

<特集「C型肝炎治療の最前線」>

C型肝炎に対する肝移植

伊藤 孝司*, 牛込 秀隆, 吉村 了勇

京都府立医科大学大学院医学研究科移植・再生外科学

Liver Transplantation for Hepatitis C Positive Patients

Takashi Ito, Hidetaka Ushigome and Norio Yoshimura

*Department of Transplantation and General Surgery,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

本邦において肝移植が開始され、27年が経過してきている。肝移植患者数は2014年末までに総数7937例施行され、全体での累積生存率も5年生存率78.0%となっている。肝移植の開始時期から免疫抑制剤や術後管理の進歩が進み、肝移植後の早期死亡の減少を認めているが、術後中長期における原疾患の再発、薬剤による副作用、de novo腫瘍などが問題となってきている。

特にC型肝炎患者における肝移植は成人症例の約半数を占め、術後C型肝炎再発はほぼ必発であり、術後の抗ウイルス療法が重要となってきている。

今回C型肝炎患者における肝移植について、当科での成績と共に文献的考察を含め検討する。

キーワード：肝移植、C型肝炎ウイルス、抗ウイルス療法。

Abstract

Hepatitis C (HCV) cirrhosis is the common indication for liver transplantation. In Japan, HCV cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) represent the most prevalent liver diseases, and living donor liver transplantation (LDLT) has become a treatment option for patients with these diseases. However, in the problem, recurrence of HCV infection is often occurs immediately after liver transplantation. The recurrence of chronic hepatitis C in HCV-positive recipients about 80-90% after 1 year of liver transplantation, and rate of fibrosis progression is accelerated and the graft liver become to progress the cirrhosis within 5 years. As a result, graft and patient survival is significantly lower for HCV-positive recipients compared with HCV-negative recipients.

In this study, we aimed to evaluate the survival of HCV-positive recipients and the outcome of anti-HCV treatment of recipients.

Key Words: Liver transplantation, Hepatitis C, Antivirus therapy.

はじめに

非代償性肝硬変の治療としての生体肝移植は、本邦では1989年に島根医科大学にて胆道閉鎖症の小児症例に対して最初に行われた。1990年代初頭は小児症例、特に胆道閉鎖症に対して生体肝移植が多く行われてきたが、1994年に信州大学にて成人間での生体肝移植が初めて報告され、1990年代後半より、成人への生体肝移植が増加してきた。その後、2004年にはC型肝炎に対する生体肝移植が保険収載され、それ以降、爆発的に成人症例に対しての生体肝移植が増加してきている¹⁾。今回、C型肝炎に対する肝移植について、当科の症例も含めこれまでの治療、今後の治療などに関して検討する。

本邦における生体肝移植について

日本肝移植研究会による肝移植症例登録報告では¹⁾、2014年末までの本邦における生体肝移植数は総計7673例を数え、うち成人（18歳以上）生体肝移植は4922例であり、半数以上を

占めている（図1）。1994年に始まった成人生体肝移植は増加をたどり、2004年以降、年間350～450例で推移しているのが現状である。また、18歳以上生体肝移植、初回移植症例の疾患の内訳を見てみると、肝細胞性肝硬変（C型、B型肝炎、アルコール性、NASH、AIH）と悪性新生物（90%以上がB型、C型肝炎による肝細胞癌）が2/3以上を占めていることがわかる（図2）。

次に成人生体肝移植におけるレシピエントの累積生存率は、それぞれ1、3、5、10、15、20年で81.3、75.7、72.4、65.3、58.5、50.5%、小児症例（18歳未満）ではそれぞれ89.1、87.5、86.4、83.8、81.8、80.9%であり、生存率の比較をすると、有意に成人症例にて生存率が悪い（ $p<0.0001$ ）。さらに成人生体肝移植において、疾患別の累積生存率をみてみると、C型肝炎ウイルス陽性症例ではそれぞれ1、3、5、10、15年で79.6、73.9、70.0、60.5、57.7%であり、これと比較してB型肝炎ウイルス陽性症例では、それぞれ84.4、80.4、79.2、73.8、73.8%と有意に予後が良い。C型肝炎ウイルス陽性症例では、移植後3

