

Figure 1. (A) High-speed 3D-image analysis system (SYNAPSE V INCENT) to calculate graft volume in LDLTs; (B) The extraction of vessel territory in the liver using contrast-enhanced CT images and display of 3D-images is done simply (with a single click), quickly (within a few minutes), and accurately.

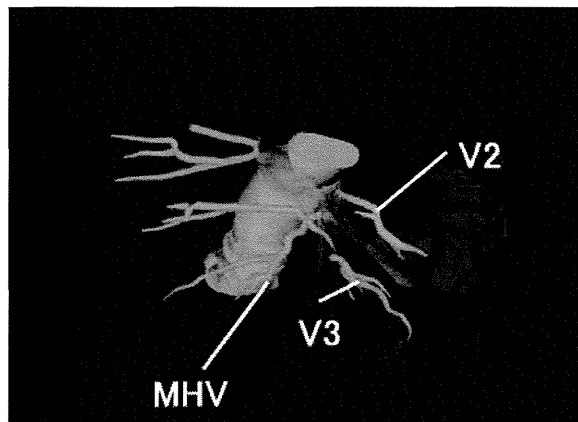


Figure 2. In case 2, since donor V2 and V3 were independently branching, monosegmental graft could be more accurately evaluated preoperatively according to the venous perfusion.

The major concern of monosegmental LDLT involves how to estimate and supply an adequate monosegmental graft. Although segment II is usually reported to be smaller than segment III, there are large variations in the sizes of segments II and III. This size difference is key to determining the segment to be reduced [6]. Srinivasan et al. [7] reported that segment III transplantation appeared to be technically easier and safer because segment II transplantation required extensive dissection at the base of the umbilical fissure to expose portal venous and hepatic arterial inflow to segments II and III.

Table 1. Cases.

Case	Sex	At LDLT			Donor	Donor	
		Age	Height (cm)	Weight (kg)		Height (cm)	Weight (kg)
1	M	10 M	66.0	6.7	Father	167.0	63.0
2	F	6 M	61.2	6.4	Mother	156.0	57.2
3	M	7 Y	124.5	23.8	Father	166.0	58.0

Table 2. Estimated graft volume & actual graft weight.

Case		Estimated graft volume (ml)	GRWR (%)	Actual graft weight (g)	GRWR (%)
1	LS	377	5.6	324	4.8
	SIII	157	2.3		
2	LS	278	4.3	281	4.4
	SIII	129.4	2		
3	LS	427	1.8	407	1.7
	SIII				

an estimated GRWR greater than 4.0% in an infant by preoperative volumetry [5].

Ogawa et al. [2] showed that transaminase levels in the early postoperative period were higher in

monosegmental graft LDLTs than left lateral segment LDLTs. This may be due to problems related to blood inflow and outflow in monosegmental grafts. Regarding outflow, a congestive area in a monosegmental graft can be observed near the cut surface of the discarded portion after reperfusion, due to the fact that an area drained by the resected lateral branch of the left hepatic vein is present near the cutting line between the monosegment and the discarded lateral portion.

Although monosegmental grafts were not actually needed in our cases, extracting each segmental hepatic venous perfusion area using the SYNAPSE VINCENT appeared to prevent the occurrence of a congestive area in monosegmental grafts. Additionally, graft volumetry measurements using the SYNAPSE VINCENT was accurate because there were almost no differences between the expected preoperative graft volumetry and actual graft weight.

Because it was possible to calculate graft volumetry accurately and extract each segmental hepatic venous perfusion area using the SYNAPSE VINCENT, we suggest that it is a useful procedure to plan LDLT for calculating segment III graft volume in children.

CONCLUSIONS

Graft volumetry using the SYNAPSE VINCENT was useful for planning LDLT operative

procedures, especially in infants possibly needing monosegmental grafts.

REFERENCES:

1. Nakayama Y, Li Q, Katsuragawa S et al: Automated hepatic volumetry for living related liver transplantation at multisection CT. *Radiology*, 2006; 240: 743–48
2. Ogawa K, Kasahara M, Sakamoto S et al: Living donor liver transplantation with reduced monosegments for neonates and small infants. *Transplantation*, 2007; 83: 1337–40
3. Shirouzu Y, Kasahara M, Morioka D et al: Vascular reconstruction and complications in living donor liver transplantation in infants weighing less than 6 kilograms: the Kyoto experience. *Liver Transpl*, 2006; 12: 1224–32
4. Bonatti H, Muiesan P, Connelly S et al: Hepatic transplantation in children under 3 months of age: a single centre's experience. *J Pediatr Surg*, 1997; 32: 486–88
5. Kasahara M, Uryuhara K, Kaihara S et al: Monosegment living donor liver transplantation. *Transplant Proc*, 2003; 35: 1425–26
6. Kasahara M, Kaihara S, Oike F et al: Living-donor liver transplantation with monosegments. *Transplantation*, 2003; 76: 694–96
7. Srinivasan P, Vilica-Melendez H, Muiesan P et al: Liver transplantation with monosegments. *Surgery*, 1999; 126: 10–12

Acute kidney injury following living donor liver transplantation

Inoue Y, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Muraoka I, Kanematsu T, Eguchi S. Acute kidney injury following living donor liver transplantation.

Abstract: Background: Although acute kidney injury (AKI) is regarded as a frequent complication following deceased donor liver transplantation, the incidence of AKI following living donor partial liver transplantation (LDLT) has not yet been sufficiently investigated. Patients and Methods: we used two definitions and investigated the influence of AKI on patient and graft survival. The definitions for the degree of AKI were as follows: AKI 1 was characterized by an increase in serum creatinine of 0.5 mg/dL, while AKI 2 was 1.0 mg/dL above the baseline within one wk during the post-operative course. The incidence and its impact were investigated. Results: The incidence of AKI 1 was 63.1%. The development of AKI 1 was correlated with intra-operative blood loss ($p = 0.013$), the length of post-operative ICU stay, and hospitalization ($p = 0.020$ and 0.038). The incidence of AKI 2 was 27.7%, and AKI 2 was correlated with the length of both the post-operative ICU and hospital stays. The development of AKI 2 was significantly correlated with graft survival ($p = 0.015$). Conclusion: Recognizing the peri-operative risk and development of AKI is important, because AKI post-LDLT is associated with a poorer graft survival and a possible worse long-term prognosis.

Yusuke Inoue, Akihiko Soyama, Mitsuhiro Takatsuki, Masaaki Hidaka, Izumi Muraoka, Takashi Kanematsu and Susumu Eguchi

Department of Surgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

Key words: acute kidney injury – calcineurin inhibitor – intra-operative hemorrhage – Model for End-Stage Liver Disease score – small-for-size graft

Corresponding author: Susumu Eguchi, MD, PhD, Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan.
Tel.: 81 95 819 7316; fax: 81 95 819 7319
e-mail: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Accepted for publication 27 June 2012

Because of the chronic donor shortage, LDLT and split liver transplantation have become common practices throughout the world. As a possible outcome of partial liver graft transplantation, small-for-size syndrome (SFSS) can occur if the partial liver graft volume is found to be insufficient for the recipient and frequently leads to death of recipient (1). The definition of SFSS is generally prolonged abnormal bile secretion, coagulopathy, and ascites within one wk after the operation. Difficulties in fluid management caused by persistent ascites are considered a possible risk of subsequent renal dysfunction. In addition, drug-induced renal injury is more common in patients with a fluid imbalance.

Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication following deceased donor liver transplantation, and its incidence has been reported to range between 17% and 95% (2–5). However, thus far, the incidence of AKI following living donor liver transplantation (LDLT) has not been well investigated. The etiology of AKI post-liver

transplantation is usually considered multifactorial, including surgery-related events, blood loss, hypotension, sepsis, the administration of a calcineurin inhibitor (CNI), volume depletion (5). In addition to these causes, in LDLT, it might be difficult to maintain an ideal fluid balance because of persistent massive ascites owing to a small-for-size graft. Renal dysfunction after LDLT may occur because of persistent portal hypertension and a hyperdynamic state in patients with a small-for-size graft (6, 7). Furthermore, renal dysfunction may also be present prior to transplantation because of hepatorenal syndrome or other factors such as infections or intravascular volume depletion (8–10). Therefore, an increase in serum creatinine is not uncommon post-liver transplantation.

In this study, we applied two definitions commonly used in the literature for AKI not requiring dialysis and evaluated the impact of these two types of AKI on patient outcome. We used different levels of severity of AKI and excluded AKI

requiring renal replacement therapy, as it has already been extensively studied. The purpose of this study was therefore to clarify the incidence of AKI post-LDLT and to determine its impact on the patient outcome.

Patients and methods

The sources of our data included chart review of our database of LDLT recipients who had undergone LDLT at Nagasaki University Hospital between April 2005 and November 2009 ($n = 65$). We reviewed our experience with AKI post-LDLT. The database has information regarding causes of liver disease, transplant or retransplant status, the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, and intra-operative and post-operative clinical data. All patients were included in the study, regardless of their initial serum creatinine. Patients on dialysis prior to liver transplantation were excluded from the study. Definition of AKI is still controversial (3,11–13). For this study, we used two definitions commonly used in the literature to define AKI (14,15) and evaluated the influence of AKI on patient and graft survival based on these definitions. In addition, the selection of AKI definitions was made to represent the changes in renal function, from mild to more severe, occurring within one wk at any time during the hospitalization post-LDLT.

