

表5 Cross Reactive Epitope Group(CREG) 分類

A1 group: A1,A3,A11,A36

A9 group: A24,A2,A68,A23,A69

A10 group: A26,A34,A25,A66

A19 group: A30,A31,A33,A32,A74

B5 group: B51,B52,B35,B53,B44,B46,B62,B75,B71,B72,B58

B16 group: B38,B39,B67,B59,B8,B64,B65

B40 group: B60,B61,B48,B7,B13,B37,B7,B27,B54,B55,B56

図8 腎移植生着
移植(男→女)

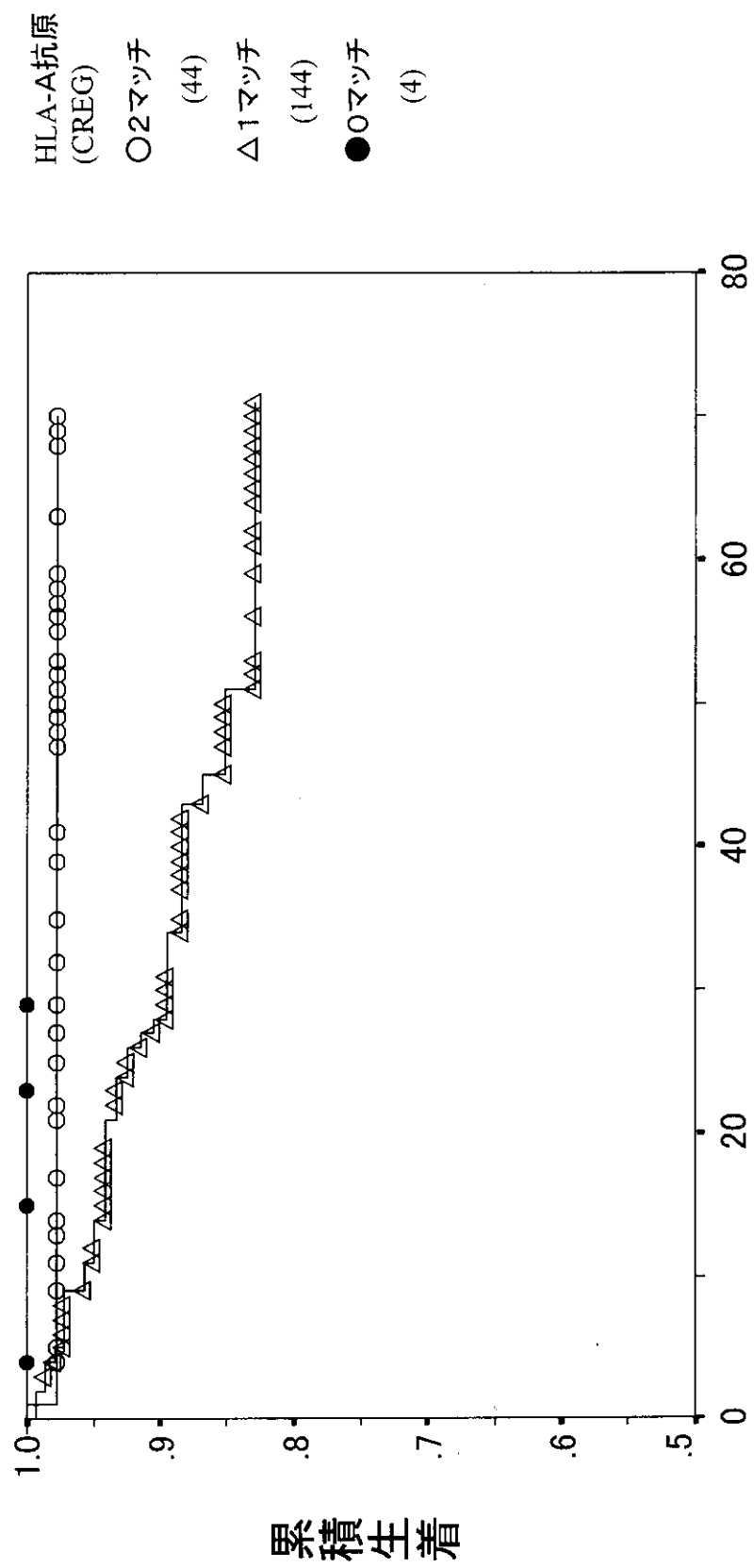


図9

腎移植生着

移植(女→男)

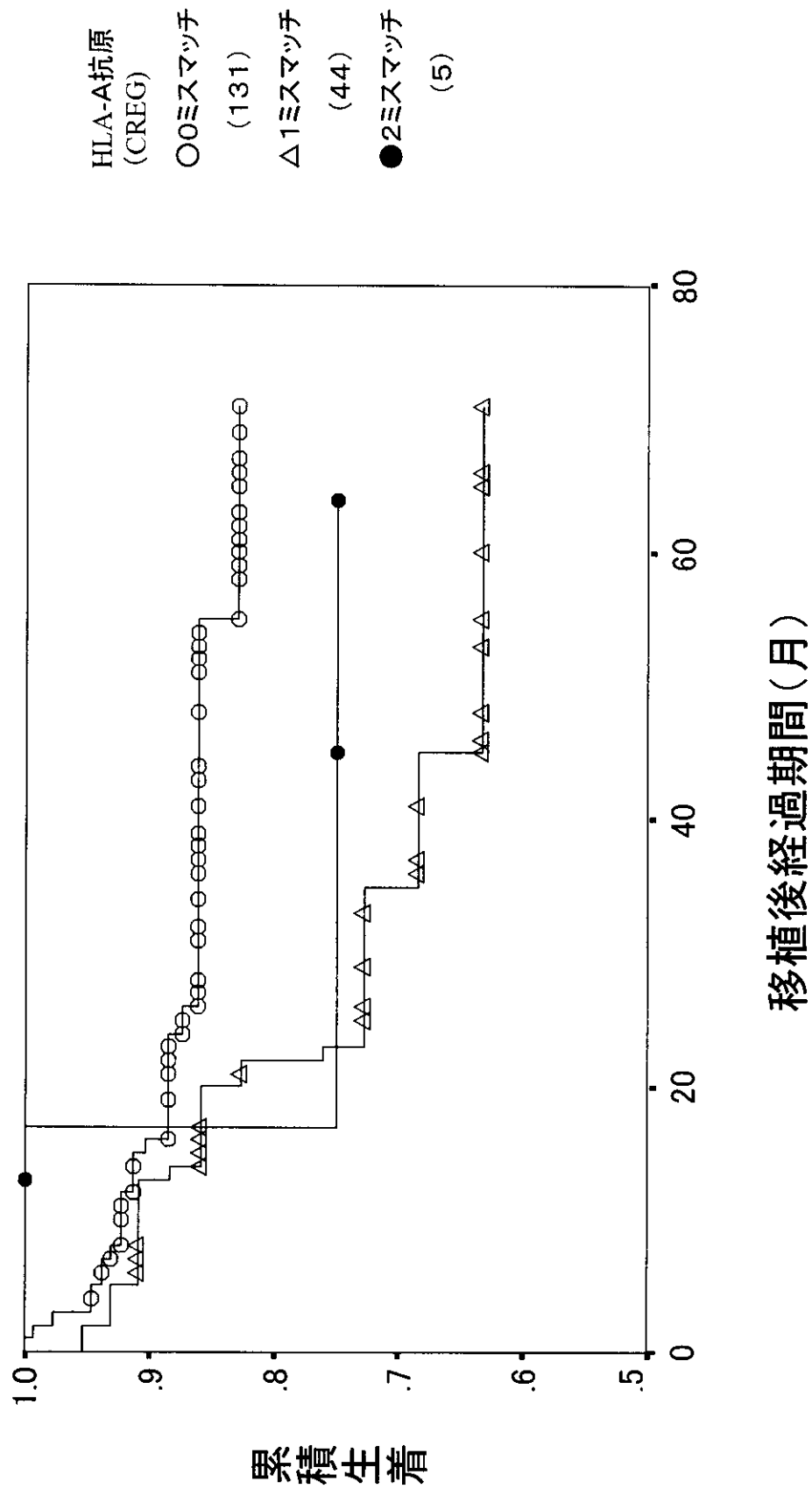
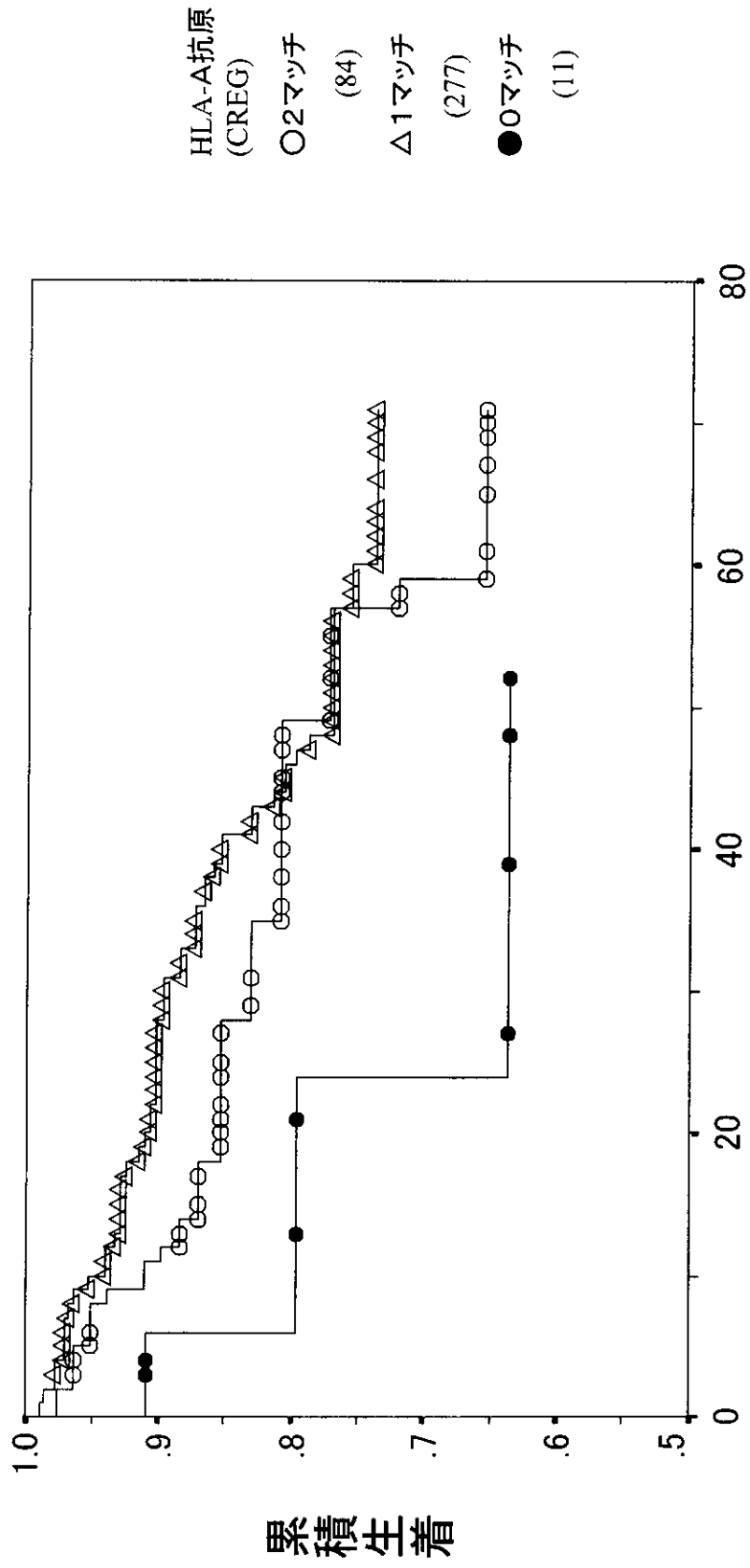


