

臨床および実験報告

劇症肝不全に対する生体部分肝移植の1例

谷合 信彦 恩田 昌彦 田尻 孝 秋丸 琥甫
 吉田 寛 横室 茂樹 真々田裕宏 平方 敦史
 川野 陽一 水口 義昭 清水 哲也 鷹野さやか

日本医科大学外科学第1教室

A Case Report of the Living-related Liver Transplantation for Fulminant Hepatic Failure

Nobuhiko Taniai, Masahiko Onda, Takashi Tajiri, Koho Akimaru, Yasuhiro Yoshida,
 Shigeki Yokomuro, Hiroyuki Mamada, Atsushi Hirakata, Youichi Kawano,
 Yoshiaki Mizuguchi, Testuya Shimizu and Sayaka Karino

Department of Surgery (1), Nippon Medical School

Key words: living-related liver transplantation, fulminant hepatic failure

緒言

劇症肝不全は欧米では1980年代前半より究極的対処療法として脳死肝移植がtop priorityに位置づけられている。本邦では人工的肝補助療法や原因療法を積極的に進める専門施設が多く、移植を回避できる症例と移植を必要とする症例をタイミングよく見極めることが重要な課題となっている。今回、劇症肝不全の女兒に対して、緊急に生体肝移植を施行し、良好な経過を得たので報告する。

症例

患者：11歳の女兒。血液型A型Rh(+)。
 主訴：全身倦怠感、黄疸、傾眠傾向。
 現病歴：平成11年5月上旬、発熱持続し、近医受診。軽度肝機能障害を認め、その後も改善がみられなかったため、精査の目的で武蔵野赤十字病院小児科を紹介された。肝機能障害の原因は不明であったが、平成12年8月にはほぼ肝機能は正常化した。
 平成13年7月7日、全身倦怠感が出現。23日より

黄疸を認め、30日武蔵野赤十字病院受診し、急性肝炎の診断で同日入院した。入院時より傾眠傾向があり、Trey and Saundressの分類¹⁾で肝性脳症のII度であった。8月2日より、血漿交換施行するも脳症の程度に変化なく、肝機能の改善も認めず(図1)、さらに腹部CT、アシアロシンチグラフィで急速な肝萎縮と機能低下を認めたため、9日、生体部分肝移植の目的で当院に転送された。

入院時現症：身長138cm、体重32.7kg、standard liver volume²⁾(SLV)は797mlであった。指示には従うが、傾眠傾向があり、肝性脳症の昏睡II度であった。顔面は浮腫状、眼球結膜は黄染、眼瞼結膜は軽度貧血を認め、腹部はやや膨満するも、肝、脾は触知しなかった。全身著明の浮腫を認めた。

入院後経過：入院後も血漿交換を継続的におこなったが、画像所見、総ビリルビン中の直接ビリルビンの割合も改善されなかった。IgM型HA抗体、HBs抗原、HCV RNAすべて陰性で、抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体、抗平滑筋抗体も陰性であった。そこで14日、成因不明の劇症肝不全、亜急性型の診断で父親をドナーとした生体部分肝移植が施行された。

ドナー：59歳、父親。血液型A型Rh(+)。身長

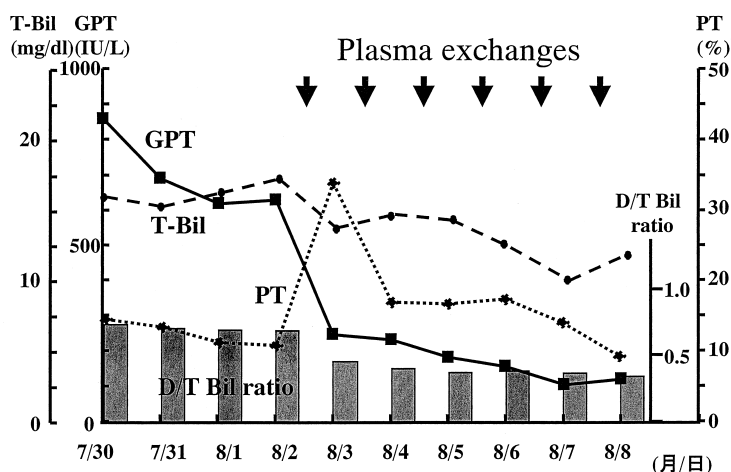


図1 前医における入院中血液検査経過

表1 劇症肝炎(急性肝不全)における肝移植の適応基準³⁾(King's College Hospital, 1989)

