

## 総 説

## 多臓器不全と生体肝移植

蘆田 啓吾・笠原 群生・小崎 浩一・岩本 明美・小倉 靖弘・高田 泰次  
江川 裕人・田中 紘一

京都大学移植外科

## Living Donor Liver Transplantation for Multiple Organ Failure

Keigo Ashida, Mureo Kasahara, Koichi Kozaki, Akemi Iwamoto, Yasuhiro Ogura, Yasutugu Takada, Hiroto Egawa and Koichi Tanaka

Department of Transplantation Surgery, Kyoto University Hospital

**Summary** Living donor liver transplantation is a fundamental treatment for patients with end-stage hepatic failure. They often have some other organ failure such as hepatopulmonary syndrome and hepatorenal syndrome. Apheresis plays a major role in performing living donor liver transplantation. Clinical indication of apheresis for liver transplantation is mainly for bridge use before transplantation, and liver support after transplantation. We describe the role of apheresis therapy for liver transplantation patients with other organ disorders.

**Key words:** living donor liver transplantation, multiple organ failure, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome

## 1. はじめに

臓器移植は免疫抑制剤の開発, 臓器保存法, 手術手技, 周術期管理, 臓器提供システムなどの進歩により, 1980年代に急速に普及した。本邦でも1997年に臓器移植に関する法律が制定され, 脳死患者からの移植が可能となり, 現在では腎移植をはじめ, 肝, 心, 肺, 脾, 小腸移植が行われている。しかしながら2002年までに行われた臓器提供は24例にすぎず, 本邦では遅々として脳死移植は進んでいない。よってそのような理由からわが国では, 健常人をドナーとする生体移植に頼らざるを得ない状況が続いている。

生体肝移植は, こういった背景のもと, 本邦ですでに2,300例を超え, 移植が可能な施設も次第に増加している。京都大学移植外科でも2003年6月までに900例を超える生体肝移植が施行されており, その周術期管理も日常のものとなりつつある。もはや肝不全の治療の選択肢として欠かすことのできない治療法である。

肝は代謝の中核であり, 自己防衛機構の中心であるため, 末期肝疾患には肝腎症候群, 肝肺症候群などに代表される他臓器合併症を有する症例がしばしば認められる。通常肝以外の急性臓器不全を合併している場

合, 肝移植の適応とはならないことが多いが, 肝不全自体がその臓器不全の原因となっている場合には肝移植により, 臓器不全から離脱できる可能性がある。実際に, 肝腎症候群, 肝肺症候群などでは肝移植により腎機能, 呼吸機能の改善が認められている<sup>1,2)</sup>。

本稿では他臓器不全を合併した肝不全に対する生体肝移植の現況について当院での経験例を交えて概説する。

## 2. 呼吸不全を伴った肝不全に対する肝移植

肝肺症候群は慢性肝疾患を有する患者でAaDO<sub>2</sub>の増加(20 mmHg以上)もしくはPaO<sub>2</sub>の低下(70 mmHg以下)を示し, 肺動脈造影, 造影心エコー, <sup>99m</sup>TcMAA肺血流シンチグラフィなどで肺内の血管拡張を認めるもので, 肝移植待機患者の5~13%に存在すると考えられている<sup>3)</sup>。肝肺症候群は以前は相対的禁忌とされていたが, 1997年当科Uemotoら<sup>4)</sup>がPaO<sub>2</sub> 48 mmHgの症例に対して生体肝移植を施行し, 救命に成功しており, その後も比較的良好な成績を報告している。Egawaら<sup>5)</sup>は肝肺症候群を<sup>99m</sup>TcMAA肺血流シンチグラフィによるシャント比で軽度(シャント比<20%), 中等度(シャント比20~40%), 高度(シャント比>40%)に分類し, そ

