

幅するのは当たり前かもしれない。しかし、HCVの感染時期から、抗ウイルス療法は早ければ早いほど、インターフェロン単独でも抗ウイルス効果があるとするならば、減量しても投与中止は避け、できるだけ24週もしくは48週、治療完遂できるように、それこそ加減が必要と思われる。これこそ、肝臓専門医の出番であり、ウイルス研究者の出番である。この種の臨床研究はわが国で始まったばかりであるが、ぜひとも世界をリードする立場になりたいものである。

## 8 Prophylaxisの可能性と問題点

肝移植後のインターフェロンとリバビリン併用療法のコンプライアンスが極めて悪くなると、やはり肝移植前に抗ウイルス療法を試みようとするのは自然の流れである。もちろん、肝移植の適応疾患であるから非代償性肝硬変がほとんどである。これら肝硬変に対する併用療法のコンプライアンスも肝硬変に合併する血小板減少などと合わせて困難であることも事実である。しかし、投与方法、投与量を考慮することにより、全く抗ウイルス療法を施行しない例に比して、確かにHCVの再感染が抑制されることも当然と考える。例えば、インターフェロン2bを100万単位と低用量にして週に3回投与し、さらに低用量のリバビリン400mgにて33%にHCV RNAの陰性化を見たとしている<sup>92)</sup>。その他にも二、三の臨床的試みもある<sup>93)</sup>。もちろん、従来より肝硬変に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法でさえ標準治療よりSVR率が低値であることより<sup>94)</sup>、どこまで信頼性がおけるか問題である。

さらに、HBVと同じような考えからの、多クローン性C型肝炎免疫グロブリンによるposttransplantな免疫予防は、現時点では再

感染予防には影響を及ぼさなかったとされている。

われわれはすでに報告しているが、肝移植前に血中HCV RNAを短期間に陰性化する目的で速効性のインターフェロン $\beta$ を用い、血小板減少に備えながら約2週間投与し、血中HCV RNAを4.2 Meq/mlから陰性化を確認してから生体肝移植を行い、術後3年間HCV RNA陰性、肝機能検査値の正常化をもたらした症例を報告している<sup>95-98)</sup>。

しかし、その後の症例ではあまりにも非代償性肝硬変であるために予定の投与が完遂できず、再感染に甘んじているのも事実である。筆者は、HCV陽性の肝移植候補者のなかで、比較的肝硬変でもCTPスコアの低い症例を対象にこの術前インターフェロン $\beta$ の投与を考えている。そうすると、必然的にCTP分類Cの症例は外され、むしろ代償性肝硬変もしくは慢性肝炎を背景に有する再発を繰り返す肝細胞癌が最も適した術前治療群になるものと想定している。

## 9 さいごに

肝移植医療は医学的エビデンスがない状況で発展したという経緯があるが、少なくともこのHCV感染と肝移植に関してはエビデンスを得ながら、慎重にその疑問を解いていきたいと考える。

したがって、HCVの肝移植後の再感染機構の解明がなされていない現状では、タイトルの問いかけにHCVの再感染は移植成績に重大な影響を及ぼすと答えざるを得ない。

### 文 献

- 1) Ferray C, Gigou M, Samuel D et al : The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 20 : 1137-1143, 1994
- 2) Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV et al : Long-

- term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Eng J Med* 334 : 815-820, 1996
- 3) Boker KHW, Dalley G, Bahr MJ et al : Long-term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 25 : 203-210, 1997
  - 4) Casavilla FA, Rakela J, Kapur S et al : Clinical outcome of patients infected with hepatitis C virus infection on survive after primary liver transplantation under tacrolimus. *Liver Transplant Surg* 4 : 448-454, 1998
  - 5) Ghobrial RM, Farmer DG, Baquerizo A et al : Orthotopic liver transplantation for hepatitis C. Outcome, effect of immunosuppressant, and causes of retransplantation during an 8-year single-centere experience. *Ann Surg* 6 : 824-833, 1999
  - 6) 市田隆文 : 臓器移植後の C 型肝炎の臨床像. 厚生省特定疾患難治性の肝疾患. 調査研究班, 平成七年度研究報告, 1996, pp112-115
  - 7) 市田隆文 : Editorial 本邦成人肝移植レシピエントの現状と問題点-海外での脳死肝移植レシピエントを中心に-. *肝臓* 38 : 129-133, 1997
  - 8) Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S et al : Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 122 : 275-276, 1995
  - 9) Sanchez-Fueyo A, Restrepo JC, Quinto L et al : Impact of the recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation on the long-term viability of the graft *Transplantation* 73 : 56-63, 2002
  - 10) Loinaz C, Lumbreras C, Moreno E et al : Liver transplantation and hepatitis C virus. Results in a Spanish center since 1989. *Hepatogastroenterology* 48 : 1435-1442, 2001
  - 11) Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT et al : Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 7 : 811-815, 2001
  - 12) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA et al : The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation *Gastroenterology* 122 : 889-896, 2002
  - 13) Paik SW, Tan HP, Klein AS et al : Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with hepatitis C. *Dig Dis Sci* 47 : 450-455, 2002
  - 14) Bizollon T, Mutimer D, Ducerf C et al : Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Gut* 44 : 575-578, 1999
  - 15) Teixeira R, Pastacaldi S, Papatheodoridis GV et al : Recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Med Virol* 61 : 443-454, 2000
  - 16) Garcia-Retortillo M, Fornis X, Feliu A et al : Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 35 : 680-687, 2002
  - 17) Berenguer M, Rayon JM, Prieto M et al : Are post-transplantation protocol liver biopsies useful in the long term? *Liver Transpl* 7 : 790-796, 2001
  - 18) Sreekumar R, Gonzalez-Koch A, Maor-Kendler Y et al : Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 32 : 1125-1130, 2000
  - 19) Ballardini G, De Raffele E, Groff P et al : Timing of reinfection and mechanisms of hepatocellular damage in transplanted hepatitis C virus-reinfected liver. *Liver Transpl* 8 : 10-20, 2002
  - 20) Guerrero RB, Batts KP, Burgart LJ et al : Early detection of hepatitis C allograft reinfection after orthotopic liver transplantation: a molecular and histologic study. *Mod Pathol* 13 : 229-237, 2000
  - 21) Saxena R, Crawford JM, Navarro VJ et al : Utilization of acidophil bodies in the diagnosis of recurrent hepatitis C infection after orthotopic liver transplantation. *Mod Pathol* 15 : 897-903, 2002
  - 22) Park YN, Boros P, Zhang DY et al : Serum hepatitis C virus RNA levels and histologic findings in liver allografts with early recurrent hepatitis C. *Arch Pathol Lab Med* 124 : 1623-1627, 2000
  - 23) Samuel D, Feray C : Recurrent hepatitis C after liver transplantation: clinical and therapeutical issues. *J Viral Hepat* 7 : 87-92, 2000
  - 24) Muir AJ : The natural history of hepatitis C viral infection. *Semin Gastrointest Dis* 11 : 54-61, 2000
  - 25) Berenguer M, Prieto M, San Juan F et al : Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 36 : 202-210, 2002
  - 26) Prieto M, Berenguer M, Rayon M et al : High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 29 : 250-256, 1999
  - 27) Feray C, Caccamo L, Alexander GJM et al : European collaborative study on factors influencing the outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 117 : 619-625, 1999
  - 28) Poynard T, Bedossa P, Opolon P et al : Natural

- history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 349 : 825-832, 1997
- 29) 市田隆文：肝移植時のB型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルス再感染の予防と治療。肝胆臓 47 : 715-724, 2003
- 30) 市田隆文：肝移植後における原疾患の再発とその対応。肝胆臓 42 : 63-75, 2001
- 31) Lyra AC, Fan X, Lang DM et al : Evolution of hepatitis C viral quasispecies after liver transplantation. *Gastroenterology* 123 : 1485-1493, 2002
- 32) Sanchez-Fueyo A, Gimenez-Barcons M, Puig-Basagoiti F et al : Influence of the dynamics of the hypervariable region 1 of hepatitis C virus (HCV) on the histological severity of HCV recurrence after liver transplantation. *J Med Virol* 65 : 266-275, 2001
- 33) Bergamini A, Cepparulo M, Bolacchi F et al : Ribavirin increases mitogen- and antigen-induced expression of CD40L on CD4+ T cells *in vivo*. *Clin Exp Immunol* 130 : 293-299, 2002
- 34) Zekry A, Bishop GA, Bowen DG et al : Intrahepatic cytokine profiles associated with post-transplantation hepatitis C virus-related liver injury. *Liver Transpl* 8 : 292-301, 2002
- 35) Nelson DR : The immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 5 : 931-953, 2001
- 36) Papatheodoridis GV, Davies S, Dhillon AP et al : The role of different immunosuppression in the long-term histological outcome of HCV reinfection after liver transplantation for HCV cirrhosis. *Transplantation* 72 : 412-418, 2001
- 37) Hunt J, Gordon FD, Lewis WD et al : Histological recurrence and progression of hepatitis C after orthotopic liver transplantation: influence of immunosuppressive regimens. *Liver Transpl* 7 : 1056-1063, 2001
- 38) Sheiner PA, Florman SS, Emre S et al : Recurrence of hepatitis C after liver transplantation is associated with increased systemic IL-10 levels. *Mediators Inflamm* 10 : 37-41, 2001
- 39) Tambur AR, Ortelgel JW, Ben-Ari Z et al : Role of cytokine gene polymorphism in hepatitis C recurrence and allograft rejection among liver transplant recipients. *Transplantation* 71 : 1475-480, 2001
- 40) Nuovo GJ, Holly A, Wakely P Jr et al : Correlation of histology, viral load, and *in situ* viral detection in hepatic biopsies from patients with liver transplants secondary to hepatitis C infection. *Hum Pathol* 33 : 277-284, 2002
- 41) Deshpande V, Burd E, Aardema KL et al : High levels of hepatitis C virus RNA in native livers correlate with the development of cholestatic hepatitis in liver allografts and a poor outcome. *Liver Transpl* 7 : 118-124, 2001
- 42) Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD et al : Hepatitis C-induced hepatic allograft injury is associated with a pretransplantation elevated viral replication rate. *Hepatology* 32 : 418-426, 2000
- 43) Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD et al : Pretransplantation hepatitis C virus quasispecies may be predictive of outcome after liver transplantation. *Hepatology* 32 : 375-381, 2000
- 44) Pessoa MG, Browej N, Berenguer M et al : Evolution of hepatitis C quasispecies in patients with severe cholestatic hepatitis after liver transplantation. *Hepatology* 30 : 1513-1520, 1999
- 45) Teixeira R, Pastacaldi S, Davies S et al : The influence of cytomegalovirus viraemia on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 70 : 1454-1458, 2000
- 46) Burak KW, Kremers WK, Batts KP et al : Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl* 8 : 362-369, 2002
- 47) Schirren CA, Jung MC, Worzfeld T et al : Hepatitis C virus-specific CD4+ T cell response after liver transplantation occurs early, is multispecific, compartmentalizes to the liver, and does not correlate with recurrent disease. *J Infect Dis* 183 : 1187-1194, 2001
- 48) Quadri R, Giostra E, Roskams T et al : Immunological and virological effects of ribavirin in hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 73 : 373-378, 2002
- 49) Sreekumar R, Rasmussen DL, Wiesner RH et al : Differential allograft gene expression in acute cellular rejection and recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 8 : 814-821, 2002
- 50) Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D et al : Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 8 : 132-142, 2002
- 51) Jain A, Kashyap R, Demetris AJ et al : A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with hepatitis C. *Liver*