The two definitions for AKI were as follows: AKI 1 was characterized by an increase in serum creatinine of 0.5 mg/dL above the baseline ($n = 41$), while AKI 2 was characterized by an increase in serum creatinine of 1.0 mg/dL above the baseline ($n = 18$). These definitions were applied to serum creatinine levels obtained at regular intervals in the post-LDLT period. The baseline serum creatinine level is the one measured immediately prior to LDLT. Patients with AKI were compared to a control group without AKI. We investigated the risk factors of AKI. The association between AKI and graft survival, duration of ICU stay and hospital stay was investigated.

Immunosuppression and rejection

In patients with impaired renal function immediately before or after the transplant, the dose of CNI was limited (FK506: trough level 5–8 ng/mL, CyA: 100–150 ng/mL) or even temporarily withheld until renal function improves. If CNI is withheld, we generally used basiliximab to provide immunosuppression, in conjunction with MMF and prednisone, until the renal function improves and CNI can be started. Methylprednisolone was

injected intravenously during surgery at a dose of 20 mg/kg and at a dose of 2–1 mg/kg/d tapered for one to six post-operative days, followed by oral prednisolone at 0.3 mg/kg/d (7–28 d), 0.2 mg/kg/d (after 28 d), and discontinued in three months to one yr after the procedure. If acute cellular rejection was observed, then bolus injections of methylprednisolone were administered in selected cases.

Pre-operative and post-operative data

Database information from pre-LDLT admission, intra-operative monitoring, and post-LDLT care was reviewed. The examined parameters included the patient age, gender, serum creatinine, MELD score, graft volume/standard liver volume ratio (GV/SLV ratio), sepsis, cytomegalovirus (CMV) and other infections, intra-operative blood loss, regimen of immunosuppressive drugs, causes of liver failure, length of hospital and intensive care unit (ICU) stay, and graft survival.

Statistical analysis

All categorical data were analyzed by a multivariate logistic analysis. p Values <0.05 were considered to be significant.

Results

The incidence of AKI was variable, depending on the definition applied for AKI. Tables 1 and 2 show the demographics and outcomes comparing the AKI patients with the control group.

Acute kidney injury 1 (an increase in serum creatinine of >0.5 mg/dL)

There was a higher incidence of AKI 1 (41/65 cases, 63.1%) compared with the incidence of AKI 2. The development of AKI 1 was associated with higher intra-operative blood loss ($p = 0.013$; Table 1). As a result, the relationship was observed between longer post-operative ICU stay ($p = 0.020$) and a longer overall hospital stay ($p = 0.038$ in comparison with the control group).

Acute kidney injury 2 (an increase in serum creatinine of >1.0 mg/dL)

The incidence of AKI 2 was 27.7% (18/65 cases). None of the factors was significant for the incidence of AKI.

Table 1. Description of patients with AKI 1 (Increase in serum creatinine of >0.5 mg/dL)

Criteria	Category	n	AKI 1	Univariate logistic regression		
				Odds	95% CI	p Value
Number		65	41 (63.1%)			
Age	<55	27	17 (63.0%)	Reference		
	≥ 55	38	24 (63.2%)	1.008	(0.363, 2.802)	0.987
MELD score	<15	27	16 (59.3%)	Reference		
	≥ 15	38	25 (65.8%)	1.322	(0.477, 3.663)	0.591
GV/SLV ratio	<38	32	19 (59.4%)	Reference		
	≥ 38	33	22 (66.7%)	1.368	(0.498, 3.760)	0.543
Sepsis	(-)	46	27 (58.7%)	Reference		
	(+)	19	14 (73.7%)	1.970	(0.607, 6.398)	0.259
CMV infection	(-)	41	25 (61.0%)	Reference		
	(+)	24	16 (66.7%)	1.280	(0.445, 3.678)	0.647
Intra-operative hemorrhage	<5000	30	14 (46.7%)	Reference		
	≥ 5000	35	27 (77.1%)	3.857	(1.328, 11.203)	0.013*
Pre-operative creatinine	<0.7	25	18 (72.0%)	Reference		
	≥ 0.7	37	21 (56.8%)	0.510	(0.172, 1.516)	0.226
	Unknown	3	2 (66.7%)	0.778	(0.060, 10.005)	0.847
Use of immunosuppressive drugs (except CNI)	(-)	14	9 (64.3%)	Reference		
	(+)	51	32 (62.7%)	0.936	(0.273, 3.207)	0.916
Use of immunosuppressive drugs (except CNI from POD1)	(-)	45	27 (60.0%)	Reference		
	(+)	20	14 (70.0%)	1.555	(0.504, 4.801)	0.442
Use of FK506	(+)	59	36 (61.0%)	Reference		
	(-)	6	5 (83.3%)	3.194	(0.350, 29.113)	0.303
LC-B	(-)	42	27 (64.3%)	Reference		
	(+)	23	14 (60.9%)	0.864	(0.303, 2.466)	0.785
LC-C	(-)	50	33 (66.0%)	Reference		
	(+)	15	8 (53.3%)	0.589	(0.183, 1.899)	0.375
LC-Alcoholic	(-)	59	37 (62.7%)	Reference		
	(+)	6	4 (66.7%)	1.189	(0.201, 7.034)	0.848

AKI, acute kidney injury; MELD score, Model for End-Stage Liver Disease score; GV/SLV ratio, graft volume/standard liver volume ratio; CMV, cytomegalovirus; CNI, calcineurin inhibitor; LC-B, cirrhosis caused by hepatitis B virus; LC-C, cirrhosis caused by hepatitis C virus; LC-Alcoholic, Alcoholic cirrhosis. *p < 0.05.

Length of post-operative ICU stay and post-operative hospital stay

The 58 patients were evaluated for factors associated with the length of their post-operative ICU stay. The development of AKI 1 and the MELD score were found to be related to the length of the post-operative ICU stay. The development of AKI 1, CMV infection, the use of an immunosuppressant other than a CNI at any time during the post-operative course, and the use of an immunosuppressant other than a CNI from POD1 were related to the length of the post-operative hospital stay. Because the patients of persistent poor graft function had died at an early stage, we excluded the patients from these examinations.

Causes of graft failure

The 65 patients were evaluated for the cause of their graft failure. The development of AKI 2 (p = 0.015), the patient's age (p = 0.021), and donor age (p = 0.006 in comparison with the

control group) were all related to the graft survival (Table 3).

As a risk factor of AKI, the intra-operative hemorrhage was suggested. Acute kidney injury was related to the ICU stay, hospital stay, and graft survival.

Discussion

A high burden of chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease (ESRD) post-liver transplantation have been reported; those are most frequently because of CNI-induced nephrotoxicity (16). AKI may occur more frequently in LDLT than in deceased donor liver transplantation (DDLTL), because of the difficulties associated with fluid management and massive ascites production owing to SFSS, in addition to the nephrotoxicity of CNIs. In addition, other factors may contribute to the development of this complication (16, 17). AKI has been proposed to be an important risk factor for the long-term development of CKD and ESRD (17). Previous reports have shown evidence

Table 2. Description of patients with AKI 2 (Increase in serum creatinine of >1.0 mg/dL)

Criteria	Category	n	AKI 2	Univariate logistic regression		
				Odds	95% CI	p Value
Number		65	18 (27.7%)			
Age	<55	27	7 (25.9%)	Reference		
	≥55	38	11 (28.9%)	1.164	(0.384, 3.532)	0.789
MELD score	<15	27	9 (33.3%)	Reference		
	≥15	38	9 (23.7%)	0.621	(0.208, 1.856)	0.393
GV/SLV ratio	<38	32	9 (28.1%)	Reference		
	≥38	33	9 (27.3%)	0.958	(0.323, 2.841)	0.939
Sepsis	(-)	46	10 (21.7%)	Reference		
	(+)	19	8 (42.1%)	2.618	(0.830, 8.261)	0.101
CMV infection	(-)	41	12 (29.3%)	Reference		
	(+)	24	6 (25.0%)	0.806	(0.257, 2.526)	0.711
Intra-operative hemorrhage	<5000	30	7 (23.3%)	Reference		
	≥5000	35	11 (31.4%)	1.506	(0.498, 4.555)	0.468
Pre-operative creatinine	<0.7	25	8 (32.0%)	Reference		
	≥0.7	37	9 (24.3%)	0.683	(0.221, 2.108)	0.507
	Unknown	3	1 (33.3%)	1.063	(0.084, 13.517)	0.963
Use of immunosuppressive drugs (except CNI)	(-)	14	5 (35.7%)	Reference		
	(+)	51	13 (25.5%)	0.616	(0.174, 2.174)	0.451
Use of immunosuppressive drugs (except CNI from POD1)	(-)	45	12 (26.7%)	Reference		
	(+)	20	6 (30.0%)	1.179	(0.369, 3.769)	0.782
Use of FK506	(+)	59	15 (25.4%)	Reference		
	(-)	6	3 (50.0%)	2.933	(0.534, 16.125)	0.216
LC-B	(-)	42	10 (23.8%)	Reference		
	(+)	23	8 (34.8%)	1.707	(0.560, 5.198)	0.347
LC-C	(-)	50	18 (36.0%)	Reference		
	(+)	15	0 (0.0%)	<0.001	(<0.001, >999.999)	0.953
LC-Alcoholic	(-)	59	18 (30.5%)	Reference		
	(+)	6	0 (0.0%)	<0.001	(<0.001, >999.999)	0.971

AKI, acute kidney injury; MELD score, Model for End-Stage Liver Disease score; GV/SLV ratio, graft volume/standard liver volume ratio; CMV, cytomegalovirus; CNI, calcineurin inhibitor; LC-B, cirrhosis caused by hepatitis B virus; LC-C, cirrhosis caused by hepatitis C virus; LC-Alcoholic, Alcoholic cirrhosis.

that AKI is not a transient phenomenon, but a complication that may have long-lasting implications on long-term outcomes, including mortality (11, 12).

