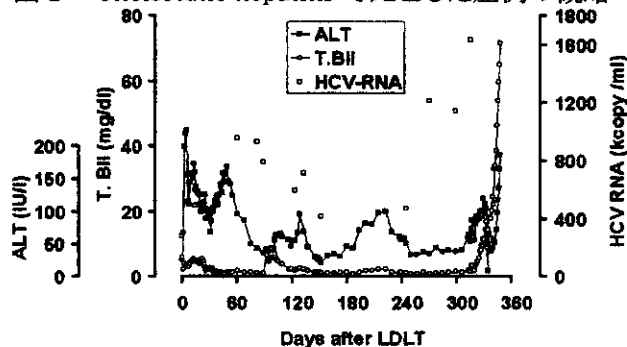


ロールできず術後49日に死亡した。残る30例は耐術した。術後1年以上経過した15例のうち8例では併用療法の反応は良好であり、血清中HCVRNAは陰転した。この7例は、副作用(血小板減少、うつ傾向、溶血性貧血)のため中断を余儀なくされ、うち1例はcholestatic hepatitisで、術後1年で死亡した。図2にこの症例の経過を示した。

C型肝炎31例の4年累積生存率は84%であり、同時期C型肝炎ウイルスのない症例の結果、90%と比較し、有意差を認めなかった。

図2 Cholestatic hepatitisで死亡した症例の概略



D. 考察

1. B型肝炎

生体肝移植と脳死肝移植の相違点の一つは、前者は基本的に待機的手術であるのに対し、後者は常に緊急手術である点である。これは、B型肝炎再感染対策においては生体肝移植に大きなメリットがもたらされると考えられる。術前のHBVDNA値が術後の再感染率を決定することは、古くから知られており、生体肝移植ではlamivudineを適切な期間投与することでYMDD変異株出現のリスクを負うことなく、確実にHBVDNAを駆除できる。

教室での術後方針の特異な点は免疫グロブリンのモノセラピーにある。すなわち、国内の生体肝移植施設では通常、術後もlamivudineを併用する方針をとっているところが多い。しかし、海外の経験では、lamivudineを無期限に使用した場合、10-20%の頻度で変異株の出現が報告されており、これにはadefovir dipivoxilでしか対抗手段がない。ところがadefovir dipivoxilはいまだ本邦では入手困難であり、またその長期投与における安全性も確認されていない。

2. C型肝炎

2002年シカゴで開催されたAmerican Transplant Congressでは、生体肝移植では、脳死肝移植と比較して有意に、術後の肝機能が不良であり、グラフトの繊維化の進行が早いとする発表がみられた。脳死肝

移植では、ウイルス再発(トランスアミナーゼの正常上限2-3倍以上の上昇や肝生検による組織で診断)をみて初めて、治療を行うのが一般的である。しかし、教室では、生体肝移植と脳死肝移植の相違を臨床的に、1997年ころより、認識しており、早期より予防療法を行ってきた。

併用療法が継続できた症例の成績は概ね満足すべきものであったが、その強い副作用のため、継続は必ずしも容易ではなく、この場合、cholestatic hepatitisに陥ることもある。今後、より、副作用の少ない治療法が望まれる。

E. 結論

B型肝炎、C型肝炎肝硬変に対する生体肝移植について、教室での方針、結果を中心に概説した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1 論文発表

*以下、論文、学会発表はすべて2002年のもの

榎並延太, 菅原寧彦, 松井郁一, 金子順一, 今村宏, 国土典弘, 幕内雅敏. 保存的に経過を見た部分的肝動脈閉塞症の2例. 今日の移植 2002;15:114-5.

青木琢, 菅原寧彦, 幕内雅敏. 消化器臓器(肝・膵・小腸)の移植. Annual Review 消化器 2002 166-71,2002

幕内雅敏, 菅原寧彦. 消化器系臓器移植. 日本内科学会雑誌 2002;91:566-8.

菅原寧彦, 幕内雅敏. 成人生体肝移植の成績向上のための工夫. 消化器外科 2002;25:311-4.

菅原寧彦, 幕内雅敏. 門脈再建における工夫. 消化器画像 2002;4:188-92.

幕内雅敏. 生体肝移植-12年の成果と将来の展望. 消化器画像 2002;4:151-2.

佐野圭二, 幕内雅敏, 前間篤, 菅原寧彦, 高山忠利. 画像から見た肝静脈再建の適応. 消化器画像 2002;4:182-7.

阪本良弘, 高山忠利, 中塚貴志, 佐野圭二, 今村宏, 菅原寧彦, 国土典弘, 幕内雅敏. ドナー肝動脈の変異と肝動脈再建. 消化器画像 2002;4:193-8.

菅原寧彦, 幕内雅敏, 森澤雄司, 木村哲, 立川夏夫, 岡慎一. HIV-1感染者の生体肝移植. 日本臨床 2002;60:803-6.

国土典弘, 今村宏, 菅原寧彦, 幕内雅敏. J型切開法の具体的開胸開腹方法と視野の展開図. 臨床外科 2002;57:601-4.

菅原寧彦, 幕内雅敏. 生体肝移植のトピックス.

