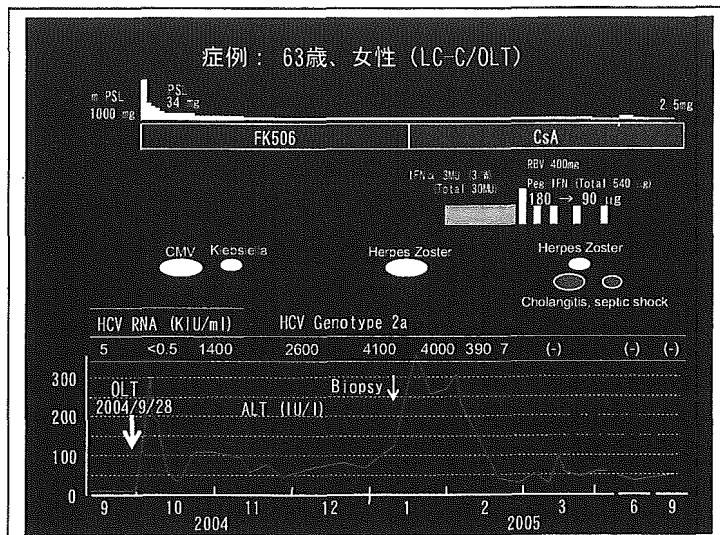


ある。中止 6 例と継続可能であった 11 例での平均年齢、男女比、PEG-IFN/IFN 単独治療別の相違には有意なものはなかった。

4. シクロスポリン (CsA) の有用性

14 例中 CsA で加療したのは 4 例である。うち 1 例は興味ある経過をしました。(図 1)

図 1



非代償性 C 型肝硬変 (HCV RNA 2a 型) のため 2002 年 9 月に生体肝移植を施行した。徐々に HCV RNA 量が増加し 2005 年 1 月より AST/ALT が上昇、黄疸出現し肝生検で慢性ウイルス肝炎と診断した。黄疸 IFN 治療のため免疫抑制剤を FK506 から CsA に変更し IFN 治療を開始した。しかし 2 ヶ月後に白血球減少に起因した胆管炎のため敗血症性ショックをきたしたため治療を中止した。しかしその後 HCV RNA は陰性となり、9 ヶ月を経過した現在も陰性を持続している。ウイルス学的に完全著効と判断した。

D. 考察

移植後の C 型肝炎には重症化し急性肝不全に陥る予後不良例や進行が早く早期に肝硬変に進展する例があるため、抗ウイルス治療は避けて通れない。しかし副作用が多く IFN、IFN+リバビリン併用療法を行うにあたっては注意を要する。なかでも白血球・好中球減少は感染症を惹起するため定期的な検査をし早めの処置を講じる必要がある。また拒絶反応にも細心の注意を払う必要がある。

E. 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。

F. 健康危険情報

通常の診療内で予想される副作用の出現があり注意を要する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Umemura T, Wang RY, Schechterly C, Shih JW, Kiyosawa K, Alter HJ. Quantitative analysis of anti-hepatitis C virus antibody-secreting B cells in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006 Jan;43(1):91-9.

2) Yagi S, Mori K, Tanaka E, Matsumoto A, Sunaga F, Kiyosawa K, Yamaguchi K. Identification of novel HCV subgenome replicating persistently in chronic active hepatitis C patients. *J Med Virol*. 2005 Nov;77(3):399-413.

3) Iino S, Tomita E, Kumada H, Suzuki H, Toyota J, Kiyosawa K, Tanikawa K, Sata M, Hayashi N, Kakumu S, Matsushima T, Mizokami M. Impact of daily high-dose IFNalpha-2b plus ribavirin combination therapy on reduction of ALT levels in patients with chronic hepatitis C with genotype 1 and high HCV RNA levels. *Hepatol Res*. 2005 ; 31:88-94

4) Higashi K, Tsukiyama-Kohara K, Tanaka T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kohara M. Characterization of hypervariable region in hepatitis C virus envelope protein during acute and chronic infection. *Arch Virol*. 2005 May;150(5):883-98.

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型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

分担研究者 里見進 東北大学 病院長

研究要旨:C型肝炎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。

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型肝炎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。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型肝炎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。

(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果

当院で施行された C 型肝炎に対する生体肝移植は 4 例で、このうち 6 ヶ月以上の長期生存を得たのは 3 例であった。最初の 1 例は術後 3 ヶ月目にインターフェロンとリバビリンの 2 剤併用療法を行ったが、合併症である貧血により治療継続が困難であった。そこで 1 年目よりインターフェロンの単独療法を施行、SVR(sustained viral response)を得た。3 例目は移植後 1 ヶ月よりインターフェロン単独療法(腎機能が悪かったためリバビリン使用せず)を行ったが、強烈的な消化器症状により 8 回の投与で終了した。その後の肝機能は良好であるが、血中 HCV-RNA は高値で推移している。4 例目は術後長期 ICU 管理となり、全身状態の回復を待って術後 5 ヶ月目からペグインターフェロン、リバビリン療法開始し、肝機能は正常化した。HCV-RNA は高値のままである。

