症例報告

脳死肝移植術施行までに登録後 11 年を要した Budd-Chiari 症候群の 1 例

大橋 朋史¹⁾ 富丸 慶人¹⁾ 丸橋 繁¹⁾ 友國 晃¹⁾
浅岡 忠史¹⁾ 和田 浩志¹⁾ 江口 英利¹⁾ 土岐祐一郎¹⁾
森 正樹¹⁾ 永野 浩昭²⁾

¹⁾大阪大学大学院消化器外科学

²⁾山口大学大学院消化器・腫瘍外科学

症例は 44 歳の女性で、24 歳時に Budd-Chiari 症候群と診断され、経過観察されていた。34 歳時に肝硬変の進行のため、脳死肝移植登録（医学的緊急度：3 点）を行った。その後、11 年の移植待機後、44 歳時に肝機能悪化に伴い医学的緊急度を 3 点から 6 点にランクアップし再登録した。その約 1 か月後に脳死ドナーが発生し、脳死肝移植術を施行しえた。手術から 1 年経過した現在、肝機能を含め全身状態良好で、外来経過観察中である。本症例では脳死肝移植を施行することが可能であったものの、欧米と比較して移植待機期間は極めて長いものであった。この長期待機期間は本邦における脳死ドナー不足によるものであり、脳死移植医療における現在の深刻な問題であると考えられた。

キーワード：Budd-Chiari 症候群，脳死，肝移植

はじめに

Budd-Chiari 症候群（以下、BCS と略記）は肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症を引き起こす症候群である。その多くは門脈圧亢進症の進行に伴い肝硬変に至るが、肝硬変が非代償期へと進行した症例では、治療として肝移植術が考慮される¹⁾。しかしながら本邦では、2010 年の改正臓器移植法施行後、脳死ドナー数は依然として不足状態にあるため、脳死肝移植を施行することができずに待機死亡する症例が非常に多く、このことは現在の本邦の移植医療における深刻な問題である。今回、BCS による非代償性肝硬変に対して脳死肝移植が施行可能であったものの、登録から 11 年という極めて長い待機期間を要した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：44 歳，女性

主訴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：前頭葉出血（43 歳時）、本態性血小板血症（詳細不明）

現病歴：24 歳時に BCS を発症し、経過観察されていた。その後、肝硬変の進行を認め、34 歳時に、Child-Pugh 分類 B（7 点）、MELD SCORE 16、医学的緊急度 3 点で脳死肝移植登録を行い、移植待機中であった。43 歳時、特発性細菌性腹膜炎を発症し、内科的治療を行った。その後、肝硬変の更なる進行を認

Fig. 1 Time course of the preoperative laboratory data of total bilirubin.

Table 1 Laboratory data on admission					
Hematology		γ -GTP	88 IU/l	HbsAg	(-)
WBC	9,440/ μ l	ChE	134 IU/l	HbsAb	(-)
RBC	455 $\times 10^4$ / μ l	BUN	16 mg/dl	HbeAg	(-)
Hb	14.2 g/dl	Cre	0.58 mg/dl	HbeAb	(-)
Ht	43%	Na	134 mEq/l	HbcAb	(-)
Plt	33.7 $\times 10^4$ / μ l	K	4.7 mEq/l	HCVAb	(-)
		Cl	100 mEq/l	ANA	(-)
Blood chemistry		CRP	1.14 mg/dl	AMA	(-)
TP	7.4 g/dl				
Alb	2.4 g/dl	Coagulation		Tumor marker	
T-Bil	3.1 mg/dl	PT	60%	CEA	4 ng/ml
D-Bil	2.2 mg/dl	APTT	45 sec	CA19-9	24 U/ml
I-Bil	0.9 mg/dl			AFP	3 ng/ml
AST	46 IU/l	Serology		PIVKA-II	15 mAU/ml
ALT	26 IU/l	IgG	3,044 mg/d		
ALP	495 IU/l	IgA	1,003 mg/d		
LD	317 IU/l	IgM	299 mg/d		

NA: anti-nuclear antibody, AMA: anti-mitochondrial antibody

め、44歳時にChild-Pugh分類C(12点)、MELD SCORE 12で医学的緊急度6点へランクアップした。ランクアップから約1か月後に脳死ドナーが発生し、脳死肝移植目的に入院となった(Fig. 1)。

