日消外会誌　29（4）：898～902，1996年

特集 9

自験例生体肝移植の問題点と予後からみた今後の展望

名古屋市立大学第1外科

橋本　俊　清水　保延　音部　好宏　中村　善則
伊藤　浩一　松尾　洋一　上田　修久　佐藤　幹則
中村　司　鈴木　達也　小野　雅之　田中　守嗣
林　周作　花井　拓美　真辺　忠夫

生体肝移植を伴った胆道閉鎖症8例，Alagille症候群2例，劇症肝炎1例，成人Primary sclerosing cholangitis 1例の計12例に手術の間隔を含め合併症と予後から問題点および今後の可能性につき検討した．小児3例と成人の1例が血液型不適合移植，1例が適合間移植で，残りが同型移植であった．手術の間隔は3～6か月で11例は予定手術で，1例のみが準緊急手術として行われた．主たる合併症は拒絶反応，血栓症，感染症で，重篤な感染性合併症の原因は血栓症に基づく肝不全と考えられた．不適合肝移植の2例の他3例の計5例が死亡した．生存7例は9か月から4年を経過し，免疫抑制剤はいずれも単独CYA 4例，FK 3例である．うち2例が低濃度の薬剤量にてなんら異常なく経過している．血液型不適合症例は2例ともO型で，非抗ドナー型抗体価は術前値より低下なく経過したのに対し，抗ドナー型抗体価は肝移植後に低下し，現在1例は4倍，他の1例は2倍である．

Key words: living related liver transplantation, complication, prognosis

はじめに

本邦における生体肝移植は既に250例を越え，その成績も欧米に比べて遜色のないものとなってきたが，実施および成績向上にあたってはいまだ種々の解決すべき問題を有している．しかし，一方で免疫抑制剤からの離脱可能症例の報告もあり，今後に発展の兆しを示すところでもある．そこで自験例生体肝移植の手術の間隔を含め合併症と予後から生体肝移植の実施における問題点および今後の展望に関し検討を加え報告する．

対　象

名古屋市立大学第1外科では1993年から1995年5月までに12例の生体肝移植を行った．その内訳は胆道閉鎖症8例，Alagille症候群2例，劇症肝炎1例の小児11例と成人Primary sclerosing cholangitis（PSC）1例である．年齢は小児症例が11か月から8歳，成人症例は23歳であった．小児3例と成人の1例が血液型不適合移植であり，その他1例が適合間移植で，残り7例が同型移植であった．また組織適合試験（HLA）では1例がone loucus mismatchであった（**Table 1**）．

Table 1　Living related liver transplantation（1991. 5～1995. 5）

Biliary atresia		8 cases
Alagille syndrome		2 cases
Fulminant hepatitis		1 case
Primary sclerosing cholangitis		1*case
Sex	male 8 cases	female 4 cases
Age	11Mo～23Y	
ABO	incompatible	4 cases
	compatible	1 case
	identical	7 cases
HLA	one locus mismatch	1 case

*；Adult

検討項目および結果

1）手術の間隔

12例における手術の間隔は3～6か月で初年度とその翌年は年間2例ずつであり，3年目から年間4例ずつとなっている．11例が予定手術として行われ，劇症肝炎の1例のみが準緊急手術として行いえた．

＊第46回日消外会総会シンポ2・臓器移植の現況と21世紀への展望

＜1995年11月15日受理＞別刷請求先：橋本　俊
〒467　名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1　外古屋市立大学第1外科学教室

Table 2 Early postoperative complications except wound infection<14 postoperative days

1. Surgical	
intestinal perforation	3 cases (2**)
hepatic arterial thrombosis	3 cases (2*)
portal thrombosis	1 case* **
hemorrhage	1 case*
partial liver necrosis	1 case
leakage of bilioenteric anastomosis	1 case**
2. Immunologica	
acute rejection	8 cases (3*)
3. Infections	
Sepsis (fungal 2 cases bacterial 2 cases)	4 cases*
liver abscess 1 case**	
4. Others	
pneumo-mediastinum	1 case
non-specific bile stasis	1 case

