

平成 21 年 5 月 10 日現在

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18390370

研究課題名（和文）

生体肝移植における過小グラフトの血行動態に関する臨床研究

研究課題名（英文）

Hepatic hemodynamics after living donor liver transplantation using left lobe graft

研究代表者

川崎 誠治(KAWASAKI SEIJI)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：80177667

研究成果の概要：

GV/SV比 40%以下のグラフトを含む左葉グラフトを用いた生体肝移植でも成績は良好であった（1年生存率 100%、5年生存率 94%）。左葉グラフト移植後に門脈血流量の著明な増加が認められた。また移植後門脈圧と移植後二週間の一日平均腹水量に相関が認められ、移植後の門脈圧が 25mmHg 以上の症例では大量の腹水が認められた。移植後門脈圧が 25mmHg では脾動脈結紮、脾摘などの門脈流量調節が必要と考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	10,600,000	0	10,600,000
2007年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2008年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
年度			
総計	15,600,000	1,500,000	17,100,000

研究分野：消化器外科学

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、左葉グラフト、門脈血流、腹水、生存率

1. 研究開始当初の背景

生体肝移植は末期肝硬変治療の一つとして確立されているが、成人例における左葉グラフトの移植成績が不良であることが報告され、世界的に右葉グラフトの使用が主流となっている。しかしながら右葉グラフトドナーの死亡例が欧米で報告され、倫理的面で問題がクローズアップされるようになった。ドナーの立場からは、左葉グラフトは右葉グラフトに比べて術後合併症も少なく、安全性が高いとされており、左葉グラフト使用の可能性を再検討するため本研究を計画した。

2. 研究の目的

生体肝移植において私どもの教室ではドナーの安全性を考慮し、一貫して左葉グラフトを用いている。左葉グラフトは右葉グラフトに比べ容積が小さく、移植後に過剰な門脈血流負荷がかかりグラフト障害の原因になるとする報告がある。しかしながらグラフトサイズの基準は明確なものではなく、左葉グラフトでも良好な成績が報告されている。左葉グラフトにおける移植前後での肝血行動態の変化に関する検討を行った。

3. 研究の方法

2004年1月から2009年3月までに行った生体肝移植42例のうち18歳以上の成人例31例を対象とした。グラフトは全例で尾状葉を含まない左葉グラフトを用い、グラフト容積(GV)の標準肝容積(SV)に対する比(GV/SV比)が30%以上を左葉グラフトの適応基準とした。原疾患はウイルス性肝硬変18例、PBC4例、非ウイルス性肝硬変3例、胆道閉鎖症2例、Alagille症候群、PSC、肝原発類上皮血管内皮腫、高シトルリン血症がそれぞれ1例であった。肝細胞性肝硬変21例中14例はHCC合併例であった。Child-Pugh分類class C18例、class B7例、class A6例であった。術式はドナーにて中肝静脈を含む左葉グラフトを摘出。必要であればバックテーブルで肝静脈形成を行い、レシピエントの肝静脈の形成後にグラフトの肝静脈と吻合した。ドナーの左門脈をレシピエントの左門脈と吻合した後に再灌流した。肝動脈吻合は顕微鏡下で行った。門脈血流の調節のために脾摘、門脈下大静脈シャント作成等は施行しなかった。血流測定:成人例20例においてトランジットタイム超音波血流計を用いた肝動脈、門脈血流測定を行った。ドナーでは肝離断開始前、レシピエントでは胆道再建前に血流を測定した。さらに移植前後で門脈圧を測定した。

4. 研究成果

肝血行動態の変化

GVは422±71g(range:280g-570g)、GV/SV比は39.0%±5.4%(range:26.1%-52.6%)であり、31例中20例でGV/SV比が40%以下であった。再灌流後の門脈血流量はドナーの門脈血流量より増加した。一方で肝動脈血流量には有意な変化は認められなかった。全肝血流量に対する門脈血流量の比率は移植後に92%と著明に上昇した。GV/SV比と100gグラフト重量当たりの門脈血流量に弱い負の相関が認められた。また移植後門脈圧と術後2週間の一日平均腹水量に正の相関が認められた。

