

- term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1997 ; 25 : 203-10
- 4) 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. pp 112-5, 1996
  - 5) 市田隆文. 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* 1997 ; 38 : 129-33
  - 6) 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* 2002 ; 73 : 56-63
  - 7) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 889-96
  - 8) Bizollon T, Mutimer D, Ducerf C, et al. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Gut* 1999 ; 44 : 575-8
  - 9) Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, et al. Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 275-6
  - 10) Garcia-Retortillo M, Fornis X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002 ; 35 : 680-7
  - 11) Berenguer M, Rayon JM, Prieto M, et al. Are posttransplantation protocol liver biopsies useful in the long term? *Liver Transpl* 2001 ; 7 : 790-6
  - 12) 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* 2000 ; 32 : 1125-30
  - 13) 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* 2002 ; 8 : 10-20
  - 4) 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* 2000 ; 13 : 229-37
  - 15) 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* 2002 ; 15 : 897-903
  - 16) 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* 2002 ; 36 : 202-10
  - 17) 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* 1999 ; 29 : 250-6
  - 18) Feray C, Caccamo L, Alexander GJM, et al. European collaborative study on factors influencing the outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 619-25
  - 19) Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997 ; 349 : 825-32
  - 20) Samuel D, Feray C. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: clinical and therapeutical issues. *J Viral Hepat* 2000 ; 7 : 87-92
  - 21) Muir AJ. The natural history of hepatitis C viral infection. *Semin Gastrointest Dis* 2000 ; 11 : 54-61
  - 22) 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. *肝胆膵* 2003 ; 47 : 715-24
  - 23) 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* 2001 ; 42 : 63-75
  - 24) Rosen HR. Hepatitis C in the liver transplant recipient: current understanding and treatment. *Microbes Infect* 2002 ; 4 : 1253-8
  - 25) Rosen HR. Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver Transpl* 2000 ; 6 : S 41-6
  - 26) Brillanti S, Vivarelli M, De Ruvo N, et al. Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver trans-

- plantation. *Liver Transpl* 2002 ; 8 : 884—8
- 27) Wali M, Harrison RF, Gow PJ, et al. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002 ; 51 : 248—52
- 28) Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000 ; 32 : 852—8
- 29) Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003 ; 38 : 1282—8
- 30) Nakagawa M, Sakamoto N, Enomoto N, et al. Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 ; 313 : 42—7
- 31) Berenguer M, Crippin J, Gish R, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003 ; 38 : 34—41
- 32) Wiesner R.H. A long-term comparison of tacrolimus (FK 506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK 506 Study Group. *Transplantation* 1998 ; 66 : 493—9
- 33) Villamil F. Abstract Liver Transplantation 2003 ; 9 ; C-79 # 314
- 34) Casanova Casanovas et al, *Gastro enterol.* 2002 ; 25 : 280—8
- 35) Inoue K, Sekiyama K, Yamada M, et al. Combined interferon alpha 2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial. *J Gastroenterol* 2003 ; 38 : 567—72
- 36) 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* 2001 ; 32 : 133—7
- 37) 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* 1995 ; 21 : 30—4
- 38) Testa G, Crippin JS, Netto GJ, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000 ; 6 : 553—61
- 39) Everson GT, Trotter J. Role of adult living donor liver transplantation in patients with hepatitis C. *Liver Transplantation* 2003 ; 9 : S 64—8
- 40) 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.* 2003 ; 9 : 1028—35
- 41) Ghobrial RM, Saab S, Lassman C et al. Donor and recipient outcomes in right lobe adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2002 ; 8 : 901—9
- 42) Trotter JF, Stolpman N, Wachs M, et al. Living donor liver transplant recipients achieve relatively higher immunosuppressant blood levels than cadaveric recipients. *Liver Transpl* 2002 ; 8 : 212—8
- 43) 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* 2003 ; 124 : 642—50
- 44) 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* 2003 ; 52 : 283—7
- 45) 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* 2002 ; 36 : 1253—8
- 46) 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* 2002 ; 37 : 247—52
- 47) 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* 2001 ; 1 : 350—5
- 48) 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* 2002 ; 8 : 623—9
- 49) 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* 2001 ; 33 : 693—7
- 50) 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* 2001 ; 7 : 870—6
- 51) 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* 2001 ; 7 : 863—9
- 52) De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K, et al. Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2001 ; 71 : 678—86
- 53) Cotler SJ, Ganger DR, Kaur S, et al. Daily interferon therapy for hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 2001 ; 71 : 261—6
- 54) Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, et al. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004 ; 78 : 1308—11
- 55) 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* 2002 ; 8 : 350—5
- 56) Mazzafero V, Regalia E, Pulvirenti A, et al. Prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation. Effect of interferon and Ribavirin combination. *Transplant proc* 1997 ; 29 : 519—21
- 57) Wright TL. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002 ; 36 : S 185—94
- 58) 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* 2002 ; 97 : 215—6
- 59) 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 型肝炎慢性肝炎治療, 犬山シンポジウム記録刊行会編, 中外医学社, 東京, pp 118—25, 2000
- 60) Ichida T, 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, pp 62—71
- 61) 市田隆文, 嶋田裕慈, 森 広樹, 他. HCV 再感染は肝移植の予後を左右するか. *肝胆膵* 2005 ; 50 : 129—40
- 62) 市田隆文, 嶋田裕慈, 森 広樹. 臓器移植と肝炎ウイルス. 今日移植(印刷中)

## &lt; Editorial &gt;

## C型肝炎の再感染とその対策

市田 隆文

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

最近になって、欧米を中心にC型肝炎ウイルス(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、治療に抵抗性でかつ短期間で非代償性肝硬変に陥り、その長期予後に深刻な影響を与えることが報告されてきた<sup>1-3)</sup>。