We hypothesized that the incidence of AKI following LDLT would be higher than that after deceased donor liver transplantation with a whole liver. Although 30 or more definitions of AKI have been advocated so far, the parameters most frequently used for the diagnosis of AKI are the creatinine level and the volume of urine. A better definition for early and less severe forms of AKI will assist in designing studies to prevent this complication. The ideal definition of AKI is controversial. In this study, AKI was diagnosed according to the development of a rapid increase in creatinine, which seemed to be a useful and convenient definition for the patient grouping and data collection.

In the analysis of the risk factors for AKI 1, a larger amount of intra-operative blood loss (≥ 5000 mL) was significantly associated with the incidence of AKI 1. Decreased renal blood flow because of intra-operative major blood loss is considered a cause of AKI 1. Neither the MELD

score nor the GV/SLV ratio significantly affected the development of AKI 1. It was suggested that AKI can be avoided by appropriate management after surgery, even in the patients with a high pre-operative MELD score or a low GV/SLV ratio, who are generally thought to be a group at high risk for AKI. Also, the type of immunosuppressant administered was not correlated with the development of AKI 1. This was thought to be a result of recognizing the high-risk group pre-operatively and selecting an appropriate choice of the post-operative immunosuppressant. The MELD score and GV/SLV ratio were also not significant factors associated with the development of AKI 2.

The patients with AKI 1, CMV infection, and who used an immunosuppressant other than a CNI had an extended post-operative hospital stay. In particular, the patients administered an immunosuppressant other than a CNI from POD1 were more likely to have an extended post-operative hospital stay. The patients with AKI 1 and a high pre-operative MELD score (≥ 15) required an extended post-operative ICU stay. The

Table 3. Univariate risk factors for graft failure

Criteria	Category	n	Graft failure	Univariate logistic regression		
				Odds	95% CI	p Value
Number		65	15 (23.1%)			
AKI 1	(-)	24	3 (12.5%)	Reference		
	(+)	41	12 (29.3%)	2.90	(0.726, 11.562)	0.132
AKI 2	(-)	47	7 (14.9%)	Reference		
	(+)	18	8 (44.4%)	4.57	(1.338, 15.616)	0.015*
Age	<55	27	2 (7.4%)	Reference		
	≥ 55	38	13 (34.2%)	6.500	(1.327, 31.829)	0.021*
Age of donor	<55	42	5 (11.9%)	Reference		
	≥ 55	23	10 (43.5%)	5.692	(1.638, 19.782)	0.006**
MELD score	<15	27	5 (18.5%)	Reference		
	≥ 15	38	10 (26.3%)	1.571	(0.469, 5.269)	0.464
GV/SLV ratio	<38	32	8 (25.0%)	Reference		
	≥ 38	33	7 (21.2%)	0.808	(0.254, 2.567)	0.717
Sepsis	(-)	46	8 (17.4%)	Reference		
	(+)	19	7 (36.8%)	2.771	(0.831, 9.239)	0.097
CMV infection	(-)	41	8 (19.5%)	Reference		
	(+)	24	7 (29.2%)	1.699	(0.527, 5.479)	0.375
Intra-operative hemorrhage	<5000	30	7 (23.3%)	Reference		
	≥ 5000	35	8 (22.9%)	0.974	(0.306, 3.096)	0.964
Pre-operative creatinine	<0.7	25	5 (20.0%)	Reference		
	≥ 0.7	37	10 (27.0%)	1.481	(0.438, 5.015)	0.528
	Unknown	3	0 (0.0%)	<0.001	(<0.001, >999.999)	0.981
Use of immunosuppressive drugs (except CNI)	(-)	14	2 (14.3%)	Reference		
	(+)	51	13 (25.5%)	2.053	(0.405, 10.414)	0.385
Use of immunosuppressive drugs (except CNI from POD1)	(-)	45	9 (20.0%)	Reference		
	(+)	20	6 (30.0%)	1.715	(0.515, 5.712)	0.380
Use of FK506	(+)	59	12 (20.3%)	Reference		
	(-)	6	3 (50.0%)	3.917	(0.700, 21.901)	0.120
LC-B	(-)	42	11 (26.2%)	Reference		
	(+)	23	4 (17.4%)	0.593	(0.165, 2.132)	0.424
LC-C	(-)	50	11 (22.0%)	Reference		
	(+)	15	4 (26.7%)	1.289	(0.342, 4.854)	0.707
LC-Alcoholic	(-)	59	15 (25.4%)	Reference		
	(+)	6	0 (0.0%)	<0.001	(<0.001, >999.999)	0.973

AKI, acute kidney injury; MELD score, Model for End-Stage Liver Disease score; GV/SLV ratio, graft volume/standard liver volume ratio; CMV, cytomegalovirus; CNI, calcineurin inhibitor; LC-B, cirrhosis caused by hepatitis B virus; LC-C, cirrhosis caused by hepatitis C virus; LC-Alcoholic, Alcoholic cirrhosis. *p < 0.05; **p < 0.01.

development of AKI 2 was not associated with either the ICU stay or the total hospital stay. In contrast to AKI 1, the reason why AKI 2 did not influence the ICU or hospital stay needs further investigation.

The risk factors for graft failure included AKI 2, the age of the recipient (≥ 55), and the age of the donor (≥ 50). Acute kidney injury 1 was not recognized as a risk factor for graft failure. In orthotopic liver transplantation, an increase in creatinine of 0.5 or more in a short period of time has been reported to deteriorate the survival of the graft and the patient. Similarly, in this study, a creatinine increase of 1.0 or more was associated with decreased long-term survival of the graft; therefore, early intervention by recognizing the group at high risk for AKI is considered

important in the post-operative management of LDLT. Some authors have reported that a creatinine increase of about 0.3 also influences the prognosis (13, 14). Furthermore, AKI has been reported to be associated with the prognosis after five yr (15). In the intensive care area, it is important to recognize AKI even if it is characterized by a low-grade increase in creatinine, because AKI increases the mortality rate. Because an increase in creatinine in the normal range is a marker of the cardiovascular events (18), increased creatinine in hypertensive patients is a marker of the blood vessel disease (19). Therefore, it is also possible that in the LDLT patients, AKI could be a sign of pre-existing blood vessel disease or a possible cardiovascular event that could affect the long-term survival.

In conclusion, recognizing the risk and development of AKI is important, although a variety of diagnostic criteria still exist, because AKI post-LDLT is associated with a decreased graft survival and a possible long-term unfavorable outcome.

References

1. KIUCHI T, TANAKA K, ITO T et al. Small-for-size graft in living donor liver transplantation: how far should we go? *Liver Transpl* 2003; 9: S29.
2. FRALEY DS, BURR R, BERNARDINI J, ANGUS D, KRAMER DJ, JOHNSON JP. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 518.
3. MCCAULEY J, Van THIEL DH, STARZL TE, PUSCHETT JB. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron* 1990; 55: 121.
4. LIMA EQ, ZANETTA DM, CASTRO I et al. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. *Ren Fail* 2003; 25: 553.
5. BILBAO I, CHARCO R, BALSELLS J et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12: 123.
6. YAMAMOTO S, SATO Y, ICHIDA T, KUROSAKI I, NAKATSUKA H, HATAKEYAMA K. Acute renal failure during the early postoperative period in adult living-related donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1815.
7. LEE SK, PARK JB, KIM SJ et al. Early postoperative renal dysfunction in the adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 1517.
8. GONWA TA, MORRIS CA, GOLDSTEIN RM, HUSBERG BS, KLINTMARM GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome—experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51: 428.
9. JOHNSON JP, JOHNSTON JR, FLICK R, SINGH A, ANGUS D, GREENBERG A. Acute renal failure in recipients of organ transplantation and nontransplantation patients: comparison of characteristics and mortality. *Ren Fail* 1997; 19: 461.
10. RING-LARSEN H, PALAZZO U. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types, and prognosis. *Gut* 1981; 22: 585.
11. MEHTA RL, CHERTOW GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2178.
12. MEHTA RL, KELLUM JA, SHAH SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
13. BENNETT WM, DEMATTOS A, MEYER MM, ANDOH T, BARRY JM. Chronic cyclosporine nephropathy. The Achilles heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 1996; 50: 1089.
14. HONORE PM, JACOBS R, JOANNES-BOYAU O et al. Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Annals of Intensive Care* 2011; 1: 32.
15. BARRI YM, SANCHEZ EQ, JENNINGS LW et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl* 2009; 15: 475.
16. PARAMESH AS, ROAYAIE S, DOAN Y et al. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant* 2004; 18: 94.
17. FISHER NC, NIGHTINGALE PG, GUNSON BK, LIPKIN GW, NEUBERGER JM. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation* 1998; 66: 59.
18. WANNAMETHEE SG, SHAPER AG, PERRY IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke* 1997; 28: 557.
19. SHULMAN NB, FORD CE, HALL WD et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1989; 13(suppl 1): 180.

