

(倫理面への配慮)

なし。

C. 研究結果

5例においては、1回のみ肝生検が施行され、それら肝生検では少数の肝細胞(3-5%)が陽性であった。陽性肝細胞の局在はZone3からZone1と一定の傾向は認められなかった。これら症例中3例でインターフェロンを用いた抗ウイルス療法が導入された。また再発肝炎による肝機能異常は、一過性でありこれら5例の再発肝炎の短期予後は良好と考えられた。1例では4回の肝生検が施行されており、1回目の肝生検で他の症例よりもやや多くの肝細胞に陽性所見が認められた(8%)。その後の2回目肝生検では陽性肝細胞数が18%へ増加し、以後3回目4回目と陽性細胞数は著明に減少した。この症例では、抗ウイルス療法施行するも有効でなく、線維化の進行・黄疸の進行が認められた。組織学的にはFibrosing cholestatic hepatitisの所見に類似していた。

D. 考察

HCVに対する肝移植後のHCV免疫組織染色はその陽性肝細胞数が、以後の再発肝炎の予後予測因子となりうる可能性が示唆された。

E. 結論

1.再発C型肝炎に対してNS3に対する免疫組織染色を施行した。

2.初回陽性肝細胞数が少ない症例で再発C型肝炎の短期予後が良好な傾向が認められた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimizu A, Maruta F, Akita N, Miwa S, Seymour LW, Kerr DJ, Parker AL, Miyagawa S. Identification of an Oligopeptide Binding to Hepatocellular Carcinoma. *Oncology*. 2007 Mar 6;71(1-2):136-145
- 2) Nakata T, Kobayashi A, Miwa S, Soeda J, Miyagawa S.: Impact of tumor spread to the cystic duct on the prognosis of patients with gallbladder carcinoma. *World J Surg*. 2007 Jan;31(1):155-61;
- 3) Suzuki K, Hayama M, Nakamura M, Yamauchi K, Maruta F, Miyagawa S, Ota H. Trefoil factor 2 in gland mucous cell mucin in the mucous gel covering normal or damaged gastric mucosa using the Mongolian gerbil model. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Dec;41(12):1390-7.
- 4) Kobayashi A, Kawasaki S, Miyagawa S, Miwa S, Noike T, Takagi S, Iijima S, Miyagawa Y. Results of 404 hepatic resections including 80 repeat hepatectomies for hepatocellular

- carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2006 Sep-Oct;53(71):736-41.
- 5) Miwa S, Miyagawa S, Kobayashi A, Akahane Y, Nakata T, Mihara M, Kusama K, Soeda J, Ogawa S. Predictive factors for intrahepatic cholangiocarcinoma recurrence in the liver following surgery. *J Gastroenterol*. 2006 Sep;41(9):893-900.
 - 6) Ishizone S, Maruta F, Saito H, Koide N, Sugiyama A, Nakayama J, Miyagawa S. Efficacy of S-1 for patients with peritoneal metastasis of gastric cancer. *Chemotherapy*. 2006;52(6):301-7. Epub 2006 Sep 29.
 - 7) Akita N, Maruta F, Seymour LW, Kerr DJ, Parker AL, Asai T, Oku N, Nakayama J, Miyagawa S. Identification of oligopeptides binding to peritoneal tumors of gastric cancer. *Cancer Sci*. 2006 Oct;97(10):1075-81.
 - 8) Omachi T, Kawai Y, Mizuno R, Nomiyama T, Miyagawa S, Ohhashi T, Nakayama J. Immunohistochemical demonstration of proliferating lymphatic vessels in colorectal carcinoma and its clinicopathological significance. *Cancer Lett*. 2007 Feb 8;246(1-2):167-72. Epub 2006 Mar 30.
 - 9) Ikegami T, Hashikura Y, Nakazawa Y, Urata K, Mita A, Ohno Y, Terada M, Miyagawa S, Kushima H, Kondoh S. Risk factors contributing to hepatic artery thrombosis following living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(2):105-9.
 - 10) Misawa R, Ise H, Takahashi M, Morimoto H, Kobayashi E, Miyagawa S, Ikeda U. Development of liver regenerative therapy using glycoside-modified bone marrow cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Apr 7;342(2):434-40. Epub 2006 Feb 9.
 - 11) 古澤徳彦, 三輪史郎, 小林聡, 野村和彦, 中田岳成, 宮川眞一, 細田和貴 大腸癌肝転移にラジオ波焼灼療法を施行後,肝切除を施行した1例. *日本消化器外科学会雑誌*(0386-9768)40 巻 2 号 175-179(2007.02)
 - 12) 齊藤拓康, 小出直彦, 鈴木彰, 浅野功治, 宮川眞一. 成人前仙骨部 epidermoid cyst の1例. *日本臨床外科学会雑誌* (1345-2843)68 巻 1. 205-209(2007.01)
- ## 2.学会発表
- 1) 中澤勇一, 橋倉泰彦, 宮川眞一.: 肝移植後のウイルス肝炎再発対策 生体肝移植後の再発C型肝炎に対する治療に関する問題点. 第10回日本肝臓学会大会、札幌、10月11日
 - 2) 小林聡, 宮川眞一, 橋倉泰彦, 池上俊彦, 中澤勇一, 三輪史郎, 浦田浩一, 三原基弘, 赤羽康彦, 中田岳成, 三田篤義, 大野康成, 草間啓, 小川真一郎, 添田純平, 清水明, 内川祐司, 酒井宏司,

- 増田雄一：肝細胞癌に対する治療戦略
肝切除、生体肝移植の成績から。第 48
回日本消化器病学会大会、札幌、10 月
11 日
- 3) 草間啓，大野康成，小川慎一郎，三田
篤義，中澤勇一，浦田浩一，池上俊彦，
寺田克，橋倉康彦，宮川眞一：小児胆
汁うっ滞性肝硬変に合併した肝腫瘤性
病変の検討。第 48 回日本消化器病学
会大会、札幌、10 月 11 日
- 4) 増田雄一，三田篤義，池上俊彦，大野
康成，浦田浩一，中澤勇一，橋倉泰彦，
宮川眞一：体肝移植後の妊娠出産に
関する検討、第 48 回日本消化器病学
会大会、第 48 回日本消化器病学会大
会、札幌、10 月 11 日
- 5) 大野康成，池上俊彦，増田雄一，三田
篤義，浦田浩一，中澤勇一，橋倉泰彦，
宮川眞一：cAb 陽性ドナーからの生体
肝移植の検討。第 48 回日本消化器病
学会大会、札幌、10 月 11 日
- 6) 丸田福門，太田浩良，宮川眞一：ピロリ
菌感染スナネズミモデルにおける炎症
と胃発癌。第 48 回日本消化器病学会大
会、札幌、10 月 11 日
- 7) 秋田倫幸，丸田福門，宮川眞一：TRAN
スレーショナルリサーチの現況と問題点
消化器癌におけるバイオパンニングの
臨床応用。第 48 回日本消化器病学会
大会、札幌、10 月 11 日
- 8) 石曾根聡，丸田福門，宮川眞一：進行、
再発胃癌に対する化学療法の最近
の進歩 進行再発胃癌に対する S1→タ
キサニ療法。第 48 回日本消化器病学
会大会、札幌、10 月 11 日
- 9) 小川真一郎，橋倉泰彦，宮川眞一：消
化器疾患の再生医療 ES 細胞由来肝
様組織の再生医療への応用の可能性。
第 48 回日本消化器病学会大会、札幌、
10 月 11 日
- 10) 齊藤拓康，小出直彦，鈴木彰，石曾根
聡，丸田福門，神村盛宜，宮川眞一：
Pseudo-Meigs 症候群を呈した大腸癌卵
巣転移の 3 例。第 106 回日本外科学会
学術集会、東京、3 月 29 日
- 11) 小出直彦，齊藤拓康，佐藤敏行，鈴木
彰，丹野康平，宮川眞一：食道小細胞
癌の組織化学的検討：細胞増殖と血管
新生。第 106 回日本外科学会学術集会、
東京
- 12) 石曾根聡，丸田福門，佐近雅宏，唐澤
文寿，齊藤拓康，鈴木彰，小出直彦，宮
川眞一：進行・再発胃癌における 5FU
代謝関連酵素からみた TS-1 療法の治
療効果。第 106 回日本外科学会学術集
会、東京、3 月 29 日
- 13) 清水明，丸田福門，秋田倫幸，三輪史
郎，宮川眞一：バイオパンニング法によ
る肝細胞癌特異結合ペプチドの開発。
第 61 回日本消化器外科学会定期学術
総会。横浜、7 月 13 日
- 14) 武井洋一，池田修一，橋倉泰彦，池上
俊彦，宮川眞一：家族性アミロイドポリ
ニューロパチー(FAP)患者の肝移植後
の下痢に対するタクロリムスの影響につ
いて。第 24 回日本肝移植研究会、松本、

