

われわれの施設においても同様な傾向を示している(表3)。術後3カ月から半年での真菌感染では、持続する腎機能低下や肝炎再発などが背景因子となっていることが多く、カリニ肺炎などもその予防処置がとられぬままにステロイドの長期投与を受けている患者に見られる。移植後半年以降では、高齢の肺移植患者に見られることが多い。また近年肝移植患者にも late onset の Aspergillus 感染症が増加している。これらは全身に播種する傾向が少なく、致死率も比較的低いとの報告<sup>15)</sup>もあるが、Fortunらの報告では、Aspergillus 症の半数以上が再移植・血液透析に関連して術後100日以降に診断され、しかも大部分は死亡している<sup>9)</sup>。またサイトメガロウイルス感染、C型肝炎再発、治療難渋性の拒絶反応に関連して感染症となることも多く、十分に注意を要する<sup>9,15,16)</sup>。

## 診断

深在性真菌症の確定診断は困難なことが多い。多くの移植患者は、発熱などの臨床症状を伴うことが少なく、深在性 Aspergillus 症などは軽度の咳を認める程度である。そのため、臨床症状以外に画像診断、血清学的診断、培養検査などを駆使し、早期診断に努める必要がある。画像診断では、肺 Aspergillus 症においては、結節性病変の周囲にすりガラス様の陰影が混在する像である halo sign が特徴である。血清学的検査では、本邦独自の診断法として 1,3- $\beta$ -D-glucan の臨床検査が発達しており、極めて有用である。1,3- $\beta$ -D-glucan は真菌細胞壁の主要構成成分であり、菌種に特異的でないが、真菌の検出とよく相関する。血液製剤や透析膜などの影響で偽陽性になる可能性や、またカリニ肺炎においても有意に上昇することがあり、真菌症に特異的検査ではない。また、 $\beta$ -D-glucan の代謝は肝の網内系機能に依存しているため肝移植後の代謝遅延の影響で、肝移植術後一過性に軽度上昇することがある。しかしながら、一般的に  $\beta$ -D-glucan は予後と相関し、著しい上昇を示す症例では予後は不良の場合が多い(表4)<sup>2)</sup>。また現時点では、組織内での真菌の検出によって確定診断に至る症例は極めて少なく、さらに血液培養から Aspergillus が検出されることは、極めてまれであるが、不潔部位を含めた監視培養は preemptive な治療の根拠として重要で

ある。また近年、PCR<sup>17)</sup>、Aspergillus antigenemia sandwich-enzyme immunoassay<sup>18)</sup>などの新しい診断法も開発され、それらの補助診断の有用性が示されている<sup>9)</sup>。しかしながら、まず早期診断・治療には、ハイリスク患者において、常に真菌感染症の可能性を念頭に置き、監視培養と血清学的診断( $\beta$ -D-glucan)を定期的に行うことがキーとなる。

## 予防と治療

まず、移植前では、上気道、尿などの培養を行い潜在感染や colonization を検出し菌交代現象を是正するように、漫然とした抗生剤の使用を制限する。抗生剤の使用は術後感染症においても重要な因子であり、漫然と使用することにより深在性真菌症が惹起されることを十分に認識しなければならない。ステロイドは真菌の増殖を助長するため、ハイリスク症例では術後も減量・中止に心がけ、他の免疫抑制剤を組み合わせる有効な免疫抑制療法に努める必要がある。さらに、カテーテル類の長期留置により皮膚粘膜バリアが障害され、真菌に限らず他の

表3 生体肝移植58例における真菌感染症の頻度と予後

	頻度	予後(死亡)
Candida 感染	5 (8%)	2/5
食道炎	2	1/2
尿路感染症	1	0
腹膜炎	1	0
肺炎	1	1/1
Aspergillus 感染症	1 (2%)	1/1#

# 剖検で脾動脈内に fungus ball 形成を確認した。

表4  $\beta$ -D-glucan と肝移植患者 (58人) の予後 (Hiroshima University)

$\beta$ -D-glucan (pg/ml)	<20	20-50	50-100	>100
Median	8.5	32	71	716
患者数(頻度)	44 (76%)	10 (17%)	2 (3%)	2 (3%)
Mortality (6months)	6 (14%)	4 (40%)	1 (50%)	1 (50%)
感染症の頻度 (細菌感染も含む)	2 (100%)	10 (27%)	5 (50%)	2 (100%)

細菌感染を助長するため、カテーテル類の留置は必要最低限に留め、できる限り早期に抜去するようにしなければならない。移植後も、経腸栄養を積極的にを行い栄養状態の改善を図る工夫が必要である。

真菌感染に対する予防処置は、確立された方法はなく、各施設によりまちまちであるのが現状である。例えば、選択的腸内細菌叢の除去が真菌の colonization の予防に行われることもある。嫌気性菌は、Candida の増殖を抑制する効果が認められており、非吸収性の抗生剤の術前使用も行われ、その有効性も示されている。また、サイトメガロウイルス感染症も深在性真菌症の危険因子であり、その感染に対する予防処置が、術後の真菌感染の発生頻度を減少させることが示されている。

予防的抗真菌剤の投与は、術後の真菌感染症の頻度を低下させたが、この予防投与の効果には議論の余地がある。最近の報告では、予防的抗真菌剤の投与なしでも、特に Candida 感染症の発生頻度は減少し 10%以下に低下している<sup>19,20)</sup>。われわれの施設においても真菌症の頻度は 8%であった(表 3)。一般的に抗真菌剤の予防投与は、Nystatin, Fluconazole, Amphotericin B など臨床使用されているが、いまだ有効性は示されていない。Busuttilらは肝移植患者に対して Fluconazole (400mg/d) の内服投与を行い、Candida 属の colonization とそれに続く感染症の発生が抑えられたと報告したが、一方で頭痛や痙攣などの副作用も多く見られ、さらに Aspergillus 属や Non-albicans Candida に対しては有効性が認められなかった<sup>21)</sup>。

これまでさまざまな抗真菌剤が、Aspergillus の予防・治療に使用されてきた。まず、Amphotericin B が低用量から高用量で投与されてきたが、一部のプロトコールでは深在性真菌症の発生頻度を低下できたものの、予後の改善効果は証明されなかった。Aspergillus に効果が認められる症例もあるが、統計学的有意差を導き出すには至らず、多くはその有効性は認められなかった。Itraconazole は、Fluconazole より抗菌作用が強く、その spectrum も広い抗真菌剤である。いくつかの報告では、Itraconazole は有意に Fluconazole より Candida 感染症の頻度が低下(24%対 4%)したが、Aspergillus に対しては、無効または評価不能との報告<sup>22)</sup>であり、現時点では、Itraconazole の肝移植における有用性は示されていない。Voriconazole

は、Aspergillus 症に対して有効性を持つ広範囲 spectrum の Triazole 系抗真菌剤である。Amphotericin B よりも安全性が高く、経口投与が可能であり抗真菌活性が優れている。また Voriconazole は尿中排泄が少なく腎機能低下時にも投与しやすいが、その代謝は、主に肝代謝であり肝機能低下時は注意を要する。深在性 Aspergillus 感染症に対する臨床試験において、その主な対象疾患は骨髄移植や血液疾患であったが、Voriconazole は Amphotericin B よりも有意に予後を改善し、副作用も少なく初期治療としての有用性が示された<sup>23)</sup>。臓器移植患者における Voriconazole の臨床試験は現在進行中で、今後の試験結果の解析が待たれる。キャンディン系抗真菌剤は、真菌細胞壁の主要構成成分である 1,3- $\beta$ -D グルカン合成を特異的に阻害し、従来の抗真菌薬とは全く異なる作用を有する。日本で使用されている Caspofungin は国内の臨床試験において Candida 症や Aspergillus 症に対しても優れた有効性を示した。Caspofungin は、Amphotericin B との比較試験において、主に血液疾患を対象とした試験であるが、その生存率において有意に優れており、副作用においても少ない結果が得られた<sup>24)</sup>。Voriconazole 同様に臓器移植患者において、今後の臨床試験の解析が待たれる。また Amphotericin B 無効例の深在性 Aspergillus 症に対して Voriconazole 単剤より Voriconazole と Caspofungin の併用療法の有効性が報告され<sup>25-28)</sup>、今後の臨床試験が期待される。肝代謝される抗真菌剤はシクロコム P450 を介して代謝されるため免疫抑制剤シクロスポリン、タクロリムスとの併用時には体内動態に相互作用を及ぼすことより、免疫抑制剤の投与量の調節が必要である。

現時点では、多くの深在性真菌症は、確定診断が得られてから治療を開始するのでは、遅くおそらく救命は困難である。監視培養の結果と、 $\beta$ -D-glucan の臨床的価値は高く、多くの症例では、感染してもその確定診断は困難なことが多いため、臨床的に深在性真菌症が疑われる場合は、preemptive 先取りの治療を開始すべきと思われる。また、抗菌薬治療は生体防御能の維持と移植臓器の機能(肝・肺機能)の改善、感染原因の除去などが行われた上で初めて可能になることを認識しておくべきである。

