

氏名 <sup>みなみ</sup>南 <sup>ぐち</sup>口 <sup>さちこ</sup>早智子  
 学位(専攻分野) 博士 (医学)  
 学位記番号 医博第2189号  
 学位授与の日付 平成12年3月23日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
 研究科・専攻 医学研究科内科系専攻  
 学位論文題目 LIVING RELATED LIVER TRANSPLANTATION: HISTOPATHOLOGIC  
 ANALYSIS OF GRAFT DYSFUNCTION IN 304 PATIENTS  
 (生体肝移植304例の肝機能異常時における移植肝の臨床病理学的解析)

論文調査委員 (主査) 教授 日合 弘 教授 山岡義生 教授 山邊博彦

### 論文内容の要旨

移植肝における肝機能異常の原因としては、臓器保存・再灌流障害、血管、胆管吻合部の異常、拒絶反応、感染症、リンパ球増殖性疾患、原疾患の再発等が挙げられるが、その確定診断には肝生検による組織診断が重要な役割を果たす。この移植肝の病理について、死体肝移植に関しては、すでに欧米では多く報告されているが、現在わが国で多く行われている生体肝移植に関するデータは殆どない。本研究では、京大病院で行われた生体肝移植にみられた移植肝の肝機能異常時の臨床病理学的特徴を明らかにした。

京大病院では、1990年6月から1997年8月末までに小児患者を中心に、免疫抑制剤としてタクロリムスが使用され、311例(再移植7例を含む)の生体肝移植が行われた。原疾患は、胆道閉鎖症、ドナーは、患者の親で、左葉外側区域を使用することが最も多かった。ドナー・患者間の、HLA-A、-B、-DR ミスマッチの平均値は、2.1であった。43例は、ABO血液型不適合症例であった。肝臓の組織所見は、移植後の肝機能異常時に採取された生検標本を中心に再移植時あるいは剖検時の摘出肝について解析し、必要があれば免疫染色、in situ hybridizationを行った。

結果は、1) 臓器保存・再灌流障害は移植後早期に採取された生検標本60例中6例に軽度の小葉中心性胆汁うっ滞のみでみられるのみであった。2) 移植後6カ月以内の急性拒絶反応の発症率は36%であり、多くは軽度から中等度の拒絶反応で、拒絶反応活動性指標(RAI score)の平均値は4.2であった。また、HLAスマッチの数が増えるに従って拒絶反応の頻度が高くなる傾向があった。ABO不適合症例では、有意に拒絶反応の発症率は高かった。3) 慢性拒絶反応は、7例(2%)に発症した。4) 液性拒絶に関しては、超急性拒絶反応は認められなかった。しかし、ABO血液型不適合症例(1例)に遅延型液性拒絶反応(肝動脈血栓症)が認められた。5) 急性肝炎はサイトメガロウイルス(15例)、Epstein-Barrウイルス関連のもの(1例)を含み52例(17%)に認められた。B型肝炎、C型肝炎を含む慢性肝炎は10例(3%)に認められた。B型肝炎7例中6例は、HBc抗体陽性のドナー由来であった。6) 急性ないし慢性胆管炎は16%に認められ、ABO血液型不適合症例では、有意に発症率が高かった。7) 移植後リンパ球増殖性疾患は、7例(2%)に発症した。全症例に、in situ hybridizationにてEpstein-Barrウイルスが証明できた。8) 原疾患の再発は、肝芽腫の転移再発症例以外には今のところ認められていない。

生体肝移植においては肝機能異常時の病態や組織像は死体肝移植と比較して本質的な違いはなかったが、急性拒絶反応及び慢性拒絶反応の発症率は低いと考えられた。HLA-A、-B、-DRのミスマッチの度合いと拒絶反応の発症率のデータより、生体肝移植ではHLA組織適合性の優位性に優れているため、死体肝移植より拒絶反応の頻度が低い可能性が考えられた。また、冷虚血時間が生体肝移植では平均1.9時間に対し、死体肝移植では平均約12時間であり、冷虚血時間が短いことが、臓器保存・再灌流障害が頻度が少なく、かつ軽度であった理由と考えられ、この点も生体肝移植が有利な点と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

1990年6月から1997年8月までの7年2ヶ月の間に京大病院においてタクロリムス免疫抑制下に行われた生体部分肝移植311例（再移植7例を含む）を対象に、移植肝の肝生検および再移植または剖検時の摘出肝を用いて、移植後肝機能障害の臨床病理学的解析を行った。

その結果、（1）臓器保存・再灌流障害の発生頻度は低く、病変は軽度であった。（2）急性拒絶反応は36%に見られ、多くは軽度から中等度の病変であった。また、HLA-A, B, DRの遺伝子座のミスマッチ数の増加に比例して拒絶反応の頻度の増加が見られた。（3）慢性拒絶反応は2%に発症した。（4）液性拒絶反応と関連する病変としては、ABO不適合症例において肝動脈血栓症と慢性胆管炎の発生を見た。超急性拒絶反応は認められなかった。（5）急性肝炎は17%に、慢性肝炎は3%に見られ、急性/慢性胆管炎は16%に発症した。（6）移植後リンパ球増殖性疾患は2%に発症、全例でin situ hybridizationにてEpstein-Barrウイルスが証明された。（7）原疾患の再発は、肝芽腫の転移再発例1例のみであった。

以上の結果から、生体肝移植においては、急性及び慢性拒絶反応および臓器保存・再灌流障害の発生頻度が死体肝移植と比較して低いと考えられ、その理由として生体肝移植における良好なHLA組織適合性と短い冷虚血時間が考えられた。

以上の研究は生体肝移植の移植後肝機能障害の病理の解明に貢献し、その死体肝移植との相違点の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成12年1月17日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。