

【症例報告】

東京慈恵会医科大学における第1例目の生体肝移植の経験

石田 祐一 北 嘉昭 脇山 茂樹 坂本 太郎
伊藤 隆介 柴 浩明 後町 武志 三澤 健之
遠山 洋一 岡本 友好 石井 雄二 矢永 勝彦

東京慈恵会医科大学外科学講座

(受付 平成 23 年 5 月 23 日)

THE FIRST SUCCESSFUL LIVING-DONOR LIVER TRANSPLANTATION AT THE JIKEI UNIVERSITY HOSPITAL

Yuichi ISHIDA, Yoshiaki KITA, Shigeki WAKIYAMA, Taro SAKAMOTO,
Ryusuke ITO, Hiroaki SHIBA, Takeshi GOCHO, Takeyuki MISAWA,
Yoichi TOUYAMA, Tomoyoshi OKAMOTO, Yuji ISHII, and Katsuhiko YANAGA

Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

The first living-donor liver transplantation at The Jikei University Hospital was successfully performed in 2007. The recipient was a 62-year-old man with liver cirrhosis due to hepatitis C infection. The patient's son was selected as the donor on the basis of ABO blood type compatibility, negative lymphocyte crossmatch, and adequate estimated graft volume/recipient's standard liver volume (%SLV) of the left lobe and caudate lobe of the liver. The extended left lobe graft with the middle hepatic vein and the caudate lobe was uneventfully obtained from the donor. The graft weight was 522 g, and the %SLV was 43.1%. The recipient underwent total hepatectomy, orthotopic liver transplantation, and splenectomy. The hepatic artery was reconstructed with a microsurgical technique. Cold and warm ischemic times were 144 and 52 minutes, respectively. The donor was discharged 13 days after surgery and returned to work 1 week after discharge. The recipient was discharged 19 days after transplantation and is doing well.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2011;126:187-91)

Key words: living donor liver transplantation, hepatitis C cirrhosis, liver failure, hepatocellular carcinoma

I. はじめに

肝臓移植は1963年に世界で初めて施行され¹⁾, 1980年サイクロスポリンが臨床導入されることで生存率などの臨床成績は飛躍的に向上し²⁾, 欧米では脳死肝移植が末期肝不全患者に対する治療法として定着した。本邦では, 1989年に島根医科大学において永末らが初めて胆道閉鎖症の小児に対して生体肝移植を行なった³⁾。その後, 生体肝移植は徐々にその数を増やし, 2005年には年

間566例の生体肝移植が行なわれ, 生体肝移植が末期肝疾患に対する重要な治療法としてすでに定着している⁴⁾。東京慈恵会医科大学(本学)では, 2003年10月に生体肝移植の実施が倫理委員会で承認された。そして2007年X月に本学で第1例目の生体肝移植を行なったので報告する。

II. 症 例

レシピエント: 62歳 男性

主訴：全身倦怠感，腹部膨満

家族歴：肝疾患なし

既往歴：尋常性乾癬，胆石症，虫垂切除術

輸血歴：原発性肝癌に対してラジオ波焼灼術時（61歳）血管造影時（61歳），抜歯時（62歳）

飲酒歴：機会飲酒（15年前まで）

喫煙歴：なし

身長 169 cm，体重 62 kg，BMI 21.7，体表面積 1.71 m²

現病歴：1981年（36歳）で初めて肝機能障害を指摘された。1984年（39歳）に慢性活動性肝炎と診断されインターフェロン（INF）療法を他医で行なったが治療効果は認められなかった。2006年3月にAFPの上昇にて施行された腹部超音波検査で15 x 12 x 14 mm大の肝細胞癌を肝S6に指摘されたため東京慈恵会医科大学附属病院（当院）外科で経皮的ラジオ波焼灼術を施行した。2006年11月より腹水貯留による腹部膨満感と全身倦怠感が増悪し，就労不能となったため同年12月に入院した。

入院時身体所見：全身に軽度の皮膚黄染，腹水少量，手掌紅斑と鱗屑を認めた。

血液生化学検査所見（Table1）：著しい肝機能・凝固機能障害と血小板の低下を認めた。CEA 9.5 ng/ml，AFP 299 ng/ml，PIVKA-II 32 mAU/mlが高値を示したが，画像診断や消化器内視鏡検査で

