

エントに関しては何の検証もない。

有井：ただね、市田先生、やはり客観的にはスコアで行かない限りは。

市田：そう、もちろんそうです。

有井：登録希望施設が、レシピエントの点数を自分でつけて来てる場合がありますよね。9点でお願いしたいとか。でも、それは9点じゃないだろうというのがあるわけ。

古川：ありますね。

有井：うん、だからそれがそのままストレートにネットワークに行くとやっぱりまずいので、だからその辺、非常に難しいんですよ。

古川：自分達の先入観でB型肝硬変だけ9点つけてきますよね。

有井：うん、うん。

國土：もっと数が増えればね、かなりうまくまわっていると思うんです。今ぐらいの数だとやはりちょっとまだ。

有井：まあ万事につき、ちょっと中途半端な状況でしようか。

古川：やはりアメリカだとプライマリーノンファンクションとか劇症肝炎とかは、臓器が出てどんどんはけていくんです。それで次に慢性まで回るということになるので納得がいくんですが。

有井：なるほど。

市田：慢性肝不全にも脳死ドナー提供がないとねえ。

古川：韓国でも250近い脳死移植が出したところから、劇症肝炎などが完全にカバーできるようになって、生体ドナーに負担がかからないようになり、安心して移植が行えるという具合に変わって来てるんです。

有井：韓国で脳死肝移植が増加した理由の一つに、脳死による臓器提供者の施設が優先的に移植をするというのがあるようです。

國土：それは難しいですね。脳死の発生する救急部などと移植外科をリンクさせるのはどうでしょうか。

古川：まあ、それはなんかちょっと行き過ぎのような気がします。

脳死判定について

有井：大事な問題は、脳死提供施設の大変なご努力とかご苦労もあるわけですよ。実は医科歯科でこの間、脳死患者さんが出て移植までやってもらっ

たんですけれどね、やっぱりわれわれ初めての経験で、脳波の判定が神経内科の専門の脳波の良く読める人が行ったわけですが、部屋がシールドルームじゃなかったりすると、必ずノイズが起こる。そのノイズをノイズと断定してもいいのか、ほとんどノイズだけでも、100%否定しきれないということになるんですよ、しばしば、それをどうするか、ほんと現実には悩んだんですよ。脳波の判定って本当難しいと実感しました。

古川：あれはやはりシミュレーションをやっておかないと。今年の1月に臓器提供があったんですけれども、偶然ICUの隣の部屋に誰もいなかったからよかったですけれど、もし隣の部屋に誰かいた場合、ノイズが生じた可能性がありました。機械を全部止めることも出来ないです。

有井：そうでしょ。それでね、ピッチが鳴ると波形がでたりするんです。

市田：シビアにやろうってことで出来ちゃった脳死判定で、これはもう動かせないでしょう。

古川：脳波測定感度も通常の5倍と非常に高い精度を要求されます。

辺見：やはり日本の脳死判定とか臓器移植の制度というのは、医学的な必要性や客観性があることが前提となっているわけで、言葉尻を捕らえるわけではないんですけれど、インセンティブというのはちょっと難しいかなというふうに思っています。ただ、先生がおっしゃられたようにいろいろな形で支障がある部分があって、恐らく脳波の話というのはこういった提供事例が増えてくる中で、提供施設の先生方が経験を共有されることによって乗り越えていける可能性というのでも出てくるかもしれないので、そういった障壁を取り除くという意味で、医療機関を支援していくというのは必要なのかなというふうに思っています。

市田：経験を積んで、こちら辺は省略してはいかんですかね？

辺見：経験を「積む」というのも必要ですし更に「共有する」ということで広がりが出てくると思います。

市田：「こういうやつはこうだ」と、ただ今こういうふうに脳死ドナー提供が増えた時に逆に、脳死判定基準を甘くしちゃったりすると、逆にネガティブになっちゃいますよね。よくないって言われちゃいますよね。判定基準はこのままで。脳死施設は

増えないのですか？

辺見：「体勢を整えてます」と回答される施設は300数施設あります。そのなかで、実際に提供している医療機関は、概ね100ぐらい。

有井：大学病院と、救急施設と。

辺見：救急センター等5つの類型があるなかで、全部で300数十施設ある中で、実際に提供に至った施設というのは100ぐらいです。

有井：ただこの間、移植関連合同委員会で、救急専門の脳神経の先生がおっしゃったのは、やっぱりわれわれのモチベーションは落ちやすいと、われわれの仕事は脳死判定以外にいっぱいあって、脳死判定はむしろアディティブなことで、そこにすごい精力を費やすということに対しては、多くの先生は非常に消極的なんですよ、と。1臓器に50万円ぐらい病院に入るんですね。

市田：日本臓器移植ネットワークからね。

有井：あれはネットワークから入るんですか。

辺見：ネットワークから入るといふか、もとは診療報酬だから移植施設に支払われますが、それをネットワークが配分しています。

有井：1臓器50万ぐらいで。

辺見：ちょっと正確にはすぐ思い出せないのでけれど。

市田：250万ぐらい報酬として出るのでしょ？

古川：でも結構な額出ているはずで、保険が通ってなかった昔とは全然違う。今は5臓器とか6臓器とか出ているわけですから。摘出料の約半分である120~130万は、提供病院に還元されているはずですよ。

辺見：ネットワークが推計した数字が確かあったと思いますよ。

市田：ちょっと驚いたのが、法改正以後、最初の頃、8月、9月、10月ではほとんど提供施設は名前をあまり出したがらなかったんですけど、最近ほとんど公表されていることです。

辺見：ご家族の承諾を得て情報開示することになっているので、提供施設が出したがるなかったというよりは、ご家族の判断ということですよ。

市田：家族が提供施設の名前を公表したくないって言うのですか？ドナーの。

古川：場所が判ってしまって、特定されるということですね。

辺見：例えば、事故のケースとかっていうのは、事故であることで報道されているケースとかってある

んですよ。そういうようなことを考えられたり、またそうでなかったとしても、親族の中でどこの病院でいつお亡くなりになられたかとかだいたいわかりますから、それについていろいろやっぱりお考えになれる方がいらっしゃるようです。

市田：最近では名前はほとんど出ていますよね。小児の脳死ドナー提供以外は。

有井：それと各施設で臓器提供のシミュレーションをやっておかないと、スムーズに対応出来ないですね。

市田：先生もちょうど1週間前、経験したのでしょうか。

有井：臓器摘出に20人以上の人が来られるんですよ。で、卑近な話をすると、その人達を受け入れる更衣室をどうするんだとか、携帯が手術場では繋がりにくかったとかね、そういうね、些細なことが結構困るといふか。

辺見：日本臓器移植ネットワークも医療機関で行うシミュレーションの実施とかマニュアルの整備とかを支援しています。

有井：だから肝臓学会の諸施設もいつ脳死患者さんのご家族が臓器提供を申し出るかもわからないので、ぜひ各病院でシミュレーションをされた方がよいと思います。臓器ネットワークの人達も積極的に講演していただけますので。

古川：脳波もシミュレーションが必要ですよ。

有井：脳波の機械も一回取り出して、この部屋で大丈夫かみたいなことをやっておかないと。

古川：そうですよね。部屋によって外界との遮蔽や雑音が違うし、隣に患者がいるだけでも変わってきます。

有井：そうそう。だからやっぱりシミュレーションをやっておかないと対応できない。

辺見：先ほどの免許証と保険証の話、決して義務ではないから書くかどうかというのはご本人の判断ですけれども、やはり多くの人達が意思表示欄がついている保険証なり免許証なりをお持ちになればやはり考えますし、何らかの印をつける方が増えてくると思います。意思表示されたカードが増えてきたら医療機関としてやはり何らかの対応が必要になってくると思います。

有井：それとね、ぼくがびっくりしたのは、病院長と一緒に立ち会っていたんですけどね。ご家族の側、臓器を提供するご家族の反応、「なんでこんなにもたまたまされるんですか？」みたいな。

市田：マニュアル通りにやったら結構時間がかかる。
 古川：そうですよ、あと無呼吸テストがありますからね。
 有井：そうですよ。
 古川：結構、無呼吸テストで患者の状態が不安定になったりすることもあり大変ですよ。
 有井：だからそれは余計なことで時間を費やさないようにはしておかないといけない。
 辺見：確かにいろいろなルールの影響もあるかもしれないですが、シミュレーションをしておくことによって円滑に手続きを進められるという面もあると思います。
 有井：そうしないとね、せっかく臓器提供の意思を示したのにうまくいかなかったということで不満が残るというふうな事例が出てくる可能性も考えられます。
 古川：どこまでしっかりしたマニュアルがあるかということと、しっかりシミュレーションしているかにかかってきますね。

診療報酬について

國土：インセンティブはでもやっぱり現場に還元されるようにならないですかね。なんとか、病院にただ入るだけで救急のスタッフまで届かないわけですよ。
 有井：そうです。
 國土：その辺をなんとかしないと。
 市田：保険点数でいけばいいんじゃないですか？
 有井：でもこれでも割合よくなったわけですね、これでも。
 市田：これ保険点数上がったんですか？
 有井：保険点数はいつ改正になりましたか？
 市田：去年の4月でしょう？
 有井：去年の4月ですかね。で、採取の場合に48,000点が72,000点か。移植は63,700点が、95,550点（Table 2）。
 國土：ただ、この中に入っていない費用がまだありますね。当科の移植内科医やコーディネーターから言われたのですが、移植候補患者の診察や評価を移植施設側が行っても、移植までこぎつけなかった場合は一銭も請求できないのです。
 古川：ああそうですか。
 國土：コンサルトとかの名目で画像やデータを評価し

