

シャー比の改善もあまり大きくない。食事摂取をみると、術前低かったエネルギー摂取は改善し、蛋白質、脂質も良好となって全身状態の改善が摂取に好影響を及ぼしていることが推測された。

現在、成人症例で継続して同様な調査を継続しているが、多くの末期肝不全患者で同様な経過がみられている。とくに、術後分岐鎖アミノ酸の改善がさほどみられないことは意外なことであった。その原因、病的意義は不明で、今後解明すべき点である。しかし、この一例に代表されるように、移植肝機能が良好に維持される症例ではそれ自体による栄養状態の改善が期待できるため、肝移植での栄養管理の意義は術後早期死亡を避け、安全に手術を行って移植肝が良好に働く環境をできるだけ早期に整えることがまずあげられ、ついで、その後の栄養状態の回復をより促進することが求められる。

## 肝移植対象患者における栄養障害とその移植手術への影響

肝移植における栄養管理の意義を知るためには、肝不全によってどのような栄養障害が惹起されるのかを知っておく必要がある。肝移植適応の大半を占める末期肝不全状態での栄養障害は他の慢性疾病状態と同様 protein-energy malnutrition とよばれ、栄養の摂取、吸収、代謝など多くの要素が複合して障害され、悪循環に陥って体成分の喪失や易感染性をきたし、終末像を迎えるに至る悲惨な状態である<sup>3)</sup>。このような低栄養状態はその程度により肝移植の予後に影響を与える。低栄養からくる易感染性は移植後早期死亡の中心的な原因となる。また、日本のように部分肝移植中心の移植では、肝が移植後、良好な再生を遂げるかどうか周術期・術後の栄養状態によって左右される可能性があり、これが予後にも影響すると考えられる。

術前の栄養管理が末期肝不全でも有効であり、それが移植成績改善につながるという報告は少なくない<sup>4)</sup>。脳死肝移植では手術自体の実施時期が推定できず、術前準備はときに困難であるが、わが国で多い生体肝移植では患者状態が許せば栄養管理に時間をかけることができる。肝硬変患者に対

して頻回摂取、高カロリー、高蛋白質の食事に加えて肝性脳症の発生可能性を念頭においた分岐鎖アミノ酸、食物繊維の含有など、管理された経腸栄養の維持が有効と考えられる<sup>4)</sup>。

さらに、術後早期にも以下のように感染の予防、肝の再生の2点を意識した栄養管理の役割が考えられる。

## 肝移植後の栄養管理の役割

### 1. 移植後感染と栄養管理

肝移植後の早期死亡の直接的引き金は、感染にあることが多い。低栄養、過大侵襲手術、免疫抑制など複合した悪条件のなかで最悪の結果を防ぐために可能なかぎりの管理を行うが、そのなかで栄養管理は大きな意義を有する。とくに、腸管からの bacterial translocation (「サイドメモ」参照)は肝移植後感染の大きな要因であるため、これを阻止しうる管理は非常に有効となる。術後の経腸栄養は術後侵襲によって惹起されるサイトカインによる腸管透過性の亢進と上記の細菌感染の予防に有用で、腸管上皮のバリアー機能維持に重要と考えられている。Mangiante らは、肝切除後患者で経腸栄養を術前後とぎれずに継続した群と術後経



### Bacterial translocationと immunonutrition

腸内に常在する多種多様な細菌は、広い腸管上皮表面を介して明確な境界をもってヒトと共生関係にある。腸管には細菌の数の制御、粘液分泌、上皮透過性の物理的効果、局所および全身の免疫能などによって細菌の付着・透過を防ぎ、また仮に逸脱したものがあれば、これを殺傷する機能が備わっている。しかし、肝疾患などの長期疾病、絶食、手術や外傷などのストレスにより、これらの解剖学的・また機能的防御能が破綻して血管系(門脈系)やリンパ管系(腸間膜リンパ節)へ細菌あるいはそれが産生する毒素が侵入することを bacterial translocation ということばで表す。Immunonutrition は単なるエネルギー基質のみならず、これらの防御能の修復、あるいは維持に有用な物質を混じた栄養の投与であり、経腸ルートでの投与が一般的であるが、たとえば腸管上皮の再生維持に有効なグルタミンを経静脈投与するなどの方法も含まれる。

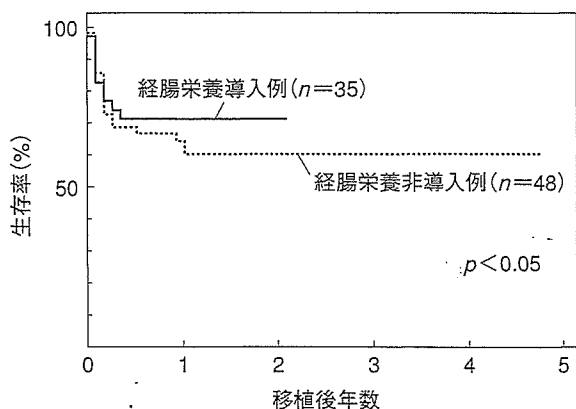


図 6 成人生体肝移植での術後早期経腸栄養導入の移植後生存率に対する効果<sup>6)</sup>

静脈栄養を行った群を比較して、経腸栄養継続群での IL-6 分泌の低下など侵襲反応の減弱効果を確認しており、これが術後の早期蠕動回復や肝網内系の維持に有効であり、結果的に移植の予後を改善したとしている<sup>5)</sup>。国内の肝移植臨床経験でも、笠原らは腸瘻を用いた早期の経腸栄養が成人人間生体肝移植でとくに重篤な状態にある患者でその術後生存率向上に寄与したとしている<sup>6)</sup>(図 6)。

さらに、食物繊維などの prebiotics, あるいは乳酸菌など probiotics の経腸投与が肝移植後患者の感染合併症低下に有用であるとするエビデンスが出てきている。カロリーや栄養素の補充という意義のほかに、このような immunonutrition(「サイドメモ」参照)の概念はとくに感染予防という観点から肝移植周術期管理に重要であり、実際に採用されつつある。ベルリン大学のグループは重篤な腎合併症を有さず、脳障害などの誤嚥を引き起こす

リスクのない成人肝移植患者で、胆管再建法が胆管空腸吻合を用いていない 66 例を 2 群に分け、一方には 4 種の生物活性線維と 4 種の乳酸菌を含んだ経腸栄養、他方には 4 種の線維のみを含んだ経腸栄養を術後 1 時間以内という早期から経腸的に投与し、経口摂取が可能となり次第、経口に変えて 8 日間以上継続した<sup>7)</sup>。その結果、前者のほうで感染予防効果が著明であった(表 1)。彼らの既報では線維も含まない経腸栄養では重篤な感染が多発していたとしており、生物活性線維のみの投与でも有効であるとしている。食物繊維は腸内細菌を減少させ、短鎖脂肪酸の産生が増えて腸管バリアー、局所免疫の安定に寄与する。さらに、詳細は他稿に譲るが、probiotics は病原性細菌の減少に寄与し腸管直接起因感染を減少させる以外にも全身的な感染予防に有効とされており、早期からのこのような免疫栄養の導入がとくに移植領域では非常に有用と考えられる。

ニュージーランドの Plank らは、商業ベースで入手できる経腸栄養剤を用いた、脳死肝移植患者での短期術前を含めた周術期 immunonutrition の効果を報告しており、術後 5 日目までの短期の使用ながら術後 6 カ月までの体蛋白測定において対照群より良好な改善がみられたとしている。特殊な栄養補充を長期継続しなくても得られるこのような効果の理由として、術後早期の感染症抑制がその後の蛋白合成に良好に作用したのではないかと推測されていて興味深い<sup>8)</sup>(表 2)。