- Transpl 8 : 40–46, 2002
- 52) Nelson DR, Soldevila-Pico C et al : Anti-interleukin-2 receptor therapy in combination with mycophenolate mofetil is associated with more severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 7 : 1064–1070, 2001
- 53) Gigou M, Roque-Afonso AM, Falissard B et al : Genetic clustering of hepatitis C virus strains and severity of recurrent hepatitis after liver transplantation. *J Virol* 75 : 11292–11297, 2001
- 54) Belli LS, Zavaglia C, Alberti AB et al : Influence of immunogenetic background on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 31 : 1345–1350, 2000
- 55) Cotler SJ, Gaur LK, Gretch DR et al : Donor-recipient sharing of HLA class II alleles predicts earlier recurrence and accelerated progression of hepatitis C following liver transplantation. *Tissue Antigens* 52 : 435–443, 1998
- 56) Rosen HR: Hepatitis C in the liver transplant recipient: current understanding and treatment. *Microbes Infect* 4 : 1253–1258, 2002
- 57) Rosen HR : Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver Transpl* 6 : S41–46, 2000
- 58) Brillanti S, Vivarelli M, De Ruvo N et al : Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 8 : 884–888, 2002
- 59) Wali M, Harrison RF, Gow PJ et al : Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 51 : 248–252, 2002
- 60) Berenguer M, Prieto M, Rayon JM et al : Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 32 : 852–858, 2000
- 61) Berenguer M, Ferrell L, Watson J et al : HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 32 : 673–684, 2000
- 62) Guido M, Fagioli S, Tessari G et al : Histology predicts cirrhotic evolution of post transplant hepatitis C. *Gut* 50 : 697–700, 2002
- 63) Charlton M, Seaberg E, Wiesner R et al : Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 28 : 823–830, 1998
- 64) Watashi K, Hijikata M, Hosaka M et al : Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 38 : 1282–1288, 2003
- 65) Nakagawa M, Sakamoto N, Enomoto N et al : Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun* 313 : 42–47, 2004
- 66) Berenguer M, Crippin J, Gish R et al : A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 38 : 34–41, 2003
- 67) Wiesner RH : A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. *Transplantation* 66 : 493–499, 1998
- 68) Villamil F : Abstract Liver Transplantation 9 (6) ; C-79 #314, 2003
- 69) Casanovas Taltavull T : Impact of cyclosporine on the development of immunosuppressive therapy in liver transplantation. *Transplant Proc* 36 : 291S–294S, 2004
- 70) Inoue K, Sekiyama K, Yamada M et al : Combined interferon alpha2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial. *J Gastroenterol* 38 : 567–572, 2003
- 71) McHutchison JG, Ponnudurai R, Bylund DL et al : Prednisone withdrawal followed by interferon alpha for treatment of chronic hepatitis C infection: results of a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 32 : 133–137, 2001
- 72) Tisone G, Angelico M, Palmieri GA et al : pilot study on the safety and effectiveness of immunosuppression without prednisone after liver transplantation. *Transplantation* 67 : 1308–1313, 1999
- 73) Sheiner PA, Schwartz ME, Mor E et al : Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 21 : 30–34, 1995
- 74) Testa G, Crippin JS, Netto GJ et al : Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 6 : 553–561, 2000
- 75) Charlton M, Seaberg E, Wiesner R et al : Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 28 : 823–830, 1998
- 76) Everson GT, Trotter J : Role of adult living donor liver transplantation in patients with hepatitis C. *Liver Transplantation* 9 : S64–S68, 2003
- 77) Gaglio PJ, Malireddy S, Levitt BS et al : Increased risk of cholestatic hepatitis C in recipients of grafts

- from living versus cadaveric liver donors. *Liver Transpl* 9 : 1028–1035, 2003
- 78) Ghobrial RM, Saab S, Lassman C et al : Donor and recipient outcomes in right lobe adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 8 : 901–909, 2002
- 79) Trotter JF, Stolpman N, Wachs M et al : Living donor liver transplant recipients achieve relatively higher immunosuppressant blood levels than cadaveric recipients. *Liver Transpl* 8 : 212–218, 2002
- 80) Samuel D, Bizollon T, Feray C et al : Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 124 : 642–650, 2003
- 81) Bizollon T, Ahmed SN, Radenne S et al : Long term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C virus recurrence. *Gut* 52 : 283–287, 2003
- 82) Shakil AO, McGuire B, Crippin J et al : A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology* 36 : 1253–1258, 2002
- 83) Lavezzo B, Franchello A, Smedile A et al : Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: efficacy of a six versus a twelve month course of interferon alfa 2b with ribavirin. *J Hepatol* 37 : 247–252, 2002
- 84) Kornberg A, Hommann M, Tannapfel A et al : Long-term combination of interferon alfa-2b and ribavirin for hepatitis C recurrence in liver transplant patients. *Am J Transplant* 1 : 350–355, 2001
- 85) Narayanan Menon KV, Poterucha JJ et al : Treatment of posttransplantation recurrence of hepatitis C with interferon and ribavirin: lessons on tolerability and efficacy *Liver Transpl* 8 : 623–629, 2002
- 86) Wiesner RH, Charlton M, Andreone P et al : Interferon-alpha plus ribavirin and amantadine in patients with post-transplant hepatitis C: results of a pilot study. *Dig Liver Dis* 33 : 693–697, 2001
- 87) Alberti AB, Belli LS, Airoidi A et al : Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl* 7 : 870–876, 2001
- 88) Ahmad J, Dodson SF, Demetris AJ et al : Recurrent hepatitis C after liver transplantation: a nonrandomized trial of interferon alfa alone versus interferon alfa and ribavirin. *Liver Transpl* 7 : 863–869, 2001
- 89) De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K et al : Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 71 : 678–686, 2001
- 90) Cotler SJ, Ganger DR, Kaur S et al : Daily interferon therapy for hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 71 : 261–266, 2001
- 91) Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y et al : Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 78 : 1308–1311, 2004
- 92) Crippin JS, McCashland T, Terrault N et al : A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 8 : 350–355, 2002
- 93) Mazzafero V, Regalia E, Pulvirenti A et al : Prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation. Effect of interferon and Ribavirin combination. *Transplant proc* 29 : 519–521, 1997
- 94) Wright TL : Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 36 : S185–194, 2002
- 95) Sato Y, Ichida T, Ito S et al : Preoperative administration of 5-FU and IFN beta may prevent recurrence of hepatitis B and C virus. *Amer J Gastroenterol* 97 : 215–216, 2002
- 96) 山本 智, 市田隆文, 佐藤好信 : 再発を繰り返す C 型肝炎細胞がんに対する生体肝移植の一例, 第 21 回犬山シンポジウム 高度進行肝細胞癌, 生体部分肝移植, B 型, C 型慢性肝炎治療, 犬山シンポジウム記録刊行会編, 中外医学社, 東京, 2000, pp118–125
- 97) Ichida T : Viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma in relation to living-donor liver transplantation. In; *Molecular Biology and Immunology in Hepatology*, edited by T Tsuji et al, Elsevier Science, Amsterdam, Tokyo, 2002, pp319–335
- 98) Ichida T and Satoh Y : Prophylaxis and posttransplant treatment of viral hepatitis in living donor liver transplantation. In; *Current Issues in Liver and Small Bowel Transplantation*, Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Volume 9. Edited by M Kitajima et al, Springer-Verlag, Tokyo, 2002, pp62–71

# 肝炎ウイルスと肝移植, 腎移植

市田隆文・嶋田裕慈・森 広樹\*

review article

## Transplantation Now

*Hepatitis virus and liver, kidney transplantation*

臓器移植医療における最近のトピックスは、肝炎ウイルスの移植後再感染をいかに予防し、治療するかに関してである。とりわけ肝移植ではその候補者に肝炎ウイルス罹患者が多く、さらに腎移植候補者の多くは長期透析者で、その人たちに肝炎ウイルス陽性者が高頻度に存在することが知られていることなどから、移植医療現場での肝炎ウイルス対策が急務となっている。しかし、肝移植の現場でも移植外科医と肝臓内科医との連携が不確かな状況であり、ましてや腎移植外科医と肝臓内科医との連携はなかなか思うに任せないのが現状であろう。本稿では、主たる臓器移植を肝移植に絞り、肝炎ウイルスはHBVとHCVに限定して、その臨床的エビデンスと対策予防に関して言及する。さらに、筆者がかつて所属していた施設では腎移植が盛んに施行され、腎移植医と多くの共同研究を行っていた関係上、肝移植医療でのエビデンスをもとに腎移植での肝炎ウイルス対策についても、筆者の考えを合わせて言及することとする。

Takafumi Ichida・Yuji Shimada・Hiroki Mori\*

key word : 肝移植, 腎移植, B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルス

### 肝移植

#### 1. 肝移植後のHBV

##### (1) 肝移植後のHBV関連病態

B型肝炎ウイルス(HBV)陽性レシピエントは肝移植後になんらかの対処法を採らないと、HBVの再感染により重症型肝炎の発症や短期間で肝硬変へ移行することが知られている。しかも、その病態は重篤で生活の質(QOL)はきわめて悪く、致命的な状態に陥ることが多い<sup>1-6)</sup>。

このHBV再感染のなかで、従来のリンパ球を主体とした免疫反応による肝炎とは異なった重症型肝炎と同様な病態を示し、さらに致命的な病像を呈する症例が少なからず存在することが判明した。この病態はfibrosing cholestatic hepatitis(FCH)と称され<sup>2,3,7)</sup>、臓器移植後の免疫抑制療法施行中や種々の免疫不全状態で認められることから、移植医療を通じて改めて知らされた病態である。こ

