

術前急性腎不全合併例に対する生体肝移植の一例

伊地知, 秀樹

九州大学大学院消化器・総合外科学(第二外科)

島田, 光夫

九州大学大学院消化器・総合外科学(第二外科)

末廣, 剛敏

九州大学大学院消化器・総合外科学(第二外科)

副島, 雄二

九州大学大学院消化器・総合外科学(第二外科)

他

<https://doi.org/10.15017/7232592>

出版情報：福岡醫學雑誌. 93 (12), pp.259-265, 2002-12-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



症 例

術前急性腎不全合併例に対する生体肝移植の一例

伊地知秀樹, 島田光生, 末廣剛敏, 副島雄二

前原喜彦, 中牟田 誠*, 名和田 新*

九州大学大学院 消化器・総合外科学 (第二外科),

同 病態制御内科学 (第三内科*)

Living Donor Liver Transplantation for a Patient with Renal Failure

Hideki IJICHI, Mitsuo SHIMADA, Taketoshi SUEHIRO, Yuji SOEJIMA,

Yoshihiko MAEHARA, Makoto NAKAMUTA, Hajime NAWATA

*Department of Surgery and Science and Department of Medicine and
Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University,
Fukuoka 812-8582, Japan**

Abstract Pretransplant renal failure is a well-known risk factor which adversely affects the prognosis after liver transplantation. We report a case with pretransplant renal failure and discuss the perioperative management of such patient.

The patient was 62 year-old-woman who was diagnosed with end-stage liver disease due to primary biliary cirrhosis, for which living donor liver transplantation (LDLT) was indicated. Her pretransplant serum creatinine was 9.4mg/dl due to combination of drug-induced (antibiotics) acute tubular necrosis and hepatorenal syndrome. The management of renal failure consisted of the avoidance of calcineurin inhibitor as an induction immunosuppression and the use of perioperative continuous hemodiafiltration (CHDF). The postoperative course of the patient was complicated with CMV pneumonia and acute rejection, however she recovered and discharged on 94 POD with well-preserved graft function and normal renal function without any adverse sequela.

LDLT for patients with renal failure can be performed successfully by careful management.

Key words: living donor liver transplantation, renal failure, immunosuppression

はじめに

肝移植は末期肝不全患者における治療法として定着している⁸⁾⁹⁾¹²⁾。現在、欧米では深刻なドナー不足、また日本では脳死ドナーが極端に少ないため、生体肝移植が増加し、特に成人間肝移植の増加が著しい⁷⁾¹⁰⁾¹³⁾。肝移植周術期において腎障害を合併する頻度は、術前約20%、また術後は約60%以上にもものぼるといわれ、以前より重要な予後規定因子の一つであると考えられている¹⁾¹⁴⁾。原因としては、術前肝不全に伴う肝腎症候群、肝移植手術操作の複雑さ、術後グラフト機能障害、敗血症、また様々な薬剤の使用等が挙げられる。特に免疫

抑制剤に関してはタクロリムス、シクロスポリンの登場により大きく進歩したが、その重大な副作用として腎障害は良く知られている¹¹⁾¹⁵⁾。重症腎不全合併患者においては、移植1年後グラフト生存率、またレシピエント5年生存率は正常腎機能患者と比較し、それぞれ約20%低下するといわれている⁶⁾。

今回、我々は術前に急性腎不全を合併した原発性胆汁性肝硬変症例(PBC)に対し、周到的周術期管理を行うことにより生体肝移植を成功させることができた一例を経験したので報告する。

症 例

患 者：62 歳，女性。

主 訴：発熱・上腹部痛。

家族歴，既往歴：特記すべき事項無し。

現病歴：1992 年 9 月肝機能異常を指摘された (AST/ALT 88/74 U/L)。同年 10 月抗ミトコンドリア抗体陽性を指摘，翌 1993 年 1 月肝生検施行し PBC と診断され，以後外来通院していた。2000 年 9 月食道静脈瘤に対し内視鏡的結紮術施行，2001 年 7 月 30 日より上腹部痛出現，腹部エコーにて胆石，胆嚢炎と診断され入院，抗生剤投与にて症状改善するも，以後ビリルビン値が上昇した (2001.8.13 TB 12.9 mg/dl)。2001 年 8 月 24 日 TB 33.94 mg/dl にてビリルビン吸着療法開始，以後腹水が徐々に増加，利尿剤等にて保存的治療を行うも効果認めず，家族，本人から肝移植の希望があり，2001 年 9 月 26 日生体肝移植目的にて当院転院となった。

