療法の基礎と臨床. 第 29 回日本肝臓研究会 2003. 1.18. (東京)

2) 永野浩昭: 進行肝細胞癌に対する治療戦略. 第32回福井肝癌研究会 2003. 2.14-2.14. (福井市、福井県)

3) 梅下浩司: 一般演題「肝細胞癌」. 第21回日本肝移植研究会 2003. 4.10-4.11. (長崎市)

4) 堂野恵三、左近賢人、加藤友朗、丸橋繁、山本慎治、小林省吾、久保田 勝、橋本和彦、後藤邦仁、永野浩昭、中森正二、梅下浩司、門田守人: Vp 陽性肝癌症例に対する生体肝移植術. 第 21 回日本肝移植研究会 2003. 4.10-4.11. (長崎市)

5) 堂野恵三、左近賢人、門田守人: 肝細胞癌に対する肝移植症例の適応－CLIP score を用いた解析－. 第 89 回日本消化器病学会総会 2003. 4.24-4.26. (埼玉県)

6) 永野浩昭、左近賢人、門田守人: 進行肝細胞癌に対する外科治療の選択. 第 89 回日本消化器病学会総会 2003. 4.24-4.26. (埼玉県)

7) 門田守人: 特別発言「これからの進行肝細胞癌への取り組み」. 肝癌再発予防研究会
第 6 回学術講演会 2003. 5.8. (大阪(豊中市))

8) 永野浩昭、堂野恵三、丸橋 繁、小林省吾、久保田 勝、山本慎治、橋本和彦、後藤邦仁、太田英夫、山本為義、中森正二、梅下浩司、左近賢人、門田守人: 肝細胞癌に対する生体肝移植の位置付けと今後の展望. 日本肝胆膵外科関連会議 2003. 5.14-5.16. (金沢)

9) 門田守人: セッション 1 肝細胞癌. 第 39 回日本肝臓学会総会 2003. 5.22-5.23. (福岡市)

10) 永野浩昭、左近賢人、森本修邦、宮本敦史、山本為義、太田英夫、中村将人、藤原義之、堂野恵三、梅下浩司、中森正二、門田守人: 肝細胞癌における分子生物学的微小転移検索の意義. 第 103 回日本外科学会定期学術集会 2003. 6.4-6.6. (札幌)

11) 橋本和彦、堂野恵三、左近賢人、久保田 勝、小林省吾、山本慎治、丸橋 繁、加藤友朗、永野浩昭、梅下浩司、中森正二、門田守人: 生体部分肝移植症例における Xenon CT による肝組織血流量測定の検討. 第103回日本外科学会定期学術集会 2003. 6.4-6.6. (札幌)

12) 門田守人: シンポジスト「肝臓移植の展望」. 第 53 回日本病院学会 2003. 6.12-6.13. (大阪市)

13) 門田守人: 高度進行肝癌の治療. 第 39 回日本肝癌研究会 2003. 6.19-6.20. (金沢)

14) 永野浩昭、左近賢人、山本為義、太田英夫、中村将人、森本修邦、丸橋 繁、堂野恵三、梅下浩司、中森正二、門田守人: 高度進行肝細胞癌に対する肝切除と集学的治療. 第 28 回日本外科系連合学会学術集会 2003. 6.20-6.21. (東京)

15) 梅下浩司: 肝臓悪性 2-4. 第 58 回日本消化器外科学会総会 2003. 7.16-7.18. (東京都)

16) 堂野恵三、左近賢人、加藤友朗、丸橋繁、山本慎治、久保田 勝、永野浩昭、梅下浩司、中森正二、門田守人: 生体部分肝移植における抗 IL-2 レセプター抗体を併用した免疫制御療法. 第 58 回日本消化器外科学会総会 2003. 7.16-7.18. (東京都)

17) 堂野恵三: 進行肝癌症例に対する生体部分肝移植の成績. 第2回大阪肝移植臨床検討会 2003. 8.8. (大阪市)

18) 永野浩昭、左近賢人、門田守人: 進行肝細胞癌に対する外科治療の適応拡大と補助療法としての interferon α (IFN)併用化学療法. 第 7 回日本肝臓学会大会 2003. 10.15-10.16. (大阪市)

19) 堂野恵三、丸橋 繁、左近賢人、後藤邦仁、橋本和彦、久保田 勝、小林省吾、永野浩昭、中森正二、梅下浩司、

加藤友朗、門田守人: CLIP score から見た肝癌に対する肝移植の適応. 第39 回日本移植学会総会 2003. 10.26-10.28. (大阪市)

20) 永野浩昭、左近賢人、門田守人: Interferon (IFN) -α併用化学療法を機軸とした進行肝細胞癌に対する外科治療. 第 35 回日本肝臓学会西部会 2003. 11.28-11.29. (岡山)

21) 永野浩昭: 進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用化学療法の現況と展望. 第 13 回北海道肝臓病フォーラム 2003. 11.7-11.7. (札幌市、北海道)

22) 永野浩昭: 進行肝細胞癌に対する 5 FU-IFN 併用化学療法を機軸にした集学的治療について. 肝友会学術講演会 2002. 12.14-12.14. (岡山市、岡山)

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

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究
分担研究報告書

肝癌に対する生体肝移植の適応

－AFPmRNA の有用性についての検討－

分担研究者　古川博之　北海道大学大学院医学研究科　置換外科・再生医学講座　教授

研究要旨：
肝癌に対する生体肝移植の全国集計の結果から、Milan criteria 適合例についてはほとんど再発なく３年生存率も７６％と良好であることが明らかとなった。しかし、同時に Milan criteria を逸脱した症例の中の６５％については、再発なく良好な予後が期待できる症例が存在するため、進行肝癌については新たな適応基準を検討する必要がある。当施設では血中あるいは骨髄中の AFP-mRNA が肝癌の肝切除後の再発率と相関していることから、肝癌に対する肝移植については、術前陰性であることを適応基準としてきた。自験例２２例の肝癌に対する肝移植においてはたとえ進行癌であっても AFP-mRNA 陰性例については今のところ再発をきたしていない。

A.　研究目的
欧米で主に行われてきた脳死肝移植においては、臓器分配の公平性を保つために肝癌に対する肝移植の適応は限られていた。１９９５年、Milan criteria に適合する症例については肝移植によって良好な成績が得られることがわかり、これに適合する肝癌について積極的に脳死肝移植が行われるようになってきた。一方、本邦においては、１９９５年以降、成人に対する生体肝移植が積極的に行われるようになり、肝癌に対して生体肝移植を行う施設が増加してきた。現在のところ、適応は各施設によって様々であり、施設によってはミラノ基準を超える症例に対しても積極的に肝移植が行われており統一した基準はない。
当科においても、生体肝移植のプログラムを開始当初より積極的に肝癌についても生体肝移植を推し進めてきた。現在は、肝移植の適応として Milan criteria にこだわらないものの AFP-mRNA 陰性を条件として行ってきた。本研究では、当施設が行ったアンケート調査による全国集計の結果と、肝切除における AFP-mRNA の有用性を明らかにするとともに現在までの当科における肝癌に対する生体肝移植例について AFP-mRNA の有用性を検討した。

B.　研究方法
A）アンケート調査による全国集計
１９９０年から２００２年末までの肝癌に対する生体肝移植を行った症例に関して全国４９施設に対してアンケート調査し、肝炎の種類、術前の因子として腫瘍マーカー（ＡＦＰ，Ｌ３分画、ＰＩＶＫＡ－２、ＣＥＡ）・肝癌に対する治療（肝切除、化学療法、ＰＥＩＴ、ＴＡＥ）・画像診断（腫瘍径、個数、血管浸潤）、移植した時グラフトの種類、術後の因子としての病理所見・補助化学療法・ウイルス肝炎の予防、患者の生存、再発の有無、死亡原因について検討を行った。アンケートは年に２度ほど行われ、今回の結果は、２００３年７月の結果による。
B）肝癌に対する肝切除例
１９９０年から２００２年まで北海道大学で行われた肝癌に対する肝切除５６例（男性　４６例、女性　１０例）につき骨髄中 AFP-mRNA PCR を測定し、陽性例とＡＦ

