

- 寿 松元成弘 望月聡之 永吉茂樹、日高匡章 渡海大隆 田島義証 兼松隆之 肝細胞癌再発を予測する新しいバイオマーカーとしての血中可溶性 E-cadherin 濃度測定の意義 2006.3 日本外科学会 ポスターセッション
- 28) 曾山明彦 江口晋 川下雄丈 高槻光寿 濱田貴幸 永吉茂樹 望月聡之 渡海大隆 日高匡章 松元成弘 田島義証 兼松隆之 除神経肝の肝再生と hepatic progenitor cell 発現の推移 2006.5 日本肝臓学会 一般演題
- 29) 曾山明彦 江口晋 川下雄丈 高槻光寿 円城寺昭人 永田康浩, 田島義証 兼松隆之 生体肝移植後に発生した胃癌の一切除例 2006.6 日本肝移植研究会 一般演題(口演)
- 30) 曾山明彦 江口晋 高槻光寿 日高匡章 渡海大隆 濱崎幸司 宮崎健介 田島義証 兼松隆之 早期再発肝細胞癌に対する肝移植適応についての検討 2006.7 九州肝臓外科研究会 主題(口演)
- 31) 曾山明彦、江口晋、高槻光寿、日高匡章、渡海大隆、濱崎幸司、原田陽介、田島義証、兼松隆之 生体肝移植術後に血球貪食症候群を来した一例 2006.9 日本移植学会 一般演題(口演)
- 32) 曾山明彦 江口 晋 高槻光寿 山之内孝彰 日高匡章 渡海大隆 濱崎幸司 宮崎健介 田島義証 兼松隆之 長崎大学における生体肝移植の現状 -59 例のまとめ-2006.9 長崎移植懇話会 口演
- 33) 曾山明彦 江口 晋 高槻光寿 山之内孝彰 日高匡章 渡海大隆 濱崎幸司 宮崎健介 黒木 保 田島義証 市川辰樹 兼松隆之 生体肝移植術後に HTLV-1 関連脊髄症(HAM)を発症した一例 2006.10 九州・四国肝移植カンファレンス
- 34) 曾山明彦 江口晋 高槻光寿 日高匡章 渡海大隆 濱崎幸司 宮崎健介 黒木保 田島義証 兼松隆之 一般演題(口演)肝細胞癌初回切除後 10 年生存例の検討 2006.11 日本消化器病学会九州支部例会
- 35) 渡海大隆、川下雄丈、伊藤雄一郎、日高匡章、望月聡之、永吉茂樹、曾山明彦、高槻光寿、江口 晋、田島義証、兼松隆之 「第5回 日本再生医療学会総会」岡山、2006.3.8 化学処理による骨髄-肝融合細胞樹立の試みと肝再生医療への応用
- 36) 渡海大隆、兼松隆之 骨髄細胞利用による肝細胞移植療法の新展開 「第9回長崎外科リサーチフォーラム」長崎、2006..3.11
- 37) 渡海大隆、川下雄丈、伊藤雄一郎、日高匡章、望月聡之、永吉茂樹、曾山明彦、高槻光寿、江口 晋、田島義証、兼松隆之 肝再生療法に用いる新規細胞源としての骨髄-肝融合細胞の樹立 「第 107 回日本外科学会定期学術集会」東京、2006.3.29-31

- 38) 渡海大隆、川下雄丈、伊藤雄一郎、日高匡章、望月聡之、永吉茂樹、曾山明彦、高槻光寿、江口 晋、田島義証、兼松隆之肝再生療法に用いる新規細胞源としての骨髄-肝融合細胞の樹立～HVJ-Eを用いて～「第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会」横浜、2006.7.13-15
- 39) 渡海大隆、江口 晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、黒木 保、田島 義証、兼松隆之 原発性胆汁性肝硬変に対する生体肝移植の術後経過の検討・第 88 回 日本消化器病学会九州支部例会 鹿児島、2006.11.17-18.
- 40) 日高匡章 川下雄丈 江口晋 高槻光寿 渡海大隆 曾山明彦 永吉茂樹 望月聡之 松元成弘 田島義証 兼松隆之 肝移植時に摘出した不全肝内における Hepatic Progenitor Cell の存在 第 106 回日本外科学会 定期学術集会 東京 2006/3/31
- 41) 濱崎 幸司、江口 晋、宮崎 健介、曾山 明彦、日高 匡章、渡海 大隆、山之内孝彰、高槻 光寿、黒木 保、田島義証、兼松 隆之、市川 辰樹、中尾一彦、増田 淳一、大曲 勝久 B 型肝炎に対する肝移植～当科の方針と成績～長崎肝・胆道・膵外科研究会(2006.10.7)
- 42) 川下雄丈、江口晋、高槻光寿、伊藤雄一郎、渡海大隆、日高匡章、望月聡之、田島善証、Chowdhury Jayanta Roy、兼松隆之 遺伝子治療と肝細胞移植による Near-Total Liver Replacement(会議録) 消化器外科 2006
- 43) 望月聡之、川下雄丈、伊藤雄一郎、渡海大隆、江口晋、高槻光寿、兼松隆之 第 106 回日本外科学会定期学術集会.: 国際フォーラム(東京)2006/3/30 皮膚幹細胞を応用した新しい肝再生療法の提唱
- 44) 望月聡之、川下雄丈、伊藤雄一郎、渡海大隆、日高匡章、曾山明彦、永吉茂樹、高槻光寿、江口晋、兼松隆之 CCl4 誘導性肝障害・肝切除モデルに対する肝細胞移植の治療効果の検討 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会 2006/7/13
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
分担研究報告書

C 型肝炎に対する肝移植後の免疫抑制療法に関する研究

分担研究者 北島政樹 慶應義塾大学医学部外科 教授

研究要旨: C 型肝炎に対する肝移植後に、術中のみステロイドを用い、IL-2R 抗体 (Basiliximab) を併用する免疫抑制療法は安全に施行可能で、移植後の C 型肝炎再発を抑制する可能性が示唆された。