入院時現症：身長 155 cm，体重 56 kg，血圧 104/62 mmHg，脈拍 82/分・整。体温 37.0°C，眼瞼結膜に貧血，眼球結膜に黄染あり。腹部は柔らかく膨隆していたが，肝脾腫および腹部腫瘤は認めず。

両下腿に浮腫あり。

移植前検査成績

血液型；O Rh (+) (ドナー血液型；O Rh (+))

HLA typing；

レシピエント [A 24 (9) B 60 (40) B 52 (5)

Cw 3 DR 6 DR 2]

ドナー [A 2 A 24 (9) B 60 (40) B 52 (5) Cw 4

DR 6 DR 2]

クロスマッチ；T cell (-)，B cell (-)

末梢血一般検査；WBC 13880/ μ l，RBC 233×104/ μ l，Hb 7.5 g/dl，Ht 21.9%，Plt 5.9×104/ μ l。

血液生化学検査；TP 5.3 g/dl，Alb 3.2 g/dl，BUN 93 mg/dl，Cr 3.78 mg/dl，T-bil 41.7 mg/dl，AST 58 U/l，ALT 38 U/l，LDH 244 U/l，ALP 301 U/l， γ GTP 39 U/l，ChE 131 U/l，T-cho 124 mg/dl，Na 147 mmol/l，K 3.5 mmol/l，Cl 106 mmol/l，Ca 12.8 mg/dl。

ウイルス検査；CMV，VZV，EBV，HSV はいずれも既感染パターン (ドナーCMV も既感染パターン)。

肝移植前経過 (図 1)：胆石，胆嚢炎を契機にビリルビン上昇，ビリルビン吸着療法，血漿交換にて

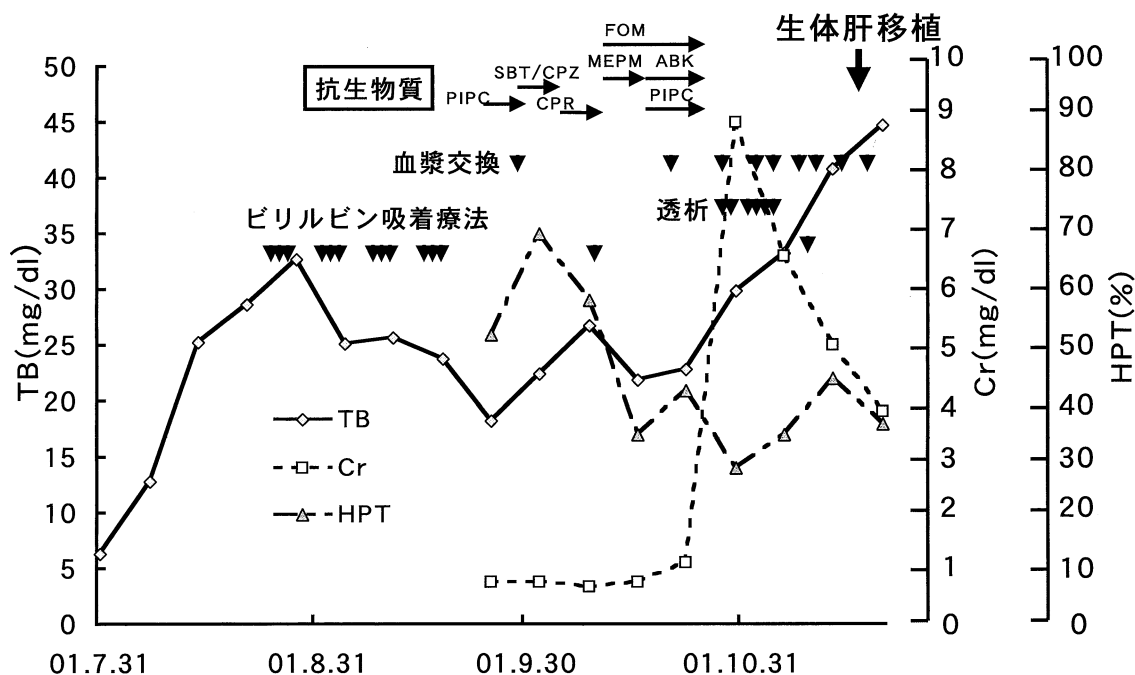


図 1 術前経過

胆石，胆嚢炎を契機にビリルビン上昇，ビリルビン吸着療法，血漿交換を施行したが，術前 TB 41.7 mg/dl と上昇した。また胆嚢炎に対して抗生物質を投与した結果，急性腎不全発症し人工透析施行した。

一時改善傾向にあったが再び増悪し、移植前には TB 41.7 mg/dl となっている。また胆嚢炎（起炎菌として E. coli, Klebsiella が想定される）に対して PIPC（ペントシリン 2 g 2×又は 4 g 2×），SBT/CPZ（スルペラゾン 2 g 2×），CPR（プロアクト 4 g 2×），MEPM（メロペン 2 g 2×），FOM（ホスミシン 4 g 2×），ABK（ハベカシン 200 mg 2×）等の抗生剤を投与した後、無尿（一時尿量 0 ml と減少）出現，尿中 Na 86 mmol/l，血清 Cr 9.4 mg/dl，BUN 107 mg/dl と上昇，CCr 8.87 ml/min と低下，肝腎症候群に薬剤性の急性尿細管壊死を合併したことによる急性腎不全と考えられた。急性腎不全発症後，人工透析を施行，Cr 3.78 mg/dl，尿中 Na 46 mmol/l，利尿剤投与により尿量 1900 ml と改善した段階で生体肝移植を施行した。

腹部 CT 検査所見：severe LC pattern を認めたが，肝内に明らかな mass はなかった。中等度の腹水および脾腫を認めた。

手術経過：PBC による肝不全の増悪を認め，また急性腎不全の原因として肝腎症候群の合併も考えられたため，長男をドナーとして生体肝移植術を施行した。開腹時腹腔内には 5000 ml の血性腹水を認め，中等度の癒着，脾腫があり，著明な肝硬変の所見であった。術中は左大伏在静脈，左門脈，左腋窩静脈間でバイパス術を施行，グラフトは肝右葉，重量 720 g，レシピエント標準肝容積比は 66.4%であった（図 2）。

術後経過（図 3）：術前より急性腎不全を認めたため，術後 10 日目まで CHDF を施行した（術後 11 日目；血清 Cr 1.25 mg/dl，尿中 Na 52 mmol/l，尿量 1189 ml，術後 21 日目；血清 Cr 0.82 mg/dl，尿中 Na 42 mmol/l，尿量 1560 ml）。免疫抑制剤に関しては，術直後タクロリムス，シクロスポリンは投与せず，腎障害作用のない OKT3，MMF，ステロイドにて導入した。術後 6 日目より，腎機能は安定したと考え，OKT3 からシクロスポリンに変更し当科のプロトコールに従って維持療法を行うこととした。術後 14 日目の胸部 CT（図 4）にて両肺野に広く小斑状影，索状影を認め気管支鏡検査を施行，気管支肺胞洗浄液中のサイトメガロウイルス DNA 定量（PCR）よりサイトメガロウイルス肺炎と診断した。一旦，低用量ステロイド以外の免疫抑制剤を中止としガンシクロビルを

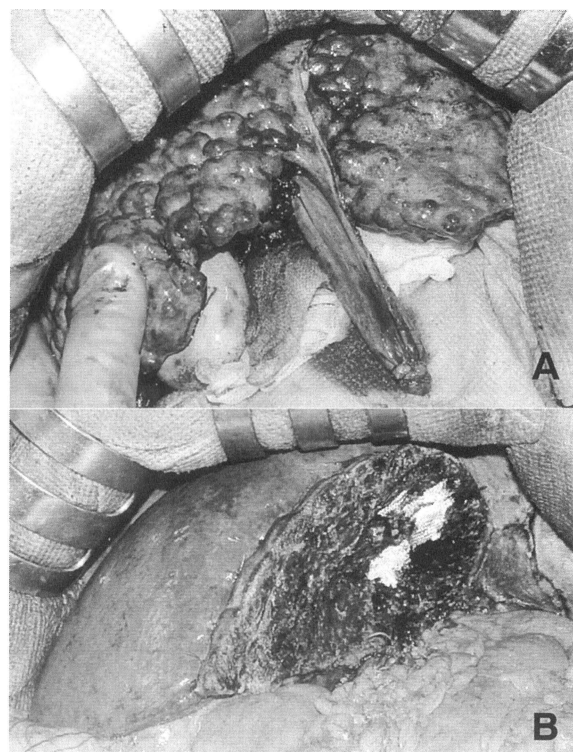


図 2 術中所見

A. native liver

開腹時腹腔内に 5000 ml の血性腹水を認め，著明な肝硬変の所見であった。

B. 移植肝（右葉）

重量 720 g，レシピエント標準肝容積比 66.4%。

投与，術後 20 日目の胸部 CT では肺陰影は改善傾向を示していた。また術後ビリルビン漸増，14 日目には TB 32.9 mg/dl となったが，血漿交換を 3 回施行した後改善した。その後一度拒絶反応を認めたが免疫抑制剤にてコントロール良好，他に特に問題なく，術後 94 日目転院となった（転院時血液検査データ；T-bil 1.3 mg/dl，AST 43 U/l，ALT 80 U/l，HPT 120%）。また術後 298 日現在肝機能良好である（T-bil 0.7 mg/dl，AST 18 U/l，ALT 18 U/l）。

考 察

UNOS（the United Network for Organ Sharing）で採用されている末期肝不全患者の新しい重症度スコアとして MELD score [MELD score = $(0.957 \times \text{Loge}(\text{Cr mg/dl}) + 0.378 \times \text{Loge}(\text{TB mg/dl}) + 1.120 \times \text{Loge}(\text{INR}) + 0.643) \times 10$] がある。MELD は上述の式からも分かるように，血清

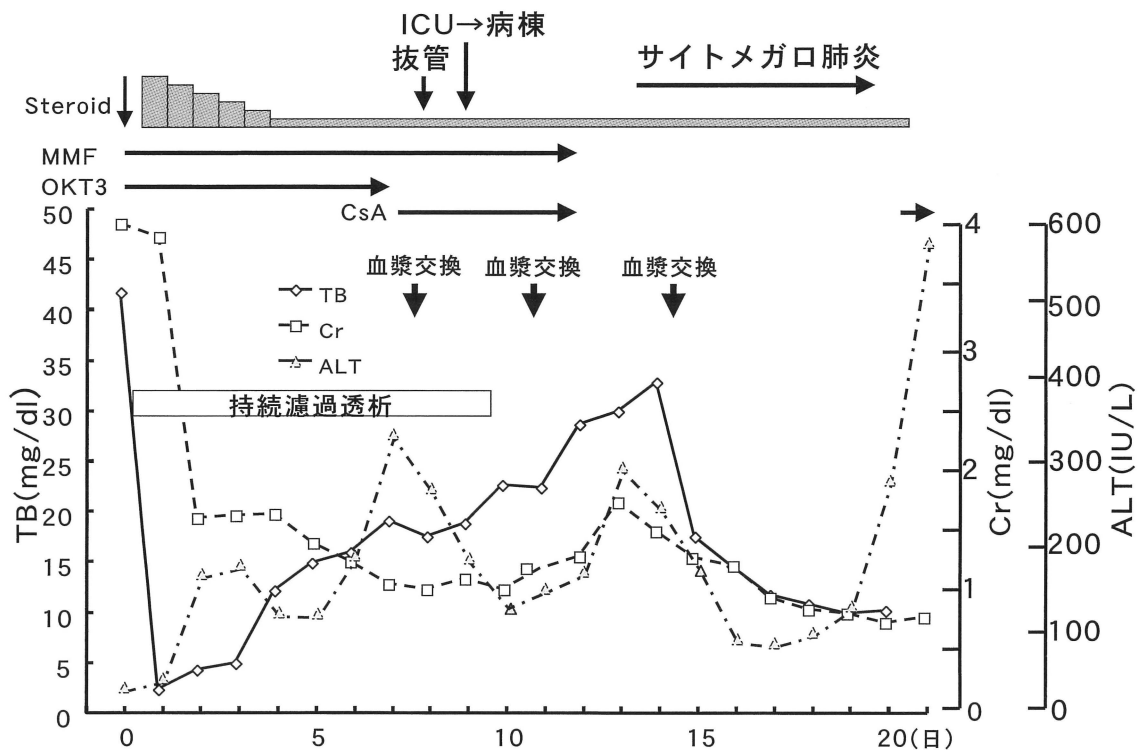


図3 術後経過

術後10日目までCHDFを施行。術後14日目頃よりサイトメガロウィルス肺炎発症、一旦低用量ステロイド以外の免疫抑制剤を中止としガンシクロビルを投与、その後改善した。

クレアチニン値、ビリルビン値、INRによって算出され、末期肝不全において腎機能が大きな割合を占めていることがうかがえる。これまでのChild-Pugh scoreと異なる点は、腹水、脳症等、診断医の主観的因子を含まない、また最大幅が大きいため細かく分類できること等があげられる¹⁰⁾。

UNOSのデータによると、肝移植施行時に腎障害を合併する割合は30%にも及ぶといわれている。中等度 (CCr 20-39.9 ml/min) また重度

(CCr <20 ml/min) の腎機能障害は、グラフト機能不全、またグラフト生着率、レシピエント生存率の低下につながると報告されている⁶⁾。その原因としては感染によるものが大きいのではないかとされているが、明らかではない。

腎不全合併患者に対する生体肝移植術中の対策としてはバイパス術を用いる方法がある。術中下大静脈をクランプすることにより、腎静脈圧を上昇させ、腎灌流圧の減少、急性尿細管壊死をおこす。術中静脈間にバイパスを設置することにより、腎のうっ血を防ぎ、血行動態を安定させ腎機能を保つことができる。また腎の交感神経緊張を安定させるという報告もあり、腎障害患者に対する肝移植術中にはバイパス術を施行すべきであると考えられる。また術後良好な経過をたどるためには、術前はもちろん、術中の電解質、酸塩基平衡を保つことも重要である¹¹⁾。

現在、カルシニューリン阻害剤であるシクロスポリン、タクロリムスにステロイドを組み合わせた免疫抑制剤導入法が最も広く使用されているが、シクロスポリン、タクロリムスの副作用として腎障



図4 胸部CT (術後14日目)

両肺野に広く小斑状影、索状影を認めた。

害は重要な問題である。原因としては輸入，輸出細動脈の血管収縮により腎血流が減少，また尿細管に対して直接的な毒性を及ぼすことによりGFRが減少し急性尿細管壊死に似た臨床像を呈するのではないかとされている。以前タクロリムスの方がシクロスポリンより腎障害作用が少ないといわれたこともあったが，現在特に有意な差はないと考えられている³⁾。両薬剤による腎毒性を防ぐためには血中濃度モニタリングを行うことはもちろん，尿量を確保し，他に腎機能障害の副作用が報告されている薬剤を用いないことである¹⁴⁾。

腎障害時の術後免疫抑制剤導入法としては，低用量のタクロリムス，シクロスポリンを他の薬剤と組み合わせて用いる方法，抗CD3モノクローナル抗体であるOKT3を主に用いる方法，また日本ではまだ用いられてないが，シロリムスと低用量のタクロリムスを組み合わせて投与方法等がある¹⁴⁾。シロリムスは生体内でmTOR (mammalian target of Rapamycin) という標的タンパク質に作用し，抗原刺激により，自己分泌されたIL-2が結合したIL-2受容体下流の細胞内情報伝達経路をブロックすることにより，T細胞の増殖を抑制し免疫抑制効果を発揮する。シロリムスと低用量のタクロリムスを組み合わせて投与することにより，腎障害をおこすことなく十分量のタクロリムスと同等の免疫抑制効果があるのではないかと期待されている⁵⁾。

腎不全合併肝不全患者に対する肝腎同時移植は2年生存率67%ともいわれ有効であると考えられるが，その適応としては不可逆性の腎不全であり，肝腎症候群，急性尿細管壊死等可逆性の腎不全は除外される²⁾。

結 語

末期肝不全患者において腎機能障害を合併することは稀でないが，今回の症例のように，急性腎不全合併肝不全患者に対しても周到的な術後管理を行うことにより生体肝移植を成功させることができると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Alan H, Wilkinson. Thomas A. Gonwa, Dale A. Distant: Transplantation of the Liver first ed. pp. 588-595, Saunders Co Philadelphia, 1996.
- 2) Florence Wong, Laurence Blendis: New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology*. 34: 1242-1251, 2001.
- 3) Klaus-Peter Platts, Andrea R. Mueller, Gerhard Blumhardt, Sigrid Bachmann, Wolf-Otto Bechstein, Andreas Kahl, Peter Neuhaus: Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 58: 170-178, 1994.
- 4) Michael A.J. Moser: Options for induction immunosuppression in liver transplant recipients. *Drugs*. 62(7): 995-1011, 2002.
- 5) Peter Neuhaus, Jochen Klupp, Jan Michael Langrehr: mTOR inhibitors: an over view. *Liver transplantation*. 7(6): 473-484, 2001.
- 6) Satheesh Nair, Sumita Verma, Paul J. Thuluvath: Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 35: 1179-1185, 2002.
- 7) Shimada M, Shiotani S, Ninomiya M, Terashi T, Hiroshige S, Minagawa R, Soejima Y, Suehiro T, Sugimachi K: Characteristic of liver grafts in living donor adult liver transplantation: comparison between right and left lobe grafts. *Archives of surgery*. March 3 (in press), 2002.
- 8) 島田光生，末廣剛敏，副島雄二，皆川亮介，廣重彰二，二宮瑞樹，塩谷聡子，永田茂行，寺師貴啓，原田 昇，板阪英俊，西崎 隆，矢永勝彦，杉町圭蔵：肝移植，福岡医学雑誌 93：23-27，2002。
- 9) Soejima Y, Harada N, Shimada M, Suehiro T, Minagawa R, Hiroshige S, Ninomiya M, Shiotani S, Nishizaki T: Perioperative management and complications in donors related to living-donor liver transplantation. *Surgery*. 131: S195-199, 2002.
- 10) 副島雄二，島田光生，末廣剛敏，皆川亮介，廣重彰二，二宮瑞樹，塩谷聡子，原田 昇，杉町圭蔵：ウイルス性肝硬変，肝癌症例への移植，消化器外科 25：305-310，2002。
- 11) 副島雄二，寺師貴啓，末廣剛敏，島田光生，杉町圭蔵：肝移植手術のコツと術後管理。急性拒絶反応，外科 63：1336-1340，2001。
- 12) Suehiro T, Ninomiya M, Shiotani S, Hiroshige S, Harada N, Minagawa R, Soejima Y, Shimada M, Sugimachi K: Hepatic artery reconstruction and biliary stricture formation after living donor adult liver transplantation using the left lobe. *Liver transplantation*. 8(5):

1) Alan H, Wilkinson. Thomas A. Gonwa, Dale A. Distant: Transplantation of the Liver first

- 495-499, 2002.
- 13) Suehiro T, Terashi, Shiotani S, Soejima Y, Sugimachi K: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 131: S190-194, 2002.
- 14) Thomas A. Gonwa, Goran B. Klintmalm, Marlon Levy, Linda S. Jennings, Robert M. Goldstein, Bo S. Husberg: Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation*. 59(3): 361-365, 1995.
- 15) Thomas A. Gonwa, Martin L. Mai, Larry B. Melton, Steven R. Hays, Robert M. Goldstein, Marlon F. Levy, Goran B. Klintmalm: End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy. *Transplantation*. 72(12): 1934-1939, 2001.
- 16) W. Ray Kim: Models predicting the natural history of cirrhosis and need for liver transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 6: 107-113, 2001.
- (受付 2002-9-11)