

HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究

Ⅱ. 分担研究報告書

我が国における HIV 感染症に合併する HCV 感染症の実態：経過報告

主任研究者	小池 和彦	東京大学感染症内科	教授
分担研究者	高松 純樹	菅原 寧彦	四柳 宏
	森屋 恭爾	西田 恭治	菊池 嘉
	茶山 一彰	髭 修平	正木 尚彦
	加藤 道夫	酒井 浩徳	

研究要旨

エイズ拠点病院のうち、HIV・HCV 重複感染例の比較的多い当研究班員の施設において、重複感染症例における肝疾患進展度の実態調査を行なった。HCV 感染症に関しては高ウイルス量の症例が多く、抗 HCV 療法も困難さが推測されること、また、肝移植を考慮しなくてはならない様な高度肝疾患進行例が、少なからず存在することが明らかとなった。今後の HIV・HCV 重複感染例への治療方針を立てる上で、非常に意義のある事実が明らかにされたと考えられる。

当班では、平成16年1月に、我が国における HIV・HCV 重複感染症の現状を把握するため、全国エイズ拠点病院367施設に対してアンケート調査を行なった。その結果、我が国の HIV 感染症例の約20%が HCV に重複感染していることが判明した(表1)。この結果を受けて、エイズ拠点病院である当班員の施設において HIV・HCV 重複感染症例の肝疾患進展度の実態調査を行なった。各施設の倫理委員会の進行状況により、現在まだ

調査は進行中であるが、本年度は途中経過を記す。

[方法] 本研究班の班員施設である以下の病院に、2004年において継続通院中の HIV・HCV 重複感染症をもつ症例について、班員による肝疾患の進行度調査を施行した。一時的に来院し、その後他の班員の医療施設へ戻っている例は後者の医療施設での検討例とした。調査に当たっては、各施設の倫理委員会に

申請を行ない、調査対象者からはインフォームドコンセントを得た。調査対象施設は以下の通りである。

国立大学法人北海道大学医学部附属病院

国立大学法人東京大学医学部附属病院

国立病院機構国立国際医療センター

国立大学法人名古屋大学医学部附属病院

東京医科大学病院

国立病院機構大阪医療センター

国立大学法人広島大学医学部附属病院

国立病院機構九州医療センター

(なお、一部の医療機関においては事務的な問題で倫理委員会が未通過のため、当該施設のデータは本報告書には含まれていないことを断りしておく。)

各班員にエクセルを用いた記入シートを配布して、HIV・HCV 重複感染例について、主としてHCV 検査結果、肝予備能、治療歴について記入をしていただいた。HIV 感染症に関しては、これまでの治療歴等について記入いただいた。質問の詳細については割愛する。

## [結果]

1) 6施設から203例(男性201例、女性2例)について報告があった。平均年齢は $37.7 \pm 9.5$ 歳であった。

HIV 感染症についての感染経路別では、血液製剤によるもの186例、性行為によるもの7例、その他1例であった。常習飲酒は、回答記入のあった96例全例で認められなかった(表2)。

2) 診断時にHCV-RNA が測定されている例は少数であった(表3)が、最終観察時に

は134例が測定されており、そのうちの88.8%が高HCV量( $>100$  KIU/ml)であり、低HCV量の例は11.2%に過ぎなかった(表5)。これは、HCV 単独感染症例における低HCV量例の比率23%(四柳 宏らによる聖マリアンナ医大でのデータ)に比して有意に低率であった( $p < 0.05$ )。

3) 初診時に血清アルブミン値 $<3.0$  g/dlあるいは総ビリルビン値 $\geq 3.0$  mg/dlを示す進行肝疾患(ほぼChild Cの肝硬変に相当)は73例中1例に過ぎなかったが(表4)、最終観察時には119例中8例と増加していた(表6)。また、総ビリルビン値が2.0以上3.0未満の進行例(肝移植を考慮し始める段階と考えられる)も12例認められた。

