

京都大学	博士（医学）	氏名	姚 思 遠
論文題目	Impact of imbalanced graft-to-spleen volume ratio on outcomes following living donor liver transplantation in an era when simultaneous splenectomy is not typically indicated (同時性脾臓摘出術が標準的ではない時代における、不均衡なグラフト/脾臓容積比が生体肝移植後のアウトカムに与える影響)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>【背景と目的】 生体肝移植 (living donor liver transplantation: LDLT) において、脾臓の容積は移植前の門脈圧亢進状態を反映するのみでなく、移植後の門脈血流にも影響を与える。これまで、グラフト重量と脾臓容積の比であるグラフト/脾臓容積比 (spleen/graft volume ratio: GSVR) と移植後門脈圧の関連性を示した報告はあるが、LDLT 後のアウトカムに与える影響は明らかではない。また近年、C 型肝炎や ABO 不適合移植の治療における薬剤の進歩や同時性脾臓摘出術 (splenectomy: SPX) に伴う合併症などの観点から、同時性 SPX は必ずしも LDLT の標準治療ではなくなっている。そこで、本論文では、同時性 SPX が標準的ではない時代における GSVR の臨床的意義を検討した。</p> <p>【方法】 2006 年 4 月から 2017 年 9 月の間に京都大学医学部附属病院にて施行した成人 LDLT のレシピエント 400 例のうち、除外基準を満たした 51 例を除いた 349 例を対象とした。術前 CT 画像を基に 3 次元画像解析システムボリュームアナライザーにて測定した推定術前脾臓容積 (mL) と実際のグラフト重量 (g) により GSVR を算出し、第一四分位点に基づき、正常 (>0.70 g/mL) 群と低値 (≤0.70 g/mL) 群に分けた。同時性 SPX の有無に基づき、GSVR が移植後短期成績に与える影響を 2 群間で比較検討した。さらに、グラフト生存期間を目的変数に、周術期因子を説明変数に設定した多変量解析にて、LDLT における独立危険因子を同時性 SPX の有無別に検討した。</p> <p>【結果】 本コホートにおける GSVR の最小値は 0.17g/mL、中央値は 1.03g/mL、最大値は 5.28g/mL であった。LDLT 時に脾臓を摘出した 199 例中、正常群 145 例・低値群 54 例、脾臓を温存した 150 例中、正常群 119 例・低値群 31 例であった。SPX の適応は、門脈圧調整目的 128 例、C 型肝炎 46 例、脾動脈瘤 13 例、出血 5 例、ABO 不適合移植 3 例、Hassab 手術 1 例、不明 3 例であった。脾臓を摘出した場合、GSVR はグラフト機能や合併症の発生に影響しなかった。一方、脾臓を温存した場合、低値群では術後の血小板低値、胆汁うっ滞、凝固能異常、大量腹水といった脾臓機能亢進とグラフト機能不全が遷延した。また、低値群は正常群に比べ拒絶反応 (54.8% vs. 34.5%, P = 0.038)、敗血症 (48.4% vs. 26.1%, P = 0.016)、早期グラフトロス (25.8% vs. 6.7%, P = 0.006) の発生頻度が高く、グラフト生存率も低値であった (1 年; 67.7% vs. 87.3%, 5 年; % vs. 79.5%, P = 0.005)。脾臓を摘出した場合、ドナー高年齢 (Hazard ratio (HR): 1.183, P = 0.004) と術後門脈圧高値 (HR: 2.262, P = 0.014) が独立危険因子であり、脾臓を温存した場合にはドナー高年齢 (HR: 1.187, P = 0.010) と GSVR 低値 (HR: 2.257, P = 0.025) が独立危険因子であった。GSVR 低値症例におけるサブグループ解析では、同時性 SPX 施行群で脾臓温存群と比して有意にグラフト機能とグラフト生存率が良好であった。</p> <p>【結語】 極端な GSVR 低値を呈する脾臓の温存は、遷延する脾臓機能亢進やグラフト機能不全および早期グラフトロスに関係し、LDLT 後グラフト不全の独立危険因子であった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

京都大学医学部附属病院での 11 年間にわたる生体肝移植症例 349 例を対象とした後方視的研究で、グラフト/脾臓容積比 (GSVR) を算出し、第一四分位点に基づき、正常 (>0.70 g/mL) 群と低値 (≤0.70 g/mL) 群に分けた。脾臓を摘出した場合、GSVR はグラフト機能や合併症の発生に影響しなかった。一方、脾臓を温存した場合、低値群では正常群に比して術後の血小板低値、胆汁うっ滞、凝固能異常、大量腹水といった脾臓機能亢進とグラフト機能不全にみられる所見が遷延した。また、低値群では、正常群に比べ拒絶反応、敗血症、早期グラフトロスの発生頻度が高く、グラフト生存率も低値であった。脾臓を摘出した場合、ドナー高年齢と術後門脈圧高値が生体肝移植 (LDLT) グラフト不全の独立した危険因子であり、脾臓を温存した場合にはドナー高年齢とが独立した危険因子であった。GSVR 低値症例におけるサブグループ解析では、同時性脾臓摘出術 (SPX) 施行群で脾臓温存群と比して有意にグラフト機能とグラフト生存率が良好であった。

本論文は、極端な GSVR 低値を呈する脾臓の温存が、遷延する脾臓機能亢進やグラフト機能不全および早期グラフトロスと関連性を有し、LDLT グラフト不全の独立した危険因子になり得ることを示唆した。また、同時性 SPX が標準的な治療法として未だ確立していない中において、GSVR が極端に低い患者に対しては同時性 SPX が有効な治療法となり得ることを示唆した。

以上の研究は、LDLT における GSVR の臨床的意義の解明に貢献し、LDLT の更なる成績向上を目指した新たな外科的治療戦略の構築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、令和元年 1 月 25 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降