明らかな腫瘍性病変は認めなかった（Fig. 1）。以上より本例は，Child-Pugh score 9点で肝硬変（非代償期）にあり術前造影CT検査で典型的肝癌の所見を認めなかったためミラノの基準を満たしていると判断された。

まず妻よりドナー候補として申し出があったが，体格が小さく不適切と判断された。つぎにレシピエントの長男より申し出があり候補者として評価した。

ドナー：32歳 男性（レシピエントの長男）

既往歴：腰椎椎間板ヘルニア

身長 183 cm，体重 75 kg，BMI 22.4，体表面積 1.97 m²

身体所見・血液生化学検査で特記すべき異常所見は認めなかった。

レシピエント/ドナーにおけるABO血液型（Rh）A（+）/O（+）で，リンパ球クロスマッチ，血清学的HLAタイピングは，T cell warm negative，HLA compatibleであった。

本例における左葉グラフト（左葉+尾状葉）を選択した場合のレシピエント標準肝容積比（% SLV）⁵⁾は44.8%で，ドナーの肝切除率は38.2%であった。右葉グラフトを選択した場合でもドナーの肝切除率（61.8%）は70%を超過しなかったが，本例では十分な大きさが確保できるため左葉グラフトを選択した。

Table 1. Laboratory data on admission

Hematology :	WBC 4,000/ml RBC 4.15 × 10 ⁶ /ml Hb 14.0g/dl Ht 40.3% Plt 39 × 10 ³ /ml
Blood Coagulation	PT 74% APTT 38.5 sec PT-INR 1.2 Fbg 253 mg/dl TP 7.6 g/dl Alb 3.2 g/dl UN 33 mg/dl Cr 0.9 mg/dl Na 138 mmol/l K 4.0 mmol/l Cl 104 mmol/l Ca 8.8 mg/dl Mg 2.0 mg/dl IP 3.4 mg/dl? TC 145 mg/dl TG 89 mg/dl
Blood chemistry :	Glu 102 mg/dl HbA1c 4.5% CRP 0.14 mg/dl Ccr 134 ml/min AST 153 IU/l ALT 136 IU/l LDH 224 IU/l ChE 1,153 mU/ml T-Bil 3.3 mg/dl D-Bil 1.0 mg/dl ALP 240 IU/l γ -GTP 56 IU/l NH ₃ 76 μ g/dl ICG (R15) 51%
Serological test :	HBs-Ag (-) HBs-Ab (-) HBc-Ab (-) HCV-Ab (+) genotype 2a_ HCV-RNA 44 KIU/ml HTLV- I (-) HIV (-)
Tumor maker :	CEA 9.5 ng/ml, AFP 299 ng/ml, PIVKA-II 32 mAU/ml
MELD score 13 points, Child-Pugh score 9 points	

本学では、ドナーとレシピエントの候補者は予め当院専任の精神科医師とソーシャルワーカーの面接を受けることが必要とされているが、面接によってレシピエント、ドナーとも精神的に安定した状態であり、ドナーの自発的な臓器提供の意思とレシピエントの移植を受ける意思を確認した。生体肝移植に関する十分なインフォームドコンセントの後に、当院の肝移植適応判定小委員会に生体肝移植の実施を申請し承認された。

III. ドナー手術について

逆T字切開にて開腹。腹水貯留なし。肝臓は、肉眼的にも術中超音波検査でも異常所見はなかった。まず胆嚢を摘出した。中肝動脈は右肝動脈より分岐していた。Liver hanging maneuverとPringle法による血行遮断を併施しながら中肝静脈を含む肝左葉切除+尾状葉切除を行なった。太いV8とV5の肝静脈枝は結紮切離したが、尾状葉の太い短肝静脈1本は再建するために温存した。左肝管のドナー側断端は縫合閉鎖し、門脈左枝は切断後6-0 Proleneで連続縫合閉鎖した。つぎに左肝・中肝静脈の共通幹を下大静脈流入部で切離して4-0 Ticronで連続縫合閉鎖した。摘出された肝左葉グラフト(重量522 g, % SLV 43.1%)は、ただちに4℃乳酸加リンゲル液内に浸漬してバックテーブルに移送した。



Fig. 1. Abdominal enhanced CT showed the operative scar due to radiofrequency ablation therapy, and no viable hepatocellular carcinoma was observed.

