

肝臓移植

— その現況と問題点 —

岩崎 甫、上野 明

要旨：臨床的に始められて25年が経過した肝臓移植は、手術手技の向上と強力な免疫抑制剤の出現によって最近では良好な成績が得られるようになり、様々な末期肝疾患に対する有効な治療法として認められつつある。しかし肝臓移植には、臨床に限ってもいまだ多くの課題が残っていることも事実である。本稿では、欧米の施設からの最近の報告と、西ドイツ肝移植チームに加わった際の経験から、肝硬変症に対する手術時期、急性肝不全への応用、肝悪性腫瘍に対する対応、ドナー肝の確保、肝部分移植、胆道系合併症、肝動脈血栓症など、適応・臓器提供・手術手技上の面で現在問題となっている諸点について報告する。本邦でも近い将来、肝臓移植が臨床的に開始されると推測されるが、そのためにも様々な問題点を通して欧米における肝臓移植の現状を理解しておくことが必要である。

キーワード：肝臓、肝臓移植、肝硬変、急性肝不全、原発性肝悪性腫瘍、

はじめに

Starzlにより臨床における肝臓移植が報告されて25年が経過した。初期の頃は惨憺たるものであったその成績も、Starzl, Calne, Pichlmayrらによる努力と経験の積み重ねにより徐々に向上し、特に1980年以降のサイクロスポリンの登場で一段と良好な結果が得られている。

現在では肝臓移植は既に末期肝疾患に対する確立された治療法として見なされる傾向にあるが、いまだ残されている臨床上的の問題点も少なくない。

本稿では、最近の欧米の代表的施設の報告を元に、以前筆者のひとり岩崎が、西ドイツ Medizinische Hochschule Hannover (Prof. R. Pichlmayr) に留学したおりの経験を加味して、肝臓移植の適応・臓器提供・手術手技における現況と問題点について報告する。

1. 適応疾患の現況と問題点

肝臓移植は、1) 通常的手段では治療困難な末期肝疾患に罹患し、2) 低酸素血症・感染症・肝外悪性腫瘍などの禁忌となる条件を持たず、3) 肝臓移植に耐術できうる全身状態を有し、4) 肝臓移植の意味を良く理解していることを患者の適合条件として施行されている。適応疾患の内訳は各施設により多少の差があるが、1) 慢性進行性肝疾患、2) 急性肝不全、3) 肝悪性腫瘍に大別される。

1) 慢性進行性肝疾患

成人では肝硬変(壊死後性、胆汁性、硬化性胆管炎、アルコール性)、小児では先天性胆道閉鎖症が代表的疾患である。他には先天性代謝異常、Budd-Chiari症候群などが含まれる。この群に含まれる疾患を肝臓移植の適応とすることに対しては、各施設間の意見の相違は少なく、最も普遍的な肝臓移植の適応となっている。

成人の肝硬変は、手術や術後管理に困難を伴うが術後数か月間を乗り切ればその後の成績は良好であり、

症例数も多いことから代表的な肝移植の適応疾患である。Pittsburgでは最近の1000例の肝移植例のうち、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎をふくむ肝硬変症は成人666例中517例（全体の51.7%）を¹⁾、Cambridgeでは45.3%²⁾、Hannoverでは41.4%³⁾を占めている。

肝硬変で問題となるのはその手術時期の決定である。肝硬変の待期的肝移植症例と出血や昏睡のため緊急肝移植となった症例の術後生存率を比較したPichlmayrらの報告⁴⁾では前者で80%以上に対して後者では20%と、明らかに重症な全身症状発現後の成績は不良である。Pittsburgでは手術時期の基準として食道静脈瘤からの大出血・不可逆性の肝腎症候群・脳障害・凝固障害・骨病変・全身衰弱・総ビリルビン20mg/dl以上・血清アルブミン1.8g/dl以下などの症状の出現する以前の状態をあげている⁵⁾。しかし肝硬変では一旦重篤な全身症状が発現すると急激な状態の悪化を見る場合が多く、その的確な予測は難しい。従来治療法による予後の一層の検討による移植時期の的確な設定が課題である。