の要因は、過剰発現したHBVによる肝細胞に対するcytopathicな障害により惹起される肝不全病態とされている。

臨床像の特徴としては、黄疸を主体とする著明な肝予備能低下に比し、肝逸脱酵素の上昇は軽度であるが、経過は急速で、治療抵抗性のまま多くは死の転帰をとるとされている。病理組織学的特徴として、肝細胞変性(風船様、すりガラス様変性)と融解、著明な胆汁うっ滞、門脈域中心の著明な線維化が認められる。しかしながら、炎症細胞浸潤は軽微であり、特徴的なことは免疫染色を施すと肝細胞内にHBV関連抗原が顕著に増加していることである。すなわちHBVによる直接的な細胞傷害性病態と認識されている。

この新しい病態のほかに、さらに認識されたのがanti-HBc陽性ドナーからの持ち込み感染である。すなわち、脳死肝移植や生体肝移植を問わずanti-HBc陽性ドナーを用いた肝移植では、術後50~94%の頻度で肝炎を引き起こすことが判明したわけである<sup>8-10)</sup>。

従来、HBs抗体が出現すれば感染が終了し、

\*Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine, Shizuoka Hospital 順天堂大学医学部消化器内科, 静岡病院

なんら病態に問題を生じないとされていたが、過去にHBVに一度でも感染すれば、例えHBs抗体が産生される状態になっても、HBc抗体が存在する限り肝臓の中にHBVが存在することが判明した。これにより移植後、強力な免疫抑制剤のもとに肝臓に存在しているHBVが活性化し、肝炎が出現することがわかった。

## (2) 肝移植後のHBV再感染予防

### ① anti-HBc陽性ドナーに対するprophylaxis

Dicksonらの報告から、高力価HBs抗体含有免疫グロブリン(HBIG)によりHBVを中和する方法が肝移植後の肝炎惹起を制御しつつけることが判明し<sup>8)</sup>、生体肝移植医療<sup>9,10)</sup>でも実施されている。この事実は、HBVによる急性感染後、HBs抗原が陰性化し、その後anti-HBc低力価陽性、anti-HBs陽性を呈する肝臓の中にはいまだにHBVが存在し、肝移植後の免疫抑制状態もしくは副腎皮質ホルモンによりHBVが賦活化、増殖し肝炎を惹起すると考えられる。

平均25%前後にanti-HBc陽性者を有するわが国では、脳死、生体肝移植の際、最も注意を要する事象である。

### ② HBIGとラミブジンによるprophylaxis

HBVの再感染予防に最初に用いられたのがHBIGである。これは1987年に報告され<sup>11)</sup>、その後Samuelは、おおよそ33%にまでHBVの術後再感染を防止できたとしている<sup>5,12)</sup>が、1994年のヨーロッパのコンセンサスとして、HBV DNA陽性例は再感染予防に関して効果は低いとされていた<sup>13)</sup>。しかしながら、適切な抗体価が維持できれば、再感染は防止可能であると思われ、現実にはHBIGは高価ではあるが継続投与にて、HBVの再感染から免れてQOLを損なうことなく長期生存している症例が多くある<sup>14)</sup>。

ついで、1995年にB型慢性肝炎に対するラミブジン<sup>15)</sup>の臨床効果が報告されると同時に、肝移植にもprophylaxisの主要薬剤として用いられるようになった<sup>16)</sup>。肝移植前からラミブジンを投与し、術後も単独投与を施行し、約70~75%の症例でHBe抗原の陰性化とHBV DNAの陰性化を認めている。その投与量は100 mgで、肝移植前

に約80日から120日投与し、肝移植後も継続して投与を行っている。

そして、今日ではラミブジンとHBIG併用によるHBVに対するprophylaxisが成功を収めている。すなわち、肝移植前にラミブジン100 mgを投与し、このラミブジンは継続投与のまま肝移植後にHBIGを併用することにより、術後のHBVに対するprophylaxisが90%以上の高率で成功するようになってきた<sup>17~20)</sup>。

いずれも最近の報告で、さらなる長期経過観察がなされていないために長期予後を論じることは困難であるが、明らかに肝移植後の重症型肝炎などのHBV再感染が抑制されていることは事実である。したがって、併用療法は長期予後が十分期待される予防法といえ、現時点で肝移植前のラミブジンによるprimingと術後の継続投与ならびに術後のHBIG投与が、HBs抗原陽性でHBe抗原やHBV DNA陽性例に対する最も有効な予防治療法と考えられ、実践されている。

### ③ 肝移植後のHBV感染例に対する治療 (treatment of post-transplant recurrence)

術前からのHBVに対するprophylaxisが失敗しても、術後の抗ウイルス療法を行うことにより、治療効果が認められる。今日、抗ウイルス剤としてラミブジンが肝移植後でも積極的に投与されている。これにより、通常の慢性肝炎と同程度の長期生存が望まれるようになってきた。

Perrilloらは、肝移植後のHBV陽性レシピエントに対してラミブジンを投与し、1年間でHBs抗原の消失に8%、HBe抗原の消失に31%、HBV DNAの消失に60%成功し、肝機能検査値の改善もみたとしている<sup>21)</sup>。すなわち、通常のB型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法と同じ方法で行われているが、果たして肝移植後の病態で通常の慢性肝炎に対する治療と同等の効果が得られるか否かは不明である。ラミブジンののち、アデフォビル、エンテカビルが臨床応用可能になりつつあり、それら第二、第三世代の薬剤に期待したい。

## (3) 肝移植後のHBVに関する問題点

### ① HBIGの継続性

HBIGを用いる場合、維持する抗体価の力価と

継続期間が問題となる。なぜならば、HBIG はきわめて高価で保険収載されていないためである。事実、抗体価を 500 国際単位、もしくは 1,000 単位と設定して prophylaxis に成功している報告もある<sup>22,23)</sup>。さらに、邦人で 10 年間以上の長期間、2 カ月に 1 回 2,000 単位の HBIG 投与を継続している例もある<sup>24)</sup>が、どの時点で HBIG 投与を中止するかに関してはコンセンサスが得られていないのが現実である。

最近では、香港のグループは生体肝移植の際に HBIG を一切使用していないようである。その理由として、生体肝移植であるがゆえに HLA がマッチングしていることより adaptive immunological state として、必要ないとしているからである。また、HBV の家族内ドナーは HBs 抗体を有していることより、レシピエントへこの HBs 抗体が transfer する報告もあり、HBIG はここ数年間使用せず、ラミブジン単独投与で対処しているということである。

もう一つの話は、この HBIG の筋肉内注射による抗体維持と価格が安価になることへの臨床的期待がある。いずれにせよ、HBIG は高価であるため、できるだけ使用しないですむ方法を模索しなければならないと考える。

## ② HBV ワクチンの可能性

これらの解決策として、HBIG の筋肉内注射の推奨と HBV ワクチン<sup>25)</sup>への変更があげられる。一部の施設で成功しているが、他施設では失敗に終わり、この件に関しては一定の見解はない。

一応、このワクチンへの変更する条件として、

① HBV DNA 陰性、② anti-HBe 陽性、③ 18 カ月以上の HBIG 投与継続例、④ 肝炎の再発をみない、⑤ 低用量の免疫抑制剤、をあげている。これらの条件下で HBV ワクチンを 3 回にわたって投与し、17 例中 14 例に anti-HBs を獲得して、17 例中 8 例は anti-HBs が 14 カ月にわたって長期に持続陽性化したと報告している。

しかし、この種の HBs 抗体は T 細胞依存性である。この抗体産生のためには HBs 抗原で T 細胞を活性化させる必要があると考えられるが、免疫抑制剤の多くは IL-2 の産生を抑制することよ

り、簡単に抗体を産生させることは困難であろう。

そのために特異なワクチンの開発が望まれ、末梢血の特異な細胞集団と臨床応用が許可されているモノクローナル抗体との反応後、HBs ワクチンや DNA ワクチンの投与、さらには樹状細胞を誘導後、HBs 抗原を刺激する方法なども考えられるが、現実には応用されていない。最近、アジュバント添加 B 型肝炎ワクチンが開発され、臨床第 I 相試験を実施していることから、新しい局面が展開される可能性が出てきた<sup>26)</sup>。

## ③ ラミブジン投与

ラミブジン投与に関して、今後の問題点としては三つほどあげられる。

非代償性肝硬変に対して肝移植を目的にラミブジンを投与することにより HBV DNA は首尾よく陰性化せしめたが、① YMDD 変異株<sup>27,28)</sup>出現により肝移植後、これら変異株症例に HBIG 併用投与にもかかわらず高率に肝炎再発をみるという事実がある<sup>29)</sup>。また、② ラミブジン投与により非代償性肝硬変が改善し、肝移植の適応基準から外れたという報告もある<sup>30)</sup>。さらに、③ 肝移植後、ラミブジン長期投与のために出現した YMDD 変異株による breakthrough に対して、アデフォビルが効果的であったことなどである<sup>31)</sup>。

したがって、これらを踏まえて筆者らは、表 1 にまとめた HBV に対する prophylaxis と肝移植後の治療アルゴリズムを考え、実践している。

## 2. 肝移植後の HCV

### (1) 肝移植後の HCV レシピエントの予後

C 型肝炎ウイルス (HCV) 陽性レシピエントは長い経過をみた場合、たとえば 10～15 年の経過では非 HCV レシピエントに比して明らかに生存率が低下することがスペインのグループから報告され<sup>32,33)</sup>、さらに HCV 群の死因が主に HCV の再感染に起因するとされた<sup>34)</sup>。すなわち、HCV 陽性レシピエントは最近、生存率が低下しているという事実<sup>35)</sup>が判明したわけである。

少数<sup>36)</sup>の例外的な施設を除くと、現在では HCV 陽性レシピエントの大半は肝移植後の HCV



再感染を認め、組織学的に慢性肝炎を呈する<sup>37)</sup>。このような病態が、生体肝移植を中心として発展しているわが国の HCV 陽性レシピエントにも認められるかは、興味深いところである。

2003 年 10 月に開催された日本肝臓学会シングルピックカンファレンスで、信州大学の中澤らは、わが国の HCV 陽性レシピエントの肝移植後病態をアンケート調査し、経過観察期間平均 14 カ月で、218 症例中 103 例(47%)に C 型肝炎の再発を認め、103 例中 9 例が HCV 再発に関連した死亡と報告した。脳死肝移植を中心とした欧米の報告と生体肝移植主体のわが国とでは、HCV 関連レシピエントの生存率にあまり差異がない印象を受けた。

