

表2 移植後再発症例

年齢 (歳)	性別	Stage	ミラノ 基準	個数	最大径	再発時期 (月)	初回 再発部位	治療	予後 (月)
46	男	Ⅲ	外	5	5	26	肺	切除	生存 (66)
31	男	Ⅲ	外	4	4	8	肺	放射線	死亡 (29)
59	男	Ⅲ	外	15	5.5	3	脳	切除・放射線	死亡 (17)
23	女	Ⅲ	外	23	22.5	8	横隔膜	化学療法	死亡 (28)
27	女	I	内	4	2.1	44	肝	PEIT	生存 (48)
54	男	Ⅲ	内	3	4	7	副腎・骨	TAE・放射線	死亡 (17)
62	女	Ⅲ	外	7	3.5	3	肺	切除	死亡 (23)
59	男	Ⅲ	内	4	5.2	14	肝	RFA	死亡 (36)
56	男	Ⅱ	内	2	4.9	6	腹腔リンパ節		死亡 (7)
30	男	Ⅲ	外	9	9	22	肝	化学療法	死亡 (30)
54	男	Ⅱ	外	96	1.8	16	骨	放射線	生存 (20)
60	男	Ⅱ	内	15	3.0	18	骨	切除	生存 (20)
54	男	Ⅲ	外	380	4	6	骨	RFA	生存 (14)
51	女	Ⅲ	外	40	3	6	肺	化学療法	生存 (8)

Stage とミラノ基準は術前画像診断から判定、腫瘍の個数と最大径 (cm) は摘出肝病理所見による。

例に生体肝移植を行った。患者背景(表1)では、男女比が71 : 32、年齢が22 ~ 69歳(中央値54歳)で、HCVまたはHBV関連肝硬変の合併が94例に見られた。移植前肝機能はChild-Pugh分類でAが16例、Bが38例、Cが49例で、MELD Scoreは10以下が21例、11 ~ 20が53例、21 ~ 30が24例、31以上が5例で中央値は14であった。原発性肝癌取り扱い規約による術前の進行度分類ではStage I, II, III, IV-Aがそれぞれ14, 35, 42, 2例であった。脈管浸潤症例を除外しているため原則的にはStage IV-Aは適応外であるが、若年患者のために(22歳と30歳)例外的にVp3の腫瘍に対して2例の肝移植を行った。また、術前画像診断では腫瘍が指摘されなかった、または前治療によって腫瘍が完全にコントロールされていると診断されていた症例で、肝硬変を適応として移植を行ったところ摘出肝病理検査でviableな腫瘍が見つかった(incidental)症例が10例含まれている。このincidental 10例を除くと、ミラノ基準を満たす症例が50例、超える症例が43例であった。肝細胞癌が初発で肝移植

が最初の治療であった症例は24例で、残り79例(77%)は移植前に他の治療を受けており、3回以上の治療歴のある症例は約半数(46例)を占めていた。再発予防対策として、Stage III以上の症例には、ファルモルピシン10 mg/m²を術中から投与し、術後も体力の回復を待って可及的早期より同量を週に1度、10回まで投与することになっている。移植後観察期間は1 ~ 68カ月(中央値32カ月)である。

3. 移植後生存率

全103例の4年累積生存率は65%であった(図1)。Incidental tumorを除く93例で術前診断においてミラノ基準を満たす症例(50例)と基準を超える症例(43例)を比較すると(図2)、4年生存率はそれぞれ66%と61%であり、統計学的には有意差を認めなかった。

4. 移植後再発

移植後の肝細胞癌再発はこれまで14例に見られ(表2)、非癌死を打ちきりとした場合の全体の累積再発率は4年で25%であった。最初に再発が発見された臓器は、肺が4

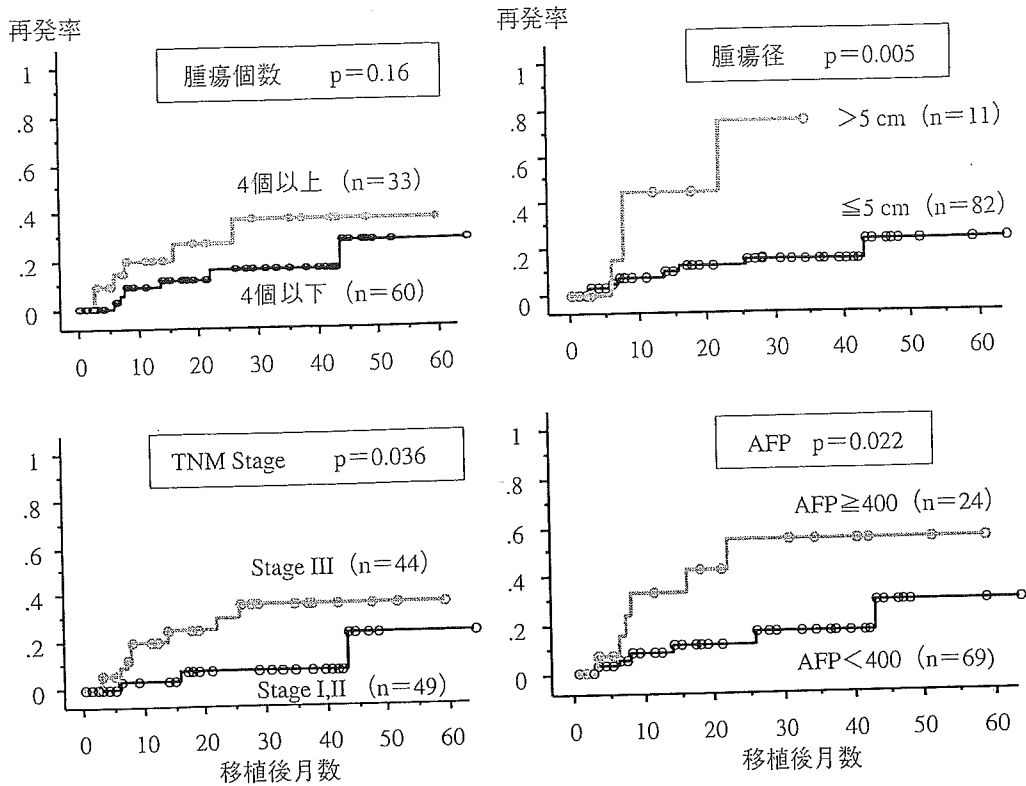


図3 術前腫瘍因子と移植後累積再発率

incidental 症例 (n = 10) を除くと、腫瘍最大径が 5 cm 超、進行度が stage III、AFP 値が 400 ng/ml 以上の場合に有意に再発率が高値であった。

例、移植肝が 3 例、骨が 3 例で、その他脳、副腎、横隔膜局所、腹部リンパ節であった。再発病巣に対して切除や化学療法、放射線療法など積極的に治療しているが、再発後長期生存例は稀であり、特に移植後 1 年以内に再発した症例の予後は極めて悪い。

術前の腫瘍因子と再発率の関係をみると (図 3)、腫瘍最大径が 5 cm 超、進行度が stage III、AFP 値が 400 ng/ml 以上の場合に有意に再発率が高値であった。術前ミラノ基準を満たした群と超えた群で 4 年再発率を比較すると (図 4)、19 % vs 35 % で有意差が見られた ($p < 0.05$)。ただし術前画像診断と摘出肝の病理所見が異なる場合もあり、ミラノ基準内で再発した 5 例も摘出肝でみるといずれも基準を超えていた (表 2)。

摘出肝での病理所見で再発の危険因子を検討したところ、腫瘍個数が 4 個以上、最大

径が 5 cm 超、組織型が低分化、脈管浸潤陽性などが単変量解析で有意な危険因子であった。これらを Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析にかけると、個数 4 個以上 (risk ratio 12.048, $p = 0.004$) と組織型が低分化 (risk ratio 4.385, $p = 0.011$) が有意の独立した再発危険因子と判断された。

4 考 察

生体肝移植後の肝細胞癌再発について最近いくつかの報告が見られるようになってきた⁶⁻⁸⁾。The Mount Sinai Hospital の 36 例の報告では 19 例 (53 %) がミラノ基準 (UNOS priority criteria) を超えており、平均観察期間 450 日でこれまで 6 例 (うちミラノ基準外 4 例) に移植後再発を認めている⁷⁾。われわれの初期の報告 (2002 年 3 月までの 56 例) ではミラノ基準外が 25 例 (45 %) で、移植

