

総 説

劇症肝不全に対する肝移植前後の肝補助の現状

小崎 浩一^{*1}・江川 裕人^{*1}・笠原 群生^{*1}・小川 晃平^{*1}・伊藤 孝司^{*1}
 深津 敦司^{*2}・田中 紘一^{*1}

京都大学移植外科^{*1}, 人工腎臓部^{*2}

The Role of Apheresis in Liver Transplantation for Fulminant Liver Failure

Koichi Kozaki^{*1}, Hiroto Egawa^{*1}, Mureo Kasahara^{*1}, Kohei Ogawa^{*1}, Takashi Ito^{*1}, Atsushi Fukatsu^{*2} and Koichi Tanaka^{*1}

^{*1}Department of Transplant Surgery, ^{*2}Division of Artificial Kidneys, Kyoto University Hospital

Summary Liver transplantation is a fundamental treatment for patients with end-stage hepatic failure. A living-donor liver transplantation program was started in Japan in 1989, and is still the major form of liver transplantation because of the scarcity of a cadaveric donor pool. We have performed over 900 cases of living-donor liver transplantation as of June 2003. In order to perform living-donor liver transplantations under safer conditions, apheresis plays a major role in Japan due to the prevalence of living-donor liver transplantation wherein later retransplantation is difficult. Apheresis is the main clinical indication used before transplantation and for liver support after transplantation. We describe the role of apheresis therapy in liver transplantation for fulminant liver failure.

Key words: living-donor liver transplantation, apheresis therapy, fulminant liver failure

1. は じ め に

わが国では脳死肝移植が遅々として進まず、生体肝移植が末期肝不全における唯一の根本的治療になっている。本邦における生体肝移植症例は2300例を越え、各施設が次第に症例経験を積み重ねてきており、京都大学移植外科でも累積症例数が2003年6月現在で900例を越え、その周術期管理も日常のものとなりつつある。その反面症例数を重ねて初めて明らかになる問題や未解決の問題もあり、完成したとは言い難いのが現状である¹⁾。

そのような中で劇症肝不全は保存的治療で回復すれば、患者は発症前の健康な状態に戻ることができる。保存的治療による劇症肝不全の生存率は1995年から1997年の全国集計²⁾によれば、急性型41.6%、亜急性型14.0%、遅発性肝不全5%以下であり、総じてみれば保存的治療では劇症肝不全の患者生存率は30%以下である。それに対して生体肝移植での患者生存率は50%以上であり、京都大学でも成人劇症肝不全症例40例中24例(60%)が救命できている。むろん全ての患者が生体肝移植を必要とするわけではないが、保存的治療での救命率が30%以下であることを考慮

すれば、生体肝移植が一般的な治療として定着してきた以上、保存的治療のみに固執するあまり肝移植で救命可能な症例の手術時期を逸することは避けなければならない。とはいうもののわが国では肝移植が未だ一部の移植施設でしか行われていないため、これらの症例は長期の内科的治療の後に多臓器不全、特に肝腎症候群ひいては腎不全を合併してから移植施設に紹介されることが多く治療に難渋することが少なくない³⁾。

代謝の中枢であり自己防御機構の中心である肝臓が、劇症肝不全により機能不全に陥った場合、肝腎症候群による急性腎不全、DICや敗血症の合併など多臓器不全に進展する危険性が高く、血液浄化療法を含めた人工肝補助療法はその予後を左右する極めて重要な治療となる。しかしながら現在のところ肝臓の持つ多彩な機能を十分に代行しうる人工肝補助療法は完成をしておらず、わが国においては先述したように生体肝移植術が既に一般的な治療として定着してきたことから、劇症肝不全に対しては肝移植が最終的な治療法として確立しつつある⁴⁾。

本来劇症肝不全に対する治療法としての血液浄化療法は、肝臓で本来代謝されるべき有害物質を除去し、必要な血漿成分を補給することを目的として行われる。

しかし血液浄化療法を用いても状態が改善せず、移植適応とされた劇症肝不全患者においては、血液浄化療法は肝移植までの橋渡し (bridge use) として必須の治療法となる⁵⁾。この場合移植禁忌となる合併症である不可逆的脳障害、大量出血、感染症を防止し、ドナーの準備が完了するまで延命あるいは病状の改善を図り、移植に持ち込まなければならないが、その中での血液浄化療法の役割は、凝固因子の補充 (血漿交換: PE)、肝性昏睡起因物質 (中分子, 小分子) の除去 (血液濾過透析: HDF, 持続的血液濾過透析: CHDF)、そして劇症肝不全に高率に認められる腎不全に対する血液透析 (HD) である。

