

臨床懇話会

第293回東京医科大学臨床懇話会

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) に対して行った成人間生体部分肝移植症例の一例

Living-related partial liver transplantation to an adult patient with primary biliary cirrhosis

当番教室：外科学第5講座

司 会：松野直徒講師

関連教室：八王子医療センター消化器内科

救命救急部，病院病理部

信州大学第1外科

発 言 者：長尾 桓 (外科学第5講座主任教授)，池田寿昭 (救命救急部助教授)，
工藤龍彦 (心臓血管外科助教授)，望月 眞 (病院病理部講師)，
橋倉泰彦 (信州大学第1外科講師)，中川雅夫 (消化器内科助手)，
出川寿一 (外科学第5講座)，内山正美 (外科学第5講座)，
竹内裕紀 (薬剤部主任)，窪田基予子 (移植コーディネータ)，
松野直徒 (外科学第5講座講師)

はじめに

工藤：本来ですと懇話会の委員長をされている林教授が開会の辞をお述べになるのですが、きょうはどうしてもお見えになれない事情があるということで、八王子の委員をやっている私が代理で開会の辞を簡単に述べさせていただきます。

この会も回を重ねまして、今回で293回です。八王子では毎年夏に1回、この会を持っているわけですが、今年の当番教室が外科学第5講座です。長尾教授を初め、教室員の皆さんが1年間かけて選びに選んだ、大変興味ある演題をきょうはご発表いただくことになっています。どうぞ最後まで活発なディスカッションをお願いしたいと思います。

それでは松野先生、よろしく願いいたします。

松野：第293回東京医大臨床懇話会を始めさせていただきます。最初に、症例の呈示を内山先生よりお願いしたいと思います。よろしく願いします。

症例呈示

内山：症例は52歳の女性です。原疾患は原発性胆汁性肝硬変です。合併症として高血圧症を認めました。

現病歴として、1958年肝機能障害が出現し、原発性胆汁性肝硬変の診断のもと、近医に通院していました。1997年6月より黄疸出現し、同院に入院しましたが、黄疸症状は次第に強くなり、当センターを紹介され、1997年7月■、当センター消化器内科入院となりました。

入院時の検査所見を示します (表-1)。このように高度の肝機能障害と黄疸を呈し、抗ミトコンドリア抗体の上昇と免疫学的異常を伴っていました。

入院後の経過を示します。強ミノCを1997年7月■より■まで80 ml/day、■から8月■■までは200 ml/day投与するとともに、同年7月■より7月■までグルカゴンインシュリン療法を併用していましたが、肝機能、黄疸の改善に効果がありませんでした。この後、肝生検や回帰分析を

表1

WBC	6000	/ μ L		T-Bil	8.7	mg/dL	↑
RBC	298	$\times 104/\mu$ L	↓	D-Bil	6.2	g/dL	↑
Hb	10.4	g/dL	↓	ZTT	17.3	K-U	↑
Ht	31	%	↓	TP	8.1	g/dL	↑
plate	14.5	$\times 104/\mu$ L		ALB	3.0	g/dL	↓
AST	202	IU/L	↑	CRP	1.91	mg/dL	↑
ALT	98	IU/L	↑	ESR	120	mm/1h	↑
r-GT	242	IU/L	↑	PT	71.9	%	↓
ALP	672	IU/L	↑	HPT	82	%	
LAP	363	GR-U	↑	ICG 停滞率	53	%	↑
抗核抗体		陰性					
cytoplasm		陽性					
抗DNA抗体		5.6 IU/ML	↑				
ミトコンドリア抗体		2560倍	↑				
胸, 腹部XP所見		特記すべき所見なし					
ECG		正常範囲内					

行った上で、肝移植を含む今後の治療法についての検討を行いました。肝移植以外では救命し得ないとの結論に達しました。そして患者、家族に対して予後と治療法についての説明を行いました。

具体的には、末期肝不全の状態であり、治療法として肝移植の適応があることを十分に説明した上、国内で行われるであろう脳死肝移植の患者としての登録、家族内で適当な体格と本人の強い希望を持ち合わせた方がいれば生体肝移植、渡航費用等が出せるのあれば海外での移植という方法があることなどについて説明しました。

腹部エコー像では、腹水を多量に認め、肝臓は肝硬変像を示しています。

腹部CTでは、肝臓は高度の萎縮を伴い典型的な肝硬変の像を示していました。また、軽度の脾腫と腹水の貯溜を認め、側副静脈の発達と胆嚢壁の浮腫状腫大と胆嚢内の結石が認められました。肝臓内部はラフなイメージで、肝内の門脈は狭小化を示していました。明らかな腫瘤陰影は認めませんでした。

上部消化管内視鏡所見では中部食道から噴門部に至る念珠状の中等度の静脈瘤を認めました。限局性のレッドカラーサインを少数認めましたが、著しいものではありませんでした。

以上、全身状態は比較的安定していたため、1997年9月、一時退院をしています。

2回目の入院の経過です(図1)。食道静脈瘤に対して、内視鏡的な硬化療法を行うことを目的として

10月再入院しました。入院時全身の倦怠感が著明であり、全身状態が悪化していることを認めたため、硬化療法は延期しました。10月よりアルブミン製剤の投与を開始し、11月より輸血、11月よりFFPにて対処しましたが、腹水貯溜に効果なく、アンモニア値も上昇し、意識レベルも傾眠傾向が見られるようになったことから、12月より血漿交換を行いました。尿量は減少し、腎機能は緩徐に低下しました。12月からは血漿交換に加え低分子蛋白除去を目的としたハイパーパフォーマンス膜を用いた血液透析を併用しています。意識レベルはJCSでII-10、肝性昏睡における昏睡度分類ではIIBでした。この頃、28歳の長男をドナーとする生体肝移植の申し出があり、提供予定者の術前検査を行いました。

12月信州大学医学部付属病院に移植を目的として転送しました。

松野：本症例の肝臓の病理組織について、病院病理部の望月先生から紹介していただきたいと思いません。

病理所見

望月：1回目の入院の8月に採られた生検の組織を説明します。これは、鍍銀染色ですが黒く染まっている部分が、線維化に陥った部分で肝臓の実質としては少量しか残っていない状態です。

