

博士論文

生体肝移植後大量腹水の危険因子および過小グラフトの  
臨床的意義の検討

伊藤 大介



生体肝移植レシピエントおよび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 長谷川 潔 教授

申請者 伊藤 大介

要旨

生体肝移植における術後大量腹水や過小グラフトは予後不良因子の 1 つといわれているが、その関係性を示す報告は少ない。そこで、生体肝移植を施行した成人患者を対象に後ろ向き解析を行い、腹水および過小グラフトの臨床的意義を検討した。今回の研究で、大量腹水は生体肝移植において比較的よく認める現象であり、術後早期に大量腹水を予測できることを示した。さらに適切な管理を行うことで術後腹水の危険性を最小限にできる可能性を示した。また、過小グラフトを用いた生体肝移植は、非過小グラフトを用いた生体肝移植と比較しても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

aGW: Actual graft weight

APOLT: Auxiliary partial orthotopic liver transplantation

AST: Aspartate aminotransferase

BMI: Body mass index

BSA: Body surface area (体表面積)

CT: Computed tomography

eGV: estimate graft volume (予測肝容積)

GW /SLV: Graft weight / Standard liver volume (グラフト重量 / 標準肝容積)

GRWR: Graft-to-recipient weight ratio

INR: International normalized ratio

IQR: Interquartile range

MELD: Model for end-stage liver disease

MDCT: Multi-detector computed tomography

PT: Prothrombin time

SFSS: Small-for-size syndrome (過小グラフト症候群)

SLV: Standard liver volume (標準肝容積)

TLV: Total liver volume (全肝容積)

UW: University of Wisconsin solution

ROC: Receiver Operating Characteristic analysis (受信者動作特性曲線解析)

## 目 次

目次 .....	5
1. 序文.....	8
2. 方法.....	13
I. 生体肝移植後の術後腹水の臨床的意義に関する検討	
1) 腹水の臨床的意義に対する解析対象症例.....	13
2) グラフト容量の術前評価.....	14
3) グラフト選択基準.....	17
4) 手術操作.....	19
5) 術後管理.....	19
6) 腹水の臨床的意義の解析に用いた統計手法.....	22
II. 過小グラフトでの生体肝移植に関する検討	
1) 過小グラフトを用いた生体肝移植に対する解析対象症例.....	24
2) 過小グラフト症候群 (SFSS) の定義および予後規定因子の定義.....	24
3) 過小グラフトを用いた生体肝移植に対する統計解析手法.....	25
3. 結果.....	27
I. 生体肝移植後の術後腹水の臨床的意義に関する検討	

1) 生体肝移植後、全患者の術後腹水の経時的変化.....	27
2) 術後 14 日以内の全腹水量の危険因子に対する単変量/多変量解析.....	29
3) 大量腹水群と非大量腹水群の患者背景 .....	33
4) 大量腹水群と非大量腹水群における術後腹水の経時的変化は異なる.....	35
5) 大量腹水群および非大量腹水群における短期的予後の比較.....	37
6) 大量腹水群および非大量腹水群における長期的予後の比較.....	41
7) 全生存率の危険因子に対する解析.....	41
<b>II. 過小グラフトでの生体肝移植に関する検討</b>	
1) 過小グラフト群と非過小グラフト群の患者背景.....	46
2) 過小グラフト群と非過小グラフト群で短期的予後の比較.....	48
3) 過小グラフト群と非過小グラフト群で長期的予後の比較.....	51
4) GW/SLV <35%の患者と GW/SLV ≥35%, <40%の患者との比較.....	51
5) Propensity score matching を用いた過小グラフトの検討.....	56
6) 予測肝容量と実際の肝重量との関係性.....	60
<b>4. 考察.....</b>	<b>63</b>
<b>5. 引用文献.....</b>	<b>44</b>
<b>結語.....</b>	<b>90</b>

謝辭..... 91

## 1. 序文

成人における生体肝移植は 1994 年に Makuuchi らにより初めて報告された [1]。その後、脳死ドナーの数が少ない日本を含めたアジア各国を中心に生体肝移植が盛んに施行されるようになり、現在は肝不全や肝臓に対する標準治療として確立している [2-5] (図 1)。生体肝移植は、肝不全状態であるレシピエントの肝臓を全部摘出し、健常なドナーの肝臓の一部をレシピエントに移植する手技である。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 [6]、肝臓の提供量はできるだけ小さくした方がよいが、肝臓を移植されるレシピエントから見ると、移植後の **metabolic demand** に十分な容量の肝臓を移植しなければならないというジレンマがある [7-10]。必要な容量に満たない肝臓を移植した場合に起こる病態を生体肝移植後術後過小グラフト症候群 (**Small-for-size syndrome: SFSS**) と呼び、高ビリルビン血症、凝固異常、そして術後の大量腹水を特徴としている。過小グラフト症候群 (**SFSS**) が進行すると、敗血症や脳症などを生体肝移植後早期にきたし、しばしば死に至る [11-13]。このように、生体肝移植後に大量腹水が生じることは予後不良因子の一つとしてよく知られているが、生体肝移植後の腹水の動態や危険因子について詳細に



検討した報告は少ない。

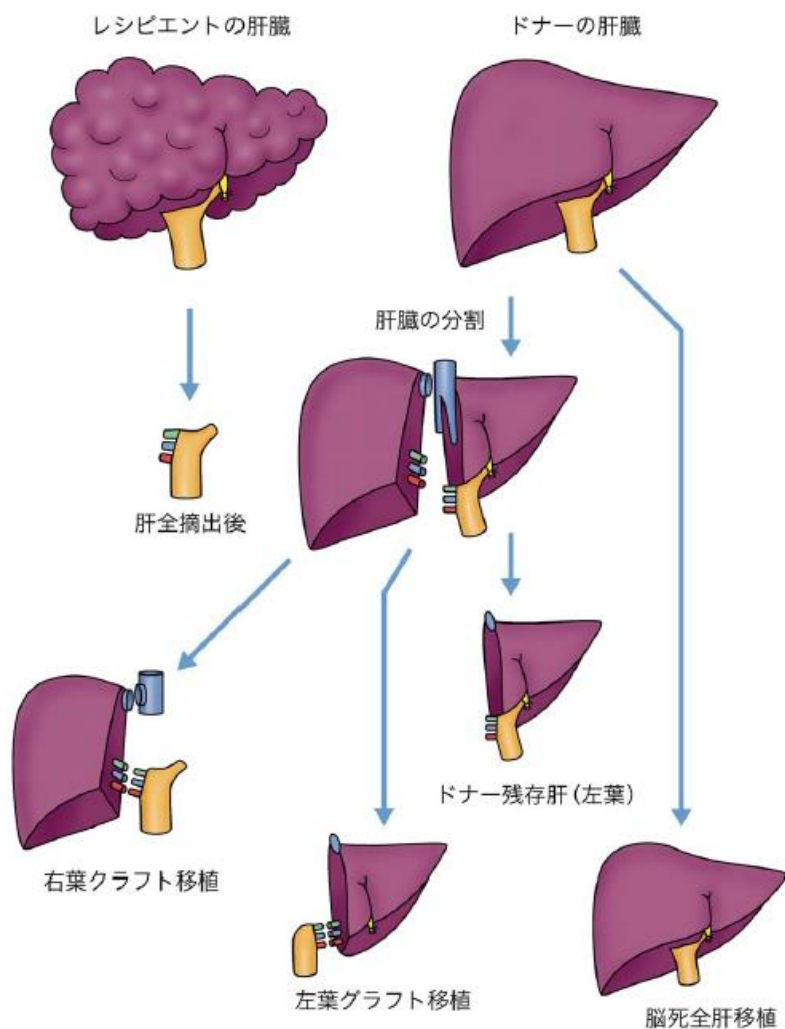


図 1. 生体肝移植

肝不全によって肝臓を提供される側(レシピエント)は、肝不全に至った肝臓を全て摘出し、肝臓を提供する側(ドナー)の肝臓を一部摘出し、レシピエントに移植することで生体肝移植は行われる。

(東京大学肝胆膵外科・人工移植外科の肝移植患者への提供資料より引用)

肝臓に流入する門脈や動脈の血流が不十分な場合 [14, 15]、腎機能が障害されている場合 [16]、流出路である肝静脈に狭窄や閉塞が起きている場合 [17]、生体肝移植後にグラフト拒絶が生じた場合 [18]、また最大の原因であると考えられている過小グラフトになっていた場合に [19, 20]、肝移植後に大量腹水が生じやすくなると言われている。しかしながら、比較的グラフトが十分大きい場合でかつ合併症がない場合でも、しばしば大量腹水に発展することがあり、単にグラフトのサイズの問題では無く、包括的に検討する必要がある。また、腹水に関連したほかの要因についての報告や、腹水との予後の関係性についての報告はあるもののサンプル数も少ない後ろ向き研究であり [21]、より深く検討する必要があると思われたため、今回の着想に至った。

さらに、ドナーおよび部分肝移植でのレシピエントの安全性を確保する上で、腹水の管理とともに重要な要素として、過小グラフトの下限值を決定することがあげられる。通常、生体肝移植においてグラフトサイズを評価する方法は 2 つある。一つは体重に対するグラフト重量 (Graft-to-recipient weight ratio: GRWR) を評価する方法 [22-24] であり、もう一つは標準肝容積に対する肝重量 (Graft weight ratio to the standard liver volume: GW/SLV) を評価する方法である [25, 26]。過去報告から、GRWR が 0.8%、もしくは GW/SLV が 40% を下限値として

考えると小さいグラフトでも安全性を確保できると考えられていた [22-24]。しかしながら、術前予測容量と実肝重量と異なる場合があること、下限値よりも小さい肝臓でも安全に移植することができるという報告があること [27, 28]、グラフトサイズだけでなく、ドナー年齢や術前の病態などの他の因子が過小グラフトの生体肝移植後の予後にも影響していると考えられている [27-31]。

我々の施設では、標準肝容積( Standard liver volume; SLV) を用いたグラフト選択の基準を行ってきた。その背景にあるのが、DeLandらによる、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報告である [32]。その後 Urata らが 96 人の健常な小児と成人に対して行った CT (Computed tomography) スキャンから 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、世界各国で使用されている [31]。他にも SLV 予測式に関していくつか報告がされている [33-37]。そうした現状の中、次の課題としては GW/SLV が 40%以下の患者の臨床学的特徴を検討し、術後予後に影響を与えない下限値を再検討することである。

本論文では、生体肝移植のドナー安全性の向上およびレシピエントの術後管理の向上という観点から、生体肝移植後における腹水の量の経時的変化を評

価し、腹水の危険因子や短期的予後・長期的予後を評価することで、大量腹水の臨床的意義と過小グラフトとの関係性について検討した。また、過小グラフト患者の臨床学的特徴を検討し、術後予後に影響を与えないような生体肝移植におけるグラフト重量の下限値について検討した。

## 2. 方法

### I. 生体肝移植後の術後腹水の危険因子および臨床的意義に関する検討

#### 1) 腹水の臨床的意義に対する解析対象症例

東京大学肝胆膵・人工臓器移植外科において 1996 年 1 月から 2014 年 5 月までの 464 名の成人生体肝移植患者を対象とした。そのうち、413 名が生体肝移植後の 14 日以上腹水量について十分なデータを得ることができた。その間のすべての臨床所見・放射線画像所見・検査所見をデータベースに前向きに登録し、後ろ向きに解析を行った。男性は 217 名、女性は 196 名、平均年齢は 48.9 歳であった。グラフトの種類については、230 名が右肝グラフト、159 名が左肝グラフト、後区域グラフトは 24 名であった。適応疾患については、C 型肝硬変が 126 名、原発性胆管性肝硬変が 93 名、B 型肝硬変が 53 名、胆道閉塞症が 28 名、原発性硬化性胆管炎が 23 名、アルコール性肝硬変が 14 名、自己免疫性肝炎が 21 名、代謝性疾患が 11 名、非アルコール性脂肪性肝炎が 11 名、特発性肝硬変が 33 名であった。肝細胞癌の合併症例が 123 名であった。肝細胞癌はミラノ基準と呼ばれる、腫瘍が 3 個以下で最大径 3cm 以下の症例に対して肝移植を原則

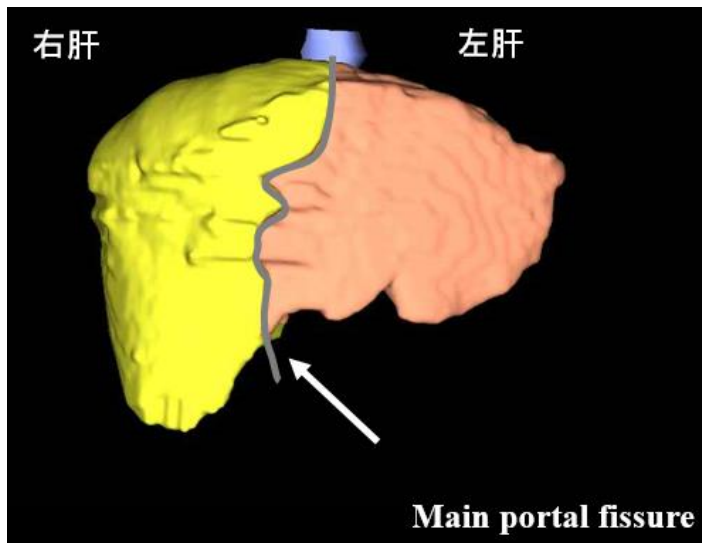
施行しているが、最大径が 5 cm であり 5 個以下の肝細胞癌の症例に対しても適応基準としている [38]。生体肝移植ドナー候補者の要件は年齢が 20 歳から 65 歳であり、レシピエントと血液型の一致する三親等以内の親族であり、重要な既往症のない症例である [35]。

## 2) グラフト容量の術前評価

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科・人工臓器移植外科では Urata らによって提唱された SLV 予測式をベースにして、GW/SLV の 40%を、生体肝移植のグラフト容積の下限値としている [33]。しかしながら、レシピエントの Model for End-Stage Liver Disease (MELD) スコア [20] が 15 点以下のような術前状態がよい場合は、GW/SLV の 35%を下限値とした。ドナーの残肝は造影の multi-detector CT (MDCT) によって容量を算出して評価した。SLV は患者の体重および身長から算出されたものを使用した。予測肝重量 (eGV: estimated graft volume) やドナーの残肝容量を含めたドナーの肝臓の容量評価は、手術時当初は 1996 年から 2005 年までは従来の 2 次元での評価方法を用い、それ以降は MDCT を用いたコンピューター画像解析ソフト(2006-2015; SYNAPSE VINCENT, Fuji Film, Tokyo, Japan, or Organs Volume Analysis, Hitachi Medico, Chiba, Japan) を用いて評

価を行った [4, 7]。本研究におけるドナー肝の容量評価はすべての症例に対して、肝容積の解析を SYNAPSE VINCENT を用いて再度解析しなおした (図 2)。

(A)



(B)