本稿では、成人劇症肝不全症例に対する肝移植前後の肝補助としての血液浄化療法の現状について当科での経験を踏まえて概説する。

2. 当科における症例の概要

2.1 患者背景

京都大学で生体肝移植を受けた成人劇症肝不全患者症例は、ABO 血液型不適合移植を除くと 40 例で、生存群は 24 名、死亡群は 16 名であった。両群の患者の内訳を表 1 に示す。年齢は 19 歳から 68 歳、男性 19 名、女性 21 名であり、ドナー年齢は 19 歳から 60 歳、男性 21 名、女性 19 名であった。両群間で患者年齢、性別、ドナー年齢、性別、グラフト重量/レシピエント体重比 (%GWRW)、レシピエントの術前状態を示す The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score には有意差はなかったものの、生存

群では死亡群に比して患者、ドナー年齢が若く、%GWRW が大きく、MELD score が低い傾向がみられた。また、炎症性サイトカインの過剰産生を抑制し、過剰な免疫反応を抑えることを目的として使用したステロイドに関しては、投与量に有意差はなかったものの生存群で少ない傾向があり、投与期間では有意をもって生存群で短かった ($p < .0081$)。ステロイドは感染症や消化管出血などの重篤な合併症を来す可能性があり、当科の経験でも長期にわたってステロイドを投与するとその予後は不良となった。両群の患者の劇症肝不全の病因、病型、術前状態を表 2 に示す。病因は A 型肝炎 2 例、B 型肝炎 14 例、自己免疫性肝炎 1 例、薬剤 3 例、原因不明 19 例であった。病型は急性型 10 例、亜急性型 28 例、遅発性肝不全 2 例であった。術前状態では ICU 管理が 35 例と 87.5% を占めていた。病型ごとの生存率は急性型 60%、亜急性型 60.7%、

表 3 グラフトと術式

術式とグラフトの種類		生存群	死亡群	<i>p</i>
術式				
APOLT		0	4	NS
右葉		20	10	NS
左葉		4	2	NS
グラフト				
左葉		4	5	NS
右葉		18	11	NS
拡大右葉		2	0	NS
%GWRW		1.07±0.26	0.96±0.37	NS

表 1 症例の内訳

	年齢	性別 (M/F)	ドナー年齢	ドナー性別 (M/F)	%GWRW (%)	MELD score	術前ステロ イド投与例	術前ステロイド 投与量 (mg)	ステロイド 投与日数
生存群	37.4±12.0	9/15	39.9±13.5	16/8	1.07±0.26	16.9±3.7	13	742.1±1274.8	2.7±4.4
死亡群	44.7±14.0	10/6	46.4±9.0	5/11	0.96±0.37	19.2±4.3	10	1674.4±2466.1	10.9±13.3
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$p < .0081$

表 2 劇症肝不全症例—病因・病型・術前状態

	劇症肝不全病因		劇症肝不全病型		術前状態	
生存群	HAV	1	急性	6	ICU	21
	HBV	10	亜急性	17	入院	3
	薬剤	3	遅発性肝不全	1		
	その他	10				
死亡群	HAV	1	急性	4	ICU	14
	HBV	4	亜急性	11	入院	2
	自己免疫性肝炎	1	遅発性肝不全	1		
	薬剤	1				
	その他	9				

遅発性肝不全 50%であり病型による有意差は認めなかった。

2.2 術式, グラフト種類

術式及びグラフトの内訳を表3に示す。成人症例であるがゆえ右葉症例が30例(75.0%)と多かった。また術式の中でAPOLTは全例死亡し予後不良であった。グラフトも右葉, 拡大右葉が31例(77.5%)で多かった。また生存群, 死亡群で%GWRWに有意差はなかった。

2.3 移植までの期間

移植までの期間を表4に示す。症状発現から5日から151日で, 初診から2日から151日で, 脳症出現から1日から88日で, そして血液浄化療法開始から1日から88日で生体肝移植術が施行された。生存群と死亡群に有意差は認めなかったものの, 生存群で移植までの日数が短い傾向が認められた。

