

臨床および実験報告

本学第1例目の生体部分肝移植

谷合 信彦¹ 恩田 昌彦¹ 田尻 孝¹ 秋丸 琥甫¹
 吉田 寛¹ 横室 茂樹¹ 真々田裕宏¹ 峯田 章¹
 吉岡 正人¹ 平方 敦史¹ 吉村 和泰¹ シリカン山田¹
 右田 真² 池崎 弘之³ 設楽 敏朗³ 寺嶋 克幸³

¹日本医科大学付属病院第1外科, ²同小児科, ³同集中治療室

The First Case of Living-related Liver Transplantation in Nippon Medical School Hospital

Nobuhiko Taniai¹, Masahiko Onda¹, Takashi Tajiri¹, Koho Akimaru¹, Hiroshi Yoshida¹, Shigeki Yokomuro¹,
 Hiroyuki Mamada¹, Shyou Minoda¹, Masato Yoshioka¹, Atushi Hirakata¹, Kazuyasu Yoshimura¹,
 Shirikan Yamada¹, Makoto Migita², Hiroyuki Ikezaki³, Toshirou Shitara³ and Katuyuki Terasima³
¹Department of Surgery (I) ²Department of Pediatrics and ³Intensive Care Unit, Nippon Medical School Hospital

緒言

本邦における肝移植は1989年島根医科大学の永末らが胆道閉鎖症の小児に対して生体部分肝移植を行い¹,その後京都大学²,信州大学³などで開始された。現在,30施設1,000例を越える症例に行われている。これに対して脳死肝移植は1997年10月に臓器移植に関する法律が施行されて以来,1999年2月に信州大学で第1例目が施行され,2000年4月現在,7例のみである。わが国においては今後もドナー不足は予測され,生体部分肝移植が移植医療の中心になることは間違いない。今回,本学第1例目の生体部分肝移植を施行し,軽快退院したので報告する。

症例

患者:1歳9カ月,タイ人の女児。血液型O型Rh(+).

主訴:黄疸,吐血。家族歴:特記すべきことなし。

現病歴:1998年4月23日,38週,2,620gで帝王切開にて出生。生後高ビリルビン血症にて光線療法を21日間施行した。生後1カ月より眼球結膜の黄染を認め,2カ月目には血清総ビリルビン値10.0mg/dlに上昇した。7月1日(日齢69日)に,先天性胆道閉鎖症の診断の下,葛西手術を施行し,術後肝機能は改善し,

血清総ビリルビン値も6.0mg/dlまで低下した。平成11年12月31日に突然吐血をきたし,さらに,肝機能の悪化,血清総ビリルビン値の上昇を認めた。先天性胆道閉鎖症,食道静脈瘤の診断の下,2000年1月13日,肝移植目的にて東京大学付属病院に入院となった。その後,食道静脈瘤に対し結紮療法を施行後,早期移植目的で2月1日,当院紹介入院となる。

入院時現症:身長74cm(-2 standard deviation以下SD),体重9,800g(-1SD),standard liver volume⁴は324mlであった。眼瞼結膜貧血なく,眼球結膜に黄染を認めた。腹部は膨隆著明で,腹壁静脈の怒張を軽度認めた。肝は右季肋下約5cmに辺縁鈍で,脾は左季肋下約5cmに触知した。発達は運動,言語ともほぼ正常であった。

入院時血液検査所見:Hb9.5g/dlと軽度貧血は認められたが,血小板はほぼ正常であった。肝機能の障害あり,血清総ビリルビン値も高値であったが,凝固能は正常であった(表1)。

入院時腹部CT所見:肝は著明に腫大し,肝内胆管の嚢胞状の拡張を認めた。しかし,肝内に腫瘍陰影欠損はなかった。また,腹水の貯留,肝門部リンパ腺の腫大はなかった。脾臓は著明に腫大しており,側副血行路の発達も認めた(図1)。

ドナー:32歳,母親。血液型O型Rh(+).身長158.5cm,体重48.0kg。血液生化学検査では異常を認めず,CTによるvolumetryでは全肝容積997ml,外側区域,左葉はそれぞれ180ml,299mlで,レシピエントのstandard liver volumeの55%,92%であった。血