<原 著>

血液製剤による HIV-HCV 重複感染者の予後—肝移植適応に関する考察—

高槻 光寿¹⁾ 江口 晋^{1)*} 曾山 明彦¹⁾ 兼松 隆之¹⁾ 中尾 一彦²⁾
 白阪 琢磨³⁾ 山本 政弘⁴⁾ 渦永 博之⁵⁾ 立川 夏夫⁶⁾ 釘山 有希⁷⁾
 八橋 弘⁷⁾ 市田 隆文⁸⁾ 国土 典宏⁹⁾

要旨：【背景】anti-retroviral therapy により，HIV/HCV 重複感染者の死亡の原因として，HCV による肝疾患の割合増加に加え，非硬変性門脈圧亢進症の報告が増えている．【目的】本邦での血液製剤による HIV/HCV 重複感染者での門脈圧亢進症の実態を検証し，肝移植適応の再評価を考える．【方法】国内 HIV 診療主要 4 施設での血液製剤による HIV/HCV 重複感染者で Child 分類 A の 184 例のデータを解析し，門脈圧亢進症の指標としての血小板数で生存率を比較した．【結果】HIV/HCV 重複感染患者内では，血小板数数 15 万/ μ L の分類にて患者生存に有意差がみられた．同じ Child 分類 A で，HIV/HCV 重複感染患者のなかで血小板数 15 万/ μ L 未満の症例と HCV 単独感染患者の症例と予後を比較したところ，HIV/HCV 重複感染患者の予後は有意に不良であった．【考察】HIV/HCV 重複感染患者は HCV 単独感染患者よりも門脈圧亢進症進行例では予後不良で，Child 分類 A でも肝移植待機リストへの登録を考慮しようと考えられた．

索引用語： HIV/HCV 重複感染 非硬変性門脈圧亢進症 HAART 血友病
肝移植

はじめに

Anti-retroviral therapy (ART) による HIV コントロールの改善により，HIV/HCV 重複感染者の死亡の原因として，HCV による肝疾患の割合が増加している¹⁾．その原因として，C 型慢性肝炎による非代償性肝不全に加えて，海外より HIV 感染者の非硬変性門脈圧亢進症の報告がなされてきている²⁾³⁾．究極的には，これらの患者は肝移植の適応となる可能性があり，その成績の報告もみられるが，HCV 単独感染に対する移植成績と比較して芳しくない，とするものが多い⁴⁾⁵⁾．HIV/HCV 重複

感染者に対する肝移植の適応は，大きく 2 つの病態，1. 非代償性 C 型肝硬変，2. ART など薬剤性肝障害などによる非硬変性門脈圧亢進症，に分けられると考えられる．実際には，ほぼ全例が ART を施行されているため，これらの病態が混在するため，肝移植の適応とタイミングを困難なものにしている．

我々は以前，血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の肝機能検査を施行し，見かけの肝機能検査では Child A の患者の中にも，門脈圧亢進症の患者が含まれていることを報告した⁶⁾．血液製剤による HIV/HCV 重複感染者には，Child A であるにもかかわらず，内視鏡所見にて Red-Color sign 陽性の食道静脈瘤が発見された患者もおり，通常の HCV 肝硬変とは異なる病態が存在することが示唆されていたが，国内での HCV 単独感染者との予後の差異ははっきりとは報告されていない．

今回，HIV/HCV 重複感染者の肝不全以外の門脈圧亢進症の状態にて，その生命予後を解析し，さらには，HCV 単独感染者との予後を比較することにより，HIV/HCV 重複感染者の肝移植適応についての再評価をすることを目的に本検討を行った．

- 1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科
- 2) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科消化器内科
- 3) 国立病院機構大阪医療センター
- 4) 国立病院機構九州医療センター
- 5) 国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター
- 6) 横浜市民市民病院
- 7) 国立病院機構長崎医療センター
- 8) 順天堂大学静岡病院消化器内科
- 9) 東京大学大学院肝胆膵・人工臓器外科

*Corresponding author: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp

<受付日2012年6月6日><採択日2012年9月5日>

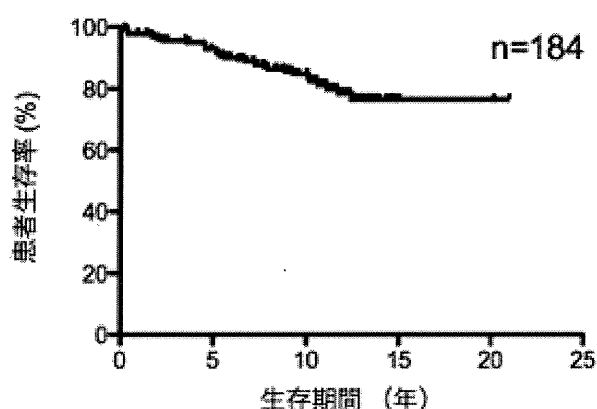


Fig. 1 Overall survival rate of patients with HIV/HCV co-infection.

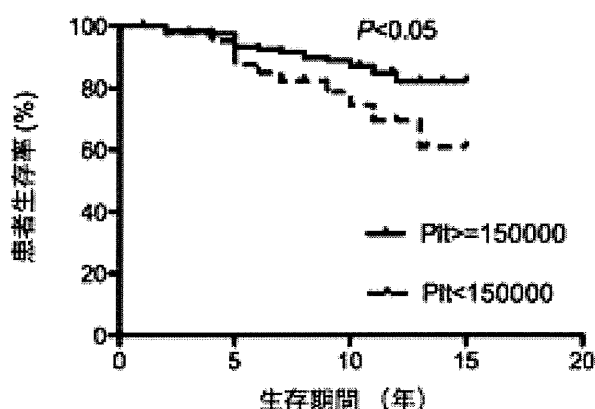


Fig. 2 Patient survival rate of patients with HIV/HCV co-infection according to the value of platelet counts.

患者と方法

エイズ診療拠点病院である国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター(ACC), 国立病院機構大阪医療センター, 横浜市立市民病院, 国立病院機構九州医療センターの4施設にて, 施設での倫理委員会の承諾を得て, 血友病に対して過去に使用された汚染血液製剤にて HIV/HCV 重複感染した患者の現在の血液生化学データ, および死亡者については死亡日を調査した. AIDSでの死亡を可及的除外するため ART が確立した1997年以降に HIV/HCV 重複感染の診断された患者 (n=184) を対象とした. 血友病患者という特性上, プロトロンビン時間は測定されていないことが多く, Child-Pugh 分類ではなくプロトロンビン時間を項目に含まないオリジナルの Child 分類を採用した. 最終的に計 184 例に関するデータを収集し, 解析し, 門脈圧亢進症の程度を簡便に反映できる血小板数が確認できた 171 例を 15 万/ μ L にて群別し, 生存率を比較した. 対象 707 例の血小板数の中央値が 15.6 万であったことに基づき, また, ROC 解析によると F0.1.2VS F3.4 の識別能力は血小板数 15 万であったことより, 血小板数 15 万以下を中等度以上の肝線維化 (F3.4) を疑う肝病変の指標として用いた⁷⁾. 両群ともに診断日よりの生存期間を比較した. さらに国立病院機構長崎医療センターでの同時期初診 (n=707) 中 Child 分類 A の HCV 単独感染例 (n=326) を対照とし, その予後を比較した⁷⁾.

生存期間は Kaplan-Meier 法にて解析し, log rank test にて統計学的な比較を行い, $p < 0.05$ を有意差と判定し

た.

本研究は, 被験者からのインフォームドコンセント及び各施設内倫理委員会による研究計画の承認を得ている.

結 果

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の全体 (n=184) の Child 分類 A 患者生存率は 10 年生存率約 85% であった (Fig. 1, 5 年 91.7%, 10 年 84.7%, 15 年 76.3%). 特に血小板数数が確認できた 15 万/ μ L 以上 (n=46) と未満 (n=125) で分別したところ, 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の生存率は血小板数 15 万/ μ L 未満の症例で有意に不良であった (Fig. 2). (血小板数 15 万/ μ L 以上: 5 年生存率 93.4% 10 年 87.0% 15 年 82.1%, 血小板数 15 万/ μ L 未満: 5 年 87.7% 10 年 74.5% 15 年 60.1%) さらに, この HIV/HCV 重複感染/Child 分類 A/血小板数 15 万/ μ L 未満の症例 (n=46) と, 国立病院機構長崎医療センターにおける HCV 単独感染患者 Child 分類 A の症例 (n=326) との間で予後を比較したところ, HIV/HCV 重複感染患者の予後は有意に不良であった (Fig. 3). (HCV 単独感染: 5 年 96.7% 10 年 86.2% 15 年 72.4%, HIV/HCV 重複感染: 5 年 87.7% 10 年 74.5% 15 年 60.1%). つまり HIV/HCV 重複感染では HCV 単独感染に比して, 若年にて死亡率が上昇していることが明らかになった.

