

ルス学会学術集会・神戸国際会場・平成25年11月10-12日

197. 西辻 裕紀、清水 裕子、宇治野 真之、舟見 健児、川上 志保、瀬谷 司、下遠野 邦忠・HCV感染培養肝細胞は肝星状細胞と共培養する事によりMIP-1 beta産生を誘導する・文部科学省新学術領域研究 がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 公開シンポジウム・平成25年1月30日・東京
198. 西辻 裕紀、舟見 健児、清水 裕子、宇治野 真之、山本 祐美、鈴木 律子、川上 志保、瀬谷 司、高久 洋、下遠野 邦忠・HCV感染肝細胞は肝星状細胞と共培養する事によりMIP-1 beta産生をあげる・第60回日本ウイルス学会学術集会・大阪・平成24年11月13日

## H 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## Ⅱ. 総合分担研究報告

## 肝移植後 C 型肝炎に対する治療法の標準化を目指した 臨床的ならびに基礎的研究

研究代表者 上本伸二 京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植外科学講座 教授  
研究分担者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授  
研究分担者 上田佳秀 京都大学医学部附属病院臓器移植医療部 講師  
研究分担者 丸澤宏之 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 講師  
研究分担者 増田智先 九州大学病院 薬剤部 教授

### 研究要旨

肝移植後 C 型肝炎に対する最適な治療法を確立することを目的とし、京都大学にてこれまでに行われた 125 例の抗ウイルス治療症例について解析を行った。ウイルス排除(SVR)率は 43%であり、SVR の予測因子として、C 型肝炎ウイルス(HCV)遺伝子型が非 1 型であること、移植前の HCV-RNA 量が低値であることの 2 点が同定された。治療中止率は 22%と高率であったが、有害事象の予測因子は同定されなかった。有害事象の現状について解析を行った。その結果、21 例 (17%) において、多様な重大な有害事象が生じていることが明らかとなった。中でも、肝移植症例特有の有害事象として慢性拒絶が 7 例 (6%) に、de novo 自己免疫性肝炎が 4 例に生じていた。慢性拒絶の危険因子として、治療中の免疫抑制剤の減量と治療開始前の線維化が軽度であることの 2 点が同定された。

これらの解析から、肝移植後 C 型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン治療の効果は低く、有害事象が多いことが明らかになった。治療成績の向上のためには、Direct acting antiviral(DAA)の導入が必要であるが、DAA と免疫抑制剤との相互作用が問題となる。肝移植後 C 型肝炎症例 9 例に対してテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療を行った。テラプレビルと免疫抑制剤との相互作用を克服するため、まず、タクロリムスからシクロスポリンへのコンバートを行い、その後にテラプレビル開始してシクロスポリンの血中濃度調節、安定してからペグインターフェロン+リバビリン開始した。これらの各段階、ならびに治療中、治療終了後に、シクロスポリンとタクロリムスの治療薬物モニタリングを行い、投与量の調節を行った。その結果、免疫抑制剤濃度に大きな変化を与えることなくテラプレビルの投与が可能となり、拒絶反応や感染は認めなかった。9 人中 8 人で sustained virological response (SVR)を達成することができ、治療効果は良好であった。治療中には全身倦怠感、貧血、腎障害などの有害事象を認め、それぞれ対策を要したが、治療終了

後に改善を認めた。これらのことから、肝移植後 C 型肝炎に対して、DAA を含む 3 剤併用療法を安全かつ効果的に行うことができることが明らかとなった。

肝移植 B 型肝炎ウイルス(HBV)再発予防法の効果を明らかにするため、京都大学で行われた HBs 抗原陽性レシピエントに対する肝移植例ならびに HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植例に対する B 型肝炎ウイルス再発予防法の効果について検討した。HBs 抗原陽性レシピエントに対しては、エンテカビルと高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン製剤(HBIG)の併用療法が従来のラミブジンと HBIG の併用療法と同等の効果と安全性を有することが明らかとなった。HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおいては HBIG による予防を行ってきたが、25%において HBV の活性化を認めた。原因として、HBs 抗体エスケープ変異株の出現が大きな問題であった。さらに、肝移植後 HBV 再発予防法を最適化することを目的とし、B 型肝炎ワクチンの効果について検討を行った。その結果、HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植レシピエント、ならびに HBV による急性肝不全症例に対しては、短期間で高率に HBs 抗体の獲得が可能であり、HBIG の中止が可能であった。肝移植後 HBV 対策法として、B 型肝炎ワクチンを含めた予防法を確立した。

肝移植後 C 型肝炎ならびに B 型肝炎再発や治療効果に関与するウイルス側因子の解析のため、HBV と HCV の双方について、次世代ゲノムアナライザーによる包括的なウイルス遺伝子配列の解析を行った。HCV については、血中と肝組織に存在する HCV は多様性に富んでいること、血中と肝組織中の HCV の存在様式は類似していること、肝移植後には特定の HCV クローンが増加していること、DAA に対する薬剤耐性ウイルスは治療前から低頻度ながら存在していることが明らかとなった。HBV に関しては、B 型慢性肝炎症例では血中と肝組織に存在する HBV は多様性に富んでいる一方で、HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性ドナーの肝臓内の HBV の多様性は極めて低く、均一な HBV クローンが潜伏感染していることを明らかにした。また、抗 HBV 作用を持つ核酸アナログ製剤であるラミブジン、アデフォビル、エンテカビルに対する薬剤耐性変異やプレコア変異、コアプロモーター変異、HBs エスケープ変異を持つウイルスが各症例で種々の割合で存在していることも明らかとなった。

## A. 研究目的

C 型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス治療が積極的に行われるようになってきたが、すでに肝硬変、肝癌へと進行し抗ウイルス治療が困難な症例が多数存在する。これら進行した C 型肝炎硬変・肝癌に対する治療法として、近年肝移植が選択されるようになり、その数は年々増加しつつある。しかしなが

ら HCV 陽性レシピエントに対する肝移植後は、大部分の症例で C 型肝炎が再発し、再発後は免疫抑制剤などの影響を受け急速に進行することが明らかとなっている。この進行を抑制し予後を改善させるためには抗ウイルス治療が不可欠であるが、現在のところ、移植後 C 型肝炎の標準的治療法は確立されていない。移植後 C 型肝炎は、免疫

抑制剤の使用など通常のC型肝炎とは異なる点が多く、これまでのペグインターフェロン+リバビリン治療による治療成績は不良で有害事象が多いことが明らかとなってきた。さらに、新規抗HCV薬である **direct acting antiviral agents (DAA)** は、代謝酵素が同じであるカルシニューリン阻害剤との薬物相互作用があり、免疫抑制剤の血中濃度を顕著に上昇させることが問題となる。以上より、移植後C型肝炎に対する有効かつ安全な治療法を確立することが急務である。そこで、本研究では、肝移植後C型肝炎の病態及び治療のこれまでの実態を解析し、さらに新規抗HCV薬の使用法を確立し有効性と安全性を確認することによって、肝移植後C型肝炎の最適な治療法を確立し、標準化することを目的とした。

