

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻臨床医学系講座 肝胆膵・移植外科学分野	氏 名	松井 俊樹
審 査 委 員	主 査 竹井 謙之 副 査 奥田 真弘 副 査 吉田 利通		

(学位論文審査結果の要旨)

Influence of Angiotensin-converting Enzyme Genetic Polymorphism on Late Renal Dysfunction After Adult-to-adult Living-donor Liver Transplantation

松井らは論文において下記の内容を述べている。

本邦における肝移植後の予後は、小児例と成人例で大きく異なり、成人例で有意に不良である。肝移植後の晩期腎障害(late renal dysfunction: LRD)は、長期予後に影響を与える可能性のある重要な合併症の一つであるが、その原因は、術前腎障害、糖尿病、免疫抑制薬 (calcineurin inhibitor)、術後急性腎不全、遺伝子多型の影響など、多岐にわたる。Angiotensin-converting enzyme (ACE)遺伝子には、Alu 反復配列がある Insertion (I) allele と、それを欠く Deletion (D) allele とがあり、その組み合わせにより I/I 型、I/D 型、D/D 型の 3 型に分類される。ACE 遺伝子 D/D 型の症例では ACE 活性が高まることが知られており、その結果早期に腎機能障害を発症する可能性が高いことが報告されている。しかしながら肝移植後の LRD 発症に対する ACE 遺伝子多型の影響について検討された報告はほとんど無く、特に予後について記載された報告は無い。本研究は、成人生体肝移植例の予後に影響しうる LRD の危険因子を解明することを目的とし LRD 発症に ACE 遺伝子多型が及ぼす影響を検討した。

対象は 2002 年 3 月から 2009 年 2 月までに三重大学病院で生体肝移植が施行された 94 例中、小児例、1 年以内死亡例、追跡不能例、術前からの高度腎障害例を除いた 64 例を対象とした。LRD の定義は、術後 1 年以降で 1 年間以上 estimated GFR(eGFR)値が 60 mL/min/1.73m² 以下を示したものとした。ACE 遺伝子型の内訳は、I/I 型 19 例、I/D 型 38 例、D/D 型 7 例であった。

LRD は 64 例中 24 例(37.5%)の患者で発症した。ACE D/D 型と、I/I 型、I/D 型の比較を行うと、D/D 型では 85.7%、I/I、I/D 型では 31.6%に LRD が発症し、D/D 型で LRD の発症が有意に高率であった(P=0.01)。eGFR 値の推移は、術前、術後 2、3、4 年目で D/D 群が有意に不良であった。

LRD 群と、非 LRD 群の比較（単変量解析）では、LRD 群で高齢、高血圧、HCV 感染、術前腎障害、ACE 遺伝子 D/D 型の割合が有意に高く、術前クレアチニン値も有意に高値で術前 eGFR 値は有意に低値であった。多変量解析では、高齢と高血圧が LRD 発症の独立危険因子であった (RR 1.079, $p=0.048$, RR 3.774, $p=0.041$)。ACE D/D 型に高血圧が多く、その影響が関与している可能性が示唆された。LRD 例の eGFR 値の推移をみると、術後 1 年で eGFR 値は低下するものの、その後は有意な低下を認めなかった。LRD 発症例では 5 年生存率が不良である傾向が見られたが、統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.053$)。

これらの結果から、成人生体肝移植後の LRD の発生には高齢と高血圧が関与し、ACE 遺伝子多型が D/D 型の場合は LRD が特に高率に発生し、予後に影響を及ぼす可能性があり、免疫抑制薬の選択等の慎重な術後管理を行うことが重要であることを示した。

以上のように、本論文は ACE 遺伝子多型が成人肝移植後の晩期腎障害に及ぼす影響や、晩期腎不全の危険因子、予後について解析した論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

掲載雑誌名

Transplantation Proceedings: 2016 May;48(4):1184-9.

doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.014.

T. Matsui, M. Usui, K. Fujinaga, K. Nakatani, Y. Iizawa, H. Kato, A. Tanemura, Y. Murata, Y. Azumi, N. Kuriyama, M. Kishiwada, S. Mizuno, H. Sakurai, and S. Isaji