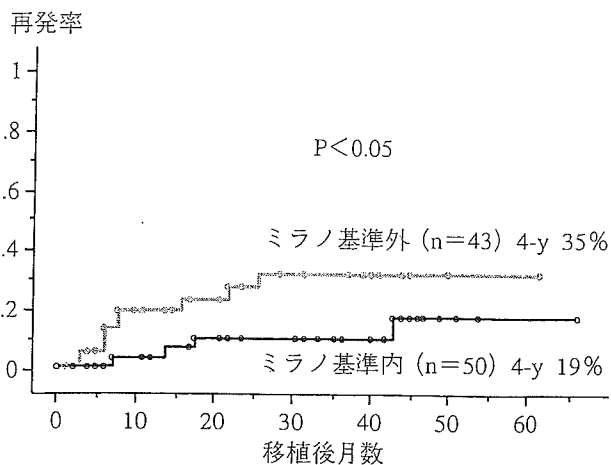


図4 ミラノ基準と移植後累積再発率

incidental 症例 (n = 10) を除くと、4年再発率はミラノ基準内群 (n = 50), 基準外群 (n = 43) でそれぞれ 19%, 35%であった (p = 0.048, log-rank test).

後再発を6例に認めそのうちミラノ基準外症例が5例を占めていたが、統計的にはミラノ基準内外で再発率に有意差を認めていなかった。しかし、症例数が増加した今回の検討では、ミラノ基準を超えると再発の危険率が有意に高くなることが明らかとなり (35% vs 19%), さらに術前所見で最大腫瘍径が5cmを超える, 進行度分類でStage III以上, AFP値が400 ng/ml以上などが術後再発と関連した因子であることが示された。

一方、これら術前画像所見と実際の摘出肝の病理所見に相違が見られる場合もあり、特に最近のMD-CT導入以前は小さな病変の描出感度が低く、腫瘍個数が過小評価されている症例が少なくなかった⁶⁾。そのため摘出肝所見と術後再発の関係について単変量解析にて検討すると、腫瘍個数が4個以上という所見も含めて表3に示す腫瘍因子が有意な再発危険因子と判断され、これまでの脳死肝移植の解析^{3,9-11)}と同様の結果であった。肝移植後の肝細胞癌再発の機序を考察すると、全肝摘出以前に血行性またはリンパ行性に肝

表3 病理学的腫瘍因子と再発危険度 (Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析)

腫瘍因子*	risk ratio	95% CI	P value
個数 ≥ 4 個	12.048	2.155-66.666	0.004
最大径 > 5 cm	1.626	0.434-6.060	0.471
組織型低分化	4.385	1.394-13.698	0.011
脈管浸潤陽性	1.148	0.322-4.081	0.831

外へ遊離または転移した癌細胞が移植後増大するものと考えられるが、組織学的脈管浸潤陽性はこのような進展様式を直接的に示唆する所見と考えられる。今回多変量解析の結果、組織学的分化度が低分化とならんで腫瘍個数が4個以上という所見が独立した有意な再発危険因子と判断されたが、同じ多発病変でも肝内転移と多中心性発癌では再発危険度は大きく異なるものと推測され、今後詳細な検討が必要と考えられる。

今回の検討では、ミラノ基準を超えると確かに再発率は有意に上昇するが、生存率には有意差を認めなかった。これは手術関連の合併症による移植後早期死亡が少なくないことも関連しているが、今後追跡期間の延長と症例数の増加に伴い生存率にも有意差が見られるようになると予想される。事実、日本全国の移植施設へのアンケート調査の結果では⁸⁾、2003年12月までに29施設で316例の肝細胞癌に対する生体肝移植が実施されたが、移植後3年生存率はミラノ基準内症例で79.4%, 基準外症例で60.0% (P = 0.0222)と有意差が認められた。しかし一方で、今回の検討ではミラノ基準外症例43例のうち実際に9名が3年以上無再発で生存している (無再発生存率56%) という結果も見ごせない。今後はこのような知見を基に肝細胞癌に対する生体肝移植の適応を考えていかなければならないが、できるだけ多くの

患者の救命を図るという立場に立つならばミラノ基準を超えて適応基準を拡大することは可能であると思われる。生体ドナーのリスク、負担という問題に対して倫理的、医学的に慎重に対処したうえで、ミラノ基準を超える進行肝細胞癌患者にとっても根治性が望める治療法として生体肝移植の有効性を今後も検討していく必要がある。

文 献

- 1) O'Grady JD, Polson RJ, Rolles K et al : Liver transplantation for malignant disease. *Ann Surg* 207 : 272-279, 1988
- 2) Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C et al : Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 15 : 270-285, 1991
- 3) Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG et al : Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 214 : 221-229, 1991
- 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* 334 : 693-699, 1996
- 5) 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* 33 : 1394-1403, 2001
- 6) Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M et al : Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *75 : S37-S40*, 2003
- 7) Gondolesi GE, Roayaie S, Munoz L et al : Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma. Extending UNOS priority criteria. *Ann Surg* 239 : 142-149, 2004
- 8) Todo S, Furukawa H, on behalf of the Japanese Study Group on Organ Transplantation : Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma. Experience in Japan. *Ann Surg* 240 : 451-461, 2004
- 9) Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T et al : Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 33 : 1080-1086, 2001
- 10) Marsh JW, Dvorchir I, Subotin M et al : The prediction of risk of recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation: A pilot study. *Hepatology* 26 : 444-450, 1997
- 11) Hemming AW, Cattral MS, Reed AI et al : Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 233 : 652-659, 2001

*

*

*

京都大学病院において

— C 型肝炎ウイルスと肝移植 —

鍋島紀滋*¹⁾, 高田泰次・田中紘一*²⁾, 千葉 勉*¹⁾

特集 ウイルス肝炎と肝移植 Ⅲ 施設における現状と対策：内科医より

HCV and liver transplantation

肝移植後のC型肝炎は高率に再発し、一部は急速に線維化が進行する。京都大学でも92例の生体肝移植を実施し、再発率は3年74.5%であった。HCV陰性例と比較して予後に差はないが、3例はすでに肝硬変にまで進行し、1例は再移植を受けている。移植前および移植後早期からの抗ウイルス治療は行わず、組織学的に再発が確認された時点ですみやかにインターフェロンとリバビリンの併用治療を開始している。23例が治療終了し、ウイルス陰性化率は投与終了時48%、終了後6カ月30%であった。副作用による中止例を避けるために、初期の連続投与は行わず、比較的低用量で長期間治療することを重要視している。

Motoshige Nabeshima*¹⁾, Yasutsugu Takada・Koichi Tanaka*²⁾, Tsutomu Chiba*¹⁾

key words: 肝移植, C型肝炎ウイルス(HCV), インターフェロン, リバビリン

肝移植後に問題となる肝炎ウイルスはB型およびC型肝炎ウイルスである。このうちB型肝炎に対する京都大学病院での取り組みについては、本特集“外科医より”の項目で詳しく解説されることになっており、本稿では主としてC型肝炎について述べる。

わが国における肝硬変の原因としては、C型肝炎ウイルス(HCV)によるものが最多である。さらには、この肝硬変を背景として肝細胞がんが発生する。このような末期肝硬変や治療不能な肝細胞がんに対して、唯一根治を期待できる治療法が肝移植である。実際に近年は、欧米での移植実施例のうちHCVに基づく肝疾患が最多を占めるに至っている。

わが国では1989年に小児に対して第1例目の生体肝移植が実施されて以来、年々症例数が増加している。対象も成人が小児を上回るようになった。これに伴い、HCVが適応症例の多くを占めるようになった。また、種々の移植手技や周術期

管理の問題が解決され、その短期成績が安定するに従い、肝炎ウイルス対策が重要な問題点として浮かび上がってきている。

本稿では、肝移植とHCVに関する種々の問題について概説する。

移植後のC型肝炎再発

HCVは血中に多数存在するため、全肝を摘出して体内から完全には排除されない。移植後の免疫抑制のために血中HCV量は移植前の100倍程度にまで増加することが多い¹⁾。全例でグラフト肝に再感染し、多くの例で肝炎が再燃する。通常は、移植後1～3カ月の時期に急性肝炎の形態で発症する。