他の部分を見ますと、肝臓の実質が残っているの

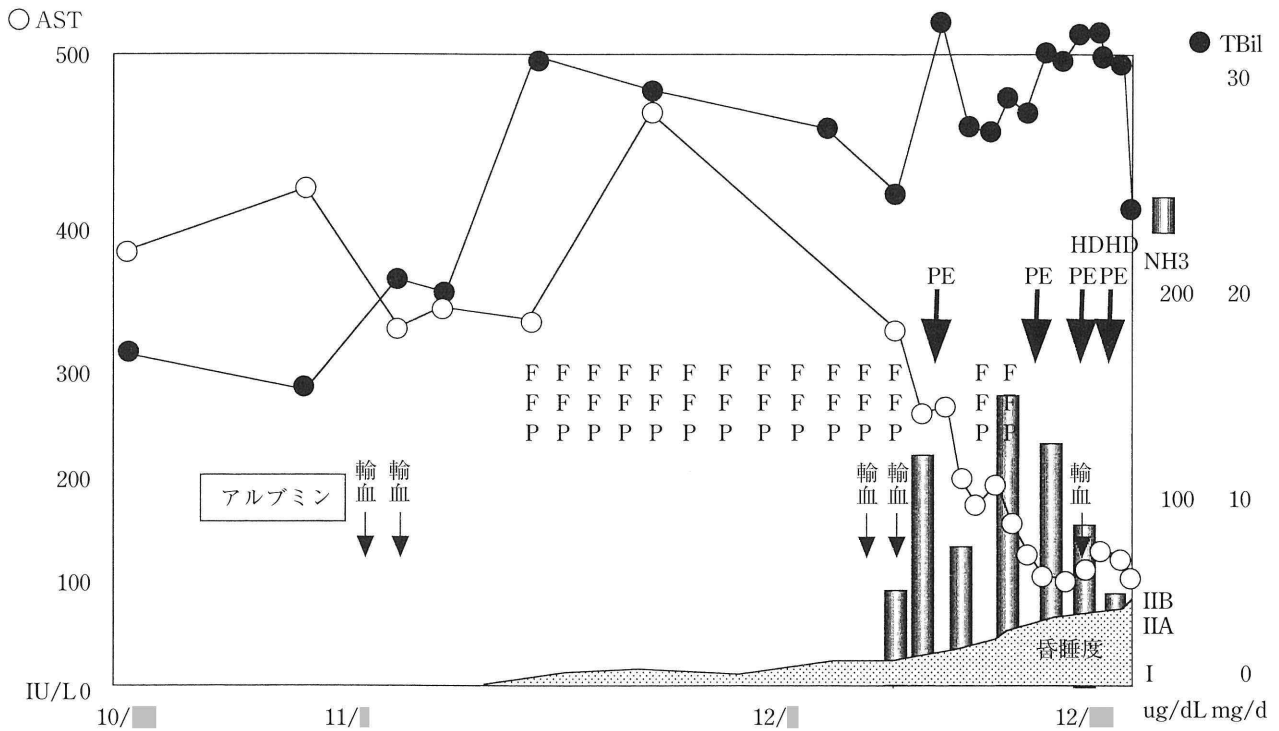


図1

はずかであり、非常に肝細胞が線維化に陥っていて、肝臓の状態としては悪いということがわかります。つまり、広い隔壁を持つ偽小葉からなる肝硬変の状態ということになります。

拡大をあげますと、慢性肝炎のときに見られるようなリンパ球浸潤とかリンパ濾胞の形成がありません。胆管のない固い線維組織が隔壁を作るのが、この組織の特徴です。

別の部分を拡大をあげた所です。肝実質の辺縁に胆管が増生しています。これは、胆管障害があって、代償的にその末梢の胆管が増生していることが想定できる像です。

それから、はっきりした胆管がない、何か昔あったのだけれども消失しているのではないかということをおぼせる所見もあります。1ヶ所胆管がありますけれども、きちんとした胆管ではなくて、グリソン鞘の端のほうに新たにできた胆管のように見えます。

小葉の中にはリンパ球浸潤とか肝細胞が壊死に陥っている部分はありません。また、胆汁が毛細胆管の中に溜まっている、いわゆる胆汁うっ滞の像が何か所かに見られます。

この肝硬変の成因は一体何かということを断定す

るのは困難なのですが、ウイルス性肝炎のときのようなリンパ球浸潤とか小葉内のリンパ球浸潤というものがほとんどない点、胆管の増生がある点、隔壁の巾が広い点などから、臨床的な経過を考えるとPBCでよいと考えられます。

それからPBCの初期には、胆管が炎症で破壊されている像や類上皮細胞肉芽腫があるということになっていますが、この症例のような線維化が非常に強い症例の場合には、激しい炎症像や類上皮細胞の反応などは見られないことになっているので、その所見がなくてもPBCを考えてよいと考えます。

以上です。

松野：この所見からすると肝臓の再生能力という点ではどうでしょうか。

望月：非常に固い線維化がありまして、肝臓の実質を囲んでいます。肝細胞の場合には再生能力というのは非常に強いのですが、線維化に囲まれていますのでなかなか再生しがたい状態になっています。

松野：続きまして本症例の最初の主治医でありました消化器内科の中川先生より、肝移植の適応と考えたのはどの時点であったかという点について伺いたいと思います。

肝臓移植の適応

中川（消化器内科）：はじめに、この患者さんにつきましては、こちらの病院に紹介されました時点においてすでにかなり高度の肝障害を有していました。私はPBCについてそれほど経験がありませんが、PBCの患者さんで活動性がありビリルビンがこれほど高値になっている場合、多くはこの後急速に肝不全に至ったと記憶しています。

前医ではウルソを内服させトランスアミナーゼ高値のときにミノファージェンを使うというPBCの一般的な治療を続けていましたがこれらが無効となり、当センターに紹介となりました。

従って私は他に何か方法がないかとわりわけよく言われるステロイドが実際有効かどうか本院第四内科肝臓グループの先生にお聞きしましたが「ステロイドはごく一部有効例もあるものの副作用のほうが著明でありすすめられない、いままで通りの治療を続けるか、可能であれば肝移植を考えてよいのではないか」ということでした。脳死の肝移植、身内の方から提供してもらって生体肝移植さらに高額な負担になります。外国移植を受ける方法があるとのことでした。それで、第5外科の長尾教授にご相談させて頂きました。

一方で聖マリアンナ医大飯野四郎教授門下の安田清美先生を存じていましたので、同様に御相談させて頂きましたがステロイドはやはり有効でない、ミノファージェンを大量に使ってみたらどうかという御意見でした。このためスライドにもありますが、ミノファージェンを200cc極量で使ってみましたけれども、結局それも無効でした。

