<特別寄稿>

日本の肝移植医療における移植肝臓内科医の役割と展望

山敷 宣代¹⁾²⁾ 菅原 寧彦²⁾³⁾ 田村 純人³⁾ 幕内 雅敏²⁾³⁾ 小俣 政男^{1)*}

要旨：1993年に本邦において初めて成人間生体肝移植が施行されて以降、成人症例の生体肝移植件数は増加し、年間300例以上の成人間生体肝移植が施行されるようになった。内科医から移植医へ紹介するタイミング、紹介した後の内科医のかかわり方、紹介後患者・家族が抱える問題点、適応外であった場合の内科的治療の継続、移植後長期における診療等、内科医が関わるべき役割は大きい。今後、内科医が症例の紹介にとどまらず、移植適応外となった場合の治療プランの決定、移植後安定期に入った患者のマネージメントなどに関わる機会は増加するものと考えられる。しかし現状ではレシピエントおよびドナーの適応評価・周術期管理、術後合併症を経験する施設は限られているため、紹介医へのフィードバックがかかりづらい。東京大学臓器移植部での診療データを交えて報告し、今後の移植医療における内科医の必要性を考察する。

索引用語： 肝移植 移植肝臓内科医 生体肝移植 移植適応

はじめに

肝移植は非代償性、進行性の慢性肝疾患、劇症肝炎、肝での代謝・産生が関わる一部の代謝性疾患に対し、他の治療法では救命できない場合における治療法である。日常生活を制限され余命数月から1年と考えられていた患者が、肝移植後元気に日常生活に復帰していく姿を見ることは、移植医にとっても何よりの喜びである。わが国において、1989年成人から小児への生体肝移植が、また1993年には成人間生体肝移植が施行されて以降、確実に治療法として定着してきた^{1)~3)}。さらに2004年にはミラノ基準を満たす肝細胞癌およびウイルス性肝硬変を含む多くの疾患が医療保険適用となり、年間の生体肝移植実施件数は500件を上回るようになった¹⁾。

日本肝移植研究会の報告によると、2004年までの生体肝移植3218例における累積生存率は1年81%、3年78%、5年76%、10年72%である。成人(>=18歳)では各々、78%、73%、70%、64%と報告されている¹⁾。一方、米国OPTN(The Organ Procurement

and Transplantation Network)の報告によると2003年までの脳死肝移植の累積生存率は5年74%であり、またELTR(The European Liver Transplant Registry)からは5年72%と報告されている⁴⁾⁵⁾。このように本邦の肝移植の成績は、海外の脳死肝移植の成績と遜色ない。この移植手術の成績を維持・向上させるためには、適格な術前評価、洗練された手術および周術期管理、長期術後管理がすべて順調に整う必要がある。当院でも外科医を中心とした移植チームが術前・術後管理まで行ってきたが、術前待機期間中から術後長期管理まで内科医を必要とする場面は多い。本稿では、当院における術前評価のデータを中心に示しながら、内科医の立場から本邦の肝移植医療を紹介する。

移植チーム

脳死肝移植のさかんな欧米においては肝臓内科医を含め多くの医療従事者によるチームが形成されてきた(Fig. 1)。特殊技術を要するレシピエントおよびドナーの移植手術の術前準備、手術、術後管理に専念しつつ、より多くの移植手術を安全に行ううえで、移植チームの存在は欠かせない。肝臓内科医は、移植適応となる患者およびドナー候補者の術前評価と管理、待機期間中の患者治療、術後管理に大きく貢献し得る⁶⁾⁷⁾。欧米では、脳死肝ドナーの相対的不足のため生体肝移植も盛んになってきたが、ここでも肝臓内科医のかかわり

1) 東京大学医学部附属病院消化器内科

2) 東京大学医学部附属病院臓器移植医療部

3) 東京大学医学部附属病院人工臓器・移植外科

*Corresponding author: omata-2im@h.u-tokyo.ac.jp

<受付日2007年6月18日><採択日2007年11月16日>

Fig. 1 The Transplant Team. Transplant team consists of specialists from different fields.

