

図3 術前腫瘍因子と移植後累積再発率  
 incidental 症例 (n = 10) を除くと、腫瘍最大径が 5 cm 超、進行度が stage III、AFP 値が 400 ng/ml 以上の場合に有意に再発率が高値であった。

例、移植肝が 3 例、骨が 3 例で、その他脳、副腎、横隔膜局所、腹部リンパ節であった。再発病巣に対して切除や化学療法、放射線療法など積極的に治療しているが、再発後長期生存例は稀であり、特に移植後 1 年以内に再発した症例の予後は極めて悪い。

術前の腫瘍因子と再発率の関係を見ると(図 3)、腫瘍最大径が 5 cm 超、進行度が stage III、AFP 値が 400 ng/ml 以上の場合に有意に再発率が高値であった。術前ミラノ基準を満たした群と超えた群で 4 年再発率を比較すると(図 4)、19% vs 35% で有意差が見られた ( $p < 0.05$ )。ただし術前画像診断と摘出肝の病理所見が異なる場合もあり、ミラノ基準内で再発した 5 例も摘出肝で見るといずれも基準を超えていた(表 2)。

摘出肝での病理所見で再発の危険因子を検討したところ、腫瘍個数が 4 個以上、最大

径が 5 cm 超、組織型が低分化、脈管浸潤陽性などが単変量解析で有意な危険因子であった。これらを Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析にかけると、個数 4 個以上 (risk ratio 12.048,  $p = 0.004$ ) と組織型が低分化 (risk ratio 4.385,  $p = 0.011$ ) が有意の独立した再発危険因子と判断された。

#### 4 考 察

生体肝移植後の肝細胞癌再発について最近いくつかの報告が見られるようになってきた<sup>6-8)</sup>。The Mount Sinai Hospital の 36 例の報告では 19 例 (53%) がミラノ基準 (UNOS priority criteria) を超えており、平均観察期間 450 日でこれまで 6 例 (うちミラノ基準外 4 例) に移植後再発を認めている<sup>7)</sup>。われわれの初期の報告 (2002 年 3 月までの 56 例) ではミラノ基準外が 25 例 (45%) で、移植

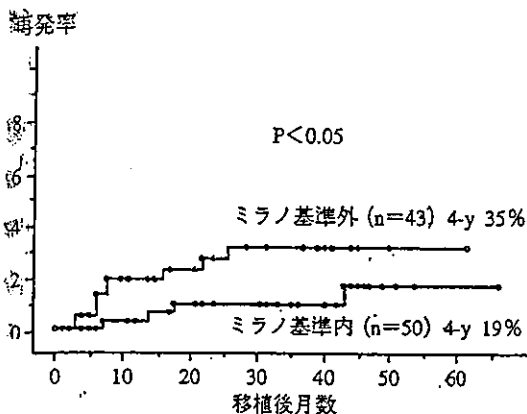


図4 ミラノ基準と移植後累積再発率  
 incidental 症例 (n = 10) を除くと、4年再発率はミラノ基準内群 (n = 50), 基準外群 (n = 43) でそれぞれ19%, 35%であった (p = 0.048, log-rank test).

後再発を6例に認めそのうちミラノ基準外症例が5例を占めていたが、統計的にはミラノ基準内外で再発率に有意差を認めていなかった。しかし、症例数が増加した今回の検討では、ミラノ基準を超えると再発の危険率が有意に高くなることが明らかとなり (35% vs 19%), さらに術前所見で最大腫瘍径が5cmを超える, 進行度分類でStage III以上, AFP値が400 ng/ml以上などが術後再発と関連した因子であることが示された。

一方、これら術前画像所見と実際の摘出肝の病理所見に相違が見られる場合もあり、特に最近のMD-CT導入以前は小さな病変の描出感度が低く、腫瘍個数が過小評価されている症例が少なくなかった<sup>6)</sup>。そのため摘出肝所見と術後再発の関係について単変量解析にて検討すると、腫瘍個数が4個以上という所見も含めて表3に示す腫瘍因子が有意な再発危険因子と判断され、これまでの脳死肝移植の解析<sup>3,9-11)</sup>と同様の結果であった。肝移植後の肝細胞癌再発の機序を考察すると、全肝摘出以前に血行性またはリンパ行性に肝

表3 病理学的腫瘍因子と再発危険度  
 (Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析)

腫瘍因子	risk ratio	95% CI	P value
個数 ≥ 4 個	12.048	2.155-66.666	0.004
最大径 > 5 cm	1.626	0.434-6.060	0.471
組織型低分化	4.385	1.394-13.698	0.011
脈管浸潤陽性	1.148	0.322-4.081	0.831

外へ遊離または転移した癌細胞が移植後増大するものと考えられるが、組織学的脈管浸潤陽性はこのような進展様式を直接的に示唆する所見と考えられる。今回多変量解析の結果、組織学的分化度が低分化とならんで腫瘍個数が4個以上という所見が独立した有意な再発危険因子と判断されたが、同じ多発病変でも肝内転移と多中心性発癌では再発危険度は大きく異なるものと推測され、今後詳細な検討が必要と考えられる。

今回の検討では、ミラノ基準を超えると確かに再発率は有意に上昇するが、生存率には有意差を認めなかった。これは手術関連の合併症による移植後早期死亡が少なくないことも関連しているが、今後追跡期間の延長と症例数の増加に伴い生存率にも有意差が見られるようになると予想される。事実、日本全国の移植施設へのアンケート調査の結果では<sup>8)</sup>、2003年12月までに29施設で316例の肝細胞癌に対する生体肝移植が実施されたが、移植後3年生存率はミラノ基準内症例で79.4%, 基準外症例で60.0% (P = 0.0222)と有意差が認められた。しかし一方で、今回の検討ではミラノ基準外症例43例のうち実際に9名が3年以上無再発で生存している (無再発生存率56%) という結果も見逃ごせない。今後はこのような知見を基に肝細胞癌に対する生体肝移植の適応を考えていかなければならないが、できるだけ多くの

# 肝細胞癌に対する生体肝移植

高田 泰次・田中 紘一\*

京都大学大学院助教授、教授\*

**はじめに** 近年、肝細胞癌に対する治療は肝切除術、エタノール注入やラジオ波焼灼術などの穿刺治療、TAE、肝動注などと多様化がみられ、それぞれの治療成績が着実な進歩を遂げている。しかし、併存する慢性肝障害のために治療法の選択は制限を受け、特に進行肝細胞癌の場合は治療による侵襲を考慮して根治的治療が行えないことが少なくない。更に肝炎ウイルスに関連した多中心性発癌による再発が予後に大きな影響を与える。一方、肝移植は癌病変の除去と同時にその背景にある慢性肝疾患を根本的に治療できるという利点があり、肝予備能が低下している症例に対しても適応となり得る。最近本邦でも成人に対する生体肝移植が広く行われるようになり、肝細胞癌に対しても生体肝移植が導入されている。このような現況で実際に肝細胞癌患者を前にした場合、治療の選択肢の一つとして生体肝移植の役割をどのように考えるかについて、これまでの経験をもとに筆者らの考えを述べる。

**肝細胞癌に対する肝移植の経緯** 欧米での脳死肝移植では、初期の頃は切除不能進行肝細胞癌に対して積極的に肝移植が行われたが、術後再発が多くその成績は不良であった。一方、肝移植実施数の増加に伴い移植臓器不足や医療経済などの問題が深刻化し、適応の見直しがはかられた。その結果、肝細胞癌が単発ならば直径5 cm以下、多発ならば3個以下で最大径が3 cm以下という、いわゆる「ミラノ基準」が移植適応として一般的に用いられるようになった。

**京大移植外科での生体肝移植** 生体肝移植では、特定の患者（レシピエント）に対する特定のドナーから肝臓が提供されるため、移植臓器の有効な配分という脳死移植の場合の前提にとらわれることがない。また、「ミラノ基準」は術後再発予防という観点から厳しく設定されたものであり適応拡大できる可能性がある。このような考えから京大移植外科では独自の適応基準を設けて1999年2月より肝細胞癌に対する生体肝移植を開始した（図1）。すなわち移植適応として、肝外病変がなく、肝静脈、門脈主要枝への浸潤・腫瘍栓がないこととし、腫瘍の数や大きさは考慮していない。2002年12月までに、68例の肝細胞癌症例に生体肝移植を行った。背景疾患ではHCVまたはHBV関連肝硬変が60例にみられ、肝機能はChild-Pugh分類Cが30例（44%）であった。癌の進行度は27例（40%）がミラノ基準を超えており、50例（74%）が移植前に他の治療を受けていた。その結果、感染症などが原因の術後死亡が18例、癌の再発後死亡が5例であり、術後3年累積粗生存率は全体で56%であった。癌の再発は生存例も含めて8例に認めた。ミラノ基準内および基準逸脱群の3年無再発生存率は91% vs. 67%で、逸脱群に低い傾向はあるが有意差は認めなかった（図2）。