D. 考察

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方法の改良により 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も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と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawagishi N., Satoh K., Enomoto Y., Akamatsu Y., Sekiguchi S., Satomi S.: Improvement of QOL and Absence of Worsening in the Brain as Assessed by Imaging Techniques after Living Donor Liver Transplantation for Late-Onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency –Report of a Case-. Surgery Today 2005;35:1087-91
- 2) Kawagishi N., Satoh K., Enomoto Y., Akamatsu Y., Sekiguchi S., Satomi S.: New strategy for the ABO-Incompatible living donor liver transplantation with anti-CD20 antibody (rituximab) and plasma exchange. Transplantation Proceedings 37: 1205-1206, 2005
- 3) Sato K., Sekiguchi S., Akamatsu Y., Kawagishi N., Enomoto Y., Iwane T., Sato A., Fujimori K., Satomi S.: Liver Laceration Associated With Severe Seizures After Living Donor Liver Transplantation. Liver Transplantation 12:152–155, 2006
- 4) Sato K., Sekiguchi S., Fukumori T., Kawagishi N., Akamatsu Y., Enomoto Y., Iwane T., Fujimori K., Sato A., Satomi S.: Experience With Recipient’s Superficial Femoral Vein as Conduit for Middle Hepatic Vein Reconstruction in a Right-Lobe Living Donor Liver Transplant Procedure: Transplantation Proceedings, 37, 4343–4346 (2005)
- 5) Miyagi S., Kawagishi N., Fujimori K., Sekiguchi S., Fukumori T., Akamatsu Y., Satomi S.: Risks of donation and quality of donors’ life after living donor liver transplantation. Transplant International 18 :47–51, 2005
- 6) Kawagishi N., Satoh K., Enomoto Y., Akamatsu Y., Sekiguchi S., Satomi S.: Effectiveness of deoxyspergualin on steroid resistant acute rejection in living donor liver transplantation. Tohoku Journal of Experimental Medicine, Vol. 208:225-233, March 2006
- 7) 川岸直樹、藤盛啓成、里見進:先天性肝疾患に対する生体肝移植、臨床消化器内科 20:1667–1672、2005

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

C 型肝炎への生体肝移植後の免疫抑制療法に関する研究

分担研究者 高田 泰次 京都大学医学研究科移植免疫医学 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 型肝硬変患者 112 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 F1 以上の線維化を伴う慢性肝炎の再発率は、移植後3年で 81%であった。さらに F2 以上の有意な線維化の進展は 30 例に認めた。この有意な線維化のリスクファクターはレシピエントが女性、ドナーが男性であった。5 年患者生存率は 72%であった。

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 2005 年 9 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 112 人で、年齢中央値 54 歳、男性 74 人・女性 38 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)

特になし。

C. 研究結果

移植後5年生存率は 72%で、他の疾患に対して生体肝移植を受けた成人 267 例の場合の 69%と同じであった。移植後肝炎の再発は 58 例に認め、移植後 3 年累積再発率はそれぞれ 81%であった。さらに stage F2 以上の有意な線維化は 30 例に認めた。この有意な線維化進展のリスクファクターの検討では、レシピエントが女性、ドナーが男性などが挙げられた。これまで fibrosing cholestatic

hepatitis2例を含む5例が肝硬変に進展し、2例が死亡、1例が再移植を受けている。

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3年再発率が81%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72%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、男性のドナーから女性のレシピエントへの移植が有意な線維化進展の高危険群と考えられた。

E. 結論

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) Mizuno S., Yokoi H., Isaji S., Yamagiwa K., Tabata M., Shimono T., Mikya F., Takada Y., Uemoto S.: Using a radial artery as an interpositional vascular graft in a living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant International* 2005; 18: 408-411
- 3) Kasahara M., Takada Y., Fujimoto Y., Ogura Y., Ogawa K., Uryuhara K., Yonekawa Y., Ueda M., Egawa H., Tanaka K.: Impact of right lobe with middle hepatic vein graft in living-donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1339-1346.
- 4) Kamei H., Kasahara M., Uryuhara K., Kozaki K., Ogawa K., Ogura Y., Fujimoto Y., Takada Y., Tanaka K.: Living-donor liver transplantation for situs inversus: 2 case reports. *J Pediatr Surg* 2005; 40(3): E35-37.
- 5) Zhao X., Koshiba T., Fujimoto Y., Pirenne J., Yoshizawa A., Ito T., Kamei H., Jobara K., Ogawa K., Uryuhara K., Takada Y., Tanaka K.: Proinflammatory and anti -

