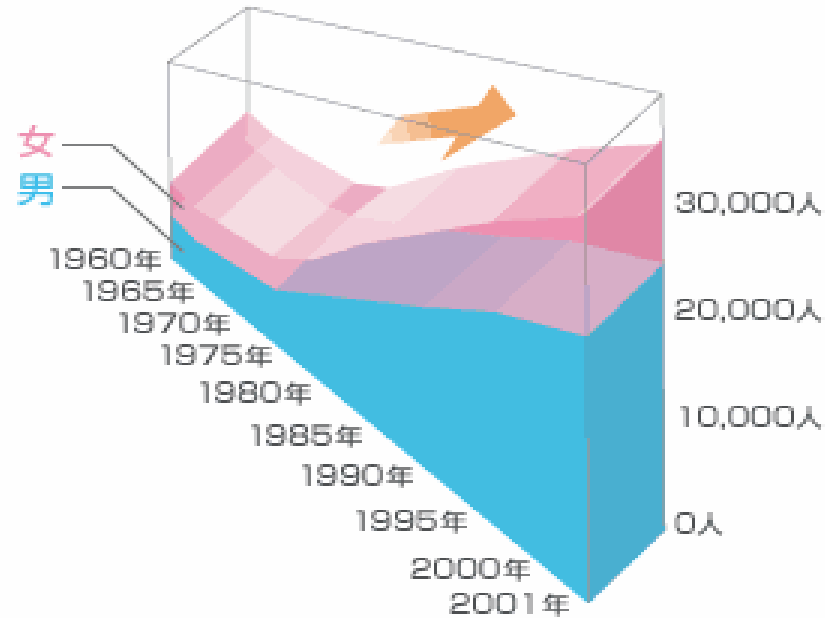


C型肝炎に対する生体肝移植

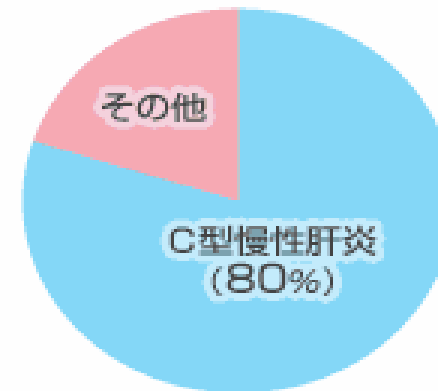
京都大学医学部
移植外科

肝がん死亡率の推移



【国民衛生の動向、2003より】

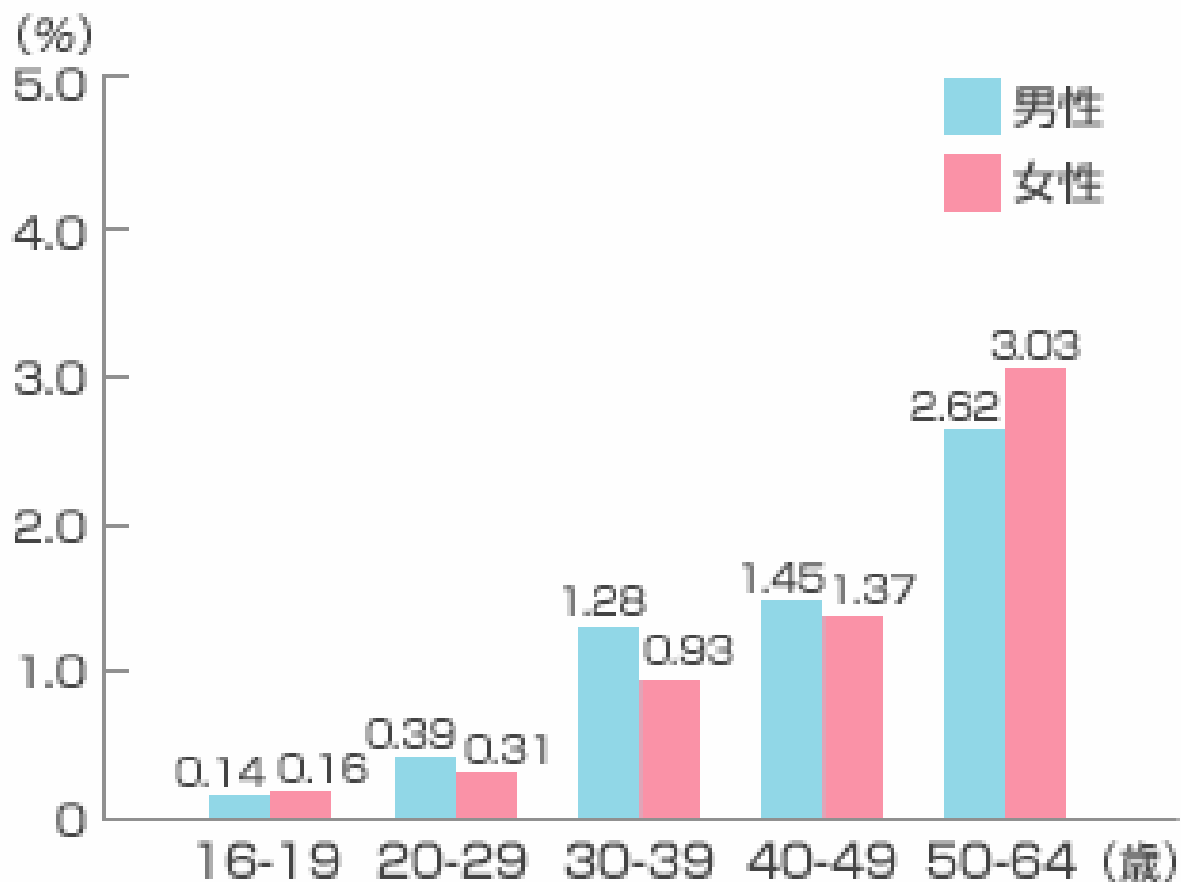
肝がんの原因



2001年35000人が肝癌で死亡
80%がC型肝炎
肺癌、胃癌、大腸癌について4位
男性では3位

C型肝炎の動向

年齢別C型肝炎ウイルス抗体陽性率



[日赤輸血後肝炎研究班 275,450例、調査年1995-1996]

