

本邦における肝移植に関する調査・研究

所属機関 久留米大学医学部第二内科
研究者名 谷川 久一

研究の概要

本邦でも脳死肝移植が、現実の肝疾患の治療法として方向づけがなされ準備が進められている。本研究では、本邦における肝移植の実施上の問題点を明らかにし、さらに解決することを目的として基礎的、臨床的研究を行った。

肝移植適応疾患と、患者選択のポイント・システムの研究は、ウイルス肝炎が極めて多く、死亡者数も欧米に比し格段に多いという本邦の特殊状況の中で、適切で公平な肝移植を推進のための指標となるものであった。さらに、各種肝疾患の年間発生数、死亡数から算定した本邦の移植対象患者数の推定と、入院患者に占める移植適応患者数の検討結果は、本邦の肝移植の将来像を解析する上で重要な基礎的資料となるものであった。

肝臓については、欧米の移植成績が不良であること、本邦の集学的治療成績が優秀であることを考慮すれば、肝臓患者の移植適応率は低いものと考えられた。さらに、移植適応決定には、肝外転がないという確実な診断が最重要であるため、有効な各種画像診断法と分子生物学的診断法を明らかにした。

肝炎ウイルス保持者への肝移植では、術後、高率に再感染と再発症が認められたが、この原因は患者血中に残存する肝炎ウイルスであることを、ウイルスの塩基配列レベルで明らかにした。本邦では、肝臓患者の大半が肝炎ウイルスに起因するため、術前のウイルス対策が極めて重要であることを明らかにした。特に、B型肝炎ウイルス保持者に対する肝移植成績は不良であり、当面は移植適応順位は低く、今後さらなる抗ウイルス剤の開発が必要であると考えられた。

ドナー肝臓の保存中と移植後の肝臓傷害発生機序を研究し、原因となる種々の因子を明らかにした。この中で、保存液を改良するとともに、種々の傷害因子を制御することで、移植成績を向上させることを明らかにした。また、肝臓傷害因子の発現抑制のために、選択的な遺伝子導入と gene targeting (遺伝子標的法) が有用であることを明らかにした。

生体部分肝移植の成績の解析では、小児肝移植の抱える特有な問題を明らかにするとともに、個々の対策法を示した。また、将来における部分肝移植の位置付け、有用性と応用性について明らかにした。さらに、先天性代謝異常症に対する補足的な生体部分肝移植は、病的肝臓を部分置換をする方法で、将来の遺伝子治療まで視野に入れた画期的な肝臓治療法となり得ることを明らかにした。

本邦の成人肝移植例の実態調査を行い、移植成績、予後、再発について検討し、成人における術前・術後の管理上の問題点と内科専門医の役割について明らかにした。この中で、血縁者からの生体肝移植の抱える特殊の問題点を示すとともに、合わせて、成人肝移植における脳死肝移植の妥当性と必要性を明らかにした。

研究者氏名及び所属機関

研究者氏名	所属機関及び地位	分担研究課題
谷川 久一	久留米大学医学部第二内科教授	総括、肝移植適応基準、 肝癌患者の移植適応
小俣 政男	東京大学医学部第二内科教授	肝炎ウイルス対策
高木 弘	名古屋大学医学部第二外科教授	ドナー肝の保存
山岡 義生	京都大学医学部第二外科教授	生体部分肝移植
市田 隆文	新潟大学医学部第三内科講師	肝移植の術前・術後の管理