- inflammatory cytokine production during ischemia-reperfusion injury in a case of identical twin living donor liver transplantation using no immunosuppression. *Transplant Proc* 2005; 37(1): 392-394.
- 6) Ueda M., Egawa H., Ogawa K., Uryuhara K., Fujimoto Y., Kasahara M., Ogura Y., Kozaki K., Takada Y., Tanaka K.: Portal vein complications in the long-term course after pediatric living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 1138-1140.
- 7) Yoshizawa A., Sakamoto S., Ogawa K., Kasahara M., Uryuhara K., Oike F., Ueda M., Takada Y., Egawa H., Tanaka K.: New protocol of immunosuppression for liver transplantation across ABO barrier: The use of Rituximab, hepatic arterial infusion, and preservation of spleen. *Transplant Proc* 2005; 37(4): 1718-1719.
- 8) Kasahara M., Ueda M., Haga H., Hiramatsu H., Kobayashi M., Adachi S., Sakamoto S., Oike F., Egawa H., Takada Y., Tanaka K.: Living-donor liver transplantation for hepatoblastoma. *Am J Transplant* 2005; Sep; 5(9): 2229-2235.
- 9) Fukudo M., Yano I., Masuda S., Fukatsu S., Katsura T., Ogawa Y., Oike F., Takada Y., Tanaka K., Inui K.: Pharmacodynamic analysis of tacrolimus and cyclosporine in living-donor liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2005 Aug; 78(2): 168-181.
- 10) Morioka D., Kasahara M., Takada Y., Corrales JPG, Yoshizawa A., Sakamoto S., Taira K., Yoshitoshi EY., Egawa H., Shimada H., Tanaka K.: Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. *Am J Transplant* 2005; Nov; 5(11): 2754-2763.
- 11) Morioka D., Takada Y., Kasahara M., Ito T., Uryuhara K., Ogawa K., Egawa H., Tanaka K.: Living donor liver transplantation for non - cirrhotic inheritable metabolic liver diseases: Impact of the use of heterozygous donors. *Transplantation* 2005; 80: 623-628.
- 12) Kasahara M., Egawa H., Ogawa K., Uryuhara K., Fujimoto Y., Ogura Y., Ueda M., Takada Y., Tanaka K.: Variations in biliary anatomy associated with trifurcated portal vein in right-lobe living donor liver transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 626-627.
- 13) Morioka D., Kasahara M., Takada Y., Shirouzu Y., Taira K., Sakamoto S.,

- Uryuhara K., Egawa H., Shimada H., Tanaka K.: Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: A review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl* 2005; 11: 1332-1342.
- 14) Matsubara K., Fujimoto Y., Kamei H., Ogawa K., Kasahara M., Ueda M., Egawa H., Takada Y., Kitajima M., Tanaka K.: Living donor liver transplantation for biliary atresia complicated by situs inversus: Technical highlights. *Liver Transpl* 2005 Nov; 11(11): 1444-1447.
- 15) Uesugi M., Masuda S., Katsura T., Oike F., Takada Y., Inui K. Effect of intestinal CYP3A5 on postoperative tacrolimus trough levels in living - donor liver transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics* 2006 Feb; 16(2): 119-127.
- 16) Masuda S., Goto M., Fukatsu S., Uesugi M., Ogura Y., Oike F., Kiuchi T., Takada Y., Tanaka K., Inui K.: Intestinal MDR1/ABCB1 level at surgery as a risk factor of acute cellular rejection in living-donor liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2006 Jan; 79(1):90-102.
- 17) Fukudo M., Yano I., Masuda S., Katsura T., Ogura Y., Oike F., Takada Y., Tanaka K., Inui K.: Cyclosporine exposure and calcineurin phosphatase activity in living-donor liver transplant patients: twice daily versus once daily dosing. *Liver Transpl* 2006; 12(2):292-300.
- 18) Takada Y., Haga H, Ito T, Nabeshima M, Ogawa K, Kasahara M, Oike F, Ueda M, Egawa H, Tanaka K. Clinical outcomes of living donor liver transplantation for HCV - positive patients. *Transplantation* 2006; 81: 350-354
- 19) 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、2005: 50(1): 141-146.
- 20) 鍋島紀滋、高田泰次、田中絃一、千葉勉:C型肝炎ウイルスと肝移植、京都大学病院において。今日の移植 2005: 18(2); 209-212
- 21) 古川博之、高田泰次、菅原寧彦、森屋恭爾:HCV 陽性肝移植における治療戦略(対談)。今日の移植 2005: 18(2); 225-239
- 22) 山田貴子、田中絃一、高田泰次、伊藤孝司、小倉靖弘、大門貴志:肝細胞癌と肝移植。肝臓 2005: 31: 327-335
2. 学会発表
- 1) 高田泰次、笠原群生、田中絃一: 右葉グラフトを用いた成人間生体