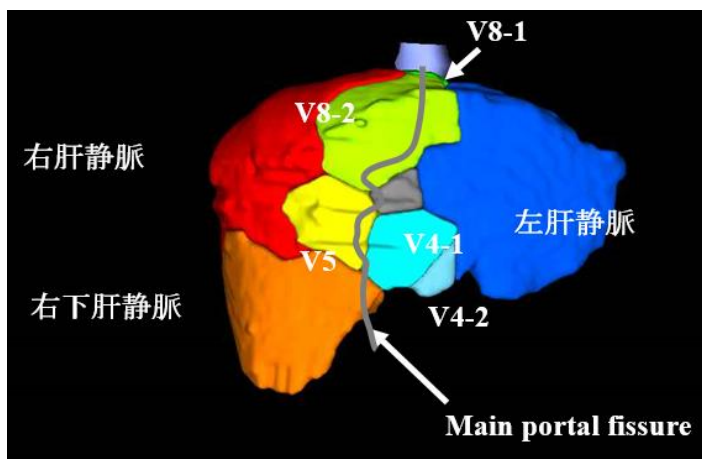


図 2. MDCT を用いたコンピューター画像解析ソフトを用いた肝容積の評価  
画像解析を用いて、それぞれのグラフトを用いた場合の肝容積を術前に測定する。

(A) 右肝と左肝グラフトを用いた場合のシミュレーション

(B) 肝静脈灌流域に沿った肝容積の評価

MDCT: multi-detector computed tomography



### 3) グラフト選択基準

図 3 に東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科におけるグラフト選択基準を示す。ドナーの危険性を最小限にするために、グラフト容積が下限値を下回らない限り、左肝グラフトを第一選択としている。左肝グラフトではグラフト容積の下限値を下回る場合、ドナーの残肝が TLV の 30% 以上であるなら右肝グラフトを選択している [39]。後区域グラフトがレシピエントの標準肝容積の 40% を上回る場合、選択されることもある [40]。

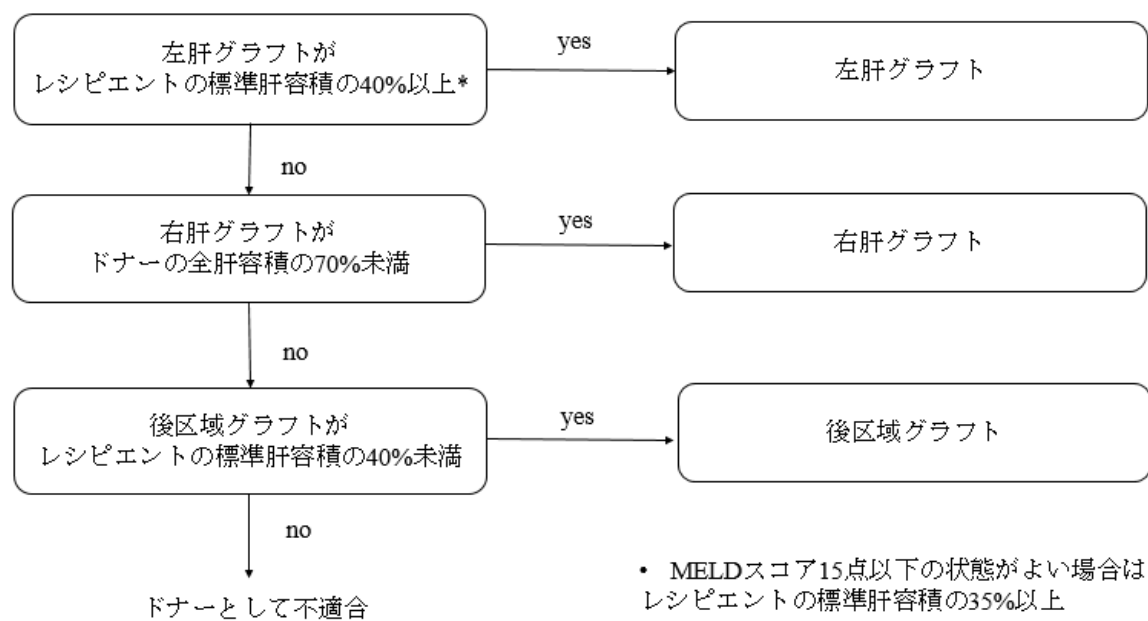


図 3. グラフト選択アルゴリズム

ドナーの危険性を最小限にするために、グラフト容積が下限値を下回らない限り、左肝グラフトが第一選択とした。左肝グラフトではグラフト容積の下限値を下回る場合、ドナーの残肝が全肝容積の30%以上であるなら右肝グラフトを選択している。後区域グラフトがレシピエントの標準肝容積の40%を上回る場合、選択されることもある

MELD, Model for end-stage liver disease

#### 4) 手術操作

グラフト灌流として、UW 液(University of Wisconsin solution)を使用した。実際の肝重量 (aGW: actual graft weight) はドナーから採取されたグラフトを UW 液で灌流された直後に測定した。グラフトをドナーからレシピエントに移植する前に、バックテーブルで凍結保存された脳死患者から採取した静脈をホモグラフトとして使用し、広い肝静脈の口径を確保するために肝静脈再建を行った。レシピエント手術においては急性肝不全の症例を除いて静脈-静脈バイパスは行わず、全肝摘出からグラフト移植再灌流までの間（以下、無肝期と呼ぶ）における門脈-下大静脈シャント形成も行わなかった。脾臓摘出は術前血小板が  $50 \times 10^9/l$  以下の場合か、術後の抗 virus 加療を容易にするために、全 C 型肝炎陽性例に対して施行しており、過小グラフトに対する門脈血流を改変するためには施行しなかった [41]。経腸栄養チューブを胆嚢管から十二指腸に向けて全例に対して挿入した。通常、閉腹前に腹腔ドレンをグラフトの離断面、グラフト背側およびダグラス窩に挿入しており、同時に脾臓摘出を行った場合に、左横隔膜下に追加で腹腔ドレンを留置した。

#### 5) 術後管理

通常施行している術後検査は以下の通りとなっている。血液検査 (血算・生化学・凝固) は術後 1 日目から術後 14 日目まで 1 日 2 回施行した。胸部レントゲンおよび腹部レントゲンは術後 3 日目まで 1 日 2 回施行し、術後 4 日目から術後 14 日目まで 1 日 1 回施行した。グラフト内の動脈・門脈・肝静脈の血栓や血流を評価するための超音波検査は、術後 14 日目までは 1 日最低 2 回施行した。経腸栄養は全症例で術直後からおこなっており、術後経過が問題なければ術後 4 日目から経口からの栄養摂取を開始した。基本的な生体肝移植後の免疫抑制はタクロリムスおよびステロイドで管理しており、生体肝移植後経時的に徐々に減量した。急性グラフト拒絶は血中肝酵素の上昇および血中ビリルビン値の上昇により疑い、グラフトの血流および胆管の異常がないことを確認した後、肝生検を施行し、病理学的な診断を得て確定した。病理学的な診断は国際的に認められている Banff 基準に基づいて行った [42]。急性グラフト拒絶に対して、メチルプレドニゾロン (20 mg/kg/日) によるステロイドリサイクリングとタクロリムスの血中濃度を上限まで引き上げることで多くの場合治療した。

1 日における腹水は腹腔ドレンからの腹水量を合計して評価した。術後 7 日目までは集中治療室で 3 時間ごとに腹水量を測定し、術後 7 日目から術後 14 日目までは 6 時間ごとに測定した。胸腔ドレン留置により胸水の出現がある場合は、

胸水の量も腹水量に合計し測定した。ドレンの監視培養は術後 1 日目、術後 3 日目、術後 5 日目に全てのドレンから行い、その後週に 2 回のペースで監視培養を行った。腹腔ドレンは原則、感染も胆汁漏もなく 1 日排液量が 200 ml 以下の場合、1 本ずつ抜去とした。1 日排液量が 3,000 ml を超えるような大量腹水の患者の場合、血中の電解質の他に腹水中の電解質を測定し、腹水の電解質漏出量から電解質を輸液により調整した。同時に、フロセミドを 40mg/日から開始。反応ない場合、80mg/日まで増量し、それでも尿量増加および腹水量の減少なければ、スピロノラクトンやヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド、トルバプタン製剤を併用し、尿量を確保すると同時に腹水の減量に努めた [43]。血中のアルブミン値は肝不全患者の腹水管理に重要である事が広く認められており [44]、腹水から漏出するアルブミンを補充し血管内の膠質浸透圧を保つため、血中アルブミン値 3.0 mg/dl を目安に、アルブミン製剤による補充を行った。腹腔内感染が疑われた場合、透視下で腹腔ドレンの交換を行い、重篤な感染に至った場合は、再手術で腹腔内の洗浄ドレナージを行った。血管閉塞が疑われた場合には、グラフト血流を是正するために、透視下処置もしくは再手術を行った。

#### 6) 腹水の臨床的意義の解析に用いた統計手法

大量腹水の適切なカットオフ値を設定するために、生存率と腹水量との関係性を ROC 解析 (受信者動作特性曲線解析) で分析したが、総腹水量と予後に関係性を認めなかった (図 4)。従って、本研究では大量腹水を過小グラフト症候群の診断基準に基づき、術後 14 日目の腹水量(胸水量を含む)が 1,000 ml 以上であることと、定義した。連続変数は平均±標準偏差で記載し、Mann-Whitney U-test を用いて 2 群間を比較検討した。また、名義変数は人数(%)で表現し、Fisher 検定もしくはカイ二乗検定を適宜用いて比較検討した。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用い、log-rank 試験にて比較検討した。単変量 Cox 解析で P 値 < 0.10 であった因子を多変量 Cox モデルに入れ、解析を行った。ハザード比および 95%信頼区間をそれぞれの因子について算出した。P 値< 0.05 を統計的に有意差があると規定した。多変量解析で術前及び術中因子の中で有意な差を認めた因子は、Stepwise logistic 解析に参入し、術後の腹水量を予測する公式を求めた。統計学的解析は JMP ソフトウェア (version 11.0.6; SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) で行った。

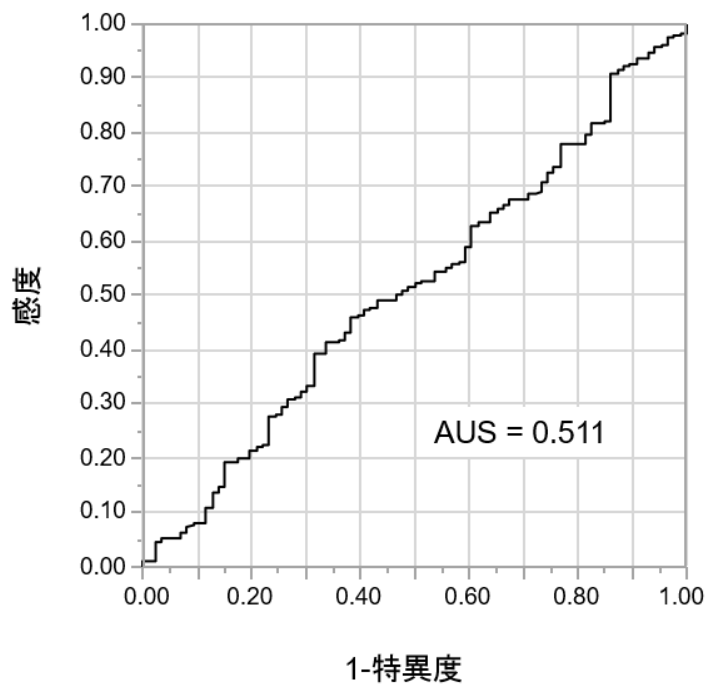


図 4. 全生存率に対する腹水の ROC 解析(受信者動作特性曲線解析)

大量腹水の適切なカットオフ値を設定するために、生存率と腹水量とも関係性を ROC 解析で分析したが、総腹水量と予後に関係性を認めなかった。従って、本研究では大量腹水を過小グラフト症候群の診断基準に基づき、術後 14 日目の腹水量(胸水量を含む)が 1,000 ml 以上であることと、定義した。

## II. 過小グラフトでの生体肝移植に関する検討

### 1) 過小グラフトを用いた生体肝移植に対する解析対象症例

1997年3月から2015年12月までに行われた480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、臨床データを後ろ向きに解析した。そのうち自己肝温存同時性部分肝移植 (Auxiliary partial orthotopic liver transplantation: APOLT) を施行した6例は除外した。また、後区域グラフトが選択された25例は技術的複雑さに伴い合併症率があがることを考慮し、解析から除外した。男性は240例、女性は209例、平均年齢は49.6歳であった。生体肝移植後の観察期間は174か月(範囲: 0.2-220か月)であった。グラフトの種類は右肝グラフトが255例、左肝グラフトが194例であった。適応疾患については、C型肝硬変が141名、原発性胆管性肝硬変が91名、B型肝硬変が74名、胆道閉塞症が22名、原発性硬化性胆管炎が17名、アルコール性肝硬変が15名、自己免疫性肝炎が16名、代謝性疾患が11名、急性肝不全が41名、その他が26名であった。肝細胞癌の合併症例が137名であった。

### 2) 過小グラフト症候群 (SFSS) の定義および予後規定因子の定義



過小グラフト症候群 (SFSS)は、Hill らおよび Dahn らによる定義に基づいて診断した [11, 13]。すなわち、術後 7 日目における総ビリルビン値 >10mg/dl、プロトロンビン時間-国際標準比 (PT-INR: Prothrombin time - internationalized ratio) >1.5、および 術後 14 日目での腹水量>1000 ml の場合、過小グラフト症候群 (SFSS) と診断した。術後 90 日以内の合併症および周術期死亡は Clavien-Dindo 分類に基づいて分類した[45, 46]。

#### 9) 過小グラフトでの生体肝移植に対する統計解析手法

すべての症例に対して、肝容積の解析を SYNAPSE VINCENT を用いて再度解析しなおした。GW/SLV が 40%以下のグループを過小グラフト群と定義し、それ以外を非過小グラフト群と定義した。過小グラフト群をさらに GW/SLV が 35%以下の群と GW/SLV が 35-40%の群の 2 群に分類した。連続変数は平均±標準偏差で記載し、Mann-Whitney U-test を用いて 2 群間を比較検討した。また、名義変数は人数(%)で表現し、Fisher 検定もしくはカイ二乗検定を適宜用いて比較検討した。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用い、log-rank 試験にて比較検討した。単変量 Cox 解析で P 値 < 0.10 であった因子を多変量 Cox モデルに入れ、解析を行った。ハザード比および 95%信頼区間をそれぞれの因子について算出し

た。P 値<0.05 を統計的に有意差があると規定した。さらに、グラフトサイズと SFSS の発生の関連性を検証するために、propensity score matching を行い、ドナーとレシピエントの年齢・術前 MELD スコアおよび脾摘の施行の有無といった、独立した背景因子をそろえた上で同様に解析を行った。予測肝容量 (eGV) と実際の肝重量 (aGW) との間の回帰曲線は回帰分析に基づいて求めた。統計学的解析は JMP ソフトウェア (version 11.0.6; SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) で行った。