非A非B肝炎ウイルス時代には予後良好であったHCVが何故に、このように予後が悪化してきたのであろうか。脳死肝移植主体の欧米に比して、生体肝移植中心のわが国においても、同じような事実があるのか否か、早急に検証する必要がある。その意味で、わが国の生体肝移植例での抗ウイルス療法の結果を報告した本巻の谷口らの成績<sup>4)</sup>は貴重である。

## HCV レシピエントの肝移植後の臨床経過

一般に肝移植後の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、通常見られるC型慢性肝炎と同様の無症候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<sup>1, 5, 6-9)</sup>が存在し、5年間で8~25%は肝硬変へ進展する<sup>10, 11)</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HCV再感染に伴い、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>12, 13)</sup>。

いずれにせよ一旦、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。

## わが国における生体肝移植HCVレシピエントの成績

信州大学の中澤らが肝臓学会Single Topic Conferenceでまとめたわが国の生体肝移植HCVレシピエントの成績<sup>14)</sup>からみると、200例のレシピエントの生存率

は1年生存78.8%、2年生存71.8%、4年生存68.2%であった。一方、日本肝移植研究会の報告では、HCVレシピエント114例の生存率は1年生存76.0%、3年生存72.7%、5年生存65.4%であり、18歳以上成人1,365例の生存率、1年生存76.9%、3年生存72.7%、5年生存70.3%、10年生存69.5%に比べると、その生存率は少し劣っていることが判明した<sup>15)</sup>。

この場合、一つの要因として肝細胞癌の関与が生存率に影響を及ぼしていると思われたが、日本肝移植研究会の肝細胞癌315例(うちHCV陽性36%)の1年生存77.6%、3年生存66.9%、5年生存63.8%、10年生存42.5%の成績や、藤堂らのわが国の肝細胞癌221例(うち59%)の1年生存80%、3年生存77%、4年生存77%の成績<sup>16)</sup>との比較検討から、肝細胞癌がHCVレシピエントの生存率に影響を及ぼしているとは考えられなかった。

すなわち、この三つの報告をまとめると、HCV陽性レシピエントの5年生存率は成人の生体肝移植レシピエントの5年生存率より明らかに劣っているが、欧米の違いほどではなく、おおよそ5%ぐらい低率であることが分かってきた。しかし、これは10年生存率での欧米との比較ができない現状で、これ以上の明確な結論を下すことはできない。

本号の谷口らの報告も10例のHCV陽性レシピエントの検討では、7例が肝細胞癌で、結果的には全例HCVの再感染を認め、3例の死亡を見ている<sup>4)</sup>。

## ドナーの年齢? レシピエントの年齢?

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>6)</sup>からドナーの高齢化が示唆されている。このことはELTRの脳死肝移植<sup>17)</sup>やアメリカの生体肝移植からの報告<sup>18)</sup>でも明らかであるが、わが国の生体肝移植の経験から、必ずしも高年齢のドナーの成績が悪いとはいえないようである。

欧米の脳死、もしくは生体肝移植におけるドナー高齢化による肝移植後の成績の悪化の一つの可能性とし

て高齢化したドナー肝臓への HCV の罹患であろう。通常の HCV 感染では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。

しかしながら、現時点で、この生体肝移植ドナーの高年齢との関連性はわが国における生体肝移植では当てはまらないようである。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。

それよりも、レシピエントの高齢化のほうが HCV 陽性レシピエントの成績の悪化に関連しているように思える。事実、ELTR の脳死例、アメリカの生体肝移植例では高齢者レシピエントの成績が統計学的に有意に低下している。さらに、中澤の報告でも、55 歳以上の HCV 陽性レシピエントと 55 歳以下のレシピエントの 4 年生存率は、それぞれ 56% と 81% と統計学的に有意に高齢者のほうが生存率は低下している。

したがって、筆者は必ずしもドナーの高齢化ではなく、レシピエントの高齢化も考慮しなければならないと考える。

#### 免疫抑制剤の種類により異なる？

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された<sup>19)</sup>。これらを総合すると、*in vitro* ではどうも、サイクロスポリンの方が 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。

問題は、臨床の場でサイクロスポリンが肝移植後、HCV 感染に関して有効な環境か否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>20)</sup>がある一方で、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あり<sup>21)</sup>、その臨床的評価は一定していない。

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 率 76.3% としている<sup>22)</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。谷口

らの報告ではすべてタクロリムスであり、シクロスポリンとの比較はされていない。

#### ステロイドパルスが問題？

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 とは異なり glucocorticoid response element の存在がないことより、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>23)</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>24)</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>25)</sup>。そのステロイドの投与期間との関連性についてはまだまだ一定の見解は得られていないが、ステロイドは少なければ少ないほど HCV の再燃を抑制するが、拒絶反応を誘発する。生存率を低下させては元も子もなくなるので、最低限度のステロイドパルスは必要である。基本的には維持投与はなくす方向が最適な環境の一つになるように思えるが、エビデンスはない。

#### 生体肝移植での small for sized graft は？

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>26)</sup>。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。

しかしながら、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 やウイルスの flare さらに重症型肝炎などは、ほとんど経験がないであろう。

さらに、生体肝移植における small for sized graft

の存在も HCV 陽性レシピエントの成績不良の要因と考えられた。しかし、中澤の報告では必ずしも small for sized graft が生存率に関与しないことが判明している。したがって、現時点のわが国の成績から生体肝移植が HCV 陽性レシピエントの生存率に関与しているとは考えられないとの結論が得られている。