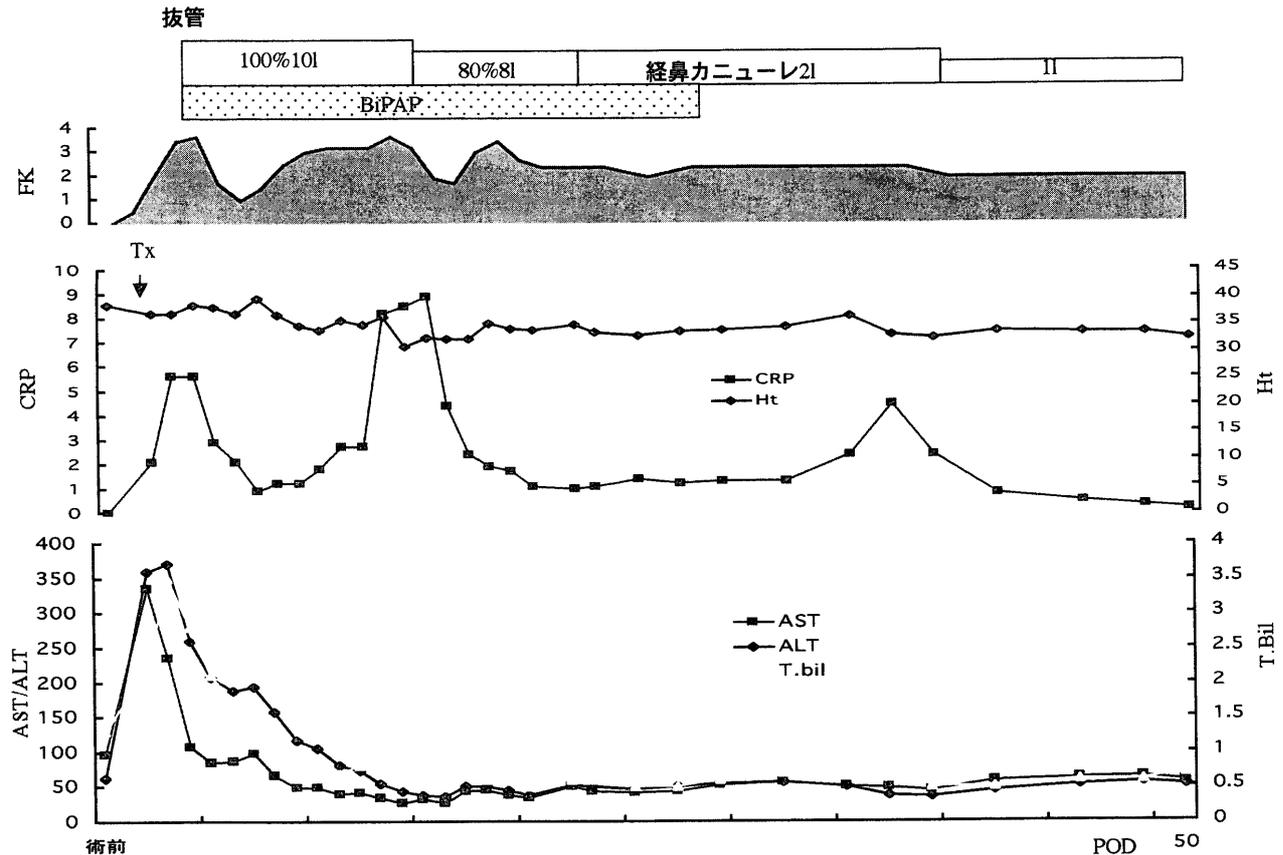


図1 呼吸不全を伴った肝移植症例

の1年生存率は軽度では80%，中等度は66%，高度は50%であり，有意差はないもののシャント比が高度なものほど生存率も低い傾向にあったとしている。また術前のシャント比の割合は術後のシャント比の改善の期間と相関を認めた。すなわち高度の肺内シャントを有するものはその改善にも長期を要したと述べている。また Taille ら<sup>9)</sup>も23人の成人の肝肺症候群症例(平均術前 PaO<sub>2</sub> 52 mmHg (32~67 mmHg))に肝移植を行い，約70%の生存率を報告し，肝移植の有用性を述べている。著者らは術前の PaO<sub>2</sub>，シャント比は予後とは無関係であったが，術前 PaO<sub>2</sub> がより低いものは術後正常値に回復するのに長期を要したと報告している。また門脈圧亢進に伴う肺高血圧症も肝不全に伴いしばしばみられる病態で，肝移植が唯一の根本的な治療となるが，これも周術期死亡率が高く，以前は禁忌とされていた。近年，epoprostenol の術前からの持続投与を行い肝移植を行うことにより，肺高血圧も改善したとの報告があり<sup>10)</sup>，徐々に肝移植が施行されるようになった。しかしながら周術期の死亡率は依然高く，特に PGI<sub>2</sub> 製剤に対する反応が悪く，術前の肺動脈圧が45 mmHg を超えるものは予後不良とされている<sup>11)</sup>。

