

第3回C型肝炎対策等に関する専門家会議議事次第

1. 日 時 平成17年4月12日(火) 15:00~17:00

2. 場 所 厚生労働省 省議室
中央合同庁舎第5号館9階

3. 議 事

(1) 参考人からの意見聴取

- 厚生労働科学研究「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」主任研究者
白木 和夫(聖路加看護大学大学院 教授)
- 全国肝臓病患者連合会
相談役 西河内靖泰
役員 岩田 有樹
- 厚生労働科学研究「慢性C型肝炎に対する治療用ヒト型抗体の開発に関する研究」主任研究者
松浦 善治(大阪大学微生物病研究所 教授)
- 厚生労働科学研究「C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」主任研究者
熊田 博光(虎の門病院 副院長)
- 厚生労働科学研究「進行がんに対する集学的治療に関する研究」主任研究者
門田 守人(大阪大学大学院 教授)

(敬称略)

(2) その他

4. 配布資料

資 料 参考人発言要旨

別添資料(白木 和夫)

C型肝炎ウイルス(HCV)キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針

参考人発言要旨資料

聖路加看護大学大学院

教授

白木 和夫

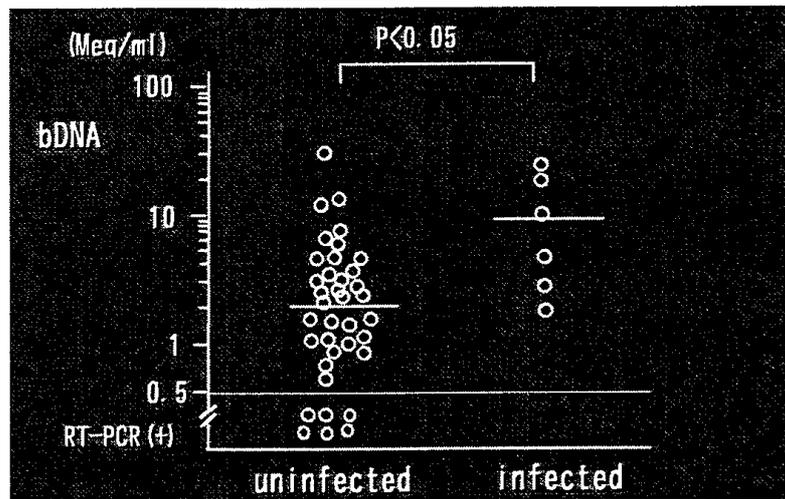
前方視的に調査したHCV RNA陽性妊婦から出生した児のHCV持続感染率

厚労科研「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」(2005.3)

	HCV RNA陽性妊婦からの出生児数	HCV RNA持続陽性児数	母子感染率(持続的)
福島医大	117	8	6.8%
独協医大	108	13	12.2%
筑波大	31	3	9.7%
国際医療福祉大	69	11	15.9%
大阪府立総合c	81	9	11.1%
鳥取大	75	10	13.3%
久留米大	9	1	11.1%
計	460	55	12.0%

Kazuo Shiraki, MD

HCV-RNA levels in mothers of infected and uninfected infants



Kazuo Shiraki, MD

(鳥取大学小児科 1998)

HCV母子感染と分娩様式

対象	分娩形式	症例数*	陽性者数	陽性率	p†
Ab+ mothers	母親	経産	5	11	<i>0.159</i>
		帝王切	23	0	
	児	経産	7	14	
		帝王切	28	0	
RNA+ mothers	母親	経産	5	14	0.304
		帝王切	14	0	
	児	経産	7	17	
		帝王切	18	0	
HVL mothers	母親	経産	5	38	0.111
		帝王切	8	0	
	児	経産	7	44	
		帝王切	10	0	

Ab+ mothers, HCV 第2世代抗体陽性の母親 RNA+ mothers, HCV RNA陽性の母親 RT-PCR法, ≥ 200 copies/mL; HVL mothers, 高ウイルス量群の母親 bDNA 法, $\geq 2.5 \times 10^6$ copies/mL. 母子感染した母親は全例高ウイルス量群であった.

* 6 例の分娩様式不明例を除く.

† Fisher 直接確率法による.

Kazuo Shiraki, MD

Okamoto M et al: J Infect Dis. 182(5):1511-1514.

2000

現在までに明らかになったHCV母子感染に関連する要因

感染の危険を高める要因

HIV感染合併

HCV RNA量高値

関連が疑われる要因

分娩様式

関連が低いと考えられる要因

母乳

HCV Genotype

妊娠経過、分娩経過(様式以外)

Kazuo Shiraki, MD

出生時から前方視的に追跡調査したHCV持続感染児の経過

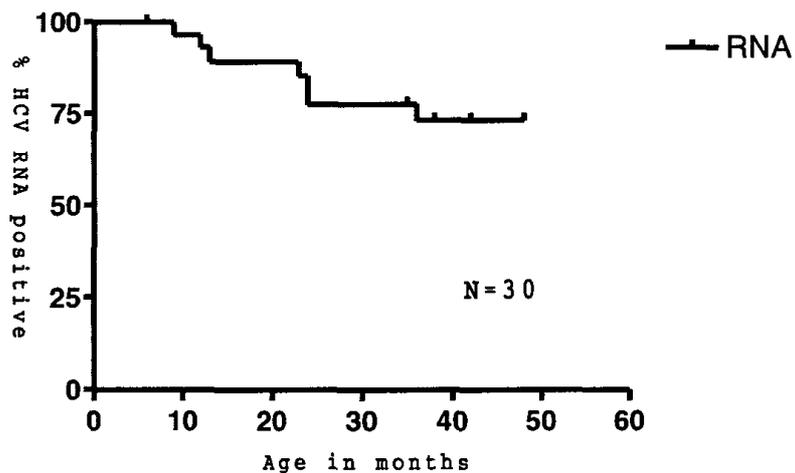
厚労科研「c型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」平成16年度報告書

施設	母子感染児	HCV RNA消失例#
福島医大	8	3
獨協医大	13	3(+1*)
筑波大	11	2
大阪大	13	3
鳥取大	12	4
計	57	15(26.3%)

* : 消失時期<4yr/o * : 一過性に消失
Kazuo Shiraki, MD

前方視的調査でHCV RNA持続陽性となった母子感染児の長期追跡調査 —HCV RNAの自然消失—

厚労科研「c型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」平成16年度報告書



ID

小児慢性C型肝炎に対するn-IFN α の効果—HCV-RNA陰性化率

10万単位/Kg/day 連日2W, その後3回/W, 計12~24W

	投与前 HCV-RNA 陽性例数	投与中		投与終了 翌日	投与終了後	
		2週目	12週目		4週目	24週目
I 群	15	4/12 (33.3%)	/	9/11 (81.8%)	7/14 (50.0%)	8/14 (57.1%)
II 群	15	6/15 (40.0%)	11/15 (73.3%)	9/14 (64.3%)	8/12 (66.7%)	5/11 (45.5%)
合計	30	10/27 (37.0%)	11/15 (73.3%)	18/25 (72.0%)	15/26 (57.7%)	13/25 (52.0%)

白木ほか:小児科臨床48:2067-2094, 1995 azuo Shiraki, MD

小児慢性C型肝炎に対する n-interferon α の効果

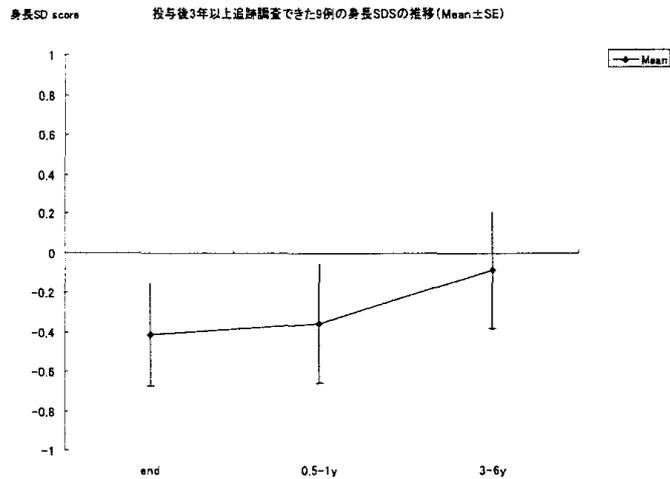
—治療開始時のHCV RNA量との関係—

HCV RNA(copy/ml) Before Interferon	No. of Pts.	HCV RNA after Interferon	
		Negative	Positive
100,000 or over	16	5 (31%)	11 (69%)
Less than 100,000	13	10 (77%)	3 (23%)
Not Tested	2	1	1
Total	31	16 (52%)	15 (48%)

p<0.02

Kazuo Shiraki, MD

C型慢性肝炎小児へのInterferon α 投与後の身長SD scoreの長期的推移



Source: Shiraki K et al: Eur J Pediatr; 2002, 161: 629-630. Kazuo Shiraki, MD

表12-1.妊婦全体のHCV-RNA陽性率

(福島医大輸血部 大戸)

