

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 (移植医療技術開発研究分野)
(英語) Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology
(Research on Technology of Medical Transplantation)

研究開発課題名： (日本語) 医療の質の向上及び効率化に向けた、肝移植手術におけるリスクモデルの
作成とエビデンスの創設
(英語) Real-time risk models of postoperative morbidity and mortality for liver transplants
using a nationwide database in Japan

研究開発担当者 (日本語) 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター
総長 後藤満一

所属 役職 氏名： (英語) Osaka General Medical Center, President, Mitsukazu Gotoh

実施期間： 平成 28 年 9 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) リアルタイムリスク (RTR) モデルの作成
開発課題名： (英語) The creation of real-time risk models of postoperative morbidity and
mortality for liver transplants

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学大学院医学研究科 消化器外科学分野 I
教授 武富紹信

所属 役職 氏名： (英語) Department of Gastroenterological Surgery I,
Hokkaido University Graduate School of Medicine, Professor, Akinobu Taketomi

研究開発分担者 (日本語) 神戸大学大学院医学研究科外科学講座食道胃腸外科学分野
教授 掛地吉弘

所属 役職 氏名： (英語) Division of Gastrointestinal Surgery, Department of Surgery,
Graduate School of Medicine, Kobe University, Professor, Yoshihiro Kakeji

研究開発分担者 (日本語) 福島県立医科大学医学部肝胆膵・移植外科学講座
教授 丸橋 繁

所属 役職 氏名 : (英語) Department of Hepato-Biliary-Pancreatic and Transplant Surgery,
Fukushima Medical University, Professor, Shigeru Marubashi

研究開発分担者 (日本語) 東京女子医科大学消化器外科 教授 江川裕人

所属 役職 氏名 : (英語) Department of Surgery, Institute of Gastroenterology,
Tokyo Women's Medical University, Professor, Hiroto Egawa

研究開発分担者 (日本語) 愛媛大学大学院医学系研究科肝胆膵・乳腺外科学講座 教授 高田泰次

所属 役職 氏名 : (英語) Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Breast Surgery,
Ehime University Graduate School of Medicine, Professor, Yasutsugu Takada

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 教授 宮田裕章

所属 役職 氏名 : (英語) Department of Health Policy and Management,
Keio University School of Medicine, Professor, Hiroaki Miyata

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

肝移植は、肝機能廃絶の根治療法として期待が寄せられているが、これまでの全国調査によると約15%の症例は、一年以内、特に移植後3ヶ月以内になくなっている。重症度判定とそれに対応した適切な周術期管理が鍵となるが、これまで、重症度を適確に評価する nation-wide なデータをもとに作成された信頼できるリスクモデルは存在しなかった。

本研究では、我が国最大の臨床情報データベースである National Clinical Database (NCD) のデータを利用し、複雑系臨床モデルとしての肝移植例を対象とし、診断および術前術後の周術期管理のプロセスにおいて、リアルタイムに重症度判定、合併症予測を可能にする支援プログラムを開発し、医療の質の向上を目指すこととした。

肝移植に関連した学会（日本消化器外科学会、日本肝移植研究会、日本移植学会、日本肝胆膵外科学会）の連携のもと、NCD データに日本肝移植研究会のデータを統合させ、3年間のスケジュールで、1) 肝移植におけるリアルタイムリスクモデルの作成、2) リアルタイムリスクモデルの情報端末への搭載、3) 関連学会における運用と効果の検証のステップで研究を進める。

今年度は NCD データに日本肝移植研究会のデータを統合させ解析するため、平成 28 年 11 月 20 日、日本移植学会の倫理委員会の承認を受け、統合が可能であった 1472 例を用いて解析を開始した。ドナー及びレシピエントの両データベースより、術前・術中因子を含め、連続変数 50 項目とカテゴリ変数 99 項目の中から、手術関連死亡と相関する ($p < 0.1$) 項目を選択し、手術関連死亡と Clavien-Dindo 重症度 ≥ 3 の合併症をアウトカムとし、ロジスティック回帰分析をおこなった。

手術関連死亡リスクモデルでは術前因子を用いたもの、術前・術中因子を含めたもの、合併症については両因子を含めたモデルを構築した。

術前因子で構築した肝移植リスクモデルではレシピエントの因子として術直前の日常生活動作（部分介助または全介助）、食道静脈瘤、ヘモグロビン等 ($< 10\text{g/dl}$) が、またドナーの因子として年齢とグラフト重量が有意な因子として抽出された。術前因子に術中因子を加えることにより、さらに良好な死亡予測が可能となった。合併症予測モデルにおいてもドナー因子、レシピエントの術前/術中因子が有意な因子として抽出された。

本研究で構築されたリスクモデルはレシピエントの術前因子とドナー因子、さらに術中因子を加えることにより、これまでにない良好な死亡予測・合併症予測モデルが構築された。

Liver transplant is a life-saving surgical procedure and now widely accepted as a treatment for end-stage liver disease and acute liver failure in many countries. However, the incidences of morbidity and mortality associated with liver transplants are still extremely high compared to those of other gastroenterological surgeries.

Most of the available clinical studies on risk factors of mortality were single-center or based in a single country and were retrospective in design, with small sample sizes. Previous studies reported on the risk factors for mortality after liver transplants only with restricted variables, but a comprehensive description of the risk factors of morbidity and mortality for liver transplants is not available.

