

Meeting of American Association of
Study of Liver Diseases, Boston, Nov.,
2004.

- 3) Sugawara K, Inao M, Matsui A, et al.
Hepatitis Activity may be Regulated in
Patients with Chronic Hepatitis C
through Osteopontin Expression in
Hepatocytes Determined by SNPs in the
Promoter Region of the Gene. 56th
Annual Meeting of American
Association for Study of Liver Diseases,
San Francisco, Nov., 2005.

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
出願番号:P2003332067
2003年9月24日
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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 前原喜彦 九州大学大学院消化器・総合外科 教授

研究要旨: C 型肝炎硬変に対して生体肝移植を施行した 20 例でステロイドフリー免疫抑制を行なった。ステロイドフリーにより、術後早期の HCV-RNA 量は低い傾向にあった。ステロイドフリー免疫抑制は、インターフェロンの早期導入等と組み合わせることにより、C 型肝炎ウイルスの排除をより有効に行なうことができる可能性が示唆された。更なる症例の集積と他治療との比較が必要である。

A. 研究目的

C 型肝炎陽性症例の移植後肝炎再発はほぼ必発であり、最も憂慮すべき問題である。ステロイドを用いない免疫抑制療法による生体肝移植後 C 型肝炎再発に関する検討を行う。

B. 研究方法

2006 年 12 月までに九州大学病院にて施行した生体肝移植症例 244 例のうち、C 型肝炎陽性症例 89 例中 20 例にステロイドフリーの免疫抑制療法を行なった。2006 年度は 7 症例がステロイドフリーであった。免疫抑制法と術後 C 型肝炎再発との関係を検討した。

(倫理面への配慮)

免疫抑制は各症例毎に十分な説明後に書面による同意を得て行った。

C. 研究結果

C 型肝炎症例全体の 1 年生存率は 83.7%、5 年生存率は 72.3%と他疾患の移植後生存率と有意差なし。組織学的再発は 1 年で 76.3%が F1 に、10.9%に F3 に至った。ステロイドフリー群 (n=20) はステロイド使用群 (n=68) とグラフト生存率、繊維化進展率で有意差を認めなかったが、移植後 1 ヶ月後の HCV-RNA 量はステロイドフリー群(平均 923 KIU/ml)が使用群(平均 2234 KIU/ml)に比し、有意に低値であった。

D. 考察

ステロイドフリーによる免疫抑制療法は安全に施行しうるが、肝移植後の C 型肝炎再発を有意には抑制しなかった。しかしながら、移植後早期の HCV-RNA 量はステロイドフリーにより抑制されるため、インターフェロンの早期導入あるいは DFPP の導入等によりウイルスの排除を有効に行うことができる可能性が示唆された。

E. 結論

ステロイドフリー免疫抑制療法は C 型肝炎再発の早期治療に有利な傾向があることが示唆された。更なる症例の集積、早期インターフェロン導入とのカップリング治験の可能性に期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimada M., Ijichi H., Yonemura Y., Harada N., Shiotani S., Ninomiya M., Terashi T., Yoshizumi T., Soejima Y., Suehiro T., Maehara Y. The impact of splenectomy or splenic artery ligation on the outcome of a living donor adult liver transplantation using a left lobe graft. *Hepatogastroenterology*. 2004 ; 51 625-9.
- 2) Shimada M., Ijichi H., Yonemura Y., Harada N., Shiotani S., Ninomiya M., Yoshizumi T., Soejima Y. Is graft size a major risk factor in living-donor adult liver transplantation? Suehiro T., Maehara Y. *Transpl Int*. 2004 ; 17 : 310-6.
- 3) Harada N., Shimada S., Yoshizumi T., Suehiro T., Soejima Y., Maehara Y. A simple and accurate formula to estimate left hepatic graft volume in living donor adult liver transplantation. *Transplantation*. 2004 ; 77 (10) : 1571-5.
- 4) 武富紹信、副島雄二、祇園智信、原田昇、播本憲史、内山秀昭、吉住朋晴、前原喜彦. 移植治療の現状. *福岡医学会雑誌*. 2004 ; 95 (10) : 269-273.
- 5) 吉住朋晴、島田光生、副島雄二、内山秀昭、武富紹信、前原喜彦. 肝炎から肝癌まで 肝癌の治療 肝移植. *臨床と研究*. 2004 ; 81 : 1306-1311.
- 6) Shimada M., Yonemura Y., Ijichi H., Harada N., Shiotani S., Ninomiya M., Terashi T., Yoshizumi T., Soejima Y., Maehara Y. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a special reference to a preoperative desgamma-carboxy prothrombin value. *Transplant Proc*. 2005 ; 37 (2) 1177-1179.
- 7) Suehiro T., Shimada M., Kishikawa K., Shimura T., Soejima Y., Yoshizumi T., Hashimoto K., Mochida Y., Hashimoto S., Maehara Y., Kuwano H. Effect of intraportal infusion to improve small for size graft injury in living donor adult liver transplantation. *Transpl Int*. 2005 ; 18 (8) : 923-928.
- 8) Suehiro T., Shimada M., Kishikawa K., Shimura T., Soejima Y., Yoshizumi T., Hashimoto K., Mochida Y., Maehara Y., Kuwano H. Impact of graft hepatic vein inferior vena cava reconstruction with graft venoplasty and inferior vena