また、肝移植後のB型肝炎ウイルス(HBV)感染の問題として、異なる2つの病態が存在する。ひとつは、HBs抗原陽性レシピエントにおける肝移植後のB型肝炎、もうひとつは、HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおけるB型肝炎である。これらのレシピエントの肝移植後のB型肝炎再発を予防するために、現在は核酸アナログ製剤と高力価HBs抗体含有免疫グロブリン製剤(HBIG)の併用または単独投与が生涯に渡り行われる。これらによりHBV再発予防が可能であるが、HBIGはヒト血液を原料とするため供給量に

限界があり、医療費や安全性の面でも大きな問題を有している。この問題に対し、B型肝炎ワクチン投与により能動免疫を誘導することによりHBIGの減量や中止の試みを行ってきた。今回、エンテカビルならびにB型肝炎ワクチンの有効性を明らかにし、最適な肝移植後HBV再発予防法を確立することを目的とし、

さらに、次世代ゲノムアナライザーを用いることにより、多様なウイルス・クローンの集合体である肝炎ウイルス感染の全体像の把握が可能である。この手法を用いることにより、肝移植後のウイルス変異の多様性とそのダイナミズムを明らかにできると考えられる。今回、肝移植前後のHCVならびにHBVの変化を包括的に解析し、肝移植後の肝炎ウイルス対策に応用可能なウイルス配列の特徴を同定することを目的とした。

## B. 研究方法

**1. 肝移植後C型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン治療の効果ならびに有害事象の解析**：京都大学にて2011年6月までに行われた肝移植後C型肝炎再発に対する抗ウイルス治療施行例125例の治療効果と有害事象を明らかにし、これらに關与する因子について解析を行った。

**2. 肝移植後C型肝炎に対するテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療の導入方法の確立と効果・安全性の解析：**肝移植後C型肝炎症例9例に対して以下の3段階の方法にてテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療導入を行った。1. タクロリムスからシクロスポリンへのコンバート、2. テラプレビル開始とシクロスポリン血中濃度調節、3. ペグインターフェロン+リバビリン開始。これらの各段階、ならびに治療中、治療終了後に、シクロスポリンとタクロリムスの治療薬物モニタリングを行い、投与量の調節を行った。3剤併用用法を12週間、その後ペグインターフェロン+リバビリン治療を12週間継続した。これらの経験から、肝移植後症例に対するDAA使用時の免疫抑制剤の使用法、ならびに、テラプレビルを含む3剤併用療法の効果と安全性について解析を行った。

**3. 肝移植後B型肝炎予防策の現状とエンテカビル、HBVワクチンの有効性の解析：**2002年9月から2010年12月までに当院にてHBIG+エンテカビルの予防投与を行ったHBs抗原陽性レシピエントに対する肝移植後の経過について解析した。さらに、1995年7月から2008年8月までに当院にてHBIGの予防投与を行ったHBc抗体陽性ドナーからHBs抗原陰性の肝移植レシピエント75

例について、肝移植後のHBV活性化について解析を行った。また、京都大学にて2012年9月までにB型肝炎ワクチン投与を行った肝移植後症例55例（HBV陽性レシピエント36例、HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後レシピエント19例）の効果について解析を行った。

**4. 次世代ゲノムアナライザーを用いたHBV遺伝子解析：**肝移植症例ならびにB型慢性肝炎症例の血中ならびに肝組織に存在するHBVクロンの多様性の特徴と薬剤耐性変異を持つHBVの存在様式を明らかにするため、HBVの次世代ゲノムアナライザー解析を行った。血中ならびに肝組織からDNAを抽出し、HBV-DNAをHBV特異的なプライマーを用いたPCR法にて増幅後、次世代シーケンサーにて遺伝子配列を同定し、コンピューターソフトを用いてHBVの多様性や薬剤耐性変異を含む既知のHBV変異解析を行った。また、HBc抗体陽性ドナーの肝臓内に潜伏しているHBVクロンの特徴ならびにde novo B型肝炎発症例のHBVの特徴を明らかにするため、同様に次世代ゲノムアナライザー解析を行った。

**5. 次世代ゲノムアナライザーを用いたHCV遺伝子解析：**C型慢性肝炎症例においてもHBVの場合と同様に、血中な

らびに肝組織に存在するHCVクローンの多様性の特徴ならびにインターフェロン治療前後の多様性の変化を明らかにするため、次世代ゲノムアナライザーを用いて解析を行った。さらに、HCV陽性肝移植症例の血中ならびに肝組織に存在するHCVクローンの多様性の特徴ならびに肝移植後の変化を明らかにするため、同様に次世代ゲノムアナライザー解析を行った。

(倫理面への配慮)

当該施設における倫理委員会の承認の上で行った。

## C. 研究結果

**1. 肝移植後C型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン治療の効果ならびに有害事象の解析：**肝移植後C型肝炎再発に対する抗ウイルス治療施行例125例のうち、現在治療中の症例8例を除く117例中、ウイルス排除(SVR)に至った症例は50例であり、SVR率は43%であった。有害事象による中止例は26例(22%)と高率であった。SVRの予測因子として、HCV遺伝子型が非1型であること、移植前のHCV-RNA量が低値であることの2点が同定された。有害事象発現の予測因子は同定されなかった。

次に、有害事象を解析した結果、21例(17%)において、多様な重大な有害

事象が生じていることが明らかとなった。中でも、肝移植症例特有の有害事象として慢性拒絶が7例(6%)に、de novo自己免疫性肝炎が4例に生じていた。慢性拒絶例7例中6例が致死性であった。慢性拒絶を発症した7例と、抗ウイルス治療を1年以上行い慢性拒絶を認めなかった76例を比較した結果、治療中の免疫抑制剤の減量と治療開始前の線維化が軽度であることの2点が危険因子として同定された。

**2. 肝移植後C型肝炎に対するテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療の導入方法の確立と効果・安全性の解析：**肝移植後C型肝炎症例9例に対して、3段階の方法にてテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療導入を行った。タクロリムスからシクロスポリンへのコンバートは、全例で拒絶反応や感染を生じることなく、中央値9日(7-13日)で血中濃度の安定化(トラフ値150-200 ng/mL, ピーク値>500 ng/mL)が可能であった。テラプレビル導入によってシクロスポリンの血中濃度の上昇と半減期の延長を認めたが、シクロスポリン内服量の減量と投与間隔の延長にて血中濃度安定化が可能であった。安定化までの期間は中央値8日(6-14日)であり、シクロスポリンの内服量は中央値でテラプレビル開始前の33%(25%-50%)