H B s 抗原陽性患者の扱いも問題点の一つである。Pittsburgでは最近36例のH B s 抗原陽性の肝移植を施行し、1年生存率57%・5年生存率40%と陰性患者の78%・71%に対して明らかに不良な成績を示している(図1)。また術後H B s 抗原が陰性化した症例は α インターフェロンを用いた1例のみであったという¹⁾。

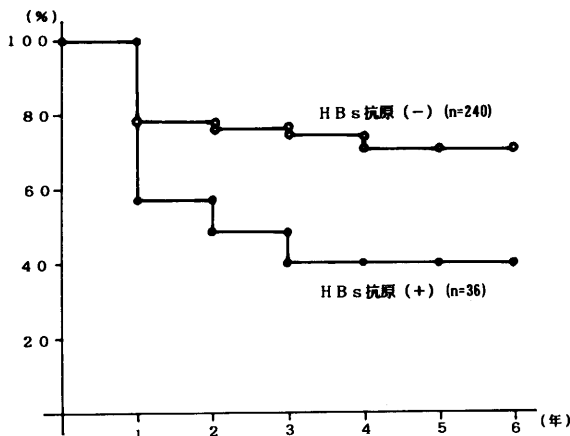


図1 H B s 抗原の有無による成人肝硬変に対する肝臓移植の生存率の比較 (文献1)より引用)

しかしこの結果からH B s 陽性患者の手術を制限する姿勢は見せておらず、またCambridgeやHannoverも大量の γ グロブリンなどを使用しながら積極的に取り組む姿勢を示している⁶⁾。これらの報告はH B s 抗原陽性肝硬変の多い本邦にとって示唆に富んでいる。

一方、小児の肝臓移植の適応疾患では先天性胆道閉鎖症(C B A)が最も多数を占めている。Pittsburgでは小児例の54.6%がC B Aで、他は先天性代謝異常が18.9%、小児肝硬変が11.7%と多い。これら3者の成績を比較するとC B Aが他2者より1年生存率、5年生存率とも5%から8%劣っている¹⁾。C B Aの多くの症例では肝臓移植以前に肝門空腸吻合(Kasai's operation)を初めとする様々な減黄手術を受けており、これが術後成績を悪化させている要因の一つとしている。現実にはC B Aに対してはまず肝門空腸吻合を行ない、減黄効果の不十分な症例に対し肝臓移植を行なうことが一般的となっている⁷⁾。C B Aの自然予後を検討した報告もある⁸⁾が、それに加えて肝門空腸吻合の成否を早期に判別できる方法を確立することで小児例の一層の成績向上がもたらされるものと期待される。

2)急性肝不全

劇症肝炎や薬物中毒などによる急性肝不全は、腎不全や呼吸不全を合併し全身状態不良の場合が多く、以前は肝臓移植の経験は少数に留まっていた⁹⁾。しかしこの疾患は少なからず人工透析や人工肝臓などの治療に抵抗性を示し、肝臓移植が唯一の治療法となる場合が多く、急性肝不全に対する肝移植の試みが増加してきた。最近ではPittsburgで17例中9例の生存例¹⁰⁾を、Cambridgeで2例の成功例が報告され¹¹⁾、Hannoverでも16例中6例の生存例を得ている¹²⁾。急性肝不全は原疾患の重症度、患者の全身状態、2次性合併症の発現など困難な状況が多いが、発症間もない若年の患者に対しては積極的に肝臓移植の適応として考えるとする意見が多い¹²⁾。

また移植された肝臓の機能不全(primary nonfunction of a graft, P N F)も急性肝不全として再移植の適応となる。被移植肝の状態を術前に的確に判断する方法を持たない現在では、肝臓が期待されたような機能を発揮するかどうかは移植をしてみないと分からないのが現状である。P N Fに対しての再移植は肝移植

