

総 説

生体肝移植における過小グラフトの病態生理と治療戦略

島田 光生, 副島 雄二, 藤井 正彦, 森根 裕二, 居村 暁,
池本 哲也

徳島大学大学院器官病態修復医学講座臓器病態外科分野

(平成18年1月19日受付)

(平成18年1月23日受理)

はじめに

1993年に幕内らにより世界初の成人間生体肝移植が成功して¹⁾から12年が経過した現在, 脳死肝移植の普及が遅々として進まないわが国においては, 成人間生体肝移植は保険適応の拡大も相まって外科臨床における重要な治療オプションとしての地位を確立した。しかしながら成人間の生体肝移植という特殊性のため移植グラフトがレシピエントの標準肝容積の40%未満(レシピエント体重比0.8未満)となる過小グラフト(small-for-size graft: SFS)(図1)の頻度が高くなる。典型的な過小グラフトでは, 細胞変性をともなう肝細胞傷害, 中心静脈周囲の壊死, 胆汁うっ滞の増強などの組織像と, 術後大量の腹水, 遷延する黄疸, 腎機能障害や出血傾向などの臨床像を呈しグラフトロスに陥ることが知られている^{2,3)}。SFS graft syndrome については, 実質細胞/脾実質細胞を含めた移植肝の機能的容積の相対的不足に起因する症候と定義

されたり³⁾, 最近では“他に明らかな原因のない, 過小グラフトに起因するグラフトの non-function or dysfunction”とする定義も提唱されている⁴⁾。

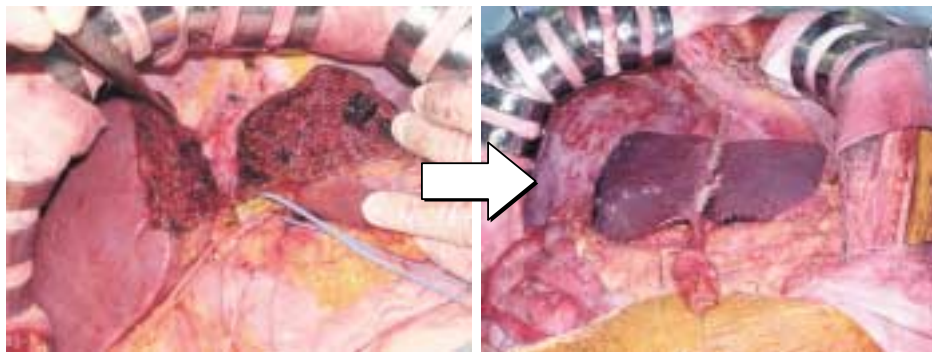
当初, グラフトサイズがレシピエントの予後を決定する重要な因子となり必要なグラフト最小容量はレシピエントの術前状態に関連するとの報告がなされたが^{5,7)}, われわれは種々の工夫によりグラフトサイズが必ずしもグラフト生着の要因とならず左葉グラフトも成人間生体肝移植の有用なオプションとなることを報告してきた^{8,11)}。

本稿では, 過小グラフトの病態生理ならびにそれに基づく治療戦略につき概説する。

過小グラフト(small-for-size graft)の病態生理(図2)

過小グラフトの病態生理は, これまでの報告や自験例の解析などから以下のように分類できる¹²⁾。

Small-for-size graft



ドナー

レシピエント

図1. 成人間生体肝移植(過小グラフトの典型例)

(1) 過剰なグラフト inflow : グラフト容積に対して相対的に過剰な門脈血流による類道内皮細胞傷害とそれに引き続く肝障害が注目されている^{13,14}。臨床的にはグラフト再灌流後の門脈圧が高い症例ではグラフト機能不全が多いことも判明している¹⁵。

(2) グラフト congestion : グラフト肝静脈の技術的吻合状態, グラフト内の微小循環傷害, 中肝静脈なしの右葉グラフトにおける前区域のドレナージ不良などが指摘されている。

(3) 機能的肝細胞量減少 : レシピエントの代謝需要に対する機能的肝細胞量の絶対的な不足による遷延性の胆汁うっ滞などが報告されている。

(4) グラフト内の不都合な反応 : 過小グラフトの内部では急激な環境変化 (shear stress) によって移植後早期から, Egr 1, ET 1, IL 6, IL 15, TNF- α などの炎症性あるいは組織傷害性の遺伝子群の発現が増強しており, 一方同時に肝細胞保護効果を持つ一酸化窒素 (NO) や抗ストレスタンパクの hemoxygenase 1 (HO 1) や heat shock protein (HSP) 70 の発現が减弱している。これらの変動がサイトカイン産生や接着分子発現, マクロファージの活性化などを惹起しアポトーシスの誘導と類洞傷害さらには肝不全をもたらすことが報告されている¹⁶⁻¹⁸。さらに術後早期のマクロファージ活性化が過小グラフトにおける急性拒絶反応惹起に重要な役割を果たしているとの興味深い報告¹⁹や, グラフト内における活性酸素 (free radicals) 産生が本病態形成に密接に関わっているとの報告もある²⁰。

過小グラフト (small-for-size graft) に対する治療戦略

(1) 過剰なグラフト inflow 対策 :

実験的には Ku らにより犬の過小グラフトモデルによる門脈肝静脈シャントによる肝エネルギー維持と生存率の改善が報告された²¹。その後臨床的にも門脈・下大静脈シャント作成による成績の向上が確認されている²²⁻²⁴。特に Masetti らは GV/SLV20% の超過小左葉グラフトを用い, interposition graft による右門脈右肝静脈シャントを作成しさらに脾臓摘出も加えることによって良好な経過をとった症例を報告した²⁵。Troisi らは術中の脾動脈結紮が簡便で安全な過小グラフト対策になることを報告した²⁶。Sato らは脾摘が過小グラフト対策として有用であることを報告した²⁷。われわれも脾動脈結紮や脾摘により, 門脈圧, 門脈流量が減少し, 一方で肝動脈流量の増加が認められ, その結果として難治性の腹水の減少ならびに生存率が向上することを報告している²⁸。

(2) グラフト congestion 対策 :

肝左葉グラフトにおいては通常 2 ~ 3 穴の肝静脈を大きな 1 穴に形成し, 中・左肝静脈共通管から下大静脈に切り込んだ場所に吻合することで良好なグラフト機能が確保されることを報告した²⁹。中肝静脈を含まない右葉グラフトでは中肝静脈枝 (V5 や V8) のドレナージ領域の鬱血が問題であり³⁰, 中肝静脈分枝再建の有用性が報告されている³¹。グラフトにおける良好なドレナージが予後を改善することに議論の余地はなく, 術前の三次元 CT 画像による肝静脈の走行やドレナージ領域の評価

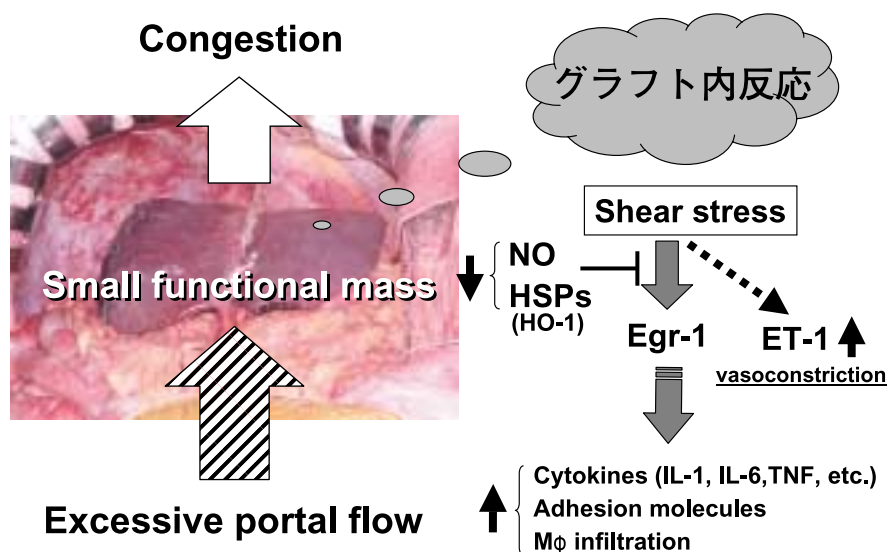


図2 . 過小グラフトの病態生理

あるいは術中の肝動脈クランプテスト³²⁾などで、症例に応じた適切な術式を選択する必要がある。

われわれはグラフト内の微小循環改善のために、臍静脈からカテーテルを挿入し、血管拡張薬 (PGE 1) などの薬剤を術中から術後 1 週間程度門脈内注入することによって機能的な黄疸や腹水の軽減効果を報告した (図 3)³³⁾。Morioka らも実験的にラットの脂肪肝の過小グラフトモデルで、PGE 1 投与の有用性を報告している³⁴⁾。

(3) 機能的肝細胞量減少への対策:

レシピエントの代謝需要に対する絶対的な機能的肝細胞量の減少により過小グラフトでは明らかな原因のない黄疸 (機能的胆汁うっ滞) が遷延することがしばしば観察される。われわれは本病態に対して肝移植後の血流障害による肝不全を改善すると報告されている高圧酸素療法³⁵⁾を行うことにより血漿交換やビリルビン吸着を施行することなく術後の機能的胆汁うっ滞を速やかに軽減でき、術後の在院日数が短縮できることを報告した³⁶⁾。現在、そのメカニズム解明に関して基礎的解析を進めている。

人工肝臓は本病態に対する補助療法としての役割が期待されている。ハイブリッド型人工肝臓に関しては臨床応用までなされたブタ肝細胞については zoonosis の観点から使用が不可能となった。そこでわれわれは細胞源として胎児肝芽腫由来細胞の HepG 2 に注目し、良好な肝特異機能の発現を誘導とともに自殺遺伝子導入による高機能かつ安全なモジュールの開発を進めてきた³⁷⁾。人工肝臓については多くの面で改善の余地が残されており

が肝移植をしのぐ肝不全治療へ発展する可能性も秘めている。

(4) グラフト内の不都合な反応への対策:

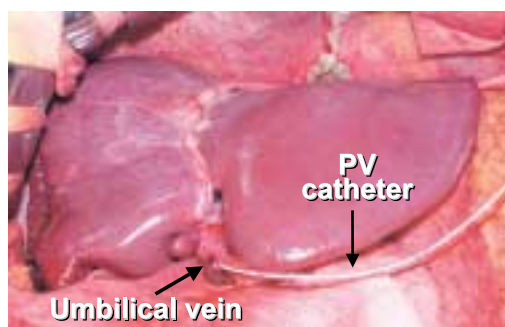
a) グラフト内への抗ストレス蛋白誘導効果:

ラット95%肝切除 (致死的肝切除) において、HSP inducer として知られている geranylgeranyl aceton (GGA) を肝切除 3 時間前に 100mg/kg 経口摂取させた結果、肝臓内に HSP70 が発現し、炎症性シグナル Growth Regulated Oncogene 1 (Gro 1) の発現が抑制され、炎症性サイトカイン (TNF α , IL 6) レベルは減少し、有意に生存率が改善 (0% vs 40%) することを報告した^{38, 39)}。したがって、preconditioning としてのグラフト内への HSP の誘導は新たな治療戦略となると考えられる。

このほかに実験的には抗ストレスタンパクである HO¹⁴⁰⁾ や A20⁴¹⁾ の遺伝子導入により過小グラフトや大量肝切除後の生存率の向上が報告されている。

b) グラフト肝再生の緩和化:

肝再生において、肝を構成する細胞の種類 (肝細胞、類洞内皮細胞、胆管細胞) による再生速度のギャップがあることが知られており (Science 1997)、われわれは過小グラフトでは急激な再生による肝組織再構築の統合性のみだが肝不全の大きな要因となるとの仮説をたてている (図 4)。COX 2 選択的阻害剤であり ERK 阻害効果を有する NS398 を用いて肝再生を緩和化させたところ、肝再生時の類洞及び毛細胆管ネットワーク (組織の再構築における integrity) が維持され、肝再生過程における肝特異的遺伝子発現が維持され、および 90% 肝切除後



門脈内投与薬剤

- 1) Prostaglandin E₁: 500mg/day
- 2) TXA₂ synthetase inhibitor: 160mg/day
- 3) nafamostat mesilate: 200mg/day

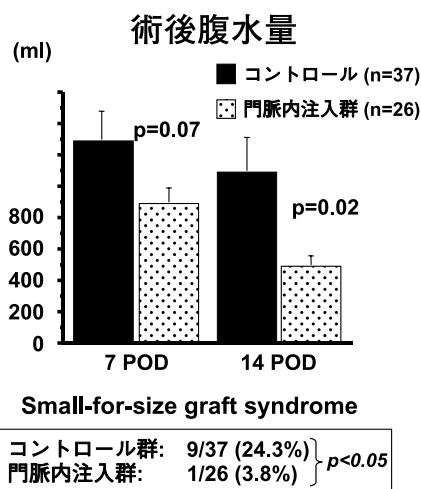


図 3 . グラフト微小循環改善の効果

の生存率が向上することを報告した(図5)

c) その他:

その他の最近のグラフト内反応に焦点を当てた過小グラフト対策としては、新規免疫抑制剤であるFTY720投与による cell survival signaling (Akt pathway) の活性化による抗アポトーシス、抗ストレスタンパク発現を介した過小グラフトの生存率改善⁴²や、FK409 (NOド

ナー) 投与による門脈圧の減少と Egr 1 pathway の down-regulation による過小グラフトの生存率改善⁴³などの報告がある。われわれも、herbal medicine の一つである in chin-ko-to に過小グラフト saving 効果を確認しており、現在、その機序につき cDNA microarray による包括的遺伝子解析、HSP、HO-1 発現解析などを中心に検討中である。

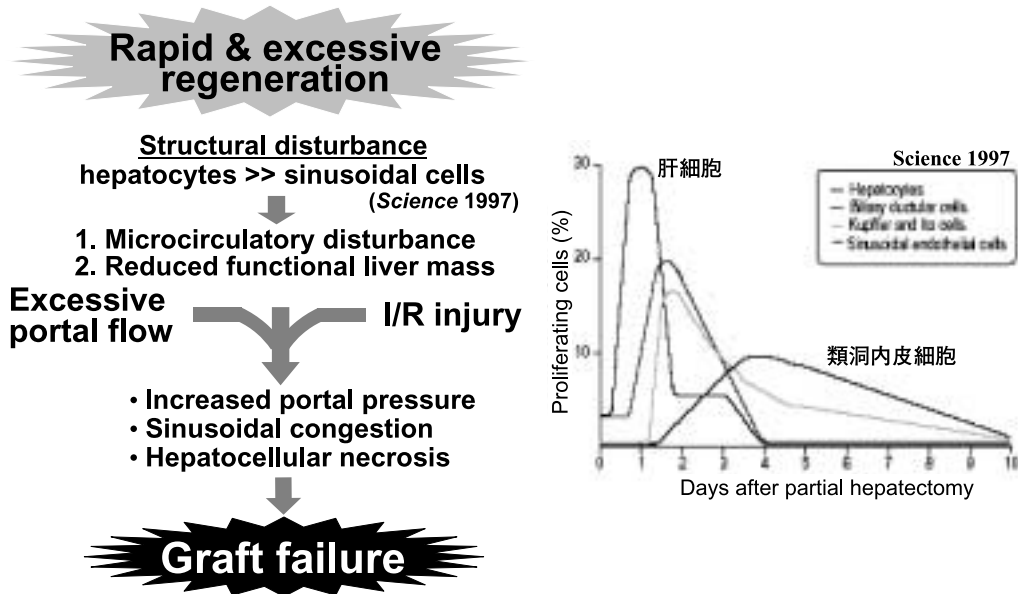


図4. 急激な肝再生によるグラフト傷害(仮説)

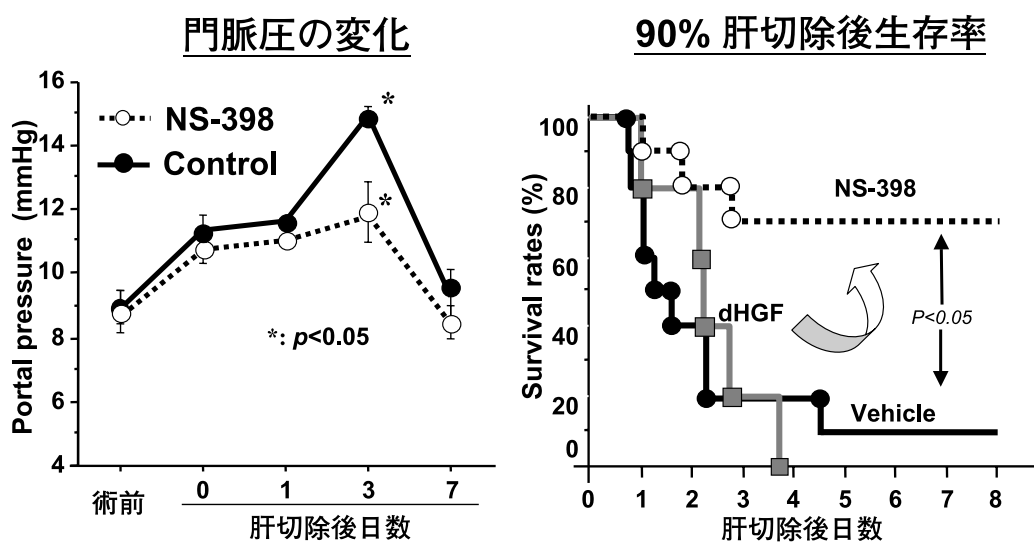


図5. 肝再生の緩和化の効果

まとめ

成人間生体肝移植で大きな問題となる過小グラフトの病態生理ならびにそれに基づいた対策につき、われわれのデータを交えて概説した。過小グラフトの病態生理と pathogeneis-oriented な戦略としては、図 6 の如くまとめられ、特に今後、グラフト内反応の modulation が新たな過小グラフトに対する治療戦略となりうると考えられる。この治療戦略の更なる refinement により成人間生体肝移植の成績向上、ならびに左葉グラフトの適応拡大によるドナーの安全性向上、そして移植機会の拡大が期待される。

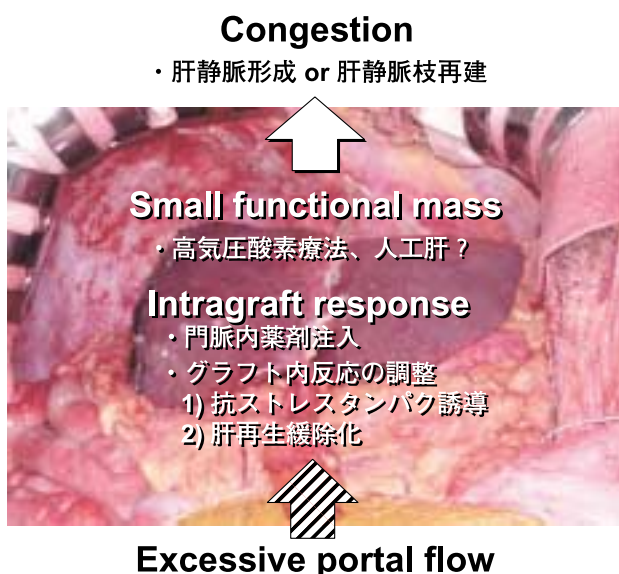


図 6 . 過小グラフトに対する戦略

謝 辞

本研究は 科学研究費(基盤研究 B(課題番号 .17390370) , 萌芽研究 (課題番号 .17659390)) の助成を受けている。

文 献

- 1) Hashikura, Y., Makuuchi, M., Kawasaki, S., Matsunami, H., *et al.* : Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet*, 343(8907): 1233-4, 1994
- 2) Man, K., Lo, CM., Ng, IO., Wong, YC., *et al.* : Liver

- transplantation in rats using small-for-size grafts: a study of hemodynamic and morphological changes. *Arch. Surg.*, 136(3): 280-5, 2001
- 3) 木内哲也 : Small-for-size graft - 定義と戦略 - . 今日
の移植 , 16 : 451-458, 2003
- 4) Dahm, F., Georgiev, P., Clavien, PA. : Small-for-size
syndrome after partial liver transplantation : defini-
tion, mechanisms of disease and clinical implications.
Am. J. Transplant., 5(11): 2605-10, 2005
- 5) Kiuchi, T., Kasahara, M., Uryuhara, K., Inomata, Y.,
et al. : Impact of graft size mismatching on graft prog-
nosis in liver plantation from living donors. *Trans-
plantation* , 67 : 321-327, 1999
- 6) Kiuchi, T., Tanaka, K., Ito, T., Oike, F., *et al.* : Small-
for-size graft in living donor liver transplantation :
how far should we go? *Liver Transpl.*, 9(9): S29-
35, 2003
- 7) Sugawara, Y., Makuuchi, M.: Small-for-size graft prob-
lems in adult-to-adult living-donor liver transplanta-
tion. *Transplantation*, 75(Suppl. 3): S20-2, 2003
- 8) Nishizaki, T., Ikegami, T., Hiroshige, S., Hashimoto,
K., *et al.* : Small graft for living donor liver trans-
plantation. *Ann. Surg.*, 233(4): 575-80, 2001
- 9) Shimada, M., Shiotani, S., Ninomiya, M., Terashi, T.,
et al. : Characteristics of liver grafts in living-donor
adult liver transplantation: comparison between right-
and left-lobe grafts. *Arch. Surg.*, 137(10): 1174-9, 2002
- 10) Soejima, Y., Shimada, M., Suehiro, T., Hiroshige, S., *et al.* :
Outcome analysis in adult-to-adult living donor liver
transplantation using the left lobe. *Liver Transpl.*,
9(6): 581-6, 2003
- 11) Shimada, M., Ijichi, H., Yonemura, Y., Harada, N., *et al.* :
Is graft size a major risk factor in living-donor
adult liver transplantation? *Transpl. Int.*, 17(6): 310-6,
2004
- 12) 島田光生 : トピックス 生体肝移植における過小ゲ
ラフト (small-for-size graft) の病態生理と治療戦略
外科系連合学会雑誌 , 30(5): 816-817, 2005
- 13) Man, K., Fan, ST., Lo, CM., Liu, CL., *et al.* : Graft injury
in relation to graft size in right lobe live donor liver
transplantation : a study of hepatic sinusoidal injury
in correlation with portal hemodynamics and intra-
graft gene expression. *Ann. Surg.*, 237: 256-64, 2003

- 14) Lo, CM., Liu, CL., Fan, ST.: Portal hyperperfusion injury as the cause of primary nonfunction in small-for-size liver graft-successful treatment with splenic artery ligation. *Liver Transpl.*, 9(6): 626-8, 2003
- 15) Ito, T., Kiuchi, T., Yamamoto, H., Oike, F., *et al.*: Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications. *Transplantation*, 75(8): 1313-7, 2003
- 16) Man, K., Lo, CM., Lee, TK., Li, XL., *et al.*: Intra-graft gene expression profiles by cDNA microarray in small-for-size liver grafts. *Liver Transpl.*, 9(4): 425-32, 2003
- 17) Liang, TB., Man, K., Kin-Wah., Hong-Teng, TS., *et al.*: Distinct intra-graft response pattern in relation to graft size in liver transplantation. *Transplantation*, 75(5): 673-8, 2003
- 18) Palmes, D., Minin, E., Budny, T., Uhlmann, D., *et al.*: The endothelin/nitric oxide balance determines small-for-size liver injury after reduced-size rat liver transplantation. *Virchows Arch.*, 447(4): 731-41, 2005
- 19) Yang, ZF., Ho, DW., Chu, AC., Wang, YQ., *et al.*: Linking inflammation to acute rejection in small-for-size liver allografts: the potential role of early macrophage activation. *Am. J. Transplant.*, 4(2): 196-209, 2004
- 20) Zhong, Z., Connor, HD., Froh, M., Bunzendahl, H., *et al.*: Free radical-dependent dysfunction of small-for-size rat liver grafts: prevention by plant polyphenols. *Gastroenterology*, 129(2): 652-64, 2005
- 21) Ku, Y., Fukumoto, T., Nishida, T., Tominaga, M., *et al.*: Evidence that portal vein decompression improves survival of canine quarter orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 59(10): 1388-9, 1995
- 22) Boillot, O., Delafosse, B., Mechet, I., Boucaud, C., *et al.*: Small-for-size partial liver graft in an adult recipient; a new transplant technique. *Lancet*, 359(9304): 406-7, 2002
- 23) Takada, Y., Ueda, M., Ishikawa, Y., Fujimoto, Y., *et al.*: End-to-side portocaval shunting for a small-for-size graft in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.*, 10(6): 807-10, 2004
- 24) Troisi, R., Ricciardi, S., Smeets, P., Petrovic, M., *et al.*: Effects of hemi-portocaval shunts for inflow modulation on the outcome of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Am. J. Transplant.*, 5(6): 1397-404, 2005
- 25) Masetti, M., Siniscalchi, A., De, Pietri L., Braglia, V., *et al.*: Living donor liver transplantation with left liver graft. *Am. J. Transplant.*, 4(10): 1713-6, 2004
- 26) Troisi, R., Cammu, G., Militerno, G., De Baerdemaeker, L., *et al.*: Modulation of portal graft inflow: a necessity in adult living-donor liver transplantation? *Ann. Surg.*, 237: 429-36, 2003
- 27) Sato, Y., Yamamoto, S., Oya, H., Nakatsuka, H., *et al.*: Splenectomy for reduction of excessive portal hypertension after adult living-related donor liver transplantation. *Hepatogastroenterol.*, 49: 1652-5, 2002
- 28) Shimada, M., Ijichi, H., Yonemura, Y., Harada, N., *et al.*: The impact of splenectomy or splenic artery ligation on the outcome of a living donor adult liver transplantation using a left lobe graft. *Hepatogastroenterol.*, 51: 625-9, 2004
- 29) Suehiro, T., Shimada, M., Kishikawa, K., Shimura, T., *et al.*: Impact of graft hepatic vein inferior vena cava reconstruction with graft venoplasty and inferior vena cava cavoplasty in living donor adult liver transplantation using a left lobe graft. *Transplantation*, 80(7): 964-968, 2005
- 30) Yamamoto, H., Maetani, Y., Kiuchi, T., Ito, T., *et al.*: Background and clinical impact of tissue congestion in right-lobe living-donor liver grafts: a magnetic resonance imaging study. *Transplantation*, 76: 164-169, 2003
- 31) Lee, S., Park, K., Hwang, S., Kim, K., *et al.*: Anterior segment congestion of a right liver lobe graft in living-donor liver transplantation and strategy to prevent congestion. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.*, 10: 16-25, 2003
- 32) Sano, K., Makuuchi, M., Miki, K., Maema, A., *et al.*: Evaluation of hepatic venous congestion: proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Ann. Surg.*, 236(2): 241-7, 2002
- 33) Suehiro, T., Shimada, M., Kishikawa, K., Shimura, T., *et al.*: Effect of intraportal infusion to improve

- small for size graft injury in living donor adult liver transplantation. *Transpl. Int.*, 18 : 923-8, 2005
- 34) Morioka, D., Kubota, T., Sekido, H., Matsuo, K., *et al.* : Prostaglandin E1 improved the function of transplanted fatty liver in a rat reduced-size-liver transplantation model under conditions of permissible cold preservation. *Liver Transplant.*, 9 : 79-86, 2003
- 35) Mazariegos, G.V., O'Toole, K., Miele, L.A., Dvorchik I., *et al.* : Hyperbaric oxygen therapy for hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children. *Liver Transpl. Surg.*, 5 : 429-436, 1999
- 36) 島田光生, 藤井正彦, 居村 暁, 森根裕二 : 生体肝移植における過小グラフトに対する高圧酸素療法の有用性 . 日本臨床高気圧酸素・潜水医学会雑誌 , 1 : 46-50 , 2005
- 37) 辻田英司, 島田光生, 播本憲史, 船津和守 : ハイブリッド型人工肝臓の現状と将来的展望 . 外科治療 , 90 : 781-787, 2004
- 38) Oda, H., Miyake, H., Iwata, T., Kusumoto, K., *et al.* : Geranylgeranylacetone suppresses inflammatory responses and improves survival after massive hepatectomy in rats. *J. Gastrointest. Surg.*, 6 : 464-472, 2002
- 39) 藤井正彦, 居村 暁, 森根裕二, 池本哲也, 島田光生 : 肝移植後肝不全の病態と対策 . 日本外科学会雑誌 , 105 : 680-686, 2004
- 40) Yang, Z.F., Tsui, T.Y., Ho, D.W., Tang, T.C., *et al.* : Hemoxygenase 1 potentiates the survival of small-for-size liver graft. *Liver Transpl.*, 10(6) : 784-93, 2004
- 41) Longo, C.R., Patel, V.I., Shrikhande, G.V., Scali, S.T., *et al.* : A20 protects mice from lethal radical hepatectomy by promoting hepatocyte proliferation via a p21 waf1 dependent mechanism. *Hepatology*, 42(1) : 156-64, 2005
- 42) Zhao, Y., Man, K., Lo, C.M., Ng, K.T., *et al.* : Attenuation of small-for-size liver graft injury by FTY720: significance of cell-survival Akt signaling pathway. *Am. J. Transplant.*, 4(9) : 1399-407, 2004
- 43) Man, K., Lee, T.K., Liang, T.B., Lo, C.M., *et al.* : FK409 ameliorates small-for-size liver graft injury by attenuation of portal hypertension and down-regulation of Egr-1 pathway. *Ann. Surg.*, 240(1) : 159-68, 2004

Treatment strategy for small-for-size graft in living donor liver transplantation

Mitsuo Shimada, Yuji Soejima, Masahiko Fujii, Yuji Morine, Satoru Imura, and Tetsuya Ikemoto

Department of Digestive and Pediatric Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Introduction: To save the small-for-size graft in living donor adult liver transplantation (LDALT) it is necessary to overcome the following problems: 1) excessive portal inflow; 2) graft congestion; 3) small functional liver mass; and 4) inadequate intra-graft responses.

Treatments for the small-for-size graft.

1) To avoid excessive portal inflow: (a) Splenectomy or splenic artery ligation to reduce portal pressure and flow; and (b) Portocaval shunt to reduce portal pressure and flow.

2) To avoid graft congestion: (a) Graft venoplasty and graft hepatic vein to the IVC anastomosis in left lobe grafts, and reconstruction of significant venous tributaries from the middle hepatic vein in right lobe grafts; and (b) Intra-portal administration of drugs (PG-E₁, etc.) to prevent micro-circulatory disturbance.

3) To avoid liver failure due to small functional liver mass: Hyperbaric oxygen therapy is a feasible option for a persistent functional hyperbilirubinemia.

4) To modulate inadequate intra-graft responses: (a) Induction of heat shock protein into the graft to suppress up-regulation of inflammatory cytokines, and to improved survival rate after 95%-hepatectomy (Hx) in rats; and (b) Slow-down of liver regeneration to reduce liver injury and to improve survival rate after 90%-Hx in rats.

Conclusions: Pathophysiology-oriented strategy against small-for-size graft is effective in LDALT.

Key words: small-for-size graft, shear stress, splenectomy, splenic artery ligation, hyperbaric oxygen therapy, heat shock protein.