

特 集

# 肝 移 植

獨協医科大学 第二外科学

北 順二

同外科 教授

窪田 敬一

## はじめに

肝移植は、非代償性の肝不全患者に対する最終的な治療手段として受け入れられている。しかし、高度な手術手技と免疫を含めた基礎医学知識を持つ移植医と循環器や精神科などの各専門科の総合的な診療が必要であることから多くの労力と医療費を費やすことも事実である。また、脳死や生体ドナーからのグラフトの提供によって成立する医療であることから、移植コーディネーターの役割も大きい。この項では、肝移植についての実際を概説する。

## 1. 歴 史

1963年に米国のStarzlらが臨床における全肝移植を世界で最初に成功させた。その後1980年代に新しい免疫抑制剤であるシクロスポリンの登場によって、その成績が著しく向上した。一方、本邦では、長らく脳死からの臓器提供が法律上不可能であったため、患者は海外での肝移植を受ける時代が続いていた。しかし、1989年、島根医大で本邦初の小児患者に対する生体肝移植が行われたが、残念ながら生存はかなわなかった。その後、1990年に京都大学で成功例が報告され、1993年には信州大学において成人間での生体肝移植が世界で最初に報告された<sup>1)</sup>。1997年、本邦で臓器移植法が成立し、脳死ドナーからの肝移植が可能となったが、初の脳死ドナーからの全肝移植は1999年に行われた。2003年には本邦で初のドナー死亡例が報告され、大きな社会的な問題となった。それ以後も生体肝移植の症例数は増加しており、現在のところ、年間450例前後に施行されている。

## 2. 肝移植医療の現況

日本肝移植研究会は、2005年末までに本邦55の施設で行われた肝移植の成績を肝移植症例登録報告2006としてホームページ (<http://jlts.umin.ac.jp/>) に公表して

いる。これによると、累計の死体肝移植33例（脳死移植30例、心停止移植3例）、生体肝移植3,783例であった。2005年以降は毎年500例を超えるペースで移植が行われ、現在の生体肝移植患者の生存率は1年81.7%、5年76.1%、10年72.3%であり、死体肝移植の予後と差は認められていない（図1）。

## 3. 適 応

### 1) レシピエントの適応疾患

胆道閉鎖症、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎などの胆汁うっ滞性肝疾患、ミラノ基準内（脈管侵襲のない3cm 3個以内もしくは5cm 1個の肝細胞癌症例）の肝細胞癌を含めた非代償性肝硬変、劇症肝炎、代謝性肝疾患などが保険適応内の対象疾患となる。しかしながら、ミラノ基準を逸脱した肝細胞癌やアルコール性肝硬変症例でも自己負担による生体肝移植が可能である。

### 2) 選択基準

#### ① 肝移植希望者（レシピエント）適応基準（表1）

肝移植治療がその必要性、安全性、及び効果において他の治療よりも優位であると判断され、制御不能の胆道系以外の活動性感染症や悪性腫瘍または肝移植治療の安全性の大きな妨げとなる他臓器疾患がないことが適応基準である。なお、ABO式血液型は一致及び適合を原則とするが、やむを得ず不適合例で施行する場合には、インフォームドコンセントでの同意を得ることとする。

#### ② 臓器提供者（ドナー）適応基準（表2）

20歳以上と65歳以下の健常人で、レシピエントの3親等以内の親族もしくは配偶者であること。また、臓器提供に対して自発的な申し出があり、一定の基準を満たす者であることが適応基準となる。グラフトの大きさの基準は施設によって異なるものの、当科ではレシピエントの標準肝容積に対するグラフト容積が30%以上を適