に減少した。その減量率は症例間で異なり、症例毎の治療薬物モニタリングが必要であることが明らかとなった。血中濃度安定化後にペグインターフェロンとリバビリンの導入を行った。治療中のシクロスポリン血中濃度は安定していた。テラプレビル終了後にはシクロスポリン血中濃度の低下を認め、再度シクロスポリン内服量の増量を行い、その後にタクロリムスにコンバートした。タクロリムスの血中濃度を、治療開始前の濃度（トラフ値 6・8 ng/mL）に維持するために必要な内服量は、9例中6例で増量が必要であった。すなわち、治療中においても治療薬物モニタリングによる内服量の調節が必要であることが明らかとなった。

血中HCV-RNAはテラプレビル単独での1週間の治療にて著明に減少し、その後ペグインターフェロンとリバビリンを開始し、全例で陰性化した。陰性化までの期間は6例で治療開始4週以内であり、他の3例も7週までであった。全例で治療終了まで血中HCV-RNAは陰性が維持され、治療終了後に1例が再発したが、他の8例ではsustained virological response (SVR)が達成された。SVR率は89%と良好であった。

1例が全身倦怠感のために治療開始14週間で治療中止となったが、他の8例では治療プロトコールを完遂できた。全例で全身倦怠感、貧血、高尿酸血症、

腎障害の有害事象を認めた。また、好中球減少を5例、食欲不振を6例、皮疹を1例、ビリルビン上昇を4例に認めた。貧血のため、リバビリンの減量を全例に認め、4例では中止となった。好中球減少のため、3例でペグインターフェロンの一時的な減量を必要とした。高尿酸血症に対しては、全例でフェブキソスタットを投与した。いずれの有害事象も治療終了後に改善した。

以上より、薬物血中濃度モニタリングと投与量の調節、ならびに有害事象対策により、肝移植後C型肝炎に対してDAAの使用は可能であり、テラプレビルを含む3剤併用療法は安全かつ効果的であることが明らかとなった。

### 3. 肝移植後B型肝炎予防策の現状とHBVワクチンの有効性の解析

a. HBs 抗原陽性レシピエントに対する高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン製剤 (HBIG) とエンテカビルの併用療法の効果：HBs 抗原陽性レシピエントに対する生体肝移植後に、HBIG+エンテカビルを使用した HBV 活性化予防法を26例に行った。1年生存率ならびに3年生存率はいずれも73%であった。中央値25.1ヶ月の観察期間内にHBV再発は認めなかった。これらの予防薬による有害事象は認めなかった。HBIG+ラミブジンによる予防策を行った63例と比較して、生存率とHBV再発率のいず



れも有意な違いを認めなかった。

#### **b. HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後**

##### **B 型肝炎ウイルス活性化の現状**：HBs

抗原陰性・HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後の長期経過について検討した。HBIG の予防投与を行った HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植レシピエント 75 例中 19 例(25%)で HBV 活性化を認めた。原因は、HBs 抗体エスケープ変異株出現が 7 例、HBIG の投与中断が 8 例、不明が 4 例であった。HBs 抗体エスケープ変異株は、肝移植後 15.7～54.9 ヶ月で活性化し、HBs 抗体と HBs 抗原が共に陽性であった。HBV 活性化早期にエンテカビルを投与した 4 例は全例で HBs 抗原が陰性化したのに対し、他の 3 例は B 型慢性肝炎へと移行した。以上より、HBIG 投与により HBs 抗体陽性が維持されている症例でも HBs 抗体エスケープ変異株による *de novo* B 型肝炎が生じること、発症早期のエンテカビル投与が効果的であることが明らかとなった。

#### **c. 肝移植後HBV再発予防としてのB型**

##### **肝炎ワクチンの効果**：HBIGを中止す

る方法として、レシピエント自身の免疫反応によってHBs抗体の獲得することを目的に、B型肝炎ワクチン投与を行った。HBc抗体陽性ドナーから肝移植を受けたレシピエント19例、HBVによる急性肝不全レシピエント12例、ならびにHBVによる肝硬変レシピエント

24例を対象とした。これらの症例に対して、B型肝炎ワクチン20 $\mu$ gを月1回投与し、HBs抗体価の推移を観察した。HBs抗体が200mIU/mL以上に上昇し、HBIGの投与を中止できた症例を成功例とした。その結果、B型肝炎ワクチン成功例は、HBc抗体陽性ドナーから肝移植を受けたレシピエント19例中14例(74%)、HBVによる急性肝不全レシピエント12例中10例(83%)、HBVによる肝硬変レシピエント24例中10例(42%)であった。HBs抗体獲得までのB型肝炎ワクチン投与回数の中央値は、HBc抗体陽性ドナーから肝移植を受けたレシピエントでは3回(2-5回)、HBVによる急性肝不全レシピエントでは3回(1-12回)、HBVによる肝硬変レシピエントでは10回(3-32回)であった。

#### **4. 次世代ゲノムアナライザーを用いたHBV遺伝子解析**

HBV の次世代ゲノムアナライザー解析の結果、血中と肝組織に存在する HBV はいずれも多様性に富んでおり、大部分の多様性は 1 塩基変異であった。変異は HBV 遺伝子のすべての領域に認められた。抗 HBV 作用を持つ核酸アナログ製剤であるラミブジン、アデフォビル、エンテカビルに対する薬剤耐性変異やプレコア変異、コアプロモーター変異、HBs エスケープ変異を持つウイルスが各症例で種々の割合で存

在していることが明らかとなった。これらの薬剤耐性変異株は、治療中の症例だけでなく、未治療症例においても存在しており、核酸アナログ投与によってこれらの耐性変異を持つ HBV が選択的に増殖することが薬剤耐性獲得のメカニズムであると推測された。

同手法を用いて、HBc 抗体陽性ドナーグラフト中の HBV の遺伝子配列ならびにその多様性について解析を行った。44 例の HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性健康人ドナーの肝臓内に存在する HBV の多様性は、HBs 抗原陽性例の HBV と比較して有意に低いことが明らかとなった。重症化に参与することが明らかとなっている、G1896 の変異については、44 例中 39 例では 99.9%以上の比率で野生型が存在しており、残りの 5 例においては 99.9%以上の比率で G1896A 変異型が存在しており、混在している症例は認めなかった。HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性者から、免疫抑制状態において HBV が再活性化した症例の血中 HBV を同様に解析した結果、やはり多様性は低く、G1896 の野生型か変異型かのどちらかが相互排他的に存在していた。以上の結果より、HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性者の肝臓内に潜伏感染している HBV の多様性は極めて低いことが明らかとなった。

