

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25年3月31日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22790526

研究課題名（和文） 生体肝移植における移植肝機能不良，肝再生不良機序の解析

研究課題名（英文） Establishing treatment strategy for living donor liver transplantation based on the analysis of mechanism of small-for-size syndrome

研究代表者

椋田 祐三 (UMEDA YUZO)

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号：10573735

研究成果の概要（和文）：【目的】生体肝移植における移植肝機能不良、特に過小グラフトに起因する過小 Graft 症候群の病態メカニズムを解析し、臨床応用可能な機能予後予測モデルの確立を目指した。【方法】平成24年末までに累計262症例の生体肝移植を施行し、臨床病理学的に解析を行った。【結果】多変量解析での短期予後不良因子は Recipient 重症度、過小 Graft、Donor 高年齢であった。しかし現実には各因子の連続変数については症例間で Cut-Off の乖離があり、そのことが治療法個別化への課題であった。Decision-tree analysis を踏まえたリスクモデルで、Recipient 重症度に応じた適性 Donor 年齢、Graft 容積の Cut-off 算出、ならびに Portal modulation 適応の選別が可能となり、移植予後の層別化が可能であった。適正な Portal modulation 介入により Graft 体重比の下限は 0.65% まで見込めた。更に脾動脈塞栓による Portal modulation によって、グラフト再生に相関する Graft 機能回復傾向を認めた。GSA 核医学検査・CT volumetry による定量的肝機能評価とリンクした臨床検体解析において、過小 Graft 症候群における Graft 障害機序は、portal inflow compliance の破綻に起因する微小循環障害と虚血再灌流障害による Graft 機能低下と肝再生シグナル停滞に起因する肝再生障害と規定された。移植肝再生シグナルの評価では、高齢 Donor における移植肝 STAT3/AKT シグナルの発現低下を認め、また肝再生因子については、従来の HGF に加え、血清 leptin に肝再生と正相関を認めた他、Thrombopoietin, G-CSF, Follistatin といった種々の増殖因子の関与が示された。このことより脾動脈塞栓における Portal modulation は、直接的減圧のみならず脾臓由来の肝再生因子に介入することで Graft 保護作用に寄与している可能性も示唆された。【結語】患者重症度、術前状態に応じた至適 Donor/Graft の選別、Portal modulation 介入といった症例個々の治療戦略の策定が、移植予後向上への要諦である。

研究成果の概要（英文）：

Background: Graft size is one of the critical factors affecting the prognosis of living donor liver transplantation (LDLT), and the occurrence of small-for-size syndrome (SFSS) is a main concern for clinicians. Many centers require the absence of pre-transplant risk factors and a minimal graft size for the prevention of SFSS. The aim of this study is to determine the perioperative risk factors for SFSS and post-transplant mortality. Patients and Methods: We retrospectively analyzed 262 consecutive adult LDLT cases. Results: In a multivariate analysis, the perioperative risk factors were a donor age \geq 56 years-old and MELD score \geq 25. A cut-off value of 0.65% for GW/RBW didn't have a significant impact on post-transplant graft function, because of the efficacious portal decompression. The occurrence of SFSS and hospital death depend upon the specific combination of graft size, donor age, and MELD. The decision tree analysis for hospital mortality revealed that the value of any one risk factor affected the cut-off values for the other risk factors. Serum levels of various growth factors associated with the proliferation of resident hepatocytes and hepatocyte progenitor cells, the differentiation of hematopoietic stem cells into hepatocyte, and angiogenesis fluctuate after hepatectomy. Especially, associations of serum levels of leptin and HGF with liver regeneration are revealed.