研究報告

I 研究目的

本研究は、本邦における肝移植に関する諸問題を解明することを目的とし、以下の事項について調査・研究を行った。

- (1) 本邦の肝疾患の治療体系における肝移植治療の位置付けを明らかにし、肝疾患の種類別の年間発生数、死亡数から算定した本邦の肝移植対象者数を算出する。
- (2) 肝移植を有効かつ公平に推進するために、本邦に見合ったレシピエントの選択基準と移植適応疾患、および移植優先順位（ポイント・システム）を明らかにする。
- (3) 入院患者における肝移植適応患者数について調査し、将来的な移植実数を推定する。
- (4) 肝癌患者の肝移植適応について、欧米の移植成績を調査するとともに、本邦と欧米の肝癌の相違点について検討し、本邦の肝癌治療水準の中での肝移植治療の有益性を明らかにする。さらに、肝癌患者の移植後成績増悪因子を調査するとともに、肝移植適応基準について明らかにする。
- (5) 本邦において肝移植を定着・推進させる目的で、実地肝臓病専門医に対し「肝移植」の理解と関心を高めるための提言を行う。
- (6) 肝炎ウイルス保持者の肝移植後の再感染（再発）を調査し、ウイルスの種類と再感染の関係を明らかにするとともに、再感染後の病態、特に術後免疫抑制剤使用時の急性増悪因子を究明する。さらに、再感染の感染源を生化学的検査法および分子生物学的手法にて解析し、移植後再感染の予防対策についても明らかにする。
- (7) ドナー肝の保持に関し、現行の保存液の有する問題点を明らかにするとともに、保存後使用するリンス液の有用性について検討する。
- (8) 肝移植後の肝血流再開（再灌流）傷害の発生機序と対策を明らかにする目的で、傷害発生因子の発生源、種類、作用機序を検討するとともに、発生阻害剤あるいは作用阻害剤の投与効果について動物移植モデルで明らかにする。合わせて、肝移植後の免疫寛容導入実験と拒絶反応対策を検討する。
- (9) ドナー肝保存の単純浸漬法と持続灌流法を比較検討し、改善策を明らかにする。
- (10) 生体部分肝移植後の合併症の種類と時期および死因を検討し、対策を明らかにする。
- (11) 小児肝移植における術前術後管理の特殊性について検討し、術後成績に影響を及ぼすドナー・レシピエント間の諸問題を明らかにし検討する。

- (12) 将来における生体部分肝移植と脳死移植の共存の可能性と問題点について研究する。
- (13) 先天性代謝性肝疾患に対する補足的（同所性）生体部分肝移植の有用性と、脳死ドナーからの分割部分肝移植における技術的な問題点について検討する。
- (14) 成人肝移植患者の術前・術後管理について検討し、特に、術前合併症対策と内科的治療のあり方を明らかにする。合わせて、移植後胆管消失症候群についても調査する。
- (15) 本邦成人で、既に肝移植を受けた患者に対しアンケート調査を行い、基礎疾患、適応、合併症、予後を解析し、将来における脳死肝移植の必要性を検討するとともに、血縁者からの生体部分肝移植後の原疾患再発の有無について明らかにする。
- (16) 肝移植センターにおける肝臓専門内科医の役割と重要性について明らかにする。

II 研究計画及び材料と方法

平成4年度および5年度は研究班会議を行い、研究者の専門性に基づいた研究分担内容を検討し、研究計画を設定した。6年度は中間報告に基づき各研究を継続した。

研究者：谷川久一

- 1) 本邦の肝疾患治療体系と治療成績を分析し、欧米の肝移植に関する文献的報告を調査して、肝移植医療の位置付け、専門医の区割、ドナー肝の選択基準について検討した。
- 2) 肝移植適応患者に関しては、欧米では明確な選択基準が報告されていないため、主に、既に研究報告されている「日本肝移植適応研究会記録」（市田文弘、谷川久一編集 1991年）に基づいて検討した。
- 3) 本邦における年間肝移植対象者数の推定には、各種年間統計報告書にて各肝疾患の年間発生数、種類、死亡数を調査し、肝移植適応基準と照合して算出した。
- 4) 肝移植優先順位のポイントシステム作成は、全米臓器分配機構（United Network for Organ Sharing: UNOS）のデータを基にし、本邦の地理的特徴も考慮検討した。
- 5) 実際の入院患者に占める肝移植適応患者数の算出には、1998年～1992年の久留米大学第二内科入院患者（2,400例、うち肝疾患1,594例）の診療録に基づいて行った。
- 6) 肝癌患者の肝移植については、本邦における集学的治療の最新成績と欧米の移植成績とを比較検討し、移植治療の有効性を検討した。移植適応の検討には、入院中の肝癌患者47例を対象に、病理学的診断と臨床画像診断を合わせて解析した。なお、各解析には、本車両財団研究助成にて購入したコンピューター・画像解析機器を使用した。