Table 2 臓器移植術に係る点数

臓器	死体/生体	移植/採取	点数	増点数
角膜	死体	移植	39,800 → 54,800	15,000
肺	死体	採取	49,800 → 61,700	11,900
		移植	91,800 → 116,770	24,970
	生体	採取	41,000 → 52,400	11,400
		移植	66,700 → 100,050	33,350
心臓	死体	採取	49,300 → 61,200	11,900
		移植	104,100 → 143,140	39,040
心肺	死体	採取	74,200 → 92,020	17,820
		移植	150,000 → 198,990	48,990
肝臓	死体	採取	48,000 → 72,000	24,000
		移植	63,700 → 95,550	31,850
	生体	採取	56,800 → 85,200	28,400
		移植	108,600 → 142,380	33,780

たり、患者さんを直接診察するために紹介元施設へ移植医が往診とか行っているわけですね。その実費すら、全く請求できないのです。

市田：それは仕方ないのではないですか。

國土：それをなんとかしてほしい。移植施設はそのような事例をたくさん抱えているわけですよ。待っている間に、結局移植できない患者さんの評価もしなければならぬのです。移植に関する検査は紹介元病院では保険でカバーされません。コンサルト、要するに移植のコンサルト費用という名目の点数を認めてほしい。移植施設からみるとですね。その費用は何も請求できない。患者さんはよその施設にいるわけですよ。

市田：要するに他の病院が先生方に生体肝移植あるいは脳死肝移植のコンサルトを受けたいといった場合、先生は往診していろいろな検査をするわけですか。

國土：そうです、その費用が請求できないわけです。

市田：その請求は通常の診察ではダメなんですか？

古川：それでも払えるはずですよ。公立病院だったら特にそうではないですか？

國土：病院で出してくれるところもあるかもしれない。

- しかし、それは本来診療報酬でカバーすべきだと思います。
- 有井：保険の診療には乗っからないことですか。
- 國土：ええ、そうですね。
- 有井：先生、往診に行ったケースはどうですか？
- 國土：しょっちゅうあります。特に劇症肝炎はこちらに搬送される前に一回は往診します。移植医が半日かけて往診して、紹介元の主治医と打合せするわけです。
- 有井：でもそれは普通の往診料ぐらい取ろうと思ったら取れるわけですね、たぶん。
- 國土：取れますかね？
- 市田：いや、先生が往診料をもらえばいいじゃないですか？その病院に。
- 古川：北大の場合は、診に行ったところの患者に交通費を請求できるよう、あらかじめ往診する病院に連絡して家族から了解をとるようにしたんです。
- 國土：いや、それは、他の病院に入院中ですから二重に保険診療はできません。
- 古川：確かに往診料は取らないのですが、北海道の場合は、飛行機で往診にいかないといけないことも多くて、先に患者さんから交通費の同意書をとっておき、あとで北大から請求できるシステムにしたのです。
- 有井：患者さんが支払う？
- 古川：往診料とは違って、交通費ですが。
- 辺見：レシピエント選択でリストに何人かあがってきた中で、ということですか？
- 國土：いえいえ、あの…。
- 有井：その前の段階。
- 古川：近々、移植になるかどうかを判断できる？
- 國土：劇症の場合はそうですし、脳死移植を待機している間もそうですよね。移植医と患者さん、主治医が定期的に連絡とりあう必要があります。
- 市田：待機しているということはもうレシピエント登録しているわけですね。
- 國土：そうです。脳死移植の順番が来るまでは紹介元病院に診療をお願いしています。脳死移植にならない限りはこっち(移植施設)へ来ないわけです、患者さんは。
- 市田：そりゃそうだ。
- 國土：その地元の病院でずっと診てもらっているわけです。
- 有井：それはひとつは先生、移植内科医が少ないという
- うことですよ。
- 國土：うん、まあそうですね。
- 有井：だからいちいち、移植専門医に来てもらわなきゃいけない。
- 國土：もっと細かく言うと、入院もとの病院にですね、肝硬変にかかる医療行為以外の諸検査、例えば心機能検査、真菌検査、抗ウイルススクリーニング、呼吸器機能、これ全部向こうの病院から見ると持ち出しになるので出来ないんです。
- 市田：向こうの病院で保険診療じゃないってことですか。
- 國土：そうなんです。移植の術前準備に必要な検査です。
- 辺見：先生のところから登録されている患者さんについて同じ検査をやった場合は、請求されているんですか？
- 國土：うちの病院なら出来ると思うんですけども、向こうの病院ではできないんです。紹介元では肝硬変の患者として入院しているわけですから。
- 市田：なんともいえないねえ、そのことはねえ。解決策がないね。
- 國土：何とか考えていただきたいですね。
- 古川：いや、まだ今は日本でコンサルトしたらそのコンサルト料とかいいうのが入るようなシステムはないです。
- 有井：やっぱりね、辺見さん。日本の医療はかなりボランティアでもっているんですよ、医療者側の。その実態は厚労省はちゃんと認識しておかないといけない。
- 辺見：はい。
- 市田：とりあえずぼくのはボランティアですよ(笑)
- 有井：それ絶対にそうですよ、いやほんとに。そりゃ日本人の美徳でもあるから、1から10までくれとは言わないけどね。
- 市田：まあでもいいインパクトで脳死ドナーの数が増えているからやりがいはあります。
- 古川：そうですね。
- 市田：それも治って来るから、大きいよね、先生。
- 有井：いや、それとね、ぼくもうひとつ言いたいのは、脳死移植ってね、これはね、國土先生、古川先生でもなんの論文にもならない。
- 古川：今ね。
- 有井：グローバルには、まさに患者を救うためですよ。医療の原点の仕事ですよ。

- 市田：それが医者（笑）
- 有井：医療の原点の仕事ですよ、まさに。それに対して何ら報酬がないとなるとそのモチベーションってやっぱりね、神様じゃないから、段々段々低下していきますよ。
- 古川：実際、そう言ってもらわないと（笑）
- 國土：生体肝移植もうちはいっぱいやっていますけれど、術後管理が全然違いますよね。全肝を移植する脳死移植の方が術後管理は楽です。
- 市田：そうするとね、脳死肝移植施設をもっと増やした方がいいのかな？ どうなんだろう？
- 有井：それは質の担保をしながらでしょうが、
- 古川：やっぱり提供が増えるとともに、移植施設も増加していくもんですよ。
- 市田：では、増やす方向はいいんですね。
- 有井：増やす方向は悪くない。でもやっぱり質を保つシステムは必要と思うが。
- 古川：たぶん外科医はマックスですね。先生、言われたように確かに若い人も入って来ると言うけれど、いま外科医の数は少ないですよ。そこへどんどん移植が増えても対応できない。
- 有井：だからこれほんとうに外科医が増える方になるのか、下手したらもうあんなしんどいとこやっぱりやめとこうということもあるかもしれない。
- 古川：希望はあると思うんですよ。最近の若い人を見てても。
- 市田：ちょっと増えると思うよ、これ。
- 國土：やっぱりでも集約する方向もあっていいのかなと思うんですよ。
- 有井：それはね、その次の段階ですよ。
- 國土：適度の脳死移植症例数になるにはね。
- 市田：だから少なくとも100例以上になって、そうするといろいろなところがもうパンクしそうところをどんだんどんだん治していければ、一番いい、100例はほしいね。
- 生体肝移植への影響
- 有井：それは例えば生体肝移植はだんだん集約的にはなっているんじゃないんですか？
- 古川：生体はやっぱり減りましたね。減って450ぐらいになっています。かつては、最高560までいきましたよ。
- 有井：そうですね。で、生体はね、そんなに右肩上がりにならないと思うんですよ。やっぱりあやういですよ、治療としては。
- 古川：ドナーでなんかあったら大変だし。
- 有井：ドナーに今度なんか大きな合併症が起こった場合、また減少することになる。
- 市田：で、逆にいうと、年間500ドナーが出たらね、脳死ドナー提供があれば生体肝移植はなくなるよ。
- 有井：そうです、そうです。
- 古川：それは理想ですよ。
- 有井：そういうこと、それは理想ですよ。
- 市田：そうなればね、またいろいろ保険点数もあがりたりしてよくなるし、Transplant Surgeonも増やしましょうと。
- 有井：で、やっぱり脳死移植がほくは王道だと思えますけれどね。
- 市田：それは、そうですね。そういう発想ですよ。脳死が移植の原点である。
- 有井：欧米の生体肝移植の動向、古川先生どうですか？
- 古川：アメリカでは、2001年に最高550ぐらいいまいましたが、それからずっと減り続けています。2002年に生体ドナーが亡くなったことと、臓器分配のシステムがMELDに変わったことが原因となって、ずっと減り続けていま200切るか切らないかぐらいです。
- 有井：だから年間脳死肝移植が6,500で、生体が200ですから、もうほんとの数パーセントですね。
- 古川：その代わり、心臓停止後の肝臓移植、提供は増えていますね。
- 有井：なるほどね。
- 古川：それはヨーロッパも同じです。
- 有井：ヨーロッパも生体肝移植は？
- 古川：生体肝移植も減っています。
- 有井：どんだん減っているということですよ。
- 古川：はい。
- 有井：だからやっぱりそれはほぼ自然の動きだろうと思いますよね。
- 古川：まあただ、生体肝移植がなくなるところまではたぶんいかないです。日本は大幅に臓器が足りないので、これから脳死がどれだけ出て、生体はたぶんこのまま維持されると思います。
- 國土：小児はまだ生体肝移植に対する抵抗が少ないと思いますけどね。
- 有井：小児はいいよね。抵抗は少ないね。
- 國土：必要なグラフトが小さいからね。まあ、でも劇

