

令和元年9月5日現在

機関番号：34324

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10347

研究課題名(和文) 生体肝移植後の脈管吻合部狭窄難治症例に対する生体吸収性ステントの臨床応用

研究課題名(英文) Is absorb stent available for recurrent anastomotic venous or biliary stricture after living liver donor transplantation?

研究代表者

柴田 登志也 (Shibata, Toshiya)

京都医療科学大学・医療科学部・教授

研究者番号：60162632

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：生体肝移植後の脈管吻合部狭窄にはIVRが有効だが、再発を繰り返す難治症例が存在する。当初、生体吸収メタリックステントの臨床応用を目指すも使用できなかった。そこで胆管用の先端可溶性・フレキシマドレナージカテーテルを用いて基礎実験を行った。動物実験で肝静脈内、胆管内にフレキシマカテーテルを挿入したところ、カテーテル先端は溶解し、術前よりも広い内腔が確保され、十分な開存性が達成できることがわかった。一般に良性胆管狭窄にはメタリックステントは用いない。生体肝移植後の難治性胆管狭窄例に可溶性ドレナージカテーテルを用いて治療すれば、カテーテルフリーの状態が比較的早期に達成できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児胆道閉鎖症例では、左葉生体肝移植が施行されることが多く胆管吻合は胆管-空腸吻合が行われる。胆管-空腸吻合後の術後胆管狭窄に対しては一般的にPTBD(percutaneous transhepatic biliary drainage)が施行される。PTBDルートでinner drainageが可能となっても、ドレナージカテーテルは体外にでた状態で日常生活を送ることになり、小児患者にとって苦痛が大きい。将来可溶性ドレナージチューブが治療に用いられると、より容易にカテーテルフリーの状態が達成できる可能性があり、患者さんのQOL向上に役立つものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Interventional radiology, such as percutaneous balloon dilatation or stent placement is an effective treatment for anastomotic venous or biliary stricture after living liver donor transplantation. However, there are a few cases where recurrent stricture occurs after repeated interventions. The purpose of our study was initially to apply absorb stent for the treatment recurrent anastomotic stricture. But off-label use of coronary absorb stent was difficult. So, animal studies using a Flexima catheter which is a biliary drainage catheter with dissolution of the catheter tip were performed. In the animal studies, dissolution of the catheter tip and patency of the wider lumen was achieved. A dissolve biliary catheter can be used for recurrent biliary stricture after living liver donor transplantation in the future.

研究分野：医歯薬学

キーワード：生体肝移植 LDLT 吻合部狭窄 IVR intervention 可溶性ドレナージカテーテル

1. 研究開始当初の背景

肝移植は末期肝不全患者にとって最後の頼みの綱とも言える治療法である。日本では社会的事情のため主に小児胆道閉鎖患者を中心に、生体肝移植(living donor liver transplantation = LDLT)が行われてきた。生体肝移植の治療成績は良好で、5年生存率、10年生存率はそれぞれ77.5%、73.4%に達している。さらに手術手技の向上、免疫抑制剤などの進歩により、近年生体肝移植術後の合併症は減少傾向にある。だが肝静脈、門脈、肝動脈、胆管それぞれにdonor-graft間の脈管吻合部があり、頻度は稀だが移植後の吻合部狭窄が起こりうる。我々は生体肝移植後の脈管合併症のうち肝静脈、門脈、胆管吻合狭窄についてIVRを積極的に行い予後の改善に努めてきた。小児LDLT後に発生した肝静脈吻合部狭窄に対するIVRの長期開存率は10年開存率95%を達成した。門脈吻合部狭窄に対するIVRでも有効性を証明し、小児LDLT後に発生した門脈吻合部狭窄に対するIVRの長期開存率は10年開存率97%を達成した。さらに胆管吻合部狭窄に対するIVRでも長期開存率は10年開存率88%を達成した。しかし少数ではあるが、IVRを繰り返しても再発する難治症例が存在する。肝静脈、門脈吻合部狭窄の難治症例に対してはメタリックステント挿入が治療法として選択されるが、ステント挿入後も再狭窄をきたす超難治症例も少数存在する。一方良性の胆管狭窄には一般的にメタリックステントは挿入しないので、胆管吻合部狭窄の超難治症例に対してはチューブステントの長期留置以外には治療法がないのが現状である。