A. 研究目的

C 型肝炎に対する生体肝移植後に術中のみステロイドを使用し、Basiliximab を併用する免疫抑制療法の有用性と安全性を検証する。

B. 研究方法

平成 18 年度に、6 例の C 型肝炎硬変に対する生体肝移植を施行したが、ABO 不適合症例と患者の同意が得られなかった症例を除く 4 例(肝癌合併が 3 例)に Basiliximab + カルシニューリン阻害剤(CyA) + MMF またはミゾリビンの 3 剤による免疫抑制療法を施行した。ステロイドは術中再灌流時のみ投与(10mg/kg)し、術後は使用しなかった。(倫理面への配慮)

この免疫抑制療法について術前に学内の肝移植適応検討委員会で報告し、患者に文書で説明し同意を得た。

C. 研究結果

4 例全例が生存中である。軽度の急性拒

絶反応を 1 例に認めたもののステロイドを使うことなくミゾリビンから MMF への convert で対処可能であった。全例が移植後 1 ヶ月で HCV-RNA が 100 KIU/ml 以上となった。4 例中 2 例に組織学的な C 型肝炎の再発を認め(移植後約 3 ヶ月)、インターフェロン治療を施行中である。重篤な感染症は経験していない。

D. 考察

術中のみステロイドを使用し、Basiliximab を併用する免疫抑制療法は拒絶や感染のリスクを増やすことなく安全に施行可能であった。C 型肝炎再発に対する効果は観察期間が短いため今後の検討を要するが、当初のステロイドを用いたプロトコールで半年以内に 4 例中すべてが組織学的に再発したとと比較すると、再発抑制に有用である可能性が示唆された。本プロトコールでは術中単回のみステロイドを使用したが、その功罪についてはさらに症例を蓄積して検討することが必要である。

E. 結論

術中のみステロイドを使用し、Basiliximabを併用する免疫抑制療法は C 型肝炎に対する移植後の免疫抑制療法として有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田辺稔, 島津元秀, 星野健, 淵本康史, 河地茂行, 尾原秀明, 入江理恵, 坂本亨宇, 森川康英, 北島政樹. : ABO 血液型不適合生体肝移植の現況. Surgery Frontier 13(2) 157-163.2006

2. 学会発表

- 1) 河地茂行、島津元秀、星野 健、田辺稔、淵本康史、尾原秀明、高原武志、千葉齊一、清水裕智、赤津知孝、若林 剛、森川康英、北島政樹: 当科における C 型肝炎に対する生体肝移植の現況。第 24 回日本肝移植研究会 長野県松本市(2006.6 月)
- 2) 河地茂行、島津元秀、田辺稔、尾原秀明、柴田理恵、坂元亨宇、北島政樹: 当科における C 型肝炎に対する生体肝移植の strategy。DDW Japan 2006 北海道札幌市(2006.10 月)
- 3) 河地茂行、島津元秀、星野健、田辺稔、淵本康史、吉田昌、尾原秀明、森川康英、北島政樹: C 型肝硬変に対する生体

肝移植の治療戦略。第 68 回日本臨床外科学会 広島県広島市(2006.11 月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
分担研究報告書

肝移植後再発 C 型肝炎に対する Steroid 治療 (Steroid 群) と
非 Steroid 治療 (Free 群) における肝組織所見

分担研究者 清澤研道 信州大学消化器科内科 教授

研究要旨:本研究班参加施設から提供された C 型肝炎に対する肝移植後肝生検組織につき、① C 型肝炎の組織所見の特徴をあきらかにし、② Steroid 治療群 (15 例、24 検体) と非 Steroid 治療 (Free) 群 (7 例、11 検体) 間での比較検討を行った。C 型肝炎の組織像を示したのは Steroid 群で 10 検体、Free 群で 7 検体であった。C 型肝炎の組織所見の特徴は門脈域・小葉内への細胞浸潤と小葉内の好酸性壊死、interface hepatitis であった。Steroid 群の組織所見は Free 群に比して門脈域の線維化は抑制されていたが、小葉内炎症所見は強かった。

共同研究者

市田隆文 順天堂大学 消化器内科 教授
井藤久雄 鳥取大学 病理学 教授
羽賀博典 京都大学 病理学 講師

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコールは班全体で討議され、参加施設の倫理委員会の承認を得ている。

A. 研究目的

肝移植後 C 型肝炎の組織所見の特徴をあきらかにし、かつ Steroid 治療群と非 Steroid 治療 (Free) 群間での肝組織所見の相異を検討した。

B. 研究方法

本研究班参加施設から提供された 22 名の肝生検組織標本 (HE 染色と AZAN-Mallory 染色) を 4 名が一堂に会し討論しながら評価した。
内訳は Steroid 群 15 名 24 標本 (平均年齢 51.8 歳、男:女=7:8、生検平均術後日数 71.4 日)、Free 群 (平均年齢 56.8 歳、男:女=4:3、生検平均術後日数 133.6 日) であった。
評価項目:新犬山分類で線維化 (F-stage) と小葉内活動性 (A-grade) を評価した。門脈域については細胞浸潤、線維化、胆管障害、門脈内皮障害を、小葉内については、細胞浸潤、好酸変性、巣状壊死、interface hepatitis、粗暴沈着、胆栓の有無につき grade 0~4 で評価した。

C. 結果

1) 病理診断結果

C 型肝炎と診断されたのは Steroid 群 10 標本、Free 群 7 標本であった。

以下 C 型肝炎と診断したこの 2 群で検討をおこなった。

2) 肝機能検査

Steroid 群の AST、ALT、総ビリルビン値の平均は 127.3U/L、123.0U/l、4.36mg/dl であり、Free 群のそれは 115.7U/l、132.1U/l、4.27mg/dl であり両群間に相違は見られなかった。

