

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 1 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591552

研究課題名（和文） 中肝静脈分枝の還流と領域の肝萎縮・肝再生

研究課題名（英文） The anatomy of the middle hepatic vein and postoperative changes in residual livers

研究代表者

浦田 浩一（URATA KOICHI）

信州大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70324267

研究成果の概要（和文）：生体肝移植ドナー手術の安全性の観点から、中肝静脈分枝の温存や切断が灌流領域の肝再生・萎縮に与える影響を、造影 CT から得られる 3D 画像から解析・評価した。中肝静脈分枝で還流される領域が右葉の 50% を越える症例は 20% 存在した。太い肝静脈間に吻合が存在する場合や、静脈鬱血時に門脈枝で逆流が生じる場合もあり、詳細を解析中である。ドナーにおける右葉摘出の限界とレシピエントにおける肝静脈再建の指標を算出できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：From a viewpoint of the safety of a donor hepatectomy in the living-donor liver transplantation (LDLT), the influence of preservation and/or cutting the branches of middle-hepatic-veins on liver regeneration/atrophy was analyzed from 3D-CT imaging. The liver volume which back from the middle-hepatic-veins exceeded 50% of right lobe in 20% of the LDLT donors. In some donors with the shunts existing between the hepatic venous trunks, or in the donors in whom portal return occurring at the time of a venous congestion, the hepatic regeneration and atrophy have been under analyzing. From these evaluations, it is thought that the limitation of right hepatectomy in the donor and the index of hepatic-veins reconstruction during the recipient operation will be established.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,900,000	870,000	3770,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,900,000	1,170,000	5,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線学

キーワード：画像診断学（含放射線診断学）

1. 研究開始当初の背景

(1) 本邦では、脳死法律の整備後も肝移植が少なく、肝移植医植施設医師として、ド

ナーの安全性の観点から、左葉移植を中心に成人間の生体肝移植を経験し（Kawasaki S, Makuuchi M, et al: Living related liver transplantation in adults. Ann Surg 227:

269-274, 1998), 尾状葉付左葉移植 (Miyagawa S, Hashikura Y, Urata K, et al.: Concomitant caudate lobe resection as an option for donor hepatectomy in adult living related liver transplantation. Transplantation. 66(5):661-3, 1998.), 自己肝温存補助肝移植 (Ikegami T, Kawasaki S, Ohno Y, Urata K, et al. Temporary auxiliary liver transplantation from a living donor to an adult recipient with familial amyloid polyneuropathy. Transplantation. 73(4):628-30, 2002) やドミノ肝移植などの術式の確立に貢献してきた。特に 1995 年に研究代表者が報告した「肝移植のための成人および小児は依然として生体肝移植を進められている。生体肝移植ドナーの安全性の観点から、当初ドナーでは肝左葉切除が中心に行われたが、肝不全患者への過小肝グラフト移植の回避のため、ドナーから肝右葉を摘出し移植することも多くなり、ドナーの危険性も増大した。一部の施設ではドナーの死亡例まで生じている。海外においても、過小グラフトやドナー合併症の問題から生体肝移植症例数が増加しておらず、脳死ドナーと合わせても慢性的なドナーの不足が続いている。

(2) 生体肝移植における臨床的要点は、「ドナー手術の絶対的な安全性の確保」と「レシピエントにおける、必要十分な機能を有する肝グラフトの移植」である。研究代表者は「移児の標準肝容積」の計算式 (Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al.: Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. Hepatology 21: 1317-1321, 1995) は、英文論文での引用回数は 380 を越えており、多くの移植施設で用いられている。同論文を元に、移植患者が必要とする移植肝容積が標準の 30-40% であることもほぼ明らかとなってきたが、レシピエントに不十分な機能の肝グラフトが移植された場合には、肝不全や術後合併症が生じる、いわゆる「過小グラフト」となり、術後の生存率が低下することも示唆されている (Kiuchi T, Tanaka K, et al. Small-for-size graft in living donor liver transplantation: how far should we go? Liver Transpl. 2003 Sep;9(9):S29-35.). 生体肝移植においては、ドナーとレシピエントが同じ体格であったり、ドナーの体格が小さかったりする場合、切除できる肝葉の限界があり、肝左葉グラフトでは「過小グラフト」になる可能性があり、生体移植を断念するか、右葉移植の可能性を検討することも多い。しかし、右葉を用いた生体肝移植では、ドナー残肝の機能温存と安全性の確保が必須であり、またレシピエントに移

