

D. 考察

一年後の肝生検例を的確に診断し、Retrospective に event ごとの肝生検材料を用いた慢性肝炎進展予測を組織学的に検索するほうが、肝移植後の肝生検材料一つで拒絶/肝炎/循環障害/Small for size/薬剤性肝炎/敗血症/胆管炎の複雑な診断を付けるより、抗ウイルス治療に繋がると考える。

しかしながら、現時点では本研究の実施数が少なく、また肝生検材料も少数のために結論を出すことは困難であったが、少なくとも1年目の肝生検で9例中8例は線維化の進展を認め、一例に F3 症例を見たことは、その線維化進展速度の速さが認識された。さらに全般に拒絶反応に乏しいことがステロイド、非ステロイド群両者に認められたことは、ステロイドの使用しないことが必ずしも拒絶反応を誘発していることにならないことが判明した。このことは、HCV 陽性レシピエントに対する免疫抑制剤の使用として、必ずしもステロイドを使用する必要のないことを示唆している。

通常の C 型慢性肝炎に対する、抗ウイルス療法としての標準治療であるインターフェロンとリバビリン併用 24 週あるいは 48 週間治療において、SVR は 50%前後、BR は 25%、NR25%とされている。この中で SVR 例以外は、肝移植後の病態で漫然と抗ウイルス療法を継続することにより、拒絶反応などの合併症を誘発する可能性が示唆されている。そこで、的確に抗ウイルス療法を施行する前に、効果を予測することは臨床的に重要

なことと考える。

今回は肝移植レシピエントに応用する前段階として、通常内科的に多く遭遇する C 型慢性肝炎を遺伝子解析で効果予測をすることは可能であった。

HCV 陽性レシピエントに対する抗ウイルス療法は通常の慢性肝炎に対する抗ウイルス療法と異なり、その SVR は低く、そして 48 週間の完遂率も低く、脱落、減量率が効率と臨床的には治療困難例の部類に入る。このことは、少なくとも、肝移植後、免疫抑制剤の種類や急性拒絶反応に対する副腎皮質ホルモン剤の投与に対して、HCV の増殖を抑制していく方向が重要と考えられた。

E. 結論

非ステロイド群とステロイド群で線維化の程度、壊死、炎症の程度、拒絶反応の頻度に差は認めなかった。ステロイド群に一年目に F3 までの組織進展を認めたことは重要なことである。更なる症例の集積で、HCV による線維化進展にステロイドの有無が関与する可能性が示唆された。

肝生検組織を用いた遺伝子解析で抗ウイルス治療の効果予測が可能となった。今後は拒絶反応を誘発するインターフェロン治療を肝移植レシピエントに応用し、的確な治療効果を予測することを目指したい。

HCV 陽性レシピエントに対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法は通常の慢性肝炎に対する治療成績とは異なり、中途での脱落率、投与量の減量率が高く、さらに SVR が 26%とかなり低いことが判明している。

これらを克服するためには、副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤のウイルス増殖抑制作用など環境を整えることが臨床的に重要であると考えられた。

この三年間で、肝移植後、多くの症例は慢性肝炎に移行し、中には一年間でF3まで進行する症例も認めた。そして、欧米の肝移植後の抗ウイルス療法の困難性も明らかになった。したがって、ステロイド投与を出来るだけ避け、免疫抑制剤の種類を考慮して、HCV のウイルス量を減じて、適切な効果予測を遺伝子解析で行い、的確な抗ウイルス療法を実施することが望ましいと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato Y, Watanabe H, Ichida T, Yamamoto S, Nakatsuka H, Oya H, Kameyama H, Watanabe T, Shimamura K, Abo T, and Hatakeyama K.: Wall shear stress and intrahepatic leukocytes of graft in living related donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51: 329-333.
- 2) Takeishi T, Sato Y, Ichida T, Yamamoto S, Hirano K, Kobayashi T, Watanabe T, and Hatakeyama K.: Rapid progressive hepatitis C after liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2004; 36:

2304.

- 3) 山際訓、市田隆文: インターフェロン抵抗性に関与する宿主免疫関連因子. *肝胆膵* 2004; 49: 1039-1046.
- 4) 市田隆文、嶋田裕慈、森広樹、渋谷智義、石川雅邦、小川薫: HCV 再感染は肝移植の予後を左右するか. *肝胆膵* 2005; 50(1): 129-140.
- 5) 市田隆文、嶋田裕慈、森広樹: 肝炎ウイルスと臓器移植. *今日の移植*. 2005; 18(3): 267-276.
- 6) 市田隆文、嶋田裕慈、森広樹、石川雅邦、小川薫: 肝移植後のHCV再感染—現状と対策—. *肝臓* 2005; 46(6): 344-351.
- 7) 市田隆文. Editorial. C 型肝炎の再感染とその対策. *肝臓* 2005; 46(9): 529-533.
- 8) 市田隆文、森広樹、阿部哲史、石川雅邦、小川薫. C 型肝炎に対する肝移植医療—その再発肝炎対策. *日本臨床* 2005; 63(11): 2012-2021.
- 9) 森広樹、阿部哲史、石川雅邦、小川薫、市田隆文. C 型肝炎ウイルス陽性レシピエントに対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法の成績. *肝胆膵* 2006; 52(1): 85-90.
- 10) 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* 2006; 95(3): 468-474.
- 11) 富山智香子、佐藤好信、渡部久実、山際訓、市田隆文. 自然免疫制御による移植肝に対する免疫寛容誘導. *肝胆*

辟 2006: 52(4); 607-615.

極的でないのか。肝移植部門.2006 年
10 月 29 日

- 12) 市田隆文、森広樹、菊池哲、阿部哲史、
石川雅邦、村上ロミ、成田諭隆、小川薫.
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 2006;
103(6): 615-625.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

- 13) 市田隆文、森広樹、菊池哲、阿部哲史、
石川雅邦、村上ロミ、成田諭隆、小川
薫: 肝移植後の C 型肝炎ウイルス再感
染の現状と課題. 移植 2007; 41
404-410.