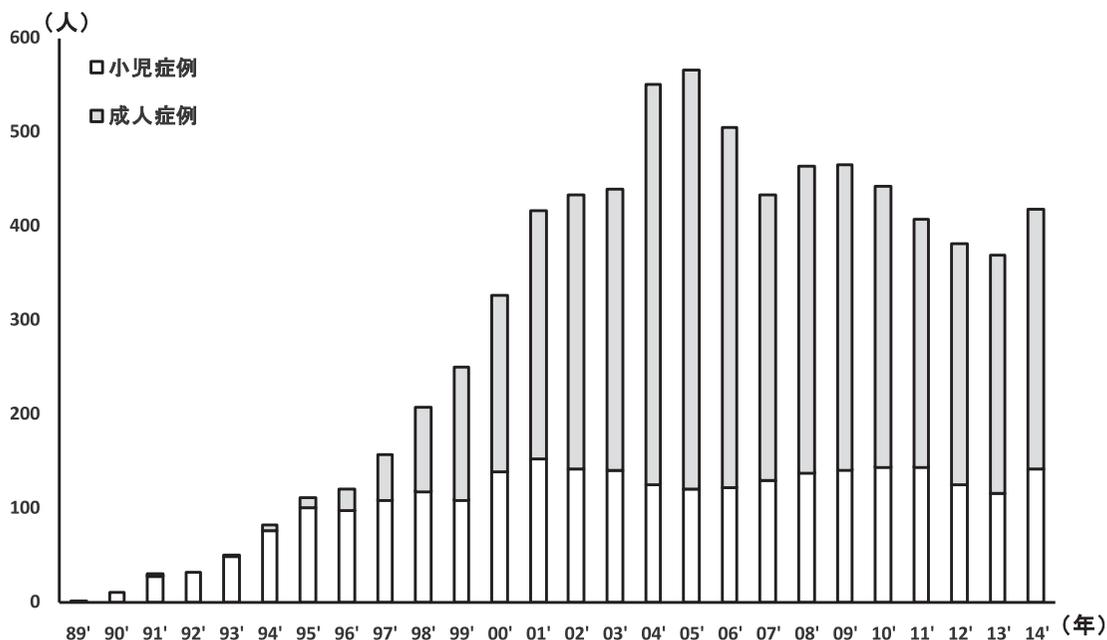


図1 日本における生体肝移植数の推移を示す。成人症例は2000年台に入り、増加傾向にあり、約3分の2を占めるようになっている。

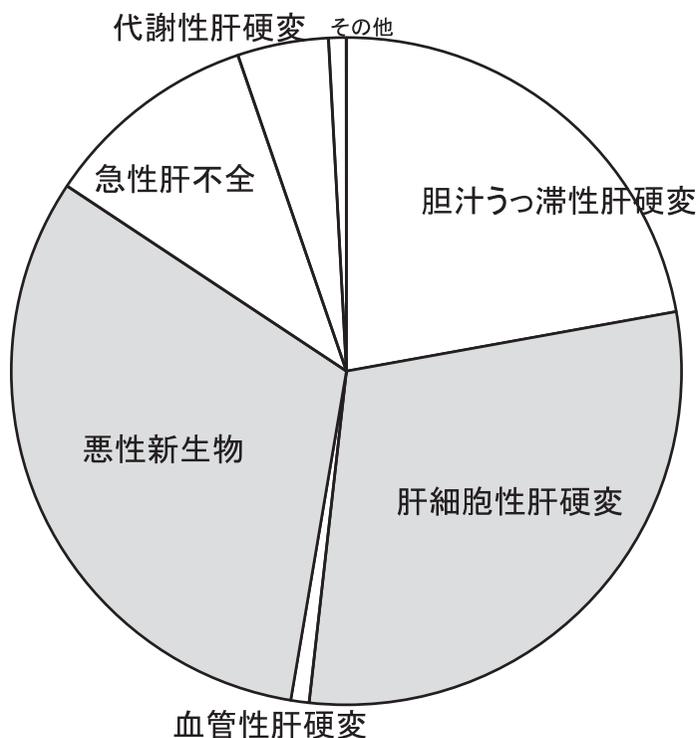


図2 日本の成人肝移植症例数 (n=4823) の内訳を示す。

年経過後より予後が低下している。また、C型肝炎陽性症例でのドナー年齢を比較すると、60歳以上のドナーから移植されたレシピエントの生存率は特に悪く、1年55.1%、3年49.6%、5年38.6%、10年25.3%であった。

これまでのC型肝硬変に対する 肝移植の治療、問題点

近年、我が国だけではなく、世界中でC型肝炎陽性肝硬変に対する肝移植が最も多い移植適応となり、肝移植後のC型肝炎の再感染が問題となっている²⁾。C型肝炎陽性の肝移植後の肝炎再発は移植後1年で70~90%、また再発後5年以内に20~40%が肝硬変に進行すると報告されている³⁾。

肝移植後の再発C型肝炎の進行を食い止めるために、インターフェロン、リバビリンを含む様々な治療法の報告がなされてきているが⁴⁻⁷⁾、

実際のところ、これらの治療による効果は低く、Sustained virological response (SVR)率は10~40%と報告されており、SVRに至らなかった残りの60~90%のレシピエントにおける効果的な治療方法は確立されていない⁸⁾。京都大学の報告でも同様の結果が得られている⁹⁾。

肝移植を施行していないC型肝炎の治療では、インターフェロン治療によってSVRまたは血清alanine aminotransferase (ALT)が正常化できたBiochemical response (BR)に達した場合には、肝細胞癌のリスク低下や、生存率の延長、組織学的な肝炎活動性や線維化の改善などが得られることが示されている¹⁰⁻¹³⁾。

しかし、現在、新たなC型肝炎ウイルスの治療薬が開発され、治療が開始されており、成績の向上につながっていくと期待できる¹⁴⁾。肝移植後の最新の治療に関しては、最後の章で述べる。