2. 研究の目的

生体肝移植後の脈管吻合部狭窄に対して経皮的バルーン拡張術等 IVR を施行するも再狭窄を繰り返す難治症例が存在する。当初の研究の目的は冠動脈狭窄に使用される生体吸収性ステントを吻合部狭窄難治症例への治療手段として臨床応用を目指すことであった。

3. 研究の方法

本研究では当初、冠動脈狭窄治療用の生体吸収性ステントの応用を目指したが冠動脈用の生体吸収ステントの適応外使用は困難であった。そこでカテーテル先端部が可溶性物質で作られおり、胆管を始め腹部領域に用いられているフレキシマドレナージカテーテル:12-French(外径4mm)を使用し動物実験を行なった。

- 1) ウシ肝臓・肝静脈(n=4, in vitro)にフレキシマカテーテルを挿入し肝静脈の開存性を検討：右肝静脈本幹にフレキシマカテーテルを挿入しX線透視下にヨード造影剤で肝静脈造影を行い、右肝静脈径を計測。次に生理的食塩水で肝静脈を持続的に還流し3時間カテーテルを留置する。再度カテーテルから肝静脈造影を行い右肝静脈径を計測。その後フレキシマカテーテルを抜去し、カテーテルの状態を確認し、右肝静脈の開存状態を検索する。

- 2) 雑種ブタ (n=1, in vivo) を用い、全身麻酔下にて大腿静脈からシースカテーテルを挿入、X線透視下に血管造影カテーテルで右肝静脈を造影し右肝静脈の直径を計測。続いてフレキシマカテーテルを右肝静脈に挿入、先端をできる限り末梢に挿入し3時間留置。その後再度造影し右肝静脈の直径を計測する。次にフレキシマカテーテルを抜去して、カテーテルの状態を確認し、右肝静脈の開存状態を検索した。
- 3) ブタ胆管内(n=6, in vitro)にフレキシマドレナージカテーテルを挿入し胆管の開存性を検討：右胆管を露出、フレキシマカテーテルを挿入し造影剤を用いてX線透視下造影を行い、右胆管径を計測した。生理食塩水で洗浄後、3時間カテーテルを留置。その後カテーテルからX線透視下造影を行い、胆管径を計測した。次にフレキシマカテーテルを抜去しカテーテルの状態を確認、右胆管の開存状態を検索した。

4. 研究成果

- 1) 全例 (n=4) でフレキシマカテーテル先端部は溶解・消失していた。また右肝静脈は開存、カテーテル先端部の肝静脈径は挿入前後で平均 3.4mm から 4.9mm と増大した。
- 2) フレキシマカテーテル先端部は溶解・消失していた。右肝静脈は開存、カテーテル先端部の右肝静脈径は挿入前後で 3.2mm、3.2mm と変動なかった。
- 3) 全例 (n=6) でフレキシマカテーテル先端部は溶解・消失し、カテーテル先端部の胆管内腔は挿入前後で平均 2.3mm から 3.6mm と増大していた。

本研究の限界と今後の展望

肝静脈・門脈吻合部狭窄再発症例では一般的にメタリックステント挿入が行われており、さらに狭窄が再発するような難治症例の治療法は何らかの新たなデバイスの導入が必要である。今後生体吸収性ステントがこの領域の治療にも応用されるようになって行くことを期待する。一方、一般的に良性的胆管狭窄にはメタリックステント挿入は行わない。小児生体肝移植では胆管-空腸吻合が行われ、難治性吻合部狭窄では PTBD ドレナージチューブの留置期間が長期間となり、患者の QOL が低下する。留置期間の調整には可溶性部位と不可溶性部位を持つドレナージチューブを効率よく使用することが重要になると思われる。今後の新たなドレナージチューブ開発に期待する。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- 1) Shibata T. Interventional radiology for post-transplant anastomotic complications. *Hepatoma Research* 2017; 3: 221-227. DOI:10.20517/ 2394-5079. 2017.34

- 2) Kohno S, Isoda H, Ono A, Furuta A, Taura K, Shibata T, Togashi K. Portal vein embolization: radiological findings predicting future liver remnant hypertrophy. AJR Am J Roentgenol. in press.

[図書] (計 2 件)

- 1) 柴田登志也。生体肝移植術後合併症；術後吻合部狭窄に対する IVR。腹部救急疾患の画像診断とインターベンション 第 1 版：メディカルビュー、2018, p 305-306
- 2) 柴田登志也。血管造影・IVR (インターベンショナルラジオロジー) 診療放射線技師国家試験対策全科 第 1 3 版：金芳堂、2017, p 249-251

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：