- チェックポイント. 臨床消化器内科 2002; 17; 317-26.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. 臓器移植. からだの科学 2002;増刊:68-70.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. 原発性硬化性胆管炎に対する肝移植術. 消化器病セミナー2002;87:71-6.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. 劇症肝炎はいつ移植を考える? 成人病と生活習慣病 2002;32:1005-6.
- 菅原寧彦, 金子順一, 國土典弘, 幕内雅敏. サイクロスポリン, ネオラルを用いたシトルリン血症の1例. 今日の移植 2002;15:517-8.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. 肝細胞癌における肝移植の成績と適応. 外科 2002;64:1304-6.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H. Right lateral sector in adult living related liver transplantation *Transplantation* 2002;73:111-4.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H. Safe donor hepatectomy for living related liver transplantation. *Liver Transplant* 2002;8:58-62.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Ohkubo T, Matsui Y, Imamura H. New venoplasty technique for the left liver plus caudate lobe in living donor liver transplantation. *Liver Transplant* 2002;8:76-7.
- Kubota K, Takayama T, Sano K, Hasegawa K, Aoki T, Sugawara Y, Makuuchi M. Small bile duct reconstruction of the caudate lobe in living-related liver transplantation. *Ann Surg* 2002;235:174-7.
- Makuuchi M, Imamura H, Sugawara Y, Takayama T. Progress in surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62 Suppl1:74-81.
- Ohkubo T, Sugawara Y, Sasaki K, Maruyama K, Makuuchi M. Early induction of nerve growth factor-induced genes after liver ischemia-reperfusion injury. *J Hepatol* 2002;36:210-7.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kaneko J, Ohkubo T, Kokudo N. Outflow reconstruction in recipients with right liver graft from living donors. *Liver Transplant* 2002;8:167-8.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Ohkubo T, Imamura H, Kawarasaki H. Correlation between optimal tacrolimus doses and the graft weight in living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2002;16:102-6.
- Hasegawa K, Takayama T, Orii R, Sano K, Sugawara Y, Imamura H, Kubota K, Makuuchi M. Effect of hyperventilation on bleeding during hepatic resection: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2002;137:311-5.
- Maema A, Imamura H, Takayama T, Sano K, Hui AH, Sugawara Y, Makuuchi M. Impaired volume regeneration of split livers with partial venous disruption: a latent problem in partial liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:765-9.
- Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarasaki H, Surma OS. Association of pre-transplant psychological assessments and post-transplant psychiatric disorders in living-related transplantation. *Psychosomatics* 2002;43:49-54.
- Cescon M, Sugawara Y, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Makuuchi M. Modified right liver graft without middle hepatic vein reconstruction. *Transplantation* 2002;73:1164-6.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H. Duct-to-duct biliary reconstruction in living-related liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:1348-50.
- Kanda T, Yokosuka O, Fujiwara K, Saisho H, Shiga H, Oda S, Okuda K, Sugawara Y, Makuuchi M, Hirasawa H. Fulminant hepatic failure associated with Triazolam. *Dig Dis Sci* 2002;47:1111-4.
- Saiura A, Kohro T, Yamamoto T, Izumi A, Wada Y, Aburatani H, Sugawara Y, Hamakubo T, Taniguchi T, Naito M, Kodama T, Makuuchi M. Detection of an upregulation of a group of chemokine genes in murine cardiac allograft in the absence of interferon- γ by means of DNA microarray. *Transplantation* 2002;73:1480-6.
- Cescon M, Sugawara Y, Takayama T, Seyama Y, Sano K, Imamura H, Makuuchi M. Role of splenectomy in living donor liver transplantation for adults. *Hepatogastroenterol* 2002;49:721-3.
- Kobayashi T, Sugawara Y, Ohkubo T, Imamura H, Makuuchi M. Effects of amrinone on the rat hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Hepatol* 2002;37:31-8.
- Sugawara Y, Ohtsuka H, Kaneko J, Makuuchi M. Successful treatment of hepatitis C virus after liver transplantation between identical twins. *Transplantation* 2002;73:1850-1.
- Leelaudomlipi S, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Ohkubo T, Makuuchi M. Volumetric analysis of liver segments in 155 living donors. *Liver Transplant* 2002;8:612-4.
- Lee SG, Park KM, Hwang S, Lee YJ, Choi DN, Kim KH, Koh KS, Han SH, Choi KT, Hwang KS, Sugawara Y, Makuuchi M, Min PC. Modified right liver graft to prevent congestion from living donor.