当院における肝移植、 C型肝硬変症例の成績

さて、当科における生体肝移植は、2003年に開始され、2015年7月末までで95例（生体肝移植93例、脳死肝移植3例）の肝移植を行ってきた。小児症例15例、成人症例80例であり、成人症例の肝移植の適応疾患を検討すると（図3）、C型肝炎陽性症例35例、B型肝炎陽性症例13例、原発性胆汁性肝硬変（PBC）11例と、これらの疾患で約2/3を占めている。特にC型肝炎陽性症例は44%と約半数近く占めていることがわかった。

次に当科における成人生体肝移植の生存率では（図4A）、全体での累積生存率は1, 3, 5, 10年でそれぞれ、88.5, 82.5, 78.9, 61.9%と、全国平均の成人肝移植の生存率と同等と考えられる。しかし、C型肝炎陽性症例、陰性症例での生存率を比較すると（図4B）、C型肝炎陽性症例の累積生存率は1, 3, 5, 10年でそれぞれ

93.8, 83.3, 79.1, 51.2%、陰性症例ではそれぞれ84.1, 81.7, 78.5, 68.8%と有意差はないものの、C型肝炎陽性症例では5年経過後より死亡例が目立つようになり、10年では半数が死亡していることがわかった。

そこで、C型肝炎症例における移植後の治療を検討してみると（表1）、35例中34例では術後C型肝炎の再発を認めた（98%）。その34例中18例はインターフェロン（IFN）、リバビリン（Rib）療法を行った。治療薬を減量しながらも完遂できた症例は13例、脱落症例5例で、治療完遂例でもSVR達成できた症例はわずか9例であり、SVR率は50%であった。また、死亡原因を検討すると、死亡10症例中、5例は移植後再発C型肝炎が、肝硬変にまで進行し、肝不全で死亡している。最近の治療として、2014年末より発売された経口C型肝炎治療薬である、ダクラタスビル+アスナプレビルをIFN+Ribで効果のなかったnon responder（NR）症例、脱落症例、IFN治療せず待機していた症例に使用し