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

2. 学会発表

- 1) 山際訓、市田隆文: C 型慢性肝炎の肝
内リンパ球解析と遺伝子解析による治
療効果予測.2004 年 6 月(舞浜)日本肝
臓学会総会シンポジウム.肝炎ウイルス
の病態と治療。
- 2) 市田隆文: 日本内科学会生涯教育講演
会. 大阪. 内科医から見た肝移植の適
応と評価. 2006 年 2 月 13 日
- 3) 市田隆文: 日本内科学会生涯教育講演
会. 東京. 内科医から見た肝移植の適
応と評価. 2006 年 5 月 22 日
- 4) 市田隆文: 日本内科学会生涯教育講演
会. 札幌. 内科医から見た肝移植の適
応と評価. 2006 年 9 月 4 日
- 5) 市田隆文: 日本肝移植研究会. 札幌.
基調講演 C 型肝炎と生体肝移植.
2006 年 6 月 23 日
- 6) 市田隆文: 日本移植学会. 新潟. シン
ポジウム. 何故、内科医は肝移植に積

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)

分担研究報告書

C型肝炎に対する生体肝移植成績向上のための工夫に関する研究

分担研究者 兼松隆之 長崎大学大学院移植・消化器外科 教授

研究要旨:長崎大学ではC型肝炎に対する生体肝移植成績向上のため、1.慢性肝炎例と比較し、どのくらい抗ウイルス療法が効きにくいのか?2.生体移植後はどのような因子で抗ウイルス療法が効きにくいのか?3.阻害因子を克服するための種々の工夫につき検討した。臨床的には、63例中C型肝炎症例は19例(30%)で、全例にステロイドを用いた免疫抑制導入を行った。生存16例全例に術前もしくは術後インターフェロンによる抗ウイルス療法を行い、術前治療を行なった3例(19%)で移植後sustained virological response(SVR)が持続している。術後治療の症例では現在6/13(46%)にVRを得た(観察期間中央値15ヶ月)。また術前治療を行なった3例(19%)で移植後SVRが持続している。8例でカルシニュリンインヒビターをFKよりCyAに変更したが、その根拠として、in vitroでのインターフェロンシグナルの抑制がCyAの方がFKより弱いことが挙げられる。現在、肝再生とインターフェロンシグナルにつき検討している。

共同研究者

江口 晋 長崎大学大学院移植・消化器外科 助手

高槻光寿 長崎大学大学院移植・消化器外科 助手

濱崎幸司 長崎大学大学院移植・消化器外科 医員

A. 研究目的

肝移植後のC型肝炎再発を抑制するためにC型肝炎ウイルスの周術期動態、免疫抑制剤の影響、移植前後の抗ウイルス療法の効果を検討し、克服する工夫を模索する。

B. 研究方法

1. 長崎大学におけるC型肝炎に対する生体肝移植患者63例について検討した。使用した免疫抑制剤(ステロイド、カルシニュリンインヒビター)、術後のC型肝炎ウイル

ス動態、術前の抗ウイルス療法の効果などを検討した。

2.in vitroでカルシニュリンインヒビターのヒト肝細胞へのインターフェロンシグナルに関する影響を検討した。

(倫理面への配慮)

当研究開始後の症例では倫理委員会にて承認を受け、患者からの同意を得て、大阪大学へデータの報告を行っている。それ以前の症例に関しては、治療上に必要な採血、肝生検のみを施行しており、倫理的に問題はないものと考えられる。

C. 研究結果

1.63例中C型肝炎症例は19例(30%)で、全例にステロイドを用いた免疫抑制導入を行った。そのうち3例でインターフェロン+リ

バビリンによる移植前抗ウイルス療法を行った。移植前治療には Peg-INF α 2a を単独で 90 μ g 用いることで tolerability を増加させた。周術期での C 型肝炎ウイルス動態研究より、移植後血中ウイルス RNA 量は 2 週間ほどまでが最低であり、その後グラフト機能改善と共に増加することが明らかとなったので、移植直前に筋注することにより、移植後のウイルス量が最低の時期にウイルスを eradicate する計画である。本療法にて 1 例は術前 RNA 陽性であったにもかかわらず、術後に定性陰性化し、その後も 2 年間陰性が持続している。他の 2 例も、SVR の状態が持続している。

術後の Peg インターフェロン+リバビリン療法では生存 13 例中 6 例(46%)で Virological response を得ている。当科でのプロトコールにて、8 例でカルシニューリンインヒビターを FK より CyA に変更し、インターフェロンシグナルの補助を行なった。

懸念された CyA 変更後の急性拒絶反応の発生は 1 例のみで問題にならなかった。

免疫抑制剤を投与している生体肝移植患者 (n=10) と、通常の慢性 C 型肝炎患者 (n=25) のインターフェロン+リバビリン療法に対する反応性を検討すると、生体肝移植レシピエントにてその反応性(ウイルス量低下)が抑制されていることが明らかとなった。

2. 消化器内科での検討にて、in vitro の培養ヒト肝細胞の実験系で、インターフェロンシグナルは CyA より FK の存在下で抑制されていた。そこで、当科では生体肝移植後のインターフェロン開始時には上記の如く、FK

より CyA へのコンバージョンを施行している。

D. 考察

当科ではステロイドを投与しているが、ウイルス量が増加してくるのは移植後 2 週目以降であり、その時点でインターフェロン+リバビリン療法を開始することにより十分 C 型肝炎ウイルスの増殖に対応できると考えている。インターフェロン療法開始の際の免疫抑制剤はインターフェロンシグナルを助長すると、CyA の方が FK よりも有利であることが示唆された。現在、部分肝再生のインターフェロンシグナルについて、研究を進めている。

移植前インターフェロン療法の効果については 4 文献しか検索することができず、すべてにおいて移植前にウイルス陰性を確保できた症例では術後も SVR 症例が持続していた。そこで、肝硬変では保険適応はないものの、移植前治療としてインターフェロン α 2a 単独療法を可能な症例には施行している。術後のインターフェロン+リバビリン療法は preemptive に施行し、現在までのところ 6/13(46%)に VR を得ている(観察期間中央値 15 ヶ月)。

これらの種々の試みにて、長期的なグラフト生存に寄与することができると考える。

E. 結論

当科ではステロイド群に登録し、さらなる症例の集積を行い、また独自の肝移植後 C 型肝炎再発に対する効果的な抑制療法に

努める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito Y, Eguchi S, Kamohara Y, Inuo H, Yamanouchi K, Okudaira S, Yanaga K, Furui J, Kanematsu T. Influence of serum from rats with fulminant hepatic failure on hepatocytes in a bioartificial liver system. *Int J Artif Organs*. 2004;27(4)303-310.
- 2) Takatsuki M, Chen CL, Chen YS, Cheng YF, Huang TL. Systemic thrombolytic therapy for late-onset portal vein thrombosis after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 77(7)1014-1018
- 3) Eguchi S, Yanaga K, Okudaira S, Sugiyama N, Furui J, Kanematsu T. Immunodynamics of basiliximab in liver allograft recipient under continuous hemodiafiltration. *Transplantation*. 77(9)1477-1478.
- 4) Usui K, Yamaguchi J, Yamamoto M, Furui J, Kanematsu T. Cytotoxic T-cell elimination during anti-CD4-induced rat liver acceptance and rapid replacement of functional graft antigen-presenting cells. *Liver Transpl*. 10(6)734-742.
- 5) Cheng YF, Chen CL, Huang TL, Chen TY, Chen YS, Takatsuki M, Wang CC, Chiu KW, Tsang LL, Sun PL, Jawan B. Risk factors for intraoperative portal vein thrombosis in pediatric living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 18(4)390-394
- 6) Eguchi S, Tajima Y, Yanaga K, Furui J, Kanematsu T. Hilar bile duct cancer associated with preoperatively undetectable von Meyenburg complex - report of a case. *Hepatogastroenterology*. 51(59)1301-3
- 7) Takatsuki M, Chen CL, Chen YS, Wang CC, Lin CC, Yang CH, Yong CC, Liu YW. Impact of late conversion from C0 to C2 monitoring of microemulsified cyclosporine in pediatric living donor liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 18(6)694-699
- 8) Tsutsumi R, Kamohara Y, Eguchi S, Azuma T, Fujioka H, Okudaira S, Yanaga K, Kanematsu T. Selective suppression of initial cytokine response facilitates liver regeneration after extensive hepatectomy in rats. *Hepatogastroenterology* 51(57)701-704
- 9) Eguchi S, Yanaga K, Okudaira S, Sugiyama N, Miyamoto S, Furui J, Kanematsu T. Serum levels of Hepatocyte growth factor after hepatectomy for living liver donation. *Transplantation* 76(12)1769-1770.

