

生体肝移植をめぐる諸問題

生体肝移植ドナーをめぐる諸問題

(3) 生体肝移植ドナーの長期経過

橋倉 泰彦* 池上 俊彦* 中澤 勇一*
小林 聡* 三田 篤義* 宮川 眞一*

Key words : 肝不全, ドナー調査, ドナー合併症, インフォームド・コンセント

要旨

生体肝移植症例数が国内外で増加するなか、ドナーの安全性に関する議論の必要性は高い。国内では、日本肝移植研究会がドナーの術後経過に関する調査を開始し、その解析結果を報告した。そこには、ドナーの周術期合併症の発生率は12.4%であり、再手術が1.2%に対して行われたことなどが示されている。生体肝移植を行っていくうえで、ドナーに関する系統的なデータ集積、並びにその解析結果の継続的な公開は非常に重要である。

あるが、国内外におけるドナー死亡例の報告がみられるなか^{2),3)}、ドナーの安全性に関する議論の必要性は高い。

本稿では、国内外における生体肝移植ドナーの術後経過について、報告例に基づき記述する。

I. 国内における生体肝移植ドナーの術後合併症

この項のポイント

- 日本肝移植研究会によるドナーの術後経過に関する調査が行われている。
- ドナーの周術期合併症の発生率は12.4%と報告されている。

ドナーの術後経過に関する調査は一部の施設で行われ、その結果が報告されてきた^{4),5)}。生体肝移植ドナーの術後経過に関する調査結果を公表していくことは大変重要と考えられる一方で、合併症として扱う基準の差などに起因する施設別調査の限界があり、系統的な全国調査の必要性が指摘されてきた。

はじめに

日本での生体肝移植は1989年に開始され、2003年12月末までに2,667例に対して実施された¹⁾。この間に、対象症例は小児例に比べると成人例が増加し、それに伴って移植グラフトは肝左葉外側区域よりも、左葉および右葉が増加する傾向を示した。生体肝移植における最大の課題がドナーの安全確保であることは、この医療が開始された当初から指摘されてきた点で

*信州大学医学部外科学講座
(〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1)

1. 術後合併症についての調査

日本肝移植研究会は、2002年4月11日まで

に同研究会に登録された生体肝移植1,852件(ドナー1,853名, dual graft 移植のドナー2名を含む)について, これらの移植を実施した46施設を対象とする調査を行った⁶⁾. 質問票には8項目のドナー関連因子(性別, 年齢, レシピエントとの関係, 術後入院期間, 同種輸血, 手術関連死, 手術関連合併症, 再手術)が含まれており, ドミノ肝移植を除く1,841例について解析した.

その結果, 性別は男性943名, 女性898名, 年齢は 37 ± 10 歳(平均 $\pm$ SD, 中央値35歳, 範囲17~69歳)であった. レシピエントとの関係は両親がもっとも多く, 母親642名, 父親538名で, 次いで子ども248名, 同胞204名, 配偶者165名などの順であった. 周術期に自己血以外の同種輸血が21名のドナーに対して行われた. また調査期間中にドナーの周術期死亡は発

生していなかったが, 228名(12.4%)において244件の合併症が報告された. ドナー手術に関連した合併症の件数を表1に示す.

これらを移植グラフト別にみると, 右葉グラフト例においてドナーの術後胆汁漏が多い傾向が示された(表2). 術後の入院期間は平均 15.6 ± 9.6 日(中央値14日, 範囲4~124日)で, 右葉および尾状葉付加左葉グラフトのドナーは入院期間が有意に長かった(表2). ドナーの再手術は23名(1.2%)において行われており, その理由は, 胆道合併症10名, 腸閉塞6名, 胃内容うっ滞2名などであった.

2. 術後の健康・心理状態についての調査

さらに日本肝移植研究会ドナー調査委員会(委員長: 里見 進 東北大学教授)は, 本邦における2003年12月末で2,667例の生体肝移植

表1 手術関連合併症

<腹部>	200	<心肺系>	22
肝胆膵	91	胸水	9
胆汁漏	73	肺塞栓	5
持続的な肝機能低下	6	無気肺	4
胆管狭窄	5	気胸	2
胆嚢炎	2	その他	2
膵炎	2	<その他>	22
その他	3	脱毛	8
消化管	69	上肢麻痺	5
胃内容うっ滞	36	抑うつ	3
イレウス	17	発熱	3
消化性潰瘍	12	その他	3
その他	4		
手術創部	29		
感染	27		
ケロイド	2		
その他	11		
腹壁瘢痕ヘルニア	4		
腹腔内膿瘍	3		
その他	4		

(Umeshita, K., et al.: Lancet 362; 687-690, 2003⁶⁾より引用)

表2 移植肝グラフトタイプ別にみたおもな術後合併症と入院期間

グラフトタイプ	ドナー数	合併症		平均入院日数(SD)
		胆汁漏	胃十二指腸	
monosegment(S3)	8	0(0%)	0(0%)	12.3(2.7)
外側区域	753	14(1.9%)	20(2.7%)	14.2(7.6)
後区域	13	0(0%)	0(0%)	14.4(4.3)
左葉	484	9(1.9%)	20(4.1%)	14.0(6.5)
左葉+尾状葉	140	5(3.6%)	4(2.9%)	16.3(12.1)
右葉	443	45(10.2%)	5(1.1%)	19.7(13.0)
合計	1,841	73(4.0%)	49(2.7%)	15.6(9.6)

〔Umeshita, K., et al.: Lancet 362: 687-690, 2003⁶⁾より引用〕

症例(初回2,595例,再移植68例,再々移植4例)の全ドナーを対象として,健康状態や心理状態などを把握するための調査を行った(<http://jlts.umin.ac.jp/>および生体肝移植ドナーに関する調査・報告書,2005年3月)。

本委員会は,その目的を,①ドナーの身体的な健康状態,手術前後から現在までのドナーの状況について,できるだけ多面的に把握し,明らかにしていくこと,②その結果をもとにして,移植施設や広く社会からドナーおよびドナーとなる可能性のある人々に対する支援について具体的な提言をすること,としている。その実施方法は,郵送による匿名のアンケート調査であり,ドナーからの返信先を移植医療に直接かわかっていない調査委員とするなど,ドナー経験者の率直な意見を把握するための最大限の努力がなされた。調査票の回収状況は,宛名不明のために返送された256票を除く2,411票のうち1,480票の返信があり,回収率は61.4%であった。その調査結果の要点を以下に記述する(ただし,術後QOLに関する調査結果については別項に譲る)。

1) 術後経過

回答者の手術前の予想と比較して術後経過が「順調だった」909名(61.4%),「どちらともい

えない」364名(24.6%),および「悪かった」203名(13.7%)であった。

2) 術後の入院期間

「10日以内」309名(20.9%),「2週間以内」498名(33.6%),「3週間以内」307名(20.7%),「1カ月以上」118名(8.0%)であり,成人症例に対するドナーの入院期間は,小児症例に対するドナーよりも長い傾向がみられた。

3) 術後に生じた症状

術後経過期間別にみた術後の症状を表3に示す。手術創に関する症状と消化器系の症状の頻度が高く,また,術後4カ月以降1年までの間に外来通院および入院を要したドナーは,それぞれ237名(16.0%),30名(2.0%)であった。その理由となった症状を図1,2に示す。

II. 欧米における生体肝移植ドナーの術後合併症

この項のポイント

- 欧米でもドナーの術後経過に関する調査が行われている。
- 0.4~0.5%のドナー死亡が報告されている。

1. Beaversら(2001年)の報告

Beaversら⁴⁾は,肝右葉を用いた成人生体肝移植が開始された当初より,ドナーの術後合併

表3 術後経過期間別にみた術後の症状を経験するドナーの割合 (%)