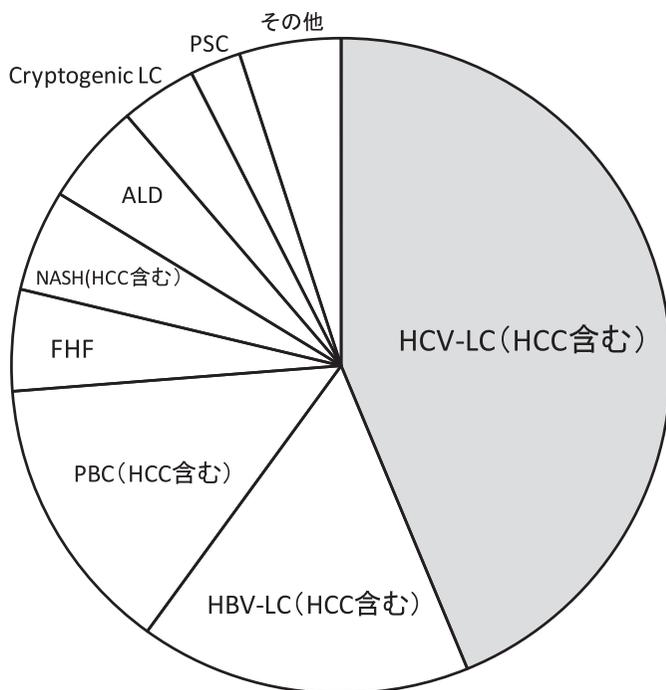
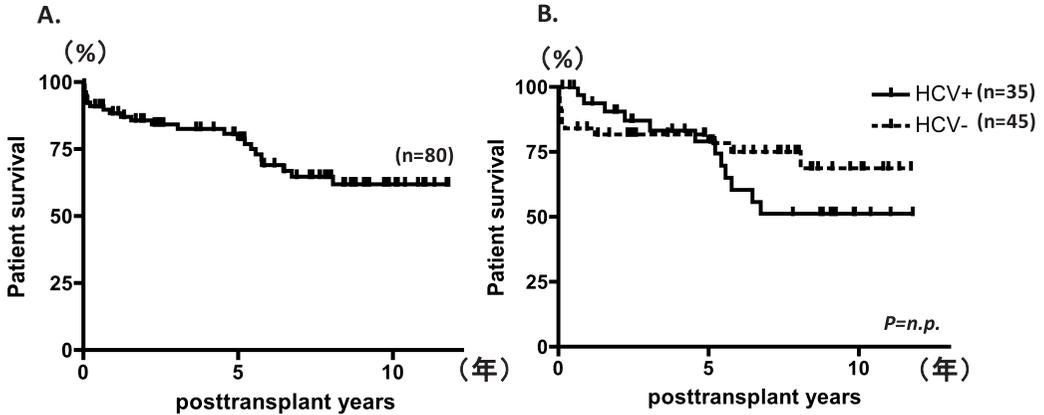


