

移植と最先端医療

移植 (1) 肝臓

成人生体肝移植：術式の変遷と血液型不適合移植の進歩

東京女子医科大学消化器外科

オガタ サトシ エガワ ヒロト ヤマモト マサカズ
尾形 哲・江川 裕人・山本 雅一

(受理 平成26年1月15日)

Transplantation and the Most Advanced Medical Treatment

Transplantation (1) Liver

Living Donor Liver Transplantation: Development of the Operative Procedure
and ABO-incompatible Transplantation

Satoshi OGATA, Hiroto EGAWA and Masakazu YAMAMOTO

Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical University

Living donor liver transplantation (LDLT), which has been widely used as standard treatment for end-stage liver failure, is performed in 400–450 patients per year in Japan. Adult LDLT has been increasingly performed since the first successful LDLT using a right liver graft in 1996. At the same time, the increased incidence of complications in the donor, who undergoes right hepatectomy, has become a serious problem. To ensure donor safety, novel surgical procedures such as the hemi-portocaval shunt and hepatic venoplasty were devised in LDLT with a small-for-size graft.

Advances in ABO-blood-type-incompatible LDLT (ABO-I LDLT), through innovations in B cell desensitization aimed at preventing antibody-mediated rejection (AMR), have expanded the donor pool in Japan.

Rituximab prophylaxis was introduced widely in 2004 and significantly improved survival rates after ABO-I LDLT. The incidence of AMR was 6.2% in the rituximab-treated group, whereas it was 25.5% in the rituximab non-treated group.

Patients undergoing LDLT receive immunosuppressants according to empirical protocols, which consider the risks of under- versus oversuppression. However, an individually optimized immunosuppressive protocol developed on the basis of immune monitoring would help prevent these undesirable effects. Ordan et al. developed a new immune monitoring method using a multiparametric, mixed lymphocyte reaction assay and an optimized immunosuppressive protocol.

Key Words: living donor liver transplantation, small-for-size graft, ABO incompatible transplantation, immune monitoring

はじめに

本邦初の生体肝移植は1989年に施行され、2011年末までに6,503例施行されており、今や末期肝不全の標準治療として普及している (Fig. 1)¹⁾。一方、脳死肝移植は脳死移植法が施行された1999年から

2009年末までの11年間でわずかに66例施行されたのみであった¹⁾。この状況を打開すべく、2010年7月、臓器移植法が改正され、翌年7月から施行された。これは、①脳死を人の死と見なす、②本人が拒否していない限り家族 (遺族) の同意で提供ができ

2) 生体肝移植の術式の変遷

1988年12月、ブラジルのRaiaらは胆道閉鎖症の4歳6ヶ月の女兒に対し世界初の生体肝移植を行った⁶⁾。肝外側区域(S2,3)を提供したドナーは生存したが、レシピエントは術後6日目、血漿交換中に死亡した。1989年7月にオーストラリアのStrongらによって日本人の1歳5ヶ月の男児に行われたのが、世界初の生体部分肝移植成功例である⁷⁾。この成功をうけ、同年11月、島根医科大学で、本邦第1例が行われた(世界4例目)⁸⁾。つづいて、1990年6月に京都大学と信州大学が生体肝移植を行い、継続し、小児を中心に日本に生体肝移植が普及していった。

末期肝硬変患者は小児より成人のほうが圧倒的に多いため、小児成功例からまもなく成人へ、生体部分肝移植の適応が拡大された。1991年Haberalらは左肝を用いて世界初の成人生体肝移植を試みたが、失敗に終わった⁹⁾。1993年11月、信州大学は左肝(S2,3,4)を用いて世界初の成人間生体肝移植に成功した¹⁰⁾。レシピエントは原発性胆汁性肝硬変の53歳女性で、ドナーは息子であった。中肝静脈を含む左肝グラフトはレシピエント標準肝容積の45%であった。この成功を契機に、ドナーの安全を確保しつつ、十分なグラフトを得るために様々な術式が考案されていった。

成人生体肝移植は、当初左肝を用いて行われていたが、グラフトサイズに限界があるため、その適応症例は限定されていた。肝硬変患者は女性より男性が多く、例えば夫へ肝臓の提供を希望する妻は通常体が小さいために、ドナーとなれないことも多かった。しかし、1996年5月、香港のFanらによる中肝静脈付加右肝グラフト(S5,6,7,8)を用いた生体肝移植の成功¹¹⁾が、成人患者に対する右肝グラフトを用いた生体肝移植の増加のきっかけとなった。