### 3. 結果

#### I. 生体肝移植後の術後腹水の臨床的意義に関する検討

##### 1) 生体肝移植後、全患者の術後腹水の経時的変化

生体肝移植後、術後 1 日目から術後 14 日目の 1 日あたりの平均腹水量を図 5 に示す。術後 1 日目における平均腹水量は 1411 ml (71- 5,364 ml) であり、術後 6 日目まで 1,554 ml (15-18,300 ml) に増加し、術後 14 日目にかけて 1020 ml (0-10,049 ml)まで低下していた。

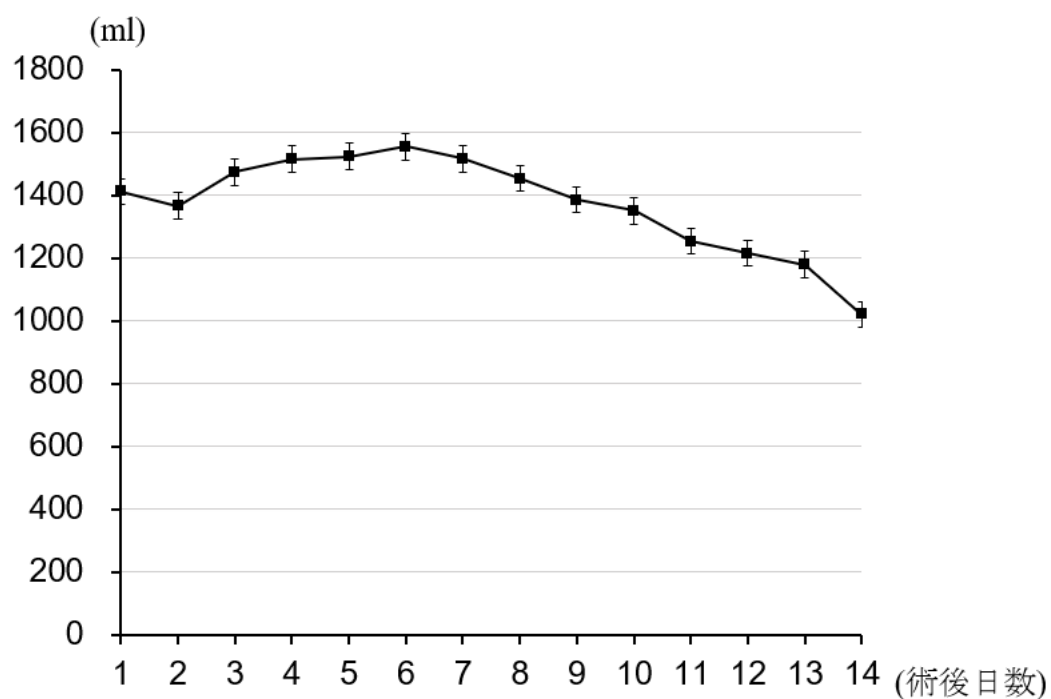


図 5. 生体肝移植後 14 日目までの全患者の平均腹水量

エラーバーは標準誤差を示す。

術後 1 日目における平均腹水量は 1411 ml (71- 5,364 ml) であり、術後 6 日目まで 1,554 ml (15-18,300 ml) に増加し、術後 14 日目にかけて 1020 ml (0-10,049 ml) まで低下していた。

## 2) 術後 14 日以内の全腹水量の危険因子に対する単変量/多変量解析

生体肝移植後の術後 14 日以内の腹水量に対する危険因子の単変量解析の結果を表 1 に記載する。レシピエント年齢 ( $P = 0.018$ )、Child-Pugh スコア ( $P < 0.001$ )、術前アルブミン値 ( $P = 0.032$ )、術前腹水が 500ml 以上 ( $P < 0.001$ )、グラフト体積 ( $P = 0.035$ ) およびグラフト温阻血時間 ( $P < 0.001$ )、無肝期時間 ( $P < 0.001$ ) および術中出血量 ( $P < 0.001$ ) が、術後 1 日目から術後 14 日目までの全腹水量には有意な相関を示していた。これらの因子のうち、術前アルブミン値およびグラフト温阻血時間については、それぞれ Child-Pugh スコアと無肝期時間と多重共線性を示すため、多変量解析から除外した。

表 1. 術後 14 日目までの総腹水量に対する単変量解析

	平均±標準偏差; n/n	P 値
総腹水量 (ml)	19178±17881	
<b>Recipient characteristics</b>		
年齢 (年)	48.9±12.1	<b>0.018</b>
性別 (男/女), n/n	203/210	0.767
HCV 陽性例 (%)	126(30.5)	0.528
HBV 陽性例 (%)	53(12.8)	0.572
自己免疫性疾患 (PBC, PSC, AIH)	137(33.2)	0.997
HCC 併存(%)	123(29.8)	0.856
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.5±3.5	0.213
MELD スコア	17.0±6.7	0.297
Child-Pugh スコア	9.5±1.7	<b>&lt;0.001</b>
総ビリルビン (mg/dl)	8.3±4.2	0.285
アルブミン (g/dl)	2.8±0.5	<b>0.032</b>
PT-INR	1.58±0.45	0.311
クレアチニン (mg/dl)	0.83±0.6	0.162
血小板数 (/10000 μl)	8.5±6.5	0.121
術前腹水 (≥ 500ml) (%)	216 (52.3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>グラフト因子</b>		
ドナー年齢 (年)	37.9±12.6	0.903
血液型 (一致/適合), n/n	308/105	0.158
グラフト種類 (右肝/右肝以外), n/n	212/201	0.637
グラフト容積 (ml)	537±119	<b>0.035</b>
グラフト容積 / 標準肝容積 (%)	46.7±9.6	0.062
<b>術中因子</b>		
手術時間 (分)	878±197	0.674
無肝期時間 (分)	183±65.1	<b>&lt;0.001</b>
温阻血時間 (分)	58.3±23.8	<b>&lt;0.001</b>
冷阻血時間 (分)	106±46.9	0.947
術中出血量 (g)	6010±3934	<b>&lt;0.001</b>
術中輸血量 (ml)	7195±3746	0.215
脾摘あり (%)	198/215	0.239

略称: HCV, C型肝炎ウイルス; HBV, B型肝炎ウイルス; PBC, 原発性胆汁性肝硬変; PSC, 原発性硬化性胆管炎; AIH, 自己免疫性肝炎; BMI, body mass index; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PT-INR, プロトロンビン時間-国際標準比;

Stepwise logistic 解析では、500ml 以上の術前腹水の存在、術中出血量および無肝期が術後 14 日目までの腹水量と独立に相関する因子として示された (表 2)。

術後 14 日目までの総腹水量 (ml) は、

$8244 + (58.1 \times \text{無肝期時間 [分]}) + (0.35 \times \text{術中出血量 [g]}) - (7216 \times \text{術前腹水の有無 [500 ml 以上 =1, 500 ml 以下 =0]})$

として示された。このモデルの決定係数は 0.759 であった。これらの結果から、過小グラフトは生体肝移植後の大量腹水の一因にはなるが、多変量解析では、必ずしも有意な独立因子でないことも示された。

表 2. 術後 14 日目までの総腹水量に対する多変量解析

	$\beta$	SE	Wald	dF	P 値
術前腹水 $\geq 500$ ml	-7216	807	7.99	1	< <b>0.001</b>
術中出血量 (g)	0.35	0.12	8.61	1	<b>0.003</b>
無肝期時間 (分)	58.1	11.9	2.36	1	< <b>0.001</b>

術後 14 日目までの総腹水量 (ml) = 8244 + (58.1 × 無肝期時間 [分]) + (0.35 × 術中出血量 [g]) - (7216 × 術前腹水の有無 [500 ml 以上 =1, 500 ml 以下 =0])



### 3) 大量腹水群と非大量腹水群の患者背景

術後 14 日目の腹水量 1,000 ml 以上という基準を用いると、200 (48.4%) 名の患者が大量腹水群となり、残り 213 名が非大量腹水群となった。それぞれの群での患者背景を表 3 に示す。単変量解析によると、大量腹水群は非大量腹水群と比較して、有意に高いレシピエント年齢 ( $P = 0.006$ )、高い Child-Pugh スコア ( $P < 0.001$ )、高い確率での 500 ml 以上の術前腹水の存在 ( $P < 0.001$ )、小さいグラフト容積 ( $P = 0.032$ )、長い無肝期時間 ( $P < 0.001$ ) およびグラフト温阻血時間 ( $P < 0.001$ )、有意に多い術中出血量 ( $P < 0.001$ ) を有していた。男女比、適応病名、BMI、MELD スコア、術前総ビリルビン値、術前プロトロンビン活性、ドナー年齢、グラフトの種類、輸血量、および脾摘の有無に関しては、2 群間で有意な差を認めなかった。これらの結果から、大量腹水自体は生体肝移植術後においては比較的によく起こる現象であることが示された。加えて、大量腹水の患者背景としては、小さいグラフト肝であることや、術前・術中の危険因子が高いこと、無肝期時間やグラフト温阻血時間に代表される術中の血流遮断が長いことと認められた。

表 3. 大量腹水群と非大量腹水群の患者背景

	非大量腹水群	大量腹水群	P 値
対象人数	213	200	
レシピエント因子			
年齢 (年)	47.3±13.3	50.6±10.3	<b>0.006</b>
性別 (男/女), n/n	110/103	93/107	0.705
HCV 陽性例 (%)	68(31.9)	58(29.0)	0.523
HBV 陽性例 (%)	24(11.3)	29(14.5)	0.784
自己免疫性疾患 (PBC, PSC, AIH)	71(33.3)	66(33.0)	0.997
HCC 併存 (%)	65(30.5)	58(29.0)	0.656
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3±3.6	22.8±3.3	0.210
MELD スコア	17.3±6.6	16.7±6.6	0.297
Child-Pugh スコア	9.2±1.6	9.9±1.7	<b>&lt;0.001</b>
総ビリルビン (mg/dl)	7.6±4.5	9.1±8.9	0.072
アルブミン (g/dl)	2.9±0.5	2.8±0.5	0.539
PT-INR	1.58±0.48	1.58±0.43	0.311
クレアチニン (mg/dl)	0.79±0.62	0.88±0.67	0.177
血小板数 (/10000 $\mu$ l)	8.6±6.5	8.1±6.1	0.235
術前腹水 ( $\geq$ 500ml) (%)	90(42.3)	126(63.0)	<b>&lt;0.001</b>
グラフト因子			
ドナー年齢 (年)	38.4±12.7	37.5±12.6	0.465
血液型 (一致/適合), n/n	166/47	142/58	0.105
グラフト種類 (右肝/右肝以外), n/n	121/92	91/109	0.637
グラフト容積 (ml)	549±122	524±115	<b>0.032</b>
グラフト容積 / 標準肝容積 (%)	48.1±10.1	45.2±8.8	<b>0.005</b>
術中因子			
手術時間 (分)	884±174	870±220	0.978
無肝期時間 (分)	169±60.3	196±72.0	<b>&lt;0.001</b>
温阻血時間 (分)	62.3±23.0	54.3±24.2	<b>&lt;0.001</b>
冷阻血時間 (分)	106±46.8	107±47.1	0.693
術中出血量 (g)	5022±3685	7672±4848	<b>&lt;0.001</b>
術中輸血量 (ml)	5678±3975	6273±6413	0.271
脾摘あり (%)	107(50.2)	91(46.0)	0.502

略称: HCV, C型肝炎ウイルス; HBV, B型肝炎ウイルス; PBC, 原発性胆汁性肝硬変; PSC, 原発性硬化性胆管炎; AIH, 自己免疫性肝炎; BMI, body mass index; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PT-INR, プロトロンビン時間-国際標準比;

#### 4) 大量腹水群と非大量腹水群における術後腹水の経時的変化は異なる

大量腹水群と非大量腹水群における術後 1 日目から術後 14 日目までの腹水量の経時的変化を図 6 に示す。大量腹水群では、術後 1 日目の平均腹水量は 1,885 ml であり、術後 6 日目には 2,593 ml まで上昇し、術後 14 日目にかけて平均腹水量が 2,075 ml に低下した。一方、非大量腹水では、術後 1 日目での平均腹水量は 966 ml であり、その後術後 14 日目にかけて 287 ml にまで低下していった。

このことから、術後早期の段階から大量腹水群と非大量腹水群では経時的変化が異なるため、今後大量腹水になるかどうかは術後比較的早い段階でわかり、腹水に対する治療戦略を早期に立てやすい可能性が示唆された。

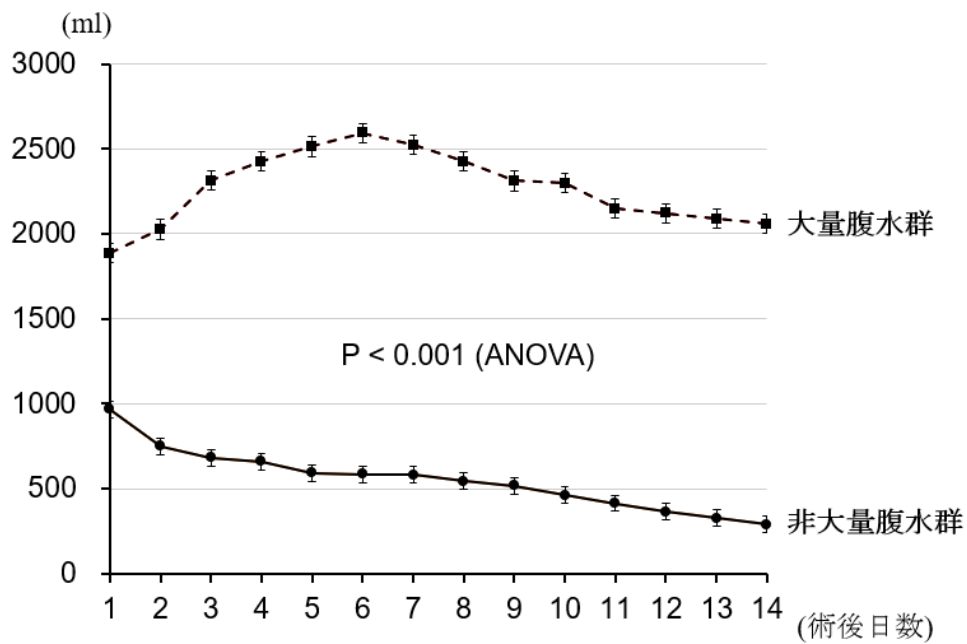


図 6. 生体肝移植後 14 日目までの大量腹水群と非大量腹水群の平均腹水量  
エラーバーは標準誤差を表す。

大量腹水群では、術後 1 日目の平均腹水量は 1,885 ml であり、術後 6 日目には 2,593 ml まで上昇し、術後 14 日目にかけて平均腹水量が 2,075 ml に低下した。一方、非大量腹水では、術後 1 日目での平均腹水量は 966 ml であり、その後術後 14 日目にかけて 287 ml にまで低下していた。

#### 5) 大量腹水群および非大量腹水群における短期的予後の比較

大量腹水群および非大量腹水群における、術後血中総ビリルビン値および術後 PT-INR 値の術後経時的変化をそれぞれ図 7A および図 7B に記載する。大量腹水群での血中総ビリルビン値は、非大量腹水群と比較して、観察期間中有意に高値であった ( $P < 0.001$ )。一方、術後 PT-INR 値は 2 群間で有意な差を認めなかった。

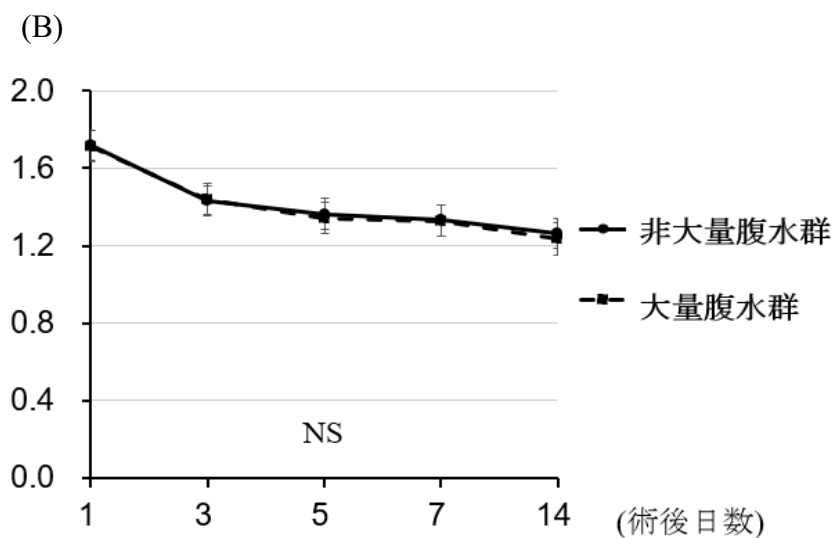
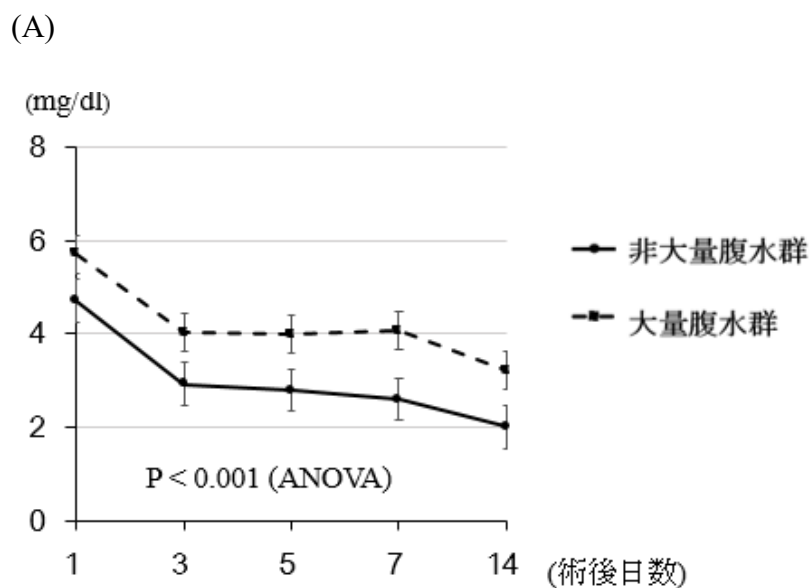


図 7. 大量腹水群と非大量腹水群の術後総ビリルビンと PT-INR の推移

(A) 血中総ビリルビンの推移

(B) PT-INR の推移

エラーバーは標準誤差を示す。

大量腹水群での血中総ビリルビン値は、非大量腹水群と比較して、観察期間中有意に高値であった ( $P < 0.001$ )。一方、術後 PT-INR は 2 群間で有意な差を認めなかった。 PT-INR, プロトロンビン時間-国際標準比

短期的予後については、大量腹水群で有意に術後入院日数が長く ( $P < 0.001$ )、術後 14 日目および術後 28 日目の総ビリルビン値が高く ( $P < 0.001$ ,  $P = 0.015$ )、高い確率での術後急性グラフト拒絶 ( $P = 0.042$ ) 及び肝静脈閉塞所見 ( $P = 0.014$ ) を認めた。非大量腹水群では、有意に門脈閉塞の率が高かった ( $P = 0.022$ )。術後 14 日目及び術後 28 日目における Aspartate aminotransferase (AST) 値、肝動脈閉塞率、および Clavien-Dindo 分類における Grade IIIB 以上の術後合併症、周術期死亡率は 2 群間で有意な差を認めなかった(表 4)。このことから、大量腹水は障害されたグラフトの状態であるときに生じやすいが、合併症率や死亡率、術後 PT-INR 値の推移から考えると、臨床的な意義は少ないことが認められた。非大量腹水群で門脈閉塞率が多いことは、門脈圧が大量腹水群よりも低いことが影響している可能性が示唆された。また、急性グラフト拒絶に伴う微小血管の変化や肝静脈圧の増加から門脈亢進症状が生じ、結果、術後大量腹水に発展していた可能性が示唆された。さらに、術後在院日数も有意に多く、術後ビリルビンも遷延することから、術後合併症率には寄与しないが、大量腹水は術後管理を難渋させる一因になりうると思われる。

表 4. 大量腹水群と非大量腹水群の術後因子

	非大量腹水群	大量腹水群	P 値
対象人数	213	200	
<b>術後因子</b>			
術後 14 日目の総ビリルビン (mg/dl)	2.0±2.7	3.2±3.3	<b>&lt;0.001</b>
術後 28 日目の総ビリルビン (mg/dl)	1.8±2.8	2.1±3.2	<b>0.015</b>
術後 14 日目の AST (IU/l)	57.4±48.1	80.4±78.4	0.105
術後 28 日目の AST (IU/l)	32.4±30.7	32.3±21.9	0.326
術後 14 日目の PT-INR	1.27±0.22	1.23±0.33	0.138
術後 28 日目の PT-INR	1.26±0.21	1.26±0.25	0.501
術後在院日数 (日)	44.1±23.1	67.5±47.3	<b>&lt;0.001</b>
急性拒絶, n (%)	69(33.8)	42(21.0)	<b>0.042</b>
肝動脈閉塞, n (%)	4(2.0)	9(4.5)	0.083
肝静脈閉塞, n (%)	0(0.0)	6(2.9)	<b>0.014</b>
門脈閉塞, n (%)	21(10.3)	6 (2.9)	<b>0.022</b>
Clavien-Dindo 分類≥ IIIb, n (%)	83 (38.9)	78 (39.0)	0.994
術後死亡, n (%)	8(3.7)	9(4.5)	0.703

略称: AST, aspartate transaminase; PT-INR, プロトロンビン時間-国際標準比;



## 6) 大量腹水群および非大量腹水群における長期的予後の比較

長期的予後については、12 か月、36 か月、60 か月、そして 120 か月での全生存率は、大量腹水群においてそれぞれ 91.0% (95%信頼区間: 86.1%-94.2%)、86.0% (95%信頼区間: 80.4%-90.1%)、83.5% (95%信頼区間: 77.6%-88.0%)、80.3% (95%信頼区間: 74.1%-85.4%)であった。一方非大量腹水群では、12 か月、36 か月、60 か月、そして 120 か月での全生存率はそれぞれ 91.0% (95%信頼区間: 86.3%-94.2%)、88.2% (95%信頼区間: 83.1%-91.9%)、85.3% (95%信頼区間: 79.9%-89.5%)、81.8% (95%信頼区間: 76.0%-86.5%)であった(図 8)。全生存率については 2 群間で有意な差を認めなかった( $P=0.590$ , log-rank 試験)。このことから、術後大量腹水は、適切なグラフト選択に基づき、利尿薬やアルブミン製剤による補充、電解質補正などを含めた厳密な管理を行うと、短期的予後に続いて、長期的予後にも影響を及ぼさない可能性が示唆された。

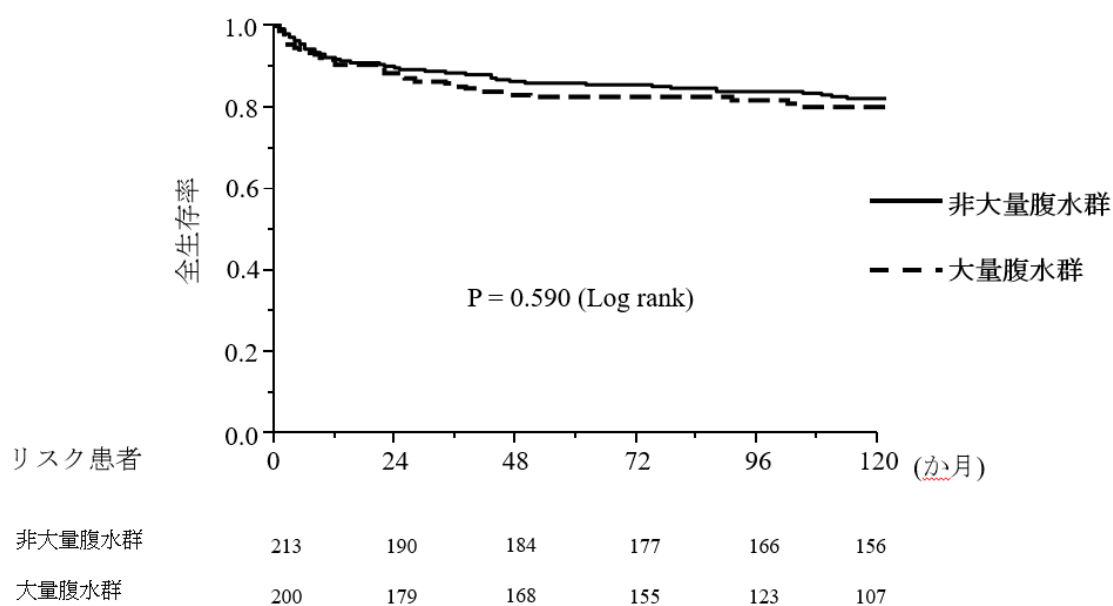


図 8. 大量腹水群および非大量腹水群の全生存率

大量腹水群においてそれぞれ 91.0%、86.0%、83.5%、80.3%であり、一方非大量腹水群では、91.0%、88.2%、85.3%、81.8% (95%信頼区間: 76.0%-86.5%)であった。2群間で有意な差を認めなかった(P = 0.590)。

## 7) 全生存率の危険因子に対する解析

腹水の臨床的意義の研究における全生存率の危険因子に対する解析を表 5 にまとめた。ドナーの年齢 (ハザード比: 2.72, 95%信頼区間:1.18-6.24,  $P = 0.018$ )、脾摘の有無 (ハザード比: 1.60, 95%信頼区間: 1.04-2.51,  $P = 0.031$ )、術後在院日数 (ハザード比:27.7, 95%信頼区間: 6.24-82.3,  $P < 0.001$ )、術後急性グラフト拒絶の有無 (ハザード比: 1.74, 95%信頼区間: 1.11-2.70,  $P = 0.014$ )、術後肝静脈狭窄の有無(ハザード比: 3.84, 95%信頼区間: 1.60-7.84,  $P = 0.004$ )が全生存率に寄与する因子として、単変量解析で示された。これらの因子と大量腹水の有無を多変量 Cox 比例ハザードモデルに適応させたところ、大量腹水は全生存率の有意な危険因子ではなかった (ハザード比: 1.17, 95%信頼区間: 0.74-1.85,  $P = 0.487$ )。全生存率の独立危険因子としては、ドナー年齢(ハザード比: 1.02, 95%信頼区間: 1.01-1.03,  $P = 0.020$ )、急性拒絶の有無 (ハザード比: 1.72, 95%信頼区間: 1.08-2.71,  $P = 0.022$ )、肝動脈血栓症 (ハザード比: 3.72, 95%信頼区間: 1.52-7.80,  $P = 0.006$ )があげられた。ドナー年齢が全生存率の規定因子になった要因は、よいグラフト肝の状態であるほど、レシピエントの生命予後が良くなることを示唆していると考えられる。このことから、多変量の Cox 比例ハザードモデルにおいても、術後腹水は他の潜在的な危険因子を調節したうえで全生存率の明らかな危険因子では

なかったことが認められた。

表 5. 全生存率に対する単変量解析および多変量解析

因子	単変量解析			多変量解析		
	HR	95% CI	P 値	HR	95% CI	P 値
<b>レシピエント因子</b>						
年齢 (年)	0.99	0.40-2.58	0.984			
性別 (男/女), n/n	1.47	0.95-2.31	<b>0.081</b>			
HCV 陽性例 (%)	1.08	0.54-2.03	0.807			
HBV 陽性例 (%)	0.79	0.39-1.43	0.466			
自己免疫疾患 (PBC, PSC, AIH)	0.84	0.52-1.32	0.464			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.96	0.90-1.02	0.228			
MELD スコア	1.02	0.99-1.05	0.107			
総ビリルビン (mg/dl)	1.01	0.98-1.03	0.384			
アルブミン (g/dl)	0.71	0.46-1.11	0.136			
PT-INR	0.98	0.97-1.00	<b>0.075</b>			
クレアチニン (mg/dl)	1.24	0.93-1.51	0.116			
Child-Pugh スコア ( C/ non C)	0.71	0.45-1.10	0.128			
術前腹水 (≥ 500ml/ <500ml)	1.11	0.71-1.72	0.623			
<b>グラフト因子</b>						
ドナー年齢 (年)	2.72	1.18-6.24	<b>0.018</b>	1.02	1.01-1.03	<b>0.020</b>
血液型 (一致/適合), n/n	0.75	0.42-1.24	0.278			
グラフト種類 (右肝/右肝以外), n/n	0.97	0.63-1.50	0.897			
グラフト容積 (ml)	1.78	0.73-2.94	0.927			
グラフト容積 / 標準肝容積 (%)	1.26	0.28-5.31	0.777			
<b>術中因子</b>						
手術時間 (分)	1.38	0.06-14.3	0.816			
無肝期時間 (分)	1.67	0.23-9.98	0.596			
温阻血時間 (分)	3.02	0.76-10.9	0.112			
冷阻血時間 (分)	0.25	0.03-1.61	0.149			
術中出血量 (g)	1.08	0.63-2.12	0.786			
術中輸血量 (ml)	3.33	0.34-15.8	0.259			
脾摘あり (%)	1.60	1.04-2.51	<b>0.031</b>			
<b>術後因子</b>						
Clavien-Dindo 分類 (≥ IIIb / ≤ IIIa)	1.15	0.74-1.78	0.515			
術後在院日数 (日)	27.7	6.24-82.3	<b>&lt;0.001</b>			
急性拒絶	1.74	1.11-2.70	<b>0.014</b>	1.72	1.08-2.71	<b>0.022</b>
肝動脈閉塞	0.79	0.04-3.59	0.809			
肝静脈閉塞	3.84	1.60-7.84	<b>0.004</b>	3.72	1.52-7.80	<b>0.006</b>
門脈閉塞	1.12	0.46-2.27	0.772			
術後腹水 (大量/ 非大量)	1.12	0.72-1.73	0.594	1.17	0.74-1.85	0.487

略称: HR, ハザード比; CI, 信頼区間; HCV, C 型肝炎ウイルス; HBV, B 型肝炎ウイルス; PBC, 原発性胆汁性肝硬変; PSC, 原発性硬化性胆管炎; AIH, 自己免疫性肝炎; BMI, body mass index; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PT-INR, プロトロンビン時間-国際標準比;