- Transplantation 2002;74:54-9.
- Sano K, Makuuchi M, Miki K, Maema A, Sugawara Y, Imamura H, Matsunami H, Takayama T. Evaluation of hepatic venous congestion: proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Ann Surg* 2002;236:241-7.
- Sugawara Y, Ohtsuka H, Kaneko J, Imamura H, Makuuchi M. Spontaneous revascularization of arterial thrombosis after living donor liver transplantation. *Abdom Imag* 2002;27:546-8.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kokudo N. Living donor liver transplantation -resent advances and results. *Surgery* 2002;132:348-52.
- Sakamoto Y, Takayama T, Sugawara Y, Asato H, Nakatsuka T, Imamura H, Sano K, Kawarasaki H, Makuuchi M. Advantages in using living donors with aberrant hepatic artery for partial liver arterialization. *Transplantation* 2002;74:518-21.
- Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, Ohkubo T, Makuuchi M. Normal splenic volume in adults by computed tomography. *Hepatogastroenterol* 2002;49:1726-7.
- Kaneko J, Sugawara Y, Makuuchi M. Aspergillus osteomyelitis after liver transplantation. *Liver Transplant* 2002;8:1073-5.
- Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarasaki H, Surma OS, Kita Y, Aikawa A, Hasegawa A. Maladjustment behaviors in pediatric living-related transplantation. *Transplantation Proc* 2002;34:2767.
- Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarasaki H, Surma OS, Kita Y, Aikawa A, Hasegawa A. Psychiatric problems in living-related transplantation (I): Incidence rate of psychiatric disorders on the basis of a three-year follow-up study. *Transplantation Proc* 2002;34:2632-3.
- Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarasaki H, Surma OS, Kita Y, Aikawa A, Hasegawa A. Psychiatric problems in living-related transplantation (II): Incidence rate of psychiatric disorders on the basis of a three-year follow-up study. *Transplantation Proc* 2002;34:2630-1.
- Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarasaki H, Surma OS, Kita Y, Aikawa A, Hasegawa A. Psychiatric problems in living-related transplantation (III): Incidence rate of psychiatric disorders on the basis of a three-year follow-up study. *Transplantation Proc* 2002;34:2628-9.
- Hirata M, Kita Y, Harihara Y, Hisatomi S, Sano K, Mizuta K, Yoshino H, Sugawara Y, Takayama T, Kawarasaki H, Hashizume K, Makuuchi M. Gastrointestinal bleeding after living-related liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2002;47:2386-8.
- Saiura A, Sugawara Y, Harihara Y, Sata M, Hamakubo T, Kodama T, Makuuchi M. Gene expression profile during acute rejection in rat-to-mouse concordant cardiac xenograft by means of DNA microarray. *Transplant Int* 2002;15:535-40.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H. Left liver plus caudate lobe graft with complete re-vascularization. *Surgery* 2002;132:904-5.
- Sugawara Y, Kimura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation in a HIV positive patient with hemophilia. *Transplantation* 2002;74:1655-6.
- Egami S, Mizuta K, Sugawara Y, Kaneko J, Ohkubo T, Kawarasaki H, Makuuchi M. The impact of pediatric living donor liver transplantation on splenomegaly. *Transplantation* 2002;74:1639-42.
- Sugawara Y, Kaneko J, Imamura H, Ninagawa M, Kokudo N, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation Proc* 2002;34:3287-8.
- Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu H, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Anti-coagulant therapy against hepatic artery thrombosis in living donor liver transplantation. *Transplantation Proc* 2002;34:3225-6.
- Imamura H, Takayama T, Sugawara Y, Kokudo N, Aoki T, Kaneko J, Matsuyama Y, Sano K, Maema A, Makuuchi M. Pringle's manoeuvre in living donors. *Lancet* 2002;360:2049-50.

2 学会発表

- 菅原寧彦, 幕内雅敏. 肝移植における血栓症の診断と治療. 第3回福岡西部地区出血・止血・血栓カンファレンス 2002年1月31日 福岡.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. 生体肝移植の現状. 平成13年度全国国保連合連合会常務処理審査委員会研修会 2002年1月24日 東京.
- 大久保貴生, 菅原寧彦, 金子順一, 松井郁一, 渡邊慶史, 乗富知明, 幕内雅敏. 生体部分肝移植における真菌性感染症に関する検討. 真菌症フォーラム 2002年2月16日 東京.
- 佐野圭二, 幕内雅敏, 前間篤, 菅原寧彦, 今村宏, 國土典宏. 肝静脈うっ血の術中診断法. 第102回日本外科学会定期学術集会 2002年4月11日-13日 京都.
- 斎浦明夫, 菅原寧彦, 浜窪隆雄, 児玉龍彦, 幕内雅敏. DNA マイクロアレイを用いたマウス心移植

- モデルにおける網羅的遺伝子解析. 第102回日本外科学会定期学術集会 2002年4月11日-13日 京都.
- 國土典宏, 幕内雅敏, 今村宏, 佐野圭二, 赤松延久, 嘉数徹, 菅原寧彦. Liver Hanging Maneuverを応用した尾状葉付き左葉グラフト手術. 第102回日本外科学会定期学術集会 2002年4月11日-13日 京都.
- 今村宏, 幕内雅敏, 國土典宏, 菅原寧彦, 佐野圭二, 嘉数徹, 皆川正己. 多発及び再発肝癌に対する手術治療成績. 第102回日本外科学会定期学術集会 2002年4月11日-13日 京都.
- 菅原寧彦, 今村宏, 幕内雅敏. シンポジウム. 成人生体部分肝移植における成績向上のための工夫. 第88回日本消化器病学会総会 2002年4月24日-26日 旭川.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. ランチョンセミナー 再発肝癌に対する治療戦略-外科の立場から. 第38回日本肝癌研究会 2002年5月23日-24日 東京.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. シンポジウム. 肝細胞癌に対する生体部分肝移植. 第38回日本肝癌研究会 2002年5月23日-24日 東京.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. シンポジウム. PBCに対する生体肝移植. 第15回肝臓フォーラム(東部) 2002年5月25日 東京.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. ネオオーラルを使用したシトルリン血症の一例. 第5回肝移植臨床検討会 2002年6月1日 東京.
- 今村宏, 國土典宏, 菅原寧彦, 佐野圭二, 嘉数徹, 皆川正己, 幕内雅敏. シンポ 多発及び再発肝癌に対する肝切除および切除不能肝癌に対する生体肝移植の成績. 第57回日本消化器外科学会総会 2002年7月28日-30日 京都.
- 前間篤, 今村宏, 佐野圭二, 菅原寧彦, 國土典宏, 幕内雅敏. 肝静脈切除によって生じる肝静脈還流障害が肝容積に与える影響. 第57回日本消化器外科学会総会 2002年7月28日-30日 京都.
- 佐野圭二, 幕内雅敏, 前間篤, 菅原寧彦, 今村宏, 國土典宏. 切離肝静脈還流領域の血行動態からみた肝静脈再建の適応基準. 第57回日本消化器外科学会総会 2002年7月28日-30日 京都.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏, 金子順一, 大久保貴生, 佐野圭二, 國土典宏. 右葉グラフトにおける中肝静脈再建の工夫. 第57回日本消化器外科学会総会 2002年7月28日-30日 京都.
- 菅原寧彦, 金子順一, 佐野圭二, 國土典宏, 幕内雅敏. 生体肝移植における同種静脈グラフトの利用. 第1回日本組織移植学会 2002年8月2日 東京.
- 菅原寧彦, 齋浦明夫, 幕内雅敏. 移植とHLA. 肝移植. 第11回日本組織適合性学会 2002年9月25日 東京.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. プレナリーシンポジウム 成人生体肝移植-近年の進歩. 第37回日本移植学会総会 2002年10月7日-10月9日 東京.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. 肝癌の外科治療. 第38回日本医学放射線学会秋季臨床大会 2002年10月23日-10月25日 秋田.
- 菅原寧彦, 國土典宏, 幕内雅敏. パネルディスカッション4 成人生体肝移植-近年の進歩. 第10回日本消化器関連学会週間 2002年10月24日-27日 横浜.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kokudo N. Living donor liver transplantation recent advances and results. 63rd The Society for University Surgeons. Honolulu, USA, 2002.2.13-16.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Outcome of size-mismatch grafts. 2002 Living donor liver transplantation symposium. Kaohsiung, Taiwan, 2002.4.20.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Technical innovations in LDLT Right lateral sector graft 2002 Living donor liver transplantation symposium. Kaohsiung, Taiwan, 2002.4.20.
- Makuuchi M, Sugawara Y. Overview of experience. University of Tokyo 2002 Living donor liver transplantation symposium. Kaohsiung, Taiwan, 2002.4.20.
- Makuuchi M, Sugawara Y. Technical innovations in LDLT Indications and various methods of hepatic vein reconstruction 2002 Living donor liver transplantation symposium. Kaohsiung, Taiwan, 2002.4.20.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Results of living donor liver transplantation for adults 5th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Tokyo, Japan, 2002.4.25-29.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Duct-to duct reconstruction in living donor liver transplantation. 5th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Tokyo, Japan, 2002.4.25-29.
- Imamura H, Sugawara Y, Maema A, Kaneko J, Sano K, Kokudo H. Inflow occlusion technique in donor hepatectomy for living donor liver transplantation. 5th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Tokyo, Japan, 2002.4.25-29.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. 3rd Korea-Japan

