

evidence of progressive liver disease never underwent any biopsy at 1 year or later. Significant fibrosis (stage 2 or more) was identified in 23 patients, including 3 patients who developed to fibrosis of stage 4 within 1 year. Excluding 19 patients who died within 1 year without identified fibrosis and the 10 patients alive without biopsy for >1 year, cumulative probability of significant fibrosis was 19% at 1 year after LDLT, 39% at 2 years, and 58% at 3 years. Follow-up was censored at the time of last biopsy for all patients who did not reach fibrosis of stage 2.

The results from univariate analysis of risk factors for significant fibrosis are summarized in Table 2. Female recipient and male donor were significantly associated with development of significant fibrosis. Analysis of quantitative variables, donor age and GRWR, demonstrated that rate of significant fibrosis was not significantly different even when cutoff levels were changed. Multivariate analysis with Cox's hazards model showed that neither female recipient nor male donor represented independent risk factors for significant fibrosis (data not shown).

### Severe Recurrence of HCV

FCH was diagnosed in two patients, one of whom died of liver failure 7 months after LDLT. The other patient suffered from FCH 2 months after LDLT, but recovered from cholestasis and was still alive after 28 months. Final liver biopsies of both patients showed fibrosis of stage 4. Another three patients also developed fibrosis of stage 4 during follow-up. One patient whose liver biopsy led to a diagnosis of recurring chronic hepatitis with F3 fibrosis 10 months after LDLT also suffered from stenosis of duct-to-duct biliary anastomosis. This patient underwent hepaticojunostomy, but died of fungal pneumonia 1 month later. Liver histology at autopsy revealed F4 fibrosis. Another patient received re-LDLT for recurrent decompensated cirrhosis, as described above. The other patient who developed to biopsy-proven stage 4 fibrosis at 50 months was alive without decompensation as of 63 months after LDLT. In total, severe recurrence (progression of biopsy-proven cirrhosis and/or occurrence of clinical decompensation) was diagnosed in five patients, and cumulative probability of severe recurrence was 8% at 2 years. Of the five patients presenting with severe recurrence, three were female and all had received the liver graft from a male donor.

**TABLE 2.** Risk factors associated with fibrosis of stage 2 or higher

Factors	n	Recurrence rate (number of patients at risk)			P value
		1 year	2 years	3 years	
Total <sup>a</sup>	62	19% (50)	39% (14)	58% (5)	
Recipient sex					0.006
Male	40	10% (36)	27% (10)	48% (4)	
Female	22	36% (14)	60% (4)	70% (1)	
Donor sex					0.047
Male	36	25% (28)	49% (16)	59% (1)	
Female	26	12% (22)	26% (8)	47% (4)	

<sup>a</sup> The 19 patients who died within 1 year without identified fibrosis and the 10 patients alive without biopsy for >1 year were excluded.

## DISCUSSION

In the present study, only one patient had died of recurrent HCV as of the time of writing, and the majority of posttransplant deaths were attributable to postoperative complications occurring within a few months after LDLT. Infectious complications such as sepsis, pneumonia and peritonitis represented the most common causes of early mortality, as was the case in HCV-negative recipients. One-year mortality rates were 23% and 25%, respectively. Currently, overall 5-year patient survival rate for HCV-positive patients appears similar to that for non-HCV patients in our adult LDLT series (69% vs. 71%; Fig. 1). Of the 91 patients, HCC was present in 57 (63%), including 25 patients who exceeded the Milan criteria. Four patients died of recurrent HCC after LDLT, and the survival rate tended to be lower for patients with HCC than for patients without HCC (82% vs. 74% at 1 year, and 82% vs. 60% at 5 years; Fig. 2). Only one patient in this cohort had to undergo re-transplantation, and 5-year graft survival rates were 68% for all patients and 82% for patients without HCC. These results are comparable to the reported DDLT outcomes in the UNOS database: patient and graft survival rates of HCV-positive patients (n=3955) at 2 years were 81% and 75%, respectively (13); and rates for HCV-positive but HCC-negative patients (n=5640) at 5 years were 74.6% and 69.9%, respectively (7).

