

総 説

肝移植におけるアフェレシス治療 (血液浄化法の役割)

瀧之上昌平・中島 一郎・阿岸 鉄三

東京女子医科大学第3外科

Apheresis Treatment in Liver Transplantation

Shohei Fuchinoue, Ichiro Nakajima and Testuzo Agishi

Department of Surgery, Kidney Center, Tokyo Women's Medical College

Summary Although liver transplantation is the only effective therapeutic modality for severe liver failure, the outcome of transplantation has not been satisfactory for severe cases. There is a need for a bridge system to support patients until an organ becomes available. Recently, a combination of plasmapheresis and continuous hemoperfusion has proven to be somewhat effective to maintain patients until liver transplantation. But these mechanical devices do not fully compensate for the biochemical deficit, and it has become increasingly clear that effective liver assistance will require a biologically active device.

In this paper, artificial liver support systems were reviewed and discussed in terms of effectiveness for liver transplantation.

Key words : liver transplantation, apheresis, primary non-function, liver failure

1. はじめに

肝移植は末期肝疾患に対する治療法として確立され、欧米において広く行われ、またその適応も拡大されつつある。一方、わが国においては、脳死下での肝移植が認められていなかったため、末期肝不全の治療としての肝移植は立ち遅れていた。しかし、1989年島根医科大で生体部分肝移植が行われたのを契機として、生体部分肝移植が広く行われるようになり、現在までに500症例を数えるに至っている。また、最近脳死下での臓器移植が可能となる法案が可決され、近い将来わが国においても脳死下肝移植が実施されるものと期待されている。

肝移植は1963年Starzlらによって初めて行われ、その後手術手技や免疫抑制法などの改良によりその成績は向上してきているが、現状でもまだ数多くの解決すべき問題を抱えている。その中でも最も重大な問題として、臓器不足があげられる。米国において、現在年間3,000例余りの肝移植が行われているが、ここ数年臓器提供者数は横這いになっている。一方で移植希望者数は増加しており、移植を受けるまで通常でも3~6カ月間の待機をしているのが現状である(図1, 2)¹⁾。この待機期間の延長は症状の進行悪化を招き、最も緊急に移植を要する時期に臓器が都合よく得難い

ことにもより、待機中死亡の要因になっている。一方、待機中状態の悪くなった high-risk 症例での肝移植成績は極めて不良であり、成績を優先させるのであれば high-risk 症例を切り捨てなければならず、早急に解決しなければならない問題となっている²⁾。

近年血液浄化法の進歩により temporary hepatic support としての血液浄化法が見直されてきている。本法を応用していけば待機中の重症例を減らすことが可能となることも期待される。本項では肝移植における血液浄化法の役割について述べてみたい。

2. 肝移植における血液浄化法の意義

肝移植における血液浄化法の意義としては、1.肝移植までの bridge use としての肝補助療法、2.肝移植術後肝不全に対する治療、3.血液型不適合移植における術前・後の凝集素抗体除去、4.術前・後の抗ドナー抗体除去などがあげられる。

2.1 肝移植までの bridge use としての肝補助療法

肝補助療法はあらゆる末期肝不全患者の短期的治療法として有用なものである。肝疾患が可逆的なものであれば、より積極的な活用が期待され、慢性不可逆的なものには肝移植までの bridge use として有用である。

