

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461968

研究課題名(和文) 本邦における分割肝移植医療の基盤整備に関する研究

研究課題名(英文) The analysis of deceased donor split liver transplantation in Japan

## 研究代表者

阪本 靖介 (Sakamoto, Seisuke)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・その他部局等・その他

研究者番号：00378689

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本邦における脳死分割ドナー基準としてドナー年齢では50歳未満、肝機能異常(AST/ALTが正常上限より3倍以内)、脂肪肝軽度以内が妥当であると考えられた。本邦における脳死分割レシピエント基準において再移植症例や最重症症例は避けるべきと考えられたが、脳死下臓器提供数が少ない本邦では、提案する基準を適用することは時期尚早であると思われた。

本邦で実施された分割肝手術手技は1例を除き全例において対外分割方法がとられていたが、この方法がレシピエント術後合併症、特に胆管合併症の発症増加につながった可能性がある。今後、いかに手術合併症を減らすことが分割肝移植を本邦に根付かせるための課題と言える結果であった。

研究成果の概要(英文)：According to the analysis of deceased donor split liver transplantation (SLT), including 36 cases undergoing the operation by the end of 2014, the outcome was satisfactory and compatible with the previously published data. However, the incidence of surgical complications was relatively high, and those complications tended to occur in the patients receiving right-sided split grafts. In terms of the donor criteria for SLT, it would be suitable to use the Western countries' criteria, including donor age (younger than 50 years), liver function tests (within 3 times of the upper normal limits), and less than mild steatosis. Critically-ill patients and retransplant patients have to be avoided as SLT recipient candidates, although it would not be possible to be applied at present owing to the shortage of deceased donor organs. The splitting procedure may be reconsidered to prevent surgical complications and in-situ splitting procedure may be favorable instead of ex-vivo splitting procedure.

研究分野：移植外科学

キーワード：脳死臓器提供 分割肝移植 ドナー レシピエント

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 欧米では生体肝ドナー依存を減らすためにも、積極的に分割肝移植が適応されてきた。現在の分割肝移植は欧州では全肝移植数の約7%で、米国では8%で実施されており、慢性的臓器不足を解消する方法として確立されている。分割肝移植のドナー条件は年齢50歳以下、体重50kg以下、集中治療室滞在3日以内、冷保存時間6時間以内が好ましいとされている。レシピエント条件は多臓器移植・再移植・高度門脈圧亢進症等を除外するとされている。

(2) 本邦の肝移植は生体ドナーの肝臓を分割し摘出する生体肝移植が主体であり、欧米の脳死全肝移植と異なる。1997年の脳死法案施行後より2012年10月現在まで脳死肝移植は192例実施されている。また小児脳死肝移植は4例(13年間において)実施されたに過ぎない。法改正後、分割肝移植は10例実施されているが、このうち7例において当該施設にて分割肝移植を実施した。

## 2. 研究の目的

(1) 我が国の脳死臓器提供は、脳死判定・被虐待児の除外等、海外では類を見ないほど、様々な制約があり、施設毎の院内体制整備だけでは不十分であり、国全体の支援体制が必要である。脳死下分割肝移植においても脳死分割ドナーの適応基準、脳死分割レシピエントの適応基準が明らかではない。本邦で実施された10例の脳死分割肝移植症例また今後実施される分割肝移植症例、および海外の分割肝移植症例を検討し、本邦における分割肝移植のドナー・レシピエント基準を作成する。

(2) 本邦で主体である生体肝移植手術手技は、健常人をドナーとしており体内分割が実施されている。脳死肝移植における肝分割手技は、体外分割手技が主流のため、脳死分割肝移植手技を標準化し、分割肝移植のマニュアル

を作成し安定した脳死分割肝移植手技を明示する。

## 3. 研究の方法

(1) 欧米を含めた諸外国の分割ドナー・レシピエント適応基準の実施状況の調査および、本邦で実施された分割肝移植ドナーの移植前状態、レシピエントの臨床経過を調査し、集積した情報を解析し、本邦における脳死肝移植システムに適したドナー・レシピエント適応基準をマニュアル化し、脳死ドナーにおいて分割適応基準に合致したドナーでの分割肝移植を積極的に実施する。

(2) 海外における主要肝移植施設における分割肝移植手術手技を調査、また海外学会のヒト肝臓を用いたWet Labで実施・検討する。また本邦で実施された分割肝移植症例の手術手技を調査実施・検討する。集積した情報を解析し、分割肝移植の手術手技をマニュアル化し、提供施設・移植実施施設の分割肝移植に対する支援体制を構築する。

## 4. 研究成果

(1) 全国肝移植実施可能施設に分割肝移植に関するアンケート調査を行い、各施設の協力体制などの情報収集を日本肝移植研究会の協力のもと行ったが、施設会員127施設中55施設から回答があり、本邦における分割肝移植推進について賛成である施設が35施設、条件付き賛成が19施設と分割肝移植推進に向けて協力体制であることが判明した。

(2) 分割ドナー基準作成に向けて、諸外国におけるドナー基準の収集を行った。ドナー年齢では50歳未満、ICU滞在日数5日以内、肝機能異常(AST/ALTが正常上限より3倍以内)、脂肪肝軽度以内、血清Na値160mEq/L以内が標準的な基準として使用されていることが判明した。そこで、本邦にてすでに実施された脳死臓器提供ドナー症例(2010年8