- 肝移植、第105回日本外科学会定期学術集会、2005.5.11-13(名古屋)
- 2) 内田洋一朗、笠原群生、小倉靖弘、小川晃平、藤本康弘、瓜生原健嗣、上田幹子、高田泰次、江川裕人、田中紘一：成人胆道閉鎖症に対する生体肝移植の成績、第105回日本外科学会定期学術集会、2005.5.11-13日(名古屋)
 - 3) 瓜生原健嗣、上田幹子、森岡大介、小川晃平、笠原群生、藤本康弘、小倉靖弘、高田泰次、小崎浩一、江川裕人、田中紘一：肝細胞癌に対する生体肝移植、第105回日本外科学会定期学術集会、2005.5.11-13(名古屋)
 - 4) 上田幹子、笠原群生、小川晃平、瓜生原健嗣、小崎浩一、米川幸秀、吉富摩美、江川裕人、高田泰次、田中紘一：進行肝芽腫に対する生体肝移植、第105回日本外科学会定期学術集会、2005.5.11-13(名古屋)
 - 5) 笠原群生、小倉靖弘、藤本康弘、小川晃平、瓜生原健嗣、江川裕人、高田泰次、田中紘一：成人右葉生体肝移植における胆道再建術式の検討、第105回日本外科学会定期学術集会、2005.5.11-13(名古屋)
 - 6) 阪本靖介、森岡大介、笠原群生、小川晃平、瓜生原健嗣、小崎浩一、上田幹子、高田泰次、江川裕人、田中紘一：術前に門脈血栓を合併した成人生体肝移植27例の検討、第105回日本外科学会定期学術集会、2005.5.11-13(名古屋)
 - 7) 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、第41回日本肝臓学会総会、2005.6.16,17(大阪)
 - 8) 羽賀博典、鍋島紀滋、高田泰次：C型肝硬変に対する生体肝移植後に見られた高度胆汁うっ滞に関する臨床病理学的検討、第41回日本肝臓学会総会、2005.6.16,17(大阪)
 - 9) 山田貴子、田中紘一、高田泰次、笠原群生、吉澤淳、高濟峯、金廣裕道、中島祥介：Budd-Chiari症候群に対する生体肝移植の術式と長期成績、第41回日本肝臓学会総会、2005.6.16,17(大阪)
 - 10) 江川裕人、高田泰次、上田幹子、尾池隆文、笠原群生、田中紘一：成人生体肝移植の現状と問題点、第60回日本消化器外科学会定期学術総会、2005.7.20-22(東京)
 - 11) 上田幹子、高田泰次、尾池隆文、笠原群生、小川晃平、小崎浩一、伊藤孝司、阪本靖介、江川裕人、

- 田中紘一:過去の治療回数を考慮した肝臓に対する生体肝移植の適応、第60回日本消化器外科学会定期学術総会、2005.7.20-22(東京)
- 12)伊藤孝司、江川裕人、高田泰次、笠原群生、上田幹子、尾池隆文、小川晃平、阪本靖介、小崎浩一、田中紘一:生体肝移植ドナーにおける周術期合併症の検討、第60回日本消化器外科学会定期学術総会、2005.7.20-22(東京)
- 13)清水徹之介、江川裕人、高田泰次、上田幹子、尾池隆文、笠原群生、小川晃平、阪本靖介、伊藤孝司、田中紘一:アルコール性肝硬変5例における生体肝移植の検討、第60回日本消化器外科学会定期学術総会、2005.7.20-22(東京)
- 14)尾池文隆、江川裕人、高田泰次:生体肝移植における長期予後改善への課題と対策、第9回日本肝臓学会大会、2005.10.5-7(神戸)
- 15)高田泰次、伊藤孝司、羽賀博典、阪本靖介、小川晃平、笠原群生、尾池隆文、上田幹子、江川裕人:C型肝硬変に対する生体肝移植、第41回日本移植学会総会、2005.10.28-30(新潟)
- 16)笠原群生、江川裕人、尾池隆文、平良薫、上田幹子、小川晃平、阪本靖介、高田泰次、田中紘一:肝肺症候群34例の生体肝移植後成績、第41回日本移植学会総会、2005.10.28-30(新潟)
- 17)小崎浩一、笠原群生、上田幹子、江川裕人、高田泰次:成人生体肝移植と移植後糖尿病、第41回日本移植学会総会、2005.10.28-30(新潟)
- 18)小川晃平、高田泰次、上田幹子、尾池隆文、笠原群生、阪本靖介、伊藤孝司、平良薫、小崎浩一、江川裕人:生体肝移植右葉グラフトにおける右下肝静脈の解析、第41回日本移植学会総会、2005.10.28-30(新潟)
- 19)伊藤孝司、高田泰次、上田幹子、尾池隆文、笠原群生、小川晃平、阪本靖介、小崎浩一、江川裕人:肝細胞癌に対する生体肝移植の成績、第41回日本移植学会総会、2005.10.28-30(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 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 教授

研究要旨:C型肝硬変に対する生体肝移植後のHCV移植肝再発は、再発時期・肝炎の組織学的程度・臨床経過が症例によって異なり、多彩である。今回、Steroid投与下におけるHCVの組織学的移植肝再発を再発時期・組織所見・Steroid regimen別およびProtocol biopsyの是非に関して検討した。HCVの組織学的再発時期によって臨床経過・再発組織所見が異なり、protocol biopsyを含めた再発診断および治療に配慮を要すると思われる。

A. 研究目的

HCV移植肝再発の病態は、再発時期・肝炎の組織学的程度・臨床経過において多彩である。今回、Steroid投与を伴う免疫抑制下において、HCVの組織学的再発時期による臨床経過・再発組織所見の相違およびProtocol biopsyの是非について検討した。

