

京都大学	博士 (医学)	氏 名	阪本 靖介
論文題目	Living donor liver transplantation for acute liver failure in infants: The impact of unknown etiology (乳児急性肝不全に対する生体部分肝移植の検討：原因不明症例の予後への影響)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>背景：乳児における急性肝不全はまれな病態であるが、保存的集中治療での致死率が非常に高い。小児の急性肝不全に対する生体部分肝移植は有効な治療法として認識されてきたが、その肝移植成績は他の肝疾患と比較して不良であり、特に1歳未満の乳児症例においては極めて悪い。その原因についてはこれまでも患者年齢、急性肝不全の原因などが指摘されているが、詳細に検討した報告はまれである。</p> <p>方法：1995年7月より2004年4月までに京都大学医学部附属病院移植免疫学講座にて生体部分肝移植を施行した1歳未満(乳児)の症例を対象とした。次の3群に分類し、その生存率・合併症・術後肝生検における病理組織学的所見を比較検討した。</p> <p>グループ1：術前に診断不可能であった急性肝不全症例(15例)、グループ2：術前診断が可能であった急性肝不全症例(9例；B型肝炎：2例、単純ヘルペス肝炎：1例、Epstein-Barr肝炎：1例、チロシン血症：1例、分類不能代謝性疾患：1例)、グループ3：急性肝不全以外の慢性肝疾患症例(110例；葛西手術術後胆道閉鎖症：107例、アラジール症候群：3例)。また、グループ1において術後に施行した肝生検において急性拒絶反応と診断された標本(37検体)を、移植後時期(1ヶ月未満、1ヶ月～3ヶ月、3ヶ月～6ヶ月)に分けて、Banff分類に基づく急性拒絶反応の程度・中心静脈領域の所見(内皮炎・壊死・出血)の有無について検討した。</p> <p>結果：グループ1におけるグラフト5年生着率は17.8%であり、他グループと比較して有意差を持ち低かった(グループ2：77.8%、グループ3：89.1%、$p<0.01$)。グループ1において、15例中10例が初回移植後に死亡し、2例は再移植を施行したが、うち1例は死亡した。死亡・再移植の原因の検討では、7例において難治性拒絶反応の伴うグラフト肝不全、2例においてロタウイルス感染症、1例において慢性拒絶反応、1例において外科的合併症であり、他のグループと比較し有意差を持ち難治性拒絶反応の発症率が高かった(グループ1：46.7%、グループ2：0%、グループ3：4.5%、$p<0.01$)。グループ1における術後肝生検所見の検討では、Banff分類に基づく急性拒絶反応が移植後6ヶ月目までに高率(54.1%)に認められ、更に中心静脈領域における内皮炎・出血・壊死が高率(50.0%)に伴い、これらの所見を伴う症例は治療抵抗性であり、急速に肝不全が進行した。</p> <p>結論：原因不明の乳児急性肝不全症例に対する生体部分肝移植は今回の検討にて非常に成績が不良であることが証明された。中心静脈領域の障害を主体とする難治性拒絶反応の発症率が高く、このことが成績に悪影響を与えていると考えられた。乳児急性肝不全症例においては、可能な限りその発症原因を究明することは重要であり、生体部分肝移植の適応には更に慎重になる必要がある。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

乳児における急性肝不全はまれな病態であるが、その致死率が高い。一方、小児急性肝不全に対する生体肝移植の有効性は認識されてきたが、その成績は他の肝疾患と比較して不良であり、乳児症例においては極めて悪い。本研究は、乳児生体肝移植症例134例を、術前診断が不可能であった急性肝不全(15例)、術前診断可能であった急性肝不全(9例)、慢性肝疾患(110例)に分類し、術前診断が不可能であった急性肝不全症例に着目し、臨床・病理組織学的所見と予後との関連について検討した。

術前診断が不可能であった急性肝不全症例は明らかに肝移植後生存率が低く、難治性拒絶反応の発症率が高かった。肝移植後6ヶ月間の肝生検の病理組織学的検討では、中心静脈領域障害が急性拒絶反応に高率に伴っていた。この所見を呈する急性拒絶反応は治療抵抗性であり、急速に肝不全が進行した。しかし、原因不明の急性肝不全症例において、生体肝移植後に難治性拒絶反応が高率に発症する機序については解明できなかった。2003年以降の症例において、新たな免疫抑制プロトコールを導入する事により、難治性拒絶反応の発症は軽減されたが、逆に感染症にて死亡する症例を認めた。

以上の研究は、原因不明の乳児急性肝不全症例の生体肝移植後成績に関与する因子として、中心静脈領域障害を伴った難治性拒絶反応の発症が関与していることを示唆し、今後の治療の発展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20年4月25日実施の論文内容とそれに関する試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降