

血液型：B (+)
 術前状態：UNOS3
 肝障害度：Liver damage: C、Child-Turcotte-Pugh：10=C、MELD：15
 Mayo model 6ヶ月死亡率：78.1%
 理想肝重量 1309 mL (171.7cm, 72.45 kg, 体表面積 1.85m²)
 HLA typing: A-02/02, B-40/46, Cw-, DR-08/09, DQ-
 *DONOR A-, B-, Cw-, DR-, DQ-
 身体所見：
 意識レベル—清明，肝性脳症 0 度 (現在)
 眼球結膜黄染(+), 眼瞼結膜浮腫(-),

貧血(-)
 胸部；肺音 n.p, 心音 n.p
 腹部；やや膨満，軟・圧痛無し。波動触知する。肝/脾：触知しない。
 四肢；浮腫 (-)
 その他；Vascular spider (-), Pulmar erythema (-), Gynecomastia (-)
 術前検査：
 血液生化学検査：(表5)
 ECG：
 HR:60、NSR、SR変化無し。
 心エコー：
 EF:71%、FS%:41%。LV/LA軽度拡大、心房中隔瘤 (+)、TR mild、PH(-)

表5

WBC	3500	1700	HBs Ag	0	AFP	3.8
RBC	3.25 ↓	2.70	HBs Ab	0	AFP-L3	(-)
Hb	11.5 ↓	9.6	HBe Ag	0.4	CEA	4.4
HCT	33.0 ↓	28.6	HBe Ab	5.3	CA19-9	73.4 ↑
PLT	6.1 ↓	6.0	HBc Ab	0.12	PIVKA-II	66 ↑
不規則抗体	(-)		HCV Ab	0.11	DUPAN-II	186 ↑
PMN/Lymph	1785/900		HITL-I	(-)	Fe	82
PT	15.8 ↑	22.9	HIV	0.1	フェリチン	450 ↑
PT-INR	1.40 ↑	1.99	TPLA	(-)	S-Cu	115
APTT	47.8 ↑	76.8	RPR	(-)	U-Cu	3
HPT	未検査		CMV IgG	48.9 ↑	セルロプラスミン	25.6
AT-III	41 ↓	28	CMV IgM	1.0 >	Zn	58 ↓
Fibrinogen	129 ↓	105	EBV IgG	45.5 ↑	α-1アンチトリプシン	176 ↑
FDP	11.0 ↑	33.4	EBV IgM	1.6 ↑	抗核抗体	(-)
TP	7.1	5.5	VZV IgG	30.7 ↑	AMA	80 ↑
ALB	2.8 ↓	2.6	VZV IgM	1.9 ↑	AMA-M2	189.0 ↑
T-Bil	3.7 ↑	3.7	HSV IgG	23.9 ↑	RF	1.8
D-Bil	1.3 ↑	0.7	HSV IgM	5.56 ↑	ASO	567 ↑
TTT	25 ↑		トキソIgG	5.0 >	CRP	0.44 ↑
ZTT	11.6 ↑		トキソIgM	0.7 >	IgG	2446 ↑
GOT	103 ↑	32	FT3	1.52 ↓	IgM	424 ↑
GPT	52 ↑	17	FT4	1.25	IgA	804 ↑
LDH	205	220	TSH	1.99	IgE	57.2
g-GTP	72 ↑	27	TgAb	113.78 ↑	CH-50	15.5 ↓
LAP	97 ↑		TPOAb	143.4 ↑	C3	39 ↓
Ch-E	75 ↓		TRAb	(-)	C4	9 ↓
T-Cho	129		FBS	91	尿糖	(-)
TG	47				尿蛋白	(-)
HDL-Cho	52		HbA1c	4.7	尿比重	1.009 ↓
CPK	108	86	prealbumin	5.2 ↓	尿中WBC/視野	<1
NH ₄	24	208	RBP	0.6 ↓	尿中RBC/視野	1~4
BUN	10	12	transferrin	142 ↓	便潜血	
Cr	0.98	0.65	renin	11.1 ↑	ラテックス	(-)
24-Cer	66.9 ↓		aldosterone	361 ↑		
UA	4		B ₂ mg	3.51 ↑		
Na	136 ↓	138	NAG/Cr	66.9 ↑	骨塩定量(BMD)	1.068
K	3.8	3.4			T-score(対若年成人)	0.2
Cl	103	107			Z-score	0.6
Ca	9.2	8.2			オステオカルシン	5.8
Mg	2.0	1.8			s-PTH	10
P	2.9	2.9			尿中NTx	317.6
T-Amy	54	44				
U-Amy	33 ↓					
胆汁酸	376.2 ↑					

呼吸機能検査：FEV1.0% 83.1 (%), %VC 101.9 (%), Shunt率 5.3 (%), DLCO 76.7 (%)

血液ガス：

PO₂-100, PCO₂-32.6, pH-7.457, BE--0.2, SpO₂-96.1 H₂CO₃₂.22.7 (Room air)

PO₂ 584.0, PCO₂ 35.3, pH 7.470, BE 2.2, SpO₂ 100, H₂CO₃ 25.3 (FiO₂=1.0)

胸部XP：

骨軟部陰影に異常なし。CTR45.75(%), 肺野クリア、両側CPA sharp。

腹部XP：

右上腹部に石灰化あり、CTの肝の石灰化に一致。大腸ガス散在。異常ガス無し。

腹部エコー：

肝表面は凹凸不整、辺縁は鈍化しており、肝硬変の所見。門脈本幹径は7.4 mm。門脈血流は求肝性に流れ、肝内胆管の拡張無し。著明な脾腫認める。138×54 mm。胆嚢は萎縮しており、壁肥厚を認める。門脈圧亢進による変化考える。内部に5 mm程度のASを引く Strong echo多数。胆石の所見。

腹部CT：

肝表面は凹凸不整で萎縮。尾状葉はやや腫大。肝内明らかな腫瘍性病変なし。肝S7辺縁に石灰化結節あり。胆嚢は軽度の壁肥厚と内部に胆石を認める。下部胆管に結石を認める。腹水は中等量。脾腫は中等度。食道胃静脈瘤の描出あり。門脈圧亢進症の所見。肝十二指腸間膜・傍大動脈領域に最大径12mm大のリンパ節腫大あり、反応性腫大と考える。

動脈：腹腔動脈から脾動脈・左胃動脈・CHAに分岐。GDAを分岐しPHAとなり肝門部で左右肝動脈に分岐。PHA径は5 mm大、長さは25 mm。左肝動脈から中肝動脈が分岐している。右胃大網動脈 2.95 mm。右胃動脈 3.26 mm GDA 2.35 mm

門脈：IMVが脾静脈に流入後SMVと合流し本幹を形成。肝門部で後区域枝を分岐後、前区域、左枝と分岐する。本幹径はSV合流部で13 mm、前区域枝7mm、後区域枝7 mm。脾静脈合流部近傍の門脈本幹背側から左胃静脈が胃小弯側を走行し、食道静脈瘤を形成している。その他に明らかなシャントは認めない。

静脈：左、中、右肝静脈が別々に分岐。左肝静脈は3 mm、中肝静脈は11 mm、右肝静脈は5 mm。右下肝静脈は確認できず。

EOB-MRI：

肝内明らかな腫瘍形成無し。

上部消化管内視鏡：

PHG、EV: Lm, F2, Cb, RC (++) , cherry red spot(+), RWM (+)→EIS+EVL施行。

F1、Cb、RC(-)、Lg(-) PHG

大腸カメラ：

回盲部粘膜発赤あり、門亢症の所見。A,Sに各々1 mm, 5 mm大のポリープあり。

胸部CT：

異常所見を認めず。

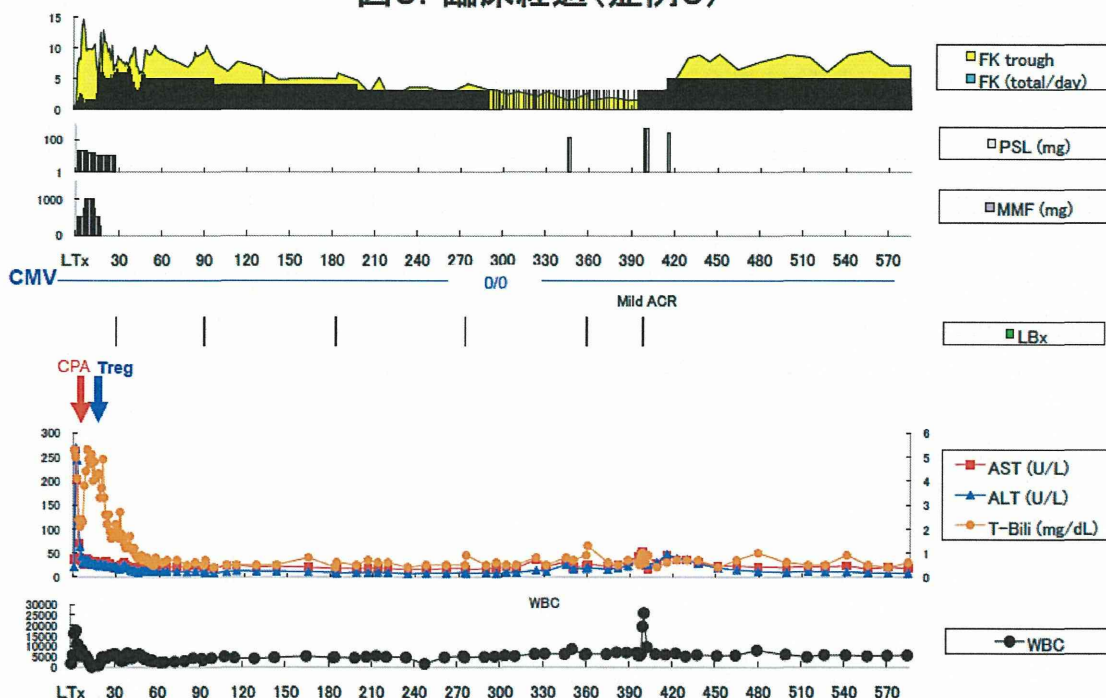
頭部MRI：

両側淡蒼球はT1強調で高信号→慢性肝機能障害に伴う変化。他、異常無し。移植手術：兄の肝左葉グラフトを用いた生体肝移植術 (GV 362g、GV/SV = 27.7%)

術後経過：(図5)

