

厚生科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)

C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

分担研究報告書

C型肝炎に対する肝移植後の管理:免疫抑制と肝炎対策に関する研究

分担研究者 北島政樹 慶應義塾大学 医学部長

研究要旨:C型肝炎に対する生体肝移植例の免疫抑制療法と肝炎再発を中心とした成績について検討した。ほぼ全例にC型肝炎の再発がおり、2例は fibrosing cholestatic hepatitis 様の病理像、臨床経過を呈し、うち1例は移植後短期間で死亡した。今後、免疫抑制療法ならびに肝炎再発に対する対策の改善が必要である。

A. 研究目的

成人のC型肝炎に対する生体肝移植例の免疫抑制療法と肝炎再発を中心とした成績について、後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

平成 16 年末までに施行された生体肝移植 86 例のうち、成人のC型肝炎例6例を対象として、免疫抑制療法、移植前後のウイルス量、肝炎再発の有無、抗ウイルス療法、転帰などを検討した。肝炎対策の方針としては、術前治療、術後の preemptive therapy は行わないこととした。

(倫理面への配慮)

全例、院内の肝移植適応検討委員会に諮問して承認を得た。

C. 研究結果

免疫抑制療法としては、5例は Neoral + Steroi で開始し、適宜 MMF または MZ を加え、うち3例は FK506 に変更した。最近の1例は anti-IL2R Ab+ FK+MZ, Steroid free とした。観察期間は短いが経過良好である。HCV genotype は Ib 5例、II 1例であり、術前の RNA 量は $<0.5\sim 1100\text{k.IU/ml}$ であったが、術後最高値は全例 >1600 まで上昇した。肝生検にて肝炎再発と診断した3例に INF+RBV を投与し RNA <0.6 となったが、1例は FCH さらに慢性拒絶となり死亡し、他の1例も黄疸が遷延した。1例は原因不明の肝壊死で早期に死亡したが、他の4例は生存中である。

D. 考察

急速な肝炎増悪の因子として、Steroid pulse、胆管合併症が疑われた。INF+RBV 投与が契機と考えられる慢性拒絶を経験し、肝炎治療中には免疫抑制にも十分留意すべきである。Steroid free の免疫抑制療法を試み、実施可能と判断した。

C型肝炎に対する生体肝移植例の免疫抑制療法については、FK または Cy A の選択、steroid の功罪、anti-IL2R Ab の有用性、など解明すべき問題が多い。肝炎再発に対する対策についても、生体肝移植での INF, RBV の開始時期、投与方法などの検討が必要である。

E. 結論

ほぼ全例にC型肝炎の再発がおり、うち2例はFCH様の病理像、臨床経過を呈した。免疫抑制療法、肝炎対策の改善が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊藤康博,他:C型肝炎肝硬変・肝がんに対する生体肝移植後に fibrosing cholestatic hepatitis を発症した1例.今日の移植 17:831,2004

2. 学会発表

- 1) 高原武志,他:C型肝炎肝硬変に対する生体肝移植例の検討.第22回日本肝移植研究会 2004
- 2) 河地茂行,他:生体肝移植後のウイルス肝炎再発の予防と治療における問題点.DDW-Japan 2004

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

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

C型肝炎への肝移植後の免疫抑制療法に関する研究

分担研究報告書

一わが国のC型肝炎移植後の抗ウイルス療法の実態とC型慢性肝炎に対する
インターフェロンとリバビリン併用療法の実態—

分担研究者 清澤研道 信州大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：肝移植後のC型肝炎は進展が早く早期に肝硬変に移行したり、ときには重症肝炎に移行すると言われており、抗ウイルス療法の必要性が強調されている。しかし、インターフェロンをはじめとする抗ウイルス療法を行なうと種々の副作用のため治療が継続できなくなることがある。肝移植後のC型肝炎に対するインターフェロン単独治療あるいはインターフェロンとリバビリン併用療法により治療完遂率につき調査した。また非完遂例について治療中止理由を調査した。1998年から2003年にわが国で行なわれた1671例の肝移植中HCV起因肝疾患に対して行なわれた肝移植は218例である。移植後肝機能異常と組織学的に肝炎を呈したC型肝炎再発は103例（47%）であった。このうちインターフェロン治療は72例に施行された。治療が完遂できたのは48例（72%）であった。治療を中止した24例の中止理由は白血球・血小板減少が6例（25%）、感染症4例（17%）、うつ状態3例（13%）が主なものであった。肝移植後のC型肝炎に対するインターフェロン治療を行なうに当たって副作用には十分留意する必要がある。

共同研究者

田中栄司 信州大学医学部消化器科 助教授
中澤勇一 信州大学医学部移植外科 助手

A. 研究目的

移植後のC型肝炎ウイルス(HCV)感染に起因する非代償性肝硬変(ミラノ基準に合致する肝細胞癌を含む)に対する肝移植療法が保険適応となって一年がたち、徐々にあるが症例が増加している。しかし、移植後のC型肝炎再発は避けがたい。インターフェロンをはじめとする抗ウイルス療法を行なう必要に迫られる。移植後患者は免疫抑制療法を受け特殊な状況下において、通常のC型肝炎の治療とは副作用の発現状況が異なることが予想される。肝移植後のC型肝炎に対するインターフェロン単独治療あるいはインターフェロンとリバビリン併用療法により治療完遂率につき調査した。また非完遂例について治療中止理由を調査した。