3) 新犬山分類診断

F-stage :Steroid 群では F0,F1,F2 が各々 7,2,1 例であり、Free 群では 0,2,5 例であった。

A-grade: Steroid 群では A0,A1,A2,A3 が各々 0,7,1,2 例で、Free 群では各々 0,7,0,0 例であった。

Steroid 群では線維化が抑制されているが、活動性の炎症は Free 群より強い印象である。

表1 Steroid 群と Free 群の新犬山分類診断

| | Steroid 群 | Free 群 |
|-----|-----------|--------|
| N | 10 | 7 |
| F 0 | 7 | 0 |
| 1 | 2 | 2 |
| 2 | 1 | 5 |
| 3 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 |
| A 0 | 0 | 0 |
| 1 | 7 | 7 |
| 2 | 1 | 0 |
| 3 | 2 | 0 |

4) 門脈域所見

図1に細胞浸潤、線維化、胆管傷害、門脈内皮炎等の所見の陽性率を示した。Steroid 群では細胞浸潤、線維化の陽性率が低い。

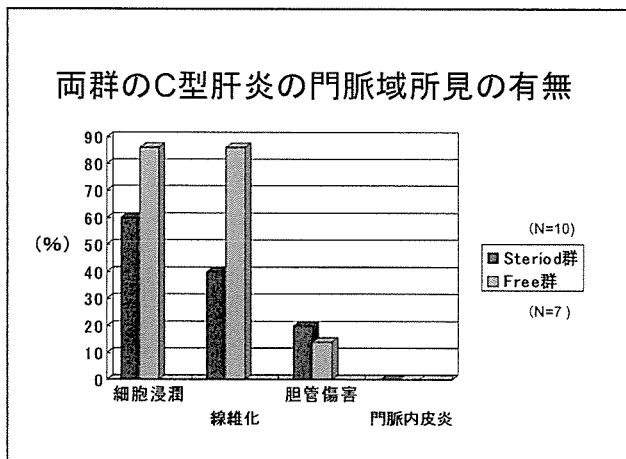


図1. Steroid 群、Free 群の門脈域の所見の比較

5) 小葉内所見

図2に細胞浸潤、好酸壊死、巣状壊死、interface hepatitis、脂肪沈着、胆栓所見の陽性率を示した。両群間に著明な相違がみられたのは interface hepatitis 陽性率で Steroid 群では30%であるのに対して、Free 群では85%であった。

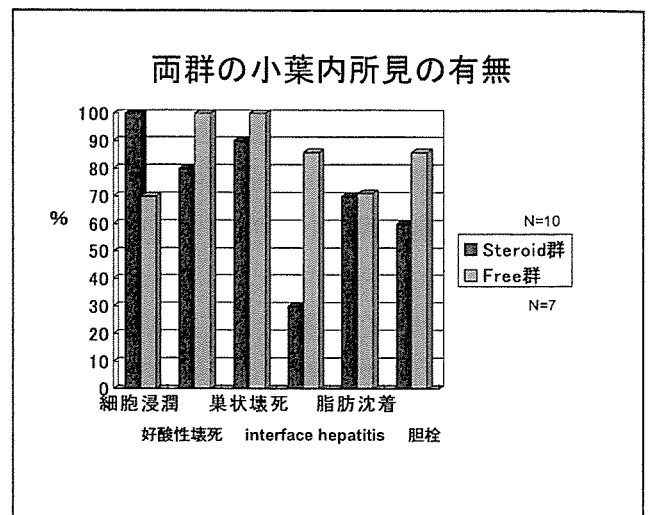


図2. Steroid 群、Free 群の小葉内所見の陽性率

D. 考察

本研究の目的の一つに、肝移植後の C 型肝炎再発の肝組織診断の基準を作成することであった。しかし、標本中に比較対照とすべき拒絶反応組織がわずか2例と少なく十分な検討はできなかった。しかし、得られた C 型肝炎 17 症例では従来言われているように、小葉内の単核球を中心とした細胞浸潤、肝細胞の好酸壊死、interface hepatitis、脂肪沈着が多くみられたことから、診断上重要な所見と思われた。

移植後 Steroid 治療群と Free 群における肝組織所見の比較も今回の重要な目的である。少数例の検討ではあるが steroid 群は門脈域の細胞浸潤、線維化を抑制する傾向がうかがえた。また小葉内では interface hepatitis を抑制している傾向がみられた。Steroid の抗線維作用、抗炎症作用が発揮されているものと思われた。しかし、門脈域内細胞浸潤、小葉内細胞浸潤、好酸壊死には顕著な相違はみられなかった。今回提供された資料に肝生検時の血中 HCV RNA の有無、量の情報がなかったため、C 型肝炎ウイルスの増殖状態との関係が解析できなかったのは、今後の課題である。

E. 結論

1) 肝移植後 C 型肝炎再発の肝組織所見の特徴と

して、門脈域の細胞浸潤、線維化、小葉内の単核球を中心とした細胞浸潤、肝細胞の好酸壊死、interface hepatitis、脂肪沈着が挙げられる。

2)再発 C 型肝炎に steroid 治療をすると、門脈域の線維化、細胞浸潤、小葉内の interface hepatitis を抑制することがうかがえた。

3)肝生検時の C 型肝炎ウイルスの増殖度の情報がなく詳細な検討は今後に残された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

- 1) 三沢倫子、松本晶博、小松通治、白川晴章、武藤英知、田中直樹、梅村武司、一條哲也、吉澤要、田中榮司、清澤研道、池上俊彦、中澤勇一、橋倉泰彦、宮川眞一. 肝移植後再発 C 型肝炎に対する抗ウイルス両方の有効性. 第 24 回日本肝移植研究会. 松本、2006 年 6 月 22 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)