術後グラフト機能の評価

移植2週間後にほとんどの症例で肝機能の回復が認められた。移植後の門脈圧が25mmHg以上の症例で大量の腹水が認められる傾向があった。術後2週間の腹腔ドレーンからの1日排液量の平均が1リットル以上認められた症例が12例あったが、最終的には全症例で腹水が減少し、ドレーン抜去可能となった。全例移植後に退院可能であった。1年生存率100%、5年生存率94%であった。

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)

- ① Konishi N, Ishizaki Y, Sugo H, Yoshimoto J, Miwa K, Kawasaki S. Impact of a left lobe graft without modulation of portal flow in adult-to-adult living donor liver. *Am J Transpl* 8;170-174, 2008
- ② Ishizaki Y, Kawasaki S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present and future). *J Gastroenterol* 43;18-26, 2008.
- ③ Omori S, Ishizaki Y, Sugo H, Yoshimoto J, Imamura H, Kawasaki S, Yamataka A. Direct measurement of hepatic blood flow during living donor liver transplantation in child. *J Pediatr Surg* (2009, in press)
- ④ 石崎陽一、川崎誠治. 左葉グラフトを用いた成人間生体肝移植における肝血行動態. *外科治療* 95;429-431, 2006
- ⑤ 石崎陽一、川崎誠治. 肝細胞癌に対する肝移植 腫瘍条件の検討. *外科* 68;431-436, 2006
- ⑥ 石崎陽一、川崎誠治. 転移性肝癌に対する肝移植. *Hepatic Transplantation* 4;2-5, 2006
- ⑦ 石崎陽一、川崎誠治. 肝炎ウイルス保持者に対する肝移植の現況と問題点. *日内誌* 97;99-107, 2008
- ⑧ 石崎陽一、川崎誠治. ドナー、レシピエント年齢とHCV陽性患者の肝移植成績. *肝胆膵* 56;523-532, 2008
- ⑨ 石崎陽一、川崎誠治. 肝臓癌に対する肝移植の現況と課題外科治療 99(3);311-17, 2008
- ⑩ 石崎陽一、川崎誠治. 尾状葉つき左葉グラフト(図説). *臨床外科* 63(12);1489-96, 2008

[学会発表] (計26件)

- ① Kawasaki S. Pros and cons: The patient with HCC and cirrhosis: resection, transplantation, or chemoembolization; indications and limitations: When to do what. The 16th World Congress of the International Association of Surgeons and Gastroenterologists. 2006, Madrid