の成績を向上させた一つの要因であるが、PNFの診断には難しい場合も多く問題点は多い。

急性肝不全に対する肝移植はその殆どが緊急手術となるため、手術時期の設定とドナーの確保、また肝移植施行までの有効な補助手段の開発が急務である。最近、HannoverからPNFを初めとする急性肝不全に対してまず肝臓全摘と門脈一下大静脈吻合を行ない、被移植肝の到着を待って肝臓移植をする方法が報告された¹³⁾。無肝期の平均時間は10時間7分、4例中2例に成功している。病的肝を摘出することにより全身状態の改善が得られることが多く、今後試みられるべき方法と思われる。

3) 原発性肝悪性腫瘍

Pittsburg, Cambridge, Hannoverの各施設において肝臓移植をうけ生存中の最長例は、いずれも肝臓の原発性悪性腫瘍に対する移植例である。これらの症例の存在は揺籃期の肝移植に対して長い間希望の星となっていた。このため肝悪性腫瘍に対する肝移植は最良の適応の一つとして行なわれていたが、術後長期にわたり使用する免疫抑制剤により悪性腫瘍に対する抵抗力が減弱するためと、肝臓外への悪性腫瘍の進展が術前また術中において診断できないため、多くの症例で1年以内に再発を来し、残念ながらその後長期生存する例は稀であった。

これらの経験から一時は悪性腫瘍に対する肝移植は抑制気味となり、Pichlmayrの報告でも症例数の低下となって現われた³⁾。しかし、近年になり原発性肝悪性腫瘍に対する治療法としての肝移植に再び光が当てられ、近年診断方法の進歩に伴い病勢の細かな診断の上で積極的に施行する状況となっている。Pittsburgでは最近の1000例の肝移植中原発性肝悪性腫瘍は53例(5.3%)であり、36例は通常の方法では切除不可能のため、また17例では併存した肝不全のため肝移植を施行した。前者では48%に腫瘍の再発を見たが後者では再発は1例のみで、小さな腫瘍は予後に影響しないとしている¹⁾。Hannoverでは肝悪性腫瘍は現在までに肝移植全体の33.8%を占め、最近では1年生存率68%、2年生存率57%と良好な成績を示している³⁾。また1985年からはリンパ節転移の有無によるstagingを試み、リンパ節転移のない症例では通常の根治手術に劣らない成績を示している(図2)。このことはPittsburgと

同様に根治的な肝移植の場合は免疫抑制療法は問題とならないことを示唆している。

肝臓の悪性腫瘍に対する肝臓移植の成績は他の肝疾患での成績よりも不良であることから、ドナー不足の現在、より良好な成績を示している肝疾患に対する移植をより積極的に施行すべきとする意見も強く見られる。しかし、病気の適確な診断による適応の選択と術後補助化学療法の実施により、今後は他の肝疾患と同等の成績が得られることが期待できる。肝悪性腫瘍に対する根治療法を持たない現在では肝移植は重要な治療法であり、肝臓移植の主要な適応疾患の一つとすべきである。

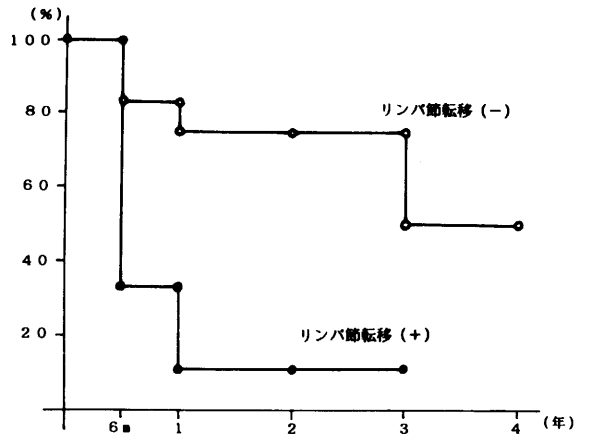


図2 リンパ節転移の有無による原発性肝癌に対する肝臓移植の生存率の比較 (文献3)より作成)