私のほうの治療はこのようなものですが、内科的には当初より困難であろうと考えていました。

松野：どうもありがとうございました。

続いて内山先生に、PBC、原発性胆汁性肝硬変の肝臓移植の適応についてと、本症例にそれが当てはまるかどうかについて報告してもらいたいと思います。内山先生、お願いします。

内山：原発性胆汁性肝硬変は好発年齢が中年であること、他の臓器には重篤な合併症がないこと、自然歴が解析されていて、移植の時期が決定しやすいことなどから肝移植には非常によい適応となる疾患です。本邦では年間発症数は約500例とされて、このうちの死亡例は200～250例と推測されています。

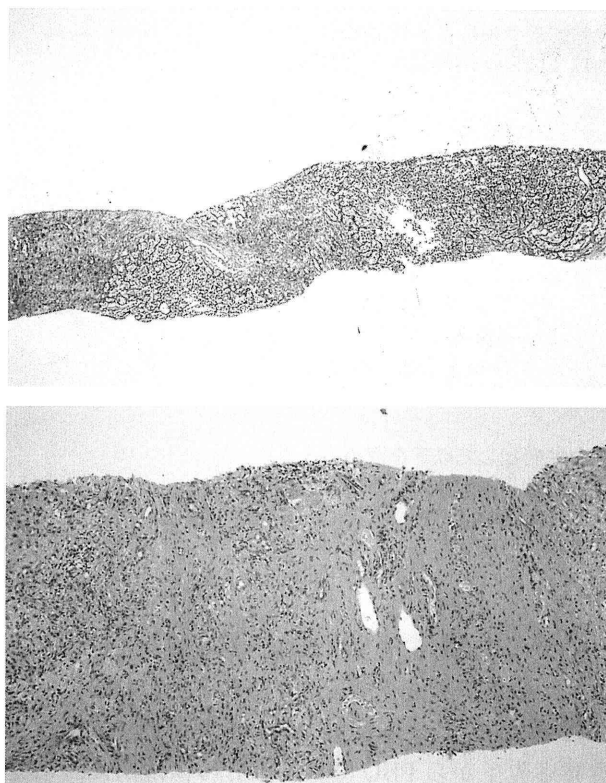


図2

すなわち、年間の肝移植の適応者は200～250名いると考えられています。

原発性の胆汁性肝硬変の肝臓移植の適応基準を示します（図3）。原発性胆汁肝硬変は前述のような理由から数学的モデルによる予後の予測が可能となっています。数学的モデルによる解析分析には、Logistic回帰式とCox回帰モデルがあります。それぞれ移植時期の判定、重症度の反映、長期予後の予測などに有効とされています。患者さんの検査値からその時期における6か月後の死亡確率（DR）と、予後の予測指数（PI）が計算され、DR値が50%以上、PI値が1.5以上は移植の適応とされています。

また、臨床的にも合併症として繰り返す食道・胃静脈瘤の破裂や高度の搔痒感など、著しく日常生活を阻害されるときにも移植の適応とされます。

第1回の入院時の検査所見における、AST、ALT値、およびT-Bilの値を前述の式に当てはめると、本症例では6か月後死亡率（DR）は71%、予後予想指数（PI）は2.1となりました。肝組織学的所見では、Scheuer分類ステージⅣとなりますが、ステージⅢ以上を移植の適応とされているので、本症例でも適応となります。肝性昏睡は、Ⅱ度以上の意識

数学的モデルによる適応基準

- 1) Logistic 回帰式：移植時期の判定に役立つ

$$\lambda = -4.333 + 1.2739 \times \log_e(\text{Tbil 値}) + \log_e(\text{AST/ALT})$$

$$\lambda \text{ 値を Logistic 回帰式に代入する}$$
 6ヶ月後死亡確率 (Death Rate: DR) = $1/(1 + e^{-\lambda})$
 - ・ DR 値 50% 以上は移植を考慮
- 2) Cox 回帰モデル：重症度を反映，長期予後の予測に有効
 予後予想指数 (Prognostic Index; PI)

$$\text{PI} = 0.8622 \times \log_e(\text{Tbil 値}) + 0.6631 + \log_e(\text{AST/ALT}) - 1.2304$$
 - ・ PI 値 1.5 以上は移植を考慮

合併症として以下を認めるとき

- ・ 繰り返す食道，胃静脈瘤破裂
- ・ 高度の搔痒感など著しく日常生活が阻害されるとき

図3

障害があり，継続的な血漿交換が必要とされたことなどから，これもまた適応があると思われます。

松野：さらに，本症例の信州大学側の主治医，橋倉泰彦先生から PBC に対する肝移植時期についてのコメントをいただいています。橋倉先生は，残念ながら今日は欠席でございますが，本臨床懇話会におきましていくつかの重要なメッセージをいただいていますので，代読という形で臨みたいと思います。

橋倉（信州大第1外科）；PBC の肝移植の適応は，日本肝移植適応研究会の6か月後の予想死亡率を計算し，50% 以上を目安とすること。さらに，付加して考慮する事項として食道・胃静脈瘤の破裂，高度の搔痒感などで著しく日常生活が阻害されること，肝腎症候群，肝肺症候群などの臓器連関，それから骨粗鬆症が進行する前に移植することが望ましいとされています。

予後の予測式はいくつかありますが，日本人の症例に海外の予測式を当てはめても必ずしも一致しないと考えています。日本肝移植適応研究会の6か月予測死亡率は，先ほど示されたように総ビリルビン値，GOT，GPT の3つのデータから求めるものとして，PBC における肝障害重症度を反映しているのですが，門脈圧亢進症，腎機能障害，呼吸機能障害，骨代謝障害を直接反映していませんので肝移植の適応判定の際には予測死亡率に加えてこれらの要因も考慮する必要があります。

松野：本症例は生体部分肝移植なのですが，一方わが国でも脳死肝移植が始まりました。当センター

には日本臓器移植ネットワークの移植コーディネーターとして働いている桜井悦夫氏，そして院内の移植コーディネーターである窪田基予予さんがおられます。きょうは窪田さんに，わが国の臓器移植ネットワークにおける肝移植の適応疾患ということについて示していただきたいと思います。

窪田（移植コーディネータ）；平成9年10月16日に脳死臓器移植法が施行され，日本でもようやく多臓器移植ができるようになりました。従来，献腎移植の幹業務を行っていた日本腎臓移植ネットワークも，法の施行に伴い日本臓器移植ネットワークと名称を改め，心臓，肝臓，肺などの多臓器対応が可能となりました。今年2月高知で第1例目の脳死ドナーによる臓器提供により初めて心臓移植，肝臓移植が行われ，現在までに4名の脳死ドナーからの臓器提供により移植が行われたことは，皆さんの記憶に新しいことと思います。