術後はICUにて人工呼吸器下に全身管理を施行。呼吸・循環動態は安定しており、グラフト機能は順調に回復。プロトコール通りにプログラフ、ステロイド、セルセプトの3剤で免疫抑制を開始し、術後5日目に、エンドキサン 40 mg/kgを投与した。血清肝逸脱酵素値は順調に低下し、術後6日目にはほぼ正常値まで復した。9日目より経口摂取を開始した。エンドキサン投与によりWBCは1200 mm³まで低下

図5. 臨床経過(症例5)



し、13 日目に予定通り、培養リンパ球を輸注した。細胞輸注に伴う明らかな副作用は認められなかった。術後 18 日目にセルセプトを中止、この間、ステロイドもプロトコルに従い漸減し、28 日目にはプログラフ単剤での免疫抑制となった。以後はプログラフを trough 値 6-8 ng/ml で維持した。経過中、拒絶反応や感染症を認めず、術後経過良好で術後 57 日目に退院となった。退院後も拒絶反応を認めず経過し、術後約 6 ヶ月目よりプログラフ減量を開始。術後 12 ヶ月目に肝生検を行い、拒絶反応の所見が無いことを確認。プロトコルに従い、グラセプター 3 mg/day を週 2 回投与へ減量した。減量から 2 週間後に血清 AST/ALT/ γ -GTP 値が 25/19/19 から 43/37/31 へと軽度上昇を認め、肝生検にて mild ACR と診断され、ステロイドパルス治療およびグラセプター増量で治療を行った。現在、グラセプター 5 mg/day を服用 (FK trough: 7.2 ng/ml)

で肝機能は良好(T-Bil/AST/ALT/ γ -GTP: 0.6/18/8/20)に推移している。

症例 6

55 歳、女性

疾患名：原発性硬化性胆管炎

血液型：O (+)

術前状態：UNOS3

肝障害度：Liver damage: C、Child-Turcotte-Pugh：9=B、MELD：18

理想肝重量 924.02mL (149cm, 42.6kg, 体表面積 1.33m²)

左葉 (MHV あり)：GV: 331.9 ml、残肝: 482.9 ml、GV/SV: 35.1%、残肝率: 59.3%

鬱血領域 130.8 ml (残肝: 352.1 ml、残肝率: 43.2%)

右葉 (MHV なし)：GV: 482.9 ml、残肝: 331.9 ml、GV/SV: 51.0%、残肝率: 40.7%

Lymphocyte Cross Match: TW 5(%), BW 5(%), BC 5(%), FACS 30.1%

HLA typing: A:02/24, B:35/40, Cw:03/03, DRB:14/15, DQB:05/06,

*DONOR A:01/02, B:35/37, Cw:03/06,
DRB:10/15, DQB:05/06

身体所見:

眼球結膜黄染(+), 眼瞼結膜浮腫(-),
貧血(-)

胸部; 肺音 clear, 心音異常なし

腹部: 腹部膨隆(+), 軟。右季肋部
~心窩部にかけて肝を二横指触知する、
脾は触知しない

四肢: 両側下腿浮腫なし

その他; Vascular spider (+), Pulmar
erythema (-)

術前検査:

血液生化学検査: (表6)

ECG:

NSR、HR; 63 bpm

心エコー:

A弁軽度肥厚あり AR(-)、AS(-)、MR
mild、TR mild、PH(-)、FS50%、
LVEF79%

呼吸機能検査:

FEV1.0%; 75.1(%), %VC; 105.1(%),
Shunt率; 4.1(%), DLCO; 61.1(%)

血液ガス:

PO₂ 113, PCO₂ 23.2, pH 7.405, BE -9.1,
SpO₂ 99.3%, HCO₃ 14.3 (Room air)
PO₂ 597.0, PCO₂ 25.5, pH 7.471, BE -4.2,
SpO₂ 100.0, H₂CO₃ 18.4 (FiO₂=1.0)

胸部XP:

胸水(-), 浸潤影(-), CTR; 51.0(%)

腹部XP:

結腸ガス(+). 異常ガス(-)

表6

WBC	7900	6100	HBs Ag	-	AFP	5.1
RBC	2.83	2.97	HBs Ab	-	AFP-L3	
Hb	8.7	8.3	HBe Ag	-	CEA	2.4
HCT	27.6	27.3	HBe Ab	-	CA19-9	16.8
PLT	20.8	19.5	HBc Ab	-	PIVKA-II	4164↑
不規則抗体 (-)			HBc Ab 200倍希釈		DUPAN-II	未
PMN/Lymph	75.5/13.7		HB-DNA		Fe	107
PT	15.9	13.3	HCV Ab	-	フェリチン	72
PT-INR	1.35	1.17	HCV-RNA(定量)		S-Cu	142
APTT	42.0	35.2	HCV-RNA(定性)		U-Cu	
HPT	76.8		HCV genotype		セルロプラスミン	46.3
AT-III	102	91	HIV-1	(-)	Zn	
Fibrinogen	349	305	HIV	-	α-1アンチトリプシン	265
FDP	<2.6	<2.6	TPHA	(-)	抗核抗体	(-)
TP	6.6	7.1	ガラス板	(-)	AMA	-
ALB	2.8	2.9	CMV IgG	(+)	AMA-M2	<5
T-Bil	9.3	10.1	CMV IgM	(-)	RF	0.7
D-Bil	5.7	6.7	EBV IgG	(+)	ASO	41
TTT	3.4	21.7	EBV IgM	(-)	CRP	3.38↑
ZTT	5.2	17.9	VZV IgG	(+)	ツベルクリン反応	
GOT	122	129	VZV IgM	(-)	IgG	1101
GPT	85	54	HSV IgG	(+)	IgM	114
LDH	145	148	HSV IgM	(-)	IgA	353
g-GTP	1174	1251	トキソIgG	(±)	IgE	0.0
ALP	2930	2540	トキソIgM	(-)	CH-50	49.5↑
LAP	193		カンジダ抗原	-	C3	118
Ch-E	86	92	β-Dグルカン	<6.0	C4	20
T-Cho	456	432	FT3	1.97	尿酸	-
TG	427	432	FT4	1.09	尿蛋白	-
HDL-Cho	12	12	TSH	2.58	尿沈査	
CPK	15	18	TgAb	<0.12	尿比重	1.009
NH ₄	94	43	TPOAb	<0.05	尿中WBC/視野	<1
BUN	16	10	TRAb	<1.0	尿中RBC/視野	30-49
Cr	0.48	0.35	FBS	88	便潜血	
24-Ccr	80.8		HbA1		オルトトリジン	
UA	3.9	3.4	HbA1c	4.0	グアヤック	
Na	138	139	prealbumin	14.5↓	ラテックス	+
K	3.5	3.4	RBP	1.9↓	骨塩定量(BMD)	0.752
Cl	108	111	transferrin	245	T-score(対若年成人)	-2%
Ca	9.2	8.3	renin	0.9	Z-score	-1%
Mg	2.3	2.0	aldosterone	13	オステオカルシン	
P	3.0	1.4	B2mg	2.33↑	s-PTH	33
T-Amv	74	145	NAG/Cr		尿中NTx	
U-Amv	447		ICG15%			
胆汁酸	48.5	120.2				

腹部エコー：

肝表面は軽度凹凸不整、辺縁軽度鈍化あり、慢性肝炎～肝硬変の所見。

肝動脈：波形は概ね良好であるが、立ち上がりに遅延あり、中枢側に狭窄の可能性あり。Vmax 38.2 cm/s、PI 0.81、RI 0.54。

門脈：明らかな拡張や狭小化認めず。径 9.7 mm、血流は求肝性。Flow volume 1.19 L/min。

肝静脈：三相波であるが、平坦化傾向あり。Vmax 26.0 cm/s。

胆管：肝内胆管はびまん性に拡張あり(左葉優位)。B2 13.4 mm、B3 11.2 mm、B4 7.0 mm、B5 3.9 mm、B6 2.9 mm、B8 7.5 mm。肝門部～肝外胆管は軽度拡張あり、不整な壁厚あり。B1 6.2 mm、Bs 8.4 mm。厚い部分で壁厚4.5 mm。拡張した肝内胆管内にはstoneやdebrisを認める。

膵：明らかな腫大なし。

胆嚢：腫大あり。胆嚢長径 60.0 mm。壁厚ありなし。内部にstoneやdebrisあり。胆嚢管の壁厚あり。

#12cリンパ節腫大あり。反応性腫大。

脾：122.4x53.3 mmと脾腫あり。脾臓下極に副脾1ヶあり。

腹部CT：

肝辺縁軽度鈍化あり。胆道系全体の著明な拡張を認めるが胆管に一致した腫瘤や著明な壁厚なし。

外側区に12.7x10.8 mm、動脈相、門脈相とも造影効果は同程度の陰影あり。同陰影は2011年8月19日施行のCTでは径14.6x12.6の、同様の造影パターンを有する陰影として認めていた。肝S4の辺縁に径16.9x14.1mmの造影効果を有する陰影あり。いずれも炎症性結節の所見。

肝動脈：腹腔動脈-総肝動脈→右肝動脈となり肝内へ流入。腹腔動脈→左胃動脈→左肝動脈となり流入。中肝動脈は左肝動脈より分岐。LHA 2.5 mm, RHA

2.4 mm. MHA 2.1 mm。

門脈：SMVとSPVが合流し門脈本幹形成後、肝門部にて左右に分岐。門脈本幹径 12.1 mm、右枝 7.9 mm、左枝 7.8mm。

肝静脈：左と中肝静脈が共通幹を形成。右肝静脈は単独でIVCに流入。共通幹径 12.2 mm。spiegel lobeへの2.6 mmの短肝静脈あり。

EOB-MRI：

肝S4とS7に早期濃染する結節性変化を認める(S4 18 mm大、S7 16 mm大)。病変は拡張胆管の周囲に形成されており、胆管細胞癌としては典型的ではない。炎症性結節の疑い。

上部消化管内視鏡：

食道静脈瘤なし。門脈圧亢進症胃炎あり。慢性胃炎。

大腸ファイバー：

横行結腸にIs型ポリープ

胸部CT：

肺野に腫瘤なし、明らかなリンパ節腫大なし。胸水なし、心嚢液なし。

頭部MRI：

T1強調像にて両側淡蒼球の信号に軽度上昇あり慢性肝機能障害に伴う所見。

PET-CT：

肝右葉に4ヶ所の小さなFDG集積を認める。EOB-MRIでも指摘されたリング状の造影効果を認める結節に相当しており、炎症性の結節を反映したものと考えられる。肝外にFDGの異常集積なし。