2. 臓器提供の現況と問題点

肝臓は温阻血にたいして脆弱な臓器で、移植に用いるためには温阻血時間(warm ischemic time, WIT)が0である必要がある。このためにドナーはheart beating cadaver,いわゆる脳死患者が選択される。本邦では脳死患者からの臓器摘出は未だ難しい状態であるが、欧米諸国でも十分な数の移植臓器の確保には頭を痛めているのが実情である。西ドイツでは図3に示す臓器提供者カードの携帯をドライバーに呼びかけているが、その普及率は必ずしも高くない。

小児の場合は基本的にドナーの数が少ないうえに、肝臓の大きさの適合性が難しい場合が多くドナー不足は深刻である。肝移植待機中に原疾患のために死亡する例も少なくない。このため最近になり肝部分移植を

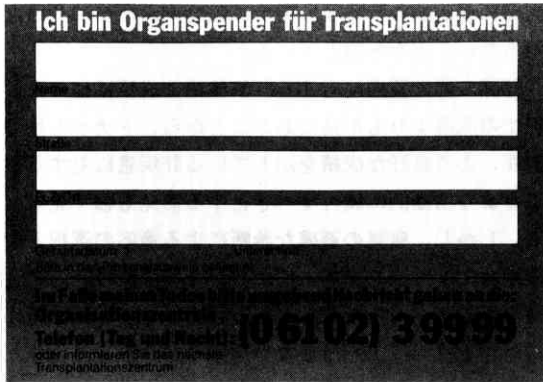


図3 西ドイツの臓器提供者カード
住所、氏名、サインを記入して、運転免許証とともに携帯する。日本のJAFにあたるDAADで配布しているが、普及率はあまり高くない。

行なう施設が増加してきている。1984年に Brölsch が小児に対する肝部分移植の2例を報告¹⁴⁾した際は、危険性が高いとして賛成が少なかった¹⁵⁾が、最近では Calne で2例¹⁶⁾、Hemptinneで18例の報告¹⁷⁾が見られる。肝部分移植は右葉切除後の肝左葉を用いる方法が多い¹⁸⁾。Hemptinneらの報告¹⁷⁾によれば小児例で多い肝動脈血栓症は部分移植例では少なく、短期および3年までの長期成績とも全肝移植の成績との間に有意な差は認められていない(図4)。将来的にこの方法は増加していくものと考えられる。

生体肝からの部分移植も実験的には試みられている

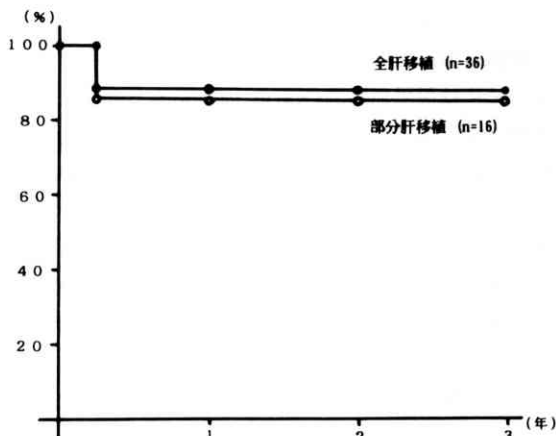


図4 全肝移植と部分肝移植の生存率の比較 (文献17)より引用)

が、ドナーとレシピエント双方の安全性確保に難しい現在ではこれからの課題となっている。

3. 手術手技上の問題点

肝臓移植の手術手技はここ6～7年の間に種々の改良が加えられ、現在では各施設それぞれ独自の点を持ちながら、一定の方法を確立している。最も大きな点は門脈—上大静脈および下大静脈—上大静脈間パイパスの導入¹⁹⁾であろう。これにより無肝期における門脈鬱滞が回避でき、移植手術の安全性が向上した。しかし手術手技に基づく合併症は最近でも24.4%を数え、肝臓移植の主たる死亡原因の一つとなっている²⁰⁾。なかでも代表的なものは胆道系の合併症と肝動脈血栓症の二つである。

1)、胆道系合併症(BTC)