- cava cavoplasty in living donor adult liver transplantation using a left lobe graft. *Transplantation*. 2005 ; 80 (7) 964-968.
- 9) Suehiro T., Shimada M., Kishikawa K., Shimura T., Soejima Y., Yoshizumi T., Hashimoto K., Mochida Y., Maehara Y., Kuwano H. In situ dye injection bile leakage test of the graft in living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2005 ; 80 (10) : 1398-1401.
- 10) Suehiro T., Shimada M., Kishikawa K., Shimura T., Soejima Y., Yoshizumi T., Hashimoto K., Mochida Y., Maehara Y., Kuwano H. Influence of HLA compatibility and lymphocyte crossmatching on acute cellular rejection following living donor adult liver transplantation. *Liver Int*. 2005 ; 25 (6) : 1182-1188.
- 11) Yonemura Y., Taketomi A., Soejima Y., Yoshizumi T., Uchiyama H., Gion T., Harada N., Ijichi H., Yoshimitsu K., Maehara Y. Validity of preoperative volumetric analysis of congestion volume in living donor liver transplantation using three-dimensional computed tomography. *Liver Transplantation*. 2005 ; 11 : 1156-1562.
- 12) 副島雄二、武富紹信、吉住朋晴、内山秀昭、原田昇、米村祐輔、伊地知秀樹、島田光生、前原喜彦。ウイルス肝炎と肝移植 施設における現状と対策。今日の移植。2005 ; 18 (2) : 190-198.
- 13) Soejima Y., Taguchi T., Ogita K., Taketomi A., Yoshizumi T., Uchiyama H., Ohno T., Shimada M., Maehara Y. Auxiliary orthotopic living-donor liver transplantation for a child with congenital absence of the portal vein. *Liver Transpl*. 2006 ; 12 : 845-9.
- 14) Soejima Y., Taketomi A., Yoshizumi T., Uchiyama H., Harada N., Ijichi H., Yonemura Y., Shimada M., Maehara Y. Biliary strictures in living donor liver transplantation: incidence, management and technical evolution. *Liver Transpl*. 2006 ; 12 : 979-86.
- 15) Soejima Y., Taketomi A., Yoshizumi T., Uchiyama H., Harada N., Ijichi H., Yonemura Y., Shimada M., Maehara Y. Feasibility of left-lobe living donor liver transplantation between adults: a single center experience of 107 cases. *Am J Transpl*. 2006 ; 6 : 1004-11.
- 16) Soejima Y., Shimada M., Suehiro T., Yoshizumi T., Kishikawa K., Maehara Y. Reconstruction of the middle hepatic vein tributaries using the recipient's recanalized umbilical vein in right-lobe living donor liver transplantation. *Surgery*. 2006 ; 139 : 442-5.
- 17) Uchiyama H., Soejima Y., Taketomi A., Yoshizumi T., Harada N., Ijichi H., Yonemura Y., Maehara Y. Successful

- adult-to-adult living donor liver transplantation in a patient with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl.* 2006 ; 12 : 481-4.
- 18) Nagata S., Okano S., Yonemitsu Y., Nakagawa K., Tomita Y., Yoshikai Y., Shimada M., Maehara Y., Sueishi K. Critical roles of memory T cells and antidonor immunoglobulin in rejection of allogeneic bone marrow cells in sensitized recipient mice. *Transplantation.* 2006 ; 82 (5) : 689-98.
- 19) Ijichi H, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Yonemura Y, Soejima M, Shimada M, Maehara Y. Hyperbaric oxygen induces vascular endothelial growth factor and reduces liver injury in regenerating rat liver after partial hepatectomy. *J Hepatol.* 2006 ; 45 : 28-34.
- 20) 吉住朋晴、武富紹信、副島雄二、内山秀昭、池上徹、原田昇、萱島寛人、山下洋市、居村暁、森根裕二、島田光生、前原喜彦。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。2006 ; 41 : 427-33.
2. 学会発表
- 1) 副島雄二、島田光生、調憲、田中真二、末廣剛敏、武富紹信、吉住朋晴、前原喜彦。進行肝細胞癌に対する根治的治療法としての生体肝移植, 第 104 回日本外科学会, 2004.4.7(大阪)
- 2) 副島雄二、島田光生、調憲、田中真二、末廣剛敏、武富紹信、吉住朋晴、前原喜彦。進行肝細胞癌に対する根治的治療法としての生体肝移植, 第 104 回日本外科学会, 2004.4.7(大阪)
- 3) 吉住朋晴、島田光生、副島雄二、内山秀昭、伊地知秀樹、米村祐輔、原田昇、武富紹信、前原喜彦。(ウイルス性肝炎)C 型肝炎に対する生体肝移植, 第 22 回日本肝移植研究会,2004.7.1(東京)
- 4) 島田光生、副島雄二、吉住朋晴、前原喜彦。肝細胞癌に対する成人生体肝移植, 第 59 回日本消化器外科学会, 2004.7.21(鹿児島)
- 5) 内山秀昭、副島雄二、吉住朋晴、伊地知秀樹、米村祐輔、原田昇、武富紹信、前原喜彦。C型肝炎肝移植症例における再発予防としてのステロイド短期減量プロトコールの検討, 第 40 回日本移植学会, 2004.9.16(岡山)
- 6) 副島雄二、武富紹信、吉住朋晴、内山秀昭、原田昇、伊地知秀樹、米村祐輔、島田光生、前原喜彦。生体肝移植におけるC型肝炎再発に対する戦略, 第 40 回日本移植学会, 2004.9.16(岡山)
- 7) 原田昇、武富紹信、副島雄二、吉住朋晴、岡野慎士、内山秀昭、祇園智信、塩谷聡子、伊地知秀樹、米村祐輔、島田光生、前原喜彦。生体肝移植術後C型肝炎再発に対する抗ウイルス療法の成績, 福岡ウイルス研究会, 2004.10.16(福岡)