このように肝肺症候群，肝疾患に伴う肺高血圧症に対しては肝移植により，呼吸不全の回復が期待されるため，現在では積極的に肝移植が施行されつつある<sup>7)</sup>。ただ重症の症例ではまだ良好な成績とは言い難く，特に健常人をドナーとする生体肝移植がほとんどを占めるわが国においては，その適応についてさらなる今後の症例の蓄積が必要である。

当院での肝肺症候群症例を呈示する(図1)。症例は4歳，男児。生後42日目に先天性胆道閉鎖症にて Kasai 手術が施行され，減黄は良好であったが，胆管炎を機に肝機能も悪化し，またチアノーゼが徐々に出現し，当科入院となった。入院時チアノーゼを認め，階段の昇降で息切れを来していた。安静時 SpO<sub>2</sub> 85%，PaO<sub>2</sub> 50 mmHg (room air)，84.5 mmHg (100% O<sub>2</sub>) で，術前のシャント比は43.6%であった(6ヶ月前は29.0%)。父をドナーとして，外側区域グラフトを用いて生体肝移植を行った。肝肺症候群での肝移植後の抜管基準は PaO<sub>2</sub> の如何に関わらず，CO<sub>2</sub> の蓄積がないことが重要であり，本症例でも術後2日目に抜管し，100% 10 l/分 O<sub>2</sub> マスクと夜間は Biphaseic Positive Airway Pressure (BiPAP) を行い，呼吸管理を行った。その後徐々に weaning を進め，術後

17日目には80% 8 l/分に、術後26日目には経鼻カニューレ2 l/分+夜間BiPAP、術後33日目には経鼻カニューレ2 l/分のみ、術後40日目には経鼻カニューレ1 l/分にてSpO<sub>2</sub>は常に99~100%と呼吸状態も安定した。当科では抜管後の呼吸管理に呼吸器科の先生の協力を得て、BiPAPを積極的に用いており、本症例でも非常に有用であった。肝肺症候群症例では術後縫合不全、創感染、肝動脈閉塞、脳出血、脳梗塞などの合併症が高頻度に認められることが報告されている<sup>3,4)</sup>。本症例でも術後10日目、胆管空腸吻合部の縫合不全を来したが、ドレナージにて限局化し、その間肝機能は一貫して安定している。

### 3. 腎不全を伴った肝不全に対する肝移植

高度の腎障害を認める場合、必然的に血液透析が必要となるが、京都大学移植外科で術前に血液透析を必要とした慢性腎不全肝移植症例は2001年6月までに6例あった。その内4例は生存しており、生存率は67%であった。術前に腎機能低下があると判定された場合には肝移植に臨むに当たり、腎障害を有する薬剤の使用に十分な注意が必要である。特に免疫抑制剤の

FK (タクロリムス)、CsA (シクロスポリン) には腎毒性があるので、MMF (ミコフェノール酸モフェチル)、AZ (アザチオプリン) などを併用して投与量を減量するなどの工夫が必要である。肝腎症候群であれば移植肝機能が改善すれば必然的に腎機能は改善するが、肝腎症候群でない腎原性腎不全では肝機能が改善しても腎機能は改善しない。肝移植術後の腎機能評価は肝障害や免疫抑制剤による腎毒性などの複数の要因が関係しているため、困難なことが多いが、当科では指標として24 hr CCrを用いている。

また術後に腎不全を含む多臓器不全を合併したため、血液浄化療法を施行した症例は15例あり、術後腎不全を合併すると約60%が死亡していた(表1)。術後に腎不全を来すと予後不良であり、積極的な血液浄化療法が望ましい。