49/24307 0.20%

表12-2.妊婦の出生年別のHCV-RNA陽性率

year	NO. tested	NO. HCV-RNA positive	prevalance
-1950	45	0	0.00%
1951-1955	451	5	1.11%
1956-1960	2362	22	0.93%
1961-1965	5829	8	0.14%
1966-1970	7241	14	0.19%
1971-1975	5762	0	0.00%
1976-1980	2266	0	0.00%
1981-	351	0	0.00%
Total	24307	49	0.20%

Kazuo Shiraki, MD

母子感染によるHCVキャリア年間発生数の予測

妊婦のHCV RNA陽性率 0.2~0.4%

母子感染で出生児がキャリアとなる率 10%

感染児が脱キャリア化する率 30%

年間出生数×妊婦HCV RNA陽性率×母子感染率×キャリア持続率
= 110万人 × (0.2~0.4%) × 10% × 70%
= 150~300人/年

Kazuo Shiraki, MD

C型肝炎ウイルス（HCV）キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針（平成16年12月）
厚生労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎研究分野）」
C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班（H14-肝炎-13）

1. HCV母子感染に関する現在までの知見のまとめ
 - A. 母子感染率
 - B. 母子感染に関する要因
 - C. 感染児の病態
2. 妊婦の検査と管理指導
 - 1) HCV抗体検査
 - 2) HCV抗体陽性の妊婦に対して
3. 出生児の検査と管理指導
 - A. HCV RNA陽性妊婦からの出生児
 - B. HCV抗体のみ陽性で HCV RNA陰性の妊婦からの出生児

Kazuo Shiraki, MD

C型肝炎ウイルス（HCV）キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策事業）

「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」班

1. HCV 母子感染に関する現在までの知見のまとめ

A. 母子感染率：妊婦が HCV RNA 陽性の場合、約10%である。

B. 母子感染に関する要因

1) HCV 抗体陽性、HCV RNA 陰性の妊婦から母子感染が成立した報告はない。

ただし妊娠中に HCV RNA 量の変動することがあるので、妊娠後期に再検査することが望ましい。

2) リスクファクター：

① HIV の重複感染（注：感染率が3～4倍上昇すると報告されている）

② 血中 HCV RNA 量の高値（注： 10^6 copies/ml 以上とする報告が多い。ただし高値でも非感染例が少ない）

3) 分娩形式：血中 HCV RNA 量高値群であっても予定帝王切群では感染率が低い。

ただし帝王切開が母児に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると必ずしもその適応とは考えられない。

4) 母乳栄養でも感染率は上昇しない。

5) 妊婦の輸血歴、肝疾患歴、肝機能、妊娠中の異常は、母子感染率と関連がない。

6) HCV の genotype による母子感染率の差は見られない。

7) 第1子とその後生まれる児の HCV 母子感染の有無の間には一定の関係が認められない。

C. 感染児の病態

1) 感染した児は生後0～3か月頃までに HCV RNA 陽性となる。

2) 母親からの移行抗体があり、出生児は感染の有無に関わらず生後12か月過ぎまで HCV 抗体陽性のことがある。

3) 母子感染で HCV RNA 陽性となった乳幼児では、しばしば軽度の AST、ALT の上昇を認めるが、劇症肝炎を発症した報告はないし、外観的には無症状で成長発育にも影響がない。

4) 母子感染児の約30%は生後3年頃までに、自然経過で血中 HCV RNA が陰性になる。ただし体内から完全にウイルスが排除されたか否かはまだ明らかでなく、その後再陽性化する可能性は否定されていない。

5) 3歳以後も HCV RNA 陽性の小児では時に AST、ALT の上昇がみられるが、通常、B型肝炎にくらべ肝線維化の進行は遅く、小児期に肝がんを発症した報告はない。その後の一生にわたる長期的予後に関してはまだ明らかでない。

2. 妊婦の検査と管理指導

1) HCV 抗体検査：輸血歴、手術歴、家族内の肝疾患など HCV 感染リスクを有する妊婦には、HCV 感染症およびその母子感染に関する情報を提供し、希望があった場合には HCV 抗体検査を行う。検査結果は直接妊婦本人に通知し、配偶者、家族などへ説明するか否かは妊婦本人の意思に従う。

2) HCV 抗体陽性の妊婦に対して、

- ①肝機能検査と HCV RNA 検査を行い、肝機能異常およびウイルス血症の有無を調べる。HCV RNA 陽性の場合、可能なら妊娠後期に HCV RNA 定量検査を行う。
- ②児への HCV 母子感染率が高くなるので、HIV 抗体検査も行うことが望ましい。但し社会的状況に充分配慮する必要がある。
- ③母子感染に関する説明を十分行い不安を除く必要がある。
(母子感染率、感染要因、児の経過、治療、妊婦自身の管理などに関して十分説明する)
- ④原則として、HCV 感染者に対する生活制限は必要ない。
- ⑤妊婦自身の HCV 感染の病態を明らかにし適切な指導、治療を受けるため肝臓専門医に紹介受診を勧める。
- ⑥HCV 感染妊婦からの医療機関内感染にも充分注意する必要がある。

3. 出生児の検査と管理指導

A. HCV RNA 陽性妊婦からの出生児

- 1) 母乳は原則として禁止しない。
- 2) 出生後3～4か月に AST、ALT、HCV RNA を検査する。陽性の場合には再度検査して確認する。
(臍帯血や生後1か月以内での HCV RNA の結果は、その後の経過とは必ずしも合致しないので、その解釈は慎重にすべきである)
- 3) 生後3～4か月で HCV RNA が陽性の場合には、生後6か月以降半年毎に AST、ALT、HCV RNA、HCV 抗体を検査し、感染持続の有無を確認する。
 - ①持続感染例：AST、ALT、HCV RNA 量は変動するので、複数回の検査で状態を判定する。
 - ②HCV RNA 陰性化例：乳児期では再度陽性化することもあるので、数回の検査を行うとともに、HCV 抗体(母親からの移行抗体)が陰性化することを確認する。
- 4) 生後3～4か月で HCV RNA が陰性の場合には生後6か月、12か月の時点で HCV RNA を検査し、陰性を確認する。できれば生後18か月以降に HCV 抗体陰性化を確認しフォローを中止する。
- 5) 母子感染例の約30%は3歳頃までに血中 HCV RNA が自然に消失するので、原則として3歳までは治療を行わない。3歳以降に AST、ALT 上昇が6か月以上持続ないし変動する症例においては AST、ALT の経過、HCV RNA 量、HCV genotype、肝生検所見からインターフェロンなどの特殊療法の適応を考慮する。
- 6) 原則として集団生活を含め、日常生活に制限を加える必要はない。

B. HCV 抗体のみ陽性で HCV RNA 陰性の妊婦からの出生児

HCV RNA 陽性妊婦からの出生児に準ずるが、出生～生後1年までの検査は省略し、生後18か月以降に HCV 抗体を検査し、これが陰性であることを確認する。もしまだ HCV 抗体陽性なら HCV の感染があったと考え、HCV RNA 及び AST、ALT の検査を行って、感染が既往か、現在も続いているかを確認する。

以上

参考人発言要旨資料

全国肝臓病患者連合会

相談役

西河内 靖泰

役員

岩田 有樹

厚生労働省 C型肝炎対策等に関する専門家会議 意見聴取

平成17年 4月12日(火) 午後3時～5時

全国肝臓病患者連合会(全肝連) 会長 水野正憲
〒156-0043 東京都世田谷区松原1-12-3～102号
03-3323-2260
Fax 03-3323-2287

○ 発言者

全肝連 相談役 西河内靖泰(にしごうちやすひろ)…… 元事務局長
役員 岩田有樹(いわた ゆうき)
出席者は、水野、森、岩田 家族

○ 発言内容

会の沿革

1971年(昭和46年)1月、①同じ病気の方々と励まし合い、②病因の究明、治療法の確立を求め「肝炎の会」として発足。肝炎患者として再三にわたり三宿病院に入退院を繰り返した40代の医師らにより創立。

10年後の国際障害者年の1981年(昭和56年)4月に、今後の一層の活動を期し、現在の全肝連に名称変更。機関誌「肝炎の友」を年4～5回発行。

1981年(昭和56年)非加熱血液製剤投与によりC型肝炎に。中部地方30代男性

1981年(昭和56年)止血剤としての非加熱血液製剤の3回筋肉注射によりC型肝炎に。小学校6年の時に目を負傷した際、「いい薬がある」と止血用に投与されたクリスマシンのため、C型肝炎を発病。社会的差別、偏見による肝炎への理解がないため、就労が困難。

