

ACR's anti-cancer effect has been reported [21]. Simultaneous induction of TG2, CLSp1, and activation of caspase 3 occurred in paralleled with a reduction in EGFR (Figure 4B).

Discussion

The data show that: (i) ACR suppresses the hyper-phosphorylation of RXR α , restored its transcriptional function, and enhanced the expression of TG2 and its nuclear accumulation, along with caspase 3 activation; (ii) Sp1 is crosslinked by TG2 and degraded by caspase 3, resulting in loss of its activity; and (iii) expression of Sp1-regulated target genes, such as EGFR (critical for cell survival), decrease, culminating in apoptosis of the cancer cells (Figure 5). The results of *in vitro* findings were confirmed by the *in vivo* models of nude mice transplanted with JHH-7 cells and DEN-induced hepatocarcinogenesis in rats (Figure 4). The recurrence of HCC in these animal models remains to be elucidated.

ACR treatment induced apoptosis in HCC cells (JHH-7 and HuH-7), but not in normal hepatocyte cells (HC cells) (Figure 1A and 1B). As a clue to a reason for the difference, we found that both expression and phosphorylation levels of RXR α were much higher in HCC cells than in HC cells, and that ACR suppressed its phosphorylation levels without altering its expression level (Additional file 4 Figure S2A), as previously shown [5]. In further previous work, we had demonstrated that 2 amino acids in RXR α , T82 and S260, were phosphorylated in HCC, but not in HC cells [4]. Therefore, phosphorylation of RXR α observed in JHH-7 cells was referred to as "hyperphosphorylation". However, RAR α

and RAR β were phosphorylated not only in JHH-7 cells, but also in HC cells, and ACR downregulated their phosphorylation in both cases (Additional file 4 Figure S2A). Phosphorylation was not detected in the other 3 subtypes of RXR and RAR (Additional file 4 Figure S2A). Therefore, phosphorylation of RXR α was only specific in cancer cells, which could be a reason for the selective apoptosis of cancer cells by ACR treatment.

It is noteworthy that treatment with either antisense of TG2 or inhibitors of caspase 3 only partially blocked ACR-induced apoptosis, whereas their simultaneous inhibition completely prevented apoptosis, suggesting that TG2 and caspase 3 contribute independently to the induction of apoptosis (Figure 1D and 1E). We measured the activity of caspase 3 and TG2 in the presence of an inhibitor of each other's enzyme, such as zDEVD and cystamine. When cystamine suppressed ~50% of ACR induction in TG2 activity (compare the differences between lanes 1 and 4 with those between lanes 2 and 5 in Additional file 6 Figure S4D), it suppressed 60% of ACR induction in caspase 3 activity (compare the differences between lanes 1 and 4 with those between lanes 2 and 5 in Additional file 6 Figure S4C). On the other hand, when zDEVD completely suppressed ACR-induced increase in caspase 3 activity (compare the differences between lanes 1 and 4 with those between lanes 3 and 6 in Additional file 6 Figure S4C), 50% of an increase in the TG2 activity remained (compare the differences with lanes 1 and 4 with those between lanes 3 and 6 in Additional file 6 Figure S4D). The data suggest that TG2 and caspase 3 influenced each other with a higher hierarchy of TG2 over caspase 3 in the contribution to the apoptosis of HCC induced by ACR. Synergism between inhibition in caspase and overloading of EGF in preventing apoptosis also suggests that both the caspase 3- and EGFR-dependent pathways exist (Figure 2C).

Expression of EGFR is regulated by Sp1 [19,22], and inhibition of EGFR signaling leads to growth inhibition, apoptosis, and cell cycle arrest of HCC cells [23,24]. We have linked these findings by showing that the downregulation of EGFR with siRNA induces apoptosis (Figure 3B-D), suggesting that inhibiting EGFR signaling via silencing Sp1 is a promising treatment strategy against HCC.

Induction of CLSp1 and the subsequent reduction in EGFR has been reproduced in ACR-treated HuH-7 cells (*data not shown*). In contrast, although Shao *et al.* [15] reported that ACR inhibits the cell growth through downregulation of FGFR3 expression and FGF-mediated signaling in HepG2 cells, this was not found to be the case in our ACR-treated JHH-7 cells (*data not shown*). These findings suggest that HCC cell lines differ in the way that growth factor receptors are involved in survival.

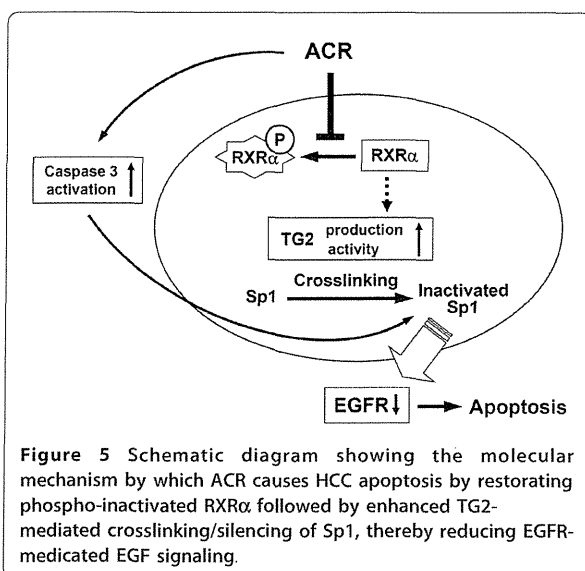


Figure 5 Schematic diagram showing the molecular mechanism by which ACR causes HCC apoptosis by restoring phospho-inactivated RXR α followed by enhanced TG2-mediated crosslinking/silencing of Sp1, thereby reducing EGFR-mediated EGF signaling.

Whereas TG2 may be a substrate of caspase 3 during apoptosis of thymocytes, resulting in loss of transamidating function [25], TG2 in turn inhibits of apoptosis due to crosslinking and inactivation of caspase 3 in thapsigargin-mediated apoptosis of colon carcinoma cells [26]. In the latter article, thapsigargin treatment generated 2 additional biologically inactive species of caspase 3, viz. p40 and p64, via TG2-mediated crosslinking of caspase 3, thereby protecting cells from apoptosis. However, we failed to detect either p40 or p64 in our ACR-treated JHH-7 cells. We speculate that crosslinking of caspase 3 would be induced specifically by treatment with thapsigargin. Our data clearly shows that both caspase 3 and TG2 are functional in ACR-treated HCC cells, without apparent alteration of caspase 3 expression (Additional file 6 Figure S4A and 4B). These controversial results might be ascribed to differences in cell types and the nature of the apoptotic stimuli, although the precise mechanisms need to be elucidated.

Piedrafita and Pfahl [14] reported that caspase 3 directly cleaved and inactivated Sp1 in retinoid-treated T cells undergoing apoptosis. They showed that cleavages of PARP and Sp1 were simultaneously induced by caspase 3 and prevented with caspase inhibitors (zVAD-fmk and zDEVD-fmk). We anticipated that CLSp1 might also be partially cleaved by caspase 3; however, as molecular size differences would be too small to be recognized on the gel against a high molecular weight of CLSp1 detected at the top of the gel, we found no band shifts due to the cleavage. Hence, the possibility of simultaneous crosslinking and cleavage of Sp1 by TG2 and caspase 3, respectively, cannot be ruled out, even though we saw no truncated Sp1 with a Mw of 68 kD in ACR-treated HCC cells.

ACR-treated JHH show enhanced nuclear localization of TG2; nuclear localization of TG2 is also important for induction of TG2-dependent apoptosis. Peng et al. [27] reported that TG2 binds importin- α 3, an important factor in nuclear translocation, and therefore we are investigating the detail mechanism of TG2 nuclear localization accompanying ACR-induced apoptosis.

Conclusions

Our new findings indicate that ACR induces both activation of caspase 3 as well as the expression and activation of TG2, which together initiate the apoptotic pathway via degrading/crosslinking and inactivation of the transcription factor, Sp1. Reduced expression of growth factor receptor genes (e.g. EGFR) also occurs. This dual activation of both caspase and TG-dependent apoptotic pathways could in part be central as mechanisms by which ACR inhibits tumor cell growth, resulting in the prevention of secondary tumors after treatment of primary HCCs (Figure 5).

Future study should establish the possibility that regulation of TG2-dependent apoptotic pathway may help in the development of new therapies for the prevention of HCC.

Additional material

Additional file 1: Additional text. This text contains the additional "Methods" and "References"

Additional file 2: Figure S1: Efficiency of transfection with anti-sense and siRNA to TG2 in JHH-7 cells. A, JHH-7 cells were seeded in 60 mm dishes at 6×10^5 /dish, and transfected with 4 μ g of either empty vector (pSG5) or ASTG2-pSG5. Cells were harvested and the expression level of TG2 determined by Western blotting. Upper numbers in parentheses show the densitometrically determined relative protein abundance. B, JHH-7 cells were seeded in 60 mm dishes at 6×10^5 /dish, and transfected with 4 μ g of vectors expressing either non-target siRNA or TG2 siRNA. Cells were harvested and the expression level of TG2 determined by Western blotting. Upper numbers in parentheses show the densitometrically determined relative protein abundance. Panels A and B show representative results from 3 different experiments with similar results.

Additional file 3: Table S1: Primers for RT-PCR and quantitative-PCR experiments. The list of used specific primers for RT-PCR.

Additional file 4: Figure S2: ACR prevented phosphorylation and inactivation of RXR α , and stimulated the expression of TG2 in JHH-7 cells. A, JHH-7 cells (lane 1 and 2) and HC cells (lane 3 and 4) were treated with 10 μ M ACR or vehicle for 12 h. Cells were harvested and nuclear extracts were prepared. Phosphoproteins affinity-purified from each nuclear extract using the Phosphoprotein Purification Kit (QIAGEN) (left panel) as well as whole nuclear extracts (right panel), were subjected to SDS-PAGE, followed by Western blotting using the indicated antibodies against 6 different RXR/RAR or GAPDH. B, JHH-7 cells were transfected with either an empty vector (columns 1-4) or vectors expressing wild-type RXR α (columns 5-8), its alanine mutant T82A (unphosphorylated form; columns 9-12), or its aspartate mutant T82 D (phosphomimic; columns 13-16). The next day cells were treated either with 9-cis RA (9cRA; 6 μ M) or its vehicle, or with and/or ACR (10 μ M) for 24 h. Subsequently, levels of TG2 mRNA in cell lysates were quantified by RT-PCR (upper panels) and quantitative-PCR (lower graphs), where relative expression levels of TG2 were calculated in comparison with each control and then plotted. Treatment with 1 μ M 9-cis-RA also gave basically similar results (data not shown), but the data obtained under treatment with 6 μ M 9-cis-RA are shown here, giving the more significant differences. Panels A and B show representative results from 3 different experiments with similar results.