入院時現症：身長146 cm、体重39 kg。意識清明、黄疸は認めず、腹部は平坦、軟であった。

血液検査所見：ビリルビン上昇、肝胆系酵素の上昇、アルブミン低下、Prothrombin Time低下を認めた(Table 1)。

腹部造影CT所見：肝臓は辺縁鈍、表面不整であり、肝実質は不均一に造影された(Fig. 2A)。肝表面に腹水を認めた。肝静脈は同定できず、下大静脈に閉塞や狭窄は認められなかった(Fig. 2B：矢印)。また、門脈本幹から脾静脈・上腸間膜静脈にかけて血栓を認め、門脈本幹は閉塞していた(Fig. 2C, D：矢印)。

手術所見：ドナーは20歳代、男性、原疾患はくも膜下出血であった。血液型はレシピエントと一致していた。肝臓は摘出前評価にて明らかな異常を認めず、迅速病理組織学的診断では炎症、脂肪化はなかった。

レシピエントは、開腹時に腹水を認め、肝臓は辺縁不整で委縮を認めた。また、後腹膜全体、左胃静脈にかけて側副血行路の発達と脾腫を認めた。肝門部操作を先行し、門脈を切離、右肝静脈、中肝静脈・左肝静脈共通幹を切離し、病的肝を摘出した。ドナーより摘出された全肝グラフトを移入し、ドナー下大静脈とレシピエント下大静脈を側々吻合した。門脈血栓が門脈本幹から脾静脈・上腸間膜静脈合流部まで存在していたことから、ドナーの外腸骨静脈をJUMPグラフトとして上腸間膜静脈および門脈と吻合し、再灌流した。動脈はドナー総肝動脈とレシピエント左肝動脈を吻合した。超音波検査にて血流が良好であることを確認後、ドナー総肝管とレシピエント総胆管を吻合した (Fig. 3)。手術時間は754分、出血量は9,500 ml、冷阻血時間46分、温阻血時間558分であった。

肉眼所見：摘出肝重量は1,375 g、肉眼的には表面全体に大小不同な結節が散在し、肝硬変様であった (Fig. 4A)。断面においても大小不同な結節の混在を認めた。

病理組織学的検査所見：細胞間質の線維化による再生結節を認め、線維性間質には細胆管の増生と炎症細胞浸潤を認めた (Fig. 4B：矢印)。肝細胞性胆汁うっ滞や小葉間胆管内に胆汁栓を一部に認める慢性期うっ血性肝硬変の像に加え (Fig. 4C：矢印)、肝静脈血栓も認められ (Fig. 4B：矢頭)、BCSとして矛盾しない所見であった。

術後経過：免疫抑制剤はタクロリムスとステロイドの2剤併用とした。術後8日目に胆道系酵素と肝逸脱酵素の上昇を認め、肝生検を施行した。その結果は、急性細胞性拒絶反応が疑われたため、タクロリムスを増量し、改善を認めた。抗凝固療法として、術後2日目から低分子ヘパリン投与を開始し、その後はワーファリンへ移行した。術後経過は概ね良好であり、術後63日目に退院となった。退院後1年経過した現在、社会復帰され外来通院中である。

考 察

BCS は肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群であり、有病率は人口 100 万人当たり 2.4 人と非常にまれな疾患である¹⁾²⁾。原発性 BCS と続発性 BCS に分類され、その原因は原発性 BCS では血液凝固異常、血管形成異常、骨髓増殖性疾患などが、続発性 BCS では肝腫瘍などが挙げられる¹⁾。また、発症形式により急性型 BCS と慢性型 BCS に分類される。急性型 BCS は腹痛、嘔吐、急速な肝腫大、腹水などの症状で発症し、急速に肝不全に至り予後不良である¹⁾。慢性型 BCS は多くの場合、無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤などの門脈圧亢進症状を呈し、経過中に肝細胞癌を合併することがある。治療としては原疾患に対する内科的治療に加えて、疾患の進行程度により閉塞血管に対する血管内治療や外科的なバイパス術が選択される。しかしながら、症状が進行し肝不全に至った場合には、現段階では肝移植が唯一の治療選択肢となる³⁾⁴⁾。本症例は慢性型 BCS であり、非代償性肝硬変にまで進行し、肝移植の適応となった。