4) CD4陽性T細胞数が $200/\mu\text{l}$ 未満の例は初診時には76例中22例、最終観察時では177例中27例であった(表3、5)。

5) HCVの遺伝子型では、日本人で通常70%を占める1b型は30%程度にとどまり、1a型、3a型、混合型といった通常に日本では稀なタイプが目立っていた(表7)。これは、検討対象のHIV・HCV 重複感染例の多くが(輸入)血液製剤を介して感染症したと推定されている事情を反映しているものと考えられる。

6) HAARTについては、記載のあった180例中149例で現在施行されている(表8)。

7) 平均8.2年の経過観察中に5例で肝不全(腹水、脳症の出現)を発症した。肝細胞癌の合併は4例で、肝移植を受けた例は5例存

在した（その他に2003年以前に肝移植を受けたが現在は他の医療施設に通院中の例が2例存在した（表9）。

8) 合併するC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法を受けた例は27例で、うち16例はリバリン併用インターフェロン療法であった（表10）。

9) 平均8.2年の経過観察中に、血清アルブミン値は0.17 g/dl低下し、総ビリルビンは0.16 mg/dl上昇した。肝予備能は着実に低下してきている。一方、血小板値は2.6万/ $\mu$ l上昇していた（表11）。一般に、血小板値によってC型慢性肝炎の線維化の進行を、ある程度までは推測できることが多いが、例外も多い。HIV・HCV重複感染例は、この例外に入るものと考えられる。HIV感染症の種々の病態や治療によって血小板値は影響を

受けるためである。HIV・HCV重複感染例での肝線維化の推測を血小板値で行なうことは困難といえる。

#### [考察]

以上のごとく、HCV感染症に関しては高ウイルス量の症例が多く、抗HCV療法も困難さが推測されること、また、肝移植を考慮しなくてはならない様な高度肝疾患進行例が、少なからず存在することが明らかとなった。今後のHIV・HCV重複感染例への治療方針を立てる上で、非常に意義のある事実が明らかにされたと考えられる。慢性肝疾患進行例において、状況は次第に困難となってきているといえる。

今後は、事務上の問題から倫理委員会の承認が遅れている施設での多数の症例を含めて、更に発展的な解析を行なう必要がある。

表1. HIV・HCV 重複感染症に関するアンケート調査結果（2004年1月施行）

	patients number	anti-HCV-positive	HCV-RNA-positive
血液製剤	811	786(96.9%)	667
MSM	2730	114 (4.2%)	98
drug users	20	9 (45.0%)	8
others	1316	26 (2.0%)	7
total	4877	935 (19.2%)	780

表2

## 解析症例

- 6施設からの203例(男性201例、女性2例)
- 平均年齢:  $37.7 \pm 9.5$ 歳
- 感染経路:
  - 血液製剤186例、MSM 4例、Heterosexual 3例、その他1例
- 常習飲酒: 96例全例で認められず

表3

## 初診時検査(1)

- **HCV-RNA**
  - $<100\text{KIU/ml}$  (19),  $\geq 100\text{KIU/ml}$  (26)
- **HIV-RNA**
  - $<55000\text{ copy/ml}$  (46),  $\geq 55000\text{ copy/ml}$  (20)
- **CD4 count**
  - $\geq 700/\mu\text{l}$  (4),  $\geq 500/\mu\text{l}$  (17),  $\geq 200/\mu\text{l}$  (33),  
 $<200/\mu\text{l}$  (22)

## 初診時検査(2)

- ・ アルブミン
  - $\geq 4\text{g/dl}$  (59),  $\geq 3.5\text{g/dl}$  (10),  $\geq 3.0\text{g/dl}$  (3),  $<3.0\text{g/dl}$  (1)
- ・ ALT
  - $<40\text{ IU/l}$  (29),  $<60\text{ IU/l}$  (15),  $<80\text{ IU/l}$  (11),  $\geq 80\text{IU/l}$  (21)
- ・ ビリルビン
  - $<1.0\text{ mg/dl}$  (48),  $<2.0\text{ mg/dl}$  (20),  $<3.0\text{ mg/dl}$  (4),  
 $\geq 3.0\text{ mg/dl}$  (1)
- ・ 血小板
  - $\geq 200000/\mu\text{l}$  (29),  $\geq 150000/\mu\text{l}$  (21),  
 $\geq 100000/\mu\text{l}$  (18),  $<100000/\mu\text{l}$  (8)