Transplantation Forum. Seoul, Korea, 2002.9.28.
Sugawara Y, Makuuchi M. Liver transplantation
using modified right liver graft. 3rd Korea-Japan
Transplantation Forum. Seoul, Korea, 2002.9.28.
Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver
transplantation for HBV and HCV. 1st JSH Single
Topic Conference. Yamanashi, Japan,
2002.11.14-15.
Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver
transplantation for hepatocellular carcinoma. HCC
forum at Tokyo. Tokyo, Japan, 2002.11.16.

H. 知的所有権の取得情報
とくに無し。

肝がんに関する分子生物学的研究

分担研究者 田中榮司 信州大学医学部内科二 (助教授)
共同研究者 清澤研道 信州大学医学部内科二 (教授)
松本晶博 信州大学医学部内科二 (助手)

研究要旨：

HCV 発現蛋白による脂肪沈着と酸化ストレスは、HCV 感染に関連する肝発癌機序の一つとされている。一方、C型慢性肝炎の組織学的特徴の一つとして肝脂肪化が知られている。今回の検討では、肝脂肪化と肝発癌との関連を臨床的に検討した。初回肝生検から5年以上経過観察可能であった慢性肝炎例を対象に、Retrospective-prospective 研究により解析を行った。対象はCH-C 187例とCH-B 165例である。全例で肝生検が施行され、その後の平均経過観察期間は12.2年であった。経過観察期間中に肝発癌がみられたのは、CH-Cでは28例(15%)、CH-Bでは15例(9%)であった。CH-Cでの脂肪沈着は肝線維化の進行に伴い増加したが($P=0.005$)、CH-Bでは関連はなかった($P>0.2$)。CH-Bでの肝発癌と有意に関連する因子は、肝線維化、ALT値、血小板数であった。これに対し、CH-Cでは、肝小葉内炎症、肝脂肪化、男性、血小板数であった。CH-Cにおいて、脂肪沈着が20%以上の症例では以下の症例と比較し累積発癌率が有意に高かった($P=0.0002$)。臨床的検討においても、CH-Cでは肝脂肪化と肝発癌との間に強い関連がみられた。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)による肝発癌にはいくつかの因子が関与しており、多段階発癌とされている。この因子として、肝炎に伴う肝細胞の壊死と再生、HCV発現蛋白による脂肪沈着と酸化ストレス、同じく発現蛋白による細胞内シグナル伝達の修飾などが予測されている。これらの変化は、細胞遺伝子変異の蓄積や細胞増殖促進を来し、最終的に癌化にいたる。

C型慢性肝炎の組織学的特徴として、門脈域でのリンパ濾胞様構造、胆管病変、肝細胞での脂肪沈着などが知られている。この内、肝細胞の脂肪沈着はHCV関連蛋白による酸化ストレスの結果発生する脂肪化の表現型と考えられる。今回の検討では、肝脂肪化と肝発癌との関連を臨床的に検討した。この成績は、今後予定している分子生物学的アプローチの基礎になるものである。

B. 研究方法

Retrospective-prospective 研究により解

析を行った。すなわち、初回肝生検から5年以上経過観察可能であった慢性肝炎例を対象に、スタート時点の臨床的背景と肝組織所見から、その後の肝発癌を検討した。対象はC型慢性肝炎(CH-C)187例とB型慢性肝炎(CH-B)165例である。全例で肝生検が施行されており、その後少なくとも5年間経過観察されている。平均経過観察期間は12.2年である。経過中、CH-Cではインターフェロンは使用されておらず、CH-Bではラミブジンなどの抗ウイルス剤は使用されていない。