以前より、肝臓移植における胆道再建は肝臓移植の置き所といわれ、事実BTCの頻度は高かった。現在では、各施設それぞれに工夫を加えて、Pittsburgでは胆管—胆管の端々吻合、Cambridgeでは胆嚢conduit法²¹⁾、Hannoverでは胆管—胆管の側々吻合²²⁾を胆道再建の標準術式としている。ドナーの胆管が直接吻合に適しない場合には、各施設ともRoux—Y法による胆管—空腸吻合を採用している。Pittsburgの報告によれば、BTCは1980年の24.4%から1982年には8%と減少しているが、なお手技上の重大な合併症の一つである²⁰⁾。最も頻度の高いものはTチューブ挿入部と吻合部からの胆汁瘻で、敗血症により5例を失っている。Tチューブからの漏出には誘導と再縫合で対処可能であるが、吻合部からの漏出は胆管—空腸吻合への変更または再移植を施行している。その他はTチューブ除去後の胆道閉塞が7例に見られたという。

胆道系の合併症は以前と比較すれば少なくなったが、なお多い問題点の一つである。直接吻合が困難な場合は躊躇せず胆管—空腸吻合を施行すべきであろう。

2)、肝動脈血栓症(HAT)

HATは肝移植における血管系合併症の内、最も重大で頻度も高い。CambridgeではHATは門脈血栓とともに小児例の重大な合併症として残っており、拒否反応による浮腫のための血流鬱滞が原因と推測してい

る¹⁶⁾。Pittsburgでは最近4年間で25例の発生があり、特に小児例および動脈走行異常をもつ例に多く見られている(小児:成人=10.7%:3.7%、走行異常:正常=16.6%:4%)。内6例は広範肝壊死で、5例は遅発性胆汁瘻にて死亡している²⁰⁾。HATはBTCとして発生することが多く、Zajkoらの報告によればHATの86%にBTCが発生し、その多くは胆管吻合部以外の胆汁瘻であった²³⁾。このように、BTCは胆道系自体に起因する早期発症型と、HATが原因となる遅発性の場合があり、それぞれ治療法が異なるため両者ははっきり区別する必要がある。

HATは頻度は低いものの、再移植率70%、死亡率64%²⁰⁾と、いまなお肝臓移植における重大な合併症として残っている。

おわりに

Calneは最近の報告において、肝臓移植を“accepted in the hospital as a routine procedure”と述べており¹⁶⁾、またStarzlはサイクロスポリンを使用し始めた1980年以降の1000例の成績(1年生存率74%、5年生存率64%)を“enough to consider liver transplantation as an ultimate therapy for various end-stage liver diseases”¹⁾と報告している。このように、欧米では肝臓移植は末期肝疾患に対する治療法として確立した地位を得たと思われるが、しかしなお現在、解決すべき課題はこれまで述べてきたようにまだまだ数多い。

本稿では、肝臓移植の社会的側面の問題点を除いた臨床上的問題点について報告した。ここでは紙面の関係で省略したが、この他にも移植免疫や免疫抑制剤・抑制療法などに様々な課題が残されている。

本邦で肝臓移植の適応患者数は年間約3000例と試算されている。近い将来、本邦でも肝臓移植は臨床的に施行されると予測されるが、欧米諸国の施設に匹敵する成績を得るためには、手技の修練は勿論、外科のみならず麻酔科・内科・小児科・検査部・看護婦などが加わったチーム作りと共に、従来までの問題点を良く吟味し対策を練っておくことが必要であろう。

文 献

1) Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, et al (1988)

Experience in 1,000 liver transplants under Cyclosporine-steroid therapy: A survival report. *Transplant Proc*, 20(Supp 1), 498-504

2) Calne RY, Williams R, Rolles K. (1986) Liver transplantation in the adult. *World J Surg*, 10, 422-431

3) Pichlmayr R. (1988) Is there a place for liver grafting for malignancy? *Transplant Proc*, 20(Suppl 1), 478-482