ERCP：

膵胆管合流異常(副膵管がBmに合流)を認める。肝門部胆管狭窄とその肝側胆管の著明な拡張を認める。肝門部胆管癌とその肝側胆管拡張の可能性のある所見。

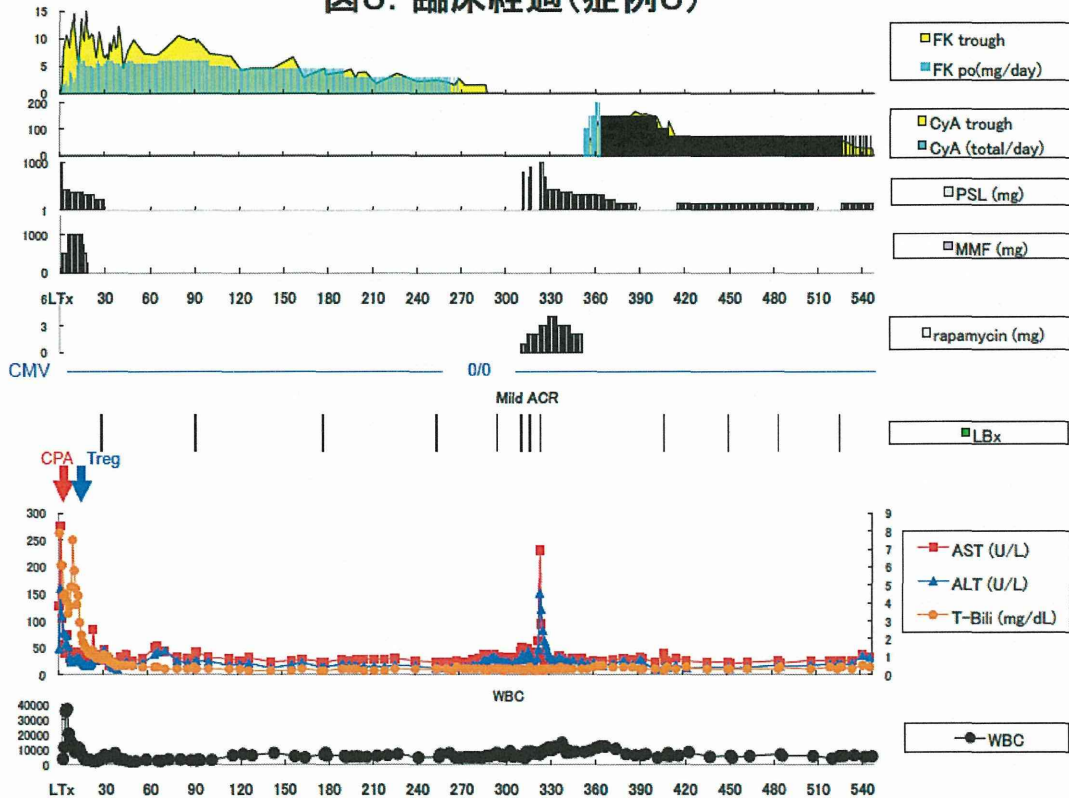
胆汁細胞診：

No evidence of malignancy

EUS-FNA：

Atypical epithelium、No evidence of

図6. 臨床経過(症例6)



malignancy

移植手術：娘の肝左葉グラフトを用いた生体肝移植術（GV 284g、GV/SV＝30.7%）

術後経過：（図6）

術後は ICU にて人工呼吸器下に全身管理を施行。呼吸・循環動態は安定しており、グラフト機能は順調に回復。プロトコール通りにプログラフ、ステロイド、セルセプトの3剤で免疫抑制を開始し、術後5日目に、エンドキササン 40 mg/kg を投与した。血清肝逸脱酵素値は順調に低下し、術後7日目に正常値となった。術後10日目より経口摂取を開始した。エンドキササン投与により WBC は減少傾向となったが、術後13日目に培養リンパ球輸注時には 6200 mm³ であった。細胞輸注に伴う明らかな副作用は認められなかった。術後18日目にセルセプトを中止、ステロイドもプロトコールに従い漸減し、術後28日目にはプログラフ単剤での

免疫抑制となった。経過中、拒絶反応や感染症を認めず、術後42日目に退院。プロトコールに従い、術後約6ヶ月目よりプログラフ減量を開始するも7ヶ月目に腕神経叢炎を併発した。タクロリムス副作用を疑い、術後268日目にこれを中止し免疫抑制フリーとした。術後311日目に AST/ALT 値の上昇を認め、肝生検にて mild ACR の診断でラパマイシンを開始。経過中、AST/ALT 再上昇認められ、プレドニン 20 mg/day を追加した。肝機能が安定した事を確認。術後352日目にラパマイシンをネオーラルにスイッチし、プレドニンを漸減・中止したところ腕神経叢炎に伴う両側手指しびれが再燃。プレドニン 5 mg/day を再開、症状軽減傾向となったため1週間後にプレドニンを 2.5 mg/day へ減量した。術後1年5ヶ月目に肝生検を行い、拒絶反応の兆候無いことを確認し、ネオーラル 75 mg を週3回服用へ減量 (trough

level: 31.6 ng/ml)。現在、1ヶ月経過しているが、拒絶反応の兆候なく肝機能は安定 (T-Bil/AST/ALT/γ-GTP: 0.4/32/29/18) しており、神経症状もほぼ消失している。

症例 7

59 歳、女性

疾患名：LC (NASH) ,HCC

血液型：AB(+)

肝障害度：Liver damage: B、Child：7-

B、MELD：12

理想肝重量 1067.4 mL (148.0 cm, 55.2 kg, 体表面積 1.48 m²)

GV/SV ratio：右葉 60.0% (GV 628.3

ml)、左葉 30.8% (GV 322.8 ml)

Lymphocyte Cross Match: TW(5%), BW(5%), BC(5%), FACS 7.2%

HLA typing: A:02 33 B:15 44 Cw:08 14 DRB:13 14 DQB:03 06

*DONOR A:02 33 B:44 51 Cw:14 15 DRB:08 13 DQB:04 06

身体所見：

眼球結膜黄染(-)，眼瞼結膜浮腫(-)，貧血(-)

胸部；肺音 clear, 心音 clear

腹部：平坦・軟、上腹部正中、右下腹部にそれぞれ開腹胆摘、虫垂切除時の

Ope scar (+)、肝脾を触知しない

四肢：浮腫なし

表7

WBC	4900	HBs Ag	(-)	AFP	18.6
RBC	4.17	HBs Ab	(-)	AFP-L3	2.6
Hb	13.0	HBc Ag	(-)	CEA	6.6
HCT	38.1	HBc Ab	(-)	CA 19-9	62.6
PLT	8.7	HBc Ab	(-)	PIVKA-II	41
不規則抗体	(-)	HBc Ab 200倍希釈		DUPAN-II	
PMN /Lymph	52.9/40.5	HB-DNA		Fe	220
PT	14.1	HCV Ab	(-)	フェリチン	389
PT-INR	1.28	HCV-RNA(定量)		S-Cu	90
APTT	36.0	HCV-RNA(定性)		U-Cu	
HPT	53.9	HCV genotype		セルロプラスミン	
AT-III	60	HTLV-1	(-)	Zn	
Fibrinogen	264	HIV	(-)	α-1アンチトリプシン	
FDP	<2.6	TPHA	(-)	抗核抗体	(-)
TP	7.1	ガラス板	(-)	AMA	(-)
ALB	3.8	CMV IgG	(+)	AMA-M2	(-)
T-Bil	1.6	CMV IgM	(-)	RF	0.6
D-Bil	0.2	EBV IgG	(+)	ASO	
TIT	3.0	EBV IgM	(-)	CRP	0.23
ZIT	8.7	VZV IgG	(+)	ツベルクリン反応	
GOT	55	VZV IgM	(-)	IgG	1606
GPT	40	HSV IgG	(+)	IgM	89
LDH	182	HSV IgM	(-)	IgA	248
g-GTP	65	トキソIgG		IgE	27.3
ALP	208	トキソIgM		CH-50	49.4
LAP	73	カンジダ抗原	(-)	C3	78
Ch-E	245	β-D グルカン	<6.0	C4	11
T-Cho	134	FT3	2.38	尿糖	(-)
TG	153	FT4	1.00	尿蛋白	(-)
HDL-Cho	49	TSH	4.43	尿沈査	
CPK	101	TgAb	<0.12	尿比重	1.008
NH ₄	80	IPOAb	<0.05	尿中WBC/視野	30-49
BUN	16	TRAb	<1.0	尿中RBC/視野	1-4
Cr	0.93	FBS	373	便潜血	
24-Ccr		HbA1		オルトリジン	
UA	5.2	HbA1c	7.6	グアヤック	
Na	139	prealbumin	13.2	ラテックス	
K	4.6	RBP	1.4	骨塩定量(BMD)	
Cl	107	transferrin	259	T-score(対若年成人)	
Ca	9.6	renin		Z-score	
Mg	2.0	aldosterone		オステオカルシ	
P	3.3	B2mg		s-PTH	
T-Amy	133	NAG/Cr		尿中NTx	
U-Amy	218	ICG15%			
胆汁酸	100.7				

その他 ; Vascular spider (－), Pulmar erythema (－), Gynecomastia (－)

術前検査 :

血液生化学検査 : (表 7)

ECG :

NSR、HR ; 74 bpm

心エコー :

A 弁軽度硬化あるも AR(-), AS(-). MR mild, TR mild, PH(-). LVH(-). Asynergy (-)

呼吸機能検査 :

FEV1.0% ; 82.9 (%), %VC ; 114.9 (%), Shunt 率 ; 3.4 (%), DLCO ; 12 (ml/min/mmHg)

血液ガス :

PO₂ 110, PCO₂ 34.6, pH 7.463, BE 1.4,

SpO₂ 98.7, H₂CO₃ 24.4 (Room air)

PO₂ 629, PCO₂ 29.7, pH 7.510, BE 1.5,

SpO₂ 100.0, H₂CO₃ 23.5 (FiO₂=1.0)

胸部XP :

胸水(－), 浸潤影(－), CTR ; 45.6(%)

腹部XP :

結腸ガス(－)・異常ガス(－)

腹部エコー :

肝実質は粗造で肝表面に凹凸認め、慢性肝障害～肝硬変の所見。肝内胆管の拡張なし。門脈血流は求肝性。門脈本幹 8.6 mm、volume flow 147.4 ml/min。肝内にHCCを疑う所見なし。胆摘後。脾腫あり、114.1x38.2 mm.