- 8) 吉住朋晴、島田光生、前原喜彦：肝移植後ウイルス肝炎対策 ウイルス性肝炎及び肝硬変に対する生体肝移植, 第12回日本消化器関連学会週間(DDW-Japan 2004), 2004.10.21(福岡)
- 9) 吉住朋晴、武富紹信、副島雄二、内山秀昭、祇園智信、原田昇、播本憲史、前原喜彦：生体肝移植後の肝癌再発に関する研究, 第41回日本肝癌研究会, 2005.6.2(千葉)
- 10) 吉住朋晴、武富紹信、副島雄二、内山秀昭、祇園智信、原田昇、播本憲史、前原喜彦：成人に対する生体肝移植時のグラフト選択に関する研究, 第60回日本消化器外科学会定期学術総会, 2005.7.20(東京)
- 11) 吉住朋晴、武富紹信、前原喜彦：肝移植後短期生存の確保と原疾患再発予防に関する研究, 第13回日本消化器関連学会週間(DDW-Japan 2005), 2005.10.5(神戸)
- 12) 吉住朋晴、武富紹信、内山秀昭、原田昇、山下洋市、辻田英司、播本憲史、伊地知秀樹、米村祐輔、北川大、萱島寛人、前原喜彦：C型肝炎陽性肝硬変に対する肝移植と移植後再発に対する治療戦略, 第86回日本消化器病学会九州支部例会, 2005.11.18(熊本)
- 13) 原田昇、武富紹信、吉住朋晴、内山秀昭、山下洋市、辻田英司、播本憲史、伊地知秀樹、米村祐輔、北川大、前原喜彦：C型肝炎陽性肝硬変に対する生体肝移植と術後低容量長期インターフェロ
- ン投与によるウイルスの制御, 第106回日本外科学会, 2006.3.29(東京)
- 14) 吉住朋晴、武富紹信、内山秀昭、川中博文、山下洋市、原田昇、播本憲史、辻田英司、萱島寛人、伊地知秀樹、米村祐輔、前原喜彦：生体肝移植における脾臓摘出の有用性, 第42回日本肝臓学会総会, 2006.5.25(京都)
- 15) 吉住朋晴、島田光生、前原喜彦：C型肝炎陽性肝移植症例に対する免疫抑制法, 第24回日本肝移植研究会, 2006.6.22(松本)
- 16) 吉住朋晴、武富紹信、中牟田誠、副島雄二、内山秀昭、吉本剛、国府島庸之、原田昇、池上徹、山下洋市、島田光生、前原喜彦：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, 第24回日本肝移植研究会, 2006.6.22(松本)
- 17) 永山稔、武富紹信、副島雄二、吉住朋晴、内山秀昭、池上徹、山下洋市、原田昇、平田公一、前原喜彦：C型肝硬変に対するステロイドフリー免疫抑制療法による成人間生体肝移植の成績, 第61回日本消化器外科学会総会, 2006.7.13(横浜)
- 18) 吉住朋晴、武富紹信、副島雄二、内山秀昭、山下洋市、原田昇、辻田英司、播本憲史、島田光生、前原喜彦：成人間生体肝移植の治療成績：現状と今後の課題, 第61回日本消化器外科学会総会, 2006.7.13(横浜)

- 19) 池上徹、武富紹信、副島雄二、吉住朋晴、山下洋市、原田昇、伊藤心二、北川大、黒田陽介、萱島寛人、實藤健作、井口友宏、前原喜彦.: C 型肝炎に対する肝移植治療成績向上のための戦略, 第 68 回日本臨床外科学会総会, 2006.11.9(広島)
- 20) 池上徹、武富紹信、副島雄二、山下洋市、原田昇、目黒 誠、伊藤心二、北川大、黒田陽介、萱島寛人、實藤健作、井口友宏、前原喜彦.: 生体肝移植後 C 型肝炎再発の対策と今後の展開, 第 68 回日本臨床外科学会, 2006.11.9(広島)

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)
分担研究報告書

生体部分肝移植後の C 型肝炎に対する治療に関する研究

分担研究者 幕内雅敏 東京大学人工臓器移植外科 教授
共同研究者 菅原寧彦 東京大学人工臓器移植外科 助教授

研究要旨: 東京大学では、C 型肝炎陽性患者の生体部分肝移植後、予防的インターフェロン+リバビリン投与を施行している。1998 年 6 月-2006 年 12 月に生体部分肝移植を施行した患者のうち C 型肝炎陽性の 97 例の治療成績を評価した。年齢は 23-66 歳(中央値 55 歳)、男性 69 人女性 28 人。術前の MELD スコアは中央値で 14、肝細胞癌合併症例が 52 例(54%)、HBV との混合感染が 2 例、HIV との混合感染が 6 例、genotype 1b が 77 例(79%)であった。免疫抑制は、ステロイド早期離脱をしない、通常のタクロリムス+ステロイドで行なった。術後平均 27 病日で治療開始した。副作用による中止は 20 例であった。2007 年 2 月現在、RNA 陰性を得られているのは 19 例、sustained viral response (SVR) 症例は 18 例(31%)である。胆汁鬱滞性肝炎によると考えられる死亡症例は 5 例であった。予防的抗ウイルス療法が C 型肝炎の肝移植後の予後を改善するか否かを明らかにするにはさらに症例の蓄積を待つ必要がある。

A. 研究目的

肝移植後の C 型肝炎再燃は 10%の割合で胆汁鬱滞性肝炎を引き起こし、グラフトロスにつながる。また、これに対する再移植の成績も不良とされている。現在、C 型肝炎ウイルスに対する治療はインターフェロン+リバビリンが代表的なものであり、東京大学においては、C 型肝炎陽性の肝移植患者全例を対象として、術後、予防的抗ウイルス療法を施行している。その効果と安全性ついて検討した。

