

表2 2000年以降の post transplant treatment の成績

報告者	症例	IFN量(回数)	リバビリン(mg)	期間(月)	ETVR(%)	SVR(%)	脱落・減量(例)
Samuel ⁶⁰⁾	28	2b/3M(3 × /w)	1,000	12	21		16
Bizollon ⁶¹⁾	54	?/3M(3 × /w)	?	6		26	
Shakil ⁶²⁾	38	?/3M(3 × /w)	800	12		18	16
Lavezzo ⁶³⁾	57	2b/3M(3 × /w)	800	6	23	17	51%
Kornberg ⁶⁴⁾	15	2b/3M(3 × /w)	600	12	64	88	2
Narayanan ⁶⁵⁾	26	2b/3M(3 × /w)	1,000	12	35	23	13
Wiesner ⁶⁶⁾	9	2b/3M(3 × /w)	600	12	11	?	8
Alberti ⁶⁷⁾	18	?/3M(3 × /w)	600	12	44	27	?
Ahmad ⁶⁸⁾	20	2b/3~5M(3 × /w)	600	12	20		5
De Vera ⁶⁹⁾	32	?/1.5~3M(3 × /w)	400	12	9		13
Coltler ⁷⁰⁾	12	2a/3M(3 × /w)	—	12	50	?	7

M: 100万単位. ETVR: 治療終了時のウイルス消失率. SVR: 持続ウイルス消失率

このようにHCVに再感染し、慢性肝炎に陥ったレシピエントは、通常の慢性肝炎と異なり、肝硬変への進展がきわ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^{52,54)}。

しかし、それ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、調査することはきわめて多い。単純に結論を導き出すには早すぎるように思える。

ところで、最近の基礎的実験の結果、特にレプリコン実験系によるHCVの増殖実験で、シクロスポリンがHCVの増殖を有意に抑制し、その作用はインターフェロンと同等であったが、タクロリムスはその効果がまったく認められないとの報告が相次ぎ、免疫抑制剤の差異による抗ウイルス効果に期待が寄せられている。この報告をみる限り、免疫抑制剤もHCVの肝移植後の病態に深く関わることは間違いないようである。肝移植後のHCVの治療を念頭に置くならば、少しでも抗ウイルス剤が効を奏するような環境にすることも重要なことと思われる。

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

上記のとおり、術後ほとんどの症例でHCVの再感染が成立するという臨床事実から、いかに術前治療を施して再感染を抑えるか、そして再感染

後はいかにウイルス治療を含めて線維化の進展を抑えるかに焦点を合わせなければならない時期にきていると考える^{55,56)}。

当初、肝移植後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、ときに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^{57~59)}。しかし、事態の重大さに気付いてから、すなわち2000年以降、盛んに臨床試験が試みられてきた(表2)^{60~70)}。

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。そこで得られた結論としては、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ほう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ことである。しかし、半数以上のレシピエントでは併用療法の中止や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事実が判明した。

いま考えられているのは、肝移植後は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すみやかに開始する。可能な限りステロイドの離脱が望ましい。そして、副作用の点からインターフェロンの用量・投与間隔、リバビリンの用量は適宜漸減して、少なくとも半年間、可能であれば48週間継続投与がよい。

脱落例に対しては、通常の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えないと思われる。適切な薬剤として、グリチルリチン製剤(強力ネオミノファーゲンC)とウルソデオキシコール酸(UDCA)あたりが妥当であろう。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(表3)。

(4) 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きわめてわるいとなると、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、まった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が報告されている。たとえば、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の併用にて、33%にHCV RNAの陰性化をみたとしている⁷¹⁾。そのほかにも2,3の臨床的試みもある⁷²⁾。

もちろん従来より、肝硬変に対するPEG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sustained viral response(SVR)率が低値であることより⁷³⁾、どこまで信頼性がおけるか問題である。この肝移植前後のHCVに対する治療は通常の慢性肝炎に対する治療と異なり、免疫抑制剤の環境など多くの問題を抱えているが、可能な限りの筆者のprophylaxisやpost transplant treatmentの考え方を示す(表3)。

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post transplant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。

筆者らはすでに、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

表3 HCV陽性レシピエントに対する prophylaxis, post transplant treatment の考え方

- ① レシピエントに対して生体肝移植4週間前より、代償性肝硬変であれば血小板輸血を施しながら、インターフェロン β 300~600万単位を静注する。
- ② モニターにて血中HCV RNA陰性化を図るまでインターフェロン β 投与を継続する。
- ③ 肝移植後は可能な限り、副腎皮質ホルモンは短期間で離脱する。
- ④ 肝移植後、2週間ごとにHCV PCR(アンプリコアー)をモニターする。
- ⑤ 肝移植後3カ月以降、もしくは組織学的にF1-2が確認されてから開始しても抗ウイルス効果は十分と思われる。PEGインターフェロンとリバビリンの48週間投与が基本であるが、投与量に関しては適宜減量すべきである。

間投与し、血中HCV RNAを4.2 Meq/mLから陰性化を確認したのち生体肝移植を行い、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^{74,75)}。

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Child-Pugh(CP)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CP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がんが、最も適した術前治療群になるものと想定している。

腎移植

1. 腎移植後のHBV

(1) レシピエントがHBV関連抗原抗体系が陽性的場合

腎移植の候補者がHBV陽性的の場合、その病態は二つ考えられる。一つは無症候性HBVキャリア、もう一つは慢性肝炎である。

現時点でのHBV治療に関するコンセンサスとしては、腎移植後、確実に免疫抑制状態になり、

かつ副腎皮質ホルモン使用は必須であるから、処置を加えないと多くの場合、HBVのreactivationが予想される。

そこで、HBV陽性候補者には、血液疾患の化学療法と同様に免疫抑制剤使用2カ月前、すなわち腎移植2カ月前からラミブジン100mg内服を開始し、通常の化学療法であれば化学療法終了後6カ月でラミブジン投与を中止するが、腎移植の場合は化学療法のように投与中止になることはないので、そのままラミブジンの継続投与になると考えてよい。

この場合、ラミブジン長期投与に伴うYMDD変異株の出現など臨床的問題が多いので、必ず肝臓専門医との連携が必須である。なお、現在ではラミブジン長期投与に基づく変異株に対して肝炎を惹起した、いわゆるbreakthrough肝炎に対するアデフォビルも臨床的に併用投与することが可能となっているので、あまり心配することはないと思われる。

(2) ドナーがHBV関連抗原抗体系が陽性の場合

ドナーがanti-HBc陽性の場合、もし200倍希釈で陽性であれば、このドナーはHBV陽性と考えて、ドナーからのHBVの移入防止策として術後のHBIGが必要であるが、原則として適応としないのが通例である。ドナーがHBs抗原陽性の場合、ドナーとしてわが国では認められていないから、このことに関して改めて言及する必要はない。もちろん、anti-HBc低力価の場合はなんらprophylaxisを講じる必要はない。

ドナーがHBs抗体陽性者の場合は、生体腎移植であればadaptiveな状態としてHBs抗体が移入される可能性はある。この場合、HBc抗体低力価の場合が多いが、ほとんど特別な処置は不要である。

もう一つの手段としては、レシピエントにHBVワクチンを投与し、術前にHBs抗体の産生を促すことである。この手段に関しては、果たして長期の透析による免疫抑制状態でHBs抗体が産生されるか、そしてどの程度の抗体価でどの程度の頻度で獲得できるかはエビデンスがないが、

生体腎移植の場合、予定手術であるので、可能な限りHBVワクチンの投与が望ましい。

2. 腎移植後のHCV

腎移植後のHCV陽性レシピエントに対する対応は、通常のHCV陽性慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の臨床的対応と同じである。

ただし、腎移植後、大量の免疫抑制剤が投与されるために、少なからずもHCVのreactivationが起こる可能性は十分考えられる。また、ウイルス増殖が急速に惹起され、HBVでみられるようなFCHなども報告はあるようである。

可能であれば、大量の免疫抑制剤が投与される前に、すなわち腎移植前にインターフェロンとリバビリン併用療法を施行したいが、慢性腎不全にリバビリンは禁忌であり、しかも多くは見かけ上、肝炎は鎮静化しているようにみられるために、なかなか抗ウイルス療法に踏み切れないのが現状である。

腎移植が終了し、免疫抑制剤投与が維持量になった時点で、肝臓専門医と相談してPEGインターフェロンとここで改めてリバビリンの併用を考慮することが肝心と考える。

なお、HCV陽性ドナーからの腎移植は現在のところ禁忌であるが、筆者はHCV陽性ドナーからの肝移植のエビデンスを考えると、HCV陽性の腎移植候補者にHCV陽性ドナーを用いることはあながち禁忌ではないと考えている。

最後に

肝移植も腎移植も、移植外科医は肝臓専門医や腎臓専門医との密接な連絡で術後の肝炎ウイルスの再感染に対処しないと、せっかく移植が成功しても、再感染でグラフトを失っては元も子もなくなる。移植外科医は、特に肝移植外科医は周術期死亡率を限りなくゼロにする修練が必要である。そのためには、術後患者のフォローという余計な重荷を背負う必要はないと考える。

ときどき筆者は外来業務で四苦八苦している親しい移植外科医に、何ゆえ開業の準備をしている

のかと揶揄することがある。外科医が開業すると内科医になっているからである。言葉が過ぎるかもしれないが、術後は外科医でなく内科医が対処しなければならないことが多くある。言葉を変えると、内科医の腕の振るいどころである。

ときに、恐縮な言い方かもしれないが、断片的な知識を持って内科医が吃驚するような術後の抗ウイルス療法を行っている施設がある。できるだけ、いや、この期に及んで移植外科医だけですべてを行おうと考えずに、collaborationという言葉をしっかり噛み締めて、この肝炎ウイルスの再感染という困難に立ち向かおうではないか。

残念ながら、transplant hepatologist や transplant nephrologist というカテゴリーがないわが国では、数少ない移植(異色)内科医の遠吠えかもしれないが、そんな意味で本稿が読まれれば幸いである。

文 献

- Demetris AJ, Todo S, Van Thiel DH et al.: Evolution of hepatitis B virus liver disease after hepatic replacement. Practical and theoretical considerations. *Am J Pathol* 137 : 667-676, 1990.
- Todo S, Demetris AJ, Van Theil DH et al.: Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 13 : 619-626, 1991.
- Davis SE, Portmann BC, O'Grady JG et al.: Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 13 : 150-157, 1991.
- O'Grady JG, Smith HM, Davis SE et al.: Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 14 : 104-111, 1992.
- Samuel D, Muller R, Alexander G et al.: Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 329 : 1842-1847, 1993.
- Angus PW, Locarnini SA, McCaughan GW et al.: Hepatitis B virus precore mutant infection is associated with severe recurrent disease after liver transplantation. *Hepatology* 21 : 14-18, 1995.
- Lau JY, Bain VG, Davies SE et al.: High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology* 102 : 956-962, 1992.
- Dickson RC, Everhart JE, Lake JR et al.: Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The national institute of diabetes and digestive and kidney diseases liver transplantation database. *Gastroenterology* 113 : 1668-1674, 1997.
- Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H et al.: Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplantation. *Transplantation* 65 : 494-499, 1998.
- 清沢研道: 肝移植. *日本内科学会雑誌* 89 : 473-477, 2000.
- Lauchart W, Muller R, Pichlmayr R: Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allograft. *Transplant Proc* 19 : 4051-4052, 1987.
- Samuel D, Bismuth A, Mathieu D et al.: Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg positive patients. *Lancet* 337 : 813-816, 1991.
- Muller R, Samuel D, Fassati LR et al.: 'EUROHEP' consensus report on the management of liver transplantation for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 21 : 1140-1143, 1994.
- 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.
- Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff EF et al.: A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 333 : 1657-1661, 1995.
- De Man RA, Niester HGM, Fevery J et al.: Evaluation of limiting dilution PCR of HBV-DNA decrease in a double-blind randomized six month trial of lamivudine for chronic hepatitis B: implications for the application in liver transplant recipients. *AASLD single topic symposium: liver transplantation for chronic viral hepatitis. Hepatology* 10 (abstr), 1995.
- Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ et al.: Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 28 : 585-589, 1999.
- Yao FY, Osorio RW, Roberts JP et al.: Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 5 : 491-496, 1999.
- Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ et al.: Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post transplantation hepatitis B. *Liver Transplantation* 64 : 429-433, 2000.
- Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W et al.: Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 34 : 903-910, 2001.
- Perrillo R, Rakela J, Dienstag J et al.: Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology* 29 : 1581-1586, 1999.
- McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM et al.: Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation* 61 : 1358-1364, 1996.
- Tchervenkov JI, Tector AJ, Barkun JS et al.: Recurrence-free long-term survival after liver transplantation for hepatitis B using interferon alpha pretransplant and hepatitis B immune globulin posttransplant. *Annals Surg* 226 : 356-369, 1997.
- 市田隆文, 佐藤好信, 榎田博史: B型肝炎肝移植例の長期予後. *肝胆膵* 41 : 131-138, 2000.
- Sanchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L et al.: Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation.

- Hepatology 31 : 496-501, 2000.
- 26) Bienzle U et al.: Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease. *Hepatology* 38 : 811-819, 2003.
 - 27) Liaw Y, Chien R, Yeh C et al.: Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 30 : 567-572, 1999.
 - 28) Tillmann HL, Trautwein C, Bock T et al.: Mutation pattern of hepatitis B virus on sequential therapy with famciclovir and lamivudine in patients with hepatitis B virus reinfection occurring under HBIG immunoglobulin after liver transplantation. *Hepatology* 30 : 244-256, 1999.
 - 29) Rosenau J, Bahr MJ, Tillmann HL et al.: Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation – possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection. *J Hepatol* 34 : 895-902, 2001.
 - 30) Villeneuve JP, Condreax LD, Willems B et al.: Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 31 : 207-210, 2000.
 - 31) Perrillo R, Schiff E, Yoshida E et al.: Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutation. *Hepatology* 32 : 129-134, 2000.
 - 32) 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.
 - 33) 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.
 - 34) 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.
 - 35) 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.
 - 36) 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.
 - 37) Bizollon T, Mutimer D, Ducerf C et al.: Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Gut* 44 : 575-578, 1999.
 - 38) Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A et al.: Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 35 : 680-687, 2002.
 - 39) 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.
 - 40) 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.
 - 41) Ballardini G, De Raffele 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.
 - 42) 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.
 - 43) 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.
 - 44) 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.
 - 45) Samuel D, Feray C: Recurrent hepatitis C after liver transplantation: clinical and therapeutical issues. *J Viral Hepat* 7 : 87-92, 2000.
 - 46) Muir AJ: The natural history of hepatitis C viral infection. *Semin Gastrointest Dis* 11 : 54-61, 2000.
 - 47) 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. p112-115.
 - 48) 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.
 - 49) Rosen HR: Hepatitis C in the liver transplant recipient: current understanding and treatment. *Microbes Infect* 4 : 1253-1258, 2002.
 - 50) Rosen HR: Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver Transpl* 6 : S41-46, 2000.
 - 51) 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.
 - 52) 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.
 - 53) 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.
 - 54) 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.
 - 55) Ichida T: Viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma in relation to living-donor liver transplantation. *Molecular Biology and Immunology in Hepatology*. (eds Tsuji T et al.), Elsevier Science, Amsterdam, Tokyo, 2002, p319-335.
 - 56) Ichida T, Satoh Y: Prophylaxis and posttransplant treatment of viral hepatitis in living donor liver transplantation. *Current Issues in Liver and Small Bowel Transplantation, Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Volume 9*. (eds Kitajima M et al.), Springer-Verlag, Tokyo, 2002, p62-71.
 - 57) Wright HI, Gavaler JS, Van Thiel DH et al.: Preliminary experience with alpha-2b-interferon therapy of viral hepatitis in liver allograft recipients. *Transplantation* 53 : 121-124, 1992.
 - 58) Wright TL, Combs C, Kim M et al.: Interferon alpha therapy for hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 20 : 773-779, 1994.
 - 59) Feray C, Samuel D, Gigou M et al.: An open trial of IFN alpha recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology* 22 :

- 1084-1089, 1995.
- 60) 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.
 - 61) 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.
 - 62) Shakil AO, McGuire B, Crippin J et al.: A pilot study of interferon alpha and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology* 36 : 1253-1258, 2002.
 - 63) 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 alpha 2b with ribavirin. *J Hepatol* 37 : 247-252, 2002.
 - 64) Kornberg A, Hommann M, Tannapfel A et al.: Long-term combination of interferon alpha-2b and ribavirin for hepatitis C recurrence in liver transplant patients. *Am J Transplant* 1 : 350-355, 2001.
 - 65) 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.
 - 66) Wiesner RH, Charlton M, Andreone P, Gramenzi A, Cur-saro C 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.
 - 67) Alberti AB, Belli LS, Airoidi A et al.: Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplanta-tion recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl* 7 : 870-876, 2001.
 - 68) Ahmad J, Dodson SF, Demetris AJ et al.: Recurrent hepatitis C after liver transplantation: a nonrandomized trial of interferon alpha alone versus interferon alpha and ribavirin. *Liver Transpl* 7 : 863-869, 2001.
 - 69) 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.
 - 70) 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.
 - 71) 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.
 - 72) 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.
 - 73) Wright TL: Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 36 : S185-194, 2002.
 - 74) Sato Y, Ichida T, Ito S, Hatakeyama K: Preoperative administration of 5-FU and IFN beta may prevent recurrence of hepatitis B and C virus. *Amer J Gastroenterol* 97 : 215-216, 2002.
 - 75) 山本 智, 市田隆文, 佐藤好信: 再発を繰り返すC型肝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型慢性肝炎治療. (犬山シンポジウム記録刊行会・編), 中外医学社, 東京, 2000, p118-125.

9. 肝移植後の HCV 再感染—現状と対策—

市田 隆文 嶋田 裕慈 森 広樹 石川 雅邦 小川 薫

索引用語: C型肝炎ウイルス 肝炎再発 肝移植 免疫抑制剤

はじめに

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、非A非B型肝炎といわれていた時代においては比較的予後良好の病態と見なされていた。特に、非HCVレシピエントと比較して、その生存率やグラフト生着率は遜色無いとされていた¹⁻³⁾。筆者は当時の厚生省「難治性の肝疾患」班会議報告で、海外にて脳死肝移植を受けた邦人HCVレシピエントの予後はHCVの再感染を認めるものの、いずれも無症候性で、そのQOLは極めて良好であると報告した経緯がある^{4,5)}。

しかし、1995年頃から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、治療に抵抗性で短期間で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。すなわち、HCV陽性レシピエントは非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⁶⁾、その主な要因がHCVの再感染に起因するとし、HCV陽性レシピエントの予後が不良になるという事実⁷⁾が明らかになってきた。これは多くの施設で追試され、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、大多数の患者で組織学的に肝炎の徴候を呈し⁸⁾、その後、免疫抑制や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詠われるようになってきた。何故に、最近HCV陽性レシピエントの長期予後が悪化してきたのであろうか。

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例が12年を迎えようとしている⁹⁾。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、2003年1月の生体肝移植の保険適応の拡大から、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、HCV陽性肝移植レシピエントの再感染とその病態の進展に関する、最新の状況をまとめ、筆者たちの考えを述べることにする。

本稿では、HCV陽性肝移植レシピエントの再感染とその病態の進展に関する、最新の状況をまとめ、筆者たちの考えを述べることにする。

HCVの再感染時期はいつか？

HCVは肝移植術中にはレシピエントの血中から検出されないが、肝移植手術の数時間後からのHCVのダイナミックな複製開始が知られている¹⁰⁾。その後、肝生検標本を経時的に観察すると¹¹⁾、組織学的には一週間に肝炎の所見が見出され¹²⁾、HCVに関連したapoptosisがすでに術後2週間目から認められる。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¹³⁾。HCV RNAが組織内で確認された最も早い報告で、術後5日目という報告もある¹⁴⁾。

その病理学的特徴は拒絶反応との鑑別が重要であるが、肝炎再発の像としてacidophilic bodyやpiece-meal壊死などが特徴的な所見とされている¹⁵⁾が、臨床の現場では、必ずしも拒絶反応とこの肝炎の組織診断、鑑別診断が容易になされているとは到底思えない。

単なる再感染と肝炎の区別がつかぬのか？

報告をまとめても、HCVの再感染とHCVによる肝炎発症とそれぞれ明確にされず、その区別ははなはだ困難である。なぜならば、血中トランスアミナーゼ値の動揺は薬剤性肝障害、拒絶、感染症などで認められ、それらに起因するものか、肝炎によるものかは組織診断でないと確定診断が成されないものである。しかし、その肝炎と拒絶反応の組織学的鑑別診断も時に困難を要するとなると、甚だ肝炎再燃の診断が容易でないことが推測される。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、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、肝移植後の臨床の場ではますます明確でなくなってくる。

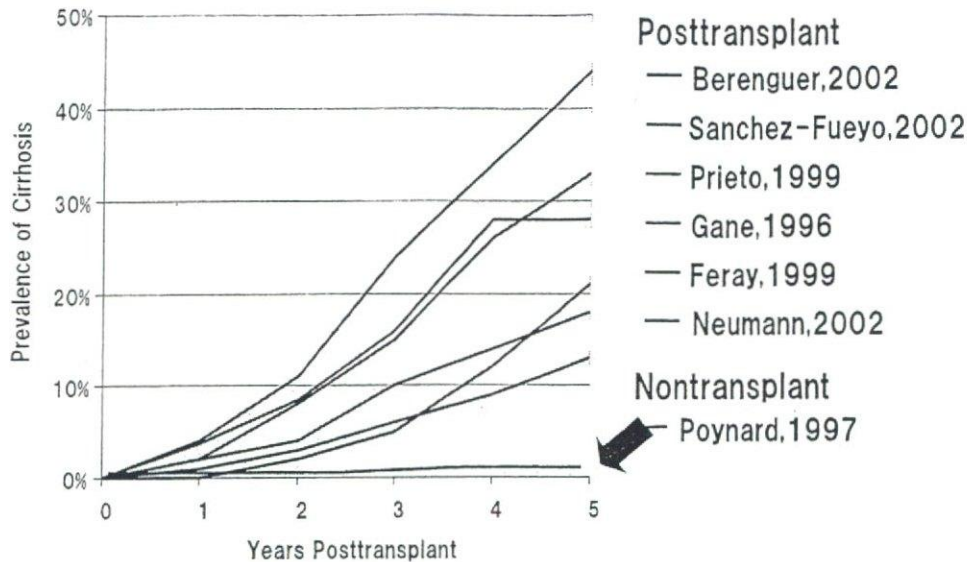


図1 HCV レシピエントの肝移植後の臨床経過

HCV レシピエントの肝移植後の臨床経過は？

HCV 陽性レシピエントは以下の4群に分けられる。

- ① 再感染後、トランスアミナーゼ値の動揺は軽微で、一般臨床の場で認めるC型慢性肝炎と同様の臨床経過をたどる例と、
- 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)^{2, 6, 16~19})が存在し、5年間で8~25%は肝硬変へ進展する^{20, 21})群が存在するとされている。さらに、
- ③ 肝移植後、早期に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 (FCH) 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僅かながら存在する^{22, 23})。

再感染後の病態に関する各種因子は？

上述のごとく、HCV が再感染したあとの急激な FCH や重症型肝炎の発症、あるい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 やそのアミノ酸の diversification の程度、あるいは、生体側の要因としての CD40 陽性 CD4 T リンパ球の関与、TH2 優位なリンパ球バランス、CD4 は勿論 CD8 陽性 T リンパ球の関与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とか、あるいはアザチオプリンは再感染後の病勢を抑制するとの報告もある。そして、サイトカイン解析では IL-10 と再発の関連性、その遺伝的解析では

TGF- β や IFN- γ が再発の有無との関連性を示唆した報告もあるが、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。そして、そのウイルス的要因として IgM anti-HCV core の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など、様々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 リンパ球は無関係で、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。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として、ある種の免疫抑制剤との関連性は示されず、さらに、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%^{24, 25})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²⁶)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²⁷)。

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²⁸)。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¹⁶)と合わせると、そ

の事態の深刻さが理解されるであろう。このように一旦、HCVに再感染し、慢性肝炎に陥ったレシピエントは通常の慢性肝炎と異なり、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の一つとしてドナーの年齢の高さが示唆されている^{16, 27)}。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勿論、免疫抑制剤の種類の変遷、ウイルスの変異など調査すべきことは極めて多い。単純に、結論を導き出すには早すぎるように思える。

何故、重症化し、線維化は進行し、
硬変化するのか？

1. ドナーの年齢

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¹⁶⁾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、明らかに高齢者のほう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。

しかし、この生体肝移植ドナーの高年齢はわが国で主体の生体肝移植では当てはまらない。何故ならば、わが国のHCV陽性レシピエントは比較的高齢で、そのドナーは兄弟、子供などで、むしろドナーの年齢は若年者が多いものと思われる。そして、例えばわが国の生体肝移植のHCV陽性レシピエントの肝移植成績が、脳死主体の欧米の成績同様不良であっても、このドナーの年齢の高齢化はわが国では当てはまらない。

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らの報告から²⁹⁾、相次いで成されてきた³⁰⁾。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との報告³¹⁾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有り、Wiesnerはタクロリムスの方が優れている³²⁾が、VillamilらはLIS2T研究でサイクロスポリンのほうが死亡やグラフト廃絶が少ないとしている³³⁾。そして、HCVの再発率についても、両者間で優位な差異は無いとする報告とともに、サイクロスポリンのほう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如何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ほうがインターフェロンとリバビリン併用療法の奏効率が高く、脱落例も少なかったとしている³⁴⁾。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³⁵⁾。勿論、この両者の投与は副作用も多く、さらにわが国に多いIb、高ウイルス量の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の存在が無いことより、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³⁶⁾。

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³⁷⁾。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³⁸⁾。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ほうが生存率が低い傾向にあるともされている。

また、そのステロイドの投与期間との関連性につい

表1 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(43)	28	2b/3M/(3×/w)	1000	12 M	21%		16/28
Bizzoloni(44)	54	?/3M/(3×/w)	?	6 M		26%	
Shakil(45)	38	?/3M(3×/w)	800	12 M		18%	16/38
Lavezzo(46)	57	2b/3M/(3×/w)	800	6 M	23%	17%	51%
Kornberg(47)	15	2b/3M/(3×/w)	600	12 M	64%	88%	2/15
Narayanan(48)	26	2b/3M/(3×/w)	1000	12 M	35%	23%	13/26
Wiesner(49)	9	2b/3M(3×/w)	600	12 M	11%	?	8/9
Alberti(50)	18	? 3M(3×/w)	600	12 M	44%	27%	?
Ahmad(51)	20	2b/3-5(3×/w)	600	12 M	20%		5/20
De Vera(52)	32	?/1.5-3M(3×/w)	400	12 M	9%		13/32
Coltler(53)	12	2a/3M(3×/w)	-	12 M	50%	?	7/8

で相反する報告があり、一定の見解は得られていない。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無くなる。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無くす方向が最適な環境の一つになるように思えるが、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

生体肝移植のほうが 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³⁹⁻⁴²⁾。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2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。

考えてみると、必ずしも再生肝臓と HCV の増殖の関連性に関して臨床的な事実はないように思える。たとえば、わが国に多い HCV 陽性肝細胞癌に対する、肝切除後に HCV の急速な増殖による FCH はウイルスの flare、重症型肝炎は、ほとんど経験が無いであろう。

5. 如何なる検証が必要か？

必ずしも彼らの有利、不利な条件が、わが国の HCV レシピエントにおいて、そのまま当てはまるようには思えない。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(差)、④ 肝生検による線維化の進展度、⑤ 線維化マーカーの推移、⑥ HCV 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。

HCV 再感染に対する治療(post transplant treatment)の成績は？

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 Bichemical 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、炎症反応を抑制する抗炎症療法に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ほうが、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、果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1)⁴³⁻⁵³⁾。総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。

わが国では、Sugahara 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⁵⁴⁾。

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、通常の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。

Prophylaxis の可能性はあるのか？

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いとなると、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。勿論、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⁵⁵⁾。その他にも二、三の臨床的試みもある⁵⁶⁾。勿論、従来より、肝硬変に対するPEG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⁵⁷⁾、何処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、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^{58~60)}。

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中で、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。

さいごに

肝移植医療は医学的エビデンスが無い状況で発展したという経緯がある。しかし、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^{61, 62)}。

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、HCVの再感染は移植成績に重大な影響を及ぼすと思われるので、その対処法に関しては慎重でなければならないものとする。

文 献

- 1) Ferray C, Gigou M, Samuel D, et al. The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20 : 1137-43
- 2) Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Eng J Med* 1996; 334 : 815-20
- 3) Boker KHW, Dalley G, Bahr MJ, et al. Long-

- term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1997 ; 25 : 203-10
- 4) 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. pp 112-5, 1996
 - 5) 市田隆文. 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* 1997 ; 38 : 129-33
 - 6) 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* 2002 ; 73 : 56-63
 - 7) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 889-96
 - 8) Bizollon T, Mutimer D, Ducerf C, et al. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Gut* 1999 ; 44 : 575-8
 - 9) Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, et al. Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 275-6
 - 10) Garcia-Retortillo M, Fornis X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002 ; 35 : 680-7
 - 11) Berenguer M, Rayon JM, Prieto M, et al. Are posttransplantation protocol liver biopsies useful in the long term? *Liver Transpl* 2001 ; 7 : 790-6
 - 12) 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* 2000 ; 32 : 1125-30
 - 13) 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* 2002 ; 8 : 10-20
 - 4) 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* 2000 ; 13 : 229-37
 - 15) 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* 2002 ; 15 : 897-903
 - 16) 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* 2002 ; 36 : 202-10
 - 17) 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* 1999 ; 29 : 250-6
 - 18) Feray C, Caccamo L, Alexander GJM, et al. European collaborative study on factors influencing the outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 619-25
 - 19) Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997 ; 349 : 825-32
 - 20) Samuel D, Feray C. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: clinical and therapeutical issues. *J Viral Hepat* 2000 ; 7 : 87-92
 - 21) Muir AJ. The natural history of hepatitis C viral infection. *Semin Gastrointest Dis* 2000 ; 11 : 54-61
 - 22) 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. *肝胆膵* 2003 ; 47 : 715-24
 - 23) 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* 2001 ; 42 : 63-75
 - 24) Rosen HR. Hepatitis C in the liver transplant recipient: current understanding and treatment. *Microbes Infect* 2002 ; 4 : 1253-8
 - 25) Rosen HR. Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver Transpl* 2000 ; 6 : S 41-6
 - 26) Brillanti S, Vivarelli M, De Ruvo N, et al. Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver trans-

- plantation. *Liver Transpl* 2002 ; 8 : 884—8
- 27) Wali M, Harrison RF, Gow PJ, et al. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002 ; 51 : 248—52
 - 28) Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000 ; 32 : 852—8
 - 29) Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003 ; 38 : 1282—8
 - 30) Nakagawa M, Sakamoto N, Enomoto N, et al. Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 ; 313 : 42—7
 - 31) Berenguer M, Crippin J, Gish R, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003 ; 38 : 34—41
 - 32) Wiesner R.H. A long-term comparison of tacrolimus (FK 506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK 506 Study Group. *Transplantation* 1998 ; 66 : 493—9
 - 33) Villamil F. Abstract Liver Transplantation 2003 ; 9 : C-79 # 314
 - 34) Casanova Casanovas et al, *Gastro enterol.* 2002 ; 25 : 280—8
 - 35) Inoue K, Sekiyama K, Yamada M, et al. Combined interferon alpha 2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial. *J Gastroenterol* 2003 ; 38 : 567—72
 - 36) 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* 2001 ; 32 : 133—7
 - 37) 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* 1995 ; 21 : 30—4
 - 38) Testa G, Crippin JS, Netto GJ, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000 ; 6 : 553—61
 - 39) Everson GT, Trotter J. Role of adult living donor liver transplantation in patients with hepatitis C. *Liver Transplantation* 2003 ; 9 : S 64—8
 - 40) 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.* 2003 ; 9 : 1028—35
 - 41) Ghobrial RM, Saab S, Lassman C et al. Donor and recipient outcomes in right lobe adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2002 ; 8 : 901—9
 - 42) Trotter JF, Stolpman N, Wachs M, et al. Living donor liver transplant recipients achieve relatively higher immunosuppressant blood levels than cadaveric recipients. *Liver Transpl* 2002 ; 8 : 212—8
 - 43) 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* 2003 ; 124 : 642—50
 - 44) 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* 2003 ; 52 : 283—7
 - 45) 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* 2002 ; 36 : 1253—8
 - 46) 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* 2002 ; 37 : 247—52
 - 47) 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* 2001 ; 1 : 350—5
 - 48) 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* 2002 ; 8 : 623—9
- 49) 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* 2001 ; 33 : 693—7
- 50) Alberti AB, Belli LS, Airoidi A, et al. Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl* 2001 ; 7 : 870—6
- 51) 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* 2001 ; 7 : 863—9
- 52) De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K, et al. Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2001 ; 71 : 678—86
- 53) Cotler SJ, Ganger DR, Kaur S, et al. Daily interferon therapy for hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 2001 ; 71 : 261—6
- 54) Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, et al. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004 ; 78 : 1308—11
- 55) 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* 2002 ; 8 : 350—5
- 56) Mazzafero V, Regalia E, Pulvirenti A, et al. Prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation. Effect of interferon and Ribavirin combination. *Transplant proc* 1997 ; 29 : 519—21
- 57) Wright TL. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002 ; 36 : S 185—94
- 58) 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* 2002 ; 97 : 215—6
- 59) 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, pp 118—25, 2000
- 60) Ichida T, 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, pp 62—71
- 61) 市田隆文, 嶋田裕慈, 森 広樹, 他. HCV 再感染は肝移植の予後を左右するか. *肝胆膵* 2005 ; 50 : 129—40
- 62) 市田隆文, 嶋田裕慈, 森 広樹. 臓器移植と肝炎ウイルス. 今日移植 (印刷中)

<Editorial>

C型肝炎の再感染とその対策

市田 隆文

索引用語: C型肝炎ウイルス 肝炎再発 肝移植 免疫抑制剤

はじめに

最近になって、欧米を中心にC型肝炎ウイルス(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、治療に抵抗性でかつ短期間で非代償性肝硬変に陥り、その長期予後に深刻な影響を与えることが報告されてきた¹⁻³⁾。

非A非B肝炎ウイルス時代には予後良好であったHCVが何故に、このように予後が悪化してきたのであろうか。脳死肝移植主体の欧米に比して、生体肝移植中心のわが国においても、同じような事実があるのか否か、早急に検証する必要がある。その意味で、わが国の生体肝移植例での抗ウイルス療法の結果を報告した本巻の谷口らの成績⁴⁾は貴重である。

HCV レシピエントの肝移植後の臨床経過

一般に肝移植後のHCV陽性レシピエントは以下の4群に分けられる。①再感染後、トランスアミナーゼ値の動揺は軽微で、通常見られるC型慢性肝炎と同様の無症候の臨床経過をたどる例と、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^{1, 5, 6-9)}が存在し、5年間で8~25%は肝硬変へ進展する^{10, 11)}群が存在するとされている。さらに、③肝移植後、早期に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(FCH)や重症型肝炎の像を呈する例などにHCV再感染に伴い、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僅かながら存在する^{12, 13)}。

いずれにせよ一旦、HCVに再感染し、慢性肝炎に陥ったレシピエントは通常の慢性肝炎と異なり、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。

わが国における生体肝移植HCVレシピエントの成績

信州大学の中澤らが肝臓学会Single Topic Conferenceでまとめたわが国の生体肝移植HCVレシピエントの成績¹⁴⁾からみると、200例のレシピエントの生存率

は1年生存78.8%、2年生存71.8%、4年生存68.2%であった。一方、日本肝移植研究会の報告では、HCVレシピエント114例の生存率は1年生存76.0%、3年生存72.7%、5年生存65.4%であり、18歳以上成人1,365例の生存率、1年生存76.9%、3年生存72.7%、5年生存70.3%、10年生存69.5%に比べると、その生存率は少し劣っていることが判明した¹⁵⁾。

この場合、一つの要因として肝細胞癌の関与が生存率に影響を及ぼしていると思われたが、日本肝移植研究会の肝細胞癌315例(うちHCV陽性36%)の1年生存77.6%、3年生存66.9%、5年生存63.8%、10年生存42.5%の成績や、藤堂らのわが国の肝細胞癌221例(うち59%)の1年生存80%、3年生存77%、4年生存77%の成績¹⁶⁾との比較検討から、肝細胞癌がHCVレシピエントの生存率に影響を及ぼしているとは考えられなかった。

すなわち、この三つの報告をまとめると、HCV陽性レシピエントの5年生存率は成人の生体肝移植レシピエントの5年生存率より明らかに劣っているが、欧米の違いほどではなく、おおよそ5%ぐらい低率であることが分かってきた。しかし、これは10年生存率での欧米との比較ができない現状で、これ以上の明確な結論を下すことはできない。

本巻の谷口らの報告も10例のHCV陽性レシピエントの検討では、7例が肝細胞癌で、結果的には全例HCVの再感染を認め、3例の死亡を見ている⁴⁾。

ドナーの年齢? レシピエントの年齢?

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⁶⁾からドナーの高齢化が示唆されている。このことはELTRの脳死肝移植¹⁷⁾やアメリカの生体肝移植からの報告¹⁸⁾でも明らかであるが、わが国の生体肝移植の経験から、必ずしも高年齢のドナーの成績が悪いとはいえないようである。

欧米の脳死、もしくは生体肝移植におけるドナー高齢化による肝移植後の成績の悪化の一つの可能性とし

て高齢化したドナー肝臓への HCV の罹患であろう。通常の HCV 感染では若年者の罹患後の状況と、高齢者の罹患後の状況では、明らかに高齢者のほう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。

しかしながら、現時点で、この生体肝移植ドナーの高年齢との関連性はわが国における生体肝移植では当てはまらないようである。何故ならば、わが国の HCV 陽性レシピエントは比較的高齢で、そのドナーは兄弟、子供などで、むしろドナーの年齢は若年者が多いものと思われる。

それよりも、レシピエントの高齢化のほうが HCV 陽性レシピエントの成績の悪化に関連しているように思える。事実、ELTR の脳死例、アメリカの生体肝移植例では高齢者レシピエントの成績が統計学的に有意に低下している。さらに、中澤の報告でも、55 歳以上の HCV 陽性レシピエントと 55 歳以下のレシピエントの 4 年生存率は、それぞれ 56% と 81% と統計学的に有意に高齢者のほうが生存率は低下している。

したがって、筆者は必ずしもドナーの高齢化ではなく、レシピエントの高齢化も考慮しなければならないと考える。

免疫抑制剤の種類により異なる？

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された¹⁹⁾。これらを総合すると、*in vitro* ではどうも、サイクロスポリンの方が HCV の増殖抑制を導き出していると考えた方が妥当である。

問題は、臨床の場でサイクロスポリンが肝移植後、HCV 感染に関して有効な環境か否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との報告²⁰⁾がある一方で、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²¹⁾、その臨床的評価は一定していない。

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 率 76.3% としている²²⁾。勿論、この両者の投与は副作用も多く、さらにわが国に多い Ib、高ウイルス量の 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。谷口

らの報告ではすべてタクロリムスであり、シクロスポリンとの比較はされていない。

ステロイドパルスが問題？

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 とは異なり 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²³⁾。

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²⁴⁾。

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²⁵⁾。そのステロイドの投与期間との関連性についてはまだまだ一定の見解は得られていないが、ステロイドは少なければ少ないほど HCV の再燃を抑制するが、拒絶反応を誘発する。生存率を低下させては元も子もなくなるので、最低限度のステロイドパルスは必要である。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るように思えるが、エビデンスはない。

生体肝移植での small for sized graft は？

生体肝移植のほうが 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²⁶⁾。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 2 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。

しかしながら、必ずしも再生肝臓と HCV の増殖の関連性に関して臨床的な事実はないように思える。たとえば、わが国に多い HCV 陽性肝細胞癌に対する、肝切除後に HCV の急速な増殖による FCH やウイルスの flare さらには重症型肝炎などは、ほとんど経験がないであろう。

さらに、生体肝移植における small for sized graft

の存在も HCV 陽性レシピエントの成績不良の要因と考えられた。しかし、中澤の報告では必ずしも small for sized graft が生存率に関与しないことが判明している。したがって、現時点のわが国の成績から生体肝移植が HCV 陽性レシピエントの生存率に関与しているとは考えられないとの結論が得られている。

HCV 再感染に対する治療効果 (post transplant treatment)

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²⁷⁻³⁷⁾。そこで得られた結論は、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ほう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、30%前後の 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、この治療効果は一定の評価は得られるが、通常の慢性肝炎に比してその SVR は低値である³⁸⁾。

今考えられているのは、①肝移植後は 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肝移植後、早期に低容量のインターフェロン投与を開始し、長期間投与を試みる。③定期的に肝生検を施行して、F1/A1 の慢性肝炎像が得られた段階でペグインターフェロンとリバビリン併用療法を行う、などである。

谷口らは 5 例は preemptive に、2 例には肝炎発症後に抗ウイルス療法を行い、2 例に SVR、3 例に BR、2 例に NC と報告している。

Prophylaxis の可能性について

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いとなると、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。勿論、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 α 2-b 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 400 mg にて 33% に HCV RNA の陰性化を見たとしている³⁹⁾。その他にも二、三の臨床的試みもある⁴⁰⁾。勿論、肝硬変に対する PEG 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⁴¹⁾、何処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 post-transplant 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。

我々はすでに肝移植前に血中 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^{42, 43)}。

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。

谷口らは 3 例に preoperative prophylaxis を試みている。いずれも肝移植後、HCV の再感染を認め、prophylaxis には成功していないが、術後の抗ウイルス療法を行い、2 例に肝炎を認めていないのは特筆すべきことである。

さいごに

HCV の肝移植後の再感染機構の解明を急ぎ、適切な治療を行うことにより、長期予後が得られるように努力すべきと考える⁴⁴⁾。肝臓専門家の活躍の時と場所が、この移植医療の世界に与えられた。積極的な参画が望まれる。

文 献

- 1) 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 2002 ; 73 : 56—63
- 2) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation Gastroenterology 2002 ; 122 : 889—96
 - 3) Bizollon T, Mutimer D, Ducerf C, et al. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. Gut 1999 ; 44 : 575—8
 - 4) 谷口雅彦, 嶋村 剛, 鈴木友己, 他. 生体肝移植におけるC型肝炎再発予防に関する検討. 肝臓 2005 ; 46 : 534—42
 - 5) Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. N Eng J Med 1996 ; 334 : 815—20
 - 6) 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 2002 ; 36 : 202—10
 - 7) 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 1999 ; 29 : 250—6
 - 8) Feray C, Caccamo L, Alexander GJM, et al. European collaborative study on factors influencing the outcome after liver transplantation for hepatitis C. Gastroenterology 1999 ; 117 : 619—25
 - 9) Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997 ; 349 : 825—32
 - 10) Samuel D, Feray C. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: clinical and therapeutical issues. J Viral Hepat 2000 ; 7 : 87—92
 - 11) Muir AJ. The natural history of hepatitis C viral infection. Semin Gastrointest Dis 2000 ; 11 : 54—61
 - 12) 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. 肝胆膵 2003 ; 47 : 715—24
 - 13) 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 2001 ; 42 : 63—75
 - 14) 中澤勇一. 厚生労働省班会議門田班. 報告 2005年4月
 - 15) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2004 ; 39 : 634—42
 - 16) Todo S, Furukawa H and Japanese study group on organ transplantation. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. Ann Surg. 2004 ; 240 : 451—9
 - 17) Hanto DW, Fishbein TM, Wright Pinson C, et al. Liver and intestine transplantation: summary analysis, 1994—2003. Am. J. Transplant 2005 ; 5 (part 2) : 916—33
 - 18) Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver transplant registry. Liver Transpl 2003 ; 9 : 1231—43
 - 19) Watahi K, Hijikata M, Hosaka M, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. Hepatology. 2003 ; 38 : 1282—8
 - 20) Berenguer M, Crippin J, Gish R, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. Hepatology 2003 ; 38 : 34—41
 - 21) Wiesner R. H: A long-term comparison of tacrolimus(FK 506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK 506 Study Group. Transplantation 1998 ; 66 : 493—9
 - 22) Inoue K, Sekiyama K, Yamada M, et al. Combined interferon alpha 2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial. J Gastroenterol. 2003 ; 38 : 567—72
 - 23) 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 2001 ; 32 : 133—7
 - 24) 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 1995 ; 21 : 30—4
 - 25) Testa G, Crippin JS, Netto GJ, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and

- disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000 ; 6 : 553—61
- 26) Everson GT, Trotter J. Role of adult living donor liver transplantation in patients with hepatitis C. *Liver Transplantation* 2003 ; 9 : S64—S68
- 27) 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* 2003 ; 124 : 642—50
- 28) 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* 2003 ; 52 : 283—7
- 29) 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* 2002 ; 36 : 1253—8
- 30) 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* 2002 ; 37 : 247—52
- 31) 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* 2001 ; 1 : 350—5
- 32) 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* 2002 ; 8 : 623—9
- 33) 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* 2001 ; 33 : 693—7
- 34) Alberti AB, Belli LS, Airoidi A, et al. Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl* 2001 ; 7 : 870—6
- 35) 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* 2001 ; 7 : 863—9
- 36) De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K, et al. Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2001 ; 71 : 678—86
- 37) Cotler SJ, Ganger DR, Kaur S, et al. Daily interferon therapy for hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 2001 ; 71 : 261—6
- 38) Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, et al. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004 ; 78 : 1308—11
- 39) 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* 2002 ; 8 : 350—5
- 40) Mazzafero V, Regalia E, Pulvirenti A, et al. Prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation. Effect of interferon and Ribavirin combination. *Transplant proc* 1997 ; 29 : 519—21
- 41) Wright TL. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002 ; 36 : S185—94
- 42) 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* 2002 ; 97 : 215—6
- 43) 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 型慢性肝炎治療, 犬山シンポジウム記録刊行会編, 中外医学社, 2000 ; 東京, pp118—125
- 44) 市田隆文, 嶋田裕慈, 森 広樹, 他. 肝移植後の HCV 再感染—現状と対策—. *肝臓* 2005 ; 46 : 344—51

C型肝炎に対する肝移植医療—その再発肝炎対策

市田隆文 森 広樹 阿部哲史
石川雅邦 小川 薫

Treatment of recurred HCV infection after liver transplantation

Takafumi Ichida, Hiroki Mori, Satoshi Abe, Masakuni Ishikawa, Kaoru Ogawa
Department of Gastroenterology, Juntendo University, School of Medicine,
Shizuoka Hospital

Abstract

Prognosis of recurred HCV recipient after both deceased and live liver transplantation is quite worse in foreign countries, recently. The reason of this poor prognosis is believed as immune-suppressant, steroid bolus, aged donor and liver donor in USA and Europe. However, in Japan, survival ration of HCV recipients is 5% reduction than mean survival of live donor liver transplantation.

In addition, post transplant treatment of recurred HCV recipient is not good result in out of Japan, because of high rate of withdraw or drop out with peg interferon and ribavirin. On the contrary, some of Japanese investigator reported with 40-50% SVR with same drug management. It is still controversy whether HCV recipients are poor prognosis after transplantation and treatment resistance.

Key words: hepatitis C virus, recurrent disease, liver transplantation

はじめに

以前はC型肝炎ウイルス(HCV)陽性レシピエントの肝移植後の患者生存率ならびにグラフト生着率は極めて良好で、非HCVレシピエントと比較して遜色ないとされていた¹⁻³⁾。しかし、最近、欧米を中心に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、治療に抵抗性でかつ、短期間で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報告されてきた^{4,5)}。

なぜに、最近HCV陽性レシピエントの長期予後が悪化してきたのであろうか。はたして、

生体肝移植が中心の我が国でも同じような事実があるのか否か、確認する必要がある。

我が国では生体肝移植を始めて、やっと成人例の長期生存例が12年を迎えようとしている⁶⁾。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られていたが、2004年1月の生体肝移植の保険適用の拡大から、ウイルス肝硬変や肝細胞癌に対する生体肝移植が急速に増え始めた。もしも、我が国における生体肝移植医療でHCV陽性レシピエントが短期間で非可逆的肝疾患に陥るようなことになると、その肝移植目的に医学的根拠がなくなる。そのためにも、肝移植後のHCV再