腹部CT :

肝臓の辺縁は鈍、凹凸不整あり肝硬変の所見。肝脾比1.2と脂肪肝の所見なし。腹水なし。肝S1/8、S5、S6にlipiodolの集積像あり。lipiodolの集積部の周辺を含め、肝内にHCCを示唆する所見なし。

(肝両葉に動脈早期濃染する淡い増強効果あり。門脈相、平衡相で不明瞭化しておりAP shuntの所見。新たな多血性肝細胞癌は認めない。平衡相で肝実質より低吸収となる結節が多発しており、dysplastic noduleの所見。)

肝動脈 : 右は腹腔動脈→総肝動脈→右

肝動脈となって肝内へ流入。中肝動脈は総肝動脈から分岐。左は大動脈→左胃動脈→左肝動脈となって肝内へ流入。RHA 3.7 mm、LHA 2.1 mm、MHA 1.9 mm。

門脈 : SMVとSPVが合流し門脈本幹を形成後、肝門部で左右に分岐。本幹 10.1 mm、右岐7.1 mm、左岐7.0 mm. big shuntなし。

肝静脈 : 左肝静脈と中肝静脈が共通幹を形成しIVCに流入。右肝静脈は単独でIVCに流入。共通幹11.5 mm.

上部消化管内視鏡 :

食道静脈瘤Lm, F1, Cb, RC0. 胃体上部小弯に2 mmの過形成ポリープs/o。胃体下部小弯に血管拡張症の所見あり。その他、胃の萎縮あり。

大腸ファイバー :

肝彎曲に2 mmの過形成ポリープs/o。S状結腸に3 mmの過形成ポリープs/o.

EOB-MRI :

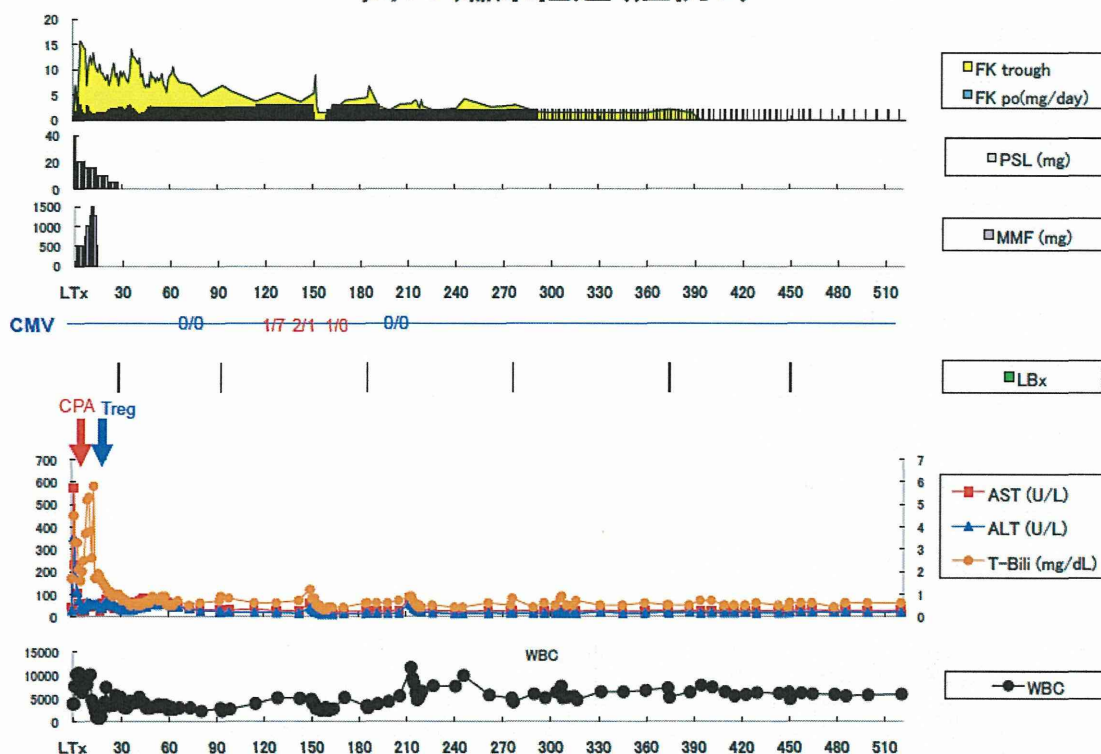
S8c末梢の乏血性結節は以前(2011/09/15)より増大あり、S1にも8.2×8.4 mmの乏血性結節を認める。いずれも高分化型肝細胞癌の疑い。S8に早期濃染結節あり。肝細胞相での欠損像は不明瞭でありAP shuntの可能性あり。肝両葉には早期濃染多発あるが、いずれも他の時相で不明瞭化しておりAP shuntの疑い。他にもT1強調で高信号、後期相で低信号となり、肝細胞相でEOB取り込み像となる病変が多発しdysplastic nodule s/o.

移植手術 : 娘の肝左葉グラフトを用いた生体肝移植術 (GV 312g、GV/SV = 29.8%)

術後経過 : (図 7)

術後はICUにて人工呼吸器下に全身管理を施行。呼吸・循環動態は安定しており、グラフト機能は順調に回復。プロトコール通りにプログラフ、ステロイド、セルセプトの3剤で免疫抑制を開始し、術後5日目にエンドキサン

図7. 臨床経過(症例7)



40 mg/kg を投与した。血清肝逸脱酵素値は順調に低下し、術後 6 日目にはほぼ正常値まで復した。エンドキサン投与により WBC は 900 mm³ まで低下し、術後 13 日目に予定通り、培養リンパ球を輸注した。細胞輸注に伴う明らかな副作用は認められなかった。セルセプトは細胞輸注当日に中止した。術後は脾臓摘出に起因する臍液瘻を併発したが、術後 16 日目より経口摂取を開始した。ステロイドもプロトコールに従い漸減し、術後 28 日目にはプログラフ単剤での免疫抑制となった。以後、プログラフを trough 値 7-10 ng/ml で維持した。術後 1 ヶ月目の肝生検では高度脂肪肝であったが、拒絶反応を示唆する所見は認められなかった。その後も、経過中に拒絶反応や感染症を認めず、経過良好にて術後 63 日目に退院となった。免疫抑制はプログラフ単剤 2.4-3 mg, 2x/day (trough level: 7-8 ng/ml) で外来通院となったが、trough 値は 4-

6 ng/ml に自然に漸減し、肝機能は良好に保たれた。術後 3 ヶ月経過した際に VGCV の予防投与を中止した。脂肪肝は EPL 服用し栄養状態改善とともに改善傾向を示した。術後 149 日目に胆管炎および CMV 感染を併発し再入院となった。抗生剤・GCV 投与で軽快したが、約 2 週間の再入院を要した。術後 6 ヶ月目よりプログラフ減量を開始し、プロトコールに従いこれを漸減。免疫抑制剤減量中も拒絶反応を認めず、術後 1 年 3 ヶ月経過した時点でグラセプター 2 mg、週 1 回投与へ減量を行った。現在、免疫抑制剤減量から更に約 2 ヶ月経過し、肝機能も安定しており (T-Bil/AST/ALT/γ-GTP: 0.6/26/2/26)、1 ヶ月後には免疫抑制剤中止を予定している。

症例 8

52 歳、男性

疾患名：アルコール性肝硬変

血液型：B(+)
 術前状態：UNOS 2B
 肝障害度：Child-Turcotte-Pugh：12=C、
 MELD：21
 理想肝重量 1272.8 mL (165.5 cm, 72.25
 kg, 体表面積 1.80 m²)
 左葉 (MHV(+))：GV; 596 g, GV/SV
 49.2%
 Lymphocyte Cross Match: TW(5%),
 BW(5%), BC(5%), FACS:7.2%
 HLA typing: A:24/33, B:44/59,
 Cw:01/14, DRB:04/13, DQB:04/06,
 *DONOR A:02/33, B:44/46, Cw:01/14
 DRB:04/13, DQB:03/06
 身体所見：
 眼球結膜黄染(+), 眼瞼結膜浮腫(-),

貧血(+)
 胸部；肺音正常, 心音正常
 腹部；Ope scar (-)、腹部膨満感 (+)、
 肝：触知なし、脾：触知なし
 四肢：浮腫を認める。
 その他；Vascular spider (+), Pulmar
 erythema (-), Gynecomastia (+)
 術前検査：
 血液生化学検査：(表8)
 ECG：
 RSR、HR 80 bpm
 心エコー：
 A弁：3尖、弁尖軽度硬化あり、AS(-)、
 AR:trivial、その他の弁に器質的異常な
 し。MR trivial、TR trivial、PASP 28
 mmHg。PH (-)。LV：内径異常なし、