再発例ではトランスアミナーゼが中等度に上昇し、軽度の黄疸を認めることが多い。しかし、少数例では著明な胆汁うっ滞性の黄疸を呈することがある。これはcholestatic hepatitisとよばれ、HCV移植例の10%以下に認められる²⁾。いったん発症すると3～6カ月の経過で肝不全に進行し、予後は不良である。この状態はHCVの著増と関連しているとされており、HCVの直接的な肝組

*¹⁾ Department of Gastroenterology and Hepatology, *²⁾ Department of Immunology and Transplantation, Kyoto University Graduate School of Medicine. *¹⁾ 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座, *²⁾ 同 移植免疫学講座

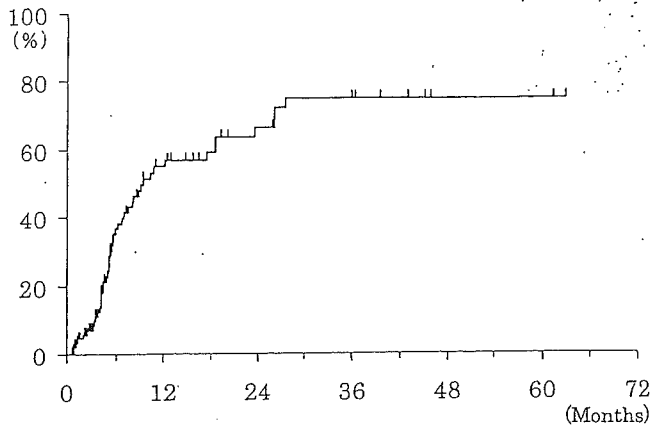


図1 C型肝炎の移植後再燃
n = 92, 平均観察期間2年4カ月

胞障害作用が原因といわれているが詳細は不明である。

移植後の急性肝炎の多くは慢性肝炎へ移行する。肝移植後には、拒絶や胆管障害など、肝機能障害をきたす原因が多くあり、慢性肝炎の診断は、肝生検を実施して組織学的に行うのが原則である。

90%以上のHCV移植例で慢性肝炎が発症するが、多くの例は肝機能障害も軽度で、ゆっくりとした経過をとる。線維化の進行は比較的緩徐なものもあるが、免疫抑制のない状態とくらべると速い。5～7年の経過で8～30%の症例が肝硬変まで進行し、非代償期への移行も早い³⁾。したがって、長期予後はHCV非感染例よりも有意にわるいと報告されている⁴⁾。

このように急速に線維化が進行する機序は不明であるが、HIVとHCVの重感染においても同様の現象がみられることから⁵⁾、やはり免疫抑制が重要な役割を果たしていると考えられている。線維化進行の危険因子として、移植前のウイルス量、genotype、拒絶反応の有無、免疫抑制剤の種類、HLAの一致度などがあげられているが、現時点で明確な因子は明らかになっていない³⁾。

近年、シクロスポリンAがHCV増殖抑制作用を示すことが*in vitro*で示されたが⁶⁾、その臨床的な有益性は明らかではない。2002年にBerenguerらは、HCVの脳死肝移植において最近の症例ほど線維化の進行が早いという、注目すべき報告を

行った⁷⁾。ドナーの年齢と線維化速度が相関しており、近年高齢ドナーの使用が増加したことが、移植後の線維化が加速された原因であろうとしている。

当院では、現在までに92例のHCV関連肝疾患に対する生体肝移植を実施した。このうち72例が生存しており、45例に組織学的にC型慢性肝炎の再燃を認めている。3年累積再発率は74.5%である(図1)。肝炎再燃に関する因子として、①レシピエントの年齢が高いこと、②レシピエントが女性であること、③ドナーが男性であること、であった。

移植後1年以内でF2以上への進行を6例に認めた。これまで肝硬変にまで進行した症例は3例であり、1例は移植後2年6カ月で再移植を受けている。原則として肝炎の再燃が診断された時点ですみやかに抗ウイルス療法を開始しているため自然経過を観察できているわけではないが、ドナーの年齢と線維化の進行には相関は認めなかった。

HCVの肝移植に関して最近議論されている事項は、脳死グラフトと生体グラフトとの相違である。すなわち、生体肝移植では脳死肝移植と比較して、より早期から、より高頻度に、より急速に線維化が進行するという知見が、いくつかの施設から報告された⁸⁾。ただし、これらはいずれも少数例であり、観察期間も短い。患者背景の違い、グラフト肝の再生、ドナー・レシピエントのHLAの近似が原因である可能性が提唱されている。これに対して、その後両者に差はないという報告も相次いでおり⁹⁾、いまだこの問題は決着をみていない。

当院では脳死肝移植との比較はできないが、少なくともHCV陽性例と陰性例の成人例での間に予後の差は認めていない(5年生存率73.5% vs 66.9%)。この問題の結論を得るには、生体肝移植症例を多く持つわが国で、今後多数例を長期に経過観察することが必要であろう。

移植後C型肝炎の治療

肝移植後のC型肝炎再燃を防止する試みが種々報告されている。理想的には、移植待機期間中に抗ウイルス療法を実施し、体内からHCVが完全に除去された状態で移植に臨むことである。実際、筆者らの移植症例でも移植前に血中HCV-RNAが陰性であった3例(1例は抗ウイルス療法後)は、移植後にもHCVの再感染を認めなかった。

移植待機期間中に抗ウイルス療法を行ってから肝移植を実施した成績では、約20%の症例でHCVの再感染を防止できたと報告されている¹⁰⁾。しかし、適応となる症例は一部であり、肝移植の対象となるような非代償性肝硬変例にインターフェロン治療(あるいはリバビリン併用)を行うことはきわめて困難である。実際、この研究ではG-CSFやエリスロポエチンが併用されている。肝細胞がん症例では比較的肝予備能が保たれていることが多いが、治療期間中のがんの進展が懸念される。

このように肝移植前の抗ウイルス療法によって再感染を防止できるのはごく一部の症例と考えられるため、現時点ではつぎに述べるように肝移植後の抗ウイルス治療が一般的である。

移植後の抗ウイルス治療においては、いつ、どのような症例を治療するか、ということが重要な問題である。肝炎再燃の有無にかかわらず、移植後数週間という早期から抗ウイルス治療を開始した研究がある¹¹⁾。確かに一部の症例ではウイルスが消失し、良好な結果が得られている。しかし、果たして全例に治療が必要かどうかは明らかになっていないことと、生体肝移植では術後の経過が不安定であり治療の副作用が無視できないことから、このような早期からの予防的治療に慎重な態度をとる施設が多い。当院でも、抗ウイルス治療は組織学的に肝炎の再燃を認めた症例にのみ実施している。

移植後の抗ウイルス療法として、当初はインターフェロン単独治療が試みられたが、HCVの排除に至る例はまれであった。リバビリンとの併用

治療が導入されると治療効果が向上したが、種々の報告でもHCVの排除に至る例は約20%にとどまっている¹²⁾。非移植患者と比較して、副作用による減量、中止も多い。当初、拒絶反応が有意に増加するとの報告もあったが、その後の報告では否定されている。最近、ペグインターフェロンとリバビリンの併用治療が報告され¹³⁾、従来にくらべて良好な結果が出ており、今後に期待される。

当院では、現在までに28例の移植後C型肝炎を治療し、23例が治療を終了している。治療開始時のウイルス量は全例100 KIU/mL以上で、850 KIU/mL以上の高ウイルス量の症例が18例(78%)であった。genotypeは1b 20例、2a 1例、2b 1例、その他1例であった。

全例がインターフェロン α 2bとリバビリンの併用治療で、治療期間は1年としている。6例(26%)は副作用のため早期に中止した。治療終了時にウイルスが陰性であった症例は11例(48%)で、このうち3例は再燃、1例は経過観察中で、6カ月後まで陰性であった著効例は7例(30%)であった。genotype 1bに限ると著効率は25%(5/20例)であった。

実際の治療に当たっては、高用量の治療では副作用が出やすいため、初期の連続投与は行わず、比較的低用量で長期に治療することを重要視している。

おわりに

肝移植後のC型肝炎は高率に再発し、その進行は速い。また、HCVが原因の肝硬変、肝細胞がんが今後肝移植の対象としてますます増加すると予想される。

手術手技や周術期管理の進歩により肝移植の短期予後は改善してきているため、HCVのコントロールによる長期予後の改善が今後の重要な課題となるであろう。

文 献

- 1) Ganev EP, Naoumov NV, Qian KP, Mondelli NU, Meermans G et al.: A longitudinal analysis of hepatitis C virus replica-