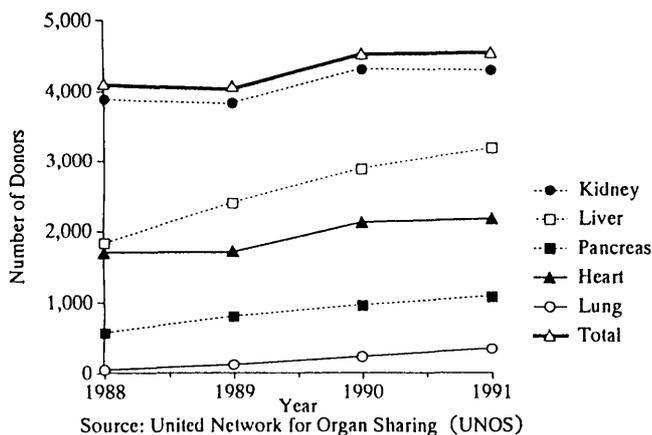


図1 アメリカにおける脳死臓器提供者数の推移¹⁾

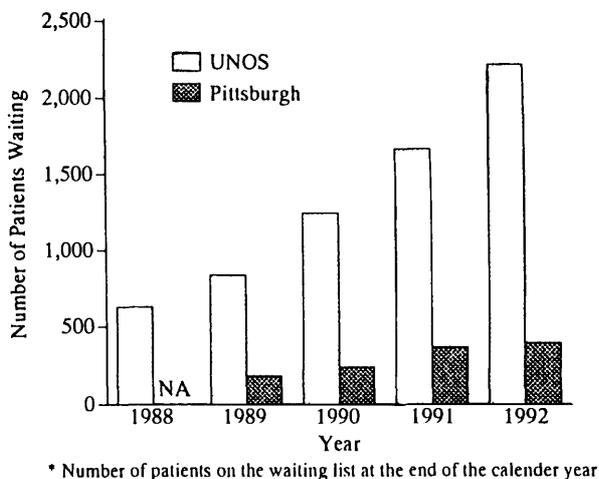


図2 アメリカにおける肝臓移植希望者数の推移¹⁾

表1 劇症肝炎の診断基準 (第12回犬山シンポジウム 1981年8月)

劇症肝炎とは肝炎のうち症状発現後8週以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡II度以上の脳症をきたし、プロトロンビン時間40%以下を示すものとする。そのうちには発病後10日以内に脳症が発現する急性型とそれ以降に発現する亜急性型がある。

注：急性型には fulminant hepatitis(Lucke および Mallory 1946)が含まれ、亜急性型には亜急性肝炎の一部(日本消化器病学会 1969)が含まれる。

2.1.1 急性肝不全 (劇症肝炎)

劇症肝炎は急性型と亜急性型の二つの病態に分類されている³⁾ (表1)。わが国における厚生省肝炎調査研究班のアンケート調査によれば、重篤な基礎疾患を有するものを除いた生存率は急性型が54.1%、劇症肝炎亜急性型が13.4%であり、急性型と亜急性型の間には予後に大きな差異があるのが特徴である⁴⁾。わが国においては劇症肝炎の治療法として血漿交換を中心とした特殊な治療法が発達してきており、本法で生存期間を延長できる傾向にあるが、どの治療法も生命予後を改善するのには役立っていない。一方欧米においてはすでに急性肝不全に対して肝移植が広く施行されており、生存率も70%に達している (表2)⁵⁾。このように急性肝不全に対して肝移植は有効であるが、血漿交換などで救命できる症例もあり、提供者不足等から考えてもより慎重に適応を考慮しなければならない。また、急性肝不全では移植直前に肝性脳症が発現したり、急性腎不全を合併することも多く、こういった症例では移植後の成績も悪く、移植前に血液浄化法を施行し、状態の改善をはかることが必要である。

2.1.2 慢性肝不全

慢性肝不全患者にたいしての肝移植は、治療として最適なものであるが、問題は移植を行うタイミングにある。前述したように、良い状態で肝移植を行えば、生存率は90%にも達するが、何らかの医学的問題を抱えた患者に対する移植は、合併症の発生率も高く、経費も高くなる。しかし、提供者不足の現状からしてよいタイミングで移植できるとは限らない。したがって、実際移植を受けるときには全身状態が悪くなってしまっていることもしばしばある。このため、肝補助療法を用い数日間から1~2週間の間患者の状態を安定させることができれば、術中・術後も安定した状態をえることができる。

表2 欧米における劇症肝炎に対する肝移植の治療成績

報告者	施設	肝移植症例数	生存数	生存率(%)
Bismuth (1987)	Beaujon Hosp. France	17	12	70.6
Peleman (1987)	Pittsburgh Univ. USA	13	7	53.8
Brem (1987)	UCLA USA	6	4	66.7
Vicker (1988)	Queen Elizabeth Hosp. UK	16	9	56.2
Emond (1989)	Chicago Univ. USA	19	11	57.9
Sheil (1992)	ANLTU Australia	15	13	86.7
Lidofsky (1992)	California Univ. USA	12	12	100.0
Castell (1993)	Barcelona Univ. Spain	28	22	78.6
Total		126	90	71.4