表8

WBC	3700	3200 ↓	HBs Ag	(-)	AFP	3.1
RBC	3.24 ↓	2.64 ↓	HBs Ab	(-)	AFP-L3	
Hb	11.1 ↓	9.5 ↓	HBe Ag	0.6	CEA	10.9 ↑
HCT	32.1 ↓	26.3 ↓	HBe Ab	8.1	CA 19-9	26.5
PLT	4.8 ↓	4.0 ↓	HBc Ab	(-)	PIVKA-II	14
不規則抗体	-		HBc Ab 200倍希釈		DUPAN-II	
PMN/Lymph			HB-DNA		Fe	111
PT	17.4 ↑	19.9 ↑	HCV Ab	(-)	フェリチン	114
PT-INR	1.55 ↑	1.64 ↑	HCV-RNA(定量)		S-Cu	86
APTT	52.3 ↑	52.7 ↑	HCV-RNA(定性)		U-Cu	3
HPT			HCV genotype		セルロプラスミン	
AT-III	23 ↓	24 ↓	HIV- I	(-)	Zn	30
Fibrinogen	86 ↓	102 ↓	HIV	(-)	α-1アンチトリプシン	
FDP	12.5 ↑	3.0	TPHA	(-)	抗核抗体	80 ↑
IP	7.0	7.7	ガラス板		AMA	1/25
ALB	2.3 ↓	2.8 ↓	CMV IgG	(+)	AMA-M2	1/25
T-Bil	4.2 ↑	6.1 ↑	CMV IgM	(-)	RF	(-)
D-Bil	0.9 ↑		EBV IgG	(+)	ASO	
TIT	8.9 ↑		EBV IgM	(-)	CRP	0.62 ↑
ZIT	34.6 ↑		VZV IgG	(+)	ツベルクリン反応	
GOT	51 ↑	42 ↑	VZV IgM	(-)	IgG	2544 ↑
GPT	33	26 ↓	HSV IgG	(+)	IgM	59
LDH	348 ↑	325 ↑	HSV IgM	(-)	IgA	602 ↑
g-GTP	53 ↑	27	トキソIgG	1/25	IgE	544.9 ↑
ALP	1828 ↑		トキソIgM	1/25	CH-50	27.4 ↓
LAP	102 ↑		カンジダ抗原	(-)	C3	52 ↓
Ch-E	63 ↓		β-D グルカン	(-)	C4	9 ↓
T-Cho	92 ↓		FT3	1.97 ↓	尿糖	2+
TG	73		FT4	1.37	尿蛋白	(-)
HDL-Cho	44		TSH	1.91	尿沈査	
CPK	213		TgAb	11.33	尿比重	1.017
NH ₃	128 ↑	184 ↑	TPOAb	<0.05	尿中WBC/視野	2. 8
BUN	7 ↓	22	TRAb	<0.1	尿中RBC/視野	10. 8
Cr	0.55 ↓	0.74	FBS	120	便潜血	
24-Ccr	103.5		HbA1		オルトトリジン	
UA	3.6		HbA1c	5.0	グアヤック	
Na	133 ↓	131 ↓	prealbumin	2.9 ↓	ラテックス	(+)
K	3.4 ↓	4.6	RBP	0.2 ↓	骨塩定量(BMD)	0.981
Cl	102	101	transferrin	163 ↓	T-score(対若年成人)	-1%
Ca	7.7 ↓	9.2	renin	8.0 ↑	Z-score	0%
Mg	1.5	2.0	aldosterone	1/25	オステオカルシン	
P	2.7	3.4	B2mg	2.11 ↑	s-PTH	
T-Amv	126	211 ↑	NAG/Cr	93.4 ↑	尿中NTx	
U-Amv			ICG15%			
胆汁酸	70.8 ↑					

心尖部側は肉柱発達(+), wall motion異常なし、明らかなasynergy(-). LA拡大あり、(LAV 97.5 ml、LAVI 56 ml/m²)

呼吸機能検査：

FE1.0% ; 87.38(%), %VC ; 103.4(%), Shunt率 ; 9(%), DLCO ; 12.65(%)

血液ガス：

PO₂ 86.2, PCO₂ 33.3, pH 7.467, BE 0.8, SpO₂ 97.7, H₂CO₃ 23.8 (Room air)
PO₂ 539.0, PCO₂ 29.8, pH 7.551, BE 3.9, SpO₂ 100, H₂CO₃ 26.1 (FiO₂=1.0)

胸部XP：

骨軟部陰影に異常なし。CPA: sharp, CTR ; 46.3(%)

腹部XP：右上腹部に大きさ10 mm程度の円形の陰影を複数認め、胆嚢結石の所見です。異常腸管ガス(-)

腹部エコー：

肝表面は凹凸不整、辺縁は鈍化、右葉の萎縮あり、肝硬変の所見。肝実質内エコー輝度は不均一。肝内腫瘍なし。肝内胆管の拡張なし。脾臓は130.9 mm × 49.3 mmで脾腫あり。胆嚢内に複数の結石像あり。胆嚢結石の所見。門脈は求肝性。門脈本幹14.6 mm。

腹部CT：

肝臓は著明に萎縮し、表面の凹凸不整、辺縁は鈍化し、肝硬変の所見。脂肪肝なし。肝内に明らかな腫瘍陰影を認めない。胆嚢内に大きさ19 mmを最大としたhigh densityな陰影を複数認め、胆嚢結石の所見。総胆管内には結石を示唆する所見を認めない。肝臓表面から、骨盤内まで広範囲にわたって腹水の貯留を認める。脾臓は長径14 cmと脾腫を認める。

動脈は、腹腔動脈→総肝動脈→固有肝動脈と分岐し、肝門部で左右に分岐。中肝動脈は左右両方の肝動脈より分岐。固有肝動脈5.0 mm、左肝動脈：2.0 mm、右肝動脈：4.0 mm。

門脈は、上腸間膜静脈と脾静脈が合流し、門脈本幹を形成。肝門部から肝内

に流入し左右に分岐する。本幹15.0 mm、左枝：17.0 mm、右枝：9.0 mm。

臍静脈は怒張し、肝直上で12 mm。脾腎短絡路あり。食道静脈瘤ははっきりとはdetectされない。IMV：4 mm。

静脈：左と中肝動脈が共通幹を形成。右は独立してIVCに流入する。共通幹12 mm。右肝静脈径5 mm。4 mmの右下肝静脈あり。

上部消化管内視鏡：

慢性胃炎あり。胃食道静脈瘤なし。

大腸ファイバー：

上行結腸に憩室あり、全体に易出血性あり。

胸部CT：

両側肺野に腫瘍影なし。明らかなリンパ節腫大なし。

頭部MRI：

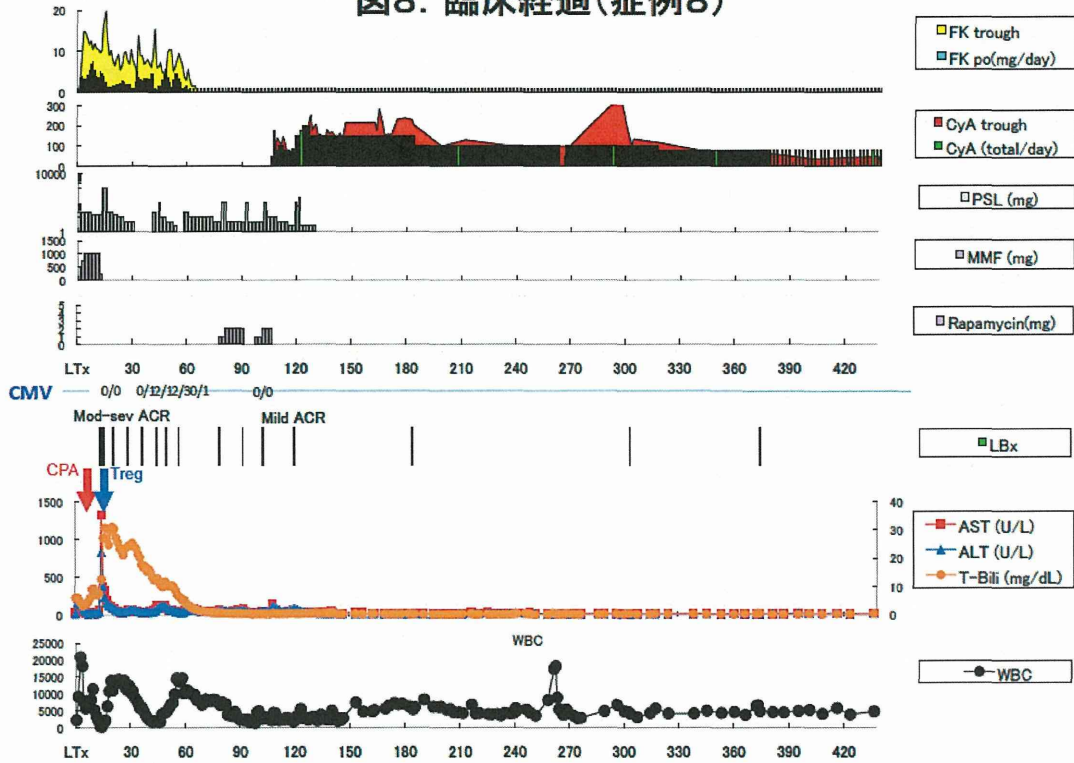
テント上の脳室及び脳溝の拡大あり。両側の淡蒼球・大脳脚、四丘体、中小脳脚にT1強調像にて信号の上昇を認め、慢性肝機能障害の所見。右放線冠、左側脳室体部外側、両側基底核に陳旧性脳梗塞の所見あり。左後部帯状回に陳旧性出血の所見あり。

移植手術：息子の肝左葉グラフトを用いた生体肝移植術 (GV: 520g、GV/SV: 42.7%)

術後経過：(図8)

術後はICUにて人工呼吸器下に全身管理を施行。呼吸・循環動態は安定し、グラフト機能は順調に回復。プロトコール通りにプログラフ、ステロイド、セルセプトの3剤で免疫抑制を開始し、術後5日目にエンドキサン 40 mg/kgを投与した。プログラフはtrough level 10-15 ng/mlで維持し、血清肝逸脱酵素値は順調に低下し、術後6日目にはほぼ正常値まで復した。エンドキサン投与により術後13日目にWBCは400 mm³まで低下し、セルセプトを中止した。同日、血清AST/ALT値が1329/832 IU/Lと急上昇し、肝生検を

図8. 臨床経過(症例8)



施行。Mod-severe ACR の所見に加え中心静脈周囲広汎の肝細胞脱落を認め、薬剤性肝障害も疑われた。予定通りに培養リンパ球を輸注したが、細胞輸注に伴う明らかな副作用は認められなかった。Solumedrol 1g を3日間投与し、血漿交換を3日間行った。その後、血清肝逸脱酵素値は低下し、術後3週間日目にはほぼ正常値まで復した。ステロイドはプロトコールに従い漸減し、術後30日目に中止した。この間、免疫抑制はプログラフ単剤で trough 値 6-8 ng/ml で維持した。術後39日目に汎血球減少のため、GCV 予防投与を中止した。術後41日目より副腎不全の診断でステロイド MPS を 10 mg/day で再開し、症状軽快と共にステロイドを漸減した。術後52日目に中枢性無呼吸および不随意運動を認め MRI 施行。後頭頭頂葉に diffusion, FLAIR で高信号病変を指摘され PRES が疑われた。精査にて脳血管障害や感染症は否定的。FK 脳症は否定出来ない状況