*hepatic failure 4 cases **re-laparotomy 5 cases

2) 術後合併症

移植手術における術後管理上の問題を明らかにするため，術後の合併症を術後からの時期と原因別に検討した．14日以内を術後早期とし，14日以後3か月までと4か月から1年までの後期に分け検討を行った．術後早期には非常に多くの合併症を経験した．この時期の特徴は創感染を除き外科的手術手技に関係するものが主体であり，次いで免疫反応，感染症が目立った．外科的合併症の多くは再手術を必要とし，血栓症は4例中3例で肝不全となり，肝膿瘍や真菌または細菌性の敗血症に陥った．急性拒絶反応も8例に認め，内3例は血栓症の発症とともに肝不全に陥った．肝不全を来した4症例は1か月以内に死亡している．特殊な合併症としては呼吸管理中に発症した気縦隔や，成人症例に認められた非特異的な胆汁鬱滞があった（**Table 2**）．2週間を過ぎるとサイトメガロウイルス（CMV）感染症が3例にみられ，ICU管理中に上腕骨の病的骨折を1例に認めた．4か月を過ぎると軽度の肝機能障害を始め，中耳炎・結膜炎があり，1例は5か月目に突然，肝内動脈門脈瘻から鬱血性の肝不全をきたし死亡した．結局1年以内に5例が死亡し，7例が1年から4年を経過し生存中である（**Table 3**）．

3) 移植前の状態と予後

移前の状態を原疾患別に，1) 肝性昏睡をきたし集中管理を要した場合，2) 入院管理を要した場合，3) 外来通院可能の3群に分けて予後との関係をみると血漿交換を必要とせず回復した胆道閉鎖症の1例と劇症肝炎の1例の2例は生存しているが，これ以外の入院管理を必要とした7例中5例が死亡した（**Table 4**）．そこで，移植前の状態の指標の1つとして肝機能に着目し，予後との関係を評価してみた．肝機能の指標としてcholine estelase（ChoE），total bilirubin（TB），hepaplastin test（HPT）を選択し，表7に示す条件下に生存例と死亡例を比較検討した（**Table 5**）．統計学

Table 3 Late postoperative complications

2W<3months	4months<1year
CMV infection 3 cases	CMV infection 1 case
acute rejection 2 cases	mild abnormality of liver function 3 cases
bone fracture 1 case	bone fracture 2 cases
	conjunctivitis 2 cases
	otitis media 1 case
	teeth caries 1 case
	congestive liver failure 1 case (fatal intrahepatic arterio-portal fistula)

CMV ; cytomegalo virus

Table 4 Prognosis and preoperative status of patients

basic diseases	case	hepatic coma	hospitalized care	outpatient's clinic care
Biliary Artesia	8	1 (0)	6(4)	1(0)
Alagille syndrome	2	—	—	2(0)
Fulminant Hepatitis	1	1*(0)	—	—
PSC	1	1*(1)	—	—
	total	3 (1)	6(4)	3(0)

*with plasma exchange ( ) : died
PSC : primary sclerosing cholangitis

Table 5 Correlation between prognosis and preoperative liver function test

Prognosis	Case	Cho E (IU/L)	T.B. (mg/dl)	HPT (%)
total alive	7	111±47.0	8.6±4.7	74.0±33.7
total death	5	126.6±46.2	20.9±14.4	59.5±25.8
alive except acute HF	6	99.7±38.8	7.5±4.2	84.6±23.0
death except adult case	4	139.5±42.8	14.1±5.1	67.5±22.6

ChoE ; choline estelase, TB ; total bilirubin, HPT ; hepaplastin test, HF ; hepatic failure

Table 6　Survived patients after LRLT and their immunosuppression therapy

case	sex	age at LRLT	disease	type of transplant	BW(Kg)	AZA off	steroid off	drug (dose*)	though level
1	M	2 Y 7 M	Alagille, S.	identical.	19.5	3 M	3 Y 6 M	CYA(60)	45～59ng/ml
2	M	8 Y 6 M	BA	incomptible.	30	2 M	3 Y 1 M	CYA(100)	86～110
3	M	2 Y 8 M	BA	identical.	18	8 D	1 Y 7 M	CYAFK(3.0)	5.0～6.9
4	F	8 Y11M	FH	incompatible.	34	2 M	1 Y10M	CYA(160)	79～103
5	M	11M	BA	identical	15	44D	1 Y 7 M	CYA(60)	104～119
6	F	7 Y 9 M	Alagille S.	identical	28	15D	49D	CYAFK(4.0)	7.7～8.5
7	M	4 Y 8 M	BA	compatible	16	—	70D	FK(0.8)	0

BA : biliary atresia, FH : fulminant hepatitis, M : month, D : day, Y : year, CYA : cyclosporine, AZA : azathioprine, LRLT : living related liver transplantation
* : final dose (mg/day) at the present

