

です。それぐらい非常に早い再発でした。

古川 再移植自身は、特に問題なくいっていますか。

高田 そうですね。その人は今年4月に再移植を行いました。初回移植後C型肝炎が再発したときにIFN治療を行ったのですが血小板がかなり下がって、それで治療をやめざるをえず、再移植のときに脾摘をしました。

再移植後はすぐにIFN治療をはじめて、現在の経過はいいです。脾摘がよかったのかと思っています。

古川 再移植は、脳死移植、いわゆる欧米ではその適応を非常に迷うところです。

ピッツバーグでは、以前はいくらでも臓器が使えたので、C型肝炎再発にどんどん再移植をして、多い人には4回ぐらいやったのですが、毎回やるたびに再発が早くなってきます。なんのために移植しているかよくわからなくなってくる。ですから、当時、C型肝炎の再移植はやめたほうがいいのかという施設も多かった。いまでもその議論はあると思います。

菅原先生の施設は再移植はありますか。

菅原 再移植は成人が2例で、そのうちの1例が先ほどのすぐに亡くなった症例ですね。

古川 移植自身もすごく難しいです。C型肝炎再発は、前に手術しているから癒着がひどいのは当然ですが、血管がその癒着を通してたくさんグラフト肝に入っているのに加え、血管がもろくポロポロになっています。ですからピッツバーグでは、C型やB型肝炎再発の再移植が一番難しいといわれていました。

菅原 京大では再移植のデータが出ていませんでしたか。

高田 あれは小児の再移植ですね。成人でも17例ほどあります。

古川 再移植は術後感染が必発で非常にわるくなることが多いです。再移植もこれから日本で数が増えてきたら問題になってくるに違いありません。

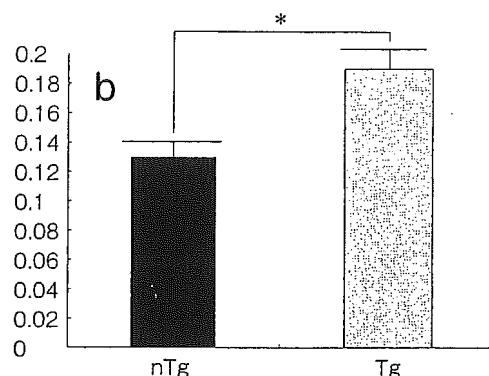
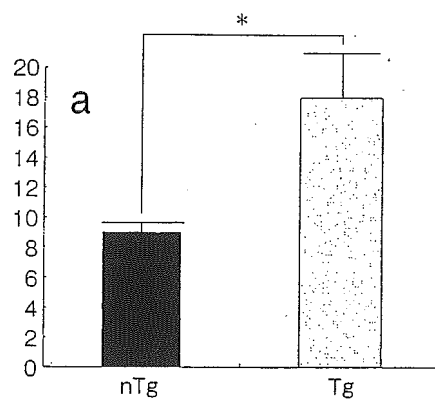


図3 肝臓内脂質量と構成脂肪酸組成 (森屋)

a: mg/g protein. b: C16:1/C16:0比

HCV コア蛋白は肝臓内脂質量と構成脂肪酸の不飽和性を増加させる。*有意差あり

基礎データボックス資格——肝炎モデル動物、肝炎増悪ファクター、脂肪肝とHCV

森屋先生が最近注目されているC型肝炎と脂肪肝との関係はいかがですか。

森屋 ポイントは三つです。

第1に、C型肝炎の病理組織の特徴は肝臓に脂肪がよくたまることです。私たちの作製したトランスジェニックマウス(以下、Tgマウス)では、そのとき脂質量が増えるだけではなく、脂肪酸の組成ですが、脂肪酸のなかのオレイン酸など不飽和脂肪酸が増えました(図3)。

第2に、それにどうもミトコンドリアの障害が関係しているらしいことです。ミトコンドリアの障害を防止するものとして、タクロリムスが注目されています。脳血管障害などの方面です。タクロリムスをTgマウスに投与すると、脂肪酸の組成の量と質の変化が改善しました。

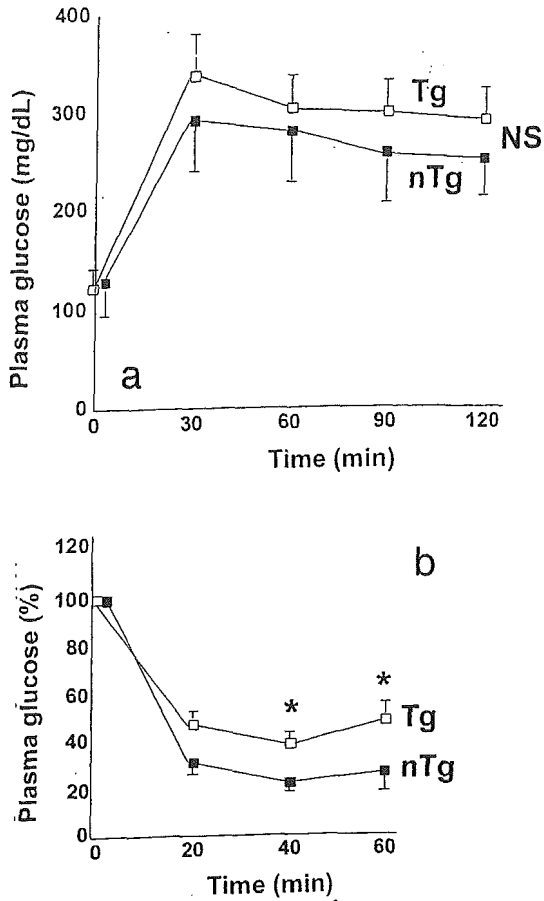


図4 HCV トランスジェニックマウスでのインスリン抵抗性 (森屋)
 a : Glucose tolerance test
 b : Insulin tolerance test
 *有意差あり

第3に、C型肝炎ではインスリン抵抗性がある(図4)、Tgマウスにあったそれがタクロリムスによって改善していました。

HCV コア蛋白, ENV, NSという遺伝子群があって、私たちのTgマウスではそれぞれを作製しています。この三つの系統は、NS2から5まであります。ENV発現Tgマウスでは肝臓になにも起きないとがんもできません。コア発現Tgマウスの脂肪肝は雄のほぼ100%、雌の50%で、雌雄の差がありました。肝臓の腫瘍の発生は雄の30%、雌の10%で、16カ月齢以上のかなり長期になってはじめて出てきます。

Tgマウスの肝臓のなかに出ている蛋白の発現量は、使用したヒトのC型肝炎症例での肝臓です。つまり、過剰発現の状態ではありません。

中性脂肪を中心にたまっていて、それを構成し

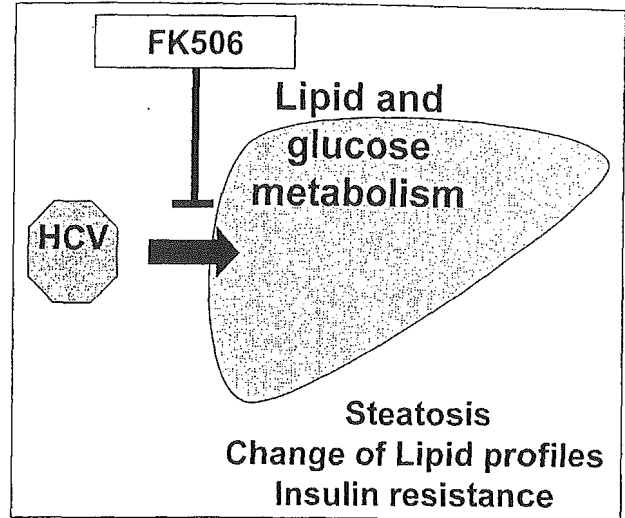


図5 HCVによる脂質代謝, 糖質代謝異常がタクロリムスによって改善 (森屋)

ているコレステロールエステル, 中性脂肪, リン脂質など脂肪酸を調べると、コア発現Tgマウスはノントランスジェニックマウス(以下、nTgマウス)に比して、C18:1という不飽和脂肪酸の量が非常に増えています。

それで、幕内雅敏教授らのご協力、数は限られているのですが、C型肝炎陽性とB型肝炎陽性、それから大腸がんの肝転移のB型とC型陰性の患者さんを比較したら、これも中性脂肪において、C型肝炎では脂肪酸の組成のC18の脂質量の変化が、つまり脂肪酸の組成の変化が起きていることがわかりました。

ということで、コア発現Tgマウスは、肝臓で脂質量の増加ならびに構成脂肪酸分画において不飽和脂肪酸の増加が認められました。上記の変化は、ヒトの肝臓組織でも限られた数ですが確認されました。

その機序としては、どうも活性酸素、ミトコンドリアの障害にありそうです。のちに電子顕微鏡でみると、コアが核やミトコンドリアにもたまっていることがありました。過酸化脂質のフォスファチジルコリン、フォスファチエタノールアミンは、若年ではあまり差が出てきませんが、16カ月齢を過ぎたものに関してのみ増えてきます。若いうちは、スカベンジャーのカタラーゼやグ

ルタチオンの量や活性の変化は起きていますが、12カ月齢ぐらいまでは過酸化脂質の量は増えませんが、

面白いのは、若年でもアルコールを負荷すると、コア発現 Tg マウスだけは過酸化脂質が増えます。ミトコンドリア DNA の欠失をみると、nTg マウスは 19 カ月齢ではじめて欠失が出てきますが、Tg マウスは 2 カ月でうっすら出て、9 カ月齢では明らかに欠失が出ています。

電顕でみると、Tg マウスは肝臓のミトコンドリアの外膜の形態異常が認められます。nTg マウスではありとあらゆるところでミトコンドリアに形態異常が出てきます。コアが核にも存在しているのが確認されています。

コアは主に細胞質の脂肪滴の周りに存在していますが、私は単純に、ミトコンドリアのどこかがやられているのではないかと考え、電子伝達系を調べました。電子伝達系は I, II, III, IV とあって、どうも I がやられている可能性がありました。