Progression of fibrosis due to recurrent chronic hepatitis is key to determining graft prognosis after liver transplantation for HCV-positive recipients. In the present study, progression of fibrosis in the liver biopsy was assessed and fibrosis to stage 2 or more was defined as significant fibrosis. The probability of progression to significant fibrosis was 39% at 2 years after LDLT. Several risk factors associated with posttransplant recurrence of hepatitis C have been identified (5, 25–27). These include pretransplant viral load, genotype 1b, donor age and graft steatosis, recipient age, race, gender, coexistence of HCC, and rejection treatment using bolus steroid or antilymphocyte preparations. Among the 18 potential variables examined in our study, univariate analysis identified female recipient and male donor as closely related to significant fibrosis. However, multivariate analysis showed that neither variable represented a significant independent risk factors. Actually, some correlation among these two variables was noted. Of the 30 female recipients, 24 had received a liver graft from a male donor (son or husband). An association between female gender of the recipient and severity of recurrent HCV has been demonstrated in previous studies (6, 7). However, no previous reports have implicated gender of the donor as an involved factor. Although difficulty exists in determining which is the predominant factor, the combination of male donor and female recipient may exert a negative impact on HCV recurrence.

Rapid proliferation of hepatocytes during postoperative graft regeneration may contribute to a higher rates of both HCV replication and severe recurrence in LDLT (11). This seems to imply a higher risk of recurrence in cases involving smaller grafts, which are supposed to undergo regeneration at a higher rate. Our study, however, showed that progression of significant fibrosis was similar for patients who received grafts with GRWRs of <1.0% or ≥1.0%. This result is supported by a recent report (28) showing that liver



regeneration following partial liver transplant does not increase the risk of HCV recurrence. Likewise, neither the relationship between donor and recipient nor degree of HLA matching seemed to influence recurrence. The results of our study thus do not support the hypothesis that these factors may exert negative effects on HCV recurrence in LDLT patients.

Due to the small number of patients treated using DDLT in Japan, HCV recurrence rates could not be compared between DDLT and LDLT. In previous studies on HCV recurrence after DDLT (1, 13, 25, 29, 30), histologically diagnosed recurrence of chronic HCV occurred in 65–90% of HCV-positive DDLT recipients during the first 2 years. However, a lack of uniform definitions for recurrent HCV, even when histological liver biopsy findings are used as criteria, has been indicated as one reason for the difficulties in comparing studies on HCV recurrence (31). Recently, a report from Spain demonstrated that severe recurrence of hepatitis C, defined as the development of cirrhosis or clinically decompensated liver disease, is more frequent in LDLT recipients (11). According to this report, the 2-year probability of developing severe recurrence was 45% after LDLT, compared to 22% after DDLT ( $P=0.019$ ). When the same definitions were applied, rate of severe recurrence was only 8% at 2 years in our study. Arguably as many as 19 patients (21%) died within 1 year before developing HCV recurrence in our series. However, considering that the probability of either death or severe recurrence was 29% at 2 years, the results for our LDLT series were not likely to be greatly inferior to other reported cases.

In conclusion, postoperative patient survival was similar for HCV-positive and -negative recipients in our adult LDLT series. Rate of recurrence for chronic HCV and prevalence of progression to severe disease for our LDLT recipients appeared comparable to those for DDLT reported in the literature. Although these results need to be confirmed with a longer follow-up period, the present findings suggest that LDLT can produce acceptable outcomes for patients suffering from end-stage liver disease due to chronic HCV.