B. 研究方法

東京大学で 1998 年 6 月-2006 年 12 月に生体部分肝移植を施行した患者のうち C 型

肝炎陽性の 97 例の治療成績を評価した。

97 例の性別は男性:女性が 69:28 と男性優位であった。年齢は 23-66 歳(中央値 55 歳)であり、術前 MELD スコアは 6-48(中央値 14)、肝細胞癌合併症例が 52 例(54%)、B 型肝炎の合併感染が 2 例、HIV 合併感染が 6 例、C 型肝炎ウイルスの genotype は、1b が 77 例(79%)であった。インターフェロン FN 開始後の血球減少を抑制する目的で、2003 年 12 月以降は、C 型肝炎陽性症例全例で、移植手術中に脾摘を施行した。

術後の免疫抑制は、HCV 陰性症例と全く同様のプロトコールで、タクロリムス+ステロイドの 2 剤を基本とし、後者は、3.0 mg/kg から、半年間で 0.05 mg/kg まで減量し、以後こ

の量で継続した。早期離脱は行なっていない。急性拒絶反応の治療は、

- ①ステロイドリサイクル療法、
 - ②Mycophenolate mophetil 追加、
 - ③OKT3
- の順に追加免疫抑制を行った。

インターフェロン+リバビリン療法は、全身状態の改善、血算の改善(白血球 $>4000\text{ mm}^3$, ヘモグロビン $>8\text{ g/dl}$, 血小板 $>5\text{ 万/mm}^3$)をもって、開始基準とした。投与期間は、HCV-RNA 陰性化後1年間を目標とし、1年間の陰性を得た後、投与終了し、半年間陰性維持をもって、sustained viral response と定義した。陰性化の得られない場合は、副作用の発現が見られない限り、投与を継続した。

投与方法は、インターフェロン $\alpha 2b$ を100万単位 \rightarrow 200万単位 \rightarrow 300万単位と隔日に増量していき、リバビリンは400mgで開始した。インターフェロン $\alpha 2b$ 3M単位 $\times 3/\text{week}$ +リバビリン400mgを初期投与量とし、副作用の発現を見ながら、最大用量インターフェロン $\alpha 2b$ 600万単位 $\times 3/\text{week}$ +リバビリン800mgまで増量、もしくは、ペグインターフェロン1.0-1.5 $\mu\text{g/kg}\times 1/\text{week}$ +リバビリン400-800mg/dayへの変更を行い、維持した。

レシピエント、ドナー、及び家族には、通常のC型肝炎ウイルス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

副作用に加え、C型肝炎の再燃にてグラフト不全に陥る危険が10%程度あり、C型肝炎陰性症例と比べると、術死・グラフトロスの危険が高いことも説明、同意を得た上で、生体肝移植を施行し、予防的インターフェロン+リバビリン療法を施行した。

C. 研究結果

予防投与開始は、中央値で27病日であった。術後経過観察期間は2-105ヶ月(中央値29ヶ月)であった。20例で、副作用による治療中止がなされた。その内訳は、腎障害8例、Depression 4例、血栓性微小血管障害3例、肝癌再発死亡3例、Virus associated hemophagocytotic syndrome 2例、であった。RNAの陰性化が得られたのは、genotype1b 77例中13例、うち12例がsustained viral responseであった。

特殊な症例として、C型肝炎ウイルスRNA陰性化が早期に得られたにも関わらず、肝硬変を発症した症例が1例見られた。65歳男性、genotype 1b、46病日より予防投与開始、3ヶ月でRNAが陰性化し、ペグインターフェロン1.4 $\mu\text{g/kg/week}$ +リバビリン400mg/dayにて陰性維持されていた。11ヶ月経過したところで、腹水貯留と認められるようになり、総ビリルビン値が上昇、肝生検を施行したところ、A2F4の所見であった。

D. 考察

C型肝炎陽性患者に対する肝移植後の肝炎再燃対策としての、予防的インターフェ

ロン+リバビリン療法は、過去にまとまった報告も少なく、さらに肯定的な報告は当科からの報告を含め、2 報告ほどしか認めていない。本研究でも、約 1/4 の症例で、副作用による中止を余儀なくされ、全体として、胆汁鬱滞性肝炎にて死亡した症例は 6 例であった。移植時の同時脾摘を行なうことで、血球減少からの回復が早期に得られ、術後 1 ヶ月前後で、投与可能になる、また、治療開始後、血球減少を理由とした治療中止を最小限に抑えることができた。本研究での血小板減少により中止した症例は、同時脾摘を行っていなかった。術後免疫抑制としてのステロイドは、通常通り使用することで、急性拒絶反応の頻度は 21%と、低く抑えられ、また、インターフェロン開始が拒絶反応の危険因子にもならないことがわかった。

また、特に genotype1b 症例では、1 年以上の長期投与にて始めて RNA 陰性化が得られるものも多く見られ、さらに、これらの症例の中に FCH を発症したものはなかったこと、また、viral response が得られた症例の予後は有意に良好であったことから、たとえ早期に viral response が得られなくとも、長期に投与を続けることが肝炎再燃対策として有効である可能性が示唆された。もともと、白血球数 2000-3000 /mm³、ヘモグロビン 8-10 g/dl 程度の血球減少に対しては、インターフェロン、リバビリンの減量や、G-CSF 投与などで対応しており、こうした対応をしながらも、長期投与を続けることが安全かつ、有効か、さらに症例を重ねて検討する必要がある。

