

ターを門脈内に投与した際、遺伝子導入された肝が目的タンパクを産生し血中に高濃度の目的タンパクが出現する手法を教室は得意としていたのである^{20)~23)}。本手法は、ラット初代培養肝細胞にウイルスベクター感染後培養上製中に A box タンパクが確認される、ラット門脈内に投与したのち肝での発現が確認されるなど *in vitro*, *in vivo* での基礎実験が進行中である。

4. 遺伝子組み換えヒトロンボモジュリン

各種の基礎実験が進行中であるなか、臨床家の立場から極めて注目を浴びる研究結果が 2005 年 Abeyama から報告された²⁴⁾²⁵⁾。ヒトロンボモジュリンの lectin domain が HMGB1 の直接的阻害作用を持つことを報告したのである。その後世界初の遺伝子組み換えヒトロンボモジュリンが製剤化され、旭化成株式会社によって 2008 年よりリコモジュリンとして市販された。すでに市場で主に DIC を伴う敗血症にて威力を発揮しているが、HMGB1 の直接的阻害作用を有する唯一の市販薬として極めて注目に値する薬剤である。今後、高 HMGB1 血症を伴う炎症性疾患で同薬剤が効果を持つか否か検証が待たれるところである。教室では、高 HMGB1 血症を伴う病態としてラット急性肝不全モデルの作成に力を注いできた経緯から、同薬剤を同モデルに投与する試みを行ってきた。投与経路を経静脈的、経腹膜的、投与回数を単回、複数回に変えるなどして実験中であるが、肝不全下では出血傾向を助長するという問題点が浮上している。外科手術後早期の DIC、敗血症、各種臓器不全に同薬剤を用いる際には、surgical site からの出血にも配慮が必要との認識を持っている。

IV. Alarmin, 特に HMGB1 研究の今後

1999 年に Wang ら³⁾ が HMGB1 の敗血症における late mediator としての機能を報告してから 10 余年の歳月が経った。Alarmin, 特に HMGB1 関連の研究への国際的注目は高まる一方である。なかでも国内の HMGB1 研究の進捗ぶりには目を見張るものがある。鹿児島大学、丸山征郎教授をはじめ多くの研究者が活発に HMGB1 研究を行っている。当初動物モデルを用いた基礎研究が中心であったが、臨床検体を用いた研究も散見されつつある。測定系においては、シノテスト株式会社（神奈川県）が再現性に長けた精巧な HMGB1 測定系を有している。日本発の HMGB1 阻害薬剤が市販され、今後の高 HMGB1 血症を伴う各種病態での効果が期待されて

いる。日本発の HMGB1 吸着カラムの登場にも期待が集まる。今後、日本の alarmin 研究者、HMGB1 研究者がこの「運命決定因子」の各種病態における役割をよりいっそう明らかにし、世界に先駆けてどう患者治療に役立てていくかが次の 10 年の課題であり期待であると考えている。

謝辞：本稿にて紹介した関連実験の遂行および本稿執筆には、以下の諸先生にご協力、ご指導をいただきました。心より御礼申し上げます。鹿児島大学、丸山征郎先生。シノテスト研究開発部、山田晋吾先生。酪農学園大学獣医学、宮庄 拓先生。慶應義塾大学分子生物、高柳 淳先生。慶應義塾大学呼吸器内科、福永興彦先生。（故）石坂彰敏先生。慶應義塾大学消化器内科、海老沼浩利先生、山岸由幸先生、齋藤英胤先生、日比紀文先生。慶應義塾大学小児外科、瀧本康史先生。慶應義塾大学外科、田中真之先生、西山 亮先生、大島 剛先生、高野公德先生、林田 哲先生、八木 洋先生、河地茂行先生。東レ株式会社、旭化成株式会社。

文 献

- 1) Harris HE, Raucci A : Alarmin (g) news about danger : Workshop on innate danger signals and HMGB1. *EMBO Rep* 2006 ; 7 : 774-778
- 2) Bianchi ME : DAMPs, PAMPs and alarmins : all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007 ; 81 : 1-5
- 3) Wang H, Bloom O, Zhang M, et al : HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999 ; 285 : 248-251
- 4) 丸山征郎 : 生体反応の相互関連. *救急医* 2006 ; 30 : 1021-1024
- 5) Wang H, Yang H, Tracey KJ : Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis. *J Intern Med* 2004 ; 255 : 320-331
- 6) Bianchi ME : HMGB1 loves company. *J Leukoc Biol* 2009 ; 86 : 573-576
- 7) 丸山征郎 : 侵襲の運命決定因子 HMGB1 を分子標的とした救命的治療法の開発 : 平成 18 年度-20 年度総合研究報告書 : 厚生労働科学研究費補助金基礎研究成果の臨床応用推進研究事業. 2009 年
- 8) Suda K, Kitagawa Y, Ozawa S, et al : Anti-high-mobility group box chromosomal protein 1 antibodies improve survival of rats with sepsis. *World Journal of Surgery* 2006 ; 30 : 1-8
- 9) Suda K, Kitagawa Y, Ozawa S, et al : Serum concentrations of high-mobility group box chromosomal protein 1 before and after exposure to the surgical stress of thoracic esophagectomy : a predictor of clinical course after surgery? *Dis Esophagus* 2006 ; 19 : 5-9
- 10) 清水裕智, 河地茂行, 田辺 稔, ほか : 肝虚血再灌流障害と HMGB-1 の関与における実験的検討. 第

- 105 回日本外科学会定期学術集会. 2012 年, 名古屋
- 11) Kojima M, Tanabe M, Shinoda M, et al : Role of HMGB1 in ischemia-reperfusion injury in the rat small intestine. *J Surg Res* (in press)
 - 12) Takano K, Shinoda M, Tanabe M, et al : Protective Effect of High-Mobility Group Box 1 Blockade on Acute Liver Failure in Rats. *Shock* 2010 ; 34 : 573-579
 - 13) 西山 亮, 篠田昌宏, 田邊 稔, ほか : 急性肝不全患者における血清 HMGB1 とブタ肝不全モデルを用いた HMGB1 吸着カラムの開発. *日腹部救急医学会誌* 2011 ; 31 : 326
 - 14) Oshima G, Shinoda M, Tanabe M, et al : Increased Plasma Levels of High Mobility Group Box 1 in Patients with Acute Liver Failure. *Eur Surg Res* (in press)
 - 15) Shinoda M, Shimazu M, Wakabayashi G, et al : Tumor necrosis factor suppression and microcirculatory disturbance amelioration in ischemia/reperfusion injury of rat liver after ischemic preconditioning. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; 17 : 1211-1219
 - 16) Shinoda M, Wakabayashi G, Shimazu M, et al : Increased serum and hepatic tissue levels of interleukin-18 in patients with fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 21 : 1731-1736
 - 17) Yamamoto T, Ono T, Ito T, et al : Hemoperfusion with a high-mobility group box 1 adsorption column can prevent the occurrence of hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Crit Care Med* 2010 ; 38 : 879-885
 - 18) Suda K, Takeuchi H, Hagiwara T, et al : Spherical sulfated cellulose adsorbs high-mobility-group box chromosomal protein 1 in vitro and in vivo. *ASAIO J* 2010 ; 56 : 210-214
 - 19) Yang H, Ochani M, Li J, et al : Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 296-301
 - 20) Harada H, Wakabayashi G, Takayanagi A, et al : Transfer of the interleukin-1 receptor antagonist gene into rat liver abrogates hepatic ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 2002 ; 74 : 1434-1441
 - 21) Shinoda M, Tilles AW, Wakabayashi G, et al : Treatment of fulminant hepatic failure in rats using a bioartificial liver device containing porcine hepatocytes producing interleukin-1 receptor antagonist. *Tissue Eng* 2006 ; 12 : 1313-1323
 - 22) Shinoda M, Tilles AW, Kobayashi N, et al : A bioartificial liver device secreting interleukin-1 receptor antagonist for the treatment of hepatic failure in rats. *J Surg Res* 2007 ; 137 : 130-140
 - 23) Ono S, Obara H, Takayanagi A, et al : Suppressive Effects of Interleukin-18 on Liver Function in Rat Liver Allografts. *J Surg Res* (in press)
 - 24) Abeyama K, Stern DM, Ito Y, et al : The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high mobility group-B1 protein. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 1267-1274
 - 25) Esmon C : Do-all receptor takes on coagulation, inflammation. *Nat Med* 2005 ; 11 : 475-477

Up-to-date research of HMGB1 and inflammatory diseases in the surgical field

Masahiro Shinoda, Minoru Tanabe, Koichi Suda, Hiroya Takeuchi, Yuko Kitagawa
Department of Surgery, Keio University School of Medicine

Endogenous molecules which initiate inflammatory responses by interacting with signalling receptors are known as alarmins. The alarmin family includes high-mobility-group box 1 (HMGB1) protein. Since Wang et al. reported the significant role of HMGB1 in mouse sepsis in 1999, a lot of investigators have recognized its important role in various inflammatory conditions and diseases including heart injury, lung injury, brain ischemia, pancreatitis, trauma, liver and intestine ischemia reperfusion, rheumatoid arthritis, malignant diseases, etc. We are also focusing on this mediator, and investigating HMGB1-targeting therapy employing animal models. Anti-HMGB1 neutralizing antibody is usually used as a standard method to inhibit HMGB1. We are now interested in gene transfer of A box domain of HMGB1 and HMGB1 adsorption column which is applicable to large scale animal. Recombinant human thrombomodulin is a clinically available medicine, which directly inhibits HMGB1.

胆管合併症（成人）

河地茂行¹，田邊 稔¹，島津元秀²，若林 剛³，板野 理¹，尾原秀明¹，篠田昌宏¹，
北郷 実¹，八木 洋¹，日比泰造¹，松原健太郎¹，星野 健¹，淵本康史¹，下島直樹¹，
森川康英⁴，北島政樹⁴，黒田達夫¹，北川雄光¹

¹ 慶應義塾大学医学部外科，² 東京医科大学八王子医療センター消化器外科・移植外科，³ 岩手医科大学医学部外科，
⁴ 国際医療福祉大学

◆はじめに

生体肝移植 (living donor liver transplantation: LDLT) 後の胆管合併症はレシピエントの QOL を左右する重要な合併症であり，治療に難渋することも多く，まさに肝移植医療のアキレス腱といえる。LDLT においてはグラフトが切除された部分肝であることから，グラフト胆管はつねに脳死全肝移植 (cadaveric whole-graft liver transplantation: CWLT) にくらべて小さい。ときに複数の胆管再建を要するため，胆管合併症，とくに胆管狭窄の頻度は CWLT にくらべて高く¹⁾，これを克服するためのさまざまな工夫が各施設でおこなわれている。

LDLT が小児の胆道閉鎖症 (biliary atresia: BA) に対する医療としてはじまり，片側の小さな胆管を再建する必要性から，胆道再建は肝管空腸吻合 (Roux-en Y hepaticojejunostomy: HJ) が黎明期の主流であった。しかし，生理的で，逆流の心配のない，肝管胆管吻合 (duct-to-duct hepaticocholedochostomy: DD) が成人レシピエントで徐々におこなわれるようになり²⁾，その簡便性もあいまって，現在では成人 LDLT (adult living donor liver transplantation: ALDLT) の胆道再建の主流となった。

