

菅原 もちろん出ます。でも、そういうのは結局、なんらかの副作用等でIFN治療を中止した症例ですね。うつ傾向が強くなってできなかったとか、効かないから、あるいは骨髄抑制が強くてできないといったことで治療をやめた症例でなっているようです。

高田 FCHは何例ありましたか。

菅原 2例です。

古川 最終的にどうなったのですか。

菅原 死亡しています。1例はそのまま亡くなって、もう1例は再移植して亡くなっています。

古川 高田先生の施設はどうですか。

高田 この間病理と見直したところ、なかなか診断が難しく、拒絶との鑑別がつかなくて、治療も迷いますが、少なくとも2例FCHがあったと考えています。幸い1例は回復して生存中です。術後3カ月目ころにビリルビン値が20 mg/dL以上まで上昇しましたが、その後自然に回復しました。

古川 自然にというのは……。

高田 IFN治療もできなかったのです。もうお手上げだと思っていたら自然によくなってきたのです。ただバイオブシーでは線維化はF3からF4ですが、現在は2年ぐらい元気です。

古川 FCHが自然に治るといえるのは、内科側からみてどうですか。

森屋 やはりC型肝炎は、B型肝炎や他の肝疾患と少し違います。IFN治療を行って6カ月の時点でウイルスが消えていても、IFNを中止したあとにすぐウイルスが陽性になるのはよくあることです。IFN単独よりもIFN+リバビリン併用、PEG-IFN+リバビリン併用のほうがウイルス除去を期待できますが、移植という免疫抑制剤を併用する状況では、通常のIFN治療のプロトコルはあてはまらないのではないのでしょうか。

あと、移植後の再感染では、ウイルス量や線維化のスピードの関係について、わからないところもあるのです。イメージでは移植後ウイルスを早めにたたき、抗ウイルス治療をはじめるほうがよいと推測します。たとえば、内科的には少量の

IFNを長期投与して、ウイルスはいてもよい結果を得る場合もあります。

ということは、移植の場合には早めにウイルスを増殖できない状態にしていくことが大切なのではないかと思うのです。

古川 C型肝炎に対する移植後の抗ウイルス療法のプロトコルについて、たとえば1年してやめてみてどのくらいSVR(sustained virological response)があるかをみています。いつまで抗ウイルス療法をつづけたら、その後ウイルスが出ないのでしょうか。

森屋 通常の症例ですと、genotype 1bの高力価の患者さんにIFN 300万単位3回/週の2年間投与で約20%がウイルスが陰性化したという報告があります。今度PEG-IFNが使われ出し、リバビリンとの併用で4割以上がウイルス陰性化するといわれています。

したがって、PEG-IFN+リバビリン併用後もPEG-IFNのみ1年とか、IFN少量投与をつづけてみるなどの方法を行わないと、ウイルス陰性化の底上げはわかりません。

古川 私の施設では、抗ウイルス療法のプロトコルとしては術後少量からはじめるようにしています。少量というのは、リバビリンを400 mg/日、IFN α を150万単位3回/週ではじめて、許容できればさらに増やしていく。あるいは、治療効果が少なければさらに増やすという方法をとっており、できるだけ長くつづけてやめないようにしています。基本的に中断しないことが一番大事ではないかと思っています。

治療期間の目安としては1年を設定しています。実際はそれでやめられなくてそのままつづけている人が多いです。1例目は1年で治療をやめたのですが、やめたらHCV-RNAが陽性になり、またはじめたという経緯があります。ただ、最終的な目標は、いかに組織学的な再発を遅らせるかなので、ウイルス量をどれだけ抑えればいいのかについてはまだ不明なんです。

高田 私たちの抗ウイルス療法のプロトコルは、基本的にいままでは組織学的にF1以上の再発を確認して、それから始めていました。

内科に全部お任せして、1年間IFN治療を継続するのですが、1/4ぐらいは途中で脱落しているというデータがあります。SVRになったのが4/17ぐらいで25%前後です。移植直後の大変な時期に治療をしても、効果があまりないのでやる意味があるのかというところもあります。

森屋 効果の判定は、ウイルスが消える、ウイルス量が下がる、それともALTが正常化するといったことでみていますか。

高田 内科ではウイルス量を中心に効果をみています。

森屋 ALTの正常化は重視しませんか。

高田 そうですね。

森屋 逆にある程度ウイルスが増えて上がっていれば、ALTは上がっているということでしょうか。

高田 移植後は肝炎だけでなく、拒絶反応やほかにもいろいろ肝機能に影響を与える原因がありますので、なかなかALTだけではわかりません。ウイルス量をゼロにすることを目標にしてやってもらっています。

菅原 私たちは、IFNははじめは量が少なく100万単位、200万単位、300万単位と少しずつ増やして、リバビリンも400mg/日から始めてよければ800mg/日と増やします。期間は陰性化してから1年間です。陰性化するまで半年ぐらいと長くかかる場合もありますが、genotype 2aなどは1カ月足らずで陰性化します。それを確認してから1年間継続します。

古川 陰性になった1年後は徐々に投与量を減量するのですか。

菅原 そうですね。1年間後でいきなりやめるのではなくて漸減していきます。

古川 そのほうがいいのですか。

森屋 移植でのデータがないので通常の症例になりますが、長期少量持続投与ですね。いったんウイルスが陰性化してもIFN 300万単位をともかく2年間投与します。長期に行うことが移植での一つの方法だといえます。

菅原 予防的方法で脳死肝移植だとMazzaferraが行っています。1年間ぐらい投与していると

思います。

古川 確かSVRで39%とか、菅原先生の施設は好成績ですね。

菅原 そうですね。

森屋 これは気楽なことを言っているかもしれませんが、PEG-IFN + リバビリン併用で6カ月、あるいは自費で1年投与し、その後もう1年はIFN少量またはPEG-IFNを週1回投与しつづけるのはどうでしょうか。

古川 私たちの施設で1例だけですが、術後IFN + リバビリン療法を1回やめてみて再発した人に、もう一度やりはじめたらまたウイルスがゼロになったので、今度はリバビリンをやめてIFNだけを徐々に投与間隔を延ばしています。

最近PEG-IFNに切り替えましたが、最終的にどこで投与をやめたらいいのかわからない。やめたらウイルスがまた出てくるのではないかと怖いのです。ただ、効きやすい人は何回やってもすぐ効くようですね。

菅原 PEG-IFNが出ると少し成績がよくなる可能性はあります。PEG-IFNでリバビリンを併用するとより効果が出るかもしれません。

古川 内科側からはPEG-IFNの副作用についてどうですか。いま一番の問題は、移植後早期のかなり病態が複雑なときに投与することです。私たちも投与量を減らして行っていますが、特にPEG-IFNの使いにくいところはないですか。発熱は少ないですね。

森屋 そうですね。

古川 あれで消耗する人も結構いるんですね。食欲がなくなることも多いので、そういったことが少なくなればいいと思います。ただ、白血球減少が多い。

高田 血小板への影響もPEG-IFNのほうが強くないですか。

森屋 最初のうちはそんなでもないと思いますが、ヘモグロビン、血小板、好中球はよく下がります。

古川 重篤な合併症はありませんか。いままでIFNで多いのは白血球減少ですが、うつ病がひどくなったとか……。

高田 内科にお任せしていますからあまり気がつきませんが、外科の外来に来られたときにみていると、内科医はなにかあれば早めに投与を中止しますね。あまりねばってやらないからかどうかわかりませんが、重篤な合併症はそれほどないようです。

菅原 当科では因果関係ははっきりしていませんが、再生不良性貧血の症例がありました。それには免疫抑制剤も関係している可能性がありましたが、結局 IFN は中止しました。それ以外ではうつ傾向が出てやめたのが 2 例あります。

高田 拒絶反応が多くなることはないですか。

菅原 たぶんないと思います。

古川 Nancy Ascher が IFN を移植後に使いはじめたころ、慢性拒絶反応が多いと報告をしていますが、実際のところそれ以降の報告はほとんどありません。その後は IFN を用いても、ほとんど拒絶反応は増えないのが一般的になってきています。私たちの施設も拒絶反応が特に増えている印象はないですね。

副作用については、先ほどお話しした精神症状で意識障害が出た症例や、具体的にはイライラして車をぶつけやすくなったという症例もあります。それ以外では、ARDS (成人呼吸窮迫症候群) のような症状を起こす症例がありました。その人は投与量を下げてようやく 50 単位から投与可能となりました。

森屋 IFN 単独でも脳血管障害が報告されたのですが、IFN + リバビリン併用では若年者でも出やすい。この併用療法は患者さんに本当にダメージが強いです。

年齢の要因もあるのかもしれませんが、IFN 単独で 6 カ月、1 年と治療して、また再発し、今度は IFN + リバビリン併用でもう 1 回治療をした場合、みなさん 60 歳代前半ですが 6 カ月もたない方が結構多いのですね。内科では怒られるのですが、そこをがんばってやらなければだめだと。

みなさんがおっしゃるように精神的にもきついし、日常生活の活動性の高い方でもデフレっぼくなる。3 カ月ぐらいで、「会社に行くのが嫌になるから IFN + リバビリン併用の治療をやめて

くれ」と患者さん本人が言います。そうすると、PEG-IFN + リバビリン併用後、IFN 単独にして少量の長期投与だと楽だとおっしゃいます。

逆に、PEG-IFN だけポンポンとつづけている方もいます。IFN 単独の投与量はかえって少なめでいったほうが経過は良好となります。ウイルスが消えるというよりも、グリチルリチン製剤 (強ミノ C) の代用に IFN を使うという方法です。