- 6月22日
- 15) 矢崎正英, 武井洋一, 池田修一, 中澤勇一, 池上俊彦, 橋倉泰彦, 宮川眞一, 飯島幹雄, 小林圭子, 佐伯武頼.: 成人型シトルリン血症(CTLN2)に対する生体肝移植ドナー選定における免疫プロット法によるシトルリン蛋白解析の有用性. 第24回日本肝移植研究会、松本、6月22日
- 16) 池上俊彦, 増田雄一, 大野康成, 三田篤義, 浦田浩一, 中澤勇一, 橋倉泰彦, 宮川眞一.: 生体肝移植における肝動脈血栓症. 第24回日本肝移植研究会、松本、6月22日
- 17) 草間啓, 清水明, 添田純平, 小川真一郎, 中田岳成, 三輪史郎, 宮川眞一. 当科における胆道、膵領域における重複癌の検討. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 18) 酒井宏司, 三原基弘, 草間啓, 小川真一郎, 清水明, 添田純平, 中田岳成, 赤羽康彦, 三輪史郎, 宮川眞一.: 切除し得た直腸癌術後の転移性膵尾部癌の一例. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 19) 赤羽康彦, 内川裕司, 清水明, 添田純平, 草間啓, 中田岳成, 三原基弘, 小林聡, 三輪史郎, 宮川眞一.: 大腸癌同時性多発肝転移に対する肝切除例の治療成績の検討. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 20) 石曾根聡, 丸田福門, 唐澤文寿, 秋田倫幸, 鈴木彰, 齊藤拓康, 小出直彦, 赤松泰次, 宮川眞一.: Crohn病に対する外科的治療の検討. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 21) 鈴木彰, 小出直彦, 齊藤拓康, 唐澤文寿, 秋田倫幸, 石曾根聡, 丸田福門, 福井大祐, 宮川眞一.: 解離性大動脈瘤に合併した上腸間膜動脈閉塞症の3救命例. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 22) 小出直彦, 齊藤拓康, 鈴木彰, 宮川眞一. バレット食道癌および腹部食道癌の経裂孔切除術式に関する検討. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 23) 小川真一郎, 本山博章, 田川陽一, 筒井将, 橋倉康彦, 宮川眞一. ES細胞を用いた肝再生医療の可能性 ES細胞由来肝様組織の肝機能解析. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 24) 中田岳成, 添田純平, 清水明, 小川真一郎, 草間啓, 赤羽康彦, 三原基弘, 小林聡, 三輪史郎, 宮川眞一. 胆道癌に対する膵頭切除後再建法の検討. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 25) 内川裕司, 中田岳成, 清水明, 添田純平, 草間啓, 三原基弘, 赤羽康彦, 小林聡, 三輪史郎, 宮川眞一. 十二指腸乳頭部癌の治療成績. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日

- 26) 添田純平, 小川真一郎, 草間啓, 中田岳成, 赤羽康彦, 三原基弘, 小林聡, 三輪史郎, 宮川眞一. 肝内胆管癌におけるHepPar-1の発現とその意義の検討. 第106回日本外科学会学術集会、東京、3月29日
- 27) 赤羽康彦, 酒井宏司, 内川裕司, 添田純平, 小川真一郎, 草間啓, 中田岳成, 三原基弘, 小林聡, 三輪史郎, 宮川眞一. 大腸癌肝転移切除後の残肝再発に対する再肝切除の適応. 第106回日本外科学会学術集会、東京、3月29日
- 28) 三原基弘, 三輪史郎, 小林聡, 中田岳成, 赤羽康彦, 草間啓, 小川真一郎, 添田純平, 内川裕司, 酒井宏司, 宮川眞一. 当科における肝内胆管癌の治療成績と問題点. 第106回日本外科学会学術集会、東京、3月29日
- 29) 浦田浩一, 橋倉泰彦, 池上俊彦, 中沢勇一, 三田篤義, 大野康成, 増田雄一, 宮川眞一. 一卵性双生児間の生体肝移植. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 30) 池上俊彦, 橋倉泰彦, 宮川眞一. 生体肝移植後のアスペルギルス感染症の検討. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 31) 大野康成, 増田雄一, 三田篤義, 浦田浩一, 中沢勇一, 池上俊彦, 橋倉泰彦, 宮川眞一. 左葉グラフトを用いた成人間生体肝移植の検討. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 32) 増田雄一, 池上俊彦, 添田純平, 大野康成, 三田篤義, 中田岳成, 浦田浩一, 中沢勇一, 橋倉泰彦, 宮川眞一. 生体肝移植術後腹水の検討. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 33) 三田篤義, 池上俊彦, 増田雄一, 大野康成, 浦田浩一, 中沢勇一, 寺田克, 橋倉泰彦, 宮川眞一. 生体肝移植後の出産に関する検討. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 34) 秋田倫幸, 丸田福門, 石曾根聡, 久保直樹, 浅井知浩, 奥直人, 中山淳, 宮川眞一. 胃癌腹膜播種に対する化学療法とBiopanningを用いた標的化. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 35) 宮川眞一, 橋倉泰彦, 池上俊彦, 中沢勇一, 浦田浩一. 右肝静脈と門脈右枝にて肝静脈を作成し肝左葉グラフトと肝静脈吻合を行った1例. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 36) 三輪史郎, 草間啓, 大野康成, 小川真一郎, 三原基弘, 三田篤義, 中田岳成, 赤羽康彦, 小林聡, 宮川眞一. 肝門部胆管癌の治療戦略 肝門部胆管癌に対する治療成績. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜、7月13日
- 37) 小川真一郎, 田川陽一, 本山博章, 筒井将文, 中山淳, 橋倉泰彦, 宮川眞一. ES細胞由来肝様組織における中胚葉由来細胞の役割(新しい概念に基づくバ

イオ人工肝の開発を目指して). 第 106
回日本外科学会学術集会、東京、3 月
29 日

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。

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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
1) 梅下浩司, 他	肝移植	炭山嘉伸 門田守人 跡見裕	消化器外科レビュー2006	総合医学社	東京	2006	84-89

