

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
朝隈光弘	主査 教授 谷川 允彦
	副査 教授 樋口 和秀
	副査 教授 芝山 雄老
	副査 教授 勝間田 敬弘
	副査 教授 勝岡 洋治
主論文題名 Graft Selection Algorithm Based on Congestion Volume for Adult Living Donor Liver Transplantation (成人間生体肝移植における鬱血領域に基づいたグラフト選択アルゴリズム)	
学位論文内容の要旨	
《背景と目的》 生体肝移植はその適応を小児から成人へと拡大してきた。その過程において肝グラフトはそのサイズを大きくするべく、肝左葉から肝右葉へとシフトしてきた。肝臓の中心には中肝静脈が走行しており、解剖学的右葉と左葉の境界を成している。成人間生体肝移植において、中肝静脈付きの肝右葉グラフト (with MHV graft) を使うのか中肝静脈なしの肝右葉グラフト (without MHV graft) を使うのかは重大な関心事であり、このことは、ドナーの安全性、血管再建方法、レシピエントの術後グラフト肝機能に重要な影響を及ぼす。成人間生体肝移植はドナーの安全性とレシピエントの利益の間で微妙なバランスの上に成り立っていると言える。時に without MHV graft において術後に肝前区域の鬱血を認め、グラフト肝不全を引き起こすことを経験している。だからといって、全例に with MHV graft を使用するのにはドナーの安全性の点からも議論のあるところである。中肝静脈の形態には個人差がある上に、2D-CT による中肝静脈が太い、細い等の主観的判断に頼っているのが現状である。また、生体肝移植の予後予測にはあまりにもパラメータが多く存在し、時にグラフト選択の議論は客観性を欠き、その主観的判断は時に科学的根拠に乏しいと言わざるを得ない。 近年の 3D-CT 技術の進歩により肝静脈ごとのボリューム測定が可能となり、申請者らは MeVis 社 (Bremen-Germany) と共同で肝静脈に基づく volumetry を開発、鬱血領域を予測し、それを考慮したグラフト選択のための簡便で、客観性のあるアルゴリズムを提案し、さらにその妥当性を prospective に 50 例の生体肝移植症例を用いて検証した。 《対象と方法》 適切なグラフト選択決定を簡便に行うために、3つのパラメータ(予測鬱血領域比 estimated congestion ratio: ECR、グラフト-レシピエント体重比 graft-to-recipient body weight ratio: GRWR、残肝体積% percentage remnant liver volume: %RLV)を用いるアルゴリズムを提案した。このうち GRWR,%RLV は従来より用いられているパラメータであるが、ECR は本研究で新たに定義した。ECR は V5+V8 領域/右葉領域と定義し、肝臓を中肝静脈優位肝と右肝静脈優位肝に分類すべく、17 例の症例を retrospective に ECR に関して再検討し、その境界を 0.4 とした。そして作成されたアルゴリズムを 50 例の症例で prospective に使用し、ドナー、レシピエントの術後肝	

機能 (AST, Serum bilirubin, Prothrombin time) とレシピエントの生存率を統計学的に解析し、ECR を含めた本アルゴリズムの妥当性を検証した。

《結果》

術後の回復期間 (donor 14 日、recipient 28 日) に donor, recipient とも、どの時点においても “with MHV graft group” と “without MHV graft group” 間に統計学的有意差は認めなかった。術後 18 ヶ月生存率は “with MHV graft group” では 86.7%、 “without MHV graft group” では 76.1% と統計学的有意差を認めなかった。アルゴリズムの有用性を検討するため、本アルゴリズム導入以前の 50 例との生存率比較を行ったが、with アルゴリズム群 79.0%、without アルゴリズム群 74.0%、(p = 0.37) と with アルゴリズム群の方が良い傾向は認めたものの、統計学的有意差は認めなかった。41 例 (82%) の症例がアルゴリズムにより簡単に決定され、残りの 9 例 (18%) に関してはドナー、レシピエントの他の要素について議論を必要とした。

《考察》

成人間生体肝移植は右葉グラフトを導入することでその成績を向上してきたが、時に十分な容積のグラフトでも中肝静脈の V5、V8 の鬱血領域のためにいわゆる “small-for-size syndrome” 様の臨床経過をたどる症例が経験される。解決法としてすべて “with MHV graft” を使用する、V5、V8 を個別に静脈再建する、術中に変色域により判断するなどの方法が報告されているが、どれも完全ではない。

ドナーの安全性とレシピエントの利益とのディレンマの中、これまで鬱血領域の予測は非客観的な CT による評価に頼っており、最終的には非常に多くのパラメータも考慮しながら主観的に決定されていた。その上、人間の中肝静脈の解剖学的バリエーションは豊富であり、そのことがさらにグラフト選択の議論を複雑にしていた。

肝静脈に基づいた 3D-CT volumetry の開発と ECR という概念の導入により、本アルゴリズムは客観的に決定される 3 つのパラメータのみを使用して全体の 82% が簡便にグラフト選択を行えた。

結果、“with MHV graft” の場合ドナーに過度の負担がかかり、ドナー術後肝機能に差が出たり、逆に “without MHV graft” の場合レシピエントの成績が悪くなり、術後成績に差がでたりすると予想されるが、本アルゴリズムにより、両群に差は認めることなく症例ごとに適切に安全にグラフト選択しえたことが証明された。

《結論》

申請者らは鬱血領域に注目した、客観的なグラフト選択に貢献する成人間生体肝移植における臨床的に非常に有用なアルゴリズムを作成した。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	朝 隈 光 弘
論文審査担当者		主 査 教 授 谷 川 允 彦	
		副 査 教 授 樋 口 和 秀	
		副 査 教 授 芝 山 雄 老	
		副 査 教 授 勝 間 田 敬 弘	
		副 査 教 授 勝 岡 洋 治	
主論文題名			
<p>Graft Selection Algorithm Based on Congestion Volume for Adult Living Donor Liver Transplantation (成人間生体肝移植における鬱血領域に基づいたグラフト選択アルゴリズム)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>成人間生体肝移植は1989年に本邦第1例が実施されて以来、脳死移植が遅々として普及しない日本を中心に発展し、現在ではその適応を成人にまで拡大している。近年欧米でも脳死ドナー不足のため、生体肝移植の重要性は増してきている。</p> <p>成人間生体肝移植ではその成績を向上すべく、右葉グラフトが用いられるようになってきているが、通常の右葉グラフトは中肝静脈(MHV)を含まない。そのため特に S5、S8 領域に鬱血を認めることがある。この問題を解決するため、他施設からの報告では、すべての症例に with MHV graft を採用する、中肝静脈の枝である V5、V8 の個別再建を行う、術中に V5、V8 をクランプし変色域の大きさを判断する、等が見られる。</p> <p>本研究はそのような偏った選択を避け、症例ごとに with MHV graft, without MHV graft を適切に選択すべくアルゴリズムを作成し、prospective に成人間生体肝移植 50 例を用いて実証した。また本アルゴリズムを作成するにあたり、近年発達著しい、3D-CT による肝静脈に基づいた volumetry をドイツ MeVis 社と共同で開発し、それにより計算可能となった右葉の estimated congestion ratio (ECR: 予測鬱血領域比) (右葉グラフト予測鬱血領域 / 右葉グラフト volume) として新たに定義した。これにより従来中肝静脈の術前画像による計測など、主観的に行われてきたグラフト選択、およびその議論が、客観的に算出されたデータをもとに行えるようになった。</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) American Journal of Transplantation 7(7): 1788-1796, 2007</p>			