## 5. 次世代ゲノムアナライザーを用い

### たHCV遺伝子解析

C 型慢性肝炎症例においても HBV の場合と同様に、血中ならびに肝組織に存在する HCV クローンの次世代ゲノムアナライザー解析を行った。その結果、血中と肝組織に存在する HCV は多様性に富んでおり、いわゆる quasispecies の全容が明らかになった。Shannon entropy 値で計算される genetic complexity について、治療前においてはインターフェロン感受性例と非感受性例では相違は認めなかった。しかしながら、治療開始 1 週間後には、インターフェロン感受性例では著明な genetic complexity の低下を認めることが明らかになった。さらに、HCV に対するプロテアーゼ阻害剤やポリメラーゼ阻害剤などの DAA に対する薬剤耐性変異の存在について解析した結果、これらの薬剤を投与していない症例全例で種々の割合で薬剤耐性変異をもつ HCV が存在していることが明らかになった。

さらに、HCV 陽性肝移植症例における血中ならびに摘出肝組織における次世代ゲノムアナライザー解析を行った。その結果、血中と肝組織に存在する HCV はいずれも多様性に富んでいるが、ウイルスの配列やその割合は血中と肝組織でほぼ同一であった。特に、薬剤耐性変異やインターフェロン効果を規定する HCV 遺伝子の変異部位に

においては、存在するウイルス株の比率は血中と肝組織でほぼ同一であった。Shannon entropy 値で計算される血中の HCV の genetic complexity について解析した結果、肝移植前と比較して肝移植後 4 週間では著明な genetic complexity の低下を認めることが明らかになった。すなわち、肝移植後の HCV 再感染ならびに複製過程においては特定の HCV クローンが増加していると考えられた。次に、再感染・複製能の強い HCV の遺伝子配列の特徴について解析を行ったが、多くの症例に共通する特定の配列の変化は同定できなかった。一方、肝移植前にはすべての症例で HCV の構造蛋白質領域の遺伝子を欠く欠損 HCV が存在していたが、肝移植後の再感染・複製過程では欠損 HCV が検出されなくなり、全長配列の HCV が優位に増加することが明らかとなった。

#### D. 考察

肝移植後 C 型肝炎再発に対するペグインターフェロン+リバビリン療法の治療成績は満足できるものではなく、肝移植成績改善のために、より有効で有害事象の少ない治療法の確立が急務であると考えられた。治療効果予測因子の解析結果から、HCV 遺伝子型非 1b に対する治療成績は非常に良好であり積極的な治療適応とするなど、個々の症例に

応じた治療適応や治療法の検討が治療成績を向上させる可能性が示唆された。一方、肝移植後 C 型肝炎再発に対する治療によって多数の重篤な有害事象が生じることが明らかとなった。中でも、慢性拒絶反応と de novo 自己免疫性肝炎が肝移植症例に特異的な有害事象として生じることがわかった。慢性拒絶は発症すると致死的であるため、予防ならびに早期発見が重要である。今回、慢性拒絶例の特徴として、治療中の免疫抑制剤減量と治療開始前の線維化が軽度であることの 2 点が明らかとなった。このことから、慢性拒絶を予防するためには、抗 HCV 治療中の免疫抑制剤減量を避けること、線維化が進んでいない状態での容易な抗 HCV 治療導入は行わないことが重要と考えられた。

肝移植後 C 型肝炎再発に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果は低く有害事象が多いことを明らかになったため、治療効果の改善のためには、テラプレビルを含む DAA の使用が望ましいと考えられた。DAA を加えることによって治療期間が短縮できるため、長期治療後の生じる頻度が高い重篤な有害事象を回避できる可能性もある。今回、テラプレビルと免疫抑制剤との相互作用を克服する方法として、薬物血中濃度の頻回の測定と治療薬物モニタリングを行った。その結果、シクロスポリンならびにタクロリムス

の内服量を個々の症例において適切に調節し、血中濃度が安定したままテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療を行うことが可能であった。この方法は、今後使用可能となる他のDAAにも応用可能であり、DAAの肝移植後症例への安全な使用法が確立できたと言える。さらに、肝移植後C型肝炎症例に対するテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療効果が良好であることも明らかにした。従来行われてきたペグインターフェロン+リバビリンによる1年以上に渡る治療のSVR率よりも明らかに良好なSVR率が得られた。有害事象として、拒絶反応や感染は認めなかったが、全身倦怠感、貧血、高尿酸血症、腎障害を全例に認めた。しかしながら、これらに対する対策法も明らかにすることができ、治療終了後には改善を認めた。これらのことから、今後はDAA+ペグインターフェロン+リバビリン治療が肝移植後C型肝炎に対する標準治療となると考えられる。

HBs抗原陽性レシピエントに対する肝移植後にはHBIG+核酸アナログ製剤(エンテカビルまたはラミブジン)にてB型肝炎再発予防が可能である。一方、HBc抗体陽性ドナーからの肝移植レシピエントに対してHBIGの投与が行われてきたが、HBs抗体エスケープ変異株の活性化によりB型肝炎が発症する

ことが明らかとなった。肝移植後HBV活性化に対するより適切な対策法の確立のため、B型肝炎ワクチンは非常に有効な方法であることが明らかとなった。特に、HBc抗体陽性ドナーからの肝移植レシピエント、ならびにHBVによる急性肝不全症例に対しては、短期間で高率にHBs抗体の獲得が可能であり、今後、積極的に導入すべきである。一方で、HBVによる肝硬変レシピエントに対するB型肝炎ワクチンの効果は低く抗体獲得には長期間の投与を必要とするため、さらなる対策法が必要であると考えられる。

## E. 結論

肝移植後C型肝炎ならびに肝移植後B型肝炎対策の現状を明らかにした。これまでの肝移植後肝炎ウイルス対策の効果は十分とは言えず、さらに有効で有害事象の少ない対策法の検討が必要であった。