研究者：小俣政男

- 1) 肝炎ウイルス患者の肝移植後の再発については、欧米の文献的報告を基に調査し、特にC型肝炎ウイルスの再感染に関しては、ワシントン大学（米国）との共同研究にて、肝移植前後の肝組織、血清を用いて分子生物学的に同一RNAか否かを解析した。
- 2) 再感染の予防については、欧米での各種薬剤の治験的研究成果を調査するとともに、本邦でのウイルス性肝疾患の治療成績を基に解析した。特にインターフェロン治療の有用性に関しては、東京大学第二内科入院のC型肝炎ウイルス肝疾患症例を基に解析した。
- 3) 肝癌患者血中の遊離肝癌細胞の検出は、Polymerase chain reaction法にて肝癌細胞産生の α -フェトプロテインm-RNAを血中より検出する方法で解析した。

研究者：高木 弘

- 1) ドナー肝保存時と再灌流時の肝傷害の発生機序の解明と対策の検討には、同種ブタ肝移植モデルを用いて、保存液種類別、肝傷害の有無、移植後成績を基に研究した。さらに、浸漬法と持続灌流保存法の相違点を形態的、機能的に検討した。
- 2) ヒト活性酸素除去酵素 (SOD) の遺伝子導入実験は、リコンビナント・ヒト SODcDNA を組み込んだレトロウイルスベクターを用いて、ウシおよびブタの培養血管内皮細胞に導入し、発現確認、細胞障害性の有無、安全性を基に有用性を検討した。
- 3) 移植後の免疫寛容誘導法の研究と肝グラフト傷害因子の研究は、細胞接着分子および一酸化窒素、一酸化炭素の肝移植との関わりについて、動物肝移植モデルで検討した。

研究者：山岡義生

- 1) 小児生体部分肝移植に関する問題は、京都大学医学部第二外科で行った 170 余例の自験例を基に、待機手術例と緊急例、基礎疾患、合併症、年齢と性、HLA、血液型、死因と時期に分類し検討した。さらに、全症例の肝移植後の免疫抑制剤の使用状況と予後の関係を解析した。
- 2) 将来における部分肝移植のあり方については、脳死ドナーからの分割部分肝移植も視野に入れた上で、脳死体からの肝移植との共存について検討した。
- 3) 遺伝子異常による先天性代謝異常症に対する補足的 (同所性) 生体部分肝移植法については、同症患者に同移植手術を行い、技術的な面を中心に検討した。

研究者：市田隆文

- 1) 肝移植センターにおける術前・術後管理と術前検討会での内科専門医の役割については、欧米の文献を基に調査した。肝移植後の胆管消失症候群に関しては、ピッツバーグ大学移植センター (米国) と共同研究を行った。さらに、平成 5 年度には谷川久一と共に、米国の 2 移植センター視察を行い情報収集を行った。
- 2) 本邦の成人肝移植例のアンケート調査は、トリオジャパン、ブリスベン会、肝移植研究会の協力を得て行い、各基礎疾患の種類、移植施行国、術式、予後、合併症、術後の生活状況について解析し、再発患者については基礎疾患、因子について解析検討した。
- 3) 成人肝移植後の免疫抑制剤使用上の問題の解析には、自験例の生体部分肝移植した原発胆汁性肝硬変 (PBC) 患者の治療内容を中心に、文献的検討を加えた。

III 研究成果

研究者：谷川久一

- 1) 本邦における年間の肝移植対象患者数の推定では、先天性胆道閉鎖症：約 60 名、先天性代謝異常症：約 10 名、原発性胆汁性肝硬変：約 100 名、劇症肝炎：約 100 名、B 型とアルコール依存性を除いた肝硬変症：約 2,000 名、その他、原発性硬化性胆管炎：ごく少数で、計約 2,300 名余と推定された。いっぽう、本邦における年間の実施可能な肝移植手術は、生体部分肝移植が 50-100 例、脳死肝移植は腎移植の実績から判断しても当初は 100 例前後で、将来は最大でも計 600 件以下と推定された。以上のことより、肝移植の有効性を高めるために肝移植適応疾患を選択することが必要で、さらに肝移植を公平に推進するためには、レシピエント選択のためのポイント・システムが必要であることを明らかにした。肝移植の最優先疾患としては、先天性胆道閉鎖症、先天性代謝異常症、原発性 Budd-Chiari 症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、劇症肝炎

