

東京医科大学八王子医療センター  
生体肝移植調査報告書

東京医科大学  
生体肝移植検証委員会

# 目次

はじめに .....	1
I. 検証の目的 .....	2
II. 検証の方法 .....	2
III. 生体肝移植の特殊性 .....	3
IV. 検証結果と考察 .....	4
1. 手術適応 .....	4
2. 術式選択 .....	5
3. 手術 .....	5
4. 術後管理 .....	6
5. インフォームド・コンセントと治療成績の開示 .....	7
V. 今後に向けての提言 .....	7

はじめに

肝移植は、肝硬変や劇症肝炎など末期肝不全に対する唯一の治療法であり、移植を実施しなければ患者は確実に死にいたる。一方、肝硬変を代表するとする末期肝疾患患者は、長期にわたる栄養障害による組織の脆弱化、凝固因子の減少・血小板減少による出血傾向が存在するところに肝移植という侵襲度の高い手術を行う必要がある上、術後は拒絶反応に対して免疫抑制療法を行うため、感染症を始めとする合併症が起こりやすく、一旦合併症が起これば死の転帰をとりやすい。とくに MELD (Model for End-Stage Liver Disease) スコア高値に代表されるリスクが高い症例であるほど合併症の発生率が高く、死亡率も高くなる可能性がある。したがってリスクが高い症例であれば必然的に肝移植後の死亡率は高くなるが、そうであるからといって肝移植を行わなければ患者は短期間の内に確実に死に至るという二律背反に直面し、臨床医としては常にその判断に苦慮するところである。

わが国における生体肝移植は 1989 年に第一例が実施され、以降年々その症例数は増加しており、年間 500 例前後が実施されている。2008 年の集計では、累積で 4,725 例に達し、その成績も患者 1 年生存率 82.5%、5 年生存率 76.2%であり、わが国においては末期肝不全に対する根治的治療法のひとつとして確立されたものとなっている。

1997 年、臓器の移植に関する法律が施行され脳死肝移植への道が開かれたが、以来、脳死下臓器提供数はきわめて限られており、2008 年末の時点で脳死肝移植件数は 58 例に過ぎない。このため多くの患者が海外に渡航して肝移植を受けてきたが、海外渡航移植は次第に困難な状況となっており、世界保健機関の指針改訂とそれに基づいた勧告により、海外渡航移植の道も絶たれる見通しである。

わが国における肝疾患による死亡患者数は年間 50,698 人にのぼり (人口動態調査 2005 年度)、そのうち年間 2,500 人前後が肝移植の適応と推定されている。脳死下臓器提供数がきわめて限られているわが国の特殊な状況下においては、生体肝移植がこれらの患者を救命しうる重要な治療上の選択肢となっている。

東京医科大学八王子医療センターにおいて、2000 年 10 月 5 日から 2007 年 4 月 3 日までに 52 例の生体肝移植が実施された。実施された 52 例はすべて成人間の生体肝移植であり、そのうち MELD スコア 25 以上が 12 例、血液型不適合移植が 15 例と、リスクの高い症例が多く含まれていた。52 例の生体肝移植症例のうち 19 例が入院死亡、そのうち 8 例が術死であり、さらに 1 例がいったん退院後、術後 3 ヶ月以内の死亡で、移植後早期に 20 例が死亡している。

上記の事態を踏まえて東京医科大学八王子医療センターでは生体肝移植の実施をいったん中断し、東京医科大学学長の諮問により検証委員会が設置された。検証委員会は、学長が諮問した、当該症例に対する当該診療科の診療内容の妥当性、安全管理対策上の問題点、その他の必要な事項について検証し、今後の改善策についての提言として本報告書を作成した。

## I. 検証の目的

東京医科大学八王子医療センターにおいて実施された 52 例の成人生体肝移植のうち、早期死亡例について、死亡原因、手術適応、インフォームド・コンセント、手術、周術期管理、合併症対策、および手術・周術期管理における診療体制などについて検証し、今後の改善策を提言する。この検証の目的は、今後の再開に向けてのよりよい診療を担保する医療体制の構築に資するための建設的な提言を行うことである。

