

京都大学	博士（医学）	氏名	吉川潤一
論文題目	The Impact of Biliary Reconstruction Methods on Small Partial Liver Grafts (胆道再建法が小さな部分肝グラフトに及ぼす影響)		
(論文内容の要旨) 【背景と目的】 成人人体肝移植では脳死全肝移植に比べて肝グラフトが小さい。小さな部分肝グラフトの肝再生が遅延するとレシピエントはしばしば graft dysfunction に陥る。それゆえ成人人体肝移植におけるレシピエントの生存率の向上には移植した部分肝グラフトの迅速な肝再生が肝要である。肝移植には胆道再建が必須であり、胆道再建には胆管胆管吻合（choledocho-choledochostomy; CC）あるいは胆管空腸吻合（choledocho-jejunostomy; CJ）が通常用いられるが、いずれの胆道再建法がより望ましいかは未だ結論が出ていない。また肝移植における肝グラフトの肝再生には拒絶、レシピエントの術前状態などさまざまな要因が関係しているが、胆道再建法が肝グラフトの肝再生に及ぼす影響は明らかになっていない。そこで胆管胆管吻合と胆管空腸吻合が小さな部分肝グラフトに及ぼす影響について動物モデルを用いて評価することを目的とした。 【方法】 雄性 Lewis ラットを用いた肝動脈再建を伴う 30%部分肝移植モデルを用いて、胆道再建法を胆管胆管吻合群（30%CC 群）と胆管空腸吻合群（30%CJ 群）に分け、生存率、肝再生率、組織像、血液検査などを比較した。また全肝移植モデルを用いた胆管胆管吻合群（100%CC 群）と胆管空腸吻合群（100%CJ 群）を作成し、生存率、組織像、血液検査などを比較した。 【結果】 30%CC 群では術後 7 日生存率が 100%であったが、30%CJ 群では術後 7 日生存率が 50%であり有意に低かった。30%CJ 群では、組織学的に胆管周囲および胆管壁内への好中球浸潤を認め、また胆管上皮障害（胆汁中 LDH の上昇）、TLR-4 の上昇、IL-6 の再上昇を認めることから、逆行性胆管炎を生じていた。30%CC 群ではこれらの所見を認めず、逆行性胆管炎を生じていなかった。30%CJ 群では、30%CC 群と比べて、グラフト肝重量の増加率の有意な低下を認め、肝細胞増殖能（Ki-67 陽性細胞数）の有意な低下、VEGF の有意な低下、IL-1β の有意な上昇を認め、小さな部分肝グラフトの肝再生が抑制されていた。また、30%CJ 群では多量の腹水、胆汁産生量の低下、肝胆道系酵素（T-bil、AST、ALT）の高値遷延を認め、 graft dysfunction を生じていた。30%CC 群ではこれらの所見を認めず、 graft dysfunction を生じていなかった。100%CJ 群では組織学的に軽度の逆行性胆管炎を認めたが、肝胆道系酵素（T-bil、AST、ALT）や胆汁産生量について 100%CC 群と有意な差は無く、100%CJ 群と 100%CC 群の術後 7 日生存率はともに 100%であった。 【結論】 胆管空腸吻合は、胆管胆管吻合では生じない逆行性胆管炎を小さな部分肝グラフトに生じ、肝再生を低下させ、ラットの生存率を有意に低下させた。全肝移植モデルでは胆管空腸吻合が致命的な影響を及ぼすことはなかった。以上から、成人人体肝移植において小さな部分肝を移植する場合、選択可能であれば胆管空腸吻合よりも胆管胆管吻合を選択することが望ましい可能性がある。			

(論文審査の結果の要旨)

肝移植には胆道再建が必須であり、胆道再建には胆管胆管吻合あるいは胆管空腸吻合が通常用いられるが、いずれの胆道再建法がより望ましいかは未だ結論が出ていない。今回申請者は、ラットの 30%部分肝移植と全肝移植を用いて胆管空腸吻合と胆管胆管吻合が肝グラフトに及ぼす影響について検討した。

30%部分肝移植における胆管空腸吻合群（30%CJ 群）では術後 7 日生存率の低下を認めた。胆管周囲の好中球浸潤、TLR-4 の上昇、IL-6 の再上昇を認めた。また、グラフト肝重量の増加率の低下、Ki-67 陽性細胞数の低下、VEGF の低下、IL-1β の上昇を認め、肝再生が抑制されていた。さらに、多量の腹水、胆汁産生量の低下、肝胆道系酵素の高値遷延を認めた。30%部分肝移植における胆管胆管吻合群（30%CC 群）ではこれらの所見を認めなかった。全肝移植において胆管空腸吻合群（100%CJ 群）では胆管周囲に軽度の好中球浸潤を認めたが、肝胆道系酵素や胆汁産生量については胆管空腸吻合群（100%CC 群）と同等であり、100%CJ 群と 100%CC 群の術後 7 日生存率はともに 100%であった。以上より、部分肝移植における胆管空腸吻合においては逆行性胆管炎が生じ、グラフトの肝再生が低下し、生存率が低下したと考えられた。

以上の研究は、成人人体肝移植における胆道再建と肝再生の関係の解明に貢献し、肝移植成績の改善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 2 年 3 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