図10

腎移植生着

移植(男→男)



分担研究報告

研究課題 献腎移植における危険因子の解析と成績向上のための方策に関する研究
分担研究者 寺岡 慧 (東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター外科 教授)
研究協力者 馬場園哲也 (東京女子医科大学 糖尿病センター 講師)
菊地耕三 (日本臓器移植ネットワーク医療本部企画主任)
三上厚代 (日本臓器移植ネットワーク医療本部情報管理者)

研究要旨

わが国の献腎件数、腎の都道府県別移出入格差について検討し、その要因について考察した。さらに献腎移植の成績に影響する種々の危険因子について解析し、各因子の重み付けを変化させることにより種々の腎配分ルールを試作し、これを用いてシミュレーション・スタディを行い、献腎移植の更なる成績向上を図るための新しい腎配分ルールの作成に資した。

A. 研究目的

本研究の目的は、わが国の献腎移植における種々の危険因子を統計学的手法を用いて解析し、これらの危険因子の影響を最少とする腎配分ルールを立案することにより、献腎移植の成績の向上を図ることである。とくに心停止ドナーから提供された腎は温阻血傷害を受けており、このような腎を移植する際に、総阻血時間（搬送時間に影響される）、HLA 適合度などの重み付けを変化させ、最も良好な成績を期待しうるルールを構築することである。

B. 研究方法

1. 都道府県別年間献腎件数および都道府県別腎移出入格差

平成7年4月から平成12年12月末までに実施された献腎および献腎移植に関して、都道府県別年間献腎件数、都道府県別腎移出入格差について検討を加えた。

2. 献腎移植における危険因子の解析

平成7年4月から平成11年12月末までに実施された献腎移植について、提供者性別、年齢、血液型、死因、温阻血および総阻血時間、臓器保存液、提供者最少および最終クレアチニン値、受腎者性別、年齢、原疾患、血液型、HLA 抗原適合度、免疫抑制薬、拒絶反応の有無と頻度、移植後透析離脱の有無、患者生存率、移植腎生着率に与える影響について検討を加えた。

3. 献腎移植の成績向上のための方策－腎配分ルールの再検討

厚生労働省厚生科学審議会臓器移植委員会腎臓移植に関する作業班（腎移植作業班）で作成された腎臓移植希望者（レシピエント）選択基準素案に基づいて、前記の解析で得られた各因子の重み付けを変化させた各種の検索アルゴリズムを作成し、それに基づいて現在の献腎移植希望登録者を対象としてシミュレーション・スタディを行った。そのデータを腎移植作業班にフィードバックし、同作業班における最終的な腎臓

移植希望者（レシピエント）選択基準の作成に資した。

上記の腎移植作業班において検討の結果、HLA 適合度についてはミスマッチ・ルールを導入してミスマッチ数に応じてポイント化すること、その際 DR 抗原を優先すること、総阻血時間に最も影響する搬送時間を短縮する目的でドナー発生県に存在する移植施設での移植を希望する登録者を優先したポイント化を行うこと、待機日数をポイント化すること、16 歳未満の小児待機者に優先ポイントを付加すること、そしてこれらのポイントを総合してポイントの高い順に検索されるシステムとすることなどの原則が決定された。

上記のポイント化を行うにあたって、これらに種々の重み付けを与えてそれぞれを変化させた各種のアルゴリズムを作成し、現登録者の適合者検索シミュレーションを行い、これらのデータを上記腎移植作業班に提出して、新しい腎配分ルール策定に資した。

具体的にはまず HLA 抗原ミスマッチ数のポイント化については、DR 0 抗原ミスマッチに 10 ポイント、DR 1 抗原ミスマッチに 5 ポイント、DR 2 抗原ミスマッチに 0 ポイントを付与し、A、B 抗原ミスマッチ数については 0、1、2、3、4 抗原ミスマッチをそれぞれ 4、3、2、1、0 ポイントとした。

次に提供者が発生した県と同一県内に所在する移植施設を移植希望施設として登録している待機者、およびブロック内他県に所在する移植施設を移植希望施設として登録している待機者にそれぞれ、8 ポイントおよび 4 ポイント、10 ポイントおよび 5 ポイント、12 ポイントおよび 6 ポイントを付与

する 3 種の試案を作成した。

待機日数については待機日数を 365 で除した値をポイントとすると、待機日数が 10 年を超えた場合、例えば 15 年待機者、20 年待機者の場合、HLA ミスマッチ数が 6 抗原であっても待機日数のポイントのみで選定される可能性があるため、待機日数が 10 年を超えた場合一定の係数を乗じる計算式を作成した。これについては図 1A、B、C に示すように 3 種類の曲線で示される計算式を試作した。

小児待機者への優先ポイントの付与方法については、小児の場合待機日数にある係数を乗じる方法、15 歳以下の場合に待機日数/365 を 2 倍した値をポイントとする案、10 歳以下の場合に待機日数/365 を 3 倍した値を、それ以上で 15 歳以下の場合に待機日数/365 を 2 倍した値をそれぞれポイントとして付与する案、15 歳以下の場合あらかじめ 8 ポイント、12 ポイント、あるいは 14 ポイントを付与する案などが検討された。

シミュレーション・スタディは、ある特定の血液型と HLA 抗原を有する提供者がある特定の県に発生したと想定し、上記のポイントを検索アルゴリズムに組み込んだプログラムで行った。発生県については、献腎件数、登録者数が平均的な県、多い県、少ない県を重点的に想定して行った。

C. 研究結果

1. 都道府県別年間献腎件数および都道府県別腎移出入格差

平成 7 年 4 月から平成 12 年 12 月末までの年次別都道府県別腎移出入バランスの推移と都道府県別年間平均献腎件数を表 1 に示す。都道府県別では、ネットワーク発足

以来まったく献腎が行われていない県が 5 県、年間平均 1 件未満が 24 県であり、平均 1 件以上 3 件未満が 10 県、平均 3 件以上 5 件未満が 5 県、平均 5 件以上 10 件未満が 1 県、平均 10 件以上が 2 県であった。

腎の都道府県別累積移出入格差については、輸入超過が 26 県、移出超過が 18 県であり、累積移出入格差が 3 腎未満にとどまっている県は 14 県であった（移入超過 3 腎未満が 6 県、移出超過が 3 腎未満が 5 県）。累積移入超過 3~4 腎が 1 県、5~9 腎が 12 県、10~19 腎が 5 県、20 腎以上が 2 県で、その内最大が 26 腎の移入超過であった。

累積移出超過 3~4 腎が 3 県、5~9 腎が 5 県、10~19 腎が 3 県、20 腎以上が 2 県であり、その内最大が 92 腎の移出超過であった。移出入格差は年々拡大しつつあり、年間平均献腎件数が 1 件未満の 29 県の内 22 県が移入超過であり、その傾向はさらに拡大しつつある。逆に年間平均献腎件数が 3 件以上の 8 県においてはいずれも移出超過となっている。