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

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<sup>27-37)</sup>。そこで得られた結論は、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。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。

わが国でも、Sugawara がインターフェロン治療を行い、30%前後の 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、この治療効果は一定の評価は得られるが、通常の慢性肝炎に比してその SVR は低値である<sup>38)</sup>。

今考えられているのは、①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速やかに開始する。②肝移植後、早期に低容量のインターフェロン投与を開始し、長期間投与を試みる。③定期的に肝生検を施行して、F1/A1 の慢性肝炎像が得られた段階でペグインターフェロンとリバビリン併用療法を行う、などである。

谷口らは5例は preemptive に、2例には肝炎発症後に抗ウイルス療法を行い、2例に SVR、3例に BR、2例に NC と報告している。

### Prophylaxis の可能性について

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。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  $\alpha$  2-b 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>39)</sup>。その他にも二、三の臨床的試みもある<sup>40)</sup>。勿論、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>41)</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 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。

我々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>42, 43)</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。

谷口らは 3 例に preoperative prophylaxis を試みている。いずれも肝移植後、HCV の再感染を認め、prophylaxis には成功していないが、術後の抗ウイルス療法を行い、2 例に肝炎を認めていないのは特筆すべきことである。

### さいごに

HCV の肝移植後の再感染機構の解明を急ぎ、適切な治療を行うことにより、長期予後が得られるように努力すべきと考える<sup>44)</sup>。肝臓専門家の活躍の時と場所が、この移植医療の世界に与えられた。積極的な参画が望まれる。

### 文 献

- 1) 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 2002 ; 73 : 56—63
- 2) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation Gastroenterology 2002 ; 122 : 889—96
  - 3) Bizollon T, Mutimer D, Ducerf C, et al. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. Gut 1999 ; 44 : 575—8
  - 4) 谷口雅彦, 嶋村 剛, 鈴木友己, 他. 生体肝移植におけるC型肝炎再発予防に関する検討. 肝臓 2005 ; 46 : 534—42
  - 5) 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
  - 6) 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 2002 ; 36 : 202—10
  - 7) 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 1999 ; 29 : 250—6
  - 8) Feray C, Caccamo L, Alexander GJM, et al. European collaborative study on factors influencing the outcome after liver transplantation for hepatitis C. Gastroenterology 1999 ; 117 : 619—25
  - 9) Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997 ; 349 : 825—32
  - 10) Samuel D, Feray C. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: clinical and therapeutical issues. J Viral Hepat 2000 ; 7 : 87—92
  - 11) Muir AJ. The natural history of hepatitis C viral infection. Semin Gastrointest Dis 2000 ; 11 : 54—61
  - 12) 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. 肝胆膵 2003 ; 47 : 715—24
  - 13) 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 2001 ; 42 : 63—75
  - 14) 中澤勇一. 厚生労働省班会議門田班. 報告 2005年4月
  - 15) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2004 ; 39 : 634—42
  - 16) Todo S, Furukawa H and Japanese study group on organ transplantation. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. Ann Surg. 2004 ; 240 : 451—9
  - 17) Hanto DW, Fishbein TM, Wright Pinson C, et al. Liver and intestine transplantation: summary analysis, 1994—2003. Am. J. Transplant 2005 ; 5 (part 2) : 916—33
  - 18) Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver transplant registry. Liver Transpl 2003 ; 9 : 1231—43
  - 19) Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. Hepatology. 2003 ; 38 : 1282—8
  - 20) Berenguer M, Crippin J, Gish R, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. Hepatology 2003 ; 38 : 34—41
  - 21) Wiesner R. H: A long-term comparison of tacrolimus(FK 506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK 506 Study Group. Transplantation 1998 ; 66 ; 493—9
  - 22) Inoue K, Sekiyama K, Yamada M, et al. Combined interferon alpha 2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial. J Gastroenterol. 2003 ; 38 : 567—72
  - 23) 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 2001 ; 32 : 133—7
  - 24) 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 1995 ; 21 : 30—4
  - 25) Testa G, Crippin JS, Netto GJ, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and

- disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000 ; 6 : 553—61
- 26) Everson GT, Trotter J. Role of adult living donor liver transplantation in patients with hepatitis C. *Liver Transplantation* 2003 ; 9 : S64—S68
- 27) 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* 2003 ; 124 : 642—50
- 28) 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* 2003 ; 52 : 283—7
- 29) 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* 2002 ; 36 : 1253—8
- 30) 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* 2002 ; 37 : 247—52
- 31) 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* 2001 ; 1 : 350—5
- 32) 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* 2002 ; 8 : 623—9
- 33) 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* 2001 ; 33 : 693—7
- 34) 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* 2001 ; 7 : 870—6
- 35) 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* 2001 ; 7 : 863—9
- 36) De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K, et al. Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2001 ; 71 : 678—86
- 37) Cotler SJ, Ganger DR, Kaur S, et al. Daily interferon therapy for hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 2001 ; 71 : 261—6
- 38) Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, et al. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004 ; 78 : 1308—11
- 39) 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* 2002 ; 8 : 350—5
- 40) Mazzafero V, Regalia E, Pulvirenti A, et al. Prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation. Effect of interferon and Ribavirin combination. *Transplant proc* 1997 ; 29 : 519—21
- 41) Wright TL. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002 ; 36 : S185—94
- 42) 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* 2002 ; 97 : 215—6
- 43) 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, 2000 ; 東京, pp118—125
- 44) 市田隆文, 嶋田裕慈, 森 広樹, 他. 肝移植後のHCV再感染—現状と対策—. *肝臓* 2005 ; 46 : 344—51



## C型肝炎に対する肝移植医療—その再発肝炎対策

市田隆文 森 広樹 阿部哲史  
石川雅邦 小川 薫

### Treatment of recurred HCV infection after liver transplantation

Takafumi Ichida, Hiroki Mori, Satoshi Abe, Masakuni Ishikawa, Kaoru Ogawa  
Department of Gastroenterology, Juntendo University, School of Medicine,  
Shizuoka Hospital

### Abstract

Prognosis of recurred HCV recipient after both deceased and live liver transplantation is quite worse in foreign countries, recently. The reason of this poor prognosis is believed as immune-suppressant, steroid bolus, aged donor and liver donor in USA and Europe. However, in Japan, survival ration of HCV recipients is 5% reduction than mean survival of live donor liver transplantation.