ここでは ALDLT 後の胆管合併症について概説するとともに，当科における胆管合併症の現状についても述べる。

1. ALDLT 後の胆管合併症

ALDLT 後の代表的な胆管合併症は胆汁漏と胆管吻合部狭窄であり，その発症率は施設により大きく異なる。現在，DD 法ができない特殊な理由がないかぎり (たとえば原疾患が BA や原発性硬化性胆管炎など)，DD 法を選択する施設が多い。アジアの主要な肝移植施設における胆道再建・合併症のまとめを表①に示す^{1)3)~7)}。

DD 法の手技に関しては，選択する糸 (太さ，吸収糸 or 非吸収糸)，縫合法 (連続 or 結節)，ステント留置の

方法，期間などが，その導入当時から変わらぬ議論的となっている。アジアの high volume center においては，6-0 のモノフィラメント吸収糸を使って結節縫合をおこない，結び目をすべて外側に持ってくる施設が多い (表①)。香港や韓国 of 施設でステントを置かない DD 法を実践しているが，ステントの有用性を実感している移植医は多く，経総胆管的に吻合部を超えるところまでステントを留置するのが主流と思われる。多穴症例の取り扱いはずかしく，完全に離れて一穴形成ができない症例に対して HJ 法をおこなうか，胆嚢管などを使って 2カ所の DD 法をおこなうかはむずかしい選択である。多穴症例に対してはそれぞれにステントを置く施設が多く，ステント留置期間や抜去法に関しては統一された見解はない。

Marubashi ら⁶⁾は，グラフト胆管にあらかじめ 6-0 モノフィラメント吸収糸を全周にかけて開いておく“Open-Up”による DD 法を提唱し，胆管狭窄発症率が 7.2%と きわめて良好な成績を報告している。一穴に形成できないような離れた二穴例を DD 法の適応から除外しているとはいえ，手技的工夫により合併症を軽減できる可能性を示唆した興味深い報告である。

これらのさまざまな手技的工夫をもってしても，胆管合併症を 0 にすることはできない。一般的に胆汁漏は HJ 法に多く，胆管狭窄は DD 法に多くみられる。胆管狭窄は多くの施設で 10~20% 程度のレシピエントに発症しており，最も頻度の高い重要な合併症である。胆管狭窄のリスクファクター (表②) に関しては，DD 法をあげる施設は多いが，胆管狭窄のほとんどが再手術をすることなく治療可能なため，DD 法を否定する根拠にはなっていない。また，胆管狭窄や胆管合併症は，レシピエントの QOL を一時的に損なうものの，生命予後に影響を及ぼさない事実も，DD 法が胆道再建の第一選択であり

表① 胆道再建・合併症に関する報告のまとめ

報告者 (施設)	年	症例数	グラフト	吻合法	連続 or 結節	糸	ステント	胆汁漏 (%)	狭窄 (%)	形成	文献
Kasahara M (Kyoto)	2006	321	右葉	DD 192 HJ 121 両方 8	連続が主	6-0吸収糸	+	DD 4.7 HJ 12.4	DD 26.6 HJ 8.3		3
Kyoden Y (Tokyo)	2010	310	右葉 164 左葉系 124 後区域 20	DD 223 HJ 87	結節	4-0 Vicryl	+(86%)	21	27	2→1 近いとき	4
Soejima Y (Kyushu)	2006	182	右葉 50 左葉 118 外側 14	DD 106 HJ 76	連続 結節	6-0 PDS II	+	DD 8.5 HJ 15.8	DD 25.5 HJ 25		5
Marubashi S (Osaka)	2009	83	右葉 47 左葉系 26 後区域 10	DD 61 HJ 22	結節	6-0吸収糸	+	DD 0 HJ 4.5 計 1.2	DD 6.6 HJ 9.1 計 7.2	2, 3 →1	6
Hwang S (Asan, Korea)	2006	259	右葉 225 左葉 34	DD 160 HJ 95 両方 4	結節	6-0	症例による	4.9	16.2		7
Liu CL (Queen Mary, Hong Kong)	2006	124	右葉		結節	6-0 Prolene	なし	4.0	25		1

DD : duct-to-duct hepaticocholedochostomy, HJ : Roux-en Y hepaticojejunostomy

表② 胆管吻合部狭窄のリスクファクター

報告者 (施設)	年	症例数	リスクファクター	文献
Kasahara M (Kyoto)	2006	321	DD	3
Kyoden Y (Tokyo)	2010	310	DD	4
Soejima Y (Kyushu)	2006	182	DD での連続縫合	5
Marubashi S (Osaka)	2009	83	後区域グラフト, 胆管径が小さい	6
Hwang S (Asan, Korea)	2006	259	右葉グラフト, 胆管径<4 mm の DD	7
Liu CL (Queen Mary, Hong Kong)	2006	124	生体肝移植 (右葉): 脳死全肝移植に比べ高い	1

つづけている大きな理由と思われる。

右葉グラフト, 後区域グラフト, 胆管径の太さなども重要な胆管狭窄の危険因子であり (表②), ほかに多穴例, 肝動脈合併症, 血流不良, 拒絶などの免疫学的イベント, サイトメガロウイルス感染症, 長い冷阻血時間, 血液型不適合など, ささまざまな要素との関連が報告されている。

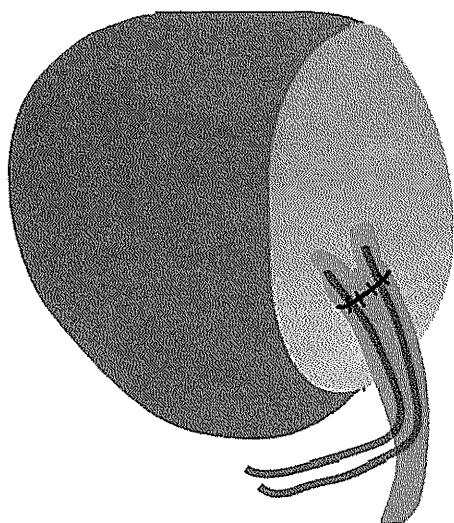
胆管合併症の治療は, 内視鏡的手技, 放射線科的 intervention を駆使しておこなわれ, ほとんどの症例が再手術に至ることなく治療されている。胆管吻合部狭窄に対して, 内視鏡的アプローチにより, バルーン拡張やステント挿入が可能であることが DD 法による再建の大きなメリットである。ALDLT 後の胆管狭窄では, 末梢胆管の拡張が乏しい例も多く, 経皮経肝的なアプローチをむずかしくしているが, 一度 PTCD が入れればその後の治療の利便性は高く, 経皮経肝アプローチが内視鏡的手技とならぶ大きな柱であることはいうまでもない。

2. 当科における胆管合併症の現状

当科では, 2000 年 6 月より DD 法を導入したが, DD 法後に胆管狭窄例が頻発し, とくに右葉グラフトの例に多かったことから, 右葉グラフトでの DD 法の選択に早期から警鐘を鳴らしていた⁸⁾。

その後, ささまざまな試行錯誤を経て, 2006 年 10 月より経総胆管的ステント (P-tube) を, 吻合部を越えて留置 (多穴症例にはすべての穴に留置) し, 6 ヶ月留置した後抜去する方針で, とくに禁忌がないかぎり, 全例に DD 法を施行するようになった。現在まで 33 例のレシピエントにこの定型化した DD 法を施行した (観察期間中央値 16 ヶ月) (図①)。

胆管狭窄は定型化前の 62 例中 17 例 (27.4%) に認められていたが, 定型後の 33 例では 6 例 (18.2%) に発症し, 頻度が減少する傾向にあった。発症までの期間は約 8.4 ヶ月で, 5 年以上経過後に狭窄を発症した例もあった。とくに DD 法にかぎって胆管狭窄発症を比較する



1. 経総胆管的に胆管ステント(臍管チューブ)を置く。
2. 多穴症例では、すべての胆管にステントを置く。
3. 術後ステントチューブを6ヵ月間留置する。
4. レシビエント側胆管の剥離を最小限にし、胆管血流 (peri-choledochal plexus) を可能なかぎり温存する。

胆管吻合法(連続 or 結節, 使用する糸), 多穴症例
に対する胆管形成の有無に関しては術者の裁量による。

図1 定型化後のDD法

と、35%から19.4%に減少しており、一定の効果が認められたものと考えている。全症例でのDD法後の胆管狭窄に寄与する因子を単変量解析すると、多穴症例、高齢ドナーからのグラフトなどが有意な因子として抽出されたが、多変量解析では有意な因子は残らず、明らかな危険因子を特定することはできなかった。

23例の狭窄例のうち他因死や再移植を受けた6例を除外し、17例の治療を検討すると、経皮的に14例、内視鏡的に3例と経皮中心の治療をおこなってきた。治療完遂してtube freeとなった症例は内視鏡的3例を含む11例で、ほか5例が治療中であり、1例のみ経皮的内瘻化ができず再手術（肝内胆管空腸吻合）を施行した⁹⁾。グラフト生存率の検討では胆管狭窄の有無で有意な差を認めなかった。

◆おわりに

ALDLT後の胆管合併症につき概説した。合併症を減らすべく手技的な改良・工夫を継続するとともに、合併症発症例には、移植医のみならず、他科との連携による適切な治療法の選択・実施・完遂がきわめて重要と思われた。

文献

- 1) Liu CL *et al* : *Ann Surg* 243 : 404, 2006
- 2) Kiuchi T *et al* : *Transplant Proc* 33 : 1320, 2001
- 3) Kasahara M *et al* : *Ann Surg* 243 : 559, 2006
- 4) Kyoden Y *et al* : *Clin Transplant* 24 : 535, 2010
- 5) Soejima Y *et al* : *Liver Transpl* 12 : 979, 2006
- 6) Marubashi S *et al* : *Transplantation* 88 : 1123, 2009
- 7) Hwang S *et al* : *Liver Transpl* 12 : 831, 2006
- 8) Kawachi S *et al* : *Surgery* 132 : 48, 2002
- 9) Shimazu M *et al* : *Transplantation* 79 : 621, 2005

抗ドナー抗体と拒絶反応

富田紘史¹, 星野 健¹, 淵本康史¹, 加藤源俊¹, 狩野元宏¹, 藤村 匠¹, 有末篤弘¹,
高里文香¹, 下島直樹¹, 松原健太郎¹, 八木 洋¹, 北郷 実¹, 篠田昌宏¹, 尾原秀明¹,
板野 理¹, 河地茂行¹, 田邊 稔¹, 杜 雲林², 坂元亨宇², 若林 剛³, 島津元秀⁴,
森川康英⁵, 北島政樹⁵, 北川雄光¹, 黒田達夫¹

¹慶應義塾大学医学部外科, ²慶應義塾大学医学部病理, ³岩手医科大学医学部外科,
⁴東京医科大学八王子医療センター消化器外科・移植外科, ⁵国際医療福祉大学

◆はじめに

移植医療の成績向上には、カルシニューリン阻害薬の登場でT細胞による細胞性拒絶反応のコントロールがよくなったことが大きく貢献している。一方で、超急性拒絶反応や慢性拒絶反応のような抗体関連型拒絶反応の制御に関しては、いまだ十分とはいえない¹⁾。

われわれは、門脈閉塞まで至るほどの重症拒絶を起こし、直接クロスマッチの推移から抗ドナー抗体が出現したと考えられたが、治療が奏効し救命し得た症例を経験した。ここでは抗体関連型拒絶反応に関する知見を含め、若干の文献的考察を加えて症例を報告する。