## (2) 肝移植後の HCV 感染とその病態

HCV は肝移植術中には血中から見いだされないうが、肝移植術の数時間後に HCV のダイナミックな複製の開始が知られている<sup>38)</sup>。その後、肝生検標本を経時的に観察すると<sup>39)</sup>、組織学的には 1 週間目に肝炎の所見が見いだされ<sup>40)</sup>、HCV に関連したアポトーシスや再生像が 2 週間目<sup>41)</sup>にすでに認められるようである。そして、HCV 関連抗原は移植後半年以内に約 90%の肝組織内に観察される<sup>41)</sup>。HCV RNA が組織内で確認された最も早い報告で術後 5 日目というものもある<sup>42)</sup>。その病理学的特徴は、拒絶反応との鑑別が重要であるが、acidophilic body や piecemeal 壊死などとされている<sup>43,44)</sup>。

HCV の再感染と HCV に関連した肝炎発症は、それぞれ明確に区別されずに報告されているが、HCV 陽性慢性肝炎でもほとんど無症状でトランスアミナーゼ値も軽度上昇例が多いために、臨床的に顕著となった HCV 再感染による肝炎と無症候性 HCV キャリアの区別はここでは明確ではない。すなわち、HCV の再感染の定義は不確かであるが、組織学的に肝炎の像を呈した病態を再発と呼称せざるをえないと思われ、そのため各国の報告はかなり慎重に評価し、必ずしも一定の評価ではないことに注意しなければならない。

いずれにせよ、HCV 陽性レシピエントの約 90%以上は再感染し、8~25%は 5 年間で肝硬変

表 1 HBV 陽性レシピエントに対する生体肝移植の実践

レシピエント
<ul style="list-style-type: none"> <li>肝移植術前(2,3カ月前)にラミブジン 100 mg 経口投与開始</li> <li>目標設定: HBV DNA (TMA) 陰性化(HBe 抗体への seroconversion が理想)</li> </ul>
ドナー
<ul style="list-style-type: none"> <li>家族内集積が多く考えられ、HBe 抗体高力価と HBs 抗原陽性者は禁忌</li> <li>HBe 抗体低力価陽性例はドナー候補として可能</li> </ul>
肝移植直前
YMDD モチーフ変異株が出現した場合は肝移植を延期し、ラミブジンとアデフォビル併用投与で HBV DNA 陰性化後、肝移植を実施する。
肝移植術中
HBIG 10,000 単位静注 3 日間
肝移植後
<ol style="list-style-type: none"> <li>① ラミブジン 100 mg 経口投与と HBIG 2,000 単位を血中濃度 500 国際単位を目安に静注</li> <li>② 肝移植後 18 カ月後に条件が整えば HBV ワクチン投与を試みる。</li> <li>③ 副腎皮質ホルモンは可能な限り短期間に離脱</li> </ol>

へ進展する<sup>45)</sup>、あるいは約 80%は慢性肝炎に陥り肝硬変へ進行する<sup>46)</sup>とされている。事実、筆者が以前厚生省の班会議でまとめた邦人脳死レシピエントの C 型肝炎レシピエントの予後調査では、肝移植後早期にほぼ全例慢性肝炎に陥っていた<sup>47,48)</sup>。報告者により差はあるが、HCV の大半は肝移植後、再罹患することは間違いのない事実と考えるべきである。

肝硬変へ進展する頻度は 5 年間で 20~30%<sup>49,50)</sup>と高率である。あるいは平均 45 カ月の観察で約半数が肝炎の再発を認め、1/3 が肝硬変へ進展した<sup>51)</sup>とされている。そして、ドナー年齢の 40 歳以下と 50 歳以上では線維化の進展は異なり、平均 7.7 年で肝硬変へ進展したレシピエントは、高齢者では 2.2 年の進行度であったとされている<sup>52)</sup>。

移植後、HCV 再感染を生じたレシピエントは肝硬変への進展がきわめて早いことが認識され出した<sup>53)</sup>。このことは 1990 年以降、HCV レシピエントの再移植例が増加している事実<sup>50)</sup>と合わせるると、その事態の深刻さが理解されるであろう。

表2 2000年以降の post transplant treatment の成績

報告者	症例	IFN量(回数)	リバビリン(mg)	期間(月)	ETVR(%)	SVR(%)	脱落・減量(例)
Samuel <sup>60)</sup>	28	2b/3M(3 × /w)	1,000	12	21		16
Bizollon <sup>61)</sup>	54	?/3M(3 × /w)	?	6		26	
Shakil <sup>62)</sup>	38	?/3M(3 × /w)	800	12		18	16
Lavezzo <sup>63)</sup>	57	2b/3M(3 × /w)	800	6	23	17	51%
Kornberg <sup>64)</sup>	15	2b/3M(3 × /w)	600	12	64	88	2
Narayanan <sup>65)</sup>	26	2b/3M(3 × /w)	1,000	12	35	23	13
Wiesner <sup>66)</sup>	9	2b/3M(3 × /w)	600	12	11	?	8
Alberti <sup>67)</sup>	18	?/3M(3 × /w)	600	12	44	27	?
Ahmad <sup>68)</sup>	20	2b/3~5M(3 × /w)	600	12	20		5
De Vera <sup>69)</sup>	32	?/1.5~3M(3 × /w)	400	12	9		13
Coltler <sup>70)</sup>	12	2a/3M(3 × /w)	—	12	50	?	7

M: 100万単位. ETVR: 治療終了時のウイルス消失率. SVR: 持続ウイルス消失率

このようにHCVに再感染し、慢性肝炎に陥ったレシピエントは、通常の慢性肝炎と異なり、肝硬変への進展がきわめて早いことは驚くべき事実である。そして、この肝硬変への急速な進展の原因として、ドナーの年齢の高さが示唆されている<sup>52, 54)</sup>。

しかし、それほど事実は単純ではないと思われる。さらなる事実の積み重ねはもちろん、免疫抑制剤の種類の変遷、ウイルスの変異など、調査することはきわめて多い。単純に結論を導き出すには早すぎるように思える。

ところで、最近の基礎的実験の結果、特にレプリコン実験系によるHCVの増殖実験で、シクロスポリンがHCVの増殖を有意に抑制し、その作用はインターフェロンと同等であったが、タクロリムスはその効果がまったく認められないとの報告が相次ぎ、免疫抑制剤の差異による抗ウイルス効果に期待が寄せられている。この報告をみる限り、免疫抑制剤もHCVの肝移植後の病態に深く関わることは間違いないようである。肝移植後のHCVの治療を念頭に置くならば、少しでも抗ウイルス剤が効を奏するような環境にすることも重要なことと思われる。

### (3) HCV再感染に対する治療(post transplant treatment)

上記のとおり、術後ほとんどの症例でHCVの再感染が成立するという臨床事実から、いかに術前治療を施して再感染を抑えるか、そして再感染

後はいかにウイルス治療を含めて線維化の進展を抑えるかに焦点を合わせなければならない時期にきていると考える<sup>55, 56)</sup>。

当初、肝移植後インターフェロンの単独投与が行われたが、期待された効果は得られず、ときに拒絶反応を誘発するとして多くの施設では施行されなかった<sup>57~59)</sup>。しかし、事態の重大さに気付いてから、すなわち2000年以降、盛んに臨床試験が試みられてきた(表2)<sup>60~70)</sup>。

すべて欧米の報告であるため、感染時期の相違、ウイルスのサブタイプの違い、人種間の相違など、一概に本邦での慢性肝炎や肝移植後の慢性肝炎に対する治療結果と比較検討することは困難である。そこで得られた結論としては、インターフェロン単独療法よりインターフェロンとリバビリン併用療法のほうがウイルス排除やトランスアミナーゼ値の正常化率は高率であることである。しかし、半数以上のレシピエントでは併用療法の中止や投与量の減量などで、当初の目的を達せられずに治療を断念する症例が圧倒的に多いという事実が判明した。

いま考えられているのは、肝移植後は3~6カ月以内にインターフェロンとリバビリン併用療法をすみやかに開始する。可能な限りステロイドの離脱が望ましい。そして、副作用の点からインターフェロンの用量・投与間隔、リバビリンの用量は適宜漸減して、少なくとも半年間、可能であれば48週間継続投与がよい。

脱落例に対しては、通常の慢性肝炎治療に即してトランスアミナーゼ値を正常化させるなどの抗炎症療法を継続せざるをえないと思われる。適切な薬剤として、グリチルリチン製剤(強力ネオミノファーゲンC)とウルソデオキシコール酸(UDCA)あたりが妥当であろう。その場合、線維化の進展抑制が目標となるであろうが、臨床的事実は一つもないのが現状である(表3)。

#### (4) Prophylaxisの可能性と問題点

肝移植後のインターフェロンとリバビリン併用療法のコンプライアンスがきわめてわるいとなると、やはり肝移植前に抗ウイルス療法を試みようとするのは自然の流れである。もちろん肝移植の適応疾患であるから非代償性肝硬変がほとんどである。これら肝硬変に対する併用療法のコンプライアンスも肝硬変に合併する血小板減少などと合わせて困難であることも事実である。

しかし、投与方法、投与量を考慮することにより、まったく抗ウイルス療法を施行しない例に比して、確かにHCVの再感染が抑制されることが報告されている。たとえば、インターフェロン2bを100万単位と低用量にして週に3回投与し、さらに低用量のリバビリン400mgの併用にて、33%にHCV RNAの陰性化をみたとしている<sup>71)</sup>。そのほかにも2,3の臨床的試みもある<sup>72)</sup>。

もちろん従来より、肝硬変に対するPEGインターフェロンとリバビリン併用療法でさえ標準治療よりsustained viral response(SVR)率が低値であることより<sup>73)</sup>、どこまで信頼性がおけるか問題である。この肝移植前後のHCVに対する治療は通常の慢性肝炎に対する治療と異なり、免疫抑制剤の環境など多くの問題を抱えているが、可能な限りの筆者のprophylaxisやpost transplant treatmentの考え方を示す(表3)。

さらに、HBVと同じような考えからの、多クローン性C型肝炎免疫グロブリンによるpost transplantな免疫予防は、現時点では再感染予防には影響を及ぼさなかったとされている。