In addition, post transplant treatment of recurred HCV recipient is not good result in out of Japan, because of high rate of withdraw or drop out with peg interferon and ribavirin. On the contrary, some of Japanese investigator reported with 40-50% SVR with same drug management. It is still controversy whether HCV recipients are poor prognosis after transplantation and treatment resistance.

**Key words:** hepatitis C virus, recurrent disease, liver transplantation

### はじめに

以前はC型肝炎ウイルス(HCV)陽性レシピエントの肝移植後の患者生存率ならびにグラフト生着率は極めて良好で、非HCVレシピエントと比較して遜色ないとされていた<sup>1-3)</sup>。しかし、最近、欧米を中心に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、治療に抵抗性でかつ、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報告されてきた<sup>4,5)</sup>。

なぜに、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。はたして、

生体肝移植が中心の我が国でも同じような事実があるのか否か、確認する必要がある。

我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>6)</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られていたが、2004年1月の生体肝移植の保険適用の拡大から、ウイルス肝硬変や肝細胞癌に対する生体肝移植が急速に増え始めた。もしも、我が国における生体肝移植医療でHCV陽性レシピエントが短期間で非可逆的肝疾患に陥るようなことになると、その肝移植目的に医学的根拠がなくなる。そのためにも、肝移植後のHCV再

順天堂大学医学部消化器内科(順天堂静岡病院)

感染に対する、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。

著者は2005年6月、日本肝移植研究会で基調講演を依頼された際に、幾つかの報告をまとめ、我が国における 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た。はたして我が国における HCV 陽性レシピエントの病態が欧米でうたわれているような病態に陥っているかどうか、著者らの考えを述べることにする。

### 1. HCV の再感染と肝炎発症

肝移植手術数時間後からの HCV のダイナミックな複製開始が知られている<sup>7)</sup>。その後、組織学的には早い症例で1週間目から肝炎の所見が見いだされ<sup>8)</sup>、その病理学的特徴は acidophilic body や piecemeal 壊死などがあげられる<sup>9)</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。更に、関連した報告をまとめても、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からである。臨床的に顕著となった HCV 再感染による肝炎といわゆる他の要因が主たる無症候性 HCV キャリーの区別は肝移植後の臨床の間では、明確に区別することが困難である。

### 2. HCV レシピエントの肝移植後の臨床経過

肝移植後の 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、通常みられる 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<sup>2,4,10,11)</sup>が存在し、5年間で8-25%は肝硬変へ進展する<sup>12)</sup>群が存在するとされている。更に、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わずかながら存在する<sup>13,14)</sup>。

欧米の報告をまとめると、通常、肝移植後、肝硬変へ進展する頻度は5年間で20-30%<sup>15)</sup>と極めて高率である。更に、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>16)</sup>とする報告もある。特に、ドナーの年齢が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更に早く2.2年の進行度であったとされている<sup>17)</sup>。すなわち、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。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>18)</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(図1)。このようにいったん、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。

### 3. 重症化、線維化進展、硬変化の要因

#### a. 我が国における生体肝移植の HCV レシピエントの成績

中澤らが肝臓学会 Single Topic Conference でまとめた我が国の生体肝移植 HCV レシピエントの成績からみると、200例のレシピエントの生存率は1年78.8%、2年71.8%、4年68.2%であった<sup>18)</sup>(図2)。一方、日本肝移植研究会の報告では、HCV レシピエント114例の生存率は1年生存76.0%、3年生存72.7%、5年生存65.4%であり、18歳以上成人1,365例の生存率、1年生存76.9%、3年生存72.7%、5年生存70.3%、10年生存69.5%に比べると、その生存率は劣っていることが判明した(図3)<sup>19)</sup>。

