

切除不能肝門部胆管癌に対する生体部分肝移植術

1. 臨床研究について

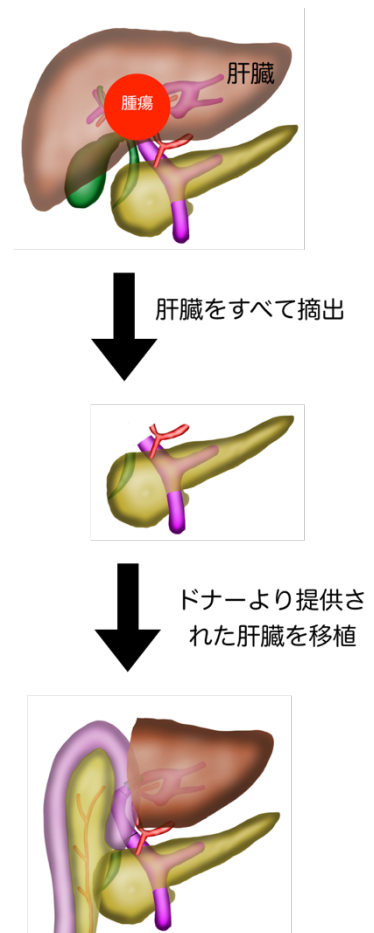
京都大学附属病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特性を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして我々は、現在肝門部胆管癌で「切除不能」と診断された患者さんを対象として、「切除不能肝門部胆管癌に対する生体部分肝移植術」についての「臨床研究」を行っています。この研究は当初は京都大学附属病院 1 施設での研究として開始いたしましたが、令和2年より福島県立医科大学附属病院が研究分担施設として加わり、2施設での研究となっています。

今回の研究の実施にあたっては、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2023年7月9日（新規患者登録）までです（登録患者の追跡期間を含めた場合、2029年7月9日まで）。

2. 研究の目的や意義について

肝門部胆管癌に対する治療法として現在のところ、手術による病変の完全切除以外に根治を得られる有効な治療法はありません。切除不能症例に対しては、化学療法や対症療法などを行うこととなりますが、5年生存率が10%以下と非常に低く満足な治療成績が得られていないのが現状です。切除不能症例のうち遠隔転移を伴わない症例は、局所因子（肝臓に行く重要な血管を残せない・病変が胆管内に広がりすぎている）や残肝機能不足（術後の肝臓が小さすぎて体の状態を維持できない）により切除ができないため、腫瘍を含む肝臓と腫瘍に巻き込まれた血管すべてを摘出し、新たな肝臓を移植することにより、切除症例と同等の生存を得られる可能性があります（図）。

実際、海外においては切除不能肝門部胆管癌症例に対して脳死肝移植を行うことにより、良好な成績が得られたとの報告がなされています。しかし本邦においては脳死ドナーの不足により、同様の治療を行うことは困難で、肝移植医療は生体ドナーに頼らざるを得ないのが現状です。また、肝門部胆管癌に対する生体肝移植術は現在保険適応とはなっていません。そこで京都大学肝胆膵・移植外科、および福島県立医科大学肝胆膵・移植外科ではリンパ節転移や遠隔



転移などを有しない切除不能肝門部胆管癌の方を対象に生体肝移植を行い、本治療の有用性を検討する研究を行っています。肝門部胆管癌に対する生体肝移植の成績は世界的にも報告がほとんどありません。短期的な成績（手術後の合併症や死亡率）は他の疾患に対する生体肝移植とそれほど大きな違いは無いと想定しています。（術後合併症の為に残念ながら退院出来ずに亡くなる方が5-10%ぐらいおられます。）唯一の違いは肝門部胆管癌に対する生体肝移植の場合、癌をできるだけしっかり切除するために近くの血管を通常の生体肝移植の場合よりも多く切除をすることです。このため移植肝との血管吻合の際に、間に置く為の血管（レシピエントの足や首から採取することが多いです）が必要となったりするなど、テクニカルにはやや複雑になります。当院ではこれまでに培った多くの生体肝移植のノウハウが有り、これらの血管吻合の経験も豊富です。長期成績（癌の再発率、5年生存率など）については、肝門部胆管癌に対する脳死肝移植（脳死ドナーからの肝移植）の成績が米国を中心に報告されています。最近の報告では50-60%の5年生存率が報告されています。生体肝移植でも癌を取り除くことについては同じ手技ですので同様の成績を期待しているところですが、これら短期、長期成績を明らかにすることが本臨床研究の目的です。