図3 当院での成人肝移植施行 (n=80) の原疾患の内訳を示す。

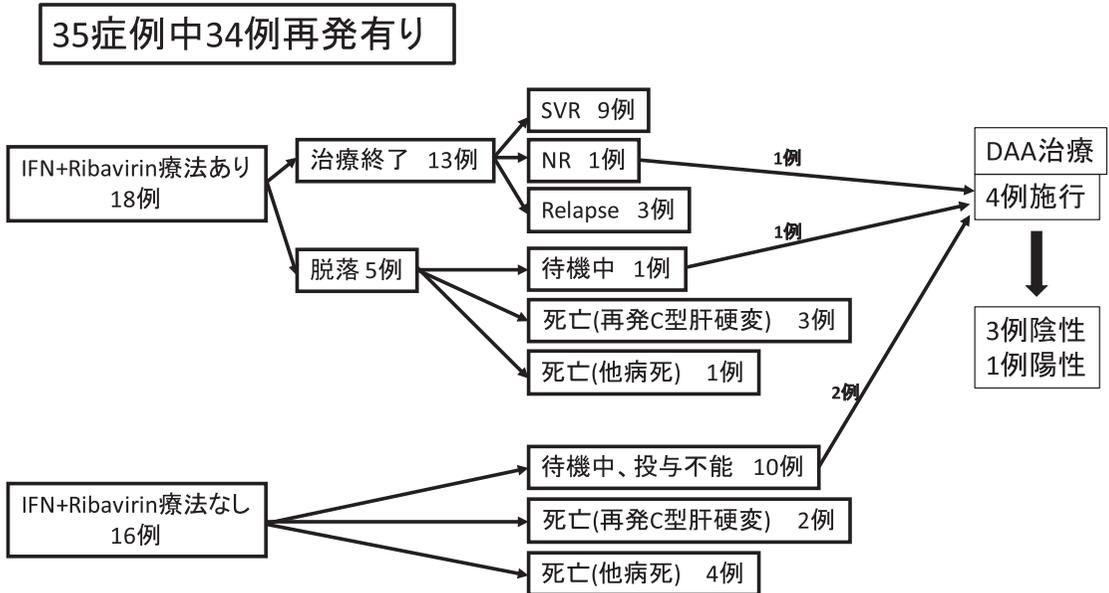


移植後年	1年	3年	5年	10年
生存率(%)	88.5	82.5	78.9	61.9

生存率(%)	1年	3年	5年	10年
HCV陽性	93.8	83.3	79.1	51.2
HCV陰性	84.1	81.7	78.5	68.8

図4 当院における成人人体肝移植後の累積生存率を示す。

表1 当院での肝移植後の再発C型肝炎治療の結果を示す。



た。治療結果として、全症例において投与開始より4週以内にHCV-RNAは陰性となったが、1例IFN脱落症例で投与後12週後、HCV-RNA陽性となり投与を終了した。これら4例中、待

機していた2例ではHCV-RNAの変異は認めなかったが、IFN治療歴のある2例では変異株は治療前に測定おらず、あった可能性も考えられた。しかし、非代償性肝硬変になれば内服経口

ウイルス治療薬の適応がないため、患者の救命には早急に治療を行う必要があり、1例では変異株の可能性のため効果がなかったと考えられた。

今後の再発 C 型肝炎の治療

これまで C 型肝炎治療の中心はインターフェロン (IFN) を使用しながら抗ウイルス薬の治療であったが、現在、IFN を使用の必要のない抗ウイルス薬が開発、販売されてきた。

1992 年より IFN が使用開始され、2001 年からは IFN+Rib 療法が開始され、2004 年からは Peg-IFN+Rib 療法、さらに 2011 年からは第一世代プロテアーゼ阻害剤 (テラプレビル) を用いた 3 剤併用療法、2013 年には第 2 世代のプロテアーゼ阻害剤 (シメプレビル) を用いた 3 剤併用療法が行われてきた。しかし、これらの 3 剤併用療法にて通常の C 型肝炎に対しての治療効果は約 90% 近くまで上昇したが¹⁵⁾、その後 2014 年には IFN フリーの DAA、つまりプロテアーゼ阻害剤 (アスナプレビル) と NS5A 阻害剤 (ダクラタスビル) の併用療法が認可され、従来抗ウイルス療法が困難であった IFN 不適格例や IFN 無効例に対する治療が可能となり、国内臨床試験における SVR 率は 80~90% であった¹⁴⁾。また、副作用も従来の IFN 併用療法よりも少なく、非常に効果のある薬剤である。しかし、HVC-RNA 変異株 (L31, Y93 など) に対しては効果が落ちることも報告されている¹⁶⁾。