この場合、一つの要因として肝細胞癌の関与が生存率に影響を及ぼしていると思われたが、日本肝移植研究会の肝細胞癌315例(うち HCV

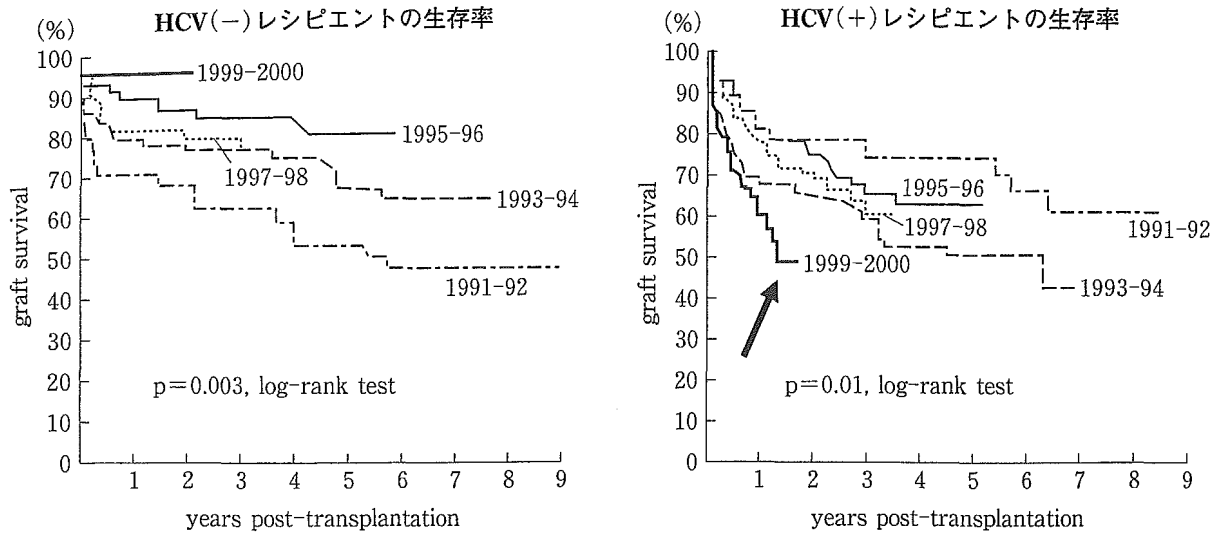


図1 HCV陽性、陰性別肝移植レシピエントの生存率<sup>10)</sup>

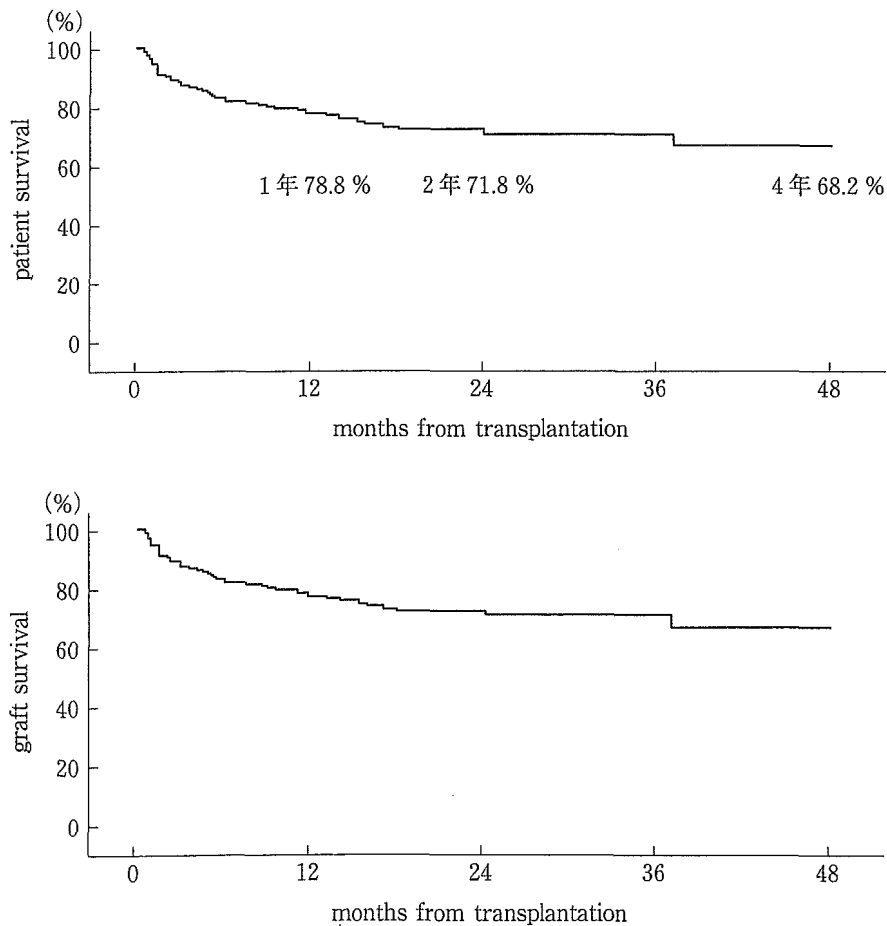


図2 HCV陽性レシピエントの生存率とグラフト生着率(中澤報告より)

陽性 36%) の 1 年生存 77.6%, 3 年生存 66.9%, 5 年生存 63.8%, 10 年生存 42.5% の成績や、藤堂らの我が国の肝細胞癌 221 例(うち 59%) の

1 年生存 80%, 3 年生存 77%, 4 年生存 77% の成績との比較検討から、肝細胞癌が HCV レシピエントの生存率に影響を及ぼしているとは考

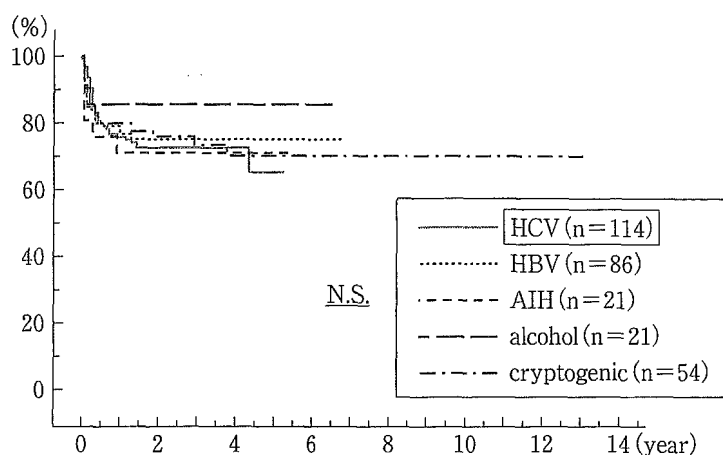


図3 日本肝移植研究会登録症例の生存率

HCV: C型肝炎ウイルス陽性肝硬変, HBV: B型肝炎ウイルス陽性肝硬変, AIH: 自己免疫性肝硬変, alcohol: アルコール性肝硬変, cryptogenic: 原因不明肝硬変