3. 研究の対象者について

京都大学附属病院肝胆膵・移植外科、または福島県立医科大学肝胆膵・移植外科において平成30年7月10日から令和5年7月9日までに肝門部胆管癌の診断にて「切除不能」と診断された患者さんのうち、以下の条件を満たす方を対象と致します。

- ① 「切除不能」と判断された理由が以下のいずれかである方。
 - a. 残肝機能不良のため切除による根治治療が困難
 - b. 血管侵襲により残存肝への血流保持が不可能もしくは非常に困難
 - c. 胆管の病変が広く肝臓内へ広がっている
 - d. 原発性硬化性胆管炎に合併した局在不明の胆管癌
- ② 年齢が70歳以下（通常の肝移植の基準と同一）、全身状態が良好で、主要臓器機能の保持されている方。
- ③ 明らかなリンパ節転移や遠隔転移が認められない方。
- ④ 生体肝移植ドナー候補（希望者）が存在する方。

※ 切除不能かどうかや①～④の条件を満たすかどうかは高度な医学的判断を要しますので、肝門部胆管癌で「切除不能」と診断された方で、本研究に関心がありましたらまずは遠慮無くご連絡下さい。

4. 研究の方法について

①「3.研究の対象者について」で挙げた条件を満たす患者さんでこの治療をご希望の方がおられましたら、まずはドナーの適格性を検査致します。ドナーの条件は通常の肝移植（肝

門部胆管癌以外のご病気に対する肝移植）と同様です。

- 1 年齢：原則として 20 歳以上 65 歳未満。
- 2 肉体的・精神的に健康であること。軽度の既往症、合併症については専門科にコンサルトの上でドナーとしての適否を判定。
- 3 ウイルス感染症（肝炎ウイルスやヒト T 細胞白血病ウイルスなど）のないこと。
- 4 肝機能が正常であること。ごく軽度の異常については肝臓内科医にコンサルトの上、可否を決定。
- 5 レシピエントに提供できる部分肝の大きさが十分で、かつドナーにも十分な大きさの肝臓が残ること（CT ボリュームメトリー検査にて右葉、左葉のボリュームを検査。グラフトの重量がレシピエント体重の 0.6%以上、かつドナーの残存肝がドナー全肝の 30%以上）。

②ドナー適格性の評価に時間を要する場合、癌の進行を抑えるために放射線療法や化学療法を併用することがあります。

③ドナーの適格性が確認された後、腹膜播種やリンパ節転移の有無をチェックするために全身麻酔下に開腹手術、または腹腔鏡手術を行います。腹腔内を観察し、腹膜播種を疑わせる結節があれば摘出し、術中迅速病理組織検査に提出します。播種が確認されればそこで手術を終了し、肝移植は行いません。播種が存在しなければ肝門部のリンパ節を摘出し、病理組織検査に提出します。この検査には数日を要します。

④③で提出した肝門部のリンパ節に転移が認められれば肝移植は行いません。転移が認められなければ生体肝移植を実施致します。肝移植手術は当科において通常行われている肝移植手術と大きな違いはありません。しかし肝十二指腸靱帯をより広範に切除するために、門脈や肝動脈の切離を通常の肝移植の場合よりも低位（根元に近いところ）で行います。このため血管の再建の為に少し工夫を要しますが、それらのテクニックはいずれも当科で数多く経験済みです。