肝移植後C型肝炎に対しては、テラプレビルを含む3剤併用療法による安全かつ効果的な治療が可能であった。この結果より、肝移植後C型肝炎症例に対してもDAAが使用可能であることが明らかとなり、今後、肝移植後C型肝炎に対する治療成績向上ならびに予後改善が期待できる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ikeda A, Shimizu T, Matsumoto Y, Fujii Y, Eso Y, Inuzuka T, Muzuguchi A, Shimizu K, Hatano E, Uemoto S, Chiba T, Marusawa H: Leptin receptor somatic mutations are frequent in HCV-infected cirrhotic liver and associated with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 146:222-232:2014.
2. Ueda Y, Kaido T, Ito T, Ogawa K, Yoshizawa A, Fujimoto Y, Mori A, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Marusawa H, Chiba T, Uemoto S. Chronic rejection associated with antiviral therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2014; 97(3): 344-350.
3. Kikuchi M, Okuda Y, Ueda Y, Nishioka Y, Uesugi M, Hashimoto E, Takahashi T, Kawai T, Hashi S, Shinke H, Omura T, Yonezawa A, Ito T, Fujimoto Y, Kaido T, Chiba T, Uemoto S, Matsubara K, Masuda S. Successful Telaprevir Treatment in Combination of Cyclosporine against Recurrence of Hepatitis C in the Japanese Liver Transplant Patients. *Biol Pharm Bull*. 2014; 37(3) :417-423.
4. Nishikawa H, Nishijima N, Arimoto A, Inuzuka T, Kita R, Kimura T, Osaki Y: Effect of nucleoside analog use in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* (in press)
5. Ueda Y, Yoshizawa A, Y Ogura, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Chiba T, Uemoto S. Plasma cell hepatitis induced by the termination of antiviral therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Hepatol Res*. (in press)
6. Inuzuka T, Ueda Y, Morimura H, Fujii Y, Umeda M, Kou T, Osaki Y, Uemoto S, Chiba T, Marusawa H. Reactivation from Occult HBV Carrier Status is Characterized by Low Genetic Heterogeneity with the Wild-type or G1896A Variant Prevalence. *J Hepatol*. (in press)
7. Ohtsuru S, Ueda Y, Marusawa H, Inuzuka T, Nishijima N, Nasu A, Shimizu K, Koike K, Uemoto S, Chiba T. Dynamics of defective hepatitis C virus clones in reinfected liver grafts in liver transplant recipients; ultra-deep sequencing analysis. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(11): 3645-3652.
8. Ueda Y, Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Yoshizawa A, Hata K, Fujimoto Y, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Marusawa H, Teramukai S, Uemoto S, Chiba T: Pretransplant serum hepatitis C virus RNA levels predict response to antiviral treatment after living donor liver transplantation. *Plos One* 8:e58380:2013.
9. Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Yoshizawa A, Hata K, Fujimoto Y, Nishijima N, Chiba T, Uemoto S: Efficacy and safety of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living-donor liver transplantation: *Hepatol Res* 43:67-71:2013.
10. 上田 佳秀: de novo B 型肝炎 HBV 再活性化予防のために基礎知識 p118-126. 2013 年 9 月 20 日初版発行 医薬ジャーナル社. 編集 持田 智
11. 上田 佳秀: 移植とウイルス肝炎診断と治療. vol.101-no.9 2013. 1357-1362
12. Nishijima N, Marusawa H, Ueda Y, Takahashi K, Nasu A, Osaki Y, Kou T,

- Yazumi S, Fujiwara T, Tsuchiya S, Shimizu K, Uemoto S, Chiba T: Dynamics of hepatitis B virus quasispecies in association with nucleos(t)ide analogue treatment determined by ultra-deep sequencing. PLoS One 7:e35052:2012.
13. Osaki Y, Ueda Y, Marusawa H, Nakajima J, Kimura T, Kita R, Nishikawa H, Saito S, Henmi S, Sakamoto A, Eso Y, Chiba T: Decrease in alpha-fetoprotein levels predicts reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection receiving interferon therapy: a single center study. J Gastroenterol 47:444-451:2012.
  14. Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Oike F, Mori A, Ogawa K, Yoshizawa A, Hatano E, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Takada Y, Uemoto S, Chiba T: Effect of maintenance therapy with low-dose peginterferon for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. J Viral Hepat 19:32-38:2012.
  15. Kim SK, Marusawa H, Eso Y, Nishikawa H, Ueda Y, Kita R, Kimura T, Chiba T, Osaki Y, Kudo M: Clinical characteristics of non-B non-C hepatocellular carcinoma: A single-center retrospective study. Digestion 84:43-49:2011.
  16. Nasu A, Marusawa H, Ueda Y, Nishijima N, Takahashi K, Osaki Y, Yamashita Y, Inokuma T, Tamada T, Fujiwara T, Sato F, Shimizu K, Chiba T. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus in association with antiviral therapy determined by ultra-deep sequencing. PLoS One 6:e24907:2011.
  17. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Chiba T. Correlation between hyporesponsiveness to Toll-like receptor ligands and liver dysfunction in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Viral Hepat 18:e561-567:2011.
  18. Ueda Y, Marusawa H, Egawa H, Okamoto S, Ogura Y, Oike F, Nishijima N, Takada Y, Uemoto S, Chiba T. De novo activation of HBV with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver transplantation. Antivir Ther 16:479-487:2011.
2. 学会発表
    1. 齊藤 俊一、上本伸二他：Association and Dissociation between Portal Venous and Biliary Ramifications. European Society for Surgical Research, 46th Annual Congress, 2011.5, Aachen, Germany.
    2. 上本伸二他：肝癌に対する移植の適応とタイミング. 第 111 回日本外科学会, 2011.5.25, 東京(紙上開催).
    3. 海道利実、上本伸二他：再発肝細胞癌に対する肝移植の意義. 第 111 回日本外科学会, 2011.5.26, 東京(紙上開催).
    4. 飯田 拓、上本伸二他：Outcome of adult liver transplant recipients with preoperative portal vein thrombosis. ILTS2011, 2011.6.22-25, Valencia, Spain.
    5. 小倉靖弘、上本伸二他：Outcomes and risk factors of liver re-transplantation: single center experiences. ILTS2011, 2011.6.22-25, Valencia, Spain.
    6. 上田佳秀、海道利実、小倉靖弘、森章、小川晃平、吉澤淳、秦浩一郎、