2.4 術前肝機能

術前肝機能を表5に示す。総ビリルビン(T-Bil), 直接型ビリルビン(D-Bil), D/T比, Prothrombin time(PT), PT-INR, 血清クレアチニン(S-Cr), 尿素窒素(BUN)は生存群, 死亡群両群間で有意差はなかった。術前の肝機能はT-Bilで6.9~37.4 mg/dlと上昇し, PT-INRも3.48~5.05まで延長していた。肝の残存予備能をみるD/T比は0.00~0.87と低下していた。

2.5 術前脳症

術前脳症を表6に示す。脳症はI度からIV度であり, 肝性脳症IV度であった症例の生存率は50%であり, 肝性脳症II~III度の症例の生存率は69.6%であり, IV度の症例では有意に不良であった。肝性脳症I度であった1例を除き, 術前全例に血漿交換(PE)が行われ, また症例によって持続的血液濾過透析(CHDF), 血液濾過透析(HDF)や血液透析(HD)

などの血液浄化療法を行い, 生体肝移植に備えた。

2.6 術前状態

術前のPEの回数, 挿管症例, 脳浮腫について表7に示す。術前のPEの回数は1~41回であり生存群, 死亡群に有意差はなかった。しかしながら移植後抜管までの日数が生存群で有意に短かった($p<.0003$)。抜管に時間がかかった症例は, 呼吸不全が改善しないか, 感染症を併発して抜管できず死亡した。

2.7 合併症

劇症肝不全症例の他臓器合併症を表8に示す。腎不全合併率が全体の20%を占めていた。このように腎不全合併例では, 腎不全に対する血液浄化療法が必要であり, CHDF, HDF, HDを施行したが, 劇症肝不全症例では循環動態が不安定な場合が多く, ほとんどの例に対しCHDFを施行した。

2.8 死 因

死亡原因を表9に示す。敗血症7例は腎不全を含む

表6 術前脳症

(脳症の程度)	I	II	III	IV
生存群	0	5	11	8
死亡群	1	3	4	8

表7 術前状態

	術前 PE の回数	術前挿管 症例	術後抜管までの 日数(日)	術前 脳浮腫
生存群	5.3±8.0	9	2.4±1.8	7
死亡群	4.1±2.5	5	7.3±5.7	4
	NS	NS	$p<.0003$	NS

表8 他臓器合併症の種類

	腎不全	消化管出血	肺炎	瘻炎	出血
生存群	2	1	0	0	0
死亡群	6	0	2	1	1

表4 移植までの日数

	初発から移植までの日数	初診から移植までの日数	脳症出現から移植までの日数	血液浄化療法開始から移植までの日数
生存群	35.1±29.8	25.9±21.5	9.5±11.6	8.4±10.9
死亡群	42.8±36.8	30.7±36.4	16.7±23.4	15.8±22.7
	NS	NS	NS	NS

表5 術前肝機能

	T-Bil (mg/dl)	D-Bil (mg/dl)	D/T 比	PT (sec)	PT-INR	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
生存群	21.7±10.5	12.5±8.0	0.53±0.17	20.6±8.8	4.2±0.5	1.1±1.6	9.9±13.8
死亡群	20.9± 8.6	11.0±6.5	0.51±0.17	24.1±6.3	4.0±0.3	2.1±3.0	16.6±14.8
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

表9 死亡原因

死亡原因	
敗血症	7
多臓器不全	3
出血性壊死性腸炎	1
溶血性尿毒症症候群	1
消化管出血	1
移植肝不全	2
出血性脳梗塞	1
肺炎	7

多臓器不全を合併し、全例血液浄化療法を行った。また、多臓器不全3例も全例腎不全を合併しこれも血液浄化療法を行った。移植肝不全の2例は移植肝機能が回復することを期待して血液浄化療法を施行したが、回復せず死亡した。肺炎の7例も最終的には多臓器不全に陥り血液浄化療法を施行した。