表 1 肝移植後、乳酸菌と食物繊維(A群)、食物繊維のみ(B群)をそれぞれ含んだ経腸栄養の術後感染に対する影響<sup>7)</sup>

	A	B
感染を伴った患者*	1/33(3%)	16/33(48%)
尿路感染	1	12
創感染	0	1
肺炎	0	1
胆管炎	0	2
分離細菌		
<i>E. faecalis/faecim</i>	1	11
<i>E. coli</i>	0	3
<i>Enterobacter C.</i>	0	2
<i>P. aeruginosa</i>	0	2
<i>S. aureus</i>	0	1

\*: 有意差あり。

表 2 肝移植前後に短期間の免疫栄養剤を投与された患者(15名)と非投与患者(17名)の臨床データの比較<sup>8)</sup>

	栄養剤投与	通常食摂取	p
ICU 滞在日数(day)	2(1~9)	2(1~21)	0.96
術後入院期間(day)	13(8~31)	14(8~30)	0.55
拒絶発症	9(60%)	13(76%)	0.45
ステロイド抵抗性拒絶発症	2(13%)	4(24%)	0.66
感染性合併症発症例	5(33%)	12(71%)	0.074

データ：平均(範囲)または患者数(%)。

## 2. 肝再生と栄養管理

国内で行われる肝移植はほとんどが生体部分肝移植であり、成人に行われる場合には相対的に小さな肝が移植されることとなる。よって、移植肝の大きさならびにその後の再生の良否は予後に影響を与えるため、部分肝移植での大きな注目点となる。各施設ではレシピエントの体重に対するグラフト肝の大きさの比、あるいは体格から計算される標準肝容積に占めるグラフト体積の割合などをその大きさの指標としており、グラフト体重比で0.8%、標準肝容積比で35%程度が使用グラフトの望ましい大きさと規定している施設が多い。周術期の栄養状態が移植された部分肝の再生にどう影響するかはまだ明確な臨床研究データがなく、移植モデルではない、ラット肝切除モデルを用いたデータが中心となっている。

経静脈投与の栄養素と肝再生の関係では、アミノ酸に関しては分岐鎖アミノ酸の肝再生促進効果、グルタミン補充による小腸での蛋白合成、肝の再生促進効果を示す報告もあって、これらは臨床にも用いられると思われる<sup>9,10)</sup>。糖単独の経静脈投与は肝再生を阻害する可能性が指摘されており、アミノ酸や脂質の併用投与が望ましいとされる。脂質に関しては、ある限度以下の投与は再生に促進的に働くとされる報告が多いが、脂質併用マウスモデルで肝細胞アポトーシス促進に働いたという報告もある<sup>11)</sup>。実際のところ、経静脈栄養が積極的に肝移植後用いられることは多くなく、早期に経腸栄養に移行するのでその意義は大きくはないが、種々の実験的データからは肝再生のため、よりよいことをしてリスクを最大限減らすという意味で、耐糖能が許す以内の糖と分岐鎖アミノ酸、ならびに少量の脂質を含んだ経静脈栄養を行うこ

とは妥当と考えている。

ちなみに、栄養の投与方法としては経静脈栄養と経腸栄養の肝再生に対する効果の比較はすでに10年以上前に盛んに行われ、同様な栄養組成では経腸栄養が勝ることが認められている。肝再生に対して経静脈栄養同様、分岐鎖アミノ酸の有効性が指摘され、また中鎖脂肪酸と長鎖脂肪酸の適度な混合による脂質投与などが肝の再生に有効とされる<sup>12)</sup>。肝移植領域では経腸栄養の有効性を臨床的に検討した報告が最近多くなっているが、その意図は単に肝再生の促進というより、上記の免疫栄養としての利点を意識しての管理が中心である。

## 肝移植後長期栄養管理上の留意点

急性期をすぎた肝移植患者での栄養上の問題点は、骨粗鬆症またはくる病の遷延・悪化、糖尿病の持続・悪化、高脂血症などがある。骨代謝の異常は術前から持続していることが多いが、手術による臥床、ステロイドによる免疫抑制などから術後早期が最悪になることが多い。ステロイドを半年程度で中止する免疫抑制方法が多く、このころから骨代謝の改善がみられることが多い。ただし、年長小児など術前からの低身長が著明な患者では、最終的な追いつきが術後も不能なことがある。定期的な骨塩定量を行って追跡し、症例によっては積極的な骨粗鬆症の治療が必要な場合もあるが、通常は良好な移植肝機能が維持されれば最終的に骨粗鬆症が改善されてくる。ビタミンDの継続的補充が必要有効とするエビデンスはない。

糖尿病も術前から合併しているレシピエントが多いが、肝機能改善と免疫抑制の緩和でしだいに軽快することも多い。インスリンの使用などが必

要な場合は通常の糖尿病管理と変わることはなく、移植としては免疫抑制が緩和できないかたねに考えておくことが必要である。高脂血症はタクロリムス、シクロスポリン、シロリムスなど、頻用される免疫抑制剤の長期使用副作用として重要であるが、日本の短い肝移植の歴史上では大きな問題になっていない。今後、糖尿病や腎障害などとともに、肝移植レシピエント長期経過後の脳や心血管障害が問題となってくるのが予想される。高脂血症に対しては、栄養指導とともに必要ならば治療薬投与も行うこととなる。

## おわりに

栄養指標の低下がみられても“肝移植後は特別”という意識から、NST が関与する対象とならない(なることを主治医が是としない)場合もある。国内でのこの領域での栄養管理はまだ緒についたばかりであるが、予後が厳しく、また費用も多大になりがちな医療であり、それだけにエビデンスに基づいた有効な栄養管理が改善に関与する余地は大きいと思われる。移植医も NST の一員となって

肝移植と栄養の病態をよく理解したうえで、今後さらに積極的な管理を導入したいと考えている。

謝辞：稿を終えるにあたり、栄養調査と検討を行いデータをご提供いただいた熊本県立大学の森下弥生さんをはじめ、学生の皆様に深甚なる謝意を表します。

## 文献

- 1) Selberg, O. et al. : *Hepatology*, **25** : 652-657, 1997.
- 2) 立石多貴子・他 : *臨床病理*, **53** : 825-831, 2005.
- 3) McCullough, A.J. : *Liver Transpl.*, **6**(Suppl. 1) : S85-S96, 2000.
- 4) Plauth, M. et al. : *Clin. Nutr.*, **16** : 43-55, 1997.
- 5) Mangiante, G. et al. : *Chir. Ital.*, **54** : 613-619, 2002.
- 6) Kasahara, M. et al. : *外科と代謝・栄養*, **38** : 1-7, 2004.
- 7) Rayes, N. et al. : *Am. J. Transpl.*, **5** : 125-130, 2005.
- 8) Plank, L. D. et al. : *Clin. Nutr.*, **24** : 288-296, 2005.
- 9) Holecek, M. : *Nutrition*, **15** : 784-788, 1999.
- 10) Ito, A. and Higashiguchi, T. : *Nutrition*, **15** : 23-28, 1998.
- 11) Tazuke, Y. et al. : *Pediatr. Surg. Int.*, **20** : 224-228, 2004.
- 12) OK, E. et al. : *Ann. Nutr. Metab.*, **47** : 221-227, 2003.

