—臨床医のために—

移植肝の病理

秋丸 琥甫*・庄司 佑**

日本医科大学外科学第2教室

Pathology of grafted liver

Koho Akimaru* and Tasuku Shouji**

The Second Department of Surgery, Nippon Medical School

はじめに

移植された肝臓は、直後から常に肝不全に陥る危険に晒されている。これを、初期移植肝不全、拒絶反応、感染症、原疾患の再発、薬剤による副作用に分け、各々の病態と組織学的所見を中心に述べる。

1. 初期移植肝不全 (primary graft failure)

術中から、種々の原因で起こる移植肝機能不全で再移植を必要とする。原因には、臓器保存傷害、ドナー生前の肝疾患、血流再開傷害、不完全な手術手技、超急性拒絶反応、エンドトキシン血症が挙げられる。

(1) 臓器保存障害 (preservation injury)

脳死ドナーの管理と臓器採取の手技の向上(写真1)により、温阻血時間が短縮され、臓器保存時間は冷阻血時間に等しくなり、さらに UW 液など保存液の改良で飛躍的に延長した。組織学的には、冷保存により小葉中心性に肝細胞の膨化、胞体の稀薄化、および類洞内皮の傷害がみられる。

(2) ドナー生前の肝疾患

手術が完全でも、ドナーの生前に肝疾患があれば移植肝は肝機能不全となる。そこで、移植直前の肝生検(写真2)で悪性疾患、瀰漫性の再生や過形成、慢性活動性肝炎があれば使用されない。重症の脂肪肝も使用されない。限局性結節性過形成は、小さい場合には切除して使用される。

(3) 血流再開傷害 (reperfusion injury)

冷保存された移植肝を電顕でみると Kupffer cell が傷害され sinusoidal lining cell が露出している。これ

写真1

写真1 ドナー手術。Heart beating で正中にて開胸開腹し、肝臓を十分に遊離する。門脈と腹部大動脈にカニューレションした後、下行大動脈遮断と同時に下大静脈を切開し、4℃の UW 液 (University of Wisconsin で開発された灌流保存液) でそれぞれのカニューレより 2,000 ml/ ずつ灌流する (肝臓は合計 4,000 ml/ で冷却灌流される。).

写真2

写真2 直前肝生検 (zero biopsy). レシビエント手術開始前に同室の back table で行われる移植肝の脈管トリミングに先立ち、移植に適する肝臓であるか否か (ドナー生前の疾患の有無) を針生検標本から迅速診断する。

は類洞の抗血栓環境システムの破壊で、血流再開の際に凝血を生じ易くなる。凝血は微小循環傷害をひき起こし、さらに白血球が集まって free radical を出す。組織学的には血流再開後、数時間で血管周囲や Glisson 鞘周囲に凝固壊死が生じ好中球浸潤、好酸性小体が出現すれば、術後肝機能低下の前兆である。肝機能の評価は臨床的に胆汁産生と血液凝固能を指標とする。

(4) 不完全な手術手技

初期移植肝不全を起こす成人例の 10%、小児例の 30% は手術手技上の合併症が原因で、通常は血栓に因る血管吻合部の狭窄が原因である。動脈血栓は動脈の直径が 3 mm 以下の症例や、吻合部分を修正した例、あるいは代用血管を使用した際に生じやすく、再移植しなければ死亡率は高い。吻合部の動脈壁のはつれ、

*助教授, **教授

壊死、解離がみられる。動脈血栓はドップラーUSで診断されるが、必ずしも全例が肝不全になるとはかぎらず、20～30%は無症状である。しかし、有症状では重症の肝機能障害、肝硬変、膿瘍形成、胆管壊死、肝内の胆汁貯留、腹膜炎、さらに肝内胆管狭窄（硬化性胆管炎に似る。）を起こす。組織学的には肝動脈周囲の肝細胞の腫大、細胆管増生、胆汁塞栓、細胆管炎（保存傷害の所見に似る。）である。門脈血栓症は肝動脈ほど多くは見られないが、以前に門脈シャント術や脾摘を受けた例に発症しやすい。血栓が自然融解する場合もあるが、多くは継続的に門脈圧亢進を伴い、肝は虚血性病変に陥る。動脈血栓症にみられるような広範な梗塞はまれで、むしろ小葉中心性の肝細胞萎縮と類洞の拡張、さらに肝細胞の集団脱落が特徴的で、再移植が必要となる。肝上部IVCの狭窄ではBudd-Chiari症候群を発症し、組織学的には小葉中心の鬱血と萎縮をみる。

(5) 超急性拒絶反応 (hyperacute rejection)

超急性拒絶反応はドナー抗原に対する既存の抗体によって移植後数分で、しかも、ABO不適合の症例に起こりやすいが、肝移植では心臓や腎臓の場合に比較し、その発症頻度は低い。これは、肝臓では傷害が相当進行しないと症状が出にくいために診断時機を逃しやすく、また原因となる抗体の相当量が術中の大量出血と輸血で流出するからと思われる。超急性拒絶反応では、閉腹前から肝臓の色と硬さが変化し、止血困難となり、術後も創出血や脳症がみられる。アンギオでは、閉塞は無いが全体に内腔の狭小化と痙攣がみられる。再手術の所見は移植肝が腫大したチアノーゼと斑状の壊死部分を認め、肝被膜は破れて出血している。組織学的に赤血球のsludging、好中球のclustering、フィブリンの類洞への沈着がみられる。Disse腔に局所的な出血がみられ、肝細胞は孤立性に好酸性壊死を呈する。48時間以内には鬱血、出血、凝固壊死を認め、門脈と中心静脈の壁はフィブリン様変性する。静脈の内皮細胞は腫大し、フィブリン血栓で閉塞される。壊死性動脈炎の所見もみられる。免疫染色で類洞、静脈、動脈にIgG、IgM、Clq、C3、C4が染まる。再生の所見として細胆管増生が2～3日で出現する。

(6) エンドトキシン血症 (endotoxemia)

Kupffer細胞によるendotoxinの除去は無肝期には行われないので、endotoxinが免疫細胞や内皮細胞に直接作用し、種々のサイトカインが出る。これらは発熱、ショック、血管の拡張と収縮、平滑筋収縮、凝固

異常、血管内膜炎、組織壊死を引き起こし、初期移植肝不全の原因となる。

2. 拒絶反応 (rejection)

拒絶反応はレシビエントが非自己である移植抗原に対して起こす免疫反応で、超急性、急性、慢性に分けられる。超急性拒絶反応については前述したので割愛する。

肝臓は血管と類洞の内皮細胞、Kupffer細胞、胆管上皮、肝細胞、基質、Ito細胞、ドナーの白血球などから成り、移植抗原も様々である。内皮細胞、Kupffer細胞、白血球、胆管細胞は主要組織適合抗原系のclass I抗原(HLA-A, B, C抗原)を表わし、class II抗原(HLA-D, DR抗原)は内皮細胞、白血球、Kupffer細胞、にも表現される。しかし、肝細胞にはどちらの抗原も認められない。

(1) 急性拒絶反応 (acute rejection)

急性拒絶反応では、主に血管内皮と胆管がリンパ球の攻撃目標となり、class I抗原の関与が考えられる。以下、主な所見を3つ述べる。

1) Glisson鞘内細胞浸潤：リンパ球を主体とした（多核白血球や好酸球は少ない。）細胞浸潤は、軽度の限局したものから弥漫性の反応で脈管を閉塞する重症のものまで、様々である。細胞浸潤に好酸球がみられるのが特徴的である。

2) 胆管傷害：胆管細胞がclass I抗原を持つために拒絶反応の目標となって、胆管傷害を引き起こす。組織学的には胞体内空胞化、核の大小不同、多形性、重積性、さらには胆管細胞または胆管の消失をみる。小葉間にある細動脈と伴走する胆管が重要で、増生した細胆管は診断に役立たない。