分担研究報告書

C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

分担研究者 里見進

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座先進外科学分野 教授

研究要旨:C型肝炎ウイルス性肝硬変は肝移植の最も頻度の高い適応疾患の一つであるが、移植後C型肝炎の再発が高率に起こり、また肝炎の進行も移植患者以外と比較すると急速である事が分かっている。このC型肝炎の再発は、肝移植後の免疫抑制剤投与が大きく影響していると考えられているもののその原因究明や予防法は依然確立されておらず脳死肝移植、生体肝移植における世界的な研究課題となっている。

本研究は、多施設共同臨床研究であり、臨床比較試験により、本邦のC型肝炎ウイルス性肝硬変患者における肝移植後のステロイド投与の影響を明らかにすることを目的とする。本研究により肝移植後の肝炎再発を抑えることができる免疫抑制法が確立されれば、C型肝炎硬変患者の長期予後の改善が得られ、その臨床的意義は極めて大きい。

A. 研究目的

C型肝炎は1989年に検査法が確立したが、それ以前においてはC型肝炎ウイルスに対するスクリーニングは困難であり、輸血後肝炎は大きな社会問題でもあった。90年代以降は輸血によるC型肝炎発症数は激減するものの、80年代に輸血を受けた症例が、肝硬変、肝不全または肝癌へと進行し、肝移植の適応疾患としてその数は毎年増加している。これらC型肝炎ウイルス陽性患者の肝移植後の予後は最近の報告では陰性患者に比べ悪いとする報告が多く、また、B型肝炎ウイルスに比べ抗ウイルス治療抵抗性のため術後治療に難渋しているのが現状である。以上の事を踏まえて、今回の研究ではC型肝炎ウイルス陽性患者に対する肝

移植におけるステロイド投与のC型肝炎ウイルスへの影響を明らかにする。

B. 研究方法

肝移植術後免疫抑制剤を従来通りステロイドを使用する群(S群)と、全く使用しない群(F群)とに分け、2群間における臨床病理学的比較を行う。F群、S群の群分けは症例により主治医が任意に判断する。

免疫抑制剤

肝移植術後免疫抑制剤はCyclosporin(Neoral)、Tacrolimus(Prograf)のいずれかを使用し、MMF(Cellcept)など他の免疫抑制剤は主治医の判断で使用してよい。これらは一般的な肝移植における免疫抑制療法である。

また、F 群では Basiliximab を投与することとし、S 群での Basiliximab 投与は任意に主治医の判断で可能とする。ただし、OKT-3、Thymogloblin、Daculizmab などの Basiliximab 以外の抗リンパ球抗体による Induction は原則的に行わないこととする。S 群では従来通り、ステロイドを投与する。F 群では、ステロイドは周術期、術後を通して全く投与しないこととし、Basiliximab を術中および術後4日目にそれぞれ20mg 投与する。急性拒絶反応に対しては、必要に応じてステロイド、抗リンパ球抗体の投与を行ってよい。

(倫理面への配慮)

1) 被験者のプライバシー確保に関する対策: C型肝炎、肝硬変で生体肝移植予定の患者さんには臨床試験があることを書面と口頭で説明した後、同意が得られれば参加して頂く。同意書については、各人の署名入りの同意書を保管する。調査されたデータ、記録は担当医師が管理し、報告、発表に際しては個人の特定される情報は公表されない。検査結果の告知に関しては事前の本人の意思に従い、本人、あるいは指定された人以外に知らせず、告知を希望しない場合は一方的に通知する事はない。

2) 研究結果の被験者への告知について: 検査結果の告知に関しては事前の本人の意思に従い、本人、或いは指定された人以外には知らせず、告知を希望しない場合は一方的に通知する事はない。

3) 被験者から採取した生体材料の取り扱いについて:

(保管・廃棄方法、目的外使用を行う場合はその範囲)

肝生検のプレパラートは大阪大学病態制御外科で保管する。また、血清は検査終了後廃棄する。目的外使用はしない。

4) 被験者には不利益が生じた場合の措置: 特に患者に不利益が生じることはないと考えられるが、Basiliximab は T リンパ球 IL-2 レセプターの一つである CD25 に対するマウス・ヒトキメラ抗体(モノクローナル)であり、術直後および術後の 2 回の投与で術後約 40 日間以上 CD25 の活性を抑制する作用をもつ。肝移植では未承認であるが、腎移植後の急性拒絶反応の抑制では承認されている。腎移植では有意な有害事象は認められなかった。また肝移植後の Basiliximab 投与はこれまでに数多く報告されており、安全性に問題はないと考えられる。

以上の倫理的配慮から被験者のプライバシー、権利は十分に守られると考える。

C. 研究結果

当院で施行された平成 18 年度の C 型肝炎に対する生体肝移植 1 例、脳死肝移植 1 例であったが、この生体肝移植症例は B 型肝炎のキャリアーでもあり、この研究には登録参加できなかった。また、脳死肝移植の症例ではインフォームドコンセントが得られず、参加登録には至らなかった。

D. 考察

血中のウイルス RNA は術後早期に上昇または移植前のレベルにもどる。この事実から術後再感染が早期に起こることは確実に、抗ウイルス治療の開始時期もさる事ながら、術後免疫抑制剤の使用法の改良により C 型肝炎ウイルス感染を少しでも抑えることができる可能性があると考えられる。その免疫抑制剤の中心となっているのはステロイドであるが、感染症の惹起、耐糖能異常、高血圧、肝炎ウイルス活動の活性化などの副作用も知られている。ステロイドを拒絶反応を起こさせずに減量または使用しないことができれば、C 型肝炎ウイルス感染対策に光明となる。また、近年カルシニューリン・インヒビターについても C 型肝炎ウイルス感染に対してシクロスポリン、タクロリムスの両者間に抑制効果に差があるとするものとなしとするものがあるなど、はっきりとした結論が出ていない。今回、本邦での多施設共同研究により、生体肝移植における C 型肝炎ウイルス感染対策における、ステロイドおよび他の免疫抑制剤の新しい使用基準が提案されることにより、C 型肝炎ウイルス陽性肝移植患者の予後が改善されるものと思われる。