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
1) Marubashi S, et al.	Alpha-fetoprotein mRNA Detection in Peripheral Blood for Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation.	Transplant Proc.	38(10)	3640-3642	2006
2) Marubashi S, et al.	Risk factors for graft dysfunction after adult-to-adult living donor liver transplantation.	Transplantation.	38	1407-1410	2006
3) Marubashi S, et al.	Liver transplantation for hepatitis C.	J Hepatobiliary Pancreat Surg.	13	382-392	2006
4) Marubashi S, et al.	Living-donor liver transplantation with renoportal anastomosis for patients with large spontaneous splenorenal shunts.	Transplantation.	80(12)	1671-1675	2005
5) 大段秀樹, 他	C型肝炎肝移植患者のT細胞性免疫応答の特性	日本移植学会雑誌	41(5)	411-415	2007
6) Ishiyama K, et al.	Difference in cytotoxicity against hepatocellular carcinoma between liver and periphery natural killer cells in humans	Hepatology.	43(2)	362-372	2006
7) Ishiyama K, et al.	Induction of endotoxin tolerance inhibits alloimmune responses	Transpl Immunol.	16(3-4)	158-165	2006
8) Itamoto T, et al.	Safety of donor right hepatectomy for adult-to-adult living donor liver transplantation	Transpl Int.	19(3)	177-183	2006
9) Tokita D, et al.	Liver sinusoidal endothelial cells that endocytose allogeneic cells suppress T cells with indirect allospecificity	J Immunol.	177(6)	3615-3624	2006
10) 大段秀樹, 他	肝のKupffer細胞の特徴と役割	Surgery Frontier.	13(2)	105-113	2006
11) 大段秀樹, 他	肝類洞内皮細胞の免疫寛容誘導への関わり	日本移植学会雑誌	41(2)	70-76	2006
12) 市田隆文, その他	肝移植後のC型肝炎ウイルス再感染の現状と課題.	移植	41	404-410	2007
13) 市田隆文	内科医からみた肝移植の適応と評価.	日本内科学会雑誌	95(3)	468-474	2006

14) 富山智香子,その他	自然免疫制御による移植肝に対する免疫寛容誘導.	肝胆膵	52(4)	607-615	2006
15) 市田隆文,その他	肝移植後のC型肝炎ウイルス再感染にともなう問題点 -世界の動向とわが国の立場-	日本消化器病学会誌	103(6)	615-625	2006
16) Eguchi S, et al.	Outcome and Pattern of Recurrence after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Normal Liver Compared to Patients with a Diseased Liver	Hepatogastroenterology.	53(70)	592-596	2006
17) Takatsuki M, et al.	Biliary complications in recipients of living-donor liver transplantation.	Hepatobiliary Pancreat Surg.	13(6)	497-501	2006
18) Takatsuki M, et al.	Anatomical and technical aspects of hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation.	Surgery.	140(5)	824-828	2006
19) Takatsuki M, et al.	A secured technique for bile duct division during living donor right hepatectomy.	Liver Transpl.	12(9)	1435-1436	2006
20) Takatsuki M, et al.	Simplified technique for middle hepatic vein tributary reconstruction of a right hepatic graft in adult living donor liver transplantation	Am J Surg.	192(39)	393-395	2006
21) Tokai H, et al.	A case of mucin producing liver metastases with intrabiliary extension.	World J Gastroenterol.	12(30)	4918-4921	2006
22) Kawashita Y, et al.	Destructive granuloma derived from a liver cyst: a case report.	World J Gastroenterol.	12(11)	1798-1801	2006
23) Hidaka M, et al.	Selective and Effective Cytotoxicity of Folic Acid-Conjugated Cholesteryl Pullulan Hydrogel Nanoparticles Complexed with Doxorubicin in In Vitro and In vivo Studies	Journal of Bioactive and Compatible Polymers.	21	591-602	2006
24) Kawazoe Y, et al.	Comparison between bioartificial and artificial liver for the treatment of acute liver failure in pigs.	World J Gastroenterol.	12(7)	7503-7507	2006
25) Kawashita Y, et al.	Total vascular exclusion safely facilitates liver specific gene transfer by the HVJ (sendai virus)-liposome method in rats.	J Surg Res.	132(1)	136-141	2006
26) 江口晋,その他	癌に対する低浸襲ならびに機能温存・再建術式 - what's proven, what's not - 肝臓癌 部分切除	手術	68(1)	39-42	2006
27) 江口晋,その他	多発性進行肝細胞癌に対する手術戦略	手術	60(8)	1135-1140	2006
28) 江口晋,その他	ここ30年の変化 肝原発悪性腫瘍の手術	手術	60(10)	1501-1507	2006
29) 田辺稔,その他	ABO血液型不適合生体肝移植の現況	Surgery Frontier.	13	157-163	2006
30) Umemura T, et al.	Quantitative analysis of anti-hepatitis C virus antibody-secreting B cells in patients with chronic hepatitis C	Hepatology.	43(1)	91-99	2006
31) 清澤 研道	C型慢性肝炎治療の進歩	岐阜県医師会誌	19	3-8	2006

32) Nakanishi C, et al.	Steroid-resistant late acute rejection after a living donor liver transplantation: case report and review of the literature.	Tohoku J Exp Med.	211(2)	195-200	2007
33) Kogure T, et al.	The model for end-stage liver disease score is useful for predicting economic outcomes in adult cases of living donor liver transplantation	J Gastroenterol.	41(10)	1005-1010	2006
34) Sato K, et al	Continuous low-dose human atrial natriuretic peptide promotes diuresis in oliguric patients after living donor liver transplantation.	Transplant Proc.	38(10)	3591-3593	2006
35) Kawagishi N, et al.	Obstructive jaundice caused by biliary stone formation around the stent after liver transplantation.	Pediatr Transplant.	10(7)	835-837	2006
36) Kawagishi N, et al.	Risk factors and impact of beta-D glucan on invasive fungal infection for the living donor liver transplant recipients	Tohoku J Exp Med.	209(3)	207-215	2006
37) Hussein Ali, et al.	Serum-derived hepatitis C virus infectivity in interferon regulatory factor-7-suppressed human primary hepatocytes.	J Hepatol.	46	26-36	2007
38) Takada Y, et al.	Clinical outcomes of living donor liver transplantation for HCV-positive patients	Transplantation.	81	350-354	2006
39) Kasahara M, et al.	Biliary reconstruction in right lobe living-donor liver transplantation: comparison of different techniques in 321 recipients	Ann Surg .	243	559-566	2006
40) Haga H, et al.	Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type-incompatible liver transplantation	Liver Transpl.	12	457-464	2006
41) Takada Y, et al.	Living donor liver transplantation as a second-line therapeutic strategy for patients with hepatocellular carcinoma	Liver Transpl .	12	912-919	2006
42) Iwai A, et al.	Identification of novel defective HCV clones in liver transplant recipients with recurrent HCV infection	J Viral Hepat.	13	523-531	2006
43) Tanaka K, et al.	Classification of human liver transplant recipients by their preoperative CD8 T cell subpopulation and its relation to outcome	Liver Transpl .	12	792-800	2006
44) Umeda M, et al.	Beneficial effects of short-term lamivudine treatment for de novo hepatitis B virus reactivation after liver transplantation	Am J Transplant.	6	2680-2685	2006
45) Yoshizawa A, et al.	Liver transplantation from an identical twin without immunosuppression with early recurrence of Hepatitis C	Am J Transplant.	6	2812-2816	2006
46) Soejima Y, et al.	Auxiliary orthotopic living-donor liver transplantation for a child with congenital absence of the portal vein.	Liver Transpl.	12	845-849	2006
47) Soejima Y, et al.	Biliary strictures in living donor liver transplantation: incidence, management and technical evolution.	Liver Transpl.	12	979-986	2006
48) Soejima Y, et al.	Feasibility of left-lobe living donor liver transplantation between adults: a single center experience of 107 cases.	Am J Transpl.	6	1004-1011	2006
49) Soejima Y, et al.	Reconstruction of the middle hepatic vein tributaries using the recipient's recanalized umbilical vein in right-lobe living donor liver transplantation.	Surgery.	139	442-445	2006

