

綜 説

生体肝移植の問題点
特に過小グラフト対策について

秋丸 琥甫

日本医科大学付属病院移植外科

Issues of Living Donor Liver Transplantation
A Strategy to Avert Small-for-size Graft Syndrome

Koho Akimaru

Transplantation Surgery, First Department of Surgery, Nippon Medical School

Abstract

Background

Recent advancement of liver transplantation technology and donor shortage has urged patients to have living donor liver transplantation. One of the issues is small-for-size graft syndrome, which is life-threatening with severe liver damage by excessively elevated portal pressure in an adult case and difficult to solve.

Materials and Methods

Twelve beagle dogs of about 1 year in age were randomly divided into Groups H (underwent 70% hepatectomy) and JH (70% hepatectomy after jejunectomy = 50% proximal resection of the small intestine). Three dogs in each group were euthanized at 1 week after the operation and the remaining three dogs in each group at 4 weeks. We studied effects of the jejunectomy on the remnant liver after the massive hepatectomy with hemodynamic changes, liver functions, and liver histology.

Results

The portal pressure in Group JH ($n=6$) was significantly reduced one hour after the hepatectomy in comparison with that in Group A ($n=6$, $p=0.002$). Hepatic arterial flow was significantly higher in Group JH than in Group H ($p=0.004$). Subsequently, the total hepatic flow also rose to a higher value in Group JH than in Group A ($p=0.037$). Hepatic tissue flow was significantly higher in Group JH ($p=0.025$). On the earlier postoperative days, AST, ALT, ALB and AT 3 of Group JH were significantly better than those of Group H. Histology of the remnant liver in the early phase showed significantly more swollen hepatocytes with subsequent more apoptotic cells in Group H than in Group JH.

Conclusions

Our results suggest that the portal pressure control by the jejunectomy can forestall liver dysfunction in small-for-size graft syndrome after living donor liver transplantation in adults.

(日本医科大学医学会雑誌 2005; 1: 156-160)

Key words: liver transplantation, small-for-size graft, jejunectomy, hemodynamics

はじめに

日本で1997年に臓器移植の場合に限り脳死を人の死と認める臓器移植法が成立し、1999年に第1例目の脳死ドナーからの肝移植が行われたが、その後の脳死肝移植実施症例数はわずか25例に過ぎない。このように肝移植希望者にとって脳死ドナーの出現は非常に望み薄であるため、日本臓器移植ネットワークへの登録数は現在約50例に過ぎない。ドナー・カードの意思表示は脳死下臓器提供よりも心停止後臓器提供の方が多く、心停止後でも移植成績良好な腎臓の場合はその登録数と実施数は肝臓の場合よりもはるかに多い。そのため、脳死肝移植は外国では日常的に行われているのに対して、日本ではもっぱら生体部分肝移植が3,200例以上に行われてきた。それでも、移植適応患者さんの約20%のみが移植を受けているのが現状である。すなわち、適切なドナーを得ることは非常に難しい。脳死ドナーが望めない現状では生体肝移植に頼るしかないが、日本移植学会は生体ドナーを血縁親族は6親等以内、非血縁の親族では3親等以内までと規定している。しかし、何よりもドナーに立候補する、あるいは指名を受けて起つという親族の意思が最重要である。さらに、以下に述べる種々のハードルもクリアしなければならぬ。すなわち、ドナー候補が出てABO不適合、体格の差、ドナーの解剖学的問題、肝機能、年齢などがハードルとなる。最近、ABO不適合症例に対し、新しいモノクローナル抗体と種々の免疫抑制剤との組み合わせや使用ルートの工夫により肝移植の成績は良好となったとは言え、ABO不適合による超急性拒絶反応を主としたリスクに変わりはない。この方面を専門に研究し、ABO不適合症例をこなしている施設に委ねるのが得策といえる。ドナーの肝機能障害は脂肪肝やアルコール肝障害などが多く見られるが、術前に運動と食餌療法あるいは禁酒により血液や画像所見上改善が無ければ肝生検での確な診断を得た上で治療後に再考するか、他に候補を求める。ドナー年齢は65歳以下といわれてきたが、これも習慣的で70歳でも健康なドナーであれば移植の成績に関係ないという報告もヨーロッパから出ているので、我が国でも65という数字にこだわらずに客観的データに基づく適応拡大が望まれる。ドナーとレシピエントの体格差やドナーの肝臓の解剖学的特異性が理由で小さなグラフト(移植肝)しか得られない場合には、移植後に過小グラフト症候群^{1,4}といって黄疸が遷延しグラフトが機能しなくなる。さらに、ドナーの安