\* \* \*

## ＜日本の小児移植医療の現状と課題＞

## 生体肝移植

猪股裕紀洋\*

Yukihiko Inomata

## はじめに

日本で生体肝移植初例が施行されたのは1989年、島根医科大学で胆道閉鎖症患児に対して行われたものであり、世界初の生体肝移植成功例がオーストラリアで奇しくも日本人小児に対して行われたのと同年であった。以来、1990年代には主に小児症例に対して施行され、その適応疾患の拡大から、さらにそれ以降の成人症例への展開につながった。これには日本における脳死肝移植定着の遅れが大きく作用しており、国内では未だに生体肝移植が、世界標準である脳死肝移植を凌駕する移植方法として成人を中心としますます増加している。一方で、2003年に発生したわが国唯一のドナー死亡例、あるいは本年報道された非可逆的なドナー合併症発生など、生体肝移植の負の側面が現実問題として突きつけられていることも忘れてはならない<sup>1)</sup>。それが脳死肝移植推進へという方向

へ未だに働かないことが齒がゆいことではあるが、本稿では、すでに一つの医療技術として確立されてきた小児に対する生体肝移植の、現況と今後の展望について概説する。

## I. 小児肝移植の症例数

日本肝移植研究会はリアルタイムに肝移植症例の登録業務を行っており、毎年それを集計している。現在、2004年末までの統計が公表されているが、開始から15年を経過した国内生体肝移植の変遷がみてとれる。単年あたりの小児症例が、1999年に成人症例数より少なくなり、累積総症例数でも、2003年に成人症例より少なくなった(図1)。国内で、15歳以下の小児生体肝移植では、肝芽腫などの悪性腫瘍を除いてほとんどの対象疾患が保険収載されたのが1998年である。小児症例はその

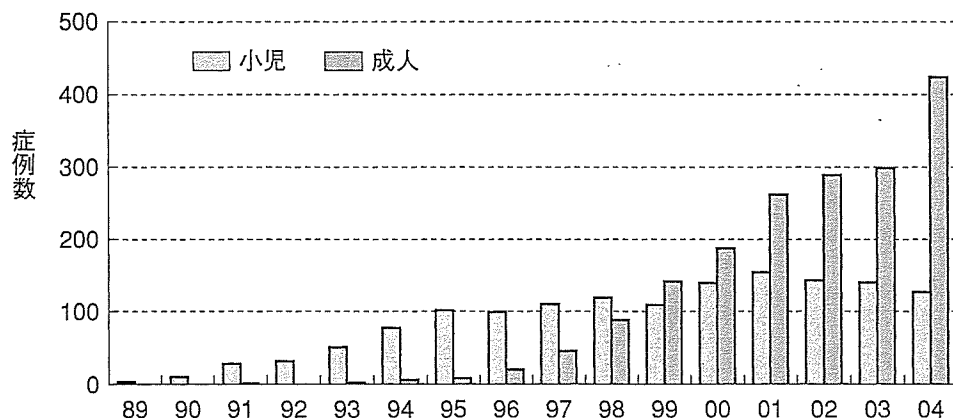


図1 日本の生体肝移植(日本肝移植研究会)

\* 熊本大学医学部附属病院小児外科・移植外科〔〒860-8556 熊本市本荘1-1-1〕  
TEL 096-373-5616 FAX 096-373-5616 E-mail: yino@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp

前後から年間 120~150 例程度に増加したが、2004 年にはやや減少している。全国で生体肝移植実施施設は 50 以上にのぼり、最近開始した施設は成人症例のみを対象としているところが多いが、当初から行ってきた施設はほとんどが小児成人いずれをも対象としていて、小児肝移植へのアクセスはそれほど困難ではなくなっていると考えられ、需要と供給はほぼバランスが取れた状態にあるのではないかと推測される。ただし、劇症肝不全などの緊急症例、幼若乳児、希少な代謝性疾患などではまだ普遍的とはいえない領域も残されている。

## II. 生体肝移植ドナー選択

日本移植学会は、生体ドナー選択の指針の一つとして候補者は 6 親等以内の親族、または 3 親等以内の姻族という枠をつくり、もしこれ以外の範囲で候補者が出現した場合は、各施設の倫理委員会の判断を得たうえで、日本移植学会の意見を求めることとしている<sup>2)</sup>。しかし、小児の場合には依然として、96.2%までが両親のいずれか（父 42.4%，母 53.8%）で、これ以外には祖父母、叔父叔母などがわずかに含まれるにすぎない。再移植などでは、当然両親以外にドナー源を求める可能性が高くなる。また、後述する血液型不適合移植成績向上は、両親からのドナー選択可能性を向上させることにつながると思われる。

遺伝性疾患での両親のドナー妥当性に関しては、代謝性疾患で問題となることは実際上ないものの、Alagille 症候群ではドナー胆管低形成が問題となる実例があり、慎重な術前評価を要する<sup>3,4)</sup>。

## III. 適応疾患

### 1. 胆道閉鎖症

現在でも、最多の適応疾患は胆道閉鎖症である。生体肝移植開始当初から、肝障害をもちながら生存中であった症例が次々と移植へ紹介されることとなり、再手術をくり返された後の症例、肝性脳症など重度の肝不全で移植せざるをえない症例も少なくなかったが、胆道閉鎖症全体の治療戦略が見直されるようになり、比較的早い段階で肝移植

を考慮実施されるようになってきており、合併症の頻度も低下して移植成績は良好になっている。一方で、遅い初診例で葛西手術を行わずに一次的肝移植を行うかどうか、肝肺症候群や門脈肺高血圧症など肝外続発症での移植適応など未解決の問題は少なくない。

2004 年までの胆道閉鎖症研究会の集計では、一次的肝移植実施症例は全国で累積 6 例となっており、2004 年度分でも 1 例の報告が寄せられている。診断が遅い症例でも葛西手術後黄疸消失が得られる症例はもちろん存在するが、その長期経過は楽観できず早晩の移植適応を考慮すべき症例が多数と考えられる。生後 120 日以降の診断例など時期的な目安とともに肝機能障害の可逆性の判断が重要である。腹水貯留、門脈血流の逆流など、明らかな肝硬変徴候を示す状態では一次的肝移植も強く考慮されるべきだが、両親との十分な相談検討が必須である。

胆道閉鎖症などの肝硬変で続発する、肺内シャントを生じて低酸素血症をきたす肝肺症候群が移植適応であり、移植後合併症率は高いが、移植後は肺内シャントが改善していくことがすでに明らかになってきている。同様に肝硬変に続発する肺高血圧症は、幼児期以降に多く、黄疸持続などの肝障害がみられない症例にもみられ、自発症状がないだけにチェックが難しい。その重症度が移植の可否に直接影響するため軽度で発見されフォローされるべきであるが、その存在が広く知られるようになった現在でも、発見時にはすでに肺動脈圧が高すぎて手術が危険であり移植適応からはずれる症例がまれでない。心エコーが診断に有用であり、とくに学童期以降は、年に 1 回程度の循環器専門医による検査が必要である。エコーで疑い、右心カテーテル検査を行い、平均肺動脈圧が 50 mmHg 以下なら移植手術を考慮する施設が多い。上回るときには、PGI<sub>2</sub>持続静脈投与による肺動脈圧低下を試みる<sup>5)</sup>。ボセンタンも使用可能と考えられる<sup>6)</sup>。カテーテル検査中に行う、純酸素投与あるいは PGI<sub>2</sub>による肺動脈圧の反応テストで著明な低下が得られるようなら、肺高血圧の可逆性が高いと判断され、移植実施とその効果が期待できる。このような症例では、高心拍出状態に陥っている

ことが多く、肝移植によるその是正も有効に作用する。肺生検を行って微小動脈壁の壁肥厚程度から可逆性を判断する方法もあるが、前記の反応検査でも推定できると考えている。

## 2. その他の胆汁うっ滞性疾患

Alagille 症候群に対する生体肝移植の報告では、京都大学病院で生体肝移植を受けた年齢中央値 5 歳の 20 例で、移植後肝機能改善のみならず、90% の症例で成長の回復がみられたとされる<sup>4)</sup>。一方、進行性肝内胆汁うっ滞症 (progressive familial intrahepatic cholestasis : PFIC) では、その移植適応には迷う点がある。いくつかの病型が遺伝子異常によって規定されていて、PFIC I 型のように、肝臓のみならず、腸管上皮でも胆汁酸の移送に問題がある病型がある。この場合、肝移植後胆汁うっ滞は改善して掻痒感が劇的に改善する一方、移植肝と、病態の残存する腸管の間で、胆汁酸吸収循環のバランス不均衡が生じると考えられ、下痢、脂肪肝などの問題が新たに出現することがある<sup>7)</sup>。変異部位が多く遺伝子検索が容易でないことも問題解決を困難にしている。腸管からの胆汁吸収を減少させることが胆汁うっ滞、掻痒感改善に有効とする報告が以前からあり、胆嚢を腸管節で外瘻化する外科手術が移植の前に試みられており、理論的には移植後にも考慮されてよい方法でもある<sup>8)</sup>。小児肝臓専門医と、小児外科、移植医が連携して解決すべき領域である。

## 3. 劇症肝不全

緊急肝移植が救命に大きく貢献している領域であり、移植施設としては常にそれが可能であるように体制を整備せねばならない。小児科医も、治療開始当初から移植を念頭においた対応が必要である。脳死移植適応基準でも採用されている、「治療開始後 5 日間の経過観察後の再評価」は、とくに小児においてはこれに拘泥することなく、神経症状の増悪を中心に移植時期を検討してよいと考える。一方、乳児の劇症肝不全の移植成績不良が指摘されて久しい。2006 年には小児肝臓病専門医が集中的に今までの移植症例の解析を行っており、早期にまとまった報告や指針が示されるこ

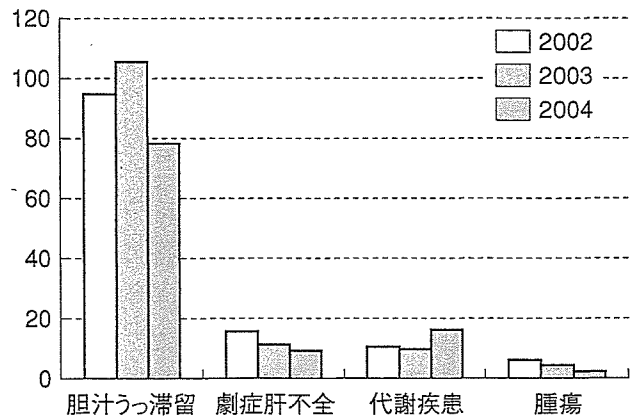


図 2 年次別小児肝移植適応疾患の推移 (日本肝移植研究会集計)

表 小児代謝性疾患に対する生体肝移植 (2004 年 12 月, 日本肝移植研究会集計)

Wilson 病	46
OTC 欠損症	16
高チロシン血症	11
高シュウ酸尿症	6
糖原病	6
プロピオン酸血症	4
シトルリン血症	3
メチルマロン酸血症	3
Crigler-Najjar 病	2
胆汁酸代謝異常	2
家族性高コレステロール血症	2
プロトポルフィリア	1
カルバミルリン酸合成酵素欠損症	1
Dubin-Johnson 症候群	1

とが期待される。今後とも移植医と小児肝臓専門医との密接な連携が重要である。

## 4. 代謝性肝疾患

生体肝移植の一般化とともに、対象疾患が広がり、まれな代謝性疾患が肝移植対象となってきている。胆道閉鎖症が減少しているのと対照的である (図 2)。最も多いのが Wilson 病であり、溶血を伴う劇症型で発症し緊急移植の対象となる場合と、肝硬変から慢性肝不全で対象になる場合とがある。そのほか、表のような非常にまれな疾患を含めて移植が行われている。これらの疾患は、全身病態への代謝異常の影響など術後の外科的管理や免疫抑制をこえた知識が必要で、移植医が代謝や小児肝臓専門医と緊密な連携をとって術前後の

ケアを行うことが重要であり、そのような連携が可能である施設での移植が望ましい。

## 5. その他の疾患

Budd-Chiari 症候群の生体肝移植は静脈吻合などの点で技術的工夫も必要であるが移植後予後は良好とされる<sup>9)</sup>。成人では肝癌の移植が増加しているが、小児でも肝切除不能な肝芽腫など肝悪性腫瘍に対しての移植を含めた修学的治療が行われつつある<sup>10)</sup>。日本小児肝癌スタディグループは JPLT 3 となる肝芽腫治療プロトコルに、肝移植をより体系的に選択肢として組み入れられようと考えている。現在、ほとんどの小児肝疾患に対する生体肝移植が健康保険適用となっているなかで、肝芽腫など悪性腫瘍は適応からはずれており、この解決も實際上重要な点である。腫瘍疾患では、肝血管内皮腫も、高拍出性心不全の治療として肝移植適応がある。また最近、熱中症における多臓器不全の治療の一環として、肝移植が救命手段となる場合が報告されている<sup>11)</sup>。

## 6. 新生児、幼若乳児での生体肝移植

とくに新生児肝不全を中心に、生体肝移植の技術的可能性が議論されるようになった。欧米では、新生児のヘモクロマトーシスなどを対象に幼少児脳死ドナーを得ての肝移植が可能であるが、生体肝移植中心のわが国では大きな成人肝の一部でもまだ大きすぎる（過大グラフト）として敬遠されてきた。腹腔内へのグラフトの収容、細い血管吻合など技術的には容易ではないが、単区域（左外側区域の一部）あるいはそれをさらに減寸したグラフトの使用などを考慮し、最大限小さいグラフトを準備してあてれば新生児でも生体移植実施可能性が十分あると考えられ、診断未確定の新生児肝不全などで救命に迫られる場合、あきらめずに積極的に検討してみてもよいと考える<sup>12)</sup>。

## 7. 血液型不適合肝移植

従来、1歳以前の乳児では、血液型不適合生体肝移植の成績は、適合例と遜色ないことが示され、現在でもその傾向は不変である。一方、成人での不適合移植成績向上のため、抗血液型抗体低下の

ための血漿交換、抗体産生細胞抑制のための術前抗 CD 20 抗体（リツキシマブ）投与、術後約 1 か月間にわたる、経門脈または経肝動脈内ステロイド + PGE<sub>1</sub> 持続注入、脾臓摘出などの方法が工夫されて、その術後成績は大きく向上し、1 年生存率 60% 以上となってきた。年長児でも、成人同様、不適合移植による早期広範肝壊死、あるいは胆管系合併症などがみられていたが、少なくとも、成人同様の対応で肝壊死は劇的に減少しており、今後、長期経過での胆道合併症の低下も証明されることが期待される<sup>13)</sup>。脾臓摘出や、術後肝血管内カテーテル留置の技術的問題などもあり、小児でも成人とまったく同じプロトコル実施ができない、あるいはその必要性に疑問が残ることもあり、症例ごとの対策が検討される。いずれにしろ、以前より、不適合ドナーしかいない家族での移植実施の判断に幅を広げる武器を得たことは事実であり、家族や紹介小児科医に正しい情報が伝えられることが必要である。

## IV. 移植後成績

日本肝移植研究会のホームページ (<http://jlts.umin.ac.jp/>) には、2004 年末までの国内肝移植の集計が公表され、そのなかで、小児、成人別、各対象疾患別に、肝移植後生存曲線が示されている。詳細はそれを参照されたいが、概説すると、成人と小児を比すと、5 年生存率で、83.0% 対 69.8% と、10% 以上小児が良く、成人での過小グラフトによる短期成績、肝癌や HCV 肝硬変など再発疾患の多さによると思われる。胆道閉鎖症は 1 年 88.8%、10 年で 81.5% の生存率であり、数年前に比べても若干改善がみられており、印象として術前状態の良好さが成績改善の理由ではないかと感じている。劇症肝不全では、成人小児別に成績がでていないが、原因不明全体では 1 年生存率 67.3% と不良である。京都大学の集計では、生後 3 か月以内の早期乳児例で、移植後強い拒絶と思われる肝不全での死亡が高率にみられ成績を不良にしている<sup>14)</sup>。代謝疾患は疾患によって差がみられ、Wilson 病など肝が主な病巣である疾患での成績が良好であるのに対し、腎障害が必発の高シュウ酢



尿症では1年生存率が44.4%と不良であり、とくに全身疾患としての代謝疾患肝移植管理の難しさを示している。

全体の年齢別成績は明らかでないが、早期乳児中心の単区域移植症例34例の集計では、1年生存率が70.6%と、比較的良好であり、今後のこのような症例増加に期待がもてる。肝芽腫では、18例の集計で、3年生存率が81%と、他疾患の成績に劣らない結果が得られており、適応症例の肝切除不能という病態を考えると、その治療効果は大きい。

## V. 免疫抑制に関わる長期的問題

### 1. 移植後自己免疫性肝炎

原因不明の慢性肝炎像、IgG高値、自己抗体陽性を臨床的特徴として、小児肝移植全体の約4%にみられる病態として報告され、病理学的にも進行性の悪化をきたす<sup>15)</sup>。免疫抑制を緩和しがちな小児症例であるが、プレドニンの再投与など、早期発見して早期の対応を行う必要がある。

### 2. 免疫抑制薬完全離脱症例の評価

生体肝移植術後に感染症などでやむをえず免疫抑制薬を減量あるいは中止しても肝機能が良好に保たれる症例の存在から、意図的に免疫抑制薬の減量中止を図り、免疫抑制の長期服用や発達への影響の懸念される小児症例に、いわゆる operational tolerance を誘導しようという試みとその成功が、京都大学での生体肝移植症例を中心に報告されてきた。減量離脱の試みは現在も継続して行われており、われわれも自験例で実施している。免疫抑制離脱の利点に関する客観的評価はまだなされていないが、一方、肝生検を行うと中等度の線維化がみられる症例が経験されるようになっている。それが臨床的に問題であるという客観的評価もまだであるが、今までの減量離脱プロトコールには、肝生検所見が開始基準に含まれていない。それが必須であるというエビデンスもないが、その検討のため、臨床検査に生検所見も含めたより慎重なフォローが今後とも必要であり、経時的变化に基づいた再評価が必要であろう。われわれも離脱症

例で1~2年に1回のプロトコール肝生検を実施することとしている。

### おわりに

小児生体肝移植は15年の歴史をもち、適応疾患、年齢などの拡大をさらに続け、成績向上が図られている。しかし、親族内に妥当なドナーがいないことは決して少なくない。離婚の増加もあり、また不安定な若年層を中心とした保護者の場合が多く、保護者が物理的社会的にドナーになれないことも多々ある。やはり、脳死肝移植がわが国でも現在の数倍にでも拡充され、生体肝移植に伴う諸問題が少しでも解決されることが期待される。

### 文 献

- 1) 梅下浩司, 門田守人: 生体ドナーの術後合併症と予後—日本肝移植研究会の取り組みを中心に. 外科 66: 1019-1023, 2004
- 2) 加藤俊一: 日本移植学会の倫理指針. 日本臨牀 63: 1899-1997, 2005
- 3) Morioka D, Takada Y, Kasahara M, et al: Living donor liver transplantation for noncirrhotic inheritable metabolic liver diseases: impact of the use of heterozygous donors. Transplantation 80: 623-628, 2005
- 4) Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, et al: Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. Transplantation 75: 2147-2150, 2003
- 5) Laving A, Khanna A, Rubin L, et al: Successful liver transplantation in a child with severe portopulmonary hypertension treated with epoprostenol. J Pediatr Gastroenterol Nutr 41: 466-468, 2005
- 6) 岩田あや, 土井 拓, 岩朝 徹, 他: 生体肝移植後の門脈肺高血圧の1症例に対する bosentan の投与経験. 日本小児循環器学会誌 22: 393, 2006
- 7) 依藤 亨: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の肝移植成績が悪い理由は? 小児内科 36: 1280-1281, 2004
- 8) 皆川のぞみ, 佐々木文章, 岡田忠雄, 他: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対し部分的胆汁外瘻術が肝線維化の進行阻止に有効であった1例. 日本小児外会誌 42: 236-242, 2006
- 9) Yamada T, Tanaka K, Ogura Y, et al: Surgical techniques and long-term outcomes of living donor liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. Am J Transplant 6: 2463-2469, 2006
- 10) 長谷川利路, 木村拓也, 井原欣幸, 他: 大量化学療法後の切除不能肝芽腫 (PRETEXT IV) に対する生体

- 肝移植の経験. 小児がん 43 : 43-49, 2006
- 11) 小川晃平, 上田幹子, 藤本康弘, 他 : 熱中症による劇症肝不全に対して生体肝移植を施行し救命し得た一例. 移植 39 : 709, 2004
- 12) 大矢 洋, 佐藤好信, 山本 智, 他. 生後25日で生体肝移植施行した新生児劇症肝不全の一例. 日本消化器外科学会雑誌 39 : 1120, 2006
- 13) 田辺 稔, 島津元秀, 星野 健, 他 : ABO血液型不適合生体肝移植の現況. Surgery Frontier 13 : 157-163, 2006
- 14) Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al : Long-term outcomes of 600 living donor liver transplants for pediatric patients at a single center. Liver Transplant 12 : 1236-1336, 2006
- 15) Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, et al : Progressive histological damage in liver allograft following pediatric liver transplantation. Hepatology 43 : 1109-1117, 2006

# 小児外科

第38巻第12号 (12月号) (定価2,750円)

## 特集 小児外科の基本手術手技—わたしはこうしている

切開法.....	窪田正幸	虫垂切除術.....	黒田達夫
止血法.....	上野豪久	虫垂切除術(腹腔鏡).....	大下正晃
剝離法.....	後藤隆文	幽門筋切開術.....	仁尾正記
開腹術.....	下野隆一	皮下小腫瘍切除術.....	脇坂宗親
開胸術.....	鎌形正一郎	側頸瘻摘出術.....	大塩猛人
腸管吻合法: 一層断端吻合(食道から肛門まで)		耳前瘻孔切除術.....	伊藤泰雄
.....	西島栄治	肛門周囲膿瘍切開術および痔瘻	
腸管吻合法: 面对称腸管吻合法.....	橋都浩平	根治術.....	大谷俊樹
鼠径ヘルニア根治術(男児).....	福澤正洋	気管切開術.....	畠山理
再発のない女児鼠径ヘルニア根治術.....	横森欣司	当科における中心静脈カテーテル挿入法	
小児の鼠径ヘルニアにおける腹腔鏡を用いた		.....	増本幸二
完全腹膜外鞘状突起閉鎖術.....	遠藤昌夫	包茎手術: 環状切除術.....	山崎洋次
臍ヘルニア根治術.....	大沼直躬	小児包茎術.....	山崎雄一郎
精巣固定術.....	浅沼宏		

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

生体肝移植後の C 型肝炎再発予防を目指した  
ステロイド剤不使用による免疫抑制療法  
に関する研究

平成 16～18 年度総括研究報告書

平成 19 年 3 月

主任研究者 高 田 泰 次

生体肝移植後の C 型肝炎再発予防を目指したステロイド剤不使用による  
免疫抑制療法に関する研究

主任研究者 高田 泰次 京都大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科助教授

研究要旨

当科で生体肝移植を受けた C 型肝炎患者 132 人の移植後肝炎の再発について検討したところ、肝生検によって診断された F2 以上の線維化を伴う慢性肝炎の再発率は、移植後 3 年で 56%であった。

生体肝移植後肝炎再発防止を目指した新しいステロイドフリーの免疫抑制療法に関する無作為比較試験はこれまで 52 例が登録され、今後症例数の集積を待って解析を行う予定である。

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染による肝硬変および合併する肝細胞癌は、死亡原因として最も重要な肝疾患であり、その治療法として肝移植の有効性が期待されている。しかし、肝移植後の HCV 肝炎再発はほぼ必発であり、肝炎再発に関連するグラフト機能不全のために他の疾患に比べて 5 年以降の移植後長期予後が有意に不良であることが問題となっている。

肝移植後の HCV 肝炎再発の特徴として、ウイルス量が肝移植後に急速に上昇しその値は移植前に比べて非常に高くなること、慢性肝炎から肝硬変への進展が早い、すなわち肝の線維化速度が速いことなどが挙げられ、その原因として移植後免疫抑制療法の影響が考えられている。特に、

ステロイド剤は HCV の増殖を促進する可能性が示唆され、移植後 HCV 肝炎再発防止のためにはこれまでのステロイドを中心とした免疫抑制療法の見直しが必要である。