最後に、American Journal of Transplantation の 2004 年

Vol4 (suppl.10)に移植患者における感染症の特集が組まれ、現在までのEvidenceをもとに対策・治療が詳細に記述されており、是非一読を薦める。

## 文 献

- 1) Gladdy RA, Richardson SE, Davis HD, *et al.* Candida infection in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transplant Surg* 1999; 5: 16-24.
- 2) 木内哲也, 田中紘一. 肝移植と深在性真菌症. *Jpn J Med Mycol* 2001; 42: 189-193.
- 3) Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP, *et al.* Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1991; 126: 149-156.
- 4) Wade J, Ronald N, Hayllar K, *et al.* Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995; 21: 1328-1336.
- 5) Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, *et al.* Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 2003; 75: 2023-2029.
- 6) Nieto-Rodriguez JA, Kusne S, Manez R, *et al.* Factors associated with the development of candidemia and candidemia-related death among liver transplant recipients. *Ann Surg* 1996; 233: 70-76.
- 7) Badley AD, Patel R, Portela DF, *et al.* Prognostic significance and risk factors of untreated cytomegalovirus viremia in liver transplant recipients. *J infect Dis* 1996; 173, 446-449.
- 8) Rogers J, Rohal S, Carrigan DR, *et al.* Human herpesvirus-6 in liver transplant recipients: role in pathogenesis of fungal infections, neurologic complications, and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 2566-2573.
- 9) Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S, *et al.* Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver transplantation* 2002; 8: 1065-1070.
- 10) Hellinger W, Bonatti H, Yao JD, *et al.* Risk stratification and targeted antifungal prophylaxis for prevention of aspergillosis and other invasive mold infections after liver transplantation. *Liver transplantation* 2005; 11: 656-662.
- 11) Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 86-124.
- 12) Singh N. Infectious diseases in the liver transplant recipients. *Semin Gastrointest Dis* 1998; 9: 136-146.
- 13) Razonable RR, Paya CV. Fungal infections in liver transplantation: prophylaxis, surveillance, and treatment. *Curr Opin in Orga Transpl* 2002; 7: 137-143.
- 14) Singh N, Arnou PM, Bonham A, *et al.* Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. *Transplantation* 1997; 64: 716-720.
- 15) Singh N, Gayowski T, Wagener MM, *et al.* Increased infections in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus hepatitis. *Transpl* 1996; 61: 402-406.
- 16) Singh N. The changing face of invasive aspergillus in liver transplant recipients. *Liver Transplantation* 2002; 8: 1071-1072.
- 17) Lass-Flörl C, Gung'or E, Gastl G, *et al.* Diagnosing invasive aspergillosis during antifungal therapy by PCR analysis of blood samples. *J Clin Micro* 2004; 42: 4154-4157.
- 18) Patterson TF, Miniter P, Patterson JE, *et al.* Aspergillus antigen detection in the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Infect Dis* 1995; 171: 1553-1558.
- 19) Inuma Y, Senda K, Fujihara N, *et al.* Surgical site infection in living-donor liver transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 2004; 78: 704-709.
- 20) Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and impact of antimicrobial use practices. *Clin infect Dis* 2001; 33: 1692-1696.
- 21) Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 729-737.
- 22) Fungal infections. *American Journal of Transplantation* 2004; 4(Supple 10): 110-134.
- 23) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary thera-

- py of invasive aspergillosis. *N Eng J Med* 2002; 347: 408-415.
- 24) Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, *et al.* Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-1402.
- 25) Tsiodras S, Zafiropoulou R, Giotakis J, *et al.* Deep sinus aspergillosis in a liver transplant recipient successfully treated with a combination of caspofungin and voriconazole. *Transplant Inf Dis* 2004; 6: 37-40.
- 26) Schuster F, Moelter C, Schmid I, *et al.* Successful antifungal combination therapy with voriconazole and caspofungin. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 682-685.
- 27) Wieland T, Liebold A, Jagiello M, *et al.* Superiority of voriconazole over amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 102-104.
- 28) Marr K, Boeckh M, Carter RA, *et al.* Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Inf Dis* 2004; 39: 797-802.

## HCV 再感染は肝移植の予後を左右するか

市田 隆文\* 嶋田 裕慈\* 森 広樹\*  
 渋谷 智義\* 石川 雅邦\* 小川 薫\*

索引用語：C型肝炎ウイルス，肝炎の再発，肝移植，免疫抑制剤

### 1 はじめに

従来から，C型肝炎ウイルス（HCV）陽性レシピエントの肝移植後の病態は極めて良好で，非HCVレシピエントと比較してその生存率，グラフト生着率とも遜色ないとされていた<sup>1-5)</sup>．ところが1995年頃を境にHCV陽性レシピエントが肝移植後，比較的早期に肝硬変に進展し，非代償性肝硬変となり，その長期予後に深刻な影響を与えることが判明してきた．事実，筆者も厚生省の班会議報告で邦人脳死HCVレシピエントの予後は再感染を認めるものの，生命の危機に瀕するものではないと報告してきた<sup>6,7)</sup>．なぜ，このようにHCV陽性レシピエントの長期予後が変化してきたのか．

わが国では生体肝移植を始めて，やっと成人例の長期生存率が12年を迎えようとしている<sup>8)</sup>．この生体肝移植に関しては，当初は成績至上主義の観点から非ウイルス性肝疾患に限定されていたが，昨年1月の生体肝移植の保険適応の拡大から，最近ではウイルス

肝炎に起因する肝疾患に対する生体肝移植が急速に増加傾向にある．

そして，HCV関連の問題が表面化し，陽性レシピエントが再び非可逆的肝疾患に到達する前に，何らかのprophylaxisあるいはpost transplant treatmentのstrategyを確立することが急務となってきた．本稿では，様相が変わってきたHCV陽性肝移植レシピエントの再感染が肝移植の予後を左右するぐらい深刻な問題になりつつあることに言及し，筆者たちの考えを述べることとする．

### 2 肝移植後のHCV再感染

HCV陽性レシピエントは非HCVレシピエントに比して，生存率が低下することがはじめてスペインのグループから報告された<sup>9,10)</sup>．その要因が主にHCVの再感染に起因するとし<sup>11)</sup>，その後の検討でHCV陽性レシピエントの生存率が低下しているという事実<sup>12)</sup>が明らかになってきた．これは多くの施設で追試され，例外的な施設<sup>13)</sup>を除くと，現在ではHCV陽性レシピエントの大半は肝移植

Takafumi ICHIDA et al : Does hepatitis C viral re-infection have exerted the prognosis of liver transplantation?

\*順天堂大学医学部消化器内科（順天堂伊豆長岡病院）[〒410-2295 静岡県田方郡伊豆長岡町長岡1129]

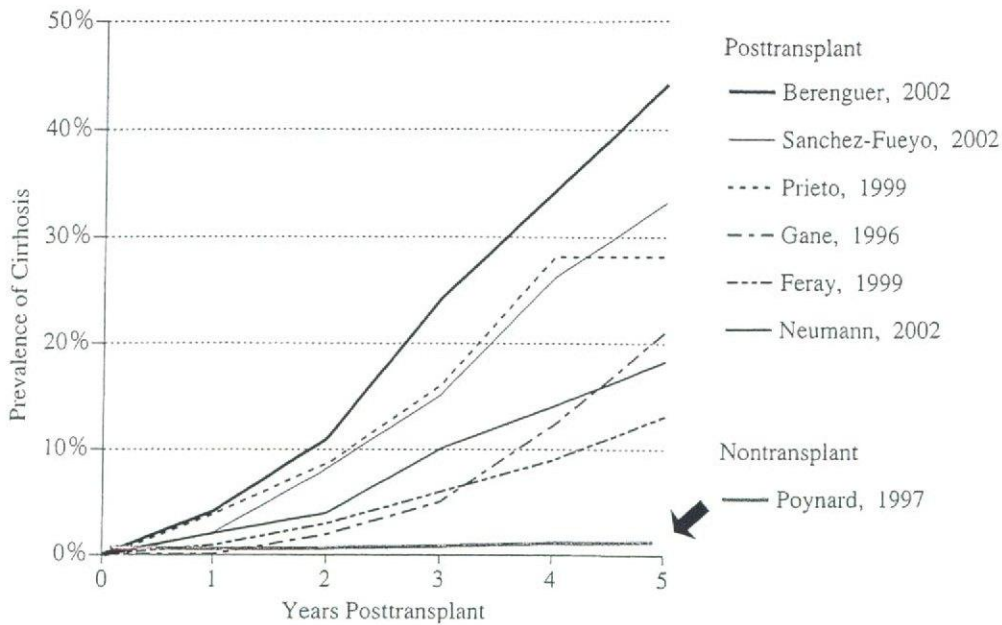


図1 Cumulative probability of developing HCV-graft cirrhosis

後のHCV再感染を認め、大多数の患者で組織学的に肝炎の徴候を呈する<sup>14,15)</sup>。その後、免疫抑制、高力価のウイルス量という環境の元に比較的短期間に肝硬変へ進展することが周知の事実のようになってきた。

### 3 HCVの再感染時期

HCVは肝移植術中には血中から見い出されないが、肝移植手術の数時間後にHCVのダイナミックな複製の開始が知られている<sup>16)</sup>。その後、肝生検標本を経時的に観察すると<sup>17)</sup>、組織学的には1週間目に肝炎の所見が見出され<sup>18)</sup>、HCVに関連したapoptosisや再生像がすでに術後2週間目<sup>19)</sup>から認められる。そして、HCV関連抗原は移植後半年以内に約90%の肝組織内に観察される<sup>19)</sup>。HCVRNAが組織内で確認された最も早い報告で術後5日目という報告もある<sup>20)</sup>。

