元へ戻ってしまうとfollow upできないことも少なくない。先のATCにおいてもドナーについての登録制度の確立が呼びかけられており、予後の検討は始まったばかりである。

### 3 術後の肝機能障害

#### 1. トランスアミナーゼ、肝逸脱酵素

「ドナーの肝切除後はGOT, GPT, T-bilなどの上昇が2～3日認められるが1週間で正常化する。重篤な後遺症や生命的危機に至ったものはいまのところないが、ドナーにおける手術合併症は予期せぬことがあり得るので慎重管理が必要である。ドナーの死亡例も海外では報告されており、脂肪塞栓、深部静脈血栓など欧米人に特有の原因とも考えられる。」これは数年前までのドナー術後の一般的認識である。たしかに外側区域切除の青年層のドナーにはこれが当てはまるであろう。肝切術後最も一般的なトランスアミナーゼ、LDHといった肝細胞障害性の肝機能異常は必ず認められる<sup>6)</sup>。手術侵襲に影響されるが、一般にドナー手術においては血流遮断



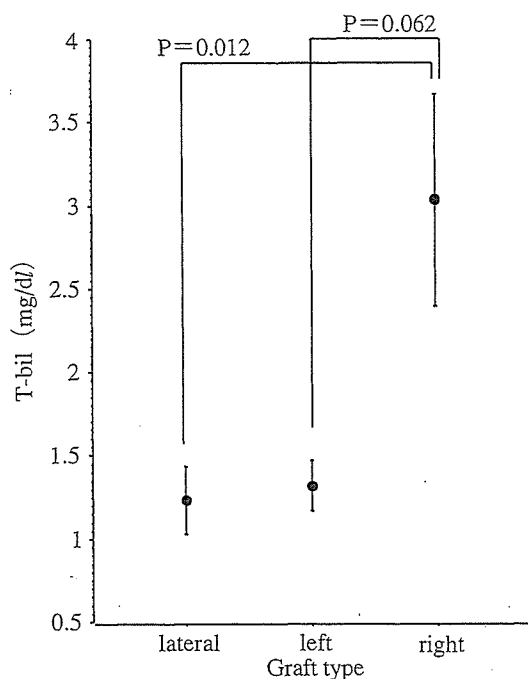


図1 肝切術式と T-bil 上昇

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

## 2. bilirubin の異常 (黄疸)

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

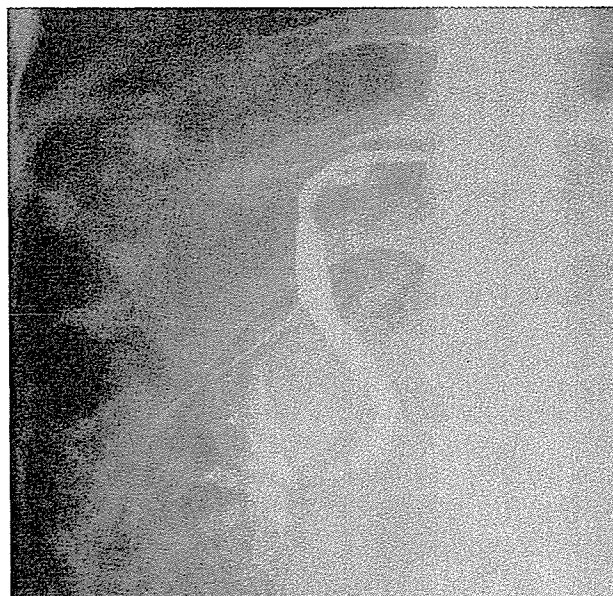


図2 術後の C-tube からの胆道造影

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

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

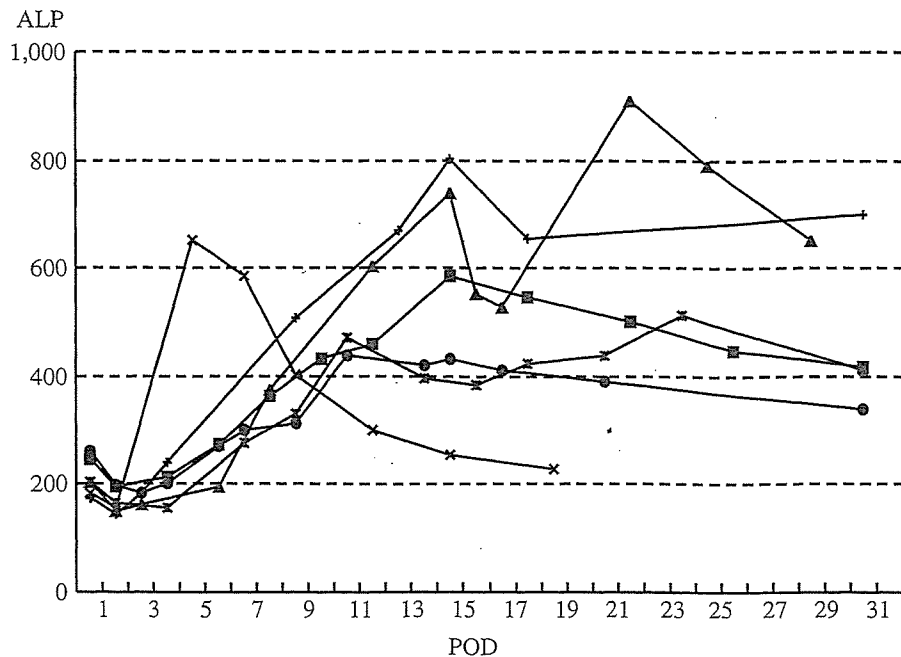


図3 ドナー術後のALP上昇パターン

### 3. 胆道系酵素の異常

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