AKBR は肝臓内の動脈血のレドックス状態の反映ですが、コア発現 Tg マウスでは NADH/NAD⁺ の比が大きくなっています。

コアを発現する培養細胞とコントロール細胞について、NADH を蛍光顕微鏡でみてみるとコアの存在の有無ではそんなに差はありません。ところがアルコールを加えると、コントロールの状態では NADH はそんなに増えないのですが、コアがある状態では蓄積されています。

ただ、過酸化水素を指標にミトコンドリア活性酸素を測定してみると、コアがあってもそんなに増えません。単純に、活性酸素が増えるというパターンではなさそうだとことがわかりました。

コアによって complex I でなにか阻害が起きていそうですが、機序はわかりません。ともかく NADH から NAD⁺ にいく効率が下がります。最終的には、通常の状態よりは NADH/NAD⁺ の比が増加した形でシフトしている可能性が高いです。ATP も少し下がっています。

これはまだ途中ですが、タクロリムスとプラセ

ボを 6 カ月齢のコア発現 Tg マウスと nTg マウスにそれぞれ加えてみました。トータルの脂肪酸の量の比較は、Tg マウスで減っている傾向があります。プラセボ投与群は肝臓に脂肪が蓄積していますが、タクロリムス投与群では減る傾向にあります。nTg マウスはそんなに差はありません。

先ほどの脂肪酸の組成、C18:1 などは、Tg マウスのタクロリムス投与群はプラセボ投与群と異なって nTg マウスに近づいていくことがわかります。パルミチン酸と C16:0 と C16:1 も調べてみましたが、これもよく改善していることがわかります。これは nTg マウスも改善します。

面白いのは、血糖値は Tg マウスと nTg マウスとそれほど差がありませんが、Tg マウスはインスリンが高いのですね。つまり、インスリン抵抗性が Tg マウスには存在しています。これは、C 型肝炎患者はインスリン抵抗性があることの、マウスモデルでの証明です。

どうも C 型肝炎は代謝性の変化—脂肪代謝や脂質代謝、糖代謝に影響を及ぼすわけですが、タクロリムスはこの糖代謝の異常を改善するようです。脂質代謝のなかでも脂肪酸組成の変化なども改善しているという機序が考えられます(図 5)。

高田 タクロリムスはインスリンの産生そのものを抑える作用もあるのではないのでしょうか。

森屋 インスリンレセプターが多くなっているのか、あるいは肝臓の代謝そのものの変化がおきるのか……。インスリン抵抗性は肝臓と筋肉と脂質と、その三つのバランスで決まります。細かい機序はわかりません。ラットにタクロリムスを投与すると、インスリンレセプターのアップレギュレーションが起きているという報告は出ていますから、結果と結びつくといえます。

高田 臨床的には、副作用として糖尿病がありますね。

森屋 タクロリムスの高血糖はインスリン分泌抑制ですが、HCV による高血糖はインスリン抵抗性といわれています。

古川 タクロリムスが Tg マウスのどこに働いているかはまだわかっていないのですね。ほかの薬剤はどうですか。

森屋 いま試しているところです。

前回のアメリカ肝臓学会では小池和彦教授が参加したのですが、まったく偶然に、移植前後でなにが改善しているか、BMIから代謝に関することを検討して、タクロリムスがインスリン抵抗性を改善しているという報告は確か出ていたようです。

今後の展望

古川 最後に、HCV 陽性肝移植について今後の展望をお願いします。

森屋 PEG-IFN が出てきたので、おそらくこの施設も PEG-IFN とリバビリンに変わっていくのだろうとは思いますが、しかも IFN 単独は1年間保険がききます。いままでは6カ月しかききませんでしたから、IFN 単独と組み合わせることによって1年間は少なくとも保証されます。

菅原 私も森屋先生の意見に賛成です。PEG-IFN は少し期待が持てると思います。

高田 古川生先生の施設も行っていた DFPP (double filtration plasmapheresis) の治療をやってみようと考えてます。高ウイルス量の患者さんに DFPP でウイルスを減量して IFN を併用する療法を、倫理委員会を通して来週から1例目を行う予定です。

古川 私たちも IFN に DFPP を併用した治療を数例経験し、HCV-RNA の低下をみています。いい結果が出るようがんばってください。

高田 あれは血液浄化法ですから簡単な治療ではありません。ABO 血液型不適合移植の患者さんは、免疫抑制療法が強くて移植後のウイルス量が多いこともあります。不適合による液性拒絶を防ぐために術前に血漿交換を行うのです。ですから、血液浄化に抵抗がないのではないかと思います。まずそういう人を対象にしてみようと思っています。

菅原 DFPP は術前に考えられるのですか。

高田 術後に行います。

古川 術後3週目ぐらいからですか。

高田 もう少し経ってからです。やはり状態が安定してからになります。

古川 いまままでのデータでも、DFPP で HCV-RNA が 50 万 IU/mL 以上なら下がるけれど、50 万 IU/mL 以下では効果がないような結果です。時期としては HCV-RNA が 50 万 IU/mL 以上に上がるときで、術後1カ月ぐらいしてからなのかとは思いますが。

では、このへんで終わりとさせていただきます。今後のみなさんのご健闘を祈ります。本日はお忙しいところお集まりいただき、誠にありがとうございました。

6. 肝細胞癌と肝移植

山田 貴子* 田中 紘一** 高田 泰次*
伊藤 孝司* 小倉 靖弘** 大門 貴志***

1. はじめに

日本では年間約3万5千人が肝細胞癌で死亡し、その死亡数は年々増加傾向にある。本邦における肝細胞癌の特徴として、その約90%が背景にB型またはC型肝炎による慢性肝炎、肝硬変を伴っていることが挙げられる。つまり肝細胞癌患者の予後は腫瘍の進展だけでなく、肝機能によりかなり大きく左右されるわけである。最近、ハイリスク群に対する定期的スクリーニングや画像診断の進歩により、肝細胞癌が比較的早期に発見できるようになった。しかし依然として、癌の多発症例および肝予備能低下症例には、肝切除、エタノール注入療法(PEI)、ラジオ波(RFA)などの積極的な治療ができない場合が存在する。肝細胞癌患者全体の予後向上のために、それぞれの症例に応じた治療選択が極めて重要であり、選択肢の一つが肝移植である。

海外においては脳死肝移植が大部分を占めるため、臓器の相対的不足を考慮して、肝予備能・腫瘍因子のため移植以外の治療選択がなく、かつ移植後腫瘍再発のリスクが少ないことを適応基準とすることが、世界共通のコンセンサスであった¹⁻³⁾。その中でも1996年にMazzaferroらの提唱したMilan criteria⁴⁾(表1)は、肝細胞癌に対する移植のglobal standardとして評価され、米国や多くの国で適応基準として用いられている。Milan criteria内であれば、非腫瘍合併症例におけるlong termの移植成績と変わらないという点で高い評価を得ている。わが国でも2001年にMilan criteriaに適合する肝細胞癌患者は、脳死肝移植待機患者として日本臓器移植ネットワークに登録が可能となった。しかし問題は、本邦においては脳死肝移植が極端に少なく、生体肝移植が肝移植の大部分を占めているということである。実際に移植件数全体をみても、全国で生体肝移植は2667例が行われているのに対し、脳死肝

移植は25例(2003年末)⁵⁾である。したがって、肝細胞癌患者における移植が欧米と同様にわが国で現実的な治療選択の一つになり得るには、生体肝移植の発展が大きな鍵をにぎる。Milan criteriaに該当する症例に限定されているが、2004年1月に肝細胞癌に対する生体肝移植の保険適用が認められた。これは欧米では標準的治療とされている肝移植が日本においても選択肢の一つとして位置づけられたことを意味し、非常に大きな進歩と言える。

2. 肝細胞癌患者に対する生体肝移植の適応基準について

生体肝移植は脳死肝移植と異なり、ドナーとなる方はただ1人の血縁・夫婦関係にあるレシピエントに肝臓を提供する。よって適切なinformed consentが得られれば、保険適応外ではあるもののMilan criteriaを超える場合でも移植が可能であり、実際我々の施設における肝細胞癌患者の移植の約半数が、Milan criteriaを超える症例である。これまでの成績から⁶⁾、Milan criteriaに適合する肝細胞癌を肝移植の適応基準にすることに議論の余地はないと考えるが、Milan criteriaより進行した肝細胞癌への移植は、適応基準およびその成績とも検討すべき課題が多い。京都大学では1999年2月から「肝外病変がない、肝内主要血管に腫瘍の浸潤を認めない」ということを適応基準(表1)として、生体肝移植を行ってきた。最初の20例の成績を評価した上でさらに実績を積み重ねるべきと判断し⁷⁾、現在に至るまでこの適応基準を継続している。このようなMilan criteriaを逸脱する症例にも移植を行っていることは、決して稀なことではなく、海外においても脳死ドナーが得られれば、Milan criteriaを逸脱する症例にも移植を適応すべきであるという積極的な考え方がある。UCSFのYaoら⁸⁾は腫瘍サイズと個数でMilan criteriaを超える基準を提唱し(UCSF criteria)(表1)、1, 5年生存率が90, 75%という良好な成績を示している。このことから適応基準拡大を求め実績を示すことには大きな意義があると思われる。本稿では、京都大学での

* 京都大学移植外科

** 神戸中央市民病院移植外科

*** 先端医療振興財団臨床研究情報センター研究部

表 1 肝細胞癌における肝移植適応基準

■ Milan criteria	
1) 腫瘍径 3 cm 以下で腫瘍数 3 個以内	
2) 腫瘍径 5 cm 以下で単発	
■ UCSF criteria	
1) 腫瘍径 4.5 cm 以内で腫瘍数 3 個以内, かつ腫瘍径の合計が 8 cm 以内	
2) 腫瘍径が 6.5 cm 以内で単発	
■ 京都大学での criteria	
肝外病変がない, かつ肝内主要血管への腫瘍浸潤がない	

