

lobes (RL) without the MHV for each recipient. There were no rigid donor selection criteria for split LT; however, the institutions generally followed the criteria proposed by the experienced LT centers in foreign countries [4, 5]. The Japanese deceased organ allocation system selected a candidate of LT recipient with the highest medical urgency from the waiting list. If the candidate needed a reduction of the whole liver, split LT was considered and then a candidate of LT recipient with the second highest medical urgency was offered to receive the remnant liver. Despite the lack of rigid recipient selection criteria for split LT, each institution decided to perform split LT according to the recipients' medical conditions, the characteristics of the deceased donors, the estimated ischemic time, and other factors. All of the whole livers were divided using the *ex-situ* splitting technique, except one case using the *in-situ* splitting technique. Vascular anatomy was elucidated by ultrasonography as much as possible before the donor operation, although cholangiography and dye injection in the biliary duct were not used to ascertain the biliary anatomy during the splitting procedure.

The clinical data associated with the donors and recipients undergoing split LT were collected from the national organ transplant network and 11 liver transplant institutions, and the outcomes of the split LT cases were retrospectively analyzed. All data are presented as the median or mean  $\pm$  the standard deviation. The statistical analyses were performed using non-parametric analyses or a Kaplan–Meier analysis. Statistical significance was considered to exist at a *P*-value of  $<0.05$ .

## Results

### Donors

The age of the donors ranged from 16 years to 65 years with a median age of 37.5 years. The majority of the donors consisted of males, except for four females. The mean body mass index was 22.8 (range, 16.6–33.8). The median stay in the intensive care unit (ICU) before liver donation was 7 days (range, 2–23 days). All of the donors achieved hemodynamic stability with or without minimal support of vasopressor before procurement. The donor serum sodium level ranged from 118 to 160 mEq/L. Liver function tests were increased up to more than three times the upper limit of normal in five donors. Liver biopsy was performed in 12 donors, which revealed slight to mild steatosis in three donors (Table 1).

### Recipients receiving LLS and ERL grafts from the same donors

Further reduction of the LLSs was required in three smaller infants, who finally received reduced-LLS grafts. The median

age of the LLS and ERL recipients was 1.7 years (range, 1 month to 8 years) and 44 years (range, 16–66 years), respectively. The common underlying diseases were graft failure after LDLT in eight cases (LLS:  $n = 5$ , ERL:  $n = 3$ ) and acute liver failure in eight (LLS:  $n = 4$ , ERL:  $n = 4$ ). The median waiting time before undergoing split LT was 109 days (range, 3–647 days) and 200 days (range, 9–1,114 days) in the LLS and ERL recipients, respectively (Table 2).

### Recipients receiving LL and RL grafts from the same donors

One RL recipient died due to medical malpractice related to the dialysis procedure immediately after LT, but this patient was not enrolled in this study. The median age of the LL and RL recipients was 19 years (range, 4–37 years) and 35 years (range, 15–50 years), respectively. The underlying diseases were graft failure after LDLT in three LL recipients and acute liver failure in one LL recipient. Conversely, no RL recipients underwent split LT due to graft failure or acute liver failure. The median waiting time before undergoing split LT was 761 days (range, 2–1,358 days) and 1,333 days (range, 74–4,568 days) in the LL and RL recipients, respectively (Table 3).

### Details regarding the surgical procedure of the recipients

The total ischemic time was  $555.1 \pm 125.3$ ,  $551.2 \pm 110.1$ ,  $537.6 \pm 150.9$ , and  $600.2 \pm 105.3$  min in the LLS, LL, RL, and ERL recipients, respectively. The graft-to-recipient's body weight ratio (GRWR) of the LLS, LL, RL, and ERL grafts was  $3.49 \pm 1.18$ ,  $1.72 \pm 0.47$ ,  $1.41 \pm 0.41$ , and  $2.04 \pm 0.54$ , respectively.

The sharing patterns of the vasculatures and bile ducts were decided through deliberate discussion between the procurement teams (Tables 4 and 5). In the splitting procedure between the LLS and ERL grafts, the main portal trunk, the vena cava, and the common bile duct were attached to the majority of the ERL grafts. On the other hand, the common hepatic artery and the main portal vein were attached to the majority of the LL grafts; the vena cava was attached to all of the LL grafts in the splitting procedure between the LL and RL grafts.

Regarding vascular reconstruction, two recipients (LLS:  $n = 1$ , ERL:  $n = 1$ ) required two arterial reconstructions of the donor hepatic arteries. Four recipients (LLS:  $n = 1$ , RL:  $n = 1$ , ERL:  $n = 2$ ) underwent arterial reconstruction with an interposition graft using the donor iliac artery. Eight recipients (LLS:  $n = 4$ , RL:  $n = 2$ , ERL:  $n = 2$ ) required portal vein reconstruction with an interposition graft using the donor iliac vein. Left hepatic vein-to-cava anastomosis was performed in all of

**Table 1** Characteristics of the donors

Graft types	Donor No.	Age (years)/Gender	BMI	ICU stay (days)	ALT (IU/L)	Sodium (mEq/L) <sup>a</sup>	Liver biopsy
LLS/ERL	1	27/F	16.5	2	278	148	NA
	2	42/M	22.5	5	22	155	NA
	3	34/M	23.4	7	39	146	NA
	4	38/M	26.0	3	11	146	20% steatosis
	5	44/M	22.9	14	35	127	Normal
	6	48/M	21.9	9	31	136	Normal
	7	30/M	18.7	8	20	118	NA
	8	23/M	21.8	6	123	152	Normal
	9	34/F	18.9	23	40	123	Normal
	10	46/M	22.5	6	21	147	Normal
	11	45/M	24.3	10	44	141	Normal
	12	35/F	26.5	9	9	138	Normal
LL/RL	13	44/F	19.5	12	122	146	10% steatosis
	14	45/M	22.2	6	69	160	NA
	15	36/M	27.4	2	152	143	Mild fibrosis
	16	16/M	19.2	12	16	136	NA
	17	65/M	23.0	6	20	143	Normal
	18	37/M	33.8	7	24	143	<30% steatosis

<sup>a</sup> The highest serum sodium values from before procurement are shown

**Table 2** Characteristics of recipients receiving left lateral segment (LLS) or extended right lobe (ERL) grafts

Donor No.	Recipients receiving LLS grafts						Recipients receiving ERL grafts					
	Age (years)/Gender	BW (kg)	Underlying liver disease	ICU-bound	PELD	Waiting time (days)	Age (years)/Gender	BW (kg)	Underlying liver disease	ICU-bound	MELD	Waiting time (days)
1	6/F	19.3	Post-LDLT	No	1	447	66/F	28.0	PSC	No	20	156
2	0/M	7.0	ALF	No	N/A	23	23/F	49.8	Post-LDLT	No	36	238
3	8/F	21.7	BA	No	23	647	16/M	62	PSC	No	17	55
4	0/F	7.1	BA	No	10	45	30/F	58.9	AGS	No	27	9
5	0/F <sup>a</sup>	5.5	ALF	Yes	N/A	6	50/F	48.5	Post-LDLT	No	18	1114
6	1/M	10.2	Post-LDLT	No	21	92	43/M	58.8	CTLN2	No	N/A	18
7	0/M <sup>a</sup>	2.6	ALF	Yes	N/A	8	52/F	55.9	ALF	Yes	N/A	23
8	0/F	6.5	Post-LDLT	Yes	14	9	48/M	71.1	Post-LDLT	No	35	712
9	1/M	10.5	Post-LDLT	Yes	20	5	49/M	67.0	AIH	No	25	30
10	1/F	7.5	Post-LDLT	Yes	18	3	62/M	70.0	ALF	Yes	N/A	11
11	3/F	13.7	OTCD	No	N/A	11	30/F	55.2	ALF	No	N/A	17
12	0/F <sup>a</sup>	7.0	ALF	Yes	N/A	11	61/F	52.7	ALF	Yes	N/A	11

<sup>a</sup> Further reduction of the LLSs was required in three smaller infants, who finally receiving reduced-LLS grafts

the LLS recipients, while cava-to-cava anastomosis was performed in all of the LL and ERL recipients. Hepatic vein reconstruction with venoplasty, including outflow reconstruction from the drainage vein from the anterior sector, was performed in five recipients (RL: *n* = 4, ERL: *n* = 1). Regarding biliary reconstruction, nine recipients (RL: *n* = 2, ERL: *n* = 7) underwent duct-to-duct biliary anastomosis. All of the LLS and LL recipients underwent hepatico-jejunostomy (HJ) for biliary anastomosis (Table 6).