- tion following liver transplantation. *Gastroenterology* 110 : 167-177, 1996.
- 2) Cotler SJ, Taylor SL, Gretch DR, Bronner MP, Rizk R et al.: Hyperbilirubinemia and cholestatic liver injury in hepatitis C-infected liver transplant recipients. *Am J Gastroenterol* 95 : 753-759, 2000.
 - 3) Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL: Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 35 : 666-678, 2001.
 - 4) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR: The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 122 : 889-896, 2002.
 - 5) Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R et al.: Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 52 : 1035-1040, 2003.
 - 6) Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimoto K: Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 38 : 1282-1288, 2003.
 - 7) Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Martinez 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.
 - 8) Garcia-Retortillo M, Forns X, Llovet JM, Navasa M, Feliu A et al.: Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology* 40 : 699-707, 2004.
 - 9) Shiffman ML, Stravitz RT, Contos MJ, Mills AS, Sterling RK et al.: Histologic recurrence of chronic hepatitis C virus in patients after living donor and deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl* 10 : 1248-1255, 2004.
 - 10) 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.
 - 11) Mazzaferro V, Tagger A, Schiavo M, Regalia E, Pulvirenti A et al.: Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transplant Proc* 33 : 1355-1357, 2001.
 - 12) Abdelmalek MF, Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Reed AI, Hemming AW: Sustained viral response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 10 : 199-207, 2004.
 - 13) Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O: Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 40 : 669-674, 2004.

DISCUSSION

HCV 陽性肝移植における治療戦略

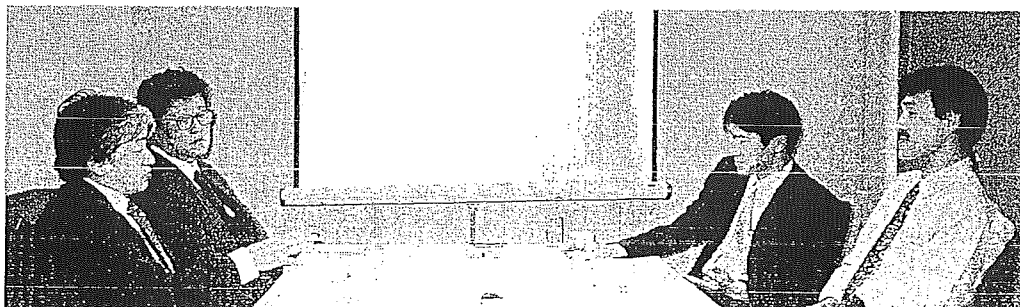
出席者

北海道大学大学院医学研究科 置換外科・再生医学講座 古川博之(司会)

京都大学大学院医学研究科移植免疫医学講座 高田泰次

東京大学大学院医学系研究科人工臓器移植外科 菅原寧彦

東京大学医学部附属病院感染制御部 森屋恭爾



この座談会は2004年12月4日(土)、東京・八重洲富士屋ホテルにて収録いたしました。

世界のHCV陽性肝移植の状況



古川 1990年代、アメリカでHCV(C型肝炎ウイルス)陽性肝移植の適応の頻度は25%ぐらいでしたが、それ以後どんどん増えてきて、最近では40~50%といわれています。これはアメリカだけでなくヨーロッパも同様の傾向です。私が以前いたピッツバーグ大学でも年々C型肝炎が増えている傾向にあります。

HCV肝移植の成績については、アメリカでははじめはC型肝炎以外の疾患と変わらないといわれ、5年生存率は70~75%でしたが、10年生存率ではかなりわるいことがわかってきました。日本の肝移植の成績をみると、1年を過ぎた時点で成績がほぼ安定し、それ以後生存率はそれほど落ちません。ところが、C型肝炎に対する肝移植では5年以降の成績がわるくなるのが特徴で、10年で60%もしくはそれ以下に落ちることも多いようです。

そこで、C型肝炎を肝移植の適応としていいのかをはじめとして、なぜそんなに成績がわるいのかという疑問が出てきました。特に免疫抑制剤とC型肝炎との関係がいわれており、アメリカの主施設とスペインの施設のすべての患者さんを合わせて行ったBerenguerの報告では、タクロリムスの使用が成績をわるくしている原因ではないかとか、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)もその一端を担っているのではないかといわれています。

高田先生は以前フランスにおられましたか、C型肝炎に関してはどのような状況ですか。

高田 フランスでもC型肝炎の肝移植は多いと思いますが、私が行ったのは1992年ころでしたから、そんなに話題になっていませんでした。C型が問題になってきたのは最近ですね。特にBerenguerが論文を発表してからいわれるようになったように思います。

古川 ピッツバーグでは、一時C型肝炎に関してはシクロスポリンに変えたほうがいいのかという話が出たことがありました。

それは臨床研究でもなんでもなくて、なんとなく一部の移植医にシクロスポリンのほうが再発が少ないという印象を持たれていた時期があったのです。ただ、そのころはネオールの前のサンディミュンの時代ですから、免疫抑制剤としての効果も弱く、逆にC型肝炎に用いるのには有利であったのかもしれませんが。

いずれにしてもその後、タクロリムスとシクロスポリンの無作為抽出試験が行われましたが、どちらかにC型肝炎の再発が多いという印象はありませんでした。

日本の状況—各施設での成績、治療法

日本の状況をみると、北大では肝移植の適応はどちらかというとならB型肝炎のほうが多いです。むしろC型肝炎は少なく全症例118人のうち13人で、10%ぐらいしかいないことになります。

高田 京大では、C型肝炎による肝硬変が成人症例の適応では一番多いです。B型肝炎硬変も結構ありますがC型が一番ですね。

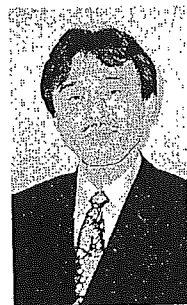
古川 何%ぐらいでしょうか。

高田 成人症例の約24%です。1999年からはじめましたが、最近どんどん増えてきています。今年(2004年)6月に生体肝移植症例数が1,000例になって、そのときの集計で91例でした(図1)。現在は100例を超えています。今年に保険適応となってからC型肝炎硬変が特に増えてきた印象があります。そのうち肝細胞がんを合併した症例が約60%です。

古川 年齢層はどうですか。

高田 平均54歳で、60歳を超えている人も少なくないです。

菅原 東大では、成人症例が250例ぐらいあって、そのうちC型肝炎症例は63例です。年次の推移をみると全体からは1/4です。今年50例程度の症例を経験していて半分ぐらいはC型肝炎ですから、今年に入ってC型の割合が増えてきました(図2)。



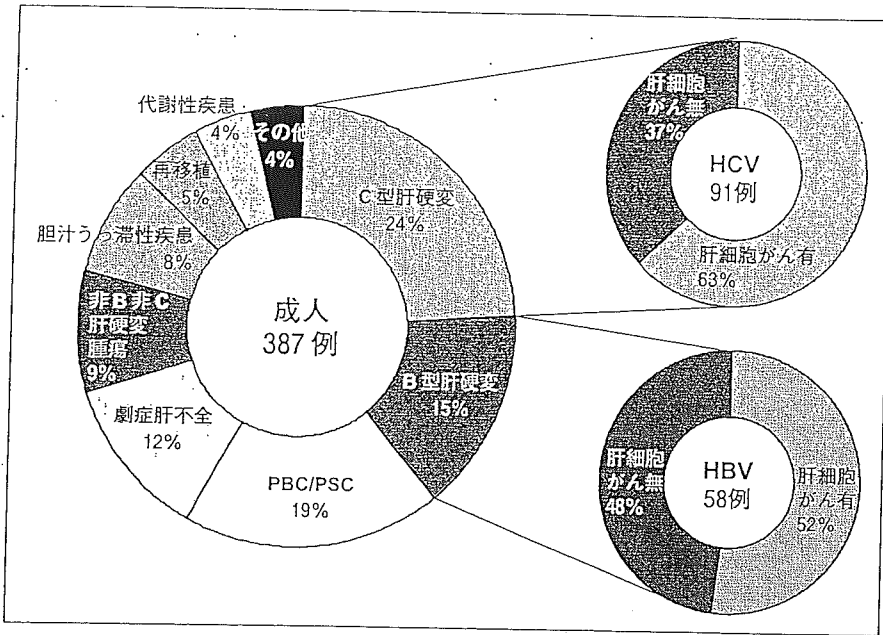


図1 成人症例の適応疾患 (高田) (2004年6月まで)