BCS に対する肝移植の成績は、欧米の報告では 1 年、5 年、10 年生存率がそれぞれ 76%、71%、68%とされており、長期生存率は比較的良好である⁵⁾。本症例は、BCS に対して脳死肝移植の適応と診断したが、生体ドナー候補もなく、脳死肝移植登録から移植施行までには 11 年もの年月を要しており、本邦における絶対的ドナー不足の問題を如実に示している。

本邦では 1997 年の臓器移植法の成立後 13 年の長期経過の後、ようやく 2010 年に改正された。改正臓器移植法の施行に伴い、年間 10 件程度であった脳死ドナー数は年間約 40～50 件まで増加したものの、その後は大きく増加することなく推移している⁶⁾。また、その提供数は欧米に遥か及ばない。肝移植に限定すると、現在、脳死肝移植は年間約 40 例行われており、臓器移植法が施行となった 1997 年から 2013 年までの累計は 231 例である。2015 年 2 月現在、日本臓器移植ネットワークに登録されている肝移植希望者は約 400 名であり、改正臓器移植法施行後も脳死ドナー数の絶対的不足は依然として続いている⁶⁾。実際、登録者の中で、本邦で脳死肝移植を受けることが可能であるのは約 10%に過ぎず、約 40%は残念ながら待機中に死亡している。また、脳死肝移植を施行された症例の平均待機日数は 490 日であり、劇症肝炎を除外すると待機日数は 600 日を超えている。日本ではこのような脳死ドナー不足のため、生体肝移植に頼らざるをえず、脳死肝移植の占める割合は肝移植全体の 10%未満と、世界的に極めてまれな状況にある⁷⁻⁹⁾。

一方、UNOS (United Network for Organ Sharing) の統計によると、米国では 2005 年以降、年間 6,000 例を超える脳死肝移植が行われている¹⁰⁾。現在までの累計は 120,000 例以上に及び、米国では脳死肝移植は日常医療となっている。それでもなお、米国では約 15,000 名の肝移植希望患者が存在しており、約 15%は待機中に死亡している。移植先進国である米国においても絶対的ドナー数は不足しており、その解決のために生体肝移植の導入や MELD システムによる臓器配分の見直しなどが行われている⁷⁾。

以上に述べたように、移植医療において、世界共通でドナー不足が問題となっているが、日本では脳死ドナー数が圧倒的に少ないという面において他国とは大きく異なる。その違いは、医療従事者も含めた国民全体の移植医療に対する知識・情報不足や移植医療のシステムの違いなどが主たる原因であり、早期の解決が望まれる。問題解決に対する海外での参考例としては、現在、人口当たりの臓器提供数世界一を誇るスペインでの「Spanish Model」と呼ばれる臓器移植に関する戦略的な取り組みが挙げられる¹¹⁾¹²⁾。まず、移植医療に対する知識・情報不足の改善という面では、国家機関が大学などの教育機関と協働して、医療従事者への充実した教育プログラムが提供されている。また、国民への正確な情報提供を行うにはマスメディアとの協働は不可欠であり、同国では移植医療に関する 24 時間ホットラインの設置、ジャーナリストを対象とした定期的なミーティングの開催、医療従事者へのマスメディア・コミュニケーションに対するトレーニングなどが実践されている。次に、移植医療のシステムの違いという面で、スペインでは法制上は本人または家族が拒否しないかぎり臓器摘出が可能である方式 (opting out 方式) を採用しており、本人または家族に臓器提供の意思がある場合に臓器提供が可能である方式 (opting in 方式) を採用している日本とは異なっている。また、臓器移植に関する統轄機関である国立臓器移植機関 (Organizacion Nacional de Transplantes ; ONT) を設け、移植コーディネーターの増加や臓器提供における過程の改善、移植に関わる予算の充実などに取り組むことにより、ドナー数を飛躍的に伸ばしている。諸国の文化の違いなどにより、上記のような取り組みが全て日本において実践可能な訳ではないが、他国の成功例を参考にしつつ、ドナー不足解決のために国家全体で改善の努力が必要である。