P、PIVKAⅡ、門脈浸潤、静脈浸潤、分化度、再発などの因子との関連について検討した。　測定法は、AFP-mRNA の Light Cycler を用いた real time RT-PCR で行った。腫瘍の再発は dynamic CT, dynamic MRI, US, PET を用いてフォローし Follow-up 期間は平均 10.4 ヶ月であった。

C) 肝癌に対する肝移植例

１９９７年から２００４年まで当施設で肝癌に対する生体肝移植を行った２２例について AFP-mRNA と再発、予後との関係を検討した。

C. 研究結果

A) アンケート調査による全国集計

1990 年から 2002 年までに 225 例の肝細胞癌に対し生体肝移植が行われた。2002 年末までの生存症例は 160 例、死亡症例は 65 例で、生存症例中 9 例が再発し、死亡症例中 21 例は肝癌再発によるものであった。肝細胞癌の移植後再発と種々の臨床病理学的所見とを検討すると、単変量解析では術前 AFP 値・門脈浸潤・肝静脈浸潤・腫瘍径・術後化学療法・腫瘍個数・腫瘍の配分・腫瘍の分化度が、また多変量解析では、術前 AFP 値・腫瘍径・静脈浸潤・門脈浸潤が危険因子として同定された。Milan criteria (5 cm1 個または 3 cm 以下、3 個以内) を本邦の生体肝移植例に適応すると、Milan criteria 適合例と逸脱例の３年生存率は各々76%、52%で, ３年無再発生存率は 77%、50%であり、３年後の累積再発率は２%、３４% ($p<0.0002$) であった。

B) 肝癌に対する肝切除例

肝癌に対する肝移植例５６例中２２例 (39.3%) が骨髄中 AFP-mRNA 陽性であり、陽性例と相関を示した因子は、門脈浸潤、肝癌再発、分化度であった。なかでも術後再発に関しては、術前 AFP-mRNA が陽性であったものの再発率が５４%であるのに対し、陰性例では２７%と、陽性者において有意に再発が多かった。

C) 肝癌に対する肝移植例

２２例の肝癌患者に対して生体肝移植を施行した (表)。１５例が３ヶ月から４７ヶ月、無再発生存中である。６例は腫瘍の再発とは別の原因で死亡した。AFP-mRNA が陽性であった１例に対して患者本人・家族の強い希望のもと生体肝移植を行ったが、術後４ヶ月目に大動脈周囲リンパ節再発を認め、そののち肺・脳・肝再発をきたし、術後１０ヶ月で死亡した。

D. 考察：

海外では肝癌に対する脳死肝移植の適応基準として、いわゆる Milan criteria が用いられている。本適応は提供臓器の公平性を期すために肝癌再発の可能性を最小化する目的で作られたが、これを本邦の肝癌に対する生体肝移植例に適応すると、Milan criteria 適合例と逸脱例の３年生存率は各々76%、52%であり、Milan criteria は生体肝移植においても移植後の予後を推測する手段となりえることがわかる。また、３年後の累積再発率についても Milan criteria 適合例は有意に低い。一方、逸脱例については、今後のフォローアップで再発例がさらに増加することを念頭に置く必要はあるものの、全体の８７%の症例ではもちろん、累積再発率で Milan criteria 逸脱例の６５%には再発が認められていないことも事実である。このことから、Milan criteria を逸脱するような進行肝癌に対する肝移植適応については新しい基準が求められる。

肝癌の再発様式を考えてみると、肝切除については血行性・リンパ行性転移に加えて、肝内転移や多発中心発生などの多様な再発様式が考えられるが、肝移植では全肝を摘出するため、摘出時に血行性、リンパ行性転移がなければ、再発は理論上起こりえない。さらに肝癌においてリンパ行性転移が稀なことを考えると血行性転移のみを考えればいいこととになる。このことから、血中あるいは骨髄中の遊離癌細胞を感知することが肝癌再発の予知につながるのではないかという仮説をたて、当科では肝癌患者に対して末梢血ならびに骨髄液中の AFP-mRNA の測定を行ってきた。

まず、肝癌に対する肝切除症例の検討で、術前に AFP-mRNA が陽性であったものの再発率が５４%であるのに対し、陰性例では

２７％で、AFP-mRNA が術後再発を予測する指標となる可能性が示唆された。このことから、当科の肝癌の肝移植適応については、腫瘍個数や腫瘍径については明らかな基準を設けておらず、AFP-mRNA が陰性であることを重要視している。
当科における肝癌に対する肝移植例２２例中１５例(68%)は tumor stageⅢまたはⅣaの進行癌で Milan criteria を逸脱しているが現在のところ AFP-mRNA が陽性であった１例を除いては再発していない。これらのことは、AFP-mRNA 測定の有用性を示唆しており、今後さらなる症例の増加とフォローアップが必要である。　また、実際に肝移植は行われなかったが、肝移植の評価中に AFP-mRNA が陽性であった２例についても、評価中２例ともリンパ節転移が判明し結局肝移植適応とならず、評価後それぞれ１週間、３ヶ月で死亡している。

E. 結論

本邦における肝癌に対する生体肝移植の成績は、Milan criteria 適合例についてはほとんど再発なく３年生存率７６％と良好である。しかし、Milan criteria を逸脱した場合でも、再発なく良好な予後が期待できる症例が存在するため、進行肝癌については新たな適応基準を検討する必要がある。生体肝移植の適応基準の一つとして AFP-mRNA の測定があげられるが、自験例における肝癌に対する肝切除例については再発とよく相関しており、肝移植の適応基準にとりいれている。実際、自験例２２例の肝癌に対する肝移植症例については、進行癌であっても AFP-mRNA 陰性例は今のところ再発をきたしておらず、今後多数の症例による検討が必要と考えられる。AFP-mRNA については未だ症例が少なく、全国レベルでの調査が必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

１. 論文発表

1) 松下通明、嶋村　剛、陳　孟鳳、太田　稔、服部優宏、谷口雅彦、鈴木友己、神山俊哉、古川博之、藤堂　省：劇症肝不全に対する肝移植におけるアフェレシスの役割　日本アフェレシス学会雑誌 22(3):181-184,2003.
2) 古川博之、嶋村 剛、陳　孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、藤堂　省：小腸移植の治療成績(1)欧米における現状 栄養評価と治療 20(3):59-63,2003.
3) 鈴木友己、古川博之、嶋村 剛、陳　孟鳳、谷口雅彦、藤堂省：脳死肝移植手術手技　手術 57(3):247-252, 2003 Mar.
4) 古川博之、萩原邦子：世界と日本の移植事情　臓器移植ナーシング 7-17,2003
5) 陳　孟鳳、嶋村　剛、服部優宏、鈴木友己、谷口雅彦、中川隆公、神山俊哉、松下通明、古川博之、藤堂　省：肝移植のクリニカルパス　臨床外科58 (11) 144-150, 2003.
6) 古川博之、嶋村　剛、陳　孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、服部優宏、神山俊哉、松下通明、藤堂　省：肝癌治療における生体肝移植「適応基準」　移植 38(3) 165-172, 2003 June.
7) 嶋村　剛、古川博之、陳　孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、太田 稔、萩原邦子、神山俊哉、松下通明、藤堂　省：肝癌治療における生体肝移植　今日の移植 16 (5) 466-472, 2003 Sep.
8) 佐々木文章、岡田忠雄、井上謙一、皆川のぞみ、古川博之：食道静脈瘤に対する肝外門脈シャント術　小児外科 35 (12) 1437-1442, 2003 Dec.
9) 岸野吏志、宮崎勝巳　嶋村　剛、古川博之、藤堂　省：生体肝移植部分肝移植におけるタクロリムスの体内動態とその変動要因　薬理と治療 31 Suppl.161-164, 2003.

10) 嶋村　剛、陳　孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、古川博之、藤堂　省：Selected Articles　239-250, 肝移植　year note 2003 別冊, 2002
11) 嶋村　剛、古川博之、藤堂　省：肝癌に対する肝移植, 戸田 剛太郎、沖田　極（編）肝・胆・膵治療の最新医療 186 -192, 先端医療技術研究所, 東京, 2003
12) Yamashita K, Matunaga T, Yanagida M, Takehara N, Hashimoto T, Kobayashi T, Echizenya H, Hua N, Fujita M, Murakami M, Furukawa H, Ueda T, and Todo S.: Long-term acceptance of rat cardiac allgrafts on the basis of adenovirus mediated CD40lg puls CTLA4lg gene therapies. Transplantation 76(7), 1089-1096, 2003 Oct.
13) Kishino S, Takekuma Y, Sugawara M, Shimamura T, Furukawa H, Todo S, and Miyazaki K.: Influence of continuous venovenous haemodiafiltration on the pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant recipients with small-for-size grafts. Clinical Transplantation17, 412 -416, 2003.
14) Furukawa H and Todo S.: Evolution of immunosuppression in liver transplantation: Contribution of cyclosporine. (review) Transplantation Proc 36 (suppl 2A): 1S-9S, 2004.

２．学会発表

1) 古川博之：「肝癌に対する肝移植」第21 回日本肝移植研究会，長崎，2003.4.10-1
2) 古川博之:「肝臓移植における輸血の適応と選択」第51回日本輸血学会総会，北九州，2003.5.29-31
3) 古川博之：「Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Japan」第103回日本外科学会定期学術集会，札幌，2003.6.4-6
4) 古川博之：「肝癌に対する肝移植」九州肝癌研究会、福岡、2003.9.
5) 古川博之:「北海道大学における肝移植成績」プログラフ肝移植発売10周年記念フォーラム, 東京，2003.12.13
6) 古川博之：「HCC」成人生体肝移植 10 周年記念講演会，東京，2004.2.2153.
7) 古川博之:「肝癌に対する肝移植の現況」第2回肝疾患診療の最前線，大阪，2003.11.14
8) 古川博之：「肝癌に対する肝移植」第10回東海肝移植研究会，名古屋，2003.11.20
9) Furukawa, H：「Eighty-Three Living Donor Liver transplantation in Adult and Children」A Single-Center Experience.-Poster- ILTS 9th Annual congress. Barcelona, Spain, June, 18-22, 2003.

H.知的財産権の出願・登録状況

１．特許出願

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし

厚生労働科学研究費補助金　肝炎等克服緊急対策研究事業　（肝炎分野）
分担研究報告書

原発性肝癌に対する生体部分肝移植

分担研究者　菅原寧彦　東京大学肝胆膵外科，人工臓器移植外科助教授
共同研究者　赤松延久　東京大学肝胆膵外科，人工臓器移植外科

研究要旨
東京大学にて施行した原発性肝癌に対する生体部分肝移植の適応と成績について検討した．対象は原発性肝癌 43 例で，男性 35 例，女性 8 例，年齢は 40-67 歳であった．肝癌に対する当院の移植適応基準は 1．肝外病変なし，2．脈管侵襲なし，3．腫瘍数 5 個以内，4．最大径 5cm 以内，である．計 4 例の再発を認め，うち 2 例が癌死している．累積 5 年生存率は 82%であった．その一方で，移植治療を希望するも，oncological な面から移植適応外と判断した症例が 19 例あり，これは肝癌症例全体の 26%にあたる．また 20 症例につき術前，術後の AFP mRNA の測定を施行したが，術前は全例で陰性，術後も 1 例のみ陽転を認めたがこの症例では再発を認めず，逆に再発した 2 例では全例陰性であった．当院での成人移植症例全体の 5 年累積生存率が 90%であることを考えると，当院の肝癌に対する移植の適応基準および成績は容認しうる．一方，今回検討した AFP mRNA は移植後の再発のマーカーとしては有用ではなかった。

A. 研究目的

原発性肝癌に対する肝移植はその適応基準をめぐり、脳死肝移植、生体部分肝移植いずれにおいても数多くの議論がなされている．東京大学における原発性肝癌に対する生体部分肝移植症例について，その適応と成績について検討した．

B. 研究対象と方法

東京大学では 1996 年 1 月より 2004 年 1 月までに 251 例 254 回の生体部分肝移植を施行した．成人例（18 歳以上）181 例，小児例 73 例で，成人例中 43 例（24%）が原発性肝癌に対して肝移植の行われたものであった．原発性肝癌症例の内訳は男性 35 例，女性 8 例で，年齢は 40-67 歳（平均値 55 歳）であった．背景肝は C 型肝炎 21 例（49%）、B 型肝炎 12 例(28%)、B, C 併存 2 例(4%)、nonB-nonC 症例 6 例（14%）であった．血清学的データは以下の通り．総ビリルビン 0.6-10.1 mg/dl（2.4mg/dl），AFP 1-2526ng/ml（14ng/ml），PIVKA-Ⅱ 7-1994mAU/ml(18mAU/ml)．Model for end staged liver disease (MELD) score, Chld-Pugh score はそれぞれ 3-34(11)，5-14(9) であった．腫瘍個数は 1-16(2)，最大腫瘍径は 1-7cm（2cm)であった．

当院での肝癌に対する生体部分肝移植適応の原則は以下である；1）肝外病変が存在しない，2）画像診断上脈管侵襲を認めない，3）腫瘍個数が 5 個以内，4）腫瘍最大径が 5cm 以内，（肝不全の有無は問わない）．適応外と判断された肝癌症例は 30 例（41%）で，その内 11 例はドナー適応者の不在によるものであった．臨床的に非適応と判断した症例の判断基準の内訳は、腫瘍個数 15 例（50%），門脈腫瘍栓 8 例（27%），遠隔転移 6 例（20%），静脈腫瘍栓 2 例（6%），胆管腫瘍栓 1 例（3%）であった．

使用したグラフトは右葉が 25 例と最も多く、ついで左葉あるいは尾状葉付き左葉グラフトの 13 例，拡大右葉が 8 例であった．グラフト重量は 378-880 g（564 g)で，これは患者標準肝容積の 32-68%（47%)に相当した．術中出血量は 31-961 ml/Kg（92ml/Kg），手術時間は 650-1890min (950min)であった．

充分なインフォームドコンセントを行い，必要に応じて当院倫理委員会で検討した上で生体部分肝移植を実施した．

また原発性肝癌の新しいマーカーとして注目されている AFP mRNA 検出の生体部分肝移植症例における有用性を検討した。上記症例のうち 20 例につき術前、術後 1，3，6，12 ヶ月の末梢血中 AFPmRNA を RT-nested-PCR 法によりモニターした。

C. 研究結果

術後の経過観察期間は3-69ヶ月(20ヶ月)であり，2004年1月現在，37例が生存中であり，5年累積生存率は82%である．死亡症例のうち癌再発による癌死は2例，感染症による死亡が3例，拒絶による死亡1例，C型肝炎再発による死亡1であった．

現在まで計4例の再発を認めている。再発までの期間は3-8ヶ月（11ヶ月）であり、骨転移が2例，肝内再発1例，リンパ節再発1例であった．再発症例のうち2例は腫瘍条件が当院の適応基準を超えていた．