### 適応基準

1. 他の治療法では制御不能、または肝機能低下のため治療不可能な腫瘍
2. 腫瘍が肝内に限局して脈管侵襲をもたない  
(腫瘍径・数は問わない)

- ・移植まで可能な限り ablation 治療を継続
- ・告知を含めたインフォームドコンセント
- ・私費治療

図1 肝細胞癌に対する生体肝移植  
(京大移植外科)

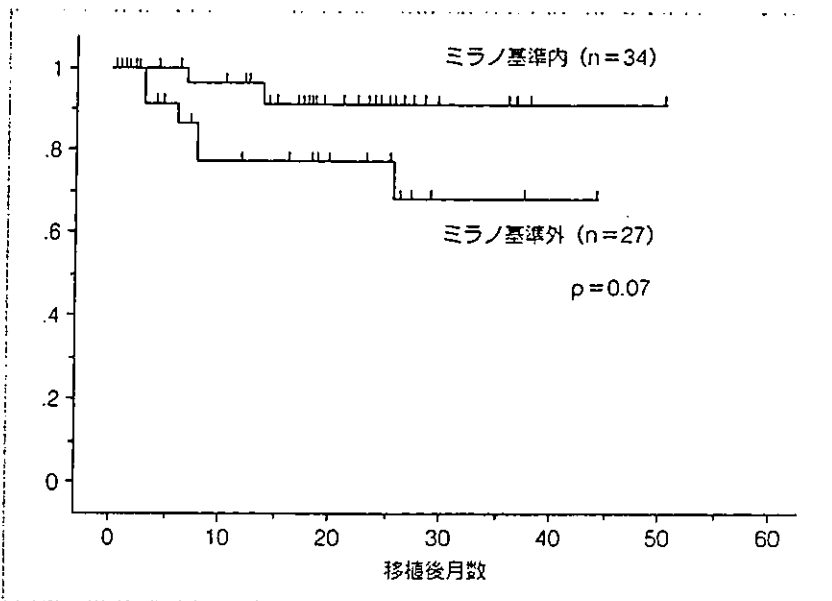


図2 ミラノ基準と累積無再発生存率

### 今後の展望

術後再発をみると、非腫瘍死を除いた場合ミラノ基準逸脱症例の60%以上が現在も無再発生存中であることは注目に値する。このことから、腫瘍因子からみた適応の拡大は安全かつ可能であると考えられる。合併症による術後死亡率の高さは重要な問題点であり、手術手技や術後管理の更なる改善をはかると同時に、術前におけるリスクファクターの同定が急務である。またドナーのリスク、私費診療という経済面での負担など負の側面とのバランスも考慮しなければならない。しかし、肝機能悪化のため、または繰り返す再発のために他の外科切除や内科治療の適応外と判断された進行肝細胞癌患者にとって、根治性が望める残された治療法として生体肝移植の役割は今後大きくなるものと考えられる。

## 特集

## 肝細胞癌

(第104回日本外科学会総会より)

## 当科における肝癌に対する生体肝移植の成績

上田 幹子\*1 高田 泰次\*1 田中 紘一\*1

Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma at Kyoto University Hospital: Ueda M, Takada Y and Tanaka K (Dept of Transplantation and Immunology, Faculty of Medicine, Kyoto Univ)

From February 1999 to December 2003, 82 HCC patients (male; 60, female; 22, age; 21~69y. o.) received living donor liver transplantation (LDLT). The indication of LDLT for HCC was unresectable tumor with no extrahepatic lesions nor major hepatic involvement. Half of the patients had advanced carcinoma, which exceeded the so-called Milan criteria. Patient survival at 3-year after LDLT was 66%. Ten patients had recurrence after LDLT. Recurrence rate at 3-year was 18%, with 0% for patients within pathological Milan criteria and with 35% for patients out of pathological Milan criteria. LDLT for unresectable HCC seems to be acceptable even for advanced HCCs.

Key words: Hepatocellular carcinoma, Living donor liver transplantation, Pilot study, Survival, Advanced HCC

*Jpn J Cancer Clin* 50(11): 905~912, 2004

## はじめに

肝細胞癌は、多くが慢性肝炎や肝硬変などの背景疾患を持ち、癌の治療を行っても再発を繰り返すのみならず、いつか癌が制御不能な段階に至る。癌を背景疾患とともに治癒させる可能性のある治療として、諸外国では脳死肝移植が行われてきた。しかし、進行肝癌の成績は不良であり<sup>1,2)</sup>、現在はミラノ基準 (5 cm 以下 1 個、または 3 cm 以下 3 個以内)<sup>3)</sup>をゴールドスタンダードとして早期肝癌に適応が限定され、せいぜいそれをやや拡大した基準 (UCSF 基準など)<sup>4)</sup>までが用いられている。ドナー不足を背景とする脳死肝移植では、公平にかつ有効に臓器を配分する原則に則る必要がある<sup>5)</sup>。しかし、生体肝移植では、公平な臓器配分は不要であり、適する生体ドナーのいる肝癌患者では、有効な移植をめざすことになる。当科では、1999年2月から、肝癌患者に

対する生体肝移植を開始した。肝癌に関する生体肝移植の役割や適応は不明であったため、肝内に腫瘍が限局して大血管浸潤がなければ、早期肝癌に限らず移植を行う方針でパイロットスタディーを行った。この考えの背景は、生体ドナーを持つ患者は、進行癌であっても、生体肝移植により生存や治癒の最大限のチャンスを持っており、それを制限しない、ということであった。そうした中で行ってきた当科での肝癌に対する生体肝移植の成績を以下に紹介する。

## 1. 患者

1999年2月から2003年12月末までに82人の肝癌患者に生体肝移植を行った。移植直前の画像では腫瘍が認められなかったが、摘出肝に肝癌のみ見つかった患者9人を含んでいる。男性60人、女性22人で、年齢は21~69歳(中央値; 54歳)であった。背景疾患はC型肝炎が最も多かった(表1)。手術の適応を決める最終評価は、術前数週間以内に撮影した頭部・胸部・腹部CTと骨シンチに基づき、肝内腫瘍の画像診断と、遠

\*1 京都大学大学院医学研究科移植免疫医学講座

表1 1999年2月～2003年12月末までに生体肝移植を受けた肝癌患者(82人)

男性; 60人, 女性; 22人	
年齢; 21～69歳(中央値; 54歳)	
背景疾患; C型肝炎	44人
B型肝炎	27人
B+C型肝炎	2人
アルコール性	3人
その他	6人

Child A; 13人, Child B; 31人, Child C; 38人

隔病巣がないことを確認した。画像診断によるミラノ分類, UICC分類, 日本肝癌研究会による肝癌ステージ分類(第4版)をそれぞれ図1に示す。ミラノ基準を超えた肝癌が半数を占める。UICC分類ではStage IVAが半数を占め, 肝癌研究会分類ではStage IIIが半数を占めた。肝癌に対する過去の治療歴を持つ症例は76%で(図2), 癌の初診から移植までの期間は1カ月～91カ月まで(平均26.4カ月)であった。術前の画像診断で腫瘍が認められず摘出肝において腫瘍がみられた9例中, 5例は過去に肝癌の治療歴を持ち, いわゆる肝移植後に初めて肝癌が診断されたincidentalなものは4例であった。海外の脳死移植における手術適応を超える進行症例が半数含まれていた。AFP値は, 0.9 ng/ml～20,362 ng/ml(中央値; 28 ng/ml)であった。なお, 肝予備能としてChild分類では, Child A 13人, Child B 31人, Child C 38人であった。

## 2. 治療成績

### 1) 生存率

移植後累積生存率を図3に示す。移植後1, 2, 3年生存率はそれぞれ76, 73, 66%であった。同時期に行った非腫瘍症例における生存率は, いずれも75%で, 両群間に有意差はみられなかった。24人が死亡したが, 癌の再発によるものが6人(%)で, その他の合併症による死亡が18人(12%)であった。腫瘍症例において術後1年以降に生存率が減るのはすべて再発死によるものであった。

術前に腫瘍が診断されていた73例で, 肝癌病期による生存率, およびミラノ基準による生存率

を同じく図4に示す。肝癌病期の4群とミラノ基準内と基準外の2群のいずれも, 生存率に有意差はみられなかった。

### 2) 再発率

全82症例中10例が再発した。3年再発率は18%であった(図5)。移植前に腫瘍の認められた73例についてみると, 3年再発率は20%であった。ミラノ基準内症例と基準外症例の3年累積再発率はそれぞれ7.6%と33.3%で, 両群間に有意差がみられた。これを, 摘出肝の病理所見でミラノ基準を満たすものと, 基準外のものに分けると, 基準内の再発率は0%, 基準外の再発率が35%であった(図6)。病理所見から再発の危険因子をみたところ, 腫瘍の個数が4個以上, 最大径5 cm以上, 低分化型, 脈管浸潤あり, の4項目が危険因子であった(図7)。これに有意な危険因子である移植前AFP値400 ng/mlを加えた5項目で多変量解析を行ったところ, 低分化型および個数4個以上が危険因子となっていた(表2)。

### 3) 他治療法との成績の比較

最近, わが国で, 背景疾患を持つ肝癌に対して, 腫瘍の進行度と背景肝の病気の進行度をそれぞれ点数化して, 両者を合計するJISスコアが提唱されている(表3)。近畿大学の工藤先生らは, 肝癌が初めて診断された日からの生存曲線をJISスコア別に表した。この中に含まれる患者は, できる限り, 局所療法や肝動脈塞栓療法, 肝切除などを受けている。つまり, 移植以外の治療を積極的に受けた患者の生存曲線である。本シリーズにおける移植患者でJIS曲線を求めてみた(図8)。ただし, 腫瘍が初めて診断された日からの生存曲線ではなく, 移植日からの曲線で表されている。移植成績はJISスコアとの相関はなく, 最も成績が悪かったJIS3点の3年生存率62%と, 工藤らの移植外治療による3年生存率を比較すると, JIS3点におけるそれは40%であり, JIS4点, JIS5点を含めて移植後の生存率が上回っている。一方, JIS0～2点では, 他治療による成績が上回っている。

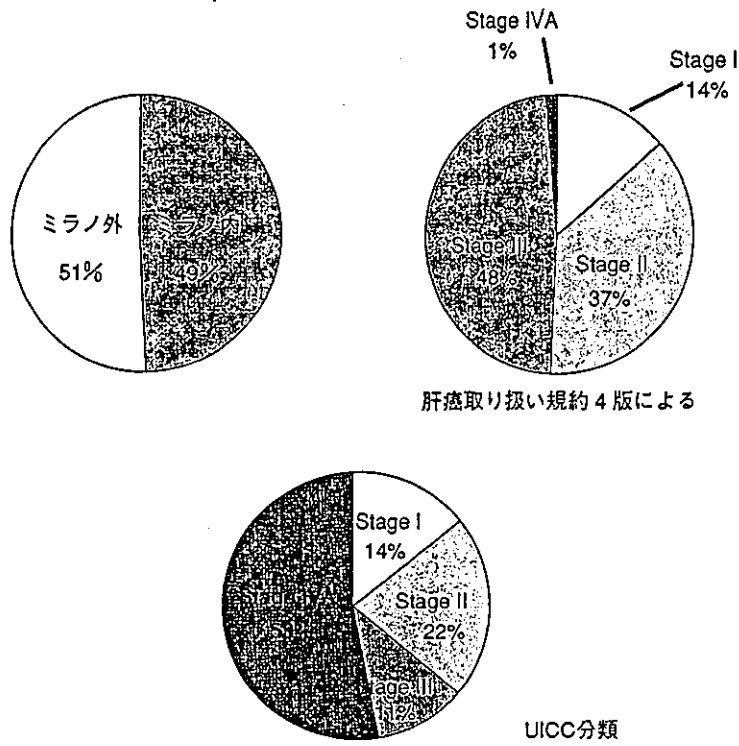


図1 腫瘍病期 (n=73)

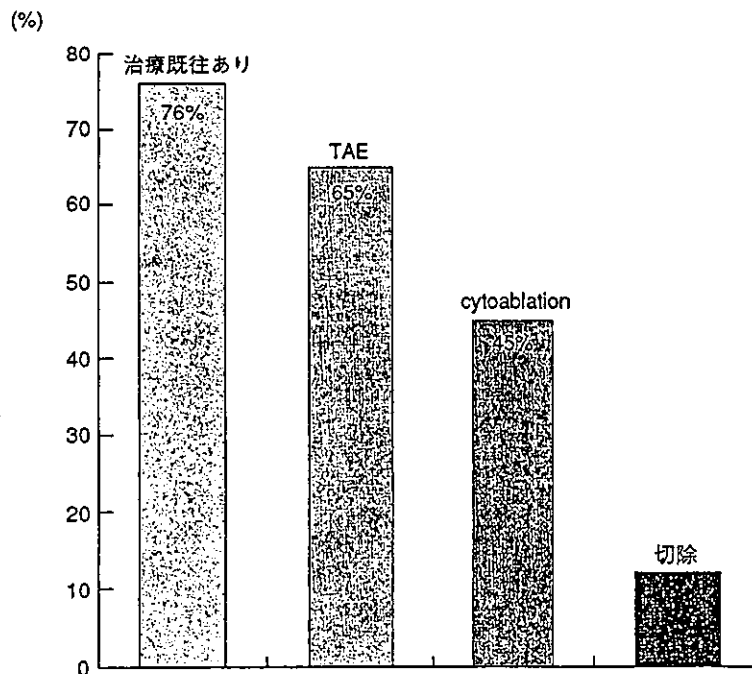


図2 過去の治療歴

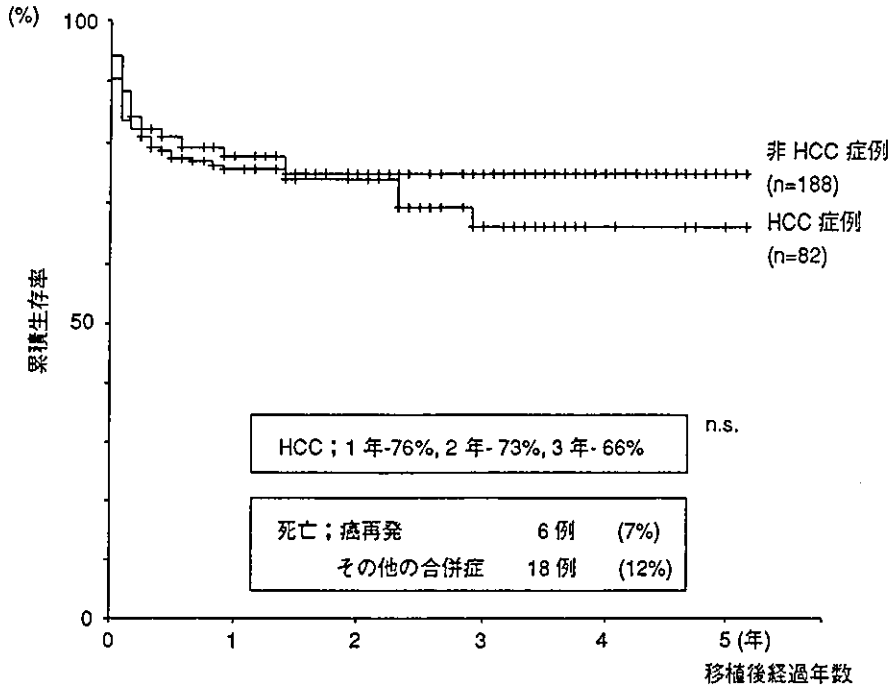


図3 患者生存率

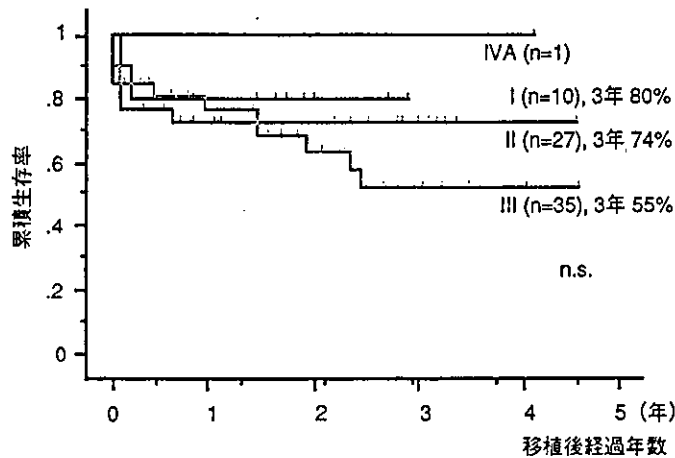


図4a 癌病期と移植後累積生存率 (日本肝癌研究会規約による)

### 3. 考察

肝に限局する肝細胞癌に対する生体肝移植のパイロットスタディーを開始してから5年になった。海外での肝移植が早期肝癌へより絞られる傾向を持つようになってきているのに対して、当科では半数が進行肝癌であった。ドナー臓器の公平配分を考慮する必要がないことが生体肝移植の特

徴であり、進行肝癌に対する治療のチャンスを奪わないという考えにたっているため、進行肝癌の比率が高い。肝移植では、他の消化器手術や肝臓外科手術に比べて術後早期の死亡率は高く10～30%みられる。術前の全身状態が不良であることを背景とし、外科的合併症や免疫抑制療法下の治療抵抗性感染症によるもの、場合によっては拒絶反応などがその原因となっている。この時期を



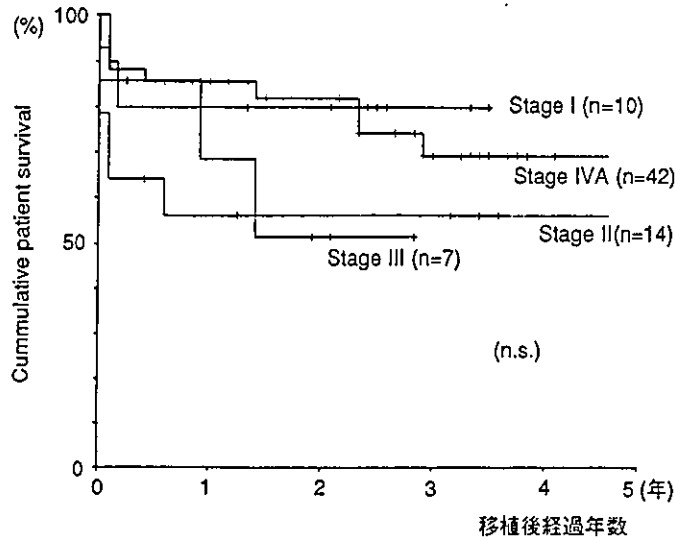


図4b 癌病期と移植後累積生存率 (UICC 分類による) (n = 73)

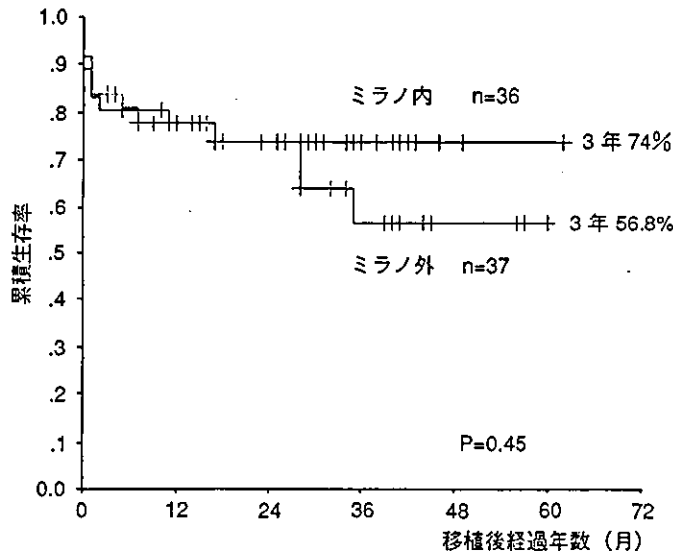


図4c ミラノ基準による移植後累積生存

乗り切った患者でのその後は、全体で約2割の再発率、進行癌だけをとれば35%の再発率となっている。全く治療をしなければ、肝硬変か癌のために死亡していたと考えられる患者さんの3分の2が、生体肝移植により無再発で数年生存している現状は、それなりに有効な治療であると思われる。低分化、血管浸潤、腫瘍の最大径、腫瘍の個数、腫瘍マーカー値などがそれぞれに再発の危険因子となっていたが、その中でも低分化型

肝癌が最も強い危険因子となっていた。これらは、以前から報告されている海外のものと同じである。現状で術前に知りうるものは腫瘍の最大径、腫瘍の個数、腫瘍マーカーの3つで、低分化型、血管浸潤は知りえない。特に低分化型における再発が高率であることから、イタリアのパドア大学では、移植前に全例腫瘍の肝生検を行って、低分化型肝癌を除き、その他の肝癌は個数や最大径にかかわらず移植する方針としている<sup>6)</sup>。

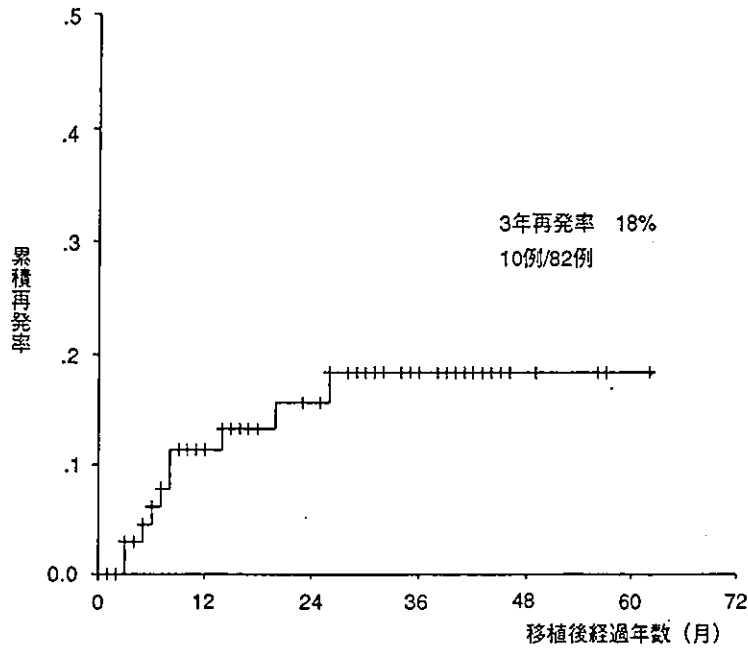


図5 移植後累積再発率

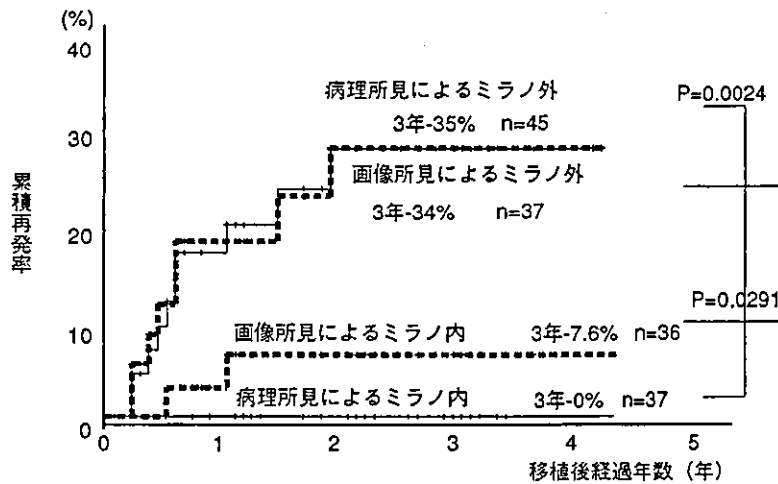


図6 移植後累積再発率

48人の患者を対象として、42%が術前にUICC分類のStage IIIまたはIV Aに分類され、38%がミラノ基準外であったが、3人が術後1年以内に再発し、そのうちの1人は再発巣にPEITを繰り返して88カ月間腫瘍をコントロールできている。1, 2, 3年無再発生存率はいずれも92%と高率であった。肝右葉を用いる成人間生体肝移植において、ドナーの合併症は約19%にのぼり、特

に胆道合併症などの治療は、ドナーに負担をかける。健康人にこういった負担をかける可能性があり、腫瘍が肝内にとどまっても、あまりにも術後の再発の危険の高い症例は、今後除外するべきと考えられ、今後の検討課題である。また、術前の腫瘍診断は、画像においてなされるのがほとんどであり、近年、機器の進歩によりCT画像などはかなり精度がよくなっている。できるだけ術

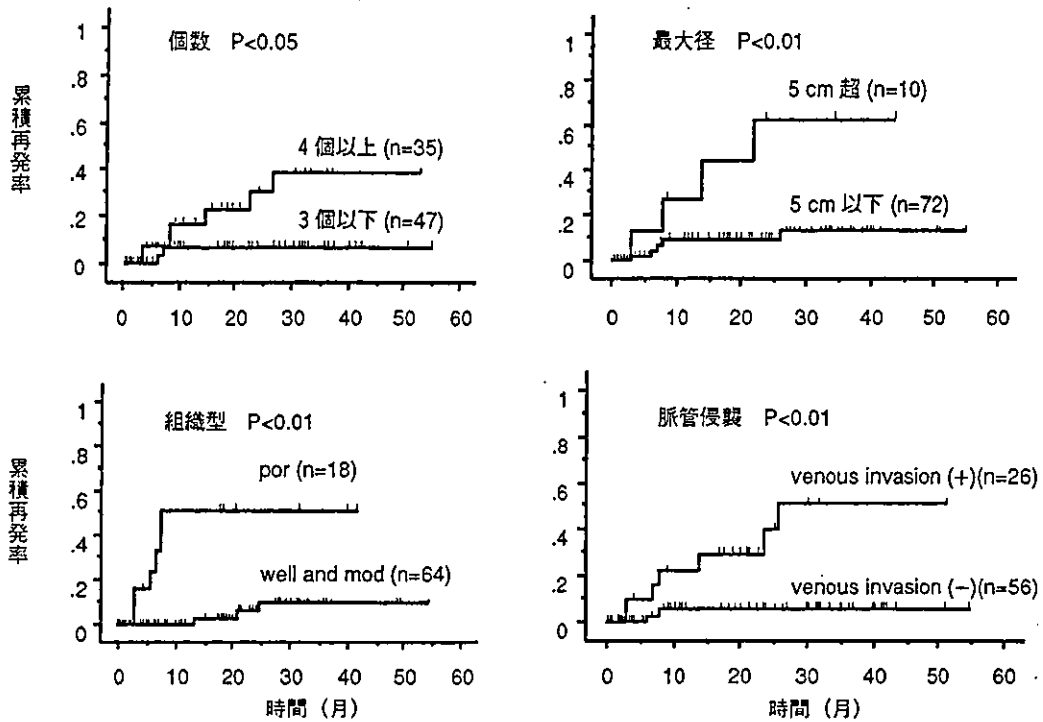


図7 病理所見からみた危険因子

表2 腫瘍因子と再発危険度 (Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析)

腫瘍因子*	risk ratio	95%CI	P value
AFP>400	4.367	0.905~20.833	0.067
個数≥4個	11.494	1.337~100.00	0.026*
最大径>5cm	2.242	0.494~10.204	0.295
組織型低分化	9.528	1.821~50.000	0.008*
vp(+)	2.660	0.476~14.925	0.265

表3 他の治療法との成績の比較

肝細胞癌の予後を規定する因子

- ・腫瘍の進行度
- ・背景肝疾患の進行度

↓ (患者の肝予備能)

両者を組み合わせた Scoring System

JIS (Japan Integrated Staging) Score

分類	点数			
	0	1	2	3
TNM分類	I	II	III	IV
Child-Pugh分類	A	B	C	

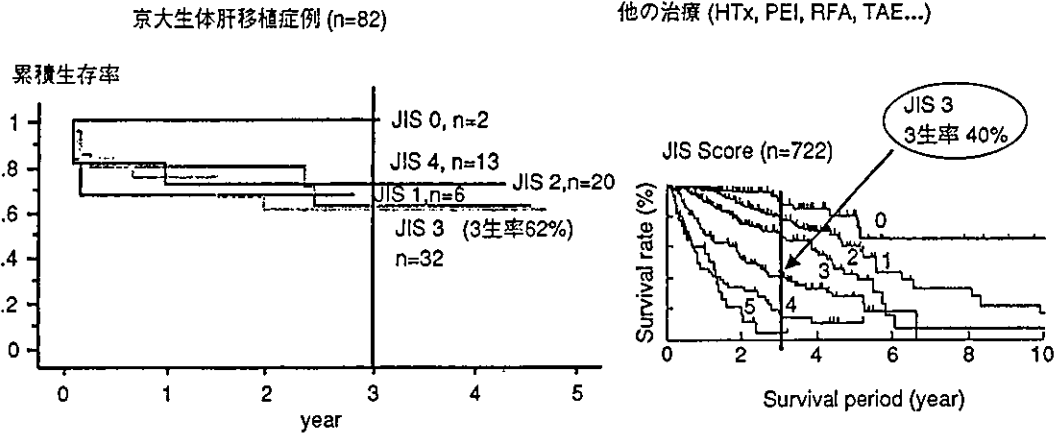
前に正確に診断することが望ましく、これまでに当科で施行した症例の摘出肝の所見と術前の画像所見との検討を現在行っているところである。

まとめ

1999年より当科で行ってきた肝癌に対する生体肝移植のパイロットスタディーの結果をまとめた。腫瘍が肝にのみとどまっている段階で、数や大きさに限定せずに移植を施行してきたが、いわゆるミラノ基準を超える進行癌症例の術後3年累積再発率は35%であった。進行癌の3分の2は、無再発で3年生存していることになる。ある程度、進行癌に対しても生体肝移植が有効であると考えられるが、今後、さらに再発の危険の高い症例をどのようにして除外していくか、などが検討課題である。

文献

1) Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw B, et al: Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 202: 401-407, 1985



Kudo et al. *J Gastroenterol*

図8 JIS score による生存率の比較

- 2) Pichlmayr R, Weimann A, Ringe B: Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology* 20: 33S-40S, 1994
- 3) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334: 693-699, 1996
- 4) Yano FY, Ferrell L, Bass NM, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 33: 1394-1403, 2001
- 5) United network for united organ sharing. Policies. Available Available at: <http://www.unos.org/>
- 6) Cillo U, Vitale A, Bassanello M, et al: Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 239: 150-159, 2004
- 7) Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K, et al: Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet* 362: 687-690, 2003

## B型肝炎と肝移植

上田 幹子\* 朝隈 光弘\*  
高田 泰次\* 田中 絃一\*

索引用語：B型肝炎，肝移植，再発，再発予防

### 1 はじめに

B型肝炎の治療の一つとして，肝移植があげられる。内科的治療では救命できない病態が対象となる。具体的には，慢性肝炎による非代償性肝硬変，劇症肝炎，切除不能肝癌の合併などである。本邦では，これまでのところ脳死肝移植は数えるほどの少数で，生体肝移植が主流である。移植後の肝炎再発は，ほぼ100%予防できており，周術期を乗り切れば，B型肝炎の移植成績は非常に良好である。

### 2 B型肝炎に対する肝移植の歴史

欧米での肝移植は1960年代に始まったが，臨床的に妥当な治療として認められるようになったのは1980年代に入ってからである。1980年代のB型肝炎の治療成績は非常に不良で，移植後の免疫抑制療法下には，肝炎の再発と急激な肝障害の進行をきたし，術後1～2年で移植肝が肝硬変に陥ることが指摘されていた<sup>1)</sup>。肝移植の対象疾患中，肝癌と

並んで生存率が不良で，B型肝炎は，肝移植の禁忌疾患とも言われた時代である(図1)<sup>2)</sup>。特に，移植時のHBe抗原が陽性かHBV-DNAが陽性の症例の再発は必至で，それ以外のB型肝炎関連疾患でも5～7割の患者が肝炎の再発をきたしていた(図2)<sup>3)</sup>。また，移植後の肝炎が短期間で急激に進行して，数カ月で肝不全に至る特殊な病態は，fibrosing cholestatic hepatitis (FCH)と呼ばれ，特徴的な病理像を有していた<sup>4)</sup>。肝細胞の膨化変性，炎症細胞浸潤はむしろみられないか軽度，類洞周囲の線維化や胆汁うっ滞，HBs抗原やHBc抗原陽性細胞の存在などがあげられた(図3)。急激に肝炎が進行する一因として，免疫抑制剤の使用，特にステロイド剤の関与があげられた。免疫抑制療法は，臓器移植にはかかせないものであるが，中でもステロイド剤は1960年代から現在に至るまで用いられてきた基軸をなす薬剤である。拒絶反応時の治療にも，ステロイド大量療法が第一選択となる。ところが，HBVウイルス遺伝子中にステロイドレセプター結合部位があり，ス

Mikiko UEDA et al : Hepatitis B virus and liver transplantation

\*京都大学大学院医学研究科移植外科 [〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54]

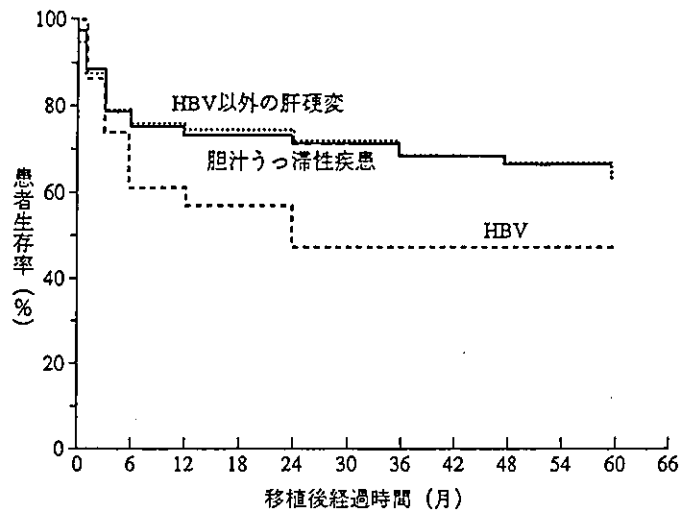


図1 肝移植後生存率 (ピッツバーグ大学, 1983-1988) (文献2より引用)

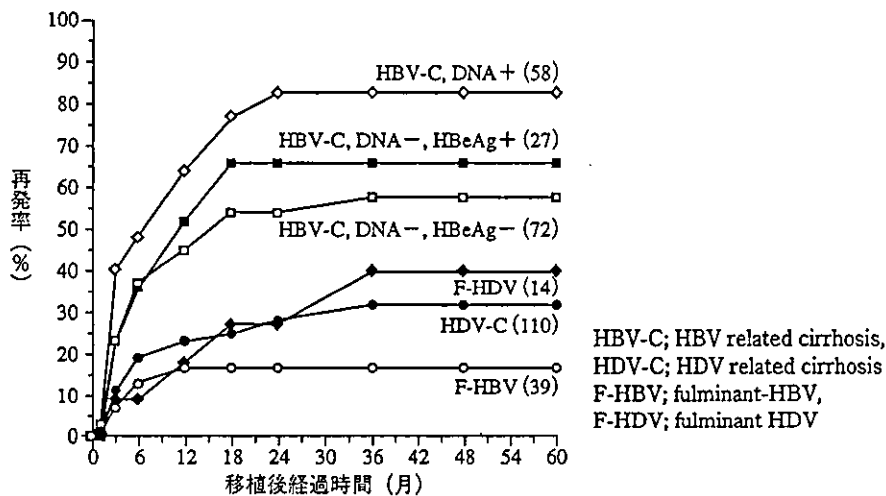
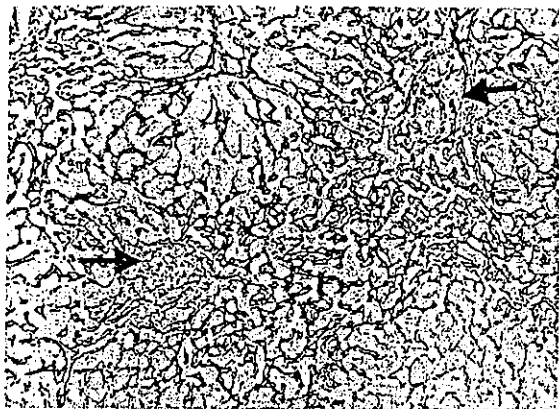


図2 B型肝炎に対する移植後の再発率 (ヨーロッパ17施設の成績, 1977-1990) (文献3より引用)

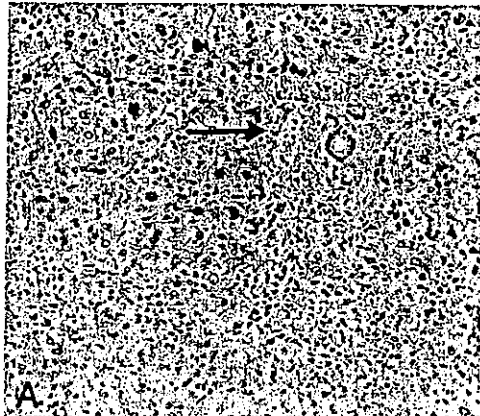
テロイド投与は、直接ウイルスの複製を大幅に促すことが指摘された<sup>5)</sup>。近年、ステロイドによる種々の短期的・長期的副作用を避ける目的で、ステロイド不使用免疫抑制療法がようやく採用されつつあるが、当時はステロイドが必需の免疫抑制剤であった。このようにして、免疫抑制療法下で肝炎の再発から肝硬変に至った患者に再移植を行った場合、治療成績は1回目の移植よりもさらに不良であった<sup>6)</sup>。

1990年代に入り、徐々に肝炎再発予防法

が確立されていった。まず、移植後HBs抗体高力価グロブリン(HBIG)の短期および長期投与方法が試みられ、長期投与方法において、移植後の肝炎が高率に予防できることが報告された(図4)<sup>3)</sup>。特に、劇症肝炎や移植時のHBV-DNA陰性例における再発率が低く、移植時HBV-DNA陽性例では依然として再発率が高かった。90年代半ばに、ラミブジンの内服による予防法が試みられた。ラミブジン単独投与方法でも、移植後の肝炎の再発率はある程度抑えられたものの、移植後3年で



図左：門脈域から類洞に至る著明な線維化  
(レテイキュリン染色)



図右：大小不同の肝細胞とその膨化変性、  
肝細胞内胆汁うっ滞、胆管上皮化

図3 Fibrosing cholestatic hepatitis の病理像 (文献4より引用)

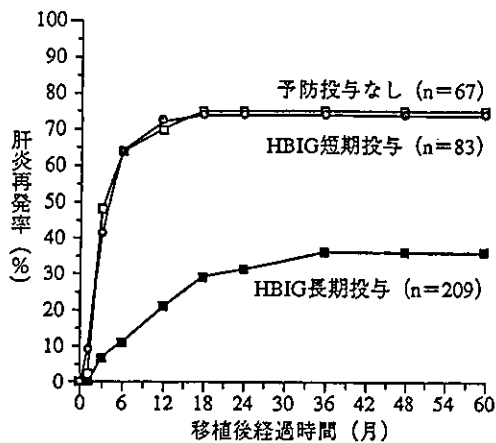


図4 HBV に対する肝移植後HBIG 投与による再発率の比較 (文献3より引用)

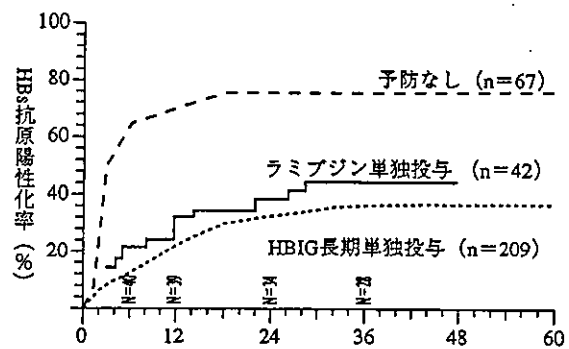


図5 HBV に対する肝移植後の再発予防法によるHBs 抗原陽性化率 (文献7より引用)

の再発率は40%以上であった(図5)<sup>7)</sup>。同じく、移植時のHBV-DNA陰性例で高率に再発予防が可能で、HBV-DNA陽性例での再発率は高かった。しかも、再発のうち約3分の1が、ラミブジン耐性ウイルスによるものと判明した。1998年に、ラミブジンとHBIGの併用療法が発表され<sup>8)</sup>、この予防法が現在、最も再発率を低く抑えている。この方法では、移植時のHBV-DNA陽性患者でも再発率は10%以下と低い。HBIG単独やラミブジン単独療法では、いずれの薬剤に対

しても耐性株の出現が指摘されるが、併用療法での耐性株の出現は少ない。また、ラミブジンの併用投与のためHBIG使用量が少なくて済み、HBIGの問題点とされる高額な医療費が削減されることもメリットである。教室でも、HBIGとラミブジンの併用療法による肝炎再発予防法を採用しているが、今のところ、再発者は一人も出ていない。

### ③ 教室におけるB型肝炎に対する肝移植

1998年より、肝右葉グラフトを用いる成人間生体肝移植を開始してから、B型肝炎に

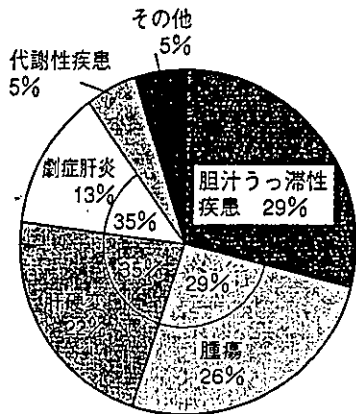


図6 京都大学における成人肝移植適応疾患の内訳 (n = 344)  
内側の円グラフはB型肝炎を背景とするものの割合を示す。

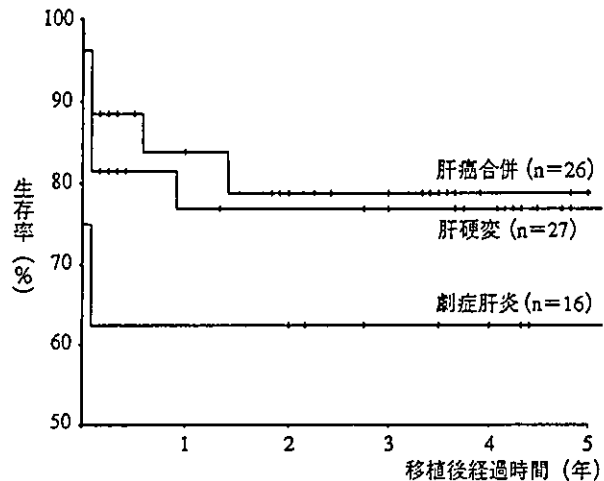


図7 B型肝炎に対する肝移植後成績 (京都大学)

対する肝移植症例は増加した。それ以前の症例では、劇症肝炎5人と肝硬変4人の9人に肝左葉グラフトが移植されている。2003年12月末までに69人(男性53人,女性16人)がB型肝炎に対して肝移植を受けた(うち1例は脳死肝移植を受けた)。成人間生体肝移植344例の適応を図6に示す。腫瘍,肝硬変,劇症肝炎のそれぞれ30~35%がB型肝炎を背景としている。3グループの年齢は,それぞれ,27~62歳(中央値:52歳),24~61歳(中央値:49歳),23歳~64歳(中央値:41歳)で,劇症肝炎グループの年齢が低い傾向があった。腫瘍グループの84%,肝硬変グループの63%が,移植前にラミブジン投与を受けている。移植時にHBe抗原陽性例は,腫瘍グループの27%,肝硬変グループの22%にみられた。移植後の生存率は,術後1年目でそれぞれ,83.8%,76.9%,62.5%で,肝癌の再発による死亡の1例を除き,術後1年以降の死亡者はいない(図7)。劇症肝炎の移植後成績が低い傾向はあったが有意差はない。また,肝炎の再発は1例もみられていない。

#### 4 肝炎再発予防法

海外で,移植後の肝炎再発予防に,HBIGやラミブジンの単独投与療法が行われた頃,肝移植時のHBV-DNAが陰性例やHBe抗原陰性例が再発の危険の低い群とされた。そこで,待機手術が可能な生体肝移植では,移植時のHBV-DNAを陰性化させる目的で,できるかぎり移植前よりラミブジンの投与を行った。その期間としては,移植時期を大きく遅らせることなく,ウイルス量を有効に減少させるという意味から,8週間を設定した。術中,全肝が摘出され,最も体内のウイルス量が低いと考えられる無肝期に,HBIGを10,000単位静注した。術後数日間,同様にHBIGを10,000単位静注し,以後,血中HBs抗体価が術後6カ月間500IU/L以上を保つように定期的にHBIGを追加投与した。その後,HBs抗体価は200IU/L以上を保つように,投与した。ラミブジンは,術後も毎日,経口投与した(100mg/day)(図8)。ちなみに,免疫抑制療法は,プログラフ(FK506)とステロイドの2剤を基本とするプロトコルで,B型肝炎以外の疾患と,ならんら投



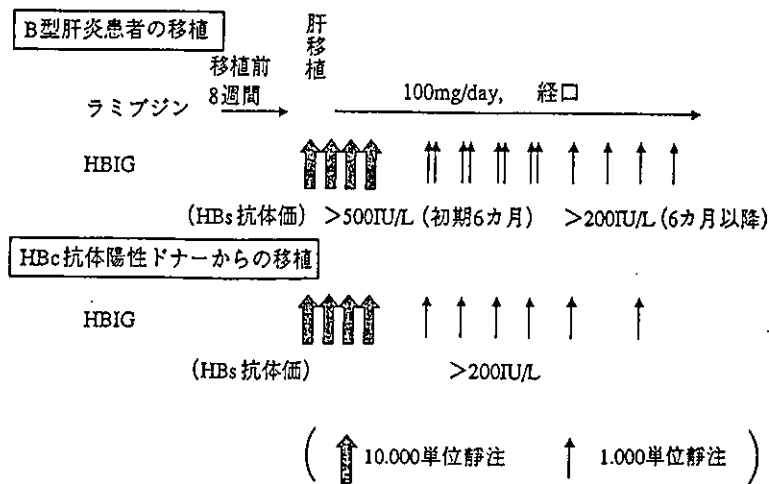


図8 肝移植後B型肝炎発症予防法(京都大学でのプロトコル)

与法を変えてはいない。

表1 HBc抗体陽性ドナーのHBs, HBe抗体価(1990.6~1995.6)

**5 HBc抗体陽性ドナーからの移植**

HBc抗体は、HBs抗体やHBe抗体などとともに、B型肝炎の既感染者にみられる抗体である。HBc抗体陽性ドナーからの肝移植では、何も対処しなければ、レシピエントはドナーからB型肝炎ウイルスをもらい、免疫抑制療法下に、やがてHBs抗原陽性へとseroconversionする。既感染者において、血清のウイルスマーカーのseroconversionとともに肝炎ウイルスは体内から除去されるものと考えられていたが、血中からは除去されても、肝内にはウイルスがわずかに残存していることがわかり、これがHBc抗体陽性ドナーからのB型肝炎ウイルス伝播の原因と考えられた。教室でも、1990年から1995年までの6年間に、16例のHBc抗体陽性ドナーからの移植を行い、15例の小児レシピエントが移植後にHBs抗原が陽性化し、1例のレシピエントはHBs抗体陽性化を認めている<sup>9)</sup>。当時はそのような知識がなかったために起こった現象であるが、同じころ、海外からも同様の報告がなされるように

症例	HBc抗体	HBs抗体	HBe抗体
1	92.9	10.1	79.4
2	99.0	109.1	97.7
3	96.0	7.7	31.5
4	97.5	556.7	98.6
5	98.7	14	42.7
6	98.6	8.2	95.8
7	97.9	45.2	98.3
8	98.1	118.5	98.5
9	99.0	146.8	66.3
10	98.6	74.0	96.2
11	97.5	971.6	87.5
12	98.2	111.3	69.0
13	98.6	134.2	89.5
14	98.7	150.5	89.1
15	93.7	78.0	74.6
16	98.8	22.0	63.0

なった。これ以後、HBc抗体陽性ドナーからの肝移植にもB型肝炎の伝播予防が必要であることが認識され、HBIGが投与されている(図8)。教室での初期16例のドナーの血中ウイルスマーカー値を表1に示す。HBc抗体陽性者でも、HBs抗体やHBe抗体が必ずしも陽性とは限らない。そもそも、HBc抗体陽性者が肝ドナーとして適当か、という

問題に行き当たる。日本人の成人の約10%はHBc抗体陽性で、アジア諸国ではもっと多くの抗体陽性率を示す国もある。親族内の健康な成人がドナー候補となる生体肝移植では、ドナー候補は多く得られないのが一般的で、他に妥当なドナーがいなければ、肝炎発症予防法が高率に有効であることを根拠に、許容されているのが現状である。脳死移植では、HBc抗体ドナーからのグラフトは、HBV患者に移植されるなどの組み合わせが選択されている。

## 6 おわりに

以上のように、B型肝炎に対する肝移植は、この20年ですっかり様変わりし、肝移植の良い適応とみなされ、移植後の肝炎の再発も十分に抑えられるようになってきている。現在、問題点として指摘されているのは、HBIGが高額なため、医療費がかさむことである。成人患者の外来診療では、一般に1カ月に1,000～2,000単位のHBIGを投与する。これは、保険適応外使用のため、年間、約50万円から100万円を患者が実費で負担することになる。海外からは医療費削減を目的として、HBIG投与を安全に中止する方法がいくつか試みられており、術後一定期間HBIGとラミブジンの併用療法を行ったのちラミブジン単独療法に切り替える方法<sup>10)</sup>、HBVワクチンを投与する方法<sup>11,12)</sup>など、があるが、まだ、施設毎のトライアルの段階である。今後、HBIG中止プロトコルが確立されるのが望まれる。

## 文 献

- 1) Demetris AJ, Todo S, Van Thiel DH et al : Evolution of hepatitis B virus liver disease after hepatic replacement. *Am J Pathol* 137 : 667-676, 1990
- 2) Starzl TE, Demetris AJ and Van Thiel D : Liver transplantation. *N Engl J Med* 312 : 1092-1099, 1989
- 3) Samuel D, Muller R, Alexander G et al : Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 329 : 1842-1847, 1993
- 4) Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG et al : Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 13 : 150-157, 1991
- 5) Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD et al : The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology* 167 : 630-633, 1988
- 6) Crippin J, Foster B, Carlen S et al : Retransplantation in hepatitis B - A multicenter experience. *Transplantation* 57 : 823-826, 1994
- 7) Perrillo RP, Wright T, Takela J et al : A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 33 : 424-432, 2001
- 8) Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ et al : Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 28 : 585-589, 1998
- 9) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H et al : Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 65 : 494-499, 1998
- 10) Dodson SF, Bonham CA, Geller DA et al : Prevention of de novo hepatitis B infection in recipients of hepatic allografts from anti-HBc positive donors. *Transplantation* 68 : 1058-1060, 1999
- 11) Sanchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L et al : Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 31 : 496-501, 2000
- 12) Bienzle U, Gunther M, Neuhaus R et al : Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease. *Hepatology* 38 : 811-819, 2003



## Rapid Progressive Hepatitis C After Liver Transplantation: A Case Report

T. Takeishi, Y. Sato, T. Ichida, S. Yamamoto, K. Hirano, T. Kobayashi, T. Watanabe, and K. Hatakeyama

### ABSTRACT

A 56-year-old man on hemodialysis for 3 years because of chronic renal failure underwent living related donor liver transplantation (LRDLT) and splenectomy using the right hepatic lobe for liver cirrhosis type C (genotype 1b) with hepatocellular carcinoma. At 69 postoperative days (POD), he displayed a high fever and his blood transaminase and total bilirubin were increased. Based on finding in his liver biopsy, we diagnosed rapid recurrence of progressive hepatitis C after LRDLT, so we administered IFN $\beta$ . Thereafter his liver function returned to normal and his HCV-mRNA decreased to 1200 kcopy/mL. We inferred that hemodialysis and splenectomy decreased his immunity, allowing rapidly progressive hepatitis C recurrence after LRDLT.

**M**ANY CASES OF hepatitis C recur after LRDLT for liver cirrhosis. The liver functions worsen slowly relative to that seen with hepatitis B. Some cases have been reported during the early period post-liver transplantation, namely about 4 to 16 weeks. Liver transplant recipients show icterus and the histopathological findings of bile stasis. After that, patients may experience liver failure over 3 to 9 months, which worsens rapidly.<sup>1</sup> We experienced a case of rapidly progressive hepatitis C recurring 2 months after LRDLT.

### CASE REPORT

A 56-year-old man on hemodialysis for 3 years because of chronic renal failure underwent splenectomy and LRDLT using right hepatic lobe for liver cirrhosis type C (genotype 1b) with hepatocellular carcinoma. His HCV-mRNA level was 65,000 kcopy/mL preoperatively. Postoperatively we administered methylprednisolone for 2 days after LRDLT and after day 3, only FK506. Because he had bile leakage and a slight fever we kept his FK506 trough level below 1.5 ng/mL after day 16. On day 69, his transaminase level reached on 200 IU/L. A liver biopsy showed neutrophils and monocytes infiltrating periportal vein areas with angitis of the portal veins. We considered acute rejection and started steroid pulse therapy but his liver dysfunction did not recover. His blood total bilirubin reached 8.6 mg/dL. Again we performed a liver biopsy, showing hepatocyte regeneration and apoptosis. The hepatitis C had recurred so we prescribed IFN  $\beta$ . At this point his HCV-mRNA was 25,000 kcopy/mL, but decreased to 1200 kcopy/mL after the therapy. The blood data showed near normal levels of transaminase and total bilirubin levels. We inferred that hemodialysis and splenectomy had decreased his immunity with rapidly progressive hepatitis C recurring after LRDLT.

### DISCUSSION

Among 100 LRDLT cases in Japan, include 6% for viral hepatitis until July 2002. Chronic viral cirrhosis is the most common disease for LRDLT in the world.<sup>2</sup> The factor affecting the prognosis after LRDLT is estimating the amount of virus. Genotype 1b occurs early with liver dysfunction often because of the large amount of virus. And immunosuppressants increase hepatitis C virus, it HCV-mRNA increases 10- to 20-fold after LRDLT.<sup>3</sup> But to present nobody has described a difference between immunosuppressant drugs. In our case, the patient had previously started hemodialysis 3 years prior due to chronic renal failure. We performed splenectomy to decrease the portal vein blood pressure. We inferred that hemodialysis and splenectomy reduced his immunity, allowing rapidly progressive hepatitis C after LRDLT.

### REFERENCES

1. Greenson JK, Svoboda-Newman SM, Merion RM, et al: *Am J Surg Pathol* 20:731, 1996
2. Molmenti EP, Roodhouse TW, Molmenti H, et al: *Ann Surg* 235:292, 2002
3. Gane EJ, Tibbs CR, Ramage JK, et al: *Transplant Int* 8:61, 1995

From the Division of Digestive and General Surgery (T.T., Y.S., S.Y., K.H., T.K., T.W., K.H.) Gastroenterology and Hepatology (T.I.) Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan.

Address reprint requests to Toshiyuki Takeishi, MD, Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-757 Asahimachi-dori, Niigata 951-8510, Japan. E-mail: tochiogou@yahoo.co.jp

0041-1345/04/\$-see front matter  
doi:10.1016/j.transproceed.2004.07.009

© 2004 by Elsevier Inc. All rights reserved.  
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

2304

*Transplantation Proceedings*, 36, 2304 (2004)



## Genetic polymorphisms in promoter region of osteopontin gene may be a marker reflecting hepatitis activity in chronic hepatitis C patients<sup>☆,☆☆</sup>

Satoshi Mochida,<sup>a</sup> Michie Hashimoto,<sup>b</sup> Atsushi Matsui,<sup>a</sup> Masashi Naito,<sup>a</sup> Mie Inao,<sup>a</sup> Sumiko Nagoshi,<sup>a</sup> Makoto Nagano,<sup>c</sup> Tohru Egashira,<sup>c</sup> Shunji Mishiro,<sup>a,b</sup> and Kenji Fujiwara<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Gastroenterology and Hepatology (Third Department of Internal Medicine), Saitama Medical School, Saitama, Japan

<sup>b</sup> Department of Medical Sciences, Toshiba General Hospital, Tokyo, Japan

<sup>c</sup> Department of Gene Science, BML, Saitama, Japan

Received 26 November 2003

### Abstract

**Background and aims.** Osteopontin, an extracellular matrix protein with RGD motif, is shown to be a cytokine essential for Th1 immune response initiation. Genetic polymorphisms in the osteopontin gene (*OPN*) determine the magnitude of immunity against rickettsial infection in mice. Similar polymorphisms, if present also in human beings, might affect hepatitis activity in those infected with HCV. **Methods.** Blood was collected from 176 patients with chronic hepatitis C. SNPs in the promoter region of *OPN* were analyzed in 20 patients by direct sequencing of DNA fragments amplified by PCR and in 156 patients by Invader assay. Ninety-five patients compatible to evaluation criteria were classified into three groups depending on maximal serum ALT levels during the observation periods at least for 2 years as follows; lower than 30 IU/L (low-activity group), between 30 and 80 IU/L with no hepatoprotective treatment (medium-activity group), and higher than 80 IU/L irrespective of hepatoprotective treatment (high-activity group). **Results.** There were 16, 19, and 60 patients in the low-, medium-, and high-activity groups, respectively. Four SNPs (nt -155, -443, -616, and -1748) were detected in the promoter region of *OPN*. Among them, the SNP at nt -443 (C or T) was a novel one and showed an association with hepatitis activity in our patients: T/T homozygosity was found in 2 (13%), 8 (42%), and 25 (44%), and C/T heterozygosity in 12 (75%), 8 (42%), and 23 (40%), in the low-, medium-, and high-activity groups, respectively. The other 3 SNPs already known showed linkage disequilibrium with *D'* and *r*<sup>2</sup> greater than 0.937 to each other without correlation to disease activity. **Conclusions.** *OPN* promoter region SNP at nt -433 may be a useful marker reflecting hepatitis activity in chronic hepatitis C patients.

© 2003 Elsevier Inc. All rights reserved.

Hepatitis C virus (HCV) infection is a global health problem, because it is estimated to prevail in 170 million people worldwide [1]. This infection results in persistent viremia in 60–80% of such people [2–4]. The persistent viremia frequently produces chronic inflammation in the

liver, characteristic of hepatocyte necrosis due to cytotoxic T lymphocyte infiltration [5], and leads to gradual progression to liver cirrhosis for 20–30 years after infection [6]. These patients with liver cirrhosis have the risk of hepatocellular carcinoma at an annual incidence of 7.9%, and thereby, antiviral therapies such as interferon and ribavirin are required to reduce this risk [7]. On the other hand, there exist a few patients with persistent HCV viremia in whom serum ALT levels are normal or minimally increased for a long-period [8,9], showing no or slow progression to liver cirrhosis [9,10]. However, immunological factors determining the differences in hepatitis activity due to persistent hepatitis C viremia are to be elucidated.

\* Grant Support: Grant-in-Aid for Scientific Research by Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), Scientific Research (B) (2): 14370191.

\*\* Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; HCV, hepatitis C virus; *OPN*, osteopontin gene; PCR, polymerase chain reaction; SNP, single nucleotide polymorphism.

\* Corresponding author. Fax: +81-49-294-8404.

E-mail address: [kfujiwar@saitama-med.ac.jp](mailto:kfujiwar@saitama-med.ac.jp) (K. Fujiwara).