50) Uchiyama H, et al.	Successful adult-to-adult living donor liver transplantation in a patient with moderate to severe portopulmonary hypertension.	Liver Transpl.	12	481-484	2006
51) Nagata S, et al.	Critical roles of memory T cells and antidonor immunoglobulin in rejection of allogeneic bone marrow cells in sensitized recipient mice.	Transplantation.	82	689-698	2006
52) Ijichi H, et al.	Hyperbaric oxygen induces vascular endothelial growth factor and reduces liver injury in regenerating rat liver after partial hepatectomy.	J Hepatol.	45	28-34	2006
53) 吉住朋晴, 他	生体肝移植後ステロイドフリー免疫抑制法によるC型肝炎再発の制御	日本移植学会雑誌	41	427-433	2006
54) Sugawara Y, et al.	Living donor liver transplantation to patients with hepatitis C virus cirrhosis.	World J Gastroenterol.	12(28)	4461-4465	2006
55) Sugawara Y, et al.	Cyclosporin a for treatment of hepatitis C virus after liver transplantation.	Transplantation.	82(4)	579-580	2006
56) Shimizu A, et al.	Identification of an Oligopeptide Binding to Hepatocellular Carcinoma.	Oncology.	71(1-2)	136-145	2007
57) Nakata T, et al.	Impact of tumor spread to the cystic duct on the prognosis of patients with gallbladder carcinoma.	World J Surg.	31(1)	155-161	2007
58) 古澤徳彦, 他	大腸癌肝転移にラジオ波焼灼療法を施行後,肝切除を施行した1例.	日本消化器外科学会雑誌	40(2)	175-179	2007
59) 斉藤拓康, 他	成人前仙骨部epidermoid cystの1例.	日本臨床外科学会雑誌	68(1)	205-209	2007
60) Suzuki K, et al.	Trefoil factor 2 in gland mucous cell mucin in the mucous gel covering normal or damaged gastric mucosa using the Mongolian gerbil model.	Scand J Gastroenterol.	41(12):	1390-1397	2006
61) Kobayashi A, et al.	Results of 404 hepatic resections including 80 repeat hepatectomies for hepatocellular carcinoma.	Hepatogastroenterology.	53(71)	736-741	2006
62) Miwa S, et al.	Predictive factors for intrahepatic cholangiocarcinoma recurrence in the liver following surgery.	J Gastroenterol.	41(9)	893-900	2006
63) Ishizone S, et al.	Efficacy of S-1 for patients with peritoneal metastasis of gastric cancer.	Chemotherapy.	52(6)	301-307	2006
64) Akita N, et al.	Identification of oligopeptides binding to peritoneal tumors of gastric cancer.	Cancer Sci.	97(10)	1075-1081	2006
65) Omachi T, et al.	Immunohistochemical demonstration of proliferating lymphatic vessels in colorectal carcinoma and its clinicopathological significance.	Cancer Lett.	97(10)	167-172	2006
66) Ikegami T, et al	Risk factors contributing to hepatic artery thrombosis following living-donor liver transplantation.	J Hepatobiliary Pancreat Surg.	13(2)	105-109	2006
67) Misawa R, et al.	Development of liver regenerative therapy using glycoside-modified bone marrow cells.	Biochem Biophys Res Commun.	342(2)	434-440	2006

4. 肝移植

うめしたこうじ もんでんもりと
梅下浩司, 門田守人

大阪大学大学院 外科学講座 消化器外科学

最近の動向

HCVの移植後再発はひき続き大きな課題であり、予防的治療や、再発の早期発見/治療が試みられている。また、免疫抑制法の影響が検討され、ステロイドを用いない免疫抑制が有力視されているが、現時点では明らかな優位性は示されていない。移植時期の指標として用いられるMELDスコアについて、腹水/低ナトリウム血症に関するパラメーターの追加、あるいはスコアの変化率をみる Δ MELDの導入により、より正確な予後予測が試みられている。ドナー臓器の不足に対しては、小児ドナー肝のsplit移植が報告されている。また、生体肝ドナーについては、必要にして十分な術前検査を求めて色々な検討が行われている。

適応

1. B型ウイルス性肝炎 (HBV)

HBVに対する肝移植後の再発予防策は、既に一定のレベルに達し、最近大きな進展は無いようである。昨年はベルリンのグループが新しいadjuvantを用いたワクチンにより80%の患者でHB Immunoglobulin (HBIg)を中止し得たというencouragingな成果を紹介したが、今回香港大学からは対照的な結果が報告された¹⁾。HBV関連の肝疾患に対する移植後lamivudine単独による予防を行い1年の時点で再発の無い52例を対象とし、ワクチン投与(月1回の3回投与を1クールとし、十分な免疫の得られなかった場合はもう1クール追加)を行ったが、response rateはわずか7.7%であった。同論文が掲載されたJournal of Hepatology誌のeditorial²⁾では、ワクチンそのものの違い、あるいは、ベルリンのグループがHBIg投与下でvaccinationを行ったのに対し香港大学はlamivudineしか投与していなかったことについてdiscussionしているが、HBVのgenotypeの差も含めてさらに検討する必要がある。

2. C型ウイルス性肝炎 (HCV)

肝移植後のHCV再発に対するインターフェロン(IFN)- α とribavirinの併用療法については過去の本稿で紹介してきたが、多くは慢性病変ができあがっ

1) Lo CM, Liu CL, Chan SC et al: Failure of hepatitis B vaccination in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B. J Hepatol 43: 283-287, 2005

2) Samuel D, Shouval D: The questionable role of immunization against hepatitis B in HBV infected liver transplant patients. J Hepatol 43: 203-206, 2005

た後に治療を行ったものであった。これに対して、東京大学からは移植後の再発予防として IFN と ribavirin の併用療法を行った結果が報告されている³⁾。生体肝移植 23 例を対象とし、術後約 1 ヶ月目から治療を開始し、うち 15 例で予定の 12 ヶ月間の投与を行うことができた。そのうち 9 例は治療終了後 6 ヶ月の時点で血清 HCV RNA 陰性であったとのことで、有望なデータである。一方、バルセロナのグループは、HCV 再発の急性期に pegylated IFN と ribavirin の併用療法を開始することにより、34.7% の sustained virological response が得られたと報告している⁴⁾。安全に施行でき、治療から脱落する率も低かったことから、プロトコール・バイオプシーを積極的に行い再発肝炎の急性期に併用療法を始めるべきであると結論している。再発前に予防を行うのが良いのか、あるいは再発後であればどの時期に治療を開始するのが良いのか、今後の重要な研究課題である。

HCV の移植後に Human hepatitis C antibody enriched Immune globulin product (HClg) を投与した米国多施設の trial の結果が報告されている⁵⁾。75mg/kg または 200mg/kg の HClg を移植後 14 週間に 17 回投与するプロトコールである。安全性は他のグロブリン製剤と同様であった。残念ながらコントロール群に比し血清 HCV RNA レベルを低下させることはできなかったが、ALT は低値の傾向にあったようである。HBIg ほどの効果は期待できないと思われるが、HCV 再発に対する一つの武器となりうるのか、さらなる検討が待たれる。