**Surgical complications**

Three LLS recipients and two ERL recipients required re-laparotomy due to intra-abdominal hemorrhages during the early postoperative period. An aneurysm of the recipient hepatic artery occurred on postoperative day 9 in one ERL recipient and portal vein stenosis occurred 2 months after LT in one ERL recipient. One LLS recipient developed late-onset hepatic vein stenosis 2.5 months after LT and one LL recipient

**Table 3** Characteristics of recipients receiving left lobe (LL) or right lobe (RL) grafts

Donor No.	Recipients receiving LL grafts						Recipients receiving RL grafts					
	Age (years)/ Gender	BW (kg)	Underlying liver disease	ICU-bound	PELD/ MELD	Waiting time (days)	Age (years)/ Gender	BW (kg)	Underlying liver disease	ICU-bound	MELD	Waiting time (days)
13	4/M	20.3	BA	No	21	862	46/M	90.8	PBC/HCC	No	17	559
14	9/F	32.0	ALF	Yes	N/A	2	50/M	67.9	HCV	No	14	4568
15	19/F	41.6	Post-LDLT	No	26	954	42/M	86.4	HBV/HCC	No	18	1242
16	7/F	19.3	PSC	No	19	795	15/F	55.0	PSC	No	14	221
17	37/M	41.0	Post-LDLT	No	30	1358	–	–	–	–	–	–
18	35/F	48.3	Post-LDLT	No	10	597	22/M	50.0	PSC	No	33	74

**Table 4** Sharing patterns of the vasculatures and bile ducts in the left lateral segment (LLS) or extended right lobe (ERL) grafts

Donor No.	LLS grafts				ERL grafts			
	Hepatic artery	Portal vein	Hepatic vein	Bile duct (No. of orifices)	Hepatic artery	Portal vein	Hepatic vein	Bile duct (No. of orifices)
1	LHA	LPV	LHV	LHD (1)	Celiac trunk	PV trunk	IVC	CBD (1)
2	LHA	LPV	LHV	LHD (1)	CHA	PV trunk	IVC	CBD (1)
3	CHA	PV trunk	IVC	CBD (1)	RHA	RPV	RHV, MHV	RHD (1)
4	LHA	LPV	LHV	LHD (1)	CHA	PV trunk	IVC	CBD (1)
5	CHA	PV trunk	LHV	LHD (1)	RHA	RPV	IVC	RHD (2)
6	Celiac trunk	LPV	LHV	LHD (1)	RHA	PV trunk	IVC	CBD (1)
7	LHA	LPV	LHV	LHD (1)	CHA	PV trunk	IVC	CBD (1)
8	LHA	LPV	LHV	LHD (1)	CHA, r-RHA	PV trunk	IVC	CBD (1)
9	CHA	PV trunk	LHV	LHD (2)	RHA	RPV	IVC	CBD (1)
10	LHA	LPV	LHV	LHD (1)	CHA	PV trunk	IVC	CBD (1)
11	A2, A3	LPV	LHV	LHD (1)	CHA	PV trunk	IVC	CBD (1)
12	a-LHA, A4	LPV	LHV	LHD (1)	RHA	PV trunk	IVC	CBD (1)

**Table 5** Sharing patterns of the vasculatures and bile ducts in the left lobe (LL) or right lobe (RL) grafts

Donor No.	LL grafts				RL grafts			
	Hepatic artery	Portal vein	Hepatic vein	Bile duct (No. of orifices)	Hepatic artery	Portal vein	Hepatic vein	Bile duct (No. of orifices)
13	LHA	LPV	IVC	LHD (1)	RHA	PV trunk	RHV	CBD (1)
14	CHA	PV trunk	IVC	LHD (2)	RHA	RPV	RHV, V5, V8	CBD (1) <sup>a</sup>
15	CHA	PV trunk	IVC	CBD (1)	RHA	RPV	RHV, V5	CBD (1)
16	CHA	LPV	IVC	CBD (1)	RHA	PV trunk	RHV	RHD (2)
17	CHA	PV trunk	IVC	CBD (1)	–	–	–	–
18	CHA	PV trunk	IVC	CBD (1)	RHA	RPV	RHV, V5, V8	RHD (1) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> The posterior bile duct was not well recognized during the splitting procedure in these cases

developed an acute outflow obstruction due to the dislocation of the graft on postoperative day 5. These vascular complications were properly managed by surgical or radiological

interventions. Six recipients suffered from biliary complications. Two ERL recipients (ERL-5 and ERL-9) encountered bile leakage from the insertion site of the external biliary stent

**Table 6** Details regarding the surgical procedure and outcomes of the recipients

Recipient No.	GRWR (%)	TIT (min)	Operation time (min)	Blood loss (cc/BW)	Modified vascular reconstruction	BD reconstruction	Surgical complications	Outcomes	Follow-up period
LLS-1	1.68	548	832	139.9	PV: interposition	HJ	No	Alive	14.3 years
LLS-2	5.06	461	932	101.4	No	HJ	No	Alive	13.0 years
LLS-3	1.91	550	565	165.9	No	HJ	Bleeding	Alive	11.4 years
LLS-4	4.23	320	358	83.9	No	HJ	No	Alive	3.6 years
LLS-5	3.65	615	763	1663.6	No	HJ	Bleeding	Died (PNF)	10 days
LLS-6	3.25	729	764	182.4	HA: interposition	HJ	Abscess	Alive	2.2 years
LLS-7	5.31	406	442	350.0	No	HJ	No	Alive	2.0 years
LLS-8	3.82	531	545	255.4	PV: interposition	HJ	No	Alive	2.0 years
LLS-9	2.99	539	515	188.6	No	HJ	No	Alive	1.0 year
LLS-10	3.96	776	778	301.3	PV: interposition	HJ	Bleeding	Alive	1.0 year
LLS-11	1.98	598	695	38.7	HA: two anastomoses	HJ	Abscess, HVOO	Alive	7 months
LLS-12	4.00	588	710	357.0	PV: interposition	HJ	No	Died (sepsis)	8 months
ERL-1	2.64	411	740	100.7	No	HJ	No	Alive	14.4 years
ERL-2	2.58	476	898	172.5	No	HJ	BD stricture	Died (recurrence)	5.1 years
ERL-3	2.62	589	825	78.5	HV: venoplasty	HJ	No	Alive	12.2 years
ERL-4	2.14	617	882	93.4	No	DD	PV stricture	Alive	3.9 years
ERL-5	2.49	721	997	430.5	HA: interposition, PV: interposition	HJ	Bleeding, Bile leakage, Intestinal perforation	Died (sepsis)	39 days
ERL-6	1.78	537	532	41.2	No	DD	No	Alive	2.2 years
ERL-7	N/A	633	777	156.0	No	DD	Bleeding, HA aneurysm	Alive	2.0 years
ERL-8	1.26	636	1406	1319.1	HA: interposition, two arteries	HJ	Abscess	Died (recurrence)	1.5 years
ERL-9	1.44	642	842	91.0	PV: interposition	DD	Bile leakage	Alive	1.0 year
ERL-10	1.40	769	739	100.0	No	DD	BD stricture	Alive	1.0 year
ERL-11	2.39	682	623	56.6	No	DD	No	Alive	5 months
ERL-12	1.72	489	665	42.1	No	DD	No	Alive	10 months
LL-13	1.97	600	765	206.9	No	HJ	No	Alive	7.3 years
LL-14	1.39	359	581	37.2	No	HJ	No	Alive	4.1 years
LL-15	1.07	478	772	256.0	No	HJ	No	Alive	4.3 years
LL-16	2.38	617	561	74.1	No	HJ	Intestinal perforation	ReTx (recurrence)	3.2 years
LL-17	1.54	615	1006	129.3	No	HJ	HVOO	Alive	8.2 years
LL-18	1.97	638	1290	66.7	No	HJ	No	Alive	3 months
RL-13	0.99	437	1072	678.4	No	DD	No	Alive	7.6 years
RL-14	1.37	782	869	239.3	HA: interposition, PV: interposition, HV: venoplasty	DD	Posterior BD ligation	Alive	4.2 years
RL-15	1.18	572	590	96.6	HV: venoplasty	HJ	No	Alive	4.0 years
RL-16	1.45	403	790	70.7	PV: interposition, HV: venoplasty	HJ	No	Alive	3.1 years
RL-18	2.07	494	852	213.6	HV: venoplasty	HJ	Bile leakage and obstruction, BD stricture	Alive	2 months

tube. In the former case (ERL-5), the external biliary stent tube had been inserted through the *Roux-en-Y* limb during the operation; however, the tube was completely dislocated to the free space in the abdominal cavity and enteric fluids containing bile leaked from the insertion site of the tube. Biliary anastomotic stricture occurred in two ERL recipients (ERL-2 and ERL-10), who were successfully managed by endoscopic intervention. One RL recipient (RL-18) was complicated by bile leakage and biliary anastomotic stricture. First, bile leakage occurred from the cut-surface of the graft; the leakage site was later identified as an untreated orifice of the posterior bile duct branch, which might have been unrecognized during the splitting procedure. Finally, the posterior bile duct branch was obstructed. Shortly afterward, a biliary anastomotic stricture of the anterior bile ducts occurred. These complications were managed by percutaneous biliary drainage. One RL recipient (RL-14) required re-anastomosis of the posterior bile duct, which had been accidentally ligated during the splitting procedure (Table 6).