IV. バックテーブルについて

まず乳酸加リンゲル液(4℃)で、グラフト内の血液を洗い出したあとUW保存液(4℃)で灌流した。ドナー肝は522 g(標準肝容積の43.1%)で、胆管は一穴、左・中肝動脈各1本であった。肝静脈は肝静脈開口部を拡大しoutflow blockを防止する目的で、ドナー肝の中・左肝静脈共通幹と尾状葉短肝静脈とを死体凍結静脈グラフトを用いて開口部を一穴に形成した⁶⁾(Fig. 2)。本例ではドナー手術の執刀ならびに死体凍結静脈グラフトを用いた肝静脈吻合口の形成を、東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 幕内雅敏 前教授にお願いした。

V. レシピエントの手術

メルセデス切開にて開腹。漿液性腹水を少量認めた。肝臓は左葉を主体に腫大した肝硬変で、肝S6にラジオ波焼灼後の変化を認めた。胆嚢を摘出後、左右肝動脈を2-0 Vicrylで結紮切離し、肝右葉の脱転、下大静脈靱帯、短肝静脈と中右肝静脈を結紮切離し、尾状葉を下大静脈から完全に遊離した。つぎに左右肝管を3-0 Vicrylで結紮切離し、門脈右枝を離断後縫合閉鎖した。

ドナー肝到着後、門脈左枝を結紮切離し、右肝静脈、中・左肝静脈共通幹を血管鉗子で遮断後離断し、病的肝(摘出肝重量1,469 g)を全摘した。

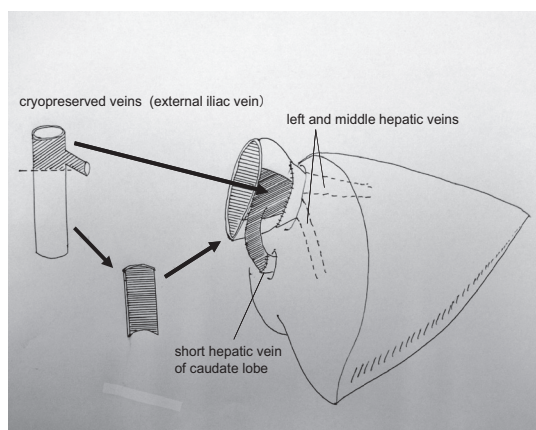


Fig. 2. Schematic illustration of the hepatic venous reconstruction using cryopreserved veins.

下大静脈を主肝静脈の下大静脈合流部の上下で完全に遮断後、3本の主肝静脈の間と下大静脈を縦軸方向に15 mmの縦切開を加え、約65 mmの吻合口を形成した。

肝静脈は5-0 Proleneで、後壁をvertical mattress法、前壁は連続縫合した。門脈吻合はドナー門脈左枝とレシピエントの門脈本幹を6-0 Prolene肝静脈と同様に縫合した。動脈再建は、左肝動脈同士とドナー肝の中肝動脈とレシピエント右胃動脈とを顕微鏡下に8-0 Proleneで端々結節縫合した。ドナー肝の温・冷阻血時間は52分・144分で、無肝時間は69分であった。脾臓摘出術(脾重量322 g)後、胆道再建は、ドナー左肝管とレシピエントの総肝管を6-0 PDS II 結節吻合で端々に吻合した。胆管吻合部には、径2 mmのチューブステントを留置し体外に誘導した。閉鎖式ドレーンを左右横隔膜下とウインスロー孔に置き、層々に閉鎖して手術を終了した。