症肝炎だけでも脳死移植で賄えたらいいと思います、本当に。劇症のドナー、生体ドナーっていうのは短期間で準備するわけですから、ほんとうにストレスかかって大変だと思う。

市田：家族にも精神的負担がかかるね。

國土：劇症肝炎に対する緊急生体移植がなくなることは非常にありがたいですね。今の数でも。

有井：なるほどね。そりゃドナーは大変ですよ。急に提供ですからね。

市田：ドナーになるっていうのは本当に大変なことです。

有井：そろそろ時間がなくなってきましたが、あと何かないですか？最後には今後、どう普及させていくかという話を伺いたいのですが。

ドナーへの感謝

國土：肝臓内科の先生で、移植に興味のある、興味というか移植に詳しい肝臓内科の先生が増えてほしいですね。最近問題だと思うのは、明らかなミラノ基準外とか 70 歳の肝癌とかですね、要するに電話相談だけで即座に受け入れられないことをお返事できるような患者さんが結構紹介されて受診されることなんです。最初から移植できないことを、ご本人もその紹介した先生もうすうすう分かっているんだけど、絶対だめと言えないところがあって、移植の専門家からみて一応どうでしょうか？というご紹介が結構あるんですね。

市田：ですから、肝臓学会全体としては、この座談会を読んでいただいて若い肝臓の先生が注視するということと、いろいろな市民公開講座じゃなくて教育講演会でも肝移植の話を入れようとして欲しいですね。肝移植の。

有井：入れようとしているけれど、今からです。組織だって企画を具体的にやる必要があると思います。

市田：教育講演会でも必ず移植を入れて若い先生方を肝臓の先生がわかって頂ければ。今日だって名古屋大学の先生が発表したけども、82 歳の人をとある内科医が移植施設へコンサルトしているのですよ。

國土：そういう患者さんが実際に外来に来るんですね。せっかく来ていただいて、そこで断るっていうのは非常につらいです。どんなにお気の毒かと心が痛みます。

古川：北海道大学では脳死肝移植の術前評価がすごく増えてきて、それがもう移植医だけでは賄いきれなくなったんで、周りの施設の肝臓内科の先生方にも評価してもらおうということになって、勉強会をやりながら進めていくことになりました。要するに内科側にもっと参入してもらう、ということを考えています。

市田：それはね、やっぱり、もうひとつはね、脳死肝移植が増えて来て自分の身近な患者さんが脳死肝移植で良くなったらね、変わりますよ。

有井：その通り。だから逆に言ったらね、今まで移植内科医があまり必要性が少なかったんです。恐らくは、だからこれから増えてきたら肝臓内科医も「移植内科医になろうかな？」という人が増えてくるかなあと。

國土：それから、移植に紹介されるタイミングが遅すぎるケースが多いという問題もあるんですよね、結構。もうちょっと早く移植した方が良かったのに…というケースが多いですよ。ビリルビンが 10 越えて、もう本当に寝たきりになる状態でやっと紹介されると、移植成績も悪いですし、リハビリに何カ月もかかります。

市田：ですから、こういう企画でどんどん脳死肝移植の手の内が増えたっていうことを知らしめるべきです。いまだに脳死肝移植が増えたっていうのを知らない人もいるからね(笑)。いや、ほんとうに。

有井：いやーおります、おります。

市田：医師会でね、ほく講演してね。「去年からで 50 例の脳死ドナー提供がありまして」って言う。「えー」って言う先生、まだいるんですよ。

辺見：私の立場からあまり、先生方がどういう契機で移植に関心を持つかという話はなかなか難しいんですけども、生体移植の場合も、死体移植の場合も提供の意思を表示されたご本人ですとかご家族ですとか、そういった方達の想いが背景にあるわけで、そういったことに対しての感謝の想いっていうんですか、そういったものがしっかりと共有されている形でない、移植医療全体が世の中から評価されることが難しくなってしまうですね。そういったようなところっていうのは決して忘れちゃいけないですね。

古川：そうですね、それはいい話ですね。

國土：いま脳死ドナーの方には何もないですよ、お

礼状とか…。

古川：ないことはないと思いますが。

有井：ドナーの方へ…。

國土：タイでは国王から感謝状が家族に渡されると聞いたことがあります。

古川：厚労大臣からの感謝状が行っているはずですよ。

有井：日本は行っているんですか。

古川：必ず、行っています。

アメリカでは、死傷兵に与えられるパープルハート賞があります。

有井：あーそうですか。

市田：先生、もうひとつはね、いろいろな会でもそうだけど、お元気になった人もね、もっと表に出ていいと思うのです。特に脳死肝移植レシピエントです。社会のギフトでもらって元気になった人もね、もうちょっといろいろな公共のメディアというか、いいのかどうかかわからないけれど、個人の秘密と言ったら仕方ないが、もうちょっとメディアに出ていいなあと。「私、こんなに元気になりました。」っていうのもひとつのありがたいということになってほしいですね。

有井：そうですね。

國土：ただ、オープンにしちゃうと仕事とかで不利にならないでしょうか？病院に通っているということで、移植を受けた方がね。

古川：受けた方の話ですね？

國土：ええ、そういうふうにオープンにすると職場で、

古川：やはりレシピエントにとって不利という問題があります。生体での経験でも移植を受けているということで、なかなか職がみつからなかったり、途中で解雇されたりした例がありますね。

國土：差別は受けちゃいけないはずだけど。

古川：いや、もちろんそうなんですけど。

市田：そこが社会の成熟度だよ。それを温かく。

古川：日本の場合はそういうレシピエントの問題もありますけれど、生体ドナーにおいても、里見先生のまとめられたアンケート調査において9.4%は職を失ったりとか、学校を辞めたりしているんですよ。

市田：そうですね。

古川：それは、ドナーがレシピエントの看護や介護にかかわったためという人もいるんですが、やはり会社がすぐわなかった、すなわち解雇された例もあるんですね。移植後は2,3カ月休職するわけで

すが、それに対応できない会社が多い。アメリカだとむしろその分を有給休暇にしてくれたり、それで賞状をもらえて会社からむしろ感謝される場所が多いのですが。

有井：あーそうですか。

市田：考えが違う。

古川：まだ日本社会の成熟度が低い。

市田：成熟っていう言葉ですよ。まだまだ未熟なので。どう成熟するかですよ。これはやっぱりさっきおっしゃったドナーに感謝もあるし、得た人も受けた人も感謝っていう全体のバランスじゃないですかね。

古川：辺見さんが言われたように、社会の成熟が必要で、ドナーに対しての感謝の気持ちがないとだめですよ。レシピエント側とドナー側の気持ちがあまり離れていってはいけません。

市田：辺見さんが言うところの方がすごくいいことだね。もうちょっと冷たい厚労省と思ったけど(笑)。

辺見：先生方の思いを言葉にただけです。

市田：いい発言でしたよ。

脳死移植普及への提言

有井：そろそろまとめですけど、脳死移植について各領域の方々に理解してもらい、一般の人にも理解してもらい、医療者側も普及に努める必要もあると思います。そこで、お一人お一人にお伺いしたいのですが、國土先生、なにか脳死移植の推進に関して具体的なアクションは？例えば学会としてどうとっただけか？とか。

國土：そうですね。もう少し、市民公開講座を開いたり、救急の学会などともう少し合同で会をやってもいいのかなと思います。さっきモチベーションを上げるという話がありましたが、やはりかなり温度差があると思うんですね。救急の先生と移植医の間では、

有井：そう、温度差がすごくある。

國土：だからその辺ももう少し少なくするような努力が必要ですよ。

有井：市田先生、内科医として。

市田：市民公開講座じゃなくてやっぱり医師会でしょうね。医師会レベルでもう少し情報と理解を得るようにするしかない。直接、市民公開講座でも

ピンとこないでしょう。

有井：医師会レベルで。

市田：それと、やっぱり現実的に1年間で50, 60 増えたっていうのをなんというかな。50, 60 増えたおかげで劇症肝炎が賄えた、こういう患者が良くなってきているということをもっと知らしめることかな。

有井：そうですね。で、肝臓だけじゃなしに心臓の人も肺の人も助かっている。

市田：1 臓器 1 個でも残りすべてのね、もっとアナウンスするにはやっぱりこの討論会もそうだし、医療関係の医師会もそうだし、まあ肝臓でやっているのだったら教育講演とかで8割が内科医ですからね。そっちに協力してもらうとか。

有井：古川先生、長年の経験も踏まえていかがですか？

古川：そうですね、北海道の場合ですけれども、ひとつはやはり院内コーディネーターを増やして活動してもらう。今、北海道では47人いるわけですけど、各病院で院内の啓発活動をやってもらうこともそうですし、ポテンシャルドナーを早く探し出して、主治医と話し合って、院内各部署と連絡を取って、提供の段取りをつけるということだと思います。これで、主治医の負担が少しでも減ればという意味もあります。