表 2 患者背景

症例数(男女比)	: 114 (M 79 : F 35)
年齢(歳)	: median 53.7 (22~69 歳)
観察期間(月)	: median 23.7 (0~75 months)
原疾患	: HCV 66, HBV 37, Alcoholic 3, PBC 3, others 5
Child-Pugh score	: A 17, B 41, C 56
MELD score	: <10 : 20, 10-20 : 60, 20-30 : 28, >30 : 6
TNM stage	: TNM I 16, II 39, III 46, IV-A 2, Incidental 11
TNM stage(UICC)	: TNM I 17, II 22, III 13, IV-A 51, Incidental 11
Milan criteria	: Within 55, Out of 48, Incidental 11
移植前治療歴	: no previous therapy 30
previous therapy	TAE 69
	PEI, RFA 53
	Hepatectomy 15

京都大学, 肝細胞癌に対する生体肝移植症例(1999. 2~2005. 4)

criteria における long term の成績および, 予後因子を解析した。

3. 京都大学における生体肝移植

1) 症例

1999年2月から2005年4月の間に生体肝移植を施行した成人患者のデータを retrospective に評価し, 移植時の摘出肝において組織学的に肝細胞癌を認めた114例を解析対象とした。患者背景(表2)は, 男女比79:35, 年齢22~69歳(中央値53.7歳), うち, 60歳以上が31人(27%)であった。HBVまたはHCV関連肝硬変の合併を103例(90%)に認め, 移植前肝機能はChild-Pugh分類でAが17例, Bが41例, Cが56例であった。本邦における原発性肝癌取り扱い規約(4版)による術前の進行度分類では, Stage I, II, III, IV-Aがそれぞれ16, 39, 46, 2例であり, incidental tumorを11例に認めた。肝細胞癌の初発に対する移植は30例であり, なんらかの治療後の再発に対する移植は84例であった。前治療の内容は肝切除15例, PEI・

RFA 53例, TAE/TAI 69例(重複あり)であった。移植後観察期間は1~75ヵ月(中央値23.7ヵ月)である。

生体ドナーに関しては, 年齢19~64歳(中央値41.0歳), レシピエントとの関係は夫婦間, 親子間, 兄弟間, 三親等以上間でそれぞれ, 42, 47(うち, 子から親へ43例), 23, 2例であり, 114例中14例(12.3%)が血液型不適合間の移植であった。

移植前診断でStage III以上の症例は, 術中無肝期にEpirubicin hydrochloride(10 mg/m²)の点滴静注を行い, 移植後は全例で, 摘出肝の病理組織学的な検討の上, pTNM Stage III以上の症例に, 同剤による術後補助化学療法を行っている。移植後はCTスキャンおよび, α フェトプロテイン(AFP)測定を定期的に行い, 腫瘍再発が確認された場合には積極的にlocal regulationを行っている。

2) 成績

114例中23例に非腫瘍再発死亡(20%, 非再発死亡群)を認め, 15例(13.2%, 再発群)に移植後の肝細胞

表3 非再発群と再発群との比較

		非再発群(n=99)	再発群(n=15)
年齢(平均±SD)		54.6±8.0	47.8±13.1
原疾患	HCV	59	7
	HBV	31	6
	alcohol	3	0
	other	6	2
AFP(ng/ml)	>1000	11(11.1%)	7(46.7%)
	≤1000	88(88.9%)	8(53.3%)
PIVKA-II(mAU/ml)	>1000	8(8%)	6(40%)
	≤1000	91(92%)	9(60%)
	腫瘍因子(病理学的検索)		
腫瘍数(中央値)		8.85(1-176)	40.8(2-380)
最大腫瘍径(平均±SD, cm)		2.95±1.9	5.70±5.0
組織型	well	19%	0%
	moderate	66%	46%
	poor	15%	54%
脈管侵襲	vp 0	69%	33%
	vp 1	27%	40%
	vp 2	0%	20%
	vp 3	4%	7%
	vv(+)	5%	0%
	n(+)	1%	0%

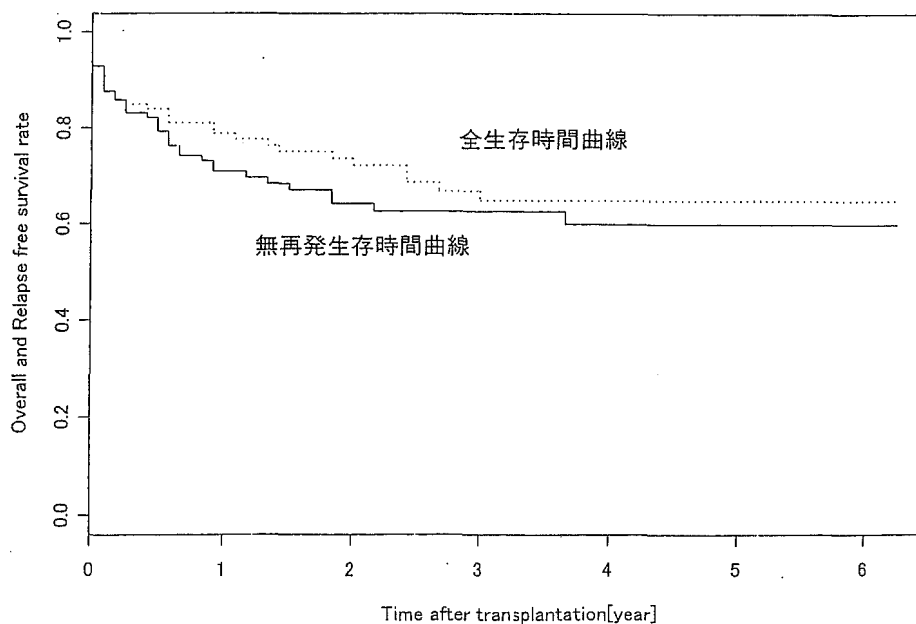


図1 5年生存率と無再発生存率：肝細胞癌に対する生体肝移植を施行した全114例の移植後5年生存率は65.0%，5年無再発生存率は60.1%であった。

胞癌再発が確認された(表3)。非再発死亡群における手術から死亡までの期間は、1年以内が22人で、そのうち8人が1カ月以内であった。1年以上生存した1名

は、C型肝炎の再発により22カ月目に死亡した。再発群における移植から腫瘍再発までの期間は中央値13.1カ月で範囲3~44カ月と多様であり、15名中6名が現

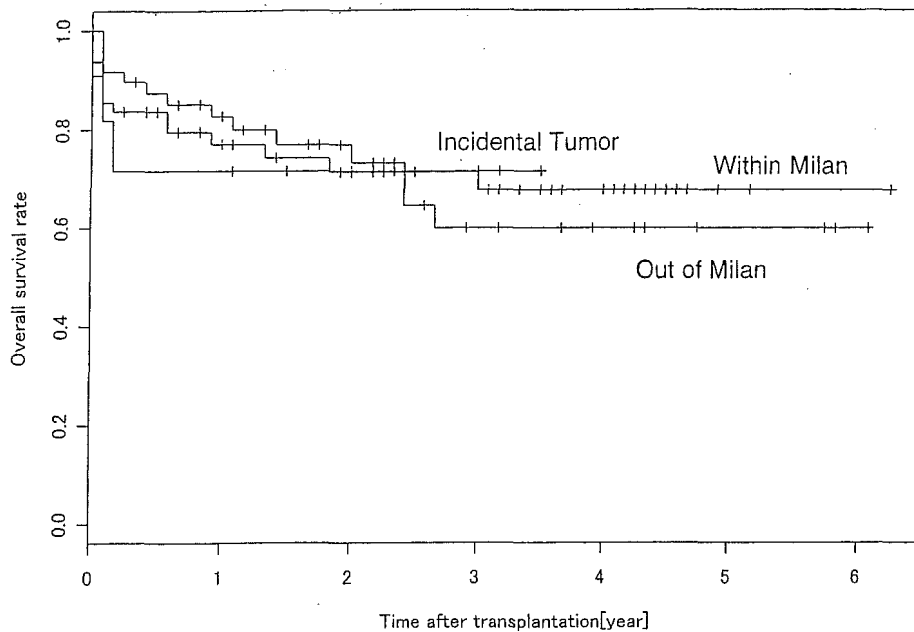


図2 Milan criteria と移植後生存率：Incidental tumor (n=11)を除くと、5年生存率はMilan criteria 内群 (n=55)、Milan criteria 外群 (n=48)でそれぞれ67.8%、60.0%であった。(n.s.)

