

多施設共同研究による肝移植後肝炎ウイルス新規医療の確立と標準化に関する研究

研究代表者 前原 喜彦 九州大学大学院医学研究院 教授

研究要旨

当該研究班では肝移植後の肝炎ウイルス新規治療の確立と標準化を目的として研究を推進している

C型肝炎に関しては導入されたC型肝炎に対する新規薬剤の効果と有害事象を検討する目的で、まずインターフェロン+リバビリン+テラプレビル(TVR)およびシメプレビル(SMV)の症例について全国規模で収集した。その結果、研究代表者および分担者所属施設から、肝移植後C型肝炎に対してHCVのNS3領域に対するDAAを用いて治療を行った102例の症例が登録された。内訳はTVR使用例が32例、SMV使用例が70例であった。そのうち現時点では77例に於いて治療が終了しており、24例は治療中であった。TVR群およびSMV群の累積HCV-RNA陰性化率はそれぞれ12週で93.8%および82.9%、24週で93.8%および84.3%であり有意差は認めなかった( $p=0.2215$ )。またSVR率はTVRにて67.7%、SMVでは54.0%であった(全体として59.2%)。

副作用に関しては、TVR群ではSMV群に比し有為に高度貧血による輸血率が高率(40.6% vs. 11.4%、 $p<0.001$ )であった。TVR群ではその他にInterferon mediated graft dysfunction (IGD、 $n=4$ )、倦怠感( $n=5$ )、門脈血栓( $n=1$ )、肺炎( $n=1$ )を認め、SMV群ではIGD( $n=7$ )、うつ症状( $n=2$ )、網膜症( $n=2$ )、眼底出血( $n=1$ )、間質性肺炎( $n=1$ )、発熱( $n=1$ )、口内炎( $n=1$ )、咽頭痛( $n=1$ )を認めた。IGD症例のうち、9例ではSVRが達成されたが、ステロイドなどの治療に伴いHCVの再燃を認めた。結果として、TVR投与症例では従来より高いSVRを認めたものの、免疫抑制剤の綿密なコントロールが必要であり、輸血を要する貧血など重篤な有害事象が発生した。SMV投与症例では有害事象の頻度は低いものの、SVR率は54.0%と比較的低かった。

これらの結果は従来のインターフェロン療法によるウイルス学的著効(SVR)率は42%に過ぎなかったことに比較すれば高い奏功率であるが、今だ満足できる結果とは言い難い。さらに新規の薬剤である経口2剤のアスナプレビル、ダグラタビルをウイルス変異をモニターしながら投与しているところであり、次年度の班会議では全国集計が可能となるであろう。

こうした症例は単独施設経験として数例あるいは十数例程度の経験として、治療の有効性や有害事象などの報告がなされているが、症例数が限られており、標準的治療として確立されるには至っていない。今後も次々に登場するDAAを用いて、肝移植後の有効かつ安全なC型肝炎再発に対する治療を行うために、全国の80%肝移植症例をカバーする本研究班の意義は大きいと考え、引き続き治療の標準化を目指す。

さらにソフォスビル+レディパスビルの新規薬剤がC型肝炎に対して保険承認される可能性があり、これら2剤の薬剤の特徴は高い奏功率と肝機能不良症例にも使用可能なことである。したがって、欧米では肝移植直前に使用することで術後の肝炎再発が見られない症例が存在することが報告されている。本研究班の枠組みを用いてこのような臨床試験を行うことをめざす。

B型肝炎関連肝移植には末期B型肝炎硬変に対する肝移植とHBc抗体陽性ドナーからの肝移植がある。HBV肝移植では高力価HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)と核酸アナログはHBV再活性化を制御するが、生涯にわたるHBIG投与は患者QOLを低下させ、数十億の医療費が必要と推定される。HLA-DPの遺伝子多型によるHBs抗体産生の規定が報告され、コンパニオン診断としての可能性がある。本研究期間に1)HBVワクチン療法によるHBs抗体陽転化率に関する全国的情報収集：HBVワクチン療法の現状について施行率、陽転化率、有害事象に関する調査を行う。2)HLA-DP遺伝子多型解析：全国のワクチン施行例のHLA-DP遺伝子多型と抗体陽転化との関連を明らかにし、コンパニオン診断としての意義を検討する。今年度は、九州大学で肝移植を施行した症例の中でB型肝炎ウイルス陽性例、B型肝炎既往感染例及びHBVワクチン投与例におけるHLA-DPA1及びDPB1の一塩基多型について検討した。生体肝移植後HBIGと核酸アナログでB型肝炎感染予防を10ヶ月以上行い、肝機能がほぼ正常な症例19例に対し、B型肝炎ワクチンを毎月投与した。ワクチンが無効であった8例とワクチンが有効でHBIGから離脱可能であった11例を比較検討した。HLA-DPA1上のrs3077の遺伝子多型の検討では、CC/CTがワクチン無効8例では各5/3例、ワクチン有効10例では各6/5例であった(有意差なし)。HLA-DPB1上のrs9277535の遺伝子多型の検討では、GG/GAがワクチン無効8例では各7/1例、ワクチン有効11例では各3/8例であった( $P=0.007$ )。この結果から、B型肝炎ワクチン有効例ではHLA-DPB1上のrs9277535はGAの可能性が有意に高い事が明らかとなった。本年度の成果を基にワクチン有効の3例でHBIGと核酸アナログの投与を中止可能であった。現在、2例でワクチン投与中、8例が肝移植後ワクチン待機中であるため、来年度はこれらの症例についても解析予定である。我々の推計では本邦にて使用されるHBIGの60%以上は肝移植後のHBV再活性予防に使われている。さらに本邦で使用されているHBIGの98%を外国よりの輸入に頼っているのが現状である。HBV関連の肝移植患者はワクチンにより抗体の陽転化ができなければ生涯にわたるHBIGの使用が必要となり患者のQOL低下や未解決の感染の問題、さらには医療経済上も大きな問題である。そこでワクチンの効果予測ができることによってワクチン投与が推進されひいてはHBIGの使用量を低減することが可能となる。血液製剤の輸入量を減ずることができれば医療行政的にも意義は大きいと考える。