	術後3カ月まで	術後4カ月から1年	現在
傷のひきつれや感覚の麻痺	50.1	36.1	18.2
疲れやすい	35.1	27.6	15.7
腹部の膨満感・違和感	29.1	17.6	10.6
傷のケロイド	26.7	23.9	17.0
食欲不振	18.9	5.0	1.3
胃腸の痛み	16.4	10.9	5.6
下痢や便秘	15.7	10.5	9.1
不安や気分の落ち込み	12.5	9.6	5.6
寝つきが悪い・眠りが浅い	11.1	7.0	4.9
我慢できないほどの傷の痛み	11.0	1.6	0.3
傷から膿が出たこと	10.8	0.5	0.0
頭部の脱毛	8.4	1.4	0.7
吐き気や嘔吐	8.2	2.2	1.3
肝機能検査の異常	7.4	4.0	1.9
胆汁の漏れ	6.8	0.9	0.0
生理不順	5.9	2.7	1.2
貧血	5.6	3.8	2.3
胸水・腹水	4.0	0.3	0.0
体のむくみ(浮腫)	2.9	1.5	1.3
性生活の困難	2.5	1.8	0.5
1人当り症状数の平均	2.9	1.8	1.2

注:「現在の症状」については術後1年以上経過していない者が含まれるため、2003年に手術を受けた268名を除外した。

〔日本肝移植研究会 URL より引用〕

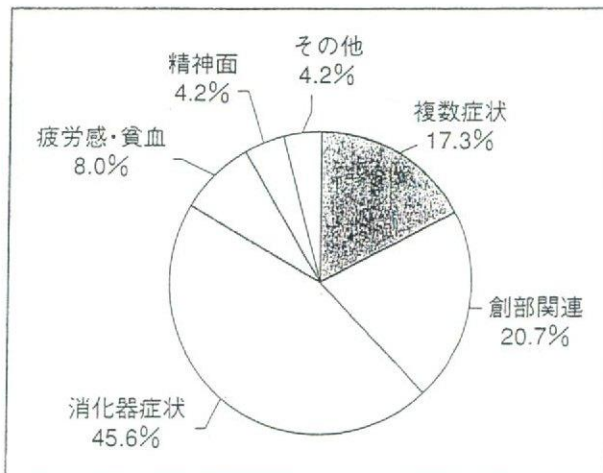


図1 ドナーが外来通院を必要とした症状 (4カ月～1年)
〔日本肝移植研究会 URL より引用〕

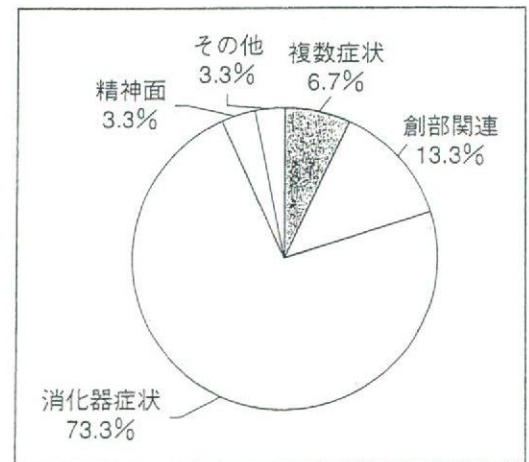


図2 ドナーが入院を必要とした症状 (4カ月～1年)
〔日本肝移植研究会 URL より引用〕

症の実態を把握し、その情報をドナー候補者に提供することの重要性を指摘してきた。

2001年、彼らはNorth Carolina大学で行われた生体肝移植ドナー27例について12-Item Short-Form Survey(SF-12)による調査成績を報告した⁴⁾。そのなかで、ドナーが術直後に合併症があったと認識した率は40%であり、それらの合併症が診療録に記載されていた率は60%であった。再入院を要する合併症を有したドナーは22%、回復までには要した期間は平均12週間(1~52週間)で、92%のドナーが術前と同じ職場に復帰した。また、レシピエントの術後経過に関係なく、100%のドナーが、ドナーとなったことについて肯定的な回答を寄せた。

さらに彼らは、1995~2001年の生体肝移植ドナーに関する英文報告を調査した⁷⁾。その結果、211件の文献報告のうち、ドナーの術後経過を具体的に示したものは12件と限られており、それらによる合併症の発生頻度は0~67%であった。施設によってどの範囲を合併症として扱うかの差が影響しているものと考えられ、標準化された報告に基づく系統的なデータベース整備が必要と提唱した。なお、この調査によると、肝右葉を提供したドナーの入院期間は9.9日、職場復帰までの期間は2.4カ月、“完全に”回復するまでの期間は3.4カ月であった。

2. NIH (2002年)

2002年に米国The National Institutes of Healthで開催された生体肝移植に関する会議⁸⁾によると、生体肝移植ドナーの合併症の発生率の集計結果は21%、その内訳では胆道合併症(胆汁瘻、胆管狭窄)が3~8%と高頻度であった。

3. Brownら(2003年)の報告

2003年には、Brownら²⁾が、米国の42施設(計449例の成人生体肝移植を実施)の調査結果を報告した。それによると、ドナー手術後の合併症の発生頻度は14.5%、再入院を要したものが8.5%、また再手術または輸血を要したものは4.9%であった。調査期間(生体肝移植実施が1997~2000年)のドナー死亡は1名であった。しかし、その報告のなかで調査期間後に2名のドナー死亡(1名は右葉切除後3日、ほかの1名は術後2年の自殺)、並びに3名が肝移植待機リストに載った(移植実施、待機中に死亡、待機中に肝機能改善が各1名)ことに基づき、“catastrophic complication”の発生率は0.4%と記載している。このほか、ドナー死亡は欧州で4名⁹⁾が報告され、その頻度は0.5%である。留意すべきは、全世界での生体肝移植症例数の正確な把握は困難であるとともに、死亡率と合併症発生率は過小評価となっている可能性が否定できない点³⁾である。

おわりに

これまでに日本肝移植研究会が行ってきたように、生体肝移植ドナーに関する系統的なデータの集積とその継続的な公開は、生体肝移植を評価し、ドナー候補者に適切な術前説明を行っていくうえで非常に重要と考えられる。

文 献

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告。移植 39；634-642, 2004
- 2) Brown, R. Jr., Russo, M., Lai, M., et al.: A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N. Engl. J. Med.* 348；818-825, 2003
- 3) Pomfret, E. A.: Early and late complications in the right-lobe adult living donor. *Liver Transpl.* 9；S45-S49, 2003

- 4) Beavers, K. L., Sandler, R. S., Fair, J. H., et al. : The living donor experience : donor health assessment and outcomes after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 7 ; 943-947, 2001
- 5) Chisuwa, H., Hashikura, Y., Mita, A., et al. : Living liver donation : preoperative assessment, anatomic considerations, and long-term outcome. *Transplantation* 75 ; 1670-1676, 2003
- 6) Umeshita, K., Fujiwara, K., Kiyosawa, K., et al. : Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet* 362 ; 687-690, 2003
- 7) Beavers, K. L., Sandler, R. S. and Shresta, R. : Donor morbidity associated with right lobectomy for living donor liver transplantation to adult recipients : a systematic review. *Liver Transpl.* 8 ; 110-117, 2002
- 8) Shiffman, M. L., Brown, R. S. Jr., Olthoff, K. M., et al. : Living donor liver transplantation : summary of a conference at The National Institutes of Health. *Liver Transpl.* 8 ; 174-188, 2002
- 9) Adam, R., McMaster, P., O'Grady, J. G., et al. : Evolution of liver transplantation in Europe : report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 9 ; 1231-1243, 2003

Summary

Donor Health Assessment and Outcome After Living Donor Liver Transplantation

Yasuhiko Hashikura*, Toshihiko Ikegami*,
Yuichi Nakazawa*, Akira Kobayashi*,
Atsuyoshi Mita* and Shin-ichi Miyagawa*

Living donor liver transplantation has gained popularity over the last decade. When looking at outcomes after living donor liver transplantation, both donor and recipient outcomes must be examined. The Japanese Liver Transplantation Society has reported that the risk factor for complications after donor hepatectomy is 12.4% and 1.2% of the donors needed reoperations. Among the complications, biliary leakage is the main surgical complication in donors. Careful analysis of outcome data is necessary to fully realize the risk-benefit ratio of this procedure.

