

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
恒松 一郎	主査 教授 谷 川 允 彦 副査 教授 勝 健 一 副査 教授 芝 山 雄 老 副査 教授 勝 岡 洋 治 副査 教授 富 士 原 彰
主論文題名 Quantitative Survival Model for Short-Term Survival After Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation (成人生体肝移植における術後早期の予後予測モデル)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>成人生体肝移植は末期肝疾患患者に対する治療法として、我が国ではすでに重要な役割を占めており、欧米においても脳死ドナーの慢性的不足を背景に、急速に広まりつつある。生体肝移植後の生存率の向上を目的に、術後の生存に関わる危険因子を検討することは重要であり、またグラフトの有効利用の観点からも非常に重要である。生体肝移植術後の生存に対する危険因子についての報告は未だ断片的なものが多く、体系的な解析が必要とされている。特に術後 90 日で全死亡症例のうち約半数 (53.8%) が死亡するため、同期間の危険因子の検討が、予後の改善に寄与すると考えられる。今回、術後 90 日の予後予測モデルを確立することを目的とした。</p> <p>《対象および方法》</p> <p>1994 年 11 月から 2004 年 10 月に京都大学移植外科で施行された、劇症肝不全と再移植を除く右葉グラフトを用いた成人生体肝移植 286 症例を対象とした。適応疾患としては、肝癌、ウイルス性肝炎、原発性胆汁鬱滞性肝硬変等で、観察期間は 4 日から 83 ヶ月 (中央値 22 ヶ月) である。</p> <p>まず、計 286 症例をランダムに 2:1 の比率で 2 つのコホートに分け、コホート A (191 症例)、コホート B (95 症例) とした。コホート A は予後予測モデルの作成に用い、コホート B はモデルの検証に用いることとした。検討項目としては、術前因子・術中因子・手術時期の 3 つのカテゴリーの計 39 項目である。生存分析は術後 90 日以内の死亡を打ち切り例として、Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。</p> <p>作成したモデルの検証は、コホート B の各症例について予後予測モデルより危険度 R を計算し、危険度 R について、死亡数がほぼ同じとなるように 3 群に分け、予測される生存曲線と実際の生存曲線 (コホート B) を視覚的に比較し、ROC 曲線でも検証を行った。</p> <p>また、術前因子・術中因子・手術時期の 3 つのカテゴリーを用いた予後予測モデル (モデル 1) のほかに、術中因子を除いたモデル (モデル 2) も作成し、検証を行った。</p> <p>《結果》</p> <p>(1) 単変量解析では、8 つの因子 : 出血量、MELD Score (肝重症度指数)、CRP、上腹</p>	

部手術既往、HLA-DR 2 座不一致、HLA-B 2 座不一致、HLA-A, B, DR 4 座以上不一致、手術時期 (2001 年以前と 2002 年以降) が有意 ($p < 0.05$) であった。

(2) 多変量解析において、HLA-DR 2 座不一致、出血量、手術時期、CRP が独立した危険因子であり、この 4 つの因子を用いて予後予測モデル (モデル 1) を作成した。HLA-DR 2 座不一致 (ハザード比 (HR)=4.45, 信頼区間 (CI)=1.96-10.1)、 \log_e [出血量] (HR)=2.43, CI=1.64-3.60)、手術時期 [1998-2001 年 vs. 2002-2004 年] (HR)=2.41, CI=1.04-5.57)、 \log_e [CRP] (HR)=1.64, CI=1.13-2.38)

(3) このモデルを検証する為に、コホート B の各症例について危険度 R を計算し、低リスク群、中リスク群、高リスク群に分けた生存曲線を作成した。予測される生存曲線と視覚的にはほぼ同じであり、また ROC 曲線は 0.63 であった。

(4) 次に、臨床的には術前の予後予測が必要であることから、術中因子である出血量を術前因子で置き換えることを検討した。出血量と MELD Score ≥ 25 は有意に関連を示した。上腹部手術既往は有意差を認めないものの、一般的に関連が深いと考えられるため、出血量を MELD Score ≥ 25 と上腹部手術既往で置き換え、モデル (モデル 2) を作成した。

