

脳死肝腎同時移植により救命しえた生体肝移植後 グラフト肝不全・腎不全の1例

高田 秀明¹, 小林 恭¹, 小川 晃平², 宮田 仁美³
澤田 篤郎¹, 赤松 秀輔¹, 根来 宏光¹, 齊藤 亮一¹
寺田 直樹¹, 山崎 俊成¹, 井上 貴博¹, 寺本 祐記⁴
渋谷 信介⁴, 羽賀 博典⁴, 海道 利実^{2,3}, 上本 伸二^{2,3}
小川 修¹

¹京都大学医学部附属病院泌尿器科, ²京都大学医学部附属病院肝胆膵移植外科
³京都大学医学部附属病院臓器移植医療部, ⁴京都大学医学部附属病院病理診断科

SIMULTANEOUS HEPATORENAL TRANSPLANTATION FROM A BRAIN-DEAD DONOR FOR GRAFT DYSFUNCTION AND RENAL INSUFFICIENCY IN A LIVER TRANSPLANT RECIPIENT: A CASE REPORT

Hideaki TAKADA¹, Takashi KOBAYASHI¹, Kohei OGAWA², Hitomi MIYATA³,
Atsuro SAWADA¹, Shusuke AKAMATSU¹, Hiromitsu NEGORO¹, Ryoichi SAITO¹,
Naoki TERADA¹, Toshinari YAMASAKI¹, Takahiro INOUE¹, Yuki TERAMOTO⁴,
Shinsuke SHIBUYA⁴, Hironori HAGA⁴, Toshimi KAIDO^{2,3}, Shinji UEMOTO^{2,3}
and Osamu OGAWA¹

¹The Department of Urology, Kyoto University Hospital

²The Department of Hepatobiliary, Pancreas and Transplant Surgery, Kyoto University Hospital

³Transplant Unit, Kyoto University Hospital

⁴The Department of Diagnostic Pathology, Kyoto University Hospital

We report a case of lethal hepatorenal insufficiency in a 52-year-old man who received successful simultaneous hepatorenal transplantation from a deceased donor. The patient had undergone live-donor liver transplantation for type-C hepatitis and liver cirrhosis 11 years before he developed graft liver dysfunction due to recurrent viral hepatitis and cirrhosis. At that instance, he also developed end-stage renal dysfunction due to calcineurin inhibitor nephropathy and hepatorenal syndrome. Although he needed three open hemostases and abundant blood transfusion, he was withdrawn from continuous hemodiafiltration on the 55th day and discharged from the hospital on the 272nd day postoperatively. Simultaneous hepatorenal transplantation was reported to be associated with more favorable outcomes of graft function, lower rejection rates, but higher perioperative complication rates compared with liver transplantation alone in patients on hemodialysis. Particularly, close attention should be paid for hemostasis since patients have a hemorrhagic tendency until the recovery of graft liver function.

(Hinyokika Kiyo 63 : 313-318, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_8_313)

Key words : Simultaneous hepatorenal transplantation, Graft dysfunction, Perioperative management

緒 言 症 例

本邦における脳死肝腎同時移植の歴史はまだ浅く、2012年に岡山大学で国内第1例目が実施¹⁾されて以来、2016年8月現在までに9例が実施されているのみである。今回われわれは脳死肝腎同時移植により救命しえた生体肝移植後グラフト肝不全・腎不全の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

患 者 : 52歳, 男性, 血液型 O +
身長 174 cm, 体重 103 kg (入院前7カ月で約 35 kg の体重増加)
主 訴 : 腹部膨満
既往歴 : C型肝硬変, 大腿骨頸部骨折
家族歴 : 特記すべき事項なし
現病歴 : 2002年にC型肝硬変による肝不全に対して妹をドナーとする生体肝移植を受け、タクロリムスと

ミコフェノール酸モフェチルの2剤を中心に、タクロリムスのトラフ値は5 ng/ml を目標に管理されていた。しかし、その後も移植肝へのウイルス性肝炎の再発による肝機能障害の進行に伴い徐々に肝機能が悪化してきた。同時にカルシニューリン阻害剤(CNI)腎症や腎硬化症によるものと考えられる腎障害が緩徐に進行していた。この時点での腎生検は行われていなかったが、CNI 腎症による腎機能障害が疑われてからは肝腎同時移植直前までタクロリムスのトラフ値は3 ng/ml を目標に0.2~0.5 mg/day で管理されていた。2012年頃からは移植肝硬変がさらに進行し、腹水や下腿浮腫などのコントロールが徐々に困難となり、腎機能もさらに悪化。2013年11月に腹水コントロール目的に入院となった。

血液検査：WBC 2,600/ μ l, Hb 6.1 g/dl, Plt 3.8×10^4 / μ l, PT-INR 1.35, APTT 34.4秒, AST 37 IU/l, ALT 27 IU/l, γ GTP 80 IU/l, Alb 1.7 g/dl, T-Bil 2.5 mg/dl, BUN 85 mg/dl, Cre 4.27 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 5.4 mEq/l, Cl 111 mEq/l, CRP 1.8 mg/dl と汎血球減少を伴う高度の肝機能障害(Child-Pugh score 10点)に加え、末期腎不全の状態であった。

胸腹部CT所見：肺野には両側胸水および閉塞性無気肺を認めた。腹部では脾腫および大量の腹水に加え、両腎の萎縮を認めた。腸骨血管の石灰化は軽度であった。

経過：入院後、アルブミン製剤や利尿薬を投与し

ながら腹腔ドレナージを行い、体液量のコントロールを図った。しかし、肝硬変を背景とした特発性細菌性腹膜炎を発症し、さらに凝固能の悪化やビリルビン上昇など肝障害の増悪を認めた。また肝腎症候群による高K血症を認め、第21病日に持続血液透析濾過(CHDF)導入となった。脳死肝移植登録はすでに2013年5月に行っていたが、第24病日に医学的緊急性を8/10点とする手続きと同時に献腎移植登録を行い、脳死肝腎同時移植の候補となった。

第36病日に40歳台男性の脳死ドナー(血液型O+)が発生した。原疾患は低酸素脳症で1日20本×20年間の喫煙歴を認めたものの、肝臓・腎臓ともに生化学および画像上の異常所見を認めず脳死肝腎同時移植のドナーとして適格と判断された。第37病日に脳死肝腎同時移植術を施行した。再移植ということもあり旧移植肝周囲の剥離に難渋し、旧移植肝摘出まで6時間39分、肝移植終了まで14時間55分を要した。腎移植にかかった手術時間は4時間31分、総手術時間は19時間25分であった。総出血量は27,300 mlで濃厚赤血球14,280 ml(102 U)、凍結血小板1,300 ml(65 U)、新鮮凍結血漿6,960 ml(58 U)と大量の輸血を余儀なくされた。移植腎の総阻血時間は21時間26分であった。周術期免疫抑制療法としてタクロリムス2 mg/day, ミコフェノール酸モフェチル500 mg/day, プレドニゾロン125 mg/dayの投与を開始し、手術当日と4日目にバシリキシマブ20 mgを投与した。

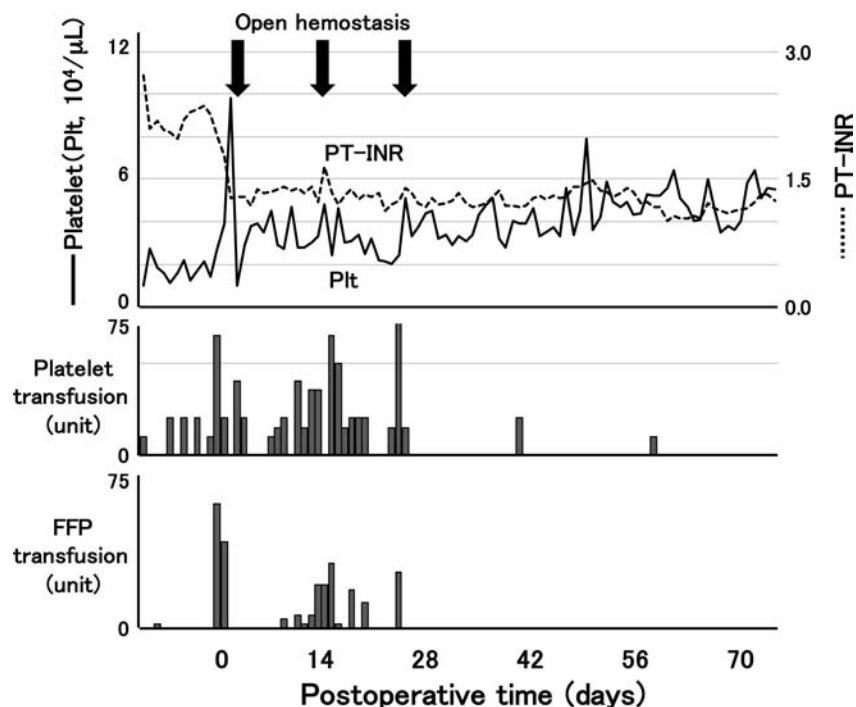


Fig. 1. Clinical course after simultaneous hepatorenal transplantation. The patient underwent three emergency explorations for hemostasis within two weeks after transplantation. Most of the blood derivatives were transfused within four weeks after transplantation. Thereafter, platelet count and PT-INR became stable without frequent transfusion.

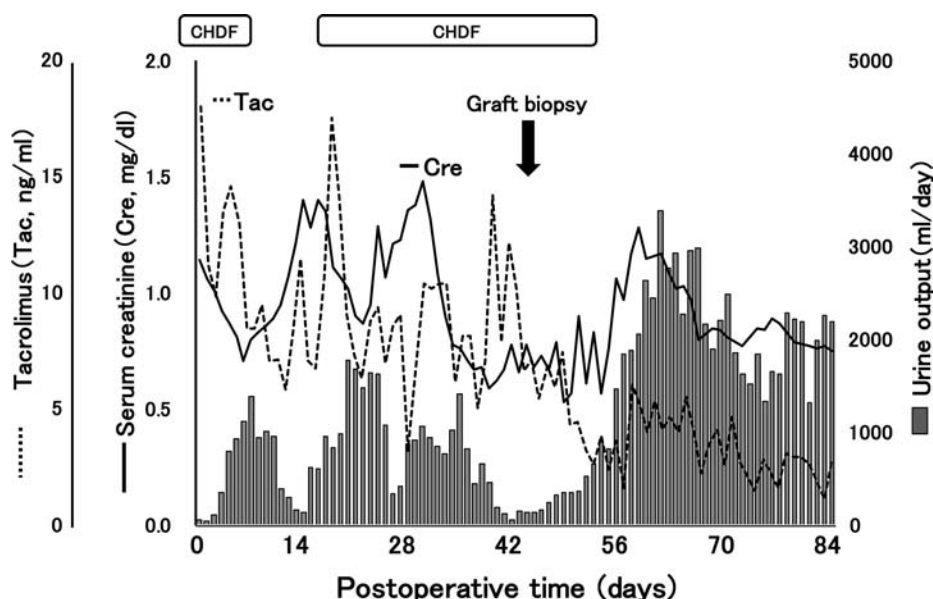


Fig. 2. Postoperative course of graft kidney function. Urine output (gray columns) was decreased and serum creatinine (solid line) was elevated around the 5th week postoperatively, when blood tacrolimus concentration (dashed line) was elevated. Since graft biopsy suggested calcineurin inhibitor toxicity and the graft renal function was recovered by dose-down of tacrolimus administration.

術後経過を Fig. 1・2 に示す。出血のコントロールに難渋し、術後1日目に横隔膜下からの出血に対して開腹止血術を施行した。術後4日目に抜管したが、同9日目に誤嚥・窒息で心肺停止となるも蘇生した。その後も出血のコントロールに難渋し大量の輸血を要した。術後15日目に横隔膜下および腎静脈吻合部周囲、同27日目に横隔膜下からの術後出血に対し、開腹止血術を施行した。最終的に術中・術後合わせて赤血球 384 U、血小板 725 U、新鮮凍結血漿 246 U の輸血を要した。

移植腎機能に関しては、術後3日目から尿量が増加し一旦 CHDF も離脱したが、同5週頃から再度尿量が減少し CHDF 再導入となった。移植腎生検を行ったところ、尿細管上皮細胞の空胞変性やミトコンドリア腫大を伴う脱落像 (Fig. 3) を認めたため、CNI 腎症と判断しタクロリムスの目標血中トラフ濃度を 10 ng/ml から 5 ng/ml に下げたところ、徐々に尿量の増加とともに腎機能も改善し、術後55日目に CHDF を離脱できた。集学的治療と廃用性筋萎縮に対する長期のリハビリを経て第309病日 (術後272日目) に退院となり社会復帰も果たした。

退院後は HCV-RNA 陽性が続いていたものの移植肝機能は安定し、脾腫も改善していたが、術後2年6カ月で肝酵素の軽度上昇を契機に施行した移植肝生検で慢性肝炎の再燃像を認めたため、抗C型肝炎ウイルス薬レジパスビル/ソホスブビルによる治療を開始した。治療開始2カ月で HCV-RNA の陰性化に伴い肝酵素も正常化し現在も経過は良好である。

移植腎機能に関しては退院後から術後3年に至るまで血清 Cre 1.0 mg/dl 程度でおおむね安定している。現在、免疫抑制療法はタクロリムス 2 mg/day、ミコフェノール酸モフェチル 500 mg/day、プレドニゾロン 2 mg/day の3剤を用いている。術後1年・3年で施行した移植腎プロトコル生検でも空胞変性は改善し拒絶反応を示唆する所見は見られず (Fig. 3)、こちらも経過は良好である。

考 察

脳死肝腎同時移植は米国では1984年の第1例目実施²⁾以降、近年増加傾向にあり、現在肝移植の約9%、腎移植の約4%を肝腎同時移植が占める³⁻⁵⁾。米国では末期肝不全の重症度評価に血清クレアチニンを組み入れた MELD (Model For End-Stage Liver Disease) score が臓器配分システムに導入されたことを契機に、腎機能障害を有する肝不全患者の重症度が上昇した結果、2002年以降脳死肝腎同時移植が急増した⁶⁾。

本邦ではまだその歴史は浅く、2012年に岡山大学で国内第1例目が実施¹⁾されて以来、2016年8月までに9例が実施されているのみである。本症例は国内第2例目に実施された症例ということになる。わが国においては脳死肝移植登録を行っている肝不全患者が末期腎不全を合併し献腎移植登録を行うと、脳死肝が割り当てられた際に同一脳死ドナーからの腎も優先的に割り当てられることになっている。しかし肝移植待機中に肝腎症候群に伴う急性腎障害を発症し透析導入を余儀なくされた患者の肝腎同時移植の適応についての議

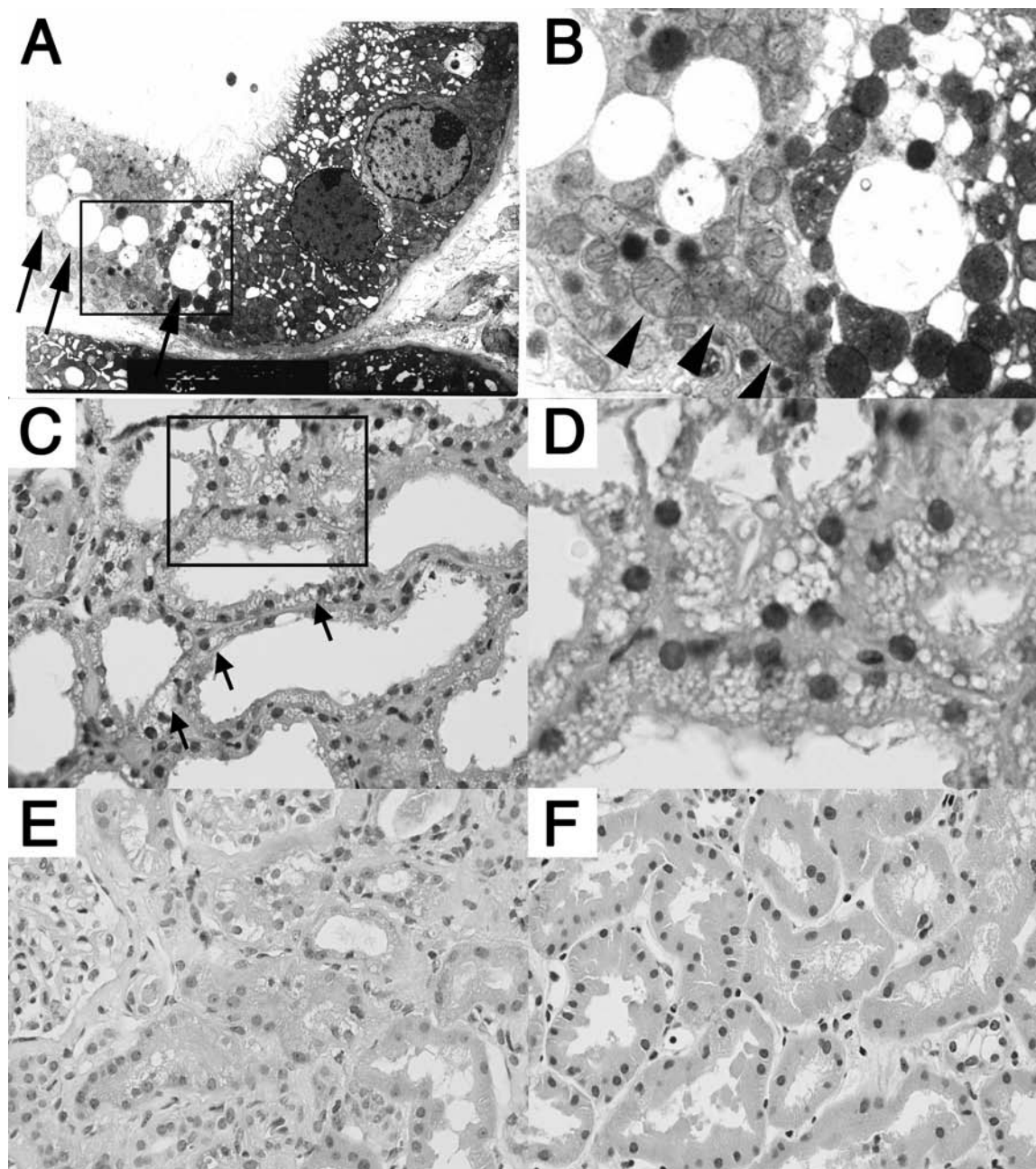


Fig. 3. Transmission electron (A, inlet region magnified in B) and light (C, inlet region magnified in D) microphotographs of graft kidney obtained on postoperative day 45 showing tubular isometric vacuolization (arrows) and swollen mitochondria (arrowheads) suggestive of calcineurin inhibitor-induced injury, which was markedly improved on 1-year (E) and almost disappeared on 3-year (F) biopsy specimens. Original magnification of light microphotographs, $\times 400$.

論は今後の課題とされている⁶⁾。日本臓器移植ネットワークによると、2017年3月末現在、本邦での肝腎同時移植待機患者は11名いる。

肝腎同時移植においては、腎単独の移植に比べて腎の免疫寛容が得られやすく、移植腎に対する拒絶反応が起こりにくいということが知られている^{7,8)}。また、肝グラフトからの視点に立っても、肝腎同時移植患者は腎代替透析療法を行っている肝単独移植患者より肝グラフト生着率が高く、生命予後も良好であったと報告している⁹⁾。このように肝移植患者において腎機能

が生命予後に大きく影響するということが明らかになってきたなかで、2006年に肝腎同時移植待機患者への優先的臓器配分規定の制定および2010年の脳死移植法改正案の成立といった法整備がすすみ、本邦でも近年脳死肝腎同時移植が増加傾向を示している。

肝腎同時移植において移植腎に対する拒絶反応が起こりにくい理由としては、機序は未だに不明な点も多く完全には解明されていないが、移植肝が複数の経路で免疫寛容を誘導すると考えられている。抗体関連型拒絶に関しては、グラフトに対する抗体が移植肝の

Kupffer 細胞で大部分処理されてしまうという説¹⁰⁾や、移植肝由来の可溶性 class I 抗原や可溶性 HLA-G 抗体が血流中のアロ抗原や細胞障害性 T 細胞, NK 細胞の活性を阻害するという説¹¹⁻¹³⁾などがある。細胞性免疫に関しては、肝臓が内包するドナー由来の抗原提示細胞により一時的に血液キメリズムが誘導されることが証明されており^{14,15)}、レシピエント由来の多機能幹細胞がより長期のキメリズムを誘導するという説¹⁶⁾もある。

このように様々なメカニズムにより肝腎同時移植患者における免疫寛容誘導が起こることはすでに教科書的事実として受け入れられており^{6,17)}、移植腎機能保護の観点からは拒絶反応のコントロールよりもむしろ CNI 腎症の予防を重要視すべきとの意見もある¹⁸⁾。実際の前向きと比較こそないものの肝腎同時移植患者では腎単独の場合と比べて免疫抑制剤の用量を減らすことができる可能性が指摘されており¹⁸⁾、これにより CNI 腎症のリスク軽減が期待されている。

肝腎同時移植を行う上での留意点としては、一般的に腎の冷阻血時間が長いこと、大量の医療資源を必要とすること、そして何よりレシピエントの全身状態が悪く、周術期合併症率が高いことが挙げられる。移植腎の冷阻血時間に関しては、一般的に24時間以内が望ましいとされ、日本臓器移植ネットワークも腎臓の虚血許容時間は24時間以内と明記している¹⁹⁾。肝臓に関しては、Sibulesky ら²⁰⁾が早期の移植肝機能不全のリスクが阻血時間 8 時間以内であれば18%、8~12時間であれば28%であったのに対し、12時間を超えると53%と急激に悪化することを報告しており、日本臓器移植ネットワークも肝臓の虚血許容時間は24時間以内と明記している¹⁹⁾。

また医療資源・周術期合併症に関しては、Catalono らの報告²¹⁾によれば、赤血球輸血量(肝腎同時 vs 肝単独, 2,000 vs 1,500 ml, $p=0.0083$)、集中治療室滞在期間(7 vs 3 日, $p<0.001$)、入院期間(25 vs 12 日, $p<0.0001$)などで有意差を認めたとされている。岡山大学における第1例目でも、術中 20,000 ml 以上の出血を認め、術翌日に移植肝からの出血のために緊急 TAE を施行するなど、止血を中心とした術中術後の全身管理に難渋したと報告されている¹⁾。本症例においても、術後速やかに PT-INR は低下し、血小板数も回復したように見えたが、3度の開腹止血術などを経て移植肝機能が安定するまではほぼ連日大量の赤血球・血小板・新鮮凍結血漿の輸血を要した。なお前述の岡山大学における症例では造影 CT にて明らかな造影剤の漏出が見られたために同血管の TAE を行ったと考えられるが、本症例ではそのような所見がなく、術中所見から静脈性出血(いわゆる woozing)が強く疑われたため開腹止血術を選択している。いず

れにせよ肝腎同時移植においては肝機能低下に伴い凝固系による自然止血を期待できない可能性があるため、特に術中の止血操作を慎重に行うなどの留意が必要である。具体的には、通常であれば電気凝固による焼灼止血やフィブリン糊などの止血材で十分止血できるとされる出血であっても運針や結紮による止血を心掛けるべきであると考えられる。また、移植肝・腎機能が不安定な状態で頻回の輸血を要したこともあり、術後の集中治療管理においては循環動態や血液電解質の管理にも難渋した。

本邦における肝腎同時移植は歴史が浅く、長期の治療成績は未だに報告がないが、本症例は術後3年の段階で良好な移植肝・腎機能を維持している。今後さらに多数例・長期の成績に関する報告が期待される。

結 語

本邦第2例目の脳死肝腎同時移植により救命しえた生体肝移植後グラフト肝不全・腎不全の1例を経験した。肝腎同時移植術後3年を経過し移植肝・腎機能ともに経過良好である。今後、本邦でも米国と同様に肝腎同時移植症例が増加してくることが予想され、本症例をはじめとした初期症例から得られた教訓をもとに周術期管理を改善することで、合併症率やコストを抑えていく必要があると考えられた。

本論文の要旨は、第233回日本泌尿器科学会関西地方会で発表した。

文 献

- 1) Yagi T, Nobuoka D, Shinoura S, et al.: First successful case of simultaneous liver and kidney transplantation for patients with chronic liver and renal failure in Japan. *Hepatol Res* **44**: 358-363, 2014
- 2) Margreiter R, Kramar R, Huber C, et al.: Combined liver and kidney transplantation. *Lancet* **1**: 1077-1078, 1984
- 3) Sung RS and Wiseman AC: Simultaneous liver-kidney transplant: too many or just enough? *Adv Chronic Kidney Dis* **22**: 399-403, 2015
- 4) Scheuher C: A review of organ transplantation: heart, lung, kidney, liver, and simultaneous liver-kidney. *Crit Care Nurs Q* **39**: 199-206, 2016
- 5) Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al.: OPTN/SRTR 2015 annual data report: liver. *Am J Transplant* **17**: 174-251, 2017
- 6) 八木孝仁: 肝腎同時移植. *移植* **48**: 208-215, 2013
- 7) Opelz G, Margreiter R and Dohler B: Prolongation of long-term kidney graft survival by a simultaneous liver transplant: the liver does it, and the heart does it too. *Transplantation* **74**: 1390-1394; discussion 1370-1391, 2002

- 8) Fong TL, Bunnapradist S, Jordan SC, et al.: Analysis of the United Network for Organ Sharing database comparing renal allografts and patient survival in combined liver-kidney transplantation with the contralateral allografts in kidney alone or kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* **76**: 348-353, 2003
- 9) Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, et al.: Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant* **6**: 2651-2659, 2006
- 10) Gugenheim J, Le Thai B, Rouger P, et al.: Relationship between the liver and lymphocytotoxic alloantibodies in inbred rats: specific absorption by nonparenchymal liver cells. *Transplantation* **45**: 474-478, 1988
- 11) Fung J, Makowka L, Tzakis A, et al.: Combined liver-kidney transplantation: analysis of patients with preformed lymphocytotoxic antibodies. *Transplant Proc* **20**: 88-91, 1988
- 12) Sumimoto R and Kamada N: Specific suppression of allograft rejection by soluble class I antigen and complexes with monoclonal antibody. *Transplantation* **50**: 678-682, 1990
- 13) Creput C, Durrbach A, Menier C, et al.: Human leukocyte antigen-G (HLA-G) expression in biliary epithelial cells is associated with allograft acceptance in liver-kidney transplantation. *J Hepatol* **39**: 587-594, 2003
- 14) Starzl TE, Demetris AJ, Murase N, et al.: Cell migration, chimerism, and graft acceptance. *Lancet* **339**: 1579-1582, 1992
- 15) Murase N, Starzl TE, Tanabe M, et al.: Variable chimerism, graft-versus-host disease, and tolerance after different kinds of cell and whole organ transplantation from Lewis to brown Norway rats. *Transplantation* **60**: 158-171, 1995
- 16) Wang XQ, Lo CM, Chen L, et al.: Hematopoietic chimerism in liver transplantation patients and hematopoietic stem/progenitor cells in adult human liver. *Hepatology* **56**: 1557-1566, 2012
- 17) Demetris AJ, Lunz JG 3rd, Randhawa P, et al.: Monitoring of human liver and kidney allograft tolerance: a tissue/histopathology perspective. *Transpl Int* **22**: 120-141, 2009
- 18) Chava SP, Singh B, Stangou A, et al.: Simultaneous combined liver and kidney transplantation: a single center experience. *Clin Transplant* **24**: E62-68, 2010
- 19) 日本臓器移植ネットワーク <http://www.jotnw.or.jp/studying/5-2.html>
- 20) Sibulesky L, Li M, Hansen RN, et al.: Impact of cold ischemia time on outcomes of liver transplantation: a single center experience. *Ann Transplant* **21**: 145-151, 2016
- 21) Catalano G, Tandoi F, Mazza E, et al.: Simultaneous liver-kidney transplantation in adults: a single-center experience comparing results with isolated liver transplantation. *Transplant Proc* **47**: 2156-2158, 2015

(Received on February 24, 2017)
 (Accepted on April 17, 2017)