

機関番号：14501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20790957

研究課題名（和文） 過小グラフトを用いた成人生体肝移植の安全性向上に関する研究

研究課題名（英文） Research on improving safety of living donor liver transplantation using small-for-size graft

研究代表者 尾形 哲（OGATA SATOSHI）

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：40444583

研究成果の概要（和文）：

本研究の目的は、過小グラフト成人生体肝移植に対して新しいドナー適応基準を構築することである。我々は移植後の肝再生過程における肝静脈の 3 次元的变化に着目し、変化に対応した新しい肝静脈再建法を考案した。これにより、肝移植適応外とみなされていた患者に安全な肝移植を与えるだけでなく、ドナーの安全性を高める可能性を示しており、意義ある研究成果を得られたと考えられる。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of the present study is to evaluate new criteria for donor selection in living donor liver transplantation(LDLT)of the small-for-size liver graft.

We have tried to grasp the post operational changes of hepatic veins in a three dimensional aspect,and designed a new procedure for hepatic vein reconstruction so as to accommodate the changes.

This not only gives patients who had been formerly considered to be outside the liver transplantation criteria because of the absent of donor with enough graft volume a chance to safely undergo transplantations, but has also implies the possibility of improving the safety of donor, which is the primary importance in LDLT.

Our study has obtained a result of high significance.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：生体肝移植、過小グラフト、肝静脈再建、術後合併症、術後肝機能

1. 研究開始当初の背景

1994年に本邦で世界初の成人間生体肝移植が行われて以来、すでに国内で5000例以上の成人間生体肝移植が行われており、現在では

非代償性肝硬変患者に対する標準治療とみなされるに到っている。成人間生体肝移植は、当初肝左葉グラフトを用いて始まったが、現在では右葉グラフトが主流となっており、右

葉＋中肝静脈（拡大右葉グラフト）にまで肝切除範囲が拡大してきた。しかし、より大きなグラフトを用いることにより、これまで救命し得なかった重篤な肝不全患者への移植成功率が上昇する一方、右葉切除におけるドナー合併症の増加が深刻な問題となってきた。日本肝移植研究会から報告された全国集計によるとドナーの主要な術後合併症である胆汁漏の頻度は右葉切除において左葉切除の5倍以上にのぼることが明らかになった（*Lancet, 2003.*）。さらには拡大右葉グラフトを用いた肝移植において国内初のドナー死亡例が報告された。安全な移植のためにはグラフト体重比 0.8%、標準肝容量の40%以上が必要とされており、一般にそれ以下のグラフトはSmall size for graftと呼ばれ、移植後生存率が有意に低くなることが報告されている（*Kiuchi et al. Transplantation*）。肝左葉は全肝容量の30-40%を占めるため、ドナー体重がレシピエントと同等以下であれば、通常左葉グラフトはSSFGとなる。また、右葉グラフトを用いてもSSFGとなる場合、生体肝移植の適応外となる場合が多い。以上の背景から、SSFG肝移植の安全性の向上が急務となっている。

SSFG肝移植の安全性向上のために、①過剰門脈血流の軽減（Inflowのコントロール）、②肝静脈吻合口の拡大（Outflowのコントロール）の二つの観点から新しい術式が試みられている。前者は門脈の一方を下大静脈と吻合することにより、グラフト肝に流入する門脈血流を軽減させ、過剰な門脈圧上昇を回避するPorto-caval hemi-shunt術が臨床応用されている。この方法は私達が動物モデルを用いて開発し、世界に先駆けて報告した術式が原型となっている（*Ku Y et al. Transplantation, 1995*）。臨床例では標準肝容積の20%の過小グラフトを用いてBoillotらが症例報告した（*Lancet, 2002*）。その後、術式の有用性を支持する臨床結果が報告されているが、この術式を用いた場合の従来の右葉グラフト移植との比較、グラフト肝再生、肝機能動態の科学的検討はなされていないのが現状である。私達は775例の肝切除後の肝機能動態を解析し、切除量や術前状態にかかわらず、術後プロトンビン時間と総ビリルビンの2つの値により、肝機能回復が予測できることを明らかにした（*Annals of Surgery, 2006*）。しかし、肝切除後と異なり、移植後は多量の血漿輸血、術前ビリルビン高値のため、上記の術後肝機能評価法をそのまま応用することができない。これらの理由で、術前状態や輸血に依存しないグラフト機能評価法の確立が必要である。