表1 術後腎不全と血液浄化療法

症例数	腎障害	血液浄化療法		
		HD	CHDF	CHF
生存群	6	2	4	0
死亡群	9	3	2	4
計	15	5	6	4

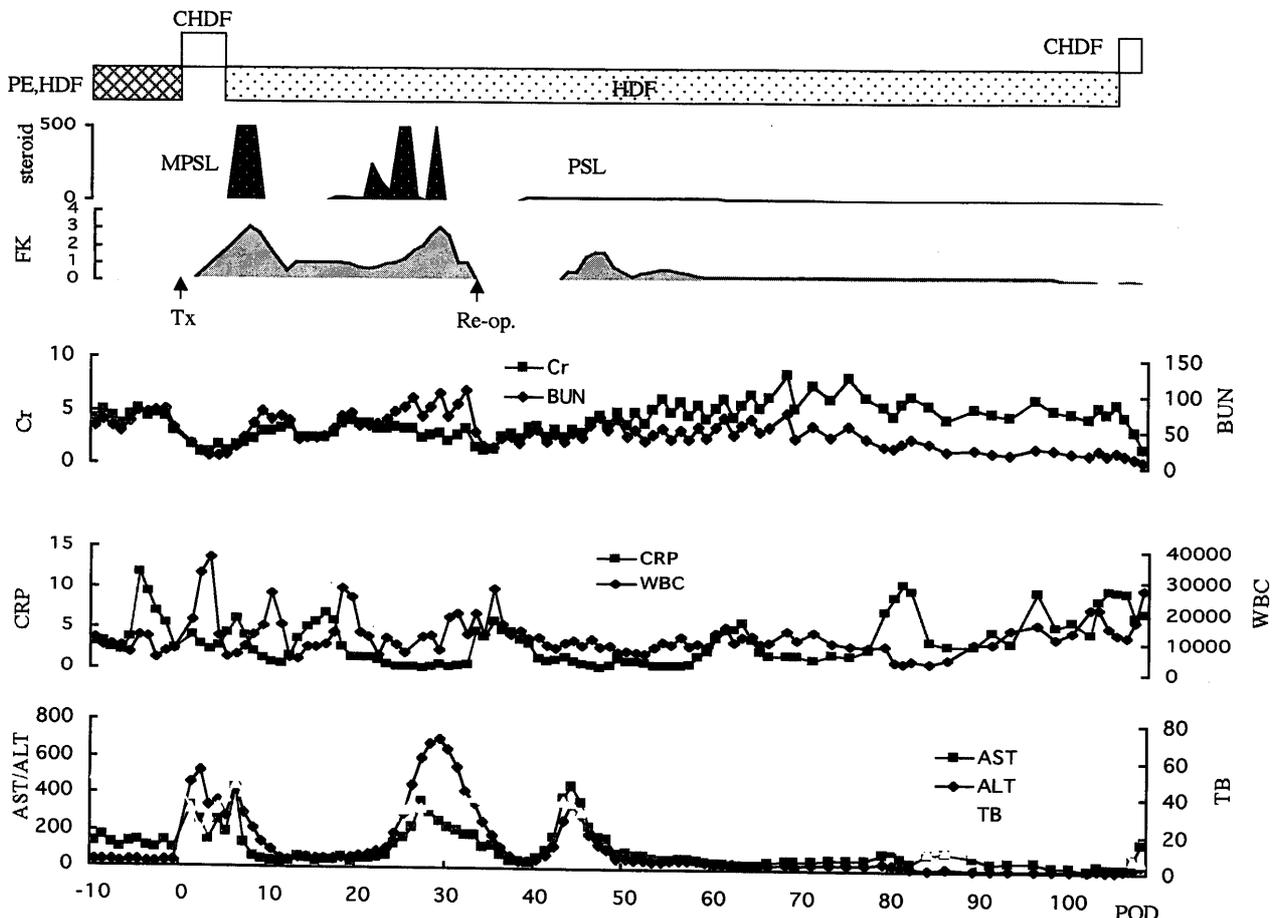


図2 腎障害を伴った肝移植症例

当科で経験した症例を示す (図 2)。症例は 27 歳、男性。原疾患は原発性硬化性胆管炎 (PSC) で、肝機能悪化、消化管出血、脳症が出現したため、生体肝移植目的で当科に搬送された。来院時、I~II 度の脳症を認め、T-Bil 60.1 mg/dl, D-Bil 48.1 mg/dl (D/T 比: 0.80), AST 243 IU/l, ALT 62 IU/l, BUN 61 mg/dl, S-Cr 4.3 mg/dl, PT 22.7 sec であった。術前に HDF, PE を施行し、脳症、出血傾向は改善した。また肺炎を併発しており、抗生物質による治療を行った。発熱も軽快しつつあるところで、兄をドナーとして右葉グラフトを用いた生体肝移植を行った。術後 CHDF その後 HDF を施行し管理を行ったが、CCr は 0~14 ml/min と腎機能の改善はみられなかった。術後 5 日目より急性拒絶反応を来し、ステロイドパルス療法を行った。一旦は肝機能も改善しつつあったが、その後も拒絶反応と感染を繰り返し、減黄は不良であった。術後 34 日目には腹腔内膿瘍にて開腹ドレナージ術を行った。しかしその後も移植肝は十分に機能せず、最終的には術後 108 日目に MOF で死亡した。術後移植肝機能が改善せず、残念な結果に終わったが、術後 HDF を継続して行うことにより、循環動態は安定しており、積極的な血液浄化療法は有効であったと考えられた症例であった。

#### 4. 劇症肝炎に対する肝移植

劇症肝炎は多臓器障害を合併していることも多く、また移植までの bridge use としてアフェリシスが重要な役割を占めている。京都大学移植外科での成人劇症肝不全症例は ABO 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 (生存率 60%) (表 2)。病因はウイルス性肝炎が 16 例 (A 型肝炎 2 例, B 型肝炎 14 例)、薬剤性 4 例、自己免疫性肝炎 1 例、その他 19 例であった。病型は急性型が 10