HLA-DR 2 座不一致 (HR)=5.07, CI=2.21-11.6)、上腹部手術既往 (HR)=2.33, CI=1.02-5.32)、MELD Score ≥ 25 (HR)=2.12, CI=0.84-5.35)、手術時期 [1998-2001 年 vs. 2002-2004 年] (HR)=2.33, CI=1.02-5.32)、 \log_e [CRP] (HR)=1.56, CI=1.07-2.27)

(5) 同様にモデルの検証を行ったところ、高リスク群は予測される生存曲線と異なるものの、症例の大部分を占める低リスク群はほぼ一致した。また ROC 曲線は 0.62 とモデル 1 とほぼ同等の結果であった。

《考察および結論》

本研究において、右葉グラフトを用いた成人生体肝移植における術後 90 日生存に対する危険因子が明らかとなった。

現在までに断片的な成人生体肝移植の危険因子に関する報告はあるが、本研究がはじめての単独施設による体系的な解析であり、新たな危険因子を見出した。

脳死肝移植では HLA の不一致は予後に影響しないと報告されているが、本研究では HLA-DR 2 座不一致が一致もしくは 1 座不一致に比べ、およそ 5 倍の死亡率であった。HLA-DR の不一致が生体肝移植術後の急性拒絶反応と関連するとの報告があり、血縁者からの生体肝移植が何らかの免疫学的優位性を有している可能性が示唆される。また、HLA-DR 2 座不一致で死亡した 16 症例のうち、6 例が胆汁鬱滞性肝硬変の症例であることから HLA-DR の不一致と疾患との間の相互作用も考えられるが、症例数が少ないためさらなる検討が必要である。

術前 CRP の上昇は、潜在的な細菌感染、臓器障害や免疫系の活動性を表している。術後の免疫抑制下で細菌感染が顕在化し、死亡に関連している可能性はあるが、動物実験で動脈移植後の肥厚・狭窄に関連するとの報告や心臓・腎臓移植で予後因子であるとの報告もあり、生体肝移植において危険因子となるメカニズムについては不明である。

脳死肝移植において術中出血量は危険因子であると報告されており、本研究で生体肝移植でも同様に危険因子であることを確認した。しかし、臨床的には術前の予後予測が必要であるため、出血量を術前因子である MELD Score と上腹部手術既往で置き換え、予後予測モデルを作成した。このモデルでは高リスク群の正確な予測はできなかったが、症例の大部分を占める低リスク群では予測可能であり、術前の患者および家族への説明を行う上での有用な手段となると考えられた。

本研究で明らかとなった危険因子は、現在まで報告されている脳死肝移植での危険因子とは異なっており、生体肝移植では脳死肝移植とは異なる術前評価・管理のプロトコールの必要性が示唆され、これらの因子の改善が術後早期の生存率を改善し、さらに長期予後の改善につながると考えられる。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	恒松 一郎
論文審査担当者		主 査 教授 谷 川 允 彦 副 査 教授 勝 健 一 副 査 教授 芝 山 雄 老 副 査 教授 勝 岡 洋 治 副 査 教授 富 士 原 彰	
主論文題名 Quantitative Survival Model for Short-Term Survival After Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation (成人生体肝移植における術後早期の予後予測モデル)			
論文審査結果の要旨			
<p>末期肝疾患治療として重要な役割を占める成人生体肝移植は、さらなる生存率の向上が期待されている。現在までに断片的な生体肝移植の危険因子の報告はあるが、本研究がはじめての単独施設での体系的な解析であり、右葉グラフトを用いた成人生体肝移植の術後 90 日生存に対する危険因子が明らかとなった。</p> <p>術前・術中因子としては、出血量、CRP、HLA-DR 2 座不一致、手術時期が独立した危険因子として考えられ、これらの因子を用いて術後 90 日生存がほぼ予測できるようになった。現在まで報告されている脳死肝移植の危険因子とは異なっており、異なる術前評価・管理の必要性を示唆するものであった。また、臨床的には術前の予後予測が必要であるため、出血量を MELD Score (肝重症度指数) と上腹部手術既往で置き換えた予後予測モデルが作成され、大部分を占める低リスク群の予後予測が可能となった。術前の患者および家族への説明を行う上での有用な手段となると考えられる。</p> <p>本研究は成人生体肝移植の生存率の向上に寄与すると考えられ、今後、各因子の術後死亡に関わるメカニズムの解明や予後予測モデルのさらなる精度の向上が期待される。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Liver Transplantation 12: , 2006 (in press)</p>			