古川 ということは、リバビリンの影響があつて 400 mg/日以上使える人が少ないのですね。食欲が落ちてしまって食べられなくなると聞きますが。

森屋 IFN + リバビリン併用療法は、きついとおっしゃる方が多いですね。

古川 製薬会社側は、海外のデータからリバビリンの推奨投与量は 600 mg (体重 > 50 kg で 800 mg) といっているけれど、実際はなかなかその量を使うと大変ではないですか。

森屋 日本人ではきっときついですね。欧米人の量と日本人とは体重換算では違うのかもしれませんが、逆にそこをがんばりきれぬ人は、確かに効果がいいこともあります。

菅原 移植では 60 歳代はコンプライアンスがやや不良です。併用療法に対してはドロップアウト率が高い。若年者はがんばれるので、SVR に至ることが多いのではないかと思います。

古川 ということは、若い人のほうが許容できやすい。

菅原 駆除できる可能性が高いと思います。

古川 最近併用療法をはじめた方も 60 歳近いのですが、精神症状が出てきています。新聞の文字が読めなくなったり記憶がまったくなくなったり、強い影響が出ています。私たちだけどうしてこんなに副作用が多いのかと思います。しかも結構長くつづくんです。抗ウイルス療法ができない間にどんどんウイルスが増えてくる。精神症状は困った合併症ですね。

ところで、京大は再移植を結構行っていますが、C 型肝炎ではありますか。

高田 1 例あります。先ほどの 1 年半ぐらいで F4 までいって、31 カ月後に再移植を受けた症例

です。それぐらい非常に早い再発でした。

古川 再移植自身は、特に問題なくいつていますか。

高田 そうですね。その人は今年4月に再移植を行いました。初回移植後C型肝炎が再発したときにIFN治療を行ったのですが血小板がかなり下がって、それで治療をやめざるをえず、再移植のときに脾摘をしました。

再移植後はすぐにIFN治療をはじめて、現在の経過はいいです。脾摘がよかったのかと思っています。

古川 再移植は、脳死移植、いわゆる欧米ではその適応を非常に迷うところです。

ピッツバーグでは、以前はいくらでも臓器が使えたので、C型肝炎再発にどんどん再移植をして、多い人には4回ぐらいやったのですが、毎回やるたびに再発が早くなってきます。なんのために移植しているかよくわからなくなってくる。ですから、当時、C型肝炎の再移植はやめたほうがいいという施設が多かった。いまもその議論はあると思います。

菅原先生の施設は再移植はありますか。

菅原 再移植は成人が2例で、そのうちの1例が先ほどのすぐに亡くなった症例ですね。

古川 移植自身もすごく難しいです。C型肝炎再発は、前に手術しているから癒着がひどいのは当然ですが、血管がその癒着を通してたくさんグラフト肝に入っているのに加え、血管がもろくポロポロになっています。ですからピッツバーグでは、C型やB型肝炎再発の再移植が一番難しいといわれていました。

菅原 京大では再移植のデータが出ていませんでしたか。

高田 あれは小児の再移植ですね。成人でも17例ほどあります。

古川 再移植は術後感染が必発で非常にわるくなることが多いです。再移植もこれから日本で数が増えてきたら問題になってくるに違いありません。

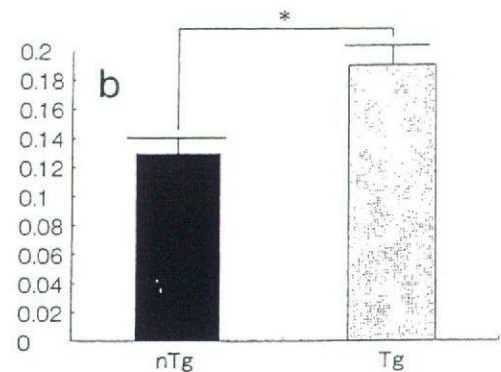
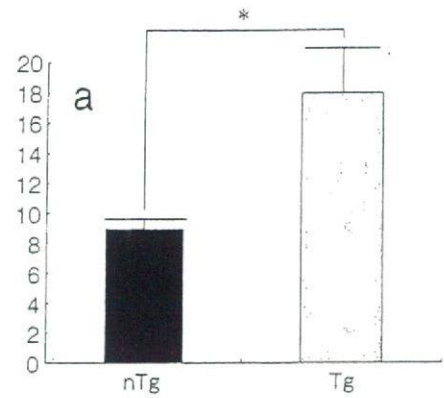


図3 肝臓内脂質量と構成脂肪酸組成 (森屋)

a: mg/g protein. b: C16:1/C16:0 比

HCV コア蛋白は肝臓内脂質量と構成脂肪酸の不飽和性を増加させる。*有意差あり

基礎データトピックス資格——肝炎モデル動物、肝炎増悪ファクター、脂肪肝とHCV

森屋先生が最近注目されているC型肝炎と脂肪肝との関係はいかがですか。

森屋 ポイントは三つです。

第1に、C型肝炎の病理組織の特徴は肝臓に脂肪がよくたまることです。私たちの作製したトランスジェニックマウス(以下、Tgマウス)では、そのとき脂質量が増えるだけではなくて、脂肪酸の組成ですが、脂肪酸のなかのオレイン酸など不飽和脂肪酸が増えました(図3)。

第2に、それにどうもミトコンドリアの障害が関係しているらしいことです。ミトコンドリアの障害を防止するものとして、タクロリムスが注目されています。脳血管障害などの方面です。タクロリムスをTgマウスに投与すると、脂肪酸の組成の量と質の変化が改善しました。

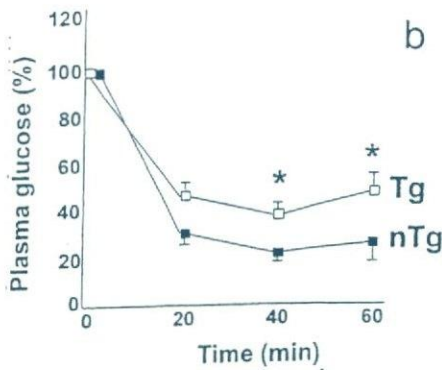
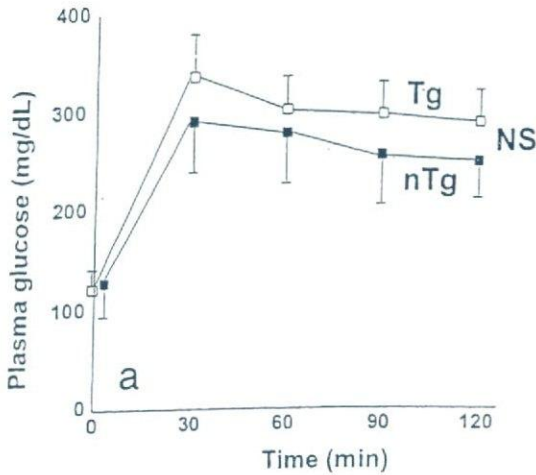


図4 HCVトランスジェニックマウスでのインスリン抵抗性(森屋)
 a: Glucose tolerance test
 b: Insulin tolerance test
 *有意差あり

第3に、C型肝炎ではインスリン抵抗性がある(図4)、Tgマウスにあったそれがタクロリムスによって改善していました。

HCVコア蛋白、ENV、NSという遺伝子群があって、私たちのTgマウスではそれぞれを作製しています。この三つの系統は、NS2から5まであります。ENV発現Tgマウスでは肝臓になにも起きないとがんもできません。コア発現Tgマウスの脂肪肝は雄のほぼ100%、雌の50%で、雌雄の差がありました。肝臓の腫瘍の発生は雄の30%、雌の10%で、16カ月齢以上のかなり長期になってはじめて出てきます。

Tgマウスの肝臓のなかに出ている蛋白の発現量は、使用したヒトのC型肝炎症例での肝臓です。つまり、過剰発現の状態ではありません。

中性脂肪を中心にたまっていて、それを構成し

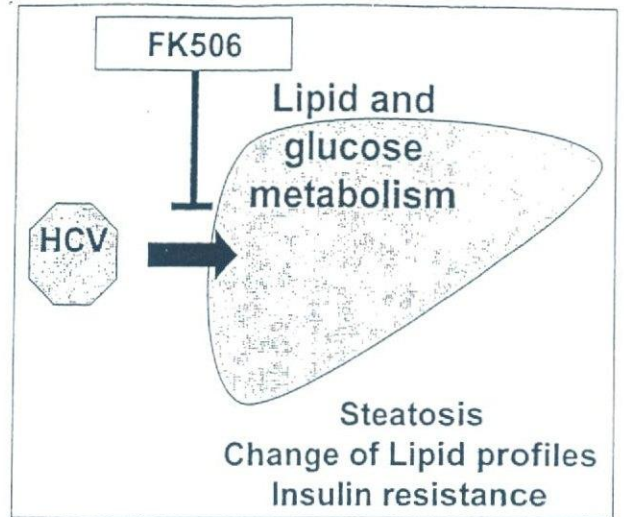


図5 HCVによる脂質代謝、糖質代謝異常がタクロリムスによって改善(森屋)

ているコレステロールエステル、中性脂肪、リン脂質など脂肪酸を調べると、コア発現Tgマウスはノントランスジェニックマウス(以下、nTgマウス)に比して、C18:1という不飽和脂肪酸の量が非常に増えています。