脳死肝移植は本症例のような生体部分肝移植とは異なり，脳死ドナーからの肝移植を希望する患者さんは移植ネットワークへの登録が必要です。現在，厚生省の指定肝移植施設は信州大学病院と京都大学病院の2施設となっており，ネットワークへの患者登録は原則として移植施設への受診が義務づけられています。移植施設の患者の適応検査を行い，検査結果を添えて脳死肝移植希望登録申請を適応評価委員会へ提出し，優先順位の診断が付いた上でネットワークへ登録となります。

ネットワークの脳死肝移植のレシピエント選択基準を表1に示します。適合条件と優先順位をもとにレシピエントが選択されます。適合条件においては，ABO 式血液型が一致または適合の場合に限ること，臓器の摘出から移植後血流再開までの時間が12時間を超えないことを考慮し，確実に臓器を搬送できる範囲に患者さんがいることが限定となっています。

優先順位においては，対象疾患，緊急性，血液型がそれぞれポイント制になっており，合計点数が高い人から優先的に移植が受けられるシステムになっています。これらの条件が全て同一の患者さんが複数いる場合は，待機期間が長い方が優先されます。

対象疾患においては，いままで劇症肝炎は急性の症例に限られていたものが，急性，亜急性を問わず適応となったこと，B型肝炎の点数が5点から10点に今年の6月から改正されました。また，生体部

分肝移植と異なり，対象疾患がI群からIII群までの10項目の疾患に限定されています。

本症例の原発性胆汁性肝硬変に関して言えば，肝移植の適応度が非常に高い疾患として対象疾患のI群に指定されています。

参考までに，日本移植学会が発表している肝臓移植の対象疾患と人数の推計を表2に示します。

年間死亡数としては，ウイルス性肝炎による肝硬変が大多数を占めていますが，劇症肝炎，原発性胆汁性肝硬変，先天性胆道閉鎖症と続いています。

実際に移植の対象となる患者さんの数では，劇症肝炎と原発性胆汁性肝硬変はほぼ同数となっています。これを脳死肝移植に当てはめて考えてみますと，ウイルス性の肝硬変の患者さんは確かに人数が多いのですが，再発の問題等も含めて疾患点数が低く，優先順位が低いこと，劇症肝炎については疾患および緊急性から高い優先順位となる場合が多いのですが，緊急性が高いゆえに，短時間で本人や家族の意志確認や登録手続きを行わなければならない問題などがあります。

本症例の原発性胆汁性肝硬変はと言うと，疾患点数が最も高い上に，手続きに要する時間や登録後の待機期間などの時間的余裕も多少あることなどから，脳死肝移植の適応疾患としてレシピエント選択の可能性が高い疾患と思われます。

松野：続きまして救命部の池田先生より，肝不全の治療と限界についてまとめていただきます。

肝不全の治療と限界

池田（救命救急部）；救命部に肝不全で入ってくる患者さんというのはそう多くはないのですけれども，われわれが診る患者さんの中で術後肝不全で入ってくる患者さんが多いものですから，それを中心にお話しさせていただきたいと思います。

まず，術後肝不全とはどういうことかということ定義させていただきます。手術を契機として閉塞機序を伴わない症例においてビリルビン値が5 mg/dl 以上かつ持続的上昇を示し，ヘパプラスチンテストが40% 以下，または coma grade がII度以上の状態，このうち2項目以上を有する病態と定義されています。

そして，この coma grade は5段階に分かれています。グレードIが睡眠・覚醒リズムの逆転，多幸症気分，ときに抑うつ状態，だらしのない状態です。グレードIIが指南力の障害，行動異常，confusion，傾眠傾向，はばたき振戦が認められ，ただし尿や便の失禁は認めない。そしてグレードIIIが，しばしば興奮状態またはせん妄状態，反抗的態度，傾眠状態，そしてはばたき振戦や指南力障害が高度に認められた場合です。そしてグレードIVは完全に意識消失を来して，グレードVに至っては，痛み刺激に対しても全く反応しない深昏睡状態とされています。

先ほどの症例はグレードIIなので，ここを見ていただければ大体どういう状態かはおわかりかと思

表2 肝臓移植の対象となる疾患と人数の推計

疾患	年間発生数	年間死亡数	うち移植対象者	備考
先天性胆道閉鎖症	120	108	60	
先天性代謝異常症	数+	...	10	
原発性胆汁性肝硬変症	500	200	100	
原発性硬化性胆管炎	ごく少数	
劇症肝炎	750	500	100	亜急性型を対象
肝硬変症	...	4,500	2,000	59歳以下，アルコール依存症は除く，大部分はC型
合計			約2,300	

(臓器移植ファクトブック1998 日本移植学会広報委員会編)

います。

一般的に急性肝不全の治療方針というものはいくつかあると思いますけれども、原則としては多臓器不全であるという認識に立って ICU での集中管理が必要になってくるかと思えます。そして、ICU での管理は大きく5つに分けられるかと思えます。

まず、人工肝補助療法として血漿交換あるいは血液濾過透析、さらに最近では持続的血液濾過透析、そしてさらにハイブリッド型の人工肝といったようなものも開発されているようです。

そして、栄養ですけれども、当然、中心静脈栄養による栄養管理。その中でブドウ糖は当然必要になってきますし、肝不全用のアミノ酸も必要になってきます。そしてビタミンも当然必要になってきます。

同時に、DIC、出血傾向対策というものも重要になってくると思います。現在行われているものとしては、蛋白分解酵素阻害薬あるいは AT-III 製剤、凝固因子、あるいはオプソニン活性を高めるという意味で新鮮凍結血漿といったものが使われるかと思えます。

そして、薬物療法では、プロスタグランジン E1 の投与、あるいはグルカゴン・インスリン療法、インターフェロンといったようなものがあるかと思えます。

もう1つ重要なことは感染症対策です。適切な抗生剤あるいは γ -グロブリン製剤、あるいは新鮮凍結血漿、ラクツロースの浣腸等を行ないます。また、エンドトキシンも出てくるので、ポリミキシン B の経管投与といったようなことも言われているかと思えますが、敗血症からきた急性肝不全の場合には、ポリミキシン B の吸着療法ということも考慮しています。

そして肝不全の血液浄化の中で最も使われているものが、この血漿交換であるかと思えます。血漿交換というのは低分子量物質の除去効率に関しては非常に良くないのだそうですけれども、劇症肝炎に対する凝固因子や生体防御因子など必須物質の補充療法としての FFP というものは、大体1日40単位で十分賄えるだろうと言われていています。実際にわれわれはプロトロンビン時間活性を30%以上にすることを目標にしています。

