

## 論文の内容の要旨

論文題目 Perioperative and anesthetic management of cadaveric liver transplantation  
(脳死肝移植の麻酔および周術期管理に関する研究)

氏名 深澤 恭太

移植医学は、目覚ましい移植分野の研究の発展に支えられ、過去五十年に多くの進歩を遂げてきた。その進歩は、いまや内科的治療の及ばない末期の肝硬変患者の救命手段の一つとして確立されつつある。また、肝移植手術の安定した治療成績を背景として肝癌の治療など適用が拡大され、重要な手術手技の一つとなるに至った。その反面、周術期においては被移植者の合併症による死亡率が依然として高く、肝移植の大きな課題の一つである。なかでも移植に特有の問題である虚血再灌流障害や、被移植者と移植片のサイズ不適合に伴う肝移植片の機能予後の低下は、術中の循環動態や、ひいては術後の被移植者の生存率に大きく寄与する。肝移植手術中、最も危険度の高い瞬間は、門脈クランプ開放に伴う肝移植片の再灌流である。肝移植片の微小脈管内は、高濃度のカリウムを含む臓器保存液で満たされており、門脈鉗子の開放後、肝静脈から被移植者の体内に急速かつ大量に流入する。この肝移植片内に貯留した保存液は、低温かつ虚血に伴う乳酸の貯留で高度に酸性化しているため、流出した保存液が最初の臓器である心臓に到達すると、房室伝導を抑制し高度の徐脈を誘発し、心筋自体の収縮力も抑制し高度の低血圧に陥る。これらの門脈再灌流後の循環虚脱を門脈再灌流症候群と呼び、心停止を引き起こすなど重篤な合併症を伴うため麻酔管理上大変重要である。また多様な炎症性物質が被移植者の体内を循環することで、全身性炎症反応を引き起こし、肝移植片の予後や患者の生存率に大きな影響を与える。しかし、門脈再灌流後の循環動態や寄与因子については、まだ十分な研究がなされていない。そこで本研究では、移植片の条件と門脈再灌流後循環動態の分野にテーマを絞り、臨床的観点から移植片の予後規定因子を同定していくことを主眼にした研究を行った。まず研究1として、門脈再灌流症候群で大きな寄与因子となる臓器提供者と被移植者のサイズ不適合を規定する指標を脳死肝移植では初めて同定し、サイズ不適合が与える門脈再灌流症候群や移植片機能予後への影響の研究を行った。一般加法モデル及びスプライン平滑化法を用いて、移植片の生存率への非線形効

果を計測し過小及び過大症候群を臨床的に定義した。この定義に基づいて門脈再還流症候群へのサイズ不適合の影響を、2005年から2010年に米国で行われた全ての脳死全肝移植の被移植者（32,072症例）を対象として、後方視的に検討した。続いて研究2として、再灌流症候群頻度や致死率、そして重症度に寄与する因子を多変数回帰分析モデルを用いて分析を行った。マイアミ大学で1997年から2008年の間に行われた脳死肝移植1024症例を対象とし後方的に検討を行った。また患者を再灌流症候群の有無によって二群に分け、再灌流症候群の循環動態の回復及び肝移植片の予後への影響を調査した。研究3として、再還流症候群の抑制に最も効果があるとされるフラッシュの方法の違いによる再灌流症候群や肝移植片の予後への影響を検討した。まず対象患者をフラッシュ・還流方法により門脈血フラッシュ・前方還流法と晶質液フラッシュ・後方灌流法の二群に分けた。プロペンシティー法にて背景因子による影響を最小化したのち、ドナーと被移植者の背景因子、術中の輸血量、再灌流後の心停止の頻度、移植片の機能予後の相違を分析した。今回の研究を通して得た新しい知見は以下の通りである。

1. 加法モデルを用いたサイズ不適合移植の研究では、脳死肝移植での移植片の機能予後から、過少移植片症候群をBSAi値が78%以下、過大移植片症候群を、BSAi値が124%以上の移植片サイズと定義した。生体肝移植に比べサイズ不適合の許容範囲が狭い理由として、脳死肝移植においては、臓器提供者が持つ様々な併存する疾患や、脳死の際の血圧変動による障害、さらに運搬中の冷虚血などで移植片が受ける障害の程度が強いことなどが原因であると考察される。また移植片の生存期間は、新たに規定した過少移植片群と過大移植片群で有意に低くなっていた。術後の合併症を見ると、過少移植片群では、原発性移植片機能不全、門脈や肝動脈の血栓症、さらには再移植の頻度が有意に高くなっていた。過大移植片群では、生存率が移植後二百日以降に落ち込み、最終的には、3年後生存率は、過少移植片群と同じになっていた。これは今回の研究対象では、急性拒絶反応による再移植の時期に一致しており、また過大移植片群に急性拒絶反応が多いことから急性拒絶反応が一因と考察される。急性拒絶反応が過大移植片症候群に多い理由として、サイズの大きい移植片には脂肪肝が多く含ま

れている可能性があり、虚血再灌流障害を受けやすい可能性などが考えられる。BSAiは簡便かつ正確に臨床的サイズ不適合を規定する良い指標であることが、この研究で示された。

2. 虚血再灌流症候群に関する後方的検討では、虚血再灌流の頻度は31.6%、致死率0.3%であった。この結果から虚血再灌流症候群は高頻度ながら死に至ることは非常にまれであるといえる。また再灌流後の循環動態の変化には三つの特徴的な段階があることが新たに判明した。第一段階は虚血再灌流期で、再灌流直後の急激な循環虚脱が起こる時期である。この期間の循環虚脱の危険因子として、高齢の臓器提供者からの移植片と低い再灌流前の中心静脈圧を同定した。移植片の因子が移植再灌流の寄与因子として入っているのは、循環作動性炎症性物質の移植片からの放出が再灌流症候群の一因であるという基礎研究の結果を臨床的に裏付けていると考察される。第二段階のゆっくりとした循環動態の低下は、再灌流後に微小循環還流が、低圧系である門脈灌流では十分に得られず、温虚血が肝臓の一部で起こり、虚血障害の増悪のために循環作動性炎症性物質の放出が継続している可能性がある。第三段階は肝動脈の再灌流後であり、循環系の持続的な回復が虚血再灌流症候群の有無に関わらず認められた。低圧系である門脈再灌流により十分に灌流されず、温虚血が遷延していた移植片が、高圧系である肝動脈の開放によって、灌流されるようになったためと推測される。さらにこの研究では、移植片の危険度指数で表されるドナーの質とこの回復率が相関していることが示された。

3. 本研究で比較した二つのフラッシュ法の間では、再灌流後心停止の頻度、術後早期の移植片の生存率や原発性機能不全の頻度に大きな開きがあった。これは、晶質液フラッシュ・後方灌流法が、フラッシュの方法としてより効果的であることを意味している。またフラッシュが、移植片の予後に影響を及ぼすこと自体、移植コンチナムの各段階で、移植片内に蓄積した循環作動性炎症性物質が、移植片の予後に影響していることを間接的に示している。門脈血フラッシュ・前方還流法は、急激な出血が再灌流の直前に起こるため再灌流後心停止だけでなく、原発性移植片機能不全の増加につながっている可能性がある。この点、晶質液フラッシュ・後方灌流法は、循環変動が少ないため十分な量のフラッシュ液を使うことができ

る点で有利である。また再灌流前に移植片をより早くゆっくり復温することにより、肝臓内微小循環の血管抵抗の低下から、より効果的で均一な再灌流が可能になることや、肝内蛋白質分解酵素の活性が上昇し、移植片の代謝機能の回復に有利になると考えられる。その他、晶質液フラッシュ・後方灌流法では、フラッシュ液の粘調度が低く、微小循環の隅々まで還流しやすいことなども考えられる。

移植片の虚血再灌流障害を防ぎ、より機能の高い移植片を得ることが、現在の移植医療にとって緊急の課題である。今回の研究で、移植片の年齢が再灌流症候群の重症度に影響を与えていることや、移植片の危険度指数が、肝動脈再灌流後の循環動態の回復に影響を与えていることを同定した。これは、高齢の移植片からより多くの血管作動性の炎症性物質が放出され、再灌流に影響を与えており、さらに再還流後も、継続的に、肝臓から血管作動性の炎症性物質が放出されていることを示唆している。またフラッシュの方法の相違によって移植片の生存率に有意差が出たことは、移植片内の障害に起因する炎症性物質の産生が、周術期のみならず、長期的作用を持つ可能性を示している。これらの所見は、移植コンチナムのコンセプトを臨床的に示す結果であり、各段階での移植片の障害を最小限に抑えることで、より機能性の高い移植片を確保することにつながる。機能性の高い移植片は、移植後の移植片機能不全やその他の合併症を抑え、肝移植術後の集中治療室や病棟の滞在期間を短くできるため、大きな医療費削減を見込むことができる。またその分の移植片を他の移植待機患者に使用できる為、移植片の有効利用を促すことができる。今後慢性的な移植片の不足と移植の適応の拡大によって、移植待機患者がより一層増加し、移植片を有効に活用する工夫が強く求められるようになる。移植コンチナムの各段階における細やかな移植片のマネジメントが、これらの状況に重要な役目を果たすことが期待できる点で、今回の研究の大きな成果である。今後は、移植片の有効性を高めるために、各被移植者にあった移植片をどのように見つけていくかという” Adaptive allocation system”が重要になってくると考えられる。移植片と被移植者の相互作用をどのように数値化し、移植片の分配に生かしていくかが今後の課題である。今回の研究は、これらの将来の課題に対する礎となるものである。