E. 結論

C 型肝炎ウイルス陽性患者に対する予防的抗ウイルス療法は、安全で、肝炎再燃の抑制に有効な治療といえる。副作用による中止を如何に抑えるか、陰性化が得られない症例に長期投与を続けるべきか、は今後さらに検討する必要がある。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kishi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tamura S, Kokudo N, Makuuchi M.: Splenectomy and preemptive interferon therapy for hepatitis C patients after living- donor liver transplantation. Clin Transplant 19: 769-72, 2005
- 2) Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for patients with hepatitis C virus Tokyo experience. Clin Gastroenterol Hepatol. 3(10 Suppl 2): S122-4, 2005
- 3) Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Akamatsu N, Togashi J, Makuuchi M. Is blood eosinophilia an effective predictor of acute rejection in living donor liver transplantation? Transpl Int18(10): 1147-5, 2005
- 4) Sugawara Y, Makuuchi M. Should living donor liver transplantation be offered to

patients with hepatitis C virus cirrhosis? J
Hepatol 42(4): 472-5, 2005

- 5) Sugawara Y, Makuuchi M.: Living donor liver transplantation to patients with hepatitis C virus cirrhosis. World J Gastroenterol 12(28):4461-4465, 2006
- 6) Sugawara Y, Kaneko J, Makuuchi M.: Cyclosporin a for treatment of hepatitis C virus after liver transplantation. Transplantation 82(4):579-580, 2006

2. 学会発表

- 1) 菅原寧彦、田村純人、金子順一、赤松延久、佐野圭二、今村宏、國土典宏、幕内雅敏. :移植後のC型肝炎に対する予防療法. 第41回日本移植学会 2005年10月28日-30日(新潟県・新潟市)
- 2) 菅原寧彦、幕内雅敏. :肝移植後に再発するC型肝炎の予防と治療. 第24回日本肝移植研究会 長野県松本市 2006年6月22日-23日(長野県・松本市)

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

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 宮川眞一 信州大学移植外科 教授

中澤勇一 信州大学移植外科 講師

研究要旨:平成 16 年度:2003 年 10 月の日本肝臓学会、Single topic conference(大津)に際し、我々は C 型肝炎に対する生体肝移植の術後成績について全国調査を行った。今年度その調査結果を解析検討した。本邦の 36 施設にて、1998 年 4 月から 2003 年 3 月までに生体肝移植が施行された C 型肝炎症例 200 例について、移植後の患者死亡に関わる因子と移植後 4 年までの患者・グラフト生存率を検討した。移植後 6 ヶ月、1 年、4 年の患者生存率はそれぞれ 82.8%、78.8%、68.2%であり、グラフト生存率もほぼ同様であった。移植後 4 年までの死亡例 50 例のうち 9 例(18%)の死亡原因は再発 C 型肝炎であった。また、レシピエントの年齢が 55 歳以上、術前血清クレアチニン値が 1.5mg/dl 以上、術前血清総ビリルビン値が 10mg/dl 以上、術前 MELD score の値 25 以上が生体肝移植後の生存率に有意に影響を及ぼす因子であった。C 型肝炎に対する生体肝移植の短期予後には術前状態が密接に関連しているものと考えられた。

平成 17 年度:1990 年 6 月から 2006 年 1 月までに信州大学移植外科にて生体肝移植が施行された 242 例中術前 HCV-RNA 陽性の成人 29 症例における肝移植後の予後ならびに再発 C 型肝炎の組織診断と治療に関する問題点について検討した。29 例のうち 20 例で組織学的に再発 C 型肝炎が診断され、うち 17 例で抗ウイルス療法が導入された。インターフェロンの副作用による同剤の減量・中止例は 9 例であった。インターフェロンによる SVR は 2 例で認められ、それらはいずれもジェノタイプ 2 型の HCV 感染症例であった。29 例中 2 例を移植後早期の合併症、1 例を HCC 再発により失ったが HCV 陽性症例と HCV 陰性症例 209 例の生存率に有意な差は認められなかった。再発 C 型肝炎の予後・経過に対しての拒絶反応・レスキュー療法の影響についての検討では、C 型肝炎症例での拒絶反応に対しては、重症再発への進行の可能性について留意しその治療法を選択する必要があることが示唆された。

平成 18 年度:2006 年 9 月から 2007 年 2 月までに信州大学移植外科にて生体肝移植が施行された術前 HCV-RNA 陽性の成人 7 症例における再発 C 型肝炎の組織診断における HCV 免疫組織染色の有用性について検討した。7 例のうち 6 例で組織学的(HE 染色)に再発 C 型肝炎が診断された。これら症例における肝生検標本を用い HCV の NS3 に対する抗体を用い免疫組織染色を行った。5 例においては、1 回のみの肝生検が施行され、それら肝生検では少数の肝細胞(3-5%)に陽性であった。再発肝炎による肝機能異常は、これら 5 例においては、いずれも改善した。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。HCV に対する肝移植後の肝生検標本に対する 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。

A. 研究目的

平成 16 年度: C 型肝炎に対する肝移植後の予後については、現在まで脳死肝移植を受けた症例において詳細に検討されてきている。それらによると再発 C 型肝炎が長期予後に深刻な影響を与えるとされ、また、C 型肝炎に対する肝移植後の予後に影響する因子は、肝炎ウイルスの増殖、それによる肝炎の進行あるいは線維化の進行に寄与する因子と認識されている。さらに移植時のレシピエントの年齢あるいは移植をうけるレシピエントの術前状態も移植後の成績に関与しているとされている。一方、C 型肝炎に対しての生体肝移植後の成績についての検討は未だ十分でなく、それに関わる因子についても必ずしも明らかにされていない。

平成 17 年度: C 型肝炎に対する肝移植術後において抗ウイルス療法は重要な役割を有している。さらに予後悪化に関わる因子として拒絶反応 + 拒絶反応に対する免疫抑制の強化が報告されている。すなわち抗ウイルス療法の現状と問題点、拒絶反応の治療と再発 C 型肝炎の重症度の検討は C 型肝炎に対する肝移植の予後の改善に重要な知見を与えてくれるものと考えられる。

平成 18 年度: 再発 C 型肝炎の典型的な組織所見として、門脈域のリンパ球浸潤、肝細胞の Apoptosis、小葉内(類洞内)リンパ球浸潤などが挙げられている。組織診断は、再発肝炎に対する抗ウイルス療法の導入決定のために必須であるが、その組織所見が拒絶反応と Overlap しており、時にその鑑

