

氏名（本籍）	木村真樹（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲第 788 号
学位授与日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Preoperative Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) Treatment Improves Congested Liver Regeneration
審査委員	(主査) 教授 吉田和弘 (副査) 教授 湊口信也 教授 森脇久隆

論文内容の要旨

【背景】

拡大肝切除術後の残肝の部分的なうっ血や、成人間生体部分肝移植のグラフトの部分的なうっ血は、肝再生を遅延させ肝不全に至らしめる致命的な合併症である。Granulocyte-colony stimulating factor（以下 G-CSF）は肝再生を早期から促進させる効果と、肝再生の早期を担う Hematopoietic stem cells（以下 HSCs）様の CD34 陽性細胞を導入し肝再生を改善する効果が報告されている。

【目的】

G-CSF の投与により肝切除後に部分的なうっ血を伴った残肝の再生は改善されるか否かを検討する。

【材料と方法】

Wister 系雄性ラット 250-300g を使用した。60%肝切除として左葉、右葉、尾状葉切除を施行した。残肝である中葉の中肝静脈右枝を結紮しうっ血領域（本実験の B 群、C 群のうっ血領域）を作製した。G-CSF の投与方法は術前 5 日間、50 μ g/kg の濃度で連日皮下投与とした。A 群：60%肝切除、B 群：60%肝切除+うっ血、C 群：B 群+術前 G-CSF 投与、G 群：A 群+術前 G-CSF 投与の 4 群を作製し、各群において 1, 2, 3, 5, 7 日目にラットを犠死させて、摘出した残肝中葉の PCNA labeling index（以下 L. I.）、Mitotic index（以下 M. I.）、残肝全重量再生を測定した。残肝全重量再生の評価には犠死時の中葉の重量（残肝の全重量）/肝切除時の全肝の重量 \times 100（%）を用いた。これらの指標を用いて次の 3 項目を検討した。

- ① A 群と G 群間において L. I.、M. I.、残肝全重量再生を比較して、60%肝切除における G-CSF 術前投与の効果を確認した。
- ② A 群と B 群および C 群のうっ血領域における L. I.、M. I. を、各群の残肝全重量再生を比較して、うっ血領域に対する G-CSF の術前投与の肝再生改善効果を確認した。
- ③ G-CSF 術前投与を施行した C 群において、切除肝内の CD34 陽性細胞の有無を確認した。

【結果】

- ① L. I. は A 群、G 群ともに 2 日目に最高値であったが、2 日目、3 日目ともに A 群に比較して G 群で有意に良好であった（ $p < 0.05$ ）。M. I. は A 群では 3 日目に最高値を示したが、G 群では 2 日目に最高値を示し、G-CSF 投与により肝再生が促進されていることが確認された。重量再生も A

群では5日目に100%に回復したのに対してG群では3日目に100%に回復していた。

- ② L. I. の最高値はB群では3日目とA群と比較して1日遅れており、うっ血領域では肝再生が遅延することが確認された。G-CSFを投与したC群ではうっ血領域でも2日目に最高値を示しG-CSF非投与群であるB群よりも肝再生が早期に開始されていた。B群ではM. I. の最高値は3日目でありほとんど上昇を認めなかったが、C群では2日目に最高値を示し、A群とB群に比べて有意に良好であった ($p < 0.05$)。これらの結果G-CSFを投与したC群では3日目に術前の全肝重量に回復し、B群と比較して1日早く重量再生が100%に到達しており3日目の重量は有意に重かった ($p < 0.05$)。
- ③ G-CSFを投与したC群にのみ肝切除時の肝内にHSCs様のCD34陽性細胞の集塊を認めた。

【考察】

成人間生体部分肝移植がひろく施行されるようになり、グラフトの部分的なうっ血に伴う合併症が報告されるようになった。合併症の発症を抑制するために術前に肝静脈のドレナージ領域を正確に把握するコンピューターソフトの開発や、術中には最大径5mm以上の肝静脈は再建を行うなどの報告がされてきたが明確な対策は得られなかった。

過去にはイヌやサルを使用して全肝静脈を結紮しうっ血を許容する限界や生存期間などを観察した報告は認めたが、肝切除後に部分的なうっ血を伴う残肝の再生に関して検討した詳細な報告はなかった。そこでわれわれはラットを用いて肝切除後の残肝にうっ血をきたす実験モデルを作成しうっ血領域での変化を観察し対策を講じることに着手した。60%肝切除術を施行し、2.5倍拡大鏡を使用して中肝静脈の右枝を結紮し残肝のうっ血領域では肝再生が遅延することを確認した。

はじめにラット60%肝切除モデルに対してG-CSFを術前皮下投与して肝再生が促進されることを確認した。つぎにうっ血領域での効果を確認したところ、肝再生は早期から開始されて再生の程度も有意に改善されて残肝重量も早期に100%に回復しており、G-CSFは残肝のうっ血領域に対して再生の改善効果を有すると考えられた。

G-CSFを術前皮下投与した60%肝切除時の肝内にはCD34陽性細胞の集塊が確認されて、肝再生の改善に関与している可能性が示唆された。

【結論】

肝切除後にうっ血を伴い肝再生が遅延する可能性がある場合に、術前からG-CSFを投与することにより遅延する残肝再生を促進する効果があること、CD34陽性細胞の集塊を肝内に導入するという2点において肝再生を改善させる可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

申請者 木村真樹は、肝切除後や成人間生体部分肝移植後の肝内の部分的なうっ血により肝再生が遅延して致命的な合併症が発生することに着目した。G-CSFの肝再生促進効果を検討し術前投与によりうっ血を伴う場合も肝再生が改善されることを確認した。これによりうっ血が想定される中肝静脈合併切除を施行する場合や中肝静脈のない右葉グラフトを使用した生体部分肝移植においても肝再生を改善する可能性を示した。本研究は肝臓外科学の発展に寄与するものと考えた。

[主論文公表誌]

Masaki Kimura, Takuya Yamada, Hisashi Iwata, Takafumi Sekino, Kouyou Shirahashi, Naomasa Yoshida, Shigeru Kiyama, Hirofumi Takemura: Preoperative Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) Treatment Improves Congested Liver Regeneration
Journal of Surgical Research (in press). doi:10.1016/j.jss.2008.09.002