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

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

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

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

#### 4. 凝固系異常, DIC

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

#### 5. 合成能としてのアルブミン, コリンエステラーゼ (chE)

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

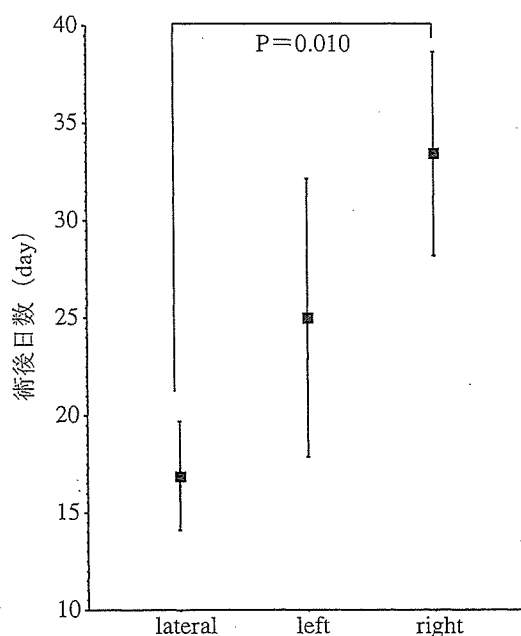


図4 術式とAlb正常化に要する術後期間

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

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

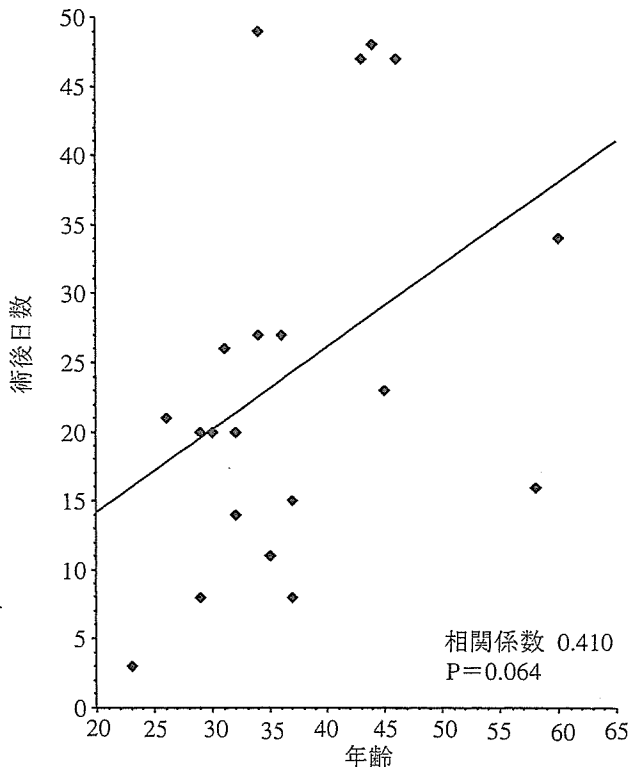


図5 年齢と術後のAlb正常化に要する期間

#### 4 肝機能障害に与える因子

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



図6 左葉切除後の色調不良領域

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

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

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