植する肝グラフトの機能温存も重要な鍵である。

(3) 中肝静脈分枝還流領域の経時的な変化については、詳細の報告はなく、同静脈枝の温存や切断が灌流領域の肝再生・萎縮に与える影響の評価が待たれている。一方、最近の MDCT や MR を中心とした画像検査では詳細化と多次元化が進み、電子化された画像データは多くの情報を含んでいる。有用な情報をいかに系統的に効率よく抽出し臨床に生かすかが、待たれている。

(4) CT 画像から肝容積測定を臨床肝移植において豊富な経験を持つ研究代表者は、近年、血管支配・還流領域の肝容積を MDCT から 3D 画像上で計算できるコンピュータソフトの開発 (日立メディコ社) にも参画してきた (浦田浩一, 宮川眞一: 生体肝移植ドナーの肝容積測定 Region-Growing 法の注意点 INNERVISION 19: 42, 2004. Region Growing 法を用いた肝容積の測定 - 測定精度と注意点 - 浦田浩一, 宮川眞一: デジタルメディスン社 肝シミュレーション. 基礎とその応用 88-97, 2005.). 開発段階での同ソフトの動作確認をほぼ取得している状況にある。また、代表研究者は、当施設の移植外科医として、250 例を超える生体肝移植ドナーとレシピエントの MDCT 検査データにおいて、肝移植中肝静脈分枝の還流領域の解剖と、離断・温存された分枝還流領域の肝萎縮や肝再生の経時的変化を解析できる立場にもある。

2. 研究の目的

本研究においては、当移植施設で既に行われた 250 例以上の生体肝移植症例及び今後行われる症例において、ドナー MDCT 検査や Angio-CT 検査、また移植後の患者の MDCT 検査から、中肝静脈分枝還流領域の容積解析を行い、離断・温存された同静脈分枝の還流領域が肝切除後や肝移植後にどのように萎縮・肝再生するかを経時的に評価することで、肝右葉、肝左葉を用いた生体肝移植における安全な静脈再建の指標を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

2011年4月までに当科で施行された279例の生体肝移植のうち、2005年1月以前で、術前に当院で腹部の造影MDCTまたはAngio-CTを行っているドナー100例、術前・術後に造影CT検査を施行したレシピエント100例を対象とする。

全肝摘出を行った肝移植患者を対象に全肝の門脈、肝静脈容積、肝容積を3次元肝容積解析ソフト (「Organ Volume Analysis」日立メディコ社) を用いて測定し、摘出肝重量と比較することで、同ソフトでの肝容積測定の精度誤差を再確認する。従来法 (マニユ

アルトレース法)との測定誤差の精度も比較検討する。

過去に蓄積している前記の造影MDCTの電子化情報から3次元肝容積解析ソフトを用いて解析し、ドナー・レシピエントの門脈・肝静脈の破格を含めた解剖(肝静脈枝間のコミュニケーターも含む)を描出、門脈枝支配領域の肝容積、肝静脈枝支配領域の肝容積を解析する。ドナー肝切除における、中肝静脈に合流する肝前区域枝(V5, V8)とその温存・切除とドナー肝切除後の肉眼所見・臨床での区域容積の変化の解析を行う。

撮影された造影CTの条件によっては、血管や肝実質の抽出に苦勞し数時間以上を要する場合があると考えられる。同測定法におけるCT造影条件等の測定上の問題点を明らかにする。

4. 研究成果

中肝静脈分枝で還流される領域が右葉の50%を越える症例は20%存在した。中肝静脈分枝で還流される領域が右葉の50%を超えるドナーであっても、術中には、同静脈根部でクランプを行った場合に静脈枝間の吻合存在する場合や、同領域の門脈枝で逆流が生じ、領域の鬱血を生じる場合があり、術前検査では評価は困難であった。同ドナーにおける肝再生・肝萎縮の変化を外来観察中に造影CT検査を行うことで評価を進めている。

しかしながら、撮影条件によっては、静脈の解析が困難な場合や、繰り返し造影剤を投与することに対する倫理的問題も生じている。当院放射線科と協議を重ね、同ソフトで解析に適したMDCT造影条件を確立し、さらなるデータの積み重ねについては、当検査(造影剤使用)のドナーへのインフォームドコンセントも含め検討中である。その上で、肝葉容積の変化を統計的に分析しドナーにおける右葉摘出の限界とレシピエントにおける肝静脈再建の指標を算出する。

国内外の肝移植関連学会におけるの発表予定であり、論文の作成中である。

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10件)