1998年Miyagawaらは尾状葉付加左肝グラフト(S1,2,3,4)による生体肝移植を報告し、ドナー適応拡大の可能性を示した¹²⁾。さらに2000年Sugawaraらによって後区域グラフト(S6,7)を用いた生体肝移植が報告され¹³⁾、相対的に左肝容量の割合が小さい場合でもドナーとなりうる可能性がひらけた。

2002年ソウルのLeeらは中肝静脈なしの右肝グラフトにおけるV5,V8静脈を自家静脈で再建するmodified right liver graftによる生体肝移植を報告し、右肝グラフトにおいて鬱血域をなくすことが、よりレシピエントの安全性を高める可能性を示し

た¹⁴⁾¹⁵⁾。さらに同グループは体の大きなレシピエントに対して二人のドナーからグラフトを提供するdual graft liver transplantationを報告した¹⁶⁾。

3) ドナー死亡と社会への影響

生体肝移植が成人への適応拡大したことにより、右肝グラフトを用いる頻度が多くなってきた。これまで救命しえなかった患者に適応が拡大した一方、ドナーの合併症の頻度が多くなることが問題となってきた¹⁷⁾。2003年5月、急性肝不全の娘に中肝静脈付加右肝グラフトを提供した40代後半の母親が、肝不全のため死亡した¹⁸⁾。摘出肝の病理診断により本例は非アルコール性脂肪肝炎(NASH)であったことが判明した。当時、NASHは日本で周知されていなかったため、通常の脂肪肝として判断されていた。さらに、2006年、硬膜外麻酔によるドナーの下半身麻痺が発表された。ドナーの死亡や下半身麻痺の社会に与える影響は大きく、本邦の生体肝移植数が減少した一因となった可能性がある(Fig.1)。現在では世界各国でドナーの手術指針が検討されている¹⁹⁾。この報告以降、生体ドナーにより負担が大きくなる右肝切除、とくに中肝静脈付加右肝グラフトの適応はより慎重を期すべきだという機運が高まった。

4) 過小グラフト肝移植における術式の工夫

安全な肝移植のためにはグラフト体重比0.8%、標準肝容量の40%以上が必要であり、それ以下のグラフトはSmall for size graft (SFSG)と呼ばれ、難治性腹水、黄疸遷延、感染症を合併(Small for size syndrome)し、移植後生存率が有意に低くなることが報告されている³⁾。左肝は全肝容量の30~40%を占めるため、ドナー体重がレシピエントと同等以下であれば、左肝グラフトは必然的にSFSGとなる。以上の背景から、SFSG対策のために、様々な術式の工夫が試みられてきた。

SFSG syndromeは、肝硬変で増加した門脈血流が、小さなグラフト肝臓に流入することにより血管内皮のshear stressを生じることが機序と考えられている²⁰⁾。そこで、コンプライアンスを改善するために、流出をよくし、流入を調整することが対策の基本である。肝静脈狭窄は多量の胸腹水を伴う重篤な合併症であり、SFSGでは致命的になる。脳死移植の際の全肝グラフトでは、下大静脈と共にグラフトが採取され、この下大静脈と吻合した場合、肝静脈狭窄はまれであるが、グラフト肝静脈と吻合する部分肝移植においては、2~13%の頻度で起こる⁴⁾。肝静脈再建ではOutflow blockが生じないよう十分な吻合口

