

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 深澤 恭太

本研究は、肝移植の予後に重要な影響を与えると考えられる移植片と被移植者のサイズミスマッチを数量化し、臨床的に意義のある指標の開発、及び予後に大きな影響を与える門脈再灌流症候群の寄与因子を明らかにすることを目的とし、後方視的分析を行い、下記の結果を得ている。

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。
2. 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。

3. 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。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。

4. 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。一方、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。

以上、本論文は、今後臨床に応用可能な、脳死肝移植におけるサイズミスマッチの程度を規定する指標を初めて同定している。また再灌流症候群の程度および再灌流後の循環動態の回復が、移植コンチナムの様々な段階で、移植片が受ける障害の程度に影響されていることを示唆する所見を得ている。これらの所見は、今後の脳死肝移植の臨床予後の改善に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。