

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 伊藤 大介

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が、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。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。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。肝臓に流入する門脈や動脈の血流が不安定な場合、腎機能が障害されている場合、流出路である肝静脈に狭窄や閉塞が起きている場合、生体肝移植後にグラフト拒絶が生じた場合、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、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、包括的に件とする必要があると思われ、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値を決定することがあげられる。生体肝移植においてグラフトサイズを評価する方法の1つに、標準肝容積に対する肝重量 (**Graft weight ratio to the standard liver volume: GW/SLV**)を評価する方法がある。過去報告から、**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。しかし、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、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。

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を模索した。

413名の成人生体肝移植患者を対象として、術後1日目から14日目までの腹水量を算出し、その危険因子を解析した。さらに、術後14日目の1日腹水量が1000ml以上を大量腹水群、1000ml未満を非大量腹水群に分け、その経時的変化、短期的予後・長期的予後を解析した。また、2000年から2013年までに行った437例の生体肝移植に対して後ろ向きに解析を行った。また、101例のGW/SLVが40%未満の患者（過小グラフト群）と、348例のGW/SLVが40%以上の患者（非過小グラフト群）に分け、さらに過小グラフト群をGW/SLVが35%未満と30-40%に分けて短期的予後・長期的予後を解析した。

生体肝移植後、全患者の術後腹水の経時的変化は1日目における平均腹水量は1411mlであり、術後6日目まで1,554mlに増加し、術後14日目にかけて1020mlまで低下していた。腹水の危険因子として、Stepwise logistic 解析から、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。術後14日目における1日1000ml以上の大量腹水は48.4%の患者に認め、生体肝移植術後においては比較的良好に起こる現象であることが示された。経時的変化として、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。また、短期的・長期的予後解析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。

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使用した場合と比較しても遜色ない結果であった。患者背景として、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した。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。過小グラフト群と非過小グラフト群では、短期成績・長期成績を比較しても有意な差はなく、GW/SLV 35%未満と 35-40%で比較しても予後に影響を及ぼさなかった。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が、過小グラフト群および非過小グラフト群で有意な差を認めなかった。また、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 ($r^2=0.76$; $P < 0.001$)。予測肝容量は実際の肝重量と比較して、中央値 48g、標準肝容積としては 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。

これらの結果から、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。

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。一方で、大量腹水自体は比較的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。

また、過小グラフトを用いた生体肝移植においては、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。