それで、幕内雅敏教授らのご協力、数は限られているのですが、C型肝炎陽性とB型肝炎陽性、それから大腸がんの肝転移のB型とC型陰性の患者さんを比較したら、これも中性脂肪において、C型肝炎では脂肪酸の組成のC18の脂質量の変化が、つまり脂肪酸の組成の変化が起きていることがわかりました。

ということで、コア発現Tgマウスは、肝臓で脂質量の増加ならびに構成脂肪酸分画において不飽和脂肪酸の増加が認められました。上記の変化は、ヒトの肝臓組織でも限られた数ですが確認されました。

その機序としては、どうも活性酸素、ミトコンドリアの障害にありそうです。のちに電子顕微鏡でみると、コアが核やミトコンドリアにもたまっていることがありました。過酸化脂質のフォスファチジルコリン、フォスファチエタノールアミンは、若年ではあまり差が出てきませんが、16カ月齢を過ぎたものに関してのみ増えてきます。若いうちは、スカベンジャーのカタラーゼやグ

ルタチオンの量や活性の変化は起きていますが、12カ月齢ぐらいまでは過酸化脂質の量は増えません。

面白いのは、若年でもアルコールを負荷すると、コア発現 Tg マウスだけは過酸化脂質が増えます。ミトコンドリア DNA の欠失をみると、nTg マウスは19カ月齢ではじめて欠失が出てきますが、Tg マウスは2カ月でうっすら出て、9カ月齢では明らかに欠失が出ています。

電顕でみると、Tg マウスは肝臓のミトコンドリアの外膜の形態異常が認められます。nTg マウスではありとあらゆるところでミトコンドリアに形態異常が出てきます。コアが核にも存在しているのが確認されています。

コアは主に細胞質の脂肪滴の周りに存在していますが、私は単純に、ミトコンドリアのどこかがやられているのではないかと考え、電子伝達系を調べました。電子伝達系は I, II, III, IV とあって、どうも I がやられている可能性があります。

AKBR は肝臓内の動脈血のレドックス状態の反映ですが、コア発現 Tg マウスでは NADH/NAD⁺ の比が大きくなっています。

コアを発現する培養細胞とコントロール細胞について、NADH を蛍光顕微鏡でみてみるとコアの存在の有無ではそんなに差はありません。ところがアルコールを加えると、コントロールの状態では NADH はそんなに増えないのですが、コアがある状態では蓄積されています。

ただ、過酸化水素を指標にミトコンドリア活性酸素を測定してみると、コアがあってもそんなに増えません。単純に、活性酸素が増えるというパターンではなさそうだということがわかりました。

コアによって complex I でなにか阻害が起きていそうですが、機序はわかりません。ともかく NADH から NAD⁺ に行く効率が下がります。最終的には、通常の状態よりは NADH/NAD⁺ の比が増加した形でシフトしている可能性が高いです。ATP も少し下がっています。

これはまだ途中ですが、タクロリムスとプラセ

ボを6カ月齢のコア発現 Tg マウスと nTg マウスにそれぞれ加えてみました。トータルの脂肪酸の量の比較は、Tg マウスで減っている傾向があります。プラセボ投与群は肝臓に脂肪が蓄積していますが、タクロリムス投与群では減る傾向にあります。nTg マウスはそんなに差はありません。

先ほどの脂肪酸の組成、C18:1 などは、Tg マウスのタクロリムス投与群はプラセボ投与群と異なって nTg マウスに近づいていくことがわかります。パルミチン酸と C16:0 と C16:1 も調べてみましたが、これもよく改善していることがわかります。これは nTg マウスも改善します。

面白いのは、血糖値は Tg マウスと nTg マウスとそれほど差がありませんが、Tg マウスはインスリンが高いのですね。つまり、インスリン抵抗性が Tg マウスには存在しています。これは、C 型肝炎患者はインスリン抵抗性があることの、マウスモデルでの証明です。

どうも C 型肝炎は代謝性の変化—脂肪代謝や脂質代謝、糖代謝に影響を及ぼすわけですが、タクロリムスはこの糖代謝の異常を改善するようです。脂質代謝のなかでも脂肪酸組成の変化なども改善しているという機序が考えられます(図5)。

高田 タクロリムスはインスリンの産生そのものを抑える作用もあるのではないのでしょうか。

森屋 インスリンレセプターが多くなっているのか、あるいは肝臓の代謝そのものの変化がおきるのか……。インスリン抵抗性は肝臓と筋肉と脂質と、その三つのバランスで決まります。細かい機序はわかりません。ラットにタクロリムスを投与すると、インスリンレセプターのアップレギュレーションが起きているという報告は出ていますから、結果と結びつくといえます。

高田 臨床的には、副作用として糖尿病がありますね。

森屋 タクロリムスの高血糖はインスリン分泌抑制ですが、HCV による高血糖はインスリン抵抗性といわれています。

古川 タクロリムスが Tg マウスのどこに働いているかはまだわかっていないのですね。ほかの薬剤はどうですか。

森屋 いま試しているところです。

前回のアメリカ肝臓学会では小池和彦教授が参加したのですが、まったく偶然に、移植前後でなにが改善しているか、BMIから代謝に関することを検討して、タクロリムスがインスリン抵抗性を改善しているという報告は確か出ていたようです。

今後の展望

古川 最後に、HCV陽性肝移植について今後の展望をお願いします。

森屋 PEG-IFNが出てきたので、おそらくこの施設もPEG-IFNとリバビリンに変わっていくのだろうとは思いますが、しかもIFN単独は1年間保険がききます。いままでは6か月しかききませんでしたから、IFN単独と組み合わせることによって1年間は少なくとも保証されます。

菅原 私も森屋先生の意見に賛成です。PEG-IFNは少し期待が持てると思います。

高田 古川生先生の施設も行っていたDFPP (double filtration plasmapheresis)の治療をやってみようと考えてます。高ウイルス量の患者さんにDFPPでウイルスを減量してIFNを併用する療法を、倫理委員会を通して来週から1例目を行う予定です。

古川 私たちもIFNにDFPPを併用した治療を数例経験し、HCV-RNAの低下をみています。いい結果が出るようがんばってください。

高田 あれは血液浄化法ですから簡単な治療ではありません。ABO血液型不適合移植の患者さんは、免疫抑制療法が強くて移植後のウイルス量が多いこともあります。不適合による液性拒絶を防ぐために術前に血漿交換を行うのです。ですから、血液浄化に抵抗がないのではないかと思われるので、まずそういう人を対象にしてみようと思っています。

菅原 DFPPは術前に考えられるのですか。

高田 術後に行います。

古川 術後3週目ぐらいからですか。

高田 もう少し経ってからです。やはり状態が安定してからになります。

古川 いままでのデータでも、DFPPでHCV-RNAが50万IU/mL以上なら下がるけれど、50万IU/mL以下では効果がないような結果です。時期としてはHCV-RNAが50万IU/mL以上に上がるときで、術後1か月ぐらいしてからなのかとは思いますが。

では、このへんで終わりとさせていただきます。今後のみなさんのご健闘を祈ります。本日はお忙しいところお集まりいただき、誠にありがとうございました。

6. 肝細胞癌と肝移植

山田 貴子* 田中 紘一** 高田 泰次*
伊藤 孝司* 小倉 靖弘** 大門 貴志***

1. はじめに

日本では年間約3万5千人が肝細胞癌で死亡し、その死亡数は年々増加傾向にある。本邦における肝細胞癌の特徴として、その約90%が背景にB型またはC型肝炎による慢性肝炎、肝硬変を伴っていることが挙げられる。つまり肝細胞癌患者の予後は腫瘍の進展だけでなく、肝機能によりかなり大きく左右されるわけである。最近、ハイリスク群に対する定期的スクリーニングや画像診断の進歩により、肝細胞癌が比較的早期に発見できるようになった。しかし依然として、癌の多発症例および肝予備能低下症例には、肝切除、エタノール注入療法(PEI)、ラジオ波(RFA)などの積極的な治療ができない場合が存在する。肝細胞癌患者全体の予後向上のために、それぞれの症例に応じた治療選択が極めて重要であり、選択肢の一つが肝移植である。

海外においては脳死肝移植が大部分を占めるため、臓器の相対的不足を考慮して、肝予備能・腫瘍因子のため移植以外の治療選択がなく、かつ移植後腫瘍再発のリスクが少ないことを適応基準とすることが、世界共通のコンセンサスであった¹⁻³⁾。その中でも1996年にMazzaferroらの提唱したMilan criteria⁴⁾(表1)は、肝細胞癌に対する移植のglobal standardとして評価され、米国や多くの国で適応基準として用いられている。Milan criteria内であれば、非腫瘍合併症例におけるlong termの移植成績と変わらないという点で高い評価を得ている。わが国でも2001年にMilan criteriaに適合する肝細胞癌患者は、脳死肝移植待機患者として日本臓器移植ネットワークに登録が可能となった。しかし問題は、本邦においては脳死肝移植が極端に少なく、生体肝移植が肝移植の大部分を占めているということである。実際に移植件数全体をみても、全国で生体肝移植は2667例が行われているのに対し、脳死肝

移植は25例(2003年末)⁵⁾である。したがって、肝細胞癌患者における移植が欧米と同様にわが国で現実的な治療選択の一つになり得るには、生体肝移植の発展が大きな鍵をにぎる。Milan criteriaに該当する症例に限定されているが、2004年1月に肝細胞癌に対する生体肝移植の保険適用が認められた。これは欧米では標準的治療とされている肝移植が日本においても選択肢の一つとして位置づけられたことを意味し、非常に大きな進歩と言える。