考 察

最近 HIV/HCV 重複感染者では Child 分類 A にも関わらず門脈圧亢進症による脾腫(汎血球減少), 胃食道

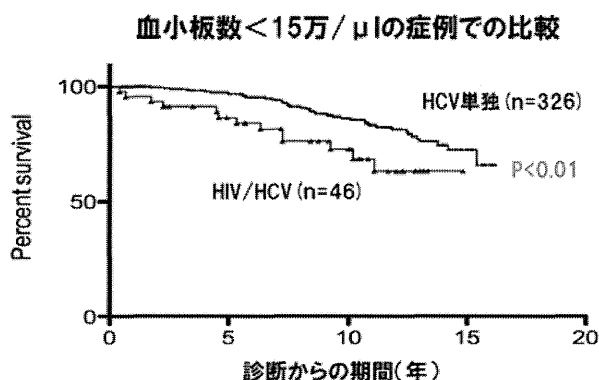


Fig. 3 Comparison of survival rate between HIV/HCV co-infected patients and HCV mono-infected patients, whose platelets counts were less than 150,000/microL.

静脈瘤、肝性脳症が前面に現れる病態が存在し、非硬変性門脈圧亢進症 (non cirrhotic portal hypertension: NCPH) と呼ばれる病態が多く報告されてきた¹²⁾。我々も厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」内で、当該患者の最近の肝機能、肝予備能、門脈圧亢進症状を検討したところ、肝機能自体は Child 分類 A であるにもかかわらず、門脈圧亢進の所見を呈する症例が約 60% に存在した³⁾。このことは健後危険情報として API NET (AIDS Prevention Information Network) でも報告している⁸⁾。原因としては、比較対照研究にて ART によるもの、特に didanosine が推測されている⁹⁾。薬剤性の、いわゆる veno-occlusive disease (VOD) や sinusoidal obstruction syndrome (SOS) といわれる病態と類似しているものと思われるが⁴⁾⁵⁾、HCV による肝障害にこれらの病態が加わることにより、一度でも消化管出血や脳症などのエピソードが出現すると極めて予後不良となることも報告されており¹⁰⁾¹¹⁾、通常の HCV 肝硬変よりも適応を早期に考慮する必要がある。今回の検討で、Child 分類 A の患者であっても、HIV/HCV 重複感染者で門亢症が進行する例では、自然予後は不良であり、感染時期 (生下、幼少時) からの年数を考慮すると若年での死亡も考えられた。

そこで、肝移植適応を検討する必要があるが、HIV/HCV 重複感染者の肝移植適応基準について、上記研究班では、門脈圧亢進症の所見 (内視鏡検査による食道静脈瘤、造影 CT 検査による門脈血栓) を項目に入れた

modified Child-Pugh score を提案し、Child 分類 A でも門脈圧亢進症のある症例は移植適応とすべき、と主張した。つまり、C 型肝硬変は一般的にはいわゆる非代償期が肝移植適応となるため、肝硬変の指標である Child-Pugh score では 7 点以上、つまり Child 分類 B となった時点で移植適応とされることが多い。しかし HIV/HCV 重複感染患者においては、HCV が HIV 感染症に及ぼす影響は不明だが、HIV 重複感染により、C 型肝炎による線維化の進行は明らかに早いことが知られており¹²⁾、前述した NCPH と併せて、HCV 単独感染の場合よりも早めに肝移植を考慮すべきと推測していたが、本邦での科学的データが存在しなかったため、今回の検討を行った。結果、やはり Child 分類 A であっても HIV/HCV 重複感染患者においては、早期に移植適応を考慮、待機リストへの登録を考慮する必要があることが示された。

今回検討中、患者群が血友病という血液凝固障害を有しているため、プロトロンビン時間が測定されていないことが多く、Child-Pugh 分類での点数化が困難であった。そこでプロトロンビン時間の代わりに脳症を用いたオリジナル Child 分類を用いたが、ほとんどの患者が外来患者であるため、脳症なしで本項目は 1 点であった。

前述の如く、現在脳死肝移植の適応としては Child 分類 B 以上が国内の待機リスト候補者として審議される。しかし、今回の検討で、HIV/HCV 重複感染者で門亢症が進行する例の自然予後は不良であり、いくら Child 分類 A の患者であっても、若年での死亡も考えられるため、早期の肝移植待機を進めた方がよいと考えられる。病態的にも HIV/HCV 重複感染患者では、C 型肝炎と ART による非硬変性門脈圧亢進症の 2 つの病態が混在する。本研究での調査結果より Child 分類 A でも食道静脈瘤や血小板数減少 (15 万 n/μ L 未満) のみられる症例は肝移植適応と考えられる。また、Child 分類 B 以上の症例では通常の肝移植適応に別ポイントを考慮し、緊急度を上げるような工夫が必要と推測された。

HIV 陽性患者に対する肝移植の適応に関しては、欧米では、最新の US National Institutes of Health で、以下のように定めている¹³⁾。1. 一般的な肝移植の適応を満たしている 2. CD4 陽性 T 細胞数 >100 個/ μ L (日和見感染の既往がある場合は >200 個/ μ L)、3. HIV-RNA 検出感度以下 (viral load <50 copies/mL (超高度感度 amplicor monitor PCR 使用)) 4. AIDS を発症して

いない。特に進行性多巣性白質脳症、慢性クリプトスポリジウム腸炎(1カ月以上)、原発性中枢神経リンパ腫の既往がない。もちろん、活動性の感染症があれば絶対禁忌であるが、日和見感染症の既往に関しては、術後に対策可能な状況であれば適応としてよいとされている。禁忌となるのは、ARTで制御できない多剤耐性HIV、慢性クリプトスポリジウム腸炎、進行性多巣性白質脳症、そしてリンパ腫である。以前は、CD4陽性T細胞数250個/μL以上とする、という厳しい条件が求められていたが、門脈圧亢進症による脾機能亢進症が存在する病態下では100個/μL以上としても許容される、ということが現在では一般化されている¹⁴⁾。また、特に肝硬変の症例では脾機能亢進に伴いT細胞の絶対数は減少するため、CD4/CD8比も参考にする。CD4/CD8<0.15で腹部手術後合併症や日和見感染の発症が上昇するとするデータがあり¹⁵⁾¹⁶⁾、これを基準としたガイドラインは前述研究班より上梓している。

HIV陽性患者に対する肝移植成績としては通常の肝移植患者の5年生存率が約70%、HCV感染者に対する肝移植での5年生存率が約60%とすると、HIV/HCV重複感染患者では5年生存率約50%と低下することが報告されている¹²⁾。しかし、この5年生存率は国際的にも許容されており、また特に血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者では救済医療の側面もあるため、本邦でも十分治療手段の一つとして掲げられてよいものと考えられる。本邦でも既に生体肝移植が10例ほどに施行されているが、元来血友病の家系であり、親族にも適格ドナーが存在しないことも多い。疫学的には、血液製剤によるHIV-HCV重複感染患者で既に肝硬変となっている患者約50例、また慢性肝炎患者400例が今後本邦でも肝移植適応となってくる可能性があり、十分な情報集約が必要となる。概数では今のところ年間2—3名の患者が肝移植の適応になると考えられる。Child分類Aでも今後の早期増悪可能性を考慮し、希望があれば肝移植待機患者登録を考慮してもよいと考えられた。

結論として、HIV/HCV重複感染患者はHCV単独感染患者と同様の適応では救命は難しいと思われ、門脈圧亢進症がみられればChild分類Aでもその時点で肝移植を考慮すべきと思われる。また、Child分類B、Cの患者においても、HCV単独感染患者より予後不良であることから、今後肝移植待機リストのポイントを検討する必要があると考えられる。

本論文は厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業H24—エイズ—指定—003により執筆した。

文 献

- 1) 「血液凝固異常症全国調査 厚生労働省委託事業平成20年度報告書」エイズ予防財団
- 2) Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, et al. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2536—2540
- 3) API net. エイズ予防情報ネット. 2010. <http://api-net.jfap.or.jp/library/MeaRelDoc/nagasaki/index.html>
- 4) Moreno A, Cervera C, Fortún J, et al. OLT-HIV FIPSE Cohort Investigators. Epidemiology and outcome of infections in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected liver transplant recipients: a FIPSE/GESIDA prospective cohort study. *Liver Transpl* 2012; 18: 70—81
- 5) Joshi D, O'Grady J, Taylor C, et al. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *Liver Transpl* 2011; 17: 881—890
- 6) 曾山明彦, 江口 晋, 高槻光寿, 他. HIV-HCV重複感染患者における肝予備能評価の重要性. *肝臓* 2012; 53: 403—408
- 7) Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, et al. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2011; 46: 92—100
- 8) Sandrine PF, Sylvie A, André E, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a new serious antiretroviral drugs side effect? *AIDS* 2007; 21: 1498—1499
- 9) Maida I, Núñez M, Ríos MJ, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 177—182
- 10) Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20: 49—57
- 11) Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 779—789
- 12) Bonnard P, Lescure FX, Amiel C, et al. Docu-

- mented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfectd by HIV and HCV despite high CD4 cell count. *J Viral Hepat* 2007; 14: 806—811
- 13) 江口 晋, 日高匡章, 高槻光寿, 他. HIV-HCV 重複感染患者に対する肝移植. *移植* 2010; 45: 46—53
- 14) 江口 晋, 高槻光寿, 曾山明彦, 他. 外科医が知っておくべき徴候と症候群 後天性免疫不全症候群 (AIDS). *外科* 2011; 73: 1282—1287
- 15) Xia XJ, Liu BC, Su JS, et al. Preoperative CD4 Count or CD4/CD8 Ratio as a Useful Indicator for Postoperative Sepsis in HIV-Infected Patients Undergoing Abdominal Operations. *J Surg Res* 2012; 174: e25—30
- 16) Vento S, Di Perri G, Garofano T, et al. Pneumocystis carinii pneumonia during primary HIV-1 infection. *Lancet* 1993; 342: 24—25

