

総 説

肝不全に対する外科的アプローチ

- 徳島での生体肝移植の進捗と世界への発信のための新たな戦略 -

島田 光生

徳島大学大学院器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野

徳島大学病院消化器・移植外科

(平成18年4月25日受付)

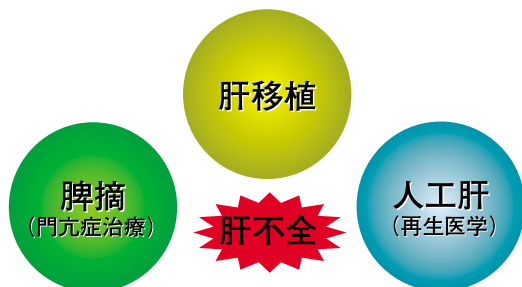
(平成18年5月12日受理)

はじめに

末期肝不全に対する唯一根本的治療は肝移植であるが、わが国では依然、脳死ドナーからの臓器提供が極めて少なく、生体肝移植に頼らざるを得ない状況である。一方で、肝不全に対する内科的治療法として自己骨髄細胞やG-CSFなどの応用^{1,2)}、ハイブリッド型人工肝臓に代表される人工肝補助療法など^{3,4)}の肝移植以外の治療法の著しい進歩もみられている。

現在、われわれは四国の肝不全治療のメッカとして徳島大学から世界へ新たな治療法の発信を行うため、肝不全治療センターの創設を視野に、肝不全に対する外科的アプローチ(図1)を行っている。本稿では、肝移植(特に生体肝移植の徳島での進捗と展望)、肝不全や門脈圧亢進症に対する脾臓摘出術(胃上部血行廓清)、および再生医学を含む人工肝補助装置のうち、特に肝移植と脾臓摘出術について述べたいと思う。

肝不全に対する外科的アプローチ



肝不全治療センター創設
(四国の肝不全治療のメッカ)

世界への発信

図1

1. 肝移植

1.1. 肝移植のわが国での現状

肝移植は内科的治療に抵抗性な末期肝疾患に対する根本的な治療法として欧米では確立している。肝移植には、脳死肝移植と生体肝移植の2つがあり、前者では、通常、脳死ドナーからの全肝移植が施行されレシピエントの標準肝容積のほぼ100%の肝臓が移植される反面、臓器の摘出や搬送に伴い保存時間が長くなり肝臓の質が低下する。一方、生体肝移植では、脳死肝移植と異なり健康な臓器(肝臓)提供者(生体ドナー)を必要とし、部分肝移植となる。小児のレシピエントにとっては成人の部分肝であってもレシピエントの標準肝容積のほぼ100%となるが、成人レシピエントにとっては標準肝容積の半分以下になることがしばしばあり移植される肝臓のサイズが小さいという大きな問題が惹起される(過小グラフト: small-for-size graft)。しかし手術を隣の手術室で同時に始められるため肝臓の保存時間は短く、提供される肝臓の質は良好である。

わが国の脳死肝移植については大変大きな問題がある。1999年2月~2006年3月の7年間の脳死ドナーは44人であり、うち脳死肝移植が実際に施行されたのはわずか31人にすぎない(年間5人未満)。一方、アメリカ(2000年のデータ)では、脳死ドナーは年間5500人、脳死肝移植は年間4579人に施行されている。日本とアメリカの人口比(1:2.3)を考慮しても臓器提供数(脳死移植数)は絶対的に少数である。アメリカでの肝移植登録数は18,028人で年間の待機中死亡数も1636人にのぼっている。すなわち日本より絶対的に多く肝移植が行われてはいるものの、提供臓器は圧倒的に不足しているわけである。