- 10) 蒲原行雄、兼松隆之. : 【癌の標準手術アトラス】肝癌・胆嚢癌・膵癌の標準手術 肝癌に対する標準手術 肝後区域切除術。外科治療 90 : 550-555,2004.
- 11) 蒲原行雄、兼松隆之. : 【外科学への新たな挑戦】臓器保存の現況と展望(解説/特集) 外科 66:381-386,2004,
- 12) 蒲原行雄、兼松隆之. : 【肝胆膵のクリティカルケア 症例と Q&A で学ぶ】診療の実際と最新のトピックス 肝不全に対する人工肝補助療法 救急・集中治療 16941-946, 2004.
- 13) 蒲原行雄、兼松隆之. : 【肝炎から肝がんまで】肝がんの治療 肝切除術臨床と研究 81:1297-1301, 2004.
- 14) 蒲原行雄、兼松隆之. : 【外科医必携最新の画像診断】腫瘍性肝疾患(解説/特集) 外科 66:505-512、2004.
- 15) Kawashita Y, Fujioka H, Ohtsuru A, Kaneda Y, Kamohara Y, Kawazoe Y, Yamashita S, Kanematsu T.: The Efficacy and Safety of Gene Transfer into the Porcine Liver in vivo by HVJ (Sendai Virus)-Liposome. Transplantation 2005;80(11):1623-9.
- 16) Kawashita Y, Ohtsuru A, Miki F, Kuroda H, Morishita, M, Kaneda, Hatsushiba Y, Kanematsu T, Yamashita S. Eradication of hepatocellular carcinoma xenografts by radiolabelled, lipiodol-inducible gene therapy. Gene Ther, 2005;12:1633-9.
- 17) Kawashita Y, Guha C, Ito Y, Kamohara Y, Kanematsu T: Liver repopulation: a new concept of hepatocyte transplantation. Surgery Today, 2005 35(9):705-10.
- 18) 川下雄丈, 林徳真吉, 奥平定之, 兼松隆之. : 劇症肝不全—病理所見 移植時の劇症肝炎摘出肝での検討—肝・胆・膵 (0389-4991)51 巻 1 号 Page27-36(2005.07)
- 19) 川下雄丈, 兼松隆之. 【肝細胞癌 今日の治療戦略】肝癌の治療戦略 治療手段の選択. 外科治療(0433-2644)93 巻1号 Page29-33(2005.07)
- 20) Eguchi S, IJtsma AJCI, Slooff MJH, de Jong KP, Peeters PMJG, Porte RJ, Gouw ASH, Kamohara Y, Kanematsu T.: s with a Diseased Liver Hepatogastroenterology 2006: 53(70); 592-96.
- 21) Takatsuki M, Eguchi S, Kawashita Y, Kanematsu T. Biliary complications in recipients of living-donor liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006; 13(6): 497-501.
- 22) Takatsuki M, Chen CL, Kanematsu T. : Anatomical and technical aspects of hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation. Surgery. 2006;140(5):824-8.
- 23) Takatsuki M, Eguchi S, Tokai H, Hidaka M, Soyama A, Tajima Y, Kanematsu T.: A secured technique for bile duct division

- during living donor right hepatectomy. Liver Transpl. 2006;12(9):1435-6.
- 24) Takatsuki M, Miyamoto S, Kanematsu T.: Simplified technique for middle hepatic vein tributary reconstruction of a right hepatic graft in adult living donor liver transplantation. Am J Surg. 2006;192(3):393-5.
- 25) Tokai H, Y Kawashita, Y Kamohara, Eguchi S, Takatsuki M, Tajima Y, Kanematsu T.: A case of mucin producing liver metastases with intrabiliary extension. World J Gastroenterol. 2006;12(30):4918-21.
- 26) Kawashita Y, Takatsuki M, Kamohara Y, Tokai H, Hidaka M, Soyama A, Tajima Y, Kanematsu T.: Destructive granuloma derived from a liver cyst: a case report. World J Gastroenterol. 2006;12(11):1798-801.
- 27) Hidaka M, Kanematsu T., Ushio K, Sunamoto J.: 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 2006 21: 591-602.
- 28) Kawazoe Y, Eguchi S, Sugiyama N, Kamohara Y, Fujioka H, Kanematsu T.: Comparison between bioartificial and artificial liver for the treatment of acute liver failure in pigs. World J Gastroenterol. 2006;12:7503-7.
- 29) Takatsuki M, Miyamoto S, Kamohara Y, Kawashita Y, Tajima Y, Kanematsu T.: Simplified technique for middle hepatic vein tributary reconstruction of right hepatic graft in adult living donor liver transplantation. Am J Surg. 2006;192:393-5.
- 30) Takatsuki M, Eguchi S, Kawashita Y, Kanematsu T. Biliary complications after living donor liver transplantation. J HBP Surgery 2006;13(6):497-501.
- 31) Kawashita Y, Fujioka H, Ohtsuru A, Kuroda H, Kaneda Y, Yamashita S, Kanematsu T Total Vascular Exclusion Safely Facilitates Liver Specific Gene Transfer by the HVJ (Sendai Virus)-liposome Method In Rats. J of Surgical Research 2006;132: 136-41.
- 32) 江口晋、兼松隆之 : 特集 癌に対する低侵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 2006;68(1):39-42. 手術
- 33) 江口晋、兼松隆之 : 多発性進行肝細胞癌に対する手術戦略 手術 2006
- 34) 江口晋、兼松隆之 : ここ 30 年の変化 肝原発悪性腫瘍の手術 手術 2006
- ## 2.学会発表
- 1) M.Takatsuki, Miyamoto S, Hidaka M, Kamohara Y, Kawashita Y, Kanematsu T. Extraanatomical reconstruction of

