

2005007/9A

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（肝炎分野）

C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 門田 守人

平成18（2006）年4月

目次

I. 総括研究報告書

- C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 ————— 1
門田守人(大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学)
(大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学)

II. 分担研究報告

1. C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 ————— 6
浅原利正(広島大学大学院医歯薬学総合研究科 先進医療開発科学講座外科学)
2. C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 ————— 10
市田隆文(順天堂大学医学部附属病院 消化器内科)
3. C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 ————— 13
兼松隆之(長崎大学大学院 移植・消化器外科)
4. C型肝炎合併肝癌への肝移植後の免疫抑法に関する研究 ————— 15
北島政樹(慶應義塾大学医学部 外科)
5. 肝移植後再発C型肝炎に対する抗ウイルス療法の合併症について ————— 17
清澤研道(信州大学医学部 第2内科)
6. C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 ————— 19
里見進(東北大学)
7. C型肝炎への生体肝移植後の免疫抑法に関する研究 ————— 22
高田泰次(京都大学医学研究科 移植免疫医学)
8. C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 ————— 28
田中紀章(岡山大学大学院医歯学総合研究科 消化器・腫瘍外科学)
9. C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 ————— 31
寺岡慧(東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 外科)

10.	C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究	34
	橋本俊(藤田保健衛生大学 小児外科)	
11.	C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究	39
	畠山勝義(新潟大学医歯薬学総合病院)	
12.	肝移植後に発症するC型肝炎の活動性を予測する方法の確立 ～Osteopontin Promoter SNPsの有用性～	41
	藤原研司(横浜労災病院 内科)	
13.	C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究	45
	前原喜彦(九州大学大学院 消化器・総合外科)	
14.	生体部分肝移植後HCVに対する治療戦略に関する研究	47
	幕内雅敏(東京大学 肝胆膵外科・人工臓器移植外科)	
15.	C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究	51
	宮川眞一(信州大学 移植外科)	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷

C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

主任研究者 門田守人 大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学 教授

研究要旨:本研究は、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最も適した肝移植後免疫抑制法を明らかにすることを最終目的とする。まず、研究の第一段階として、本邦の主要移植施設のC型肝硬変に対する肝移植時の免疫抑制法の詳細を調査し、次いで1)分担研究施設をステロイド「有」と「無」の2群に分け肝炎再発を比較するパイロット・スタディ、2)本邦多施設の過去のC型肝炎移植例に関する調査データを再解析しタクロリムスとシクロスポリンを比較する研究、の2つの研究を開始した。これらの研究結果と内外の文献を解析した結果、ステロイド「有」と「無」の免疫抑制法の比較を本研究の主目的とすることとし、移植肝へのC型肝炎の再発率、及び拒絶反応の発生率を主なエンドポイントとした多施設共同試験に発展させた。現在、症例を蓄積中である。

分担研究者

浅原利正 広島大学・教授
市田隆文 順天堂大学静岡病院・教授
兼松隆之 長崎大学・教授
北島政樹 慶応義塾大学・教授
清澤研道 信州大学・教授
里見 進 東北大学・教授
高田泰次 京都大学・助教授
田中紀章 岡山大学・教授
寺岡 慧 東京女子医科大学・教授
橋本 俊 藤田保健衛生大学・教授
畠山勝義 新潟大学・教授
藤原研司 横浜労災病院・院長
前原喜彦 九州大学・教授
幕内雅敏 東京大学・教授
宮川真一 信州大学・教授

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス性肝硬変は肝移植の適応症例の多くを占めるが、肝移植後に高率に肝炎再発が起こることが報告され、また、術後長期では生存率が低下することが危惧されている。移植後のC型肝炎再発には免疫抑制状態が関与すると考えられ、世界の多くの施設において、免疫抑制法の種々のmodificationが試みられている。なかでも、ステロイドの無使用やカルシニューリン・インヒビターの選択による肝炎再発抑制が注目されているが、何れについても未だ一定の結論が得られていない。本研究の目的は、日本人のC型肝炎ウイルス性肝硬変に最適の免疫抑制法を構築することであり、その成果は本邦のC型肝炎肝硬変患者の移植後の長期予後を改善すると予測され、極めて有

意義である。

B. 研究方法

平成 16 年度に引き続き研究を行う。

1. 多施設共同研究として以下の研究を続行する。

①分担研究施設をステロイド「有」と「無」(術中を含めた完全無使用)の 2 群に分け、移植後肝炎再発を比較する前向きのパイロット・スタディを続行する。対象は C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対して生体肝移植を施行する 18 歳以上の成人患者で、本研究を理解し同意を文書で得られた患者とする。除外基準は(1) ABO 不適合ドナーからの肝移植症例(2)再肝移植症例、(3) HIV 抗体陽性症例、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、及び拒絶反応の発生率とする。

②本邦多施設の過去の C 型肝炎移植例に対する調査のデータを再解析し、長期予後の観点から、タクロリムスとシクロスポリンとの間で肝炎再発に差があるかを比較する。

2. 上記の①、②の結果から、日本人の C 型肝炎ウイルス性肝硬変の術後免疫抑制に関して、現時点で最も必要性が高く、かつ実現可能であり期間内に結論を導きうる臨床比較試験を策定し、実行する。