B. 研究方法

2003年に中澤勇一、清澤研道、田中統一によりC型肝炎起因肝硬変・肝癌への肝移植実態調査が行なわれた。その折に肝移植後C型

肝炎に対する抗ウイルス療法の行なわれた頻度、副作用につき詳細に検討をした。アンケート調査により収集された1671例のうちC型肝炎起因肝硬変・肝癌は218症例である。このうち組織学的・臨床的にC型肝炎を再発したのは103例（43%）である。

（倫理面への配慮）

アンケート調査は各施設の倫理委員会で検討され承認を得ている。

C. 研究結果

再発C型肝炎に対して抗ウイルス療法を施行したのは72例である。

1) 抗ウイルス療法の内訳

表1 抗ウイルス療法の内訳

治療法	N	(%)
IFN α	7	(9.7)
IFN α +リバビリン	62	(86.1)
IFN β	1	(1.4)
IFN β +リバビリン	2	(2.8)
総数	72	(100)

72 例中当初の治療を完遂できたのは 48 例 (66.7%) であり、抗ウイルス療法を中止したのは 24 例 (33.3%) である。

2) 表 2 抗ウイルス療法中止の理由
中止した 24 例の内訳は表 2 に示した。

中止理由	N=24	(%)
白血球・血小板減少	6	(25)
感染症	4	(17)
うつ病	3	(13)
肝機能悪化	2	(8)
慢性拒絶反応	2	(8)
食欲低下	1	(4)
脳出血	1	(4)
腹水	1	(4)
呼吸器症状	1	(4)
患者の意思	1	(4)
不明	2	(8)

3) 抗ウイルス療法の有用性

抗ウイルス療法をした 72 例としなかった 31 例のその後の ALT 値の持続正常化をみると、前者で 14 例 (20%)、後者で 7 例 (22%) で有意差を認めなかった。

D. 考察

今回の集計で、すでにわが国においても肝移植後再発 C 型肝炎に対して積極的に抗ウイルス療法が行なわれていることがわかった。しかし通常の 6 ヶ月の治療を完遂できたのは 67% であった。この率は通常の C 型肝炎の抗ウイルス療法完遂率よりは約 10% 低値である。かつ、一般的に使用されるインターフェロン量は通常の 50%~75% である。このことは移植後の患者にとってインターフェロン、リバビリン療法はかなりきついものであることを意味している。とくに血球減少、感染症、うつ病は頻度が多く要注意である。

E. 結論

肝移植後再発 C 型肝炎に対する抗ウイルス療法は副作用が高頻度に生じることから注意深い観察が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Muto H, Tanaka E, Matsumoto A,

Yoshizawa K, Kiyosawa K. Types of human leucocyte antigen and decrease in HCV core antigen in serum for predicting efficacy of interferon- α in patients with chronic hepatitis C: analysis by a predictive study. J Gastroenterol 2004;39: 674- 680.

2) Makiyama A, Itoh Y, Kasahara A, Imai Y, Kawata S, Yoshida K, Tsubouchi H, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N, Okanoue T. Characteristics of patients with chronic hepatitis C who developed hepatocellular carcinoma after a sustained response to interferon therapy. Cancer 2004;101:1616-1622.

3) Imai Y, Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Hiramatsu N, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi N, Tamura S, Itoh Y, Sakai Y, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N. Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. J Gastroenterology 2004; 39: 1069- 1077.

4) Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai Y, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi K, Tamura S, Itoh Y, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. J Viral Hepat. 2004 ;11(2):148-156.

2. 学会発表

1) 松本晶博、田中榮司、清澤研道: C 型慢

性肝炎の IFN・ribavirin 併用療法に期待される治療効果と問題点 第 8 回日本肝臓学会大会、福岡、2004 年 10 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況
今回の研究内容についてはない。

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

分担研究報告書

C型肝炎への肝移植後の免疫抑制療法に関する研究

-東北大学病院における経験-

分担研究者 里見進 東北大学 病院長

研究要旨：C型ウイルス性肝硬変は肝移植の最も頻度の高い適応疾患の一つであるが、移植後C型肝炎の再発が高率に起こり、また肝炎の進行も移植患者以外と比較すると急速である事が分かっている。このC型肝炎の再発は、肝移植後の免疫抑制剤投与が大きく影響していると考えられているもののその原因究明や予防法は依然確立されておらず脳死肝移植、生体肝移植における世界的な研究課題となっている。

肝移植後の免疫抑制剤は薬剤の開発と肝移植臨床経験の増加より年々変化してきた。脳死肝移植の報告ではステロイドを使用しないステロイドフリーが可能となっており、生体肝移植に応用した症例も報告されている。また、ステロイド投与によりC型肝炎ウイルスの増殖が促進されることが報告されており、肝移植後のC型肝炎再発に大きな影響を与えている可能性がある。

本研究は、多施設共同臨床研究であり、臨床比較試験により、本邦のC型ウイルス性肝硬変患者における肝移植後のステロイド投与の影響を明らかにすることを目的とする。主なエンドポイントは移植肝へのC型肝炎の再発率、血中HCV-RNA量の変化、また副次的なエンドポイントとして拒絶反応の発生率、グラフト生着率、患者生存率とする。本研究により肝移植後の肝炎再発を抑えることができる免疫抑制法が確立されれば、C型肝硬変患者の長期予後の改善が得られ、その臨床的意義は極めて大きい。

