

厚生労働行政推進調査事業費補助金

エイズ対策政策研究事業

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

(令和)5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

(令和) 6 (2024) 年 3 月

目次	2
I. 総括研究報告	4
血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究 江口 晋（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科学 教授）	5
II. 分担研究報告	9
1. 日本移植学会の立場から臓器提供推進と肝移植の成績向上を目指す 江川 裕人（浜松労災病院 院長）	10
2. 「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植適応に関する研究」 ～脳死肝移植に向けた適応症例の検討と今後の課題～ 江口 英利（大阪大学大学院 消化器外科 教授）	13
3. 大阪医療センターにおけるHIV/HCV重複感染凝固異常患者の検討 上平 朝子（国立病院機構大阪医療センター感染症内科・感染制御部長）	18
4. 血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究 遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 診療准教授）	21
5. 肝硬変患者における非代償期進行リスク因子の研究 玄田 拓哉（順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 教授）	27
6. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する脳死肝移植の実施と登録待機症例の報告 嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 部長）	29
7. 琉球大学における肝移植の現状 高槻 光寿（琉球大学大学院 医学研究科 消化器・腫瘍外科学 教授）	32
8. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究 長谷川 潔（東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授）	35
9. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する脳死肝移植登録 長谷川 康（慶応義塾大学医学部外科学（一般・消化器）専任講師）	38
10. 「HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究 外科治療ガイドライン各論，周術期管理，術前管理 一般」 中尾 一彦（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器内科 教授）	40
11. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた 外科治療に関する診療ガイドの作成 原 哲也（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生科学 教授）	48
12. C型慢性肝疾患SVR後の発癌率の検討 八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター 院長）	50
13. HIV/HCV重複感染薬害患者におけるDAA治療後の HCC発症に関する研究 上村 悠（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター）	54
14. HIV・HCV 重複感染者の HCV 排除後の経過について 四柳 宏（東京大学医科学研究所先端医療感染センター感染症分野）	55

15. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究 永田 康浩（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 地域医療学 教授）	57
16. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究 藤田 文彦（久留米大学医学部外科学講座 教授）	59
17. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療における 周術期リハビリテーションの検討 藤谷 順子（国立国際医療研究センター リハビリテーション科 診療科長）	60
18. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植患者の全国調査 日高 匡章（島根大学医学部 消火器総合外科教授）	63
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	66
IV. 研究成果の刊行物・別冊	82
V. 倫理審査等報告書の写し	150

# I . 総括研究報告

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究研究事業）  
総括研究報告書

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

研究代表者 江口 晋 長崎大学 医歯薬学総合研究科 教授

肝移植のみならず、一般外科、肝胆膵外科、低侵襲外科、術前・術後管理、術中管理、術後リハビリなど包括的な診療ガイドを上梓した。またHCV駆除（SVR）後の発がん、肝不全についてHCV単独感染者と比較検討した

研究分担者

江川 裕人	独立行政法人 労働者健康安全機構 浜松ろうさい病院 病院長
江口 英利	大阪大学大学院 外科学講座 消化器外科 教授
上平 朝子	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 感染症内科・感染制御部 部長
遠藤 知之	北海道大学病院 血液内科・HIV 診療支援センター 診療准教授
嶋村 剛	北海道大学病院 臓器移植医療部 部長
玄田 拓哉	順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 教授
四柳 宏	東京大医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野 教授
八橋 弘	独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 院長
長谷川 潔	東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授
中尾 一彦	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器内科 教授
長谷川 康	慶應義塾大学医学部外科学教室（一般・消化器外科）専任講師
原 哲也	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 麻酔科 教授
高槻 光寿	琉球大学大学院 医学研究科 消化器・腫瘍外科学（第一外科）教授
上村 悠	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター
藤田 文彦	久留米大学 外科学時講座 消化器外科（下部消化管）教授
永田 康浩	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 地域医療学 教授
日高 匡章	島根大学 医学部 消化器・総合外科 教授
藤谷 順子	国立国際開発法人 国立国際医療研究センター・リハビリテーション科医長

A. 研究目的

血友病等の治療目的で使用された血液凝固因子製剤による HIV/HCV 重複感染者（重複感染者）は 30 年来の社会問題である。同患者は HCV に約 90% 共感染、AIDS 関連の死亡は激減した一方、肝疾患関連死が問題となっている。令和 4 年度血液凝固異常症全国調査の報告書によると、現在血液凝固異常症（血友病）の患者は 621 名、うち HCV

SVR 未達成の生存患者は約 300 名、肝硬変が 55 名、肝癌治療を受けた方が 20 名と報告されている。先行研究班の成果から、本邦血液製剤による重複感染者は HCV 単独感染症例と比較して門脈圧亢進症の所見が強く、吐血や脳症などの症状が発症すると急激に肝不全に陥ることが明らかとなった。HIV/HCV 重複感染者（以下重複感染者）は HCV 単独感染者と比べて線維化による肝不全への

進行が早く (Eguchi S. et al. Transplant Proc. 2014, Hep Res. 2021)、移植適応の判断が困難で治療のタイミングが遅れていることが一因であった。

先行研究班の成果により、重複感染者は脳死肝移植登録 12 ポイントのランクアップが認められ早期に登録することが可能となり、現在まで 6 例の HIV/HCV 重複感染脳死肝移植を行った。2019 年脳死肝移植登録基準が Child 分類から Model for end-stage liver diseases (MELD) スコアに変更、変更後もランクアップが適用、適切な時期での脳死肝移植に至った。今回の研究班でも肝移植の適応基準と周術期の最適・最新プロトコルを確立すること、ACC 救済医療室と連携し患者情報を共有し、適切なタイミングでの移植医療の提示を行うことを大きな目的とする。

本邦で実施された脳死肝移植患者は移植後、また移植前の時点から遠隔地、オンラインでの面談を継続し、また研究班より肝細胞癌の全国調査を報告、これまでの肝移植（生体、脳死）症例の全国調査を施行してきた。うち 2 名の患者が肝移植後に死亡された。原因探策も施行すべき課題である。引き続き全国での重複感染者の適応評価、脳死肝移植登録、脳死ランクアップポイントの妥当性検証、肝移植手術の支援、肝移植ガイドライン改訂、を継続する（令和 5 年度）。コロナ禍で重複感染者は受診の頻度が低下したが、ACC 救済支援室や各ブロック拠点病院と連携、オンライン診療、面談の推進を図り肝不全へ陥る前に肝移植適応を診断、適切なタイミングで対処できる体制を強化していく。重複感染者は徐々に高齢化、様々な悪性腫瘍を発症している。血友病が存在するため標準的な治療を受けられていない可能性がある。研究班で施行した全国調査（血友病患者に対する肝胆膵外科手術）では、肝切除に関して切除範囲が狭められ積極的な治療が控えられている可能性が示唆された (Yoshimoto, Eguchi et al. JHPBS 2021)。そのため重複感染者に対する肝移植を含めた外科診療ガイドの作成を行う（令和 5 年度）。HCV SVR 後の HCC 発癌について、全国調査を開始（令和 5-6 年度）、肝疾患特に HCC の状況を把握し、今後の対策につなげていく。

血友病を基盤とした重複感染者に対する適切な治療（手術）の提供、肝移植適応と治療ガイドは世界的にもまだ確立されているとはいえ、薬害患者救命のために急務であり独創性も極めて高いと考える。また本年度より術前後のリハビリテーションの項目強化のため ACC の藤谷順子医師に、また昨今の術式の変化に対応するため久留米大学 藤田文彦教授、地域包括ケアの視点から永田康浩教授にも分担研究者としてご参画頂く。また、今

回低侵襲肝切除のさらなる導入のためにウォータージェットを用いた肝切除による出血量軽減を検討する。

## B. 研究方法

### ① 重複感染者（血友病）における悪性腫瘍等に対する外科診療ガイド作成（令和 5 年）

重複感染者の高齢化に伴い、肝細胞癌以外の様々な悪性腫瘍の罹患が散見されている。血友病という背景疾患のため、標準治療が施行されていない領域も見受けられる（HCC 全国調査より）。そのため、同様の疾患でも非感染者との予後より低下していく可能性がある。凝固因子（第 8、9 因子等）が低下している重複感染者（血友病）や一般手術における術中凝固のモニタリングを、トロンボエラストグラムにて施行し、診療ガイド作成の一助とする。今後、エイズ拠点病院、四柳班と連携、実態調査を行うとともに、血友病を有する重複感染者に対する外科治療ガイドの作成を、本研究班の目標の一つとする。

令和 5 年：令和 4 年から班員と協力し、血友病症例に対する手術成績などの文献資料を調査、まとめた資料より、血友病患者に対する肝胆膵外科（一般外科や肝移植を含む）のガイド作成・出版を進める。

### ② 重複感染者における肝移植周術期プロトコルの改訂（令和 3-5 年）

脳死肝移植を施行した 3 施設（長崎大学、北海道大学、慶應大学）の 6 症例については、研究者間での情報交換を密に行い、免疫抑制療法、HIV 治療、HCV 治療に関してほぼ同一のプロトコルで良好な短期成績を得られた。血友病を伴う末期肝硬変症例では、血小板低値、凝固能低下の状態であるため、術中大量出血を来す症例を経験してきた。第 8、第 9 因子補充をモニタリングしながら行っているが、リアルタイムにモニタリングが必要である。今年度、リアルタイムに血液凝固能と凝固因子の測定が可能な Rotem を導入し、肝移植におけるモニタリングを行い、術中大量出血を防ぎ、安全に肝移植が行えるようなデータを解析、蓄積していく。今後重複感染症例の蓄積を行い、周術期管理、中、長期管理を含めた適切なプロトコル確立を検討する。早期リンパ増殖性疾患を発症し死亡した症例の解析、報告も進める。

### ③ 重複感染者における肝細胞癌（HCC）に対する肝移植（脳死、生体）の検討（令和 3-5 年）

肝細胞癌に対する肝移植の適応は、その大きさと個数および脈管浸潤の有無で規定されたいわゆるミラノ基準（単発 5 cm、3 個まで最大径 3 cm）が golden standard であり、保険適用の基準にもなっている。2019 年より肝細胞癌の脳死肝移植適応基準は、腫瘍径 5 cm、腫瘍個数 5 個、AFP500 以下

へ更新された。現在までに本邦での血友病を背景とした症例のデータはなく、重複感染者のHCC合併例の特徴を明らかにし、従来のミラノ基準を適用するのが妥当か否かを明らかにし、新規基準が必要であれば策定する。研究班では重複感染者でのHCC症例の全国調査を行ったが、門脈圧亢進症が軽度なChild-Pugh Aの状態ではHCCを発症、再発を繰り返している患者も存在していた。脳死肝移植では臓器は公共財産であり他患者との競合があるため、現況のシステムでの配分が適応されるが、生体肝移植では臓器はpersonal giftと考え諸外国では肝移植適応を広げることが多い。今回、重複感染者の肝予備能Child-Pugh Aの状態に発生したHCCの本邦での生体肝移植適応を検討するため、重複感染者の肝細胞癌に対する適切な肝移植時期、腫瘍条件を検討し、生体肝移植ドナー候補の妥当性も含め、その可能性を探求する。今後、日本肝癌研究会の全国調査でのHIV陽性患者におけるHCCの治療成績を調査する予定である。

令和3年：肝細胞癌に対する全国調査のまとめを行い、報告した。令和4年：重複感染患者における肝細胞癌症例の検討から、肝胆膵外科のガイド作成の資料とする。令和5年：肝胆膵外科（肝移植を含む）の外科診療ガイド作成を行う。

#### ④ エイズ診療拠点病院との連携(オンライン診察、面談の施行・実証研究)

国内最大の拠点病院である国際国立医療研究センター/エイズ治療・研究開発センター(ACC)における「救済医療室」内に『C型肝炎に対する治療(肝検診・肝移植相談)』の相談窓口が開設されており([http://kyusai.acc.go.jp/aboutus/hepatitis\\_c/](http://kyusai.acc.go.jp/aboutus/hepatitis_c/))、加えてエイズ診療拠点病院で、患者から直接の肝移植に関するコンサルトに対しても、連携して対応していく。研究代表者 江口 晋がACCの診療登録医となっている。現在のコロナ禍状況を鑑み、今後、拠点病院と連携し、オンライン診察・面談を検討し、問題点を抽出する。

令和3年：5名の患者でオンライン診察、面談を行った。令和4年：拠点病院からの相談を受け、オンライン面談、診察を行う。令和5年：ACC、拠点病院からの患者紹介、オンライン面談、診察から肝移植登録への速やかな移行を行う。また仙台医療センター、名古屋医療センターとも引き続きオンライン診療実現のためのシミュレーションを施行する。

#### ⑤ 肝移植適応基準の検証・改訂

これまでの研究に基づき重複感染者における脳死登録ポイントのランクアップを行い、2019年か

らはMELDスコアへ移行したが、MELDスコア加点の制度を導入した。2022年12月までに6例の脳死肝移植を行った。現在、5名の脳死待機患者がいるため、今後症例の蓄積、データ解析を行い、改訂された適応基準が適切であるかを検証、適宜見直し、改訂案を検討する。これまで重複感染者に対して施行された肝移植(脳死、生体)症例(17例)の成績を検証する。

令和3年：全国の肝移植症例成績調査を7施設で行い、生存や解析を行った。令和4年：集計したデータを解析、論文を発表した。令和5年：拠点病院や脳死肝移植施設へ情報のフィードバックを行い、肝移植が必要な患者さんへ情報提供を行っていく。

#### ⑥ HIV/HCV 重複感染患者における HCV 治療後の肝機能経過に関する全国調査

HCV治療が奏功しない場合、重複感染患者では末期肝不全の発症率が高くなることが報告されてきた。近年、直接作用型抗ウイルス薬(Direct Acting Antivirals ; DAA)の登場でHCVに直接作用してウイルスの増殖を抑制することができるようになり、インターフェロンベースの治療と比較して高いsustained viral response (SVR)率を得られるようになった。HCVの排除により患者生存率が改善し肝臓関連死亡が有意に減少することが明らかとなっている。

#### ⑦ 肝切除出血量軽減のための新規デバイスの検討

実際に悪性腫瘍に対する肝切除の際に用い、これまでに蓄積された既存のCUSAを用いた患者らの出血量や術後データ、臨床経過など血友病に対する肝切除における新規デバイスの有用性を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学倫理委員会に承認を得ており、個々の症例からはインフォームドコンセントによる同意を書面で得る。得られたデータは全て匿名化し、情報は長崎大学 移植・消化器外科学内の管理された特定部署内で管理するとともに個々のデータの秘匿性を保持する。上記は個人が特定されないよう十分に配慮された状態で患者団体や厚生労働省及び関連学会のもと、透明性の高い研究として報告する。

#### C. 研究結果：

①分担研究者と協力し、外科診療ガイド作成へ向

け、令和3年にテーマ項目、担当者を決定、令和4年に各テーマに沿って調査（文献調査など）を進め、令和5年には外科診療ガイド分担執筆・製本・出版・関連施設へ配布した。

②大阪医療センターより肝機能低下症例の脳死肝移植登録症例は長崎大学への搬送前に脳出血を繰り返され、死亡された。5名の脳死肝移植待機患者がおられ、各施設にて治療、管理されている。令和5年度末に1例生体肝移植を行った。長男からの肝右後区域グラフトを用いた世界初の術式であり、良好な短期成績を得た。

肝細胞癌に対する肝移植の検討に関しては②の生体肝移植症例が該当した。現在、摘出肝の病理学的検索や移植前治療の効果を検討中である。また日本肝癌研究会の全国調査にてHIV陽性者におけるHCC治療成績調査を開始する予定である。

ACCと連携し、長崎大学で肝移植を行った患者と主治医含め、定期的にオンラインでの面談、診察を継続してきた。前述の大阪医療センターとオンラインで相談を受け、今後の肝移植登録へつなげてきた。令和3-4年度はコロナ禍による移動制限のため、全国の重複感染者の長崎大学への受診が出来なかった。ブロック拠点病院での肝機能検査を依頼して、肝機能フォローを行って頂いている。令和4年長崎大学病院にて肝機能検査を再開し、肝検診7名、脳死肝移植後フォローアップ2名の検査を施行した。ブロック拠点病院へ周知したFIB4アプリには、これまで589回のアクセスがあり、肝硬度が高値の患者さんはかかりつけ医と相談するようブロック拠点病院へ促した。HCVに対するDAA治療後の肝機能変化について、全国調査を開始した。また今後、悪性腫瘍の発生頻度についても研究の準備を行っている。

#### D. 考察

2022年12月までに本邦で脳死肝移植6例、生体肝移植12例がHIV/HCV重複感染者に施行されている。脳死肝移植症例は、1例術後早期悪性リンパ腫を発症、1例5年経過後、脳出血で死亡された。それ以外は全例生存で短期成績は良好であった。しかし生体肝移植後短期死亡4例認め、生体肝移植症例は5年生存率50%であった。生体肝移植後SVRを得られなかった症例での成績は悪く、DAAによって近年の症例は長期予後が得られている。近年脳死重複感染症例においてもその有効性が報告されており(Navarro et al. J Antimicrob

Chemother. 2017)、今後SVR後も肝予備能が改善しないのか、検討を進める必要がある。そのうえで、重複感染患者は肝機能低下、肝硬変の進行を来しやすいか、全国のブロック拠点病院へFIB4アプリを紹介、患者さんに入力してもらい主治医と連携を密にし、DAAによるSVR後の肝機能変化の調査へつなげていきたい。HCC治療に関して全国調査を行ったが、単発、ChildAという比較的肝機能が保たれている症例に対しても局所療法(TACE, RFA)のみが選択されており、背景に血友病もあるためか、標準手術、治療が施行されていない可能性が示唆された。専門施設での肝胆膵手術は比較的安全に施行されていることが示唆されたが、今後、HIV陽性患者における日本肝癌全国登録を用いた後向き研究を予定している。また、重複感染患者は長期生存が望める時代になっており、肝癌以外の悪性腫瘍の罹患も報告されてきている。今回、血友病症例の悪性腫瘍に対する外科診療ガイドを出版、頒布することができた。今後は標準治療の施行について、研究班のサポート共に実践していくことが肝要となる。

#### E. 結論

今後も各研究項目についてデータ収集、解析を行い、発表、報告を行っていく。班研究の進捗を社会に発信していくことを今後も継続していく。

HIVは長期的治療疾患であり、四柳班との連携を十分に行い、肝不全の予防、啓発活動、血友病に対する外科治療の標準化を追求していく。また前半のCOVID-19感染拡大の現状でも救済が必要な方を的確に拾い上げ、必要な治療を行っていくことを継続できた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表:

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## Ⅱ. 分担研究報告書

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  
浜松医労災病院 院長  
日本移植学会 顧問

研究要旨 日本移植学会の立場から臓器提供推進と肝移植の成績向上を目指す

1) 持続可能な移植医療を実現するため、移植医の負担軽減策に取り組んだ。2) 移植医療の成績向上のために生体臓器移植と死体臓器移植の統合登録事業を日本移植学会と日本臓器移植ネットワークと共同で進めた。

#### A. 研究目的

本移植学会の立場から臓器提供推進と肝移植の成績向上を目指す。

#### B. 研究方法

1) 持続可能な移植医療を実現するためには、臓器提供の推進だけでなく臓器摘出以降の移植医療における負担軽減が不可欠である。そこで、日本移植学会脳死・心停止リカバリー環境改善委員会が中心となり、臓器提供現場、臓器搬送にける移植医負担軽減策を進めた。臓器摘出手術を提供施設の近隣移植施設に依頼する場合、手術の精度が担保される必要があるため、脳死摘出手技標準化のための方策を検討した。

臓器提供数が急速に増加している中華人民共和国の臓器提供大会(令和5年12月9日-11日、中国、南寧)から招待を受けたので、中国の取り組みに関する情報収集するために参加した。

2) 移植医療向上のために悉皆性のある登録は必須である。現在、臓器ごとに研究会あるいは学会が、それぞれのフォーマットで登録を行い、さらに脳死移植については、日本臓器移植ネットワーク(JOT)が登録事業を行ってきた。このため、臓器ごとの比較が困難であり、JOTへの二重登録作業のために移植施設に負担を強いてきた。そこで、全臓器・生体および死体移植を含む統合登録システムを構築するために、日本移植学会とJOTとが共同で臓器移植医学情報活用合同委員会を立ち上げた。

(倫理面への配慮)

登録に際し、個人情報に厳重に管理・保管するための議論を、医療倫理専門家と弁護士が加わった臓器移植医学情報活用合同委員会で議論し、JOTの倫理委員会で承認を得る。

#### C. 研究結果

##### 1) 移植医負担軽減

摘出手術互助制度を整備し、業者による臓器搬送を導入、集中治療学会と協力して提供施設集中治療医によるドナー管理のためのマニュアル作成などの移植医負担軽減策を実施した。他施設への摘出手術を依頼した際の摘出費用配分表を提案した。

臓器摘出手術の精度を担保するために、脳死摘出手技標準化のためのeラーニングとハンズオンセミナーを実施した。令和6年3月18日のハンズオンセミナーには38名が参加した。

中国では、死刑囚の臓器利用を国際的に批判されたことから国家の威信をかけて臓器提供の合法的システムの整備を行なった。救急医療は赤十字が担当している。関連各省庁(厚労省、交通省)、地方自治体(県)と赤十字が協力して臓器提供の重要性の周知とシステム作りと提供者への顕彰を行なっている。統一登録システムが稼働している。国策として県が提供実績を競わせ優秀な県を顕彰している。提供者への顕彰活動(記念碑、祝典など)を自治体(県や市)と国を挙げて実施している。

##### 2) 統合登録システム構築

① 各臓器の登録担当者にヒアリングし

実態調査を実施し、統合システムのための共通情報収集規格を作成した。

- ② 各研究会・学会が所有する既存データと今後前向きに収集されたデータの管理について個人情報保護法の見地から議論した。
- ③ データ収集と管理、および基本解析と研究のためのデータ提供における作業手順と費用負担について議論した。
- ④ 統合システムの名称を TRACER (TRAnspLant CEntral Registry) とした。
- ⑤ TRACER の現在を Step 1、令和 6 年度に Step 2、完成形を Step3 とする。Step2 では、生体間臓器移植は学会によって管理を行う。

#### D. 考察

1) 最近、臓器提供増加に伴い、同一施設で一度に複数の移植が実施される事例が増加している。脳死移植は週末と深夜に行われることが多く、手術場、麻酔、看護、ICU のそれぞれでの負担増加が課題となっている。発生がコンスタントでない移植手術のために施設として必要な人員・施設をどれだけ増員・投入・準備するか、倫理と経営の間で難しい決断が移植施設管理者に要求されている。

2) TRACER の実働に向けて、データの悉皆性担保、管理体制の維持、情報加工・情報発信と研究のための情報提供の安定稼働が課題である。データ入力へのインセンティブ、維持費確保、人員確保を今後検討する必要がある。

#### E. 結論

臓器移植を持続可能な医療とするためには、施設レベルで行えるもの、学会レベルで行うべきもの、行政レベルの介入が必要なものなど幅は広いが、一つ一つ十分に吟味し、対応していくことが重要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 原 貴信, 岡田克典、蔵満 薫, 曾山明彦, 佐藤雅昭, 木下 修, 伊藤孝司, 伊藤泰平, 上野豪久, 市丸直嗣, 篠田和伸, 田倉智之, 竹村裕介, 江川裕人, 江口晋. 臓器移植のサステナビリティ向上のための現状調査—国内外移植施設へのアンケート調査結果— 移植, 2023;Vol.58: 2656-272.

##### 2)学会発表

1. 曾山明彦, 原貴信, 蔵満薫, 岡田克典, 佐藤雅昭, 伊藤孝司, 伊藤泰平, 江川裕人. 臓器移植のサステナビリティ向上のための国内外現状調査. 第 59 回日本移植学会 2023 年 9 月 23 日 京都 (口演)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当せず

##### 2. 実用新案登録

該当せず

##### 3. その他

第 59 回日本移植学会 脳死・心停止下リカバリー環境改善委員会セッション  
2023 年 9 月 23 日 14:00-15:00 第 7 会場  
(みやこめっせ)

死後臓器提供 300 件時代に向けて移植医療サステナビリティを考える

座長: 岡田克典(東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野) 江口晋(長崎大学大学院移植・消化器外科学)

臓器移植サステナビリティ向上のための国内外現状調査 曾山明彦(長崎大学移植・消化器外科)

臓器提供手術から,移植医療サステナビリティを考える -互助制度を中心に-伊藤泰平(藤田医科大学移植・再生医学)

JOT 側から,移植医療サステナビリティを考える 蔵満薫(日本臓器移植ネットワ

ーク)

移植施設側から、移植医療サステナビリティを考える 佐藤雅昭(東京大学医学部附属病院臓器移植医療センター)

医療経済から移植医療のサステナビリティを考える 伊藤 孝司(京都大学肝胆膵移植外科)

特別発言:江川 裕人(浜松ろうさい病院)

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

「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植適応に関する研究」

～脳死肝移植に向けた適応症例の検討と今後の課題～

研究分担者 江口 英利 大阪大学大学院 消化器外科 教授

研究要旨 HIV/HCV 重複感染患者は、HCV 単独感染患者などに比して急速に肝線維化が進行する可能性があり、また HCV 排除後も発癌のリスクは残るとされている。今回、HIV/HCV 重複感染患者について、C 型肝炎に対する抗ウイルス治療にて SVR を達成した症例の肝機能の推移、および肝細胞癌合併症例の治療経過を評価するとともに、脳死肝移植に向けた適応症例の検討を行った。

共同研究者

白阪琢磨、上平朝子、西田恭治（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）

阪森亮太郎（国立病院機構大阪医療センター 消化器内科）

野田剛広（大阪大学大学院 消化器外科・大阪大学医学部附属病院手術部 講師）

#### A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染患者は、比較的肝機能は保たれているが、HCV 単独感染患者などに比して肝線維化の進行が早い症例が多く、肝硬変から肝不全に至る場合がある。また最近の直接作用型抗ウイルス治療剤（direct acting antiviral : DAA）の進歩により大部分の C 型肝炎症例でウイルス排除が可能となったが、HCV 排除後も発癌のリスクは残るとされている。このような症例に対する治療として肝移植を考慮する必要があるが、現時点ではその適応および至適時期については一定の見解が得られていない。

今回、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者について、HCV 治療後の肝機能の推移および HCC (hepatocellular carcinoma) 合併症例の治療経過を評価し、今後の課題について検討を行った。

#### B. 研究方法

大阪医療センターに通院歴のある血液製剤による HIV/HCV 重複感染症例 9 例を対象とし、HCV 治療後の肝機能と肝線維化の推移、および HCC 合併症例の治療経過について評

価を行った。

#### C. 研究結果

今回評価を行った 9 症例は全例男性で、年齢の中央値は 49（46-61）歳、血友病 A/B がそれぞれ 7/2 例で、HCV genotype は Group1/1b/3a/不明が 3/2/3/1 例であった。HCV については抗ウイルス治療により全例 SVR が得られており、現在の肝機能としては T-Bil 1.3（0.5-2.4）（mg/dl）、Alb 4.2（3.1-5.1）（g/dl）、PT 74（53-95）%で、Child-Pugh 分類としては、A が 6 例（5 点：6 例）、B が 2 例（7 点：1 例、8 点：1 例）、C が 1 例（10 点）であった。C の 1 例は、2023 年 2 月の時点では、A の 5 点であったが、急速な肝機能の悪化や脳出血などにより、2023 年 10 月に現病死に至った。

FibroScan を用いて肝線維化の評価を施行した症例の測定値は 10 KPa と軽度高値を示しており、見かけ上の肝機能に比して、肝線維化が進行している可能性が示唆された。これまで肝生検を施行した 2 例は Child-Pugh A の症例ながら組織学的には F4 と診断されている。また 9 例中 5 例で、脾臓摘

出、BRTOなどの食道静脈瘤に対する治療歴があり、肝線維化と門脈圧亢進症の存在が示唆された。

9例の肝機能の推移は、T-Bil、Alb値はおおむね変化を認めないが、PT値が低下しており、またChild-Pugh Bの症例が増加しており、肝機能の悪化を反映していると思われた(表1)。

上記9例のうち、HCCの合併症例は3例(33.3%)で、初回治療時の年齢の中央値は41(40-43)歳と比較的若年で発症をしていた。治療としては1例に腹腔鏡下肝切除を、残る2例にRFAを施行し、そのうち2例(手術およびRFA症例1例ずつ)にHCCの再発を認めた。再発時期は初回治療後、それぞれ20ヶ月、40ヶ月で、再発後の治療としては2例ともRFAを施行した。現在は3症例ともに無再発生存中であるが、肝機能低下(Child-Pugh B:8点)を認めた症例については脳死肝移植登録を行っている。

表1 HIV/HCV重複感染者9例の肝機能の推移

	R1	R2	R3	R4	R5
T-Bil(mg/dl)	1.2	1.2	1.3	1.4	1.2
Alb(g/dl)	4.4	4.1	4.1	4.1	4.2
PT(%)	84	80	82	87	74
Child-Pugh (A/B/C)	NA	7/2/0	8/1/0	8/1/0	6/2/1
FibroScan(Kpa)	15	9	9	12.5	10

#### D. 考察

2019年5月における肝移植希望者(レシピエント)選択基準の改正により、HIV/HCV共感染患者は、①肝硬変Child-Pughスコア7点以上(HCV単独感染で10点以上相当)で申請を行い、登録時MELDスコア16点相当とする。登録後は6ヶ月毎に2点の加算とする。②Child-Pughスコア10点以上の症例(従来の医学的緊急度8点相当)は、そのMELD中央値27点で登録とする。上記同様、登録後は6ヶ月毎に2点の加算となることに定められた。本邦における脳死肝移植数は、2010年7月に臓器移植改正法が

施行されて以降、年々増加傾向にあるが、ドナー不足は未だに深刻な問題である。また近年の新型コロナウイルス感染症拡大の影響により、脳死肝移植件数は2019年の87件/年をピークに、その後は減少している。

HIV/HCV重複感染患者は、比較的肝機能は保たれているが、HCV単独感染患者などに比して肝線維化の進行が早い症例が多いとされている。本研究においても9例中1例が、肝機能の悪化や脳出血などにより現病死に至った。肝機能悪化時に肝移植を考慮されたが、脳出血のため移植に至らなかった。HIV/HCV重複感染患者においては、急速な肝機能の悪化を来すことがありうることを念頭の置く必要があると思われた。

近年、肝線維化の簡便なスクリーニングツールとして、腹部超音波検査によるFibroScanの有用性が数多く報告されている。これまで肝線維化診断の中心的役割は、肝生検による病理学的診断がその役割を担

ってきたが、検査時の出血や感染の危険性が以前から指摘されてきた。肝生検のほかには、血清学的線維化マーカーとして、血小板、ヒアルロン酸、4型コラーゲン、Mac-2 binding protein glycosylation isomer(M2BPGi)が肝線維化マーカー

として臨床応用されてきたが、肝線維化以外の因子による影響が排除できないことが問題点として挙げられてきた。そのような現状において、非侵襲的組織弾性測定方法であるエラストグラフィによる肝線維化測定法が開発された。FibroScanは観血的処置や入院を必要とせず、簡便かつ短時間で施行可能であることから、外来診察でも行える検査で、繰り返し施行することが可能である。FibroScanは、様々な肝臓疾患に対して応用可能であり、HIV/HCV重複感染者に対してもその有効性が期待されている。

厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策政策研究事業)  
分担研究報告書

—大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の検討—

研究分担者 上平 朝子  
国立病院機構大阪医療センター感染症内科・感染制御部長

研究要旨 当院通院中の HIV/HCV 重複感染凝固異常患者は、DAA (Direct Acting Antivirals)により、ウイルス排除をはかれているが、肝硬変は進行、肝臓癌のリスクは益々深刻である。とくに門脈圧亢進症を合併している症例では、病状は急速に進行している。HIV/HCV 重複感染凝固異常患者では、Child-Pugh B になれば脳死肝移植登録が可能となる。肝臓専門医、移植外科医と連携し、移植登録のタイミングを見極めておくことが重要である。

#### A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染凝固異常患者 (以下、重複感染患者)の難治症例もウイルス排除に成功した。しかし、重複感染例では、発癌リスクは高く、肝線維化は進行している。本研究においては当院通院中の重複感染患者の HCV 治療に関する問題点を検討した。

#### B. 研究方法

HCV の治療経過は、2023 年 1 月から 12 月までに当院に定期通院歴のある重複感染凝固異常患者を抽出して、解析した。

(倫理面への配慮)

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報の特定に結びつき得る情報は削除してデータを収集した。

#### C. 研究結果

##### 1 患者背景

重複感染凝固異常患者は 34 名で全員が男性、年齢中央値は 50 歳である。

##### 2 HIV 感染症の治療成績

34 名は、全例で抗 HIV 療法が導入されており、HIV-RNA 量は全例で検出感度未滿を継続している。

##### 3 HCV 治療の現状

通院患者の HCV の治療成績は、30 名が SVR である。自然治癒は 5 例あるが、うち 1 例の肝硬変は進行している。

##### 4 肝炎進行度

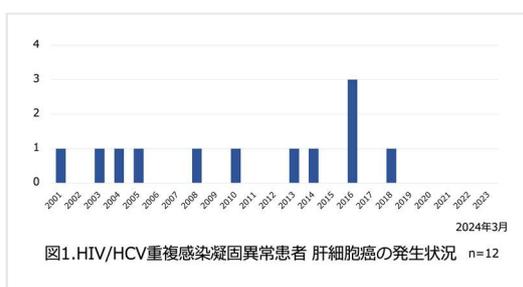
重複感染患者の肝炎進行度は表 1 に示した。肝臓癌の発生状況を図 1 に示した。今年度 1 例が再々発し、RFA 治療を実施した。

移植登録は 3 例で、そのうち 1 例は、

2022年4月に脳死肝臓移植のレシピエント登録をしたが、12月に死亡された。

表 1. 凝固異常患者の肝炎進行度 (n=34)

慢性肝炎	20例
肝硬変	11例
	・移植登録 2例
肝細胞癌	3例
	・移植登録 1例



## 5 肝硬変症例

(症例 1) 昨年度、登録した1例は、登録の1年半後、脳出血で死亡された。

60歳代男性、血友病A、HIVは薬剤耐性例であるが抗HIV療法により、抗ウイルス効果良好に経過していた。HCVは、2014年に摘脾、2016年3月にSVRとなった。2021年6月、門脈圧亢進症が原因と考えられる上腸間膜動静脈奇形(図3)と右腎動静脈奇形を認めた。2022年4月にChild-Pugh 8点で、脳死肝臓移植登録、同年5月に腸間膜動静脈奇形切除術を行った。摘出術の経過は良好であったが、術後に門脈血栓が増大し(図4)、経口抗凝固薬で血栓溶解療法を開始した。しかし、消化管出血、血尿を認めるため、抗凝固薬は減量や休薬を繰り返した。2022年12月、右皮質下脳出血を発症し、抗凝固薬は休薬となった。脳出血は、血液製剤の補充で次第に吸収され、リハビリテーションによりADLは改善、2023年1月に抗凝固薬を再開し、3月に退院した。しかし、5月に車

椅子で転倒して外傷性くも膜下出血、8月に2回目の右皮質下出血を発症した。脳出血を繰り返される原因は不明であったが、抗凝固療法の再開は困難と判断された。その後、リハビリテーションにより右半身の不全麻痺は残るが、意識清明で、車椅子で退院となった。



図3. 2022/3 腹部血管造影 上腸間膜動静脈奇形



図4. 2022/5 腹部CT 術後 門脈血栓増大

2023年9月、腹水が再び悪化し入院、門脈血栓は増大していた(図5)。入院後にChild Cへ進行し、移植登録のランクアップを申請し10月末に承認された。MELD27点となり、肝移植の適応評価に向けて転院を検討していたが、1週間後に前頭葉脳出血、脳室穿破を発症し、12月に死亡された。



図5. 2023/9 門脈血栓悪化、腹水貯留 [Child-Pugh 8点] D-dimer 34.80

## (症例 2)

50歳台男性

2016年に移植登録している症例である。HIV感染症は多剤耐性例であるが、抗HIV療法により長期にわたりHIV-RNA検出感度未満で、CD4値 $313/\text{mm}^3$ で経過している。現在、MELD32点となっているが、臨床所見、検査データは落ち着いており、待機inactiveの状態である。

2023年12月、胸部レントゲンで肺動脈

拡張を指摘され、精査の結果、肺高血圧症と診断された。門脈肺高血圧症と考えられ、治療が開始されている。今後、循環器科専門医とも連携して、肺動脈圧が落ち着けば、移植治療が行われる予定である。



図6. 2023/12 胸部単純レントゲン、胸部CT  
両側肺門部で肺動脈拡張

## 7 肝細胞癌症例

通院患者での肝細胞癌(以下 HCC)は、3名である。うち1名は、再々発し、RFA治療を行った。

(症例3)

40歳代、西日本の圏内の拠点病院通院中である。2005年に食道静脈瘤を指摘されている。2013年、EIS、EVL、APCで複数回の処置を実施、静脈瘤の形態は消失した。2016年摘脾術を実施し、HCVはSVRとなった。2017年HCCを指摘、TACE、RFAを実施した。2022年11月、Child-Pugh 7Bで肝移植登録を行った。

## D. 考察

本年度の死亡例は、臨床的には進行した肝硬変で難治性の門脈圧亢進症を合併しており、肝移植が必要な症例であった。検査データ上は、Child-Pugh Bであったが、消化管出血や腹水貯留など門脈圧亢進症による症状が難治であった。その後、急速に症状が進行し、Child-Pugh scoreにも点数が反映され、ランクアップも承認されたが、全身状態が悪化し、移植には至らなかった。

門脈圧亢進症は、食道静脈瘤や腹水貯留だけではなく、大循環系に対して影響を及ぼしている。登録症例の2例は、腸間膜動静脈奇形、肺高血圧症を合併しており、それぞれ治療が困難な病態である。また、現在は登録基準に達していないが、門脈圧亢進症によると考えられる脾動脈瘤を合併し、切除した症例もある。癌検診とともに、門脈圧亢進症に関連した症状の悪化がないか定期的な検査が重要であると考えられる。

HIV/HCV 重複感染凝固異常患者で、臨床的に進行した肝硬変症例や門脈圧亢進症を合併している症例では、Child-Pugh Bに達した段階で、より速やかに登録しておくことが必要である。

## E. 結論

HIV/HCV 重複感染凝固異常患者では、肝硬変はさらに進行している。門脈圧亢進症を合併している症例では、今後、症状が重篤化するおそれもあり深刻である。肝臓専門医と HIV 感染症の専門医による内科的治療を行うと共に、治療の選択肢として肝移植を積極的に位置付けるべきである。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

研究分担者 遠藤 知之

北海道大学病院 血液内科 診療准教授 / HIV 診療支援センター 副センター長

研究要旨 高度な薬剤耐性 HIV を保有する再発性肝細胞癌の患者に対して生体肝移植を行う方針となったが、その際の抗 HIV 療法 (ART) の問題点およびその対策につき検討した。肝移植の際には、CYP 阻害剤でブーストしたダルナビルは免疫抑制剤等との薬物相互作用が問題となることから、新規抗 HIV 薬であるレナカパビルを含む ART に変更した。また、脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染インヒビター保有血友病 A の患者に対しての周術期の止血管理について検討した。現在免疫間葉導入療法によりインヒビター値は低力価で推移しているため、移植時には高用量第 VIII 因子製剤で中和療法で止血管理を行う方針である。多彩な病態をもつ肝移植の際には綿密な計画と関連各科の連携が重要であると考えられた。多彩な病態をもつ薬害 HIV/HCV 重複感染患者に対して肝移植を行う際には、綿密な計画と関連各科の連携が重要であると考えられた。

### 共同研究者

嶋村 剛 (北海道大学病院 臓器移植医療部)

後藤 了一 (北海道大学病院 消化器外科 I)

### A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対しての肝移植の際には、基礎疾患である血友病や HIV 感染症の状態が問題となることがある。今後生体肝移植を予定している多剤耐性 HIV 保有患者および脳死肝移植待機中のインヒビター保有血友病 A 患者に対する肝移植時の至適管理法を確立することを目的とした。

### B. 研究方法

現在当院通院中で、今後生体肝移植を予定している多剤耐性 HIV 保有の HCV/HIV 重複感染血友病 A 患者に関して、これまでの HIV の治療歴および薬剤耐性変異のデータから、移植時の抗 HIV 療法について検討した。また、現在当院で脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染インヒビター保有血友病 A 患者に対して、インヒビター値の推移を確認し、移植待機時および移植時の止血管理法を検討した。

(倫理面への配慮)

データの収集に際しては、被検者の不利益

にならないように万全の対策を立てた。データ解析の際には匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

### C. 研究結果

<症例 1: 多剤耐性 HIV 保有患者>

症例 1 は、重症血友病 A および HCV/HIV 感染症を合併した 60 歳代男性。HCV は自然排除されているが、2013 年に肝細胞癌を発症した。これまで肝動脈化学塞栓術 (TACE) やラジオ波焼灼療法 (RFA) や重粒子線治療を受けてきたが再発を繰り返しており、息子をドナーとした生体肝移植を施行することとなった。血友病 A に対しては、半減期延長第 VIII 因子製剤 (ルリオクトコグ アルファペゴル) の定期輸注療法にて大きな出血エピソードはなく経過は良好であり、肝移植の周術期には半減期標準型第 VIII 因子製剤 (ルリオクトコグ アルファ) の持続輸注で止血管理をする方針とした。HIV 感染症に関しては、表 1 に示すように、抗 HIV 薬 (ddI) の単剤治療から始まり、治療効果が不十分なため、これまで数多くの治療歴を有している。また、図 1 に示すように多

表 1

数の薬剤耐性変異を獲得しており、耐性の全くない抗 HIV 薬はインテグラーゼ阻害剤のみとなっている。生体肝移植施行が決定する前は、テノホビルアラフェナミド/エムトリシタビン (TAF/FTC)+ドラビリン (DOR)+ダルナビル (DRV)+リトナビル (RTV)+ドルテグラビル (DTG) の 5 剤併用療法で、血中の HIV-RNA 量は、Blip を除きほぼ測定感度未満に抑制できていたが、強力な CYP 阻害剤であるリトナビル (RTV) が入ったレジメンであるため、肝移植の際には免疫抑制剤や抗菌薬など、各種薬剤との相互作用が問題となることが考えられた。しかしながら、単に DRV+RTV を現在の治療から外すと HIV をコントロールできなくなる可能性が高いと考えられた。そこで、DRV+RTV を新規に発売されたレナカパビル (LEN) に変更することとした。さらに薬剤の簡略化も考慮して DTG を同じインテグラーゼ阻害剤であるビクテグラビル (BIC) に変更し、TAF/FTC/BIC+DOR+LEN による治療とした。2024 年 2 月に長崎大学病院において息子をドナーとした生体肝移植を施行し、現在 HIV-RNA 量は検出限界未満を維持している。

<症例 2: インヒビター保有血友病患者>

症例 2 は、重症血友病 A および HCV/HIV 感染症を合併した 50 歳代男性。体重は 90kg。Child C の肝硬変があり 2013 年 11 月に脳死肝移植に登録となった。HCV に関しては抗ウイルス薬の投与により持続的ウイルス学的著効 (SVR) を達成しているが、2022 年に肝細胞癌が判明し陽子線治療をおこなった。HIV に関してはアバカビル/ラミブジン/ドルテグラビル (ABC/3TC/DTG) の内服によりコントロールは良好である。血友病 A に対しては、遺伝子組み換え型第 VIII 因子製剤の定期輸注療法を施行していたが、左膝人工関節置換術を契機として 2016 年 4 月に第 VIII 因子インヒビターが出現した。インヒビター値の推移を図 2 に示す。現在、止血管理として抗第 IXa/X 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体 (エミシズマブ) の定期投与を行っており、出血時にはインヒビター値が 2B. U. 未満の際は高用量第 VIII 因

図 2

子製剤、2B. U. 以上の際にはバイパス製剤を使用している。さらに、インヒビターを消失させる免疫寛容導入療法 (ITI) として第 VIII 因子製剤の定期投与も行っているが、低レベルのインヒビターは残存している。インヒビターを保有していることと高度な肥満があることから、現時点で移植を行うことはリスクが高いと考えられたため、現在脳死肝移植登録は inactive としている。

#### D. 考察

<多剤耐性 HIV 保有患者に対する肝移植>

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者は、HIV の罹病期間が長く、十分な抗 HIV 薬がない時代に単剤治療や 2 剤治療をおこなってきた患者が少なくない。そのため、HIV が多剤耐性を獲得している症例も多い。症例 1 もこれまでの治療経過で HIV が多剤耐性を獲得しており、5 剤療法という濃厚な治療を受けていた。多剤耐性 HIV を保有している患者は、最も薬剤耐性を獲得しにくい抗 HIV 薬の一つである DRV を使用していることが多い。また、DRV を使用する際には、強力な CYP 阻害剤である RTV やコビススタット (COBI) をブースターとして併用する必要がある。本症例も RTV ブーストでの DRV を含む 5 剤療法をおこなっていたが、肝移植時に使用する CYP で代謝される免疫抑制剤 (タクロリムスやエベロリムスなど) との相互作用の観点からは、DRV+RTV を他の薬剤に変更するのが望ましいと考えられた。しかしながら、他のプロテアーゼ阻害剤 (PI)、核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) のいずれに対しても高度な薬剤耐性をもっていることから、既存の薬剤への変更は困難であった。

レナカパビル (LEN) は、2023 年 9 月に本邦で発売となった新規の抗 HIV 薬であり、既存の抗 HIV 薬とは異なる、カプシド阻害剤という新たな機序の抗 HIV 薬である。既存の抗 HIV 薬に耐性をもっている、それらに本剤を追加することにより抗 HIV 作用が得られると報告されている。また、本剤は 6 か月に 1 回投与の皮下注射製剤であり、

治験段階での主な副作用は注射部位反応でいずれも軽度で一過性であった。LENも中等度のCYP3A4阻害作用を有するが、RTVやCOBIと比較すると軽度であり、免疫抑制薬との併用禁忌や併用注意にはなっていない。LENは6か月毎に皮下投与を行う薬剤であり、投与後皮下から緩徐に血中に移行し、最高血中濃度は投与後薬85日とされている。肝移植時には出血が多くなることが予想されるが、大量出血の際やその後のLENの血中濃度の推移はデータがなく不明である。また、現時点では本邦ではLENの血中濃度を測定することはできない。今回の肝移植の際には、一定間隔で血漿を保存しており、LENの血中濃度の測定が可能となった際にまとめて測定する予定である。

#### <インヒビター保有血友病患者に対する肝移植>

インヒビター保有血友病患者に対する肝移植に関しての過去の報告から、肝移植の際には移植前のインヒビター値を極力低下させる方が安全と考えられる。特にインヒビター値が5B.U.以上の高力価の症例は、移植後に血栓性微小血管症(TMA)による多発梗塞や肝動脈塞栓など、血栓/塞栓が原因による死亡例が報告されている。インヒビター保有血友病患者に対する止血管理は、日本血栓止血学会のガイドラインにおいて図3に示すようなアルゴリズムが提示されている。本症例のインヒビターは最近では1~2B.U.と低力価で推移しており、過去のインヒビターの最大値は38B.U.でありハイレスポonderである。図3のアルゴリズムからは、大手術の際には、高用量第VIII因子製剤での止血管理が第一選択となっているため、本症例も肝移植の際には大量第VIII因子製剤の持続投与および止血不十分な際にはバイパス療法を追加するという方針が望ましいと考えられる。また、本症例はエミシズマブを投与しているため、APTTや第VIII因子活性などの凝固系検査の値が正しく測定できなくなっていることを、外科医や麻酔科医と共有しておくことは安全な移植を

図3

行う上で重要である。

#### E. 結論

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者は、C型肝炎、血友病、HIV感染症のいずれにおいても複雑な病態となっている場合があり、肝移植の際には綿密な計画と関連各科の連携が重要であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, Koga M, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K, Sugiura W, Kikuchi T. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harboring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicenter retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 78: 2859-2868, 2023.
- 2) Komatsuoto M, Nakazawa D, Endo T, Nishio S, Kawamura T, Miyoshi-Harashima A, Takenaka S, Shiratori-Aso S, Kurotori M, Matsuoka N, Atsumi T. Successful initiation of hemodialysis for a hemophilia A patient with factor VIII inhibitor: a case report and literature review: *CEN Case Reports*: <https://doi.org/10.1007/s13730-023-00811-9>
- 3) 田澤佑基、遠藤知之、武隈洋、菅原満: dolutegravir/lamivudine への薬剤変更における薬剤師介入の効果、日本エイズ

- 学会誌 (in press) .
2. 学会発表
- 1) 遠藤知之、後藤秀樹、松川敏大、荒隆英、長谷川祐太、須藤啓斗、宮島徹、長井惇、豊嶋崇徳：2 剤療法施行中の HIV 陽性者における Blip および TND (Target Not Detected) 維持率の検討 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月 3-5 日
  - 2) 松川敏大、遠藤知之、長井惇、宮島徹、須藤啓斗、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、豊嶋崇徳：HIV 陽性者における性感染症の実態 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月 3-5 日
  - 3) 田澤佑基、遠藤知之、武隈洋、菅原満：食道胃接合部癌術後に食道狭窄を繰り返す症例に対して持続性注射薬カボテグラビル+リルピピリン (CAB+RPV) を導入した一例 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月 3-5 日
  - 4) 照屋勝治、横幕能行、渡邊大、遠藤知之、南留美、田口直、Rebecca Harrison、Andrea Marongiu、白阪琢磨、岡慎一：ビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミド (B/F/TAF) の日本人 HIV 陽性者 (PWH) に対する有効性と安全性：BICSTaR Japan の 24 ヶ月解析結果 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月 3-5 日
  - 5) 古賀道子、福田あかり、石坂彩、田中貴大、保坂隆、伊藤俊広、江口晋、遠藤知之、柿沼章子、木内英、後藤智巳、高橋俊二、武田飛呂城、照屋勝治、花井十五、藤井輝久、藤谷順子、三田英治、南留美、茂呂寛、横幕能行：非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者に合併する腫瘍に関する研究、第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月 3-5 日
  - 6) 吉田繁、松田昌和、今橋真弓、岡田清美、齊藤浩一、林田庸総、佐藤かおり、藤澤真一、遠藤知之、西澤雅子、椎野禎一郎、湯永博之、豊嶋崇徳、杉浦互、吉村和久、菊地正：2022 年度 HIV-1 薬剤耐性検査外部精度評価の報告 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月 3-5 日
  - 7) Minami R, Watanabe D, Teruya K, Yokomaku Y, Endo T, Watanabe Y, Marongiu A, Tanikawa T, Heinzkill M, Shirasaka T, Oka S: Assessment of the effectiveness, safety and tolerability of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in routine clinical practice: 12-month results of the retrospective patients in the BICSTaR Japan study. Asia-Pacific AIDS & Co-Infection Conference (APACC) 2023, Singapore, June 8-10, 2023
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

開始日	終了日	ART	治療変更理由
1995/12/XX	1996/04/XX	ddl	効果不十分
1996/04/XX	1996/12/XX	AZT+ddl	効果不十分
1996/12/XX	1997/09/XX	AZT+ddl+RTV	効果不十分
1997/09/XX	1999/09/XX	d4T+3TC+NfV	効果不十分
1999/09/XX	2000/12/XX	ABC+EFV+SQV+RTV	効果不十分
2000/12/XX	2001/04/XX	d4T+ddl+EFV+LPV/RTV	効果不十分
2001/04/XX	2005/11/XX	d4T+ddl+LPV/RTV+APV	APV製造中止
2004/11/XX	2006/04/XX	d4T+ddl+LPV/RTV+FPV	効果不十分
2006/04/XX	2008/02/XX	TDF/FTC+DRV+RTV	効果不十分
2008/02/XX	2008/10/XX	TDF/FTC+DRV+RTV+RAL	効果不十分
2008/10/XX	2017/02/XX	TDF/FTC+ETR+DRV+RTV+RAL	長期合併症対策
2017/02/XX	2022/09/XX	TAF/FTC+ETR+DRV+RTV+RAL	錠数軽減
2022/09/XX	2022/02/XX	TAF/FTC+DOR+DRV+RTV+DTG	肝移植に向けてART変更
2022/02/XX	現在	TAF/FTC/BIC+DOR+LEN	

表 1 HIV治療歴（症例1）

Stanford HIV Drug resistance databaseによる判定

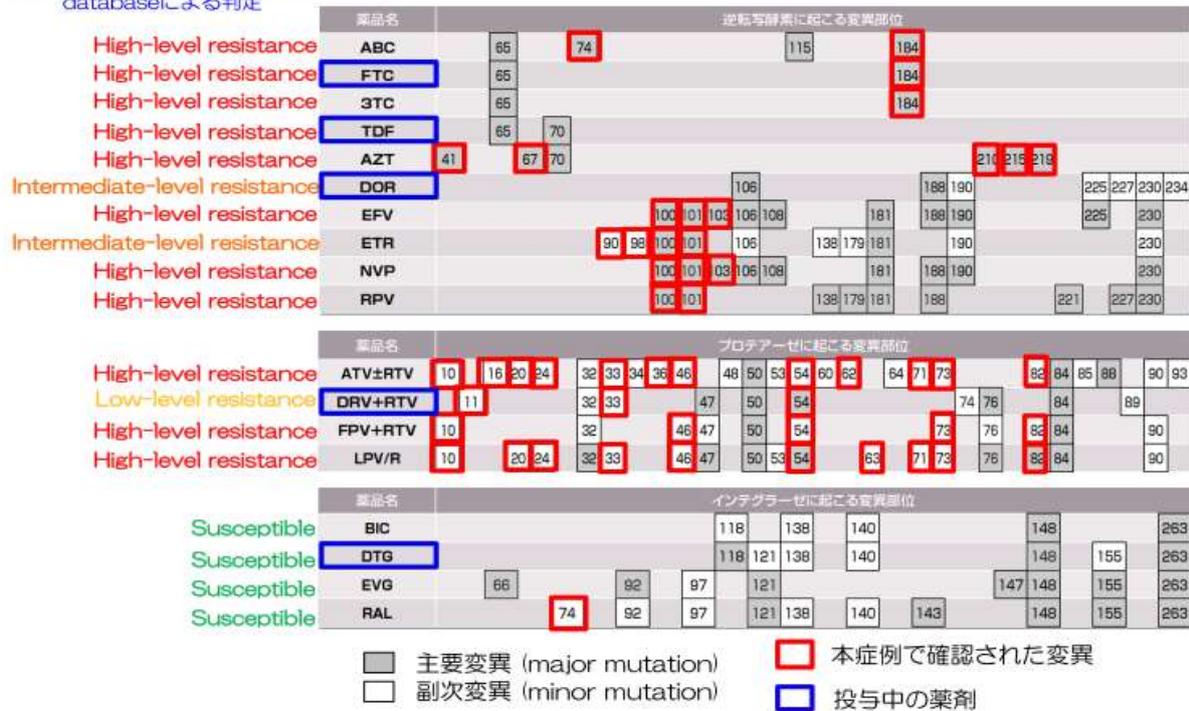


図 1 薬剤耐性検査（症例1）

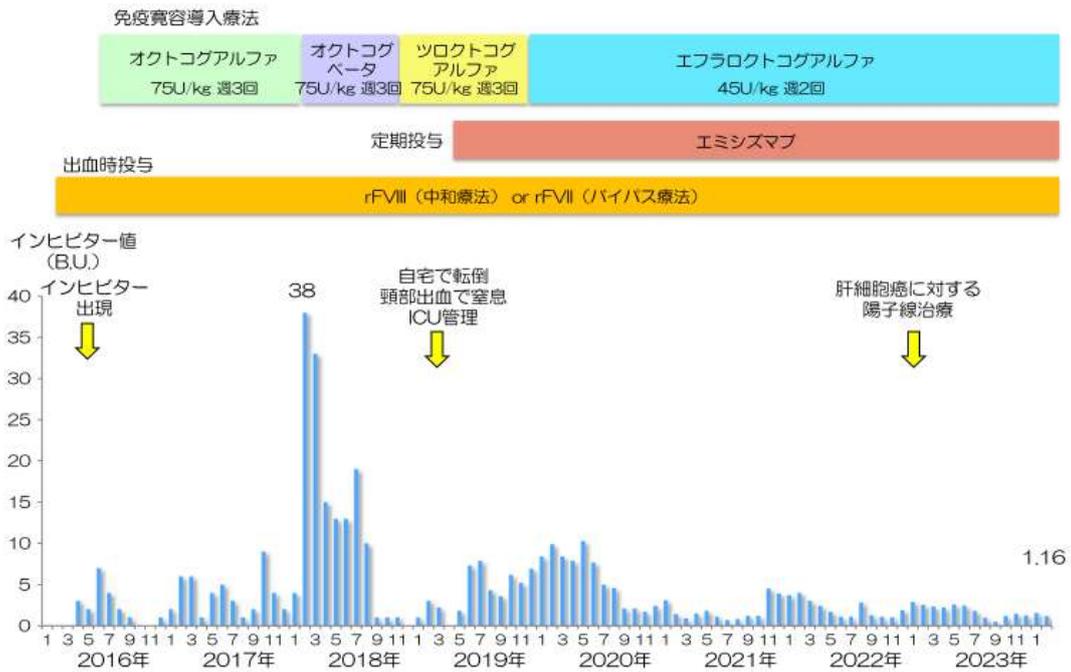
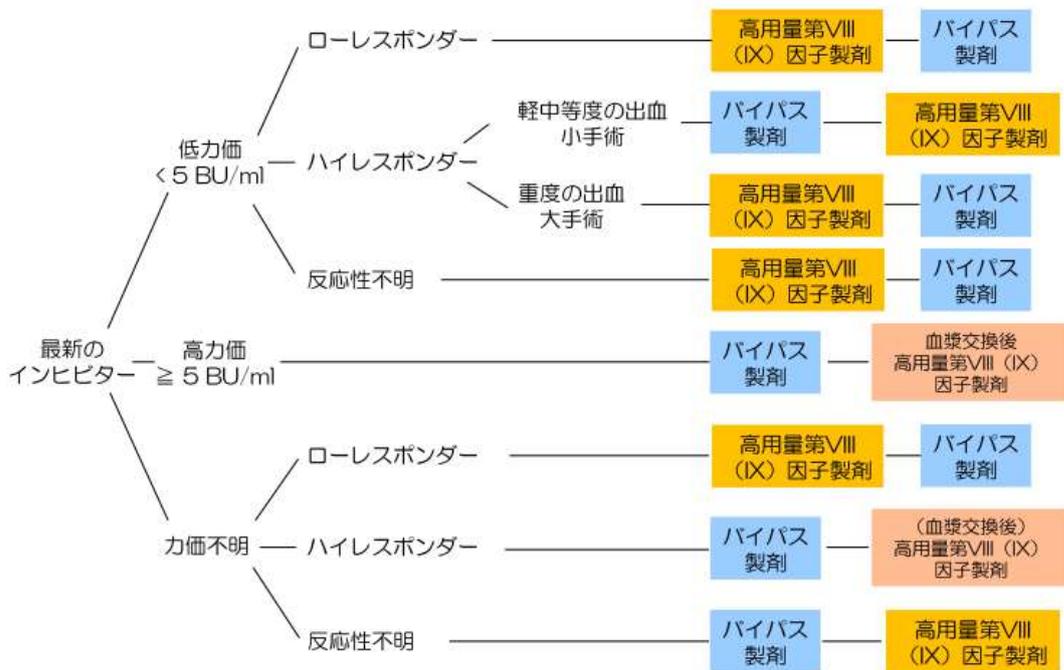