解析因子は、年齢、性別、BMI、肝組織像、AST、ALT、ALP、 γ GTP、総ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、血小板である。肝組織所見の評価はKnodellのHAIを用いた。肝細胞の脂肪沈着スコアは<10%を0、10-20%を1、20-30%を2、>30%を3とした。

C. 研究結果

経過観察期間中に肝発癌がみられたのは、CH-Cでは28例(15%)、CH-Bでは15例

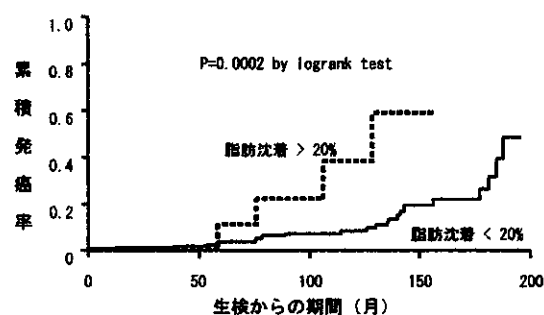
(9%)であった。

CH-Cでの脂肪沈着は肝線維化の進行に伴い増加した($P=0.005$)のに対し、CH-Bでは脂肪沈着と肝線維化との間に関連はなかった($P>0.2$)。

多変量解析を用いた、CH-Bでの肝発癌に寄与する有意の因子は、①肝線維化 HAI 4:OR=2.4(1.2-4.6)、 $P=0.013$ 、②ALT>100 U/L:OR=3.5(1.2-10.3)、 $P=0.023$ 、③血小板<15万:OR=2.2(1.1-5.0)、 $P=0.038$ 、であった。

多変量解析を用いた、CH-Cでの肝発癌に寄与する有意の因子は、①肝小葉内炎症 HAI 3 or 4:OR=2.4(1.3-4.3)、 $P=0.004$ 、②脂肪化スコア 3:OR=2.4(1.2-4.8)、 $P=0.012$ 、③性別男性:OR=1.8(1.1-3.0)、 $P=0.020$ 、④血小板<15万:OR=3.3(1.0-2.5)、 $P=0.038$ 、であった。

CH-Cにおける、脂肪沈着(20%以上)の有無による累積発癌率の比較を図に示した。脂肪沈着が20%以上の症例では以下の症例に比較し、有意に発癌率が高かった($P=0.0002$, logrank test)。



図：C型慢性肝炎における脂肪沈着と肝発癌。

今回の研究では倫理的に以下の配慮を行った。検討では対象患者の過去の臨床データのみを使用し、遺伝子解析は行っていない。患者の個人情報明らかにならないよう、個々の症例を記号化し第三者が管理した。これにより、解析は個人を特定できない形で行った。

D. 考察

HCV コア遺伝子を導入したトランスジ

ェニックマウスでは、その早期において肝細胞の脂肪化を来し、後に肝細胞癌が発生することが報告されている。ここで、HCV コア蛋白は核内における直接的な細胞遺伝子発現の制御、脂肪蓄積を介した遺伝子発現への影響、脂肪によるスーパーオキシドの発生などを介して、肝細胞癌の発生において主要なる役割をはたすものと考えられる。実際に、肝の脂肪化はC型慢性肝炎の組織学的特徴の一つであり、発癌との関連は十分可能性がある。

CH-Cでは肝線維化ステージが進行するにつれ肝脂肪化が高度になるのに対し、CH-Bではこのような傾向はなかった。線維化ステージが進むに従って発癌率が高くなることは良く知られており、CH-Cにおける脂肪化と発癌との関連を示唆する結果であった。

Retrospective-prospective 研究を用いて、諸種の因子について発癌との関連を検討した。多変量解析にて有意と算出された因子の中で、CH-CとCH-Bで共通しているものは血小板数である。これは、門脈圧亢進に伴う脾腫を反映しており、さらには肝での線維化を反映する。すなわち、肝線維化は発癌の重要な因子である。肝脂肪化はCH-Cのみで有意であり、CH-Cにおける肝脂肪化と肝発癌との強い関連が示唆された。

E. 結論

今回の検討で得られた結果は、CH-Cの肝発癌における肝脂肪化の意義を臨床的に確認するものであった。今後、この成績を起点として、HCV感染と発癌との関連をさらに解明する予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1.論文発表

1) Kakegawa T, Ise H, Sugihara N, Nikaido T, Negishi N, Akaike T, Tanaka E: Soluble asialoglycoprotein receptors reflect the apoptosis of hepatocytes. Cell

Transplantation 11: 407-415, 200

2) Yoshizawa K, Cioca DP, Kawa S, Tanaka E, Kiyosawa K: Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand troglitazone induces cell cycle arrest and apoptosis of hepatocellular carcinoma cell lines. Cancer 95: 2243-2251, 2002

2.学会発表

1) Matsumoto A, et al. Steatosis in chronic hepatitis C : its clinical impact on hepatocarcinogenesis. JSH Single topic conference 2002, Fujiyoshida, Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし。