3) 静脈内皮炎：これは急性拒絶反応の所見中最も特異的で、血管内皮にリンパ球が付着している所見と、内皮が基底膜から持ち上げられている所見がある。未治療の拒絶反応症例の肝生検材料を丹念に観察すれば約90%にみられるが、部分的なので、肝生検材料中に中心静脈が無ければ得られない。内皮炎は拒絶反応の治療により消失する（治療例の40%以下に認める）。

拒絶反応の診断に上記の三大所見は重要であるが、内皮炎の所見が得れなくとも、50%以上の胆管が傷害を受け細胞浸潤を認めれば拒絶反応とみなす。また、胆管障害が50%以下でも細胞浸潤があり、内皮炎が揃えば拒絶反応とする。胆管障害が軽度の例では、胆管より血管が攻撃目標となっている。

i) 非特異的所見：拒絶反応の診断や予後の判定に役立たない非特異的所見としては、最もよくみられるのが細胆管内胆汁鬱滞で、術後早期に拒絶反応以外では薬物による副作用でみられる。次は保存時傷害でも血行障害でも起こる肝細胞の膨化と壊死で、拒絶反応でも進行すると肝細胞上にもリンフォカインの影響でclass I抗原が出現し攻撃目標となるので、肝細胞は巣状に炎症、壊死に陥る。

ii) 治療上の意義：血管炎、およびそれによる中心性の小葉傷害、さらに胆管の減少は予後の評価に有用で、すべて揃えば重篤な拒絶反応だが、最初から出現するとは限らず、免疫抑制中の肝生検で進行性とあれば、免疫抑制を強化する。

急性拒絶反応の治療にはプレドニゾン、抗リンパ球抗体、あるいはモノクローナル抗体 (OKT 3) が使用され、劇的に効く場合は治療開始後1週以内に拒絶反応の所見がすべて消失するが、多くの例は改善を認めても効果は完全ではない。最初に改善する所見は内皮炎、次に胆管炎と胆管傷害、最後が Glisson 鞘内細胞浸潤である。治療は肝の傷害の程度を臨床医と病理医が把握して行いが、胆管傷害が著明に減少し、血管内皮のリンパ球も殆どみられなくなれば、治療を打ち切る。

(2) 慢性拒絶反応 (chronic rejection)

慢性拒絶反応は、急性拒絶反応が可逆性であるのに対し、不可逆性の細胞性免疫反応で、肝不全で再移植を必要とする。

i) 診断所見：慢性拒絶反応は急性拒絶反応を抑制出来なかった結果と考えられ、診断は急性反応より難しく、臨床所見と病理所見の情報が必要である。慢性拒絶反応を起こした移植肝の切除例や、剖検例で得られる組織所見は閉塞性動脈内膜炎と、そのために生じる虚血性傷害である。これは、繊維化や硬変あるいはVBDS(胆管消失症候群)を合併する。傷害血管は比較的太い動脈で内腔は、内膜下に脂肪が詰まった組織球の集簇、あるいは繊維組織により狭小化する。組織球の集簇は黄色で動脈硬化の様である。動脈内膜炎は肝全体の中でも一部にしかみられない場合があり、肝生検で本所見を得にくい。肝細胞の脱落や膨化変性、繊維化、胆管消失はよくみられる。肝細胞は慢性虚血の結果、リボフスチン色素を多量に含み巨細胞化し再生活動を思わせるが、特に小葉の中心部にみられる。繊維化は虚血部分に発生し、細胞周囲によく認められる。また、微小な結節状硬変も起こるが、不可逆性変化と断定出来ない。しかし、いかなる治療にも抵抗す

る肝機能悪化例では、慢性拒絶反応を考える。さらに泡沫状組織球の集簇が類洞に見られる場合も慢性拒絶反応を考えるが、これはPBCの様な長期の胆汁鬱滞でも得られる所見である。また、肝細胞の虚血性変化は動脈吻合部の狭窄でも起こるので、鑑別を要する。