1980年(昭和55年)胃潰瘍で4000ccの輸血。元々のB型肝炎感染に加え、C型にも重複感染。滋賀県50代男性。

B型は、e抗体ができ落ち着いたと思ったのもつかの間、通院13年目の1993年(平成5年)、C型肝炎感染判明。同じ病院に通院しながらなぜわからなかったか。重労働の左官業、病人とわかっていても無理をして働かざるを得ない。一時期3年間生活保護を受けたが、近所に伝わりひどい噂となった。

緊急要望

1、止血用としての血液製剤クリスマシン、フィブリノゲン等によるC型肝炎感染は、薬害肝炎であり、1992年(平成4年)以前に輸血を受けた患者・感染者とともに、早期に専門医への受診、医療費の一部公費負担等、抜本的かつ具体的な対策を講じてください。

2、2004年(平成16年)4月に創設された生物由来製品による感染被害補償制度に、制度創設以前の被害者も含め、医療・生活保障施策を早急に実施してください。

3、透析医療、予防注射、特定地域に多発するB型・C型肝炎は、注射針や筒の使い回しによる医療行為により引き起こされた医原病です。実態の把握と肝がん検診等十分な対策を早急に実施してください。

4、健康保険適用と拡大

(1) ペグインターフェロンとリバビリン併用療法におけるインターフェロンの種類を拡大してください。また、肝硬変、肝がんへのインターフェロン治療を認めてください。

(2) 鍼、灸、マッサージ等東洋医学療法の保険適用を拡大してください。

(3) 海外で一般的に使われている、肝がん治療薬、肝機能改善薬の保険適用を早期に実施してください。

長年の要望

1、医療面の要望

(1) 第二の国民病といわれるウイルス肝炎・肝臓病の原因究明、予防対策、根本治療法の早期実現等、総合的な肝疾患対策の確立。

(2) 1998年(平成10年)5月より原発性胆汁性肝硬変等難病への一部患者負担が導入されましたが、その全面復活と、長年の要望である慢性肝炎、肝硬変を医療費公費負担対象に。

(3) 脳死者からの肝移植よりも、16年間で2600例を越えた「生体肝移植」の一層の普及、脾臓への肝細胞を移植し第二の肝臓として活用する「肝細胞移植」の研究促進、早期実用化。倫理面を十分踏まえた再生医療の早期実用化。

2、福祉面の要望

1998年(平成10年)4月からHIV感染者を障害者として認定しています。「身体障害者福祉法」の政令を拡大し、肝機能障害をその対象とし、障害者手帳の交付、就労・職場確保の途を。

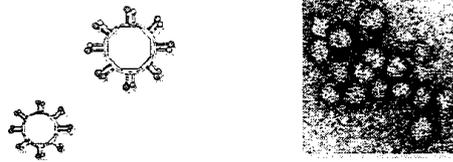
参考人発言要旨資料

大阪大学微生物病研究所

教授

松浦 善治

効果的なC型肝炎治療法の開発について



大阪大学微生物病研究所
分子ウイルス

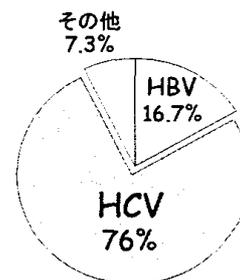
松浦善治

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
慢性C型肝炎に対する治療用ヒト型抗体の開発に関する研究
平成14年4月1日～平成17年3月31日

1

HCV感染の特徴

- ✓ 血液・血液製剤を介して感染
- ✓ 高率に慢性化し持続感染する
- ✓ 肝細胞癌を発症する
- ✓ 多くの感染者
- ✓ 有効な治療法の開発が急務



日本の肝癌死亡の割合

2

HCVの治療法

抗ウイルス療法(原因療法)

インターフェロン(IFN)

リバビリン(RBV)

開発中

HCVプロテアーゼ阻害剤

HCVポリメラーゼ阻害剤

HCV感染阻害剤

肝臓庇護療法(対症療法)

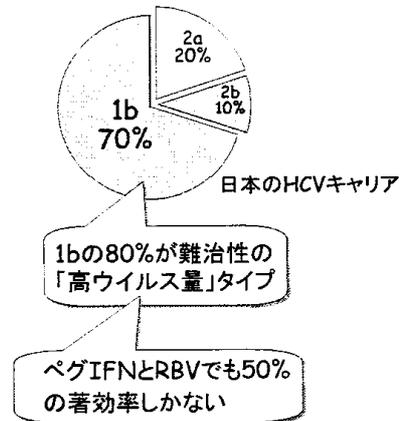
ウルソデオキシコール酸

グルチルリチン製剤

除鉄療法(瀉血)

開発中

免疫賦活化剤



3

HCV研究の問題点

培養細胞で増えない



小型実験動物がない

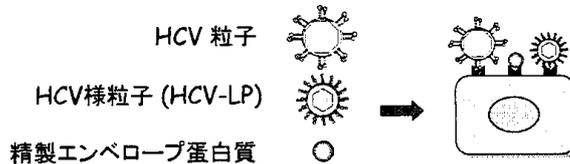


- ✓ 新しい解析法の確立
- ✓ 細胞培養系の樹立
- ✓ 実験動物の開発

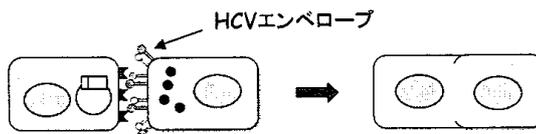
4

培養法のないHCVの感染機構の解析法

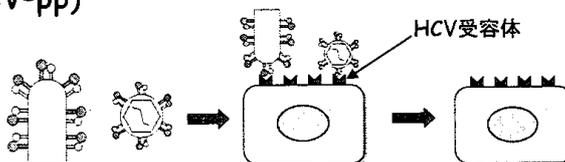
1. 結合アッセイ



2. 膜融合



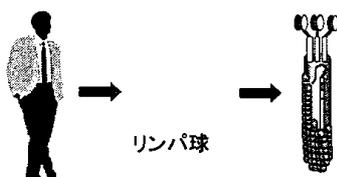
3. 偽ウイルス (HCV-pp)



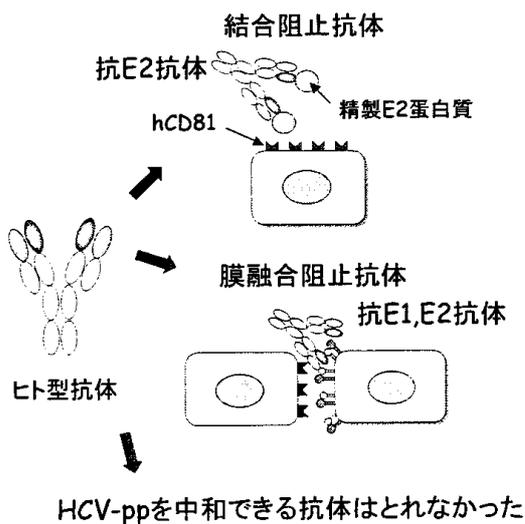
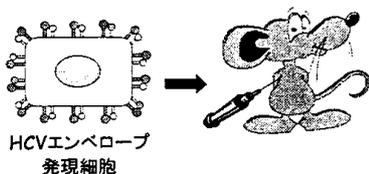
5