肝がんに対する生体肝移植適応基準に関する検討

分担研究者 橋倉泰彦 信州大学医学部第一外科 講師

研究要旨： 肝がん（肝細胞癌）はB型およびC型ウイルス性肝炎に深く関連し、わが国で最も重視されている悪性腫瘍の一つである。従来治療法では救命できなかった末期肝がん症例に対する新たな治療法として肝移植の位置づけを明らかにすることは、今後の肝がん治療を実践していく上で避けることのできない課題である。わが国における肝硬変合併肝がんに対する治療に生体肝移植が加わって、その選択肢が変化しつつある現状にある中で、肝がんに対する肝移植適応について検討した。当科における生体肝移植症例 191 例中、肝がんを有した症例 15 例（うち 4 例はドミノ肝移植）を対象とし、各症例における術前検査成績、術中所見に基づく肝がんの進行度ならびに術後経過から、肝がんを治す生体肝移植の妥当性と適応範囲について検討した。15 例中 3 例で肝がん再発を認めたが、今回の検討範囲では、術前術中所見から肝がん再発の予測因子を明らかにすることはできなかった。また、累積生存率では、肝がん症例の累積生存率は 1 年 78%、5 年 65%であり、非肝がん症例の 1 年 88%、5 年 84%に比べて不良であったが、肝切除不能例を対象としていることを考慮すると、肝移植の有用性を支持しうる成績と考えられた。

A. 研究目的

肝がん（肝細胞癌）はB型およびC型ウイルス性肝炎に深く関連し、わが国で最も重視されている悪性腫瘍の一つである。従来治療法では救命できなかった末期肝がん症例に対する新たな治療法として肝移植の位置づけを明らかにすることは、今後の肝がん治療を実践していく上で避けることのできない課題である。わが国における肝硬変合併肝がんに対する治療に生体肝移植が加わって、その選択肢が変化しつつある現状にある中で、肝がんに対する肝移植適応について検討した。

B. 研究方法

当科における生体肝移植症例 191 例中、肝がんを有した症例 15 例（うち 4 例はドミノ肝移植）を対象とした。当科における適応基準は、(1) 肝外転移、リンパ節転移を認めない、(2) 画像診断上、明らかな肝内脈管浸潤を認めない、(3) 腫瘍の数と大きさは限定しない、の 3 項目を満たすものと

した。また、ドミノ肝移植については、通常の肝移植が行い得ない成人例に限定した。また、周術期治療として、術前動注化学療法を可能な限り行い、術中術後の化学療法は行わなかった。また、免疫抑制療法は通常通り、タクロリムス+ステロイドを基本とした。背景疾患はC型肝硬変 8 例、B型肝硬変 3 例、胆道閉鎖 2 例、原発性胆汁性肝硬変 1 例、新生児肝炎 1 例であった。術前の α -フェトプロテイン値は、2-44860 ng/ml、PIVKA-IIは、0-301 mAU/mlであった。手術所見による病期別分類では、stage Iが 2 例、IIが 4 例、IIIが 5 例、IVAが 4 例であった。各症例における術前検査成績、術中所見に基づく肝がんの進行度ならびに術後経過から、肝がんを治す生体肝移植の妥当性と適応範囲について検討した。

C. 研究結果

15 例中 3 例で肝がん再発を認めたが、それぞれの再発部位は、肺（移植後 6 ヶ月）、頸部リンパ節（移植後 23 ヶ月）、大動脈周

囲リンパ節（移植後 60 ヶ月）であった。今回の検討範囲では、術前術中所見から肝がん再発の予測因子を明らかにすることはできなかった。また、累積生存率では、肝がん症例の累積生存率は 1 年 78%、5 年 65% であり、非肝がん症例の 1 年 88%、5 年 84% に比べて不良であった

D. 考察

限られた症例数と観察期間ではあるが、今回得られた成績が、肝がん症例のうちの肝切除不能例を対象としていることを考慮すると、肝移植の有用性を支持しうる成績と考えられた。しかし、現在の適応基準では、非肝がん症例への生体肝移植の成績と比較すると生存率が不良である傾向がみられ、術前のインフォームド・コンセントにおいて明確に示すべき事項の一つと考えられた。

E. 結論

肝がんに対する生体肝移植症例 15 例を対象に、肝がんの進行度と予後について検討した。

F. 健康危険情報

今回の検討対象については、術前に、信州大学肝移植適応検討委員会での適応評価、信州大学医倫理委員会での倫理審査、患者とその家族とのインフォームド・コンセントがなされ、その上で生体肝移植が実施された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mita A, Hashikura Y, Momose M, Nakayama J, Sasaki E, Ikegami T, Nakazawa Y, Chisuwa H, Terada M, Kawasaki S: Usefulness of albumin scintigraphy in a pediatric liver transplant recipient with gastrointestinal posttransplant lymphoproliferative disorder. *Liver Transpl* 8(6): 568-569, 2002
2. Ikegami T, Kawasaki S, Ohno Y, Chisuwa H, Urata K, Nakazawa Y, Hashikura Y, Terada M, Miyagawa S, Takei Y, Tokuda

T, Ikeda S: Temporary auxiliary liver transplantation from a living donor to an adult recipient with familial amyloid polyneuropathy.

Transplantation 73: 628-630, 2002

3. Akamatsu T, Nakamura N, Kiyosawa K, Ikegami T, Hashikura Y, Miyagawa S, Kawasaki S: Gastric volvulus in living related liver transplantation donors and usefulness of endoscopic correction. *Gastrointest Endosc* 55: 55-57, 2002
4. Hashikura Y, Kawasaki S, Miyagawa S, Terada M, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Chisuwa H, Ogino S, Makuuchi M: Recent advance in living donor liver transplantation. *World J Surg* 26: 243-246, 2002
5. Nakazawa Y, Chisuwa H, Mita A, Ikegami T, Hashikura Y, Terada M, Nakayama J, Kawasaki S. Life-threatening veno-occlusive disease after living-related liver transplantation. *Transplantation*. 75:727-729, 2003
6. Chisuwa H, Hashikura Y, Mita A, Miyagawa S, Terada M, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Kawasaki S. Living liver donation: preoperative assessment, anatomical considerations and long-term outcome. *Transplantation* (in press)