表1 入院時血液検査所見

WBC	8,300 /mm ³	GOT	156 U/l
RBC	326 × 10 ⁴ /mm ³	GPT	96 U/l
Hb	9.5 g/dl	LDH	291 U/l
Ht	31.5 %	ALP	1,448 U/l
Plt	15.5 × 10 ⁴ /mm ³	-GTP	482 U/l
		Ch-E	127 U/l
PTs	12.0s 93.1 %	T-Bil.	6.7 mg/dl
APTT	29.4s	D-Bil.	4.7 mg/dl
Fib	332 mg/l	T. Chol	574 mg/dl
HPT	150 %	BUN	8.2 mg/dl
AT-Ⅲ	142 %	Cr	0.2 mg/dl
CMV	IgG < 2.0, IgM(-)	TP	6.3 g/dl
EBV	IgG < 10, IgM < 10	Alb	3.0 g/dl
HSV	IgG < 4, IgM(-)	BA	363 μmol/l
VZV	IgG < 83.0, IgM(-)	NH ₃	72 μg/dl

: 異常値



図1 レシピエント腹部CT. 肝, 脾は著明に腫大し, 肝内胆管の嚢胞状の拡張を認めた.

管造影にて肝動脈は固有肝動脈から, 右肝動脈, 中肝動脈, 左肝動脈が分岐していた(図2).

免疫学的検査では HLA matching は HLA A, B, C は one mismatch, DR は one mismatch の親子間 one haploidentical pair, リンパ球クロスマッチテストでは T warm, T cold, B warm, B cold すべて陰性であった.

ドナー手術: 上腹部逆 T 字型切開にて開腹した. 中肝動脈, 左門脈を遮断し, 肝鎌状靭帯の右方 2 cm の部位を切離線として拡大外側区域切除術を行った. グラフト重量は 245 g, 手術時間は 5 時間 50 分, 阻血時間 30 分, 出血量は 359 g であった.

ドナー術後経過: 術後 5 日目にレシピエントの動脈血栓症のため, 右橈骨動脈を血管グラフトとして摘出したが, その他は特に合併症なく, 術後第 14 病日退院した.

レシピエント手術: 上腹部逆 T 字型切開にて開腹



図2 ドナー血管造影. 血管造影にて肝動脈は固有肝動脈から, 右肝動脈, 中肝動脈, 左肝動脈が分岐していた.

した. 癒着を軽度認めたが腹水はなかった. 病的肝摘出後, 肝静脈吻合はレシピエント右肝静脈と中・左肝静脈共通幹を 1 本に形成してグラフト肝静脈と 50 プローリン 2 点支持連続吻合を行った. 門脈吻合はレシピエントの門脈 P2 と P3 との branch patch を形成し, グラフト門脈を 60 プローリン 2 点支持連続吻合を行った. グラフト動脈の血管径は左肝動脈が 2.5 mm, 中肝動脈が 3.5 mm であった. back table にて左肝動脈と中肝動脈に交通があることが確認されたため, 動脈吻合は顕微鏡下にレシピエント右後区域枝とグラフト中肝動脈を 90 プローリンで端々に結節縫合で行った. 胆道再建は葛西手術の Roux-Y 吻合を用いて, 胆管吻合は 50 バイクリル結節縫合を行い, 7.5 Fr 膵管チューブをショートステントとして B3, B4 に留置し, 一穴で吻合した. 24 Fr のファイブドレーンを右横隔膜下に留置し, 閉腹した. 総阻血時間 1 時間 36 分, 手術時間 8 時間 36 分, 出血量 193 ml であった. なお, 摘出肝重量は 524 g であった.

レシピエント術後経過: 手術終了 4 時間後に気管内チューブを抜管した. その後, 腹部は膨満し, イレウス症状を呈し, 血管内脱水をきたしたが, 肝機能は順調に改善していた. 術後 5 日目にドレーン排液に消化管内容物が混在し, 消化管穿孔を疑い再開腹術を行った. 開腹すると横行結腸に直径約 2 mm の穿孔部を認めた. さらに, 右横隔膜下より肝離断面, さらに胆管空腸, 肝動脈吻合部まで糞便が充満していた. 穿孔部を縫合修復し, 腹腔内を十分に洗浄した. しかし, 閉腹時, ドップラーエコーにて肝血流測定を行ったところ, 肝動脈血流がなくなっていた. そこで, まず胆管空腸吻合をはずした後, 肝動脈内の血栓を除去し, 再吻合を行い血流の再開を確認した. Roux-Y 脚に新たに胆管空腸吻合を置いた. しかし, 閉腹時, 再び肝動脈血