ヒト型抗体の作製

1) 自然治癒例から

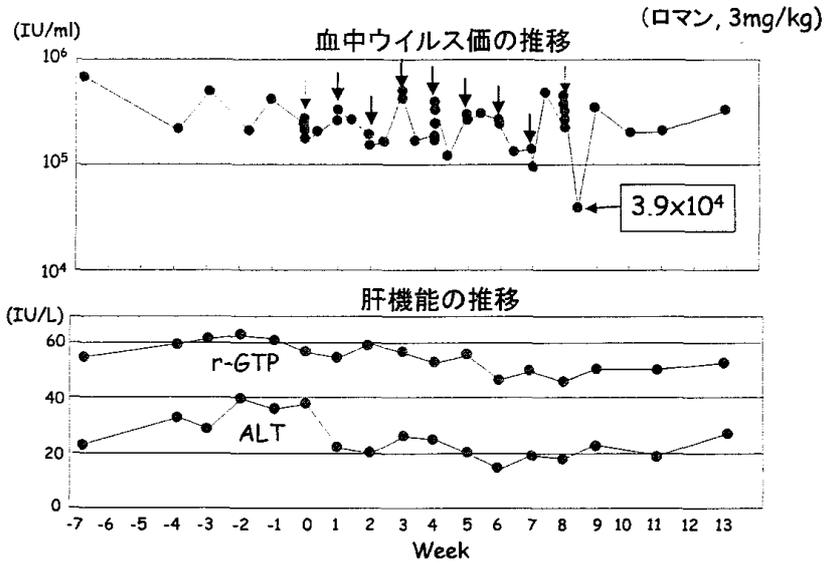


2) ゼノマウスを免疫

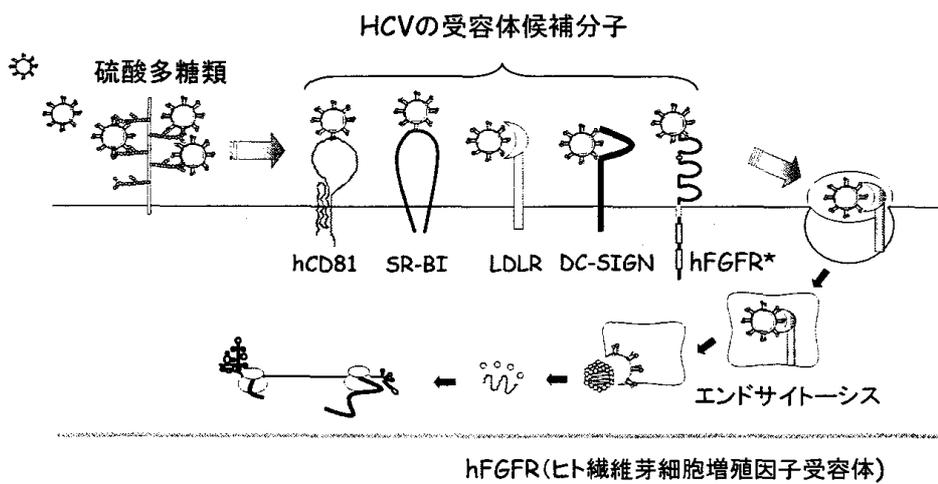


6

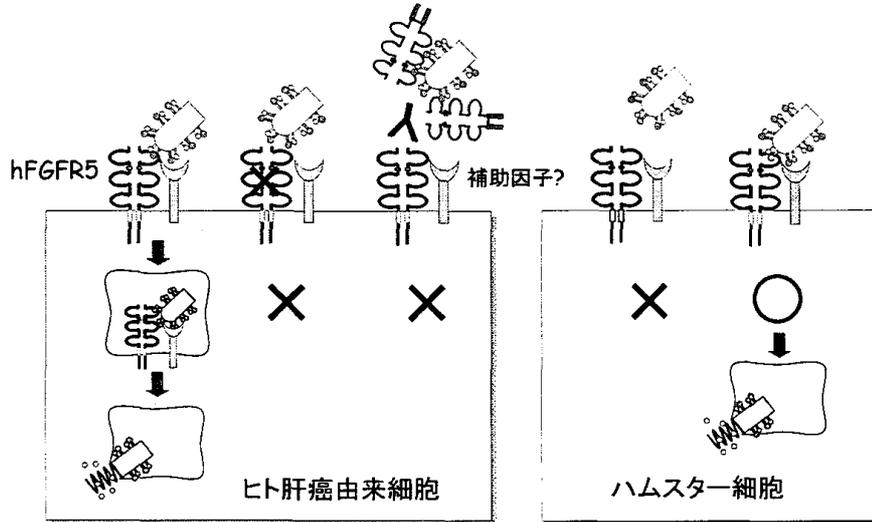
抗E2結合阻止抗体活性評価



HCVはどのようにして細胞に侵入するのか？

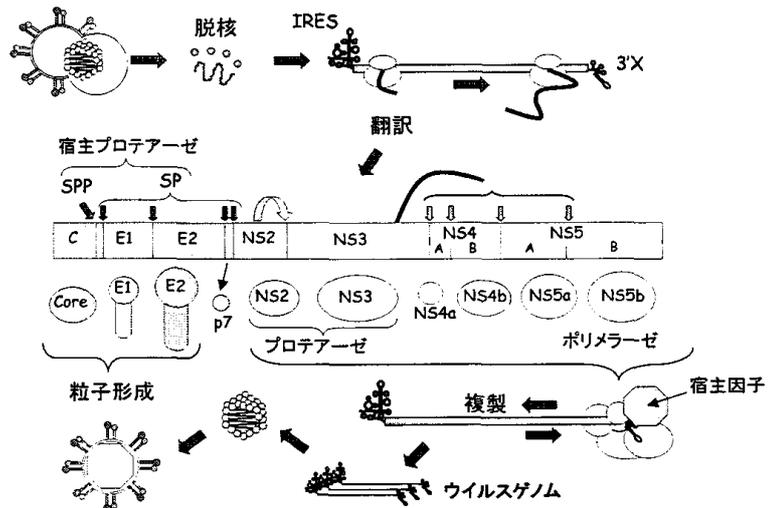


hFGFR5はHCV-ppの侵入受容体である



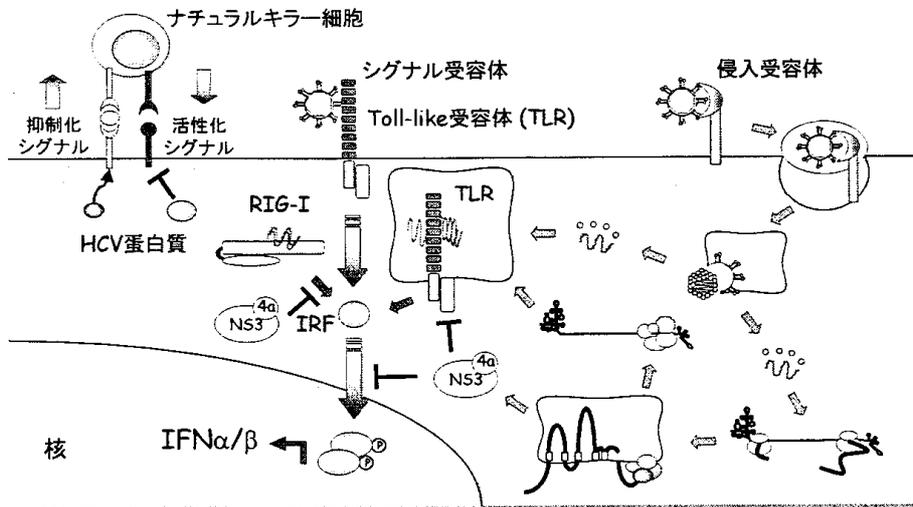
9

HCVの複製様式



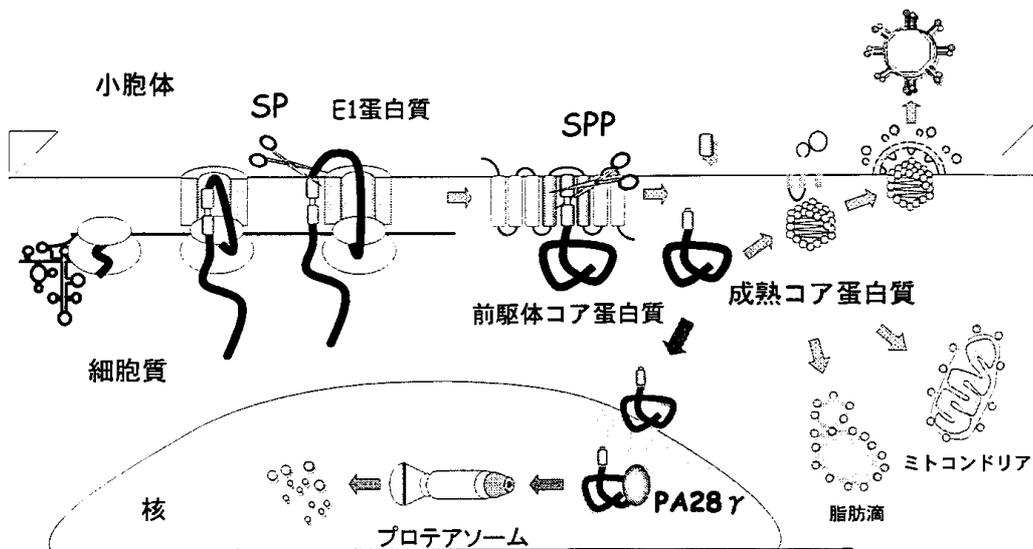
10

HCVは巧みに自然免疫機構から逃れている



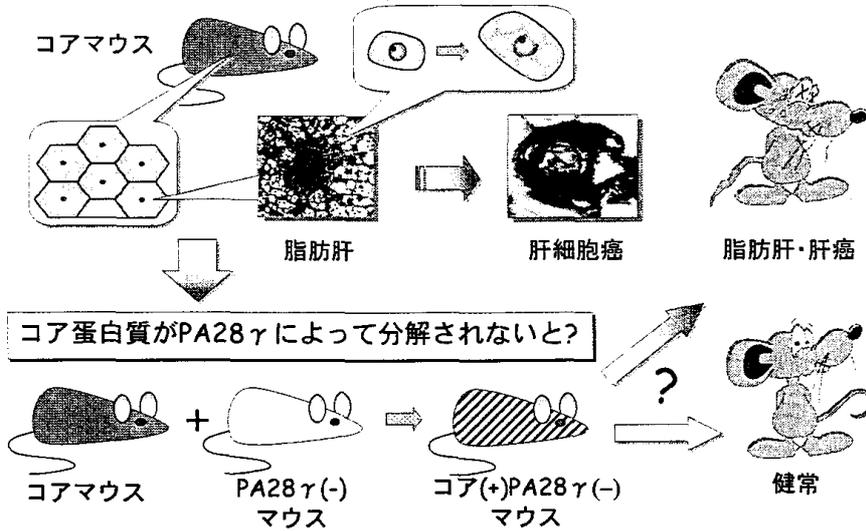
11

コア蛋白質は核に移行してPA28 γ によって分解される



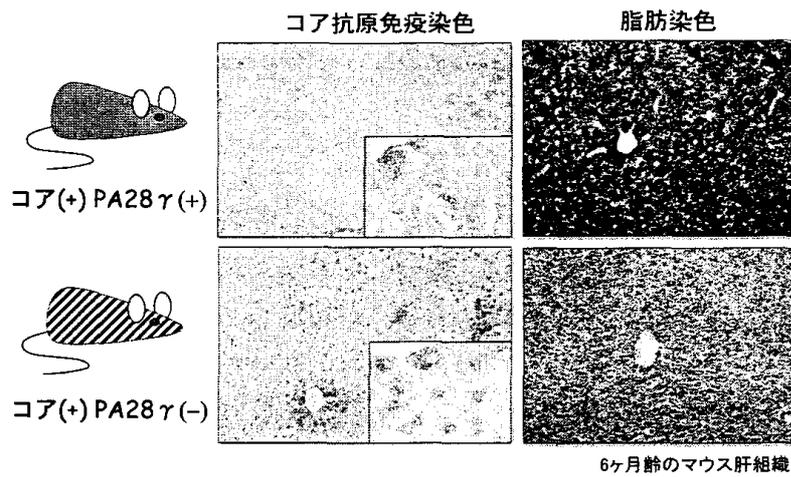
12

コア蛋白質を発現するマウスは脂肪肝を経て肝癌を発症する



13

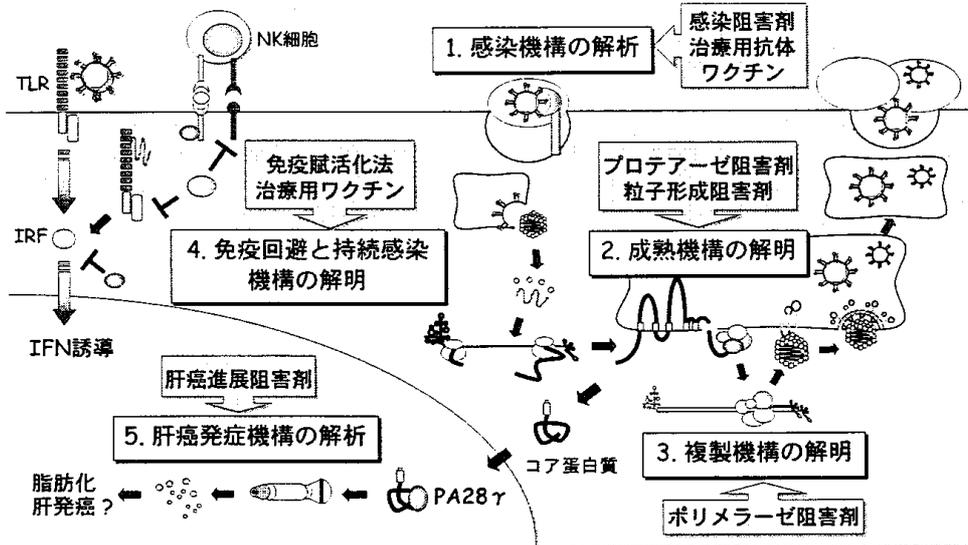
PA28 γ を欠損させるとコア蛋白質は核に蓄積し
脂肪化は軽くなる



脂肪化にはコア蛋白質とPA28 γ の相互作用が重要

14

効果的なC型肝炎治療法の開発に重要な研究領域



参考人発言要旨資料

虎の門病院
副院長
熊田 博光

表2. 平成16年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン

35歳未満

HBV-DNA	≥ 8 LGE/mL	< 8 LGE/mL
e抗原陽性	①IFN長期間歇 ②CS WT+Lamivudine (短期) ③CS WT+ IFN ④Lamivudine (短期)+IFN	①CS WT+Lamivudine (短期) ②CS WT+ IFN ③IFN長期間歇
e抗原陰性	経過観察	経過観察
(進行例はLamivudine)		

表3. 平成16年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン

35歳以上

HBV-DNA	≥ 8 LGE/mL	< 8 LGE/mL
e抗原陽性	①Lamivudine ②IFN長期間歇	Lamivudine
e抗原陰性	Lamivudine	Lamivudine

表4. 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン 初回投与		