えられなかった。

すなわち、この3つの報告をまとめると、HCV陽性レシピエント114例の5年生存率は65.4%と18歳以上のレシピエント1,365例の5年生存率70.3%より明らかに劣っているが、欧米の違いほどではなかった。一方、肝細胞癌315例中、HCV陽性114例(36%)の5年生存率は62.9%で肝細胞癌全体の5年生存率63.8%とほぼ同じ成績であり、更に中澤らのHCV陽性レシピエント4年生存率68.2%でその60%がHCV陽性を考慮しても、影響は少ないと考えられた。よしんばHCVレシピエントの予後を肝細胞癌が影響を与えているとしても、我が国におけるHCV陽性レシピエントの生存率は約5年間で5%程度劣ると思われた。しかし、これは10年生存率での欧米との比較ができない現状で、明確な結論を下すことはできない。

#### b. ドナーとレシピエントの年齢

これらの原因の一つとして、ドナーの年齢の高齢化があげられている。Berenguerらの報告<sup>10</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。このことはELTRの脳死肝移植やアメリカの生体肝移植からの報告でも明らかであるが、我が国の生体肝移植の経験から、必ずしも高年齢のドナーの成績が悪いとはいえないようである。

欧米の脳死、もしくは生体肝移植におけるド

ナー高齢化による肝移植後の成績の悪化の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、明らかに高齢者の方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。

しかしながら、現時点で、この生体肝移植ドナーの高年齢との関連性は我が国における生体肝移植では当てはまらないようである。なぜならば、我が国の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。

それよりも、レシピエントの高齢化の方がHCV陽性レシピエントの成績の悪化に関連しているように思える。事実、ELTRの脳死例、アメリカの生体肝移植例では高齢者レシピエントの成績が統計学的に有意に低下している。更に、中澤の報告でも、55歳以上のHCV陽性レシピエントと55歳以下のレシピエントの4年生存率はそれぞれ56%と81%と、統計学的に有意に高齢者の方が生存率は低下している(図4)。

したがって、必ずしもドナーの高齢化ではなく、レシピエントの高齢化も考慮しなければならないと考える。

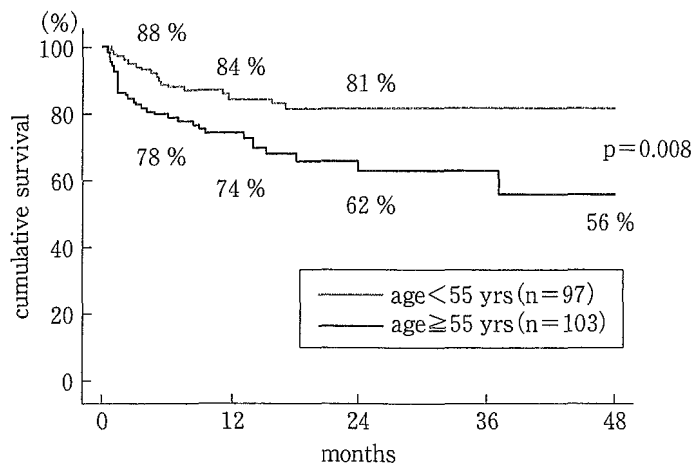


図4 年齢別レシピエント生存率(Kaplan-Meier法)<sup>18)</sup>

### c. 免疫抑制剤

最近では免疫抑制剤の相違により、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された<sup>20)</sup>。これらを総合すると、*in vitro*ではどうも、サイクロスポリンの方が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。

問題は、臨床の場でサイクロスポリンが肝移植後、*in vitro*の結果と同じように、HCV感染に関して有効であるか否かの検証である。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>21)</sup>がある一方で、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あり<sup>22,23)</sup>、その臨床的評価は一定していない。

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いかなる影響を与えるのであろうか。Casanovaらはタクロリムスよりサイクロスポリン投与下の方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>24)</sup>。更に、我が国の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(sustained virological response: 持続的ウイルス陰性化)率76.3%としている<sup>25)</sup>。もちろん、この両者の投与は副作用も多く、更に我が国に多い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。

### d. 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、幾つかの考えが報告されている。

HBVとは異なり glucocorticoid response elementの存在がないことより、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>26)</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再感染に最も関与し、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>27)</sup>。

更に、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>28)</sup>。そのステロイドの投与期間との関連性についてはまだまだ一定の見解は得られていないが、ステロイドは少なければ少ないほどHCVの再燃を抑制するが、拒絶反応を誘発し、生存率を低下させては元も子もなくなるので、最低限度のステロイドパルスは必要である。基本的には維持投与はな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。

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 <sup>33)</sup>	28	2b/3M/(3x/w)	1,000	12M	21%		16/28
Bizollon <sup>34)</sup>	54	?/3M/(3x/w)	?	6M		26%	
Shakil <sup>35)</sup>	38	?/3M/(3x/w)	800	12M		18%	16/38
Lavezzo <sup>36)</sup>	57	2b/3M/(3x/w)	800	6M	23%	17%	51%
Kornberg <sup>37)</sup>	15	2b/3M/(3x/w)	600	12M	64%	88%	2/15
Narayanan <sup>38)</sup>	26	2b/3M/(3x/w)	1,000	12M	35%	23%	13/26
Wiesner <sup>39)</sup>	9	2b/3M/(3x/w)	600	12M	11%	?	8/9
Alberti <sup>40)</sup>	18	?/3M/(3x/w)	600	12M	44%	27%	?
Ahmad <sup>41)</sup>	20	2b/3-5M/(3x/w)	600	12M	20%		5/20
De Vera <sup>42)</sup>	32	?/1.5-3M/(3x/w)	400	12M	9%		13/32
Cotler <sup>43)</sup>	12	2a/3M/(3x/w)	—	12M	50%	?	7/8

