

論文の内容の要旨

論文題目 生体肝移植ドナーの安全性向上に関する研究

氏名 國土 貴嗣

生体肝移植は肝臓を提供するドナーの安全性を確保するために、肝臓の提供量はできるだけ小さくした方がよい一方、肝臓を移植されるレシピエントが生存するために必要な肝臓の容量を移植しなければならないという問題がある。この問題の解決の一つの方法としてレシピエントに必要な肝臓の容量を正確に計算することが挙げられる。従来その必要な肝臓容量の計算方法として標準肝容積 (Standard liver volume; SLV) という概念が用いられてきた。これまで健常人の肝容積を元に作成された計算式はいずれも体重を用いているが、肝不全の状態にあるレシピエントは多量の腹水や浮腫を合併していることが多く、体重に依存した SLV 計算式に基づいた必要肝容積の算出は、必要肝容積を過剰に算出してしまう可能性がある。しかしながら、腹水や浮腫を含めずに計算した方がよいのか、含めたまま計算した方がよいのかは明らかにされていない。

生体肝移植ドナーの安全性を向上するもう一つの方法として、術式の選択肢を広げることが挙げられる。肝臓は左右で左肝と右肝に大きく分けられ、従来はそのどちらかを移植する術式が行われてきた。しかしながら右肝は左肝に比べ大きく、特に 60%以上を右肝が占めるようなドナーでは術後肝機能不全のリスクが高くなってしまう。このような右肝の比率が大きい症例に対して、後区域グラフトという右肝の外側の領域のみを移植する新しい術式が 2001 年に当科より発表された。しかしながら適応となる頻度が高くないこともあり、その有用性、解剖学的な注意点などは十分に明らかにされていない。

本論文では生体肝移植のドナー安全性の向上という観点から、必要肝容積を正確に計算する目的で体重に依存しない SLV 計算式を開発した、また必要肝容積により合致した肝切除術式の開発を目的として比較的新しい術式である後区域グラフトの安全性を検証した。

日本人ドナー候補者 180 例、肝疾患の既往のないスイス人 160 例の肝容積を算出し、新しい SLV 予測式を開発した。これらのデータを人種で層別化した上で予測式を開発する test group と、既存の式と比較検証する validation group にランダムに分割して解析を行った。さらにこの新しい SLV 予測式を 50 例の生体肝移植レシピエントにおいて検証した。また、2000 年から 2013 年までに行った 437 例の生体肝移植に対して後ろ向きに解析を行った。251 例の右肝グラフト症例を 28 例の後区域グラフト症例と比較検討した。さらに後区域グラフト症例の肝臓の解剖に関して詳細な検討を行った。加えて生体肝移植における後区域グラフトの安全性を文献的に確認する目的で系統的文献検索を行った。

肝臓の容積は他臓器の容積や体重以外の身体測定量と相関するはずであるという仮説を立て、腎容積、肺容積など多くの指標を検討した末に CT 検査で測定した胸郭の幅という新しい指標を発見した。同時に、日本人ドナー候補者（アジア人）とスイス症例（白色人種）は体格に有意な差を認め、白色人種の方が肝容積が大きいことを示した。胸郭の幅という新しい指標を用いて test group の予測式の計算を行ったところ、胸郭の幅は体重と同程度～やや強い肝容積との相関を示した。この新しい SLV 予測式： $203.3 - (3.61 \times \text{年齢}) + (58.7 \times \text{胸郭の幅}) - (463.7 \times \text{人種})$ [1 = 日本, 0 = スイス]は既存の全ての式と比較して最も正確に validation group の肝容積を予測した。さらに、従来の体重を基準とした SLV 計算式はレシピエントの必要肝容積を過大評価する傾向を認めた。実際移植肝臓の容量と有意に相関する ($\rho = -0.462, p < 0.001$) 生体肝移植後レシピエントの術後プロトロンビン値の回復までの日数、つまり肝機能回復までの日数、は既存の式と比較して新しい計算式を基準として算出した必要肝容積と最も強い相関を認めた。これらの結果より、年齢、胸郭の幅、人種を用いた新しい SLV 予測式は既存の式に比べ健康人の肝容積をより正確に予測でき、また生体肝

移植レシピエントの必要肝容積をより正確に予測することができることが示された。この式を用いることによりレシピエントに必要なグラフト重量を正確に把握し、ドナーの安全性の向上に寄与する可能性があることが示唆された。

後区域グラフトを右肝グラフトと比較したところ、軽症術後合併症、特に胆汁漏の頻度が後区域グラフトドナーの方が右肝グラフトドナーと比較して高頻度であった(軽症合併症: 36% vs. 15%, $p = 0.010$, 胆汁漏: 21% vs. 7%, $p = 0.020$)。一方、後区域グラフトドナーは右肝グラフトドナーと比較して肝予備能の指標である総ビリルビン値の術後ピーク値が低く(1.8 mg/dL vs. 2.2 mg/dL, $p = 0.004$)、プロトロンビン時間 (PT-INR) のピーク値も低く(1.43 vs. 1.70, $p < 0.001$)、肝予備能が保たれていることが示唆された。レシピエントに関しては右肝グラフトと比較して後区域グラフトの死亡率に有意差を認めなかった。また、生体肝移植後 5 年生存率は後区域グラフトレシピエント、右肝グラフトレシピエントそれぞれ 80.8% と 81.4% であり、統計学的な有意差を認めなかった ($p = 0.506$)。一方合併症率、特に肝動脈血栓症が後区域グラフトレシピエントで有意に高頻度であった(合併症, 54% vs. 15%, $p < 0.001$, 肝動脈血栓症, 14% vs. 4%, $p = 0.040$)。肝動脈血栓症を発症した症例の動脈解剖を検討したところ、吻合すべき血管が 2 本に分かれていた症例で血栓症を高率 (100%) に認めた。同様に吻合すべき胆管が 2 本以上に分かれていた症例で胆管合併症を高率(86%)に認めた。また、前区域門脈の頭側を後区域動脈が走行する症例 (supraportal right posterior hepatic artery) において後区域グラフトを移植することが困難であり、本術式において特に注意すべき解剖学的変異であると考えられた。系統的文献検索により後区域グラフトを用いた生体肝移植に関する報告を本報告に加えて 4 報告認めた。本報告と合わせて 66 例の後区域グラフトを用いた生体肝移植が報告されており、ドナー手術に関しては術後死亡例はなく、術後重症合併症と軽症合併症の頻度はそれぞれ 6%と 29%であった。一方、レシピエント手術に関しては重症合併症の頻度が 29%であり、術後死亡率は 6%であった。これらの結果より後区域グラフトを用いた生体肝移植は安全に施行可能であり、レシピエントの成績は右肝グラフトと比較して遜色ない成績であり、ドナーの術後肝不全

防止という観点から後区域グラフトが優れていることが示唆された。

体重を用いない SLV 計算式は肝臓の大きさは体重に依存するという従来の固定観念を覆す内容であり、本研究のパラダイムシフトは体重に依存した既存の SLV 計算式は健常人の肝容積を予測する際には正確であるが、腹水のあるレシピエントでは必ずしも正確ではないという点である。このように正確にレシピエントの必要な肝臓の容積を予測することは生体肝移植ドナーの切除肝容積の減少に寄与すると考えられ、ドナーの術後肝機能不全のリスクの低減につながると考えられる。同時に本研究は人種によって体格同様肝容積が異なることを世界で初めて報告した。このことは世界各国から 20 以上の異なる SLV 計算式が報告されていることの説明になると考えられ、世界的に汎用性のある SLV 計算式である可能性が示唆される。

また、後区域グラフトを用いた生体肝移植は安全に施行可能であり、レシピエントの成績も右肝グラフトと比較して遜色ない結果であった。ドナーの術後肝機能は後区域グラフトにおいてより温存されていたことから、右肝が大きく、右肝グラフトのドナーリスクが高い症例では本術式を採用することでドナー手術の安全性向上に寄与すると考えられた。さらに動脈・胆管を 2 本以上吻合することを避けること、*supraportal right posterior hepatic artery* という解剖学的変異に注意することが合併症率の低下に寄与する可能性があると考えられ、これらの結果は手技的な問題から一部の肝移植専門施設においてのみ行われている後区域グラフトの汎用化につながる研究であると考えられる。

本研究ではレシピエントの必要肝容積を正確に予測する方法を開発し、比較的新しい術式である後区域グラフトの安全性を証明した。これらの結果はドナーの残肝予備能を温存するという観点においてドナー安全性の向上に寄与する研究であると考えられた。