このような状況があるにも関わらず、日本のマスコミはわが国での臓器提供を増やすことには極めて消極的な態度である一方、わが国から欧米への心臓移植や肝臓移植のための海外渡航や募金につき美談として報道している。渡航先の立場になって、臓器不足のために自国のレシピエント（患者）が移植を受ける機会が減ることを考えると、とてもわが国から渡航して移植を受けることは美談として語られる話ではないと思う。2006年4月21日発表の厚生労働省研究班報告では、これまでに日本から522人（うち肝移植221人）が渡航移植を受けており、欧米だけでなく死刑囚の臓器を使用した移植を行っている中国への渡航が大きな社会問題となっている。世界のトップレベルの医療レベルを有しているにもかかわらず、脳死移植が依然として進まない現状に対してわが国のマスコミはメスを入れるべきであり、またわれわれ医療従事者も真剣に考えなければならない状況にある。

脳死肝移植と生体肝移植の社会的な観点からの違い（図2）に関しては、脳死肝移植の場合、臓器提供者（ドナー）は移植を待つ多数のレシピエントにとっては公共性の高い存在であり、臓器の分配に関しても公平性が担保されなければならない。一方、生体肝移植の場合、ドナーは親族であり、またレシピエントにとって1：1の関係であるため、生体肝移植の場合、ドナーの公共性はなくドナーの安全性の担保が最重要課題である。したがって、生体肝移植では脳死肝移植と異なる移植適応基準が許容されるとの議論がある。

脳死肝移植と生体肝移植

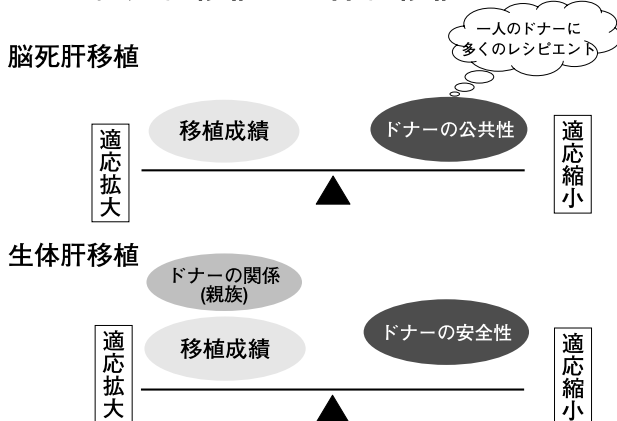


図2

1.2. わが国での肝移植

肝移植は増加しており（ほとんどが生体肝移植）、こ

れまでに3,000例以上が施行され、現在、年間500例程度が施行されている。小児の生体肝移植は年間100例程度でほとんど変わっていないが、最近は成人例の生体肝移植が増加している⁶⁾。それに伴いグラフトはサイズの大きな右葉グラフトが増加しており、生体ドナーに対する負担が増加している⁷⁾。生体肝移植の成績は、小児では5年生存率81%と欧米の肝移植と全く遜色ないが、成人例では69%と欧米の脳死肝移植の成績に比べ不良で、特に移植後1年以内の死亡が多く大きな課題となっている^{6,8)}。われわれは現在、この本質的原因を精力的に研究しており大きな成果が出てきている⁹⁾。