E. 結論

多施設共同研究を継続することで、C 型肝炎ウイルス陽性肝移植患者の予後改善に寄与すると予想される、ステロイドの使用基準が明らかになるとと思われる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kogure T, Ueno Y, Kawagishi N, Kanno N, Yamagiwa Y, Fukushima K, Satomi S, Shimosegawa T. The model for end-stage liver disease score is useful for predicting economic outcomes in adult cases of living donor liver transplantation. *J Gastroenterol.* 2006 Oct;41(10):1005-10.
- 2) Sato K, Sekiguchi S, Kawagishi N, Akamatsu Y, Enomoto Y, Takeda I, Fukushima D, Fujimori K, Sato A, Satomi S. Continuous low-dose human atrial natriuretic peptide promotes diuresis in oliguric patients after living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Dec;38(10):3591-3.
- 3) Kawagishi N, Matsuo C, Takeda I, Miyagi S, Satoh K, Akamatsu Y, Sekiguchi S, Fujimori K, Satomi S. Obstructive jaundice caused by biliary stone formation around the stent after liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2006 Nov;10(7):835-7.
- 4) Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y, Akamatsu Y, Sekiguchi S, Fujimori K, Satomi S. Risk factors and impact of beta-D glucan on invasive fungal infection for the living donor liver transplant recipients. *Tohoku J Exp Med.*

2006 Jul;209(3):207-15.

- 5) Nakanishi C, Kawagishi N, Sekiguchi S, Akamatsu Y, Sato K, Miyagi S, Takeda I, Hukushima K, Aiso T, Sato A, Fujimori K, Satomi S. Steroid-resistant late acute rejection after a living donor liver transplantation: case report and review of the literature. *Tohoku J Exp Med*. 2007;211(2):195-200.

2.学会発表

- 1) 川岸直樹、武田郁央、宮城重人、佐藤和重、赤松順寛、関口悟、藤盛啓成、里見進、宮城県仙台市、第182回日本消化器病学会東北支部例会、B型肝炎・肝硬変に対する生体肝移植の経験、平成19年2月10日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)

分担研究報告書

生体肝移植後の C 型肝炎再発予防を目指した免疫抑制療法に関する研究

分担研究者 高田泰次 京都大学医学部附属病院肝胆膵移植外科 助教授

研究要旨: 当科で生体肝移植を受けた C 型肝炎患者 132 人の移植後肝炎の再発について検討したところ、肝生検によって診断された F2 以上の線維化を伴う慢性肝炎の再発率は、移植後 3 年で 56%であった。生体肝移植後肝炎再発防止を目指した新しい免疫抑制療法に関する無作為比較試験は症例数を重ね、これまで登録された 52 例には重篤な有害事象はなく症例数のさらなる集積が望まれる。

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス(HCV)感染による肝硬変および合併する肝細胞癌は、死亡原因として最も重要な肝疾患であり、その治療法として肝移植の有効性が期待されている。しかし、肝移植後の HCV 肝炎再発はほぼ必発であり、肝炎再発に関連するグラフト機能不全のために他の疾患に比べて 5 年以降の移植後長期予後が有意に不良であることが問題となっている。

肝移植後の HCV 肝炎再発の特徴として、ウイルス量が肝移植後に急速に上昇しその値は移植前に比べて非常に高くなること、慢性肝炎から肝硬変への進展が早い、すなわち肝の線維化速度が速いことなどが挙げられ、その原因として移植後免疫抑制療法の影響が考えられている。特に、ステロイド剤は HCV の増殖を促進する可能性が示唆され、移植後 HCV 肝炎再発防止のためにはこれまでのステロイドを中心とした免疫抑制療法の見直しが必要である。

本邦でも近年、HCV 関連肝硬変ならびに肝細胞癌患者に対する成人生体肝移植の実施数が増加している。本研究は、1) 当施設で実施した C 型肝炎への生体肝移植後の肝炎再発の実態を明らかにする、2) 生体肝移植後肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

1) 平成 11 年 3 月から平成 18 年 5 月までに、京都大学移植外科で生体肝移植を受けた C 型肝炎患者 132 人を対象として、肝生検結果に基づく移植後 C 型肝炎の再発について検討した。

2) HCV 関連肝硬変患者の生体肝移植後肝炎再発防止を目指した新しい免疫抑制療法の開発を目的として、多施設共同の前向き無作為比較試験を開始している。その治療プロトコルは従来のタクロリムスとステロイド剤による免疫抑制療法を

行う群(A 群)と、ステロイド剤を一切使用せずミコフェノール酸モフェチル(MMF)とタクロリムスを使う新しい免疫抑制療法を行う群(B 群)の2群に分けられ、両群を比較検討する。この臨床試験に関する倫理面への配慮については、本学および各研究参加施設の倫理委員会の審議を経てその指針を受けている。

(倫理面への配慮)

なし。

C. 研究結果

1) 132例の移植後5年生存率は71%で、他の疾患に対して生体肝移植を受けた成人267例の場合の69%と同等であった。移植後stage F2以上の有意な線維化を伴う慢性肝炎の再発は30例に認め、移植後3年累積再発率は56%であった。この有意な線維化進展のリスクファクターの検討では、レシピエントが女性、ドナーが男性などが挙げられた。これまでfibrosing cholestatic hepatitis2例を含む5例が肝硬変に進展し、2例が死亡、1例が再移植を受けている。

