4. 劇症肝炎に対する肝移植の適応と成績

三田 篤義 橋倉 泰彦 宮川 眞一

要 旨：血液浄化療法の進歩と肝移植の導入によって、劇症肝炎に対する治療法は新たな展開を迎えている。肝移植については、国内において緊急肝移植として選べる術式は生体肝移植にほぼ限られている現状にある。その診療にあたる医療スタッフは、肝移植への適応と禁忌を見きわめ、病状の進行を最小限にとどめるための努力をしながら、ドナー候補者を含めた患者家族とのインフォームド・コンセントと術前準備を行う必要がある。本稿では、これらの点について述べるとともに、国内外での肝移植成績について記述した。可及的早期からの移植施設との連携は、肝移植による救命のために重要である。

索引用語： 生体肝移植 血液浄化療法 インフォームドコンセント

1. はじめに

血液浄化療法の進歩と肝移植の導入によって、国内における劇症肝炎の治療は新たな展開を迎えている。表1に劇症肝炎に対する内科的治療の救命率を年次別に示した。1990年代前半までと比較して、近年の内科的治療による救命率には、急性型、亜急性型の両者で改善傾向が認められ、血漿交換、持続血液濾過透析、ステロイドパルス療法、免疫抑制療法などがこれに貢献してきたものと考えられる。しかし、亜急性型の救命率は約25%と依然として低い。一方、表2には劇症肝炎とlate onset hepatic failureに対する内科的治療と肝移植の両者による救命率(2002年)を示す。こちらの成績からは、とりわけ亜急性型劇症肝炎とlate onset hepatic failure患者の救命率向上のために、肝移植の果たし得る役割の大きさがうかがわれる。

本稿では、劇症肝炎治療として肝移植を考慮する際の適応判断、患者および家族に対する情報提供、肝移植までの術前管理の要点を述べ、合わせて国内外における肝移植成績を記述する。

2. 肝移植の適応基準と適応禁忌

劇症肝炎に対する肝移植適応基準は、これまでに国内外から提唱されてきた。海外の適応基準を国内の症例に適用しても正診率は低いことが知られ、これは、欧米においては自殺企図でアセトアミノフェンを大量に服用して発症する劇症肝炎が多いことや、血液浄化療法を日本ほど積極的に行わないことなど、劇症肝炎

表1 劇症肝炎に対する内科的治療の年次別生存率

年 次	急性型(%)	亜急性型(%)
1986—1988	30.5	15.7
1989—1992	42.2	17.8
1993—1995	46.9	9.7
1998	51.1	25.6
1999	62.7	29.5
2000	48.8	17.0
2001	48.0	21.4
2002	57.1	23.3

の原因や治療法の差異が関与すると考えられている¹⁾。

劇症肝炎症例の一部が内科的治療で救命し得るという事実(表1, 2)を踏まえると、予後予測をいかに早期かつ正確に行うかが肝移植適応基準には求められ、現時点で有用とされてきたのが日本急性肝不全研究会による肝移植適応のガイドライン(表3)である。このガイドラインは、治療開始(脳症発現)から5日後に予後の再予測を行うことによって、内科的治療に反応する症例の見きわめを行おうとするものである。ただし、B型肝炎ウイルスによるhyperacute liver failure²⁾に代表されるような治療開始後5日以内に肝移植を必要とする病態では、適応判断においては5日後の再評価を待つべきでないことが同研究会からも強調されている。このガイドライン作成のためのデータは1990年代前半の症例から得られたものであり、内科的治療の進歩に伴って、当初は82.5%であった正診率が、1998年～2001年の肝移植非実施例を対象としたもの³⁾では、

表2 劇症肝炎および late onset hepatic failure の救命率

治療法	急性型 (n=53)	亜急性型 (n=64)	late onset hepatic failure (n=10)
内科的治療	57.1% (24/42)	23.3% (10/43)	0.0% (0/6)
肝移植	63.6% (7/11)	76.2% (16/21)	75.0% (3/4)
全体	58.5% (31/53)	40.6% (26/64)	30.0% (3/10)

表3 劇症肝炎に対する肝移植適応のガイドライン(日本急性肝不全研究会 1996年)

I) 脳症発症時に次の5項目のうち2項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う

1. 年齢>45歳
2. 亜急性型
3. プロトロンビン時間<10%
4. 血清総ビリルビン濃度 ≥ 18 mg/dl
5. 直接/総ビリルビン比 ≤ 0.67

II) 治療開始(脳症発現)から5日後における予後の再予測

1. 脳症がI度以内に覚醒,あるいは昏睡度でII度以上の改善
2. プロトロンビン時間が50%以上に改善

以上の項目のうちで,認められる項目数が

2項目の場合:生存と予測して肝移植の登録を取り消す

0または1項目の場合:死亡と再予測して肝移植の登録を継続する

急性型で69.5%,亜急性型で80.4%であった。特に問題となるのは,急性型でのsensitivityが60%以下で,「死亡する症例を生存と誤って予測してしまう」点,亜急性型でのspecificityが40%と低く,「救命できる症例を死亡と誤って予測してしまう」点,ならびに「5日後における再評価による正診率の向上がほとんど見られない」点である³⁾。

適応禁忌に関しては,高齢者(70歳以上),重篤な心肺疾患,多臓器不全など,耐術が困難と考えられる症例を適応外とする点については合意が得られている⁴⁾。肝性脳症(stage 1~4)の重症度については,stage 3までであれば通常禁忌とはならない。一方,呼吸停止と対光反射の消失を来した不可逆的脳血流不全への肝移植は禁忌である。問題となるのは両者の間にある昏睡状態,特に深昏睡である。肝移植の実施にあたっては,術後に神経学的後遺症が残る可能性について十分に検討し,それを患者家族に説明する必要がある。その上での患者家族の明確な希望が移植実施の必要条件である。脳血流不全が不可逆的か否かを頭部CTや脳波で正確に予測することは困難なため,その評価に頭蓋内圧モニタリングが用いられることがある。これは,頭蓋内圧モニタリングによりcerebral perfusion pressure(平均動脈圧-頭蓋内圧)40 mmHg以下が2時間続い

た症例⁵⁾では不可逆的脳障害を来している可能性が高く,肝移植の適応判定に有用との根拠による。しかし,その有用性の一方で,頭蓋内圧の変動が大きく必ずしも臨床所見と一致しない場合があるとの指摘⁶⁾や,センサー留置による出血などの合併症が10%,死亡が2%と高率にみられるとの報告⁷⁾があり注意を要する。われわれは,深昏睡で平坦脳波を来して適応判定に苦慮する症例に対してのみ,出血傾向が若干改善される血漿交換後に頭蓋内圧センサー留置を行い,モニタリングと適応判断を行っている。

もう一つの禁忌となり得る因子は感染症である。細菌感染症では,明らかな肺炎像を認める症例や,敗血症性ショックに陥った症例は禁忌であるが,感染の臨床症状がなく,単に動脈血細菌培養が陽性である場合には直ちに禁忌とはせず,適切な抗生剤投与を行いながら引き続き適応を検討する。また,真菌感染症,特にアスペルギルス感染症の合併は,免疫抑制下での有効な治療薬がないことから禁忌である。しかし,肺炎像の明らかなものを除いて,アスペルギルス感染症の存在を正確に診断することは容易ではなく,細菌培養,胸部CT検査,血中 β -Dグルカン,血中アスペルギルスPCR検査を繰り返して行う。なお,アンチトロンビン製剤などの血液製剤に β -Dグルカンを高濃度に含むも

のがあるため、薬剤選択や薬剤投与と採血時期とのタイミングに留意する必要がある。感染症の合併は、劇症肝炎に対して行われたステロイドや免疫抑制剤の投与と感染症合併との間に密接な関連があることから、すでにこれらの投与がなされた症例では特に注意が必要であり、また肝移植を前提としている症例には、これらの薬剤の投与を可能な限り控える。