文献5)より参照。一部改変。

表3 腎不全合併症例に対する血液浄化法

症例	肝移植 — 腎移植	Blood access	血液浄化法	QB (ml/min)	QD (ml/min)
Oxalosis 1 y 3 m 7.3 kg	50 day	10 F Hickman Catheter	CHF CHDF HDF	20	40
先天性肝線維症 (ARPKD) 2 y 0 m 7.7 kg	107 day	10 F Hickman Catheter	PE+HDF CHDF HDF	20	40

2.2 肝移植術後肝不全に対する治療

肝移植術後は肝機能が直後から発現しない primary non-function (PNF) がおよそ5%に発生するとされる⁹⁾。この場合放置すれば血清中に各種の cytokine, interleukine や tumor necrosis factor などが放出され急性腎不全, 他臓器不全を合併するため, 多くの場合再移植が必要となる。しかし, 最近では PNF においても Prostaglandin E1 などを用いて救命できた症例も報告されている^{7,8)}。このような救命症例にみられるような delayed function に対しても肝補助療法が重要となってくるのはいうまでもない。Skerrett らは18例の PNF 症例に対する検討を行っているが, PNF に対して血漿交換を施行した群で生存率が高かったと報告している⁹⁾。

2.3 血液型不適合移植における術前・後の凝集素抗体除去

血液型不適合肝移植は多くの場合緊急症例に対して行われるが, その成績はあまりよいものではなかった。血液型不適合腎移植において抗体除去に血漿交換が有効であるとの報告が数多くなされ, 最近では肝移植にも本法が応用されてきている。Mor らは4例に血漿交換を施行し, 140~505日での患者生存率が80%, 生着率が60%と, 緊急症例に対する移植には有効であったと報告している¹⁰⁾。しかし, Larsen らは40例に対し本法を施行し5年での患者生存率は50%, 生着率20%であり, 合併症としての超急性拒絶反応(20%), 血栓症, 胆管合併症(56%)と高頻度に認められたと報告している。また, 血漿交換はこれらの合併症を減らすことにあまり役立たなかったと報告している¹¹⁾。このように, 現状ではその成績は一定しておらず, 少なくとも緊急症例に対し本法を用い, 救命手段としての意義があると思われるが, 今後の検討が待たれている。

2.4 術前・後の抗ドナー抗体除去

術前に抗ドナー抗体とりわけ抗 T-cell 抗体の存在は移植後高率に拒絶反応を起こすことがあるため, 対処が必要とされている。また, 術後の拒絶反応にも抗ドナー抗体が関与するものがあり (humoral rejection), 治療に困難を極める場合が多い。特に術直後にみられる超急性拒絶反応は抗ドナー抗体が関与しており, 肝移植においては頻度は稀であるが, 通常の免疫抑制法では治療不可能であり, 抗体の除去が必要となる。Haberal らは移植後の拒絶反応に血漿交換を用いた治療を行っているが, 肝移植においても効果が認められ, 有効な治療法となるであろうと報告している (表3)¹²⁾。このように, 血漿交換による抗体の除去は有効であろうと思われるが, 他の globulin 分画も除去するためその後感染症を併発する危険もあり, 慎重に計画しなければならない。

3. 人工肝臓の現況

現状では慢性腎不全に対する血液透析のような生命を維持できる完全な人工肝臓は開発されていない。現在臨床応用されている人工肝臓は血漿交換に濾過透析, 吸着などを組み合わせた非生物学的人工肝である。一方肝腫瘍細胞やブタ肝細胞をもちいた生物学的人工肝も開発されつつある。

3.1 非生物学的人工肝

肝不全の症状で最も問題となるのは, 毒性物質の蓄積による肝性昏睡と凝固因子の欠乏による出血傾向である。そこで, 初期の人工肝臓は主に解毒機能の代替に重点がおかれ, 人工的素材を用いた有害物質すなわち意識障害を惹起すると考えられているアンモニア, 低級脂肪酸, メルカプトプリン, 芳香族アミノ酸などの物理的除去・希釈する方法が開発されてきた。これには, 活性炭やイオン交換樹脂を用い, 毒性物質の吸着を目的とした血液灌流 (Hemo-Perfusion, HP)

や血漿灌流 (Plasma-Perfusion, PP), 半透過膜による毒性物質の選択的除去を目的とした血液透析 (HD), 血液濾過 (Hemofiltration, HP) および血漿交換 (Plasma exchange, PE) などが開発され, 肝不全時における非生物学的人工肝として臨床応用されてきた。