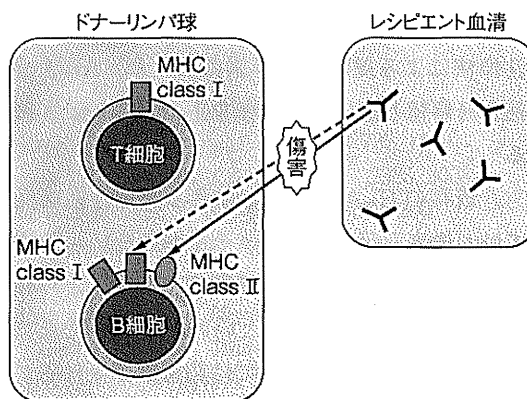
1. 抗ドナー抗体の検査法

1969年にPatelとTerasaki²⁾が、腎移植においてドナーリンパ球に対する抗体をレシピエント血清が有する場合に早期グラフト不全が多いことを報告して以来、直接クロスマッチは臓器移植の術前検査としてルーチンにおこなわれるようになった。直接クロスマッチはドナーのT/B細胞を用いてドナーに特異的に反応する抗体(donor specific antibody : DSA)を検出する方法であり、lymphocytotoxic crossmatch test : LCT法(別名 complement-dependent cytotoxicity : CDC法)が従来用いられてきた。また、より感度の高い方法としてフローサイトメトリー法が登場し、臓器移植の世界では直接クロスマッチの標準法になっている¹⁾。

直接クロスマッチにおけるDSAの検出では、検査にドナーの生きたリンパ球が必要で、その入手と準備に手間とコストがかかることが問題である。入手が不可能なこともまれではない。これに対し、ドナーのリンパ球を必要とせずに出検できるHLA抗体はpanel reactive antibody (PRA)とよばれている。PRAでは十数種~数十種のパネル(細胞または抗原蛋白)を用意し、それに

検体血清を反応させて抗体の有無をみる。近年では単一のHLA精製抗原が得られるようになり、フローサイトメトリー法やルミネックス法による高感度のHLA抗体スクリーニングがおこなわれている¹⁾。

後述する症例報告にある、直接クロスマッチでT細胞陰性B細胞陽性の場合の解釈であるが、T細胞にはMHC class Iしか発現していないが、B細胞にはMHC class IIとT細胞より多い量のMHC class Iが発現している。したがってT細胞陰性B細胞陽性のリンパ球クロスマッチは、ドナーMHC class IIに対する抗体か、もしくはドナーMHC class Iに対する少量の抗体を有することを示唆する(図①)。腎臓移植術前においてもT細胞陰性B細胞陽性のリンパ球クロスマッチが予後に及ぼす影響は定まっていないが、Engら³⁾はCDC法での直接



図① T細胞陰性B細胞陽性のリンパ球クロスマッチ
T細胞にはMHC class Iしか発現していないが、B細胞にはMHC class IIとT細胞より多い量のMHC class Iが発現している。したがってT細胞陰性B細胞陽性のリンパ球クロスマッチは、ドナーMHC class IIに対する抗体か、もしくはドナーMHC class Iに対する少量の抗体を有することを示唆する。

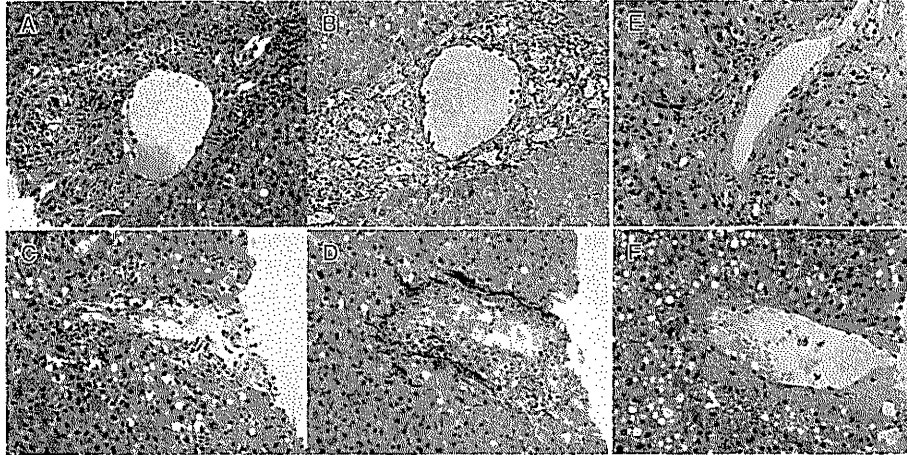


図2 症例の病理組織像

A～D: 術後11日目: A, C: HE染色; B: C4d染色; D: EVG染色; E, F: 術後22日目, HE染色, 10×20倍. 上段は門脈域, 下段は中心静脈を示す. 術後11日目の病理組織像では門脈域の炎症細胞浸潤, 軽度の門脈内皮炎, 高度の中心静脈内皮炎を認め, 門脈内皮にC4d染色陽性所見を認めた. 術後22日目の病理組織像では炎症細胞浸潤はほぼ消失していた.

クロスマッチでT細胞陰性B細胞陽性となった症例にルミネックス法で精査したところ, 33%の症例に抗ドナー特異的抗体が検出され, 晩期グラフト不全が有意に多かったと報告している.

2. 超急性拒絶反応

超急性拒絶反応は, 既存のABO抗体やHLA抗体などによる液性免疫が主たる原因で, いったん起こった場合, 治療困難で移植後早期にグラフト不全を引き起こす⁴⁾.

ABO血液型不適合肝移植は脳死ドナーが決定的に不足しているわが国以外ではほとんどおこなわれていないのが現状ではあるが, ABO抗体による超急性拒絶反応は, 術前のリツキシマブによるB細胞除去療法や, 術後の門注療法による局所反応の制御により, ABO一致または適合肝移植と遜色ない成績を上げられるようになって⁵⁾.

一方, 既存のHLA抗体などによる超急性拒絶反応に対しては, 従来直接クロスマッチをおこない, 陽性例では移植を避けることでこれを予防する戦略がとられてきた¹⁾. 腎移植においては禁忌といわれている直接クロスマッチ陽性であるが, 肝移植では超急性拒絶反応がおきにくいことが1970年代から知られている⁴⁾. この仕組みとしては, 門脈と肝動脈の二重の血流支配を受けていること, 類洞内のクッパー細胞が沈着した抗体や血栓, 免疫複合体を処理していること, 可溶性のMHC class I抗原を放出していることなどが想定されている⁴⁾. 肝移植においては, 術前の直接クロスマッチ陽性が拒絶反応

など合併症の発生率や予後に与える影響は議論が分かれるところである. こと小児肝移植においては直接クロスマッチが陽性でも通常の管理で合併症や拒絶の頻度は増加せず, 予後にも影響しなかったと報告されており⁶⁾, 当科においてもとくに禁忌とはしていない.

3. 慢性拒絶反応

慢性拒絶反応は, 胆管, 肝動脈, 中心静脈と周囲の肝実質の障害を病理学的な特徴とする病態で, 多くは急性拒絶反応に引きつづいて起こる. 肝移植後5年間の発生率は3~5%と他の固形臓器とくらべて頻度は低いものの, 進行性の胆汁うっ滞を示し治療抵抗性である⁷⁾.

腎臓をはじめとする固形臓器移植において, 慢性拒絶の原因は移植後の*de novo* HLA抗体であると考えられはじめて⁸⁾. HLA抗体出現時の抗体除去や抗体産生の制御は今後の課題であるが, わが国で保険認可された方法としてはミコフェノール酸モフェチル(MMF)の投与があり, 腎移植後の慢性抗体関連型拒絶反応に対する有効性が提唱されている⁹⁾.

4. 急性細胞性拒絶反応における液性免疫の関与

急性細胞性拒絶反応ではT細胞が中心的な役割を果たすわけであるが, 活性化T細胞の存在はB細胞を介する液性免疫反応を促進する. Kasaharaら¹⁰⁾はABO適合肝移植後の急性細胞性拒絶反応の76.5%に, 同時, もしくはこれに先立って, T細胞フローサイトメトリッククロスマッチによりDSAが検出されたことを報告している. この報告ではクロスマッチ陽性と拒絶反応の重症度とは

関連していない。慢性拒絶反応への移行に関しては今後データの集積が必要であろう。

5. 症例提示

1歳7ヵ月男児。胆道閉鎖症に対して日齢73に肝門部空腸吻合術を施行するも減黄不良であり、父をドナーとする生体部分肝移植術を施行した。血液型は一致、術前の直接クロスマッチはT細胞、B細胞ともに陰性であった。術直後から門脈吻合部狭窄を認めていたが血流は良好であった。免疫抑制療法としては術直後よりシクロスポリンA (CyA) の静注、少量ステロイドを投与し、術後4日目からMMFの投与を開始した。術後10日目からトランスアミナーゼの上昇を認め、術後11日目に肝生検を施行した。術後12日目に急性門脈閉塞を発症したが、前日の肝生検から中心静脈が閉塞するほどの内皮炎を伴う重症急性細胞性拒絶 [Banff 分類; rejection activity index (RAI) = 6; P2 B1 V3] と診断したことから、吻合部狭窄に加えて拒絶に伴う門脈血流の低下により急性門脈閉塞に陥ったと判断した(図2)。このため、治療方針としては拒絶の治療に重点を置き、可能な限り低侵襲な方法での門脈閉塞の解除をおこなうこととした。小開腹下、経腸間膜静脈的に門脈の血栓溶解、吻合部バルーン拡張術を施行し、弱いながらも求肝性の門脈血流が得られたことを確認した。その後ただちに拒絶に対するステロイドパルス、タクロリムス (FK506) の持続静注を開始し、外科的に安定した後MMFの増量をおこなった。

術後18日目に直接クロスマッチを再検したところ、T細胞クロスマッチは陰性であったがB細胞クロスマッチが陽性化 (scale 8/8/6) していた。術後11日目の肝生検検体でC4d染色をおこなったところ門脈内皮と中心静脈内皮に陽性所見が得られ、抗ドナー抗体の関与が示唆された。治療への反応は良好で、術後22日目の肝生検で拒絶の所見が消失していることを確認した。術後47日目に直接クロスマッチを再検し、反応が低下していることを確認した (scale 4/2/2)。肝機能は良好となり、術後61日目に軽快退院した(図3)。術後1年で門脈狭窄の再燃による肝機能障害、食道静脈瘤を認めたため経皮経肝的に門脈吻合部バルーン拡張術を施行したが、このときのB細胞クロスマッチはscale 2/2/1とさらに反応が低下していた。

◆おわりに

中心静脈周囲炎はBanff分類で重症拒絶とするのに必

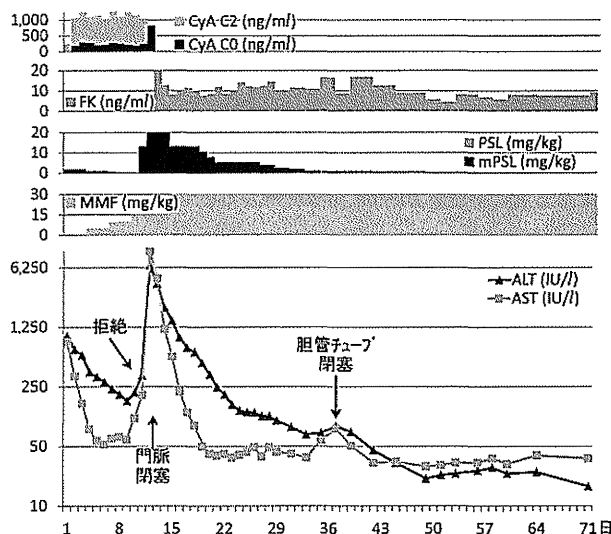


図3 症例の術後経過

術後トランスアミナーゼの推移と免疫抑制薬の投与量を示す。CyA：シクロスポリンA、C2：投与後2時間値、C0：トラフ値、PSL：プレドニゾロン、mPSL：メチルプレドニゾロン、FK：タクロリムス (トラフ値)、MMF：ミコフェノール酸モフェチル

要な所見である¹¹⁾。拒絶により門脈血流が遠肝性となった過去の報告では、免疫抑制療法が奏効した例¹²⁾もあるが、死亡例も報告されている¹³⁾。また、脾摘やシャント結紮などの外科的治療が有効であったとの報告¹⁴⁾もある。本症例ではベースに門脈狭窄という外科的合併症が存在していたことから一概には比較できないが、門脈拡張術と免疫抑制療法の組み合わせにより救命が可能であった。液性因子と細胞性拒絶の重症度との関連や、慢性拒絶への移行などはいまだ明らかとなっていない課題であり、慎重な経過観察が肝要と思われる。

文献

- 1) 佐治博夫：移植 **45** : 494, 2010
- 2) Patel R *et al* : *N Engl J Med* **280** : 735, 1969
- 3) Eng HS *et al* : *Am J Transplant* **8** : 2335, 2008
- 4) 羽賀博典ほか：今日の移植 **20** : 537, 2007
- 5) Tanabe M *et al* : *Eur J Clin Invest* **40** : 943, 2010
- 6) Saito T *et al* : *Pediatr Transplant* **13** : 194, 2009
- 7) Demetris A *et al* : *Hepatology* **31** : 792, 2000
- 8) Terasaki PI *et al* : *Transplantation* **86** : 377, 2008
- 9) 中川健：医学のあゆみ **237** : 549, 2011
- 10) Kasahara M *et al* : *Transplantation* **67** : 568, 1999
- 11) Demetris AJ *et al* : *Hepatology* **25** : 658, 1997
- 12) Jones VS *et al* : *Pediatr Transplant* **14** : E34, 2010
- 13) Sugimoto H *et al* : *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **8** : 573, 2001
- 14) Kyoden Y *et al* : *Abdom Imaging* **30** : 303, 2005

PTLD

三原規奨¹, 田邊 稔¹, 河地茂行¹, 板野 理¹, 尾原秀明¹, 篠田昌宏¹, 北郷 実¹,
八木 洋¹, 日比泰造¹, 松原健太郎¹, 藤崎洋人¹, 西山 亮¹, 下島直樹¹, 淵本康史¹,
星野 健¹, 若林 剛², 島津元秀³, 森川康英⁴, 北島政樹⁴, 黒田達夫¹, 北川雄光¹

¹ 慶應義塾大学医学部外科, ² 岩手医科大学外科, ³ 東京医科大学八王子医療センター消化器外科・移植外科,
⁴ 国際医療福祉大学

◆はじめに

移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorder : PTLD) は, まれではあるが, 骨髄移植や固形臓器移植後に生命を脅かす危険のある重要な合併症の一つである。PTLD は, 良性リンパ増殖性疾患から悪性リンパ腫を含む疾患群であり, その多くは B リンパ球由来で, 活動性 Epstein-Barr virus (EBV) 感染と関連するとされている。また, PTLD は, 医原性免疫抑制を原因とし, その経過は, 病勢が強クリンパ節外性病変が多い特徴がある¹⁾。成人肝移植例での発生頻度は 1~3%で, 免疫抑制期間, 程度, EBV の血清学的な状態と肝移植原疾患に関連すると報告されている²⁾。これまでの報告の多くが, 小児肝移植や脳死肝移植例を中心に なされている一方で, 成人生体肝移植における PTLD の報告例は少ない。当科では, これまで, 1997 年から 2011 年 3 月まで 176 例の生体肝移植をおこなった。成人 (18 歳以上) の生体肝移植例 102 例のうち, 2 例で PTLD の発症を認めたが, いずれも EBV 感染との関連性は示唆されず, 移植後 10 年の経過で発症, 原疾患は原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis : PSC) であった。これらは, 小児肝移植症例や欧米の多くの脳死肝移植後報告例とくらべた成人生体肝移植例の特徴を示唆する可能性があると考えられた。

1. 定義と疫学¹⁾

PTLD は, 固形臓器移植後や骨髄移植後のレシピエントに免疫抑制をおこなったあとに発症するリンパ球増殖性疾患と定義される。PTLD は, 免疫抑制状態の患者に起こる EBV 由来の伝染性単核球症から悪性リンパ腫までの幅広いスペクトラムを含む疾患群である(表①)¹⁾²⁾。

PTLD の臨床的特徴は, 施設間である程度異なることが報告されており, それは, 人種やグラフト, 免疫抑制薬の種類や量が異なることによる可能性が高い。さまざま

まなりスクファクターが報告されているが, 最も重要なものの一つに, 移植時の EBV の血清学的陰性があげられる。また, 成人の固形臓器移植後レシピエントにおいては, 免疫抑制薬のレジメンや強さと関連するとされている。成人肝移植後の発症頻度は 1~3%である一方で, 肺や小腸移植後では 5%以上と報告されている。また, 小児レシピエントにおいては, 発症頻度がより高く, これは, 移植を契機とした EBV の初感染によるものと考えられている。

2. etiology¹⁾

PTLD の多くが EBV 感染との関連を認める一方で, 30%の PTLD は, EBV 感染との関連を認めない。さらに EBV 陰性 PTLD は, 増加傾向にあり, 成人に多く, EBV 陽性例とくらべて発症が遅く, 移植後 4, 5 年を経て発症, monomorphic type の PTLD の割合が多いなどの特徴をもつ。EBV 陰性 PTLD の病因は明らかでないことが多く, 未知のウイルスや移植グラフトによる慢性的な抗原提示によるともいわれている。

表① PTLD の WHO 分類

I. 初期病変
形質細胞性過形成
伝染性単核球症様
II. 単形性 PTLD (これらの病態と似たリンパ腫による分類)
III. 多形性 PTLD
B 細胞性腫瘍
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL)
バーキットリンパ腫
形質細胞性骨髄腫
形質細胞腫様病変
その他
T 細胞性腫瘍
末梢性 T 細胞リンパ腫, その他の病態に分類できないもの
肝脾リンパ腫
その他
IV. 古典的ホジキンリンパ腫様 PTLD

(Steven HS *et al.* 2008¹⁾, Végso G *et al.* 2011²⁾より引用)

表② 欧米の成人肝移植後の報告のまとめ

	症例数	PTLD (n)	TTD (月)	EBV (%)	Late-onset (%)	節外病変	Monomorphic (%)
Duvoux 2002	480	16	5.5	87	19	81	88
Avolio 2007	236	5	27	80	60	80	40
Patel 2007	1,179	15	25	79	65	71	53
Dhillon 2007	1,755	23	50	39	83	65	—

TTD：移植後PTLD発症までの中位時間，Late-onset：移植後1年以上を経て発症
(Kataoka K *et al.* 2010³⁾より改変引用)

3. 臨床的特徴¹⁾²⁾

PTLDは、グラフトの種類によらずリンパ節や消化管、肺や肝臓に病変が多い一方で、中枢神経系の病変進展はまれである。固形臓器移植においては、グラフトにPTLDが起こることが多く、感染や拒絶反応と混乱することもある。グラフトのPTLD病変は、移植後早期(1年以内, early-onset type)に発症することが多い。

PTLD患者の発症時の症状は、非特異的な全身倦怠感、易疲労感、体重減少、発熱といったもののほかに、リンパ節腫大やグラフト機能障害といったものがある。

4. 治療¹⁾

PTLDの治療は、第一に免疫抑制薬の減量があげられる。とくにearly lesions, polymorphic typeでは、治療に反応しやすく、拒絶反応さえ起こらなければ、減量治療反応例の予後はきわめてよい。しかし、免疫抑制薬の減量に伴う急性や慢性の拒絶反応によりグラフトロスに陥った例もあり、注意が必要である。多くのmonomorphic type PTLDは、免疫抑制薬の減量のみでは治療に反応せず、抗CD20抗体(リツキシマブ)やそのほかの化学療法による治療を必要とする。予後不良因子として、病変の広がりが多臓器にわたる、診断時の年齢が高い、late-onset type, International Prognostic Indexが高い、LDH高値などの報告があるが、施設間で大きくその結果は異なっている。

5. 成人肝移植とPTLD^{3)~5)}

生体肝移植は、1989年にはじめて小児例でおこなわれ、end-stage liver diseasesを患う患者に対して、脳死ドナーの少ないわが国で多く広まった。比較的歴史が浅いためか、生体肝移植例におけるPTLDの報告は少なく、多くが欧米からの脳死肝移植後のPTLDについてである。以下に欧米からの成人肝移植後PTLDの報告を示す(表②)³⁾。

Kremersら⁴⁾は、成人肝移植後PTLD 37例について報告した。移植後4年以内に発症する早期発症例は、EBV陽性で、それ以降の発症例は、EBV陰性例が多い。また、移植後早期に発症するPTLDの原疾患として劇症肝

炎が有意に多く、拒絶反応に対する高用量ステロイドやムロモナブ-CD3による治療について、PTLD発症リスクが高く、さらにPTLD関連の死亡率も高いと結論した。

Patelら⁵⁾は、PTLD 17例について、リンパ節外病変が多く、41%の症例で、グラフト肝に病変を認めた。また、79%の症例でEBV陽性であり、免疫抑制薬の減量とリツキシマブを中心とした化学療法の有効性を報告した。

その他の報告も含め、表②³⁾に成人肝移植後PTLDの特徴を示した。成人肝移植後のPTLDの発症頻度は、1~3%である。生存率は、50%前後であり、肝移植後に生命を脅かす危険のある重篤な合併症の一つといえる。

6. 症例提示

1) 症例 1

46歳女性、原疾患はPSCであった。2000年に、生体部分肝移植術を施行した。術後の免疫抑制薬は、タクロリムスとステロイド、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)を使用した。移植後11年、38.5度の発熱と全身倦怠感を主訴に外来を受診。胸腹部骨盤部のCT検査をおこない、後腹膜に10 cm大のmassと傍大動脈のリンパ節腫大を認めた(図①A)。CTガイド下生検をおこない、diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)と診断した。EBV-PCRは陰性、骨髓穿刺で病変の浸潤を認めず、消化管内視鏡でも明らかな病変を認めなかった。

治療は、免疫抑制薬の減量と化学療法をおこなった。タクロリムスの減量と、ステロイドとMMFを中止した。化学療法は、R-CHOP療法(リツキシマブ 375 mg/m², シクロホスファミド 750 mg/m², アドリアマイシン 50 mg/m², ビンクリスチン 1.4 mg/m², プレドニゾロン 100 mg/日)を合計8サイクルをおこなった。有害事象は、白血球減少を一度認めたものの治療を完遂した。R-CHOP 6サイクル施行後のCT上病変の消失を認め、complete remission (CR)と判定した(図①B)。治療後免疫抑制薬は、減量のまま注意深く肝機能を評価する方針とした。また、治療中に肝生検を施行し、今後の拒絶反応などの評価のコントロールとした。