## II. 過小グラフトでの生体肝移植に関する検討

### 1) 過小グラフト群と非過小グラフト群の患者背景

GW/SLV から 40%未満を過小グラフト群とするという上記基準で検討すると、101 名 (22.6%)が過小グラフト群として該当し、残りの 348 名が非過小グラフト群であった。それぞれの群における患者背景を表 6 に示す。術前の MELD スコア、術前 Child-Pugh スコア、術前 PT-INR、術前クレアチニン値、術前腹水が 500 ml 以上であることが、非過小グラフト群で有意に高かった。その点は、東京大学医学部附属病院肝胆膵外科・人工臓器移植外科のグラフト選択基準である、レシピエントの状態の悪い患者では大きいグラフトを選択するという基準と合致する。当院の選択基準で第 1 選択となる左肝グラフトの使用率は過小グラフト群で高く、実際のグラフト重量 (aGW)、GW/SLV や GRWR も非過小グラフト群と比較し、過小グラフト群が有意に小さかった。術中因子については、非過小グラフト群ではグラフト温阻血時間が長く、術中出血量が明らかに多い傾向を認めた。このことから、非過小グラフト群の方が術前のレシピエントの肝臓の状態も悪く、側副血行路も発達していることにより、手術手技が複雑になりやすいことを反映している可能性が示唆される。

表 6. 過小グラフトでの生体肝移植の研究における患者背景

	過小グラフト群	非過小グラフト群	P 値
人数	101	348	
<b>レシピエントの特徴</b>			
年齢 (年)	49.3±11.8	49.6±11.2	0.921
性別 (男/女), n/n	53/48	187/161	0.823
HCV 陽性 (%)	28(27.7)	113(32.5)	0.402
HBV 陽性 (%)	20(19.8)	54(15.5)	0.361
自己免疫性疾患 (PBC, PSC, AIH)	29(28.7)	95(27.3)	0.802
HCC 併存 (%)	28(27.7)	109(31.3)	0.544
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.2±3.5	22.8±3.4	0.117
MELD スコア	15.7±6.0	17.9±6.2	<b>0.003</b>
Child-Pugh スコア	9.0±1.6	9.9±1.7	<b>&lt;.001</b>
総ビリルビン (mg/dl)	7.3±6.8	8.6±7.6	0.204
アルブミン (g/dl)	2.9±0.5	2.9±0.5	0.634
PT-INR	1.47±0.41	1.63±0.45	<b>0.003</b>
クレアチニン (mg/dl)	0.71±0.27	0.88±0.69	<b>0.024</b>
血小板数 (/10000 μl)	8.5±6.5	8.4±5.4	0.471
術前腹水 (≥ 500ml) (%)	23(22.7)	129(37.1)	<b>&lt;.001</b>
摘出肝重量 (g)	938±350	1024±643	0.231
<b>グラフトの特徴</b>			
ドナー年齢 (年)	38.4±12.7	37.5±12.6	0.475
血液型 (一致/適合), n/n	74/27	262/86	0.708
グラフトの種類 (右/左), n/n	22/79	233/115	<b>&lt;.001</b>
実際のグラフト重量 (g)	420±30	576±105	<b>0.03</b>
実際のグラフト重量 / レシピエント SLV (%)	36.2±3.8	49.7±8.2	<b>0.005</b>
グラフト重量 / レシピエント体重比	0.72±0.17	0.96±0.18	<b>0.004</b>
<b>術中因子</b>			
手術時間 (hr)	14.6±3.5	14.8±3.4	0.609
無肝期時間 (hr)	3.2±1.4	3.0±1.0	0.125
グラフト温阻血時間 (hr)	0.9±0.37	1.0±0.45	<b>0.006</b>
グラフト冷阻血時間(hr)	1.8±0.92	1.8±0.76	0.854
出血量 (g)	5483±4516	6806±5396	0.097
輸血量 (ml)	5970±4474	7218±5761	<b>0.045</b>
脾摘の有無 (%)	39(38.6)	156(44.8)	0.314

略称: HCV, C型肝炎ウイルス; HBV, B型肝炎ウイルス; PBC, 原発性胆汁性肝硬変; PSC, 原発性硬化性胆管炎; AIH, 自己免疫性肝炎; HCC, 肝細胞癌; BMI, body mass index; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PT-INR, プロトロンビン時間-国際標準日; SLV, 標準肝容積; GRWR, グラフト/レシピエント体重比;

## 2) 過小グラフト群と非過小グラフト群で短期的予後は変わらない

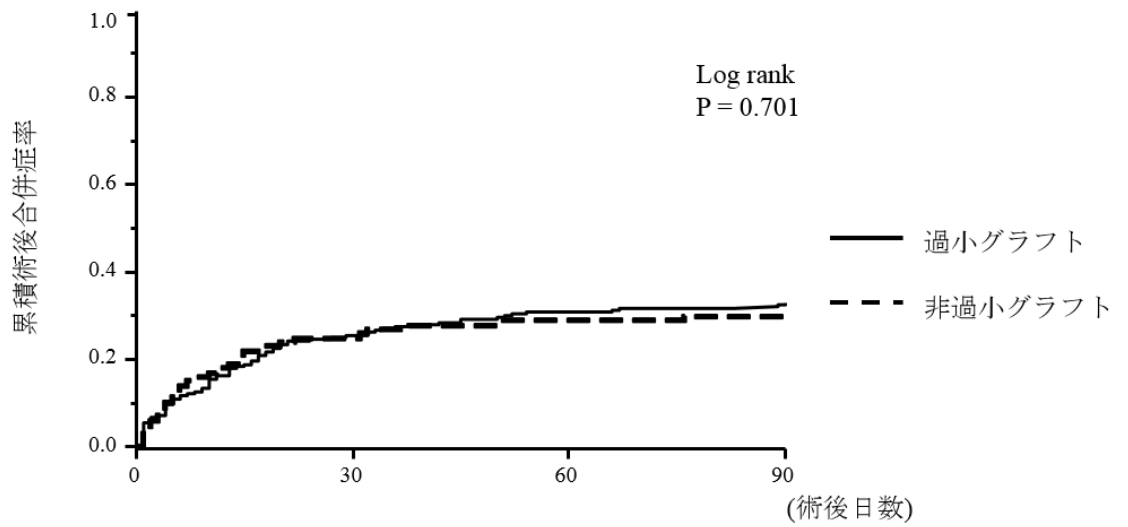
過小グラフト群と非過小グラフト群における術後短期成績を表 7 に示す。術後合併症は 2 群間で有意な差を認める因子はなかった。生体肝移植術後 90 日以内の周術期死亡は過小グラフト群で 7 名 (6.9%)、非過小グラフト群で 16 名 (4.3%) 認めた。Clavien-Dindo 分類で IIIb 以上の術後 90 日以内の重篤な合併症は、過小グラフト群で 30 名 (29.7%) 認め、非過小グラフト群で 114 名 (32.8%) 認めており、2 群間で有意な差を認められなかった (図 9)。過小グラフト症候群 (SFSS) は 3 名 (2.9%) に認めた。1 名は過小グラフト群 (GW/SLV で 33%)、残りの 2 名は非過小グラフト群 (GW/SLV でそれぞれ 46%、47%) で認めており、2 群間でその発生率に有意な差を認めなかった。以上のことから東京大学医学部附属病院肝胆膵外科・人工臓器移植外科では、過小グラフト症候群の発生率が少なく、ゆえに、過小グラフトが術後の短期的成績に及ぼしていないことが示唆される。



表 7. 過小グラフトでの生体肝移植における術後因子

	過小グラフト群	非過小グラフト群	P 値
人数	101	348	
<b>術後因子</b>			
術後 7 日目の総ビリルビン (mg/dl)	3.7±3.1	3.1±2.7	0.104
術後 14 日目の総ビリルビン (mg/dl)	2.6±1.7	2.6±2.4	0.909
術後 28 日目の総ビリルビン (mg/dl)	1.6±2.2	2.0±3.0	0.408
術後 7 日目の AST (IU/l)	49.9±23.2	65.3±89.9	0.152
術後 14 日目の AST (IU/l)	53.1±45.1	81.2±78.5	0.361
術後 28 日目の AST (IU/l)	34.6±21.8	42.7±66.7	0.386
術後 7 日目の PT-INR	1.34±0.41	1.34±0.23	>.999
術後 14 日目の PT-INR	1.27±0.26	1.27±0.23	0.951
術後 28 日目の PT-INR	1.25±0.25	1.27±0.22	0.676
術後 7 日目の腹水 1 日量 (ml)	1715±1642	1498±1651	0.284
術後 14 日目の腹水 1 日量 (ml)	1278±1605	974±1337	0.071
胆汁漏, n (%)	10(9.9)	38(8.0)	0.866
術後在院日数 (day)	52.5±30.1	57.3±56.8	0.427
急性グラフト拒絶, n (%)	27(26.7)	94(27.0)	0.963
肝動脈閉塞, n (%)	4(4.0)	11(3.2)	0.755
肝静脈狭窄, n (%)	1(1.0)	5(1.4)	0.737
門脈血栓, n (%)	12(11.8)	20(5.7)	0.071
胆管狭窄, n (%)	22(21.8)	87(25.0)	0.602
Clavian-Dindo 分類≥ IIIb, n (%)	30 (29.7)	114 (32.8)	0.426
周術期死亡, n (%)	7(6.9)	16(4.3)	0.306
過小グラフト症候群, n (%)	1(1.0)	2(0.6)	>.999

略称: AST, aspartate transaminase; PT-INR, プロトロンビン時間-国際標準比;



**Patient at risk**

過小グラフト	101	77	73	71
非過小グラフト	348	261	241	234

図 9. 過小グラフトと非過小グラフトの累積術後合併症率の比較

Clavien-Dindo 分類で IIIb 以上の術後 90 日以内の重篤な合併症は、過小グラフト群で 30 名 (29.7%) 認め、非過小グラフト群で 114 名 (32.8%) 認めており、2 群間で有意な差を認められなかった。

### 3) 過小グラフト群と非過小グラフト群で長期的予後も変わらない

1年、3年、5年、10年グラフト生着率は、過小グラフト群ではそれぞれ89%、84%、81%、81%であった。一方、非過小グラフト群での1年、3年、5年、10年グラフト生着率は91%、86%、84%、80%であり、2群間を比較しても有意な差は認められなかった ( $P = 0.985$ , log rank 試験)。以上のことから、過小グラフトであることは、長期的にも影響を及ぼしていないことが示唆される。

### 4) GW/SLV <35%の患者と GW/SLV $\geq$ 35%, <40%の患者との比較

GW/SLV <35%の患者は26名認めており、残りの75名はGW/SLV  $\geq$ 35%, <40%の患者であった。術前のPT-INR値および術前ドナーのBMIがGW/SLV  $\geq$ 35%, <40%の患者で有意に高かった (表 8)。実際の肝重量 (aGW)、GW/SLV、GRWRはGW/SLV <35%の患者で有意に低かったが、左肝グラフトの使用率には有意な差を認めなかった。

表 8. GW/SLV<35 の患者と GW/SLV ≥35, <40 の患者の背景因子

	GW/SLV<35	GW/SLV ≥35, <40	P value
人数	26	75	
<b>レシピエントの特徴</b>			
年齢 (年)	49.6±10.2	49.2±12.3	0.861
性別 (男/女), n/n	15/11	38/37	0.824
HCV 陽性 (%)	5(19.2)	23(30.1)	0.326
HBV 陽性 (%)	6(23.1)	14(18.7)	0.788
自己免疫性疾患 (PBC, PSC, AIH)	9(34.6)	20(26.7)	0.466
HCC 併存 (%)	9(34.6)	19(25.3)	0.457
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.7±2.1	22.4±3.8	0.394
MELD スコア	14.4±5.4	16.2±6.2	0.215
Child-Pugh スコア	8.8±1.8	9.1±1.6	0.461
総ビリルビン (mg/dl)	6.9±7.7	7.5±7.7	0.732
アルブミン (g/dl)	2.9±0.6	2.9±0.5	0.913
PT-INR	1.47±0.45	1.63±0.45	<b>0.003</b>
クレアチニン (mg/dl)	0.68±0.20	0.72±0.29	0.513
術前腹水 (≥ 500ml) (%)	7(26.9)	16(21.3)	0.791
摘出肝重量 (g)	947±316	935±364	0.888
<b>グラフトの特徴</b>			
ドナー年齢 (年)	38.4±12.7	37.5±12.6	0.071
血液型 (一致/適合), n/n	21/5	53/22	0.443
グラフトの種類 (右/左), n/n	3/23	19/56	0.180
実際のグラフト重量 (g)	379±47	434±58	<b>&lt;.001</b>
実際のグラフト重量 / レシピエント SLV (%)	32.9±1.3	37.4±1.5	<b>0.001</b>
グラフト重量 / レシピエント体重比	0.65±0.04	0.78±0.06	<b>&lt;.001</b>
<b>術中因子</b>			
手術時間 (hr)	14.4±2.9	14.7±3.6	0.750
無肝期時間 (hr)	3.1±0.7	3.0±1.5	0.985
グラフト温阻血時間 (hr)	0.84±0.56	0.90±0.76	0.471
グラフト冷阻血時間(hr)	1.7±0.84	1.8±0.98	0.944
出血量 (g)	5390±4089	5515±4680	0.906
輸血量 (ml)	5506±4154	6130±4595	0.541
脾摘の有無 (%)	9(34.6)	30(40.0)	0.823

略称: GW/SLV, グラフト重量 / 標準肝容積; HCV, C 型肝炎ウイルス; HBV, B 型肝炎ウイルス; PBC, 原発性胆汁性肝硬変; PSC, 原発性硬化性胆管炎; AIH, 自己免疫性肝炎; HCC, 肝細胞癌; BMI, body mass index; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PT-INR, プロトロンビン時間-国際標準比; SLV, 標準肝容積; GRWR, グラフト/レシピエント体重比;

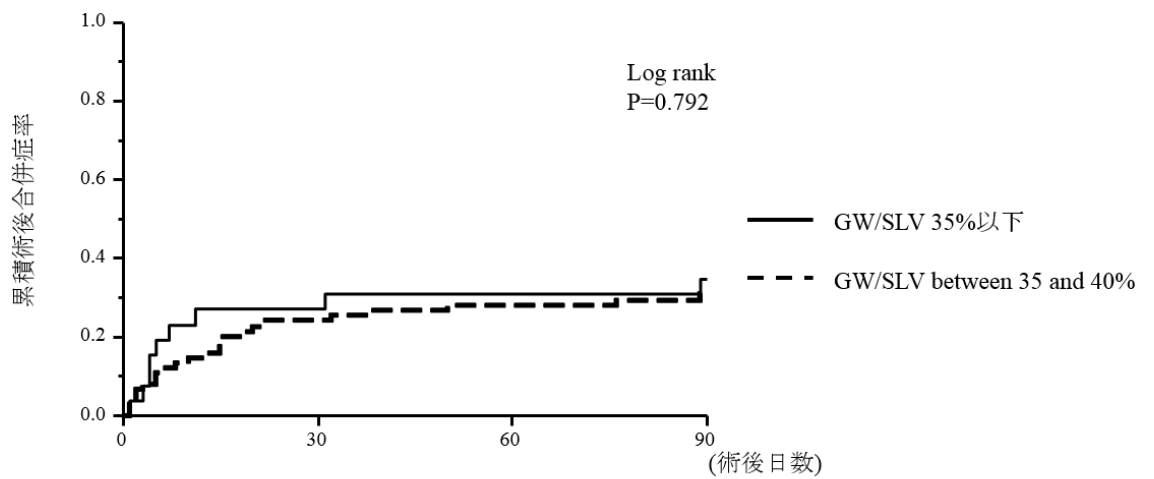
術後短期予後については、GW/SLV <35%の患者と GW/SLV ≥35%, <40%の患者において有意な差を持つ術後因子は認めなかった (表 9)。術後 90 日以内の重篤な累積合併症率は 2 群間で有意な差を認めることはできなかった (P = 0.792, Log rank 試験; 図 10)。