1958年, 陽イオン交換樹脂を用いた肝不全に対する最初の治療が行われた。こういった吸着剤をもちいた急性肝不全の治療の理論的基礎を確立したのは Hughes らである¹³⁾。この研究のなかで活性炭やレジンをを用いた吸着が有効であることが示されている。レジ HP は蛋白や脂質に結合した部質の除去には有効である。Kings College において施行された初期の臨床治験によれば, ビリルビンや胆汁酸その他分子量 1,000 から 5,000 までの物質の吸着には優れていた。しかし, 著しい血球成分の減少をきたし, 出血傾向や低血圧などの副作用が問題であった。

活性炭 HP は, 劇症肝炎の治療として当初有望視されていた。Kings College における初期の結果は 22 例中 11 例が II~IV 度の coma から回復し, 生存率も 40% であった¹⁴⁾。これに端を発し世界中で行われたが, 初期の好成績による適応の拡大と, 血中への活性炭細粒子の混入防止のために行ったコーティングによる吸着能の低下などから, 期待したほどの救命率の向上は認められなかった。

HD は, 当初腎不全の治療法として考案されたが, 通常の透析膜では前述した有害物質である中分子物質の除去には不适当であった。そこで, Opolon らは分画分子が 35,000 とより大きな分子量を除去できる膜 (polyacrylonitrile, PAN) を開発し, 肝不全患者の HD を行ったところ, その 60% に肝性脳症からの覚醒をみた。しかし, 生存率は 22% と期待したほどの改善は得られなかった¹⁵⁾。

PE は, 現在肝不全の治療法として最も盛んに行われている。肝不全の症状で最も問題となるのは, 毒性物質の蓄積による肝性昏睡と凝固因子の欠乏による出血傾向である。凝固因子の補充は唯一 PE によって可能であり, 毒性物質の除去も PE が効率的であるが, PE 単独では急性肝不全の救命率改善につながっていない。PE による毒性物質の除去率は約 60% とされ, また肝不全起因物質は血中のみに存在するのではなく, 組織または細胞にもみられるため, PE 単独での解毒能には限界があり, 今日では PE を軸とし, HDF を組み合わせた血液浄化法が行われている。与芝ら¹⁶⁾

の PE+HDF 法や平澤ら¹⁷⁾ の PE+CHDF 法により, 急性型劇症肝炎の救命率や意識の覚醒率に関しては改善が認められるものの, 肝萎縮の著明な急性型劇症肝炎や亜急性型劇症肝炎においては, 意識の覚醒には有効であるが, 救命率は依然として 20% 以下と改善していない。したがって, これらの治療は, 肝の再生がおこるまでの, または肝移植までの bridge use としての人工肝補助装置に過ぎないと考えられている¹⁸⁾。

3.2 生物学的人工肝

上述した非生物学的人工肝は解毒のみであり, 代謝・合成・排泄などの代りは不可能である。そこで, ヒトを含めた動物の肝臓を体外的に用いる方法が生物学的人工肝である。生物学的人工肝には体外肝灌流とハイブリッド型人工肝がある。

3.2.1 体外肝灌流

体外肝灌流は患者の血液や血漿を摘出された肝臓に直接灌流させることにより障害肝の機能を代行させるものである。本法は古くから行われてきたが, 灌流肝にヒヒ肝やブタ肝などの異種肝を用いるため免疫学的問題が残されている。Lie らは, ヒヒ肝を用い急性肝不全患者に体外肝灌流を行い, 覚醒率 66.6%, 救命率 33.3% であったと報告している。我々もブタ肝を用い, 免疫反応を減じる目的で血漿を分離し, 体外肝灌流する方法 (Host-cell-free *ex-vivo* heterologous liver perfusion) を開発し, 臨床応用している¹⁹⁾。しかし, 体外肝灌流は長期維持が困難であり, また装置が複雑であり, 手技も煩雑であるため, 現在あまり行われていない。