(3) 胆管消失症候群 (vanishing bile duct syndrome, VBDS)

VBDSは不可逆性の拒絶反応の一つのタイプで、腎移植における慢性尿管間質での拒絶反応に相当し、胆管消失の特異性は明確ではないが、これがあると再移植の適応とされてきた。しかし、VBDSでも可逆性である、との報告では急性拒絶反応の所見に加えて胆管が消失し、血清ビリルビン値の極度の上昇を認めたが、その後に胆管が細胆管の増生を伴って認められている。したがって、VBDSの所見のみで不可逆性の拒絶反応で再移植の適応ありとは言えず、黄疸の他に蛋白合成能や解毒能の明らかな低下が認められなければ再移植とはならない。

(4) 拒絶反応と他の免疫反応との比較

拒絶反応と他の免疫反応、すなわち graft versus host reaction disease (GVHD), primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC), および chronic active hepatitis (CAH) での組織像は共通の所見を認める。

慢性のGVHDでは胆管が標的で肝細胞の傷害は乏しく、また血管内膜炎もまれである。これがVBDSは慢性のGVHDであろう、とも言われる所以である。しかし、急性のGVHDは肝細胞傷害をよく起こすので、拒絶反応とは異なる。

PBCも炎症細胞浸潤と胆管傷害を伴うので、移植後のPBCの再発と拒絶反応とは鑑別困難である。しかし、血管内膜炎は初期のPBCではまれである。また、PBCの胆管傷害でも特有な好酸性の層状上皮は拒絶反応にはみられない。さらに、肝生検で拒絶反応が一度も認められない長期観察症例で抗ミトコンドリア抗体が再出現すれば、移植後のPBCと断定できる。しかし、拒絶反応を100%否定できないので、免疫抑制剤で拒絶反応とPBCの再発を抑える。一般に、早期に拒絶反応を起こす例ではPBCも起こしやすく、逆に早期に拒絶反応を起こさなければPBCも数年間は起きにくい。

PSCとCAHも拒絶反応での胆管傷害に似るが、胆管が消失することはなく、傷害の程度も拒絶反応やPBCほど強くない。

3. 感染症

拒絶反応を抑えようとすれば感染に対する抵抗力は弱くなるが、拒絶反応と感染とでは感染の方が怖い。以下、代表的なウイルス感染症につき述べる。

レシピエントが B 型肝炎ウイルスの慢性感染による肝硬変症であった場合は、B 型肝炎は再発する（通常は移植後 6～8 週で発症するが、発症前に肝細胞の胞体内に B 型肝炎ウイルスの core antigen を認める。その後小葉中心にリンパ球が出現し、肝細胞の膨化や壊死がみられ発症する。）、しかし、劇症肝炎で移植した場合は、再発の頻度が少ない。これは、移植肝の感染はあっても免疫抑制剤で肝炎と肝不全の発症が抑えられるからと言われる。しかし、レシピエントは永久にウイルス・キャリアーであるから、免疫抑制を止めれば肝組織は大量壊死に陥る。炎症細胞による胆管と血管内皮細胞の傷害が認められないので、急性拒絶反応と鑑別可能である。

C 型あるいは non-A non-B 肝炎では症状やラボ・データ上の異常は 6 週以降に出現し、小葉の所見が主である。急性拒絶反応とは、潜伏期間内に発症、あるいは胆管傷害が強ければ鑑別できるが、軽度の拒絶反応の場合には鑑別困難となる。

サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は移植後 3～8 週によくみられ、最も重篤である。組織学的には肝臓のどの細胞も侵され、核内や胞体内に封入体が見られ、小葉は限局性の壊死に陥る。診断には CMV の免疫染色が有用である。治療は免疫抑制を軽減し、免疫グロブリン、さらにガンサイクロヴィルを使用すれば回復可能である。