本症例は BCS の慢性経過で非代償性肝硬変に至り、脳死肝移植を施行可能であったものの、脳死肝移植登録からの待機期間は非常に長く、本邦における脳死ドナー不足の問題提起となる症例であると考えられた。

利益相反：なし

文献

- 1) 厚生労働省消化器系疾患調査研究班. 門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン 2013. 財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター; 2013.
- 2) 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班. Budd-Chiari 症候群全国疫学アンケート調査の解析 (平成 2 年度報告書). 財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター; 1990. p. 117-9.
- 3) 小川 絵里, 笠原 群生, 木内 哲也, 尾池 文隆, 山本 栄和, 田中 紘一, ほか. Budd-Chiari 症候群に対して緊急生体肝移植を施行した 1 例. 移植. 2002;37:177-81.
- 4) 影山 富士人, 高木 正博, 川村 欣也, 小出 茂樹, 室久 剛, 中村 浩淑, ほか. 抗リン脂質抗体症候群に合併した Budd-Chiari syndrome の 1 例. 肝臓. 2001;42:29-33.
- 5) Mentha G, Giostra E, Majno PE, Bechstein WO, Neuhaus P, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a European study on 248 patients from 51 centres. J Hepatol. 2006;44:520-8.
- 6) 日本臓器移植ネットワーク. 臓器別提供数・移植数の累計: 移植に関するデータ [Internet] [cited 2015 Feb 1]. Available from: <https://www.jotnw.or.jp/datafile/offer/year.html>
- 7) 田村 純人, 菅原 寧彦, 國土 典宏. 肝移植の現状: 世界の趨勢と我が国の展望 2009. 移植. 2009;44(5):429-37.
- 8) 永野 浩昭, 丸橋 繁, 小林 省吾, 梅下 浩司, 土岐 祐一郎, 森 正樹, ほか. 脳死肝移植の現状と問題点. 日本消化器病学会雑誌. 2011;108:735-42.
- 9) 丸橋 繁, 和田 浩志, 梅下 浩司, 土岐 祐一郎, 森 正樹, 永野 浩昭, ほか. 脳死移植実施施設での変化. 肝・胆・膵. 2011;63:79-85.
- 10) United Network for Organ Sharing. Transplant trends [Internet] [cited 2014 Dec 1]. Available from: <https://www.unos.org/data/transplant-trends/>
- 11) 絵野沢 伸. ドナー数増加に向けた海外の取り組み. 移植. 2009;44:221-4.
- 12) 瓜生原 葉子. 諸外国における臓器提供推進システム—制度, 組織行動の視点から—. 移植. 2013;48:6-12.

CASE REPORT

A Budd-Chiari Syndrome Case Requiring 11 Years after Registration to Receive Deceased Donor Liver Transplantation

Tomofumi Ohashi¹⁾, Yoshito Tomimaru¹⁾, Shigeru Marubashi¹⁾, Akira Tomokuni¹⁾,
Tadafumi Asaoka¹⁾, Hiroshi Wada¹⁾, Hidetoshi Eguchi¹⁾, Yuichiro Doki¹⁾,
Masaki Mori¹⁾ and Hiroaki Nagano²⁾

¹⁾Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University

²⁾Department of Digestive Surgery and Surgical Oncology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

The patient was a 44-year-old woman who was diagnosed with Budd-Chiari syndrome at the age of 24. As the liver cirrhosis progressed, she was registered for deceased donor liver transplantation at the age of 34. Since the liver function became worse 11 years after the registration, she was re-registered at a higher rank on the waiting list. Fortunately, she could undergo deceased donor liver transplantation one month after the re-registration. She is now alive in good condition one year after the transplantation. Compared with western countries, the waiting period for transplantation is very long in Japan. The shortage of brain-dead donor is the root cause for it and a serious problem for organ transplantation in our country.

Key Words: Budd-Chiari Syndrome, deceased donor, liver transplantation

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2016;49(3):185-191]

Reprint requests: Tomofumi Ohashi Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University
2-2-E2 Yamadaoka, Suita, 565-0871 JAPAN

Accepted: October 27, 2015