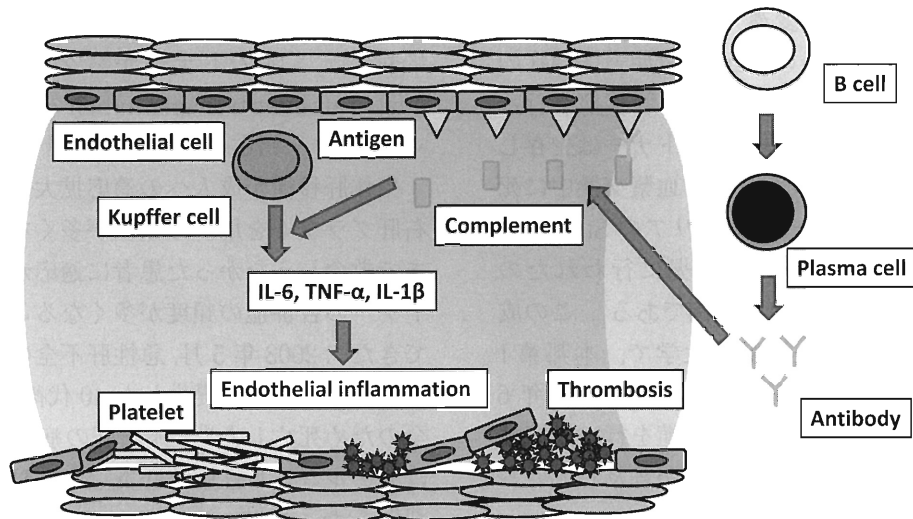


Fig. 2 Mechanism of antibody-mediated rejection

を確保すると共に、肝静脈に捻じれがないようにすることが重要である。血流再開後にグラフト肝は大きく膨らみ、さらに徐々に再生していくが、この過程でも吻合部は容易に捻じれ、狭窄をきたしうからである⁹⁾。肝静脈再建法は、レシピエントの摘出肝から門脈あるいは肝静脈を採取する方法、内頸静脈、外腸骨静脈、大伏在静脈、下腸間膜静脈、卵巣静脈、精巣静脈などの自家静脈グラフトを採取する方法、そして凍結保存同種血管グラフトを用いる方法がある。

門脈血流の調整には3通りの術式がある。A)脾動脈結紮術、B)脾臓摘出術と、C) Porto-caval hemi-shunt 術である。門脈圧亢進症を伴う肝硬変患者の多くは脾腫を伴っており、A、Bの方法により、脾臓からの過剰な門脈血流を減少させることが可能である。Porto-caval hemi-shunt 術は、門脈の一方を下大静脈と吻合することにより、グラフト肝に流入する門脈血流を軽減させ、過剰な門脈圧上昇を回避する方法である。臨床例では標準肝容積の20%の過小グラフトを用いて Boillot らが症例報告した²¹⁾。

これらの術式を組み合わせることにより、安全性は向上し、SFSG 肝移植の適応は拡大してきており、今や成人生体肝移植において左肝グラフトが再び主流を占めるようになってきている¹⁾。

2. 血液型不適合移植の進歩

血液型不適合移植は、脳死移植が主な欧米では、その合併症と成績から緊急避難的手段とされてきた。脳死臓器提供がきわめて少ないことから生体肝移植が発達した本邦では、生体臓器提供者は選択範囲が近親者に限られるため、臓器提供の申し出が

あっても血液型が不適合となる頻度が高くなる²²⁾。血液型不適合移植では通常の臓器移植に見られる細胞性免疫拒絶に加えて、液性免疫拒絶 (antibody mediated rejection: AMR) が問題となる。

AMR は臨床的には術後1~2週間で発症し、1ヵ月以内に肝壊死に陥る肝壊死型と、術後2~3ヵ月で発症し胆管炎を繰り返して半年から数年かけて肝不全に陥る肝内胆管合併症型が主なものである²²⁾²³⁾。AMR は、移植臓器の血管内皮上に発現している血液型抗原にレシピエントの抗体が結合し、補体反応が関与しながら惹起される血管内皮炎が元となって生じる循環障害による移植臓器障害である (Fig. 2)。このような血管内皮炎の結果、循環障害が著しい場合は一気に肝逸脱酵素が上昇しCTで肝壊死が認められるようになる。一方、微小肝動脈のみ障害された場合は、当初は肝機能に異常がなくても1ヵ月後あたりから胆管炎を繰り返すようになり、硬化性胆管炎の様相を呈してくる。

これまでに不適合移植に関わる合併症を予防するためにさまざまな工夫がなされてきた。まず抗ドナー血液型抗体価を下げる目的で、交換輸血、血漿交換、血液濾過法などの血液浄化法が行われた。抗体産生を抑制するために乳幼児を除いて脾臓摘出が行われた。さらに通常の免疫抑制プロトコルに加え、エンドキサンやOKT3、予防的ステロイドパルスなどを用いて免疫抑制を強化する方法が試みられたが、若干の効果があるものの感染症で失う症例が多く、特に成人では1年生存率は2割に満たなかった。