が妥当と考えられた。続いて、C 型肝炎ウイルスによる肝硬変、アルコール依存のないアルコール性肝硬変が適応となると考えられたが、B 型肝炎硬変、アルコール依存者の肝硬変、進行性肝癌患者については、現在のところ本邦では移植適応順位は低いものと考えられた。他方、公平にドナー肝を分配するためには、緊急性（ICU 管理の有無と在宅）、疾患別、待機時間の長さ、ドナーとの距離に基づくポイント・システム（案）が妥当と考えられた。

- 2) 実際の入院肝疾患患者の中で、肝移植の手術待機リストに入れても良いと思われる肝移植適応患者数は、調査した 1,594 例のうち計 10 例（0.63%）であった。さらに、肝硬変では、移植における cost-effectiveness の検討や、予後推定因子の解析など、さらに検討する問題があることが明らかとなった。
- 3) 欧米の肝癌に対する移植成績は、ウイルス性肝疾患が基礎に無いにもかかわらず極めて低迷しており、この主原因は移植肝臓での癌の転移再発であった。肝癌の転移に関する解析では、肝癌の腫瘍径、組織型、分化度が関係し、転移巣の早期発見には CT 検査と骨シンチグラフィが画像診断として有用であることが明らかとなった。
- 4) 本邦における臨床的な移植医療を推進するためには、末期肝疾患患者を抱える実地肝臓専門（内科、小児科）医の肝移植に対する関心と理解を高揚させることが重要であることを明らかにし、提言を発表した。

研究者：小俣政男

- 1) 本邦の肝疾患の 8 割が肝炎ウイルス感染症であり、本邦で肝移植を考慮する場合、この感染症を避けて通れないことを明らかにした。特に、B 型肝炎ウイルスは移植後、極めて高率に再感染（80%以上）を起こし、免疫抑制剤使用下で増殖し、数年で肝硬変に至るため、現状では B 型肝炎ウイルス性の肝疾患は移植の対象とはなり難いことを報告した。また、術前の血中ウイルス量が移植後の再感染に係わること、逆に劇症肝炎では、急速に血中ウイルスが減少・消失するため移植後再発率が低いことを報告した。
- 2) 再感染の感染源は、術前からの血中残存ウイルスであることを分子生物学的に証明するとともに、肝以外の臓器でもウイルスが増殖する可能性を示した。
- 3) 再感染予防対策として、ウイルス中和剤である HB-γグロブリンと HB ワクチンは、血中ウイルス量が極めて少量の場合（劇症肝炎など）に有効である可能性があるものの、本邦のようにウイルス量が多量の肝疾患患者では、その有効性は低いことを報告した。また、血中のウイルス量を減少させる抗ウイルス剤に関しては、肝移植の術前後に集中的に使用することで、有効性を向上させる可能性を明らかにした。
- 4) 肝癌患者血中の微量の遊離肝癌細胞の存在を、 α -フェトプロテインの mRNA を検出することで診断し、肝癌患者の肝移植適応決定に有用であることを明らかにした。

研究者：高木 弘

- 1) ドナー肝の保存には、保存液中のエネルギー・レベル（ATP、グリコーゲン）が影響すること、さらに肝移植直前に使用する wash out 液としては、カロライナ・リンス液が有用であることを明らかにした。さらに、活性酸素の発生抑制とトロンボキサン A2 合成酵素阻害剤の投与が、肝微小循環障害発生を抑え、術後成績を有意に向上させることをブタ肝移植モデルにて明らかにした。同時に、単純浸漬肝保存と灌流肝保存法を比較し、各特徴・利点と改善策を明らかにした。

