

〔症例〕

ウイルソン病肝不全症例に対する 生体部分肝移植の1例

— 千葉県第1例目となる生体部分肝移植手術例 —

小 林 進	落 合 武 徳	堀 誠 司	鈴 木 孝 雄
清 水 孝 徳	軍 司 祥 雄	剣 持 敬	島 田 英 昭
岡 住 慎 一	林 秀 樹	西 郷 健 一	高 山 亘
岩 崎 好太郎	牧 野 治 文	松 井 芳 文	宮 内 英 聡
夏 目 俊 彦	伊 藤 泰 平	近 藤 悟	平 山 信 夫
星 野 敏 彦	井 上 雅 仁	山 本 重 則 ¹⁾	小 川 真 司 ¹⁾
河 野 陽 一 ¹⁾	一 瀬 正 治 ²⁾	吉 田 英 生 ³⁾	大 沼 直 躬 ³⁾
横須賀 収 ⁴⁾	今 関 文 夫 ⁴⁾	丸 山 紀 史 ⁴⁾	須 永 雅 彦 ⁴⁾
税 所 宏 光 ⁴⁾	篠 塚 典 弘 ⁵⁾	佐 藤 二 郎 ⁵⁾	西 野 卓 ⁵⁾
中 西 加寿也 ⁶⁾	志 賀 英 敏 ⁶⁾	織 田 成 人 ⁶⁾	平 澤 博 之 ⁶⁾
守 田 文 範 ⁷⁾	梁 川 範 幸 ⁷⁾	北 原 宏 ⁷⁾	中 村 裕 義 ⁸⁾
北 田 光 一 ⁸⁾	古 山 信 明 ⁹⁾	菅 野 治 重 ¹⁰⁾	野 村 文 夫 ¹⁰⁾
内 貴 恵 子 ¹¹⁾	斎 藤 洋 子 ¹¹⁾	久 保 悦 子 ¹¹⁾	倉 山 富久子 ¹¹⁾
田 村 道 子 ¹¹⁾	酒 卷 建 夫 ¹²⁾	柏 原 英 彦 ¹²⁾	島 津 元 秀 ¹³⁾
田 中 紘 一 ¹⁴⁾			

(2000年7月31日受付, 2000年8月10日受理)

要 旨

今回、千葉大学医学部附属病院において、本県第1例目となるウイルソン病肝不全症例に対する生体部分肝移植の1例を実施したので報告する。症例（レシピエント）は13歳、男児であり、術前、凝固異常（HPT<35%）とともに、傾眠傾向を示していた。血液型はAB型、入院時の身長は176.0cm、体重は67.0kgであり、標準肝容積（SLV）=1273.6cm³であった。ドナーは姉（異父）であり、血液型はA型（適合）、身長は148.0cm、体重は50.0kgと比較的小柄であり、肝右葉の移植となった。術後は極めて良好な経過をたどり、肝機能は正常化（HPT>100%）し、術後72病日で退院となった。

千葉大学医学部外科学第二講座、小児科学¹⁾、形成外科学²⁾、小児外科学³⁾、内科学第一⁴⁾、麻酔科学⁵⁾、救急医学⁶⁾、千葉大学医学部附属病院中央放射線部⁷⁾、薬剤部⁸⁾、手術部⁹⁾、検査部¹⁰⁾、看護部¹¹⁾、国立佐倉病院¹²⁾、慶應義塾大学外科¹³⁾、京都大学移植免疫外科¹⁴⁾

Susumu Kobayashi, Takenori Ochiai, et al: Living donor liver transplantation for a hepatic failure case of Wilson's disease: the first case of living donor liver transplantation in Chiba prefecture.

2nd Department of Surgery, School of Medicine Chiba University, Chiba 260-8670.

Tel. 043-226-2109 E-mail: kobayasi@med.m.chiba-u.ac.jp

Received July, 31, 2000, Accepted August, 10, 2000.

I. 緒 言

生体部分肝移植は、1988年12月8日、ブラジル、サンパウロの Raia によって行われたが[1]、我が国においては、1989年11月13日に島根医科大学において、第1例目が実施された[2]。その後、1990年6月15日京都大学、小澤らにより[3]、さらに1990年6月19日信州大学、幕内らにより[4]、システマチックなプログラムとしての生体部分肝移植が開始された。その後、生体部分肝移植は対象疾患として小児の胆道閉鎖症を中心に行われてきたが、現在は成人の末期肝疾患にまで対象が広がり、その症例数は1000例を越え、生体部分肝移植は今や肝疾患治療における1オプションとなりつつある[5]。本年(2000年)3月6日、千葉大学医学部附属病院においても、本県第1例目となるウイルソン病肝不全症例に対する生体部分肝移植術を実施し、術後72病日で無事退院となった。今回、当症例の術前、術中、術後の経過につき報告する。

II. 症 例

1. 肝移植患者(レシピエント)

症 例：13歳、男児(S.61.9.22.生)

原疾患：ウイルソン病による肝硬変

主 訴：食欲低下、黄疸

現病歴：1999年12月20日頃、発熱、悪心あり。数日で軽快。

2000年1月3日 食欲低下が出現。

2000年1月8日 眼球結膜の黄疸に気づく。

2000年1月11日 国立習志野病院入院。

GOT, 139 U/L; GPT, 56 U/L; T.Bil, 10.7mg/dl; D.Bil, 7.2mg/dl; PT, 32%; HPT, 24%にて急性肝不全の診断。

1月14日より新鮮凍結血漿(FFP) 4U/dayを連日行なうも症状の改善なく、

2000年1月18日 千葉大小児科入院となる。

小児科入院後の経過；

血中セロプラスミン値の低下、尿中Cuの増加、Kayser-Fleisher ring(角膜)の確認によりウイルソン病の診断。

2000年1月18日 D-ペニシラミン投与の開始。

2000年1月19日 発熱、白血球減少により塩酸トリエンチンに変更。

連日のFFP 6 - 8U投与にもかかわらず、PT, HPTは<35%と改善なく、また、肝硬変に伴う脾機能亢進症による血小板減少は進行し、2月14日には4.1万/mm³まで減少し、出血傾向も出現する。

2000年2月14日、15日 肝移植適応委員会開催。

『肝移植の適応あり』の判定

2000年2月21日 3回目のInformed Consentを終了する。

2000年2月23日 千葉大学医学部倫理委員会の認可を得る。

2000年3月6日 生体部分肝移植手術施行。

入院時血液生化学データ(第二外科入院時)

WBC, 2200; RBC, 2.04×10^6 ; Hb, 6.7 g/dl; Ht, 19.7%; Plt, 42×10^3 ;

GOT, 139 U/L; GPT, 56 U/L; T.Bil, 4.1mg/dl; D.Bil, 1.8mg/dl; PT, 30%; HPT, 31%; ATIII, 39%

移植関連データ

血液型, AB型

標準肝容積(Standard Liver Volume, 体表面積より算出)=1273.6cm³

HLA; A(24, 31) B(35, 48) DR(9, -) DQ(3, -)

2. 肝提供者(ドナー)

22歳、女性(S.52.8.29.生)

現病歴、既往歴、特になし

入院時血液生化学データ(第二外科入院時)

WBC, 6200; RBC, 3.64×10^6 ; Hb, 10.9 g/dl; Ht, 32.3%; Plt, 288×10^3 ;

GOT, 15 U/L; GPT, 7 U/L; T.Bil, 0.6 mg/dl; D.Bil, 0.2mg/dl; PT, 90%; HPT, 91%; ICG-R15, 2.8%

移植関連データ

血液型, A型

肝容量, 推測肝容積=1155.2cm³(MRIによるVolumetry)

左葉: 393.3cm³(30.9%) 右葉: 744.6cm³(58.5%)

尾状葉: 17.3cm³(1.4%)

()内はレシピエント標準肝容積に対する割合(%)
HLA ; A(24, 31) B(35, 51) DR(4, 8) DQ(4, -)

移植肝の選択

移植肝（グラフト肝）容積は標準肝容積（SLV ; 1273.6cm³）に対する比として、30%以上の確保が必要と報告されているが[6, 7], 左葉は393.3cm³で、30.9%と限界に近いため、今回は右葉(58.5%)を選択した[8]。

3. 生体部分肝移植

ドナー手術

1. 上腹部正中切開に弧状横切開を加えた、Chevron Incision にて開腹。肝円索、鎌状

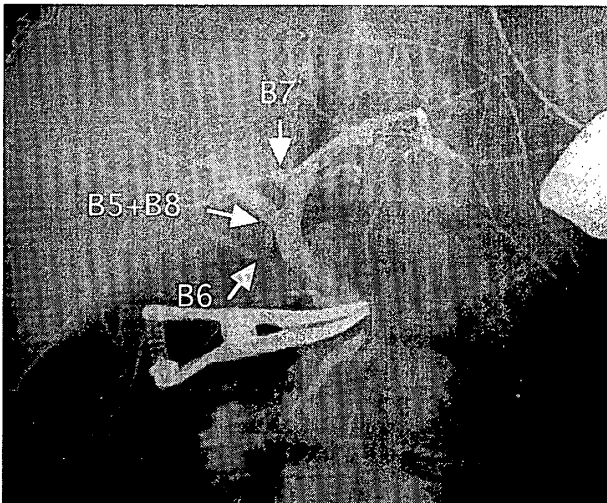


図1 ドナー肝術中胆道造影像
B6 が左右分岐部位で前枝胆管（B5+B8）とともに分岐し、さらに、B7 は左肝管より分岐していた



図2 ドナー肝術中写真
切離線（カントリー線）を示す。

間膜を切離し、さらに肝冠状間膜、右三角間膜、右肝腎間膜を切離し、右葉を脱転した。

2. 術中エコーにて、肝静脈、門脈の走行を確認する。特に、今回は右葉の移植であるため、右下肝静脈を吻合するか否かを決定する必要があるため、その径の計測をおこなっている。
3. 次に、胆嚢管より、4Fr のチューブを挿入し、術中胆道造影を行った。胆管の分岐形態は、B6 が左右分岐部位で前枝胆管とともに分岐し、さらに、B7 は左肝管より分岐していた（図1）。
4. 右肝動脈、右門脈を30秒程遮断し、右阻血領域を確認し、電気メスして、マーキングを行った。左右グリソン梢間部より、右、中肝静脈間部にペンローズドレーンをわたし、これにより、肝を軽く挙上しつつ、肝の切離を行った（図2）。
5. 右肝動脈、右門脈、右下肝静脈、右肝静脈を切離し、肝右葉の摘出を行った。直ちにバックテーブルにて 3000ml の 4℃ 保存液（クストデオール液）による還流を行い、4℃ 保存液中に浸漬保存した。
6. 各血管の断端処置を行った後、胆管のリークテストをおこない、右横隔膜下にドレーンを挿入し閉腹した。

尚、術中出血量は177mlであり、無輸血手術であった。

レシピエント手術

レシピエント手術もドナー手術同様、上腹部正中切開に弧状横切開を加えた、Chevron Incision にて開腹した。

- A. 自己肝の摘出。肝は全体的に硬く、大結節状であった。肝周囲の靱帯を切離し、肝全体を遊離した。次に肝門にて肝動脈、胆管、門脈の遊離を行った。胆管は胆管胆管吻合を予定していたため、胆管周囲の血流を温存する目的で周囲組織を付着させつつ遊離した。胆管は左右の肝管部位で切離し、左、中、右肝動脈はできる限り、抹消まで剥離し、肝内移行部まで追求し切離した。また、門脈は短肝静脈の右半分を切離した後、門脈うっ血を避ける目的で右枝のみを切離し、引き続いて、右肝静脈を切離した。同様に左側の肝を下大静脈より遊離し、左、中肝



図3 レシピエント摘出肝
大結節性の肝硬変の所見を示していた



図4 レシピエント肝移植時術中写真
右下肝静脈-下大静脈の後壁吻合の様子を示す。

静脈を切離し、肝を摘出した。摘出肝の断面を図3に示す。

B. 肝移植手術。

1. 肝静脈吻合：肝静脈吻合は右肝静脈-下大静脈，右下肝静脈-下大静脈の2ヶ所の吻合を行った。まず，右肝静脈-下大静脈吻合の後壁を5-0 proleneを用いた intraluminal anastomosis にて行い，前壁を everted suture で行った。引き続いて同様な手技で右下肝静脈-下大静脈吻合（図4）を行った。
2. 門脈吻合：後壁を6-0 proleneを用いた intraluminal anastomosis にて行い，前壁を everted suture で行った。門脈吻合終了後，止血を確認し，血流を再開した。（温阻血時間の終了）

3. 肝動脈吻合：顕微鏡を用いたマイクロサージャリーのテクニック下に9-0 prolene をもちいた結節吻合にて行った。

4. 胆管胆管，胆管空腸吻合：ドナー肝の胆管はB5+B8，B6，B7と3本にわかれていたため，B7は胆管胆管吻合，B5+B8は胆管空腸吻合，B6は縫合閉鎖した。

5. 移植肝断端の止血処置を充分に行った後，左右横隔膜下，肝門付近にJ-バッグドレーンを挿入し閉腹した。

4. ドナー術後経過

ドナー患者は術後，問題なく経過し，第16病日で退院となっている。術後，GOT，GPT，T-Bilの最高値は222 U/L（1病日），171 U/L（1病日），1.8mg/dl（2病日）であった。

5. レシピエント術後経過

術後は気管内挿管チューブを抜管せず，ICUに入室した。動脈血酸素分圧は良好で翌日抜管となっている。

1. 術後肝機能の推移；肝逸脱酵素としてのGOT，GPTは第1病日をピーク（195 U/L，161 U/L）として，漸減し，第9病日には，両者ともに100以下（43U/L，79 U/L）となっている（図5）。タンパク合成能；タンパク合成能の指標としてのヘパプラスチンテスト（HPT）は術前連日8単位を投与したにもかかわらず，35%以下であったが，肝移植術後は順調に上昇し，第10病日で50%を越え，第28病日で80%を越えた（図6）。

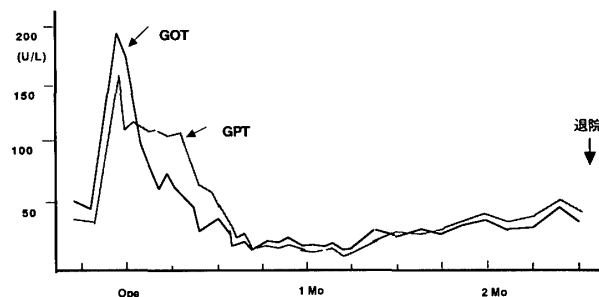


図5 レシピエント術後 GOT，GPT値の推移

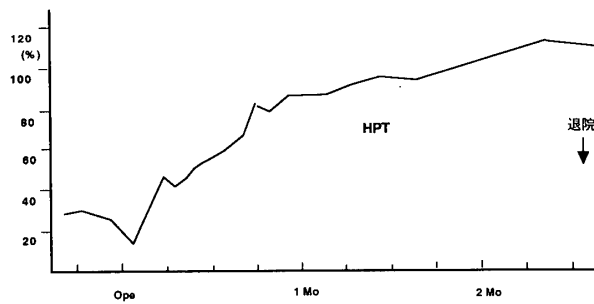


図6 レシピエント術後 Hepaplastin Test 値の推移

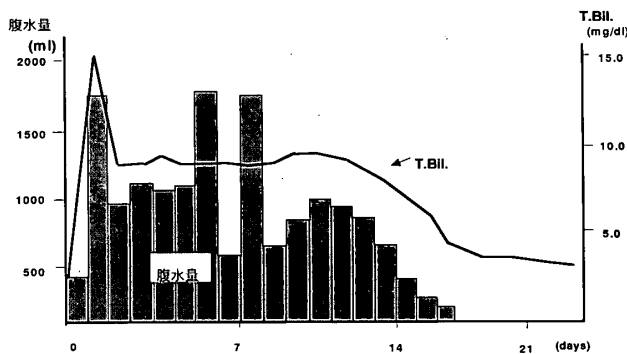


図7 レシピエント術後腹水量、総ビリルビン値の推移

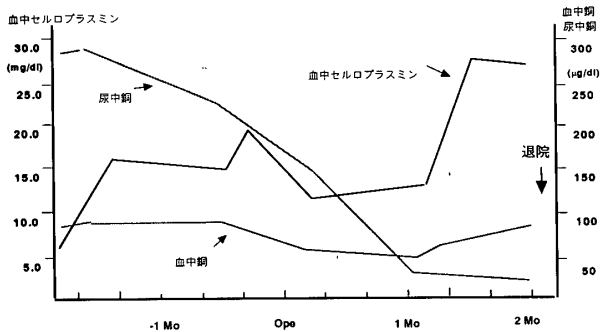


図8 レシピエント術後血中セロプラスミン、血中銅、尿中銅値の推移

2. 腹水量の推移 (図7); 生体肝移植術後は多量の腹水により、術後管理に難渋することが知られている。今回の症例も術後2週間にわたり、1000ml前後の腹水の流出が続いたが、T.Bil 値の低下とともに、減少し、第17病日で、すべての腹腔ドレインは抜去可能であった。

3. 銅代謝能の推移 (図8); 銅結合タンパクであるセロプラスミン値は入院時、7mg/dl (正常値; 21-37mg/dl) であったが、小児科入

院後、新鮮凍結血漿 (FFP) 投与により、15-20mg/dl となり、肝移植術後は順調に上昇し、術後3週で25mg/dlを越え、正常域となっている。血清銅に関しては、特に大きな変化はないが、尿中銅は術後、著減を示している。

III. 考 察

肝移植手術は、1963年5月5日、当時デンバーにいた Starzl らにより第1例目が脳死肝移植として行われている[9]。その後成績の悪い時代がしばらく続いたが、1980年頃より免疫抑制剤サイクロスポリンAが使用されるようになり、その成績は飛躍的に向上した[10]。1990年頃からは千葉大学第二外科がその開発に関わった FK-506[11]が使用されるようになり、脳死肝移植は成績の向上とともに移植数も急速に増加していった。わが国における肝移植は、1964年3月20日、千葉大学医学部第二外科において行われた死産児からの死体肝移植が第1例目である。わが国においては1997年6月まで脳死は認められていなかったため、1989年11月より開始された生体肝移植手術は、わが国独特の状況下で発展し、その症例数は1000例を越え、今や世界を技術的にリードしている。生体部分肝移植の対象疾患としては小児の胆道閉鎖症が最も多いが、本県第1例目となる今回の症例は肝硬変、肝不全に至ったウイルソン病症例である。

姉(異父)をドナーとして生体肝移植を施行した今回のウイルソン病患者は、術後、順調な経過を示し、72病日で退院となった。ウイルソン病の病態が進行すると、血中セロプラスミン値の低下、胆汁中への銅の排泄障害により、全身臓器に銅が蓄積、とくに、脳基底核、肝、腎、角膜に蓄積し、精神神経症状、肝不全、尿細管障害、Kayser-Fleisher ringなどの臨床所見が見られるようになる[12]。肝硬変に至ったウイルソン病は肝移植の良い適応と考えられており[13, 14]、正常肝の移入により、良好な肝機能の回復とともに、銅の組織沈着の停止とともに、病態の進行も停止すると考えられている。

ウイルソン病の原因遺伝子 copper transporting P-type ATPase (ATP7B) は、1993年、先

天性銅代謝疾患である Menke 病の原因遺伝子 ATP7A に引き続いて発見された[15, 16]。今回、姉(異父)をドナーとする生体肝移植であったが、術前の遺伝子検査により、ウイルソン病の原因遺伝子は本人が両アレルの異常(homozygous deletion of 2871 C)であったのに対し、ドナーは片アレルの異常(heterozygous deletion of 2871 C)であった。遺伝子異常をもたない正常肝と比較し、片アレルの異常を持った個体の肝は血中セルロプラスミン値は低下傾向を示すと報告されている[17]。しかし、Asonuma らは、ウイルソン病に対する親子間の生体肝移植 11例につき報告し、親子間であるため、当然、片アレルの異常をもった肝の移植となったが、全例、術後の銅代謝は良好であったと報告している[18]。現在、術後5ヶ月を経過し、Kayser-Fleisher ring は残存しているものの、血中セルロプラスミン値は上昇し、尿中銅は著明に低下し、不安定な、アルブミン結合銅はほとんど血中には存在していないものと考えられる。今後、当症例においては、銅キレート剤を服用せずとも、ウイルソン病の進行はないものと考えられる。

今回の肝硬変、肝不全に至ったウイルソン病患者に対して施行した生体肝移植症例においては、術後合併症、拒絶反応はみられず、正常な肝機能の獲得とともに、全身状態は順調に回復していった。現在、術後5ヶ月が経過し、免疫抑制剤は、タクロリムス(FK506)、ステロイドが処方されているが、術後6ヶ月でステロイドはきれ、タクロリムス1mg、朝、夕1錠のみの服用になる予定である。また、現在、週2日、養護学校に通学しているが、9月1日より通常の中学校への復学の予定である。

IV. 謝 辞

今回、千葉大学において行われた、本県第1例目となるウイルソン病肝不全症例に対する生体部分肝移植の1例を報告しましたが、この医療は、高度の医療技術と専門的知識をもった多くの医師、ならび、医療スタッフの協力とチームワークがあって、はじめて可能であると考えられます。今回の生体部分肝移植例は、極めて良好な経過にて、無

事退院となりましたが、これは、ここに掲げる共同発表者とともに、積極的に今回の医療に参加され、休日、時間外であるにもかかわらず、快く、御協力いただきました千葉大学医学部附属病院のスタッフの皆様のお陰と、心より、深謝申し上げます。

SUMMARY

Living donor liver transplantation (LDLT) has been established as the therapeutic strategy for the rescue of terminal liver disease in Japan. We performed the first case of LDLT in Chiba prefecture for a hepatic failure case induced by Wilson's disease. The recipient was 13-yr-old male, who had developed the liver cirrhosis owing to Wilson's disease. The recipient was AB as the blood type, 176.0 cm in height and 67.0 kg in weight. The donor was 22-yr-old female who was a sister of a different father. The donor was A as the blood type (compatible), 148.0 cm in height and 50.0 kg in weight. The right hepatic lobe was transplanted to the recipient.

The postsurgical course was quite excellent to gain gradually normal hepatic function. The copper metabolism also recovered well to increase the serum ceruloplasmin levels and decrease the urinary copper excretion. The donor discharged on 16th postoperative day without any problems. The recipient discharged on 72nd postoperative day without any rejection or troubles.

文 献

- 1) Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donor. *Lancet* 1989; 2: 497-8.
- 2) 永末直文. 生体部分肝移植の経験. 肝疾患研究の進歩VII. メディカルビュー社. 1991, p42-53.
- 3) 小澤和恵, 森敬一郎, 山岡義生. 生体部分肝移植の手術手技. 手術. 1992; 46: 1779-89.
- 4) 幕内雅敏. 生体部分肝移植. 肝臓病学の進歩. 1991; 17: 56-61.
- 5) 田中紘一. わが国における肝移植外科の現況. 外科治療. 2000; 82: 131-5.
- 6) Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, Momose Y, Komiyama A, Makuuchi M. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology*. 1995; 21: 1317-21.
- 7) Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Chisuiwa H, Ikeno T, Noike T, Takayama T, Kawarazaki H.

- Preoperative measurement of segmental liver volume of donors for living related liver transplantation. *Hepatology*. 1993; 18: 1115-20.
- 8) Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H. Right lobe graft in living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2000; 69: 258-64.
 - 9) Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-76.
 - 10) Calne RY, White DJ. The use of cyclosporin A in clinical organ grafting. *Ann Surg*. 1982; 196: 330-7.
 - 11) Ochiai T, Gunji Y, Sakamoto K, Suzuki T, Isegawa N, Asano T, Isono K. Optimal serum trough levels of FK506 in renal allotransplantation of the beagle dog. *Transplantation*. 1989; 48: 189-93.
 - 12) Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T. Treatment and management of Wilson's disease. *Pediatrics International*. 1999; 41: 419-22.
 - 13) Robles R, Parrilla P, Sicilia J, Ramirez P, Bueno FS, Rodriguez JM, Lujan JA, Fernandez JA, Lopez J. Indications and results of liver transplants in Wilson's disease. *Transplantation Proceedings*. 1999; 31: 2453-4.
 - 14) Rand EB. This liver is a giver: Wilson disease and living related liver transplantation/*Pediatric Transplantation*. 1999; 3: 169-70.
 - 15) Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, Tanzi RE, Chernov I, Devoto M, Brzustowicz LM, Cayanis E, Vitale E, Russo JJ, Matseoane D, Boukhgalter B, Wasco W, Figus AL, Loudianos J, Cao A, Sternlieb I, Evgrafov O, Parano E, Pavone L, Warburton D, Ott J, Penchaszadeh GK, Scheinberg IH, Gilliam TC. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nature Genetics*. 1993; 5: 338-43.
 - 16) Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nature Genetics*. 1993; 5: 327-37.
 - 17) 岡田俊英, 塩野雄太, 林 久男, 竹田康男, 矢野元義, 馬淵 宏. Wilson 病における遺伝子解析. *肝胆膵*. 1998; 36: 477-84.
 - 18) Asonuma K, Inomata Y, Kasahara M, Uemoto S, Egawa H, Fujita S, Kiuchi T, Hayashi M, Tanaka K. Living related liver transplantation from heterozygote genetic carriers to children with Wilson's disease. *Pediatric Transplantation*. 1999; 3: 201-5.