このような状況のなかで、2003年に慶應義塾大学

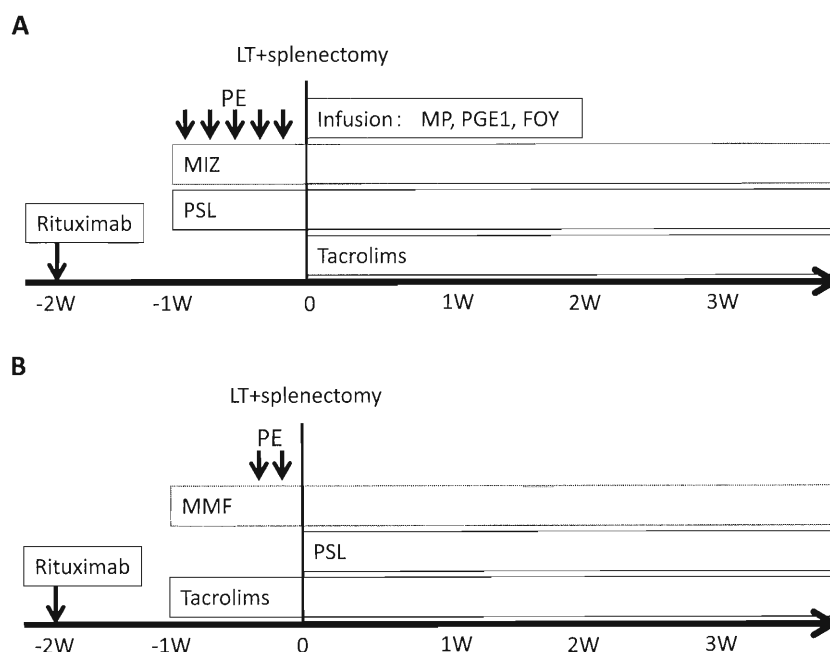


Fig. 3 Pre and postoperative protocol for blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation

A: Protocol in Keio University with portal infusion (Adapted from ref. 24, Tanabe M et al: Transplantation 73: 1959-1961, 2002).

B: Protocol in Tokyo Women's Medical University.

MP: methylprednisolone; PGE1: prostaglandin E1; FOY: gabexate mesilate; MIZ: mizoribine; PSL: prednisolone; PE: plasma exchange; LT: liver transplantation.

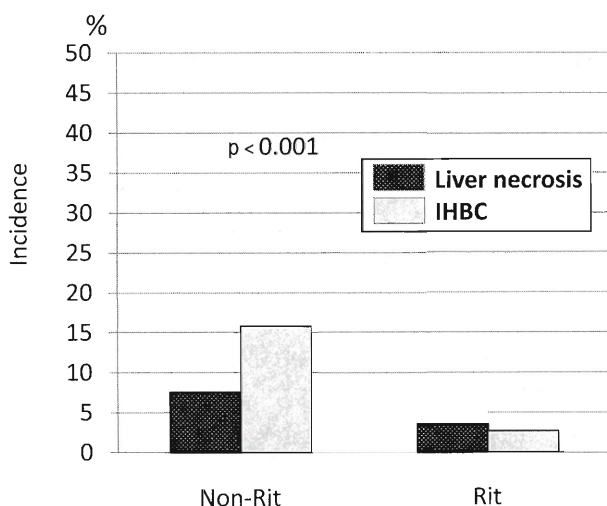


Fig. 4 Incidence of antibody-mediated rejection after blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation

Liver necrosis (black bar); IHBC: intrahepatic biliary complication (white bar).

