

氏名	矢部 慎一
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2265号
学位授与の日付	平成12年5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	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	「Portal blood flow and liver regeneration in auxiliary partial orthotopic liver transplantation — experimental study and clinical trial」 (自己肝温存同所性部分肝移植における門脈血流と肝再生に関する実験的及び臨床的研究)
論文調査委員	(主査) 教授 千葉 勉 教授 今村 正之 教授 山岡 義生

論 文 内 容 の 要 旨

自己肝温存同所性部分肝移植 (auxiliary partial orthotopic liver transplantation; APOLT) は同所性全肝移植と異なる利点から臨床応用されているが、手技上の未解決な問題がある。特に移植肝と自己肝の機能的競合は、移植肝の生着に関与しその原因のひとつに門脈血流量が指摘されている。今回、ビーグル犬の APOLT モデルを用いて、自己肝の門脈結紮群と非結紮群を作成し、自己肝門脈血流温存の有無が肝再生に与える影響を検討した。また臨床において生体部分肝を用いた APOLT を施行し同様の検討を行った。

実験的研究：〈方法〉ビーグル犬ドナーの肝左2葉をグラフトとし、レシピエントの右2葉を残して肝切除した後、同所性に移植した。レシピエントを自己肝の門脈を温存した群 (温存群) と、これを結紮した群 (結紮群) に分けた。免疫抑制剤は投与せず、経時的に自己肝と移植肝の門脈血流を測定し、生存例は5日目に犠死させた。犠死時には肝再生の指標として、自己肝と移植肝の BrdU 標識率と、両肝の手術時からの重量増加率を計測した。〈結果〉温存群の自己肝・移植肝門脈血流はともに良く保たれた。自己肝の再生は重量増加率では温存群の方が優れていたが、BrdU 標識率では有意差がなかった。移植肝の再生は結紮群でやや優れている傾向があったが、有意差はなかった。また、自己肝の組織学的所見は、炎症細胞浸潤を認めるものの肝細胞索は良く保たれ萎縮等はなく、両群で差がなかった。以上より、犬の APOLT モデルでは自己肝の門脈血流を温存しても自己肝と移植肝はともに機能した。一方、自己肝の門脈を結紮しても観察期間内では自己肝は萎縮しなかった。

臨床的研究：〈方法〉臨床において15例の APOLT を行った。適応はグラフト容積不足が予測された9例、代謝性肝疾患4例、劇症肝不全2例だった。生体ドナーの肝外側区域または左葉をグラフトとし、肝外側区域または左葉切除後レシピエントに同所性に移植した。〈結果〉初期の6例は自己肝の門脈を温存した。うち2例が移植肝門脈血流不良で術後早期に死亡した。代謝性肝疾患の2例では当初自己肝と移植肝が共存していたが、拒絶反応や肝炎を契機に移植肝門脈血流が低下、移植肝が萎縮し高アンモニア血症を呈した。この2例では残存自己肝が機能を代償し、拒絶反応や肝炎が軽快しても移植肝の再生は障害された。そこで自己肝の門脈を離断したところ、1週間で移植肝は再生し、血中アンモニア濃度が正常化した。また、門脈が離断された自己肝は3カ月後も機能が維持されていることがアジアロシンチで確認された。この経験の後の9例に対し、自己肝の門脈は移植時に離断する方針とした。門脈離断に伴う合併症はなく安全に行えた。1例が拒絶反応と発達した側副血行路のために移植肝門脈血流不良で死亡したが、残る8例では十分な移植肝門脈血流が保たれた。代謝性肝疾患の1例は拒絶反応を繰り返したが、移植肝の萎縮は認めず良好に経過した。

〈まとめ〉実験においては、APOLT で自己肝の門脈血流を温存しても自己肝と移植肝が共存しうると考えられた。しかし臨床においては、移植肝の状態などによって門脈血流は変化することが明らかとなり、自己肝の門脈をあらかじめ離断しておく方法が選択された。動脈血流のみでも自己肝の機能は長期に維持されたが、劇症肝不全では自己肝再生を妨げ、APOLT の利点を損なう可能性もある。今後更なる検討を要するが、APOLT は肝移植の有用な手技であり、生体部分肝移

植の適応拡大にも有効である。

論文審査の結果の要旨

ビーグル犬を用いて自己肝温存同所性部分肝移植（APOLT）モデルを作成し、自己肝の門脈血流温存の有無が自己肝と移植肝の再生に与える影響を検討した。また臨床において生体部分肝を用いた15例の APOLT を施行し同様の検討を行った。

実験では自己肝の門脈血流を温存しても短期的には自己肝と移植肝の門脈血流はともに良く保たれた。一方、自己肝の門脈を結紮しても自己肝の萎縮は認めなかった。

臨床では前期の6例は自己肝の門脈を温存したが、2例は移植肝の門脈血流不良で術後早期に死亡した。また2例は当初自己肝と移植肝が共存していたが、拒絶や肝炎により移植肝の門脈血流が低下し萎縮し、その後の再生が障害された。そこで自己肝の門脈を離断したところ、移植肝は短期間で再生する一方、自己肝の機能は長期間維持されていた。後期の9例では自己肝の門脈を移植時に離断しておく方針とした。門脈離断に伴う合併症はなく、8例で十分な移植肝門脈血流が保たれ、拒絶を繰り返した1例でも移植肝の萎縮は認めず良好に経過した。

APOLT は肝移植の有用な一手技であり、生体部分肝移植の適応拡大にも有効であるが、手技上の未解決な問題があった。

以上の研究は実験及び臨床において、APOLT における門脈血流と肝再生について初めて詳細に検討し、自己肝の門脈を離断しておく妥当性について明らかにしたものであり、今後の肝移植の発展に寄与するところが大きい。

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5月8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。