的有意差は認められなかったが，死亡例ではChoE値がやや高値を呈するもののTB, HPT値は生存例に比べ低値を呈していた．

4) 生存例の予後

生存例は胆道閉鎖症4例，劇症肝炎1例，Alagille症候群2例の計7例であった．血液型では同型が7例中4例（57%），不適合が4例中2例（50%），これに適合の1例であった．現在，生存例の免疫抑制療法はcyclosporine（CYA）またはFK506の単独投与で，2例が初期のCYAからFK506に変更され，CYAが4例，FK506が3例である．いずれの薬剤も開始当時から総投与量を変更していないため体重に対する投与量は体重の増加に伴い減少してきた．血中trough値は症例1はCYA 45ng/mlで，症例7はFK506で検出限界以下と特に低い．併用してきたazathioprine(AZA)は8日から3か月で中止し，同様steroidも49日から3年6か月で中止しえた（**Table 6**）．これらの肝機能の経過をglutamic oxalacetic transaminase（GOT）でみると移植後1年までは，やや高値を示すが，1年を過ぎると徐々に安定してきていることが解った（**Fig. 1**）．生存例における1年以降の合併症ではsteroidによると思われる尿路結石が1例認められたが，その他に日常生活を制限するような合併症は認めていない（**Table 7**）．

5) 血液型不適合症例とABO抗体価

Table 7　Late postoperative complications in survived cases

post operative years	1～2	2～3	3～4
total cases	7	4	2
bronchitis	1		
urinary stone(steroid？)		1	
teeth caries	1	1	
asthma		1	
herpes zoster infection			1
conjunctivitis			1

Fig. 1　Changes of GOT on survived cases after LRLT

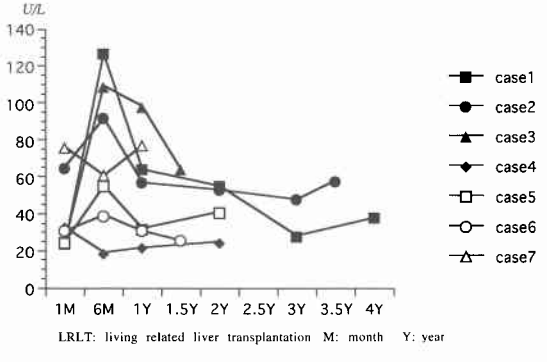
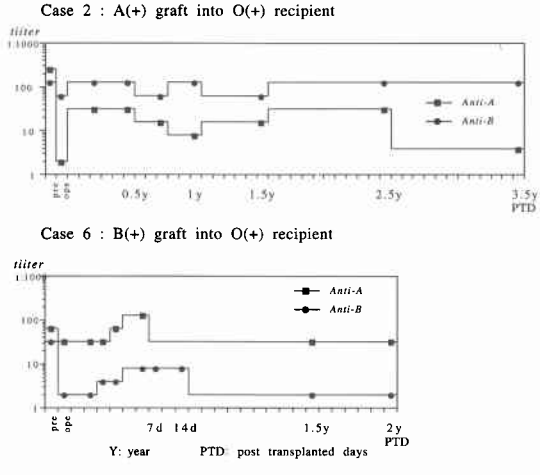


Fig. 2　Serial changes of ABO-antibody titers in cases with ABO-incompatible graft



血液型不適合症例4例中2例が生存し，ともに血液型がO型で抗A，Bの抗体価を経時的に検査しえた(**Fig. 2**)．その結果，ともに移植後抗ドナー抗体のみの明らかな低下を示し，1例は4倍，他の1例は2倍であった．これに反し非ドナー型の抗体はほぼ移植前値を維持していた．