- 八木真太郎、宮川文、羽賀博典、丸澤宏之、千葉勉、上本伸二：HCV 陽性レシipientに対する肝移植後の長期予後。第 29 回日本肝移植研究会, 2011.7.23, 仙台.
7. 上本伸二他：肝癌集学的治療の中で肝移植の役割。第 47 回日本肝癌研究会, 2011.7.28-29, 静岡.
  8. 小倉靖弘、上本伸二他：LDLT Strategies and Procedures at Kyoto University. CAST2011, 2011.9.25-28, Seoul, Korea.
  9. 小倉靖弘、上本伸二他：Complications of liver transplantation recipient. CAST2011, 2011.9.25-28, Seoul, Korea.
  10. 富山浩司、上本伸二他：生体肝移植における MELD スコアと予後の検討。第 47 回日本移植学会, 2011.10.6, 東京.
  11. 上田佳秀、海道利美、小倉靖弘、小川晃平、吉澤淳、秦浩一郎、八木真太郎、江川裕人、千葉勉、上本伸二：肝移植における肝臓内科医の役割。第 47 回日本移植学会, 2011.10.6, 東京.
  12. 藤本康弘、上本伸二他：肝移植における免疫寛容。第 47 回日本移植学会, 2011.10.6, 東京.
  13. 小倉靖弘、上本伸二他：当院の血液型不適合成人生体肝移植術の検討。第 47 回日本移植学会, 2011.10.6, 東京.
  14. 海道利美、上本伸二他：Pre- and perioperative risk factors affecting infection after living donor liver transplantation. IASGO2011, 2011.11.11-12, 東京.
  15. 上本伸二他：Current status of liver transplantation for liver cirrhosis and unsolved problem. IASGO2011, 2011.11.11-12, 東京.
  16. 海道利美、上本伸二他：Change and innovation in living donor liver transplantation in Kyoto University. 15th International Congress of the Egyptian Hepato-Pancreato-Biliary Society. 2012.2.10, Egypt.
  17. Naoshi Nishida, Takeshi Nagasaka, C.Richard Boland, Tsutomu Chiba, Ajay Goel: Characterization of step-wise accumulation of DNA methylation alterations during human hepatocarcinogenesis. 2011 DDW, 2011.5.9, Chicago, USA.
  18. 西島規浩、上田佳秀、丸澤宏之：HBV ゲノム多様性の次世代ゲノムアナライザー解析。第 47 回日本肝臓学会総会, 2011.6.2, 東京.
  19. 上田佳秀、西島規浩、丸澤宏之、上本伸二、千葉勉：HBs 抗体エスケープ変異を有する HBV の自然発生頻度と病態形成への関与。第 47 回日本肝臓学会総会, 2011.6.2, 東京.
  20. 西田直生志、福田善弘、千葉勉：C 型肝炎関連発癌の初期段階における癌抑制遺伝子の異常メチル化の役割。第 47 回日本肝臓学会総会, 2011.6.2, 東京.
  21. 池田敦之、丸澤宏之、千葉勉：肝癌の発生母地としての肝硬変に潜在する遺伝子異常の次世代ゲノム解析。第 70 回日本癌学会学術総会, 2011.10.4, 名古屋.
  22. Yoshihide Ueda, Hiroyuki Marusawa, Toshimi Kaido, Yasuhiro Ogura, Kohei Ogawa, Atsushi Yoshizawa, Koichiro Hata, Tsutomu Chiba, Shinji Uemoto: Safety and efficacy of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation. The Liver Meeting

- 2011(AASLD), 2011.11.5, San Francisco, USA.
23. Norihiro Nishijima, Hiroyuki Marsusawa, Yoshihide Ueda, Akihiro Nasu, Ken Takahashi, Yukio Osaki, Shinji Uemoto, Tsutomu Chiba: Preexisting resistant mutants and dynamics of resistant populations of HBV to nucleoside analogues determined by massively-parallel ultra-deep sequencing. The Liver Meeting 2011(AASLD), 2011.11.7, San Francisco, USA.
  24. 上田佳秀, 千葉 勉, 上本伸二: 肝移植後 C 型肝炎再発対策の現状と今後の展望. 第 39 回日本肝臓学会西部会, 2012.12.9, 岡山.
  25. Kaido T, Uemoto S, et al : LDLT for HCC: Validation of our expanded criteria. 10th IHPBA, July 4, 2012, Paris, France.
  26. Kaido T, Uemoto S, et al : Our new perioperative nutritional therapy in liver transplantation. Annual Congress of Korea YeungNam Society for Parenteral and Enteral Nutrition, June 23, 2012, Busan, Korea.
  27. Ogura Y, Uemoto S, et al : Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with extra-hepatic lesion by combination of living donor liver transplantation and early introduction of thalidomide and rapamycin. The ILTS 18th Annual International Congress, May 16-19, 2012, San Francisco, U.S.A.
  28. 小川晃平, 上本伸二他: 肝細胞癌治療における肝移植の現状と方向性. 第 112 回日本外科学会学術集会, 2012 年 4 月 11 日-13 日, 千葉.
  29. 八木眞太郎, 上本伸二他: Small-for-size 肝移植に対する一酸化窒素を使った臓器保存の効果. 第 112 回日本外科学会学術集会, 2012.4.11-13, 千葉.
  30. 海道利実, 上本伸二他: 再発予防の観点から見た肝細胞癌集学的治療における肝移植の意義. 第 98 回日本消化器病学会, 2012.4.20, 東京.
  31. 海道利実, 上本伸二他: 肝癌治療における肝移植の意義. 第 24 回日本肝胆膵外科学会学術集会, 2012.5.30-6.1, 大阪.
  32. 海道利実, 上本伸二他: 臓器移植法改正後、脳死肝移植医療はどう変わったか? 第 24 回日本肝胆膵外科学会学術集会, 2012.5.30-6.1, 大阪.
  33. 中村育夫, 上本伸二他: レシピエント肝内門脈、臍静脈による、生体肝移植右葉グラフト V5V8 の血管再建の工夫. 第 24 回日本肝胆膵外科学会学術集会, 2012.5.30-6.1, 大阪.
  34. 海道利実, 上本伸二他: 臓器移植法改正後の急性肝不全に対する移植 strategy の変化. 第 38 回日本急性肝不全研究会, 2012.6.6, 金沢.
  35. 海道利実, 上本伸二他: ワークショップ肝細胞癌の個別化医療 腫瘍の個数とサイズを超えて 肝癌肝移植の個別化治療における腫瘍マーカーの意義. 第 48 回日本肝臓学会総会, 2012.6.7-6.8, 金沢.
  36. 海道利実, 上本伸二他: ワークショップ脳死肝移植の現状と我が国における今後の肝移植の展開 法改正後の脳死肝移植医療の現状と変化. 第 48 回日本肝臓学会総会, 2012.6.7-6.8, 金沢.
  37. 海道利実, 上本伸二他: シンポジウム 長期生存の観点から見た肝細胞癌治療戦略における肝移植の意義. 第 48 回日本肝臓学会総会,