測定した全症例において術前のAFP mRNAは陰性であった．また術後フォロー中に陽転した症例は1例のみであり，この症例は現在まで再発を認めていない。一方，再発した2例はその経過中一貫して陰性である．

D. 考察

本邦における脳死ドナーの絶対的不足状況下において、生体部分肝移植による治療は肝癌の根治のために必要不可欠の治療法となってきている．欧米での肝癌に対する脳死肝移植の報告から腫瘍数、最大腫瘍径、脈管侵襲、術前AFP値などが予後規定因子として上げられている．本邦においても生体部分肝移植の肝癌に対する適応は欧米の報告に基づいて規定されている．しかしながら脳死ドナーと違い，ドナーとレシピエントが一対一関係にある生体肝移植においては、グラフトの均等配分を考慮する必要がない分、適応を拡大することが可能であり、実際、脳死の基準を超えた症例に対しても積極的に移植治療を適用している施設が多い．当院では基本的には先述した基準をもとに，肝癌に対する生体部分肝移植を施行しており，現在までのところ比較的良好な成績をおさめている．一方で，基準を超えた症例において再発率が高い傾向にあることを考えると，今後も証明されている予後規定因子の検討とともに，新たな基準の確立が待たれる．

この一環として，今回AFP mRNAについても検討した。当院における肝癌外科切除症例の検討では術後再発の有意義なマーカーとして報告されているが，文献的な考察では，否定的な意見も多い．今回の検討結果ではAFP mRNAは肝癌に対する移植後再発のマーカーとしては有用でないといわざるを得ない．

E. 結論

生体部分肝移植が原発性肝癌に対する有効な治療法であることは議論の余地はないと思われる．今後の課題としては、より有用な基準の作成と，AFP mRNAを含めた新たなマーカーの検討があげられる．またPEIT, TACE, 外科切除など既存の治療を繰り返した末に，oncologicalに移植の適応を外れてしまう症例が数多く存在することを考えると，ウイルス性肝炎の自然経過を包括的に捉えた上で，移植治療の位置づけに一定のコンセンサスを得る必要がある．

F. 研究発表

1 論文発表

*以下、論文、学会発表はすべて2003年のもの

- 菅原寧彦，幕内雅敏，本村昇，高本真一．凍結保存静脈による右肝グラフト静脈再建。外科 2003;65:58-61.
- 金子順一，菅原寧彦，幕内雅敏．消化器臓器（肝・小腸）の移植　Annual Review 消化器 2003 182-186, 2003
- 高山忠利，幕内雅敏，国土典弘，菅原寧彦，今村宏，佐野圭二．尾状葉肝静脈再建　外科 2003;65:48-51.
- 佐野圭二，幕内雅敏，前間篤，今村宏，菅原寧彦，国土典弘．肝移植における再建の適応．外科　2003;65:18-23.
- 前間篤，今村宏，佐野圭二，菅原寧彦，高山忠利，幕内雅敏．うっ血肝は萎縮するか？ 外科 2003;65:7-11.
- 菅原寧彦，幕内雅敏．原発性胆汁性肝硬変の治療　肝移植による治療成績　臨床消化器内科　2003;18:589-594.
- 菅原寧彦，幕内雅敏．肝癌に対する外科手術・移植 成人病と生活習慣病 2003;33:572-5
- 菅原寧彦，幕内雅敏．肝癌に対する生体肝移植　並存するB型肝炎、C型肝炎への対策 移植 2003; 38: 183-6.
- 菅原寧彦，幕内雅敏．肝臓移植における血管吻合の工夫　メデイカルサイエンスダイジェスト 2003;29:354-7.
- 國土典宏，幕内雅敏，菅原寧彦，金子順一，佐野圭二，今村宏 右肝グラフト-technical pitfall- 今日の移植　2003; 16: 459-65.
- 佐野圭二，菅原寧彦，金子順一，國土典宏，松岡勇二郎、元井亮、深山正久、幕内雅敏 自己免疫性肝炎に対する生体肝移植後胆管炎を繰り返した1例 今日の移植 2003; 16: 671-2.
- 菅原寧彦，金子順一，赤松延久，岸庸二，佐野圭二，國土典宏，幕内雅敏 成人生体肝移植

における胆管胆管吻合 今日の移植 2003; 16: 682-3.

- 菅原寧彦，幕内雅敏．肝臓移植 現代医療 2003;36:91-5.
- 菅原寧彦，幕内雅敏．生体肝移植における臨床的諸問題 消化器科 2003;37:630-3.

- Cescon M, Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, Kaneko J, Ohkubo T. Thrombectomy of portal vein thrombosis in living donor liver transplantation. Abdom Imag. 2003;28:60-1.
- Kaneko J, Sugawara Y, Ohkubo T, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Successful conservative therapy for portal vein thrombosis after living donor liver transplantation. Abdom Imag 2003;28:58-9.
- Koyama K, Fukunishi I, Kudo M, Sugawara Y, Makuuchi M. Psychiatric symptoms after hepatic resection. Psychosomatics 2003; 44:86-7.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H. Vein reconstruction in modified right liver graft for living donor liver transplantation. Ann Surg 2003;237: 180-5
- Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Ninagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocelullar carcinoma after hepatectomy. J Hepatol 2003; 38:200-7.
- Makuuchi M, Sugawara Y. Living-donor liver transplantation using the left liver, with special reference to vein reconstruction. Transplantation 2003; 75: S23-24.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H. Small-for-size graft problems in adult-to-adult living-donor liver transplantation Transplantation 2003; 75: S20-22.
- Fukunishi I, Kita Y, Sugawara Y, Makuuchi M. Paradoxical psychiatric syndrome and DSM-IV psychiatric disorders in recipients after living donor transplantation. Transplantation Proc 2003;35:294.
- Fukunishi I, Kita Y, Sugawara Y, Makuuchi M. Alexithymia characteristics before and after living donor transplantation. Transplantation Proc 2003;35:296.
- Kitamura T, Mizuta K, Kawarasaki H, Sugawara Y, Makuuchi M. Severe hemolytic anemia related to production of cold agglutinins following living donor liver transplantation: a case report. Transplantation Proc 2003;35: 399-400.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Kokudo N. MELD score for selection of patients to receive a left liver graft Transplantation 2003;75:573-4.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kaneko J, Kokudo N. Outflow reconstruction in extended right liver graft from living donors. Liver Transplant 2003;9:306-309.
- Fukunishi I, Sugawara Y, Makuuchi M, Surman OS. Pain in live donors. Psychosomatics 2003; 44:172-3.
- Tang W, Miki K, Kokudo N, SugawaraY, Imamura H, N Minagawa M, Yuan LW, Ohnishi S, Makuuchi M. Des-gamma-carboxy prothrombin in cancer and non-cancer liver tissue of patients with hepatocellular carcinoma. Int J Oncol 2003; 22:969-75.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kokudo N Living donor liver transplantation in adults - Tokyo University experience JHBPS 2003;10:1-4.
- Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Hata S, Kokudo N, Makuuchi M. Left liver grafts for patients with MELD score of less than 15. Transplantation Proc 2003; 35: 1433-4.
- Maruyama T, Mitsui H, Hanajiri K, Sugawara Y, Imamura H, Makuuchi M. Anti-HBs antibodies produced after liver transplantation: From the donor or the recipient? Hepatology 2003; 38:271-2.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, saiura A, Imamura H, Kokudo N. Risk factors for acute rejection in living donor liver transplantation Clin Transpl 2003;17:345-52.
- Kokudo N, Makuuchi M, Natori T, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M, Noie T, Sugawara Y, Imamura H, Asahara S, Ikari T. Strategies for surgical treatment of gallbladder carcinoma based on information available before resection. Arch Surg 2003;138:741-50.
- Guo Q, Tang W, Mafune K, Yu J, Liao X, Li M, Wang X, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. An in vitro evaluation of radiation effects of different fractionated regimens by

absolute cell count beads. Oncol Rep 2003;10:1405-10.