本邦でも近年、HCV 関連肝硬変ならびに肝細胞癌患者に対する成人生体肝移植の実施数が増加している。本研究は、1) 当施設で実施した C 型肝炎への生体肝移植後の臨床経過を解析し肝炎再発の実態を明らかにする、2) 生体肝移植後肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

1) 平成 11 年 3 月から平成 18 年 5 月

までに、京都大学移植外科で生体肝移植を受けた C 型肝炎患者 132 人を対象として、移植後の成績、肝生検結果に基づく移植後 C 型肝炎の再発とその治療について検討した。

2) HCV 関連肝硬変患者の生体肝移植後肝炎再発防止を目指した新しい免疫抑制療法の開発を目的として、多施設共同の前向き無作為比較試験を開始している。その治療プロトコルは従来のタクロリムスとステロイド剤による免疫抑制療法を行う群 (A 群) と、ステロイド剤を一切使用せずミコフェノール酸モフェチル (MMF) とタクロリムスを使う新しい免疫抑制療法を行う群 (B 群) の 2 群に分けられ、両群を比較検討する。この臨床試験に関する倫理面への配慮については、本学および各研究参加施設の倫理委員会の審議を経てその指針を受けている。

### C. 研究結果

1) 132 例の移植後 5 年生存率は 71% で、他の疾患に対して生体肝移植を受けた成人 267 例の場合の 69% と同等であった。移植後 stage F2 以上の有意な線維化を伴う慢性肝炎の再発は 30 例に認め、移植後 3 年累積再発率は 56% であった。この有意な線維化進展のリスクファクターの検討では、レシピエントが女性、ドナーが男性などが挙げられた。これまで fibrosing cholestatic hepatitis 2 例を含む 5 例が肝硬変に進展し、2 例が死亡、1 例が再移植を受けている。

肝移植後の再発 C 型肝炎に対するインターフェロンとリバビリンによる抗ウイルス治療はこれまで 64 例に行われている。32 例が 48 週以上の治療を完了しておりそのうち SVR (sustained virological response) が得られているのは 14 例である。治療脱落例も含めると SVR 率は 33% である。

2) 平成 16 年 2 月から実際に無作為比較試験を開始した。18 年 12 月までに 52 人が参加登録され、A 群または B 群に無作為に割り付けられプロトコルに基づく治療を受けている。移植後生存者が 48 人、死亡者が 4 人で、死亡原因は術直後の感染症が 3 例、veno-occlusive disease が 1 例である。本試験において、従来と比べて重篤な有害事象の増加は認められておらず、研究計画における安全性は損なわれていないと考えられる。研究計画において中間解析は行わないことになっているため、肝炎再発予防における有効性の評価は登録証例数の集積を待って行う予定である。

### D. 考察

最近欧米での一部の施設において、脳死肝移植に比べて生体肝移植の方が移植後 C 型肝炎の再発の危険性が高いと報告された。しかし、今回の検討では stage F2 以上の有意な線維化を伴う慢性肝炎の 3 年再発率が 56%、5 年生存率が 71% と脳死肝移植の報告と比べて遜色はなく、肝炎再発が生体肝移植後の予後により著明

な影響を与えることはないと考えられた。しかし、肝炎再発率は高く、再発に対する抗ウイルス治療の効果（SVR 率）も低いことが確認された。

一方、生体肝移植後肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法の開発に関する臨床試験は多施設共同の無作為比較試験として開始されて 3 年が経過し、本施設以外の他の施設からも症例登録されるようになり目標症例数の約半数に到達した。今後も登録症例数の増加と研究の推進が期待される。

#### E. 結論

C 型肝硬変に対する生体肝移植後の肝炎再発の実態と、再発肝炎に対する治療の効果とその成績が明らかになりつつある。また、生体肝移植後肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法の開発に関する臨床試験は、まだ予定症例数に到達していないため登録期間の延長を行い、症例数の集積を待ち研究を遂行する予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takada Y, Tanaka K. Living related liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36 (Suppl 2S), 271S-273S
- 2) Takada Y, Ueda M, Ishikawa Y, Fujimoto Y, Miyauchi

- H, Ogura Y, Ochiai T, Tanaka K. End-to side portocaval shunting for a small-for-size graft in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 807-810
- 3) Kasahara M, Takada Y, Kozaki K, Uryuhara K, Ogura Y, Ogawa K, Fujimoto Y, Tanaka K. Functional portal flow competition after auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation in noncirrhotic metabolic liver disease. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 7 (July): 1138-1141
- 4) Kasahara M, Ogura Y, Kozaki K, Fujimoto Y, Uryuhara K, Yoshizawa A, Ogawa K, Takada Y, and Tanaka K. Impact of enteral nutrition in adult-to-adult living donor liver transplantation: a preliminary study. *The Japanese Journal of Surgical Metabolism and Nutrition* 2004; 38: 1-7
- 5) Iwasaki M, Takada Y, Hayashi M, Minamiguchi S, Haga H, Maetani Y, Fujii K, Kiuchi T, Tanaka K. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78(10): 1501-5.
- 6) Yagi H, Takada Y, Fujimoto Y, Ogura Y, Kozaki K, Ueda M, Tanaka K. Successful surgical ligation under intraoperative portal vein pressure monitoring of a large portosystemic shunt presenting as an intrapulmonary shunt: report of a case. *Surg Today* 2004; 34(12): 1049-1052
- 7) 上田幹子、高田泰次、田中絃一：肝細胞癌に対する生体肝移植と CLIP Score。肝胆膵、2004; 48(1); 27-23
- 8) 高田泰次、上田幹子、田中絃一：肝細胞癌に対する肝移植。肝疾患 Review 2004(小俣政男監修、河田純男他編集)日本メデイカル

- センター、東京、2004年6月、pp185-189
- 9) 高田泰次、田中絃一:肝細胞癌に対する生体肝移植。消化器外科診療、二頁の秘訣(北島政樹編集)金原出版、東京、2004年7月、pp300-301
- 10) 上田幹子、朝隈光弘、高田泰次、田中絃一:B型肝炎と肝移植。肝胆脾、2004; 49(4): 523-528
- 11) 上田幹子、高田泰次、田中絃一:当科における肝癌に対する生体肝移植の成績。癌の臨床 2004; 50(11): 905-912
- 12) Kasahara M, Takada Y, Egawa H, Fujimoto Y, Ogura Y, Ogawa K, Kozaki K, Haga H, Ueda M, Tanaka K. Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation: Kyoto University experience. Am J Transplant 2005; 5(3): 558-65
- 13) Mizuno S, Yokoi H, Isaji S, Yamagiwa K, Tabata M, Shimono T, Mikya F, Takada Y, Uemoto S. Using a radial artery as an interpositional vascular graft in a living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transplant International 2005; 18: 408-411
- 14) Kasahara M, Takada Y, Fujimoto Y, Ogura Y, Ogawa K, Uryuhara K, Yonekawa Y, Ueda M, Egawa H, Tanaka K. Impact of right lobe with middle hepatic vein graft in living-donor liver transplantation. Am J Transplant 2005; 5: 1339-1346.
- 15) Kamei H, Kasahara M, Uryuhara K, Kozaki K, Ogawa K, Ogura Y, Fujimoto Y, Takada Y, Tanaka K. Living-donor liver transplantation for situs inversus: 2 case reports. J Pediatr Surg 2005; 40(3): E35-37.
- 16) Zhao X, Koshihara T, Fujimoto Y, Pirenne J, Yoshizawa A, Ito T, Kamei H, Jobara K, Ogawa K, Uryuhara K, Takada Y, Tanaka K. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production during ischemia-reperfusion injury in a case of identical twin living donor liver transplantation using no immunosuppression. Transplant Proc 2005; 37(1): 392-394.
- 17) Ueda M, Egawa H, Ogawa K, Uryuhara K, Fujimoto Y, Kasahara M, Ogura Y, Kozaki K, Takada Y, Tanaka K. Portal vein complications in the long-term course after pediatric living donor liver transplantation. Transplant Proc 2005; 37(2): 1138-1140.
- 18) Yoshizawa A, Sakamoto S, Ogawa K, Kasahara M, Uryuhara K, Oike F, Ueda M, Takada Y, Egawa H, Tanaka