C型肝炎の患者数は？

1990年以前の輸血

刺青

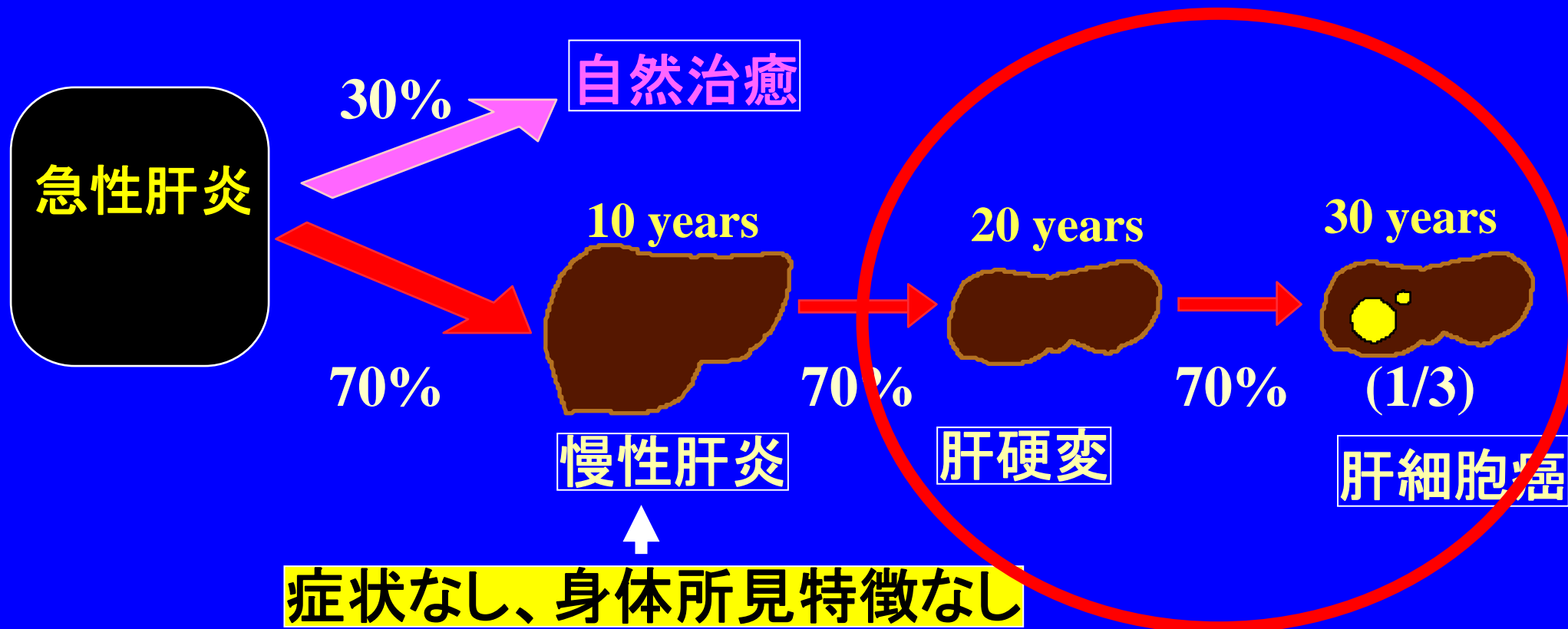
血液製剤投与

ドラッグのまわし打ち
ピアスの交換
コカインの鼻吸入

同一注射針を
用いた予防注
射や医療行為

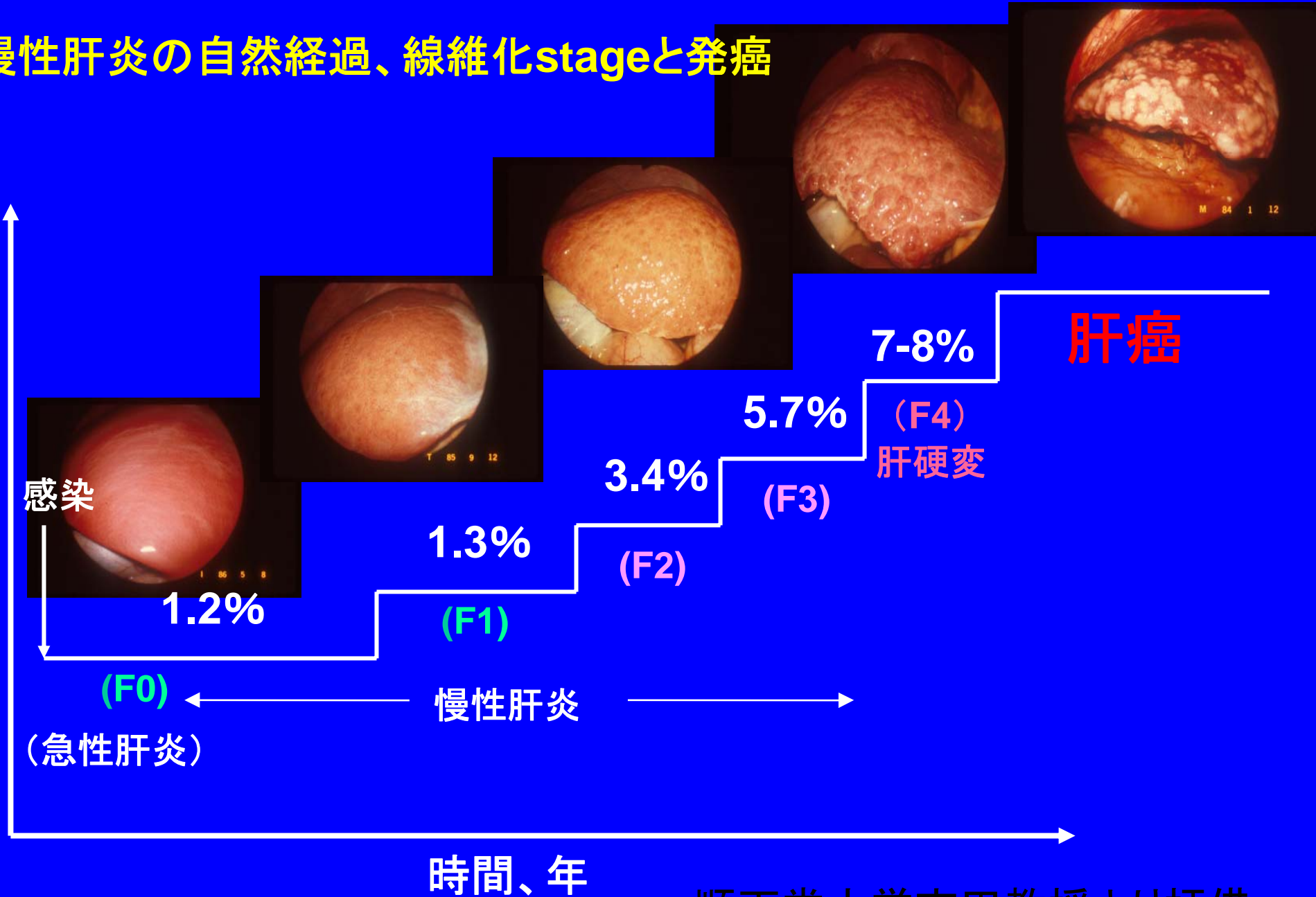
200万人

C型肝炎ウイルス肝炎の自然経過



C型慢性肝炎の自然経過、線維化stageと発癌

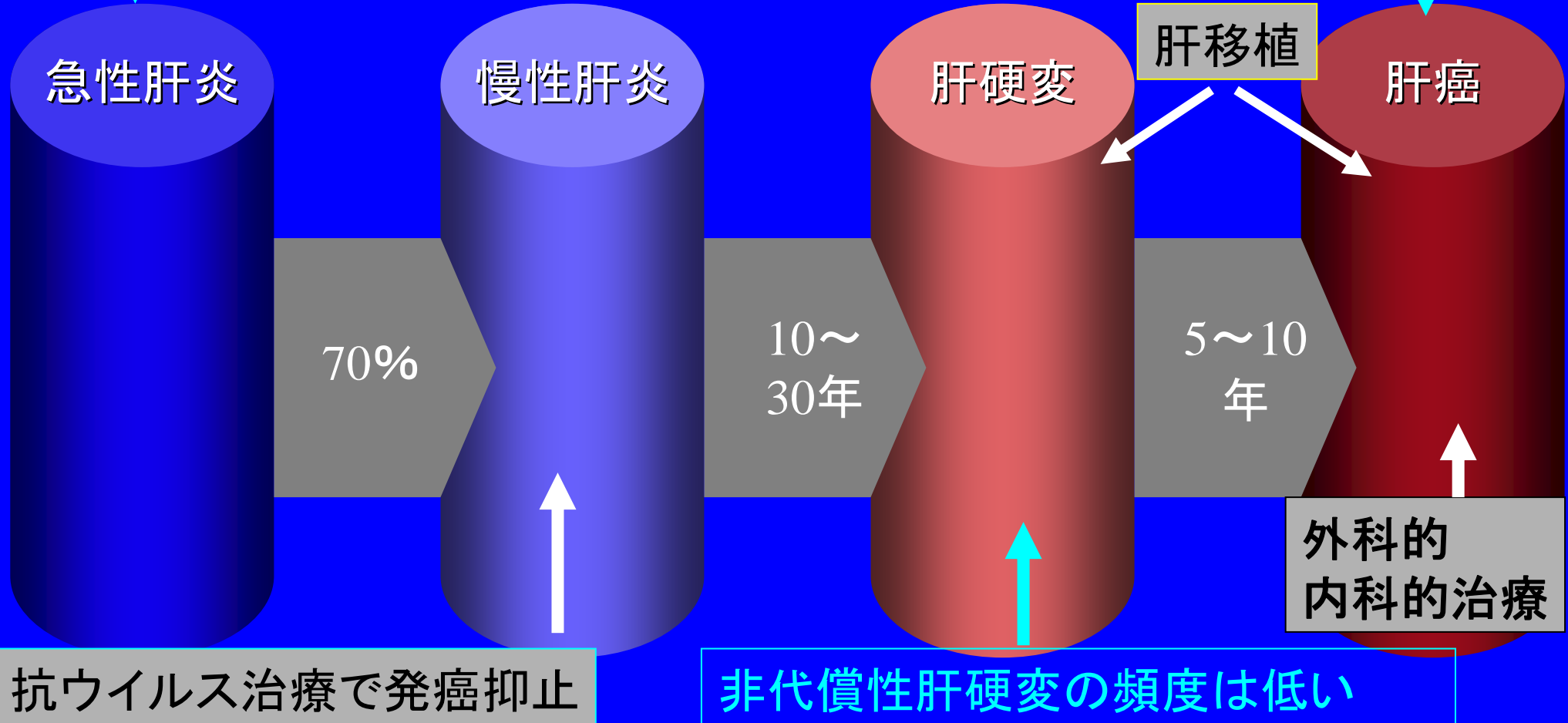
肝癌へ進展するリスク



HCV感染者の転帰

劇症肝炎の頻度は低い

Silent Killerとして肝細胞癌へ
進展する頻度が高い



抗ウイルス治療で発癌抑止

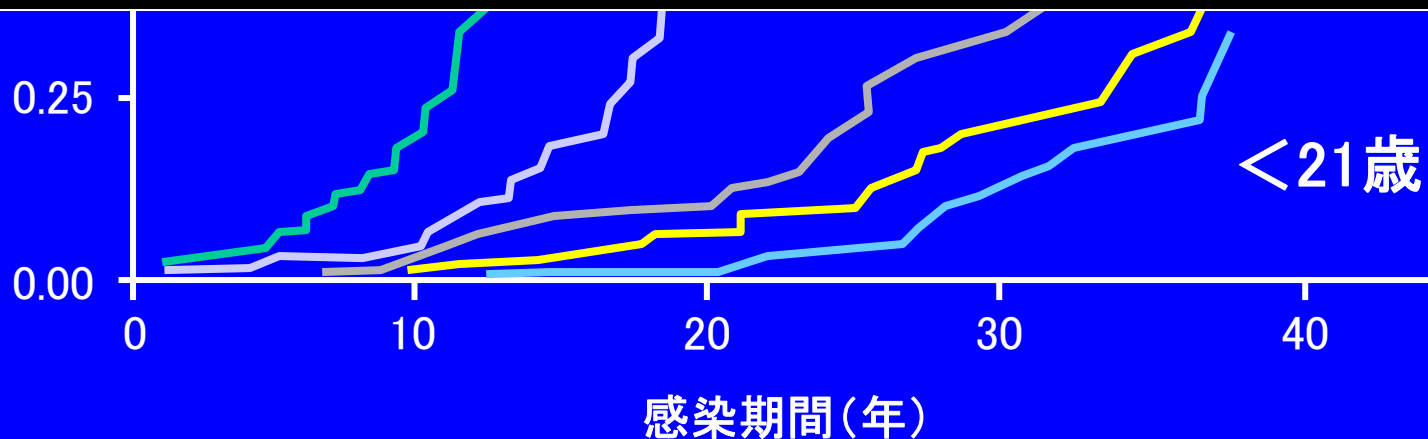
非代償性肝硬変の頻度は低い

外科的
内科的治療

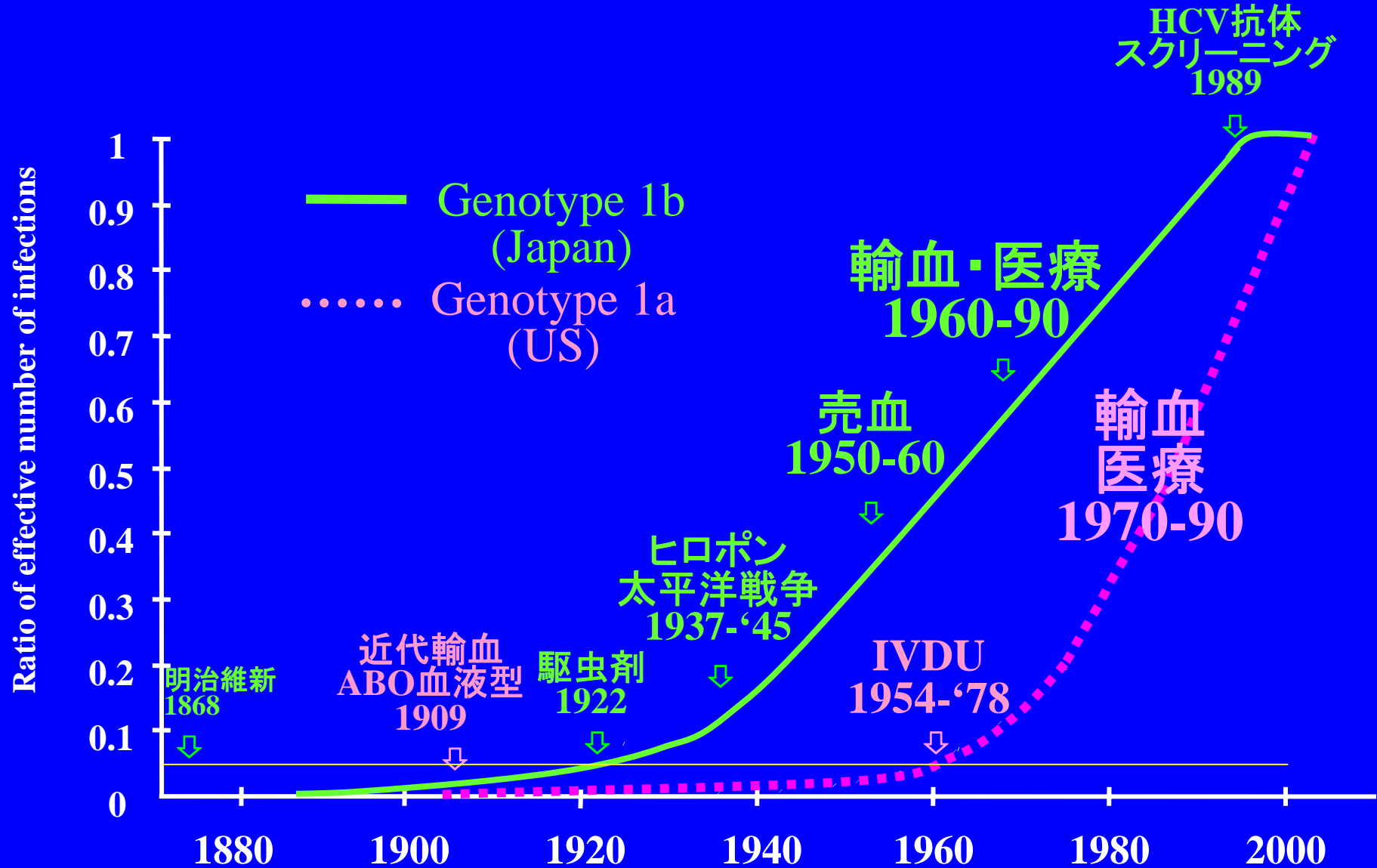