研究分担者氏名・所属研究機関名及

前原 喜彦 九州大学・消化器・総合外科学  
教授

溝上 雅史 国立国際医療研究センター・  
肝臓病学  
センター長

上本 伸二 京都大学・  
肝胆膵・移植外科 / 小児外科  
教授

千葉 勉 京都大学・消化器内科  
教授

上田 佳秀 京都大学・消化器内科  
講師

具 英成 神戸大学・肝胆膵外科学  
教授

猪股 裕紀洋 熊本大学・小児外科学・移植外科学  
教授

古川 博之 旭川医科大学・消化器病態外科学  
教授

矢永 勝彦 東京慈恵会医科大学・外科学  
教授

國土 典宏 東京大学医学部附属病院・  
肝胆膵外科・人工臓器移植外科学  
教授

島田 光生 徳島大学・消化器・移植外科学  
教授

北川 雄光 慶應義塾大学医学部・外科学  
教授

大段 秀樹 広島大学・外科学  
教授

永野 浩昭 大阪大学大学院・消化器外科学  
准教授

江口 晋 長崎大学・移植消化器外科学  
教授

武富 紹信 北海道大学・消化器外科分野  
教授

川岸 直樹 東北大学病院・外科学  
准教授

竹内 正弘 北里大学・臨床統計学  
教授

赤澤 宏平 新潟大学・統計学  
教授

山中 竹春 横浜市立大学・臨床統計学  
教授

び所属研究機関における職名

調 憲 九州大学・消化器・総合外科学  
准教授

吉住 朋晴 九州大学・消化器・総合外科学  
講師

池上 徹 九州大学・肝臓・脾臓・門脈・肝臓  
移植外科学  
助教

福原 崇介 大阪大学微生物病研究所・分子ウイル  
ス分野  
助教

A . 研究目的

当該研究班では肝移植後の肝炎ウイルス新規治療の確立と標準化を目的として研究を推進する。

C 型肝炎ウイルス性非代償性肝硬変に対する究極の治療として肝移植が普及したが、肝移植後の成績を大きく左右するのが C 型肝炎再発の問題である。また、従来のインターフェロン療法によるウイルス学的著効 (SVR) 率は 42% に過ぎない。しかしながら、2013 年以降、Direct acting agent とよばれる HCV に直接左葉する新規治療薬開発 (テラプレビル、シメプレビル) が開発され、非肝移植症例には広く使用されるようになった。一方で免疫抑制剤血中濃度の不安定化、高度貧血や腎機能障害、変異耐性ウイルス株の出現、インターフェロン関連グラフト機能障害等の問題を発症することが示唆されている。学会などに於いては、単独施設経験として数例あるいは十数例程度の経験として、それら DAA を用いた治療の有効性や副作用などの報告がなされているが、症例数が限られており、標準的治療として確立されるには至っていない。今後も次々に登場する DAA を用いて、肝移植後の有効かつ安全な C 型肝炎再発に対する治療を行うために、全国の 80% 肝移植症例をカバーする多施設共同研究組織を形成し、病態の解明と臨床試験を通じた治療の標準化を目指す。

B 型肝炎ウイルス (HBV) による非代償性肝硬変に対する究極の治療として肝移植が普及したが、移植後のウイルス制御が未解決である。HBV 関連肝移植には末期 B 型肝炎硬変に対する肝移植と HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植がある。HBV 肝移植では高力価 HBs ヒト免疫グロブリン (HBIG) と核酸アナログは HBV 再活性化を制御するが、生涯にわたる HBIG 投与は患者 QOL を低下させ、数十億の医療費が必要と推定される。このため、ワクチン接種による能動免疫の獲得が理想的である。HLA-DP の遺伝子多型による HBs 抗体産生の規定が報告され、コンパニオン診断としての可能性がある。