## 最終観察時検査(1)

- ・ HCV-RNA
    - <100KIU/ml (15),  $\geq$  100KIU/ml (119)
  - ・ HIV-RNA
    - <55000 copy/ml (140),  $\geq$  55000 copy/ml (40)
  - ・ CD4 count
    - $\geq$  700/ $\mu$ l (18),  $\geq$  500/ $\mu$ l (42),  $\geq$  200/ $\mu$ l (90), <200/ $\mu$ l (27)
- ・ 180例中149例でHAARTが導入されている。



## 最終観察時検査(2)

- ・ アルブミン
  - $\geq 4\text{g/dl}$  (84),  $\geq 3.5\text{g/dl}$  (21),  $\geq 3.0\text{g/dl}$  (6),  $<3.0\text{g/dl}$  (8)
- ・ ALT
  - $<40\text{ IU/l}$  (76),  $<60\text{ IU/l}$  (45),  $<80\text{ IU/l}$  (22),  $\geq 80\text{IU/l}$  (48)
- ・ ビリルビン
  - $<1.0\text{ mg/dl}$  (131),  $<2.0\text{ mg/dl}$  (29),  $<3.0\text{ mg/dl}$  (12),  
 $\geq 3.0\text{ mg/dl}$  (6)
- ・ 血小板
  - $\geq 200000/\mu\text{l}$  (54),  $\geq 150000/\mu\text{l}$  (50),  
 $\geq 100000/\mu\text{l}$  (50),  $<100000/\mu\text{l}$  (39)

## 最終観察時検査(3)

- HCV遺伝子型
  - 1a (23), 1b (25), Serogroup 1 (23)
  - 2a (12), 2b (8), Serogroup 2 (2)
  - 3a (30)
  - 4a (2)
  - 1a+1b (8), 1a+2b (1), 1b+3a (3), 2a+3a (6),  
1a+2a+3a (1)

## HIV感染症に対する治療

- ・ 180例中149例でHAARTが施行されている。
- ・ 開始後平均観察期間:8.4±2.8年
- ・ 使用薬剤
  - 3TC (107), AZT (48), d4T (39), ddI (32), ABC (25)
  - EFV (40)
  - NFV (38), ATV (15), LPV (13), RTV (22), SQV (15), APV (3)

## 肝疾患の転帰

- ・ 腹水・脳症の出現
  - なし(171), あり(5) (+1)
- ・ 肝細胞癌発生
  - なし(172), あり(4)
- ・ 肝移植治療
  - なし(153), あり(5) (+2)

表10

## インターフェロン治療

- インターフェロン単独治療 11例
  - SVR (1), ETR (3), NR (2)
- インターフェロン・リバビリン併用療法 16例
  - SVR (4), ETR (6), NR (7)

表11

## 肝機能の変化

- ・ アルブミン
    - 平均 $0.17 \pm 0.52$  g/dl低下
  - ・ ビリルビン
    - 平均 $0.16 \pm 0.7$  mg/dl上昇
  - ・ 血小板数
    - 平均 $2.6 \pm 6.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 上昇
- ・ 平均観察期間8.2年

## HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究

## II. 分担研究報告書

## HIV 感染症患者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 岸 庸二 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 HIV 感染症患者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 HIV 陽性の肝硬変患者 6 例で、肝硬変の原因はいずれも C 型肝炎。全て男性で、年齢は 28-41 歳であった。全例 Child-Pugh C に相当する肝硬変で、2 例は肝性脳症 II 度を呈しており、緊急移植を行った。全て右肝グラフトによる移植を行い、術後 3-45 ヶ月の経過観察で 2 例を失った。直接死因は CMV 腸炎、HAART による肝障害であったが、いずれも拒絶反応に対する免疫抑制を追加しており、C 型肝炎再燃も否定できない状況であった。生存例 4 例では、急性心不全、腎障害、肺炎などの合併症を認めたが、いずれも保存的加療にて軽快した。肝不全状態の 2 例は CHDF にて腎不全は離脱し、また術後 IFN  $\alpha$  2b+ribavirin、HAART を開始して退院し、順調にウィルスコントロールができています。肝不全の程度そのものより、周術期に以下にウィルス、拒絶反応をコントロールするかが予後に影響する可能性が示唆された。