図2 インヒビター値の推移（症例2）



日本血栓止血学会 インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013年 改訂版より

図3 インヒビター保有血友病患者に対する治療製剤選択のアルゴリズム

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

肝硬変患者における非代償期進行リスク因子の研究

研究分担者 玄田拓哉

順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 教授

**研究要旨：** 代償性肝硬変患者において初回非代償症状出現に関連する危険因子を解析した。その結果、肝硬変の成因は非出血症状出現と関連が認められ、ウイルス性肝硬変はその他の成因と比較して有意に非出血症状発現率が低率であった。この原因として DAA や核酸アナログなど抗ウイルス療法の影響が考えられ、HIV/HCV 重複感染患者においても DAA 治療が肝硬変の非代償化リスク軽減に寄与しているか否かの解析が必要と考えられた。

共同研究者

池田裕至 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科  
北 祐次 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科  
市田隆文 湘南東部クリニック 院長

**A. 研究目的**

肝硬変は種々の肝疾患の終末像であり、非代償期に至った肝硬変の唯一の治療法は肝移植である。肝硬変であっても無症状である代償期であれば生命予後は比較的良好だが、静脈瘤出血、腹水などの症状が顕性化した非代償性肝硬変に至ると予後は不良となり肝移植の適応となる。すなわち非代償性肝硬変への進行は、その疾患の予後を示す一つの臨床指標である。本研究では、当院で診断した代償性肝硬変患者において非代償期進行に寄与する因子を後方視的に調査した。

**B. 研究方法**

対象は 2011 年から 2022 年までの期間に当科で代償性肝硬変患者と診断し、肝細胞癌の既往と診断時データ欠損がない 214 例。初回非代償症状を出血症状（胃食道静脈瘤破裂など消化管出血）と非出血性症状（腹水、脳症など）に分け、非代償症状出現に寄与する因子を Cox 比例ハザードモデルで解析した。

**C. 研究結果**

対象患者の年齢中央値は 66 歳、成因はウイルス性 85 例（40%）、NASH 63 例（29%）、アルコール 54 例（25%）。肝重症度スコアは ALBI グレード 1 81 例（38%）、CTP-A 178 例（83%）、

MELD スコア中央値 8 点。観察期間中央値 36 ヶ月（IQR18-57 ヶ月）で 28 例に出血症状、35 例に非出血症状が初回非代償症状として認められた。多変量解析の結果、出血症状発症に寄与する因子として血小板数低値のみが有意な因子であった。一方、非出血症状発症に寄与する因子として成因、ALBI グレード、血小板数が有意な因子として抽出された。成因ごとの非出血性症状発症のリスクはウイルス性が最も低く、調整化ハザード比はウイルス性を 1.00 として NASH で 8.36（ $P=0.001$ ）、アルコール性で 5.95（ $P=0.009$ ）、PBC/PSC で 25.64（ $P<0.001$ ）であった。Kaplan-Meier 法で解析した累積非代償症状発現率も、出血症状発現率は成因間で差はなかったが（ $P=0.534$ ）、非出血症状発現率は成因間で有意な差が認められた（ $P<0.001$ ）。

**D. 考察**

代償性肝硬変の成因は、腹水や脳症など非出血性非代償症状出現に寄与していた。ウイルス性肝炎はその他の成因と比較して非出血症状出現率が最も低かったが、これは DAA や核酸アナログなどの抗ウイルス療法の効果と考えられた。HIV/HCV 重複代償性肝硬変患者のほとんどは DAA 治療により SVR を獲得しているが、同様に非出血性症状出現リスクが低下しているかどうかの検討が必要と考えられた。

**E. 結論**

代償性肝硬変の中で B 型と C 型肝炎ウイルス感染による肝硬変は他の成因と比較して非出血性非代償症状出現リスクが低いことが明らかとなった。

**F. 健康危険情報**

なし。

**G. 研究発表**

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する脳死肝移植の実施と登録待機症例の報告

研究分担者 嶋村 剛  
北海道大学病院 臓器移植医療部 部長

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染・肝硬変例に対し、①脳死移植に向けた全身管理 (症例 1, 2) と HCC 治療 (症例 1) ②HIV 高度変異株の肝硬変 (Child-Pugh B) HCC への肝移植の検討 (症例 3) と長崎大学での実施, その後のフォローを計画した。症例 1 は栄養運動療法で減量, DAA 治療で SVR 達成, HCC に陽子線治療し脳死待機を継続。HCC 発生が予後規定因子であり慎重に経過観察している。症例 2 はやや腎機能障害はあるものの状態の増悪なく, 外来フォローしている。脳死肝移植待機順位は加点 MELD で上位であり, 近日中の移植実施を計画している。症例 3 は繰り返す HCC 再発から生体肝移植が考慮され, 長崎大学で実施された。ドナー, レシピエントの移植後フォローを変異 HIV と術後免疫抑制療法に注意しながら長崎大学と協力し実施予定である。

共同研究者

遠藤 知之 (北海道大学病院 血液内科 准教授)

後藤 一 (北海道大学病院 消化器外科 I 助教)

澤田 康司 (旭川医科大学 消化器内科 講師)

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染に起因した肝硬変症例に対し, 以下の 2 項目を実施する

- ① 脳死肝移植適応評価, 待機リスト登録と待機中のフォロー (症例 1, 2)
- ② 生体肝移植の検討, 実施, 術後フォロー (症例 3)

B. 研究方法

① HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例(症例 1, 2)の移植適応の評価と, 移植時の血液凝固因子製剤の投与方法について計画する。待機中の栄養・運動療法, 画像検査, 腎機能評価, HCV に対する治療, 精神面を含め他科, 病院間の合同チーム体制を構築し, 計画的なサポートを実施する。

② 症例 3 の HCC, HIV, 肝不全の進行を評価し, 生体肝移植の実施と移植後の HIV 治療, 免疫抑制療法を実施する。

いずれも倫理面への配慮として「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C. 研究結果

① HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変に対する脳死肝移植待機症例

症例 1: 50 代男性。2013 年 4 月に当科初診, 同年 10 月に脳死肝移植 8 点登録となった。登録時の画像診断にて脾動脈瘤 (24mm 以上 3 病変, 17mm 1 病変) を認め, コイル塞栓術で治療した。また両側血友病性膝関節症による運動不足から脳死待機リスト登録時に体重約 80kg BMI 30 超であった。運動・栄養療法にて BMI 25 まで減量したが, 膝関節症の悪化, 運動困難から体重増加し, 一時 BMI 42.6 まで増悪した。しかし精神面でのフォローにより再度, 栄養運動療法に取り組み, 最近 1 年で 16kg の減量に成功, 現在 BMI は 31.9 まで改善した。また, 2021 年末より HCV 治療 (Sofosbuvir / Velpatasvir: SFV/VEL) を開始し, SVR を達成している。現在, 肝機能は Child-Pugh A 相当まで改善。2022 年 11 月肝 S3 に 11mm 大の HCC が出現したが, 陽子線治療により再発なし。今後, HCC と肝機能の両面から移植時期の検討が必要である。症例 2: 40 代男性。幼少期に血友病 B と診断。10 代で血液製剤による HIV/HCV 重複

感染を指摘された。2006年 Peg-IFN/EBV 治療実施されるも null responderであった。2011年食道静脈瘤を指摘されるも、治療拒否された。2019年難治性腹水出現。アルブミン、ループ利尿剤、tolvaptan が導入され肝移植について当院初診した。しかし、居住地を離れての治療に消極的で、脳死肝移植への登録は希望されなかった。その後 SFV/VEL 12週投与で SVR 達成、国立国際医療研究センターACCや旭川医大 HIV コーディネーターの尽力もあり、脳死肝移植待機リストへ登録の運びとなった。移植前評価は旭川医大と当院で実施し、CTでは肝表面凹凸不整、肝萎縮を伴う肝硬変の所見、難治性腹水と著明な食道静脈瘤を認めた。血友病 B に対し、遺伝子組換え第 IX 因子製剤を週 1 回投与しており、肝移植時の投与量、投与タイミングについてのシミュレーションを実施した。当院肝移植適応評価委員会にて適応と判断し、Child-Pugh 11 点 (C) MELD 13 点で 2020 年 5 月脳死待機リストへ登録申請、受理された。2022 年夏頃から下血がみられ、直腸静脈瘤、内痔核からの出血が疑われた。内痔核への硬化剤注入も含めた治療を検討したが、保存的治療により改善し、以後下血無く経過している。2022 年冬 除雪機による外傷で右 II-IV 中手骨多発開放骨折で緊急手術を要した (現在は寛解)。脳死肝移植待機順位は、HIV-HCV 重複症例による待機点数 27 点スタートで現在 41 点となり上位待機している。近日中の肝移植の実施が見込まれる。

② HIV/HCV 重複感染による HCC 合併代償性肝硬変症例に対する生体肝移植の検討  
症例 3: 60 代男性。肝不全度は Child-Pugh 7 点 (B) MELD 12 点。小学生時に血友病 A と診断。20-30 代に血液製剤による HIV/HCV 重複感染を指摘された。2001 年 HARRT 治療導入、2002 年食道静脈瘤指摘、同年 HCV-RNA 陰性となり、HCV 自然排除。しかし、2012 年肝 S3 に HCC 出現し RFA、2019 年 9 月肝 S2 に HCC 再発し TACE、同年 11 月 S2 の HCC 再発し重粒子線治療、2020 年 7 月肝 S5/8 に HCC 再発し RFA、

2022 年 11 月肝 S1 に HCC 再発し RFA と頻回の HCC 再発と治療を要した。生体肝移植の可能性について 2022 年 10 月当科紹介。HIV が高度変異株であり、HIV 治療にプリジスタ (Cyp3A 阻害剤) が必須な状況から、術後の免疫抑制剤 (カルシニューリン阻害剤) の使用が難しい状況での肝移植が予想された。2023 年 HIV に対する新薬としてレナパカビルが登場し、これにより安全に肝移植の実施が可能になると考えられた。一方、生体ドナー候補は息子であったが、IgA 血管炎が否定できない既往があり、当院では生体ドナーの適応は満たさないと判断した。セカンドオピニオンで長崎大学病院を受診。臨床経過から生体ドナーとして適格と判断され、2024 年 2 月に後区域グラフトを用いた生体肝移植が実施された。ドナー・レシピエントとも経過良好で近日中に当院に転院予定となっている。転院後は HIV や HCC の再発、拒絶反応、易感染性に注意したフォローを継続する。

#### D. 考察

症例 1 は血友病性膝関節症の増悪もあり、高 BMI による肝移植の high risk 症例であった。しかし、精神面のフォローを含め栄養科、移植コーディネーター、血液内科、消化器内科、移植外科によるチーム医療の介入により減量に成功し、サルコペニアになることなく BMI 31 まで改善した。また HCV 治療で SVR 達成し、肝不全の進行無く Child A 相当で QOL も保たれている。今後 HCC の再発を繰り返すようであれば、肝移植の適応になると考えられる。

症例 2 は HIV/HCV 重複症例に対する加点により、上位待機している。腎機能の低下はあるが肝腎同時移植の適応はなく、安全な肝単独移植の実施に向け準備している。

症例 3 は繰り返す HCC 再発から生体肝移植の実施に至った。長崎大学で実施され、経過良好とのことであるが、比較的高齢であり、十分なりハビリテーションと感染に注意したフォローが必要になる。また HIV の新薬を導入することで、肝移植に至ることができたが、元々 HIV は高度変

異株であることから、HIV再発に注意したフォローが必要である。今後HIVの再燃が見られることがあればプリジスタを含む移植前の投薬内容に戻さざるを得ない可能性もあり、その場合にはカルシニューリン阻害剤の投与が極めて難しくなる。血液内科と連携した綿密なフォローが必要である。またHCC再発防止を目的とした免疫抑制剤の調整(エベロリムスの導入など)も今後必要となると考えられる。

#### E. 結論

HIV/HCV 重複感染肝硬変症例に対し、脳死肝移植待機リストへの登録、上位待機、生体肝移植の検討と術後フォローの計画を実施した。脳死肝移植待機症例はHIV/HCV 重複の予後不良因子から優先的な加点制度により、上位で待機している。適切な時期に安全な脳死肝移植を実施すべく計画している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 無し
2. 学会発表 無し

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

琉球大学における肝移植の現状

研究分担者 高槻 光寿  
琉球大学大学院 医学研究科 教授

研究要旨

琉球大学病院では肝移植が保険適用となって以降も当分行われず、2019 年末までに 77 例の肝移植適応症例の診療を行い、76 例を他施設（うち 75 例県外、1 例沖縄県立中部病院）に手術依頼していた。2020 年 1 月より琉球大学病院で生体肝移植を開始、その後 2024 年 3 月までに 28 例施行し、原疾患はアルコール性肝硬変が最多であった（10 例、36%）。15 才以下の小児症例は 5 例あり、28 例中 24 例生存（86%）、死亡した 4 例の死因はいずれも感染症であった。生体肝移植は順調に導入され安定して供給することが可能となり、今後は脳死肝移植施設認定を目指している。

協同研究者：新垣伸吾（琉球大学消化器内科）  
大野慎一郎（同消化器・腫瘍外科）

A. 研究目的

2024年の時点で沖縄県の人口は約147万であり、九州では福岡県、熊本県、鹿児島県に次いで第4位であるが、それに見合うほどの肝移植は行われておらず、我々の知る限り2019年末の時点で県立中部病院で6例施行されただけであった。琉球大学病院では同じ期間に77例の肝移植適応症例を診療、うち76例を県外に手術依頼していた（1例は県立中部病院）。2019年7月より琉球大学病院でも生体肝移植の診療体制を整え、2020年3月に第一例目を行った。その後定期的に施行できるようになっており、現状を報告する。

B. 研究方法

琉球大学病院で施行した肝移植症例を後方視的に解析した。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際しては被験者の不利益にならないように万全の対策を立てた。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

C. 研究結果

2024 年 3 月までに 28 例の生体肝移植を施行した。全例、外部者を入れた第三者機関である琉球大学病院肝移植適応評価委員会で適応を評価し、承認されたもののみを適応とした。男性 9 例、女性 19 例と女性が多く、年齢の中央値は 46 才（1-67）で、成人症例 23 例、15 才以下の小児症例 5 例、であり、原疾患はアルコール性肝硬変 10 例、原発性胆汁性胆管炎 6 例、胆道閉鎖症 3 例、急性肝不全 2 例、原発性硬化性胆管炎 1 例、B 型肝硬変 1 例、自己免疫性肝炎 1 例、多発肝嚢胞 1 例、糖原病 Ib 型 1 例、肝芽腫 1 例、アレルギー症候群 1 例であった。血液型は一致/適合 22 例、不適合 6 例であり、不適合症例には全例術前リツキシマブ投与を行った。最多のアルコール性肝硬変症例については、①アルコール依存症でない、②術前の断酒期間最低 6 ヶ月、③ドナーと同居、を移植適応の条件とした。28 例中 24 例生存（86%）で、死亡例 4 例のうち術後 90 日以内の死亡はなかったが、死因は全て感染症であり、術前状態として高度サルコペニアや甲状腺クリーゼによる多臓器不全症例などの高リスク症例が 2 例あり、いずれも後区域グラフト使用例であった。

ドナーは男性 20 例、女性 8 例、年齢中央値は 42 才（20-66）で、レシピエントとの関係は兄弟

姉妹8例、親8例、配偶者7例、子5例であった。全例同種血輸血を要しなかったが、合併症については1例、退院後に急性虫垂炎手術と心筋梗塞の治療を要した症例を認めた。それ以外の術後合併症や再入院なく、術後入院期間の中央値9日(8-12)で前述の合併症症例を含めて全例完全社会復帰した。

また、同期間中に肝移植コンサルトがあったものの移植に到らなかった症例が6例あり、うち4例が病勢の進行によるもの、1例がドナー脂肪肝、1例が家族による話し合いで意思を取り下げた症例であった。

#### D. 考察

沖縄県における肝移植は、我々の知る限り2019年までに県立中部病院で6例の生体肝移植が行われていたが、前述のごとく同時期に琉球大学病院から76例の肝移植を他施設に依頼していた。2005年にはHIV/HCV重複感染症例を京都大学に依頼して生体肝移植を施行したが、術後約5ヶ月でHCV再発により死亡した。

2020年3月より琉球大学病院で生体肝移植を開始し、2024年3月までに28例を行った。成績は全国と同等であるが、術前状態の不良な症例に後区域グラフトを用いたものをいずれも感染症で失い、適応評価と術後管理に課題が残る。HCVが根治できるようになった現在、本邦のみならず世界的にも割合が増加傾向にあるアルコール性肝硬変については、術前の断酒期間を最低6ヶ月とすることに加えて、ドナーと同居であることを条件とした。家族の多い沖縄ならではの基準であるが、再飲酒症例はなく、術前高度サルコペニア症例を1例感染症で失ったが、他は全例順調に経過している。また、同期間中に肝移植についてのコンサルトがあったものの、手術に到らなかった症例が6例存在した。原因はすでに重篤な状態で病勢がさらに進行したもの、ドナー脂肪肝、家族会議で意思を取り下げた症例(アルコール性肝硬変)、などであった。まだ肝移植が保険適用であることすら十分認識されていないこともあり、引き続き啓蒙活動が必要

であることと、やはり生体移植のみではオプションに限りがあるため、脳死肝移植施設認定に向けて申請を予定している。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takemasa I, Okuya K, Okita K, Akizuki E, Miyo M, Ishii M, Miura R, Ichihara M, Takahiro K, Oki E, Takatsuki M, Eguchi S, Ichikawa D, Kitagawa Y, Sakai Y, Mori M. Tele-proctoring for minimally invasive surgery across Japan: An initial step toward a new approach to improving the disparity of surgical care and supporting surgical education. *Ann Gastroenterol Surg.* 2023;8:356-364.
2. Murakami M, Yamada K, Onishi S, Harumatsu T, Baba T, Kuda M, Miyoshi K, Koga Y, Masuya R, Kawano T, Muto M, Hayashida M, Nakame K, Shinyama S, Kuwabara J, Tatsuta K, Yanagi Y, Hirose R, Shono T, Migita M, Kaji T, Takatsuki M, Nanashima A, Matsufuji H, Ieiri S. Proctoring System of Pediatric Laparoscopic Surgery for Choledochal Cyst. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2023;33:1109-1113.
3. Uesato Y, Ono S, Kawamata F, Sakamoto S, Kuda M, Kasahara M, Takatsuki M. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy as bridging therapy for liver transplantation in an infant with an advanced hepatic rhabdoid tumor. *Pediatr Transplant.*

2023;27:e14559.

4. Tokumitsu Y, Nagano H, Yamashita YI, Yoshizumi T, Hisaka T, Nanashima A, Kuroki T, Ide T, Endo Y, Utsunomiya T, Kitahara K, Kawasaki Y, Sakota M, Okamoto K, Takami Y, Kajiwara M, Takatsuki M, Beppu T, Eguchi S. Efficacy of laparoscopic liver resection for small hepatocellular carcinoma located in the posterosuperior segments: A multi-institutional study using propensity score matching by the Kyushu Study Group of Liver Surgery. *Hepatol Res.* 2023;53:878-889.

2. 学会発表  
なし

- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究

研究分担者 長谷川 潔 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授  
研究協力者 赤松 延久 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 准教授  
研究協力者 金子 順一 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 講師

研究要旨: 血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して 2004 年までの生体肝移植 6 例と、新規免疫抑制剤プロトコルを導入した 2013 年からの 2 症例の長期経過を報告する。また、術後門脈が狭窄した時の治療を解析し、肝移植時の肝静脈再建のための人工血管とドナー手術の安全性向上のための人工知能を用いた肝シミュレーションを開発した。

A. 研究目的

血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対する肝移植の免疫抑制療法と抗ウイルス療法を含む周術期管理は定まったコンセンサスがない。2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して生体肝移植を施行した 6 例と、2013 年より新規免疫抑制剤プロトコルを導入し抗 CD25 モノクローナル抗体薬を生体肝移植に応用した 2 症例について、その後の長期経過を報告する。また、門脈狭窄の治療、肝移植手術時の肝静脈再建のための人工血管の開発、さらにドナー手術の安全性向上のために、人工知能を用いた肝シミュレーションを開発した。

B. 研究方法

2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全 6 例に対して生体肝移植を施行した（従来群）。免疫抑制療法はステロイドとタクロリムスの 2 剤併用療法を行った。その後、2013 年からの 2 例に対しては（新規プロトコル群）、ステロイドと抗 CD25 モノクローナル抗体 2 剤による免疫抑制療法を施行し、術後早期に低用量のタクロリムスを開始した。従来群、新規プロトコル群共に術前 CD4 陽性 T 細胞は  $200/\text{mm}^3$  以上を適応とした。周術期は日本

血栓止血学会のガイドラインをもとに各因子の活性 120%を維持するように補充した。術後は ART（抗レトロウイルス療法）を一時的に中止し、肝機能の正常化した早期に ART を再開した後、HCV に対しインターフェロンとリバビリン療法（従来群）または DAA（直接作用型抗ウイルス剤）治療を行った（新規プロトコル群）。

また、移植グラフト肝の門脈狭窄に対する血管内ステント留置の治療、肝静脈再建のための人工血管の開発、ドナー手術の安全性向上のための人工知能を用いた肝シミュレーションを開発しその精度を検証した。

（倫理面への配慮）

患者と御家族に対し病状や治療について十分な説明をした上に、インフォームド・コンセントを取得した。

動物実験に関しては院内の動物実験倫理委員会に申請承認され施行した。

C. 研究結果

全 8 例が男性（年齢中央値 35 歳、範囲 28 から 50 歳）で、血友病 A は 5 例、血友病 B は 3 例であった。7 例が右肝グラフト、1 例は左肝グラフトであった。従来群の 6 症例の内 4 例 67%で計 6 回の急性拒絶

反応を認めステロイドによる治療を行った。術後半年以内にサイトメガロウイルス腸炎で1例、C型急性肝炎肝不全で1例を失った。さらに術後4年にC型肝炎肝硬変肝不全でさらに1例失い5年生存率は50%であった。肝不全を来した3例は血友病に対し血液凝固因子補充の再開を要した。新規プロトコル群の2例は術後拒絶反応来たすことなく、早期にARTを再開、続いてDAA治療を施行し、HCVの持続的ウイルス陰性化を達成した。

新規プロトコル群症例1: 免疫抑制療法は、術後第1日と術後第4病日にbasiliximabをそれぞれ20mg投与しステロイドを併用した。術後第8日にtacrolimusの投与を血中トラフ濃度8から10 ng/mlを目標として開始した。術後第6病日よりHIVに対し術前と同じraltegravir 800 mg/日、lamivudine 300 mg/日、abacavir 600 mg/日、etravirine 400 mg/日を開始した。拒絶反応は認めず、経過良好で術後第43病日に退院した。HCVに対しては術後第28病日にペグインターフェロン、リバビリン療法を開始したが、その後HCV-RNA量は減少しなかった。12か月後に直接作用型のdaclatasvirとanunaprevirに変更し、その後HCVは検出感度以下となりSVRを達成した。同時に薬物相互作用を考慮して抗レトロウイルス療法のetravirineからtenofovirに変更した。血液凝固因子補充は術後約1週間で中止した後、今まで再開を要していない。術後10.5年の現在、外来通院中である。

新規プロトコル群の症例2: 術後の免疫抑制療法は症例1と同様に管理し、Tacrolimusは術後第6病日より開始した。術後第7病日からHIVに対して術前と同じraltegravir 800 mg/日、tenofovir 300

mg/日、emtricitabine 200 mg/日を再開した。術後第12病日にカテーテル関連血流感染を発症したが抗生物質の投与で軽快した。拒絶反応は認めず術後第38日に退院した。術後第45病日、HCVに対しペグインターフェロン、リバビリン療法を開始し、7か月後にHCV-RNAは検出感度以下となったが、HCVは再発した。その後sofosbuvirおよびledipasvirを開始しSVRを達成した。血液凝固因子補充は術後約1週間で中止した後、今まで再開を要していない。術後9.7年の現在、外来通院中である。なお、従来群と新規プロトコル群の生存率に差は認めない。(Log-rank、 $p=0.27$ )

一方、肝移植後の門脈狭窄9例に対しハイブリッド手術室におけるカテーテルを用いた血管内治療により良好な血流改善を見た。また、生体適合性の高いシルクファイブロンによる人工血管を開発し中型動物、後大静脈で良好な血流を確認した。さらに、2段階の人工知能を用いた肝シミュレーションを開発したところ、左右肝の分割は100%、区域、亜区域は90%以上において正確に分割が可能であった。

#### D. 考察

HIV/HCV重複感染患者における肝移植について、術後長期にわたって、HIVの治療経過およびHCVに対し直接作用型抗ウイルス薬を投与しウイルス学的著効を獲得したその後の経過の報告は少ない。本新規プロトコル2症例は、その後さらに9年経過した現在も、共にHCVのSVRとHIVの検出感度以下を維持している。

一方、ハイブリッド手術室における門脈狭窄に対するカテーテルを用いた血管内治療は安全に施行できる(1)。また成功率も高い。生体適合性の高いシルクファイブ

インによる人工血管を世界で初めて中型動物の後大静脈に応用し、当初閉塞率が高かったものの、人工血管壁の構造強化に成功した(2)。さらに人工知能を2段階で応用したドナー肝の術前肝シミュレーションで正確に肝分割が可能となり、手術の安全性向上に寄与する可能性と、肝シミュレーションを行う医師の労務への負担が減少する可能性がある(3)。

これらのことは HIV/HCV 重複感染症患者の肝移植医療に寄与することが期待される。

#### E. 結論

血友病 HCV/HIV 重複感染患者に対する抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた新規免疫抑制療法と周術期 ART と DAA による抗ウイルス療法は有効である可能性がある。新規プロトコル群施行2例共に、長期生存が得られ HCV の再発を来していない。今後、さらなる肝血流を改善する研究や、術前の肝シミュレーションなどの技術向上や研究の進歩が期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### a. 論文発表

1. Hakoda H, Akamatsu N, Shibata E, Takao H, Ichida A, Kawaguchi Y, et al. Interventional treatment for portal vein complications utilizing a

hybrid operating room after liver transplantation. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2023;25(5):589-92.

2. Fukuda K, Kaneko J, Kiritani S, Sawa Y, Morito M, Tanaka M, et al. Thick silk fibroin vascular graft: A promising tissue-engineered scaffold material for abdominal vein grafts in middle-sized mammals. *The International Journal of Artificial Organs*. 2024;47(3):190-7.

3. Kazami Y, Kaneko J, Keshwani D, Kitamura Y, Takahashi R, Mihara Y, et al. Two-step artificial intelligence algorithm for liver segmentation automates anatomic virtual hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2023;30(11):1205-17.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし。

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

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する脳死肝移植登録

研究分担者 長谷川 康  
慶應義塾大学医学部外科学（一般・消化器）専任講師

研究要旨

血友病に対する血液製剤治療で HIV/HCV に感染し非代償性肝硬変を呈した患者に対する脳死肝移植を行った。脳死肝移植後 3 か月、移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）を発症した。PTLD に対する化学療法（リツキシマブ、R-CHOP）を施行したが効果は乏しく、発症後 3 か月で死亡した。

本症例では、血液内科、HIV・血友病専門医と連携を取り治療にあたったが、病勢の進行が早くコントロールが非常に困難であった。

A. 研究目的

血友病に対する血液製剤治療で HIV/HCV に感染し、非代償性肝硬変を呈した患者に対する脳死肝移植後に移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）を発症した。本患者の経過を報告する。

B. 研究方法

上記患者のデータを電子カルテから収集した。初診から現在までの経過をまとめた。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学一般・消化器外科内の管理された特定部署内で管理するとともに、個々のデータの秘匿性を保持する。

C. 研究結果

本患者は生後 8 か月に血友病を疑われた。血友病に対する血液製剤治療で HIV/HCV に感染し、30 歳代から HIV の治療を開始した。HIV ウィルス量および免疫状態に関してはコントロール良好であった。4X 歳時、慢性 C 型肝炎に対して、ペグイントロン+レボトール+ソブリア

ードで治療されたが、SVR を得られなかった。4X+1 歳時、ハーボニーで治療し SVR を達成した。その後、肝機能は小康状態を保っていた。

50 歳代で肝予備能が増悪し、肝移植目的に当院紹介受診した。Child-Pugh score 10 点 C, MELD score 19 点であった。肝移植適応専門委員会の協議で脳死肝移植の適応があると判断され、脳死肝移植登録を行った。HIV/HCV 共感染のため、登録時の MELD は 27 点相当であった。

登録後約 2 か月で脳死肝移植を施行した。術前シミュレーションを基に第 VIII 因子補充を行い、止血コントロールは良好であった。また、血友病 A はエミシズマブで治療されており、APTT および第 VIII 因子活性の測定に抗エミシズマブ抗体を使用した。術後 13 日目から第 VIII 因子製剤の補充は不要となった。第 VIII 因子製剤の計画的な投与により出血性の合併症をきたすことなく経過した。胆管胆管吻合の縫合不全を来たしドレナージ治療を要したが、術後約 3 か月で軽快退院した。

しかしながら、退院後 13 日目に発熱と下痢を主訴に再入院となった。CT で

傍大動脈リンパ節腫大・肝門部リンパ節腫大・右腎腫瘍・小腸腫瘍・大腸腫瘍を認めた。大腸内視鏡検査で粘膜下腫瘍を認め、生検を施行し、monomorphic post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD), non-germinal center B-cell-like subtype of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) と診断された。

免疫抑制薬の減量およびリツキシマブ (375 mg/m<sup>2</sup>) による治療を施行したが増悪した。CHOP 療法 (cyclophosphamide, 500 mg/m<sup>2</sup>; doxorubicin, 33.3 mg/m<sup>2</sup>; vincristine, 0.93 mg/m<sup>2</sup>; prednisone, 60 mg/body) を施行したが効果なく、脳死肝移植後 199 日目に死亡した。

#### D. 考察

移植および HIV 感染は両者ともリンパ増殖性疾患の危険因子である。免疫抑制もしくは免疫不全がリスク上昇に関与していると考えられる。

日本の 2 施設からの報告によると、成人肝移植後の PTLD の発生率は、それぞれ 0.9% と 2.3% との報告があった。米国からの報告では、成人肝レシピエントの約 1% が 5 年間で PTLD を発症し、EBV 陰性の患者はその約 2 倍の発生率であった。また、肝移植後の PTLD 患者 67 人 (小児 45 人、成人 22 人) のうち、PTLD 診断後の 3 年 OS 率は小児患者で 81%、成人患者で 61% であり、生存率は成人で有意に不良であった。

本研究の対象患者について、肝移植後の PTLD の予後因子のうち、年齢 $\geq$ 18 歳、PTLD 診断時 PS $\geq$ 2、単形型、は予後不良を予測させるものであった。また、HIV 患者における PTLD の予後因子のうち、年齢 $>$ 60 歳、病期 $\geq$ III、節外病変 $\geq$ 2、PS $\geq$ 2、LDH 上昇、は予後不良を予測させるものであった。

#### E. 結論

血友病用血液製剤による HIV/HCV 共感染肝硬変患者に対する肝移植後に悪性リンパ腫を発症した稀な症例を報告した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hasegawa Y, Obara H, Kikuchi T, Uno S, Tsujikawa H, Yamada Y, Hori S, Eguchi S, Kitagawa Y. Malignant lymphoma after liver transplantation for liver cirrhosis caused by human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection. J Infect Chemother. 2023;29(12):1160-1163.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

分担研究報告書

「HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

外科治療ガイドライン各論, 周術期管理, 術前管理 一般」

研究分担者 中尾 一彦 長崎大学病院消化器内科 教授  
共同研究者 佐々木 龍 長崎大学病院消化器内科

研究要旨 HIV/HCV 重複感染症例において Antiretroviral therapy (ART) による HIV コントロール改善が AIDS 指標疾患による死亡数の減少に寄与した反面、肝疾患を含む他因死の割合は増加している。HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者の高齢化も伴い、慢性肝炎・肝硬変を背景とした一般外科手術、肝発癌時の肝切除・肝移植を含む肝外科手術の機会はさらに増えると予測される。血液凝固異常症・HIV/HCV 重複感染を有する症例の外科治療術前に評価すべき事項、抗ウイルス療法の適応とタイミング、肝硬変合併症と肝移植術前管理について文献検索を行い、推奨すべきエビデンスとガイドラインへの記載事項を検討した。

#### A. 研究目的

血液凝固異常症に対する過去の輸血血液製剤使用により HIV 感染をきたした 95%以上が HCV に重複感染している。近年、Antiretroviral therapy による HIV コントロール改善が AIDS 指標疾患による死亡数の減少に寄与した反面、肝疾患を含む他因死の割合は増加している。HIV 感染患者の死因のうち肝疾患に関連する約 40%が肝細胞癌との報告 (HIV medicine 16:230-239, 2015) もある。

HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者の高齢化も伴い、慢性肝炎・肝硬変を背景とした一般外科手術、肝発癌時の肝切除・肝移植を含む肝外科手術の機会は今後さらに増加することが予測される。

我々は血液凝固異常症・HIV/HCV 重複感染を有する症例の外科治療術前に評価すべき事項、抗ウイルス療法の適応とタイミング、肝硬変合併症と肝移植術前管理について文献検索を行い、推奨すべきエビデンスとガイドラインへの記載事項を検討した。

#### B. 研究方法

HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者に関連する文献検索を中心に行い、エビデンスレベルの高いものについては HIV/HCV 重複感染例と血液凝固異常例の非併存例の文献も検討した。対象文献は 2022 年 3 月末の ePub 公表分まで評価対象とした。先行して術前評価に関連する Clinical Question (CQ) を立案し、各 CQ に関するエビデンスだけでなく、本邦での保険診療や社会条件等とのバランスも考慮したコンセンサスも検討・記載する方針とした。立案した CQ の採用/不採用、文献検索内容のガイドラインへの記載範囲については班会議での各委員と協議の上で検討する方針とした。

#### C. 研究結果

外科治療ガイドライン、周術期管理・術前管理一般の CQ として①術前評価 (肝線維化評価、肝予備能評価、栄養状態評価/sarcopenia/リハビリテーション、高齢者評価)、②抗ウイルス療法、③肝硬変合併症管理 (食道胃静脈瘤・門脈圧亢進症、腹水、肝性脳症、肝腎症候群)、④移植前評価を立案した。上記の CQ に対する文献

検索としてエビデンスレベル・コンセンサスにも関与する文献のレビューを行った。

#### ①術前評価

肝線維化評価については血液凝固異常症患者を対象とするため、非侵襲的な検査項目を中心に記載の方針とした。また、肝線維化評価の意義と、HIV/HCV 重複感染例において有用な検査項目の具体例について報告があった。

肝予備能検査においては ICG テスト、ALBI スコア、アシアロシンチグラフィでの評価を中心に複数のモダリティで報告があった。

栄養状態評価については術前の栄養管理、特に肝硬変での栄養管理の重要性について複数の報告が存在した。また、サルコペニアについては術後合併症との関連性も複数のエビデンスがあり、簡易スクリーニング法についての報告も認められたため記載の方針とした。リハビリテーションについては血液凝固異常症患者において画一的な運動療法が困難な可能性があり、専門性が高く別セクションでの記載方針となった。

高齢者評価については HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者の高齢化が課題ではあるが、HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者集団における報告は認められず、高齢者機能評価法 (Geriatric Assessment; GA) についてのみの記載にとどめた。

#### ②抗ウイルス療法

SVR 達成のベネフィットに関連する文献の記載、HIV/HCV 重複感染症例の肝移植後 HCV 再感染に対する IFN-free 療法治療成績も HCV 単独再感染症例と同様に高い治療効果が期待される報告は認められた。具体的な記載は各抗ウイルス治療の記載へ依頼した。

#### ③硬変合併症管理 (食道胃静脈瘤・門脈圧亢進症、腹水、肝性脳症、肝腎症候群)

HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者集団における報告では腹水・肝性

脳症・肝腎症候群の報告はエビデンスレベルの高いものがほぼ存在しなかった。静脈瘤の非侵襲的な検索について一部報告は認められたため、有用性については記載した。

#### ④移植前評価

肝移植に関連する具体例詳細は HCV/HIV 肝移植のベストプラクティスが存在する点、移植医療を行う国内施設では各施設でのマニュアルも存在する点から、同 CQ については当院における移植前精査として一般的に行う検索を呈示するに留める方針とした。

#### D. 考察

レビューした文献について、各文献の要旨を供覧した上で、ガイドラインへの記載と他セクションと重複する領域の調整を行った。

#### ①術前評価

肝線維化評価については報告のある文献について記載する方針とした。また、当研究班における業績の Fib-4 アプリ活用についても記載の方針とした。肝予備能評価については、複数のモダリティを総合的に評価することを記載する方針とした。栄養状態評価については術後合併症との関連性、サルコペニア簡易評価法も記載の方針とした。リハビリテーションについてはやはり画一的な運動療法が困難な可能性が高く、他の班員からも推奨は困難との意見が出た。また、長期療養体制班との連携についても検討する必要があり術前評価の項目としての記載は見送る方針とした。高齢者評価については、一般的な高齢者評価ツールの記載は妥当と考えられた。

#### ②抗ウイルス療法

抗ウイルス治療については別セクションでの記載予定があり、協議の上で術前評価としては記載しない方針とした。

#### ③肝硬変合併症管理

関連性の高い静脈瘤検出のための非侵

襲的評価等の報告を記載する方針とした。

#### ④移植前評価

肝移植一般で術前評価する具体的事項を記載する方針とした。

その他、上記 CQ に関連した記載に加えて動脈血採血や筋肉注射の際の事前凝固因子製剤補充についての記載は重要性が高く、術前一般の項目として設ける方針とした。また、一般外科手術に伴う全身麻酔管理前の耐術性評価検査についてはガイドラインの主旨と異なるため記載は割愛する方針とした。

#### E. 結論

当初想定していた術前評価としての文献数・範囲が他セクションと重複する点、記載内容/文献数も多い点から「術前一般」としての内容・範囲を調整し、記載方針の概要を決定した上で他セクションとの整合性を確認した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Fukushima M, Tajima K, Sasaki R, Nakao Y, Takahashi K, Ozawa E, Miuma S, Kato T, Miyaaki H, Nakao K: Evans' syndrome induced by atezolizumab plus bevacizumab combination therapy in advanced hepatocellular carcinoma. Clin J Gastroenterol 16(3): 402-406, 2023
- 2) Hiraoka A, Nakai M, Hara N, Hanai T, Namisaki T, Miyaaki H, Nakahara T, Hiramatsu A, Ohama H, Tada F, Takahashi H, Aikata H, Eguchi Y, Hiasa Y, Yoshiji H: Clinical features of patients with chronic liver

disease in Japan related to alcohol use: Nationwide examination using alcohol use disorders identification test. Hepatol Res 53(1): 43-50, 2023

- 3) Narita S, Miuma S, Okudaira S, Koga Y, Fukushima M, Sasaki R, Haraguchi M, Soyama A, Hidaka M, Miyaaki H, Futakuchi M, Nagai K, Ichikawa T, Eguchi S, Nakao K: Regular protocol liver biopsy is useful to adjust immunosuppressant dose after adult liver transplantation. Clin Transplant 37(3): e14873, 2023
- 4) Komatsu N, Ozawa E, Fukushima M, Sawase H, Nagata K, Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K: Fully covered metallic stents for anastomotic biliary strictures after living donor liver transplantation. DEN open 3(1): e225, 2023
- 5) Fukushima M, Miyaaki H, Sasaki R, Haraguchi M, Miuma S, Hara T, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K: Most Cases of Cryptogenic Cirrhosis May be Nonobese Nonalcoholic Steatohepatitis-Risk Factors of Liver Steatosis After Liver Transplantation for Cryptogenic Cirrhosis: A Retrospective Study. Intern Med 62(10): 1415-1423, 2023
- 6) 福島真典, 中尾一彦: 感染症診療各論 消化器感染症 肝膿瘍(細菌性・アメーバ性). 診断と治療 111: 145-148, 2023
- 7) Tokunaga T, Tateyama M, Kondo Y, Miuma S, Miyase S, Tanaka K, Narahara S, Inada H, Kurano S, Yoshimaru Y,

- Nagaoka K, Watanabe T, Setoyama H, Fukubayashi K, Tanaka M, Tanaka Y: Therapeutic Modifications without Discontinuation of Atezolizumab Plus Bevacizumab Therapy Are Associated with Favorable Overall Survival and Time to Progression in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 15(5): 1568, 2023
- 8) Haraguchi M, Nakao Y, Narita S, Matsumoto K, Fukushima M, Sasaki R, Honda T, Miuma S, Miyaaki H, Nakao K: Peripheral lymphocyte fluctuation as an indicator of severe immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer Med* 12(9): 10636-10646, 2023
- 9) Kudo M, Ueshima K, Saeki I, Ishikawa T, Inaba Y, Morimoto N, Aikata H, Tanabe N, Wada Y, Kondo Y, Tsuda M, Nakao K, Ito T, Hosaka T, Kawamura Y, Kuzuya T, Nojiri S, Ogawa C, Koga H, Hino K, Ikeda M, Moriguchi M, Hisai T, Yoshimura K, Furuse J, Arai Y: A Phase 2, Prospective, Multicenter, Single-Arm Trial of Transarterial Chemoembolization Therapy in Combination Strategy with Lenvatinib in Patients with Unresectable Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: TACTICS-L Trial. *Liver Cancer* 13(1): 99-112, 2023
- 10) Sasaki R, Taura N, Nakao Y, Fukushima M, Haraguchi M, Miuma S, Miyaaki H, Nakao K: Hypoglycemia measured by flash glucose monitoring system predicts liver-related events in chronic liver disease patients. *Sci Rep* 13(1): 13791, 2023
- 11) Soyama A, Hara T, Matsushima H, Imamura H, Yamashita M, Adachi T, Miuma S, Miyaaki H, Nakao K, Eguchi S: Evolution of Liver Transplantation Over the Last 2 Decades Based on a Single-Center Experience of 300 Cases. *Ann Transplant* 28: e941796, 2023
- 12) Nagakawa K, Soyama A, Hara T, Matsushima H, Imamura H, Tanaka T, Morita M, Kuba S, Adachi T, Hidaka M, Miyaaki H, Akazawa S, Horie I, Sekino M, Hara T, Okano S, Nakao K, Eguchi S: Living donor liver transplantation for a patient with acute liver failure following thyroid storm: a case report. *Surg Case Rep* 9(1): 208, 2023
2. 学会発表
- 1) 加川建弘、山下竜也、中村進一郎、澤田康司、飯島尋子、池田公史、森口理久、川村祐介、鴨志田敏郎、中尾一彦、大川和良、杉本 理恵、原田 大、山本義也、飛田博史、萩原秀紀、沼田和司、竹原徹郎、山本紘司、加藤直也: 切除不能肝細胞癌患者におけるアテゾリズマブ+ベバシズマブ療法の安全性と有効性: 多施設共同前向き観察研究 (ELIXIR) - 初期 105 例解析. 第 27 回日本肝がん分子標的治療研究会
- 2) 新関 敬、徳永堯之、和田幸之、柴田道彦、佐々木 龍、釈迦堂

- 敏、伊藤心二、八橋 弘、馬渡誠一、杉本理恵、桑代卓也、前城達次、岩尾正雄、原田 大、中尾一彦、平井郁仁、吉住明晴、井戸章雄、下瀬 茂男、田中靖人: リアルワールドデータを用いた切除不応進行肝細胞癌への 1st-line アテゾリズマブ+ベバシズマブとレンバチニブの比較.
- 3) 杉本理恵、新関 敬、馬渡誠一、本吉康英、柴田道彦、桑代卓也、佐々木 龍、山下 勉、田中靖人、新垣伸吾、和田幸之、伊藤心二、岩尾正雄、岩本英希、鳥村拓司: 超高齢者における肝細胞癌薬物治療～多施設共同研究～. 第 27 回日本肝がん分子標的治療研究会
  - 4) 佐々木 龍、中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 肝予備能不良例に対する切除不能進行肝癌薬物療法の治療成績. 第 27 回日本肝がん分子標的治療研究会
  - 5) 山口兼生、福島真典、石丸英樹、中尾康彦、佐々木龍、三馬聡、宮明寿光、中尾一彦: 疼痛コントロールに難渋した肝細胞癌骨盤転移に対して RFA が奏功した 1 例. 第 1 回日本アブレーション研究会プログラム・抄録集 Page130
  - 6) 中尾一彦: 消化器病学の進歩と共に, そして更なる発展を願って. 日本消化器病学会雑誌第 120 巻臨時増刊号(第 109 回総会)Page24
  - 7) ディスカッション(九州支部): 杉尾小百合、新谷和貴、山本真也: 第 5 回若手優秀演題カンファレンス一症例に学ぶ. 日本消化器病学会雑誌第 120 巻臨時増刊号(第 109 回総会)Page27
  - 8) 司会: 佐々木 龍、柴田英貴、インストラクター: 本吉康英、柴田英貴、松崎寿久: 腹部スクリーニングの基本. 日本消化器病学会雑誌第 120 巻臨時増刊号(第 109 回総会)Page82
  - 9) 田島和昌、三馬 聡、中尾一彦: PEA 法による Atezolizumab/Bevacizumab 併用療法の治療効果バイオマーカーの網羅的探索. 日本消化器病学会雑誌第 120 巻臨時増刊号(第 109 回総会)PageA47
  - 10) 福島真典、宮明寿光、中尾一彦: デジタルパソロジーによる線維化パターン解析を用いた ASH/NASH 診断と発癌リスクの検討. 日本消化器病学会雑誌第 120 巻臨時増刊号(第 109 回総会)PageA75
  - 11) 中尾康彦、宮明寿光、中尾一彦: NASH 脂肪毒性に関連した細胞外小胞のプロテオミクス解析. 日本消化器病学会雑誌第 120 巻臨時増刊号(第 109 回総会)PageA81
  - 12) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦: Atezolizumab/Bevacizumab 併用療法の治療前効果予測における各種スコアリングと画像評価の有用性. 日本消化器病学会雑誌第 120 巻臨時増刊号(第 109 回総会)PageA86
  - 13) 嶋倉 茜、小澤栄介、中尾一彦: 当院における生体部分肝移植後胆管胆管部吻合部狭窄に対する内視鏡治療の現状. 日本消化器病学会雑誌第 120 巻臨時増刊号(第 109 回総会)PageA105
  - 14) 三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 肝硬変合併門脈血栓症発症に関連する腸内細菌叢の解析. 日本消化器病学会雑誌第 120 巻臨時増刊号(第 109 回総会)PageA212
  - 15) 松尾 諭、三馬 聡、中尾一彦: アザチオプリン導入 AIH 症例の臨床経過と導入予測因子の解析. 日本消化器病学会雑誌第 120 巻臨時増刊号(第 109 回総会)PageA224

- 16) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦：  
肝癌薬物療法における局所療法  
併用の意義 (LEN-TACE 療法)。  
第 121 回日本消化器病学会九州  
支部例会/第 115 回日本消化器内  
視鏡学会九州支部例会プログラ  
ム・抄録集 Page28
- 17) 中尾康彦、福島真典、三馬 聡、  
宮明寿光、中尾一彦：細胞外小胞  
(EV) の NAFLD 患者に対す  
る低侵襲バイオマーカーとして  
の有用性の検討。第 121 回日本  
消化器病学会九州支部例会/第  
115 回日本消化器内視鏡学会九  
州支部例会プログラム・抄録集  
Page29
- 18) 三馬 聡、宮明寿光、松崎寿久、  
市川辰樹、中尾一彦：C 型慢性肝  
炎の SVR 後発癌率と SVR 後フ  
ォローアップ層別化の検討。第  
121 回日本消化器病学会九州支  
部例会/第 115 回日本消化器内視  
鏡学会九州支部例会プログラム・  
抄録集 Page33
- 19) 小出明妃、中尾康彦、田島和昌、  
高橋孝輔、福島真典、三馬 聡、  
宮明寿光、中尾一彦：多発性硬化  
症に対するステロイドパルス後  
に胆嚢炎様の症状を呈した薬剤  
性肝障害の一例。第 121 回日本  
消化器病学会九州支部例会/第  
115 回日本消化器内視鏡学会九  
州支部例会プログラム・抄録集  
Page49
- 20) 宮明寿光：長崎大学病院におけ  
る肝移植医療への消化器内科医  
の役割。第 41 回日本肝移植学会  
学術集会プログラム・抄録集  
Page34
- 21) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、  
三馬 聡、原 貴信、曾山明彦、  
日高匡章、市川辰樹、江口 晋、  
中尾一彦：肝移植前後の体組成  
変化と脂肪肝、糖尿病発生の関連  
について。第 41 回日本肝移植学  
会学術集会プログラム・抄録集  
Page28, 110
- 22) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、  
三馬 聡、中尾一彦：肝硬変患者  
における高解像度末梢骨用定量  
的 CT を用いた骨微細構造の性  
差の検討。第 9 回肝臓と糖尿病・  
代謝研究会プログラム・抄録集  
Page21
- 23) 山口兼生、福島真典、石丸英樹、  
小出明妃、田島和昌、中尾康彦、  
高橋孝輔、佐々木 龍、三馬 聡、  
宮明寿光、中尾一彦：RFA よる疼  
痛緩和が可能であった肝細胞癌  
骨盤転移の 1 例。肝臓 64 卷  
Suppl.1 Page95
- 24) 中尾康彦、佐々木 龍、福島真典、  
三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：  
AI を使用した肝細胞癌造影 CT  
像に対する ICI 治療効果予測最  
適化モデルの模索。肝臓 64 卷  
Suppl.1 Page122
- 25) 福島真典、宮明寿光、別府麻美、  
松尾 諭、田島和昌、中尾康彦、  
佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦：  
AI による線維化パターンの網羅  
的解析手法を用いた NASH 発癌  
リスクの検討。肝臓 64 卷  
Suppl.1 Page125
- 26) 三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：  
肝硬変患者における小腸粘膜障  
害マーカーIFABP2 発現、及び腸  
内細菌叢が与える影響の解析。肝  
臓 64 卷 Suppl.1 Page A181
- 27) 宮明寿光、三馬 聡、中尾一彦：  
肝移植前後の体組成変化と脂肪  
肝、糖尿病発生の関連について。  
肝臓 64 卷 Suppl.1 Page A189
- 28) 福島真典、宮明寿光、中尾一彦：  
不顕性肝性脳症診断における肝  
臓体積評価の有用性。肝臓 64 卷  
Suppl.1 Page A195
- 29) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦：  
EOB-MRI 肝細胞相不均一病変  
を有する切除不能進行肝癌薬物  
療法の治療効果と予後。肝臓 64  
卷 Suppl.1 Page A159

- 30) 宮明寿光: 肝機能異常と脂質異常を来す希少疾患〜コレステロールエステル蓄積症とは〜. 肝臓 64 卷 Suppl.1 Page141
- 31) Fukushima M, Miyaaki H, Nakao Y, Sasaki R, Miuma S, Okano S, Nakao K: Evaluation of histological differences between cirrhosis due to alcoholic-related liver disease and non-alcoholic steatohepatitis using automated fibrosis phenotyping of liver histology. *Journal of Hepatology* 2023 vol. 78(S1) S178-S179
- 32) Nakao Y, Sasaki R, Fukushima M, Miuma S, Miyaaki H, Nakao K: Investigation of optimization model for predicting ICI treatment efficacy on contrast-enhanced CT images of hepatocellular carcinoma using AI. *Journal of Hepatology* 2023 vol. 78(S1) S565-S566
- 33) Miuma S, Miyaaki H, Taura N, Nakao Y, Fukushima M, Sasaki R, Ichikawa T, Nakao K: Analysis of mortality rate in the patients after hepatitis C virus elimination using direct acting antivirals and comparison with the general population. *Journal of Hepatology* 2023 vol. 78(S1) S1177-S1178
- 34) 佐々木 龍、松尾 諭、田島和昌、中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 肝癌薬物療法における Advanced stage への LEN-TACE 治療成績. 第 28 回日本肝がん分子標的治療研究会プログラム Page31
- 35) 徳永堯之、立山雅邦、瀬戸山博子、吉丸洋子、田中健太郎、渡邊丈久、長岡克弥、檜原哲史、稲田浩気、飯尾悦子、近藤泰輝、三馬 聡、宮瀬志保、田中靖人: アテゾリズマブとベバシズマブ両方中止以外の容量調整は切除不能肝細胞癌患者の良好な予後と関連する. 第 28 回日本肝がん分子標的治療研究会プログラム Page34
- 36) 佐々木 龍、中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: Advanced stage に対する LEN-TACE 療法の有用性. 第 59 回日本肝癌研究会プログラム・抄録集 Page195
- 37) 徳永堯之、立山雅邦、近藤泰輝、三馬 聡、宮瀬志保、田中健太郎、檜原哲史、稲田浩気、蔵野宗太郎、飯尾悦子、吉丸洋子、長岡克弥、渡邊丈久、瀬戸山博子、田中靖人: アテゾリズマブとベバシズマブ両方中止以外の容量調整は切除不能肝細胞癌患者の予後を悪化させない. 第 59 回日本肝癌研究会プログラム・抄録集 Page89
- 38) 佐々木 龍、中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: Atezolizumab/Bevacizumab 併用療法における後治療としての Lenvatinib. 第 25 回九州肝癌研究会学術講演会プログラム
- 39) 高橋孝輔、小澤栄介、中尾一彦、嶋倉 茜、森 智崇、中尾康彦、福島真典、宮明寿光、曾山明彦、日高匡章、江口 晋: 生体肝移植後胆管空腸吻合部狭窄に対するダブルバルーン内視鏡を用いた金属ステント留置の検討. 胆道 37 卷 3 号 Page590
- 40) 中尾康彦、佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 肝細胞癌造影 CT 像に対する ICI 治療効果予測 AI モデルの開発. 第 82 回日本癌学会学術総会プログラム Page199
- 41) 宮明寿光、中尾康彦、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦: NASH 肝生検組織を利用した線維パターンの網羅的解析による

- HCC 予測. 第 55 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会プログラム Page27
- 42) 佐々木 龍: 肝癌薬物療法における奏効予測とレンバチニブの可能性. 第 55 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会プログラム Page42
- 43) 宮明寿光、三馬 聡、中尾一彦: 肝硬変患者における High Resolution peripheral Quantitative CT(HR-pQCT) を用いた骨劣化パターンの男女別の解析. 肝臓 64 卷 suppl.(2) 第 27 回日本肝臓学会大会 A511
- 44) 三馬 聡、宮明寿光、市川辰樹、松崎寿久、中尾一彦: 肝癌既往により層別化した DAA 治療 SVR 後の肝疾患/非肝疾患死亡率の解析. 肝臓 64 卷 suppl.(2) 第 27 回日本肝臓学会大会 A611
- 45) 佐々木 龍、中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: Advanced stage 肝癌への LENTACE 療法. 肝臓 64 卷 suppl.(2) 第 27 回日本肝臓学会大会 A649
- 46) 佐々木 龍、宮明寿光、曾山明彦、中尾一彦: 切除不能進行肝癌薬物療法における集学的治療の意義. 第 122 回日本消化器病学会九州支部例会/第 116 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 Page107
- 47) 須賀原 啓、松尾 諭、佐々木 龍、嶋倉 茜、森 智崇、中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、田中健之、荒木 寛、関野元裕、吉川 亮、曾山明彦、江口 晋、中尾一彦: 特異な多発肝嚢胞様形態を呈し部検で肝血管肉腫と診断された一例. 第 122 回日本消化器病学会九州支部例会/第 116 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 Page127
- 48) 大山 格、松崎寿久、山尾拓史、中尾一彦: 腓原発性混合腫瘍 ( MiNEN : mixed neuroendocrine-nonendocrine neoplasm) の転移性肝腫瘍破裂の一例. 第 122 回日本消化器病学会九州支部例会/第 116 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 Page144
- 49) 別府麻美、宮明寿光、中尾一彦: NAFLD 肝生検組織における線維パターンの網羅的解析による発癌予測. 肝臓 64 卷 Suppl.3 Page A747
- 50) 中尾康彦、佐々木 龍、中尾一彦: AI を使用した造影 CT 像による肝細胞癌治療効果予測モデルの模索. 肝臓 64 卷 Suppl.3 Page A777
- 51) 宮明寿光、中尾康彦、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦: NASH 肝移植症例における肝移植後脂肪肝の検討～C 型肝硬変と比較して～. 肝臓 64 卷 Suppl.3 Page A845
- 52) 福島真典、中尾康彦、別府麻美、佐々木 龍、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: MAFLD 合併アルコール性肝硬変の線維化パターンの網羅的解析. 肝臓 64 卷 Suppl.3 Page A859
- 53) 佐々木 龍、中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: Atezolizumab/Bevacizumab 併用療法における後治療としての Lenvatinib. 肝臓 64 卷 Suppl.3 Page A869
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)  
特に無し

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  
血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた  
外科治療に関する診療ガイドの作成

研究分担者 原 哲也  
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生科学 教授

研究要旨 肝移植のみならず血友病 HIV/HCV 患者への外科治療に対応するための体制を整備することを目的として、包括的な診療ガイドを作成した。術中および集中治療を含めた術後管理についての指針を示した。

共同研究者

一ノ宮大雅（長崎大学大学院麻酔集中治療医学）

A. 研究目的

肝移植および血友病 HIV/HCV 患者への外科治療に対応するための体制を整備することを目的として、包括的な診療ガイドを作成した。この診療ガイドの中で、術中および集中治療を含めた術後管理についての指針を示した。

B. 研究方法

過去の報告に加え、HIV/HCV 混合感染血友病患者に対する脳死肝移植の3例を経験し、血液製剤の活用に加え、Point-of-care を用いた血液凝固機能モニタリングの有用性を中心に診療ガイドを作成した。

C. 研究結果

【症例1】41歳の男性。血友病A（重症型）で、糖尿病と食道静脈瘤を合併し、MELD スコアは19点であった。

【症例2】61歳の男性。血友病A（重症型）で、Hassab 術後で、MELD スコアは19点であった。

【症例3】61歳の男性。血友病B（軽症型）で、慢性腎不全（血液透析）、食道静脈瘤を合併し、MELD スコアは38点で、脳死肝・腎同時移植を実施した。

D. 考察

術中管理の要点は、①肝疾患患者に対する一

般的な全身管理に加え、凝固因子の補充が重要である、②手術侵襲に応じて、目標とするトラフ因子レベルを決定し、凝固因子を投与する、③point-of-care モニタによる血液粘弾性検査の活用が望ましい、④術後の血栓性合併症に配慮する、である。

術後管理（集中治療）の要点は、①すべての臓器に配慮した管理に加え、凝固因子の補充が重要である、②手術侵襲に応じて、目標とするトラフ因子レベルを決定し、凝固因子を投与する、③感染症に対して、血液・喀痰等の培養により、適切な抗菌薬・抗真菌薬を選択する、④肝機能に応じて、鎮痛薬や鎮静薬の投与量を設定する、⑤肝腎症候群や肝肺症候群に注意する、⑥肝移植術後は血栓性合併症に対する抗凝固療法が必要となる、である。

E. 結論

HCV/HIV 重複感染血友病患者の脳死肝移植における周術期凝固線溶系の指標として point-of-care の血液粘弾性検査用い、安全な周術期管理を実施するとともに、血液製剤の使用量を削減できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

1. 論文発表
2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
令和5年度分担研究報告書

C型慢性肝疾患SVR後の発癌率の検討

研究分担者 八橋 弘  
国立病院機構長崎医療センター 院長

研究要旨

C型慢性肝疾患SVR後の肝癌発生率について検討した。対象はIFN治療後SVRと判定した238例とDAA治療後SVRと判定した437例である。IFN-SVR例238例の10年後の肝発癌率は5.7%、20年後は11.7%であった。DAA-SVR例437例の5年後の肝発癌率は6.6%であった。治療導入の年齢層別に肝発癌をみると、IFN-SVR例で40歳未満の症例29例では観察期間内に肝発癌例は見られなかった。またDAA-SVR例で60歳未満の症例113例では観察期間内に肝発癌例は見られなかった。IFN-SVR例では、既報のように治療前よりも治療のM2BPGi値2.0で肝癌発生率が異なった。