3. インフォームド・コンセント

緊急の状況下で、肝移植という選択肢を劇症肝炎の患者家族に提示することが妥当か否かについては症例によって異なるものと考えられる。実現可能性の低い脳死肝移植への登録を勧めることについての躊躇、生体肝移植を提示することによる家族への精神的圧迫の可能性など、提示にあたっては十分な配慮が求められる。しかし一方で、より早期の提示を強く求めた患者の遺族が存在する事実もある。限られた時間内であるからこそ、適応、禁忌、手術成績を踏まえながら、種々の内科的治療とともに肝移植を一つの選択肢として早期に示す必要はあるものと考えられる。また、たとえ情報提供の目的のみであっても、移植施設からスタッフの往診をはじめとする協力を要請することは有用である。

なお、劇症肝炎に対する肝移植の保健適応はこれまで小児症例のみに認められていたが、2004年1月より成人症例に対しても適応追加となった。緊急の状況下で、1,000万円前後の経済的負担についても考えなくてはならなかった従来と比べると、患者側の負担の軽減は精神的にも多大である。

4. 術前管理と移植準備

肝移植を行う可能性のある症例に対しては、移植の時機を逃さないためにも、内科的集中治療と並行して迅速に術前準備と適応評価を行う。術前検査と術前準備の具体的事項については、移植施設による若干の違いがあるため、この点からも、緊急での患者搬送が可能な移植施設と早期から連携をとることが望ましい。

劇症肝炎例において感染症のリスクが高いことは前述した。劇症肝炎例における菌血症、真菌感染症の合併率がそれぞれ26%、32%との報告があり⁸⁾、グラム陰性桿菌もカバーする抗生剤投与やアムホテリシンBの含嗽・内服などを予防的に行う。

また肝性脳症については、消化管出血、電解質異常、アルカローシス、腎不全、感染症、催眠薬投与、便秘および肝不全による低血糖は、いずれもが肝性脳症を誘発し得る因子である。頭蓋内圧亢進に対しては、頭

表4 劇症肝炎に対する肝移植の成績

著者(文献番号)	報告年	症例数	1年生存率
脳死肝移植			
Peleman(11)	1987	13	54%
Emond(12)	1989	19	58%
Munoz(13)	1990	18	65%
Castells(14)	1993	28	69%
Ascher(15)	1993	35	92%
Bismuth(16)	1995	116	68%
Adam(17)	2000	2314	61%
生体肝移植			
Miwa(18)	1999	14	90%
Uemoto(19)	2000	34	59%

蓋内圧を上昇させないために20～30度頭部を挙上させて臥床位とし、必要に応じて気管内挿管し、呼吸回数を増やしてPaCO₂を低め(30 mmHg前後)に維持する。血漿交換、マンニトールあるいはグリセリン投与、チオペンタール投与の頭蓋内圧亢進に対する有用性が知られている一方、ステロイド投与の有用性は確認されておらず⁹⁾、むしろ前述のような感染症のリスクからステロイド投与は避けるべきである。また、気管内吸引をはじめとする処置において刺激を避けることも重要である。

5. 国内における劇症肝炎に対する肝移植の現状

これまでに国内で生体肝移植が施行された2,204例中、劇症肝炎症例は263例(12%)であった¹⁰⁾。これは国内で生体肝移植が開始されて13年を過ぎた時点での集計結果である。年間1,000人とされる劇症肝炎患者とそれに対する内科的治療の救命率を考えると、この肝移植症例数はおそらく少ないものと考えられる。生体ドナーの存在など生体肝移植のための条件を満たす可能性のある患者が、肝移植に関する情報提供を(家族も)受けることなく死亡するという事例を減らす努力が必要と考えられる。この点において、2001年の集計で、急性型の67.8%、亜急性型の78.6%で担当医が肝移植を考慮したと報告されている³⁾ことは、わが国の劇症肝炎治療における前進である。また生体肝移植例の生存率は、1年72.0%、3年71.0%、5年68.5%、10年68.5%であり、これは1990年以降に報告された欧米の脳死肝移植による成績とほぼ同等である。主な報告による劇症肝炎に対する肝移植の成績を表4に示す。