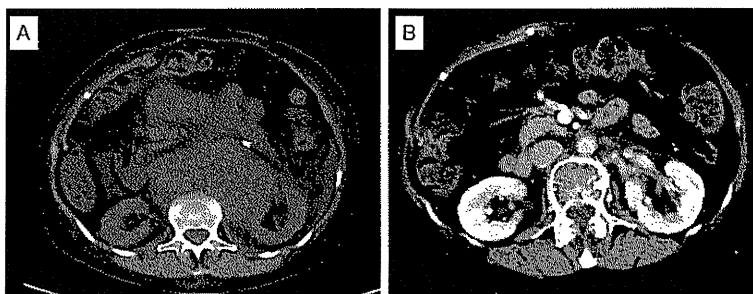


図1 症例1の腹部CT検査
A: 治療前 B: 治療後

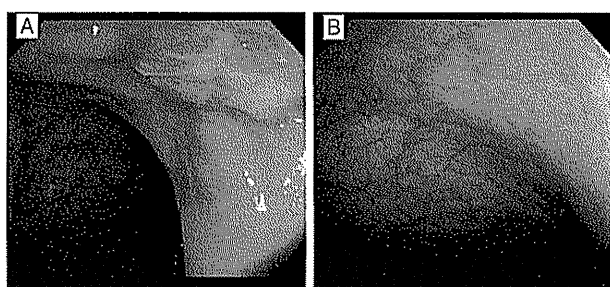


図2 症例2の内視鏡像
A: 治療前 B: 治療後

2) 症例2

40歳女性、原疾患はPSCであった。2001年に生体部分肝移植術を施行した。術後の免疫抑制薬は、タクロリムスとステロイド、MMFを使用した。移植後10年、下血を主訴に外来を受診した。下部消化管内視鏡で、肛門縁より15cmの直腸に潰瘍性病変を認めた(図2A)。生検をおこない、DLBCLと診断した。骨髓穿刺で病変の浸潤を認めず、胸腹部骨盤部のCT検査とFDG-PET CT検査をおこない、直腸病変と傍大動脈リンパ節の腫大を認めた。EBV-PCRは陰性であった。

治療は、免疫抑制薬の減量と化学療法をおこなった。タクロリムスの減量と、MMFを中止した。化学療法は、R-CHOP療法を合計8サイクルおこなった。有害事象は、白血球減少を5回、好中球減少を伴う感染を3回認めたものの、抗菌薬で軽快し、治療を完遂した。R-CHOP4サイクル施行後、CT上病変の消失を認め、内視鏡下生検でも腫瘍細胞を認めず、CRと判定した(図2B)。治療後の方針は症例1と同様とした。

3) 症例の考察

当科で、成人(18歳以上)の生体肝移植例102例のうち、2例でPTLDの発症を認めた。発生頻度は2%であった。いずれも活動性EBV感染との関連性は示唆されず、

移植後10年前後の経過で発症した(late-onset type)。病変は、Bリンパ球由来の悪性リンパ腫(monomorphic type)であり、病勢が強くリンパ節外性病変を認めた。原疾患は、ともにPSCであった。移植術後の経過中にPSC再燃と拒絶への危惧から免疫抑制薬を強めに維持していた。治療は、R-CHOP療法を施行し、2例とも大きな副作用なくCRを得られた。これらは、小児肝移植症例や欧米の多くの報告例とくらべ、わが国の成人生体肝移植例の特徴を示唆する可能性があると考えられた。

PTLD治癒後の免疫抑制薬の量には、議論の余地がある。EBV陰性PTLDの再発と免疫抑制薬の量については報告がない。当科では、免疫抑制薬を減量のままとし、拒絶反応を危惧しながら注意深く肝機能を評価する方針とした。また、治療中に肝生検を施行し、今後の拒絶反応の評価のコントロールとした。

◆おわりに

わが国における成人肝移植後のPTLDの報告はきわめて少ないが、今後、肝移植術後経過期間の長期化に伴い、PTLD症例は増加すると思われる。肝移植後PTLDは、その病因、リスクや治療経過についても不明な点が多い。PTLDの臨床的特徴は、施設間である程度異なることが報告されており、今後も症例数を重ね検討する必要がある。

文献

- 1) Steven HS *et al* : WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, Lyon, 2008, pp.343-349
- 2) Végso G *et al* : *Pathol Oncol Res* 17 : 443, 2011
- 3) Kataoka K *et al* : *Leuk Lymphoma* 51 : 1494, 2010
- 4) Kremers WK *et al* : *Am J Transplant* 6 : 1017, 2006
- 5) Patel H *et al* : *Leuk Lymphoma* 48 : 885, 2007



RESEARCH

Open Access

Clinicopathological characteristics and prognostic factors in young patients after hepatectomy for hepatocellular carcinoma

Shingo Shimada*, Toshiya Kamiyama, Hideki Yokoo, Kenji Wakayama, Yosuke Tsuruga, Tatsuhiko Kakisaka, Hirofumi Kamachi and Akinobu Taketomi

Abstract

Background: The aim of this study was to analyze the clinicopathological characteristics and the prognostic factors for survival and recurrence of young patients who had undergone hepatectomy for hepatocellular carcinoma.

Methods: Between 1990 and 2010, 31 patients aged 40 years or younger (younger patient group) among 811 consecutive patients with hepatocellular carcinoma who had undergone primary hepatectomy were analyzed with regard to patient factors, including liver function, tumor factors and operative factors. The clinicopathological characteristics of the younger patients were compared with those of patients over the age of 40 (older patient group). Then the prognostic factors of the younger patients were analyzed. Continuous variables were expressed as the means \pm standard deviation and compared using the χ^2 test for categorical variables. Overall survival and recurrence-free survival rates were determined by the Kaplan-Meier method and analyzed by the log-rank test. The Cox proportional hazards model was used for multivariate analysis.

Results: In the younger patients, the rates of HBs-antigen-positivity, high alpha-fetoprotein, portal invasion, intrahepatic metastasis, large tumors, low indocyanin green retention rate at 15 minutes, and anatomical resection were significantly higher than the same measures in the older patients. The five-year overall survival rate of the young patients was 49.6%. The prognostic factors of survival were HCV-antibody-positivity and low albumin status. Prognostic factors of recurrence were multiple tumors and the presence of portal invasion.

Conclusions: In younger patients, survival appeared to be primarily affected by liver function, while recurrence was affected by tumor factors. Young patients with hepatocellular carcinoma should be aggressively treated with hepatectomy due to their good pre-surgical liver function.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Young, Hepatectomy, Clinicopathological characteristics, Prognostic factors

Background

Liver cancers are malignant tumors and are the third leading cause of cancer-related death; they are responsible for approximately 700,000 deaths per year [1]. Hepatocellular carcinoma (HCC) has a poor prognosis and accounts for 70 to 85% of primary liver cancers [2]. Generally, there are few opportunities for discovery of malignant tumors in younger patients, and thus they tend to present with a highly advanced malignancy at the time of diagnosis;

nonetheless, younger patients can expect long-term survival. The definition of what constitutes a “young patient” differs between studies [3-12]. HCC is fairly rare in younger individuals, with an occurrence rate of only 0.6 to 2.7% in those under 40 years of age, according to Japanese reports [12-14]. In Asia and Africa, which are areas with prevalent hepatitis B virus (HBV), the frequency of HCC is higher than in Japan [4,8,9,11,15]; however, there are still few reports on independent prognostic factors in young patients with HCC.

In this study, we examined the prognostic clinicopathological features, as well as the prognostic factors for

* Correspondence: shingoshimada1979@true.ocn.ne.jp
Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Kita15-Nishi7, Kita-Ku, Sapporo, Hokkaido 060-8638, Japan

survival and recurrence, in young patients with HCC who had undergone hepatectomy.

Methods

Between January 1990 and May 2010, 811 consecutive patients with HCC underwent primary liver resection at the Gastroenterological Surgery I unit of Hokkaido University Hospital in Sapporo, Japan. Of these patients, 31 patients (3.8%) were 40 years old or younger, while 780 patients (96.2%) were over 40 years of age. For group stratification, the former patients were defined as the younger patient group, and the latter as the older patient group. This study was approved by the Hokkaido University Hospital Voluntary Clinical Study Committee and was performed according to the Helsinki Declaration guidelines. The clinicopathological characteristics and surgical data of the patients are shown in Table 1.

The indications for hepatic resection and the type of operative procedures were usually determined based on the patients' liver function reserve, that is, according to the results of the indocyanin green retention test at 15 minutes (ICGR15) [16]. Anatomical resection was performed on patients in whom the ICGR15 was lower than 25%. Anatomical resection was defined as a resection in which the lesions were completely removed anatomically on the basis of Couinauds' classification (segmentectomy, sectionectomy, and hemihepatectomy or more). Non-anatomical partial but complete resection was achieved in other cases. In all patients, surgery was performed at R0 or R1. When R0 and R1 resections were performed, the resection surfaces were found to be histologically or macroscopically free of HCC, respectively. Follow-up studies after liver resection were conducted at three-month intervals, which included physical, serological (liver function test, serum alpha-fetoprotein (AFP) level, and serum protein induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II)), and radiological examinations (ultrasound sonography (US) and contrast-enhanced computed tomography (CT) scan or contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI)). Recurrence was diagnosed on the basis of the results of contrast-enhanced CT and elevation of serum levels of AFP and/or PIVKA-II. Extrahepatic metastasis (lung, lymph node, adrenal gland, brain and bone) was diagnosed by contrast-enhanced chest and abdominal CT, contrast-enhanced head MRI and bone scintigram. The median follow-up period was 111 months (range, 5 to 249 months).

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as the means \pm standard deviation and compared using the χ^2 test for categorical variables. Overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) were determined by the Kaplan-Meier

Table 1 Clinicopathological characteristics

	Young (age ≤40 years) n = 31	Old (age >40 years) n = 780	P
Epidemiology			
Sex: Male/Female	24/7 (77%/23%)	644/136 (83%/17%)	NS
HBs-Ag positive	26 (84%)	321 (41%)	<0.0001
HCV-Ab positive	1 (3%)	310 (40%)	<0.0001
Biochemical Factors			
Albumin ≥4.0 g/l	17 (55%)	411 (53%)	NS
Total bilirubin ≥0.8 mg/dl	17 (55%)	379 (49%)	NS
ICGR15 ≥15	3 (10%)	360 (46%)	0.0001
AFP ≥200 ng/ml	16 (52%)	210 (27%)	0.0026
Tumor Factors			
Number of tumors: 1	20 (65%)	522 (67%)	NS
2 to 3	6 (19%)	183 (23%)	
≥4	5 (16%)	75 (10%)	
Maximum size of tumors: <2 cm	4 (12%)	83 (11%)	0.0074
≥2 cm, <5 cm	7 (23%)	395 (50%)	
≥5 cm	20 (65%)	303 (39%)	
Macroscopic classification: simple nodular type	10 (32%)	408 (52%)	NS
simple nodular type with extranodular grow	10 (32%)	222 (28%)	
confluent multinodular type	8 (26%)	122 (16%)	
infiltrative type	0 (0%)	6 (1%)	
others	3 (10%)	22 (3%)	
Distant metastasis positive	2 (6%)	18 (2%)	NS
Surgical Factors			
Anatomical resection	29 (94%)	525 (67%)	0.0021
Histological Factors			
Differentiation: well	3 (10%)	114 (15%)	NS
moderate	13 (42%)	430 (55%)	
poor	14 (45%)	209 (27%)	
others	1 (3%)	27 (3%)	
vp:vp0	14 (45%)	569 (73%)	0.0026
vp1	9 (29%)	125 (16%)	
vp2,3,4	8 (26%)	86 (11%)	
im	16 (52%)	264 (34%)	0.0413
cirrhosis	9 (29%)	287 (37%)	NS

AFP, alpha-fetoprotein; HBs-Ag, HBs-antigen; HCV-Ab, HCV-antibody; ICGR15, indocyanin green retention rate at 15 minutes; im, microscopic intrahepatic metastasis; NS, non-significant; vp0, no tumor thrombus in the portal vein; vp1, tumor thrombus distal to the second branches of the portal vein; vp2, tumor thrombus in the second branches of the portal vein; vp3, tumor thrombus in the first branch of the portal vein; vp4, tumor thrombus extension to the trunk or the opposite side branch of the portal vein.

method and analyzed by the log-rank test. The Cox proportional hazards model was used for multivariate analysis. Significance was defined as a *P*-value of <0.05. Statistical analyses were performed using Stat View 5.0 for Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

Clinicopathological characteristics and operative variables

Patient factors

The ratio of males to females (24:7) in the younger patient group was not significantly different from that of the older patient group. Patients with HBV markers accounted for most of the virus-associated cases: HBs-antigen (HBs-Ag)-positive, 26/31 (total number in the younger group) vs. 321/780 (total number in the older group); 84% vs. 41%; *P* <0.0001. Patients who were hepatitis C virus (HCV)-antibody (HCV-Ab)-positive were significantly fewer in number, that is, 1/31 vs. 310/780 (3% vs. 40%; *P* <0.0001) in the younger group. Although serum albumin and total bilirubin levels were not significantly different between the groups, patients with ICGR15 \geq 15 were 3/31 vs. 360/780 (10% vs. 46%; *P* = 0.0001).

Tumor factors

The younger group had significantly higher AFP levels compared to the older group (*P* = 0.0026). Although the number of tumors did not differ significantly between the younger and older patients, there were significantly more cases with a maximum tumor size of \geq 5 cm in the younger group (*P* = 0.0072). The mean maximum tumor diameter in the younger group in this study was 8.6 \pm 7.3 cm. Neither macroscopic type nor extrahepatic metastasis was significantly different between the groups.

Operative variables

The rate of anatomical resections in the younger patients was significantly higher than that in the older patients.

Pathological factors

There were significant differences between groups in terms of microscopic tumor thrombus in the portal vein (*P* = 0.0026) and microscopic intrahepatic metastasis (*P* = 0.0413) (Table 1).

Causes of death and recurrence

Among the total 811 patients, 390 (48.1%) died. The mortality rates were 17/31 (54.8%) in the younger patient group and 373/780 (47.8%) in the older patient group. The causes of death, which did not differ significantly between groups, were as follows: HCC recurrence (n = 301; 77.2%; 16 in the younger patients vs. 285 in the older patients), liver failure (n = 36; 9.2%; 0 in the younger vs. 36 in the older patients), and other causes (n = 53; 13.6%; 1 in the younger vs. 52 in the older

patients). In addition, two patients in the older group died of operative complications prior to 1995. No patients in the younger group died of operative complications.

In the younger group, 22 patients experienced a recurrence (71.0%). There were 17 (77.3%) liver tumor recurrences, with a median recurrence time of six months (1 to 27). Lung metastases occurred in 11 (50.0%) cases, with a median recurrence time of 12 months (1 to 42); bone metastases in 7 (31.8%) cases, with a median recurrence time of 23 months (6 to 60); brain metastases in 6 (27.3%) cases, with a median recurrence time of 20 months (10 to 61); lymph node metastases in 3 (13.6%) cases, with a median recurrence time of 12 months (12 to 56); and adrenal gland metastases in 3 (13.6%) cases, with a median recurrence time of 10 months (5 to 50).

Cumulative rates of patient survival and recurrence-free survival

The five-year OS rate of all 811 patients was 57.1%. The five-year OS rate and median survival time (MST) of the younger group were 49.6% and 40 months, respectively, whereas those of the older group were 57.7% and 79 months, respectively (Figure 1). The median RFS time of all 811 patients was 23 months, while that of the younger patients was 6 months, and that of the older patients was 25 months (Figure 2). Neither OS nor RFS were significantly different between the younger and older groups, although recurrence tended to occur earlier in the younger patients.

Factors related to long-term survival and disease-free survival after primary hepatectomy in the younger patient group

Table 2 shows those factors that were found by univariate analysis to influence OS and RFS in the younger

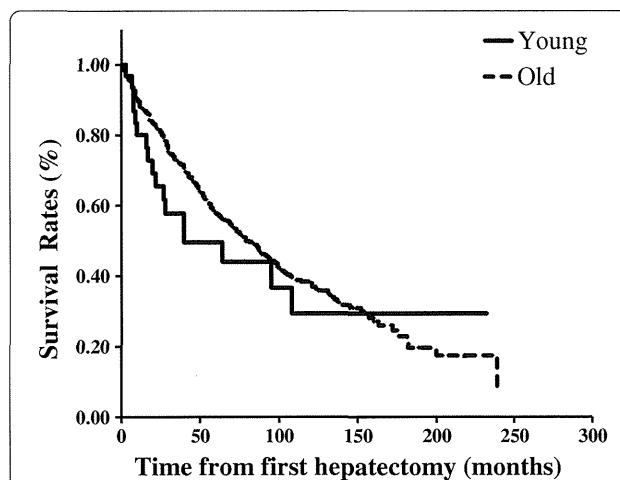


Figure 1 Overall survival curves of the younger and older patient groups after first hepatectomy.

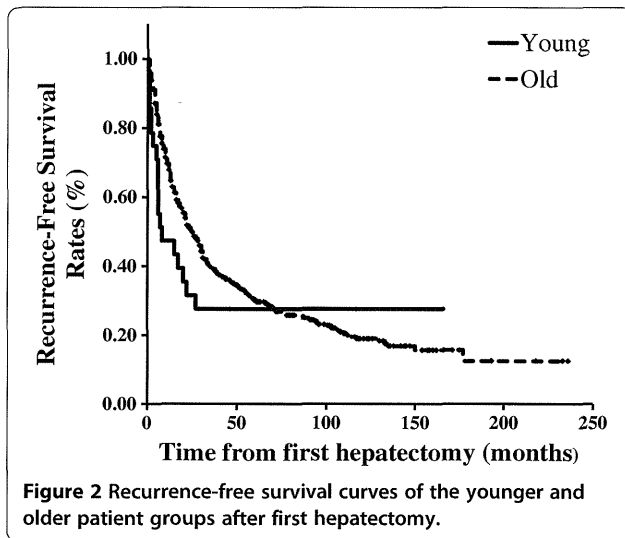


Table 2 Univariate analyses of prognostic factors of survival and recurrence in the younger group

	Survival	Recurrence
	P	P
Epidemiology		
Sex: Male	NS	NS
HBs-Ag positive	NS	NS
HCV-Ab positive	0.0172	NS
Biochemical Factors		
Albumin <4.0 g/l	0.0088	NS
Total bilirubin ≥0.8 mg/dl	NS	NS
ICGR15 ≥15	NS	NS
AFP ≥200 ng/ml	NS	NS
Tumor Factors		
Number of tumors: multiple	NS	0.0199
Maximum size of tumor: ≥5 cm	0.0034	0.0006
Macroscopic classification: except for simple nodular type	NS	NS
Distant metastasis positive	NS	-
Surgical Factors		
Non-anatomical resection	NS	NS
Histological Factors		
Differentiation: poor	NS	0.0395
vp2, 3, 4	0.0108	0.0020
im	0.0058	0.0053
cirrhosis	0.0446	NS

AFP, alpha-fetoprotein; HBs-Ag, HBs-antigen; HCV-Ab, HCV-antibody; ICGR15, indocyanin green retention rate at 15 minutes; im, microscopic intrahepatic metastasis; NS, non-significant; vp2, tumor thrombus in the second branches of the portal vein; vp3, tumor thrombus in the first branch of the portal vein; vp4, tumor thrombus extension to the trunk or the opposite side branch of the portal vein.

group. The univariate analysis revealed that OS was significantly related to being HCV-Ab-positive, having a serum albumin level of <4.0 g/l and a maximum tumor size of ≥5 cm, the presence of tumor thrombus in the second and first branches and trunk or opposite side branch of the portal vein (vp2, 3, 4), microscopic intrahepatic metastasis, and histological liver cirrhosis of non-cancerous liver.

Univariate analysis showed that RFS was significantly related to multiple tumors, maximum tumor size of ≥5 cm, poor differentiation, the presence of tumor thrombus above vp2 and microscopic intrahepatic metastasis. Multivariate analysis showed HCV-Ab-positive status and serum albumin levels of <4.0 g/l to be independent predictive factors for OS, and multiple tumors and vp2, 3, 4 were independent predictive factors for RFS in the younger group of patients (Tables 3 and 4).

Discussion

In this study, the younger patients with HCC who underwent hepatectomy were more likely than the older patients to be HBV-positive, to have large tumors with portal invasion and to have high AFP, although they also retained better liver function than the older patients. Despite the significant difference in tumor progression, neither OS nor RFS were significantly different between the two groups, although recurrence tended to occur earlier in the younger patients. Multivariate analysis showed HCV-Ab-positive status and serum albumin levels of <4.0 g/l to be independent predictive factors for OS, and multiple tumors and vp2, 3, 4 were independent predictive factors for RFS in the younger patients. Therefore, young patients with hepatocellular carcinoma should be aggressively treated with hepatectomy due to their good pre-surgical liver function.

In the younger group of patients, HCV-Ab-positive status and low serum albumin levels were the liver-function-related factors that were found to be significantly unfavorable in terms of OS, while multiple tumors

Table 3 Multivariate analyses of prognostic factors of survival in the younger group

Risk factor	P-value	Hazard ratio	95% CI
HCV-Ab positive	0.0196	59.816	1.927 to 1856.714
Albumin <4.0 g/l	0.0296	6.665	1.207 to 36.813
Maximum size of tumor: ≥5 cm	NS	0.381	0.025 to 5.697
vp2, 3, 4	NS	2.313	0.420 to 12.738
im	NS	14.563	0.951 to 222.939
cirrhosis	NS	1.037	0.149 to 7.200

CI, confidence interval; HCV-Ab, HCV-antibody, im, microscopic intrahepatic metastasis; NS, non-significant; vp2, tumor thrombus in the second branches of the portal vein; vp3, tumor thrombus in the first branch of the portal vein; vp4, tumor thrombus extension to the trunk or the opposite side branch of the portal vein.

Table 4 Multivariate analyses of prognostic factors of recurrence in the younger group

Risk factor	P-value	Hazard ratio	95% CI
Number of tumor: multiple	0.0415	51.312	1.163 to 2264.565
Maximum size of tumor: ≥5 cm	NS	3.210	0.353 to 29.152
Differentiation: poor	NS	2.796	0.450 to 17.043
vp2, 3, 4	0.0253	13.517	1.380 to 132.442
im	NS	0.137	0.005 to 3.541

CI, confidence interval; im, microscopic intrahepatic metastasis; NS, non-significant; vp2, tumor thrombus in the second branches of the portal vein; vp3, tumor thrombus in the first branch of the portal vein; vp4, tumor thrombus extension to the trunk or the opposite side branch of the portal vein.

and vp2, 3, 4 were the tumor-related factors that were significantly unfavorable in terms of RFS; moreover, these findings were obtained by both univariate and multivariate analyses. Although most of the younger patients had advanced tumors, no differences were found between the younger and older patients in terms of OS. These results indicate that aggressive and curative liver resection should be performed for young patients with HCC, because most young patients retain good pre-surgical liver function.