- 2) 術中無肝期と術後早期に血中に上昇するエンドトキシンならびにサイトカインの TNF- α が、術後肝不全の主因であることを解明し、これらを抑制することが術後成績を有意に向上させることをイヌ肝移植モデルにて明らかにした。
- 3) 移植肝での細胞接着分子発現を制御し、一酸化窒素、一酸化炭素の発生を抑制することが術後肝障害を防止し、拒絶反応も減少させることを明らかにした。
- 4) 培養血管内皮細胞に対するヒト SOD の遺伝子導入実験では、安全性と細胞傷害性に問題なく、確実に効果発現させうることを明らかにした。
- 5) 肝移植グラフトの免疫寛容誘導および傷害性を抑制する目的で、肝マクロファージを標的細胞としてアンチセンス法で選択的に機能制御する理論を *in vitro* で実証し、肝グラフト生着向上に有用である可能性を明らかにした。

研究者：山岡義生

- 1) 親子間の生体部分肝移植という特殊移植法の利点を理論的に明らかにするとともに、ドナー（親）側に発生する問題を明らかにした。また、ドナー肝重量とレシピエント体重の比率を検討し、移植適応範囲を明らかにした。
- 2) 術後合併症、死因を解析し、リスクを有する患者には術前からの対策・処置が重要であり、術後感染症としては、サイトメガロウイルスと EB ウイルスが重要であることを明らかにした。さらに、完全血液型不適合間でも術前管理が十分であれば術後成績を向上させ得ること、小児では、免疫抑制剤からの離脱症例が存在することも明らかにした。
- 3) 生体部分肝移植の技術を応用することで、脳死肝を分割し複数の患者へ部分肝移植を行う split liver transplantation の可能性について明らかにした。さらに、脳死ドナーが得られ難い小児では、生体部分肝移植が将来も脳死肝移植と併存せざるを得ないことを明らかにした。
- 4) 将来の遺伝子治療のため、患者肝の一部を残し、ドナー肝を補足的に部分肝移植する新たな先天性代謝異常症の治療法を明らかにした。

研究者：市田隆文

- 1) 成人肝移植における術前管理、特に肝硬変合併症の管理と治療法について明らかにした。さらに、術前検討会と術後の長期管理における検査のポイントと肝臓内科専門医の役割について明らかにした。
- 2) 移植後胆管消失症候群は、拒絶反応の特殊型であると同時に、他の自己免疫性肝疾患との共通点が存在することを報告し、今後の研究方向を明らかにした。
- 3) 本邦の成人肝移植患者のアンケート調査により、国外での移植 45 例、国内での移植 11 例（脳死 1 例、生体部分 10 例）、計 55 例を明らかにした。現在の生存率は 73% であり、1 年生存率、脳死：75%、生体部分：70%であった。この他、肝移植の適応外となった 4 例はいずれも肝癌を伴う肝硬変であった。疾患別では、原発性胆汁性肝硬変（PBC）が 15 例で最も多く、5 年生存率は 85% と良好であったが、生体部分肝移植例では再発疑似例が存在した。ウイルス性では B 型 7 例、C 型 11 例で、B 型では再発例が極めて多く、57% が術後早期に死亡し、生存しても既に肝硬変に至っていた。C 型でも 90% に再感染が確認されたが、大半は慢性活動性肝炎の状態であることを明らかにした。

IV 考 察

本邦の肝硬変の 80%近くが肝炎ウイルスに起因し、残り 20%がアルコール、自己免疫性肝疾患代謝性肝疾患などである。しかも、肝硬変および肝癌の 2 つで年間死亡者数は 4 万人を越えており、この肝疾患死の割合は、欧米と比較しても英国の 5 倍、米国の 3 倍に達する。将来の本邦での肝移植可能数は、ドナー数の推定から、最大でも年間約 500 件と考えられ、肝移植は、生体部分肝移植を含めても肝疾患の治療体系の中では極めて少数の患者しか救えないことになる。多数の肝疾患死亡者を抱える本邦での肝移植を推進するためには、いかに有効かつ公平に移植が行われるかが重要な問題となる。このため、当面は最大効率を考慮した肝移植適応基準の設定が重要である。谷川が報告した、肝移植適応疾患ならびにレシピエント選択のためのポイント・システム（案）は、諸外国の成績を基に本邦の特殊性を加味したもので一般的にも理解・認知されやすなものとなっている。さらに、肝移植をスムーズに推進するためには、肝臓専門の内科・小児科医に広く、肝移植への理解と関心を高める働きかけが必要であると考えられた。本邦の医療水準は欧米に比べても高く、特に肝疾患の集学的治療成績は極めて優れており、肝移植治療の有益性と、cost effectiveness を考慮に入れた移植適応の判断が必要と考えられた。

本邦の肝癌は、その 90%がウイルス性肝炎に起因しているが、近年、早期発見とともに集学的治療成績が向上している。その治療成績は、欧米の肝移植による成績と比較しても決して劣ってはいなかった。肝癌患者に対する肝移植治療の最大の問題点は、再発率が極めて高率であり予後不良であることである。このため邦人の肝癌にたいする肝移植は、ウイルス対策を確立するとともに、肝外の転移巣が確実に無く、血中遊離癌細胞が無いという診断が、移植適応の基本になるものと考えられる。

肝炎ウイルス保持者への肝移植では、肝臓だけ取り替えても血中にウイルスが残存するため、新しい肝臓への再感染率が極めて高くなると推測されていた。小俣は今回の研究で、再感染ウイルスは、患者自身に残存した同一ウイルスであることを、初めてウイルス遺伝子の塩基配列により明らかにした。C 型肝炎ウイルス保持者に対しては、ウイルス量が少ないことと、再感染後の進行が遅いことから、必ずしも移植の禁忌とはならないと考えられた。特に IFN 治療にて、術前にウイルス量を減少させておくことが、C 型肝炎患者の肝移植には有用であると考えられた。しかし、B 型肝炎ウイルスに関しては、再感染後の進行が早く、予後が不良で、現在までの治療法では限界があり、さらに新しい抗ウイルス剤の開発が必要であることが明らかとなった。

ドナー肝の保存に関しては、従来考えられてきた肝実質細胞の保存・保護とは別に、肝臓の特殊な血管系である肝類洞壁細胞、特にマクロファージと内皮細胞をいかに保存し、その機能を制御することが重要であることが明らかとなった。極めて特殊な微細構造を有する類洞内皮細胞を形態的および機能的に保存するためには、保存液の改良とともに、適切なリン液が有用であった。さらに、保存中と移植後に発生する種々の細胞障害因子を明らかにし、制御する機構を明らかにしたが、この中で、特定の遺伝子導入およびアンチセンス法による gene targetting が、移植後成績向上のための将来的な選択肢になり得ることを明らかにした。

本邦の生体部分移植は、欧米の脳死肝移植の成績と比較しても極めて優れた肝移植法であることは周知の事実である。その理由として、親子間の生体部分肝移植では、HLA の半分がドナー・レシピエント間で確実に一致していること、さらにドナー肝の保存時間を最

小限に短縮できることが、術後合併症と拒絶反応を減少させ、成績を向上させる要因と考えられた。しかし、小児でも術後合併症としてウイルス感染症が重要であることが明らかとなり、また術後免疫抑制状態では一部の予防接種ができなくなる等の問題もあることが明らかとなった。

肝分割の手術手技の改良は、国際的にも高く評価されるもので、ドナー数が少ないと予測される本邦の将来において、脳死ドナー肝を分割し、複数の患者に移植するという split liver transplantation の理論を、より現実のものに近づけたと考えられる。さらに、先天性代謝異常症に対する補足的（同所性）部分肝移植法は、遺伝子治療が可能になるまでドナー肝で不足機能を代用し、将来遺伝子治療ができた時点で本来のレシピエントの肝臓だけに戻すという画期的な方法である。このことは、移植患者が術後一生涯、免疫抑制剤を服用しなければならないという最大の問題を解決する可能性を示したものと考えられる。

いっぽう、成人肝移植では、術前術後に内科医の果たす役割が極めて多く、腹腔内癒着を減らして移植手術をスムーズに行うためには、内科的・内視鏡的治療が第一選択になるものが多いことが明らかとなった。本邦における成人肝移植のアンケート調査からは、6か月、1年生存率とも生体部分肝移植より脳死肝移植のほうが良好であった。また、遺伝的要素が類似した血縁者からの生体部分肝移植では、自己免疫が関与している一部の疾患では再発が問題となることも明らかにした。このことは、将来の成人肝移植では、やはり脳死肝移植を押し進める必要があることを明らかにしている。さらに、邦人のB型肝炎ウイルス性肝硬変および肝癌患者の肝移植成績は極めて不良で、3年生存率は、各々38%、25%であった。このことは、本邦での肝移植適応を考慮する上で、いかに肝炎ウイルス対策、肝癌対策が重要であるかを改めて明らかにしたものとなった。