別が困難な場合が存在する。また、近年肝移植後の組織所見がその後の肝硬変への進行などの再発肝炎の転帰を予測する可能性についても報告されている。非移植患者での組織検査における HCV 免疫組織染色の有用性については未だ明らかとされていない、しかし、肝移植後の患者においては HCV 免疫組織染色は、拒絶反応と再発 C 型肝炎の鑑別ならびに、様々な条件下の移植肝における HCV の動態の観察を可能にするものと考えられる。

B. 研究方法

平成 16 年度: 本邦の 36 施設にて生体肝移植が上記期間内に施行された 200 例について、患者・グラフト生存率ならびに移植後 4 年までの患者死亡に影響を及ぼす因子について解析した。今回の検討のもととなる調査においては、患者氏名が明らかにならないように配慮した。

平成 17 年度: 1990 年 6 月から 2006 年 1 月までに信州大学移植外科にて生体肝移植が施行された 242 例中、術前に HCV-RNA 陽性の成人 29 症例における肝移植後の予後ならびに再発 C 型肝炎の組織診断と治療(抗ウイルス療法)、ならびにそれら症例における拒絶反応の診断・治療に関する問題点について retrospective に検討した。

平成 18 年度: 2006 年 9 月から 2007 年 2 月までに信州大学移植外科にて生体肝移植が施行された術前 HCV-RNA 陽性の成人 7 症例における再発 C 型肝炎の組織診断に

における HCV 免疫組織染色の有用性について検討した。7 例のうち 6 例で組織学的 (HE 染色) に再発 C 型肝炎が診断された。これらの肝生検標本で HCV の NS3 に対する抗体を用い免疫組織染色を行った。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

平成 16 年度: 200 例の生体肝移植後 6 ヶ月、1 年、2 年、4 年の患者生存率はそれぞれ 82.8%、78.8%、71.8%、68.2% であり、グラフト生存率もほぼ同様で、それぞれ 82.8%、78.2%、71.9%、68.3% であった。また、移植時のレシピエント年齢が 55 歳以上、術前血清 Cr 値が 1.5mg/dl 以上、術前血清 T.Bil 値が 10mg/dl 以上、術前の MELD score が 25 以上の 4 因子が移植後の予後不良因子であることが明らかとなった。しかし、性別、術前の HCC の合併、プロトロンビン値 (PT-INR)、術前 Child-Pugh 分類、基礎免疫抑制剤 (シクロスポリン/タクロリムス)、術後の拒絶反応の有無、と small-for-size graft の有無などの因子と患者予後との関連は認められなかった。

平成 17 年度: 29 例のうち 20 例で組織学的に再発 C 型肝炎が診断され、うち 17 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。インターフェロンの副作用による同剤の減量・中止例は 9 例であり、再開例を含め現在 11 例で抗ウイルス療法が施行されている。SVR 症例は 2 例で、それらはいずれもジェノタイプ 2 型の HCV 感染症例であっ

た。29 例中 2 例を移植後早期の合併症 (肝不全と感染症)、1 例を HCC 再発により失ったが HCV 陽性症例と HCV 陰性症例 209 例の生存率に有意差は認められなかった。拒絶反応に対してステロイドパルス療法を用いた強力なレスキュー療法が施行された 3 例中 2 例では、再発 C 型肝炎は改善が認められたものの難治であり肝機能異常が長期にわたった。また 1 例は Fibrosing cholestatic hepatitis へ進行し肝不全にて死亡した。

平成 18 年度: 5 例においては、1 回のみの肝生検が施行され、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

本研究においては C 型肝炎再発の組織

所見について未検討のため、C型肝炎再発に及ぼす生体肝移植の影響の正確な評価は困難であった。

C型肝炎に対する生体肝移植後4年以内の死亡に、移植時の年齢、ビリルビン高値、クレアチニン高値、MELD score 高値などの術前因子が関連していることが検証された。生体肝移植では部分肝が移植されるため、肝移植直後一時的な肝予備能の低下が必然的に起こるものと考えられる。術前状態が不良な場合、移植後にこの肝予備能低下状態が相乗的に作用し、感染症などの合併症が致命的となる可能性が高くなるものと考えられる。

本邦における C 型肝炎に対する生体肝移植後の患者生存率は、最近の欧米からの報告のそれに比しやや低い結果となっている。フォローアップ期間がほぼ同等で再発 C 型肝炎による死亡率もやはりほぼ同じ点を考慮すると、移植の時期の差すなわち術前状態の差が、その違いの大きな要因と考えられた。

当院症例の検討では、移植後5年までの短期予後はHCV症例では良好であることが示された。しかしながら十分な抗ウイルス療法が施行されていない症例も多く、5年以後の予後は重症肝炎あるいは再発 C 型肝炎による肝硬変の合併などにより低下することが予想された。また C 型肝炎症例における拒絶反応では、その組織学的鑑別と、重症肝炎への進行を促進しないレスキュー療法の選択が重要である。

また再発 C 型肝炎の組織診断については

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

C型肝炎に対する生体肝移植の術後4年までの患者死亡に関わる主因子は、レシピエントの年齢(55歳以上)とビリルビン高値、クレアチニン高値、MELD score 高値で示される不良な術前状態である。よって、これらパラメーターはC型肝炎症例の生体肝移植施行時期決定に有用であると考えられた。生体肝移植後の再発C型肝炎の生命予後への影響の評価には、プロトコール肝生検に基づいた長期の経過観察が必要であると考えられた。

また、ジェノタイプ2以外のC型肝炎ウイルスに有効かつ副作用が少ない抗ウイルス療法の確立が必要である。さらにC型肝炎症例の移植後の拒絶反応に対しては、重症再発への進行の可能性について留意しその治療法を選択する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中沢勇一、佐近雅宏、三原基弘、三田篤義、浦田浩一、池上俊彦、寺田克、橋倉泰彦、宮川眞一、中山淳. 生体肝移植後の再発 C 型肝炎の臨床病理学