筆者らはすでに、肝移植前に血中HCV RNAを短期間に陰性化する目的で速効性のインターフェロン $\beta$ を用い、血小板減少に備えながら約2週

表3 HCV陽性レシピエントに対する prophylaxis, post transplant treatment の考え方

- ① レシピエントに対して生体肝移植4週間前より、代償性肝硬変であれば血小板輸血を施しながら、インターフェロン $\beta$ 300~600万単位を静注する。
- ② モニターにて血中HCV RNA陰性化を図るまでインターフェロン $\beta$ 投与を継続する。
- ③ 肝移植後は可能な限り、副腎皮質ホルモンは短期間で離脱する。
- ④ 肝移植後、2週間ごとにHCV PCR(アンプリコアー)をモニターする。
- ⑤ 肝移植後3カ月以降、もしくは組織学的にF1-2が確認されてから開始しても抗ウイルス効果は十分と思われる。PEGインターフェロンとリバビリンの48週間投与が基本であるが、投与量に関しては適宜減量すべきである。

間投与し、血中HCV RNAを4.2 Meq/mLから陰性化を確認したのち生体肝移植を行い、術後3年間HCV RNA陰性、肝機能検査値の正常化をもたらした症例を報告している<sup>74,75)</sup>。

しかし、その後の症例では、あまりにも非代償性肝硬変であるために予定の投与が完遂できず、再感染に甘んじているのも事実である。筆者は、HCV陽性の肝移植候補者のなかで、比較的肝硬変でもChild-Pugh(CP)スコアの低い症例を対象にこの術前インターフェロン $\beta$ の投与を考えている。そうすると、必然的にCP分類Cの症例は外され、むしろ代償性肝硬変もしくは慢性肝炎を背景に有する再発を繰り返す肝細胞がんが、最も適した術前治療群になるものと想定している。

## 腎移植

### 1. 腎移植後のHBV

#### (1) レシピエントがHBV関連抗原抗体系が陽性的場合

腎移植の候補者がHBV陽性的の場合、その病態は二つ考えられる。一つは無症候性HBVキャリア、もう一つは慢性肝炎である。

現時点でのHBV治療に関するコンセンサスとしては、腎移植後、確実に免疫抑制状態になり、

かつ副腎皮質ホルモン使用は必須であるから、処置を加えないと多くの場合、HBVのreactivationが予想される。

そこで、HBV陽性候補者には、血液疾患の化学療法と同様に免疫抑制剤使用2カ月前、すなわち腎移植2カ月前からラミブジン100mg内服を開始し、通常の化学療法であれば化学療法終了後6カ月でラミブジン投与を中止するが、腎移植の場合は化学療法のように投与中止になることはないので、そのままラミブジンの継続投与になると考えてよい。

この場合、ラミブジン長期投与に伴うYMDD変異株の出現など臨床的問題が多いので、必ず肝臓専門医との連携が必須である。なお、現在ではラミブジン長期投与に基づく変異株に対して肝炎を惹起した、いわゆるbreakthrough肝炎に対するアデフォビルも臨床的に併用投与することが可能となっているので、あまり心配することはないと思われる。

## (2) ドナーがHBV関連抗原抗体系が陽性の場合

ドナーがanti-HBc陽性の場合、もし200倍希釈で陽性であれば、このドナーはHBV陽性と考へて、ドナーからのHBVの移入防止策として術後のHBIGが必要であるが、原則として適応としないのが通例である。ドナーがHBs抗原陽性の場合、ドナーとしてわが国では認められていないから、このことに関しても改めて言及する必要はない。もちろん、anti-HBc低力価の場合はなんらprophylaxisを講じる必要はない。

ドナーがHBs抗体陽性者の場合は、生体腎移植であればadaptiveな状態としてHBs抗体が移入される可能性はある。この場合、HBc抗体低力価の場合が多いが、ほとんど特別な処置は不要である。

もう一つの手段としては、レシピエントにHBVワクチンを投与し、術前にHBs抗体の産生を促すことである。この手袋に関しては、果たして長期の透析による免疫抑制状態でHBs抗体が産生されるか、そしてどの程度の抗体価でどの程度の頻度で獲得できるかはエビデンスがないが、

生体腎移植の場合、予定手術であるので、可能な限りHBVワクチンの投与が望ましい。

## 2. 腎移植後のHCV

腎移植後のHCV陽性レシピエントに対する対応は、通常のHCV陽性慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の臨床的対応と同じである。

ただし、腎移植後、大量の免疫抑制剤が投与されるために、少なからずもHCVのreactivationが起こる可能性は十分考えられる。また、ウイルス増殖が急速に惹起され、HBVでみられるようなFCHなども報告はあるようである。

可能であれば、大量の免疫抑制剤が投与される前に、すなわち腎移植前にインターフェロンとリバビリン併用療法を施行したいが、慢性腎不全にリバビリンは禁忌であり、しかも多くは見かけ上、肝炎は鎮静化しているようにみられるために、なかなか抗ウイルス療法に踏み切れないのが現状である。

腎移植が終了し、免疫抑制剤投与が維持量になった時点で、肝臓専門医と相談してPEGインターフェロンとここで改めてリバビリンの併用を考慮することが肝心と考へる。

なお、HCV陽性ドナーからの腎移植は現在のところ禁忌であるが、筆者はHCV陽性ドナーからの肝移植のエビデンスを考へると、HCV陽性の腎移植候補者にHCV陽性ドナーを用いることはあながち禁忌ではないと考へている。

## 最後に

肝移植も腎移植も、移植外科医は肝臓専門医や腎臓専門医との密接な連絡で術後の肝炎ウイルスの再感染に対処しないと、せっかく移植が成功しても、再感染でグラフトを失っては元も子もなくなる。移植外科医は、特に肝移植外科医は周術期死亡率を限りなくゼロにする修練が必要である。そのためには、術後患者のフォローという余計な重荷を背負う必要はないと考へる。

ときどき筆者は外来業務で四苦八苦している親しい移植外科医に、何ゆえ開業の準備をしている

のかと揶揄することがある。外科医が開業すると内科医になっているからである。言葉が過ぎるかもしれないが、術後は外科医でなく内科医が対処しなければならないことが多くある。言葉を変えると、内科医の腕の振るいどころである。

ときに、恐縮な言い方かもしれないが、断片的な知識を持って内科医が吃驚するような術後の抗ウイルス療法を行っている施設がある。できるだけ、いや、この期に及んで移植外科医だけですべてを行おうと考えずに、collaborationという言葉をしっかり噛み締めて、この肝炎ウイルスの再感染という困難に立ち向かおうではないか。

残念ながら、transplant hepatologist や transplant nephrologist というカテゴリーがないわが国では、数少ない移植(異色)内科医の遠吠えかもしれないが、そんな意味で本稿が読まれれば幸いである。