(倫理面への配慮)

研究に当たって倫理面に十分配慮し、各分担研究施設の倫理委員会 (IRB) の

認可を必要とする。

C. 研究結果

研究方法 1. - ①「ステロイド「有」と「無」の 2 群に分け移植後肝炎再発を比較する前向きのパイロット・スタディ」に関しては、実施計画書を作成し、各分担研究施設での IRB 申請を指示した。平成 18 年 3 月末現在外科系分担研究施設 13 の全てにおいて IRB の認可を受け、症例の蓄積中である。現時点で、ステロイドフリー群 14 例、ステロイド投与群 20 例の合計 34 例が登録済みである。これまでの登録症例において、重篤な有害事象は報告されておらず、また、両群における拒絶反応の発生率、患者生存率、グラフト生着率は同程度である。

研究方法 1. - ②「本邦多施設の過去の C 型肝炎移植例に対する調査」は、データの再解析を行った結果、タクロリムスとシクロスポリンとの間で肝炎再発を含めた予後に明らかな差はなかった。

研究方法 2. 上記①の途中経過、②の結果と内外の論文の詳細な review から、現時点では「ステロイド「有」と「無」(術中を含めた完全無使用)の比較がより有用との見解に達した。そこで、①を発展させた「ステロイド「有」と「無」とで移植後肝炎再発を比較する前向きな多施設臨床試験を行うこととした。また、内科系の研究者によるウイルス学的検討も進行中である。引き続き症例の登録を行い、目標症例登録数 (50 例) を 2007 年 3 月まで

に達成する見込みである。

D. 考察

本研究の最終目的は、C型肝炎に最適の免疫抑制法を明らかにすることにある。中でも、ステロイドを使用しない免疫抑制療法、あるいはカルシニューリン・インヒビターの工夫による免疫抑制療法が有力な候補である。ステロイドを使用しない免疫抑制療法は欧米でこれまでにいろいろな報告があり、安全に施行できることなどが示されているが、成人間生体肝移植での報告は皆無であった。このことから、本研究ではまずステロイドを使用しない免疫抑制療法の安全性について考察することとした。分担研究施設より、術中を含めてステロイドを全く使用しない免疫抑制療法を試み、安全に施行でき、誌上発表したことが報告された。そこで、本研究においては、ステロイドを使用しない免疫抑制療法についてその安全性とC型肝炎再発との関連を調べることを主目的とすることとした。症例登録は順調に行なわれている。次年度末までに登録を完了し、その後の追跡と解析から、最も有効なランダムマイズド・オープンラベル多施設共同比較試験の策定を行う予定である。

E. 結論

現在分担施設共同でステロイドを使用しない免疫抑制療法に関する前向きな比較試験を行っている。本邦における

のような主要肝移植施設共同のナショナル・スタディは初めてであり、症例数も最大規模が期待される。現在本研究は症例集積および解析中であるが、中間報告の時点で重篤な有害事象はなく、順調に進行中である。本研究の成果をまとめ、将来のランダムマイズド・オープンラベル多施設共同比較試験につなげたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Marubashi S., Dono K., Amano K., Hama N., Gotoh K., Takahashi H., Hashimoto K., Miyamoto A., Takeda Y., Nagano H., Umeshita K., Monden M.: Steroid-free living - donor liver transplantation in adults. *Transplantation* 80(5), 704-706, 2005.
- 2) Marubashi S., Dono K., Sakon M., Gotoh K., Takahashi H., Hashimoto K., Kubota M., Yamamoto S., Miyamoto A., Nagano H., Nakamori S., Umeshita K., Monden M.: Portal venous reconstruction in a living liver donor with an anomalous hepatic arterial and portal venous anatomy. *J Gastrointest Surg* 9(3), 365-368, 2005.
- 3) Marubashi S., Dono K., Nagano H.,