1 年、3 年、5 年、10 年グラフト生着率は、GW/SLV <35%の患者ではそれぞれ 96%、88%、85%、85%であり、GW/SLV ≥35%, <40%の患者については 86%、82%、80%、80%であり、2 群間で有意な差を認めなかった (P = 0.798, log rank 試験)。以上のことから、GW/SLV を 35%に下限値として設定しても短期的予後・長期的予後に関し影響を与えず安全性を確保できる可能性が示唆される。

表 9. GW/SLV<35 の患者と GW/SLV ≥35, <40 の患者の術後因子

	GW/SLV<35	GW/SLV ≥35, <40	P 値
人数	26	75	
<b>術後因子</b>			
術後 7 日目の総ビリルビン (mg/dl)	3.4±3.0	3.8±3.2	0.621
術後 14 日目の総ビリルビン (mg/dl)	2.7±3.1	2.7±2.6	0.946
術後 28 日目の総ビリルビン (mg/dl)	2.5±3.9	1.4±1.3	0.132
術後 7 日目の AST (IU/l)	48.3±25.6	50.5±22.5	0.725
術後 14 日目の AST (IU/l)	56.9±48.0	51.6±39.3	0.362
術後 28 日目の AST (IU/l)	37.9±22.2	33.4±21.8	0.524
術後 7 日目の PT-INR	1.29±0.19	1.36±0.47	0.492
術後 14 日目の PT-INR	1.23±0.27	1.29±0.26	0.372
術後 28 日目の PT-INR	1.19±0.23	1.28±0.25	0.197
術後 7 日目の腹水 1 日量 (ml)	1668±1224	1733±1787	0.876
術後 14 日目の腹水 1 日量 (ml)	1056±922	1363±1799	0.421
胆汁漏, n (%)	2(7.7)	8(10.7)	0.661
術後在院日数 (日)	49.1±25.2	53.7±31.7	0.512
急性グラフト拒絶, n (%)	5(19.2)	22(29.3)	0.445
肝動脈閉塞, n (%)	1(3.8)	3(4.0)	0.973
肝静脈狭窄, n (%)	0(0.0)	1(1.3)	>0.999
門脈血栓, n (%)	3(11.5)	9(12.0)	0.954
Clavian-Dindo 分類 ≥ IIIb, n (%)	8(30.8)	22 (29.3)	0.901
周術期死亡, n (%)	1(3.8)	6(8.0)	0.675
過小グラフト症候群, n (%)	1(3.8)	2(2.6)	0.998

略称: GW/SLV, グラフト重量 / 標準肝容積; AST, aspartate transaminase; PT-INR, プロトロンビン時間-国際標準比;



Patient at risk

GW/SLV 35%以下	26	20	19	18
GW/SLV 35-40%	75	58	55	53

図 10. GW/SLV <35%の患者と GW/SLV 35-40%の術後累積合併症率  
術後 90 日以内の重篤な累積合併症率は 2 群間で有意な差を認めることはできなかった (P = 0.792, log rank 試験)

GW / SLV: グラフト重量 / 標準肝容積

## 5) Propensity score matching を用いた過小グラフトの検討

ドナーとレシピエントの年齢・術前 MELD スコアおよび脾摘の施行の有無について、Propensity score を用いて 1:3 の matching を行うと、過小グラフト群の患者 88 名に対して、非過小グラフト群の患者 264 名が算出された。これらの背景因子および術中因子について表 10 にまとめる。左肝の使用率は有意に過小グラフト群で多かったが、術中因子については、2 群間に有意な差を認めなかった。また、Propensity score matching 前で有意であった術前 MELD スコアや Child-Pugh スコアなどの背景因子は補正されている。



表 10. Propensity score matching を用いた過小グラフト群と非過小グラフト群の比較

	過小グラフト群	非過小グラフト群	P value
人数	88	264	
<b>レシピエントの特徴</b>			
年齢 (年)	49.9±11.3	49.4±12.0	0.801
性別 (男/女), n/n	42/46	132/132	0.882
HCC 併存 (%)	27(30.7)	90(34.1)	0.744
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.0±3.4	22.6±3.7	0.132
MELD スコア	16.1±5.1	16.1±6.1	0.521
Child-Pugh スコア	9.1±1.7	9.3±1.7	0.191
総ビリルビン (mg/dl)	7.4±6.1	6.3±6.2	0.202
アルブミン (g/dl)	2.9±0.5	2.9±0.5	0.856
PT-INR	1.50±0.46	1.50±0.34	0.963
クレアチニン (mg/dl)	0.72±0.28	0.78±0.32	0.211
血小板数 (/10000 μl)	8.5±6.5	8.4±5.4	0.473
術前腹水 (≥ 500ml) (%)	17(21.5)	72(32.0)	0.151
摘出肝重量 (g)	917±338	978±444	0.333
<b>グラフトの特徴</b>			
ドナー年齢 (年)	35.6±13.5	36.0±12.5	0.414
血液型 (一致/適合), n/n	63/25	214/50	0.152
グラフトの種類 (右/左), n/n	18/70	170/94	<b>&lt;0.001</b>
実際のグラフト重量 (g)	418±57	572±104	<b>&lt;0.001</b>
実際のグラフト重量 / レシピエント SLV (%)	36.3±2.4	50.2±7.6	<b>&lt;0.001</b>
グラフト重量 / レシピエント体重比	0.72±0.08	0.98±0.17	<b>&lt;0.001</b>
<b>術中因子</b>			
手術時間 (hr)	14.5±3.4	14.4±3.2	0.838
無肝期時間 (hr)	3.2±1.3	2.9±1.0	0.844
出血量 (g)	5832±4715	6415±5260	0.294
輸血量 (ml)	5932±4554	6748±5466	0.345
脾摘の有無 (%)	38(43.1)	114(43.1)	>0.999

略称: HCV, C型肝炎ウイルス; HBV, B型肝炎ウイルス; PBC, 原発性胆汁性肝硬変; PSC, 原発性硬化性胆管炎; AIH, 自己免疫性肝炎; HCC, 肝細胞癌; BMI, body mass index; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PT-INR, プロトロンビン時間-国際標準日; SLV, 標準肝容積; GRWR, グラフト/レシピエント体重比;

さらに術後因子について比較すると、過小グラフト群では術後 7 日目および 14 日目の総ビリルビンが有意に高かったが、1 か月後には有意差は認められなかった (表 13)。術後 90 日以内の死亡は過小グラフト群で 6 名 (6.8%) に対して、非過小グラフト群で 12 名 (4.5%) であった。Clavien-Dindo 分類 IIIB 以上の術後合併症率は過小グラフト群で 27 名 (30.7%) に対して、非過小グラフト群で 78 名 (29.5%) であり、いずれも有意な差を認めなかった (表 11)。

表 11. Propensity score matching 後の過小グラフト群と非過小グラフト群の術後因子

	過小グラフト群	非過小グラフト群	P 値
人数	88	264	
<b>術後因子</b>			
過小グラフト症候群, n (%)	1(1.0)	3(1.0)	>0.999
術後 7 日目の総ビリルビン (mg/dl)	3.6±3.1	2.1±1.7	<b>0.001</b>
術後 14 日目の総ビリルビン (mg/dl)	2.7±1.7	1.7±1.6	<b>0.029</b>
術後 28 日目の総ビリルビン (mg/dl)	1.6±1.3	1.8±1.2	0.611
術後 7 日目の PT-INR	1.36±0.42	1.29±0.19	0.902
術後 14 日目の PT-INR	1.26±0.26	1.24±0.22	0.661
術後 28 日目の PT-INR	1.26±0.25	1.23±0.26	0.703
術後 7 日目の腹水 1 日量 (ml)	1662±1642	1398±1241	0.264
術後 14 日目の腹水 1 日量 (ml)	1205±1534	903±1240	0.232
胆汁漏, n (%)	7(7.9)	36(13.6)	0.868
術後在院日数 (day)	52.3±29.2	56.4±36.2	0.586
急性グラフト拒絶, n (%)	24(26.7)	72(26.7)	>0.999
肝動脈閉塞, n (%)	3(3.4)	9(3.4)	>0.999
肝静脈狭窄, n (%)	1(1.1)	4(1.1)	>0.999
門脈血栓, n (%)	12(13.6)	17(6.4)	0.126
胆管狭窄, n (%)	20(22.7)	80(30.3)	0.301
Clavian-Dindo 分類 ≥ IIIb, n (%)	27 (30.7)	78(29.5)	>0.992
周術期死亡, n (%)	6(6.8)	12(4.5)	0.745

略称: PT-INR, プロトロンビン時間-国際標準比;

## 6) 予測肝容量と実際の肝重量との関係性

予測肝容量 (eGV) と実際の肝重量 (aGW) との関係性が、SYNAPSE VINCENT を用いた容量解析で確認できたのは 358 名の患者についてであった。予測肝容量 (eGV) と実際の肝重量 (aGW) は有意に線形の関係性になっており、” $Y = 0.697X + 128$ ”の式で示された ( $r^2=0.76$ ;  $P < 0.001$ ; 図 11)。本研究における肝容積のデータを表 12 にまとめる。予測肝容量 (eGV) は実際の肝重量と比較して、中央値 48g、SLV としては 4%大きく算出されていた。このことから、予測肝容積から上記の式を算出することで実際の肝重量を予測することができるため、術前により過小グラフト症候群に至らないよう配慮できる可能性が示唆された。

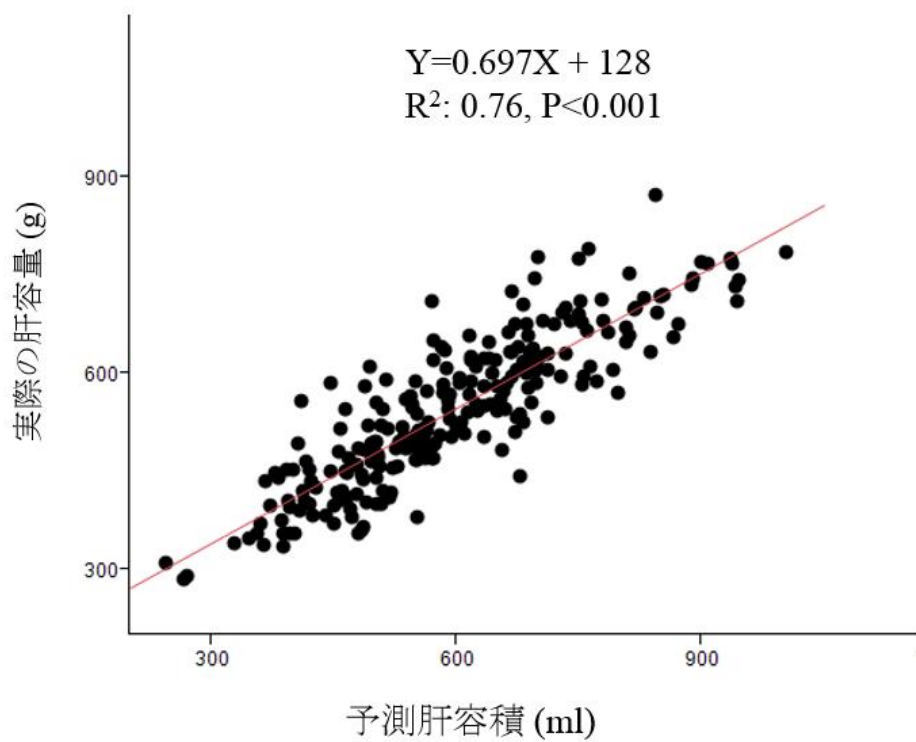


図 11. 予測肝容積と実際の肝重量の関係性

予測肝容量と実際の肝重量は有意に線形の関係性になっており、”  $Y = 0.697X + 128$  ”の式で示された ( $r^2=0.76; P < 0.001$ )。

表 12. 予測肝重量と実際の肝重量との関係性

	aGW/SLV <35	aGW/SLV ≥35, <40	aGW/SLV ≥40	P 値
aGW (g), [IQR]	367[353-405]	420[390-471]	564[496-643]	< <b>0.001</b>
aGW/SLV (%), [IQR]	33.0[32.0-34.0]	37.4[36.0-39.0]	43.0[41.0-48.0]	< <b>0.001</b>
eGV (ml), [IQR]	398[369-495]	476[393-551]	617[529-718]	<b>0.041</b>
eGV/SLV (%), [IQR]	37.3[35.0-41.3]	40.9[36.9-43.9]	52.0[45.2-61.1]	<b>0.031</b>
GRWR (%), [IQR]	0.66[0.61-0.68]	0.73[0.67-0.80]	0.93[0.82-1.07]	< <b>0.001</b>
eGV-aGW, [IQR]	48[-1.5-89.5]	48[22-105]	44.5[-4.8-100]	0.678
(eGV-aGW) /SLV (%), [IQR]	4.0[0.0-7.5]	5.0[2.0-8.0]	4.0[0.0-8.0]	0.552

略称: aGW, 実際の肝重量; SLV, 標準肝容積; eGV, 予測肝容積; GRWR, グラフト重量 / レシピエント体重比; IQR, 四分位範囲;

#### 4. 考察

本研究では生体肝移植後の術後腹水の動態について詳細に検討し、術中出血量、500 ml 以上の術前腹水の有無、および無肝期時間が術後の腹水量を予測する独立因子であることが示された。さらに、腹水量の経時的変化が大量腹水の患者と非大量腹水の患者で異なることが分かった。しかし、大量腹水自体は利尿薬やアルブミン製剤による補充といった厳格で適切な管理を行えば、短期的予後、および長期的予後に影響を及ぼさないことが示された。また、適切なグラフト選択が過小グラフト症候群を防ぐ鍵になると考えられた。一方、過小グラフトの生体肝移植の検討については、東京大学医学部附属病院肝胆膵外科・人工臓器移植外科では、左肝グラフトを中心に施行されているが、GW/SLV が35%を基準として考えたとしても、長期的予後や短期的予後に関して有意な差を認めることはできなかった。また、実際のグラフト重量 (aGW) は術前のMDCTによって推量することができ、予測肝容積 (eGV) は実際の肝重量 (aGW) よりも 50g、SLV に対して 4%大きく算出されることがわかった。