ヘルペスはより早期に発症し、早期診断と適切な治療をしなければ肝は広範な壊死に陥る。組織学的には小葉構造は崩壊し、凝血壊死、擦りガラス状の核、核内封入体、多核細胞などがみられ、免疫染色でウイルス抗原が検出される。

アデノウイルス肝炎は小児によくみられ、通常は移植後 20～30 日で発症する。組織学的には、肉芽腫様の組織球の集合と特徴的な核内封入体が見られるが、肝細胞壊死はヘルペスほどではない。診断に免疫染色が有用である。

EB ウイルス (EBV) に感染すると、伝染性単核症の症状から重症のリンパ増殖症 (B cell lymphoma) に至るまで種々の症状が出現する。末梢血では非典型的リンパ球増多が見られるが、移植肝の組織はリンパ球浸潤から広範な肝細胞壊死、あるいは悪性リンパ腫に

似た像まで様々である。免疫染色で EBV 抗原が証明される。治療は免疫抑制剤の中止か減量、およびアサイクロヴィルによる抗ウイルス療法である。

4. 原疾患の再発

レシピエントの移植前の肝疾患が移植後に再発する例はまれでなく、胆道閉鎖症や α 1-アンチトリプシン欠損症以外の疾患、とくに悪性腫瘍はよく再発する。ほとんどの肝悪性腫瘍（肝細胞癌と胆管癌）は高頻度に再発するが肝細胞癌のなかでも fibrolamellar variant（線維層状型）と肝芽腫は再発する頻度が少ない。したがって、悪性腫瘍は移植の適応外とする施設が多い一方で、肝移植術後長期生存もあるので絶対的非適応と言い切れない。

B 型肝炎は前項で述べたが、通常はほとんどが再発するが劇症型では再発し難い。劇症型の多くはキャリアーの状態で行進するが著しい臨床所見を呈すること無く、ほとんどの施設が劇症型は肝移植の適応としている。

PBC（既述）は再発し、PSC（既述）や Budd-Chiari 症候群もまれに再発するが、移植の適応から外れるほどではない。

5. 薬剤による副作用

サイクロスポリン A (CsA) アザチオプリン (AZA)、抗生剤、および IVH などは肝毒性がある。組織学的には好酸性細胞浸潤の目立つ過敏性反応がみられる。また、肝細胞傷害が薬物の副作用に特徴的であるので拒絶反応との鑑別に有用である。CsA の肝毒性は腎毒性ほどではない。腎移植症例に CsA を使用した場合、20～50% が肝機能に異常を認める。肝毒性のほとんど (80%) は一過性で、再発もある。細胆管の著しい胆汁鬱滞が高率にみられ、まれに胆石の発生もみられる。しかし、AZA のみ使用例にも CsA 使用例と同頻度で胆汁鬱滞が認められる。AZA による肝毒性では肝小葉の中心から膨脹性に変性し、胆汁鬱滞、中等度の非特異的な Glisson 鞘内の細胞浸潤を呈する。しかし、胆管や血管の内膜の損傷を伴わないので、CsA の場合と同様、拒絶反応と鑑別できる。

ステロイドの毒性によって肝の脂肪変性と結節性再生性過形成を引き起こし、肝腫大や腹水、黄疸を認めるが、重篤とはならない。

抗生剤では、胆管障害や Glisson 鞘内の細胞浸潤がみられるので、他の薬剤以上に拒絶反応との鑑別診断

が難しい。さらに、血管内膜炎も起こる。

IVH による移植肝の障害は成人ではまれで重症度も軽いが、新生児ではまれでない。組織学的には脂肪変性、胆汁鬱滞、胆管増生、Glisson 鞘内の多核球細胞浸潤など、胆管閉塞の所見に似る。また、Kupffer 細胞

中に PAS 陽性物質を認める。IVH 施行例で移植後に黄疸が出現し、肝生検で明らかな中心性膨張性変性と胆汁鬱滞を認めても、IVH を中止すれば臨床的にも組織学的にも改善する。

(受付：1992 年 7 月 7 日)