B. 研究方法

C型肝硬変に対する生体肝移植27症例のうち、早期死亡3例を除いた24例を対象とした。21±15Mの平均観察期間にて24例中11例(46%)に組織学的HCV再発を認めた。Steroid regimenは通常投与10例・早期少量投与11例・早期離脱3例であった。①組織学的再発時期と組織所見 ②Protocol biopsyの是非 ③Steroid regimen/pulseと組織学的再発に関して検討した。

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

A.組織学的再発時期は、3M以内2例・3～6M4例・6M以降5例であり、6M以内の再発6例はすべてacute hepatitisの組織像を呈していた。B.3～6Mの期間における再発4例では3M protocol biopsyが有用となる症例を認めた。早期再発2症例(3M以内)における1M protocol biopsyに再発所見の兆候は認めず、HCV抗原染色が組織学的早期診断に有用であった。C.組織学的再発はSteroid通常投与10例中4例・早期少量投与11例中5例・早期離脱3例中1例であり、Steroid regimen別では組織学的再発率に差を認めなかった。D.6M以内の組織学的再発6例中4例にSteroid pulseが施行されており、6

M以降の再発例・組織学的無再発例と比べ有意に Steroid pulse 施行が高率であった。

D. 考察

当施設における Steroid 投与を伴う免疫抑制下においては、 21 ± 15 M の平均観察期間にて 24 例中 11 例 (46%) に組織学的 HCV 再発を認めた。それら 11 例の組織学的再発を再発時期によって検討すると、6M以内の再発6例はすべて acute hepatitis の組織像を呈しており、IFN による早期の抗ウイルス療法を要した。再発診断における protocol biopsy の有用性に関しては、3～6Mの期間における再発4症例においては 3M protocol biopsy が有用となる症例を認めた。これに対し、早期再発2症例(3M以内)においては 1M protocol biopsy に再発所見の兆候は認めず、HCV-Envelope 2 モノクローナル抗体による HCV 抗原染色が組織学的早期診断に有用であった。Steroid regimen 別では、Steroid 通常投与・早期少量投与・早期離脱 の各群において組織学的HCV再発率に差を認めなかった。これに対し、Steroid pulse の施行率は6M以内の組織学的再発例において、6M以降の再発例・組織学的無再発例と比べ有意に高率であり、Steroid pulse 療法の施行あるいは急性拒絶反応の存在が組織学的 HCV 移植肝再発の危険因子であることが示唆された。

E. 結論

C型肝硬変における生体肝移植において、HCV の組織学的移植肝再発を主体とした移植後成績を報告した。HCV の組織学的再発時期によって臨床経過・再発組織所見が異なり、protocol biopsy を含めた再発診断および治療に配慮を要すると思われる。

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型肝硬変に対する生体肝移植の対策: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.18(2), 199-205 2005
- 2) 高木章乃夫、八木孝仁、岩崎良章、坂口孝作、白鳥康史. : 「ウイルス性肝炎と肝移植 III. 施設における現状と対策:内科医より」 今日の移植. 18(2), 199-205 2005

2. 学会発表

- 1) Yagi T, Shinoura S, Sadamori H, Matsukawa H, Umeda Y, Murata H, Hamano R, Tanaka N: AN EARLIER STEROID WITHDRAWAL USING LOW DOSE MYCOPHENOLATE MOFETIL DECREASE

- DELAYED/REFRACTORY ACUTE REJECTION IN ADULT LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION . 14th Congress of the European Transplant Coordinators Organization 2005.10.(geneva, Switzerland)
- 2) Umeda Y, Yagi T, Matasukawa H, Murata H, Sadamori H, Shinoura S, Hamano R, Tanaka N: A SECURE PREOPERATIVE PORTAL DECOMPRESSION TECHNIQUE, PROXYMAL SPLENIC ARTERY EMBOLIZATION, IMPROVES SURVIVAL OF ADULT LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION FOR VIRA/ALCOHOLOC HEPATITIS . 14th Congress of the European Transplant Coordinators Organization 2005.10.(geneva, Switzerland)
- 3) 貞森裕、八木孝仁、松川啓義、篠浦先、榎田祐三、伊藤充矢、濱野亮輔、田中紀章: 生体肝移植後の C 型肝炎再発に対する組織学的早期診断と移植前抗ウイルス治療. 第 17 回日本肝胆膵外科学会 2005.6.(横浜)
- 4) 貞森裕、八木孝仁、松川啓義、篠浦先、榎田祐三、岩垣博巳、田中紀章、荻野哲也、白鳥康史、坂口孝作: C 型肝炎硬変に対する生体肝移植における対策. 第 23 回中国四国臨床臓器移植研究会 2005.8.(広島)
- 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	寺岡 慧	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター外科	教授
	南木 浩二	同上	助手
	中島 一朗	同上	講師
	渕之上 昌平	同上	助教授

研究要旨:肝移植後のC型肝炎は通常の進展様式とは異なり、急速に再発し予後不良であるが、肝炎進展阻止にはウイルス制御が重要であることは論を待たない。しかし、肝移植において投与される免疫抑制剤のC型肝炎ウイルス(HCV)増殖への影響は現在まで不明な点が多く、従来の免疫抑制プロトコールが漫然と行われているのが現状である。また、C型肝炎再発時または予防的に投与されるインターフェロン(IFN)の抗ウイルス効果に与える各種免疫抑制剤の影響も解明されていない。そこで、肝移植に用いられる免疫抑制剤のHCV増殖に与える直接的効果ならびにIFNとの相互作用を解析した。