- I. アセトアミノフェン以外の原因による急性肝不全
 - (1) 昏睡度にかかわらず, プロトロンビン時間(PT) > 100秒 または
 - (2) 昏睡度にかかわらず, 下記の3項目を満たす場合
 - ① 年齢: < 10歳, または > 40歳
 - ② 成因: 非A非B型, ハロセンまたは薬剤性
 - ③ 黄疸から昏睡Iまでの期間: > 7日
 - ④ PT: > 50秒
 - ⑤ 血清総ビリルビン濃度: > 300 μmol/l (= 17.5mg/dl)
- II. アセトアミノフェンによる急性肝不全
 - (1) 昏睡度にかかわらず, 動脈血 pH < 7.3 または
 - (2) 昏睡III~IV度で, PT > 100秒, かつ
血清クレアチニン濃度 > 300 μmol/l (= 3.4mg/dl)

表2 劇症肝炎およびその周辺疾患における肝移植の適応⁴⁾(日本肝移植適応基準研究会, 1990)

原則として重篤な基礎疾患がないもので, 亜急性の経過をめぐると劇症肝炎亜急性ならびに遅発性肝不全(LOHF)を意識して肝移植の適応を決定する.

なお, ドナー肝入手までの期間が2週間前後と仮定し, 次の基準に従って移植の登録を行うが, 臨床経過の推移をみて, 登録を中止することができる.

- I. 肝移植の適応基準
 - 次の項目を満たすこと
 - (1) 初発症状から肝性昏睡(II度以上)の出現までの期間が11日以上かつ劇症肝炎亜急性型あるいはLOHF(ウイルス性, 非A非B型)であること
 - (2) 肝性昏睡出現後5日間の経過観察によってもプロトロンビン時間が50%以上に改善しないか, もしくは覚醒の得られないもの
- II. 肝移植登録中止の基準
 - (1) 生命予後にかかわる重篤な合併症が出現した場合
 - (2) その他, 主治医が判断による場合

172 cm, 体重 72 Kg 血液生化学検査では異常を認めず, CT の volumetry では全肝容積 1,509 ml, 外側区域, 左葉はそれぞれ 301 ml, 599 ml で, レシピエントの

SLV の 37.8%, 75.2% であった.

ドナー手術および術後経過: 拡大外側区域切除術をおこなった. グラフト重量は 448 g (SLV の 56.2%),

表3 劇症肝炎の予後予測式⁵⁾

1. 高橋らの式: RS が 0 以上の場合に死亡と予測する

1) B 型劇症肝炎

$$RS(\text{risk score}) = 2.75 \times BL + 2.75 \times BR + 2.7 \times AG + 2.3 \times WB + 1.67 \times CD + 1.56 \times AL - 0.098 \times PR - 0.88$$

BL: T-Bil 20mg/dl 以上の場合に 1, BR: T-Bil/D-Bil 比 2.2 以上の場合に 1
 AG: 40 歳以上の場合は 1, WB: 4,000 以下あるいは 18,000 以上の場合に 1
 CD: 基礎疾患がある場合に 1, AL: ALT 正常値上限の 100 倍以下の場合に 1
 PR: プロトロンビン時間(活性値)

2) 非 A 非 B 型劇症肝炎

$$RS(\text{risk score}) = 2.25 \times BL + 2.66 \times BR + 2.24 \times DI + 2.05 \times AL + 1.38 \times AG + 0.00021 \times WB - 6.33$$

BL: T-Bil 15mg/dl 以上の場合に 1, BR: T-Bil/D-Bil 比 1.5 以上の場合に 1
 DI: 脳症発現までの日数 4 日以内または 12 日以上の場合に 1
 AG: 50 歳以上の場合に 1, WB: 白血球数
 AL: ALT 正常値上限の 40 倍以上の場合に 1

2. 武藤らの式: λ 0 以上の場合に死亡と予測する

$$\lambda = -0.0649 \times PT + 0.0357 \times \text{age} - 2.81(D/T \text{ Bil}) + 0.703 \times \log(T \text{ Bil}) + 1.04 \times (O - C)$$