本邦では1997年に臓器移植法が施行され、1999年2月に国内初の脳死肝移植が行われてから2005年3月ま

でに 28 例の脳死肝移植が行われた。劇症肝炎はこのうちの 4 例であった。脳死肝移植登録において劇症肝炎は医学的緊急度が最高位となるので、脳死ドナーが発生した場合に血液型が適合すれば第 1 候補となる可能性は高い。しかし臓器提供が少ない現状では、劇症肝炎で脳死登録をしても臓器提供を受けられずに死亡する患者が多く、脳死肝移植増加への努力は依然として重要な課題である。なお、脳死肝移植を希望する場合には、脳死肝移植実施施設(2005 年 4 月の時点で以下の 14 施設：北海道大学、東北大学、新潟大学、信州大学、東京大学、慶應義塾大学、名古屋大学、名古屋市立大学、京都大学、大阪大学、岡山大学、広島大学、九州大学、長崎大学)に連絡し、診察とインフォームド・コンセントがなされ、肝移植の適応があると判定されれば、脳死肝移植適応評価委員会(委員長：清澤研道 信州大学教授)で適応および医学的緊急度が評価される。特に緊急症例に対しては脳死肝移植適応評価委員会が迅速に対応している。

6. おわりに

これまでに述べてきた現状の中で、わが国において内科的治療で救命が困難と判断された劇症肝炎に対する現実的な第 1 選択は生体肝移植である。しかし、生体肝移植のためには、生体ドナーが存在することをはじめ、いくつかの必要条件があることも事実である。医療スタッフは、これらの状況を踏まえつつ、肝移植への適応と禁忌を見きわめ、病状の進行を最小限にとどめるための努力をしながら、ドナー候補者を含めた患者家族とのインフォームド・コンセントと術前準備を行う必要がある。

文 献

- 1) 武藤泰敏, 杉原潤一, 内藤智雄. わが国の急性肝不全の肝移植適応基準. モダンフィジシャン 1999 ; 19 : 1227-30
- 2) O'Grady JG, Shalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet 1993 ; 342 : 273-5
- 3) 持田 智, 藤原研司. 劇症肝炎及び LOHF における生体肝移植の適応と問題点. 消化器科 2003 ; 37 : 597-604
- 4) Samual D, Bismuth H. Liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. Transplantation of the liver, 3rd Ed, Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, eds, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001 ; 361-70

- 5) Lidofsky S, Bass NM, Prager MC, et al. Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. Hepatology 1992 ; 16 : 1-7
- 6) Keays R, Potter D, O'Grady J, et al. Intracranial and cerebral perfusion pressure changes before, during and immediately after orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. Q J Med 1991 ; 289 : 425-33
- 7) Blei AT, Olafson S, Webster S, et al. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. Lancet 1993 ; 341 : 157-8
- 8) Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. Semin Liver Dis 1996 ; 16 : 389-402
- 9) Canalese J, Gove CD, Gimson AE, et al. Reticuloendothelial system and hepatocyte function in fulminant hepatic failure. Gut 1982 ; 23 : 265-69
- 10) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告. 移植 2004 ; 39 : 634-42
- 11) Peleman RR, Gavaler JS, Van Thiel DH, et al. Orthotopic liver transplantation for acute or subacute hepatic failure in adults. Hepatology 1987 ; 7 : 484-9
- 12) Emond JC, Aran PP, Whittington PF, et al. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989 ; 96 : 1583-8
- 13) Munoz SJ, Moritz M, Martin P, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. Hepatology 1990 ; 12 : 1019
- 14) Castells A, Salmeron JM, Navasa M, et al. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. Gastroenterology 1993 ; 105 : 532-8
- 15) Ascher NL, Lake JR, Emond JC, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. Arch Surg 1993 ; 128 : 677-82
- 16) Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. Ann Surg 1995 ; 222 : 109-19
- 17) Adam R, Cailliez V, Majno P, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation:

- European Liver Transplant Registry study.
Lancet 2000 ; 356 : 621—7
- 18) Miwa S, Hashikura Y, Mita A, et al. Living-related liver transplantation for patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. Hepatology 1999 ; 30 : 1521—6
- 19) Uemoto S, Inomata Y, Sakurai T, et al. Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. Transplantation 2000 ; 70 : 152—7
-