Additional file 5: Figure S3: Crosslinking and silencing of Sp1 in ACR-treated JHH-7 cell cultures undergoing apoptosis and its reversion by overexpression of Sp1. A, JHH-7 cells were treated with 10 μ M ACR for 24 h. The cells were harvested and nuclear extracts prepared. The levels of Sp1 and CLSp1 were assessed by Western blotting with an anti-Sp1 (columns 1 and 2) and CLSp1 (columns 3 and 4) antibodies, respectively. B, JHH-7 cells were transfected with 1.5 μ g of either combination of pCneo, pSG5, Sp1-pCneo, or anti-sense (AS) TG2-pSG5. The next day they were treated with either 10 μ M ACR or its vehicle in the presence or absence of 100 μ M zDEVD-fmk for 24 h. Cells were harvested and nuclear extracts prepared. Sp1 DNA-binding activity of each nuclear extract (10 μ g protein) was determined by gel-shift assay, using a consensus GC box as a probe (+cold; nuclear extracts + 50-fold excess of unlabeled probe, +anti-Sp1 IgG; nuclear extracts + 2 μ g of anti-Sp1 antibody, +NI IgG; nuclear extracts + 2 μ g of non-immune IgG). C, JHH-7 cells were transfected with 1.5 μ g of a consensus GC3-Luc reporter and Renilla-Luc, plus a combination of pCneo, pSG5, Sp1-pCneo or anti-sense (AS) TG2-pSG5. The next day the cells were treated with 10 μ M ACR for 24 h in the presence or absence of 100 μ M zDEVD-fmk. Cell lysates were prepared and luciferase activity of each cell lysate determined. Results are means \pm SD (n = 3). D, JHH-7 cells were

transfected with either a combination of *pCIneo*, *pSG5*, *anti-sense (AS) TG2-pSG5*, *Sp1-pCIneo*, *Sp1 C domain-pCIneo*, ΔC *Sp1-pCIneo*. The next day the cells were treated with 10 μ M ACR for 24 h. The number of viable cells was determined. Results are means \pm SD ($n = 4$). *Panels A-D* show representative results from 3 different experiments with similar results.

Additional file 6: Figure S4: ACR stimulated activation of caspase 3 and TG2 in JHH-7 cells and the crosstalk between these proteins. *A and B*, JHH-7 cells were treated with 10 μ M ACR or the vehicle for 24 h. Cells were harvested and protein levels of activated caspase 3 and GAPDH determined by Western blots, using anti-cleaved-caspase 3 and anti-GAPDH antibodies (*A*); each of their mRNA expression was determined by RT-PCR (*B*). *C*, JHH-7 cells were seeded at 1×10^4 cells/96 well microplates and treated with 10 μ M ACR or vehicle (0.1% ethanol) for 5 h in the presence or absence of either 100 μ M zDEVD-fmk or 100 μ M cystamine with 0.2 mM 5-(biotinamido)-pentylamine. Caspase 3 activity was measured using a Caspase-Glo 3/7 assay kit (Promega Corp., WI) as described in attached manual. Relative caspase 3 activity of each sample was calculated by normalization with the number of viable cells in the same sample measured with a cell counting kit-8 (Dojindo; Tokyo, Japan). *D*, JHH-7 cells seeded in 100 mm dishes at 1.6×10^6 /dish were treated as in (*C*). TG2 activity was measured as described in Additional file 1. Relative TG2 activity of each sample was calculated by normalization with the number of viable cells in the same sample, measured with a cell counting kit-8 (Dojindo; Tokyo, Japan). *Panels A-D* show representative results from 3 different experiments with similar results.

Additional file 7: Table S2: Suppression by ACR of metastasis and growth of human HCC cell line, JHH-7 cells transplanted into nude mice. Nude mice that had been transplanted with JHH-7 were given orally with ACR with increasing concentrations (25, 50, and 100 mg/kg/day) as described detailed in the "Methods". Serum AFP was measured. Incidence was calculated based on level of the positive-AFP (more than 6 ng/ml). Cisplatin was used as a positive control. * $p < 0.05$ compared to control (Dunnett's multiple comparison test), # $p < 0.05$ compared to control (Fisher exact test).

List of abbreviations

9-*cis* RA: 9-*cis* retinoic acid; ACR: acyclic retinoid; CLSp1: crosslinked Sp1; DEN: *N*-diethylnitrosamine; EGFR: epidermal growth factor receptor; FGFR3: fibroblast growth factor receptor 3; HCC: hepatocellular carcinoma; RXR: retinoid X receptor; TG2: transglutaminase 2.

Acknowledgements

We thank Dr. Matsushima-Nishiwaki (Gifu University, Gifu, Japan) for useful discussion. This work was supported partly by Grant-in-Aids from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture (20390215, S.K.; 17015016, H.M.; 22790266, H.T.), a grant for the "Chemical Genomics Research Program" (to S.K), and "Special Grant for Promotion of Research" (to H.T) from RIKEN.

Author details

¹Molecular Ligand Biology Research Team, Chemical Genomics Research Group, Chemical Biology Department, RIKEN Advanced Science Institute, Wako, Saitama 351-0198, Japan. ²Pharmaceutical Development, Pharmaceutical Division, KOWA Company, Ltd., Chuo, Tokyo 103-8433, Japan. ³Tokyo New Drug Research Laboratories, Pharmaceutical Division, KOWA Company, Ltd., Higashimurayama, Tokyo 189-0022, Japan. ⁴Department of Gastroenterology, Gifu University School of Medicine, Gifu 501-1194, Japan.

Authors' contributions

HT and TS performed the research, analyzed the data, and drafted the manuscript. YF helped with cell culture, transfection, immunostaining and Western blotting techniques. NI prepared the acyclic retinoid used in these studies. MW helped with immunostaining techniques. MO, HM and SK designed the research, interpreted the data, and revised the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 5 June 2010 Accepted: 9 January 2011

Published: 9 January 2011

References

1. El-Serag HB: Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002, **36**:574-583.
2. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, Tanaka T, Tsurumi K, Okuno M, Tomita E, Nakamura T, Kojima T: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996, **334**:1561-1567.
3. Takai K, Okuno M, Yasuda I, Matsushima-Nishiwaki R, Uematsu T, Tsurumi H, Shiratori Y, Muto Y, Moriwaki H: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. Updated analysis of the long-term follow-up data. *Intervirology* 2005, **48**:39-45.
4. Matsushima-Nishiwaki R, Okuno M, Adachi S, Sano T, Akita K, Moriwaki H, Friedman SL, Kojima S: Phosphorylation of retinoid X receptor α at serine 260 impairs its metabolism and function in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2001, **61**:7675-7682.
5. Matsushima-Nishiwaki R, Okuno M, Takano Y, Kojima S, Friedman SL, Moriwaki H: Molecular mechanism for growth suppression of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid. *Carcinogenesis* 2003, **24**:1353-1359.
6. Nakamura N, Shidoji Y, Moriwaki H, Muto Y: Apoptosis in human hepatoma cell line induced by 4,5-didehydro geranylgeranoic acid (acyclic retinoid) via down-regulation of transforming growth factor- α . *Biochem Biophys Res Commun* 1996, **219**:100-104.
7. Shimizu M, Suzui M, Deguchi A, Lim JT, Weinstein IB: Effects of acyclic retinoid on growth, cell cycle control, epidermal growth factor receptor signaling, and gene expression in human squamous cell carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2004, **10**:1130-1140.
8. Obora A, Shiratori Y, Okuno M, Adachi S, Takano Y, Matsushima-Nishiwaki R, Yasuda I, Yamada Y, Akita K, Sano T, Shimada J, Kojima S, Okano Y, Friedman SL, Moriwaki H: Synergistic induction of apoptosis by acyclic retinoid and interferon- β in human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2002, **36**:1115-1124.
9. Iismaa SE, Mearns BM, Lorand L, Graham RM: Transglutaminases and disease: lessons from genetically engineered mouse models and inherited disorders. *Physiol Rev* 2009, **89**:991-1023.
10. Lorand L, Graham RM: Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003, **4**:140-156.
11. Fesus L, Piacentini M: Transglutaminase 2: an enigmatic enzyme with diverse functions. *Trends Biochem Sci* 2002, **27**:534-539.
12. Griffin M, Casadio R, Bergamini CM: Transglutaminases: nature's biological glues. *Biochem J* 2002, **368**:377-396.
13. Tatsukawa H, Fukaya Y, Frampton G, Martinez-Fuentes A, Suzuki K, Kuo TF, Nagatsuma K, Shimokado K, Okuno M, Wu J, Iismaa S, Matsuura T, Tsukamoto H, Zern MA, Graham RM, Kojima S: Role of transglutaminase 2 in liver injury via cross-linking and silencing of transcription factor Sp1. *Gastroenterology* 2009, **136**:1783-95.
14. Piedrafita FJ, Pfahl M: Retinoid-induced apoptosis and Sp1 cleavage occur independently of transcription and require caspase activation. *Mol Cell Biol* 1997, **17**:6348-6358.
15. Shao RX, Otsuka M, Kato N, Taniguchi H, Hoshida Y, Moriyama M, Kawabe T, Omata M: Acyclic retinoid inhibits human hepatoma cell growth by suppressing fibroblast growth factor-mediated signaling pathways. *Gastroenterology* 2005, **128**:86-95.
16. McEwen DG, Ornitz DM: Regulation of the fibroblast growth factor receptor 3 promoter and intron 1 enhancer by Sp1 family transcription factors. *J Biol Chem* 1998, **273**:5349-5357.
17. Fujise K, Nagamori S, Hasumura S, Homma S, Sujino H, Matsuura T, Shimizu K, Niiya M, Kameda H, Fujita K: Integration of hepatitis B virus DNA into cells of six established human hepatocellular carcinoma cell lines. *Hepatogastroenterology* 1990, **37**:457-460.
18. Botella LM, Sanchez-Elsner T, Sanz-Rodriguez F, Kojima S, Shimada J, Guerrero-Estelo M, Cooreman MP, Ratziu V, Langa C, Vary CP, Ramirez JR, Friedman S, Bernabeu C: Transcriptional activation of endoglin and transforming growth factor- β signaling components by cooperative interaction between Sp1 and KLF6: their potential role in the response to vascular injury. *Blood* 2002, **100**:4001-4010.