C型慢性肝疾患SVR後の肝発癌には、治療導入時の年齢、SVR後のM2BPGi値に加えて十分に長い観察期間が必要である。

共同研究者  
国立病院機構長崎医療センター  
臨床疫学研究室長 山崎一美

A. 研究目的

C型慢性肝疾患SVR後の肝癌発生率について、治療法別に検討した。

B. 研究方法

対象は、国立病院機構長崎医療センターでIFN治療後SVRと判定した238例とDAA治療後SVRと判定した437例である。

本研究は、長崎医療センターの倫理審査委員会の承認をえて実施した。

C. 研究結果

IFN治療後SVRと判定した238例の平均年齢は55.0歳（18 – 75歳）男性は147例（61.8%）、平均観察期間は14.9年。

238例中21例で肝発癌を認めた。

IFN-SVR例238例の10年後の肝発癌率

は5.7%、20年後は11.7%であった（図1）。

治療導入の年齢層別に肝発癌をみると、IFN-SVR例で40歳未満の症例29例では観察期間内に肝発癌例は見られなかった（図2）。

IFN-SVR例では、既報のように治療前よりも治療後のM2BPGi値2.0で肝癌発生率が異なった（図3）。

DAA治療後SVRと判定した437例の平均年齢は67.1歳（59.9 – 75.4歳）男性は173例（39.6%）、平均観察期間は6.1年。437例中43例で肝発癌を認めた。

DAA-SVR例437例の5年後の肝発癌率は6.6%、7年後は10.9%であった（図4）。

治療導入の年齢層別に肝発癌をみると、またDAA-SVR例で60歳未満の症例113例では観察期間内に肝発癌例は見られなかった（図5）。

図1.IFN-SVR238例の発癌率

2023年7月改訂

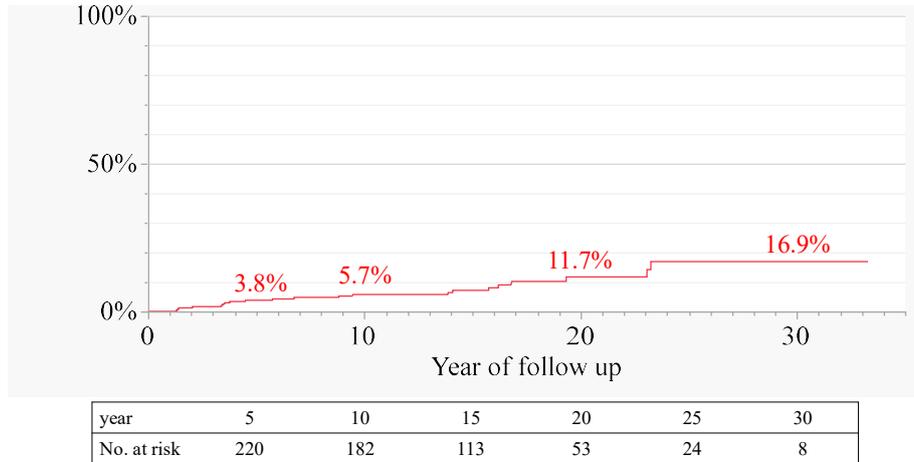


図2.IFN-SVR症例（238例）の治療導入時の年齢層と最終観察時の年齢

2023年7月改訂

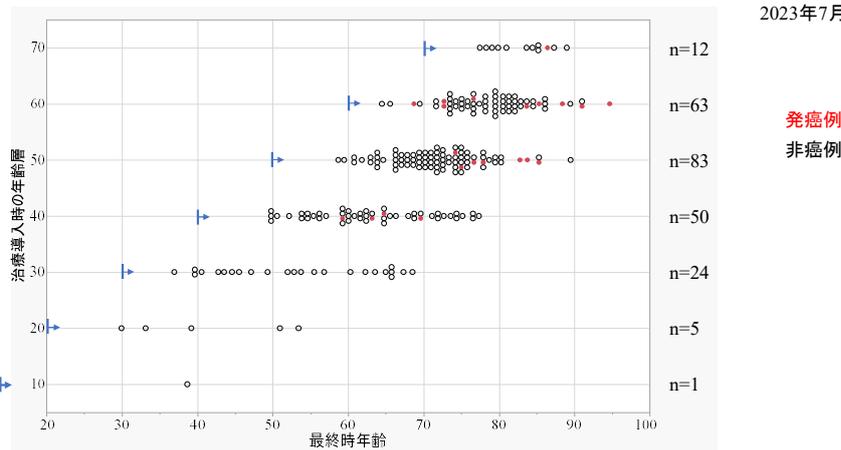


図3.IFN-SVR238例の発癌率

2023年7月改訂

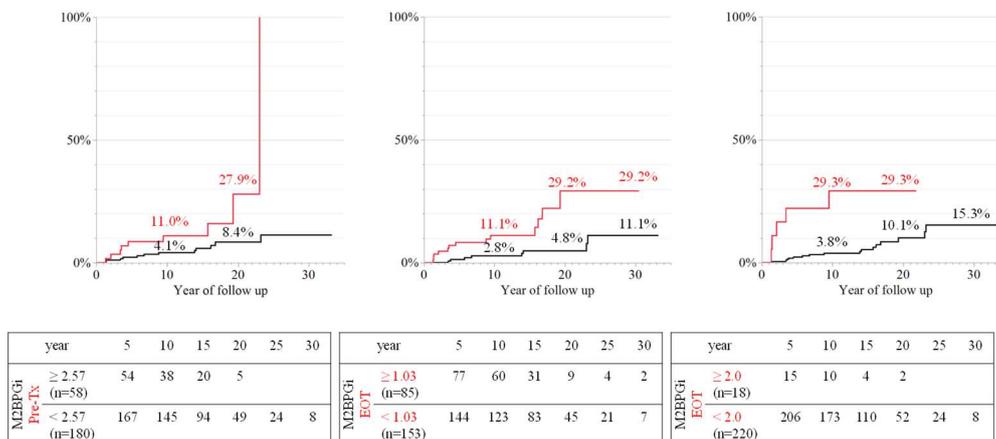


図4.DAA-SVR437例の発癌率

2022年12月改訂

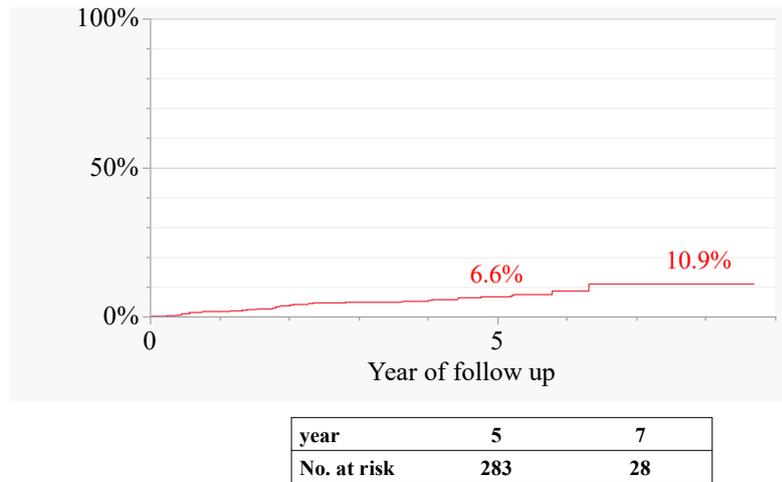
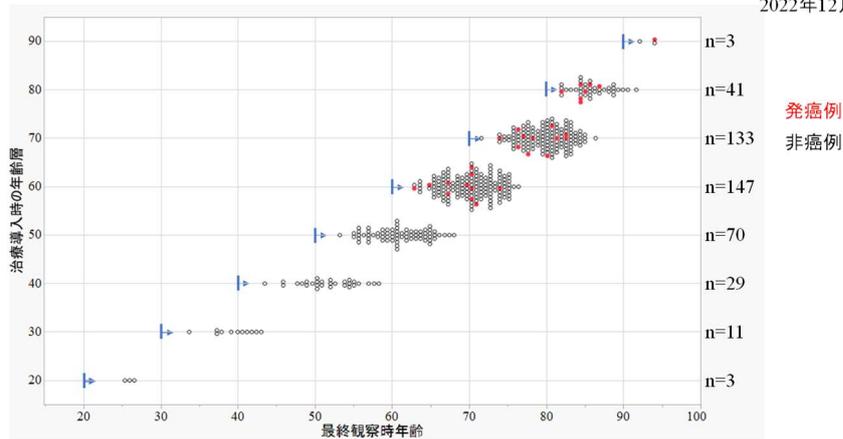


図5.DAA-SVR症例（437例）の治療導入時の年齢層と最終観察時の年齢

2022年12月改訂



#### D. 考察

C型慢性肝疾患SVR後の肝癌発生率については、国内外から多くの報告がある。C型慢性肝疾患患者の肝癌発生リスク因子として、高齢、肝線維化進展例、M2BPGi高値例<sup>1)</sup>、AFP高値例などが報告されているが、C型慢性肝疾患患者SVR例においても、同様の肝癌発生リスク因子が報告されている。

C型慢性肝疾患患者の抗ウイルス治療法の違い、IFN治療かDAA治療かの治療法の種類では、SVR後の肝癌発生率に差がないという報告が多いが、2つの治療法は導入された時期が異なることから長期的な肝癌

発生率の差については確認されていない。その点に関しては、今後DAA治療例で観察期間が長くなることで明らかになると考えられる。

SVR後の発癌予測に関するM2BPGi値の評価に関しては、IFN-SVR例の検討では、既報<sup>2)</sup>と同様に、治療前(Pre)、治療終了時(EOT)、治療終了後(Post)の3ポイントで評価すると治療終了後(Post)のM2BPGi値で発癌率が大きく異なった。

C型慢性肝疾患SVR後の肝発癌には、治療導入時の年齢、SVR後のM2BPGi値に加えて十分に長い観察期間が必要である。

(参考文献)

1) Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, et al : Elevated serum levels of WFA+ - M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. Hepatology 60 ; 1563—1570 : 2014

2) Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, et al : Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. PLoS One 10 ; e0129053 : 2015

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

なし。

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）  
分担研究報告書

研究分担者 上村 悠  
国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター

研究要旨

国立国際医療研究センターに通院する薬害 HIV 感染者における DAA 治療後の HCC 発症を調査した。

A. 研究目的

慢性C型肝炎の治療は直接作用型抗ウイルス療法(DAA)の登場により100%に近い治療効果を期待できるようになった。HIVの重複感染により、IFNのHCV治療効果は低下するが、DAAの治療効果は非感染者と同等である。IFNにはSVR後の発癌抑制効果があるが、DAAに発癌抑制効果があるかは議論されてきた。当センターでのHIV/HCV重複感染者におけるHCC発症の実態について調査を行った。

B. 研究方法

国立国際医療研究センターに通院するHIV/HCV重複感染薬害エイズ患者を対象とした。1997年4月1日から2021年12月31日までにIFNフリーのDAA治療を終了した症例について、SVR達成後、2023年3月31日までのHCC発症について観察した。後ろ向きの非介入な解析であり参加者に不利益はないと考えた。プライバシーに配慮をしてデータを取り扱った。

C. 研究結果

32名が対象者となった。血友病Aが25名、血友病Bが5名、von-Willebrand病が2名だった。年齢の中央値は45歳で、肝硬変を12名(38%)で認めた。総観察期間207.7人年で、HCCの発症を1名認めた。(罹患率 0.48/100人年)

D. 考察

本研究でHCCを発症した症例はSVR達成後約5年の時点で診断となった。特にインターフェロンによる治療後に3年以上が経過してからもHCCを発症することが知られており、DAAでも同様のデータが蓄積されている。本研究の結果からもDAAによる治療の後、SVR後、長い期間を経てHCCを発症する可能性があり、治療後のHCC評価は継続的に行う必要であることが示唆されたSVR時に肝硬変がある症例、なくてもその後進展する症例では、画像検査だけでなく定期的なAFPの測定を組み合

わせることが早期診断に有用であることが示唆された。

E. 結論

SVR後、長い期間を経てHCCを発症する可能性があり、治療後のHCC評価は継続的に行う必要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし。
2. 学会発表  
第37回日本エイズ学会学術集会・総会  
口演

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。

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  
H I V ・ H C V 重複感染者の H C V 排除後の経過について

研究分担者 四柳 宏  
東京大学医科学研究所先端医療感染センター感染症分野

研究要旨 血液凝固因子製剤を使用した患者の多くは H I V に加えて H C V にも重複感染している。H C V の排除後に肝細胞癌の発生する症例ではミトコンドリア障害、小胞体ストレス、肝線維化が認められることが指摘されている。今回当施設に通院中の 4 名について治療時の肝臓の状態に関して後ろ向きに調査を行った。I F N 治療により H C V の排除が可能だった 2 例はその後に抗レトロウイルス療法の導入が行われた。画像所見は正常であった。一方 I F N 治療では H C V が排除できず、経口抗ウイルス薬の導入を待たなければなかった 2 例では炎症の持続により画像所見が進む傾向が見られた。C D 4 数も少ない傾向が認められた。H C V の排除が早期に行えたかどうか予後に影響する可能性が示された。

#### A. 研究目的

非加熱血液凝固因子製剤による H I V 感染血友病患者等の 90% 以上は H I V に加えて H C V 感染を合併している。患者の多くが悪性腫瘍、特に肝細胞癌を合併してくる。H C V の排除が遅れることが最大の原因であるが、H C V 単独感染でも問題になるように線維化進展、酸化ストレスの亢進などが H C V 排除後も発癌が続く原因として知られている。

今回当施設に通院中の患者（いずれも肝細胞癌の合併はない）において治療開始時の状態、現在の状態を比較して肝細胞癌防止のための方策に関して考察を行った。

#### B. 方法

等施設に 2023 年度に通院中の H I V ・ H C V 重複感染者（凝固因子製剤での感染者）4 名に関してカルテレビューを行った。

#### C. 結果

4 名はいずれも男性であり、年齢は 2024 年 3 月時点で 40 歳台 1 名、50 歳台 1 名、60 歳台 2 名である。

（表 1）に当該患者の H I V に関して記載した。2 例に A Z T の使用歴、1 例に d d C の使用歴があった。抗 H I V 治療は現在

は新しい治療薬に変更されている。H I V 、

C D 4 のコントロールは良好である。症例 1、2 は H C V の排除が I F N ではできなかった症例である。C D 4 数が少ない傾向が認められる。

（表 2）は H C V に関して記載した。症例 3、4 の H C V 遺伝子型は不明であるが、当院受診前に I F N 療法で H C V が排除されていた。症例 1、2 は遺伝子型 2 の症例であり、I F N 治療の導入が行われたが副反応のため完遂できず、H C V の排除もできなかった。ただし症例 1 では、I F N 治療後に A L T が正常化しており、肝炎の沈静化により進展が抑えられたことが伺える。これら 2 例では経口抗ウイルス薬による治療が行われ、ウイルス排除に成功した。現在まで画像所見上肝細胞癌の所見は認められていない。また、血液検査・画像検査所見からは肝線維化は軽いと考えられる。

#### D. 考察

血液凝固因子製剤で H I V ・ H C V に重複感染している人は悪性腫瘍、ことに肝細胞癌の合併が多い。H C V による肝細胞癌の発生を早める因子として（1）線維化が進

展していること、(2) 肝細胞の脂肪化、が大きい。重複感染者においては、(1) に関しては感染期間が長期であること、H I V が星細胞の活性化により線維化を加速させることが危険因子として挙げられる。また、(2) に関しては、脂肪化を起こしやすい遺伝子型 3 への感染が見られること、肝細胞のミトコンドリア障害を起こすことが報告されている抗 H I V の使用歴が多くの患者にある、ことが危険因子として挙げられる。H I V による細胞性免疫不全が発癌を加速することも考えられる。

重複感染者の多くはインターフェロン治療で H C V を排除することができず、経口こう H C V 薬の搭乗した 2 0 1 6 年以降に屋っつ排除が可能になっている。H C V 排除時点で (1)、(2) がある程度進展することにより、肝細胞に不可逆的な変化が生じている可能性もある。H C V 排除後の発癌例に関して肝細胞の微細構造を解析した報告が最近出されたが (Aoyagi et al. Liv Intern 2023)、こうした症例ではミトコンドリア、小胞体の形態異常が残存することが報告されている。肝細胞周囲の線維化が加わり、肝臓の代謝やストレス応答が障害され、最終的に発癌に至ることが考えられる。

当施設の 4 例中 2 例でインターフェロンの導入が行われている。1 例はインターフェロンにより H C V が排除できた症例であった。抗 H I V 治療の導入が比較的遅くなった症例であるが、現在までのところ肝臓に大きな問題は起きていない。副反応の少ない A R T が開始できたことが肝臓にとっては良かった可能性がある。もう 1 例は当与前の A F P が上昇しているハイリスク者で肝臓の線維化もある程度進展していたが現在まで発癌していない。また経口抗ウイルス薬で H C V を排除した症例は肝線維化の軽い症例で投与前の A F P は正常であった。こうしたことが当施設での発癌が少ないことに繋がっていることが想定される。

当施設においても他の施設同様 H C V の排除は経口抗ウイルス薬の導入が必要であ

った。治療導入時にはどの症例も肝硬変には至っていなかったため現時点まで肝細胞癌の発生はない。

肝細胞癌のハイリスク症例に関しては H C V 排除後の管理が大切である。飲酒や肥満、糖尿病による脂肪化を避けること、ミトコンドリア毒性のある薬の投与を行わないことがまず行うべきことである。それでも肝細胞癌を発症した場合は早期治療に加え、時期を損なわないように肝移植を行うことも選択肢として考えられる。

## E. 結論

H I V ・ H C V 重複感染者における肝細胞癌のリスクに影響を及ぼすのは A R T のレジメン、抗 H C V 治療開始時の肝線維化・脂肪化など複雑である。少しでも肝細胞癌発生のリスクを低下させるべく、早期の H C V 排除に加え、生活・投薬の管理が重要である。

## F. 健康危険情報

前述の通りである。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

研究分担者 永田康浩

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 地域医療学 教授

#### 研究要旨

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療のガイド作成にあたり、一般外科領域として消化管外科および鼠径ヘルニア手術に対する外科治療の診療ガイドを作成した。術前の血液凝固因子の十分な補充と周術期の管理により手術成績は遜色がなく、手術適応を制限するものではないと考えられた。

協同研究者：藤田文彦（久留米大学消化器外科 教授）

#### A. 研究目的

これまで、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療のガイドラインは存在しない。そこで、一般手術も含めたベストプラクティスをハンドブックとして提示することで、HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の成績向上に寄与することを目的とした。

#### B. 研究方法

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する一般外科手術として消化管手術と鼠径ヘルニアを対象とした。文献レビューと自験例を中心に、外科手術における術前、術中、術後の周術期管理を検討した。検討内容はオンライン会議で報告し、分担執筆者間でピアレビューを行った。

#### C. 研究結果

各論領域の一般外科のなかで消化管手術および鼠径ヘルニアなどの手術の要点と注意点をまとめた。血友病患者に対する一般外科手術のエビデンスは確立されていないが、これまでの報告例と自験例を挙げて周術期管理に関する具体的な注意項目などを列挙した。また、感染がコントロールされている HIV 感染者に対する一般手術の成績は非感染者と同等であることも追記した。

#### D. 考察

血友病患者に対する一般手術においては術前の血液凝固因子の十分な補充により手術成績は遜色がなく、手術適応を制限するものではないと考えられた。また、術後出血などは起こりうる合併症であるため、緊急的な検査は躊躇すべきではないと記載した。

#### E. 結論

重複感染における血友病患者に対する一般手術は、適切な周術期の管理を行うことで手術適応の制限にはならない。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

研究分担者 藤田文彦

久留米大学医学部外科学講座 教授

研究要旨 HIV/HCV 重複感染者、血友病患者における肝胆膵外科・肝移植ガイドを作成することとなり、その分担者として担当することとなった。担当する箇所は「各論」部分における「一般外科」である。消化管外科および鼠径ヘルニア手術などにおける注意事項をまとめた。

- A. 研究目的  
これまで、血友病患者に対する肝胆膵外科治療に関するガイドラインは存在しない。そこで、一般手術も含めたベストプラクティスやハンドブックを作成することとなった。
- B. 研究方法  
各専門分野に分かれて担当しガイドを作成することとした。項目としては総論と各論に分けて担当する。周術期管理を含めて診療ガイドとしてまとめる。各分野で検討したものを ZOOM を用いた会議で報告し、相互で確認を行う。
- C. 研究結果  
各論領域の一般外科を担当した。内容としては消化管手術および鼠径ヘルニアなどの手術に関するものとなった。血友病患者に対する一般外科手術のエビデンスは確立されていないが、これまでの報告例を参考として作成した。周術期管理に関する具体的な注意項目などを列挙した。また、コントロールされている HIV 感染者に対する一般手術の成績は非感
- 染者と同等であることも追記した。
- D. 考察  
血友病患者に対する一般手術においては術前の血液凝固因子の十分な補充により手術成績は遜色がなく、手術適応を制限するものではないと思われる。また、術後出血などは起こりうる合併症であるため、緊急的な検査は躊躇すべきではないと思われる。
- E. 結論  
重複感染における血友病患者に対する一般手術は、周術期の管理を行うことで手術適応の制限にはならない。
- F. 健康危険情報  
該当なし
- G. 研究発表  
該当なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）  
分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療  
における周術期リハビリテーションの検討

研究分担者：藤谷 順子  
国立国際医療研究センター リハビリテーション科科长

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植を含む外科治療に関する周術期リハビリテーションの文献検索を行い、リハビリテーションの問題点を考察した。肝移植を含めた外科治療においては、Enhanced Recovery After Surgery の考え方に基づく multimodal prehabilitation および術後早期からのリハビリテーションが、エビデンスとともにガイドライン等で推奨されている。血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者においては、個々の症例の関節機能障害に配慮したプログラムの検討が必要である。

### A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療における周術期リハビリテーションについて文献的に検討する。

### B. 研究方法

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療における周術期リハビリテーションについて文献検索を行った。外科治療におけるリハビリテーションにおいて、文献検索および、ガイドラインから検討を行った。血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者における腹部手術前後のリハビリテーションの問題点について考察した。

### C. 研究結果

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療における報告で周術期リハビリテーションについて言及した論文は検索しえた限りではなかった。以降は、肝移植を含めた外科治療における周術期リハビリテーションについて述べる。

がんのリハビリテーションガイドライン<sup>1)</sup>においては、開胸・開腹術を施行される予定の患者に対して、術前から呼吸リハビリテーションを行うことによって、術後の呼吸器合併症の減少することは推奨グレードB、術後の入院期間の短縮については推奨グレードBとされている。術前呼吸リハビリテーションの開始については、術前1-2週間前からの導入が、禁煙については術前少なくとも2か月と推奨されている。術後については、肺を拡張させる手技を含めた呼吸リハビリテーションは呼吸器合併症の減少にグレードAで推奨されており、その内容としては、インセンティブ・スパイロメトリー単独ではなく、深呼吸やその他の肺を拡張させる手技をふくめたものにエビデンスがある。また、消化器がん初回治療後の患者限定ではあるが、術後の運動療法が、免疫系の賦活に有効とされている（推奨グレードB）。

これらの結果を踏まえ、日本において周術期の呼吸リハビリテーションが診療報酬で算定可能となったのは、2018年4月の診療報酬改定からである。手術前後の患者に対して行われる呼吸リハビリテーションが、保険点数として認め

られるようになり、手術後の合併症予防や早期回復を目指す取り組みが推進されている。

いっぽう、欧米では、1990年代の初期から、術後早期回復のための集学的な **Fast Track surgery** の概念が提案され、2000年代に、Kehlet らが、複数の介入を組み合わせることによって術後回復を最適化する **ERAS(Enhanced Recovery After Surgery)** プロトコルを提唱した<sup>2)</sup>。そのために術前から行うことが推奨されているのが **prehabilitation** (プレリハビリテーション) であり、運動療法、栄養管理、心理サポート、禁煙・禁酒などの生活指導の複数のコンポーネントより成る集学的アプローチ (**Multimodal prehabilitation**) であり、多職種連携が推奨されている<sup>3)</sup>。特に、高齢症例、フレイル症例においてプレリハビリテーションが重要とされている。運動療法の内容としては、有酸素運動と、呼吸筋トレーニング、筋力トレーニングの組み合わせが推奨されている<sup>4)</sup>。また、有酸素運動能力の指標として、6分間歩行の有用性が報告されている。

さて、本邦における肝移植におけるリハビリテーションについては、花田らの総説<sup>5)</sup>があり、肝機能障害および身体活動量低下に起因する骨格筋機能障害並びに身体機能低下が問題点として指摘されている。肝移植患者は術後にも早期離床に難渋する例が少なくないことから、ICUにおける神経筋電気刺激の利用なども提案されている。いっぽうで、運動療法の方法論についてはエビデンスが少ないことも指摘されている。

#### D. 考察

肝移植を含む外科治療においては、術前および術後の包括的リハビリテーションが重要であり、我が国の診療報酬で認められている呼吸リハビリテーションに限局しない、**multimodal prehabilitation** の概念が重要である。運動療法のみならず、栄養療法や心理的サポートも行うためには、手術の前の外来通院時期からそれらを開始することが必要で、また、多職種連携が必要である。

いっぽう、血液製剤による **HIV/HCV** 重複感染患者においては、骨格筋機能障害および歩行能力の低下がある<sup>6)</sup>。股関節・膝関節・足関節などの荷重関節機能障害も多い。そのため、プレリハビリテーションのうち、呼吸療法については通常患者同様の指導が可能だが、有酸素運動コンポーネントおよび、筋力トレーニングコンポーネントについては配慮と工夫が必要である。

有酸素運動としては、一般的には速足歩行や自転車エルゴメータ等が始動されるが、血液製剤による、荷重関節障害のため、歩行を薦めることが不適切である場合がある。自転車エルゴメータ駆動は、股関節の屈曲と膝関節の屈曲を要するため、実施できない症例がある。股関節と膝関節 **HIV/HCV** 重複感染患者においてはの屈曲を過度に必要としないタイプのペダリング機器、あるいはエルゴメータの座面設定の変更等で、股関節および膝関節への屈曲負荷を軽減することが必要である。

筋力トレーニングの内容も、従来から関節機能障害および筋萎縮・骨格筋量減少のある **HIV/HCV** 重複感染患者においては、一般的なスクワット等のトレーニングができない場合が多い。個別に、関節機能に配慮したトレーニング内容の指導が必要である。

術後の早期離床やリハビリテーションに関しては、わが国では比較的普及しており、2018年からはICUでの早期離床・リハビリテーション加算も導入されている。しかしながら、**HIV/HCV** 重複感染患者においては術前からフレイルやロコモのリスクが高い<sup>7)</sup> ことから、さらに配慮が必要である。2013年12月に発行された重症患者におけるリハビリテーションガイドラインでも、臨床的重要性と実行性の観点から、神経筋電気刺激や床上エルゴメータの利用(弱い推奨)、複数回のリハビリテーションの実施(弱い推奨)などが推奨されており、**HIV/HCV** 重複感染患者においてはこれらの手法も検討していくことが必要であろう。

#### E. 結論

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の、肝移植を含めた外科治療においては、Enhanced Recovery After Surgery の考え方に基づく multimodal prehabilitation および術後早期からのリハビリテーションが重要であり、患者の関節機能障害に配慮したプログラムの検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 文献

- 1) 日本リハビリテーション医学会がんのリハビリテーションガイドライン策定委員会編 がんのリハビリテーション診療ガイドライン第二版, 金原出版, 2013 年
- 2) Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. Clin Nutr. 2005 Jun;24(3):466-77
- 3) Gilles C, Ljungqvist O, Carli F. Prehabilitation, enhanced recovery after surgery, or both? A narrative review. Br J Anaest. 128(3):434-448, 2022
- 4) Tew GA, Ayyashi R, Durrand J et al. Clinical guideline and recommendations on pre-operative exercise training in patients awaiting major non-cardiac surgery. Anaesthesia 73: 750-768, 2018.
- 5) 花田匡利、日高匡章、曾山明彦ら. 肝移植とリハビリテーション医療. Jpn J Rehabil Med 2022 ; 59 : 583-589.
- 6) Kikuchi K, Omachi T, Honma Y, et al. Survey of motor function and activities of daily living in hemophilia patients with

HIV. Global Health and Medicine.3(6):409-412,2021.

- 7) 藤谷順子, 他. 血友病性関節症等のリハビリテーション技法に関する研究. 非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究令和 4 年度報告書, [https://www.hosp.ncgm.go.jp/s027/200/095/r4\\_202220028A-buntan6.pdf](https://www.hosp.ncgm.go.jp/s027/200/095/r4_202220028A-buntan6.pdf)

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

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植患者の全国調査

分担研究者 日高 匡章

島根大学医学部 消化器・総合外科 教授

研究要旨

1980年代血液製剤を介して HIV/HCV 重複感染が社会問題となった。HIV コントロールは可能となったが、肝硬変、門脈圧亢進症にて進行し死亡する症例が増加した。

今回、全国の施設に対してアンケート調査を行い、肝移植後の成績を調査した。

全国で18例肝移植を施行、生体12例、脳死6例であった

脳死肝移植後生存率1年83.3%、5年83.3%、生体肝移植後生存率1年66.7%、3年58.3%、5年50%で有意差は認めなかったが、生体肝移植で低値であった。SVR群は5年生存率100%に対して、非SVR群では有意に生存率は低下していた。生存に関わる因子は、SVR達成であった。

A. 研究目的

1980年代血液製剤を介してHIV/HCV重複感染が社会問題となった。HIV治療の発達によりHIVのコントロールは良好になったが、HCV持続感染や抗HIV薬の影響に伴う肝硬変、門脈圧亢進症が進行し死亡する症例が増加した。そのような症例へ肝移植が必要とされたが、生体肝移植を中心に行ってきた。重複感染の患者、特に血友病のため血液製剤により感染した患者はHCV単独感染患者に比べ、線維化の進行速度が速く、一度門亢症が発生すると、予後不良であることを証明し、現在脳死登録でのポイント加算対象となっている。今回全国調査を行い、当該患者における肝移植後の中長期成績を検討した。

B. 研究方法

倫理委員会にて承認を得た後、全国6施設で施行されたHIV/HCV重複感染者に対する調査を開始した。

肝移植は18例、脳死6例、生体12例であった。

これらの症例を対象に、肝移植後の生存率、生存に関わる因子解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、データ収集に際しては被験者の不利益にならないように万全の対策を立てた。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

C. 研究結果

年齢中央値は41歳(23-61)で、全例が血友病の男性であった(A型、n=11；

B型、n=6)であった。肝移植前のCD4数の中央値は258(63-751)。ほとんどの患者は手術前の肝機能検査結果が不良であった手術前の肝機能検査結果はChild-PughグレードC、MELDスコア20(範囲:11-48)であった。12例の生体肝移植患者において、ドナーは6例で親、2例で兄弟姉妹、3例で兄弟姉妹であった。生体肝移植に使用された移植グラフトのほとんどは右葉であった

(n=10)。生体肝移植の手術時間中央値は 771 分 (範囲 610-1150)、出血量中央値は 6832cc であった。

一方、脳死症例では、全例で全肝グラフトが使用された。全例に使用された。手術時間中央値は 705 分 (521-835) であった。出血量中央値は 13902g (1315-24044) であった。肝移植後の HCV に対する治療は、DAA 以前の症例はインターフェロン/リバビリンで治療され、非 SVR 症例はグラフト不全で死亡した。すべての抗 HCV 治療はすべて肝移植後に開始された。しかし、脳死肝移植症例はインターフェロン/リバビリン療法を受けていた 1 例を除く。すべての症例は SVR が得られた時点で生存していた。

脳死肝移植後生存率1年83.3%、5年83.3%、生体肝移植後生存率1年66.7%、3年58.3%、5年50%で有意差は認めなかったが、生体肝移植で低値であった。SVR群は5年生存率100%に対して、非SVR群では有意に生存率は低下していた。生存に関わる因子は、SVR達成であった。

#### D. 考察

HCV に対する肝移植の成績は、インターフェロン/リバビリン治療を行っても、HCV 関連肝硬変の再発を認め、良い成績は得られなかった。しかし、DAA が登場したことで、HCV 感染症はコントロールできるようになった。最近では、DAA 治療が HCV/HCV に感染している患者に対して非常に有効であることが報告されている。最近、ドイツで LT 前後の HCV/HCV 共感染患者に対して DAA 治療が非常に有効であることが報告された<sup>26</sup>。

この報告では、様々な DAA が有効であり、SVR-12 を達成したことが示されている。

LT 待機患者において、13 例中 9 例で MELD スコアが改善した。

スペインの多施設共同プロスペクティブ研究では、HIV/HCV 重複感染 597 例において、追跡調査期間中央値 21 ヶ月の追跡期間後、15 例(2.1%) が合併症を発症し、かつ/または肝移植を受けた。非肝臓関連死に対する多変量解析では、HIV 共感

染は肝合併症の発現とは関連しなかった。

SVR 前に肝不全を呈した SVR 前に肝硬変を呈した症例では、SVR 時の肝硬変の値が

SVR 時の肝硬変の値は、肝イベント発症の高い確率と関連していた。

肝移植前後の DAA 導入時期については

LT の前または後に DAA を導入するタイミングについては、移植前の治療が費用対効果に優れていることが報告された。

このように、HCV 治療の最適なタイミングは、肝疾患の重症度と待機時間によって異なる。

最適な HCV 治療のタイミングは、肝疾患の重症度と待機時間によって異なり、移植前に肝硬変が発症している場合は移植前治療が望ましい。

最近では、HIV 陽性のドナー肝臓でも、HIV 陽性の患者への移植に成功している。

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植成績は脳死肝移植で改善してきているが、HCV 駆除が重要なポイントとなる。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hidaka M, Eguchi S, Hasegawa K, Shimamura T, Hatano E, Ohdan H, Hibi T, Hasegawa Y, Kaneko J, Goto R, Egawa H, Eguchi H, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Soyama A, Hara T, Takatsuki M. Impact of sustained viral response for hepatitis C virus on the outcomes of liver transplantation in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection: A nationwide survey in Japan. *Hepatol Res.* 2023 Jan;53(1):18-25.
2. Fukushima M, Miyaaki H, Sasaki R, Haraguchi M, Miuma S, Hara T, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K. Most Cases of Cryptogenic Cirrhosis May Be

- Nonobese Nonalcoholic Steatohepatitis - Risk Factors of Liver Steatosis After Liver Transplantation for Cryptogenic Cirrhosis: A Retrospective Study. Intern Med. 2023 15;62(10):1415-1423.,
3. Hara T, Soyama A, Ishimaru H, Matsushima H, Imamura H, Miyamura S, Hamada T, Matsuguma K, Fukumoto M, Tanaka T, Adachi T, Hidaka M, Eguchi S. Percutaneous Direct Puncture of Retropancreatic Splenic Vein and Portal Thrombectomy in a Patient With Liver Transplantation and Simultaneous Splenectomy. Transplant Direct. 2022 Dec 7;9(1):e1425.
  4. Kosaka T, Soyama A, Fujita T, Hara T, Matsushima H, Imamura H, Adachi T, Hidaka M, Eguchi S. A hybrid procedure of living donor liver transplantation for a pediatric patient with citrin deficiency. Pediatr Transplant. 2023 May;27(3):e14485.
  5. Komatsu N, Ozawa E, Fukushima M, Sawase H, Nagata K, Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K. Fully covered metallic stents for anastomotic biliary strictures after living donor liver transplantation. DEN Open. 2023 Mar 27;3(1):e225.
  6. Matsushima H, Soyama A, Hara T, Maruya Y, Fujita T, Imamura H, Adachi T, Hidaka M, Eguchi S. Outcomes of living donor liver transplant recipients receiving grafts with the graft-to-recipient weight ratio less than 0.6%: A matched pair analysis. Liver Transpl. 2024 May 1;30(5):519-529.
  7. Nagakawa K, Hidaka M, Hara T, Matsushima H, Imamura H, Tanaka T, Adachi T, Soyama A, Kanetaka K, Eguchi S Serum wisteria floribunda agglutinin-

positive human Mac-2 binding protein is unsuitable as a diagnostic marker of occult hepatocellular carcinoma in end-stage liver cirrhosis. PLoS One. 2023 Nov 1;18(11):e0293593.

## 2. 学会発表

1. 日高匡章、長谷川 潔、江口 晋 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植成績 第 59 回日本肝臓学会総会 奈良 2023/6/15-16

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

令和5年度において厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）を受け実施した研究成果として血友病・HIV/HCV 重複感染患者に対する外科診療ガイドを刊行した。						
著者氏名	書籍全体の編集者氏名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
江口 晋、江川 裕人、 江口 英利、上平 朝子、 遠藤 知之、嶋村 剛、 玄田 拓哉、四柳 宏、 八橋 弘、長谷川 潔 長谷川 康、中尾 一彦、 原 哲也、高槻 光寿、 永田 康浩、藤田 文彦、 日高 匡章、藤谷 順子	江口 晋	血友病・HIV/HCV 重複感染患者に対する外科診療ガイド	株式会社 インテックス	日本	2024年	88 ページ

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasaki K, Asaoka T, Kobayashi S, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, <u>Noda T</u> , Wada H, Gotoh K, Takahashi H, Maeda N, Kimura Y, Ono Y, Doki Y, <u>Eguchi H.</u>	Successful endovascular embolization of the common hepatic artery for pseudoaneurysm associated with pancreatic fistula after liver transplantation: a case report.	Surg Case Rep.	9(1)	143	2023
Sasaki K, Kobayashi S, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, <u>Noda T</u> , Takahashi H, Doki Y, <u>Eguchi H.</u>	Rituximab administration one week before ABO-incompatible liver transplantation due to drug-induced acute liver failure with hepatic coma: a case report.	Clin J Gastroenterol.	16(5)	709-714.	2023
Kubo M, Tomimaru Y, Gotoh K, Kobayashi S, Marukawa D, Sasaki K, Iwagami Y, Yamada D, Akita H, <u>Noda T</u> , Takahashi H, Asaoka T, Tanemura M, Marubashi S, Nagano	Long-Term Feasibility of Rescue Reconstruction for Isolated Bile Ducts With Using Cystic Duct in Living Donor Liver Transplantation.	Transplant Proc.	55(7)	1611-1617	2023

H, <u>Dono K</u> , <u>Doki Y</u> , <u>Eguchi H</u> .					
Matoba D, <u>Noda T</u> , Kobayashi S, Sasaki K, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, Takahashi H, Doki Y, <u>Eguchi H</u> .	Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes of Living Donor Liver Transplantation for Patients with a High Model for End-Stage Liver Disease Score.	Transplant Proc.	55(4)	893-897	2023
Toya K, Tomimaru Y, Kobayashi S, Harada A, Sasaki K, Iwagami Y, Yamada D, <u>Noda T</u> , Takahashi H, Kado T, Imamura H, Takaichi S, Chijimatsu R, Asaoka T, Tanemura M, Miyagawa S, Doki Y, <u>Eguchi H</u> .	Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Cell Sheet Transplantation for Liver Regeneration in Liver Failure.	Transplantation.	107(8)	e190-e200	2023
Sato H, Sasaki K, Kobayashi S, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, <u>Noda T</u> , Takahashi H, Doki Y, <u>Eguchi H</u> .	Pure Laparoscopic Donor Left Hepatectomy Reduces Postoperative Analgesic Use and Pain Scale.	Transplant Proc.	55(4)	867-871	2023
Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, Koga M, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K,	Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harboring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicenter retrospective study.	J Antimicrob Chemother.	78	2859-2868	2023

Sugiura W, Kikuchi T.					
Komatsuoto M, Nakazawa D, Endo T, Nishio S, Kawamura T, Miyoshi-Harashima A, Takenaka S, Shiratori-Aso S, Kurotori M, Matsuoka N, Atsumi T.	Successful initiation of hemodialysis for a hemophilia A patient with factor VIII inhibitor: a case report and literature review	CEN Case Reports		<a href="https://doi.org/10.1007/s13730-023-00811-9">https://doi.org/10.1007/s13730-023-00811-9</a>	2023
田澤佑基、遠藤知之、武隈洋、菅原満	dolutegravir/lamivudine への薬剤変更における薬剤師介入の効果	日本エイズ学会誌		In press	2024
Fukuda K, Kaneko J, Kiritani S, Sawa Y, Morito M, Tanaka M, Ushiku T, Cheng CJ, Tanaka T, Tanaka R, Asakura T, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Hasegawa K	Thick silk fibroin vascular graft: A promising tissue-engineered scaffold material for abdominal vein grafts in middle-sized mammals.	Int J Artif Organs.	47(3)	190-197	2024
Kazami Y, Kaneko J, Keshwani D, Kitamura Y, Takahashi R, Mihara Y, Ichida A, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Hasegawa K	Two-step artificial intelligence algorithm for liver segmentation automates anatomic virtual hepatectomy.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	30(11)	1205-1217	2023
Hakoda H, Akamatsu N, Shibata E, Takao H, Ichida A, Kawaguchi Y, Kaneko J, Abe O, Hasegawa K	Interventional treatment for portal vein complications utilizing a hybrid operating room after liver transplantation.	HPB (Oxford).	25(5)	589-592	2023
Hasegawa Y, Obara H, Kikuchi T, Uno S, Tsujikawa H, Yamada Y, Hori S, Eguchi S, Kitagawa Y.	Malignant lymphoma after liver transplantation for liver cirrhosis caused by human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection	J Infect Chemother	29(12)	1160-1163	2023

Takemasa I, Okuya K, Okita K, Akizuki E, Miyo M, Ishii M, Miura R, Ichihara M, Takahiro K, Oki E, <u>Takatsuki M</u> , Eguchi S, Ichikawa D, Kitagawa Y, Sakai Y, Mori M.	Tele-proctoring for minimally invasive surgery across Japan: An initial step toward a new approach to improving the disparity of surgical care and supporting surgical education.	Ann Gastroenterol Surg.	8	356-364	2023
2. Murakami M, Yamada K, Onishi S, Harumatsu T, Baba T, Kuda M, Miyoshi K, Koga Y, Masuya R, Kawano T, Muto M, Hayashida M, Nakame K, Shinyama S, Kuwabara J, Tatsuta K, Yanagi Y, Hirose R, Shono T, Migita M, Kaji T, <u>Takatsuki M</u> , Nanashima A, Matsufuji H, Ieiri S.	Proctoring System of Pediatric Laparoscopic Surgery for Choledochal Cyst	J Laparoendosc Adv Surg Tech A.	33	1109-1113	2023
Uesato Y, Ono S, Kawamata F, Sakamoto S, Kuda M, Kasahara M, <u>Takatsuki M</u> .	Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy as bridging therapy for liver transplantation in an infant with an advanced hepatic rhabdoid tumor.	Pediatr Transplant.	27	e14559.	2023
3. Tokumitsu Y, Nagano H, Yamashita YI, Yoshizumi T, Hisaka T,	Efficacy of laparoscopic liver resection for small hepatocellular carcinoma located in the	Hepatol Res	53	878-889.	2023

Nanashima A, Kuroki T, Ide T, Endo Y, Utsunomiya T, Kitahara K, Kawasaki Y, Sakota M, Okamoto K, Takami Y, Kajiwara M, <u>Takatsuki M</u> , Beppu T, Eguchi S.	posteriosuperior segments: A multi- institutional study using propensity score matching by the Kyushu Study Group of Liver Surgery.				
4. Fukushima M, Tajima K, Sasaki R, Nakao Y, Takahashi K, Ozawa E, Miura S, Kato T, Miyaaki H, Nakao K	Evans' syndrome induced by atezolizumab plus bevacizumab combination therapy in advanced hepatocellular carcinoma	Clin J Gastroenterol	16(3)	402-406	2023
5. Hiraoka A, Nakai M, Hara N, Hanai T, Namisaki T, Miyaaki H, Nakahara T, Hiramatsu A, Ohama H, Tada F, Takahashi H, Aikata H, Eguchi Y, Hiasa Y, Yoshiji H	Clinical features of patients with chronic liver disease in Japan related to alcohol use: Nationwide examination using alcohol use disorders identification test	Hepatol Res	53(1)	43-50	2023
Narita S, Miura S, Okudaira S, Koga Y, Fukushima M, Sasaki R, Haraguchi M, Soyama A, Hidaka M, Miyaaki H, Futakuchi M, Nagai K, Ichikawa T, Eguchi S, Nakao K	Regular protocol liver biopsy is useful to adjust immunosuppressant dose after adult liver transplantation.	Clin Transplant	37(3)	E14873	2023

Komatsu N, Ozawa E, Fukushima M, Sawase H, Nagata K, Miura S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K	Fully covered metallic stents for anastomotic biliary strictures after living donor liver transplantation	DEN open	3(1)	E225	2023
Fukushima M, Miyaaki H, Sasaki R, Haraguchi M, Miura S, Hara T, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K	Most Cases of Cryptogenic Cirrhosis May be Nonobese Nonalcoholic Steatohepatitis-Risk Factors of Liver Steatosis After Liver Transplantation for Cryptogenic Cirrhosis	A Retrospective Study. Intern Med	62(10)	1415-1423	2023
福島真典, 中尾一彦	感染症診療各論 消化器感染症 肝膿瘍(細菌性・アメーバ性)	診断と治療	111	145-148	2023
Tokunaga T, Tateyama M, Kondo Y, Miura S, Miyase S, Tanaka K, Narahara S, Inada H, Kurano S, Yoshimaru Y, Nagaoka K, Watanabe T, Setoyama H, Fukubayashi K, Tanaka M, Tanaka Y:	Therapeutic Modifications without Discontinuation of Atezolizumab Plus Bevacizumab Therapy Are Associated with Favorable Overall Survival and Time to Progression in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma.	Cancers (Basel)	15(5)	1568	2023
Haraguchi M, Nakao Y, Narita S, Matsumoto K, Fukushima M, Sasaki R, Honda T,	: Peripheral lymphocyte fluctuation as an indicator of severe immune-related adverse events in patients	Cancer Med	12(9)	10636-10646	2023

Miuma S, Miyaaki H, Nakao K	treated with immune checkpoint inhibitors				
Kudo M, Ueshima K, Saeki I, Ishikawa T, Inaba Y, Morimoto N, Aikata H, Tanabe N, Wada Y, Kondo Y, Tsuda M, Nakao K, Ito T, Hosaka T, Kawamura Y, Kuzuya T, Nojiri S, Ogawa C, Koga H, Hino K, Ikeda M, Moriguchi M, Hisai T, Yoshimura K, Furuse J, Arai Y	A Phase 2, Prospective, Multicenter, Single-Arm Trial of Transarterial Chemoembolization Therapy in Combination Strategy with Lenvatinib in Patients with Unresectable Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: TACTICS-L Trial.	Liver Cancer	13(1)	99-112	2023
Sasaki R, Taura N, Nakao Y, Fukushima M, Haraguchi M, Miuma S, Miyaaki H, Nakao K	Hypoglycemia measured by flash glucose monitoring system predicts liver-related events in chronic liver disease patients.	Sci Rep	13(1)	13791	2023
Soyama A, Hara T, Matsushima H, Imamura H, Yamashita M, Adachi T, Miuma S, Miyaaki H, Nakao K, Eguchi S	Evolution of Liver Transplantation Over the Last 2 Decades Based on a Single-Center Experience of 300 Cases	Ann Transplant	28	e941796	2023

Nagakawa K, Soyama A, Hara T, Matsushima H, Imamura H, Tanaka T, Morita M, Kuba S, Adachi T, Hidaka M, Miyaaki H, Akazawa S, Horie I, Sekino M, Hara T, Okano S, Nakao K, Eguchi S	Living donor liver transplantation for a patient with acute liver failure following thyroid storm: a case report	Surg Case Rep	9(1)	208	2023
Adachi E, Saito M, Kikuchi T, Ikeuchi K, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H.	Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection among men who have sex with men in Japan from 2009 to 2023.	J. Med Virol	95	e29039	2023
Kimura K, Tanuma J, Kimura M, Imamura J, Yanase M, Ieiri I, Kurosaki M, Watanabe T, Endo T, Yotsuyanagi H, Gatanaga H	Safety and tolerability of OP-724 in patients with haemophilia and liver cirrhosis due to HIV/HCV coinfection: an investigator-initiated, open-label, non-randomised, single-centre, phase I study	BMJ Open Gastroenterol		e001341	2024
Adachi E, Saito M, Kikuchi T, Ikeuchi K, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H.	Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection among men who have sex with men in Japan from 2009 to 2023.	J. Med Virol	95	e29039	2023
Kimura K, Tanuma J, Kimura M, Imamura J, Yanase M, Ieiri I, Kurosaki M, Watanabe T, Endo T, Yotsuyanagi H, Gatanaga H	Safety and tolerability of OP-724 in patients with haemophilia and liver cirrhosis due to HIV/HCV coinfection: an investigator-initiated, open-label, non-randomised, single-centre, phase I study	BMJ Open Gastroenterol		e001341	2024

学会発表

加川建弘、山下竜也、中村進一郎、澤田康司、飯島尋子、池田公史、森口理久、川村祐介、鴨志田敏郎、中尾一彦、大川和良、杉本理恵、原田 大、山本義也、飛田博史、萩原秀紀、沼田和司、竹原徹郎、山本紘司、加藤直也	切除不能肝細胞癌患者におけるアテゾリズマブ+ベバシズマブ療法の安全性と有効性	多施設共同前向き観察研究 (ELIXIR) - 初期 105 例解析. 第 27 回日本肝がん分子標的治療研究会			2023
新関 敬、徳永堯之、和田幸之、柴田道彦、佐々木 龍、釈迦堂敏、伊藤心二、八橋弘、馬渡誠一、杉本理恵、桑代卓也、前城達次、岩尾正雄、原田大、中尾一彦、平井郁仁、吉住明晴、井戸章雄、下瀬 茂男、田中靖人	リアルワールドデータを用いた切除不能進行肝細胞癌への 1st-line アテゾリズマブ+ベバシズマブとレンバチニブの比較				2023
杉本理恵、新関 敬、馬渡誠一、本吉康英、柴田道彦、桑代卓也、佐々木 龍、山下勉、田中靖人、新垣伸吾、和田幸之、伊藤心二、岩尾正雄、岩本英希、鳥村拓司:	超高齢者における肝細胞癌薬物治療～多施設共同研究～	第 27 回日本肝がん分子標的治療研究会			2023
佐々木 龍、中尾康彦、福島真典、三馬聡、宮明寿光、中尾一彦	肝予備能不良例に対する切除不能進行肝癌薬物療法の治療成績	第 27 回日本肝がん分子標的治療研究会			2023
山口兼生、福島真典、石丸英樹、中尾康彦、佐々木龍、三馬聡、宮明寿光、中尾一彦	疼痛コントロールに難渋した肝細胞癌骨盤転移に対して RFA が奏功した 1 例	第 1 回日本アブレーション研究会プログラム・抄録集	Page 130		2023
中尾一彦	消化器病学の進歩と共に、そして更なる発展を願って	日本消化器病学会雑誌第 120 巻臨時増刊号(第 109 回総会	Page 24		2023

ディスカッサント(九州支部): 杉尾小百合、新谷和貴、山本真也	第5回若手優秀演題カンファレンス—症例に学ぶ.	日本消化器病学会雑誌第120巻臨時増刊号(第109回総会)	Page 27		2023
司会: 佐々木 龍、柴田英貴、インストラクター: 本吉康英、柴田英貴、松崎寿久	腹部スクリーニングの基本.	日本消化器病学会雑誌第120巻臨時増刊号(第109回総会)	Page 82		2023
田島和昌、三馬 聡、中尾一彦	PEA 法による Atezolizumab/Bevacizumab 併用療法の治療効果バイオマーカーの網羅的探索	日本消化器病学会雑誌第120巻臨時増刊号(第109回総会)	Page A47		2023
福島真典、宮明寿光、中尾一彦	デジタルパソロジーによる線維化パターン解析を用いたASH/NASH 診断と発癌リスクの検討	日本消化器病学会雑誌第120巻臨時増刊号(第109回総会)	Page A75		2023
中尾康彦、宮明寿光、中尾一彦	NASH 脂肪毒性に関連した細胞外小胞のプロテオミクス解析	日本消化器病学会雑誌第120巻臨時増刊号(第109回総会)	Page A81		2023
佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦	Atezolizumab/Bevacizumab 併用療法の治療前効果予測における各種スコアリングと画像評価の有用性	日本消化器病学会雑誌第120巻臨時増刊号(第109回総会)	Page A86		2023
嶋倉 茜、小澤栄介、中尾一彦	当院における生体部分肝移植後胆管胆管部吻合部狭窄に対する内視鏡治療の現状	日本消化器病学会雑誌第120巻臨時増刊号(第109回総会)	Page A105		2023
三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦	肝硬変合併門脈血栓症発症に関連する腸内細菌叢の解析	日本消化器病学会雑誌第120巻臨時増刊号(第109回総会)	Page A212		2023
松尾 諭、三馬 聡、中尾一彦	アザチオプリン導入 AIH 症例の臨床経過と導入予測因子の解析	日本消化器病学会雑誌第120巻臨時増刊号(第109回総会)	Page A224		2023
佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦	肝癌薬物療法における局所療法併用の意義 (LEN-TACE 療法).	第121回日本消化器病学会九州支部例会/第115回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集	Page 28		2023
中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦	細胞外小胞 (EV) の NAFLD 患者に対する低侵襲バイオマーカーとしての	第121回日本消化器病学会九州支部例会/第115	Page 29		2023

	有用性の検討	回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集			
三馬 聡、宮明寿光、松崎寿久、市川辰樹、中尾一彦	C型慢性肝炎のSVR後発癌率とSVR後フォローアップ層別化の検討.	第121回日本消化器病学会九州支部例会/第115回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集	Page 33		2023
小出明妃、中尾康彦、田島和昌、高橋孝輔、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦	多発性硬化症に対するステロイドパルス後に胆嚢炎様の症状を呈した薬剤性肝障害の一例	第121回日本消化器病学会九州支部例会/第115回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集	Page 49		2023
宮明寿光	長崎大学病院における肝移植医療への消化器内科医の役割.	第41回日本肝移植学会学術集会プログラム・抄録集	Page 34		2023
宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、原 貴信、曾山明彦、日高匡章、市川辰樹、江口 晋、中尾一彦:	肝移植前後の体組成変化と脂肪肝、糖尿病発生の関連について	第41回日本肝移植学会学術集会プログラム・抄録集	Page 28, 110		2023
宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦	肝硬変患者における高解像度末梢骨用定量的CTを用いた骨微細構造の性差の検討.	第9回肝臓と糖尿病・代謝研究会プログラム・抄録集	Page 21		2023
山口兼生、福島真典、石丸英樹、小出明妃、田島和昌、中尾康彦、高橋孝輔、佐々木 龍、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦	RFAによる疼痛緩和が可能であった肝細胞癌骨盤転移の1例	肝臓 64巻 Suppl.1	Page 95		2023
中尾康彦、佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦	AIを使用した肝細胞癌造影CT像に対するICI治療効果予測最適化モデルの模索	肝臓 64巻 Suppl.1	Page 122		2023
福島真典、宮明寿光、別府麻美、松尾 諭、田島和昌、中尾康彦、佐々木 龍、三馬	AIによる線維化パターンの網羅的解析手法を用いたNASH発癌リスクの検討	肝臓 64巻 Suppl.1	Page 125		2023

聡、中尾一彦					
三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦:	肝硬変患者における小腸粘膜障害マーカーIFABP2 発現, 及び腸内細菌叢が与える影響の解析	肝臓 64 卷 Suppl.1	Page A181		2023
宮明寿光、三馬 聡、中尾一彦	肝移植前後の体組成変化と脂肪肝, 糖尿病発生の関連について	肝臓 64 卷 Suppl.1	Page A189		2023
福島真典、宮明寿光、中尾一彦:	不顕性肝性脳症診断における肝臓体積評価の有用性	肝臓 64 卷 Suppl.1	Page A195		2023
佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦:	EOB-MRI 肝細胞相不均一病変を有する切除不能進行肝癌薬物療法の治療効果と予後	肝臓 64 卷 Suppl.1	Page A159		2023
宮明寿光	肝機能異常と脂質異常を来す希少疾患～コレステロールエステル蓄積症とは～	肝臓 64 卷 Suppl.1	Page 141		2023
Fukushima M, Miyaaki H, Nakao Y, Sasaki R, Miuma S, Okano S, Nakao K	Evaluation of histological differences between cirrhosis due to alcoholic-related liver disease and non-alcoholicsteatohepatitis using automated fibrosis phenotyping of liver histology.	Journal of Hepatology	vol. 78(S 1)	S178- S179	2023
Nakao Y, Sasaki R, Fukushima M, Miuma S, Miyaaki H, Nakao K:	Investigation of optimization model for predicting ICI treatment efficacy on contrast-enhanced CT images of hepatocellular carcinoma using AI.	Journal of Hepatology	vol. 78(S 1)	S565- S566	2023
Miuma S, Miyaaki H, Taura N, Nakao Y, Fukushima M, Sasaki R, Ichikawa T, Nakao K	Analysis of mortality rate in the patients after hepatitis C virus elimination using direct acting antivirals and comparison with the general population.	Journal of Hepatology	vol. 78(S 1)	S1177- S1178	2023
佐々木 龍、松尾諭、田島和昌、中尾康彦、福島真典、三馬聡、宮明寿光、中尾一彦	肝癌薬物療法における Advanced stage への LENTACE 治療成績	第 28 回日本肝がん分子標的治療研究会プログラム	Page 31		2023

徳永堯之、立山雅邦、瀬戸山博子、吉丸洋子、田中健太郎、渡邊丈久、長岡克弥、檜原哲史、稲田浩気、飯尾悦子、近藤泰輝、三馬聡、宮瀬志保、田中靖人	アテゾリズマブとベバシズマブ両方中止以外の容量調整は切除不能肝細胞癌患者の良好な予後と関連する	第 28 回日本肝がん分子標的治療研究会プログラム	Page 34		2023
佐々木 龍、中尾康彦、福島真典、三馬聡、宮明寿光、中尾一彦	Atezolizumab/Bevacizumab 併用療法における後治療としての Lenvatinib	第 25 回九州肝癌研究会学術講演会プログラム			2023
高橋孝輔、小澤栄介、中尾一彦、嶋倉 茜、森 智崇、中尾康彦、福島真典、宮明寿光、曾山明彦、日高匡章、江口 晋	生体肝移植後胆管空腸吻合部狭窄に対するダブルバルーン内視鏡を用いた金属ステント留置の検討	胆道 37 巻 3 号	Page 590		2023
中尾康彦、佐々木 龍、福島真典、三馬聡、宮明寿光、中尾一彦	肝細胞癌造影 CT 像に対する ICI 治療効果予測 AI モデルの開発	第 82 回日本癌学会学術総会プログラム	Page 199		2023
宮明寿光、中尾康彦、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦	NASH 肝生検組織を利用した線維パターンの網羅的解析による HCC 予測	第 55 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会プログラム	Page 27		2023
佐々木 龍	肝癌薬物療法における奏効予測とレンバチニブの可能性	第 55 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会プログラム	Page 42		2023
宮明寿光、三馬 聡、中尾一彦	肝硬変患者における High Resolution peripheral Quantitative CT(HR-pQCT)を用いた骨劣化パターンの男女別の解析	第 27 回日本肝臓学会大会 A511	肝臓 64 巻 suppl.(2)		2023
三馬 聡、宮明寿光、市川辰樹、松崎寿久、中尾一彦	肝癌既往により層別化した DAA 治療 SVR 後の肝疾患/非肝疾患死亡率の解析	第 27 回日本肝臓学会大会 A611	肝臓 64 巻 suppl.(2)		2023
佐々木 龍、中尾康彦、福島真典、三馬聡、宮明寿光、中尾一彦	Advanced stage 肝癌への LEN-TACE 療法	第 27 回日本肝臓学会大会 A649	肝臓 64 巻 suppl.(2)		2023
佐々木 龍、宮明寿光、曾山明彦、中尾一彦	切除不能進行肝癌薬物療法における集学的治療の意義.	第 122 回日本消化器病学会九州支部例会/第 116	Page 107		2023

		回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム			
須賀原 啓、松尾諭、佐々木 龍、嶋倉茜、森 智崇、中尾康彦、福島真典、三馬聡、宮明寿光、田中健之、荒木 寛、関野元裕、吉川 亮、曾山明彦、江口 晋、中尾一彦	特異な多発肝嚢胞様形態を呈し部検で肝血管肉腫と診断された一例	第 122 回日本消化器病学会九州支部例会/第 116 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集	Page 127		2023
大山 格、松崎寿久、山尾拓史、中尾一彦	膵原発性混合腫瘍 (MiNEN : mixed neuroendocrine-nonendocrine neoplasm) の転移性肝腫瘍破裂の一例	第 122 回日本消化器病学会九州支部例会/第 116 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集	Page 144		2023
別府麻美、宮明寿光、中尾一彦	NAFLD 肝生検組織における線維パターンの網羅的解析による発癌予測	肝臓 64 巻 Suppl.3	Page A747		2023
中尾康彦、佐々木龍、中尾一彦:	AI を使用した造影 CT 像による肝細胞癌治療効果予測モデルの模索	肝臓 64 巻 Suppl.3	Page A777		2023
宮明寿光、中尾康彦、福島真典、佐々木龍、三馬 聡、中尾一彦	NASH 肝移植症例における肝移植後脂肪肝の検討～C 型肝硬変と比較して～	肝臓 64 巻 Suppl.3	Page A845		2023
福島真典、中尾康彦、別府麻美、佐々木龍、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦	MAFLD 合併アルコール性肝硬変の線維化パターンの網羅的解析	肝臓 64 巻 Suppl.3	Page A859		2023
佐々木 龍、中尾康彦、福島真典、三馬聡、宮明寿光、中尾一彦	Atezolizumab/Bevacizumab 併用療法における後治療としての Lenvatinib.	肝臓 64 巻 Suppl.3	Page A869		2023
Tsubokawa M, Fujitani J, Ashida K, Hayase M, Kobayashi N, Horita C, Sakashita M, Tokunaga T, Hamano T, Kikuta KI, Fujieda S.	Potential of Rice-Flour Jelly Made from High-Amylose Rice as a Dysphagia Diet: Evaluation of Pharyngeal Residue by FEES.	Dysphagia.	Aug; 38(4)	1080-1086.	2023

Kikuchi K, Komachi T, Honma Y, Endo T, Watabe K, Yokomaku Y, Hashiba C, Yamamoto M, Nagayo Y, Ito T, Imamura J, Suzuki T, Fujitani J.	Survey of motor function and activities of daily living in hemophilia patients with HIV.	Global Health and Medicine Open	2021		2021
Kikuchi K, Komachi T, Honma Y, Fujitani J.	Benefits of physical therapy for people living with hemophilia.	Global Health & Medicine	Dec 31 ; 3 (6)	409-412.	2021

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



## Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes of Living Donor Liver Transplantation for Patients with a High Model for End-Stage Liver Disease Score

Daijiro Matoba, Takehiro Noda, Shogo Kobayashi\*, Kazuki Sasaki, Yoshifumi Iwagami, Daisaku Yamada, Yoshito Tomimaru, Hidenori Takahashi, Yuichiro Doki, and Hidetoshi Eguchi

Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Osaka, Japan

### ABSTRACT

**Background.** The Model of End-Stage Liver Disease (MELD) scoring system can predict short-term survival among patients awaiting liver transplantation and is used to allocate organs prioritizing liver transplantation. Patients with high MELD scores have been reported to have worse early graft dysfunction and survival. However, recent studies have shown that patients with high MELD scores had satisfactory graft survival, although they showed more postoperative complications. In this study, we examined the effect of the MELD score on the short-term and long-term prognosis of living donor liver transplantation (LDLT).

**Methods.** This study included 102 patients who underwent LDLT in our institution between 2005 and 2020. The patients were divided into 3 groups according to MELD score (low MELD group:  $\leq 20$ , moderate MELD group: 21–30, and high MELD group:  $\geq 31$ ). Perioperative factors were compared among the 3 groups, and cumulative overall survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method.

**Results.** The patients' characteristics were comparable, and the median age was 54 years. Hepatitis C virus cirrhosis was the most common primary disease ( $n = 40$ ), followed by hepatitis B virus ( $n = 11$ ). The low MELD group consisted of 68 patients (median score: 16, 10–20); the moderate MELD group, 24 patients (median score: 24, 21–30); and the high MELD group, 10 patients (median score: 35, 31–40). The mean operative time (1241 min versus 1278 min versus 1158 min,  $P = .19$ ) and mean blood loss (7517 mL vs 11162 mL vs 8808 mL,  $P = .71$ ) were not significantly different among the 3 groups. The vascular and biliary complication rates were similar. The periods of intensive care unit and hospital stay tended to be longer in the high MELD group, but the difference was insignificant. The 1-year postoperative survival rate (85.3% vs 87.5% vs 90.0%,  $P = .90$ ) and overall survival rate were also not significantly different among the 3 groups.

**Conclusions.** Our study showed that LDLT patients with high MELD scores do not have a worse prognosis than those with low scores.

**T**HE Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score is a scoring system using blood biochemical test data (total bilirubin level, creatinine level, and international normalized ratio for prothrombin time) and the presence of dialysis treatment to evaluate liver functional reserve in cirrhosis and liver transplant registrants aged  $\geq 12$  years [1]. The MELD scoring system has been shown to accurately predict short-term survival among patients awaiting liver transplantation. It is used to allocate

organs, prioritizing liver transplantation to patients with a higher risk of death [1].

\*Address correspondence to Shogo Kobayashi, Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2-E2, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan. E-mail: skobayashi@gesurg.med.osaka-u.ac.jp

Previous studies have shown that the MELD system might also predict graft outcomes after deceased donor liver transplantation (DDLT) and living donor liver transplantation (LDLT) [2,3]. Our group investigated the risk factors of graft dysfunction after adult-to-adult LDLT between 1999 and 2004 and reported that a high preoperative MELD score ( $\geq 31$ ) was associated with postoperative graft failure in 2006 [4]. Moreover, Ishigami et al reported that the graft outcomes in patients with high MELD scores ( $\geq 25$ ) combined with the presence of hepatitis C virus (HCV) between 1997 and 2004 were significantly poor in LDLT [5]. In 2004, treatment with peginterferon-alpha2a and ribavirin for HCV was developed. Direct-acting antivirals such as daclatasvir plus asunaprevir or ledipasvir and sofosbuvir produced dramatic outcomes (a sustained virological response) in many patients with HCV, including recipients of liver transplantation [6,7]. Due to these developments in HCV treatment and perioperative management, recent studies have shown that the high MELD score group had satisfactory rates of graft survival and patient overall survival. However, they showed significantly more frequent postoperative complications and longer intensive care unit (ICU) stays [8–10].

Therefore, the aim of this study was to evaluate the effect of the MELD score on LDLT patients' short-term and long-term prognosis, especially after 2005, in the era of the establishment of HCV treatment.

## MATERIAL AND METHODS

Between 2005 and 2020, 104 patients who underwent adult-to-adult LDLT in our hospital were retrospectively reviewed. Re-transplantation cases ( $n = 2$ ) were excluded. The primary diagnoses in these 102 cases were HCV cirrhosis ( $n = 40$ ), hepatitis B virus cirrhosis ( $n = 11$ ), alcoholic liver cirrhosis ( $n = 9$ ), fulminant hepatitis ( $n = 8$ ), primary biliary cholangitis ( $n = 7$ ), hepatocellular carcinoma ( $n = 6$ ), primary sclerosing cholangitis ( $n = 5$ ), biliary atresia ( $n = 5$ ), nonalcoholic steatohepatitis ( $n = 5$ ), Budd-Chiari syndrome ( $n = 2$ ), cryptogenic cirrhosis ( $n = 2$ ), autoimmune hepatitis ( $n = 1$ ), and Wilson disease ( $n = 1$ ). The eligible criteria for graft size in our institute were a graft volume (GV)/standard liver volume (SLV) ratio  $>40\%$  and a remnant liver volume  $>35\%$  of the whole liver volume, as previously reported [2]. The recipients' preoperative performance status (PS) was judged by a modified version of the Eastern Cooperative Oncology Group, and the candidate for LDLT for chronic liver failure needed to have a PS of under 2 [11].

The MELD score was calculated using the UNOS formula based on data obtained within 3 days of LDLT [1]. Patients were divided into 3 groups: low MELD group ( $\leq 20$ ), moderate MELD group (21–30), and high MELD group ( $\geq 31$ ). The groups were compared based on the following perioperative factors: age, sex, primary disease, MELD score, incompatibility of blood type, GV, GV/SLV ratio, operation time, blood loss, presence of vascular complication, presence of biliary complication, length of ICU stay, periods of hospital stay after transplantation, and postoperative survival rate (1-year and overall survival [OS] rates).

This research was conducted in accordance with the 2000 Declaration of Helsinki and the Declaration of Istanbul 2008. The patients provided written informed consent of their own free will. No prisoners were used, and donors were neither paid nor coerced.

The values are expressed as the mean  $\pm$  SD. In statistical analysis, 3-group comparisons were performed using the Wilcoxon rank-sum test. Cumulative OS rates were calculated using Kaplan-Meier methods, and differences between curves were evaluated using the log-rank test. A  $P$

value of  $< .05$  was considered significant. The JMP Pro version16 (SAS Institute, Cary, NC, United States) statistics package was used for analysis.

## RESULTS

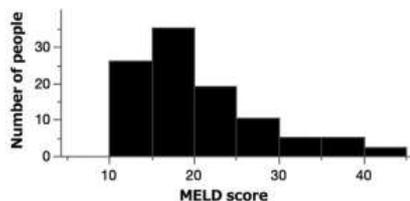
The patients' characteristics and postoperative outcomes are summarized in Table 1. The median age was 54 years, ranging from 19 years to 69 years. Fifty patients were male, and 52 were female. The median MELD score was 17. An ABO-identical transplantation was the most common, seen in 62 cases. An ABO-incompatible transplantation was conducted in 19 cases. The mean GV was 518 g, and the mean GV/SLV ratio was 43.2%. The mean operation time was 1176 min, and the mean intraoperative blood loss was 8555 mL. The vascular and biliary complication rates were 18.6% and 14.7%, respectively. The 1-year postoperative survival rate was 86.2% in all cases. Out of 40 recipients with HCV cirrhosis, 27 patients (67.5%) received anti-viral treatment such as peginterferon-alpha2a and ribavirin and a direct acting-antiviral. Twenty-four patients achieved a sustained virological response.

In Fig 1, the distribution of the MELD score is shown. Patients with 15 to 20 points were the most common (35%). Sixty-eight patients were classified as the low MELD group, 24 patients as the moderate MELD group, and 10 patients as the high MELD group. A comparative analysis of the characteristics and the perioperative outcomes among the 3 groups is demonstrated in Table 2. There were no significant differences in patient age, sex, primary disease, or ratio of ABO-compatible, identical, or incompatible transplantation. The mean GV in each group was not significantly different (521 g, 524 g, and 487 g in the low, moderate, and high MELD groups, respectively;  $P = .73$ ). The mean operation times were not significantly different (1241 min, 1278 min, and 1158 min, respectively;  $P = .19$ ). The mean blood loss was also similar among the 3 groups. The incidence of vascular and biliary complications was 19.1% and 14.7% in the low MELD group, respectively; 20.8% and 12.5% in the moderate MELD group, respectively; and 10.0% and 20.0% in the high MELD group, respectively. The morbidity rates were not significantly different ( $P = .74$  and  $P = .85$ ,

**Table 1. Patient Characteristics and Perioperative Outcome**

Parameters	n = 102
Median Age (Range) (y)	54 (19–69)
Sex (male/female)	50/52
Primary Disease (HCV/HBV/PBC/Alcoholism/Others)	40/11/7/9/35
Median MELD Score (Range)	17 (10–40)
Compatible/Identical/Incompatible (n[%])	21/62/19
Mean Graft Volume (g) $\pm$ SD	518 $\pm$ 12
Mean Graft Volume/Standard Liver Volume (%) $\pm$ SD	43.2 $\pm$ 0.96
Mean Operation Time (min) $\pm$ SD	1176 $\pm$ 38
Mean Blood Loss (mL) $\pm$ SD	8555 $\pm$ 832
Vascular Complication (n[%])	19 (18.6)
Biliary Complication (n[%])	15 (14.7)
Mean ICU Stay (d) $\pm$ SD	21 $\pm$ 35
Mean Hospital Stay After Transplantation (y) $\pm$ SD	106 $\pm$ 75
1-Year Postoperative Survival Rate (%)	86.2

HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; ICU, intensive care unit; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PBC, primary biliary cholangitis.



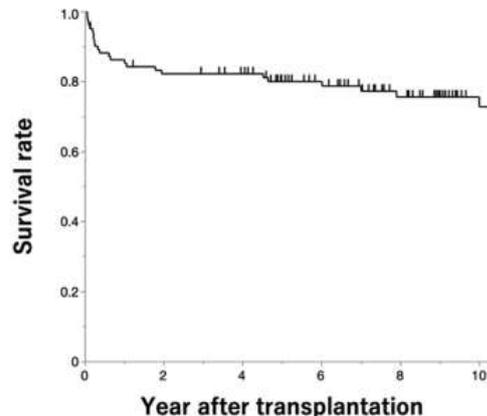
**Fig 1.** Distribution of Model for End-Stage Liver Disease scores in all patients. MELD, Model for End-Stage Liver Disease.

respectively). The ICU stay periods after transplantation were 22.0 days, 16.5 days, and 30.1 days, respectively ( $P = .32$ ). The postoperative hospital stay periods were 102 days, 102 days, and 145 days, respectively; the stay periods tended to be longer in the high MELD group, but the difference was not significant ( $P = .37$ ).

As for the long-term clinical outcome, the OS curve in all cases is shown in Fig 2. The 10-year survival rate was about 80%. The OS rates were not significantly different among the 3 groups, and the 1-year postoperative survival rates were 85.3 %, 87.5 %, and 90.0 %, respectively ( $P = .25$ ), as shown in Fig 3.

## DISCUSSION

The MELD system has improved organ allocation, and it is well-established in the literature as an excellent predictor of the risk of death on the waiting list [12]. A previous study by our group showed that the MELD score was significantly higher in the subgroup with graft dysfunction after LDLT, and a high preoperative MELD score ( $>30$ ) was identified as a risk factor for graft failure [4]. Wang et al also reported that the MELD score was superior for predicting postoperative short-term survival after LDLT [13]. In a multi-institutional retrospective study, Ishigami et al demonstrated that the MELD score was useful for predicting 1-year survival in cirrhosis patients and that a MELD score of 15 had a discriminatory value for LDLT indication [5]. On the other hand, Hayashi et al reported that the MELD score did not predict post-LDLT patient survival or graft survival at



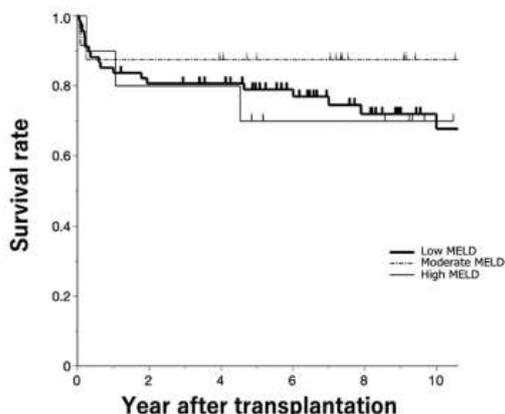
**Fig 2.** Overall survival rate in all patients. The 10-year survival rate was approximately 80%.

1 year. However, they reported that a higher MELD score ( $>18$ ) was associated with a longer hospital stay [14]. Another report by Ikegami et al showed that a high MELD score ( $>25$ ) combined with the presence of HCV was associated with a worse 5-year graft survival rate in LDLT [15]. However, a recent large cohort study showed that a high pretransplant MELD score did not affect clinical outcomes after LDLT, and Yadav et al concluded that LDLT could be a good option for high MELD score recipients [16]. Recently, Roll et al systematically reviewed recipient factors influencing clinical outcomes after LDLT and demonstrated that recipients with a high MELD score could be expected to require longer stays in the ICU and hospital after transplantation because of the higher incidence of postoperative complications [17]. In this study, our data showed that the OS rates in the high MELD group were not inferior to those in the low and moderate MELD groups. The postoperative ICU and hospital stays tended to be slightly longer in the high MELD group, but no significant differences existed.

**Table 2. Comparative Analysis of the Patient Characteristics and Perioperative Outcome**

	Low MELD (n = 66)	Moderate MELD (n = 24)	High MELD (n = 10)	P value
Median Age (y)	52	52	54	.89
Sex (male/female)	31/37	14/10	7/3	.25
Primary Disease (HCV/HBV/PBC/Alcoholism/Others) (n[%])	33/5/4/5/21	6/4/2/3/9	1/2/1/1/5	.15
Median MELD Score (Range)	16 (10–20)	24 (21–30)	35 (31–40)	< .0001
Compatible/Identical/Incompatible (n[%])	15/40/13	5/15/4	1/7/2	.92
Mean Graft Volume (g) $\pm$ SD	521 $\pm$ 130	524 $\pm$ 88	487 $\pm$ 147	.73
Mean Graft Volume/Standard Liver Volume (%) $\pm$ SD	42.58 $\pm$ 9.7	45.09 $\pm$ 5.7	42.55 $\pm$ 13.9	.42
Mean Operation Time (min) $\pm$ SD	1241 $\pm$ 304	1278 $\pm$ 210	1158 $\pm$ 435	.19
Mean Blood Loss (mL) $\pm$ SD	7517 $\pm$ 5769	11162 $\pm$ 12727	8808 $\pm$ 8394	.71
Vascular Complication (n[%])	13 (19.1)	5 (20.8)	1 (10.0)	.74
Biliary Complication (n[%])	10 (14.7)	3 (12.5)	2 (20.0)	.85
Mean ICU Stay (d) $\pm$ SD	22.0 $\pm$ 39.0	16.5 $\pm$ 18.3	30.1 $\pm$ 38.5	.32
Mean Hospital Stay After Transplantation (y) $\pm$ SD	102 $\pm$ 69.2	102 $\pm$ 71.1	145 $\pm$ 122.9	.37
1-Year Postoperative Survival (%)	85.3	87.5	90.0	.90

HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; ICU, intensive care unit; MELD; Model for End-Stage Liver Disease; PBC, primary biliary cholangitis.



**Fig. 3.** Overall survival rate of the 3 groups. There were no significant differences among the 3 groups ( $P = .25$ , log-rank test). MELD, Model for End-Stage Liver Disease.

The cut-off values for the high MELD score varied in previous reports. Most studies defined the high MELD group as the cohort with a MELD score of  $>25$  or  $>30$  [10,14,18]. The review by Roll et al suggested that MELD scores of  $>25$  alone are not a contraindication to LDLT and that the transplantation team needs to consider the presence of comorbidities and donor factors that influence the immediate graft function, such as donor age, graft size, the presence of steatosis, and venous drainage of the graft. Moreover, patients with a high MELD score ( $>35$ ) should receive an optimal graft [17].

Hepatitis C virus infection is a common cause of liver cirrhosis in both Eastern and Western countries, and numerous liver transplantations for HCV cirrhosis have been performed. However, most recipients with HCV developed recurrent hepatitis C with progressive fibrosis. Some patients developed fibrosing cholestatic hepatitis with marked jaundice, cholestatic hepatic dysfunction, and high viremia titers, leading to graft loss [19]. Around 2000, the combination of interferon- $\alpha$  with ribavirin was established as a treatment for chronic HCV infection [20,21]. Subsequently, this combination of treatments was applied for HCV-positive recipients with liver transplantation, and recurrent HCV infections in transplanted liver recipients were well controlled. Several authors reported that therapy with pegylated interferon and ribavirin achieved a good response, with a sustained virological response observed in liver transplant recipients [22,23]. After the development of direct acting-antivirals, a multicenter retrospective study in Japan showed that treatment with asunaprevir and daclatasvir for recurrent HCV infection after liver transplantation achieved a high rate of sustained viral response ( $>80\%$ ) [24]. It was hypothesized that the development of HCV treatment contributed to improved survival in patients with high MELD scores. In this study, only 1 of 40 patients with HCV-related cirrhosis had a high MELD score. This may be due to the development of HCV treatment; the number of patients with severe cirrhosis due to HCV infection and a high MELD score has decreased. Advances in HCV treatment that

enable patients to receive anti-viral therapy before and after liver transplantation have improved OS in LDLT recipients.

Progress in the perioperative management of LDLT recipients is also hypothesized to improve the prognosis of high MELD score patients. Another factor is the selection of appropriate patients for LDLT. Our group has decided that the preoperative PS score of the recipient needs to be under 2. The PS scores were stratified into 3 groups: PS 1 (normal or minimally restricted level of activity), PS 2 (able to self-care), and PS 3 (confined to bed or chair or completely reliant on medical care). The PS score is closely related to sarcopenia, and it is reported that sarcopenia before LDLT is a significant prognostic factor for patient survival [25,26]. An appropriate patient selection might contribute to the improvement in OS after LDLT for high MELD score patients.

### CONCLUSIONS

In the era of advanced HCV treatment and perioperative management, our study found that with appropriate patient selection in LDLT, patients with high MELD scores had non-inferior short- and long-term outcomes compared to those with low scores. In the high MELD group, the ICU and hospital stay periods might be longer. From the perspective of organ shortage, especially in regions such as Japan, where brain-dead liver transplantation is limited, LDLT may be a useful option for patients with a high MELD score.

### DISCLOSURES

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

### DATA AVAILABILITY

Data will be made available on request.

### REFERENCES

- [1] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–70.
- [2] Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, et al. Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver Transpl* 2004;10:903–7.
- [3] Onaca NN, Levy MF, Netto GJ, et al. Pretransplant MELD score as a predictor of outcome after liver transplantation for chronic hepatitis C. *Am J Transplant* 2003;3:626–30.
- [4] Marubashi S, Dono K, Asaoka T, et al. Risk factors for graft dysfunction after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:1407–10.
- [5] Ishigami M, Honda T, Okumura A, et al. Use of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score to predict 1-year survival of Japanese patients with cirrhosis and to determine who will benefit from living donor liver transplantation. *J Gastroenterol* 2008;43:363–8.
- [6] Stephanos J, Hadziyannis HS, Morgan Timothy R, et al. Peginterferon- $\alpha$ 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2004;140:346–55.
- [7] Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: a European study. *J Hepatol* 2016;65:524–31.

- [8] Chok K, Chan SC, Fung JY, et al. Survival outcomes of right-lobe living donor liver transplantation for patients with high Model for End-stage Liver Disease scores. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12:256–62.
- [9] Li C, Wen T, Yan L, et al. Does model for end-stage liver disease score predict the short-term outcome of living donor liver transplantation? *Transplant Proc* 2010;42:3620–3.
- [10] Ferraz-Neto BH, Zurstrassen MP, Hidalgo R, et al. Analysis of liver transplantation outcome in patients with MELD Score  $\geq$  30. *Transplant Proc* 2008;40:797–9.
- [11] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–55.
- [12] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91–6.
- [13] Wang ZX, Yan LN, Wang WT, Xu MQ, Yang JY. Impact of pretransplant MELD score on posttransplant outcome in orthotopic liver transplantation for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Transplant Proc* 2007;39:1501–4.
- [14] Hayashi PH, Forman L, Steinberg T, et al. Model for End-Stage Liver Disease score does not predict patient or graft survival in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003;9:737–40.
- [15] Ikegami T, Shirabe K, Yoshiya S, et al. A high MELD score, combined with the presence of hepatitis C, is associated with a poor prognosis in living donor liver transplantation. *Surg Today* 2014;44:233–40.
- [16] Yadav SK, Saraf N, Saigal S, et al. High MELD score does not adversely affect outcome of living donor liver transplantation: experience in 1000 recipients. *Clin Transplant* 2017;31(8).
- [17] Roll GR, Spiro M, Raptis DA, et al. Which recipient pretransplant factors, such as MELD, renal function, sarcopenia, and recent sepsis influence suitability for and outcome after living donor liver transplantation? A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant* 2022;36:e14656.
- [18] Poon KS, Chen TH, Jeng LB, et al. A high model for end-stage liver disease score should not be considered a contraindication to living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:316–9.
- [19] Hori T, Onishi Y, Kamei H, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis C in post-transplant adult recipients of liver transplantation. *Ann Gastroenterol* 2016;29:454–9.
- [20] McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon Alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485–92.
- [21] Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426–32.
- [22] Moreno A, Bárcena R, García-Garzón S, et al. HCV clearance and treatment outcome in genotype 1 HCV-monoinfected, HIV-coinfected and liver transplanted patients on peg-IFN-alpha-2b/ribavirin. *J Hepatol* 2005;43:783–90.
- [23] Fernandez I, Meneu JC, Colina F, et al. Clinical and histological efficacy of pegylated interferon and ribavirin therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1805–12.
- [24] Ikegami T, Ueda Y, Akamatsu N, et al. Asunaprevir and daclatasvir for recurrent hepatitis C after liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *Clin Transplant* 2017;31(11).
- [25] Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, et al. Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:1549–56.
- [26] Sim JH, Kwon HM, Kim KW, et al. Associations of sarcopenia with graft failure and mortality in patients undergoing living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2022;28:1345–55.



# Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Cell Sheet Transplantation for Liver Regeneration in Liver Failure

Keisuke Toya, MD,<sup>1</sup> Yoshito Tomimaru, MD, PhD,<sup>1</sup> Shogo Kobayashi, MD, PhD,<sup>1</sup> Akima Harada, BS,<sup>2</sup> Kazuki Sasaki, MD, PhD,<sup>1</sup> Yoshifumi Iwagami, MD, PhD,<sup>1</sup> Daisaku Yamada, MD, PhD,<sup>1</sup> Takehiro Noda, MD, PhD,<sup>1</sup> Hidenori Takahashi, MD, PhD,<sup>1</sup> Takeshi Kado, MD,<sup>1</sup> Hiroki Imamura, MD,<sup>1</sup> Shohei Takaichi, MD, PhD,<sup>1</sup> Ryota Chijimatsu, PhD,<sup>3</sup> Tadafumi Asaoka, MD, PhD,<sup>1</sup> Masahiro Tanemura, MD, PhD,<sup>1</sup> Shigeru Miyagawa, MD, PhD,<sup>2</sup> Yuichiro Doki, MD, PhD,<sup>1</sup> and Hidetoshi Eguchi, MD, PhD<sup>1</sup>

**Background.** No effective therapies have yet been established for liver regeneration in liver failure. Autologous skeletal myoblast cell sheet transplantation has been proven to improve cardiac function in patients with heart failure, and one of the mechanisms has been reported to be a paracrine effect by various growth factors associated with liver regeneration. Therefore, the present study focused on the effect of myoblast cells on liver regeneration in vitro and in vivo. **Methods.** We assessed the effect of myoblast cells on the cells comprising the liver in vitro in association with liver regeneration. In addition, we examined in vivo effect of skeletal myoblast cell sheet transplantation in C57/BL/6 mouse models of liver failure, such as liver fibrosis induced by thioacetamide and hepatectomy. **Results.** In vitro, the myoblast cells exhibited a capacity to promote the proliferation of hepatic epithelial cells and the angiogenesis of liver sinusoidal endothelial cells, and suppress the activation of hepatic stellate cells. In vivo, sheet transplantation significantly suppressed liver fibrosis in the induced liver fibrosis model and accelerated liver regeneration in the hepatectomy model. **Conclusions.** Autologous skeletal myoblast cell sheet transplantation significantly improved the liver failure in the in vitro and in vivo models. Sheet transplantation is expected to have the potential to be a clinically therapeutic option for liver regeneration in liver failure.

(*Transplantation* 2023;107: e190–e200).

## INTRODUCTION

Liver diseases, such as hepatitis virus infection and alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis, can lead to severe

liver cirrhosis, resulting in liver failure, an irreversible and life-threatening state.<sup>1,3</sup> The only treatment for severe liver failure is currently liver transplantation, but donors for liver transplantation are lacking,<sup>4</sup> and there are many problems with transplantation, including technical difficulties and highly invasive surgery, the risk of life-threatening postoperative complications, requirement for immunosuppression after the transplantation, and declining quality of the posttransplant life because of the immunosuppressive status. Thus, liver transplantation is not indicated for all cases with liver failure, suggesting a need to develop novel new therapeutic interventions for liver failure.

On such a background, liver regenerative medicine is rapidly expanding as an intervention for liver failure.<sup>5</sup> This approach is considered theoretically eligible for liver regeneration based on the concept that the liver originally exhibited regenerative ability and some signaling pathways promoting liver regeneration.<sup>6–8</sup> The approaches proposed for liver regeneration include the use of bone marrow cell transplantation<sup>9–11</sup> and clinical application of induced pluripotent stem cells (iPSCs).<sup>12,13</sup> However, no regenerative medicines have been clinically established for liver failure, which indicates unsolved problems in the approaches. For example, a large number of cells are required for treatment with bone marrow cell transplantation, implying infeasibility due to the invasiveness associated with

Received 9 June 2022. Revision received 4 November 2022.

Accepted 14 December 2022.

<sup>1</sup> Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan.

<sup>2</sup> Department of Cardiovascular Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan.

<sup>3</sup> Center for Comprehensive Genomic Medicine, Okayama University Hospital, Okayama, Japan.

The authors declare no funding or conflicts of interest.

K.T., Y.T., S.K., S.M., and H.E. designed this study. K.T., Y.T., A.H., K.S., T.K., H.I., and S.T. acquired the data. K.T., Y.T., R.C., and A.H. interpreted the data. K.T., Y.T., S.K., and H.E. drafted this article. Y.I., D.Y., T.N., H.T., T.A., and M.T. supported the interpretation. S.M. and Y.D. supervised the study.

Supplemental digital content (SDC) is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text, and links to the digital files are provided in the HTML text of this article on the journal's Web site ([www.transplantjournal.com](http://www.transplantjournal.com)).

Correspondence: Shogo Kobayashi, MD, PhD, Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2-E2, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan. ([skobayashi@gesurg.med.osaka-u.ac.jp](mailto:skobayashi@gesurg.med.osaka-u.ac.jp)).

Copyright © 2023 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0041-1337/20/1078-e190

DOI: 10.1097/TP.0000000000004567

harvesting the cells. Treatment with iPSCs is also promising, but its safety and difficulty in preparation remains to be solved. Thus, there remains a necessity to develop a new approach for liver regeneration in liver failure.

Myoblasts are cells that promote repair when skeletal muscle is injured. Skeletal myoblast sheets have been studied in several fields of regeneration, including pancreatic fistula, gastric perforation, and duodenal perforation.<sup>14-16</sup> Recently, an autologous skeletal myoblast cell sheet was demonstrated to functionally prevent deterioration of the impaired myocardium in an animal infarction model.<sup>17,18</sup> Furthermore, the effect of sheet transplantation on impaired cardiac function was confirmed in humans.<sup>19</sup> As a result, treatment of cardiac failure by a skeletal myoblast cell sheet has been covered by health insurance in Japan. One of the mechanisms underlying the effect of the skeletal myoblast sheet on cardiac regeneration is a paracrine effect associated with growth factors, including vascular endothelial growth factor (VEGF), hepatocyte growth factor (HGF), and stromal derived factor-1.<sup>17,20,21</sup> Interestingly, these growth factors have been independently reported to promote liver regeneration.<sup>6,22-25</sup> These previous studies let us consider the possibility that the myoblast cell sheet exhibits the potential to promote liver regeneration, leading to a new therapeutic option for liver failure. If transplantation of the myoblast cell sheet is shown to be useful for liver failure, it may be helpful in overcoming the problems described earlier. This potential therapeutic option also has advantages over liver transplantation, which is currently the only option: it does not require liver donors, is less invasive than liver transplantation, and does not require posttransplant immunosuppression.

In the present study, we focused on the transplantation of an autologous skeletal myoblast cell sheet as a new therapeutic option for liver regeneration in liver failure. Therefore, in this study, we investigated the efficiency of autologous skeletal myoblast cell sheet transplantation for liver regeneration in liver failure in *in vitro* and *in vivo* models.

## MATERIALS AND METHODS

### Cytokine Secretion Capacity of Myoblast Cells

Human skeletal muscle myoblasts (HSMMs; Lonza Japan, Ltd, Tokyo, Japan) were examined for their capacity to secrete myoblast cytokines. The cells were seeded on a dish without any serum, and the supernatant was collected after 3 and 7 d. The levels of VEGF and HGF were measured using the Human VEGF and HGF ELISA Kit (Abcam, Cambridge, UK).

### Coculture of Hepatic Epithelial Cells With Skeletal Myoblast Cells

The capacity of myoblast cells to induce proliferation of hepatic cells was assessed by a CCK-8 assay (Dojindo, Kumamoto, Japan) as described previously.<sup>26</sup> Immortalized human liver epithelial THLE-2 cells (American Type Culture Collection, Manassas, VA) were seeded with or without HSMMs using a 24-well 0.4- $\mu$ m pore polyester membrane insert. The CCK-8 solution was added to each well 0, 24, 48, and 72 h after seeding and the

absorbance measured by a microplate reader. The results were expressed as the absorbance relative to 0 h of CCK-8 exposure. Immunocytochemical staining analysis was performed with anti-Ki-67 antibody (Abcam), Hoechst 33342 (Dojindo), and Alexa Fluor 488-conjugated phalloidin (Thermo Fisher Scientific, MA).

### Tube Formation Assay

Immortalized human liver sinusoidal endothelial TMNK-1 cells (Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank, Osaka, Japan)<sup>27</sup> were used for the tube formation assay. TMNK-1 cells were seeded on Matrigel in DMEM with or without HSMMs using 12-well 0.4- $\mu$ m pore polyester membrane inserts (Corning Inc., Armonk, NY). The length of the tube and the number of capillary branches were quantified by microscopy in 10 randomly chosen optical fields after 24 h.

### Coculture of Hepatic Stellate Cells With Skeletal Myoblast Cells

To examine the influence of skeletal myoblast cells on hepatic stellate cells (HSCs), which play an important role in liver fibrosis, LX-2 cells (Millipore, Billerica, MA) were cultured with or without HSMMs. The human LX-2 HSCs were plated in DMEM and treated with 10 ng/mL recombinant human transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1; R&D Systems, Minneapolis, MN) and with or without the same number of HSMMs using 12-well 0.4- $\mu$ m pore polyester membrane inserts. To assess the conversion from quiescent HSCs to myofibroblast-like cells (activated HSCs), the total RNA was extracted from LX-2 cells after 24 h, and real-time quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was performed.

### Isolation of Myoblast Cells and Construction of Myoblast Sheet

Myoblast cells were isolated from the skeletal muscle in the legs (thigh and gluteus muscles) of 4-wk-old female C57BL/6 mice and cultured as described previously.<sup>28</sup> They were dissociated from the culture dishes with trypsin-ethylenediaminetetraacetic acid and reincubated on 24-well temperature-responsive culture dishes (UpCell; Cellseed, Tokyo, Japan) at 37 °C. The cell number was adjusted to  $3.0 \times 10^6$  per dish. After 24 h, the dishes were incubated at 20 °C for 30 min. During that time, the skeletal myoblast cell sheet detached spontaneously to generate free-floating, monolayer cell sheets.

### Animal Models of Liver Failure

Male 7-wk-old C57BL/6 mice were purchased from Clea Japan (Tokyo, Japan). All mice were acclimatized for 1 wk before experiments and housed in a 12-h dark/light cycle.

To induce liver fibrosis, the mice were injected intraperitoneally with thioacetamide (TAA) twice a week. After 1 or 6 wk, the mice underwent a surgical procedure. In the myoblast sheet group, the myoblast sheet was sutured onto the liver using 6-0 nylon. In the control group, the mice only underwent the laparotomy and suturing procedures without the sheet transplantation. After the operation, the TAA injection was continued until death. The mice were

ethanized under isoflurane anesthesia, and the liver and serum were collected and assessed at several time points ( $n = 5$  for each group and time point).

Mice with partial hepatectomy were also used in this study. At the same time as the hepatectomy, a sheet was transplanted onto the remnant liver. In the control group, hepatectomy was performed without the sheet transplantation. The mice in both the groups were euthanized under isoflurane anesthesia, and the liver and serum were assessed at various time points ( $n = 5$  for each group and time point). A 70% partial hepatectomy was performed as the standard hepatectomy model as described previously,<sup>29</sup> and a 90% partial hepatectomy was performed as a fatal hepatic failure model.<sup>30</sup> After the surgical procedures were completed without problems, whether the mice were alive was noted every 6 h ( $n > 15$  for each group).

These animal studies were approved by the Animal Experiments Committee, Osaka University (approval number 02-022-008).

### Blood Test

To measure the serum level of total protein, albumin, total bilirubin, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase, blood was collected from the inferior vena cava of mice and centrifuged at 10 000g at room temperature for 15 min. Serum status was measured using a standard method at the Oriental Kobo Life Science Laboratory (Nagahama, Japan).

### Real-time RT-PCR

Total RNA was isolated from the liver tissues using the RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany). The RNA was reverse-transcribed and subjected to real-time RT-PCR as described previously.<sup>31</sup> For quantitative PCR, complementary DNA was synthesized using the Reverse Transcription System (Promega, Madison, WI). Applications were performed in triplicate with the Viia7 Software (Thermo Fisher Scientific) based on the Thunderbird SYBR qPCR Mix (Toyobo Co, Ltd, Osaka, Japan). The relative expression was calculated as the ratio of specific mRNA to endogenous GAPDH mRNA. The following primers were used: Human ACTA2: forward 5'-GTGTTGCCCTGAAGAGCAT-3', reverse 5'-GCTGGGACATTGAAAGTCTCA-3'; Human COL1 $\alpha$ 1: forward 5'-ACGAAGACATCCCACCAATC-3', reverse 5'-AGATCACGTCATCGCACAAAC-3'; Human MMP-2: forward 5'-GACAGGTGATCTTGACCAGAAT-3', reverse 5'-GTGTGTAGCCAATGATCCTGTA-3'; Human GAPDH: forward 5'-CGAGATCCCTCCAAAATCAA-3', reverse 5'-TTCACACCCATGACGAACAT-3'; Mouse Acta2: forward 5'-GTCCAGACATCAGGGAGTAA-3', reverse 5'-TCGGATACTTCAGCGTCAGGA-3'; Mouse Col1 $\alpha$ 1: forward 5'-GCTCCTCTTAGGGGCCACT-3', reverse 5'-CCACGTCTCACCATTGGGG-3'; Mouse Gapdh: forward 5'-TGTGTCCGTCGTGGATCTGA-3', reverse 5'-TTGCTGTTGAAGTCGCAGGAG-3'.

### Western Blot Analysis

Total proteins were extracted from liver tissue using RIPA buffer (Thermo Fisher Scientific) containing protease and phosphatase inhibitor. The homogenates were

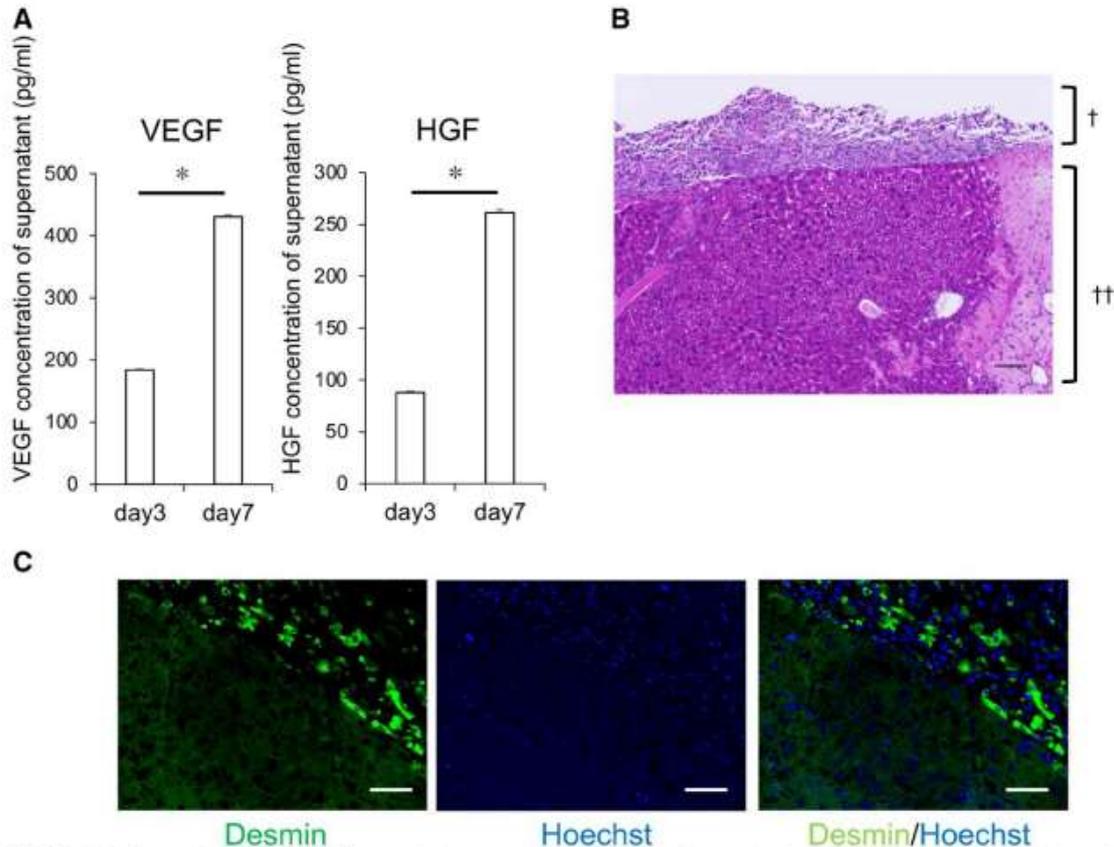
purified by centrifugation at 1000g at 4 °C for 15 min. The protein concentrations were determined by a bicinchoninic acid protein assay (Thermo Fisher Scientific). Equal amounts of protein extract were separated by sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis on 12% Tris-HCL gels (Bio-Rad Laboratories Inc, Hercules, CA). The separated proteins were transferred to polyvinylidene difluoride membranes (Bio-Rad Laboratories Inc) and incubated with primary antibodies for 1 h: anti-CD31 (Abcam), anti-Akt, phosphorylated Akt, Erk1/2, phosphorylated Erk1/2 (Cell Signaling Technology Inc, MA), and anti- $\beta$  actin antibody (Sigma-Aldrich, Tokyo, Japan). Next, the membranes were incubated with HRP-linked anti-rabbit IgG (GE Healthcare, Amersham, Buckinghamshire, UK) at room temperature for 1 h, and the antigen-antibody complex was detected using the ECL Prime Western Blotting Detection kit (GE Healthcare). The expression relative to actin expression was depicted as a column and measured using ImageJ software (rsb.info.nih.gov/ij).

### Histological Analysis

The liver tissues were formalin-fixed and paraffin-embedded and cut into 5- $\mu$ m sections using a microtome. Briefly, the tissues were removed, immersed in fixative for 1 h in 4% paraformaldehyde, rinsed several times with PBS, infiltrated with 30% sucrose, frozen in OCT compound, and processed for immunohistochemistry. The paraffin-embedded sections were stained with hematoxylin and eosin (H&E) and visualized using standard light microscopy. The sections were also stained with Sirius red or Masson trichrome. The images were examined by optical microscopy (Keyence, Osaka, Japan), and quantitative morphometric analysis was performed for each sample using MetaMorph (Molecular Devices, San Jose, CA). The sections were labeled immunohistologically with polyclonal anti-Ki-67 antibody (Abcam) and visualized using the LSABTM kit (DAKO, Glostrup, Denmark), which is an automated immunostaining system based on the labeled streptavidin biotinylated antibody method. Next, the sections were labeled immunohistologically with antidesmin antibody (Abcam) and anti-VEGFA antibody (Abcam) and visualized using the corresponding secondary antibodies (Alexafluor 488 or Alexafluor 555, Molecular Probes, Eugene, OR). Counterstaining was performed with Hoechst 33342 (Dojindo) and assessed by confocal microscopy (Olympus, Tokyo, Japan).

### Spatial Transcriptomics Analysis

After 70% hepatectomy with sheet transplantation, the mouse was euthanized 2 d after transplantation. The liver tissues were collected and consequently trimmed on ice for spatial transcriptomics analysis by Visium (10x Genomics, Pleasanton, CA) according to the protocol reported previously,<sup>32</sup> utilizing Visium Spatial Gene Expression Reagent Kits (Chemistry v1). Visium sequencing libraries were loaded on an Illumina NovaSeq 6000 with sequencing settings recommended by 10X Genomics. The trimmed data were processed by 10x Genomics Space Ranger (version 1.2.1). All data



**FIGURE 1.** Myoblast cells secreted cytokines and sheets produced with the cells remained on the liver after sheet transplantation. A, The concentrations of vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) were significantly higher after 7 d than after 3 d. \* $P < 0.05$ . B, Hematoxylin-eosin staining of the liver confirmed that the sheet remained on the liver 2 d after transplantation. † = myoblast sheet, †† = liver. Scale bar = 100 µm. C, Immunohistochemistry for desmin and Hoechst 33342 confirmed the viability of the myoblast cells on the surface of the liver tissue 2 d after transplantation. Scale bar = 50 µm.

from the sequence were analyzed using Seurat R package (version 4.0).

#### Statistical Analysis

All data are presented as means  $\pm$  SDs unless otherwise noted. The means of continuous numerical variables were compared using the analysis of variance followed by Tukey's post hoc test.  $P < 0.05$  was considered significant. JMP Pro 15.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC) was used for statistical analysis.

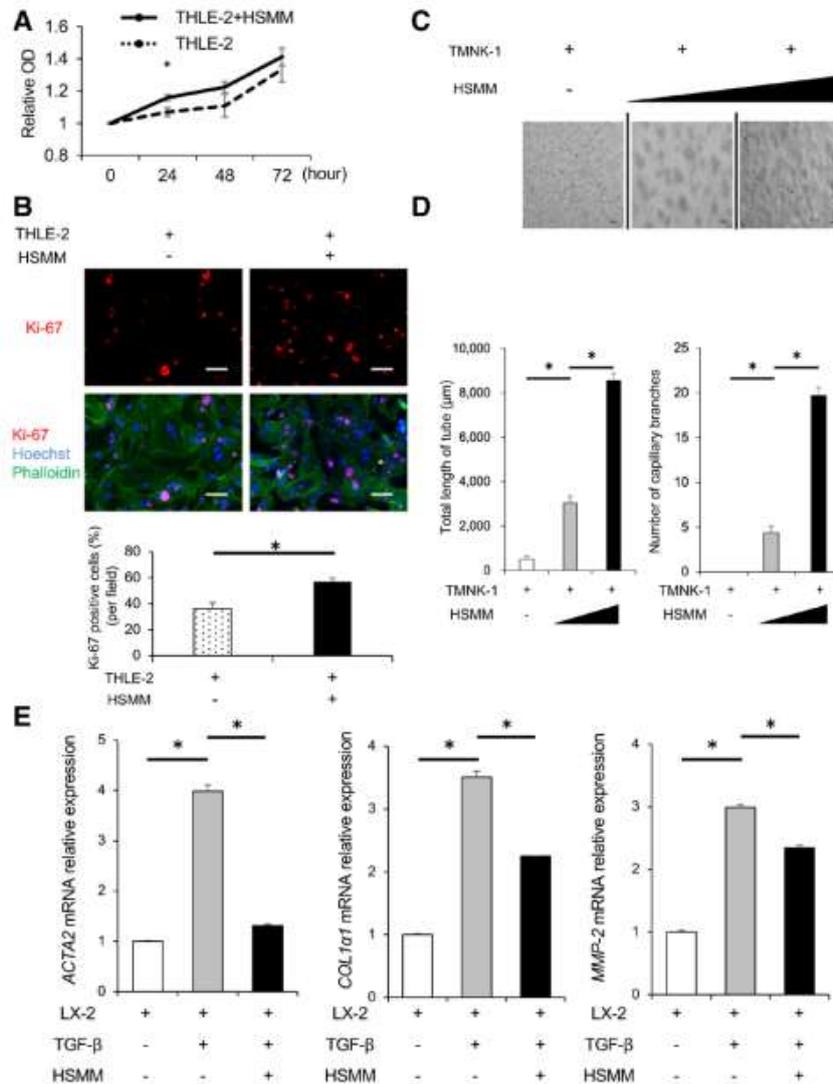
## RESULTS

### Secretion Capacity of Myoblast Cells

Prior to the experiments, the myoblast cells were confirmed to continuously secrete VEGF and HGF by ELISA of the supernatant (Figure 1A). After confirming secretion, the skeletal myoblast cell sheet was produced for transplantation onto the livers of mice. H&E staining and immunohistochemical staining for desmin as a marker of myoblast cells confirmed that the myoblast sheet cells remained viable on the surface of the liver tissue 2 d after transplantation (Figure 1B and C).

### In Vitro Effect of Myoblast Cells on Cells Associated With Liver Regeneration

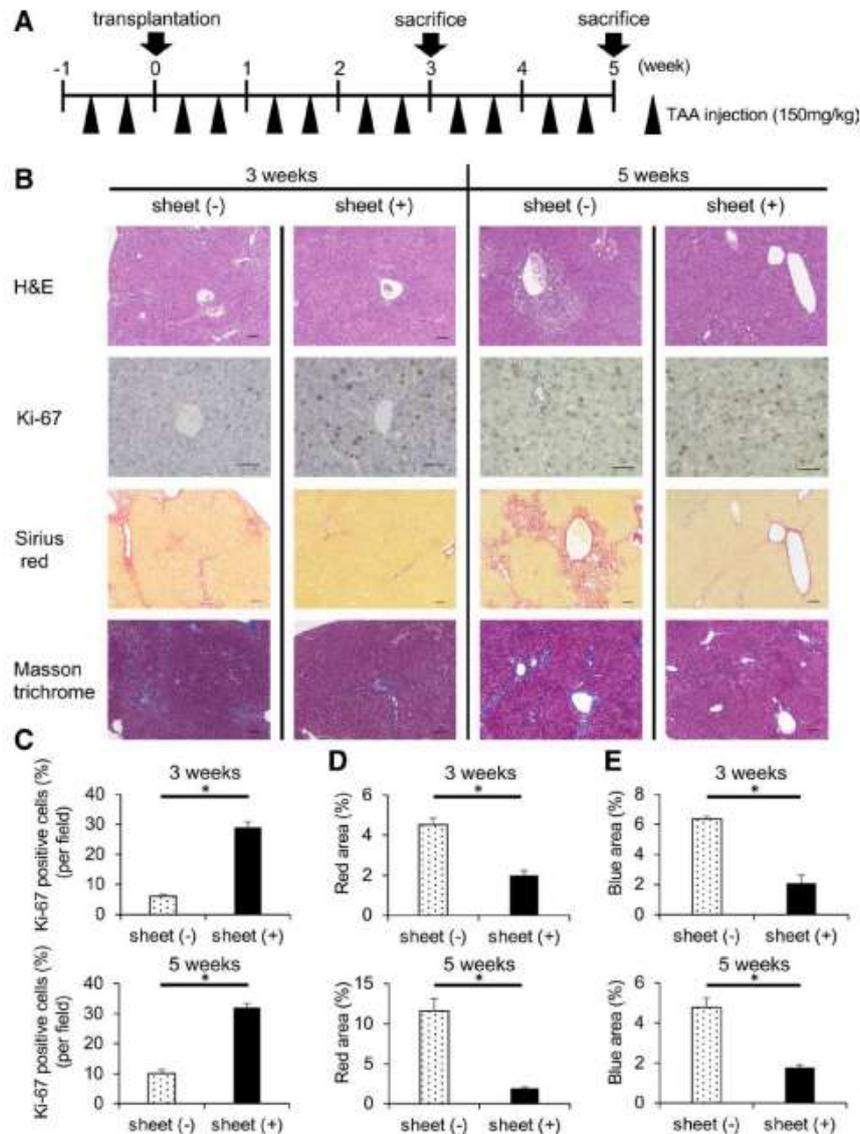
The in vitro effect of the myoblast cells on liver regeneration was investigated. First, we investigated whether the myoblast cells play a role in the acceleration of hepatic cell proliferation using THLE-2 cells. The proliferative capacity of THLE-2 cells 24 h after seeding was significantly accelerated in the presence of HSMMs (Figure 2A). The percentage of Ki-67-positive cells was significantly higher in the coculture 24 h after seeding than in the cells without HSMMs (Figure 2B). In contrast, the proliferation 48 and 72 h after seeding was not significantly different between THLE-2 cells cocultured with or without HSMMs. These results suggest that, although the proliferative capacity of THLE-2 cells was enhanced by coculture with HSMMs, the difference in the proliferative capacity was modest. Next, we evaluated the effect of the myoblast cells on liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) in a tube formation assay. In this assay, we used TMNK-1 cells cocultured with or without HSMMs. The assay revealed that the length of the tube and the number of capillaries were significantly increased in coculture with HSMMs and that the increase was dependent on the number of HSMMs (Figure 2C and D). Furthermore,



**FIGURE 2.** Myoblast cells affected cells associated with liver regeneration. **A**, The proliferative capacity of THLE-2 with and without human skeletal muscle myoblasts (HSMMs) was assessed. The group with HSMMs was more accelerated than the group without HSMMs 24 h after seeding.  $*P < 0.05$ . **B**, The percentage of Ki-67-positive cells was higher in the group with HSMMs (right panels) than the group without HSMMs (left panels) 24 h after seeding.  $*P < 0.05$ . **C**, TMNK-1 ( $1.0 \times 10^5$ /well) was cocultured with HSMMs ( $1.0 \times 10^5$  or  $5.0 \times 10^5$ /well) for 24 h. Micrographs of the cells are shown. Scale bar = 100  $\mu$ m. **D**, The total length of the tube and number of capillary branches were quantified. Both parameters were significantly increased in the groups with HSMMs, and the increase was dependent on HSMM dose.  $*P < 0.05$ . **E**, The mRNA levels of *ACTA2*, *COL1 $\alpha$ 1*, and *MMP-2* were examined. All mRNA levels in LX-2 were increased by transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) treatment and suppressed in the group with HSMMs 24 h after TGF- $\beta$ 1 treatment.  $*P < 0.05$ .

we assessed the influence of myoblast cells on HSCs, which play an important role in liver fibrosis. TGF- $\beta$ 1 converts HSCs into their activated form as a myofibroblast-like cell, expressing actin alpha 2 (ACTA2), collagen 1 $\alpha$ -1 (COL1 $\alpha$ -1), and matrix metalloproteases 2.<sup>33-35</sup> LX-2 cells were used as human HSCs in this experiment, which comprised 3 groups: LX-2 without TGF- $\beta$ 1 treatment, LX-2 with TGF- $\beta$ 1 treatment (10 ng/mL), and LX-2 with TGF- $\beta$ 1 treatment (10 ng/mL) in coculture with HSMMs. Twenty-four hours after TGF- $\beta$ 1 treatment, the total RNA was extracted from LX-2 cells and

analyzed for the mRNA expression of ACTA2, COL1 $\alpha$ -1, and matrix metalloproteases 2. The mRNA expression was significantly increased by TGF- $\beta$ 1, and the increase was significantly weakened by coculture with HSMMs (Figure 2E). These results indicate that the myoblast cells promote hepatic cell proliferation and angiogenesis and inhibit HSC activation in the liver. Considering that these phenomena induced by the myoblast cells were closely associated with liver fibrosis, the possibility was raised that the myoblast cells promote liver regeneration in liver fibrosis.

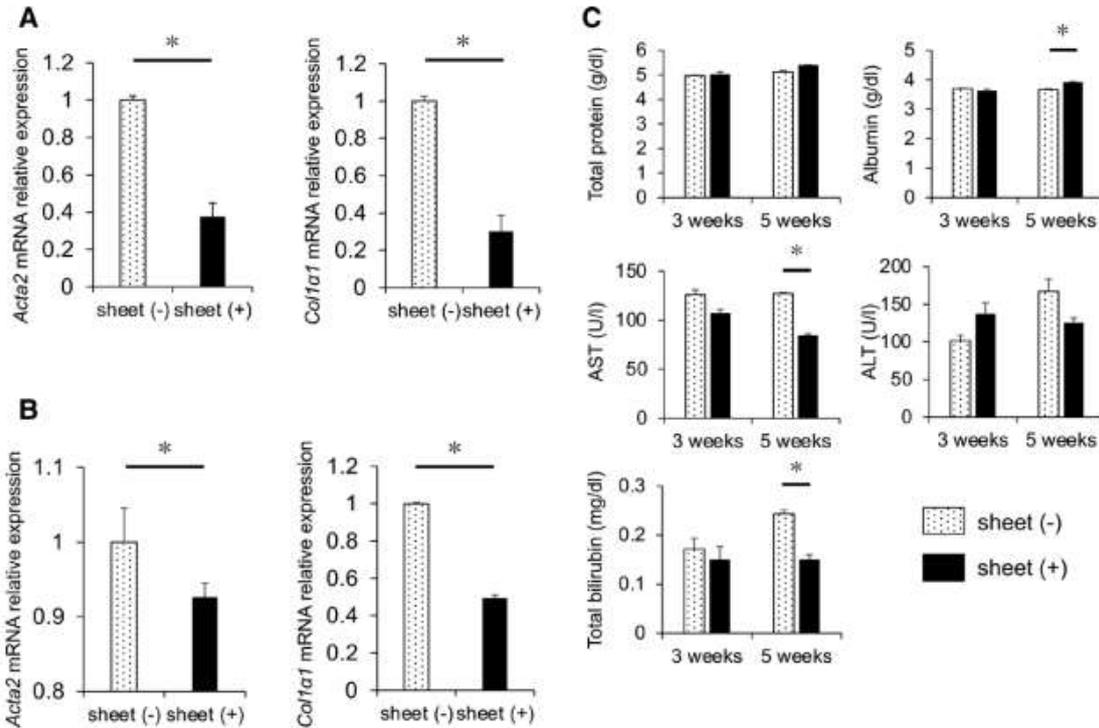


**FIGURE 3.** Myoblast cell sheets suppressed thioacetamide (TAA)-induced liver fibrosis. A, The assay schedule. TAA (150 mg/kg) was intraperitoneally injected twice a week. Mice were euthanized and analyzed 3 wk and 5 wk after sheet transplantation. B, Histological analysis (hematoxylin-eosin [H&E] staining, Ki-67 staining, Sirius red staining, and Masson trichrome staining) showed that sheet transplantation had the capacity to promote liver proliferation and improve liver fibrosis. Scale bar = 100  $\mu$ m. C, The percentage of Ki-67-positive cells was significantly higher in the myoblast sheet group (sheet [+]) than the control group (sheet [-]). \* $P < 0.05$ ,  $n = 5$  each group and each time. D and E, Liver fibrosis was evaluated by Sirius red staining (D) and Masson trichrome staining (E). The fibrotic area was significantly smaller in the sheet (+) group than in the control group. \* $P < 0.05$ ,  $n = 5$  each group and each time.

### Suppression of Liver Fibrosis by the Skeletal Myoblast Cell Sheet in Mice

The above results suggest that the skeletal myoblast cell sheet affects liver regeneration in liver failure, letting us investigate the effect of sheet transplantation in in vivo models. First, the effect was examined in a mouse model with liver fibrosis produced by intraperitoneal injection of TAA. One week after TAA injection, myoblast cell sheet transplantation was performed. Three weeks or 5 wk after transplantation, liver tissues were excised from the mouse model and analyzed. The schedule is shown in Figure 3A.

H&E staining of the excised liver tissue indicated liver damage by TAA in both groups, and the liver damage was less severe in the myoblast sheet group than in the control group at both 3 wk and 5 wk (Figure 3B). Next, to assess the proliferation of hepatocytes for liver regeneration, the liver tissues were immunohistochemically stained for Ki-67, one of the principal markers of DNA replication. The percentage of Ki-67-positive cells was significantly higher in the myoblast sheet group than in the control group at both 3 wk and 5 wk (Figure 3B and C). Next, to evaluate the degree of liver fibrosis, Sirius red staining



**FIGURE 4.** Suppression of liver fibrosis by the myoblast cell sheet was verified by real-time reverse-transcription PCR and blood test. A and B, *Acta2* and *Col1a1* mRNA levels in the liver were determined by real-time reverse-transcription PCR 3 wk (A) and 5 wk (B) after sheet transplantation. Expression was significantly lower in groups transplanted with the myoblast sheet (sheet +) than in control groups (sheet -). \* $P < 0.05$ ,  $n = 5$  each group. C, Serum levels of factors associated with liver function were assessed. Aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin levels were significantly lower and albumin level significantly higher in the sheet (+) group than in the control group 5 wk after sheet transplantation. \* $P < 0.05$ ,  $n = 5$  each group. PCR, polymerase chain reaction.

and Masson trichrome staining were performed. The area of liver fibrosis, determined as the red area in Sirius red staining and blue area in Masson trichrome staining, was significantly smaller in the sheet group than in the control group. These differences between the 2 groups were particularly remarkable 5 wk after transplantation (Figure 3B–E).

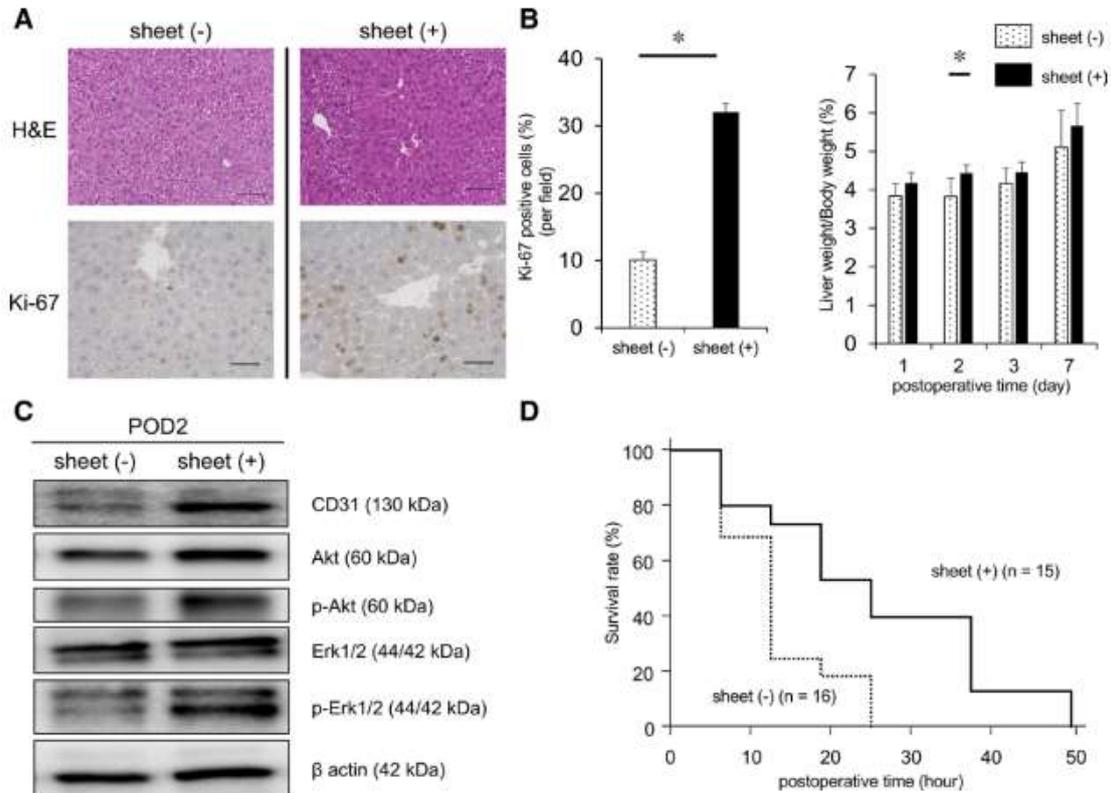
Liver fibrosis was assessed by real-time RT-PCR, which demonstrated that the mRNA expression of ACTA2 and Col1a-1 was significantly decreased in the sheet group compared with the control group at both 3 and 5 wk (Figure 4A and B). The results of the blood test performed 5 wk after transplantation are shown in Figure 4C; aspartate aminotransferase and total bilirubin were significantly lower and albumin was significantly higher in the sheet group than in the control group. These results were verified in another mouse model with more severe liver fibrosis, which was produced by 6 wk of TAA injection before myoblast cell sheet transplantation (Figure S1, SDC, <http://links.lww.com/TP/C721>).

#### Acceleration of Liver Regeneration by the Myoblast Cell Sheet in a Hepatectomy Model

Next, we assessed the effect of myoblast cell sheet transplantation on liver regeneration after hepatectomy. The 70% hepatectomy model was used for this

assessment, and histological examination included H&E staining and Ki-67 staining of the remnant liver. H&E staining showed no inflammatory cells or thrombosis in the sheet or control groups. However, the percentage of Ki-67–positive cells was significantly higher in the remnant livers of the sheet group than in the control group 48 h after 70% hepatectomy (Figure 5A). The remnant liver to body weight ratio rapidly recovered in the sheet group, and a significant difference was found in the ratio 2 d after the hepatectomy (Figure 5B). These results suggest that myoblast cell sheet transplantation may also promote liver regeneration after hepatectomy. To assess the underlying effect of the transplantation, molecules associated with liver regeneration were investigated in the remnant liver tissue 48 h after hepatectomy. The expression of CD31 in the remnant liver was significantly increased in the sheet group compared with the control group, implying that more angiogenesis was induced by sheet transplantation (Figure 5C). The Akt and Erk1/2 pathways, which initiate cell cycle progression after liver resection, were also examined. The phosphorylated form of both Akt and Erk1/2 was more strongly expressed in the remnant livers in the sheet group than in the control group, indicating more rapid cell cycle progression in the sheet group.

Furthermore, the effect of the skeletal cell sheet transplantation was investigated in regard to survival after



**FIGURE 5.** The myoblast cell sheet promoted liver regeneration after hepatectomy. **A**, Left, hematoxylin-eosin (H&E) staining (upper panels) and Ki-67 immunological staining (lower panels) of liver tissue 2 d after 70% hepatectomy. Scale bar = 100  $\mu$ m (upper panels) or 50  $\mu$ m (lower panels). Right, The percentage of Ki-67-positive cells was higher in the group with sheet transplantation (sheet [+]) than in the control group (sheet [-]). \* $P < 0.05$ ,  $n = 5$  each group. **B**, Liver weight/body weight ratios were measured 1, 2, 3, and 7 d after hepatectomy ( $n = 5$  each group). The ratio was significantly higher in the sheet (+) group than in the control group. \* $P < 0.05$ . **C**, Western blot analysis of the expression of molecules associated with liver regeneration in the remnant liver tissue 2 d after hepatectomy. CD31 and phosphorylated forms of Akt and Erk1/2 were more strongly expressed in the sheet (+) group than in the control group. **D**, Kaplan-Meier survival curve demonstrating that the survival rate after 90% hepatectomy was higher in the sheet (+) group than in the control group.  $P < 0.05$ .

90% hepatectomy. Although all mice in the control group died within 24 h after 90% hepatectomy, half of the mice in the sheet group survived at least 24 h after hepatectomy. Using the Kaplan-Meier methods, the survival rate was significantly improved by cell sheet transplantation ( $P < 0.05$ ; Figure 5D). These results suggest that myoblast cell sheet transplantation accelerates liver regeneration by promoting cell cycle progression and proliferation signals.

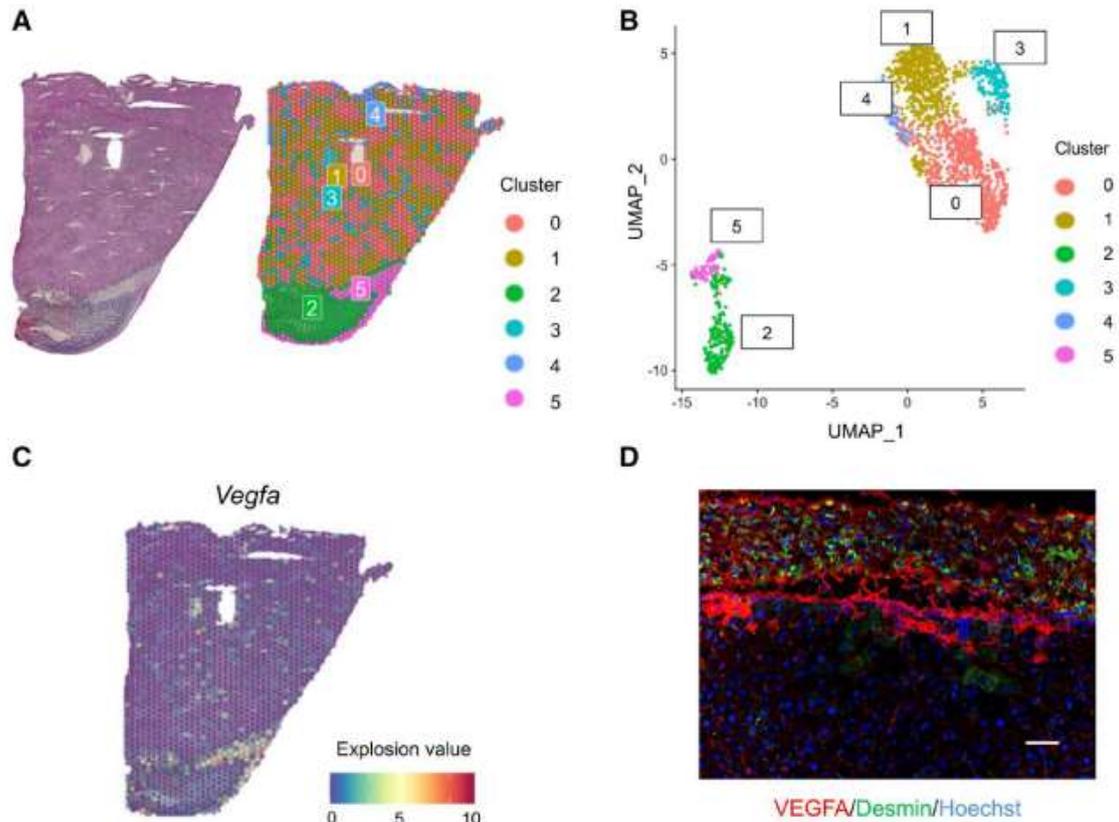
#### Investigation of the Mechanism of Liver Regeneration by the Myoblast Cell Sheet

To investigate the underlying mechanism of liver regeneration after skeletal myoblast cell sheet transplantation, we performed spatial transcriptomic analysis of the liver tissue collected from a mouse 2 d after 70% hepatectomy with sheet transplantation. Clustering roughly identified the remnant liver and the transplanted skeletal myoblast cells on the H&E-stained section (Figure 6A), and uniform manifold approximation and projection of these clusters indicated that the clusters were mainly divided into 2 groups: clusters 2 and 5 were myoblast cells, and the other

clusters were cells that comprise the liver (Figure 6B). Cells in cluster 5, where the myoblast cells attached to the remnant liver, overexpressed Vegfa, which is one of the secretions by skeletal myoblast cells (Figure 6C). Furthermore, immunohistochemical analysis of the liver tissue obtained from mice 6 h after 70% hepatectomy with myoblast cell sheet transplantation showed that the VEGFA protein level was higher in the myoblast cells stained by desmin and the remnant liver near the cells than in the remaining area of the liver (Figure 6D). These findings suggest that the myoblast cell sheet secreted VEGFA since the early phase after sheet transplantation and that the secreted VEGFA penetrated into the remnant liver, which implies a possibility that the secretion of VEGFA by the myoblast cell sheet is one of the mechanisms of liver regeneration.

#### DISCUSSION

In this study, we demonstrated in vitro that myoblast cells significantly affect cells associated with liver regeneration, such as hepatic cells, LSECs, and HSCs, implying the possibility that skeletal myoblast cell sheet transplantation significantly affects liver regeneration. To verify this



**FIGURE 6.** Vascular endothelial growth factor (VEGFA) contributed to liver regeneration after hepatectomy with myoblast cell sheet transplantation. A and B, Hematoxylin-eosin staining and unbiased clustering of spatial transcriptomic analysis of liver tissue 2 d after 70% hepatectomy with myoblast cell sheet transplantation. The data were visualized using Visium and summarized in the uniform manifold approximation and projection (UMAP). C, Spatial feature plots show *Vegfa* overexpression in the myoblast cells attached to the remnant liver. D, Representative immunohistochemistry for the tissue 6 h after 70% hepatectomy with sheet transplantation. VEGFA (red) was overexpressed at the myoblast cells stained with desmin (green) and the remnant liver near the cells. Scale bar = 50  $\mu$ m.

possibility *in vivo*, experiments were performed in mouse models. The *in vivo* results revealed that myoblast cell sheet transplantation significantly suppressed liver fibrosis after induction of liver fibrosis by TAA and accelerated liver regeneration after hepatectomy. Taken together, the results suggest that skeletal myoblast cell sheet transplantation has the capacity for liver regeneration. This suggestion has not yet been addressed, indicating the clinical utility of sheet transplantation for liver regeneration in liver failure.

Myoblast cell sheets have been proven to improve cardiac failure, and the underlying mechanism for heart regeneration has been investigated.<sup>19</sup> In the field of heart regeneration, myoblast cells have been known to have the capacity to secrete several cytokines, including VEGF, HGF, and stromal derived factor-1.<sup>22,24,36-38</sup> In addition, the therapy using myoblast cells has been reported to have the ability to regulate inflammation via macrophage polarization mainly into the anti-inflammatory phenotype in peripheral artery disease.<sup>39</sup> Based on previous studies, these cytokines have been considered independently to have an important role in liver regeneration; VEGF is known to activate the HGF-Wnt2 pathway through VEGF2-Id1 activation in LSECs to stimulate liver regeneration.<sup>6</sup> Moreover, VEGF has been reported to improve the formation of LSECs at

the time when the liver is injured.<sup>40-42</sup> In addition to the abovementioned HGF signaling pathway, HGF has other capacities in liver regeneration; when the liver is injured, HSCs transform into myofibroblast-like cells, which cause liver fibrosis,<sup>43-45</sup> but HGF promotes apoptosis of myofibroblast-like cells.<sup>46</sup> Considering these potential capacities of the cytokines in liver regeneration and our finding that the myoblast cell sheet overexpressed and secreted VEGFA in the *in vivo* model, the liver regenerative capacity shown in this study may be derived from the cytokines secreted by the myoblast cells. In particular, one of our results showing the HSMM dose-dependency in *in vitro* experiments may be the evidence that the cytokine secretion from skeletal cells is a mechanism for liver regeneration. Furthermore, the efficacy of the myoblast cell sheet transplantation was evident in our results, especially in the *in vivo* experiments, although the effect on hepatocyte growth itself *in vitro* was relatively modest compared with the effect to the other cells. This discrepancy may be explained by assuming that the liver regenerative capacity of the skeletal cells is derived not only from the direct effect on the hepatocytes but also from the comprehensive effects on various cells, including hepatocytes, LSECs, and HSCs. Thus, the possibility that these various cells may induce liver regeneration

may indicate that the liver regenerative capacity is derived from the cytokines secreted by the myoblast cells.

Thus far, several options for liver regeneration have been advocated, including treatments with bone marrow cells, adipose-derived stem cells, and iPSCs.<sup>10,13</sup> However, none of these approaches have been clinically established. On the contrary, our option for liver regeneration using skeletal myoblast cell sheet transplantation remains to develop similarly to the above options, but we consider that our option has some advantages. First, we utilized sheet technology that has been reported to be an efficient means of administration. This approach allows the administration of a larger number of cells than simple intravenous injection and retains cell–cell interactions inside the sheet, which then potentially exerts stronger effects than simple cell administration.<sup>47</sup> Furthermore, retaining the sheet directly on the liver surface may advantageously supply its effect, considering the nature of the paracrine effect when considering the mechanism compared to administration far from the subject site. Second, although some of the other methods utilize allogenic cells, autologous cells are used in this method, indicating an advantage in terms of avoiding potential immunogenicity. Finally, from another perspective, this therapeutic option for liver regeneration is based on an expanded adaptation of skeletal myoblast cell sheet transplantation, the clinical effect of which has already been confirmed, leading to coverage by the health insurance in Japan. In this context, the safety of this method is already proven, suggesting easier clinical application than other methods.

This study has several limitations. One limitation is in regard to the investigation of mechanisms underlying the effect of the skeletal myoblast cells on liver regeneration being limited in this study. Although the results of the transcriptomic analysis and immunohistochemical analysis of the sample after hepatectomy actually implied that the secretion of VEGFA by the myoblast cell sheet may be one of the key mechanisms, we have not comprehensively performed an investigation of the mechanisms. Clarification of the more detailed mechanism can lead to predicting the effect and enhancing the effect based on the mechanism. Another is that this study contains only data on the local administration of the skeletal cell sheet. The administration was effective for the liver transplantation in our experiments, but the efficacy was not compared to other administrative methods, such as the intravenous administration, suggesting that, although the skeletal cell may be clinically useful for liver regeneration, the optimal route of administration remains to be undetermined. Considering that intravenous administration has been introduced in some other regenerative therapies, such as bone marrow-derived stem cells and adipose-derived stem cells, the comparison to other methods should be performed. Therefore, we are currently analyzing the mechanism and determining the optimal administration route. In addition, we did not compare the effect of the skeletal cell sheet to other cell sources, such as other mesenchymal stem cells. However, to prioritize prompt announcement of our results in order to speed up the clinical application of this novel therapeutic option, we summarized the results without any comparative analyses in this report.

In conclusion, this study revealed that skeletal myoblast cell sheet transplantation significantly improved liver failure in the *in vitro* and *in vivo* models and that VEGF

was one of the mechanisms responsible for improvements caused by the myoblast cell sheet, suggesting clinical utility of myoblast cell sheet transplantation for liver regeneration. This finding could help establish autologous skeletal myoblast cell sheet transplantation as an effective therapeutic option for liver failure.

## REFERENCES

- Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, et al. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med*. 2013;5:167sr1.
- Diehl AM. Neighborhood watch orchestrates liver regeneration. *Nat Med*. 2012;18:497–499.
- Philip G, Hookey L, Richardson H, et al. Alcohol-associated liver disease is now the most common indication for liver transplant waitlisting among young American adults. *Transplantation*. 2022;106:2000–2006.
- Hay DC. Cadaveric hepatocytes repopulate diseased livers: life after death. *Gastroenterology*. 2010;139:729–731.
- Teraï S, Tsuchiya A. Status of and candidates for cell therapy in liver cirrhosis: overcoming the “point of no return” in advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2017;52:129–140.
- Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, et al. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature*. 2010;468:310–315.
- Wang L, Wang X, Xie G, et al. Liver sinusoidal endothelial cell progenitor cells promote liver regeneration in rats. *J Clin Invest*. 2012;122:1567–1573.
- Russell JO, Monga SP. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in liver development, homeostasis, and pathobiology. *Ann Rev Pathol*. 2018;13:351–378.
- Sakaida I, Teraï S, Yamamoto N, et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology*. 2004;40:1304–1311.
- Teraï S, Sakaida I. Current status of autologous bone marrow cell infusion therapy for liver cirrhosis patients. *Hepatol Res*. 2008;38(Suppl 1):S72–S75.
- Teraï S, Tanimoto H, Maeda M, et al. Timeline for development of autologous bone marrow infusion (ABMI) therapy and perspective for future stem cell therapy. *J Gastroenterol*. 2012;47:491–497.
- Tolosa L, Pareja E, Gómez-Lechón MJ. Clinical application of pluripotent stem cells: an alternative cell-based therapy for treating liver diseases? *Transplantation*. 2016;100:2548–2557.
- Takebe T, Sekine K, Enomura M, et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature*. 2013;499:481–484.
- Tanaka T, Kuroki T, Adachi T, et al. Development of a novel rat model with pancreatic fistula and the prevention of this complication using tissue-engineered myoblast sheets. *J Gastroenterol*. 2013;48:1081–1089.
- Tanaka S, Kanetaka K, Fujii M, et al. Cell sheet technology for the regeneration of gastrointestinal tissue using a novel gastric perforation rat model. *Surg Today*. 2017;47:114–121.
- Matsumoto R, Kanetaka K, Maruya Y, et al. The efficacy of autologous myoblast sheet transplantation to prevent perforation after duodenal endoscopic submucosal dissection in porcine model. *Cell Transplant*. 2020;29:963689720963882.
- Memon IA, Sawa Y, Fukushima N, et al. Repair of impaired myocardium by means of implantation of engineered autologous myoblast sheets. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:1333–1341.
- Saito S, Miyagawa S, Sakaguchi T, et al. Myoblast sheet can prevent the impairment of cardiac diastolic function and late remodeling after left ventricular restoration in ischemic cardiomyopathy. *Transplantation*. 2012;93:1108–1115.
- Kainuma S, Miyagawa S, Toda K, et al. Long-term outcomes of autologous skeletal myoblast cell-sheet transplantation for end-stage ischemic cardiomyopathy. *Mol Ther*. 2021;29:1425–1438.
- Miyagawa S, Sawa Y, Taketani S, et al. Myocardial regeneration therapy for heart failure: hepatocyte growth factor enhances the effect of cellular cardiomyoplasty. *Circulation*. 2002;105:2556–2561.
- Sawa Y, Miyagawa S, Sakaguchi T, et al. Tissue engineered myoblast sheets improved cardiac function sufficiently to discontinue LVAS in a patient with DCM: report of a case. *Surg Today*. 2012;42:181–184.
- Morita M, Watanabe Y, Akaike T. Protective effect of hepatocyte growth factor on interferon-gamma-induced cytotoxicity in mouse hepatocytes. *Hepatology*. 1995;21:1585–1593.

23. Yao F, Zhan Y, Xu W, et al. Hepatocyte growth factor-induced proliferation of hepatic stem-like cells depends on activation of NF-kappaB. *J Hepatol*. 2004;40:391-398.
24. Ishikawa T, Factor VM, Marquardt JU, et al. Hepatocyte growth factor/c-met signaling is required for stem-cell-mediated liver regeneration in mice. *Hepatology*. 2012;55:1215-1226.
25. Ding BS, Cao Z, Lis R, et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature*. 2014;505:97-102.
26. Mukai Y, Yamada D, Eguchi H, et al. Vitamin D supplementation is a promising therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma in conjunction with current chemoradiation therapy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:1868-1879.
27. Matsumura T, Takesue M, Westerman KA, et al. Establishment of an immortalized human-liver endothelial cell line with SV40T and hTERT. *Transplantation*. 2004;77:1357-1365.
28. Sekiya N, Matsumiya G, Miyagawa S, et al. Layered implantation of myoblast sheets attenuates adverse cardiac remodeling of the infarcted heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:985-993.
29. Mitchell C, Willenbring H. A reproducible and well-tolerated method for 2/3 partial hepatectomy in mice. *Nat Protoc*. 2008;3:1167-1170.
30. Makino H, Togo S, Kubota T, et al. A good model of hepatic failure after excessive hepatectomy in mice. *J Surg Res*. 2005;127:171-176.
31. Mikami M, Yamada D, Eguchi H, et al. MicroRNA-155 controls exosome synthesis and promotes gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2017;7:42339.
32. Ji AL, Rubin AJ, Thrane K, et al. Multimodal analysis of composition and spatial architecture in human squamous cell carcinoma. *Cell*. 2020;182:497-514.e22.
33. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*. 2008;88:125-172.
34. Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2013;123:1887-1901.
35. Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med*. 2006;10:76-99.
36. Klein D, Demory A, Peyre F, et al. Wnt2 acts as a cell type-specific, autocrine growth factor in rat hepatic sinusoidal endothelial cells cross-stimulating the VEGF pathway. *Hepatology*. 2008;47:1018-1031.
37. Tekkesin N, Taga Y, Sav A, et al. Induction of HGF and VEGF in hepatic regeneration after hepatotoxin-induced cirrhosis in mice. *Hepatogastroenterology*. 2011;58:971-979.
38. Hu J, Srivastava K, Wieland M, et al. Endothelial cell-derived angiopoietin-2 controls liver regeneration as a spatiotemporal rheostat. *Science*. 2014;343:416-419.
39. Miyake K, Miyagawa S, Harada A, et al. Engineered clustered myoblast cell injection augments angiogenesis and muscle regeneration in peripheral artery disease. *Mol Ther*. 2022;30:1239-1251.
40. Furuji J, Mochida S, Inao M, et al. VEGF can act as vascular permeability factor in the hepatic sinusoids through upregulation of porosity of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280:481-485.
41. Xu H, Shi BM, Lu XF, et al. Vascular endothelial growth factor attenuates hepatic sinusoidal capillarization in thioacetamide-induced cirrhotic rats. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2349-2357.
42. Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? *J Hepatol*. 2010;53:976-980.
43. Iredale JP, Beryon RC, Pickering J, et al. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest*. 1998;102:538-549.
44. Kisseleva T, Cong M, Paik Y, et al. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:9448-9453.
45. Troeger JS, Mederacke I, Gwak GY, et al. Deactivation of hepatic stellate cells during liver fibrosis resolution in mice. *Gastroenterology*. 2012;143:1073-83.e22.
46. Kim WH, Matsumoto K, Bessho K, et al. Growth inhibition and apoptosis in liver myofibroblasts promoted by hepatocyte growth factor leads to resolution from liver cirrhosis. *Am J Pathol*. 2005;166:1017-1028.
47. Okano T, Yamada N, Sakai H, et al. A novel recovery system for cultured cells using plasma-treated polystyrene dishes grafted with poly(N-isopropylacrylamide). *J Biomed Mater Res*. 1993;27:1243-1251.



## Long-Term Feasibility of Rescue Reconstruction for Isolated Bile Ducts With Using Cystic Duct in Living Donor Liver Transplantation

Masahiko Kubo, Yoshito Tomimaru, Kunihito Gotoh, Shogo Kobayashi\*, Daiki Marukawa, Kazuki Sasaki, Yoshifumi Iwagami, Daisaku Yamada, Hirofumi Akita, Takehiro Noda, Hidenori Takahashi, Tadafumi Asaoka, Masahiro Tanemura, Shigeru Marubashi, Hiroaki Nagano, Keizo Dono, Yuichiro Doki, and Hidetoshi Eguchi

Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

### ABSTRACT

**Background.** The isolated bile duct is sometimes observed in the right liver graft of living donor liver transplantation (LDLT). Even though, as a rescue option, it is known to use the recipient's cystic duct (CyD) for duct-to-duct anastomosis, the long-term feasibility of rescue duct-to-CyD (D-CyD) anastomosis remains unclear.

**Methods.** We prospectively collected data in the right liver-LDLT cohort and compared rescue D-CyD anastomosis (n = 4) with standard duct-to-hepatic duct (D-HD, n = 45) anastomosis (D-CyD group, n = 4).

**Results.** The observation period was over 5 years (range, 68-171 mo) after LDLT. The D-CyD group included the following anastomosis procedures: anastomosis between the intrahepatic bile duct of the graft and the CyD of the recipient and anastomosis between the posterior HD and the CyD. Surgical outcomes between the 2 groups are similar, excluding the time for the biliary reconstruction (D-CyD, 116 ± 13 min vs D-HD, 57 ± 3 min). During the period, one recipient in the D-CyD group exhibited postoperative biliary stricture and biliary stone, and 6 recipients underwent those complications in the D-HD group (D-CyD, 25.0% vs D-HD, 13.3%). All recipients in the D-CyD group are presently alive and have not experienced liver dysfunction.

**Conclusions.** Our findings suggest that rescue D-CyD anastomosis for an isolated bile duct in a right liver LDLT is acceptable as a life-saving option in terms of long-term feasibility.

**B**ECAUSE of their high frequency, biliary complications are regarded as the Achilles' heel of liver transplantation (LT). In a systematic review, Akamatsu et al reported the occurrence of biliary strictures and biliary leakages in 12.8% and 8.2% of LT recipients, respectively [1]. Moreover, they found that these incidence rates were higher after partial liver grafts than after whole liver grafts.

In LT with a partial liver graft, biliary reconstruction used to be performed with a hepaticojejunostomy, because the main indication for living donor LT (LDLT) with a partial liver was pediatric recipients with biliary atresia. However, the indications for LDLT have now been widely expanded thanks to recent advances in surgical techniques and perioperative management. Consequently, in LDLT with a partial liver graft, biliary reconstruction is commonly performed with duct-to-duct (D-D) anastomosis, which has several advantages including no

enteric anastomosis, a functional sphincter of Oddi, and an easier endoscopic approach to the anastomotic sites.

In cases with a single bile duct in the partial liver graft, the D-D anastomosis is simple. However, D-D anastomosis is more complicated in cases where the partial liver graft includes multiple ducts—for example, when a right-lobe graft is used. If the partial liver graft includes multiple ducts that are located close together, the anastomosis can be performed between a single orifice created by these ducts of the graft and the hepatic duct (HD) of the recipient. However, this type of anastomosis is

\*Address correspondence to Shogo Kobayashi, MD, PhD, Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2-E2, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan. E-mail: [skobayashi@gesurg.med.osaka-u.ac.jp](mailto:skobayashi@gesurg.med.osaka-u.ac.jp)

challenging when the partial liver graft includes multiple bile ducts separated by a wide anatomic distance. It is necessary to consider a rescue biliary reconstruction in such cases.

One rescue method of biliary reconstruction is to use both the cystic duct (CyD) and the HD of the recipient. The anatomic separation of the CyD from the HD potentially enables anastomosis of separated bile ducts in a partial liver graft. Several reports have described the successful use of the CyD for biliary reconstruction in cases of LDLT with a right-lobe liver graft containing separated bile ducts [2–4]. However, no studies have focused on the long-term postoperative outcome of duct-to-CyD (D-CyD) anastomosis performed together with duct-to-HD (D-HD) anastomosis, or compared outcomes between D-CyD anastomosis and the standard D-HD anastomosis.

We have experience with several cases that performed D-CyD anastomosis in LDLT. In our first case, a bile duct branch of the graft had been intentionally left without anastomosis, and was successfully postoperatively anastomosed to the CyD stump using a magnetic compression anastomosis technique [5]. In the present study, based on our experience, we aimed to assess the potential of D-CyD as a rescue option to D-HD by investigating the long-term postoperative outcome of the addition of the D-CyD anastomosis for biliary reconstruction by comparing the outcome of D-CyD anastomosis with that of standard D-HD anastomosis in cases of LDLT with a right-lobe graft.

## PATIENTS AND METHODS

### Patients

A total of 148 adult patients received LDLT between 1999 and 2018 at the Department of Gastroenterological Surgery, Osaka University Hospital. Of these 148 cases, 76 cases used a right-lobe graft for LDLT. Among the 76 recipients of a right-lobe graft, 49 (64.5%) underwent biliary reconstruction with D-D anastomosis, and 27 (35.5%) underwent hepaticojejunostomy. The present study included 49 recipients who underwent D-D anastomosis with a right-lobe graft. In 4 included recipients (8.2%), D-CyD anastomosis was performed together with D-HD anastomosis (D-CyD group). In the remaining 45 (91.8%) included recipients, only the standard D-HD anastomosis was performed (D-HD group). Ethical approval was given by the Human Ethics Review Committee of the Graduate School of Medicine, Osaka University, and written informed consent was obtained from each of the patients (#21228).

### Preoperative Evaluation

Preoperative evaluations for living liver donors and recipients included a work-up with a complete history and physical examination by expert hepatologists, psychiatrists, hepatobiliary/transplant surgeons, and other specialized workup team members, as previously described [6]. The selection of donors and recipients based on these evaluations was approved by the ethics review committee of Osaka University Hospital, as previously described [7]. For each donor, the graft type (left lobe with/without caudate, right lobe, or right posterior section) was

determined based on the results of volumetric examination with multidetector computed tomography and drip-infusion cholangiography computed tomography (DIC-CT). Liver volumetric analysis was performed using Virtual Place software version 2.0 (AZE Ltd, Tokyo, Japan) or SYNAPSE VINCENT software (Fujifilm, Tokyo, Japan).

### Donor Hepatectomy and LDLT

Donor hepatectomy and LDLT were performed using minimally invasive techniques, as previously described [6,8]. In the donor hepatectomy, to accurately evaluate the bile duct anatomy of the graft, intraoperative cholangiography was performed before cutting the bile duct. In the recipient surgery, the bile duct was carefully handled to avoid sacrificing the surrounding tissues and to preserve the vasculature. Both D-HD and D-CyD anastomoses were performed using interrupted sutures with 6-0 absorbable monofilament. In cases where the CyD of the recipient might be used for biliary reconstruction, care was taken to preserve the CyD itself and the surrounding tissues as much as possible to maintain the blood flow. In LDLT, an external biliary stent was inserted into the biliary anastomotic site.

### Postoperative Follow-Up

Postoperative follow-up was performed by regular blood tests and radiographic evaluation, including cholangiography. The amount of immunosuppressive drugs was adjusted by their concentration. Before removing the external biliary stent, cholangiography was performed to exclude any biliary complications, such as biliary leakage or stricture.

### Statistical Analysis

All data are reported as the number of patients and percentage, or as mean  $\pm$  standard deviation. Between-group differences were analyzed for statistical significance by Student *t* test or Mann-Whitney *U* test. The cumulative incidence of postoperative biliary stricture was assessed using the Kaplan-Meier method. Statistical analyses were performed using JMP software version 14.0 (SAS Institute Inc.). A *P* value of less than .05 was considered significant.

## RESULTS

### Characteristics of Recipients With D-CyD Anastomosis

Table 1 summarizes the clinical characteristics of the 4 recipients who received D-CyD anastomosis together with the standard D-HD anastomosis for biliary reconstruction during LDLT with a right-lobe graft. These recipients included 3 men and 1 woman, with ages ranging from 46 to 64 years old. The disease necessitating LDLT was hepatitis B virus-related cirrhosis in 2 recipients and fulminant hepatic failure in 2 recipients.

In recipients 1 and 2, the D-CyD anastomosis was between the B6 bile duct of the graft and the CyD of the recipient. In recipient 3, the D-CyD anastomosis was between the posterior HD of the graft and the CyD of the recipient. In recipient 4, the

Table 1. Recipient Demographics

No.	Age in Years/Sex	Diagnosis	MELD Score	Intraoperative Blood Loss (mL)	Operation Time (min)	Biliary Reconstruction	Biliary Complication	Outcome
1	53/Male	HBV, cirrhosis	21	59,130	1500	AHD/B7-CHD, B6-CyD	Stricture, stone	Alive without graft loss (171 mo)
2	64/Male	FHF	28	4230	1139	AHD/B7-CHD, B6-CyD	None	Alive without graft loss (69 mo)
3	49/Female	FHF	23	3100	1105	AHD-CHD, PHD-CyD	None	Alive without graft loss (99 mo)
4	46/Male	HBV, cirrhosis	16	2810	1252	PHD/B8-CHD, B5-CyD	None	Alive without graft loss (68 mo)

AHD, anterior hepatic duct; CHD, common hepatic duct; CyD, cystic duct; FHF, fulminant hepatic failure; HBV, hepatitis B virus; MELD, model for end-stage liver disease; PHD, posterior hepatic duct.

D-CyD anastomosis was between the B5 bile duct of the graft and the CyD of the recipient. In recipient 1, the D-CyD anastomosis was added for biliary reconstruction because the standard anastomosis was technically difficult due to the small size of the B6 bile duct, which was overcome using the postoperative recovery magnetic compression anastomosis technique. In the remaining 3 recipients, it was impossible to create a single large orifice from the major bile ducts of the right-lobe graft because they were too separated. The D-CyD anastomosis was performed post-LDLT in recipient 1, and during LDLT in the remaining 3 recipients. More detailed information regarding recipients 1 and 3 has been previously described [5,9].

The follow-up period of the recipients ranged from 68 to 171 months. Recipient 1 exhibited postoperative biliary stricture and biliary duct stone, and both complications were successfully treated using an endoscopic approach. The other 3 recipients exhibited no postoperative biliary complications after the D-CyD anastomosis. All 4 recipients are presently alive and have not experienced liver dysfunction during the postoperative follow-up period. Below we present detailed information about representative recipients (2 and 4).

#### Recipient 2

Recipient 2 was a 64-year-old man who was scheduled to receive LDLT with a right-lobe graft due to fulminant hepatic failure with hepatic encephalopathy with a model for end-stage liver disease (MELD) score of 28. Because his condition got drastically worse and had no time for the donor to undergo preoperative DIC-CT, an additional intraoperative cholangiography was performed to evaluate the bile duct in the donor at the beginning of the donor hepatectomy (Fig 1A). It revealed that the B6 bile duct was directly confluent to the CyD, separately from the left HD, anterior HD, and B7 bile duct. In bench surgery for the graft, we successfully created a single orifice with the anterior HD and the B7 bile duct. However, it was impossible to create a single orifice with the created anterior HD/B7 bile duct and the separated B6 bile duct because of the distance. Therefore, we performed the anastomosis between the anterior HD/B7 bile duct and the common HD (CHD), the D-CyD anastomosis with the B6 bile duct was performed. The internal diameters of D-CHD and D-CyD were 7 mm and 5 mm, respectively (Fig B and C). External biliary stents were inserted into these 2 anastomoses. The recipient had an uneventful hospital course. At 6 months after LDLT, three-dimensional cholangiography via the inserted external biliary stents revealed patency of the anastomotic sites without leakage or stricture (Fig 1D).

#### Recipient 4

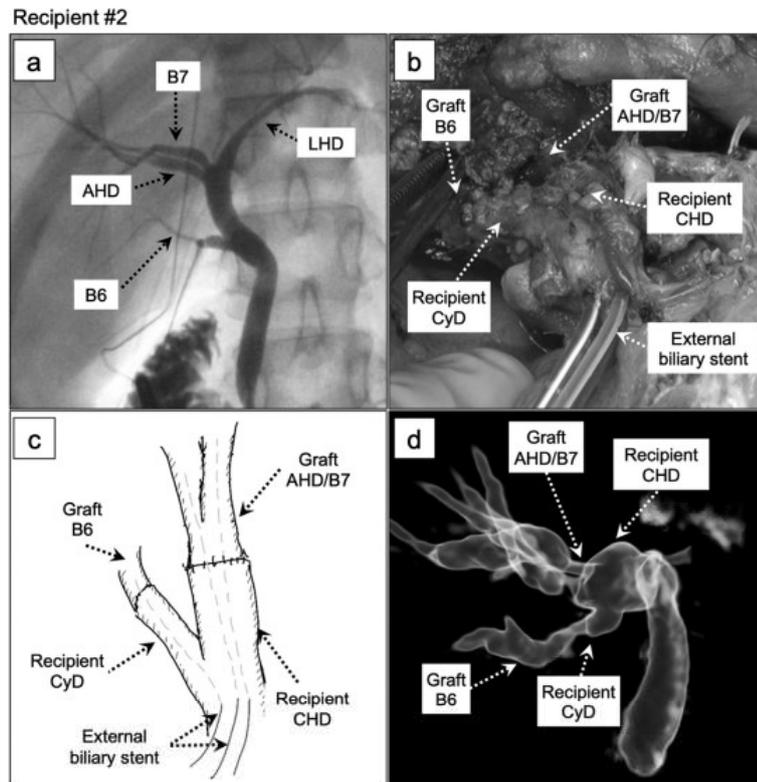
Recipient 4 was a 46-year-old man diagnosed with end-stage liver disease due to hepatitis B virus. His MELD score was 16. LDLT with a right-lobe graft was planned for his treatment. Preoperative DIC-CT of the donor indicated that the B5 bile duct was confluent separately from the left HD, posterior HD, and B8 bile duct (Fig 2A). Investigation after donor hepatectomy confirmed the independently confluent B5 bile duct observed in the preoperative DIC-CT. In bench surgery for the graft, a single orifice was successfully created with the posterior HD and the B8 bile duct. However, it was impossible to include the separated B5 bile duct into the created posterior HD/B8 bile duct because of the distance. Therefore, we performed the anastomosis between the B5 bile duct of the graft and the CyD of the recipient and the anastomosis between the posterior HD/B8 bile duct of the graft and the CHD of the recipient (Fig 2B and C). The internal diameters of these anastomoses were 4 mm and 1 mm, respectively. External biliary stents were inserted into these 2 anastomoses. The recipient had an uneventful hospital course. At 2 months after LDLT, cholangiography via the inserted external biliary stents confirmed that the contrast medium passed through these anastomotic sites without leakage or stricture (Fig 2D).

#### Comparison of Surgical Outcome Between the Two Biliary Reconstructions

We checked surgical outcomes between the recipients in the D-CyD and D-HD groups. The 2 groups had similar surgical outcomes, including intraoperative blood loss, or total operation time (Table 2). However, the time for the biliary reconstruction was longer for the 3 cases (recipients 2-4) in which the D-CyD anastomosis was performed during LDLT, compared with the D-HD cases ( $116 \pm 13$  min vs  $57 \pm 3$  min,  $P < .0001$ ). In terms of intraoperative findings, the biliary anastomosis diameter was smaller in the D-CyD group than in the D-HD group ( $2.5 \pm 1.5$  mm vs  $4.0 \pm 1.7$  mm,  $P = .2028$ ).

With regards to postoperative biliary complications, 6 recipients (13.3%) in the D-HD group exhibited a biliary stricture. On the other hand, postoperative biliary stricture was observed in one recipient (25.0%) in the D-CyD group, who underwent the C-CyD anastomosis after LDLT. The incidence of biliary stricture did not significantly differ between the 2 groups, as confirmed by the cumulative incidence assessed using the Kaplan-Meier method (Fig 3). Additionally, one recipient from each group exhibited biliary stone. Notably, the stone in the D-

**Fig 1.** Perioperative imaging of the bile duct in recipient 2. **(A)** Intraoperative cholangiography at the beginning of the donor hepatectomy revealed that the B6 bile duct was directly confluent with the CyD, separately from the LHD, AHD, and B7 bile duct. **(B)** Intraoperative photograph **(C)** and schema of the biliary reconstruction, showing anastomosis between the AHD/B7 bile duct of the graft and the CHD of the recipient, as well as anastomosis between the B6 bile duct of the graft and the CyD of the recipient, with inserted external biliary stents. **(D)** At 6 months after LDLT, three-dimensional cholangiography by cone-beam CT revealed no complications at the anastomotic sites. AHD, anterior hepatic duct; CHD, common hepatic duct; CT, computed tomography; CyD, cystic duct; LDLT, living donor liver transplantation; LHD, left hepatic duct.



CyD group was found in the same patients who exhibited postoperative biliary stricture. No patients in either group exhibited biliary leakage. Thus, the occurrence of biliary complications did not significantly differ between the 2 groups. Recipient 3 in the D-CyD group postoperatively developed acute cellular rejection, which was successfully treated with steroid pulse therapy.

#### DISCUSSION

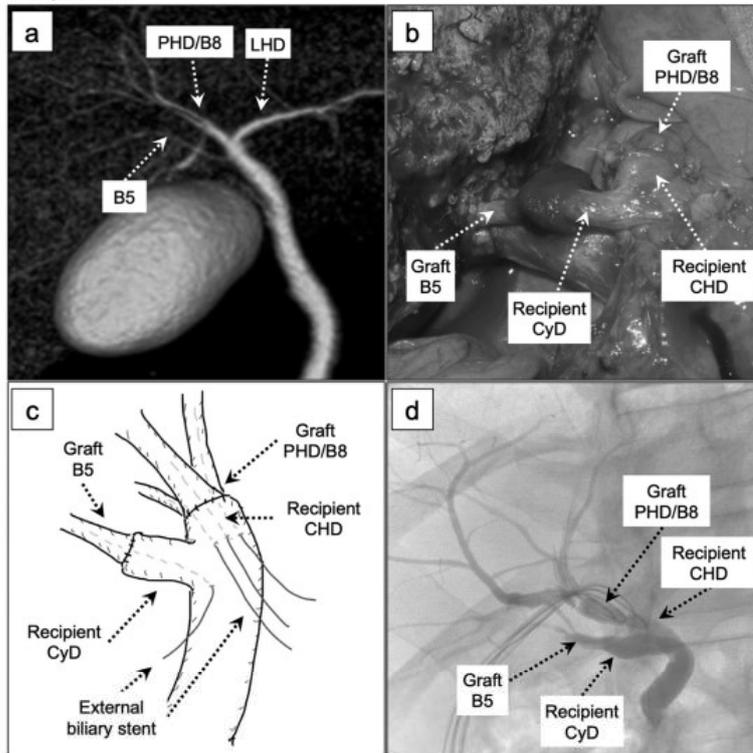
In this present study, we assessed the potential of D-CyD as a rescue option to D-HD by investigating the long-term postoperative outcome of biliary reconstruction with D-CyD anastomosis together with D-HD anastomosis for cases of LDLT with a right-lobe graft having multiple separated bile ducts. All 4 of our recipients who had undergone D-CyD anastomosis survived for over 5 years. Furthermore, a checking of the characters of the D-CyD and D-HD groups revealed that the surgical outcome in the D-CyD group was similar to that in the D-HD group. These findings support that the D-CyD anastomosis could be an acceptable life-saving option for biliary reconstruction in LDLT when the standard D-HD anastomosis is because of the anatomic distance separating multiple bile ducts in the

graft. This is the first study to demonstrate the long-term postoperative outcome of biliary reconstruction using D-CyD anastomosis together with D-HD anastomosis for LDLT with a right-lobe graft having multiple separated bile ducts.

Several prior reports have described cases of LDLT with a right-lobe graft, in which D-CyD anastomosis was included in the biliary reconstruction. To our knowledge, 9 such cases have been reported [2–4] (Table 3). Among these cases, the longest postoperative follow-up period is 28 months, and 2 of the 9 cases (22.2%) exhibited postoperative biliary obstruction. Moreover, based on the limited previous reports, it remains unclear how the postoperative outcome of D-CyD anastomosis together with D-HD anastomosis compares to that following standard D-HD anastomosis alone, which prompted us to perform the present study to investigate the long-term postoperative outcome.

Carmody et al described biliary reconstruction using the CyD instead of the HD of the recipient in deceased donor liver transplantation [10]. However, it does not mention the purpose of using the CyD, such that it appears that the CyD was simply a substitute for the HD. It does not provide information relevant to outcomes of D-CyD anastomosis for biliary reconstruction in LDLT.

Recipient #4



**Fig 2.** Perioperative imaging of the bile duct in recipient 4. **(A)** Preoperative DIC-CT for the donor indicated that the B5 bile duct was confluent separately from the LHD, PHD, and B8 bile duct. **(B)** Intraoperative photograph **(C)** and schema of the biliary reconstruction, showing anastomosis between the PHD/B8 bile duct of the graft and the CHD of the recipient, as well as anastomosis between the B5 bile duct of the graft and the CyD of the recipient, with inserted external biliary stents. **(D)** At 2 months after LDLT, cholangiography confirmed no complications at the anastomotic sites. CHD, common hepatic duct; CyD, cystic duct; DIC-CT, drip-infusion cholangiography computed tomography; LDLT, living donor liver transplantation; LHD, left hepatic duct; PHD, posterior hepatic duct.

**Table 2. Perioperative Features of Recipients With Biliary Reconstruction by D-HD vs D-CyD Anastomosis**

Factors	D-HD Anastomosis (n = 45)	D-CyD Anastomosis (n = 4)
Intraoperative blood loss, mL	11,190 ± 9447	17,317 ± 27,881
Total operation time, min	1349 ± 248	1249 ± 179
Biliary reconstruction time, min	57 ± 3	116 ± 13*
Intraoperative biliary duct diameter, mm	4.0 ± 1.7	2.5 ± 1.5*
Postoperative complication		
Biliary complication	Total	6 (13.3%)
	Biliary leakage	1 (25.0%)
	Biliary stricture	0 (0.0%)
	Biliary stones	6 (13.3%)
		1 (2.2%)
ACR		1 (25.0%)
		10 (22.2%)

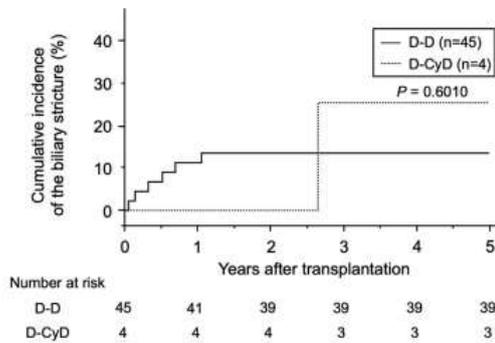
Data are presented as the number of patients and percentage, or mean ± standard deviation.

ACR, acute cellular rejection; D-CyD, duct-to-cystic duct; D-HD, duct-to-hepatic duct.

\* The data are the average of 3 recipients who received D-CyD anastomosis during liver transplantation.

In our present study, we investigated the detailed clinical course of the 4 cases in which D-CyD anastomosis was performed together with D-HD anastomosis, and we compared these surgical results with those following standard D-HD anastomosis. Among the D-HD group, the incidence of biliary complications was 12.2%. In a systematic review, Akamatsu et al

reported that after D-D in LDLT, the incidence rates of biliary stricture and biliary leakage were 19% and 9.5%, respectively [1]. Mizuno et al also reported that among 108 recipients with D-D in LDLT, postoperative biliary stricture and leakage occurred in 13.9% and 5.6%, respectively [11]. Based on these previously reported incidence rates, our D-HD group was



**Fig 3.** Cumulative incidence of the postoperative biliary stricture after liver transplantation. The incidence rates of stricture in the D-CyD and D-HD groups were assessed using the Kaplan-Meier method. D-CyD, duct-to-cystic duct; D-HD, duct-to-hepatic duct.

judged to be appropriate as a control group for comparison to the D-CyD group. Our present study described 2 novel findings in LDLT with right-lobe graft. First, we present the first observation of a long-term favorable outcome after D-CyD anastomosis. Second, our comparative analysis revealed that biliary reconstruction using D-CyD anastomosis did not negatively affect the surgical outcome compared with the cases with the standard D-HD anastomosis.

While our results suggest a good long-term postoperative outcome of D-CyD anastomosis, several points should be mentioned in relation to performing the D-CyD anastomosis. First, it is important to focus on maintaining the blood flow of the CyD stump of the recipient. It has been reported that preserving blood flow to the bile duct is essential for avoiding postoperative biliary complications in LT [12,13]. Although this concept was originally applied to the bile duct itself, it would also be applicable to the CyD because of their anatomic similarity. For this purpose, in cases where the CyD of the recipient could potentially be used for biliary reconstruction, we were careful

to preserve the CyD and its surrounding tissues as much as possible to maintain the blood flow of the CyD. The blood flow at the CyD stump may be checked by cutting the wall of the CyD stump.

The second point is the insertion of the external biliary stent. The necessity of placing a stent inside the lumen of the anastomotic site in LT has been discussed and remains inconclusive [13–15]. Notably, it has been reported that the stent insertion itself is related to postoperative biliary complications [16]. Theoretical advantages of stent insertion include the ability to check bile production, potentially preventing an increase of the inner pressure at the anastomotic site and potentially maintaining the lumen of the anastomotic site via the inserted tube. However, in our opinion, this inconclusiveness is applicable only to the bile duct, not the CyD. Considering that the inside lumen of the CyD is frequently anatomically a spiral due to the valve of Heister [17], tube insertion into the CyD would be reasonable, especially for maintenance of the lumen of the anastomotic site.

Our present study has several limitations. The small number of cases that received the D-CyD anastomosis could have limited the statistical power of between-group comparisons. However, no previous studies have compared the surgical outcomes of D-HD and D-CyD groups after LDLT. Another limitation was the retrospective and single-institution study design. Data collection was based on the medical records available from a single institution, which could have introduced a bias in patient selection. Therefore, when interpreting the present results, one should consider the possible influence of selection bias. However, as mentioned above, the indication for the D-CyD anastomosis was considerably limited. Additionally, the final decision to perform D-CyD anastomosis was based on intraoperative findings. Therefore, it would be impossible to perform a prospective study with a large number of patients.

In conclusion, here we described the long-term outcome of cases in which D-CyD anastomosis was used for biliary reconstruction in LDLT with a right-lobe liver graft containing multiple separated bile ducts. Furthermore, our analysis showed that the surgical outcome of D-CyD anastomosis was not inferior to

**Table 3. Reported Cases With D-CyD Anastomosis Including the Present Cases**

Published Year	No.	Age in Years /Sex	Diagnosis	Biliary Reconstruction	Postoperative Biliary Complication	Follow-up Period (mo)	Prognosis
2004 (2)	1	50/Male	HBV (HCC)	AHD-RHD, PHD-CyD	None	6	Alive
	2	41/Male	HBV (HCC)	AHD-RHD, PHD-CyD	None	11	Alive
	3	41/Male	HBV	RHD-CyD	None	4	Alive
2004 (3)	4	64/Male	HCV (HCC)	AHD-CyD, PHD-CHD	Obstruction	1	Alive
2005 (4)	5	39/Male	HBV	AHD-CyD, PHD-RHD	None	13	Died
	6	53/Male	HCV (HCC)	AHD-RHD, PHD-CyD	None	28	Alive
	7	58/Male	HCV (HCC)	AHD-CyD, PHD-RHD	None	14	Alive
	8	18/Male	Caroli disease	AHD-RHD, PHD-CyD	None	13	Alive
	9	44/Male	FHF	AHD-CyD, PHD-RHD	None	10	Alive
	10	53/Male	HBV	AHD/B7-CHD, B6-CyD	Stricture, stone	171	Alive
Current cases	11	64/Male	FHF	AHD/B7-CHD, B6-CyD	None	69	Alive
	12	49/Female	FHF	AHD-CHD, PHD-CyD	None	99	Alive
	13	46/Male	HBV	PHD/B8-CHD, B5-CyD	None	68	Alive

AHD, anterior hepatic duct; CyD, cystic duct; CHD, common hepatic duct; D-CyD, duct-to-cystic duct; FHF, fulminant hepatic failure; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; PHD, posterior hepatic duct; RHD, right hepatic duct.

that of D-HD anastomosis. These results suggest that D-CyD anastomosis is one of the acceptable life-saving options to standard D-HD anastomosis when D-HD anastomosis is complicated by the anatomic distance between multiple bile ducts in a right-lobe graft.

#### DATA AVAILABILITY

The data that has been used is confidential.

#### DECLARATION OF COMPETING INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank San Francisco Edit (<https://www.sfedit.net/>) for the English language review.

#### REFERENCES

- [1] Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int* 2011;24:379–92.
- [2] Suh KS, Choi SH, Yi NJ, Kwon CH, Lee KU. Biliary reconstruction using the cystic duct in right lobe living donor liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2004;199:661–4.
- [3] Kadry Z, Cintonio D, Foglieni CS, Fung J. The pitfall of the cystic duct biliary anastomosis in right lobe living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1549–50.
- [4] Asonuma K, Okajima H, Ueno M, Takeichi T, Zeledon Ramirez ME, Inomata Y. Feasibility of using the cystic duct for biliary reconstruction in right-lobe living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1431–4.
- [5] Marubashi S, Nagano H, Yamanouchi E, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, et al. Salvage cystic duct anastomosis using a magnetic compression technique for incomplete bile duct reconstruction in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:33–7.
- [6] Marubashi S, Kobayashi S, Wada H, Kawamoto K, Eguchi H, Doki Y, et al. Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation: risk factor analysis of complication and a role of MDCT scan for detecting anastomotic stricture. *World J Surg* 2013;37:2671–7.
- [7] Marubashi S, Nagano H, Eguchi H, Wada H, Asaoka T, Tomimaru Y, et al. Minimum graft size calculated from preoperative recipient status in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2016;22:599–606.
- [8] Marubashi S, Dono K, Nagano H, Kobayashi S, Takeda Y, Umeshita K, et al. Biliary reconstruction in living donor liver transplantation: technical invention and risk factor analysis for anastomotic stricture. *Transplantation* 2009;88:1123–30.
- [9] Hosoda Y, Tomimaru Y, Marubashi S, Wada H, Eguchi H, Asaoka T, et al. A case of living-donor liver transplantation using the cystic duct for biliary tract reconstruction. *Japanese Journal of Transplantation* 2015;50:229–33.
- [10] Carmody IC, Romano J, Bohorquez H, Bugeaud E, Bruce DS, Cohen AJ, et al. Novel biliary reconstruction techniques during liver transplantation. *Ochsner J* 2017;17:42–5.
- [11] Mizuno S, Inoue H, Tanemura A, Murata Y, Kuriyama N, Azumi Y, et al. Biliary complications in 108 consecutive recipients with duct-to-duct biliary reconstruction in living-donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2014;46:850–5.
- [12] Soejima Y, Fukuhara T, Morita K, Yoshizumi T, Ikegami T, Yamashita Y, et al. A simple hilar dissection technique preserving maximum blood supply to the bile duct in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2008;86:1468–9.
- [13] Jung DH, Ikegami T, Balci D, Bhangui P. Biliary reconstruction and complications in living donor liver transplantation. *Int J Surg* 2020;82S:138–44.
- [14] Lee SG. A complete treatment of adult living donor liver transplantation: a review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients. *Am J Transplant* 2015;15:17–38.
- [15] Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Ohira M, Maehara Y. Appropriate use of stents to prevent biliary complications after living donor liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2018;226:201.
- [16] Santosh Kumar KY, Mathew JS, Balakrishnan D, Bharathan VK, Thankamony Amma BSP, Gopalakrishnan U, et al. Intraductal transanastomotic stenting in duct-to-duct biliary reconstruction after living-donor liver transplantation: a randomized trial. *J Am Coll Surg* 2017;225:747–54.
- [17] Pina LN, Samoiloovich F, Urrutia S, Rodriguez A, Alle L, Ferreres AR. Surgical considerations of the cystic duct and heister valves. *Surg J (N Y)* 2015;1:e23–7.



## Pure Laparoscopic Donor Left Hepatectomy Reduces Postoperative Analgesic Use and Pain Scale

Hironmichi Sato, Kazuki Sasaki, Shogo Kobayashi\*, Yoshifumi Iwagami, Daisaku Yamada, Yoshito Tomimaru, Takehiro Noda, Hidenori Takahashi, Yuichiro Doki, and Hidetoshi Eguchi

Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

### ABSTRACT

**Background.** Many recent reports have described the efficacy and safety of pure laparoscopic donor hepatectomy (PLDH). Here we investigated the extent to which this technique could reduce patients' experienced pain.

**Methods.** Among donor left hepatectomy procedures performed between July 2011 and November 2022, we retrospectively analyzed 20 open donor hepatectomy (ODH), 20 laparoscopy-assisted donor hepatectomy (LADH), and 5 PLDH cases. We compared these 3 procedures regarding the total amount of postoperative analgesic use (narcotics and non-narcotics) and the first date when the donor was completely pain-free, as evaluated by the patients using a pain scale.

**Results.** Total postoperative fentanyl use did not significantly differ among the 3 procedures: median (range), ODH, 0.5 mg (0-2 mg); LADH 1.2 mg (0-7 mg); PLDH, 0.5 mg (0-3.5;  $P = .172$ ). The percentage of patients who completely discontinued analgesics on postoperative day (POD) 5 was significantly higher for PLDH (80%) than for ODH (35%) or LADH (20%) ( $P = .041$ ). The day when 50% of donors were completely pain-free on a pain scale was POD9 for ODH, POD11 for LADH, and POD5 for PLDH, significantly shorter in the PLDH group ( $P = .004$ ).

**Conclusion.** At our institution, we found that PLDH was a useful technique for postoperative pain management compared with PDH and LADH. Our results suggest that PLDH effectively reduces the duration of postoperative analgesia use. Further studies are warranted as the number of PLDH cases gradually increases.

**O**PTIONS for liver resection now include laparoscopic surgery and robot-assisted surgery, and although the first priority is to ensure safety and effectiveness, "patient-friendly" surgery has become increasingly desired [1–6]. Many recent studies described the efficacy and safety of pure laparoscopic donor hepatectomy (PLDH) in liver donor surgery [7,8]. Minimally invasive techniques, including laparoscopy-assisted donor hepatectomy (LADH), have been reported to reduce postoperative complications in liver donor surgery, decrease postoperative hospital stay, and decrease postoperative analgesic use [9].