## A. 研究目的

HIV 感染患者は、HBV, HCV を始めとした他腫ウィルスを合併感染している事が多く、従って肝硬変に至り肝移植が必要となる症例も増えつつある。HAART の発達により、HIV 陽性例の肝移植は決して禁忌とはならない東京大学における HIV 感染を伴う肝硬変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。

case	genotype	HCV-RNA (kcopy/ml)
1	2a	2.8
2	2a, 2b	1410
3	1b, 3a	740
4	3a, 1b	200
5	1a	747
6	1a, 1b	41

## B. 研究対象と方法

東京大学では 1996 年 1 月より 2004 年 12 月までに 308 例 311 回の生体部分肝移

植を施行している。HIV 陽性患者に対しては、2001 年 2 月に国内で初症例となる HCV, HIV 合併感染の肝硬変症例の肝移植を行い、以来、2004 年 12 月までに 6 例を経験した。この 6 症例の内訳は、平均 33 歳 (28-41) のいずれも男性。血友病 A3 例、血友病 B3 例で、いずれも、非加熱製剤から HIV, HCV 感染している。HIV, HCV の病期期間は各々 12.5(8-19)年、14.5(10-21、但し、2 例では詳細不明)。HAART は全症例で施行されており、移植直前の HIV-RNA、CD4 陽性 T 細胞数は、7855(検出未満-33000)copy/ml、719(120-2290)/ $\mu$ l であった。HCV の genotype、RNA level は右表の通りで、non1b の症例が半数を占めた。肝細胞癌を合併している例は無かった。当科入院時の肝機能は、TB8.9(3.0-22.1)mg/dl、Alb2.6(2.1-3.0)g/dl、PT%29.2(12.5-48.0)%、plt 6.8(3.0-9.8)/ $\text{mm}^3$ 、Child-Pugh score は 12.3(11-15)点で、いずれも Child-Pugh C に分類された。MELD(Model for end stage liver disease) score は 25.6(14.9-48.2)点であった。

ドナーの内訳は、母親 3 例 (54 歳、55 歳、60 歳)、父親 (61 歳)、兄 (48 歳)、妹 (35 歳) がそれぞれ 1 例ずつであった。

グラフトは、3 例で右肝グラフト、3 例で中肝静脈付き拡大右肝グラフトを用いた。

術後の免疫抑制は、タクロリムス+メチルプレドニゾロンの二剤を基本とし、後者は、3.0mg/kg から、半年間で 0.6mg/kg まで減量し、以後この量で継続した。

HAART を再開する条件は、術後 1 ヶ月以上経過し、CT にて十分なグラフト再生 (SLV の 80%以上) が確認されることとした。

レシピエント、ドナー、及び家族には、通常の HCV 陽性の移植手術のリスク (大量出血、後出血、胆汁漏、胆管狭窄、拒絶反応、血栓症、感染症、免疫抑制剤の副作用、術後 C 型肝炎の再燃) に加え、AIDS 発症の危険性も含めて十分に説明し、同意

を得た上で、生体肝移植を施行した。

### C. 研究結果

4 例は予定手術、2 例は、レシピエントが肝性脳症 II 度を伴う肝不全状態で受診したため、緊急手術として施行した。グラフトはすべて予定通りの右肝グラフトにて施行し、実際のグラフト重量は 611(519-696)g、レシピエント標準肝容積に対して 53(42-66)%のグラフトを移植した。手術は全例凝固因子を持続静注しながら施行し、手術時間は 16 時間 04 分(13 時間 40 分-19 時間 10 分)、術中出血量は 12815(5822-26780)ml であった。術後は全例で 1 ヶ月以内に VIII ないし IX 因子活性が 80%以上に落ち着き、凝固因子の補充が不要となった。