PT: プロトロンビン時間(活性値), age: 年齢, D/T: D Bil/T Bil 比,
 O C: 発症から脳症発現までの日数 0: 10 日以下, 1: 11 日以上

表4 劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン(案)⁶⁾(第22回日本急性肝不全研究会, 1996)

I) 脳症発現時に次の 5 項目のうち 2 項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う

1. 年齢: 45 歳以上
2. 亜急性型(初発症状から脳症発現までの日数: 11 日以上)
3. プロトロンビン時間: 10% 未満
4. 血清総ビリルビン濃度: 18mg/dl 以上
5. 直接 / 総ビリルビン比: 0.67 以下

II) 治療開始(脳症発現)から 5 日後における予後の再予測

1. 脳症が I 度以内に覚醒, あるいは昏睡度で II 度以上の改善
2. プロトロンビン時間が 50% 以上に改善

以上のうちで, 認められる項目数が

- 2 項目以上の場合: 生存と予測して肝移植の登録を取り消す
- 0 または 1 項目の場合: 死亡と再予測して肝移植の登録を継続する

手術時間は 7 時間 45 分, 出血量は 650 ml であった. 術後は良好に経過し, 2 週間で退院した.

レシピエント手術: 手術時間 17 時間 45 分, 出血量は 4,830 ml, 摘出肝重量は 262 g であった. バックテーブルにてグラフトの 2 本に分岐していた左肝静脈を 1 本化し, レシピエントの 1 本化した中, 左肝静脈に端々吻合した. 門脈はグラフト左枝とレシピエント門脈左枝を端々吻合し, 動脈吻合はマイクロ下でグラフト左枝とレシピエント右肝動脈を吻合した. 胆管は Roux-Y 吻合にて再建した.

摘出肝病理組織所見: 摘出された肝臓は 262 g で著しい萎縮を認め, 全体は茜色を呈し, 所々に直径 5 mm 大の小結節が表面から突出していた. 組織ではほとんどの部分で肝細胞は壊死脱落し, それに伴う細胆管の増生, 間質の繊維化をみとめる. リンパ球, plasma cell を主体とする著明な炎症細胞の浸潤がみられた. 成因

との関連性は病理学的にも不明であった.

レシピエント術後経過: 術後 1 日, 3 日目に腹腔内出血により開腹止血術をおこなった. その後も出血傾向が著明であったため抗凝固療法を中止し, 輸液量のコントロールのみで血栓を予防した. また, 術前からの全身浮腫, とくに腸管の浮腫が著明で閉腹により肝血流が低下したため, 正中切開部は縫合せず, 欠損部にマーレクスメッシュとゴアテックスシートを重ねて上腹部正中創に縫合閉鎖し, 横切開部は皮膚のみを縫合した. 術後 16 日, 欠損部のシートを除去し, 閉腹した. その後も拒絶反応や重篤な感染症の合併症もなく, 移植後 87 日目に軽快退院となった.

考 察

1989 年に英国の King's College Hospital の group

は劇症肝不全の肝移植適応基準を、Prothrombin time (PT), 年齢, 黄疸から昏睡 II 度までの期間, 成因, ビリルビン値の項目を挙げて発表した³ (表1). 1990年に日本肝移植研究会により発表された基準では, 内科的治療で 50% 前後が救命される急性型, HBV キャリアの急性発症に伴う劇症肝炎は対象から除外した基準が発表された⁴. 臨床病型と PT が肝移植の適応に重視されたが, 昏睡出現後 5 日に再評価する点, 移植登録を中止する点が設けられた (表2).

1994 年, 死亡リスク予測式が相次いで発表された. 高橋ら⁴は原因ウイルス別の B 型, 非 A 非 B 型に分け, 重回帰予測式を作成した. 死亡リスク予測因子は B 型では年齢, 重篤な基礎疾患の有無, 脳症発症時での総ビリルビン値, それに対する直接ビリルビン値の比, 白血球数, ALT 値, PT 値 (%) であった. 非 A 非 B 型では重篤な基礎疾患の有無と PT 値の代わりに発症から脳症出現までの日数が項目に含まれていた. 武藤ら⁶は原因ウイルスに関わりなく, PT 活性値, 年齢, 直接ビリルビン/総ビリルビン比, 脳症出現までの日数を項目とした (表3).