術後大量腹水の危険因子に対する単変量解析・多変量解析の結果は、既報の結果と近い結果が得られた。Li らは、105 名の生体肝移植患者を解析し、レシ

ピエントの年齢、原因肝疾患、術前 MELD スコア、術前 Child-Pugh スコアおよび手術時間が、肝移植後の大量腹水の独立した術前予測因子になると報告している [47]。他の因子としては、術前の腹水の存在 [48] や過小グラフト [19, 20]、術中出血量 [15] も生体肝移植後の大量腹水の危険因子として報告されている。

これらの因子は本研究でも確認された。本研究では、レシピエントの年齢、術前アルブミン値、Child-Pugh スコア、500 ml 以上の術前腹水の有無、グラフト容積、術中の出血量、グラフト温阻血時間及び無肝期時間が、単変量解析の結果から術後腹水量の予測因子として挙げられた。そのうち、術中の出血量、500 ml 以上の術前腹水、および無肝期時間が多変量解析による独立因子として挙げられた。術前の肝機能の重症度と術前の腹水の有無が術後の腹水量と相関するのは極めて妥当なことである。過小グラフトが、生体肝移植後の大量腹水において決定的な因子の一つであるが、今回の研究における多変量解析では統計的な有意な因子として至らなかった [13, 49, 50]。当施設では、術前に厳格な肝機能検査を行った上で、標準肝容積の 35-40 %を下限値として定めており、本研究の観察期間中に 3 名しか過小グラフト症候群に至らなかった。従って、本研究ではグラフト容積が独立予測因子としてならなかったと思われる。一方、表 2 で示される通り、非大量腹水群では有意に大きいグラフトサイズを有する



ことから、術後腹水を回避するためには、術前腹水があるような高リスク患者ではより大きなグラフトを選択することが推奨される。また本研究から、術中の出血量及び無肝期時間が腹水の独立予測因子である事が示された。これらの因子は、移植外科医によってある程度調節できる因子である。従って、術後の腹水量を減少させるためには、生体肝移植中の出血量を減らし、無肝期時間を短縮する最大限の努力をすべきである。我々の施設では、門脈-下大静脈シャント形成を行っていないが、長い無肝期時間が予想されるような患者に対して術後腹水を減らすためには、有用であるかもしれない [49]。同時に、無肝期中に門脈圧を低下させるのに寄与している側副血行路も多大な役割を持っており、術前から検討すべきである。加えて、生体肝移植直後の門脈圧と術後腹水の関係性も興味深い因子と考えられ、術後腹水の今後の研究の課題と思われる。

大量腹水群の術後腹水は術後 1 日目から増加し、術後 6 日目に最高値に達し、その後術後 14 日目までにかけて低下していった。一方、非大量腹水群の術後腹水は、術後 1 日目でピークを迎え、術後 14 日目までにかけて継続的に低下していった。肝移植待機中の肝硬変患者では、類洞内での構造変化から血管抵抗性が増加しており、ここから反応性の門脈圧上昇に寄与しているといわれている [51, 52]。門脈圧上昇は体循環での高心拍出状態や脾腫大、門脈-体循環の側副

血行路の形成を引き起こす [53, 54]。側副結構路の発達度合いや脾腫大の程度は個人差があり、側副血行路の発達は主に増加した門脈圧に反応して、既に存在している血管透過性を増大させるチャンネルが開くためと考えられている [53]。そして最終的に慢性的に血流量や血管内圧の増加が続くと、それを調節するために既にある血管は拡張し、さらに新生血管のリモデリングが生じることが知られており、それが慢性肝硬変患者の腹水発生の機序として考えられている [52, 55]。肝移植患者では、慢性肝硬変の状態から通常の状態へ劇的に変化するため、門脈圧亢進状態は解除され、門脈の血流量は増加し、理論的には腹水の漏出量の低下につながると考えられる [56]。しかし、生体肝移植のレシピエントでは、術前からの門脈圧亢進状態に加えて、肝臓周囲の剥離操作や血管の再建方法、グラフトの種類やサイズといった術中の因子が複雑に術後の腹水量に影響しており、生体肝移植後の腹水量を予測するのは困難である [54]。本研究で腹水の動態を提示することで、大量腹水群と非大量腹水群で腹水の動態が異なることから、比較的術後早期の段階で術後腹水の量を予測することができ、腹水量を減らすために大量腹水患者と予見できた場合、腹水予防のためにフロセミド投与を早期から開始し、反応性に応じてスピロラクトンやヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド、トルバプタン製剤を併用することを検討してもよい

だろう。さらに、喪失する腹水中のアルブミン補充といった介入が早期の段階でできる可能性があることが示された。加えて、既に上げたような術後腹水量を規定するリスク因子は、大量腹水を予測するだけでなく、大量腹水に対して迅速な治療を開始することの一助になると思われる。

術後の総ビリルビン値、術後在院日数、急性拒絶反応発生率や肝静脈狭窄率が大量腹水群に有意に高かったが、本研究では術後腹水は、周術期合併症率や死亡率に加えて、長期的な予後にも影響を及ぼさなかった。大量腹水群における術後の高ビリルビン血症は、非大量腹水群と比較するとグラフト機能が相対的に劣ることを示唆していると考えられるが、術後のPT-INR値や長期的予後に差がないことを考慮すると、臨床的な意義は少ないと思われる。既報では、急性拒絶による微小血管の変化 [18] や再建した肝静脈圧の増加 [17] から、十分な流出量が確保できないことによる門脈圧亢進状態が生じるため、術後の大量腹水に発展すると考えられている。こうした所見は 我々の結果からも確認できた。移植外科医は術後管理において大量腹水患者では急性拒絶反応や肝静脈閉塞といった問題が生じている可能性を常に念頭におく必要がある。また、周術期合併症率や死亡率・長期予後に本研究では影響はなかったものの在院日数は長期間になり、術後管理にも腹水補正のため難渋する傾向にあることから、そ

の意味においても腹水に対する早期介入は重要であると思われる。

生体肝移植後の大量腹水は予後不良因子の一つであることはよく知られている。Shirouzu らは、大量腹水患者は明らかに早期のグラフト損失と関係している( $P < 0.05$ ) が、1年、5年のグラフト生存率は非大量腹水群と比較して、それぞれ同等であったとしている [48]。 (1年: 78.6 % vs. 95.6 %, 5年: 78.6 % vs. 73.6 %) また Daniel らは、非大量腹水群の 1 年生存率が 92.3 % に対して大量腹水群は 75.8 % と有意に低下しており ( $P < 0.05$ )、再肝移植の率も大量腹水群で高かったとしている (24.2% vs. 9.2 %) [57]。一方、術後腹水は腎機能障害や腹腔内感染、在院日数の増加に寄与するが、術後合併症に影響をしないという報告もある [18]。本研究では、大量腹水は術後の合併症率および死亡率も影響せず、多変量の Cox 比例ハザードモデルにおいても、術後腹水は他の潜在的な危険因子を調節したうえで全生存率の明らかな危険因子ではなかった。本施設では、上記にあげたような術後腹水に対する管理を密に行っており、部分的には大量腹水患者の生存率に寄与していると思われるが、最も重要なことはグラフト選択基準であり、標準肝容積の 35-40 % を下限値として確保することが重篤な過小グラフト症候群を回避し、レシピエントの生存率の向上につながると思われる。

一方、過小グラフトでの生体肝移植については、小さいグラフトがレシピエ

ントの予後を障害する決定的な因子であるとよく言われている [58-60]。グラフト重量そのものが過小グラフト症候群 (SFSS) を決める一番重要な指標であることは疑いようがないが、レシピエントの MELD スコアやドナーの年齢といった他の因子の中にも重要な予後規定因子がある。生体肝移植が施行されて早い段階で、GW/SLV で 40%、GRWR で 0.8 以上であることが、理想的な状況下でレシピエントが必要とする肝容積であると報告されたが、それ以降グラフトサイズの下限値は成人間生体肝移植における主要な問題の一つである。いくつかの研究では、上記基準以下の場合でも、グラフトサイズは予後と相関を持たないと報告されている [24, 26, 27]。Selzner らは、小さいグラフトでの生体肝移植患者の予後は、より大きなグラフトでの移植患者と比較しても予後に差はなく、それがたとえ全肝の脳死肝移植患者との比較でも予後に差はないとしている [61]。さらに、Chen らは、GW/SLV が 40%未満の過小グラフトは、経験を積むことで周術期死亡において重要な意味をなさない可能性を示唆している [62]。本研究では、過小グラフト症候群 (SFSS) の発生率が極めて小さく (3 例のみ)、グラフト容積と過小グラフト症候群 (SFSS) への進行との関係性について論ずるのは難しい。しかしながら、過小グラフト症候群 (SFSS) の発生率が低い要因として、当院でのグラフト選択基準が厳格なのと、小さいグラフトでの生体肝移

植では、レシピエントが比較的重篤な状態でないことがあげられる (術前 MELD スコア: 15.7)。一方で、本研究では、過小グラフト群での術後短期予後・長期予後ともに非過小グラフト群と比較して有意な差がないことを示している。

過小グラフトにおけるグラフト下限値を決めるための前向き試験は倫理的な見地からその実施は困難である。Ikegami らは 207 名の左肝グラフトを用いた生体肝移植患者を解析し、 $GW/SLV \geq 40.0\%$  の患者、 $35.0\% \leq GW/SLV < 40.0\%$  の患者、 $GW/SLV < 35.0\%$  の患者でグラフト累積生着率は有意な差が認められなかったが、過小グラフト症候群 (SFSS) を認めた患者は 5 年グラフト生着率が、そうでない患者と比較して有意に低かったと報告している (42.9% vs. 94.3%, respectively;  $P < 0.01$ ) [63]。Lee らは、 $GRWR < 0.7$  の患者、 $0.7 \leq GRWR < 0.8$  の患者、 $GRWR > 0.8$  の患者を比較し予後に差を認めないことから、 $GRWR 0.7$  が安全なグラフト重量下限値であると結論づけている [24]。他の研究では、 $GW/SLV < 35.0\%$  の患者 33 名と  $GW/SLV \geq 35\%$  の患者 87 名を比較検討し、明らかな術後合併症率、周術期死亡率、長期的予後に差はないとしている [64]。上記にあげた研究と同様、我々の研究でもグラフトの種類やレシピエントの状態にかかわらず、 $GW/SLV 35\%$  を下限値として設定しても大きな予後に差は認め

られなかった。これは GRWR ではおおよそ 0.7 にあたる。これらの結果から考えて、GW/SLV が 35%前後でグラフトの状態にかかわらず術後の予後で差が認められなかったことから、術前 MELD スコアが 15 点以下で手術手技が複雑でないような良好な状態である場合、次のステップとして GW/SLV の下限値を 30%にすることを検討してもよいかもしれないが、慎重に判断する必要がある。

MDCT から計測された予測グラフト容量 (eGV) と実際の肝重量 (aGW) との差異は生体肝移植、特に小さい肝臓を移植するような場合では、非常に重要な問題である。予測グラフト容量 (eGV) と実際の肝重量 (aGW) の差を埋めるのは、予測グラフト容量 (eGV) だけでなく、SLV 自体が術前の MDCT 画像から算出された予測値に過ぎないため、かなり困難である。本研究での予測グラフト容量 (eGV) と実際の肝重量 (aGW) の関係性を図 11 に示しているが、術前のシミュレーションとしては精度が高いといえる。しかし、小さいグラフトでの肝移植という点では十分に正確とは言えない。表 12 に示されているように、予測グラフト容量 (eGV) は実際の肝重量 (aGW) と比較して、重さとして 48g 重く、SLV 比率としては 4%大きく算出されていた。これは下限値近くの過小グラフトでの生体肝移植では予後に影響する重要な差になる可能性がある。既報でも術前の肝容積シミュレーションがグラフト容積を過大評価する可能性があることを警

告している [65]。予測グラフト容量 (eGV) との相関係数が 0.85 であることは既報通りであるが、容積計算ソフトや MDCT のスライスの厚さ、肝離断面の決定方法などによって式は変わりうるだろう [66-68]。結論として、我々は今後予測グラフト容量 (eGV) から実際の肝重量 (aGW) を予測する方法として、生体肝移植における下限値を算出するために、参考として次のような式を用いることを検討している。

$$\text{実際の肝重量 (aGW) (g)} = 0.7 \times \text{予測グラフト容量 (eGV)} + 128$$

上記で計算し、 $\text{GW/SLV} \times 100 \geq 35\%$  を下限値とし、状態が良い場合は 30% も検討してもよいだろうと考えている。

ドナーの安全性から考えると、切除肝が小さければ小さいほど、術後の経過は安定するといえる。実際、ドナー死亡の大部分は右肝グラフト採取によって起こっており、8000 例のドナー肝切除からの日本におけるドナー死亡 1 名も右肝グラフト採取によるものである [6]。生体肝移植における絶対的なルールとしては、術後の合併症はレシピエントに付随されるものであり、ドナーにはあってはならないものである。この点から考えると、グラフト重量の下限値を合理的に決定し、左肝グラフトを積極的に使用することは、ドナーにとっての負担が軽くなる治療方法である。しかしながら、左肝グラフトに特化したような過



小グラフトについて論じている報告はほとんどない。我々はこれまで、九州グループと同様に [68]、成人-成人間での生体肝移植において、左肝グラフトの有用性および安全性を報告してきた [69]。その一方で、グラフトの下限值についてむやみに適応を拡大することは、直接レシピエントの予後の悪化につながり、グラフト不全の発生率を増加させる可能性がある。さらに、日本のような脳死肝移植が十分でなく、生体肝移植が脳死肝移植よりも多く施行されている地域では、サルベージ手術としての再肝移植は不可能ではないが、可能性は限りなく低い状況である [70]。結論として、我々はさらに症例や経験を累積し、下限値を決める試みを追及しなければならず、本研究が生体肝移植における今後のグラフトサイズの決定と左肝グラフト使用について役立つ可能性がある。

本研究ではいくつか限界がある。1 つは、本研究は後ろ向き解析であり、比較的数が少ない患者群を対象にしているため、多変量解析の信頼性が弱い可能性がある。加えて、大量腹水の治療に対して、利尿薬の使用やアルブミンの投与などを含めて、決められた標準プロトコルで行っておらず、治療企図戦略で行っているため、それがバイアスになっている可能性がある。この問題を是正し、血行動態を含めた術後の腹水を評価し、術後腹水の治療戦略を確立するため、また過小グラフトにおける治療戦略を確立するためには、さらなる前向き

試験が必要と考える。

結語として、生体肝移植後の大量腹水の危険因子としては、500 ml 以上の術前腹水の存在、術中の多量出血、長い無肝期時間が挙げられた。したがって、術後腹水を最小限に抑えるために、移植外科医は出血量の減少と無肝期時間の短縮を念頭におく必要がある。術後早期に腹水の増加が見られた場合、大量腹水を予見して利尿剤やアルブミン製剤を積極的に使用することが推奨される。

一方で、大量腹水自体は比較的良好に起こる現象であるが、適切に管理すれば生体肝移植後の予後規定因子にならないことが示唆された。また、過小グラフトを用いた生体肝移植においては、特に、左肝グラフトを用いた場合を中心に検討した。GW/SLV 35%前後の過小グラフトを用いた生体肝移植は、レシピエントの状態およびドナーの背景因子によらず安全に施行される可能性が示唆された。また、実際の肝重量は術前のシミュレーションによる肝容積から予測できることが示された。

## 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 (London, England)*. 1994;343(8907):1233-4.
2. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver cancer*. 2014;3(2):108-18.
3. Chen CL, Fan ST, Lee SG, Makuuchi M, Tanaka K. Living-donor liver transplantation: 12 years of experience in Asia. *Transplantation*. 2003;75(3 Suppl):S6-11.
4. Akamatsu N, Sugawara Y, Kanako J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Low Platelet Counts and Prolonged Prothrombin Time Early After Operation Predict the 90 Days Morbidity and Mortality in Living-donor Liver Transplantation. *Annals of surgery*. 2017;265(1):166-72.
5. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The Lancet Oncology*. 2012;13(1):e11-22.
6. Akabayashi A, Slingsby BT, Fujita M. The first donor death after living-related liver transplantation in Japan. *Transplantation*. 2004;77(4):634.

7. Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S, Yanaga K, Monden M, Kiyosawa K. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation*. 2009;88(1):110-4.
8. Pruett TL, Tibell A, Alabdulkareem A, Bhandari M, Cronin DC, Dew MA, Dibi-Kuri A, Gutmann T, Matas A, McMurdo L, Rahmel A, Rizvi SA, Wright L, Delmonico FL. The ethics statement of the Vancouver Forum on the live lung, liver, pancreas, and intestine donor. *Transplantation*. 2006;81(10):1386-7.
9. Miller C, Florman S, Kim-Schluger L, Lento P, De La Garza J, Wu J, Xie B, Zhang W, Bottone E, Zhang D, Schwartz M. Fulminant and fatal gas gangrene of the stomach in a healthy live liver donor. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004;10(10):1315-9.
10. Cheah YL, Simpson MA, Pomposelli JJ, Pomfret EA. Incidence of death and potentially life-threatening near-miss events in living donor hepatic lobectomy: a worldwide survey. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2013;19(5):499-506.

11. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(11):2605-10.
12. Sugawara Y, Makuuchi M. Small-for-size graft problems in adult-to-adult living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2003;75(3 Suppl):S20-2.
13. Hill MJ, Hughes M, Jie T, Cohen M, Lake J, Payne WD, Humar A. Graft weight/recipient weight ratio: how well does it predict outcome after partial liver transplants? *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009;15(9):1056-62.
14. Wang SL, Sze DY, Busque S, Razavi MK, Kee ST, Frisoli JK, Dake MD. Treatment of hepatic venous outflow obstruction after piggyback liver transplantation. *Radiology*. 2005;236(1):352-9.
15. Millikan WJ, Jr., Henderson JM, Stewart MT, Warren WD, Marsh JW, Galloway JR, Jennings H, Kawasaki S, Dodson TF, Perlino CA, et al. Change in hepatic function, hemodynamics, and morphology after liver transplant. *Physiological effect of therapy*.

Annals of surgery. 1989;209(5):513-25.

16. Henderson JM. Abnormal splanchnic and systemic hemodynamics of end-stage liver disease: what happens after liver transplantation? *Hepatology* (Baltimore, Md).

1993;17(3):514-6.

17. Cirera I, Navasa M, Rimola A, Garcia-Pagan JC, Grande L, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Bosch J, Rodes J. Ascites after liver transplantation. *Liver transplantation* :

official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2000;6(2):157-62.

18. Mabrut JY, de la Roche E, Adham M, Ducerf C, Baulieux J. [Peritoneovenous diversion using the LeVeen shunt in the treatment of refractory ascites after liver transplantation]. *Ann Chir*. 1998;52(7):612-7.

19. Yi NJ, Suh KS, Cho YB, Lee HW, Cho EH, Cho JY, Shin WY, Kim J, Lee KU. The right small-for-size graft results in better outcomes than the left small-for-size graft in adult-to-adult living donor liver transplantation. *World J Surg*. 2008;32(8):1722-30.

20. Herzog D, Martin S, Lallier M, Alvarez F. Ascites after orthotopic liver transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2005;9(1):74-9.

21. Urbani L, Catalano G, Cioni R, Petruzzi P, Bindi L, Biancofiore G, Vignali C,

Mosca F, Filipponi F. Management of massive and persistent ascites and/or hydrothorax after liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2003;35(4):1473-5.

22. Tanaka K, Ogura Y. "Small-for-size graft" and "small-for-size syndrome" in living donor liver transplantation. *Yonsei medical journal*. 2004;45(6):1089-94.

23. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Fujita S, Hayashi M, Tanaka K. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation*. 1999;67(2):321-7.

24. Lee SD, Kim SH, Kim YK, Lee SA, Park SJ. Graft-to-recipient weight ratio lower to 0.7% is safe without portal pressure modulation in right-lobe living donor liver transplantation with favorable conditions. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2014;13(1):18-24.

25. Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H, Dowaki S, Mizuta K, Kawarasaki H, Hashizume K. Small-for-size grafts in living-related liver transplantation. *Journal of the American College of Surgeons*. 2001;192(4):510-3.

26. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan JK, Lam BK, Lau GK, Wei WI, Wong J. Minimum graft size for successful living donor liver transplantation. *Transplantation*. 1999;68(8):1112-6.

27. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Hata K, Yoshizawa A, Iida T, Yagi S, Uemoto S. Lower limit of the graft-to-recipient weight ratio can be safely reduced to 0.6% in adult-to-adult living donor liver transplantation in combination with portal pressure control. *Transplantation proceedings*. 2011;43(6):2391-3.
28. Marubashi S, Nagano H, Eguchi H, Wada H, Asaoka T, Tomimaru Y, Tomokuni A, Umeshita K, Doki Y, Mori M. Minimum graft size calculated from preoperative recipient status in living donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016;22(5):599-606.
29. Moon JI, Kwon CH, Joh JW, Jung GO, Choi GS, Park JB, Kim JM, Shin M, Kim SJ, Lee SK. Safety of small-for-size grafts in adult-to-adult living donor liver transplantation using the right lobe. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2010;16(7):864-9.
30. Du Z, Wei Y, Chen K, Chen X, Zhang Z, Li H, Ma Y, Li B. Risk factors and criteria predicting early graft loss after adult-to-adult living donor liver transplantation. *The Journal of surgical research*. 2014;187(2):673-82.



31. Alves RC, Fonseca EA, Mattos CA, Abdalla S, Goncalves JE, Waisberg J. Predictive factors of early graft loss in living donor liver transplantation. *Arquivos de gastroenterologia*. 2012;49(2):157-61.
32. DeLand FH, North WA. Relationship between liver size and body size. *Radiology*. 1968;91(6):1195-8.
33. 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 (Baltimore, Md)*. 1995;21(5):1317-21.
34. 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 transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002;8(3):233-40.
35. Hashimoto T, Sugawara Y, Tamura S, Hasegawa K, Kishi Y, Kokudo N, Makuuchi M. Estimation of standard liver volume in Japanese living liver donors. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2006;21(11):1710-3.

36. Heinemann A, Wischhusen F, Puschel K, Rogiers X. Standard liver volume in the Caucasian population. *Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 1999;5(5):366-8.
37. Pomposelli JJ, Tongyoo A, Wald C, Pomfret EA. Variability of standard liver volume estimation versus software-assisted total liver volume measurement. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2012;18(9):1083-92.
38. Akamatsu N, Kokudo N. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma from living-donor vs. deceased donor. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2016;5(5):422-8.
39. Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, Sano K, Makuuchi M. Tailoring the type of donor hepatectomy for adult living donor liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(7):1694-703.
40. 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. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2016;16(4):1258-65.

41. Ito K, Akamatsu N, Ichida A, Ito D, Kaneko J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Splenectomy is not indicated in living donor liver transplantation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2016;22(11):1526-35.

42. Demetris A, Adams D, Bellamy C, Blakolmer K, Clouston A, Dhillon AP, Fung J, Gouw A, Gustafsson B, Haga H, Harrison D, Hart J, Hubscher S, Jaffe R, Khettry U, Lassman C, Lewin K, Martinez O, Nakazawa Y, Neil D, Pappo O, Parizhskaya M, Randhawa P, Rasoul-Rockenschaub S, Reinholt F, Reynes M, Robert M, Tsamandas A, Wanless I, Wiesner R, Wernerson A, Wrba F, Wyatt J, Yamabe H. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. Hepatology (Baltimore, Md). 2000;31(3):792-9.

43. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Togashi J, Kishi Y, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Prevention of renal impairment by continuous infusion of

human atrial natriuretic peptide after liver transplantation. *Transplantation*. 2005;80(8):1093-8.

44. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, La Villa G, Laffi G. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *Journal of hepatology*. 1999;30(4):639-45.

45. Mise Y, Vauthey JN, Zimmitti G, Parker NH, Conrad C, Aloia TA, Lee JE, Fleming JB, Katz MH. Ninety-day Postoperative Mortality Is a Legitimate Measure of Hepatopancreatobiliary Surgical Quality. *Annals of surgery*. 2015;262(6):1071-8.

46. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery*. 2009;250(2):187-96.

47. Li C, Lu Q, Luo J, Zhang Z. Independent risk factors for massive ascites after living donor liver transplantation in adults. *Transplantation proceedings*. 2014;46(3):883-7.

48. Shirouzu Y, Ohya Y, Suda H, Asonuma K, Inomata Y. Massive ascites after living

donor liver transplantation with a right lobe graft larger than 0.8% of the recipient's body weight. *Clinical transplantation*. 2010;24(4):520-7.

49. Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, Ijichi H, Yonemura Y, Shimada M, Maehara Y. Feasibility of left lobe living donor liver transplantation between adults: an 8-year, single-center experience of 107 cases. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006;6(5 Pt 1):1004-11.

50. Yagi S, Uemoto S. Small-for-size syndrome in living donor liver transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2012;11(6):570-6.

51. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003;38(1):258-66.

52. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;49(6):2087-107.

53. Huet PM, Villeneuve JP, Pomier-Layrargues G, Marleau D. Hepatic circulation in cirrhosis. *Clin Gastroenterol*. 1985;14(1):155-68.

54. Vollmar B, Siegmund S, Menger MD. An intravital fluorescence microscopic study of hepatic microvascular and cellular derangements in developing cirrhosis in rats. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1998;27(6):1544-53.
55. Colle I, Geerts AM, Van Steenkiste C, Van Vlierberghe H. Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension. *Anat Rec (Hoboken)*. 2008;291(6):699-713.
56. Feng AC, Fan HL, Chen TW, Hsieh CB. Hepatic hemodynamic changes during liver transplantation: a review. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(32):11131-41.
57. Gotthardt DN, Weiss KH, Rathenberg V, Schemmer P, Stremmel W, Sauer P. Persistent ascites after liver transplantation: etiology, treatment and impact on survival. *Annals of transplantation*. 2013;18:378-83.
58. Kiuchi T, Tanaka K, Ito T, Oike F, Ogura Y, Fujimoto Y, Ogawa K. Small-for-size graft in living donor liver transplantation: how far should we go? *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003;9(9):S29-35.
59. Raut V, Alikhanov R, Belghiti J, Uemoto S. Review of the surgical approach to prevent small-for-size syndrome in recipients after left lobe adult LDLT. *Surgery today*.

2014;44(7):1189-96.

60. Soejima Y, Shimada M, Suehiro T, Hiroshige S, Ninomiya M, Shiotani S, Harada N, Hideki I, Yonemura Y, Maehara Y. Outcome analysis in adult-to-adult living donor liver transplantation using the left lobe. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003;9(6):581-6.

61. Selzner N, Girgrah N, Lilly L, Guindi M, Selzner M, Therapondos G, Adeyi O, McGilvray I, Cattral M, Greig PD, Grant D, Levy G, Renner EL. The difference in the fibrosis progression of recurrent hepatitis C after live donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation is attributable to the difference in donor age. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2008;14(12):1778-86.

62. Chen PX, Yan LN, Wang WT. Outcome of patients undergoing right lobe living donor liver transplantation with small-for-size grafts. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(1):282-9.

63. Ikegami T, Yoshizumi T, Sakata K, Uchiyama H, Harimoto N, Harada N, Itoh S, Nagatsu A, Soejima Y, Maehara Y. Left lobe living donor liver transplantation in adults:

What is the safety limit? Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2016;22(12):1666-75.

64. Ikegami T, Masuda Y, Ohno Y, Mita A, Kobayashi A, Urata K, Nakazawa Y, Miwa S, Hashikura Y, Miyagawa S. Prognosis of adult patients transplanted with liver grafts < 35% of their standard liver volume. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2009;15(11):1622-30.

65. Hori M, Suzuki K, Epstein ML, Baron RL. Computed tomography liver volumetry using 3-dimensional image data in living donor liver transplantation: effects of the slice thickness on the volume calculation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2011;17(12):1427-36.

66. Hori T, Ogura Y, Ogawa K, Kaido T, Segawa H, Okajima H, Kogure T, Uemoto S. How transplant surgeons can overcome the inevitable insufficiency of allograft size during adult living-donor liver transplantation: strategy for donor safety with a smaller-size graft and excellent recipient results. Clinical transplantation. 2012;26(3):E324-34.



67. Radtke A, Sgourakis G, Molmenti EP, Beckebaum S, Cicinnati V, Broelsch CE, Peitgen HO, Malago M, Schroeder T. Computer-assisted surgical planning in adult-to-adult live donor liver transplantation: how much does it help? A single center experience. *Transplantation*. 2012;94(11):1138-44.
68. Yoneyama T, Asonuma K, Okajima H, Lee KJ, Yamamoto H, Takeichi T, Nakayama Y, Inomata Y. Coefficient factor for graft weight estimation from preoperative computed tomography volumetry in living donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2011;17(4):369-72.
69. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Regeneration and function of hemiliver graft: right versus left. *Surgery*. 2006;139(6):765-72.
70. Liver transplantation in Japan- registry by the Japanese Liver Transplantation Society. *Ishoku* 2016;51:145-159.

## 結 語

生体肝移植後の大量腹水の危険因子としては、500 ml 以上の術前腹水の存在、術中の多量出血、長い無肝期時間が挙げられた。したがって、術後腹水を最小限に抑えるために、移植外科医は出血量の減少と無肝期時間の短縮を念頭におく必要がある。術後 3 日以内の腹水の増加や術後腹水の増加が予測され、利尿剤の使用やアルブミンの使用を大量腹水時に積極的に使用を推奨する。しかし、大量腹水はよく起こる現象であるが、適切に管理すれば生体肝移植後の予後規定因子にならないことが示唆された。

また、GW/SLV 35%前後の過小グラフトを用いた生体肝移植は、レシピエントの状態およびドナーの背景因子によらず安全に施行される可能性が示唆された。また、実際の肝重量は術前のシミュレーションによる肝容積からある程度予測できることが示された。

## 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長谷川潔先生、講師の赤松延久先生に深謝致します。統計解析において、貴重な御支援を賜りましたががん研有明病院の三瀬祥弘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講師の金子順一先生、同講師の有田淳一先生、同講師の石沢武彰先生に深謝致します。