2) 平成16年2月から実際に無作為比較試験を開始した。18年12月までに52人が参加登録され、A群またはB群に無作為に割り付けられプロトコルに基づく治療を受けている。これまで試験継続が不可能となる重篤な有害事象は認められておらず、研究計画における安全性は確認されたと考えられる。研究計画において中間解析は行わないことになっているため、肝炎再発予防にお

ける有効性の評価はまだ行われていない。

D. 考察

最近欧米での一部の施設において、脳死肝移植に比べて生体肝移植の方が移植後C型肝炎の再発の危険性が高いと報告された。しかし、今回の検討ではstage F2以上の有意な線維化を伴う慢性肝炎の3年再発率が56%、5年生存率が71%と脳死肝移植の報告と比べて遜色はなく、肝炎再発が生体肝移植後の予後に著明な影響を与えることはないと考えられた。

一方、生体肝移植後肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法の開発に関する臨床試験はまだ開始したばかりであるが、これまで参加登録された52例において安全性は確認されており、今後のプロトコル継続は可能であると判断された。

E. 結論

生体肝移植後肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法の開発に関する臨床試験は多施設共同の無作為比較試験として立ち上げられて3年が経過し、本施設以外の他の施設からも症例登録されるようになり、今後は登録症例数の増加と研究の推進が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kasahara M, Egawa H, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Kiuchi T, Yazumi S, Shibata T, Tanaka K. Biliary reconstruction in right lobe living-donor liver transplantation: comparison of different techniques in 321 recipients. *Ann Surg* 243: 559-566, 2006.
- 2) Haga H, Egawa H, Fujimoto Y, Ueda M, Miyagawa-Hayashino A, Sakurai T, Okuno T, Koyanagi I, Takada Y, Manabe T. Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type - incompatible liver transplantation. *Liver Transpl* 12: 457-464, 2006
- 3) Takada Y, Ueda M, Ito T, Sakamoto S, Haga H, Maetani Y, Ogawa K, Kasahara M, Oike F, Egawa H, Tanaka K. Living donor liver transplantation as a second - line therapeutic strategy for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 12: 912-919, 2006
- 4) Shirouzu Y, Kasahara M, Takada Y, Taira K, Sakamoto S, Uryuhara K, Ogawa K, Doi H, Egawa H, Tanaka K. Development of pulmonary hypertension in 5 patients after pediatric living-donor liver transplantation: de novo or secondary? *Liver Transpl* 12: 870-875, 2006.
- 5) Iwai A, Marusawa H, Takada Y, Egawa H, Ikeda K, Nabeshima M, Uemoto S, Chiba T. Identification of novel defective HCV clones in liver transplant recipients with recurrent HCV infection. *J Viral Hepat* 13: 523-531, 2006
- 6) Tanaka K, Ozawa K, Teramukai S, Takada Y, Egawa H, Kaihara S, Fujimoto Y, Ogura Y, Kasahara M, Ono M, Sato H, Takai K, Fukushima M, Minato N. Classification of human liver transplant recipients by their preoperative CD8 T cell subpopulation and its relation to outcome. *Liver Transpl* 12: 792-800, 2006
- 7) Shirouzu Y, Kasahara M, Morioka D, Sakamoto S, Taira K, Uryuhara K, Ogawa K, Takada Y, Egawa H, Tanaka K. Vascular reconstruction and complications in living donor liver transplantation in infants weighing less than 6 kilograms: The Kyoto Experience. *Liver Transpl* 12; 1224-1232, 2006
- 8) Uchida Y, Kasahara M, Egawa H, Takada Y, Ogawa K, Ogura Y, Uryuhara K, Morioka D, Sakamoto S, Inomata Y, Kamiyama Y, Tanaka K. Long-term outcome of adult-to-adult living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia. *Am J Transplant* 6; 2443-2448, 2006.
- 9) Yamada T, Tanaka K, Ogura Y, Ko S, Nakajima Y, Takada Y, Uemoto S. Surgical techniques and long-term

- outcomes of living donor liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. Am J Transplant 6; 2463-2469, 2006.
- 10) Umeda M, Marusawa H, Ueda M, Takada Y, Egawa H, Uemoto S, Chiba T. Beneficial effects of short-term lamivudine treatment for de novo hepatitis B virus reactivation after liver transplantation. Am J Transplant 6: 2680-2685, 2006.
- 11) Egawa H, Tanaka K, Kasahara M, Takada Y, Oike F, Ogawa K, Sakamoto S, Kozaki K, Taira K, Ito T. Single center experience of 39 patients with preoperative portal vein thrombosis among 404 adult living donor liver transplantations. Liver Transpl 12: 1512-1518, 2006.
- 12) Yoshizawa A, Takada Y, Fujimoto Y, Koshihara T, Haga H, Nabeshima S, Uemoto S. Liver transplantation from an identical twin without immunosuppression with early recurrence of Hepatitis C. Am J Transplant 6: 2812-2816, 2006.
- 13) Kozaki K, Egawa H, ueda M, Oike F, Yoshizawa A, fukatsu A, Takada Y. The role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation. The Kyoto University Experience. Ther Apher Dial 10: 441-448, 2006.
- 14) Garbanzo JP, Kasahara M, Egawa H, Ikeda T, Doi H, Sakamoto S, Morioka D, Castro E, Takada Y, Tanaka K. Results of living donor liver transplantation in five children with congenital cardiac malformations requiring cardiac surgery. Pediatr Transplant 2006; 10: 923-927.
- 15) Hussein Ali, Watashi K, Hijikata M, Kaneko H, Takada Y, Egawa H, Uemoto S, Shimotono K. Serum-derived hepatitis C virus infectivity in interferon regulatory factor-7-suppressed human primary hepatocytes. J Hepatol 2007; 46: 26-36.
- 16) Morioka D, Egawa H, Haga H, Sakamoto S, Kasahara M, Ogura Y, Takada Y, Tanaka K. Impact of human leukocyte antigen mismatching on outcomes of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. Liver Transpl 2007; 13: 80-90.
- 17) 高田泰次: 肝硬変に対する肝移植。最新治療シリーズ1「肝臓病の最新治療」(戸田剛太郎、沖田極、他編集)先端医療技術研究所、東京、2006: pp326-329
- 18) 伊藤孝司、高田泰次、上田幹子、小川晃平、尾池文隆、江川裕人: 肝臓に対する肝移植の適応とその限界。臨床消化器内科 2006;21: 271-278
- 19) 高田泰次、田中紘一: 肝移植、肝臓に

対する肝移植の現状。肝癌診療マニュアル(日本肝臓学会編集)医学書院、東京、2007: p85-87

2.学会発表

- 1) Takada Y, Ito T, Haga H, Taira K, Sakamoto S, Ogawa K, Oike F, Ueda M, Egawa H, Uemoto S. Living donor liver transplantation for HCV-positive patients. World Transplant Congress, 2006 July 22-27, Boston USA
- 2) Ogawa K, Ito T, Taira K, Sakamoto S, Oike F, Ueda M, Egawa H, Takada Y, Uemoto S. Magnetic compression anastomosis for biliary stricture of hepaticojejunostomy after living donor liver transplantation. World Transplant Congress, 2006 July 22-27, Boston USA
- 3) Uchida Y, Sakamoto S, Egawa H, Ogawa K, Takada Y, Uemoto S. Impact of early and meticulous management for hepatic artery thrombosis on long-term outcome after pediatric living donor liver transplantation. World Transplant Congress, 2006 July 22-27, Boston USA
- 4) Sakamoto S, Egawa H, Takada Y, Uemoto S. Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation using left lobe graft. World Transplant Congress, 2006 July 22-27, Boston USA
- 5) Kozaki K, Yoshizawa A, Oike F, Ueda M, Egawa H, Takada Y. The role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation. World Transplant Congress, 2006 July 22-27, Boston USA
- 6) Ueda M, Takada Y, Maetani Y, Haga H, Ito T, Sakamoto S, Ogawa K, Oike F, Egawa H, Uemoto S. Accuracy of preoperative tumor evaluation in patients who underwent living donor liver transplantation (LDLT) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). World Transplant Congress, 2006 July 22-27, Boston USA
- 7) Fukuda A, Sakamoto S, Ito T, Taira K, Ogawa K, Oike F, Ueda M, Takada Y, Egawa H, Uemoto S. Results of living donor liver transplantation in patients with preexisting malignancies. World Transplant Congress, 2006 July 22-27, Boston USA
- 8) Ito T, Takada Y, Ueda Y, Sakamoto S, Ogawa K, Oike F, Ueda M, Egawa H, Uemoto S. The new antiviral strategy for recurrent hepatitis C combined with double filtration plasmapheresis after living donor liver transplantation. World Transplant Congress, 2006 July 22-27, Boston USA
- 9) Takada Y, Ito T, Ueda M, Egawa H, Uemoto S. Living donor liver transplantation for patients with HCC

- exceeding Milan criteria. 7th world Congress of IHPBA, 2006 September 3-7, Edinburgh, Scotland
- 10) Ito T, Takada Y, Haga H, Ueda Y, Sakamoto S, Ogawa K, Oike F, Ueda M, Egawa H. Living donor liver transplantation for HCV-positive patients. 7th world Congress of IHPBA, 2006 September 3-7, Edinburgh, Scotland
- 11) Takada Y. Liver transplantation for HCC expanding Milan criteria. The 3rd Japan-Korea Liver symposium (JKLS). 2006 November 3-4, Awaji, Japan.
- 12) Takada Y. Living donor liver transplantation using a right lobe graft with MHV. (invited speaker) 14th Postgraduate Course of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists, and Oncologists. 2006 December 7-9, Athens, Greece.
- 13) 高田泰次、伊藤孝司、阪本靖介、小川晃平、尾池隆文、上田幹子、江川裕人：Living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria (国際シンポジウム)、第 106 回日本外科学会定期学術集会、2006.3.29-31、東京
- 14) 小川晃平、江川裕人、阪本靖介、伊藤孝司、平良薫、尾池隆文、上田幹子、高田泰次：Impact of non-congested volume on graft function in right lobe living donor liver transplantation under Kyoto algorithm for graft selection (国際シンポジウム)、第 106 回日本外科学会定期学術集会、2006.3.29-31、東京
- 15) 尾池隆文、平良薫、伊藤孝司、阪本靖介、小川晃平、上田幹子、江川裕人、高田泰次：中肝静脈付き右葉グラフトの適応決定と新しい中肝静脈再建法 (ビデオシンポジウム)、第 106 回日本外科学会定期学術集会、2006.3.29-31、東京
- 16) 伊藤孝司、高田泰次、上田佳秀、羽賀博典、平良薫、阪本靖介、小川晃平、尾池隆文、上田幹子、江川裕人、田中紘一：C型肝炎陽性肝硬変に対する生体肝移植 (ワークショップ)、第 106 回日本外科学会定期学術集会、2006.3.29-31、東京
- 17) 蔵満薫、尾池隆文、伊藤孝司、平良薫、阪本靖介、小川晃平、上田幹子、江川裕人、高田泰次：60 歳以上生体肝移植ドナーに関する検討、第 106 回日本外科学会定期学術集会、2006.3.29-31、東京
- 18) 佐野貴範、伊藤孝司、江川裕人、平良薫、阪本靖介、小川晃平、尾池隆文、小崎浩一、上田幹子、高田泰次：生体肝移植右葉ドナーにおける周術期胆管合併症の検討、第 106 回日本外科学会定期学術集会、2006.3.29-31、東京
- 19) 藤木真人、伊藤孝司、平良薫、阪本靖介、小川晃平、尾池隆文、上田幹子、江川裕人、高田泰次：生体肝移植における小残肝容積率ドナーに対する中肝静

- 脈採取の影響、第 106 回日本外科学会定期学術集会、2006.3.29-31、東京
- 20) 平良薫、尾池隆文、小川晃平、阪本靖介、小崎浩一、伊藤孝司、羽賀博典、上田幹子、江川裕人、高田泰次: 生体肝移植例における原発性硬化性胆管炎(PSC)の検討、第 106 回日本外科学会定期学術集会、2006.3.29-31、東京
- 21) 小崎浩一、江川裕人、高田泰次: 生体肝移植予後予測因子としての腎機能評価の意義、第 106 回日本外科学会定期学術集会、2006.3.29-31、東京
- 22) 福田晃也、斉藤俊一、重田孝信、平良薫、伊藤孝司、阪本靖介、小川晃平、尾池隆文、上田幹子、高田泰次、江川裕人、: 生体肝移植術前に悪性腫瘍の既往を有する症例の検討、第 106 回日本外科学会定期学術集会、2006.3.29-31、東京
- 23) 高田泰次: 生体肝移植周術期における問題点とその対策(ランチョンセミナー)、第 106 回日本外科学会定期学術集会、2006.3.29-31、東京
- 24) 高田泰次: 生体肝移植の Surgical Site Infection 対策、第 14 回日本外科学会生涯教育セミナー「Surgical site infection の新しい対策」、2006.5.13、和歌山
- 25) 高田泰次: 急性肝不全に対する生体肝移植(ランチョンセミナー)、第 32 回日本急性肝不全研究会、2006.5.24、京都
- 26) 羽賀博典、高田泰次、上田佳秀: 肝移植後に出現する小葉内の好酸性小体の定量の意義-C型肝炎の再発と急性拒絶反応の鑑別-、第 42 回日本肝臓学会総会、2006.5.25,26、京都
- 27) 高田泰次、貝原聡: 肝移植臨床の最前線(ワークショップ、司会)、第 42 回日本肝臓学会総会、2006.5.25,26、京都
- 28) 小崎浩一、柴田登志也、羽賀博典、江川裕人、高田泰次、上本伸二: 小児生体肝移植における肝静脈狭窄の検討、第 42 回日本移植学会総会、2006.9.7-9 日、千葉
- 29) 江川裕人、尾池文隆、大森勝之、小川晃平、阪本靖介、平良薫、伊藤孝司、福田晃也、高田泰次: 成人血液型不適合肝移植における術前リツキサノ投与戦略、第 42 回日本移植学会総会、2006.9.7-9、千葉
- 30) 重田孝信、阪本靖介、伊藤孝司、平良薫、小川晃平、羽賀博典、尾池隆文、上田幹子、江川裕人、高田泰次: 原発性硬化性胆管炎の術前診断で施行した生体肝移植後に、抗酸菌による硬化性胆管炎が示唆された一例、第 42 回日本移植学会総会、2006.9.7-9、千葉
- 31) 平良薫、上田幹子、江川裕人、高田泰次、上本伸二: 冬期に発症し、診断・治療に難渋した生体肝移植後下痢症、第 42 回日本移植学会総会、2006.9.7-9、千葉
- 32) 高田泰次、伊藤孝司、上本伸二: 肝細胞癌に対する生体肝移植の適応と成績、

(パネルディスカッション)、第10回日本
肝臓学会大会、2006.10.11,12、札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
分担研究報告書

C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

分担研究者 田中紀章

岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・腫瘍外科学 教授

研究要旨:C 型肝炎に対する生体肝移植後の免疫抑制法は、Steroid pulse 施行の有無を含め、HCV 移植肝再発の危険因子になり得る。今回、我々は急性拒絶反応の発現率をC型肝炎(HCV)と原発性胆汁性肝硬変(PBC)に対する移植後において比較・検討した。HCVにおける急性拒絶反応の発現率は、Steroid 投与量を抑えた免疫抑制下にもかかわらず、PBC に比べ有意に低率であった。

A. 研究目的

C型肝炎に対する生体肝移植後における免疫抑制法は、Calcineurin inhibitor の選択・Steroid 総投与量および Steroid pulse 施行の有無を含め、HCV 移植肝再発の危険因子になり得る。今回、我々は急性拒絶反応の発現率をC型肝炎と原発性胆汁性肝硬変に対する移植後において比較・検討した。

B. 研究方法

1996,8~2006,11 の期間に施行した生体肝移植 150 症例中、原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植 18 症例 (PBC 群) とC型肝炎に対する肝移植 34 症例 (HCV 群)を対象とした。Steroid 投与方法に関しては、PBC 群 18 例はすべて通常投与で行い、HCV 群では、通常投与 10 例・早期少量投与 20 例・早期離脱 4 例であった。PBC/HCV2群間での拒絶反応の発現率・Rejection activity

index (RAI)及び移植成績を比較・検討した。(倫理面への配慮)
なし。

C. 研究結果

A.PBC 群に女性が多く、HCV 群で術中出血量が有意に多かったが、レシピエント/ドナー年齢・術前重症度・グラフト肝重量には2群間で差を認めなかった。B.組織学的に診断された急性拒絶反応の発現率は、HCV 群で 34 例中 8 例 (23.5%)であったのに対し、PBC 群では 18 例中 12 例 (66%)と有意に高かった。C.RAI に関しては、HCV 群 3.88 ± 0.23 ・PBC 群 4.33 ± 0.54 と差を認めなかったが、急性拒絶反応を2回以上きたした症例をPBC 群には4例認め、HCV 群に比べ有意に多かった。D.累積生存率は、PBC 群:1 年 94.4%, 3 年 94.4%・HCV 群:1 年 82.1%, 3 年 69.4%であり、PBC 群が有意に HCV 群に比べ良好であった。