The definition of who should be classified as a “young patient” with HCC remains controversial. In the literature, the definition of a young patient with HCC has tended to be a patient aged 40 years or younger [4,8,10-12,14]. Cases of HCC in such patients are comparatively rare, for example, HCC occurs in only 0.6 to 2.7% of this age group in Japanese reports [12-14]. In other countries, the reported rates of HCC in this age range are as follows: 8.6% (40 years and younger) in Singapore [11], 10.9% (under 40 years) in Taiwan [8] and 6.5% (40 years and younger) in Hong Kong [4]. Thus most of the existing reports have been from Asia, and they show a difference in frequency among regions. There appear to be many young patients in Asia with HCC who are HBV-positive; HBV is an underlying disease of HCC in young patients, and many carriers live in Asia [17].

Many young patients with HCC have HBs-Ag, that is, up to 71.4 to 100% [3-5,7-11,14]. Meanwhile, cases of HCV-Ab-positivity plus HCC among younger patients are reported at rates of 0 to 10% [4,5,7-10,12,14], which is much lower than the range for older patients. Rates of Child-Pugh A are 69.1 to 92.3% among younger patients [4-6,8-12], which is higher than the range in older patients. It has been reported that histological hepatitis or cirrhosis of non-cancerous liver is significantly less common in younger hepatectomy patients than in older hepatectomy patients among cases with HCC [3,4,12]. Though HCC is generally found by medical examination or follow-up of liver function, in most young patients, HCC is found by symptoms such as pain and/or

palpation of an abdominal mass [11,14,18,19]. Accordingly, members of the younger patient group in this study had larger tumors than the older patient group.

This study revealed that the rate of cases related to HBV was 93.5%, and the rate of HBs-Ag-positive cases was 87.0%. The MST of the younger group was 40 months, and the five-year OS rate was 49.6%. These results did not differ significantly from the previously reported MST and five-year OS rates of 27.8 to 52.5 months and 30.5 to 54.8%, respectively, among cases of liver resection for HCC across all ages [20,21]. Therefore, it appears likely that aggressive and curative liver resection contributes to prolonged prognosis.

In regard to tumor factors, several studies have reported that more young than old patients have high AFP levels, that is, the rates of cases in which AFP is equal to or exceeds a value of 400 ng/ml range from 52.6 to 82.0% [3,7,9-11,14], and rates for an AFP of ≥10,000 ng/ml range from 31.6 to 60.0% [3,10,11,14]. In addition, younger patients tend to have larger tumors than older patients, with the maximum diameter of tumors being 6.9 to 12.7 cm in younger patients [3,4,7,10,12,14]. Cases showing portal invasion count for 45.0 to 100% [10-12,14] of younger HCC patients. In the present study, the younger patient group had higher AFP levels and larger tumors, was more likely to have portal invasion and showed better liver function than the older group, as has been reported elsewhere [3,7,10-12,14]. It has also been reported that cases with high AFP levels have a poor prognosis due to a correlation between tumor size and AFP [22].

As regards prognostic factors, Chen *et al.* reported that hepatectomy was a significant favorable prognostic factor among HCC patients aged 40 years and younger [8]. As regards other prognostic factors, AFP [8,11], portal invasion [8,11] and reserved liver function [8,11,12] have been reported, although these remain controversial. In this study, prognostic factors related to OS were HCV-Ab-positive status and low serum albumin levels, and prognostic factors related to RFS were the number of tumors and vp2, 3, 4. It has been suggested that liver function preservation primarily influences survival, and tumor factors influence recurrence. Furthermore, while the time to recurrence in the younger patients was shorter than that in the older patients, the RFS of the younger group tended to overtake that of the older group in the long term. The recurrence rate was 71%, and the site of recurrence was almost always the liver. This rate was comparable to those of other reports, which ranged from 60.2 to 78.2% across all ages [20]. The results to date suggest that aggressive treatments, including re-hepatectomy for recurrence, contribute to an improvement in the long-term prognosis.

Moreover, in order to improve prognosis, we should take care to perform aggressive resections, and should also make note of cases with a background of potentially liver-affecting hepatitis B. Chuma *et al.* reported that the quantity of HBV-DNA and non-treatment for HBV were risk factors for a recurrence of HCC [23]. Li *et al.* reported that one-year and two-year RFS rates were 23.3% vs. 8.3%, and 2.3% vs. 0%, respectively, in a treatment group receiving lamivudine for HCC due to concurrent hepatitis B vs. a control group [24]. Therefore, viral treatments in combination with cancer treatments, including resection, are important to consider.

There have been few reports on liver transplantation for young patients with HCC. The reason for this lack of information is likely to be that younger patients have relatively larger tumors and, therefore, they tend to have tumors exceeding the Milan criteria. Ismail *et al.* reported that the outcomes of liver transplantation were better than those of liver resection among patients with HCC who were aged 2 to 27 years, namely, the OS rates were 72% vs. 40%, and the RFS rates were 91% vs. 30% [25]. It was also reported that primary liver transplantation for children with HCC without extrahepatic lesions has a good outcome, even if the tumors exceed the Milan criteria [26]. An accumulation of future cases is expected.

As noted above, many young HCC patients present with advanced tumors and unfavorable prognostic factors. In a study on 16 patients who received liver transplantation for HCC and who had low differentiation and vascular invasion beyond the Milan criteria, Saab *et al.* reported that those receiving sorafenib (n = 8) had one-year OS rates and RFS rates of 87.5% and 85.7%, versus 62.5% and 57.1% for the control group (n = 8) [27]. It is expected that supportive treatment with molecular target medicine after liver resection or transplantation could contribute to a prolonged prognosis.

Conclusions

In our younger patients with HCC, survival appeared to be mainly affected by liver function while recurrence was mainly affected by tumor factors. Young patients with HCC should be offered aggressive hepatectomy due to their relatively preserved liver function.

Abbreviations

AFP: Alpha-fetoprotein; CT: Computed tomography; HBV: Hepatitis B virus; HBs-Ag: HBs-antigen; HCC: Hepatocellular carcinoma; HCV: Hepatitis C virus; HCV-Ab: Hepatitis C virus-antibody; ICGR15: Indocyanin green retention test at 15 minutes; MRI: Magnetic resonance imaging; MST: Median survival time; OS: Overall survival; PIVKA-II: Protein induced by vitamin K absence-II; RFS: Recurrence-free survival; US: Ultrasound sonography; vp2: Tumor thrombus in the second branches of the portal vein; vp3: Tumor thrombus in the first branch of the portal vein; vp4: Tumor thrombus extension to the trunk or the opposite side branch of the portal vein.

Competing interests

All of the authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

SS carried out the analysis of data and wrote the manuscript. TK and AT gave comments and revised the manuscript. HY, KW, YT, TK and HK made the database of patients. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to thank the staff of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Graduate School of Medicine, for their kind co-operation.

Received: 11 October 2012 Accepted: 6 February 2013

Published: 2 March 2013

References

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM: **Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.** *Int J Cancer* 2010, **127**:2893–2917.
2. Ahmed F, Perz JF, Kwong S, Jamison PM, Friedman C, Bell BP: **National trends and disparities in the incidence of hepatocellular carcinoma, 1998–2003.** *Prev Chronic Dis* 2008, **5**:A74.
3. Furuta T, Kanematsu T, Matsumata T, Shirabe K, Yamagata M, Utsunomiya T, Sugimachi K: **Clinicopathologic features of hepatocellular carcinoma in young patients.** *Cancer* 1990, **66**:2395–2398.
4. Lam CM, Chan AO, Ho P, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Poon RT, Fan ST: **Different presentation of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma in a cohort of 1863 young and old patients - implications for screening.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004, **19**:771–777.
5. Sezaki H, Kobayashi M, Hosaka T, Someya T, Akuta N, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Takagi K, Sato J, Kumada H: **Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic young adult patients with chronic hepatitis B viral infection.** *J Gastroenterol* 2004, **39**:550–556.
6. Klein WM, Molmenti EP, Colombani PM, Grover DS, Schwarz KB, Boitnott J, Torbenson MS: **Primary liver carcinoma arising in people younger than 30 years.** *Am J Clin Pathol* 2005, **124**:512–518.
7. Kim JH, Choi MS, Lee H, Kim do Y, Lee JH, Koh KC, Yoo BC, Paik SW, Rhee JC: **Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma in young patients from a hepatitis B-endemic area.** *J Gastroenterol Hepatol* 2006, **21**:588–594.
8. Chen CH, Chang TT, Cheng KS, Su WW, Yang SS, Lin HH, Wu SS, Lee CM, Changchien CS, Chen CJ, Sheu JC, Chen DS, Lu SN: **Do young hepatocellular carcinoma patients have worse prognosis? The paradox of age as a prognostic factor in the survival of hepatocellular carcinoma patients.** *Liver Int* 2006, **26**:766–773.
9. Cho SJ, Yoon JH, Hwang SS, Lee HS: **Do young hepatocellular carcinoma patients with relatively good liver function have poorer outcomes than elderly patients?** *J Gastroenterol Hepatol* 2007, **22**:1226–1231.
10. Yamazaki Y, Kakizaki S, Soharu N, Sato K, Takagi H, Arai H, Abe T, Katakai K, Kojima A, Matsuzaki Y, Mori M: **Hepatocellular carcinoma in young adults: the clinical characteristics, prognosis, and findings of a patient survival analysis.** *Dig Dis Sci* 2007, **52**:1103–1107.
11. Chang PE, Ong WC, Lui HF, Tan CK: **Is the prognosis of young patients with hepatocellular carcinoma poorer than the prognosis of older patients? A comparative analysis of clinical characteristics, prognostic features, and survival outcome.** *J Gastroenterol* 2008, **43**:881–888.
12. Takeishi K, Shirabe K, Muto J, Toshima T, Taketomi A, Maehara Y: **Clinicopathological features and outcomes of young patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy.** *World J Surg* 2011, **35**:1063–1071.
13. Tanioka H, Omagari K, Kato Y, Nakata K, Kusumoto Y, Mori I, Furukawa R, Tajima H, Koga M, Yano M, Kohno S: **Present status of hepatitis virus-associated hepatocellular carcinoma in Nagasaki Prefecture, Japan: a cross-sectional study of 1019 patients.** *J Infect Chemother* 2002, **8**:64–69.
14. Aramaki M, Kawano K, Sasaki A, Ohno T, Tahara K, Kai S, Iwashita Y, Kitano S: **Hepatocellular carcinoma in young adults.** *Hepatogastroenterology* 2005, **52**:1795–1797.
15. Kew MC: **Clinical, pathologic, and etiologic heterogeneity in hepatocellular carcinoma: evidence from southern Africa.** *Hepatology* 1981, **1**:366–369.

16. Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M, Yamashita K, Taniguchi M, Shimamura T, Matsushita M, Todo S: **Perioperative management of hepatic resection toward zero mortality and morbidity: analysis of 793 consecutive cases in a single institution.** *J Am Coll Surg* 2010, **211**:443–449.
17. Dan YY, Aung MO, Lim SG: **The economics of treating chronic hepatitis B in Asia.** *Hepatol Int* 2008, **2**:284–295.
18. Ni YH, Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Chen CC, Chen WJ, Lee CY: **Hepatocellular carcinoma in childhood. Clinical manifestations and prognosis.** *Cancer* 1991, **68**:1737–1741.
19. Hernandez-Castillo E, Mondragon-Sanchez R, Garduno-Lopez AL, Gomez-Gomez E, Ruiz-Molina JM, Onate-Ocana LF, Bernal-Maldonado R: **Hepatocellular carcinoma in the youth. A comparative analysis with hepatocellular carcinoma in adulthood.** *Hepatogastroenterology* 2005, **52**:903–907.
20. Fan ST, Lo CM, Poon RT, Yeung C, Liu CL, Yuen WK, Lam CM, Ng KK, Chan SC: **Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience.** *Ann Surg* 2011, **253**:745–758.
21. Yang T, Lin C, Zhai J, Shi S, Zhu M, Zhu N, Lu JH, Yang GS, Wu MC: **Surgical resection for advanced hepatocellular carcinoma according to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging.** *J Cancer Res Clin Oncol* 2012, **138**:1121–1129.
22. Peng SY, Chen WJ, Lai PL, Jeng YM, Sheu JC, Hsu HC: **High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations.** *Int J Cancer* 2004, **112**:44–50.
23. Chuma M, Hige S, Kamiyama T, Meguro T, Nagasaka A, Nakanishi K, Yamamoto Y, Nakanishi M, Kohara T, Sho T, Yamamoto K, Horimoto H, Kobayashi T, Yokoo H, Matsushita M, Todo S, Asaka M: **The influence of hepatitis B DNA level and antiviral therapy on recurrence after initial curative treatment in patients with hepatocellular carcinoma.** *J Gastroenterol* 2009, **44**:991–999.
24. Li N, Lai EC, Shi J, Guo WX, Xue J, Huang B, Lau WY, Wu MC, Cheng SQ: **A comparative study of antiviral therapy after resection of hepatocellular carcinoma in the immune-active phase of hepatitis B virus infection.** *Ann Surg Oncol* 2010, **17**:179–185.
25. Ismail H, Broniszczak D, Kalicinski P, Markiewicz-Kijewska M, Teisseyre J, Stefanowicz M, Szymczak M, Dembowska-Baginska B, Kluge P, Perek D, Kosciesza A, Dzik E, Lembas A, Teisserye M: **Liver transplantation in children with hepatocellular carcinoma. Do Milan criteria apply to pediatric patients?** *Pediatr Transplant* 2009, **13**:682–692.
26. Romano F, Stroppa P, Bravi M, Casotti V, Lucianetti A, Guizzetti M, Sonzogni A, Colledan M, D'Antiga L: **Favorable outcome of primary liver transplantation in children with cirrhosis and hepatocellular carcinoma.** *Pediatr Transplant* 2011, **15**:573–579.
27. Saab S, McTigue M, Finn RS, Busuttil RW: **Sorafenib as adjuvant therapy for high-risk hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients: feasibility and efficacy.** *Exp Clin Transplant* 2010, **8**:307–313.

doi:10.1186/1477-7819-11-52

Cite this article as: Shimada et al.: Clinicopathological characteristics and prognostic factors in young patients after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology* 2013 **11**:52.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Hepatic osteodystrophy complicated with bone fracture in early infants with biliary atresia

Tadao Okada, Shohei Honda, Hisayuki Miyagi, Masashi Minato, Akinobu Taketomi

Tadao Okada, Shohei Honda, Hisayuki Miyagi, Masashi Minato, Department of Pediatric Surgery, Hokkaido University Hospital, Sapporo 060-8648, Japan

Akinobu Taketomi, Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo 060-8638, Japan

Author contributions: Okada T contributed to study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript; Honda S, Miyagi H and Minato M contributed to study supervision; Taketomi A contributed to critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Correspondence to: Tadao Okada, MD, Department of Pediatric Surgery, Hokkaido University Hospital, Kita-ku, Kita 14, Nishi 5, Sapporo 060-8648, Japan. okadata@med.hokudai.ac.jp
Telephone: +81-11-7067381 Fax: +81-11-7067384

Received: November 24, 2011 Revised: September 15, 2012

Accepted: October 26, 2012

Published online: October 27, 2012

Abstract

Biliary atresia (BA) is one of the major hepatobiliary abnormalities in infants and one of the causes of hepatic osteodystrophy. Bone disease may be caused by the malabsorption of calcium and magnesium by vitamin D in hepatobiliary diseases in which bile flow into the intestines is deficient or absent. Bone fracture before Kasai hepatic portoenterostomy or within one month after the procedure in an infant with BA is very rare. We herein report two infants: one infant with BA who initially presented with a bone fracture before Kasai hepatic portoenterostomy, and the other at 4 wk after Kasai hepatic portoenterostomy, and also provide a review of the literature. Moreover, we conclude that clinicians should consider BA in infants with bone fracture during early infancy.

© 2012 Baishideng. All rights reserved.

Key words: Biliary atresia; Bone fracture; Hepatic osteodystrophy; Kasai hepatic portoenterostomy; Vitamin D

deficiency

Peer reviewers: Qiang Liu, PhD, Vaccine and Infectious Disease Organization, University of Saskatchewan, 120 Veterinary Road, Saskatoon, Saskatchewan, S7N 5E3, Canada; Pietro Invernizzi, MD, PhD, Division of Internal Medicine and Hepatobiliary Immunopathology Unit, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, via A. Manzoni 113, 20089 Rozzano, Milan, Italy

Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Taketomi A. Hepatic osteodystrophy complicated with bone fracture in early infants with biliary atresia. *World J Hepatol* 2012; 4(10): 284-287 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v4/i10/284.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v4.i10.284>

INTRODUCTION

Clinical findings in children with biliary atresia (BA) characteristically include jaundice and acholic stools at 1 or 2 mo after birth^[1]. Osteodystrophy is a well-recognized complication of chronic liver disease. BA is one of the major hepatobiliary abnormalities in infants and one of the causes of hepatic osteodystrophy^[1].

Vitamin D is hydroxylated at the carbon 25 position to form 25-hydroxy-vitamin D (25-OH-D)^[2]. This occurs primarily in the liver^[2]. Bile is important for the intestinal absorption of calcium and magnesium because it is necessary for the absorption of vitamin D^[1].

In chronic liver disease, particularly where there is chronic cholestasis, generalized skeletal demineralization or rachitic change is seen^[3]. Multiple spontaneous fractures of both the ribs and long bones have been reported in such infants. Furthermore, bone fractures are sometimes noted in patients with BA in the end-stage before liver transplantation^[4]. However, bone fracture before Kasai hepatic portoenterostomy and within one month after the procedure in infants with BA is very rare.

We report two infants: firstly, a patient with BA who initially presented with bone fracture before Kasai he-

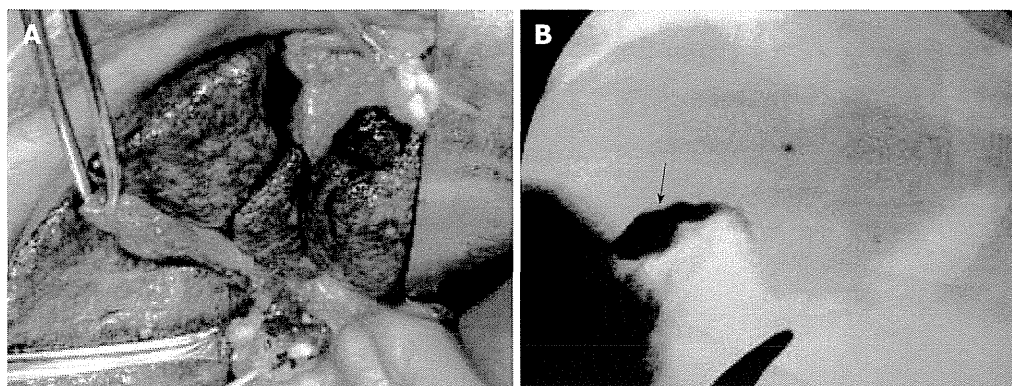


Figure 1 Intraoperative and imaging features. A: On laparotomy, the liver was brown and firm with a dull edge, suggesting cholestasis; B: Intraoperative cholangiography revealed a patent gallbladder (arrow) and no patency of the extrahepatic bile duct.

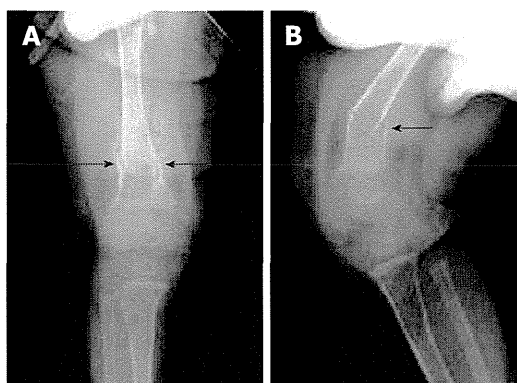


Figure 2 Plain skeletal radiographic features at the 7 d after hepaticojejunostomy in the case 1. Anteroposterior (A) and lateral (B) plain radiographs showing a displaced fracture (arrows) of the right distal femur.

patic portoenterostomy, and secondly, a patient with the onset of bone fracture within one month after Kasai hepatic portoenterostomy, and also provide a review of the literature.

CASE REPORT

Case 1

A girl was born vaginally at 39 wk gestation, weighing 2522 g. She presented with neither jaundice nor acholic stools. The infant was fed human milk. She was well nourished but was observed to have jaundice at a medical check-up at 1 mo of age. Abdominal ultrasonography (US) and computed tomography showed a sufficiently large gallbladder. Total and direct bilirubin (DB) decreased gradually at the follow-up checks. The patient presented with acholic stools and increased jaundice at the age of 5 mo, and was subsequently admitted to our institution for further examinations. Laboratory studies upon admission revealed the following: aspartate aminotransferase (AST) 337 IU/L (normal range), alanine aminotransferase (ALT) 241 IU/L (normal range), total bilirubin (TB) 11.3 mg/dL, DB 7.4 mg/dL, alkaline phosphatase (ALP) 5,547 IU/L (normal range), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) 457 IU/L (normal range), choline esterase 192 IU/L (normal range), and serum calcium 8.1 mg/dL (normal range). There was severe jaundice noted

at the conjunctiva. The findings on abdominal US were unevenness on the liver surface and an atrophic gallbladder which did not contract after the feeding of milk. Magnetic resonance cholangio-pancreatography (MRCP) revealed dilatation of neither the common bile duct nor intrahepatic bile duct. Therefore, BA was suspected based on these findings, and the infant underwent an exploratory laparotomy at 182 d of age. The patient started oral vitamin D at 173 d of age.

On laparotomy, the liver was brown and firm with a dull edge, suggesting cholestasis (Figure 1A). Intraoperative cholangiography revealed a patent gallbladder and no patency of the extrahepatic bile duct (Figure 1B). The macroscopic findings showed that the bilateral hepatic ducts and extrahepatic bile duct consisted of only remnants. The infant was diagnosed as BA (II b γ)^[5] based on cholangiographic and macroscopic findings. The remnants were totally removed en block and a Roux-en-Y hepaticojejunostomy was performed with a Roux loop of 60 cm applied antecolically. Microscopic findings of the liver biopsy specimen were pre-cirrhotic.

The patient could not move her right leg 1 d before the laparotomy, and a plain skeletal radiograph of the femur was performed 7 d after the HJ, when the general condition of the patient was stable. A displaced fracture of the right distal femur was shown by the plain radiograph (Figure 2A and B). Hepatic osteodystrophy was suspected based on the fact that there was no history of femur trauma and the patient suffered from chronic cholestasis. Child abuse by the family was not considered from the situation. Callus formation was seen 8 d after the application of an immobilizing plaster bandage (Figure 3A). The plaster bandage was removed after 20 d and the fracture of the right femur was cured at 6 mo post fracture (Figure 3B and C). The patient coughed up blood due to the perforation of esophageal varices and underwent a living-related liver transplantation at 10 mo of age. The postoperative course of living-related liver transplantation was uneventful and she is currently well at 4 years of age.

Case 2

A girl was born vaginally at 36 wk gestation, weighing 2310 g. She presented with neither jaundice nor acholic stools. She was well nourished but was observed to have