B . 研究方法

研究代表者および分担者所属施設から、C型肝炎に対してDAA（テラプレビル（TVR）、シメプレビル（SMV））を用いた肝移植症例の臨床データを、参加各施設から研究代表者施設に回収、データベースを作成し、その有効性および安全性に関する統計学的解析を行う

九州大学病院で肝移植を施行した症例の中でB型肝炎ウイルス陽性26例、B型肝炎既往感染34例及びHBVワクチン投与19例を用いた。該当症例の末梢血より、ゲノムDNAを抽出した検体を、随時、国立国際医療研究センターに搬送した。国立医療センターに集積後、東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野へ搬送し、HLA-DPA1及びDPB1の一塩基多型について検討した。

（倫理面への配慮）

C型肝炎に対するDAAの効果の全国調査に関しては連結可能匿名化された臨床データを全国から収集した。本試験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」、および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力を払う。連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。

HBVのワクチン接種に関する研究では検体は、全て連結不可能匿名化し、国立国際医療研究センターに搬送した。本研究は九州大学臨床倫理委員会承認された上で行った。

### C．研究結果

C型肝炎に対する新規薬剤の効果・有害事象の全国調査

研究代表者および分担者所属施設から、肝移植後C型肝炎に対してHCVのNS3領域に対するDAAを用いて治療を行った102例の症例が登録された。内訳はTVR使用例が32例、SMV使用例が70例であった。そのうち現時点では77例に於いて治療が終了しており、24例は治療中であった。TVR群およびSMV群の累積HCV-RNA陰性化率はそれぞれ12週で93.8%および82.9%、24週で93.8%および84.3%であり有意差は認めなかった（ $p=0.2215$ ）。またSVR率はTVRにて67.7%、SMVでは54.0%であった（全体として59.2%）。

結果として、TVR投与症例では従来より高いSVRを認めたものの、免疫抑制剤の綿密なコントロールが必要であり、輸血を要する貧血など重篤な有害事象が発生した。SMV投与症例では有害事象の頻度は低いものの、SVR率は54.0%と比較的低かった。

### HBV ワクチンの効果とHLADPの一塩基多型

生体肝移植後HBIGと核酸アナログでB型肝炎感染予防を10ヶ月以上行い、肝機能がほぼ正常な症例1

9例に対し、B型肝炎ワクチンを毎月投与した。ワクチンが無効であった8例とワクチンが有効でHBIGから離脱可能であった11例を比較検討した。HLA-DPA1上のrs3077の遺伝子多型の検討では、CC/CTがワクチン無効8例では各5/3例、ワクチン有効10例では各6/5例であった（有意差なし）。HLA-DPB1上のrs9277535の遺伝子多型の検討では、GG/GAがワクチン無効8例では各7/1例、ワクチン有効11例では各3/8例であった（ $P=0.007$ ）。

### D．考察

現在までに得られたC型肝炎治療に関する成果の重要なポイントは、1) DAA（TVR、SMV）を併用したペグインターフェロン・リバビリン治療ではHCVRNA陰性化率は90%近く高率であるにも関わらずSVR率が59.2%に留まったこと、2) インターフェロン併用の治療であるため、Interferon mediated graft dysfunctionという拒絶反応類縁疾患を10%程度の症例に発症すること、3) TVRはSMVよりも輸血が必要な高度貧血など重度の副作用が発生しやすい、という点に集約できる。

B型肝炎ワクチン有効例ではHLA-DPB1上のrs9277535はGAの可能性が有意に高い事が明らかとなった。現在、2例でワクチン投与中、8例が肝移植後ワクチン待機中であるため、来年度はこれらの症例についても解析予定である。最近、HLA-DPのサブクラスの遺伝子型がB型肝炎感染と相関するとの報告があった。来年度は、当該症例のサブクラス解析も行う予定である。

### E．結論

肝移植後C型肝炎再発に対して行われたTVRおよびSMV併用の3剤併用療法により、従来のペグインターフェロン・リバビリン療法（SVR率:30-40%）に比しSVR率は約60%と改善したが、約90%のVR率からすると不十分な結果であった。今後はNS5AあるいはNS5Bに対する次世代のDAAを肝移植後C型肝炎に適応し、より有効な治療を行いたい。

HBV関連の生体肝移植において、レシピエントでのB型肝炎再活性化予防は可能である。HLA-DPB1上の一塩基多型がHBVワクチンの効果と関連する事が示唆された。

### F．健康危険情報

特記すべきことなし。

### G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

特記すべきことなし