1.3. 徳島大学での肝移植

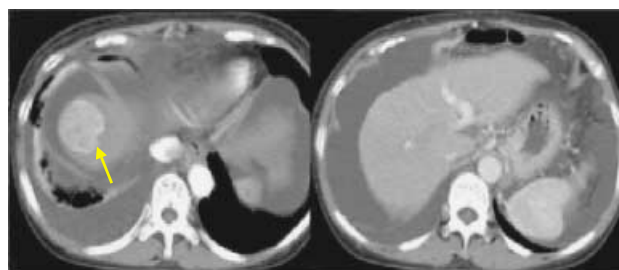
徳島大学では、私が赴任する前に、田代征記名誉教授により1995年3月と1997年6月にそれぞれ23歳の末期肝硬変の女性と9ヵ月の胆道閉鎖症の男児に当時では画期的な生体肝移植が施行されていた。しかしながら、1例目はGilbert症候群でHBc抗体陽性のドナーからの移植のため術後B型肝炎が発症し肝不全のため、2例目はグラフトの血流障害（現在ではlarge-for-size graft）のため失っております。その後7年ほどは肝移植が封印されていたが、私の大きな使命のひとつが肝移植を再び徳島の地に根付かせることでしたので、赴任後すぐから生体肝移植再開に向けて努力を重ねてきた。まず、病院内の委員会の設置（学外委員を含めた肝移植適応評価委員会、インフォームド・コンセント委員会）、病院内での免疫抑制剤濃度測定とHLA-typing整備、病院内での勉強会（1回/月）、徳島市、近隣医師会での肝移植講演（2回/月程度）などを積極的に行い、病院の医療関係者の方々に生体肝移植の最近の進歩やルーチンワークにするためにはどのようにすべきか、また外科医が突出するのではなくあくまでの徳島大学病院全体の力で（協力で）この医療を成功させることが重要であることを周知すべく準備を進めることとした。移植再開1例目の手術予定の2週間前には、麻酔科医、集中治療部医師ならびに看護部のスタッフと一緒に前任地の九州大学病院を訪問し肝移植の実際の様子や雰囲気、流れを知ってもらった。移植再開までに5例ほどのニアミス例があった（2004年7月40代男性：肝硬変合併肝癌（患者の希望で京大へ）、8月50代男性：肝硬変合併肝癌（患者の希望で京大へ）、8月50代女性：原発生硬化性胆管炎（術前検査で胆管癌判明）、9月12歳女児：急性肝不全（内科的治療で改善）、10月50代男性：遅発性肝不全（ドナーなし））。

その後、2005年2月1日にB型肝炎による末期肝硬変の50代男性に再開1例目となる生体肝移植を施行した。

徳島大学での肝移植の適応基準は、1) 不可逆的、進行性、かつ致死的な肝疾患を有する、2) 肝臓移植以外に有効な治療法が現存しない、あるいは肝移植の成績が他の治療法よりも明らかに優れている、3) 肝臓移植の除外条件がない、4) 患者、提供者およびその家族が自ら希望していることを条件としています。除外条件としては、1) 肝臓以外の悪性腫瘍、2) 肝胆道系以外の活動性感染症、3) 肝臓以外の主要臓器の進行した不可逆的障害、4) 認知症など手術の理解・協力が望めない場合、5) アルコールを含む薬物依存症となっている。特筆すべきは、10年前には禁忌であったB型肝炎が、抗体や抗ウイルス薬の発達により現在では肝移植の最も良い適応となっていることである。生体肝移植ドナー適応基準としては、1) 3親等以内(親子、兄弟、夫婦、祖父母、孫、叔父、叔母、伯父、伯母、甥、姪)(ただし親族(配偶者側を含む)も case by case で可)、2) 年齢20歳以上65歳以下、3) ABO 式血液型: 原則的には一致あるいは適合、4) 全身状態が良好、5) 肝機能が正常であり、ドナーとして除外条件は、(1) HBV, HCV, HIV 陽性、(2) 高度の脂肪肝となっている。

2005年2月よりこれまでに5例の生体肝移植を施行することができた。典型的な症例を呈示する。症例は63歳女性、肝硬変(B型肝炎)合併肝細胞癌。現病歴は、2003年11月より腹部膨満感、下腿浮腫が出現し、2005年1月、徳島県立中央病院で精査され肝硬変合併肝癌と診断された。肝機能不良で肝癌治療が行えず肝移植の適応について精査目的に当院へ紹介された。血液型O型で、現症では脳症は認めないものの、黄疸と著明な腹水を認めた。肝機能はChild Pugh分類C(スコア12点)、腫瘍マーカーはPIVKA が3.026mAU/mlと上昇していた。腹部CTでは、肝右葉S8に径4.8cmの肝癌を認め、肝臓の著明な萎縮、副血行路の発達、著明な胸水と腹水を認めた(図3)。ドナーは40歳の長男で、血液型はO型で一致、肝左葉グラフトを摘出した場合の予想肝容積はレシピエントの理想肝重量の50.5から55.4%となることから2種類の3次元解析ソフトを用いて判明していた(2種類の3次元解析ソフトを有している施設は全国にもほとんどない)(図4)。ドナー手術(図5)およびレシピエント手術(図6)は順調に終了した。術後、通常は起こらない原因不明の後腹膜血腫や肝動脈解離などの合併症を併発したがともに軽快し、現在術後1年2ヵ月無再