ただ、この血漿交換をずっとやっていけばよいと思われるのですが、これにも限界があります。

保険診療というしばりがありますが、1994年3月からは術後の肝不全に対しては7回までとされ、1998年3月よりは原因を問わず急性肝不全であれば7回までは認められています。この保険診療の本の最後のほうを見ていくと、血漿交換療法を行う回数は個々の症例に応じて臨床症状の改善状況、諸検査の結果の評価などを勘案した妥当、適切な範囲であるということが書いてあるので、実際はこういった患者さんを扱う場合には7回で終わるといったことはないかと思えます。

兼坂等による「ウイルス性劇症肝炎35症例に対する血液浄化法の平均回数と生存率」という報告がありまして、生存例は35症例中20例、死亡例は15例と、比較的結果はよいのではないかと思えます。生存例は血漿交換の回数が10.7回、死亡例は14.5回、血液濾過透析は、生存例で12.5回、死亡例は12.3回でした。急性期と亜急性期を見ても、そう大きな差はありません。ただし、初感染と度重なる感染とでは血漿交換の回数が違っていて、初感染の場合は7.9回で行っていますけれども、度重なる感染に至っては27回やっています。

これらの結果から、兼坂等は血漿交換施行翌朝のプロトロンビン時間活性が、診断基準の40%を1回でも示したものの生存例というのは20例中17例(85%)で、40%未満のままであったものに関しては死亡例15例中11例(73%)であったとしています。すなわち、この判定基準による生存、死亡の予測感度というものは81%、特異性は79%、的中率は80%であったと報告しています。

以上のことから、プロトロンビン時間が40%未満が持続するような場合には、生命予後は非常に厳しいと言わざるを得ません。しかし、実際の臨床の場では救命できる可能性が高いと思われる症例で血漿交換を中止することは臨床医にとっては苦渋の選択であることも事実です。

以上です。

松野：先生がお話しになりましたように、血漿交換の回数というのは制限があります。生体部分肝移植の場合、インフォームドコンセントの問題もありまして、どの時点で肝臓移植の準備を始めるべきかということについて、ご意見をお聞かせ下さい。

池田：肝移植をやるにあたっては、数字だけではものは言えないと思いますけれども、もしも家族や、周辺のことを全て抜きに考えて、われわれが管理す

る数字だけを見るとしたら、これは印象ですが、ICUで血漿交換を7回以上施行しなくてはならず、かつ移植によって改善する可能性があれば、当然その時点で移植ということは考慮してもよいと思います。

松野：続きまして、実際の手術あるいは術後の合併症について、信州大学の第1外科の橋倉先生よりご報告をいただいていますので、紹介いたします。

肝臓移植の経過

橋倉：転院後の術前、術後経過について報告いたします。

平成9年12月■■■■信州大へ転院同日より血漿交換を連日施行しました。平成10年1月■■■■心房細動が出現しました。1月■■■■息子さんをドナーとして生体肝移植施行。1月■■■■持続血液濾過透析開始。1月24日及び2月■■■■に総ビリルビン値の上昇あり、肝生検施行。いずれも結果は胆管炎でした。2月■■■■総ビリルビン値の上昇あり、ソルメドロール10mg/kg、以降暫減しました。2月■■■■サイトメガロウイルス抗原血症検査陽性にてガンシクロビル開始。2月■■■■呼吸困難あり、心不全にて集中治療室へ入室。低血圧およびうっ血性心不全のためと考えられる肝機能検査の著明な悪化と心房細動も続き、ジギタリス、ワソラン、シベノールの投与を開始しています。2月■■■■タクロリムスの心毒性を考慮し、サイクロスポリンに変更。3月■■■■再びサイトメガロウイルス抗原血症陽性にてガンシクロビル開始。3月■■■■急性拒絶反応を疑い、ソルメドロール10mg/kg、以降暫減。サイクロスポリンをタクロリムスに変更しました。3月■■■■胸水貯溜による胸腔穿刺回数が頻回となり、ドレーン留置をしております心房細動も頻発しました。4月■■■■肝機能検査値悪化し、肝生検。結果は胆管炎と軽度の急性拒絶反応でした。ソルメドロール5mg/kg、以降暫減。5月■■■■サイトメガロウイルス抗原血症陽性にてガンシクロビル開始。以降、徐々に肝機能検査値は正常化、7月■■■■退院しました。

本症例の術後の問題点は以下のように考えられます。

1. 術前状態が不良であったことが、グラフト容積が十分でない成人間生体肝移植に何らかの影響を及ぼした可能性。

2. クレアチニンクリアランスに示される腎機能

低下、あるいは肝機能障害による薬物代謝の著明な低下があったこと。

3. 心、肝、腎などの全身臓器の予備能の低下があったこと。

以上です。

なお、手術などに関連するデータは以下のごとくです。直前の6か月以内予想死亡率は87.9%でした。移植肝容量は416gで肝左葉を摘出しております。レシピエントの摘出肝重要は1,393g、移植肝容積、標準肝容積比は39%でした。手術時間は13時間52分、無肝期は1時間20分、出血量は1,200g、輸血量は全血400ml、FFP950mlでした。

松野：術後の経過も胆管炎の他、サイトメガロウイルスの感染、心房細動、心不全、それから免疫抑制剤の変更を2度行うなどで、非常に難渋したようです。

本症例は、ドナーが息子さんということで、成人間の生体肝移植となりました。外科の出川先生に、成人間生体移植の特徴と問題点について紹介していただきます。

成人の生体肝移植の特徴と問題点

出川（外科第5講座）：生体肝移植はドナーがなかなか得られにくいという小児例を念頭に置いて発展してきた技術ですが、次第に成人間に適応が拡大されてきました。最大の問題点は、十分な大きさの肝臓を提供していただけるかどうかということですが、要するに、ドナーの方から提供していただく肝臓がレシピエントの方を維持できる肝臓であるかどうかという点です。

この点についての術前の検討ですがまず、レシピエントの方が必要とする肝臓の重量を算出します。体の大きさに応じて肝臓の大きさというのはある程度決まります。これを標準肝容積といい、図に示す式で算出します（図4）。この標準肝容積の40%くらいの大きさの肝臓が得られれば、その体を維持していくことができるとされています。例えば、身長が160cm、体重が55kgという方の場合、体表面積は1.60m²、標準肝容積はこの式に当てはめると1,132mlになります。その40%ということですから、この体を維持していくのにぎりぎり最小限必要な肝臓の大きさというのは453gということになります。