- 的検討. 今日の移植 17 巻 6 号
825-828. 2004
- 2) 橋倉泰彦, 池上俊彦, 中澤勇一, 浦田浩一, 三原基弘, 三田篤義, 大野康成, 宮川眞一. :疾患別の術後管理、長期対策 2. C 型肝炎. 外科 66(9): 1045-1049. 2004
 - 3) 中澤勇一, 宮川眞一, 清澤研道, 田中紘一. :肝移植後のウイルス肝炎対策: 全国調査より本邦におけるC型肝炎・肝硬変に対する生体肝移植の術後成績. 今日の移植 18 巻 2 号. 170-175. 2005
 - 4) Ishizone S, Yamauchi K, Kawa S, Suzuki T, Shimizu F, Harada O, Sugiyama A, Miyagawa S, Fukuda M, Nakayama J. Clinical utility of quantitative RT-PCR targeted to alpha1, 4-N-acetylglucosaminyltransferase mRNA for detection of pancreatic cancer. Cancer Sci. 2006 Feb;97(2):119-26.
 - 5) Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, Hashikura Y, Miyagawa S, Ando Y; Japanese Liver Transplantation Society. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations. Intern Med. 2005 Nov;44(11):1151-6.
 - 6) Mita A, Hashikura Y, Tagawa Y, Nakayama J, Kawakubo M, Miyagawa S. Expression of Fas ligand by hepatic macrophages in patients with fulminant hepatic failure. Am J Gastroenterol. 2005 Nov;100(11):2551-9.
 - 7) Miwa S, Soeda J, Miyagawa S. Interrelationship of platelet-derived endothelial cell growth factor, liver acrophages, and tumor microvessel density in patients with cholangiocellular carcinoma. Hepatogastroenterology. 2005 Sep-Oct;52(65):1398-402.
 - 8) Ogawa S, Tagawa Y, Kamiyoshi A, Suzuki A, Nakayama J, Hashikura Y, Miyagawa S. Crucial roles of mesodermal cell lineages in a murine embryonic stem cell-derived in vitro liver organogenesis system. Stem Cells. 2005 Aug;23(7):903-13.
 - 9) Suzuki F, Hashikura Y, Ise H, Ishida A, Nakayama J, Takahashi M, Miyagawa S, Ikeda U. MCI-186 (edaravone), a free radical scavenger, attenuates hepatic warm ischemia-reperfusion injury in rats. Transpl Int. 2005 Jul;18(7):844-53.
 - 10) Hashikura Y, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Mihara M, Mita A, Sakon M, Miyagawa S, Ikeda S. Domino liver transplantation in living donors. Transplant Proc. 2005 Mar;37(2):1076-8.
 - 11) Saito H, Yamaoka Y, Ishizone S, Maruta F, Sugiyama A, Graham DY, Yamauchi K, Ota H, Miyagawa S. Roles of virD4 and cagG genes in the cag pathogenicity island of Helicobacter pylori using a

- Mongolian gerbil model. Gut. 2005 May;54(5):584-90.
- 12) 橋倉泰彦, 池上俊彦, 中澤勇一, 宮川眞一. 【臓器移植に伴う腎障害】肝移植の現状と合併症. 腎と透析 2005.12;59(6):983-986
 - 13) 池上俊彦, 橋倉泰彦, 宮川眞一. 信州大学における肝移植後シクロスポリンの使用経験. 今日の移植 2005.11;18(6):775-777
 - 14) 中澤勇一, 宮川眞一. 【これだけは知っておきたい検査のポイント】血液生化学検査/血中薬物濃度 免疫抑制薬. Medicina 2005.11;42(12):305-307
 - 15) 橋倉泰彦, 池上俊彦, 中澤勇一, 小林聡, 三田篤義, 宮川眞一. 【生体肝移植をめぐる諸問題】生体肝移植ドナーをめぐる諸問題 生体肝移植ドナーの長期経過. 臨床消化器内科 2005.10;20(12):1697-1702
 - 16) 橋倉泰彦, 中澤勇一, 小林聡, 浦田浩一, 三田篤義, 池上俊彦, 宮川眞一. 【生体肝移植 最新の話】生体肝移植におけるドナー評価. 臨床外科 2005.11;60(12):1353-1358
 - 17) 池上俊彦, 宮川眞一. 医科(治療) 脳死肝臓移植手術. からだの科学 増刊(高度先進医療) 85-90. 2005.07
 - 18) 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
 - 19) 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;
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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
- 29) 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
- ## 2. 学会発表
- 1) Nakazawa Y.: Living-donor liver transplantation for HCV in Japan: a national survey. 2nd Prograf summit symposium 6th April 2004, (Miyazaki,Japan)
- 2) 橋倉泰彦、池上俊彦、中澤勇一、浦田浩一、三田篤義、三原基弘、宮川眞一.: ウイルス性肝硬変症例に対する生体肝移植. 第34回日本消化器病学会甲信越支部例会 2004.6.5 (山梨・甲府)
- 3) 池上俊彦、橋倉泰彦、宮川眞一.: 肝移植後ウイルス肝炎の予防ならびに治療に関する検討 DDW-Japan 2004 2004.10.5 (福岡)
- 4) 中澤勇一、橋倉泰彦、池上俊彦、寺田克、三原基弘、浦田浩一、宮川眞一.: C型肝炎に対する生体肝移植後に難治性拒絶反応を合併し肝不全へ進行した症例. 第22回日本肝移植研究会 移植病理検討会 2004.6.10(東京)
- 5) 池上俊彦、大野康成、三田篤義、三原基弘、浦田浩一、中澤勇一、橋倉泰彦、寺田克、宮川眞一.: 当科における肝細