在生存中である。再発の認められた部位は肺(9例)がもっとも多く、次に移植肝(6例)、骨(5例)、副腎・リンパ節・横隔膜(2例)、脳(1例)の順であった(重複あり)。

京都大学における肝細胞癌に対する移植成績は、全114例での検討において、5年全生存率65.0%、5年無再発生存率60.1%であった(Kaplan-Meier)(図1)。術前の癌の進行度別に5年生存率をみるとStage I, II, III, IV-Aではそれぞれ77.2%、62.8%、30.8%、100%であり、全体として進行度が進むにつれて低下する傾向にあった。ただし、術前より画像上門脈腫瘍栓を認めていたstage IV-Aの2例は現在無再発生存中である(無再発生存時間はそれぞれ75カ月、8カ月である)。Incidentalに腫瘍が確認された症例を除く103例のうち、術前診断においてMilan criteriaを満たす症例(55例)とMilan criteriaを超える症例(48例)とを比較すると、5年生存率はそれぞれ67.8%、60.0%であり、ログランク検定の結果統計的には両群の生存時間に有意な差を認めなかった($p=0.92$)(図2)。生存時間の有意な予後因子は、ログランク検定による単変量解析の結果、組織型とPIVKA-IIであった($p<0.01$)(表4)。

また、非癌死を打ち切りとした場合の全体の累積再発率は5年で22.7%であった。5年累積再発率につい

てMilan criteriaを満たす群とMilan criteriaを超える群とで比較すると、それぞれ16.3%、33.7%と有意差を認めた($p<0.05$)(図3)。再発の予後因子の検討は、術前の最大腫瘍径が5 cmを超える、Milan criteriaを超える、AFP値が1000 ng/ml以上、PIVKA-IIが1000以上の症例、摘出標本での病理学的検討で最大腫瘍径が5 cmを超える、腫瘍数が3個を超える、Milan criteriaを超える、組織型が低分化、門脈浸がvp1あるいはvp1-3、の症例で、再発時間が有意短くなることが示唆された($p<0.05$)(表5)。これらCox比例ハザード・モデルに基づく多変量解析を行うと、PIVKA-IIが1000以上(risk ratio 7.612, $p=0.0006$)と組織型が低分化(risk ratio 5.587, $p=0.0023$)が再発に対する独立した予後因子として選定された。

4. Discussion

京都大学における肝細胞癌に対する生体肝移植の成績を解析した結果、全生存率は現時点の評価ではMilan criteria外とMilan criteria内では統計的な差を認めなかったが(67.8%、vs. 60.0%)、累積再発率見るとやはり両者の間には有意差を認めた(16.3% vs. 33.7%, $p<0.05$)。また、術後の病理学的検索にてMilan criteria内であった症例の中に再発例は認めなかったことから、肝移植の肝細胞癌に対する根治

表4 単変量解析による全生存時間におよぼす因子の検討

		症例数	(%)	5年生存率	p値
性別	男性	79	69.3	67.7	0.37
	女性	35	30.7	58.8	—
年齢	60>	31	27.2	77.9	0.35
	60≤	83	72.8	61.8	—
原疾患	HCV	66	57.9	61.7	0.27
	HBV	37	32.5	77.9	—
	Alcoh	3	2.6	66.7	—
	その他	8	7.0	37.5	—
Child-Pugh score	A	17	14.9	55.6	0.86
	B	41	36.0	66.2	—
	C	56	49.1	68.4	—
腫瘍数	≤3	67	65.0	65.0	0.76
	>3	36	35.0	63.1	—
腫瘍数	≤3	67	65.0	65.0	0.99
	4-5	12	11.7	68.7	—
	≥6	24	23.3	64.5	—
腫瘍数	5≥	79	76.7	65.5	0.60
	≥6	24	23.3	64.5	—
Milan criteria	内	55	53.4	67.8	0.92
	外	48	46.6	60.0	—
TAE 治療歴	あり	69	60.5	65.0	0.9
	なし	45	39.5	65.3	—
PEI/RFA 治療歴	あり	53	46.5	65.1	0.63
	なし	61	53.5	65.1	—
肝切除歴	あり	15	13.2	71.8	0.46
	なし	99	86.8	63.9	—
移植前治療	あり	84	73.7	67.9	0.28
	なし	30	26.3	54.5	—
腫瘍数*	≤3	69	60.5	74.5	0.29
	>3	45	39.5	48.8	—
腫瘍数*	≤3	69	60.5	74.5	0.21
	4-5	14	12.3	57.9	—
	≥6	31	27.2	44.2	—
最大腫瘍径*	5≥	98	86.0	70.8	0.16
	5<	16	14.0	27.6	—
腫瘍存在範囲*	両葉	72	63.2	63.4	0.81
	片葉	42	36.8	68.3	—
皮膜形成*	あり	64	56.1	64.7	0.56
	なし	47	41.2	66.4	—
皮膜浸潤*	あり	42	36.8	59.7	0.08
	なし	47	41.2	84.1	—
肝静脈浸潤*	あり	6	5.3	55.6	0.49
	なし	108	94.7	65.8	—
門脈浸潤*	vp 2+vp 3	8	7.0	21.9	0.22
	vp 1	33	28.9	53.6	—
	vp 0	73	64.0	73.9	—
	vp 1+vp 2+vp 3	41	36.0	47.0	0.13
	vp 0	73	64.0	73.9	—
組織型*	高分化	72	63.2	83.2	0.01
	中分化	23	20.2	69.9	—
	低分化	19	16.7	37.6	—
リンパ節転移*	あり	1	0.9	0.0	<0.01

AFP (ng/ml)	なし	113	99.1	65.6	—
	>1000	18	15.8	26.9	0.07
	200-1000	13	11.4	75.2	—
	20-200	38	33.3	82.0	—
PIVKA-II (mAU/ml)	≤20	45	39.5	61.8	—
	>1000	14	13.9	15.6	<0.01
	500-1000	6	5.9	44.4	—
	300-500	4	4.0	100.0	—
	100-300	14	13.9	62.5	—
MELD score	≤100	63	62.4	77.4	—
	≤10	25	21.9	47.8	0.18
	10-20	59	51.8	67.2	—
	20-30	24	21.1	78.7	—
GRWR **	>30	6	5.3	50.0	—
	≥0.8	102	89.5	62.4	0.30
血液型	<0.8	12	10.5	81.5	—
	一致+適合	100	87.7	68.9	0.15
	不適合	14	12.3	23.6	—

*は摘出肝の病理組織学的検討によるものである。

** GRWR : graft-to-recipient weight ratio

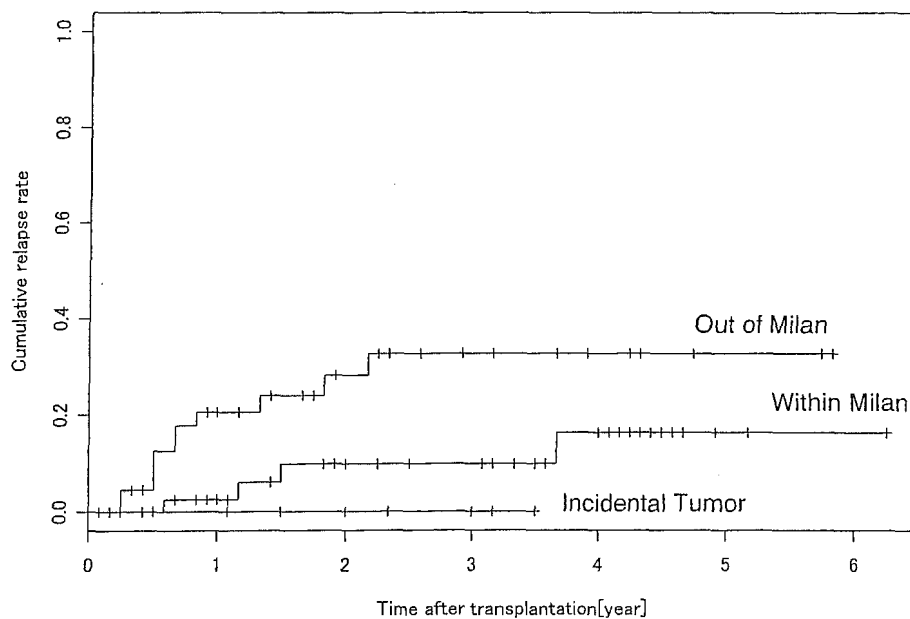


図3 Milan criteria と移植後累積再発率：Incidental tumor (n=11)を除くと、5年再発率はMilan criteria内群(n=55), Milan criteria外群(n=48)でそれぞれ16.3%, 33.7%であった。(p=0.037, log-rank test)

観点から見れば、Milan criteriaが、京都大学での生体肝移植においても、すぐれた基準であることは証明できた。しかしながら生体肝移植の一方の側面である、「患者の延命を得る」治療という点から見ると、患者全生存率に差がないということで、現時点での基準、すなわち肝外転移がなく、かつ血管浸潤がないという基準を設け、継続することには意義があると考えられる。

次の問題は、Milan criteria外であっても、どこを拡大することが妥当であるかということでMilan criteria外の患者集団はheterogeneous因子を持った集団であって、腫瘍の大きさや個々の基準だけでは、正確な予後予測ができない。細胞癌に対する肝移植適応を考える上でもっとなことは、再発の予後予測因子であり、今まで

表5 移植後肝細胞癌再発に関連する因子

		症例数	再発数	5年無再発率	p値	
最大腫瘍径	5 \geq	91	10	80.8	<0.01	
	5<	12	5	35.6		
術前 Milan criteria	内	55	4	83.7	0.0372	
	外	48	11	67.3		
腫瘍数*	≤ 3	69	2	96	<0.01	
	>3	45	13	49.2		
最大腫瘍径*	5 \geq	98	10	81.8	0.0103	
	5<	16	5	46.4		
門脈浸潤*	vp 0	73	5	86.8	0.0269	
	vp 1	33	6	67.7		
	vp 1	33	6	67.7		0.0686
	vp 2+vp 3	8	4	23.8		
	vp 0	73	5	86.8		<0.01
	vp 1+vp 2+vp 3	41	10	59.7		
組織型*	高分化	19	0	100.0	<0.01	
	中分化	72	7	77.5		
	低分化	23	8	50.6		
術後 Milan criteria *	内	58	0	100.0	<0.01	
	外	56	15	56.4		
AFP (ng/ml)	1000 超	18	7	39.9	<0.01	
	200 超 1000 以下	13	2	77.8		
	20 以下	45	3	86.9		
	20 超 200 未満	38	3	83.1		
PIVKA-II (mAU/ml)	1000 超	14	6	16.0	<0.01	
	500 超 1000 以下	6	1	80.0		
	300 超 500 以下	4	1	75.0		
	100 超 300 以下	14	0	100.0		
	100 以下	63	6	84.7		

*は摘出肝の病理組織学的検討によるものである。

腔内リンパ節転移、主要血管への浸潤、腫瘍の大きさ、組織型がこれらの因子として報告されている⁹⁾。今回の検討でも術後病理学的検索において、Milan criteria 外であった56人中41人が再発を認めていないことから、再発群の特徴を検討し、解析することによって、より強い再発関連因子、つまり絶対的に除外基準となる因子を得る必要がある。そして、我々はPIVKA-IIの値と再発率については興味ある結果を得た。すなわち、PIVKA-IIが1000以上群の予後が非常に悪く(図4)、今後早急に適応基準に加えるべき factor であると思われた。