2. 肝細胞癌に対する生体肝移植の適応基準について

生体肝移植は脳死肝移植と異なり、ドナーとなる方はただ1人の血縁・夫婦関係にあるレシピエントに肝臓を提供する。よって適切なinformed consentが得られれば、保険適応外ではあるもののMilan criteriaを超える場合でも移植が可能であり、実際我々の施設における肝細胞癌患者の移植の約半数が、Milan criteriaを超える症例である。これまでの成績から⁶⁾、Milan criteriaに適合する肝細胞癌を肝移植の適応基準にすることに議論の余地はないと考えるが、Milan criteriaより進行した肝細胞癌への移植は、適応基準およびその成績とも検討すべき課題が多い。京都大学では1999年2月から「肝外病変がない、肝内主要血管に腫瘍の浸潤を認めない」ということを適応基準(表1)として、生体肝移植を行ってきた。最初の20例の成績を評価した上でさらに実績を積み重ねるべきと判断し⁷⁾、現在に至るまでこの適応基準を継続している。このようなMilan criteriaを逸脱する症例にも移植を行っていることは、決して稀なことではなく、海外においても脳死ドナーが得られれば、Milan criteriaを逸脱する症例にも移植を適応すべきであるという積極的な考え方がある。UCSFのYaoら⁸⁾は腫瘍サイズと個数でMilan criteriaを超える基準を提唱し(UCSF criteria)(表1)、1, 5年生存率が90, 75%という良好な成績を示している。このことから適応基準拡大を求め実績を示すことには大きな意義があると思われる。本稿では、京都大学での

*京都大学移植外科

**神戸中央市民病院移植外科

***先端医療振興財団臨床研究情報センター研究部

表1 肝細胞癌における肝移植適応基準

■ Milan criteria	1) 腫瘍径 3 cm 以下で腫瘍数 3 個以内 2) 腫瘍径 5 cm 以下で単発
■ UCSF criteria	1) 腫瘍径 4.5 cm 以内で腫瘍数 3 個以内, かつ腫瘍径の合計が 8 cm 以内 2) 腫瘍径が 6.5 cm 以内で単発
■ 京都大学での criteria	肝外病変がない, かつ肝内主要血管への腫瘍浸潤がない

表2 患者背景

症例数(男女比)	: 114 (M 79 : F 35)
年齢(歳)	: median 53.7 (22~69 歳)
観察期間(月)	: median 23.7 (0~75 months)
原疾患	: HCV 66, HBV 37, Alcoholic 3, PBC 3, others 5
Child-Pugh score	: A 17, B 41, C 56
MELD score	: <10 : 20, 10-20 : 60, 20-30 : 28, >30 : 6
TNM stage	: TNM I 16, II 39, III 46, IV-A 2, Incidental 11
TNM stage(UICC)	: TNM I 17, II 22, III 13, IV-A 51, Incidental 11
Milan criteria	: Within 55, Out of 48, Incidental 11
移植前治療歴	: no previous therapy 30
	previous therapy TAE 69
	PEI, RFA 53
	Hepatectomy 15

京都大学, 肝細胞癌に対する生体肝移植症例(1999. 2~2005. 4)

criteria における long term の成績および, 予後因子を解析した。

3. 京都大学における生体肝移植

1) 症例

1999年2月から2005年4月の間に生体肝移植を施行した成人患者のデータを retrospective に評価し, 移植時の摘出肝において組織学的に肝細胞癌を認めた114例を解析対象とした。患者背景(表2)は, 男女比79:35, 年齢22~69歳(中央値53.7歳), うち, 60歳以上が31人(27%)であった。HBVまたはHCV関連肝硬変の合併を103例(90%)に認め, 移植前肝機能はChild-Pugh分類でAが17例, Bが41例, Cが56例であった。本邦における原発性肝癌取り扱い規約(4版)による術前の進行度分類では, Stage I, II, III, IV-Aがそれぞれ16, 39, 46, 2例であり, incidental tumorを11例に認めた。肝細胞癌の初発に対する移植は30例であり, なんらかの治療後の再発に対する移植は84例であった。前治療の内容は肝切除15例, PEI・

RFA 53例, TAE/TAI 69例(重複あり)であった。移植後観察期間は1~75カ月(中央値23.7カ月)である。

生体ドナーに関しては, 年齢19~64歳(中央値41.0歳), レシピエントとの関係は夫婦間, 親子間, 兄弟間, 三親等以上間でそれぞれ, 42, 47(うち, 子から親へ43例), 23, 2例であり, 114例中14例(12.3%)が血液型不適合間の移植であった。

移植前診断でStage III以上の症例は, 術中無肝期にEpirubicin hydrochloride(10 mg/m²)の点滴静注を行い, 移植後は全例で, 摘出肝の病理組織学的な検討の上, pTNM Stage III以上の症例に, 同剤による術後補助化学療法を行っている。移植後はCTスキャンおよび, α フェトプロテイン(AFP)測定を定期的に行い, 腫瘍再発が確認された場合には積極的にlocal regulationを行っている。

2) 成績

114例中23例に非腫瘍再発死亡(20%, 非再発死亡群)を認め, 15例(13.2%, 再発群)に移植後の肝細

表3 非再発群と再発群との比較

		非再発群 (n=99)	再発群 (n=15)
年齢(平均±SD)		54.6±8.0	47.8±13.1
原疾患	HCV	59	7
	HBV	31	6
	alcohol	3	0
	other	6	2
AFP (ng/ml)	>1000	11 (11.1%)	7 (46.7%)
	≤1000	88 (88.9%)	8 (53.3%)
PIVKA-II (mAU/ml)	>1000	8 (8%)	6 (40%)
	≤1000	91 (92%)	9 (60%)
	腫瘍因子 (病理学的検索)		
腫瘍数 (中央値)		8.85 (1-176)	40.8 (2-380)
最大腫瘍径 (平均±SD, cm)		2.95±1.9	5.70±5.0
組織型	well	19%	0%
	moderate	66%	46%
	poor	15%	54%
脈管侵襲	vp 0	69%	33%
	vp 1	27%	40%
	vp 2	0%	20%
	vp 3	4%	7%
	vv (+)	5%	0%
	n (+)	1%	0%

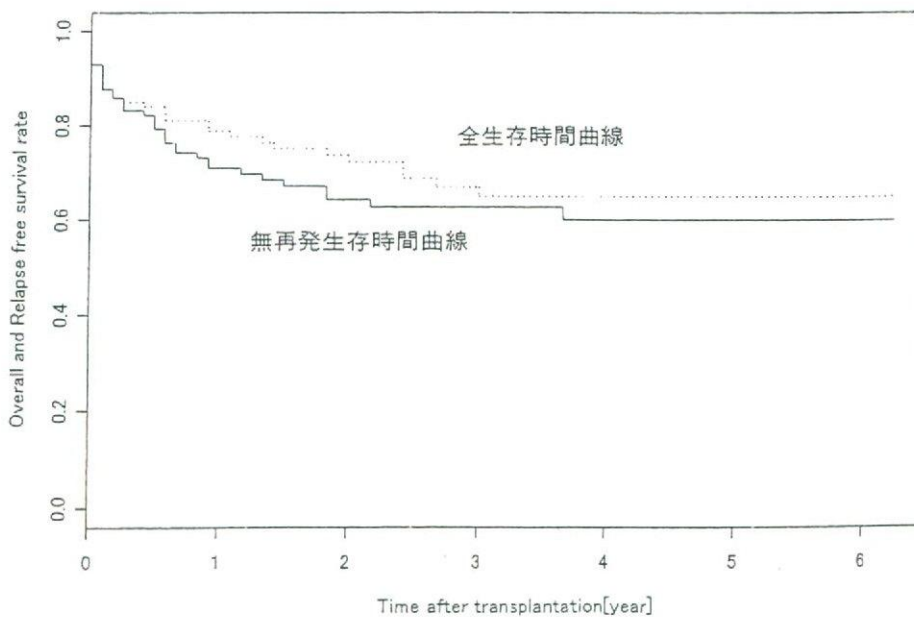


図1 5年生存率と無再発生存率：肝細胞癌に対する生体肝移植を施行した全114例の移植後5年生存率は65.0%，5年無再発生存率は60.1%であった。

胞癌再発が確認された(表3)。非再発死亡群における手術から死亡までの期間は、1年以内が22人で、そのうち8人が1カ月以内であった。1年以上生存した1名

は、C型肝炎の再発により22カ月目に死亡した。再発群における移植から腫瘍再発までの期間は中央値13.1カ月で範囲3~44カ月と多様であり、15名中6名が現

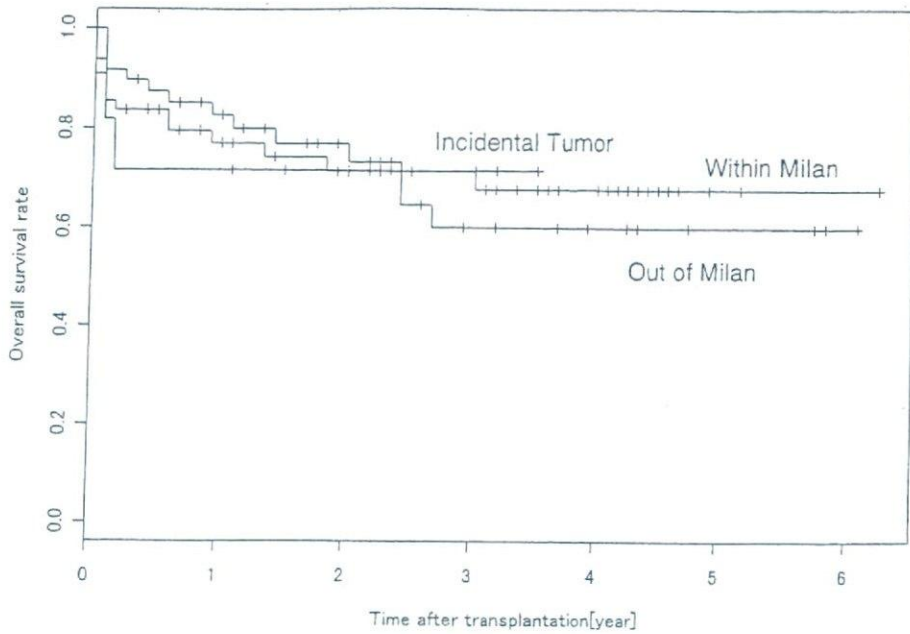


図2 Milan criteria と移植後生存率：Incidental tumor (n=11)を除くと、5年生存率はMilan criteria 内群 (n=55), Milan criteria 外群 (n=48)でそれぞれ67.8%, 60.0%であった。(n.s.)

在生存中である。再発の認められた部位は肺(9例)がもっとも多く、次に移植肝(6例)、骨(5例)、副腎・リンパ節・横隔膜(2例)、脳(1例)の順であった(重複あり)。

京都大学における肝細胞癌に対する移植成績は、全114例での検討において、5年全生存率65.0%、5年無再発生存率60.1%であった(Kaplan-Meier)(図1)。術前の癌の進行度別に5年生存率をみるとStage I, II, III, IV-Aではそれぞれ77.2%, 62.8%, 30.8%, 100%であり、全体として進行度が進むにつれて低下する傾向にあった。ただし、術前より画像上門脈腫瘍栓を認めていたstage IV-Aの2例は現在無再発生存中である(無再発生存時間はそれぞれ75カ月、8カ月である)。Incidentalに腫瘍が確認された症例を除く103例のうち、術前診断においてMilan criteriaを満たす症例(55例)とMilan criteriaを超える症例(48例)とを比較すると、5年生存率はそれぞれ67.8%, 60.0%であり、ログランク検定の結果統計学的には両群の生存時間に有意な差を認めなかった($p=0.92$)(図2)。生存時間の有意な予後因子は、ログランク検定による単変量解析の結果、組織型とPIVKA-IIであった($p<0.01$)(表4)。

また、非癌死を打ち切りとした場合の全体の累積再発率は5年で22.7%であった。5年累積再発率につい

てMilan criteriaを満たす群とMilan criteriaを超える群とで比較すると、それぞれ16.3%, 33.7%と有意差を認めた($p<0.05$)(図3)。再発の予後因子の検討は、術前の最大腫瘍径が5 cmを超える、Milan criteriaを超える、AFP値が1000 ng/ml以上、PIVKA-IIが1000以上の症例、摘出標本での病理学的検討で最大腫瘍径が5 cmを超える、腫瘍数が3個を超える、Milan criteriaを超える、組織型が低分化、門脈浸がvp1あるいはvp1-3、の症例で、再発時間が有意短くなることが示唆された($p<0.05$)(表5)。これらCox比例ハザード・モデルに基づく多変量解析を行うと、PIVKA-IIが1000以上(risk ratio 7.612, $p=0.0006$)と組織型が低分化(risk ratio 5.587, $p=0.0023$)が再発に対する独立した予後因子として選定された。

4. Discussion

京都大学における肝細胞癌に対する生体肝移植の成績を解析した結果、全生存率は現時点の評価ではMilan criteria外とMilan criteria内では統計学的な差を認めなかったが(67.8%, vs. 60.0%)、累積再発率見るとやはり両者の間には有意差を認めた(16.3% vs. 33.7%, $p<0.05$)。また、術後の病理学的検索にてMilan criteria内であった症例の中に再発例は認めなかったことから、肝移植の肝細胞癌に対する根治

表 4 単変量解析による全生存時間におよぼす因子の検討

		症例数	(%)	5年生存率	p値
性別	男性	79	69.3	67.7	0.37
	女性	35	30.7	58.8	—
年齢	60>	31	27.2	77.9	0.35
	60≤	83	72.8	61.8	—
原疾患	HCV	66	57.9	61.7	0.27
	HBV	37	32.5	77.9	—
	Alcoh	3	2.6	66.7	—
	その他	8	7.0	37.5	—
Child-Pugh score	A	17	14.9	55.6	0.86
	B	41	36.0	66.2	—
	C	56	49.1	68.4	—
腫瘍数	≤3	67	65.0	65.0	0.76
	>3	36	35.0	63.1	—
腫瘍数	≤3	67	65.0	65.0	0.99
	4-5	12	11.7	68.7	—
	≥6	24	23.3	64.5	—
腫瘍数	5≥	79	76.7	65.5	0.60
	≥6	24	23.3	64.5	—
Milan criteria	内	55	53.4	67.8	0.92
	外	48	46.6	60.0	—
TAE 治療歴	あり	69	60.5	65.0	0.9
	なし	45	39.5	65.3	—
PEI/RFA 治療歴	あり	53	46.5	65.1	0.63
	なし	61	53.5	65.1	—
肝切除歴	あり	15	13.2	71.8	0.46
	なし	99	86.8	63.9	—
移植前治療	あり	84	73.7	67.9	0.28
	なし	30	26.3	54.5	—
腫瘍数*	≤3	69	60.5	74.5	0.29
	>3	45	39.5	48.8	—
腫瘍数*	≤3	69	60.5	74.5	0.21
	4-5	14	12.3	57.9	—
	≥6	31	27.2	44.2	—
最大腫瘍径*	5≥	98	86.0	70.8	0.16
	5<	16	14.0	27.6	—
腫瘍存在範囲*	両葉	72	63.2	63.4	0.81
	片葉	42	36.8	68.3	—
皮膜形成*	あり	64	56.1	64.7	0.56
	なし	47	41.2	66.4	—
皮膜浸潤*	あり	42	36.8	59.7	0.08
	なし	47	41.2	84.1	—
肝静脈浸潤*	あり	6	5.3	55.6	0.49
	なし	108	94.7	65.8	—
門脈浸潤*	vp 2+vp 3	8	7.0	21.9	0.22
	vp 1	33	28.9	53.6	—
	vp 0	73	64.0	73.9	—
	vp 1+vp 2+vp 3	41	36.0	47.0	0.13
	vp 0	73	64.0	73.9	—
組織型*	高分化	72	63.2	83.2	<u>0.01</u>
	中分化	23	20.2	69.9	—
	低分化	19	16.7	37.6	—
リンパ節転移*	あり	1	0.9	0.0	<0.01

AFP(ng/ml)	なし	113	99.1	65.6	—
	>1000	18	15.8	26.9	0.07
	200-1000	13	11.4	75.2	—
	20-200	38	33.3	82.0	—
PIVKA-II (mAU/ml)	≦20	45	39.5	61.8	—
	>1000	14	13.9	15.6	<0.01
	500-1000	6	5.9	44.4	—
	300-500	4	4.0	100.0	—
MELD score	100-300	14	13.9	62.5	—
	≦100	63	62.4	77.4	—
	≦10	25	21.9	47.8	0.18
	10-20	59	51.8	67.2	—
GRWR **	20-30	24	21.1	78.7	—
	>30	6	5.3	50.0	—
	≧0.8	102	89.5	62.4	0.30
	<0.8	12	10.5	81.5	—
血液型	一致+適合	100	87.7	68.9	0.15
	不適合	14	12.3	23.6	—

*は摘出肝の病理組織学的検討によるものである。

** GRWR : graft-to-recipient weight ratio

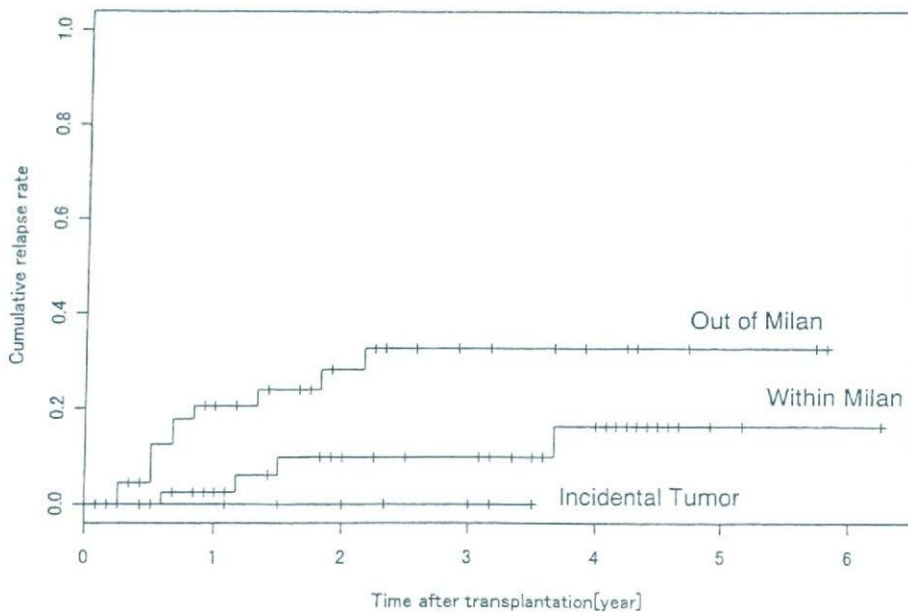


図3 Milan criteria と移植後累積再発率：Incidental tumor (n=11)を除くと、5年再発率はMilan criteria内群(n=55), Milan criteria外群(n=48)でそれぞれ16.3%, 33.7%であった。(p=0.037, log-rank test)