V 研究成果の発表

- 1 Kyuichi Tanikawa: Indication of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Japan. *Surgery Today* 22: 395-400, 1992
- 2 谷川久一: 肝移植. *内科* 69: 1171-1174, 1992
- 3 谷川久一: 肝移植の適応となる疾患と病期. *医学の歩み* 164(6): 487-490, 1992
- 4 谷川久一、神代龍吉、野口和典: 肝疾患の予後判定と肝移植の適応への検査アプローチ. *内科* 71: 304-307, 1993
- 5 谷川久一、野口和典、: 肝移植のための移植肝の選択基準について. *病態生理* 12(4): 256-262, 1993
- 6 谷川久一: 脳死肝移植を定着させるにあたっての本邦における問題点. *肝胆膵* 26(4): 569-572, 1993
- 7 野口和典、谷川久一: 再移植の原因と対策. *肝胆膵* 26(4): 547-552, 1993
- 8 野口和典、谷川久一: 肝移植後早期肝不全の原因と病理. *病理と臨床* 11(8): 993-999, 1993
- 9 田中紘一、本田和男、小澤和恵他: 部分肝移植—とくに小児における医学的・倫理的背景. *病態生理* 12(4): 287-292, 1993
- 10 小俣政男: 肝移植と肝炎ウイルス. *肝胆膵* 26(4): 601-606, 1993
- 11 Toda M, Omata M, Kawai S et al: Detection of ras gene mutations in pancreatic

- juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 53 : 2472-2474, 1993
- 12 佐藤栄作、蜂須賀文博、高木 弘、他 : Carolina rins solution の検討ーブタ肝移植について. *移植* 27 (Suppl) : 294, 1993
 - 13 Sato E, Hachisuka T, Yokoyama I, Takagi H: Protective effects of Carolina rins solution against reperfusion injury in canine renal autotransplantation. *Euro Surg Res* 25 : 254-260, 1993
 - 14 市田隆文、中村賢二郎 : 移植と胆管消失症候群. *肝胆膵* 26(3) : 431-437, 1993
 - 15 市田隆文、伊藤信市、原田篤 : 肝移植センターにおける内科医の役割. *肝胆膵* 26(4) : 623-627, 1993
 - 16 神代龍吉、谷川久一 : 本邦にふさわしい肝移植適応肝疾患の選択. *MB Gastro* 3(8) : 17-21, 1993
 - 17 野口和典、谷川久一 : 肝移植の術前検査と合併症対策. *MB Gastro* 3(8) : 60-65, 1993
 - 18 市田隆文、佐藤知己、杉谷想一、他 : 肝細胞癌に対する肝移植の適応と問題点. *MB Gastro* 3(8) : 41-47, 1993
 - 19 横山逸男、高木 弘 : 肝移植における免疫抑制療法と感染対策. *MB Gastro* 3(8) : 66-72, 1993
 - 20 Kazunori Noguchi, Kyuichi Tanikawa, et al: Causes of liver allograft failure in the early posttransplant period. immunohistochemical diagnosis. *J. Tokyo women's medical college* 63(3): 101-103, 1993
 - 21 Takafumi Ichida: Orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Japan. *J. Tokyo women's medical college* 63(3): 93-97, 1993
 - 22 Y. Yamaoka, M. Washida, D. Manaka, et al: Arterial ketone body ratio as a predicting factor donor liver viability in human liver transplantation. *Transplantation* 55 : 92-95, 1993
 - 23 K. Tanaka, S. Uemoto, Y. Yamaoka, et al: Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann. Surg.* 217: 82-91, 1993
 - 24 K. Tanaka, S. Uemoto, Y. Yamaoka, et al: Liver transplantation in children from living-related donors. *Transplant. Proc.* 25: 1084-1086, 1993
 - 25 K. Mori, F. Nishizawa, Y. Yamaoka, et al: Hepatic artery reconstruction under microvascular surgery in partial liver transplantation from living donor. *Transplant. Proc.* 25: 1093-1095, 1993
 - 26 T. Yamaguchi, Y. Yamaoka, K. Mori, et al: Hepatic vein reconstruction in pediatric living donor liver transplantation: A n overview of 30 cases. *Transplant. Proc.* 25: 1098-1101, 1993
 - 27 N. Ozaki, B. Ringe, Y. Yamaoka, et al: Changes in energy substrates in relation to arterial ketone body ratio after human orthotopic liver transplantation. *Surgery* 113: 403-409, 1993
 - 28 Y. Shimahara, M. Awane, Y. Yamaoka, et al: Safety and operative stress for donors in living-related partial liver transplantation. *Transplant. Proc.* 25:

