

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：多施設共同研究による肝移植後肝炎ウイルス新規治療の確立と標準化
2. 研究開発代表者：前原 喜彦（国立大学法人九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学）
3. 研究開発の成果

(1) 移植後 C 型肝炎に対する SMV・TVR を含む 3 剤併用療法を受けた症例（n=115）に関する検討。
SMV 併用は 79 例、TVR 併用が 36 例であった。SMV 群および TVR 群における累積ウイルス陰性化率は 12 週および 24 週でそれぞれ 82.9% vs. 93.8%、24 週にて 84.3% および 93.8% と有意差は認めなかった（ $p=0.221$ ）。SMV 群（n=79）のうち治療中止となった症例が 21 例であり、58 例が治療を完遂、そのうち SVR となったのは 44 例（56%）であった。一方 TVR 群（n=36）に於いては治療中止となった症例が 8 例（副作用 7 例、NR 1 例）であり、28 例が治療を完遂し、そのうち SVR が得られたのが 25 例（69%）であった。TVR 併用療法に於いて 13 例（40.6%）の症例に於いて輸血が施行された。一方、SMV 併用療法によりヘモグロビン値は治療前 11.9 ± 1.5 g/dl から治療中 8.6 ± 1.4 g/dl まで低下し、7 例（11.1%）の症例に於いて輸血が施行された。またこれら IFN 併用 SMV あるいは TVR による治療により、インターフェロン関連グラフト機能障害（IGD）を 11 例（11.6%）に発症した。

(2) 移植後 C 型肝炎に対する ACV/DCV による経口 2 剤療法を受けた症例（n=74）に関する検討。
ACV/DCV 療法による end-treatment viral response 率は 81.9%、SVR は 80.3% と SMV あるいは TVR を用いた治療よりも高値であった。しかしながら、SMV 併用療法の failure 例（n=12）で ACV/DCV 治療を行った症例は非常に break through あるいは relapse となる率が高く、SVR はそれらのうち 16% しか得られなかった。ASV/DCV 療法に於ける SVR と関連する因子に関して解析を行ったところ、前治療がある症例および NS3 領域に変異を有する症例では SVR 率が優位に低下していた。

(3) HBV ワクチンの効果と HLADP の一塩基多型の関係に関する検討。

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 18 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 10 例を比較検討した。ワクチン開始時の平均年齢は各々 56.6 歳、42.6 歳であった（ $P=0.04$ ）。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 5/5 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 10 例では各 3/7 例であった（ $P=0.02$ ）。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。