A. 研究目的

C型肝炎は1989年に検査法が確立したが、それ以前においてはC型肝炎ウイルスに対するスクリーニングは困難であり、輸血後肝炎は大きな社会問題でもあった。90年代以降は輸血によるC型肝炎発症数は激減するものの、80年代に輸血を受けた症例が、肝

硬変、肝不全または肝癌へと進行し、肝移植の適応疾患としてその数は毎年増加している。これらC型肝炎ウイルス陽性患者の肝移植後の予後は最近の報告では陰性患者に比べ悪いとする報告が多く、また、B型肝炎ウイルスに比べ抗ウイルス治療抵抗性のため術後治療に難渋しているのが現

状である。以上の事を踏まえて、今回の研究では C 型肝炎ウイルス陽性患者に対する肝移植におけるステロイド投与の C 型肝炎ウイルスへの影響を明らかにする。

B. 研究方法

肝移植術後免疫抑制剤を従来通りステロイドを使用する群 (S 群) と、全く使用しない群 (F 群) とに分け、2 群間における臨床病理学的比較を行う。F 群、S 群の群分けは症例により主治医が任意に判断する。

免疫抑制剤

肝移植術後免疫抑制剤は Cyclosporin (Neoral)、Tacrolimus (Prograf) のいずれかを使用し、MMF (Cellcept) など他の免疫抑制剤は主治医の判断で使用してよい。これらは一般的な肝移植における免疫抑制療法である。

また、F 群では Basiliximab を投与することとし、S 群での Basiliximab 投与は任意に主治医の判断で可能とする。ただし、OKT-3、Thymogloblin、Daculizmab などの Basiliximab 以外の抗リンパ球抗体による Induction は原則的に行わないこととする。

S 群では従来通り、ステロイドを投与する。

F 群では、ステロイドは周術期、術後を通して全く投与しないこととし、

Basiliximab を術中および術後 4 日目にそれぞれ 20 mg 投与する。

急性拒絶反応に対しては、必要に応じてステロイド、抗リンパ球抗体の投与を行ってよい。

評価項目

- ① 使用免疫抑制剤、Cyclosporin あるいは Tacrolimus 血中トラフ値 (術後 7 日、28 日、90 日、180 日、360 日)、ステロイド投与量 (術中、手術後 1~7 日、8~28 日、29~90 日、91~180 日、180~360 日)、
- ② HCV 再発の有無 (再発は肝生検で診断することとする)、抗 HCV 療法の有無と開始時期、HCV-RNA 定量 (術前 1 週以内、術後 1 日、7 日、14 日、28 日、90 日、180 日、360 日)
- ③ 年齢、性別、術前肝機能値、術前合併疾患 (糖尿病、高血圧、HBV 混合感染、他) の有無、HCV genotype、HCV-RNA 定量、肝細胞癌の有無、ドナー年齢、性別、HLA ミスマッチ数および T、B-cell クロスマッチ、グラフト重量、グラフト/レシピエント SLV 比、冷阻血時間、温阻血時間、手術時間、出血量、拒絶反応の有無と時期。術後高血圧、糖尿病、感染症の発症の有無。グラフト生着、患者生存率。

注意事項

- ① HCV の治療は各施設の判断で行う。
- ② 肝酵素の上昇が認められれば肝生検を行い病理学的に肝炎再発か否か診断する。
- ③ S 群、F 群の割り当ては各施設に任せる。当院は S 群である。Basiliximab を用いることとし、組み合わせる免疫抑制剤は各施設に任せる。
- ④ F 群で使用する Basiliximab は班で購入し用意する。
- ⑤ HCV-RNA の測定は一括して測定する。

肝生検の病理診断は班で行うこととする。

(倫理面への配慮)

- 1) 被験者のプライバシー確保に関する対策：
C 型肝炎、肝硬変で生体肝移植予定の患者さんには臨床試験があることを書面と口頭で説明した後、同意が得られれば参加して頂く。同意書については、各人の署名入りの同意書を保管する。調査されたデータ、記録は担当医師が管理し、報告、発表に際しては個人の特特定される情報は公表されない。検査結果の告知に関しては事前の本人の意思に従い、本人、あるいは指定された人以外に知らせず、告知を希望しない場合は一方的に通知する事

はない。

- 2) 研究結果の被験者への告知について：
検査結果の告知に関しては事前の本人の意思に従い、本人、或いは指定された人以外には知らせず、告知を希望しない場合は一方的に通知する事はない。
- 3) 被験者から採取した生体材料の取り扱いについて：
(保管・廃棄方法、目的外使用を行う場合はその範囲)
肝生検のプレパラートは大阪大学病態制御外科で保管する。また、血清は検査終了後廃棄する。目的外使用はしない。
- 4) 被験者には不利益が生じた場合の措置：

特に患者に不利益が生じることはないと考えられるが、Basiliximab は T リンパ球 IL-2 レセプターの一つである CD25 に対するマウス・ヒトキメラ抗体 (モノクローナル) であり、術直後および術後の 2 回の投与で術後約 40 日間以上 CD25 の活性を抑制する作用をもつ。肝移植では未承認であるが、腎移植後の急性拒絶反応の抑制では承認されている。腎移植では有意な有害事象は認められなかった。また肝移植後の Basiliximab 投与はこれまでに数多く報告されており、安全性に問題はないと考えられる。