A. 研究目的

肝移植にて使用される免疫抑制剤によるHCV増殖に与える影響を解明し、肝移植後のC型肝炎再発予防のためのもっとも効果的な免疫抑制プロトコールを確立する。

また、各種免疫抑制剤によるIFNの抗ウイルス効果に対する影響についても解析し、IFN療法下におけるHCV制御にもっとも有利な免疫抑制療法についても解明する。

B. 研究方法

HCVサブゲノムを自律的に複製し、ルシフェラーゼ遺伝子をその上流に持つレプリコン細胞(Huh7/Rep-Feo)の培

養系を用いた。シクロスポリン(CsA)、タクロリムス(FK506)、メチルプレドニゾロン(MP)をそれぞれ最終濃度0.01, 0.1, 1, 10 μ g/mlにてHuh7/Rep-Feoと3日間培養した。IFN α -2bは0.01, 0.1, 1, 10IU/mlの各濃度で上記3種類の免疫抑制剤と併用投与した。3日間培養後にルシフェラーゼアッセイを行い、ルミノメーターにて活性を定量測定した。

さらに、上記と同様の培養系で、IFN下流蛋白である2-5オリゴアデニル酸合成酵素(2-5AS)の遺伝子発現をRT-PCR法にて検出した。

(倫理面への配慮)

すべて細胞株を用いた培養実験であ

り、患者検体等使用せず、倫理面の問題は存在しない。

C. 研究結果

CsAは濃度依存的に抗HCV効果を示し、1 μ g/ml以上では約90%の強いHCV増殖抑制効果を認めた。一方、FK506とMPには抗HCV効果は見られなかった。

また、IFNとの相互作用は、CsAでは低濃度における併用効果ならびに高濃度においても強いHCV増殖抑制効果を保持した。一方、FK506とMPはIFNのHCV増殖抑制効果を減弱させる傾向があった。

2-5AS遺伝子はIFN投与により強力に誘導されており、CsA併用投与による発現増強は不明であった。

D. 考察

HCV増殖に対する免疫抑制剤の作用は現在まで不明な点が多い。特に、カルシニューリン阻害剤はCsAとFK506とで明確な使い分けの基準はない。FK506の普及に伴ってC型肝炎硬変に対する肝移植の成績が悪化しているとの報告もある一方で、CsA群とFK506群で成績に差がないとする大規模調査も存在する。このため、HCVに対する免疫抑制剤の影響に関する基礎的研究が求められており、われわれはいち早くに、非A非B肝炎患者血清接種チンパンジーにてCsAによる肝細胞内ウイルス病変の減

少を報告してきた(Teraoka S, et al: Transplant Proc 20:868, 1988)。しかし、HCV培養系の樹立は困難であり、in vitroにおける免疫抑制剤の影響は検討されてこなかった。

そこで、今回われわれはHCVレプリコン細胞にさらにルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだシステムを用い、各種免疫抑制剤のHCV増殖に与える効果とIFNとの相互作用について検討した。その結果、CsAのみがIFNを凌ぐ強力で直接的なHCV増殖抑制効果を示した。その一方で、FK506とMPには抗HCV効果を認めなかった。

また、IFNとの併用投与では、CsAにて併用効果を認め、肝移植後のC型肝炎再発または予防におけるIFN療法での相乗効果が期待できた。この機序を解明するために、IFNによって誘導される2-5ASの遺伝子発現レベルをRT-PCRにて解析したところ、CsA単独では発現が見られないことより、CsAの抗HCV効果はIFN作用とは異なると推察された。ただし、2-5ASはIFNのみで強力に誘導されてしまうため、CsAとIFNの併用投与における作用機序についてはさらなる検討が必要である。一方、FK506とMPはIFNの抗HCV効果をむしろ減弱させており、現在の肝移植後のIFN療法の治療効果の低さと関連があるかもしれない。

E. 結論

肝移植後の C 型肝炎再発を制御するには CsA が示す強力な HCV 増殖抑制効果が有効である。さらに、IFN 療法においても CsA は併用効果により抗 HCV 効果を発揮することが期待される。

CsA は肝移植における免疫抑制剤としての使用にとどまらず、HCV 陽性肝移植における C 型肝炎進展の制御に有用である。

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

- 1) 唐仁原全, 南木浩二, 中島一朗, 湊之上昌平, 寺岡慧.: 第 41 回日本移植学会. HCV 陽性肝移植レシピエントにおけるウイルス量の変動. 2005. 10.30(新潟市)

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 橋本俊 藤田保健衛生大学小児外科 教授

研究要旨:C型肝炎症例における肝移植後の免疫抑制療法としてCiclosporinとMycophenolate mofetilを併用し、服薬の安定によりHCV-RNAの増幅抑制効果が示唆される結果を得た。