生体肝移植レシピエント



S8に4.8cm大のHCC

多量の胸水、腹水貯留

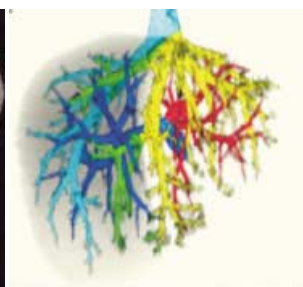
図3

生体肝移植ドナー

40歳 長男

HITACH Region Growing

ZAI0 3D-CT



GV/SLV: 50.5%

GV/SLV: 55.4%

図4

生体肝移植ドナー手術

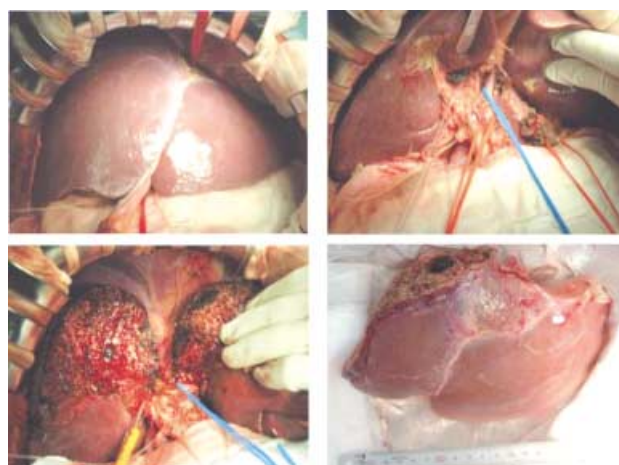


図5

生体肝移植レシピエント手術

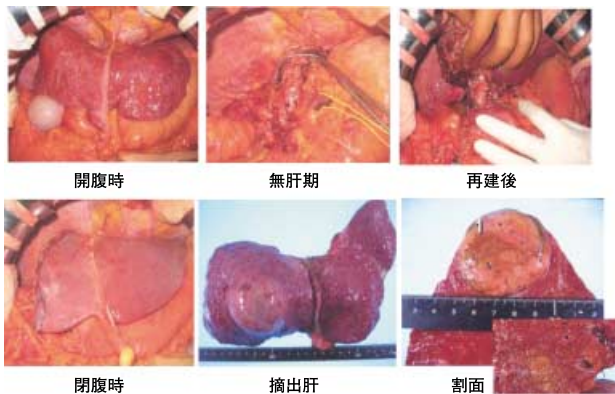


図 6

発で元気に生活されている。これまで肝移植再開後のドナーならびにレシピエントのまとめを表 1, 2 に示す。注目していただきたいのは、レシピエントとドナーの手術出血量の少なさである。これは移植手術の技術がわが国のトップレベルであることの一つの証である。残念ながら 1 例を原因不明の肝不全で失ったが、この症例に関しては後の学会でも発表したが、原因の特定ができない

表 1：生体肝移植レシピエントのまとめ

年齢/性別	術前診断	手術時間	出血量	在院日数	合併症	転帰
1 55/M	肝硬変 (HBV)	15hr53min	3662ml	46日	(-)	生
2 63/F	肝硬変 HBV (肝癌合併)	10hr35min	1920ml	114日	後腹膜血腫 肝動脈解離	生
3 50/F	劇症肝炎 (原因不明)	12hr29min	710ml	49日	肝不全 肝被膜下血腫	死
4 55/M	劇症肝炎 HBV	12hr55min	3685ml	72日	(-)	生
5 52/F	肝硬変 HCV (肝癌合併)	11hr39min	3090ml	50日	(-)	生