今度は、提供していただくドナーの方の肝臓をど

必要な肝重量

レシピエントの標準肝容積を算出
 標準肝容積 = $706.2 \times \text{体表面積} + 2.4$
 必要最小限の肝臓 → 標準肝容積の40%

例：身長 160 cm 体重 55 kg なら
 体表面積 1.60 m²
 標準肝容積 1132 ml
 必要最小限の肝重量 453 g

図4

のくらいいただくことができるのかを算出します。1 cm 間隔の CT を撮って、その CT 像の上で切離ラインを想定して、各々の面での切離肝の面積を出し、合計していきます。そうすると、大体提供していただける肝臓の重さを算出することができます。

実際にこれは東大の症例の報告なのですが、左葉の外側区域というのを摘出するような場合に得られる肝臓が、175~240 g くらい、左葉を摘出した場合には 310~490 g くらいということになります。身長 160 cm、体重 55 kg の方では 450 g くらい必要であるということですから、左葉を植えれば何とかできるであろうということになります。それ以上の体格の方ですと、別の方法を考えなければいけないということになります。

東大では、拡大左葉外側域を摘出して植えるというように症例が多いようです。子供の場合のおおまかな目安としては、15 kg までなら外側区域摘出、25 kg までの方なら拡大外側区域切除、25 kg を越えるような方の場合には左葉全体を植えるようになっているようです。

今回の症例では標準肝容積が大体 1,060 cc、必要肝重量が 424 g というようになります。実際に植えられた肝臓は 416 g ということでしたから、40% ぎりぎりだったという結果でした。

以上です。

松野：今回は左葉切除で、移植肝容積、標準肝容積比が 39% なので、術後の合併症というものもそれに応じて頻度が多かったということになるのでしょうか。

この点につきまして、信州大学の第 1 外科の橋倉先生からご意見をいただいています。

橋倉：ドナーから得られるグラフト容積の限界が成人間生体肝移植の最大の問題点です。私どもは、健康人である生体ドナーから安全に切除が行えるの

は、肝全体の約 1/3 を占める左葉までと考えています。その一方で、ドナーの肝右葉を用いた生体肝移植という考え方もあります。生体肝移植において、健康な人の右葉を切除することは倫理的に許されるかという問題について、私どもは慎重に考えています。

私どもは、現時点において以下の理由から右葉を用いた生体肝移植に反対の姿勢をとっています。

(1) 左葉を用いたドナー手術で海外にこれまで少なくとも 2 例の死亡例があること。

(2) 右葉を用いたドナー手術で、公表されていないものの、術後黄疸遷延例、腹水貯溜例などの術後合併症があること。

(3) 左葉のみで行っている東京大学、信州大学の成人間生体肝移植の成績は、右葉を用いた他施設の成績に比べても良好であること。

以上から、健康人から肝臓を切除し移植するという、生体肝移植の持つ特殊性を改めて重視する必要があると思われます。

松野：先日、私どもで行っている生体部分肝移植の勉強会においては、慶應大学から右葉の話題も出ましたし、私の知っている範囲では、京都大学を中心として 30 例以上の右葉切除による生体部分肝移植も現実には行われております。この辺は、今後われわれが生体肝移植を進めていく上において直面する重大な問題だということに私は思います。

少し話題を変えまして、私どもの教室は東京薬科大学と以前より共同研究を進めまして、臓器移植における免疫抑制療法、特に免疫抑制剤の選択において多くの研究成果を挙げてきました。きょうは薬剤部の竹内主任より、その一部を報告していただきたいと思います。

免疫抑制剤の感受性と選択

竹内（薬剤部）：私どもは患者個々に適した免疫抑制療法を目的としまして、東京薬科大学、外科第五講座、そして薬剤部と、長年にわたり共同研究をしてきました。その研究成果を簡単に報告したいと思います。

今日は話題を 3 つに分けますけれども、1 つは免疫抑制剤としてのステロイド剤はメチルプレドニゾロンが有用であるということ。もう 1 つは、リンパ球の薬剤感受性と臨床成績が有意に関係するということ。更にもう 1 つは、サンディミュン（シクロス

ポリン)とタクロリムス(プロGRAF)の薬剤選択への利用を検討しているということ。以上の3点について述べたいと思います。

4種のステロイド剤について、健常者と慢性腎不全(以下CRF)患者で比較した結果を示しています。商品名で言いますとコートリル、プレドニン、メドロール、そしてデカドロンということになります。縦軸がリンパ球の感受性を示しています。症例は健常者が最大のところで102例、CRF患者は134例となっています。リンパ球の感受性は被験者から採血をし、リンパ球のトリチウムチミン取り込みを50%抑制する濃度を、IC50として感受性を評価しました。値が大きいほど感受性が低いということになります。ここで見てみますと、いずれのステロイド剤も慢性腎不全患者のほうが感受性が低い傾向にあり、感受性の低下した被験者が多く存在していました。その中で唯一プレドニンだけが、CRF患者で健常者と比べて有意差をもって感受性の低い患者が多く存在し、ばらつきも、非常に大きいものとなっていました。現在、臨床で免疫抑制剤として使われているステロイドは、プレドニンかメドロールのどちらかになります。プレドニンに比べて、メドロールのほうは感受性の個人差が非常に小さいものとなっていました。

次に、先ほどのプレドニンのリンパ球の感受性を測定した患者のうち、実際に腎移植を受けた患者36例を対象として、リンパ球の感受性の高い群と低い群に分けて急性拒絶反応の発症率を比較したものです。感受性の低い群は急性拒絶反応が11例中7例と、感受性の高いほうに比べて有意に高い拒絶反応発症率を示し、臨床効果との関連が示されました。

そこで、先ほどのデータからリンパ球の抑制効果の効力比を求めました。これは従来から知られている抗炎症作用に基づく力価比、コルチゾール：プレドニゾン：メチルプレドニゾン：デキサメサゾンが1：4：5：25というのが一般に知られているものです。それに比べて、リンパ球の抑制効果は健常者でも1：0.7：9.6：17.1、CRF患者でも1：0.4：4.1：12.4と、従来から知られている抗炎症力価と比べて大きく異なっていました。特に、プレドニゾンとメチルプレドニゾンを比べてみますと、抗炎症作用の力価比は4：5になりますけれども、健常者のリンパ球抑制効果が0.7：9.6、CRF者では、