Although PLDH has been the focus of attention in recent years, most statistics regarding postoperative pain are based on a combined analysis of PLDH and LADH, and there is no clear

determination of whether PLDH truly has a positive impact on patients' pain. Several reports discuss the differences in pain between open donor hepatectomy (ODH) and PLDH [10–13] (Table 1). It is important to investigate this subject further because PLDH is a recently introduced procedure and only limited data regarding pain is available. Furthermore, the conclusions in the literature are mixed; all published comparisons are based on pain scales, with no discussion about the actual

\*Address correspondence to Shogo Kobayashi, MD, PhD, Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2-E2, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan E-mail: skobayashi@gesurg.med.osaka-u.ac.jp

**Table 1. Previous Reports on the Relationship Between PLDH and Pain.**

Authors	Subject of Comparison	Surgical Procedures	Conclusions
Broering et al [10]	ODH vs PLDH	Left lateral sectionectomy	Pain scores were significantly lower in the PLDH group
Park et al [11,12]	ODH vs PLDH	Right hepatectomy	Reduced use of patient-controlled analgesia in PLDH
Jeong et al [13]	ODH vs PLDH	Right hepatectomy	The numerical pain rating scale did not significantly differ between the 2 groups

ODH, open donor hepatectomy; PLDH, pure laparoscopic donor hepatectomy.

amount and frequency of analgesic use, and there are no comparisons between PLDH and LADH.

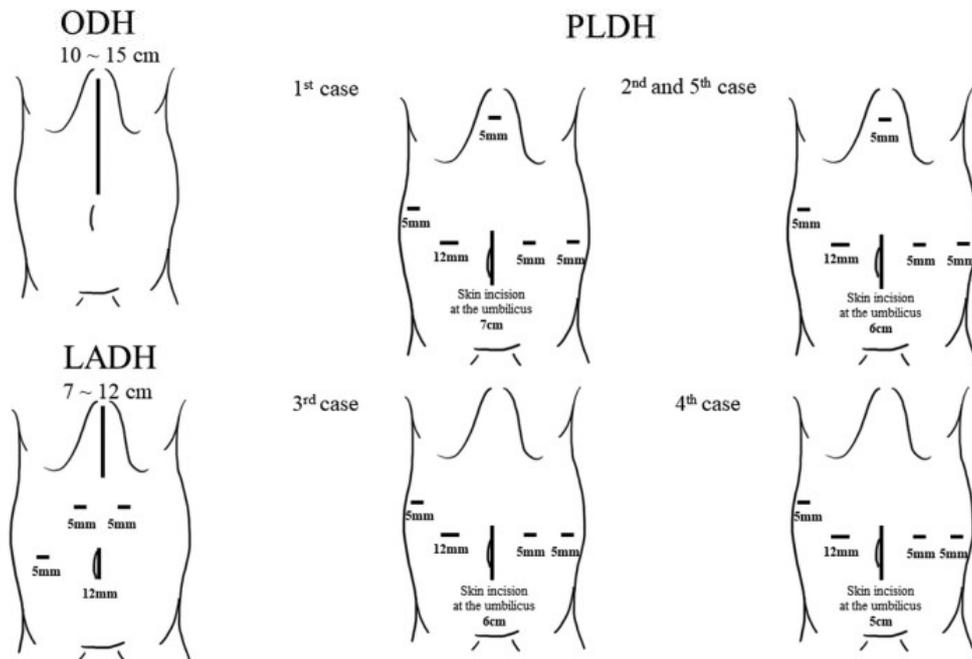
In the present study, we investigated the extent to which PLDH could reduce patients' experienced pain.

## PATIENTS AND METHODS

### Patient Eligibility

Among the donor left hepatectomy procedures performed between July 2011 and November 2022, we retrospectively analyzed 20 ODH, 20 LADH, and 5 PLDH cases. We compared these 3 procedures regarding the total amount of postoperative analgesic use (narcotics and non-narcotics) and the first date on which the donor was completely pain-free, as evaluated by the patients using a pain scale.

At our institution, the indication for PLDH is limited to only left lobe hepatectomy (including lateral segmentectomy). Therefore, we also selected ODH and LADH cases performed for only left lobe hepatectomy. After surgery, patients were taken directly to the general ward unless there were intraoperative problems. Fluid intake was started on the first postoperative day, and food intake was started around the third postoperative day, with consideration of the patient's medical condition. Intravenous fentanyl was administered immediately after surgery, and its use was extended depending on the patient's pain level. Postoperative analgesics are not routinely administered as a protocol but are prescribed as needed at the discretion of the physician in charge. The patients themselves rated their experienced pain as +, ±, or -, and the nurse in charge for the day would record this rating in the patient's chart daily. The first day a



**Fig 1.** Port placements for open donor hepatectomy, laparoscopy-assisted donor hepatectomy, and 4 pure laparoscopic donor hepatectomy cases. LADH, laparoscopy-assisted donor hepatectomy; ODH, open donor hepatectomy; PLDH, pure laparoscopic donor hepatectomy.

**Table 2. Baseline Patient Characteristics and Postoperative Results.**

	ODH (n = 20)	LADH (n = 20)	PLDH (n = 5)	P Value
Age, y	35 (24-62)	39.5 (20-54)	30 (26-35)	.129
Female:male (% female)	9: 11 (45%)	10: 10 (50%)	3: 2 (60%)	.831
Procedure classification, lateral segmentectomy: left lobectomy (% lateral segmentectomy)	11: 9 (55%)	14: 6 (70%)	5: 0 (100%)	.154
Blood loss, mL	250 (30-2930)	200 (20-1168)	20 (0-130)	.010*
Operation time, min	405 (319-483)	422 (326-671)	345 (333-411)	.061
Postoperative day of oral food intake	3 (3-5)	3 (2-3)	3 (2-3)	.084
Time to first flatus, d	3 (1-4)	2.5 (1-4)	3 (2-3)	.905
Time to first stool, d	4.5 (2-6)	4.5 (2-7)	5 (4-6)	.203
Clavien-Dindo grade II or higher	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000

Values are expressed as median (range) or n (%).

LADH, laparoscopy-assisted donor hepatectomy; ODH, open donor hepatectomy; PLDH, pure laparoscopic donor hepatectomy.

\* P < .05 by Kruskal-Wallis test.

patient rated their pain as — was defined as the day when the pain completely disappeared.

The primary endpoint was the date patients rated their pain as completely gone. The secondary endpoints were the amount of analgesics used (narcotics and non-narcotics), the number of times non-narcotic analgesics were used as needed on the fifth postoperative day or later, and the percentage of patients completely off analgesics on the fifth postoperative day.

**Port Placements for 4 PLDH Cases**

Figure 1 shows the port arrangements for ODH and LADH and in 4 cases of PLDH. In general, the PLDH cases required a reduced number of ports and a shorter length of the incision.

**Statistical Analysis**

Data are presented as mean and standard deviation or median and range. The Kruskal-Wallis and log-rank tests were used to investigate the relationship among ODH, LADH, and PLDH. A 2-tailed value of P < .05 was considered statistically significant. Statistical analyses were conducted using Statcel, version 4 (OMS; Higashikurume, Tokyo, Japan).

**RESULTS**

**Patient Characteristics and Postoperative Results**

Table 2 shows the patients' background information. The 3 groups did not significantly differ with respect to age

(P = .129), sex (P = .831), or proportion of procedures that were lateral segmentectomy (P = .154).

With regard to postoperative outcomes, blood loss was significantly lower in the PLDH group: median (range), ODH, 250 mL (30-2930 mL); LADH, 200 mL (20-1168 mL); PLDH, 20 mL (0-130 mL) (P = .010). Operative time did not significantly differ among the 3 groups (P = .061). The 3 groups also did not significantly differ in the number of days of postoperative oral food intake (P = .084), days to first flatus (P = .905), or days to first stool (P = .203). Complications of Clavien-Dindo grade 2 or higher did not occur in any of the 3 groups.

**Postoperative Analgesic Use (if Any) and Total Amount Used (Narcotic and Non-Narcotic)**

Table 3 shows the use of analgesics, their dosage, and when analgesic use stopped. The 3 groups did not significantly differ in the total postoperative fentanyl dose (P = .172), anti-inflammatory drug dose (P = .971), or the number of uses of non-narcotic analgesics as needed after postoperative day (POD) 5 (P = .205). Notably, total postoperative acetaminophen use was significantly higher in the ODH group: median (range), ODH, 1500 mg (0-9000 mg); LADH, 0 mg (0-14,500 mg); PLDH, 0 mg (0-2000 mg) (P = .005). Additionally, the percentage of patients who completely discontinued analgesic use at POD5 was significantly higher in the PLDH group (80%) than in the ODH group (20%) and LADH group (35%) (P = .041).

**Table 3. Relationship Between Histologic Therapeutic Effect and Tumor Reduction Rate**

	ODH (n = 20)	LADH (n = 20)	PLDH (n = 5)	P Value
Total postoperative fentanyl use, mg	0.5 (0-2)	1.2 (0-7)	0.5 (0-3.5)	.172
Total postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs use, mg	600 (0-2500)	600 (100-2530)	500 (300-1080)	.971
Total postoperative acetaminophen use, mg	1500 (0-9000)	0 (0-14,500)	0 (0-2000)	.005*
Times non-narcotic analgesics were used as needed after POD 5	3.5 (0-33)	5.5 (0-33)	0 (0-9)	.205
Percentage of patients completely off analgesics on POD5	7 (35%)	4 (20%)	4 (80%)	.041*

Values are expressed as the median (range) or n (%).

LADH, laparoscopy-assisted donor hepatectomy; ODH, open donor hepatectomy; PLDH, pure laparoscopic donor hepatectomy; POD, postoperative day.

\* P < .05 by Kruskal-Wallis test.

#### Days Until 50% of Donors Were Completely Pain-Free on a Pain Scale

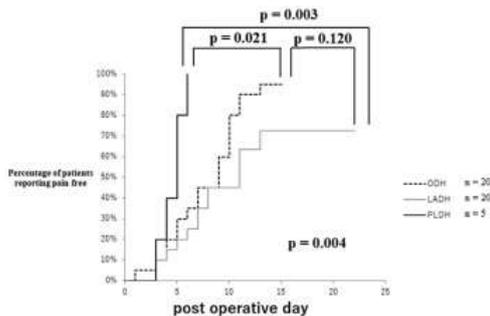
The POD when 50% of donors were completely pain-free, as self-reported using a pain scale, was POD9 in the ODH group, POD11 in the LADH group, and POD5 in the PLDH group. This happened significantly faster in the laparoscopic group (Fig 2;  $P = .004$ ).

#### DISCUSSION

The results of the present study demonstrated that, at our institution, PLDH was a useful technique for postoperative pain management while maintaining safety compared with ODH and LADH. This reduction of pain may facilitate postoperative weaning and prevent delirium.

Previous reports have shown that LADH [14–17] and PLDH [7,10–13] were associated with reduced pain compared with ODH. In addition to liver resection, laparoscopic techniques are reportedly useful for pain reduction in appendectomy [18], gastrectomy [19], and nephrectomy [20]. Robotic liver donor surgeries have been widely performed recently, with demonstrated usefulness and safety [21,22].

At our institution, we found that LADH was less useful than ODH in pain, as it required more analgesics, and patients tended to feel pain long after the operation. Patient ratings using the postoperative pain scale were poorer after LADH than ODH, possibly because the postoperative acetaminophen use was higher after ODH (Table 3). The open wound in LADH is larger than in ODH, and inserting a port site makes patients more sensitive to pain (Fig 1). Reports from other centers vary, with some reporting that LADH and ODH did not differ in the amount, duration, or frequency of analgesic use [23] and others reporting that LADH is associated with better pain scales [14–16], number of analgesic uses [15], and duration of analgesic use [17]. Jeong et al [13] even found that PLDH and ODH did not significantly differ in the numeric pain rating scale (Table 1). These variations in results may be because of the combined



**Fig 2.** Percentage of patients reporting that they are pain free.  $P$  values were determined by the log-rank test for comparison among 3 groups. LADH, laparoscopy-assisted donor hepatectomy; ODH, open donor hepatectomy; PLDH, pure laparoscopic donor hepatectomy.

effects of differences between institutions regarding intraoperative anesthesia management, wound length, and the number of port holes, which may prevent us from reaching the same conclusions.

Although we found that PLDH is useful for reduced analgesia use, unlike ODH/LADH, the indication for PLDH is limited to only left hepatectomy at our institution. Other institutions have reported using PLDH for right hepatectomy [11–13,24], and the indication for PLDH should be carefully expanded with increasing experience.

Limitations of the present study include that it was a single-center retrospective study and included only a small number of PLDH cases.

#### CONCLUSIONS

In conclusion, although PLDH is still in its infancy and requires further study, the present results suggest that it effectively reduces postoperative analgesia use. Notably, the number of analyzed PLDH cases was small, and the subject should be re-examined as the number of cases gradually increases.

#### DISCLOSURES

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### REFERENCES

- [1] Cai JP, Chen W, Chen LH, Wan XY, Lai JM, Yin XY. Comparison between robotic-assisted and laparoscopic left hemi-hepatectomy. *Asian J Surg* 2022;45:265–8.
- [2] Chong CC, Fuks D, Lee KF, Zhao JJ, Choi GH, Sucandy I, et al. Propensity score-matched analysis comparing robotic and laparoscopic right and extended right hepatectomy. *JAMA Surg* 2022; 157:436–44.
- [3] Kamel MK, Tuma F, Keane CA, Blebea J. National trends and perioperative outcomes of robotic-assisted hepatectomy in the USA: a propensity-score matched analysis from the National Cancer Database. *World J Surg* 2022;46:189–96.
- [4] Labadie KP, Drouillard DJ, Lois AW, Daniel SK, McNevin KE, Gonzalez JV, et al. IWATE criteria are associated with perioperative outcomes in robotic hepatectomy: a retrospective review of 225 resections. *Surg Endosc* 2022;36:889–95.
- [5] Sucandy I, Shapera E, Syblis CC, Crespo K, Przetocki VA, Ross SB, et al. Propensity score matched comparison of robotic and open major hepatectomy for malignant liver tumors. *Surg Endosc* 2022;36:6724–32.
- [6] Zwart MJW, Gorgec B, Arabiyat A, Nota CLM, van der Poel MJ, Fichtinger RS, et al. Pan-European survey on the implementation of robotic and laparoscopic minimally invasive liver surgery. *HPB (Oxford)* 2022;24:322–31.
- [7] Bekheit M, Khafagy PA, Bucur P, Katri K, Elgendi A, Abdel-Salam WN, et al. Donor safety in live donor laparoscopic liver procurement: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2015;29:3047–64.
- [8] Marubashi S, Nagano H. Laparoscopic living-donor hepatectomy: review of its current status. *Ann Gastroenterol Surg* 2021;5:484–93.
- [9] Li H, Zhang JB, Chen XL, Fan L, Wang L, Li SH, et al. Different techniques for harvesting grafts for living donor liver

transplantation: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017;23:3730–43.

[10] Broering DC, Elsheikh Y, Shagrani M, Abaalkhail F, Troisi RI. Pure laparoscopic living donor left lateral sectionectomy in pediatric transplantation: a propensity score analysis on 220 consecutive patients. *Liver Transpl* 2018;24:1019–30.

[11] Park J, Kwon CHD, Choi GS, Lee SK, Kim JM, Oh J, et al. One-year recipient morbidity of liver transplantation using pure laparoscopic versus open living donor right hepatectomy: propensity score analysis. *Liver Transpl* 2019;25:1642–50.

[12] Park J, Kwon DCH, Choi GS, Kim SJ, Lee SK, Kim JM, et al. Safety and risk factors of pure laparoscopic living donor right hepatectomy: comparison to open technique in propensity score-matched analysis. *Transplantation* 2019;103:e308–16.

[13] Jeong JS, Wi W, Chung YJ, Kim JM, Choi GS, Kwon CHD, et al. Comparison of perioperative outcomes between pure laparoscopic surgery and open right hepatectomy in living donor hepatectomy: propensity score matching analysis. *Sci Rep* 2020;10:5314.

[14] Choi HJ, You YK, Na GH, Hong TH, Shetty GS, Kim DG. Single-port laparoscopy-assisted donor right hepatectomy in living donor liver transplantation: sensible approach or unnecessary hindrance? *Transplant Proc* 2012;44:347–52.

[15] Marubashi S, Wada H, Kawamoto K, Kobayashi S, Eguchi H, Doki Y, et al. Laparoscopy-assisted hybrid left-side donor hepatectomy. *World J Surg* 2013;37:2202–10.

[16] Makki K, Chorasiya VK, Sood G, Srivastava PK, Dargan P, Vij V. Laparoscopy-assisted hepatectomy versus conventional (open) hepatectomy for living donors: when you know better, you do better. *Liver Transpl* 2014;20:1229–36.

[17] Zhang X, Yang J, Yan L, Li B, Wen T, Xu M, et al. Comparison of laparoscopy-assisted and open donor right hepatectomy: a

prospective case-matched study from China. *J Gastrointest Surg* 2014;18:744–50.

[18] Rao AD, Tan CBD, Singaporewalla Md RM. Laparoscopic appendectomy translates into less analgesics and faster return to work in Asia. *JSLS* 2022;26:e2022.00006.

[19] Garbarino GM, Laracca GG, Lucarini A, Piccolino G, Mercantini P, Costa A, et al. Laparoscopic versus open surgery for gastric cancer in western countries: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term outcomes. *J Clin Med* 2022;11:3590.

[20] Nazemi T, Galich A, Sterrett S, Klingler D, Smith L, Balaji KC. Radical nephrectomy performed by open, laparoscopy with or without hand-assistance or robotic methods by the same surgeon produces comparable perioperative results. *Int Braz J Urol* 2006;32:15–22.

[21] Broering DC, Elsheikh Y, Alnemary Y, Zidan A, Elsarawy A, Saleh Y, et al. Robotic versus open right lobe donor hepatectomy for adult living donor liver transplantation: a propensity score-matched analysis. *Liver Transpl* 2020;26:1455–64.

[22] Troisi RI, Elsheikh Y, Alnemary Y, Zidan A, Sturdevant M, Alabbad S, et al. Safety and feasibility report of robotic-assisted left lateral sectionectomy for pediatric living donor liver transplantation: a comparative analysis of learning curves and mastery achieved with the laparoscopic approach. *Transplantation* 2021;105:1044–51.

[23] Kitajima T, Kaido T, Iida T, Seo S, Taura K, Fujimoto Y, et al. Short-term outcomes of laparoscopy-assisted hybrid living donor hepatectomy: a comparison with the conventional open procedure. *Surg Endosc* 2017;31:5101–10.

[24] Gamez B, Benitez J, Puelma F, Jarufe N. Pure laparoscopic living donor right hepatectomy (with video). *J Surg Case Rep* 2021;2021:rjab394.



## Rituximab administration one week before ABO-incompatible liver transplantation due to drug-induced acute liver failure with hepatic coma: a case report

Kazuki Sasaki<sup>1</sup> · Shogo Kobayashi<sup>1</sup> · Yoshifumi Iwagami<sup>1</sup> · Daisaku Yamada<sup>1</sup> · Yoshito Tomimaru<sup>1</sup> · Takehiro Noda<sup>1</sup> · Hidenori Takahashi<sup>1</sup> · Yuichiro Doki<sup>1</sup> · Hidetoshi Eguchi<sup>1</sup>

Received: 20 April 2023 / Accepted: 26 June 2023 / Published online: 20 July 2023  
© Japanese Society of Gastroenterology 2023

### Abstract

In cases of acute liver failure (ALF) with hepatic coma, early liver transplantation, including ABO-incompatible (ABOi) living donor liver transplantation (LDLT), should be considered. The ABO antibody barrier can be reduced using plasma exchange (PE) and the anti-CD20 antibody rituximab. Plasma exchange is also performed for drug-induced ALF and is effective for desensitization. Rituximab treatment usually requires 14 days. There is presently no established desensitization protocol for ABOi-LDLT for ALF. Here, we report a case of drug-induced ALF with hepatic coma, which was treated with ABOi-LDLT using PE and rituximab 8 days prior to surgery. A 33-year-old female, with a history of headaches for which she was taking analgesics daily, developed drug-induced ALF with hepatic coma. Her ABOi sister desired to become a liver donor. We initiated desensitization using rituximab (500 mg) and mycophenolate mofetil (MMF, 2000 mg/day), followed by five sessions of PE. Eight days after rituximab administration, ABOi-LDLT with splenectomy was performed. Postoperatively, the patient received local infusion via portal vein for 14 days and immunosuppression with tacrolimus, methylprednisolone, and MMF. No episode of cellular or antibody-mediated rejection (AMR) was observed. The patient was discharged uneventfully 56 days after ABOi-LDLT with no problems up to 15 months after the transplant.

**Keywords** ABO-incompatible living donor liver transplantation · Rituximab · Antibody-mediated rejection · Plasma exchange

### Abbreviations

ALF	Acute liver failure	MMF	Mycophenolate mofetil
ABOi	ABO-incompatible	AMR	Antibody-mediated rejection
LDLT	Living donor liver transplantation	DBD	Donor after brain death
APAP	Acetaminophen	PE	Plasma exchange
		CHDF	Continuous hemodiafiltration

✉ Shogo Kobayashi  
skobayashi@gesurg.med.osaka-u.ac.jp  
Kazuki Sasaki  
ksasaki@gesurg.med.osaka-u.ac.jp  
Yoshifumi Iwagami  
yiwagami@gesurg.med.osaka-u.ac.jp  
Daisaku Yamada  
dyamada@gesurg.med.osaka-u.ac.jp  
Yoshito Tomimaru  
ytomimaru@gesurg.med.osaka-u.ac.jp  
Takehiro Noda  
tnoda@gesurg.med.osaka-u.ac.jp

Hidenori Takahashi  
htakahashi8@gesurg.med.osaka-u.ac.jp  
Yuichiro Doki  
ydoki@gesurg.med.osaka-u.ac.jp  
Hidetoshi Eguchi  
heguchi@gesurg.med.osaka-u.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2-E2, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

CMV	Cytomegalovirus
POD	Postoperative day
IVIG	Intravenous immunoglobulin

## Introduction

Acute liver failure (ALF) with hepatic coma requires urgent multidisciplinary treatment, including liver transplantation. In Europe and the US, ALF is most often caused by acetaminophen (APAP) intoxication, but in Japan, APAP is rare and ALF is most commonly caused by viral diseases [1]. APAP is an antipyretic analgesic that can be easily obtained as an over-the-counter drug. According to the Japan Poison Information Center, the lethal dose of APAP is 13–25 g for adults [2]. The glutathione precursor *N*-acetylcysteine is a specific agent for treating APAP intoxication [3]. However, if the timing is missed, APAP intoxication may progress to ALF and require liver transplantation. The prognosis is good when liver transplantation is performed for ALF, but Japan has an especially small number of brain-dead liver transplant donors. In 2022, the International Registry in Organ Donation and Transplantation (IRODat) ranked Japan as 52nd worldwide for deceased donor liver transplants, with 0.48 cases per million people [4]. Because of this, living donor liver transplantation (LDLT) is frequently considered [5] and, since an ABO-compatible living donor is not always available, ABO-incompatible (ABOi)-LDLT is often required.

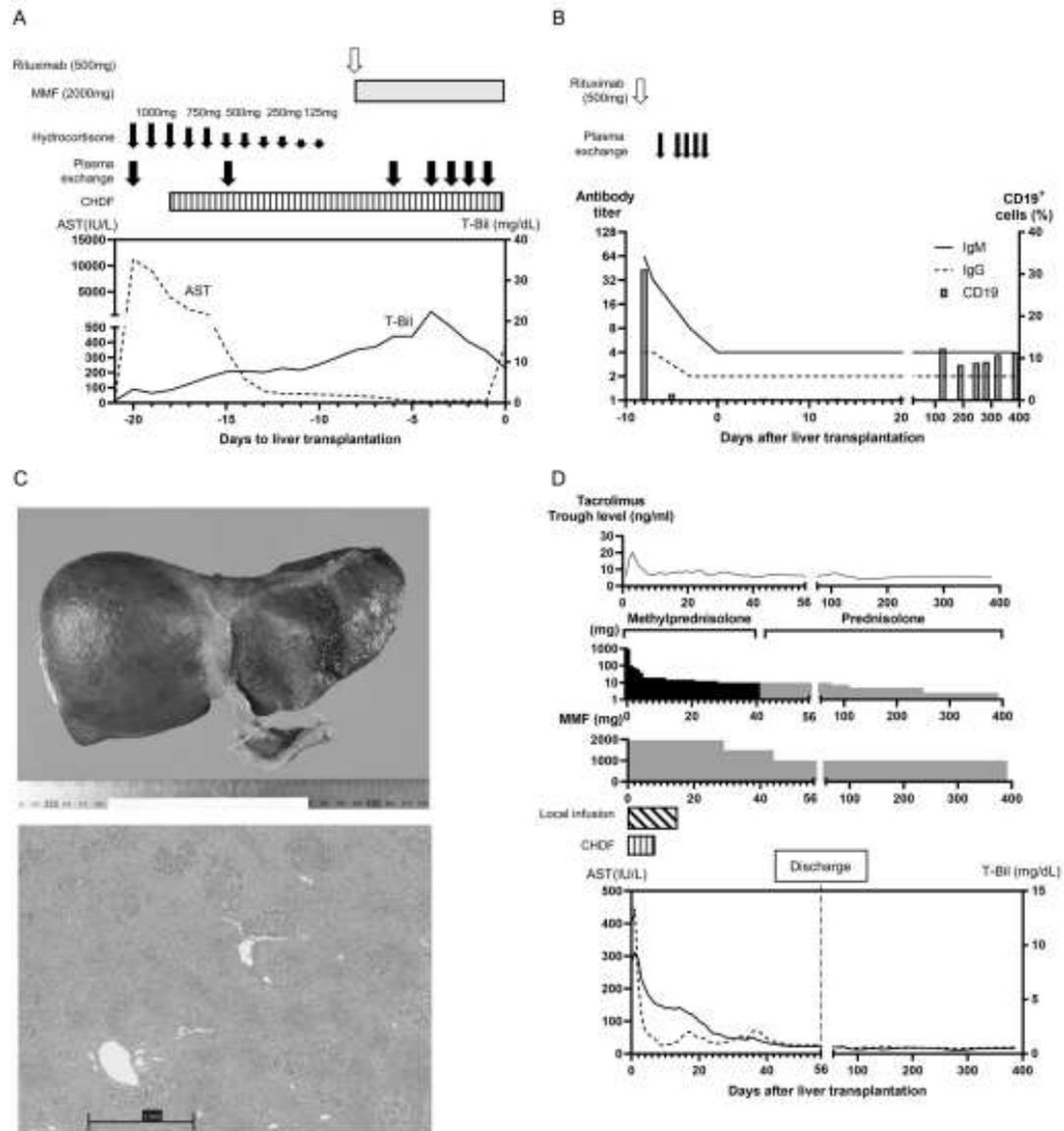
ABOi-LDLT used to have a poor prognosis due to antibody-mediated rejection (AMR) [6]. However, the introduction of rituximab has eliminated the difference between ABOi and ABO-compatible transplants [7]. Notably, it is generally recommended to initiate desensitization with rituximab 2–3 weeks prior to transplantation [8], but the urgency of ALF may not allow for this timing. Over the last decade, limited reports have described successful desensitization protocols for ABOi-LDLT due to ALF [9–12], and no standardized protocol has yet been established. Another problem is that when considering LT for drug-induced ALF, it is sometimes difficult to obtain a medical history due to the patient's impaired consciousness. Moreover, there are no guidelines for determining the indication for LT in patients with undeniable suicide attempts, leaving the institution to make a difficult decision [13].

In the present report, we describe a case of drug-induced ALF. After careful discussion, the indication of LT was determined and the patient was rescued by ABOi-LDLT with desensitization, including PE and rituximab administration, 8 days prior to LT. We also performed a literature review of ABOi-LDLT for ALF.

## Case report

A 33-year-old woman, with no medical issues other than a history of chronic headache for which she took analgesics daily, was discovered unconscious in her room. No suicide note was found. She was transported to the nearest emergency room. Drug intoxication was suspected. The patient was treated with gastric lavage, activated charcoal, and laxative administration, and was sedated and intubated with midazolam and fentanyl. The following day, the laboratory test results were as follows: AST 12,919 IU/L, ALT 9369 IU/L, T-Bil 2.97 mg/dL, D-Bil 1.65 mg/dL, D-/T-Bil ratio 0.55, and PT < 10%. The patient was later found to be negative for autoantibodies and viral infections. CT scanning revealed no infection, no liver atrophy or ascites, and no cerebral edema. Later that day, the patient's family brought an empty bag (equivalent to 13.2 g of APAP), indicating that the patient had developed ALF due to APAP overdose. However, since her blood APAP concentration was 8.7 µg/dL at 16 h after admission, no *N*-acetylcysteine was administered. Because the possibility of ALF caused by drug-induced liver injury (DILI) was considered at that time, hydrocortisone pulses and plasma exchange (PE) were performed to suppress hepatic inflammation after discussion with hepatology specialists. At the same time, the requirement for a liver transplant was discussed with our facility.

The predicted mortality rate was 30–50% according to the scoring system used to predict the mortality of patients with fulminant hepatitis and LOHF [14]. Therefore, a liver transplantation was considered necessary to save the patient's life. However, because she was unconscious, it was unclear whether the patient had taken drug for suicide or as an overdose for analgesia. In the discussion regarding transplantation indication, the opinion was stated that even if it was a suicide attempt, every effort should be made, including liver transplantation. On the other hand, due to the scarcity of donor after brain death (DBD) and its reliance on DBD goodwill, it was considered that it might be unethical to use a DBD for a patient who may attempt suicide. Notably, since the family is the surrogate decision-maker for a patient with impaired consciousness, if the family wishes to donate the liver, then the patient should be considered for transplantation. Our hospital's liver transplantation review committee approved LDLT but not brain-dead liver transplant, pending the patient's recovery from impaired consciousness and confirmation of their wish to be transplanted. At the local hospital, the patient received intensive treatment—including hydrocortisone pulses, plasma exchange (PE), and high-flow continuous hemodiafiltration (CHDF), as well as the administration of flumazenil and naloxone to antagonize sedatives. Finally, the patient regained



**Fig. 1** **A** Preoperative courses of treatment before living donor liver transplantation. **B** Changes in anti-A antibody titers (IgM, IgG) and CD19<sup>+</sup> cells (%). **C** Gross and histological findings of resection specimens. **D** Postoperative courses of treatment after living donor liver transplantation

consciousness 10 days after losing consciousness. After the situation and the need for a liver transplant was explained, the patient expressed a desire for a liver transplant and was sent to our hospital.

The patient was blood type B, and the available donor was blood type A. Therefore, to prepare for ABOi-LDLT,

desensitization was performed using 500 mg of rituximab and 2000 mg/day of mycophenolate mofetil (Fig. 1A). Tar stools and suspected gastrointestinal bleeding occurred on the day of rituximab administration. Upper gastrointestinal endoscopy revealed no bleeding source. Daily platelet transfusions controlled bleeding tendency. At 3 days after

rituximab treatment, CD19<sup>+</sup> cells (%) decreased from 31 to 0.3% (Fig. 1B). After an additional five performances of PE, the anti-A IgM titer decreased from 1:64 to 1:4. At 8 days after rituximab treatment, the patient received LDLT with a left lobe and caudal lobe, along with splenectomy. During operation, 1000 mg of methylprednisolone was administered intravenously. A catheter was placed in the portal vein for local infusion. The operation time was 700 min, blood loss was 1630 mL, graft volume/standard liver volume ratio was 39.7%, and graft-to-recipient weight ratio was 0.85. The resected liver weight was 580 g. The gross appearance of the liver showed marked atrophy (Fig. 1C). Histologically, the specimen showed extensive hemorrhagic necrosis of the parenchyma, inflammatory cell infiltration (mainly of lymphocytes and hemosiderin-phagocytic histiocytes), and residual hepatocyte masses in the form of islands. These findings were consistent with acute hepatitis.

The patient received triple immunosuppression (with tacrolimus, methyl prednisolone, and mycophenolate mofetil), as well as local infusion of corticosteroids and prostaglandin E1 via portal, with systemic administration of gabexate mesilate for 14 days postoperatively (Fig. 1D). The patient left CHDF on postoperative day (POD) 5 and was transferred to the general ward 20 days after surgery. The anti-A IgM/IgG titer was monitored daily for a month, and no increase was detected (Fig. 1B). There was no need for PE postoperatively. No signs of acute cellular rejection or AMR were detected. From around 4 months postoperatively, an increase of CD19<sup>+</sup> cells (%) was observed, which did not cause any problems (Fig. 1B). Cytomegalovirus (CMV) antigenemia was observed at POD 20, after 8 days of prophylactic ganciclovir. Although the patient had no symptoms, 900 mg Valixa was started on POD 54 due to a rise in CMV-positive cells. Other than that, the course of recovery was uneventful.

According to a psychiatric interview conducted near the time of hospital discharge, the patient denied suicidal ideation, but drug overdose was suspected. She was advised to comply with correct medication dosage and use and was discharged at POD 56. The patient now regularly visits a psychiatric clinic and is supported by her family. She has since been doing well, with no problems for 15 months after the transplant.

## Discussion

The presently reported case illustrates two key points. The first point is that a patient with drug-induced ALF was successfully saved by ABOi-LDLT, with rituximab and MMF starting 8 days prior to LDLT, together with plasma exchange, splenectomy, and local infusion, without experiencing postoperative AMR or acute cellular rejection. The

protocol we followed in this case was based on what we had previously used for elective ABOi-LDLT, and reduced the time from rituximab administration to transplantation to 8 days [15]. During the desensitization period, no specific adverse events occurred. CMV antigenemia developed after transplantation, but could be treated with ganciclovir without developing CMV infection. The second point is that this was a case of drug-induced ALF with hepatic coma, in which ABOi-LDLT was required to save the patient's life, but the decision regarding the indication for LT was controversial because the possibility of a suicide attempt could not be excluded.

Table 1 summarizes the ABOi-LDLT desensitization protocols with rituximab for ALF, which have been reported over the last 10 years, from 2014 to 2023. Protocols were divided into three categories: I) rituximab and IVIG; II) rituximab, PE, and bortezomib; and III) rituximab, PE, and splenectomy. The timing of rituximab administration ranged from about two weeks before LT (III-1 and III-2) to a couple of days prior to LT (I-2, III-1, and III-2), or intraoperatively (I), or the day after LT (II) [8–12]. Yasuda et al. reported that no AMR occurred when rituximab was administered two weeks before LT, followed by high-flow CHDF (III-3 and III-4). However, AMR developed with a protocol in which rituximab was administered 3 days prior to surgery and combined with PE (III-1 and III-2) [10]. Although the timing of PE was not described in detail, a study of the kinetics of rituximab showed that PE within 3 days of rituximab administration eliminates 50% of rituximab [16]. In our case (III-5), PE was performed 2 days after rituximab administration due to the progression of jaundice; however, CD19<sup>+</sup> cells were found to have almost disappeared by 3 days after rituximab administration. The timing of PE should be carefully considered in any desensitization protocol that combines PE and rituximab.

There is controversy regarding splenectomy and local infusion. Table 1 describes two cases of local infusion (III-1 and III-5) and five cases of splenectomy (III). Prior to the availability of rituximab, local infusion and splenectomy played an important role in the control of AMR [17]. However, in protocols using rituximab for ABOi-LDLT, splenectomy has no immunologic benefit [18], and catheter-related complications have been reported in local infusion [10].

PE was not performed in the combined IVIG and rituximab protocols (I) described by Shen et al. [9] and Lee B et al. [12]. Shen et al. prevented AMR with rituximab and low-dose IVIG for 10 days postoperatively. Lee B et al. prevented AMR with high-dose IVIG for 3 days postoperatively, even in a case with a high preoperative titer of anti-donor isoagglutinin (1:1024) and positive T/B-cell crossmatch. In Japan, IVIG is currently approved for preoperative desensitization in anti-donor antibody-positive renal transplantation,

**Table 1** Reported studies of ABOi-LDLT desensitization therapy using rituximab in the past 10 years

Desensitization protocol	#	Primary Disease (n)	PE	Purpose for PE	Timing of rituximab	IVIg	Additional regimen	Accommodation without AMR
I: Rituximab + IVIG	I-1 [9]	HBV (32) DILI (2) Cryptogenic (1)	No		POD 0	POD 0–10	None	Partially (33/35)
	I-2 [12]	HBV (1)	No		POD – 3	POD 0–3	None	Yes
II: PE + Rituximab + Bortezomib	II-1 [11]	HBV (7) AIH (1)	Yes	Antibody reduction	POD 1	No	None	Partially (7/8)
III: PE + Rituximab + Splenectomy	III-1 [10]	Cryptogenic (1)	Yes	Antibody reduction	POD – 3	No	Local infusion	No
	III-2 [10]	Cryptogenic (1)	Yes	Antibody reduction	POD – 3	No	None	No
	III-3 [10]	AIH (1)	Yes	Antibody reduction	POD – 14	No	None	Yes
	III-4 [10]	AIH (1)	Yes	Antibody reduction	POD – 15	No	None	Yes
	III-5*	DILI (1)	Yes	Antibody and drug reduction	POD – 8	No	Local Infusion	Yes

LDLT living donor liver transplantation, ABOi ABO-incompatible, PE plasma exchange, IVIG intravenous immunoglobulin, DILI drug-induced liver injury, PNF primary non-function, AIH autoimmune hepatitis, AMR antibody-mediated rejection

\*Current case

but it is not covered by insurance for ABOi-LDLT. However, IVIG may be a promising treatment option for this purpose.

Lee WC et al. recently published a quick preparation protocol using bortezomib for ABOi-LDLT due to ALF (II). Bortezomib is a proteasome inhibitor used to target plasma cell depletion in multiple myeloma and primary macroglobulinemia. Some reports [19, 20] have already shown the efficacy of bortezomib as a treatment for AMR. The desensitization protocol is based on the administration of 3.5 mg of bortezomib at  $4.75 \pm 1.58$  days preoperatively to deplete plasma cells, followed by PE to remove antibodies, and post-operative removal of B cells with rituximab administered at POD 1. However, IgM and IgG isoagglutinin titers were observed to rebound in four and five patients, respectively, and AMR developed in 1 out of 8 patients. There remains a need for optimization regarding the dose, timing, and frequency of bortezomib administration.

When planning liver transplantation for drug-induced ALF with hepatic coma, the question is often raised of whether the drug use was intentional (i.e., suicidal) or accidental. In the reports listed in Table 1, the primary disease was most commonly HBV (81.6%) and rarely from DILI. Unlike HBV, ALF caused by DILI may raise ethical issues. The patient's impaired consciousness makes it difficult for them to comprehend the situation. Regarding organ transplantation, the small number of organs acquired through the altruism of a DBD should not be lost

due to another suicide attempt or suicide. Interestingly, liver transplant outcomes are the same for patients with and without a history of suicide or drug addiction [21, 22]. Following transplantation in cases of APAP-induced ALF, the subsequent rate of suicide has been reported to be approximately 6% [21]. On the other hand, it has been reported that the long-term prognosis is worse for cases of LT for APAP-induced ALF compared to LT for chronic liver disease, with 35% continuing to have social and psychiatric problems postoperatively [23]. In our present case, the patient was fortunate to regain consciousness, her willingness to undergo transplantation was confirmed, and the transplantation saved her life. When a patient is unconscious, the decision must be left to a surrogate decision-maker, but it has been suggested that it is more appropriate to make a decision according to the patient's best interests, when medically indicated, rather than considering what the patient wants [24]. In the absence of apparent contraindications (e.g., infection, growing cerebral edema, or other organ damage), it appears reasonable to explore liver transplantation. However, careful judgement is required regarding the indication for liver transplantation.

Here, we report our experience with a case of ABOi-LDLT for drug-induced ALF with hepatic coma, which is relatively rare in Japan, and required discussion about the indication of LT. A good postoperative course, without development of AMR or other serious complications, was

achieved by reducing the duration of rituximab desensitization (which usually takes two weeks) to eight days, with combined treatment with PE, based on the protocol used in elective ABOi-LDLT. While various desensitization protocols for ABOi-LDLT have been reported, the optimal desensitization duration and protocol have not yet been established. There remains a need for further investigation through clinical trials.

**Author contributions** KS wrote the manuscript. SK, YI, DY, YT, TN, HT, YD, and HE participated in assessment and discussion. All the authors read and approved the final manuscript.

### Declarations

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Human/animal rights** All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008(5).

**Informed consent** Informed consent was obtained from all patients included in this study.

### References

- Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, et al. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. *J Gastroenterol*. 2018;53:752–69.
- <https://www.j-poison-ic.jp/system/pmasters/view2/%3Finfo%3D%3D000900>. Accessed 17 Apr 2023.
- Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med*. 2008;359:285–92.
- <https://www.irodat.org/>. Accessed 17 Apr 2023.
- Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, et al. Outcomes after living donor liver transplantation for acute liver failure in Japan: results of a nationwide survey. *Liver Transpl*. 2012;18:1069–77.
- Demetris AJ, Jaffe R, Tzakis A, et al. Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers. *Am J Pathol*. 1988;132:489–502.
- Umeshita K, Eguchi S, Egawa H, et al. Liver transplantation in Japan: registry by the Japanese liver transplantation society. *Hepatol Res*. 2019;49:964–80.
- Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study. *Am J Transpl*. 2014;14:102–14.
- Shen T, Lin BY, Jia JJ, et al. A modified protocol with rituximab and intravenous immunoglobulin in emergent ABO-incompatible liver transplantation for acute liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014;13:395–401.
- Yasuda M, Ikegami T, Imai D, et al. The changes in treatment strategies in ABOi living donor liver transplantation for acute liver failure. *J Med Invest*. 2015;62:184–7.
- Lee WC, Cheng CH, Lee CF, et al. Quick preparation of ABO-incompatible living donor liver transplantation for acute liver failure. *Clin Transplant*. 2021:e14555.
- Lee B, Cho JY, Han H-S, et al. Long-term outcomes of emergency ABO-incompatible living donor liver transplantation using a modified desensitization protocol for highly sensitized patients with acute liver failure: a case report. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2021;25:571–4.
- Rhodes R, Aggarwal S, Schiano TD. Overdose with suicidal intent: ethical considerations for liver transplant programs. *Liver Transpl*. 2011;17:1111–6.
- Naiki T, Nakayama N, Mochida S, et al. Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure: Application to indication criteria for liver transplantation. *Hepatol Res*. 2012;42:68–75.
- Kobayashi S, Nagano H, Marubashi S, et al. Successful adult ABO incompatible living donor liver transplantation: experience with double infusion through the hepatic artery and portal vein. *Hepato-gastroenterology*. 2011;58:503–7.
- Puisset F, White-Koning M, Kamar N, et al. Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:734–40.
- Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. *Transplantation*. 2002;73:1959–61.
- Raut V, Mori A, Kaido T, et al. Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab. *Transplantation*. 2012;93:99–105.
- Lee C-F, Eldeen FZ, Chan K-M, et al. Bortezomib is effective to treat acute humoral rejection after liver transplantation. *Transpl Proc*. 2012;44:529–31.
- Tajima T, Hata K, Okajima H, et al. Bortezomib against refractory antibody-mediated rejection after ABO-incompatible living-donor liver transplantation: dramatic effect in acute-phase? *Transplant Direct*. 2019;5: e491.
- Karvellas CJ, Safinia N, Auzinger G, et al. Medical and psychiatric outcomes for patients transplanted for acetaminophen-induced acute liver failure: a case-control study. *Liver Int*. 2010;30:826–33.
- Simmons OL, Meinzer C, Rule J, et al. Liver transplantation for acetaminophen-induced acute liver failure: role of psychiatric comorbidity in listing decisions and outcomes. *Dig Dis Sci*. 2020;65:1861–8.
- Khan LR, Oniscu GC, Powell JJ. Long-term outcome following liver transplantation for paracetamol overdose. *Transpl Int*. 2010;23:524–9.
- Brewster LP, Palmatier J, Manley CJ, et al. Limitations on surrogate decision-making for emergent liver transplantation. *J Surg Res*. 2012;172:48–52.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

CASE REPORT

Open Access



# Successful endovascular embolization of the common hepatic artery for pseudoaneurysm associated with pancreatic fistula after liver transplantation: a case report

Kazuki Sasaki<sup>1</sup>, Tadafumi Asaoka<sup>1,2</sup>, Shogo Kobayashi<sup>1\*</sup>, Yoshifumi Iwagami<sup>1</sup>, Daisaku Yamada<sup>1</sup>, Yoshito Tomimaru<sup>1</sup>, Takehiro Noda<sup>1</sup>, Hiroshi Wada<sup>1,3</sup>, Kunihiro Gotoh<sup>1,4</sup>, Hidenori Takahashi<sup>1</sup>, Noboru Maeda<sup>5</sup>, Yasushi Kimura<sup>6</sup>, Yusuke Ono<sup>6</sup>, Yuichiro Doki<sup>1</sup> and Hidetoshi Eguchi<sup>1</sup>

## Abstract

**Background** After orthotopic liver transplantation (OLT), complications such as hepatic artery stenosis, thrombosis, and bleeding are possible. Hepatic artery pseudoaneurysms (HAP) are prone to rupture, rupture hemorrhage, and increased mortality risk. Endovascular treatment of HAP may result in recurrence, even after successful embolization with thrombin. Formation of a HAP in the common hepatic artery (CHA) is challenging because the CHA is the only artery in the liver graft after OLT. Therefore, CHA embolization in HAP is not an initial option. We report a case of HAP at the CHA after OLT that was treated with endovascular therapy, resulting in the occlusion of the CHA with coil embolization, achieving a radical cure.

**Case presentation** A 59-year-old man with decompensated hepatitis C virus cirrhosis underwent deceased donor whole-liver transplantation after graft failure of a living donor liver transplantation. After the second transplantation, the patient developed infectious narrow-necked HAP at the CHA associated with postoperative pancreatic fistula. Repeated transcatheter arterial embolization with thrombin and n-butyl-2-cyanoacrylate was unsuccessful, as confirmed by postprocedure angiography, which revealed recanalization and regrowth of the HAP. Eight months after the first transcatheter arterial embolization, the patient presented with a chief complaint of abdominal pain due to an enlarged HAP. Angiography of the superior mesenteric artery (SMA) revealed a collateral bypass around the bile duct from the SMA to the liver graft. Coil embolization of the HAP in the CHA completely occluded the HAP without complications. More than 2 years after coil embolization, the liver graft function test results remained within normal limits without HAP recurrence.

**Conclusions** HAP at the CHA after liver transplantation can be fatal if ruptured. Because the liver is a highly angiogenic organ, even if initial treatment is not successful, radical treatment to occlude the CHA with HAP is possible if sufficient collateral vessels are developed.

**Keywords** Hepatic artery pseudoaneurysm, Orthotopic liver transplantation, Endovascular treatment, n-2-Butyl-cyanoacrylate

\*Correspondence:  
Shogo Kobayashi  
skobayashi@gesung.med.osaka-u.ac.jp  
Full list of author information is available at the end of the article

## Introduction

Orthotopic liver transplantation (OLT) is practiced worldwide and is regarded as a standard procedure for end-stage liver disease, with 10,418 transplants performed through December 2020 in Japan [1]. Despite improvements in surgical techniques and immunological maintenance, severe biliary and vascular complications can occur after OLT, leading to graft failure and patient death.

Hepatic artery-related complications such as hepatic artery thrombosis (HAT), stenosis (HAS), and pseudoaneurysm (HAP) are rare but can occur after OLT. Their incidences are 3.5%, 2–13%, and 1.1–2.5% for HAT, HAS, and HAP, respectively [2–4]. Among these, HAP is the most serious complication [2, 5], with the risk of sudden life-threatening rupture that leads to graft loss and high mortality (53–69%) [4]. HAP after OLT often presents with nonspecific symptoms such as fever, abdominal discomfort, and gastrointestinal bleeding. Early diagnosis of HAP through close monitoring is crucial to prevent life-threatening hemorrhages with shock and high mortality. The location of the HAP depends on its etiology. Intrahepatic HAP is related to iatrogenic injuries, such as percutaneous transhepatic intervention or liver biopsy. Extrahepatic HAP is associated with anastomotic problems, local infection, bilio-enteric anastomosis [4], bile leakage, or postoperative pancreatic fistula.

Therapeutic approaches for HAP include surgical management and interventional radiology. Surgical treatments include HAP resection, ligation, and subsequent retransplantation or bypass with a saphenous vein graft [6], autologous radial artery, or inferior mesenteric artery [7]. For endovascular treatment, coil embolism, covered stent, endovascular balloon occlusion [8], and embolic agents, such as thrombin and *n*-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) are used [9, 10]. Surgery has traditionally been the treatment for HAP after OLT; however, minimally invasive interventional radiological approaches have recently become common [3, 11]. However, in some cases, the patient's condition and the HAP location make simultaneous graft stenting and arterial embolization difficult.

A particular challenge is the treatment of a HAP formed at the common hepatic artery (CHA) because the CHA is usually the only arterial blood supply pathway to the liver graft. Therefore, CHA embolization in cases of HAP is not an initial option. We report a case of HAP in the CHA after liver transplantation. Although recurrence of HAP was observed after initial treatment with NBCA and thrombin infusion, coil embolization of the CHA with HAP was finally performed. A radical cure was achieved due to the formation of collateral flow to

the liver graft via the superior mesenteric artery (SMA) that developed during that period.

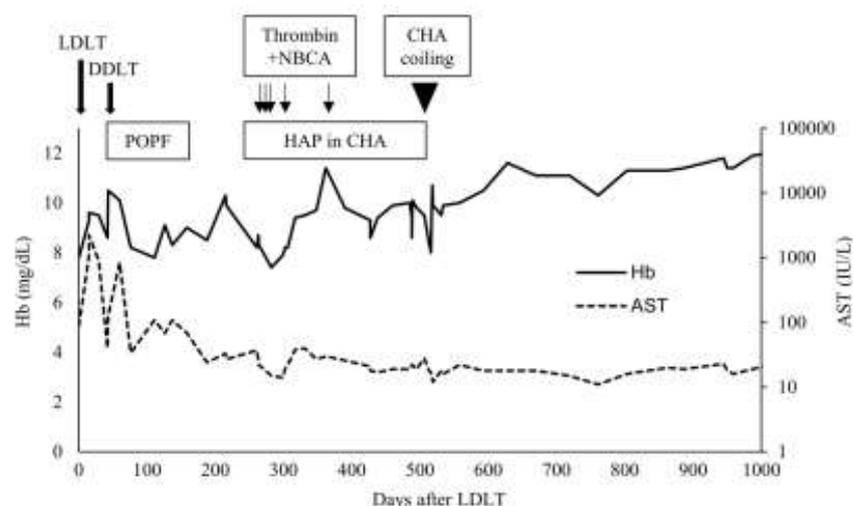
## Case presentation

A 59-year-old male with decompensated hepatitis C virus cirrhosis (Child–Pugh score of 10 [C], and a Model for End-stage Liver Disease score of 31) underwent living donor liver transplantation (LDLT) using a left liver plus caudate lobe graft from his spouse. The patient developed partial liver infarction because of a portal vein thrombus extending from the main to the left portal branches, leading to liver graft failure. After that, the patient underwent deceased donor liver transplantation (DDLT) using a whole-liver graft on postoperative day 43 (Additional file 1: Fig. S1). A portal vein was reconstructed between the recipient's superior mesenteric vein and the graft portal vein with the donor's left common iliac vein graft interposition using end-to-end anastomosis. The biliary duct was constructed using duct-to-duct anastomosis.

After DDLT, aspartate aminotransferase levels decreased immediately (Fig. 1), but the patient developed a postoperative pancreatic fistula (grade B, according to the International Study Group of Pancreatic Fistula). *Candida* species were cultured in the fluid drainage, and the fistula was relieved by conservative treatment. Seven months after the surgery, the patient was transferred to a nursing hospital.

One month after the transfer (postoperative day 261), the patient experienced acute abdominal discomfort around the epigastrium. Abdominal computed tomography revealed a 4-cm cystic lesion in the pancreatic head (Fig. 2A). Abdominal ultrasonography revealed a to-and-fro wave pattern in the cyst (Fig. 2B). Angiography of the celiac artery confirmed HAP in the CHA (Fig. 2C-a). Because the HAP had a narrow neck shape, thrombin (800 U) was injected under balloon protection of the proper hepatic artery (PHA) (Fig. 2C-b). After this procedure, the HAP disappeared, and the hepatic artery was patent (Fig. 2C-c). Daily doppler abdominal ultrasonography was performed. On the third day, doppler abdominal ultrasonography showed that the blood flow resumed in the mass. Embolization was performed with thrombin under IVR (Interventional Radiology). However, during the third relapse, the HAP was recanalized repeatedly and occluded by embolization with NBCA (1:2 NBCA: Lipiodol). No collateral formation was observed at this point.

The HAP resolved for a while. However, abdominal pain and fever were later observed, thus confirming the fifth HAP recurrence 8 months after the first thrombin infusion (postoperative day 517). Angiography showed that the neck of the HAP had widened to 1 cm, and the PHA diameter had narrowed (Fig. 3A). Another NBCA



**Fig. 1** The postoperative course of the patient. One month after LDLT, the patient underwent DDLT due to liver graft failure resulting from a portal vein thrombus extending from the main to the left portal branch. Approximately 8 months after LDLT, a HAP developed in the CHA and was controlled by thrombin and NBCA injections; however, the HAP was recanalized repeatedly. Finally, coil embolization was performed on the HAP and CHA, and the patient survived recurrence-free for more than 500 days. AST aspartate aminotransferase, CHA common hepatic artery, DDLT deceased donor liver transplantation, HAP hepatic artery pseudoaneurysm, LDLT living donor liver transplantation, NBCA n-2-butyl-cyanoacrylate, POPF postoperative pancreatic fistula

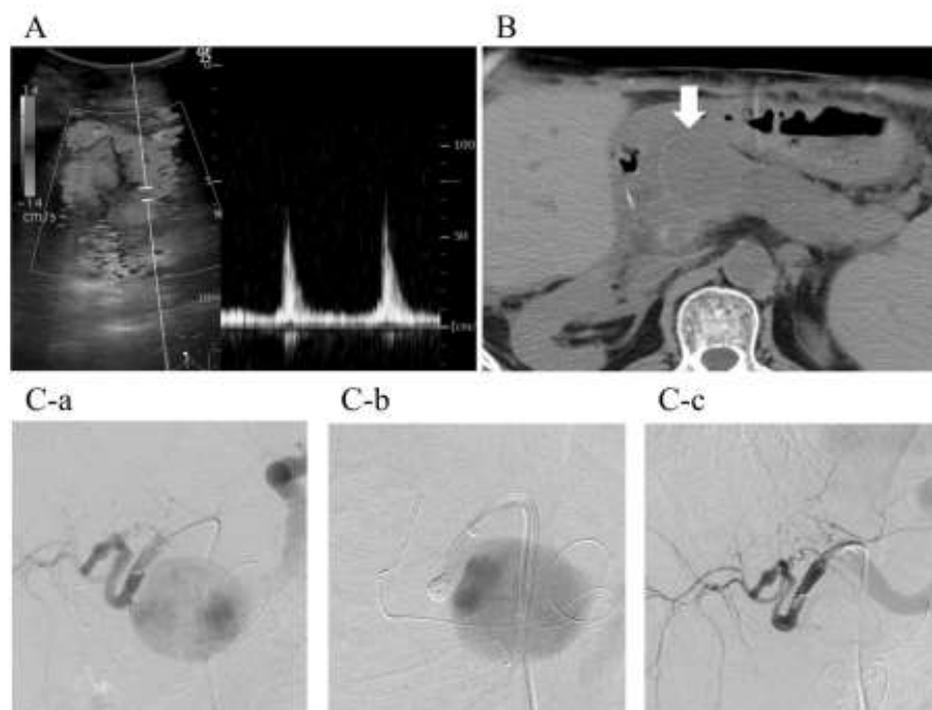
injection into the HAP or stent graft was unsuitable because of the widened neck and the small diameter of the PHA. Fortunately, the liver graft was enhanced by a collateral bypass around the bile duct from the SMA (Fig. 3B) and under from left gastric vein with balloon occlusion of CHA (Additional file 2: Fig. S2). Given the collateral vasculature; we believe CHA embolization is safe. Coil embolization (Target and Penumbra) of the HAP and CHA under balloon protection was performed (Fig. 3C). After embolization, angiography confirmed complete HAP occlusion and blood flow to the liver graft through the SMA (Fig. 3D). Additionally, abdominal ultrasonography showed that the intrahepatic arterial waveforms were visible after coil embolization (Fig. 3E). After that, the patient's clinical course was uneventful. Liver function test results remained within normal limits. The patient was discharged on day 20 after coil embolization and has remained stable without abscess or HAP recurrence for over 2 years.

### Discussion

Along with HAT, HAS, portal vein thrombosis, and portal vein stenosis, HAP is another vascular complication that can occur after OLT [12]. Although HAPs are rare, they can lead to severe outcomes, including graft loss and

even death. Therefore, early detection and prompt treatment of HAP before rupture are crucial.

Table 1 summarizes reports of the treatment of extrahepatic pseudoaneurysms after liver transplantation over the past 10 years (from 2013 to 2022). Because there have been several types of cases, including ruptured and unruptured HAP, it is difficult to uniformly compare the treatments to determine which is best. Surgical treatment includes revascularization, hepatic artery (HA) ligation, and repeat liver transplantation. Boleslawski showed the benefit of HA ligation for ruptured HAP with high mortality [13]. Among 17 patients with ruptured HAP, 6 of 10 of those patients with HA ligation achieved long-term survival. Interestingly, some patients who achieved long-term survival without repeat transplantation underwent HA ligation without ischemic bile duct injury. Regarding endovascular therapy, the usefulness of endovascular therapies such as coil embolization and stent grafting has been reported [3, 4, 9, 14]. Kadohisa et al. reported three cases of ruptured HAP treated with embolization [14]. The HA was completely occluded. One patient was successfully treated with autologous vein graft, and another was successfully treated with liver transplantation; however, one patient died of liver abscess and sepsis while waiting for the formation of collateral channels.



**Fig. 2** Diagnosis of the HAP in the CHA 8 months after LDLT. **A** Abdominal ultrasonography revealing a 4-cm mass with a to-and-fro wave pattern at the neck of the lesion on Doppler. **B** Plain abdominal computed tomography imaging showing a 4-cm cystic lesion in the area of the pancreatic head. **C-a** Celiac angiography revealing a narrow-neck type HAP in the CHA and a tortuous PHA. **C-b** Under balloon protection of the PHA, thrombin was injected into the HAP. **C-c** Post-procedure angiography showing complete occlusion of the HAP and a good flow to the graft liver. CHA common hepatic artery, HAP hepatic artery pseudoaneurysm, LDLT living donor liver transplantation, PHA proper hepatic artery

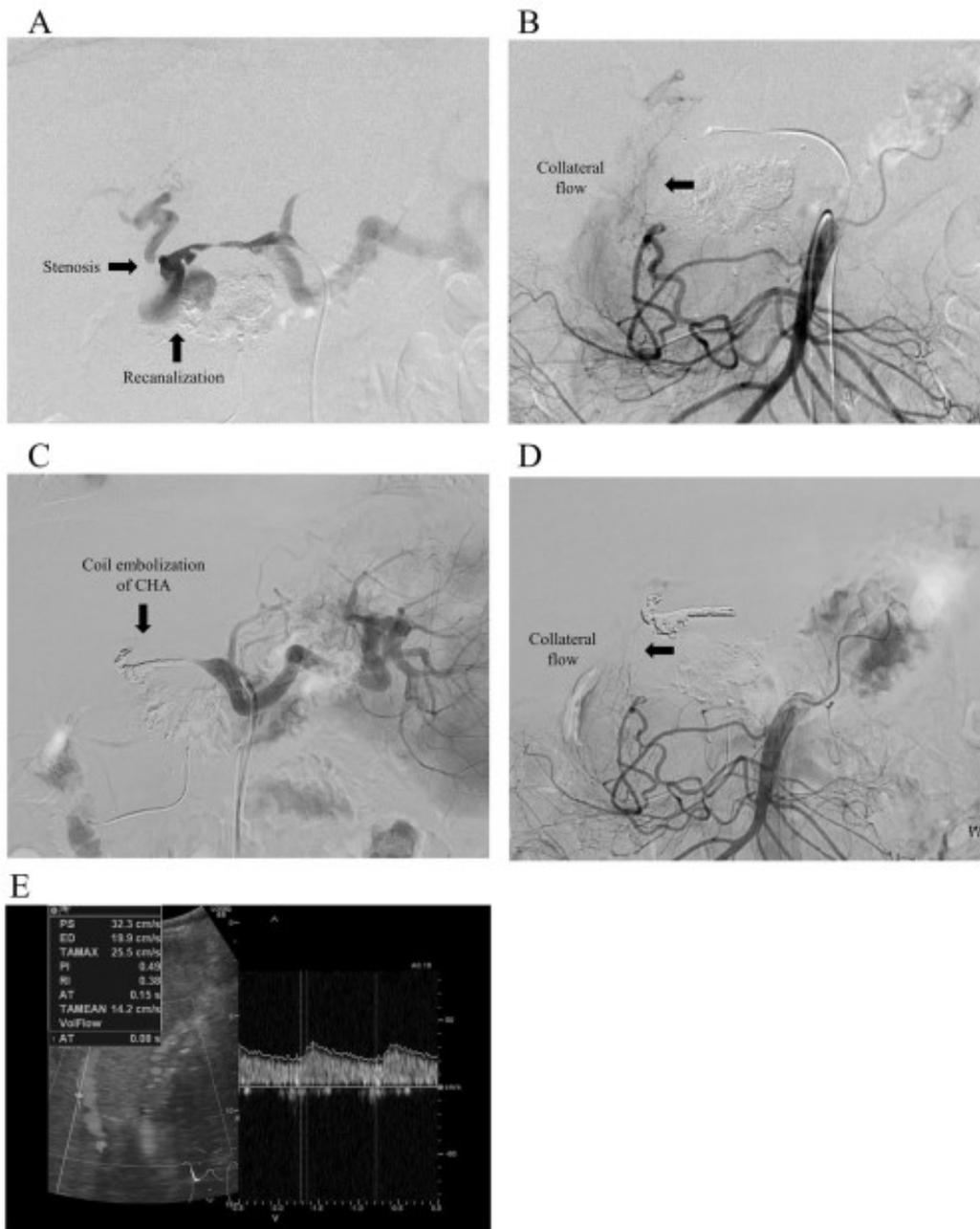
In our case, HAP in the CHA after liver transplantation was successfully treated with CHA embolization because of the collateral vasculature to the liver graft that developed around the bile duct. HAP generally develops after OLT, where a local infection has injured the artery wall at the anastomotic site because of technical difficulties during anastomosis completion or due to iatrogenic effects from procedures such as angioplasty for arterial stenosis. In this case, a HAP developed in the CHA and not at the anastomotic site. The retrospective imaging evaluation revealed a portal vein thrombus during DDLT, which

required a jump graft through the SMV to the back of the pancreas in the presence of severe adhesions. The GDA was considered to have been sacrificed during dissection around the CHA for hemostasis. In fact, the GDA was visible on angiography before DDLT, but it was not visible on postoperative day 14 (Additional file 1: Fig. S1). And this, combined with the postoperative pancreatic fistula, may have led to the development of HAP at the GDA stump.

NBCA is generally a permanent embolic reagent that polymerizes in the blood. It is injected in a mixture with

(See figure on next page.)

**Fig. 3** Coil embolization of the HAP in the CHA. Coil embolization of the recanalized HAP 8 months after the first endovascular treatment. **A** Celiac angiogram of the HAP in the CHA. The HAP neck had widened, and the diameter of the PHA had narrowed compared to the first endovascular treatment. **B** SMA angiography image of the collateral vascular network around the bile duct (arrow). **C** Coil embolization performed on the HAP and CHA. **D** Post-procedural angiography of the SMA showing preserved flow to the graft via a vascular network around the bile duct. **E** Abdominal ultrasonography showing the intrahepatic arterial waveforms after coil embolization of the CHA. CHA common hepatic artery, HAP hepatic artery pseudoaneurysm, PHA proper hepatic artery, SMA superior mesenteric artery



**Fig. 3** (See legend on previous page.)

**Table 1** Case series regarding extrahepatic HAP after liver transplantation 2013–2022

Year	Author	N	Onset (day) median, range	Clinical presentation (n)	Surgical treatment (n)	Endovascular therapy (n)	None (n)	Outcome alive/total
2013	Saad	20	48, 1–1098	Hypotension (12) GI-bleeding (7) Sepsis (2) Dropped hematocrit without symptoms (1)	Surgery (2)  ReOLT (5)	Embolization (4) (selective embolization (1)) Stent-graft (8)(+ ReOLT (1))	None (1)	1/2
								1/4
2013	Panaro	9	39.6, 22–92	Bleeding (4), fever (3) asymptomatic (3)	Revascularization with saphenous bypass (9) (+ ReOLT (1))		None (1)	0/1
								8/9
2013	Boleslawski	17	29, 2–92	Hemo peritoneum (10) GI-bleeding (5) Hemobilia (1) Hematoma (1)	Anastomosis revision (5) (+ ReOLT (1)) HA ligation (10)(+ ReOLT (3))	Embolization (1)	None (1)	1/5
								6/10
2014	Volpin	16	13, 4–100	Shock (10) GI-bleeding (4) Bleed through drains (5) Abdominal pain (8)	Excision + revascularization (7) Ligation (5)(+ ReOLT (1))	Embolization (1) Covered stent (1)	None (2)	0/1
								4/7
2017	Thorat	2*	7, 2.5 Mo	Bleeding (2)		Stent-graft (2)	None (2)	0/1
								2/2
2022	Kadohisa	3	41, 68, 19 Mo	GI-bleeding (3)		Embolization (3) (+ revascularization (1) + ReOLT(1))		2/3
2023	This case	1	7 Mo	Abdominal pain, fever		Embolization (1)		1/1

\* Extrahepatic HAP cases were extracted from original reports. Mo Month, ReOLT re-orthotopic liver transplantation, HA hepatic artery

Lipiodol for the embolization of pseudoaneurysms [15], aneurysms [16], arteriovenous malformations [17], and varices. The advantage of NBCA over coil embolization is that it can be applied to tortuous vessels, unlike coil embolization. However, recanalization can occur after injection [18]. In our case, we initially did not perform coil embolization because of the risk of occluding the native PHA, leading to graft ischemia. We also did not choose a stent graft because a suitable size was unavailable owing to the tortuous artery. Thus, we chose thrombin and NBCA as initial treatments. Despite the disappearance of HAP immediately after injection, NBCA could have been washed out by the high arterial pressure of the CHA during the ensuing months. Because NBCA was not a definitive treatment in the present case, we finally switched to coil embolization of the HAP in the CHA.

Neovascularization of the liver is often observed after OLT, especially when HAT is involved [19–22]. There have been few reports of HAP treatment that involves waiting for the formation of collateral channels. According to Panaro et al., the mean interval between the

diagnosis of hepatic artery thrombosis and neovascularization of the liver was 4.1 months (range, 3–5.5 months) [20]. Four factors have been cited in the development of neovascularization after DDLT: late hepatic artery thrombosis (>30 days), early hepatic artery stenosis (<30 days), thrombosis at the anastomotic site, and Roux-en-Y anastomosis [20]. The trigger for neovascularization is unknown; however, the assumed mechanism is that prolonged liver hypoxia due to HAT or stenosis induces the expression of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1- $\alpha$ , leading to angiogenesis from the surrounding tissue to the liver [22]. Neovascularization has been reported in various vessels, including the omentum and mesenteric, subcostal, lumbar, renal, and iliac arteries [20, 22]. The connective tissue around the common bile duct and the hilar plate is usually preserved during donor hepatectomy to ensure sufficient blood flow to the bile duct after transplantation. In this patient, 8 months after the first thrombin embolization (517 days after L.DLT), we confirmed collateral formation around the bile duct; however, we did not know the timing of the collateral vessel development. We do know that

during the third relapse (286 days after the LDLT), it was not confirmed from SMA angiography (data not shown). We speculate that arterial stenosis and repeated thrombin or NBCA injections may have led to chronic ischemia of the liver, inducing neovascularization.

## Conclusions

This case illustrates the need to pay special attention to patients with risk factors for HAP after OLT, such as local infections. In such cases, regular ultrasound or computed tomography imaging should be performed to enable the early recognition of HAP and management of this life-threatening condition. Neovascularizing the liver after OLT could benefit graft survival by allowing the embolizing of a HAP in the CHA if needed. Fortunately, in this case, because of the collateral bypass formed around the bile duct more than 500 days after LDLT, HAP in the CHA was cured without complications by endovascular treatment with NBCA, thrombin, and coil embolization.

## Abbreviations

HAP	Hepatic artery pseudoaneurysm
CHA	Common hepatic artery
OLT	Orthotopic liver transplantation
SMA	Superior mesenteric artery
NBCA	<i>N</i> -Butyl-2-cyanoacrylate
LDLT	Living donor liver transplantation
DDLT	Deceased donor liver transplantation
PHA	Proper hepatic artery
AST	Aspartate aminotransferase
PCPF	Postoperative pancreatic fistula
IVR	Interventional radiology

## Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s40792-023-01723-7>.

**Additional file 1: Fig. S1.** The hypothesized location of the HAP in the CHA. A) Drawing before DDLT (a), after DDLT (b) and 7 months after DDLT (c). Before DDLT, portal vein thrombosis was observed. During DDLT, PV reconstructed using the donor's left common iliac vein graft interposition from the SMV, passed from the back of the pancreas to the head and anastomosed with the donor portal vein. During this process, GDA was sacrificed. Postoperative pancreatic fistula developed. Seven months after DDLT, a pseudoaneurysm formed at the GDA stump. B) Angiogram before DDLT showing GDA, CHA, and PHA (a). Maximum Intensity Projection (MIP) image of POD14 (b) and POD49 (c). 3D constructed contrast-enhanced CT image 7 months after DDLT (d). The GDA seen preoperatively is obscured after DDLT. A hepatic pseudoaneurysm was detected on the GDA stump. CHA: common hepatic artery; PHA: proper hepatic artery; GDA: gastroduodenal artery.

**Additional file 2: Fig. S2.** Angiography prior to coil embolization of the HAP in the CHA. A) Angiography from LGA with balloon occlusion of CHA showed intrahepatic artery via collateral tract. B) Angiography from SMA showed intrahepatic artery via IPDA and peribiliary collateral tract. Arrows indicate intrahepatic arteries via collateral channels. LGA: left gastric artery; IPDA: inferior pancreaticoduodenal artery.

## Acknowledgements

Not applicable.

## Author contributions

All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

This study received no funding or grant support.

## Availability of data and materials

Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the current study.

## Declarations

### Ethics approval and consent to participate

All the procedures were performed in accordance with the ethical standards of the appropriate version of the Declaration of Helsinki.

### Consent for publication

Informed consent was obtained from the patient for the publication of this report.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2 E2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan. <sup>2</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Osaka Police Hospital, Osaka, Japan. <sup>3</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan. <sup>4</sup>Department of Surgery, National Hospital Organization Osaka National Hospital, Osaka, Japan. <sup>5</sup>Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan. <sup>6</sup>Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan.

Received: 10 May 2023 Accepted: 31 July 2023

Published online: 10 August 2023

## References

- Japanese Liver Transplantation Society. Liver Transplantation in Japan—Registry by the Japanese Liver Transplantation Society. Available from: <http://jls.umin.ac.jp/>.
- Marshall MM, Mulesian P, Srinivasan P, Kane PA, Rela M, Heaton ND, et al. Hepatic artery pseudoaneurysms following liver transplantation: incidence, presenting features and management. *Clin Radiol*. 2001;56:579–87.
- Saad WE, Dasgupta N, Lippert AJ, Turba UC, Davies MG, Kumar S, et al. Extrahepatic pseudoaneurysms and ruptures of the hepatic artery in liver transplant recipients: endovascular management and a new iatrogenic etiology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36:118–27.
- Volpin E, Pessaix P, Sauvaget A, Sibert A, Kianmanesh R, Durand F, et al. Preservation of the arterial vascularisation after hepatic artery pseudoaneurysm following orthotopic liver transplantation: long-term results. *Ann Transplant*. 2014;19:346–52.
- Fistouris J, Herlenius G, Bäckman L, Olsson M, Rizell M, Mjörnstedt L, et al. Pseudoaneurysm of the hepatic artery following liver transplantation. *Transplant Proc*. 2006;38:2679–82.
- Panaro F, Miggino M, Booyabrine H, Carabalona JP, Berthet JP, Causid L, et al. Reversed saphenous bypass for hepatic artery pseudoaneurysm after liver transplantation. *Ann Vasc Surg*. 2013;27:1088–97.
- Asonuma K, Ohshiro H, Izaki T, Okajima H, Ueno M, Kodera A, et al. Rescue for rare complications of the hepatic artery in living donor liver transplantation using grafts of autologous inferior mesenteric artery. *Transpl Int*. 2004;17:639–42.
- Stephenson K, Kalkwarf K, Giorgakis E. Application of resuscitative endovascular balloon occlusion in post-transplant mycotic hepatic artery pseudoaneurysm rupture in the setting of *Aspergillus* Constellatus bacteremia. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2021;25:126–31.

9. Thorat A, Lee CF, Wu TH, Pan KT, Chu SY, Chou HS, et al. Endovascular treatment for pseudoaneurysms arising from the hepatic artery after liver transplantation. *Asian J Surg*. 2017;40:227–31.
10. Pérez-Carpio A, Serrano E, Zanco F, Fondevila C, Burrel M. Arterio-biliary fistula caused by a hepatic artery pseudoaneurysm in a recently performed liver transplant: successful resolution and long-term liver implant preservation using a covered coronary stent. *CVIR Endovasc*. 2020;3:93.
11. Pardi T, Lhuaine M, Bruno O, Merneo R, Pessaux F, Kianmanesh R, et al. Vascular complications following liver transplantation: a literature review of advances in 2015. *World J Hepatol*. 2016;8:36–57.
12. Frongillo F, Lirosi MC, Nure E, Inciungolo R, Bianco G, Silvestrini N, et al. Diagnosis and management of hepatic artery complications after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47:2150–5.
13. Boleslawski E, Bouras AF, Truant S, Liddo G, Herrero A, Badic B, et al. Hepatic artery ligation for arterial rupture following liver transplantation: a reasonable option. *Am J Transplant*. 2013;13:1055–62.
14. Kadohira M, Inomata Y, Sakisaka M, Sugawara Y, Hibi T. Massive duodenal ulcer bleeding due to the ruptured hepatic artery pseudoaneurysm after living donor liver transplantation. *Surg Case Rep*. 2022;8:199.
15. Du HY, Concejero AM, Yu CY, Huang TL, Chen TY, Tsang LL, et al. Hepatic arterial embolization for massive bleeding from an intrahepatic artery pseudoaneurysm using N-butyl-2-cyanoacrylate after living donor liver transplantation. *Transpl Int*. 2011;24:19–22.
16. Guziński M, Kurcz J, Kukułska M, Nieska M, Gątarek J. Embolization of a true giant splenic artery aneurysm using NBCA glue—case report and literature review. *Pol J Radiol*. 2015;80:155–8.
17. Tansuta T, Endo T, Watanabe K, Hasei K, Sawada N, Igarashi G, et al. A successful case of transcatheter arterial embolization with n-butyl-2-cyanoacrylate for pancreatic arteriovenous malformation. *Intern Med*. 2014;53:2683–7.
18. Matsumoto K, Ushijima Y, Tajima T, Nishie A, Hirakawa M, Ishigami K, et al. Recanalization of splenic artery aneurysm after transcatheter arterial embolization using N-butyl cyanoacrylate. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:187–90.
19. Dydynski PB, Bluth EI, Altmeyer W, Devun DA, Milburn JM. Collateral transformation of the hepatic artery after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:546–9.
20. Panaro F, Gallix B, Bouyabrine H, Ramos J, Addeo F, Testa G, et al. Liver transplantation and spontaneous neovascularization after arterial thrombosis: “the neovascularized liver” *Transpl Int*. 2011;24:949–57.
21. Fouzas I, Sklavos A, Bismpa K, Pavlidakis I, Antoniadis N, Giakoustidis D, et al. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: 3 patients with collateral formation and conservative treatment. *Transplant Proc*. 2012;44:2741–4.
22. Casadaban L, Parvianian A, Tzvetanov IG, Jeon H, Oberholzer J, Benedetti E, et al. Unconventional extrahepatic neovascularization after transplant hepatic artery thrombosis: a case report. *Transplant Proc*. 2013;45:2841–4.

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

ORIGINAL ARTICLE

## Interventional treatment for portal vein complications utilizing a hybrid operating room after liver transplantation

Hiroyuki Hakoda<sup>1</sup>, Nobuhisa Akamatsu<sup>1</sup>, Eisuke Shibata<sup>2</sup>, Hidemasa Takao<sup>2</sup>, Akihiko Ichida<sup>1</sup>, Yoshikuni Kawaguchi<sup>1</sup>, Junichi Kaneko<sup>1</sup>, Osamu Abe<sup>2</sup> & Kiyoshi Hasegawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, and <sup>2</sup>Department of Radiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

### Abstract

**Background:** Vascular complications after liver transplantation (LT) can be lethal and require immediate treatment to prevent graft failure. Nowadays, with interventional radiology (IR), approaches such as the percutaneous transhepatic (PTH) and transileocolic venous (TIC), have become major treatment options. We reviewed the safety and efficacy of a hybrid operating room (OR) for portal vein complications after LT.

**Methods:** Patients who underwent IR for post-LT vascular complications in the hybrid OR from May 2014 to May 2022 were enrolled. Patients who underwent post-LT IR in conventional angiography rooms were excluded.

**Results:** Nine patients developed portal vein complications; eight after living donor LT and one after deceased donor LT. Six patients had portal vein stenosis, two had portal vein thrombosis, and one had both. In the hybrid OR, PTH and TIC were used in five and three cases, respectively. The Rendezvous technique was used in one case. Angioplasty was performed in all patients. A stent was placed in four patients. The portal venous pressure gradient across the stenotic site significantly decreased after IR ( $P = 0.031$ ). The IR success rate in the hybrid OR was 100%.

**Conclusion:** The hybrid OR enables us to accomplish IR for post-LT vascular complications safely and effectively.

Received 26 December 2022; accepted 30 January 2023

### Correspondence

Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655, Japan. E-mail: [hasegawa-2su@h.u-tokyo.ac.jp](mailto:hasegawa-2su@h.u-tokyo.ac.jp)

### Introduction

Developments in surgical techniques and immunosuppressive therapies have contributed to excellent outcomes for recipients of liver transplantation (LT)<sup>1</sup>; however, surgical complications still require immediate treatment with an appropriate strategy. Vascular complications may directly lead to graft dysfunction and failure and require prompt and appropriate management. The portal vein (PV) complications such as stenosis (PVS) and thrombosis (PVT) are reportedly infrequent, ranging from 2% to 15%<sup>2,3</sup>; however, the management of such complications remains demanding and challenging.

There are several treatment strategies for the complications. Revision surgery has been an early option after LT; however, it

has become less common after the development of interventional radiology (IR). IR is currently the gold standard for the treatment of post-LT PV complications. A hybrid OR has recently become a major tool for abdominal vessels.

In this study, we investigated the efficacy and safety of IR in the hybrid OR for the treatment of post-LT PV complications.

### Methods

#### Patient data

We retrospectively reviewed the medical records of all adults (age  $\geq 18$ ) who underwent LT at the University of Tokyo Hospital from May 2014 (Hybrid OR introduction) to May 2022.

We selected patients who developed post-LT PV complications, that were treated using IR in the hybrid OR. Patients who underwent IR for post-LT vascular complications in the angiography rooms were excluded.

**Meeting presentation:** None.

This retrospective study was approved by the Institutional Ethics Committee of the University of Tokyo [No: 2158-(6)].

### Clinical diagnosis of PV stenosis/occlusion

The diagnosis of PV stenosis/occlusion was fundamentally based on the morphological findings of CE-CT,<sup>4</sup> and confirmed via direct venography performed by a radiologist.

### Interventional treatment in a hybrid OR

Interventional treatment was performed in a hybrid OR, consisting of a conventional OR and an angiography system, which offers high-resolution DSA. The hybrid OR was preferred in cases requiring a long operative time (>2 h) and stent placement. In the hybrid OR, patients requiring percutaneous transhepatic (PTH) and transileocolic venous (TIC) approaches were prepared with general anesthesia.

All IR procedures were performed in collaboration with the transplant surgeons and experienced radiologists. Vascular sheaths were first inserted into the targeted PV-SMV system

using the PTH or TIC approach. In the TIC approach, the surgeons exposed the ileocecal vein and placed the sheath through a small laparotomy. In cases of severe anastomotic stricture or severe thrombosis for which balloon dilation alone was not satisfactory, an intravascular metallic stent was implanted. After the procedure, the anticoagulant agents were administered as long as the patient had no contraindication to anticoagulant therapy.

### Statistical analysis

We used the Wilcoxon signed-rank sum test using JMP Pro 16.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA). The threshold for significance was set at  $P < 0.05$ .

### Results

A total of 833 patients underwent either LDLT ( $n = 770$ ) or DDLT ( $n = 60$ ) between January 1996 and May 2022 at our institution. Fourteen patients developed post-LT PVS or PVT

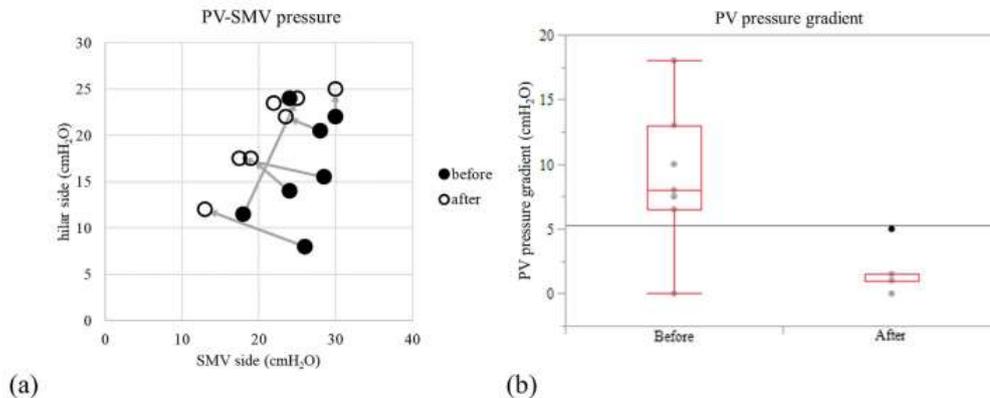
**Table 1** Patients' characteristics

Case	Age	Sex	Liver disease	LT procedure	Liver graft	Initial symptoms	PV complications	Interval from LT (day)	Approach	Treatment procedures	Operation time (min)	Discharge from Treatment (day)	IVR complications
1	67	M	HBV-LC	LDLT	LLG	Renal dysfunction	PVS	107	TIC	TA, stent placement	75	5 <sup>b</sup>	none
2	50	M	HCV-LC, HCC	LDLT	LLG	Inflammation at blood test	PVT (Grade IV <sup>a</sup> )	1261	TIC	TA, thrombectomy	226	22	hematoma, fever
3	34	F	Wilson's disease	LDLT	RLG	Accidentally	PVS	109	PTH	PTA, shunt embolization	178	4	none
4	59	M	HCV-LC	DDLT	RTriSG	Consciousness disorder	PVS and PVT (Grade II <sup>a</sup> )	120	TIC→PTH	PTA, stent placement	324	7	none
5	28	F	LC due to biliary atresia	LDLT	LLG	Fever	PVS	13	PTH	PTA	103	32 <sup>b</sup>	none
6	58	M	HBV/HDV-LC, HCC	LDLT	RLSG	Elevated serum levels of hepatic enzymes	PVS	277	PTH	PTA, stent placement	107	6	none
7	52	F	CTLN2	APOLT	LLG	Elevated serum levels of hepatic enzymes	PVT (Grade II <sup>a</sup> )	3	TIC	thrombolysis, TA, stent placement	156	29 <sup>b</sup>	hematoma, infection
8	55	M	NASH-LC	LDLT	RLG	Elevated serum levels of hepatic enzymes	PVS	18	PTH	PTA	65	20 <sup>b</sup>	none
9	64	M	HCV-LC, HCC, Banti syndrome	LDLT	RLG	Anemia, melena	PVS	158	PTH	PTA	98	1	none

M: male, F: female, LC: liver cirrhosis, HCV-LC: hepatitis C virus-related liver cirrhosis, HBV-LC: hepatitis B virus-related liver cirrhosis, HBV/HDV-LC: hepatitis B virus and hepatitis D virus-coinfection-related liver cirrhosis, HCC: hepatocellular carcinoma, CTLN2: adult-onset type II citrullinemia, NASH: non-alcoholic steatohepatitis, LDLT: living donor liver transplantation, DDLT: deceased donor liver transplantation, APOLT: auxiliary partial orthotopic liver transplantation, PV: portal vein, PVT: portal vein thrombosis, PVS: portal vein stenosis, LLG: left liver graft, RLG: right liver graft, RTriSG: right trisegment graft (right liver split graft), RLSG: right lateral sector graft.

<sup>a</sup> Grade under Yerdel classification of PVT, PTH: percutaneous transhepatic approach, TIC: transileocolic venous approach, PTA: percutaneous transluminal angioplasty, TA: transluminal angioplasty, IR: interventional radiology.

<sup>b</sup> Patients who had been hospitalized since LT when they underwent IR.



**Figure 1** (a): The scatter plot of portal vein pressure before and after treatment (b): The box-and-whisker plot of the pressure gradient before and after the treatment in the hybrid operation room. The pressure gradients were significantly decreased after the treatment ( $P = 0.031$ , Wilcoxon signed-rank sum test).

requiring IR between May 2014 and May 2022, accounting for 4.8% (14/294) of all LT cases during the period. The development of either or both PV complications was observed in 5% (30/593) of patients during January 1996 to April 2014, that is, before the introduction of the hybrid OR. The incidences of PV complications were comparable throughout the study period. In the post-IR group, nine of the 14 cases with PV complications were treated in the hybrid OR using the present technique. During the same period, five of the 14 patients with PV complications underwent IR in the conventional angiography room. Relatively mild stenosis (<50%) of the PV anastomosis was identified in all cases. Detailed characteristics of those treated with the hybrid OR are presented in Table 1. In eight patients LDLT had been performed, and in one DDLT.

Six patients had PVS and three had PVT. One patient had both PVS and PVT. Thrombosis was classified according to the Yerdel classification.<sup>5</sup>

PTH and TIC approaches were used in five and three cases, respectively. In one case, the TIC approach was first selected, and the IR was completed using the rendezvous technique with the PTH approach.

Angioplasty was performed in all cases. The PV pressure gradient across the stenotic site significantly decreased after IR ( $P = 0.03$ , Fig. 1). A metallic stent was placed in 4 cases (50%). Complications after IR occurred in only two cases, which were mild (Table 1). The technical success rate and the patency after IR were both 100%.

In the group before the introduction of the hybrid OR, 10 and 20 patients underwent IR and operation for PV complications, respectively. The rate of the direct approach to PV (open surgery) was high in this group owing to the earlier cohort.

## Discussion

The causes of PVS or PVT after LDLT are thought to be associated with the relatively short length of the donor PV, PV diameter mismatch between the donors and recipients, and pre-existing PVT in recipients.<sup>2</sup>

Post-LT PV complications have several treatment options such as revision surgery and IR, including thrombolysis, thrombectomy, and angioplasty.<sup>6</sup> However, surgical procedures are associated with high morbidity and mortality rates because of severe postoperative adhesions, scar tissues around vessels, or limited length of the vein structures.<sup>7</sup> Although there are possible treatment options if PVS occurs early after LT, surgical treatment is not the first choice.<sup>8</sup>

IR in the OR with fluoroscopic guidance can be performed under general anesthesia, which provides the following benefits: general anesthesia relieves pain, ventilatory respiration control facilitates a safe and precise procedure, and recipients can tolerate the long procedure. Additionally, the approach can be immediately converted to TIC when the PTH approach fails or requires a rendezvous technique.

The hybrid OR provides higher resolution on DSA.<sup>9</sup> Since the hybrid OR combines the beneficial features of conventional OR and angiography room, it can be especially useful for treating post-LT vascular complications which require the most meticulous IR management among all abdominal surgeries.

In conclusion, IR in hybrid OR is a safe and effective treatment for PV-SMV complications after LT.

## Funding information

This work was not supported by any grants.

**Acknowledgment**

We would like to thank Editage ([www.editage.com](http://www.editage.com)) for English language editing.

**Conflict of interest**

None declare.

**References**

1. Andrews JC. (2004) Vascular complications following liver transplantation. *Semin Intervent Radiol* 21:221–233.
2. Wei BJ, Zhai RY, Wang JF, Dai DK, Yu P. (2009) Percutaneous portal venoplasty and stenting for anastomotic stenosis after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 15:1880–1885.
3. Miraglia R, Maruzzelli L, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G *et al.* (2009) Interventional radiology procedures in adult patients who underwent liver transplantation. *World J Gastroenterol* 15:684–693.
4. Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J *et al.* (2008) Portal vein complications after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transpl Int* 21:1136–1144.
5. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçın K, Olliff S, Buckels J *et al.* (2000) Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 69:1873–1881.
6. Ko GY, Sung KB, Gwon DI. (2021) The application of interventional radiology in living-donor liver transplantation. *Korean J Radiol* 22:1110–1123.
7. Cheng YF, Ou HY, Tsang LL, Yu CY, Huang TL, Chen TY *et al.* (2010) Vascular stents in the management of portal venous complications in living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 10:1276–1283.
8. Cavalcante A, Zurstrassen CE, Carnevale FC, Pugliese RPS, Fonseca EA, Moreira AM *et al.* (2018) Long-term outcomes of transmesenteric portal vein recanalization for the treatment of chronic portal vein thrombosis after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant* 18:2220–2228.
9. Sawai Y, Kokudo T, Sakamoto Y, Takao H, Kazami Y, Nishioka Y *et al.* (2019) Stent placement for benign portal vein stenosis following pancreaticoduodenectomy in a hybrid operating room. *Biosci Trends* 12:641–644.

# Thick silk fibroin vascular graft: A promising tissue-engineered scaffold material for abdominal vein grafts in middle-sized mammals

The International Journal of Artificial  
Organs  
2024, Vol. 47(3) 190–197  
© The Author(s) 2024  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/03913988241234547  
journals.sagepub.com/home/ijao



Kaito Fukuda<sup>1</sup>, Junichi Kaneko<sup>1</sup> , Sho Kiritani<sup>1</sup>, Yui Sawa<sup>1</sup>,  
Masaaki Morito<sup>1</sup>, Mariko Tanaka<sup>2</sup>, Tetsuo Ushiku<sup>2</sup>,  
Chieh-Jen Cheng<sup>3</sup>, Takashi Tanaka<sup>3</sup>, Ryo Tanaka<sup>3</sup>,  
Tetsuo Asakura<sup>4</sup>, Yoshikuni Kawaguchi<sup>1</sup>, Nobuhisa Akamatsu<sup>1</sup>  
and Kiyoshi Hasegawa<sup>1</sup> 

## Abstract

Abdominal vein replacement with synthetic tissue-engineered vascular grafts constructed from silk-based scaffold material has not been reported in middle-sized mammals. Fourteen canines that underwent caudal vena cava replacement with a silk fibroin (SF) vascular graft (15 mm long and 8 mm diameter) prepared with natural silk biocompatible thread were allocated to two groups, thin and thick SF groups, based on the graft wall thickness. The short-term patency rate and histologic reactions were compared. The patency rate at 2 weeks after replacement in the thin and thick SF groups was 50% and 88%, respectively ( $p=0.04$ ). CD31-positive endothelial cells covered the luminal surface of both groups at 4 weeks. The elastic modulus of the thick SF graft was significantly better than that of the thin SF graft (0.0210 and 0.0007 N/m<sup>2</sup>,  $p<0.01$ ). Roundness of thick SF groups ( $\sigma=0.8$ mm) was better than thin SF ( $\sigma=2.0$ mm). There was significant difference between the groups ( $p=0.01$ ). SF vascular grafts are a promising tissue-engineered scaffold material for abdominal venous system replacement in middle-sized mammals, with thick-walled grafts being superior to thin-walled grafts.

## Keywords

Hepatobiliary pancreatic surgery, venous replacement, silk fibroin, synthetic vascular graft

Date received: 30 October 2023; accepted: 7 February 2024

<sup>1</sup>Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Department of Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Department of Veterinary Surgery, Tokyo University of Agriculture and Technology, Fuchu, Tokyo, Japan

<sup>4</sup>Department of Biotechnology, Tokyo University of Agriculture and Technology, Koganei, Fuchu, Tokyo, Japan

## Corresponding authors:

Junichi Kaneko, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan.  
Email: jkaneko-gi@umin.ac.jp

Kiyoshi Hasegawa, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan.  
Email: kihase-ky@umin.ac.jp

## Introduction

Complete excision is currently the only curative treatment option for hepatobiliary pancreatic cancer. Although this cancer often invades major abdominal venous systems, such as the hepatic veins, inferior vena cava, portal vein, and superior mesenteric vein,<sup>1-3</sup> there was no better synthetic vascular grafts than expanded polytetrafluoroethylene as a material for those venous replacement.

For artery replacement, fully synthesized vascular grafts constructed from expanded polytetrafluoroethylene are frequently used. Although expanded polytetrafluoroethylene vascular grafts have been applied for vein replacement in hepato-biliary-pancreatic surgery,<sup>4</sup> their use is limited due to low-flow thrombogenicity without endothelialization and higher graft infection rates in contaminated tissue beds under digestive fluids.<sup>5</sup> Additionally, fully synthetic vascular grafts remain in the human body permanently and the long-term effects are unclear. To date, no alternative tissue-engineered venous grafts or scaffolds have been reported.

Silk fibroin (SF) is a promising tissue-engineered scaffold material derived from silk fiber with good biocompatibility, high affinity for cells, and susceptibility to proteolytic degradation *in vivo* without antigenicity.<sup>6</sup> Artery replacement in a rat model using double-raschel knitted SF vascular grafts coated with an SF sponge has been reported.<sup>6,7</sup> A recent study reported that SF application for rat vein replacement produced a better short-term outcome than expanded polytetrafluoroethylene, with acceptable patency and vascular remodeling.<sup>8</sup> The potential for extrapolation of these findings of better patency from our previous study in rats to a larger animal such as humans, however, is unknown. Veins comprise a low-pressure system, which, in humans, generally ranges from 8 to 10 mmHg with the central venous pressure ranging from 0 to 6 mmHg.<sup>9</sup> The intra-abdominal pressure of middle- and large-sized mammals is higher than that of small mammals. For example, the intra-abdominal pressure of a rat is 2.2 mmHg,<sup>10</sup> whereas it is 7.4 mmHg in canines and ranges from 5 to 15 mmHg in humans.<sup>11,12</sup> A higher intra-abdominal pressure than venous pressure can cause veins to collapse. A highly elastic synthetic vascular graft, therefore, could potentially collapse and obstruct sooner.

To explore the application of SF grafts in clinical practice, it is important to evaluate wider and longer synthetic SF vascular grafts in middle-sized mammals. The present study examined the patency rate and histologic reaction of thick and thin SF vascular grafts, thick and thin SF films with different wall strengths, as replacements for the caudal vena cava in a middle-sized mammal (canine).

## Materials and methods

### SF vascular grafts coated with an SF sponge

The vascular SF grafts were prepared as follows. SF double-raschel knit tubes with SF threads from *Bombyx mori* were

prepared by two-needle stitch knitting on a computer-controlled double-raschel knit machine (Fukui Warp Knitting Co Ltd, Fukui City, Japan).<sup>13</sup> In detail, fertilized eggs of *Bombyx mori* were supplied by Gunma Sericultural Technology Center, and the larvae were reared in Asakura laboratory by feeding them an artificial diet (Silk Mata 2M, Nippon Nosan Kogyo Corp., Tokyo, Japan). *B. mori* cocoons were obtained. Marseille soap and sodium carbonate were purchased from Miyoshi soap Corp., Japan and Tokyo chemical industry Co., Ltd., Tokyo, Japan. A silk fiber was of 42 Deniers. For use in canines, the inner diameter was 8 mm. The SF fibers contained a small amount of silk sericin to maintain thread strength and avoid SF thread breakage in the knitting process. Therefore, the knit SF tube had to be degummed in a mixture of sodium carbonate (0.08% w/v) and Marseille soap (0.12% w/v) solution at 95°C for 2 h to remove the remaining silk sericin. Removal of silk sericin was confirmed by scanning electron microscope (Real surface view microscope VE-7800, Keyence, Tokyo, Japan).<sup>14</sup>

**Thin coating (thin SF group).** An expanded polytetrafluoroethylene rod was inserted into the knit SF tube. The rod covered with the SF tube was immersed into a pipe filled with a mixed aqueous solution of SF and glycerin (as a porogen) at a 1:1 (w/w) ratio for coating. Preparation of the SF aqueous solution was described previously.<sup>15</sup> The pipe was placed in a desiccator under a reduced pressure of 100 hPa until no air bubbles were observed on the coated surface of the SF tube.

**Thick coating (thick SF group).** A SF tube was set in a coaxial pipe and a mixed aqueous solution of SF and glycerin was poured into the gap between the pipe and SF tube. In details, the difference between the fabrication method of thin and thick coating was as follows: for thin coatings, the SF tube was removed from the pipe before freezing at -20°C, and then only the SF tube was freeze-dried later. On the other hand, for thick coatings, the SF tube was freeze-dried with the pipe at the same time, while still immersed in the solution.

The SF tubes of both groups were frozen at -20°C overnight before immersing in distilled water. Both SF grafts were freeze-dried and kept in a refrigerator until implantation into an animal.

### Scanning SF grafts and measurement of physical properties

The knitted pattern of the SF fibers from the outside surface and a cross-section of 8-mm diameter SF grafts were observed by scanning electron microscopy (JSM-6360LA, Japan Electron Optics Laboratory Ltd., Tokyo, Japan).

Sample size was 10 mm long, 8 mm in diameter and total six SF grafts were used (three thick SF and three thin SF, respectively). The breaking strengths of the SF graft were measured using a tabletop material tester (EZ-graph,

SIMAZU Coup., Kyoto, Japan)<sup>16</sup>. Each sample SF vascular graft was placed in the testing machine and slowly extending it until they broke (Supplemental Figure 1A). The load cell was 100N, and the stretching rate was 2 mm/min.

The compressive elastic modulus of the knitted grafts (10 mm long, 8 mm in diameter) was also determined using the same tabletop material tester. The load cell was 5 N, and the compression rate was 2 mm/min. The elastic modulus (N/mm<sup>2</sup>), when compressed to 25% of the diameter, was calculated with the following formula: Elastic Modulus (Young's modulus),  $E = \sigma$  (compressive stress)/ $\epsilon$  ( $\Delta$ diameter / diameter, strain) using analysis software (TRAPEZIUM, SIMAZU Coup., Kyoto, Japan; Supplemental Figure 1B, C).

#### Animal model

The study protocols (I-P16-034) and (R03-32) were approved by the University of Tokyo and the Tokyo University of Agriculture and Technology Animal Ethics Committee in accordance with the Japanese and ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) guidelines. We used female beagles (Kitayama Labes Co., Ltd., Nagano, Japan) weighing 8–17 kg. All canines were kept in cages for 2–4 weeks with a 12-h light/dark cycle. The canines were fasted overnight before undergoing the surgical procedure.

#### Surgical procedure

All surgical procedures were performed by hepato-biliary-pancreatic surgeons (KF, SK, and JK). The canines underwent general anesthesia using midazolam (0.2 mg/kg; Sandoz K.K, Tokyo, Japan) and buprenorphine (0.02 mg/kg; Nissin Co, Kanagawa, Japan) as premedication followed by intravenous injection of propofol (3 mg/kg body weight, titrated to effect; JMS Co., Ltd, Hiroshima, Japan) for induction and isoflurane (1.3%–1.6%; Pfizer, New York, NY, USA) for maintenance anesthesia by a veterinarian (C.C.). Cefazolin (20 mg/kg; Nichi-Iko Pharmaceutical Co, Ltd, Toyama, Japan) was given intravenously at the time of induction. No postoperative antibiotics were administered.

The caudal vena cava was exposed from the bifurcation of the renal veins to the bifurcation of the iliac veins, and all branches of the caudal vena cava were ligated and divided with 3-0 silk (Alfresa Pharma CO., Osaka, Japan) knotted sutures using an electric scalpel. After intravenous injection of unfractionated heparin (100 IU/kg; AY Pharmaceuticals Co., Ltd, Tokyo, Japan), the proximal and distal portions of the caudal vena cava were clamped with vascular clips. Approximately 15 mm of the caudal vena cava was removed and replaced with the SF vascular graft (15 mm long, 8 mm in diameter) by continuous sutures using 6-0 Prolene

(Johnson & Johnson med Co., Raritan, NJ, USA), starting with two stay sutures 180° apart at both the cranial and caudal sides, then suturing the back wall, followed by the front wall. The cranial and caudal sides of the vascular graft were de-clamped (Figure 2). Anticoagulants, Dalteparin (100 U/kg three-times-daily, Nichi-Iko Pharmaceutical Co, Ltd, Toyama, Japan) was given subcutaneously for 7 days. Clopidogrel (Sawai Pharmaceutical Co, Ltd, Osaka, Japan) was given orally at day 0 with a loading dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg once daily on days 1, 2, 3, 5, and 7.

#### Patency assessment

The patency of the SF graft vascular grafts was monitored extracorporeally by Doppler ultrasonography (EnVisor M25040A; Phillips, Tokyo, Japan) on postoperative days 1, 3, 5, and 7, and then every week for 4 weeks, and then every month. Graft occlusion was defined as the absence of a color Doppler signal. In the absence of a color Doppler signal, the canine was anesthetized as mentioned above, and the graft was grossly and pathologically evaluated.

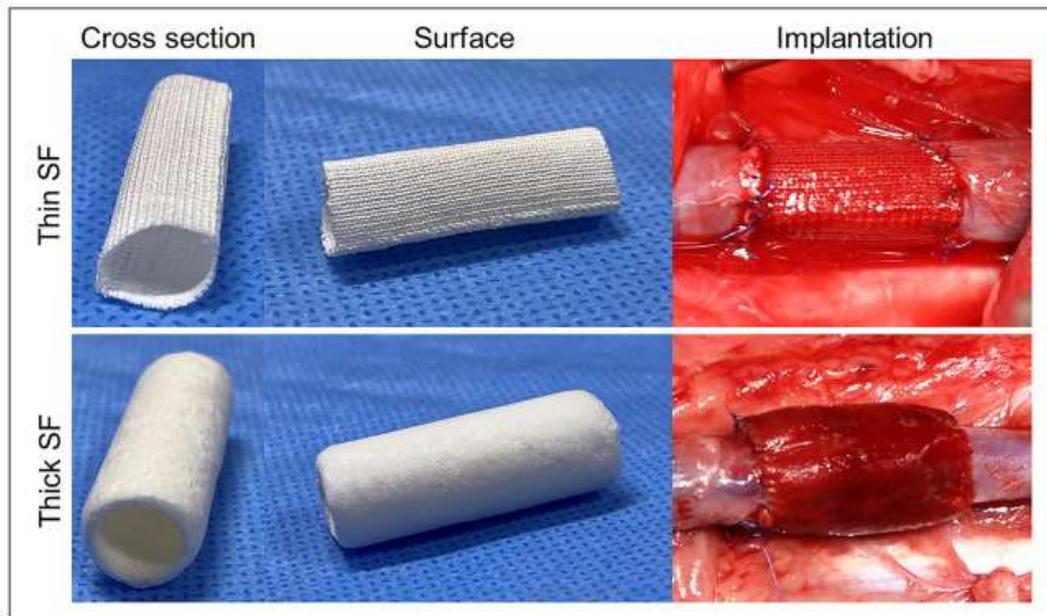
#### Histologic analysis

At 4 weeks after surgery or at the time of confirming an occlusion, the canines underwent general anesthesia as described above. The grafts were carefully removed with the surrounding tissue. Cross-sections of the middle of the SF grafts were fixed in 20% formalin, embedded in paraffin, and sectioned (4- $\mu$ m thick, Tissue-Tek Auto Section, Sakura Finetek Japan Co., Ltd.) for hematoxylin and eosin staining. Elastica van Gieson staining was applied to detect elastic and collagen fibers. Immunohistochemical staining was performed as previously reported.<sup>17</sup> The sections were incubated with primary antibodies, including alkaline phosphatase-conjugated anti-alpha smooth muscle actin (anti- $\alpha$ SMA; clone 1A4, MilliporeSigma, St. Louis, MO, USA), anti-rat CD 31 antibody (clone TLD-3A12, BD Biosciences, San Jose, CA, USA), and anti-podoplanin antibody (ab11936, Abcam, Cambridge, MA, USA) followed by incubation with biotinylated anti-mouse immunoglobulin (Ig) G secondary antibody (DAKO, Glostrup, Denmark).

Roundness was measured on each cross-section of thin and thick SF grafts in hematoxylin and eosin staining, was calculated with the following formula: roundness (mm, diameter measurement method) = difference between circumscribed and inscribed circle in diameter / 2. The analysis was performed using Image J software (version 1.44; National Institute of Mental Health Bethesda, MD, USA).<sup>18</sup>

To know thickness of normal native caudal vena cava of canine, hematoxylin and eosin, and EVG staining were performed.

Rats were also anesthetized and grossly and pathologically evaluated at 1 month and 12 months after surgery. To



**Figure 1.** Thin SF had a reticulate appearance on gross examination, whereas the thick SF had a sponge-like appearance with a soft texture. In both SF groups, the graft turned red after implantation in canine (8.0 mm in diameter, 15 mm length) because the blood cells infiltrated the interfiber space, but did not leak out of the graft.

determine the degree of degradation, semi-quantitative analysis was used to evaluate the ratio of SF fibers and infiltrated tissue area of a representative cross-section of the SF graft wall. SF fibers, observed as aggregations of transparent dots on a representative cut surface, were encircled by yellow lines on a histologic image by three surgeons (KF, JK, and YS). The area of infiltrated autologous cells—the other area of the whole SF graft wall—was encircled with a blue line. The ratio of the remaining SF fiber area (yellow) to autologous cells (blue) was determined to calculate the area of 1 cut surface of the SF graft that was replaced by autologous cells at 1 and 12 months. The analysis was performed using Image J software (version 1.44; National Institute of Mental Health Bethesda, MD, USA).<sup>18</sup>

#### Statistical analysis

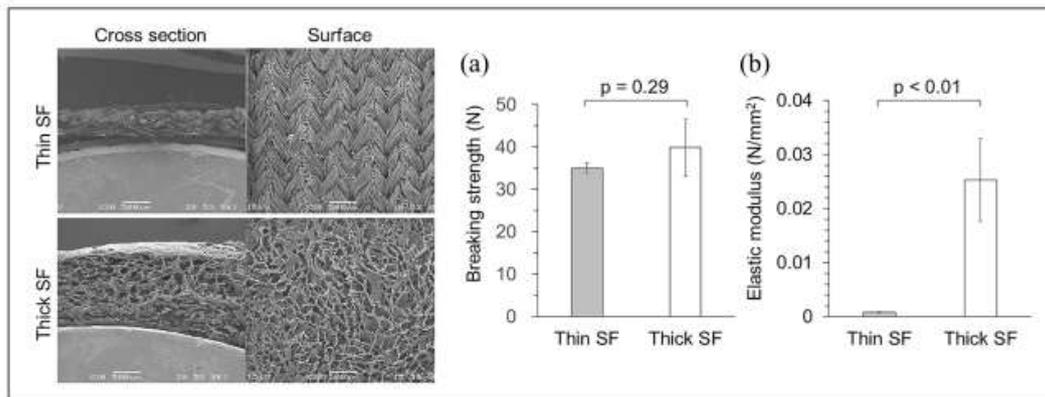
Continuous variables are expressed as the median and range. The backgrounds of each group were compared using the Mann–Whitney *U* test or Student *t* test. The log-rank test was used to compare the patency rate. A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was conducted using software (JMP Pro version 16.0.0; SAS Institute, Cary, NC, USA).

## Results

### Appearance, scanning electron microscopy of SF grafts, and measurement of its physical properties

Thin SF grafts had a reticulate appearance on gross examination, whereas the thick SF grafts had a sponge-like appearance with a soft texture (Figure 1). After implantation, the color of grafts in both SF groups changed to red because blood cells infiltrated the interfiber space, but did not leak out of the graft. Scanning electron microscopy images, including the surfaces and cross-sections of SF grafts coated with SF sponges, are shown in Figure 2. The images revealed a reticulate and sponge-like appearance of both the thin and thick SF surfaces. In the cross-section, the thickness of the thin SF was 500  $\mu\text{m}$ , whereas the thick SF graft thickness was 1500  $\mu\text{m}$ . The cross-section view revealed that two-thirds of the external side of the thick SF grafts was coated with SF sponge.

Breaking strength was not significantly different between the thin and thick SF groups (35.5 and 42.2,  $p=0.29$ ), whereas the elastic modulus differed significantly (0.0210 and 0.0007  $\text{N/m}^2$ ,  $p<0.01$ , Figure 2a, b). Stress–strain curve was shown in Supplemental Figure 2.



**Figure 2.** Scanning electron microscopy images including the surfaces and cross-sections of SF grafts coated with SF sponges are shown. Breaking strength did not differ significantly between the thin and thick SF groups (35.5 and 42.2,  $p=0.29$ ), whereas the elastic modulus was significantly different between groups (0.0210 and 0.0007 N/mm<sup>2</sup>,  $p < 0.01$ ).

### Animal model

We implanted 12 canines, 4 with the thin SF graft (thin SF group) and 8 with the thick SF graft (thick SF group). The median weight of the thin SF group was 8.0 kg (range 7.6–8.8) and that of the thick SF group was 8.2 (range 7.5–9.4), indicating no significant difference between groups ( $p=0.864$ ). The median diameter (8.0 mm vs 8.0 mm;  $p=1.000$ ) and length (15 mm [range 15–19 mm] vs 15 mm [range 15–15],  $p=0.296$ ) of the replaced caudal vena cava were not significantly different between the groups.

The inferior vena cava of two rats (13–14 weeks of age, weighing 400 g) were replaced by thin and small SF grafts (3 mm diameter, 10 mm length).

### Graft patency

A representative Doppler ultrasonography result showing the flow inside the SF graft, indicating better venous flow, is shown in Figure 3a, b. Although the thin SF graft seemed to show slight stenosis of the intra-luminal diameter compared with the other parts of the canine caudal vena cava (Figure 3a), the thick SF graft seemed to have the same intra-luminal diameter (Figure 3b).

On postoperative day 1 (24 h later), the intra-luminal diameters differed significantly between the thin and thick SF vascular grafts (2.23 and 4.27 mm, respectively,  $p < 0.01$ , Figure 3). The patency rate is shown in Figure 4. Although there was no significant difference between the groups (log-rank,  $p=0.18$ ), there was a significant difference at day 14 (Student's  $t$  test,  $p=0.04$ ). At 28 days later, 50% (4/8) of the thick SF grafts were patent.

In the two rats, the grafts were patent at both 1 and 12 months, with no complications.

### Histologic analysis

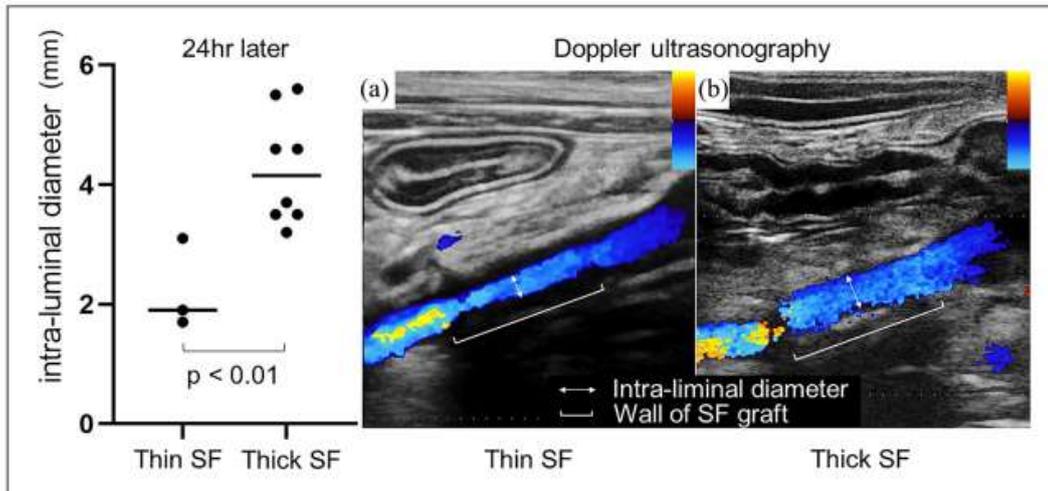
Hematoxylin and eosin staining of the thin and thick SF vascular grafts is shown in Figure 5. The graft lumens of both groups remained patent, but the walls of the thin SF grafts were deformed (Figure 5a) compared with those of the thick SF grafts (Figure 5b). In both the thin and thick SF vascular grafts, cellular proliferation was observed around the SF fibers, and the luminal surfaces were covered by flat cells (Figure 5). Elastica van Gieson staining of the SF vascular grafts revealed collagen fibers around the SF fibers, but no elastic fibers, (Figure 5, EVG). CD31 was expressed on the luminal surface of both SF vascular graft types (Figure 5, CD31). Anti-alpha smooth muscle actin antibody staining of the SF vascular grafts was positive (Figure 5,  $\alpha$ SMA).

Roundness of thick SF groups ( $\sigma=0.8$  mm) was better than thin SF ( $\sigma=2.0$  mm). There was significant difference between the groups ( $p=0.01$ ).

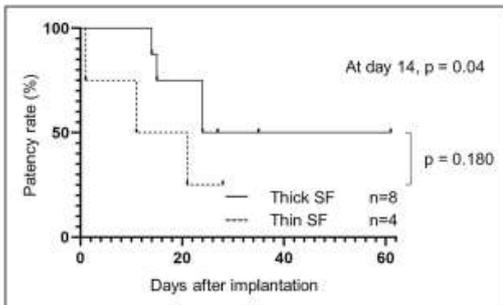
Hematoxylin and eosin and EVG staining of normal native caudal vena cava of canine showed that wall thickness was around 1200  $\mu$ m (Supplemental Figure 3a, b). It was approximately two times thicker than native caudal vena cava of rat, around 600  $\mu$ m in previous our report <sup>8</sup>.

### Discussion

This is the first report of SF vascular grafts for abdominal venous replacement in a canine model. We found that SF vascular grafts require a certain modulus of elasticity to have less deformity and better patency in middle-sized mammals. Furthermore, 89.5% of the SF vascular wall at 12 months was substituted by autologous cells, indicating better SF vascular graft degradation ability in rat.



**Figure 3.** A representative Doppler ultrasonography result showing colored flow inside of the SF graft, indicating better venous flow as shown in (a) and (b). Although the thin SF grafts exhibited slight stenosis of the intra-luminal diameter compared with the other parts of the canine caudal vena cava (a), the thick SF was not stenotic (b). The intra-luminal diameter of the thin and thick SF vascular grafts was significantly different on postoperative day 1 (2.23 mm vs 4.27 mm, respectively,  $p < 0.01$ ). Note, yellow color (a and b) indicated high velocity with disturbed flow, suggesting stenosis of anastomosis.

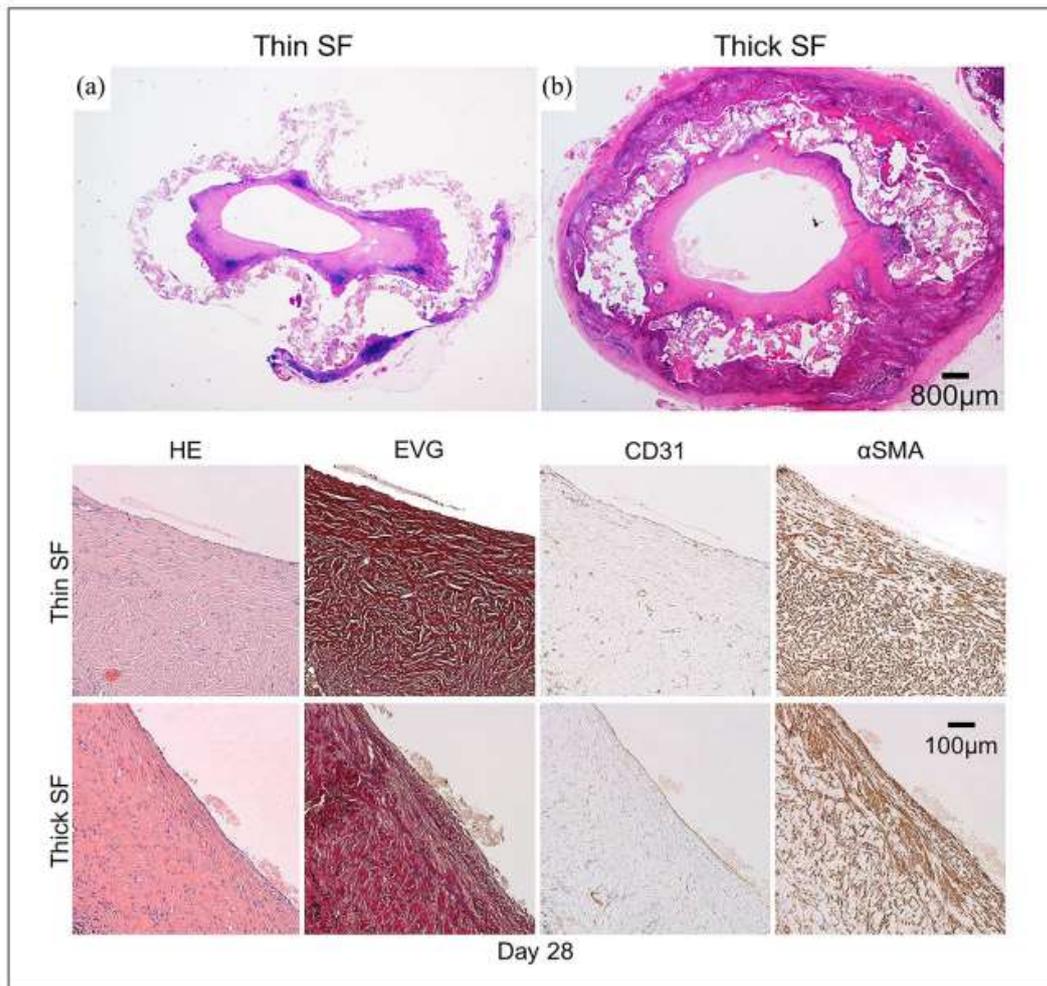


**Figure 4.** Although there was no overall significant difference in the patency of the grafts between groups (log-rank,  $p = 0.18$ ), a significant difference was detected at day 14 (Student's *t* test,  $p = 0.04$ ). At 28 days, 50% of the grafts in the thick SF group were patent (4/8).

Unlike the arterial system, vein walls do not have much elasticity due to a lack of, or fewer, elastic fibers in mammals. Contrary to our expectation, the thick SF grafts with a certain modulus of elasticity had better patency. In present study, we concluded that tortuous wall with narrow lumen due to inferior of roundness of thin SF grafts made inside narrower and led to earlier occlusion. As patency rate was shown in Figure 4, initial experiment using thin SF graft resulted in early obstruction, with 75% occlusion within 21 days (at day 14,  $p = 0.04$ ). This led us to decide to increase the elasticity by adding thickness to the SF grafts,

creating a new thick SF graft. We found that synthetic SF vascular grafts for the abdominal venous system should have a better modulus of elasticity, at least  $40 \text{ N/mm}^2$  in canine caudal vena cava replacement model. The flexibility of the venous wall is another crucial point for maintaining a certain luminal diameter, but the thin SF grafts tended to collapse soon after insertion into the canine abdominal vein. As mentioned in the introduction, the larger the mammal's body size, the higher the intra-abdominal pressure.<sup>11</sup> We found that a certain wall strength was required to maintain the luminal diameter, even for synthetic vein grafts. Further studies are needed to determine the precise correlation among venous pressure, intrabdominal pressure, wall strength of the SF vascular graft, and the change in flexibility after replacement.

Matsumura et al.<sup>19</sup> reported graft stenosis that occurred at 1 month after venous replacement using 8-mm diameter biodegradable scaffolds consisting of polyglycolide knitted fibers with a 3.6-mm intra-luminal diameter. They suggested that stenotic changes may lead to tissue regeneration disorders, blood flow disturbance, and more thrombogenesis. In the present study, we found that stenosis developed at 24 h after replacement. The intra-luminal diameter of the thick SF vascular graft (4.3 mm) was larger than that of the thin SF graft (2.2 mm). The venous system has low pressure, however, and vascular grafts require higher elasticity to avoid stenosis and maintain better patency. Intramural thrombus was another problem and 50% of the thick SF grafts became obstructed within 4 weeks. A previous report



**Figure 5.** Hematoxylin and eosin staining of thin and thick SF vascular grafts is shown. The lumens of both the thin and thick grafts remained patent, but the wall of the thin SF graft was deformed (a) compared with the thick SF graft (b). In both the thin and thick SF vascular grafts, cellular proliferation was observed around the SF fibers, and the luminal surfaces were covered by flat cells. Elastica van Gieson staining of the SF vascular graft revealed collagen fibers (red) around the SF fibers, but no elastic fibers (EVG). CD31 was expressed on the luminal surface of both SF vascular graft types (CD31). Anti-alpha smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA) antibody staining of the SF vascular grafts was positive and adjacent to CD31-positive cells.

confirmed that endothelialization occurs within 4 weeks after venous replacement in rat,<sup>8</sup> and the present study is the first to confirm endothelialization in a canine model with a SF vascular graft. Early after placement of the SF vascular graft, however, the graft developed low-flow thrombogenicity without endothelialization. SF vascular grafts may need to be coated with a heparin-like substance coating to avoid early intramural thrombus development, and this requires further study.

Although we did not establish tolerance against bacterial infection in this study, autologous cells were seeded into the SF fibers of present the SF vascular grafts in canine. Outcome might allow SF vascular grafts to tolerate bacterial infection, but further studies are needed.

In conclusion, thick SF vascular grafts were better than thin SF vascular grafts as a promising tissue-engineered scaffold material for abdominal vein replacement in middle-sized mammals.

### Author contributions

Conceptualization: S.K., J.K., R.T., and T.A. Methodology: J.K., R.T., M.T., T.U., and T.A. Data curation: K.F., S.K., Y.S., M.M., C.C., T.T., and J.K. Formal Analysis: S.K., J.K., M.T., and T.U. Writing—original draft: K.F. and J.K. Writing—review & editing: Y.K., N.A., and K.H. Funding acquisition and Project administration: J.K. and K.H. Supervision: Y.K., N.A., and K.H. All authors read and approved the final version of the manuscript for submission.

### Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was funded by NIPRO Corp., Tokyo, Japan., and the work was supported by grant no. 19K09191 (Kaneko) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan, as an academic-industrial collaboration.

### ORCID iDs

Junichi Kaneko  <https://orcid.org/0000-0002-1284-5639>

Kiyoshi Hasegawa  <https://orcid.org/0000-0001-8734-740X>

### Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

### References

- Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 403–413.
- Demir IE, Jäger C, Schlitter AM, et al. R0 versus R1 resection matters after pancreaticoduodenectomy, and less after distal or total pancreatectomy for pancreatic cancer. *Ann Surg* 2018; 268: 1058–1068.
- Klaiber U, Leonhardt CS, Strobel O, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403: 917–932.
- Chu CK, Farnell MB, Nguyen JH, et al. Prosthetic graft reconstruction after portal vein resection in pancreaticoduodenectomy: a multicenter analysis. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 316–324.
- Shell DHT, Croce MA, Cagiannos C, et al. Comparison of small-intestinal submucosa and expanded polytetrafluoroethylene as a vascular conduit in the presence of gram-positive contamination. *Ann Surg* 2005; 241: 995–1001; discussion 1001–1004.
- Asakura T, Tanaka T and Tanaka R. Advanced silk fibroin biomaterials and application to small-diameter silk vascular grafts. *ACS Biomater Sci Eng* 2019; 5: 5561–5577.
- Enomoto S, Sumi M, Kajimoto K, et al. Long-term patency of small-diameter vascular graft made from fibroin, a silk-based biodegradable material. *J Vasc Surg* 2010; 51: 155–164.
- Kiritani S, Kaneko J, Ito D, et al. Silk fibroin vascular graft: a promising tissue-engineered scaffold material for abdominal venous system replacement. *Sci Rep* 2020; 10: 21041.
- Tansey EA, Montgomery LEA, Quinn JG, et al. Understanding basic vein physiology and venous blood pressure through simple physical assessments. *Adv Physiol Educ* 2019; 43: 423–429.
- Lee T and Yoon SM. The role of intra-abdominal pressure measurement in Awake rat cystometry. *Int NeuroUrol J* 2013; 17: 44–47.
- Smith SE and Sande AA. Measurement of intra-abdominal pressure in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care* 2012; 22: 530–544.
- Milanesi R and Caregnato RC. Intra-abdominal pressure: an integrative review. *Einstein* 2016; 14: 423–430.
- Aytemiz D, Sakiyama W, Suzuki Y, et al. Small-diameter silk vascular grafts (3 mm diameter) with a double-raschel knitted silk tube coated with silk fibroin sponge. *Adv Health Mater* 2013; 2: 361–368.
- Yagi T, Sato M, Nakazawa Y, et al. Preparation of double-raschel knitted silk vascular grafts and evaluation of short-term function in a rat abdominal aorta. *J Artif Organs* 2011; 14: 89–99.
- Asakura T, Kuzuhara A, Tabela R and Saito H. Conformational characterization of Bombyx mori silk fibroin in the solid state by high-frequency carbon-13 cross polarization-magic angle spinning NMR, x-ray diffraction, and infrared spectroscopy. *Macromolecules* 1985; 18: 1841–1845.
- Saotome T, Hayashi H, Tanaka R, et al. Introduction of VEGF or RGD sequences improves revascularization properties of Bombyx mori silk fibroin produced by transgenic silkworm. *J Mater Chem B* 2015; 3: 7109–7116.
- Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002; 8: 403–409.
- Schneider CA, Rasband WS and Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods* 2012; 9: 671–675.
- Matsumura G, Nitta N, Matsuda S, et al. Long-term results of cell-free biodegradable scaffolds for in situ tissue-engineering vasculature: in a canine inferior vena cava model. *PLoS ONE* 2012; 7: e35760.

# Two-step artificial intelligence algorithm for liver segmentation automates anatomic virtual hepatectomy

Yusuke Kazami<sup>1</sup> | Junichi Kaneko<sup>1</sup> | Deepak Keshwani<sup>2</sup> | Yoshiro Kitamura<sup>2</sup> | Ryugen Takahashi<sup>1</sup> | Yuichiro Mihara<sup>1</sup> | Akihiko Ichida<sup>1</sup> | Yoshikuni Kawaguchi<sup>1</sup> | Nobuhisa Akamatsu<sup>1</sup> | Kiyoshi Hasegawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Imaging Technology Center, Fujifilm Corporation, Tokyo, Japan

## Correspondence

Kiyoshi Hasegawa, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan.  
Email: hasegawa-2su@h.u-tokyo.ac.jp

## Funding information

Fujifilm Corporation; Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan, Grant/Award Number: 19K09191

## Abstract

**Background:** Anatomic virtual hepatectomy with precise liver segmentation for hemilivers, sectors, or Couinaud's segments using conventional three-dimensional simulation is not automated and artificial intelligence (AI)-based algorithms have not yet been applied.

**Methods:** Computed tomography data of 174 living-donor candidates for liver transplantation (training data) were used for developing a new two-step AI algorithm to automate liver segmentation that was validated in another 51 donors (validation data). The Pure-AI (no human intervention) and ground truth (GT, full human intervention) data groups were compared.

**Results:** In the Pure-AI group, the median Dice coefficients of the right and left hemilivers were highly similar, 0.95 and 0.92, respectively; sectors, posterior to lateral: 0.86–0.92, and Couinaud's segments 1–8: 0.71–0.89. Labeling of the first-order branch as hemiliver, right or left portal vein perfectly matched; 92.8% of the second-order (sectors); 91.6% of third-order (segments) matched between the Pure-AI and GT data.

**Conclusions:** The two-step AI algorithm for liver segmentation automates anatomic virtual hepatectomy. The AI-based algorithm correctly divided all hemilivers, and more than 90% of the sectors and segments.

## KEYWORDS

anatomic virtual hepatectomy, artificial intelligence, automatic liver segmentation, automatic liver vessel extraction, deep learning

## 1 | INTRODUCTION

Liver cancer is the third leading cause of cancer death, with an estimated 0.8 million deaths in 2020.<sup>1</sup> Hepatectomy is crucial treatment for liver cancer<sup>2</sup> and colorectal liver metastases.<sup>3</sup> To ensure a safe hepatectomy and avoid post-operative liver failure, preoperative virtual hepatectomy

with three-dimensional (3D) simulation has become the standard procedure for surgical planning and intraoperative navigation to precisely estimate the liver resection volume.<sup>4,5</sup>

Based on the Brisbane 2000 terminology,<sup>6</sup> the liver is anatomically divided and segmented into two hemilivers, four sectors(sections), and eight segments corresponding

to the perfusion area of the portal vein (PV) according to the Couinaud classification. While anatomic hepatectomy is critical to maximize the functional future liver remnant volume and minimize cancer recurrence,<sup>4,7,8</sup> precise liver segmentation by conventional 3D simulation remains challenging.<sup>9,10</sup> Currently, anatomic virtual hepatectomy has not been automated, and conventional software requires verification and correction by expert surgeons and radiologists.

Artificial intelligence (AI) has attracted high attention for developing new algorithms for medical image pattern recognition, but an AI-based algorithm for liver segmentation has not been reported. Furthermore, no evaluation method exists for verifying the accuracy of AI algorithms for this purpose.

In the present study, we report a new two-step AI algorithm aiming at automating liver segmentation and evaluate its accuracy and quality from the viewpoint of liver surgeons.

## 2 | METHODS

Between 2012 and 2019, consecutive 284 donor candidates for living-donor liver transplantation with no history of any disease underwent computed tomography (CT) at the University of Tokyo Hospital during the donor evaluation steps. Among them, 59 donor candidates were excluded due to a thicker CT slice, 5-mm thick CT data. CT images from the remaining 225 donor candidates were included in the study. The retrospective cohort study was approved by the local ethics committee of the University of Tokyo Hospital (2018201NI). An opt-out statement was publicly disclosed (<http://plaza.umin.ac.jp/htokyotransplant/results/index.html>). None of the donor candidates were opposed to being included in the present study.

### 2.1 | CT scanning

Multidetector row CT was performed with a tube voltage of 120 kVp (Aquilion; Canon Medical Systems Corporation). The CT images (1-mm thick) were obtained at 0.85-mm intervals by scanning for 20, 25, and 75 s, respectively, after injecting an iodine-based contrast media (Omnipaque 350; Daiichi Pharmaceutical; 2 mL/kg bodyweight, maximum dose of 100 mL) within 30 s. The late portal phase, scanning at 75 s, was used for the study.

### 2.2 | Training and validation data

The training and validation data comprised CT from 174 and 51 donor candidates obtained from 2012 to 2017, and 2018 to 2019 (Figure 1). The donor characteristics were collected.

In the training data, the outer edge of the whole liver, PV, and hepatic vein (HV) branches were extracted from the CT data of each of the 174 donors to develop the first and the second step of the AI algorithm. The first step of the AI algorithm to extract the PV and HV from the CT data has been previously reported<sup>11</sup> (Synapse Vincent, version 6, Fujifilm Corp.). To develop the second step of the AI, 2 experts, hepato-biliary surgeons with 10 and 9 years of experience (YK and RT, respectively), made corrections and labeled each of the PV and HV branches to define the two hemilivers, four sectors, and eight segments for liver segmentation, as described later. Two other experts, two senior experts, hepato-biliary surgeons with 20 years of experience (JK, KH), confirmed the labeled and segmented PV branches or discussed the anatomy with them in a clinical meeting for consistency of the evaluation. These experts provided the PV branch labeling and segmentation of the training data were used for the deep learning. Then,

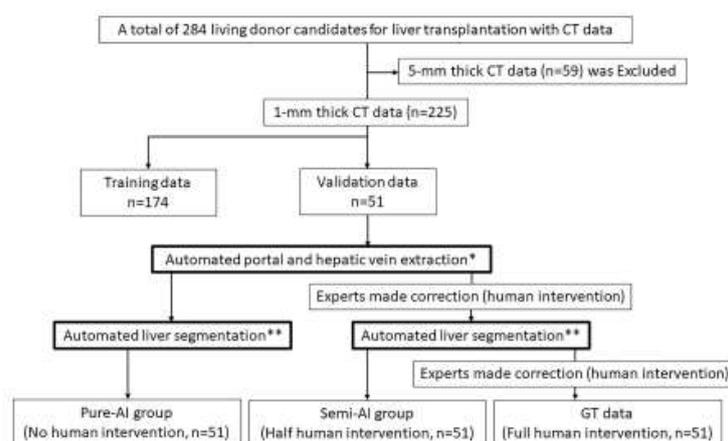


FIGURE 1 Flow-chart of the Pure and Semi-AI groups and GT data. \*The first step of artificial intelligence (AI); \*\*the second step of AI; CT, computed tomography; GT, ground truth.

two-step artificial intelligence algorithm was evaluated in the validation data.

### 2.3 | Pure- and Semi-AI, and ground truth data groups

In the validation step, three groups were created. The Pure-AI group (no human intervention,  $n = 51$ ) comprised the data for which no corrections were made, as shown in Figure 1. The Semi-AI group (half human intervention,  $n = 51$ ) comprised the data for which the experts made corrections after the first AI step. The experts also made corrections after each of the AI steps, classifying the errors as missing (i.e., failing to extract) or misclassifying (i.e., successful extraction but labeled incorrectly) the PV and HV branches after the first AI step, and mis-dividing the liver segmentation after the second AI step. These data were defined as the ground truth (GT) data (full human intervention,  $n = 51$ ). The time required to make the corrections for each case was recorded.

### 2.4 | Portal vein branch labeling

All PV branches were labeled and categorized as first to third-order PV branches: hemiliver (first-order branches; right, left), sector (same as "section", second-order branches; posterior, anterior, medial, lateral), and segment (third-order branches; Couinaud's segments 1–8), based on the Tokyo terminology for the updated Brisbane 2000 system.<sup>6,12</sup>

The first-order branches were defined as those branching off the main trunk of the PV. Second-order branches were defined as those directly arising from the right and umbilical portion of the left PV. Anatomic variations, for example, a trifurcation, a separate and sole right posterior vessel branching off the main trunk of the PV, were categorized as a second-order branches of the PV. A third-order branch was defined as any Couinaud's segment branch, for example, a branch coming from a third-order branch as a different Couinaud's segment branch that was categorized as a third-order branch. For example, when a segment 5 branch arose from a segment 8 branch, both branches were categorized as third-order branches.

### 2.5 | Couinaud's concept of liver segmentation

The right hemiliver comprises two sectors, posterior and anterior sectors. The posterior sector is made up of superior segment 7 and inferior segment 6, and the anterior

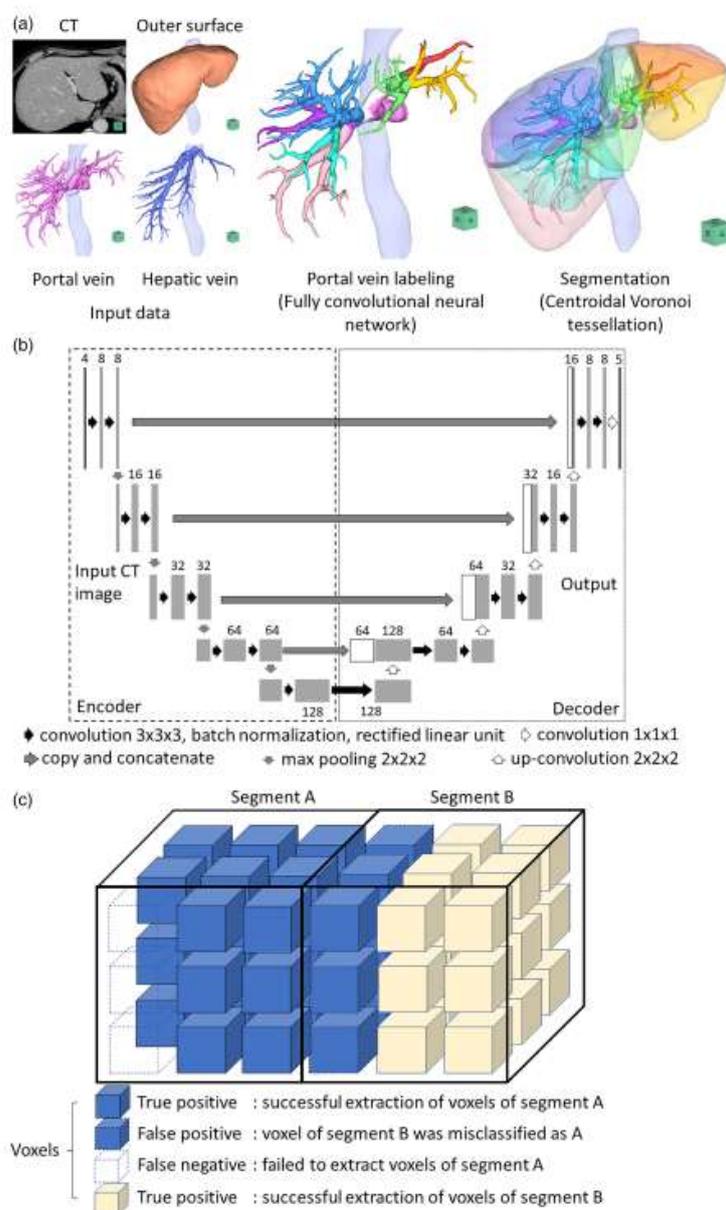
sector is made up of superior segment 8 and inferior segment 5. The left hemiliver also comprises two sectors, medial and lateral, which are separated by the falciform and round ligaments. The left medial sector is not divided and comprises single segment 4.<sup>13</sup> The left lateral sector is divided into two segments (superior segment 2 and inferior segment 3). Segment 1 is defined by a small PV branch that could not be defined as a second-order branch into any sector, branching directly from the main trunk or a first-order branch of the PV. Segmentation also depends on the hepatic vein (HV). The Rex-Cantlie line with the middle HV divides the right and left hemilivers. The right HV is segmented into posterior and anterior sectors, and the left HV is divided into segments 2 and 3 as an intersegmental plane.<sup>14</sup>

### 2.6 | Deep learning-based algorithm for automated segmentation

To extract the PV and HV, the first step of the AI algorithm used a method that has previously been reported.<sup>11</sup> In the second step, input data from the CT imaging and 3D reconstruction model of the liver, and the PV trees are evaluated in two substeps. First, the PVs are divided into four sector branches, including segment 1. Second, the PVs are subdivided into eight segment branches. Then, Voronoi tessellation is applied to the labeled PV tree to compute the perfusion area of each PV branch as shown in Figure 2a.

A 3D fully convolutional neural network (FCN) is used for the PV labeling task. A 3D FCN has two parts, an encoder and decoder, as illustrated in Figure 2b. The encoder part consists of consecutive convolution, pooling, and nonlinear activation layers. Due to several pooling layers in the encoder, the feature maps generated from the encoder had small spatial dimensions. The decoder, which consists of several up-sampling layers and convolution layers, maps the encoder feature maps to spatial dimensions the same as that of the input image.

For the task of classifying the PV into sector branches, the FCN is trained to label the PV into five branch clusters, that is, posterior, anterior, medial, and lateral sectors, and segment 1. The inputs for the neural network are the CT images, PV mask, HV mask, and liver mask, defining the area outside the masked areas as a negative (0 valued) image. The neural network was trained to output labeled PV branches such that each voxel in the labeled image belongs to one of the five branch clusters. The weights of each of the layers in the neural network are trained such that the output PV-labeling tree is as close to the GT PV-labeling tree. The training was done using a backpropagation algorithm,<sup>15</sup> which is a standard algorithm used in



**FIGURE 2** Overview of the liver segmentation training in the AI, deep learning-based algorithm. (a) In the second step of the AI-based algorithm, two substeps were used to automate the PV labeling into segment PV branches. The input data is the CT image and 3D reconstruction model of the liver, and PV and HV trees. First, all PV branches are divided into the four sector branches and segment 1. Second, they are subdivided into the eight segment branches. Then, Voronoi tessellation is applied to the labeled branches to compute the perfusion area. (b) A 3D fully convolutional neural network (FCN) was used for the PV labeling task. The 3D FCN has two parts, an encoder and decoder. (c) All areas of the hemiliver, sectors, and Couinaud's segments are represented as an aggregation of voxels with following attribution, hemiliver (right or left), sector (posterior, anterior, medial, and lateral), and segment (1–8). Accuracy was calculated on the difference of attribution of each voxel between Pure-/Semi-AI groups and the ground truth data as shown in the figure.

deep learning that utilizes a multi-class dice loss function (Figure S1) as shown in the following equation. Multi-class refers to the five branch clusters, that is, posterior, anterior, medial, lateral sectors, and segment 1.

$$\text{Loss} = 1 - \frac{1}{C} \sum_{c=1}^C \frac{2 * \sum_i p_i(c)g_i(c)}{\sum_i p_i(c) + g_i(c)}, iVPV_i = 1$$

Here,  $p_i(c)$  is the predicted probability for voxel  $i$  being class  $c$  (e.g.,  $c$  = anterior sector, as one of the 5 branch clusters),  $g_i(c)$  is the GT, so-called ground truth probability map which takes a value of 0 to 1, for voxel  $i$  being class  $c$ . When voxel  $i$  is located in class  $c$  and  $g_i(c)$  is close to 1,  $p_i(c)$  takes value of close to 1; if no,  $p_i(c)$  takes value of close to 0.  $C$  is the total number of classes; five for this task. Loss was computed only for PV voxels ( $PV_i=1$ ), the regions

outside the PV mask ( $PV_i=1$ ) are ignored and were not included in the training.

To further subdivide the portal branches associated with each sector, three separate 3D FCNs for the posterior, anterior, and lateral sectors were used. Each 3D FCN used the same input data for the division into sectors, and outputs 2 class label images of the PVs. For example, one 3D FCN was trained to separate the lateral PV into segments 2 and 3. The architecture of the neural network was similar to that shown in Figure 2b, except that the final scoring layer ( $1 \times 1 \times 1$  convolution) outputs two images instead of five. The loss function used for training the 3D FCN for segment labeling was similar to the above equation with  $C = 2$  because the total number of output classes was 2. Additionally, for each of the 3D FCNs, the loss was computed only over voxels  $i$  that belong to the posterior, anterior, and lateral regions, respectively. The following equation shows the loss computation for the 3D FCN trained to separate the lateral PV into segments 2 and 3, respectively. In the equation, PL is the GT label of PV at voxel  $i$ .

$$\text{Loss} = 1 - \frac{1}{C} \sum_{c=1}^C \frac{2 * \sum_i p_i(c)g_i(c)}{\sum_i p_i(c) + g_i(c)}, i \forall PL_i = 2 \mid PL_i = 3$$

Once a PV branch enters one of the areas and travels a certain distance, the label of the PV should not change and was added to the post-processing as a rule-based constraint.

## 2.7 | Accuracy of automated segmentation

All areas of the hemiliver, sectors, and Couinaud's segments were represented as an aggregation of voxels classified with each of the three attributes (hemiliver [left or right], sector [posterior, anterior, medial and lateral], and segment<sup>1-8</sup>) on the 3D simulation data as shown in Figure 2c. Attribution of these voxels for the Pure- and Semi-AI groups, and GT data were compared to determine the true positive, false positive, and false negative rates, and the similarities among the Pure- and Semi-AI groups, and the GT data. The Dice coefficient,<sup>16</sup> which ranges between 0 and 1, with 1 signifying the greatest similarity<sup>17</sup> was applied. The formula is given as,

$$\frac{2 \text{ true positives}}{2 \text{ true positives} + \text{false positive} + \text{false negative}}$$

Segmentation was evaluated by comparing the accuracy of the automated PV branch labeling and volumes of

automated segmentation among the Pure- and Semi-AI groups, and the GT data.

## 2.8 | Preliminary clinical data

In the clinical setting, the Pure-AI algorithm has been used for preoperative 3D simulation since April 2023. Clinical data, including blood loss, operation time, estimated liver volume, and actual graft liver weight of 10 consecutive donors, was collected during March 2023 ( $n=5$ , right 3/left 2, No-AI group, Synapse Vincent, version 5.5), and April 2023 ( $n=5$ , right 3/left 2, Pure-AI group, version 6.8).

## 2.9 | Statistical analysis

The donor characteristics data are expressed as the median and range. The categorical data of the training and validation data were compared using Fisher's exact test or the chi-squared test as appropriate. Continuous data were compared using the Mann-Whitney U test or the Kruskal-Wallis test. Pearson's correlation coefficient was used to test correlations between the Pure- or Semi-AI groups and the GT data. Group variability was assessed using Bland-Altman plots with 95% limits of agreement using mean values and standard deviations.<sup>18</sup> All statistical tests were performed using JMP software (version 15; SAS Institute). A  $p$  value of  $<.05$  was considered statistically significant.

## 3 | RESULTS

The median age of training data was 34 years (range: 20–65) with 92 men and 82 women, whereas validation data was 46 years (range:21–64), 26 men and 25 women. The median age was significantly different ( $p < .001$ ); however, the gender between the data did not differ significantly ( $p = .874$ ). The median body mass index and body surface area of the training data were 22.2 (range: 14.5–33.2) and 1.65 (1.24–2.09); the validation data were 21.9 (16.6–30.6) and 1.65 (range: 1.34–2.14), respectively. These were not significantly different between the groups ( $p = .524$  and  $p = .666$ , respectively, Table S1).

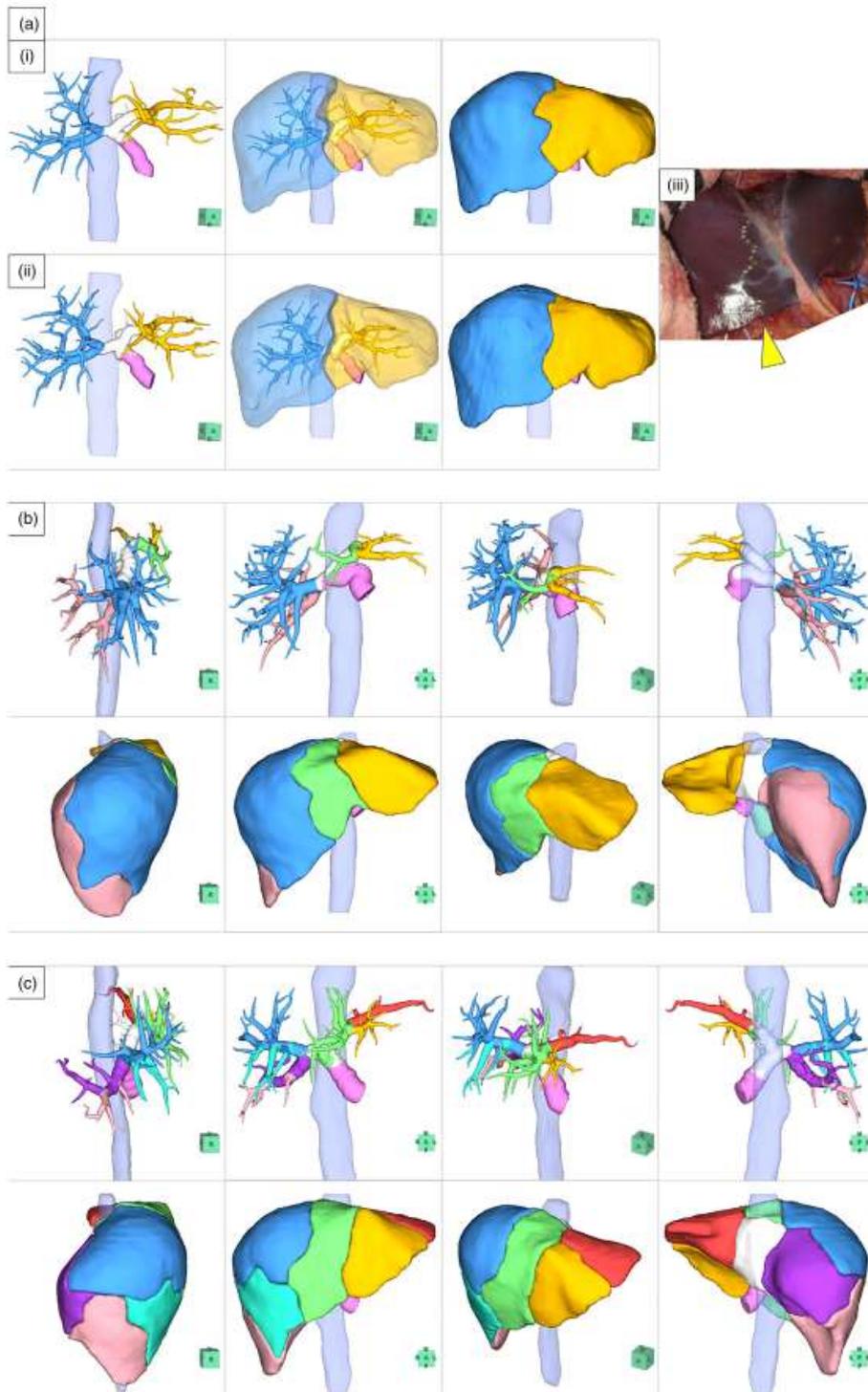
### 3.1 | Comparing voxel attribution

In the Pure-AI group, the median numbers of voxels in the right and left hemiliver were 2115319 (range: 1144805–4881676) and 912842 (range: 315938–1639720),

TABLE 1 Accuracy of each segmentation.

	Pure-AI			Semi-AI			p-value
	Sensitivity	Specificity	Dice coefficient	Sensitivity	Specificity	Dice coefficient	
Hemiliver							
Right	0.95 (0.86–0.99)	0.99 (0.99–0.99)	0.95 (0.90–0.99)	1.00 (0.92–1.00)	0.99 (0.99–1.00)	0.99 (0.94–1.00)	
Left	0.92 (0.84–0.98)	0.99 (0.99–0.99)	0.92 (0.85–0.98)	1.00 (0.95–1.00)	0.99 (0.99–1.00)	0.99 (0.90–1.00)	
Sector							
Posterior	0.92 (0.60–0.99)	0.99 (0.99–0.99)	0.92 (0.49–0.96)	1.00 (0.85–1.00)	1.00 (0.99–1.00)	0.99 (0.62–1.00)	All, <.001
Anterior	0.91 (0.67–0.97)	0.99 (0.99–0.99)	0.91 (0.74–0.97)	1.00 (0.69–1.00)	0.99 (0.99–1.00)	0.99 (0.82–1.00)	
Medial	0.87 (0.29–0.99)	0.99 (0.99–0.99)	0.86 (0.45–0.95)	0.99 (0.78–1.00)	0.99 (0.99–1.00)	0.99 (0.82–1.00)	
Lateral	0.91 (0.77–0.96)	0.99 (0.99–0.99)	0.91 (0.81–0.95)	1.00 (0.86–1.00)	0.99 (0.99–1.00)	0.99 (0.91–1.00)	
Segment							
1	0.78 (0.18–0.94)	0.99 (0.99–0.99)	0.71 (0.30–0.86)	0.95 (0.75–1.00)	1.00 (0.99–1.00)	0.97 (0.70–1.00)	
2	0.86 (0.05–0.94)	0.99 (0.99–0.99)	0.82 (0.08–0.91)	1.00 (0.61–1.00)	0.99 (0.99–1.00)	0.99 (0.34–1.00)	
3	0.87 (0.21–0.97)	0.99 (0.99–0.99)	0.85 (0.34–0.94)	1.00 (0.18–1.00)	1.00 (0.99–1.00)	0.99 (0.29–1.00)	
4	0.87 (0.29–0.99)	0.99 (0.99–0.99)	0.86 (0.45–0.95)	0.99 (0.78–1.00)	0.99 (0.99–1.00)	0.99 (0.82–1.00)	
5	0.88 (0.21–0.97)	0.99 (0.99–0.99)	0.82 (0.34–0.95)	1.00 (0.19–1.00)	0.99 (0.99–1.00)	0.95 (0.32–1.00)	
6	0.91 (0–0.99)	0.99 (0.99–1.00)	0.84 (0–0.93)	1.00 (0.34–1.00)	0.99 (0.99–1.00)	0.93 (0.34–1.00)	
7	0.87 (0.39–0.99)	0.99 (0.99–0.99)	0.86 (0.51–0.95)	0.99 (0.60–1.00)	1.00 (0.99–1.00)	0.99 (0.58–1.00)	
8	0.87 (0.53–0.99)	0.99 (0.99–0.99)	0.89 (0.67–0.98)	0.99 (0.60–1.00)	0.99 (0.99–1.00)	0.98 (0.75–1.00)	

Abbreviation: AI, artificial intelligence.



**FIGURE 3** Example of liver segmentation. (a) An example of segmentation of hemiliver (left: labeled portal vein branch, middle: with transparent liver parenchyma, right: with opaque liver parenchyma) showed a better similarity demarcation line and its area among Pure-AI, (i) (upper), GT data, (ii) (lower), and an actual photo obtained during living donor liver surgery and the yellow arrowhead in panel a indicates the demarcation line (iii). (b and c) Another example of sector and segment segmentation with a better similarity demarcation line is shown in panels (b) and (c) (upper: labeled portal vein branch, lower: with opaque liver parenchyma; left to right: right anterior oblique, front, left anterior oblique, back). Right, deep blue; left, golden yellow; posterior, light pink; anterior, deep blue; medial, pale green; lateral, golden yellow; segment 1, white; segment 2, orange red; segment 3, golden yellow; segment 4, pale green; segment 5, blue-green; segment 6, light pink; segment 7, red-purple; and segment 8, deep blue; inferior vena cava, transparent blue-green.

respectively, whereas in the Semi-AI group, they were 2115492 (range: 1123326–4679390) and 923668 (range: 332994–1566345), respectively. The differences between the groups were not significant ( $p = .907$  and  $.666$ ). The numbers of voxels for the two hemilivers, four sectors and eight segments are shown in [Table S2](#); the differences between the two groups were not significant ( $p = .320$  to  $.976$ ).

In the Pure-AI group, the median Dice coefficients of the right and left hemilivers were 0.95 and 0.92, respectively. The median Dice coefficients for the posterior, anterior, medial, and lateral sectors were 0.92, 0.91, 0.86, and 0.91, respectively. The median Dice coefficients for the Couinaud's segments 1–8 were 0.71, 0.82, 0.85, 0.86, 0.82, 0.84, 0.86, 0.89, respectively. The results for the Semi-AI group exhibited superior accuracy over the those for the Pure-AI group (all,  $p < .001$ , [Table 1](#)).

### 3.2 | Accuracy of automated portal vein labeling

A trifurcation and a separate and sole right posterior vessel branching off the main trunk of the PV were 12.1%, 8.6% (Training data), 13.7%, 9.8% (Validation data), and there was no significant difference ( $p = .75$ ,  $p = .91$ ), respectively.

For the PV labeling concordance rate, the labeling of the first-order branch as right or left PV fully matched, with 100% of both the Pure- and Semi-AI (102/102) groups matching the GT data ([Figure 3a](#)). For the second-order PV branches of sectors, 92.8% of the Pure-AI (437/471, [Figure 3b](#)) and 96.2% of the Semi-AI (478/497) groups matched the GT data. For the third-order branches of segments: 91.6% of the Pure-AI (790/862, [Figure 3c](#)) and 95.7% of Semi-AI (885/925) groups matched the GT data ([Table 2](#)).

### 3.3 | Comparing automated segmentation volumes

For the hemiliver assignments, the median right hemiliver volume was 744, 737, and 737 mL for the Pure-AI and Semi-AI groups and GT data, respectively ( $p = .983$ ). The left hemiliver volume was 328, 332, and 333 mL,

respectively ( $p = .819$ ). The volumes of the posterior, anterior, medial, and lateral sectors were 134–454 mL in the Pure-AI group, 140–454 mL in the Semi-AI group, 140–457 mL in the GT data. The differences among the groups were not significant ( $p = .865$  to  $.986$ ). The median volumes of segments 1–8 ranged from 48 to 281 mL in the Pure-AI group. The differences in volumes among the groups were not significant ( $p = .343$  to  $.865$ ; [Table 3](#)).

Pearson's correlation coefficient of the segmented liver volume revealed a strong positive correlation between the Pure-AI and GT data for the hemiliver (right, 0.993; left, 0.974), sectors (posterior, anterior, medial, and lateral; 0.906 to 0.958), and two of the segments (segment 4, 0.906 and segment 8, 0.934), and a positive correlation for the remaining segments (segments 1, 2, 3, 5, 6, and 7; 0.602 to 0.827). The correlations were all statistically significant ( $p < .001$ ; [Figure 4a](#)).

Bland-Altman plots analysis revealed that the mean differences in the right and left hemiliver volumes obtained with the automated segmentation between the Pure-AI group and GT data were  $-3.2 \pm 22.8$  and  $-4.0 \pm 18.4$  mL, respectively. The 95% limits of agreement were  $-47.9$  to  $41.5$  and  $-40.0$  to  $32.0$  mL. For the sector assignments, the mean differences in the volumes of the posterior, anterior, medial, and lateral sectors in automated segmentation between the Pure-AI group and GT data ranged from  $-7.9$  to  $4.7$  mL, with 95% limits of agreement ranging from  $-85.5$  to  $69.7$  mL. For automated segmentation of the 8 segments, the mean difference in the volumes between the Pure-AI group and GT data ranged from  $-21.7$  to  $14.5$  mL, with the 95% limits of agreement ranging from  $-92.4$  to  $106.1$  mL ([Figure 4b](#)). Pearson's correlation coefficient of segmented liver volume and Bland-Altman plot analysis of Semi-AI is shown in [Figure S2](#).

### 3.4 | Correction time

The Pure-AI took a median of 1.4 min (range: 1.1–1.9 min) on a personal computer (Intel Corp., US, Core i7 with 16 gigabyte random access memory) for full automated liver segmentation. In the Semi-AI and GT data group, the median correction time was 10.2 min (range: 4.5–37.2 min) and 14.9 min

TABLE 2 Concordance rate of portal vein labeling.

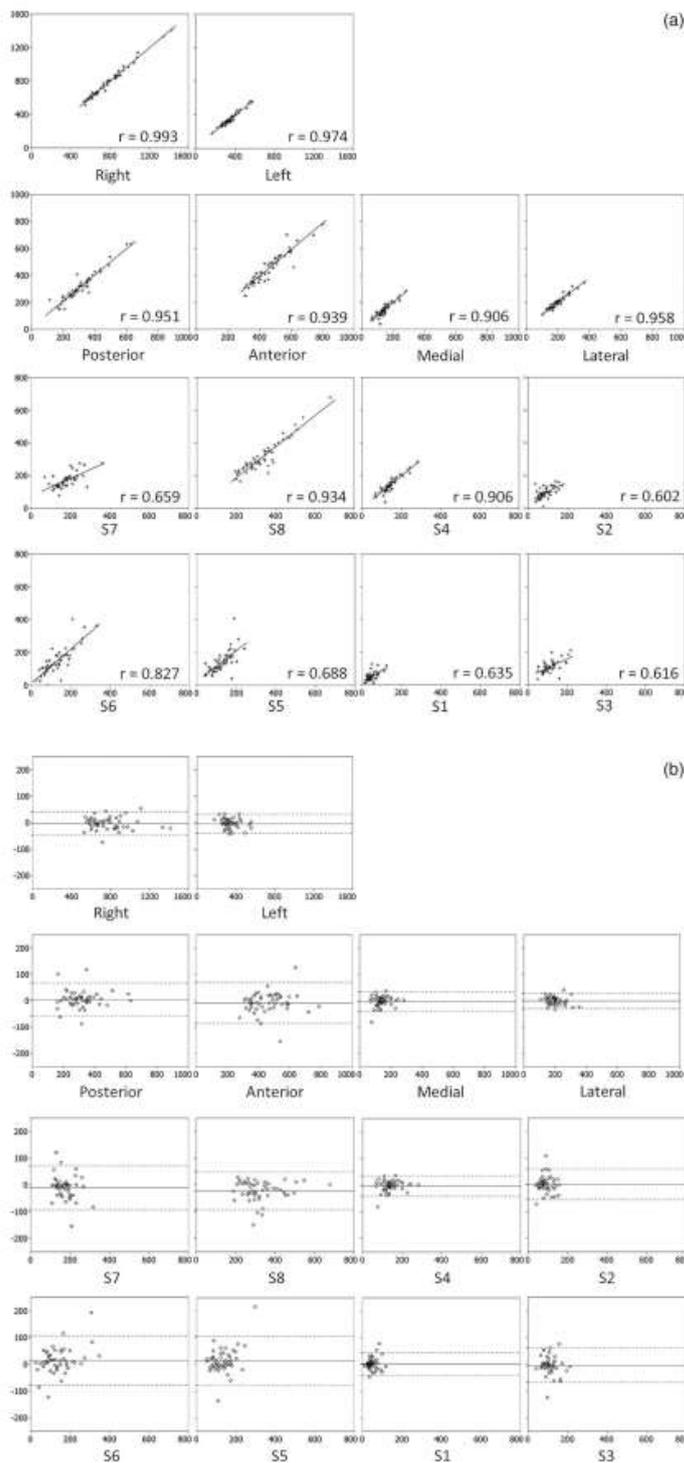
	Pure-AI			Semi-AI			p-value
	Detected (n)	Correct (n)	%	Detected and corrected	Correct (n)	%	
Hemiliver							
Right	51	51	100	51	51	100	1.000
Left	51	51	100	51	51	100	1.000
All hemi	102	102	100	102	102	100	1.000
Sector							
Posterior	63	56	88.9	63	62	98.4	.029
Anterior	61	59	96.7	64	63	98.4	.552
Medial	199	186	93.5	217	215	99.1	.013
Lateral	148	136	91.9	153	138	90.2	.878
All sections	471	437	92.8	497	478	96.2	.020
Segment							
1	88	78	88.6	95	94	98.9	.026
2	56	56	100	58	57	98.3	.317
3	92	80	87.0	95	81	85.3	.913
4	199	186	93.5	217	215	99.1	.013
5	137	116	84.7	144	135	93.8	.007
6	82	73	89.0	91	83	91.2	.983
7	69	66	95.7	74	72	97.3	.325
8	139	135	97.1	151	148	98.0	.697
All segments	862	790	91.6	925	885	95.7	<.001

Abbreviation: AI, artificial intelligence.

TABLE 3 Volume comparison.

	Pure-AI (median)	Range	Semi-AI (median)	Range	GT data (median)	Range	p-value
Hemiliver							
Right	744	511–1407	737	534–1443	737	533–1429	.983
Left	328	184–559	332	174–573	333	173–571	.819
Sector							
Posterior	297	147–631	300	171–645	300	115–631	.953
Anterior	454	247–776	454	309–798	457	307–798	.901
Medial	134	37–284	140	68–286	140	67–282	.865
Lateral	197	109–343	197	106–367	197	106–367	.986
Segment							
1	48	10–126	39	14–114	41	14–124	.511
2	90	8–163	86	41–176	81	39–177	.483
3	105	34–209	104	34–208	108	50–218	.844
4	134	37–284	140	68–286	140	67–282	.865
5	132	40–406	119	34–248	121	43–242	.730
6	124	0–404	132	29–342	125	24–332	.536
7	168	76–277	171	101–303	176	69–360	.545
8	281	164–679	296	200–638	317	198–678	.343

Abbreviations: AI, artificial intelligence; GT, ground truth.



**FIGURE 4** Pearson's correlation coefficient of segmented liver volume and Bland-Altman plot analysis of Pure-AI. (a) Pearson's correlation coefficient of the segmented liver volume revealed a strong positive correlation between Pure-AI and GT data in the hemiliver (right 0.993, left 0.974), sectors (posterior, anterior, medial, lateral; 0.906 to 0.958), segment (4, 8; 0.906, 0.934), and a positive correlation in the remaining segments (1, 2, 3, 5, 6, and 7; 0.602 to 0.827). All correlations were statistically significant ( $p < .001$ ). (b) Bland-Altman plot analysis showed that the mean differences in the volumes of the right and left hemiliver in the automated segmentation between the Pure-AI group and GT data were  $-3.2 \pm 22.8$  and  $-4.0 \pm 18.4$  mL, respectively. The 95% limits of agreement were  $-47.9$  to  $41.5$  and  $-40.0$  to  $32.0$  mL, respectively. The mean differences in the volumes of the posterior, anterior, medial, lateral in the sectors by automated segmentation between the Pure-AI group and GT data were  $-7.9$  to  $4.7$  mL. The 95% limits of agreement were  $-85.5$  to  $69.7$  mL. The mean differences in the volumes of segments 1 to 8 by automated segmentation between the Pure-AI group and GT data were  $-21.7$  to  $14.5$  mL. The 95% limits of agreement were  $-92.4$  to  $106.1$  mL.

(range: 7.8–41.3 min). The Pure-AI required significantly less time for full automated liver segmentation than the Semi-AI and GT data with full correction (each,  $p < .001$ ).

### 3.5 | Preliminary clinical data

The operation time, blood loss, estimated liver volume, and actual graft liver weight were not significantly different between the No-AI and Pure-AI groups. The difference between the estimated liver volume and the actual graft liver weight tended to be smaller in the Pure-AI group than the No-AI group (19 vs. 49, respectively, Table S3), but the difference was not significant.

## 4 | DISCUSSION

The present study is the first report of a two-step AI-based algorithm for automated liver segmentation, and we developed a new evaluation method to improve the accuracy and quality of liver segmentation, which will benefit an advance of the AI algorithm. In the noncorrected data (no human intervention, i.e., the Pure-AI group), the AI algorithm correctly assigned 100% of hemilivers into the right and left, 92.8% of the sectors, and 91.6% of the eight segments on the basis of matching to the GT data. Although the Dice coefficient of the Semi-AI group was superior to that of the Pure-AI group, the volumes were not significantly different among the Semi-AI and Pure-AI groups, and the GT data.

Since Hashimoto and colleagues reported the first simulation for estimating liver volume in 1991 from CT data,<sup>19</sup> 3D simulation of a virtual hepatectomy has become the standard for planning liver surgery.<sup>4</sup> Briefly, an expert, the surgeon or radiologist, confirms the PV and HV vascular trees extracted by the software, and then manually selects 1 or several PV branches, so-called “clipping,” to determine the areas and volumes of the hemilivers, sectors, and or resecting area to predict the volume of the future liver remnant. These processes are based on the concept of anatomic resection<sup>7</sup> to maximize the remnant functional liver volume. Here, we demonstrated that an AI-based algorithm can help improve the efficiency of the software, and the AI-based algorithm requires significantly less correction time than the GT data without requiring an expert's supervision, based on the present method of evaluating the accuracy of automated liver segmentation.

In the present study, liver segmentation required a two-step AI algorithm, detailed extraction of the PV and HV vascular trees and precise PV labeling into hemiliver, sector, and segment categories. We previously reported that AI enhances the accuracy of PV and HV extraction on CT for virtual hepatectomy as the first step of the AI algorithm. In that

report, the sensitivity, specificity, and Dice coefficient for the PV were 0.84, 0.97, and 0.90, respectively.<sup>11</sup> In the present study, we attempted to fully automate liver segmentation by developing a second step for the AI algorithm. With this two-step AI-based algorithm, precise liver segmentation for virtual hepatectomy was achieved and may contribute to more rapid surgical decision-making in the clinical setting.

A feature of second step of the AI algorithm is that segment 1 is given additional weight for differentiating the right and left hemilivers. Generally, the thickness and weight of the PV branches of segment 1 decrease abruptly, directly branching off the thick main trunk or first-order, right or left PV branches compared with the other branches in which the thickness and width gradually taper.<sup>20</sup> As PV branches in segment 1 have different features, we designed various 3D-FCNs to work on the five branch clusters: posterior, anterior, medial, and lateral sectors, and segment 1, as described in *Methods*. This increased the accuracy of the AI algorithm. Further studies are needed to determine the best algorithm for virtual hepatectomy. Additionally, although there are previous reports of liver segmentation based on the HV tree,<sup>9,21</sup> weighing the balance between the PV and HV was another key of the second step of the AI algorithm. The Rex-Cantlie line with the middle HV is a crucial landmark for dividing the liver into the right and left hemilivers.<sup>22</sup> Segmentation focusing on the PV tree rather than the HV tree may still be helpful because some reports describe that the peripheral branches of the right and left HVs do not always run in the plane between the posterior and anterior sectors, that is, segments 2 and 3.<sup>23,24</sup>

As previously reported,<sup>11</sup> the first step of the AI process remains somewhat inaccurate. The missing (failing to extract the PV), and misclassifying (successful extraction of the PV but unable to label it correctly) rates were 6.7% and 4.4%, respectively, for the third-order PV branches. In the present study, the volume did not completely match among the Pure-AI and Semi-AI groups and the GT data. One reason for this may have been a missing and/or misclassified PV in the first AI step. Another reason is that the inaccuracy of the AI algorithm for the fourth-order branches. In our previous study regarding the first AI step, 9.8% and 4.4% of the fourth-order PV branches were missing and misclassified, respectively. These values may be clinically insignificant because fourth-order PV branches have relatively small perfusion area. On the other hand, there was a discrepancy between the low concordance rate and the lack of a significant volume difference (e.g., the posterior and medial sector, and segments 1, 4, and 5). This discrepancy may have been due to the fact that the AI algorithm continued to search for another branch of the PV to create enough volume. Further studies are needed to clarify the clinical impact of the inaccuracy.

The most challenging part of the non-AI algorithm is that there was no clear definition or rule and no consensus among experts for determining the four sectors and segment 1–8, because there are many interindividual variations. We demonstrated that AI addresses and simplifies this challenging task, but some differences existed among the Pure- and Semi-AI groups, and GT data. We also demonstrated that the AI-based algorithm still requires an expert's supervision during the final step, or after the first step of AI in the Semi-AI group. For example, as described above, the volume of Couinaud's segments or labeling of the third-order PV branch level was somewhat inconsistent with the GT data. The AI-based algorithm may have utilized different properties to assess the liver anatomy. Further studies are needed to elucidate the precise boundaries among the sectors and segments.

There were some limitations to the present study. We did not evaluate Pure or Semi-AI in diseased liver. AI was trained in only healthy donor livers, which may affect the accuracy and quality of virtual hepatectomy of diseased liver. A large tumor or liver cirrhosis may deform the intrahepatic PV or HV vascular structure. Thus, further studies with a cohort of diseased livers are needed.

In conclusion, the two-step AI algorithm for liver segmentation automates anatomic virtual hepatectomy. Liver segmentation without human intervention (i.e., the Pure-AI group) correctly divided 100% of the hemilivers, 92.8% of the sectors, and 91.6% of the segments.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and Design Yu. Ka., and J.K. Writing Python code D.K., and Yo.Ki. Acquisition of data Yu. Ka., R.T., and Y.M. Analysis and interpretation of data J.K., Yo.Ka., and N.A. Draft and revision of the manuscript A.I., and K.H. All authors gave their approval for the final version of the article.

#### FUNDING INFORMATION

This study was funded by Fujifilm Corporation, Tokyo, Japan., and the work was supported by grant no. 19K09191 (Kaneko) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan, as an academic-industrial collaboration.

#### CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division of the Tokyo University received a research grant from Fujifilm on a collaboration agreement.

#### SHARING PYTHON CODE

To share python code that was developed in the present study, we uploaded it on Github website following

uniform resource locator. <https://github.com/FujifilmMedicalSystemsJapan/LiverSegmentation>.

#### ORCID

Junichi Kaneko  <https://orcid.org/0000-0002-1284-5639>

Yoshikuni Kawaguchi  <https://orcid.org/0000-0003-2986-3224>

Nobuhisa Akamatsu  <https://orcid.org/0000-0003-1603-5147>

Kiyoshi Hasegawa  <https://orcid.org/0000-0001-8734-740X>

#### REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209–49.
2. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg*. 2009;250:738–46.
3. Zeyara A, Torén W, Søreide K, Andersson R. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of completion rates and effects on survival. *Scand J Surg*. 2021;111:14574969211030131.
4. Mise Y, Hasegawa K, Satou S, Shindoh J, Miki K, Akamatsu N, et al. How has virtual hepatectomy changed the practice of liver surgery?: experience of 1194 virtual hepatectomy before liver resection and living donor liver transplantation. *Ann Surg*. 2018;268:127–33.
5. Wigmore SJ, Redhead DN, Yan XJ, Casey J, Madhavan K, Dejong CH, et al. Virtual hepatic resection using three-dimensional reconstruction of helical computed tomography angioportograms. *Ann Surg*. 2001;233:221–6.
6. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadjzjev E, Garden JO, Lau WY, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB*. 2000;2:333–9.
7. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2005;242:252–9.
8. Shindoh J, Makuuchi M, Matsuyama Y, Mise Y, Arita J, Sakamoto Y, et al. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016;64:594–600.
9. Lebre MA, Vacavant A, Grand-Brochier M, Rositi H, Abergel A, Chabrot P, et al. Automatic segmentation methods for liver and hepatic vessels from CT and MRI volumes, applied to the Couinaud scheme. *Comput Biol Med*. 2019;110:42–51.
10. Alirri OI, Abd Rahni AA. Automatic atlas-based liver segmental anatomy identification for hepatic surgical planning. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2020;15:239–48.
11. Kazami Y, Kaneko J, Keshwani D, Takahashi R, Kawaguchi Y, Ichida A, et al. Artificial intelligence enhances the accuracy of portal and hepatic vein extraction in computed tomography for virtual hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;29:359–68.

12. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Abu Hilal M, Berardi G, Ciria R, et al. The Tokyo 2020 terminology of liver anatomy and resections: updates of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;29:6–15.
13. Bismuth H. Revisiting liver anatomy and terminology of hepatectomies. *Ann Surg.* 2013;257:383–6.
14. Le Foie CC. *Etudes anatomiques et chirurgicales.* Paris: Masson & Cie; 1957.
15. Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ. Learning representations by back-propagating errors. *Nature.* 1986;323:533–6.
16. Dice LR. Measures of the amount of ecologic between species. *Ecology.* 1945;26:297–302.
17. Klyuzhin I, Chausse G, Bloise I, Lavista Ferres J, Uribe C, Rahmim A. Automated deep segmentation of healthy organs in PSMA PET/CT images. *J Nucl Med.* 2021;62:1410.
18. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *The Lancet.* 1995;346:1085–7.
19. Hashimoto D, Dohi T, Tsuzuki M, Horiuchi T, Ohta Y, Chinzai K, et al. Development of a computer-aided surgery system: three-dimensional graphic reconstruction for treatment of liver cancer. *Surgery.* 1991;109:589–96.
20. Kumon M. Anatomical study of the caudate lobe with special reference to portal venous and biliary branches using corrosion liver casts and clinical application. *Liver Cancer.* 2017;6:161–70.
21. Yoon JH, Lee JM, Jun JH, Suh KS, Coulon P, Han JK, et al. Feasibility of three-dimensional virtual surgical planning in living liver donors. *Abdom Imaging.* 2015;40:510–20.
22. Shindoh J, Mise Y, Satou S, Sugawara Y, Kokudo N. The intersegmental plane of the liver is not always flat—tricks for anatomical liver resection. *Ann Surg.* 2010;251:917–22.
23. Ishibashi Y, Sato TJ, Hirai I, Murakami G, Hata F, Hirata K. Ramification pattern and topographical relationship between the portal and hepatic veins in the left anatomical lobe of the human liver. *Okajimas Folia Anat Jpn.* 2001;78:75–82.
24. Sato F, Igami T, Ebata T, Yokoyama Y, Sugawara G, Mizuno T, et al. A study of the right intersectional plane (right portal scissura) of the liver based on virtual left hepatic trisectionectomy. *World J Surg.* 2014;38:3181–5.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Kazami Y, Kaneko J, Keshwani D, Kitamura Y, Takahashi R, Mihara Y, et al. Two-step artificial intelligence algorithm for liver segmentation automates anatomic virtual hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2023;30:1205–1217. <https://doi.org/10.1002/jhbp.1357>

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永安 武

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 江口 晋・エグチ ススム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 独立行政法人  
労働者健康安全機構  
浜松労災病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 江川 裕人

次の職員の令和 5 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 院長室 ・ 院長  
(氏名・フリガナ) 江川 裕人・エガワ ヒロト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本臓器移植ネットワーク	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 熊ノ郷 淳

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 江口 英利・エグチ ヒデトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

独立行政法人国立病院機構  
機関名 大阪医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 松村 泰志

次の職員の令和 5 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業

2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染制御部・部長

(氏名・フリガナ) 上平 朝子・ウエヒラ トモコ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 實金 清博

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 北海道大学病院・診療准教授  
(氏名・フリガナ) 遠藤 知之・エンドウ トモユキ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学病院臨床研究倫理委員会 で中央審査 (北海道大学病院長より 実地許可)	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること

厚生労働大臣 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 寶金 清博

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 北海道大学病院・部長  
(氏名・フリガナ) 嶋村 剛・シマムラ ツヨシ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 代田 浩之

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 玄田 拓哉・ゲンダ タクヤ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人琉球大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 西田 睦

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・ 教授  
(氏名・フリガナ) 高槻 光寿・ タカツキ ミツヒサ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・教授  
(氏名・フリガナ) 長谷川 潔・ハセガワ キヨシ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部外科学教室 (一般・消化器)・専任講師  
(氏名・フリガナ) 長谷川 康・ハセガワ ヤスシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永安 武

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 中尾 一彦・ナカオ カズヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永安 武

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 原 哲也・ハラ テツヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣  
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
 (国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人  
 国立国際医療研究センター  
 所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 國土 典宏

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) エイズ治療・研究開発センター/医師  
 (氏名・フリガナ) 上村 悠・ウエムラ ハルカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立国際医療研究センター・倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6年 3月 6日

厚生労働大臣  
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿  
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 国立大学法人島根大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 服部 泰直

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 日高 匡章・ヒダカ マサアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

独立行政法人国立病院機構  
機関名 長崎医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 高山隼人

次の職員の令和 5 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業

2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 院長

(氏名・フリガナ) 八橋 弘・ヤツハシ ヒロシ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和5年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医科学研究所・教授  
(氏名・フリガナ) 四柳 宏・ヨツヤナギ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 久留米大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 内村 直尚

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業

2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 藤田 文彦・フジタ フミヒコ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永安 武

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医歯薬学総合研究科 地域包括ケア教育センター・教授  
(氏名・フリガナ) 永田 康浩・ナガタ ヤスヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

所属研究機関長 機関名 国立研究開発法人  
 職名 国立国際医療研究センター  
 氏名 理事長  
國土典宏

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) リハビリテーション科・医長  
 (氏名・フリガナ) 藤谷 順子・フジタニ ジュンコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立国際医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。