4) Pichlmayr R, Brölsch CE, Wonigeit K, et al (1984) Experiences with liver transplantation in Hannover. *Hepatology*, 4, 56S-60S

5) Van Thiel DH, Shade RR, Gaveler JS, et al (1984) Medical aspects of liver transplantation. *Hepatology*, 4, 79S-83S

6) 私信

7) Flye MW, Jendrisak MD (1986) Liver transplantation in the child. *World J Surg*, 10, 432-441

8) Burdelski M, Schmidt K, Hoyer PF, et al (1986) Indications for liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc*, 18(Suppl 3), 89-91

9) Scharschmidt BF (1984) Human liver transplantation: Analysis of data on 540 patients from four centers. *Hepatology*, 4, 95S-101S

10) Van Thiel DH (1985) Liver transplantation *Ped Ann*, 14, 474-480

11) Williams R, Calne RY, Rolles K, et al (1985) Current results with orthotopic liver grafting in Cambridge/King's college hospital series. *Br Med J*, 290, 49-52

12) Ringe B, Pichlmayr R, Lauchart W, et al (1986) Indications and results of liver transplantation in acute hepatic failure. *Transplant Proc*, 18(Suppl 3), 86-88

13) Ringe B, Pichlmayr R, Lübke N, et al (1988) Total hepatectomy as temporary approach to acute hepatic or primary graft failure. *Transplant Proc*, 20(Suppl 1), 552-557

14) Brölsch CE, Neuhaus P, Burdelski M, et al (1984) Orthotope Transplantation von Lebersegmenten bei Kleinkindern mit Gallengangsat-

- resien. Chir Forum '84, 105-109
- 15) 私信
- 16) Calne RY (1988) Liver transplantation: The recent Cambridge/King's college hospital experience. Transplant Proc, 20(Suppl 1), 475-477
- 17) Otte BY, Yandza T, de Ville de Goyet J, et al (1988) Pediatric liver transplantation: report on 52 patients with a 2-year survival of 80%. J Pediat Surg, 23, 250-253
- 18) de Hemptinne B, Salizzoni M, Tan KC, et al (1988) The technique of liver size reduction in orthotopic liver transplantation. Transplant Proc, 20(Suppl 1), 508-511
- 19) Shaw BW, Martin DJ, Marquez JM, et al (1984) Venous bypass in clinical liver transplantation. Ann Surg, 200, 524-534
- 20) Lerut JP, Gordon RD, Iwatsuki S, et al (1988) Human orthotopic liver transplantation: Surgical aspects in 393 consecutive grafts. Transplant Proc, 20(Suppl 1), 603-606
- 21) Rolles K (1983) Donor operation and preservation of the liver. In : Calne RY ed. Liver transplantation. Grune & Stratton LTD, London, pp 105-120
- 22) Neuhaus P, Neuhaus R, Pichlmayr R, et al (1982) An alternative technique of biliary reconstruction after liver transplantation. Res Exp Med, 180, 239-245
- 23) Zajko AB, Campbell WL, Logsdon GA, et al (1988) Biliary complication in liver allografts after hepatic artery occlusion: 6 1/2-year study. Transplant Proc, 20(Suppl 1), 607-609

Abstract

The Present Status of Liver Transplantation

Masaru IWASAKI and Akira UENO

Twenty-five years have passed since the first successful liver transplantation was reported by Dr. Starzl. The refinement of the surgical technique and the discovery of more effective immunosuppressive agent have led to an improvement in results of liver transplantation, and now it has become the accepted mode of therapy for the patients with end-stage liver diseases. But it is the fact that even now not a few problems are remaining in some aspects of liver transplantation. In this article, we discuss several problems regarding patient selection, organ procurement, and surgical complication, such as the appropriate time of operation in cirrhotic patients, indication for malignancy, segmental transplantation, thrombosis of the hepatic artery, on the basis of the recent reports from Pittsburgh, Cambridge, and Hannover. For the day of the commencement of liver transplantation in our country, which is supposed to be near at hand, it is very important for us to comprehend the present status of liver transplantation in Western countries.