より門脈持続注入療法の有効性が報告された²⁴⁾。門脈持続注入療法は、門脈にカテーテルを留置し、プロスタグランジン E1, メシル酸ガベキサート, メチルプレドニゾロンの3剤を術中から持続的に投与

する方法で、その機序は、血管内皮炎の局所的な抑制と考えられている (Fig. 3A)。その効果は各施設で確認され、1年生存率も6割を超えるようになった。拒絶反応の際に、門脈圧が上昇し門脈注入のみでは薬剤が肝内に送り込まれないことが発見され、京都大学は、門脈+肝動脈持続注入療法を導入した。その結果、胆管合併症がなくなり肝壊死も致死率が低下し、1年生存率が8割に届いたが、一方では、門脈血栓が高頻度に認められた。そこで門脈血栓を防止するために、脾臓を温存し門脈にカテーテルを留置しない、肝動脈単独持続注入療法が2003年より行われるようになった²⁵⁾。

さらに2004年には、Bリンパ球抑制による抗体産生抑制を目的として抗CD20抗体 (リツキシマブ: リツキサン[®]) が導入されるようになると、術後成績は革命的に向上した²⁵⁾。リツキシマブを術前に1回、成人で300~500mg投与すると、末梢Bリンパ球は3日ほどで低下する。全国集計によると、リツキシマブ非投与群のAMR発症率は25.5%であったのに対し、投与群では6.2%となった²⁶⁾。特にAMRによる肝壊死は16%から2.5%に減少した (Fig. 4)。また、5年生存率は非投与群で48.4%に対し、投与群で

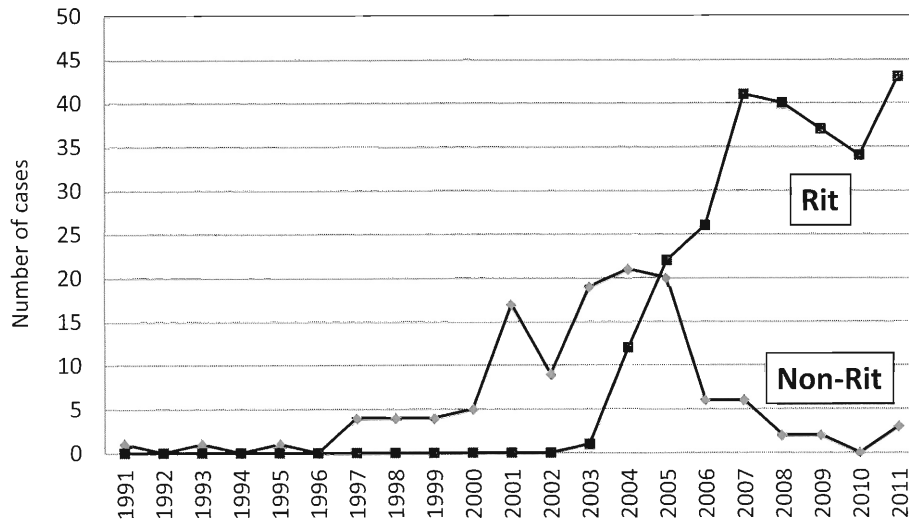


Fig. 5 Number of adults undergoing blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation with or without rituximab prophylaxis annually
Blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation with rituximab prophylaxis (square) or without rituximab prophylaxis (diamond).

69.6%に改善した²⁷⁾。リツキシマブが導入された2004年を境として、血液型不適合移植の施行件数は増加し、2007年以降は、年間40例程度となっている(Fig. 5)。全国集計によると、リツキシマブ導入群1年生存率は80%であり、門脈持続注入療法と脾臓摘出の有無によって4群に分けた生存率はいずれも有意差を認めなかった²⁷⁾。すなわち、門脈持続注入療法も脾臓摘出もリツキシマブ投与群においては生存率の上乗せ効果が証明されなかったことを示している。

Fig. 3Bは現在当科で行っている血液型不適合移植のプロトコルである。当科では、門脈持続注入療法は行っておらず、脾臓摘出は施行している。門脈持続注入療法を施行していない背景には、この療法において20%程度のカテーテル関連合併症を認めることが報告されており、特に門脈血栓は致命的となる場合があるからである。脾臓に関しては、移植後に、Bリンパ球が脾臓で成熟化し、移植臓器の血液型に対する抗体を産生する可能性があること、リツキシマブを使用すれば脾臓摘出は不要であるというエビデンスが不十分であることから、従来通り脾臓摘出を施行する方針としている。現在、リツキシマブの投与は保険適応外であるが、保険適応が認められれば、血液型不適合移植症例は今後さらに増加することが予測される。AMRに対するより効果的な治療法と、感染症発症率を低下させるための適切な免疫抑制療法の確立が今後の課題と考えられる。