0.4：4.1と約10倍のリンパ球抑制効果の差が認められました。

そこで、実際に腎移植後のプレドニゾンで治療した群と、メチルプレドニゾンで治療した群を比較した結果を示します。プレドニゾン群のほうが死体腎移植が多かったこと、治療法もいろいろ変わってきたという点、そしてメチルプレドニゾン群がまだあまり年数がたっていないということはありませんけれども、メチルプレドニゾン群のほうがプレドニゾン群に比べて有意に高い正着率を示しました。

以上のように、メチルプレドニゾンの有用性が明らかになったので、外科第5講座ではいまではメドロールを第1選択薬として使用しています。リンパ球抑制効果を目的としてステロイドを使う場合は、他の自己免疫疾患、ネフローゼ、膠原病など、あと白血病もそうですが、そういう場合にはメドロールのほうが有用ではないかと考えています。

次に、免疫抑制剤の主役となっているシクロスポリンとタクロリムスについても同様に、リンパ球の抑制効果と臨床効果の関係について調べた結果を報告します。シクロスポリンもタクロリムスも、血中濃度を治療範囲に入れても拒絶反応を起こしたり副作用を発現するというようなことがあります。そこには患者個々にリンパ球の薬剤感受性が違うのではないかとということで研究を始めました。

これは健常者とCRF患者でステロイド剤と同じくリンパ球の感受性をシクロスポリンについて調べたものなのですが、CRF患者では健常者に比べて大きなばらつきがあり、感受性の悪い患者が存在していました。同様に、タクロリムスについても調べた結果、感受性の悪い患者さんがやはり存在していました。

次に、実際にシクロスポリンで治療を受けた患者の臨床成績を示します。縦軸が生着率を示しています。これは感受性の高い群、これは感受性が標準の群、これが感受性の低い群ということになります。感受性の低い群と感受性の高い群というのは、患者数は少ないのですが、ごらんのように感受性の高い群は感受性の低い群に比べて有意に高い生着率を示しました。

次に、われわれはこのリンパ球の免疫抑制剤感受性試験を、タクロリムスとシクロスポリンの選択に利用できないかということを考えて検討してみまし

た (図5). この図は同一患者で両方の薬剤を測定できた患者および健常者の分布を示しているのですが、横軸がシクロスポリンの感受性、縦軸がタクロリムスの感受性になります。これは同じく、縦軸の上に行けば行くほど、横軸の右に行けば行くほど感受性が低いということになります。この四角の中が正常域なのですが、健常者はごらんのようにほとんどの被験者が正常域に含まれていて、両薬剤の感受性には違いはありませんでしたが、CRF患者では非常にばらついていて、この枠から外れる患者が多く存在しました。

これによってどのように薬剤を選択していくかということになるのですが、例えばこのあたりにいる患者さんなどは、シクロスポリンの感受性は正常域ですが、タクロリムスに対しては非常に感受性が低いということになります。このような患者さんには、術前にリンパ球の感受性を測定することによって、正常域のシクロスポリンを選択するという方法が考えられます。

実際に、腎移植を行った患者さんでシクロスポリンには感受性が高く、タクロリムスには感受性の低い値が出た方がおります。すなわち、シクロスポリンにはすごく感受性が高く、タクロリムスには低いという患者さんに、シクロスポリンのほうを使って、

拒絶反応を1回も起こさずに元気に退院されていきました。今後さらにこの方法の有用性を検討していきたいと思っています。

松野: 内山先生、現在この患者さんは当センターに外来通院されていますけれども、現在の状態について簡単に教えてください。

肝移植後の PBC 再発について

内山: 現在、移植後1年6か月を経過しています。維持免疫抑制剤はタクロリムスとメチルプレドニゾロンの2剤併用としています。

検査値では AST39IU/L, ALT59IU/L と軽度機能障害がありますが総ビリルビン値は正常です。また、術後には不整脈と腎機能障害が認められました。免疫学的には抗ミトコンドリア抗体が320倍と上昇していることと、サイトプラズムの陽性が認められています。

以上です。

松野: 日常生活の状態などはどうでしょうか。

内山: 庭仕事や通常の家事をこなしており、現在当科外来通院中です。

松野: 続きまして原発胆汁性肝硬変の再発について移りたいと思います。この点も文献的な考察を含めて、内山先生に報告していただきます。

内山: 原発性胆汁性肝硬変における肝移植後の原疾患の再発の検討を行いたいと思います。若干の文献的な考察を加えて行いました。

まず、移植後から1から8年の観察で8.7%の再発を組織学的に確認したという報告があります。

また移植後の胆管消失症候群 (VBDS) と比較的早期の原発性胆汁性肝硬変の組織像が類似していることから、鑑別が困難であるとされています。このVBDSとは、一般的に慢性拒絶反応にみられる、胆管が消失している状態を示しているという説もあります。

臨床的な再発の指標としては、ALP値の上昇と黄疸の出現、及び術後低下した抗ミトコンドリア抗体の再上昇などがあります。

組織的な再発の指標としては、門脈領域の炎症反応や、peacemeal壊死などがあります。文献上では、この門脈領域に形質細胞が認められることが再発の早期診断に役立つということで、1年後の生検を推奨しているグループがあります。

いずれにおいても、原発性胆汁性肝硬変による再

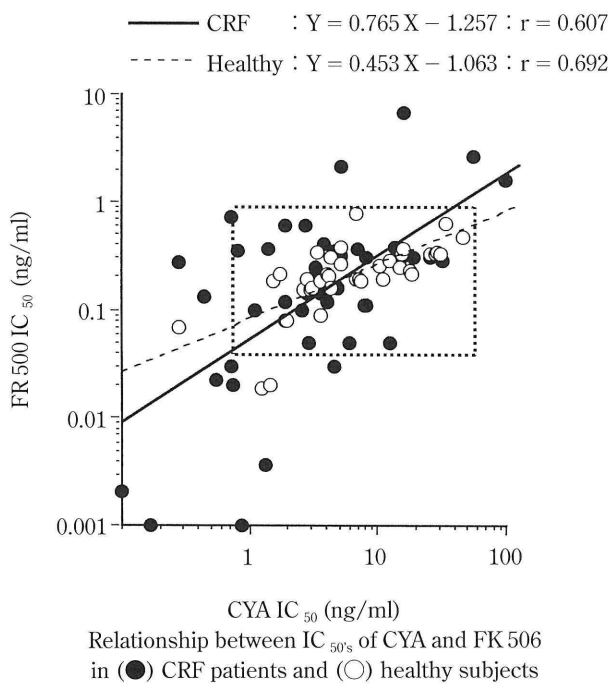


図5

発の進行は極めて緩徐であり、臨床的に問題となることは少ないとされています。

松野：先ほど内山先生が示された通り、抗ミトコンドリア抗体が血清学的には、再び上昇しているということです。

再発という問題について、信州大学の第1外科の橋倉先生から報告があります。

橋倉：血清中の抗ミトコンドリア抗体が術後に上昇することはよく知られていますが、肝移植後にPBCが再発するかどうかについては議論が分かれています。臨床的には10%以下とする報告が大半を占めています。