後者はグラフト肝再生による肝容量増大と

同時におこる静脈吻合部のねじれや、過剰な流入による相対的な肝静脈鬱血を予防するため、あらかじめ静脈吻合口を拡大しておく方法である。

これは術後肝静脈狭窄の予防を目的として考案された術式であるが、Outflowの増減が術後肝機能、肝再生に与える影響に関しては、ほとんど科学的検討がなされていないのが現状である。私達は肝右葉切除後残肝の肝静脈血流をDopplerエコーグラフィにより検討し、残肝の固定位置により静脈血流量に3倍もの相違があることを明らかにした（*British Journal of Surgery, 2005*）。また、生体肝移植において自家静脈パッチによる肝静脈吻合拡大術を行う以前、術後3-5日目において肝静脈血流が低下し、それに伴い肝機能の低下を認めることを経験している。臨床的には肝静脈血流を左右する吻合口変化が術後肝機能、肝再生に影響を与えていることが強く示唆されているが実験的にはいまだ証明されていない。また、静脈吻合口の拡大がSSFGの術後肝機能向上に寄与するかは不明である。臨床的に比較検討困難であるため、部分肝移植後の肝静脈吻合口の異なる動物モデルを構築し、術後グラフト機能を検討する必要がある。

2. 研究の目的

SSFG肝移植に対して我々が行っているPorto-caval hemi-shunt術及び自家静脈パッチによる肝静脈吻合口拡大術における術後グラフト肝機能を評価することを目的として、期間内に以下のことを明らかにする。

1. 生体肝移植を施行する全症例に対し、これまで行ってきた通常の血液学的肝機能評価、Doppler エコーグラフィによる血流評価、CT volumetryによる肝再生評価に加え、術後インドシアニングリーンテスト（ICG test）、^{99m}Tcシンチグラフィを行い、グラフト肝機能評価を行う。
2. 1の結果とグラフト体重比の相関を検討し、新しい術式の評価を行う。
3. SSFG 適応拡大のための新しいドナー適応基準を確立する。

3. 研究の方法

1. これまでの症例の再検討

1999年から行ってきた40例の成人生体肝移植症例の術前術後の患者データがすでに集積されており、長期フォローアップによりその経過と予後を把握している。今回、特に術後1ヶ月のグラフト肝機能を血液学的検査、CT volumetry, Doppler エコーグラフィ検査データをグラフト体重比の観点から再検討

する。

2. 成人生体肝移植の術式

グラフト体重比 0.7%以上を適応としている。右葉、左葉問わず自家静脈パッチによる肝静脈吻合口拡大術を行っている。右葉グラフトはドナーの安全確保のため、中肝静脈を採取せず、自家静脈を用いて V5, V8 の再建を行っている。術中、動脈吻合後に門脈圧を測定し、20mmHg 以上の場合、Porto-caval hemi-shunt を増設している。

3. ICG検査の施行

インドシアニングリーン検査は、安全かつ有用な術前肝機能評価法として確立されている。インドシアニンググリーン mg/kg を生理的食塩水に溶解し、経静脈的に投与し 5、10、15 分後に採血、血中濃度の残存率を計測し、15 分値の残存率にて肝予備能を評価するという方法である。本研究では成人生体肝移植全症例において、術前、術第 1 日、術第 3 日、術第 5 日、術第 7 日、第 14 日、第 28 日において上記の検査を行う。この計測には 1 回の検査に約 20mL の採血が必要であり、他の検査のために移植後連日約 20mL の採血を行っている患者への負担が予測される。これを軽減するため、住友電工システムソリューション社製 ICG クリアランスメータを使用する。この測定器は酸素飽和度モニターと同様の原理で、血中 ICG 濃度を指先に装着したモニターにより計測可能であり、採血を必要としない。

4. 血液学的検査

術後検査として AST, ALT, γ -GTP, ALP, LDH, CRP, PT, APTT, CRP 等を術前及び術第 14 日まで連日、その後週 3 回を第 28 日まで行う。

5. CT Volumetry

術前、術第 7 日、術第 14 日、術第 21 日、術第 28 日にプレーンあるいは造影 CT を行い、CT Volumetry を行う。この計測には、計測者による誤差を軽減するため、三菱社製のソフトを用いる。