表 2：生体肝移植ドナーのまとめ

年齢/性別	関係	グラフト	手術時間	出血量	在院日数	合併症
26/M	長男	左葉+尾状葉 396g(34.8%)	6hr32min	350ml	13日	(-)
40/M	長男	左葉+尾状葉 500g(48.0%)	6hr6min	350ml	11日	(-)
20/M	次男	右葉 620g(50.9%)	7hr32min	200ml	42日	胆管狭窄
22/M	長男	左葉+尾状葉 515g(41.3%)	7hr37min	330ml	31日	(-)
22/M	長男	左葉+尾状葉 510g(44.9%)	8hr10min	430ml	18日	(-)

極めて稀な症例であった。以上のごとく、現在、徳島大学病院では全国トップレベルの生体肝移植が施行できる体制が整った。

2. 肝不全・門脈圧亢進症に対する脾臓摘出術

前述のごとく、末期肝不全の有効で根本的な治療法は肝移植であるが、生体ドナーがいないなどの理由で肝移植ができない患者も多数存在する。このような方々のための外科的アプローチとして、われわれは最近、脾臓摘出を積極的に行っている。肝硬変が進行すると、脾臓も大きくなり(脾腫)しばしば、萎縮した肝臓よりも大きくなる。このような症例では、脾機能亢進症のため白血球や血小板が著明に減少して出血傾向を起こしたり、また門脈圧亢進症により食道・胃静脈瘤の発生や破裂が起こる。昔から、脾腫によるさまざまな生体に不都合な合併症が報告されており、また脾臓摘出により脾機能亢進症の改善のみならず肝機能の改善効果も示唆されている¹⁰⁾。そこで、この古くて新しい治療法を科学的に確立すべく臨床を開始している。本治療法が奏功した症例を呈示する。症例は38歳男性で、現病歴は2002年の食道静脈瘤の破裂以降、肝硬変に対し肝庇護療法施行をしていた。2005年1月から腹水の貯留とともに肝性昏睡も認め入退院を繰り返していた。末期肝硬変の状態として生体肝移植の適応につき紹介されたが適当なドナー候補がいなかった(奥さんは小柄で血液型不適合、弟さんは脂肪肝かつB型肝炎のキャリアー)。現症では、黄疸、浮腫、腹水貯留を認め、検査所見では、白血球2100/ μ L、ヘモグロビン9.3g/dl、血小板3.1万/ μ Lと脾機能亢進症を認め、アンモニア176 μ g/dl、Child Pugh分類でCであった。画像所見では、著明な脾腫(巨脾)と萎縮した肝臓、腹水を認めた。(図7)本症例には、脾臓摘出(1.2kg)と胃上部血行廓清(Hassab手術)を施行した(図8)。術後、血液検査所見で白血球数や血小板数が改善し、さらに肝臓のアシアロシンチでの取り込みも改善し(0.639/0.741:換算 ICG 値 71.3% 52.9%)、画像上も肝臓が大きくなっていった(再生していた)(図9)。このように門脈圧亢進症を有する肝硬変(肝不全)症例に対しては、脾臓摘出は血液データを改善するのみならず、肝機能や栄養状態を改善しうる、再考に値する古くて新しい治療法となるものと考えられる。