- hepatic artery in living donor liver transplantation. 10th ILTS 6.9-12 2004 (Kyoto, Japan)
- 2) Fujita F, Hidaka M, Kamohara Y, Kawashita Y, Kanematsu T. Laparoscopic management of a nonparasitic huge liver cyst causing obstructive jaundice. The 19th world congress of international society for Digestive Surgery 12.8-11, 2004 (Yokohama, Japan)
 - 3) Ito Y, Hidaka M, Kamohara Y, Kawashita Y, Kanematsu T. The influence of liver failure-plasma to liver specific functions of hepatocyte. The 19th world congress of international society for Digestive Surgery 12.8-11, 2004 (Yokohama, Japan)
 - 4) Hidaka M, Kamohara Y, Kawashita Y, Kanematsu T. Selective and effective cytotoxicity of folic-acid conjugated CHP hydrogel nanoparticle complexed with anti cancer drug. The 228th ACS national meeting Philadelphia 8.25 2004 (Philadelphia, USA)
 - 5) Eguchi S, Kanematsu T, Slooff MJG. A comparative study on characteristics and outcomes after curative resections for hepatocellular carcinoma between in the Netherland and in Japan. The 4th international congress for hepatocellular carcinoma 12.14-16, 2004 (Hong Kong)
 - 6) 藤田文彦、高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、川下雄丈、大野康治、兼松隆之。肝外側区域肝細胞癌に対する腹腔鏡補助下肝切除術 第 10 回長崎内視鏡外科研究会. 2月7日 2004 (長崎)
 - 7) 渡海大隆、高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、川下雄丈、大野康治、兼松隆之。胆管内進展を認めた大腸癌肝転移の一例 第 235 回長崎外科集談会. 2004 (長崎)
 - 8) 蒲原行雄、高槻光寿、宮本俊吾、川下雄丈、大野康治、兼松隆之。生体肝移植への離陸 初回症例の致死的合併症に対する苦悩と回避 第 40 回腹部救急医学会. 3月19日 2004 (東京)
 - 9) 川下雄丈、高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、大野康治、兼松隆之。「次世代の外科先進医療を目指して」不死化肝細胞移植による宿主肝の全肝置換の試み 第 104 回日本外科学会定期学術集会. 4.7-9, 2004 (大阪)
 - 10) 蒲原 行雄、高槻 光寿、宮本俊吾、川下雄丈、大野康治、兼松隆之。「臓器保存の現況と展望」肝の冷保存・再灌流障害に対する新しい治療概念ー冬眠誘導の応用と肝細胞側からみた細胞死の分子機構ー第 104 回日本外科学会定期学術集会. 4.7-9 2004 (大阪)
 - 11) 高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、川下雄丈、大野康治、兼松隆之。小児生体肝移植における免疫抑制剤の減量・離脱 第 104 回日本外科学会定期学術集会. 4.7-9 2004 (大阪)

- 12) 大野康治、蒲原行雄、川下雄丈、兼松隆之 小児生体肝移植後 1-6 ヶ月間の過剰なグラフト肝容積の増加は何を意味しているのか？ 第 104 回日本外科学会定期学術集会. 4.7-9 2004(大阪)
- 13) 高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、川下雄丈、大野康治、兼松隆之：生体肝移植における胆管胆管吻合による胆道再建術 第 16 回日本肝胆膵外科関連会議. 5.13-16 2004(大阪)
- 14) 藤田文彦、高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、川下雄丈、大野康治、兼松隆之 閉塞性黄疸をきたした肝嚢胞の一例 第 41 回九州外科学会. 5.21 2004(長崎)
- 15) 川下雄丈、高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、大野康治、兼松隆之 問題症例検討会 I 臨床的に問題となる症例 第 40 回日本肝癌研究会. 6.24 2004(茨城・筑波)
- 16) 高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、川下雄丈、大野康治、兼松隆之 肝右葉提供生体ドナーの術前肝生検：適応に関しての検討 第 22 回日本肝移植研究会 東京 7.1-2 2004
- 17) 川下雄丈、高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、大野康治、兼松隆之：Adult polycystic liver disease に対する腹腔内減圧を目的とした開窓、切除術の有用性 第 26 回九州肝臓外科研究会. 7.3 2004(熊本)
- 18) 日高匡章、高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、川下雄丈、大野康治、兼松隆之 肝細胞癌破裂症例に対する待機的肝切除術の有用性 第 26 回九州肝臓外科研究会 7.3 2004(熊本)
- 19) 高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、川下雄丈、大野康治、兼松隆之 成人間生体肝移植における肝右葉提供後のドナー脾容積の変化 第 59 回日本消化器外科学会定期学術集会. 7.21-23 2004(鹿児島)
- 20) 川下雄丈、高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、大野康治、兼松隆之「消化器疾患に対する再生医療の臨床展開」肝細胞移植による Total liver replacement の試み 第 59 回日本消化器外科学会定期学術集会. 7.21-23 2004(鹿児島)
- 21) 蒲原行雄、高槻光寿、宮本俊吾、川下雄丈、大野康治、兼松隆之「肝予備能」術後肝不全の病態一容量過少肝における細胞増殖と肝特異的機能発現一 第 59 回日本消化器外科学会定期学術集会. 7.21-23 2004(鹿児島)
- 22) 望月聡之、高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、川下雄丈、大野康治、兼松隆之：巨大門脈一下大静脈短絡路を有する慢性肝不全の一例 第 8 回九州肝不全研究会. 9.11 2004(福岡)
- 23) 高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、川下雄丈、大野康治、兼松隆之：レシピアント中肝静脈温存による肝右葉グラフト中肝静脈分枝再建の手術手技 第 40 回日本移植学会総会. 9.16-18 2004(岡山)

- 24) 宮本俊吾、蒲原行雄、川下雄丈、大野康治、兼松隆之：自己血貯血の時期が生体肝移植ドナーに及ぼす影響についての検討 第40回日本移植学会総会 9.16-18 2004(岡山)
- 25) 高槻光寿、蒲原行雄、川下雄丈、宮本俊吾、大野康治、兼松隆之：HCV 肝硬変に対する生体肝移植 長崎移植懇話会 10.8 2004(長崎)
- 26) 川下雄丈、蒲原行雄、高槻光寿、大野康治、兼松隆之：「再生医療は移植医療にとってかわるか？」肝細胞移植による CCl4 誘導急性肝障害の治療—特にドナー由来骨髄細胞前投与の意義に関する検討— 第46回日本消化器病学会 10.21-22 2004(福岡)
- 27) 蒲原行雄、川下雄丈、大野康治、兼松隆之：「転移性肝腫瘍の治療戦略」大腸癌肝転移切除後の肝内再発危険因子-転移巣における周囲組織浸潤度- 第46回日本消化器病学会 10.21-22 2004(福岡)
- 28) 兼松隆之：移植肝再生への肝血流と神経のかかわり 第8回宮崎肝疾患フォーラム 5月7日 2004(宮崎)
- 29) 兼松隆之：外科の明日 第11回日本外科医会長崎総会 長崎 5月30日 2004
- 30) 兼松隆之：各種の癌に対する治療法：エビデンスと成績『肝癌』第29回日本外科系連合学会 7月3日 2004(東京)
- 31) 兼松隆之：肝癌と肝移植 第4回日本癌学会市民公開講座 福岡 10月2日 2004
- 32) 兼松隆之：人工肝臓と再生医療 第42回日本人工臓器学会大会 10月6日 2004(東京)
- 33) 川下雄丈、蒲原行雄、兼松隆之：肝細胞移植による CCL4 誘導急性肝障害の治療—特にドナー由来骨髄細胞前投与の有用性に関する検討— 第46回日本消化器病学会(福岡)
- 34) Soyama A, Takatsuki M, Kawashita Y, Eguchi S, Tsutsumi R, Kuroki T, Tajima Y, Kanematsu T. Management of Biliary Complications after Duct-to-Duct Biliary Reconstruction in Living Donor Liver Transplantation: A Single Center Experience 15th World Congress of the International Association of Surgeons and Gastroenterologist 2005.9 (Prague, Czech republic.)
- 35) Eguchi S, Slooff MJH, Kanematsu T. Outcome and pattern of recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma in patients with a normal liver. The 15th World congress of the international association of surgeons and gastroenterologists (IASG). Sept 8-10, 2005, (Prague, Czech republic.)
- 36) Kawashita Y, Guha C, Kamohara Y, Kanematsu T. 96th Annual Meeting of American association for cancer research (AACR) Repeated irradiation enhances