- K. New protocol of immunosuppression for liver transplantation across ABO barrier: The use of Rituximab, hepatic arterial infusion, and preservation of spleen. *Transplant Proc* 2005; 37(4): 1718-1719.
- 19) Kasahara M, Ueda M, Haga H, Hiramatsu H, Kobayashi M, Adachi S, Sakamoto S, Oike F, Egawa H, Takada Y, Tanaka K. Living-donor liver transplantation for hepatoblastoma. *Am J Transplant* 2005; Sep; 5(9): 2229-2235.
- 20) Fukudo M, Yano I, Masuda S, Fukatsu S, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Tanaka K, Inui K. Pharmacodynamic analysis of tacrolimus and cyclosporine in living-donor liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2005 Aug; 78(2): 168-181.
- 21) Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Corrales JPG, Yoshizawa A, Sakamoto S, Taira K, Yoshitoshi EY, Egawa H, Shimada H, Tanaka K. Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. *Am J Transplant* 2005; Nov; 5(11): 2754-2763.
- 22) Morioka D, Takada Y, Kasahara M, Ito T, Uryuhara K, Ogawa K, Egawa H, Tanaka K. Living donor liver transplantation for non-cirrhotic inheritable metabolic liver diseases: Impact of the use of heterozygous donors. *Transplantation* 2005; 80: 623-628.
- 23) Kasahara M, Egawa H, Ogawa K, Uryuhara K, Fujimoto Y, Ogura Y, Ueda M, Takada Y, Tanaka K. Variations in biliary anatomy associated with trifurcated portal vein in right-lobe living donor liver transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 626-627.
- 24) Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Shirouzu Y, Taira K, Sakamoto S, Uryuhara K, Egawa H, Shimada H, Tanaka K. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: A review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl* 2005; 11: 1332-1342.
- 25) Matsubara K, Fujimoto Y, Kamei H, Ogawa K, Kasahara M, Ueda M, Egawa H, Takada Y, Kitajima M, Tanaka K. Living donor liver transplantation for biliary atresia complicated by situs inversus: Technical highlights. *Liver Transpl* 2005 Nov; 11(11): 1444-1447.
- 26) 高田泰次、上田幹子、江川裕人、田



- 中絃一：肝細胞癌の再発は必ず起こるか。肝胆膵、2005：50(1)：141-146.
- 27) 鍋島紀滋、高田泰次、田中絃一、千葉勉：C型肝炎ウイルスと肝移植、京都大学病院において。今日の移植 2005：18(2)；209-212
- 28) 古川博之、高田泰次、菅原寧彦、森屋恭爾：HCV 陽性肝移植における治療戦略 (対談)。今日の移植 2005：18(2)；225-239
- 29) 山田貴子、田中絃一、高田泰次、伊藤孝司、小倉靖弘、大門貴志：肝細胞癌と肝移植。肝臓 2005：31：327-335
- 30) Uesugi M, Masuda S, Katsura T, Oike F, Takada Y, Inui K. Effect of intestinal CYP3A5 on postoperative tacrolimus trough levels in living-donor liver transplant recipients. Pharmacogenet Genomics 2006 Feb; 16(2)：119-127.
- 31) Masuda S, Goto M, Fukatsu S, Uesugi M, Ogura Y, Oike F, Kiuchi T, Takada Y, Tanaka K, Inui K. Intestinal MDR1/ABCB1 level at surgery as a risk factor of acute cellular rejection in living-donor liver transplant patients. Clin Pharmacol Ther 2006 Jan;79(1)：90-102.
- 32) Fukudo M, Yano I, Masuda S, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Tanaka K and Inui K. Cyclosporine exposure and calcineurin phosphatase activity in living-donor liver transplant patients: twice daily versus once daily dosing. Liver Transpl 2006; 12(2)：292-300.
- 33) Takada Y, Haga H, Ito T, Nabeshima M, Ogawa K, Kasahara M, Oike F, Ueda M, Egawa H, Tanaka K. Clinical outcomes of living donor liver transplantation for HCV-positive patients. Transplantation 2006; 81: 350-354
- 34) Kasahara M, Egawa H, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Kiuchi T, Yazumi S, Shibata T, Tanaka K. Biliary reconstruction in right lobe living-donor liver transplantation: comparison of different techniques in 321 recipients. Ann Surg 243: 559-566, 2006.
- 35) Haga H, Egawa H, Fujimoto Y, Ueda M, Miyagawa-Hayashino A, Sakurai T, Okuno T, Koyanagi I, Takada Y, Manabe T. Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type-incompatible liver transplantation. Liver Transpl 12: 457-464, 2006
- 36) Takada Y, Ueda M, Ito T, Sakamoto S, Haga H, Maetani Y, Ogawa K, Kasahara M, Oike F, Egawa H, Tanaka K. Living donor liver transplantation as a second-line therapeutic strategy for patients with hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 12: 912-919, 2006
- 37) Shirouzu Y, Kasahara M, Takada Y, Taira K, Sakamoto S, Uryuhara K, Ogawa K, Doi H, Egawa H, Tanaka K. Development of pulmonary hypertension in 5 patients after pediatric living-donor liver

- transplantation: de novo or secondary? *Liver Transpl* 12: 870-875, 2006.
- 38) Iwai A, Marusawa H, Takada Y, Egawa H, Ikeda K, Nabeshima M, Uemoto S, Chiba T. Identification of novel defective HCV clones in liver transplant recipients with recurrent HCV infection. *J Viral Hepat* 13: 523-531, 2006
- 39) Tanaka K, Ozawa K, Teramukai S, Takada Y, Egawa H, Kaihara S, Fujimoto Y, Ogura Y, Kasahara M, Ono M, Sato H, Takai K, Fukushima M, Minato N. Classification of human liver transplant recipients by their preoperative CD8 T cell subpopulation and its relation to outcome. *Liver Transpl* 12: 792-800, 2006
- 40) Shirouzu Y, Kasahara M, Morioka D, Sakamoto S, Taira K, Yryuhara K, Ogawa K, Takada Y, Egawa H, Tanaka K. Vascular reconstruction and complications in living donor liver transplantation in infants weighing less than 6 kilograms: The Kyoto Experience. *Liver Transpl* 12: 1224-1232, 2006
- 41) Uchida Y, Kasahara M, Egawa H, Takada Y, Ogawa K, Ogura Y, Uryuhara K, Morioka D, Sakamoto S, Inomata Y, Kamiyama Y, Tanaka K. Long-term outcome of adult-to-adult living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia. *Am J Transplant* 6: 2443-2448, 2006.
- 42) Yamada T, Tanaka K, Ogura Y, Ko S, Nakajima Y, Takada Y, Uemoto S. Surgical techniques and long-term outcomes of living donor liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. *Am J Transplant* 6: 2463-2469, 2006.
- 43) Umeda M, Marusawa H, Ueda M, Takada Y, Egawa H, Uemoto S, Chiba T. Beneficial effects of short-term lamivudine treatment for de novo hepatitis B virus reactivation after liver transplantation. *Am J Transplant* 6: 2680-2685, 2006.
- 44) Egawa H, Tanaka K, Kasahara M, Takada Y, Oike F, Ogawa K, Sakamoto S, Kozaki K, Taira K, Ito T. Single center experience of 39 patients with preoperative portal vein thrombosis among 404 adult living donor liver transplantations. *Liver Transpl* 12: 1512-1518, 2006.
- 45) Yoshizawa A, Takada Y, Fujimoto Y, Koshiba T, Haga H, Nabeshima S, Uemoto S. Liver transplantation from an identical twin without immunosuppression with early recurrence of Hepatitis C. *Am J Transplant* 6: 2812-2816, 2006.
- 46) Kozaki K, Egawa H, ueda M, Oike F, Yoshizawa A, fukatsu A, Takada Y. The role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation. The Kyoto University Experience. *Ther Apher Dial* 10: 441-448, 2006.
- 47) Garbanzo JP, Kasahara M, Egawa H, Ikeda T, Doi H, Sakamoto S, Morioka D, Castro E, Takada Y, Tanaka K. Results of living donor liver transplantation in five children with congenital cardiac malformations requiring cardiac surgery. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 923-927.
- 48) Hussein Ali, Watashi K, Hijikata M, Kaneko H, Takada Y, Egawa H, Uemoto S, Shimotono K. Serum-derived hepatitis C virus infectivity in interferon regulatory factor-7-suppressed human primary hepatocytes. *J Hepatol* 2007; 46: 26-36.
- 49) Morioka D, Egawa H, Haga H, Sakamoto S, Kasahara M, Ogura Y, Takada Y, Tanaka K. Impact of human

leukocyte antigen mismatching on outcomes of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. Liver Transpl 2007; 13: 80-90.