- 胞癌(HCC)に対する肝移植の検討. 第 105 回日本外科学会定期学術集会 5 月 11 日(愛知・名古屋)
- 6) 窪田晃治, 三原基弘, 山本浩二, 宮川眞一. :肝細胞癌細胞株におけるp53の転写非依存性アポトーシス誘導 ミトコンドリアを標的にしたp53蛋白の細胞内導入. 第 105 回日本外科学会定期学術集会 5 月 11 日(愛知・名古屋)
- 7) 小川真一郎, 田川陽一, 神吉昭子, 本山博章, 中山淳, 橋倉泰彦, 宮川眞一. :血管新生を応用したES細胞由来肝細胞の分化誘導と再生医療における可能性. 第 105 回日本外科学会定期学術集会 5 月 11 日(愛知・名古屋)
- 8) 三原基弘, 池上俊彦, 中澤勇一, 浦田浩一, 三田篤義, 大野康成, 左近雅宏, 橋倉泰彦, 寺田克, 宮川眞一. :当施設における代謝性疾患に対する肝移植の成績. 第 105 回日本外科学会定期学術集会 5 月 11 日(愛知・名古屋)
- 9) 大野康成, 池上俊彦, 中澤勇一, 浦田浩一, 三原基弘, 三田篤義, 橋倉泰彦, 寺田克, 宮川眞一. :当科における小児肝移植の長期成績. 第 105 回日本外科学会定期学術集会 5 月 11 日 名古屋
- 10) 小林聡, 宮川眞一, 三輪史郎, 野村和彦, 赤羽康彦, 中田岳成, 草間啓, 添田純平, 古沢徳彦. 肝細胞癌治療における肝切除の役割 ミラノ基準合致症例での検討. 第 105 回日本外科学会定期学術集会. 5 月 11 日(愛知・名古屋)
- 11) 橋倉泰彦, 池上俊彦, 中澤勇一, 浦田浩一, 三原基弘, 三田篤義, 大野康成, 宮川眞一. :左葉を用いた成人生体肝移植における手術手技上の工夫とその成績. 第 105 回日本外科学会定期学術集会 5 月 11 日(愛知・名古屋)
- 12) 池上 俊彦, 宮川眞一. :生体肝移植における肝動血栓症. 第23回日本肝移植研究会 6 月 23 日(北海道・札幌)
- 13) 中澤 勇一, 宮川眞一. :生体肝移植後の再発C 型肝炎の臨床病理学的検討. :第23回日本肝移植研究会 6 月 23日(北海道・札幌)
- 14) 橋倉 泰彦. Pro Con Debate. 血液型不適合移植の是非(移植医の立場から) Con:すべきでない. 第23回日本肝移植研究会 6月24日(北海道・札幌)
- 15) 中澤 勇一. Pro Con Debate. プロトコール肝生検は必要か?(特にC型肝炎)(病理の立場から)Con:プロトコール肝生検は不必要. 第23回日本肝移植研究会 6月24日(北海道・札幌)
- 16) 添田純平, 草間啓, 中田岳成, 三原基弘, 赤羽康彦, 野村和彦, 小林聡, 三輪史郎, 宮川眞一. :術前静脈塞栓を伴った肝細胞癌と診断された肝細胞癌完全自然壊死の1例. 第60回日本消化器外科学会定期学術総会 7月20日(東京)
- 17) 赤羽康彦, 三輪史郎, 小林聡, 野村和彦, 三原基弘, 中田岳成, 草間啓, 添田純平, 北原弘恵, 宮川眞一. :脂肪肝を背景にした肝細胞癌切除症例 2 例の検討. 第 60 回日本消化器外科学会定期学術総会. 7 月 20 日(東京)

- 18) 小林聡, 宮川眞一, 橋倉泰彦, 池上俊彦, 中澤勇一, 浦田浩一, 三輪史郎, 野村和彦, 中田岳成, 赤羽康彦. 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60回日本消化器外科学会定期学術総会. 7月20日(東京)
- 19) 三田篤義, 池上俊彦, 橋倉泰彦, 寺田克, 中澤勇一, 浦田浩一, 小林聡, 大野康成, 増田雄一, 宮川眞一. 肝移植術後の胆管空腸吻合部狭窄に対する治療成績の検討. 第60回日本消化器外科学会定期学術総会 7月20日(東京)
- 20) 池上俊彦, 増田雄一, 大野康成, 三田篤義, 小林聡, 浦田浩一, 中澤勇一, 橋倉泰彦, 宮川眞一. 成人生体肝移植の現状と問題点 左葉グラフトでの成人間生体肝移植の検討. 第60回日本消化器外科学会定期学術総会. 7月20日(東京)
- 21) 浦田浩一, 橋倉泰彦, 宮川眞一. 肝移植後のマネージメント-長期予後改善への課題 肝移植6ヵ月以後のグラフト喪失原因の検討. DDW-Japan 第9回日本肝臓学会大会 10月5日(兵庫・神戸)
- 22) 三田篤義, 橋倉泰彦, 宮川眞一. 劇症肝炎に対する肝移植の適応と成績. DDW-Japan 第9回日本肝臓学会大会 10月5日(兵庫・神戸)
- 23) 鈴木史恭, 橋倉泰彦, 伊勢裕彦, 高橋将文, 池田宇一, 宮川眞一. Edaravoneの肝虚血再灌流障害抑制作用に関する検討. 第41回日本移植学会総会 10月28日(新潟)
- 24) 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、10月11日(北海道・札幌)
- 25) 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、10月11日(北海道・札幌)
- 26) 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, 橋倉泰彦, 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、10月11日(北海道・札幌)
- 27) 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、10月11日(北海道・札幌)
- 28) 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、10月11日(北海道・札幌)