- Gotoh K., Takahashi H., Hashimoto K., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Kato T., Monden M.: Living-donor liver transplantation with renoportal anastomosis for patients with large spontaneous splenorenal shunts. *Transplantation* 80(12), 1671-1675, 2005.
- 4) Takahashi H., Dono K., Marubashi S., Hashimoto K., Kubota M., Yamamoto S., Miyamoto A., Nagano H., Umeshita K., Nakamori S., Sakon M., Monden M.: Reconstruction of the middle hepatic vein in a modified right liver graft of living-donor liver transplantation while preserving the recipient's middle hepatic vein. *Transplant Int* 18(12), 1386-1387, 2005
- 5) 丸橋繁, 堂野恵三, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人: C型肝硬変に対する肝移植. *臨床外科* 60(12), 1407-1413, 2005.
- 6) 丸橋繁, 梅下浩司, 門田守人: 肝移植後のウイルス肝炎対策－B型肝炎－. *今日の移植* 18(2), 165-169, 2005.
- 7) 梅下浩司, 門田守人: 特集: 臓器移植 肝臓移植. *日本臨休* 63(11), 1956-1961, 2005.
- 8) 梅下浩司, 門田守人: 生体肝移植のわが国の肝臓移植現状. *肝胆膵* 50(1), 9-14, 2005.
- 9) 梅下浩司, 里見進, 門田守人: 生体肝移植ドナーを巡る諸問題. *肝臓* 46(6), 10-13, 2005.
- 10) 梅下浩司, 門田守人: 肝臓移植の現状 生体肝移植は増えたが脳死移植は増えず. *診療アップデート*, *日経メディカル*, 日経BP社, 東京, 98-100, 2005.
- 11) 武田裕, 堂野恵三, 梅下浩司, 永野浩昭, 宮本敦史, 丸橋繁, 門田守人: 急性肝不全劇症肝炎と肝移植. *総合臨休* 54(3), 592-598, 2005.
2. 学会発表
- 1) Marubashi S., Dono K., Amano K., Hama N., Gotoh K., Takahashi H., Hashimoto K., Miyamoto A., Takeda Y., Nagano H., Umeshita K., Monden M.: Steroid-free living-donor liver transplantation in adults. *American Transplant Congress* 2005 2005. 5.21-5.25. (Washington, USA)
- 2) 堂野恵三, 丸橋繁, 門田守人: PEG-IFNと Ribavirin の予防投与による生体肝移植後のC型肝炎の再発予防. 第91回日本消化器病学会総会 2005.4.14-4.16. (東京都)
- 3) 堂野恵三, 丸橋繁, 門田守人: ウィルス性肝炎に対する生体部分肝移植適応と移植後肝炎再発予防. 第41回日本肝臓学会総会 2005.6.16-6.17. (大阪府)
- 4) 堂野恵三: 肝移植後のC型肝炎予

- 防. 第 105 回日本外科学会定期学術集会 2005.5.11-5.13.(愛知県・名古屋市)
- 5) 堂野恵三, 丸橋繁, 門田守人:肝移植後のインターフェロン, リバビリン併用療法によるC型肝炎再発予防策. 第 41 回日本移植学会総会 2005.10.28-10.30.(新潟県)
- 6) 濱直樹, 堂野恵三, 門田守人:生体部分肝移植後のB型肝炎再発予防. 第 91 回日本消化器病学会総会 2005.4.14.-4.16(東京都)
- 7) 丸橋繁, 堂野恵三, 濱直樹, 天野晃滋, 高橋秀典, 橋本和彦, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人:肝細胞癌に対する肝移植:肝癌再発予測と再発予防, およびウイルス肝炎の克服. 第 105 回日本外科学会定期学術集会 2005.5.11-5.13
- 8) 丸橋繁, 堂野恵三, 後藤邦仁, 橋本和彦, 高橋秀典, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人:生体肝移植の成績と問題点:肝細胞癌とC型肝炎. 第 60 回日本消化器外科学会定期学術総会 2005.7.20-7.22.(東京都)
- 9) 丸橋繁, 堂野恵三, 門田守人:成人間生体肝移植におけるステロイドフリー免疫抑制療法. 第 41 回日本移植学会総会 2005.10.28-10.30(新潟県)
- 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

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 浅原利正 広島大学大学院医歯薬学総合研究科

先進医療開発科学講座外科学 教授

研究要旨:C型肝炎(HCV)罹患肝移植患者のT細胞性免疫応答の特性を解析した。HCV 患者では、健常人に比べ樹状細胞の抗原提示機能の低下が報告されている。しかし、ドナー由来の抗原提示細胞を認識したT細胞は、B型肝炎患者やアルコール性肝硬変などの他疾患で肝移植を要した患者と同等のアロ応答を示すことが確認された。HCV 罹患肝移植患者の拒絶予防には、他疾患による肝移植患者と同等の免疫抑制療法を必要であると考えられた。HCV 患者の肝移植後アロ応答をリンパ球混合試験で定量化し、HCV ウイルス量と比較したところ、有意な逆相関関係が確認された。この結果は、T細胞のアロ免疫応答の非特異的抑制は、抗 HCV ウイルスT細胞応答も同等に抑制することを意味する。抗 HCV ウイルス免疫応答を保持しつつ拒絶反応を防止するためには、アロ免疫応答の特異的制御が可能な免疫抑制プロトコルを確立する必要があると考えられた。

A. 研究目的

C型肝炎(HCV)罹患肝移植患者のT細胞性免疫応答の特性を解析し、T細胞のアロ免疫応答と抗 HCV ウイルス応答の関係を明らかにする。

B. 研究方法

対象

2005年12月までに広島大学病院で生体部分肝移植術を施行した症例のうち74例を対象とした。そのうち、HCV例は25例、B型肝炎例は13例、アルコール性肝硬変例は6例であった。

リンパ球混合試験

Carboxyfluorescein diacetate succimidyl ester(CFSE)細胞質染色とマルチパラメーターフローサイトメトリーを応用した mixed lymphocyte reaction assay (以後、CFSE-MLR と略す)を肝移植直前、移植後1ヶ月および拒絶反応が疑われた時に施行した。レシピエント、ドナーとサードパーティ(健常人ボランティア)から末梢血を採取し、単核球を分離後放射線照射して stimulator とした。レシピエントの単核球は CFSE 色素でラベリングし、responder とし5日間共培養した