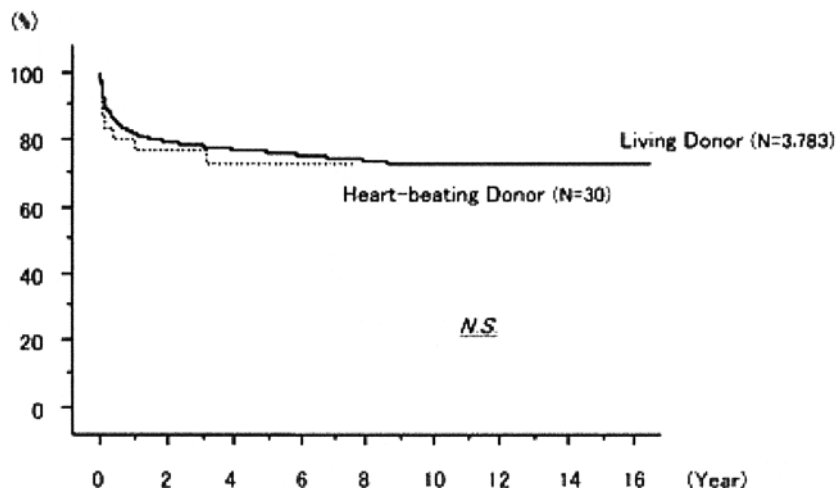


図1 生体肝移植と脳死肝移植における累積生存率  
日本肝移植研究会ホームページから転用

表1 肝移植希望者（レシピエント）適応基準

1. 適応疾患

(1) 肝移植治療がその必要性、安全性、及び効果において他の治療よりも優位であると判断される場合とする。

- ・劇症肝炎（劇症肝不全、遅発性肝不全を含む）
- ・胆道閉鎖症
- ・バッド・キアリ症候群
- ・二次性胆汁性肝硬変
- ・その他の肝硬変
- ・肝芽腫
- ・肝移植の他に治療法がないすべての疾患
- ・先天性肝・胆道疾患
- ・原発性胆汁性肝硬変
- ・進行性肝内胆汁うっ滞
- ・移植肝不全
- ・その他の肝腫瘍
- ・先天性代謝異常症
- ・原発性硬化性胆管炎
- ・ウイルス性肝硬変
- ・肝細胞癌
- ・多発性肝嚢胞

(2) 以下の疾患または状態を伴わないこととする。

- ・制御不能の肝胆道系以外の活動性感染症
- ・制御不能の肝胆道系以外の悪性腫瘍
- ・肝移植治療の安全性の大きな妨げとなる他臓器疾患

2. ABO式血液型適合条件

ABO式血液型は一致及び適合を原則とするが、やむを得ず不適合となる場合には、潜在的な危険と利益についての十分な情報提供の元に同意を得ることとする。

表2 臓器提供者（ドナー）適応基準

1. 以下の疾患または状態を伴わないこととする。

- (1) 全身性活動性感染症
- (2) HIV抗体、HBs抗原が陽性
- (3) 悪性腫瘍（治癒したと考えられるものを除く）

2. 以下の疾患又は状態が存在する場合は慎重に適応を決定する。

- (1) レシピエントの治療に危険を与える可能性のある合併疾患
- (2) 提供者の手術の危険を高めるか提供手術後に悪化の予測される合併疾患
- (3) 65歳以上の高齢者

3. 生体部分肝移植におけるドナー選択においては、厚生労働省「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針（ガイドライン）、日本移植学会の倫理指針を遵守し、生体ドナー候補者の身体的、心理的、及び社会的擁護に務める。

表 3 生体肝移植実施施設基準

1. 肝切除術が年間20例以上あること、又は小児科及び小児外科の病床数が合わせて100床以上の保健医療機関については肝切除術及び胆道閉鎖症手術が合わせて年間10例以上であること。
2. 当該手術を担当する常勤医師数が5名以上で、このうち少なくとも1名は肝移植の臨床経験を有すること。
3. 生体部分肝移植の実施にあたり、厚生労働省「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針（ガイドライン）、世界保健機関「ヒト臓器移植に関する指針」、国際移植学会倫理指針、日本移植学会倫理指針、日本肝移植研究会「生体肝提供手術に関する指針」、日本移植学会「生体肝移植ガイドライン」を遵守していること。

正としているが、劇症肝炎などの全身状態が不良な症例では、更に大きなグラフトが必要となる。このため、現在はより容量の大きな右葉系グラフトを用いている施設が増えているものの、当科ではドナーの安全を最重要と考えて左葉系グラフトのみを使用している。

### ③ 生体肝移植実施施設基準（表3）

肝切除術が年間20例以上行われている施設において、当該手術を担当する常勤医師数が5名以上で、このうち少なくとも1名は肝移植の臨床経験を有することが基準になっている。