19. Kageyama R, Merlino GT, Pastan I: Epidermal growth factor (EGF) receptor gene transcription. Requirement for Sp1 and an EGF receptor-specific factor. *J Biol Chem* 1988, **263**:6329-6336.
20. Shimada J, Suzuki Y, Kim SJ, Wang PC, Matsumura M, Kojima S: Transactivation via RAR/RXR-Sp1 interaction: characterization of binding between Sp1 and GC box motif. *Mol Endocrinol* 2001, **15**:1677-1692.
21. Kagawa M, Sano T, Ishibashi N, Hashimoto M, Okuno M, Moriwaki H, Suzuki R, Kohno H, Tanaka T: An acyclic retinoid, NIK-333, inhibits N-diethylnitrosamine-induced rat hepatocarcinogenesis through suppression of TGF- α expression and cell proliferation. *Carcinogenesis* 2004, **25**:979-985.
22. Kitadai Y, Yasui W, Yokozaki H, Kuniyasu H, Haruma K, Kajiyama G, Tahara E: The level of a transcription factor Sp1 is correlated with the expression of EGF receptor in human gastric carcinomas. *Biochem Biophys Res Commun* 1992, **189**:1342-1348.
23. Schiffer E, Housset C, Cacheux W, Wendum D, Desbois-Mouthon C, Rey C, Clergue F, Poupon R, Barbu V, Rosmorduc O: Gefitinib, an EGFR inhibitor, prevents hepatocellular carcinoma development in the rat liver with cirrhosis. *Hepatology* 2005, **41**:307-314.
24. Huether A, Hopfner M, Sutter AP, Schuppan D, Scherubl H: Erlotinib induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocellular cancer cells and enhances chemosensitivity towards cytostatics. *J Hepatol* 2005, **43**:661-669.
25. Fabbi M, Marimpietri D, Martini S, Brancolini C, Amoresano A, Scaloni A, Bargellesi A, Cosulich E: Tissue transglutaminase is a caspase substrate during apoptosis. Cleavage causes loss of transamidating function and is a biochemical marker of caspase 3 activation. *Cell Death Differ* 1999, **6**:992-1001.
26. Yamaguchi H, Wang HG: Tissue transglutaminase serves as an inhibitor of apoptosis by cross-linking caspase 3 in thapsigargin-treated cells. *Mol Cell Biol* 2006, **26**:569-579.
27. Peng X, Zhang Y, Zhang H, Graner S, Williams JF, Levitt ML, Lokshin A: Interaction of tissue transglutaminase with nuclear transport protein importin- α 3. *FEBS Lett* 1999, **446**:35-39.

doi:10.1186/1476-4598-10-4

Cite this article as: Tatsukawa et al.: Dual induction of caspase 3- and transglutaminase-dependent apoptosis by acyclic retinoid in hepatocellular carcinoma cells. *Molecular Cancer* 2011 **10**:4.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



特集 1 「法改正後の移植の現状と問題点：肝・小腸領域」

脳死肝移植適応評価に関する 今後の展望

市田隆文，玄田拓哉，平野克治

順天堂大学医学部附属静岡病院・消化器内科

はじめに

2010年7月17日の臓器移植法改正後，現在（2011年10月31日）まで64例の脳死ドナーと，分割肝移植4例を含む61例の脳死肝移植が実施された。平均約7.4日に1件の割合で脳死ドナーが見出され，7.7日に1人の割合で脳死肝移植が実施されている^{1,2)}。

そこで，脳死肝移植実施施設からの申請評価が法改正後，どのように変化し，それに合わせて日本脳死肝移植適応評価委員会が扱っている症例の適応評価がどのように展開していくか，少し考えてみることにする。

日本脳死肝移植適応評価委員会での評価

1991年に臓器移植法案が制定され，わが国において脳死臓器移植が法的にも認められるようになった時期に呼応して，日本脳死肝移植適応評価委員会が発足した。現在では外科系委員6名，内科系委員3名，小児科系委員1名の10名で構成されている（表1）。現在，わが国では脳死肝移植実施可能な22施設（2011年から一施設追加認定）が肝移植作業部会で認定され，その実施施設から脳死肝移植の適応評価申請が委員会に提出される。申請書類を各委員が審査し，その意見をまとめて脳死肝移植の適応の有無と医学的緊急度を提示し，各移植実施施設に評価結果を報告することとしている。

そして各脳死肝移植施設は申請費用を携えて日本臓器移植ネットワークに脳死肝移植申請を行い，そこで医学的緊急度を持って登録され，順位付けられることになっている。

この医学的緊急度は2011年10月20日から少し変更があったのでここに記しておく（表2）。

したがって，日本脳死肝移植適応評価委員会の役割は迅速に脳死肝移植の適応評価と医学的緊急度の判定を下すことである。その中で年間数例の脳死ドナー提供から法改正後に少しずつ適応評価申請の内容が変わってきたことより，この委員会の役割がますます重要視されるようになってきた。

申請状況の推移

筆者が前委員長の清澤研道先生から引き継いだのは2008年12月で，その後，幾多の学内外の整備を終えて，実際に脳死肝移植の適応評価を開始したのは2009年5月1日からである。2009年5月から2010年7月の臓器移植法改正を経て，現在までの月別評価数を図1に記す。約2年間で総数新規申請症例は623例，すでに申請登録され，規約に則って再評価申請した症例は117例で合計740例の申請評価数である。

月別にその申請症例数をみてみると，やはり，2010年7月の法改正後，8月から脳死肝移植数が増加するに従って新規評価申請数が増加傾向を示し，現在では月平均29.7例である（図1）。すなわち，連日新規評価申請があることになる。これは，臓器移植法改正前の14カ月前と比較すると理解しやすい。2009年5月より2020年7月までの検討では，半数以下の月平均13例が新規に申請されていたことになる。

さらに特筆することは，新規評価とは別に再申請，すなわち定期的な再申請とともに医学的緊急度の増加を見越した再申請も増えていることである。

表1 脳死肝移植適応評価委員会メンバー

脳死肝移植適応評価委員会
(2008年12月15日より)

委員長

市田隆文 (順大静岡内科)

変更委員

猪俣裕紀洋 (熊大外科)

梅下浩司 (阪大外科)

古川博之 (旭医大外科)

新規委員

向坂彰太郎 (福大内科)

有井滋樹 (東医歯大外科)

継続委員

寺岡 慧 (国際医療外科)

川崎誠治 (順大外科)

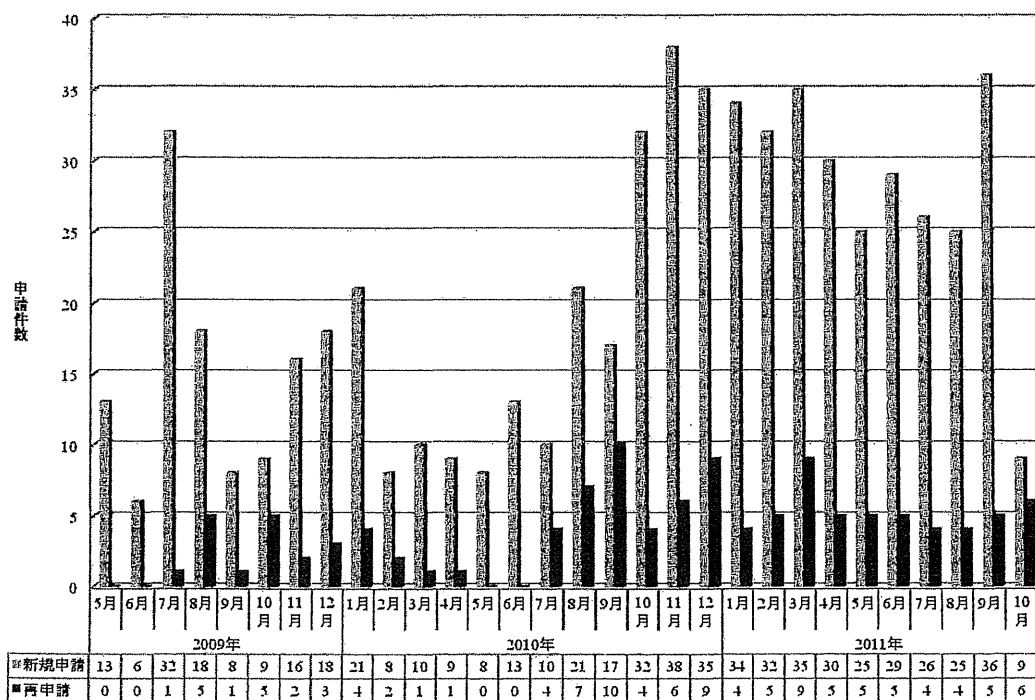
佐田通夫 (久留米大内科)

松井 陽 (国立小児小児科)

表2 肝臓移植レシピエント選択新基準

	従来の基準	新規基準
予後余命が1カ月以内	9点	10点
	劇症肝不全、シトリン欠損症の一部 肝移植後グラフト機能不全 (3カ月以内)	
予後余命が1~3カ月		8点
	Child 13点, MELD 25点	
予後余命が1~6カ月	6点	6点
	非代償性肝硬変 Child C	
予後余命が6カ月~1年以内	3点	3点
	代償性肝硬変 Child B	
予後余命1年以上	1点	1点
	代償性肝硬変 Child-A	
	FAP	

図1 2009年5月から2011年10月までの脳死肝移植評価申請数 (月別数)



これらは、やはり臓器移植改正に伴う脳死肝移植実施例の増加に対する期待感の表れと解釈して差し支えないであろう。

新規評価申請症例の疾患別検討では (表3)、非代償性肝硬変が圧倒的に多く、申請数の52%を占める。

その中でもC型が142例、B型が67例、原因不明の肝硬変が35例、アルコール性が33例、NASHが22例と総計322例であった。これは疾患そのものの頻度が高いことによるものと推測された。次に多いのが劇症肝炎であった。623例の新規評価申請のうち72例

表3 評価申請 623 例の疾患名の内訳

非代償性肝硬変	322	(52%)
C型	142	
B型	67	
原因不明	35	
アルコール	33	
NASH	22	
自己免疫	13	
二次性胆汁うっ滞性	10	
劇症肝不全	72	(12%)
原発性胆汁性肝硬変	58	(9%)
原発性硬化性胆管炎	49	(8%)
移植後グラフト機能不全	43	(7%)
生体肝移植後	42	
脳死肝移植後	1	
胆道閉鎖症（アラジール症候群 1 例を含む）	27	(4%)
代謝疾患	21	(3%)
（ウイルソン病 7, 糖原病 4, FAP 4, OTC 欠損症 3, シトリン欠損症 2, シュウ酸血症 1）		
Poly Cystic Liver	14	(2%)
Budd-Chiari 症候群	3	
その他	14	(2%)
合計	623	

(12%) もの多くが劇症肝炎患者であった。従来、劇症肝炎は時間的余裕のない脳死肝移植は不向きで、内科的治療が困難な場合は生体肝移植による治療がなされてきた。しかし、法改正後、劇症肝炎が登録後数日間で脳死肝移植が受けられる事実が判明してからは、劇症肝炎の移植医療が生体から脳死へ移行されたようで、最近では劇症肝炎の速やかなる脳死肝移植適応評価委員会への評価申請が昼夜を問わずなされるようになった³⁾。

ついで、原発性胆汁性肝硬変 58 例、原発性硬化性胆管炎 49 例、胆道閉鎖症 27 例と、胆汁うっ滞系の肝疾患がある一定の割合で評価申請されている。

さらに、生体肝移植後のグラフト機能不全という病態で、非代償性肝硬変や急激に進行する胆汁うっ滞症などが近年増加してきた。43 例の多くを、肝移植後のグラフト機能不全として再度脳死肝移植で救おうという試みである。

2011 年 9 月 30 日現在、脳死肝移植の登録を終え、脳死ドナーを待機中の肝疾患は 377 例であることも付け加えておく。

■ ■ 脳死肝移植の実施例



2011 年 10 月 31 日現在、脳死肝移植は分割肝移植の 4 例を含めて 61 例に行われた。平均 7.7 日に 1 例の割合である。

申請症例と同様に非代償性肝硬変が 28 例 (46%) と最も多く、次いで劇症肝炎 13 例 (21%)、慢性肝内胆汁うっ滞症 6 例 (10%) (原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎 3 例ずつ)、先天性代謝疾患 6 例 (10%)、先天性胆汁うっ滞症 4 例、生体肝移植後グラフト機能不全 4 例であった (表 4)。

■ ■ 適応評価での問題点



1. 医学的緊急度 9 点から 10 点への移行

現時点で最も迅速に脳死肝移植を受けることのできる集団が医学的緊急度 9 点の症例であった。基本的には劇症肝炎がそれに該当する。しかし、最近では慢性肝不全症例でも ICU での intensive care を受けるようになり、急性肝不全に準じた病態との評価で医学的緊

表4 臓器移植法改正後の脳死肝移植の実施症例の内訳

非代償性肝硬変	28	(46%)
C型	13	
B型	8	
原因不明	4	
アルコール性	1	
二次性胆汁うっ滞性	2	
劇症肝炎	13	(21%)
肝内胆汁うっ滞症	6	(10%)
原発性胆汁性肝硬変	3	
原発性硬化性胆管炎	3	
先天性胆汁うっ滞症	4	(7%)
胆道閉鎖症	2	
アラジール症候群	1	
カロリー病	1	
先天性代謝疾患	6	(10%)
シトリン欠損症	2	
ウイルソン病	1	
オキサローシス症	1	
OTC欠損症	1	
糖原病	1	
生体肝移植後グラフト機能不全	4	(7%)
合計 61 症例 (2010 年 7 月法改正後, 2011 年 10 月 31 日)		

急度 6 点の非代償性肝不全症例が、医学的緊急度 9 点相当に評価されることがまれにある。その基準の策定はきわめて困難であり、過去の非代償性肝硬変の Child スコア 13 点以上や MELD スコア 25 点以上の症例が客観的な基準数値として考えられ妥当性を含んだものと思われる。しかし、その場合これら慢性肝不全症例のほうが圧倒的に登録期間が長いことより、短期間登録の劇症肝炎が脳死肝移植の実施に至らなくなる場合が往々にしてみられるようになってきた。そのために、劇症肝炎とシトリン欠損症の脳症発症制御困難時、さらに肝移植後グラフト機能不全状態が移植後継続している場合を医学的緊急度 10 点としてトップランキングに設定をした。

最近までの劇症肝炎で脳死肝移植適応評価された 51 例を検討すると、脳死肝移植を受けた症例は 12 例であり、その平均待機期間は 9.2 日であった。一方、脳死ドナー提供者が現れず、家族の希望で生体肝移植に移行し、生体肝移植を受けた症例は 12 例であった。その脳死肝移植への適応申請から生体肝移植を受ける

までの期間は平均 14.3 日であった。さらに、脳死ドナーが現れず、適切な生体肝移植ドナーが存在せず、内科的治療を受けて死の転帰をとった症例は 27 例認め、その平均期間は申請から死亡まで平均 13.2 日であった。したがって、劇症肝炎を認め、内科的治療に難治性と判断した場合、おおよそ 2 週間で生死が決定されることを認識しておくべきである。

2. 非代償性肝硬変の対応

現実的には Child スコア 13 点以上の非代償性肝硬変の 1 年生存率が 20% を下まわる状況で、さらに MELD スコア 25 点以上の非代償性肝硬変の 1 年生存率が 40% 以下という状況ではいつまで経っても医学的緊急度 6 点では順番は回ってこないジレンマがある。現時点で、非代償性肝硬変の医学的緊急度は最大で 6 点しかないのが現実である⁴⁾。そこで、この両者を示す非代償性肝硬変の予後予測は上述の通り低いことより、医学的緊急度を 8 点と改めて設定をした。この場合、前述した登録期間の問題から劇症肝炎と同等

表 5 アルコール多飲者の肝移植適応基準

アルコール性肝移植の適応基準

A 基準 (必須)

断酒期間は 6 カ月 (原則として飲酒可能な期間であり身体的悪化に伴う入院期間を除く)。
断酒を宣言できる。

B 基準 (総合的判断)

家族の理解や援助が認められ、移植の同意が得られる。
就労している (あるいは移植後の就労環境が整っている)。
再飲酒のリスクが著しく低い (HRAR スコアが 2 点以下)。
アルコール関連障害以外の精神疾患を併存していない。
・安定した身体医療が受けられている (診療アドヒアランスが良好)。

C 基準 (継続的判断)

適応判断が困難な場合は、1 カ月後に再度判定する。

High-Risk Alcoholism Relapse Scale (0-6 点)

(Descriptive and predictive validity of a high-risk alcoholism relapse model. J Stud Alcohol. 1993) 日本版に 1 部改訂

大量飲酒期間

11 年以下	0 点
11 年から 25 年未満	1 点
25 年以上	2 点

1 日アルコール摂取量 (日本酒換算)

5 合以下	0 点
5 合から 1 升	1 点
1 升以上	2 点

HRAR スコアが 2 点以下
が望ましい

アルコール性障害による入院歴

0 回	0 点
1 回	1 点
2 回以上	2 点

の緊急度では不具合が生じるということで、劇症肝炎を凌駕しない医学的緊急度として妥当性を持たせた。

同じことが肝細胞癌を合併している非代償性肝硬変の生存率、予後も肝細胞癌を合併していない非代償性肝硬変と同等に扱ってよいかどうかの判断もきわめて困難を極める⁹⁾。この肝細胞癌に関しては早急に討論にて結論を出さなければならないものと考えられる。

しかし、これら医学的緊急度を各疾患別にいくつかのアドバンテージを与えることにより、脳死肝移植医療全般に平等性を損なわないかの議論にもなることであり、今後慎重な論議が必要となるであろう。

3. 生体肝移植後グラフト機能不全の評価

今までのカテゴリーにない病態が最近クローズアッ

プされるようになってきた。従来は primary non-function liver ということで脳死肝移植後の重篤な肝障害を示していたが、わが国特有な病態なのか、生体肝移植後のグラフト機能不全という病態がときに急性肝不全に準じた病態を示し、数年後には胆汁うっ滞性肝硬変の像を示すことがある。これら生体肝移植後グラフト機能不全は内科的治療ではまったく改善が認められないことより、脳死肝移植の最適応病態であることに間違いはない。今回の改正では脳死肝移植や生体肝移植後グラフト機能不全を呈し、内科的治療に難治な場合は脳死肝移植の適応疾患として評価することとし、術後継続して入院治療を受けているか、移植後 3 カ月以内のグラフト機能不全症例を医学的緊急度 10 点としてトップランキングに設定した。

4. アルコール依存症の適応評価

肝炎ウイルス起因性肝硬変は、その病態から脳死肝移植の適応となることに異論はない。しかし、自己責任により多量長期飲酒による非代償性肝硬変は現実的には6カ月の禁酒期間が確認できれば適応とされている。果たして、禁酒期間6カ月が妥当なのかどうか、はなはだ疑問である。ましてや、病態が悪化して入院期間中を禁酒期間に算定するようでは何をかいわんやである。

アルコール性依存症と一度診断名が下されている人々に神からの贈り物と称される脳死ドナー肝臓を提供することは納得できないところである。しかし、現実には評価申請が増加傾向にある。多くの評価症例ではアルコール離脱は成されているが非代償性肝硬変が進行性となり、移植適応となった患者群である。このことはしっかりと社会的なコンセンサスが必要と考えるが、現実には精神科の証明を必ず添付して申請してもらうことにしている。さらに、現時点ではHRARスコアを用いて、この中で2点以上は適応外としているが、この評価が必ずしもエビデンスがない状況で採用されている点が気掛かりである。肝移植を受ける権利、生きる権利を盾に再考を求められるかもしれない。このアルコール性肝硬変に対する脳死肝移植の適応に関しては少し議論が必要で、読者の意見を広く請う必要があるかもしれない。参考までにそのアルコール多飲者に関する評価基準を表にしておく(表5)。