## 文 献

- 1) Demetris AJ, Todo S, Van Thiel DH et al.: Evolution of hepatitis B virus liver disease after hepatic replacement. Practical and theoretical considerations. *Am J Pathol* 137 : 667-676, 1990.
- 2) Todo S, Demetris AJ, Van Thiel DH et al.: Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 13 : 619-626, 1991.
- 3) Davis 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.
- 4) O'Grady JG, Smith HM, Davis SE et al.: Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 14 : 104-111, 1992.
- 5) 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.
- 6) Angus PW, Locarnini SA, McCaughan GW et al.: Hepatitis B virus precore mutant infection is associated with severe recurrent disease after liver transplantation. *Hepatology* 21 : 14-18, 1995.
- 7) Lau JY, Bain VG, Davies SE et al.: High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology* 102 : 956-962, 1992.
- 8) Dickson RC, Everhart JE, Lake JR et al.: Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The national institute of diabetes and digestive and kidney diseases liver transplantation database. *Gastroenterology* 113 : 1668-1674, 1997.
- 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 transplantation. *Transplantation* 65 : 494-499, 1998.
- 10) 清沢研道 : 肝移植. *日本内科学会雑誌* 89 : 473-477, 2000.
- 11) Lauchart W, Muller R, Pichlmayr R: Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allograft. *Transplant Proc* 19 : 4051-4052, 1987.
- 12) Samuel D, Bismuth A, Mathieu D et al.: Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg positive patients. *Lancet* 337 : 813-816, 1991.
- 13) Muller R, Samuel D, Fassati LR et al.: 'EUROHEP' consensus report on the management of liver transplantation for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 21 : 1140-1143, 1994.
- 14) 市田隆文 : 肝移植後における原疾患の再発とその対応. *肝臓* 42 : 63-75, 2001.
- 15) Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff EF et al.: A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 333 : 1657-1661, 1995.
- 16) De Man RA, Niester HGM, Fevery J et al.: Evaluation of limiting dilution PCR of HBV-DNA decrease in a double-blind randomized six month trial of lamivudine for chronic hepatitis B: implications for the application in liver transplant recipients. AASLD single topic symposium: liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Hepatology* 10 (abstr), 1995.
- 17) 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, 1999.
- 18) Yao FY, Osorio RW, Roberts JP et al.: Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 5 : 491-496, 1999.
- 19) Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ et al.: Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post transplantation hepatitis B. *Liver Transplantation* 64 : 429-433, 2000.
- 20) Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W et al.: Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 34 : 903-910, 2001.
- 21) Perrillo R, Rakela J, Dienstag J et al.: Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology* 29 : 1581-1586, 1999.
- 22) McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM et al.: Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation* 61 : 1358-1364, 1996.
- 23) Tchervenkov JI, Tector AJ, Barkun JS et al.: Recurrence-free long-term survival after liver transplantation for hepatitis B using interferon alpha pretransplant and hepatitis B immune globulin posttransplant. *Annals Surg* 226 : 356-369, 1997.
- 24) 市田隆文, 佐藤好信, 榎田博史 : B型肝炎肝移植例の長期予後. *肝胆膵* 41 : 131-138, 2000.
- 25) 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.
- 26) Bienzle U et al.: Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease. *Hepatology* 38 : 811-819, 2003.
  - 27) Liaw Y, Chien R, Yeh C et al.: Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 30 : 567-572, 1999.
  - 28) Tillmann HL, Trautwein C, Bock T et al.: Mutation pattern of hepatitis B virus on sequential therapy with famciclovir and lamivudine in patients with hepatitis B virus reinfection occurring under HBIG immunoglobulin after liver transplantation. *Hepatology* 30 : 244-256, 1999.
  - 29) Rosenau J, Bahr MJ, Tillmann HL et al.: Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation – possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection. *J Hepatol* 34 : 895-902, 2001.
  - 30) Villeneuve JP, Condreux LD, Willems B et al.: Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 31 : 207-210, 2000.
  - 31) Perrillo R, Schiff E, Yoshida E et al.: Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutation. *Hepatology* 32 : 129-134, 2000.
  - 32) Sanchez-Fueyo A, Restrepo JC, Quinto L et al.: Impact of the recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation on the long-term viability of the graft. *Transplantation* 73 : 56-63, 2002.
  - 33) Loinaz C, Lumbreras C, Moreno E et al.: Liver transplantation and hepatitis C virus. Results in a Spanish center since 1989. *HepatoGastroenterology* 48 : 1435-1442, 2001.
  - 34) Pruthi J, Medkiff KA, Esraon KT et al.: Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 7 : 811-815, 2001.
  - 35) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA et al.: The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 122 : 889-896, 2002.
  - 36) Paik SW, Tan HP, Klein AS et al.: Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with hepatitis C. *Dig Dis Sci* 47 : 450-455, 2002.
  - 37) Bizollon T, Mutimer D, Ducerf C et al.: Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Gut* 44 : 575-578, 1999.
  - 38) Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A et al.: Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 35 : 680-687, 2002.
  - 39) Berenguer M, Rayon JM, Prieto M et al.: Are post-transplantation protocol liver biopsies useful in the long term? *Liver Transpl* 7 : 790-796, 2001.
  - 40) Sreekumar R, Gonzalez-Koch A, Maor-Kendler Y et al.: Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 32 : 1125-1130, 2000.
  - 41) Ballardini G, De Raffe E, Groff P et al.: Timing of reinfection and mechanisms of hepatocellular damage in transplanted hepatitis C virus-reinfected liver. *Liver Transpl* 8 : 10-20, 2002.
  - 42) Guerrero RB, Batts KP, Burgart LJ et al.: Early detection of hepatitis C allograft reinfection after orthotopic liver transplantation: a molecular and histologic study. *Mod Pathol* 13 : 229-237, 2000.
  - 43) Saxena R, Crawford JM, Navarro VJ et al.: Utilization of acidophil bodies in the diagnosis of recurrent hepatitis C infection after orthotopic liver transplantation. *Mod Pathol* 15 : 897-903, 2002.
  - 44) Park YN, Boros P, Zhang DY et al.: Serum hepatitis C virus RNA levels and histologic findings in liver allografts with early recurrent hepatitis C. *Arch Pathol Lab Med* 124 : 1623-1627, 2000.
  - 45) Samuel D, Feray C: Recurrent hepatitis C after liver transplantation: clinical and therapeutic issues. *J Viral Hepat* 7 : 87-92, 2000.
  - 46) Muir AJ: The natural history of hepatitis C viral infection. *Semin Gastrointest Dis* 11 : 54-61, 2000.
  - 47) 市田隆文 : 臓器移植後のC型肝炎の臨床像. 厚生省特定疾患難治性の肝疾患 調査研究班, 平成七年度 研究報告, 1996, p112-115.
  - 48) 市田隆文 : Editorial 本邦成人肝移植レシピエントの現状と問題点 – 海外での脳死肝移植レシピエントを中心に. *肝臓* 38 : 129-133, 1997.
  - 49) Rosen HR: Hepatitis C in the liver transplant recipient: current understanding and treatment. *Microbes Infect* 4 : 1253-1258, 2002.
  - 50) Rosen HR: Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver Transpl* 6 : S41-46, 2000.
  - 51) Brillanti S, Vivarelli M, De Ruvo N et al.: Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 8 : 884-888, 2002.
  - 52) Wali M, Harrison RF, Gow PJ et al.: Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 51 : 248-252, 2002.
  - 53) Berenguer M, Prieto M, Rayon JM et al.: Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 32 : 852-858, 2000.
  - 54) Berenguer M, Prieto M, San Juan F et al.: Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 36 : 202-210, 2002.
  - 55) Ichida T: Viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma in relation to living-donor liver transplantation. *Molecular Biology and Immunology in Hepatology*. (eds Tsuji T et al.), Elsevier Science, Amsterdam, Tokyo, 2002, p319-335.
  - 56) Ichida T, Satoh Y: Prophylaxis and posttransplant treatment of viral hepatitis in living donor liver transplantation. *Current Issues in Liver and Small Bowel Transplantation, Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Volume 9*. (eds Kitajima M et al.), Springer-Verlag, Tokyo, 2002, p62-71.
  - 57) Wright HI, Gavalier JS, Van Thiel DH et al.: Preliminary experience with alpha-2b-interferon therapy of viral hepatitis in liver allograft recipients. *Transplantation* 53 : 121-124, 1992.
  - 58) Wright TL, Combs C, Kim M et al.: Interferon alpha therapy for hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 20 : 773-779, 1994.
  - 59) Feray C, Samuel D, Gigou M et al.: An open trial of IFN alpha recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology* 22 :

- 1084-1089, 1995.
- 60) Samuel D, Bizollon T, Feray C et al.: Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 124 : 642-650, 2003.
  - 61) Bizollon T, Ahmed SN, Radenne S et al.: Long term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C virus recurrence. *Gut* 52 : 283-287, 2003.
  - 62) Shakil AO, McGuire B, Crippin J et al.: A pilot study of interferon alpha and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology* 36 : 1253-1258, 2002.
  - 63) Lavezzo B, Franchello A, Smedile A et al.: Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: efficacy of a six versus a twelve month course of interferon alpha 2b with ribavirin. *J Hepatol* 37 : 247-252, 2002.
  - 64) Kornberg A, Hommann M, Tannapfel A et al.: Long-term combination of interferon alpha-2b and ribavirin for hepatitis C recurrence in liver transplant patients. *Am J Transplant* 1 : 350-355, 2001.
  - 65) Narayanan Menon KV, Poterucha JJ et al.: Treatment of posttransplantation recurrence of hepatitis C with interferon and ribavirin: lessons on tolerability and efficacy. *Liver Transpl* 8 : 623-629, 2002.
  - 66) Wiesner RH, Charlton M, Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C et al.: Interferon-alpha plus ribavirin and amantadine in patients with post-transplant hepatitis C: results of a pilot study. *Dig Liver Dis* 33 : 693-697, 2001.
  - 67) Alberti AB, Belli LS, Airolidi A et al.: Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl* 7 : 870-876, 2001.
  - 68) Ahmad J, Dodson SF, Demetris AJ et al.: Recurrent hepatitis C after liver transplantation: a nonrandomized trial of interferon alpha alone versus interferon alpha and ribavirin. *Liver Transpl* 7 : 863-869, 2001.
  - 69) De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K et al.: Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 71 : 678-686, 2001.
  - 70) Cotler SJ, Ganger DR, Kaur S et al.: Daily interferon therapy for hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 71 : 261-266, 2001.
  - 71) Crippin JS, McCashland T, Terrault N et al.: A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 8 : 350-355, 2002.
  - 72) Mazzafero V, Regalia E, Pulvirenti A et al.: Prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation. Effect of interferon and ribavirin combination. *Transplant Proc* 29 : 519-521, 1997.
  - 73) Wright TL: Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 36 : S185-194, 2002.
  - 74) Sato Y, Ichida T, Ito S, Hatakeyama K: Preoperative administration of 5-FU and IFN beta may prevent recurrence of hepatitis B and C virus. *Amer J Gastroenterol* 97 : 215-216, 2002.
  - 75) 山本 智, 市田隆文, 佐藤好信: 再発を繰り返すC型肝細胞がんに対する生体肝移植の一例. 第21回犬山シンポジウム 高度進行肝細胞癌, 生体部分肝移植, B型, C型慢性肝炎治療. (犬山シンポジウム記録刊行会・編), 中外医学社, 東京, 2000, p118-125.

## 9. 肝移植後の HCV 再感染—現状と対策—

市田 隆文 嶋田 裕慈 森 広樹 石川 雅邦 小川 薫

索引用語： C型肝炎ウイルス 肝炎再発 肝移植 免疫抑制剤

### はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)陽性レシピエントの肝移植後の病態は、非A非B型肝炎といわれていた時代においては比較的予後良好の病態と見なされていた。特に、非HCVレシピエントと比較して、その生存率やグラフト生着率は遜色無いとされていた<sup>1-3)</sup>。筆者は当時の厚生省「難治性の肝疾患」班会議報告で、海外にて脳死肝移植を受けた邦人HCVレシピエントの予後はHCVの再感染を認めるものの、いずれも無症候性で、そのQOLは極めて良好であると報告した経緯がある<sup>4, 5)</sup>。

しかし、1995年頃からHCV陽性レシピエントが肝移植後、比較的早期に肝硬変に進展し、治療に抵抗性で短期間で非代償性肝硬変となり、その長期予後に深刻な影響を与えることが判明してきた。すなわち、HCV陽性レシピエントは非HCVレシピエントに比して、明らかに生存率が低下することがスペインのグループから報告され<sup>6)</sup>、その主な要因がHCVの再感染に起因するとし、HCV陽性レシピエントの予後が不良になるという事実<sup>7)</sup>が明らかになってきた。これは多くの施設で追試され、現在ではHCV陽性レシピエントの大半は肝移植後のHCV再感染を認め、大多数の患者で組織学的に肝炎の徴候を呈し<sup>8)</sup>、その後、免疫抑制や高力価のウイルス量という環境の元に、比較的短期間に肝硬変へ進展することが詠われるようになってきた。何故に、最近HCV陽性レシピエントの長期予後が悪化してきたのであろうか。

わが国では生体肝移植を始めて、やっと成人例の長期生存例が12年を迎えようとしている<sup>9)</sup>。この生体肝移植に関しては、当初は成績至上主義の観点から非ウイルス性肝疾患に限定されていたが、2003年1月の生体肝移植の保険適応の拡大から、ウイルス肝炎に起因する肝疾患に対する生体肝移植が急速に増加傾向にある。そして、HCV関連の問題が表面化し、陽性レシピエントが再び非可逆的肝疾患に到達する前に、何らかのprophylaxisあるいはpost transplant treatmentのstrategyを確立することが急務となってきた。

本稿では、HCV陽性肝移植レシピエントの再感染とその病態の進展に関する、最新の状況をまとめ、筆者たちの考えを述べることにする。

本稿では、HCV陽性肝移植レシピエントの再感染とその病態の進展に関する、最新の状況をまとめ、筆者たちの考えを述べることにする。

### HCVの再感染時期はいつか？

HCVは肝移植術中にはレシピエントの血中から検出されないが、肝移植手術の数時間後からのHCVのダイナミックな複製開始が知られている<sup>10)</sup>。その後、肝生検標本を経時的に観察すると<sup>11)</sup>、組織学的には一週間に肝炎の所見が見出され<sup>12)</sup>、HCVに関連したapoptosisがすでに術後2週間目から認められる。そして、HCV関連抗原は移植後半年以内に約90%の肝組織内に観察される<sup>13)</sup>。HCV RNAが組織内で確認された最も早い報告で、術後5日目という報告もある<sup>14)</sup>。