Key words : liver failure, donor survey, donor complication, informed consent

**Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto, Nagano 390-8621, Japan*

生体肝移植におけるドナー評価*

信州大学医学部外科学講座 (一)

橋倉 泰彦 中澤 勇一 小林 聡
浦田 浩一 三田 篤義 池上 俊彦 宮川 眞一

* Donor evaluation in living donor liver transplantation

キーワード: ドナー肝切除, 成人生体肝移植, ドナー合併症, ドナー調査, ドナー死亡

要旨: 生体肝移植におけるドナー評価は, ドナー候補の自発的な意思を前提として, (1) ドナー肝切除を安全に行うことが医学的に可能であること, (2) 移植されるグラフトがレシピエントにおいて長期的に機能するであろうこと, などを確認するプロセスである. その重要性については生体肝移植医療の開始当初から強調されており, 近年になって国内外からドナー評価とドナーの術後経過に関する報告が増加している. 欧米に比べて脳死肝移植例数が限られているわが国では, 生体肝移植以外の選択肢は限られている現状にある. このため, ドナー候補の「選択の自由」を確保することが重要であり, あわせてドナー術後合併症への対策と, 十分に配慮されたインフォームド・コンセントが必要である.

はじめに

生体肝移植における最も重要な課題がドナーの安全確保であることは, この医療が開始された当初から指摘されてきた. 国内外におけるドナー死亡例の報告がみられるなかで^{1,2)}, ドナーの安全に関する議論の必要性はさらに高まり, ドナーの評価や術後経過に関する報告が増加する傾向にある. 本稿では, 国内外における生体肝移植のドナー評価とドナーの術後経過について記述する.

生体肝移植におけるドナー評価とは

肝移植適応のある患者に対して生体ドナーとなることへの申し出があった場合, そのドナー候補に対して以下の4点を中心とした精査および検討が行われる. この過程は生体肝移植術前において特に重要である.

- (1) ドナーの自発的意思の確認
- (2) ドナー手術の安全確保

- (3) ドナーの解剖学的検査に基づく術式の選択
- (4) グラフトの長期的な機能 (血液型不適合肝移植など) の予測

生体肝移植におけるドナー評価の流れと現状

1. ドナー候補に対する段階的評価

信州大学におけるドナー評価過程を表1に示す. レシピエントが成人の場合には, 初期段階でCT volumetryによるグラフト容積計測を行う. また, ドナーの脂肪肝についてはmacrovesicularで30%以上であれば適応外とし, 20%未満, あるいは20%以上であっても運動や食事療法によって20%未満になり得た場合に適応としている. 20%以上30%未満についてはレシピエントの状態, ドナー年齢, グラフト容積などを判断材料にする. なお, 急性肝不全症例などの緊急患者の準備にあたっては, 表1に示す各段階を順を追って進める時間的余裕はなく, これらが並行して行われる.

表1 ドナー評価のプロセス*

・ 第一段階
生体肝移植および脳死移植についての全般的な説明
生体肝移植ドナーの条件について説明
ドナー候補自身が生体肝移植に関する説明を十分に理解し受け入れていることの確認
ドナー候補の既往歴、家族歴の聴取および診察
レシピエントが成人の場合、ドナー候補の腹部 CT による肝 volumetry
・ 第二段階
血液型、血液生化学、血液凝固能、検尿
ウイルス (HAV, HBV, HCV, HIV, HTLA, CMV, EBV)
腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, AFP)
心肺機能
胸腹部 X 線、腹部超音波、腹部 CT、腹部 MRI, MRCP
ドナー候補の自己血貯血開始
精神医学的評価
・ 第三段階
腹部血管造影 (造影 CT で読影困難な場合に限る)
40 歳以上のドナー候補に関する癌スクリーニング
肝生検 (脂肪肝が疑われる場合、レシピエント原疾患が遺伝性疾患である場合など)
HLA, リンパ球クロスマッチ
適応評価委員会 (内科, 小児科, 放射線科, 麻酔科, 外科医からなる)
倫理委員会

* : 各段階は概念的なものであり必要に応じて順序は変更される。特に緊急時にはこれらが並行して行われる。

表2 ドナーとして不適切と評価された理由

肝機能障害	8
脂肪肝	7
意思の変更	6
グラフト容積 (CT volumetry) の不足	6
ウイルス性肝炎	3
成人 T 細胞性白血病 (抗体陽性)	2
高齢	1
喘息	1
糖尿病	1
虚血性心疾患	1
家族性アミロイドポリニューロパシー	1
妊娠中	1
合計	38

(文献 4 より引用・改変)

ドナーの精神医学的評価は重要であり、そのためには移植医療全般および生体からの臓器提供にかかわりを持つ専門家による面接が望ましい。特に緊急移植例では、このための時間をいかに確保するか、また冷静に判断する状況をどのようにして提供するかに苦慮することがある。

2. 国内におけるドナー評価

Chisuwa ら³⁾は信州大学における生体肝移植のドナー評価について報告した。それによると、177 例の症例に対し、ドナー候補として 203 名からの申し出があった。203 名のドナー候補のうち 38 名 (19%) が表 2 に示す理由でドナーとなることは適切でないと評価され、165 名のドナー候補が適応ありとされた。そのうちの 2 名は、ほかのより適切なドナー候補の存在によって、また 3 名は患者の移植前死亡によってドナーとはならなかった。その結果、160 例に生体肝移植が行われた。当初のドナー候補者数を分母とすると生体肝移植実施率は 79%である。

3. 欧米におけるドナー評価

ドイツの Essen 大学から、同施設で 1998～2003 年に行われた生体肝移植での術前評価について詳細な報告がなされた⁴⁾。レシピエント候補となった患者は成人 297 名、小児 52 名で、ドナー候補はそれぞれに対して 622 名、78 名であった。実際に生体肝移植が行われた数は成人 89 例、小児 22 例で、当初のドナー候補者数を分母とする

と生体肝移植実施率はそれぞれ成人 14%, 小児 28%であった。

このほかにもドナー評価に関する報告はみられるが^{5,6)}, それぞれにおいて調査対象が異なり, それらの結果を単純に比較することは適切でない。ただし, 欧米では術前評価中に脳死肝移植が実施されることがあるのに対し, 日本では当初から生体肝移植に焦点を絞っている場合が多いことが, 日本と欧米での生体肝移植実施率の差につながっている可能性は高い。

■ ■ ■

グラフトタイプの選択

小児レシピエントに対しては肝左葉ないしは外側区域がグラフトとして用いられる。一方, 成人レシピエントに対しては, 肝左葉, 尾状葉合併左葉, 右葉, 後区域が選択される^{7,8)}。また, 代謝性疾患などでは補助的部分同所性肝移植 (auxiliary partial orthotopic liver transplantation: APOLT) も選択枝に含まれる。これらの選択基準は施設によって異なっているが, 施設ごとのポリシーに基づいたインフォームド・コンセントに従って決定されているのが現状である。

■ ■ ■

ドナーの術後経過

1. 国内での調査結果

ドナーの術後経過に関する調査は一部の施設で行われ, その結果が報告されてきた^{3,9,10)}。生体肝移植ドナーの術後経過に関する調査結果を公表していくことは重要とされる一方で, 合併症として扱う基準の差などに起因する施設別調査の限界があり, 系統的な全国調査の必要性が指摘されてきた。

日本肝移植研究会は, 2002 年 4 月 11 日までに同研究会に登録された生体肝移植 1,852 件 (ドナー 1,853 名, dual graft 移植のドナー 2 名を含む) について, これらの移植を実施した 46 施設を対象とする調査を行った¹⁰⁾。質問票には 8 項目のドナー関連因子 (性別, 年齢, レシピエントとの関係, 術後入院期間, 同種輸血, 手術関連死, 手術関連合併症, 再手術) が含まれており, ドミノ肝移植を除く 1,841 例について解析した。その