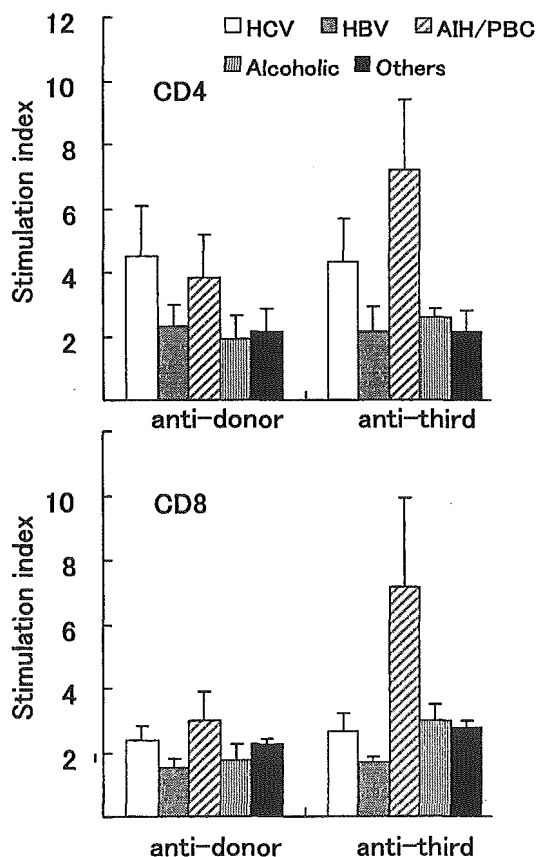
のちフローサイトメトリーで解析後、CD4、CD8T 細胞各々の stimulation index を算出した。同時に、反応性 CD8T 細胞の CD25 の表出率を測定した。同時に、レシピエントの末梢血中 HCV ウイルス RNA 量をアンプリコア法で測定した。

(倫理面への配慮)

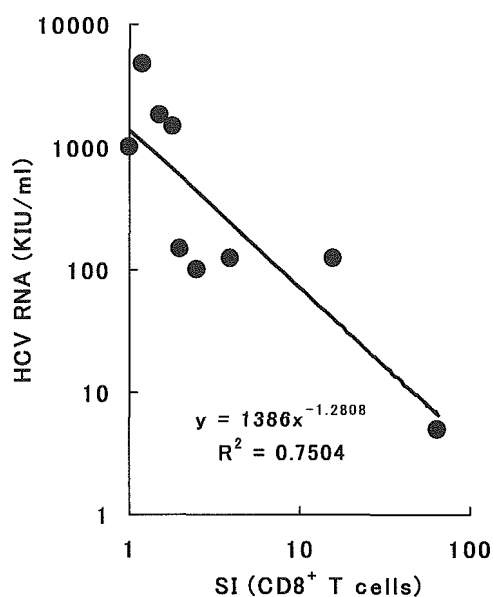
C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究に対しては、広島大学医学部倫理委員会において承認(通知番号第 379 号)済みである。CFSE-MLR に関しては、インフォームドコンセントを得て実施した。

C. 研究結果

肝移植直前における抗ドナーおよび抗サードパーティ CD4⁺T 細胞および CD8⁺T 細胞の stimulation index を下図に示す。



アロ抗原提示細胞を認識したT細胞は、B型肝炎患者やアルコール性肝硬変などの他疾患で肝移植を要した患者と同等のアロ応答を示すことが確認された。HCV 患者の肝移植後アロ応答をリンパ球混合試験で定量化し、HCV ウイルス量と比較したところ、有意な逆相関関係が確認された(下図)。



D. 考察

HCV 性肝硬変は肝移植の最も頻度の高い疾患の一つである。しかし、拒絶反応の予防および治療目的で使用される免疫抑制剤が HCV の複製を増長し、HCV 肝炎の移植後再発が高率に起こる。免疫応答の客観的な指標に基づき、必要最小限の免疫抑制療法が実践できれば、肝移植後における HCV 肝炎の再発予防につながる可能性がある。我々は、

CFSE-MLR を臨床導入し、免疫応答監視法としての有用性を報告して来た。本年度の研究では、CFSE-MLR を用い、HCV 罹患肝移植患者のT細胞性免疫応答の特性を解析し、T細胞のアロ免疫応答と抗 HCV ウイルス応答の関係を解析した。その結果、HCV 罹患肝移植患者の拒絶予防には、他疾患による肝移植患者と同等の免疫抑制療法を必要であると考えられた。また、HCV 患者の肝移植後アロ免疫応答と HCV ウイルス量とは有意な逆相関関係が確認されたことから、T細胞のアロ免疫応答の非特異的抑制は、抗HCVウイルスT細胞免疫も同等に抑制することが判明した。抗 HCV ウイルス免疫応答を保持しつつ拒絶反応を防止するためには、アロ免疫応答の特異的制御が可能な免疫抑制プロトコールを確立する必要があると考えられた。

E. 結論

アロ抗原提示細胞刺激に対する HCV 末期肝硬変患者のT細胞の応答は、他疾患末期肝硬変患者のT細胞の応答と同等である。

HCV 肝移植患者では、アロ免疫応答と HCV ウイルス量とは密接な関係がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka Y., Ohdan H., Onoe T., Mitsuta H., Tashiro H., Itamoto T.,

Asahara T.: Low incidence of acute rejection after living donor liver transplantation: Immunological analyses by MLR using a CFSE labeling technique. Transplantation. May 15; 79(9): 1262-1267. 2005.