以上の倫理的配慮から被験者のプライバシー、権利は十分に守られると考
える。

C. 研究結果

当院ではまだ研究期間内での該当
する患者はいないが、C型肝炎移植患
者の術後管理、肝移植一般については
研究しており、いつでもC型肝炎ウイ
ルス陽性患者の肝移植を受け入れら
れる体制である。

D. 考察

C型肝炎ウイルス陽性患者の肝移植
は、これまで当院では3例の経験があ
るが、血中のウイルスRNAは術後早期
に上昇または移植前のレベルにもど
る。この事実から術後再感染が早期に
起こることは確実で、抗ウイルス治療
の開始時期もさる事ながら、術後免疫
抑制剤の使用法の改良によりC型肝炎
ウイルス感染を少しでも抑えること
ができる可能性があると考えられ
る。その免疫抑制剤の中心となってい
るのはステロイドであるが、感染症の
惹起、耐糖能異常、高血圧、肝炎ウイ
ルス活動の活性化などの副作用も知
られている。ステロイドを拒絶反応を
起こさせずに減量または使用しない
ことができれば、C型肝炎ウイルス感
染対策に光明となる。また、近年カル
シニューリン・インヒビターについて

もC型肝炎ウイルス感染に対してシク
ロスポリン、タクロリムスの両者間に
抑制効果に差があるとするものとな
いとするものがあるなど、はっきりと
した結論が出ていない。今回、本邦で
の多施設共同研究により、生体肝移植
におけるC型肝炎ウイルス感染対策に
おける、ステロイドおよび他の免疫抑
制剤の新しい使用基準が提案される
ことにより、C型肝炎ウイルス陽性肝
移植患者の予後が改善されるものと
思われる。

E. 結論

多施設共同研究を継続することで、
C型肝炎ウイルス陽性肝移植患者の予
後改善に寄与すると予想される、ステ
ロイドの使用基準が明らかになると
思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takashi Orii, Nobuhiro Ohkohchi,
Susumu Satomi: Rehospitalization
after pediatric living-donor
liver transplantation,
Transplantation, 77(6),
880-885

- 2) 川岸直樹、藤盛啓成、里見進: 腹

部救急疾患における深部真菌症
への対策 生体肝移植における
真菌感染症対策, 日本腹部救急医
学会雑誌, 24(1), 57-65

- 3) 白幡康弘、川岸直樹、関口悟、大
河内信弘、里見進: 家族性高コレ
ステロール血症・ヘテロタイプの
父親をドナーとして生体肝移植を
行った同ホモタイプの1例, 日本
消化器外科学会雑誌, 38(1), 57-62
- 4) 川岸直樹、藤盛啓成、里見進: 生
体肝移植における感染症治療の
up date, Surgery Frontier, 11(4)
- 5) 川岸直樹、里見進: 特殊病態下の
真菌治療- 抗真菌薬の洗濯と使い
方 3) 臓器移植, 感染と抗菌薬,
7(4), 413-417
- 6) 里見進: 肝移植の現況と展望, 第
353 回東北医学会例会シンポジウ
ム, 第 353 回東北医学会例会誌,
30-32

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

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

分担研究報告書

C型肝炎への生体肝移植後の肝炎再発に関する研究

分担研究者 田中 紘一 京都大学医学研究科移植免疫医学 教授

研究要旨：京都大学移植外科で生体肝移植を受けたC型肝炎患者91人の移植後肝炎の再発について検討した。肝生検によって診断された慢性肝炎の再発率は、移植後2年で73%であった。レシピエントおよびドナーの性別、過去のインターフェロン治療歴、グラフトサイズなどが再発のリスクファクターであったが、免疫抑制療法における少数例のステロイドフリー群でも再発率に変化はなかった。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)感染による肝硬変ならびに合併する肝細胞癌は、現在肝疾患のなかでも死亡原因となる最大の疾患であり、その治療法として肝移植に期待がかけられている。しかし、近年海外における肝移植医療において肝移植後のHCV肝炎再発が移植肝の予後を左右する重要な問題となっており、肝炎再発に関連するグラフト機能不全のために他の疾患に比べて5年以降の長期予後が有意に不良であることが示されている。本邦でも成人生体肝移植の普及につれ、HCV関連肝硬変ならびに肝細胞癌患者に対する肝移植の実施数が増加している。本研究は、当施設でこれまで実施したC型肝炎患者の生体肝移植後の肝炎再発の実態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は1999年3月から2004年6月までに、京都大学移植外科で生体肝移植を受けたC型肝炎患者91人で、年齢中央値55歳、男性61人・女性30人である。移植後肝炎再発は、肝生検によるstage F1以上の線維化を伴う慢性肝炎と定義した。

(倫理面への配慮)

なし。

C. 研究結果

移植後5年生存率は70%で、他の疾患に対して生体肝移植を受けた成人209例の場合の71%と同じであった。移植後肝炎の再発は49例に認め、移植後1年、2年累積再発率はそれぞれ53%、73%であった。肝炎再発のリスクファクターの検討では、レシピエントが女性、過去にインターフェロンの治

療歴がある、ドナーが男性、グラフ・レシピエント体重比が 1%以上、などが挙げられた。17人が移植後免疫抑制療法においてステロイド剤不使用で治療されたが、この群における肝炎再発率に差は認めなかった。これまで 8 例が Stage 3 以上の高度肝線維化に進展し、1 例が cholestatic hepatitis のために移植後 7 ヶ月目に死亡し、もう 1 例が再発後非代償性肝硬変となり 31 ヶ月目に再移植を受け、現在生存中である。

D. 考察

最近欧米での一部の施設において、脳死肝移植に比べて生体肝移植の方が移植後 C 型肝炎の再発の危険性が高いと報告された。しかし、今回の検討では 2 年再発率が 73% と脳死の報告と比べて同等の再発率であり、また 5 年生存率が 70% と遜色はなく、肝炎再発が脳死肝移植に比べて生体肝移植後の予後により大きな影響を与えることはないと考えられた。肝炎再発のリスクファクターの解析では、ステロイドフリーの免疫抑制療法は有意な影響を与えなかったが、これは retrospective な解析であり、今後の prospective study による検討が必要である。

当施設でこれまで実施した C 型肝炎患者の生体肝移植後のアウトカムでは、報告されている脳死肝移植の成績

と比べて生存率、肝炎再発率とも同等の結果が得られていると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kasahara M, Takada Y, Egawa H, Fujimoto Y, Ogura Y, Ogawa K, Kozaki K, Haga H, Ueda M, Tanaka K. Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation: Kyoto University experience. *Am J Transplant* 2005; 5(3): 558-65
- 2) Kasahara M, Ogura Y, Kozaki K, Fujimoto Y, Uryuhara K, Yoshizawa A, Ogawa K, Takada Y, and Tanaka K. Impact of enteral nutrition in adult-to-adult living donor liver transplantation: a preliminary study. *The Japanese Journal of Surgical Metabolism and Nutrition* 2004; 38: 1-7
- 3) Iwasaki M, Takada Y, Hayashi M, Minamiguchi S, Haga H, Maetani Y, Fujii K, Kiuchi T, Tanaka K. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78(10):

- 1501-5.
- 4) Kasahara M, Takada Y, Kozaki K, Uryuhara K, Ogura Y, Ogawa K, Fujimoto Y, Tanaka K. Functional portal flow competition after auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation in noncirrhotic metabolic liver disease. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 7 (July): 1138-1141
 - 5) Takada Y, Ueda M, Ishikawa Y, Fujimoto Y, Miyauchi H, Ogura Y, Ochiai T, Tanaka K. End-to side portocaval shunting for a small-for-size graft in living donor liver transplantation. *Liver Transplantation* 2004; 10: 807-810
 - 6) Takada Y, Tanaka K. Living related liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36 (Suppl 2S), 271S-273S
 - 7) 高田泰次、上田幹子、江川裕人、田中紘一：肝細胞癌の再発は必ず起こるか。肝胆膵、2005: 50(1): 141-146.
 - 8) 高田泰次、上田幹子、田中紘一：肝細胞癌に対する肝移植。肝疾患 Review 2004 (小俣政男監修、河田純男他編集) 日本メデイカルセンター、東京、2004年6月、pp185-189
 - 9) 上田幹子、高田泰次、田中紘一：当科における肝臓に対する生体肝移植の成績。癌の臨床 2004: 50(11); 905-912
2. 学会発表
- 1) 山本幸司、羽賀博典、高田泰次、江川裕人、田中紘一：生体肝移植ドナーにおける NASH(nonalcoholic steatohepatitis)および脂肪肝の検討、第104回日本外科学会定期学術集会、2004年4月7-9日、大阪
 - 2) 上田幹子、高田泰次、瓜生原健嗣、小川晃平、藤本康弘、笠原群生、小倉靖弘、小崎浩一、江川裕人、田中紘一：当科における肝臓に対する生体肝移植の成績、第104回日本外科学会定期学術集会、2004年4月7-9日、大阪
 - 3) 高田泰次、上田幹子、瓜生原健嗣、小川晃平、藤本康弘、笠原群生、小倉靖弘、小崎浩一、江川裕人、田中紘一：肝細胞癌に対する成人生体肝移植、第59回日本消化器外科学会定期学術総会、2004年7月21-23日、鹿児島
 - 4) 高田泰次、上田幹子、瓜生原健嗣、小川晃平、藤本康弘、笠原群生、小倉靖弘、小崎浩一、江川裕人、田中紘一：肝臓に対する生体肝移植、第40回日本肝臓研究会、2004年6月24、25日、つくば
 - 5) 高田泰次、上田幹子、田中紘一：肝細胞癌に対する生体肝移植の課題、第8回日本肝臓学会大会、2004年10月21-24日、福岡
 - 6) 藤本康弘、高田泰次、田中紘一：生体肝移植ドナーにおける脂肪

- | | |
|---|--|
| <p>肝および肝容積(グラフト、残肝)について、第8回日本肝臓学会大会、2004年10月21-24日、福岡</p> <p>7) 笠原群生、高田泰次、瓜生原健嗣、小倉靖弘、藤本康弘、小川晃平、森岡大介、伊藤孝司、江川裕人、<u>田中紘一</u>：京都大学生体肝移植プログラムにおけるドナーの安全性の検討、第40回日本移植学会総会、2004年9月16-18日、岡山</p> <p>8) 江川裕人、鍋島紀滋、藤本康弘、高田泰次、<u>田中紘一</u>：C型肝炎に対する生体肝移植の現況と対策、第40回日本移植学会総会、2004年9月16-18日、岡山</p> <p>9) 森岡大介、江川裕人、高田泰次、笠原群生、小川晃平、瓜生原健嗣、小倉靖弘、伊藤孝司、上田幹子、<u>田中紘一</u>：非硬変肝代謝性疾患に対する生体肝移植の成績、第40回日本移植学会総会、2004年9月16-18日、岡山</p> <p>10) 上田幹子、羽賀博典、小川晃平、藤本康弘、笠原群生、小倉靖弘、高田泰次、江川裕人、<u>田中紘一</u>：小児における生体肝移植後の肝組織像からみた長期経過の問題点、第40回日本移植学会総会、2004年9月16-18日、岡山</p> | <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3. その他
なし</p> |
|---|--|

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

分担研究報告書

C型肝炎への肝移植における抗ウイルス療法に関する研究

分担研究者 田中紀章 岡山大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨：肝移植前後の高 HCV-RNA 量は C 型ウイルス (HCV) の移植肝再発における重篤化の危険因子として報告されている。我々は、肝移植周術期の viral load の軽減を目的として、インターフェロン β (IFN- β) による移植前短期抗ウイルス療法を施行した。その結果、移植術中の viral load を軽減し、移植後早期の HCV-RNA 量の急速な増幅は抑制し得た。

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス (HCV) の移植後再発に対する対策としては、移植前治療・免疫抑制法・再発診断・移植後治療に関する検討が必要である。移植前の高 HCV-RNA 量は移植後の HCV 再発における重篤化の危険因子として報告されており、肝移植術前に HCV-RNA 量を減少させ、移植術中・移植後早期の viral load を軽減させておくことは、HCV の早期再発と重篤化の予防に繋がる可能性があると思われる。

C 型慢性肝炎患者において、IFN- β 1 日 2 分割投与による早期の HCV ウイルス量の減少が報告されている。我々は、適応症例を選択し、インターフェロン β (IFN- β) の移植前短期投与を施行してきたので、その適応・成績および問題点に関して検討した。

B. 研究方法

対象

2001 年 4 月から 2004 年 8 月までに岡山大学病院で C 型肝炎硬変症例に対して生体部分肝移植術を施行した 10 症例を対象とした。

適応基準および投与方法

IFN- β の移植前短期投与の適応症例としては、Child B および Child C 初期の症例とした。IFN- β 投与による早期からの血小板減少が問題となるため、特に Child C 症例においては、血小板値が 5 万/ μ l 以上に保たれ、かつ Performance Status が 2 以下の症例をその適応とした。上記の適応基準にて、3 症例に IFN- β 600 万単位を 1 日 2 分割で移植直前の 3 日間投与し、血小板値が低値であった 2 症例には IFN- β 300 万単位を移植前の 9 日間に 1 日 2 分割投与を行った。

検討項目

IFN- β の移植前短期投与を行えた C 型肝炎 5 症例 (IFN 投与群) と、IFN- β の移植前短期投与を施行できなかった 5 症例 (IFN 非投与群) において、肝予備能・移植前後の HCV-RNA 量の推移・組織学的 HCV 移植肝再発に関して比較検討した。

(倫理面への配慮)

IFN- β の移植前短期投与に関しては、インフォームドコンセントを得て実施した。

C. 研究結果

両群間で、移植前の MELD score と血小板値に有意差を認め、IFN 非投与群により重症例が多かった。特に、血小板値は IFN 非投与群では、 4.4 ± 1.4 万と、IFN 投与群の 7.7 ± 2.8 万に比べ、有意に低下していた。IFN- β の移植前投与によって、5 症例共に血小板減少を認めたが、血小板減少が高度であった症例には、投与量と投与間隔の調整によって、臨床的に耐容可能であった。

IFN- β の移植前短期投与によって、移植直前の HCV-RNA 量は、5 症例共に 100KIU/ml 以下に減少した。IFN 非投与群では、移植後 1M より HCV-RNA 量の急速な増幅を認めたが、IFN 投与群では、移植後 1 ヶ月での HCV-RNA 量の増幅が有意に抑制されていた。移植後

2 ヶ月以後は IFN 投与群においても増幅を認め、3 ヶ月以後は両群間に差を認めなかった。

平均観察期間 20.5 ヶ月 (4~43 ヶ月) で、IFN 投与群は 5 例中 3 例に、非投与群は 5 例中 2 例に移植肝の組織学的 HCV 再発を認めた。予後に関しては、IFN 投与群の 1 例を、移植後 13 ヶ月で HCV 再発による Fibrotic cholestatic hepatitis で失ったが、他の 9 症例は生存中である。

D. 考察

C 型肝炎肝硬変症例に対する肝移植前の抗ウイルス療法としては、HCV-RNA の陰転化が理想と思われ、脳死肝移植ではすでに試みられているが、重症度の高いレシピエントが多く、かつ待機期間が短い本邦の生体肝移植の現状では困難と言わざるを得ない。しかしながら、生体肝移植術前に HCV-RNA 量を減少させ、肝移植周術期の viral load を軽減させておくことは、HCV の早期再発と重篤化の予防にとって重要と思われる。今回、IFN- β の移植前短期投与によって、移植術中の viral load を軽減し、移植後早期の HCV-RNA 量の急速な増幅は抑制し得た。