- 2012.6.7-6.8, 金沢.
38. 小川晃平、上本伸二他：Rituximab 及び局所注入療法を用いた血液型不適合生体肝移植成績. 第 30 回日本肝移植研究会, 2012.6.14-6.15, 福岡.
  39. 海道利実、上本伸二他：シンポジウム 肝臓移植における Best criteria in Japan の確立に向けて. 第 30 回日本肝移植研究会, 2012.6.14-6.15, 福岡.
  40. 森章、上本伸二他：原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植後の中長期成績. 第 30 回日本肝移植研究会, 2012.6.14, 福岡.
  41. 八木眞太郎、上本伸二他：Small-for-size 肝移植に対する一酸化窒素による臓器保存の効果. 第 30 回日本肝移植研究会, 2012.6.14, 福岡.
  42. 岡村裕輔、上本伸二他：生体肝移植後, カルシニューリン阻害剤が原因で発症し治療に難渋した血栓性微小血管障害症 (TMA) の 1 例. 第 67 回日本消化器外科学会総会, 2012.7.20, 富山.
  43. 小川晃平、上本伸二他：肝機能からみた肝細胞癌に対する治療戦略 肝細胞癌に対する肝移植治療成績. 第 67 回日本消化器外科学会総会, 2012.7.20, 富山.
  44. 海道利実、上本伸二他：肝細胞癌に対する肝移植の現状と問題点. 第 48 回日本肝臓研究会, 2012.7.21, 金沢.
  45. 海道利実、上本伸二他：シンポジウム 臓器移植法改正後の脳死肝移植症例の検証. 第 48 回日本移植学会総会, 2012.9.21, 名古屋.
  46. 小倉靖弘、上本伸二他：生体肝移植とサリドマイド、ラパマイシンの術後早期導入を行った肝外病変を有する肝類上皮血管内皮腫の一例. 第 48 回日本移植学会総会, 2012.9.21, 名古屋.
  47. 岩永康裕、上本伸二他：当院における膵島移植の現状と将来展望. 第 50 回日本人工臓器学会総会, 2012.11.24, 福岡.
  48. 海道利実、上本伸二他：シンポジウム Keynote lecture 肝移植における免疫抑制療法の現状と今後の展開. 第 39 回日本臓器保存生物医学会, 2012.11.16-17, 福島.
  49. 海道利実、上本伸二他：パネルディスカッション臓器移植後の感染症とその対策 肝移植後細菌感染症に対する予知・予防対策 早期経腸栄養と PCT 測定の有用性. 第 25 回日本外科感染症学会学術集会, 2012.11.21-22, 千葉.
  50. 上田佳秀、丸澤宏之、上本伸二、千葉 勉: 肝移植後 C 型肝炎再発対策の現状と問題点. 第 109 回日本内科学会総会, 2012.4.14, 京都.
  51. 渡部則彦、青木信裕、池田亜希：新規疾患モデルによる自己免疫性肝炎 (AIH) の病態機構の解明. 第 98 回日本消化器病学会総会, 2012.4.20, 東京.
  52. 恵荘裕嗣、金 秀基、丸澤宏之、大崎往夫、千葉 勉：改良型 PIVKA-II 測定試薬「NX..PVKA..R」の肝細胞癌診断における有用性. 第 98 回日本消化器病学会総会, 2012.4.20, 東京.
  53. 栗田 亮、児玉裕三、千葉 勉：生体肝移植後胆管狭窄に対するチューブステントの胆管内留置法の成績. 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会, 2012.5.14, 東京.
  54. Ryutaro Maruoka, Nobuhiro Aoki, Masahiro Kido, Satoru Iwamoto, Hisayo Nishiura, Aki Ikeda, Tsutomu Chiba, Norihiko Watanabe: Splenectomy overcomes therapeutic insufficiency of corticosteroids and induces prolonged

- remission of autoimmune hepatitis in mice. DDW2012, 2012.5.21, San Diego, USA.
55. Takahiro Shimizu, Hiroyuki Marusawa, Tsutomu Chiba: Activation-induced cytidine deaminase links chronic inflammation to genetic instability leading to carcinogenesis. Keystone Symposia 2012, 2012.5.23, Dublin, Ireland.
  56. 金 秀基、上田佳秀、丸澤宏之、羽賀博典、上本伸二、千葉 勉: 肝移植後 C 型肝炎治療の重大な有害事象—慢性拒絶と de novo 自己免疫性肝炎。第 48 回日本肝臓学会総会・ワークショップ, 2012.6.8, 金沢.
  57. 那須章洋、丸澤宏之、千葉 勉: 本邦における薬剤耐性 HCV クロワンの潜在頻度の次世代シーケンサー解析。第 48 回日本肝臓学会総会・ワークショップ, 2012.6.8, 金沢.
  58. 恵荘裕嗣、金 秀基、丸澤宏之、千葉 勉、木村 達、大崎往夫: 新規 PIVKA-II 測定試薬” NX-PVKA-R” の肝細胞癌診断における有用性。第 48 回日本肝臓学会総会・オープンワークショップ, 2012.6.7, 金沢.
  59. 上田佳秀、丸澤宏之、羽賀博典、上本伸二、千葉 勉: 原因不明の肝硬変症例に対する肝移植後の NASH 発症。第 48 回日本肝臓学会総会・ワークショップ, 2012.6.7, 金沢.
  60. 金 秀基、上田 佳秀、海道 利実、小倉 靖弘、小川 晃平、吉澤 淳、秦 浩一郎、藤本 康弘、伊藤 孝司、丸澤 宏之、宮川 文、羽賀 博典、千葉 勉、上本 伸二: 肝移植後 C 型肝炎治療の現状と問題点。第 30 回日本肝移植研究会・シンポジウム, 2012.6.14, 福岡.
  61. 上田 佳秀、吉澤 淳、海道 利実、小倉 靖弘、岡本 晋弥、小川 晃平、秦 浩一郎、藤本 康弘、伊藤 孝司、丸澤 宏之、宮川 文、羽賀 博典、千葉 勉、上本 伸二: 肝移植後 HBV 対策の現状と問題点。第 30 回日本肝移植研究会・シンポジウム, 2012.6.14, 福岡.
  62. 金 秀基、上田佳秀、上本伸二: 肝移植後 C 型肝炎治療における脾摘の意義。JDDW2012 第 16 回日本肝臓学会大会・パネルディスカッション, 2012.10.10, 神戸.
  63. 池田敦之、丸澤宏之、千葉 勉: 次世代シーケンサーの肝疾患診療への応用～肝発癌のゲノム診断～。JDDW2012 第 16 回日本肝臓学会大会・シンポジウム, 2012.10.11, 神戸.
  64. 高橋 健、那須章洋、丸澤宏之: C 型肝炎ウイルス薬剤耐性クロワンの次世代ゲノムアナライザー解析。JDDW2012 第 54 回日本消化器病学会大会・シンポジウム, 2012.10.10, 神戸.
  65. 荒澤壮一、上田佳秀、西島規浩、木村勇斗、米門秀行、上尾太郎、丸澤宏之、千葉 勉: HBs 抗原陰性を示し HBV-DNA 陽性肝細胞癌症例のウイルスゲノム解析。JDDW2012 第 16 回日本肝臓学会大会, 2012.10.10, 神戸.
  66. 高橋 健、上田佳秀: B 型肝炎再活性化における HBs 抗体の意義と活性化ウイルスのゲノム解析。第 99 回日本消化器病学会総会・ワークショップ, 2013.3.22, 鹿児島.
  67. 上田 佳秀、海道 利実、伊藤 孝司、小川 晃平、吉澤 淳、藤本 康弘、森 章、増田 智先、細川 実緒、上杉美和、端 幸代、河合 知喜、松原 和夫、千葉 勉、上本 伸二: 肝移植後 C 型肝炎に対するテラプレビル+ペグ