3. 肝移植前後の肝補助としての血液浄化療法

劇症肝不全で肝移植の適応とされた患者に対しての血液浄化療法の目的は、術前においてはドナーの準備が完了するまで延命または病状改善を図ることにある。当科においても劇症肝不全症例全例に肝性脳症を伴い、うち11例に脳浮腫が存在した。また全例D/T比は1.0以下であり、PT-INRは延長し肝予備能の低下と凝固障害を伴っていた。従って当科では肝移植前の肝補助としての血液浄化療法としてはまず、欠乏した血液凝固因子をはじめとする血漿成分をPEで補充し、蓄積する肝性昏睡起因物質をHDF、CHDFで除去している。特に劇症肝不全時に腎不全を合併し乏尿、無尿となることがあり、かつこのような場合循環動態が不安定な場合が多いのでHDFよりもむしろCHDFを併用している。劇症肝不全を含めて、肝移植後の成績を大きく左右する要因は術前の感染症の有無である。劇症肝不全症例において、感染症が問題となるのは血液浄化療法で脳症のコントロールはできているが治療が長期間に及んでいる場合と、劇症肝不全の治療自体としてステロイドなどの免疫抑制剤を使用している場合である。当科の症例でもステロイド投与日数が予後に関係があり、かつ死因も感染によるものが多く、感染の存在は移植後移植肝機能不全や多臓器不全、特に腎不全を引き起こすことになる。平澤らの報告⁹⁾によれば劇症肝不全の腎不全合併率は高く、平均でも66.0%と高率に合併したとされている。当科でも劇症肝不全に対しての移植後腎不全合併率が全体の20%を占めていた。このように移植後における血液浄化療

表10 移植前後の血液浄化療法

術前後血液浄化療法の種類	生存群	死亡群
術前		
PE	10	8
PE+CHDF	11	5
PE/CHDF/HDF	0	1
PE/CHDF/HD	1	1
PE/HDF	1	0
PE/HD	1	0
なし	0	1
術後		
PE	1	0
PE+CHDF	0	1
PE+CHF	0	1
CHDF	0	7
CHDF/HD	0	1
CHDF/HDF	0	1

法の目的は、移植後に移植肝不全に陥った場合にわが国では再移植が困難な状況であることから、移植肝機能が回復するまでの肝補助を行うことと、腎不全などの合併症対策として行うことにある。表10に術前後血液浄化療法を示す。当科では術前は肝性脳症I度の1例を除いて、全例にPEを施行し凝固障害を是正し、蓄積する肝性昏睡起因物質をHDF、CHDFで除去する方法を原則として行った。移植後は移植肝機能不全に陥った3症例にPEを行い、また症例によってはHDF、CHDFなどの血液浄化療法を施行した。移植後の血液浄化療法施行頻度は生存群で1例(4.2%)であるのに対し、死亡群で11例(68.8%)であり、死亡群で有意に移植後血液浄化療法施行頻度が高かった($p<.0001$)。

4. 症 例

図1に症例の経過を示す。症例は38歳男性で、亜急性型劇症肝不全(non ABC)の診断で当科に搬送された。来院時、肝性脳症III度で前医で血漿交換療法を頻回に施行したが意識障害、肝機能障害は改善しなかった。来院時PT 30 sec, T-Bil 24.6 mg/dl, D-Bil 8.2 mg/dl (D/T比:0.33), AST 75 IU, ALT 73 IU, BUN 4 mg/dl, S-Cr 0.7 mg/dlであった。意識障害は徐々に悪化し、肝萎縮も高度であったため来院から24時間で血液型一致の妻をドナーとして生体肝移植を施行した。レシピエントの体重が68 kgと大きく従来の右葉グラフトでは十分な移植肝重量が得られないため、中肝静脈を付けた右葉グラフトを用いた。摘出肝に肝細胞はほとんど認められず massive necrosisの所見であった。手術中、後も high flow

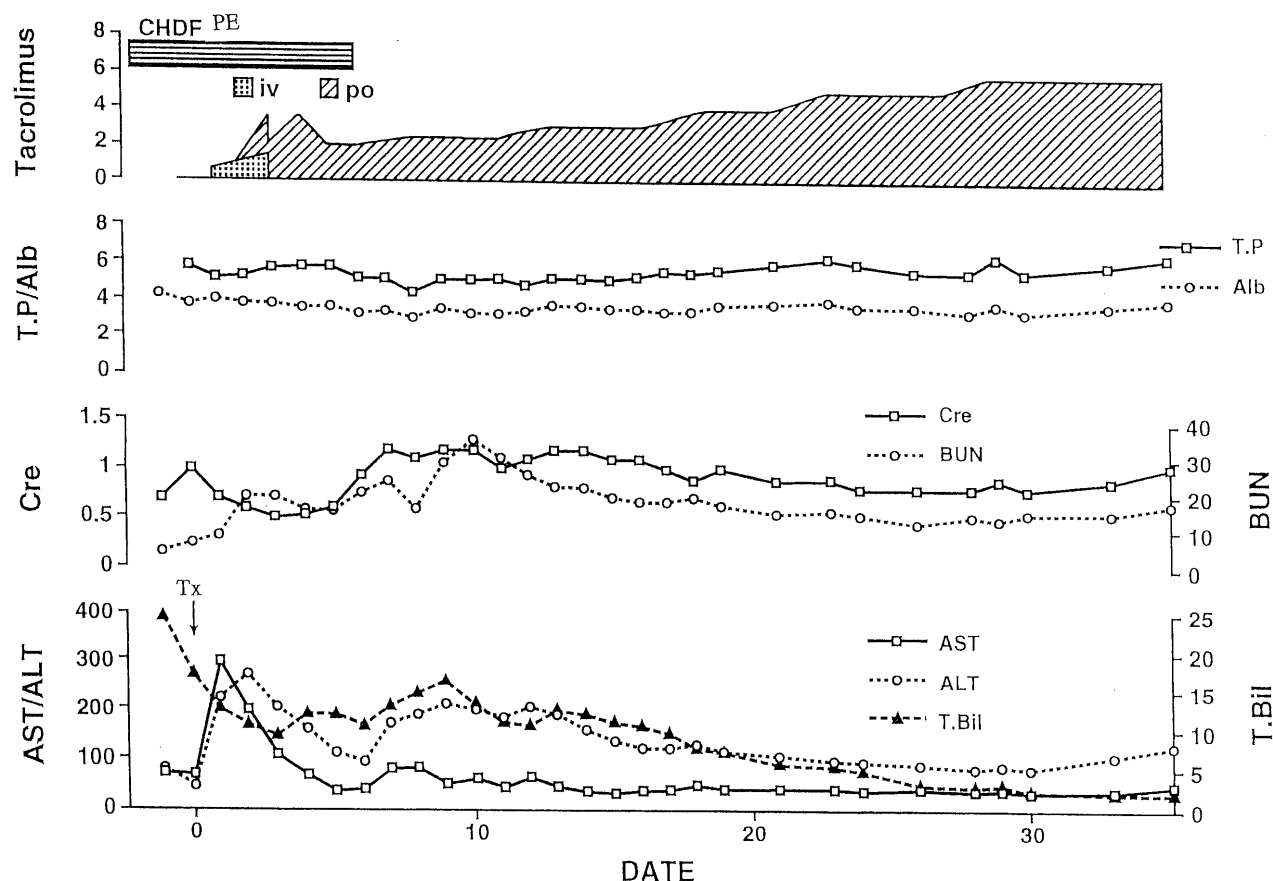


図1 Fulminant hepatic failure

CHDF を施行し無肝期の肝補助、術後早期の肝補助につとめ手術後第3病日に抜管した。術後経過は良好で第40病日に退院した。HDFの肝補助能力は置換液量、透析液量に比例するため、症例のような肝予備能の少ない劇症肝不全での移植までのbridge useとして非常に有効な手段である。本症例は術後循環動態が不安定であったためHDFでなくCHDFを施行し、術後管理を行った。一般に劇症肝不全症例では術後抜管に時間がかかり、呼吸管理にも難渋する症例が多いがCHDFを使用することで早期に離脱が可能である。

5. おわりに

内科的治療開始から移植施設に搬送するまでの期間が1ヶ月を越えている症例の移植成績は著しく低く(1ヶ月以内では77%)、肝移植を決定するまでの期間が確実に患者予後に影響を与えている⁷⁾。これは劇症肝不全と診断され、なおかつ肝移植に適応があると判断されてから、速やかに移植の準備が進められる欧米と極めて対照的である。最終的に肝移植に至るためには、移植の適応を早期から考慮して、可及的早期に移植施設に相談することが重要と考える。移植のタイミ

ングを決定するもっとも大きな要因は脳症の進行具合である。脳症がIV度以上になれば、さらに進行して移植治療を断念しなければならない事態となったり、移植後に脳神経の後遺症を残す場合がある。当科でも、移植の待機期間中に脳症が進行して移植を断念した経験があり、そのような事態を回避するために、劇症肝不全の場合には患者の紹介から24時間以内に移植を実施できるようにしている。もちろんB型肝炎による劇症肝不全の急性型の中には、内科的治療で脳症IV度を乗り切った後に急速に回復する症例もあり、またhigh flow HDFの治療効果により脳症IV度が改善する例もあるが、乗り切れなかった場合には移植もできない手遅れの状態となる。従って脳症II度になった時点で移植施設との連絡を取り、脳症の進行具合によっては移植の準備を進めるのが望ましい。

ところで肝性脳症IV度であっても頭部CT所見で脳浮腫を来さず、intracranial pressure (ICP) も上昇しない症例もあり脳症の発症にmetabolicな因子も関与しているとも言われている⁴⁾。一般に劇症肝不全の移植までのtemporary liver supportは主にslow plasma exchange+CHDFまたはhigh flow

CHDF が適応とされている。間欠的な HD では ICP が上昇し脳浮腫が増悪し、肺鬱血を来することが多いため上記を施行している。平澤らは⁴⁾、slow plasma exchange では循環動態の変動がなく生体への影響が少なく、ビリルビンの除去率も高いと報告している。また high flow CHDF では肝性脳症を伴った患者の覚醒率が高いとしている。成人症例では移植肝重量/レシピエント体重比が小さい場合、移植肝が十分にレシピエントを補助できないことがある。そこで当科では移植肝の負荷を軽減するために PE+CHDF を行っている。

このように本来劇症肝不全に対する肝補助としての血液浄化療法は、肝不全に起因する有害物質を効率的に除去し、欠乏物質を補充して肝細胞が再生するまでの間、体内環境の改善と恒常性の維持を図ることに治療目標があったが、わが国でも脳死肝移植が開始され、かつ生体肝移植が一般医療として定着しつつあるいま、劇症肝不全の治療において肝移植までの bridge use としての血液浄化療法の役割が増大してきている。

劇症肝不全に対する欧米での脳死肝移植の成績は、他の疾患に対する肝移植の成績に比べて不良であり(1年生存率:63% vs 78%)⁸⁾、その原因は進行しすぎた肝性脳症、多臓器不全の合併症、感染症の併発などである。すなわち移植適応とされた劇症肝不全患者の術前管理の要点は、移植禁忌となる合併症(不可逆的脳障害、大量出血、感染症)を防止することである。基本的には CHDF と血漿交換で毒性物質の除去、凝固因子の補充と電解質、酸塩基平衡異常の是正を行い、各種抗生物質の予防投与を行う。さらに呼吸、循環、代謝の維持を行い、脱水や肝腎症候群のため劇症肝不全症例の 60%以上に高率に腎不全を合併するため腎

不全対策も重要である。腎不全軽症例では十分な補液、利尿剤(ラシックス)や血管作動性物質(DOA)の持続投与で軽快するが、重症例では血液浄化療法が必要となり、循環動態が不安定の場合には、CHDF が第一選択となる。

肝移植のタイミングが遅れたと思われる症例の死亡原因の多くは、肝不全による不可逆的脳障害ではなく重症感染症である。劇症肝不全に対しては、保存的治療のみに固執することなく、肝移植もその治療の一つとして常にその適応を考慮し、移植適応と判断されたならば肝補助としての血液浄化療法を駆使し肝移植までの橋渡し(bridge use)を行い、できる限り良い術前状態で肝移植へ持ち込まなければならない。

文 献

- 1) Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, et al: Living-donor liver transplantation in Kyoto, 1997. In: Cecka M, Terasaki PI, eds, Clinical Transplants 1997, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 191-198, 1997
- 2) 鈴木一幸, 佐藤俊一: 劇症肝炎; 肝疾患診療マニュアル. 日医会誌 122 (Suppl): 173-181, 1998
- 3) Uemoto S, Inomata Y, Sakurai T, et al: Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. Transplantation 70: 152-157, 2000
- 4) 平澤博之, 大竹喜雄: 肝障害のみかた. 新しい集中治療の指針, 吉矢生人, 他編, 南山堂, 223-228, 1994
- 5) Kozaki K, Kasahara M, Oike F, et al: Apheresis therapy for living-donor liver transplantation. Therapeutic Apheresis 6(6): 478-483, 2002
- 6) 平澤博之, 編: CHDF の理論と実際; 急性肝不全, 劇症肝炎, 総合医学社, 39-47, 1999
- 7) 笠原群生, 木内哲也, 小崎浩一, 他: 生体肝移植とアフエーシス. 低温医学 27(2): 64-67, 2001
- 8) Devictor D, Desplanques L, Debray D, et al: Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. Hepatology 16(5): 1156-1162, 1992