## II. 検証の方法

東京医科大学八王子医療センターにおいて 2000 年 10 月 5 日から 2007 年 4 月 3 日までに実施された 52 例の成人間生体肝移植について、とくに 19 例の入院死亡例（8 例の術死を含む）および 3 ヶ月以内に死亡した 1 例の計 20 例の移植後早期死亡例について、死亡原因、手術適応、インフォームド・コンセント、手術、周術期管理、合併症対策、診療体制について検証を行い、問題点を抽出し、改善策を提言した。

検証委員会は 5 名の内部委員および 7 名の外部委員で構成され、5 名の内部委員はそれぞれ消化器外科、消化器内科（2 名）、感染症、麻酔の専門家からなり、7 名の外部委員は委員長、肝移植に精通した移植外科医 5 名、ならびに法律家 1 名からなる（資料 1）。

検証委員会においてはまず全症例の一覧表を概観し、19 例の入院死亡と、いったん退院後 3 ヶ月以内に死亡した 1 例の計 20 例について、移植を実施した当該科医師が症例提示を行い、各症例ごとに質疑を行い、最後に委員間で審議を行うという方法で検証した。

検証委員会は計 7 回にわたり、総計 20 時間 10 分を費やした（資料 2）。2008 年 7 月 23 日に開催された検証報告書の作成方針を検討する委員会では、当該診療科医師が退席した状態で討議を行った。

検証報告書の作成方針については、手術適応、インフォームド・コンセント、手術、周術期管理、合併症対策およびその診断と治療、診療体制において死亡に直接的または間接的に影響した可能性のある問題点を抽出し、今後に向けての建設的な改善点についての提言としてまとめた。また症例ごとの検証結果を記載するのではなく、死亡例全例の検証から、上記の項目について問題点を抽出し、その項目ごとに改善策について協議した。

これらの協議を踏まえ、委員長および外部委員で検証報告書案を作成してこれを各委員に送付し、各委員の意見を求めた。さらにその上で 2009 年 3 月 20 日、検証委員会を開催して検証報告書案およびそれに対する各委員の意見について協議し、最終案をまとめた。この最終案を再度、各委員に送付して意見を求め、最終的な検証報告書とした。

### III. 生体肝移植の特殊性

肝移植手術が他の腹部手術と大きく異なるのは、肝不全に伴う凝固因子の低下と脾機能亢進症による血小板の低下の中で、側副血行路が発達し、門脈圧亢進症が著しい肝臓ならびにその周辺の臓器、組織に手術操作を加えるため出血をきたしやすいことである。通常の手術は、止血が得られることを前提として手術を行うが、肝移植では凝固障害による出血傾向の存在を前提とし、移植肝の機能発現による凝固因子の産生とそれによる止血効果に期待して手術を行わなければならない場合が多い。このため、手術中は、赤血球輸血はもちろん血小板や新鮮凍結血漿を用いた補正が必須である。

移植肝の阻血時間をできるだけ短くするために、可能な限り迅速に肝静脈、門脈、肝動脈を吻合する必要がある。正確で迅速な血管吻合には、熟練が必要である。また、肝動脈吻合については、顕微鏡下あるいは拡大鏡下の吻合が標準となっているが、通常の血管吻合と比較して術野が深く、呼吸性の移動ならびに心拍動により静的術野の確保が困難であり、マイクロサージャリーに習熟した医師が手術を行う必要がある。成人では肝動脈血栓症の発症頻度は本来少ないが、一旦発生すると移植肝機能障害、胆管合併症などを続発させるため、その予防および早期発見・治療が重要である。続いて胆管吻合を行うが、生体移植の場合は、吻合孔が複数になることもしばしばで、吻合の難易度は高く、また、一般に胆管胆管吻合を行った場合の術後合併症は脳死移植に比べて高いことが知られている。

移植術直後から、拒絶反応に対する治療として、免疫抑制剤の投与が開始される。現在、拒絶反応の多くはコントロール可能であるが、免疫抑制剤による腎障害、神経障害、耐糖能障害などの副作用が問題になることがしばしばあり、また免疫抑制剤の投与は感染症を引き起こす可能性があることから、その管理は重要である。一般の手術と比較して、移植の場合は免疫抑制療法を中心とする術後管理が手術と同様にきわめて重要である。

生体肝移植においては健康な近親者からの部分肝の提供が必要である。その際、ドナー（提供者）の提供意思の自発性の確認とドナーの安全性の確保が原則であることはいまでもない。一般に成人生体肝移植においては、小児生体肝移植と比較してより大きな size の移植肝（グラフト容積・レシピエント標準肝容積比が 40%以上、グラフト容量・レシピエント体重比が 0.8%以上）が必要とされ、肝右葉の提供となることが多い。その場合ドナー手術では肝全体の約三分の二を占める右葉の採取は左葉のそれに比べて合併症の発生率、あるいは黄疸発生率が高いことが知られている。一方、レシピエントにおいては、特に肝不全進行例においてうっ血のない、より大きな移植肝を得ることが重要とされている。したがって成人生体肝移植に際しては、ドナーの安全性・低侵襲性とレシピエントの手術成功率のバランスを考慮した移植肝選択のジレンマが高頻度で存在する。

近年、これまで不可能とされていた ABO 式血液型不適合者間生体肝移植（血液型不適合生体肝移植）が臨床に導入され、従来は血液型適合ドナーがいなかったため移植を断念せざるをえなかった末期肝不全患者が肝移植を受けることが可能となった。しかし血液型不適合生体肝移植の成績は血液型適合生体肝移植と比較して成績が不良であり、とくに成人例に

においてはその成績はいまだ満足すべきものではない。

日本肝移植研究会の肝移植症例登録報告によれば、成人生体肝移植（2,621例）の成績は1年生存率79.4%、5年生存率70.4%であり、血液型不適合生体肝移植（456例）のうち、成人間の血液型不適合移植（231例）では、1年生存率67.8%、5年生存率57.4%と相対的に成績は低下する。一般に生体肝移植の成績に影響を与える因子として、術前の患者重症度と移植肝の大きさが上げられ、早期の合併症としては血管・胆管の合併症、拒絶反応、感染症、出血が主なものである。特に肝動脈閉塞症は、移植肝不全、肝膿瘍や胆管合併症をきたし、高い致死率で知られる。

以上の生体肝移植の特性を踏まえると、生体肝移植をあらたに導入する施設においては、生体肝移植ではドナーとレシピエントの手術の進行を同期させる必要があることから、チームメンバーは、手術に参加する移植医はもちろん、麻酔医や看護師に至るまで、あらかじめ実際の生体肝移植を見学するなどして、手術の概要を十分に把握しておく必要がある。また立ち上げの段階においては、経験豊富な外部医師の支援を仰ぐことが一般的である。その際、手術および術後管理のいずれについても熟練が必要であるため、あらかじめ経験豊富な施設にスタッフを送ってトレーニングしておくこと、さらに、手術時はもちろん、術後も安定するまで術後管理に加わってもらう必要がある。

以上の生体肝移植の特殊性を考慮した上で東京医科大学八王子医療センターにおける生体肝移植52例に関する検証委員会における検証結果を述べる。

#### IV. 検証結果と考察

##### 1. 手術適応

1) チームの立ち上げの時期においては難度の高い、あるいは MELD スコア高値など肝不全が進行した症例は避けることが一般的である。この点、初期の症例から高 MELD スコアや高度肥満例などのリスクを有する症例が多かった。特にチーム立ち上げの時期には、リスクの高い症例に対しては、手術適応の判断をより慎重に行うべきであろう。

2) また特に立ち上げの時期においては、途中段階で定期的に自施設の治療成績を繰り返し評価し、その成績が標準的な治療成績と比べて不良であれば、その原因を検討し、体制の改善を図るとともにリスクの高い移植症例への肝移植の実施にはより慎重になる必要がある。この点、本施設では初期の20例中8例が入院死亡し、また1例が再入院後ではあるものの移植後3ヵ月あまりで死亡している。このような高い死亡率に遭遇した場合、各分野の専門家、指導する立場としての支援医師などの参加のもとに死因の検討、さらにはその改善策などを検討し、場合によっては一旦移植を中断して再点検を行うなどの処置を検討すべきであろう。

## 2. 術式選択

生体肝移植のドナー手術では肝全体の約三分の二を占める右葉の採取は左葉のそれに比べて合併症の発生率、あるいは黄疸発生率が高いことが知られている。一方、レシピエントでは、特に肝不全進行例において、うっ血のない、より大きな移植肝を得ることが重要とされている。したがって成人間生体肝移植に際してはドナーの安全性・低侵襲性とレシピエントの手術成功率のバランスを考慮した移植肝選択のジレンマが高頻度で存在する。

この点で、比較的小さな左葉移植に門脈下大静脈（PC）シャントを併用した術式はドナーに優しく、一方レシピエントで小さい肝臓を移植した場合に発生する黄疸遷延、難治性腹水などを特徴とした small-for-size graft syndrome を回避可能な新しい方策である。今回検討した症例においては、特に後期の症例においてこの術式が多用されている。本術式の治療効果は医学的、理論的には期待できるものの、いまだ広く認められた術式には至っていない。今後このような術式の選択についてはより慎重な対応が望まれる。

## 3. 手術

1) 生体肝移植における肝動脈吻合については、すでに述べたように通常の顕微鏡下あるいは拡大鏡下血管吻合と異なり、静的術野の確保が困難で術野が深いという特性を有するが、移植後肝動脈血栓症が発生すると患者の予後に大きな影響を及ぼすため、顕微鏡下あるいは拡大鏡下血管吻合に習熟したスタッフの編成が重要である。

今回検討した事例において、術後肝動脈血栓症の頻度が高く、とくに初期の症例においては高率である。動脈合併症は 52 例中 13 例（25%）と高率に起こっており、そのうち 9 例は死亡している。術後長期に起こっているものもあるため、一概に技術的な原因だけとは言えないものの、やはり手術中の吻合操作、あるいは早期の動脈合併症に対する対応に問題があると言わざるをえない。肝動脈の顕微鏡下あるいは拡大鏡下血管吻合に関して、今後よりいっそうの技術の向上、充実が望まれる。

2) 術中門脈損傷が 1 例、術後門脈血栓が 4 例、門脈狭窄が 1 例あり、52 例中 6 例に門脈系合併症が発生し、そのうち 5 例が死亡している。門脈系合併症は患者の予後に大きな影響を及ぼすことから、門脈剥離、吻合の手技、術後管理についても、より習熟した体制の構築が望まれる。

3) 腸管穿孔を原因とする腹腔内膿瘍は、いったん発生すると患者の予後に大きな影響を及ぼす。肝移植においてはとくに先行する手術による癒着が高度であるため剥離操作が困難な場合が少なくない。癒着剥離の過程で腸管損傷は起こりうる合併症であり、また術中脆弱化した腸管が穿孔する可能性がある。52 例中 6 例に 7 回の消化管穿孔、あるいは消化液の漏出が認められており、そのうち 5 例が死亡している。移植後腹腔内膿瘍は患者の予後に大きな影響を及ぼすと考えられ、より細心の注意が手術操作に必要であると考えられる。

胆汁瘻についても移植後 52 例中 9 例に発症しており、同様のことが言える。

4) 術後出血や血腫形成が 52 例中 14 例 (26.9%) に 18 回発生しており、そのうち 7 例が死亡している。肝移植においては凝固障害が存在するため、術中ピンポイントの適確かつ十分な止血が望まれる。

#### 4. 術後管理

1) 肝移植後に肝動脈血栓を合併すると移植肝機能不全、壊死、膿瘍などに陥る危険があるため、早期の診断と治療が必要である。肝移植後、超音波ドップラー検査で肝動脈血栓症が否定できない場合の対応など、術後管理面でより迅速な対応と判断が望まれる。また症例によっては抗血栓療法など、血栓防止のための方策について検討すべきと考えられる。特に高リスク症例に対して移植を行う場合は、術後管理面での体制の更なる向上を目指すべきであろう。

2) 胆汁瘻、腹腔内膿瘍についても、患者の予後に多大な影響を及ぼすため、より迅速な診断と治療が必要であり、移植成績向上のためには術後管理の充実が望まれる。腹腔内の体液貯留については、たとえば発熱、白血球増加、CRP 上昇など炎症の所見がなくとも、免疫抑制下にある移植患者では感染が進行していることがあり、積極的に穿刺を行い、その性状や細菌培養により感染の有無を確かめておく必要があると考えられる。

3) 胸腔穿刺後の血胸に関しては、肝不全で胸腹壁に側副血行路が発達した肝不全患者では胸腔ドレーン留置に際して出血をきたすことがまれではない。このため、胸水に対して胸腔ドレーンを留置する場合、あるいは胸腔穿刺を行う場合には Seldinger 法による細径ドレーン挿入など、血胸を予防するような慎重な手技選択が重要である。血胸に対して止血が図れない場合や出血量が多い場合は、胸腔鏡下の止血・血腫除去を行うことも一法であろう。また、たとえ止血が得られていても多量の血腫が胸腔内に貯留していて胸腔ドレーンを介してその排出が困難な場合は、その後の感染を回避するためにも可能であれば胸腔鏡下での血腫除去が望ましい。

4) 肝移植後の術後管理に関しては、術後早期においては刻一刻と患者の病状が変化するためリアルタイムの患者の病状の把握、検査データの把握とその評価が必要であり、本来、ベッドサイドにいる医師が診断し、迅速に治療を行うべきである。支援医師の指示を仰ぐために連絡や判断に時間を要し、また遠隔地から迅速かつ的確な判断を下すには限界がある。このため国内留学などで肝移植患者の周術期管理を一定期間研修したスタッフが主体となり、血液検査、画像診断検査、肝生検病理検査、細菌・ウイルス・真菌などの病原体検査などの実施とその評価が迅速に行えるような院内体制が整備されるべきであろう。勿

論、判断に迷う場面で外部医師に相談できることは有用であるが、特殊な状況を除き院内スタッフが核となって術後管理に責任を持つ体制が望ましいと考えられる。

#### 5. インフォームド・コンセントと治療成績の開示

肝移植においては末期肝不全の患者に侵襲の大きい、しかも難度の高い手術を行うこと、さらに免疫抑制療法を行うことなどから、術後種々の重篤な合併症が発生する可能性があり、場合によっては死に至ることも少なくない。したがって肝疾患の重症度と予測余命、肝移植の必要性とその実際、手術の危険性、術後起こりうる合併症、免疫抑制療法の必要性とその副作用、移植後の生存率、長期予後、これらについて本人ならびにその家族に対して資料に基づいて十分に説明し、肝移植のリスク・ベネフィットについて十分な理解が得られた上で、書面による同意を得ることが不可欠である。

また提供者に対しても、部分肝提供の意義、切除範囲と肝切除術の実際、手術の危険性、起こりうる合併症とその危険性、長期予後などについて、本人ならびにその家族に対して資料に基づいて十分な説明を行い、十分な理解が得られた上で、書面による同意を得ることが不可欠である。生体肝移植においては自発的な部分肝の提供意思の確認と、提供者の安全性の確保がもっとも重要であることはいままでもない。

臨床の現場では、インフォームド・コンセントの過程で説明側の認識と説明を受けた側の認識、理解の間にしばしばずれを生じることがあるため、今後は相互の認識の間にずれがないか繰り返し確認し、また常にそれを補正すべく相互の意思の疎通を図る必要があると考えられる。

ホームページに記載された肝移植の治療成績が実際と異なっていたことが報道されている。本件に関しては、高リスク症例に対して積極的に肝移植を行っている自負と、それにより必然的に悪化する治療成績とのギャップから、「リスクで補正した治療成績は全国平均レベル」と伝えたかったことが酌量される側面がある。しかしその結果、虚偽と受け取られる結果となった可能性もあり、その記載の正確さに関しては十分な配慮が必要であったと考えられる。

#### V. 今後に向けての提言

本施設の血液型不適合生体肝移植 15 例の治療成績は入院死亡 3 例 (20%) と世界的に見て極めて良好であり、また MELD スコア 25 以上の 12 例の入院死亡は 3 例 (25%) であった。この成績は免疫抑制療法を中心とする周術期管理に関する高い診療レベルなしには達成不可能である。しかし、一方で成人間生体肝移植全症例の入院死亡率 36.5% という数字は高率で、その要因は本文中に述べたとおりである。今後本施設で生体肝移植を再開するに際しては、本報告書で指摘された点、特に慎重な症例選択と院内スタッフを中心とした周術期管理体制に関して改善を図り、よりレベルの高い生体肝移植プロジェクトとして再開されることを期待したい。