- インターフェロン+リバビリン治療  
第 31 回日本肝移植研究会 熊本  
熊本全日空ホテルニュースカイ、  
2013 年 7 月 4 日 シンポジウム 3. C  
型肝硬変治療における肝移植の意義  
—現状の評価と挑戦—
68. 上田 佳秀、千葉 勉、上本 伸二 肝  
移植におけるチーム医療の必要性  
第 31 回日本肝移植研究会 熊本  
熊本全日空ホテルニュースカイ、  
2013 年 7 月 4 日 イブニングセミナー.  
肝移植患者の長期管理における  
各専門内科医との至適連携とは
69. Yoshihide Ueda, Satohiro Masuda,  
Toshimi Kaido, Takashi Ito, Kohei  
Ogawa, Atsushi Yoshizawa, Yasuhiro  
Fujimoto, Akira Mori, Hiroyuki  
Marusawa, Mio Hosokawa, Miwa  
Uesugi, Sachiyo Hashi, Tomoki Kawai,  
Kazuo Matsubara, Tsutomu Chiba,  
Shinji Uemoto. Telaprevir with  
peginterferon and ribavirin for recurrent  
hepatitis C after liver transplantation.  
September 3, 2013. Symposium Invited  
session (SY05): Liver transplantation  
for HBV and/or HCV infection. The 13<sup>th</sup>  
Congress of the Asian Society of  
Transplantation (CAST 2013). Kyoto,  
Japan.
70. 上田 佳秀、千葉 勉、上本 伸二  
臓器移植後の肝炎ウイルス対策の現  
状と問題点 第 49 回日本移植学会総  
会 京都、2013 年 9 月 7 日 臓器横
- 断的シンポジウム 10: 移植後ウイル  
ス感染症への対策
71. 上田 佳秀、増田 智先、上本 伸二  
肝移植後 C 型肝炎に対するテラプレ  
ビルを含む 3 剤併用療法 JDDW  
2013、東京、2013 年 10 月 10 日 シ  
ンポジウム 7. C 型肝炎治療の新展開  
(第 17 回肝臓学会大会)
72. 金 秀基、丸澤宏之、千葉 勉. 肝  
幹/前駆細胞を起源とする肝発癌モデ  
ルを用いたゲノム異常の網羅的解析  
JDDW 2013、東京、2013 年 10 月 11  
日 ワークショップ (第 17 回肝臓学  
会大会)
73. 栗山勝利、栗田 亮、児玉裕三. 生  
体肝移植後の胆管吻合部狭窄に対す  
る内視鏡治療の現況. 第 40 回日本肝  
臓学会西部会・パネルディスカッシ  
ョン 岐阜 2013 年 12 月 6 日
74. 上田 佳秀 HCV 診療の最前線第 2  
回日本移植学会若手育成教育セミナ  
ー 「臓器移植と感染症—その一  
—: ウイルス感染」 東京 TKP 赤坂  
ツインタワーカンファレンスセンタ  
ー 8 階 8A 室 2014 年 3 月 1 日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当事項なし。

生体肝移植後の C 型肝炎ウイルス再感染に対する IFN 治療効果の検討  
および新規治療法の開発

研究分担者 大段秀樹 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 教授

研究要旨：C 型肝炎慢性患者では生体肝移植後、移植肝への C 型肝炎ウイルス (HCV) の再感染が生じる。このため、C 型肝炎慢性疾患に対する生体肝移植の予後は、他疾患に対するものよりやや不良である。そのため PEG-IFN/リバビリン(RBV)併用療法によるウイルス排除が試みられている。当院での肝移植後 C 型肝炎再燃に対する IFN 治療効果の検討では、SVR 群の 10 年生存率 82% に対し non SVR 群では 40% と、non SVR 症例で有意に生存率が不良であり、C 型肝炎慢性患者に対する肝移植では術後 SVR の獲得が非常に重要であることが改めて示された。しかし PEG-IFN/リバビリン(RBV)併用療法に対し難治性の症例も多く存在する。当院での検討では、術後 PEG-IFN/RBV 療法による SVR 獲得の因子として、長期投与完遂およびドナーおよびレシピエントの IL28B 遺伝子多型の組み合わせ(rs8099917)が明らかとなった。また、長期投与後の再燃のリスクとして RBV の低容量投与が明らかとなった。新規治療法として Direct Acting Antivirals (DAA) であるプロテアーゼ阻害剤 (テラプレビル:TVR) を用いた 3 剤併用抗 HCV ウイルス療法を 2 例の術後 PEG-IFN/RBV 併用療法が無効であった肝移植後 HCV 再燃患者に導入し、その治療成績を検討した。2 例とも導入早期にウイルス消失が得られ、有効性が認められた。1 例は SVR が得られたが、1 例は副作用で中止後早期に HCV 再燃を認めた。副作用は免疫抑制剤併用による TVR の血中濃度上昇により発現したと考えられた。また他の新規治療法として肝移植術中二重濾過血漿交換療法 (DFPP) による C 型肝炎ウイルス除去療法とドナー肝臓内リンパ球を用いた術後抗 HCV 補助免疫療法の併用療法を 2 例に対して行った。術直後の HCV RNA 量は 2 例目では検出感度以下を達成したが、2 例ともに術 1 ヶ月後血中 HCV RNA が再検出され、再感染を確認した。しかし、補助療法非施行例では術後 2 週間値が術前値を大きく超えていたのに対し、補助療法施行例では 2 例ともに術前値以下に抑制されていたことより、本補助療法は少なくとも短期的には免疫抑制下での術後 HCV 再感染および増殖を抑制する傾向があると考えられた。今後、これらの治療を組み合わせた治療の展開が期待される。

A. 研究目的

C 型肝炎関連肝疾患症例に対する肝移植の問題点は、肝移植後の C 型肝炎の再発である。肝移植術後の C 型肝炎ウイルス (HCV) の出現はほぼ必発であり、さらに肝炎再発は graft loss の重要な要因

の一つとなりうる。肝移植術後 C 型肝炎再感染対策としては、PEG-IFN+リバビリン (RBV) 療法が現在のところ標準治療であるが、肝移植術後はステロイドや免疫抑制剤を使用している、ウイルス量が多い、などの理由により、通常の C 型