- 2) Ishiyama K., Ohdan H., Ohira M., Mitsuta H., Arihiro K., Asahara T.: Difference in cytotoxicity against hepatocellular carcinoma between liver and periphery natural killer cells in humans. Hepatology. 43(2):362-72. 2006.
- 3) 大段秀樹, 浅原利正.: 生体肝移植における免疫抑制療法. 臨床外科. 60(12), 1391-1398, 2005.

2. 学会発表

- 1) Tanaka Y, Ohdan H, Tashiro H, Asahara T.: Mixed lymphocyte reaction assay using a CFSE-labeling technique is a useful tool for diagnosing acute rejection in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients., American Transplant Congress 2005, 2005.5.11-13 (Seattle, USA)
- 2) 田代裕尊, 板本敏行, 高橋祥一, 相方浩, 大段秀樹, 札幌保宏, 茶山一彰, 浅原利正.: C 型肝硬変肝移植後の肝炎再発に対するインターフェロン療法、第 17 回日本肝胆膵外科

学会、H17.6.9-10(神奈川県・横浜市)

- 3) 田中友加, 大段秀樹, 浅原利正. C型ウイルス性肝硬変に対する肝移植後の免疫学的監視下免疫抑制療法の実践. 第41回日本肝臓学会総会. 2005.6.16-6.17 (大阪府・大阪市)
- 4) 田中友加, 大段秀樹, 田代裕尊, 札幌保宏, 板本敏行, 浅原利正. C型肝炎肝移植後における抗ドナーT細胞の免疫応答状態と HCV-RNA量の関連性. 第23回日本肝移植研究会. 2005.6.23-6.24(北海道・札幌)
- 5) 田代裕尊, 板本敏行, 大段秀樹, 札幌保宏, 福田三郎, 浅原利正. 生体肝移植後のC型肝炎再発に対する抗ウイルス療法. 第60回日本消化器外科学会学術集会. 2005.7.20-7.22 (東京都・品川区)
- 6) 大段秀樹. C型ウイルス性肝硬変に対する肝移植後の免疫学的監視下免疫療法の実践. 第106回日本外科学会定期学術集会. 2006.3.29-3.31(東京都・千代田区)

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

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 市田隆文 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:欧米のペグ化インターフェロンとリバビリンによる HCV 陽性レシピエントに対する治療効果は従来型インターフェロンとリバビリン併用療法と SVR 率はかわりが無かった。免疫抑制剤の種類と併用療法に関する関連性を示唆する報告はなく、ステロイド併用と効果の差異に関しても報告されていない。通常の慢性肝炎に比して、その SVR は低く、免疫抑制剤などのウイルス増殖抑制環境も必要と思われた。治療に関しては、肝生検材料で DNA マイクロアレイ解析から、治療効果判定が可能と考えられたが、さらに、拒絶や中止、脱落の予想に応用出来るものと考えられ、プロテオーム解析による末梢血での予後予測の可能性もあることが判明した。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)が肝移植後、再感染し、従来の C 型慢性肝炎の病態と異なり線維化の進行と病態の進行が問題になってきている。本年度の研究は、班研究の一環として行われる抗ウイルス療法の効果をどの水準に設定し、免疫抑制剤の種類と副腎皮質ホルモン投与の関係を検討することとした。そのためにも、今まで、欧米を中心に施行されてきたペグインターフェロンとリバビリン併用療法の効果をしっかり見極め、わが国における生体肝移植後の HCV に対する抗ウイルス療法の標準化を図る目安にすることとした。さらに、肝移植後の病態で最も重要なことはその病態が HCV による肝炎か慢性拒絶反応かの鑑別診断も重要である。そのために、本研究では昨年度

行った DNA 解析の継続とともに末梢血液を用いたプロテオーム解析の予備実験もおこない、その可能性に関して追求することとした。

B. 研究方法

今まで、報告されている肝移植後の HCV 感染に伴う再発肝炎に対する従来型インターフェロンとペグインターフェロンならびにリバビリン併用療法による、臨床効果を検討した。

プロテオーム解析は肝移植レシピエントとは異なる、HCV 陽性慢性肝炎の血清を用い、既定の方法でたんぱく質解析を施行した。

慢性肝炎に対する血清学的プロテオーム解析は、十分なインフォームド Consent と合わせて、当院倫理委員会の認定を

受け、さらに個人情報法に基づき、適切に処理した。

C. 研究結果

欧米における PEG インターフェロンリバビリン併用療法の成績をまとめると(7報告) 48 週間投与では SVR 率 46/178(26%)、BR 率 58/129(45%)、NC 率 8/39(21%)、中止率 48/148(32%)、減量率 46/75(61%)、拒絶率 10/75(13%)であった。この成績を従来型のインターフェロンとリバビリン 48 週間の結果と比較すると、通常型インターフェロンリバビリン併用療法でも SVR 率は 55/208(26%)であり、中止率と減量率は 109/233(47%)であった。HCV 陽性慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法の治療効果予測を目指したプロテオゾーム解析は予備実験であるが、その検索方法は確立され、SVR 群、NC 群とのヒカクデ約 500 前後のたんぱく質が量的発現の差異を認めたが、その蛋白の生理学的意義と特異性に関して、今後の継続研究とするが、十分な臨床的意義を見出すことが可能となったので、今後、慢性肝炎の治療効果予測はもとより、HCV 陽性レシピエントに対する肝炎と拒絶、あるいは薬剤性肝障害との鑑別診断としての役割が得られると確信したので、今後、移植後の患者血清を用いた研究に着手することとする。