例、亜急性型が 28 例、遅発性肝不全型が 2 例であった。劇症肝炎の保存的治療の生存率が 30% 以下であることを考えると、生体肝移植は劇症肝炎の治療の 1 つとして重要な位置を占めていると言って過言ではないと思われる<sup>9)</sup>。生存群と死亡群の間に術前肝機能には差を認めなかったが、死亡群は有意差はないものの腎機能の悪いものに多い傾向にあった。また術前のステロイド投与については投与量に有意差はみられなかったが、生存群で少ない傾向にあり、投与期間については生存群が有意に短かった (表 2)。ステロイドは感染症、消化管出血など重篤な合併症を来す可能性があり、長期にわたる術前ステロイド投与は予後不良因子の 1 つと考えている。また移植に至るまでの期間も重要な予後因子であり、当科の症例でも有意差はないものの、死亡群で移植までの日数が長い傾向にあった (表 3)。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 ヶ月を超えている症例の移植成績は極めて不良であり、肝移植を決定するまでの期間が患者予後に確実に影響を与えていると言える<sup>9)</sup>。移植の適応を早期から考慮して、時機を逸することなく可及的早期に移植施設に相談することが重要と考えられる。術前脳症は I 度から IV 度であり、術前 IV 度であった症例の生存率は 50% で、肝性脳症 II~III 度の生存率 69.6% に比し、不良であった。脳症 I 度の 1 例を除き、全例に血漿交換がされており、症例により、持続的血液濾過透析 (CHDF)、血液濾過透析 (HDF) や血液透析 (HD) が施行された。術前の血漿交換の回数は生存群、死亡群の間に有意差はみられなかった。他臓器合併症では腎不全が最も多く (表 4)、これらの症

表 4 術前他臓器合併症

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

表 2 劇症肝不全症例

	年齢 (歳)	性別 (M/F)	グラフト体重比 (%)	術前ステロイド投与		
				症例数	投与量 (mg)	投与日数
生存群	37.4±12.0	9/15	1.07±0.26	13	742.1±1,274.8	2.7±4.4
死亡群	44.7±14.0	10/6	0.96±0.37	10	1,674.4±2,466.1	10.9±13.3
	NS	NS	NS	NS	NS	p<0.081

表 3 移植までの日数

	初発から移植	初診から移植	脳症出現から移植	血液浄化開始から移植
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