同じく肝細胞癌の腫瘍マーカーとして用いられるAFPについては、今回は独立した再発危険因子という結果が出なかったが、島田ら¹⁰⁾による移植後再発例の検討でも、AFPと比べてPIVKA-IIの値が再発予知マーカーとして有用であったと報告されている。

肝細胞癌の組織型については、肝切除後、そして肝

移植後においても、再発の予後予測因子として非常に強い factor であるといわれている。Tamura ら¹¹⁾は、5 cm 以下の肝細胞癌においても、組織型が poorly と well to moderate では移植後3年生存率が82%と67%、5 cm 以上の腫瘍においては、それぞれ62.5%と0%であると報告し、組織型が生存率に大きな影響を与えると報告している。しかしながら、術前の画像診断による組織型の判定は、一部では行われているところもある¹²⁾が、accuracyに乏しく、適応基準の一つに含めることができないというのが一般的な現状であった。画像診断以外の方法としては、術前の biopsy が挙げられ、肝切除・肝移植の術前検査として biopsy を行っているという施設¹³⁾もあるようである。Implantation、出血を含む合併症の問題を考え、術前の biopsy に対する否定的見方も多い。図4によるPIVKA-IIが1000以上・1000未満、組織型が低分化・低分化以外の組み合わせで層別した各群について、無再発生存曲線を見る

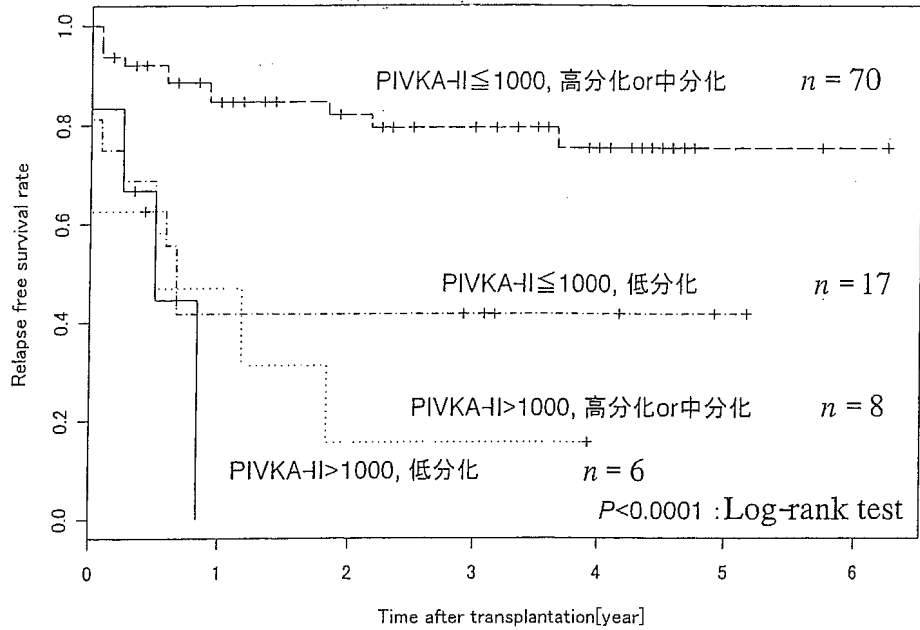


図4 無再発生存率における PIVKA-II と組織型の関係：PIVKA-II ≤ 1000・高分化 or 中分化，PIVKA-II ≤ 1000・低分化，PIVKA-II > 1000・高分化 or 中分化，PIVKA-II > 1000・低分化の 5 年無再発生存率はそれぞれ，74.4%，45.3%，15.6%，0%であった。(p < 0.0001, log-rank test)

と，PIVKA-II が 1000 以下であっても組織型が poorly とそれ以外とで比べると，5 年で 74.4% vs 45.3% であり，PIVKA-II が 1000 以上かつ組織型が poorly である場合は，全例が 1 年以内に再発していた。この結果より，今後肝細胞癌の組織型を，術前の画像診断で評価するという方面での進歩に期待するとともに，prospective な study をすべきであると強く考える。今回独立した危険因子として結果が出なかったものの，肝細胞癌の門脈浸潤について，移植後再発の 1 因子であると報告している施設は多い。最近報告されつつある重要な点は，microvascular 浸潤においても，肝移植後の再発の危険性を高めるという結果¹⁴⁾が出てきているということである。肝切除においては，切除後の肝内再発の risk factor として報告があった¹⁵⁾が，移植後においても関連するという事は，非常に興味深い。かつ，我々の検討では vp0 と vp1 との間にも再発率に有意な差を認めた (86.8% vs 67.7%, p < 0.05)。術前の画像診断では vp1, vp2 のレベルでの門脈腫瘍栓の存在を正確に診断できるとはいえず，術後の病理学的検索ののち，血管浸潤が確認された場合には，vp1, vp2 であっても，systemic regulation として術後補助化学療法を考慮すべきと考える。

文 献

- 1) Romani F, Belli LS, Rondinara GF, et al. The role of transplantation in small hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1994 ; 178 : 379—84
- 2) Figueras J, Juarista E, Valls C, et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology* 1997 ; 25 : 1485—90
- 3) Llovet JM, Bruix J, Fuster L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma : the tumor-node-metastases classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998 ; 27 : 1572—7
- 4) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 693—9
- 5) 肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. *移植* 2004 ; 39 : 634—42
- 6) 山田貴子, 田中紘一. 肝細胞癌に対する肝移植. *消化器病セミナー* 2004 ; 97 : 35—44
- 7) Kaihara S, Kiuchi Tetsuya, Ueda Mikiko, et al.

- Transplantation 2003 ; 75 : S 37—40
- 8) Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma : Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001 ; 33 : 1394—403
 - 9) Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. Ann Surg 1998 ; 228 : 479—90
 - 10) 島田光生, 末廣剛敏, 副島雄二. 肝細胞癌に対する生体肝移植. 消化器外科 2003 ; 26 : 603—11
 - 11) Tamura S, Kato T, Berho M, et al. Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. Arch Surg 2001 ; 136 : 25—30
 - 12) 佐々木洋, 山田晃正, 大東弘明. 肝細胞癌の画像による分化度の判定. 外科治療 2002 ; 86 : 453—60
 - 13) Huang GT, Sheu JC, Yang PM, et al. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma--a study based on 420 patients. J Hepatol 1996 ; 25 : 334—8
 - 14) Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, et al. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? Cancer 2000 ; 88 : 538—43
 - 15) Ikai I, Yamamoto Y, Yamamoto N, et al. Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma invading major portal and/or hepatic veins Surg Oncol Clin N Am 2003 ; 12 : 65—75
-

岡山大学病院において

— C 型肝炎に対する生体肝移植の対策：移植前抗ウイルス療法と再発の組織学的早期診断 —

貞森 裕・八木孝仁・松川啓義・岩垣博巳・田中紀章^{*1)}，
荻野哲也^{*2)}，白鳥康史^{*3)}

特集 ウイルス肝炎と肝移植 II. 施設における現状と対策：外科医より

Pretransplantation antiviral therapy for hepatitis C and early histological diagnosis of recurrent hepatitis C infection after living donor liver transplantation

C型肝炎肝硬変に対する肝移植においては、移植前治療・免疫抑制法・再発診断および移植後治療といった側面からの検討が必要である。筆者らは、肝移植周術期の viral load の軽減を目的として、IFN- β による移植前短期抗ウイルス療法を行っており、その適応・成績および問題点について述べる。また、移植後早期より severe acute hepatitis あるいは cholestatic hepatitis をきたす C型肝炎の移植肝再発は、graft loss に直結する可能性もあり、組織学的早期診断は臨床上重要である。HCV 抗原検出法として、HCV-E2 モノクローナル抗体 IG222 による移植肝の免疫組織化学的染色を導入したので、その有用性について報告する。

Hiroshi Sadamori・Takahito Yagi・Hiroyoshi Matsukawa・Hiromi Iwagaki・
Noriaki Tanaka^{*1)}，Tetsuya Ogino^{*2)}，Yasushi Shiratori^{*3)}

key words : C型肝炎肝硬変, 生体肝移植, 移植前抗ウイルス療法,
組織学的再発診断, HCV-E2 モノクローナル抗体

肝移植後の HBV (B型肝炎ウイルス) 再発に関しては、移植前のラミブジン、移植後のラミブジン + HBIG (human anti-HBs immunoglobulin) 投与により、移植後再感染に伴う graft loss はほぼ阻止できるようになった。現在の肝移植における最大の課題は、C型肝炎の移植後再発に対する対策であり、再発危険因子の解析とともに、移植前治療・免疫抑制法・再発診断・移植後治療に関して検討されている。

当施設では、移植術中と移植後早期の viral load の軽減を目的として、インターフェロン β (IFN- β) による移植前抗ウイルス治療を行ってきた。また、移植後早期より severe acute hepatitis あるいは cholestatic hepatitis をきたす HCV (C型肝炎ウイルス) の移植肝再発は、graft loss に直結

する可能性があり、それらの組織学的早期診断は臨床上重要である。

本稿では、IFN- β による移植前抗ウイルス療法と移植後再発の組織学的早期診断を中心に述べる。

IFN- β 移植前短期投与の成績と問題点

C型肝炎肝硬変症例に対する肝移植前の抗ウイルス療法としては、HCV-RNA の陰転化が理想と思われ、脳死肝移植ではすでに試みられているが¹⁻³⁾、重症度の高いレシピエントが多く、かつ待機期間が短い本邦の生体肝移植の現状では困難といわざるをえない。しかし、移植前の高 HCV-RNA 量は移植後の HCV 再発における重篤化の危険因子として報告されており³⁻⁵⁾、肝移植術前に HCV-RNA 量を減少させ、移植術中・移植後早期の viral load を軽減させておくことは、HCV の早期再発と重篤化の予防につながる可能性があると思われる。