から、術後60日目にプログラフを中止し、ステロイド単剤 MPS 10 mg/day で免疫抑制を維持した。術後65日目に CMV antigenemia 陽性となり、GCV を再開、74日目には MPS を 5 mg/day に減量した。CMV 感染は軽快傾向であったが、術後78日目に血清 AST/ALT 値が 54/45 IU/L と軽度上昇を認め肝生検を施行。Mild ACR の診断で solucortef 500 mg を投与し、ラパマイシン 1 mg/day を開始した。その後、ラパマイシン 2 mg/day, プレドニン 10 mg/day で免疫抑制を維持し肝機能は安定。神経症状も改善傾向となり、術後93日目にラパマイシンを中止し、ネオーラルへスイッチした。術後9ヶ月目よりネオーラル 100 mg, bid 投与 (CsA trough level 134.5 ng/ml) とし、その後はプロトコールに従い減量を進めた。術後1年目よりネオーラル 75 mg, 週3回投与に減量するも肝機能は安定しており (T-Bil/AST/ALT/ γ -GTP: 0.6/23/

22/15)、近々、ネオール週 2 回投与への減量を予定している。

症例 9

58 歳、女性

疾患名：原発性胆汁性肝硬変

血液型：A(+)

肝障害度：Child-Turcotte-Pugh：12=C、MELD：25

PBC 6 ヶ月後予測死亡率：99.2%、

Mayo update model 1 年生存率：0%

理想肝重量 923.2 mL (148 cm, 45 kg, 体表面積 1.36 m²)

左葉 MHV(+): GV: 431.3 ml, GV/SV: 46.7%, 残肝: 622.7 ml (59.1%) 鬱血傾

域 234.6 ml (残肝；388.2ml、残肝率；36.8%)

Lymphocyte Cross Match: TW (5%),BW (5%), BC (5%), FACS: 49%

HLA typing: A:24/31, B:51/52, Cw:12/14, DRB:08/14, DQB:03/06,

*DONOR A:24/-, B:52/54, Cw:01/12 DRB:01/08, DQB:05/06

身体所見：

眼球結膜黄染(+), 眼瞼結膜浮腫(-), 貧血(-)

胸部；肺音正常, 心音正常

腹部：Ope scar (-)、腹部膨満感 (-)、

肝：触知なし、脾：触知なし

四肢：浮腫を認める。

表9

WBC	5600	HBs Ag	0.00	AFP	4.7
RBC	230万	HBs Ab	1043.04	AFP-L3	4月2日
Hb	8.5	HBe Ag	0.5	CEA	7.2
HCT	24.6	HBe Ab	57.6	CA 19-9	23.2
PLT	7.1万	HBe Ab	6.19	PIVKA-II	15
不規則抗体	*	HB-DNA(陽性時)	*	DUPAN-II	188
PMN/Lymph	*	HCV-Ab	0.07	PSA	*
PT(秒)	22.7	HCV-RNA(陽性時)	*	Fe	51
PT(%)	32.2	HCV serotype(陽性時)	*	ferritin	88
PT-INR	1.86	HILV- I	(-)	S-Cu	78
APTT	68.9	HIV	0.12	U-Cu	21
HPT	*	TPHA	(-)	ceruloplasmin	23.1
AT-III	20	ガラス板	*	Zn	34
Fibrinogen	202	CMV IgG	199.2	α1-antitrypsin	148
FDP	9.4	CMV IgM	<1.0	ANA	40
TP	7.2	EBV IgG	24.8	AMA	4月2日
ALB	2.7	EBV IgM	<1.0	AMA-M2	4月2日
T-Bil	24.5	EBNA	*	RF	132.5
D-Bil	17.7	VZV IgG	25.9	ASO	56
TTT	*	VZV IgM	<1.0	CRP	3.34
ZTT	*	HSV IgG	65.1	IgG	2870
GOT	94	HSV IgM	<0.8	IgM	204
GPT	40	Toxoplasma IgG	(-)	IgA	578
LDH	164	Toxoplasma IgM	(-)	IgE	12.9
g-GTP	52	Candida Ab	(-)	CH-50	11.5
ALP	525	β-D glucan	25.5	C3	32
LAP	*	QuantiFERON	*	C4	6
Ch-E	*	FT3	2	尿蛋白	(-)
T-Chol	*	FT4	1.12	尿糖	(-)
TG	*	TSH	0.84	尿比重	1.018
HDL-Chol	*	TgAb	<0.12	尿中RBC/HPF	21.3
CPK	18	TPOAb	<0.05	尿中WBC/HPF	<1
NH ₃	67	TRAb	*		
BUN	15	FBS	107		
Cr	0.7	HbA1c	*		
24-Ccr	66.0	HbA1c	4.5		
UA	1.3	prealbumin	4.0		
Na	136	RBP	0.6		
K	3.3	transferrin	123		
Cl	103	renin	1.5		
Ca	9.2	aldosterone	37		
Mg	2.0	B2mg	4.26		
P	1.9	NAG/Cr	39.7		
T-Amy	63				
U-Amy	*				
TBA	244.4				

その他 ; Vascular spider (-), Pulmar erythema (-), 下肢浮腫(+)

術前検査 :

血液生化学検査 : (表 9)

ECG ;

NSR、63/分、Voltage LVH

心エコー :

A 弁 : 3 尖、弁尖軽度硬化あり、AS(-)、AR(-)、その他の弁に器質的異常なし。MR trivial、TR mild。PH (-)。LV : 内径異常なし、肉柱発達(+)、wall motion 異常なし、明らかな asynergy(-)。LA 軽度拡大あり、LVEF : 74%

呼吸機能検査 :

FE1.0% 73.56(%) , %VC 95.3(%) , Shunt 率 8.7(%) , DLCO 14.73(%)

血液ガス :

PO₂ 77.3, PCO₂ 31.5, pH 7.469, BE -0.4, SpO₂ 98.1, H₂CO₃ 22.6 (Room air)

PO₂ 513.0, PCO₂ 30.6, pH 7.454, BE -1.9, SpO₂ 100, H₂CO₃ 21.1 (FiO₂=1.0)

胸部 XP :

骨軟部陰影に異常なし、CPA sharp、CTR : 53.4 (%)

腹部 XP :

骨軟部陰影に異常なし、上腹部に小腸ガスあり。

腹部エコー :

肝臓は萎縮ないが、表面の凹凸不整、辺縁は鈍化し、肝硬変の所見。他、肝内に明らかな腫瘍陰影を認めない。胆嚢は萎縮し、壁は全周性に肥厚している。胆嚢底部壁には嚢胞性構造を認め、RAS を疑う。胆石は認めない。肝、胆嚢、脾周囲、ダグラス窩に少量の腹水を認める。脾臓は長径 10.1 x 3.7cm と軽度脾腫を認める。門脈は求肝性。傍臍静脈の拡張を認め、Color Doppler にて遠肝性の血流を示し門脈圧亢進症の所見。

腹部 CT :

肝臓は、軽度萎縮、表面の凹凸不整、辺縁は鈍化し、肝硬変の所見。肝内に

density が斑状の低吸収があり脂肪肝と考える。動脈相で S8 に 8 mm 大の濃染認めるが、他の相で濃染なく A-P シェントを疑う。他、肝内に明らかな腫瘍陰影を認めない。胆嚢内、胆管内に結石なし。明らかな腹水は認めない。脾臓は長径 11 cm と軽度脾腫を認める。

・動脈は、腹腔動脈→総肝動脈→固有肝動脈と分岐し、肝門部で左右に分岐。中肝動脈は右肝動脈より分岐。固有肝動脈 3.0 mm、左肝動脈 : 2.0 mm、右肝動脈 : 2.5 mm。中肝動脈 : 1.2 mm。

・門脈は、上腸間膜静脈と脾静脈が合流し、門脈本幹を形成。肝門部から肝内に流入し左右に分岐する。本幹 12.0 mm、左枝 : 10 mm、右枝 : 7.7 mm。臍静脈は怒張していない。脾腎短絡路は認めない。粘膜下食道静脈瘤を認める。IMV : 3 mm。

・静脈 : 左と中肝動脈が共通幹を形成。右は独立して IVC に流入する。共通幹 12 mm。右肝静脈径 4 mm。4.5 mm と 2 mm の右下肝静脈あり。

上部消化管内視鏡 : 食道静脈瘤 4 条 (Lm, F2, Cb, RC0)。胃角部小弯 ; 潰瘍痕。胃体上部後壁に浅いびらんあり肉眼的には良性、生検で異型細胞なし。

大腸ファイバー :

Rs に 3 mm の Is 腺腫疑い。

胸部 CT :

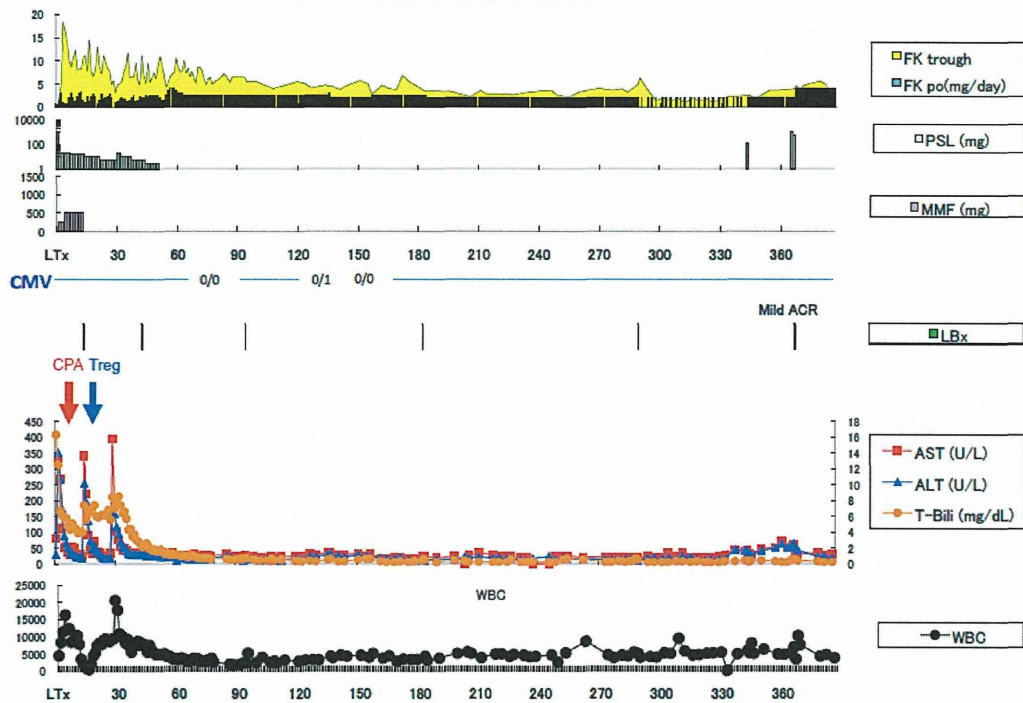
両側肺野に炎症性変化散見。明らかなリンパ節腫大なし。

頭部 MRI :