- Hirata M, Sugawara Y, Makuuchi M. Living-donor liver transplantation at Tokyo University. Clin Transplants 2003;215-219.
- Matsui Y, Saiura A, Sugawara Y, Sata M, Naruse K, Yagita H, Kohro T, Mataki C, Izumi A, Yamaguchi T, Minami T, Sakihama T, Ihara S, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Makuuchi M. Identificaton of gene expression profile in tolerizing murine cardiac allograft by co-stimulatory blockade. Physiol Genomics. 2003 Nov 11; 15(3): 199-208
- Saiura A, Sata M, Washida M, Sugawara Y, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M. Little evidence for cell fusion between recipient and Donor- Derived cells. J Surg Res 2003;113: 222-7.
- Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Effects of middle hepatic vein reconstruction on right liver graft regeneration Transplantation 2003;76:832-7.
- Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, Sano K, Makuuchi M. Sling suspension of the liver in donor operation: a gradual tape-repositioning technique. Transplantation 2003;76:803-7.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Kishi Y, Hata S, Kokudo N. Positive T lymphocytotoxic cross-match in living donor liver transplantation. Liver Transpl 2003;9: 1062-6.
- Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Makuuchi M. Arterial anatomy unsuitable for a right liver donation. Liver Transpl 2003;9: 1116-7.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Kokudo N. Living donor liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. Liver Transpl 2003;9:1181-4.
- Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One Thousand Fifty-Six Hepatectomies Without Mortality in 8 Years Arch Surg 2003;138: 1198-1206.
- Arita J, Sugawara Y, Hashimoto T, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M, Maruo Y. Liver resection in patients with Gilbert' s syndrome Surgery 2003;134:835-7.
- Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Kokudo N, Makuuchi M Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver trans- plantation -experience of 92 cases Transplantation Proc 2003;35(8):2981-2982
- Noritomi T, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Refractory acute rejection in a living related liver trans-plantation. Hepatogastroenterol 2003;50(54): 2192-3.

2 学会発表

- 菅原　寧彦，幕内　雅敏．肝癌治療の進歩-外科手術・移植 第37回日本成人病学会 2003年1月11日-12日　東京.
- 菅原　寧彦，幕内　雅敏．門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する肝移植の1例 第2回東日本肝移植周術期研究会　2003年1月25日　東京.
- 國土　典宏，大久保貴生，金子順一，佐野圭二，今村宏，菅原　寧彦，幕内　雅敏．生体肝移植ドナーの術後長期QOLについて一アンケート調査から 第21回日本肝移植研究会 2003年4月10日-11日 長崎.
- 菅原　寧彦，幕内　雅敏，金子順一，國土　典宏，今村宏．ウイルス性肝炎、肝硬変に対する肝移植第21回日本肝移植研究会　2003年4月10日-11日 長崎.
- 今村宏，菅原　寧彦，國土　典宏，金子順一，佐野圭二，幕内　雅敏．生体肝移植ドナー手術における選択的及び全肝血行遮断下の肝切離　第21回日本肝移植研究会　2003年4月10日-11日 長崎.
- 菅原　寧彦，幕内　雅敏，國土　典宏 肝細胞癌に対する生体部分肝移植　第89回日本消化器病学会総会　2003年4月24日-26日 さいたま.
- 金子順一，菅原　寧彦，今村宏，國土　典宏，幕内　雅敏．肝細胞癌に対する生体部分肝移植　第15回日本肝胆膵外科学会総会　2003年5月14日-16日 金沢.
- 今村宏，國土　典宏，菅原　寧彦，佐野圭二，皆川正巳，幕内　雅敏．肝尾状葉の腫瘍に対するBelghitiのHanging techniqueの応用による肝切除 第15回日本肝胆膵外科学会総会 2003年5月14日-16日 金沢.
- 國土　典宏，金子順一，菅原　寧彦，久富伸哉，幕内　雅敏．門脈圧亢進症治療の視点からみた生体肝移植 第32回日本血管造影・IVRシンポジウム 2003年5月17日 神戸.
- 菅原　寧彦，幕内　雅敏　肝移植周術期における輸血療法 第51回日本輸血学会総会 2003年5月29日 北九州.

- 菅原　寧彦，幕内　雅敏，國土　典宏，成人生体肝移植の治療成績　第103回日本外科学会定期学術集会 2003年6月4日－6日　札幌.
- 佐野圭二，菅原　寧彦，金子順一，今村宏，國土　典宏，幕内　雅敏　肝細胞癌に対する生体部分肝移植の成績と今後の展望　第103回日本外科学会定期学術集会　2003年6月4日－6日　札幌.
- 皆川正己，佐野圭二，菅原　寧彦，國土典宏，幕内　雅敏　大腸癌肝転移に対する外科治療の適応と限界　第103回日本外科学会定期学術集会2003年6月4日－6日　札幌.
- 今村宏，國土　典宏，佐野圭二，菅原　寧彦，宮川真一，川崎誠二　異なるコホートでの肝癌術後早期晩期肝内再発に対する危険因子の検討　第103回日本外科学会定期学術集会 2003年6月4日－6日　札幌.
- 菅原　寧彦，幕内　雅敏　生体肝移植における胆管胆管吻合　第6回肝移植臨床検討会　2003年7月5日 東京.
- 佐野圭二，菅原　寧彦，幕内　雅敏 自己免疫性肝炎に対する生体肝移植後胆管炎を繰り返した1例　第6回肝移植臨床検討会　2003年7月5日 東京.
- 小林隆、今村宏、青木琢、菅原寧彦、国土典宏、幕内雅敏　肝右葉グラフトを用いた生体肝移植ドナーの残肝再生と肝機能の回復について　第１０回肝細胞研究会　2003年7月11日-12日 東京.
- 菅原　寧彦，幕内　雅敏　生体肝移植－最近の進歩　第5回千代田区消化器カンファランス　2003年7月１４日 東京.
- 菅原　寧彦，幕内　雅敏，國土　典宏 成人生体肝移植の諸問題　第58回日本消化器外科学会総会　2003年7月16日-１８日 東京.
- 國土　典宏，幕内　雅敏，脊山泰治，松倉聡，今村宏，佐野圭二，菅原　寧彦　進行胆道癌に対する安全なＨＰＤ術式　第58回日本消化器外科学会総会　2003年7月16日-１８日 東京.
- 今村宏，脊山泰治，國土　典宏，青木琢，皆川正巳，菅原　寧彦，幕内　雅敏　大腸癌多発肝転移症例に対する再肝切除を含めた肝切除治療　第58回日本消化器外科学会総会　2003年7月16日-１８日 東京.
- 菅原　寧彦，幕内　雅敏　肝がんの外科治療について　都民健康公開講座2003年10月26日 東京.
- 菅原　寧彦，幕内　雅敏　HICV,HCV重複感染症例に対する肝移植　第１７回日本エイズ学会総会　2003年11月27-29日 神戸.
- 菅原　寧彦，幕内　雅敏　肝細胞癌に対する生体部分肝移植の成績　第30回日本低温医学会総会　2003年11月28,29日 札幌.
- 菅原　寧彦，幕内　雅敏　東京大学における生体部分肝移植の成績　プログラフ肝移植発売10周年記念フォーラム　2003年12月13日 東京.

- Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma 2003 Living donor liver transplantation symposium Kyoto, Japan, 2003.10.12
- Sugawara Y, Makuuchi M. Effect of middle hepatic vein reconstruction on right liver graft regeneration The 4th Japan-Korea Transplantation Forum Osaka, Japan, 2003.10.28
- Akamatsu N, Sugawara Y, Makuuchi M. Pulmonary resection for tuberculosis after liver trans- plantation The 4th Japan-Korea Trans- plantation Forum Osaka, Japan, 2003.10.28

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究
分担研究報告書

日本におけるC型肝炎移植の実態

分担研究者　田中榮司　信州大学医学部消化器内科　助教授
共同研究者　清澤研道　信州大学医学部消化器内科　教授
中澤勇一　信州大学医学部消化器外科　助手
田中紘一　京都大学移植免疫学講座　教授

研究要旨　C型肝炎の生体肝移植について、①日本における実態、②グラフトとレシピエントの予後、③予後に関与する因子を明らかにする、の3点を検討した。国内の36施設にアンケート調査を行い解析した。対象は1998年4月から2003年3月に行われた1671例の肝移植症例中、C型肝炎に関連した生体肝移植の218例（13%）である。内訳は男性159例、女性59例で、平均年齢は50歳（23-70）、平均観察期間は14±12.3ヶ月（0.2-60）、肝細胞癌合併が131例（60%）であった。移植後、HCVの再感染は95%、C型肝炎の再発は47%にみられた。C型肝炎の再発予防例と非予防例の再発率に差はなかった（51% vs. 46%）。C型肝炎が再発した103例中、72例（70%）で抗ウイルス療法が施行された。しかし、治療完遂が48例、有効が12例のみであった。移植後の生存率は、1年で79%、2年で72%、4年で68%であった。患者死亡に関与する因子を多変量解析で解析すると、移植前の年齢（55歳以上、P=0.006）とMELDスコア（15以上、P=0.0002）が有意の因子であった。

A. 研究目的

C型肝炎の生体肝移植について、日本における実態、グラフトとレシピエントの予後、予後に関与する因子を明らかにする、の3点について検討した。

B. 研究方法

国内の36施設についてアンケート調査を行い、これを元に日本におけるC型肝炎移植の現状を解析した。

C. 研究結果

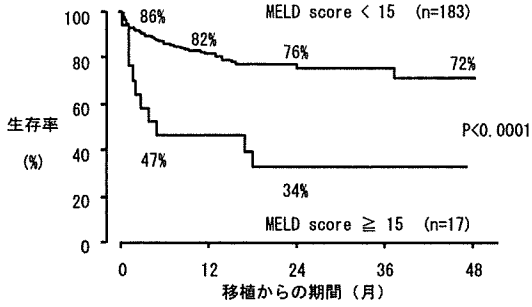
1998年4月から2003年3月に行われた1671例の肝移植症例中、C型肝炎に関連した生体肝移植の218例（13%）を対象とした。内訳は男性159例、女性59例で、平均年齢は50歳（23-70）、平均観察期間は14±12.3ヶ月（0.2-60）、肝細胞癌合併が131例（60%）であった。移植前の肝予備能はChild-Pugh分類でAが7%、Bが27%、Cが66%であった。移植後の免疫抑制療法は、タクロリムスを基本とした症例が87%、サイクロスポリンを基本としたものが23%であった。

移植後、HCVが再感染したのは95%（191/201）、C型肝炎が再発したのは47%（103/218）であった。C型肝炎の再発予防が行われた51例の再発率は51%、再発予防が行われなかった167例の再発率は46%であり、両群間で差はなかった。

C型肝炎が再発した103例中、IFN治療（リバビリン併用を含む）が行われたのが72例（70%）であった。しかし、この内、治療を完遂できたのは48例（67%）であり、有効であったのは12例のみであった。IFN中止の原因は白血球・血小板減少が6例と最も多く、感染症（4例）、うつ症状（3例）がこれに続いた。

対象とした218例の移植後の生存率は、1年で79%、2年で72%、4年で68%であった。死因またはグラフトロスの原因は、敗血症が11例（24%）と多く、HCV関連疾患が6

例（13%）、MOF が 5 例（11%）、肝細胞癌が 3 例（7%）とこれに続いた。患者死亡に関与する因子を多変量解析で解析すると、移植前の年齢（55 歳以上、P=0.006）と MELD スコア（15 以上、P=0.0002）が有意の因子であった。図に MELD スコア別の累積生存率を示した。



図：MELDｽｺｱ別に解析したC型肝炎生体肝移植患者の生存率

D. 考察

C 型肝炎の移植が本格的に行われるようになったのは 1998 年からであるが、およそ 4 年間で 200 例以上の移植が行われ、全肝移植の 10%以上を占めるようになった。移植例の 60%は肝細胞癌を合併しており、肝細胞癌再発の対策が今後重要になることが予測される。移植後の生存率は、全体で、1 年が 79%、2 年が 72%、4 年が 68%であり、非 C 型肝疾患の移植と同等であった。

HCV の再感染率は 95%、C 型肝炎の再発率は 47%であり、欧米での成績と類似していた。C 型肝炎再発の予防や移植後の抗ウイルス療法が少なからず試みられているが、これまでのところ成績は十分ではなく、今後の検討課題である。

移植時の年齢と移植前の MELD スコアは移植後の生存率と有意に関連していた。特に MELD スコアは重要であり、今後 C 型肝炎の移植適応を考える上で重要な指標となると考えられる。

E. 結論

1）C 型肝炎生体肝移植例の移植後 4 年までの生存率は、非 C 型肝疾患の生体肝移植例や C 型肝炎の脳死肝移植例のそれと同等であった。

2）MELD ｽｺｱ 15 以上とﾚｼﾋﾟｴﾝﾄの年齢 55 歳以上が移植後の生存率を悪化させる有意の因子であった。

3）HCV 再感染予防や再感染後の抗ｳｲﾙｽ療法の効果は現在のところ不十分である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1）清澤研道、田中榮司：ウイルス肝炎術後再発。今日の移植 16:473-478, 2003

田中榮司：C 型肝炎診断の新展開。Medical Technology 31:138-144, 2003

2) 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 Hepatol 38: 200-207, 2003

3) Muto H, Tanaka E, Matsumoto A, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Nagano Interferon Treatment Research Group. Type of human leukocyte antigen and changes in HCV core antigen concentration for predicting efficacy of Interferon-α treatment in patients with chronic hepatitis C: Analysis by a prospective study. J Gastroenterol (in press)

2. 学会発表

Yuichi Nakazawa: Outcome of Living Donor Liver Transplantation for Hepatitis C-related Diseasesin Japan. 日本肝臓学会 Single Topic Conference「肝移植」、大津、2003.10.13-14

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究
分担研究報告書

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　信州大学医学部外科学第一　助教授

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。従来の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205例中、肝がんを有した症例19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、肝がんに治する生体肝移植の妥当性と適応範囲について検討した。19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、19例中9例がミラノ基準を超えていた。累積生存率では、肝がん症例の累積生存率は1年83%、5年74%であり、非肝がん症例の1年88%、5年84%に比べて有意差はなく、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。従来の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205例中、肝がんを有した症例19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、0-1838 mAU/ml であった。手術所見による病気別分類では、stage Ⅰが3例、Ⅱが6例、Ⅲが6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、肝がんに治する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

19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。また、19例中9例がミラノ基準を超えていたが、肝癌再発はミラノ基準内10例中2例、ミラノ基準外9例中1例であり、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。累積生存率では、肝がん症例の累積生存率は1年83%、5年74%であり、非肝がん症例の1年88%、5年84%と有意差はなかった。