市田：移植コーディネーターですか？

古川：いや、院内コーディネーターっていう各病院で働く…。

國土：ドナー側ですね。

古川：そうドナー側です。ドナー側の各病院に例えばICUの師長さんとか、ソーシャルワーカーとか、中には医師がなっている人もいますけれども。そういう人たちが提供病院の中にそれぞれにいて提供への道筋をつけるということになります。スペインから入ってきた方式です。

有井：それは資格なんかはないんですか？

古川：ないんですけど、一応知事が委嘱状を出しています。

有井：国家資格みたいなものじゃないですよね？それは院内の規定として？

古川：そうですね。

有井：先生たちが独自に作ったそういうシステムですか？

古川：もともと、院内コーディネーターは、スペインが作った制度です。それを今、日本の中でも多く

の提供施設が取り入れて、院内コーディネーターを置くというふうになっているんですけど、北海道でも積極的にやっています。

有井：それで実効は上がって来たんですか？

古川：それはやはり講習会などを開いて、その人達の知識を増やしたり、連携を高める努力が必要ですけど、日本の場合、院内コーディネーターは認定資格ではないので、やはり主治医が動かないと始まらないんです。だから、今は、主治医を補佐したり、後押しするような形で活動しているわけです。

有井：主治医というのは主に内科の先生？

古川：脳外科とか救急医ですね。いわゆるドナー側です。

有井：ああ、脳死ドナー。脳外科、救急部ということですね。

古川：そうそう、そういうところと密接に関わって、提供の後押しをする院内コーディネーターのような人がいれば、全く今まで提供がなかったところから臓器提供が増えだしたりすることもあるんですね。すごく効果的に提供を推し進めているところもあります。

有井：なるほどね。

古川：それから脳外科と救急医のコンセンサスミーティングというのをやっています、それも2004年ぐらいからですかね。年に2回やってお互い提供時にどういう具合にやっていると提供して良かったというような事例を出し合うわけです。

市田：それは先生、ほくらにとっては遠い話だね。出す方の話だから。

古川：出すほうの話？いや、臓器を増やすためですから大事なところですよ。救急医と脳外科医もずいぶん意識が違っていたんですが、お互いだんだんわかりあってきたし、脳死判定をしてちゃんと提供の話をする病院も増えてきましたし、北海道だと脳外科専門の病院からも結構ドナーがでるようになったということも起きてきています。

有井：なるほど。では迎見さん最後に、厚労省のお立場から。

迎見：最後にというのはちょっと難しいですけど、移植医療がしっかりと信頼されるためには、ルールに従ってやっていますよ、そうしたルールはエビデンスに基づいたものですよ、こういったことを関係する方々がよく理解していただいでですね、

実践にうつしてもらおうということが大切になるか
と思います。そういう意味では、提供関係の先生
方のいろいろな取り組みがあって、救急学会です
とか脳外科学会なども医療機関からの相談を受け
付けられるような態勢をとったりされているよう
ですので、そういった面では非常に動きが出来て
来ているのだと思います。われわれとしてもシミュ
レーションやマニュアルの策定といったものを臓
器移植ネットワークやコーディネーターの活動を
通じて、支援していくと、こういうことをしっかり
すすめていきたい。やっぱりそういったことをベ
ースにしながら移植医療について広く皆さんに知
って頂くと、そういったことを踏まえて絶対お着
せではないですけども、臓器提供ということに
ついてご本人の立場からご家族の立場からいろ
いろ考えていただくと、こういうことが大事だと思
います。

有井：やっぱり移植医療には普通われわれがやって
いる医療と全く違って、社会とか行政とかいうこ
とが上流にどんとあって、その下流で移植外科医、
移植内科医が行なう。

辺見：行政が上流ですか??

有井：いやこの流れからいえば、普通の医療とは全く
違いますね。やっぱり社会的なそれぞれ社会の成
熟度まで関わって来る。

市田：まあ、個人ではできないねえ。

古川：ひとつ忘れていました。メディアがやっぱり大
事ですね。

有井：メディアの役割?

古川：そうですね。北海道は10月の移植月間の時に1
週間、移植関係の事で番組を流してくれたりとか、
かなり積極的に関わってくれるようになったんで
すよ。

有井：そうですね。

古川：それがやはり、大きな効果を上げていて、実際、
ゴールデンタイムにやった時など、視聴率からも

すごいたくさんの方がテレビを見ていまして、そ
れが繋がると大きいんだと思います。

市田：とある新聞は7月17日にあわせて座談会を開く
ようなこと、言っていましたけれどね。どうなる
ことやら。

有井：今でも脳死移植週間みたいなのを、交通安全週
間じゃないですけども、そういうのを…

古川：やっていますよ。

辺見：移植月間。

古川：10月です。

大事なのは元気になったレシピエントを紹介病
院に返すんですよ。そうすると、助かった姿を見
てやっぱり移植はすごいなと思う。

市田：だって原発性胆汁性肝硬変で総ビリルビン40
の人が治ったらそりゃびっくりするよ。

有井：そうですね。

市田：ほんとう。それでぼくは携わっているだけでね。
そりゃまあ、明日死んでいた患者が10何年生き
かえったからね。

有井：ということで、そろそろ座談会を閉じたいと思
います。今回の改正法は脳死移植にとって大きな
一歩だと思いますが、さらに好ましい方向に導くに
は多くの課題が山積しているように感じます。今
日の座談会が日本肝臓学会会員の方々の我が国に
おける脳死肝移植の現状の正しい理解に多少なり
とも貢献することを念願しております。最後に、
有意義なお話をいただいた3人の先生方と、東日
本大震災で大変な時期にお越しいただき貴重な意
見を述べられた厚生労働省の辺見様に厚く感謝申
し上げます。

どうもありがとうございました。

文 献

- 1) 金 守良. 韓国における肝移植の現状. 肝臓 2011 ;
52 : 150-158

Special Report

Diagnostic criteria of acute liver failure: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan

Satoshi Mochida,¹ Yasuhiro Takikawa,² Nobuaki Nakayama,¹ Makoto Oketani,³ Takafumi Naiki,⁴ Yoshiyuki Yamagishi,⁵ Takafumi Ichida⁶ and Hirohito Tsubouchi³

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Saitama Medical University, Moroyama-Machi, ²Department of Gastroenterology and Hepatology, School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka, ³Department of Digestive and Life-Style Related Disease, Health Research Course, Human and Environmental Sciences, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, ⁴Department of Gastroenterology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, ⁵Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, and ⁶Department of Gastroenterology, Shizuoka Hospital, Juntendo University, Izunokuni, Japan

The diagnostic criteria of fulminant hepatitis in Japan are different from those of acute liver failure in Europe and the United States, both in regard to the histological features in the liver and the cutoff values of the prothrombin time. Thus, the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group established novel diagnostic criteria for “acute liver failure” in Japan based on the demographic and clinical features of the patients. Patients showing prothrombin time values of 40% or less of the standardized values or international normalized ratios of 1.5 or more caused by severe liver damage within 8 weeks of onset of the symptoms are diagnosed as having “acute liver failure”, where the liver function prior to the current onset of liver damage is estimated to be normal. Acute liver failure is classified into “acute liver failure without hepatic coma” and “acute liver failure with hepatic coma,”

depending on the severity of the hepatic encephalopathy; the latter is further classified into two types, the “acute type” and the “subacute type”, in which grade II or more severe hepatic coma develops within 10 days and between 11 and 56 days, respectively, after the onset of disease symptoms. Patients without histological findings of hepatitis, such as those with liver damage caused by drug toxicity, circulatory disturbance or metabolic disease, are also included in the disease entity of “acute liver failure”, while acute-on-chronic liver injuries, such as liver injury caused by alcohol, are excluded. A nationwide survey of “acute liver failure” in Japan based on the novel criteria is proposed.

Key words: acute liver failure, diagnostic criteria, fulminant hepatitis, hepatic encephalopathy, late onset hepatic failure

INTRODUCTION

DIFFERENCES EXIST IN the demographic and clinical features of patients with acute liver failure between Japan and Europe and/or the United States. Hepatitis viral infection is the most important and frequent cause of acute liver failure in Japan,¹ while

acetaminophen-induced toxic liver injury prevails as the major cause of acute liver failure in Europe and the United States.² Thus, acute liver failure has been typically represented by fulminant hepatitis in Japan, and the diagnostic criteria for “fulminant hepatitis”, which were different from those for “acute liver failure” in Europe and the United States, were established by the Inuyama Symposium in 1981.³ According to the Inuyama Symposium criteria, patients with hepatitis were diagnosed as having fulminant hepatitis when they developed grade II or more severe hepatic encephalopathy within 8 weeks of the onset of hepatitis symptoms due to severe liver damage as represented by prothrombin time values of 40% or less as compared to the standardized values. Fulminant hepatitis was further classified into two disease types, acute and subacute types of fulminant hepatitis, on the basis of the

Correspondence: Prof Hirohito Tsubouchi, Department of Digestive and Life-Style Related Disease, Health Research Course, Human and Environmental Sciences, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8520, Japan. Email: htsubo@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp
Received 9 June 2011; revision 15 June 2011; accepted 15 June 2011.

This article was previously published in Japanese in *Kanzo* 52: 6, pp. 393–398. June 2011.