IFN- β 移植前投与に伴う問題点として、血小板減少があり、投与量と間隔の調整を含めた注意深い術前管理

を要した。脳死肝移植における術前 IFN 投与においても、血小板値が 5 万/ μ l 以上の症例を適応としており、血小板値が 5 万/ μ l 以下となった重症例に対しては、IFN 移植前投与の適応をより慎重にすべきと思われる。今後は、G-CSF や Thrombopoietin が臨床の現場で使えるようになれば、より安全に移植前抗ウイルス治療が可能となるものと思われる。

IFN- β の移植前短期投与単独では、HCV-RNA の陰転化と組織学的再発率の軽減を得ることはできなかった。生体肝移植後早期から IFN- α と Ribavirin による抗ウイルス療法を開始することによって、HCV 再発予防に対する良好な成績が報告されている。また、HCV 再発のより少ない移植後免疫抑制法に関する臨床研究が現在本邦で進行中である。今後は、移植後の抗ウイルス療法との併用や免疫抑制法の選択によって、IFN- β の移植前短期投与が HCV 再発予防に対して有効となる可能性はあると思われる。

E. 結論

生体肝移植における IFN- β 移植前短期投与は、適応症例の選択と慎重な投与スケジュールによって、臨床的に耐容可能であった。IFN- β の移植前短期投与によって、移植術中の viral load を軽減し、移植後早期の HCV-RNA

量の急速な増幅は抑制し得たが、組織学的再発率の軽減を得ることはできなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 貞森 裕、八木孝仁、松川啓義、岩垣博巳、田中紀章、荻野哲也、白鳥康史：C 型肝硬変に対する肝移植の対策-移植前抗ウイルス療法と再発の組織学的早期診断-。今日の移植. in press

2. 学会発表

- 1) 貞森 裕、八木孝仁、稲垣 優、松川啓義、松田浩明、尾山貴徳、田中紀章：当科における生体肝移植後のウイルス肝炎再発と対策. 第 21 回日本肝移植研究会 2003 年 4 月長崎
- 2) 貞森 裕、八木孝仁、稲垣 優、松川啓義、松田浩明、篠浦 先、尾山貴徳、国富 彩、田中紀章：肝細胞癌に対する生体肝移植の成果と適応の問題点. 第 104 回日本外科学会定期学術集会 2004 年 4 月大阪
- 3) 貞森 裕、八木孝仁、松川啓義、篠浦 先、尾崎倫孝、荻野哲也、岩垣博巳、田中紀章：HCV 肝硬変

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究
分担研究報告書

C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

分担研究者	寺岡 慧	東京女子医科大学	教授
	渕之上昌平	東京女子医科大学	助教授
	中島一朗	東京女子医科大学	講師
	高崎 健	東京女子医科大学	教授
	山本雅一	東京女子医科大学	教授
	桂川秀雄	東京女子医科大学	助手
	立元敬子	東京女子医科大学	教授
	橋本悦子	東京女子医科大学	助教授

研究要旨 わが国における肝硬変などを原因とする慢性肝疾患による死亡者数は年間や約 17,000 人、肝癌による死亡者数は約 32,000 人とされ、肝硬変の約 60%、肝癌の 76-83%を HCV が占めている。これらの症例に対して肝移植が実施され、とくにわが国においては多数の生体部分肝移植が実施されており、その成績も着実に向上しつつある。しかし C 型肝炎に対する肝移植後、C 型肝炎の再発率は移植後 5 年で 10 数%から 40 数%に達すると報告されている (Berenguer M, et al: 9th Annual Congress of International Liver Transplant Society, 2003)。わが国の統計でも C 型肝炎に対する肝移植後、早期に C 型肝炎が再発し、その再発率は 47%とされている (中澤勇一: 2nd JSH Single Topic Conference, 2004)。また HCV 陽性肝移植患者の生存率は HCV 陰性肝移植患者のそれと比較して有意に低い (Berenguer M, et al: Hepatology 36: 202, 2002)。これらの事実は C 型肝炎に対する肝移植においては、移植後発生する C 型肝炎/肝硬変をいかに制御するかが重要な課題であることを示している。C 型肝炎に対する肝移植後 2 年間における C 型肝炎/肝硬変 (F3-4) への進展に関するリスクファクターとして、mycophenolate mofetil (MMF) の使用 (odds ratio 8.89)、azathioprine (Az) の使用 (odds ratio 3.24)、prednisolone (PS) の使用 (odds ratio 5.00) が重要であり、逆に cyclosporine (CsA) 使用例では再発率が低い (odds ratio 0.38) とされ、移植後 C 型肝炎/肝硬変の再発に免疫抑制薬が関与していることが示されている (Berenguer M, et al: Hepatology 38:34, 2003)。したがって C 型肝炎に対する肝移植における成績のさらなる向上には、移植後の C 型肝炎発生を抑制する治療法、肝移植後発生した C 型肝炎の肝硬変への進展