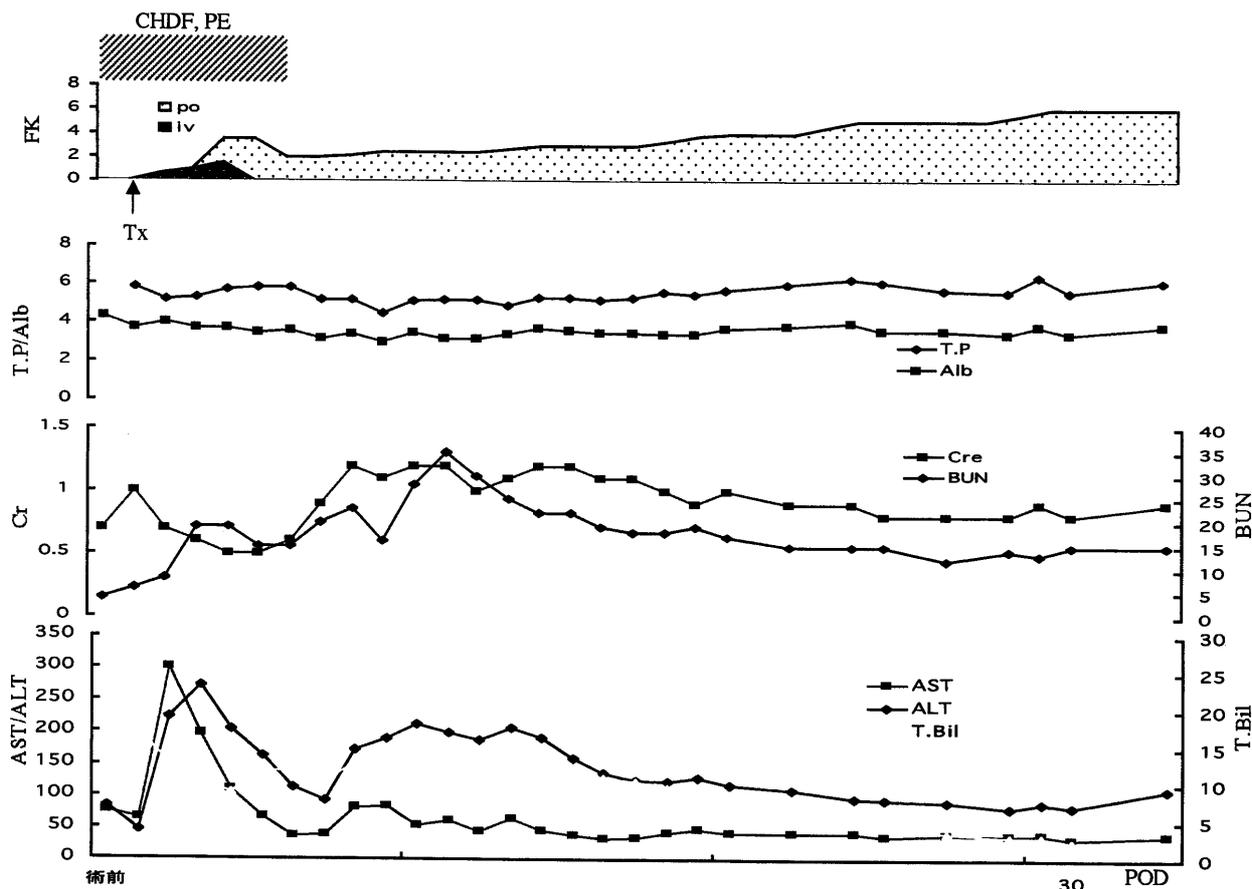


図3 劇症肝不全症例

例ではCHDF, HDF, HDを施行した。しかしながら劇症肝不全症例では循環動態が不安定な場合が多く、ほとんどの症例でCHDFを選択した。また腎不全を合併している症例は死亡率が高かった。死亡原因は肝不全による不可逆的脳障害ではなく、感染症が大半であった。

症例を示す(図3)。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されたが、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 CHDFを施行し無肝期の肝補助、術後早期の肝補助

に努め手術後第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、本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ではなく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

生体肝移植は症例の蓄積により確立された治療となりつつある。肝は代謝の中核であることより、肝不全患者においてはさまざまな他臓器の障害がみられることがある。肝不全に対する血液浄化療法はこれまで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、肝移植が一般医療として定着しつつあるいま、肝移植までのbridge useとしての血液浄化療法の役割が増