3.2.2 ハイブリッド型人工肝

ハイブリッド型人工肝とは, 人工材料と生体材料それぞれの利点の組み合わせを目指して開発された人工

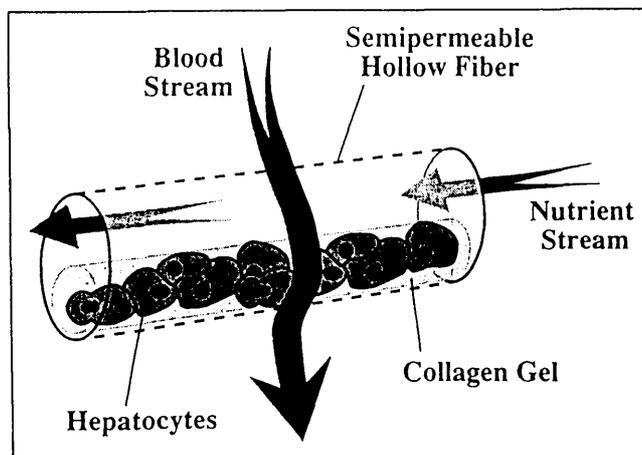


図3 Scott ら²⁰⁾によるハイブリッド型人工肝

表4 小児劇症肝不全に対する血液浄化法 (PE+HDF)

Case	Wt (kg)	PE-膜	HDF-膜	血漿交換量 (ml/kg)	濾過交換量 (ml/kg/hr)	QB (ml/kg/min)	Coma grade
1	9.6	OP-02	PS-0.3 UW	83.2	33-48	2.6-3.1	III→II
2	35.0	OP-02	PS-0.3 UW	66.3	55-57	2.3	IV→IV
3	33.0	OP-05	B2-1.0 H	97.0	51-60	3.0-3.6	III→II
4	17.0	OP-02	PS-1.0 UW	127.2	49-73	3.5-4.7	II→II
5	8.6	OP-02	PS-CO 4	140.0	51-85	2.9-3.5	II→I
6	13.6	OP-02	PS-CO 4	94.0	15-25	1.5-1.8	II→I

肝である。人工材料としては各種中空糸膜よりなるモジュール、生体材料としては遊離肝細胞、肝癌細胞、肝抽出酵素などがあげられる。一般に、中空糸モジュール内に遊離肝細胞を浮遊させ、患者血液を灌流させる方法がとられている (図3)²⁰⁾。

また、ゲル状の素材の中に肝細胞を被包化したり、マイクロキャリアの表面に肝細胞を接着させ、体内に投与する方法も研究されている。

現在、一部臨床応用されているものもあるが、多くは研究段階にあり、今後の発展が期待されている²¹⁾。

4. 肝移植における血液浄化法の実際

肝移植適応症例に血液浄化法をどのタイミングで行うかは議論のあるところであるが、我々は高度黄疸を認める症例で肝性脳症が出現したときをその適応と考えている。その他、腎障害合併症例や、重症感染症を合併した症例も相対的適応となろう。いずれにしても時期を逸すれば多臓器不全となり肝移植の適応から外れるため血液浄化法をどの時期に行うかが重要となってくる。

生体部分肝移植は待機手術であり、比較的状态の良い患者に対して行われてきた。その成績の向上にともない劇症肝炎などの緊急症例に対しても積極的に行われるようになってきたが、待機症例に比べその成績はあまり芳しいものではなかった。我々は、1997年7月までに47例に対し生体部分肝移植を施行してきたが、そのうち術前に血液浄化法を施行したのは17例(36%) [(小児12例(40%), 成人5例(71%)]であった。内訳は、劇症肝炎7例、胆道閉鎖症4例、原発性シュウ酸尿症、常染色体劣性多発性嚢胞腎、原発性胆汁性肝硬変症3例、原発性硬化性胆管炎1例、肝硬変症1例である。どの症例も術前に高度の肝不全により2~4度の肝性脳症を合併していた。そのうち、術前より腎不全を合併していた症例は3例であり、術後も長期にHDFあるいはHDを必要とした。術前より腎不全を合併していた症例3例中2例の小児例におい

ては術後それぞれ50日、107日目に腎移植を行った。術前施行したPEやHDFは肝性脳症の改善には有効であり、1例を除いた症例で肝性脳症の改善を認めた。肝性脳症の改善が得られなかった症例では術後脳症からの回復が遅れ、救命できたものの軽度の知能障害が認められている(表4)。本症例のように急性型の中に急速に脳症が進行する症例があり、脳症発現前に血液浄化療法を行うことも考慮しなければならない。そのために今後は、血液浄化療法を組み込んだ新たな肝移植適応基準が必要となってくるものと思われる。