2. 献腎移植における危険因子の解析

平成 7 年 4 月から平成 11 年 12 月末までに実施された献腎移植のうち、前項で述べた各項目のデータを確認できた 767 例の患者生存率、移植腎生着率を図 2 に示す。提供者の性別あるいは血液型による生存率、生着率の差は認められなかった。提供者年齢別の移植腎生着率を図 3A に示す。提供者年齢が 15 歳以下の場合、移植後 1~2 ヶ月ですでに生着率は低下しており、これには透析離脱不能例が多いことが関連していると考えられる。温阻血時間別の生着率を図 4A に示すが、温阻血時間が 30 分を超えた群では、30 分以下の群と比較して有意に生

着率は低下していた。温阻血時間 30 分以下の群と 30 分を超えた群における総阻血時間別の生着率を図 4B に示すが、30 分以下の群では総阻血時間にかかわらず良好な生着率が得られたが、30 分を超えた群では総阻血時間が 12 時間未満の場合は生着率は良好であるが、12 時間以上の場合は生着率は有意に低下していた。提供者の最少クレアチニン値は 0.1~2.5mg/dl であり、最終クレアチニン値は 0.1~16.2mg/dl であったが、これらによる移植腎生着率の差はまったく認められなかった。

受腎者性別の生着率は女性のそれが良好な傾向を示したが、統計学的有意差は認められなかった。また受腎者血液型による生着率の差は認められなかった。受腎者年齢別の生着率を図 3B に示す。15 歳以下の受腎者においてはすでに移植後 1 ヶ月前後の時期に生着率が若干低下していた。HLA 抗原適合度別の生着率を図 5 に示すが、DR 2 抗原適合、1 抗原適合、0 抗原適合の順に生着率は優れており、DR 抗原適合数は生着率に影響を与えているが、A、B、DR 6 抗原適合数別の成績では 5 抗原適合が最も優れ、次いで 6 抗原適合、4 抗原適合、3 抗原適合の順に生着率は低下する傾向にあった。免疫抑制薬、拒絶反応の有無とその頻度別の生着率の差は認められなかった。

移植後透析離脱不能例は 767 例中 68 例 (8.9%) であり、その原因別例数を図 6 に示す。温阻血および総阻血時間別の移植後透析離脱不能例の発生率を図 7 に示す。温阻血時間が 30 分以下の群では総阻血時間にかかわらず透析離脱不能例の発生率は低いが、温阻血時間が 30 分を超えた群では総阻血時間が 12 時間未満の場合は全例が移植後

透析を離脱しえているが、総阻血時間が 12 時間以上の場合には透析離脱不能例の発生率は有意に増加していた。

表 2 に提供者年齢別、死因別、最終クレアチニン値別、心拍停止前における灌流用カテーテル留置の有無、ventilator-off の有無と透析離脱不能例の頻度、表 3 に温阻血時間別、総阻血時間別、保存液別の透析離脱不能例の頻度を示す。提供者年齢が 5 歳以下の場合、提供者死因が脳腫瘍である場合は透析離脱不能例の発生頻度が高く、心拍停止前に灌流用カテーテル挿入が行われなかった場合、また ventilator-off が行われなかった場合は、それぞれ行われた場合に比して有意に透析離脱不能例の発生頻度が高かった。また温阻血時間が 30 分を超えると透析離脱不能例の発生頻度は増加した。とくに温阻血時間が 30 分を超えた場合、総阻血時間が 12 時間を超えるとその頻度はきわめて高率となった。

3. 献腎移植における成績向上のための方策－腎配分ルールの再検討のためのシミュレーション・スタディ

HLA 抗原ミスマッチ数のポイント化の結果を表 4 に示す。

提供者発生県と同一県内所在施設を移植希望施設とする待機者および同一ブロック他県所在施設を移植希望施設とする待機者にそれぞれ 8 および 4 ポイント、10 および 5 ポイント、12 および 6 ポイントを付与した場合、同一県内所在施設に腎が配分される確率はそれぞれ 59.8%、83% および 97.3% であった。

15 歳以下の小児待機者に 14 ポイントを付与した場合に、15 歳以下の小児待機者が選択される確率は 12.8%～19.6% であった。

待機日数については、図 1A あるいは B のポイント制による検討では、待機期間が長期となると HLA ミスマッチ数が 6 抗原であっても選択される可能性があること、またそれぞれの項目の最高ポイント数が 12 ポイント（提供者発生県内施設登録者）、14 ポイント（0 抗原ミスマッチ）、14 ポイント（15 歳以下）となることから、待機日数ポイントの最高点もこれに合わせるべきとの意見が多数を占めたことなどから、C（30 年待機者：15.49666775 ポイント）が選ばれた。その計算式を以下に示す。

待機日数 (N) \leq 4014 日

$$\text{待機ポイント} = N/365$$

待機日数 (N) $>$ 4014 日

$$\text{待機ポイント} = 10 + \log_{1.74} (N/365 - 9)$$

D. 考察

1. 献腎件数の低迷の要因

献腎移植件数は、ネットワークが発足した平成 7 年 118 例（4～12 月）、翌 8 年 183 例と増加の兆しを見せたが、それ以降平成 9 年 159 例、10 年 149 例、11 年 158 例（うち脳死下 8 例）、12 年 146 例（同 7 例）、13 年 151 例（同 16 例）と頭打ちの状況である。

その原因としては、臓器移植法の制定と施行に伴って、脳死下での臓器提供に際しては本人意思の書面による表示と家族の同意が必須とされたこと、新しい脳死判定基準およびその手続き、臓器提供手続きなどが厳格に義務づけられたことにより医療現場に混乱を生んだこと、脳死下臓器提供が 4 類型該当施設に限定されたこと、15 歳未満の脳死下での臓器提供が不可能となったこと、さらにこれらの手続きが心拍停止下の献腎においても必須であるかのような誤解を

生んだことなどがあげられる。

また臓器提供の意思表示が有効に生かされていないこともその原因のひとつと考えられる。すなわち 384 件の意思表示カードに関連したドナー情報のうち、脳死下臓器提供が実現したのはわずかに 16 件にすぎず、脳死下献腎に至ったのは 15 件のみであった（平成 9 年 10 月～13 年 8 月）。このうち脳死下での臓器提供の意思を表示した 244 件（4 類型該当施設：122、4 類型非該当施設：122）のうち、4 類型該当施設においては 122 件のうち 15 件が脳死下献腎に至り、他の 15 件において心停止下献腎が実現した。しかし 4 類型非該当施設においては 122 件のうちわずかに 8 件が心停止下献腎に至ったにすぎない（表 5）。

心停止下献腎の意思を表示した 31 件（4 類型該当施設：7、4 類型非該当施設：24）のうち、心停止下献腎に至ったのはわずか 1 件のみであった。4 類型該当施設においては 7 件のうち 1 件が心停止献腎に至ったが、非該当施設においては 24 件の内 1 件も献腎は成立していない（表 5）。

その他、記載不備、記載内容不明を含めて、4 類型該当施設においては総計 168 件のうち 37 件（22.0%）において献腎が成立しているのに対し、4 類型非該当施設においては 216 件中 12 件（5.6%）の献腎が実現したにすぎない（表 5）。以上より、献腎の意思表示が生かされていないこと、とくに 4 類型非該当施設においてその傾向が顕著であることが示されている。脳死下臓器提供を 4 類型該当施設に限定したことが施設の格差付けのような印象を与えてしまい、4 類型非該当施設における献腎に負の影響を与えた可能性も否めないと考えられる。

さらに次項で述べる腎の都道府県累積移出入格差の増大も、とくに献腎が活発な県における献腎活動に負の影響を与えていると考えられる。その他にも、ドナー適応基準において HCV 抗体および HTLV-1 抗体陽性を禁忌としたこと、後に牛海綿状脳症が多発する国の長期滞在者からの献腎を禁忌としたことなど、ドナー適応基準の厳格化も献腎件数の低迷に影響していると考えられる。

2. 腎の都道府県累積移出入格差の増大

平成 7 年に血液型一致、HLA 抗原適合度および待機日数に基づいたレシピエント選択基準が導入された当時より、都道府県毎の腎の移出入格差の増大を危惧する指摘がなされ、概念的にはこの格差が一定程度を越えた場合は、なんらかの是正策を講じることとされていた。しかし是正のための具体策が決定されていたわけではなく、移出超過と移入超過のインバランスが増大する結果となった。当初は献腎が活発でない県への腎の SHIPPING が当該県における献腎を活性化させ、その結果やがては移出入格差が収斂することが期待されたが、実際には移出入格差は年々増大の一途を辿った。年間平均献腎件数が 1 件未満の 29 県の内 22 県が移入超過であり、逆に年間平均献腎件数が 3 件以上の 8 県においてはいずれも移出超過となっており、その傾向はさらに増大しつつある。

この傾向は献腎が活発な県においては腎の移出数が増加し続けており、献腎が活発でない県においてはその傾向が固定化されつつあることを示唆している。したがって腎の他県への SHIPPING が、献腎が少ない県における活性化の動機付けになりえない