D. 考察

HCV 陽性レシピエントに対する抗ウイルス療法は通常慢性肝炎に対する抗ウイルス療法と異なり、その SVR は低く、そして 48 週間の完遂率も低く、脱落、減量率が効率と臨床的には治療困難例の部類に入る。このことは、少なくとも、肝移植後、免疫抑制剤の種類や急性拒絶反応に対する副腎皮質ホルモン剤の投与に対して、HCV の増殖を抑制していく方向が重要と考える。

もう一つの重要な点は、HCV 陽性レシピエントの対する抗ウイルス療法の治療予測である。

昨年度は DNA チップ解析による慢性肝炎に対する効果予測を HCV 陽性レシピエントに応用する予定であったが、さらに version up してプロテオゾーム解析の予備検討を加え、その確実性が得られたので、HCV 陽性レシピエントに対する抗ウイルス療法の予後予測を試みることが可能となった。

E. 結論

HCV 陽性レシピエントに対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法は通常慢性肝炎に対する治療成績とは異なり、中途での脱落率、投与量の減量率が高く、さらに SVR が 26%とかなり低いことが判明している。これらを克服するためには、副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤のウイルス増殖抑制作用など環境を整えることが臨床的に重要であると考えられた。来年度は、この prospective study を

完結したい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 市田隆文, 嶋田裕慈, 森広樹, 渋谷智義, 石川雅邦, 小川薫.: HCV 再感染は肝移植の予後を左右するか. 肝胆膵. 2005; 50(1): 129-140.
- 2) 市田隆文, 嶋田裕慈, 森広樹.: 肝炎ウイルスと臓器移植. 今日の移植. 2005; 18(3): 267-276.
- 3) 市田隆文, 嶋田裕慈, 森広樹, 石川雅邦, 小川薫.: 肝移植後の HCV 再感染—現状と対策—. 肝臓 2005; 46(6): 344-351.
- 4) 市田隆文. Editorial. C 型肝炎の再感染とその対策. 肝臓 2005; 46(9): 529-533.
- 5) 市田隆文, 森広樹, 阿部哲史, 石川雅邦, 小川薫. C 型肝炎に対する肝移植医療—その再発肝炎対策—. 日本臨床 2005; 63(11): 2012-2021.
- 6) 森広樹, 阿部哲史, 石川雅邦, 小川薫, 市田隆文.: C 型肝炎ウイルス陽性レシピエントに対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法の成績. 肝胆膵 2006; 52(1): 85-90.

2. 学会発表

- 1) 市田隆文: 日本内科学会生涯教育講演会. 内科医から見た肝移植の適応と評価. 2006. 2.13 (大阪)
- 2) 市田隆文: 日本内科学会生涯教育講演会. 内科医から見た肝移植の適応と評価. 2006.5. 22 (東京)
- 3) 市田隆文: 日本内科学会生涯教育講演会. 内科医から見た肝移植の適応と評価. 2006. 9.4 (札幌)
- 4) 市田隆文: 日本肝移植研究会. 札幌. 基調講演 C 型肝炎と生体肝移植. 2006.6.23 (札幌)
- 5) 市田隆文: 日本移植学会. シンポジウム. 何故、内科医は肝移植に積極的でないのか。肝移植部門. 2006.10.29 (新潟)

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

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 兼松隆之 長崎大学大学院 移植・消化器外科 教授

研究要旨:長崎大学における C 型肝炎に対する生体肝移植後の免疫抑制療法について検討した。54 例中 C 型肝炎症例は 14 例(26%)で、全例にステロイドを用いた免疫抑制導入を行った。C 型肝炎ウイルス量は術後 1 週間前後より上昇を始めた。その後、生存 11 例中 10 例でインターフェロン+リバビリンによる抗ウイルス療法を行った。その際は 8 例でカルシニューリンインヒビターを FK より CyA に変更した。最終的に 5 例で C 型肝炎コア蛋白の中等度減少、4 例で定量検出限界以下、定性陽性、1 例で定性陰性となった(観察期間中央値 11 ヶ月)。肝生検では 8 例が hepatitis で、fibrosis まで進展したのは 1 例であった。免疫抑制剤を投与している生体肝移植患者では、通常の慢性 C 型肝炎患者よりもインターフェロンに対する反応性が低下している可能性が示唆された。

共同研究者

長崎大学大学院 移植・消化器外科

助手 川下 雄丈

助手 江口 晋

助手 高槻 光寿

型肝炎ウイルス動態、肝生検を施行した症例では肝炎の程度、線維化の有無などを解析した。

(倫理面への配慮)