初回投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/mL 100 KIU/mL 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin (48週間) * IFN長期(2年間) ** Peg-IFN α 2a : Pegasys (48週間)	Intron A + Ribavirin (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (48週間) * IFN (24-48週間)
低ウイルス量 1 Meq/mL 100 KIU/mL 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)
*Peg-Intron + Ribavirin 非適応症例 **高ウイルス症例のうち中等度(100-500 KIU/mL)の症例		

表5. 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン 再投与		
再投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/mL 100 KIU/mL 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin (48週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (48週間) IFN長期(2年間)	
低ウイルス量 1 Meq/mL 100 KIU/mL 未満		Intron A + Ribavirin (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (48週間) IFN (48週間)

図2.

1b型、高ウイルス量のPeg-IFN + Ribavirin 非適応症例に対する
IFN単独長期療法のガイドライン (2005年度)

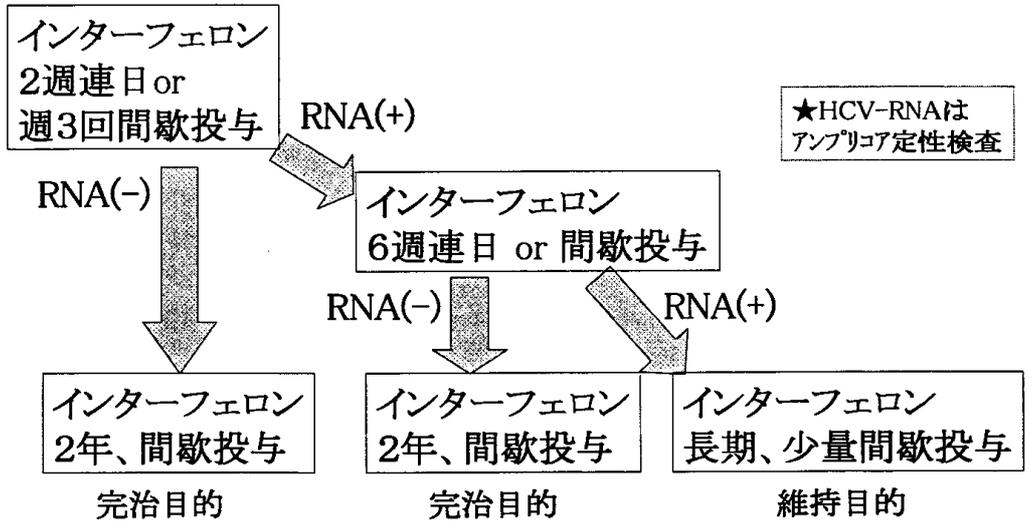


図3.

C型慢性肝炎の血清トランスアミナーゼの 目標値

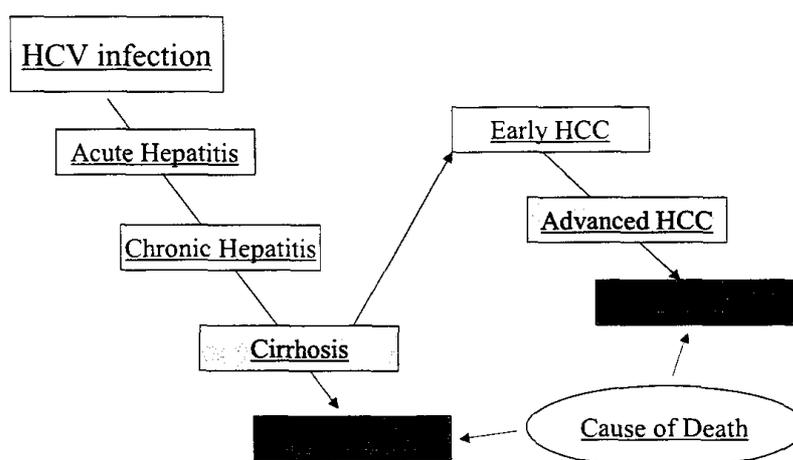
1. C型慢性肝炎 grade 1 (F1)では、持続的に
正常値の1.5倍以下にcontrol する。
2. C型慢性肝炎 grade 2-3 (F2~F3)では、
極力正常値にcontrol する。

C型肝炎対策

1. 進行肝細胞癌に対する集学的治療の確立
2. C型肝炎硬変に対する肝移植成績向上に向けて

大阪大学大学院医学系研究科
消化器外科学講座
門田守人

Natural Course of HCV Infection



進行肝細胞がんの治療

Pretreatment

HCC (Vp3, multip...

Male, 70

Posttreatment(12M)

IFN-alpha/5-FU therapy

5-FU i.a.
300 mg / m²/ day
2week

↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑

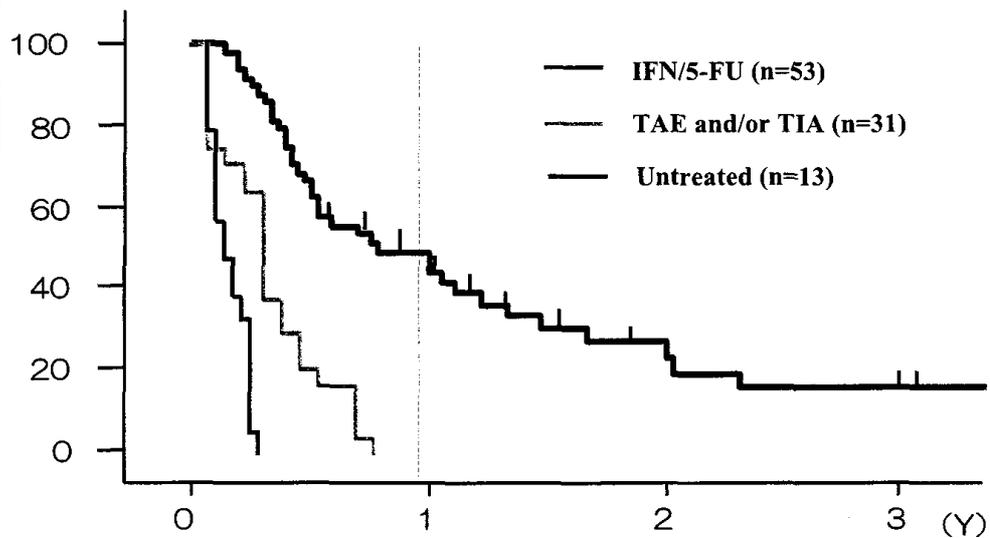
IFN-α 3 MU / day 5 days 2 weeks 12 M

Clinical Response to IFN- α /5-FU Therapy

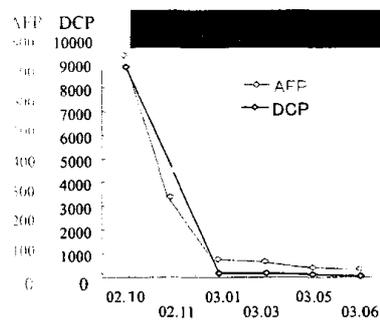
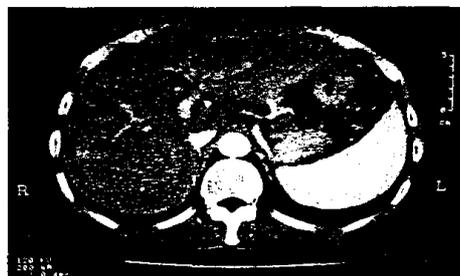
Clinical Response	Unresectable Cases (n=55)	Cases Treated after Palliation (n=18)	Total Cases (n=73)
CR	11 (20.0%)	5 (27.8%)	16(21.9%)
PR	13 (23.6%)	3 (16.7%)	16(21.9%)
NC	4 (7.3%)	0 (0.0%)	4(5.5%)
PD	27 (49.1%)	10 (55.6%)	37(52.1%)

CR: complete response. PR: partial response. NC: no change. PD: progressive disease.

Survival Curves of Unresectable HCC (Vp4+IM3) Cases Compared with Other Series

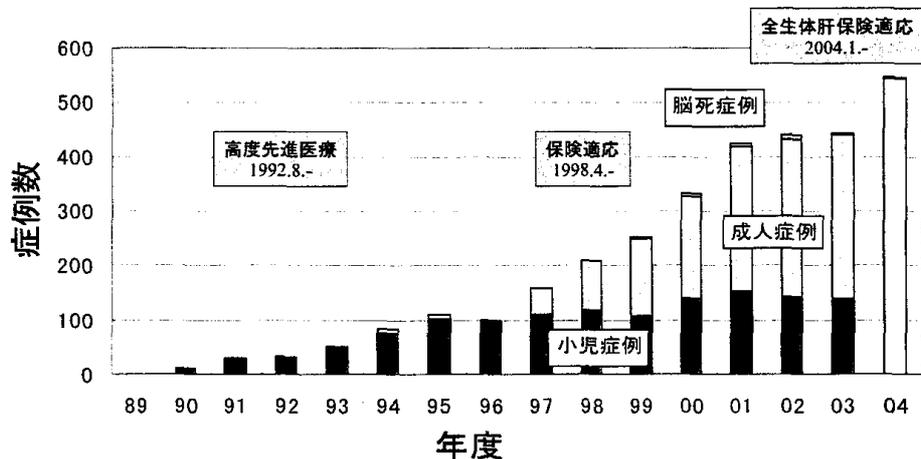


Resistant Case to Conventional Treatment



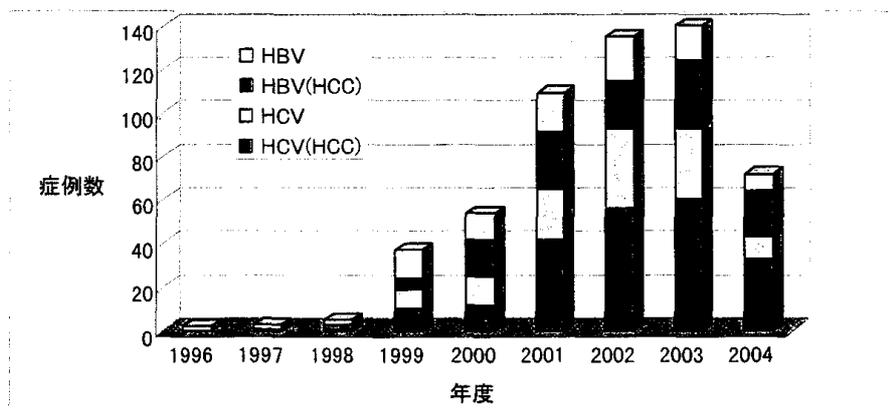
C型肝硬変に対する肝移植

わが国の年度別肝移植症例数



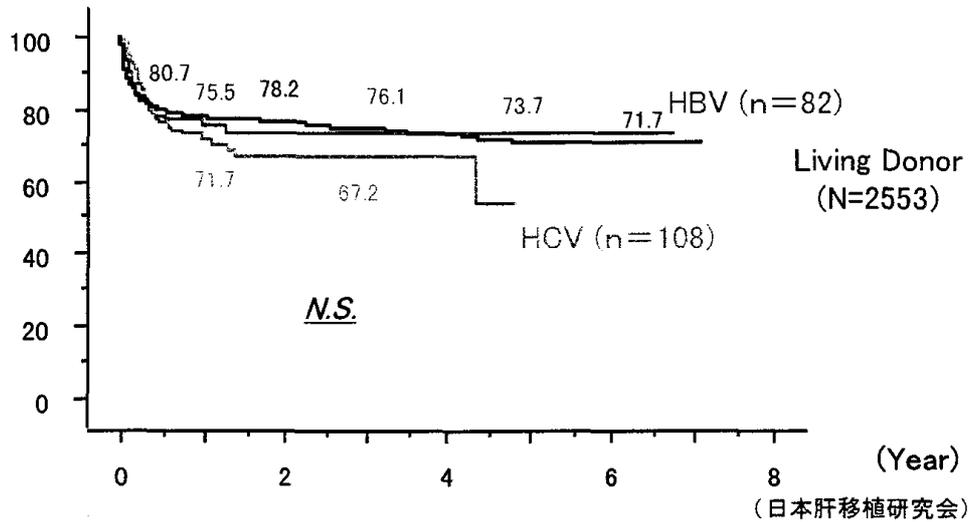
日本肝移植研究会

我が国におけるウイルス性疾患 に対する肝移植症例数の推移

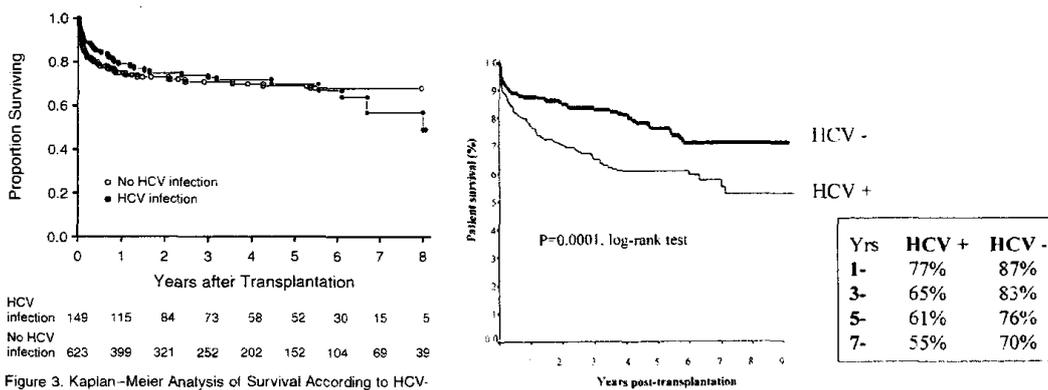


日本肝移植研究会

本邦における生体肝移植の成績



C型肝炎患者の移植生存率



(N Engl J Med 1996;334:815-20.)

(HEPATOLOGY 2002;36:202-210.)

Cumulative probability of developing HCV-graft cirrhosis

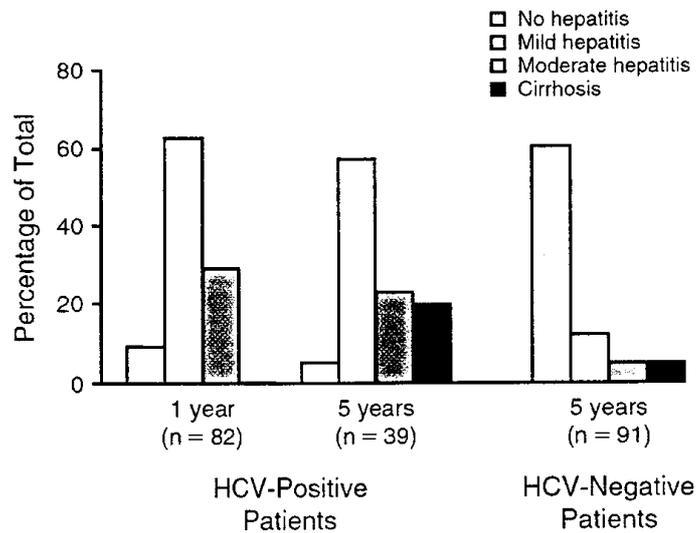
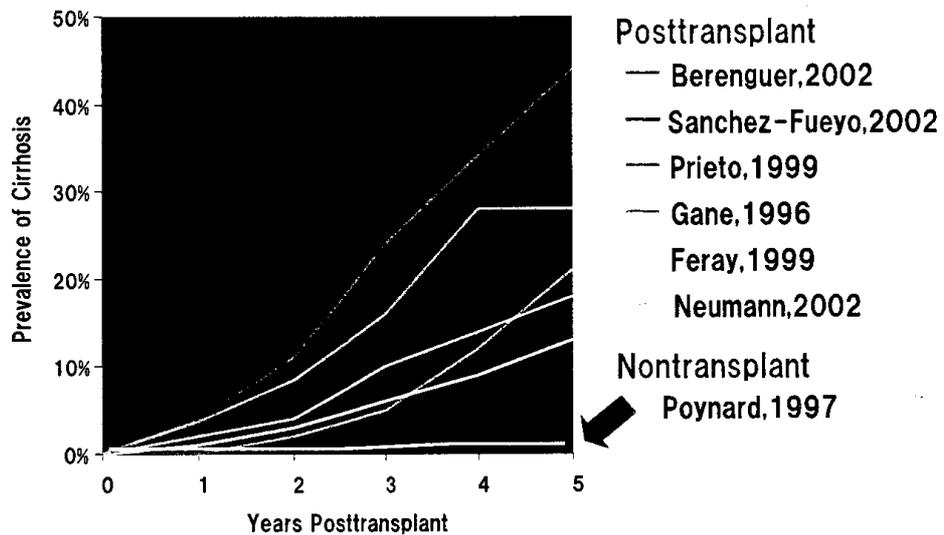
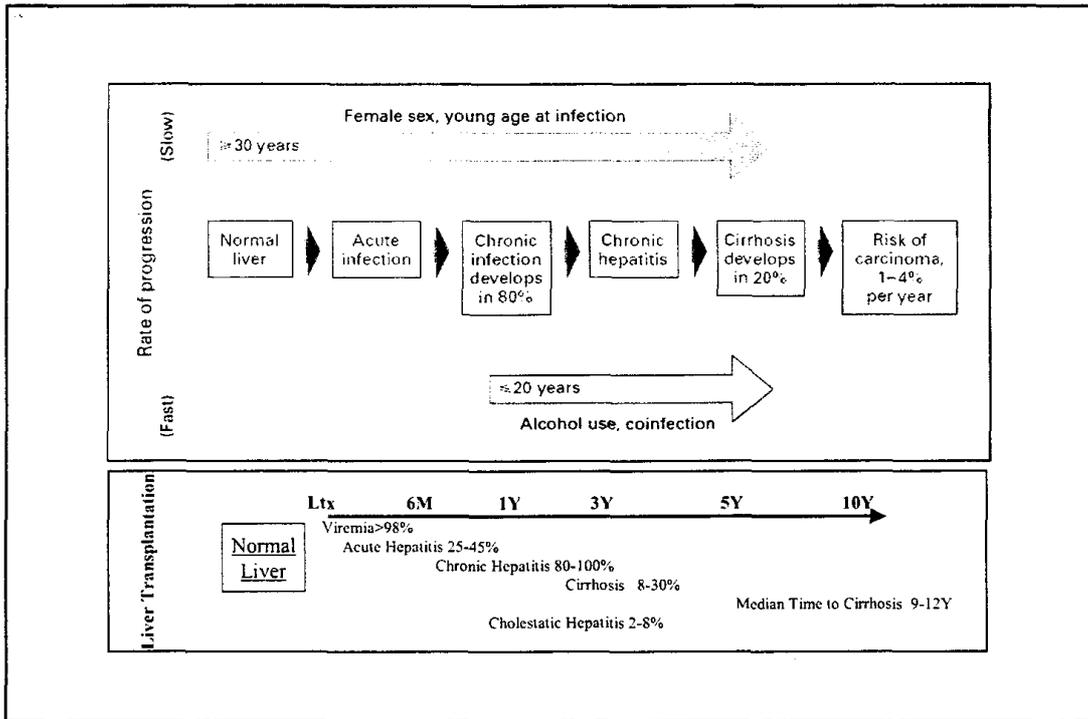
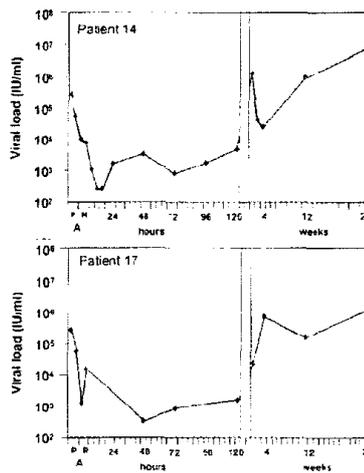
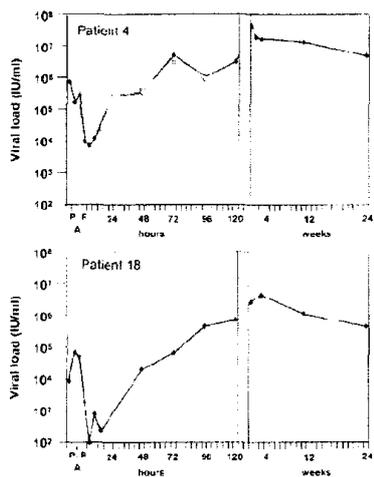


Figure 1. Biopsy Findings One and Five Years after Liver Transplantation in Recipients with HCV Infection after Transplantation and in Those without HCV Infection.

(N Engl J Med 1996;334:815-20.)



HCV kinetics during and after liver transplantation. (HEPATOLOGY 2002;35: 680-687.)