考　察

高度先進医療の適用も可能となり，生体肝移植も一般的医療として認められつつある．しかし，一方で京都大学，信州大学以外の施設では，その症例数は決して多くはない．自施設では移植の適応となった症例でも緊急の状態でなければ2，3か月間は待機しなければ自施設での移植は行えない状況にある．こうした根底には生体肝移植後の臨床経過が予測できないことからくる術後管理に対する不安が院内の機構をより複雑化していることは否めない．そこで，自験例における合併症の種類と頻度を術後経過と併せ検討した．自験例における移植術後の合併症の発症時期と種類は感染症の発症時期も含めて脳死肝移植の報告にみられるもの[1)2)]とほぼ同様であった．また，移植後2週間以内の発症が多く，その間の術後管理が煩雑となる可能性が示唆された．同時に，この時期の合併症には予後を最も不良とする血栓症などが多い[3)]ことも見逃すことができない．逆に，その他の合併症の種類・発症頻度からみると移植後2週間を経て肝不全をきたすことがなければ，その後に発症する合併症には重篤なものは少ないと考えられた．移植前のレシピエントの状態と予後の関係についてOzawaら[4)]も生体肝移植症例で待機可能患者のほうが予後が良好であったとしている．症例数が少ない関係上，統計学的有意差は求められなかったが，肝機能検査値の検討からは胆道閉鎖症の予後予測として報告されている結果[5)6)]とはやや異なり，TB値，HPT値が移植手術の予後を反映していると思われた．以上のごとく自施設での成績は必ずしも術前の肝機能に影響を受けたとは断言できないが，慢性肝不全末期における患者の状態は経時的に確実に悪化し，移植手術の成績にも影響することが考えられた．同時に移植後には種々の原因による肝障害の程度が合併症の程度と予後を左右するため病院機構上の問題の解決により，患者のリスクが高くならない時期に手術を可能にしていく必要性を再認識させられた．他方，長期生存例では約1年を過ぎると肝機能も安定し，比較的早期に免疫抑制療法の縮小が可能で，2例で特に少量薬剤にて管理可能であった．発育期にある小児症例ではsteroidからの早期離脱と低濃度の免疫抑制剤投与は患児のQOL改善の面からも好ましいといえる．また，O型の血液型不適合症例で血中の抗ドナー型ABO血液型抗体のみが経時的に著明に低下し，非ドナー型抗体は移植前の値を維持している事実は血漿中の抗血球抗体価組成が移植後早期からドナーとレシピエントとの間でStarzlら[7)]の報告した，いわゆるchimera状態を呈しているとも考えられた．加えて，この状態は肝の再生とともに強調された．また，免疫抑制剤の血中濃度が極端に低いにも関わらず，拒絶反応の発症をみない事実と併せ，免疫寛容の早期成立が伺えた．生体肝移植は脳死肝移植に比べHLAのmismatchが少ないとはいえ肝臓の免疫学的寛容性の一端を伺わせるとともに免疫制御の面からも有利な移植と考えられた．

文　献

1) Markin RS, Stratta RJ, Woods GL: Infection after live transplantation. Am J Surg Pathol **14**：64—78, 1990
2) Shaw BW, Stratta RJ, Donovan JP et al: Postopeative care after liver transplantation. Semin Liver Dis **9**：202—230, 1989
3) Stevens LH, Emond JC, Piper JB et al: Hepatic artery thrombosis in infants. Transplantation **53**：396—399, 1992
4) Ozawa K, Uemoto S, Tanaka K et al: An aappraisaal of pediatrric liver transplantation from living relatives. Ann Surg **216**：547—553, 1992
5) 河原崎秀雄，土田嘉昭，岩中　督ほか：肝機能成績からみた胆道閉鎖症の肝移植適応時期．小児外科 **25**：271—274, 1993
6) Burdelski M, Schmidt K, Hoyer PF et al: Indications for liver transplantation in pediatric patients. Transplant Proc **18**：89—91, 1986
7) Starzl TE, Demetris AJ, Murase N et al: Cell migration, chimerism, and graft acceptance. Lancet **339**：1579—1581, 1992

Prospective Evaluation from the View Points of Prognosis and Complications after Living Related Liver Transplantation
—12 Cases Experienced in Our Institution—

Takashi Hashimoto, Yasunobu Shimizu, Yoshihiro Otobe, Yoshinori Nakamura, Kouichi Ito, Youichi Matsuo, Michihisa Ueda, Mikinori Sato, Tsukasa Nakamura, Tatsuya Suzuki, Masayuki Ono, Moritsugu Tanaka, Shusaku Hayashi, Takumi Hanai and Tadao Manabe
The First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

The purpose of this study was to evaluate the problems and to estimate the possibility of living related liver transplantation (LRLT) from the viewpoints of complications and prognosis. One adult and 11 pediatric patients, including 8 with biliary atresia, 2 with Alagille syndrome, one with fulminant hepatitis and the one with primary sclerosing cholangitis, have received LRLT in Nagoya City University hospital. Three pediatric patients and the one adult were ABO-incompatible, one was ABO-compatible, and the remaining 8 were identical. Operations included 11 elective and one relative emergency operation, and were performed at intervals of 3 to 6 months. Five patients died within one month, whereas 7 cases could be followed alive for periods of 9 months to 4 years. The successfully treated patients were free from any liver damage due to administration of a single immunosuppressive drug: 4 treated with cyclosporine and 3 treated with FK506. The fatalities were due to massive infections related to hepatic decompensation from portal or hepatic arterial thromboses. The results of our LRLT were considered to depend upon the preoperative condition of the patients. Two of the 7 survivors were maintained on low doses of drugs. Two successful ABO-incompatible cases that were ABO group O, had markedly decreased anti-donor antibody titers, whereas they showed no marked changes in non anti-donor titers. We conclude that LRLT should be attempted as early as possible and before development of pronounced hepatic decompensation in those cases where it is indicated.

Reprint requests: Takashi Hashimoto First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School
1 Kawasumi, mizuho-ku, Nagoya, 467 JAPAN