VI. 術 後 経 過

ドナーは術後13日目に退院し、退院1週間後に社会復帰した。レシピエントは感染症や拒絶反応などの合併症なく術後19日目に退院し、移植後2ヵ月半で復職した。免疫抑制療法は、Tacrolimusとステロイドの2剤併用で行った。現在、生体肝移植後4年が経過したが肝機能正常で健在である。退院後7ヵ月目に胆道狭窄のために再入院し内視鏡的狭窄部拡張術と胆道ステント留置を要したが、その後胆道の再狭窄はない。抗ウイルス療法は、術後39日目よりPeg- $\text{INF } \alpha 2\text{b}$ (100 $\mu\text{g/週}$) + Rivavirin (200 mg/day) を15週間とその後Peg- $\text{INF } \alpha 2\text{a}$ (90 $\mu\text{g/週}$) を10週間施行した。これらのウイルス療法が奏を効し、HCV RNAは術後60日目に陰性化しその後陽性化を認めない。

VII. 考 察

わが国においては、1997年10月臓器移植法が施行されたにもかかわらず、年間数例の脳死ドナーからの肝移植が行われているにすぎなかった。2010年7月臓器移植法が改正されドナーカードの所持がなくても家族の同意で脳死での臓器提

供が可能となり死体肝移植の数は増加しつつあるが、いまだ絶対的な脳死ドナー臓器の不足は解決していない。このため本邦では、生体肝移植が末期肝疾患患者を救命する有効な治療法として重要であり、今後も発展していくものと考えられる。2006年末までにわが国では生体肝移植は累計4,292例施行されてきた。その生体肝移植の治療成績は1年・3年・5年生存率が83.2, 79.0, 76.6%と本邦での死体肝移植の累積生存率と同等の良好な成績であり⁴⁾、本邦ではすでに生体肝移植の累積症例数と生存率において十分な実績と良好な成績がある。しかし本学にとっては生体肝移植の第1例目であったため、輸血部、麻酔部、集中治療部、薬剤部などの院内各部署と周術期管理について個別に詳細な打合せを入念に行い準備した。また関係部署の代表から組織された肝移植連絡協議会小委員会を発足し病院内の各部署間の連携体制も確認した。これらの打合せを繰り返すことで、連携体制が樹立し各部署間の絆も強化されていった。

手術手技が関与する合併症に肝静脈再建の合併症があげられる。この原因としては、急性期におけるグラフトの位置変化に伴う肝静脈の捻転と晩期における吻合部狭窄が挙げられ、この対策として、肝静脈レシピエント側は十分な長さ広い口径が確保できるように形成する必要がある⁷⁾。自験例では、レシピエントの右中左肝静脈を単孔にし、死体凍結静脈グラフトを用いて肝静脈吻合部径の拡大を図った。

本学で初めての生体肝移植の準備と実施をするにあたり、病院長を中心とするチーム医療の基盤が整備された。2011年6月までに9例の生体肝移植を経験したが、全例術後経過良好に退院した。今後も生体肝移植などの病院内の他の診療部や検査室との密な協力を要する医療の本学での発展が期待される。

VIII. 謝 辞

本学第1例目の生体肝移植の成功に御尽力頂いた本学附属病院の森山寛病院長、形成外科、放射線部、中央検査部、病院病理部、看護部、手術部、麻酔部、精神科、ソーシャルワーカー室、医事課そして外科学講座の関係諸兄に感謝いたします。

また当時東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科幕内雅敏先生，佐野圭司先生，九州大学消化器総合外科副島雄二先生，内山秀昭先生，長崎大学移植・消化器外科江口晋先生，高槻光寿先生に御支援いただきましたことを深謝致します。

文 献

- 1) Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of liver in humans. Surg Gynecol Obstet. 1963;117:659-76.
- 2) Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and predonisone. N Engl J Med. 1981;305:266-9.
- 3) Nagasue N, Kohno H, Matsuo S, Yamanoi A, Uchida M, Takemoto Y, et al. Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. Transplant Proc. 1992;24:1958-9.
- 4) 日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告 移植 2010;45:621-32.
- 5) Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. Hepatology 1995;21:1317-21.
- 6) Sugawara Y, Makuuchi M, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, et al. Refinement of venous reconstruction using cryopreserved veins in right liver grafts. Liver Transpl 2004;10:548-9.
- 7) 菅原寧彦, 幕内雅敏 肝臓外科における血行再建 3. 肝臓移植における肝静脈再建手技 日外会誌. 2001;102:794-7.