別紙３

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

研究分担者　　江川　裕人　　東京女子医科大学　消化器外科教授
日本移植学会　理事長
日本肝臓学会脳死肝移植適応評価委員会委員

研究要旨　　　　臓器提供推進と肝移植の成績向上
１）臓器提供数を増やす事が必須である。50 歳未満の 60%の日本人が脳死状態になった際には臓器提供を希望している状況で臓器提供数が少ないのは、救急現場に提供の意思が生かされないシステムエラーがあると示唆された。
２）抗体関連拒絶は全臓器において未開拓分野である。生体肝移植が主流の日本では臓器提供者が家族であることが多く、患者が女性の場合妊娠により感作され重篤な抗体関連拒絶に陥る。AMED 江川班で前向きにリツキサンを使用した脱感作と治療に関する臨床研究が実施されている。
３）カルシニュリン阻害薬の合併症を軽減する為に、IL−２リセプター阻害薬の適応拡大を行政に働きかけることが必要である。

共同研究者
児玉　和久（東京女子医科大学　消化器内科）

A. 研究目的
　臓器提供推進と肝移植の成績向上

B. 研究方法
　１）臓器提供数を増やすための海外での取り組みの関する情報を収拾する。自国内で臓器提供を解決すべきという原則を日本に紹介する。
２）抗体関連拒絶の診療に関する情報を収集し、女子医大での取り組みを国際学会で発表し議論を重ねる。
３）カルシニュリン阻害薬の合併症を軽減する免疫抑制療法の開発について文献および学会での情報収集。

（倫理面への配慮）
抗体関連拒絶脱感作療法は臨床研究法に則り実施されている。

C. 研究結果
１）マドリッドで開催された TTS に参加して、開催中に発布されたイスタンブール宣言 2018 年改定版の日本語訳を作成し、移植学会のホームページに掲載した。
２）TTS（スペイン：マドリッド）と ATC（米国：シアトル）に参加して、自験例を発表した。感作症例を術前に脱感作して移植に持ち込む発表は日本のみで試みられている。生体肝移植が主流の日本では臓器提供者が家族であることが多く、患者が女性の場合妊娠により感作される背景があることがわかった。
３）移植直後のカルシニュリン阻害薬による腎障害を軽減させる為に、IL−２リセプター阻害薬の使用が推奨されている。

D. 考察
１）2018 年は脳死臓器提供が 68 例にとどまり、昨年より減少した。国の調査では 50 歳未満の 60%が自身が脳死状態になった際には臓器提供を希望しているという結果であった。救急現場に提供の意思が生かされないシステムエラーがあると示唆された。江川が分担研究者である厚労科研横田班でこの研究が実施されている。その成果が期待される。
２）現在、AMED 江川班で前向きにリツキサンを使用した脱感作と治療の臨床研究が実施されている。
　近年、抗体関連拒絶の治療法は目覚しい発

展があった。B 細胞や形質細胞に対する抗体だけでなく、補体制御薬や抗体そのものを瞬時に破壊する薬剤の臨床研究が報告されていた。近い将来、それらの薬剤の組合せで抗体関連拒絶が克服されるであろう。
３）移植学会から行政に対して IL−２リセプター阻害薬の適応拡大を働きかけることが必要である。

E．結論
安全性の高い免疫抑制療法開発が重要である。

F．健康危険情報
なし

G．研究発表
１．論文発表

1. Yamada Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Matsubara K, Hibi T, Yagi H, Abe Y, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Yagi T, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Suzuki T, Kubota K, Yoshizumi T, Maehara Y, Inomata Y, Kitagawa Y, **Egawa H**, Kuroda T. Rituximab induction to prevent the recurrence of PSC after liver transplantation-The lessons learned from ABO-incompatible living donor liver transplantation. Transplant Direct. 2018 Feb 2;4(2):e342. doi: 10.1097/TXD.0000000000000760. eCollection 2018 Feb.
2. Kim JM, Kwon CHD, Joh JW, Han S, Yoo J, Kim K, Sinn DH, Choi GS, Gerber DA, **Egawa H**, Lee SK. ABO-incompatible living donor liver transplantation with rituximab and total plasma exchange does not increase hepatocellular carcinoma recurrence. Transplantation. 2018 Feb 28；102(10):1695-1701. doi: 10.1097/TP.0000000000002154. [Epub ahead of print]
3. Eguchi S, Hibi T, **Egawa H**. Liver transplantation: Japanese contributions. J Gastroenterol. 2018 May 14. doi: 10.1007/s00535-018-1470-2. PubMed PMID:297661233.
4. Hibi T, Eguchi S, **Egawa H.** Evolution of living donor liver transplantation: a global perspective. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018 Aug;25(8):388-389. doi: 10.1002/jhbp.571. PMID: 29953731
5. Kure R, Uehara N, Inoue K, Kogiso T, Kodama K, Taniai M, Tokushige K, Nakano M, **Egawa H**, Yamamoto M. An intensive medical care network led to successful living-donor liver transplantation in late-onset hepatic failure with disseminated Staphylococcus aureus infection. Clin J Gastroenterol. 2018 Sep 14. doi: 10.1007/s12328-018-0904-y. [Epub ahead of print] PMID: 30218430
6. Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, **Egawa H,** Burra P, O'Grady J, Watt KD. Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH after Liver Transplantation. Transplantation. 2018 Oct 17. doi: 10.1097/TP.0000000000002485.
7. Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, Uemoto S, Kokudo N, Hasegawa K, Ohdan H, **Egawa H**, Furukawa H, Todo S; Japanese Liver Transplantation Society. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with

hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. Transpl Int. 2018 Dec 17. doi: 10.1111/tri.13391. [Epub ahead of print]

8. Kogiso T, Sagawa T, Kotera Y, **Egawa H**, Yamamoto M, Tokushige K. Elevated α-Fetoprotein in the absence of carcinoma caused by relapse of hepatitis C viral infection after liver transplantation. ACG Case Rep J. 2018 Dec 19;5:e103. doi: 10.14309/crj.2018.103. eCollection 2018.

9. Ueda D, Yoshizawa A, Kaneshiro M, Hirata Y, Yagi S, Hata K, Okajima H, **Egawa H**, Uemoto S. Low titers of antidonor ABO antibodies after ABO-incompatible living donor liver transplantation: a long-term follow-up study. Transplant Direct. 2018 Dec 27;5(1):e420. doi: 10.1097/TXD.0000000000000858. eCollection 2019 Jan. PMID: 30656218

10. Sakamoto K, Ogihara A, Mitsuboshi S, Maeda H, Matsumoto T, Isaka T, Murasugi M, Omori A, Kotera Y, **Egawa H**, Yamamoto M, Kanzaki M. A successful surgical repair of intraoperative pneumothorax and the diffuse dissection of visceral pleura during liver transplantation surgery via trans-diaphragmatic approach. Surg Case Rep. 2019 Jan 14;5(1):7. doi: 10.1186/s40792-019-0568-y. PMID: 30644000

２．学会発表

国際学会

1. Egawa H. Single Center Experience of Desensitization for Preformed HLA-Related Donor Specific Antibody in Living Donor Liver Transplantation ATC Seattle USA, June 4, 2018
2. Egawa H. Single Center Experience of Desensitization for Preformed HLA-Related Donor Specific Antibody in Living Donor Liver Transplantation TTS Madrid Spain July 2, 2018
3. Egawa H. ABO-incompatible Liver Transplantation challenge to routine IHPBA　World Congress Geneva Switzerland, September 4－7, 2018
4. Egawa H. Split-liver transplantation in Asia 6th ELITA Split Liver Course, Ghent, September 9 2018
5. Egawa H. Split-liver transplantation and LDLT *ELITA Split Liver Course, Ghent, September 9 2018*
6. Egawa H.　Left Lobe Harvest S1-/+ Transplant Network Congress Antalya, Turkey October 15~20, 2018
7. Egawa H.　Organ Donation and Transplantation in Japan. Global Health Diplomacy to Combat Transplant Related Crimes. Antalya, Turkey October 15~20, 2018
8. Egawa H. Updated of DOI and ethical challenges in organ transplantation in Asia. ATW Vital Link Symposium Pusan

Korea November 8th 2018

9. Egawa H. Too sick to be transplanted – What is futile LDLT International Symposium for Communication 5000 LDLTs at AMC Seoul December1, 2018

国内

1. 赤松延久、嶋村剛、江川裕人、他。HCCに対する生体肝移植-ミラノ基準外症例の保険適応に向けた新基準の提言　第36回日本肝移植研究会　2018年5月2５日東京
2. 江川裕人　肝移植診療の今後の展望　ワークショップ９　第54回日本肝臓学会　2018年6月15日大阪
3. 江川裕人　移植医から見た臓器移植　第77回日本脳神経外科学会　2018年10月12日仙台
4. 江川裕人 Trends of liver transplantation in the world 第80回日本臨床外科学会総会 2018年11月２２日〜24日　東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

１. 特許取得

なし

２. 実用新案登録

なし

３. その他