画像所見

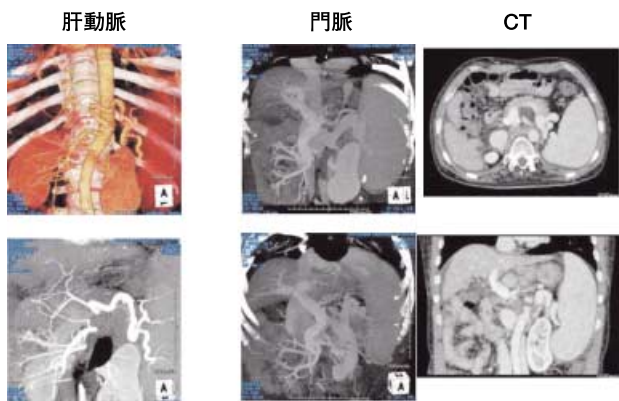
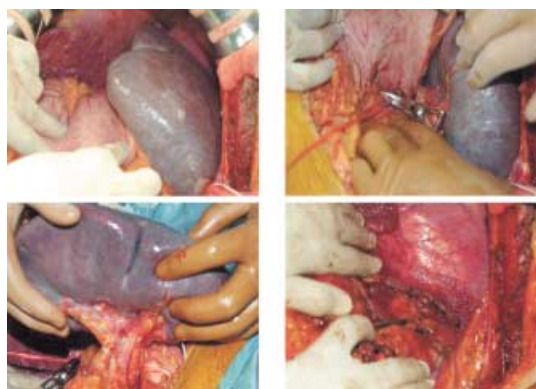


図7

術中所見：Hassab手術

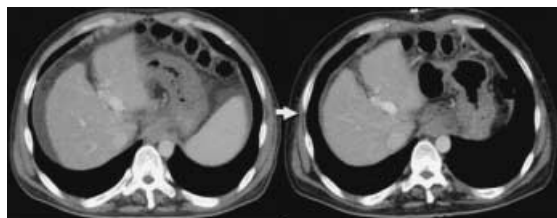


摘出臓器（脾臓）：1.2kg

図8

術前後肝機能比較

	術前		術後
肝アシアロシンチ			
LHL15	0.639▶	0.741
換算ICG値	71.3%▶	52.9%



肝臓が大きくなっている(再生している)！

図9

おわりに

肝不全に対する外科的アプローチにつき概説した。肝不全に対する外科的アプローチの最たるものは肝移植で

あるが、わが国では生体肝移植に完全に依存しており屈辱的に低迷している脳死肝移植推進が急務である。徳島大学病院においてもわが国トップレベルの肝移植医療が可能となったが、生体ドナーのいない患者も多数おられる。このような方々への肝移植以外の外科的アプローチとして脾臓摘出を行うことによって血液検査所見のみならず肝機能や栄養状態の改善が得られる。脾機能亢進の改善が得られた患者にはC型肝炎治療のためのインターフェロン療法や肝臓に対する局所治療（肝切除やラジオ波焼灼）が可能となる。また手術中に門脈圧亢進症による側副血行路の郭清を併施することで、食道胃静脈瘤の治療を行うことができる。その他、紙面の都合で述べていないが、ハイブリッド型人工肝臓やわれわれが新たに開発しているチタンの光触媒効果を利用した血液浄化装置、さらには再生医療を利用した肝細胞移植などが肝不全治療の次世代の治療法として注目されている。われわれはこれらの治療法をさらに改良し統合することで徳島大学が四国の肝不全治療のメッカとして、新たな情報を徳島から世界へ発信し、ひとりでも多くの患者の方々にこの恩恵を享受していただくよう努力していきたいと考えている。もうひとつの私の使命は、「以和為貴」と「切磋琢磨」、そして「Ambitious Young Surgeons」をキーワードとして若き優秀な外科医を一人でも多く育成することであると肝に銘じている。

この機会をお借りして、これまで肝移植の再開にご尽力ならびにご協力いただいた香川病院長はじめ、曾根三郎医学部長、麻酔科、集中治療部、栄養学科、看護部、検査部と各種委員会の皆様方に深謝いたします。