2. 学会発表

1. 橋倉泰彦、川崎誠治：肝移植術後における集中治療。第 11 回日本集中治療医学会関東甲信越地方会 200. 8. 31 東京
2. Nakazawa Y, Hashikura Y, Ikegami T, et al.: Domino liver transplantation at Shinshu University Hospital. 2nd Japan-Korea Meeting of Liver Transplantation 2002. 9. 28, Seoul Korea
3. 橋倉泰彦：臓器移植後の日常生活（肝

臓). 第 38 回日本移植学会総会 臓器
移植公開セミナー6 2002.10.19 東
京

4. 橋倉泰彦、池上俊彦、川崎誠治：肝硬
変合併肝癌に対する肝移植適応の検
討 第 44 回日本消化器病学会大会
(DDW Japan 2002) (シンポジウム1
わが国の実情にあった肝癌治療を求
めて：移植と局所療法) 2002.10.24
横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

<書籍>

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kawasaki S	Living donor liver transplantation: Experience at Shinshu University.	Kitajima M, et al	Current issues in liver and small bowel transplantation	Springer	Tokyo	2002	3-10
池上俊彦、川崎誠治	肝移植	滝川 一	消化器ナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2002	330-331
寺田 克、橋倉泰彦、池上俊彦、中澤勇一、千須和寿直、浦田浩一、大野康成、宮川真一、川崎誠治	肝移植:肝移植患者の術後管理	平川方久	臓器移植の麻酔	克誠堂出版	東京	2002	87-96
池上俊彦、川崎誠治	肝移植:生体肝移植での臓器提供者の管理	平川方久	臓器移植の麻酔	克誠堂出版	東京	2002	97-102
中澤勇一、川崎誠治	臓器移植	小坂樹徳	新体系看護学:治療法概説	メヂカルフレンド社	東京	2002	300-316
梅下浩司、門田守人	臓器移植	跡見 裕、炭山嘉伸、門田守人	専門医のための消化器外科レビュー2003 最新主要文献と解説	総合医学社	東京	2003	82-87