## REFERENCES

- Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transplant* 2003; 9: S28–S34.
- Prieto M, Berenguer M, Rayon J, et al. High incidence of allograft cirrhosis in HCV genotype 1b following transplantation. *Hepatology* 1999; 29: 250–256.
- Feray C, Caccamo L, Alexander G, et al. HCV and liver transplantation: Preliminary results of a European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; 117: 619–625.
- Sanchez-Fueyo A, Restrepo J, Quinto L, et al. Impact of recurrence of HCV infection after liver transplantation on the long-term viability of the graft. *Transplantation* 2002; 73: 56–63.
- Berenguer M, Prieto M, Juan FS, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002; 36: 202–210.
- Forman L, Lewis J. Association between hepatitis C infection and survival after 31 orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889–896.
- Velidedoglu E, Mange KC, Frank A, et al. Factors differentially correlated with the outcome of liver transplantation in HCV+ and HCV- recipients. *Transplantation* 2004; 77: 1834–1842.
- Gaglio PJ, Malireddy S, Russo RS, et al. Hepatitis C recurrence in recipients of grafts from living vs cadaveric liver donors [abstract]. *Hepatology* 2002; 36: 265A.
- Ghobrial RM, Amersi F, Farmer DG, et al. Rapid and severe early HCV recurrence following adult living donor liver transplantation [abstract]. *Am J Transplant* 2002; 2: 163A.
- Gaglio PJ, Malireddy S, RusLevitt BS, et al. Increased risk of cholestatic hepatitis C in recipients of grafts from living versus cadaveric liver donors. *Liver Transpl* 2003; 9: 1028–1035.
- Garcia-Retortillo M, Forns X, Llovet JM, et al. Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology* 2004; 40: 699–707.
- Everson GT, Trotter J. Role of adult living donor liver transplantation in patients with hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; 9: S64–S68.
- Russo MW, Galanko J, Beavers K, et al. Patient and graft survival in hepatitis C recipients after adult living donor liver transplantation in the United States. *Liver Transpl* 2004; 10: 340–346.
- Bozorgzadeh A, Jain A, Ryan C, et al. Impact of hepatitis C viral infection in primary cadaveric liver allograft versus primary living-donor allograft in 100 consecutive liver transplant recipients receiving tacrolimus. *Transplantation* 2004; 77: 1066–1070.
- Shiffman ML, Stravitz RT, Contos MJ, et al. Histologic recurrence of chronic hepatitis C virus in patients after living donor and deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1248–1255.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Should living donor liver transplantation be offered to patients with hepatitis C virus cirrhosis? *J Hepatol* 2005; 42: 472–475.
- Ohno T, Mizokami M, Wu RR, et al. New hepatitis C virus (HCV) genotyping system that allows for identification of HCV genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5a, and 6a. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 201–207.
- Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, et al. Right lobe graft in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 258–264.
- Kasahara M, Takada Y, Fujimoto Y, et al. Impact of with middle hepatic vein graft in right lobe living donor liver transplantation. *Am J Transpl* 2005; 5: 1339–1346.
- Inomata Y, Tanaka K, Egawa H, et al. The evolution of immunosuppression with FK506 in pediatric living related liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 247–252.
- Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 1959–1961.
- Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25: 658–663.
- Bedossa P, Poinard T, for the METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289–293.
- Poinard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825–832.
- Berenguer M, Prieto M, Cordoba J, et al. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection. *J Hepatol* 1998; 28: 756–763.
- Wiesner RH, Rakela J, Ishitani MB, et al. Recent advances in liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 197–210.
- Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42: 448–479.
- Humar A, Horn K, Kalis A, et al. Living donor and split-liver transplants in hepatitis C recipients: Does liver regeneration increase the risk for recurrence? *Am J Transplant* 2005; 5: 399–405.
- Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 815–820.
- Shuhart MC, Bronner MP, Gretch DR, et al. Histological and clinical outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 1646–1652.
- Russo MW, Shrestha R. Is severe recurrent hepatitis C more common after adult living donor liver transplantation? *Hepatology* 2004; 40: 5245–5246.



## 肝細胞癌の再発は必ず起こるのか

高田 泰次\* 上田 幹子\*  
江川 裕人\* 田中 紘一\*

索引用語：肝細胞癌，肝移植，生体肝移植，再発

## 1 はじめに

これまでの肝細胞癌に対する治療は併存する慢性肝障害のために治療法の選択が制限され、また肝内転移や肝炎ウイルスに関連した多中心性発癌による再発が高率である。一方、肝移植は癌病変の除去と同時にその背景にある慢性肝疾患を根本的に治療できるという利点がある。最近本邦でも成人に対する生体肝移植が広く行われるようになり、肝細胞癌に対しても生体肝移植が導入されている。しかし、移植後の癌再発は術後成績に大きな影響を与え、特に進行癌ほど再発率が高いことが示されている。本稿では、欧米での脳死肝移植における術後再発に関する知見を概略し、また筆者らの施設でのこれまでの肝細胞癌に対する生体肝移植の成績を紹介する。

## 2 肝細胞癌に対する脳死肝移植

欧米での脳死肝移植では、初期の頃は切除不能進行肝細胞癌に対して積極的に肝移植が行われたが、術後再発が多く5年生存率は

15～30%とその成績は不良であった<sup>1-3)</sup>。そして、肝移植実施数の増加に伴い移植臓器不足や医療経済などの問題が深刻化し、適応の見直しがはかられた。その中で1996年にMazzaferroらが<sup>4)</sup>、術前画像診断で脈管浸潤およびリンパ節転移がなく、腫瘍が単発ならば直径5cm以下、多発ならば3個以下で最大径が3cm以下の場合、75%の生存率が得られると報告した。これらの条件、いわゆる「ミラノ基準」を満たす症例は肝癌以外の移植症例と同等の成績が得られることが示され、その後世界的にもこの基準が肝細胞癌に対する移植適応として一般的に受け入れられるようになり、本邦の脳死肝移植の適応基準にも採用されている。このような背景には、数に限りのある移植臓器を有効に利用するためには、再発の危険性が少ない症例を移植適応とするべきであるという考え方が存在している。

一方で、このミラノ基準を超えた症例でも同等の成績が期待できる可能性があり、より多くの肝癌患者を救命することを目的として

Yasuji TAKADA et al: Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation  
\*京都大学大学院医学研究科移植免疫医学 [〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54]

表1 京都大学での肝細胞癌に対する生体肝移植症例 (n = 103, 1999.02 ~ 2004.09)

男女比	男 71 : 女 32
年齢	22 ~ 69 歳 (中央値 54 歳)
背景肝疾患	C 型肝硬変 (61), B 型肝硬変 (33), アルコール性肝硬変 (3), 原発性胆汁性肝硬変 (2), その他 (4)
Child-Pugh 分類	A (16), B (38), C (49)
MELD Score	~ 10 (21), 11 ~ 20 (53), 21 ~ 30 (24), 31 ~ (5)
癌進行度 (原発性肝癌取扱い規約)	I (14), II (35), III (42), IV-A (2), incidental (10)
ミラノ基準	内 (50), 外 (43) (incidental 10 例除く)
初発 : 再発	初発症例 (24) : 再発症例 (79)
前治療	TAE (65) PEIT, RFA (49) 肝切除 (13)

( ) 内は症例数

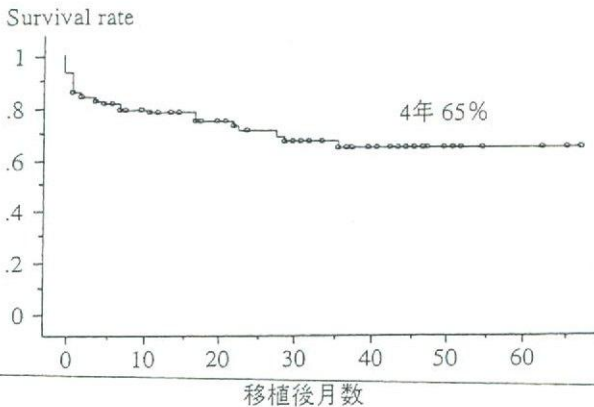


図1 移植後累積生存率 (n = 103)

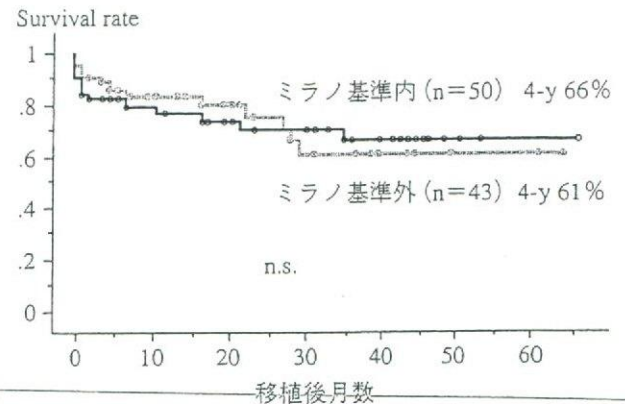


図2 ミラノ基準と移植後累積生存率

incidental 症例 (n = 10) を除くと, 4 年生存率はミラノ基準内群 (n = 50), 基準外群 (n = 43) でそれぞれ 66 %, 61 % であった (p = 0.953, log-rank test).

適応基準の拡大を図る報告も見られる. Yao らは<sup>5)</sup>, 単発例では径が 6.5 cm 以内, 多発例では 3 個以内で最大径が 4.5 cm 以内かつ腫瘍径の合計が 8 cm 以内という基準 (UCSF 基準) を提唱し, これによると 5 年生存率は 75.2 % であった.

### 3

## 京都大学での肝細胞癌に対する生体肝移植

### 1. 移植適応

生体肝移植では, 特定の患者 (レシピエント) に対する特定のドナーから肝臓が提供されるため, 移植臓器の有効な配分という脳死移植の場合の前提にとらわれない。そのため, 術後再発という観点から厳しく設定された「ミラノ基準」については, 移植の

有効性から見直すと適応拡大できる可能性がある。このような生体肝移植の特徴をふまえた上で, 京都大学移植外科では独自の適応基準を設けて 1999 年 2 月より肝細胞癌に対する生体肝移植を開始した<sup>6)</sup>。すなわち移植適応として, 1) 他の治療法では制御不能である, または肝機能不良のため他治療が適応されない肝細胞癌症例で, 2) 腫瘍の進展度において, 肝外病変がなく, 肝静脈, 門脈など脈管への肉眼的浸潤・腫瘍栓がないこととし, 腫瘍の数や大きさは考慮していない。

### 2. 対象患者

2004 年 9 月までに, 103 例の肝細胞癌症



表2 移植後再発症例

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

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

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

が最初の治療であった症例は24例で，残り79例(77%)は移植前に他の治療を受けており，3回以上の治療歴のある症例は約半数(46例)を占めていた。再発予防対策として，Stage III以上の症例には，ファルモルピシン10 mg/m<sup>2</sup>を術中から投与し，術後も体力の回復を待って可及的早期より同量を週に1度，10回まで投与することになっている。移植後観察期間は1 ~ 68カ月(中央値32カ月)である。

### 3. 移植後生存率

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

### 4. 移植後再発

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

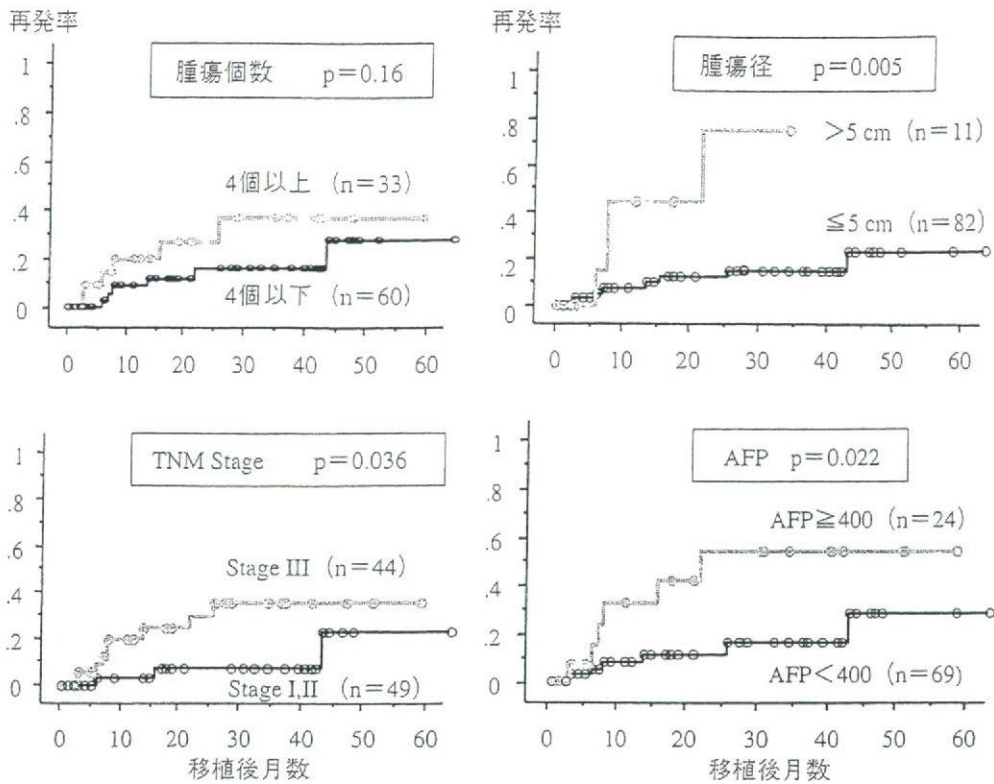


図3 術前腫瘍因子と移植後累積再発率

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

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

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

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

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

## 4 考 察

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



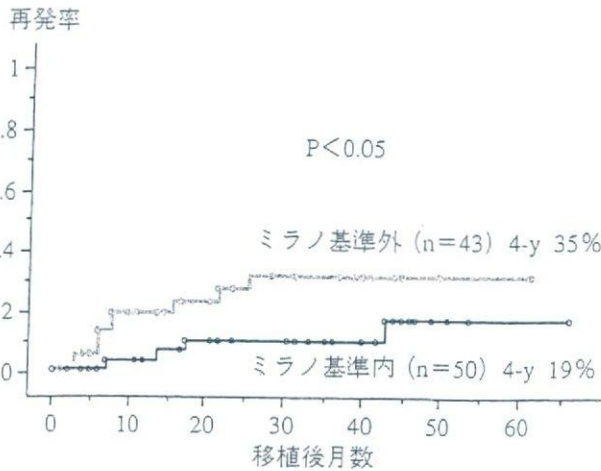


図4 ミラノ基準と移植後累積再発率

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 文 献

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

\* \* \*



# 京都大学病院において

## — C 型肝炎ウイルスと肝移植 —

鍋島紀滋\*<sup>1)</sup>, 高田泰次・田中紘一\*<sup>2)</sup>, 千葉 勉\*<sup>1)</sup>

### 特集 ウイルス肝炎と肝移植 Ⅲ 施設における現状と対策：内科医より

#### HCV and liver transplantation

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

Motoshige Nabeshima\*<sup>1)</sup>, Yasutsugu Takada・Koichi Tanaka\*<sup>2)</sup>, Tsutomu Chiba\*<sup>1)</sup>

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

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

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

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

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

本稿では、肝移植と HCV に関する種々の問題について概説する。

#### 移植後の C 型肝炎再発

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

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

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



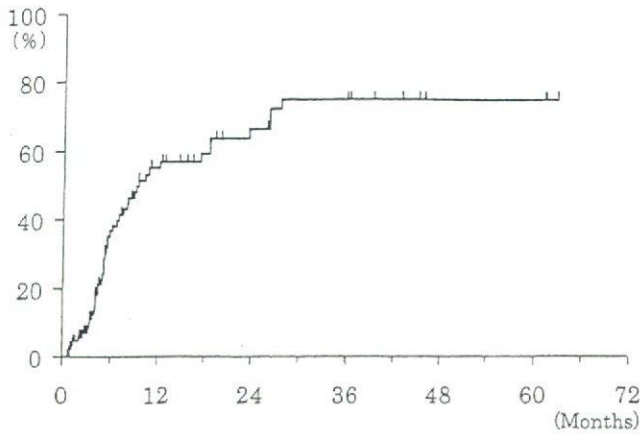


図1 C型肝炎の移植後再発  
n = 92, 平均観察期間2年4カ月

胞障害作用が原因といわれているが詳細は不明である。

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## 移植後 C 型肝炎の治療

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## おわりに

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

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

## 文 献

- 1) Gane EJ, Naoumov NV, Qian KP, Mondelli, MU, Maertens G et al.: A longitudinal analysis of hepatitis C virus replica-



- tion following liver transplantation. *Gastroenterology* 110 : 167-177, 1996.
- 2) Cotler SJ, Taylor SL, Gretch DR, Bronner MP, Rizk R et al.: Hyperbilirubinemia and cholestatic liver injury in hepatitis C-infected liver transplant recipients. *Am J Gastroenterol* 95 : 753-759, 2000.
  - 3) Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL: Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 35 : 666-678, 2001.
  - 4) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR: The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 122 : 889-896, 2002.
  - 5) Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R et al.: Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 52 : 1035-1040, 2003.
  - 6) Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimoto K: Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 38 : 1282-1288, 2003.
  - 7) Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Martinez F et al.: Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 36 : 202-210, 2002.
  - 8) Garcia-Retortillo M, Forns X, Llovet JM, Navasa M, Feliu A et al.: Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology* 40 : 699-707, 2004.
  - 9) Shiffman ML, Stravitz RT, Contos MJ, Mills AS, Sterling RK et al.: Histologic recurrence of chronic hepatitis C virus in patients after living donor and deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl* 10 : 1248-1255, 2004.
  - 10) Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F et al.: Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 39 : 389-396, 2003.
  - 11) Mazzaferro V, Tagger A, Schiavo M, Regalia E, Pulvirenti A et al.: Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transplant Proc* 33 : 1355-1357, 2001.
  - 12) Abdelmalek MF, Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Reed AI, Hemming AW: Sustained viral response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 10 : 199-207, 2004.
  - 13) Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O: Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 40 : 669-674, 2004.



## DISCUSSION

# HCV 陽性肝移植における治療戦略

出席者

北海道大学大学院医学研究科 置換外科・再生医学講座 古川博之 (司会)

京都大学大学院医学研究科移植免疫医学講座 高田泰次

東京大学大学院医学系研究科人工臓器移植外科 菅原寧彦

東京大学医学部附属病院感染制御部 森屋恭爾



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



## 世界のHCV陽性肝移植の状況



古川 1990年代、アメリカでHCV(C型肝炎ウイルス)陽性肝移植の適応の頻度は25%ぐらいでしたが、それ以後どんどん増えてきて、最近では40~50%といわれています。これはアメリカだけでなくヨーロッパも同様の傾向

です。私が以前いたピッツバーグ大学でも年々C型肝炎が増えている傾向にあります。

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

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

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

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

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

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

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

## 日本の状況—各施設での成績、治療法

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

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

古川 何%ぐらいでしょうか。

高田 成人症例の約24%です。

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

古川 年齢層はどうですか。

高田 平均54歳で、60歳を超えている人も少なくないです。

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





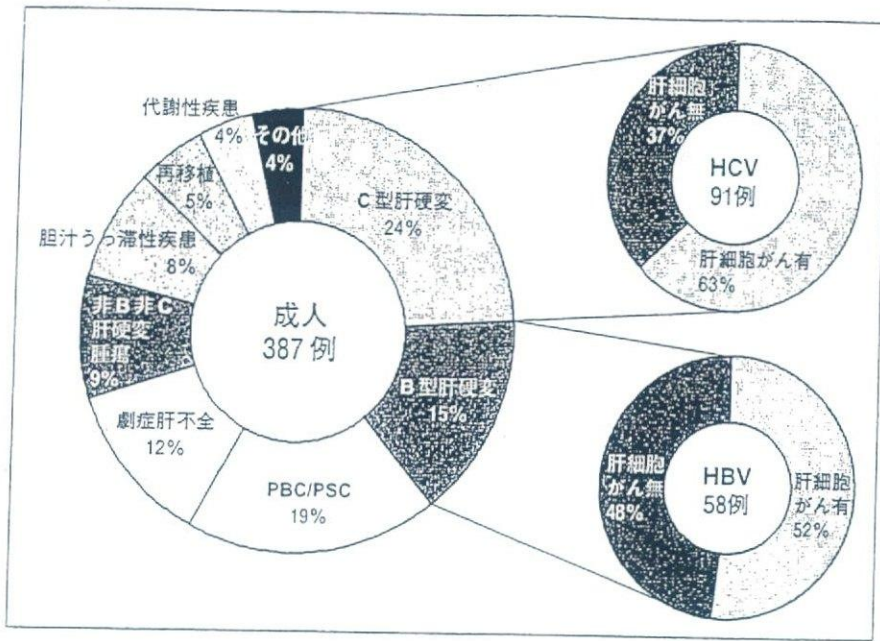


図1 成人症例の適応疾患 (高田) (2004年6月まで)

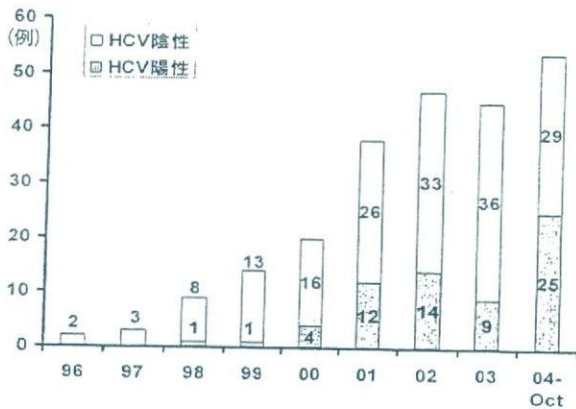


図2 C型肝炎肝硬変に対する生体肝移植の症例数の推移(東大) (菅原)

古川 C型肝炎のほうが成績がわるいという印象はありますか。

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

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

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

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

古川 肝移植の適応は、内科側が決める施設もあるようですが。

菅原 消化器内科の小俣政男教授には、常に適応の判断をいただいています。

古川 内科も外科も含めて多くの科で構成される適応委員会ですか。

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

古川 それでだめだと言われることもあるのでしょうか。

菅原 それもあります。特に境界域のケースですね。

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

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

高田 適応委員会があります。肝臓内科に入っ





いただいています。症例数が多いのでなかなか大変ですね。

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

### 免疫抑制療法との関わり

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

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

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

菅原 C型肝炎陽性症例に関してですか。

高田 C型だけです。

古川 ステロイドフリー群に拒絶反応が多いという印象はありませんか。

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

菅原 MMF群ですか。

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

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

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

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

古川 それはMMFとタクロリムスの2剤併用ですか。

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

古川 高田先生の施設は、そのような問題はなかったのでしょうか。

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

古川 シクロスポリンを使うことはないのでしょうか。

高田 基本的にはC型肝炎ではないです。

菅原 私たちもありません。タクロリムス中心です。



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

古川 MMFを使うことはあるのですか。

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

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

菅原 群馬大学はどうでしょう？

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

菅原 末廣剛敏先生がシクロスポリンがいいという話を学会でされていますね。

古川 成績は出ていますか。

菅原 無作為抽出試験ではないのではっきりしたことはいえませんね。

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

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

古川 シクロスポリンについては、C<sub>2</sub>モニターを行うことでAUCがきれいにそろい、拒絶反応が少なくなったとはいわれていますが、逆にいうと、それだけしっかり血中濃度が上がるからタクロリムスと変わらない成績になってきているといえます。

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

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

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

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

古川 生体肝移植のほうがC型肝炎の成績がわるいという報告ですか。

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

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

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



多いです。

古川 それはどのような症例ですか。

菅原 アメリカで脳死肝移植を受けて、タクロリムス単剤で管理されています。

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

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

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

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

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

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

古川 脳死はC型肝炎症例が多いのですか。

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

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

高田 それは超えるのもありますよ。

古川 高田先生が言う術後の時期は、その後のことですか。

高田 そうです。1,2年です。

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

ませんが。

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

菅原 そうですね。

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

菅原 技術的な面もあるかもしれない。

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

## 抗ウイルス療法の現況

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

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

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

菅原 1例経験があります。Child-Pugh Bで、腫瘍は2cm1個で、少し移植が待てそうな症例でしたので、2カ月程度IFN治療を行いました。ウイルスはちゃんと消えましたが、術後はすぐ陽

性化しました。

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

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

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

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



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

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

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



菅原 うつ病ですか。

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

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

菅原 そうですね。

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

菅原 積極的な予防治療ですね。

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

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

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

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

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

高田 重症の人から手術していると、状態のい

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

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

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

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

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

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

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

古川 菅原先生の施設はどうですか。

菅原 初期から抗ウイルス治療を開始しています。

古川 FCH症例が出てからやりはじめたのですか。

菅原 いいえ。リバビリンがまだ日本でも出る前から輸入して使用して使っていました。術後1カ月ぐらいですと予防的に行ったんです。

古川 1カ月以内にできれば一番理想的ですね。

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

古川 FCHの症例は、そういうプロトコールでやっても出たのですか。