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、高齢者かつ肝がん症例のうちの肝切除不能例を対象としているを考慮すると、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 19 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. Hashikura Y, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Ogino S, Terada M, Miyagawa S, Kawasaki S, Takei Y, Ikeda S. Delayed domino liver transplantation: use of the remnant liver of a recipient of a temporary auxiliary orthotopic liver transplant as a liver graft for another patient. Transplantation 77: 324, 2004
2. Nakazawa Y, Hashikura Y, Urata K, Ikegami T, Terada M, Yagi H, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyagawa S. Von-Willebrand factor-cleaving protease activity in thrombotic microangiopathy after living donor liver transplantation: a case report. Liver Transpl 9: 1328-1333, 2003
3. 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
4. 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 75: 1670-1676, 2003
5. Ogino S, Hashikura Y, Katsuyama Y, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Terada M, Miyagawa S, Kawasaki S. Conversion from tacrolimus to cyclosporine microemulsion therapy in liver transplant recipients. Transplant Proc (in press)
6. Yazaki M, Hashikura Y, Takei Y, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Miyagawa S, Yamamoto K, Mitsuhashi S, Tokuda T, Kobayashi K, Saheki T, Ikeda S. Feasibility of auxiliary partial orthotopic liver transplantation from living donors for patients with adult-onset type II citrullinemia. Liver Transpl (in press)

2. 学会発表

1. Hashikura Y, Ogino S, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Miyagawa S. Conversion to neural from tacrolimus

in patients undergoing living-donor liver transplantation. 9th International Liver Transplantation Society Meeting, 2003.6.19 Barcelona

2. Hashikura Y, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Mita A, Mihara M, Miyagawa S, Kawasaki S. Living donor liver transplantation to adult patients using left liver graft. The 10 Anniversary of the Adult-to-adult Living Donor Liver Transplantation Symposium 2004.2.21 Tokyo

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 平成15年度

＜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
川崎誠治	3 治療学:肝移植	杉本恒明	内科学	朝倉書店	東京	2003	pp289-292
吉本次郎、川崎誠治	肝移植後の凝血異常	高橋芳右	DIC:病態解明と治療の最前線	鳥居薬品株式会社	東京	2003	238-242
清澤研道	C 型肝炎:ウイルス・病態・診断・治療(解説)	戸田剛太郎	Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2003	254-257
清澤研道、田中栄司、松本晶博、熊田博光、小俣政男	Lamivudine 治療は B 型肝炎の自然経過を修飾するか	犬山シンポジウム記録刊行会編	第24回犬山シンポジウム・B 型 C 型肝炎の病態と治療	アークメディア	東京	2003	3-9
嶋村 剛、古川博之、藤堂 省	肝癌に対する肝移植	戸田 剛太郎、沖田 極	肝・胆・膵治療の最新医療	先端医療技術研究所	東京	2003	186 -192

＜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
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
Kawasaki S.	Left lobe living donor liver transplantation:technical consideration	Transplant Proc	35	952	2003
Kobayashi S, Morita H, Asawa T, Takei Y, Hashimoto T, Ikegami T, Hashikura Y, Kawasaki S and Ikeda S	Peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation	J Protein Folding Disord	10	17-24	2003
橋倉泰彦、池上俊彦、中澤勇一、蒲田浩一、川崎誠治	肝静脈再建のテクニック:左肝グラフトの肝静脈再建	外科	65	44-47	2003
池上俊彦、蒲田浩一、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
須郷広之、川崎誠治	生体肝移植における保険診療の問題点.	今日の移植	16	492-494	2003
須郷広之、川崎誠治	生体肝移植の現状	Medical Science Digest	29	540-542	2003
板谷光慶、川崎誠治	肝移植患者の栄養管理	臨床看護	30	85-91	2003
須郷広之、川崎誠治	生体肝移植と倫理	臨床検査	47	1529-1531	2003
須郷広之、川崎誠治	ウイルス性肝炎に対する肝移植の適応と有用性	Medical Practice	21	473-477	2003
Akira Katsurada, Hiroyuki Marusawa, Shinji Uemoto, Atsushi Kaburagi ,Koichi Tanaka, Tsutomu Chiba.	Circulating Antibody To Hepatitis B Core Antigen Does Not Always Reflect TheLatent Hepatitis B Virus Infection In The Liver Tissue	Hepatology Reserch	25	105-114	2003
M. Kido, Y. Ku, T. Fukumoto, M.Tominaga , T Iwasaki, S. Ogata , M. Takenaga , M. Takahashi, Y. Kuroda, S. Tahara, K. Tanaka, S, Hwang,And S. Lee.	Significant Role Of Middle Hepatic Vein In Remnant Liver Regeneration Of Right- Lobe Living Donors	Transplantation	75,9	1598-1600	2003

Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, Oike F, Ogura Y, Fujimoto Y, Hirohashi K Tanaka K	Changes In Portal Venous Pressure In The Early Phase After Living Donor Liver Transplantation: Pathogenesis And Clinical Implications	Transplantation	75,8	1313-1317	2003
Kasahara M, Kiuchi T, Haga H , Uemoto S, Uryuhara K, Fujimoto Y, Ogura Y,Oike F, Yokoi A, Kaihara S, Egawa H, Tanaka K.	Monosegmental Living Donor Liver Transplantation For Infantile Hepatic Hemangioendothelioma	J Pediatr Surg	38,7	1108-1111	2003
Koichi Tanaka.	Progress And Future In Living Donor Liver Transplantatio	The Keio Journal Of Medicine	52,2	73-79	2003
Ronald W . Busuttil , Koichi Tanaka	The Utility of Marginal Donors in Liver Transplantation	Liver Transplantation	9,7	651-663	2003
Takashi Ito, Tetsuya Kiuchi, Hiroto Egawa, Satoshi Kaihara, Fumitaka Oike,Yasuhiro Ogura, Yasuhiro Fujimoto, Kohei Ogawa, Koichi Tanaka.	Surgery-Related Morbidity In Living Donors Of Right lobe Liver Graft: Lessons From The First 200 Cases	Transplantation	76,1	158-163	2003
Hidekazu Yamamoto, Yoji Maetani, Tetsuya Kiuchi, Takashi Ito, Satoshi Kaihara, Hiroto Egawa, Kyo Itoh, Yasuo Kamiyama, Koichi Tanaka.	Background And Clinical Impact Of Tissue Congestion In Right-Lobe Livingdonor LiverGrafts:A Magnetic Resonance Imaging Study	Transplantation	1,76	164-169	2003
Mikiko Ueda, Yonekawa Yukihide, Kohei Ogawa, Hironori Haga, Yasuhiro Ogura, Takashi Ito, Koichi Tanaka	A Case Of Inflammatory Pseudotumor Of The Liver Hilum Successfully Treated With Aggressive Hepatectomy	Journal Of Pediatric Surgery	38,11	9-11	2003
Hironori Haga, Hiroto Egawa, Tomoyuki Shirase, Aya Miyagawa, Takaki Sakurai, Sachiko Minamiguchi, Hirohiko Yamabe, Toshiaki Manabe Koichi Tanaka.	Periportal Edema And Necrosis As Diagnostic Histologic Features Of Early Humoral Rejection In A B O-Incompatible Liver Transplantation	Liver Transplantation	10,1	16-27	2004
Hiroshi Hisatsune, Shujiro Yazumi, Hiroto Egawa, Masanori Asada, Kazunori Hasegawa, Yuzo Kodama, Kazuichi Okazaki, Kyo Ito, Hiroshi Takakuwa Koichi Tanaka, Tsutomu Chiba.	Endoscopic Management Of Billary Strictures After Duct-To-Duct Biliary Reconstruction In Right-Lobe Living-Donor Liver Transplantation	Transplantation	76,5	810-815	2003
Tetsuya Kiuchi, Koichi Tanaka, Takashi Ito, Fumitaka Oike, Yasuhiro Ogura, Yasuhiro Fujimoto, Kohei Ogawa.	Small-For-Size Graft In Living Donor Liver Transplantation: How Far Should We Go?	Liver Transplantation	9,9 suppl	S29-S35	2003
Yasuhiro Ogura, Satoshi Kaihara, Hironori Haga, Koichi Kozaki, Mikiko Ueda, Fumitaka Oike, Yasuhiro Fujimoto, Kohei Ogawa, Koichi Tanaka	Outcomes For Pediatric Liver Retransplantation From Living Donors	Transplantation	76,6	943-948	2003
Yasuhisa Hosotani, Chiharu Kawanami, Kazunori Hasegawa, Toru Watanabe, Toshiyuki Ito, Fumitaka Oike, Satoshi Kaihara, Kazuichi Okazaki, Koichi Tanaka, Tsutomu Chiba.	A Role Of Helicobacter Pylori Infection In The Development Of Duodenal Ulcer After Adult Living-Related Liver Transplantaion	Transplanation	76,4	702-704	2003
Satohiro Masuda, Maki Goto, Tetsuya Kiuchi, Shinji Uemoto, Takaaki Kodawara, Hideyuki Saito, Koichi Tanaka, Ken-Ichi Inuui	Enhanced Expression Of Enterocyte P-Glycoprotein Depresses Cyclosporine Bioavailability In A Recipient Of Living Donor Liver Transplantation	Liver Transplantation	9,10	1108-1113	2003