#### Graft function and survival

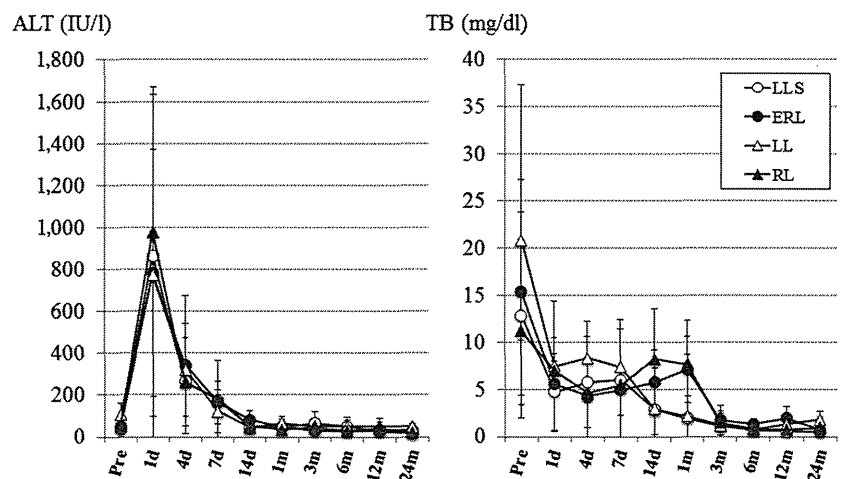
There were no significant differences in the liver function tests of all recipients receiving any graft type, including liver enzymes, coagulation profiles, and serum bilirubin levels, although the serum bilirubin levels in the RL and ERL recipients tended to be higher 2 weeks and 1 month after LT, possibly related to biliary complications (Fig. 1). Two recipients (LLS:  $n = 1$ , ERL:  $n = 1$ ) died within 2 months after surgery; the three other recipients (LLS:  $n = 1$ , ERL:  $n = 2$ ) died late after LT. The causes of early death were primary non-function in one LLS recipient (LLS-5), who experienced cardiac arrest due to pulmonary hypertension during the LT

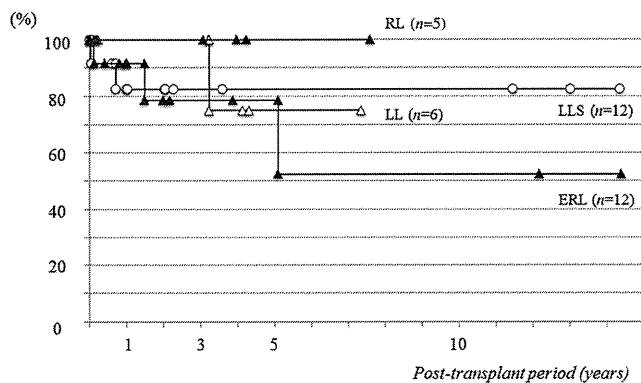
procedure, and sepsis in one ERL recipient (ERL-5), who suffered from multiple surgical complications after LT (as described above). Although both recipients who died in the early phase (LLS-5 and ERL-5) received grafts from the same donor, the donor did not exhibit any characteristics, which contraindicated split LT. The cause of late death consisted of disease recurrence in two ERL recipients (ERL-2 and ERL-8) and sepsis in one LLS recipient (LLS-12). Although the graft function of the latter case (LLS-12) was acceptable, the patient gradually developed portal hypertension with refractory ascites; infected ascites might have triggered the episode of sepsis. One LL recipient required a second LT due to disease recurrence (Table 6). The overall graft survival did not show any significant differences between all recipients of any graft type. The short-term graft survival rates were 82.5%, 100%, 100%, and 91.7% at 1 year and 82.5%, 100%, 100%, 78.6% at 3 years in the recipients receiving LLS, LL, RL, and ERL grafts, respectively (Fig. 2).

#### Discussion

The majority of split LT, 12 out of 18 cases (66.7%), was performed by dividing to LLS and ERL grafts, and pediatric recipients benefited from receiving LLS grafts in this series. According to the registry of the JLTS, the recent annual number of pediatric LT has remained around 120 to 140, most of which were performed in the mode of LDLT [6]. Although the donation from living donors in pediatric LDLT may be more ethically acceptable and less surgically stressful in comparison to adult LDLT, it would be dangerous to continue to rely heavily on living donors. According to the 2013 OPTN/SRTR annual data, split LT was performed for 16.2% of pediatric DDLT in 2011–2013 and the proportion of living donors declined from 14.9% in 2001–2003 to 9.5%

**Fig. 1** The chronological changes in the liver function tests





**Fig. 2** The comparison of the graft survival between groups

in 2011–2013 [7]. The introduction of this procedure has dramatically decreased the need for living donation at many pediatric transplant centers in the United States [8]. A preliminary experience of split LT dividing to LLS and ERL grafts reported the feasibility of the procedure, even though its outcome was not as good as full-size grafts (graft survival; 50% vs. 76%) [9]. Since then, advances in technical refinements, optimization of graft-to-recipient matching, and minimizing of the graft ischemia duration have been achieved and the recent series of pediatric split LT revealed excellent results, including short-term and long-term outcomes [10, 11]. Acute liver failure and graft failure after LDLT were the common underlying liver disease of pediatric recipients undergoing split LT in this series. The cases of acute liver failure do not always permit enough time to evaluate living donors and furthermore impose a psychological burden on them before the operation. On the other hand, the cases of graft failure after LDLT often do not have any other living donors from the relatives. Moreover, retransplantation is often technically demanding, especially requiring decent-sized vasculatures of sufficient length and vessel grafts for vascular reconstructions. The further promotion to perform split LT for high-urgent pediatric recipients may have a great impact on the mortality rate of patients on the pediatric waiting list.

The prevention of surgical complications, especially biliary complications, is a key to the success of split LT. According to the recently-published data from Europe and the United States, the incidences of vascular complications of the hepatic artery, portal vein, and hepatic vein, were 4–10%, 0–2%, and 3–5%, respectively. On the other hand, the incidences of biliary complications, including bile leakage and biliary stricture, were 12–40% and 3–20%, respectively [3, 12–14]. These reported incidences of surgical complications differed based on the types of the grafts, their attached vascular and biliary structures, and the splitting techniques. The institutions in the United States and the North Italy Transplant Program performed *in-situ* splitting, while the institutions in the United

Kingdom preferred *ex-situ* splitting. The sharing patterns of the vasculatures and bile ducts should be based on the needs of the recipient, although the celiac trunk or the common hepatic artery was generally retained in the left-sided grafts and the main portal trunk, while the vena cava and the common bile duct were usually retained in the right-sided grafts [12]. In this series, the sharing patterns of the vasculatures and bile ducts were decided by the primary recipients' surgical teams, possibly because retransplant patients were frequently indicated for split LT. The establishment of LDLT procedures, especially hepatic arterial reconstruction under a microscope, may have a good influence on the low incidence of vascular complications; however, this series revealed a high incidence of biliary complications related to the splitting procedure, which occurred exclusively in the cases receiving right-sided grafts. In particular, this was shown by the fact that two RL recipients encountered biliary complications because biliary anatomy was not well recognized during the splitting procedure in this series. Biliary complications in split LT may be related to several factors, including the presence of a variant biliary anatomy and the ischemia of the biliary ducts, and both factors appear to be intricate in the techniques of *ex-situ* splitting [15]. Furthermore, liver parenchymal dissection during bench surgery may pose a risk of bile leakage from the cut-surface of the grafts. In contrast to the *ex-situ* splitting, *in-situ* splitting can facilitate a more precise anatomical division and improve the quality of grafts through a greatly shortened ischemic time, and a recent meta-analysis revealed that the risks of increased biliary complications were only seen with the use of *ex-situ* split LT rather than *in-situ* split LT [16]. In view of these facts, the *in-situ* splitting technique may therefore be more desirable in liver donation to prevent biliary complications. However, it is still difficult to apply the *in-situ* splitting technique to the organ procurement system in Japan because of various limitations. One of the main limitations is that physicians attempt to procure multiple organs, especially thoracic organs from each deceased donor as often as possible due to the shortage of deceased donors. As a result, the organ procurement operation must be performed in a short period of time to avoid unstable cardiocirculatory dynamics [17]. Otherwise, bile duct visualization by cholangiography may be helpful in the setting of the *ex-situ* splitting procedure.

Although bile leakage occurred from the insertion site of external biliary stent tube in two ERL recipients in this series, the occurrence of bile leakage in ERL grafts is generally related to the viability of segment 4 (S4). The blood supply to S4, which mostly comes from the left vasculatures, may be sacrificed during the splitting procedure and may increase the risk of parenchymal necrosis and bile leakage with an incidence of approximately 20 to 30% [18, 19]. The S4-related complications may be directly associated with high rates of

graft loss and mortality [19]. S4-related complications may be prevented by precise identification of the arterial supply to S4 and the reconstruction of the S4 artery in the recipient operation [20]. Additionally, S4 can be prophylactically removed [21].

Split LT with full LL/RL grafts can be considered as an attractive option to expand the donor pool for adult recipients. However, this type of splitting procedure may be more technically demanding in comparison to the splitting procedure to LLS/ERL grafts, and therefore it has not been applied as a common procedure to date [22, 23]. As debated in the setting of LDLT, several issues appear to jeopardize the feasibility of split LT for adults: biliary and hepatic venous outflow complications and small-for-size graft related problems [24]. More biliary complications may occur in the cases receiving RL grafts without the common bile duct, because the possibility of multiple or small-sized bile ducts is a well-known risk factor for biliary complications [25]. Regarding biliary reconstruction in this series, HJ was frequently used in the recipients receiving RL grafts. Moreover, all of the LL recipients underwent HJ for biliary anastomosis. The selection of biliary reconstruction is determined by multiple factors, including the original liver disease, the size of graft and recipient bile ducts, prior transplant, and the preference of the performing surgeon [26]. Although HJ was used in all of the cases receiving LL or RL grafts without the common bile duct, the original liver disease and prior transplant might be the main reason why HJ was selected in this series. Hepatic venous outflow obstruction occurred exclusively in the cases receiving left-sided grafts in this series. One of two cases with hepatic venous outflow obstruction was caused by the dislocation of the graft in the early postoperative period. Wide caval anastomosis and fixation of the graft are crucial [24]. Although an adequate liver mass may prevent small-for-size related complications, it may be dangerous to use the same cut-off value of the parameters of graft size matching which are used in the setting of LDLT. The quality of split LT grafts should be recognized to be inferior to LDLT grafts, and therefore a greater liver mass should be required [24]. To increase the functional liver mass, a maximization of the outflow from the anterior sector in the cases receiving RL grafts without the MHV should be necessary. More availability of vessel grafts from deceased donors may be a benefit for venous reconstruction of the anterior sector in comparison to LDLT. A modified technique of full-right/full-left splitting, including a split of the vena cava and MHV, may be a feasible procedure to mitigate the issues related to hepatic venous outflow in both of the grafts [27].

Proper donor and recipient selection for split LT is crucial for optimal organ allocation and use of a scarce and precious resource [28]. There were no rigid donor selection criteria for split LT in our country; however, the institutions generally

followed the criteria proposed by the experienced LT centers in foreign countries [4, 5]. Conversely, relatively sick recipients, such as those with high Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores, ICU-bound, and retransplant patients, received split grafts in this series, although the use of split grafts in critically-ill recipients, such as those with a MELD score >30, and retransplant patients diminished the patient survival [29]. A recent report of the large series of ERL grafts from the North Italy Transplant Program clearly showed that retransplantation was identified to be a significant prognostic factor influencing the graft survival, and therefore it suggested that ERL grafts should not be used for retransplant recipients [30]. The three retransplant recipients receiving ERL grafts died in this series, although the poor results of split LT for these retransplant recipients may not only be related to the type of graft. In the setting of retransplantation, technical difficulties during the operation and a long ischemic time may be expected and they can have negative impacts on the outcomes. Due to the shortage of organs from deceased donors in our country, adult recipients with the highest priority on the waiting list, including retransplant recipients, cannot wait for the next chance to receive a whole liver and they may reluctantly accept split LT instead; however, the indication of split LT for retransplant adult recipients must be cautiously decided by considering various factors, especially the technical aspects and ischemic time.

From the registry data of the JLTS, the overall graft survival rates of DDLT, which mainly consist of the recipients of whole liver grafts, were 85.0%, 81.6%, and 80.4% at 1, 3, and 5 years, respectively, which is comparable to the survival of the split LT recipients in the present series. Although the incidence of surgical complications in whole DDLT in Japan could be similar to that in foreign countries, there have been no detailed comparative reviews to analyze the outcomes of split LT versus whole LT. Further investigations should be conducted using a nationwide survey.

An initial experience of deceased donor split LT in Japan showed acceptable outcomes, which could facilitate split LT once the number of deceased donor organs increase in the future. To that end, the establishment of proper donor and recipient selection criteria for split LT and further advances in the development of the splitting technique are needed to expand the application of split LT.

**Acknowledgments** This work was supported in part by grants from the Scientific Research Fund of the Ministry of Education and by a Research Grant for Immunology, Allergy and Organ Transplant from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (No. 25461968). The authors deeply thank the Japanese Liver Transplantation Society and the following transplant institutions for cooperation for the current study: Hokkaido University, Jichi Medical University, the University of Tokyo, Shinshu University, Nagoya University, Kyoto University, Osaka University, Okayama University, Kyusyu University, Nagasaki University, National Center for Child Health & Development, and Kumamoto University.

**Conflict of interest** None declared.

## References

1. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Nishizawa T, et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg*. 1993;217:82–91.
2. Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S, et al. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation*. 2009;88:110–4.
3. Doyle MB, Maynard E, Lin Y, Vachharajani N, Shenoy S, Anderson C, et al. Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation. *J Am Coll Surg*. 2013;217:102–12.
4. Emond JC, Freeman RB Jr, Renz JF, Yersiz H, Rogiers X, Busuttil RW. Optimizing the use of donated cadaver livers: analysis and policy development to increase the application of split-liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8:863–72.
5. Emre S, Ummann V. Split liver transplantation: an overview. *Transplant Proc*. 2011;43:884–7.
6. Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S, Japanese Liver Transplantation Society. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Am J Transplant*. 2013;13:1830–1839.
7. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant*. 2015;15 Suppl 2:1–28.
8. Yersiz H, Renz JF, Hisatake GM, Farmer DG, Busuttil RW. The conventional technique in in-situ split-liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2003;10:11–5.
9. Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Cherqui D, Alonso EA, Woodle JS, et al. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting. *Ann Surg*. 1990;212:14–22.
10. Hong JC, Yersiz H, Farmer DG, Duffy JP, Ghobrial RM, Nonthasoot B, et al. Long-term outcomes for whole and segmental liver grafts in adult and pediatric liver transplant recipients: a 10-year comparative analysis of 2,988 cases. *J Am Coll Surg*. 2009;208:682–9.
11. Cauley RP, Vakili K, Potanos K, Fullington N, Graham DA, Finkelstein JA, et al. Deceased donor liver transplantation in infants and small children: are partial grafts riskier than whole organs? *Liver Transpl*. 2013;19:721–9.
12. Hashimoto K, Quintini C, Aucejo FN, Fujiki M, Diago T, Watson MJ, et al. Split liver transplantation using Hemiliver graft in the MELD era: a single center experience in the United States. *Am J Transplant*. 2014;14:2072–80.
13. Aseni P, De Feo TM, De Carlis L, Valente U, Colledan M, Cillo U, et al. Split-Liver Study Group. A prospective policy development to increase split-liver transplantation for 2 adult recipients: results of a 12-year multicenter collaborative study. *Ann Surg*. 2014;259:157–65.
14. Mabrouk Mourad M, Lioussis C, Kumar S, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, et al. Vasculobiliary complications following adult right lobe split liver transplantation from the perspective of reconstruction techniques. *Liver Transpl*. 2015;21:63–71.
15. Balzan S, Farges O, Sommacale D, Dondero F, Plasse M, Belghiti J. Direct bile duct visualization during the preparation of split livers. *Liver Transpl*. 2004;10:703–5.
16. Wan P, Li Q, Zhang J, Xia Q. Right lobe split liver transplantation versus whole liver transplantation in adult recipients: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl*. 2015;21:928–43.
17. Fukushima N, Ono M, Saito S, Saiki Y, Kubota S, Tanoue Y, et al. Japanese strategies to maximize heart and lung availabilities: experience from 100 consecutive brain-dead donors. *Transplant Proc*. 2013;45:2871–4.
18. Maggi U, Caccamo L, Reggiani P, Lauro R, Bertoli P, Camagni S, et al. Hypoperfusion of segment 4 in right in situ split-liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42:1240–3.
19. Sepulveda A, Scatton O, Tranchart H, Gouya H, Perdigo F, Stenard F, et al. Split liver transplantation using extended right grafts: the natural history of segment 4 and its impact on early postoperative outcomes. *Liver Transpl*. 2012;18:413–22.
20. Jin GY, Yu HC, Lim HS, Moon JJ, Lee JH, Chung JW, et al. Anatomical variations of the origin of the segment 4 hepatic artery and their clinical implications. *Liver Transpl*. 2008;14:1180–4.
21. Chaib E, Ribeiro MA Jr, Saad WA, Gama-Rodrigues J. The main hepatic anatomic variations for the purpose of split-liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37:1063–6.
22. Renz JF, Emond JC, Yersiz H, Ascher NL, Busuttil RW. Split-liver transplantation in the United States: outcomes of a national survey. *Ann Surg*. 2004;239:172–81.
23. Lee WC, Chan KM, Chou HS, Wu TJ, Lee CF, Soong RS, et al. Feasibility of split liver transplantation for 2 adults in the model of end-stage liver disease era. *Ann Surg*. 2013;258:306–11.
24. Giacomoni A, Lauterio A, Donadon M, De Gasperi A, Belli L, Slim A, et al. Should we still offer split-liver transplantation for two adult recipients? A retrospective study of our experience. *Liver Transpl*. 2008;14:999–1006.
25. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant*. 2013;13:253–65.
26. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013;19:2841–6.
27. Broering DC, Wilms C, Lenk C, Schulte am Esch J 2nd, Schönherr S, Mueller L, et al. Technical refinements and results in full-right full-left splitting of the deceased donor liver. *Ann Surg*. 2005;242:802–12.
28. Sakamoto S, Uchida H, Hamano I, Shigeta T, Sasaki K, Kanazawa H, et al. Impact of the current organ allocation system for deceased donor liver transplantation on the outcomes of pediatric recipients: a single center experience in Japan. *Pediatr Surg Int*. 2013;29:1109–14.
29. Hong JC, Yersiz H, Busuttil RW. Where are we today in split liver transplantation? *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16:269–73.
30. Maggi U, De Feo TM, Andorno E, Cillo U, De Carlis L, Colledan M, et al. Fifteen years and 382 extended right grafts from in situ split livers in a multicenter study: Are these still extended criteria liver grafts? *Liver Transpl*. 2015;21:500–11.