3. 免疫応答監視の必要性と可能性

成人生体肝移植において、肝機能の回復が不十分な術後2週間以内に血管合併症や胆管合併症をきたした場合、多くの症例で感染症を併発する。肝移植後早期は急性拒絶反応を防ぐため強力な免疫抑制療法を行わなければならない。この時期の感染制御は極めて困難となる。また、術後早期の重篤な感染症は、肝再生を妨げることが知られており、致命症となる場合が多い。さらに、C型肝炎の再燃、術後胆管炎と急性拒絶反応の鑑別は、肝生検による病理診断においても困難であり、治療方針決定に難渋する場合がある。

この問題を解決するためには、移植患者個々の免疫状態を適切に監視し、至適免疫抑制療法を実践する必要がある。しかしながら、臓器移植後の免疫状態は、免疫抑制剤の血中濃度を指標として経験的に類推しているのが現状であり、免疫抑制剤の減量や中止を安全に判断しうる客観的指標は未だない。そこで、患者個々に対応した至適免疫抑制療法を実施するために、免疫応答を的確に反映した監視法の確立が切望されている。

Ohdanらは、5,6-carboxy fluorescein diacetate succinimidyl ester (CFSE)色素を用いてリンパ球混合試験(mixed lymphocyte reaction: MLR)におけるアロ応答性T細胞分裂の定量解析(以下CFSE-MLR)とマルチパラメーターフローサイトによる解析を組み合わせることで、アロ応答性T細胞の

分裂回数および反応前駆細胞の存在比率とともに分裂T細胞の表面抗原を同時に解析する方法を確立した²⁸⁾。さらに、Ohdanらは肝移植症例53例におけるCSFE-MLRの結果から、術後経過と抗ドナーCD4T細胞、CD8T細胞のStimulation Index、および反応性CD8T細胞のCD25(IL2レセプター)の表出率との関係を解析し、患者の免疫抑制状態を評価するためのアルゴリズムを作成した²⁹⁾。このアルゴリズムの肝移植への臨床導入は平成19年広島大学倫理委員会で承認され10年間の研究期間で実施されており、学会等でその有効性が報告されている。当院においても平成23年にこのアルゴリズムの臨床応用が倫理委員会で承認され臨床に導入されている。

この免疫応答監視による至適免疫抑制療法は、生体肝移植のレシピエント予後向上に対し、多くの可能性を秘めている。急性拒絶反応とC型肝炎再燃の鑑別診断に用いることや、術後の感染症の発症率を低下させる可能性があるだけでなく、肝細胞癌に対する肝移植の成績を向上させる可能性もある。