その病理学的特徴は拒絶反応との鑑別が重要であるが、肝炎再発の像としてacidophilic bodyやpiece-meal壊死などが特徴的な所見とされている<sup>15)</sup>が、臨床の現場では、必ずしも拒絶反応とこの肝炎の組織診断、鑑別診断が容易になされているとは到底思えない。

### 単なる再感染と肝炎の区別がつかぬのか？

報告をまとめても、HCVの再感染とHCVによる肝炎発症とそれぞれ明確にされず、その区別ははなはだ困難である。なぜならば、血中トランスアミナーゼ値の動揺は薬剤性肝障害、拒絶、感染症などで認められ、それらに起因するものか、肝炎によるものかは組織診断でないと確定診断が成されないものである。しかし、その肝炎と拒絶反応の組織学的鑑別診断も時に困難を要するとなると、甚だ肝炎再燃の診断が容易でないことが推測される。HCV陽性慢性肝炎でもほとんど無症状でトランスアミナーゼ値も軽度上昇例が多いために、HCV再感染による肝炎といわゆる無症候性HCVキャリアーの区別は、肝移植後の臨床の場ではますます明確でなくなってくる。

順天堂大学医学部消化器内科(静岡病院)



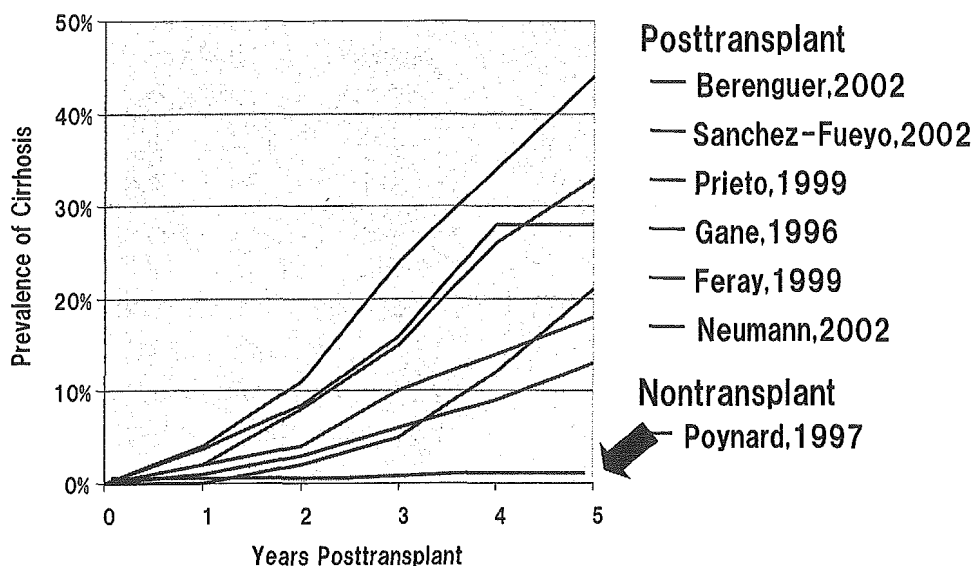


図1 HCV レシピエントの肝移植後の臨床経過

### HCV レシピエントの肝移植後の臨床経過は？

HCV 陽性レシピエントは以下の4群に分けられる。

- ① 再感染後、トランスアミナーゼ値の動揺は軽微で、一般臨床の場で認めるC型慢性肝炎と同様の臨床経過をたどる例と、
- ② 短期間に肝硬変に進展し、早期に非代償性肝硬変まで進行する例(図1)<sup>2, 6, 16~19</sup>が存在し、5年間で8~25%は肝硬変へ進展する<sup>20, 21</sup>群が存在するとされている。さらに、
- ③ 肝移植後、早期にHCVの顕著な増殖とともに胆汁うっ滞と進行性の線維症をみる fibrosing cholestatic hepatitis (FCH) や、重症型肝炎の像を呈する例などにその臨床経過は分けられる。そして、
- ④ 数パーセントの症例であるが、なんら対処しなくても感染から免れる例も僅かながら存在する<sup>22, 23</sup>。

### 再感染後の病態に関する各種因子は？

上述のごとく、HCV が再感染したあとの急激なFCHや重症型肝炎の発症、あるいは急速な進展様式からの肝硬変への進行例など様々である。これにはウイルス学的要因、免疫抑制剤という環境下における生体反応の要因などが深く関わり合うとされている。

HCV の HVR1 やそのアミノ酸の diversification の程度、あるいは、生体側の要因としてのCD4陽性CD4 Tリンパ球の関与、TH2 優位なリンパ球バランス、CD4 は勿論 CD8 陽性 Tリンパ球の関与などが再感染後の重症度との関連性として示唆されている。

免疫抑制剤の最初の濃厚な投与が重症度と関連性があるとか、あるいはアザチオプリンは再感染後の病勢を抑制するとの報告もある。そして、サイトカイン解析ではIL-10と再発の関連性、その遺伝的解析では

TGF- $\beta$  や IFN- $\gamma$  が再発の有無との関連性を示唆した報告もあるが、むしろウイルスの加重や性格が病態と関わるものとされている。そして、そのウイルス的要因としてIgM anti-HCV coreの重症度との関連性も示唆している。また、サイトメガロウイルス感染との関連性も示唆されるなど、様々な要因が重症度との関連で報告されている。

しかしながら一方で、CD4陽性Tリンパ球は無関係で、リバビリンを用いると肝内のサイトカインの変化があまり生じなかった。さらにはHCVのcoreとNS3のウイルスペプチドの配列が余り変化しなかったとして、ある種の免疫抑制剤との関連性は示されず、さらに、ウイルス側の要因や免疫環境は重症度とあまり関与を示さないとの報告もある。そして、特別な遺伝的な要因も関連性が示されなかったと報告があり、その論拠は入り乱れているし、明確なものは示されていないようである。

さて、肝移植後、肝硬変へ進展する頻度は5年間で20~30%<sup>24, 25</sup>と高率である。あるいは平均45カ月の観察で約半数が肝炎の再発を認め、1/3が肝硬変へ進展した<sup>26</sup>とされている。特に、ドナーの年齢40歳以下と50歳以上で線維化の進展は異なり、平均7.7年で肝硬変へ進展したレシピエントは、高齢者の場合はさらに早く2.2年の進行度であったとされている<sup>27</sup>。

いずれにせよ、移植後、HCV再感染を生じたレシピエントは肝硬変への進展が極めて早いことが認識され出した<sup>28</sup>。このことは1990年以降、HCVレシピエントの再移植例が増加している事実<sup>16</sup>と合わせると、そ

の事態の深刻さが理解されるであろう。このように一旦、HCV に再感染し、慢性肝炎に陥ったレシピエントは通常の慢性肝炎と異なり、肝硬変への進展が極めて早いことは驚くべき事実である。そして、この肝硬変への急速な進展の原因の一つとしてドナーの年齢の高さが示唆されている<sup>16, 27)</sup>。しかし、それだけの理由で説明できるほど、事実は単純ではないと思われる。さらなる事実の積み重ねは勿論、免疫抑制剤の種類の変遷、ウイルスの変異など調査すべきことは極めて多い。単純に、結論を導き出すには早すぎるように思える。

何故、重症化し、線維化は進行し、  
硬変化するのか？

### 1. ドナーの年齢

これらの原因の一つとして、ドナーの年齢の高齢化が挙げられている。Berenguer らの報告<sup>16)</sup>から、明らかに、ここ数年間のドナーの高齢化が示唆されている。しかし、UNOS のデータベースから、明らかな優位な差は見出せない。

一つの可能性として、通常の HCV 感染で、若年者の罹患後の状況と、高齢者の罹患後の状況では、明らかに高齢者のほうが線維化や肝硬変への進展は急速で、また肝細胞癌の移行も早急であるとされている。この事実を鑑みると、高齢のドナー肝臓への大量の HCV 感染が、線維化の進展に大いに関連があることが推測される。肝臓の老化と HCV 感染が線維化促進に関与すると考えると、肝星細胞が Key Cell かもしれない。

しかし、この生体肝移植ドナーの高年齢はわが国で主体の生体肝移植では当てはまらない。何故ならば、わが国の HCV 陽性レシピエントは比較的高齢で、そのドナーは兄弟、子供などで、むしろドナーの年齢は若年者が多いものと思われる。そして、例えばわが国の生体肝移植の HCV 陽性レシピエントの肝移植成績が、脳死主体の欧米の成績同様不良であっても、このドナーの年齢の高齢化はわが国では当てはまらない。

### 2. 免疫抑制剤

免疫抑制剤の相違による、グラフト肝での HCV の増殖機構が異なることが示唆されている。レプリコン実験などの基礎的研究から、タクロリムスよりサイクロスポリンの方が *in vitro* の系で HCV の増殖抑制が顕著で、その抑制率はインターフェロンとほぼ同等であるとの報告が Watashi らの報告から<sup>29)</sup>、相次いで成されてきた<sup>30)</sup>。それらを総合すると、*in vitro* ではどうも、サイクロスポリンが HCV の増殖抑制を導き出していると考えた方が妥当である。

基礎的実験と臨床応用とのギャップで、今まで幾度となく挫折したプロジェクトが多い。サイクロスポリンを肝移植後に用いた歴史は長い。果たして、サイクロスポリンが肝移植後、HCV 感染に関して有効であるかの検証が必要である。実際に、サイクロスポリンを肝移植後使用することで肝炎進展リスクが低くなったとの報告<sup>31)</sup>がある。一方、肝移植後の生存率やグラフト生着率に関しては賛否両論有り、Wiesner はタクロリムスの方が優れている<sup>32)</sup>が、Villamil らは LIS2T 研究でサイクロスポリンのほうが死亡やグラフト廃絶が少ないとしている<sup>33)</sup>。そして、HCV の再発率についても、両者間で優位な差異は無いとする報告とともに、サイクロスポリンのほうが再発率を減じるとする論文が少しずつ増えてきた。

一方、これら再発した HCV 肝炎に対する治療の介入として、免疫抑制剤という環境は如何なる影響を与えるのであろうか。Casanova は、タクロリムスよりサイクロスポリン投与下のほうがインターフェロンとリバビリン併用療法の奏効率が高く、脱落例も少なかったとしている<sup>34)</sup>。さらに、わが国の Inoue らは、サイクロスポリンとインターフェロンの併用療法で SVR 76.3% と脅威的な数字を残している<sup>35)</sup>。勿論、この両者の投与は副作用も多く、さらにわが国に多い Ib、高ウイルス量の HCV 感染レシピエントに対して、使用可能かどうか、検証することも必要となる。