Evaluation of portal hypertension and prognosis of patients with HIV/HCV co-infection through contaminated blood product

Mitsuhisa Takatsuki¹⁾, Susumu Eguchi^{1)*}, Akihiko Soyama¹⁾, Takashi Kanematsu¹⁾, Kazuhiko Nakao²⁾, Takuma Shirasaka³⁾, Masahiro Yamamoto⁴⁾, Hiroyuki Gatanaga⁵⁾, Natsuo Tachikawa⁶⁾, Yuki Kugiyama⁷⁾, Hiroshi Yatsuhashi⁷⁾, Takafumi Ichida⁸⁾, Norihiro Kokudo⁹⁾

Background: As survival of HIV-infected persons has improved due to widespread use of antiretroviral therapy, mortality rate due to HCV-related liver disease has increased in HIV/HCV co-infected patients. **Aim:** To investigate the real status of portal hypertension and their prognosis in HIV/HCV co-infected patients. **Patients and Methods:** The data of 146 patients of HIV/HCV coinfection through blood product were extracted from 4 major HIV centers in Japan. In addition to liver function tests, platelet counts (PLT) were evaluated as a marker of portal hypertension. **Results:** In spite of maintained liver function tests such as albumin and bilirubin, platelet count was lowered less than 150,000/uL in 17 patients. The prognosis was those lowered PLT patients were worse than that of patients with normal PLT. When compared with HCV mono-infected patients with PLT less than 150,000 uL, the prognosis of HIV/HCV co-infected patients were shorter. **Conclusion:** This fact must be taken into account to consider appropriate treatment including liver transplantation in HIV/HCV co-infected patients.

Key words: HIV/HCV coinfection non-cirrhotic portal hypertension highly active antiretroviral therapy haemophilia liver transplantation

Kanzo 2012; 53: 586—590

-
- 1) Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
 2) Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
 3) AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital
 4) Department of Immunology and Infectious Diseases, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center
 5) AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine
 6) Yokohama Municipal Citizen's Hospital
 7) Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center
 8) Department of Gastroenterology and Hepatology, Shizuoka Hospital, University of Juntendo
 9) Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

*Corresponding author: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp

<原 著>

HIV-HCV 重複感染患者における肝予備能評価の重要性

曾山 明彦 江口 晋* 高槻 光寿
日高 匡章 村岡いづみ 兼松 隆之

要旨：【背景】Highly active anti-retroviral therapy による HIV コントロールの改善により, HIV/HCV 重複感染者の死亡の原因として, HCV による肝疾患の割合が増加している. 【目的】HIV/HCV 重複感染者に肝予備能評価を含めた検査を行い, 個々の患者の肝障害の程度を明らかにする. 【方法】一般肝機能検査に加え, 肝予備能評価, 画像評価を施行. 【結果】全例男性, 血友病症例 30 例が対象. Child-Pugh 分類 A が 90% であったが, 約 40% の症例で予備能が低下. 腹部 CT では, 肝硬変を 11 例に認めた. 【考察】今回の患者群では, 一般肝機能は正常範囲内の症例が多いものの, 約 40% の患者で肝予備能が低下し, また画像上肝硬変を呈している症例を約 30% に認めた. HIV/HCV 重複感染者では, 肝予備能も含め評価する事で, 病期に合った適切な治療の選択に繋がると考える.

索引用語： 非硬変性門脈圧亢進症 HAART 非加熱血液製剤 血友病
肝移植

はじめに

Highly active anti-retroviral therapy (HAART) の登場により, HIV のコントロールが改善し, 1995 年以降, HIV 感染例の死亡数は減少するとともに, 死因に大きな変化がみられた. Weber らが報告した多施設共同研究の結果によると, HIV 感染者における AIDS 以外の死亡の原因で最も多いのは, 肝疾患であり, それらの患者群のうち, 70% 以上が HCV に感染していた¹⁾. 米国では, 1997—2000 年に死亡した 135 人の HIV 患者のうち, AIDS 関連死(日和見感染による死亡)は約 50%, 残りの約半数のうち, 約 90% は肝疾患関連であり, 多くは HCV 感染症による死亡であった²⁾.

本邦においても平成 22 年度厚生労働省の調査で, HIV/HCV 重複感染患者における死因の 1/3 は肝疾患であることが報告された³⁾. 一般的に末期肝疾患への有効な治療法として, 肝移植がオプションとなるが, 本邦における HIV/HCV 重複感染者への実施例は, 平成 22 年度までに, 生体肝移植施行例が 10 例と限られている³⁾. 本邦における HIV 感染者の 19.2% が HCV に重複感染しており, その原因で最も多いのは, 過去の HIV/HCV

混入血液製剤投与であり, 全症例の 85% にのぼる. 血液製剤による HIV 感染者の HCV 抗体陽性率は約 97% と極めて高く⁴⁾, このように薬害による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植は, 救済医療としても, 今後その重要性が増すと考えられる⁵⁾.

我々は, 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者群に特徴的な病態を把握することにより, これらの症例に対する, より適切な肝移植適応基準を作成することを目的とし, 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業, 兼松班「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」(以下, 兼松班)の一環として, 検査プログラムを設立し実施した.

対象と方法

2009 年 9 月より, 日本全国より HIV/HCV 重複感染患者を受け入れ, 肝機能検査(血算, 凝固因子・凝固能, 生化学検査), 肝予備能評価(ICG15 分停滞率, アシアロ肝シンチ), 腫瘍マーカー(AFP, PIVKA-II), HCV-RNA を測定, また腹部造影 CT, 上部消化管内視鏡を施行. その他, 肝線維化の指標として, ヒアルロン酸を測定した.

結 果

2011 年 10 月までに, 30 名に検査を施行. 全例 HIV

長崎大学大学院移植・消化器外科

*Corresponding author: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp

<受付日2011年8月28日><採択日2012年5月9日>

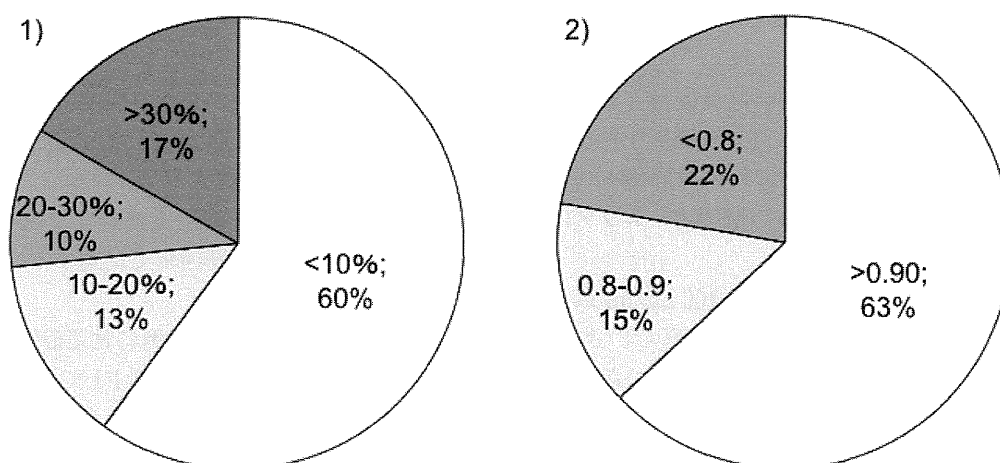


Fig. 1 Evaluation of hepatic function reserve; 1) Indocyanine green retention rate at 15 minutes, 2) The ratio of liver to heart-plus-liver radioactivity of Tc-GSA 15 minutes after injection (LHL15) in ^{99m}Tc -GSA liver scintigraphy.

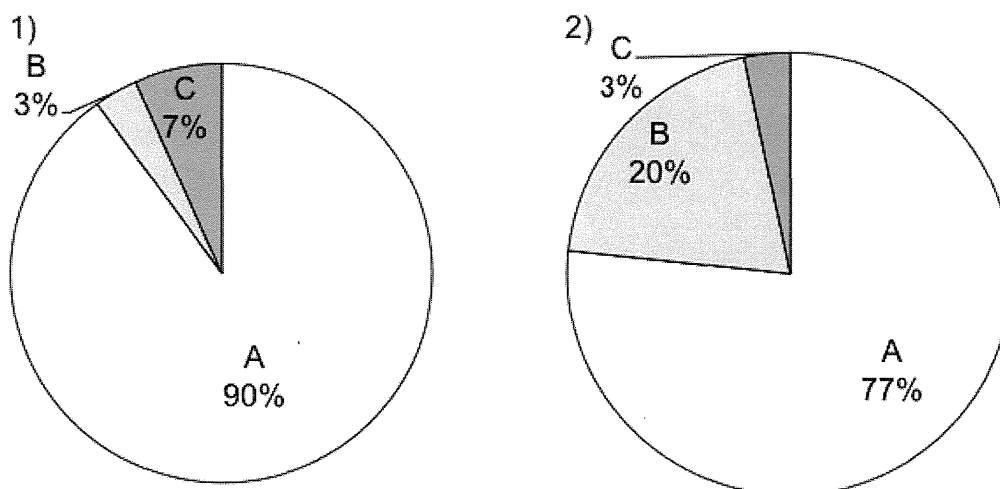


Fig. 2 1) Child-Pugh classification, 2) Liver damage classification

抗体・HCV 抗体陽性の血友病男性, 年齢 39(30-68)歳 (以下, 中央値と範囲). 症例総数 30 例中 27 例において, HIV-RNA は, HAART により検出感度未満に増殖が抑制されていた. HCV-RNA は, 検出 14 例, 非検出 16 例であり, インターフェロンによるウイルス排除効果がみられた症例を半数以上に認めた. 血液検査では, 血小板数 $17.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ (4.9-34.8) であり, $10.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 未満を 6 例認めた. 一般肝機能検査項目は, 総ビリルビン値 0.9 (0.4-4.3) mg/dl, PT 85 (43-116) %, 血清アルブミン値 4.5 (3.1-5.5) g/dl, ALT 49 (11-127) IU/l と肝機能が保たれている症例の割合が多かった. 腫瘍

マーカーは AFP 3.3 (2-654) ng/ml, PIVKA-II 21 (8-128) AU/ml であった. 予備能評価では, ICG15 分停滞率 (以下 ICGR15) 7 (2-62) %, アシアロ肝シンチ LHL₁₅ 0.907 (0.692-0.971) であった. ICGR15 では, 10% を超える症例が 40%, またアシアロ肝シンチ LHL₁₅ は 0.90 未満の症例が 37% であり, 一般肝機能検査では正常範囲内のデータを示す症例の中にも予備能は低下している症例が相当数含まれていた (Fig. 1).

上記結果を基に重症度分類を行うと, Child-Pugh 分類におけるスコアは A 27 例, B 1 例, C 2 例と重症度 A の症例が殆どであった (Fig. 2.1). 一方, Child-Pugh

分類の脳症の項目を除き、他の4項目とICGR15で評価される肝障害度では、ICGR15を反映し、肝障害度A 23例、B 6例、C 1例と中等度以上の肝機能障害を認める例の割合が増加した (Fig. 2.2). PT, 総ビリルビン値, クレアチニン値, 透析導入の有無にて評価される Model for End-stage Liver Disease (MELD) スコアは中央値 8, 範囲 6-15 であった.

線維化の指標であるヒアルロン酸は 100 ng/ml 以上の高値の症例を 48% に認めた (Fig. 3). 腹部 CT では、肝硬変が 11 例, 慢性肝炎 11 例, 正常肝 8 例であり、脾腫 (原則として頭尾方向に 10 cm 以上であり、脾臓

の大きさとして CT にて正常とされる, 「軸位断で脾臓下端は肝下端を越えない」, 「前端は中腋下線を越えない」という基準を逸脱するような症例で、放射線診断専門医により診断) を 17 例 (57%) に認めた (Fig. 4). ミラノ基準外の肝細胞癌を 1 例に認め、また胆管細胞癌を 1 例に認めた. また門脈血栓を 2 例に認めた. 2 例ともに門脈本幹から肝内までに達する広汎な門脈血栓であった (Fig. 5).

上部消化管内視鏡では、8 例に食道静脈瘤を認めた. 食道静脈瘤の程度としては全例 F1 であったが、3 例では RC 陽性であり、治療の適応と考えられた (Fig. 6).

検査を行った 30 名のうち、2 名が観察期間中に死亡した. 1 名は腹部造影 CT にて肝細胞癌を認めた症例で、肝細胞癌の進行による死亡であった. 1 名は、門脈血栓を認めた症例であり、急速に進行する肝不全にて死亡した.

考 察

検査プログラムの結果より、HIV/HCV 重複感染患者の中には、一般肝機能検査の結果からは、Child-Pugh 分類 A という症例が殆どであるが、実は肝予備能の低下や門脈圧亢進を認める症例が含まれている事が判明した. HIV/HCV 重複感染者は HCV 重複単独感染者に比して、肝の線維化の進行が早く⁶⁾、また HCC を早期に発症する事が報告されている⁷⁾. HCV 混入血液製剤を投与された血友病患者の肝疾患による死亡率に関するイギリスからの報告では、HCV 単独感染者に比べて、肝疾患による死亡率が 16.7 倍高く、肝細胞癌による死

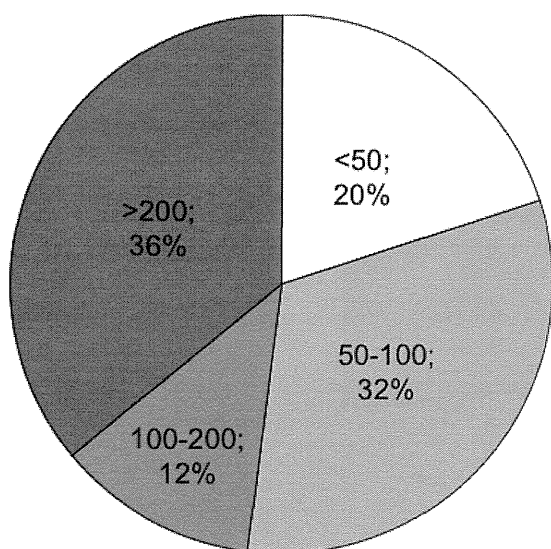


Fig. 3 Serum levels of hyarulonic acid (ng/dl)

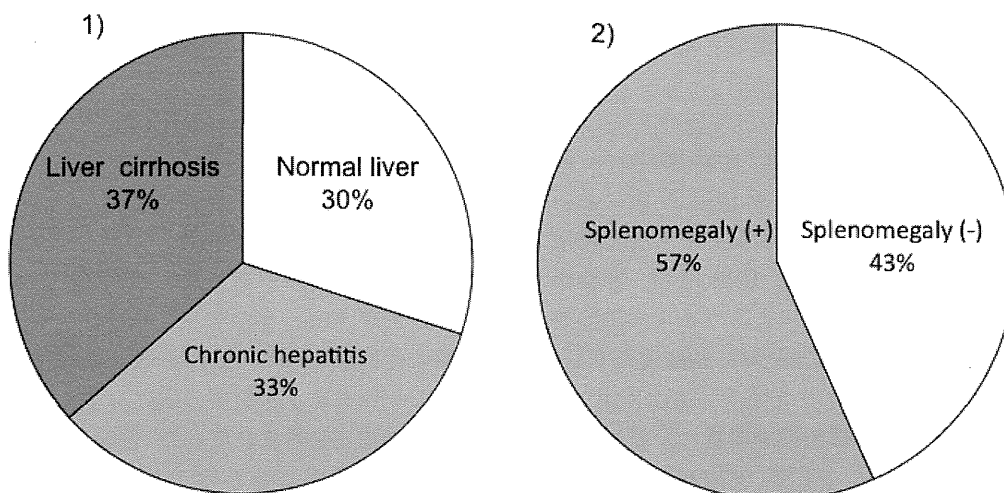


Fig. 4 Contrast enhanced abdominal CT; 1) appearance of the liver, 2) Presence of splenomegaly.

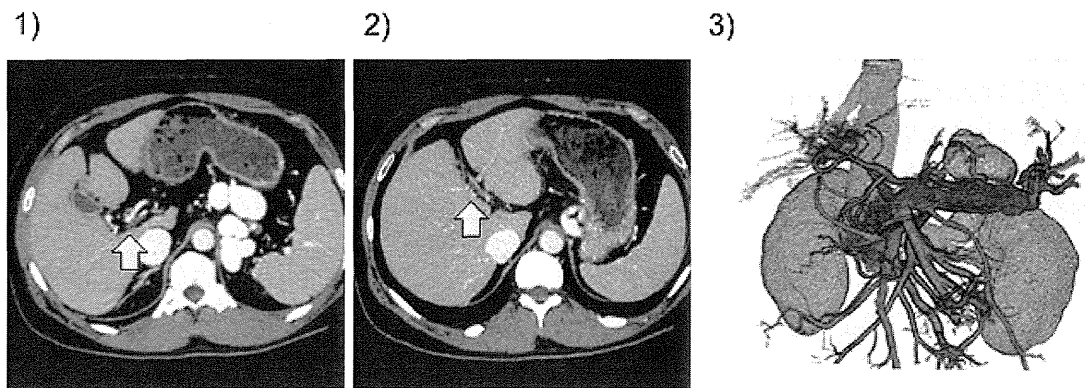


Fig. 5 A case of portal venous thrombosis. 1) 2) Right branch and umbilical portion of the portal vein were not clearly depicted due to the decreased portal flow as a result of portal venous thrombosis. 3) Reconstructed image of discontinuation of portal system at the level of portal vein.