つまり、肝移植後の再発 C 型肝炎に関しては、肝移植前に IFN 療法など行われ、治療無効例、IFN 不適格例などの症例が肝硬変に至り、肝移

植を受けていることがほとんどである。このため、通常の IFN 併用療法でも SVR 率も低く⁸⁾⁹⁾、また、HCV-RNA 変異も多いことが予想され、治療に難渋することが予想される。京都大学からの報告では¹⁷⁾、ダクラタスビル+アスナプレビル治療で 10 症例使用し、7 例は RNA 陰性になったが、3 例は治療中にウイルス陽性となった。

今後の期待される治療薬として、本年秋頃には、発売使用可能と考えられるソホスプレビル+レディパスビルの海外での肝移植後の使用報告では、まだまだ報告は少ないもののダクラタスビル+アスナプレビル治療を上回る治療成績が期待でき、薬剤耐性株は認めていないと報告されている¹⁸⁾。

さいごに

今回、C 型肝炎陽性肝硬変に対する生体肝移植について検討した。再発に対して標準的な IFN 治療では通常の C 型肝炎治療よりも SVR 率は低いことが分かった。今回の検討ではまだ不十分であり、C 型肝炎再発の成績に与える様々な要因の影響を見極める必要がある。また治療法に関して、新たな薬剤の発売もあり、今後は再発 C 型肝炎に関しては、ウイルス陰性、SVR も期待することも十分可能であり、また別の治療方法として肝移植前にウイルス陰性にし、肝移植をするなどの様々なオプションの治療方法も考えることが可能であろう。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2015; 50: 156-169.
- 2) Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. Liver Transpl 2003; 9: S23-S34.
- 3) Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, Radke C, Neuhaus P. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. J Hepatol 2004; 41:

830-836.

- 4) Kuo A, Terrault NA. Management of hepatitis C in liver transplant recipients. Am J Transplant 2006; 6: 449-458.
- 5) Rodriguez-Luna H, Vargas HE. Management of Hepatitis C virus infection in the setting of liver transplantation. Liver Transpl 2005; 11: 479-489.
- 6) Castells L, Vargas V, Allende H, Bilbao I, Luis Lázaro J, Margarit C, Esteban R, Guardia J. Combined

- treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 43: 53-59.
- 7) Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P and Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alpha-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004; 40: 669-674.
 - 8) Kuo A, Terrault NA. Antiviral therapy in liver transplant recipients: is SVR the only endpoint that matter? *J Hepatol* 2007; 46: 459-465.
 - 9) Takada Y, Haga H, Ito T, Nabeshima M, Ogawa K, Kasahara M, Oike F, Ueda M, Egawa H, Tanaka K. Clinical outcome of living donor liver transplantation for hepatitis C virus (HCV)-positive patients. *Transplantation* 2006; 81: 350-354.
 - 10) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center. *Intervirology* 2006; 49: 82-90.
 - 11) Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, Hayashi N, Yoshihara H, Masuzawa M, Kanda T, Kashiwagi T, Inoue A, Kato M, Oshima A, Kinoshita Y, Kamada T. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000; 87: 741-749.
 - 12) Shiffman ML, Hofmann CM, Thompson EB, Ferreira-Gonzalez A, Contos MJ, Koshy A, Luketic VA, Sanyal AJ, Mills AS, Garrett CT. Relationship between biochemical, virological, and histological response during interferon treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 780-785.
 - 13) Ueda Y, Takada Y, Haga H, Nabeshima M, Marusawa H, Ito T, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S, Chiba T. Limited benefit of biochemical response to combination therapy for patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2008; 27: 85: 855-862.
 - 14) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014; 59: 2083-91.
 - 15) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsubashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol*. 2014; 61: 219-27.
 - 16) Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Hernandez D, Yu F, McPhee F, Kumada H. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J Hepatol*. 2013; 58: 646-54.
 - 17) Ueda Y, Uemoto S. Decreased tacrolimus concentration following a temporal increase during interferon-free therapy with asunaprevir and daclatasvir in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant Int* 2015; Aug 13, Epub ahead of print.
 - 18) A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2014: The 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver · April 9-13, 2014 · London, United Kingdom-Special Reporting on: · SAPPHIRE II: Phase 3 Placebo-Controlled Study of Interferon-Free, 12-Week Regimen of ABT-450/R/ABT-267, ABT-333, and Ribavirin in Treatment-Experienced Adults With Hepatitis C Virus Genotype 1 · All Oral Fixed-Dose Combination Sofosbuvir/Ledipasvir With or Without Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Treatment-Naive Genotype 1 HCV-Infected Patients: the Phase 3 ION-1 Study · PEARL-III: 12 Weeks of ABT-450/R/267 + ABT-333 Achieved SVR in >99% of 419 Treatment-Naive HCV Genotype 1B-Infected Adults With or Without Ribavirin · Results of the Phase 2 Study M12-999: Interferon-Free Regimen of ABT-450/R/ABT-267 + ABT-333 + Ribavirin in Liver Transplant Recipients With Recurrent HCV Genotype 1 Infection · Sofosbuvir and Ribavirin for the Treatment of Chronic HCV With Cirrhosis and Portal Hypertension With and Without Decompensation: Early Virologic Response and Safety · All-Oral Dual Therapy With Daclatasvir and Asunaprevir in Patients With HCV Genotype 1B Infection: Phase 3 Study Results · Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed Dose Combination Is Safe and Effective in