診断については、生化学的データに見られる胆汁うっ滞、組織学的には非化膿性破壊性胆管炎、門脈域のリンパ球形質細胞の浸潤、門脈領域の線維化、胆管の減少、肉芽腫などが認められることが診断根拠となります。

しかし、実際には肉芽腫を形成するに至る再発病変は非常に少なく、再発したとしても患者の予後に与える影響は少ないとする考え方が多い一方、10年、20年以上経過した症例でどのような経過をたどるかという点については不明な点として残されており、注意していく必要があると思います。

再発の病理組織学的診断については、その診断基準が確立されていないことも含め、非常に難しいというのが移植病理医の意見です。

鑑別の対象疾患となるのは、急性および慢性の拒絶反応、ウイルス性肝炎、薬剤性肝障害であり、肝生検による鑑別もしばしば困難であることが報告されています。

再発への対策としては、免疫抑制剤をやや多めにするというのも一法と思われませんが、確立されたものはありません。

松野：患者さんは通常よりもステロイド剤を少し多めに服用していただいていますし、もう1つの免疫抑制剤のタクロリムスも血中濃度が安定した中でも高めに維持しているという状態です。

いずれにしても、この患者さんは八王子医療センターを出て信州大学、松本へ向かうときには肝性昏睡の状態にあり、腹水も抜かなければならない、血漿交換もやらなければいけない、黄疸も総ビリルビン値が20、30 mg/dlというレベルでして、状態としては非常に厳しかったわけです。幸い1年以上経過して、いまでは主婦として普通に家事もし、自慢

の庭仕事もできるというような生活に戻っています。

この再発の点について、何かコメントをいただけますでしょうか。あるいは質問ありますでしょうか。

中川（消化器内科）：信州大学と京都大学でPBCに対して生体肝移植が行なわれていると聞いていますが、具体的にその患者さんたちの予後はどのようなのでしょうか。

松野：予後についてはちょうど、調べてもらっております。内山先生お願いします。

肝移植の成績

内山：PBCの1年、3年、5年の生存率は、いずれも文献では85%でした。

その他の疾患では、C型肝炎による肝硬変は、1年生存率82%、5年生存率68%。B型肝炎による肝硬変は、1年生存率50%、3年生存率38%という報告があります。ただしB型肝炎は新しい治療法が確立され術後成績も良好となっています。また肝癌に対する移植の結果では、1年生存率が50%、3年生存率が25%です。

松野：いかがでしょうか。

中川：1993年に信州大学で本邦初のPBCの生体肝移植がなされたと聞いていますが、その患者さんはまだ健在なのですか。

松野：健在と聞いています。

B型肝炎について内山先生に報告していただきましたけれども、大分成績がよくなっています。B型肝炎に対する治療薬のラミブジンを術前から投与してDNAを陰性化させて移植に持ち込む。あるいはB型肝炎に対するワクチンや免疫グロブリンを術後に使うということで、B型肝炎による肝硬変に対する肝移植に関しては、教科書を塗り替えるほど成績は良くなって、適応が拡大されていると聞いています。

最後に本症例の全体的なまとめを外科学第5講座の長尾教授にお願いしたいと思います。

まとめ

長尾（外科学第5講座）：それでは、簡単にまとめさせていただきます。

この患者さんは、信州大学へ行く直前には瀕死の状態でしたが、いまは元気で外来に通っています。

いかに肝移植というものが素晴らしいかということ、われわれに示してくれた症例だと思います。

ただ、この患者さんの場合、全経過を通じて3つの問題点がありました。第1は移植の時期です。手術は1月に行われましたが、退院は7月であり、6か月の入院を要しています。その間拒絶反応、サイトメガロウイルスの感染、または心臓の問題など、本日示されたように多くの合併症があったわけです。やはり手術のタイミングの遅かったことが、術後経過を困難なものにした原因の1つであると思います。手術のタイミングを早めるには、早く患者さんが決断すればよいわけですが、わが国の現状では、患者さんおよび家族に肝移植のことを話すタイミングというのは非常に難しい側面を持っています。すなわち脳死肝移植がまだ一般的でないわが国では、海外での移植か生体肝移植しか選択肢はありません。海外移植では大きな経済的負担を、生体肝移植では提供者の精神的肉体的負担を伴います。また腎臓の場合は移植をしなくても透析という手段があり、生命は維持されますが、肝移植の場合には、行わなければ命を失うという大変なプレッシャーをご家族にかけることとなります。ですから、肝移植のことを話すタイミングには慎重な配慮が要求されます。結果から見れば、この方の場合は移植を受けられたわけですが、もっと早い時期であれば術後経過も順調であったと思います。

第2は、成人間、すなわち大人から大人への移植

ということで、移植肝のボリュームの問題です。今回は体格のよい息子さんからお母さんへの移植ということで、ようやく39%を確保できました。通常成人間の移植では、ボリューム不足のため移植を断念するケースも少なくありません。必要肝重量というのは metabolic load により決ります。患者さんの体が小さければ必要とする肝重量は少なく済むわけです。今後は成人間の移植の場合、病態が許すなら術前に体重をできるだけしぼって少ない体重の状態での移植をする。そういう手段も考慮する必要があると思います。

第3は、原疾患の再発の問題です。基本的にはいかなる疾患でも再発はあり、全く再発のない疾患というのは存在しないと思います。PBCの場合、移植後の再発率は10%以下と推定されています。本疾患は中年もしくはそれ以降に発症することが多く、進行が非常に緩徐であることが知られています。本日の患者さんも50歳代ということで、再発が問題になることは非常に少ないと思います。またPBCではその発症に免疫学的機序の存在が推定されています。肝移植後には免疫抑制剤を投与しますが、免疫抑制剤の投与は、PBC再発の阻止、進行の遅延にも有利に働くと推定しています。

これをもちまして総括とさせていただきます。

松野：ありがとうございます。

きょうは皆様、御忙しい中、ありがとうございます。これで閉会とさせていただきます。