当研究開始後の症例では倫理委員会にて承認を受け、患者からの同意を得て、大阪大学へデータの報告を行っている。それ以前の症例に関しては、治療上に必要な採血、肝生検を施行しており、倫理的に問題はないものと考えられる。

A. 研究目的

C型肝炎に対する生体肝移植における至適免疫抑制療法を検討する。また、インターフェロン+リバビリンによる抗ウイルス療法の効果も検討する。

C. 研究結果

54 例中 C 型肝炎症例は 14 例(26%)で、全例にステロイドを用いた免疫抑制導入を行った。その後、例でインターフェロン+リバビリンによる抗ウイルス療法を行った。C 型肝炎ウイルス量は術後 1

B. 研究方法

長崎大学における C 型肝炎に対する生体肝移植患者 54 例について検討した。使用した免疫抑制剤(ステロイド、カルシニューリンインヒビター)、術後の C

週間前後より上昇を始めた。その後、生存 11 例中 10 例でインターフェロン+リバビリンによる抗ウイルス療法を行った。その際は 8 例でカルシニューリンインヒビターを FK より CyA に変更した。最終的に 5 例で C 型肝炎コア蛋白の中等度減少、4 例で定量検出限界以下、定性陽性、1 例で定性陰性となった(観察期間中央値 11 ヶ月)。肝生検では 8 例が hepatitis で、fibrosis まで進展したのは 1 例であった。免疫抑制剤を投与している生体肝移植患者では、通常の慢性 C 型肝炎患者よりもインターフェロンに対する反応性が低下している可能性が示唆された。

また、免疫抑制剤を投与している生体肝移植患者(n=7)と、通常の慢性 C 型肝炎患者(n=13)のインターフェロン+リバビリン療法に対する反応性を検討すると、生体肝移植レシピエントにてその反応性(ウイルス量低下)が抑制されていることが明らかとなった。

D. 考察

当科ではステロイドを投与しているが、ウイルス量が増加してくるのは 週目以降であり、その時点でインターフェロン+リバビリン療法を開始することにより十分 C 型肝炎ウイルスの増殖に対応できると考えられた。基本的な考え方としては、早期のウイルス量が低下している時点では、ステロイドを含めた免疫抑制療法を行うことにより、拒絶反応を十分抑えることで、その後のステロイドパルス療法など

を回避することができ、長期的なグラフト生存に寄与できると考える。実際、FK+ステロイドにて免疫抑制導入を行うことにより、拒絶反応は認めず、スムーズにインターフェロン+リバビリンによる抗ウイルス療法に移行できた。

E. 結論

当科ではステロイド群に登録し、さらなる症例の集積を行い、肝移植後 C 型肝炎再発の抑制に努める。免疫抑制剤を投与している生体肝移植患者では、通常の慢性 C 型肝炎患者よりもインターフェロンに対する反応性が低下している可能性が示唆された。

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

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(肝炎等克服緊急対策研究事業)
分担研究報告書

C型肝炎合併肝癌への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

分担研究者 北島政樹 慶應義塾大学医学部外科 教授

研究要旨:C型肝炎合併肝癌に対する生体肝移植後、術後にステロイドを用いない免疫抑制法を行い、拒絶反応ならびに死亡例はなく、また肝癌再発抑制においても有効と考えられた。

A. 研究目的

C型肝炎合併肝癌に対する生体肝移植後、再発予防対策として術後にステロイドを用いない免疫抑制法を行い、生存率、再発率、合併症とくに拒絶反応などについて検討した。

B. 研究方法

当科における過去5年間のC型肝炎合併肝癌に対する生体肝移植は10例で、うち最近の5例にIL2R抗体(Basiliximab)+カルシニューリン阻害剤+MMFまたはミゾリピンの3剤による免疫抑制法を施行した。ステロイドは術中再灌流時のみ投与し、術後は使用しなかった。

(倫理面への配慮)

この免疫抑制療法について術前に学内の肝移植適応検討委員会で報告し、患者に文書で説明・同意を得た。

C. 研究結果

10例中2例がそれぞれ原因不明の急

性肝不全およびC型肝炎再発(fibrosing cholestatic hepatitis)で死亡したが、新規免疫抑制法を行った最近の5例には死亡例はなく、拒絶反応も見られなかった。肝癌再発も現在のところ認めていない。

D. 考察

C型肝炎ならびに肝癌に対する肝移植後の再発は、免疫抑制剤が関与しているが、とくにステロイドの影響が大きいと推察される。本プロトコールでは術中単回のみステロイドを使用した。その功罪についてはさらに症例を蓄積して検討を要する。

E. 結論

術後ステロイドを全く使用しない新規免疫抑制法はC型肝炎合併肝癌に対する生体肝移植後の免疫抑制法として評価できた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 島津元秀.: ABO 血液型不適合肝移植の新戦略—現在・過去・未来—. 高橋公太、田中紘一・編:ABO 血液型不適合移植の新戦略 2005. p130-138、日本医学館、東京、2005
- 2) 島津元秀、若林剛、田辺稔ほか:成人生体肝移植におけるネオオーラル投与の実際。今日の移植 18:773-774, 2005
- 3) 島津元秀:生体肝移植、b.術後管理。戸田剛太郎ほか編:消化器疾患最新の治療 2005-2006. p.48-51. 南江堂、東京、2005