終わりに

生体肝移植の術式の変遷、血液型不適合移植における合併症予防法、免疫応答監視による新しい免疫抑制療法について概説した。上に述べた側面のみならず、術後C型肝炎予防および再燃に対する治療、高い胆管合併症への対策、肝細胞癌合併移植の適応拡大および癌再発予防など、まだ克服すべき問題は山積している。生体肝移植は、今なおtrial & errorを繰り返しており、術式の工夫だけでなく免疫抑制療法を含めたさらなる治療法の発展が期待される。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告。移植 47：416-428, 2012
- 2) Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K et al: Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. Transplantation 88: 110-114, 2009
- 3) Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K et al: Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. Transplantation 67: 321-327, 1999
- 4) Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J et al: Surgical repair for late-onset hepatic venous outflow block after living-donor liver transplantation. Transplantation 77: 1768-1770, 2004
- 5) United network for organ sharing. <http://www.uno.org/data/about/collection.asp> (accessed on Jan 15, 2012)
- 6) Raia S, Nery JR, Mies S: Liver transplantation from live donors. Lancet 2: 497, 1989
- 7) Strong RW, Lynch SV, Ong TH et al: Successful liver transplantation from a living donor to her son. N Engl J Med 322: 1505-1507, 1990
- 8) Nagasue N, Kohno H, Matsuo S et al: Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. Transplant Proc 24: 1958-1959, 1992
- 9) Haberal M, Buyukpamukcu N, Telatar H et al: Segmental living liver transplantation in children and adults. Transplant Proc 24: 2687-2689, 1992
- 10) Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S et al: Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. Lancet 343: 1233-1234, 1994
- 11) Lo CM, Fan ST, Liu CL et al: Extending the limit on the size of adult recipient in living donor liver transplantation using extended right lobe graft. Transplantation 63: 1524-1528, 1997
- 12) Miyagawa S, Hashikura Y, Miwa S et al: Concomitant caudate lobe resection as an option for donor hepatectomy in adult living related liver transplantation. Transplantation 66: 661-663, 1998
- 13) Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T et al: Right lateral sector graft in adult living-related liver transplantation. Transplantation 73: 111-114, 2002
- 14) Lee S, Park K, Hwang S et al: Congestion of right liver graft in living donor liver transplantation. Transplantation 71: 812-814, 2001
- 15) Lee SG, Park KM, Hwang S et al: Modified right liver graft from a living donor to prevent from congestion. Transplantation 74: 54-59, 2002
- 16) Lee SG, Hwang S, Park KM et al: Seventeen adult-to-adult living donor liver transplantations using dual grafts. Transplant Proc 33: 3461-3463, 2001
- 17) Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K et al; Japanese Liver Transplantation Society: Operative morbidity of living liver donors in Japan. Lancet 362: 687-690, 2003
- 18) 日本移植学会ドナー安全対策委員会：生体肝移植ドナーが肝不全に陥った事例の検証と再発予防のための提言。移植 39：47-55, 2004
- 19) Trotter JF, Adam R, Lo CM et al: Documented deaths of hepatic lobe donors for living donor liver transplantation. Liver Transpl 12: 1485-1488, 2006
- 20) Dahm F, Georgiev P, Clavien PA: Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. Am J Transplant 5: 2605-2610, 2005
- 21) Boillot O, Delafosse B, Méchet I et al: Small-for-size partial liver graft in an adult recipient; a new transplant technique. Lancet 359: 406-407, 2002
- 22) Egawa H, Teramukai S, Haga H et al: Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. Hepatology 47: 143-152, 2008
- 23) Haga H, Egawa H, Shirase T et al: Periportal edema and necrosis as diagnostic histological features of early humoral rejection in ABO-incompatible liver transplantation. Liver Transpl

- 10: 16–27, 2004
- 24) **Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G et al:** Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. *Transplantation* **73**: 1959–1961, 2002
- 25) **Yoshizawa A, Sakamoto S, Ogawa K et al:** New protocol of immunosuppression for liver transplantation across ABO barrier: the use of Rituximab, hepatic arterial infusion, and preservation of spleen. *Transplant Proc* **37**: 1718–1719, 2005
- 26) **Usuda M, Fujimori K, Koyamada N et al:** Successful use of anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for ABO-incompatible living-related liver transplantation. *Transplantation* **79**: 12–16, 2005
- 27) **Egawa H, Teramukai S, Haga H et al:** Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study. *Am J Transplant* **14**: 102–114, 2014
- 28) **Tanaka Y, Ohdan H, Onoe T et al:** Multiparameter flow cytometric approach for simultaneous evaluation of proliferation and cytokine-secreting activity in T cells responding to allo-stimulation. *Immunol Invest* **33**: 309–324, 2004
- 29) **Tanaka Y, Ohdan H, Onoe T et al:** Low incidence of acute rejection after living-donor liver transplantation: immunologic analyses by mixed lymphocyte reaction using a carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester labeling technique. *Transplantation* **79**: 1262–1267, 2005

移植と最先端医療—掲載予定—

執筆者	所属	テーマ	掲載号
江川裕人	消化器外科学	移植 (1) 肝臓	84 (1)
安藤智博	歯科口腔外科学	移植 (2) 歯科口腔外科	84 (2)
田中淳司	血液内科学	移植 (3) 骨髄	84 (3)
馬場園哲也	内科学 (第三)	移植 (4) 脾臓	84 (3)
乾 政志	泌尿器科学	移植 (5) 腎臓	84 (4)
湖之上昌平	腎臓外科	移植 (6) 脾腎同時移植	84 (4)
津久井宏行	心臓血管外科学	移植 (7) 心臓	84 (5)
櫻井裕之	形成外科学	移植 (8) 形成	84 (5)
大和雅之	先端生命医科学研究所	移植 (9) 細胞	84 (5)
大木岳志	消化器外科学	最先端医療 (1) 組織	84 (6)
篠崎和美	眼科学	最先端医療 (2) 角膜	84 (6)