Rokuhara A, Tanaka E, Matsumoto A, Kimura T, Yamaura T, Orii K, Sun X, Yagi S, Maki N, Kiyosawa K	Clinical evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigen; a marker distinct from viral DNA for monitoring lamivudine treatment.	J Viral Hepat	Jul;10(4)	324-30	2003
Yamaura T, Tanaka E, Matsumoto A, Rokuhara A, Orii K, Yoshizawa K, Miyakawa Y, Kiyosawa K.	A case-control study for early prediction of hepatitis B e antigen seroconversion by hepatitis B virus DNA levels and mutations in the precore region and core promoter.	J Med Virol.	Aug;70(4)	545-52	2003
Tanaka N, Kiyosawa K.	Development of hepatocellular carcinoma after longterm sustained complete response to interferon therapy: what is the mechanism?	J Gastroenterol	38(4)	417-9	2003
Yoshizawa K, Ota M, Saito S, Maruyama A, Yamaura T, Rokuhara A, Orii K, Ichijo T, Matsumoto A, Tanaka E, Kiyosawa K.	Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease	Tissue Antigens.	61(2)	159-65	2003
Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A, Yagi S, Tanaka E, Kiyosawa K, Maki N	New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA.	J Clin Microbiol.	41(5)	1901-6	2003
Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai Y, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi K, Tamura S, Itoh Y, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N.	Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death.	J Viral Hepat	11(2)	148-156	2004
清澤研道、田中栄司	ウイルス肝炎術後再発＝予防と治療＝	今日の移植	16	473-478	2003
一條哲也、清澤研道	治療の最前線－肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法	信州医学雑誌	52(1)	47-48	2004
Umeshita K., (Fujiwara K.), (Kiyosawa K.), (Makuuchi M.), (Satomi S.), (Sugimachi K.), (Tanaka K.), Monden M.:	Operative morbidity of living liver donors in Japan	The Lancet	362	687-690	2003
永野浩昭、左近賢人、門田守人	肝細胞癌の治療方針	コンセンサス癌治療	2(3)	140-143	2003
永野浩昭、左近賢人、門田守人	肝細胞癌の治療方針(2) 外科の立場から	コンセンサス癌治療	2(3)	140-143	2003
門田守人	移植医療から見た癌治療のパラダイムシフト	癌の臨床	49(6)	495-501	2003
丸橋繁、堂野恵三、門田守人	ウイルス性肝硬変に対する生体肝移植	手術	57(3)	269-274	2003
丸橋繁、左近賢人、宮本敦史、永野浩昭、門田守人	Stage IV 肝癌に対する治療	外科治療	89(2)	176-180	2003
Kaneko J, Sugawara Y, Ohkubo T, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M.	Successful conservative therapy for portal vein thrombosis after living donor liver transplantation.	Abdom Imag	28	58-59	2003
Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H.	Vein reconstruction in modified right liver graft for living donor liver transplantation	Ann Surg	237	180-185	2003
Makuuchi M, Sugawara Y.	Living-donor liver transplantation using the left liver, with special reference to vein reconstruction.	Transplantation	75	S23-S24	2003

Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H.	Small-for-size graft problems in adult-to-adult living-donor liver transplantation	Transplantation	75	S20-S22	2003
Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kaneko J, Kokudo N.	Outflow reconstruction in extended right liver graft from living donors.	Liver Transplant	9	306-309	2003
Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kokudo N	Living donor liver transplantation in adults - Tokyo University experience	JHBPS	10	1-4	2003
Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M.	Effects of middle hepatic vein reconstruction on right liver graft regeneration	Transplantation	76	832-837	2003
Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Kishi Y, Hata S, Kokudo N.	Positive T lymphocytotoxic cross-match in living donor liver transplantation.	Liver Transpl	9	1062-1066	2003
Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Makuuchi M.	Arterial anatomy unsuitable for a right liver donation.	Liver Transpl	9	1116-1117	2003
Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Kokudo N.	Living donor liver transplantation for hepatitis B cirrhosis.	Liver Transpl	9	1181-1184	2003
Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Kokudo N, Makuuchi M	Duct-to-duct biliary reconstrcution in living donor liver transplantation - experience of 92 cases	Transplantation Proc	35	2981-2982	2003
菅原寧彦, 幕内雅敏, 本村昇, 高本真一.	凍結保存静脈による右肝グラフト静脈再建	外科	65	58-61	2003
菅原寧彦, 幕内雅敏.	原発性胆汁性肝硬変の治療 肝移植による治療成績	臨床消化器内科	18	589-593	2003
菅原寧彦, 幕内雅敏.	肝癌に対する外科手術・移植	成人病と生活習慣病	33	572-576	2003
菅原寧彦, 幕内雅敏.	肝癌に対する生体肝移植 併存するB型肝炎、C型肝炎への対策	移植	38	183-186	2003
菅原寧彦, 幕内雅敏.	肝臓移植における血管吻合の工夫	メデイカルサイエンスダイジェスト	29	354-357	2003
Yamashita K, Matunaga T, Yanagida M, Takehara N, Hashimoto T, Kobayashi T, Echizenya H, Hua N, Fujita M, Murakami M, Furukawa H, Ueda T, and Todo S.	Long-term acceptance of rat cardiac allgrafts on the basis of adenovirus mediated CD40lg puls CTLA4lg gene therapies	Transplantation	76	1089-1096	2003
Kishino S, Takekuma Y, Sugawara M, Shimamura T, Furukawa H, Todo S, and Miyazaki K.	Influence of continuous venovenous haemodiafiltration on the pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant recipients with small-for-size grafts	Clinical Transplantation	17	412-416	2003
Furukawa H and Todo S.	Evolution of immunosuppression in liver transplantation: Contribution of cyclosporine	Transplantation Proc	36(supple 2A)	274-284	2004
松下通明、嶋村 剛、陳 孟鳳、太田 稔、服部優宏、谷口雅彦、鈴木友己、神山俊哉、古川博之、藤堂 省	劇症肝不全に対する肝移植におけるアフェレシスの役割	日本アフェレシス学会雑誌	22	181-184	2003
古川博之、嶋村 剛、陳 孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、藤堂 省	小腸移植の治療成績(1)欧米における現状	栄養評価と治療	20	59-63	2003
鈴木友己、古川博之、嶋村 剛、陳 孟鳳、谷口雅彦、藤堂省	脳死肝移植手術手技	手術	57	247-252	2003
古川博之、萩原邦子	世界と日本の移植事情	臓器移植ナーシング		7-17	2003