全のためにはCTによる肝臓の容量計算を行って、ドナー自身の肝臓が少なくとも35%は残るという保証がなければならない。今回は、この過小グラフト症候群の解決法としてわれわれが行ってきた動物実験について興味あるデータが得られたので、これを中心に述べたいと思う。

過小グラフト

過小グラフトとは、レシピエントの本来あるべき肝臓の容量(standard liver volume, 以下SLV)に対して移植されるグラフト容量の比を百分率で表した場合、これが一般に30~35%以下のグラフトを言う。これを移植すると、レシピエントの移植前からの門脈血流量が移植後にそのまま小さなグラフトに流入することで類洞での圧が異常に上昇し、肝細胞が機能不全や壊死に陥ることで過小グラフト症候群を生じる^{1,4}。実際にはグラフトがレシピエントのSLVの30%以上でも過小グラフト症候群は起こりうるし、これ以下で起きない例もある。しかし、一般にはSLVの35%以上ならば安心できるが30%以下は過小グラフト症候群を来す可能性が非常に高いのでなるべく避けるべきであるといわれている。これを解決するには、ドナーの肝臓を十分に残しながらもグラフトをより大きくする、例えば尾状葉付き左葉グラフトや右葉グラフトを使用するなどの工夫がなされている。さらには、韓国のアサン大学病院⁵では二人のドナーから各々左葉あるいは左葉と左外側区域を、また京都⁶では右葉と左外側区域を一人のレシピエントに移植されているが、これらは複雑な手技ではあるが十分なグラフト容量が得られる有効な方法である。他に、グラフト肝へかかる門脈圧をコントロールすれば過小グラフト症候群は回避できるであろう、という考えで諸家により以下に述べる種々の工夫がなされている。まず、門脈に合流する脾静脈の流量を減少することを目的として、脾摘³あるいは脾動脈血流量を減少させる方法が試みられている。脾摘は術中の出血と術後の血栓症⁷が、さらに易感染性⁸が合併症として危惧される。また、後者には脾動脈結紮^{4,9}や脾動脈塞栓術がある。これらは一部で試みられ良好な成績が報告されているが十分な効果が得られないことがある。レシピエントの右葉を残して左葉を切除した同部位へドナーの左葉グラフトを移植する方法^{10,13}も行われるが、グラフトへの門脈血流が不十分となる欠点があり、再手術で残存する右葉を切除しなければならない。最近、随分と思いついた方法として上腸間膜静脈を下大静脈に端側吻合する

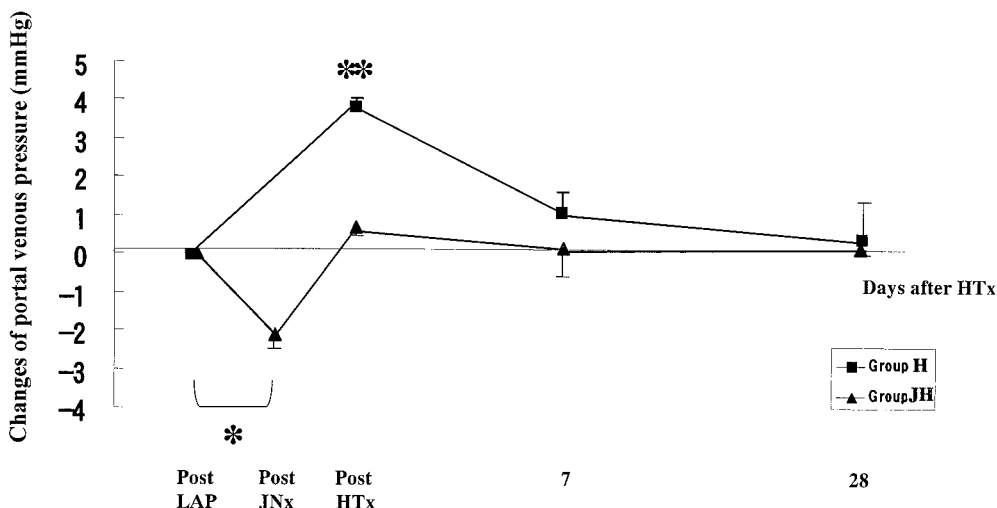


Fig. 1 from Kawano Y. et al.¹⁵

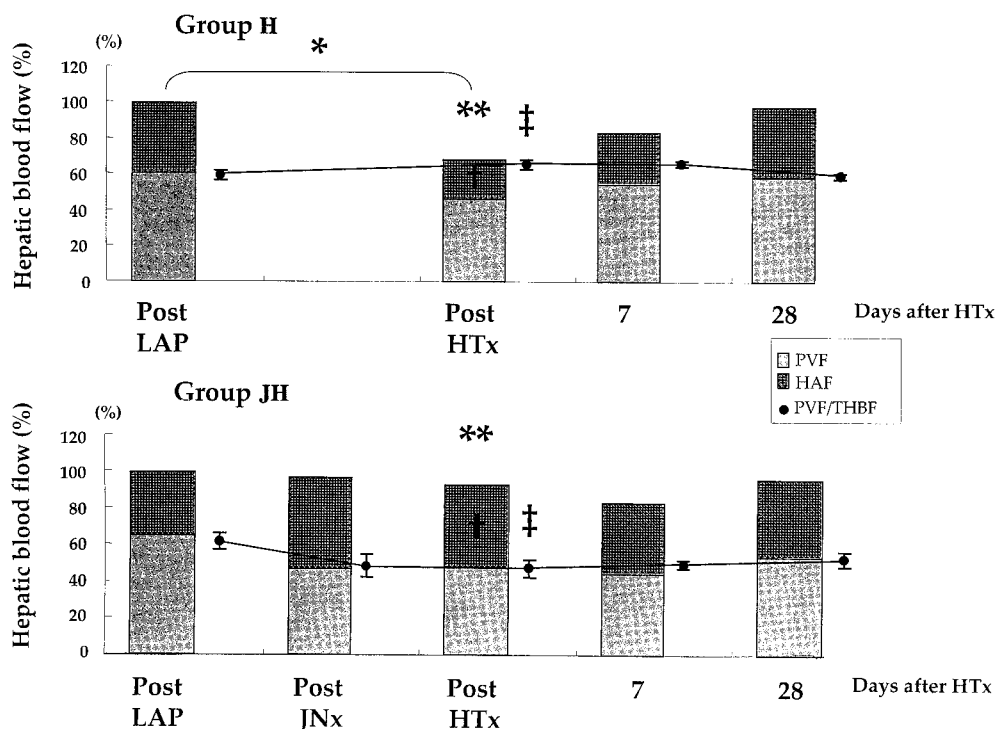


Fig. 2 from Kawano Y. et al.¹⁵

方法が報告¹⁴された。これは、一人の脳死ドナー肝を左右に切離（二人のレシピエントに移植する）した左葉を移植する際に過小グラフトであったために行われた方法である。腸管の血流がグラフト肝に流れないので、肝の類洞への門脈圧のストレスは激減するであろうが、常識を外れた方法であり、倫理委員会はないのか、あっても良くも認可したものだと大変ショッキングな論文ではあった。さらに、門脈血流の多くを占め

る上腸間膜血流がすべて下大静脈へ流入し、腸管から血流がグラフト肝へ流入しないので適当な類洞圧が得られないこと¹⁵、また肝代謝に必要な栄養素を多量に含む血液が直接に肝臓へ送られないこと、逆にアンモニア血症を来すなどが危惧されて何とも気持ちの良くない方法で、長期間の観察結果の報告を待つ必要がある。上腸間膜静脈血流の減少を目的とした方法でも、われわれの実験は門脈血流をバイパスさせたフランスの

報告¹⁴とは異なり、腸管を部分切除することによって門脈血流を減少させる方法を創案した。すなわち、空腸切除による過小グラフト対策法である。本実験は部分肝移植時の過小グラフト (SLV の 30%) を想定しているが、血行動態とそれによる組織所見と肝機能検査のみを観察するために肝移植時の再灌流や拒絶反応を省いたモデル、すなわち大量 (70%) 肝切除後の残肝 (30%) を過小グラフトと看做した実験を行った¹⁵。

過小グラフト対策の実験

方法

移植時の再灌流障害と拒絶反応の影響を除外し、過小グラフトの血行動態と肝機能さらに組織学的検索のみを目的として、70% 肝切除をビーグル犬 12 頭に施行した。これらを小腸の近位 50% (空腸) 切除をあらかじめ加えた肝切群 (JH 群, n=6) と腸切除を加えない肝切群 (H 群, n=6) に分けて、門脈圧 (中結腸静脈よりカニューレション)、門脈と肝動脈血流量 (超音波血流計のプロープを門脈と肝動脈に各々留置、肝組織血流はレーザー・ドプラー血流計プロープを肝臓表面に載せた) の測定、肝臓の組織を肝切除前後、術後 1 および 4 週間で観察した。また、血液生化学検査は術中、術後の観察期間中に計時的に行った。

結果

門脈圧 (Fig. 1) は H 群では肝切除によって上昇したが JH 群では H 群よりも門脈圧の上昇は有意に抑えられていた (門脈圧上昇値 3.8 vs. 0.7 mmHg, $p=0.002$)。また、50% の小腸切除により門脈血流が 30% 減少するが、肝動脈血流は 40% 増加するシーソー現象が観察された (Fig. 2)。したがって、肝切除後の肝動脈血流 (対術前値% で表す) は JH 群が H 群より有意に高かった (128 vs. 61%, $p=0.004$)。肝動脈血流と門脈血流を合わせた総肝血流量も JH 群の方が、門脈血流の減少を補っても余りある肝動脈血流の増加のために、H 群の総血流量よりも有意に多かった (対術前値率 93 vs. 73%, $p=0.037$)。肝動脈血流の増加は類洞圧を上げることなく、組織血流量を増加させ、残肝の組織血流測定結果も JH 群の方が H 群よりも良好であった (対術前値率 201 vs. 154%, $p=0.025$)。さらに、組織学的にも H 群では肝細胞は膨化し、類洞の狭小、さらに多くのアポトーシス細胞を認めた。これらの所見は術後 1 週間までみられた。ところが、JH 群での残肝の組織は一貫して略正常の肝組織像を示し、術直後でも H 群に見られたような所見は軽微

であった。また、術後早期の両群の血液生化学検査データでは、白血球数が H 群で JH 群より高値であり、血小板数は手術の翌日に H 群で有意に低かった。AST と ALT の値も H 群が JH 群より高く、一方でアルブミンと ATIII の各値は JH 群が H 群より有意に高値であった。

以上の成績を両群の比較、すなわち小腸切除の意義を中心にまとめると、

①空腸切除により門脈血流が減少し、肝動脈血流が増加する現象が生じた。

②空腸切除により大量肝切除後の門脈圧上昇が抑えられ、肝組織血流が増加した。

③空腸切除により肝切除早期の肝機能が良好に保たれ、肝細胞のアポトーシスが抑えられた。

小腸切除をその功罪という点からみれば、まず小腸切除は過小グラフト対策として肝細胞障害を軽減できる有用な手段であるが、逆に本実験モデルにおける 50% 小腸切除は栄養の面からも臨床応用する際には容易に受け入れがたい手術である、との批判が起こるのであろう。短腸症候群^{17,20} は 50~75% 以上の小腸切除で生じるといわれるが、さらに多くの腸管を失った例でも生存可能^{17,21} であって、50% 以下の小腸切除によって過小グラフト症候群から救えるのであれば、小腸切除は大きな問題ではないと言える。しかし、臨床で一般に受け入れられるには、より少ない小腸切除でも肝移植後の過剰な門脈圧上昇を抑えることができ、過小グラフト症候群の解決法になる、というデータを出すことが急務である。現在、ラットの 90% 肝切除モデルで小腸切除量を 25% とした群と 50% の群を作成し、両群の大量肝切除後残肝機能へどのような影響を及ぼすかを比較、すなわち 25% 小腸切除でも門脈圧上昇に対する十分な抑制効果が得られるかどうかを検討中である。

結語

以上、生体部分肝移植に絡んだ重要な問題である過小グラフトとこの対策に関するわれわれの実験結果を中心に述べた。今後の生体部分肝移植は成人をレシピエントとする例がさらに増加するので過小グラフトは常に起こりうる問題である。この解決策の一つに 25% 小腸切除が有効な方法として受け入れられれば、過小グラフトの際は従来の方法に本法を加えることによって各症例に合った柔軟な幅広い対応が可能となり、成人におけるより安全な生体部分肝移植とドナー候補の拡大が期待できる。

文 献

1. Troisi R, Cammu G, Militerno G, De Baerdemaeker L, Decruyenaere J, Hoste E, Smeets P, Colle I, Van Vlierberghe H, Petrovic M, Voet D, Mortier E, Hesse UJ, de Hemptinne B: Modulation of portal graft inflow: a necessity in adult living-donor liver transplantation? *Ann Surg* 2003; 237: 429.
2. Smyrniotis V, Kostopanagiou G, Kondi A, Gamaletsos E, Theodoraki K, Kehagias D, Mystakidou K, Contis J: Hemodynamic interaction between portal vein and hepatic artery flow in small-for-size split liver transplantation. *Transpl Int* 2002; 15: 355.
3. Sato Y, Yamamoto S, Oya H, Nakatsuka H, Tsukahara A, Kobayashi T, Watanabe T, Hatakeyama K: Splenectomy for reduction of excessive portal hypertension after adult living-related donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1652.
4. Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, Oike F, Ogura Y, Fujimoto Y, Hirohashi K, Tanaka AK: Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications. *Transplantation* 2003; 75: 1313.
5. Lee SG, Park KM, Hwang S, Lee YJ, Kim KH, Ahn CS, Choi DL, Joo SH, Jeon JY, Chu CW, Moon DB, Min PC, Koh KS, Han SH, Park SH, Choi GT, Hwang KS, Lee EJ, Chung YH, Lee YS, Lee HJ, Kim MH, Lee SK, Suh DJ, Kim JJ, Sung KB: Adult-to-adult living donor liver transplantation at the Asan Medical Center, Korea. *Asian J Surg* 2002; 25: 277.
6. Kaihara S, Ogura Y, Kasahara M, Oike F, You Y, Tanaka K: A case of adult-to-adult living donor liver transplantation using right and left lateral lobe grafts from 2 donors. *Surgery* 2002; 131: 682.
7. Settmacher U, Nussler NC, Glanemann M, Haase R, Heise M, Bechstein WO, Neuhaus P: Venous complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2000; 14: 235.
8. Troisi R, Hesse UJ, Decruyenaere J, Morelli MC, Palazzo U, Pattyn P, Colardyn F, Maene L, de Hemptinne B: Functional, life-threatening disorders and splenectomy following liver transplantation. *Clin Transplant* 1999; 13: 380.
9. Lo CM, Liu CL, Fan ST: Portal hyperperfusion injury as the cause of primary nonfunction in a small-for-size liver graft-successful treatment with splenic artery ligation. *Liver Transpl* 2003; 9: 626.
10. Kaibori M, Uemoto S, Fujita S, Inomata Y, Egawa H, Asonuma K, Kiuchi T, Hayashi M, Nakamura M, Tanaka K: Native hepatectomy after auxiliary partial orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1999; 12: 383.
11. Ikegami T, Nishizaki T, Yanaga K, Kakizoe S, Nomoto K, Ohta R, Minagawa R, Sugimachi K: Living-related auxiliary partial orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis subsequent removal of the native liver. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2951.
12. Ikegami T, Kawasaki S, Ohno Y, Chisuwa H, Urata K, Nakazawa Y, Hashikura Y, Terada M, Miyagawa S, Takei Yi Y, Tokuda T, Ikeda Si S: Temporary auxiliary liver transplantation from a living donor to an adult recipient with familial amyloid polyneuropathy. *Transplantation* 2002; 73: 628.
13. Chui AK, Rao AR, Island ER, Lau WY: Critical graft size and functional recovery in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 2277.
14. Boillot O, Delafosse B, Mechet I, Boucaud C, Pouyet M: Small-for-size partial liver graft in an adult recipient; a new transplant technique. *Lancet* 2002; 359: 406.
15. Kawano Y, Akimaru K, Takubo K, Matsumoto K, Yoshida H, Mamada Y, Tani ai N, Tajiri T: Jejunectomy can reduce excessively elevated portal pressure after major hepatectomy in beagle dogs. *J Surg Res* 2005 (in press)
16. Margarit C, Lazaro JL, Charco R, Hidalgo E, Revhaug A, Murio E: Liver transplantation in patients with splenorenal shunts: intraoperative flow measurements to indicate shunt occlusion. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 35.
17. Allard JP, Jeejeebhoy KN: Nutritional support and therapy in the short bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 589.
18. Stollman NH, Neustater BR, Rogers AI: Short bowel syndrome. *Gastroenterologist* 1996; 4: 118.
19. Wilmore DW, Byrne TA, Persinger RL: Short bowel syndrome New therapeutic approaches. *Curr Probl Surg* 1997; 34: 391.
20. Richard N, Fedora K: Short Bowel Syndrome. *In* Textbook of Gastroenterology (Yamada T, eds) Vol. 2, 3rd ed., 1999; pp 1704-1721, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
21. 秋丸琥甫, 加藤修志, 石黒慎吾, 三宅健治: 胃全摘後の小腸捻転による小腸大量切除の1例. *日腹部救急医学会誌* 1998; 18: 581.

(受付 : 2005 年 1 月 21 日)

(受理 : 2005 年 2 月 2 日)