

201029011A

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する
肝移植のための組織構築

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 兼松 隆之

平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業

血液製剤によるH I V / H C V重複感染患者に対する
肝移植のための組織構築

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 兼松 隆之

平成 23 (2011) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告	
血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築-----	1
兼松 隆之 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授)	
II. 分担研究報告	
1. 周術期HIVウイルス動態把握に関する研究-----	71
有吉 紅也 (長崎大学 熱帯医学研究所 教授)	
2. マイアミ大学でのHIV陽性患者に対する肝移植-----	75
江口 晋 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 准教授)	
3. HCVとHTLV-1 のCo-infectionのC型肝炎に与える影響-----	82
上平 憲 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 病態解析診断部門 教授)	
4. HCVHIV重複感染症患者に対する生体部分肝移植-----	84
國土 典宏 (東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻臓器病態外科学肝胆膵外科 人工臓器・移植外科 教授)	
5. 血友病治療によりHIV感染をきたした症例の慢性腎不全に対する 生体腎移植の検討-----	87
酒井 英樹 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腎泌尿器病態学分野 教授)	
6. HAART療法の管理、感染症管理 —大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の現状—-----	89
白阪 琢磨 (国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター エイズ先端医療研究部 部長)	
7. 生体肝移植術の周術期における凝固因子活性の推移とROTEMの有用性の検討-----	97
澄川 耕二 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生科学 教授)	
8. 血友病対策管理-----	99
塚崎 邦弘 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 分子治療学 准教授)	
9. HCVのIFN治療に影響する因子の解析-----	101
中尾 一彦 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学 教授)	
10. 肝移植周術期のARTアルゴリズムについて-----	110
安岡 彰 (長崎大学病院 感染制御教育センター 教授)	
11. C型慢性肝炎の肝発癌に寄与する因子についての検討-----	124
八橋 弘 (独立行政法人 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部長)	
12. HIV/HCV重複感染患者受入れ包括的管理システム構築-----	127
山下 俊一 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科長)	
13. HIV/HGV重複感染について-----	130
山本 太郎 (長崎大学 熱帯医学研究所 国際保健学分野 教授)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	133
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	143

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
総括研究報告書

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築

主任研究者 兼松 隆之
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者のうち、実際に肝移植適応となる患者がどの程度存在するのかを知る目的で、肝機能および画像診断を中心とした検診業務を長崎大学病院で 19 例に実施した。肝硬変の程度を示す Child-Pugh 分類で A17 例、B1 例、C1 例と、多くの症例で良好な肝機能が保たれていたが、ICG15 分値が項目に入る肝障害度では A14 例、B4 例、C1 例となり、また脾腫を 12 例に、食道静脈瘤を 6 例に認め、みかけの肝機能以上に肝障害、特に門脈圧亢進症が進行している可能性が示唆された。これらに鑑み、従来の適応基準（Child-Pugh grade B 以上）では肝移植での救命ができない症例が相当数存在すると考え、門脈血栓と食道静脈瘤を項目に加えた新たな基準を提案した。

分担研究者

有吉 紅也（長崎大学 熱帯医学研究所 教授）
江口 晋（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授）
上平 憲（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授）
國土 典宏（東京大学大学院 医学系研究科 教授）
酒井 英樹（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授）
白阪 琢磨（大阪医療センター 臨床研究センター エイズ先端医療研究部長）
澄川 耕二（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授）
塚崎 邦弘（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授）
中尾 一彦（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授）
安岡 彰（長崎大学病院 感染制御センター 教授）
八橋 弘（長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部長）
山下 俊一（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授）
山本 太郎（長崎大学 熱帯医学研究所 国際保健学分野 教授）

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植の組織を構築するにあたり、実際に肝移植の適応となる患者がどの程度存在するのか、また、同患者群に特徴的な病態を把握することにより、これらの症例に対する、より適切な肝移植適応基準を作成することを目的とした。

B. 研究方法

薬害による HIV/HCV 重複感染患者のう

ち、社会福祉法人はばたき福祉事業団の管理下にある 648 例の予後を調査した。また、全国より HIV/HCV 重複感染患者を受け入れ、長崎大学病院の個室を専有化し、2泊3日の短期入院中に肝機能検査（血算、凝固能、生化学検査、ICG15 分値、アシアロ肝シンチ）、腫瘍マーカー（AFP、PIVKA-II）、HCV-RNA、また、画像診断として腹部造影 CT、さらに内視鏡検査で食道静脈瘤の有無をチェックした。

(倫理面への配慮)

研究に当たっては倫理面に十分配慮し、長崎大学病院での倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

社会福祉はばたき福祉事業団の管理下にある 648 例中、390 例 (60%) が死亡しており、うち 100 例 (26%) が肝疾患による死亡であった。年次別にみると、HAART が導入された 1997 年以降では、それ以前より肝疾患による死亡の割合が有意に高かった (資料 1、36/275 (13%) vs 64/115(56%), $P<0.01$)。