### 3. ステロイドパルス

肝移植後、急性拒絶反応はもとより、カルシニューリン抑制剤とともに併用する施設が多い。この副腎皮質ホルモンと HCV に関しては、いくつかの考えが報告されている。HBV のように glucocorticoid response element の存在が無いことより、実験系ではこのステロイドは HCV の増殖系を明確に増殖するという証明はないが、臨床的には HCV RNA を増加させるという報告がある<sup>36)</sup>。

そして、肝移植医療で、拒絶時に用いられるステロイドパルス療法が HCV 再感染にもっとも関与し、これがリスクファクターであるとしている報告が幾多もある<sup>37)</sup>。さらに、ステロイドの総投与量と HCV の再発との関連性も示唆され、再発群が非再発群に比して有意にステロイドの総投与量が多いとされている<sup>38)</sup>。そして、総投与量と関連する維持量でも、ステロイドの量が多いほうが生存率が低い傾向にあるともされている。

また、そのステロイドの投与期間との関連性につい

表1 2000年以降の post transplant treatment の成績

報告者(文献)	症例	IFN量(回数)	リバビリン	期間	ETVR	SVR	脱落/減量
Samuel(43)	28	2b/3M/(3×/w)	1000	12 M	21%		16/28
Bizollon(44)	54	?/3M/(3×/w)	?	6 M		26%	
Shakil(45)	38	?/3M(3×/w)	800	12 M		18%	16/38
Lavezzo(46)	57	2b/3M/(3×/w)	800	6 M	23%	17%	51%
Kornberg(47)	15	2b/3M/(3×/w)	600	12 M	64%	88%	2/15
Narayanan(48)	26	2b/3M/(3×/w)	1000	12 M	35%	23%	13/26
Wiesner(49)	9	2b/3M(3×/w)	600	12 M	11%	?	8/9
Alberti(50)	18	? 3M(3×/w)	600	12 M	44%	27%	?
Ahmad(51)	20	2b/3-5(3×/w)	600	12 M	20%		5/20
De Vera(52)	32	?/1.5-3M(3×/w)	400	12 M	9%		13/32
Coltler(53)	12	2a/3M(3×/w)	-	12 M	50%	?	7/8

て相反する報告があり、一定の見解は得られていない。いずれにせよ、ステロイドは少なければ少ないほど HCV の再燃には都合の良い環境と思われるが、拒絶反応を誘発したり、生存率を低下させては元も子も無くなる。したがって最低限度のステロイドパルスは必要としても、基本的には維持投与は無くす方向が最適な環境の一つになるように思えるが、これもまだまだエビデンスを得る努力が必要となる因子である。

#### 4. 生体ドナー

生体肝移植のほうが HCV 感染後の病態悪化や病状の進展が顕著であると報告された<sup>39~42)</sup>。HCV 再感染やその時期が早まること、さらには重症型肝炎が多いことが示唆された。その要因としては IRES (Internal ribosomal entry site) の活性化、再生肝細胞内での HCV の濃縮、再生増殖肝細胞が LDL レセプターの upregulation を介して HCV の進入を促進する、いわゆる endocytosis の活性化が関与するなどの理由が考えられている。したがって、アメリカでは急性拒絶反応が少なく、若年者で、肝移植前の病態が比較的軽症で、アフリカ系アメリカ人ではなく、さらに、肝移植前に HCV を除去あるいは軽減させるなどの条件が、生体肝移植後の HCV の再感染を少なくする因子としている。一方で、生体肝移植では HLA の合致率が高く、さらに再生肝細胞というこの2点が、生体肝移植後の HCV 再燃に不利に働くとの認識を有しているようである。

考えてみると、必ずしも再生肝臓と HCV の増殖の関連性に関して臨床的な事実はないように思える。たとえば、わが国に多い HCV 陽性肝細胞癌に対する、肝切除後に HCV の急速な増殖による FCH はウイルスの flare、重症型肝炎は、ほとんど経験が無いであろう。

#### 5. 如何なる検証が必要か？

必ずしも彼らの有利、不利な条件が、わが国の HCV レシピエントにおいて、そのまま当てはまるようには思えない。比較的高齢者を抱えるわが国の HCV レシピエントで、生体肝移植が現時点ですべてである状況で、今なすべきことは、① ステロイドとの関連性(パルス、総投与量、総維持量、ステロイド未使用)、② 右葉グラフトと左葉グラフトとの差(再生関連)、③ 免疫抑制剤の種類差、④ 肝生検による線維化の進展度、⑤ 線維化マーカーの推移、⑥ HCV ウイルスの変異など、研究しなければならないことは沢山ある。

#### HCV 再感染に対する治療 (post transplant treatment) の成績は？

この肝移植後の抗ウイルス療法として、ウイルス排除が目的であるが、一般に考えられている Bichemical Responder が肝移植後の臨床に意味が有るのか否か、難しいところである。すなわち、壊死、炎症反応を抑制する抗炎症療法に臨床的意義がもたされるのか、そして、一般的な慢性肝炎にとられるような肝細胞癌抑制を目標にすべき対象なのかも明確ではない。現時点では、ウイルス排除に固執したほうが、臨床的意義が深いと考える。なぜならば、免疫抑制剤、さらには肝細胞の再生という基盤での抗炎症作用が、果たして抗線維化に繋がるか、甚だ疑問点が多いからである。

2000 年前は、インターフェロンの単独投与が行われたが、期待された効果は得られず、むしろ拒絶反応を誘発するとして多くの施設では施行されなかった。しかし、2000 年以降、HCV レシピエントの急速な病状悪化から、盛んに抗ウイルス療法の臨床試験が試みられてきた(表1)<sup>43~53)</sup>。総て欧米の報告であるため、感染時期の相違、ウイルスのサブタイプの違い、人種間の相違など、一概に本邦での慢性肝炎や肝移植後の慢性

肝炎に対する治療結果と比較検討することは困難である。そこで得られつつある結論は、インターフェロン単独療法よりインターフェロンとリバビリン併用療法の方がウイルス排除やトランスアミナーゼ値の正常化率は高率である。しかし、半数以上のレシピエントで併用療法の中止か薬剤投与量の減量などで、当初の目的を達せられずに治療を断念する症例が圧倒的に多いということである。

わが国では、Sugahara がインターフェロン治療を行い、50%弱の SVR を得られたと報告している。これらの大半は Genotype I の高ウイルス量であることから、この治療効果は注目される<sup>54)</sup>。

今、考えられているのは、① 肝移植後、3~6 カ月以内にインターフェロンとリバビリン併用療法を速やかに開始する。② 可能な限りステロイドは離脱状況が望ましい。③ そして、副作用の点からインターフェロン用量、投与間隔、リバビリン用量は適宜漸減して、少なくとも半年、可能で有れば 48 週間継続投与が望ましい。④ 脱落例に対しては、通常の慢性肝炎治療に即してトランスアミナーゼ値を正常化させるなどの、抗炎症療法を継続せざるを得ないと思われる。適切な薬剤として強力ネオミノファーゲン C と UDCA 辺りが妥当であろうか。その場合、線維化の進展抑制が目標となるであろうが、臨床的事実の一つもないのが現状である、などである。特に、肝移植後、何時抗ウイルス療法を開始するかが、一つの問題点である。肝移植後のプロトコル肝生検の妥当性は別として、術後 3~6 カ月、1 年、1.5 年後に肝生検を施行して、F1/A1 以上の変化が見られた段階で抗ウイルス療法(ペグインターフェロンとリバビリン)を開始するのが世界の趨勢になりつつあるようである。

#### Prophylaxis の可能性はあるのか？

肝移植後のインターフェロンとリバビリン併用療法のコンプライアンスが極めて悪いとなると、やはり肝移植前に抗ウイルス療法を試みようとするのは自然の流れである。勿論、肝移植の適応疾患であるから非代償性肝硬変がほとんどである。これら肝硬変に対する併用療法のコンプライアンスも、肝硬変に合併する血小板減少などと合わせて困難であることも事実である。しかし、投与方法、投与量を考慮することにより、全く抗ウイルス療法を施行しない例に比して、確かに HCV の再感染が抑制されることも当然と考える。例えば、インターフェロン 2b を 100 万単位と低用量にして週に 3 回投与し、さらに低用量のリバビリン 400 mg に

て 33% に HCV RNA の陰性化を見たとしている<sup>55)</sup>。その他にも二、三の臨床的試みもある<sup>56)</sup>。勿論、従来より、肝硬変に対する PEG インターフェロンとリバビリン併用療法でさえ標準治療より SVR 率が低値であることより<sup>57)</sup>、何処まで信頼性がおけるか問題である。さらに、HBV と同じような考えからの、多クローン性 C 型肝炎免疫グロブリンによる posttransplant な免疫予防は、現時点では再感染予防には影響を及ぼさなかったとされている。

われわれはすでに、肝移植前に血中 HCV RNA を短期間に陰性化する目的で速効性のインターフェロン  $\beta$  を用い、血小板減少に備えながら約 2 週間投与し、血中 HCV RNA を 4.2 Meq/ml から陰性化を確認してから生体肝移植を行い、術後 3 年間 HCV RNA 陰性、肝機能検査値の正常化をもたらした症例を報告している<sup>58~60)</sup>。

しかし、その後の症例ではあまりにも非代償性肝硬変であるために予定の投与が完遂できず、再感染に甘んじているのも事実である。筆者は、HCV 陽性の肝移植候補者の中で、比較的肝硬変でも CTP スコアの低い症例を対象にこの術前インターフェロン  $\beta$  の投与を考えている。そうすると、必然的に CTP 分類 C の症例は外され、むしろ代償性肝硬変もしくは慢性肝炎を背景に有する再発を繰り返す肝細胞癌が、最も適した術前治療群になるものと想定している。

#### さいごに

肝移植医療は医学的エビデンスが無い状況で発展したという経緯がある。しかし、少なくともこの HCV 感染と肝移植に関してはエビデンスを得ながら、慎重にその疑問を解いていきたいと考える<sup>61, 62)</sup>。

したがって、HCV の肝移植後の再感染機構の解明がなされていない現状では、HCV の再感染は移植成績に重大な影響を及ぼすと思われるので、その対処法に関しては慎重でなければならないものとする。

#### 文 献

- 1) Ferray C, Gigou M, Samuel D, et al. The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20 : 1137-43
- 2) Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Eng J Med* 1996; 334 : 815-20
- 3) Boker KHW, Dalley G, Bahr MJ, et al. Long-