その病理学的特徴は拒絶反応との鑑別が重要であるが、acidophilic bodyやpiecemeal壊死などがこの肝炎の特徴的な所見とされている<sup>21,22)</sup>。

### 4 肝炎の頻度

HCVの再感染とHCVによる肝炎発症が明確に区別されずに報告されているが、HCV陽性慢性肝炎でもほとんど無症状でトランスアミナーゼ値も軽度上昇例が多いために、臨床的に顕著となったHCV再感染による肝炎といわゆる無症候性HCVキャリアーの区別はここでは明確ではない。

### 5 HCVレシピエントの予後、臨床経過

HCV陽性レシピエントの大半は再感染し、5年間で8~25%は肝硬変へ進展する<sup>23)</sup>、あるいは約80%は慢性肝炎に陥り、肝硬変へ進行する<sup>24)</sup>とされている。筆書が以前まとめた海外での邦人脳死レシピエントはほぼ全例慢性肝炎に陥っていた。報告者により差はあるが、HCVの大半は肝移植後、再罹患することは間違いのない事実と考えるべきである。①この中で、感染してもトランスアミナーゼ値の動揺は軽微で、一般に良く見るC型慢性肝炎と同様の臨床経過をたどる例、②短期間に肝硬変に進展し、早期に非代償性肝

硬変まで進行する例(図1)<sup>2,9,25~28</sup>), ③ HCVの顕著な増殖とともに胆汁うっ滞と進行性の線維症をみる fibrosing cholestatic hepatitis や重症型肝炎の像を呈する例などにその臨床経過は分けられる。そして, ④数パーセントの症例であるが, なんら対処しなくても感染から免れる例もわずかながら存在する<sup>29,30</sup>。

再感染後の病態に関する各種因子の関連性は上述のごとく, HCVが再感染したあとの急激な cholestatic hepatitis や重症型肝炎の発症, もしくは急速な進展様式からの肝硬変への進行例など様々である。これにはウイルス学的要因, 免疫抑制剤という環境下における生体反応の要因などが深く関わり合うとされている。

HCVの HVR1<sup>31</sup>) やそのアミノ酸の diversification の程度<sup>32</sup>), CD40 陽性 CD4T リンパ球の関与<sup>33</sup>), TH2 優位なリンパ球バランス<sup>34</sup>), CD4 はもちろん CD8 陽性 T リンパ球の関与<sup>35</sup>) などが再感染後の重症度との関連性として示唆されている。免疫抑制剤の最初の濃厚な投与が重症度と関連性がある<sup>36</sup>) とか, あるいはアザチオプリンが再感染後の病勢を抑制するとの報告もある<sup>37</sup>)。

そして, サイトカイン解析では IL-10 と再発の関連性<sup>38</sup>), その遺伝的解析では TGF- $\beta$  や IFN- $\gamma$  が再発の有無との関連性を示唆した報告もある<sup>39</sup>) が, むしろウイルスの加重や性格が病態と関わるものとされている<sup>40-44</sup>)。そして, そのウイルス的要因として IgM anti-HCV core と重症度との関連性も示唆している。

また, サイトメガロウイルス感染との関連性も示唆される<sup>45,46</sup>) など, さまざまな要因が重症度との関連で報告されている。

しかしながら一方で, CD4 陽性 T リンパ球は無関係<sup>47</sup>), リバビリンを用いると肝内

のサイトカインの変化があまり生じなかった<sup>48</sup>), さらには HCV の core と NS3 のウイルスペプチドの配列が余り変化しなかった<sup>49</sup>) として, ある種の免疫抑制剤は関連性を示さず<sup>50-52</sup>), ウイルス側の要因や免疫環境は重症度とあまり関与を示さないとの報告もある。そして, 特別な遺伝的な要因も関連性が示されなかった<sup>53-55</sup>) と報告があり, その論拠は入り乱れているし, 明確なものは示されていないようである。

さて, 肝移植後, 肝硬変へ進展する頻度は5年間で 20 ~ 30 %<sup>56,57</sup>) と高率である。あるいは平均 45 カ月の観察で約半数が肝炎の再発を認め, 三分の一が肝硬変へ進展した<sup>58</sup>) とされている。特に, ドナーの年齢 40 歳以下と 50 歳以上で線維化の進展は異なり, 平均 7.7 年で肝硬変へ進展したレシピエントは高齢者の場合はさらに早く 2.2 年の進行度であったとされている<sup>59</sup>)。

いずれにせよ, 移植後, HCV 再感染を生じたレシピエントは肝硬変への進展が極めて早いことが認識され出した<sup>60</sup>)。このことは 1990 年以降, HCV レシピエントの再移植例が増加している事実<sup>25</sup>) と合わせると, その事態の深刻さが理解されるであろう。このようにいったん, HCV に再感染し, 慢性肝炎に陥ったレシピエントは通常慢性肝炎と異なり, 肝硬変への進展が極めて早いことは驚くべき事実である。そして, この肝硬変への急速な進展の原因としてドナーの年齢の高さが示唆されている<sup>59,25</sup>)。しかし, それだけの理由で説明できるほど, 事実は単純ではないと思われる。さらなる事実の積み重ねはもちろん, 免疫抑制剤の種類の変遷, ウイルスの変異など調査することは極めて多い。単純に, 結論を導き出すには早すぎるように思える。

肝移植後のエビデンスとして、組織学的な検索から移植後の慢性肝炎の方が、通常の慢性肝炎と比較すると線維化が進行するという病理組織学的裏付けがある。通常の慢性肝炎と移植後の再発性肝炎を経時的に肝生検してその線維化の進行度を比較検討すると、明らかに移植後の再発性慢性肝炎の方が、年間の線維化進展率が高率であることが判明した<sup>61)</sup>。特に肝内の炎症反応が著明な場合(HAI スコア 9 以上)、早期に肝硬変へ進展すると言われている<sup>62)</sup>。

通常の慢性肝炎ではウイルス抗原を描出する肝細胞を target としたリンパ球による免疫反応が盛んに繰り返され、その結果、炎症が生じ、この壊死と炎症の繰り返しが線維化への進展と考えられている。ところが、なぜ HCV 再感染例は免疫抑制状態で免疫反応が起りにくい環境なのに病勢が悪化するのか、不思議である。免疫抑制状態では HCV のタイターは非常に高い<sup>63)</sup>。しかし、B 型肝炎ウイルス (HBV) のような副腎皮質ホルモンに感受性のある glucocorticoid response element は HCV には存在しない。副腎皮質ホルモンよりタクロリムスやサイクロスポリンなどの calcineurin 抑制薬が何らかの関連性を有すると考える方が自然である。特に、低ガンマグロブリン血症やヒト免疫不全ウイルス (HIV) に感染している臓器移植のレシピエントでは同じことが惹起されている。しかし、このことは前述のごとく HCV によって誘発された肝疾患の古典的なモデルで細胞性免疫応答と肝障害の関連性を考えると、これはいくぶん逆説的と思わざるを得ないことも事実である。

そうすると、ウイルスに関連した因子とレシピエントに関連した因子の組み合わせが HCV 感染における病勢の進行と関連性を求めざるを得なくなる。

一つの考えとして、免疫学的に無防備なレシピエントが突然大量のウイルスの感染と増殖という負荷を受けることがある。術後早期に感染は成立し、免疫担当細胞と肝細胞の apoptosis が混在し、約 1 カ月でこれらは平衡となる。急性期では胆汁うっ滞性肝炎のように肝内 T 細胞の TH2 へのシフトが関連して慢性化を助長し、何らかの要因を得て線維化は進展し肝硬変へ進行すると考えられている。このような肝内の病理組織学的変化は免疫抑制剤の環境でいかに変化するかということになる。HCV による肝細胞に対する cytopathic な変化と表現されているが、その機構が分からない。Autophagic な自己融解、apoptosis など明確な証明が欲しいところである。以下に、もっとも現在有力と考えられている因子に関して、簡潔に述べる。

#### 1. ドナーの年齢

そこで、これらの原因の一つとして、ドナーの年齢の高齢化が挙げられている。Berenguer らの報告<sup>25)</sup> から、明らかに、ここ数年間のドナーの高齢化が示唆されている。しかし、UNOS のデータベースから、明らかな優位な差は見い出せない。

一つの可能性として、通常の HCV 感染で、若年者の罹患後の状況と、高齢者の罹患後の状況では、明らかに高齢者の方が線維化や肝硬変への進展は急速で、また肝細胞癌の移行も早急であるとされている。この事実を鑑みると、高齢のドナー肝臓への大量の HCV 感染が、線維化の進展に大いに関連があることが推測される。肝臓の老化と HCV 感染が線維化促進に関与すると考えると、肝星細胞が