HCV については、脳死肝移植に比べて生体肝移植の場合に、あるいは若いドナーに比べて高齢のドナーの場合に、再発が多いとの報告がある一方、差が無いとの報告もあり、controversial である。バルセロナのグループは、生体移植と死体移植を比較し、移植 2 年後の重度の再発（生検で肝硬変 and/or 臨床的に非代償性）の発生率は、各々 45%、22% であり、生体移植で有意に高いと報告している⁶⁾。ただし、死体移植が 95 例であるのに対し、生体移植は 22 例と少ない。Villejuif のグループは、移植 10 年後のグラフトの histology を検討し、ドナーの年齢が強く影響すると報告している⁷⁾。ただし、非 HCV のレシピエントの場合にも同様の結果を認め、HCV の有無にかかわらずドナーの年齢が重要なファクターであるとしている。

3. 肝細胞癌

肝細胞癌に対する肝移植前のラジオ波焼灼 (RFA) に関する論文が目立った。ミラノのグループは、移植待機中に RFA を受けた 50 人の HCC/肝硬変患者 (60 結節) につき、移植時の摘出肝を組織学的に検討した⁸⁾。3cm 以下の結節は、63% が完全壊死していた。3cm を超える結節の場合、あるいは RFA 後 1 年以上を経過した場合は、結節内に腫瘍の残存がみられる可能性が高いとしている。なお、本研究の対象患者のほとんどはミラノ・クライテリア

- 3) Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y et al : Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 78 : 1308-1311, 2004
- 4) Castells L, Vargas V, Allende H et al : Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 43 : 53-59, 2005
- 5) Davis GL, Nelson DR, Terrault N et al : A randomized, open-label study to evaluate the safety and pharmacokinetics of human hepatitis C immune globulin (Civacir) in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 11 : 941-949, 2005
- 6) Garcia-Retortillo M, Fornis X, Llovet JM et al : Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology* 40 : 699-707, 2004
- 7) Rifai K, Sebah M, Karam V et al : Donor age influences 10-year liver graft histology independently of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 41 : 446-453, 2004
- 8) Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S et al : Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation : a prospective study. *Ann Surg* 240 : 900-909, 2004

を満たしており、本邦でしばしば行われるようにミラノ・クライテリア外の症例をクライテリア内に down-staging するための目的ではない。一方、UCLA からは、52 人の移植待機患者の 87 結節に RFA を施行した結果が報告されている⁹⁾。

ニュージャージー等の多施設の研究として、Stage I, II の HCC を伴う肝移植術前患者において、胸部 CT、骨シンチを行うことの意義について検討した結果が報告されている¹⁰⁾。両検査を受けた 107 人中、どちらかの結果が陽性であった症例は一人も無く、78 人はともに陰性、29 人はどちらかが“intermediate”であった。両群の患者のその後は、waiting list に乗った率、移植を受けた率、臨床的および病理的 stage、移植後の再発、のいずれにおいても差が無かった。平均して 2,933 ドルのコストがかかり、また、“intermediate”のため侵襲的検査を行った症例のうち 1 例が検査の合併症で死亡している（結果的に転移は無かった）ことから、これらの検査は全例に行うのではなく、臨床的に必要と判断される場合に限るべきであるとしている。

4. 移植時期決定の指標

Model for End-stage Liver Disease (MELD) スコアは、末期肝疾患の患者の予後予測に有用であるとされ、実際米国においてドナー肝の allocation に用いられている。MELD スコアは、Child 分類に含まれている腹水や肝性脳症のような主観的要素をもつ指標が含まれない点が特徴（あるいは利点）であるが、今年はその限界を指摘する論文が目立った。まず、米国リッチモンドのグループは、肝移植のため紹介された退役軍人 296 人を対象とし、早期死亡に関連する因子を検討した¹¹⁾。180 日以上生存した症例の MELD は低値に集中したのに対し、180 日以内の早期に死亡した症例の MELD は幅広く分布し、中央値である 21 より低いにもかかわらず死亡した症例がかなり存在した。全例で検討すると、早期死亡を予測する独立した因子は、MELD、遷延する腹水、低ナトリウム血症 (<135 meq/L) の 3 つであった。MELD が 21 以上であった患者に限ると MELD のみが独立した予後予測因子であったのに対し、MELD が 21 未満の場合は低ナトリウム血症と遷延する腹水のみが独立した予後予測因子であった。すなわち、MELD が低値にもかかわらず死亡する症例が少なくなく、遷延する腹水と低ナトリウム血症を加えたスコアを考えるべきであるとしている。次いで UCSF から、移植に listing された時点において、あるいは待機中において血清ナトリウムが <126 meq/L となることは独立した予後予測因子であり、MELD に血清ナトリウム値を加えることにより肝硬変患者の 3 ヶ月および 6 ヶ月死亡率の予測をより確実に行えると結論している¹²⁾。

一方、ある一時点での MELD のみでなく、MELD の経時的変化 (Δ MELD) が予後予測に重要であるという主張がある。今回台北のグループから、 Δ MELD の有用性を示唆する論文が発表された¹³⁾。まず、Child-

- 9) Lu DS, Yu NC, Raman SS et al : Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 41 : 1130-1137, 2005
- 10) Koneru B, Teperman LW, Manzarbeitia C et al : A multicenter evaluation of utility of chest computed tomography and bone scans in liver transplant candidates with stages I and II hepatoma. *Ann Surg* 241 : 622-628, 2005

- 11) Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A et al : Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 40 : 802-810, 2004

- 12) Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P et al : Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 41 : 32-39, 2005
- 13) Huo TI, Wu JC, Lin HC et al : Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (Δ MELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis : risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol* 42 : 826-832, 2005

Turcotte-Pugh (CTP) スコアが7, 8, 9点 (つまり Child B) の肝硬変 58 例の prospective な追跡から, MELD の増加に有意に関連する因子として, 腹水と肝性脳症を挙げている. 次に, CTP スコアが7~12点の 351 例を対象として, Δ MELD (1 ヶ月あたりの MELD 増加), 初期の MELD, 初期の CTP スコアの予後予測における意義を retrospective に比較し, Δ MELD/month > 2.5 のみが独立した予後予測因子であったとしている. ただし, 同論文が掲載された Journal of Hepatology 誌の editorial¹⁴⁾ にも述べられているように, 単純に最終の MELD で評価する方法も考えられ, Δ MELD との比較が必要である.

Child 分類による肝疾患の重症度と QOL が相関することは, すでに多くの研究により示されている. 今回, UCLA を中心としたグループより, 肝移植の candidate において MELD スコアと QOL との関連を調べた研究が報告された¹⁵⁾. その結果, MELD スコアによる重症度評価は QOL と相関しなかった. 腹水 and/or 肝性脳症の存在は低い QOL と相関しており, これが Child 分類と QOL との相関に寄与しているものと考えられた.

以上紹介したように, MELD の有用性は広く認められているものの, Child 分類・スコアも捨て難いとする意見も根強い. さらに有用な指標を求めて, 模索を続けていく必要がある.