感染時の年齢とF4(肝硬変)への進行率の関係



すなわち、高齢者のHCV感染は、短期間に肝硬変や肝細胞癌へ進行する

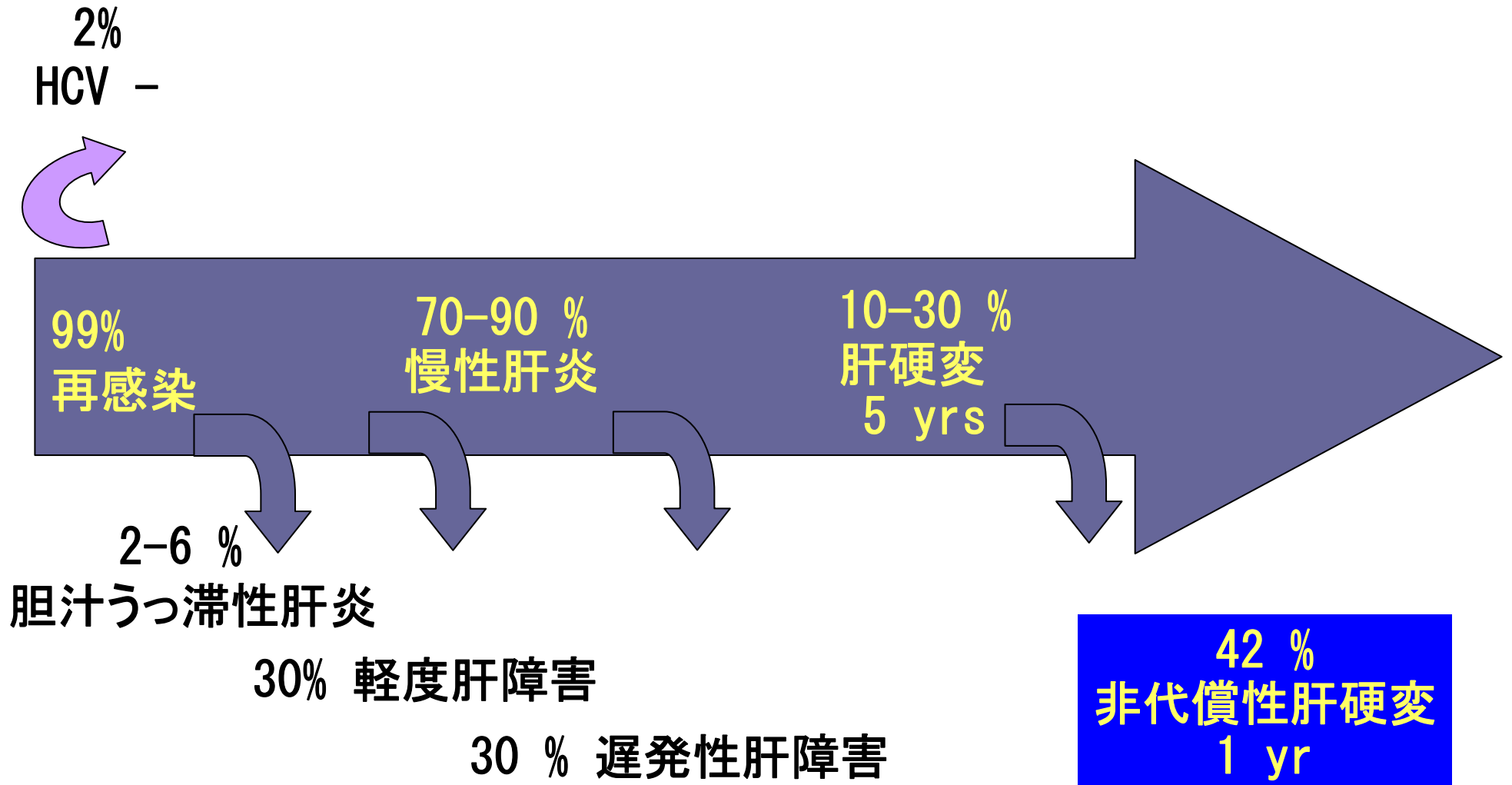


日米におけるHCV感染者の推移とその要因



C型肝炎に対する生体肝移植

肝移植以後C型肝炎の動向



目的

生体肝移植後再発C型肝炎に対する治療の有効性を検討する

Child-Pugh分類

	1点	2点	3点
脳症	0	1-2	3-4
腹水	なし	少量 利尿剤有効	中等量以上 利尿剤無効
ビリルビン	<2	2-3	>3
胆汁鬱滞疾患	<4	4-10	>10
アルブミン	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT (INR)	<1.7	1.7-2.3	>2.3



Class A: 1-6点
Class B: 7-9点
Class C: 10-15点

症例

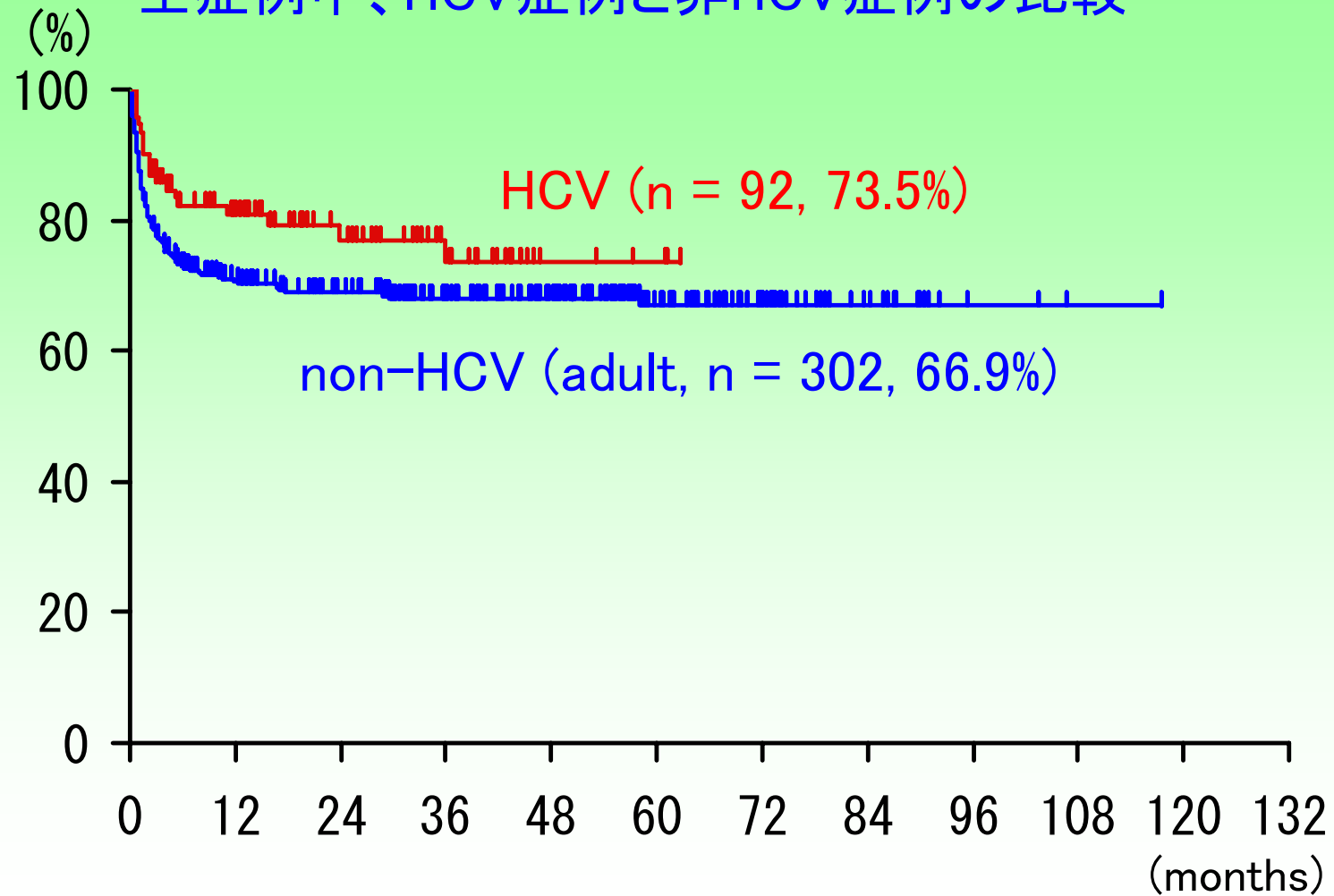
症例数	: 92
性別 (男性/女性)	: 62 / 30
年齢	: 54歳 (中央値) (range 33 - 69)
観察期間 (月)	: 27.1 (range 1 - 63)
血液型適合性	: 61 Identical, 17 Compatible, 14 Incompatible
Virus genotype	: 61 1b, 12 non-1b, 26 not examined
Viral load (KIU/ml)	: Median 260、range <0.5 - 2400

移植時肝機能

	n	Child-Pugh (A/B/C)	Total bilirubin (mg/dl) (mean ± SD)
肝癌	60	7 / 27 / 26	3.8 ± 4.0
非肝癌	32	0 / 9 / 23	7.3 ± 8.4
計	92	7 / 36 / 49	5.0 ± 6.1

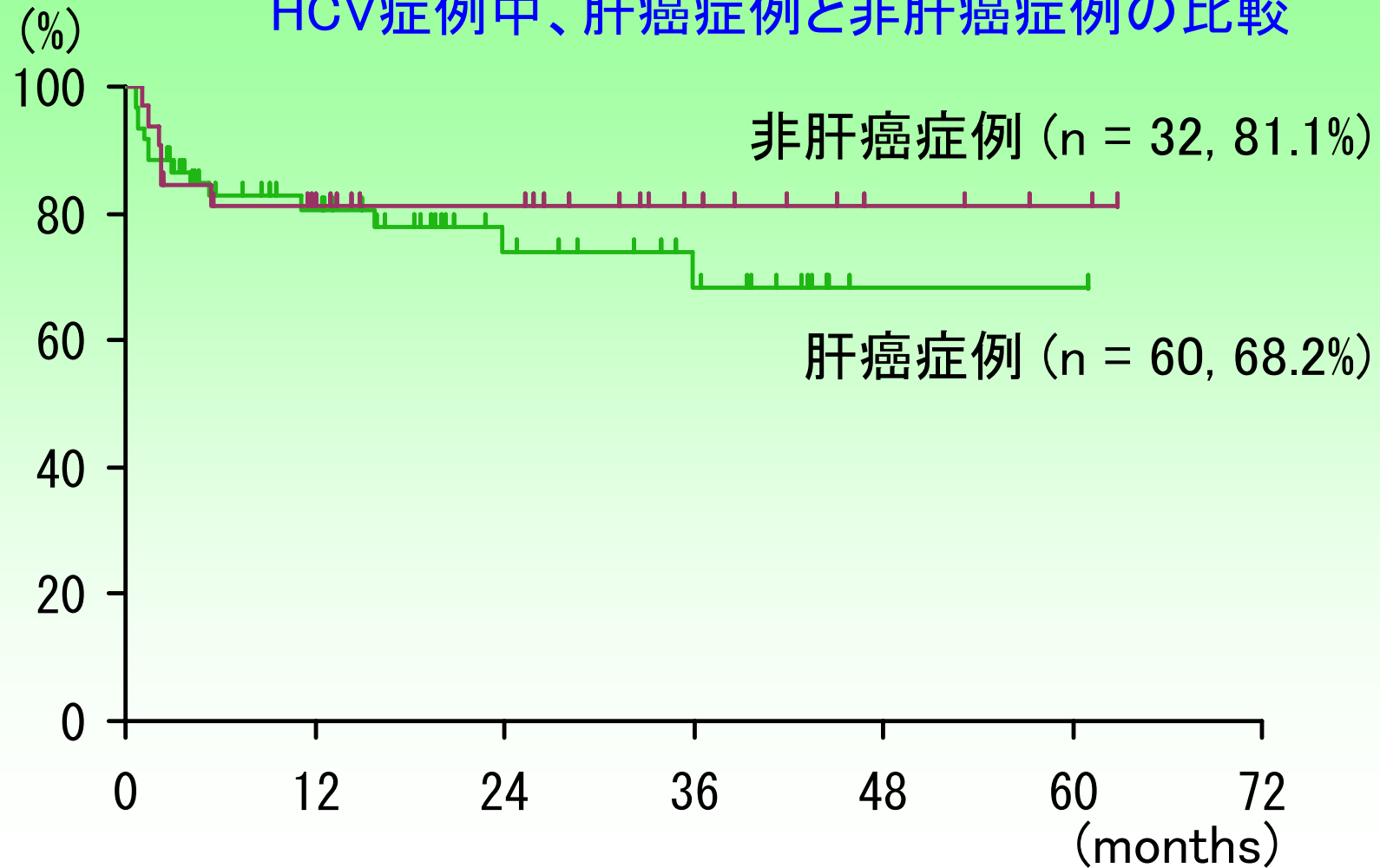
肝移植後生存率

全症例中、HCV症例と非HCV症例の比較

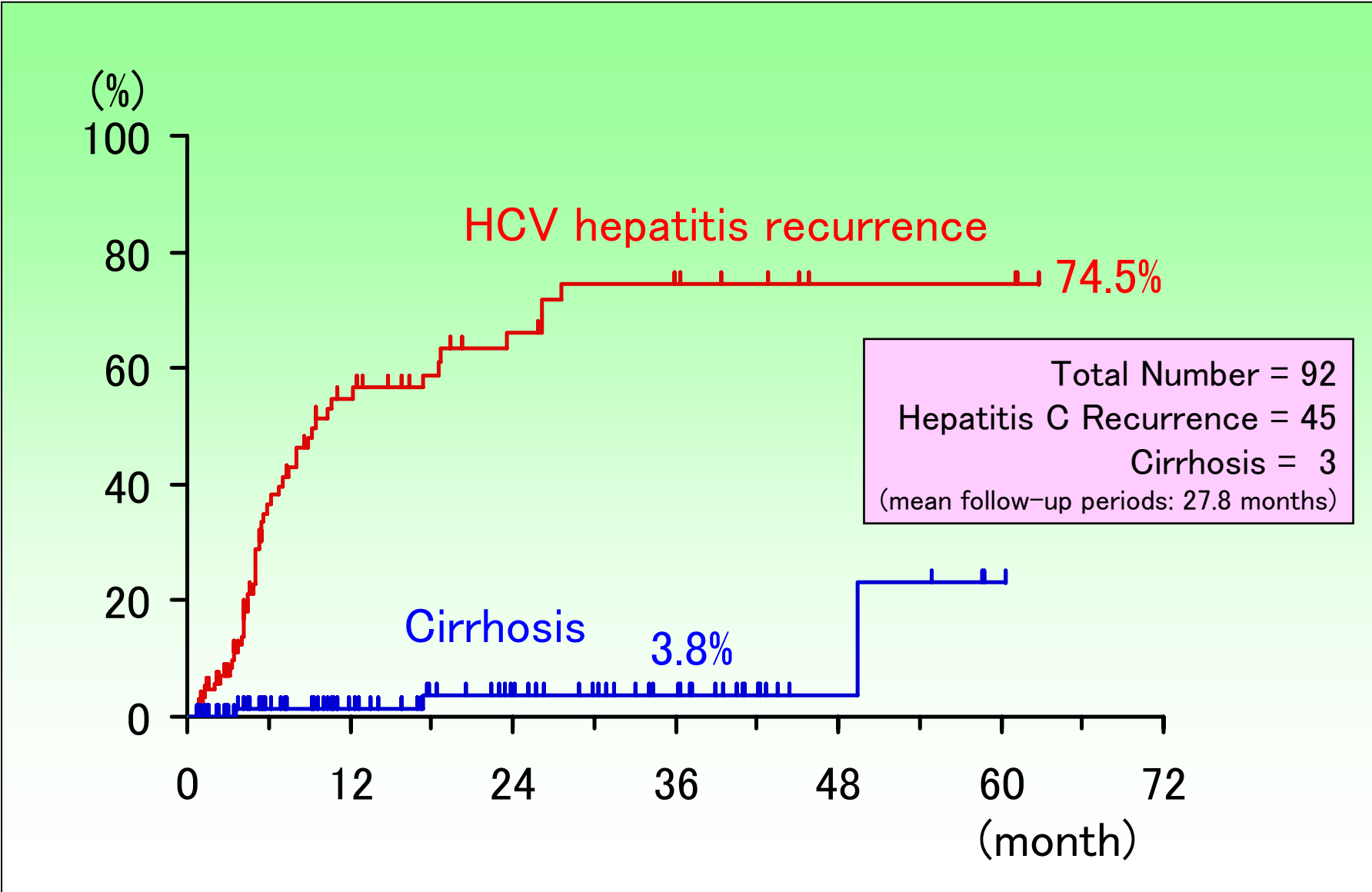


肝移植後生存率

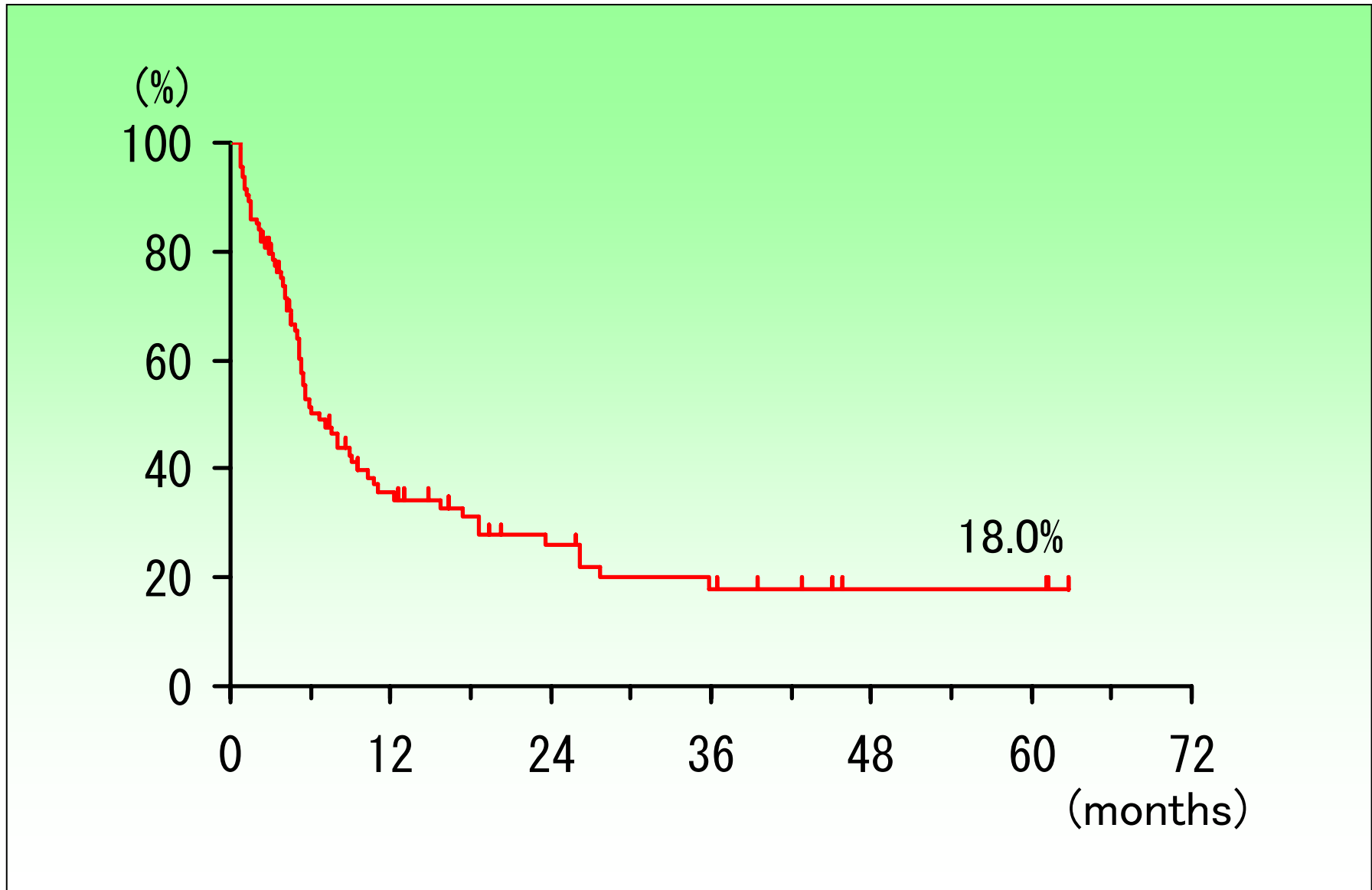
HCV症例中、肝癌症例と非肝癌症例の比較



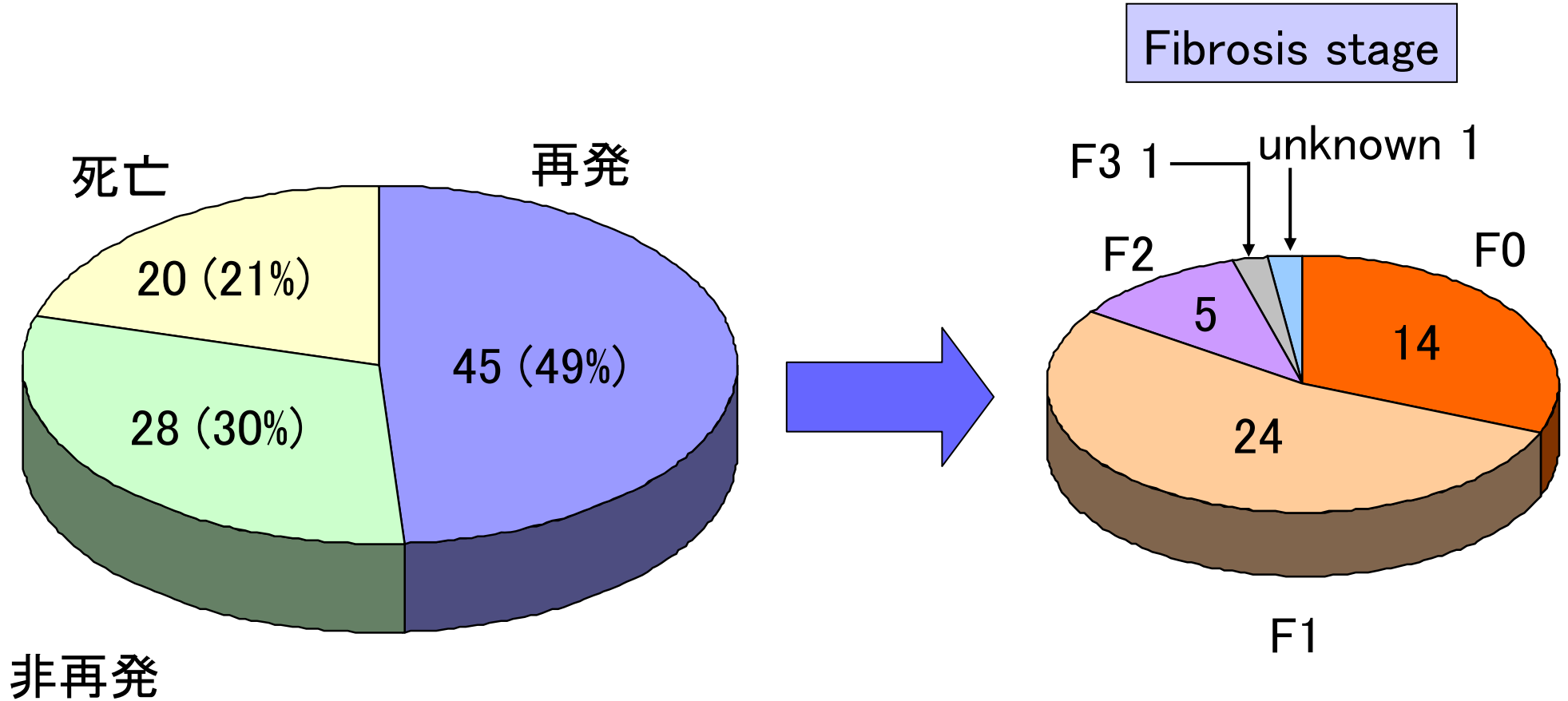
肝移植後C型肝炎再発 (組織学的に確認されたもの)



Recurrence Free Survival



再発診断時における繊維化の程度



(n = 92, mean follow-up periods: 27.8 months)

再発の危険因子

	Relative Hazard (95% Limits)	<i>P</i> value
レシピ年齢	1.062 (1.011–1.114)	0.0160
レシピ性別(女性)	1.870 (1.032–3.389)	0.0389
HCV genotype (1b)	2.055 (0.794–5.321)	0.1377
HCV-RNA (≥ 100 KIU/mL)	1.762 (0.812–3.820)	0.1516
血液型適合	0.848 (0.407–1.766)	0.6603
ドナー年齢	1.007 (0.982–1.034)	0.5771
ドナー性別(男性)	2.137 (1.143–3.996)	0.0173
ドナー(血縁)	1.313 (0.711–2.422)	0.3840
HLA mismatch (≤ 3)	1.494 (0.735–3.038)	0.2671

(proportional hazards model: simple variate)

移植後再発HCVに対するプロトコール

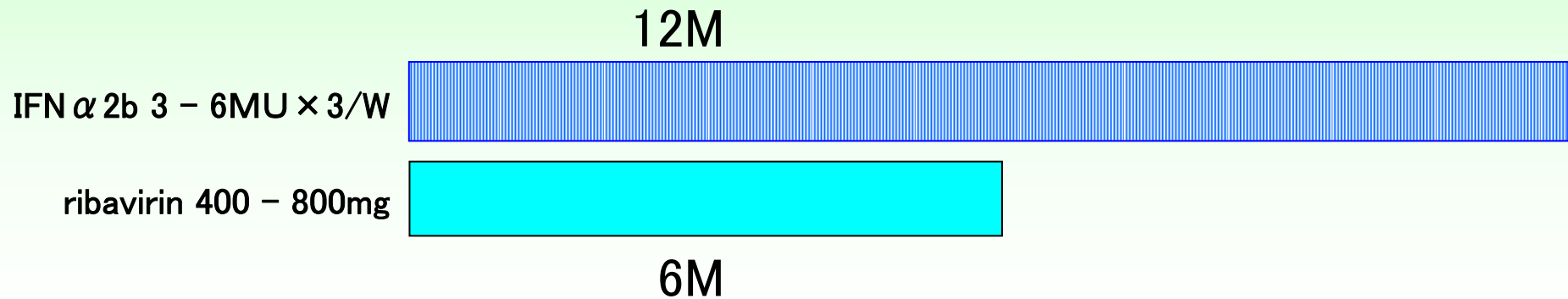
対象: 以下の条件を満たす肝移植後症例

#1. 肝機能異常 (ALT上昇)

#2. HCV-RNA陽性

#3. 慢性肝炎を生検で確認

方法: interferon と ribavirin



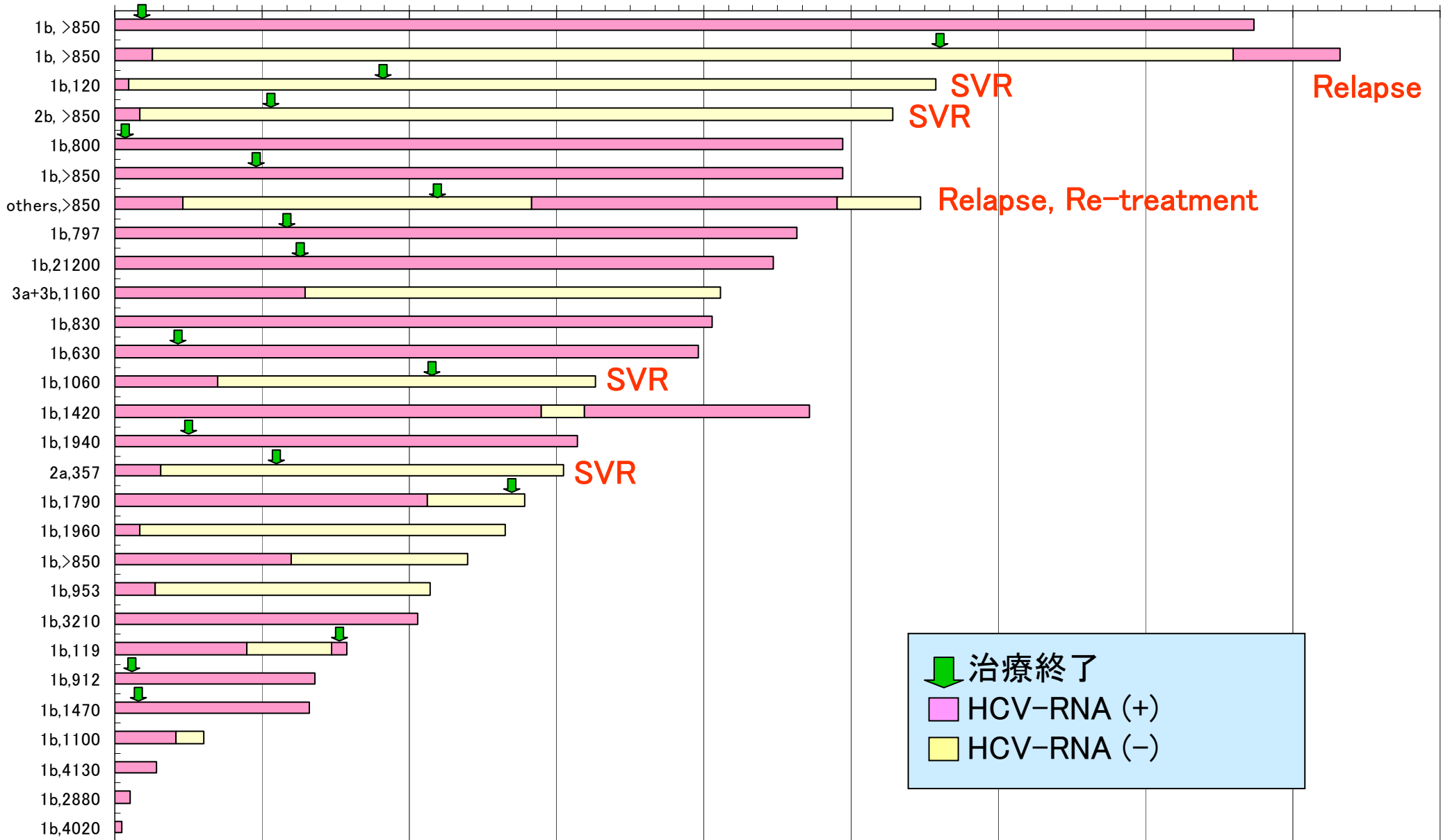
再発治療症例




症例数		28
性別(男性/女性)		15 / 13
年齢		54歳 (range 38 - 63)
肝移植適応	肝癌合併肝硬変	16
	肝硬変	12
治療開始時期(移植－治療)		8.9ヶ月 (range 1 - 40)
治療開始時纖維化 (F0/F1/F2/F3)		7/16/4/1
Virus genotype (1b/non-1b)		24/4
治療前HCV-RNA		
	> 100KIU/ml	28/28 (100%)
	> 850KIU/ml	21/28 (75%)

治療後Virological Response

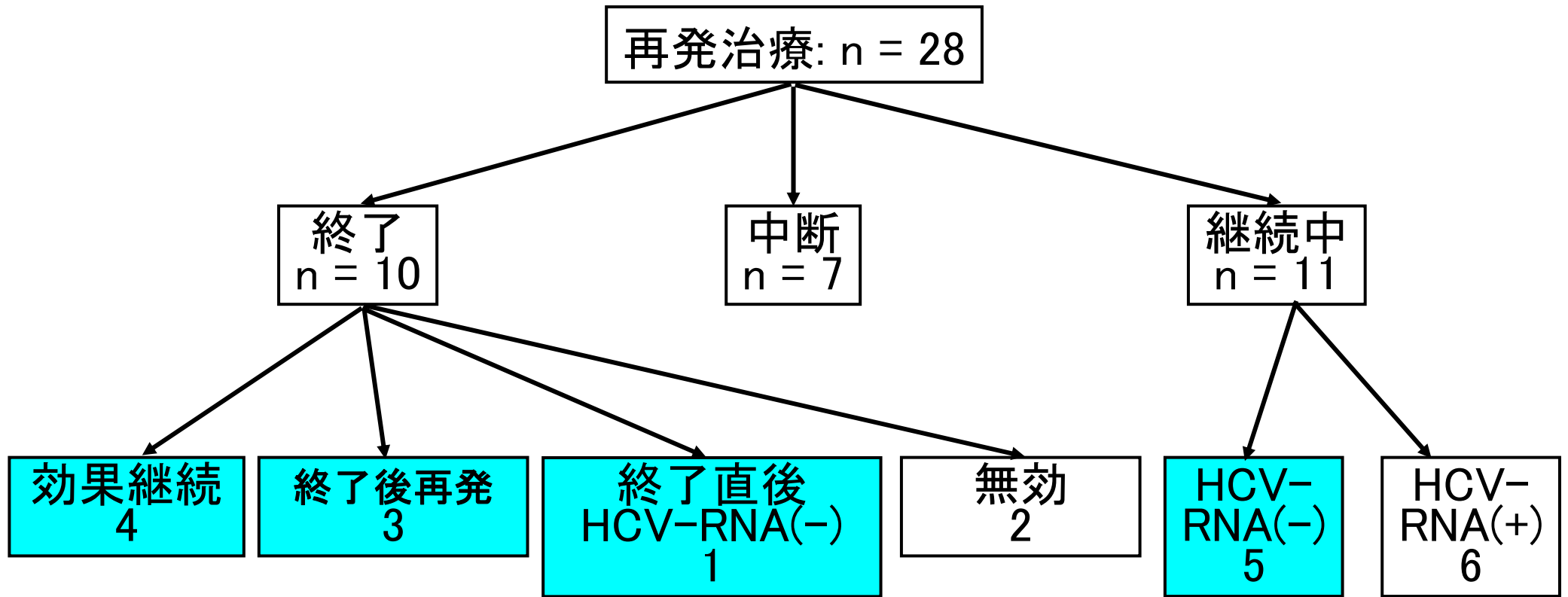
週

0 24 48 72 96 120 144 168 192 216



 治療終了
 HCV-RNA (+)
 HCV-RNA (-)

Virological Response



Virological Response (negative HCV-RNA)
13 / 21 = 62% (genotype 1b: 9 / 17 = 53%)

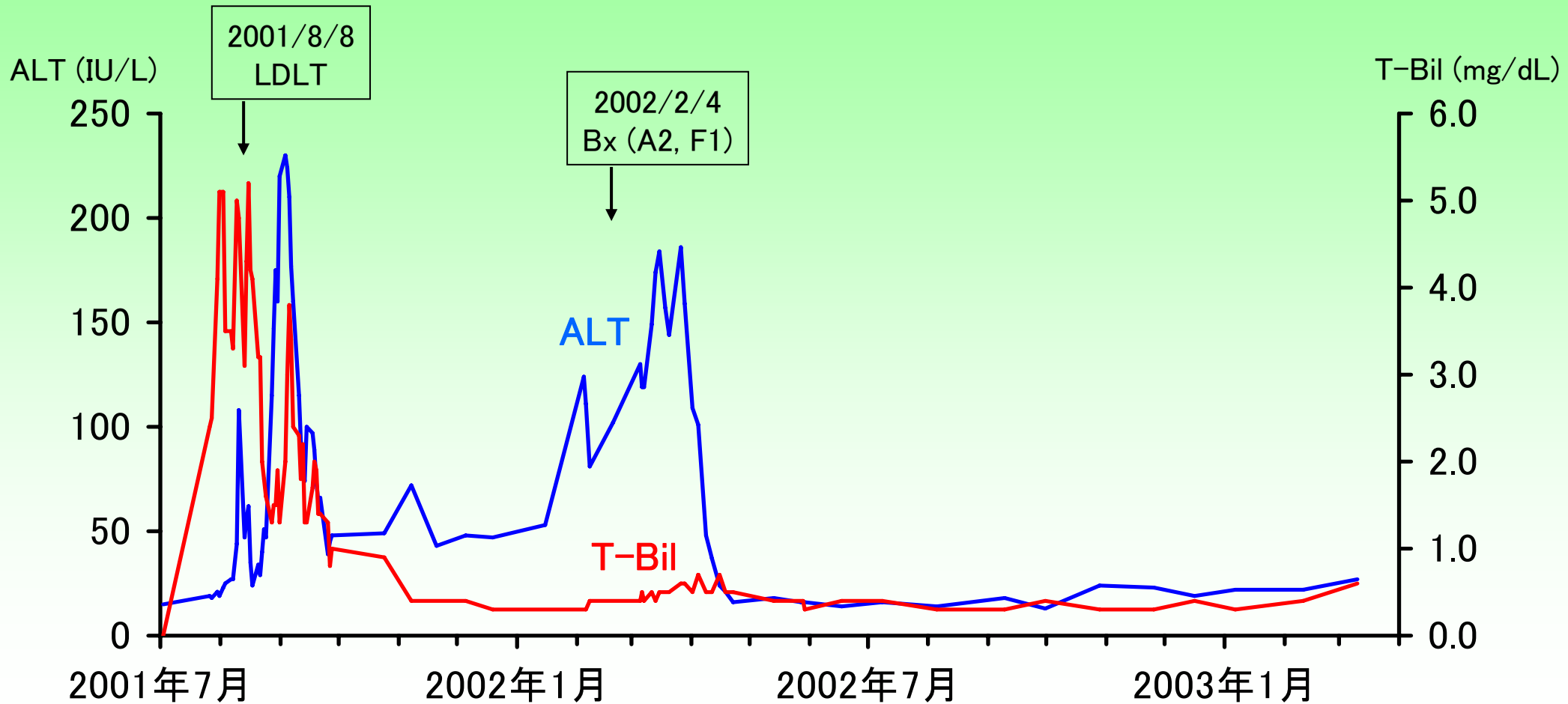
Sustained Virological Response (Per Protocol Set)
4 / 9 = 44% (genotype 1b: 2 / 6 = 33%)

副作用

慢性拒絕		2
難治性腹水		1
咳		1
全身倦怠感		1
好中球減少	(<500)	1
血小板減少	(<20000)	1
貧血	($Hb < 8$)	1

有効症例

HCV-RNA	2b											
(KIU/mL)	100	>850	781	>850	>850	<0.5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
							IFN α 2b 3MU \times 3/W ribavirin 400mg					



まとめ

1. HCV3年再発率は 74.5%であった.
2. HCV再発危険因子はレシピエント年齢、女子レシピ、男性ドナーであった.
3. 28 症例が再発に対し抗ウイルス治療を受けた. 10例終了、7 症例で副作用により治療が中断され、残る11 例は治療継続中である.
4. 終了・継続中の21例のなかで、抗ウイルス治療中にRNAが陰性となったものは13例(62%)であった.
5. 治療終了後、9例中4例(44%)でSVRが得られた.

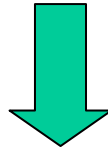
結語

生体肝移植後再発C型肝炎に対する抗ウイルス治療は約半数において有効であった。

C型肝硬変に肝移植をしても元気になれないのか？

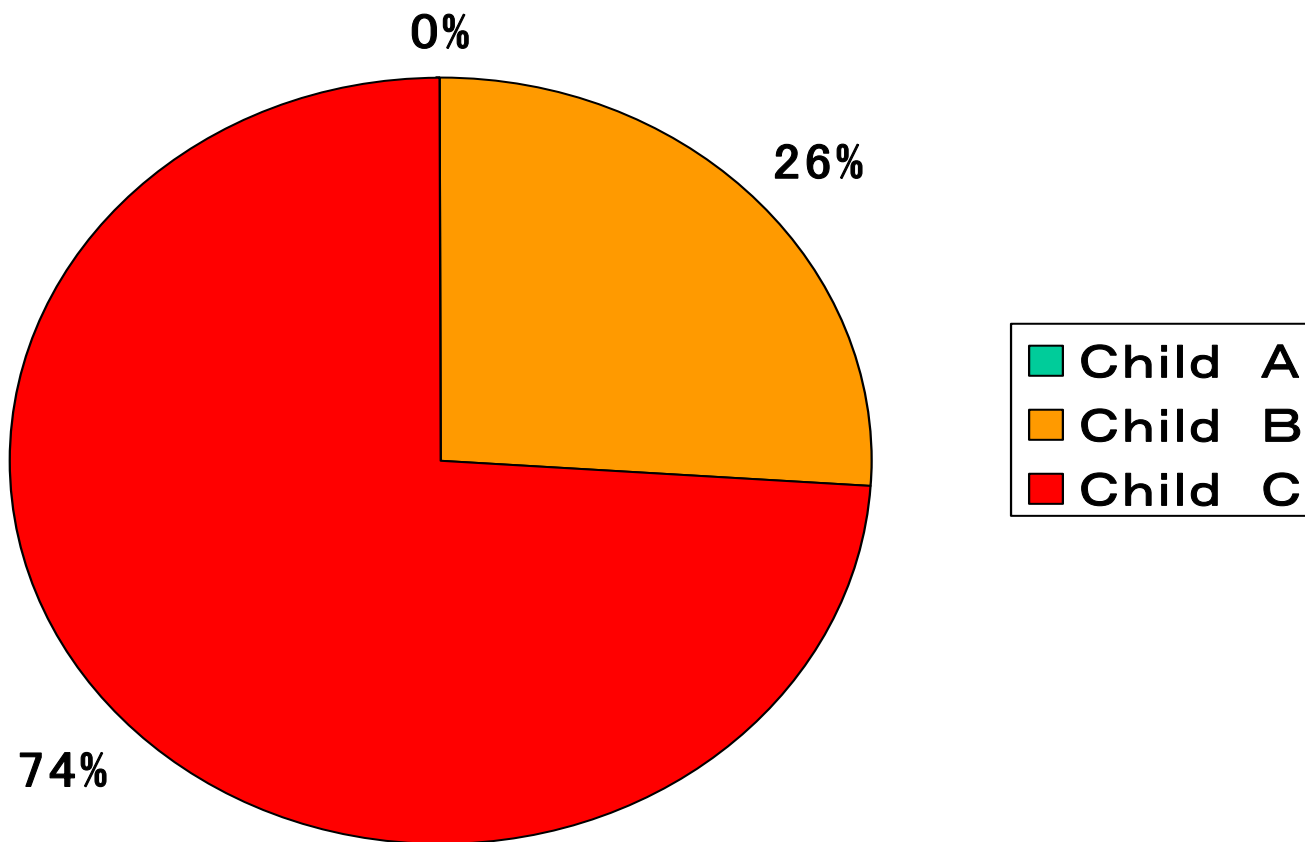
Child-Pugh分類

	1点	2点	3点
脳症	0	1-2	3-4
腹水	なし	少量 利尿剤有効	中等量以上 利尿剤無効
ビリルビン	<2	2-3	>3
胆汁鬱滞疾患	<4	4-10	>10
アルブミン	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT (INR)	<1.7	1.7-2.3	>2.3



Class A: 1-6点
Class B: 7-9点
Class C: 10-15点

C型肝硬変に対する生体肝移植後生存65名 術前Child分類



C型肝硬変に対する生体肝移植後 performance status

- 0点: 無症状で社会活動ができ制限を受けることなく、健常者と同様に振舞える。
- 1点: 軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けることがあるが、軽い家事、事務は可能。
- 2点: 歩行や身の回りのことはできるが特に少し介助がいることがある。経労働はできないが日中の50%は起居している。
- 3点: 身の周りのことはできるがしばしば会場が要り、日中の50%以上は就寝している。
- 4点: 身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就寝を必要としている

C型肝炎に対する生体肝移植後生存65名

大多数がPS0点か1点