文 献

- 1) Sakaida, I., Terai, S., Nishina, H., Okita, K.: Development of cell therapy using autologous bone marrow cells for liver cirrhosis. *Med. Mol. Morphol.*, 38 (4):197-202, 2005
- 2) Quintana-Bustamante, O., Alvarez-Barrientos, A., Kofman, AV., Fabregat, I., et al.: Hematopoietic mobilization in mice increases the presence of bone marrow-derived hepatocytes via *in vivo* cell fusion. *Hepatology*, 43(1):108-116, 2006
- 3) Onodera, K., Sakata, H., Yonekawa, M., Kawamura, A.: Artificial liver support at present and in the future. *J. Artif. Organs.*, 9(1):17-28, 2006

- 4) Yamashita, Y., Shimada, M., Tsujita, E., Shirabe, K., *et al.*: Efficacy of a larger version of the hybrid artificial liver support system using a polyurethane foam/spheroid packed-bed module in a warm ischemic liver failure pig model for preclinical experiments. *Cell Transplant.* ,12 : 101-7 2003
- 5) 日本臓器移植ネットワークホームページ <http://www.jotnw.or.jp/>
- 6) Japanese Liver Transplantation Society. Liver Transplantation in Japan : registry by the Japanese Liver Transplantation Society. *Jap. J. Transpl.* , 38: 401-408 2003
- 7) Shimada, M., Siotani, S., Ninomiya, M., Terashi, T., *et al.*: Characteristics of liver grafts in living donor adult liver transplantation : comparison between right and left lobe grafts. *Arch. Surg.* ,137:1174-1179 2002
- 8) Shimada, M., Fujii, M., Morine, Y., Imura, S., *et al.*: Living-donor liver transplantation: present status and future perspective. *J. Med. Invest.* 52(1-2):22-32 2005
- 9) 島田光生, 副島雄二, 藤井正彦, 森根裕二 他: 生体肝移植における過小グラフトの病態生理と治療戦略。 *四国医学雑誌* , 62:30-37 2006
- 10) Shimada, M., Hashizume, M., Shirabe, K., Takenaka, K., Sugimachi, K.: A new surgical strategy for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. Performing a hepatectomy after a laparoscopic splenectomy. *Surg. Endosc.* ,14(2):127-30 2000

Surgical approaches for liver failure : progress of living donor liver transplantation in Tokushima University Hospital and a new worldwide strategy from The Tokushima University

Mitsuo Shimada

Department of Digestive and Pediatric Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, and Department of Digestive Surgery and Transplantation, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

I herein introduce a new surgical strategy against liver failure, which includes liver transplantation (especially living donor liver transplantation(LDLT)) splenectomy and artificial liver support system. I want to emphasize progress of LDLT in Tokushima. Since restart of LDLT in February 2005, five consecutive cases have been done thanks to all staffs in Tokushima University Hospital. Surgical technique of LDLT is excellent, judging from intraoperative blood loss of both donors and recipients. Overall survival rate(80%)is satisfactory. In Japan, only 31 cases underwent liver transplantation from deceased(=brain-dead)donor since February 1999(below 5 cases per year) This number is unbelievable when compared to USA (over 4,500 cases per year) Under such abnormal circumstances, there are many patients with end-stage liver disease who can not under go LDLT due to no donor. Splenectomy is a promising modality for those patients, which brings improvement of hypersplenism(low platelet count and leukocyte count) liver function tests(bilirubin value and ICGR-15)and nutritional state. Furthermore, liver regeneration is suggested to be promoted. Our new type of artificial liver support system using a photocatalytic effect of titanium is also a next-generation therapy for liver failure.

In conclusions, a top-level LDLT became possible in Tokushima, however, increase in number of liver transplantation from deceased donor is a big and urgent problem. Splenectomy may be one of the most important modalities for liver-failed patients without any living donor. I am going to create original and high-quality therapeutic methods for liver failure as many as possible in order to send new information to all over the world as a center of liver-failure management institutions in Shikoku Island.

Again, I appreciate all staffs in TheTokushima University Hospital regarding success in restart of LDLT.

Key words: liver transplantation from deceased donor, donor action program, splenectomy, artificial liver support system, management center for liver failure