術後経過観察期間は 15.6 (3-45) ヶ月。1 例が術後 3 ヶ月でサイトメガロウィルス腸炎にて死亡。1 例が HAART の副作用と思われる肝障害にて術後 5 ヶ月で graft failure となった。この 2 例はいずれも、術後、急性拒絶反応を起こし、追加免疫抑制 (前者では OKT3 使用) しており、死亡直前の肝生検では繊維化の所見があったことから、HCV の再燃も否定できない状況であった。さらに、前者は、唯一、術前 HIV のコントロールが不良

(HIV-RNA33000copy/ml) な症例であった。この 2 例を除く 4 例は、平均 21.5 (3-45) ヶ月生存中である。この 4 例の術後合併症としては、1 例で急性拒絶反応、ステロイドリサイクル療法後の C 型肝炎再燃 (TB8.9mg/dl まで上昇、IFN  $\alpha$  2b+Ribavirin にて軽快)。1 例で、急性心不全 (タクロリムス $\rightarrow$ シクロスポリンの変更に軽快)、3 例で CHDF を必要とする腎障害、1 例で肺炎が起こった。再手術は死亡例 2 例で行っており、1 例で腹腔内膿瘍ドレナージ 1 回、後出血の止血 1 回、腸管出血に対する小腸部分切除 3 回、もう 1 例では膿瘍に対する開腹ドレナージ 1 回施行している。

血管合併症、胆汁漏、胆管狭窄は現在ま



でのところ、1例も認めていない。

CMV 腸炎での死亡症例を除く5例で術後39(10-70)日でインターフェロン+リハビリ療法を開始。1例で副作用(うつ傾向)のため7ヶ月で中止したが、この症例では、HCV-RNA(genotype2a)陰性をその後36ヶ月間、維持している。他の生存3例では治療継続しており、HCV-RNAは1例で陰性化、2例で陽性継続している。

HAARTは4例で術後再開し、死亡例1例以外で継続中。2004年12月時点でHIV-RNAは267(検出未満-530)copy/ml、CD4陽性T細胞数は364(206-543)/ $\mu$ lにコントロールされている。

ドナーは、術後肝不全や胆汁漏等の重篤な合併症を起こすことなく順調に経過し、術後13(11-15)日で退院した。

#### D. 考察

HIV陽性患者に対する肝移植は、HAARTによる良好なウィルスコントロールが可能となり、禁忌ではないという考えが欧米では普及しつつある。国内では、脳死肝移植においては適応外とされており、生体肝移植が、広島大学の1例、当院の6例の計7例が施行されているに過ぎない。

HIV陽性例で、肝移植の適応疾患として最も多いのはHCVによる肝硬変であり、HCV,HIV両者のコントロールが必要となる。ウィルス増殖を抑えるため、免疫抑制を弱める、特にステロイドの早期中止が一部で叫ばれているが、一方で、HCV-RNAはステロイドを早く減量した群で有意に高かったという報告もあり、その意義は確立されていない。我々の結果では、死亡、及びグラフト不全に陥った2例ではいずれもステロイド不応性の拒絶反応を起こし、OKT3による強力な免疫抑制がかけられた。従って、術後如何に拒絶を起こさずに経過させるかが重要で、拒絶の危険を高めかねないステロイドの早期中止の意義には未だ検討の余地があると考えている。尤も、拒絶反応とC型肝炎再燃の鑑別は生検標本を以ってしても困難なことは多く、今回の2

死亡症例で本当に強力な拒絶の治療が必要であったかという問題も検討しなければならない。また、この2症例は、再開腹手術を施行したという点でも共通している。免疫抑制過剰な状況下での過大侵襲がウィルス増殖を助長した可能性も考えられる。

緊急手術として移植を施行した2例は、いずれもTB14.8、22.1mg/dlと著名高値で、脳症発症、肝腎症候群(Cre2.57、2.19mg/dl)も合併していた。術後CHDFによる補助が必要となったが、拒絶反応をはじめとした重篤な合併症を起こすことなく順調に経過し、術後61日、44日でHAARTを開始し、71日、78日で軽快退院している。術前の全身状態が不良であれば、術後の状態改善も当然遷延するが、それ以上に、術後に拒絶反応をはじめとした合併症を起こさない管理が重要であることが示唆された。

#### E. 結論

HIV陽性患者に対する肝移植は禁忌とはいええない。術後、拒絶反応を抑え、かつ、ウィルスコントロールが順調になされれば、長期生存も期待できると考えられる。

#### F. 研究発表

英文

1. Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Ohkubo T, Mizuta K, Kawarasaki H. Impact of previous multiple portoenterostomies on living donor liver transplantation for biliary atresia. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jan-Feb;51(55):192-4.
2. Ohkubo T, Sugawara Y, Imamura H, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Early recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2004

- Jan-Feb;51(55):237-8.
3. Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kokudo N, Makuuchi M. Cholestatic hepatitis due to hepatitis C virus after a living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jan-Feb;51(55):243-4.
4. Noritomi T, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Central pontine myelinolysis after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jan-Feb;51(55):247-8.
5. Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kokudo N, Makuuchi M. Spleen volume and platelet number changes after living donor liver transplantation in adults. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jan-Feb;51(55):262-3.
6. Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Asato H, Kokudo N, Makuuchi M. Hepatic arterial anatomy for right liver procurement from living donors. *Liver Transpl*. 2004 Jan;10(1):129-33.
7. Hata S, Sugawara Y, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Volume regeneration after right liver donation. *Liver Transpl*. 2004 Jan;10(1):65-70.
8. Guo L, Fujino M, Kimura H, Funeshima N, Kitazawa Y, Harihara Y, Tezuka K, Makuuchi M, Suzuki S, Li XK. AdCTLA-4Ig combined with donor splenocytes, bone marrow cells and anti-ICOS antibody treatment induce tolerance in a rat heart transplantation model. *Transpl Int*. 2004 Jan;17(1):15-21.
9. Torzilli G, Belghiti J, Makuuchi M. Differences and similarities in the approach to hepatocellular carcinoma between Eastern and Western institutions. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S1-2.
10. Inoue K, Takayama T, Higaki T, Watanabe Y, Makuuchi M. Clinical significance of early hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S16-9.
11. Torzilli G, Olivari N, Del Fabbro D, Leoni P, Gendarini A, Palmisano A, Montorsi M, Makuuchi M. Indication and contraindication for hepatic resection for liver tumors without fine-needle biopsy: validation and extension of an Eastern approach in a Western community hospital. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S30-3.
12. Torzilli G, Olivari N, Moroni E, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P, Montorsi M, Makuuchi M. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S34-8.
13. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S46-52.
14. Taniai N, Tajiri T, Akimaru K,

- Yoshida H, Mamada Y, Kawano Y, Mizuguchi Y, Makuuchi M. Middle hepatic vein reconstruction of graft for a patient with intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatogastroenterology*. 2004 Mar-Apr;51(56):589-91.
15. Makuuchi M, Miller CM, Olthoff K, Schwartz M. Adult-adult living donor liver transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2004 Mar-Apr;8(3):303-12.
16. Sugawara Y, Makuuchi M, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Imamura H, Kokudo N. Refinement of venous reconstruction using cryopreserved veins in right liver grafts. *Liver Transpl*. 2004 Apr;10(4):541-7.
17. Guo L, Haga S, Enosawa S, Naruse K, Harihara Y, Sugawara Y, Irani K, Makuuchi M, Ozaki M. Improved hepatic regeneration with reduced injury by redox factor-1 in a rat small-sized liver transplant model. *Am J Transplant*. 2004 Jun;4(6):879-87.
18. Sugawara Y, Makuuchi M. Advances in adult living donor liver transplantation: a review based on reports from the 10th anniversary of the adult-to-adult living donor liver transplantation meeting in Tokyo. *Liver Transpl*. 2004 Jun;10(6):715-20.
19. Guo L, Li XK, Enosawa S, Funeshima N, Suzuki S, Kimura H, Sugawara Y, Tezuka K, Makuuchi M. Significant enhancement by anti-ICOS antibody of suboptimal tacrolimus immunosuppression in rat liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004 Jun;10(6):743-7.
20. Imamura H, Kokudo N, Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Takayama T, Makuuchi M. Pringle's maneuver and selective inflow occlusion in living donor liver hepatectomy. *Liver Transpl*. 2004 Jun;10(6):771-8.
21. Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Hata S, Kokudo N, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for end-stage hepatitis C. *Transplant Proc*. 2004 Jun;36(5):1481-2.
22. Minematsu T, Sugiyama E, Kusama M, Hori S, Yamada Y, Ohtani H, Sawada Y, Sato H, Takayama T, Sugawara Y, Makuuchi M, Iga T. Effect of hematocrit on pharmacokinetics of tacrolimus in adult living donor liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004 Jun;36(5):1506-11.
23. Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Kishi Y, Niiya T, Kokudo N, Makuuchi M. Surgical repair for late-onset hepatic venous outflow block after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004 Jun 15;77(11):1768-70.
24. Shindoh J, Naruse K, Sakai Y, Makuuchi M. Efficacy of immunoadsorbent devices for maintaining hepatic function in ex vivo direct xenogenic hemoperfusion. *Int J*

- Artif Organs. 2004 Apr;27(4):294-302.
25. Dulundu E, Sugawara Y, Sano K, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Duct-to-duct biliary reconstruction in adult living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004 Aug 27;78(4):574-9.
26. Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kokudo N, Makuuchi M, Mizuta K. Prediction of hepatic artery thrombosis by protocol Doppler ultrasonography in pediatric living donor liver transplantation. *Abdom Imaging*. 2004 Sep-Oct;29(5):603-5.
27. Sugawara Y, Makuuchi M. Right lateral sector graft as a feasible option for partial liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004 Sep;10(9):1156-7.
28. Kokudo N, Sugawara Y, Kaneko J, Imamura H, Sano K, Makuuchi M. Reconstruction of isolated caudate portal vein in left liver graft. *Liver Transpl*. 2004 Sep;10(9):1163-5.
29. Kishi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Sharing the middle hepatic vein between donor and recipient: left liver graft procurement preserving a large segment VIII branch in donor. *Liver Transpl*. 2004 Sep;10(9):1208-12.
30. Jiang J, Kojima N, Guo L, Naruse K, Makuuchi M, Miyajima A, Yan W, Sakai Y. Efficacy of engineered liver tissue based on poly-L-lactic acid scaffolds and fetal mouse liver cells cultured with oncostatin M, nicotinamide, and dimethyl sulfoxide. *Tissue Eng*. 2004 Sep-Oct;10(9-10):1577-86.
31. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Sano K, Aoki T, Miki K, Hashimoto T, Sugawara Y, Makuuchi M. Bilioenteric reconstruction for small bile ducts without mucosa-to-mucosa alignment: long-term results. *Arch Surg*. 2004 Oct;139(10):1050-4.
32. Hashimoto T, Kokudo N, Aoki T, Natori T, Arita J, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Makuuchi M. Reconstruction of middle hepatic vein using a rotating left hepatic vein flap. *J Am Coll Surg*. 2004 Oct;199(4):656-60.
33. Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Kokudo N. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004 Nov 15;78(9):1308-11.
34. Kishi Y, Sugawara Y, Matsui Y, Akamatsu N, Motomura N, Takamoto S, Makuuchi M. Alternatives to the double vena cava method in partial liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004 Dec 22;11(1):101-103.
35. Dulundu E, Sugawara Y, Makuuchi M. Revolution and refinement of surgical techniques for living donor partial liver transplantation. *Yonsei Med J*. 2004 Dec 31;45(6):1076-88.