A. 研究目的

C型肝炎患者に対する肝移植後の肝炎再発、肝硬変への進行を防止するに適した術後免疫抑制法としてのCiclosporinとMycophenolate mofetilを併用効果の検討を行う。

B. 研究方法

HCV肝硬変に対する肝移植後症例ではCsA+MMFに変更を、生体肝移植症例では術前3日間のMMF投与、術後CsA+steroidにて免疫抑制を開始して、経口摂取開始とともにMMF再開、steroidの早期減量を行う。経過中の喚起脳検査の推移と共に血中HCV-RNAの定量を行い、症例における肝炎再発状況およびHCVの増幅状況の経時的推移を検討する。

(倫理面への配慮)

当研究における研究対象者への不利益、倫理面の問題は無いと考えられる。

C. 研究結果

当施設における2例の生体部分肝移植症例と1例の海外での死体全肝移植症例に対しCiclosporinとMycophenolate mofetilを併用免疫抑制療法を実施した。いずれも経過中に拒絶反応の再燃や、感染、腎障害などにより免疫抑制療法の変更、Steroid Pulse療法などを余儀なくされ、Steroid投与後にはHCV-RNAが増幅したものの、CsAとMMFの投与が安定した状況下ではHCV-RNAの増幅抑制効果を認めた。

D. 考察

HCV肝硬変症例における肝移植後免疫抑制療法としてのCsAとMMF併用療法はタクロリムス主体からの変更投与においても投薬量の安定に伴いHCV-RNAの増幅抑制効果を認めた、HCV肝硬変患者では基礎にHCV感染に起因するネフローゼ症候群野肺高血圧症が存在したり、糖尿病の合併などがあ

り併用薬剤も多く CsA と MMF の安定投与が困難なこともある。今後はこうした複雑な状況下における薬剤の安定投与に関する工夫をはじめ、症例を重ねさらなる件投与必要とする。

E. 結論

CsA と MMF による免疫抑制療法には C 型肝炎ウイルスの増幅抑制効果が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 日比将人、橋本 俊、原 普二夫、富重 博一、西田 純久、杉岡 篤、加藤 充純、吉川 哲史、鈴木 達也、棚橋 義直、中村 司. : 肝移植における拒絶反応の診断と治療. 肝胆膵,50(1) 121-128, 2005
- 2) S.Banno, Y.Ito, C.Tanaka, T.Hori, K.Fujimoto, T.Suzuki, T.Hashimoto, R.Ueda, M. Mizokami. : Quantidixation of red blood cell fragmentation by the automated hematology analyzer XE-2100 in patients with living donoe liver transplantation Clin Lab Haem 27 292-296,2005
- 3) M.Hibi, K. Tokiwa, R. Fukata, F.Nakaima .: Obstructive jaundice in

a chikd with pancreatic hemangioma
Pediatric Surgery International 21,
752-754, 2005

2. 学会発表

- 1) 西田純久、原普二夫、富重博一、日比将人、奥村尚威、橋本俊.: 両下肢の痺れで発症した 14 歳の神経芽腫の 1 例 2005.01.22 第 47 回東海小児がん研究会, 愛知県医師会館(愛知県名古屋市)
- 2) 日比将人、原普二夫、富重博一、西田純久、奥村尚威、橋本俊.: 高カルシウム血症を呈した卵巣未分化胚細胞腫の 1 例. 2005.01.22 第 47 回東海小児がん研究会, 愛知県医師会館(愛知県名古屋市)
- 3) 日比将人、橋本俊、原普二夫、富重博一、西田純久、加藤充純、奥村尚威.: 繰り返す食道静脈瘤に対して脾臓摘出を施行した肝前性門脈閉塞症の 1 例. 2005.03.5, 第 18 回日本小児脾臓研究会, 大宮ソニックシティー(埼玉県さいたま市)
- 4) 棚橋義直、橋本俊、鈴木達也、近藤知史、佐藤陽子、真辺忠夫.: ラット肝虚血再還流障害における脾臓の役割, 2005.03.5, 第 18 回日本小児脾臓研究会, 大宮ソニックシティー(埼玉県さいたま市)
- 5) 橋本俊.: サージカルフォーラム肝移植(手術成績)2005.05.12 , 第 105 回日