## 3) 代表的な疾患

### ① ウイルス性肝炎（B型肝炎、C型肝炎）

胃食道静脈瘤破裂や腹水コントロール不良な症例が適応となる。客観的なデータから重症例の評価を行うため MELD (The Model for End-Stage Liver Disease) スコア (PT-INR, 総ビリルビン値, クレアチニン値, 透析の有無) を算出して移植の時期を決定している。ウイルス性肝炎は、術後の免疫抑制療法によって高率に再燃をきたし、術後の成績を低下させる。このため、B型肝炎に対しては、高力価HBs抗体含有ガンマグロブリン (HBIG) と抗ウイルス薬ラミブジンを投与する。これらによって、肝移植後のHBV再感染率は10%未満である<sup>2)</sup>。一方でC型肝炎に対する肝移植はHCVのグラフト感染はほぼ100%であり、移植後はインターフェロンとリバベリンの併用抗ウイルス療法が必要である<sup>3)</sup>。

### ② 肝細胞癌

1996年に提唱されたミラノ基準は、肝癌でも良性肝疾患と同様の移植成績であることが示された<sup>4)</sup>。このため、本邦でもミラノ基準内の肝細胞癌症例は保険適応となり症例数が増加している。

### ③ 劇症肝炎

血液浄化療法の進歩によって内科治療の成績は向上している。しかしながら、亜急性型などの内科治療に抵抗

する劇症肝炎は予後が極めて不良で、移植治療時期を逸すると救命が困難である。劇症肝炎に対する肝移植の難しさは、早急にドナーの検査が必要となること、インフォームドコンセントが短期間であること、患者の全身状態が極めて不良であること、ステロイドパルス治療等によって易感染性であることなど種々の問題点がある。

### ④ 胆汁うっ滞性肝不全

原発性胆道閉鎖症、原発性胆汁性肝硬変の胆汁うっ滞性肝不全は、術後の成績が良好であることから肝移植のよい適応疾患である。前者は小児疾患であり、葛西の手術を受けている症例が多く、一般に手術操作の難易度が高い。しかしながら、成人からのグラフトは患児に必要な十分な大きさであることから、その術後成績は良好である。一方で、後者は成人の疾患であり、Mayo 予後スコア (年齢, 総ビリルビン値, アルブミン値, PT時間, 下腿浮腫の有無, 透析の有無) や内科治療に抵抗する食道静脈瘤の存在などによって移植の時期を決定している。一般に、全身状態が良好な時期に移植を行うと術後の成績も良好であることから、肝移植のインフォームドコンセントを行う時期を逸しないようにすべきである。なお、原疾患が自己免疫性であることから、移植したグラフトに再燃することが知られているが、再燃した場合でも予後は良好とされている<sup>5)</sup>。

## 4. 手術の実際と術後管理

### 1) ドナー

原則としてレシピエントと同時に執刀となる。左葉グラフトの場合、皮膚切開は、逆T字切開で行う。左葉の靱帯を切離し、短肝静脈を結紮切離して遊離する。肝の切離は中肝静脈の右側で行う。右葉の片葉阻血を行い、主にCUSAを使用して肝の切除を進める。索状物は全て結紮切離する。胆管左枝、左肝動脈、門脈左枝、左中肝静脈共通管のそれぞれを切離してグラフトの摘出を行う。直ちにバックテーブルに移動し灌流を行う。切離した脈管を縫合閉鎖し、ドレーンを留置して閉鎖して手術を終了する。なお輸血は、1ヶ月前から自己血による濃

表 4

症例	診断	Donor	Graft	Graft/R-SLV	合併症	予後
1: 女性 (49歳)	PBC	息子	左葉+C	61.8%	GVHD	死亡
2: 女兒 (1歳)	BA	母	外側区域	74.0%	なし	生存
3: 女性 (56歳)	PBC	息子	左葉+C	44.5%	FK脳症, CBD石, SAH	生存
4: 女性 (60歳)	PBC	娘	左葉+C	38.4%	なし	生存
5: 女性 (14歳)	Wilson	伯父	左葉	57.8%	術後出血	生存
6: 女性 (54歳)	PBC	息子	左葉+C	34.8%	なし	生存
7: 女性 (47歳)	PBC	娘	左葉+C	37.3%	なし	生存
8: 男性 (54歳)	LC	息子	左葉+C	56.4%	なし	生存
9: 男性 (16歳)	FH	父	左葉+C	34.5%	術後出血	生存
10: 女性 (53歳)	FH	弟	左葉+C	50.3%	急性拒絶	死亡
11: 女性 (35歳)	LC, HCV	姪	左葉+C	24.6%	なし	生存
12: 男性 (35歳)	LC, HCC	弟	左葉	37.9%	術後出血	生存
13: 女性 (63歳)	LC	息子	左葉	43.4%	なし	生存

厚赤血球および新鮮凍結血漿を準備し術中に返血している。術後は、通常の肝切除の術後管理を行い、7~10日頃にドレーンを抜去して2週間前後で退院としている。退院後は、1, 3, 6, 12ヶ月後に外来受診し採血と画像診断を行っている。

## 2) レシピエント

上腹部J字切開による開腹開胸を行う。腹壁には側腹血行路が発達しており、十分な止血を心掛ける。胆嚢摘出を行い、次に肝門部の肝動脈、門脈胆管を剥離してテーピングを行う。血管は、できうる限り肝側まで追求する。肝の靱帯を切離し、下大静脈と尾状葉との間に存在する短肝静脈を全て結紮切離する。肝静脈も十分に露出してテーピングを行う。肝側で左右の胆管の枝を切離し、ドナーのグラフト摘出に合わせて、肝動脈、門脈を切離する。右肝静脈は閉鎖し、左中肝静脈の共通管に血管鉗子をかけて全肝切除を終了する。グラフトの肝静脈の後壁を縫合し、前壁縫合中に灌流して肝静脈吻合を終了する。次に門脈を端々吻合し、グラフトの血流を再開する。肝動脈は、形成外科医によって顕微鏡下に端々吻合を行い血流再開する。ドップラー超音波で血流が良好であることを確認し、胆管-胆管吻合を行う。胆管吻合はレシピエント胆管の右枝から挿入した胆管ステントチューブを左枝からグラフト内に誘導して端々吻合を行う。胆管ステントチューブは外瘻として体外へ誘導する。止血を確認してドレーンを留置し閉腹閉胸して手術を終了する。

術後管理は、厳密な集中治療を必要とする。すなわち、免疫抑制剤、抗凝固剤、抗生物質、抗真菌薬、新鮮凍結血漿の投与を行う。

## 3) レシピエントの術後合併症

- ① **出血**：術中は血小板、凝固因子の不足に加え、門脈圧亢進症による側副血行路の発達によって易出血の状態である。また、術後も門脈および肝動脈吻合後の血栓予防に使用する抗凝固薬によって出血傾向にある。
- ② **血栓症**：肝動脈の血栓症は約20%に発生する。再手術で血栓除去を行うかInterventionによる血栓溶解療法を試みる。予防としてヘパリンなどの抗凝固療法を行う。
- ③ **急性拒絶反応**：移植された肝（グラフト）の細胞膜表面に存在する同種抗原が異物として認識されて起こる。移植後から免疫抑制療法を開始しているが、急性拒絶反応の際はステロイドパルスやOKT3による治療が必要となる。
- ④ **感染症**：肝不全に伴う自己免疫能低下および免疫抑制剤の投与によって感染症を惹起しやすい環境にある。一般細菌に加えて、真菌やサイトメガロなどのウイルス、カリニなどの原虫に至るまで日和見感染に対する予防および治療が必要となる。
- ⑤ **グラフト不全**：過小グラフトは過剰門脈血流により機能不全に陥る。当科ではレシピエントの標準肝容積に対するグラフト容積の割合を30%以上としている。しかし、劇症肝炎などの全身状態不良例やABO不適合移植例などは、極力大きなグラフトが必要である。このため、近年では多くの施設で容積のより大きな右葉グラフトを用いることが多くなった。しかし、ドナーの安全性は、この医療の第1条件であり、その適応を慎重に決定しなければならない。
- ⑥ **薬剤性脳症**：免疫抑制剤であるタクロリムスは、濃度依存性に脳症を発症することがある。この予防には、

表 5

症例	診断	Donor	Graft	Graft/R-SLV	合併症	予後
14: 女性 (58歳)	FH	娘	左葉	39.1%	肺炎, 胆道カテ逸脱	死亡
15: 女性 (61歳)	PBC	息子	左葉	51.1%	なし	生存
16: 女性 (46歳)	PBC	夫	左葉	37.2%	なし	生存
17: 男性 (61歳)	LC	息子	左葉	32.1%	肺炎	生存
18: 女性 (57歳)	ヘモクロマトーシス	夫	左葉+C	28.9%	グラフト不全	死亡
19: 女性 (6歳)	BA	父	左葉	55.61%	急性拒絶	生存
20: 男性 (50歳)	PSC	兄	左葉+C	29.7%	遷延性黄疸	死亡
21: 女性 (53歳)	LC, HCV	夫	左葉+C	32.0%	食道静脈瘤破裂	死亡
22: 女性 (23歳)	PSC	姉	左葉	36.7%	拒絶反応	生存
23: 女性 (50歳)	AIH	息子	左葉	37.4%	グラフト機能障害	死亡
24: 男性 (63歳)	LC, HCC	息子	左葉	40.0%	なし	生存
25: 女性 (56歳)	LC, HCV	息子	左葉	31.9%	肝動脈閉塞	生存