Table 1 Diagnostic criteria for fulminant hepatitis in Japan established by the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan, the Ministry of Health, Welfare and Labour (2003)

Fulminant hepatitis is defined as hepatitis with hepatic encephalopathy of grade II or more, develops in patients within 8 weeks of the onset of disease symptoms, and is associated with severe derangement of the liver function, including prothrombin time values of less than 40% of the standardized values. Fulminant hepatitis is classified into two subtypes: the acute type and the subacute type, according to whether the encephalopathy occurs within 10 days and later than 11 days, respectively, after the onset of the symptoms.

Note 1: Patients with chronic liver diseases are excluded from the disease entity of fulminant hepatitis, but asymptomatic hepatitis B virus (HBV) carriers developing acute exacerbation are included as cases of fulminant hepatitis.

Note 2: Acute liver failure with no histological evidence of liver inflammation, such as that caused by drug or chemical intoxication, circulatory disturbance, acute fatty liver of pregnancy or Reye's syndrome are excluded from fulminant hepatitis.

Note 3: The grading of hepatic encephalopathy is based on the criteria presented in the Inuyama Symposium in 1972.

Note 4: The etiology of fulminant hepatitis is based on the criteria established by the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan in 2002.

Note 5: Patients with no or grade I encephalopathy, but showing prothrombin time values of less than 40% of the standardized values are diagnosed as having acute hepatitis, severe type. Patients in whom the encephalopathy develops between 8 and 24 weeks after the disease onset, with prothrombin time values of less than 40% of the standardized values are diagnosed as having late-onset hepatic failure (LOHF). Both are diseases related to fulminant hepatitis, but are regarded differently from fulminant hepatitis.

hepatic encephalopathy developing within 10 days and between 11 and 56 days, respectively, after the onset of the hepatitis symptoms. Fulminant hepatitis in Japan is defined as acute liver failure with histological evidence of hepatic inflammation, characterized by lymphocytic infiltration of the liver. Thus, the etiology of fulminant hepatitis includes viral infections, hepatitis B virus (HBV) carriers, autoimmune hepatitis, drug allergy-induced liver injuries, and hepatitis of indeterminate etiologies, but would exclude liver injuries caused by drug toxicity, circulatory disturbances, metabolic diseases, acute fatty liver of pregnancy, and post-operative liver damage, all of which are also included as etiological factors for disease entity of "acute liver failure" in Europe and the United States. Also, the extent of liver damage has been defined worldwide based on the degree of prolongation of the prothrombin time although the values are expressed as a percentage of the standardized values in Japan, but as the international normalized ratio (INR) in the United States.² Therefore, the diagnostic criteria for "fulminant hepatitis" in Japan need to be revised to correspond to those for "acute liver failure" in Europe and the United States.

The Intractable Liver Diseases Study Group of Japan, supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare last revised the diagnostic criteria for "fulminant hepatitis" in 2002 (Table 1).^{1,4} The definition and concept of fulminant hepatitis, however, were not modified, except that five items clarifying the inclusion

and exclusion criteria for fulminant hepatitis were added to the footnotes. Thus, in 2006, the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan (formerly the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan) constituted a task force to establish novel diagnostic criteria for "acute liver failure", which includes the disease entity of "fulminant hepatitis". We report on the established criteria for "acute liver failure" available for Japanese patients.

METHODS

Expression of prothrombin time

A QUESTIONNAIRE WAS sent to active members of the Japan Society of Hepatology affiliated to 550 departments of gastroenterology and/or hepatology in 454 institutions in Japan, to determine what type of commercial kit they used for prothrombin time measurement in their clinical laboratories. Then, information regarding the International Sensitivity Index (ISI) values and INR values corresponding to 40% of the standardized values for each kit was collected from the respective industrial companies.

Evaluation of acute liver failure other than fulminant hepatitis in Japan

A questionnaire was sent to specialists of the Japanese Association of Acute Medicine in 533 institutions, including 218 emergency lifesaving centers and 235

emergency departments, to determine the demographic and clinical features and prognosis of acute liver failure patients hospitalized in their respective institutions between 2006 and 2008. Patients with prothrombin time values of 50% or less of the standardized values, or INRs of 1.5 or more, and those with grade II or more severe hepatic encephalopathy were enrolled; however, patients fulfilling the diagnostic criteria for fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure (LOHF), a disease related to fulminant hepatitis,⁵ were excluded from the database (Table 1). In contrast, patients with underlying chronic liver diseases were included in the evaluation. The patients were classified into five groups; namely, those without hepatic encephalopathy or with grade I hepatic encephalopathy (group 1), those showing grade II or more severe hepatic encephalopathy within 10 days, between 11 and 56 days, or later than 56 days after the onset of symptoms (group 2, group 3 and group 4, respectively), and those with underlying chronic liver diseases (group 5). The nationwide survey was conducted with the approval of the ethics committee of Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences.

Development of diagnostic criteria for “acute liver failure” in Japan

The diagnostic criteria for “acute liver failure” were established based on the results of the following evalu-

ations: (i) the nationwide surveys of fulminant hepatitis and LOHF conducted by the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan between 1999 and 2004¹ and by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan between 2005 and 2009;^{6–10} (ii) the survey of commercial kits used at institutions to which members of the Japan Society of Hepatology are affiliated; and (iii) the nationwide survey of acute liver failure patients who were not diagnosed as having fulminant hepatitis. The task force of the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan prepared the preliminary criteria, and the criteria were completed through discussions among all members of the Study Group.

RESULTS

Commercial kits used for prothrombin time measurement in Japan

RESPONSES TO THE questionnaire were obtained from 359 institutions (79.1%). Sixteen types of commercial kits produced by six industrial companies were used, as shown in Table 2. The most frequently used kit was used in 39% of the institutions (138 institutions), and the kits ranked in the top six places, in terms of the frequency of use, accounted for 92% of the kits used at the institutions. The ISI values of these kits ranged from 0.81 to 2.05, thus, the INRs corre-

Table 2 Commercial kits used at institutions to which active members of the Japan Society of Hepatology are affiliated

Commercial kits	Industrial companies	Number of institutions	ISI	INR corresponding to 40% of the standardized values
A	Q	138	0.95–1.27	1.7
B	Q	50	1.21–1.80	1.9
C	Q	11	0.99–1.10	1.6
D	Q	47	1.44–2.05	1.9
E	Q	24	1.16–1.41	1.9
F	R	35	1.22–1.24	1.98
G	R	3	1.22	ND
H	R	2	1.00–1.02	1.86
I	S	27	0.81–1.00	1.7–1.9
J	S	1	1.8	1.8
K	S	1	1.06	2.1
L	T	3	1.18–1.21	1.7
M	T	1	1.65	2.0
N	T	2	1.07–1.10	1.9
O	U	4	1.73	2.12
P	V	1	1.09	ND

ND, not determined.

sponding to 40% of the standardized values differed markedly among the kits (range, 1.6 and 2.12). When the INRs for the kits ranked in the top six positions were evaluated, the mean INR was found to be 1.86 (range, 1.6 to 1.98).

Acute liver failure patients excluded from the disease entity of fulminant hepatitis in Japan

A total of 217 patients were enrolled from 58 institutions (12.8%), and they were classified as shown in Table 3. Hepatic encephalopathy was absent or grade I in 79 patients (group 1: 36.4%). In contrast, grade II or more severe hepatic encephalopathy was present in 94 patients (43.3%), and of these, 58, 34 and two patients, respectively, were classified into group 2 (26.7%), group 3 (15.7%) and group 4 (0.9%). The remaining 44 patients were diagnosed as having acute-on-chronic liver injury and were classified into group 5 (20.3%).

The etiologies of liver damage were viral infection, autoimmune hepatitis, drug allergy-induced liver injury, and indeterminate in 121 patients (55.8%). In the remaining 96 patients (44.2%), the etiologies consisted of those in the exclusion lists for fulminant hepatitis and LOHF. Among these, alcoholic liver injury was the most frequent etiology, noted in 43 patients (19.8%). Circulatory disturbance, malignant cell infiltration, drug toxicity-induced liver injury, postoperative liver injury and metabolic disease were noted as the etiologies in 18

(8.3%), eight (3.7%), eight (3.7%), two (0.9%) and one patient (0.5%), respectively. Most of these patients were classified into either group 1 or group 5.

The prognosis was excellent, especially for the group 1 patients, who showed a survival rate of 78% with conventional medical care. The survival rates, however, were lower for the patients belonging to the other groups, being 35%, 12%, 0% and 21%, respectively, for group 2, group 3, group 4 and group 5. A total of 110 patients died despite conventional medical care, and the causes of death were complications, such as bacterial infection, in 44 patients (40%). Especially, in patients with acute liver failure caused by alcoholic liver injury, multiple organ failure developed frequently, serving as the cause of death. Liver transplantation was performed in 10%, 12% and 50% of the patients in group 2, group 3 and group 4, respectively.

