

200630006B

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（肝炎分野）

C 型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

平成 16 年度～18 年度 総合研究報告書

主任研究者 門田 守人

平成 19（2007）年 4 月

目次

I. 総括研究報告書

- C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 ————— 1
門田守人(大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学)

II. 分担研究報告

1. C型肝炎に対する肝移植後の免疫応答の解析 ————— 11
浅原利正(広島大学大学院医歯薬学総合研究科 先進医療開発科学講座外科学)
2. 肝移植後のC型肝炎の再発に関する診断と治療に関する研究 ————— 16
市田隆文(順天堂大学静岡病院 消化器内科)
3. C型肝炎に対する生体肝移植成績向上のための工夫に関する研究 ————— 21
兼松隆之(長崎大学大学院 移植・消化器外科)
4. C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 ————— 36
北島政樹(慶應義塾大学医学部 外科)
5. C型肝炎への肝移植後の免疫抑制療法に関する研究 ————— 39
(1)肝移植後C型肝炎に対する抗ウイルス療法の合併症とその対策
(2)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の比較
清澤研道(信州大学医学部 消化器内科)
6. C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 ————— 43
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)
7. 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 ————— 47
高田泰次(京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科)
8. C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 ————— 61
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)
9. 臓器移植における免疫抑制剤のHCV増殖に対する影響 ————— 65
寺岡慧(東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 外科)
10. C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 ————— 70
橋本俊(藤田保健衛生大学 小児外科)

11. 生体肝移植後C型肝炎再発におけるドナー白血球門脈内投与の免疫学的解析 畠山勝義(新潟大学医歯薬学総合病院)	72
12. 肝移植後に発症するC型肝炎の活動性を予測する方法の確立 -Osteopontin Promoter SNPsの有用性- 藤原研司(横浜労災病院)	74
13. C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 前原喜彦(九州大学大学院 消化器・総合外科)	79
14. 生体部分肝移植後のC型肝炎に対する治療に関する研究 幕内雅敏(東京大学 肝胆膵外科・人工臓器移植外科)	85
15. C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究 宮川眞一(信州大学 移植外科)	89

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷

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)

C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

総括研究報告書

C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究

主任研究者 門田守人 大阪大学大学院医学系研究科消化器外科 教授

研究要旨:本研究は、臨床比較試験により、本邦のC型肝炎患者に最も適した肝移植後免疫抑制法を明らかにすることを目的とした。研究は1)本邦の主要移植施設のC型肝炎に対する肝移植時の免疫抑制法の詳細を調査し、分担研究施設をステロイド「有」と「無」の2群に分け肝炎再発を比較するパイロット・スタディ、2)本邦多施設の過去のC型肝炎移植例の集計・解析によりタクロリムスとシクロスポリンを比較する研究、の2つの主題に対して行なった。前者では、現在までに65例の症例登録があり、中間解析の結果では、ステロイド非投与免疫抑制療法が安全に行われ、C型肝炎の再発を抑制する傾向があることが示された。またタクロリムスとシクロスポリンの比較研究ではC型肝炎再発率に差が認められなかった。これらの2つの研究からステロイド非投与免疫抑制療法のC型肝炎再発抑制効果が示された。エビデンスに基づき移植肝へのC型肝炎の再発率、及び拒絶反応の発生率を主なエンドポイントとしたランダム化・オープンラベル多施設共同比較試験の内容を決定し施行する。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス性肝硬変は肝移植の適応のうち多くを占めるが、肝移植後に高率に肝炎の再発が起こること、長期の観察では有意に生存率が低下することが報告されている。移植後の肝炎再発には免疫抑制状態が関与すると考えられ、世界の多くの施設において標準的な免疫抑制法からの工夫が試みられている。なかでも、ステロイド使用の有無やカルシニューリン・インヒビターの種類によって肝炎再発を抑制する方法が研究されているが、まだ一定の結論が得られていない。本研究の目的は日本人のC型肝炎患者に最適の免疫抑制法を構築することであり、その成果は、本邦のC型肝炎患者

患者の移植後の長期予後を改善すると予測され、極めて有意義である。

B. 研究方法

1. 他施設共同研究として以下の研究を遂行する。

①分担研究施設をステロイド「有」と「無」の2群に分け移植後肝炎再発を比較する前向きのパイロット・スタディを行い、肝炎再発率を比較する(内科系の研究者によるウイルス学的検討も行う)。対象はC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対して生体肝移植を施行する18歳以上の成人患者で、本研究を理解し同意を文書で得られた患者とする。除外基準は(1)ABO 不適合ドナーから

の肝移植症例(2)再肝移植症例、(3)HIV抗体陽性症例、とする。主なエンドポイントは移植肝へのC型肝炎の再発率、及び拒絶反応の発生率とする。

②本邦多施設の過去のC型肝炎移植例に対する調査を続行し、長期予後の観点から、タクロリムスとシクロスポリンとの間で肝炎再発に差があるかの結論を得る。これらの結果から、日本人のC型ウイルス性肝硬変の術後免疫抑制に関して、現時点で最も必要性が高く、かつ実現可能であり期間内に結論を導きうる臨床比較試験を策定する。

2. 策定したランダム化ド・オープンラベル多施設共同比較試験を行う(予定)。

(倫理面への配慮)

研究に当たって倫理面に十分配慮し、各分担研究施設の倫理委員会(IRB)の認可を必要とする。

C. 研究結果

研究方法1. -①「ステロイド「有」と「無」の2群に分け移植後肝炎再発を比較する前向きパイロット・スタディ」に関しては、実施計画書を作成し、各分担研究施設でのIRB申請を指示した。これまでに65例(ステロイド投与群35例、ステロイド非投与群30例)の症例登録があった。中間解析の結果、C型肝炎再発率ではステロイド投与群52%、ステロイド非投与群24%と、ステロイド非投与免疫抑制療法のC型肝炎再発抑制効果が示された。また、ステロイド非投与免疫抑制療法が安全に行われ、感染症や移植後

新規発症糖尿病の発生率が低いことが示された。研究方法2. -②「本邦多施設の過去のC型肝炎移植例に対する調査」では、追跡調査の結果、タクロリムスとシクロスポリンの投与におけるC型肝炎再発率に差を認めなかった。