さいごに

法改正後の脳死肝移植適応評価に変化が生じてきている。一般臨床に遭遇するウイルス肝炎、肝硬変など

それら疾患数に比例してウイルス性非代償性肝硬変が半数近くを占めるが、劇症肝炎に対する脳死肝移植の実施数の増加が特筆に値する。それによる生存が十分望めることが肝臓外科医や肝臓内科医に浸透し、劇症肝炎の脳死肝移植への登録申請が増えたものと推測する^{6,8)}。

文 献

- 1) 市田隆文. わが国における肝移植の現状. 肝臓 2011; 52: 81-86.
- 2) 市田隆文. 肝移植医療の最前線. 内科 2010; 99: 349-357.
- 3) 市田隆文. 劇症肝不全の臨床研究. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業): 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究. 平成22年度総括・分担研究報告書(研究者代表: 坪内博仁). 2011: 126-127.
- 4) 市田隆文. 肝細胞癌に対する肝移植を考慮するタイミング—患者説明のタイミング—. 日本肝臓学会編. 肝臓診療マニュアル: 第2版. 東京: 医学書院, 2010: 10-104.
- 5) 市田隆文. 肝移植. 日本消化器病学会編. 肝硬変診療ガイドライン. 東京: 南江堂, 2010: 187-203.
- 6) 玄田拓哉, 市田隆文. わが国の肝移植のガイドラインを解釈する. 肝胆膵 2010; 60: 293-302.
- 7) 市田隆文, 玄田拓哉, 平野克治. 肝移植医療 Up Date, Annual Review 消化器. 東京: 中外医学. 2011: 213-222.
- 8) 市田隆文. 脳死肝移植適応評価委員会はどうか変わったか. 肝胆膵 2011; 63: 87-91.

<特 集>

座談会

我が国の肝移植医療に与える改正臓器移植法のインパクト

有井 滋樹^{1)*} 辺見 聡²⁾ 古川 博之³⁾ 市田 隆文⁴⁾ 国土 典宏⁵⁾
(*司会 & corresponding author)

収録 2011. 6. 3, 於ホテルグランパシフィック LE DAIBA



(前列左から国土/有井/市田, 後列左から辺見/古川)

-
- 1) 東京医科歯科大学肝胆膵・総合外科, 2) 厚生労働省臓器移植対策室, 3) 旭川医科大学外科学講座消化器病態外科学,
4) 順天堂大学医学部附属静岡病院・消化器内科, 5) 東京大学医学部肝胆膵・人工臓器移植外科

<Feature Article>

Impact of 2009 amendment of act on organ transplantation

Shigeki Arii^{1)*}, Satoshi Henmi²⁾, Hiroyuki Furukawa³⁾, Takafumi Ichida⁴⁾, Norihiro Kokudo⁵⁾

¹⁾ Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Tokyo Medical and Dental University, ²⁾ Office of Organ Transplantation, Ministry of Health, Labour and Welfare, ³⁾ Division of Gastroenterologic and General Surgery, Department of Surgery, Asahikawa Medical University, ⁴⁾ Department of Gastroenterology and Hepatology, Juntendo University Shizuoka Hospital,

⁵⁾ Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, University of Tokyo

(*corresponding author: ars.msrg@tmd.ac.jp)

有井：先ほど第 47 回肝臓学会総会が終了したところでございますが、先生方にはホッとする暇もなく座談会にご出席いただき、ありがとうございます。改正臓器移植法が 2009 年に成立し、2010 年の 7 月 17 日から施行され、ほぼ 1 年ということで、本日の座談会が企画されました。その領域のエキスパートの先生方に御集りいただいたわけですが、厚生労働省の辺見様にも大変ご多忙なところ、ご無理を申しあげて来ていただいた次第です。それでは改正臓器移植法が我が国の脳死肝移植に与えたインパクトと問題点、また今後、脳死肝移植を発展させるための課題などについて率直なお話を伺っていきたく存じます。

まず法改正のポイントということで、厚労省の辺見さんから簡単に「法改正の重要ポイント」をお話しいただきたいと思います。

法改正のポイント

辺見：今回の改正のポイントとしては、臓器提供脳死判定の要件のところ、従来は意思表示カード等に記載が必要であったところが、今回の改正により、本人意思不明な場合にご家族の承諾により提供することが可能となったこと。これによって従来であると、子どもであるため書面による意思表示ができないという場合であっても臓器提供が可能となったこと。ここが一番大きいポイントです。もうひとつは、親族への優先提供ということが、書面による意思表示の中で親族優先という意思表示があれば可能となった。また、普及啓発という観点から、運転免許証や保険証に意思表示欄を設けることになりました。すぐ実感はないかも知れませんが、将来的には運転免許証というのは 8,000 万人の人達がお持ちになっていますので、5 年間ぐらいで免許書き換えが一巡すると、すごく大きいインパクトがあるのではないかと思います。

有井：はい。それで「家族の同意のみ」ということで大幅に増えましたですね。で、7 月から今までで何例だったですかね？

辺見：7 月から今日現在まで、50 例ですね (Fig. 1)。

有井：今日現在で 50 例ですか。約 10 カ月半で 50 例。

辺見：ええ、そうですね。

有井：その中で、従来法つまり書面で脳死者が臓器提

供の意思を示されていたのが何例ですか？

辺見：5 例。

有井：5 例。ということは、従来法でいくとやはり 5 例ですね。

辺見：5 例。それが 50。

有井：法改正により 45 例が上積みされたということで、やはり大変なインパクトを与えたということですよ。あと、親族優先に関していろいろ討議があり、親族優先はちょっとどうかなあという意見もあったんですが、親族優先のコンセプトというのはこれは古川先生に聞いたほうがいいですか？アメリカでは親族優先が既になされていたんですね？

古川：はい、もうずっと以前から行われています。

有井：どういう理由なんですかね？どうして親族を優先させるかというのは。

古川：もちろんご本人がまず家族に自分の臓器を提供したい気持ちが非常に強いのは当然だと思いますし、生体移植と同様認められるべきものと思います。その点、アメリカでは知り合いとか友人にでも臓器を提供できるなど親族提供をすごく幅広くとっています。その理由の 1 つとして、移植医療の観点からは、親族提供に登録することが臓器提供を増やすインセンティブとして働いて欲しいということがあると思うんですね。だから範囲を広くとってあげた方がインセンティブの効果は強くなると思うんですが、実際日本の場合は、いま 1 親等と配偶者だけです。

有井：そうですね。

古川：非常に限られていますね。

有井：アメリカではもう少し広いということですか？

古川：アメリカでは、知り合いでも優先的に提供して構わないですし、意思表示もその時で構わないという感じですね。かなり自由度が高い。

有井：日本では兄弟は入っていない、親子間と夫婦だけ。だから 1 親等と夫婦だけということですね。この間 1 例、腎臓であったんですね？

辺見：角膜はかなり早い時期にありましたけれども、腎臓の親族優先は、今年 5 月に初めてありました。

有井：それともう一つお聞きしたいのは、小児優先の問題なんですが、小児優先をつくった。それともう一つは、16 歳以下の方からの脳死下での臓器提供が可能になったわけですね？

市田：15 歳未満です。

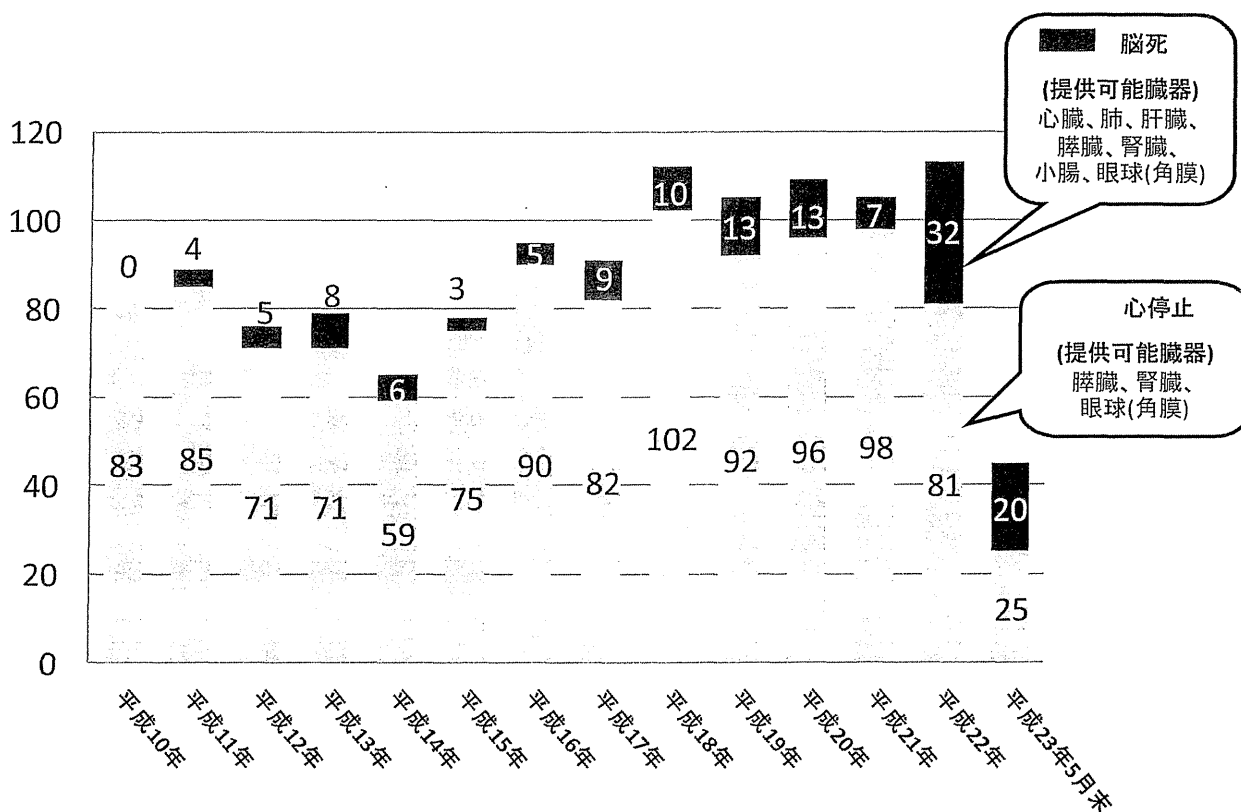


Fig. 1 臓器提供者数の推移 (年別)
(平成10年～平成23年5月末)

有井：15歳未満でしたか。

辺見：はい。

市田：実際4月に1例15歳未満のドナー提供がありました。

有井：小児のドナーが出た。

辺見：4月。ご提供は4月13日です。

國土：この間その患者さんが退院したと報道されましたね。

有井：あ～そうですか。

市田：肝臓は北海道で移植がされました。

古川：はい、北海道では20代の男性がレシピエントでした。

市田：あの場合は、提供された心臓は小児の候補者で行われました。

辺見：18歳未満のドナーから18歳未満のレシピエントへの提供です。

市田：心臓だけ小児で、他のドナー臓器はすべて大人の候補者に行っただです。

有井：それと小児優先という意味はレシピエントの小

児優先という意味なんですけれども、それに関して各臓器別の作業班にどう反映させたかということなんですけれどもね、小児優先を。

辺見：基本的にはレシピエント選択基準は、医学的な基準であるというコンセプトは法改正で変わるものではありません。各臓器とも、それぞれ医学的な見地から検討が行われています。子どもということに着目した基準というのは、大きくいって2種類ございまして、ドナーが子どもの場合に、子どものレシピエントに優先しますよという形になっているのは、心臓と肝臓です。子どもを優先すると言っても、医学的優先度が先に来ますので、医学的優先度が同じ範囲において、ドナーが18歳未満の場合は18歳未満のレシピエントを優先すると。

すなわち、より医学的優先度が高い大人がいれば、そちらの人に優先的に行くということです。この間の事例の肝臓はたぶんそうですね。

有井：具体的にいえば、18歳未満のドナーが出た場合は、18歳未満の小児レシピエントに1点を付加す

Table 1 移植希望者レシピエント選択基準

点数を足し併せて順位付けするもの (親族は優先) (太字は最近の主な変更点)

肝臓	
医学的緊急性	予測余命で点数付け
	1 カ月以内 9 点
	1～6 カ月以内 6 点
	6 カ月～1 年以内 3 点
	1 年を超えるもの 1 点
ABO 血液型 (一致 1.5 点 適合 1.0 点)	
※24 カ月未満かつ医学的緊急性 9 点は血液型を問わず 1.5 点	
レシピエント年齢	
18 歳未満 1 点 (ドナー年齢 18 歳未満の場合に限る.)	

るといのが、具体的な評価基準ということですね。

辺見：心臓・肝臓以外の臓器はそういった形にはなっていないですけども、腎臓についてはドナーが子どもであるかどうかに関わらず、レシピエントが子どもである場合には追加点数を与えるということになっています。従って、ドナーが大人であろうが子どもであろうが子どものレシピエント候補者が少し優先されるような形になっています。

市田：その場合、腎臓は基本的に子どもが優先なんですか？

辺見：基本的に子どもが大人に比べて配点が大きくなる仕組みです。

古川：体が小さすぎる小児だと透析さえ難しいということもありますし、小児が成人と同じように 14 年も待っていたら、身体的・精神的・社会的に大事な成長期が台無しになってしまう可能性がありますから。

國土：腎臓は肝臓のように 9 点 6 点という緊急度の区別がないわけですね？

辺見：逆にいうと腎臓については肝臓のような医学的評価の区分がないです。

國土：腎臓は透析で何年も待機できますから予測余命 1 カ月以内というような緊急度 (9 点) は必要ないわけですね。

辺見：医学的評価の区分があるのは、心臓と肝臓と小腸です。

有井：それともう一つ小児レシピエントで重要な点は、「肝臓移植の基準等に関する作業班」で決め

た事ですが、血液型の問題で 24 カ月未満の人は血液型は不問であると (ただし、劇症肝不全などの 1 カ月以内死亡が予測される 9 点のみ)。すべて 1.5 点を与えると、ということですよ。それは科学的根拠に基づいていて、24 カ月未満の人は不一致の血液型でも何ら生存率・長期短期ともに関係ない。そういうことで、決まりました。(従前は大人と同一すなわち一致 1.5 点、適合 1.0 点、不一致は移植不可) (Table 1)。

「法改正のポイント」としてはそういうことで、確か 2008 年に 13 例というのが一番多かったわけですが、この見込みだと 60 例突破しそうな勢いで。これは古川先生、予想通りでしょうか？

脳死肝移植症例の増加と問題点

古川：そうですね。希望的観測では 80 例ぐらいを予想していましたが、60 例はだいたい予想した範囲内だと思います。

有井：予想の根拠は何ですか？

古川：予想の根拠は、阪大の福嶋先生によりますが、心臓停止後の腎提供例の中に、脳死判定をしてから心臓死になった人がいるんで、その人たちが脳死下臓器提供に回ると想定したものです。脳死判定がされたかどうかは、大腿動静脈からカニューレションされているかどうかでわかるんですけど、それが心停止下提供の約半数いましたから、2008 年時点では 50 例となり、脳死下・心停止下臓器提供がそれぞれ増加するとの期待で、80 例ぐらいになるだろうとの予測だったのです。実際のところは、期待したほど臓器提供の伸びがなかったんで、60 例で妥当なところかなと思うんですけど。

有井：これが例えば来年も再来年も右肩上がりしていくのか、また段々減っていくのか、予測として市田先生どうですか？

市田：心臓死の推移を示した表があるでしょう。心臓死ドナーがそのままその脳死ドナーにスイッチするんじゃないかと危惧したのですけれど、法改正後も心臓死ドナー提供も少しずつあります。したがって 2～3 割増しぐらいの感じじゃないかなと思います。7 月 17 日に法改正があって、1 例目は 8 月の半ば頃なのですよ。ですから法改正後 1 カ月は脳死ドナー提供がなかったのです。今 5 月でするので計算上あと 3 カ月ですよ。ですから 60～

70 例ぐらいの脳死ドナー提供があるのではと考えると今、古川先生がおっしゃった通り、80 弱ぐらいだったのがいいところではないかと。

有井：今後右肩上がりか予測されますか？

市田：下がりはないと思いますが、上がるかどうかに関しましては。

古川：ひとつはこれ、朝日新聞のアンケート調査なんですけれども、「自分が脳死になった時に提供しますか？」というのはいは 56% ぐらいです。ところが「家族が脳死になった時に家族として提供を同意しますか？」というのはいは 35% ぐらいになります。これは、やはり自分の意思表示をしっかりと明示していないと家族の判断では提供の可能性が低くなるということです。今、もちろん家族が同意して提供が増加しているわけですが、あの数っていうのは本人がもしはっきり意思表示していればもっと増える可能性があります。

市田：家族内でそういう話をしていけばの話ですね。

古川：そうです。あと、意思表示カードも大事です。

市田：ただコーディネーターの方に聞いたときには、「夫はもともと社会に貢献したかった。」というそういうお話があるようです。流れとしては今いいですね。

古川：そうですね。家族が提供を決めた理由は、社会に貢献するような人だったとか、臓器がどこかで生きていて欲しいとかいうのが多いんで、そういうふうに家族がまとまっていて本人の意思を汲みやすい場合だと提供になりやすいと思うんですけど。

市田：あと情報があってね。アメリカだと一人亡くなくても平均 3 臓器ぐらいドナー臓器の提供、移植しれないのですが、日本は技術面ででしょうか、平均 5~6 臓器が有効に提供されているということです。

古川：そうです。

有井：それも、その通りで、ある人にちょうど昨日話して、やっぱり一人の脳死患者さんが出ると、4~5 人は助かるんですよ、という「あ、やっぱりそうなんだ。」と、改めて思い知らされるぐらい。

市田：それ、すごい話ですよ。

有井：それと、講義の時に学生に聞くんですけどね。「『家族の同意のみ』という今度の法改正どうですか？賛成ですか？」と聞くと「『家族の同意のみ』でいい」という人が 8 割ぐらいですね。脳死になったら家族の同意で OK だろうというのが、若い人

の考えみたいです。

市田：あとはどうですかね。韓国ってね、隣の韓国でね、すごく多いじゃないですか、日本よりも。

有井：日本 50。

市田：250 例です。要するに日本では今の平均からすると、脳死ドナー提供は 6 日に 1 例ぐらいなんですけれども、韓国はどっちかというといは 1.6 日で一例です。そうして、いろいろ土壌が違うのかもしれませんが。そのことは、雑誌肝臓の金守良さんの論文に書いてあったと思います。

有井：それでね、韓国って日本の人口の半分ぐらいで 250 はすごい数なんですけれども、今まで文化の違いとかいろんな違いで日本は脳死による臓器提供が少ないんだって言ってましたけれども、これだけ法改正一つで何倍と変わるといことはやはりシステムの問題というのが非常に係わっている。これカルチャーの問題なのかシステム、何が一番少ない原因であったか？（笑）

市田：韓国は 3 分の 1 がカトリック教徒ですけれども、必ずしもカトリック教徒だから増えているわけではないと思いますよ。

古川：ただ、移植をやっている人たちが宗教団体にも積極的に働き掛けているようです。韓国で腎移植をやっている人たちに聞いたのは、カトリックでもまとまりがあって、すごい大きな集団を作っているということで、ここには国民性もあると思います。

市田：だからその神戸朝日病院の金守良先生が「肝臓」の特別寄稿¹⁾に書いていらっしやいましたですけれども、結局「孝」か、すなわち子どもから親に対する「孝」といことと、カトリックといことと、結構有名な方が亡くなられた、とこの 3 つ挙げていました。しかし、基本的にはそんなに日本人と変わらないから、システムなんじゃないですか？今までの、脳死の出るシステムが悪かったから増えてなかったの。このシステムが変わって、よくなっているから増えてきているではありませんか？

古川：一つの流れにワッーといくところは、韓国の方が強いと思いますね。今の国の力を見ているとそうですけど、アジアの中で韓国とか中国がどんどん国が挙げてきているといのと関係があるのかなと思います。

市田：ですから、年間に 100 例ぐらい出ると嬉

しいですね。

古川：いや、出ると思いますね。今、若い人は提供したいという人が多いですし、あと先程言われたように、今は運転免許証にも臓器提供について書く欄が作ってあって、ちゃんと書かないといけないというような感じになっています。