- 本外科学会. 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)
- 6) 橋本俊、杉岡篤、堀口明彦、原普二夫、藤田順子、富重博一、森瀬善一、西田純久、星本相淳、加藤充純、日比将人、宮川秀一 C 型肝炎生体肝移植におけるシクロスポリン、MMF 療法の経験. 2005.05.13, 第 107 回名古屋疾患研究会, 東急イン(愛知県名古屋市)
- 7) 原普二夫、富重博一、西田純久、日比将人、加藤充純、奥村尚威、橋本俊.: マススクリーニングにて発見された StageIV-B 神経芽腫の 2 例. 2005.06.02, 第 42 回日本小児外科学会, 幕張プリンスホテル(千葉県千葉市)
- 8) 西田純久、原普二夫、富重博一、日比将人、加藤充純、奥村尚威、橋本俊.: 肛門欠如のない直腸前庭瘻の 2 例. 2005.06.02, 第 42 回日本小児外科学会, 幕張プリンスホテル(千葉県千葉市)
- 9) 日比将人、原普二夫、富重博一、西田純久、加藤充純、奥村尚威、橋本俊.: 臍輪内アプローチにより手術を施行した臍腸瘻の 2 例. 2005.06.02, 第 42 回日本小児外科学会, 幕張プリンスホテル(千葉県千葉市)
- 10) 橋本俊.: 肝・胆道疾患 2. 2005.06.03 第 42 回日本小児外科学会, 幕張プリンスホテル(千葉県千葉市)
- 11) 富重博一、原普二夫、橋本俊、杉岡篤、藤田順子、加藤充純、堀口明彦、中村司、棚橋義直、吉川哲史.: 生体部分肝移植術後早期に HHV-6 感染症を発症したプロピオン酸血症の 1 例. 2005.06.03. 第 42 回日本小児外科学会, 幕張プリンスホテル(千葉県千葉市)
- 12) 日比将人、原普二夫、富重博一、西田純久、橋本俊、杉岡篤、守瀬善一、星本相淳、宮川秀一、鈴木達也.: 生体肝移植後にインスリン依存性糖尿病を発症した先天性門脈欠損症の 1 例, 2005.06.03, 第 42 回日本小児外科学会, 幕張プリンスホテル(千葉県千葉市)
- 13) 橋本俊.: 一般演題 小児 2 2005.06.23, 第 23 回日本肝移植研究会, 京王プラザホテル札幌(北海道札幌市)
- 14) 日比将人、橋本俊、西田純久、富重博一、原普二夫、星本相淳、藤田順子、守瀬善一、杉岡篤、堀口明彦、宮川秀一、奥本隆行、吉川哲史.: 当院における小児生体肝移植 6 例の経験 2005.06.23, 第 23 回日本肝移植研究会, 京王プラザホテル札幌(北海道札幌市)
- 15) 橋本俊、橋本俊、杉岡篤、原普二夫、藤田順子、守瀬善一、石原慎、西田純久、星本相淳、加藤充純、日比将人、奥村尚威、鈴木達也、棚橋義直、宮川秀一.: HCV 肝硬変症に対する

- 肝移植後の免疫抑制療法としてシクロスポリン、MMF 併用の効果, 2005.06.24, 第 23 回日本肝移植研究会, 京王プラザホテル札幌(北海道札幌市)
- 16)橋本俊.: プレナリーセッション(口演) 周術期感染対策 2 2005.06.9, 第 17 回日本肝胆膵外科学会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 17)奥村尚威、原普二夫、富重博一、西田純久、日比将人、橋本俊.: AFP 高値を呈した管嚢胞状腫瘍の 1 例, 2005.08.20, 第 48 回東海小児がん研究会, 愛知県医師会館(愛知県名古屋市)
- 18)橋本俊.: 生体肝移植と臨床検査— 破碎赤血球検査の臨床的有用性— 2005.09.29, 第 37 回日本臨床検査自動化学会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 19)橋本俊.: 胆道閉鎖症の治療と肝移植. 2005.10.1, 第 23 回北刀会. 舞鶴グランドホテル(京都)
- 20)橋本俊、原普二夫、富重博一、西田純久、日比将人、奥村尚威、加藤良一、鈴木達也.: CUSA を用いた肝門部処理による葛西手術, 2005.10.22, 第 32 回日本胆道閉鎖症研究会, ぱるるプラザ千葉(千葉県千葉市)
- 21)橋本俊.: セッション 8 治療 2005.10.22, 第 32 回日本胆道閉鎖症研究会
- 22)日比将人、原普二夫、富重博一、西田純久、奥村尚威、橋本俊.: 高カルシウム血症を呈した卵巣 dysgerminoma の 1 例, 2005.11.25, 第 21 回小児がん学会, 栃木総合文化センター(栃木県宇都宮市)
- 23)原普二夫、富重博一、西田純久、日比将人、奥村尚威、橋本俊、丸山文夫.: 両下肢麻痺にて発症した 14 歳、縦隔原発進行神経芽腫の 1 例, 2005.11.26, 第 21 回小児がん学会, 栃木総合文化センター(栃木県宇都宮市)
- 24)日比将人、奥村尚威、加藤充純、西田純久、富重博一、原普二夫、橋本俊.: 掌蹠膿疱症を合併した頸部嚢胞性腫瘍の 1 例, 2005.12.11, 第 39 回日本小児外科学会東海地方会, 名古屋市立大学病院三階大ホール(愛知県名古屋市)
- 25)西田純久、原普二夫、富重博一、日比将人、奥村尚威、橋本俊.: 血尿を契機に発見された先天性間葉芽腎腫の 1 例, 2005.12.11, 第 39 回日本小児外科学会東海地方会, 名古屋市立大学病院三階大ホール(愛知県名古屋市)
- 26)原普二夫、富重博一、西田純久、日比将人、奥村尚威、橋本俊.: 肛門重複症の 1 例, 2005.12.11, 第 39 回日本小児外科学会東海地方会, 名古屋市立大学病院三階大ホール(愛知県名古屋市)