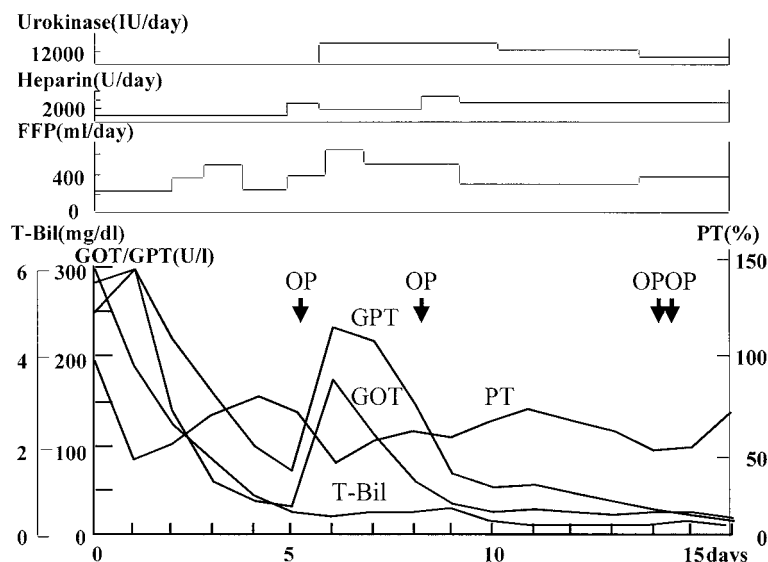


図3 レシピエント術後経過

流を認めなかった．再度肝動脈を吻合するには十分な長さが無いため，ドナーの右橈骨動脈を6 cm 摘出し，interposition とした．術直後よりドップラーエコーによる肝動脈血流は微弱であったが，肝機能はその後も順調に改善していたため，経過観察とした．術後8日目，肝下面にエコーにて液体貯留を認めたため，ドレナージ，および肝動脈の血流確認のため開腹術を行った．肝下面のフィブリン塊を除去後，ドップラーエコーにて肝血流測定したところ，再び肝動脈血流はなく，interposition された動脈には血栓が全長にわたり充満していた．そこで，移植血管を除去し，右胃大網動脈とグラフト肝動脈と吻合した．さらに，閉腹時に腹壁を寄せることで肝動脈の血流が低下するため，横切開部は皮膚のみを縫合し，正中切開部は縫合せず，8×10 cm の欠損部分をマーレクスメッシュとゴアテックスシートを重ねて腹膜，筋膜，皮膚に一層縫合閉鎖した．その後，肝血流量は良好に保たれ，肝機能はほぼ正常に復していた．再手術6日後に欠損部のシートを除去し，閉腹した．しかし，同日，胆管空腸吻合部ドレナージより胆汁の流出を認めたため，再開腹にてドレナージを行った．ドレナージより胆汁の流出が続いたが，拒絶反応，重篤な感染症の合併はなく，肝機能はほぼ安定し，肝血流量も良好であった．その後，ドレナージよりの瘻孔造影にて胆汁の流出は胆管空腸吻合部ではなく，Roux-Y 脚の小腸断端の縫合不全よりと判明し，胆汁流出より43日目頃より流出量が減少し，47日目にドレナージを抜去した．4月21日，移植後68日目に軽快退院となった(図3)．

考 察

肝移植後の血管合併症は拒絶，感染とならんで移植成績を左右する重篤な合併症である．一般に，肝動脈再建の合併症としては血栓症(hepatic arterial thrombosis: HAT)，吻合部狭窄および仮性動脈瘤などがあげられる．HATは成人の脳死肝移植では5%，小児では9～18%にみられ⁵，血管径の細い小児に多く発症する．HATの臨床経過の重症度は年齢，発症時期に左右され，小児では成人に比べ側副血行の形成が速いためか予後良好であるが，移植後早期(10日以内)に発症したものは急速に肝不全に陥ることが多い．そのため再移植しない場合の救命率は28～50%とさまざまである⁵．本邦における生体肝移植では再移植は不可能なことが多く，HATの治療としては早期に発見し直ちに再開通のための治療を行うしかない．

血液凝固系検査の検討から，生体部分肝移植後では凝固因子の回復は速やかであるのに比し，線溶因子の回復は遅延しており，その相対的凝固亢進状態に対し，術後1週間は抗凝固療法が必要である．本症例に対する抗凝固療法は術直後からヘパリン(100単位/kg/日)，gebexate mesilate(FOY) 1 mg/kg/時)，プロスタグランジン E₁(PGE₁) 0.005 μg/kg/時)，アンチトロンビン III(AT-III)，新鮮凍結血漿(FFP)の投与を行った．FFPは抗凝固に必要なプロテイン C や Sなどを補充するために投与し，他の抗凝固療法との併用により凝固能を高め，血栓の危険を増大させることはない⁶．手術直後は0.8 ml/kg/時で投