- 1081-1083, 1993
- 29 野口和典、谷川久一、他：傷害類洞内皮細胞のヒト肝移植後における再修復について。肝類洞壁細胞研究の進歩（第6巻）谷川久一編。国際医書出版。東京。p207-211, 1994
 - 30 市田隆文、波田野徹、他：ヒト肝移植における UW 液内冷保存傷害と肝類洞壁の形質。形態変化。肝類洞壁細胞研究の進歩（第6巻）谷川久一編。国際医書出版。東京。p201-206, 1994
 - 31 市田隆文、伊藤信市、他：全身疾患における肝病変。臓器移植。肝胆膵 24(4)：575-582, 1994
 - 32 Y. Takahashi, H. Kumada, Mimizu, K. Tanikawa, et al: A multicentre study on the prognosis of fulminant viral hepatitis: Early prediction for liver transplantation. *Hepatology* 19(5): 1065-1071, 1994
 - 33 矢崎義雄、戸嶋裕徳、谷川久一、山口 洋：内科医から見た臓器移植。内科 74(3)：52-533, 1994
 - 34 田中紘一、栗根雅章、山本栄司、森本泰介、山岡義生：肝癌に部分肝移植の適応はないのか。肝胆膵 29(2)：169-173, 1994
 - 35 横山逸男、高木弘：肝移植における臓器保存と移植後の臓器保存。病態生理 13: 887-889, 1994
 - 36 横山逸男：カロライナ・リンス液。医学のあゆみ 174: 968-969, 1995
 - 37 谷川久一：本邦における肝移植のあり方。本邦における肝疾患の展望。谷川久一編集。国際医書出版。東京。1995年。p79-98
 - 38 白鳥康史、高橋盛男、小俣政男：ウイルス性肝炎の現況と将来の展望。本邦における肝疾患の展望。谷川久一編集。国際医書出版。東京。p62-78, 1995
 - 39 市田隆文：肝細胞癌制圧のための戦略。本邦における肝疾患の展望。谷川久一編集。国際医書出版。東京。p142-160, 1995
 - 40 野口和典、陳 賢明、佐藤一也、谷川久一：肝障害における Kupffer 細胞の動態—特にエンドトキシン処理機能について。肝の生化学＝箱根シンポジウム 6。箱根シンポジウム記録刊行会編。中外医学社。東京。p132-141, 1995
 - 41 市田隆文：肝類洞内皮細胞の機能と形態。肝の生化学＝箱根シンポジウム 6。箱根シンポジウム記録刊行会編。中外医学社。東京。p142-153, 1995
 - 42 T. Ichida, H. Matsumani, S. Kawasaki, M. Makuuchi, T. Harada, S. Itoh, H. Asakura: Living related-donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med.* 122: 275-276, 1995
 - 43 I. Yokoyama, M. Negita, T. Kobayashi, et al: Beneficial effect of donor retreatment with thrombozane A2 synthase inhibitor on the graft survival in pig liver transplantation. *J Surg Res* (in press)
 - 44 I. Yokoyama, A. Hayakawa, T. Kobayashi, et al: Endothelin-I and in vitro evidence of renal artery vasoconstriction after liver transplantation. *Res Exp Med* (in press)
 - 45 日本における肝移植の展望。谷川久一編集。国際医書出版。東京。1995年