テント上の脳溝はやや拡大あり。脳室は正常大。T1 で両側淡蒼球は左右対称な高信号があり、慢性肝機能障害の所見。T2-FLAIR 像で、橋左腹側に小さな高信号が見られ虚血性変化の所見があり、両側大脳白質に FLAIR 像で小さな高信号が見られ加齢性変化と思われる。

移植手術 : 息子の肝左葉グラフトを用

図9. 臨床経過 (症例9)



いた生体肝移植術 (GV: 360 g、GV/SV: 39.0%)
 術後経過: (図9)
 術後は ICU にて人工呼吸器下に全身管理を施行。呼吸・循環動態は安定し、グラフト機能は順調に回復。プロトコール通りにプログラフ、ステロイド、セルセプトの3剤で免疫抑制を開始。術後5日目にエンドキサン 40 mg/kg を投与し 12日目にセルセプトを中止した。翌日、肝動脈狭窄を併発し、開腹にて肝動脈再吻合術を要したため、術後14日目に培養細胞を輸注した。拒絶反応なく経過し、術後51日目からプログラフ単剤での免疫抑制となった。術後6ヶ月目よりプログラフ減量を開始。術後9ヶ月目からはグラセプター 2 mg を週3回投与へ減量。FK trough 値は 0.9 -2.0 ng/ml で推移し、血清 AST/ALT/ γ -GTP 値も 20/19/17 IU/L と良好であったが、減量から7週目に血清 AST/ALT/ γ -GTP 値が 44/45/49 IU/L へ上昇。肝生検にて mild ACR の

診断で、ソルメドロール 1 g 投与の上、グラセプター 4 mg (FK trough; 5.1 ng/ml)、1日1回投与へ増量し、現在、肝機能は改善している (T-Bil/AST/ALT/ γ -GTP: 0.2/25/20/69 IU/L)。

症例 10

55歳、男性
 疾患名: NASH-LC, HCC
 血液型: A(+)
 肝障害度: Child-Turcotte-Pugh: 9=B、MELD: 12
 理想肝重量: 1409 mL (172.0 cm, 86.0 kg, 体表面積 1.99 m²)
 GV/SV ratio: 右葉 72.8%、左葉 39.6%
 Lymphocyte Cross Match: TW 5 (%), BW 5 (%), BC 5 (%), FACS -49.7%
 HLA typing: A:02/24, B:15/52, Cw:03/12, DRB:15/15, DQB:06/06,-
 *DONOR A:02/24, B:15/54, Cw:01/03, DR:04/15, DQ:04/06
 身体所見:

眼球結膜黄染(-), 眼瞼結膜浮腫(-), 貧血(-)

胸部 ; 肺音 clear, 心音 異常心音(-)

腹部 : 平坦、軟、肝脾触知せず

四肢 : 著明な浮腫(-)

その他 ; Vascular spider (-), Pulmar erythema (-), Gynecomastia(-)

術前検査 :

血液生化学検査 : (表 10)

ECG :

RSR, HR ; 83 bpm

心エコー :

LA 軽度拡大、LVEF 70%、弁膜症(-)、

PH(-)

呼吸機能検査 :

FEV1.0% 82.6(%), %VC 85.2(%),

Shunt 率 5.5(%), DLCO 56.7(%)

血液ガス :

PO₂ 80.5, PCO₂ 33.3, pH 7.435 BE -1.1,

SpO₂ 96.5, H₂CO₃ 22.0 (Room air)

PO₂ 576.0, PCO₂ 32.5, pH 7.466, BE 0.4,

SpO₂ 100.0, H₂CO₃ 23.2 (FiO₂=1.0)

胸部 XP :

骨軟部陰影に異常なし、肺野 clear、
両側 CPA sharp、CTR 44.8%

腹部 XP :

骨軟部陰影に異常なし、異常腸管ガス (-)

腹部エコー :

肝実質は表面の凹凸不整、辺縁鈍化を認め、肝硬変の所見。エコー輝度は正常。S2 に halo を伴った低エコー結節を認める(25.0×21.6×20.4 mm)。S4 に 19.9×18.1×14.6 mm 大の低エコー結節を認める。肝内胆管の拡張 (+)。脾臓は 144.1×35.2 mm で脾腫 (+)。胆

表10

WBC	3800	HBs Ag	0.01	AFP	17.2 ↑
RBC	366 ↓	HBs Ab	0.00	AFP-L3	6.2
Hb	13.1 ↓	HBe Ag	0.2	CEA	4.6
HCT	37.7 ↓	HBe Ab	0.0	CA19-9	42.7 ↑
PLT	4.4 ↓	HBe Ab	0.10	PIVKA-II	18
不規則抗体	(-)	HB-DNA(陽性時)		DUPAN-II	116
PMN /Lymph	58.3/25.6	HCV-Ab	0.09	PSA	
PT (秒)	16.6 ↑	HCV-RNA(陽性時)		Fe	157
PT (%)	52.0 ↓	HCV serotype(陽性時)		ferritin	631 ↑
PT-INR	1.38 ↑	HIV-1	(-)	S-Cu	98
APTT	43.7 ↑	HIV	0.09	U-Cu	3
HPT	40.8 ↓	TPHA		ceruloplasmin	22.7
AT-III	38 ↓	ガラス板		Zn	55 ↓
Fibrinogen	156 ↓	CMV IgG	74.4 ↑	α1-antitrypsin	120
FDP	13.5 ↑	CMV IgM	<1.0	ANA	160 ↑
TP	7.0	EBV IgG	12.4 ↑	AMA	(-)
ALB	2.8 ↓	EBV IgM	<1.0	AMA-M2	<5
T-Bil	1.9 ↑	EBNA	80 ↑	RF	0
D-Bil	0.2	VZV IgG	23.0 ↑	ASO	75
TTT	7.7 ↑	VZV IgM	<1.0	CRP	0.2
ZTT	22.9 ↑	HSV IgG	128.0 ↑	IgG	2418 ↑
GOT	36 ↑	HSV IgM	<0.80	IgM	71
GPT	22	Toxoplasma IgG	(-)	IgA	702 ↑
LDH	283 ↑	Toxoplasma IgM	(-)	IgE	195.4
g-GTP	43	Candida Ab	(-)	CH-50	21.6 ↓
ALP	190	β-D glucan	<6.0	C3	64 ↓
LAP	98 ↑	QuantiferON	(-)	C4	7 ↓
Ch-E		FT3	2.39	尿蛋白	(-)
T-Cho	111 ↓	FT4	1.13	尿糖	(-)
TG	54	TSH	3.87	尿比重	1.017
HDL-Cho	55	TgAb	<0.12	尿中RBC/HPF	3.8
CPK	98	TPOAb	<0.05	尿中WBC/HPF	2.7
NH ₃	144 ↑	TRAb	<1.0		
BUN	14	FBS	146 ↑		
Cr	0.55	HbA1			
24-Ccr	109.3	HbA1c	5.3		
UA	3.2	prealbumin	7.8 ↓		
Na	137 ↓	RBP	0.5 ↓		
K	3.9	transferrin	169 ↓		
Cl	107	renin	2.8 ↑		
Ca	8.2 ↓	aldosterone	105		
Mg	1.6	B2mg	1.59		
P	2.8	NAG/Cr	33.1 ↑		
T-Amy	99				
U-Amy	139 ↓				
TBA	160.2 ↑				

嚢に異常(-)。門脈血流は求肝性。
門脈本幹 14.8 mm。

腹部 CT :

肝表面の凹凸不整、辺縁は鈍化し、肝硬変の所見。肝脾比は 1.38 で脂肪肝(-)。腹水中等量。脾臓は 138×38.8 mm で脾腫(+)。腹腔内に腫瘍性病変認めず。2 cm 大の S2、S4 に早期濃染、平衡相で washout される腫瘍を認め HCC として矛盾しない。肝動脈は、腹腔→総肝→固有肝と至り肝門部で左右に分岐し肝内にいたる通常パターン。中肝動脈は左肝動脈から分岐。左肝動脈：3.1 mm、右肝動脈：4.8 mm、中肝動脈：3.0 mm。門脈：SMV と脾静脈が合流して共通幹を形成、肝門部で左右に分岐して肝内へ流入する。本幹：15 mm、右枝：11.8 mm、左枝：9.1 mm、食道静脈瘤(+)、胃腎静脈短絡(+)。IMV：6.2 mm。静脈：左肝静脈と中肝静脈が共通幹を形成して IVC に流入。右肝静脈は独立して IVC に流入。右下肝静脈有り。共通幹：8.3 mm、右肝静脈：5.4 mm 右下肝静脈 2.6 mm

胸部 CT : 肺野に腫瘍性病変、活動性

の炎症性病変を認めず。縦隔、肺門に病的リンパ節腫大を認めず。

EOB-MRI : S2、S4 に 16 mm の肝細胞癌。S2、S4 にそれぞれ 16 mm 程度の多血性結節。その他に腫瘍性病変なし。ミラノ基準内

PET-CT :

前医で施行するも、明らかな遠隔転移の所見なし。

骨シンチ :

骨転移を示唆する集積なし。

上部消化管内視鏡 :

食道に静脈瘤 4 条 (Lm, F2, Cb, RC0)→EIS, EVL 施行、胃内に varix(-)。

大腸ファイバー :