6. データの解析

上記の検査データについて解析し、グラフト体重比と術後肝機能の相関について検討する。

4. 研究成果

肝静脈再建の工夫により術後肝機能の向上がみられていることをふまえ、肝グラフトの適応基準をグラフト体重比 0.8 以上から 0.7 以上に拡大している。この適応拡大により、全体の 11% に過ぎなかった左葉グラフト肝移植が 2006 年以降、65% に増加した。左葉グラフト肝移植は、右葉グラフト肝移植に比

べ有意にグラフト体重が小さいにもかかわらず、上記の適応基準内では、術後肝機能変化、術後合併症、入院日数は両者に差を認められない事が本研究の解析により確実なものとなった。

このことは、これまで基準では十分なグラフト容量をもつドナー不在のため、肝移植適応外とみなされていた患者に安全な肝移植をうけるチャンスを与えるだけでなく、右葉グラフトより少ない合併症率であることが報告されている左葉グラフトの使用を増加させ、またドナーの安全性を高める可能性を示しており、意義ある研究成果を得られたと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

①生体ドナーの安全とレシピエントの予後向上をめざして、尾形 哲、幕内 雅敏、肝胆膵画像 12, 11-16, 2010

②生体肝移植後の胆管合併症の診断と治療、辻野武、尾形 哲、幕内 雅敏、肝胆膵画像 12, 79-88, 2010

③Recovery of Liver Function After the Cessation of Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastasis. Takamoto T, Hashimoto T, Sano K, Maruyama Y, Inoue K, Ogata S, Takemura T, Kokudo N, Makuuchi M. Ann Surg Oncol. 2010.

④手術症例報告 経皮的肝灌流化学療法にて CR となった肝移植後両葉多発肝細胞癌の 1 例 木下 秘我、尾形 哲、具 英成、手術 63(4), 531-534, 2009-04

〔学会発表〕(計 9 件)

①2010 年 日本外科学会 移植, 特別ビデオセッション 生体肝移植の技術革新 幕内雅敏 尾形 哲

②2009 年 国際肝癌シンポジウム神戸 Pretransplant Splenectomy Initiates Early Antiviral Therapy for Recurrent Hepatitis C after Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Satoshi Ogata, Keiji Sano, Yoshikazu Maruyama, Kazuto Inoue, Takuya Hashimoto, Takeshi Takamoto, Yujiro Nishioka, Masatoshi Makuuchi

③2008 年 消化器外科学会 シンポジウム

生体肝移植における脈管再建部の合併症
成人生体部分肝移植における移植後のグラフト回転を考慮した新しい肝静脈再建法 尾形哲 福本 巧、高橋応典、富永正寛、岩崎 武、楠 信也、木戸正浩、具 英成

④2008年 日本肝移植研究会 要望演題 分枝を含めた肝静脈再建の適応と工夫 成人生体肝移植後のグラフト回転を考慮した新しい肝静脈再建法 尾形哲 福本 巧、高橋応典、富永正寛、岩崎 武、楠 信也、木戸正浩、具 英成

⑤2008年 日本移植学会
生体肝移植前に免疫抑制剤の投与を必要とした急性赤芽球癆合併原発性硬化性胆管炎の1例 尾形哲 福本 巧、高橋応典、富永正寛、岩崎 武、楠 信也、木戸正浩、具 英成

⑥2008年 国際肝移植学会 Should we return to the left in adult to adult living donor liver transplantation? Satoshi Ogata, Takumi Fukumoto, Masahiro Tominaga, Takeshi Iwasaki, Nobuya Kusunoki, Masahiro Kido, Yonson Ku

⑦2008年 日韓肝移植フォーラム Should we return to the left in adult to adult living donor liver transplantation? Satoshi Ogata, Takumi Fukumoto, Masahiro Tominaga, Takeshi Iwasaki, Nobuya Kusunoki, Masahiro Kido, Yonson Ku

⑧2008年 肝癌治療シミュレーション研究会
右葉成人生体肝移植後のグラフト回転による肝静脈の3次元的变化 尾形哲 福本 巧、高橋応典、富永正寛、岩崎 武、楠 信也、木戸正浩、具 英成

⑨2008年 近畿肝移植検討会 右3区域切除・肝灌流後に循環障害を来し、肝移植に至った1例 尾形哲 福本 巧、高橋応典、富永正寛、岩崎 武、楠 信也、木戸正浩、具 英成

[図書] (計0件)

[その他] なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾形 哲 (OGATA SATOSHI)
神戸大学・医学研究科・医学研究員
研究者番号：40444583

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者