D. 考察

本研究の目的はC型肝炎硬変に最適の免疫抑制法にある。中でも、ステロイドを使用しない免疫抑制療法、あるいはカルシニューリン・インヒビターの工夫による免疫抑制療法が有力な候補である。後者は本研究の追跡調査で、両群に差が認められなかったこと、欧米での大規模な無作為試験の結果、差が認められなかったことから否定的といえる。ステロイドを使用しない免疫抑制療法は欧米でこれまでにいろいろな報告があり、安全に施行できることなどが示されているが、成人間生体肝移植においての報告は皆無である。本研究において分担研究施設からは、ステロイドを使用しない免疫抑制療法をすでに試み、安全に施行できたとの報告がなされ、また本研究ではステロイドを使用しない免疫抑制療法において、その安全性が示されC型肝炎再発率が低下することが示された。この結果から、ランダム化ド・オープンラベル多施設共同比較試験を策定し、ステロイドを使用しない免疫抑制療法の有効性を研究することが可能となった。

E. 結論

本邦における主要肝移植施設からなる多

施設共同研究・ステロイド非使用免疫抑制療法の前向きのパイロット・スタディを施行した。中間解析ではステロイド非投与免疫抑制療法の安全性、C型肝炎再発抑制効果が示された。今後、最終解析を行ない、結果を基にランダムマイズド・オープンラベル多施設共同比較試験を策定し、ステロイド非投与免疫抑制療法の有効性を研究する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 梅下浩司, 門田守人: 生体肝ドナーの術後合併症と予後—日本肝移植研究会のとりくみを中心に. 外科 66(9), 1019-1024, 2004.
- 2) Marubashi S., Dono K., Amano K., Hama N., Gotoh K., Takahashi H., Hashimoto K., Miyamoto A., Takeda Y., Nagano H., Umeshita K., Monden M.: Steroid-free living - donor liver transplantation in adults. Transplantation 80(5), 704-706, 2005.
- 3) Marubashi S., Dono K., Sakon M., Gotoh K., Takahashi H., Hashimoto K., Kubota M., Yamamoto S., Miyamoto A., Nagano H., Nakamori S., Umeshita K., Monden M.: Portal venous reconstruction in a living liver donor with an anomalous hepatic arterial and portal venous anatomy. J Gastrointest Surg

9(3),365-368,2005.

- 4) Marubashi S., Dono K., Nagano H., Gotoh K., Takahashi H., Hashimoto K., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Kato T., Monden M.: Living-donor liver transplantation with renoportal anastomosis for patients with large spontaneous splenorenal shunts. Transplantation 80(12), 1671-1675, 2005.
- 5) Takahashi H., Dono K., Marubashi S., Hashimoto K., Kubota M., Yamamoto S., Miyamoto A., Nagano H., Umeshita K., Nakamori S., Sakon M., Monden M.: Reconstruction of the middle hepatic vein in a modified right liver graft of living-donor liver transplantation while preserving the recipient's middle hepatic vein. Transplant Int 18(12), 1386-1387, 2005
- 6) 丸橋繁, 堂野恵三, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人: C型肝炎硬変に対する肝移植. 臨床外科 60(12), 1407-1413, 2005.
- 7) 丸橋繁, 梅下浩司, 門田守人: 肝移植後のウィルス肝炎対策—B型肝炎—. 今日の移植 18(2), 165-169, 2005.
- 8) 梅下浩司, 門田守人: 特集: 臓器移植 肝臓移植. 日本臨休 63(11), 1956-1961, 2005.
- 9) 梅下浩司, 門田守人: 生体肝移植のわが国の肝臓移植現状. 肝胆膵 50(1), 9-14, 2005.

- 10) 梅下浩司, 里見進, 門田守人: 生体肝移植ドナーを巡る諸問題. 肝臓 46(6), 10-13, 2005.
 - 11) 梅下浩司, 門田守人: 肝臓移植の現状 生体肝移植は増えたが脳死移植は増えず. 診療アップデート, 日経メディカル, 日経BP社, 東京, 98-100, 2005.
 - 12) 武田裕, 堂野恵三, 梅下浩司, 永野浩昭, 宮本敦史, 丸橋繁, 門田守人: 急性肝不全劇症肝炎と肝移植. 総合臨牀 54(3), 592-598, 2005.
 - 13) 梅下浩司, 門田守人: 肝移植. 消化器外科レビュー2006, 炭山嘉伸 門田守人 跡見裕 編集, 総合医学社 東京
2. 学会発表
- 1) Hashimoto K., Dono K., Sakon M., Marubashi S., Nagano H., Umeshita K., Nakamori S., Monden M.: Serial change of liver volume and hemodynamics in liver grafts after living related liver transplantation. American Transplant Congress 2004. 5.5-5.19. (Boston, Massachusetts U.S.A.)
 - 2) Marubashi S., Dono K., Sakon M., Gotoh K., Takahashi H., Hashimoto K., Kubota M., Yamamoto S., Miyamoto A., Nagano H., Nakamori S., Umeshita K., Monden M.: RISK FACTORS FOR GRAFT DYSFUNCTION AFTER ADULT-TO-ADULT LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION. ILTS (国際肝移植学会) 2004. 6.. (Kyoto)
 - 3) Marubashi S., Dono K., Sakon M., Gotoh K., Takahashi H., Hashimoto K., Kubota M., Yamamoto S., Miyamoto A., Nagano H., Nakamori S., Umeshita K., Monden M.: RISK FACTORS FOR GRAFT DYSFUNCTION AFTER ADULT-TO-ADULT LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION. America Transplant Congress 2004 2004. 6.. (Boston)
 - 4) Marubashi S., Dono K., Sakon M., Gotoh K., Takahashi H., Hashimoto K., Kubota M., Yamamoto S., Miyamoto A., Nagano H., Nakamori S., Umeshita K., Monden M.: Living Donor Liver transplant with renoportal anastomosis for spontaneous splenorenal shunt. America Transplant Congress 2004 2004. 6.. (Boston)
 - 5) 高橋秀典, 丸橋繁, 橋本和彦, 久保田勝, 宮本敦史, 永野浩昭, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 左近賢人, 門田守人: 生体部分肝移植における肝静脈再建. 第104回日本外科学会定期学術集会 2004. 4.7-4.9. (大阪市)
 - 6) 堂野恵三, 丸橋繁, 左近賢人, 山本慎治, 久保田勝, 橋本和彦, 後藤邦仁, 高橋秀典, 宮本敦史, 永野浩昭, 中森正二, 梅下浩司, 門田守人: 成人肝移植における胆管再建術. 日本肝胆膵外科関連会議第16回日本肝胆膵外科学会第33回日本胆道外科研究会第31回日本膵切研究会 2004. 5.13-5.14. (大阪市)