を防止する治療法の開発が不可欠である。さらにこれらに強く影響する免疫抑制法について検討し、C型肝炎の発生を抑制し、発生したC型肝炎の肝硬変への進展を防止しうる免疫抑制法を開発することが重要と考えられる。本研究では、肝移植後発生したC型肝炎の治療法、免疫抑制法について検討を加えた。その結果、tacrolimus (Tac) からCsAへの変更が血中HCV・RNA量を減少させること、CsA投与下におけるインターフェロン (IFN) 投与により速やかに血中HCV・RNAが消失すること、CsA投与例においてはTac投与例に比して、血清2'-5' oligoadenylate synthetase (2-5AS) が有意に高値であったことが明らかになった。2-5ASはATP重合により2'-5' oligoadenylate (2-5A) となり、エンドヌクレアーゼを活性化し、HCVのmRNAを分解することが知られており、CsA使用例においては何らかの機序により、2-5ASが増加して、これによりHCV・RNAの増殖が抑制されると考えられた。またCsAとIFNの併用により、速やかに血中HCV・RNAが消失したことは、何らかの機序によるCsAとIFNの相乗作用の可能性が示唆された。

A. 研究目的

肝移植後C型肝炎再発例におけるcalcineurin inhibitor (CNI) の血中HCV・RNA量の推移を検討し、CsAおよびTacの血中HCV・RNA量への影響を検討する。ついで肝移植後C型肝炎再発例に対して、INFとCsAの併用治療の効果を検討する。さらに肝移植後C型肝炎再発例において、Tac投与例とCsA投与例における血清2-5ASを比較検討し、CNIのHCV増殖能に与える影響について検討する。併せてHCV・RNA陽性例の腎移植後の血中HCV・RNA量を、Tac投与例およびCsA投与例において比較検討し、CNIの血中HCV・RNA量に対する影響を検討する。

B. 研究方法

1. 移植後HCV・RNA陽性で、経過中ALTの上昇を認める7例の症例において、経時的にHCV・RNA量を検討した。7症

例の年齢は21-69歳、性別は男性4例、女性3例、原疾患については6例はC型肝硬変、他の1例は胆道閉鎖症であった。胆道閉鎖症の1例は、食道静脈瘤による出血のため大量の輸血と食道離断術を施行されており、その際にHCVに感染したものと推定された。Genotypeは4例が1b、2例が2b、1例が1aであった。投与されたCNIについては、6例がTac、1例がCsAであり、Tac投与の6例の内3例はCsAに変更された(表1)。HCV・RNAの定量は、2004年3月まではreverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) および分岐プローブ法を用い、2004年4月以降はRT-PCR(オリジナル法、ハイレンジ法)を用いて測定した。

2. 7例中2例については移植肝生検によりC型慢性肝炎の増悪が確認された

ため(症例1:A1、F2-3、症例3:A1、F0-1)、IFN投与を行った(図1)。症例1はCsA投与例で、PEG・IFN α -2a 180 μ gを週1回皮下投与し(表2)、症例2についてはTacをCsAに変更した上で、IFN α -2b 300万単位の筋肉内注射とリバビリン 800mg/日の内服を併用した(表3)。治療効果は血中HCV・RNA量とALTにより判定した。

3. 7例の肝移植患者において血清2-ASをRIA法により測定し、Tac投与群とCsA投与群において比較検討した。また腎移植後HCV・RNA陽性例においても血清2-5ASを測定し、Tac投与群とCsA投与群において比較検討した。

(倫理面への配慮)

移植肝生検実施に際しては、移植肝生検の概要、必要性およびその危険性、合併症などについて患者およびその家族に十分に説明し、書面による同意を得た上で実施した。TacからCsAへの変更、IFNおよびリバビリンの投与についても、その必要性、副作用等について十分に説明した上で行った。

C. 研究結果

1. Tac継続群(いずれもgenotype 1b)においては血中HCV・RNA量は上昇傾向を示すもの、持続的に高値を示すものが認められた(図2、○、□、△、細実線)。これに対してTacからCsAに変更した群(1例が1b、1例が2b)

では、変更後、血中HCV・RNA量の減少が認められた(図2、●、▲、太実線)。またTacからCsAに変更後、IFN α -2bおよびリバビリンを投与した症例(genotype 2b)では、速やかに血中HCV・RNAは測定感度以下に低下した(図2、■、太波線)。症例1(genotype 1a)については移植当時HCV・RNA定量法が存在しなかったため、移植前および移植後早期のデータがないためこの検討からは除外したが、移植後長期間にわたり血中HCV・RNA量は低値で推移し(60~160KIU/ml)、移植後16年を経過した時点で上昇し(2300~3300KIU/ml)、移植肝生検でF2-3が確認されたためIFN α -2aを投与し、投与開始後速やかに血中HCV・RNAは測定感度以下に低下した(表2)。

2. 症例1は胆道閉鎖後、肝硬変が進展し、1988年肝移植を受け、その後HCV・RNA陽性となり(genotype 1a)、以後CsA単独で維持し(75mg/日、C0 30~51ng/ml)、血中HCV・RNA量65~160KIU/ml、ALT 95~191IU/L、2-5AS 263~438pmol/dlで推移していた。2004年1月HCV・RNA 620KIU/ml、ALT 329IU/Lと上昇し、移植肝生検の結果、CAH(AC)、A1、F2-3と診断されIFNの適応と考えたが、同意が得られず経過観察となったが、2004年末、血中HCV・RNAが上昇し、ALTも高値が持続したため、再度IFN投与について説明