- the effect of radiation inducible promoter based cancer gene therapy in a murine hepatoma model (poster session) April 16 - 20, 2005, Anaheim Convention Center (Anaheim, CA)
- 37) 曾山明彦 高槻光寿 永吉茂樹 望月聡之 渡海大隆 日高匡章 伊藤雄一郎 宮本俊吾 川下雄丈 蒲原行雄 大野康治 兼松隆之. : 生体肝移植後肝不全に対し 再移植を施行した 2 例 長崎外科集談会 2005.3 月(長崎)
- 38) 曾山明彦 川下雄丈 江口晋 高槻光寿 永吉茂樹 望月聡之 渡海大隆 日高匡章 田島義証 兼松隆之. : MRSA 保菌者に対する生体肝移植の経験 長崎ショックカンファランス 2005.5 月(長崎)
- 39) 日高匡章、山本正幸、砂本順三、牛尾一利、一瀬浩郎、蒲原行雄、川下雄丈、兼松隆之. : 葉酸修飾多糖集合体を用いた選択的 Drug Delivery System の開発 第 105 回日本外科学会定期学術集会 2005/5/13(愛知・名古屋)
- 40) 日高匡章 蒲原行雄 川下雄丈 宮本俊吾 高槻光寿 兼松隆之. : Douglas Lai 牛尾一利 砂本順三葉酸修飾多糖集合体を用いた選択的肝癌治療への可能性 第 41 回日本肝癌研究会 2005/6/3(東京)
- 41) 日高匡章 川下雄丈 江口晋 高槻光寿 渡海大隆 曾山明彦 永吉茂樹 望月聡之 松元成弘 田島義証 兼松隆之. : 障害肝における肝前駆細胞存在の検討 第 7 回肝不全治療研究会 2005/10/7(兵庫・神戸)
- 42) 日高匡章 一瀬浩郎 川下雄丈 江口晋 高槻光寿 牛尾一利 砂本順三 兼松隆之. : 葉酸修飾多糖集合体を用いた新規 Drug Delivery System 第 20 回長崎 DDS 研究会 2005/12/2(長崎)
- 43) 渡海大隆、川下雄丈、伊藤雄一郎、蒲原行雄、日高匡章、宮本俊吾、高槻光寿、大野康治、兼松隆之. : 不全肝に対する新しい細胞治療の開発ー骨髓・肝融合細胞の可能性ー第105回 日本外科学会 2005.5.11(名古屋)
- 44) 渡海大隆、蒲原行雄、大久保仁、宮崎健介、宮本俊吾、高槻光寿、川下雄丈、林徳眞吉、兼松隆之. : 肝切除後腹膜単独で再発した肝細胞癌の1例 第41回 日本肝癌研究会 2005.6.3(千葉・幕張)
- 45) 渡海大隆、川下雄丈、伊藤雄一郎、高槻光寿、宮本俊吾、蒲原行雄、兼松隆之. : 劇症肝炎モデルに対する骨髓細胞移植の有効性に関する検討 第26回 日本炎症・再生医学会 2005.7.13(東京)
- 46) 渡海大隆、川下雄丈、伊藤雄一郎、日高匡章、高槻光寿、江口晋、田島義証、兼松隆之. : 肝不全モデルにおける移植肝細胞の生体内増殖システムの開発 第9回 九州肝不全研究会 2005.8.6(福岡)
- 47) 川下雄丈、渡海大隆、伊藤雄一郎、高槻光寿、江口晋、蒲原行雄、田島義証、

- 兼松隆之. : 肝切除による再生刺激がマウス皮下移植肝癌の増殖におよぼす影響の解析 第 26 回 炎症・再生学会 平成 17 年 7 月 12-13 日(東京)
- 48) 川下雄丈、蒲原行雄、宮本俊吾、高槻光寿、大野康治、兼松隆之. : 癌切除後の肝再生過程は残肝再発を助長するのか?—孤発性肝細胞癌症例における比較検討 第 41 回 日本肝癌研究会、平成 17 年 6 月 2 日—3 日(千葉)
- 49) 川下雄丈、蒲原行雄、伊藤雄一郎、渡海大隆、日高匡章、宮本俊吾、高槻光寿、GuhaChandan、大野康治、兼松隆之. : 重症肝不全の根治を目指したバイオ人工肝臓・肝細胞移植による新しい肝再生療法の提唱. 第 60 回 日本消化器外科学会 平成 17 年 7 月 20 日—22 日(東京)
- 50) 川下雄丈、Jayanta Roy Chowdhury、David Strayer、蒲原行雄、伊藤雄一郎、宮本俊吾、高槻光寿、大野康治、兼松隆之. : 新規 SV40 ウイルスベクターの開発と肝臓内遺伝子導入による障害肝組織修復効果の検討. 第 41 回 肝臓学会総会、平成 17 年 6 月 16 日—17 日(大阪)
- 51) 川下雄丈、伊藤雄一郎、望月聡之、渡海大隆、日高匡章、宮本俊吾、高槻光寿、蒲原行雄、大野康治、Chandan Guha、Jayanta Roy-Chowdhury、兼松隆之. : 治療的肝臓再構築(therapeutic liver repopulation)を誘導する細胞移植療法に最適な細胞ソースの探求. 第 4 回 再生医療学会、平成 17 年 3 月 23 日-25 日(千葉・幕張)
- 52) 川下雄丈、田島善証、蒲原行雄、高槻光寿、江口晋、太谷 博、兼松隆之. : 種々の分化度が混在した腫瘍形成型肝内胆管癌の 1 例 第 27 回 九州肝臓外科研究会 平成 17 年 7 月 30 日(佐賀)
- 53) 高槻光寿、蒲原行雄、川下雄丈、宮本俊吾、堤 竜二、伊藤雄一郎、日高匡章、渡海大隆、曾山明彦、永吉茂樹、望月聡之、大野康治、兼松隆之. : 成人間生体肝移植における肝動脈再建: 吻合部を翻転しない、いわゆる後壁法の手術手技. 第 105 回日本外科学会定期学術集会 名古屋 2005 5 月 11-13 日
- 54) 高槻光寿、川下雄丈、江口晋、堤竜二、黒木保、田島義証、兼松隆之. 生体肝移植における胆管胆管吻合術後の胆道合併症に対する治療. 第 23 回日本肝移植研究会 . 2005 6 月 23-24 日(札幌)
- 55) 高槻光寿、蒲原行雄、川下雄丈、宮本俊吾、堤 竜二、伊藤雄一郎、渡海大隆、日高匡章、曾山明彦、永吉茂樹、望月聡之、大野康治、兼松隆之. : 生体肝移植ドナーにおける DS3.0TM dissecting sealer を用いた肝実質切離の手術手技. 第 60 回日本消化器外科学会定期学術総会 2005 7 月 20-22 日(東京)
- 56) 高槻光寿、川下雄丈、江口晋、松元成弘、島内誠一郎、田島義証、陳肇隆、兼松隆之. : 生体肝移植後門脈血栓に対する tPA 全身投与の効果. 第 12 回日