- 7) 堂野恵三, 丸橋繁, 左近賢人, 梅下浩司, 永野浩昭, 中森正二, 宮本敦史, 高橋秀典, 後藤邦仁, 橋本和彦, 久保田勝, 門田守人: 当科におけるウィルス性肝炎に対する肝移植後再発予防と成績. 第 22 回日本肝移植研究会 2004. 7.1-7.2. (東京都)
- 8) 高橋秀典, 堂野恵三, 橋本和彦, 久保田勝, 丸橋繁, 宮本敦史, 永野浩昭, 梅下浩司, 中森正二, 左近賢人, 門田守人: 右肝グラフトを用いた生体部分肝移植における静脈再建—静脈グラフトを用いた中肝脈分再建について—. 第 22 回日本肝移植研究会 2004. 7.1-7.2. (東京都)
- 9) 久保田勝, 堂野恵三, 橋本和彦, 丸橋繁, 宮本敦史, 永野浩昭, 梅下浩司, 中森正二, 左近賢人, 門田守人: 生体部分肝移植におけるドナー・レシipientの肝容積の推移. 第 22 回日本肝移植研究会 2004. 7.1-7.2. (東京都)
- 10) 山本慎治, 堂野恵三, 後藤邦仁, 高橋秀典, 橋本和彦, 久保田勝, 丸橋繁, 宮本敦史, 永野浩昭, 梅下浩司, 中森正二, 左近賢人, 門田守人: 劇症肝炎に対する脳死肝臓移植の一例. 第 22 回日本肝移植研究会 2004. 7.1-7.2. (東京都)
- 11) 橋本和彦, 堂野恵三, 後藤邦仁, 高橋秀典, 久保田勝, 山本慎治, 丸橋繁, 宮本敦史, 永野浩昭, 梅下浩司, 中森正二, 左近賢人, 門田守人: 高シトルリン血症に対して自己肝温存生体肝移植 (APOLT) を施行した 1 例. 2004. 7.1-7.2. (東京都)
- 12) 堂野恵三, 丸橋繁, 左近賢人, 永野浩昭, 梅下浩司, 久保田勝, 山本慎治, 宮本敦史, 橋本和彦, 門田守人: 内頸静脈グラフトを用いた左腎静脈門脈吻合術による生体部分肝移植門脈再建法. 第 59 回日本消化器外科学会定期学術集会 2004. 7.21-7.23. (鹿児島市)
- 13) 久保田勝, 堂野恵三, 橋本和彦, 丸橋繁, 宮本敦史, 永野浩昭, 梅下浩司, 中森正二, 左近賢人, 門田守人: 生体肝移植ドナーの術前評価における DIC 併用 CT-angiography. 第 59 回日本消化器外科学会定期学術集会 2004. 7.21-7.23. (鹿児島市)
- 14) 堂野恵三, 丸橋繁, 永野浩昭, 梅下浩司, 宮本敦史, 中森正二, 山本慎治, 門田守人: 肝移植後の C 型肝炎の再発予防対策. 第 40 回日本移植学会総会 2004. 9.16-9.18. (岡山市)
- 15) 山本慎治, 堂野恵三, (星田義彦), 高橋秀典, 橋本和彦, 久保田勝, 丸橋繁, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人: 脳死肝臓移植後, T-cell Lymphoma を発症した 1 例. 第 40 回日本移植学会総会 2004. 9.16-9.18. (岡山市)
- 16) 濱直樹, 堂野恵三, 丸橋繁, 天野晃滋, 高橋秀典, 橋本和彦, 山本慎治, 宮本敦史, 永野浩昭, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人: 生体ドナーが存在したにもかかわらず肝移植前に死亡した 4 症例. 第 81 回日本消化器病学

- 会近畿支部例会 2004. 9.11-9.11.
(京都市)
- 17) 高橋秀典, 堂野恵三, 丸橋繁, 濱直樹,
天野晃滋, 橋本和彦, 山本慎治, 宮本
敦史, 永野浩昭, 中森正二, 梅下浩司,
左近賢人, 門田守人: 肝予備能からみ
た生体肝移植の至適時期の検討. 第
81 回日本消化器病学会近畿支部例会
2004. 9.11-9.11. (京都市)
- 18) 丸橋繁, 堂野恵三, 門田守人: 肝細胞
癌にたいする肝移植: 適応拡大と肝癌
再発予測. 第 46 回日本消化器病学会
大会 2004. 10.21-10.23. (福岡市)
- 19) 丸橋繁, 梅下浩司, 門田守人: 肝移植
後ウィルス肝炎対策—全国アンケートよ
り—. 第 46 回日本消化器病学会大会
2004. 10.21-10.23. (福岡市)
- 20) 丸橋繁, 堂野恵三, 高橋秀典, 橋本和
彦, 久保田勝, 山本慎治, 宮本敦史, 永
野浩昭, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢
人, (長谷川利路), (福澤正洋), 門田守
人: 生体部分肝移植における血管・胆
管合併症と長期予後. 第 104 回日本外
科学会定期学術集会 2004. 4.7-4.9.
(大阪市)
- 21) 丸橋繁, 高橋秀典, 橋本和彦, 久保田
勝, 和田浩志, 中村将人, 太田英夫, 山
本為義, 宮本敦史, 永野浩昭, 中森正
二, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人: 肝
細胞癌に対する肝移植適応基準. 第
40 回日本肝癌研究会 2004. 6.24-6.25.
(つくば市)
- 22) 丸橋繁, 堂野恵三, 後藤邦仁, 高橋秀
典, 橋本和彦, 久保田勝, 山本慎治, 宮
本敦史, 永野浩昭, 中森正二, 梅下浩
司, 左近賢人, 門田守人: Simulect,
Neoral を用いた生体肝移植術後ステロ
イドフリー免疫制御療法. 第 22 回日本
肝移植研究会 2004. 7.1-7.2. (東京
都)
- 23) 丸橋繁, 堂野恵三, 橋本和彦, 山本慎
治, 宮本敦史, 永野浩昭, 中森正二, 梅
下浩司, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞
癌に対する生体肝移植における肝癌再
発予測と末梢血中 AFPmRNA の意義.
第 59 回日本消化器外科学会定期学術
集会 2004. 7.21-7.23. (鹿児島市)
- 24) 丸橋繁, 堂野恵三, 宮本敦史, 永野浩
昭, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, 門
田守人: 溶血性尿毒症症候群
(hemolytic uremic syndrome, HUS) を呈
した生体部分肝移植の一例. 第 40 回
日本移植学会総会 2004. 9.16-9.18.
(岡山市)
- 25) 丸橋繁, 堂野恵三, 門田守人: 肝細胞
癌に対する肝移植: 適応拡大と肝癌再
発予測. 第 8 回日本肝臓学会大会
2004. 10.21-10.22. (福岡市)
- 26) 丸橋繁, 堂野恵三, 門田守人: 肝細胞
癌にたいする肝移植: 適応拡大と肝癌
再発予測. 第 46 回日本消化器病学会
大会 2004. 10.21-10.23. (福岡市)
- 27) 丸橋繁, 梅下浩司, 門田守人: 肝移植
後ウィルス肝炎対策—全国アンケートよ
り—. 第 46 回日本消化器病学会大会
2004. 10.21-10.23. (福岡市)

- 28) 永野浩昭, 丸橋繁, 堂野恵三, 宮本敦史, 久保田勝, 橋本和彦, 高橋秀典, 後藤邦仁, 太田英夫, 中村将人, 和田浩志, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌に対する生体肝移植の位置付けと今後の展望. 第 40 回日本肝癌研究会 2004. 6.24-6.25. (つくば市)
- 29) 永野浩昭, 堂野恵三, 丸橋繁, 後藤邦仁, 高橋秀典, 宮本敦史, 中森正二, 梅下浩司, 門田守人: 成人間生体肝移植における肝動脈再建に関する報告. 第 40 回日本移植学会総会 2004. 9.16-9.18. (岡山市)
- 30) 永野浩昭, 堂野恵三, 門田守人: 成人生体部分肝移植症例・移植肝提供者に関する報告. 第 8 回日本肝臓学会大会 2004. 10.21-10.22. (福岡市)
- 31) Marubashi S., Dono K., Amano K., Hama N., Gotoh K., Takahashi H., Hashimoto K., Miyamoto A., Takeda Y., Nagano H., Umeshita K., Monden M.: Steroid-free living-donor liver transplantation in adults. American Transplant Congress 2005 2005. 5.21-5.25.(Washington, USA)
- 32) 堂野恵三, 丸橋繁, 門田守人: PEG-IFNとRibavirinの予防投与による生体肝移植後のC型肝炎の再発予防. 第91回日本消化器病学会総会 2005.4.14-4.16.(東京都)
- 33) 堂野恵三, 丸橋繁, 門田守人: ウィルス性肝炎に対する生体部分肝移植適応と移植後肝炎再発予防. 第 41 回日本肝臓学会総会 2005.6.16-6.17.(大阪府)
- 34) 堂野恵三: 肝移植後のC型肝炎予防. 第 105 回日本外科学会定期学術集会 2005.5.11-5.13.(愛知県・名古屋市)
- 35) 堂野恵三, 丸橋繁, 門田守人: 肝移植後のインターフェロン, リバビリン併用療法によるC型肝炎再発予防策. 第 41 回日本移植学会総会 2005.10.28-10.30.(新潟県)
- 36) 濱直樹, 堂野恵三, 門田守人: 生体部分肝移植後のB型肝炎再発予防. 第 91 回日本消化器病学会総会 2005.4.14-4.16.(東京都)
- 37) 丸橋繁, 堂野恵三, 濱直樹, 天野晃滋, 高橋秀典, 橋本和彦, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌に対する肝移植: 肝癌再発予測と再発予防, およびウィルス肝炎の克服. 第 105 回日本外科学会定期学術集会 2005.5.11-5.13
- 38) 丸橋繁, 堂野恵三, 後藤邦仁, 橋本和彦, 高橋秀典, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人: 生体肝移植の成績と問題点: 肝細胞癌とC型肝炎. 第 60 回日本消化器外科学会定期学術総会 2005.7.20-7.22.(東京都)
- 39) 丸橋繁, 堂野恵三, 門田守人: 成人間生体肝移植におけるステロイドフリー免疫抑制療法. 第 41 回日本移植学会総会 2005.10.28-10.30(新潟県)
- 40) Asaoka T., Marubashi S., Hama N., Dono