⑤肝移植後は通常の（他の肝疾患に対する）肝移植後と同様の術後管理に加え、癌の再発の有無をチェックするために定期的に画像検査（CT、MRI、FDG-PET など、2-4 ヶ月ごと）や腫瘍マーカーの検査（1-4 ヶ月ごと）を行います。

⑥本研究では評価項目として、登録をされた患者さんの生存率、無再発生存率、癌の再発率、術後合併症率などを計算し、切除不能肝門部胆管癌に対する治療としての有効性を評価します。

5. 費用・謝礼等

本研究で行われる治療は保険適応外の治療であり、本治療に加え、治療に伴い行う検査や使用する薬剤は全額患者様負担となります。（似たような例として、進行度が一定限度を超えた肝臓癌に対する生体肝移植術があります。）費用は術後在院日数や術後に要した治療内容によって大きく異なってきます。また、診療報酬額の改定によっても変動する可能性があります。2010 年から 2017 年にかけて当科で行った私費での生体肝移植術における入院費用の平均値は約 590 万円でした（最小値 370 万円、最大値 1140 万円）。これに生体ドナーの入院手術費（平均値 90 万円）が加算されます。本研究に伴う謝礼はありません。

6. 個人情報の取扱いについて

この研究にご参加いただいた場合、あなたから提供された検体や診療情報などのこの研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理されますので、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、モニタリング担当者などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報は守られます。

この研究から得られた結果が学会や医学雑誌などで公表されることはあります。このような場合にも、あなたのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。この研究で得られたデータは、個人が特定できないように処理を施し厳重に管理させていただき、ドナー手術および肝移植医療の発展のために有効に利用させていただきます。その他の目的で使用することはありません。なお、この研究で得られた個人データは、研究成果発表後少なくとも10年間は保存いたします。その際も個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮いたします。

7. 試料や情報の保管等について

この研究で得られた個人データは、研究成果発表後少なくとも10年間は保存いたします。その際も個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮いたします。

また、この研究で得られた研究対象者の情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

8. 研究に関する情報や個人情報の開示について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

9. 研究の資金・利益相反について

この臨床研究は大学の運営費交付金によって施行され、特定の企業からの資金提供等は受けておらず、企業等との利益関係や利益相反はありません。利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査されています。

10. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所 (分野名等)	京都大学大学院医学研究科	肝胆膵・移植外科		
研究責任者	京都大学大学院医学研究科	肝胆膵・移植外科	教授	波多野悦朗
研究分担者	京都大学大学院医学研究科	肝胆膵・移植外科	准教授	田浦康二郎
	京都大学大学院医学研究科	肝胆膵・移植外科	助教	福光剣
	福島県立医科大学	肝胆膵・移植外科	教授	丸橋繁
	京都大学大学院医学研究科	肝胆膵・移植外科	助教	伊藤孝司
	京都大学大学院医学研究科	肝胆膵・移植外科	講師	瀬尾智
	京都大学大学院医学研究科	肝胆膵・移植外科	大学院生	木村有佑
	京都大学大学院医学研究科	肝胆膵・移植外科	大学院生	中村大地
	京都大学大学院医学研究科	消化器内科	講師	宇座徳光
	京都大学大学院医学研究科	放射線診断科	助教	清水大功
	京都大学大学院医学研究科	放射線治療科	准教授	松尾幸憲
	京都大学大学院医学研究科	腫瘍内科	特定准教授	金井雅史
	京都大学大学院医学研究科	病理診断科	准教授	南口早智子
	京都大学	臨床統計学		田中司朗

11. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、事務局までご連絡ください。

事務局 担当医師：福光剣
(相談 連絡先：京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科
窓口) 〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54
TEL: 075-751-3111(代表)、075-751-3242(肝胆膵・移植外科)
FAX : 075-751-4263
E-mail : tsurugi@kuhp.kyoto-u.ac.jp
京都大学医学部附属病院 相談支援センター
(Tel) 075-751-4748
(Email) ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp