

厚生労働科学研究費補助金

「肝炎等克服緊急対策研究事業」

生体肝移植後のC型肝炎再発予防を目指したステロイド剤
不使用による免疫抑制療法に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高 田 泰 次

平成17(2005)年4月

目 次

I. 総括研究報告

生体肝移植後のC型肝炎再発予防を目指したステロイド剤不使用による
免疫抑制療法に関する研究

主任研究者 高田泰次 京都大学医学部附属病院移植外科助教授

研究成果の刊行に関する一覧表

----- 1

II. 分担研究報告

1. 生体肝移植後のC型肝炎再発に関する研究

猪股裕紀洋 熊本大学医学部附属病院小児外科・移植外科教授

研究成果の刊行に関する一覧表

----- 7

2. C型肝炎硬変に対する生体肝移植の肝炎再発に関する研究

上本伸二 三重大学医学部附属病院肝胆膵外科教授

研究成果の刊行に関する一覧表

----- 12

3. C型肝炎硬変に対する生体肝移植に関する研究

木内哲也 名古屋大学医学部附属病院移植外科教授

研究成果の刊行に関する一覧表

----- 18

III. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

総括研究報告書

生体肝移植後のC型肝炎再発予防を目指したステロイド剤不使用による
免疫抑制療法に関する研究

主任研究者 高田 泰次 京都大学医学部附属病院移植外科助教授

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ところ、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。生体肝移植後肝炎再発防止を目指した新しい免疫抑制療法に関する無作為比較試験を開始し、これまで参加登録された14例には重篤な有害事象はなく、症例数のさらなる集積が望まれる。

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。

肝移植後のHCV肝炎再発の特徴として、ウイルス量が肝移植後に急速に上昇しその値は移植前に比べて非常に高くなること、慢性肝炎から肝硬変への進展が早い、

すなわち肝の線維化速度が速いことなどが挙げられ、その原因として移植後免疫抑制療法の影響が考えられている。特に、ステロイド剤はHCVの増殖を促進すると言われ、移植後HCV肝炎再発防止のためにはこれまでのステロイドを中心とした免疫抑制療法の見直しが必要である。

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、1)当施設で実施したC型肝炎への生体肝移植後の肝炎再発の実態を明らかにする、2)生体肝移植後肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

1) 平成 11 年 3 月から平成 16 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 人を対象として、肝生検結果に基づく移植後 C 型肝炎の再発について検討した。

2) HCV 関連肝硬変患者の生体肝移植後肝炎再発防止を目指した新しい免疫抑制療法の開発として、従来のタクロリムスとステロイド剤による免疫抑制療法を行う群 (A 群) と、ステロイド剤を一切使用せずミコフェノール酸モフェチル (MMF) とタクロリムスを使う新しい免疫抑制療法を行う群 (B 群) の 2 群における前向き無作為比較試験を開始した。この臨床試験に関する倫理面への配慮については、本学の倫理委員会の審議を経てその指針を受けている。

C. 研究結果

1) 91 例の移植後 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% と同等であった。移植後 stage F1 以上の線維化を伴う慢性肝炎の再発は 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、グラフト・レシピエント体重比が 1% 以上、などが挙げられた。

2) 平成 16 年 2 月から実際に無作為比較試験を開始した。16 年 12 月までに

14 人が参加登録され、A 群 6 例、B 群 8 例がプロトコルに基づく治療を受けている。移植後 1 年以上の経過症例が無く、肝炎再発予防における有効性の評価はまだ行われていない。一方、移植後 1 ヶ月目までに肝生検で確認された急性拒絶反応は、A 群で 6 例中 2 例 (軽度 1 例、中等度 1 例)、B 群で 8 例中 4 例 (軽度 3 例、中等度 1 例) であり、治療はタクロリムスの増量またはステロイドパルスにて軽快した。これまで試験継続が不可能となる重篤な有害事象は認められておらず、研究計画における安全性は確認されたと考えられる。

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、肝炎再発が生体肝移植後の予後に著明な影響を与えることはないと考えられた。

一方、生体肝移植後肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法の開発に関する臨床試験はまだ開始したばかりであるが、本施設でのこれまでの 14 例において安全性は確認されており、今後のプロトコル継続は可能であると判断された。

E. 結論

多施設共同の無作為比較試験として立ち上げられた本研究は、本施設以外にも他の3施設で各施設倫理委員会での審議が終了し研究計画が承認されたところである。今後は登録症例数の増加と研究の推進が期待される。

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：当科における肝癌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

- 一における 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、田中絃一：当科における肝癌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、田中絃一：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、田中絃一：肝癌に対する生体肝移植、第 40 回日本肝癌研究会、2004 年 6 月 24, 25 日、つくば
 - 5) 高田泰次、上田幹子、田中絃一：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、田中絃一：生体肝移植ドナーにおける脂肪肝および肝容積（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
 - 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、田中絃一：京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
 - 8) 江川裕人、鍋島紀滋、藤本康弘、高田泰次、田中絃一：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
 - 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、田中絃一：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
 - 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、田中絃一：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
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高田泰次、 田中紘一	肝細胞癌に対す る生体肝移植	北島政樹編 集	消化器外 科診療、 二頁の秘 訣	金原出版	東京	2004	300-301

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
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	5(3)	558- 565	2005
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	38	1-7	2004

Iwasaki M, <u>Takada Y</u> , 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	78(10)	1501- 1505	2004
Kasahara M, <u>Takada Y</u> , 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	39(7)	1138- 1141	2004
<u>Takada Y</u> , Ueda M, Ishikawa Y, Fujimoto Y, Miyuchi 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	10	807- 810	2004
<u>Takada Y</u> , Tanaka K.	Living related liver transplantation.	Transplant Proc	36	271S- 273S	2004
高田泰次、上田 幹子、江川裕人 、田中絃一	肝細胞癌の再発は必ず 起こるか。	肝胆膵	50	141- 146	2005
上田幹子、高田 泰次、田中絃一	当科における肝癌に対 する生体肝移植の成績	癌の臨床	50	905- 912	2004

生体肝移植後のC型肝炎再発予防を目指したステロイド剤不使用による
免疫抑制療法に関する研究

分担研究者 猪股 裕紀洋 熊本大学医学部附属病院小児外科・移植外科教授

研究要旨

C型肝炎硬変患者に対する生体肝移植後の肝炎の再発率は高く、再発後、早期に肝硬変に至る症例と共に、中には胆汁うっ滞による高ビリルビン血症を伴って激烈な経過により死亡する症例もあり、その治療戦略の確立が望まれている。本研究は、肝炎再発防止を目指し、移植後ステロイド剤を使用しない、新しい免疫抑制療法に関する無作為比較試験を行い、その効果を判定しようとするものである。

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。

肝移植後のHCV肝炎再発の特徴として、ウイルス量が肝移植後に急速に上昇しその値は移植前に比べて非常に高くなること、慢性肝炎から肝硬変への進展が早い、

すなわち肝の線維化速度が速いことなどが挙げられ、その原因として移植後免疫抑制療法の影響が考えられている。特に、ステロイド剤はHCVの増殖を促進すると言われ、移植後HCV肝炎再発防止のためにはこれまでのステロイドを中心とした免疫抑制療法の見直しが必要である。

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、1)当施設で実施したC型肝炎への生体肝移植後の肝炎再発の実態を明らかにする、2)生体肝移植後肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

1) 平成 12 年 9 月から、熊本大学小児外科・移植外科で生体肝移植を受けた C 型肝硬変患者について移植後 C 型肝炎の再発について検討した。

2) HCV 関連肝硬変患者の生体肝移植後肝炎再発防止を目指した新しい免疫抑制療法の開発として、従来のタクロリムスとステロイド剤による免疫抑制療法を行う群 (A 群) と、ステロイド剤を一切使用せずミコフェノール酸モフェチル (MMF) とタクロリムスを使う新しい免疫抑制療法を行う群 (B 群) の 2 群における前向きは無作為比較試験を開始した。この臨床試験に関する倫理面への配慮については、本学の倫理委員会の審議を経てその指針を受けている。

C. 研究結果

1) 当科にてこれまで C 型肝炎にて肝移植を受けた患者は 15 名であり、そのうち移植後 1 年以上経過した 6 例全例において、術後血中 HCVRNA の著明な上昇と病理組織学的な肝炎の再発を認めた。そのうち 2 例が FCH (fibrosing cholestatic hepatitis) というべき病態に陥り、1 例は早期に死亡したが、他の 1 例はインターフェロン+リバビリン療法により救命された。

2) 平成 16 年 9 月から無作為比較試験に参加しているが、残念ながら、当施設における登録症例はまだ出ていない。

D. 考察

肝移植後 1 年以上経過した症例 6 例において、全例に C 型肝炎のウイルス学的、病理組織学的な再発を認め、2 例に FCH を認めたことは、C 型肝炎に対する肝移植における新しい治療戦略の確立が必要不可欠なことを示すものであると考える。残念ながら、これまでのところ、肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法の開発に関する臨床試験への参加症例はないが、京都大学での 14 例において安全性は確認されており、今後も積極的に本研究に参加する予定である。

E. 結論

多施設共同の無作為比較試験として立ち上げられた本研究に積極的に参加し、登録症例数の増加と研究の推進をめざすものである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, Ando E, Haraoka K, Yamashita T, Ueda M, Okabe H, Sasaki Y, Tanihara H, Uchino M, Inomata Y. A different amyloid formation mechanism: de novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. Transplantation. 2004 Feb

15;77(3):345-9.

- 2) Izaki T, Inomata Y, Asonuma K, Okajima H, Ohshiro H, Ueno M, Hamamoto R, Iyama K, Tanaka K. Early graft failure due to a veno-occlusive disease after a pediatric living donor liver transplantation Pediatric Transplantation 2004 8:301-304
- 3) Asonuma K, Ohshiro H, Izaki T, Okajima H, Ueno M, Kodera A and Inomata Y. Rescue for rare complications of the hepatic artery in living donor liver transplantation using grafts of autologous inferior mesenteric artery. Transpl Int 2004 17: 639-642
- 4) 猪股裕紀洋、岡島英明。左葉を用いた生体肝移植。消化器外科 2004: 26: 131-141
- 5) 石河隆敏、猪股裕紀洋。生体肝移植ドナー術後肝機能異常。肝胆膵。2004; 48: 251-259.
- 7) 猪股裕紀洋。プログラムの最適プロトコール。熊本大学におけるプロトコール。今日の移植。2004;17:275-281
- 8) 猪股裕紀洋。日本血液事業学会総会市民公開シンポジウム。肝移植と輸血・血液製剤。血液事業 2004; 27: 75-76

2. 学会発表

- 1) 阿曾沼克弘、岡島英明、上野美佳子、武市卒之、猪股裕紀洋 : C型肝炎に対する肝移植後のウィルス増幅と肝炎再発についての検討 HCV RNA 定量における希釈法の意義、第22回日本肝移植研究会、2004年7月1-2日、

東京

- 2) 阿曾沼克弘、岡島英明、上野美佳子、武市卒之、岩崎寛智、猪股裕紀洋 : 肝移植術後におけるMMFの使用経験、第40回日本移植学会総会、2004年9月16-18日、岡山

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, Ando E, Haraoka K, Yamashita T, Ueda M, Okabe H, Sasaki Y, Tanihara H, Uchino M, Inomata Y.	A different amyloid formation mechanism: de novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation.	Transplantation	77(8)	345-349	2004
Izaki T, Inomata Y, Asonuma K, Okajima H, Ohshiro H, Ueno M, Hamamoto R, Iyama K, Tanaka K.	Early graft failure due to a veno-occlusive disease after a pediatric living donor liver transplantation.	Pediatric Transplantation	8	301-304	2004
Asonuma K, Ohshiro H, Izaki T, Okajima H, Ueno M, Kodera A, Inomata Y.	Rescue for rare complications of the hepatic artery in living donor liver transplantation using grafts of autologous inferior mesenteric artery.	Transpl Int	17	639-642	2004
猪股裕紀洋、岡島英明	左葉を用いた生体肝移植	消化器外科	26	131-141	2004
石河隆敏、猪股裕紀洋	生体肝移植ドナー術後肝機能異常	肝胆膵	48	251-259	2004

猪股裕紀洋	プログラムの最適プロ トコール。熊本大学に おけるプロトコール。	今日の移植	17	275- 281	2004
猪股裕紀洋	日本血液事業学会総会 市民公開シンポジウム 。肝移植と輸血・血液 製剤。	血液事業	27	75-76	2004

生体肝移植後のC型肝炎再発予防を目指したステロイド剤不使用による
免疫抑制療法に関する研究

分担研究者 上本 伸二 三重大学医学部附属病院肝胆膵外科教授

研究要旨

三重大学肝胆膵外科で生体肝移植を受けたC型肝炎患者26人の移植後肝炎の再発について検討したところ、術後早期死亡例を除く23例中血清学的にC型肝炎ウイルスの再増殖を認めたもの95.7%であった。肝生検によって15例65.2%が慢性肝炎の再発と診断された。生体肝移植後肝炎再発防止を目指した新しい免疫抑制療法に関する無作為比較試験を開始し、これまで参加登録されたものは1例に過ぎないが重篤な有害事象はなく、症例数のさらなる集積が望まれる。

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との報告が多数出されている。

肝移植後のHCV肝炎再発の特徴として、ウイルス量が肝移植後に急速に上昇しそ

の値は移植前に比べて非常に高くなること、慢性肝炎から肝硬変への進展が早い、すなわち肝の線維化速度が速いことなどが挙げられ、その原因として移植後免疫抑制療法の影響が考えられている。特に、ステロイド剤はHCVの増殖を促進すると言われ、移植後HCV肝炎再発防止のためにはこれまでのステロイドを中心とした免疫抑制療法の見直しが必要である。

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、1)当施設で実施したC型肝炎への生体肝移植後の肝炎再発の実態を明らかにする、2)生体肝移植後肝炎再

発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

1) 平成 14 年 3 月から平成 17 年 3 月までに、三重大学肝胆膵外科で生体肝移植を受けた C 型肝炎患者 26 人を対象として、肝生検結果に基づく移植後 C 型肝炎の再発について検討した。

2) HCV 関連肝硬変患者の生体肝移植後肝炎再発防止を目指した新しい免疫抑制療法の開発として、従来のタクロリムスとステロイド剤による免疫抑制療法を行う群 (A 群) と、ステロイド剤を一切使用せずミコフェノール酸モフェチル (MMF) とタクロリムスを使う新しい免疫抑制療法を行う群 (B 群) の 2 群における前向き無作為比較試験を平成 16 年 7 月 26 日より開始した。この臨床試験に関する倫理面への配慮については、本学の倫理委員会の審議を経てその指針を受けている。

C. 研究結果

1) C 型肝炎患者に対する 26 例の移植後 1 年生存率は 74.1%、2 年生存率は 66.7% で、他の疾患に対して生体肝移植を受けた成人 36 例の場合の 1 年、2 年生存率 87.9% と有意差を認めなかったものの、不良である傾向を認めた。死因は肝細胞癌再発 1 例、術前から MOF または敗血症を認めたもの 4 例、術後肝不全 1 例、

術後肺出血、術後脳出血各 1 例で C 型肝炎に関連するものは認められなかった。早期死亡を除く 23 例中 22 例 (95.7%) に血清学的に HCV ウイルスの再増殖が認められた。移植手術後に肝生検にて組織学的に慢性肝炎を認め、C 型肝炎に対しインターフェロン単独またはインターフェロン+リバビリン療法を行ったものは 15 例でこのうち 5 例に C 型肝炎ウイルスの消失を確認し、1 例は著明なウイルス量の減少を認めており、インターフェロンの継続投与を行っている。また抗ウイルス治療なしに C 型肝炎ウイルスの消失を認めたものを 1 例経験している。

2) 平成 16 年 7 月 26 日より三重大学倫理委員会の承認を受け無作為比較試験を開始した。平成 17 年 3 月までの 8 ヶ月間に 6 例の C 型肝炎患者に対する生体肝移植手術を実施しているが、B 型肝炎混合感染、過小グラフト症例、血小板減少症例、ABO 不適合移植症例、他の悪性腫瘍治療後のものが各 1 例認められ、これらの 5 例はプロトコル除外基準を満たしていた。従って 1 例に参加登録が行われ、B 群のプロトコルに基づいた治療を開始しているが、移植後 1 年以上の経過症例が無く、肝炎再発予防における有効性の評価はまだ行われていない。B 群の 1 例は移植後 1 ヶ月目までに肝生検で中等度の急性拒絶反応と確認されたため、タクロリムスの増量ならびにステロイドパルスにて軽快した。試験継続が不可能となる重篤な有害事象は認められて

いない。

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、我々の検討では C 型肝炎再発率が 65.2% と脳死の報告と比べて同等の再発率であり、肝炎再発が生体肝移植後の予後に著明な影響を与えることはないと考えられた。

また、生体肝移植後肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法の開発に関する臨床試験はまだ開始したばかりであるが、本施設ならびに京都大学でのこれまでの 15 例において安全性は確認されており、今後のプロトコル継続は可能であると判断された。

E. 結論

多施設共同の無作為比較試験として立ち上げられた本研究は、本施設以外にも他の 3 施設で各施設倫理委員会での審議が終了し研究計画が承認されたところである。今後は登録症例数の増加と研究の推進が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yagi S, Iida T, Taniguchi K, Hori T,

Hamada T, Fujii K, Mizuno S, Uemoto S. Impact of portal venous pressure on regeneration and graft damage after living-donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005 11(1):68-75

2) Mizuno S, Yamagiwa K, Ogawa T, Tabata M, Yokoi H, Isaji S, Uemoto S. Are the results of surgical treatment of hepatocellular carcinoma poor if the tumor has spontaneously ruptured?

Scand J Gastroenterol. 2004 39(6):567-70

3) Nakanishi S, Shiraki K, Yamamoto K, Saitou Y, Ohmori S, Nakano T, Mizuno S, Tabata M, Yamagiwa K, Yokoi H, Isaji S, Uemoto S. Early graft hemodynamics in living related liver transplantation evaluated by Doppler ultrasonography. *Int J Mol Med.* 2004 14(2):265-9.

4) Mizuno S, Yokoi H, Yamagiwa K, Tabata M, Isaji S, Yamakado K, Takeda K, Uemoto S. Outflow block secondary to stenosis of the inferior vena cava following living-donor liver transplantation? *Clin Transplant.* 2005 19(2):215-9

5) Mizuno S, Yokoi H, Isaji S, Yamagiwa K, Tabata M, Shimono T, Miya F, Takada Y, Uemoto S. Using a radial artery as an interpositional vascular graft in a living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int.* 2005 18(4):408-11.

6) Yamagiwa K, Yokoi H, Isaji S, Tabata M,

Mizuno S, Hori T, Yamakado K, Uemoto S, Takeda K. Intrahepatic hepatic vein stenosis after living-related liver transplantation treated by insertion of an expandable metallic stent. Am J Transplant. 2004 4(6):1006-9.

- 7) Saitou Y, Shiraki K, Yamaguchi Y, Nakano T, Mizuno S, Uemoto S. Serum vascular endothelial growth factor-receptor 1 during liver regeneration. J Hepatol. 2004 41(1):170-1
- 8) Yamaguchi Y, Shiraki K, Saitou Y, Nakano T, Mizuno S, Uemoto S. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) during liver regeneration. J Hepatol. 2004 40(4):718-9.
- 9) Iida T, Yagi S, Taniguchi K, Hori T, Uemoto S, Yamakado K, Shiraishi T. Significance of CT Attenuation Value in Liver Grafts Following Right Lobe Living-Donor Liver Transplantation. Am J Transplant. Online publication: 21-Feb-2005

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Yagi S, Iida T, Taniguchi K, Hori T, Hamada T, Fujii K, Mizuno S, Uemoto S.	Impact of portal venous pressure on regeneration and graft damage after living-donor liver transplantation.	Liver Transpl.	11(1)	68-75	2005
Mizuno S, Yamagiwa K, Ogawa T, Tabata M, Yokoi H, Isaji S, Uemoto S.	Are the results of surgical treatment of hepatocellular carcinoma poor if the tumor has spontaneously ruptured?	Scand J Gastroenterol.	39(6)	567-70	2004
Nakanishi S, Shiraki K, Yamamoto K, Saitou Y, Ohmori S, Nakano T, Mizuno S, Tabata M, Yamagiwa K, Yokoi H, Isaji S, Uemoto S.	Early graft hemodynamics in living related liver transplantation evaluated by Doppler ultrasonography.	Int J Mol Med.	14(2)	265-9.	2004
Mizuno S, Yokoi H, Yamagiwa K, Tabata M, Isaji S, Yamakado K, Takeda K, Uemoto S..	Outflow block secondary to stenosis of the inferior vena cava following living-donor liver transplantation?	Clin Transplant.	19(2)	215-9	2005

Yamagiwa K, Yokoi H, Isaji S, Tabata M, Mizuno S, Hori T, Yamakado K, <u>Uemoto S</u> , Takeda K.	Intrahepatic hepatic vein stenosis after living- related liver transplantation treated by insertion of an expandable metallic stent.	Am J Transplant	4(6)	1006-9	2004
Saitou Y, Shiraki K, Yamaguchi Y, Nakano T, Mizuno S, <u>Uemoto S</u> .	Serum vascular endothelial growth factor- receptor 1 during liver regeneration.	J Hepatol.	41(1)	170-1	2004
Yamaguchi Y, Shiraki K, Saitou Y, Nakano T, Mizuno S, <u>Uemoto</u> <u>S</u> .	Tumor necrosis factor- related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) during liver regeneration.	J Hepatol.	40(4)	718-9	2004
Iida T, Yagi S, Taniguchi K, Hori T, <u>Uemoto S</u> , Yamakado K, Shiraishi T.	Significance of CT Attenuation Value in Liver Grafts Following Right Lobe Living-Donor Liver Transplantation.	Am J Transplant. Online publication	21-Feb		2005

生体肝移植後のC型肝炎再発予防を目指したステロイド剤不使用による
免疫抑制療法に関する研究

分担研究者 木内 哲也 名古屋大学医学部附属病院移植外科教授

研究要旨

非代償性肝硬変や肝細胞癌に対する肝移植後のC型肝炎ウイルスの再燃制御は、治療効果と予後を左右する重要な因子である。本研究課題の前段階として、生体ドナーを中心とした本邦の肝移植症例において、C型肝炎ウイルスの移植後再燃制御の現況を調査した。

A. 研究目的

肝移植医療先進の欧米において、C型肝炎ウイルス(HCV)由来の肝不全や肝細胞癌に対する肝移植は、移植後のウイルス血症の再燃頻度は高いものの、肝炎の進行が比較的緩徐であるがために、他の適応疾患との間で予後に差がないとされ、同時に肝炎再燃後のインターフェロン(IFN)および ribavirin による抗ウイルス療法が試みられている。

本邦においては、HCVのウイルス疫学が欧米と異なっており、さらに肝移植医療の99%以上が生体ドナーの部分肝に依存しているという特殊な状況であるため、移植後肝炎ウイルス再燃の病態も異なり、本邦独自の制御戦略が必要となることが

推測される。当該年度は、研究課題の「生体肝移植後のC型肝炎再発予防を目指したステロイド剤不使用による免疫抑制療法」の準備を進めるとともに、本邦における肝移植後HCV再燃の病態とその制御の実体を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

分担研究者の現任地および前任地（京都大学大学院医学系研究科移植免疫医学講座）におけるHCV関連疾患に対する生体肝移植症例を対象にして、HCV関連疾患(HCV抗体陽性)に対する生体肝移植におけるウイルス再燃制御と成績を検討した。