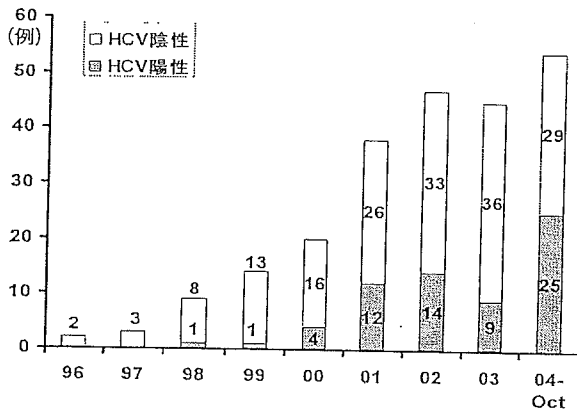


図2 C型肝炎肝硬変に対する生体肝移植の症例数の推移(東大) (菅原)

当院の外科は経験豊かで、術後は外科とともにB型、C型の診療をさせていただいています。

古川 肝移植の適応は、内科側が決める施設もあるようですが。

菅原 消化器内科の小俣政男教授には、常に適応の判断をいただいています。

古川 内科も外科も含めて多くの科で構成される適応委員会ですか。

菅原 そうですね。適応委員会ですから、移植外科側が適応ありと思って提示する症例を、他科の方々が判断する。

古川 それでだめだと言われることもあるのでしょうか。

菅原 それもあります。特に境界域のケースですね。

たとえば、ミラノ基準を超えた進行した肝細胞がんの症例だとか、高齢の症例などは議論して決めています。明らかに保険適応内でリスクの低い症例は適応委員会にはかけていません。

古川 高田先生の施設も適応委員会がありますか。内科側がC型肝炎の肝移植適応についてどれだけ理解を示しているかという問題もあるとは思いますが……。

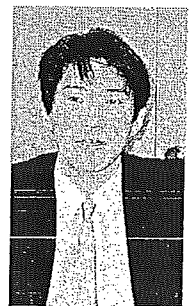
高田 適応委員会があります。肝臓内科に入っ

古川 C型肝炎のほうが成績がわるいという印象はありますか。

菅原 ありますね。ただ、統計的な有意差が出るまでには至っていないと思います。術後2週間ぐらいで肝機能が低下して、拒絶とも再発ともとれないような状況で、治療に難渋しているうちにgraft failureになる症例が少しあります。

古川 森屋先生は内科ですがC型肝炎の治療について外科との関係はいかがでしょうか。

森屋 いままで私がお願いした移植例は、4年前のB型肝炎の方、PBC(原発性胆汁性肝硬変)の女性、今年のC型肝炎の50歳代の男性です。C型肝炎の男性は運よくがんがなくて、経過は順調です。



ていただいています。症例数が多いのでなかなか大変ですね。

古川 全国から症例が送られてくることが多いと思いますが、それを一つひとつ全部内科側と議論しながら決めていくのは大変ですね。肝臓内科がしっかりしていたらいいのですが、移植適応も施設によっても随分違うことがあると思います。

免疫抑制療法との関わり

私たちの施設の免疫抑制療法は、タクロリムス+ステロイド併用療法が中心で、MMFをときどき使用します。最近では、さらにバシリキシマブを追加するようになりました。特にC型肝炎に対して免疫抑制療法を大きく変えてはいませんが、ステロイドはできるだけ早い時期にやめるようにしています。

高田 基本的にはC型肝炎にもタクロリムスとステロイドで変わりません。シクロスポリンがいいという話もありますが、使い慣れていないこともあってタクロリムスを使用しています。

一方で、ステロイドが肝炎の再発によくはないのではないか、ステロイドフリーの免疫抑制がよいのではないかともいわれているので、今年からステロイドをまったく使わない臨床研究をはじめました。ステロイドを使わず、その代わりにMMFを加えたタクロリムス+MMF群と、従来のタクロリムス+ステロイド群の無作為比較試験をはじめたところです。

菅原 C型肝炎陽性症例に関してですか。

高田 C型だけです。

古川 ステロイドフリー群に拒絶反応が多いという印象はありませんか。

高田 1例強い拒絶反応を起こした症例がありました。ステロイドパルスで回復しましたが、術直後にタクロリムスの血中濃度がなかなか上がらない時期があって、それで起こったのだと思います。それからは血中濃度を早めに上げるようにして、それ以降、強い拒絶反応はあまりありません。

菅原 MMF群ですか。

高田 そうです。ステロイドフリー群です。いままでエントリーしたのがそれぞれの群で6例ずつで、まだ結果はなんともいえません。

しかし、術中のステロイドもいっさいやめて、虚血再灌流障害が強くなるかという心配をしていたのですが、それはまったく問題ないです。術中のステロイドは必要ないのではないかと考えています。

古川 なかなか大胆なプロトコールでいいのですが、MMFを肝移植で使いはじめたころは、海外でもMMFとタクロリムスだけで免疫抑制導入を行おうとして結構失敗しているんですね。C型肝炎はもともと免疫抑制状態なので拒絶反応は少ないはずですが、拒絶反応が強い例がときどきあるのです。そういった症例にこのプロトコールで大丈夫なのかという気がしますが……。

菅原 阪大でも、術中のステロイド投与もはじめはしなかったけれど、なにか少し具合がわるいから、ステロイドフリーをやめて術中だけを行っているという話を聞きました。

古川 それはMMFとタクロリムスの2剤併用ですか。

菅原 MMFを使用しているかどうかはわかりません。ステロイドフリーをC型肝炎に関して目指していて、術中の再灌流前のステロイド投与もしないプロトコールでいったけれど、なにか具合がわるくて、2例目からは術中の投与だけその後はやらないというふうに変えたということです。

古川 高田先生の施設は、そのような問題はなかったのでしょうか。

高田 術中は問題ないですね。麻酔科医にお願いして、再灌流前に少し輸液負荷をして血圧が下がらないように予防するなどの協力をいただいています。拒絶反応に関してもあまり変わらないと思います。

古川 シクロスポリンを使うことはないのでしょうか。

高田 基本的にはC型肝炎ではないです。

菅原 私たちもありません。タクロリムス中心です。

私たちもレジメは同じです。タクロリムスとステロイドの2剤でC型肝炎とほかの疾患とは区別していません。

古川 MMFを使うことはあるのですか。

菅原 はい、拒絶反応に対し、ステロイドパルスを行い、それでも拒絶が再燃したときに、2回目のステロイドパルスからMMFを併用するという使い方です。はじめからは使用していません。

古川 本日お集まりの施設は、みなさんタクロリムスを使用していますが、最近、C型肝炎に対してシクロスポリンのほうがいいのではないかとということで、変更しているところもあります。阪大でそういった報告がありました。ほかには……

菅原 群馬大学はどうでしょう？

古川 群馬大学では、C型肝炎だけでなくB型肝炎もシクロスポリンを使っていると聞いています。

菅原 末廣剛敏先生がシクロスポリンがいいという話を学会でされていますね。

古川 成績は出ていますか。

菅原 無作為抽出試験ではないのははっきりしたことはいえませんね。

高田 シクロスポリンがいいというのは、Berenguerがタクロリムスがよくないという報告をしてからだだと思います。

前に一度Berenguerと話したことがあって、「本当にタクロリムスよりもシクロスポリンがいいのか」と聞いたら、「いやそうは思わない。強い免疫抑制がよくないのだ」と言っていました。彼らが言うのには、「当初はタクロリムスの製剤が1mgのカプセルしかなかったので微調整できなかった。どうしても高めにトラフ値を維持していった、それが影響しているのだろう」ということでした。

古川 シクロスポリンについては、 C_2 モニターを行うことでAUCがきれいにそろい、拒絶反応が少なくなったとはいわれていますが、逆にいうと、それだけしっかり血中濃度が上がるからタクロリムスと変わらない成績になってきているといえます。

今回UCLAでBustillが、C型肝炎の肝移植に関してタクロリムスとシクロスポリンを用いた無作為抽出試験を行っていますが、むしろシクロスポリン群のほうがHCV-RNAの値が高く、再発も若干多い。やはり大規模な無作為抽出試験をしっかりとしないと、この問題はなかなか決着しません。

生体肝移植は脳死と違って特殊なので、日本でも比較試験を行った方がいいのですが、アメリカでタクロリムスとシクロスポリンの無作為抽出試験を行ったときに、ほとんど解決したのではないかと感じていました。適応疾患の25%がC型肝炎ですから、特に無作為抽出を行ってもC型肝炎でタクロリムス群が劣っていたということはありませんでした。

C型肝炎が目的の研究ではありませんが、実際に免疫抑制剤を比較する無作為抽出試験は所どころで行われていました。今回は、たまたまUCLAがC型肝炎を対象を絞って行ったわけですが、それでも免疫抑制剤によって差は出ていないわけです。過去からいままでの世界の趨勢がそのまま証明されたにすぎないと思います。

菅原 生体肝移植だとHCVの増殖などが少し違うのではないかについては、かつてほどではないけれどいまだいわれています。北大の谷口雅彦先生がそう強調されていませんか。

古川 生体肝移植のほうがC型肝炎の成績がわるいという報告ですか。

菅原 そうです。谷口先生がデンバーにおられたときにアメリカ移植学会で発表されていました。

古川 それは生体肝移植と脳死をくらべた場合に、生体のほうがC型肝炎の再発が早いしわるくなるという報告ですね。それ以降、各施設がいろいろ報告を出していますが、まだ決着がついていない。

菅原 最近では、あまり変わらないのではないかという意見のほうが多いですね。ただ、京大で管理している7~8人の脳死肝移植症例では、HCVは術後簡単には増えていません。200万IU/mLぐらいをずっと推移しているような症例が

多いです。

古川 それはどのような症例ですか。

菅原 アメリカで脳死肝移植を受けて、タクロリムス単剤で管理されています。

古川 術後免疫抑制を落としてきて、かなり少ない量で維持されている症例に関してですか。

菅原 そうです。少なくとも個人的な経験からは、脳死肝移植をC型肝炎で受けていて、C型肝炎が再発しているのは1人もいませんね。

古川 私がピッツバーグにいたときには、まだHCV-RNAを定量的に測定できなかった時期で科学的な裏付けはありませんが、そんなにC型肝炎がわるいという印象はなかったです。

北大のC型肝炎の生体肝移植症例でも、術後3週間したらHCV-RNAがぐんぐん上がってきて、200万～300万IU/mLという値になってきます。それで、3週目ぐらいから抗ウイルス剤でたたく必要があると考えています。

確かに谷口先生が言うように、生体肝移植のほうが再発は早いし、HCV-RNAの上がり方も非常に急峻であるといえますね。

高田 最近検討したのですが、再発に関して結果的にはそんなに脳死と変わらないのではないかと考えています。私たちは実際には生体しかみていませんが。

古川 脳死はC型肝炎症例が多いのですか。

高田 私たち自身の経験では脳死症例はほとんどありません。海外の脳死肝移植の報告とくらべて、生体のほうが再発が早かったり重症化するという感じはないですね。実際にはFCH(fibrosing cholestatic hepatitis)もありますが、それは100例中2例ぐらいです。

古川 私たちは例外的なのかもしれません。genotype 1bのケースで1カ月以内に300万IU/mLを越す例が多い。

高田 それは超えるものもありますよ。

古川 高田先生が言う術後の時類は、その後のことですか。

高田 そうです。1,2年です。

古川 たとえば、脳死肝移植ならそんなに上がらないのかもしれない。私もそのあたりはわかり

ませんが。

高田 慢性肝炎に進展して術後1,2年の時点で組織学的に線維化がどうかについて、この間集計したのですが、海外の脳死の報告とそんなに変わらないと思います。

肝硬変になって再移植を行ったのも実際に1例ありますが、長期的にみて2,3年で肝硬変になって苦しんでいる症例はあまりないですね。

古川 肝硬変に進む症例は私の施設にもありませんが、ずっと術後からインターフェロン(IFN)をつづけている例がほとんどです。ただ、HCV-RNAの値だけで本当にIFN治療をやりつづけているのか、またどの時期まで治療をつづけるのかという問題はあります。

ピッツバーグでの一番の苦い経験はFCHで数人の患者さんがあつという間に亡くなってしまったことなんです。それ以来、IFNの予防的投与をやらないといけない、HCV-RNAの値が上がったときには治療したほうが良いと思っています。

実際に北大の症例で、術後黄疸が出てきてHCV-RNAが500万IU/mLを超えてきて、肝生検を見るとFCHになりかけているのをIFNでなんとか治療できたんですね。そういう症例が出てきますと、やはり予防的投与が必要ではないかと思えます。

高田 500万IU/mLを超える症例もありますが、超えてもそんなに大したことがなく、けろつとしている人もいます。ですから、必ずしもウイルス量と相関しないのではないかという気はします。移植後ウイルスが増えるのはほとんどの症例で増えます。

古川 森屋先生はふだん移植と関係のない患者さんをみていますが、どうでしょう。

森屋 移植の場合は免疫抑制剤を使うので、ウイルス量も問題になりますが、一般的な症例ではウイルス量がそれほど病態の進行などに関係しないのは、ある程度コンセンサスがあると思えます。

菅原 先ほどのC型肝炎症例に対し、タクロリムスとシクロスポリンでどちらが良いかという問題に関しては、すでに結論が出ているというこ

とでしょう？ 私もそうと思いますが、ただ、生体肝移植だと違う可能性があるから、できれば日本のデータがあったほうがいいと思います。

古川 それはわかります。先に述べたのは、あくまで脳死肝移植中心のデータなので、確かに生体に関する日本のデータが必要ですね。これに関してアメリカで現在、多施設での比較試験をやっているでしょう。

菅原 そうですね。

古川 あれはかなり大規模なものになると思いますが、2004年の肝移植研究会でTrotterが話したときには、すでに差が出はじめていて生体肝移植のほうがわるいという結果でした。

菅原 技術的な面もあるかもしれない。

古川 確かに技術的な差もあるでしょうね。もう少し症例が集まればはっきり答えが出てくると思います。日本では脳死肝移植が少ないので、どうしても生体だけの見方しかできないから比較は難しい。ただ、やはり生体肝移植はわるいという印象はあります。

抗ウイルス療法の現況

C型肝炎に対する治療については、術後の治療に行く前の術前になにかできないかと思うのです。

イタリアのグループやアメリカのvan Thielのグループは、術前にIFNとリバビリンを併用して2割ぐらいはウイルスフリーになって、そのまま移植したら再発しないと報告しています。そういう治療を試みられたことはありますか。

高田 他の病院からの紹介患者さんが多く、そういう患者さんはすぐに移植に回りますので、術前の治療はあまりできません。紹介元の病院でIFNで治療をされてウイルスがなくなったという方もいますが、積極的に術前からの治療を行うことはなないです。

菅原 1例経験があります。Child-Pugh Bで、腫瘍は2cm 1個で、少し移植が待てそうな症例でしたので、2カ月程度IFN治療を行いました。ウイルスはちゃんと消えましたが、術後はすぐ陽

性化しました。

海外の論文を見ると、術前にIFN治療を行うとよい症例もあるとは書いてありますが、一般的ではないような気がします。

古川 最近は肝硬変症例にIFN治療を行うことが多くなっていると思いますが、森屋先生の印象はいかがでしょう。

森屋 IFNは肝硬変でも効果はあるようですが、ある程度以上進むと治療効果を期待するのは厳しいと思います。ただ、Child A, Bはなんとかなる場合もあるようです。

あと、PEG-IFNとリバビリンがはじまってどうなるのかというところはあります。自費で肝硬変の患者さんもいろいろ治療していますが、いままでのIFNとリバビリンだけですと治療率はまだ低いわけです。その症例のなかでPEG-IFNの治療を待って静観しているという状態ですから。



古川 北大では術前のIFN治療をいままで4例ぐらい行いました。一番初めの症例は、術前に2週間ぐらいIFNを投与したところで静脈瘤の破裂で吐血しました。その後はIFNを減量して投与をつづけて、HCV-RNAもゼロになって移植をしたのです。ところが術後1週間ほどでまた陽性になりました。その症例はその後もIFNを投与して効いているので助かってはいます。