有井：それでね、じゃあちょっと聞きますけれども、例えば年間 300 例出た場合に、外科医なり移植内科医なりがほんとにうまく今の制度で疲弊せずにモチベーションを保ちながら 300 例対応できるのかどうか、それ國土先生どうですか？例えば先生のところに、毎週毎週脳死肝移植がきたら、

國土：最近東京大学の心移植はドナーが頻繁に発生して文字通り毎週のように行うことが実際起こっています。現場の話を知ると、心臓外科医達は本当に歯を食いしばってやっているみたいですね。当然のことながら、脳死移植はすべて緊急手術です。典型的な脳死肝移植の時間経過を紹介すると、脳死発生のファーストコールが夜中の午前 2 時頃に来て、関係者が連絡を取り合って、夜明けに臓器摘出チームが出発します。同時並行で待機中に呼び出されたレシピエントの手術が始まって、移植臓器が到着するのが夕方、移植手術の終了が翌日未明ですから、ファーストコールから全体で 24 時間近くかかります。移植担当医やコーディネーターはずっと緊張を強いられますし、診療科長としては当日予定されていた定時手術を延期したり、いろんなことを考えなきゃいけないくて、大変は大変ですよ。アメリカぐらいの移植数になってしまうと、脳死移植=緊急手術がもう日常になってしまうので、日常のシステムに組み込んで考えられるわけですがけれど、今ぐらいの日本の頻度ではちょっと中途半端に多くなっている。数が増えつつある状況にシステムが追いついてないですよ。

有井：ですね。

市田：Transplant Surgeonの宿命だから仕方ないでしょう。ある程度の頻度で脳死移植例が、例えば毎週行われたら、いまおっしゃった通り増えて来たら、それが刺激に成って若い外科医が Transplant Surgeon に成ろうと思えば宜しいではありませんか。

古川：ピッツバーグで年間 600 例肝移植をやっていた時には、移植医が 20 人ぐらいいましたね。そのぐらいマンパワーがないと難しいと思います。

有井：まあ増えたら増えただ、うまく対応…。

國土：例えば週 1 コンスタントに脳死肝移植が行われる、というようにリズムが出来てしまえば、それはそれで回っていくと思うんですよ。今は脳死コールが来る時はババッと来て、来ない時はしばらく来なかつたりするわけです。

古川：システムを変えていかないとだめですね。移植施設では、移植数増加とともに、今やっている通常の手術はどんどん少なくなっていくでしょうね。

國土：そうですね。東大病院は麻酔科も手術部も協力していただけるので、そういう意味では恵まれていると思いますけれど、難しい施設もあるのではないのでしょうか。

市田：しかも、あともう一つは、脳死ドナーが定期的に来るような形と、偏りが無いようにね。同じ施設ばかりに行くとかね、そういうこと、マイナーチェンジは必要だと思います。

あとは、臓器摘出の問題はあると思います。

古川：あと脳死肝移植実施施設は増やしてよかったですよ。8 施設増えて 21 施設になりましたが、増やしておいてよかったなと。

市田：増やしておいた方が、いいよね。反対の人もいるけども。

有井：いや、大筋はいいんじゃないかと思いますがけれどもね。

日本は特殊で、やはり生体肝移植のスキルなり管理なり生体肝移植で鍛えられているわけですよ、心臓移植と違って、心臓移植は生体心移植はないわけだから国内では鍛えられてない。日本の肝臓移植というのは、脳死肝移植よりも大変な生体肝移植で、修練、たくさん積んでいるわけだから、やっぱり増やして OK だと。質の担保はできているというふうに考えているんですけどね。

國土：臓器摘出については若い外科医に興味を持つ人が多いようです。脳死肝移植認定施設ではない近隣施設の移植外科医からも臓器摘出に参加したい、協力したい、という声が一番最近あがってきています。もうちょっと脳死提供が増えたら、是非一緒に協力してやりたいのですが、現在のペースでは時期尚早のようにも思います。

市田：ぼくは脳死肝移植が増えれば移植外科 (Transplant Surgery) が必要になって来るから、そういう状況を見る若い卒業生なんかやっぱり興味を示すと思います。そうするとやっぱり移植医療に入っ

てきますよ。ただ絶対数が少ないとね、症例数が少ないとそこに行かないので、やっぱり脳死肝移植をもっと増やしていけば、若い連中とかにはいい刺激に成ると思います。

有井：それであの死にそうな患者さんが元気になって退院する姿を見れば、若い学生にもかなり大きな影響を与えると。で、増えてくれると。

古川：そうですね。

有井：だから、今は苦しくても歯を食いしばって(笑) やっていくという。ちょっといま境目で。

辺見：肝臓は特に今回提供例が増えてきたことによって、医学的評価が9点の重篤な患者さんたちが移植を受けられる機会が増えて来ているのは非常に大きいと思います。

有井：それで、いわゆる劇症肝炎の人の、当たる率といえますか、それは、今どれくらいですかね？

市田：ですから、今回の脳死肝移植の改正のインパクトは劇症肝炎ですよ。今まで劇症肝炎というのは、当初は生体肝移植でなんとかするというインパクトが強かったんですよ。もともとは内科の病気だったから。それが生体肝移植により劇的に治すということが出来たのです。しかし、生体肝移植というのは劇症肝炎の場合大変なのです。家族を巻き込むから。一日か二日間でドナーの精査を行い、いろいろな弊害もあったのです。そういう問題、弊害もなくなってきて、極端にいうと登録して一日で劇症肝炎が脳死肝移植の提供ドナーで救えるということになってきたのです。これはインパクトがすごく強いのです。一応、内科的な試算では班会議での数字ですが年間400例ぐらいが推測されております。もちろん、全員が肝移植の適応に成る訳ではありません。400例ぐらいが年間で予想されている数字なのです。

古川：それは劇症肝炎全体を合わせたの数字ですね？

市田：劇症肝炎の年間予想発生数です。

古川：移植が必要な人はどうですか？

國土：坪内班（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班）の全国集計〔2008年度〕によれば全国228施設で急性肝不全（劇症肝炎）が70例発生し、そのうち15例に肝移植が行われています。日本肝移植研究会の統計では生体肝移植の約10%が急性肝不全ですから、劇症肝炎の肝移植数は多く見積もって年間50例ぐらいでしょうか。

有井：ああそうですか。

市田：それらの人がすべて肝移植の適応に成る訳ではありません。内科的治療でおおよそ半分以上は治癒しますから。そして年齢とかいろいろな条件で肝移植適応に成るのは年間100例弱ぐらいでしょうか。

古川：韓国では脳死肝移植が250例ありますが、脳死肝移植増加の恩恵について、Asan Medical CenterのSun Gyu Leeのチームが言っているのは、これまでは生体でなんとかしないとけなかつた劇症肝炎が全部脳死でできるようになって、生体ドナーの精神的負担が回避できるという意味も含めて非常に安定したということです。

市田：法改正後、日本でも計算上6-7日に一例の割合で脳死ドナー提供があります。そうすると劇症肝炎を内科的治療で一週間頑張っていけば、脳死肝移植で何とか条件さえええれば賄えるんじゃないかと、ぼくは思います。ですから事実、劇症肝炎の脳死肝移植適応評価申請依頼がものすごく増えた。

有井：非常に劇症肝炎の患者さんにとって福音であるわけですがけれども、逆にいえば日本の今の数では劇症肝炎しか当たらないというのも、ちょっと寂しいなという感もあります。

市田：そうですね、今まで6点で登録して半年待っている人が100人とかね、1年待っている人が100人いたけれども、その人らも登録順番でもう次だと思っている時に劇症肝炎が登録されたらその人たちを飛び越えちゃうんですよ。ですから、今の数ではその弊害がある。これがもっと増えればその人達にも脳死肝移植を受けられるチャンスが増えると思います。

辺見：もっと増えてきた時に、移植施設の負担も増えるという面もあるかもしれませんが、いま全国で配分していますけれども地域的な要素というのを考えていくかどうか、という課題も出てくると思います。

市田：そうです、そうです。

辺見：今の数で考える話ではない質問ですがけれども、

市田：それでいいでしょう、先生。

臓器採取について

有井：それは古川先生、臓器摘出とも絡んで来るんですけどね、今は臓器摘出はどういうチームでやっているんですかね？移植臓器を取りに行くときは？

古川：今は移植する施設がみんな人を出して取りに行っている状態です。

市田：脳死移植としてその時、該当した施設の人が臓器摘出に行くわけですね。

有井：それは少なからず大きな負担ですよ。

古川：もともとはアメリカがそうでしたけど、80年代は自分たちで取りに行っていましたけど、90年代に入ってから、ドナーがいる地域の移植チームが肝臓を取って、レシピエント施設に送って来るようになりました。そのころ、アメリカ全土では120施設ぐらい肝移植施設があったので可能になったんだと思います。

有井：今のアメリカの施設は臓器移植施設は取りに行かなくてよい？

古川：今は、遠くまで取りに行かなくてもOKです。それと、先程ちょっと話ができましたけれども、アメリカでは、local, regional, nationalの3つに地域分けをして、近いところを優先に臓器配分しているのです。一番ドナーから近いところにおいて、医学的緊急度が高ければその施設が取るわけですから。最後のnationalまでいかない限り、以前のよう遠くまで行く必要はないわけですね。

市田：合理的ですよ、そちらの方が。

國土：東京だったらどの地域からでも飛行機1本ですからいいですけどね。九州から北海道への搬送だと大変ですよ。

市田：ですから、愛媛の脳死提供ドナー肝臓が北海道へ行ったり、東北のドナー肝臓が九州に運ばれたりということが往々にしてあります。

有井：そうですね。で、やっぱり12時間超えると非常に成績が悪いという脳死肝移植のデータがありますね。

市田：搬送時間とか、総阻血時間が長くなればなるほど長期生存は悪いですよ。この悪いというデータがすでに公表されているのだからブロック別臓器配分にした方がいいのですけれども、おっしゃる通り今の数ぐらいだったら仕方ないですかね。100例以上になったらそれ考えなくちゃいけないでしょうね。