ばかりでなく、献腎が活発な県における献腎活動に負の影響を与えたのではないかと推察される。

3. 献腎移植の成績に影響する因子

移植腎生着および移植後透析離脱にもっとも大きな影響を及ぼす因子は阻血時間であることが明かとなった。すなわち温阻血時間が 30 分以内の場合は総阻血時間にかかわらず生着率および透析離脱率は良好であった。温阻血時間が 30 分を超える場合、総阻血時間が 12 時間以内であれば生着率および透析離脱率は良好であるが、12 時間を超えると生着率および透析離脱率は明らかに低下する。一定以上の温阻血傷害を受けた腎はできるだけ総阻血時間を短縮すべきであることを示している。

HLA 6 抗原適合の成績が 5 抗原適合と比較して良好でないことも、ブロックを超える遠隔地への SHIPPING による総阻血時間の延長 (16.5 ± 6.7 時間) が影響している可能性を示唆しているものと考えられる。また平成 9 年以来、15 歳以下の小児ドナーの場合は、15 歳以下の待機者を対象として全国検索されることになったが、ドナー年齢 15 歳以下の場合、透析離脱不能例の発生率が高いこと、生着率が良好でないことも、全国 SHIPPING による総阻血時間の延長 (16.9 ± 7.0 時間) が影響している可能性を示している。もともと虚血傷害を受けやすいとされる小児腎では、総阻血時間の延長によりその成績が相対的に低下するものと考えられる。

したがって温阻血傷害が不可避である心停止下献腎移植においては、総阻血時間を可能な限り短縮しうる腎配分ルールが不可欠と考えられる。

4. 献腎移植における成績向上のための方策－腎配分ルールの再検討のためのシミュレーション・スタディ

上記の検討で、献腎件数の低迷の原因のひとつとして腎の都道府県別累積移出入格差の増大が影響している可能性があること、心停止下献腎移植においてその成績にもっとも影響する因子は阻血時間であり、ある程度温阻血傷害を受けた腎は可能な限り 12 時間以内に移植すべきであること、また HLA 6 抗原適合は献腎移植の成績改善に貢献していないこと、その要因としてブロック外 SHIPPING による総阻血時間の延長が関与していると考えられること、平成 9 年に改変された小児腎配分ルールは小児献腎移植件数の増加に役立っていないこと、さらにその成績も良好ではなく、ブロック外 SHIPPING による総阻血時間の延長が影響している可能性があること、などが明らかになった。

以上より献腎件数を活発化するための方策のひとつとして都道府県別移出入格差を減少させること、またそれが当該都道府県における献腎促進の incentive となりうること、温阻血時間が不可避である心停止下献腎移植ではその成績改善のために総阻血時間を可能な限り短縮する必要があること、そのためには摘出腎の搬送時間を可能な限り短縮することが望ましいこと、とくに温阻血傷害に感受性の高い小児腎においても搬送時間を短縮する必要があること、また従来の小児腎配分ルールでは小児献腎移植件数の増加は期待し得ないことなどが結論として得られた。

腎移植作業班において、HLA 適合度についてはミスマッチ・ルールを導入してミス

マッチ数に応じてポイント化すること、総
阻血時間に最も影響する搬送時間を短縮す
る目的でドナー発生県に存在する移植施設
での移植を希望する登録者を優先したポ
イント化を行うこと、待機日数をポイント化
すること、16 歳未満の小児待機者に優先ポ
イントを付加すること、そしてこれらのポ
イントを総合してポイントの高い順に検索
されるシステムとすることなどの原則が決
定された。

搬送時間の短縮、移出入格差の是正の観
点から、提供者が発生した県と同一県内に
所在する移植施設を移植希望施設として登
録している待機者、およびブロック内他県
に所在する移植施設を移植希望施設として
登録している待機者にそれぞれ 12 ポイント
および 6 ポイントを付与する案が選択され
た。シミュレーション・スタディにおいて
はこのポイント制による検索では 97.3%の
腎が同一県内の移植施設で移植されること
となったが、提供者の血液型、HLA 抗原型、
提供者の発生県と当該県の登録者数など
により、この数字は変化するものと考えら
れる。さらに 15 歳以下の登録者に付与さ
れるポイント数によっても、かなり変動す
るものと予想される。

HLA 抗原ミスマッチ数によるポイント化
については表 4 の案が選択された。実際
には DR 0 抗原、1 抗原および 2 抗原ミスマ
ッチにそれぞれ 12、6、0 ポイントを付与し、
DR 抗原適合の優位性を協調する案も検討
されたが、最終的にはそれぞれ 10、5 およ
び 0 ポイントを付与する案が選択された。

待機日数のポイント化については、現在
の登録者の待機日数別分布の検討から、A
案あるいは B 案のポイント化を行った場合、

待機期間による重み付けが強調されすぎる
結果、HLA 抗原ミスマッチ数が極端に多
くなるのが危惧され、最終的に C 案が選
択された。またそれぞれの項目の最高ポ
イント数が 12 ポイント（提供者発生県内）、14
ポイント（0 抗原ミスマッチ）となること
から、待機日数ポイントの最高点もこれに
できるだけ合わせるべきとの意見が多数を
占めたことも C 案（30 年待機者：15.49666775
ポイント）が選択される理由となった。

小児腎不全患者においては成長発育の観
点から、思春期前の腎移植、さらに可能
であればより早期の腎移植が望ましいこと
が指摘されてきた。小児献腎移植を促進
する目的で、平成 9 年より提供者が 15 歳
以下の場合には 15 歳以下の待機者から
全国検索するルールに変更されたが、現
実には 15 歳以下の提供者がきわめて少
なく、また 15 歳以下の場合、脳死下
での提供は法律上不可能であるため、
再検討が必要と考えられてきた。今回
の検討では、登録者待機日数の年齢分
布（10 歳以下：平均 484 日、11～15 歳：
平均 765 日、45～65 歳：平均 2087～
2329 日）から、15 歳以下の小児待機
者の場合には待機日数を 2 ないし 3 倍
してポイント化する案、15 歳以下の小
児待機者に優先ポイントを付与する案
などが検討され、後者が選ばれた。優
先ポイントについては他の項目の最高
ポイントとの整合性、また提供された
腎の 16%前後が小児に移植されるの
が妥当であろうとの観点から、シミュ
レーション・スタディの結果も踏まえて
14 ポイントが付与されることになった。

これらの検討の結果、最終的に新しい腎
配分ルールが策定されたが、その資料
のひとつとなったシミュレーション・
スタディ

には必然的に限界がある。すなわち提供者の血液型、HLA 抗原型、提供者の発生県、当該県の登録者数およびその待機日数などにより、実際にはかなり変動するものと予想される。したがって腎移植作業班においては、本ルールの実施 1 年後のデータが蓄積された時点で再検討を行うものとしている。

E. 結論

1. 献腎移植件数低迷の要因のひとつとして、腎の都道府県別累積移出入格差の増大があげられる。この格差を是正しうる腎配分ルールへの見直しが必要と考えられる。
2. わが国における献腎移植の成績にもっとも影響する因子は阻血時間であり、一定程度の温阻血傷害を受けた腎については可能な限り総阻血時間を短縮すべきである。
3. 平成 9 年に改変された小児腎配分ルールは小児献腎移植件数の増加に役立っていない。さらにその成績も良好ではなく、ブロック外シッピングによる総阻血時間の延長が影響している可能性がある。
4. HLA6 抗原適合例の成績は 5 抗原適合例と比較して劣っており、ブロック外シッピングによる総阻血時間の延長が影響していると推察される。
5. 上記の検討より得られた結果を反映した、新しい腎配分ルールが腎移植作業班において作成され、それに基づいたアルゴリズムによる検索プログラムを試作し、日本臓器移植ネットワークの献腎移植希望登録者を対象としてシミュレーション・スタディを行った。
6. シミュレーション・スタディの結果、今回新たに立案された腎配分ルールは、腎

の都道府県別移出入格差を是正し、阻血時間を短縮し、かつ一定程度の HLA 抗原適合度を実現し、かつ小児献腎移植を一定の割合で保障しうるものと考えられた。しかし提供者の血液型、HLA 抗原、提供者の発生県などによっては、今回のシミュレーション・スタディとは、実際には異なった結果となることも予想され、実際のデータの蓄積を踏まえて再検討することが必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Teraoka S, Nomoto K, Kurokawa K, et al: Multivariate analyses of factors contributing to early graft function in 759 kidney transplants from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 33: 1125-1126, 2001
- 2) 寺岡 慧、大島伸一、長谷川昭、他：献腎移植の現状と今後の課題. *今日の移植* 15: 147-153, 2002
- 3) 寺岡 慧、大島伸一、長谷川昭、他：わが国における献腎移植の現状と今後の課題. *泌尿器外科* (印刷中)

2. 学会発表

- 1) Teraoka S, Nomoto K, Kurokawa K, et al: Multivariate analyses of factors contributing to early graft function in 759 kidney transplants from non-heart-beating donors. XVIII International Congress of the Transplantation Society in Rome, Italy, August, 2000
- 2) Teraoka S, Oshima S, Hasegawa A, et al: Investigative study on 898 kidney grafts from non-heart-beating cadaveric donors in Japan. XIX International Congress of the Transplantation Society in Miami, USA, August, 2002

表1 移出入バランスの年次推移と平均年間
献腎件数 (1995~2000)

都道府県	累積移出入バランス						平均年間 献腎件数
	'95	'96	'97	'98	'99	'00	
北海道	-1	2	2	1	2	1	2.33
青森	0	1	2	4	6	5	0.17
岩手	0	0	1	0	-6	-6	0.67
宮城	3	2	2	5	9	11	0.33
秋田	-2	-2	-2	-2	-1	-1	0.17
山形	-1	-1	-1	-1	-2	-4	0.50
福島	0	0	0	1	4	5	0.00
茨城	0	5	0	3	5	8	0.83
栃木	2	3	4	5	6	7	0.33
群馬	1	1	5	6	1	-1	1.50
埼玉	-1	-3	-4	-2	0	1	1.67
千葉	4	-7	-12	-15	-15	-16	3.33
東京	-7	-1	-7	-7	-14	-3	10.33
神奈川	1	-3	2	-1	0	-15	4.17
新潟	1	4	9	12	13	16	0.50
山梨	0	-2	-6	-6	-6	-5	0.50
長野	0	3	8	6	10	9	1.00
富山	2	7	14	18	21	23	0.17
石川	5	11	14	21	24	26	0.17
福井	1	3	6	5	3	5	0.33
岐阜	0	0	3	2	-2	-2	1.17
静岡	1	-1	1	6	6	6	3.00
愛知	-15	-37	-58	-74	-77	-92	18.67
三重	4	8	12	14	18	18	0.67
滋賀	-1	-4	-4	-6	-9	-9	1.17
京都	1	5	4	6	7	9	0.33
大阪	3	12	10	12	-1	-1	5.67
兵庫	-2	-9	-4	0	6	8	2.17
奈良	-1	1	2	3	8	10	0.67
和歌山	1	0	-5	-5	-1	-2	0.83
鳥取	0	0	1	3	3	4	0.17
島根	0	2	4	4	5	5	0.17
岡山	2	4	6	3	4	1	2.00
広島	-3	-4	-5	-11	-22	-23	4.33
山口	1	2	7	7	6	8	0.33
徳島	0	0	-2	-4	-5	-6	0.83
香川	0	1	3	5	10	12	0.00
愛媛	-3	-7	-14	-18	-13	-14	3.00
高知	1	0	1	3	-2	0	0.83
福岡	2	6	2	-1	-3	0	2.00
佐賀	0	-1	0	-1	-3	-3	0.50
長崎	1	1	-3	-5	-2	0	0.67
熊本	0	1	4	4	6	5	0.50
大分	1	1	1	1	1	2	0.00
宮崎	0	1	2	2	2	2	0.00
鹿児島	0	0	0	1	1	2	0.00
沖縄	-1	-5	-5	-4	-3	-6	2.83

ポイント

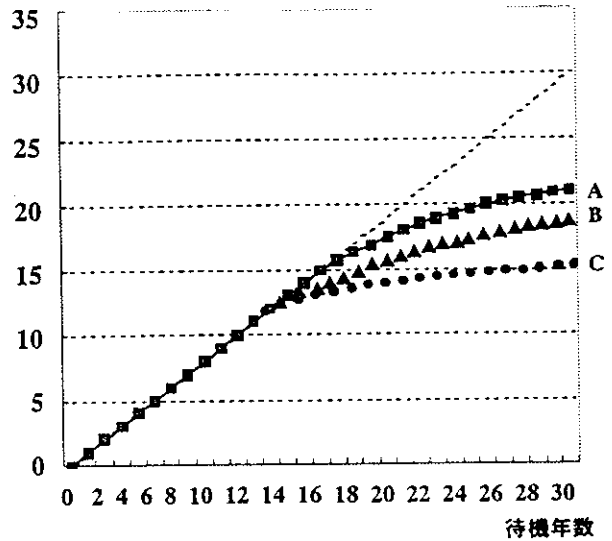


図1 待機期間と待機ポイント数との関係

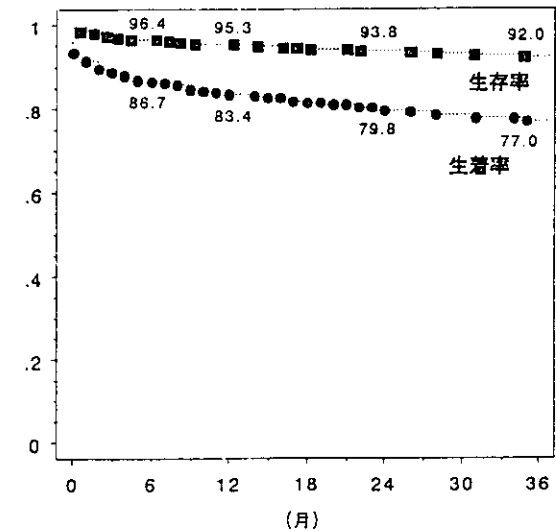


図2 生存率・生着率

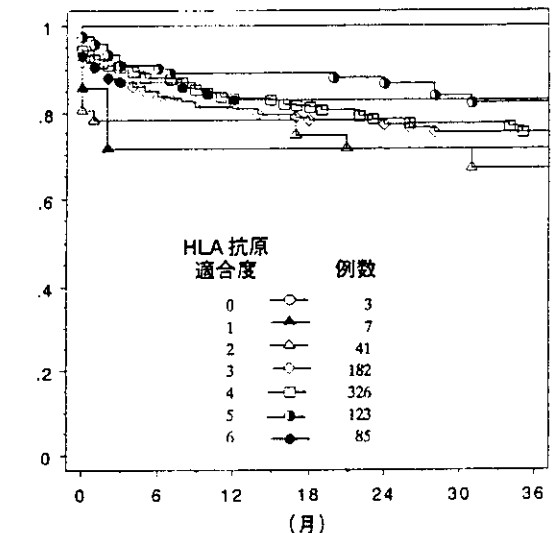


図5 HLA抗原適合数と生着率

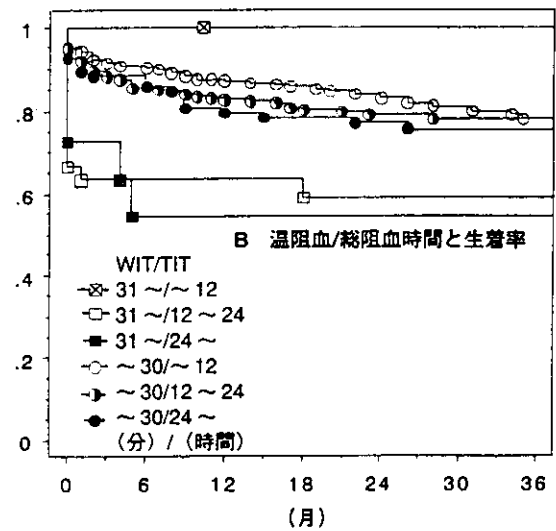
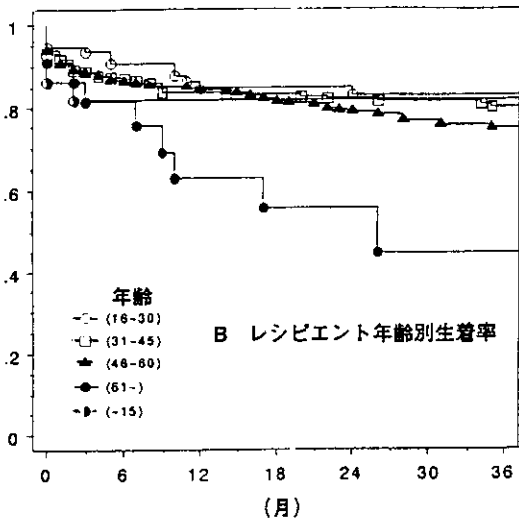
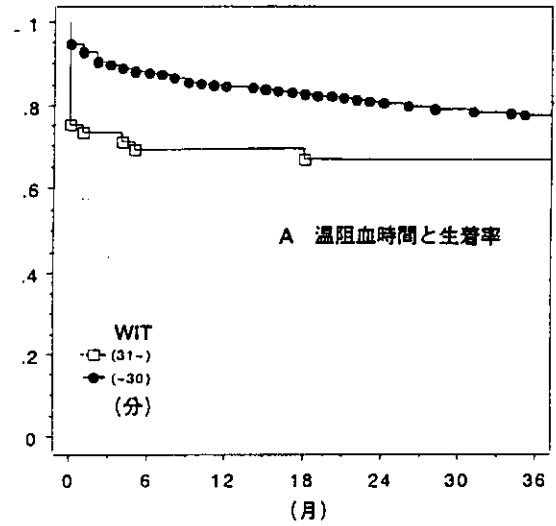
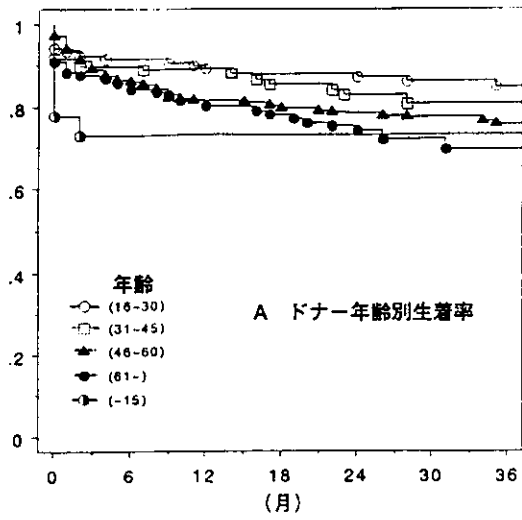


図3 ドナー/レシピエント年齢別生着率

図4 温阻血時間・総阻血時間と生着率

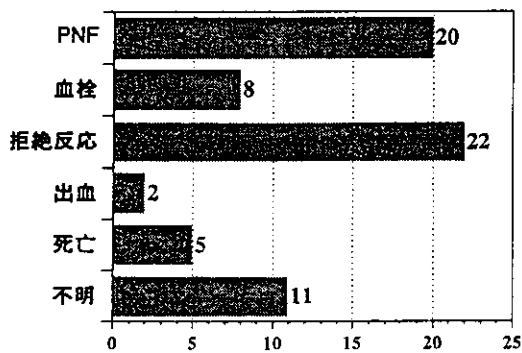


図6 透析離脱不能例とその原因
透析離脱不能例：68/767例 (8.9%)
Primary nonfunction：20/767例 (2.6%)

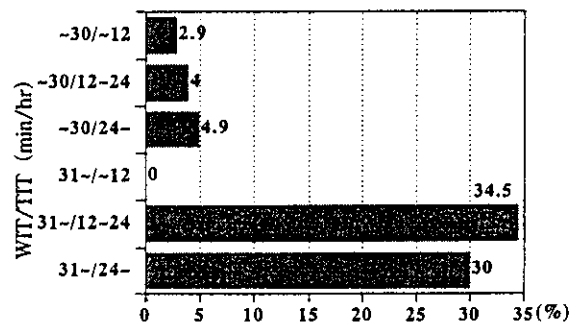


図7 温阻血/総阻血時間と透析離脱不能例

表2 提供者諸因子と移植後透析離脱不能例発生率

ドナー年齢			ドナー原疾患			ドナークレアチニン		
Age	%	N	原疾患	%	N	sCr	%	N
~5	23.1	13	脳血管障害	4.3	346	~1	8.0	213
6~20	6.4	78	呼吸器疾患	6.7	30	1~2	4.8	186
21~45	6.4	128	脳腫瘍	33.3	6	2~3	7.3	110
46~60	3.9	229	その他の内因死	0	19	3~5	5.7	70
60~	10.2	156	頭部外傷	10.7	159	5~7	2.9	34
			その他の外因死	9.1	44	7~	0	23

カニューレション			レシターオ			灌流状態		
	%	N		%	N	Age	%	N
あり	4.9	366	あり	1.1	87	良好	5.0	599
なし	9.2	238	なし	7.4	516	不良	26.9	26

表3 温/総阻血時間、保存液と移植後透析離脱不能例発生率

WIT			WIT			WIT/保存液		
WIT(分)	%	N	WIT(分)	%	N	WIT(分)	%	N
~15	5.0	483	~30	4.9	554	~30/E	5.4	204
16~30	4.2	71	31~	27.7	47	~30/U	4.7	342
31~45	25.7	35				31~/E	24.0	25
46~60	33.3	9				31~/U	31.9	22
61~	33.3	3						

TIT			TIT/保存液			WIT/TIT		
TIT(時間)	%	N	TIT(時間)	%	N	WIT/TIT	%	N
~12	4.0	274	~12/E	4.9	103	~30/~12	4.9	265
12~24	8.7	246	~12/U	3.5	171	~30/12~24	6.5	215
24~	8.5	80	12~24/E	10.6	94	~30/24~	5.6	71
			12~24/U	7.2	152	31~/~12	0	9
			24~/E	6.8	44	31~/12~24	37.9	29
			24~/U	11.1	36	31~/24~	44.4	9

表4 HLA抗原適合度（ミスマッチ数）とポイント

DR座		A座、B座		HLAミスマッチ 総合ポイント
ミスマッチ数	ポイント	ミスマッチ数	ポイント	
0	10	0	4	14
0	10	1	3	13
0	10	2	2	12
0	10	3	1	11
0	10	4	0	10
1	5	0	4	9
1	5	1	3	8
1	5	2	2	7
1	5	3	1	6
1	5	4	0	5
2	0	0	4	4
2	0	1	3	3
2	0	2	2	2
2	0	3	1	1
2	0	4	0	0

表5 臓器提供の意思表示と施設類型別献腎成立頻度

記載内容	件数	4類型：171		4類型以外：213	合計：384
脳死下提供	244	30/122 (24.6%)		8/122 (6.6)	38/244(15.6%)
		脳死下：15	心停止下：15		
心停止下提供	31		心停止下：1/7 (14.3)	0/24 (0)	1/31 (3.2%)
記載不備	40		心停止下：5/15(33.3)	3/25 (12.0)	8/40 (20.0%)
不明	69		心停止下：1/24 (4.2)	1/45 (2.2)	2/69 (2.9%)
合計	384	37/168 (22.0)		12/216 (5.6)	49/384(12.8%)

分担研究課題 臓器移植新領域開発に関する研究

- 1) 成人肝移植の適応と成績向上に関する研究
- 2) 小腸移植の問題点に関する研究

分担研究者 藤堂 省 北海道大学大学院医学研究科外科治療学講座教授
 研究協力者 林 衆治 名古屋大学医学部外科学第二講座助手
 安波 洋一 福岡大学医学部外科学第一講座助教授

研究要旨：成人肝移植の適応と成績向上を目的として我が国の肝臓病死の中で最も高頻度の肝細胞癌に対する生体肝移植症例の実際について検討した。1990年から2001年までに全国43施設で行われた生体肝移植1780症例中肝細胞癌症例は126例(7.1%)であった。そのうち14症例(11.1%)が肝細胞癌が再発し、内7例が死亡、他の7例が再発生存中である。再発と年齢、ウィルス、術前腫瘍マーカー、術前治療の有無、画像診断、手術法、摘出肝の病理、アジュバント療法、抗ウィルス療法等との関係について単変量及び多変量解析を行った。その結果、移植後肝癌再発に対するリスクファクターは単変量解析では門脈浸潤 ($p < 0.0012$)、術後全身化学療法の有無 ($p < 0.0022$)、HCV再発予防 ($p < 0.0040$)、及び腫瘍径 ($p < 0.0422$) が、多変量解析では腫瘍径、門脈浸潤、HCV療法が指摘された。これらのリスクファクターは脳死臓器移植で既に報告されたものがほぼ同様であるが、今後の追跡及び症例の蓄積により従来の肝臓病治療のどの時期に生体肝移植を施行すべきかが明らかになるものと考えられた。

A. 研究目的

我が国の肝不全死は年間4~5万人発生するが、そのうち急性肝不全は1,000~5,000例、B型・C型肝炎による慢性肝不全は17,000例、肝硬変合併肝癌が30,000例以上を占める。これら症例の大部分は成人であり、これら症例に対し安全で効率的な肝移植法を確立する為、

- 1) 急性・慢性肝不全における移植時期の客観的評価法の確立
- 2) 再発性肝疾患 (B型肝炎硬変、C型肝炎硬変及び肝硬変合併肝癌等) の予防法の確立
- 3) small-for-size グラフト肝移植における術後活動障害に対する治療法の開発

等が最も重要である。

我が国の肝臓病死の主因を占めるB型・C型肝炎硬変合併肝癌に対する肝移植は癌病巣と共に癌の発生母地である硬変肝も同時に治療しうることから理論的には最も良い治療法と考えられる。しかし1980年までに海外で行われた肝癌に対する脳死肝移植症例の解析から、1) 移植後に肝癌再発が高頻度に見られること2) 肝外転移、リンパ節転移、大血管浸潤、腫瘍個数、腫瘍径などが肝癌再発のリスクファクターとなること、従って、3) 肝癌に対する肝移植の移植適応として A. 肝外・リンパ節転移が無いこと、B. 大血管浸潤がないこと、C. 単発の場合5cm以下多発の場合最大径3cm以下で3個以内であることが挙げられた。

本研究では我が国の肝臓病患者の多くが肝癌発生の高リスクグループとして比較的定期的にフォローされ、比較的早期に肝癌合併が診断され、種々の高度な内科的・外科的治療法が施行される。

従って本研究は一連の肝癌治療法の選択肢の一つとしての生体肝移植が、臨床経過中どの時期に施行することが有効であるかを明らかにするために行った。

B. 研究方法

1) 我が国における肝癌症例に対する生体肝移植症例の分析：

1990年から2001年までに43施設で施行された生体肝移植1780例中肝癌症例126人について以下の検討を加えた。ウィルス、術前腫瘍マーカー、術前治療法、術前画像診断、手術法、摘出肝の病理学的所見、アジュバント療法、抗ウィルス療法、死亡原因を検討し、肝癌再発に対する種々の臨床病理学的所見との相関を(表1)、SPSSを用いた単変量解析及び多変量解析を行った。

表1. 肝 癌 リ ス ク フ ァ ク

ウィル	negative	HBV	HCV	HBV/HCV
臨床病	I	II	III	
AFP	20以下	20-200	200-1000	1000-10000
PIVKA-II	0.1未満	0.1-0.3未満	0.3-0.5未満	0.5-1.0未満 1.0以上
LD	不明	10未満	10以上	
CEA	不明	5以下	5以上	
化学療	無	有		
PEIT	無	有		
TAE	無	有		
肝切	無	有		
腫瘍局	無	左葉	右葉	両葉
腫瘍個	0個	1個	2個	3個以上
腫瘍径	2cm以下	2-3cm	3-10cm	10cm
静脈浸	Vv0	Vv1	Vv2	Vv3
門脈浸	Vp0	Vp1	Vp2	Vp3
アジュバ	無	有		
抗HBV療	無	免疫抑制剤	免疫抑制剤	免疫抑制剤
抗HCV療	無	IFN	IFN	IFN

2) 教室における肝癌症例に対する生体肝移植症例での micrometastasis が予後に及ぼす影響:

昨年報告した α フェトプロテイン (AFP) の mRNA をプライマーとし、これまでに行った 10 例の肝癌症例に対する生体肝移植症例において micrometastasis と予後との関係について検討した。

C. 研究結果

1) 我が国における肝癌症例に対する生体肝移植症例の分析

1999 年 10 月から 2001 年 12 月までに全国 43 施設において 1780 例の生体肝移植が行われそのうち肝癌症例は 126 症例 (7.1%) であった。小児 (平均年齢 9 歳、1 から 12 歳) 1018 例中 4 例が肝癌症例であった。成人 (平均年齢 54 歳、21 から 69 歳) 762 例中 122 例 (16%) が肝癌症例であった。肝癌症例 126 症例中 95 例 (75.4%) が生存しているが、再発が 7 例 (5.5%) に見られた。他方死亡は 31 例 (24.6%) で、その原因は感染 10 例 (32.3%)、肝癌再発 7 例 (22.6%) その他 14 例 (45.2%) であった。再発した 7 例中、移植肝グラフト再発が 4 例、多臓器再発が 3 例であった。肝癌再発と臨床病理学的所見との関係を検索した結果、単変量解析では門脈浸潤、術後全身化学療法の有無、HCV 再発予防、腫瘍径に差が認められた (表 2)。摘出肝の門脈浸潤の有無では Vp0、98 例中 6 例 (6.1%)、Vp1、20 例中 4 例 (20%)、Vp2、5 例中 2 例 (40%)、Vp3、3 例中 2 例 (57%) が 2 年以内に再発した。(図 1) 又、摘出肝腫瘍最大径では 2cm 以下の 42 例の場合、何等再発が無かったが 2~5cm 69 例中 11 例 (16%)、5~10cm 8 例中 2 例 (25%)、10cm 以上 2 例 (50%) が再発した。(図 2) 多変量解析の結果、肝癌再発のリスクファクターとして腫瘍径、門脈浸潤、抗 HCV 療法があげられる (表 3)。

表2. 肝 癌 再 発 の リ ス ク

	p<	
門 脈 浸	0.0012	
術 後 全 身 化 学	0.0022	
HCV再発 予	0.0045	
腫 瘍	0.0422	
臨 床 病	0.0717	
術 前 化 学 療	0.0972	有
腫 瘍 個	0.1133	
術 前 AE の 有	0.1879	
腫 瘍 局	0.3055	
CEA	0.4811	多 変 量 解

脳死肝移植非適応症例であるが、micrometastasis 陰性で術後に種々の治療を行い、移植後 2 年経過した現在でも分子生物学的及び画像診断上に再発を全く認めていない。他方、初診時に micrometastasis が陽性であった 2 例は 3 ヶ月以内に死亡している。

表3. 肝 癌 再 発 の リ ス ク

	n	p< *	RR *	
腫 瘍	2cm以 下	42	1.000	—
	2-5cm	69	0.946	109479.690
	5-10cm	8	0.946	101830.913
	10cm以 上	2	0.946	114976.817
門 脈 浸	Vp0	98	0.104	—
	Vp1	20	0.038	5.546
	Vp2	5	0.476	2.262
	Vp3	3	0.075	5.346
抗HCV療 法	無 し	108	0.026	—
	IFN	2	0.007	36.780
	IFN+リパビリン	16	0.971	0.000

*多 変 量 解

図1. 摘 出 肝 門

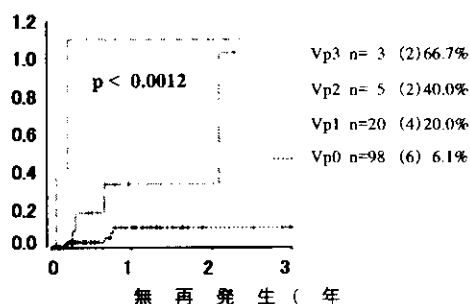
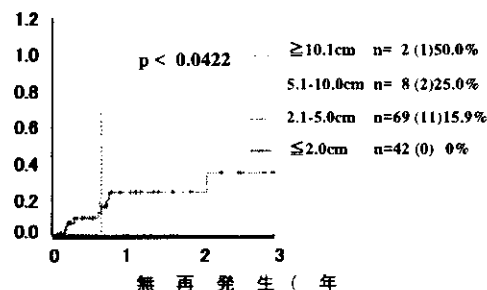


図2. 摘 出 肝 腫 瘍



2) 教室における肝癌症例に対する生体肝移植の検討

1997 年 6 月から 2001 年 12 月までの 4 年半で北海道大学第 1 外科で 225 例の症例が紹介され、うち肝癌症例が 51 例 (22.7%) であった。他大学で脳死又は生体肝移植を受けた 2 例を含めて 12 例 (23.5%) が移植され、4 例 (7.8%) が適応待機中、11 例 (26.1%) は医学的理由による非適応、半数に及ぶ 14 例 (47%) は社会的理由により移植適応とならなかった。当科での生体肝移植 10 例中 8 例 (80%) が生存しているが、術前による micrometastasis 陽性であった症例 8 は移植後 2 ヶ月目に AFP が陽性となり画像診断にて大動脈周囲リンパ節転移が明らかとなっている。他の生存例は micrometastasis 陰性で再発の所見はない。

特記すべきは症例 2 で、腫瘍個数 20 個以上のされるべきものと考えられる。

これまでの行われた 125 例の肝癌に対する生体肝移植症例の分析の結果で臨床病理学的リスクファクターは門脈浸潤、術後全身化学療法の有無、HCV 再発予防、腫瘍径等の脳死肝移植症例

表4. OLTx for HCC

Case	Age/Sex	Tx.Date	Type	CS	TS	TNM	MM*	Outcome	
TRANSPLANTED (LIVING DONOR)									
1	K.Y.	55F	1998/3	HCV	III	I	T1 N0 M0	ND	Died (iatrogenic)
2	M.K.	54M	2000/2	HBV	II	IVA	T4 N0 M0	(-)	Alive
3	F.A.	47F	2000/6	HBV	II	I	T1 N0 M0	(-)	Alive
4	T.J.	60M	2001/1	HCV	III	I	T1 N0 M0	(-)	Died (aneurysm)
5	Y.A.	59M	2001/2	HCV	II	IVA	T4 N0 M0	(-)	Alive
6	H.M.	46M	2001/7	HBV	I	IVA	T4 N0 M0	(-)	Alive
7	K.K.	37M	2001/7	HBV	III	I	T1 N0 M0	(-)	Alive
8	S.S.	50M	2001/11	HCV	III	IVA	T4 N0 M0	(-)	Alive
9	Y.Y.	55M	2001/12	HBV	II	IVA	T4 N0 M0	(*)	Alive
10	O.H.	54M	2001/12	HBV	II	IVA	T4 N0 M0	(-)	Alive
TRANSPLANTED (CADAVER DONOR)									
1	J.S.	49M	2001/7	HBV	III	III	T3 N0 M0	(-)	Alive
LISTED									
1	T.E.	50F	-	HBV	II	IVA**	T4 N0 M0	(-)	(CDLTx)
2	K.T.	51F	-	HBV	III	I**	T1 N0 M0	(-)	(CDLTx)
DIED									
1	T.S.	62F	-	PBC	III	III**	T3 N1 M0	(*)	Died
2	K.O.	2M	-	Hepatoblastoma	III	IVA**	T4 N1 M0	(*)	Died

CS: Clinical stage. TS: Tumor stage. **MM: Micrometastasis. ** Staged by imaging diagnosis. † under control

D. 考察

岩月らの報告によれば肝癌再発のリスクファクターとして血管浸潤、腫瘍径、リンパ節などの肝外転移、肝両葉を占める多発病巣などが挙げられている。又、Yokoyama 等によれば再発肝癌のダブリングタイムは肝切除症例で150日、移植例で50日以下であり、免疫抑制剤による腫瘍増殖の亢進が指摘されている。これらの結果に基づき脳死肝移植では現在、1)リンパ節・肝癌転移がないこと、2)大血管浸潤がないこと、3)単発の場合は腫瘍径5cm以下、多発の場合は最大径3cm以下で3個以内の所謂 milano criteria が用いられている。

Milano criteria は肝癌末期に究極の救命法として肝移植を選択することが多い海外の脳死肝移植症例の経験を元に作られた適応基準である。脳死ドナーから提供された臓器は社会共通の財産であるという考えに基づき、肝癌再発により移植成績が不良な適応症例に移植を行うより、所謂移植成績のいい良性疾患に肝患者の肝移植に用いるべきだとの考えから提唱されてきた。他方我が国では国民病とも呼ばれるB型・C型肝炎疾患に対し感染直後乃至肝炎炎症直後から綿密な経過観察と種々の内科的治療が施行され、肝癌合併症例にはインターフェロンを中心とする抗ウイルス療法、PEIT・TAI・TAE・RF等の非侵襲的治療や、肝硬変の程度に従った正確な外科手術が施されている。脳死臓器提供があまり望めない我が国では生体肝移植が年々増加の一途をたどり、しかも近年成人症例に対しより安全に移植を行う方法論も確立されて来た。従って我が国の肝癌症例に対する生体肝移植は、従来の内科的・外科的治療法と共に肝癌治療の選択肢も一つとして確立

から得られるリスクファクターとほぼ同様の結果が得られた。これは多くの肝癌に対する生体肝移植を行った多くの施設が脳死肝移植適応に準じた治療方針を取っている為と考えられる。

我々の施設での肝癌に対する生体肝移植は、従来の内科的・外科的治療法と共に治療の選択肢の一つとして決定すべきだという考えから、以下の適応基準を提唱している。まず肝機能不全の程度から1)初診時 Child-C, 2) Child-A 又は Child-B で経過中の肝不全が進行したものを移植適応としている。他方腫瘍側因子からは1)肝外・リンパ節転移が無いこと、2)大血管浸潤が無いこと、は脳死肝移植適応と同じであるが、3)腫瘍径と腫瘍個数は考慮せず micrometastasis 陰性であること、更に a.肝外特にリンパ節転移についてはPETを施行し転移がないことを確認すること、b.術前にTAE (chemolipodolization) を施行すること、c.術前術後を通じて全身化学療法を継続することとしている。これらの治療方針に従ってこれまで従来の肝癌症例に対し生体肝移植を行った。これらの症例のうち、症例には脳死肝移植適応を逸脱して腫瘍個数が20個以上の症例であったが移植後2年を経過した現在分子生物学的にも画像診断上何等再発を認めていない。一般に臓器肝移植後の肝癌再発は2年以内に90%以上とされているので、この症例が1年半を経過した昨年半ばより tumor stage IVAO 症例に対しても積極的に生体肝移植を施行してきている。今のところ、我々の criteria から逸脱したが社会的個人的要請により生体肝移植を行い micrometastasis 陽性の1例(症例9)を除いては再発は認められていない。今後の症例の追加と経過観察が重要である。

E. 結論

我が国で施行された肝癌に対する生体肝移植125例の肝癌再発と臨床病理学的リスクファクターとの相関の解析から腫瘍径、門脈浸潤、抗HCV療法がリスクファクターとしてあげられた。これまでの施設で行った生体肝移植10例の解析から micro AFPmRNA のプライマーとした定量的PCRによる micrometastasis の検出が予後を判定する重要な検査手段であることが示唆された。今後もこれら症例の経過観察と更なる症例の蓄積が重要であると思われた。

F.研究発表

1.論文発表

- 1)嶋村剛、石川博人、深井原、古川博之、藤堂省：肝移植：現況と展望 Ⅰ. 現況と展望 脳死肝移植 日本内科学会雑誌 90(1): 21-28, 2001 Jan.
- 2)Takeyoshi I, Zhang S, Nomoto M, Zhu Y, Kokudo Y, Suzuki T, Hamada N, Nemoto A, Starzl TE, Todo S: Mucosal damage and recovery of the intestine after prolonged preservation and transplantation in dogs. *Transplantation* 71(1): 1-7, 2001 Jan.
- 3)藤堂省：我が国の脳死肝移植の今後 毎日ライフ：90-93, 2001 Feb.
- 4)嶋村剛、小林裕明、陳孟鳳、古川博之、藤堂省：3. 脳死肝移植 肝移植術前の管理 肝胆膵フロンティア 肝移植のup to date: 107-113, 2001 Mar.
- 5)古川博之、嶋村剛、陳孟鳳、藤堂省：3. 脳死肝移植 ドナー手術 肝胆膵フロンティア 肝移植のup to date: 114-120, 2001 Mar.
- 6)嶋村剛、今井教、古川博之、藤堂省：3. 脳死肝移植 治療成績 肝胆膵フロンティア 肝移植のup to date: 136-142, 2001 Mar.
- 7)Kishino S, Koshinami Y, Hosoi T, Suda N, Takekuma Y, Gandoh S, Furukawa H, Todo S, Miyazaki K: Effective fluconazole therapy for liver transplant recipients during continuous hemodiafiltration. *Therapeutic Drug Monitoring* 23(1): 4-8, 2001 Feb.
- 8)Echizenya H, Yamashita K, Takehara M, Konishi K, Nomura M, Yanagida N, Kitagawa N, Kobayashi T, Furukawa H, Inobe M, Uede T, Todo S: Adenovirus-mediated CTLA4IgG gene therapy in orthotopic small intestinal transplantation in rats. *Transplantation Proc* 33(1-2): 183-184, 2001Feb-Mar.
- 9)Nomura M, Yamashita K, Murakami M, Takehara M, Konishi M, Echizenya H, Yanagida N, Sunahara M, Kitagawa N, Furukawa H, Uede T, Todo S: Novel CD40-IgG adenovirus-mediated gene therapy as a potent immunosuppressive treatment for liver transplantation in rats. *Transplantation Proc* 33(1-2): 189, 2001Feb-Mar.
- 10)Yanagida N, Nomura M, Yamashita K, Takehara M, Murakami M, Echizenya H, Konishi K, Kitagawa N, Furukawa H, Uede T, Todo S: Tolerance induction by a single donor pretreatment with the adenovirus vector encoding CTLA4Ig gene in rat orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proc* 33(1-2): 573-574, 2001 Feb-Mar.
- A₂ with LY329722. *Transplantation* 71(8): 1040-1046, 2001 Apr.
- 20)藤堂省：我が国の成人生体肝移植の動向（第8回臨床肝臓カンファレンス特別講演）、医学と薬学 45(5): 782-787, 2001 May.
- 21)Sakisaka S, Kawaguchi T, Taniguchi E, Hanada S, Sasatomi K, Koga H, Harada M, Kimura R, Sata M, Sawada N, Mori M, Todo S, Kurohiji T: Alterations in tight junctions differ between primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis.

- 11)Takada G, Jin MB, Masuko H, Yamashita K, Kitagawa N, Takeda K, Sakurai N, Kon Y, Horiuchi H, Shimamura T, Furukawa H, Todo S: Role of local renin-angiotensin system in warm ischemia and reperfusion injury of the liver. *Transplantation Proc* 33(1-2): 824-825, 2001Feb-Mar.
- 12)Horiuchi H, Suzuki T, Taniguchi M, Magata S, Jin MB, Ishikawa H, Ogata K, Shimamura T, Furukawa H, Todo S: Attenuation of hepatic ischemia and reperfusion injury by serine protease inhibitor, FUT-175, in dogs. *Transplantation Proc* 33(1-2): 848, 2001 Feb-Mar.
- 13)Ogata K, Jin MB, Suzuki T, Taniguchi M, Shimamura T, Fukai M, Furukawa H, Todo S: Inhibition of type II phospholipase A₂ by LY329722 attenuates ischemia and reperfusion injury of canine livers. *Transplantation Proc* 33(1-2): 860-861, 2001 Feb-Mar.
- 14)Taniguchi M, Magata S, Suzuki T, Shimamura T, Jin MB, Ishikawa H, Ogata K, Furukawa H, Todo S: Effect of dipyridamole on ischemia and reperfusion injury of canine liver. *Transplantation Proc* 33(1-2): 933, 2001 Feb-Mar.
- 15)Ishikawa H, Jin MB, Shimamura T, Taniguchi M, Magata S, Furukawa H, Todo S: Elevation of cyclic nucleotides attenuates ischemia and reperfusion injury of liver. *Transplantation Proc* 33(1-2): 982-983, 2001 Feb-Mar.
- 16)Furukawa H, Shimamura T, Ishikawa H, Jin MB, Kamiyama T, Matsushita M, Todo S: What is the limit of graft size for successful living donor liver transplantation in adults? *Transplantation Proc* 33(1-2): 1322, 2001 Feb-Mar.
- 17)Shimamura T, Taniguchi M, Jin MB, Suzuki T, Matsushita M, Furukawa H, Todo S: Excessive portal venous inflow as a cause of allograft dysfunction in small-for-size living donor liver transplantation. *Transplantation Proc* 33(1-2): 1331, 2001Feb-Mar.
- 18)Masuko H, Jin MB, Horiuchi H, Suzuki T, Taniguchi M, Shimamura T, Fukai M, Magata S, Ogata K, Ishikawa H, Fujita M, Nagashima K, Furukawa H, Todo S: Protective effect of angiotensin II type I receptor antagonist, CV-11974, on ischemia and reperfusion injury of the liver. *Transplantation* 71(8): 1034-1039, 2001 Apr.
- 19)Ogata K, Jin MB, Taniguchi M, Suzuki T, Shimamura T, Kitagawa N, Magata S, Fukai M, Ishikawa H, Ono T, Furukawa H, Fujita M, Todo S: Attenuation of ischemia and reperfusion injury of canine livers by inhibition of type II phospholipase
- 32)肝移植の展望(2)異種移植 小林孝彰、横山逸男、林衆治、中尾昭公、肝胆膵フロンティア 12：肝移植の up to date 149-156,2001

2.学会発表

- 1)特別講演：「移植外科における薬学の貢献」、第121年会日本薬学会、札幌市、2001.3.28.
- 2)講演：「肝阻血再灌流障害をめぐって」、第37回肝形態科学研究会、横浜市、2001.5.16.
- 3)特別講演：「悪性肝胆膵腫瘍と肝移植」、日本肝胆膵外科関連会議、仙台市、2001.6.22.