<雑誌>

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
池上俊彦、萩野史朗、浦田浩一、中澤勇一、橋倉泰彦、寺田克、宮川真一、川崎誠治	ドミノ肝移植と一時的自己肝温存肝移植	消化器外科	25	315-320	2002
浦田浩一、川崎誠治	グラフト肝容積の画像評価	消化器画像	4	171-175	2002
池上俊彦、川崎誠治	肝癌の治療と予防-最近の進歩-、肝細胞癌に対する肝移植	肝臓	43	266-271	2002
中澤勇一、川崎誠治	血管異常を有する症例に対する肝移植	消化器画像	4	719-725	2002
Akamatsu T, Nakamura N, Kiyosawa K, Ikegami T, Hashikura Y, Miyagawa S, Kawasaki S	Gastric volvulus in living, related liver transplantation donors and usefulness of endoscopic correction	Gastrointestinal Endosc	55	55-57	2002
Ikegami T, Kawasaki S, Ohno Y, Chisawa H, Urata K, Nakazawa Y, Hashikura Y, Terada M, Miyagawa S, Takei Y, Tokuda T, Ikeda S	Temporary auxiliary liver transplantation from a living donor to an adult recipient with familial amyloid polyneuropathy	Transplantation	73	628-630	2002
Kawasaki S	Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma	Hepatogastroenterol	49	53-55	2002
Nomura K, Miyagawa S, Ayukawa K, Soeda J, Taniguchi S, Kawasaki S	Inhibition of urokinase-type plasminogen activator delays expression of c-jun, activated transforming growth factor β 1, and matrix metalloproteinase 2 during post-hepatectomy liver regeneration in mice	J Hepatol	36	637-644	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitanura H, Kawasaki S, Nakajima K, Ota H	Correlation between microbubble contrast-enhanced color doppler sonography and immunostaining for Kupffer cells in assessing the histopathologic grade of hepatocellular carcinoma: preliminary results	J Clin Ultrasound	30	465-471	2002
池上俊彦、浦田浩一、中澤勇一、橋倉泰彦、宮川眞一、川崎誠治	ドミノ肝移植	手術	57	253-260	2003
北村 宏、中澤勇一、橋倉泰彦、三田篤義、池上俊彦、寺田 克、川崎誠治	肝移植後グラフト内血流に対する PGE1 の効果 -カラードブラにより評価した1例-	映像情報	35	25-27	2003
Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M	Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy	J of Hepatol	38	200-207	2003
Miyagawa Y, Imamura H, Soeda J, Matsunaga K, Mochida S, Fujiwara K, Matsuyama Y, Kawasaki S	Fate of hepatocyte and sinusoidal lining cell function and kinetics following extended cold preservation and transplantation of the rat liver	Liver Transplantation	In press		
田中統一、貝原 聡	肝癌に対する肝移植	Frontiers in Gastroenterology	7(3)	30-35 (216-221)	2002
Kiyosawa K, Tanaka E	Characteristics of hepatocellular carcinoma in Japan.	Oncology	62 suppl	5-7	2002
Kiyosawa K	Characteristics of liver cancer in Japan comparison with liver cancer in foreign countries	Hepatology Research	24	S4-S10	2002
Kiyosawa K	Proposals for decreasing liver cancer	Hepatology Research	24	S68-S73	2002
Kiyosawa K	Trend of liver cirrhosis as precancerous lesions	Hepatology Research	24	S40-S45	2002
Higuchi M, Tanaka E, Kiyosawa K	Epidemiology and clinical aspects on hepatitis C	Jpn. J. Infect. Dis	55	69-77	2002
Yamaura T, Matsumoto A, Rokuhara A, Ichijo T, Ichijo T, Tanaka E, Hnazaki K, Kajikawa S, Kiyosawa K	Development of small hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C after 77 months of a sustained and complete response to interferon therapy	J. Gastol. Hepatol	17	1229-1235	2002
日本肝移植研究会	肝移植症例登録報告	移植	37 (6)	245-251	2002
堂野恵三、小林省吾、加藤友朗、門田守人	消化管ホルモン産生腫瘍肝転移に対する治療 生体肝移植の適応	内分泌外科	19 (2)	85-89	2002
堂野恵三、門田守人	肝移植、脾移植ドナー、レシピエントに要する検査	総合臨床	51 (5)	433-437	2002
藤堂 省、古川博之、嶋村 剛、陳 孟鳳、鈴木友己	肝移植治療法の進歩	日本内科学会雑誌	91 Suppl	43-50	2002
藤堂 省、古川博之、松下通明、嶋村 剛、陳 孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦	特集 生体肝移植の現況と展開 3.適応 2)B型肝硬変・C型肝硬変・肝癌に対する肝移植	日本外科学会雑誌	103(5)	408-413	2002
Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H.	Right lateral sector graft in adult living-related liver transplantation	Transplantation	73	111-114	2002
Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H.	Safe donor hepatectomy for living related liver transplantation.	Liver Transplant	8	58-62	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Ohkubo T, Matsui Y, Imamura H.	New venoplasty technique for the left liver plus caudate lobe in living donor liver transplantation.	Liver Transplant	8	76-77	2002
Ohkubo T, Sugawara Y, Sasaki K, Maruyama K, Makuuchi M.	Early induction of nerve growth factor-induced genes after liver resection reperfusion injury	J Hepatol	36	210-217	2002
Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kaneko J, Ohkubo T, Kokudo N.	Outflow reconstruction in recipients of right liver graft from living donors.	Liver Transplant	8	167-168	2002
Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Ohkubo T, Imamura H, Kawarasaki H.	Correlation between optimal tacrolimus doses and the graft weight in living donor liver transplantation	Clin Transplant	16	102-106	2002
Cescon M, Sugawara Y, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Makuuchi M.	Right liver graft without middle hepatic vein reconstruction from a living donor.	Transplantation	73	1164-1166	2002
Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Takayama T.	Duct-to-duct biliary reconstruction in living-related liver transplantation.	Transplantation	73	1348-1350	2002
Cescon M, Sugawara Y, Takayama T, Seyama Y, Sano K, Imamura H, Makuuchi M.	Role of splenectomy in living-donor liver transplantation for adults.	Hepatogastroenterol	49	721-723	2002
Kobayashi T, Sugawara Y, Ohkubo T, Imamura H, Makuuchi M.	Effects of amrinone on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats.	J Hepatol	37	31-38	2002
Sugawara Y, Ohtsuka H, Kaneko J, Makuuchi M.	Successful treatment of hepatitis C virus after liver transplantation from an identical twin.	Transplantation	73	1850-1851	2002
Leelaudomlapi S, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Ohkubo T, Makuuchi M.	Volumetric analysis of liver segments in 155 living donors	Liver Transplant	8	612-614	2002
Sugawara Y, Ohtsuka H, Kaneko J, Imamura H, Makuuchi M.	Spontaneous revascularization of arterial thrombosis after living donor liver transplantation.	Abdom Imag	27	546-548	2002
Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kokudo N	Living donor liver transplantation in adults: recent advances and results	Surgery	13	348-352	2002
Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, Ohkubo T, Makuuchi M.	Normal splenic volume in adults by computed tomography	Hepatogastroenterol	49	1726-1727	2002
Kaneko J, Sugawara Y, Makuuchi M	Aspergillus osteomyelitis after liver transplantation	Liver Transplant	8	1073-1075	2002
Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H.	Left liver plus caudate lobe graft with complete revascularization	Surgery	132	904-906	2002
Sugawara Y, Kaneko J, Imamura H, Ninagawa M, Kokudo N, Makuuchi M.	Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure.	Transplantation Proc	34	3287-3288	2002
Kakegawa T, Ise H, Sugihara N, Nikaido T, Negishi N, Akaike T, Tanaka E	Soluble asialoglycoprotein receptors reflect the apoptosis of hepatocytes.	Cell Transplantation	11	407-415	2002
Yoshizawa K, Cioca DP, Kawa S, Tanaka E, Kiyosawa K	Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand troglitazone induces cell cycle arrest and apoptosis of hepatocellular carcinoma cell lines.	Cancer	95	2243-2251	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hashikura Y, Kawasaki S, Miyagawa S, Terada M, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Chisuwa H, Ogino S, Makuuchi M.	Recent advance in living donor liver transplantation	World Journal of Surgery	26	243-246	2002
Mita A, Hashikura Y, Momose M, Nakayama J, Sasaki E, Ikegami T, Nakazawa Y, Chisuwa H, Terada M, Kawasaki S.	Usefulness of albumin scintigraphy in a pediatric liver transplant recipient with gastrointestinal posttransplant lymphoproliferative disorder	Liver Transplantation	8(6)	568-569	2002
Nakazawa Y, Chisuwa H, Mita A, Ikegami T, Hashikura Y, Terada M, Nakayama J, Kawasaki S.	Life-threatening veno-occlusive disease after living-related liver transplantation.	Transplantation	75	727-730	2003
Chisuwa H, Hashikura Y, Mita A, Miyagawa S, Terada M, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Kawasaki S.	Living liver donation:preoperative assessment, anatomical considerations and long-term outcome.	Transplantation	in press		

20021391

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.30- P.33の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。