表 3 手術関連合併症

1. 腹部	200
(1) 肝胆脾	91
胆汁漏	73
持続的な肝機能低下	6
胆管狭窄	5
胆嚢炎	2
脾炎	2
そのほか	3
(2) 消化管	69
胃内容うっ滞	36
イレウス	17
消化性潰瘍	12
そのほか	4
(3) 手術創部	29
感染	27
ケロイド	2
(4) そのほか	11
腹壁癒着ヘルニア	4
腹腔内膿瘍	3
そのほか	4
2. 心肺系	22
胸水	9
肺塞栓	5
無気肺	4
気胸	2
そのほか	2
3. そのほか	22
脱毛	8
上肢麻痺	5
抑うつ	3
発熱	3
そのほか	3

(文献 10 より引用)

結果, 性別は男性 943 名, 女性 898 名, 年齢は 37 ± 10 歳 (平均 $\pm$ SD, 中央値 35 歳, 範囲 17~69 歳) であった。レシピエントとの関係は両親が最も多く, 母親 642 名, 父親 538 名で, ついで子供 248 名, 同胞 204 名, 配偶者 165 名などの順であった。周術期に自己血以外の同種輸血が 21 名のドナーに対して行われた。また, 調査期間中にドナーの周術期死亡は発生していなかったが, 228 名 (12.4%) において 244 件の合併症が報告された。ドナー手術に関連した合併症の件数を表 3 に示す。これらを移植グラフト別にみると, 右葉グラフト例においてドナーの術後胆汁漏が多い傾向が示された (表 4)。術後の入院期間は平均

表4 移植肝グラフトタイプ別にみた主な術後合併症と入院期間

グラフトタイプ	ドナー数	合併症		平均入院日数 (SD)
		胆汁漏	胃十二指腸	
1. monosegment (S3)	8	0 (0%)	0 (0%)	12.3 (2.7)
2. 外側区域	753	14 (1.9%)	20 (2.7%)	14.2 (7.6)
3. 後区域	13	0 (0%)	0 (0%)	14.4 (4.3)
4. 左葉	484	9 (1.9%)	20 (4.1%)	14.0 (6.5)
5. 左葉+尾状葉	140	5 (3.6%)	4 (2.9%)	16.3 (12.1)
6. 右葉	443	45 (10.2%)	5 (1.1%)	19.7 (13.0)
合計	1841*	73 (4.0%)	49 (2.7%)	15.6 (9.6)

(文献 10 より引用)

15.6±9.6 日 (中央値 14 日, 範囲 4~124 日) で, 右葉および尾状葉付加左葉グラフトのドナーは入院期間が有意に長かった (表 4). ドナーの再手術は 23 名 (1.2%) に対して行われており, その理由は, 胆道合併症 10 名, 腸閉塞 6 名, 胃内容うっ滞 2 名などであった.

さらに日本肝移植研究会ドナー調査委員会 (委員長: 里見 進・東北大学教授) は, わが国における 2,667 例の生体肝移植症例 (初回 2,595 例, 再移植 68 例, 再々移植 4 例: 2003 年 12 月末) の全ドナーを対象として, 健康状態や心理状態などを把握するための調査を行った (<http://jlts.umin.ac.jp/> および生体肝移植ドナーに関する調査・報告書, 2005 年). 本委員会は, その目的を, (1) ドナーの身体的な健康状態および, 手術前後から現在までのドナーの状況について, できるだけ多面的に把握し, 明らかにしていくこと, (2) その結果をもとにして, 移植施設や広く社会からドナーおよびドナーとなる可能性のある人々に対する支援について具体的な提言をすること, としている. その調査方法は郵送による匿名のアンケート形式であり, ドナーからの返信先を移植医療に直接かかわっていない調査委員とするなど, ドナー経験者の率直な意見を把握するための最大限の努力がなされた. 調査票の回収状況は, 宛名不明のために返送された 256 票を除く 2,411 票のうち 1,480 票の返信があり, 回収率は 61.4% であった. その調査結果の要点を以下に記述する.

1) 術後経過

回答者の手術前の予想と比較すると, 術後経過

は「順調だった」909 名 (61.6%), 「どちらともいえない」364 名 (24.7%), および「悪かった」203 名 (13.8%) であった.

2) 術後の入院期間

「10 日以内」309 名 (21.1%), 「2 週間以内」498 名 (33.9%), 「3 週間以内」307 名 (20.9%), 「1 か月以上」118 名 (8.3%) であり, 成人症例に対するドナーの入院期間は, 小児症例に対するドナーよりも長い傾向がみられた.

3) 術後に生じた症状

手術創に関する症状と消化器系の症状の頻度が高く, 術後 4 か月目以降 1 年までの間に外来通院および入院を要したドナーは, それぞれ 237 名 (16.7%), 30 名 (2.0%) であった.

2. 欧米での調査結果

Beavers ら⁹⁾は, 肝右葉を用いた成人生体肝移植が開始された当初からドナーの術後合併症の実態を把握し, その情報をドナー候補に提供することの重要性を指摘してきた. 2001 年, 彼らは North Carolina 大学で行われた生体肝移植ドナー 27 例について 12-Item Short-Form Survey (SF-12) による調査成績を報告した⁹⁾. そのなかで, ドナーが術直後に合併症があったと認識した率は 40% であり, しかし, それらの合併症が診療録に記載されていたのは 60%に過ぎなかったとしている. 再入院を要する合併症を有したドナーは 22%, 回復までには要した期間は 12 週間 (1~52 週間) で, 92%のドナーが術前と同じ職場に復帰した. また, レシピエントの術後経過に関係なく, 100%のドナーが, ドナーとなったことについて肯定的

な回答を寄せた。さらに彼らは、1995～2001年の生体肝移植ドナーに関する英文報告をレトロスペクティブに調査した¹¹⁾。その結果、211件の文献報告のうち、ドナーの術後経過を具体的に示したものは12件と限られており、それらによる合併症の発生頻度は0～67%であった。施設によってどの範囲を合併症として扱うかの差が影響しているものと考えられ、標準化された報告に基づく系統的なデータベース整備が必要と提唱した。なお、この調査によると、肝右葉を提供したドナーの入院期間は9.9日、職場復帰までの期間は2.4か月、「完全に」回復するまでの期間は3.4か月であった。

2002年に米国のThe National Institute of Healthで開催された生体肝移植に関する会議によると、生体肝移植ドナーの合併症の発生率の集計結果は21%、その内訳では胆道合併症(胆汁瘻、胆管狭窄)が3%から8%と高頻度であった¹²⁾。

2003年には、Brownら¹⁾が米国の42施設(計449例の成人生体肝移植を実施)における調査結果を報告した。それによると、ドナー手術後の合併症の発生頻度は14.5%、再入院を要したものが8.5%、また、再手術または輸血を要したものは4.9%であった。調査期間(生体肝移植実施が1997～2000年)のドナー死亡は1名であった。しかし、その報告のなかで調査期間後に2名のドナー死亡(1名は右葉切除後3日、他の1名は術後2年の自殺)、ならびに3名が肝移植待機リストに載った(移植実施、待機中に死亡、待機中に肝機能改善が各1名)ことに基づき、“catastrophic complication”の発生率は0.4%と記載している。このほか、ドナー死亡は欧州で4名が報告され¹³⁾、その頻度は0.5%である。留意すべきは、全世界での生体肝移植症例数の正確な把握は困難であるとともに、死亡率と合併症発生率は過小評価となっている可能性が否定できない点である²⁾。



おわりに

生体肝移植のドナー評価とドナーの術後経過について、文献的考察を含めて記述した。2002年の

米国におけるドナー死亡の報告以降、欧米では生体肝移植例数が減少している。これは脳死肝移植というもう1つの選択肢があつてのことである。一方、わが国ではその後も生体肝移植が増加しており、これは脳死肝移植が現実的な医療となり得ていないことの反映でもある。このような制約のなかでドナー候補の選択の自由をどのように確保するかは、ドナー評価の過程で終始重要視されなくてはならない。生体肝移植のドナー評価とインフォームド・コンセントはさらにその重要性を増している¹⁴⁾。

文 献

- 1) Brown R Jr, Russo M, Lai M, et al : A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med* 348 : 818-825, 2003
- 2) Pomfret EA : Early and late complications in the right-lobe adult living donor. *Liver Transpl* 9 : S45-S49, 2003
- 3) Chisuwa H, Hashikura Y, Mita A, et al : Living liver donation : preoperative assessment, anatomic considerations, and long-term outcome. *Transplantation* 75 : 1670-1676, 2003
- 4) Valentin-Gamazo C, Malago M, Karliova M, et al : Experience after the evaluation of 700 potential donors for living donor liver transplantation in a single center. *Liver Transpl* 10 : 1087-1096, 2004
- 5) Marcos A, Fisher RA, Ham JM, et al : Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation. *Transplantation* 69 : 2410-2415, 2000
- 6) Russo MW : Evaluating the potential living liver donor. *Liver Transpl* 10 : 1097-1098, 2004
- 7) Hashikura Y, Kawasaki S, Miyagawa S, et al : Recent advance in living donor liver transplantation. *World J Surg* 26 : 243-246, 2002
- 8) Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, et al : Tailoring the type of donor hepatectomy for adult living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 5 : 1694-1703, 2005
- 9) Beavers KL, Sandler RS, Fair JH, et al : The living donor experience : donor health assessment and outcomes after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 7 : 943-947, 2001
- 10) Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K, et al : Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet* 362 : 687-690, 2003
- 11) Beavers KL, Sandler RS, Shresta R : Donor morbidity associated with right lobectomy for living donor liver transplantation to adult recipients : a systematic review. *Liver Transpl* 8 : 110-117, 2002
- 12) Shiffman ML, Brown RS Jr, Olthoff KM, et al : Living donor liver transplantation : summary of a conference at The National Institutes of Health. *Liver Transpl* 8 : 174-188, 2002

- 13) Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al : Evolution of liver transplantation in Europe : report of the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl 9 : 1231-1243, 2003
- 14) Pascher A, Sauer IM, Walter M, et al : Donor evaluation, donor risks, donor outcome, and donor quality of life in adult-to-adult living donor liver transplantation. Liver Transpl 8 : 829-837, 2005
- (HASHIKURA Yasuhiko, et al 信州大学医学部外科学講座 (一) : ☎ 390-8621 長野県松本市旭 3-1-1)



脳死肝臓移植手術

池上俊彦

信州大学医学部
第一外科講師

宮川眞一

信州大学医学部
第一外科教授

今や本邦においても、肝移植は末期肝疾患に対する唯一の治療法として確立した。1989年から開始された生体肝移植が着実に実績を積み重ねていくなか、97年に臓器移植法が施行され、本邦第一例目の脳死肝移植は99年2月によろしく行われた。それから6年が経過した現在、脳死肝移植施行総数は26例であり、本邦における肝移植総数のおよそ1%にすぎない。一方、2004年11月1日までに肝臓移植を希望して日本臓器移植ネットワークに登録された患者は累計で347名であるが、脳死移植を施行されたのは25名（7%）であり、117名（34%）が肝移植を受けることなく死亡している（日本臓器移植ネットワークホームページより引用）。本邦における移植医療のなかで、生体肝移植とともに車の両輪となることが期待されている脳死肝移植であるが、まだ、その道は遠いのが実情である。一方で、本邦においても生体肝移植のドナーの死亡例が報告されたことから、生体肝移植に対する見直しの気運もある。

本稿では、現在高度先進医療として認められている、脳死肝移植の施行までの手順とドナーおよびレシピエント手術の実際について述べる。

表1 脳死肝移植対象疾患

ア) 劇症肝炎
イ) 先天性肝・胆道疾患
ウ) 先天性代謝異常症
エ) 原発性胆汁性肝硬変症
オ) 原発性硬化性胆管炎
カ) 肝硬変（肝炎ウイルス性、二次性胆汁性、アルコール性、その他）
キ) 肝細胞癌
ク) その他

登録・移植施行まで

脳死肝移植の適応疾患は表1のように定められている。脳死肝移植実施施設は、「臓器移植に関する法律」が施行された1997年当初、京都大学、信州大学の2施設であったが、2000年に大阪大学、岡山大学、九州大学、東京大学、東北大学、名古屋大学、北海道大学の7施設が、03年に慶應義塾大学、長崎大学、名古屋市立大学、新潟大学、広島大学の5施設が追加され、現在14施設である。

脳死肝移植を希望する患者は、これらの施設を受診し、診察を受け、十分な説明を受ける。そのうえで、これらの施設で適応であると評価を受けると、日本肝臓病学会・日本移植学会・肝移植研究会で構成される適応評価

表2 脳死肝移植優先順位

緊急度	
予測余命が1カ月以内	9点
予測余命が1カ月～6カ月以内	6点
予測余命が6カ月～1年以内	3点
予測余命が1年を超えるもの	1点
ABO式血液型	
ABO式血液型が一致	1.5点
ABO式血液型が適合	1点

委員会に適応評価の申請をする。委員会は適応の有無と医学的緊急度を評価する。移植施設はこれにもとづいて日本臓器移植ネットワークに登録申請を行なう。患者が登録料を振り込んだ段階で登録となる。登録後、脳死ドナーが出現するまで、入院あるいは自宅で待機する。

ドナーが現われると、登録患者のなかから血液型が一致あるいは適合し、肝臓の摘出から移植（血流再開）までに許される時間（12時間）を考慮のうえ、確実に搬送できる範囲にすることが条件として患者選択が行なわれる。優先順位は、移植の緊急性（各疾患ごとに決められている）および、ABO血液型の一致あるいは適合を点数化し（表2）、この2項目の合計点が多い順となる。これらの条件がすべて同一の患者が複数存在する場合は、待機期間の長い症例が優先される。

脳死肝移植実施施設にドナー情報が届くと、施設ではただちに対象患者に連絡して、意思確認を行ない、速やかに移植実施施設に来院入院してもらう。そして、最終的な説明を行ない、同意を得て移植の準備を行なうことになる。

費用

2005年2月現在、認定14施設のうち京都大学、信州大学、北海道大学、東北大学、九州大学の5施設で脳死肝移植に対する高度先進医療が認可されており、移植手術費用（施設

により異なる）と臓器搬送費（100万～250万円；搬送距離により異なる）などが患者負担となるが、移植術後の管理費については保険から給付される。高度先進医療が認可されていない施設は高度先進医療の申請中であり、現時点では各施設がそれぞれの方針で対応している。

ドナー手術（全肝切除）

本邦における肝移植ドナーの公式な基準として厚生労働省からの通達があり、表3、表4のようになっている（厚生労働省ホームページより引用）。脳死肝移植の成功のためには、脳死ドナーの状態を的確に評価することが不可欠である。

移植医がドナーの臓器の状態を評価する機会は何回かあるが、まず、臓器移植ネットワークから連絡が入った段階で、資料を元に移植可能かどうか検討する。次に、ドナー病院に到着した時点で、あらためて諸検査値を確認し検討する。さらにドナーが開腹された時点で、肉眼的に肝臓を診察し検討する。その時点で必要なら肝生検を行なう。最後に、レシピエント病院に搬送後、バックテーブルで確認する。これらの評価に適ったものが最終的にグラフトとして用いられることになる。