2. 学会発表

- 1) 河地茂行, 島津元秀, 若林剛, 星野健, 田辺稔, 柴田理恵, 坂元享宇, 森川康英, 北島政樹:生体肝移植後の B, C 型肝炎再発に対する予防・治療の有用性と問題点。日本肝胆膵外科関連会議 2005.6 (横浜)
- 2) 田辺稔, 島津元秀, 若林剛, 星野健, 田辺稔, 柴田理恵, 坂元享宇, 森川康英, 北島政樹:C 型肝炎に対する生体肝移植後の胆汁うっ滞。第 23 回日本肝移植研究会 2005.6
- 3) 柴田理恵, 島津元秀, 若林剛, 田辺稔, 河地茂行, 北島政樹, 齊藤英胤,

坂元享宇:HCV 陽性肝硬変に対する生体肝移植後肝生検における肝炎再発と急性細胞性拒絶の鑑別法の検討。第 41 回日本肝臓学会総会 2005.6

- 4) 島津元秀, 田辺稔, 北島政樹:シンポ;わが国の生体肝移植の位置づけと将来像。生体肝移植の障壁 とブレイクスルー。DDW-JAPAN 2005, 2005.10

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(肝炎等克服緊急対策研究事業)
肝移植後再発 C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の合併症について

分担研究報告書

分担研究者 清澤研道 信州大学医学部第 2 内科 教授

研究要旨:肝移植後再発 C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の中止率とその理由につき調査した。信州大学移植外科で C 型肝炎(肝細胞癌合併 19 例)に対して行った肝移植は 29 例で、うち 17 例にインターフェロン(リバビリン併用 13 例)治療を行った。中止例は 6 例(67%)でいずれも治療期間 6 月以内に中止した。6 例中 5 例は PEG-IFN+リバビリン併用であり 1 例は IFN 単独例である。絶反応が 3 例、うつ精神状態が 2 例である。中止 6 例と継続可能であった 11 例での平均年齢、男女比、PEG-IFN/IFN 単独治療別の相違には有意なものはない。14 例中 CsA で加療したのは 4 例である。うち 1 例は白血球減少による胆管炎のため 2 ヶ月以内に IFN 治療を中止したがウイルス学的に完全治癒となった。結論:1)肝移植後 C 型肝炎の IFN 治療は通常の IFN 療法に比較し中止例が多い。2)白血球・好中球減少に伴う重症肝臓病がその原因である。3)きめ細かな観察をし早め早めの措置を講じる必要がある。4)シクロスポリンと IFN 併用で短期間で著効にいたった症例を経験した

共同研究者

田中榮司 信州大学医学部消化器内科 助教授
宮川眞一 信州大学医学部消化器外科 教授
中澤勇一 信州大学医学部移植外科 助手
橋倉泰彦 信州大学医学部移植外科 助教授

C. 研究結果

1. IFN 治療例と非治療例の比較

29 例中 IFN 治療は 17 例、非治療例は 12 例である。

表 1

	治療例 N=17	非治療例 N=12
年齢中央値(範囲)	57 (43-66)	63 (49-69)
男/女	13/4	8/4
HCV 遺伝子型		
1b	13(76%)	12(100%)
2a/2b	4(24%)	0

2. 17 例の治療期間・治療法別に見た中止例の頻度

中止例は 6 例(67%)でいずれも治療期間 6 月以内の症例である。6 例中 5 例は PEG-IFN であり 1 例は IFN 単独例である。

表 2

治療法	治療期間			
	<6 月		>6 月	
	例数	中止例(%)	例数	中止例(%)
PEG-IFN +RIB	6	5(83%)	7	0
IFN 単独	3	1(33%)	1	0
計	9	6(67%)	8	0

3. IFN 治療中止した 6 例の理由

IFN 治療中止した 6 例の理由は胆管炎が 1 例、拒絶反応が 3 例、うつ精神状態が 2 例で

A. 研究目的

肝移植後に再発する C 型肝炎は進行が早く患者の予後を大きく左右する因子である。そのため再発 C 型肝炎に対して IFN 単独あるいは IFN+リバビリン (RIB) 併用療法が積極的におこなわれるようになった。しかし副作用が高頻度に出現し治療を完遂できないこともしばしばである。今回は移植後 C 型肝炎に対して IFN 単独あるいは IFN+リバビリン (RIB) 併用療を行なった症例につき治療中止とその原因について調査した。また免疫抑制剤との関係についても興味ある症例を経験したので報告する。

B. 対象と方法

1999 年 11 月から 2005 年 11 月の間に信州大学医学部附属病院第 1 外科・移植外科で生体・脳死肝移植術を受けたのは 242 例である。そのうち C 型肝炎ウイルス感染症例の 29 例を対象とした。内訳は男性 21 例、女性 8 例、年齢は 43 歳~69 歳、中央値 59 歳である。肝細胞癌合併は 19 例(66%)である。(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報等の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による

同意を得たうえで臨床試験を遂行した。