A Group (Steroid + FK or CyA)

B Group (FK + MMF + IL-2RAb)

肝移植後のHCV RNAの推移

(Sreekumar, Hepatology, 2000)

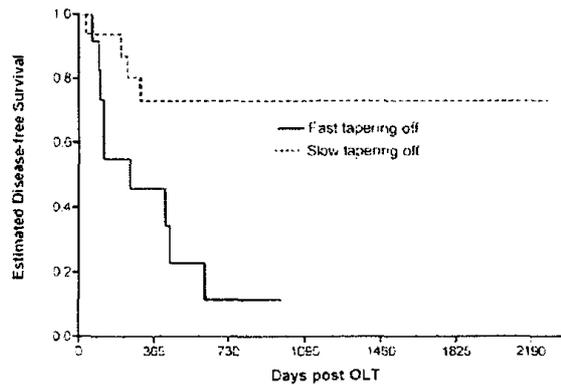
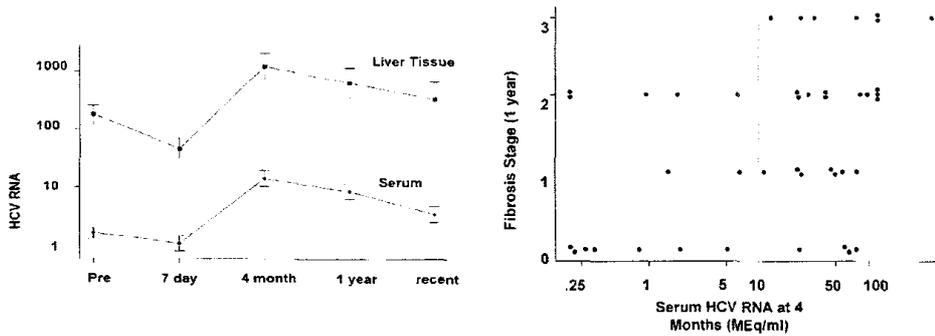
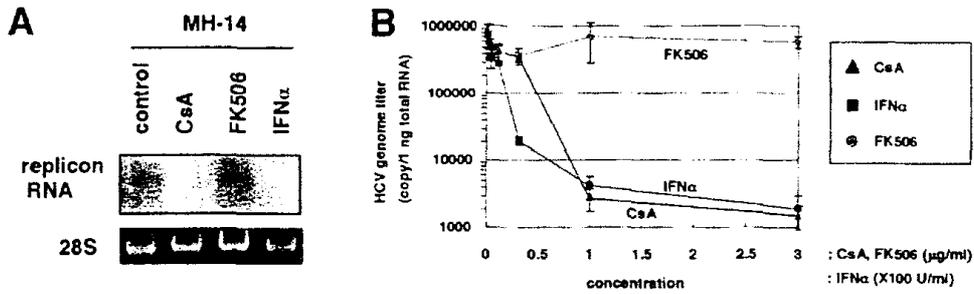


Figure 1. Estimated disease-free survival after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C, according to fast or slow way of tapering off steroids (disease = moderate or severe chronic hepatitis, $P = .02$ by log rank test). (*Liver Transpl* 2002;8:884-888.)

シクロスポリンによるHCV増殖抑制効果



(HEPATOLOGY 2003;38:1282-1288.)

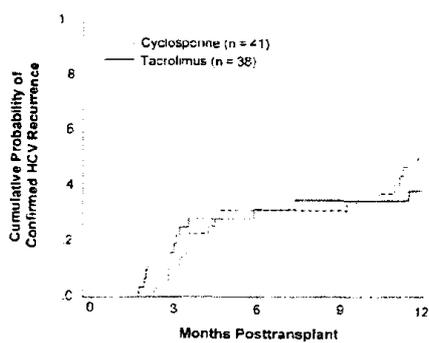


Figure 1. Kaplan-Meier plot for time to HCV recurrence confirmed by biopsy. Log-rank comparison of treatment groups, $P = .19$.

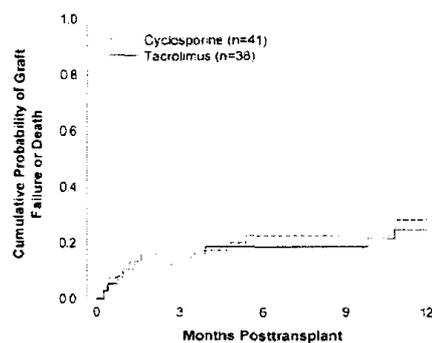


Figure 3. Kaplan-Meier plot for time to graft failure or death. Log-rank comparison of treatment groups, $P = .789$.

(Liver Transpl 2004;10:1258-1262.)

移植後再発肝炎の治療

Study	Year	Treatment	N	Response	
				Biochemical	Viral
Wright	1994	IFN	18	28%	0
Feray	1994	IFN	14	14%	7%
Vargas	1995	IFN	7	0	0
Gane	1996	IFN	14	42%	0
Cattral	1996	Ribavirin	9	53%	0
Gane	1996	Ribavirin	14	93%	0
Lavezzo	1999	IFN+Ribavirin	40	40%	22%
Gotz	1998	IFN+Ribavirin	10	50%	10%
Mazzafero	1997	IFN+Ribavirin	21	100%	41%
Menon	2002	IFN+Ribavirin	26	NA	31%
Bizollon	1997	IFN+Ribavirin	21	100%	48%

Table 1. Factors Potentially Associated With Fibrosis Progression in Patients With Recurrent HCV Following Liver Transplantation

<p>Viral factors</p> <ul style="list-style-type: none"> Prolonged low serum HCV RNA level immediately after transplantation Serum HCV RNA level immediately before transplantation HCV genotype Serum level of HCV RNA Prior nonresponse to IFN and RBV therapy <p>Host and donor factors</p> <ul style="list-style-type: none"> HLA compatibility with graft Failure of IFN therapy before undergoing liver transplantation Living donor liver transplantation Older age of donor graft <p>Factors associated with immunosuppression</p> <ul style="list-style-type: none"> Type of immunosuppression Acute rejection Steroid-resistant rejection Use of monoclonal antibody preparations for induction or treatment of rejection Chronic rejection
--

今後の課題

(移植前)

- 抗ウイルス療法の可否

(移植周術期)

- 生体肝移植は問題か？
- 提供者の選択基準（年齢、HLA）
- 免疫抑制剤（Steroid、抗IL-2R抗体、OKT3、代謝拮抗剤、FK or CyA）

(移植後の免疫抑制)

- 免疫抑制剤（Steroid、FK or CyA）

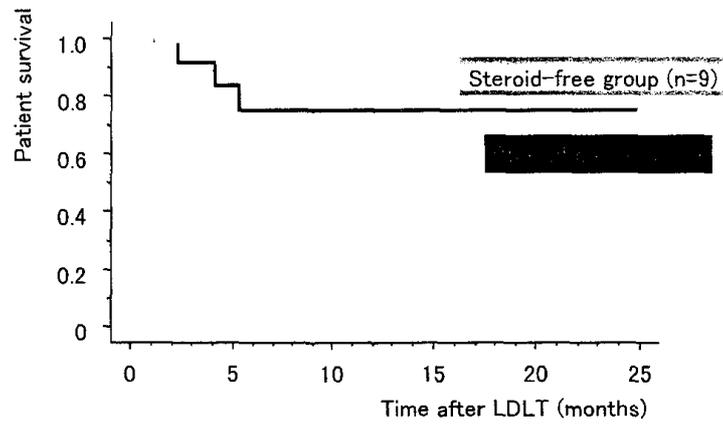
(抗ウイルス療法)

- 何を、どのくらい、いつから始めるか？
- 治療中止例対策

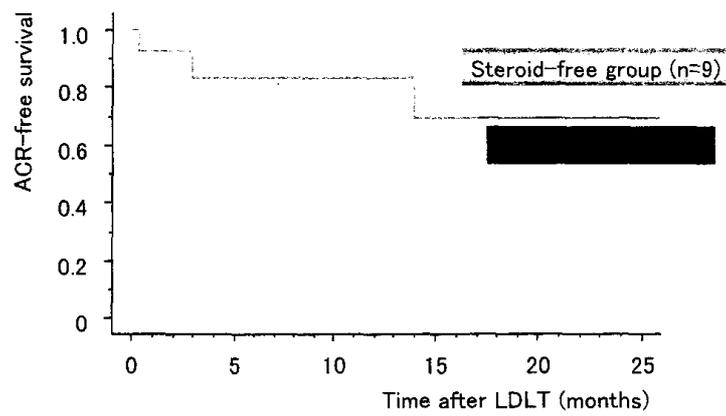
免疫抑制剤

	Steroid-free group (n=9)	Steroid group (n=13)
Initial calcineurin inhibitor (Tacrolimus/Cyclosporin A)	4/5	12/1
Anti IL-2 receptor monoclonal antibody (Basiliximab/Daclizumab)	8/1	2/2
Mycophenolate mofetil on LDLT	9 (100 %)	10 (76.9 %)
Concentration of CNI (ng/ml)		
Day 14 (Tacrolimus/Cyclosporin A)	10.9/333	10.8/204
Day 28 (Tacrolimus/Cyclosporin A)	9.8/236	11.7/210
Day 90 (Tacrolimus/Cyclosporin A)	7.0/192	7.2/190
Day 180 (Tacrolimus/Cyclosporin A)	6.2/167	6.0/249

患者生存率



ACR-free



移植前後のHCV RNAの変化