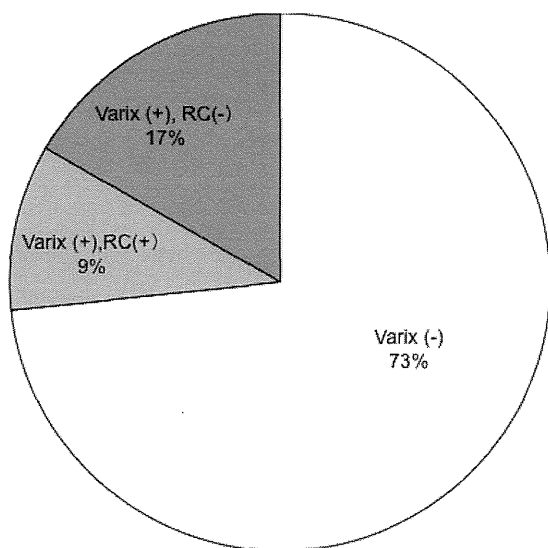


Fig. 6 Esophageal varix evaluated by gastroduodenoscopy

亡率が5.6倍とされている⁸⁾。

近年、HIV感染者における非肝硬変性門脈圧亢進症 (non cirrhotic portal hypertension, NCPH) の発症が報告されている。これらの患者に共通することは、HIV感染歴が長く、HAART服用歴が長いという事である。この二点において、本邦のウイルス混入血液製剤使用によるHIV感染者はNCPH発症のリスクを有していると考えられる。またHAART療法の中でも、DidanosineとNCPHが関連するとの報告がされている⁹⁾。2010年1月29日には、米国FDAからDidanosineに関し、「頻度は稀であるが重篤な副作用」としてNCPH発症の

リスクを警告する勧告が出されている。また、本邦においても国立医薬品食品衛生研究所から2010年3月4日に同様の情報を発信している。我々は、兼松班から、エイズ予防情報ネットに健康危険情報としてDidanosine服用によるNCPH発症のリスクについて報告した¹⁰⁾。

今回の検査プログラムにて2例の門脈血栓を認めたが、どちらもDidanosineの服用歴を認め、1例はChild-Pugh分類はAと肝機能は保たれていた。HIV/HCV重複感染者における門脈血栓の成因として、C型慢性肝炎による肝線維化、門脈圧亢進症に加えて、HAARTに伴うNCPHの関与の可能性が考えられる。NCPHは、非代償性の門脈圧亢進症所見や消化管出血などの臨床所見で明らかになる事が一般的であるが、現在施行中の検査プログラムに含まれる画像診断(腹部造影CT)、上部消化管内視鏡検査にて症状出現前に異常を指摘することが可能であった。

上記のような病態を考慮し、長期的な方針として、肝移植も含めた治療法の提示が望ましいと思われる。しかしながら、現在、肝移植の保険適応は、非代償期の肝硬変となっており、重複感染者の大部分がChild-Pugh分類Aであるため、実は肝予備能が低下していたり、門脈圧亢進が進行していたりする場合でも、フォローアップ中になかなか肝移植が検討されない事が多いと考えられる。

Pinedaらは、HIV/HCV重複感染者が、hepatic decompensationのエピソードを認めた後の予後が、同条件のHCV単独感染者に比し、著明に不良であるという結果から、HCV単独感染者とは異なった肝移植適応を設定すべきだと主張している。本研究の対象患者におい

でも, Child-Pugh 分類 A であっても肝予備能は低下していることから, 一旦, 消化管出血や肝性脳症などのエピソードが生じた後は, Pineda らの報告のように予後不良の経過をたどる可能性がある¹¹⁾. 以上のように HIV/HCV 重複感染者においては, 単独感染者に比し, 線維化の進行が早く, また潜在的な NCPH の存在や予備能低下の可能性がある為, 単独感染者よりも早い時期から, 将来的な治療のオプションとしての肝移植を念頭に置いたフォローアップが必要となる可能性がある.

今後も HIV-HCV 重複感染者の肝予備能評価を含む系統的な検査プログラムを施行し, 綿密にフォローアップする事で, 病期に合った適切な治療の選択に繋がると考える.

本論文は厚生労働省厚生労働科学研究 H21-エイズ一般-004 により執筆した.

文 献

- 1) Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D: A: D study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1632—1641
- 2) Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, et al. Changing spectrum of mortality due to human immunodeficiency virus: analysis of 260 deaths during 1995-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1487—1493
- 3) 「血液凝固異常症全国調査厚生労働省委託事業: 平成 22 年度報告書」エイズ予防財団
- 4) 「HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドライン」平成 16 年度厚生労働相科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究」班, 2005
- 5) 江口 晋, 日高匡章, 高槻光寿, 他. HIV-HCV 重複感染患者に対する肝移植. *移植* 2010; 4: 46—53
- 6) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054—1058
- 7) García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 179—183
- 8) Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997; 350: 1425—1431
- 9) Vispo E, Morello J, Rodriguez-Novoa S, et al. Non-cirrhotic portal hypertension in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 12—18
- 10) エイズ予防情報ネット <http://api-net.jfap.or.jp/library/MeaRelDoc/nagasaki/index.html>
- 11) Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 779—789

Analysis of hepatic functional reserve in HIV/HCV co-infected patients

Akihiko Soyama, Susumu Eguchi*, Mitsuhsa Takatsuki,
Masaaki Hidaka, Izumi Muraoka, Takashi Kanematsu

Background: As survival of HIV-infected persons has improved due to widespread use of highly active antiretroviral therapy, mortality due to HCV-related liver disease has increased in HIV/HCV co-infected patients. **Aim:** To establish the appropriate therapeutic strategy for HIV/HCV co-infected patients, evaluation of liver function including hepatic functional reserve was conducted. **Patients and Methods:** In addition to liver function tests by blood examinations, hepatic functional reserve of the patients was evaluated by indocyanine green retention rate and liver asialo scintigraphy. **Results:** In spite of relatively maintained general liver function tests, approximately 40% of the patients with HIV/HCV co-infected patients had impaired hepatic functional reserve. **Conclusion:** This fact must be taken into account to establish therapeutic strategy with considering the appropriate timing of liver transplantation in HIV/HCV co-infected patients.

Key words: non-cirrhotic portal hypertension highly active antiretroviral therapy
contaminated blood products hemophilia liver transplantation

Kanzo 2012; 53: 403—408

Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

*Corresponding author: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp



Experience Using Extended Criteria Donors in First 100 Cases of Deceased Donor Liver Transplantation in Japan

H. Furukawa, M. Taniguchi, M. Fujiyoshi, M. Oota, and the Japanese Study Group of Liver Transplantation

ABSTRACT

Because of the serious organ shortage in Japan, the use of extended criteria (EC) donors is inevitable to increase the number of deceased donors. However, the influence of this practice on recipient outcomes has not been clarified yet. We analyzed donor and recipient factors to determine whether those factors, especially from EC donors impacted early recipient outcomes. From February 1999 to January 2011, 100 deceased liver transplantations were performed in Japan, including 85 consecutive adult cases (age ≥ 18 years) who were studied to evaluate whether 6 recipient and 16 donor factors affected 3-month (90-day) recipient survival. Upon univariate analysis, Model for End-stage Liver Disease (MELD) score ≥ 25 ($P = .018$), donor age ≥ 55 years ($P = .040$), and cold ischemia time (CIT) ≥ 10 hours ($P = .00013$) significantly reduced 3-month survival. Multivariate analysis confirmed the independent contributions of, three adverse factors including MELD score ≥ 25 ($P = .0133$, odds ratio [OR] = 12.3, 95% confidence interval [CI] = 1.7–90.3), donor age ≥ 55 years ($P = .013$, OR = 14.0, 95% CI = 1.6–119.5), and CIT ≥ 10 hours ($P = .0024$, OR = 67.6, 95% CI = 4.5–1024.9). Three-month recipient survivals with 0, 1, 2, and 3 positive factors were 100% ($n = 34$), 94.4% ($n = 36$), 53.8% ($n = 13$), and 0% ($n = 2$), respectively ($P < .0001$). In conclusion, to improve recipient short-term survivals, minimizing CIT is the first priority. In the long-term, we must promote deceased donation to reduce recipient MELD scores by shortening the waiting time, and revise the allocation system to minimize CIT by giving priority to the local area.

Because of the limited number of available deceased donors in Japan, organ shortage has become a major limitation. Although the revision of the Organ Transplantation Law in July 2010 allowing organ procurement with family consent has increased the number of deceased donors, it remains insufficient. In this situation of a serious organ shortage, the use of extended criteria (EC) donors is inevitable. However, the influence of those EC donors on recipient outcomes has not been clarified yet. We analyzed EC donor and recipient factors to determine which ones impacted early recipient outcomes.

MATERIAL AND METHODS

From February 1999 to January 2011, 100 deceased liver transplantations were performed in Japan, including 85 consecutive adult cases studied herein except one subject who experienced an immediate death after surgery. Six recipient and 16 donor factors were analyzed for their impact on 3-month recipient survivals. The survey was performed at 21 deceased donor transplant centers in

Japan. Recipient factors included age, sex, Model for End-stage Liver Disease (MELD) score, retransplantation, and type of liver disease (Table 1). Donor factors (extended donor criteria) included age (≥ 55 years), sex, cause of death, duration of cardiopulmonary resuscitation (≥ 10 minutes), hypotension (systolic pressure ≤ 60 mm Hg for ≥ 2 hours), intensive care unit stay (≥ 10 days), dopamine dosage (≥ 15 mcg/kg/min), use of pressers (≥ 2 pressers),

From the Department of Gastroenterologic and General Surgery (H.F., M.T.), Asahikawa Medical University, the Department of General Surgery (M.F.), Hokkaido University Graduate School of Medicine, and the Hokkaido University Hospital (M.O.), Sapporo, Japan.

Contact Information for Japanese Study Group of Liver Transplantation: Osaka University Graduate School of Medicine Department of Surgery, 2-2, Yamadaoka, Suita City, Osaka 565-0871, Japan. E-mail: kumeshita@gesurgdel.med.osaka-u.ac.jp

Address reprint requests to Hiroyuki Furukawa, MD, 2-1-1-1, Midorigaoka-Higashi, Asahikawa, 078-8510, Japan. E-mail address: f-hiro@asahikawa-med.ac.jp