- 50) 高田泰次: 肝硬変に対する肝移植。最新治療シリーズ1「肝臓病の最新治療」(戸田剛太郎、沖田極、他編集)先端医療技術研究所、東京、2006: pp326-329
- 51) 伊藤孝司、高田泰次、上田幹子、小川晃平、尾池文隆、江川裕人: 肝臓に対する肝移植の適応とその限界。臨床消化器内科 2006;21: 271-278
- 52) 高田泰次、田中絃一: 肝移植、肝臓に対する肝移植の現状。肝臓診療マニュアル(日本肝臓学会編集)医学書院、東京、2007: pp85-87

## 2. 学会発表

- 1) 山本幸司、羽賀博典、高田泰次、江川裕人、田中絃一: 生体肝移植ドナーにおける NASH(nonalcoholic steatohepatitis)および脂肪肝の検討、第104回日本外科学会定期学術集会、2004年4月7~9日、大阪
- 2) 上田幹子、高田泰次、瓜生原健嗣、小川晃平、藤本康弘、笠原群生、小倉靖弘、小崎浩一、江川裕人、田中絃一: 当科における肝臓に対する生体肝移植の成績、(パネルディスカッション)第104回日本外科学会定期学術集会、2004年4月7~9日、大阪
- 3) 高田泰次、上田幹子、瓜生原健嗣、小川晃平、藤本康弘、笠原群生、小倉靖弘、小崎浩一、江川裕人、田中絃一: 肝細胞癌に対する成人生体肝移植、(パネルディスカッション)第59回日本消化器外科学会定期学術
- 総会、2004年7月21~23日、鹿児島
- 4) 高田泰次、上田幹子、瓜生原健嗣、小川晃平、藤本康弘、笠原群生、小倉靖弘、小崎浩一、江川裕人、田中絃一: 肝臓に対する生体肝移植、(ワークショップ)第40回日本肝臓研究会、2004年6月24,25日、つくば
- 5) 高田泰次、上田幹子、田中絃一: 肝細胞癌に対する生体肝移植の課題、(パネルディスカッション)第8回日本肝臓学会大会、2004年10月21-24日、福岡
- 6) 高田泰次、上田幹子、田中絃一: 肝細胞癌に対する生体肝移植の課題、(パネルディスカッション)第8回日本肝臓学会大会、2004年10月21-24日、福岡
- 7) 藤本康弘、高田泰次、田中絃一: 生体肝移植ドナーにおける脂肪肝および肝容積(グラフト、残肝)について、(パネルディスカッション)第8回日本肝臓学会大会、2004年10月21-24日、福岡
- 8) 笠原群生、高田泰次、瓜生原健嗣、小倉靖弘、藤本康弘、小川晃平、森岡大介、伊藤孝司、江川裕人、田中絃一: 京都大学生体肝移植プログラムにおけるドナーの安全性の検討、(パネルディスカッション)第40回日本移植学会総会、2004年9月16-18日、岡山
- 9) 江川裕人、鍋島紀滋、藤本康弘、高田泰次、田中絃一: C型肝炎に対する生体肝移植の現況と対策、(パネルディスカッション)第40回日本移植学会総会、2004年9月16-18日、岡山
- 10) 森岡大介、江川裕人、高田泰次、笠原群生、小川晃平、瓜生原健嗣、小倉靖弘、伊藤孝司、上田幹子、田中絃一: 非硬変肝代謝性

- 疾患に対する生体肝移植の成績、第 40 回  
日本移植学会総会、2004 年 9 月 16-18 日、  
岡山
- 11) 上田幹子、羽賀博典、小川晃平、藤本康弘、  
笠原群生、小倉靖弘、高田泰次、江川裕人、  
田中絃一：小児における生体肝移植後の肝  
組織像からみた長期経過の問題点、第 40  
回日本移植学会総会、2004 年 9 月 16-18 日、  
岡山
- 12) Takada Y. Impact of LDLT on applicability of OLT for  
HCC in Japan. (Symposium), ILTS 10<sup>th</sup> International  
Congress 2004 June 11, Kyoto Japan.
- 13) Nabeshima M, Marusawa H, Iwai A, Takada Y,  
Fujimoto Y, Tanaka K, Chiba T. Treatment of  
Recurrent Hepatitis C after Living Donor Liver  
Transplantation. XXth World Congress of  
Transplantation Society Vienna, 2004,
- 14) 高田泰次、笠原群生、田中絃一：右  
葉グラフトを用いた成人間生体肝移  
植、(国際ビデオシンポジウム) 第 1  
0 5 回日本外科学会定期学術集会、  
2005 年 5 月 11-13 日、名古屋
- 15) 内田洋一朗、笠原群生、小倉靖弘、  
小川晃平、藤本康弘、瓜生原健嗣、  
上田幹子、高田泰次、江川裕人、田  
中絃一：成人胆道閉鎖症に対する生  
体肝移植の成績、(シンポジウム) 第  
1 0 5 回日本外科学会定期学術集会、  
2005 年 5 月 11-13 日、名古屋
- 16) 瓜生原健嗣、上田幹子、森岡大介、  
小川晃平、笠原群生、藤本康弘、小  
倉靖弘、高田泰次、小崎浩一、江川  
裕人、田中絃一：肝細胞癌に対する  
生体肝移植、(パネルディスカッショ  
ン) 第 1 0 5 回日本外科学会定期学  
術集会、2005 年 5 月 11-13 日、名古  
屋
- 17) 上田幹子、笠原群生、小川晃平、瓜  
生原健嗣、小崎浩一、米川幸秀、吉  
富摩美、江川裕人、高田泰次、田中  
絃一：進行肝芽腫に対する生体肝移  
植、(ワークショップ) 第 1 0 5 回日  
本外科学会定期学術集会、2005 年 5  
月 11-13 日、名古屋
- 18) 笠原群生、小倉靖弘、藤本康弘、小  
川晃平、瓜生原健嗣、江川裕人、高  
田泰次、田中絃一：成人右葉生体肝  
移植における胆道再建術式の検討、  
第 1 0 5 回日本外科学会定期学術集  
会、2005 年 5 月 11-13 日、名古屋
- 19) 阪本靖介、森岡大介、笠原群生、小  
川晃平、瓜生原健嗣、小崎浩一、上  
田幹子、高田泰次、江川裕人、田中  
絃一：術前に門脈血栓を合併した成  
人生体肝移植 2 7 例の検討、第 1 0  
5 回日本外科学会定期学術集会、  
2005 年 5 月 11-13 日、名古屋
- 20) 高田泰次、上田幹子、田中絃一：肝  
細胞癌に対する生体肝移植、(シンポ  
ジウム)、第 4 1 回日本肝臓学会総会、  
2005 年 6 月 16, 17 日、大阪
- 21) 羽賀博典、鍋島紀滋、高田泰次：C 型  
肝硬変に対する生体肝移植後に見ら  
れた高度胆汁うっ滞に関する臨床病  
理学的検討、(シンポジウム)、第 4  
1 回日本肝臓学会総会、2005 年 6 月