Using a nationwide database covering 100% of all transplant surgeries in Japan and included precisely defined pre-, intra-, and postoperative variables, we evaluated and created novel risk models for morbidity and mortality at each time point of pre-, intra-, and postoperative periods.

In cooperation with five liver transplantation societies: the Japanese Society of Gastroenterological Surgery, the Japanese Liver Transplantation Society, the Japan Society for Transplantation, the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, we integrated the data from two nationwide databases in Japan, the National Clinical Database (NCD) and the registry of the Japan Liver Transplant Society, after the ethics committee approval of the Japan Society for Transplantation as of November 20, 2016. Reliable 1,472 cases comprised the integrated database and were used for analysis. We developed risk models for postoperative mortality using preoperative and intraoperative risk factors as well as using preoperative risk factors only. For morbidity, we developed risk models using preoperative and intraoperative risk factors.

Mortality could be predicted more precisely with risk models containing preoperative risk factors of recipients, and donor age and ratio of graft weight. Adding intraoperative risk factors to preoperative risk factors improved the prediction of mortality. Morbidity could also be predicted accurately with risk models using donor factors, and preoperative and intraoperative risk factors of recipients.

In this study, risk models were developed with preoperative and intraoperative risk factors of recipients and donor factors used, allowing more accurate prediction of mortality and morbidity.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 11 件)

1. Marubashi S, Miyata H, Takeji Y, Taketomi A, Egawa H, Yuzawa K, Takada Y, Umeshita K, Seto Y, Gotoh M. Real-time risk models of postoperative morbidity and mortality for liver transplants using a nationwide database in Japan. in preparation
2. Konno H, Kamiya K, Kikuchi H, Miyata H, Hirahara N, Gotoh M, Wakabayashi G, Ohta T, Kokudo N, Mori M, Seto Y. Association between the participation of board-certified surgeons in gastroenterological surgery and operative mortality after eight gastroenterological procedures. *Surg Today*. 2017 May;47(5):611-618.
3. Kikuchi H, Miyata H, Konno H, Kamiya K, Tomotaki A, Gotoh M, Wakabayashi G, Mori M. Development and external validation of preoperative risk models for operative morbidities after total gastrectomy using a Japanese web-based nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2017 Mar 11. 1007/s10120-017-0706-9.
4. Aoki S, Miyata H, Konno H, Gotoh M, Motoi F, Kumamaru H, Wakabayashi G, Takeji Y, Mori M, Seto Y, Unno M. Risk factors of serious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy and risk calculators for predicting postoperative complications: a nationwide study of 17,564 patients in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017 Feb 14. 1002/jhbp.438.
5. Watanabe T, Miyata H, Konno H, Kawai K, Ishihara S, Sunami E, Hirahara N, Wakabayashi G, Gotoh M, Mori M. Prediction model for complications after low anterior resection based on data from 33,411 Japanese patients included in the National Clinical Database. *Surgery*. 2017 Jan 30. pii: S0039-6060(16)30862-5.
6. Yokoo H, Miyata H, Konno H, Taketomi A, Kakisaka T, Hirahara N, Wakabayashi G, Gotoh M, Mori M. Models predicting the risks of six life-threatening morbidities and bile leakage in 14,970 hepatectomy patients registered in the National Clinical Database of Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(49):e5466.
7. Takahara T, Wakabayashi G, Konno H, Gotoh M, Yamaue H, Yanaga K, Fujimoto J, Kaneko H, Unno M, Endo I, Seto Y, Miyata H, Miyazaki M, Yamamoto M. Comparison of laparoscopic major hepatectomy with propensity score matched open cases from the National Clinical Database in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016 Nov;23(11):721-734.
8. Ueda Y, Ikegami T, Akamatsu N, Soyama A, Shinoda M, Goto R, Okajima H, Yoshizumi T, Taketomi A, Kitagawa Y, Eguchi S, Kokudo N, Uemoto S, Maehara Y Treatment with sofosbuvir and ledipasvir without ribavirin for 12 weeks is highly effective for recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after living donor liver transplantation: a Japanese multicenter experience.. *J Gastroenterol*. 2017 Jan 30.
9. Takada Y, Kaido T, Shirabe K, Nagano H, Egawa H, Sugawara Y, Taketomi A, Takahara T, Wakabayashi G, Nakanishi C, Kawagishi N, Kenjo A, Gotoh M, Toyoki Y, Hakamada K, Ohtsuka M, Akamatsu N, Kokudo N, Takeda K, Endo I, Takamura H, Okajima H, Wada H, Kubo S, Kuramitsu K, Ku Y, Ishiyama K, Ohdan H, Ito E, Maehara Y, Honda M, Inomata Y, Furukawa H, Uemoto S, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T; LTx-PET study group of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and the Japanese Liver Transplantation Society. Significance of preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in prediction of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular

carcinoma patients: a Japanese multicenter study. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017 Jan;24(1):49-57.

10. Shimada S, Wakayama K, Fukai M, Shimamura T, Ishikawa T, Fukumori D, Shibata M, Yamashita K, Kimura T, Todo S, Ohsawa I, Taketomi A. Hydrogen Gas Ameliorates Hepatic Reperfusion Injury After Prolonged Cold Preservation in Isolated Perfused Rat Liver. Artif Organs. 2016 Dec;40(12):1128-1136. doi: 10.1111/aor.12710.
11. Soyama A, Eguchi S, Egawa H. Liver transplantation in Japan. Liver Transpl. 2016 Oct;22(10):1401-7.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし