

超緊急生体肝移植により救命し得た亜急性型劇症肝炎の一例

財津, 瑛子
九州大学大学院消化器・総合外科

池上, 徹
九州大学大学院消化器・総合外科

増田, 稔郎
九州大学大学院消化器・総合外科

吉住, 朋晴
九州大学大学院消化器・総合外科

他

<https://doi.org/10.15017/24551>

出版情報：福岡醫學雑誌. 103 (7), pp.145-149, 2012-07-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

症 例

超緊急生体肝移植により救命し得た亜急性型劇症肝炎の一例

九州大学大学院 消化器・総合外科

財津瑛子, 池上 徹, 増田稔郎, 吉住朋晴, 調 憲, 前原喜彦

A Successful Case of Living Donor Liver Transplantation Performed in 7 Hours for Sub Acute Fulminant Hepatitis

Yoko ZAITSU, Toru IKEGAMI, Toshirou MASUDA, Tomoharu YOSHIZUMI,
Ken SHIRABE and Yoshihiko MAEHARA

Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Abstract Living donor liver transplantation (LDLT) is the ultimate cure for fulminant hepatitis. Successful outcomes rely on the precise evaluation of the reversibility of hepatic encephalopathy, and a swift execution of necessary examination of both the donor and the recipient. The case was a 63-years old woman, presented with fever and loss of appetite. She was hospitalized for acute hepatitis and treated at a nearby hospital. She was transferred to the tertiary hospital for the acute deterioration of her liver function on the 7th day after the emergence of the initial symptoms. On the 10th day, she showed Grade 2 encephalopathy and underwent plasma exchange. She was transported to our hospital for possible LDLT on the 11th day. CT scan on arrival showed severe atrophy of her liver and no definite brain edema despite acutely deteriorating encephalopathy (Grade 3). LDLT was launched after 7 hours from her transport. She was discharged from the intensive care unit on the 6th day and was discharged without severe complications on 42th day after the LDLT.

Key words : Fulminant hepatitis, Living donor liver transplant

はじめに

劇症肝炎は肝炎発現後8週間以内に肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症を来しプロトロンビン時間 (PT) 40%以下を示すものと定義される¹⁾. その中でも亜急性型は急性肝炎発症後10日以降に脳症が発症したものをいい、予後不良と言われている。肝移植は劇症肝炎に対する根本的治療であり、予後不良である亜急性劇症肝炎においても高い治療効果が期待できる。劇症肝炎に対する肝移植は、肝不全による急性脳障害が不可逆性となる前に施行することが必須である²⁾. 逆に脳症が出現しない場合は移

植適応となることは少ない。すなわち、脳症の進行が急速であればあるほど肝移植を適応遂行することが可能な時間は短い。生体肝移植は脳死肝移植に比し、より短時間で肝移植の遂行まで到達できる可能性はある。しかし、限られた時間内で移植の適応を判断し、レシピエント、ドナー双方の術前評価を行う必要があり、手術の根治性と安全性の確保のためには、各部門の密接な連携と系統的な体制の確立が重要である³⁾. 今回我々は急激な肝萎縮と脳症悪化を認める劇症肝炎症例に対し緊急搬送後7時間で生体肝移植を施行し救命した一例を経験した。当院での手術に至るまでの時間はもちろん肝炎の診断から亜急性劇症肝炎の診断に至るまでの1次～3次救命救急病院間の連携、移植の適応評価からドナー評価に至る時期が的確であり治療の模範例とも思われる症例であったので報告する。

Corresponding author : Toru IKEGAMI
Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan
Tel : +81-92-642-5466 Fax : +81-92-642-5482
E-mail : tikesurg@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

症 例

患者：60歳代，女性。

主訴：発熱・食欲不振

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：親戚の葬儀に参列後，発熱および食欲不振を認めた。発症2日後，近医受診し，感冒の診断で葛根湯を処方され，経過観察されていた。

発症7日後，全身倦怠感の増悪，両眼瞼結膜の黄染出現したため，近医を再受診した。黄疸および肝逸脱酵素高値（T. Bil 11.29 mg/dl, AST 4156 IU/L）を認め，急性肝炎の診断にて二次救命救急病院に転院となった。画像上肝萎縮は認めなかったが，T. Bil 13.5 mg/dl, AST 5170 IU/L, ALT 4250 IU/L, PT% 25%と肝酵素上昇と凝固系の消費を認め，脳症はないものの劇症化のリスクが高いと判断された。発症後8日目，三次救命救急病院に転院となり，集中治療室にてステロイドパルス療法及びAT-Ⅲ製剤投与を開始された。発症10日目に2度の脳症が出現し，亜急性型劇症肝炎と診断された。血漿交換（新鮮凍結血漿30単位）を施行したが脳症は3度に進行したため治療抵抗性と判断された。発症11日目に緊急移植目的で医療用ヘリコプターにて当院に緊急搬送された。

入院時現症：身長150cm，体重59kg，黄疸著明，少量の腹水あり，痛み刺激に反応するが意思疎通不可であった。脳幹反射は残存していた。

既往歴・生活歴等：特記事項はなかった。

服薬歴：内服薬はなかった。

入院時検査所見：血球数はWBC 10,800/mm³，Hb 11.4 g/dl，Plt 9.8 x10⁴/mm³，T-Bil 14.3 mg/dl，Alb 2.9 g/dl，AST 929 IU/L，ALP 1144

IU/L，PT 29%，BUN 5 mg/dl，Cre 0.5 mg/dl，Na 138 mEq/L，K 35 mEq/L，NH₃ 121 μg/dlであった。抗核抗体80倍，MELD Score 25，肝炎ウイルスマーカーはHBsAg(-)，HBsAb(-)，HBcAb(-)，HCVAb(-)であった。

入院時腹部CT：著明な肝萎縮と少量の腹水を認めた。（Fig. 1, A）

入院時頭部CT：脳浮腫は認めなかった。（Fig. 1, B）

ドナー：30代男性（レシピエントの長男）

167cm，70kg，血液型O型（identical）であった。肝機能はT. Bil 0.4 mg/dl，AST 25 IU/L，Alb 4.5 g/dl，PT 107%であった。ウイルスマーカーはHBsAg(-)，HBsAb(-)，HBcAb(-)，HCVAb(-)と陰性であった。また，腹部CTでは，脈管系に奇形認めず拡大左葉グラフト採取を予定した。CT Volumetryを行い，予想グラフト重量は363g，予想グラフト・標準肝容積比は33.4%と算出された。

術中所見（ドナー）：肝は正常肝であった。肝を脱転後，肝門部脈管の剥離を行い，肝実質の切離を行った。実質切離後に，左肝管，左肝動脈，左門脈および左・中肝静脈を切離し，拡大左葉切除採取を行った。グラフト重量は295gであり，グラフト・標準肝容積比は27.1%と予定より小さかった。（Fig. 2, A, B）

術中所見（レシピエント）：肝は表面顆粒状，辺縁はシャープであり，著明な萎縮を認めた（Fig. 2, C）。

腹水なく，慢性肝疾患の存在を示唆する所見は認めなかった。肝門部にて左および中肝動脈およびを結紮切離し，門脈を胆管系背側より剥離した。

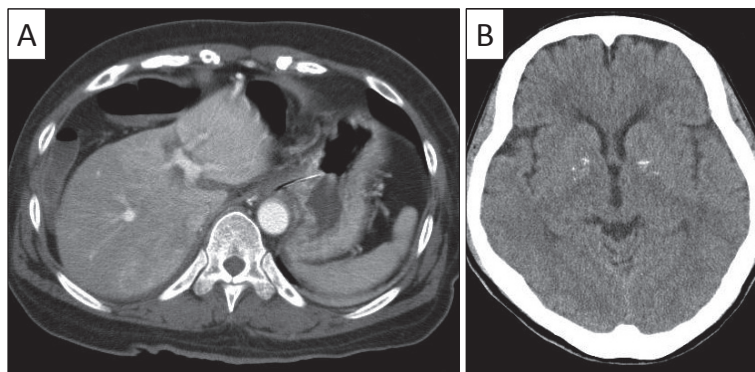


Fig. 1 Abdominal CT scan revealed severe atrophy of the liver. (A). Head CT scan showed no sign of brain edema. (B)

流入血管の遮断を行いつつ、肝門部胆管は鋭的に切離した。また左右より肝を脱転した。ドナーグラフト摘出を確認後、萎縮した肝臓を摘出した。グラフト肝とレシピエントの肝静脈および門脈の吻合を行い、再還流を行った。

肝動脈再建は顕微鏡下に行い、胆道再建は胆管同士の吻合とした (Fig. 2, D)。門脈圧が20mmHgとやや高値であったため、脾動脈を結紮、門脈圧が17mmHgまで低下した。出血量は3368ml、手術時間は9時間45分であった。

移植後の経過：来院後7時間と早期に移植を施行したのにも関わらず、移植後脳症が遷延し、アンモニア高値を認めた。ラクツロースで積極的に排便を促しアンモニアの低下を促したところ術後3日目に徐々に脳症の改善を認め術後4日目に抜管した。その後経過に問題なく術後6日目に集中治療室を退室した (Fig. 3)。グラフト・標準肝容積比が小さい事もありビリルビンの高値が持続し腹水貯留もみられたが徐々に改善認め、術後42日目に脳症による後遺症なく退院となった (Fig. 4)。

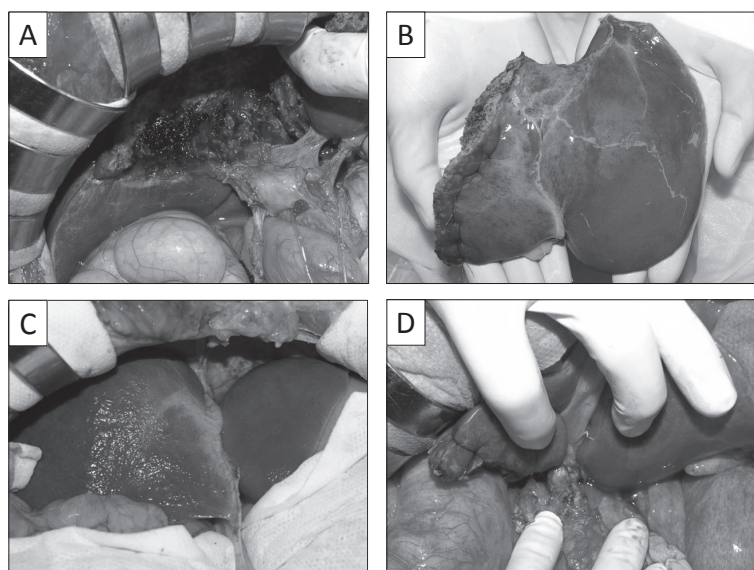


Fig. 2 After removing the graft in Donor (A). The left lobe graft (B). The recipient's liver (C). The reconstruction of the biliary tract in recipient (D).

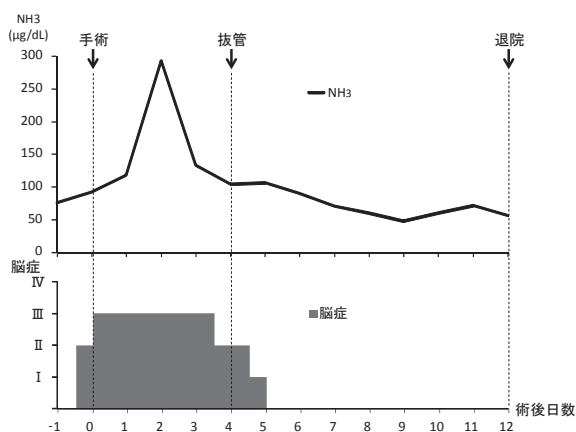


Fig. 3 The changes of serum ammonia and the grade of encephalopathy before and after the operation. Despite the swift execution of the operation, the encephalopathy prolonged.

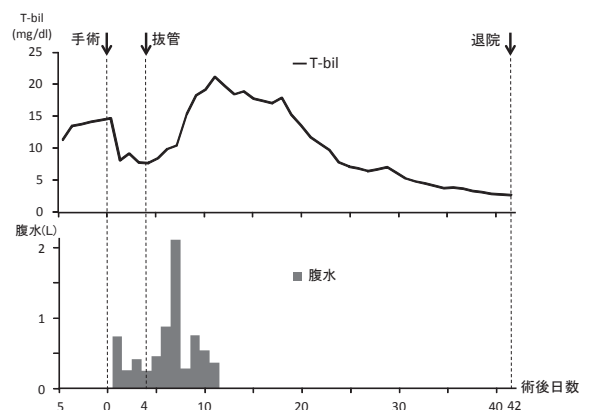


Fig. 4 The changes of serum bilirubin and the amount of ascites before and after the operation. Hyperbilirubinemia and ascites prolonged reflecting the small size of the graft. It eventually improved, and the patient was discharged in the 42nd day after operation.

来院後の経過：11時44分に第三次救急病院よりヘリコプターで搬送され、ICUに入室し挿管管理の上移植精査を開始した。休日の当直体制であったが内科との協力の下、迅速に精査・加療を施行した。搬送より約4時間で移植前精査を終了し、約5時間後には移植小委員会を開催することができた。精査を短時間で終了したため手術室の準備完了までの間に血漿交換を施行できた。実際に手術を開始したのは搬送より6時間46分後の19時30分であった。

考 察

2008年度全国調査集計によると亜急性劇症肝炎の救命率は非移植例で20.8%、移植例では87.5%であり、肝移植は有効な治療法と言える⁴⁾。しかしその施行率は29.2%と決して高くない⁵⁾。その原因に短時間で移植の適応外となる感染や脳症等の合併により移植の時期を逃しやすい点、適したドナーの確保が困難である点が挙げられる³⁾。脳症の程度と進行は患者の予後を決定する重要な因子であるが、肝障害から脳症を来す原因は不明な点が多い。肝不全で生じる炎症性サイトカインとアンモニアが正常細胞やマイクログリアに作用し脳の炎症を誘発している可能性が示唆されており⁶⁾、移植前に血漿交換等の血液浄化を施行することで移植後の予後改善につながるとする報告もある⁷⁾。救命率向上のためにはまず移植適応となる前段階で移植の可能性を考慮し精査、ドナーの確保を行い移植術までの時間短縮を図ると同時に、血漿交換や持続血液透析等の積極的内科治療により脳症の進行抑える事が重要であると思われる。今回の症例では三次救命救急病院にて内科的治療と並行してドナー候補の決定や移植施設への搬送を考慮した準備がなされたため、脳症が増悪したその日に当院へ緊急搬送が可能であった。また当院においても移植導入当時は移植に至るまで平均13日を要していたのに対し2004年～2008年では平均2.9日と大幅に短縮しており⁷⁾、年間30例を超える移植を行う中で培った経験が、治療に至るまでの時間短縮に大きく貢献したと考察する。しかし、今回の症例では脳症進行から早期に移植術を施行したのにも関わらず覚醒に4日要した。Ikegami⁸⁾らによる報告では今回の症例と同じ3度の脳症では平均で2日であったと報告されてい

る。その原因として、亜急性劇症肝炎の中でも脳症の進行が早い症例であった可能性やグラフト・標準肝容積比が小さかった事が関係している可能性が挙げられる。その急激な脳症の進行から、今回肝移植のタイミングが遅れていれば救命が困難であった可能性がある。肝移植適応のガイドラインとして日本肝不全研究会によるものがある。脳症発現時に、年齢が45歳以上、亜急性型、PT時間10%未満、総ビリルビン濃度18.0mg/dl以上、直接/間接ビリルビン比が0.67以下の5項目のうち2項目以上を満たす場合を肝移植の登録を行い治療開始から5日後の予後再評価を推奨している。急性型・亜急性型における正診率は67%、78%とされており⁴⁾内科的治療も充実してきた中で新たなガイドラインの必要性も言われている。今回の症例においてもこの基準を満たすのは肝炎が発症した10日目以降であり、脳症の進行の速さを考慮するとガイドライン以外の複数の指標を持つことが重要と思われる。5日目の再評価を行うことで、肝移植のタイミングを逃していた可能性も否定できない。当院では、脳症の進行と画像による肝萎縮等の情報も含め、急性肝不全に対する肝移植適応を総合的に行っている。

劇症肝炎は適切な治療を行わなければ死に至る重篤な疾患であり内科・外科いずれも高い専門性を有する施設での治療が望ましい。治療抵抗性で急激に進行する脳症がある劇症肝炎の場合は現行のガイドラインを必ずしも満たさない症例であっても移植を考慮し、人員を有し迅速な対応可能な施設に早期に搬送することが重要であると考えられる。

結 語

肝萎縮・脳症が急激に進行した亜急性型劇症肝炎に対し、緊急生体肝移植を施行し救命し得た一例を経験した。劇症化を疑う肝炎症例は肝移植施行可能な施設に早期に搬送する事が救命率の向上に重要であると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 劇症肝炎の診断基準，A型肝炎，劇症肝炎．第十二回犬山シンポジウム，中外医学社，東京，p110-230，1982．
- 2) 副島雄二，植田 茂，實藤健作，武富 紀信，池上 徹，祇園智信，杉町圭史，永田茂行，古藤和

- 浩, 前原喜彦: 劇症肝炎に対する肝移植医療, 臨床消化器内科, 23 no 13 : 1789-1796, 2008.
- 3) criteria. Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, Bhalla A, Sharma N, Ahluwalia J, Duseja A and Chawla Y : Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure : An assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital Criteria. *Liver Transplantation*. 13 : 814-821, 2007.
 - 4) 国土典宏: 劇症肝炎に対する生体部分肝移植, 厚生労働科学研究補助金(難治性疾患克服研究事業)難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究, 平成21年度総括・分担研究報告書.
 - 5) 桶谷 真, 宇都浩文, 伊都章雄, 坪内博仁: 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国統計, 臨床消化器内科, 23 : 1750-1758, 2008.
 - 6) Butterworth, R. F : Neuroinflammation in acute liver failure : Mechanisms and novel therapeutic targets. *Neurochem Int*. 59 : 830-836, 2011.
 - 7) Inoue K, Watanabe T, Maruoka N, Kuroki Y, Takahashi H and Yoshiba M : Japanese-style intensive medical care improves prognosis for acute liver failure and the perioperative management of liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 42 : 4109-4112, 2010.
 - 8) Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Sanefuji K, Kayashima H, Shimada M and Maehara Y : Living donor liver transplantation for acute liver failure : a 10-year experience in a single center. *J Am Coll Surg*. 206 : 412-418, 2008.

(Received for publication May 23, 2012)