^{*1)} Division of Abdominal Transplantation, Department of Gastroenterological Surgery, ^{*2)} Department of Pathological Research, ^{*3)} Department of Medicine and Medical Science, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry. ^{*1)} 岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・腫瘍外科, ^{*2)} 同 病態探求医学講座, ^{*3)} 同 消化器・肝臓・感染症内科

表1 C型肝硬変に対する生体肝移植症例の肝予備能

	術前 IFN- β 投与群	術前 IFN- β 非投与群	P-value
No. of patients	5	5	—
Mean age	53.8 \pm 3.3	54.0 \pm 5.4	0.891
Child-Pugh 分類	B 2 例 / C 3 例	B 1 例 / C 4 例	—
Child-Pugh score	9.0 \pm 2.5	10.0 \pm 1.6	0.872
MELD score	9.6 \pm 2.5	15.8 \pm 5.4	0.049
IFN- β 投与前血小板値($10^4/\mu\text{L}$)	7.7 \pm 2.8	4.4 \pm 1.4	0.043
IFN- β 投与前 HCV-RNA 量(KIU/mL)	360 \pm 180	317 \pm 234	0.735
免疫抑制剤	CyA 4 例 / FK 1 例	CyA 4 例 / FK 1 例	—
ステロイド早期離脱例	1 例	1 例	—

C型慢性肝炎患者において、IFN- β 1日2分割投与による早期のHCV-RNA量の減少が報告されており^{6,7)}、当施設では適応症例を選択し、IFN- β の移植前短期投与を施行してきた。

IFN- β の移植前短期投与の適応症例としては、Child-Pugh BおよびC初期の症例とした。IFN投与による早期からの血小板減少が問題となるため、特にChild C症例においては、血小板値が5万/ μL 以上に保たれ、かつperformance statusが2以下の症例をその適応とした。

上記の適応基準にて、3症例にIFN- β 600万単位を1日2分割で移植直前の3日間投与し、血小板値が低値であった2症例にはIFN- β 300万単位を移植前の9日間に1日2分割投与を行った。IFN- β の移植前短期投与を行ったC型肝硬変5症例(IFN投与群)と、IFN- β の移植前短期投与を施行できなかった5症例(IFN非投与群)において、肝予備能・移植前後のHCV-RNA量の推移・組織学的HCV移植肝再発に関して比較検討した。

両群間で年齢・Child-Pugh score・投与前のHCV-RNA量に差は認めなかったが、IFN非投与群のMELD scoreは15.8 \pm 5.4と、IFN投与群にくらべ有意に高値であった。血小板値もIFN非投与群では4.4 \pm 1.4万/ μL と、IFN投与群の7.7 \pm 2.8万/ μL にくらべ、有意に低下しており、IFN非投与群により重症例が多かった。免疫抑制法に関しては、両群ともにシクロスポリン投与4例、タクロリムス投与1例、ステロイドの早期離脱可能例も両群ともに5例中1例であり、両群間

に差を認めなかった(表1)。

IFN投与群にはC型肝硬変の高度進展症例は含まれなかったが、IFNの移植前短期投与を行ううえで、血小板減少を中心とした術前管理に注意を要した。血小板値が比較的保たれていたため、IFN- β 600万単位を移植前の3日間投与した3症例(図1a Case 1~3)では、血小板減少をきたしたが、移植術中を含め、臨床的に耐容可能であった。

2症例(図1b Case 4, 5)は、投与前の血小板低下が高度であったため、IFN- β 300万単位を移植前の9日間に投与した。Case 4はIFN- β 300万単位の3日間連日投与によって、6.6万/ μL より4.2万/ μL に減少したため、隔日投与に変更し、以後5万~6万/ μL 前後で推移した。IFN投与前の血小板値が4.3万/ μL と最も低かったCase 5は、投与3日目に3.0万/ μL に低下したため、血小板輸血を行ったのちにIFN投与を継続した。

脳死肝移植における術前IFN投与においても、血小板値が5万/ μL 以上の症例を適応としており^{1,3)}、血小板値が5万/ μL 以下となった重症例に対しては、IFN移植前投与の適応をより慎重にすべきと思われる。

IFN- β の移植前短期投与によって、HCV-RNAが陰転化まで至った症例は認めなかったが、移植直前のHCV-RNA量は、5症例ともに100 KIU/mL以下に減少した。IFN非投与群では、移植後1カ月よりHCV-RNA量の急速な増幅を認めた。これに対し、IFN投与群では、移植後1カ月でのHCV-RNA量の増幅が有意に抑制されてい

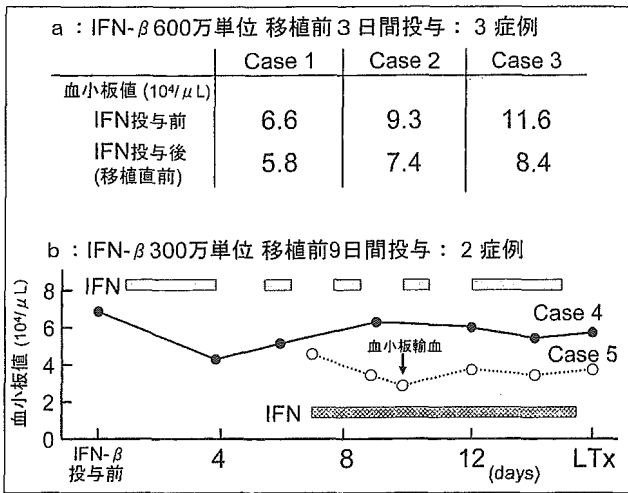


図1 IFN術前投与群における血小板値の推移

た(図2). 移植後2カ月以後はIFN投与群においても増幅を認め、3カ月以後は両群間に差を認めなかった。

当施設では、HCV-RNA量・肝機能検査とともに、プロトコールバイオプシーを含めた肝生検による組織学的再発診断を行っている。平均観察期間20.5カ月(4～43カ月)で、IFN投与群は5例中3例に、非投与群は5例中2例に組織学的HCV再発を認めており、IFN-βの移植前短期投与によって、組織学的再発率の軽減は得られていないのが現状である。予後に関しては、IFN投与群の1例を移植後13カ月でHCV再発によるfibrotic cholestatic hepatitisで失ったが、他の9例は生存中であり、粗生存率は90%である。

IFN-β移植前投与に伴う血小板減少に対しては、症例の選択と慎重な投与スケジュールによって、臨床的に耐容可能であったが、高度の血小板減少を伴う重症例には投与しにくいことが問題点としてあげられる。IFN-βの移植前短期投与単独では、HCV-RNAの陰転化と組織学的再発率の軽減を図ることはできなかったが、移植術中のviral loadを確実に軽減し、移植後2カ月までのHCV-RNA量の急速な増幅は抑制しえた。

生体肝移植後早期からIFN-αとリバビリンによる抗ウイルス療法を開始することによって、HCV再発予防に対する良好な成績が報告されおり⁸⁾、今後は、移植後の予防的抗ウイルス療法と併用することによって、IFN-βの移植前短期投与

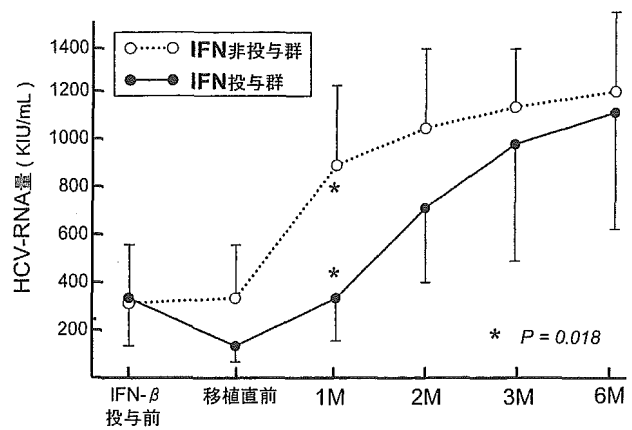


図2 HCV-RNA量(PCR法)の推移

が、HCV再発予防に対して有効となる可能性はあると思われる。さらに、今後G-CSFやトロンボポエチン(thrombopoietin)が臨床の現場で使えるようになれば、より安全に治療が可能となるものと思われる。

HCV移植肝再発に対する組織学的早期診断

当施設では、プロトコールバイオプシーを含めた肝生検による組織学的再発診断を行っており、慢性肝炎の肝組織診断基準である新犬山分類⁹⁾に従って、壊死・炎症所見と繊維化の程度を判定している。炎症および繊維化の所見が進行した状況では、組織学的なHCV再発診断は比較的容易であるが、HCV再発の初期段階では、急性拒絶反応との鑑別診断も含め、組織学的な確定診断が難しい場合も多い^{10,11)}。特に、移植後早期からのHCV移植肝再発は、胆道系合併症や急性拒絶反応等の移植後合併症との鑑別診断が、臨床的にも組織学的にも容易でない¹²⁾。

HCV感染の特異的な診断法として、生検検体中のHCV-RNA検出法や、抗体を用いた免疫組織化学的染色によるHCV抗原検出法が提唱されている。

Verslypeらは、新たにHCVエンベロップ蛋白に対するモノクローナル抗体12種を作製し、慢性C型肝炎患者の肝組織において免疫組織化学的染色のスクリーニングを行ったところ、

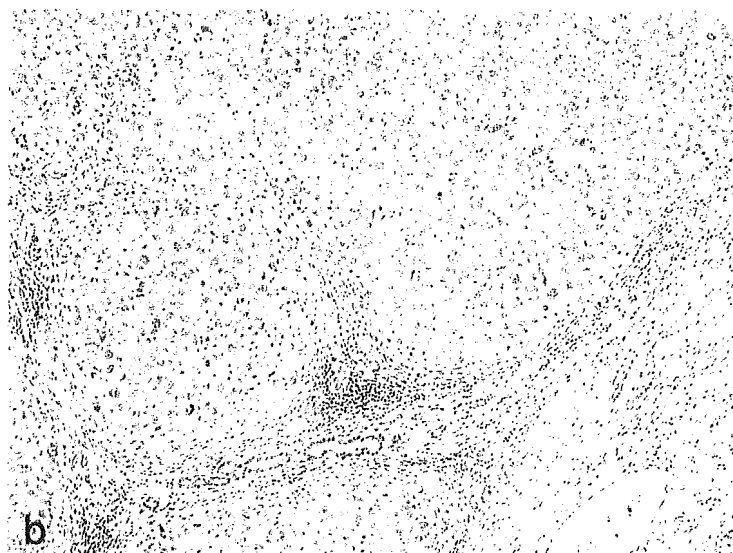
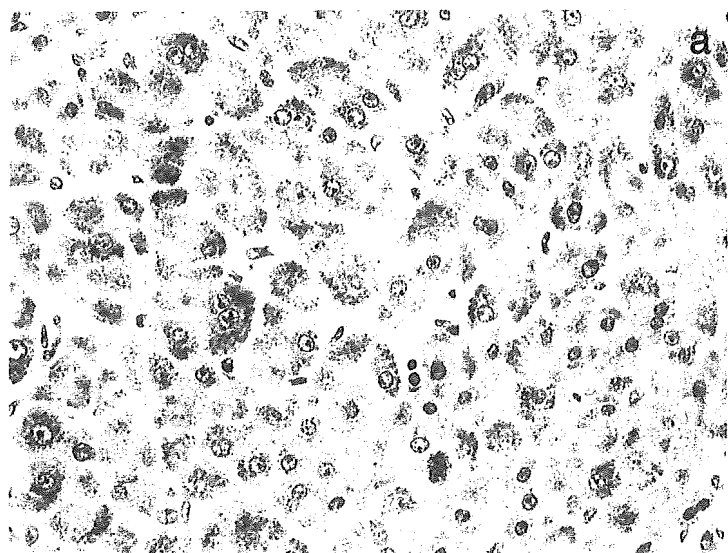


図3 摘出肝組織におけるIG222免疫組織化学的染色
a: 肝細胞に微細な顆粒状の細胞質染色パターンが認められる(×400).
b: 摘出肝のほぼ全体の肝細胞にIG222染色陽性の所見を認める(×120).

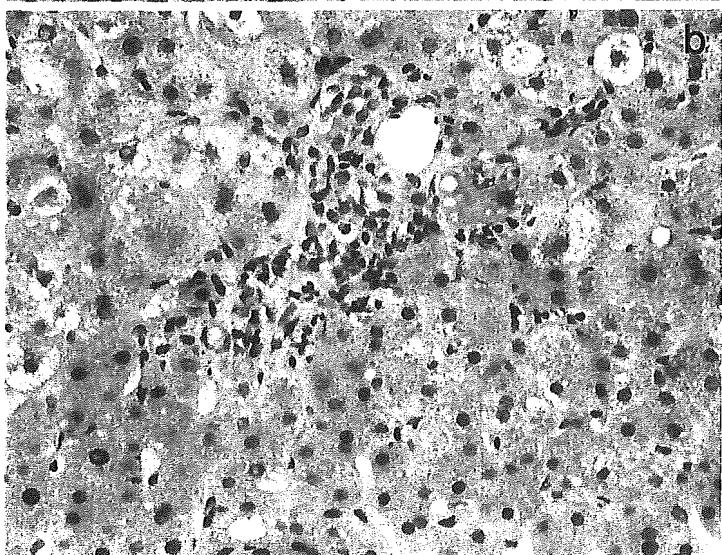
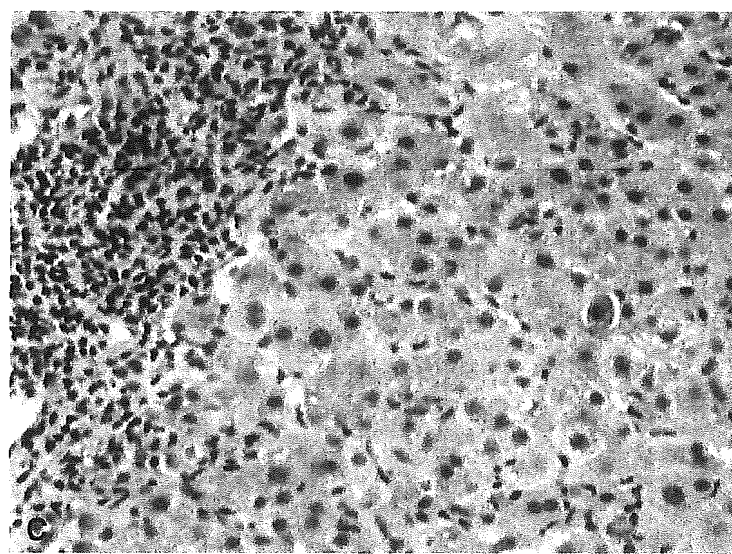
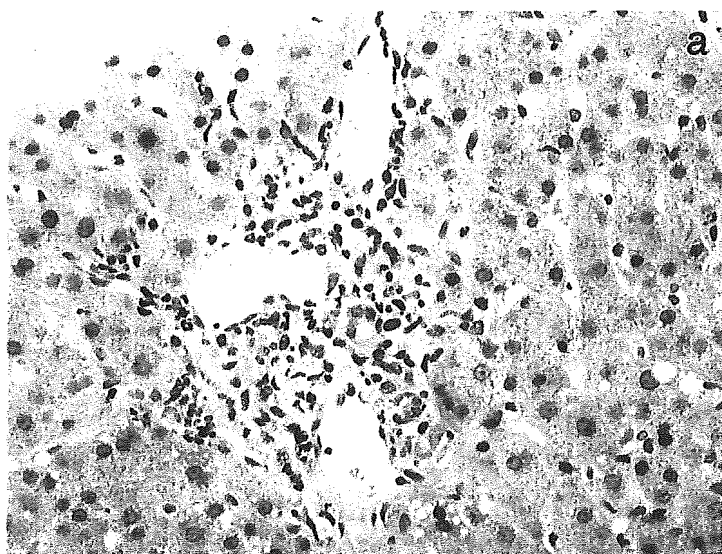


図5 HCV早期再発症例における肝生検(HE染色)所見
a: 移植後41病日(×160). 中等度拒絶反応の所見を認めた.
b: 移植後59病日(×160). グリソン鞘の軽度炎症細胞浸潤・門脈内皮炎と小葉内の好酸体を認め、軽度拒絶反応とともにHCV移植肝再発が併存している可能性も除外できなかった.
c: 移植後80病日(×160). グリソン鞘の高度炎症細胞浸潤・小葉内への炎症細胞浸潤の波及と小葉内のspotty necrosis・好酸体を認め、HCV移植肝再発によるウイルス性肝炎と診断された.

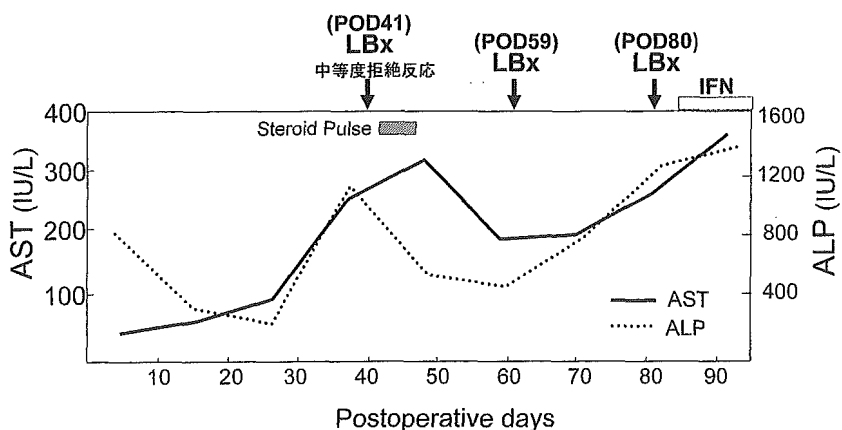


図4 HCV早期再発症例の臨床経過

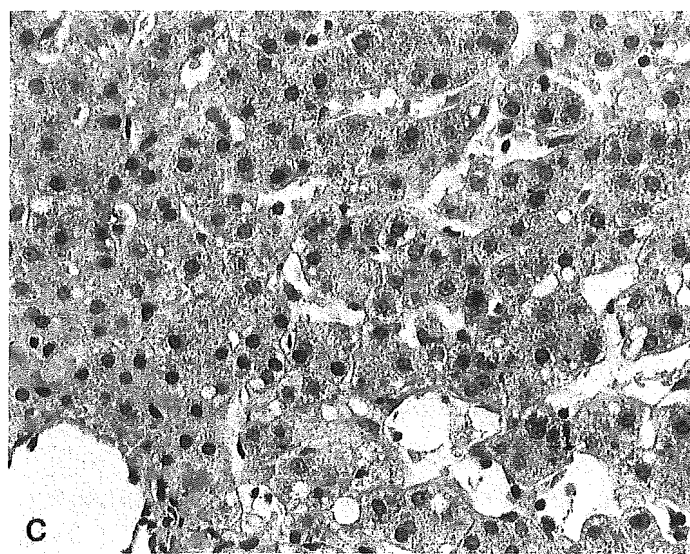
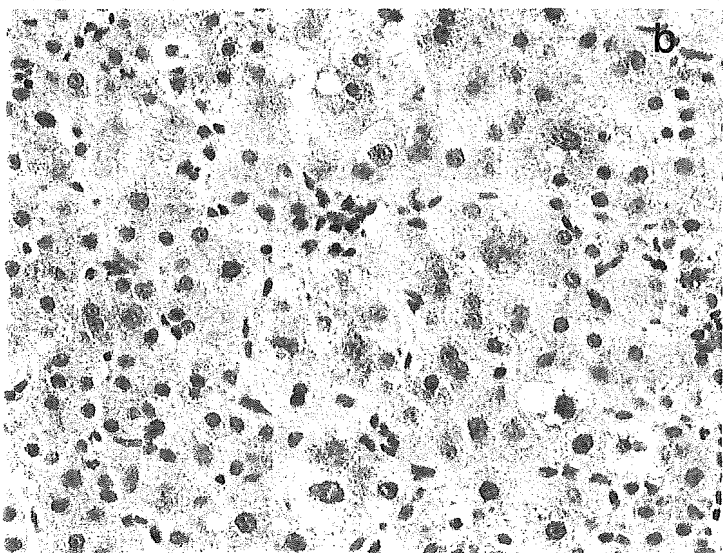
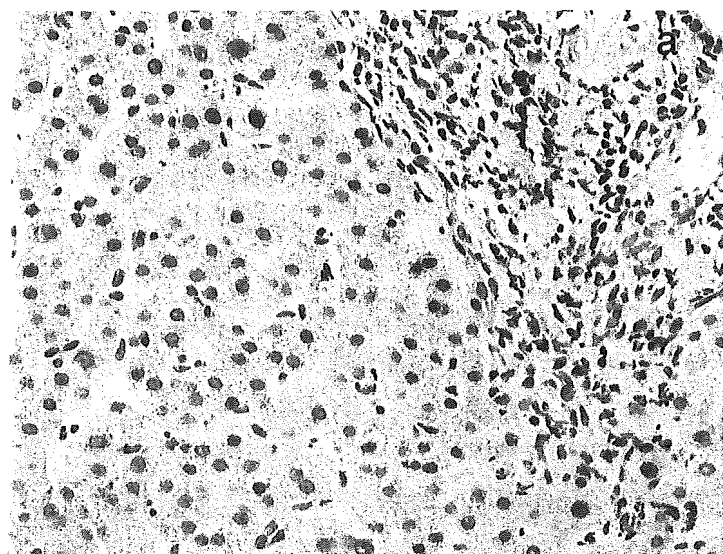


図6 HCV早期再発症例の肝生検におけるIG222免疫組織化学的染色

- a: 移植後41病日(×200). IG222染色陽性の肝細胞は認められない.
- b: 移植後59病日(×200). いくつかの肝細胞にIG222染色の陽性所見を認める.
- c: 移植後80病日(×200). IG222染色陽性の肝細胞の増加を認める.

HCV-E2エンベロープ蛋白に対するモノクローナル抗体であるIG222が最も強い反応性を示したと報告している¹³⁾. HCV感染陽性/陰性の肝疾患患者の生検検体において、IG222を用いた免疫組織化学的染色によるHCV感染検出の精度を評価

した結果、感度96%、特異度91%と良好であった¹³⁾.

摘出肝をIG222によって免疫組織化学的染色してみると、肝細胞の細胞質内に微細な顆粒状の染色パターンとして認められ、ほぼ全体の肝細胞

がIG222染色陽性であった(図3)。

今回、IG222を用いた移植肝の免疫組織化学的染色が、HCV再発の組織学的早期診断の補助となりうる可能性を検討した。

図4に、移植後80病日に、hematoxylin-eosin (HE)染色による組織診断にてA2F1の所見をきたしたHCV早期再発症例の臨床経過を示す。

41病日の肝生検にて、中等度急性拒絶反応と診断されたが(図5a)、ステロイドパルス療法が奏功した。肝逸脱酵素・胆道系酵素の再上昇を認めたため、59病日に肝生検を行ったところ、グリソン鞘の軽度の炎症細胞浸潤・門脈内皮炎と小葉内の好酸体を認め、軽度拒絶反応とともにHCV再発が併存している可能性も除外できないとの病理診断であった(図5b)。その後、肝機能のさらなる上昇を認めたため、80病日に再度肝生検を行った結果、A2F1の組織所見をきたしたHCV再発と診断された(図5c)。

上記患者の肝生検検体をHCV-E2モノクローナル抗体IG222を用いて免疫組織化学的染色した結果を、図6に示す。

中等度急性拒絶反応と診断された41病日の肝生検では、IG222染色は陰性であったが(図6a)、HE染色による組織診断にてHCV再発が疑われた59病日の肝生検においては、弱陽性のIG222染色所見を認めた(図6b)。HCV再発が確認された80病日には、IG222染色は中等度の陽性所見を示した(図6c)。

本症例は、移植後早期にA2F1といったacute hepatitisの形で移植肝再発したが、85病日より開始したIFN- α 投与が奏功し、biochemical responseが得られ、さらにPEG IFN- α の導入によって、virological responseが得られた。上記の染色結果より、HCV-E2モノクローナル抗体IG222による移植肝の免疫組織化学的染色がHCV再発の組織学的早期診断に有用である可能性が示唆された。

移植後数カ月以内にsevere acute hepatitisあるいはcholestatic hepatitisをきたす形でのHCV再発は、急性拒絶反応や胆道系合併症との鑑別診断が臨床的・組織学的にも容易でないにもかかわらず、graft functionと予後への影響は大きく、早期

診断と抗ウイルス治療の早期開始が重要となる。

HE染色による組織所見のみでは、特に移植後早期でのHCV再発の組織学的確定診断が困難な場合も多く、肝生検検体中のHCV-RNA検出法やHCV抗原染色法による補助診断が導入され、その有用性が報告されている^{14,15)}。今回用いたHCV-E2モノクローナル抗体IG222は、HCV抗原検出の感度・特異度ともにすぐれており、肝移植後のHCV再発における組織学的早期診断や治療効果の評価に有用と思われる。

移植後抗ウイルス療法

当施設では、HCV再発の組織学的診断がなされたあとに、IFNによる抗ウイルス療法を開始してきた。HCV再発予防のためには、virological responseを目指して、IFNとリバビリンによる予防的抗ウイルス療法を移植後早期より開始することが望ましい。特に移植後早期よりsevere acute hepatitisあるいはcholestatic hepatitisをきたしてくるHCV再発症例においては、移植後の予防的抗ウイルス療法がその予後を改善する可能性はある。

しかしながら、高度の脾機能亢進症を伴うC型肝硬変の重症例では、移植後に高度の血小板減少が遷延し、特にsmall for size graftを呈した生体肝移植症例では、移植後早期よりのIFN投与が困難な症例も存在する。また、IFNとリバビリンによる併用療法では、治療の中断を余儀なくされる血小板減少・うつ傾向・溶血性貧血等の副作用が問題となり、治療の完遂率を低下させている。

今後は、より副作用の少ない抗ウイルス療法の開発が望まれる。また、移植後早期よりの予防的抗ウイルス療法が必須となる症例を把握するために、早期の重篤化再発に対する予測あるいは早期診断法の検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F et al.: Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 39: 389-396, 2003.

- 2) Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR: A pilot study of tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 8 : 350-355, 2002.
- 3) Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G, Yong S, Cavaliere P et al.: Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl* 9 : 905-915, 2003.
- 4) Costes V, Durand L, Pageaux GP, Ducos J, Mondain AM et al.: Hepatitis C virus genotypes and quantification of serum hepatitis C RNA in liver transplant recipients. Relationship with histologic outcome of recurrent hepatitis C. *Am J Clin Pathol* 111 : 252-258, 1999.
- 5) Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, Everhart J, Zetterman R et al.: Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 28 : 823-830, 1998.
- 6) Shiratori Y, Perelson AS, Weinberger L, Yokosuka O, Nakata R et al.: Different turnover rate of hepatitis C virus clearance by different treatment regimen using interferon-beta. *J Hepatol* 33 : 313-322, 2000.
- 7) Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, Noguchi O, Tsuchiya K et al.: A potent antiviral effect on hepatitis C viral dynamics in serum and peripheral blood mononuclear cells during combination therapy with high-dose daily interferon alfa plus ribavirin and intravenous twice-daily treatment with interferon beta. *Hepatology* 34 : 377-384, 2001.
- 8) Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, Kishi Y, Akamatsu N et al.: Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 78 : 1308-1311, 2004.
- 9) 市田文弘, 小俣政男, 辻 孝夫・他: 慢性肝炎の肝組織診断基準—新犬山分類. 第19回犬山シンポジウム記録 “C型肝炎, 肝炎ウイルス, 犬山分類の再検討”. 中外医学社, 1996, p183-188.
- 10) Guerrero RB, Batts KP, Burgart LJ, Barrett SL, Germer JJ et al.: Early detection of hepatitis C allograft reinfection after orthotopic liver transplantation: a molecular and histologic study. *Mod Pathol* 13 : 229-237, 2000.
- 11) Petrovic LM, Villamil FG, Vierling JM, Makowka L, Geller SA: Comparison of histopathology in acute allograft rejection and recurrent hepatitis C infection after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 3 : 398-406, 1997.
- 12) Park YN, Boros P, Zhang DY, Sheiner P, Kim-Schluger L et al.: Serum hepatitis C virus RNA levels and histologic findings in liverallografts with early recurrent hepatitis C. *Arch Pathol Lab Med* 124 : 1623-1627, 2000.
- 13) Verslype C, Nevens F, Sinelli N, Clarysse C, Pirenne J et al.: Hepatic immunohistochemical staining with a monoclonal antibody against HCV-E2 to evaluate antiviral therapy and reinfection of liver grafts in hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 38 : 208-214, 2003.
- 14) Vergas V, Krawczynski K, Castells L, Martinez N, Esteban J et al.: Recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: immunohistochemical assessment of the viral antigen. *Liver Transpl Surg* 4 : 320-327, 1998.
- 15) Sreekumar R, Gonzalez-Koch A, Maor-Kendler Y, Batts K, Moreno-Luna L et al.: Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 32 : 1125-1130, 2000.