①Ohno Y, Urata K, et al. Temporary Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation Using a Small Graft for Familial Amyloid Polyneuropathy. Am J Transplant (in press), 2012, 査読有

②Ohno Y, Urata K, et al. A New procedure for temporary auxiliary partial liver transplantation using living donor graft for patients with familial amyloid polyneuropathy. Liver Transpl 23: 608-611, 2012, 査読有

③Masuda Y, Urata K, et al. Clinicopathological features of hepatitis C virus disease after living donor liver transplantation: relationship with in situ hybridisation data. Pathology 43:156-160, 2011, 査読有

④Masuda Y, Urata K, et al. Noncompliance with Medications in Pediatric Patients after Living-Donor Liver Transplantation. Transplant Proc 42: 4191-4192, 2010, 査読有

⑤池上俊彦, 浦田浩一. 生体肝移植における吻合法. 外科治療, 102:201-210, 2010, 査読有

⑥増田雄一, 浦田浩一. Mycophenolate mofetil 投与時のtherapeutic drug monitoring 生体肝移植後に繰り返し発症した急性拒絶反応の治療において有用であった1例. 移植, 45:376-380, 2010, 査読有

⑦古畑貞彦, 浦田浩一. 術後の深部静脈/肺動脈血栓症の発生防止の取り組み 術中下腿ポンプの使用導入と効果. 手術医学, 31:370-372, 2010, 査読有

⑧Ikegami T, Urata K, et al. Prognosis of Adult Patients Transplanted with Liver Grafts < 35% of Their Standard Liver Volume. Liver Transplantation 15:622-1630, 2009, 査読有

⑨Uchikawa Y, Urata K, et al. Administration of Dalteparin Based on the Activated Clotting Time for Prophylaxis of Hepatic Vessel Thrombosis in Living Donor Liver Transplantation. Transplant Proc 41:3784-3790, 2009, 査読有

⑩増田雄一, 浦田浩一. 生体肝移植後 azithromycin と tacrolimus の薬物相互作用が疑われた1例. 移植, 44:461-465, 2009, 査読有

〔学会発表〕(計36件)

(1)Mita A, Urata K. De novo malignancies following living donor liver transplantation for adults. 21st International Congress of IASGO, 2011.11.10. Tokyo

(2)Mita A, Urata K. Portal vein complications in living donor liver transplantation. 21st International Congress of IASGO, 2011.11.10. Tokyo

(3)大野康成, 浦田浩一. 小児期肝疾患に対し肝移植を施行した症例の長期成績. 第19

- 回JDDW 2011, 2011/10/21. 福岡
- (4) 三田篤義, 浦田浩一. 生体肝移植の晩期合併症に対する治療の検討. 第47回日本移植学会, 2011. 10. 5. 仙台
- (5) 池上俊彦, 浦田浩一. 脳死肝移植における内科医と外科医との連携. 第47回日本移植学会, 2011. 10. 5. 仙台
- (6) 山本高照, 浦田浩一. 移植後の鼠径ヘルニアの2例. 第9回日本ヘルニア学会, 2011. 8. 1. 福岡
- (7) 大野康成, 浦田浩一. 肝移植術後タリムス持続静注から徐放製剤への切替の検討. 第29回肝移植研究会, 2011. 7. 22. 仙台
- (8) 池上俊彦, 浦田浩一. 脳死肝移植の体制強化に向けて-脳死肝移植の問題点-. 第29回肝移植研究会, 2011. 7. 22. 仙台
- (9) 三田篤義, 浦田浩一. 生体肝移植後の胆管吻合部狭窄に対する非手術的治療の長期成績. 第29回肝移植研究会, 2011. 7. 22. 仙台
- (10) 大野康成, 浦田浩一. 家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)に対する同所性補助肝移植(APOLT)の治療経験. 第66回日本消化器外科学会総会, 2011. 7. 14. 名古屋
- (11) 山本高照, 浦田浩一. 術中肝動脈内膜剥離を来した生体肝移植患者2例の予後. 第66回日本消化器外科学会総会, 2011. 7. 14. 名古屋
- (12) 池上俊彦, 浦田浩一. 肝移植後の長期成績とグラフト喪失の原因の検討. 第66回日本消化器外科学会総会, 2011. 7. 14. 名古屋
- (13) Mita A, Urata K. Portal Vein Complications after Living Donor Liver Transplantation. American Transplant Congress 2011, 2011. 5. 5. Philadelphia
- (14) Ohno Y, Urata K. Temporary Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation (APOLT) Using a Small Volume Liver Graft for Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP). American Transplant Congress 2011, 2011. 5. 5. Philadelphia
- (15) 三田篤義, 浦田浩一. 生体ドナー適応評価における検査法の検討. 第46回日本移植学会, 2010. 10. 21. 京都
- (16) 大野康成, 浦田浩一. 代謝性肝疾患に対する同所性補助肝移植(APOLT)の長期成績と問題点. JDDW2010, 2010. 10. 14. 横浜
- (17) 三田篤義, 浦田浩一. 生体肝移植後の門脈血栓症についての検討. JDDW2010, 2010. 10. 14. 横浜
- (18) Mita A, Urata K. Re-evaluation of our donor exclusion criteria for living donor liver transplantation. XIII International Congress of The Transplantation Society 2010. 8. 17. Vancouver
- (19) Masuda Y, Urata K. Pediatric patients with noncompliance to medications after living donor liver transplantation. XXIII International Congress of The Transplantation Society, 2010. 8. 17. Vancouver
- (20) 大野康成, 浦田浩一. 肝移植後のHBVワクチンの有用性. 第28回日本肝移植研究会, 2010. 7. 2. 広島
- (21) 池上俊彦, 浦田浩一. 容積の小さなグラフトを用いた生体肝移植患者の予後. 第28回日本肝移植研究会, 2010. 7. 2. 広島
- (22) 増田雄一, 浦田浩一. 原因不明劇症肝炎に対する生体肝移植術後長期経過症例の臨床病理学的検討. 第28回日本肝移植研究会, 2010. 7. 2. 広島
- (23) 三田篤義, 浦田浩一. 生体肝移植後の門脈血栓症. 第28回日本肝移植研究会, 2010. 7. 2. 広島
- (24) 三田篤義, 浦田浩一. 成人間生体肝移植後の胆道合併症 胆管空腸吻合と胆管胆管吻合の比較. 第22回日本肝胆膵外科学会, 2010. 5. 26. 仙台
- (25) 大野康成, 浦田浩一. 肝移植後のHBVの感染予防とその対策. HBV reactivation seminar in Shinshu, 2010. 5. 10. 松本
- (26) Mita A, Urata K. Long-term survival, complications and causes of death in living donor liver transplantation for adults. American Transplant Congress 2010, 2010. 5. 3. San Diego
- (27) 増田雄一, 浦田浩一. 小児生体肝移植後の免疫抑制剤服薬コンプライアンス低下症例の検討. 第110回日本外科学会, 2010. 4. 9. 名古屋
- (28) 浦田浩一, 池上俊彦. 当科における生体肝移植後の肝動脈血栓症の検討. 東日本周術期肝移植研究会, 2010. 3. 13. 東京
- (29) 増田雄一, 浦田浩一. 当科における成人生体肝移植後の真菌性肺炎の検討. 日本外科感染症学会, 2009. 12. 11. 宇部
- (30) 浦田浩一, 古畑貞彦. 術後の深部静脈/肺動脈血栓症の発生防止の取り組み 発生例と因子の検討. 日本手術医学学会, 2009. 10. 16. 東京
- (31) 古畑貞彦, 浦田浩一. 術後の深部静脈/肺動脈血栓症の発生防止の取り組み 下腿ポンプの術中からの使用導入と運用. 日本手術医学学会, 2009. 10. 16. 東京
- (32) 三田篤義, 浦田浩一. 小児生体肝移植後長期経過症例における留意点. 日本移植外科学会, 2009. 9. 18. 東京
- (33) 三田篤義, 浦田浩一. 成人生体肝移植の長期成績. 移植後5年以降の合併症と死因についての検討. 日本消化器外科学会, 200

9.7.17. 大阪

(34)大野康成, 浦田浩一. 小児肝移植の長期予後と問題点. 日本消化器外科学会, 200

9.7.17. 大阪

(35) 浦田浩一, 池上俊彦. 代謝性疾患に対する同所性補助肝移植 (APOLT) の成績と問題点. 日本消化器外科学会, 2009. 7. 16. 大阪

(36)小林聡, 浦田浩一. デイバート～肝細胞癌 切除かRFAか移植か 肝細胞癌に対する肝切除, 生体肝移植の治療成績. 日本肝胆膵外科学会, 2009. 6. 12. 名古屋

[その他]

ホームページアドレス

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-surgery/shinryo/isyoku/achievements/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

浦田 浩一 (URATA KOICHI)

信州大学・医学部附属病院・講師

研究者番号 : 70324267