観点から見れば、Milan criteriaが、京都大学での生体肝移植においても、すぐれた基準であることは証明できた。しかしながら生体肝移植の一方の側面である、「患者の延命を得る」治療という点から見ると、患者全生存率に差がないということで、現時点での基準、すなわち肝外転移がなく、かつ血管浸潤がないという基準を設け、継続することには意義があると考ええる。

次の問題は、Milan criteria外であっても、どこを拡大することが妥当であるかということ。Milan criteria外の患者集団はheterogeneous因子を持った集団であって、腫瘍の大きさや個々の基準だけでは、正確な予後予測ができない。細胞癌に対する肝移植適応を考える上でもっとなことは、再発の予後予測因子であり、今まで

表5 移植後肝細胞癌再発に関連する因子

		症例数	再発数	5年無再発率	p値
最大腫瘍径	5 \geq	91	10	80.8	<0.01
	5<	12	5	35.6	
術前 Milan criteria	内	55	4	83.7	0.0372
	外	48	11	67.3	
腫瘍数*	≤ 3	69	2	96	<0.01
	>3	45	13	49.2	
最大腫瘍径*	5 \geq	98	10	81.8	0.0103
	5<	16	5	46.4	
門脈浸潤*	vp 0	73	5	86.8	0.0269
	vp 1	33	6	67.7	
	vp 1	33	6	67.7	0.0686
	vp 2+vp 3	8	4	23.8	
	vp 0	73	5	86.8	<0.01
	vp 1+vp 2+vp 3	41	10	59.7	
組織型*	高分化	19	0	100.0	<0.01
	中分化	72	7	77.5	
	低分化	23	8	50.6	
術後 Milan criteria *	内	58	0	100.0	<0.01
	外	56	15	56.4	
AFP(ng/ml)	1000 超	18	7	39.9	<0.01
	200 超 1000 以下	13	2	77.8	
	20 以下	45	3	86.9	
	20 超 200 未満	38	3	83.1	
PIVKA-II (mAU/ml)	1000 超	14	6	16.0	<0.01
	500 超 1000 以下	6	1	80.0	
	300 超 500 以下	4	1	75.0	
	100 超 300 以下	14	0	100.0	
	100 以下	63	6	84.7	

*は摘出肝の病理組織学的検討によるものである。

腔内リンパ節転移、主要血管への浸潤、腫瘍の大きさ、組織型がこれらの因子として報告されている⁹⁾。今回の検討でも術後病理学的検索において、Milan criteria 外であった 56 人中 41 人が再発を認めていないことから、再発群の特徴を検討し、解析することによって、より強い再発関連因子、つまり絶対的に除外基準となる因子を得る必要がある。そして、我々は PIVKA-II の値と再発率については興味ある結果を得た。すなわち、PIVKA-II が 1000 以上群の予後が非常に悪く(図 4)、今後早急に適応基準に加えるべき factor であると思われた。

同じく肝細胞癌の腫瘍マーカーとして用いられる AFP については、今回は独立した再発危険因子という結果が出なかったが、島田ら¹⁰⁾による移植後再発例の検討でも、AFP と比べて PIVKA-II の値が再発予知マーカーとして有用であったと報告されている。

肝細胞癌の組織型については、肝切除後、そして肝

移植後においても、再発の予後予測因子として非常に強い factor であるといわれている。Tamura ら¹¹⁾は、5 cm 以下の肝細胞癌においても、組織型が poorly と well to moderate では移植後 3 年生存率が 82% と 67%、5 cm 以上の腫瘍においては、それぞれ 62.5% と 0% であると報告し、組織型が生存率に大きな影響を与えると報告している。しかしながら、術前の画像診断による組織型の判定は、一部では行われているところもある¹²⁾が、accuracy に乏しく、適応基準の一つに含めることができないというのが一般的な現状であった。画像診断以外の方法としては、術前の biopsy が挙げられ、肝切除・肝移植の術前検査として biopsy を行っているという施設¹³⁾もあるようである。Implantation、出血を含む合併症の問題を考え、術前の biopsy に対する否定的見方も多い。図 4 による PIVKA-II が 1000 以上・1000 未満、組織型が低分化・低分化以外の組み合わせで層別した各群について、無再発生存曲線を見る

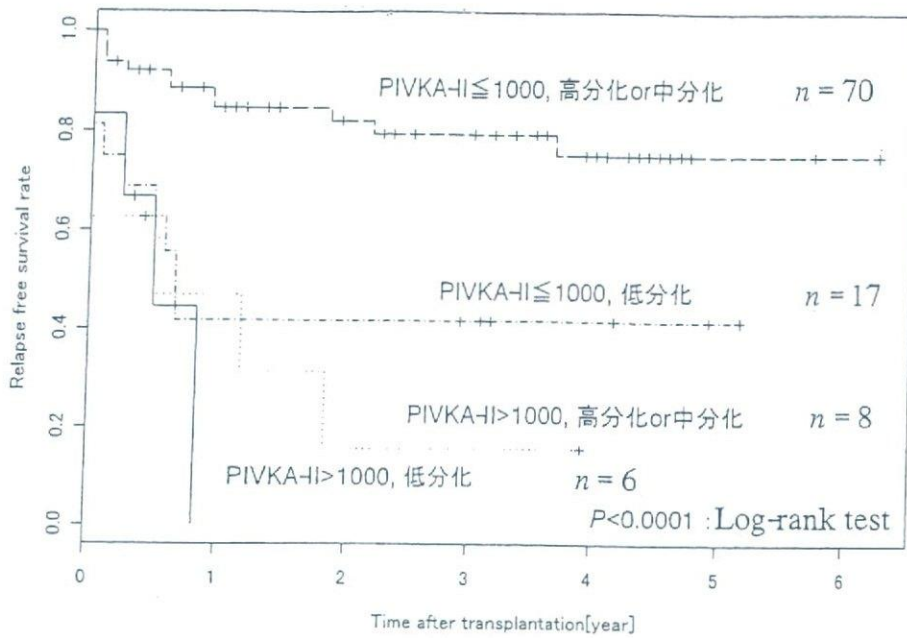


図4 無再発生存率における PIVKA-II と組織型との関係：PIVKA-II ≤ 1000・高分化 or 中分化，PIVKA-II ≤ 1000・低分化，PIVKA-II > 1000・高分化 or 中分化，PIVKA-II > 1000・低分化の5年無再発生存率はそれぞれ，74.4%，45.3%，15.6%，0%であった。(p < 0.0001, log-rank test)

と、PIVKA-IIが1000以下であっても組織型が poorly とそれ以外とで比べると、5年で74.4% vs 45.3%であり、PIVKA-IIが1000以上かつ組織型が poorly である場合は、全例が1年以内に再発していた。この結果より、今後肝細胞癌の組織型を、術前の画像診断で評価するという方面での進歩に期待するとともに、prospective な study をすべきであると強く考える。今回独立した危険因子として結果が出なかったものの、肝細胞癌の門脈浸潤について、移植後再発の1因子であると報告している施設は多い。最近報告されつつある重要な点は、microvascular 浸潤においても、肝移植後の再発の危険性を高めるという結果¹⁴⁾が出てきているということである。肝切除においては、切除後の肝内再発の risk factor として報告があった¹⁵⁾が、移植後においても関連するという事は、非常に興味深い。かつ、我々の検討では vp0 と vp1 との間にも再発率に有意な差を認めた(86.8% vs. 67.7%, p < 0.05)。術前の画像診断では vp1, vp2 のレベルでの門脈腫瘍栓の存在を正確に診断できるとはいえず、術後の病理学的検索ののち、血管浸潤が確認された場合には、vp1, vp2 であっても、systemic regulation として術後補助化学療法を考慮すべきと考える。

文 献

- 1) Romani F, Belli LS, Rondinara GF, et al. The role of transplantation in small hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1994; 178: 379-84
- 2) Figueras J, Juarieta E, Valls C, et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology* 1997; 25: 1485-90
- 3) Llovet JM, Bruix J, Fuster L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastases classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998; 27: 1572-7
- 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* 1996; 334: 693-9
- 5) 肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2004; 39: 634-42
- 6) 山田貴子, 田中紘一. 肝細胞癌に対する肝移植. 消化器病セミナー 2004; 97: 35-44
- 7) Kaihara S, Kiuchi Tetsuya, Ueda Mikiko, et al.