ドナー手術（図1）が肝臓のみの摘出を目的としてなされることはまれであり、通常他の臓器の摘出とともに行なわれる。そのために、摘出チームも複数になることが通常であり、臓器摘出の前にならず他の臓器の摘出チームと臓器摘出の手順、灌流用チューブの挿入位置、灌流液の種類と量、大血管遮断の位置、血管離断の位置などに関する検討を行なう。

心臓摘出が行なわれる場合には、心臓摘出チームとともに胸骨上縁から恥骨にいたる正中切開で開胸開腹する。開腹したら、まず肝臓を観察し、グラフトとして摘出するかどうか

表3 臓器提供者（ドナー）適応基準（肝臓）

- 以下の疾患又は状態を伴わないこととする。
 - 細菌、真菌、ウイルス性全身性感染症。特に、HIV抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原などが陽性
 - 悪性腫瘍（原発性脳腫瘍及び治癒したと考えられるものを除く。）
 - 重症糖尿病
 - 1週間以内の腹部、消化管手術及び腹部外傷
 - 高度の高血圧又は長期の低血圧
 - 長期の低酸素状態
 - 病理組織学的に明らかな肝臓の異常
- 以下の疾患又は状態が存在する場合は、慎重に適応を決定する。
 - 過度の肥満
 - 胆道系手術の既往
 - 重症の熱傷
 - 長期の人工呼吸補助
 - 脳死3日以上
 - HCV抗体陽性
- ドナーの全身状態を十分把握し、生化学的肝機能検査の成績（特に血中トランスアミナーゼ値、総ビリルビン値、プロトロンビン時間）を基に適応を判定する。
- 摘出されたドナー肝については、移植前に肉眼的、組織学的に観察し、最終的に適応を検討することが望ましい。

〔平成9年10月16日健医発第1371号〕

かを最終的に判断する。つづいて腹腔内の悪性腫瘍の有無を観察する。両側総腸骨動脈分岐部直上の腹部大動脈を結紮する。つづいて下腸間膜静脈を確保する。食道損傷に注意して、腹部大動脈を腹腔動脈分岐部の中枢で確保する。腹腔内での確保が困難なときは胸腔内で確保することもある。

肝臓固定靱帯を切離した後、肝十二指腸間膜を観察し、破格とくに左胃動脈から分岐する左肝動脈や上腸間膜動脈から分岐する右肝動脈の有無を確認する。総胆管を脾上縁近くで切離し、胆嚢底部に切開をおき、温生食で胆嚢および胆管内を洗浄する。ドナーの循環動態が不安定な場合にはこの時点で灌流を開始する。安定していれば、右胃動脈、胃十二指腸動脈を結紮切離した後、上腸間膜静脈と脾静脈の合流部を露出する。

表4 分割肝移植を実施する場合におけるドナーの望ましい状態等

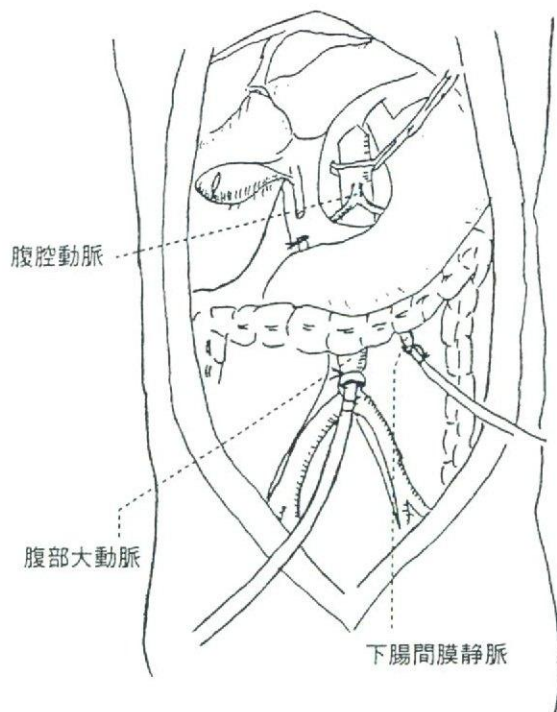
- 60歳以下であること。
 - 循環動態が安定していること。
 - 生化学的肝機能検査で著しい異常がないこと。
 - 肉眼的に脂肪肝が認められないこと。
 - 摘出前の循環管理において、ドナーに対して、カテコラミン等の強心薬が多量に使用されていないこと。（ドパミン及びドブタミンにあっては、 $15\gamma[\mu\text{g/kg/min}]$ 以下であること。）
- ただし、ドナーがこれらの状態等がない場合であっても、当該レシピエントの主治医が、医学的な観点から総合的に考慮して、移植を実施することが可能であると判断した場合にあっては、分割肝移植を実施することができる。

〔平成11年7月22日健医発第1043号〕

ヘパリンを投与し、腹部大動脈、下腸間膜静脈にカテーテルを挿入する。心臓摘出チームがいるときは彼らが動脈弓を、肝臓摘出チームは横隔膜下の腹部大動脈をクランプし、同時に腹部大動脈および門脈から灌流を開始、心臓摘出チームは胸腔内で下大静脈を切開する。灌流しながら乳酸化リンゲル液のアイススラッシュで腹腔内を満たす。灌流液が終了したらまず心臓摘出チームが心臓を摘出する。

肝臓の摘出は、総肝動脈を腹腔動脈側に剝離し、左胃動脈と脾動脈を結紮切離し、腹腔動脈根部まで剝離する。上腸間膜静脈を頭側に剝離し、脾背側をトンネリングし、脾臓を離断して、門脈本幹、脾静脈を露出して切離する。上腸間膜動脈根部を剝離し、上腸間膜動脈から肝枝が分岐していなければ、腹部大動脈からの上腸間膜動脈の起始部の中枢側で腹部大動脈を切離する。腹部大動脈の中枢側の切離は横隔膜脚のレベルで行なう。最後に下大静脈および左右の腎静脈を露出し、腎静脈の下大静脈への流入部直上で下大静脈を切離し、下大静脈を背側から剝離し、下大静脈に横隔膜を付けるようにして、頭側を切離し、肝臓を摘出する。

図1 ドナー手術（血管遮断後灌流開始時）



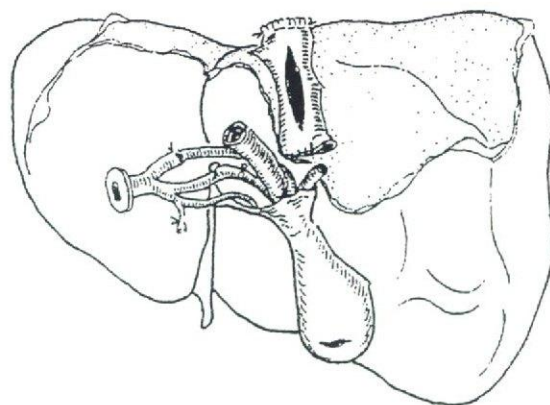
腹部大動脈分岐部直上で大動脈を結紮，そこから中枢に向かいカニュレーションされている。腹腔動脈の頭側で腹部大動脈は遮断されている。下腸間膜静脈から門脈内にカニュレーションされている。この2本のカニュレーションからUW液を灌流する。

バックテーブル手術

ドナー手術室のバックテーブルでは肝臓を保存液ごと二重の透明な袋の中にいれ，それを脾臓の一部，腸間膜リンパ節，腸骨血管とともに氷の入ったクーラーボックスに収め，搬送する。

レシピエント病院に臓器が搬送されたら，ここでもバックテーブル手術を行なう。ここでの目的は，経門脈的に保存液を灌流しながら横隔膜や肝十二指腸間膜内のリンパ節を含む結合組織などの肝臓以外の余分な組織を除去するとともに，血管を吻合しやすいように整えることにある。副肝動脈があり，グラフトの再建すべき動脈が2本以上ある場合には，バックテーブルで1本化しておく（図2）。下大静脈は吻合用に背側に縦切開をおく。