Conclusions: The minimum GW/RBW could be safely lowered to 0.65% with adequate portal modulation. Early graft function and hospital mortality were determined not only by graft size, but also by donor age and recipient status. Donor age and graft size should be matched to the recipient status when possible, and when not possible, portal modulation should be considered.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：消化器外科、臓器移植

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：生体肝移植、肝再生、過小グラフト、small-for-size 症候群

1. 研究開始当初の背景

本邦で生体肝移植が始まってから20年が経過した。臓器移植法の改正とともに脳死移植の増加が期待される中、慢性的な脳死ドナー不足、海外での渡航移植制限といった現実から、当面は生体肝移植に頼らざるを得ないのが現状である。また末期肝硬変患者は高度の門脈圧亢進症を背景にしており、生体肝移植手術においては術中大量出血、術後過剰門脈灌流によるグラフト組織障害といった手術リスク、またそれらに伴う医療費は甚大であり、手術リスクの選別と軽減を通して予後の改善を得ることは急務である。

2. 研究の目的

生体肝移植の手術リスク解析に加え、付随研究として肝移植の術後肝再生不良メカニズム・移植肝機能不良（なかでも Small-for-size syndrome）の病態を解明し、臨床応用可能な機能予後予測モデルの確立を目指した。

3. 研究の方法

生体肝移植症例、中でも過小 Graft, Small-for-size syndrome が問題となる成人移植症例を対象に下記の解析を行った。

(1) 移植肝血行動態、肝機能評価と肝再生評価：術後の Graft 血行動態について、移植後経時的に Doppler 超音波による移植肝の血行動態評価を行う。また術後2週目に、移植肝機能評価として、GSA シンチグラムによる定量的肝機能評価を行い、同時に MD-CT software による肝容積計算にて肝再生の評価を行う。

(2) 生体肝移植症例における血液・肝組織サンプルを用いての分子機構の解明：肝移植手術周術期に採集した血液サンプルを用いて、肝再生因子として multiplex cytokine array system を用いてサイトカインを測定するとともに、肝組織サンプルより肝再生シグナル伝達物質 (JAK/STAT-III, PDK-1/AKT, MAPK, NF- κ B) の発現を評価する。

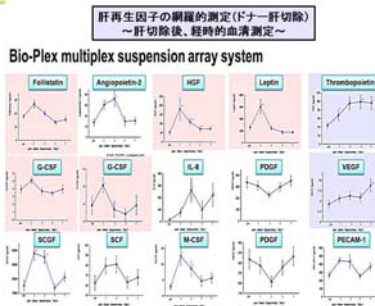
(3) 生体肝移植予後予測モデルの樹立

臨床病理学的諸因子を踏まえた統計解析による予後不良因子の抽出と、治療予後向上に向けた個別化医療への先鞭を着ける“予後予測モデル”を樹立する。

4. 研究成果

(1) 過小 Graft 症候群における Graft 障害機序は、portal inflow compliance の破綻に起因する微小循環障害と虚血再灌流障害による Graft 機能低下と肝再生シグナル停滞に起因する肝再生障害と規定された。また肝再生因子については、従来の HGF に加え、血清 leptin に肝再生と正相関を認めた他、Thrombopoietin, G-CSF, Follistatin といった種々の増殖因子の関与が示された (図 1)。