この死亡リスク予測式を参考にし, 1996 年日本急性肝不全研究会により肝移植登録のガイドラインが発表された⁷. 年齢, 脳症発現までの期間, 脳症発現時の PT 値, 総ビリルビン値, 直接/間接ビリルビン比の 5 項目で登録を決定する. そして, 開始(脳症出現)から 5 日後の 2 項目 (PT 値と昏睡度の改善) いかんで予後の再予測を行い, 登録継続か取り消しを決めるものであった. しかし, 5 日後再予測という条件は移植不必要例に対する移植を回避できる利点はあるものの, 必要例で移植のタイミングを失う欠点もはらんでいた (表4).

本症例は発症から初診までは 2 週間以上を有したが, 入院後の血漿交換開始は迅速であった. そのため, 肝性昏睡の進行が遅く, 血液検査所見, 全身状態も比較的良好に保たれていた. 5 日後の再評価で, 血液, 画像診断にて移植適応ありと判断され転院し, さらに 5 日後に移植をおこなった. 転院時, すべての適応基準を最低限満たしているにすぎなかったが, retrospective に考えると移植時期は遅かったと考えられる. 平澤らは亜急性型と急性型の肝萎縮例は無条件で適応ありとしている⁸. さらにアジアロシンチグラフィは劇症肝炎の予後の判定に有用との報告もみられる^{9,10}. CT やアジアロシンチグラフィなどの画像診断, さらに肝不全研究会の適応基準のうち, プロトロンビン時間や総ビリルビン値は血漿交換により改善を認めるが,

直接ビリルビン/総ビリルビン比は影響が少なく, 移植適応の判断上有用であった.

結 論

生体肝移植の 5 年生存率が 70% を越えているわが国では肝炎が重症化した場合, 劇症化の防止を行うとともに家族への移植医療の説明と最低限のドナー評価をおこない, 専門施設で移植への bridge use を目的とした肝補助療法を含めた全身管理が肝要である. さらに移植適応の最終判断には従来の基準に加えて画像所見が有用である.

文 献

1. Trey C, Burns DG, Saunders SJ: Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. *N Engl J Med* 1966; 274: 473-481.
2. 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.
3. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastro-enterology* 1991; 97: 439-445.
4. 武藤泰敏: 劇症肝炎における肝移植適応. 肝移植適応基準, 日本肝移植適応基準研究会記録, 市田文弘, 谷川久一編, 国際医書出版, 東京, 1991; p4-12.
5. Takahashi Y, Kumada H, Shimizu M, Tanikawa K, Kumashiro R, Omata M, Ehata T, Tsuji T, Ukida M and Yasuraga M: A multicenter study on the prognosis of fulminant viral hepatitis; Early prediction for liver transplantation. *Hepatology* 1994; 19: 1065-1071.
6. 武藤泰敏, 石木佳英, 杉原潤一, 他: 平成 4 年度劇症肝炎全国調査. 厚生省特定疾患 難治性の肝炎調査班, 平成 5 年度研究調査報告書, 1994; p44-50.
7. 杉原潤一, 石木佳英, 内藤智雄, 他: 劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン (案). 第 22 回日本急性肝不全研究会, 神戸, 1996.
8. 北村信哉, 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 貞廣智仁, 藤原慶一, 横須賀収, 税所宏光: 劇症肝炎の予知法, 診断基準, 予備評価の再検討. 劇症肝炎の予知法および予後評価の検討. *肝臓* 1999; 40: 170-172.
9. 小野寺尚子, 関山和彦, 井上和明, 与芝 真, 国安芳夫: 劇症肝炎内科治療か肝移植か画像からみた劇症肝炎. *Mod Phys* 1999; 19: 1251-1258.
10. 神代龍吉, 板野 哲, 佐田通夫: 劇症肝炎診療の進歩診断と予後予測. 劇症肝炎の画像からの予後予測. *肝胆膵* 2001; 42: 469-473.

(受付: 2001 年 12 月 11 日)

(受理: 2002 年 1 月 21 日)