図2 グラフト



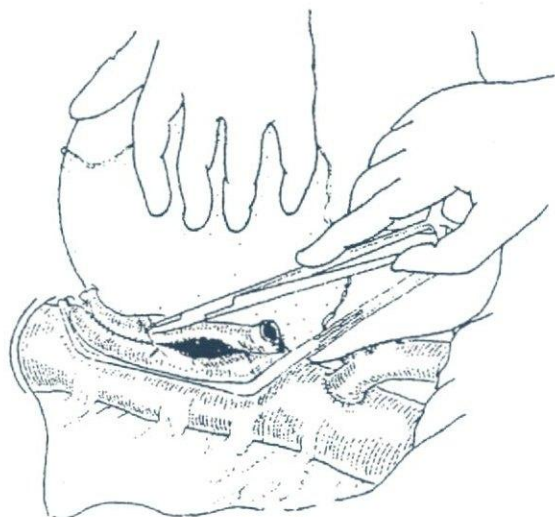
2本あった肝動脈は1本にバックテーブルで形成された。

レシピエント手術

脳死肝移植におけるレシピエントの手術は，全肝移植，部分肝移植，分割肝移植，自己肝温存移植などに分けられる。そのいずれも手術自体は，自己肝の摘出（切除）およびグラフトの移植の二つの過程に大きく分けられる点では変わらない。しかし，グラフトに付随する脈管，胆管がどのレベルで切離されているかにより，自己肝摘出の際の脈管，胆管の切離位置が変わる。また，移植は大きく下大静脈（肝静脈），門脈，肝動脈，胆道の四つの再建過程に分けられるが，それぞれの方法は施設により，症例により，グラフトの状況により異なる。ここでは筆者らの施設での脳死全肝移植の経験¹⁾を中心に述べる。

バイオポンプについてはいろいろな問題点が指摘されているため，筆者らは基本的には用いないこととしている。そのため，肝摘出に際し肝部下大静脈は切除せずに温存し，血流も温存する。グラフトに下大静脈が付いている場合にはレシピエント下大静脈と側々吻合する。また，肝硬変を合併していない例では，門脈うっ血を回避する目的で，自己肝摘出の前に一時的な門脈下大静脈シャントを設置する²⁾。なお，グラフト保存時間を短縮す

図3 下大静脈再建

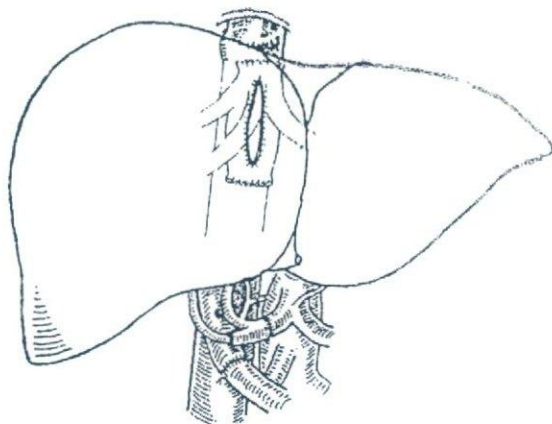


グラフトとレシピエントの下大静脈を側側に吻合している。

るために、ドナー手術中にグラフトが移植可能と判断されたら、その搬送時間およびバックテーブルに要する時間を考慮してレシピエントの手術を開始する。

逆T字切開で開腹し後に横切開の右側を延長し開胸する。肝固定靱帯を切離し、肝十二指腸間膜内で脈管の破格を意識しながら肝動脈の走行を確認する。胆嚢を摘出し、胆嚢管切離端を腹側に牽引し、総肝管背側を左側から右側に走行する右肝動脈を確認し、総肝管、右肝動脈を確保する。胆道再建を胆管胆管吻合で行なう場合には、胆管への血流を温存するため結合組織は付けたまま肝管を剝離する。三管合流部の肝臓側で総肝管を切離し、肝側端にはチューブを挿入し術中の胆汁ドレナージを行なう。肝動脈を左右の肝動脈分岐部まで剝離し、次いで門脈本幹、右枝、左枝を剝離する。この際、数本の門脈尾状葉枝を結紮切離する。次に右方から肝を脱転し、短肝静脈を結紮切離しながら下大静脈前面を剝離して、頭側で右肝静脈を確保する。次に左三角間膜を切離し、外側区域を腹側右側に脱転し、小網を結紮切離し、アランチウス管を左肝静脈流入部近くで結紮切離する。左側から下大

図4 血行再建終了時



下大静脈、門脈、肝動脈の再建が終了している。

静脈前面の残りの短肝静脈を結紮切離し、最後に左中肝静脈を確保する。

非肝硬変例では、前述したように門脈うっ血を防ぐため門脈右枝（場合によっては右後区域枝）を用い、一時的門脈-下大静脈シャントを作成する。肝動脈、門脈、肝静脈を切離し全肝摘出する。肝静脈の切離断端は閉鎖した後、十分に腹腔内の止血を行なう。

ここで、グラフトをレシピエントの術野に持ち込み移植操作に移る。まず、血流を温存しながら長軸方向に下大静脈のサイドクランプを行ない、グラフト下大静脈の切開口に見合う縦切開をおき、下大静脈下大静脈側々吻合を行なう（図3）。肝右葉を左側に脱転し下大静脈壁を外翻させ、右壁から縫合する。右壁終了後、グラフト門脈に挿入されているカテーテルから冷乳酸加リンゲル液を灌流し、グラフト内の保存液を洗い流しながら左壁の縫合を行なう。下大静脈の吻合終了後、門脈-下大静脈シャントがある場合には結紮切離する。再建後に屈曲しないような長さに門脈を切離し、門脈再建を門脈本幹同士で端々に行なう。縫合糸は血流再開後に吻合部が十分に広がってから結紮して吻合部の狭窄を予防する。Growth factorをおいてもよい。

血流再開は、まず門脈のクランプをはずし、

グラフト下大静脈尾側端の開放口から空気抜きを行ない、その後下大静脈のサイドクランプをはずして行なう。開放口は縫合閉鎖する。グラフトの色調から血流が十分に流れていることを確認した後、動脈再建を行なう。グラフト側の腹腔動脈根部での大動脈パッチ (Carrel Patch) に対し、レシピエント側の左右肝動脈分岐部では十分な口径が得られない場合には、肝動脈を胃十二指腸動脈起始部まで剥離し、胃十二指腸動脈と固有肝動脈の分岐部をラッパ型に形成して口径を合わせる。生体肝移植と異なり口径が広いので、手術用顕微鏡は通常必要ない。これで血管吻合が終了するので (図 4)、動脈、門脈、肝静脈の血流をカラードプラ超音波診断装置で確認する。

最後に胆道再建を行なう。グラフトの胆嚢を摘出した後、グラフト三管合流部尾側の総胆管とレシピエント総肝管を端々吻合する。その際 T-tube あるいは C-tube を留置する。腹腔内を洗浄し腹腔ドレーンおよび胸腔ドレ

ーンを留置し、閉胸閉腹し手術を終了する。

*

生体肝移植のドナー手術もレシピエント手術も、細部において施設により、症例によりさまざまなバリエーションがある。移植医は、脳死肝移植の手術においても存在するさまざまなバリエーションに習熟し、いざというときに対応できるようにしておく必要がある。

〈参考文献〉

- 1) Kawasaki S, Hashikura Y, Ikegami T et al : First case of cadaveric liver transplantation in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 6 : 387-390, 1999
- 2) Kawasaki S, Hashikura Y, Matsunami H et al : Temporary shunt between right portal vein and vena cava in living related liver transplantation. J Am Coll Surg 183 : 74-76, 1996

[いけがみ・としひこ／外科]

[みやがわ・しんいち／外科]



Alpha-fetoprotein mRNA Detection in Peripheral Blood for Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation

S. Marubashi, K. Dono, Y. Sugita, T. Asaoka, N. Hama, K. Gotoh, A. Miyamoto, Y. Takeda, H. Nagano, K. Umeshita, and M. Monden