与を開始した。血栓形成後はウロキナーゼの投与も行った。今回、HATの原因としては、消化管穿孔による急激な脱水、さらに穿孔による腹膜炎に伴う感染症、術中・術後のFFPの過剰投与などの複合因子により凝固能が異常亢進したことによると思われる。通常、肝移植や肝硬変患者の肝切除術時におけるFFP量は出血量とほぼ同量が投与される。しかし、今回の術中の出血量は193 mlに対して、FFP量が880 mlであった。腹水が術中に約50 ml吸引されているものの、FFP投与量はやや多かった。東京大学および信州大学のマニュアルを参考に製作した日本医科大学肝移植マニュアルによると、術後FFP量は0.5~1.0 ml/kg/時で投与開始するとされている。横隔膜下ドレーンより6~8 ml/時の排液があり、4時間ごとに同量を基準輸液量に補充した。その内容は半量をFFPで、FFP量に対応して、モリアミンS量を決定し、その他をソリタT1で補った。そのため、FFPは基準量の最低値0.5 ml/kg/時としたが、排液量の補正を加えると0.8 ml/kg/時となった。さらに術後、イレウス症状を認め、心拍数は130~150と頻脈となり、CVPも2 cmH₂Oと低下したため、血管内脱水と判断し、輸液量を増量した。FFPも最大3 ml/kg/時まで増量した。そのため、術後3日目のFFP量は528 mlとなってしまった。このFFPの過剰投与に、消化管穿孔による急激な脱水、感染が凝固亢進が行ったと思われる。再手術時に2回のHATが起こり、さらにその術直後に3度目のHATが起こったと思われる。しかし、その時点では完全閉塞ではなく、門脈血流量が良好であったこと、門脈血の酸素濃度を十分に保っていたことにより、肝機能の悪化がみられなかった。HATの診断にはドプラーエコーが有効である⁷。本症例に対しても、術直後より6時間おきにドプラーエコーによる血流量の測定を行っていた。再手術直後に動脈血流量の低下を認めていたが、肝機能が順調に改善したため、経過観察とした。しかし、今後はドプラーエコーによりHATを診断したら、躊躇無く再吻合を早期に行うべきと思われた。

結 論

本学第1例目の肝移植を経験した。術後15日間で消

化管穿孔、3回の肝動脈血栓症、胆汁漏出にて計4回の再手術を行ったが、軽快退院したので報告した。

本症例のドナー、レシピエントの手術および術前術後管理に多大な御協力、御指導をいただきました東京大学移植外科幕内雅敏教授、同小児外科河原崎秀雄助教授、日本医科大学付属病院麻酔科、形成外科、放射線科、神経科、病理部、検査部、薬剤部、看護部のスタッフに深甚なる感謝の意を表するとともに、今回の肝移植を支援していただいた方々にも深謝致します。

文 献

1. Nagasue N, Kohno H, Matsuo S, Yamanoi A, Uchida M, Takemoto Y, Nakamura T: Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. *Transplant Proc* 1992; 322: 1958-1959.
2. Ozawa K, Uemoto S, Tanaka K, Kumada K, Yamaoka Y, Kobayashi N, Inamoto T, Shimahara Y, Mori K, Honda K, Kamiyama Y, Kim HJ, Morimoto T, Tanaka A: An appraisal of pediatric liver transplantation from living relatives: Initial clinical experiences in 20 pediatric liver transplantations from living relatives as donors. *Ann Surg* 1992; 216: 547-533.
3. Makuuchi M, Kawasaki S, Noguchi T, Hashikura T, Matsunami H, Hayashi K, Harada H, Kakazu T, Takayama T, Kawarasaki H: Donor hepatectomy for living related partial liver transplantation. *Surgery* 1993; 113: 395-402.
4. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, Momose Y, Komiyama A, Makuuchi M: Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21: 1317-1321.
5. Gimson AES, Karani J, Heaton ND: Major biliary tract and vascular complications. In "The Practice of Liver Transplantation" eds. Williams R, Portmann B, Tan KC) 1995; pp 199-209. Churchill-Livingston, Edinburgh.
6. 針原 康, 幕内雅敏: 肝臓移植(術前, 術後の管理). *小児科臨床* 1997; 50: 2541-2547.
7. Sakamoto Y, Harihara Y, Nakatsuka H, Kawarasaki H, Takayama T, Kubota K, Kimura W, Kita Y, Tanaka H, Ito M, Hashizume K, Makuuchi M: Rescue of liver grafts from hepatic artery occlusion in living related liver transplantation. *Br J Surg* 1999; 86: 886-889.

(受付: 2000年5月23日)

(受理: 2000年6月14日)