## ■ 特集 トランジション

## 胆道閉鎖症術後成人例における肝移植の問題点

阪本 靖介\* 猪股 裕紀洋

## はじめに

胆道閉鎖症に対する肝移植治療は、葛西手術により黄疸消失が得られず乳児期に行われる場合や、また、いったん黄疸消失が得られたものの胆管炎、あるいはさまざまな肝硬変・門脈圧亢進症に伴う合併症に対して成人期にいたるまでの種々の年齢にて施行される場合がある<sup>1)</sup>。わが国にて生体肝移植が確立した医療として進歩を遂げた現在において、葛西手術のみで黄疸消失が得られない場合には、再掻爬術などの再手術は限られた症例に対して考慮され、また消化管静脈瘤からの消化管出血・脾腫に伴う汎血球減少症などの門脈圧亢進症状に対する姑息的外科手術は極力避け、胆道閉鎖症に対する治療体系は将来的に肝移植治療を見越したものへと変遷してきた。

胆道閉鎖症に対する葛西手術成績の向上に伴い、成人期に達する症例が増加する一方、また、

成人期となり肝移植が必要となる症例もまれではない<sup>2)</sup>。2011年末までの日本肝移植研究会の集計では、1994年以降に胆道閉鎖症に対する初回生体肝移植1,750例中173例(9.9%)が、18歳以上の患者に施行されている(図1)。胆道閉鎖症術後成人例(成人例)に対する肝移植においては、適応・ドナー選択・手術を含めた周術期管理など、さまざまな側面において小児例と比較し相違点がある。本稿においては、その相違点から生じる成人例特有の問題点に焦点をあて記述する。

## I. 肝移植術前における成人例の特徴と問題点

成人例の多くは、葛西手術にて黄疸消失が得られ、成長発育に問題をきたさない程度の肝機能が保たれている一方、胆管炎や門脈圧亢進症に伴う合併症に対して治療歴のある症例である。これらの症例のなかには、若年齢の段階で肝移植適応を考慮してもよい症例が含まれている可能性があ

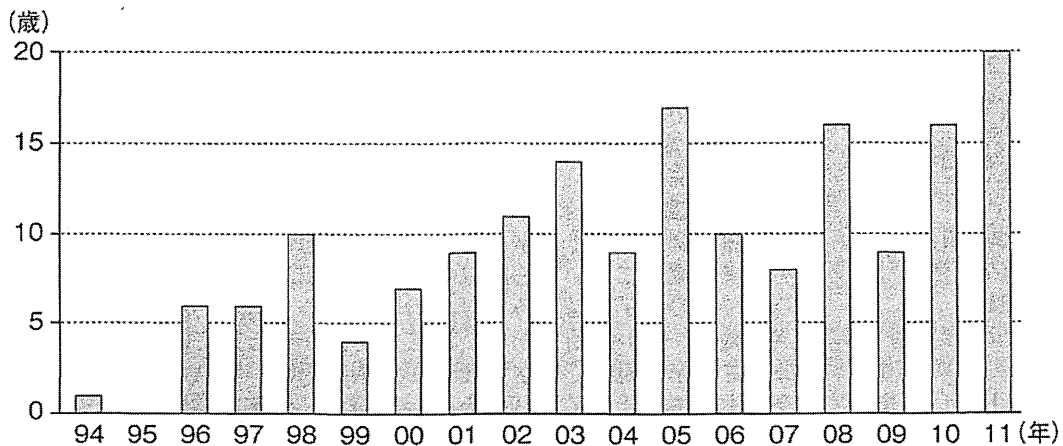


図1 18歳以上の胆道閉鎖症初回肝移植症例年次数の推移(日本肝移植研究会集計より抜粋)

Seisuke Sakamoto Yukihiro Inomata

\* 熊本大学医学部附属病院小児外科・移植外科 [〒860-8556 熊本市中央区本荘1-1-1]

る。また、それまで大きな問題なく良好な臨床経過をたどったものの、成人期に達しさまざまなストレス（とくに女性においては妊娠出産）を契機に胆管炎、または門脈圧亢進症状が悪化し肝移植が必要となる症例もまれではない。胆管炎を繰り返している症例では、ときに肝内外に出現した bile lake に対してドレナージ手術、あるいは消化管への内瘻化手術を施行されている場合もあり、複数回にわたり抗菌薬治療が行われた結果、抗菌薬多剤に対する耐性を獲得した細菌が肝移植術前において判明している場合がある<sup>3)</sup>。門脈圧亢進症に伴う注意すべき合併症は、肝肺症候群および門脈肺高血圧症である。いずれも無症状で経過することが多く、呼吸症状などの発症契機には、すでにある程度進行している場合が多い。肝肺症候群は肺内毛細血管拡張に伴う肺内シャント形成が本態であり、一方、門脈肺高血圧症は肺動脈の血管平滑筋の肥大と内皮の線維化がその発症機序に関与しているとされ、一酸化窒素などの血管作動性物質が肝代謝を経ずに側副血行路などを介して肺臓に直接的に、かつ慢性的に曝露されることによる<sup>4)</sup>。肝肺症候群進行症例では、酸素投与にて十分な酸素化が得られないために肝移植術後の創傷治癒に悪影響を及ぼし、胆管空腸吻合部不全などの合併症発症リスクが高く、また多血症となっているために血液粘稠度亢進に伴う血栓症が誘発される。シャント率が40%を超える場合には肝移植適応に慎重になるべきであり、また上記の合併症を予防する算段を講じる必要がある<sup>5)</sup>。門脈肺高血圧症を発症した場合には、致命的合併症となりうる。肝移植術前には、肺動脈圧を内科的治療にて十分にコントロールしたうえで手術を施行しなければならない。肺動脈平均圧が50 mmHg を超える場合には、肝移植禁忌となる。プロスタグランジン<sub>2</sub>製剤であるエポプロステノールにより十分に肺動脈圧を下げたうえで、肝移植術を施行すべきである。成人例において、肝移植術前に注意すべき点として、まれに悪性腫瘍を併存している可能性がある。悪性腫瘍のなかで肝細胞がんは比較的多くの報告がなされている<sup>6)</sup>。一方、まれに胆管細胞がんを生じている症例もあり、それらの症例の肝移植予後は非常に悪い。

Fukuda ら<sup>7)</sup>の報告では、妊娠出産を契機に肝不全が進行し生体肝移植を施行した成人例において、摘出肝の病理組織学的検査にて肝門部空腸吻合部に胆管細胞がんが発見され、術前画像検査などの後方視的検討より、その腫瘍病変が胆管閉塞を誘発した可能性が示唆された（図2）。

成人例に対する生体肝移植術において、生体ドナーおよびグラフト選択は大きな問題の一つである。生体ドナー候補者としての患者両親の多くは高齢であり、またグラフトサイズの問題から、より大きなグラフトである右葉切除術が選択される可能性があるために、生体ドナーに対する負担が大きくなり、手術合併症のリスクも高くなる<sup>8)</sup>。生体肝移植における生体ドナー安全性の確保は最重要項目であることから、近年では右葉グラフトよりも左葉グラフトを使用する傾向にあり、レシピエント側において、より小さな左葉グラフト（グラフト体重比0.6%以上は少なくとも確保して）であつても門脈血流・門脈圧を調節することにより過小グラフトに伴う合併症対策が講じられ、従来では過小グラフトと考えられていた症例においてその予後は改善された。また、成人期に達するまでに生体肝移植術を一度は考慮されたものの、ABO血液型不適合移植になることから見合わせていた症例も見受けられる。現在ではリツキシマブによる術前脱感作療法により、ABO血液型不適合に起因する抗体関連拒絶反応を抑制することが可能となり、その成績が向上してきた<sup>9)</sup>。

## II. 成人例における肝移植手術時の特徴と問題点

成人例は葛西手術を含め複数回の手術既往があることが多く、また繰り返す胆管炎などにより腹腔内に著しい癒着が存在することが多い。近年の胆道閉鎖症症例に対する葛西手術、またそのほかの再手術の際には癒着防止剤（セプラフィルム<sup>®</sup>など）を使用されていることが多く、肝移植術の際に極度の癒着を示す症例が少ない印象である。著しい癒着の影響にて長時間の手術となり、また癒着を示す部位には往々にして大小の側副血行路が発達しており、術中出血量が多くなる一因となる。癒着剥離操作に伴い腸管損傷などの副損傷をきたす恐れがあり、手術操作に伴う術後合併症が



図 2 胆道閉鎖症術後成人症例に発症した胆管細胞がんの 1 例 (Fukuda ら<sup>7)</sup>, 2013)  
肝移植前腹部造影 CT 検査 (A, B) では, 肝門部近傍の胆管壁肥厚の所見 (矢印) より胆管炎を疑っていた。肝移植時摘出肝標本 (C, D) にて 4.2×3.4 cm 大の中分化型腺がんが判明し, 門脈および所属リンパ節へ微小転移も認められた。

多くなる。京都大学における胆道閉鎖症術後症例に対する肝移植の検討では, 成人例 (レシピエント年齢を 16 歳以上と規定) において, 有意に再開腹術を要する消化管穿孔・腹腔内出血・胆汁漏などの頻度が高く, 術後早期死亡につながっていることを報告している<sup>10)</sup>。以上のことより, 食道静脈瘤に対する食道離断術・Hassab 手術などの側副血行路郭清術や, 極度の汎血球減少症を呈する脾腫に対する脾臓摘出術は限定された症例に行われるべきであり, そのような治療介入が必要となる状態となった場合には, 肝移植施設への肝移植適応の有無について紹介されるべきであろう。

成人期に達した胆道閉鎖症術後症例では, ときに骨盤まで達するほどの巨脾を示している症例, また左胃静脈・gastrorenal shunt・splenorenal shunt などの側副血行路が著明に発達した症例に

遭遇することはまれではない。周術期における極度の血小板減少は, 肝移植後合併症および死亡率上昇の危険因子である。肝移植術にて肝硬変から正常肝へと置き換わることにより, 門脈圧亢進状態が改善され, 多くの症例において血小板数は正常化し, 脾臓サイズも徐々に小さくなるが, ときに肝移植後数年以上経過しても, 脾腫に伴う血小板減少が寛解しない症例がある。九州大学にて施行された小児肝移植症例 (そのほとんどが胆道閉鎖症術後症例) の検討では, 約 16% の症例においては依然として肝移植後も血小板減少と脾腫が継続し, 関連する因子の一つとして肝移植時年齢が高いことがあげられている<sup>11)</sup>。安易に脾臓摘出することは, グラフト肝への門脈血流の低下を招くことや, 肺炎球菌などによる脾摘後感染症のリスクを高める可能性があるが, 上記のごとく, 肝移

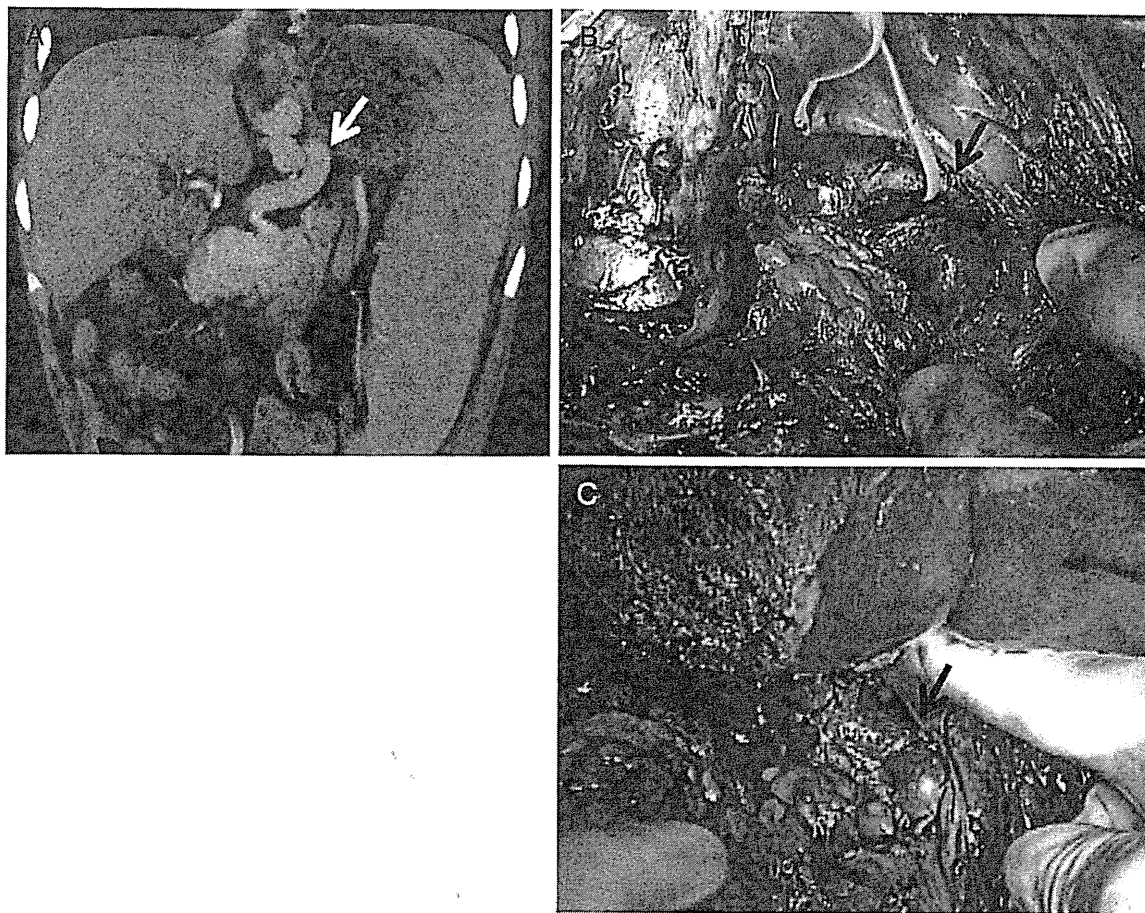


図3 拡張した left gastric vein を門脈再建術に使用した1例 (Kitajimaら<sup>12)</sup>, 2013)  
肝移植前腹部造影CT検査 (A) にて著明に拡張した左胃静脈 (矢印) を認め、また門脈本幹は完全閉塞を示していた。肝移植時に左胃静脈を露出し (B)、門脈再建術に使用した (C)。

植後遠隔期に脾腫に伴う汎血球減少症の治療に悩む症例が肝移植時成人例に多いことを考慮すると、肝移植時に脾臓を併せて摘出ことも考慮に入れる必要があるかもしれない。一方、肝移植時に側副血行路を可能な限り処理しておくことは、肝移植時年齢にかかわらず門脈血流を十分に確保するために重要な手術操作である。門脈血流が十分であるとの術中判断にて側副血行路処理 (とくに巨大な splenorenal shunt) を怠ると、肝移植後に高アンモニア血症 (ときに肝性脳症) や肺高血圧症などの発症誘因となりうる。逆に、門脈本幹が完全閉塞を示し門脈再建に使用することができない場合には、発達した左胃静脈・gastrorenal shunt などの側副血管が門脈再建に使用できる場合があることや、splenorenal shunt を残した状態で左腎静脈を門脈再建に利用する renoportal anastomosis も有用な術式であることを念頭にお

く必要がある<sup>12)</sup> (図3)。

### III. 肝移植術後における成人例の特徴と問題点

成人例・小児例にかかわらず、免疫抑制剤の長期的服用に伴う副作用は肝移植術後遠隔期に問題となる。カルシニューリン阻害剤では、腎機能障害・高血圧症・耐糖能異常・脂質代謝異常などが問題となる副作用である。腎機能障害を有する場合には、カルシニューリン阻害剤投与量を抑えながら、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) などの代謝拮抗剤を積極的に使用すべきである。ステロイド剤は、骨粗鬆症・高血圧症・白内障・緑内障などが副作用としてあがる。ステロイドは極力、減量・中止することが望まれる。また、肝移植を受けた女性が妊娠・出産を計画的に行っていくように指導することは重要である。代謝拮抗剤は胎児に対する催奇形性を有するために、妊娠可

能時期や妊娠中には内服を中断する必要がある。また、拒絶反応などのグラフト肝への悪影響を認める場合には妊娠を中断すべきである。

#### IV. 熊本大学における胆道閉鎖症術後成人例の検討 (表)

1998年12月～2014年10月までに、当院にて生体肝移植術を施行した胆道閉鎖症術後85症例のうち、16歳以上の成人例が13例(15.3%)であった。男女比は4:9と女性が多く、肝移植時年齢は16～32歳(中央値23歳)であった。胆道閉鎖症手術に対する初回手術は、葛西手術を施行されている症例がほとんどであったが、4例においては外胆汁瘻付加手術が行われており、また3例においては初回手術後の黄疸消失が得られず再掻爬術が施行されていた。肝移植前既往手術回数は平均2回であり、1例は4回(最大回数)施行されており、そのうち2回は挙上空腸脚癒着に伴う黄疸消失不良の診断のもと、癒着剥離術が行われていた。主たる肝移植適応病態として、胆管炎を繰り返している症例が6例と多く、うち1例はI-cyst型に対して肝門部十二指腸吻合術が施行されたのち、吻合部狭窄および肝内結石症をきたし、初回手術後30年を経過し肝管空腸再吻合術を施行されたが、その後肝機能が増悪し再手術後9カ月で肝移植を施行した。消化管出血を繰り返し、肝移植適応となった症例が5例と次に多く、うち1例は十二指腸・空腸の多発性静脈瘤からの出血にて内視鏡的治療が困難となった症例であった。肺合併症を併発していた症例が3例で、肝肺症候群が2例、門脈肺高血圧症が1例であった。全例において脾機能亢進症を伴う脾腫を呈しており、また2例に部分的脾動脈塞栓術(PSE)が施行されていた。肝移植直前の平均血小板数は $7.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ ( $2.5 \sim 17.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ )であり、2例のPSE施行症例のうち1例は $3.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ と依然として低値を呈していた。Child-Pugh分類ではC4例、B7例、A2例であり、平均MELD scoreは15.2(7～25)であったが、MELD scoreが20を超えている症例が4例あり、これらの症例はさまざまな契機で胆管炎を発症し急激に肝不全状態となっている特徴を有していた。成人例の肝移植直前における

表 当科における胆道閉鎖症術後成人例

肝移植時年齢	16～32歳(中央値23歳)
性別	男性:4例, 女性:9例
肝移植前既往手術回数	1～4回(平均回数2回)
Child-Pugh分類	C:4例, B:7例, A:2例
MELD score	7～25(平均MELD score 15.2)
術前血液検査所見(平均値)	血小板数 $2.5 \sim 17.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ ( $7.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ ) プロトロンビン時間 28～85%(58.2%) 総ビリルビン $0.8 \sim 27.0 \text{ mg/dL}$ ( $10.9 \text{ mg/dL}$ ) アルブミン $1.1 \sim 4.4 \text{ mg/dL}$ ( $2.7 \text{ mg/dL}$ ) コリンエステラーゼ 18～209(U/L)
肝移植適応(延べ数)	繰り返す胆管炎:6例 内科的不応性消化管出血:5例 肝肺症候群:2例 門脈肺高血圧症:1例
生体肝移植ドナー(年齢)	両親:10例 (44～58歳, 中央値55歳) 兄弟:2例(20, 21歳) FAP患者:1例(25歳)
ABO血液型適合性	適合:11例 不適合:2例
グラフト種類(GRWR)	全肝(FAPドナー):1例(1.40%) 右葉:8例(0.78～1.38%, 平均:1.04) 左葉:4例(0.69～1.10%, 平均:0.86)
手術時間(平均)	9.7～24.1時間(16.3時間)
体重当たり出血量(平均)	$4.6 \sim 245.5 \text{ cc/kg}$ ( $83.6 \text{ cc/kg}$ )
手術合併症	門脈狭窄:1例 肝静脈狭窄:2例 胆汁漏:1例 胆管狭窄:4例