このように術前脳症や腎不全が認められた症例に対する血液浄化法は有効であり、従来肝移植の禁忌とみなされていた症例においても本法を用いることで肝移植が可能となり、救命につながる事が明らかにされた。

5. おわりに

肝不全に対する血液浄化法は、現状においては肝移植までのbridge useとしてのみ有効であるが、今後さらに種々の肝移植前後の病態に応じて活用されていくことが期待される。

文 献

- 1) 藤堂 省: アメリカにおける肝移植の問題点. 肝胆膵 26 (4): 541-544, 1993
- 2) Belle SH, Beringer KC, Murphy JB, et al: Liver transplantation in the United states: 1989 to 1990, Clinical transplants (Terasaki Pl ed), UCLA Tissue Typing Labo: 13-29, 1991
- 3) 劇症肝炎の診断基準: 犬山シンポジウム記録刊行会編, 第12回犬山シンポジウム, A型肝炎・劇症肝炎: 110, 1982
- 4) 武藤泰敏: 劇症肝炎における肝移植の適応. 肝移植適応基準 (市田文弘, 谷川久一編), 4, 国際出版, 1991
- 5) 杉原潤一, 村上啓雄, 内藤智雄, 他: 劇症肝炎に対する肝移植の適応. MB Gastro 3 (8): 33-40, 1993
- 6) Quiroga J, Colina I, Demetis AJ, et al: Causes and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation. A study of 177 consecutive patients. Hepatology 14 (6): 1054-1062, 1991
- 7) Isai H, Sheil AH, McCaughan G, et al: Successful reversal of primary graft non-function in a liver transplant

- patient treated with prostaglandin E 1. Australian New Zealand J Surgery **62** (4) : 314-316, 1992
- 8) Mollison LC, Angus PW, Jones RM : Prostaglandin E 1 for the treatment of primary non-function of the donor organ in liver transplantation. Med J Australia **155** (1) : 51-53, 1991
 - 9) Skerrett D, Mor E, Curtiss S, et al : Plasmapheresis in primary dysfunction of hepatic transplants. J Clin Apheresis **11** (1) : 10-13, 1996
 - 10) Mor E, Skerrett D, Manzarbeitia C, Sheiner PA : Successful use of an enhanced immunosuppressive protocol with plasmapheresis for ABO-incompatible mismatched grafts in liver transplant recipients. Transplantation **59** (7) : 986-990, 1995
 - 11) Larsen FS, Hansen BA, Jorgensen LG, et al : High-volume plasmapheresis and acute liver transplantation in fulminant hepatic failure. Transplant Proc **26** (3) : 1788, 1994
 - 12) Haberal M, Ozdemir FN, Kaya S, et al : Beneficial effect of plasmapheresis on the outcome of transplant patients. Transplant Proc **28** (4) : 2336, 1996
 - 13) Hughes RD, Wendon J, Gimson AES : Acute liver failure. Gut : S 86-S 91, 1991
 - 14) Gazzard BG, Weston MJ, Murray-Lyon IM, et al : Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure. Lancet **1** : 1301-1307, 1974
 - 15) Opolon P : Large pore hemodialysis in fulminant hepatic failure. In : Artificial liver support, Brunner G, et al ed., Springer Verlag, 141-146, 1981
 - 16) 与芝 真 : 血液浄化による肝補助, 人工臓器, 阿岸鉄三編, 中山書店 : 23-28, 1993
 - 17) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他 : 持続的血漿交換 (CPE) および持続的血液濾過透析 (CHDF) 併用による人工肝補助療法 (ALS) の検討. 人工臓器 **23** (Suppl) : s 5, 1994
 - 18) 葛西真一, 澤 雅之, 水戸勉郎 : 人工肝臓の現況—その有用性と限界. 外科診療 **2** (55) : 183-189, 1995
 - 19) Teraoka S, Minakuchi J, Fuchinoue S, et al : Successful clinical application of Host-cell-free *ex-vivo* heterologous liver perfusion. Prog Artif Organs **6** : 305-307, 1986
 - 20) Scott LN, Madhusudan VP, William DP, et al : Evaluation of bioartificial liver : The need for randomized clinical trials. Am J Surgery **166** : 512-521, 1993
 - 21) Kasai S, Sawa M, Mito M : Is artificial liver clinically available? A historic review of biological artificial liver support systems. Artif Organs **18** : 348-354, 1994