別の症例は、ちょうど菌の治療をしていて菌を抜いたんですね。そしたら出血が止まらなくて、なんと一晩で1,000ccぐらいの出血になりました。ですから、私自身はIFNと出血になんらかの因果関係があるのではないかと考えています。

IFN投与中に静脈瘤が破裂し、手術もできずに亡くなった症例もあります。最近投与した症例は、精神症状が出てあばれたりするので精神科に入院となりました。少し早いChild Bぐらいの症例で、森屋先生が言われたように早めにとまって投与を行ったのですが、精神症状が長引いてそれが治らないから移植もできないという状態がつづいています。

菅原 うつ病ですか。

古川 うつ病とちょっと違うんですね。IFNは意識障害を含めて多彩な精神症状を出すことがあって、うつ病は自殺企図があるから非常に有名なんだそうですが、それ以外の症状が半年～1年つづくこともあるのだということを知ってびっくりしました。

こういった症例を経験しましたから、海外と日本の違いのためかどうかわかりませんが、IFNの術前投与は現時点では難しいと思っているんです。

菅原 そうですね。

古川 術後もIFN治療を行うのは状態がいい人でないと難しい。昔は重症度に関係なく移植していましたが、C型肝炎にかぎっては、最近IFN治療ができるぐらいの症例、すなわちChild Cの早い時期やMELDスコア20以下に限ることも必要なと思っています。

菅原 積極的な予防治療ですね。

古川 そうそう。術前の状態がわるい症例を移植しても、術後立ち上がらないからIFN治療もできないわけです。その間に、どんどんウイルスが増えてきて、それで亡くなってしまったということも経験しています。

菅原 総ビリルビン値が5 mg/dLを超えると適応がないという考えは、左葉グラフトしかオプションがないときにあてはまります。いまでもそういう傾向はあります。総ビリルビン値が10 mg/dLを超えた症例では、準緊急手術になるのではないのでしょうか。

古川 高田先生の施設はどうですか。術後のIFN治療のやり方にも関係するでしょうけれど、C型肝炎重症例についての適応にはあまりこだわりませんか。

高田 適応はやはり重症例が多いです。Waiting listにのっている症例が常に20～30人います。

古川 昔のピッツバーグみたいですね。“最後の救い”ということで、どんどん重症が集まって来る。

高田 重症の人から手術していると、状態のい

い人の手術が遅れてだんだん重症化して行って、結局悪循環に入っているんです。どこかで断ち切って重症化する前に手術をしたほうがいいと思うのですが、なかなかできないですね。

古川 術後予防的に抗ウイルス療法を行うのか、それとも再発があってから行うのでしょうか。

高田 私たちは基本的に予防的にはやっておらず、再発してから行うという方針をいままでつけていましたが、最近早めにやろうというふうに変わりつつあります。

特にプロトコールバイオプシーをとるようになってみると、結構肝炎が再発しているんです。線維化まではいかないにしても、A2、A3ぐらいの活動性のある肝炎再発もあり、そういう場合は早めに治療をやろうというふうになってきています。

でも、それも古川先生がおっしゃったように術後の状態のいい人、回復の早い人ですね。

菅原 A2、A3というのはどのぐらいの時期でなっているのですか。早い人で半年ぐらいでしょうか。

高田 いいえ、もう3カ月くらいです。いま3カ月、6カ月、1年とプロトコールバイオプシーをとっていますが、ほとんどの人がA1以上の肝炎はあります。

古川 菅原先生の施設はどうですか。

菅原 初期から抗ウイルス治療を開始しています。

古川 FCH症例が出てからやりはじめたのですか。

菅原 いいえ。リバビリンがまだ日本から輸入して使用して使いました。術後1カ月ぐらいでずっと予防的に行ったんです。

古川 1カ月以内にできれば一番理想的ですね。

菅原 具合がわるいと2カ月ぐらいになってしまいますが、1カ月ぐらいでできればやっています。

古川 FCHの症例は、そういうプロトコールでやっても出たのですか。

菅原 もちろん出ます。でも、そういうのは結局、なんらかの副作用等でIFN治療を中止した症例ですね。うつ傾向が強くなってできなかったとか、効かないから、あるいは骨髄抑制が強くてできないといったことで治療をやめた症例でなっているようです。

高田 FCHは何例ありましたか。

菅原 2例です。

古川 最終的にどうなったのですか。

菅原 死亡しています。1例はそのまま亡くなって、もう1例は再移植して亡くなっています。

古川 高田先生の施設はどうですか。

高田 この間病理と見直したところ、なかなか診断が難しく、拒絶との鑑別がつかなくて、治療も迷いますが、少なくとも2例FCHがあったと考えています。幸い1例は回復して生存中です。術後3カ月目ころにビリルビン値が20 mg/dL以上まで上昇しましたが、その後自然に回復しました。

古川 自然にというのは……。

高田 IFN治療もできなかったもので、もうお手上げだと思っていたら自然によくなってきたのです。ただバイオプシーでは線維化はF3からF4ですが、現在は2年ぐらい元気です。

古川 FCHが自然に治るといえるのは、内科側からみてどうですか。

森屋 やはりC型肝炎は、B型肝炎や他の肝疾患と少し違います。IFN治療を行って6カ月の時点でウイルスが消えていても、IFNを中止したあとにすぐウイルスが陽性になるのはよくあることです。IFN単独よりもIFN+リバビリン併用、PEG-IFN+リバビリン併用のほうがウイルス除去を期待できますが、移植という免疫抑制剤を併用する状況では、通常のIFN治療のプロトコルはあてはまらないのではないのでしょうか。

あと、移植後の再感染では、ウイルス量や線維化のスピードの関係について、わからないところもあるのです。イメージでは移植後ウイルスを早めにたたき、抗ウイルス治療をはじめるほうがよいと推測します。たとえば、内科的には少量の

IFNを長期投与して、ウイルスはいてもよい結果を得る場合もあります。

ということは、移植の場合には早めにウイルスを増殖できない状態にしていくことが大切なのではないかと思うのです。

古川 C型肝炎に対する移植後の抗ウイルス療法のプロトコルについて、たとえば1年してやめてみてどのくらいSVR(sustained virological response)があるかをみています。いつまで抗ウイルス療法をつづけたら、その後ウイルスが出てこないのでしょうか。

森屋 通常の症例ですと、genotype 1bの高力価の患者さんにIFN 300万単位3回/週の2年間投与で約20%がウイルスが陰性化したという報告があります。今度PEG-IFNが使われ出し、リバビリンとの併用で4割以上がウイルス陰性化するといわれています。

したがって、PEG-IFN+リバビリン併用後もPEG-IFNのみ1年とか、IFN少量投与をつづけてみるなどの方法を行わないと、ウイルス陰性化の底上げはわかりません。

古川 私の施設では、抗ウイルス療法のプロトコルとしては術後少量からはじめるようにしています。少量というのは、リバビリンを400 mg/日、IFN α を150万単位3回/週ではじめて、許容できればさらに増やしていく。あるいは、治療効果が少なければさらに増やすという方法をとっており、できるだけ長くつづけてやめないようにしています。基本的に中断しないことが一番大事ではないかと思っています。

治療期間の目安としては1年を設定しています。実際はそれでやめられなくてそのままつづけている人が多いです。1例目は1年で治療をやめたのですが、やめたらHCV-RNAが陽性になり、またはじめたという経緯があります。ただ、最終的な目標は、いかに組織学的な再発を遅らせるかなので、ウイルス量をどれだけ抑えればいいのかについてはまだ不明なんです。

高田 私たちの抗ウイルス療法のプロトコルは、基本的にいままでは組織学的にF1以上の再発を確認して、それから始めていました。

内科に全部お任せしていて、1年間IFN治療を継続するのですが、1/4ぐらいは途中で脱落しているというデータがあります。SVRになったのが4/17ぐらいで25%前後です。移植直後の大変な時期に治療をしても、効果があまりないのでやる意味があるのかというところもあります。

森屋 効果の判定は、ウイルスが消える、ウイルス量が下がる、それともALTが正常化するといったことでみていますか。

高田 内科ではウイルス量を中心に効果をみています。

森屋 ALTの正常化は重視しませんか。

高田 そうですね。

森屋 逆にある程度ウイルスが増えて上がっていったら、ALTは上がっているということでしょうか。

高田 移植後は肝炎だけでなく、拒絶反応やほかにもいろいろ肝機能に影響を与える原因がありますので、なかなかALTだけではわかりません。ウイルス量をゼロにすることを目標にしてやってもらっています。