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the value of alphafeto protein (AFP) mRNA-expressing cells detected in peripheral blood for predicting tumor recurrence after living donor liver transplantation (LDLT) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). The test group consisted of 25 patients who underwent LDLT for end-stage liver disease with HCC while the control group consisted of 37 living donors. Quantitative real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction was used for detection of AFP mRNA-expressing cells in peripheral blood. Nine (36%) of 25 patients developed tumor recurrences (four lung; one liver; one peritoneum; two bone; one adrenal gland) during the follow-up period. Perioperatively, AFP mRNA was positive in peripheral blood of eight patients (32.0%) but only in 1 (2.7%) of the control. Preoperative AFP mRNA was positive in three cases. Univariate analyses revealed that preoperative and perioperative AFP mRNA and microscopical vascular invasion were the significant predictors for HCC recurrence ($P = .007$, $.037$, and $.005$, respectively). In the patients with HCC exceeding Milan criteria ($n = 15$), the presence of AFP mRNA-positive cells in the peripheral blood correlated significantly with HCC recurrence ($P = .033$). We concluded that the presence of AFP mRNA-expressing cells could be a useful predictor of HCC recurrence in liver transplant patients.

RISK FACTORS for tumor recurrence after liver transplantation have been described in many studies, and include tumor size, tumor spread, vascular invasion, tumor differentiation, and serum alpha-fetoprotein (AFP) level.¹⁻³ However, all of these factors are indirect ones to predict hepatocellular carcinoma (HCC) recurrence. Therefore, establishment of direct and more accurate method to predict HCC recurrence is needed.

On the other hand, AFP mRNA in the circulation is often used to detect circulating cancer cells. Ijichi et al⁴ used a nested polymerase chain reaction (PCR) technique and reported that postsurgical recurrence of HCC can be predicted by detecting AFP mRNA-expressing cells in peripheral blood.

We reported previously the usefulness of quantitative reverse transcription (RT) PCR,⁵ and that the recurrence of HCC after surgical resection could be predicted by detecting AFP mRNA-expressing cells in peripheral blood before surgery.⁶ We applied this method for detecting HCC recurrence after living donor liver transplant (LDLT).

PATIENTS AND METHODS

Among 86 adult patients who underwent LDLT in our institution between 1998 and December 2005, 25 adult patients who had HCC prior to LDLT were enrolled in this study. As a control, we also examined 37 living donors in the same period. Standard post-LDLT immunosuppression consisted of calcinurin inhibitor, mycophenolate mofetil, and steroid. The latter two were tapered and discontinued by 3 months after liver transplantation.

Patient demographics and operative data, tumor characteristics, postoperative biweekly serum AFP, protein induced by vitamin K antagonist II levels, computed tomography scan of the abdomen, and chest at 3, 6, 12, 18, 24 months after surgery and annually thereafter, and bone scintigraphy annually after surgery were prospectively collected. The size and number of HCCs were confirmed histopathologically after LDLT. Recurrences of HCC

From the Departments of Surgery and Clinical Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

Address reprint requests to Dr Keizo Dono, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita City, Osaka 565-0871, Japan.

were confirmed by clinical examination, laboratory and radiological tests, and histopathological examination of the resected specimen.

Peripheral blood (16 mL) was obtained with informed consent for analysis of AFP mRNA pretransplant within 3 days prior to surgery, during the anhepatic period intraoperatively, and immediately after surgery. In living donor control group, peripheral blood (16 mL) was obtained with informed consent before and immediately after surgery. The method for detecting AFP mRNA in the peripheral blood was described previously.⁵

We defined AFP mRNA-positive patients in the two ways. Perioperatively positive AFP mRNA was defined as those in whom AFP mRNA was detected in peripheral blood, either preoperatively, during the anhepatic period, or immediately postoperatively. Negative cases were those without detectable AFP mRNA in peripheral blood at all three time points. Preoperatively positive AFP mRNA was defined as those in whom AFP mRNA was detected in peripheral blood preoperatively, regardless of AFP mRNA status during the anhepatic period or immediately postoperatively.

The statistical test utilized for analysis was log-rank test for Kaplan-Meier analysis. A *P* value of less than .05 was considered significant.

RESULTS

Twenty-five liver recipients with HCC comprised 18 men and seven women. Their primary diagnoses were hepatitis B virus cirrhosis (*n* = 8), hepatitis C virus cirrhosis (*n* = 13), autoimmune hepatitis (*n* = 1), Laennec's (*n* = 2), and Budd-Chiari syndrome (*n* = 1). The mean follow-up period was 26.0 months (2.5 to 55.6). HCCs in nine cases were within the Milan criteria, whereas they exceeded the Milan criteria in 16 cases based on the size and number of tumors (15 cases) and macroscopic vascular invasion of the portal vein (one case). The preoperative model for end-stage liver disease score ranged from 7 to 33 (median, 14), and the Cancer of the Liver Italian Program score from 1 to 4 (median, 2). HCC recurred in nine cases (36.0%). The sites of recurrence included lung (*n* = 4), liver (*n* = 1), peritoneum (*n* = 1), bone (*n* = 2), and adrenal gland (*n* = 1). The case with peritoneal recurrence underwent surgical removal 13 months after LDLT and was still alive at 39 months after LDLT. Two of four cases with lung metastases successfully underwent tumor resection. The case with multiple bone metastases died of HCC 2 years 6 months after LDLT.

AFP mRNA was positive perioperatively in 8 cases (32.0%). Preoperative AFP mRNA was positive in three cases, and anhepatic and/or postoperative AFP mRNA was positive in eight cases. In comparison, only one case (2.7%) of 37 live donors had AFP mRNA-expressing cells in peripheral blood perioperatively. Incidences of detecting AFP mRNA-expressing cells in peripheral blood was significantly different between recipients and living donors (*P* = .006).

Univariate analyses of the risk factors for HCC recurrence using the log-rank test showed that the presence of AFP mRNA-positive cells in the peripheral blood correlated with HCC recurrence both at the perioperative and

Table 1. Risk Factors for HCC Recurrence After Liver Transplantation

	No. of Cases	No. of Cases with HCC Recurrence	Recurrence Rate (%)	<i>P</i> (Log-Rank Test)
Milan criteria				
Within	8	1	17	.091
Beyond	15	6	40	
Tumor size (cm)				
≤3.0	15	3	20	.085
>3.0	8	4	50	
Tumor number				
<10	15	3	20	.078
≥10	8	4	50	
Differentiation				
Well/Moderate	12	4	33	.313
Poorly	11	3	27	
Vascular invasion				
−	18	5	28	.005
+	5	2	40	
AFP				
<400	18	6	33	.670
≥400	5	1	20	
Perioperative AFP mRNA				
−	13	1	13	.037
+	8	4	50	
Preoperative AFP mRNA				
−	22	6	27	.007
+	3	3	100	

preoperative periods (*P* = .037 and .007, respectively, Table 1). Microscopical vascular invasion was also associated with HCC recurrence (*P* = .005). On the other hand, HCC recurrence-free survival between two groups divided by Milan criteria, tumor size ≥3 cm, tumor number >10, and tumor differentiation tended to be differed, although they did not reach statistical significances (Table 1).

In the patients with HCC exceeding Milan criteria (*n* = 15), the presence of AFP mRNA-positive cells in the peripheral blood correlated significantly with HCC recurrence (*P* = .033).

DISCUSSION

We have established an accurate and sensitive method for detecting circulating HCC cells by quantifying AFP mRNA using a real-time RT-PCR method.⁵ We also confirmed that presence of AFP mRNA in peripheral blood was associated with HCC recurrence after liver resection in nontransplant patients.⁶ In the present study, we applied the same technique for LDLT patients with HCC.

Among the risk factors for tumor recurrence in LDLT patients with HCC, we found two factors, microvascular invasion and AFP mRNA, to be associated with HCC recurrence. Vascular invasion has been reported to be