月～2013年8月までに実施)について日本臓器移植ネットワークより詳細なデータを集積し、諸外国のドナー基準に照らし合わせたところ 121 例中 10 例 (8.3%) がドナー基準に合致する症例であったことが判明した。

(3) 本邦において2014年度末までに施行された分割肝移植レシピエント症例 36 例の予後調査を実施した。成人脳死ドナー全肝ではグラフトとして大きすぎるために減量を要する、特に小児レシピエントが第一候補者の場合に施行されていたが、外側区域をグラフトとして使用した小児レシピエント症例における成績は短期グラフト生存率が 82.5%と良好である一方、その対側グラフトである拡大右葉を使用した成人症例では短期グラフト生存率は脳死全肝移植と比較して遜色がないものの (1年: 91.7%, 3年: 78.6%) 術後合併症、特に胆汁漏や胆管狭窄の発症頻度が高い傾向にあった。

(4) 2015年6月にオランダ・ライデン市にて European Society for Organ Transplantation の主催するヒト臓器を用いた分割肝移植手術手技トレーニング(Wet Lab)に参加し、諸外国の分割肝移植に精通する移植外科医より分割肝移植に関する講義および手術手技のレクチャーを受けた。この際に、分割肝移植手術手技のノウハウを習得することが可能であった。

(5) 本邦における脳死分割ドナー適応基準としてドナー年齢では 50 歳未満、肝機能異常 (AST/ALT が正常上限より 3 倍以内)、脂肪肝軽度以内が妥当であると考えられた。

(6) 本邦における脳死分割レシピエントの適応基準作成において、再移植症例や最重症症例は避けるべきと考えられたが、脳死下臓器提供数が少ない現状の中で、提案する基準を適用することは時期尚早であると思われる。

(7) 本邦で実施された分割肝手術手技は 1 例を除き全例において対外分割方法がとられていたが、この方法を選択していることがレ

シピエント術後合併症、特に胆汁漏や胆管狭窄の発症増加につながった可能性がある。今後、いかに手術合併症、特に胆管合併症を減らすことが分割肝移植を本邦に根付かせるための課題と言える結果であった。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

Seisuke Sakamoto, Mureo Kasahara, Yasuhiro Ogura, Yukihiro Inomata, Shinji Uemoto Current status of deceased donor split liver transplantation in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 査読有、2015; 22: 837-845. doi: 10.1002/jhbp.292.

Sakamoto S, Egawa H, Kasahara M. Technical considerations of living donor hepatectomy of segment 2 grafts for infants. Surgery. 査読有、2014; 156: 1232-1237. doi:10.1016/j.surg.2014.05.003.

阪本靖介、笠原群生 . 肝臓提供時の分割肝の適応と方法 . 今日の移植 . 査読無、2014; 27: 107-111.

阪本靖介、笠原群生 . 本邦における小児脳死肝移植の課題と展望 . 今日の移植 . 査読無、2014; 27: 201-205.

Sakamoto S, Kasahara M. Impact of the current organ allocation system for deceased donor liver transplantation on the outcomes of pediatric recipients: a single center experience in Japan. Pediatr Surg Int. 査読有、2013; 29: 1109-1114. doi:10.1007/s00383-013-3381-x.

阪本靖介、笠原群生 . 2 度の臓器搬送を要し冷阻血時間が長時間となった脳死肝移植の 1 例 . 移植 . 査読有、2013; 48: 259-264.

[学会発表](計6件)

Seisuke Sakamoto Initial experience of deceased donor split liver transplantation in Japan. 14<sup>th</sup> Congress of the Asian Society of

Transplantation. 2015/8/24, Singapore

阪本靖介 本邦における分割肝移植の現状と展望 . 第 51 回日本肝臓学会総会 . 2015/5/21, 熊本

阪本靖介 本邦における分割肝移植症例の検討 . 第 33 回日本肝移植研究会 . 2015/5/28, 神戸

阪本靖介 小児脳死肝移植の課題と展望 . 第 49 回日本移植学会総会 . 2013/9/6, 京都

阪本靖介 当院における脳死肝移植登録症例の検討 . 第 50 回日本小児外科学会学術集会 . 2013/5/30, 東京

阪本靖介 分割肝移植症例の検討 . 第 31 回日本肝移植研究会 . 2013/7/4, 熊本

〔図書〕(計 1 件)

阪本靖介、笠原群生 Medical View、脳死からの臓器摘出 (スタンダード小児外科手術) 2013, 342-346.

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

阪本 靖介 ( Sakamoto, Seisuke )  
国立成育医療研究センター  
臓器移植センター・副センター長  
研究者番号 : 0 0 3 7 8 6 8 9

### (2)研究分担者

笠原 群生 ( Kasahara, Mureo )  
国立成育医療研究センター  
臓器移植センター・センター長  
研究者番号 : 3 0 3 2 4 6 5 1

上本 伸二 ( Uemoto, Shinji )  
京都大学・医学研究科・教授  
研究者番号 : 4 0 2 5 2 4 4 9

猪股 裕紀洋 ( Yukihiro, Inomata )  
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授  
研究者番号 : 5 0 1 9 3 6 2 8

小倉 靖弘 ( Ogura, Yasuhiro )  
名古屋大学・医学部付属病院・准教授  
研究者番号 : 2 0 3 3 5 2 5 1