図 1 肝切除・移植肝における肝再生シグナル解析システム



また移植肝再生シグナルの評価では、過小 Graft において移植肝 STAT3/AKT シグナルの発現低下を認めた。

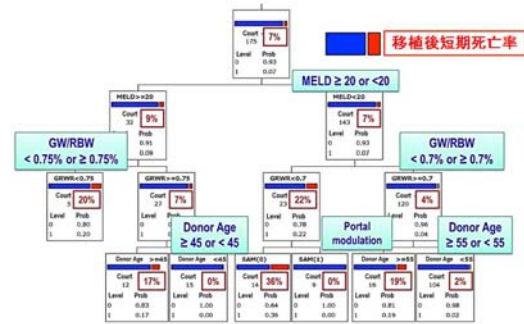
図 2 肝切除・移植肝における肝再生シグナル解析システム



(2) 多変量解析での抽出した短期予後不良因子を基に Decision-tree analysis を踏ま

えたリスクモデルを作成し移植予後の層別化が可能となった (図 3)。

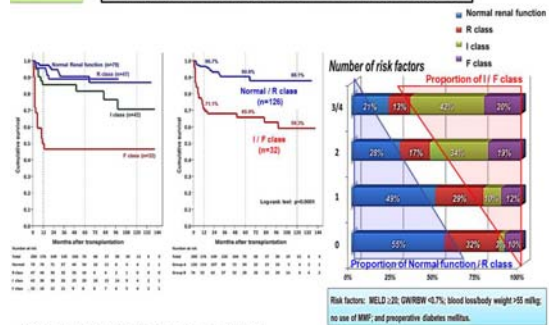
図 3 Decision-tree-analysisによる生体肝移植予後予測



Y. Umeda, "Liver Transplantation", ISBN: 978-953-51-0015-7, 2011

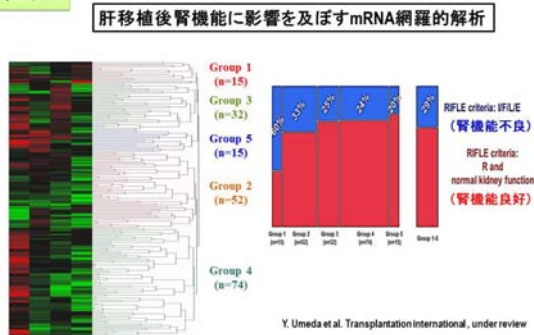
これら研究成果を雑誌論文・英語図書に報告した他、Subgroup 解析結果を現在論文投稿中である。更に、今後の展望を見据えた付随研究において、移植後腎機能障害が急性期・慢性期予後不良因子となることに着目し、腎機能発生についての予測モデルを作成し (図 4)、肝移植後腎機能に影響を及ぼす Biomarker 探索を開始しており、次世代の個別化手術戦略に向けて研究に着手している (図 5)。

図 4 生体肝移植後の急性腎障害のRisk, 予後解析



Y. Umeda et al. Transplantation International, under review

図5



今回の研究で、移植後肝機能不良のメカニズムが解明され、実地臨床で有用な機能予後予測システムを通して、治療予後改善のみならず Cost benefit にも十分に寄与し、誌上発表、Text book 執筆により海外への情報発信に結実した。今後の本邦の肝移植医療の更なる発展を期待できることから、本医学研究の意義は極めて深いと考えられる。

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9件)

1. Utsumi M, Umeda Y, et al. (他11名、2番目): Risk factors for acute renal injury in living donor liver transplantation: evaluation of the RIFLE criteria. *Transplant International*. 2013 in press. (査読あり)
2. Takaki A, Umeda Y, et al. (他16名、6番目) : Which patients respond best to hepatitis B vaccination after a hepatitis B virus-related liver transplantation? *J Gastroenterol*. 2013 Feb 23. [Epub ahead of print] (査読あり)
3. Sadamori H, Umeda Y, et al. (他7名、

4番目): New Surgical Approach to Large Splenorenal Shunt in Living Donor Liver Transplantation: Diversion of SMV and SPV Blood Flow. *J Gastrointest Surg*. 2012 [Epub ahead of print] (査読あり)

4. Yagi T, Umeda Y, et al. (他8名、3番目): Surgical rationalization of living donor liver transplantation by abolition of hepatic artery reconstruction under a fixed microscope. *Clin Transplantation*. 2012 [Epub ahead of print] (査読あり)
5. Sadamori H, Yagi T, Umeda Y, et al. (他7名、4番目): Bloodless Donor Hepatectomy in Living Donor Liver Transplantation: Counterclockwise Liver Rotation and Early Hanging Maneuver. *J Gastrointest Surg*. 2012 May 10. (査読あり)
6. Yoshida R, Umeda Y, Fujiwara T, et al. (他13名、6番目): Branched-chain amino acid-enriched nutrients improve nutritional and metabolic abnormalities in the early post-transplant period after living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Jul;19(4):438-48. (査読あり)
7. Umeda Y, Matsuda H, Sadamori H, Yagi T, Fujiwara T, et al. (他2名、1番目): Leukoencephalopathy syndrome after living-donor liver transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2011 Apr;9(2):139-44. (査読あり)
8. Umeda Y, Sadamori H, Fujiwara T. (他3名、1番目): A prognostic model and treatment strategy for intrahepatic

recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. World J Surg. 2011 Jan;35(1):170-7. (査読あり)