- ② Kawasaki S. Symposium: New developments to increase the number of liver grafts for liver transplantation (II). Hemodynamics in living donor liver transplantation. The 16th World Congress of the International Association of Surgeons and Gastroenterologists. 2006, Madrid
- ③ Kawasaki S. Liver transplantation for HCC expanding Milan criteria: Liver transplantation for HCC beyond Milan criteria. The 3rd Japan-Korea Liver Symposium. 2006, Hyogo
- ④ Kawasaki S. Portal embolization-histopathological changes of the liver. International Symposium on hilar cholangiocarcinoma. Nagoya 2007.
- ⑤ Kawasaki S. Which graft? Living donor liver transplantation using left lobe graft. 1st APHPBA, Fukuoka 2007
- ⑥ Kawasaki S. Recent advance in transplantation: Live donor liver transplantation for HCV in Japan. 17th APASL Conference. Kyoto 2007
- ⑦ Ishizaki Y, Kawasaki S. Impact of a left lobe graft without modulation of portal flow on adult-to-adult living donor liver transplantation. International Society for Digestive Surgery (20th World Congress of ISDS), Rome 2006
- ⑧ 川崎誠治. 左葉グラフトを用いた生体肝移植. 兵庫肝不全肝移植研究会. 神戸 2006
- ⑨ 川崎誠治. 劇症肝炎をめぐる諸問題. 劇症肝炎における肝再生 -肝組織における増殖関連因子の発現動態の検討- 第32回日本急性肝不全研究会. 京都, 2006
- ⑩ 川崎誠治. 肝移植の手術手技. 左葉グラフト生体肝移植. 第13回外科フォーラム, 東京 2006
- ⑪ 川崎誠治. 肝疾患に対する外科治療 順天堂大学でのとりくみ. 第二回キノロン臨床外科検討会. 横浜 2006
- ⑫ 川崎誠治. 最先端の治療法とは 外科肝移植も含めて. 日本肝臓学会主催市民公開講座 東京 2006
- ⑬ 小西奈々美、石崎陽一、川崎誠治. 成人生体肝移植における左葉グラフト移植前後の肝血行動態と腹水量. 第18回門脈血行異常症に関する研究調査, 2006, 東京.
- ⑭ 小西奈々美、石崎陽一、水野智哉、中谷晃典、野村良平、森岡研介、吉本次郎、三輪 健、藤原典子、須郷広之、吉本次郎、川崎誠治. 肝移植と門脈圧亢進症. 成人間生体肝移植における左葉グラフト移植前後の肝血行動態と腹水量の変動に関する検討. 第106回日本外科学会, 東京, 2006
- ⑮ 川崎誠治. C型肝炎に対する肝移植. 第6回東日本肝移植周術期研究会. 東京 2007
- ⑯ 川崎誠治. 生体肝移植 順天堂大学でのとりくみを中心に. 第二回いわて肝移植適応研究会. 盛岡 2007
- ⑰ 川崎誠治. 肝がん 肝がんになった場合の対処療法: 外科的治療. 順天堂大学第20回都民公開講座 東京 2007
- ⑱ 川崎誠治. 肝移植の現状. 蕨・戸田医師会学術講演. 戸田 2007
- ⑲ 石崎陽一、板谷光慶、藤原典子、須郷広之、吉本次郎、三輪 健、川崎誠治. 左葉グラフトを用いた成人間生体肝移植における肝血行動態. 第107回日本外科学会, 2007, 大阪
- ⑳ 川崎誠治. 特別講演. 肝移植の現状. 大宮医師会. 大宮 2008
- ㉑ 川崎誠治. 教育ビデオシンポジウム. 生体肝移植の歴史. 山形 2008
- ㉒ 川崎誠治. 基調発言. ワークショップ 肝不全における臨床と研究の新展開. 第44回日本肝臓学会総会. 松山 2008
- ㉓ 川崎誠治. 原発性肝悪性腫瘍の治療方針. 平成20年度前期日本消化器外科学会教育講演. 札幌 2008
- ㉔ 石崎陽一、川崎誠治. 左葉グラフトを用いた成人間生体肝移植における門脈血流量調節の必要性. 第20回門脈血行異常症に関する調査研究, 2008, 東京
- ㉕ 小西奈々美、石崎陽一、杉山裕之、野村良平、森岡研介、吉本次郎、三輪 健、藤原典子、須郷広之、吉本次郎、川崎誠治. パネルディスカッション 肝移植と門脈圧亢進症. 成人間生体肝移植における肝血行動態. 第15回日本門脈圧亢進症学会総会、福岡、2008
- ㉖ 川崎誠治. 肝切除と肝移植. 順天堂大学での取り組み. 第8回和歌山外科治療研究会. 和歌山 2009

[その他]
ホームページ
<http://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kts/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川崎 誠治 (KAWASAKI SEIJI)

順天堂大学医学部、肝胆膵外科、教授

研究者番号 80177667

(2) 研究分担者

石崎 陽一 (ISHIZAKI YOICHI)

順天堂大学医学部、肝胆膵外科、前任準教授

研究者番号 : 20260490

(3) 連携研究者