- Trasplantation 2003 ; 75 : S 37-40
- 8) 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* 2001 ; 33 : 1394-403
 - 9) Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 1998 ; 228 : 479-90
 - 10) 島田光生, 末廣剛敏, 副島雄二. 肝細胞癌に対する生体肝移植. *消化器外科* 2003 ; 26 : 603-11
 - 11) Tamura S, Kato T, Berho M, et al. Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg* 2001 ; 136 : 25-30
 - 12) 佐々木洋, 山田晃正, 大東弘明. 肝細胞癌の画像による分化度の判定. *外科治療* 2002 ; 86 : 453-60
 - 13) Huang GT, Sheu JC, Yang PM, et al. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma--a study based on 420 patients. *J Hepatol* 1996 ; 25 : 334-8
 - 14) Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, et al. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer* 2000 ; 88 : 538-43
 - 15) Ikai I, Yamamoto Y, Yamamoto N, et al. Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma invading major portal and/or hepatic veins *Surg Oncol Clin N Am* 2003 ; 12 : 65-75
-

岡山大学病院において

—C型肝硬変に対する生体肝移植の対策：移植前抗ウイルス療法と再発の組織学的早期診断—

貞森 裕・八木孝仁・松川啓義・岩垣博巳・田中紀章*¹⁾，
荻野哲也*²⁾，白鳥康史*³⁾

特集 ウイルス肝炎と肝移植 II. 施設における現状と対策：外科医より

Pretransplantation antiviral therapy for hepatitis C and early histological diagnosis of recurrent hepatitis C infection after living donor liver transplantation

C型肝炎肝硬変に対する肝移植においては、移植前治療・免疫抑制法・再発診断および移植後治療といった側面からの検討が必要である。筆者らは、肝移植周術期の viral load の軽減を目的として、IFN- β による移植前短期抗ウイルス療法を行っており、その適応・成績および問題点について述べる。また、移植後早期より severe acute hepatitis あるいは cholestatic hepatitis をきたすC型肝炎の移植肝再発は、graft loss に直結する可能性もあり、組織学的早期診断は臨床上重要である。HCV 抗原検出法として、HCV-E2 モノクローナル抗体 IG222 による移植肝の免疫組織化学的染色を導入したので、その有用性について報告する。

Hiroshi Sadamori · Takahito Yagi · Hiroyoshi Matsukawa · Hiromi Iwagaki ·
Noriaki Tanaka*¹⁾, Tetsuya Ogino*²⁾, Yasushi Shiratori*³⁾

key words : C 型肝炎硬変, 生体肝移植, 移植前抗ウイルス療法,
組織学的再発診断, HCV-E2 モノクローナル抗体

肝移植後の HBV (B型肝炎ウイルス) 再発に関しては、移植前のラミブジン、移植後のラミブジン + HBIG (human anti-HBs immunoglobulin) 投与により、移植後再感染に伴う graft loss はほぼ阻止できるようになった。現在の肝移植における最大の課題は、C型肝炎の移植後再発に対する対策であり、再発危険因子の解析とともに、移植前治療・免疫抑制法・再発診断・移植後治療に関して検討されている。

当施設では、移植術中と移植後早期の viral load の軽減を目的として、インターフェロン β (IFN- β) による移植前抗ウイルス治療を行ってきた。また、移植後早期より severe acute hepatitis あるいは cholestatic hepatitis をきたす HCV (C型肝炎ウイルス) の移植肝再発は、graft loss に直結

する可能性があり、それらの組織学的早期診断は臨床上重要である。

本稿では、IFN- β による移植前抗ウイルス療法と移植後再発の組織学的早期診断を中心に述べる。

IFN- β 移植前短期投与の成績と問題点

C型肝炎肝硬変症例に対する肝移植前の抗ウイルス療法としては、HCV-RNA の陰転化が理想と思われ、脳死肝移植ではすでに試みられているが¹⁻³⁾、重症度の高いレシピエントが多く、かつ待機期間が短い本邦の生体肝移植の現状では困難といわざるをえない。しかし、移植前の高 HCV-RNA 量は移植後の HCV 再発における重篤化の危険因子として報告されており³⁻⁵⁾、肝移植術前に HCV-RNA 量を減少させ、移植術中・移植後早期の viral load を軽減させておくことは、HCV の早期再発と重篤化の予防につながる可能性があると思われる。

*¹⁾ Division of Abdominal Transplantation, Department of Gastroenterological Surgery, *²⁾ Department of Pathological Research, *³⁾ Department of Medicine and Medical Science, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, *¹⁾ 岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・腫瘍外科, *²⁾ 同 病態探求医学講座, *³⁾ 同 消化器・肝臓・感染症内科

表1 C型肝硬変に対する生体肝移植症例の肝予備能

	術前 IFN- β 投与群	術前 IFN- β 非投与群	P-value
No. of patients	5	5	—
Mean age	53.8 \pm 3.3	54.0 \pm 5.4	0.891
Child-Pugh 分類	B 2 例 / C 3 例	B 1 例 / C 4 例	—
Child-Pugh score	9.0 \pm 2.5	10.0 \pm 1.6	0.872
MELD score	9.6 \pm 2.5	15.8 \pm 5.4	0.049
IFN- β 投与前血小板値 ($10^4/\mu\text{L}$)	7.7 \pm 2.8	4.4 \pm 1.4	0.043
IFN- β 投与前 HCV-RNA 量 (KIU/mL)	360 \pm 180	317 \pm 234	0.735
免疫抑制剤	CyA 4 例 / FK 1 例	CyA 4 例 / FK 1 例	—
ステロイド早期離脱例	1 例	1 例	—

C型慢性肝炎患者において、IFN- β 1日2分割投与による早期のHCV-RNA量の減少が報告されており^{6,7)}、当施設では適応症例を選択し、IFN- β の移植前短期投与を施行してきた。

IFN- β の移植前短期投与の適応症例としては、Child-Pugh BおよびC初期の症例とした。IFN投与による早期からの血小板減少が問題となるため、特にChild C症例においては、血小板値が5万/ μL 以上に保たれ、かつperformance statusが2以下の症例をその適応とした。

上記の適応基準にて、3症例にIFN- β 600万単位を1日2分割で移植直前の3日間投与し、血小板値が低値であった2症例にはIFN- β 300万単位を移植前の9日間に1日2分割投与を行った。IFN- β の移植前短期投与を行ったC型肝硬変5症例(IFN投与群)と、IFN- β の移植前短期投与を施行できなかった5症例(IFN非投与群)において、肝予備能・移植前後のHCV-RNA量の推移・組織学的HCV移植肝再発に関して比較検討した。

両群間で年齢・Child-Pugh score・投与前のHCV-RNA量に差は認めなかったが、IFN非投与群のMELD scoreは15.8 \pm 5.4と、IFN投与群にくらべ有意に高値であった。血小板値もIFN非投与群では4.4 \pm 1.4万/ μL と、IFN投与群の7.7 \pm 2.8万/ μL にくらべ、有意に低下しており、IFN非投与群により重症例が多かった。免疫抑制法に関しては、両群ともにシクロスポリン投与4例、タクロリムス投与1例、ステロイドの早期離脱可能例も両群ともに5例中1例であり、両群間

に差を認めなかった(表1)。

IFN投与群にはC型肝硬変の高度進展症例は含まれなかったが、IFNの移植前短期投与を行ううえで、血小板減少を中心とした術前管理に注意を要した。血小板値が比較的保たれていたため、IFN- β 600万単位を移植前の3日間投与した3症例(図1a Case 1~3)では、血小板減少をきたしたが、移植術中を含め、臨床的に耐容可能であった。

2症例(図1b Case 4, 5)は、投与前の血小板低下が高度であったため、IFN- β 300万単位を移植前の9日間に投与した。Case 4はIFN- β 300万単位の3日間連日投与によって、6.6万/ μL より4.2万/ μL に減少したため、隔日投与に変更し、以後5万~6万/ μL 前後で推移した。IFN投与前の血小板値が4.3万/ μL と最も低かったCase 5は、投与3日目に3.0万/ μL に低下したため、血小板輸血を行ったのちにIFN投与を継続した。

脳死肝移植における術前IFN投与においても、血小板値が5万/ μL 以上の症例を適応としており^{1,3)}、血小板値が5万/ μL 以下となった重症例に対しては、IFN移植前投与の適応をより慎重にすべきと思われる。

IFN- β の移植前短期投与によって、HCV-RNAが陰転化まで至った症例は認めなかったが、移植直前のHCV-RNA量は、5症例ともに100 KIU/mL以下に減少した。IFN非投与群では、移植後1カ月よりHCV-RNA量の急速な増幅を認めた。これに対し、IFN投与群では、移植後1カ月でのHCV-RNA量の増幅が有意に抑制されてい

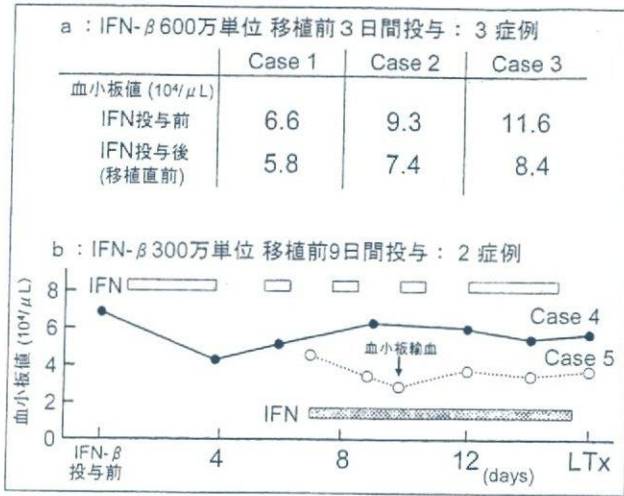


図1 IFN術前投与群における血小板値の推移

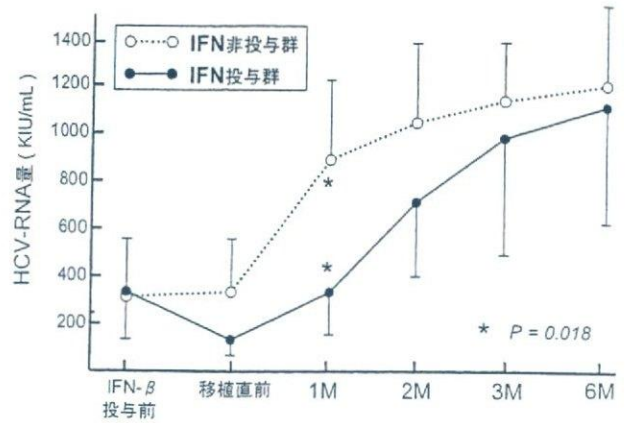


図2 HCV-RNA量(PCR法)の推移

た(図2)。移植後2カ月以後はIFN投与群においても増幅を認め、3カ月以後は両群間に差を認めなかった。

当施設では、HCV-RNA量・肝機能検査とともに、プロトコールバイオプシーを含めた肝生検による組織学的再発診断を行っている。平均観察期間20.5カ月(4～43カ月)で、IFN投与群は5例中3例に、非投与群は5例中2例に組織学的HCV再発を認めており、IFN-βの移植前短期投与によって、組織学的再発率の軽減は得られていないのが現状である。予後に関しては、IFN投与群の1例を移植後13カ月でHCV再発によるfibrotic cholestatic hepatitisで失ったが、他の9例は生存中であり、粗生存率は90%である。