9. Matsuda H, Sadamori H, Umeda Y, et al. (他 6 名、4 番目): Aggressive combined resection of hepatic inferior vena cava, with replacement by a ringed expanded polytetrafluoroethylene graft, in living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010 Sep;17(5):719-24. (査読あり)

[学会発表] (計 12 件)

1. Nobuoka D, Umeda Y, et al: Safety and Feasibility of the Artificial Vascular Graft for Hepatic Outflow Reconstruction in Living Donor Liver Transplantation, 24th International Congress of The Transplantation Society, 2012/7/16, Germany
2. 榎田祐三: 改正臓器移植法後の脳死肝移植の現状と問題点、第 30 回日本肝移植研究会、2012/6/14、福岡
3. 榎田祐三: Small for size syndrome に対する治療戦略-Portal modulation の意義と発症 Risk を踏まえた治療個別化の可能性- 第 112 回日本外科学会定期学術集会、2012/4/12、千葉
4. Sadamori H, Umeda Y, et al: Immunohistochemical staining of liver graft with a monoclonal antibody against HCV-envelope 2 for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. 21st World Congress of the

International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, 2011/11/10, Tokyo

5. Sadamori H, Umeda Y, et al: Two comparative cases of fulminant hepatic failure caused by hemophagocytic lymphohistiocytosis of EB-virus infection- A pit fall of pediatric liver transplantation. 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, 2011/11/10, Tokyo
6. Yoshida K, Umeda Y, et al.: Living donor liver transplantation for Acute liver failure. The 12th Congress of the Asian Society of Transplantation. 2011/9/26, Seoul, Korea
7. Utsumi U, Umeda Y, et al: Impact of acute renal disease defined by RIFLE criteria in living donor liver transplantation. 15th Congress of the European Society for Organ Transplantation, 2011/9/6, United Kingdom
8. Umeda Y: Early graft function in living donor liver transplantation is not determined by graft size alone, but is determined by the correlation between graft size, donor age, and recipient status. 15th Congress of the European Society for Organ Transplantation, 2011/9/5, United Kingdom
9. 榎田祐三: 改正臓器移植法施行後の脳死肝移植における問題点、第 29 回日本肝移植研究会、2011/7/22, 仙台
10. 榎田祐三: 成人生体肝移植の短期成績と

予後向上に向けた取り組み、第72回日本臨床外科学会総会、2010/11/23、横浜

11. Yoshida R, Umeda Y, et al: Improvement of non-protein respiratory quotient using BCAA-enriched enteral nutrient in early period after living donor liver transplantation. 18th United European Gastroenterology Week, 2010/10/27, Barcelona, Spain
12. Umeda Y, et al: Effects of prophylactic splenic artery modulation on portal overperfusion and liver regeneration in small-for-size graft, The 8th Japan-Korea Transplantation Forum, 2010/10/20, Kyoto

[図書] (計2件)

1. Sadamori H, Umeda Y, et al. (他2名、2番目): “The modulation of portal venous hemodynamics in living donor liver transplantation”, Hemodynamics: Monitoring, Theory and Applications”, 2012, (ISBN978-1-62257-361-5, 査読あり)
2. Umeda Y, Yagi T, et al (他2名、1番目): Small-for-Size Syndrome After Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2011 (ISBN: 978-953-51-0015-7, 査読あり)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榎田 祐三 (UMEDA YUZO)

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号: 10573735

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

1. 永坂 岳司 (NAGASAKA TAKESHI)
岡山大学・岡山大学病院・助教
研究者番号: 30452569
2. 八木 孝仁 (YAGI TAKAHITO)
岡山大学・岡山大学病院・教授
研究者番号: 00304353
3. 貞森 裕 (SADAMORI HIROSHI)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号: 30362974