Diagnostic criteria for “acute liver failure” in Japan

The diagnostic criteria for “acute liver failure” in Japan are shown in Table 4. Patients showing prothrombin time values of 40% or less of the standardized values or INRs of 1.5 or more due to severe liver damage within 8 weeks of onset of the symptoms are diagnosed as having “acute liver failure”, where the liver function prior to the current onset of liver damage is estimated to be normal. Patients without histological findings of hepatitis, such as those with liver injuries caused by drug toxicity, circulatory disturbance or metabolic disease,

Table 3 Disease groups and causative etiology of acute liver failure in patients not diagnosed as having fulminant hepatitis or late-onset hepatic failure

Groups†	Group-1	Group-2	Group-3	Group 4	Group-5	Total
Number of patients	79	58	34	2	44	217
Etiology‡	Percentage of patients in each type					
Viral	32.9	32.8	32.4	0	25.0	30.9
Drug allergy	5.1	13.8	17.6	50.0	2.3	9.2
Autoimmune	0	8.6	11.8	0	0	4.1
Indeterminate	11.4	8.6	17.6	50.0	4.5	10.6
Unclassified	0	3.4	0	0	0	0.9
Drugs toxicity	5.1	5.2	0	0	2.3	3.7
Alcoholic	17.7	12.1	8.8	0	43.2	19.8
Circulatory disturbance	15.2	5.2	0	0	6.8	8.3
Infiltration of malignancy	3.8	0	2.9	0	9.1	3.8
Metabolic disorders	0	0	2.9	0	0	0.5
Postoperative	0	1.7	0	0	2.3	0.9
Miscellaneous	8.9	8.5	5.9	0	4.5	7.4

†Disease groups of acute liver failure shown in Methods. ‡“Indeterminate” means the etiology was uncertain despite sufficient examinations, and “unclassified” means uncertain etiology due to insufficient examinations.

Table 4 Diagnostic criteria for acute liver failure in Japan (2011)

Patients showing prothrombin time values of 40% or less of the standardized values, or international normalized ratios (INRs) of 1.5 or more due to severe liver damage within 8 weeks of the onset of disease symptoms are diagnosed as having "acute liver failure", where the liver function prior to the current onset of liver damage is estimated to be normal based on blood laboratory data and imaging examinations. "Acute liver failure" is classified into "acute liver failure without hepatic coma" and "acute liver failure with hepatic coma"; no or grade I hepatic encephalopathy is present in the former type, while grade II or more severe hepatic encephalopathy is found in the latter type. "Acute liver failure with hepatic coma" is further subclassified into two disease types; the "acute type" and "subacute type", respectively, with grade II or more severe hepatic encephalopathy developing within 10 days or between 11 and 56 days after the onset of disease symptoms, respectively, in the two types.

Note 1: Hepatitis B virus (HBV) carriers and autoimmune hepatitis patients showing acute exacerbation of hepatitis in the normal liver are included under the disease entity of "acute liver failure". In the case of indeterminate previous liver function, the patients with both etiologies are diagnosed as having "acute liver failure" when no liver function impairment preceding the exacerbation of the liver injury can be confirmed.

Note 2: In general, alcoholic hepatitis develops in patients with chronic liver diseases caused by habitual alcohol consumption. Thus, patients with alcoholic hepatitis are excluded from the disease entity of "acute liver failure". However, patients with fatty liver caused by alcohol intake or metabolic syndrome, including obesity, are diagnosed as having "acute liver failure" if etiologies other than habitual alcohol consumption are responsible for the acute injury in the liver, in the absence of prior impairment of liver function.

Note 3: Patients without histological evidence of hepatitis, such as inflammatory lymphocytic infiltration, are included under the disease entity of "acute liver failure". Thus, patients with liver damage caused by drug toxicity, circulatory disturbance or metabolic disease and acute fatty liver of pregnancy are diagnosed as having "acute liver failure," while they are excluded from the disease entity of "fulminant hepatitis". In contrast, patients with liver injury caused by viral infection, autoimmune hepatitis and drug allergy-induced hepatitis are included under the disease entities of "fulminant hepatitis" as well as "acute liver failure".

Note 4: The severity of hepatic encephalopathy is diagnosed depending on the classification presented in the Imuyama Symposium in 1972 (Table 5). Also, hepatic encephalopathy developing in pediatric and infantile patients is classified according to the criteria proposed by the 5th Workshop on Pediatric Liver Diseases in 1988 (Table 6).

Note 5: The etiology of "acute liver failure" is classified according to the criteria proposed by the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan at 2002, with some modifications (Table 7).

Note 6: Patients showing prothrombin time values of less than 40% of the standardized values or INRs of 1.5 or more and grade II or more severe hepatic coma between 8 and 24 weeks of the onset of disease symptoms are diagnosed as having late-onset hepatic failure (LOHF), as a disease related to "acute liver failure".

are also included in the disease entity of "acute liver failure", while acute-on-chronic liver injuries, such as liver injury caused by alcohol, are excluded. Acute liver failure patients are classified into those with and without hepatic coma, depending on the severity of the hepatic encephalopathy, and "acute liver failure with hepatic coma" is further subclassified into two disease types, the "acute type" and the "subacute type". To clarify the concept of "acute liver failure" in Japan, five items are described in the footnote of the diagnostic criteria.

DISCUSSION

TO ESTABLISH THE diagnostic criteria for "acute liver failure" in Japan, two types of nationwide surveys were performed; the survey of commercial kits used for measurement of the prothrombin time used at institu-

tions to which hepatology specialists were affiliated and the survey of acute liver failure patients who were excluded from the disease entities of fulminant hepatitis and LOHF. The former survey revealed that 16 commercial kits were used, and the INRs corresponding to 40% of the standardized values differed among the kits (range, 1.6 and 2.12), suggesting that an INR of 1.5 or more was a suitable cutoff value to include all patients previously diagnosed as having fulminant hepatitis or LOHF in the novel disease entity of "acute liver failure". On the other hand, the latter survey demonstrated that patients with acetaminophen-induced toxic liver injury, the most frequent cause of acute liver failure in Europe and the United States, were seldom found in Japan. In contrast, alcoholic liver injury was observed frequently among patients showing prolongation of the prothrombin time and/or grade II or more severe hepatic encephalopathy. The clinical features of these patients,

Table 5 Classification of hepatic encephalopathy depending on the grading of hepatic coma in adult patients proposed by the inuyama symposium in 1972

The grade of coma	Psychiatric disorders	Reference items
I	<ul style="list-style-type: none"> • Inversion of sleep pattern • Euphoria and/or occasional depression • Sloppy attitude with Shortened attention span 	Recognized retrospectively in most cases
II	<ul style="list-style-type: none"> • Disorientation for time or place and confusion of objects • Inappropriate behaviors, such as to throwing away money or discarding cosmetics • Occasional somnolent tendency; able to open eyes and respond appropriately to questions 	Excitation state and incontinence of urine and service are absent, but lapping tremor is found on physical examination
III	<ul style="list-style-type: none"> • Makes impolite remarks, but follows doctors' instructions • State of excitation and/or delirium showing defiant behavior • Somnolent tendency; sleeping most of the time • Opens eyes in response to stimulation, but cannot follow the instructions of doctors, except for simple orders 	Flapping tremor is observed, and the extent of disorientation is severe
IV	<ul style="list-style-type: none"> • Coma; complete loss of consciousness • Response to painful stimuli 	Brushes off hands and/or frowns in response to stimuli
V	<ul style="list-style-type: none"> • Deep coma • No response to painful stimuli 	

however, differed from those of the patients with fulminant hepatitis, since liver damage in alcoholic liver disease patients develops in an acute-on-chronic liver disease pattern. Also, the survey revealed that the most frequent cause of death was complications of liver disease, but not the liver failure itself, in most patients with etiologies not listed among the etiologies of fulminant hepatitis or LOHF.

Based on these observations, "acute liver failure" in Japan is defined as an acute liver disease associated with prolongation of the prothrombin time, with an INR of 1.5 or more. To confirm the correspondence between the present and previous criteria, "prothrombin time values of 40% or less of the standardized

values" was also used as a cutoff to define the patients with acute liver failure. Consequently, patients without hepatic encephalopathy may also be included in the disease entity of acute liver failure, if they show an INR of 1.5 or more. Thus, acute liver failure patients are classified into those with and without hepatic coma, and acute liver failure with hepatic coma is further subdivided into two disease types, namely, the "acute type" and the "subacute type," according to the interval from the onset of symptoms to the development of hepatic encephalopathy, similarly to the case for fulminant hepatitis.^{1,4}

Regarding the etiology of acute liver failure, patients without histological evidence of inflammation in the

Table 6 Classification of hepatic encephalopathy depending on the grading of hepatic coma in pediatric and infantile patients as proposed in the 5th workshop on pediatric liver diseases in 1988

Grade of coma	Pediatric	Infantile
I	Low-spirited from before (poor activity)	Does not laugh aloud
II	Obedient attitude with somnolent tendency Disorientation for time or place	Does not laugh even when dandled Cannot maintain eye contact with the mother (later than 3 months after birth)
III	Open eyes in response to loud voice	
IV	Does not wake up in response to painful stimuli, but frowns and/or brushes off by his/her hands	
V	No response to painful stimuli	

Table 7 Classification of etiologies of acute liver failure modified from the criteria proposed by the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan in 2002

I.	Viral infection
1	Hepatitis A virus (HAV)
2	Hepatitis B virus (HBV)
(1)	Transient infection
(2)	Acute exacerbation in HBV carrier*
i.	Inactive carrier, without drug exposure
ii.	Reactivation in inactive carrier by immunosuppressant and/or anticancer drugs
iii.	Reactivation in transiently infected patients by immunosuppressant and/or anticancer drugs (de novo hepatitis)
(3)	Indeterminate infection patterns
3	Hepatitis C virus (HCV)
4	Hepatitis E virus (HEV)
5	Other viruses
II.	Autoimmune hepatitis
III.	Drug-induced liver injuries
1.	Drug allergy-induced liver injury
2.	Drug toxicity-induced liver injury
IV.	Circulatory disturbance
V.	Infiltration of the liver by malignant cells
VI.	Metabolic diseases
VII.	Liver injuries after liver resection and transplantation
VIII.	Miscellaneous etiologies
IX.	Indeterminate etiology despite sufficient examinations
X.	Unclassified due to insufficient examinations

Patients with etiologies I, II and III-1 are diagnosed as having “fulminant hepatitis” as well as “acute liver failure”, whereas those with etiologies III-2 and IV to VIII are diagnosed as having “acute liver failure”, but excluded from disease entity of “fulminant hepatitis”. Diagnostic criteria for classification of etiology based on laboratory data should be established in the future. Serum HBs antigen-negative patients following transient infection with HBV are classified as HBV carriers, in which HBV reactivation can be induced by immunosuppressant and/or anticancer drugs, but the significance of this causative etiology needs to be evaluated further.

liver, such as those with the disease caused by drug toxicity, circulatory disturbance or metabolic disease, were included under the disease entity of acute liver failure. In contrast, patients showing impaired liver function due to underlying chronic liver diseases before the worsening of the liver damage were excluded from the disease entity of acute liver failure. Thus, alcoholic liver disease patients were excluded from the disease entity, since they showed clinical features consistent with acute-on-chronic liver disease. However, patients with underlying chronic liver diseases such as fatty liver due to alcohol intake or metabolic diseases, including obesity, were included in the disease entity of acute liver failure, when the liver function impairment was retrospectively estimated to be minimal or absent prior to the current exacerbation of liver damage, since the incidence of metabolic syndrome has been increasing in the Japanese population. The patients with autoimmune hepatitis were defined similarly to those with underlying fatty liver, because the presence of chronic liver disease pre-

ceding the hepatitis exacerbation is uncertain in most of these patients. On the other hand, patients with liver injury caused by viral infection, autoimmune hepatitis and drug allergy-induced hepatitis are included under the disease entities of “fulminant hepatitis” as well as “acute liver failure”. The significance of diagnostic criteria for fulminant hepatitis should be further evaluated in the future.

In addition, the diagnostic criteria for LOHF as a disease related to “acute liver failure”. LOHF was defined as grade II or more severe hepatic encephalopathy developing between 8 and 24 weeks of the onset of symptoms.^{1,4} However, in the present criteria, patients with LOHF were defined as those showing INRs of 1.5 or more as well as prothrombin time values of 40% or less of the standardized values. Thus, patients without histological evidence of hepatitis are also included in the disease entity of LOHF, similar to the case of acute liver failure. On the other hand, the disease entity of “acute hepatitis severe type”, in which

patients show no or grade I hepatic encephalopathy despite having prothrombin time values of 40% or less as compared to the standardized values, was excluded from the footnote of the present criteria, since patients classified under such a disease entity can also be diagnosed as having “acute liver failure without hepatic encephalopathy”.

In conclusion, the diagnostic criteria for “acute liver failure” in Japanese patients were established. A nationwide survey of “acute liver failure” will be conducted by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan after 2011, based on these novel criteria. Also, the significance of the diagnostic criteria in Japan should be further evaluated in relation to the criteria in Europe and the United States.

ACKNOWLEDGEMENTS

THIS STUDY WAS supported in part by Grants-in-Aid from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan to the Study Group of Intractable Hepatobiliary Diseases. We thank Dr Tomoo Fujisawa (Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital) for useful advice regarding hepatic encephalopathy in infantile patients and all the doctors who registered their acute liver failure patients and provided their demographic and clinical data to the Study Group.

REFERENCES

- 1 Fujiwara K, Mochida S, Matsui A *et al.* Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res* 2008; 38: 646–57.
- 2 Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179–97.
- 3 The Proceedings of the 12th Inuyama Symposium. *Hepatitis Type A and Fulminant Hepatitis*. Tokyo: Chugai Igaku-sha, 1982 (in Japanese).
- 4 Mochida S, Nakayama N, Matsui A *et al.* Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatol Res* 2008; 38: 970–9.
- 5 Gimson AFS, O’Grady JG, Fede RJ, Portmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986; 6: 288–94.
- 6 Tsubouchi H, Oketani M, Fulminant Hepatitis and Late Onset Hepatic Failure (LOHF) in Japan. *Annual Report of the Study Group of Intractable Hepato-Biliary Study Group in Japan Supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare*. 2006. 2004; 61–9. (in Japanese).
- 7 Tsubouchi H, Oketani M, Ido A *et al.* Fulminant Hepatitis and Late Onset Hepatic Failure (LOHF) in Japan. *Annual Report of the Study Group of Intractable Hepato-Biliary Study Group in Japan Supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare*. 2007. 2005; 90–100. (in Japanese).
- 8 Tsubouchi H, Oketani M, Fulminant Hepatitis and Late Onset Hepatic Failure (LOHF) in Japan. *Annual Report of the Study Group of Intractable Hepato-Biliary Study Group in Japan Supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare*. 2008. 2006; 83–94. (in Japanese).
- 9 Tsubouchi H, Oketani M, Ido A *et al.* Fulminant Hepatitis and Late Onset Hepatic Failure (LOHF) in Japan. *Annual Report of the Study Group of Intractable Hepato-Biliary Study Group in Japan Supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare*. 2009. 2007; 83–93. (in Japanese).
- 10 Tsubouchi H, Oketani M, Ido A *et al.* Fulminant Hepatitis and Late Onset Hepatic Failure (LOHF) in Japan. *Annual Report of the Study Group of Intractable Hepato-Biliary Study Group in Japan Supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare*. 2010. 2008; 95–106. (in Japanese).

Markers for Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Where Do We Stand?

Annette S. H. Gouw,¹ Charles Balabaud,² Hironori Kusano,¹ Satoru Todo,³ Takafumi Ichida,⁴ and Masamichi Kojiro⁵

¹Department of Pathology and Medical Biology, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands; ²National Institute of Health and Medical Research Unit 1053, Bordeaux University, Bordeaux, France; ³Department of General Surgery, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan; ⁴Division of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan; and ⁵Department of Pathology, School of Medicine, Kurume University, Kurume, Japan

Received February 14, 2011; accepted June 22, 2011.

It is well known that hepatocellular carcinoma (HCC) commonly involves the local branches of portal and/or hepatic veins and causes a tumor thrombus even at a relatively early stage. Vascular invasion is classified as macrovascular invasion, which is grossly recognizable (mostly in large to medium vessels), or microvascular invasion (MVI), which can be identified only by microscopic observation (mainly in small vessels such as portal vein branches in portal tracts, central veins in noncancerous liver tissue, and venous vessels in the tumor capsule and/or noncapsular fibrous septa).

Although macroscopic vascular invasion in major vessels (and satellite nodules) is known to be a marker of poor outcomes after liver transplantation (LT) for HCC and is regarded as a contraindication for LT, the significance of MVI as a predictor of poor outcomes is still controversial. The controversy concerns the extent to which MVI (if it is identifiable before surgery) is a contraindication for LT, even though we know that only a minority of patients with MVI will experience HCC recurrence.

MATERIALS AND METHODS

We searched the MEDLINE database (2002-2010) to determine the significance of MVI to the outcomes of

LT for HCC; we used the keywords *hepatocellular carcinoma*, *HCC*, *microvascular invasion*, *liver transplantation*, and *liver resection*. We also performed a full manual search of the bibliographies of selected publications and included 4 additional publications from earlier years. Publications were included if they contained data on MVI and its relationship with tumor characteristics and/or prognostic data. The search resulted in a total of 48 relevant publications.

The publications were then ranked according to the classification proposed by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

RESULTS

Question 1. Is There Any Correlation Between MVI and Tumor Characteristics?

Many published studies have found that the presence of MVI is closely related to the tumor size, number, and histological grade¹⁻⁸ (Table 1). Esnaola et al.¹ studied MVI in 245 HCC patients who underwent surgical resection and fulfilled the Milan criteria, and they found that 33% of their patients had histopathological evidence of MVI. Patients with tumors larger

Abbreviations: [¹⁸F]FDG, [¹⁸F]fludeoxyglucose; AFP, alpha-fetoprotein; CI, confidence interval; CT, computed tomography; DCP, des-gamma-carboxyprothrombin; FDG, fludeoxyglucose; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; LT, liver transplantation; MRI, magnetic resonance imaging; MVI, microvascular invasion; NM, not mentioned; NS, not significant; PET, positron emission tomography.

Potential conflict of interest: Nothing to report.