が大きい。日本では肝臓内科医を含む移植医療チームは全国でもまだ少数である。また、実際に移植機関に紹介をする立場の内科医が、患者・ドナーの術前評価の実態を知る機会は限られている為、紹介のタイミングの改善、紹介前の説明の充実といった医療連携の向上が困難な領域である。当院では消化器内科医が移植適応評価に関わってきた。ある程度移植適応の評価が進んだ段階で、客観的に複数の内科医が患者を診察し移植適応の妥当性と非適応の場合はその理由などを判断する。2005年5月からはさらに1名の移植肝臓内科医が移植外科チームの専属スタッフとして外来および入院診療にあたってきた。

移植施設への紹介

肝移植の適応を最初に検討し移植施設に紹介するのは、慢性肝疾患患者の主治医であり、移植適応評価を経験したことの無い内科医である可能性が高い。当科に紹介受診した成人症例における紹介医の所属科をみると、消化器内科医が65%と最も多く、その他の内科系が24%、外科系11%である(Fig. 2)。神経内科医、血液内科医、小児外科医などからの紹介もあるが、多くが日常診療の中で慢性肝疾患を診る機会の多い内科医からの紹介であると考えられる。内科系一般開業医からの紹介の場合、患者の強い希望で紹介されることもある。また、一般開業医からの紹介では、より専門的な内科的治療の有無や、肝移植の適否を併せてコンサルトされる場合も多く、この場合には「移植の適応

Fig. 2 Referring Doctors. Majority of adult patients were referred from physician including gastroenterologists. Based on recent 384 referral at the University of Tokyo Transplant Program.

の有無」のみならず、専門的な内科的治療や、双方のメリット・デメリットについて討議し、患者および紹介医に説明できれば理想であろう。

移植施設がどのような医療サービスを提供できるのかどうかは施設により若干異なると考えられる。移植を検討し患者と家族に最初の説明をする内科医と、実際に移植適応の判断をする移植施設（主に外科医）との間でフィードバックがかかり、連携を図るためには、内科医・外科医合同のディスカッションの場を増やすことも有用であろう。地域の中核となる移植施設が紹介施設にパンフレットを配布するなどの啓蒙活動を行

Table 1 Indications for liver transplantation and number of adult-to-adult LDLT performed in Japan.

Disease	Japan* Number (%)	Tokyo† Number (%)
Hepatocellular diseases		
Chronic hepatitis C	166 (9.5)	46 (14.6)
Chronic hepatitis B	116 (6.6)	22 (7.0)
Cryptogenic cirrhosis	45 (2.6)	12 (3.8)
Autoimmune hepatitis	25 (1.4)	12 (3.8)
Alcoholic	29 (1.7)	1 (0.3)
Cholestatic diseases		
Primary Biliary Cirrhosis	303 (17.3)	62 (19.6)
Primary Sclerosing Cholangitis	77 (4.4)	10 (3.2)
Biliary Atresia	75 (4.3)	17 (5.4)
Vascular diseases		
Budd-Chiari Syndrome	10 (0.6)	1 (0.3)
Neoplastic diseases		
Hepatocellular carcinoma	475 (27.1)	88 (27.8)
[Hepatitis C]	[277 (15.8)]	[51 (16.1)]
[Hepatitis B]	[160 (9.1)]	[26 (8.2)]
[Alcoholic]	[13 (0.7)]	[4 (1.3)]
[Others]	[25 (1.4)]	[7 (2.2)]
Hemangioma	4 (0.2)	1 (0.3)
Acute Liver Failure	245 (14.0)	29 (9.2)
Metabolic disease		
Familial Amyloid Polyneuropathy	47 (2.7)	2 (0.6)
Wilson Disease	30 (1.7)	4 (1.3)
Citrullinemia	29 (1.7)	4 (1.3)
Others	74 (4.2)	5 (1.6)
Total	1750 (100)	316 (100)

Age of recipients >= 18 year-old.

*Data from Japanese Liver Transplantation Society; data between 1989 and 2004.

†Data from 1996 to February 2007, LDLT performed at University of Tokyo.

い、紹介の質の向上や手術件数の増加、脳死臓器提供者の増加などの成果を挙げている報告もみられる⁸⁾⁹⁾。

適応疾患

肝移植の適応となる疾患は多岐にわたっている。成人間生体肝移植では、原発性胆汁性肝硬変などの胆汁うっ滞性疾患、ウイルス性肝硬変、肝細胞癌などの頻度が高い一方、劇症肝炎、代謝性肝疾患なども適応となる (Table 1)。本邦では、生体肝移植件数の増加に伴い、肝細胞癌や C 型肝炎に対する移植の件数が特に増加してきた^{10)~12)}。本邦の生体肝移植症例の 25.3% は C 型肝炎を合併しており、また 27.1% は肝細胞癌症例である。当院においても C 型肝炎および肝細胞癌の頻

度は高く、2007 年 2 月現在、成人生体肝移植症例の約 30% は C 型肝炎、27% は肝細胞癌である。

肝移植の適応時期

慢性肝疾患の場合、保存的治療にて見込まれる予後よりも肝移植後の生存率が上回ると判断される場合が、適応時期の目安となる。難治性腹水、繰り返す肝性脳症、食道静脈瘤からの出血といった臨床症状を認めるようになった場合、肝移植を考慮する。Child-Pugh スコアはアルブミン、ビリルビン、プロトロンビン時間、腹水、肝性脳症という少数の項目からなり、予後の簡便な指標として利用できる¹³⁾¹⁴⁾。米国では Model for Endstage Liver Disease (MELD) が脳死肝移植待

機患者の優先順位決定に利用されている。MELD は、クレアチニン、ビリルビン、プロトロンビン時間(INR)により6から40にスコア化し、非代償性肝硬変患者における保存的治療時の死亡率を予測するものである¹⁵⁾¹⁶⁾。米国ではChild-Pugh スコア7点以上、またはMELD スコア15点以上が脳死肝移植待機リスト登録の一応の目安とされる¹⁷⁾¹⁸⁾。原発性胆汁性肝硬変や原発性硬化性胆管炎では、Mayo clinic から報告された予測式やChild-Pugh スコア等の有用性が報告されている^{19)~22)}。MELD スコアやMayo clinic の計算式を用いてインターネット上で簡便に計算できるページもある²³⁾²⁴⁾。生体肝移植主体のわが国では、欧米の適応基準に準じた移植適応評価がおもに行われるほか、原発性胆汁性肝硬変の予後予測モデル、日本肝不全研究会による劇症肝炎のガイドラインなど、日本独自の適応基準も利用されている。今後、生体肝移植症例の増加や脳死肝移植件数の増加を念頭に、年齢や合併症といった、原疾患の適応基準以外のガイドラインを作成・更新していくことが望まれる。

予測式が該当しない疾患や、Child-Pugh スコアのみでは移植の適応時期尚早と判断されてしまう病態では個別の判断を要する。肝細胞癌症例では、癌の進行度が判断のひとつの基準になり、またウィルソン病、シトルリン血症や家族性アミロイドーシス等の場合は、中枢神経障害などの不可逆性の他臓器障害が進行する前に肝移植を考慮するべきであると考えられる。一方で、生体肝移植の場合、異常遺伝子保有者がドナー候補者となる可能性を常に考慮しなければいけない。

主治医から初めて移植の話聞いた患者および家族は、実際に移植施設に受診するまでに、あるいは移植施設を初回受診してから実際に精査を受けるまでに、数カ月の検討期間を要する可能性もある。そのため、予後予測式を利用することは、余裕を持って移植施設に紹介するために役立つ。また、移植施設に受診する際に、予後予測に用いられる臨床・検査データを提供すれば、より速やかに移植適応の判断が可能と思われる。例えば、紹介状には血液生化学データしか含まれていない場合が未だに多いが、プロトロンビン活性(およびINR)がないとChild-Pugh スコア、MELD スコアが計算できない。肝細胞癌のステージ、肝細胞癌に対する治療歴、腹部の手術歴と術式、抗ウイルス療法の治療歴と効果、コルチコステロイドや免疫抑制剤使用の有無、門脈圧亢進症の兆候の有無、原疾患の診断根拠と治療経過、肝生検病理所見、遺伝子学的診断、合

併症、服薬内容などは、個々の疾患における移植のタイミング、術後合併症のリスクなどを予測し説明するために必要であり、診療情報提供に盛り込まれていると有用である。

生体肝移植適応評価 (適応禁忌)

肝疾患に対する移植適応があると考えられた場合、内科的・外科的・精神的・社会的な評価を行い、肝移植を成功に導けるかどうかを検討する必要がある。1) 患者は耐術可能かどうか。2) 術後複数の免疫抑制剤を長期にわたって服薬できるのかどうか。患者のコンプライアンスは良好かどうか。3) 併存する病態が術後合併症および死亡のリスクを増すことはないか。

適応評価のなかで、肝移植適応「禁忌」とされる病態に遭遇する。Table 2に当院における「禁忌」を挙げた。通常、肝外の悪性新生物の合併、活動性の薬物依存症、重度の肺高血圧症、コントロール不能の感染症、抗ウイルス療法に不応性のHIV感染症、解剖学的異常などは絶対禁忌とされる。また、冠動脈疾患の合併、喫煙者、高度肥満、肝肺症候群なども相対的な禁忌と考えられる¹⁷⁾¹⁸⁾²⁵⁾。

高齢者については相対的な禁忌とされてきたが、近年欧米では、60歳以上のレシピエントの脳死肝移植術後成績は60歳未満の成人の術後成績と明らかな差異はなく、積極的に移植適応評価をする対象とされる¹⁷⁾¹⁸⁾²⁵⁾²⁶⁾。しかし、その後の報告では60歳以上のレシピエントにおける脳死肝移植後の生存率は低い。その理由として60歳以上のレシピエントでは術後短期における感染症や心血管系の合併症、また術後長期における悪性新生物による死亡率が高いことが報告されている²⁷⁾²⁸⁾。

生体肝移植での60歳以上および60歳未満レシピエント生存率についての長期成績は報告されていない。当院においては65歳を適応の上限としてきたが、生体ドナーにのみ依存している本邦でのレシピエント適応年齢については今後も検討されるべき問題であろう。

アルコール性肝障害の場合、一定の禁酒期間を設けることが望ましいとされる。禁酒期間を設けることにより肝機能が改善し、移植を必要としないケースを見極めることができる。米国では最低6カ月の禁酒期間を設けている施設が多いようである¹⁸⁾。一方で、6カ月の禁酒により術後の禁酒継続を必ずしも予測できるものではない²⁹⁾。当院ではこれまで原則最低6カ月の禁酒期間を必要としてきた。これまで評価したアルコール性肝硬変患者13例において、移植に至った症例は1

Table 2 Contraindications for liver transplantation (University of Tokyo)

Absolute contraindications
Extrahepatic malignancies
Hepatocellular carcinoma complicated with extrahepatic metastasis
Pulmonary hypertension
Uncontrolled extrahepatic infectious disease
Advanced cardiopulmonary disease
Relative contraindications
Age above 65 years
HIV positivity
Active alcohol/substance misuse
Hepatocellular carcinoma exceeding Tokyo criteria*

*Maximum tumor diameter ≤ 5 cm, no more than 5 nodules, no vascular/biliary invasion, no metastatic nodules

例のみであった³⁰⁾。内訳としては、断酒期間が守れないことが理由であったのは1例のみで、ドナーがいない症例およびドナー候補者に意思がない症例が半数以上を占めた。最近では断酒により肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法を行えるまでに肝機能が改善した症例を経験している一方で、断酒期間中に飲酒を再開してしまった患者への生体肝提供の意思を撤回したドナーの症例を経験している。アルコール性肝硬変患者における適切な移植評価については、精神科医を含めた移植チームによりさらに洗練される必要があると思われる。

その他、肝細胞癌、C型肝炎、B型肝炎など個々の疾患に応じて、適応とされる時期、移植前の評価項目を検討する必要がある。

生体肝移植術前評価

わが国では脳死肝移植を希望しても年間数例の臓器提供しなかったため、より現実的な生体肝移植がまず検討されてきたと思われる。生体肝移植が中心の場合、患者の移植適応評価を完了するまでに、生体肝ドナーの評価を行わなければならない。適切なドナーが存在しない場合、患者にとって生体肝移植の適応はなくなる。当院ではまず肝移植の適応疾患であることと、明らかな禁忌事項がないことを外来、紹介医からの情報提供にて確認した後、生体ドナーの評価を先行している (Fig. 3)。原則ドナーが医学的に問題の無いことを確認した後、レシピエントに入院していただいている。肝硬変の合併症の治療を行いながら、心肺機能評価、解剖学的評価、内視鏡検査、消化器内科医および麻酔科医の診察等の術前検査を行っている。

1996年から2005年3月までに当院にて移植適応評価

Fig. 3 Flowchart of patient and donor evaluation for LDLT. When patient is considered to be a LDLT candidate, donor evaluation usually precedes to the complete recipient evaluation.

を開始した成人患者 533 人中 249 人 (47%) が生体肝移植を受けたと報告した³⁰⁾。しかし最近では、紹介件数は増加しているものの、実際移植に至る割合は減少している。具体的には、2000 年から 2006 年までに当科にて生体肝移植の評価を開始した 750 症例中 284 例 (38%) が移植に至っているが、年毎のグラフでみるとその割合は減少している (Fig. 4)。

さらに患者に関連した理由で移植に至らなかった 275 症例について、その理由頻度を Table 3 に示した。非代償性肝硬変ではないため時期尚早と判断した症例や、肝機能が保たれているため肝細胞癌に対して部分肝切除を選択した症例があった。一方で、肝細胞癌が保険

Fig. 4 Number of referral for LDLT and the rate achieving LDLT per year. The rate of patients achieving LDLT has been decreased although the number of referral for LDLT has been increased each year.

* As of February 2007, 21 of 164 (15%) transplant candidates referred in year 2006 were still under evaluation or waiting for LDLT.

Table 3 Recipient related issues unsuitable for LDLT

Reasons	N275
Declined to undergo liver transplantation	39
Financial reasons	6
Medically not indicated	
Advanced HCC	81
Advanced disease including multi-organ failure	29
Advanced age (> 65 year old)	26
Too early for LDLT	25
Uncontrolled infectious diseases	11
Medical comorbidity unrelated to ESLD	30
Not abstain from alcohol	9
Spontaneous recovery from FHF	13
Resectable HCC	2
Severe stenosis of hepatic artery	1
Noncompliance with treatment	3

Data from 2000 to 2006, evaluated at University of Tokyo.
Abbreviations: ESLD, end-stage liver disease; FHF, fulminant hepatic failure; LDLT, living donor liver transplantation; HCC, hepatocellular carcinoma.

適用範囲（ミラノ基準）を逸脱していたため、あるいは当院の基準（最大5cmまで、5個以下）を逸脱していたため非適応とした症例もあった。

欧米にて、脳死肝移植に登録された患者について生体肝移植の適応についても評価した結果、全体の15～17%のみが生体肝移植に至ったとする報告もある。脳死肝移植が盛んな欧米では、相対的臓器不足に対応するために近年積極的に生体肝移植をとりいれている。米国OPTNによると2001年に年間500例以上の生体肝移植が行われ、その後は減少したものの年間約300例施行されている⁴⁾。またヨーロッパでも2001年までに成人間生体肝移植は359例施行され、その後は小児の生体肝移植件数を超える症例数が施行されている⁵⁾。こうした場合、脳死肝移植の登録・評価をまず行いつつ、生体肝移植も可能かどうか二次的に評価することになる。

一方本邦では、生体肝移植の適応外と判断された時点で初めて脳死肝移植適応評価施設に紹介され、そこから適応評価が始まるので、欧米とは若干手順が異なるものと思われる。

脳死肝移植登録・待機

脳死肝移植待機リスト登録のためには、臓器移植ネットワークの指定施設（平成19年3月現在13施設）にて移植適応評価を行ったうえで、臓器移植ネットワークにレシピエント登録し、移植を待機することになる。1997年に「臓器の移植に関する法律」が制定されて以

降, 2007 年 3 月までに 39 件の脳死肝移植が施行された。2006 年 4 月には脳死肝移植手術に対する健康保険が適用になるなどレシピエントに対する医療費の負担は徐々にではあるが軽減されてきている。また, 移植医療が一般に知られるようになり, 生体肝移植ではなく初めから脳死肝移植登録を希望する患者も増加するものと思われる。

当院においても, 以前は年間数例に留まっていた新規脳死肝移植登録希望者が, 近年徐々に増加している。かつては外科病棟にて短期間入院した上での術前評価も可能であったが, 症例増加に伴い紹介元医療施設, または当科外来通院にての適応評価をせざるを得ない。外来ベースで脳死肝移植適応評価から登録後の管理を行うためには, 必要な検査項目を指示しスケジュール管理を行ったり, 登録後の患者の状態を定期的にチェックするための, 移植医や移植コーディネーターの配置が必要と考えられる。

生体ドナーの評価

当院におけるドナー評価の手順を Table 4 に示した。ドナーの評価は, 医学的な評価の他, 術前評価・手術・術後経過についての十分な情報の説明, 説明を理解しているかどうかの評価, 精神的・社会的背景の評価, 倫理的評価等が含まれる^{30)~34)}。ドナー手術後には胆汁ろう, 腹腔内出血などを含め約 30% 前後の症例に術後合併症が報告されている³⁵⁾。本邦で施行されている肝移植手術の 99% を生体肝移植が占めているため, 生体ドナー適格者がいない場合, 移植医療を受けられる可能性は限られてくる。そのため, 生体肝移植のオプションを提示した瞬間からレシピエントとドナーに重圧がかかることになる。移植チームは, ドナー候補者への十分な情報提供, 複数の専門的な知識を持った医師による評価, 強制・抑圧を取り除いた環境での意思の確認といった手順を踏む必要がある。

2000 年から 2006 年に当科において生体肝移植の評価を開始した 750 症例中, ドナーに関する理由で移植に至らなかったものは 169 例であった (Table 5)。当院の基準に該当するドナー候補者がいるかどうか, まずスクリーニングの段階 (Phase 1) にて判断し, 72 症例が除外された。次に医学的に適応なしと判断した 54 例を除外した。ドナー評価開始後提供の意思を撤回するケースも 43 例あったが, うち 7 例はドナー評価をすべて終了し, 手術予定をほぼ決定した後に意思を撤回している。

Table 4 Evaluation of Donor at University of Tokyo

Phase 1: Screening

Age ≥ 20 and ≤ 65 years
Within 3 degrees of consanguinity or spouse
Long-term relationship with recipient
ABO-compatible or identical
No significant medical history
No viral hepatitis
Consultation for psychiatric evaluation *

Phase 2:

Laboratory tests
Fecal occult blood test †
Chest X ray
Electrocardiogram
Pulmonary function tests
Enhanced CT scan of abdomen (volumetry)

Phase 3:

ICG test
Gastrointestinal endoscopy †
Colonoscopy ‡
Treadmill test †
Three dimensional CT
Liver biopsy §
HLA typing/cross match
Anesthesiology consultation

*if necessary, potential donor was seen by unrelated physicians, surgeons, or psychiatrist for assessment of psychosocial problems.

† indicated for donor candidates older than 40 years

‡ indicated when fecal occult blood test was positive and/or serum CEA positive.

§ indicated when any of following was met: GOT/GPT < 1 , BMI > 25 , fatty liver, bright liver by abdominal ultrasound

ドナーが自発的に提供する意思, 提供しない意思を示す環境を作ることは容易ではないが, 当院ではドナーの説明から医学的評価までなるべく日数をとることで熟考の機会を与えるようにしている。候補者がリスクを知る前に, 肝臓のボリューム, 肝機能検査がなされ, 医学的な強制力が働くことは避けるべきである。移植医が説明する前にすなわち紹介医の段階で何らかのドナー検査が施行されていると, ドナー候補者にプレッシャーとなって強制力が働いていることを経験する。特に親が患者で子がドナー候補の場合, 被扶養者としての立場から「意思がない」ことを告知できないケースを経験する。また, 紹介施設においてドナーの肝容積を含めて検査が終了し「医学的にドナーとして適格

である」と保障されたがために、「意思がない」ことを告知しづらくなり、手術予定日直前になってドナーになる意思が無い事を吐露したケースもある。

また、成人症例の増加に伴い、若年者がドナーとなる頻度は今後とも増加すると思われる。当院におけるレ

シピエント年齢からみたドナーの続き柄をみると、40歳以上のレシピエントで、子が提供する頻度が増加している (Fig. 5)。現時点では、部分肝提供手術を受けたドナーの長期経過後、つまり20年、30年経過後の合併症についてはまだデータがない。今後も全国的な合併症の調査が継続され、更新される必要があろう。

ドナーへの説明・評価のプロセス、グラフトの決定、術式、各術式におけるリスクは移植施設毎に若干異なるため、該当する移植施設に説明と検査および評価を委ねるべきであろう³⁶⁾。

術中・術後管理

生体肝移植の予定が決まると、患者およびドナーは移植施設に入院する。移植当日には患者の手術をするチーム、ドナーの手術をするチーム、ドナーから取り出したグラフトを処理するチーム、麻酔科医、血管外科医、看護師、技師、血液浄化部医療技師等大勢のスタッフに支えられ、手術が執り行われる。手術が終了した後患者は集中治療室に搬送され、患者の容態によって徐々に一般病棟へと病床を移っていく。当院では術後平均6週間で退院している。体表に腹腔内ドレーンが留置されている症例であっても、ほとんどが術後約3カ月でドレーンフリーとなり、その後生じる合併症の多くは外科的治療を要しないものであることが多い。

肝移植後には様々な合併症が生じ、それらの発症時

Fig. 5 Donor's relationship to the LDLT recipient at the University of Tokyo, between 1996 and 2005. Figure shows the donor's relationship to LDLT recipient according to recipient's age group. When recipient was 40 years or older, his or her child became a live donor in more than 50% of the cases.

期により特徴がある。例えば、移植後早期には primary non function (PNF)、肝動脈血栓症、胆汁ろう、腹腔内出血、門脈血栓症などの頻度が高く、外科的処置を要するものが多い。急性拒絶反応は術後ステロイド投与量が減少する 1 週間ごろから 6 週間ごろまでに発症することが多いが、それ以降であっても生じ得る。急性拒絶反応では、発熱、白血球増加、CRP 上昇、血清ビリルビン・胆道系酵素上昇が主な徴候であるが、感染症でも同様の徴候を呈し得るので肝生検にて迅速に鑑別診断することが必要である。移植後 3 カ月以内は、急性拒絶の他、免疫抑制剤による合併症（腎障害、中枢神経障害、感染症）などを来しやすい。

術後 3 カ月以降は、免疫抑制剤の副作用による日和見感染症、肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧症、腎機能障害等を合併し得る。さらに長期経過後も B 型肝炎や C 型肝炎といった原疾患の再発、胆道系合併症、妊娠・出産の問題、骨粗鬆症、癌の発症など、さまざまな問題が生じてくる可能性がある³⁷⁾。肝臓内科医は、術後免疫抑制剤の調整をし、ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎等の原病の再発、拒絶反応との鑑別、癌の再発に対する診断・治療をするなど、移植前後を通じた治療に関わるべきと考える。さらに、高血圧症、骨粗鬆症、腎機能障害、悪性新生物、感染症といった移植後の合併症に精通し、定期的な全身管理、予防医療、成人病管理を行う、かかりつけ医師としての役割も求められる。移植医療が一般化してくれば、こういった移植後の合併症を肝臓内科医が窓口となり、外科やその他専門科と連携をとって診療していくことになるう。

移植肝臓内科医

移植医療を成功に導くためには、移植チームの存在が欠かせない事を始めに述べたが (Fig. 1)、移植肝臓内科医は其中でも外科医と並び中心的役割を果たす。移植適応の評価や、移植後長期のマネジメントには、十分な経験や知識と移植施設との連携が必要であり、移植肝臓内科医の役割が注目される。欧米では消化器・肝臓専門医のトレーニングの一環として肝臓移植部を経験することが一般化しており、それらを終了した後の移植専門医としてのトレーニングも確立しつつある。2002 年に報告された AST (The American Society of Transplantation) および AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) のガイドラインでは、移植肝臓内科医としてのトレーニングを行うプログラムの基準が示されている³⁸⁾。また、1 年間の認定施

設での研修、20 症例以上の術前評価、20 症例以上の新規移植後患者のフォローアップ、30 症例以上の術後長期経過 (1 年以上) 患者の外來フォローアップ等の研修目標が掲げられている。このガイドラインをまねるには、日本ではまだまだ経験できる移植の件数も少ない。しかしながら、移植医療は、移植待機中の末期肝疾患患者に対する内科的治療、移植後における肝疾患の再発等、肝臓病に関わっていた内科医ならではの視点や知識が生かされる医療分野ともいえる。

生体肝移植中心の日本における、移植に対する考えも米国とは異なるであろう。また、移植チームを構成するスタッフすべてにおいて日本では途上段階であり、内科医も外科医もしばしばコーディネーター的な業務をカバーする必要がある。しかし、今後内科医が移植チームの一員として関わり外科医とともにプロトコルを立案、実施していくことで、日本の移植医療のスタイルがより洗練されていくのではないだろうか。

最後に

移植チーム内の肝臓内科医からみた、主に患者評価における問題点を中心に報告した。生体肝移植は、移植医療を専門とした高い技術を持つ外科チームがあって初めて成り立つ医療である。しかし、チームの中核として、またかかりつけの内科医として、肝臓移植内科医の役割は大きい。肝疾患についての専門的な知識と、内科全般の経験を持つ肝臓内科医が加わることで、移植医療がさらに発展していくものと思われる。

文 献

- 1) The Japanese Liver Transplantation Society. Liver Transplantation in Japan: Registry by the Japanese Liver Transplantation Society. Jpn J Transplant 2005; 40: 518—526
- 2) Nagasue N, Kohno H, Matsuo S. Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. Transplant Proc 1992; 24: 1958—1959
- 3) Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, et al. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. Lancet 1994; 343: 1233—1234
- 4) Based on OPTN data as of April 13, 2007, available at <http://www.optn.org/latestData/viewDataReports.asp>
- 5) Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the

- European Liver Transplant Registry. Liver Transpl 2003; 9: 1231—1243
- 6) Schiano TD, Kim-Schluger L, Gondolesi G, et al. Adult living donor liver transplantation: The hepatologist's perspective. Hepatology 2001; 33: 3—9
 - 7) McCashland TM. Posttransplantation care: role of the primary care physician versus transplant center. Liver Transplantation 2001; 7: S2—12
 - 8) Schmied BM, Mehrabi A, Schallert C, et al. Evolution of liver transplantation at the University of Heidelberg: Interventions influencing patient referral. Transplantation 2005; 80: S147—S150
 - 9) Wai CT, Prabhakaran K, Kaur M, et al. Successful listing of patients for liver transplant was related to participation of referring doctor in the transplant program. Transpl Proc 2004; 36: 2230—2231
 - 10) Todo S, Furukawa H, Japanese Study Group on Organ Transplantation. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. Ann Surg 2004; 240: 451—459
 - 11) 菅原寧彦, 幕内雅敏. 肝移植後に再発する C 型肝炎の予防と治療. 日本消化器病学会雑誌 2006 ; 103 : 626—630
 - 12) 市田隆文, 森 広樹, 菊池 哲, 他. 肝移植後の C 型肝炎ウイルス再感染にともなう問題点・世界の動向とわが国の立場. 日本消化器病学会雑誌 2006 ; 103 : 615—625
 - 13) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60: 646—648
 - 14) Oellerich M, Burdelski M, Lautz H-U, et al. Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. Hepatology 1991; 14: 1029—1034
 - 15) Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology 2000; 31: 864—871
 - 16) Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001; 33: 464—470
 - 17) Lucey MR, Brown KA, Everson GT, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Transpl Surg 1997; 3: 628—637
 - 18) Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. Hepatology 2005; 41: 1407—1432
 - 19) Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, et al. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. Hepatology 1989; 10: 1—7
 - 20) Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of shortterm survival based on repeated patients visits. Hepatology 1994; 20: 126—134
 - 21) Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH, et al. Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. Gastroenterology 1992; 103: 1893—1901
 - 22) Shetty K, Rybicki L, Carey WD. The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1997; 25: 1049—1053
 - 23) MELD score calculator; available at [http://www.unos.org/resources/meldPeldCalculator.asp](http://wwwunos.org/resources/meldPeldCalculator.asp), accessed on April 13, 2007
 - 24) Mayo clinic mathematical model for chronic liver disease; available at <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/models.html>, accessed on April 13, 2007
 - 25) Devlin J, O'Grady J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. Gut 1999; 45 (Suppl VI): VII—VI22
 - 26) Starzl TE, Todo S, Gordon RD, et al. Liver transplantation in older patients. New Engl J Med 1987; 316: 484—485
 - 27) Zetterman RK, Belle SH, Hoofnagle JH, et al. Age and liver transplantation: a report of the Liver Transplantation Database. Transplantation 1998; 66: 500—506
 - 28) Herrero JI, Lucena JF, Quiroga J, et al. Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy. Am J Transpl 2003; 3: 1407—1412
 - 29) McCallum S, Masterton G. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review of psychosocial selection criteria. Alcohol Alcohol 2006; 41: 358—363
 - 30) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, et al. Selection of liver-transplant candidates for adult-to-

- adult living donor liver transplantation as the only surgical option for end-stage liver disease. *Liver Transplantation* 2006; 12: 1077—1083
- 31) 日本肝移植研究会. 「生体肝提供 (ドナー) 手術に関する指針」2003 年 4 月版, available at <http://jls.umin.ac.jp/index.html>
- 32) Shapiro RS, Adams M. Ethical issues surrounding adult-to-adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: S77—80
- 33) Cronin DC 2nd, Millis JM, Siegler M. Transplantation of liver grafts from living donors into adults—too much, too soon. *N Engl J Med* 2001; 344: 1633—1637
- 34) American Society of Transplant Surgeons' position paper on adult-to-adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 815—817
- 35) Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, et al. Systemic grading of surgical complications in live liver donors according to Clavien's system. *Transpl Int* 2006; 19: 982—987
- 36) Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, et al. Tailoring the type of donor hepatectomy for adult living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1694—1703
- 37) Tsujino T, Isayama H, Sugawara Y, et al. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1—7
- 38) Rosen HR, Fontana RJ, Brown RS, et al. Curricular Guidelines for training in Transplant Hepatology. *Liver Transplantation* 2002; 8: 85—87

The role and perspective of transplant hepatologists in Japan

Noriyo Yamashiki¹⁾²⁾, Yasuhiko Sugawara²⁾³⁾, Sumihito Tamura³⁾,
Masatoshi Makuuchi²⁾³⁾, Masao Omata^{1)*}

Since the first successful adult-to-adult living donor liver transplantation (ALDLT) in 1993, increasing number of ALDLT has been performed in Japan. Currently more than 300 ALDLT has been carried out each year. Hepatologists play a vital role in initial contact to patients, referring to transplant center, and providing a continuous medical care. With the increase in number of ALDLT, hepatologists will be required to evaluate patients for liver transplantation, to offer optional treatment for non-transplant candidates, and to provide short-term and long-term management for transplant recipients. At present, however, there is a limited opportunity to participate in peri-transplant patient's care, which is now provided mostly by surgeons. We herein report our experience of Liver Transplant Program at the University of Tokyo, cooperative with Transplant Team staff

Key words: Liver transplantation transplant Hepatologist living donor liver transplantation indication

Kanzo 2008; 49: 28—38

1) Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

2) Organ Transplantation Service, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

3) The Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

*Corresponding author: omata-2im@h.u-tokyo.ac.jp