- 本門脈圧亢進症学会総会. 2005 9 月
8-9 日(東京)
- 57) 高槻光寿、川下雄丈、江口晋、田島義
証、兼松隆之. : 肝右葉グラフトを用い
た生体肝移植における中肝静脈分枝再
建の工夫. 第 41 回日本移植学会. 2005
10 月 28-30 日(新潟)
- 58) 高槻光寿、川下雄丈、江口晋、濱田貴
幸、渡海大隆、日高匡章、曾山明彦、永
吉茂樹、望月聡之、兼松隆之. :
TissueLink Dissecting Sealer を用いた、
いわゆる two-surgeon technique による
生体肝移植ドナー肝切離の手術手技.
長崎肝胆膵外科学会. 2005(長崎)
- 59) 江口晋、高槻光寿、川下雄丈、兼松隆
之. : 生体左葉グラフトを用いた生体
肝移植後のIVC狭窄の 1 例 九州肝移
植カンファランス 8/20, 2005(福岡)
- 60) 江口晋、高槻光寿、川下雄丈、兼松隆
之. : 脳死肝移植 長崎移植懇話会.
9/4, 2005, (長崎)
- 61) 江口 晋 MJH Slooff, 兼松隆之. : オ
ランダにおける肝移植フェローシップ 日
本移植学会, 10/27-28/2005.(新潟)
- 62) 江口晋、高槻光寿、川下雄丈、兼松隆
之. : Vascular stapler を用いた生体肝
移植 長崎肝胆膵外科研究会, 11/5,
2005. (長崎)
- 63) Eguchi S., Takatsuki M, Hidaka M,
Soyama A, Tokai H, Tajima Y,
Kanematsu T, Nakanuma Y. Autoimmune
-related disease after living donor liver
transplantation - From a point of view of
IgG4 association- 4th Annual single topic
conference of JHS. Nagasaki Sept 29-30,
2006, (Nagasaki.JAPAN)
- 64) Eguchi S, Kanematsu T. Living donor
liver transplantation for HCV positive
patients. Personal views and experience.
Sept 23, 2006. Neoral-Avisary Board
Meeting. (Vienna,Austria)
- 65) Takatsuki M, Eguchi S, Tokai H, Hidaka
M, Soyama A, Kuroki T, Tajima Y,
Kanematsu T. TECHNICAL
INVENTIONS IN LIVING DONOR
LIVER SURGERY. 14th Postgraduate
Course of the IASGO, Dec
7-9.2006(Athens, Greece.)
- 66) Eguchi S., Kanematsu T. Living donor
liver transplantation in Japan. American
College of Surgeons 92nd Annual
Clinical Congress Oct 8-12. 2006
(Chicago, USA)
- 67) 川下雄丈、兼松隆之. : 宿主肝への放
射線照射を併用した移植肝細胞の選択
的増幅システムの開発 第 18 回肝再生
研究会 2006/12/16(東京・品川)
- 68) 川下雄丈、江口晋、高槻光寿、蒲原行
雄、宮本俊吾、奥平定之、兼松隆之. :
生体肝移植の現状と課題 県北肝臓研
究会 2006/11/28、(長崎・佐世保)
- 69) 江口晋、川下雄丈、高槻光寿、濱崎幸
司、渡海大隆、日高匡章、曾山明彦、望
月聡之、永吉茂樹、兼松隆之. : 生体
肝移植術前後の門脈合併症の検討. 日
本肝臓学会総会、5/24-26.(京都)

- 70) 江口晋、川下雄丈、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、田島義証、兼松隆之。：脂肪肝と肝移植，消化器病学会九州支部例会 2006, 6/3-4.
- 71) 江口晋、川下雄丈、高槻光寿、曾山明彦、兼松隆之、市川辰樹。：C型肝炎患者に対する肝移植後抗ウイルス療法開始時の FK to CyA conversion は安全に施行できる、日本肝移植研究会、2006 6/22-23(長野・松本)
- 72) 江口晋、高槻光寿、曾山明彦、日高匡章、田島義証、兼松隆之、市川辰樹。：C型肝炎患者に対する肝移植後抗ウイルス戦略 The 68th 日本臨床外科学会、11/9-11, 2006.(広島)
- 73) 市川 辰樹、中尾一彦、江口 晋、高槻光寿、兼松隆之、江口一美。：生体肝移植後の抗ウイルス療法 2006.11 日本消化器病学会 九州支部例会 2006 11/15,16
- 74) 高槻光寿、江口晋、渡海大隆、日高匡章、曾山明彦、田島義証、兼松隆之。：生体肝移植ドナー手術の工夫。第 42 回日本移植学会総会、9 月 7-9、(千葉)
- 75) 山之内孝彰、蒲原行雄、江口晋、兼松隆之。：「肝放射線照射と低侵襲な増殖刺激による移植肝細胞増殖の試み」第31回日本外科系連合学会学術集会
- 76) 日高匡章、奥平定之、江口晋、高槻光寿 渡海大隆、曾山明彦、永吉茂樹、望月聡之 松元成弘、浜崎幸司、川下雄丈、田島義証 兼松隆之、林徳真吉。：第 61 回日本消化器外科学会 定期学術総会、2006/7/14(神奈川・横浜)
- 77) 日高匡章 江口晋 高槻光寿 曾山明彦 渡海大隆 濱崎幸司 宮崎健介 黒木 保 田島義証 兼松隆之。：切除後再発、再々発肝細胞癌に対する肝移植適応についての検討。第68回日本臨床外科学会総会、2006/11/9(広島)
- 78) 川下雄丈、江口晋、高槻光寿、松元成弘、渡海大隆、日高匡章、曾山明彦、望月聡之、永吉茂樹、田島義証、兼松隆之局所療法後の再発肝癌に対する肝切除は移植までの bridge use となりうるか？ 外科学会 2006.
- 79) 江口晋、高槻光寿、川下雄丈、兼松隆之 Are there any differences in indication for HCC between deceased and living donor liver transplantation. Surgical Forum, 106th 日本外科学会, 3/31, 2006.(東京)
- 80) 江口晋、兼松隆之、MJH Slooff。：成人肝移植長期成績向上のための再々肝移植手術成績-小児肝移植との比較 - 2006,6/13-15(神奈川・横浜)
- 81) 江口晋、高槻光寿、日高匡章、渡海大隆、曾山明彦、濱崎幸司、田島義証、兼松隆之。：生体右葉肝移植における香港式三角吻合変法による中肝静脈分枝再建、The 42nd 日本移植学会、2006, 9/7-9.(千葉・幕張)
- 82) 長井一浩、江口晋、兼松隆之、上平憲。：長崎大学における生体肝移植時