血液検査所見で際立って異常を呈していた検査項目はコリンエステラーゼ(ChE)であり、平均ChE値は66(18～209)であり、10例(76.9%)でChE値が100未満であった。肝移植術前の画像検査所見にて門脈狭小化および血流減弱あるいは逆流を呈していたものが5例であり、うち1例は門脈本幹が閉塞しており cavernous transformation の状態であった。またほとんどの症例において、巨大な splenorenal shunt を含めた側副血行路の発達

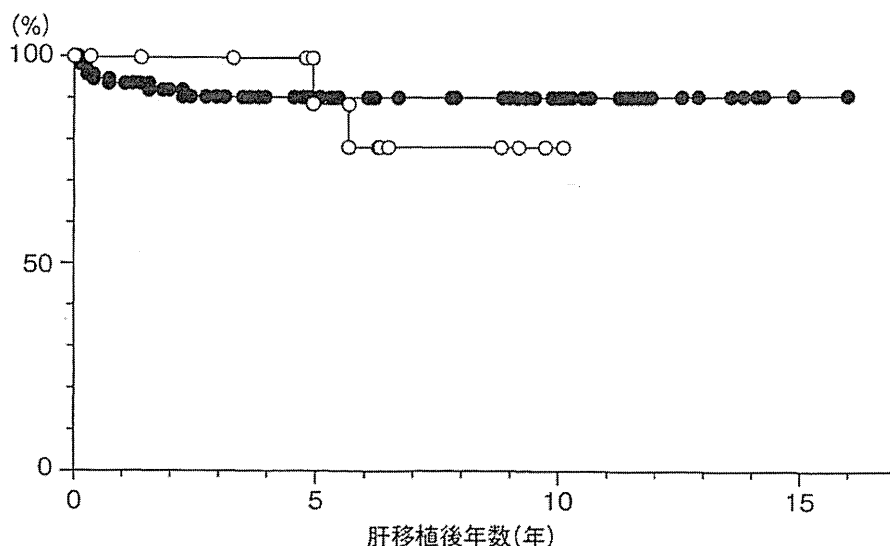


図4 当科における年齢別グラフト生存率

胆道閉鎖症術後16歳以上 (n=13) (○) と16歳未満 (n=72) (●) とのグラフト生存率の比較では有意差を認めなかった。

16歳以上: 1年100%, 5年88.9%, 10年77.7%

16歳未満: 1年92.9%, 5年89.8%, 10年89.8%

を認めた。

生体肝移植術においては、10例が両親から、2例が兄弟から、1例は家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者におけるドミノ肝移植の2次レシピエントとしてグラフト提供を受け、うち2例はABO血液型不適合移植であった。グラフト種類は8例が右葉、4例が左葉、1例がFAP全肝であり、平均グラフト重量レシピエント体重比 (GRWR) は1.01 (0.69~1.40) であった。平均手術時間は16.3時間 (9.7~24.1時間) と、他疾患に対する手術時間と比較して長い傾向にあり、また平均出血量 (体重当たり) は83.6 cc/kg (4.6~245.5 cc/kg) であり、複数回の手術既往や繰り返す胆管炎などの影響による癒着に対する剥離操作や側副血行路の発達などが影響を与える結果であった。3例において肝移植時に脾臓摘出術を施行したが、うち2例はABO血液型不適合移植に伴う適応として、もう1例は術前血小板数が  $2.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$  と極度の低値を示していたためであった。2例で腸管損傷を呈し、腸管修復術を要した。上記のごとく、術前画像検査所見にて門脈血流異常を呈していた症例が5例であったが、うち3例において術中肉眼的所見からも門脈血流量が少なく、また門脈狭小化が著明であり、2例は外腸骨静脈

を間置グラフト血管として、もう1例はドナー卵巣静脈を前壁パッチグラフト血管として門脈吻合を施行した。なお、術中判断のもと、レシピエント門脈本幹を使用した症例 (術前画像検査所見では門脈血流低下が疑われた症例) において、術後8年を経過した時点で門脈高度狭窄をきたした症例を認めた。肝動脈合併症は認めなかったが、2例において肝静脈狭窄を呈し血管内治療 (バルーン拡張術) を要した。1例に術後早期に胆汁瘻を呈したために開腹下ドレナージ術を要し、4例において胆管狭窄を生じたために経皮経肝の胆道狭窄拡張およびドレナージ術を施行したが、うち1例は肝移植後9カ月目に胆管空腸再吻合術を要した。2例がそれぞれ肝移植後4.9年、および5.7年に死亡の転帰となったが、1例は胆汁瘻およびその後の胆管狭窄により肝内膿瘍を併発し、免疫抑制療法が不十分となった結果、拒絶反応をきたしグラフト不全となった。そのほかの症例は概ね肝機能を含めて良好な経過であり、うち1例において服用中のMMFを計画的に中断することにより、とくに大きな問題なく妊娠・出産を行えた。

#### おわりに

わが国における胆道閉鎖症術後成人例に対する

肝移植手術成績は施設間においてばらつきがあるが、幼少期において肝移植が施行された症例と比較するとその成績はやや落ちる(図4)<sup>10,13)</sup>。上記のごとく、さまざまな点において成人例に対する肝移植術特有の問題点があり、胆道閉鎖症術後症例に対する肝移植時期を適切に判断することは困難ではあるが、成人期に達するまで肝移植時期を見逃すことは避けるべきである。

## 文 献

- 1) 猪股裕紀洋, 笠原群生: 肝移植と胆道閉鎖症. 医の歩み 213 : 807-812, 2005
- 2) 小川晃平, 内田洋一朗, 上本伸二: 胆道閉鎖症術後成人例に対する生体肝移植. 小児外科 43 : 67-70, 2011
- 3) Nio M, Sano N, Ishii T, et al : Cholangitis as a late complication in long-term survivors after surgery for biliary atresia. J Pediatr Surg 39 : 1797-1799, 2004
- 4) 仁尾正記, 佐々木英之, 林 富, 他: 長期経過中の肺血流異常. 小児外科 40 : 67-71, 2008
- 5) Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, et al : Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. Transplantation 67 : 712-717, 1999
- 6) Tatekawa Y, Asonuma K, Uemoto S, et al : Liver transplantation for biliary atresia associated with malignant hepatic tumors. J Pediatr Surg 36 : 436-439, 2001
- 7) Fukuda A, Sakamoto S, Kanazawa H, et al : Incidentally detected cholangiocarcinoma in an explanted liver with biliary atresia after Kasai operation. Pediatr Transplant 17 : E62-66, 2013
- 8) Iida T, Ogura Y, Oike F, et al : Surgery-related morbidity in living donors for liver transplantation. Transplantation 89 : 1276-1282, 2010
- 9) Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al : Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation : a Japanese multicenter study. Am J Transplant 14 : 102-114, 2014
- 10) Uchida Y, Kasahara M, Egawa H, et al : Long-term outcome of adult-to-adult living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia. Am J Transplant 6 : 2443-2448, 2006
- 11) Matsuura T, Hayashida M, Saeki I, et al : The risk factors of persistent thrombocytopenia and splenomegaly after liver transplantation. Pediatr Surg Int 26 : 1007-1010, 2010
- 12) Kitajima T, Sakamoto S, Uchida H, et al : Living donor liver transplantation with alternative porto-left gastric vein anastomosis in patients with post-Kasai extrahepatic portal vein obstruction. Pediatr Transplant 17 : E100-103, 2013
- 13) Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, et al : Outcome of living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia in adults. Liver Transpl 14 : 186-192, 2008

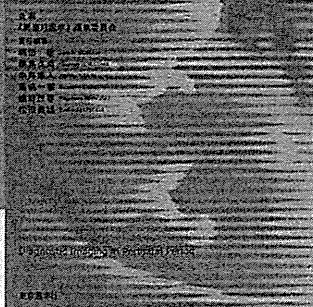
# 周産期の 画像診断

好評

本体 10,000 円+税  
B5 判 2 色刷 744 頁

第 2 版

周産期の  
画像診断  
第 2 版



『周産期医学』第 43 巻 増刊号 周産期医学編集委員会編

基礎的な事項だけでなく、画像診断を駆使して診断を詰めていく考え方や、日々進歩している画像診断の最新情報も盛り込まれています。



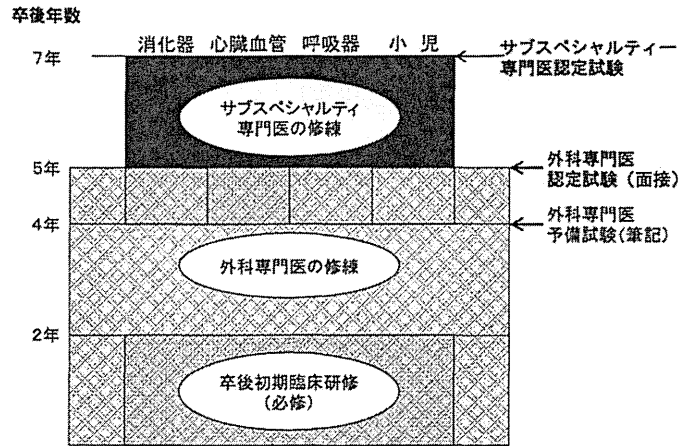
東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750  
URL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> e-mail [hanbai@tokyo-igakusha.co.jp](mailto:hanbai@tokyo-igakusha.co.jp)

## National Clinical Database の意義と現状

東京大学大学院医学系研究科小児外科

岩中 督



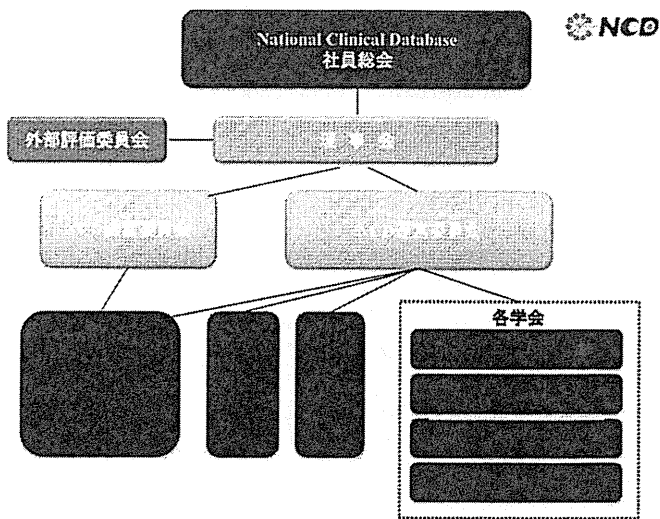
## 外科領域の専門医制度の改変

- 日本専門医制評価・認定機構からの整備指針
  - 外科系の専門医制度のあり方
  - 診療実績の考え方
- 外科専門医とSubspecialty領域の専門医との関係
  - 一階部分のあり方
  - 専門医制度を見直す時期が来ているのでは
- 外科関連専門医制度委員会で検討
  - 診療実績として手術実績の報告を義務化
  - すべての専門医制度に共通の症例データベースは可能か？

## 手術症例DB—WGの設置と法人の立ち上げ

- 科学的根拠に基づいた適正な外科医療情報の収集
  - 外科関連専門医制度委員会にWG (2009.04)
    - 日本外科学会+Subspecialty9学会が参加
    - ほぼすべての領域の外科手術を全数把握
      - 疾患情報と外科医情報
    - 入力インセンティブは専門医制度とのリンク
      - 本DBに登録された症例のみで専門医の申請
      - 7専門医制度の協働事業の位置づけ
  - DBの管理・運営のための組織を設置 (2010.04)
    - 社員は関係する10学会
    - 構築資金・運営経費は
      - 厚生労働省科学研究費補助金
      - 基盤になる学会からの基金

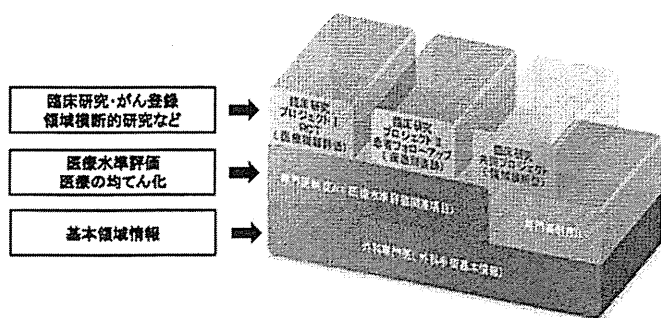




## 手術症例DBの内容

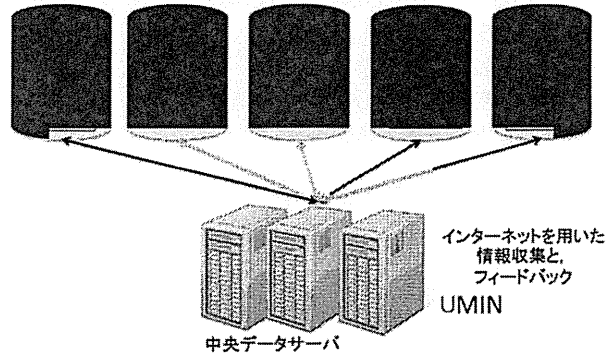
1. 全体の把握(業務統計部分)・全領域共通
  - 手術実施状況
  - 専門医適正配置の検討
2. 医療水準の評価・個別の領域で作成
  - ベンチマーキング
  - 症例レポートのフィードバック
3. 臨床研究・様々な対応
  - 手術手技, 医療機器, 投薬効果の評価
  - がん登録
  - その他

## 手術症例DBと学会専門医制度との関係



## 実際のしくみは？

収集するデータは日常臨床の中に位置づけられる情報  
 →領域の専門家であれば臨床を行う上で必ず把握すべき情報で構成する。  
 2階部分までの登録情報には、実診療と関係の無い項目は含まない



## 手術症例DB: 全体の把握のために

- 少数の入力項目
  - 病名、術式名、手術日、術者情報、助手情報など手術直後に登録可能な項目
- 日本全体の状況の把握のために
  - 高い回収率が必要
  - 全体の施設を対象にする必要
    - 専門医制度とのリンクをincentiveに
  - 医療クラークが入力できるレベル
    - 簡単な患者情報+外科医情報

## 手術症例DB: 医療水準の評価のために

- 各学会が立案・分析
  - 臨床現場にとって有用な臨床情報の入力
    - 術前の重症度補正 (risk-adjusted data)
    - 術中情報
    - 術後のアウトカムの入力
  - 正しい基準で全数把握
    - 入力がぶれないための正しい定義の周知
      - 術前・術後合併症

入力には専門領域の知識が必要

## 手術症例DB: さらなる臨床研究のために

- より詳細な臨床情報の登録
- 限られた期間、限られた施設での入力
  - 医療機器の有用性の検討
  - 投薬効果(治験)など
  - 原則的には介入研究なのでIC必要
- 長期フォローアップの入力
  - がん登録など
- 大規模臨床DBを用いた分析は高く評価
- 治験領域に関わるならPMDAとの連携などが必要
  - 心臓血管外科領域のTAVIなど

## 個人情報管理は？

- 患者情報について
  - 疫学研究でありオプトアウト方式
  - 各施設で倫理委員会あるいは施設長一括承認
  - NCD、各施設のHPで患者に周知
- 医師、施設の情報管理は
  - 各学会の会員情報とNCDの個人情報を相互利用
  - 外科学会と各領域学会の会員情報の相互利用
    - 医籍登録番号で各医師の専門領域を同定
      - 毎年更新



## NCD参加施設 (開始1年後平成24年4月上旬)

北海道・東北	437	13.0%
関東	942	27.9%
中部	495	14.7%
近畿	650	19.3%
中国	252	7.5%
四国	142	4.2%
九州・沖縄	454	13.5%
合計	3372施設	



## データ収集の状況 (開始1年後平成24年4月6日)

日本全国で手術・治療を行っている3,372施設から

登録診療科	4916診療科	が参加し
登録ユーザー数	16,073人	が登録を行い
登録症例数	1,337,824件	が集積された
ピーク週では	71,988件/週	の入力があった

これ程大規模に専門医制度と連動した臨床データベースは、国内外において前例がない



## 現在の状況 平成26年3月28日

登録施設数	4,105施設	が登録を行い
登録症例数	4,251,410件	が集積された
平均	2万数千件/週	の入力がある

### 登録状況から

毎年約120～140万件の術式が登録  
日本外科学会系手術の約95%が登録

外科専門医に全く関わらない小さな外科医療機関が登録をしていない・・・手術件数も少ない

## 結果の分析について

- 専門医制度への出力は翌年6月から開始
  - 年度ごとのデータ、通年のデータのどちらも可能
- 科学的分析の開始も翌年6月以降に順次開始
  - どのような分析をするか各領域で検討することが重要
    - Annual Reportの公開(毎年・通年) Up-date
    - 臨床研究の実施・・・学会が企画・経費が必要
- 外科基本領域は
  - 我が国で実施されている外科手術の全数把握
  - 専門医の適正配置・地域格差など
  - 専門医制度の検証
  - 政策提言など

NCDへの登録状況(小児外科領域 2011年)

新生児手術	後天性疾患に対する手術

NCDへの登録状況(小児外科領域)

手術	2011年	2012年	総数	認定施設実施数	認定施設割合(%)

高リスク症例

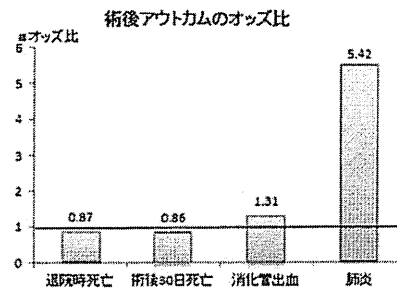
東京大学医療品質評価学講座 宮田裕章氏提供

患者プロフィール			予測値		
年齢	76	肝切除区域 S7	あり	術後30日死亡	7.2%
緊急手術	なし	肝切除区域 S8	あり	術後出血	9.7%
糖尿病	なし	肝切除区域 S4	なし	縫合不全	8.3%
喫煙歴(ブリンクマン・インデックス)	1200	肝切除区域 S2	なし	術後肺炎	15.2%
呼吸困難(術前30日以内)	症状あり	肝切除区域 S4a+S5a	なし	人工呼吸器管理(累積48時間以上ベンチレーター管理を要した場合)	9.2%
高血圧	なし	ASA3-重篤な全身疾患を有する	あり	術後輸血 ≥5単位	17.6%

NCD全体と個々の施設診療科の比較

東京大学医療品質評価学講座 宮田裕章氏提供

自施設の強みと弱みを把握することが可能



例: 死亡率は良好ではあるが、合併症予防についてより改善余地がある