特記すべき所見認めず。

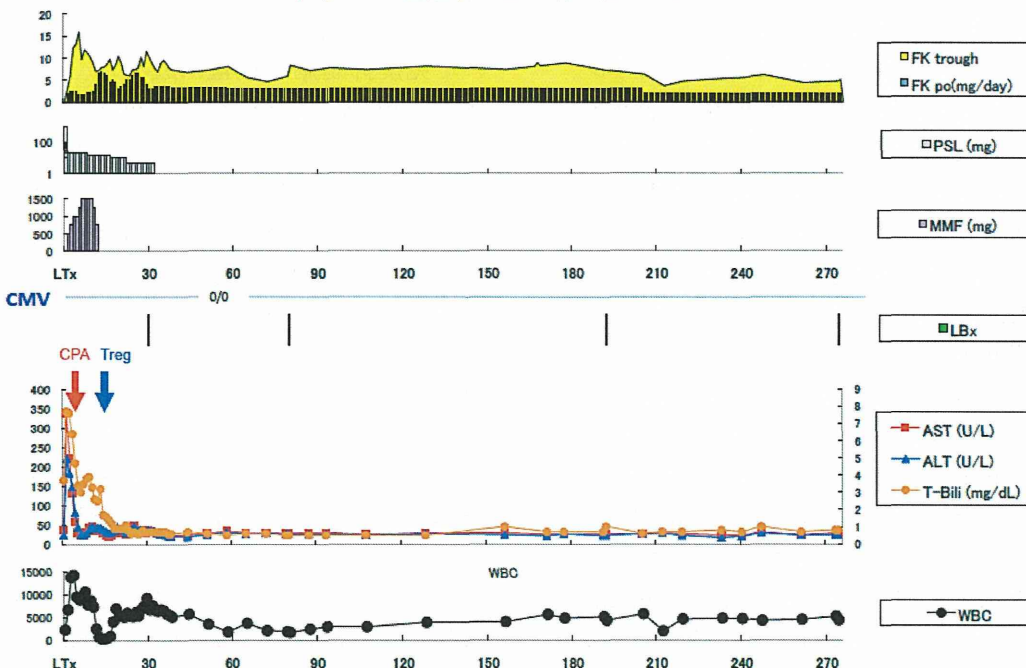
頭部 MRI : 慢性肝機能障害に起因する変化のみ。

移植手術：息子の肝左葉グラフトを用いた生体肝移植術 (GV 458 g、GV/SV 32.7%)

術後経過：(図10)

術後は ICU にて人工呼吸器下に全身管理を施行。呼吸・循環動態は安定し、グラフト機能は順調に回復。プロトコ

図10. 臨床経過(症例10)



ール通りにプログラフ、ステロイド、セルセプトの3剤で免疫抑制を開始。術後5日目にエンドキサン 40 mg/kg を投与し、術後11日目にセルセプトを中止した。術後13日目に予定通り、培養リンパ球を輸注した。細胞輸注に伴う明らかな副作用は認められなかった。ステロイドも予定通り漸減し、術後30日目にはプログラフ単剤での免疫抑制となり、37日目にプログラフ 3 mg, bid 投与 (FK trough: 5-7 ng/ml) で退院。拒絶反応の兆候無く経過し、術後6ヶ月目よりプログラフの減量を開始した。術後9ヶ月目の肝生検でも拒絶を示唆する所見を認めず、グラセプター 2 mg を週3回投与 (FK trough: 4.7 ng/ml) で肝機能は安定している (T-Bil/AST/ALT/ γ -GTP: 0.8/24/21/16)。

D. 考察

平成22年度より計10例の生体肝移植症例において本臨床試験を施行した。培養細胞輸注に伴う明らかな副作用は認められなかった。周術期早期に10症例中3例で急性拒絶反応が見られたが、2例は免疫抑制剤を早期に完全中止していた際に拒絶を来しており、その程度も mild rejection で速やかにコントロール可能で、以後は両症例とも拒絶反応を認めず肝機能は安定して推移し、プロトコールに則した免疫抑制剤の減量が可能となっている。もう1例は、術後13日目に非常に激しい肝障害を併発し、肝生検病理組織像で血管内皮炎を伴う炎症性細胞浸潤に加え、中心静脈周囲の広汎な肝細胞脱落が認められ、拒絶反応だけでなく薬剤性肝障害が疑われたが、原因薬剤の特定は困難であった。この症例では、PRES 脳症も併発し tacrolimus の関与が否定できない所見であったため、脳症出現以降には tacrolimus 中止ならびに

sirolimus へ免疫抑制剤の変更を余儀なくされ、この間に mild ACR を来している。

術後6ヶ月目までに、腕神経叢炎を併発した症例6以外の9症例はカルシニューリン阻害剤の単独投与による免疫抑制となり、積極的に tacrolimus または cyclosporine 減量を行った。経過中、10症例の内2例(症例5, 9)において拒絶反応が認められた。いずれも mild ACR であり、カルシニューリン阻害剤増量により拒絶反応はコントロールされ、肝機能は正常化している。なお、この両症例はともに PBC 症例であった。一般的に自己免疫疾患は免疫反応が強く、PBC 症例は本試験のような免疫抑制剤を積極的に減量もしくは中止する臨床試験では適応から除外される疾患の一つである。他方、自己免疫疾患では制御性 T 細胞が少なく、この事が疾患の発病と関連する点も示唆されており、制御性 T 細胞を輸注する本臨床試験ではこの治療戦略自体、拒絶反応軽減だけでなく原疾患の再発予防にも有益となり得る可能性から、自己免疫疾患症例も除外せずに試験を行った。

本臨床試験10症例中、8症例において免疫抑制剤の減量に成功し、4症例は免疫抑制剤から完全に離脱している。肝移植後に免疫抑制剤から完全離脱を果たす所謂”operational tolerance”の状態となる症例が6-40%に認められることが文献的に報告され、一般的に約20%の症例で operational tolerance が獲得されると考えられている。最近、免疫抑制剤を積極的に減量・中止することを目的として欧州で行われた前向き多施設共同試験の結果が報告されたが (Benitez C et al, Hepatology 2013)、これによると成人脳死肝移植症例102例中、41例(40.2%)で積極的な免疫抑制剤の減量の後に operational tolerance

が獲得された。このトライアルでは移植後 3 年以上経過した症例で PBC などの自己免疫性肝疾患は対象からはずれている。なお、移植後 5.7 年未満の症例で免疫抑制剤から完全に離脱できた症例は 12.5% であり、移植後から減量開始までの期間が減量・中止正否の大きな要因であることが述べられている。本臨床試験症例では移植後 6 ヶ月目から積極的な減量を行い、既に 10 例中 4 例 (40.0%) が免疫抑制剤から離脱している。また、本試験では全ての肝疾患が対象に含まれており、免疫抑制剤減量中に拒絶反応を来した 2 症例はともに PBC 症例であることを考慮すると、現状では免疫寛容誘導という目的からも本細胞治療は有効であると考えられる。しかし、免疫抑制剤フリーとなっている 4 症例は薬剤中止後から最長でも未だ 8 ヶ月経過しているにすぎず、operational tolerance が真に誘導されているか否かについては、もう暫くこれら症例の経過を注意深くフォローする必要がある。

エンドキサンは先行していた東京女子医大での腎移植症例のプロトコール通り 25 mg/kg を術後 4 および 5 日目に投与する方法で臨床試験を開始した。これを行った症例 1 および症例 2 では、WBC 低下が著しく、後者は連日 G-CSF 投与が必要となった。また、これらの症例では WBC 再上昇を認めたものの長期にわたり WBC は比較的低値で推移していたため、症例 3 では、エンドキサンを術後 5 日目に 30 mg/kg、1 回投与とした。この症例では、術後 WBC 値が高値で推移したこともあり、WBC 値の底値が $1700 /\text{mm}^3$ とやや不良であったことから、以降の症例では 40 mg/kg の 1 回投与とした。症例 4 から症例 10 までの計 7 例では、比較的良好な deletion 効果が得られると共に WBC 値も 3-7 日程度で再上昇が認め

られており、肝移植においては移植後 5 日目に 40 mg/kg を投与する方法が至適と考えている。なお、エンドキサン投与に伴う副作用の出血性膀胱炎は全く認められなかったが、40 mg/kg を 1 回投与でもほぼ全例において一過性の軽度～中等度の脱毛が認められている。

症例 1 では、CMV 既感染ドナーから CMV 既感染レシピエントへの移植例にも関わらず CMV hepatitis を来したことから、以降の症例においてガンシクロビルもしくはヴァルガンシクロビルの予防的投与を行うこととした。予防的投与を行った症例でも CMV antigenemia は一過性に陽性となる症例が 3 例認められたが、CMV disease を発症することはなかった。したがって、エンドキサン投与が必要である本細胞治療プロトコールでは CMV 感染予防は必須である。結果、CMV 感染予防薬は術後 3 ヶ月まで行い、初例以降の 9 症例中 8 例は以後も CMV 感染を認めなかったが、1 例は 3 ヶ月目以降に CMV antigenemia が陽性となり、CMV 感染の予防期間が 3 ヶ月で十分か 6 ヶ月まで延長すべきかは、今後さらなる検討が必要である。

E. 結論

- 生体肝移植症例 10 例において、制御性 T 細胞を用いた新しい免疫抑制療法の実験を施行した。
- 細胞輸注に伴う副作用は認められず、安全に臨床試験を施行し得た。
- 本細胞治療に使用するエンドキサン投与量・回数については 40 mg/kg、1 回投与が妥当である。
- 本細胞治療プロトコールは CMV 感染を来す可能性が高く、その予防薬投与が必須である。
- 術後 3 ヶ月以内に 3 例で拒絶反応が認められたが、2 例は免疫抑制剤

中止もしくは減量のさなかであり、拒絶も軽微であった。

- CNI 6ヶ月以上経過した6症例中、全例が tacrolimus または cyclosporine 単剤で免疫抑制が維持されており、なかでも術後1年以上経過した3症例は、これらを少量かつ週2回のみ投与で肝機能は良好に経過しており、免疫寛容誘導が期待される。CNI 減量中、2症例において弱い拒絶反応が認められ減量を中止せざるを得なかったが、現時点において4症例は免疫抑制剤から完全に離脱しており、他の4症例もCNIを順調に減量中である。今後更なる経過観察が必要であるが、制御性T細胞を用いた本免疫抑制療法は安全かつ免疫抑制剤を有効に減量し得る方法であり、免疫寛容の誘導効果も期待されるものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表 0件

原著論文による発表 0件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

2) 海外

口頭発表 1件

原著論文による発表 0件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

学会発表

Yamashita K, Zaitso M, Nagatsu A, Goto R, Oura T, Watanabe M, Aoyagi T, Suzuki T, Shimamura T, Sato N, Sugita J, Hatanaka K, Taniguchi M, Furukawa H, Bashuda H, Okumura K and Todo S. SUCCESSFUL REDUCTION AND CESSATION OF IMMUNOSUPPRESSANTS BY A REGULAT

ORY T CELL-BASED CELL THERAPY IN LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION: A PILOT STUDY FOR TOLERANCE INDUCTION. The 13th Joint Annual Congress of the American Society of Transplant Surgeons and The American Society of Transplantation, May 18-22, 2013. Seattle, U.S.A

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし