

博士論文

生体肝移植ドナーの安全性向上に関する研究

國土 貴嗣

生体肝移植ドナーの安全性向上に関する研究

東京大学大学院医学系研究科博士課程外科学専攻 肝胆膵・人工臓器移植外科

指導教員 國土 典宏 教授

申請者 國土 貴嗣

要旨

生体肝移植におけるドナーの安全性を向上させるためには、レシピエントの必要な肝臓容量を正確に予測することと、必要な肝容積に合わせた術式を選択することが重要である。これまで必要肝容積は体重を用いて計算される標準肝容積 (Standard liver volume: SLV) に基づいて予測されてきた。今回胸郭の幅という新しい指標を用いて算出した新しい SLV 予測式が、生体肝移植後の肝機能回復までの日数と既存の式よりも強く相関することを示した。さらに後区域グラフトという右肝の外側の領域のみを移植する術式が右肝グラフトを用いた生体肝移植と比較して遜色ない成績であり、ドナーの肝予備能が温存されることを示した。

略語表

ALT: Alanine aminotransferase

AST: Aspartate aminotransferase

BMI: Body mass index

BSA: Body surface area (体表面積)

BW: Body weight (体重)

CT: Computed tomography

DIC: Drip infusion cholecystocholangiographic

GV: Graft volume (移植肝容積)

HAT: Hepatic artery thrombosis (肝動脈血栓症)

ICC: Intra-class correlation

INR: International normalized ratio

IQR: Interquartile range

LOOCV: Leave-one-out cross-validation

MELD: Model for end-stage liver disease

MRCP: Magnetic resonance cholangiopancreatography

PRESS: Predicted residual sum of squares

PT: Prothrombin time

RAHA: Right anterior hepatic artery (前区域動脈)

RAPV: Right anterior portal vein (後区域門脈)

RHA: Right hepatic artery (右肝動脈)

RPHA: Right posterior hepatic artery (後区域動脈)

RPPV: Right posterior portal vein (後区域門脈)

RPV: Right portal vein (右門脈)

SLV: Standard liver volume (標準肝容積)

TLV: Total liver volume (全肝容積)

目 次

目次	5
1. 序文.....	9
2. 方法.....	13
1) SLV 計算式開発の解析対象症例.....	13
2) SLV 計算式開発における解析項目.....	13
3) 生体肝移植における新規 SLV 予測式の有用性の検討.....	14
4) 肝容積の測定方法.....	14
5) 既存の SLV 予測式との比較.....	15
6) 必要肝容積と相関する指標の検索.....	15
7) SLV 計算式の開発に用いた統計手法.....	16
8) 生体肝移植の解析対象症例.....	16
9) グラフト選択基準.....	17
10) 生体肝移植の手術手技と術後管理.....	18
11) 術後合併症の定義.....	18
12) 後区域グラフトに関する系統的文献検索.....	19
13) 統計処理.....	19

3. 結果	21
I. 新規 SLV 計算式の開発に関する検討	
1) アジア人と白色人種の背景因子は異なる.....	21
2) 体重あるいは BSA を用いない新規 SLV 予測式の開発.....	21
3) 新しい SLV 計算式と既存の SLV 計算式との比較.....	22
4) 胸郭の幅は患者の腹腔内環境や全身状態によって変化しない.....	23
5) 生体肝移植後の PT 値の回復までの日数はグラフト重量と強く相関する	23
6) 胸郭の幅を用いた新しい SLV 計算式は生体肝移植レシピエントの術後 PT 値の回復と相関する.....	24
II. 後区域グラフトを用いた生体肝移植に関する検討	
7) 後区域グラフトと右肝グラフトの適応の比較.....	25
8) 後区域グラフトドナーは右肝グラフトドナーと比較して体が大きい	26
9) 後区域グラフト採取は右肝グラフト採取と比較して手術時間が長く、出血 量が多い.....	27
10) 後区域グラフトドナーの方が右肝グラフトドナーと比較して術後肝予備	

能が保たれている.....	27
11) 後区域グラフトドナーの方が右肝グラフトドナーと比較して術後軽症合併症、特に胆汁漏の頻度が高いが、重症合併症、入院期間に差はない.....	28
12) 後区域グラフトレシピエントは右肝グラフトレシピエントと比較して体が小さい.....	29
13) 後区域グラフトレシピエントの方が右肝グラフトレシピエントと比較して術後重症合併症、特に肝動脈血栓症の頻度が高いが、死亡率、入院期間に差はない.....	30
14) 後区域グラフトの中で Segment 6 と Segment 7 の動脈を別々に吻合した症例で肝動脈血栓症の発生頻度が高い.....	31
15) 後区域グラフトの中で Segment 6 と Segment 7 の門脈を別々に吻合した症例で術後門脈血栓症の合併は認めなかった.....	32
16) 後区域グラフトの中で Segment 6 と Segment 7 の胆管を別々に吻合した症例で術後胆管合併症の発生頻度が高い.....	32
17) 後区域動脈が前区域門脈の頭側を走行する破格である、Supraportal right posterior hepatic artery は後区域グラフト採取の際の術中血管損傷のリスクである.....	33

18) 後区域グラフトを用いた生体肝移植の系統的文献検索.....	33
4. 考察.....	35
5. 引用文献.....	47
6. 図表.....	66
結語.....	97
謝辞.....	98

1. 序文

成人における生体肝移植は Makuuchi らにより 1994 年に初めて報告された[1]。その後、特に肝不全患者数と比較して脳死ドナー不足である日本を含めたアジア各国を中心に世界的に生体肝移植が行われており、現在は標準治療として確立している[2-4]。生体肝移植は健常なドナーの肝臓の一部を肝不全状態にあるレシピエントに移植することで行われる(図 1)。脳死肝移植と異なり、生体肝移植は肝臓を提供するドナーの安全性を確保するために、肝臓の提供量はできるだけ小さくした方がよい一方、肝臓を移植されるレシピエントが生存するために必要な肝臓の容量を移植しなければならないという問題がある[5]。

この問題の解決の一つの方法としてレシピエントに必要な肝臓の容量を正確に計算することが挙げられる。従来その必要な肝臓容量の計算方法として体重あるいは標準肝容積 (Standard liver volume: SLV) という概念が用いられてきた[6, 7]。剖検症例を対象とした研究で DeLand らは肝容積 (Total liver volume: TLV) は体表面積 (Body surface area: BSA) と相関することを最初に発表した[8]。その後 Urata らが 96 人の健常な小児および成人に対して行った Computed tomography (CT) スキャンより TLV を測定し、BSA に基づいた健常人における

TLV 予測式、すなわちレシピエントにおける SLV 予測式、を開発した [9]。この報告以降 10 種類を超える SLV 計算式が世界各国から発表されている[10]。BSA のみを変数とするもの[11-14]、体重のみを変数とするもの[15, 16]、体重と身長を変数とするもの[17, 18]、体重あるいは BSA に加えて年齢や性別を変数とするもの[19-21]が報告されている。これらの報告は全て体重あるいは BSA を用いており、BSA は体重と身長を用いて計算されるため[22, 23]、これらの全ての式で体重は SLV 計算に用いられていることになる。しかしながら、体重は患者の全身状態に大きく左右される。従って、この SLV 計算式を肝不全末期状態にある生体肝移植レシピエントに適用する場合、体重は腹水や浮腫の程度に大きく依存する。この状況において腹水穿刺や利尿剤投与によりレシピエントの体重は大きく減少し、BSA あるいは体重に基づいた SLV 計算式を用いて算出された必要肝容積は腹水・浮腫に対する治療前と比較して小さくなる。しかしながら、治療前の体重あるいは治療後の体重のいずれの体重を SLV すなわち必要肝容積の計算に用いるべきかは明らかでない。上述の臨床的背景から体重に依存しない SLV 計算式がレシピエントの必要肝容積を計算する際には必要であるという着想に至った。

生体肝移植ドナーの安全性を向上するもう一つの方法として、術式の選択

肢を広げることが挙げられる。ドナーの安全性を考慮し、1990年代は容積としては右肝より小さい左肝グラフトが用いられてきた [24-27]。その後左肝ではレシピエントの必要肝容積に満たない症例に対して右肝グラフトが用いられるようになってきた[28]。そしてグラフトの容量が大きく、レシピエントにとって有利であることから右肝グラフトが標準的な選択肢として確立した[29-32]。しかしながら右肝は左肝に比べ大きく、TLV の 60-75%程度を占めることが多い。そのため、頻度としては極めて低いものの、ドナーの術後肝不全や術後死亡が右肝グラフトにおいて左肝グラフトと比較して多く報告されている[33]。そのため右肝が TLV の 70%を超える比較的右肝の大きいドナーにおいて右肝グラフトは適していないと考えられている[34, 35]。このようなドナー選択の制約を打開する方法として当科は左右肝グラフトが適していないドナーにおいて右側の外側領域 (図 2)、すなわち後区域グラフトを用いる術式を世界に先駆けて報告した[36, 37]。当科の最初の報告のあと、複数の生体肝移植専門施設が後区域グラフトを用いた生体肝移植を実施してきた[38-41]。Hwang らは門脈の分岐パターンが後区域グラフト採取では重要であることを報告し[38]、Yoshizumi らも通常の門脈と胆管の分岐パターンは後区域グラフト採取には適していないと報告した[41]。しかしながら比較的適応となる症例が少ないこともあり、術式とし

て左右肝グラフトと比較して後区域グラフト採取は難しいことから、技術的な注意点やその安全性に関するエビデンスはいまだ乏しい。また、その適応となる頻度が左肝・右肝グラフトと比較すると少ないことから、後区域の肝解剖に関しての検討はあまり行われていないのが現状である。そのため開発者であり、世界的に最も後区域グラフトの経験症例の多い当科の症例を詳細に再評価し、既存の文献と比較することで、その技術的な注意点、汎用性を評価することとした。

本研究では生体肝移植のドナー安全性の向上という観点から、必要肝容積を正確に計算する目的で体重に依存しない SLV 計算式を開発した。また必要肝容積により合致した肝切除術式の開発を目的として比較的新しい術式である後区域グラフトの安全性を検証した。

2. 方法

1) SLV 計算式開発の解析対象症例

東京大学肝胆膵・人工臓器移植外科において 2006 年 3 月から 2013 年 12 月までの間に CT 検査を行った日本人ドナー候補者 180 例、2001 年 1 月から 2014 年 4 月までの間にポー州立大学病院消化器外科で CT 検査を行った肝胆道疾患のないスイス人 160 例の肝容積を算出し、新しい SLV 予測式を開発した。生体肝移植ドナー候補者の要件は年齢が 20 から 65 歳であり、レシピエントと血液型の一致する三親等以内の親族であり、重要な既往症のない症例である[14]。スイス人症例は肝胆道疾患あるいは悪性腫瘍を合併していない、憩室炎や虫垂炎などで入院した症例を対象とした。肝硬変、慢性肝炎、脂肪肝といった肝疾患のある症例は除外した。本研究の参加者には研究目的での匿名化したデータ利用に関して包括的な同意を得ており、データを匿名化することで、プライバシーの保護に細心の注意を払いながら研究を遂行した（東京大学医学部倫理委員会審査番号：2158）。

2) SLV 計算式開発における解析項目

年齢、性別、身長、体重を解析対象とした。これらの項目に加えて体重に代わる指標として CT 検査の scout image を用いた胸郭の幅を計測した。CT 検査は深吸気時に測定され、胸郭の幅は左右の costophrenic angle の間の水平距離と定義した (図 3)。

3) 生体肝移植における新規 SLV 予測式の有用性の検討

東京大学肝胆膵・人工臓器移植外科において 2010 年 8 月から 2013 年 12 月までに生体肝移植を行った再肝移植症例と自己肝温存生体部分肝移植を除く 50 例のレシピエントを対象として新規 SLV 予測式の有用性を検討した。うち 1 例において片側の胸水の影響で costophrenic angle の同定が困難であったため、対側と線対称の位置を costophrenic angle と設定し、胸郭の幅の測定を行った。

4) 肝容積の測定方法

造影 CT 画像を用いて肝容積の測定を行った。生体肝移植ドナー候補者に対しては Organs Volume Analysis (日立メディコ)を用い、その他の解析では Synapse Vincent (富士フィルム)を用いて測定した。なお、この 2 つのソフトウェアによる測定誤差が小さいことは確認済である。肝内の血管内の血液は肝容

積から除外して測定した。

5) 既存の SLV 予測式との比較

既存の SLV 予測式と比較するため、過去に成人に対して報告された計算式を用いて TLV の算出を行った[8, 9, 11-21]。これらの予測式において BSA は Dubois の式 [22]: $BSA (m^2) = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.007184$ を用いて算出した。Vauthey らの式 [12]、Yoshizumi らの式 [13]においては BSA は Mosteller の式 [23]: $BSA = \sqrt{(\text{Body weight (kg)} \times \text{Body height (cm)})/3600}$ を用いて算出した。

6) 必要肝容積と関連する指標の検索

新規 SLV 予測式の生体肝移植での有用性を検証する目的で、まずレシピエントの必要肝容積と関連する指標の検索を行った。グラフトの容量不足に起因する small-for-size syndrome では血清 bilirubin 高値、PT (prothrombin time) 値の低下、脳症が認められることから[42]、これらの因子が必要肝容積と関連すると仮説を立てた。解析対象の生体肝移植レシピエントにおいて術後に脳症を認めた症例は存在しなかったため、術後の血清 Total bilirubin 値の正常化 (< 2.0mg/dL) までの日数と術後の PT-INR (international normalized ratio) 値の正常化 (< 1.15)

までの日数を解析した。

7) SLV 計算式の開発に用いた統計手法

多重線形回帰分析を用いて健常人における TLV 予測式を開発した。胸郭の幅、BMI(body mass index)、BSA はそれぞれ高い相関を示したため、年齢、性別、身体項目（胸郭の幅、BMI、BSA）、各身体項目の二乗、人種を予測式の変数の候補とした。健常人のデータは人種で層別化した上でランダムに test グループと validation グループに 2 分割した。Test グループのデータに対して leave-one-out cross-validation (LOOCV)法を各モデルにおいて繰り返し用いることで変数の最適化を行った。各モデルを predicted residual sum of squares (PRESS) の平均値の平方根と intra-class correlation (ICC)を指標として比較し、PRESS が小さく、ICC が高いほど予測精度に優れていると判断した。

なお、本統計手法は東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野教授の松山裕先生にご助言いただき、統計ソフト SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いて解析を行った。

8) 生体肝移植の解析対象症例

2000年3月から2013年12月までに行われた437例の生体肝移植症例に対して前向きに記録された患者背景、臨床データを retrospective に解析した。そのうち左肝グラフトは144例、外側区域グラフトは9例、右肝グラフトは251例、後区域グラフトは28例、自己肝温存生体部分肝移植は5例であった。本研究では右肝グラフトと後区域グラフトの比較を行うため、他の種類のグラフトや自己肝温存生体部分肝移植症例は解析から除外した。

9) グラフト選択基準

グラフト選択は Urata ら[9]の計算式から算出したレシピエントの SLV とドナーの TLV を基準として選択する (図 4)。グラフト容量はレシピエントの SLV の 40% (代謝性疾患や劇症肝炎などの低リスク症例では 35%) を超えることが必要であり、左肝グラフトがこの要件を満たした場合は左肝グラフトが例外なく選択された。左肝グラフトの次の選択肢として後区域グラフトが検討される。後区域グラフトがレシピエント SLV の 40%を超えた場合は MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography) あるいは DIC (drip infusion cholecystocholangiographic) – CT を施行し、後区域グラフトに適していない後区域胆管解剖の破格がないことを確認した。後区域胆管から他の区域への胆管が

枝分かれする症例は後区域グラフトの適応外と判断した。

10) 生体肝移植の手術手技と術後管理

ドナー、レシピエントの手術ともに術者あるいは第一助手を固定して統一した手技で行っている。ドナー手術はグラフトを栄養する動脈、門脈を肝門部で同定した上で、間欠的肝阻血法（プリングル法）を用いて離断を行う [24-26]。後区域グラフトでは後区域動脈、門脈をそれぞれ図 5 のように同定し、クランプすることで切離ラインを図 6 のように設定する [43]。胆管は術中胆管造影後に切離し、門脈、動脈、静脈の順に切離し、グラフトを摘出する [29]。レシピエント手術は全肝摘出後、グラフトの静脈、門脈、動脈の順に吻合を行い、血流を確認した上で胆管の吻合を行う [30, 31]。術前の自己血貯血による自己血輸血あるいは希釈式自己血輸血はドナー手術では通常行われた。生体肝移植後のレシピエントの PT 値が 30%以下の場合には新鮮凍結血漿の輸血を行った。レシピエントのフォローCTは移植後 1 カ月と 3-4 カ月で施行した。

11) 術後合併症の定義

術後合併症は Dindo-Clavien 分類に従って分類し、記録した [44]。Grade 1 と

2は軽症合併症と定義し、Grade 3と4を重症合併症と定義した。肝移植レシピエントにおいては軽症合併症を高頻度で認めたため、重症合併症と死亡率を評価した。術後胆汁漏はInternational Study Group of Liver Surgeryの定義に従ってドナー、レシピエント手術ともに評価した [45]。術後胆管狭窄は肝機能障害精査目的に行った内視鏡的逆行性胆道膵管造影あるいは経皮的経肝胆道造影によって診断した [46]。超音波ドップラー検査は術後2週間連日2回行い、肝動脈血栓症 (HAT: hepatic artery thrombosis) の早期診断に努めた [47]。

12) 後区域グラフトに関する系統的文献検索

生体肝移植における後区域グラフトの安全性を文献的に確認する目的で系統的文献検索を行った。Pubmed (2001-2014)を用いて「liver transplantation」と「right lateral sector graft」あるいは「posterior graft」をkey wordとして原著論文の検索を行った。症例報告は解析から除外した。

13) 統計処理

Spearman's の相関解析を用いてグラフト容積と必要肝容積に関する指標の候補との間の相関を解析した。カテゴリー変数は χ^2 検定あるいはフィッシャー

の正確確率検定により比較検討した。連続変数は Mann-Whitney U test を用いて比較検討した。対応のある 2 群の検定は Wilcoxon 符号付順位検定により比較検討した。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用い、log-rank test にて比較検討した。全ての検定は両側検定で行い、 p 値 < 0.05 を統計的に有意と判断した。これらの統計解析は統計ソフト JMP 11 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を用いて行った。

3. 結果

I. 新規標準肝容積 (SLV) 計算式の開発に関する検討

1) アジア人と白色人種の背景因子は異なる

日本人ドナー候補者 (アジア人) とスイス症例 (白色人種) の背景因子を表 1 に示す。性別を除いて 2 群ですべての因子に有意差を認めた。年齢の差はおそらくドナーの適応が 20-65 歳に限定されていることに起因していると考えられる [14]。一方それ以外の差異は人種による体格差を示唆しており、白色人種の方に TLV が大きかった。これらの結果より後述の解析において人種差を SLV 予測式の項目として考慮した。

2) 体重あるいは BSA を用いない新規 SLV 予測式の開発

肝容積を推定する新規予測式を開発するに辺り、肝容積は他の臓器の大きさと相関するという仮説を立てた。最初に腎臓の容積を測定して解析を試みたが、肝容積との相関は認めなかった (データ表示せず)。次に肺容積あるいは胸腔内容積を体重に代わる指標の候補として検討した。肺容積や胸腔内容積を正確

に測定することは技術的に困難であったため、代わりに図 3 に示すように CT の scout image を用いて胸郭の幅を測定した。各背景因子と肝容積との一次相関を表 2 に示す。これらの背景因子のうち、体重、BSA、人種、胸郭の幅、BMI が比較的強い相関を認めた。BMI, BSA, 胸郭の幅は相互に高い相関を認めたため、多重線形回帰分析を用いてこれらの 3 つの身体項目のいずれかを含む表 3 に示すような 3 つの式を開発した。胸郭の幅を用いた SLV の新しい計算式は下記の通りであった： $SLV (cm^3) = 203.3 - (3.61 \times \text{年齢}) + (58.7 \times \text{胸郭の幅 [cm]}) - (463.7 \times \text{人種 [1 = アジア人, 0 = 白色人種]})$ 。PRESS 平均値の平方根は胸郭の幅、BSA、BMI でそれぞれ 200.5、201.6、218.6 であり、BSA を用いた式とは同程度の TLV 予測精度があり、BMI を用いた式より優れていた。このことは胸郭の幅が SLV 計算式において BSA や体重と代わる指標となることを示唆している。

3) 新しい SLV 計算式と既存の SLV 計算式との比較

新しい SLV 計算式と既存の SLV 計算式の TLV 予測精度を validation group において比較した [8, 9, 11-21, 48]。新しい胸郭の幅を用いた計算式が他の既存の計算式と比較して、最も低い PRESS の平均の平方根値と最も高い ICC 値を示しており、TLV 予測精度が validation group において最も高いことが示された

(表 4)。新しい SLV 計算式の次に Vauthey らの式 [12] が比較的高い TLV 予測精度を示した。これらの結果は胸郭の幅を用いた新しい SLV 予測式が既存の式と比較して、健常人の TLV を最も正確に予測できることを示唆している。

4) 胸郭の幅は患者の腹腔内環境や全身状態によって変化しない

この新しい計算式を実際に健常人以外の様々な全身状態の患者で適用するためには、胸郭の幅が患者の腹腔内環境や全身状態、例えば腹水、浮腫、肝容積などで変化しないことを確認する必要がある。生体肝移植レシピエントは手術前後で大きく肝容積が変化し、移植後腹水、浮腫の劇的な改善を認めるため、このような解析に適していると考えられた。そこで、生体肝移植後レシピエント 20 例の手術前後で胸郭の幅を測定した。術前後での胸郭の幅の差の中央値は 0.482cm (-0.882 - +1.288) であった。この差は小さく誤差の範囲として解釈可能であると判断し、腹腔内環境や全身状態の異なる患者に対して新しい SLV 計算式に関しての解析を行った。

5) 生体肝移植後の PT 値の回復までの日数はグラフト重量と強く相関する

生体肝移植レシピエント 50 例の患者背景を表 5 に示す。生体肝移植レシピエ

ントの必要肝容積を推定するために、まずグラフト重量と small-for-size syndrome 関連変数、すなわち血清 total bilirubin 値と PT 値、の相関を解析した。術後血清 total bilirubin 値の回復とは相関しなかった (図 7)。一方、術後 PT 値の回復までの日数とグラフト重量は有意な相関を認めた (図 8 : $\rho = -0.462, p < 0.001$)。この結果に基づき、生体肝移植レシピエントの必要肝容積を予測する因子として術後 PT 値を以降の解析で用いた。

6) 胸郭の幅を用いた新しい SLV 計算式は生体肝移植レシピエントの術後 PT 値の回復と相関する

必要肝容積を予測する方法として Urata らの式 [9]を用いた予測グラフト容積/レシピエント SLV 比率 (Graft volume/Standard liver volume ratio: GV/SLV) あるいは予測グラフト容積/レシピエント体重比率 (Graft volume/Body weight ratio: GV/BW) が広く用いられている [14, 42]。そこで、これらの 2 つの指標と新しい式を用いた GV/SLV を生体肝移植レシピエントにおいて比較検討した。既に報告のある 40%を GV/SLV のカットオフ値として、0.8%を GV/BW のカットオフ値として用いた [29, 42]。生体肝移植レシピエントに対する SLV 予測値は新しい式と比較して Urata らの式 [9]は SLV を大きく予測する傾向を認めた (図 9 :

$p = 0.015$)。そのため、50 例の生体肝移植レシピエントは以下の 3 群に分けることが可能であった：グループ A, $GV/SLV_{new} \geq 40\%$ かつ $GV/SLV_{Urata} \geq 40\%$ ($n = 31$); グループ B, $GV/SLV_{new} \geq 40\%$ かつ $GV/SLV_{Urata} < 40\%$ ($n = 7$); グループ C, $GV/SLV_{new} < 40\%$ かつ $GV/SLV_{Urata} < 40\%$ ($n = 12$)。生体肝移植術後 PT 回復までの日数はグループ C においてグループ A, B と比較して有意に ($p = 0.034$) 長かった (図 10)。GV/BW についても同様に新しい式を用いて算出した GV/SLV_{new} の方が有意に術後 PT 回復までの日数と相関した (図 11)。これらの結果は、新しい式を用いた GV/SLV が $Urata$ らの式を用いた GV/SLV 、GV/BW と比較して生体肝移植レシピエント必要肝容積の予測精度に優れていることを示唆している。さらに、体重や BSA に基づいた SLV 計算式は新しい計算式と比較して SLV を大きく見積もる傾向があり、このことは従来 of 予測式では生体肝移植レシピエントの腹水や浮腫の影響により必要以上の必要肝容積を算出していた可能性を示している。

II. 後区域グラフトを用いた生体肝移植に関する検討

7) 後区域グラフトと右肝グラフトの適応の比較

後区域グラフトドナー28例のうち22例は右肝がドナーTLVの70%以上であり、後区域グラフトが唯一の選択肢であった。従って、後区域グラフトはドナーの適応を5.2% (22 / 423)拡大した。残りの6例の後区域グラフトドナーは右肝グラフトも選択可能であったが、ドナーの安全性を考慮し、右肝グラフトは選択されなかった。実際、これらの6例のドナーでは右肝切除後の残肝容積はドナーTLVの35%以下であった。他方、後区域グラフトの適応の有無は右肝グラフト症例251例のうち233例で評価可能であった。これらのうち1例は後区域グラフトも当科の基準では選択可能であった、すなわち後区域グラフト容量 > レシピエントSLVの40%であった。しかしながら、グラフト容量/SLVの比が40.6%と当科の基準である40%に近く、レシピエントに連日の血漿交換を必要とするような重度肝性脳症を認めていたことから、より大きい右肝グラフトが選択された。

8) 後区域グラフトドナーは右肝グラフトドナーと比較して体が大きい

後区域グラフトドナーと右肝グラフトドナーの患者背景を表6に示す。右肝グラフトドナーと比較して、後区域ドナーでは体重が重く (66 kg, 四分位範囲 [interquartile range: IQR]:56-74 vs. 56 kg, IQR:49-63; $p < 0.001$), 身長が高く (168 cm,

IQR:161-174 vs. 162 cm, IQR:157-170; $p = 0.006$), BMI が高値 (23.1 kg/m², IQR:21.2-25.5 vs. 21.0 kg/m², IQR:19.4-23.0; $p < 0.001$) であった。これらの結果は肝容積が BSA と相関するという事実と合致する結果である [9]。

9) 後区域グラフト採取は右肝グラフト採取と比較して手術時間が長く、出血量が多い

後区域グラフトと右肝グラフトの手術成績を比較すると、後区域グラフトは右肝グラフトと比較して、手術時間が長く (565 分, IQR:525-633 vs. 455 分, IQR:415-505; $p < 0.001$)、肝阻血時間も長く (100 分, IQR:85-121 vs. 65 分, IQR:54-75; $p < 0.001$)、出血量がより多かった (558 ml, IQR:407-768 vs. 368 ml, IQR:245-518; $p < 0.001$) (表 7)。自己血輸血以外に術中に輸血を必要とした症例はいずれの群でも認めなかった。また、グラフト重量は後区域グラフトで小さかった (483 g, IQR:444-523 vs. 600 g, IQR:540-676; $p < 0.001$)。

10) 後区域グラフトドナーの方が右肝グラフトドナーと比較して術後肝予備能が保たれている

術後の肝機能データの推移を後区域グラフトドナー、右肝グラフトドナーに

関してそれぞれ表 8 に示す。後区域グラフトドナーにおいては右肝グラフトドナーと比較して肝予備能の指標である Total bilirubin の術後ピーク値が低く(1.8 mg/dL, IQR:1.3-2.3 vs. 2.2 mg/dL, IQR:1.7-2.9; $p = 0.004$)、PT-INR のピーク値も低く (1.43, IQR:1.31-1.65 vs. 1.70, IQR:1.47-1.93; $p < 0.001$)、肝予備能が保たれていることが示唆された。一方、肝逸脱酵素である AST (aspartate aminotransferase) のピーク値と ALT (alanine aminotransferase) のピーク値はともに後区域グラフトの方が右肝グラフトドナーと比較して高値であった(AST: 295 IU/L, IQR:240-422 vs. 196 IU/L, IQR:155-249; $p < 0.001$, ALT: 396 IU/L, IQR:294-485 vs. 185 IU/L, IQR:142-246; $p < 0.001$)。このことは後区域グラフトがその手技的複雑さからより長い肝阻血時間を必要とする点と、右肝静脈合併切除に伴う前区域の鬱血領域が後区域グラフトでは必ず広範に出現してしまう点を反映していると考えられる。

11) 後区域グラフトドナーの方が右肝グラフトドナーと比較して術後軽症合併症、特に胆汁漏の頻度が高いが、重症合併症、入院期間に差はない

後区域グラフトドナーと右肝グラフトドナーの術後成績を表 9 に示す。軽症な術後合併症、特に胆汁漏の頻度が後区域グラフトドナーの方が右肝グラフト

ドナーと比較して高頻度であった (軽症合併症: 36% vs. 15%, $p = 0.010$, 胆汁漏: 21% vs. 7%, $p = 0.020$)。これらの胆汁漏はドレーン留置により保存的に治療された。集中治療室での管理を要するような重症例は認めなかったが、1例ドレーンより出血を認め、再手術、輸血を要した。いずれの群においても周術期死亡例はなかった。軽症合併症の頻度は後区域グラフトドナーでより高かったが、入院期間には右肝グラフトドナーとで有意差を認めなかった ($p = 0.086$)。

12) 後区域グラフトレシピエントは右肝グラフトレシピエントと比較して体が小さい

後区域グラフトレシピエントと右肝グラフトレシピエントの患者背景を表 10 に示す。グラフト選択は BSA を用いて計算した SLV に基づいて行われる (図 4) ことから、後区域グラフトレシピエントは右肝グラフトレシピエントと比較して体重が軽く (56 kg, IQR:49-64 vs. 64 kg, IQR:56-70; $p = 0.001$), 身長が低く (159 cm, IQR:155-168 vs. 166 cm, IQR:160-171; $p = 0.008$), BMI が低値 (21.2 kg/m², IQR:19.0-23.5 vs. 23.3 kg/m², IQR:21.3-25.3; $p = 0.005$) であった。BSA から算出される必要肝容積が小さいため、小児、女性が後区域グラフトで高頻度であった。一方レシピエントの重症度の指標として用いられる MELD (model for end-stage

liver disease) score [49-51]は両群で有意差を認めなかった($p = 0.603$)。

13) 後区域グラフトレシピエントの方が右肝グラフトレシピエントと比較して術後重症合併症、特に肝動脈血栓症の頻度が高いが、死亡率、入院期間に差はない

後区域グラフトレシピエントと右肝グラフトレシピエントの周術期成績を表11に示す。後区域グラフトレシピエントでは右肝グラフトレシピエントと比較して出血量は同程度であったが($p = 0.165$)、手術時間がより長時間 (929 min, IQR:843-984 vs. 846 min, IQR:752-940; $p = 0.010$) であった。このことはドナー手術時間が右肝グラフトドナーと比較して後区域グラフトドナーで長いことに起因していると考えられる。

術後成績に関しては、重症合併症、特に HAT の頻度が後区域グラフトレシピエントにおいて右肝グラフトレシピエントよりも高頻度であった (重症合併症, 54% vs. 15%, $p < 0.001$, HAT, 14% vs. 4%, $p = 0.040$)。死亡率に関しては後区域グラフトレシピエントと右肝グラフトレシピエントの間で有意な差を認めなかった (7% vs. 3%, $p = 0.265$)。重症合併症の頻度は後区域グラフトレシピエントで

右肝グラフトレシピエントと比較して高頻度であったが、術後入院日数には有意差を認めなかった ($p = 0.513$)。生体肝移植後 5 年生存率は後区域グラフトレシピエント、右肝グラフトレシピエントそれぞれ 80.8% と 81.4% であり (図 12)、統計学的な有意差を認めなかった ($p = 0.506$)。

14) 後区域グラフトの中で Segment 6 と Segment 7 の動脈を別々に吻合した症例で肝動脈血栓症の発生頻度が高い

後区域ドナーにおいて HAT がより高頻度で発生したことから、後区域グラフトドナーの血管解剖を詳細に解析した。後区域グラフトドナー 4 例において後区域に分布する Segment 6 の動脈 (A6) と Segment 7 の動脈 (A7) の分岐部近傍から前区域に分布する動脈 (A8) が分岐する症例を認めた (図 13)。動脈吻合を一本の吻合にするために前区域の動脈を切離した 2 例では HAT の合併を認めなかった (図 14)。これらの症例ではおそらく切離した前区域の動脈が比較的細い前区域動脈の分枝であったことと前区域の門脈血流は保たれていたことから、いずれのドナーにおいても術後残肝の虚血に伴う合併症を認めなかった。残りの 2 例のレシピエントでは前区域の動脈を温存し、A6 と A7 を別々に

吻合した（図 15）、うち 1 例では A6 が非常に細かったため、A7 のみ吻合し、後区域グラフトの血流を確保可能であった。この 2 例では両症例とも術後 HAT を発症した。

15) 後区域グラフトの中で Segment 6 と Segment 7 の門脈を別々に吻合した症例で術後門脈血栓症の合併は認めなかった

門脈解剖破格に関連して、Segment 6 と Segment 7 に分布する門脈が別々に分岐していたため、それぞれの吻合が必要であった症例を 2 例認めたが、いずれの症例においても術後門脈血栓症を認めなかった。これらいずれの症例においても凍結保存同種血管（ホモグラフト）[52]を用いて門脈形成を行い、2 穴の血管を 1 穴として門脈吻合を行った。このことが術後門脈血栓症予防に寄与したと考えられる。

16) 後区域グラフトの中で Segment 6 と Segment 7 の胆管を別々に吻合した症例で術後胆管合併症の発生頻度が高い

Segment 6 と Segment 7 の動脈の別々の吻合が HAT のリスクであったことか

ら Segment 6 と Segment 7 の胆管を別々に吻合することによる術後胆管合併症のリスクを評価した。後区域グラフト症例において 5 例では胆管が 2 穴、2 例では 3 穴の形で胆管の吻合を行った。この計 7 例の後区域グラフトレシピエントでは、胆管合併症を 6 例（86%）と高率に認めた。

17) 後区域動脈が前区域門脈の頭側を走行する破格である、Supraportal right posterior hepatic artery は後区域グラフト採取の際の術中血管損傷のリスクである

後区域動脈の解剖破格に関連して、後区域動脈が前区域門脈の頭側を走行する破格である、Supraportal right posterior hepatic artery を 1 例において認めた（図 16、図 17） [53]。この破格においては術中、後区域動脈末梢の剥離が、前区域門脈が動脈の尾側を通るため、困難となる（図 18）。本症例においては肝離断を先行することにより、胆管切離時に動脈を一部損傷したものの、術後レシピエントに HAT などの合併症を認めなかった。

18) 後区域グラフトを用いた生体肝移植の系統的文献検索

系統的文献検索により後区域グラフトを用いた生体肝移植に関する報告を本

報告に加えて 4 報告認めた(表 12) [38-41, 54]。本報告と合わせて 66 例の後区域グラフトを用いた生体肝移植が報告されている。ドナー手術に関しては術後死亡例はなく、術後重症合併症と軽症合併症の頻度はそれぞれ 6%と 29%であった。一方、レシピエント手術に関しては重症合併症の頻度が 29%であり、術後死亡率は 6%であった。

4. 考察

本研究では、体重関連因子を使わない場合、年齢、CT 画像をもとに計算した胸郭の幅、人種（アジア人 vs. 白色人種）が独立して肝容積と相関することを見出した。これらの 3 つの変数を用いた予測式は、他の既存の BSA あるいは体重を用いた予測式と比較して、最も正確に健常人の TLV を推定することができた。また生体肝移植レシピエントにおいてはこの新しい SLV 予測式から計算された必要肝容積が他の既存の計算式から算出した必要肝容積と比較して予測精度に優れていた。また、後区域グラフトを用いた生体肝移植の術後生存率や死亡率は右肝グラフトを用いた生体肝移植と比較して、遜色ない結果であった。後区域グラフト採取はその技術的難易度からより長い手術時間を要し、わずかにドナー術後合併症の頻度が右肝グラフト採取と比較して高かった。しかしながら、ドナー手術後の Total bilirubin ピーク値と PT ピーク値から評価した術後肝予備能は後区域グラフトの方が右肝グラフトと比較して保たれていた。ドナーの後区域動脈と胆管の解剖破格の有無を術前に十分評価することにより、レシピエント術後合併症リスクを低減できる可能性が示唆された。また、系統的文献検索により、後区域グラフトを用いた生体肝移植は安全に施行であるこ

とが確認された。これらの結果は正確なレシピエントの必要肝容積を計算することによるドナー切除肝容積の減少と、術式の制約に起因する過剰なドナー肝切除を予防することで、ドナー安全性の向上に寄与すると考えられた。

本研究では胸郭の幅という新しい指標を SLV 計算式の変数として用いた。まず肝容積と相関する因子を検索するために、肝臓の容積は他の臓器、例えば腎臓あるいは肺、の容積と相関するのではないかという仮説を立てた。肺の容積や胸郭の容積を正確に測定することは技術的に困難であったため、代わりに CT の scout image を用いて胸郭の幅を測定し、変数として用いた。他の可能性のある変数としては胸囲などが挙げられ、体重、BSA、そして TLV と相関する可能性は考えられる。これらの他の項目を評価するためには健常人を対象として前向きに測定・評価していく必要がある。

人種毎に肝容積が異なる可能性があることは過去の報告から推測されており、各国からそれぞれ異なる SLV 計算式が発表されていることもその可能性を支持している [55, 56]。アジア人と白色人種では体格が異なることは明白であり [57, 58]、本研究においても身長、体重、BSA、BMI を含めたすべての身体関連項目が日本人とスイス人では異なっていた (表 1)。その結果、TLV も日本人とスイス人では大きく異なっていた。これらの結果から、人種を SLV 予測式の変数の

一つとして用いるという着想に至った。多重線形回帰分析でこの人種という変数は独立して TLV と相関していた。この結果は西洋人と東洋人において TLV 予測式は異なるべきであることを示唆している。今回開発した新しい TLV 予測式が健常人の validation グループにおいて過去に報告されている既存の TLV 予測式よりも予測精度に優れていたことは、人種を TLV 予測式に変数として含めていたことが理由の一つである可能性がある。さらに、中国、韓国、ドイツなど各国がそれぞれ独自の TLV 計算式を報告していることを考慮すると、肝臓の容積は比較的より小さい人種ごとに異なる可能性がある [10]。また黒色人種は大きく異なる可能性がある。従って、本報告の計算式は複数の国から異なる人種の症例を集めた国際データベースにより検証する必要があると考えられる。

年齢は本研究の対象症例においては独立した TLV と相関する因子であったが、この結果は既存の複数の報告と合致する [12, 19, 21]。しかしながら、既存の TLV 計算式の多くは年齢を変数として考慮していない [16]。このことはおそらく既存の計算式は比較的若い健常人を対象として作成されていることが原因の一つであると考えられる。実際、日本人ドナー候補者のみを対象として解析した場合、年齢は TLV と有意に相関する変数ではなかった [14]。Vauthey ら [12]

の多施設共同研究では、年齢は独立して TLV と相関する変数であり、その相関係数は-2.26/年と本研究の結果 (-3.61/年) と類似した結果であった。しかしながら、Vauthery ら [12] は年齢による影響は小さく、無視することができると結論付け、最終計算式には年齢を変数として含めていない。本研究においても相関係数は-3.61/年とその影響は大きくはなかったが、もし例えば健康な 20 代と 80 代を比較した場合、その差は肝容積にして 200 cm^3 ほどにもなる。もしこの計算式を生体肝移植のみに適用するのであれば、生体肝移植は比較的若年成人を対象としているため、必ずしも年齢を変数として考慮する必要はない [25, 30]。しかしながら、この SLV 予測式を通常肝切除にも適用する場合は、この年齢による差を無視できないと考えられる。実際、近年この SLV という概念は肝腫瘍に対する肝切除においても TLV に代わる指標として、術後肝不全リスク予測に有用であると報告されている [59-61]。欧米の肝切除専門施設においても TLV ではなく SLV が多くの施設で基準として用いられている。肝移植レシピエント同様、悪性腫瘍に対する肝切除を行う患者においては悪性腫瘍そのもの起因する体重減少や術前化学療法に伴う体重減少を認めることが多いため、本予測式はこのような状況下でも有用であると考えられる [62, 63]。近年の外科技術の進歩により、肝切除の安全性は飛躍的に向上し、肝機能不良例や病状が進

行した症例に対しても外科手術が積極的に行われてきている[64-69]。結果として高齢者に対する肝切除は近年増加傾向にある [70-72]。このような事実からも SLV 予測式には年齢は含める必要があると考えられる。

グラフト容積不足に伴う *small-for-size syndrome* は手術手技や術後合併症など複数の要因に伴って発症するため、生体肝移植レシピエントの必要肝容積を正確に予測することは困難である [42]。レシピエントの生体肝移植後の TLV はウイルス感染等により影響を受けるため、必要肝容積の予測に用いることはできない。また、肝切除後の肝臓の容積は TLV の 100%までは回復しないことが報告されている [73-75]。本研究において術後 PT 値の回復が生体肝移植レシピエントの必要肝容積の予測に有用である可能性が示唆された。一方、血清 Total bilirubin 値は肝切除術後の肝不全予測因子として知られている[76-78]が、グラフト重量とは相関を認めなかった。この結果はおそらく生体肝移植後の血清 bilirubin 値は他の要因、たとえば急性拒絶、胆管狭窄、肝炎ウイルスなどにより大きく影響を受けることに起因していると考えられる。

本研究では、前述の生体肝移植後の PT 値の回復は、Urata らの式[9]を用いた GV/SLV や GV/BW と比較して、新しい式を用いた GV/SLV と最もよく関連した。また Urata らの計算式は BSA、つまり体重に基づいて SLV を算出すること

から、生体肝移植レシピエントの必要肝容積を新しい式と比較して概して大きく見積もる傾向を認めた (図 9)。生体肝移植レシピエントは多量の腹水や浮腫を合併していることが多く、体重が増えていることが多い、そのため実際よりも BSA の推定値が大きくなり、結果として BSA や体重に基づいて計算された必要肝容積は大きく算出されてしまう。これらの結果は新しい SLV 計算式が最もよく生体肝移植レシピエントの必要肝容積と相関しており、肝容積に基づいたドナーの適応拡大につながると同時に、ドナーの安全性の向上に寄与すると考えられる。

この SLV に関する研究のパラダイムシフトは、健常人の SLV の計算には体重という変数が有用であったが、病的状態にある患者においては必ずしも信頼度が高くないということである。また、BSA を推定する計算式もこの健常人を対象として開発され、体重を変数として用いていることから、同様に担癌患者では信頼度が高くない可能性がある[22, 23]。複数種において胸囲が体重と相関することが報告されており、ゾウなど各種毎に異なる BSA 計算式が報告されている [79, 80]。そのため、胸囲や本論文の胸郭の幅をもとに BSA を推定する計算式を開発することは抗がん剤の投与量の決定などに有用である可能性がある [81]。

一方、後区域グラフトに関しては当科が生体肝移植ドナーの適応を拡大する目的で世界に先駆けてその有用性を報告した [36, 37]。2001 年に世界初の症例を報告して以降、表 12 に示したように世界で最も多い症例数の後区域グラフトを用いた生体肝移植を行ってきた。特にアジア地域から後区域グラフトを用いた生体肝移植の安全性に関して複数報告されているが、いずれの報告も症例数が概して少ない [40, 41]。このことはおそらく後区域グラフトの適応となる症例が比較的稀であることと、その技術的な難易度に起因していると考えられる。この技術的な難易度は過体重症例の頻度の高い西洋諸国においてはさらに大きな問題である可能性がある [82]。

合併症率は後区域グラフトを用いた生体肝移植において右肝グラフトを用いた症例と比較して、ドナー・レシピエントともにわずかに頻度が高かった。しかしながら、術後のドナーの肝予備能は後区域グラフトの方で保たれており、入院期間や死亡率に関してドナー・レシピエントともに右肝グラフトと比較して相違なかった。右肝グラフト採取は他の種類のグラフトと比較して一般的に肝切除量が多くなるため、ドナー肝不全などの重症な術後合併症の頻度が高いことが知られている [83-86]。実際、本研究において前区域の鬱血と長い肝阻血時間によるものと考えられる術後肝酵素の上昇とわずかな胆汁漏の頻度の増加

を後区域グラフトドナーでは認めたが、ドナーの術後残肝容積と肝予備能という観点からは明らかに右肝グラフトと比較して後区域グラフトドナーの方が優れていた。このことは後区域グラフトを選択することがドナー術後肝不全などの重症な合併症リスクの低下につながる可能性が高く、後区域グラフト採取が右肝グラフト採取と比較してドナーの安全性の高い術式であることを示している。従って、後区域グラフトを用いた生体肝移植は、特に右肝グラフト採取により残肝容積の小さくなってしまいうドナーにおいて選択されるべき術式であると考えられた。

後区域グラフトを用いた生体肝移植において、肝臓解剖に特に注意すべきであるということは既に複数報告されている。Hwang ら[38]が最初に門脈の分岐パターンが後区域グラフト採取では特に重要であることを報告した。さらに、Yoshizumi ら[41]も通常門脈と胆管の分岐パターンは後区域グラフト採取には適していないと結論づけている。当科においては後区域胆管解剖の他には門脈、動脈、静脈を含めた血管解剖に関して特別な適応基準なく後区域グラフトを用いた生体肝移植を行ってきた。HAT の頻度が後区域グラフトを用いたレシピエントにおいて右肝グラフトを用いたレシピエントと比較して有意に高かったことから、動脈解剖に関して本研究では詳細な解析を行った。後区域動脈の動脈

径は数 mm 程度と非常に細く、血管径に関する検討を行うことは困難であったが、後区域動脈が Segment 6 と Segment 7 に分岐した末梢で切離・吻合した場合に HAT の発生頻度が高くなることを見出した。この結果は、Segment 6 と Segment 7 が分岐した末梢で切離・吻合を行う必要のある症例、つまり、前区域に分布する動脈の分枝が後区域動脈の分岐部付近から分岐する症例、においては特別な注意が必要であることを示唆している（表 13）。これらの症例においては図 14 に示したような、前区域の動脈を切離することによる後区域動脈の吻合の 1 本化が必要となる可能性がある。門脈解剖の破格が当院の症例において重要な意味をもたなかったことは、おそらく凍結保存同種血管を用いて血管形成を行い、後区域門脈の 1 本化を行ったことに起因している可能性がある。

Surpraportal right posterior hepatic artery、つまり後区域動脈が前区域門脈の頭側を走行する、動脈解剖の破格は胆管癌に対する拡大左葉切除症例の解析を通して最初に報告された [87]。報告ではこの動脈の解剖破格の頻度は 11.8%と報告されている。後区域グラフトのドナー手術においては前区域門脈を術中切離することができないため、その技術的な難易度はさらに増していると考えられる。従って、この動脈解剖破格に関しては後区域グラフトの不適合となると考えられた (表 13)。

後区域胆管は左右の胆管と比較して径が細いことから、後区域グラフトを用いた生体肝移植ではレシピエント術後胆管合併症の頻度が高くなると予想していた [46]。レシピエントの術後胆汁漏と胆管狭窄の頻度は後区域グラフトと右肝グラフトで有意な差を認めなかったが、後区域グラフトにおいて 2 穴以上の胆管吻合が必要だった症例に有意に胆管合併症が高率であった。この結果より、後区域胆管の分岐部が前区域胆管の右肝管からの分岐部と近く、後区域胆管の 1 穴での切離・吻合が困難であると予測される症例では、胆管合併症の頻度が高くなるため、相対的な非適応として後区域グラフトを用いた生体肝移植は限定的に行われるべきであると考えられた (表 13)。他方ドナーの術後胆汁漏は後区域グラフト症例において右肝グラフト症例と比較して高頻度であった。このことはおそらく通常の肝切除に関する報告と同様に離断面積が後区域グラフト採取において右肝グラフト採取よりも広いことに起因していると考えられた [88]。しかしながら、胆汁漏はいずれも軽症であり、再手術が必要であった症例は 1 例のみであった。

系統的文献検索を行った結果の解析では後区域グラフトを用いた生体肝移植におけるドナーの術後合併症率は 35%であり、うち重症な合併症率は 6%であり、術後死亡例は認めなかった。この合併症率は右肝グラフト採取に関する報

告と遜色ない結果である [83-86]。レシピエントに関しては、29%で重症な術後合併症を合併し、周術期死亡率は 6%であった。この結果も右肝グラフトを用いた生体肝移植に関する報告と遜色ない結果である[89-91]。この結果は後区域グラフトを用いた生体肝移植の安全性を示しており、ドナーの残肝予備能の温存による安全性の向上という観点から推奨されるべき術式であると考えられた。また表 13 に示したような解剖学的破格に基づいた適応の決定が術後成績の向上に寄与する可能性があると考えられた。

SLV に関する研究の限界の一つとして、潜在性の脂肪肝の存在が挙げられる。脂肪肝は肝容積に影響を与えることが報告されているが、肝生検は本研究の対象症例に対しては原則行われていない[92, 93]。肝生検にも出血など一定の合併症のリスクがあるため全例に対して行うことは困難である。この問題は肝切除を行った症例や剖検症例の肝容積を用いた解析で研究していく必要があると考えられる。

また、生体肝移植レシピエントの術前後の胸郭の幅を測定することにより、胸郭の幅が腹腔内環境により影響を受けないと結論づけたが、わずかではあるものの 0.5cm 程度の有意な変化は認めている。この変化は日々の体重の変化同様小さい影響であり、誤差の範囲として無視できると考えている。しかしなが

ら、この新しい計算式の巨大肝腫瘍症例や両側多量胸水のある症例での検証は行っていない。この問題も本研究の制約の 1 つとして今後様々な病状の患者を対象として検証していくべき内容であると考えている。また肺容積そのものを測定することによりその精度が向上する可能性がある。

今回の新しい式を今後より多くの生体肝移植レシピエントで検証すると同時に、術後合併症、死亡率との関係を解析し、グラフト重量のカットオフ値の設定を検討する。また当科で用いている凍結保存同種血管による肝静脈再建の有無と必要肝容積の関係も検討していく。同時に後区域グラフトを用いた生体肝移植を行っている国内他施設に協力を依頼し、今回得られた解剖学的注意点の検証を検討していく予定である。

引用文献

1. Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, Matsunami H, Ikegami T, Nakazawa Y, Kiyosawa K, Ichida T. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet* 343:1233-1234,1994.
2. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 3:108-118,2014.
3. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 13:e11-22, 2012.
4. Chen CL, Fan ST, Lee SG, Makuuchi M, Tanaka K. Living-donor liver transplantation: 12 years of experience in Asia. *Transplantation* 75:S6-11,2003.
5. Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K, Makuuchi M, Satomi S, Sugimachi K, Tanaka K, Monden M; Japanese Liver Transplantation Society. Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet* 362:687-690,2003.
6. Chan SC, Fan ST, Chok KS, Sharr WW, Dai WC, Fung JY, Chan KY, Balsarkar DJ, Lo CM. Increasing the recipient benefit/donor risk ratio by lowering the

- graft size requirement for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 18:1078-1082,2012.
7. Uemura T, Wada S, Kaido T, Mori A, Ogura Y, Yagi S, Fujimoto Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, Okajima H, Uemoto S. How far can we lower graft-to-recipient weight ratio for living donor liver transplantation under modulation of portal venous pressure? *Surgery* 159:1623-1630,2016.
 8. DeLand FH, North WA. Relationship between liver size and body size. *Radiology* 91:1195-1198,1968.
 9. 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* 21:1317-1321,1995.
 10. Pomposelli JJ, Tongyoo A, Wald C, Pomfret EA. Variability of standard liver volume estimation versus software-assisted total liver volume measurement. *Liver Transpl* 18:1083-1092,2012.
 11. Heinemann A, Wischhusen F, Püschel K, Rogiers X. Standard liver volume in the Caucasian population. *Liver Transpl Surg* 5:366-368,1999.
 12. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM,

- Lerut J, Materne R, Wang X, Encarnacion A, Herron D, Mathey C, Ferrari G, Charnsangavej C, Do KA, Denys A. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl* 8:233-240,2002.
13. Yoshizumi T, Gondolesi GE, Bodian CA, Jeon H, Schwartz ME, Fishbein TM, Miller CM, Emre S. A simple new formula to assess liver weight. *Transplant Proc* 35:1415-1420,2003.
14. Hashimoto T, Sugawara Y, Tamura S, Hasegawa K, Kishi Y, Kokudo N, Makuuchi M. Estimation of standard liver volume in Japanese living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol* 21:1710-1713,2006.
15. Fu-Gui L, Lu-Nan Y, Bo L, Yong Z, Tian-Fu W, Ming-Qing X, Wen-Tao W, Zhe-Yu C. Estimation of standard liver volume in Chinese adult living donors. *Transplant Proc* 41:4052-4056,2009.
16. Poovathumkadavil A, Leung KF, Al Ghamdi HM, Othman Iel H, Meshikhes AW. Standard formula for liver volume in Middle Eastern Arabic adults. *Transplant Proc* 42:3600-3605,2010.
17. Lin XZ, Sun YN, Liu YH, Sheu BS, Cheng BN, Chen CY, Tsai HM, Shen CL. Liver volume in patients with or without chronic liver diseases.

Hepatology 45:1069-1074,1998.

18. Yu HC, You H, Lee H, Jin ZW, Moon JI, Cho BH. Estimation of standard liver volume for liver transplantation in the Korean population. *Liver Transpl* 10:779-783,2004.
19. Choukèr A, Martignoni A, Dugas M, Eisenmenger W, Schauer R, Kaufmann I, Schelling G, Löhe F, Jauch KW, Peter K, Thiel M. Estimation of liver size for liver transplantation: the impact of age and gender. *Liver Transpl* 10:678-685,2004.
20. Chan SC, Liu CL, Lo CM, Lam BK, Lee EW, Wong Y, Fan ST. Estimating liver weight of adults by body weight and gender. *World J Gastroenterol* 12:2217-2222,2006.
21. Yuan D, Lu T, Wei YG, Li B, Yan LN, Zeng Y, Wen TF, Zhao JC. Estimation of standard liver volume for liver transplantation in the Chinese population. *Transplant Proc* 40:3536-3540,2008.
22. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* 5:303-311,1989.
23. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*

- 317:1098,1987.
24. Makuuchi M, Kawasaki S, Noguchi T, Hashikura Y, Matsunami H, Hayashi K, Harada H, Kakazu T, Takayama T, Kawarasaki H. Donor hepatectomy for living related partial liver transplantation. *Surgery* 113:395-402,1993.
 25. Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kaneko J, Ohkubo T, Matsui Y, Kokudo N. Living donor liver transplantation in adults: recent advances and results. *Surgery* 132:348-352,2002.
 26. Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Ohkubo T, Matsui Y, Imamura H, Kokudo N. Living-donor liver transplantation in adults: Tokyo University experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 10:1-4,2003.
 27. Soejima Y, Shirabe K, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Ikegami T, Ninomiya M, Harada N, Ijichi H, Maehara Y. Left lobe living donor liver transplantation in adults. *Am J Transplant* 12:1877-1885,2012.
 28. Wachs ME, Bak TE, Karrer FM, Everson GT, Shrestha R, Trouillot TE, Mandell MS, Steinberg TG, Kam I. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. *Transplantation* 66:1313-1316,1998.
 29. Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, Sano K, Makuuchi M. Tailoring the type of

- donor hepatectomy for adult living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 5:1694-1703,2005.
30. Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation: present status and recent advances. *Br Med Bull* 75-76:15-28,2006.
 31. Akamatsu N, Sugawara Y, Nagata R, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Adult right living-donor liver transplantation with special reference to reconstruction of the middle hepatic vein. *Am J Transplant* 14:2777-2787,2014.
 32. Akamatsu N, Kokudo N. Living Liver Donor Selection and Resection at the University of Tokyo Hospital. *Transplant Proc* 48:998-1002,2016.
 33. Muzaale AD, Dagher NN, Montgomery RA, Taranto SE, McBride MA, Segev DL. Estimates of early death, acute liver failure, and long-term mortality among live liver donors. *Gastroenterology* 142:273-280,2012.
 34. Surman OS, Hertl M. Liver donation: donor safety comes first. *Lancet* 362:674-675,2003.
 35. Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H, Kaneko J, Ohkubo T. Safe donor hepatectomy for living related liver transplantation. *Liver Transpl* 8:58-

- 62,2002.
36. Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Mizuta K, Kawarasaki H, Imamura H, Hashizume K. Liver transplantation using a right lateral sector graft from a living donor to her granddaughter. *Hepatogastroenterology* 48:261-263,2001.
 37. Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H, Kaneko J. Right lateral sector graft in adult living-related liver transplantation. *Transplantation* 73:111-114,2002
 38. Hwang S, Lee SG, Lee YJ, Park KM, Kim KH, Ahn CS, Sung KB, Moon DB, Ha TY, Kim KK, Kim YD. Donor selection for procurement of right posterior segment graft in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 10:1150-1155,2004.
 39. Marubashi S, Nagano H, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Doki Y, Mori M. Donor hepatectomy for living donor liver transplantation: learning steps and surgical outcome. *Dig Dis Sci* 56:2482-2490,2011.
 40. Kim BW, Xu W, Wang HJ, Park YK, Lee K, Kim MW. Volumetry-based selection of right posterior sector grafts for adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 17:1046-1058,2011.

41. Yoshizumi T, Ikegami T, Kimura K, Uchiyama H, Ikeda T, Shirabe K, Maehara Y. Selection of a right posterior sector graft for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 20:1089-1096,2014.
42. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant* 5:2605-2610,2005.
43. Kokudo T, Hasegawa K, Arita J, Yamamoto S, Kaneko J, Akamatsu N, Sakamoto Y, Makuuchi M, Sugawara Y, Kokudo N. Use of a right lateral sector graft in living donor liver transplantation is feasible, but special caution is needed with respect to liver anatomy. *Am J Transplant* 16:1258-1265,2016.
44. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205-213,2004.
45. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, Fan ST, Yokoyama Y, Crawford M, Makuuchi M, Christophi C, Banting S, Brooke-Smith M, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Nimura Y, Figueras J, DeMatteo RP, Büchler MW, Weitz J. Bile

- leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 149:680-688,2011.
46. Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Akamatsu N, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Makuuchi M. Biliary complications in right lateral sector graft live donor liver transplantation. *Transpl Int* 21:332-339,2008.
47. Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kokudo N, Makuuchi M, Mizuta K. Prediction of hepatic artery thrombosis by protocol Doppler ultrasonography in pediatric living donor liver transplantation. *Abdom Imaging* 29:603-605,2004.
48. Kokudo T, Hasegawa K, Uldry E, Matsuyama Y, Kaneko J, Akamatsu N, Aoki T, Sakamoto Y, Demartines N, Sugawara Y, Kokudo N, Halkic N. A new formula for calculating standard liver volume for living donor liver transplantation without using body weight. *J Hepatol* 63:848-854,2015.
49. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 31:864-871,2000.

50. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124:91-96,2003.
51. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso D, Colla G, Testa R. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 52:134-139,2003.
52. Sugawara Y, Makuuchi M, Tamura S, Matsui Y, Kaneko J, Hasegawa K, Imamura H, Kokudo N, Motomura N, Takamoto S. Portal vein reconstruction in adult living donor liver transplantation using cryopreserved vein grafts. *Liver Transpl* 12:1233-1236,2006.
53. Kokudo T, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Pitfall of right lateral sector graft procurement: supraportal right posterior hepatic artery. *Transplantation* 96:e89-91,2013.
54. Kokudo T, Hasegawa K, Arita J, Yamamoto S, Kaneko J, Akamatsu N,

- Sakamoto Y, Makuuchi M, Sugawara Y, Kokudo N. Use of a right lateral sector graft in living donor liver transplantation is feasible, but special caution is needed with respect to liver anatomy. *Am J Transplant* 16:1258-1265,2016.
55. Johnson TN, Tucker GT, Tanner MS, Rostami-Hodjegan A. Changes in liver volume from birth to adulthood: a meta-analysis. *Liver Transpl* 11:1481-1493,2005.
56. Tongyoo A, Pomfret EA, Pomposelli JJ. Accurate estimation of living donor right hemi-liver volume from portal vein diameter measurement and standard liver volume calculation. *Am J Transplant* 12:1229-1239,2012.
57. Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S. Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. *Obes Rev* 3:141-146,2002.
58. Watanabe T, Tsujino I, Konno S, Ito YM, Takashina C, Sato T, Isada A, Ohira H, Ohtsuka Y, Fukutomi Y, Nakamura H, Kawagishi Y, Okada C, Hizawa N, Taniguchi M, Akasawa A, Nishimura M. Association between Smoking Status and Obesity in a Nationwide Survey of Japanese Adults. *PLoS One* 11:e0148926,2016.

59. Ribero D, Amisano M, Bertuzzo F, Langella S, Lo Tesoriere R, Ferrero A, Regge D, Capussotti L. Measured versus estimated total liver volume to preoperatively assess the adequacy of the future liver remnant: which method should we use? *Ann Surg* 258:801-806,2013.
60. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Wei SH, Huang SY, Gupta S, Wallace MJ, Vauthey JN. Portal vein embolization improves rate of resection of extensive colorectal liver metastases without worsening survival. *Br J Surg* 100:1777-1783,2013.
61. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, Gupta S, Wallace MJ, Vauthey JN. Safety and efficacy of portal vein embolization before planned major or extended hepatectomy: an institutional experience of 358 patients. *J Gastrointest Surg* 18:45-51,2014.
62. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia-- pathophysiology and management. *J Gastroenterol* 48:574-594,2013.
63. Dy GK, Adjei AA. Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA Cancer J Clin* 63:249-279,2013.
64. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Hepatectomy

- for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 229:322-330,1999.
65. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 138:1198-1206,2003.
66. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Aoki T, Sano K, Minagawa M, Sugawara Y, Makuuchi M. Single and multiple resections of multiple hepatic metastases of colorectal origin. *Surgery* 135:508-517,2004.
67. Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S, Shindoh J, Takemura N, Aoki T, Sakamoto Y, Makuuchi M, Sugawara Y, Kokudo N. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. *J Hepatol* 61:583-588,2014.
68. Kokudo T, Hasegawa K, Amikura K, Uldry E, Shirata C, Yamaguchi T, Arita J, Kaneko J, Akamatsu N, Sakamoto Y, Takahashi A, Sakamoto H, Makuuchi M, Matsuyama Y, Demartines N, Malagó M, Kokudo N, Halkic N. Assessment of Preoperative Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma - The Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) Grade. *PLoS One*

- 11:e0159530,2016.
69. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Kaneko S, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol* 65:938-943,2016.
 70. Tzeng CW, Cooper AB, Vauthey JN, Curley SA, Aloia TA. Predictors of morbidity and mortality after hepatectomy in elderly patients: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB* 16:459-468,2014.
 71. Wang WL, Zhu Y, Cheng JW, Li MX, Xia JM, Hao J, Yu L, Lv Y, Wu Z, Wang B. Major hepatectomy is safe for hepatocellular carcinoma in elderly patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 26:444-451,2014.
 72. Kenjo A, Miyata H, Gotoh M, Kitagawa Y, Shimada M, Baba H, Tomita N, Kimura W, Sugihara K, Mori M. Risk stratification of 7,732 hepatectomy cases in 2011 from the National Clinical Database for Japan. *J Am Coll Surg* 218:412-422,2014.
 73. Aoki T, Imamura H, Matsuyama Y, Kishi Y, Kobayashi T, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Convergence process of volumetric liver regeneration

- after living-donor hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 15:1594-1601,2011.
74. Millet G, Truant S, Leteurtre E, Hebbar M, Zerbib P, Huet G, Boleslawski E, Pruvot FR. Volumetric analysis of remnant liver regeneration after major hepatectomy in bevacizumab-treated patients: a case-matched study in 82 patients. *Ann Surg* 256:755-761,2012.
75. Truant S, Bouras AF, Petrovai G, Buob D, Ernst O, Boleslawski E, Hebbar M, Pruvot FR. Volumetric gain of the liver after major hepatectomy in obese patients: a case-matched study in 84 patients. *Ann Surg* 258:696-702,2013.
76. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C, Banting S, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Yokoyama Y, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Capussotti L, Büchler MW, Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 149:713-724,2011.
77. Roberts KJ, Bharathy KG, Lodge JP. Kinetics of liver function tests after a hepatectomy for colorectal liver metastases predict post-operative liver failure as defined by the International Study Group for Liver Surgery. *HPB* 15:345-

- 351,2013.
78. Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Sugawara G, Ando M, Nagino M. Predictive power of prothrombin time and serum total bilirubin for postoperative mortality after major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. *Surgery* 155:504-511,2014.
 79. McMahon T. Size and shape in biology. *Science* 179:1201-1204,1973.
 80. Sreekumar KP, Nirmalan G. Estimation of the total surface area in Indian elephants (*Elephas maximus indicus*). *Vet Res Commun* 14:5-17,1990.
 81. Kouno T, Katsumata N, Mukai H, Ando M, Watanabe T. Standardization of the body surface area (BSA) formula to calculate the dose of anticancer agents in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 33:309-313,2003.
 82. Kirby JB, Liang L, Chen HJ, Wang Y. Race, place, and obesity: the complex relationships among community racial/ethnic composition, individual race/ethnicity, and obesity in the United States. *Am J Public Health* 102:1572-1578,2012.
 83. Iwasaki J, Iida T, Mizumoto M, Uemura T, Yagi S, Hori T, Ogawa K, Fujimoto Y, Mori A, Kaido T, Uemoto S. Donor morbidity in right and left hemiliver

- living donor liver transplantation: the impact of graft selection and surgical innovation on donor safety. *Transpl Int* 27:1205-1213,2014.
84. Patel S, Orloff M, Tsoulfas G, Kashyap R, Jain A, Bozorgzadeh A, Abt P. Living-donor liver transplantation in the United States: identifying donors at risk for perioperative complications. *Am J Transplant* 7:2344-2349,2007.
85. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, Fisher RA, Emond JC, Koffron AJ, Pruett TL, Olthoff KM; A2ALL Study Group. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 135:468-476,2008.
86. Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S, Yanaga K, Monden M, Kiyosawa K; Japanese Liver Transplantation Society. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation* 88:110-114,2009.
87. Yoshioka Y, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Nagino M. "Supraportal" right posterior hepatic artery: an anatomic trap in hepatobiliary and transplant surgery. *World J Surg* 35:1340-1344,2011.
88. Yoshioka R, Saiura A, Koga R, Seki M, Kishi Y, Yamamoto J. Predictive factors

- for bile leakage after hepatectomy: analysis of 505 consecutive patients. *World J Surg* 35:1898-1903,2011.
89. Wan P, Yu X, Xia Q. Operative outcomes of adult living donor liver transplantation and deceased donor liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 20:425-436,2014.
90. Freise CE, Gillespie BW, Koffron AJ, Lok AS, Pruett TL, Emond JC, Fair JH, Fisher RA, Olthoff KM, Trotter JF, Ghobrial RM, Everhart JE; A2ALL Study Group. Recipient morbidity after living and deceased donor liver transplantation: findings from the A2ALL Retrospective Cohort Study. *Am J Transplant* 8:2569-2579,2008.
91. Morioka D, Egawa H, Kasahara M, Ito T, Haga H, Takada Y, Shimada H, Tanaka K. Outcomes of adult-to-adult living donor liver transplantation: a single institution's experience with 335 consecutive cases. *Ann Surg* 245:315-325,2007.
92. Siriwardana RC, Chan SC, Chok KS, Lo CM, Fan ST. Effects of the liver volume and donor steatosis on errors in the estimated standard liver volume. *Liver Transpl* 17:1437-1442,2011.
93. Hashimoto T, Makuuchi M. Transplantation: Liver steatosis and errors in

estimation of standard liver volume. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8:667-668,2011.

表 1. アジア人と白色人種の背景因子の比較

	アジア人 (n=180)	白色人種(n=160)	P 値
年齢 *	39.4 (20—65)	56.5 (19—90)	$P < 0.001$
性別 (M/F)	78/102	71/89	$P = 0.847$
体重 (kg)	58.5 (38—85)	73.3 (40—105)	$P < 0.001$
身長 (cm)	164 (146—184)	169 (146—189)	$P < 0.001$
BSA (m ²)**	1.63 (1.24—2.03)	1.83 (1.37—2.30)	$P < 0.001$
BMI (kg/m ²)	21.5 (16.7—34.2)	25.6 (13.7—38.8)	$P < 0.001$
胸郭の幅 (cm)	25.4 (21.1—30.8)	27.5 (20.8—33.6)	$P < 0.001$
TLV (cm ³)	1092 (667—1629)	1622 (888—2438)	$P < 0.001$

* 平均 (範囲)

** Dubois の式 [22]: $BSA (m^2) = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.007184$

BSA: body surface area (体表面積), BMI: body mass index, TLV: total liver volume (全肝容積)

(転載許可を得て、文献 48 から引用)

表 2. 肝容積と各背景因子の一次相関

	決定係数 (R ²)	P 値
年齢	0.056	<i>P</i> < 0.001
性別 (1 = 男性、0 = 女性)	0.103	<i>P</i> < 0.001
体重 (kg)	0.530	<i>P</i> < 0.001
身長 (cm)	0.291	<i>P</i> < 0.001
BSA (m ²)*	0.530	<i>P</i> < 0.001
BMI (kg/m ²)	0.312	<i>P</i> < 0.001
胸郭の幅 (cm)	0.428	<i>P</i> < 0.001
人種 (1 = アジア人種、0 = 白色人種)	0.539	<i>P</i> < 0.001

* Dubois の式 [22]: BSA (m²)= 体重 (kg)^{0.425} ×身長 (cm)^{0.725}×0.007184
BSA: body surface area (体表面積) , BMI: body mass index

表 3. 身体関連項目をそれぞれ変数として多重線形回帰分析を用いて開発した肝容積予測式

身体項目	計算式	$\sqrt{\text{PRESS}}$ の平均
胸郭の幅	$203.3 - 3.61 \times \text{年齢} + 58.7 \times \text{胸郭の幅} - 463.7 \times \text{人種}$	200.5
BSA*	$2670.1 - 1.95 \times \text{年齢} + 70.8 \times \text{性別} - 1940.5 \times \text{BSA} + 761.2 \times \text{BSA}^2 - 420.1 \times \text{人種}$	201.6
BMI	$1222.1 - 3.24 \times \text{年齢} + 210.7 \times \text{性別} + 18.8 \times \text{BMI} - 505.8 \times \text{人種}$	218.6

* Dubois の式 [22]: $\text{BSA (m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.007184$
 人種; 1 = アジア人, 0 = 白色人種, 性別; 1 = 男性, 0 = 女性
 BSA: body surface area (体表面積), BMI: body mass index, PRESS: predicted residual sum of squares

(転載許可を得て、文献 48 から引用)

表 4. 既存の SLV 計算式と validation group における実際の肝容積との差異

	SLV 予測式	$\sqrt{\text{PRESS}}$ の平均	ICC
DeLand [8] (1968)	$1020 \times \text{BSA} - 220$	309.2	0.51
Urata [9] (1995)	$706.2 \times \text{BSA} + 2.4$	291.3	0.47
Lin [17] (1998)	$13 \times \text{身長} + 12 \times \text{体重} - 1530$	254.9	0.68
Heinemann [11] (1999)	$1072.8 \times \text{BSA} - 345.7$	287.3	0.58
Vauthey [12] (2002)	$1267.28 \times \text{BSA} - 794.41$	239.0	0.73
Yoshizumi [13] (2003)	$772 \times \text{BSA}$	251.7	0.60
Yu [18] (2004)	$21.585 \times \text{体重}^{0.732} \times \text{身長}^{0.225}$	253.2	0.67
Choukèr [19] (2004)	[16-50 歳] $452 + 16.34 \times \text{体重} + 11.85 \times \text{年齢} - 166 \times \text{性別}$ (1 = 女性, 0 = 男性) [51-70 歳] $1390 + 15.94 \times \text{体重} - 12.86 \times \text{年齢}$	484.5	0.21
Hashimoto [14] (2006)	$961.3 \times \text{BSA} - 404.8$	261.0	0.61
Chan [20] (2006)	$218 + \text{体重} \times 12.3 + \text{性別} \times 51$ (0 = 女性, 1 = 男性)	393.5	0.27
Yuan [21] (2008)	$949.7 \times \text{BSA} - 247.4 - 48.3 \times \text{年齢因子}$ (1;<40,2;41-60,3;>60)	256.1	0.61
Fu-Gui [15] (2009)	$11.508 \times \text{体重} + 334.024$	367.3	0.29
Poovathumkadavil [16] (2010)	$12.26 \times \text{体重} + 555.65$	251.2	0.60
本報告 [48] (2015)	$203.3 - 3.61 \times \text{年齢} + 58.7 \times \text{胸郭の幅} - 463.7 \times \text{人種}$ (1 = アジア人, 0 = 白色人種)	171.8	0.87

PRESS: predicted residual sum of squares, ICC: intraclass correlation, BSA: Body surface area (体表面積), SLV: Standard liver volume (標準肝容積)

(転載許可を得て、文献 48 から引用)

表 5. SLV 計算式検証のための生体肝移植レシピエント対象症例の患者背景

	n=50
年齢 *	53.2 (18—65)
性別 (M/F)	22/28
体重 (kg)	60.8 (39.8—105)
身長 (cm)	163 (146—185)
BSA (m ²)	1.65 (1.31—2.23)
BMI (kg/m ²)	22.8 (17.2—32.7)
胸郭の幅 (cm)	26.8 (22.2—31.9)
Model for end-stage liver disease (MELD) score	16.1 (6—38)
Child-Pugh 分類 B/C	17/33
Urata らの式を用いた SLV (cm ³)	1167 (924—1578)
新しい式を用いた SLV (cm ³)	1081 (749—1391)
グラフト重量 (g)	515 (337—775)
入院日数	54.0 (27—183)
術後死亡	なし

* 平均 (範囲)

BSA: body surface area (体表面積), BMI: body mass index, SLV: standard liver volume (標準肝容積)

(転載許可を得て、文献 48 から引用)

表 6. 後区域グラフトドナーと右肝グラフトドナーの患者背景の比較

	後区域グラフト(n = 28)	右肝グラフト(n = 251)	P 値
年齢*	40 (30—49)	36 (27—48)	<i>P</i> = 0.271
性別 (M/F)**	17/11 (61/39)	106/145 (42/58)	<i>P</i> = 0.063
体重 (kg)	66 (56—74)	56 (49—63)	<i>P</i> < 0.001
身長 (cm)	168 (161—174)	162 (157—170)	<i>P</i> = 0.006
BMI (kg/m ²)	23.1 (21.2—25.5)	21.0 (19.4—23.0)	<i>P</i> < 0.001

* 中央値 (四分位範囲), **人数 (%)
 BMI, body mass index

(転載許可を得て、文献 43 から引用)

表 7. 後区域グラフトドナーと右肝グラフトドナーの手術成績の比較

	後区域グラフト(n = 28)	右肝グラフト(n = 251)	P 値
手術時間 (分) *	565 (525—633)	455 (415—505)	$P < 0.001$
肝阻血時間 (分)	100 (85—121)	65 (54—75)	$P < 0.001$
出血量 (ml)	558 (407—768)	368 (245—518)	$P < 0.001$
肝容積 (g)	483 (444—523)	600 (540—676)	$P < 0.001$

* 中央値 (四分位範囲)

(転載許可を得て、文献 43 から引用)

表 8 後区域グラフトドナーと右肝グラフトドナーの術後肝機能の比較

	後区域グラフト (n = 28)	右肝グラフト (n = 251)	P 値
AST ピーク値 (IU/L)*	295 (240—422)	196 (155—249)	$P < 0.001$
ALT ピーク値 (IU/L)	396 (294—485)	185 (142—246)	$P < 0.001$
Total bilirubin ピーク値 (mg/dL)	1.8 (1.3—2.3)	2.2 (1.7—2.9)	$P = 0.004$
PT ピーク値 (PT-INR)	1.43 (1.31—1.65)	1.70 (1.47—1.93)	$P < 0.001$

* 中央値 (四分位範囲)
 AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, PT: prothrombin time,
 INR: international normalized ratio

(転載許可を得て、文献 43 から引用)

表 9. 後区域グラフトドナーと右肝グラフトドナーの術後成績の比較

	後区域グラフト (n = 28)	右肝グラフト (n = 251)	P 値
合併症 [§]			
軽症(I—II)*	10 (36)	37 (15)	<i>P</i> = 0.010
重症 (III—IV)	1 (4)	11 (4)	<i>P</i> = 1.00
死亡 (V)	0 (0)	0 (0)	
胆汁漏 (有/無)	6/22 (21/79)	17/234 (7/93)	<i>P</i> = 0.020
術後入院日数**	15 (14-18)	14 (13-17)	<i>P</i> = 0.086

*人数 (%), **中央値 (四分位範囲)

[§]術後合併症は Dindo-Clavien 分類に従って分類した [44]

(転載許可を得て、文献 43 から引用)

表 10. 後区域グラフトレシピエントと右肝グラフトレシピエントの患者背景の比較

	後区域グラフト (n=28)	右肝グラフト (n=251)	<i>P</i> 値
年齢 *	47 (31—53)	53 (44—58)	<i>P</i> = 0.007
性別 (M/F) **	12/16 (43/57)	175/76 (70/30)	<i>P</i> = 0.006
成人/小児	26/2 (93/7)	245/6 (98/2)	<i>P</i> = 0.186
体重 (kg)	56 (49—64)	64 (56—70)	<i>P</i> = 0.001
身長 (cm)	159 (155—168)	166 (160—171)	<i>P</i> = 0.008
BMI (kg/m ²)	21.2 (19.0—23.5)	23.3 (21.3—25.3)	<i>P</i> = 0.005
MELD score	15.7 (13.3—21.6)	17.3 (13.8—22.0)	<i>P</i> = 0.603

* 中央値 (四分位範囲), **人数 (%)
 BMI: body mass index, MELD: model for end-stage liver disease

(転載許可を得て、文献 43 から引用)

表 11. 後区域グラフトレシピエントと右肝グラフトレシピエントの周術期成績の比較

	後区域グラフト (n=28)	右肝グラフト (n=251)	P値
手術時間(分)*	929 (843—984)	846 (752—940)	<i>P</i> = 0.010
出血量(ml)	4150 (2663—6998)	5160 (3430—7270)	<i>P</i> = 0.165
合併症 [§]			
重症(III—IV)**	15 (54)	37 (15)	<i>P</i> < 0.001
死亡(V)	2 (7)	8 (3)	<i>P</i> = 0.265
HAT(有/無)	4/24 (14/86)	10/241 (4/96)	<i>P</i> = 0.040
胆汁漏(有/無)	4/24 (14/86)	24/227 (10/90)	<i>P</i> = 0.502
胆管狭窄(有/無)	8/20 (29/71)	61/190 (24/76)	<i>P</i> = 0.625
術後入院日数	45 (31-72)	41 (31-56)	<i>P</i> = 0.513

* 中央値(四分位範囲), **人数(%)
[§]術後合併症は Dindo-Clavien 分類に従って分類した [44]
HAT, hepatic artery thrombosis (肝動脈血栓症)

(転載許可を得て、文献 43 から引用)

表 12. 後区域グラフトを用いた生体肝移植に関する既存の報告における合併症率の比較

	ドナー			レシピエント	
	軽症*	重症*	死亡	重症*	死亡
Hwang (2004) (n = 6) [38]	不明	0 (0%)	0 (0%)	不明	0 (0%)
Marubashi (2011) (n = 11) [39]	2 (18%)	2 (18%)	0 (0%)	不明	不明
Kim (2011) (n = 13) [40]	7 (54%)	1 (8%)	0 (0%)	3 (23%)	0 (0%)
Yoshizumi (2014) (n = 8) [41]	不明	不明	0 (0%)	1 (13%)	2 (25%)
本研究 (2015) (n = 28) [54]	10 (36%)	1 (4%)	0 (0%)	15 (54%)	2 (7%)
Total (n = 66)	19 (29%)	4 (6%)	0 (0%)	19 (29%)	4 (6%)

* 術後合併症軽症(I—II), 重症(III—IV) は Dindo-Clavien 分類に従って分類した [44]

(転載許可を得て、文献 43 から引用)

表 13. 後区域グラフト採取における解剖学的非適応項目

非適応

- Segment 6 と Segment 7 の動脈を別々に吻合する必要がある場合
- 後区域動脈の破格（supraportal right posterior hepatic artery）がある場合

相対的非適応

- Segment 6 と Segment 7 の胆管を別々に吻合する必要がある場合
-

（転載許可を得て、文献 43 から引用）

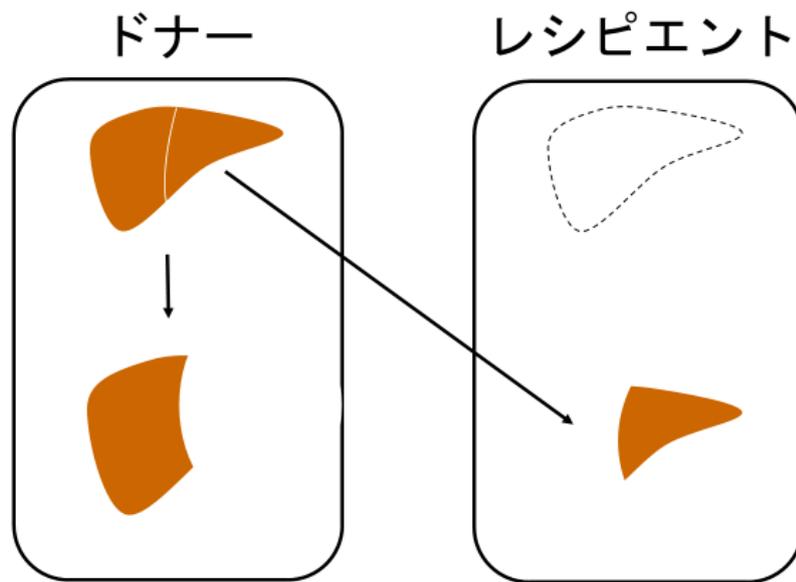


図 1. 生体肝移植

肝臓を提供される側（レシピエント）の肝臓を摘出すると同時に、肝臓を提供する側（ドナー）の肝臓の一部（通常は左肝あるいは右肝）を摘出し、レシピエントに移植することで行われる。

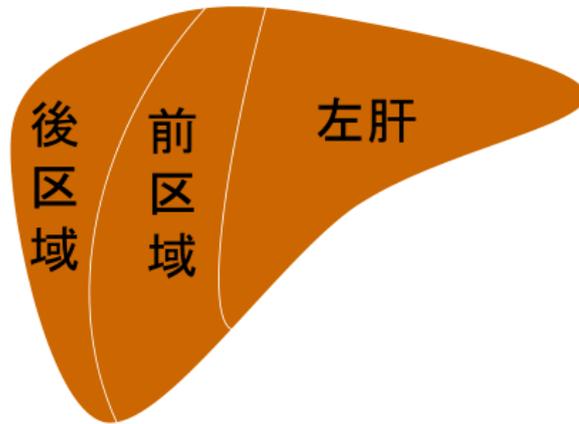


図 2. 肝臓の解剖

肝臓は左右で左肝、右肝に分かれ、さらに右肝は内側を前区域、外側を後区域と呼ぶ。

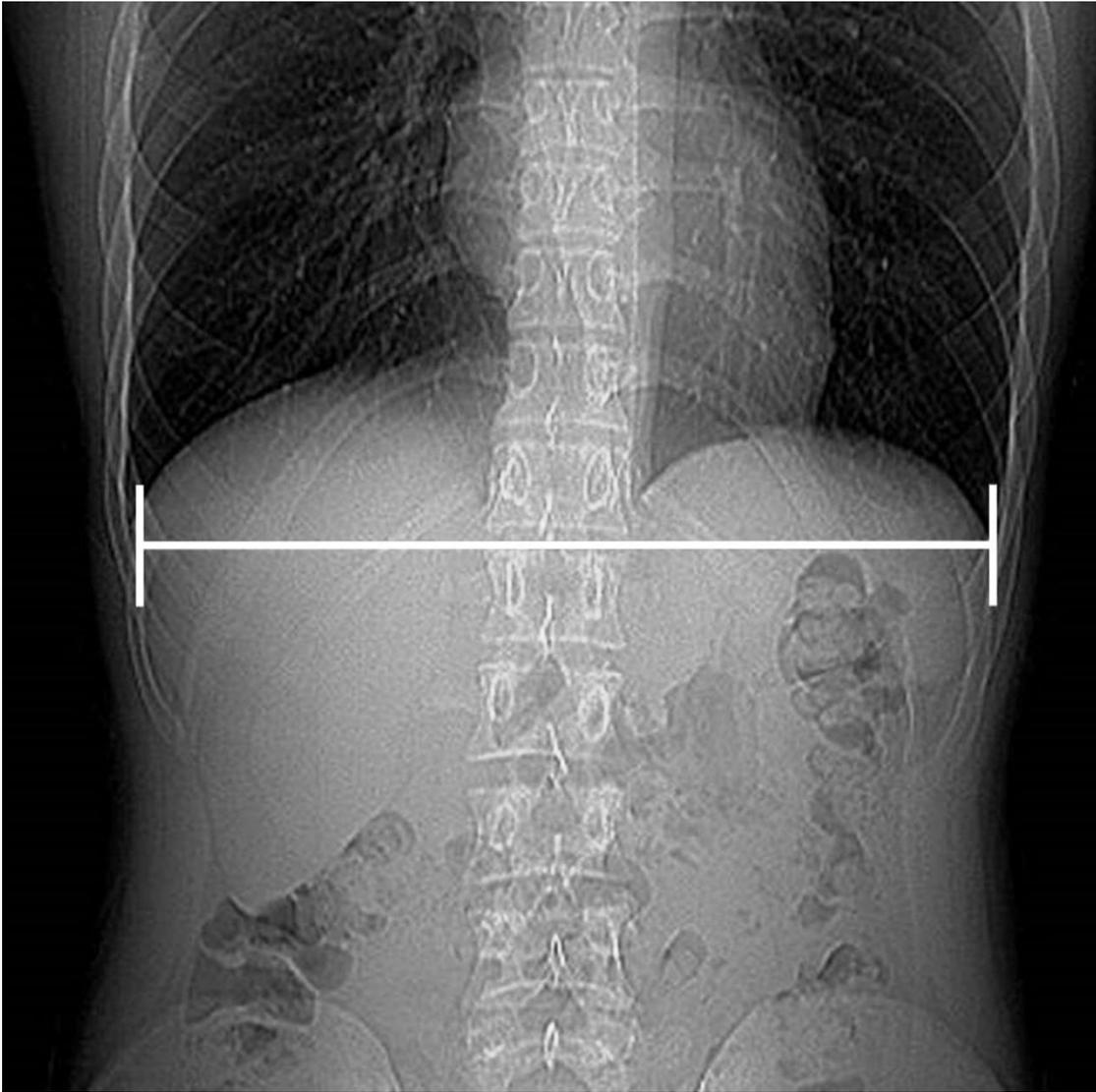


図 3. CT の scout image を用いた胸郭の幅の測定

胸郭の幅は左右の costophrenic angle の間の水平距離を測定した。

(転載許可を得て、文献 48 から引用)

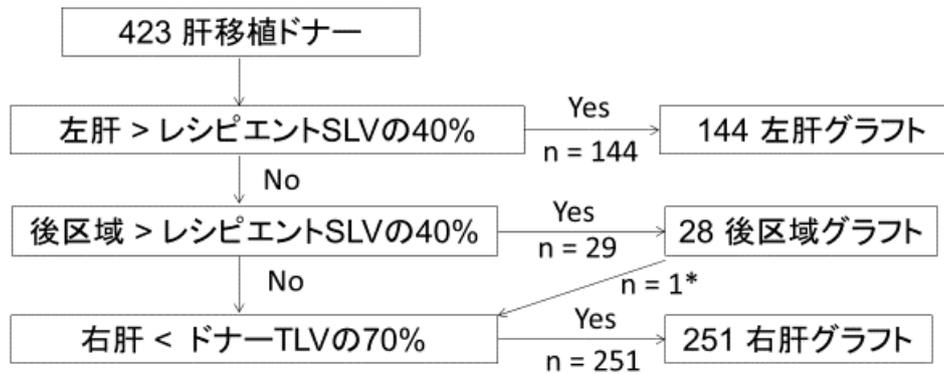


図 4. グラフト選択アルゴリズム

基本原則として(i)グラフト容積がレシピエント SLV の 40%を超えること（低リスク症例では 35%）と(ii)グラフト容積がドナーTLV の 70%より小さいこと、を同時に満たす必要がある。* 1 例はレシピエントの全身状態が不良であり、後区域グラフトが比較的小さかったことから右肝グラフトが選択された。SLV: standard liver volume (標準肝容積)、TLV: total liver volume (全肝容積)

(転載許可を得て、文献 43 から引用)

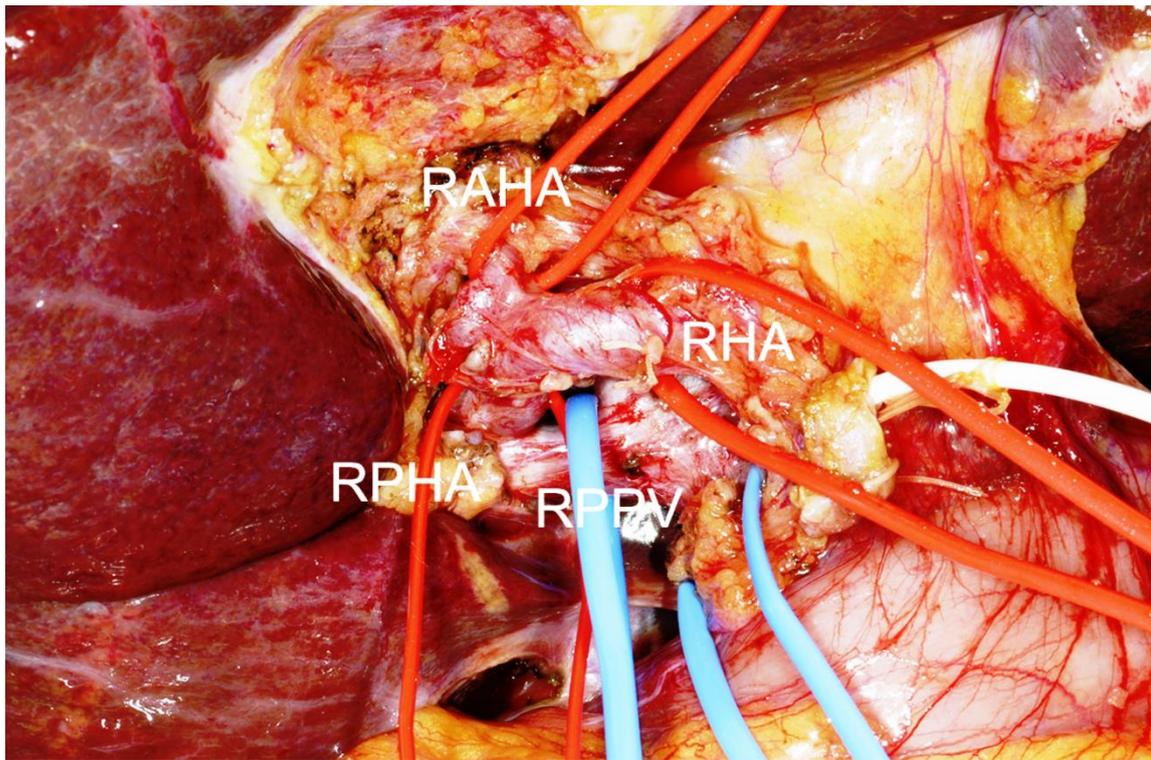


図 5. 後区域グラフト採取の際の後区域動門脈の同定

肝門部剥離を行い、右肝動脈を同定した上で前区域動脈、後区域動脈をそれぞれ同定する。右門脈、後区域門脈も同様に同定する。RHA: right hepatic artery (右肝動脈)、RAHA: right anterior hepatic artery (前区域動脈)、RPHA: right posterior hepatic artery (後区域動脈)、RPPV: right posterior portal vein (後区域門脈) (転載許可を得て、文献 43 から引用)

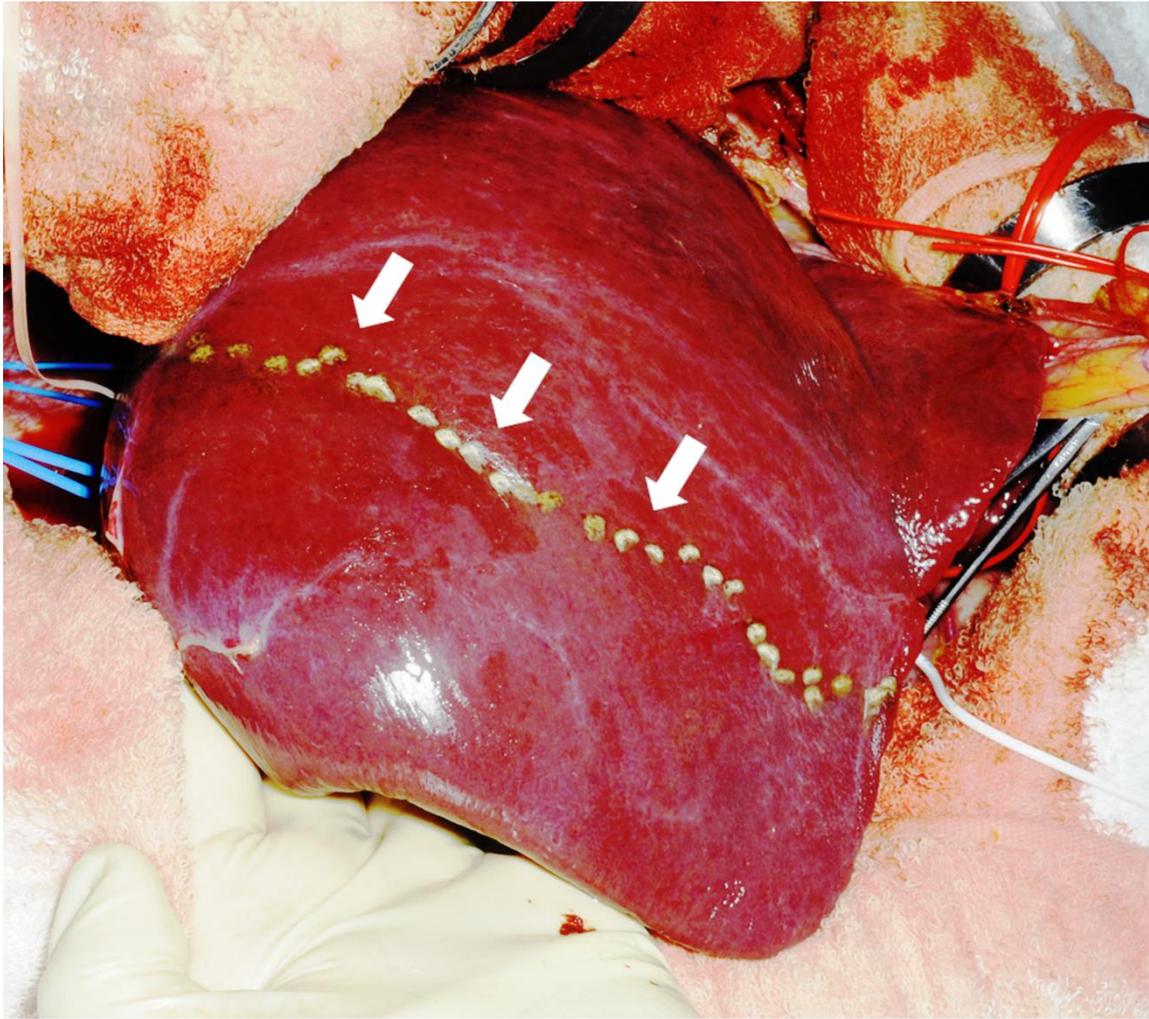


図 6. 後区域グラフト採取における切離ラインの設定

前区域動脈と門脈をクランプし、前区域と後区域の境界を同定し、その5mm 左側に切離ラインを設定する。矢印：切離ライン

(転載許可を得て、文献 43 から引用)

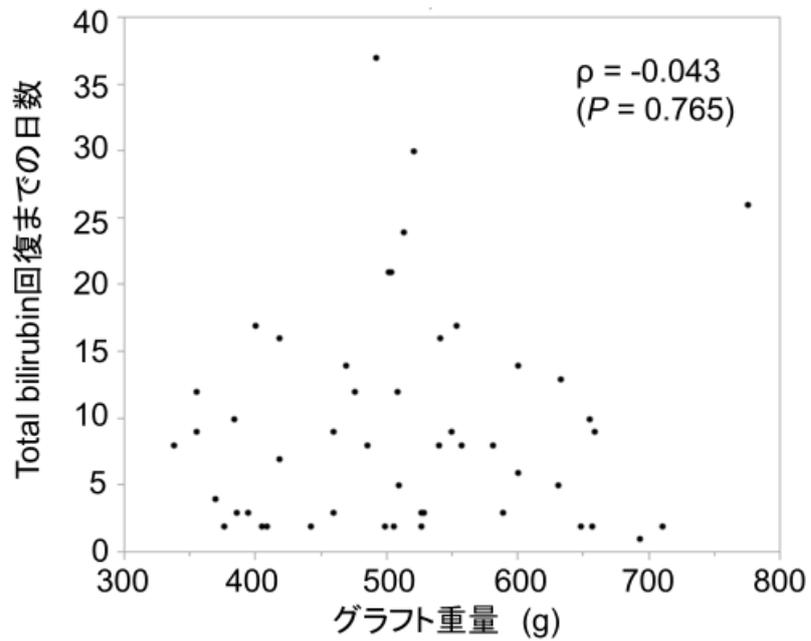


図 7. 生体肝移植レシピエントのグラフト重量と生体肝移植術後 Total bilirubin 値の回復 (< 2.0mg/dL) までの日数の散布図

生体肝移植レシピエントの術後 Total bilirubin 回復までの日数とグラフト重量には相関を認めなかった ($P = 0.765$)。 ρ : Spearman の相関係数
(転載許可を得て、文献 48 から引用)

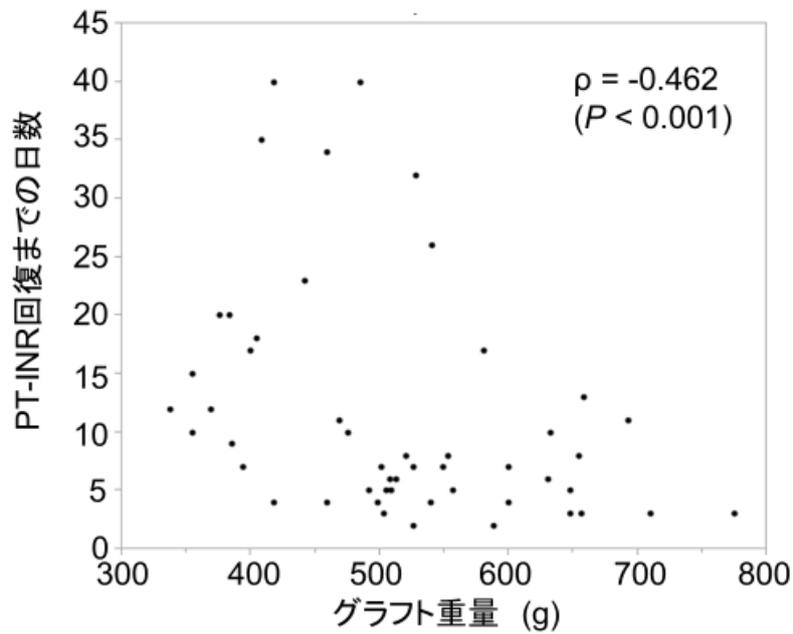


図 8. 生体肝移植レシピエントのグラフト重量と生体肝移植術後 PT-INR (Prothrombin time international normalized ratio)値の回復 (< 1.15) までの日数の散布図

生体肝移植レシピエントの術後 PT-INR 回復までの日数とグラフト重量には有意な相関を認めた ($\rho = -0.462, P < 0.001$)。 ρ : Spearman の相関係数 (転載許可を得て、文献 48 から引用)

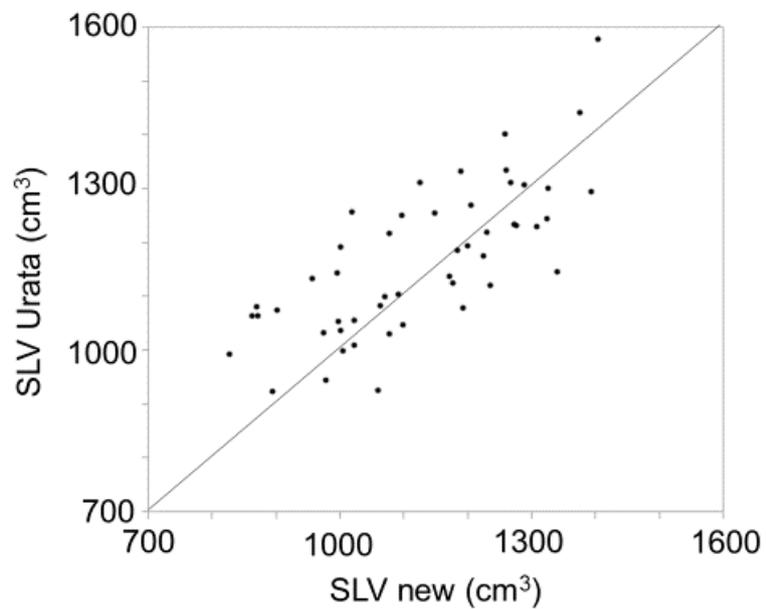


図 9. 生体肝移植レシピエントにおいて新規計算式から計算した標準肝容積 (SLV new) と Urata らの計算式から計算した標準肝容積 (SLV Urata) の相関の散布図

生体肝移植レシピエントに対する SLV 予測値は新しい式と比較して Urata らの式 [9]は SLV を大きく予測する傾向を認めた ($p = 0.015$)。

(転載許可を得て、文献 48 から引用)

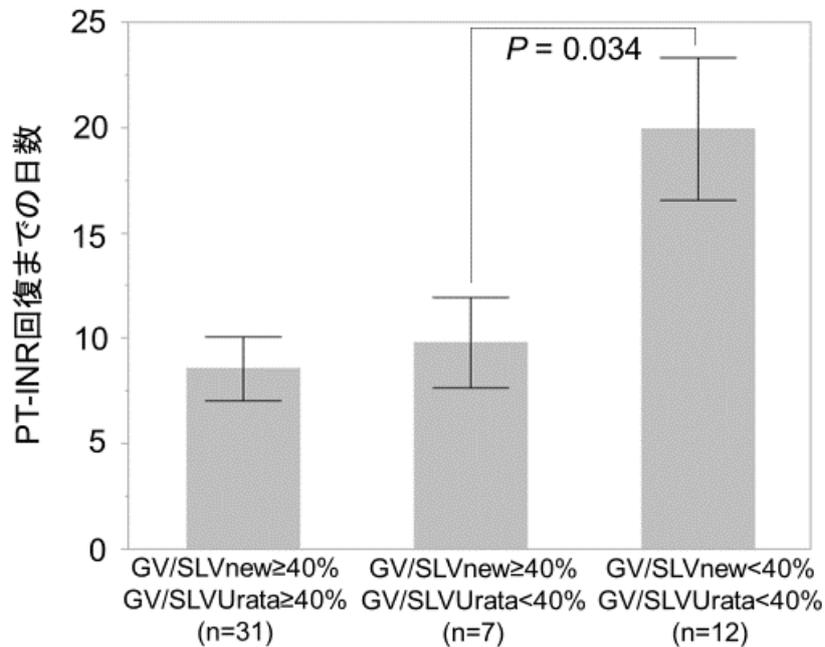


図 10. 肝容積/SLV 比率 (Graft volume/Standard liver volume ratio: GV/SLV) と生体肝移植レシピエントの生体肝移植術後 PT-INR (Prothrombin time international normalized ratio) 値の回復 (< 1.15) までの日数

新しい式により算出した GV/SLV new $\geq 40\%$ の症例において、Urata らの式 [9] を用いて算出した GV/SLV Urata の値に関わらず生体肝移植術後 PT 回復までの日数は有意に短く、新しい式が Urata らの式と比較して必要肝容積をより正確に予測していることが示唆された。エラーバー：標準誤差

(転載許可を得て、文献 48 から引用)

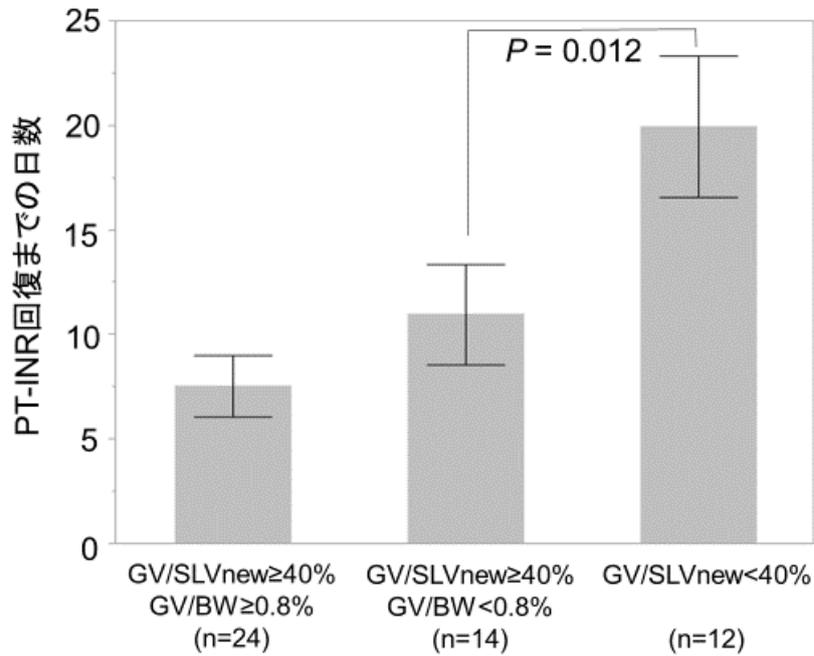


図 11. 肝容積/SLV 比率 (Graft volume/Standard liver volume ratio: GV/SLV)、肝容積/体重比率 (Graft volume/Body weight ratio: GV/BW) と生体肝移植レシピエントの生体肝移植術後 PT-INR (Prothrombin time international normalized ratio) 値の回復 (< 1.15) までの日数

新しい式により算出した $GV/SLV_{new} \geq 40\%$ の症例において、GV/BW の値に関わらず生体肝移植術後 PT 回復までの日数は有意に短く、新しい式が体重と比較して必要肝容積をより正確に予測していることが示唆された。エラーバー：標準誤差

(転載許可を得て、文献 48 から引用)

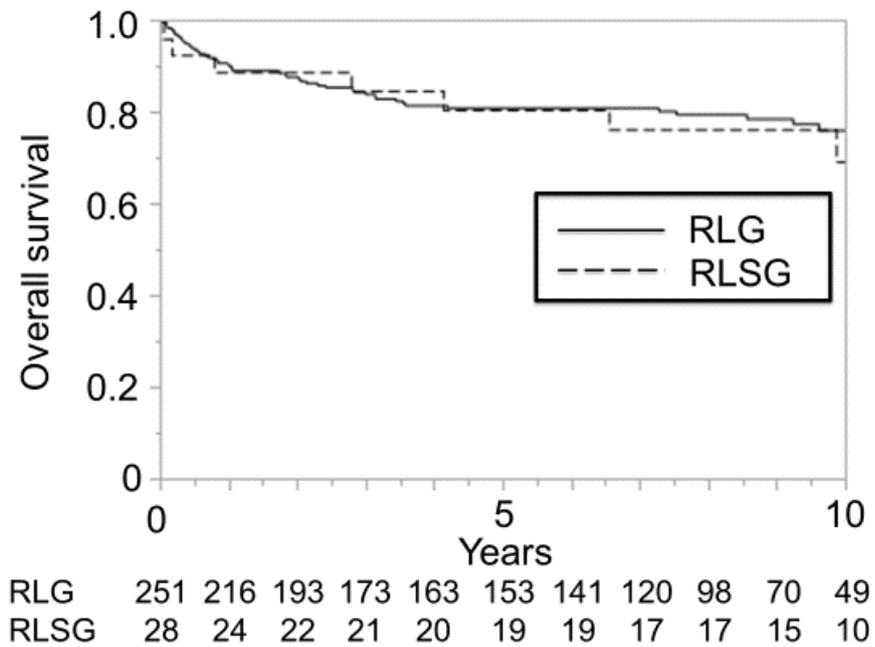


図 12. 後区域グラフトレシピエントと右肝グラフトレシピエントの生体肝移植後生存曲線の比較

生体肝移植後 5 年生存率は後区域グラフトレシピエント、右肝グラフトレシピエントそれぞれ 80.8% と 81.4% であり、統計学的な有意差を認めなかった ($p = 0.506$)。下段の数字：リスク集団の患者数

(転載許可を得て、文献 43 から引用)

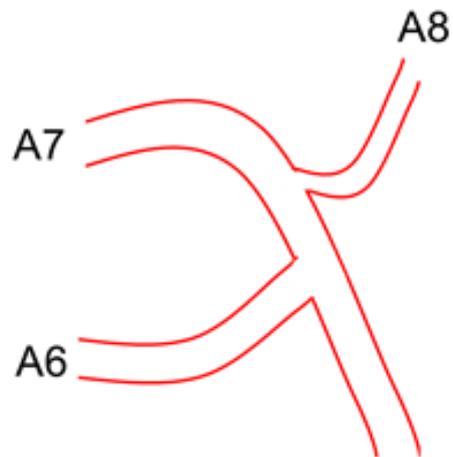


図 13. 後区域グラフトにおいて注意すべき肝動脈の解剖破格

後区域に分布する Segment 6 の動脈 (A6) と Segment 7 の動脈 (A7) の分岐部近傍に前区域に分布する動脈 (A8) が分岐する症例を 4 例認めた。

(転載許可を得て、文献 43 から引用)

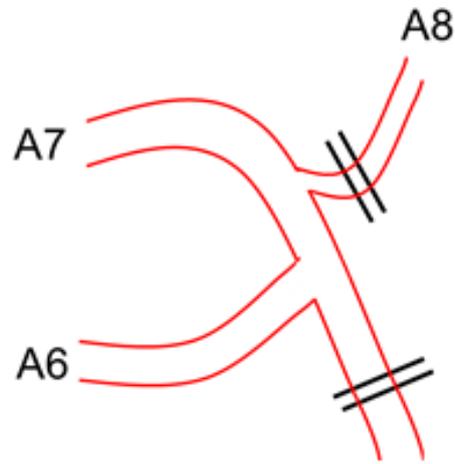


図 14. 前区域に分布する動脈の分枝を切離することによる動脈吻合の 1 本化

後区域に分布する Segment 6 の動脈 (A6) と Segment 7 の動脈 (A7) の分岐部近傍から前区域に分布する動脈 (A8) が分岐する症例 2 例では動脈吻合を一本の吻合にするために前区域の動脈を切離し、術後肝動脈血栓症の合併を認めなかった。

(転載許可を得て、文献 43 から引用)

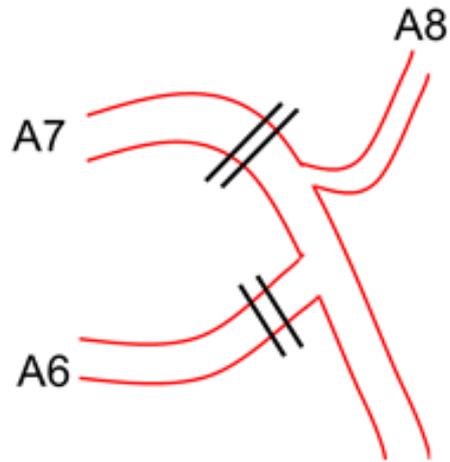


図 15. 前区域に分布する動脈の分枝を温存するための後区域動脈の分岐後の切離・吻合

後区域に分布する Segment 6 の動脈 (A6) と Segment 7 の動脈 (A7) の分岐部近傍から前区域に分布する動脈 (A8) が分岐する症例 2 例では前区域の動脈を温存し、A6 と A7 を別々に切離・吻合し、2 例とも術後肝動脈血栓症を発症した。

(転載許可を得て、文献 43 から引用)



図 16. Supraportal right posterior hepatic artery の画像所見

造影 CT 所見を示す。矢印で示された後区域動脈 (right posterior hepatic artery: RPHA) が前区域門脈 (right anterior portal vein: RAPV) の頭側を走行していることが分かる。RPPV: right posterior portal vein (後区域門脈)
(転載許可を得て、文献 53 から引用)

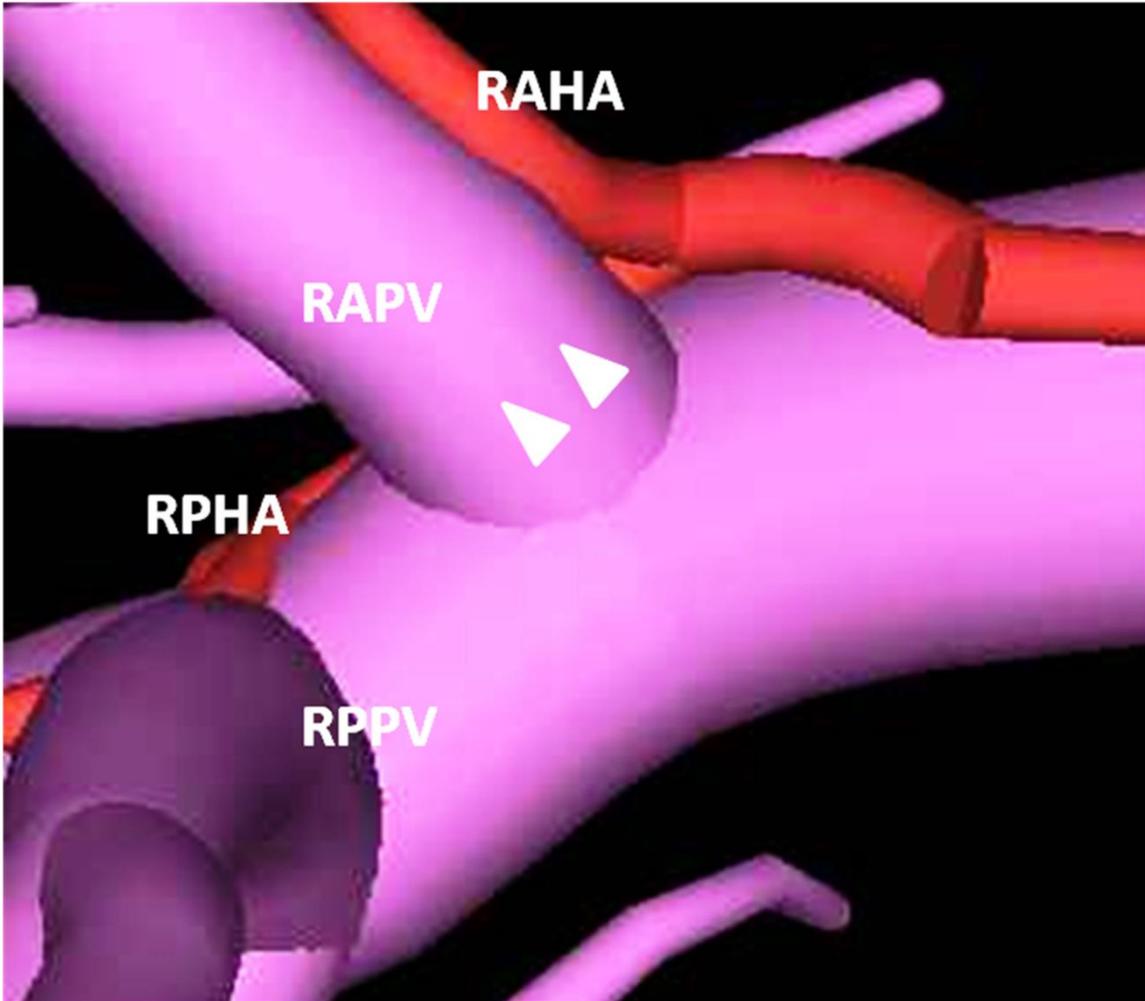


図 17. Supraportal right posterior hepatic artery の 3D 再構築画像

CT 画像を 3D 再構築し、患者の尾側から見た、術中視野と同じ角度からの画像である。矢印で示された後区域動脈 (right posterior hepatic artery: RPHA) が前区域門脈 (right anterior portal vein: RAPV) の頭側を走行していることが分かる。RAHA: right anterior hepatic artery (前区域動脈), RPPV: right posterior portal vein (後区域門脈)

(転載許可を得て、文献 53 から引用)

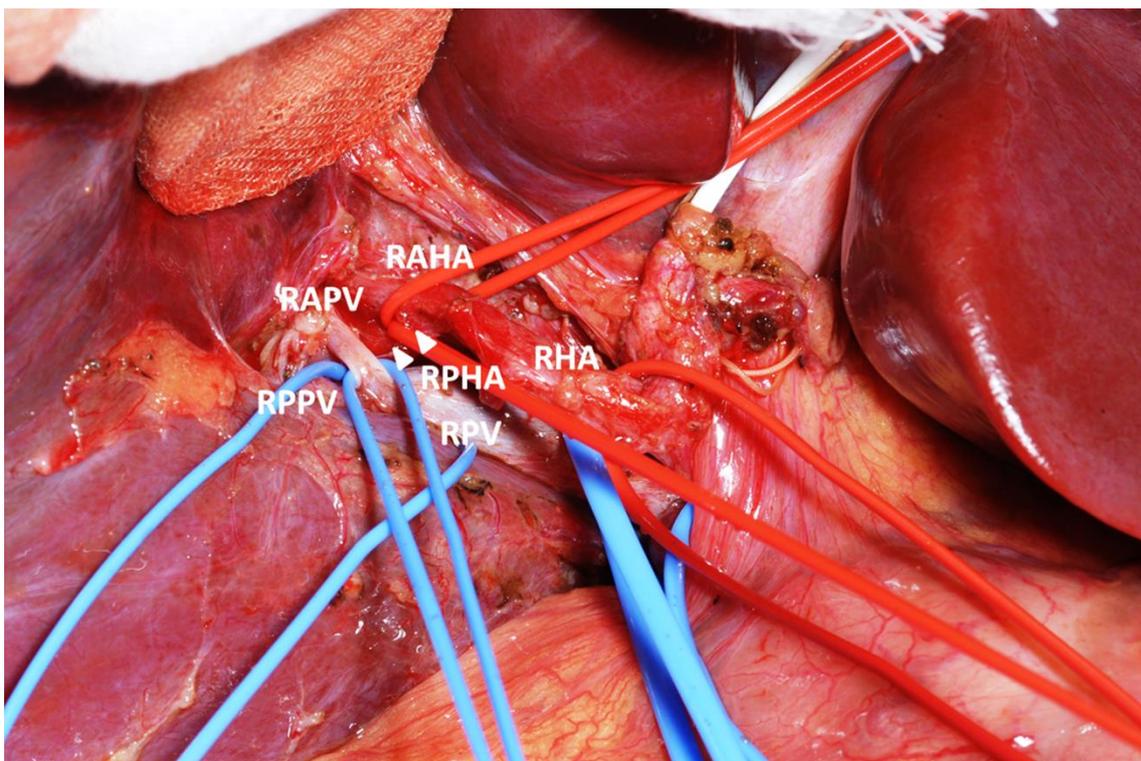


図 18. Supraportal right posterior hepatic artery の術中所見

矢印で示された後区域動脈 (right posterior hepatic artery: RPHA) が前区域門脈 (right anterior portal vein: RAPV) の頭側を走行しており、後区域動脈の末梢の剥離は肝門部からは困難であることが分かる。RAHA: right anterior hepatic artery (前区域動脈), RHA: right hepatic artery (右肝動脈), RPPV: right posterior portal vein (後区域門脈), RPV: right portal vein (右門脈)

(転載許可を得て、文献 53 から引用)

結 語

体重関連因子を用いない、年齢、胸郭の幅、人種に基づいた SLV 計算式を報告した。この新しい計算式は健常者の TLV と生体肝移植レシピエントの SLV を既存の計算式と比較して最も正確に予測することができた。本計算式は既存の計算式に代わって様々な状況において国際的に使用可能な計算式である可能性が示唆された。

また後区域グラフトを用いた生体肝移植に関する解析では、その安全性とともに右肝グラフトと比較して遜色ない術後成績が示された。後区域グラフトはドナーの肝予備能の温存という観点から右肝グラフトより優れていると考えられた。術後合併症の頻度はドナー・レシピエントともに後区域グラフトを用いた症例で若干高頻度であったが、術後死亡率や入院期間に差は認めなかった。解剖学的破格に注意することが術後成績の向上に寄与すると考えられた。

本研究ではレシピエントの必要肝容積を正確に予測する方法を開発し、比較的新しい術式である後区域グラフトの安全性を証明した。これらの結果はドナーの残肝予備能を温存するという観点においてドナー安全性の向上に寄与する研究であると考えられた。

謝 辞

本研究の遂行および論文作成にあたり、多大なる御指導、御支援、御協力を賜りました東京大学大学院医学系研究科肝胆膵・人工臓器外科学教室教授の國土典宏先生、同准教授の長谷川潔先生に深謝致します。統計解析において、貴重な御助言、御支援を賜りました東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野教授の松山裕先生に深謝致します。本研究の遂行にあたり、ご協力いただきました東京大学大学院医学系研究科肝胆膵・人工臓器外科学教室准教授の阪本良弘先生、同講師の金子順一先生、同講師の赤松延久先生、同講師の有田淳一先生、ポー州立大学付属病院教授の Nicolas Demartines 先生、Nermin Halkic 先生に深謝致します。