IFN-β移植前投与に伴う血小板減少に対しては、症例の選択と慎重な投与スケジュールによって、臨床的に耐容可能であったが、高度の血小板減少を伴う重症例には投与しにくいことが問題点としてあげられる。IFN-βの移植前短期投与単独では、HCV-RNAの陰転化と組織学的再発率の軽減を図ることはできなかったが、移植術中のviral loadを確実に軽減し、移植後2カ月までのHCV-RNA量の急速な増幅は抑制しえた。

生体肝移植後早期からIFN-αとリバビリンによる抗ウイルス療法を開始することによって、HCV再発予防に対する良好な成績が報告されおり⁸⁾、今後は、移植後の予防的抗ウイルス療法と併用することによって、IFN-βの移植前短期投与

が、HCV再発予防に対して有効となる可能性はあると思われる。さらに、今後G-CSFやトロンボポエチン(thrombopoietin)が臨床の現場で使えるようになれば、より安全に治療が可能となるものと思われる。

HCV移植肝再発に対する組織学的早期診断

当施設では、プロトコールバイオプシーを含めた肝生検による組織学的再発診断を行っており、慢性肝炎の肝組織診断基準である新犬山分類⁹⁾に従って、壊死・炎症所見と繊維化の程度を判定している。炎症および繊維化の所見が進行した状況では、組織学的なHCV再発診断は比較的容易であるが、HCV再発の初期段階では、急性拒絶反応との鑑別診断も含め、組織学的な確定診断が難しい場合も多い^{10,11)}。特に、移植後早期からのHCV移植肝再発は、胆道系合併症や急性拒絶反応等の移植後合併症との鑑別診断が、臨床的にも組織学的にも容易でない¹²⁾。

HCV感染の特異的な診断法として、生検検体中のHCV-RNA検出法や、抗体を用いた免疫組織化学的染色によるHCV抗原検出法が提唱されている。

Verslypeらは、新たにHCVエンベロープ蛋白に対するモノクローナル抗体12種を作製し、慢性C型肝炎患者の肝組織において免疫組織化学的染色のスクリーニングを行ったところ、

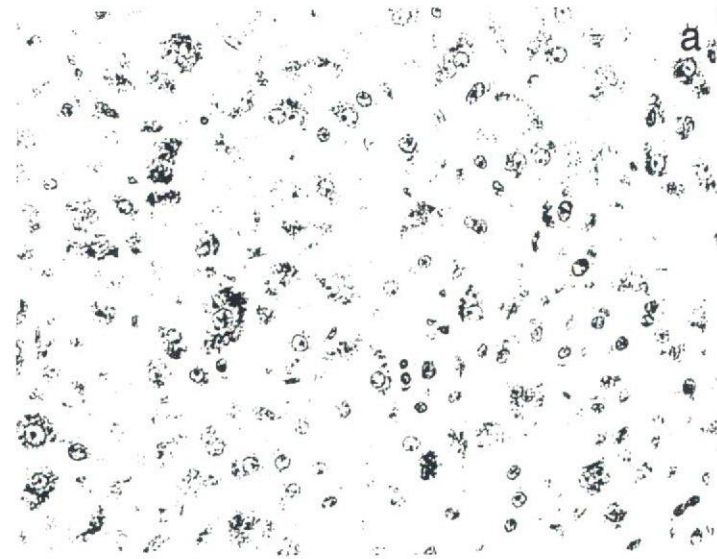


図3 摘出肝組織におけるIG22免疫組織化学的染色
a: 肝細胞に微細な顆粒状の細胞質染色パターンが認められる(×400).
b: 摘出肝のほぼ全体の肝細胞にIG22染色陽性の所見を認める(×120).

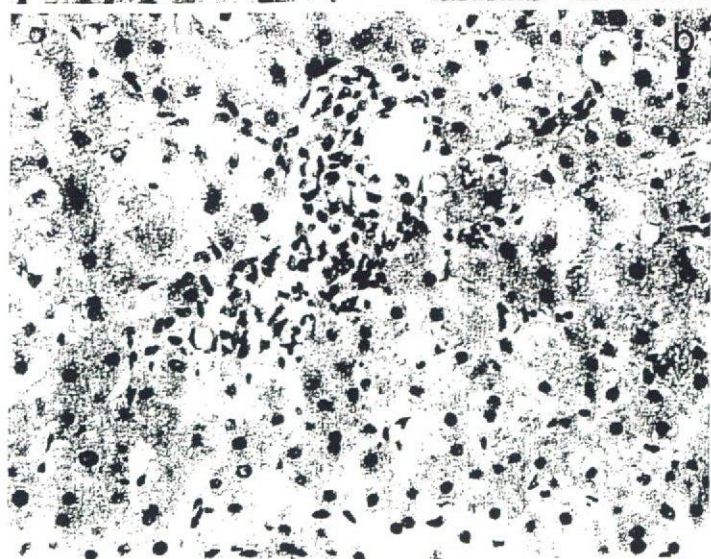
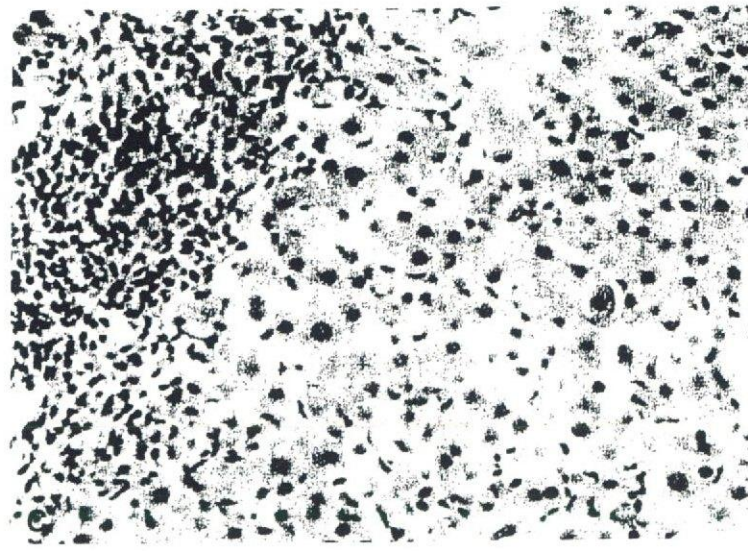
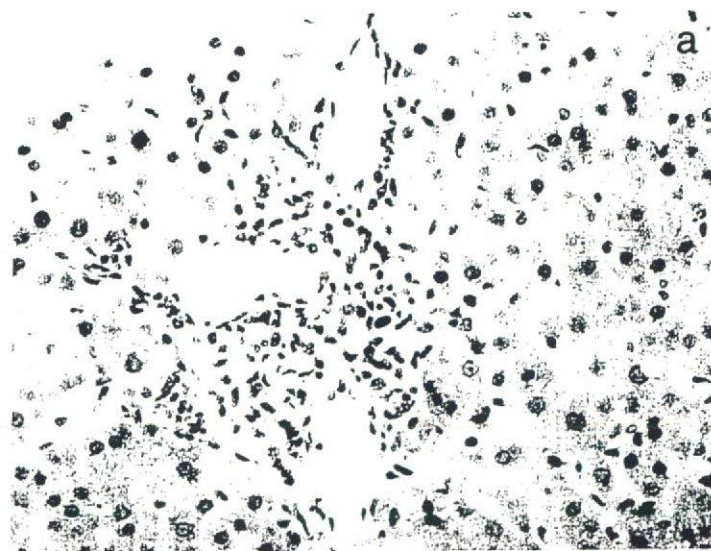


図5 HCV早期再発症例における肝生検(HE染色)所見
a: 移植後41病日(×160). 中等度拒絶反応の所見を認めた.
b: 移植後59病日(×160). グリソン鞘の軽度炎症細胞浸潤・門脈内皮炎と小葉内の好酸体を認め、軽度拒絶反応とともにHCV移植肝再発が併存している可能性も除外できなかった.
c: 移植後80病日(×160). グリソン鞘の高度炎症細胞浸潤・小葉内への炎症細胞浸潤の波及と小葉内のspotty necrosis・好酸体を認め、HCV移植肝再発によるウイルス性肝炎と診断された.