Key Cell かもしれない。

## 2. 免疫抑制剤

免疫抑制剤の相違による、グラフト肝での HCV の増殖機構が異なることが示唆されている。レプリコン実験などの基礎的研究から、タクロリムスよりサイクロスポリンの方が *in vitro* の系で HCV の増殖抑制が顕著で、その抑制率はインターフェロンとほぼ同等であるとの報告が Watashi らの報告<sup>64)</sup> などから、相次いで成されてきた<sup>65)</sup>。それらを総合すると、*in vitro* ではどうも、サイクロスポリンが HCV の顕著な増殖抑制を導き出していると考えた方が妥当である。

基礎的実験と臨床応用とのギャップで、今まで幾度となく挫折したプロジェクトが多い。サイクロスポリンを肝移植後に用いた歴史は長い。果たして、サイクロスポリンが肝移植後、HCV 感染に関して有効であるかの検証が必要である。

実際に、サイクロスポリンを肝移植後使用することで肝炎進展リスクが低くなったの報告<sup>25, 66)</sup>がある。一方、肝移植後の生存率やグラフト生着率に関しては賛否両論あり、Wiesner はタクロリムスの方が優れている<sup>67)</sup>が、Villamil らは LIS2T 研究でサイクロスポリンの方が死亡やグラフト廃絶が少ないとしている<sup>68)</sup>。そして、HCV の再発率に関しても、両者間で優位な差異はないとする報告とともに、サイクロスポリンの方が再発率を減じるとする論文が少しずつ増えてきた。

一方、これら再発した HCV 肝炎に対する治療の介入として免疫抑制剤という環境はいかなる影響を与えるのであろうか。Casanova はタクロリムスよりサイクロスポリン投与下の方がインターフェロンとリバビリン併用療法の奏成功率が高く、脱落例も少なかったとしている<sup>69)</sup>。さらに、わが国の Inoue らはサ

イクロスポリンとインターフェロンの併用療法で SVR 76.3 % と脅威的な数字を残している<sup>70)</sup>。もちろん、この両者の投与は副作用も多く、さらにわが国に多い Ib, high titer の HCV 感染レシピエントに対して、使用可能かどうか、検証することも必要となる。

## 3. ステロイドパルス

肝移植後、急性拒絶反応はもとより、カルシニューリン抑制剤とともにステロイドを併用する施設が多い。この副腎皮質ホルモンと HCV に関しては、いくつかの考えが報告されている。

HBV のように glucocorticoid response element の存在がないことより、実験系ではこのステロイドは HCV の増殖系を明確に増殖するという証明はないが、臨床的には HCV RNA を増加させるという報告がある<sup>71, 72)</sup>。

そして、肝移植医療で、拒絶時に用いられるステロイドパルス療法が HCV 再感染にもっとも関与し、これがリスクファクターであるとしている報告が幾多もある<sup>73)</sup>。

さらに、ステロイドの総投与量と HCV の再発との関連性も示唆され、再発群が非再発群に比して有意にステロイドの総投与量が多いとされている<sup>74)</sup>。そして、総投与量と関連する維持量でも、ステロイドの量が多い方が生存率が低い傾向にあるともされている<sup>75, 67)</sup>。

また、そのステロイドの投与期間との関連性について相反する報告があり、一定も見解は得られていないが、いずれにせよ、ステロイドは少なければ少ないほど HCV の再燃防止には都合の良い環境と思われるが、拒絶反応を誘発したり、生存率を低下させては元も子もなくなる。したがって、最低限度のステロイドパルスは必要としても、基本的には維持投与はなくす方向が最適な環境の一つにな

表1 Recurrent Hepatitis C: LDLT Versus Cadaveric Transplantation (文献76) 改変)

	症例数	肝炎再燃率 (%)		再発までの期間 (月)		ALT上昇 (%)		重症例	
		LDLT	CAD	LDLT	CAD	LDLT	CAD	LDLT	CAD
Gaglio et al (2002) <sup>77)</sup>	18	80	58	4.2	5.5	—	—	17	12
Ghobrial et al (2002) <sup>78)</sup>	9	86	30	4.8	—	—	—	—	—
Trotter et al (2001) <sup>76)</sup>	41	—	—	3.5	6.7	12.3	60	14	—

LDLT：生体肝移植，CAD：脳死肝移植

るように思えるが、これもまだまだエビデンスを得る努力が必要となる因子である。

#### 4. 生体ドナー

生体肝移植の方がHCV感染後の病態悪化や病状の進展が顕著であると報告された<sup>76-79)</sup>(表1)。HCV再感染やその時期が早まること、さらには重症型肝炎が多いことが示唆された。その要因としてはIRES (Internal Ribosomal Entry Site)の活性化、再生肝細胞内でのHCVの濃縮、再生増殖肝細胞がLDLレセプターのupregulationを介してHCVの進入を促進する、いわゆるendocytosisの活性化が関与するなどの理由が考えられている。

したがって、アメリカでは急性拒絶反応が少なく、若年者で、肝移植前の病態が比較的軽症で、アフリカ系アメリカ人ではなく、さらに、肝移植前にHCVを除去あるいは軽減させるなどの条件が生体肝移植後のHCVの再感染を少なくする因子としている。一方で、生体肝移植ではHLAの合致率が高く、さらに再生肝細胞というこの二点が生体肝移植後のHCV再燃に不利に働くとの認識を有しているようである。

必ずしも、彼らの有利、不利な条件がわが国において、そのまま当てはまるようではないと思われる。比較的高齢者を抱えるわが国のHCVレシピエントで、生体肝移植が現時点ですべてである状況で、今なすべきことは、

①ステロイドとの関連性(パルス、総投与量、総維持量、ステロイド未使用)、②右葉グラフトと左葉グラフトとの差(再生関連)、③免疫抑制剤の種類の違い、④肝生検による線維化の進展度、⑤線維化マーカーに推移、⑥HCVウイルスの変異など、研究しなければならないことは沢山ある。

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

### 1. 成績

この肝移植後の抗ウイルス療法として、ウイルス排除が目的であるが、一般に考えられているBiochemical Responderが肝移植後の臨床に意味が有るのか否か、難しいところである。すなわち、壊死、炎症反応を抑制して、線維化進展抑制を目標にして臨床的意義がもたされるのか、そして、一般的な慢性肝炎にとられるような肝細胞癌抑制を目標にすべき対象なのかも明確ではない。現時点では、ウイルス排除に固執した方が、臨床的意義が深いと考える。なぜならば、免疫抑制剤、さらには肝細胞の再生という基盤での抗炎症作用が、はたして抗線維化に繋がるか、甚だ疑問点が多いからである。

2000年前は、インターフェロンの単独投与が行われたが、期待された効果は得られず、むしろ拒絶反応を誘発するとして多くの施設では施行されなかった。しかし、2000年以

表2 2000年以降の post transplant treatment の成績

報告者 (文献)	症例	IFN 量 (回数)	リバビリン	期間	ETVR	SVR	脱落/減量
Samuel (80)	28	2b/3M/ (3x/w)	1,000	12M	21 %		16/28
Bizzoloni (81)	54	?/3M/ (3x/w)	?	6M		26 %	
Shakil (82)	38	?/3M (3x/w)	800	12M		18 %	16/38
Lavezzo (83)	57	2b/3M/ (3x/w)	800	6M	23 %	17 %	51 %
Kornberg (84)	15	2b/3M/ (3x/w)	600	12M	64 %	88 %	2/15
Narayanan (85)	26	2b/3M/ (3x/w)	1,000	12M	35 %	23 %	13/26
Wiesner (86)	9	2b/3M (3x/w)	600	12M	11 %	?	8/9
Alberti (87)	18	?3M (3x/w)	600	12M	44 %	27 %	?
Ahmad (88)	20	2b/3-5 (3x/w)	600	12M	20 %		5/20
De Vera (89)	32	?/1.5-3M (3x/w)	400	12M	9 %		13/32
Coltler (90)	12	2a/3M (3x/w)	—	12M	50 %	?	7/8

降, HCV レシピエントの急速な病状悪化から, 盛んに抗ウイルス療法の臨床試験が試みられてきた(表2)<sup>80-90)</sup>. すべて欧米の報告であるため, 感染時期の相違, ウイルスのサブタイプの違い, 人種間の相違など一概に本邦での慢性肝炎や肝移植後の慢性肝炎に対する治療結果と比較検討することは困難である. そこで得られつつある結論は, インターフェロン単独療法よりインターフェロンとリバビリン併用療法の方がウイルス排除やトランスアミナーゼ値の正常化率は高率である. しかし, 半数以上のレシピエントで併用療法の中止か薬剤投与量の減量などで, 当初の目的を達せられずに治療を断念する症例が圧倒的に多いということである.

わが国でも, Sugawara がインターフェロン治療を行い, 50 %弱の SVR を得られたと報告している. これらの大半は Genotype I の高ウイルス量であることから, この治療効果は注目に値する<sup>91)</sup>.

今, 考えられているのは, ①肝移植後, 3~6 カ月以内にインターフェロンとリバビリン併用療法を速やかに開始する. ②可能な限りステロイドは離脱状況が望ましい. ③そして, 副作用の点からインターフェロン用量, 投与間隔, リバビリン用量は適宜漸減して,

少なくとも半年, 可能であれば 48 週間継続投与が望ましい. ④脱落例に対しては, 通常慢性肝炎治療に即してトランスアミナーゼ値を正常化させるなどの, 抗炎症療法を継続せざるを得ないと思われる. 適切な薬剤として強力ネオミノファーゲン C と UDCA 辺りが妥当であろうか. その場合, 線維化の進展抑制が目標となるであろうが, 臨床的事実は一つもないのが現状である, などである. 特に, 肝移植後, 何時, 抗ウイルス療法を開始するかが, 一つの問題点である. 肝移植後のプロトコール肝生検の妥当性は別として, 術後 3~6 カ月, 1 年, 1.5 年後に肝生検を施行して, F1/A1 以上の変化が見られた段階で抗ウイルス療法(ペグインターフェロンとリバビリン)を開始するのが世界の趨勢になりつつあるようである.

## 2. なぜ, 治療完遂できないのか

骨髄抑制, 溶血性貧血などの副作用出現頻度が高率なペグインターフェロンとリバビリン併用療法を通常の C 型慢性肝炎に行う場合でも, おおよそ 20 %は減量もしくは投与中断, 中止に追い込まれる. これを多くの薬剤投与とともに, 免疫抑制剤の濃度を高めに設定している状況で, 再生機転が進行形の肝細胞に作用させるのであるから, 副作用が増

幅するのは当たり前かもしれない。しかし、HCVの感染時期から、抗ウイルス療法は早ければ早いほど、インターフェロン単独でも抗ウイルス効果があるとするならば、減量しても投与中止は避け、できるだけ24週もしくは48週、治療完遂できるように、それぞれ加減が必要と思われる。これこそ、肝臓専門医の出番であり、ウイルス研究者の出番である。この種の臨床研究はわが国で始まったばかりであるが、ぜひとも世界をリードする立場になりたいものである。

## 8 Prophylaxisの可能性と問題点

肝移植後のインターフェロンとリバビリン併用療法のコンプライアンスが極めて悪くなると、やはり肝移植前に抗ウイルス療法を試みようとするのは自然の流れである。もちろん、肝移植の適応疾患であるから非代償性肝硬変がほとんどである。これら肝硬変に対する併用療法のコンプライアンスも肝硬変に合併する血小板減少などと合わせて困難であることも事実である。しかし、投与方法、投与量を考慮することにより、全く抗ウイルス療法を施行しない例に比して、確かにHCVの再感染が抑制されることも当然と考える。例えば、インターフェロン2bを100万単位と低用量にして週に3回投与し、さらに低用量のリバビリン400mgにて33%にHCV RNAの陰性化を見たとしている<sup>92)</sup>。その他にも二、三の臨床的試みもある<sup>93)</sup>。もちろん、従来より肝硬変に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法でさえ標準治療よりSVR率が低値であることより<sup>94)</sup>、どこまで信頼性がおけるか問題である。

さらに、HBVと同じような考えからの、多クローン性C型肝炎免疫グロブリンによるposttransplantな免疫予防は、現時点では再

感染予防には影響を及ぼさなかったとされている。

われわれはすでに報告しているが、肝移植前に血中HCV RNAを短期間に陰性化する目的で速効性のインターフェロンβを用い、血小板減少に備えながら約2週間投与し、血中HCV RNAを4.2 Meq/mlから陰性化を確認してから生体肝移植を行い、術後3年間HCV RNA陰性、肝機能検査値の正常化をもたらした症例を報告している<sup>95-98)</sup>。

しかし、その後の症例ではあまりにも非代償性肝硬変であるために予定の投与が完遂できず、再感染に甘んじているのも事実である。筆者は、HCV陽性の肝移植候補者のなかで、比較的肝硬変でもCTPスコアの低い症例を対象にこの術前インターフェロンβの投与を考えている。そうすると、必然的にCTP分類Cの症例は外され、むしろ代償性肝硬変もしくは慢性肝炎を背景に有する再発を繰り返す肝細胞癌が最も適した術前治療群になるものと想定している。

## 9 さいごに

肝移植医療は医学的エビデンスがない状況で発展したという経緯があるが、少なくともこのHCV感染と肝移植に関してはエビデンスを得ながら、慎重にその疑問を解いていきたいと考える。

したがって、HCVの肝移植後の再感染機構の解明がなされていない現状では、タイトルの問いかけにHCVの再感染は移植成績に重大な影響を及ぼすと答えざるを得ない。

### 文 献

- 1) Ferray C, Gigou M, Samuel D et al: The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 20: 1137-1143, 1994
- 2) Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV et al: Long-

- term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Eng J Med* 334 : 815-820, 1996
- 3) Boker KHW, Dalley G, Bahr MJ et al : Long-term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 25 : 203-210, 1997
  - 4) Casavilla FA, Rakela J, Kapur S et al : Clinical outcome of patients infected with hepatitis C virus infection on survive after primary liver transplantation under tacrolimus. *Liver Transplant Surg* 4 : 448-454, 1998
  - 5) Ghobrial RM, Farmer DG, Baquerizo A et al : Orthotopic liver transplantation for hepatitis C. Outcome, effect of immunosuppressant, and causes of retransplantation during an 8-year single-center experience. *Ann Surg* 6 : 824-833, 1999
  - 6) 市田隆文 : 臓器移植後のC型肝炎の臨床像. 厚生省特定疾患難治性の肝疾患. 調査研究班, 平成七年度研究報告, 1996, pp112-115
  - 7) 市田隆文 : Editorial 本邦成人肝移植レシピエントの現状と問題点-海外での脳死肝移植レシピエントを中心に-. *肝臓* 38 : 129-133, 1997
  - 8) Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S et al : Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 122 : 275-276, 1995
  - 9) Sanchez-Fueyo A, Restrepo JC, Quinto L et al : Impact of the recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation on the long-term viability of the graft *Transplantation* 73 : 56-63, 2002
  - 10) Loinaz C, Lumberras C, Moreno E et al : Liver transplantation and hepatitis C virus. Results in a Spanish center since 1989. *Hepatogastroenterology* 48 : 1435-1442, 2001
  - 11) Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT et al : Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 7 : 811-815, 2001
  - 12) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA et al : The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation *Gastroenterology* 122 : 889-896, 2002
  - 13) Paik SW, Tan HP, Klein AS et al : Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with hepatitis C. *Dig Dis Sci* 47 : 450-455, 2002
  - 14) Bizollon T, Mutimer D, Ducerf C et al : Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Gut* 44 : 575-578, 1999
  - 15) Teixeira R, Pastacaldi S, Papatheodoridis GV et al : Recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Med Virol* 61 : 443-454, 2000
  - 16) Garcia-Retortillo M, Fornis X, Feliu A et al : Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 35 : 680-687, 2002
  - 17) Berenguer M, Rayon JM, Prieto M et al : Are post-transplantation protocol liver biopsies useful in the long term? *Liver Transpl* 7 : 790-796, 2001
  - 18) Sreekumar R, Gonzalez-Koch A, Maor-Kendler Y et al : Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 32 : 1125-1130, 2000
  - 19) Ballardini G, De Raffe E, Groff P et al : Timing of reinfection and mechanisms of hepatocellular damage in transplanted hepatitis C virus-reinfected liver. *Liver Transpl* 8 : 10-20, 2002
  - 20) Guerrero RB, Batts KP, Burgart LJ et al : Early detection of hepatitis C allograft reinfection after orthotopic liver transplantation: a molecular and histologic study. *Mod Pathol* 13 : 229-237, 2000
  - 21) Saxena R, Crawford JM, Navarro VJ et al : Utilization of acidophil bodies in the diagnosis of recurrent hepatitis C infection after orthotopic liver transplantation. *Mod Pathol* 15 : 897-903, 2002
  - 22) Park YN, Boros P, Zhang DY et al : Serum hepatitis C virus RNA levels and histologic findings in liver allografts with early recurrent hepatitis C. *Arch Pathol Lab Med* 124 : 1623-1627, 2000
  - 23) Samuel D, Feray C : Recurrent hepatitis C after liver transplantation: clinical and therapeutical issues. *J Viral Hepat* 7 : 87-92, 2000
  - 24) Muir AJ : The natural history of hepatitis C viral infection. *Semin Gastrointest Dis* 11 : 54-61, 2000
  - 25) Berenguer M, Prieto M, San Juan F et al : Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 36 : 202-210, 2002
  - 26) Prieto M, Berenguer M, Rayon M et al : High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 29 : 250-256, 1999
  - 27) Feray C, Caccamo L, Alexander GJM et al : European collaborative study on factors influencing the outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 117 : 619-625, 1999
  - 28) Poynard T, Bedossa P, Opolon P et al : Natural

- history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 349 : 825-832, 1997
- 29) 市田隆文：肝移植時のB型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルス再感染の予防と治療. *肝胆脾* 47 : 715-724, 2003
- 30) 市田隆文：肝移植後における原疾患の再発とその対応. *肝臓* 42 : 63-75, 2001
- 31) Lyra AC, Fan X, Lang DM et al : Evolution of hepatitis C viral quasispecies after liver transplantation. *Gastroenterology* 123 : 1485-1493, 2002
- 32) Sanchez-Fueyo A, Gimenez-Barcons M, Puig-Basagoiti F et al : Influence of the dynamics of the hypervariable region 1 of hepatitis C virus (HCV) on the histological severity of HCV recurrence after liver transplantation. *J Med Virol* 65 : 266-275, 2001
- 33) Bergamini A, Cepparulo M, Bolacchi F et al : Ribavirin increases mitogen- and antigen-induced expression of CD40L on CD4+ T cells *in vivo*. *Clin Exp Immunol* 130 : 293-299, 2002
- 34) Zekry A, Bishop GA, Bowen DG et al : Intrahepatic cytokine profiles associated with post-transplantation hepatitis C virus-related liver injury. *Liver Transpl* 8 : 292-301, 2002
- 35) Nelson DR : The immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 5 : 931-953, 2001
- 36) Papatheodoridis GV, Davies S, Dhillion AP et al : The role of different immunosuppression in the long-term histological outcome of HCV reinfection after liver transplantation for HCV cirrhosis. *Transplantation* 72 : 412-418, 2001
- 37) Hunt J, Gordon FD, Lewis WD et al : Histological recurrence and progression of hepatitis C after orthotopic liver transplantation: influence of immunosuppressive regimens. *Liver Transpl* 7 : 1056-1063, 2001
- 38) Sheiner PA, Florman SS, Emre S et al : Recurrence of hepatitis C after liver transplantation is associated with increased systemic IL-10 levels. *Mediators Inflamm* 10 : 37-41, 2001
- 39) Tambur AR, Ortelgel JW, Ben-Ari Z et al : Role of cytokine gene polymorphism in hepatitis C recurrence and allograft rejection among liver transplant recipients. *Transplantation* 71 : 1475-480, 2001
- 40) Nuovo GJ, Holly A, Wakely P Jr et al : Correlation of histology, viral load, and *in situ* viral detection in hepatic biopsies from patients with liver transplants secondary to hepatitis C infection. *Hum Pathol* 33 : 277-284, 2002
- 41) Deshpande V, Burd E, Aardema KL et al : High levels of hepatitis C virus RNA in native livers correlate with the development of cholestatic hepatitis in liver allografts and a poor outcome. *Liver Transpl* 7 : 118-124, 2001
- 42) Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD et al : Hepatitis C-induced hepatic allograft injury is associated with a pretransplantation elevated viral replication rate. *Hepatology* 32 : 418-426, 2000
- 43) Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD et al : Pretransplantation hepatitis C virus quasispecies may be predictive of outcome after liver transplantation. *Hepatology* 32 : 375-381, 2000
- 44) Pessoa MG, Browej N, Berenguer M et al : Evolution of hepatitis C quasispecies in patients with severe cholestatic hepatitis after liver transplantation. *Hepatology* 30 : 1513-1520, 1999
- 45) Teixeira R, Pastacaldi S, Davies S et al : The influence of cytomegalovirus viraemia on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 70 : 1454-1458, 2000
- 46) Burak KW, Kremers WK, Batts KP et al : Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl* 8 : 362-369, 2002
- 47) Schirren CA, Jung MC, Worzfeld T et al : Hepatitis C virus-specific CD4+ T cell response after liver transplantation occurs early, is multispecific, compartmentalizes to the liver, and does not correlate with recurrent disease. *J Infect Dis* 183 : 1187-1194, 2001
- 48) Quadri R, Giostra E, Roskams T et al : Immunological and virological effects of ribavirin in hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 73 : 373-378, 2002
- 49) Sreekumar R, Rasmussen DL, Wiesner RH et al : Differential allograft gene expression in acute cellular rejection and recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 8 : 814-821, 2002
- 50) Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D et al : Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 8 : 132-142, 2002
- 51) Jain A, Kashyap R, Demetris AJ et al : A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with hepatitis C. *Liver*

- Transpl 8 : 40-46, 2002
- 52) Nelson DR, Soldevila-Pico C et al : Anti-interleukin-2 receptor therapy in combination with mycophenolate mofetil is associated with more severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 7 : 1064-1070, 2001
- 53) Gigou M, Roque-Afonso AM, Falissard B et al : Genetic clustering of hepatitis C virus strains and severity of recurrent hepatitis after liver transplantation. *J Virol* 75 : 11292-11297, 2001
- 54) Belli LS, Zavaglia C, Alberti AB et al : Influence of immunogenetic background on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 31 : 1345-1350, 2000
- 55) Cotler SJ, Gaur LK, Gretch DR et al : Donor-recipient sharing of HLA class II alleles predicts earlier recurrence and accelerated progression of hepatitis C following liver transplantation. *Tissue Antigens* 52 : 435-443, 1998
- 56) Rosen HR: Hepatitis C in the liver transplant recipient: current understanding and treatment. *Microbes Infect* 4 : 1253-1258, 2002
- 57) Rosen HR : Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver Transpl* 6 : S41-46, 2000
- 58) Brillanti S, Vivarelli M, De Ruvo N et al : Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 8 : 884-888, 2002
- 59) Wali M, Harrison RF, Gow PJ et al : Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 51 : 248-252, 2002
- 60) Berenguer M, Prieto M, Rayon JM et al : Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 32 : 852-858, 2000
- 61) Berenguer M, Ferrell L, Watson J et al : HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 32 : 673-684, 2000
- 62) Guido M, Fagioli S, Tessari G et al : Histology predicts cirrhotic evolution of post transplant hepatitis C. *Gut* 50 : 697-700, 2002
- 63) Charlton M, Seaberg E, Wiesner R et al : Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 28 : 823-830, 1998
- 64) Watashi K, Hijikata M, Hosaka M et al : Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 38 : 1282-1288, 2003
- 65) Nakagawa M, Sakamoto N, Enomoto N et al : Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun* 313 : 42-47, 2004
- 66) Berenguer M, Crippin J, Gish R et al : A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 38 : 34-41, 2003
- 67) Wiesner RH : A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. *Transplantation* 66 : 493-499, 1998
- 68) Villamil F : Abstract Liver Transplantation 9 (6) ; C-79 #314, 2003
- 69) Casanovas Taltavull T : Impact of cyclosporine on the development of immunosuppressive therapy in liver transplantation. *Transplant Proc* 36 : 291S-294S, 2004
- 70) Inoue K, Sekiyama K, Yamada M et al : Combined interferon alpha2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial. *J Gastroenterol* 38 : 567-572, 2003
- 71) McHutchison JG, Ponnudurai R, Bylund DL et al : Prednisone withdrawal followed by interferon alpha for treatment of chronic hepatitis C infection: results of a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 32 : 133-137, 2001
- 72) Tisone G, Angelico M, Palmieri GA et al : pilot study on the safety and effectiveness of immunosuppression without prednisone after liver transplantation. *Transplantation* 67 : 1308-1313, 1999
- 73) Sheiner PA, Schwartz ME, Mor E et al : Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 21 : 30-34, 1995
- 74) Testa G, Crippin JS, Netto GJ et al : Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 6 : 553-561, 2000
- 75) Charlton M, Seaberg E, Wiesner R et al : Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 28 : 823-830, 1998
- 76) Everson GT, Trotter J : Role of adult living donor liver transplantation in patients with hepatitis C. *Liver Transplantation* 9 : S64-S68, 2003
- 77) Gaglio PJ, Malireddy S, Levitt BS et al : Increased risk of cholestatic hepatitis C in recipients of grafts

- from living versus cadaveric liver donors. *Liver Transpl* 9 : 1028-1035, 2003
- 78) Ghobrial RM, Saab S, Lassman C et al : Donor and recipient outcomes in right lobe adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 8 : 901-909, 2002
- 79) Trotter JF, Stolpman N, Wachs M et al : Living donor liver transplant recipients achieve relatively higher immunosuppressant blood levels than cadaveric recipients. *Liver Transpl* 8 : 212-218, 2002
- 80) Samuel D, Bizollon T, Feray C et al : Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 124 : 642-650, 2003
- 81) Bizollon T, Ahmed SN, Radenne S et al : Long term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C virus recurrence. *Gut* 52 : 283-287, 2003
- 82) Shakil AO, McGuire B, Crippin J et al : A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology* 36 : 1253-1258, 2002
- 83) Lavezzo B, Franchello A, Smedile A et al : Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: efficacy of a six versus a twelve month course of interferon alfa 2b with ribavirin. *J Hepatol* 37 : 247-252, 2002
- 84) Kornberg A, Hommann M, Tannapfel A et al : Long-term combination of interferon alfa-2b and ribavirin for hepatitis C recurrence in liver transplant patients. *Am J Transplant* 1 : 350-355, 2001
- 85) Narayanan Menon KV, Poterucha JJ et al : Treatment of posttransplantation recurrence of hepatitis C with interferon and ribavirin: lessons on tolerability and efficacy *Liver Transpl* 8 : 623-629, 2002
- 86) Wiesner RH, Charlton M, Andreone P et al : Interferon-alpha plus ribavirin and amantadine in patients with post-transplant hepatitis C: results of a pilot study. *Dig Liver Dis* 33 : 693-697, 2001
- 87) Alberti AB, Belli LS, Airoldi A et al : Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl* 7 : 870-876, 2001
- 88) Ahmad J, Dodson SF, Demetris AJ et al : Recurrent hepatitis C after liver transplantation: a nonrandomized trial of interferon alfa alone versus interferon alfa and ribavirin. *Liver Transpl* 7 : 863-869, 2001
- 89) De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K et al : Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 71 : 678-686, 2001
- 90) Cotler SJ, Ganger DR, Kaur S et al : Daily interferon therapy for hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 71 : 261-266, 2001
- 91) Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y et al : Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 78 : 1308-1311, 2004
- 92) Crippin JS, McCashland T, Terrault N et al : A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 8 : 350-355, 2002
- 93) Mazzafero V, Regalia E, Pulvirenti A et al : Prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation. Effect of interferon and Ribavirin combination. *Transplant proc* 29 : 519-521, 1997
- 94) Wright TL : Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 36 : S185-194, 2002
- 95) Sato Y, Ichida T, Ito S et al : Preoperative administration of 5-FU and IFN beta may prevent recurrence of hepatitis B and C virus. *Amer J Gastroenterol* 97 : 215-216, 2002
- 96) 山本 智, 市田隆文, 佐藤好信 : 再発を繰り返す C 型肝炎細胞がんに対する生体肝移植の一例, 第 21 回犬山シンポジウム 高度進行肝細胞癌, 生体部分肝移植, B 型, C 型肝炎治療, 犬山シンポジウム記録刊行会編, 中外医学社, 東京, 2000, pp118-125
- 97) Ichida T : Viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma in relation to living-donor liver transplantation. In; *Molecular Biology and Immunology in Hepatology*, edited by T Tsuji et al, Elsevier Science, Amsterdam, Tokyo, 2002, pp319-335
- 98) Ichida T and Satoh Y : Prophylaxis and posttransplant treatment of viral hepatitis in living donor liver transplantation. In; *Current Issues in Liver and Small Bowel Transplantation*, Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Volume 9. Edited by M Kitajima et al, Springer-Verlag, Tokyo, 2002, pp62-71



# 肝炎ウイルスと肝移植, 腎移植

市田隆文・嶋田裕慈・森 広樹\*

review article

Transplantation Now

*Hepatitis virus and liver, kidney transplantation*

臓器移植医療における最近のトピックスは、肝炎ウイルスの移植後再感染をいかに予防し、治療するかに関してである。とりわけ肝移植ではその候補者に肝炎ウイルス罹患者が多く、さらに腎移植候補者の多くは長期透析者で、その人たちに肝炎ウイルス陽性者が高頻度に存在することが知られていることなどから、移植医療現場での肝炎ウイルス対策が急務となっている。しかし、肝移植の現場でも移植外科医と肝臓内科医との連携が不確かな状況であり、ましてや腎移植外科医と肝臓内科医との連携はなかなか思うに任せないのが現状であろう。本稿では、主たる臓器移植を肝移植に絞り、肝炎ウイルスはHBVとHCVに限定して、その臨床的エビデンスと対策予防に関して言及する。さらに、筆者がかつて所属していた施設では腎移植が盛んに施行され、腎移植医と多くの共同研究を行っていた関係上、肝移植医療でのエビデンスをもとに腎移植での肝炎ウイルス対策についても、筆者の考えを合わせて言及することとする。

Takafumi Ichida・Yuji Shimada・Hiroki Mori\*

key word: 肝移植, 腎移植, B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルス

## 肝移植

### 1. 肝移植後のHBV

#### (1) 肝移植後のHBV関連病態

B型肝炎ウイルス(HBV)陽性レシピエントは肝移植後になんらかの対処法を採らないと、HBVの再感染により重症型肝炎の発症や短時間で肝硬変へ移行することが知られている。しかも、その病態は重篤で生活の質(QOL)はきわめて悪く、致命的な状態に陥ることが多い<sup>1-6)</sup>。

このHBV再感染のなかで、従来のリンパ球を主体とした免疫反応による肝炎とは異なった重症型肝炎と同様な病態を示し、さらに致命的な病像を呈する症例が少なからず存在することが判明した。この病態はfibrosing cholestatic hepatitis(FCH)と称され<sup>2,3,7)</sup>、臓器移植後の免疫抑制療法施行中や種々の免疫不全状態で認められることから、移植医療を通じて改めて知らされた病態である。こ

の要因は、過剰発現したHBVによる肝細胞に対するcytopathicな障害により惹起される肝不全病態とされている。

臨床像の特徴としては、黄疸を主体とする著明な肝予備能低下に比し、肝逸脱酵素の上昇は軽度であるが、経過は急速で、治療抵抗性のまま多くは死の転帰をとるとされている。病理組織学的特徴として、肝細胞変性(風船様、すりガラス様変性)と融解、著明な胆汁うっ滞、門脈域中心の著明な線維化が認められる。しかしながら、炎症細胞浸潤は軽微であり、特徴的なことは免疫染色を施すと肝細胞内にHBV関連抗原が顕著に増加していることである。すなわちHBVによる直接的な細胞傷害性病態と認識されている。

この新しい病態のほかに、さらに認識されたのがanti-HBc陽性ドナーからの持ち込み感染である。すなわち、脳死肝移植や生体肝移植を問わずanti-HBc陽性ドナーを用いた肝移植では、術後50~94%の頻度で肝炎を引き起こすことが判明したわけである<sup>8-10)</sup>。

従来、HBs抗体が出現すれば感染が終了し、

\*Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine, Shizuoka Hospital 順天堂大学医学部消化器内科, 静岡病院

なんら病態に問題を生じないとされていたが、過去にHBVに一度でも感染すれば、例えHBs抗体が産生される状態になっても、HBc抗体が存在する限り肝臓の中にHBVが存在することが判明した。これにより移植後、強力な免疫抑制剤のもとに肝臓に存在しているHBVが活性化し、肝炎が出現することがわかった。

## (2) 肝移植後のHBV再感染予防

### ① anti-HBc陽性ドナーに対するprophylaxis

Dicksonらの報告から、高力価HBs抗体含有免疫グロブリン(HBIG)によりHBVを中和する方法が肝移植後の肝炎惹起を制御しつづけることが判明し<sup>8)</sup>、生体肝移植医療<sup>9,10)</sup>でも実施されている。この事実は、HBVによる急性感染後、HBs抗原が陰性化し、その後anti-HBc低力価陽性、anti-HBs陽性を呈する肝臓の中にはいまだにHBVが存在し、肝移植後の免疫抑制状態もしくは副腎皮質ホルモンによりHBVが賦活化、増殖し肝炎を惹起すると考えられる。

平均25%前後にanti-HBc陽性者を有するわが国では、脳死、生体肝移植の際、最も注意を要する事象である。

### ② HBIGとラミブジンによるprophylaxis

HBVの再感染予防に最初に用いられたのがHBIGである。これは1987年に報告され<sup>11)</sup>、その後Samuelは、おおよそ33%にまでHBVの術後再感染を防止できたとしている<sup>5,12)</sup>が、1994年のヨーロッパのコンセンサスとして、HBV DNA陽性例は再感染予防に関して効果は低いとされていた<sup>13)</sup>。しかしながら、適切な抗体価が維持できれば、再感染は防止可能であると思われ、現実にはHBIGは高価ではあるが継続投与にて、HBVの再感染から免れてQOLを損なうことなく長期生存している症例が多くある<sup>14)</sup>。

ついで、1995年にB型慢性肝炎に対するラミブジン<sup>15)</sup>の臨床効果が報告されると同時に、肝移植にもprophylaxisの主要薬剤として用いられるようになった<sup>16)</sup>。肝移植前からラミブジンを投与し、術後も単独投与を施行し、約70~75%の症例でHBe抗原の陰性化とHBV DNAの陰性化を認めている。その投与量は100 mgで、肝移植前

に約80日から120日投与し、肝移植後も継続して投与を行っている。

そして、今日ではラミブジンとHBIG併用によるHBVに対するprophylaxisが成功を収めている。すなわち、肝移植前にラミブジン100 mgを投与し、このラミブジンは継続投与のまま肝移植後にHBIGを併用することにより、術後のHBVに対するprophylaxisが90%以上の高率で成功するようになってきた<sup>17~20)</sup>。

いずれも最近の報告で、さらなる長期経過観察がなされていないために長期予後を論じることは困難であるが、明らかに肝移植後の重症型肝炎などのHBV再感染が抑制されていることは事実である。したがって、併用療法は長期予後が十分期待される予防法といえ、現時点で肝移植前のラミブジンによるprimingと術後の継続投与ならびに術後のHBIG投与が、HBs抗原陽性でHBe抗原やHBV DNA陽性例に対する最も有効な予防治療法と考えられ、実践されている。

### ③ 肝移植後のHBV感染例に対する治療

#### (treatment of post-transplant recurrence)

術前からのHBVに対するprophylaxisが失敗しても、術後の抗ウイルス療法を行うことにより、治療効果が認められる。今日、抗ウイルス剤としてラミブジンが肝移植後でも積極的に投与されている。これにより、通常の慢性肝炎と同程度の長期生存が望まれるようになってきた。

Perrilloらは、肝移植後のHBV陽性レシピエントに対してラミブジンを投与し、1年間でHBs抗原の消失に8%、HBe抗原の消失に31%、HBV DNAの消失に60%成功し、肝機能検査値の改善もみたとしている<sup>21)</sup>。すなわち、通常のB型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法と同じ方法で行われているが、果たして肝移植後の病態で通常の慢性肝炎に対する治療と同等の効果が得られるか否かは不明である。ラミブジンのうち、アデフォビル、エンテカビルが臨床応用可能になりつつあり、それら第二、第三世代の薬剤に期待したい。

## (3) 肝移植後のHBVに関する問題点

### ① HBIGの継続性

HBIGを用いる場合、維持する抗体価の力価と

継続期間が問題となる。なぜならば、HBIG はきわめて高価で保険収載されていないためである。事実、抗体価を 500 国際単位、もしくは 1,000 単位と設定して prophylaxis に成功している報告もある<sup>22,23)</sup>。さらに、邦人で 10 年間以上の長期間、2 カ月に 1 回 2,000 単位の HBIG 投与を継続している例もある<sup>24)</sup>が、どの時点で HBIG 投与を中止するかに関してはコンセンサスが得られていないのが現実である。

最近では、香港のグループは生体肝移植の際に HBIG を一切使用していないようである。その理由として、生体肝移植であるがゆえに HLA がマッチングしていることより adaptive immunological state として、必要ないとしているからである。また、HBV の家族内ドナーは HBs 抗体を有していることより、レシピエントへこの HBs 抗体が transfer する報告もあり、HBIG はここ数年間使用せず、ラミブジン単独投与で対処しているということである。

もう一つの話は、この HBIG の筋肉内注射による抗体維持と価格が安価になることへの臨床的期待がある。いずれにせよ、HBIG は高価であるため、できるだけ使用しないで済む方法を模索しなければならないと考える。

## ② HBV ワクチンの可能性

これらの解決策として、HBIG の筋肉内注射の推奨と HBV ワクチン<sup>25)</sup>への変更があげられる。一部の施設で成功しているが、他施設では失敗に終わり、この件に関しては一定の見解はない。

一応、このワクチンへの変更する条件として、① HBV DNA 陰性、② anti-HBe 陽性、③ 18 カ月以上の HBIG 投与継続例、④ 肝炎の再発をみない、⑤ 低用量の免疫抑制剤、をあげている。これらの条件下で HBV ワクチンを 3 回にわたって投与し、17 例中 14 例に anti-HBs を獲得して、17 例中 8 例は anti-HBs が 14 カ月にわたって長期に持続陽性化したと報告している。

しかし、この種の HBs 抗体は T 細胞依存性である。この抗体産生のためには HBs 抗原で T 細胞を活性化させる必要があると考えられるが、免疫抑制剤の多くは IL-2 の産生を抑制することよ

り、簡単に抗体を産生させることは困難であろう。

そのために特異なワクチンの開発が望まれ、末梢血の特異な細胞集団と臨床応用が許可されているモノクローナル抗体との反応後、HBs ワクチンや DNA ワクチンの投与、さらには樹状細胞を誘導後、HBs 抗原を刺激する方法なども考えられるが、現実には応用されていない。最近、アジュバント添加 B 型肝炎ワクチンが開発され、臨床第 I 相試験を実施していることから、新しい局面が展開される可能性が出てきた<sup>26)</sup>。

## ③ ラミブジン投与

ラミブジン投与に関して、今後の問題点としては三つほどあげられる。

非代償性肝硬変に対して肝移植を目的にラミブジンを投与することにより HBV DNA は首尾よく陰性化せしめたが、① YMDD 変異株<sup>27,28)</sup> 出現により肝移植後、これら変異株症例に HBIG 併用投与にもかかわらず高率に肝炎再発をみるという事実がある<sup>29)</sup>。また、② ラミブジン投与により非代償性肝硬変が改善し、肝移植の適応基準から外れたという報告もある<sup>30)</sup>。さらに、③ 肝移植後、ラミブジン長期投与のために出現した YMDD 変異株による breakthrough に対して、アデフォビルが効果的であったことなどである<sup>31)</sup>。

したがって、これらを踏まえて筆者らは、表 1 にまとめた HBV に対する prophylaxis と肝移植後の治療アルゴリズムを考え、実践している。

## 2. 肝移植後の HCV

### (1) 肝移植後の HCV レシピエントの予後

C 型肝炎ウイルス (HCV) 陽性レシピエントは長い経過をみた場合、たとえば 10～15 年の経過では非 HCV レシピエントに比して明らかに生存率が低下することがスペインのグループから報告され<sup>32,33)</sup>、さらに HCV 群の死因が主に HCV の再感染に起因するとされた<sup>34)</sup>。すなわち、HCV 陽性レシピエントは最近、生存率が低下しているという事実<sup>35)</sup>が判明したわけである。

少数<sup>36)</sup>の例外的な施設を除くと、現在では HCV 陽性レシピエントの大半は肝移植後の HCV

再感染を認め、組織学的に慢性肝炎を呈する<sup>37)</sup>。このような病態が、生体肝移植を中心として発展しているわが国のHCV陽性レシピエントにも認められるかは、興味深いところである。

2003年10月に開催された日本肝臓学会シングルピックカンファレンスで、信州大学の中澤らは、わが国のHCV陽性レシピエントの肝移植後病態をアンケート調査し、経過観察期間平均14カ月で、218症例中103例(47%)にC型肝炎の再発を認め、103例中9例がHCV再発に関連した死亡と報告した。脳死肝移植を中心とした欧米の報告と生体肝移植主体のわが国とでは、HCV関連レシピエントの生存率にあまり差異がない印象を受けた。

## (2) 肝移植後のHCV感染とその病態

HCVは肝移植術中には血中から見いだされないが、肝移植術の数時間後にHCVのダイナミックな複製の開始が知られている<sup>38)</sup>。その後、肝生検標本を経時的に観察すると<sup>39)</sup>、組織学的には1週間目に肝炎の所見が見いだされ<sup>40)</sup>、HCVに関連したアポトーシスや再生像が2週間目<sup>41)</sup>にすでに認められるようである。そして、HCV関連抗原は移植後半年以内に約90%の肝組織内に観察される<sup>41)</sup>。HCV RNAが組織内で確認された最も早い報告で術後5日目というものもある<sup>42)</sup>。その病理学的特徴は、拒絶反応との鑑別が重要であるが<sup>2)</sup>、acidophilic bodyやpiecemeal壊死などとされている<sup>43,44)</sup>。

HCVの再感染とHCVに関連した肝炎発症は、それぞれ明確に区別されずに報告されているが、HCV陽性慢性肝炎でもほとんど無症状でトランスアミナーゼ値も軽度上昇例が多いために、臨床的に顕著となったHCV再感染による肝炎と無症候性HCVキャリアの区別はここでは明確ではない。すなわち、HCVの再感染の定義は不確かであるが、組織学的に肝炎の像を呈した病態を再発と呼称せざるをえないと思われ、そのため各国の報告はかなり慎重に評価し、必ずしも一定の評価ではないことに注意しなければならない。

いずれにせよ、HCV陽性レシピエントの約90%以上は再感染し、8~25%は5年間で肝硬変

表1 HBV陽性レシピエントに対する生体肝移植の実践

レシピエント
<ul style="list-style-type: none"> <li>肝移植術前(2,3カ月前)にラミブジン100mg経口投与開始</li> <li>目標設定:HBV DNA(TMA)陰性化(HBe抗体へのseroconversionが理想)</li> </ul>
ドナー
<ul style="list-style-type: none"> <li>家族内集積が多く考えられ、HBc抗体高力価とHBs抗原陽性者は禁忌</li> <li>HBc抗体低力価陽性例はドナー候補として可能</li> </ul>
肝移植直前
YMDDモチーフ変異株が出現した場合は肝移植を延期し、ラミブジンとアデフォビル併用投与でHBV DNA陰性化後、肝移植を実施する。
肝移植術中
HBIG 10,000単位静注3日間
肝移植後
<ol style="list-style-type: none"> <li>① ラミブジン100mg経口投与とHBIG 2,000単位を血中濃度500国際単位を目安に静注</li> <li>② 肝移植後18カ月後に条件が整えばHBVワクチン投与を試みる。</li> <li>③ 副腎皮質ホルモンは可能な限り短期間に離脱</li> </ol>

へ進展する<sup>45)</sup>、あるいは約80%は慢性肝炎に陥り肝硬変へ進行する<sup>46)</sup>とされている。事実、筆者が以前厚生省の班会議でまとめた邦人脳死レシピエントのC型肝炎レシピエントの予後調査では、肝移植後早期にほぼ全例慢性肝炎に陥っていた<sup>47,48)</sup>。報告者により差はあるが、HCVの大半は肝移植後、再罹患することは間違いない事実と考えるべきである。

肝硬変へ進展する頻度は5年間で20~30%<sup>49,50)</sup>と高率である。あるいは平均45カ月の観察で約半数が肝炎の再発を認め、1/3が肝硬変へ進展した<sup>51)</sup>とされている。そして、ドナー年齢の40歳以下と50歳以上では線維化の進展は異なり、平均7.7年で肝硬変へ進展したレシピエントは、高齢者では2.2年の進行度であったとされている<sup>52)</sup>。

移植後、HCV再感染を生じたレシピエントは肝硬変への進展がきわめて早いことが認識され出した<sup>53)</sup>。このことは1990年以降、HCVレシピエントの再移植例が増加している事実<sup>50)</sup>と合わせる、その事態の深刻さが理解されるであろう。