Address reprint requests to Annette S. H. Gouw, M.D., Ph.D., Department of Pathology and Medical Biology, University Medical Center Groningen, P.O. Box 30.001, 9700 RB Groningen, the Netherlands. Telephone: +31503614684; FAX: +31503619107; E-mail: a.s.h.gouw@path.umcg.nl

DOI 10.1002/lt.22368

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

LIVER TRANSPLANTATION.DOI 10.1002/lt. Published on behalf of the American Association for the Study of Liver Diseases

TABLE 1. MVI and Tumor Characteristics

Reference	Size (cm)	n	Histological Grade
Esnaola et al. (1)	>4	NS	Moderately to poorly differentiated
Shah et al. (2)	>3.8	>3	NS
Parfitt et al. (3)	>3	>3	Moderately to poorly differentiated
Löhe et al. (4)	>5	NS	Moderately to poorly differentiated
Jonas et al. (5)	3-5	2-3	Moderately to poorly differentiated
Bhattacharjya et al. (6)	>4	3	Moderately to poorly differentiated
Shirabe et al. (7)	>2-4	Multiple	Moderately to poorly differentiated
Pawlik et al. (8)	>5	Multiple	High grade (moderately to poorly differentiated)

than 4 cm were 3 times more likely to have MVI than those with tumors measuring 4 cm or less. Patients with poorly differentiated or undifferentiated tumors were 6 times more likely to have MVI than those with well-differentiated tumors. In comparison with patients with well-differentiated tumors, patients with multiple tumors were 2 times more likely to have MVI, and patients with moderately differentiated tumors were 2.6 times more likely to have MVI. Others have also reported that the presence of MVI is closely related to a larger tumor size and a lower histological grade (Table 1).

Relationship Between MVI and the Gross Type

The Liver Cancer Study Group of Japan proposed a gross classification scheme for resected HCC in 1997,⁹ and it has been widely used in Japan. In the Liver Cancer Study Group of Japan classification scheme, nodular tumors are divided into the following subclasses: (1) a simple nodular type (a distinctly nodular tumor that frequently has a capsule), (2) a simple nodular type with extranodular growth (a single nodular tumor with varying degrees of tumor growth beyond the tumor capsule), and (3) a confluent multinodular type (a confluence of several minute to small nodules; see Fig. 1).

Since the Liver Cancer Study Group of Japan classification was proposed, it has been reported that the rate of MVI is closely related to the gross type.¹⁰⁻¹² In a study of 65 resected HCCs, Hui et al.¹⁰ reported that the MVI rates were 17% for the simple nodular type, 25% for the simple nodular type with extranodular growth, and 53% for the confluent multinodular type ($P < 0.03$ for the simple nodular type versus the simple nodular type with extranodular growth, $P < 0.02$ for the simple nodular type versus the confluent multinodular type). In a study of 110 resected HCCs, Sumie et al.¹¹ also reported a significantly higher prevalence of MVI for the simple nodular type with extranodular growth (72%) and the confluent multinodular type (84%) in comparison with the simple nodular type (20%, $P < 0.001$). They stressed that the gross classification of the simple nodular type with extranodular growth or the confluent multinodular type was an independent predictor of MVI in their study [hazard ratio (HR) = 11.81, 95% confidence interval (CI) = 3.93-37.80, $P < 0.001$].

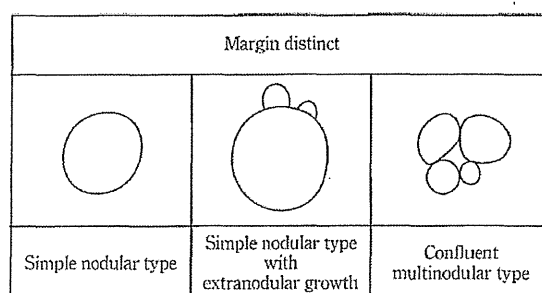


Figure 1. Gross classification scheme for HCC by the Liver Cancer Study Group of Japan. Reprinted with permission from *General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer*.⁹ Copyright 2010, Kanehara & Co., Ltd. Tokyo, Japan.

In a large series, Kaibori et al.¹³ confirmed that a large tumor size was a preoperative predictor of MVI. Unfortunately, the MVI group included patients with macrovascular invasion.

Similar results were obtained by Shirabe et al.¹⁴ for patients undergoing living donor LT. An independent predictor of poor recurrence-free survival was preoperative type 3 HCC (a contiguous multinodular type with a large tumor size, a poor histological grade, and a high incidence of MVI and multiple tumors).

Notably, tumor cell invasion of the portal vein is observed in 27% of cases with early HCC (ie, up to 2 cm) of a distinctly nodular type, and minute intrahepatic metastases in the vicinity of the tumor are present in 10%. These features are not observed in small HCCs of an indistinct nodular type.¹⁵

Comment

The majority of studies have shown a close correlation between MVI and tumor characteristics. Increases in the prevalence of MVI parallel increases in the tumor size, number, histological grade, and gross features. The last are based on the Japanese gross classification system, which is not widely applied in Western countries.⁹

In summary, because MVI is a microscopic feature that can be assessed only on the tissue level, MVI cannot be definitely confirmed during the pre-LT stage. However, to a certain extent, the likelihood of the presence or absence of MVI can be predicted

during the pre-LT stage on the basis of the tumor size and number, which are assessable with imaging modalities. The histological grade is an additional predictive parameter on the tissue level that can be assessed by pre-LT biopsy, whereas the gross features can be examined only after LT. After LT, MVI is valuable because of its association with the tumor recurrence rate, which we address later.

Notably, 2 studies have reported that the tumor growth rate or the tumor doubling time is predictive of tumor recurrence after LT.^{16,17} The association between these features and MVI has not been studied, but they merit further attention as additional important tumor characteristics that might be related to MVI.

Question 2. Are There Any Imaging Modalities for Detecting MVI ?

Although macrovascular invasion can be preoperatively detected by conventional imaging modalities such as computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and ultrasound, the preoperative imaging determination of MVI is impossible because MVI is a microscopic parameter.

However, Kornberg et al.¹⁸ reported that increased [¹⁸F]fludeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) uptake during positron emission tomography (PET) is predictive of MVI and tumor recurrence after LT. In their study, 42 patients who underwent LT for HCC were examined with PET preoperatively; 16 had positive PET scans, whereas 26 showed no increase in their fludeoxyglucose (FDG) uptake. Five of 6 patients with a poor tumor grade had a PET-positive status, and 14 of 17 patients with MVI (82.4%) had a positive PET finding. Eight of the 16 patients with a PET-positive status (50%) developed HCC recurrence, whereas only 1 of the 26 PET-negative patients did ($P < 0.001$). Furthermore, the PET-negative patients had a significantly better 3-year recurrence-free survival rate than the PET-positive patients. It has been shown that well-differentiated HCC cells exhibit an [¹⁸F]FDG metabolism similar to that of normal liver cells, whereas poorly differentiated tumor cells do not. The authors hypothesized that PET scan patterns may have a clinically relevant correlation with the presence of MVI because of the close relationship between MVI and a poor tumor grade. However, there is no evidence that FDG uptake is an independent predictor.

More recently, positive FDG PET results at the time of listing for LT have been found to reflect tumor behavior and to be strongly associated with dropout due to tumor progression. PET could be proposed as an additional tool for the pre-LT assessment of candidates with HCC.¹⁹

Hui et al.¹⁰ tested whether the Japanese gross classification system⁹ could be used with preoperative dynamic CT (10-mm interval slices). They found that classifications based on CT findings and classifications based on macroscopic observations were concurrent for 46% of their patients. The simple nodular

type, the simple nodular type with extranodular growth, and the confluent multinodular type were identified at rates of 62%, 26%, and 40%, respectively.

Comment

So far, conventional imaging modalities have been ineffective for the preoperative detection of MVI. Only 1 study has shown the potential usefulness of PET scans in the prediction of MVI.¹⁸ The preliminary results of an MRI study have shown that the MRI features of HCC do not predict MVI in the transplanted liver.²⁰ Although the gross classification scheme of the Liver Cancer Study Group of Japan⁹ is not popular in Western countries, because of the 40% identity rate for dynamic CT findings and the confluent multinodular type (for which there is an MVI prevalence rate of 53%-84%), gross subclassification by dynamic CT merits further study.¹¹ This can also be recommended because of the potential value of PET scans and MVI and the scarcity of data.

Large multicenter studies are required to precisely assess the predictive value of imaging modalities for MVI.

Question 3. Are There Any Biochemical Markers for Predicting MVI?

Des-gamma-carboxyprothrombin (DCP), also known as protein induced by vitamin K absence or antagonist II, is an abnormal form of prothrombin, and it has been used as a good diagnostic biomarker for HCC, particularly in Japan.²¹⁻²³ It has been reported that high serum levels of DCP reflect the invasiveness of HCC and are related to the histological vascular invasion of cancer cells. Koike et al.²² prospectively studied 227 patients with HCC who did not show portal venous invasion and who received percutaneous ethanol injection therapy and/or microwave coagulation therapy at the time of their first admission. The patients were followed for a mean of 19 months with ultrasonography every 3 months, with CT scans every 6 months, and with measurements of biochemical parameters such as DCP and alpha-fetoprotein (AFP) every month. A multivariate Cox regression analysis of various factors showing significant correlations with the later development of portal venous invasion revealed that the DCP level was the strongest predisposing factor ($P < 0.001$). Shirabe et al.⁷ studied 218 patients who had tumors without any extrahepatic metastases or vascular invasion (according to their preoperative evaluations) and underwent HCC resection. They found that the preoperative DCP level for the patients with MVI was significantly higher than the level for the patients without MVI ($P < 0.049$), and it was an independent predictor of MVI. In another recent study,¹⁴ the same authors showed that a preoperative serum DCP level exceeding 300 mAU/m was an independent predictor of poor recurrence-free survival in patients undergoing living donor LT.