の輸血療法の現状 第 52 回日本輸血
学会九州支部例会

- 83) 川原大輔、市川辰樹、中尾一彦、江口
一美、江口晋、高槻光寿、兼松隆之： 腹
腔内播種を認めた悪性中皮腫の一
例 2006.11 日本消化器病学会 九州
支部例会 2006 11/15,16
- 84) 高槻光寿、江口晋、川下雄丈、濱田貴
幸、渡海大隆、日高匡章、曾山明彦、永
吉茂樹、望月聡之、兼松隆之： 右葉
グラフトを用いた生体肝移植ドナー手術
における安全かつ効果的な胆管切離法
ビデオセッション 第 24 回日本肝移植研
究会、6 月 22,23(長野・松本)
- 85) 高槻光寿、川下雄丈、江口晋、浜田貴
幸、渡海大隆、日高匡章、曾山明彦、永
吉茂樹、望月聡之、兼松隆之： 生体
肝移植における種々の左肝グラフト採
取に対する liver hanging maneuver の応
用 ビデオセッション 第 61 回日本消化
器外科学会定期学術総会、7 月 13-15
(神奈川・横浜)
- 86) 高槻光寿、江口晋、渡海大隆、日高匡
章、曾山明彦、濱崎幸司、宮崎健介、田
島義証、兼松隆之： 生体肝移植ドナ
ーにおける liver hanging maneuver を応
用した尾状葉付拡大左葉グラフト採取
の手術手技 長崎肝胆膵外科学会。
2006 11/15(長崎)
- 87) 高槻光寿、江口晋、渡海大隆、日高匡
章、曾山明彦、田中克己、田島義証、兼
松隆之生体肝移植における肝動脈再
建：当科の成績と工夫 ビデオサージカ

ルフォーラム 第 68 回日本臨床外科学
会総会、11 月 9-11(広島)

- 88) 高槻光寿、江口晋、川下雄丈、渡海大
隆、日高匡章、曾山明彦、永吉茂樹、望
月聡之、兼松隆之： ABO 血液型不適
合症例に対する生体肝移植：当科の成
績一般演題 第 87 回日本消化器病学
会九州支部例会、2006 6.3-4(佐賀)
- 89) 高槻光寿、川下雄丈、江口晋、渡海大
隆、日高匡章、曾山明彦、永吉茂樹、望
月聡之、濱崎幸司、松元成弘、田島義
証、平潟洋一、上平憲、兼松隆之：
MRSA 陽性例に対する生体肝移植の適
応と対策 第 18 回日本肝胆膵外科学
会・学術集会
- 90) 山之内孝彰： 第106回に本外科学
会定期学術集会「虚血再灌流障害にお
けるグリシンの肝保護効果」
- 91) 曾山明彦 川下雄丈 江口晋 高槻光
寿 松元成弘 望月聡之 永吉茂樹、日
高匡章 渡海大隆 田島義証 兼松隆
之： 肝細胞癌再発を予測する新しい
バイオマーカー としての血中可溶性
E-cadherin 濃度測定の意義 2006.3 日
本外科学会
- 92) 曾山明彦 江口晋 川下雄丈 高槻光
寿 濱田貴幸 永吉茂樹 望月聡之 渡
海大隆 日高匡章 松元成弘 田島義
証 兼松隆之： 除神経肝の肝再生と
hepatic progenitor cell 発現の推移
2006.5 日本肝臓学会
- 93) 曾山明彦 江口晋 川下雄丈 高槻光
寿 円城寺昭人 永田康浩、田島義証

- 兼松隆之：生体肝移植後に発生した胃癌の一切除例 2006.6 日本肝移植研究会
- 94) 曾山明彦 江口晋 高槻光寿 日高匡章 渡海大隆 濱崎幸司 宮崎健介 田島義証 兼松隆之：早期再発肝細胞癌に対する肝移植適応についての検討 2006.7 九州肝臓外科研究会
- 95) 曾山明彦、江口晋、高槻光寿、日高匡章、渡海大隆、濱崎幸司、原田陽介、田島義証、兼松隆之：生体肝移植術後に血球貪食症候群を来した一例 2006.9 日本移植学会
- 96) 曾山明彦 江口晋 高槻光寿 山之内孝彰 日高匡章 渡海大隆 濱崎幸司 宮崎健介 田島義証 兼松隆之 長崎大学における生体肝移植の現状 -59 例のまとめ-2006.9 長崎移植懇話会
- 97) 曾山明彦 江口晋 高槻光寿 山之内孝彰 日高匡章 渡海大隆 濱崎幸司 宮崎健介 黒木保 田島義証 市川辰樹 兼松隆之：生体肝移植術後に HTLV-1 関連脊髄症(HAM)を発症した一例 2006.10 九州・四国肝移植カンファレンス
- 98) 曾山明彦 江口晋 高槻光寿 日高匡章 渡海大隆 濱崎幸司 宮崎健介 黒木保 田島義証 兼松隆之：肝細胞癌初回切除後 10 年生存例の検討 2006.11 日本消化器病学会 九州支部例会
- 99) 渡海大隆、川下雄丈、伊藤雄一郎、日高匡章、望月聡之、永吉茂樹、曾山明彦、高槻光寿、江口晋、田島義証、兼松隆之：「第5回 日本再生医療学会総会」岡山、2006.3.8. 化学処理による骨髓-肝融合細胞樹立の試みと肝再生医療への応用
- 100) 渡海大隆、兼松隆之：骨髓細胞利用による肝細胞移植療法の新展開「第9回 長崎外科リサーチフォーラム」2006..3.11(長崎)
- 101) 渡海大隆、川下雄丈、伊藤雄一郎、日高匡章、望月聡之、永吉茂樹、曾山明彦、高槻光寿、江口晋、田島義証、兼松隆之：肝再生療法に用いる新規細胞源としての骨髓-肝融合細胞の樹立「第 107 回日本外科学会定期学術集会」2006.3.29-31(東京)
- 102) 渡海大隆、川下雄丈、伊藤雄一郎、日高匡章、望月聡之、永吉茂樹、曾山明彦、高槻光寿、江口晋、田島義証、兼松隆之：肝再生療法に用いる新規細胞源としての骨髓-肝融合細胞の樹立～HVJ-Eを用いて～「第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会」2006.7.13-15 (神奈川・横浜)
- 103) 渡海大隆、江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、黒木保、田島義証、兼松隆之：原発性胆汁性肝硬変に対する生体肝移植の術後経過の検討・第88回 日本消化器病学会九州支部例会、2006.11.17-18.(鹿児島)
- 104) 日高匡章 川下雄丈 江口晋 高槻光寿 渡海大隆 曾山明彦 永吉茂樹 望月聡之 松元成弘 田島義証 兼松隆

- | | |
|---|--|
| <p>之. : 肝移植時に摘出した不全肝内における Hepatic Progenitor Cell の存在
第 106 回日本外科学会 定期学術集会
2006/3/31(東京)</p> <p>105) 濱崎幸司、江口晋、宮崎健介、曾山明彦、日高匡章、渡海大隆、山之内孝彰、高槻 光寿、黒木保、田島義証、<u>兼松隆之</u>、市川 辰樹、中尾一彦、増田淳一、大曲勝久. : B 型肝炎に対する肝移植～当科の方針と成績～長崎肝・胆道・膵外科研究会(2006.10.7)</p> <p>106) 川下雄丈、江口晋、高槻光寿、伊藤雄一郎、渡海大隆、日高匡章、望月聡之、田島善証、Chowdhury Jayanta Roy、<u>兼松隆之</u>. : 遺伝子治療と肝細胞移植による Near-Total Liver Replacement(会議録) 消化器外科 2006</p> <p>107) 望月聡之、川下雄丈、伊藤雄一郎、渡海大隆、江口晋、高槻光寿、<u>兼松隆之</u>. : 皮膚幹細胞を応用した新しい肝再生療法の提唱. 第 106 回日本外科学会定期学術集会. 2006/3/30(東京)</p> <p>108) 望月聡之、川下雄丈、伊藤雄一郎、渡海大隆、日高匡章、曾山明彦、永吉茂樹、高槻光寿、江口晋、<u>兼松隆之</u>. : CCl4 誘導性肝障害・肝切除モデルに対する肝細胞移植の治療効果の検討 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会 2006/7/13</p> | <p>なし</p> <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3. その他
なし</p> |
|---|--|

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

C 型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

分担研究者 北島政樹 慶應義塾大学医学部外科 教授

研究要旨:ステロイドを使用した従来の免疫抑制療法により4例全例に移植後6ヶ月以内の組織学的肝炎再発を認め、うち2例にfibrosing cholestatic hepatitis様の病理像、臨床経過を認めたため、術中のみステロイドを使用し、IL-2R 抗体(Basiliximab)を併用する新たな免疫抑制療法にその後変更した。新プロトコールは拒絶の頻度も低く、重篤な副作用も認めず、6ヶ月の累積再発率は55%と有意に低下しており、C 型肝炎に対する生体肝移植後の免疫抑制療法として有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

C 型肝炎に対する生体肝移植後に、術中のみステロイドを使用し、Basiliximab を併用する免疫抑制療法の有用性と安全性を検討し、C 型肝炎に対する至適な免疫抑制療法を確立する。

B. 研究方法

2002 年 1 月より 4 例の C 型肝炎に対する生体肝移植をステロイドとカルシニューリン阻害剤の 2 剤併用の免疫抑制療法により施行した。

その結果を鑑みて、2004 年 8 月より ABO 不適合症例を除く C 型肝炎生体肝移植患者 9 例に対し、Basiliximab + カルシニューリン阻害薬 + MMF もしくはミゾリビンの 3 剤併用免疫抑制療法を施行した。ステロイドは術中門脈再灌流時に投与 (10mg/kg) するのみで、術後は全く使用しなかった。ステロイドパルス治療は極力回避するよう努めた。

再発 C 型肝炎に対しては、肝機能異常が出現し、組織学的に活動性肝炎が認められた場合に治療 (インターフェロン ± リバビリン) を考慮し、preemptive therapy は施行しなかった。

また、術前の血小板が 5 万/mm³ 以下の場合、脾摘を積極的に施行した。

(倫理面への配慮)

新たな免疫抑制療法のプロトコールは術前に肝移植適応検討委員会に報告し、患者に文書で説明し同意を得た。

協力が得られた患者に関しては厚生科研「C 型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究」班に登録した。この臨床研究参加に関しては当医学部の倫理委員会に申請中である。

C. 研究結果

従来のカルシニューリン阻害剤 + ステロイドの 2 剤併用免疫抑制療法を施行した 4

例では、急性拒絶反応などの理由で3例に移植後ステロイドパルス治療を施行した。4例全例に6ヶ月以内に組織学的な肝炎再発を認め、うち2例で急激な黄疸の増悪と組織学的な線維化を伴う fibrosing cholestatic hepatitis (FCH)様の病態を経験し、1例を160PODで失った。

Basiliximab を併用し、術中のみステロイドを使用する新プロトコルでは、軽度の急性拒絶反応を1例に認めたのみで感染を含めて重篤な合併症を認めなかった。拒絶に関してはミゾリビンから MMF へのコンバートにより対処可能であり、ステロイドパルス治療は9例全例で施行しなかった。新プロトコルでの6ヶ月の累積再発率は56%であり、統計学的に有意ではないものの従来の免疫抑制療法に比して改善傾向が認められた($p=0.08$)。

再発に寄与する因子を検討した単変量解析ではステロイドパルスを含むステロイド増量治療の有無が有意に再発に寄与していた。

D. 考察

Basiliximab を併用した術中のみステロイドを投与する新プロトコルは安全に施行可能であり、C型肝炎再発に対して有用である可能性が示唆された。新プロトコルではステロイドパルス治療を回避することが可能で、FCH のような重篤な肝炎再発を防げる可能性も示唆された。

E. 結論

Basiliximab を併用した術中のみステロイドを投与する免疫抑制療法はC型肝炎に対す

る生体肝移植後の有用な免疫抑制療法になりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すること無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊藤康博ほか:C型肝炎肝硬変・肝がんに対する生体肝移植後に fibrosing cholestatic hepatitis を発症した1例。今日の移植 17: 831-832, 2004
- 2) 島津元秀ほか:成人生体肝移植における胆道再建と合併症対策。臨床外科 60: 1375-1378, 2005
- 3) 斉藤英胤ほか:移植後C型肝炎制御の困難性。今日の移植 18: 764-766, 2005
- 4) 島津元秀ほか:成人生体肝移植におけるネオオーラル投与の実際。今日の移植 18: 773-774, 2005
- 5) 島津元秀:ABO 血液型不適合肝移植の新戦略—現在・過去・未来—高橋公太、田中紘一編:ABO 血液型不適合移植の新戦略 2005。130-138、日本医学館、東京、2005
- 6) 島津元秀:生体肝移植、b.術後管理。戸田剛太郎ほか編:消化器疾患最新の治療 2005-2006。48-51、南江堂、東京、2005
- 7) 田辺 稔ほか:ABO 血液型不適合生体肝移植の現況。Surgery Frontier 13: 157-163, 2006

2. 学会発表