- K., Gotoh K., Miyamoto A., Takeda Y., Nagano H., Umeshita K., Monden M.: Risk factors for postoperative prolonged hyperbilirubinemia after living-donor liver transplantation. American Hepato-Pancreato-Biliary Association 2006 Annual Meeting, 2006.3.9-.3.12 (Florida, USA.)
- 41) Marubashi S., Dono K., Hama N., Gotoh K., Hashimoto K., Takahashi H., Miyamoto A., Takeda Y., Nagano H., Umeshita K., Monden M.: AFP mRNA-EXPRESSING CELLS IN PERIPHERAL BLOOD FOR PREDICTION OF HCC RECURRENCE AFTER LIVER TRANSPLANTATION. World Transplant Congress 2006, 2006.7.22-.7.27 (USA) Marubashi S., Dono K., Asaoka T., Hama N., Gotoh K., Miyamoto A., Takeda Y., Nagano H., Umeshita K., Monden M.: Postoperative hyperbilirubinemia and graft outcome in living donor liver transplantation. World Transplant Congress 2006, 2006.7.22-.7.27 (USA)
- 42) Marubashi S., Dono K., Asaoka T., Hama N., Gotoh K., Miyamoto A., Takeda Y., Nagano H., Umeshita K., Monden M.: Impact of graft size on post-transplant thrombocytopenia in living donor liver transplantation. World Transplant Congress, 2006.7.22-.7.27 (USA) 丸橋繁, 堂野恵三, 浅岡忠史, 天野晃滋, 濱直樹, 後藤邦仁, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人. : Living donor liver transplantation for Hepatocellular carcinoma; AFP mRNA-expressing cells in peripheral blood for prediction of HCC recurrence. 第 106 回日本外科学会定期学術集会, 2006.3.29-.3.31 (東京都)
- 43) 永野浩昭, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 門田守人. : 肝移植提供者に対する肝切除術—術前・術中画像の有用性— 第 106 回日本外科学会定期学術集会, 2006.3.29-.3.31 (東京都)
- 44) 浅岡忠史, 丸橋繁, 堂野恵三, 濱直樹, 天野晃滋, 後藤邦仁, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人. : 当院における成人 ABO 血液型不適合肝移植症例の経験. 第 106 回日本外科学会定期学術集会, 2006.3.29-.3.31 (東京都)
- 45) 丸橋繁, 堂野恵三, 浅岡忠史, 濱直樹, 後藤邦仁, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人. : 成人生体肝移植における肝移植術前評価と術式の選択. 第 18 回日本肝胆膵外科関連会議・東京, 2006.5.10-.5.12 (東京都)
- 46) 濱直樹, 丸橋繁, 堂野恵三, 浅岡忠史, 後藤邦仁, 下田雅史, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人. : 内頸静脈および外腸骨静脈グラフトを用いて下大静脈再建を行った, Budd-Chiari 症候群に対する生体部分

- 肝移植の一例. 第 18 回日本肝胆膵外科関連会議・東京, 2006.5.10-5.12(東京都)
- 47) 浅岡忠史, 丸橋繁, 堂野恵三, 濱直樹, 天野晃滋, 後藤邦仁, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人. : 術後早期に門脈血栓を認めた生体肝移植提供者の 1 例. 第 18 回日本肝胆膵外科関連会議・東京, 2006.5.10-5.12(東京都)
- 48) 門田守人. : C 型肝炎陽性肝移植症例の予後を改善するには? . Liver Transplant Expert meeting, 2006.6.19(大阪府)
- 49) 門田守人. : シンポジウム ウイルス肝炎と肝移植. 第 24 回日本肝移植研究会, 2006.6.22-6.23(長野県・松本市)
- 50) 丸橋繁, 堂野恵三, 浅岡忠史, 濱直樹, 後藤邦仁, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人. : 成人生体肝移植における成績向上の工夫. 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会, 2006.7.13-7.15(神奈川県・横浜市)
- 51) 浅岡忠史, 堂野恵三, 永野浩昭, 濱直樹, 後藤邦仁, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 門田守人. : 当院での成人生体部分肝移植におけるドナー肝切除の手術手技とその工夫
- 52) 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会, 2006.7.13-7.15(神奈川県・横浜市)
- 53) 丸橋繁, 堂野恵三, 浅岡忠史, 濱直樹, 後藤邦仁, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人. : 成人生体部分肝移植における術後血小板減少の危険因子. 第 24 回日本肝移植研究会, 2006.6.22-6.23(長野県・松本市)
- 54) 濱直樹, 丸橋繁, 堂野恵三, 浅岡忠史, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人. : 血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy, TMA)を呈した生体部分肝移植の 1 例. 第 24 回日本肝移植研究会, 2006.6.22-6.23(長野県・松本市)
- 55) 丸橋繁, 堂野恵三, 浅岡忠史, 濱直樹, 後藤邦仁, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩司, 門田守人. : 生体部分肝移植における血管・胆管再建の工夫. 第 42 回日本肝癌研究会, 2006.7.6-7.7(東京都)
- 56) 永野浩昭, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 門田守人. : 術前・術中画像診断に基づく肝移植提供者に対する肝切除術. 第 42 回日本移植学会総会, 2006.9.7-9.9(千葉県)
- 57) 丸橋繁, 堂野恵三, 浅岡忠史, 濱直樹, 後藤邦仁, 宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩志, 門田守人. : 成人生体部分肝移植における術後血小板減少の危険因子. 第 42 回日本移植学会総会, 2006.9.7-9.9(千葉県)
- 58) 堂野恵三, 丸橋繁, 永野浩昭, 梅下浩司, 武田裕, 宮本敦史, 濱直樹, 浅岡忠史, 門田守人. : C 型肝炎移植後再発に対する対策. 第 68 回日本臨床外科学会総会, 2006.11.9-11.11(広島県)

- 59) 野田剛広, 永野浩昭, 和田浩志, 丸山
繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 堂野
恵三, 門田守人. : 生体肝移植ドナーの
肝切除－術前・術中画像の有用性－,
第 68 回日本臨床外科学会総会,
2006.11.9-11.11(広島県)
- 60) 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 小林省吾,
堂野恵三, 梅下浩司, 門田守人. : 肝移
植における免疫抑制剤の工夫. 近畿肝
移植検討会, 2006.12.2(大阪府)
- 61) 濱直樹, 丸橋繁, 堂野恵三, 浅岡忠史,
宮本敦史, 武田裕, 永野浩昭, 梅下浩
司, 門田守人. : 肝移植後早期にC型肝炎
再発を来した2例. 第7回大阪肝移植
検討会, 2006.8.11(大阪府)

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応答の解析

分担研究者 浅原利正

広島大学大学院医歯薬学総合研究科先進医療開発科学講座外科学 教授

研究要旨: C型肝炎(HCV)罹患肝移植患者のT細胞性免疫応答の特性を解析した。HCV 患者では、健常人に比べ樹状細胞の抗原提示機能の低下が報告されている。しかし、ドナー由来の抗原提示細胞を認識したT細胞は、B型肝炎患者やアルコール性肝硬変などの他疾患で肝移植を要した患者と同等のアロ応答を示すことが確認された。HCV 罹患肝移植患者の拒絶予防には、他疾患による肝移植患者と同等の免疫抑制療法を必要であると考えられた。HCV 患者の肝移植後アロ応答をリンパ球混合試験で定量化し、HCV ウイルス量と比較したところ、有意な逆相関関係が確認された。この現象は、アロ免疫応答と抗 HCV 免疫応答との間にクロストークが存在する可能性を示唆する。ゲノミック HCV レプリコン細胞の培養上層トランスウエル内でヒトリンパ球を異系混合培養した結果、アロ反応性 T 細胞分裂の程度に依存して、下層の HCV レプリコン細胞の HCV 複製が抑制された。以上より、アロ免疫応答により産生される IFN- γ などの液性因子が近傍の HCV 感染肝細胞内での HCV 複製を抑制するものと考えられた。拒絶反応を引き起こさない必要最低限の免疫抑制療法を確立することが可能であれば、移植後 HCV 肝炎の再発・進行を抑制することが期待される。

A. 研究目的

C型肝炎(HCV)罹患肝移植患者のT細胞性免疫応答の特性を解析し、T細胞のアロ免疫応答と抗 HCV ウイルス応答の関係を明らかにする。

B. 研究方法

対象

2006 年 12 月までに広島大学病院で生体部分肝移植術を施行した症例のうち 91 例を対象とした。そのうち、HCV 例は 30 例であった。

リンパ球混合試験

Carboxyfluorescein diacetate succinimidyl

ester(CFSE)細胞質染色とマルチパラメーターフローサイトメトリーを応用した mixed lymphocyte reaction assay (以後、CFSE-MLRと略す)を肝移植直前、移植後1ヶ月および拒絶反応が疑われた時に施行した。レシピエント、ドナーとサードパーティ(健常人ボランティア)から末梢血を採取し、単核球を分離後放射線照射して stimulator とした。レシピエントの単核球は CFSE 色素でラベリングし、responder とし5日間共培養したのちフローサイトメトリーで解析後、CD4、CD8T 細胞各々の stimulation index を算出

した。同時に、反応性 CD8T 細胞の CD25 の表出率を測定した。同時に、レシピエントの末梢血中 HCV ウイルス RNA 量をアンプリコア法で測定した。

(倫理面への配慮)

C 型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究に対しては、広島大学医学部倫理委員会において承認(通知番号第 379 号)済みである。CFSE-MLR に関しては、インフォームドコンセントを得て実施した。

C. 研究結果

2004 年 8 月～2006 年 2 月の間に術前の末梢血リンパ球を用いた CFSE-MLR を施行した患者 21 名を対象にその結果を解析した。T 細胞の stimulation index を原疾患別に比較したところ、ドナー由来の抗原提示細胞を認識した T 細胞は、B 型肝炎やアルコール性肝硬変などの他疾患で肝移植を要した患者と同等のアロ応答を示した。したがって HCV 肝移植患者の拒絶予防には、他疾患による肝移植患者と同等の免疫抑制療法が必要であるもと考えられた。

当科において CFSE-MLR で免疫監視を行った HCV 患者に対する生体肝移植症例のうち、CFSE-MLR によって抗ドナー応答の亢進を認め急性拒絶反応と診断し拒絶治療を要したものはいずれも、急性拒絶反応診断時に HCV ウイルス量が低下、拒絶治療後に急上昇した。肝移植後抗ドナー T 細胞の stimulation index と HCV RNA 量の推移を比較した。C 型肝炎患者に対する生体肝移植症例 12 例において術後 3 ヶ月以内 (IFN 治療開始前) に施行した 31 回の CFSE-MLR から求めた抗ドナー CD8T 細胞 stimulation

index と CFSE-MLR 施行時の HCV RNA 量を比較したところ、有意な逆相関が確認された ($R^2=0.61$)。

D. 考察

HCV 罹患肝移植患者の T 細胞性免疫応答の特性を解析した。HCV 患者では、健常人に比べ樹状細胞の抗原提示機能の低下が報告されている。しかし、ドナー由来の抗原提示細胞を認識した T 細胞は、B 型肝炎患者やアルコール性肝硬変などの他疾患で肝移植を要した患者と同等のアロ応答を示すことが確認された。HCV 罹患肝移植患者の拒絶予防には、他疾患による肝移植患者と同等の免疫抑制療法を必要であると考えられた。HCV 患者の肝移植後アロ応答をリンパ球混合試験で定量化し、HCV ウイルス量と比較したところ、有意な逆相関関係が確認された。この現象は、アロ免疫応答と抗 HCV 免疫応答との間にクロストークが存在する可能性を示唆する。ゲノミック HCV レプリコン細胞の培養上層トランスウエル内でヒトリンパ球を異系混合培養した結果、アロ反応性 T 細胞分裂の程度に依存して、下層の HCV レプリコン細胞の HCV 複製が抑制された。以上より、アロ免疫応答により産生される IFN- γ などの液性因子が近傍の HCV 感染肝細胞内での HCV 複製を抑制するものと考えられた。拒絶反応を引き起こさない必要最低限の免疫抑制療法を確立することが可能であれば、移植後 HCV 肝炎の再発・進行を抑制することが期待される。

E. 結論

CFSE-MLR は肝移植後の免疫監視法と

して良い指標となりうると思われた。

アロ抗原提示細胞刺激に対する HCV 末期肝硬変患者のT細胞の応答は、他疾患末期肝硬変患者のT細胞の応答と同等である。

HCV 肝移植患者では、アロ免疫応答と HCV ウイルス量とは密接な関係がある。

必要最低限の免疫抑制療法を確立することで、移植後 HCV 肝炎の再発・進行を抑制することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka Y, Ohdan H, Onoe T, and Asahara T. Multiparameter flow cytometric approach for simultaneous evaluation of proliferation and cytokine-secreting activity in T cells responding to allo-stimulation. Immunological Investigations. 2004 33(3), 309-324.

Tanaka Y, Ohdan H, Onoe T, Mitsuta H, Tashiro H, Itamoto T, and Asahara T. Low incidence of acute rejection after living donor liver transplantation: Immunological analyses by MLR using a CFSE labeling technique. Transplantation 2005;79(9):1262-1267.

- 2) 大段秀樹、浅原利正、生体肝移植における免疫抑制療法、臨床外科、第 60 巻 12 号、1391-1398、2005.
- 3) Ishiyama K, Ohdan H, Ohira M, Mitsuta H, Arihiro K, Asahara T. Difference in

cytotoxicity against hepatocellular carcinoma between liver and periphery natural killer cells in humans. Hepatology. Feb;43(2):362-72. 2006.

- 4) Tokita D, Shishida M, Ohdan H, Onoe T, Hara H, Tanaka Y, Ishiyama K, Mitsuta H, Ide K, Arihiro K, Asahara T. Liver sinusoidal endothelial cells that endocytose allogeneic cells suppress T cells with indirect allospecificity. J Immunol 177(6):3615-24. 2006.
- 5) Ishiyama K, Ohdan H, Tokita D, Shishida M, Tanaka T, Irei T, Asahara T. Induction of endotoxin tolerance inhibits alloimmune responses. Transpl Immunol 16(3-4):158-165. 2006.

- 6) 大段秀樹、田中友加、石山宏平、井手健太郎、志々田将幸、伊禮俊充、大平真裕、田原裕之、田代裕尊、板本敏行、浅原利正、C 型肝炎肝移植患者の T 細胞性免疫応答の特性、日本移植学会雑誌、第 41 巻 5 号、411-415、2007.

2. 学会発表

- 1) 田中友加、大段秀樹、田代裕尊、満田裕、尾上隆司、時田大輔、石山宏平、井手健太郎、志々田将幸、周聞笛、板本敏行、浅原利正：生体肝移植における CFSE ラベリング法を用いた MLR による免疫監視結果と病理診断との比較、第 22 回日本肝移植研究会、H16.7.1-7.2 (東京都、新宿区)、
- 2) 田中友加、大段秀樹、尾上隆司、浅原利正：アロ反応性 T 細胞増殖とサイトカイン産生能の関係を同時に測定しうる

- MLR 法の開発、第 40 回日本移植学会総会、H16.9.16-18(岡山県、岡山市)
- 3) Tanaka Y, Ohdan H, Asahara T, The John B.: Clinical usefulness of the MLR assay using the CFSE-labeling technique to monitor the immunosuppressive state after living-donor liver transplantation、American Transplant Congress 2004、2004.5.14-19 (USA,Boston)
 - 4) Tanaka Y, Ohdan H, Tashiro H, Asahara T.: Unexpected low incidence of acute rejection after living donor liver transplantation: Immunological analyses by MLR using CFSE labeling technique、XX International Congress Of The Transplantation Society、2004.9.5-10 (Austria, Vienna)
 - 5) 田代裕尊、板本敏行、高橋祥一、相方浩、大段秀樹、札幌保宏、茶山一彰、浅原利正.: C 型肝炎肝移植後の肝炎再発に対するインターフェロン療法、第 17 回日本肝胆膵外科学会、H17.6.9-10 (神奈川県、横浜市)
 - 6) 田中友加、大段秀樹、浅原利正.: C 型肝炎ウイルス性肝硬変に対する肝移植後の免疫学的監視下免疫抑制療法の実践、第 41 回日本肝臓学会総会、H17.6.16-17(大阪府・大阪市)
 - 7) 田中友加、大段秀樹、田代裕尊、札幌保宏、板本敏行、浅原利正.: C 型肝炎肝移植後における抗ドナー T 細胞の免疫応答状態と HCV-RNA 量の関連性、第 23 回日本肝移植研究会、H17.6.23-24(北海道、札幌市)
 - 8) 田代裕尊、板本敏行、大段秀樹、札幌保宏、福田三郎、浅原利正.: 生体肝移植後の C 型肝炎再発に対する抗ウイルス療法、第 60 回日本消化器外科学会学術集会、H17.7.20-22(東京都、品川区)
 - 9) 大段秀樹.: C 型肝炎ウイルス性肝硬変に対する肝移植後の免疫学的監視下免疫療法の実践、第 106 回日本外科学会定期学術集会、H18.3.29-31(東京都、千代田区)
 - 10) Tanaka Y, Ohdan H, Tashiro H, Asahara T.: Mixed lymphocyte reaction assay using a CFSE-labeling technique is a useful tool for diagnosing acute rejection in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients., American Transplant Congress 2005, 2005.5.11-13(USA,Seattle)
 - 11) 大段秀樹、田中友加、石山宏平、井手健太郎、志々田将幸、伊禮俊充、大平真裕、田原裕之、田代裕尊、板本敏行、茶山一彰、浅原利正.: C 型肝炎肝移植患者の T 細胞性免疫応答の特性、第 24 回日本肝移植研究会、2006.6.22-23(長野県、信州市)
 - 12) 大段秀樹、田中友加、田代裕尊、札幌保宏、石山宏平、井手健太郎、板本敏行、浅原利正.: C 型肝炎ウイルス性肝硬変に対する肝移植後免疫抑制療法における免疫監視の意義、第 61 回日本消化器外科学会学術総会、2006.7.13-15(神奈川県、横浜市)
 - 13) 大段秀樹.: C 型肝炎肝移植患者のアロ免疫応答と C 型肝炎ウイルス量の関係、第 42 回日本移植学会総会、2006.9.7-9

(千葉県、幕張市)

- 14) 田代裕尊、板本敏行、大段秀樹、小橋俊彦、天野尋暢、石山宏平、浅原利正.: 生体肝移植後のC型肝炎再発に対する抗ウイルス療法、第42回日本移植学会総会、2006.9.7-9(千葉県、幕張市)
- 15) Ohdan H, Tashiro T, Tokita D, Onoe T, Ishiyama K, Asahara T.: Possible cross-talk between anti-donor and anti-HCV immunocytes in HCV-infected liver transplant recipients. The First Joint International Transplant Meeting / The Transplantation Society(TTS) / WTC 2006.7.22-27 (USA, Boston)
- 16) Tanaka Y, Ohdan H, Asahara T.: The frequency of circulating CD4+CD25+ regulatory T cells reflects anti-donor immune status but that of CD8+CD28-suppressor T cells does not at the early phase after clinical liver transplantation. The First Joint International Transplant Meeting / The Transplantation Society(TTS) / WTC 2006.7.22-27. (USA, Boston)

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

肝移植後の C 型肝炎の再発に関する診断と治療に関する研究

分担研究者 市田隆文 順天堂大学静岡病院消化器内科 教授

研究要旨:肝移植後の C 型肝炎ウイルスの再感染を病理学的に診断し、その治療効果予測を行い、適切な抗ウイルス療法の実践を如何に試みるか、ステロイド投与群と非投与群の肝生検材料を用いて、検討した。そして、それらの症例を将来的に適切に予後予測と治療法の選択を試みるために、既存の慢性肝炎症例を用いた検討を行った。

一年後の肝生検施行 9 例中、6 例のステロイド群は F1、4 例、F2、1 例、F3、1 例であった。一方、非ステロイド群は 3 例に肝生検が施行され、F0、1 例、F1、2 例であった。活動性、炎症性の activity ではステロイド群 6 例中 2 例に A2、非ステロイド 3 例中 1 例に A2 であった。ステロイド群一例に F3/A2 を認めた。拒絶反応の組織学的診断は極めて少数であった。

この時期に抗ウイルス療法を行う目的で、既存の C 型肝炎の遺伝子解析による治療効果予測を行うと NR 例の予測は 83%の確率で行われ、SVR 例の予測は 93%であった。このことは、拒絶反応を誘発するインターフェロン治療をよりの確に症例を選別しておこなえると考ええる。そこで、欧米のペグ化インターフェロンとリバビリンによる HCV 陽性レシipient に対する治療効果を検索すると、これらの効果は従来型インターフェロンとリバビリン併用療法と SVR 率はかわりが無く、平均で SVR 率 25%前後であることが判明した。今後、免疫抑制剤とステロイド併用と効果の差異に関して、さらに治療効果と治療予測をさらに的確に行えるものと考えられた。

共同研究者:

信州大学医学部第二内科	清澤研道
順天堂大学医学部肝胆膵外科	川崎誠治

を中心に施行されてきたペグインターフェロンとリバビリン併用療法の効果をしっかり見極め、わが国における生体肝移植後の HCV に対する抗ウイルス療法の標準化を図る目安にすることとした。

A. 研究目的

肝移植後の C 型肝炎の「組織診断基準」の作成、すなわち、普遍的なスコア化による staging と grading を得るために、肝生検組織を検討した。

そして、既存の C 型肝炎慢性肝炎症例を用いて肝組織での遺伝子マイクロアレイを検索し、抗ウイルス療法の効果の予測と、薬剤抵抗性を知ることを試みた。さらに、今まで、欧米

B. 研究方法

1. 対象と方法

本研究班で構築したステロイド群と非ステロイド群の肝移植後の肝生検を集積し、主に拒絶、肝炎の見地から病理診断をおこない、それぞれの頻度を検討した。さらに、これら

の結果から、抗ウイルス療法に先立つ、preempty 肝生検と protocol 肝生検の利便性を追求することとした。

十分なインフォームドコンセントにより文書による同意を得た後、肝生検組織を HE 染色、線維染色の両組織標本を前述の病理医と一緒に顕鏡し、診断した。

そして、2004 年 4 月より 2005 年 1 月の間に新潟大学医歯学総合病院を受診され、インターフェロンとリバビリン併用療法 48 週間を受けた C 型慢性肝炎 35 例を遺伝子解析の対象とした。肝生検組織を既報(Daiba A, et al. BBRC2004;315:1088)のように肝組織より RNA を抽出・増幅後、肝臓発現遺伝子から選択し機能別に分類した優位発現遺伝子を搭載した cDNA チップによる解析を行い、得られた発現データを用いてプロファイリング解析と診断アルゴリズムによる治療効果予測を試みた。さらに、今まで、報告されている肝移植後の HCV 感染に伴う再発肝炎に対する従来型インターフェロンとペグインターフェロンならびにリバビリン併用療法による、臨床効果を検討した。

C. 研究結果

一年後の肝生検施行 9 例中、6 例のステロイド群は F1、4 例、F2、1 例、F3、1 例であった。一方、非ステロイド群は 3 例に肝生検が施行され、F0、1 例、F1、2 例であった。活動性、炎症性の activity ではステロイド群 6 例中 2 例に A2、非ステロイド 3 例中 1 例に A2 であった。ステロイド群一例に F3/A2 を認めた。

少数例であるために、ステロイド群、非ステロイド群間の病理学的差異は認めなかったが、HCV 再感染例で一年後の肝生検組織ではすべて肝炎の所見を呈し、一例のみ線維化が無く、逆に一例に F3 までの進行例を見たことは、HCV 再感染例の線維化の進展の早さが確認された。

これら一年後に慢性肝炎を呈した症例の、retrospective な肝生検を検討したが、一年後の線維化の進展を予測する因子の解析は困難であった。むしろ、これら肝生検材料を検討しても拒絶反応は少なく、23 例、31 組織中、2 例のみ拒絶反応の診断を得た。このことはイベントごとの肝生検としてもその頻度は少ないと判断される。

遺伝子解析では、NR 例と診断アルゴリズムで予測した 6 例中、臨床的に NR 例と診断されたのは 5 例であり、その正解率は 83.3%であった。一方、SVR 例と診断アルゴリズムで予測された 29 例中、27 例が臨床的にも SVR 例とされ、その正解率は 93.1%であった。

さらに、欧米における PEG インターフェロンリバビリン併用療法の成績をまとめると(7 報告)48 週間投与では SVR 率 46/178(26%)、BR 率 58/129(45%)、NC 率 8/39(21%)、中止率 48/148(32%)、減量率 46/75(61%)、拒絶率 10/75(13%)であった。この成績を従来型のインターフェロンとリバビリン 48 週間の結果と比較すると、通常型インターフェロンリバビリン併用療法でも SVR 率は 55/208(26%)であり、中止率と減量率は 109/233(47%)であった。