菅原 私たちは、IFNははじめは量が少なく100万単位、200万単位、300万単位と少しずつ増やして、リバビリンも400mg/日から始めてよければ800mg/日と増やします。期間は陰性化してから1年間です。陰性化するまで半年ぐらいと長くかかる場合もありますが、genotype 2aなどは1カ月足らずで陰性化します。それを確認してから1年間継続します。

古川 陰性になった1年後は徐々に投与量を減量するのですか。

菅原 そうですね。1年間後でいきなりやめるのではなくて漸減していきます。

古川 そのほうがいいのですか。

森屋 移植でのデータがないので通常の症例になりますが、長期少量持続投与ですね。いったんウイルスが陰性化してもIFN 300万単位をともかく2年間投与します。長期に行うことが移植での一つの方法だといえます。

菅原 予防的方法で臓器移植だとMazzaferraが行っています。1年間ぐらい投与していると

思います。

古川 確かSVRで39%とか。菅原先生の施設は好成績ですね。

菅原 そうですね。

森屋 これは気楽なことを言っているかもしれませんが、PEG-IFN+リバビリン併用で6カ月、あるいは自費で1年投与し、その後もう1年はIFN少量またはPEG-IFNを週1回投与しつづけるのはどうでしょうか。

古川 私たちの施設で1例だけですが、術後IFN+リバビリン療法を1回やめてみて再発した人に、もう一度やりはじめたらまたウイルスがゼロになったので、今度はリバビリンをやめてIFNだけを徐々に投与間隔を延ばしています。

最近PEG-IFNに切り替えましたが、最終的にどこで投与をやめたらいいのかわからない。やめたらウイルスがまた出てくるのではないかと怖いのです。ただ、効きやすい人は何回やってもすぐ効くようですね。

菅原 PEG-IFNが出ると少し成績がよくなる可能性はあります。PEG-IFNでリバビリンを併用するとより効果が出るかもしれません。

古川 内科側からはPEG-IFNの副作用についてどうですか。いま一番の問題は、移植後早期のかなり病態が複雑なときに投与することです。私たちも投与量を減らして行っていますが、特にPEG-IFNの使いにくいところはないですか。発熱は少ないですね。

森屋 そうですね。

古川 あれで消耗する人も結構いるんですね。食欲がなくなることも多いので、そういったことが少なくなればいいと思います。ただ、白血球減少が多い。

高田 血小板への影響もPEG-IFNのほうが強くないですか。

森屋 最初のうちはそんなでもないと思いますが、ヘモグロビン、血小板、好中球はよく下がります。

古川 重篤な合併症はありませんか。いままでIFNで多いのは白血球減少ですが、うつ病がひどくなったとか……。

高田 内科にお任せしていますからあまり気がつきませんが、外科の外来に来られたときにみていると、内科医はなにかあれば早めに投与を中止しますね。あまりねばってやらないからかどうかわかりませんが、重篤な合併症はそれほどないようです。

菅原 当科では因果関係ははっきりしていませんが、再生不良性貧血の症例がありました。それには免疫抑制剤も関係している可能性がありましたが、結局 IFN は中止しました。それ以外ではうつ傾向が出てやめたのが2例あります。

高田 拒絶反応が多くなることはないですか。

菅原 たぶんないと思います。

古川 Nancy Ascher が IFN を移植後に使いはじめたころ、慢性拒絶反応が多いと報告をしていますが、実際のところそれ以降の報告はほとんどありません。その後は IFN を用いても、ほとんど拒絶反応は増えないのが一般的になってきています。私たちの施設も拒絶反応が特に増えている印象はないですね。

副作用については、先ほどお話しした精神症状で意識障害が出た症例や、具体的にはイライラして車をぶつけやすくなったという症例もあります。それ以外では、ARDS(成人呼吸窮迫症候群)のような症状を起こす症例がありました。その人は投与量を下げたようやく50単位から投与可能となりました。

森屋 IFN 単独でも脳血管障害が報告されたのですが、IFN + リバビリン併用では若年者でも出やすい。この併用療法は患者さんに本当にダメージが強いです。

年齢の要因もあるのかもしれませんが、IFN 単独で6カ月、1年と治療して、また再発し、今度は IFN + リバビリン併用でもう1回治療をした場合、みなさん60歳代前半ですが6カ月もたない方が結構多いのですね。内科では怒られるのですが、そこをがんばってやらなければだめだと。

みなさんがおっしゃるように精神的にもきついし、日常生活の活動性の高い方でもデフレっぽくなる。3カ月ぐらいで、「会社に行くのが嫌になるから IFN + リバビリン併用の治療をやめて

くれ」と患者さん本人が言います。そうすると、PEG-IFN + リバビリン併用後、IFN 単独にして少量の長期投与だと楽だとおっしゃいます。

逆に、PEG-IFN だけポンポンとつづけている方もいます。IFN 単独の投与量はかえって少なめでいったほうが経過は良好となります。ウイルスが消えるというよりも、グリチルリチン製剤(強ミノ C)の代用に IFN を使うという方法です。

古川 ということは、リバビリンの影響があって400 mg/日以上使える人が少ないのですね。食欲が落ちてしまって食べられなくなると聞きますが。

森屋 IFN + リバビリン併用療法は、きつとおっしゃる方が多いですね。

古川 製薬会社側は、海外のデータからリバビリンの推奨投与量は600 mg(体重 > 50 kg で800 mg)とっているけれど、実際はなかなかその量を使うと大変ではないですか。

森屋 日本人ではきつときついですが、欧米人の量と日本人とは体重換算では違うのかもしれませんが、ただ、逆にそこをがんばりきれぬ人は、確かに効果がいいこともあります。

菅原 移植では60歳代はコンプライアンスがやや不良です。併用療法に対してはドロップアウト率が高い。若年者はがんばれるので、SVRに至ることが多いのではないかと思います。

古川 ということは、若い人のほうが許容できやすい。

菅原 駆除できる可能性が高いと思います。

古川 最近併用療法をはじめた方も60歳近いのですが、精神症状が出てきています。新聞の文字が読めなくなったり記憶がまったくなくなったり、強い影響が出ています。私たちだけどうしてこんなに副作用が多いのかと思います。しかも結構長くつづくんです。抗ウイルス療法ができない間にどんどんウイルスが増えてくる。精神症状は困った合併症ですね。

ところで、京大は再移植を結構行っています。C型肝炎ではあります。

高田 1例あります。先ほどの1年半ぐらいでF4までいって、31カ月後に再移植を受けた症例

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よ。

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くるのです。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。

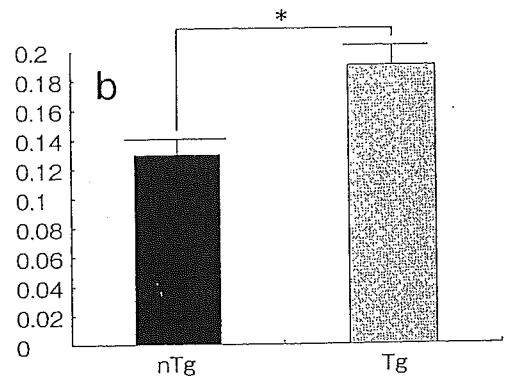
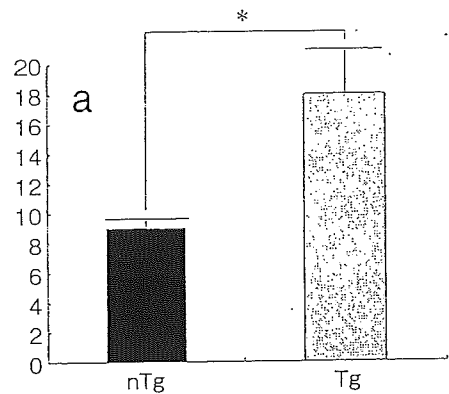


図3 肝臓内脂質量と構成脂肪酸組成 (森屋)
 a : mg/g protein. b : C16:1/C16:0 比
 HCV コア蛋白は肝臓内脂質量と構成脂肪酸の不飽和性を増加させる。*有意差あり

基礎データピックス資格——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て、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。