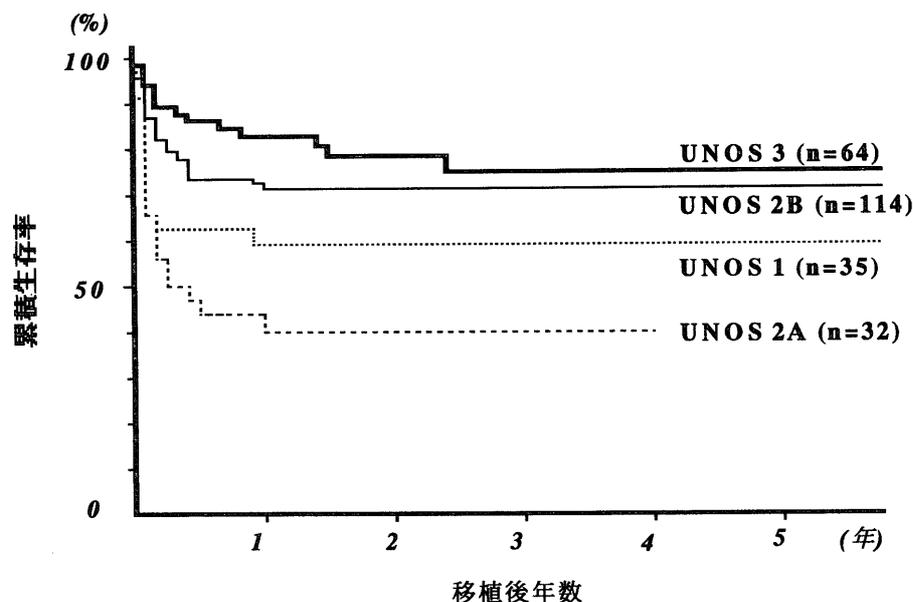


図4 生体肝移植における UNOS 分類と生存率

大している。術前状態は移植成績に大きく影響を与える。劇症肝不全を含む Status 1 35 例でその5年生存率は60%、ICU管理を要した Status 2 A 32 例で40%と術前状態の悪いものは術後の成績も不良である(図4)。難治性肝疾患の治療における肝移植の役割、さらには適切な移植時期についての認識は肝臓専門医のなかでも十分に形成されているとは言い難いが、肝移植医療は肝を置換するにとどまらず、長期にわたる肝疾患によって生じる全身の病態が移植肝によって是正されておく過程を補助する医療である。移植後の予後を左右する最大の因子が、移植前の状態によって決定されているという事実は、移植を考慮する医師の間で十分に認識されなければならない。

肝移植後もさまざまな場面で血液浄化療法が重要な位置を占めている。移植肝が機能するまでの間の bridge use としての血液浄化療法はもちろんのこと、術後の合併症としての腎障害は最も頻度の高いものであり、予後を左右する重要な因子である。術後免疫抑制剤の使用による腎障害をはじめ、敗血症性の腎障害など、腎機能異常がみられた際には積極的に血液浄化療法を導入し、呼吸、循環動態を安定させるように努めることが肝要である。

#### 文 献

- 1) Taille C, Cadranel J, Bellocq A, et al: Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome. *Transplantation* **79**: 1482-1489, 2003
- 2) Kozaki K, Kasahara M, Oike F, et al: Apheresis therapy for living-donor liver transplantation. *Therapeutic Apheresis* **6**: 478-483, 2002
- 3) Herve P, Lebrech D, Brenot, et al: Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* **11**: 1153-1166, 1998
- 4) 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* **63**: 407-414, 1997
- 5) 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* **67**: 712-717, 1999
- 6) Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ, et al: Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation* **65**: 457-459, 1998
- 7) Ramsay MA: Perioperative mortality in patients with portopulmonary hypertension and liver transplantation. *Liver Transplant* **6**: 451-452, 2000
- 8) Uemoto S, Inomata Y, Sakurai T, et al: Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* **70**: 152-157, 2000
- 9) 笠原群生, 木内哲也, 小崎浩一, 他: 生体肝移植とアフレスシス. *低温医学* **27** (2): 64-67, 2001