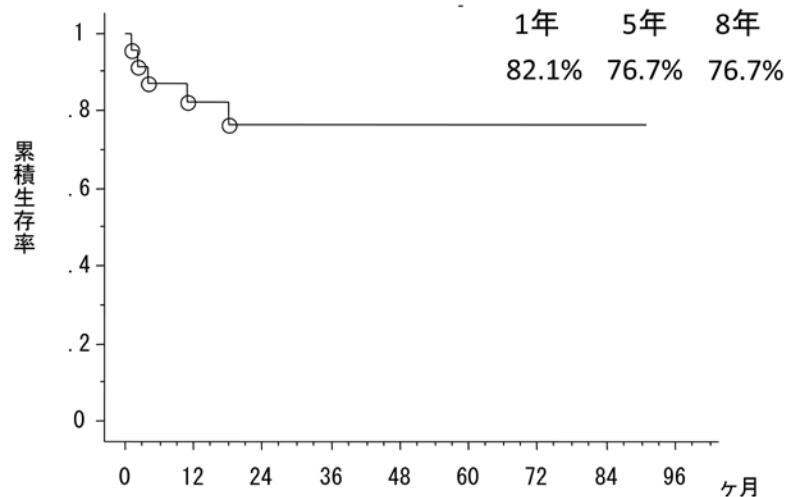


図 2 当科の生体肝移植生存率

免疫抑制剤の血中濃度をモニタリングすることが重要である。

- ⑦ 食道胃静脈瘤破裂：無肝期や過小グラフトによる門脈圧亢進は術中術後に食道胃静脈瘤破裂を起こす可能性がある。術前に内視鏡治療を行い、必要によっては移植術に先行してHassab手術（脾摘+胃食道血行郭清）を行うこともある。

#### 4) 外来経過観察

定期的な外来経過観察を行い、肝機能を始め全身状態や生活状態、内服のコンプライアンスなどのチェックを行う。免疫抑制剤は、血中濃度を測定して投与量を調整する。また、原疾患の再燃や再発の監視を行う。感冒による発熱や肝酵素上昇などのイベントがあった場合、躊躇なく入院加療を行う。経過中は定期的な画像診断や消化

管内視鏡検査を行い悪性腫瘍の出現に注意する。

#### 5. 当科の成績 (表4, 表5, 図2)

当科では2000年10月に県内初の生体肝移植を施行して以来、現在までに25例に実施した。成人22例、15歳以下の小児は3例で、原発性胆性肝硬変症例が7例で最も多い疾患である。ABO不適合2例、肝細胞癌2例、劇症肝不全当科では、Graft/R-SLVが30%以上を基準にして肝移植を施行することになっているが、ここ数回は35%未満の小さなグラフトを移植した症例の経過が不良であり、全身状態の不良例に対しては、より大きなグラフトを移植することが好ましいと肝がられる。

#### おわりに

肝移植は、医療側、患者側共に大きな労力が必要であ

る。それ故に、適応の判断には十分すぎるほどの慎重さが求められる。肝移植に携わる医療者は、ドナーの精神的肉体的な負担を尊重しながら患者の救命のために努力していることを強調したい。

#### 文 献

- 1) Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S et al : Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet* **343** : 1233-1234, 1994
- 2) Han SH, P Martin, M Edelstein et al : Conversion from intravenous to intramuscular hepatitis B immune globulin in combination with lamivudine is safe and cost-effective in patients receiving long-term prophylaxis to prevent hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver transpl* **9** : 182-187, 2003
- 3) Berebuer M, Palau A, Aguilera V et al : Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* **8** : 679-687, 2008
- 4) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Eng J Med* **334** : 693-699, 1996
- 5) Hashimoto E, Shimada M, Noguchi S et al : Disease recurrence after living liver transplantation for primary biliary cirrhosis : a clinical and histological follow-up study. *Liver Transpl* **7** : 588-595, 201