Difficult-to-Treat Populations Including Genotype-3 Patients, Decompensated Genotype-1 Patients, and Genotype-1 Patients With Prior Sofosbuvir Treatment Experience · Sofosbuvir and Ribavirin for the Treatment of Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplantation: Results of a Prospective, Multicenter

StudyPLUS Meeting Abstract Summaries With Expert Commentary by: Steven L. Flamm, MD Chief, Liver Transplantation Program Professor of Medicine and Surgery Northwestern University Feinberg School of Medicine Chicago, Illinois. Gastroenterol Hepatol. 2014 Jun; 10(6 Suppl 2): 1-19.

著者プロフィール



伊藤 孝司 Takashi Ito

所 属：京都府立医科大学大学院医学研究科移植・再生外科学 講師

略 歴：1998年3月 島根医科大学 卒業

1998年4月 大阪市立大学 第2外科 研修医

2000年4月～2004年3月 大阪市立大学医学部大学院 肝胆膵外科学

2006年4月 京都大学医学部附属病院 肝胆膵移植外科 助教

2008年5月～2010年7月 Stanford University Postdoctoral fellow

2010年8月 名古屋大学附属病院 移植外科 病院助教

2011年9月 京都大学附属病院 肝胆膵移植外科 助教

2013年7月～現職

専門分野：肝胆膵移植外科，肝臓移植

最近の興味あること：臓器移植一般

- 主な業績：1. Takashi Ito, Tetsuya Kiuchi, Koichi Tanaka, Hiroto Egawa, Satoshi Kaihara, Fumitaka Oike, Yasuhiro Ogura, Yasuhiro Fujimoto, and Kohei Ogawa. Surgery-Related Morbidity in Living Donors of Right Lobe Liver Graft: Lessons from the First 200 Cases. Transplantation 76, 158-163, 2003.
2. Takashi Ito, Tetsuya Kiuchi, Yoji Maetani, Hidekazu Yamamoto, Hiroto Egawa, Satoshi Kaihara, Fumitaka Oike, Kyo Itoh, and Koichi Tanaka. Efficacy of anterior segment drainage reconstruction in right lobe liver grafts from living donors. Transplantation 77, 865-868, 2004.
3. Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, Ogawa K, Sakamoto S, Ogura Y, Egawa H, Tnaka K, Uemoto S. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. Liver Transpl, 2007, 13, 1637-44.