手術術式, 免疫抑制, 周術期管理

原発性高尿酸血症 (PH1) は, 常染色体劣性の肝細胞の peroxisome の酵素欠損であるが, 多くは腎障害の発生後に診断されるため, その治療にはしばしば肝腎移植が必要となる. ヨーロッパの registry による 1984~2004 年の肝腎移植のデータが American Journal of Nephrology 誌に紹介されている¹⁶⁾. 35 の移植センターで 117 人の患者に計 127 の移植が行われ, うち 100 が同時移植, 6 が肝移植後に腎移植, 21 が肝移植のみ (再移植, 腎移植前に早期死亡, 腎障害発生前の予防的移植など) であった. 肝移植後の累積生存率は, 1 年 86%, 5 年 80%, 10 年 69% であった. 生存率は移植直前の状態と関連し, “very good” や “good” とされたものでは 5 年生存率が 100% であったのに対し, “fair” では 73%, “poor” では 45% であった. 本邦の原発性高尿酸血症に対する肝移植後の累積生存率は 1 年, 5 年とも 37.5% と不良である¹⁷⁾ が, これには不良な術前状態が関与しているのかもしれない.

免疫抑制に関しては, 小児肝移植において tacrolimus と ciclosporin microemulsion を比較したヨーロッパ多施設の randomized trial の結果が Lancet 誌に掲載された¹⁸⁾. 16 歳以下, 体重 40kg 以下の小児を対象とし, tacrolimus/corticosteroids (n=93) または ciclosporin microemulsion/corticosteroids/azathioprine (n=92) を投与した. 両群間で, 移植後 12 ヶ月

14) D'Amico G : Developing concepts on MELD : delta and cutoffs. J Hepatol 42 : 790-792, 2005

15) Saab S, Ibrahim AB, Shpaner A et al : MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates. Liver Transpl 11 : 218-223, 2005

16) Jamieson NV European PHI Transplantation Study Group : A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PHI transplant registry experience 1984-2004. Am J Nephrol 25 : 282-289, 2005

17) 日本肝移植研究会 : 肝移植症例登録報告. 移植 39 : 634-642, 2004

18) Kelly D, Jara P, Rodeck B et al : Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation : randomised European multicentre trial. Lancet 364 : 1054-1061, 2004

の生存率, 生着率には差が無かった. 一方, 終了時点での acute rejection free rate (Kaplan-Meier) は tacrolimus 群 55.5%, ciclosporin microemulsion 群 40.2% であり, 前者が有意に優っていた. また, ステロイド抵抗性の急性拒絶に限れば, 各々 94.0%, 70.4% であり, やはり tacrolimus が優っていたとしている.

HCV の再発と免疫抑制法の関連について, ステロイドの投与が再発を促進するとの見解がある. イタリアの多施設より, ステロイドの有無を比較する double-blind の試験の結果が報告されている¹⁹⁾. Ciclosporin + azathioprine + basiliximab を基本とし, ステロイドまたは placebo に randomize された. Primary endpoint の 12 ヶ月の組織学的な HCV 再発率は両群間に差が無かったが, secondary endpoint の treatment failure rate (死亡, graft failure, 副作用による脱落) においてはステロイド・フリー群が優っていた.

ABO 血液型不適合肝移植については, 薬剤の経門脈的あるいは経動脈的な投与により成績の改善が示されているが, 今回東北大学より抗 CD20 抗体 (rituximab) を用いた 2 症例の経験が報告された²⁰⁾. Rituximab は B 細胞を選択的に減少させることから, 不適合肝移植後の液性拒絶に対する効果を期待して用いたものである. 小児の 1 例では術後の液性拒絶反応に対して用い, また, 成人の 1 例では予防的に用い, いずれも良好な経過を辿ったとしている. 今後 ABO 不適合肝移植における有力な武器となる可能性がある.

進行した肝硬変の存在は, 他の臓器の機能にも影響を及ぼす. バルセロナのグループは, echocardiography や stress ventriculography により肝硬変患者の心臓の変化を検討した²¹⁾. その結果, 明らかな臨床症状が無くとも sub-clinical な異常が高率に存在し, また, それらの異常は肝移植により正常化することが示された.

ドナーをめぐる諸問題

1. HBs 抗原陽性ドナー肝の移植

HCV 抗体陽性ドナーの肝を HCV のレシピエントに移植することが, controversial でありながらも, 世界で広く行われていることを過去の本稿で紹介してきた. 今回イタリアより, HBs 抗原陽性ドナー肝を HBV 関連のレシピエントに移植した事例が報告された²²⁾. HBV/HCC の 3 例に移植を行い, HBsIg 投与にもかかわらず全例で HBs 抗原の陽性が術後も持続した. D 型肝炎ウイルス (HDV) の重複感染を伴っていた 2 例では早期に HDV の再感染を生じ, うち 1 例は再移植を要した. HDV の重複感染の無かった 1 例は順調に経過した. HDV の重複感染の無い HBV の場合のみに HBs 抗原陽性ドナー肝の移植が正当化されると結論しているが, 1 例のみの経験では明らかに時期尚早といわざるを得ない.

19) Filipponi F, Callea F, Salizzoni M et al : Double-blind comparison of hepatitis C histological recurrence rate in HCV + liver transplant recipients given basiliximab + steroids or basiliximab + placebo, in addition to cyclosporine and azathioprine. *Transplantation* 78 : 1488-1495, 2004

20) Usuda M, Fujimori K, Koyamada N et al : Successful use of anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for ABO-incompatible living-related liver transplantation. *Transplantation* 79 : 12-16, 2005

21) Torregrosa M, Aguade S, Dos L et al : Cardiac alterations in cirrhosis : reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 42 : 68-74, 2005

22) Franchello A, Ghisetti V, Marzano A et al : Transplantation of hepatitis B surface antigen-positive livers into hepatitis B virus-positive recipients and the role of hepatitis delta coinfection. *Liver Transpl* 11 : 922-928, 2005

2. Split 移植

一人のドナー肝で二人のレシピエントを助けることができる split 移植は魅力的な方法であり、少なからず論文が発表されているが、通常ドナーは成人であった。今回北イタリアの多施設における、15歳以下の小児ドナーからの split 移植の経験が報告された²³⁾。39人のドナーから74人に肝移植が行われ、そのうち66人について解析された。2年生存率と生着率は各々87%、82%と良好であった。ドナーを11~15歳と10歳以下とに分けても成績に差は無かったとのことである。

3. 生体ドナー

生体移植においては、ドナーの安全性を確保することが最も重要である。本書2004年度版で、本邦および米国の生体肝ドナーの術後合併症に関する論文を紹介した。今回は、生体肝ドナーの術前検査に関するエッセン大学の論文を2つ紹介する。まず、700人のpotential donorを評価した経験が報告がされている²⁴⁾。同施設では1998年4月から2003年7月までに111例の生体肝移植が行われているが、この間297人の成人レシピエントについて622人、52人の小児成人レシピエントについて78人のpotential donorが検討された。特に成人のレシピエントの場合、そのうちドナーとして適当と判断されたのはわずかに14%であったとのこと、時間と資源の無駄を省くべく効率的なスクリーニング・プロトコルを樹立する努力が必要であると結論している。なお、同施設でプロトコルどおりの評価を行った場合のコストは4,589ユーロとのことである。また、術前の肝生検を必須とした2000年10月以降の144人のpotential donorの経験を報告している²⁵⁾。血液検査と腹部CTの後に肝生検を行い、実に31人(21%)に異常(21人は脂肪肝、10人は肝炎・線維症など)を認めドナーとして不適となり、一方肝生検に伴う合併症は2人(いずれも肝実質内出血)であった。以上の結果から術前肝生検が必須であると主張しているが、筆者らのドナー手術中の肝生検の印象とはかなり乖離しており、さらなる検討が必要と思われる。

4. 臓器を介しての感染症の伝搬

移植臓器を介して狂犬病が4人のレシピエントへ伝搬した事例が報告された²⁶⁾。肝、2腎、腸骨動脈のレシピエント4人全員が移植後30日以内に脳炎を発症し、神経症状出現後平均13日で死亡した。ドナーは、コウモリに噛まれたと言っていたとのことであり、これにより狂犬病に感染していたと思われる。

23) Cescon M, Spada M, Colledan M et al : Split-liver transplantation with pediatric donors : a multicenter experience. Transplantation 79 : 1148-1153, 2005

24) Valentin-Gamazo C, Malago M, Karliova M et al : Experience after the evaluation of 700 potential donors for living donor liver transplantation in a single center. Liver Transpl 10 : 1087-1096, 2004

25) Nadalin S, Malago M, Valentin-Gamazo C et al : Preoperative donor liver biopsy for adult living donor liver transplantation : risks and benefits. Liver Transpl 11 : 980-986, 2005

26) Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ et al : Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. N Engl J Med 352 : 1103-1111, 2005



Alpha-fetoprotein mRNA Detection in Peripheral Blood for Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation

S. Marubashi, K. Dono, Y. Sugita, T. Asaoka, N. Hama, K. Gotoh, A. Miyamoto, Y. Takeda, H. Nagano, K. Umeshita, and M. Monden

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the value of alpha-fetoprotein (AFP) mRNA-expressing cells detected in peripheral blood for predicting tumor recurrence after living donor liver transplantation (LDLT) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). The test group consisted of 25 patients who underwent LDLT for end-stage liver disease with HCC while the control group consisted of 37 living donors. Quantitative real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction was used for detection of AFP mRNA-expressing cells in peripheral blood. Nine (36%) of 25 patients developed tumor recurrences (four lung; one liver; one peritoneum; two bone; one adrenal gland) during the follow-up period. Perioperatively, AFP mRNA was positive in peripheral blood of eight patients (32.0%) but only in 1 (2.7%) of the control. Preoperative AFP mRNA was positive in three cases. Univariate analyses revealed that preoperative and perioperative AFP mRNA and microscopical vascular invasion were the significant predictors for HCC recurrence ($P = .007$, $.037$, and $.005$, respectively). In the patients with HCC exceeding Milan criteria ($n = 15$), the presence of AFP mRNA-positive cells in the peripheral blood correlated significantly with HCC recurrence ($P = .033$). We concluded that the presence of AFP mRNA-expressing cells could be a useful predictor of HCC recurrence in liver transplant patients.

RISK FACTORS for tumor recurrence after liver transplantation have been described in many studies, and include tumor size, tumor spread, vascular invasion, tumor differentiation, and serum alpha-fetoprotein (AFP) level.¹⁻³ However, all of these factors are indirect ones to predict hepatocellular carcinoma (HCC) recurrence. Therefore, establishment of direct and more accurate method to predict HCC recurrence is needed.

On the other hand, AFP mRNA in the circulation is often used to detect circulating cancer cells. Ijichi et al⁴ used a nested polymerase chain reaction (PCR) technique and reported that postsurgical recurrence of HCC can be predicted by detecting AFP mRNA-expressing cells in peripheral blood.

We reported previously the usefulness of quantitative reverse transcription (RT) PCR,⁵ and that the recurrence of HCC after surgical resection could be predicted by detecting AFP mRNA-expressing cells in peripheral blood before surgery.⁶ We applied this method for detecting HCC recurrence after living donor liver transplant (LDLT).

PATIENTS AND METHODS

Among 86 adult patients who underwent LDLT in our institution between 1998 and December 2005, 25 adult patients who had HCC prior to LDLT were enrolled in this study. As a control, we also examined 37 living donors in the same period. Standard post-LDLT immunosuppression consisted of calcinurin inhibitor, mycophenolate mofetil, and steroid. The latter two were tapered and discontinued by 3 months after liver transplantation.

Patient demographics and operative data, tumor characteristics, postoperative biweekly serum AFP, protein induced by vitamin K antagonist II levels, computed tomography scan of the abdomen, and chest at 3, 6, 12, 18, 24 months after surgery and annually thereafter, and bone scintigraphy annually after surgery were prospectively collected. The size and number of HCCs were confirmed histopathologically after LDLT. Recurrences of HCC

From the Departments of Surgery and Clinical Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

Address reprint requests to Dr Keizo Dono, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita City, Osaka 565-0871, Japan.

0041-1345/06/\$—see front matter
doi:10.1016/j.transproceed.2006.10.067

© 2006 by Elsevier Inc. All rights reserved.
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

were confirmed by clinical examination, laboratory and radiological tests, and histopathological examination of the resected specimen.

Peripheral blood (16 mL) was obtained with informed consent for analysis of AFP mRNA pretransplant within 3 days prior to surgery, during the anhepatic period intraoperatively, and immediately after surgery. In living donor control group, peripheral blood (16 mL) was obtained with informed consent before and immediately after surgery. The method for detecting AFP mRNA in the peripheral blood was described previously.⁵

We defined AFP mRNA-positive patients in the two ways. Perioperatively positive AFP mRNA was defined as those in whom AFP mRNA was detected in peripheral blood, either preoperatively, during the anhepatic period, or immediately postoperatively. Negative cases were those without detectable AFP mRNA in peripheral blood at all three time points. Preoperatively positive AFP mRNA was defined as those in whom AFP mRNA was detected in peripheral blood preoperatively, regardless of AFP mRNA status during the anhepatic period or immediately postoperatively.

The statistical test utilized for analysis was log-rank test for Kaplan-Meier analysis. A *P* value of less than .05 was considered significant.

RESULTS

Twenty-five liver recipients with HCC comprised 18 men and seven women. Their primary diagnoses were hepatitis B virus cirrhosis (*n* = 8), hepatitis C virus cirrhosis (*n* = 13), autoimmune hepatitis (*n* = 1), Laennec's (*n* = 2), and Budd-Chiari syndrome (*n* = 1). The mean follow-up period was 26.0 months (2.5 to 55.6). HCCs in nine cases were within the Milan criteria, whereas they exceeded the Milan criteria in 16 cases based on the size and number of tumors (15 cases) and macroscopic vascular invasion of the portal vein (one case). The preoperative model for end-stage liver disease score ranged from 7 to 33 (median, 14), and the Cancer of the Liver Italian Program score from 1 to 4 (median, 2). HCC recurred in nine cases (36.0%). The sites of recurrence included lung (*n* = 4), liver (*n* = 1), peritoneum (*n* = 1), bone (*n* = 2), and adrenal gland (*n* = 1). The case with peritoneal recurrence underwent surgical removal 13 months after LDLT and was still alive at 39 months after LDLT. Two of four cases with lung metastases successfully underwent tumor resection. The case with multiple bone metastases died of HCC 2 years 6 months after LDLT.

AFP mRNA was positive perioperatively in 8 cases (32.0%). Preoperative AFP mRNA was positive in three cases, and anhepatic and/or postoperative AFP mRNA was positive in eight cases. In comparison, only one case (2.7%) of 37 live donors had AFP mRNA-expressing cells in peripheral blood perioperatively. Incidences of detecting AFP mRNA-expressing cells in peripheral blood was significantly different between recipients and living donors (*P* = .006).

Univariate analyses of the risk factors for HCC recurrence using the log-rank test showed that the presence of AFP mRNA-positive cells in the peripheral blood correlated with HCC recurrence both at the perioperative and

Table 1. Risk Factors for HCC Recurrence After Liver Transplantation

	No. of Cases	No. of Cases with HCC Recurrence	Recurrence Rate (%)	<i>P</i> (Log-Rank Test)
Milan criteria				
Within	8	1	17	.091
Beyond	15	6	40	
Tumor size (cm)				
≤3.0	15	3	20	.085
>3.0	8	4	50	
Tumor number				
<10	15	3	20	.078
≥10	8	4	50	
Differentiation				
Well/Moderate	12	4	33	.313
Poorly	11	3	27	
Vascular invasion				
-	18	5	28	.005
+	5	2	40	
AFP				
<400	18	6	33	.670
≥400	5	1	20	
Perioperative AFP mRNA				
-	13	1	13	.037
+	8	4	50	
Preoperative AFP mRNA				
-	22	6	27	.007
+	3	3	100	

preoperative periods (*P* = .037 and .007, respectively, Table 1). Microscopical vascular invasion was also associated with HCC recurrence (*P* = .005). On the other hand, HCC recurrence-free survival between two groups divided by Milan criteria, tumor size ≥3 cm, tumor number >10, and tumor differentiation tended to be differed, although they did not reach statistical significances (Table 1).

In the patients with HCC exceeding Milan criteria (*n* = 15), the presence of AFP mRNA-positive cells in the peripheral blood correlated significantly with HCC recurrence (*P* = .033).

DISCUSSION

We have established an accurate and sensitive method for detecting circulating HCC cells by quantifying AFP mRNA using a real-time RT-PCR method.⁵ We also confirmed that presence of AFP mRNA in peripheral blood was associated with HCC recurrence after liver resection in nontransplant patients.⁶ In the present study, we applied the same technique for LDLT patients with HCC.

Among the risk factors for tumor recurrence in LDLT patients with HCC, we found two factors, microvascular invasion and AFP mRNA, to be associated with HCC recurrence. Vascular invasion has been reported to be

associated with HCC recurrence in the literature.^{1,2} Other factors such as the Milan criteria and differentiation were not confirmed to be predictive factors for HCC recurrence, probably because the study number was too small to draw a significant difference regarding HCC recurrence. Nevertheless, it is notable that AFP mRNA was one of the predictive factors for HCC recurrence in our study.

In reference to the Milan criteria, our data suggest that AFP mRNA detection could differentiate patients with HCC recurrence after LDLT from those without them even in the cohort of patients with HCC exceeding the Milan criteria. This is a meaningful result showing that AFP mRNA detection is independent of the Milan criteria and a clinically useful predictor for HCC recurrence after LDLT.

Based on these results, we can conclude that detection of AFP mRNA-expressing cells in peripheral blood could be significantly associated with HCC recurrence after LDLT.

REFERENCES

1. Molmenti EP, Klintmalm GB: Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the International Tumor Registry. *Liver Transpl* 8:736, 2002
2. Todo S, Furukawa H: Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 240:451, 2004 (Discussion 459)
3. Tamura S, Kato T, Berho M, et al: Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg* 136:25, 2001 (Discussion 31)
4. Ijichi M, Takayama T, Matsumura M, et al: alpha-fetoprotein mRNA in the circulation as a predictor of postsurgical recurrence of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Hepatology* 35:853, 2002
5. Miyamoto A, Nagano H, Sakon M, et al: Clinical application of quantitative analysis for detection of hematogenous spread of hepatocellular carcinoma by real-time PCR. *Int J Oncol* 18:527, 2001
6. Morimoto O, Nagano H, Miyamoto A, et al: Association between the recurrence of hepatocellular carcinoma and alpha-fetoprotein messenger RNA levels in peripheral blood. *Surg Today* 35:1033, 2005



Risk Factors for Graft Dysfunction After Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation

S. Marubashi, K. Dono, T. Asaoka, N. Hama, K. Gotoh, A. Miyamoto, Y. Takeda, H. Nagano, K. Umeshita, and M. Monden

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the risk factors for graft dysfunction after adult-to-adult living donor liver transplantation (LDLT). Thirty-nine adults with chronic cirrhosis underwent LDLT between 1999 and 2004. Their postoperative courses were uneventful with no vascular or bile duct complications early after LDLT, except one mild hepatic artery stenosis. The preoperative MELD scores were significantly higher in the failed graft group ($n = 5$) than the functioning graft group ($n = 34$; $P = .004$), while the graft liver weight/standard liver volume ratio was similar between these groups. We concluded that a high preoperative MELD score was associated with postoperative graft failure and that graft size had little impact on graft outcome. Although large grafts would seem intuitively more suitable for sick recipients, we did not show a benefit among this cohort; the MELD score was the best predictor, a finding that is also most consistent with donor safety.

RIGHT LOBE GRAFTS have become popular for living donor liver transplantation (LDLT) to ensure an adequate graft volume for adult patients.¹ Several issues regarding adult to adult LDLT remain a concern, such as donor safety and technical difficulty.² One of the most important problems is the risk of graft dysfunction early after LDLT.

Graft dysfunction after liver transplantation may occur due to various reasons^{3,4} adequate graft size is necessary because small-for-size grafts have been found to be associated with a higher risk of failure or delayed function of grafts in adult-to-adult LDLT.^{5,6} Nevertheless, delayed graft function or graft failure after LDLT is sometimes encountered despite using a graft of adequate size. Therefore, the question arises what mainly influences graft dysfunction in LDLT: graft size or other factors? We examined the risk factors for graft dysfunction after adult-to-adult LDLT using a prospectively collected database.

PATIENTS AND METHODS

Forty-seven adult patients underwent 48 LDLT between 1999 and 2004. We excluded cases of fulminant hepatic failure ($n = 6$), metastatic liver tumor ($n = 1$), auxiliary partial orthotopic liver transplantation (APOLT; $n = 1$) and retransplantation ($n = 1$). Consequently, we evaluated 39 patients with chronic liver cirrhosis.

The primary diagnosis in these 39 cases were hepatitis C liver cirrhosis ($n = 12$), hepatitis B liver cirrhosis ($n = 14$), PBC ($n = 7$),

PSC ($n = 1$), autoimmune hepatitis ($n = 1$), Laennec cirrhosis ($n = 2$), Wilson disease ($n = 1$), and cryptogenic ($n = 1$). A right liver lobe was transplanted in 26 cases, a right lateral sector in 2 cases, and a left lobe in 11 cases. The eligible criteria for graft size in our institute were graft liver weight (GLW)/standard liver volume (SLV) ratio greater than 40% and the remnant of the donor liver greater than 35% of the donor's whole liver volume. Actual GLW/SLV ratio was less than 40% in seven cases, but the remnant liver volume was greater than 35% in all donors.

The technique of LDLT has been described elsewhere. All right lobe grafts did not include the middle hepatic veins for donor safety. Middle hepatic vein tributaries of diameter greater than 5 mm into the right lobe grafts were principally reconstructed using autologous vein grafts.

Graft function was evaluated by measuring total serum bilirubin level. The cases were categorized as three groups according to their postoperative graft function: group A, good graft function, in which the total bilirubin level decreased to less than 2.0 mg/dL before or by postoperative day (POD) 28; group B, cases with a delayed graft function, in which the total bilirubin level decreased to less than 2.0 mg/dL after POD 28; and group C, cases with graft dysfunction, in

From the Department of Surgery and Clinical Oncology, Osaka University, Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

Address reprint requests to Keizo Dono, MD, Department of Surgery and Clinical Oncology, Osaka University, Graduate School of Medicine, Yamadaoka 2-2, Suita City, Osaka, Japan, 565-0871.