有井：心臓移植はジェット機で行くでしょ？あのジェット機は保険で支払われるって言ってましたね。ジェット機代は。

市田：肝臓はだめですね。

國土：東大病院で肝臓と心臓の同時移植が最近あった

んですよ。心臓だけチャーター機で先に着きました。肝臓が定期航空便とタクシーで何時間か遅れて病院に着いた頃には、心移植手術はほとんど終了していました。

有井：心臓は4時間か5時間で運ばないといけないから、肝臓は時間的猶予がある。

辺見：保険から移送費で支払われるはずですけど、もっとも経済的で合理的という支払いのルールがありますので、それで査定される場合もあるのかも知れません。

古川：療養費で支払われています。

國土：家族が払うんですよね？

古川：家族が一旦払うんですけど、療養費ということで保険者に請求できるんです。

市田：戻って来るのですか。

有井：違うんですよ、その地域によって違ったりするので、保険者によって違うんです。

辺見：必要性が査定されますので、一律にというわけにはいかないのかも知れません。

市田：肝臓だって長期に見てこれだけ成績が悪いとなったらね、先生、同じ発想ですよ。アズスーンアズポッシブルでしょう。

國土：陸上の移動がタクシーですしね。白バイの先導もないし。この間、パリのPaul Brousse Hospitalに当科の医局員が見学に行つて脳死肝の臓器摘出に同行したらしいんだけど、飛行機でしたね。ちゃんとチャーター飛行機でしかもハイウェイは全部白バイが先導して。

有井：それはどこが負担？どこから出るんですか？

國土：それはちょっとよくわからない。

古川：アメリカは1カ月分の搬送料を平均してレシピエントに請求するんですよ。それでも結構な額になると思いますけれどね。

市田：1カ月分とは何の1カ月分？

古川：1カ月間に使った飛行機代です。何十回も行くことになりますから。

國土：それを割るわけですか？均等割り？

古川：そうですね。自分にかかった搬送費をそのままじゃなくて…。

市田：レシピエント数で割るわけ。

古川：まあ、それだけ回数が多いですから。

國土：それは確かに遠い人もいれば近い人もいますわけで。

古川：日本で例えば東京から北海道まで運んだら400

万円かかるんですね。それはやはり出せないという人が結構いるんですよ。病院にはすぐ請求が来ますから、たとえ術前は支払うといっても、支払いが難しい人がいて問題になったことがあります。

市田：だからこの前の東京同士というのは最高でしたね（笑）

國土：東京大学の脳死移植で、脳死提供施設が中国地方のかなり山間部だったことがありましたが、臓器が到着するまで結構時間がかかりましたね。

市田：それは、何をどうすれば搬送システムが出来るのですか？国は関与しないのですか？厚労省は、

適応評価の現状と問題点

有井：それ、大事なポイントで。それと、さっき市田先生がちょっとおっしゃったように、今のドナーだとどうしても劇症肝炎の方が当たってずっと待って6点で、徐々に徐々に悪くなってもうそろそろという人が、パッと劇症肝炎出た、そっち側に行くという、そういうのもなかなか痛し痒しですよ。だから、今、市田先生が適応評価委員長で非常にご苦勞されているんですけども、その辺で市田先生、何か適応評価委員会の問題点はいっぱいありますけれどもいかがでしょうか？

市田：問題点はいっぱいありますけれども、ただ劇症肝炎は劇症肝炎で大人の評価はし易いのですけれども、小児の劇症肝炎は難しいです。もう申請施設が小児の劇症肝炎ですとおっしゃればその通り医学的緊急度9点にするしかないです。問題はいまおっしゃったような非代償性肝硬変の患者さんが、例えばこの前4,565日で脳死肝移植を受けた人がいるのですよね、13年間登録して待っていたということです。そのようなレシピエント候補者は特に非代償性肝硬変はどんなに頑張っても6点しかないのですよね。その人たちの病態が進行してICU boundになった時にはやはり劇症肝炎並みにして救ってあげないことには、待って待って亡くなってしまいうだろうということです。それが急性肝不全に準ずる病態ということでどのように評価を行い緊急度を高めるかを検討している最中です。

有井：ただこの間この委員会で問題になったのは、慢性肝炎の肝障害で徐々に徐々に悪くなっていくんだけど、それまでに脳死登録していないと、

で、いよいよいう時に例えば9点並みの申請をすると、1カ月以内死亡が一応9点になっていますよね、劇症肝炎以外ということでも。その9点を認めるかどうかということのディスカッションがあって、それはやはり認めないということになりましたよね。

市田：ですから非代償性はとりあえず登録してくれと、6点で。それで登録した中でその具合が悪くなってきた人はもしup gradeするのであれば、以前に登録している人に限るぐらいとしないと困りますよね。

有井：そういうこと。それともう一つ、適応評価委員長として非常にご苦勞されてて、先生が海外出張に行く時でもEメールは常に覗いて対応しないとイケないという、だから24時間営業をされているわけですよ。

市田：医学的緊急度9点の例えば劇症肝炎の評価に関しては24時間営業しないと今のペースだといつドナー提供があるか分かりません。二、三日待って評価しているうちにもし脳死ドナー提供があった場合、違う患者へ行っちゃうことに成ります。登録申請評価は出してはいたけれど、まだ返事がきていないということが一番それは評価する方としては避けたい事態です。ですから海外であろうが日本国内であろうが、必ず携帯電話とメール機能を持ったPCを携えている訳です。

國土：それ先生、報酬は？

市田：いやいや、それは。

有井：そこはボランティアなんですよ。

古川：みんなボランティアでやっているわけで。

市田：いや、ですから、ね。

有井：そう辺見さん、よく聞いておいてくださいよ。

市田：いや、ですからあとは最終的には今はね、肝移植に関しては医学的緊急度で非常になかなか曖昧なところがあったけれど、これだけ知れ渡った当たり前の医療ですから、最終的には脳死移植施設がね、自分達で9点だとか6点だとか3点だと判断して、それを日本臓器移植ネットワークに登録するというアメリカのスタイルで行って頂き、脳死肝移植の術後をしっかりと検証すればよろしいかと思えます。お前嘘をついていたんじゃないか？という形が一番いいのでしょう。医学的緊急度でおおよその3点、6点Statesを決めておいて、順番は慢性肝炎患だとMELDスコアになるでしょう。

MELD を 3 カ月毎に脳死移植施設から日本臓器移植ネットワークに報告して、そのスコアを持って脳死肝移植の順位づけを決定するのが一番合理的なんじゃないかなと思いますけれどね。要するに脳死肝移植適応評価委員会はむしろ移植したあとを検証する委員会にもっていった方がぼくは良いと。

辺見：いま、ちょっとアメリカの話も出て、移植は海外・欧米問わず先行例がたくさんあるんです。そういった中で適応評価というのはどういうしくみでやっているのかということはずひ参考に来ると思います。たぶん公費でっていう選択はあまりないんじゃないかなと。

有井：公費の選択はね。

辺見：公費で適応評価という選択はないんじゃないかという気がするんですよ。そこをどういう形でやっていくのがいいのか。かといって、日本に比べて圧倒的に移植数が多いところでよりさらに手間をかけてっていうこともたぶんないんだと思うんですよ。だからそこはどういう形がいいのかということ、検討が必要だと思います。

有井：いまおっしゃった MELD スコアというのは機械的にデータを当てはめたら自動的に出る。そうすると客観的な数字になるので、間に人が入って評価する必要はないだろうと、いうことですよ。とにかくね、今はこれだけ脳死が出だすと劇症肝炎の人を早く評価してあげないと、間に合わないことが起こりうる。

國土：ただ、いまずぐこの制度をとり入れてしまうと、劇症肝炎ではない末期の肝硬変症例を、余命 1 カ月以内ということで劇症肝炎と同じ 9 点でボンと登録して、ボンと脳死移植ができてしまう、という不合理があるんですよ。6 点の緊急度と評価されて待っている間に現状では多くの方が肝不全で亡くなっているわけです。亡くなる直前は当然 9 点になるわけですが、再評価して 9 点にする間もなく亡くなっているわけです。

市田：もちろんそうなんですけど、将来的にはそっちにいかないと 100 例以上になると評価数も増えて大変です。

有井：だからあれどうなんですかね？ 原疾患と MELD と抱き合わせるといふ形になるんじゃないかなと思うんですね。

市田：疾患とは？

國土：C 型肝硬変と？

古川：アメリカでも劇症肝炎は MELD と関係ないですから。

有井：関係ないですね。だからアメリカはステイタス IA というのがありますよね。

市田：ですから今の状況はぼくがやれと言われているからやっているだけで、例えば秘書さんも雇っています。どういう評価状況かと言いますと、まず脳死肝移植適応評価依頼がメールで来るのですよ。脳死肝移植適応評価事務局へ。で、秘書さんはですね、うちの消化器内科の秘書さんなのです(笑)。それでその人、子どもが小さい、家にお帰りになっても、その PC にメールがたとえ夜でも来るわけですよ。で、それをぼくのところに電話して「先生、何とか施設から劇症肝炎の申請依頼が来ました、見てください。」って、今日もさっきもありました。ただ、各施設には劇症肝炎の症例だけに関してはどうしてもややこしければぼくのところに一報くださいっていうと、アメリカに行つて真夜中の 2 時に「とある施設から電話がかかって…」こういうことになるのですよ。これはまったくボランティアでやっているの、これはもうぼくの代で終わってしまった方がよろしいですね、次の委員長をやる人がいないですよ。

有井：いま先生、週何例ぐらい来ますかねえ平均？

市田：いまだうなんですかねえ。

有井：印象では、3 例、4 例、5 例ぐらいきてますよね。

市田：ぼくが委員長になってから 500 例評価したかなあ？ 2 年間で。

それと、劇症肝炎は各委員に意見をもらってこれと言うけれども、全員からの意見を待ってちゃあ間に合わなくなる。

有井：だから、この適応評価委員会をどういうふう運用していくかというのはなかなかちょっといい案がみつからないので、当面市田先生にぶら下がっていて(笑)。それも、ぜひこの肝臓学会の会員の先生方はよく理解して欲しいと、どういう状況かということ。

市田：まあですけどね、ぼくの考えているのはその移植施設といわゆるネットワークが最終的にコンタクトをとって、ぼくらは、評価、あとの評価委員会にしちゃっての方がいいですね。その方がスマートだと思うんですけれどね。今の脳死移植のドナーは検証をやるわけでしょう？ でもレシピ