### e. 生体ドナーと small for sized graft

生体肝移植の方が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>29-32)</sup>。つまりHCV再感染やその時期が早まること、更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up-regulation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、更に、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、更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。

しかしながら、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。例えば、我が国に多い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やウイルスのflare、あるいは重症型肝炎などは、ほとんど経験がないであろう。

更に、生体肝移植におけるsmall for sized graftの存在もHCV陽性レシピエントの成績不

良の要因と考えられた。しかし、中澤の報告では必ずしもsmall for sized graftが生存率に関与しないことが判明している<sup>18)</sup>。

したがって、現時点の我が国の成績から生体肝移植がHCV陽性レシピエントの生存率低下に関与しているとは考えられないとの結論が得られている。

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

2000年以前は、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<sup>33-43)</sup>(表1)。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我が国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。

我が国でも、Sugawaraがインターフェロン治療を行い、35%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、この治療効果は一定の評価は得られるが、通常の慢性肝炎に比してそのSVRは低値である<sup>40</sup>。

今、考えられているのは、①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速やかに開始する。②肝移植後、早期に低用量のインターフェロン投与を開始し、長期間投与を試みる。③可能なかぎりステロイドは離脱状況が望ましい。④そして、副作用の点からインターフェロンの投与量、投与間隔、リバビリンの投与量は適宜漸減して、少なくとも半年、可能であれば48週間継続投与が望ましい。⑤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シー®とUDCAあた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、臨床的事実は一つもないのが現状である、などである。特に、肝移植後、いつ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ー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以上の変化がみ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。

## 5. Prophylaxis

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。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 $\alpha 2-b$ を100万単位と低用量にして週に3回投与し、更に低用量のリバビリン400mgにて33%にHCV RNAの陰性化をみたとしている<sup>45</sup>。そのほかにも二、三の臨床的試みもある<sup>46</sup>。もちろん、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>47</sup>、どこまで信頼性がおけるか問題である。

更に、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。

著者らは既に肝移植前に血中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(4.2 Meq/ml)の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>48-50</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。著者は、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。

## おわりに

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。しかし、少なくともこのHCV感染と肝移植に関しては臨床的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>51-53</sup>。現時点ではHCVの肝移植後の再感染機構の解明が十分にされていないことより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、その適応、実践に関しては慎重でなければならないものと考え

## ■ 文 献

- 1) Ferray C, et al: The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 20 : 1137-1143, 1994.
- 2) Gane EJ, et al: Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 334: 815-820, 1996.
- 3) Boker KH, et al: Long-term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 25: 203-210, 1997.
- 4) Sanchez-Fueyo A, 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.
- 5) Forman LM, et al: The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 122: 889-896, 2002.
- 6) Ichida T, et al: Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 122: 275-276, 1995.
- 7) Garcia-Retortillo M, et al: Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 35: 680-687, 2002.
- 8) Sreekumar R, et al: Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 32: 1125-1130, 2000.
- 9) Saxena R, et al: Utilization of acidophil bodies in the diagnosis of recurrent hepatitis C infection after orthotopic liver transplantation. *Mod Pathol* 15: 897-903, 2002.
- 10) Berenguer M, et al: Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 36: 202-210, 2002.
- 11) Ferray C, et al: European collaborative study on factors influencing the outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 117: 619-625, 1999.
- 12) Samuel D, Ferray C: Recurrent hepatitis C after liver transplantation: clinical and therapeutical issues. *J Viral Hepat* 7: 87-92, 2000.
- 13) 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. *肝胆膵* 47: 715-724, 2003.
- 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) Rosen HR: Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver Transpl* 6: S41-46, 2000.
- 16) Brillanti S, et al: Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 8: 884-888, 2002.
- 17) Wali M, et al: Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 51: 248-252, 2002.
- 18) 中澤勇一: 厚生労働省班会議門田班. 報告2005年4月.
- 19) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. *移植* 39: 634-642, 2004.
- 20) Watashi K, et al: Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 38: 1282-1288, 2003.
- 21) Berenguer M, et al: A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 38: 34-41, 2003.
- 22) 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.
- 23) Villamil F: Abstract *Liver Transpl* 9(6): C-79 # 314, 2003.
- 24) Casanova C, et al: *Gastroenterol* 25(4): 280-288, 2002.
- 25) Inoue K, et al: Combined interferon alpha2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial. *J Gastroenterol* 38: 567-572, 2003.
- 26) McHutchison JG, 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.
- 27) Sheiner PA, et al: Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* **21**: 30-34, 1995.
  - 28) Testa G, et al: Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* **6**: 553-561, 2000.
  - 29) Everson GT, Trotter J: Role of adult living donor liver transplantation in patients with hepatitis C. *Liver Transpl* **9**: S64-S68, 2003.
  - 30) Gaglio PJ, et al: Increased risk of cholestatic hepatitis C in recipients of grafts from living versus cadaveric liver donors. *Liver Transpl* **9**: 1028-1035, 2003.
  - 31) Ghobrial RM, et al: Donor and recipient outcomes in right lobe adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* **8**: 901-909, 2002.
  - 32) Trotter JF, et al: Living donor liver transplant recipients achieve relatively higher immunosuppressant blood levels than cadaveric recipients. *Liver Transpl* **8**: 212-218, 2002.
  - 33) Samuel D, et al: Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* **124**: 642-650, 2003.
  - 34) Bizollon T, 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.
  - 35) Shakil AO, et al: A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology* **36**: 1253-1258, 2002.
  - 36) Lavezzo B, 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.
  - 37) Kornberg 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.
  - 38) Narayanan Menon KV, et al: Treatment of posttransplantation recurrence of hepatitis C with interferon and ribavirin: lessons on tolerability and efficacy. *Liver Transpl* **8**: 623-629, 2002.
  - 39) Wiesner RH, 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.
  - 40) Alberti AB, et al: Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl* **7**: 870-876, 2001.
  - 41) Ahmad J, 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.
  - 42) De Vera ME, et al: Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* **71**: 678-686, 2001.
  - 43) Cotler SJ, et al: Daily interferon therapy for hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Transplantation* **71**: 261-266, 2001.
  - 44) Sugawara Y, et al: Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation* **78**: 1308-1311, 2004.
  - 45) Crippin JS, 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.
  - 46) Mazzafero V, et al: Prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation. Effect of interferon and ribavirin combination. *Transplant Proc* **29**: 519-521, 1997.
  - 47) Wright TL: Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* **36**: S185-194, 2002.
  - 48) Sato Y, et al: Preoperative administration of 5-FU and IFN beta may prevent recurrence of hepatitis B and C virus. *Am J Gastroenterol* **97**: 215-216, 2002.
  - 49) 山本 智ほか: 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), p118-125, 中外医学社, 2000.
  - 50) Ichida T, 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 (ed by Kitajima M, et al), p 62-71, Springer-Verlag, 2002.

- 51) 市田隆文ほか：HCV再感染は肝移植の予後を左右するか. 肝胆膵 50(1):129-140, 2005.
- 52) 市田隆文ほか：肝移植後のHCV再感染—現状と対策—. 肝臓 46(6):344-351, 2005.
- 53) 市田隆文ほか：肝炎ウイルスと臓器移植. 今日の移植 18(3):267-276, 2005.

## 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

森 広 樹\* 阿 部 哲 史\* 石 川 雅 邦\*  
小 川 薫\* 市 田 隆 文\*

索引用語：C型肝炎ウイルス，肝移植，ペグインターフェロン，リバビリン

### 1 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が，1995年頃から以前とは異なり肝移植後，比較的早期に肝硬変に進展し，治療に抵抗性でかつ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>1-3)</sup>，その主な要因にドナーの高齢化，免疫抑制剤の種類による抗ウイルス効果，副腎皮質ホルモンの過剰投与，生体肝移植による肝細胞の再生とウイルスの増殖，胆管トラブルによる線維化の後押しなどが挙げられてきた。しかし，そのほかにHCVそのものによる変化や，肝移植後の各種薬剤負荷状態，免疫抑制に関連リンパ球の反応など多くの関係因子が示唆されているが，明確な要因はいまだ不明のま

までである<sup>4-9)</sup>。

本稿では，肝移植後のC型肝炎ウイルスの再感染を認め，肝炎発症例に対する治療，いわゆる post transplant treatment としてのペグ化インターフェロンとリバビリンの併用療法が，いかなる成績を示し，肝移植医療にどの程度貢献しているかを検証することを目的に欧米の成績をまとめ，筆者らの意見を述べることとする。

### 2 従来治療の成績

この肝移植後の抗ウイルス療法として，ウイルス排除が第一の目的である。しかし，一般に考えられている Biochemical Responder が肝移植後の臨床に意味があるのか否か，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止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

Hiroki Mori et al : Clinical outcome of peginterferon and ribavirin for hepatitis C positive transplant recipients

\*順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 [〒410-2295 伊豆の国市長岡 1129]

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 (10)	28	2b/3M/ (3x/w)	1,000	12M	21%		16/28
Bizollon (11)	54	?/3M/ (3x/w)	?	6M		26%	
Shakil (12)	38	?/3M (3x/w)	800	12M		18%	16/38
Lavezzo (13)	57	2b/3M/ (3x/w)	800	6M	23%	17%	51%
Kornberg (14)	15	2b/3M/ (3x/w)	600	12M	64%	88%	2/15
Narayanan (15)	26	2b/3M/ (3x/w)	1,000	12M	35%	23%	13/26
Wiesner (16)	9	2b/3M (3x/w)	600	12M	11%	?	8/9
Alberti (17)	18	?3M (3x/w)	600	12M	44%	27%	?
Ahmad (18)	20	2b/3-5 (3x/w)	600	12M	20%		5/20
De Vera (19)	32	?/1.5-3M (3x/w)	400	12M	9%		13/32
Coltler (20)	12	2a/3M (3x/w)	-	12M	50%	?	7/8

ス排除に固執した方が、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、は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>10~20)</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。そこで得られつつ結論は、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。

欧米のインターフェロンとリバビリン併用

療法の成績をまとめると、年齢、人種その他の条件を無視して、報告例を総数として計算すると307例にインターフェロンとリバビリン併用療法が使用され、その治療効果としてSVR率は208例中55例(26%)であった。最も問題となる中止率や脱落率、減量率を大まかに計算すると233例中109例(47%)に認められている。

これらは移植後、肝炎の再燃を観察した後、post transplant treatmentとして治療が開始されているが、肝炎の発症のいかんに関わらず、移植後早期にインターフェロン治療を行うpreemptive treatmentも数施設で行われ、わが国のSugawaraは移植後早期にインターフェロン治療を行い、39%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に値する<sup>21)</sup>。

### 3 ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の成績

2003年のSamuel<sup>22)</sup>から始まったペグインターフェロンとリバビリン併用療法は、集計するとおおよそ179例に投与されている(表2)<sup>22~29)</sup>。それぞれの条件や人種が異なる