検診 19 例の肝機能の結果は、Child-Pugh 分類で A 17 例 (89%)、B 1 例 (5%)、C 1 例 (5%)、肝障害度は A 14 例 (74%)、B 4 例 (21%)、C 1 例 (5%) であった。MELD スコア中央値は 7.5 (6-15)、ICG15 分値 11% (2-62)、アシアロ肝シンチ LHL_{15} 0.91 (0.69-0.97) であり、肝機能は比較的保たれていたが、腹部 CT では正常所見は 5 例 (26%) のみで、5 例 (26%) に肝硬変、9 例 (47%) に慢性肝炎の所見を、1 例 (5%) に肝細胞癌を認めた。また、広範な門脈血栓を 2 例 (11%)、脾腫を 12 例 (63%) に、上部消化管内視鏡で食道静脈瘤を 6 例 (32%) に認めた。門脈血栓 2 例中 1 例は Child-Pugh 分類 A であり肝機能は保たれていたが、門脈圧亢進症が著明で肝移植適応と思われた (資料 2)。検診は 2009 年 9 月より開始したが、その後 2 例を肝細胞癌と肝不全で失い、1 例を脳死肝移植へ登録している。当患者に 2010.9.24 に臓器移植ネットワークよりドナー発生の連絡があったが、医学的理由により受け入れを拒否した (同ドナーからは、最終的に腎のみが適すると判断され、移植に使用された)。

以上の結果から、みかけ上の肝予備能は保たれているものの、内視鏡所見や画像上は思いのほか進行している症例が多く、通常の HCV 肝硬変とは異なった視点からの肝移植適応評価が必要であることが示唆さ

れた。特に門脈血栓およびそれに伴う食道静脈瘤は特徴的な所見であり、Child-Pugh 分類の項目に門脈血栓と食道静脈瘤の有無を加えた新たな肝移植適応基準を考案し、今年度第 3 回班会議において班員の承認を得た (資料 3)。これらの所見、つまり非硬変性門脈圧亢進症は文献的にも報告があり (Clin Infect Dis. 2009.15:49:626-35.)

、HAART 療法、特に Didanosine による副作用として米国 FDA より「頻度は稀であるが重篤な副作用」として発症リスクを警告する勧告がなされている。当研究班の検診結果はこれを裏付けるものと判断し事態を重視、API-Net(AIDS prevention Information Network) へ健康危険情報として通報した (<http://api-net.jfap.or.jp/index.html> 資料 4)。

また、これらのデータを第 24 回エイズ学会学術集会・総会で発表した。

薬害による HIV/HCV 患者は全例血友病を有しており、通常の移植手術以上に凝固系の管理を厳密に行う必要がある。術中の急性出血に対して、凝固因子・線溶系・血小板のいずれに問題があるのかを鑑別するのは従来困難であったが、それを可能にする術中凝固モニタリング装置である ROTEM (フィンガルリンク社) を設置し、周術期管理に備えた。また、オランダ最大の肝移植施設である Groningen 大学より Porte 教授を招聘し、「Coagulation and Transfusion in Liver Transplantation」の演題で講演いただき、肝移植における止血機構に関する知識を深めた (資料 5)。

D. 考察

以上のように、HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植は今年度実施していない。長崎大学では他疾患に対する肝移植は 22

例に施行し、手術手技および周術期管理は安定している。また、関連疾患として HIV 感染を合併した慢性腎不全症例に生体腎移植を施行し、当研究班で作成した医療従事者マニュアルをもとに周術期管理にあたった。

従来から報告されているとおり、HIV が HAART 療法で制御可能となった現在、HIV/HCV 重複感染患者の生命予後を規定するのは HCV による肝障害および肝細胞癌となる可能性が、社会福祉はばたき事業団のデータから窺えた。しかし、HCV のみならず、おそらく HAART 療法に伴う非硬変性門脈圧亢進症による肝不全症例が想像以上に多い可能性があり、これらの症例の大部分が Child-A であることから従来の肝移植適応基準（脳死肝移植登録基準）では登録できず、現行では肝移植による救命は困難であると思われた。そこで、Child-Pugh 分類の項目に門脈血栓と食道静脈瘤の有無を加えたものを HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植適応基準として提案した。HIV/HCV 重複患者における肝障害の病態はかくも複雑であり、さらに血友病も相まって周術期管理は困難なことが予想されるが、検診や他施設のデータをもとに問題点が徐々に明らかになっており、従来の成績を凌駕できるプロトコール確立に向け準備が整いつつある。

E. 結論

我々が提案した新たな肝移植適応基準に合致する症例が脳死肝移植の待機患者として登録されれば、周術期管理の進歩と相まって今後生命予後の改善に大きく寄与する可能性がある。

F. 健康危険情報

あり。(資料 4)

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yanaga K, Eguchi S, Takatsuki M, Okudaira S, Tajima Y, Kanematsu T. Two-staged living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatogastroenterology*. 2010; 57:146-8.

2) Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Miyazaki K, Tajima Y, Kanematsu T. The outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus*

aureus infection after living donor liver transplantation in a Japanese center. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2010; 17:839-43.

3) Yamanouchi K, Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Kamohara Y, Miyazaki K, Hamasaki K, Tajima Y, Kanematsu T. Management of fungal colonization and infection after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2010;57: 852-857.

4) Nonaka K, Fujioka H, Takii Y, Abiru S, Migita K, Ito M, Kanematsu T, Ishibashi, H. mPges-1 expression in non-cancerous liver tissue impacts on postoperative recurrence of HCC. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 38: 4846-4853.

5) Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Tomonaga T, Muraoka I, Kanematsu T. Predictor for histological microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection. *World journal of surgery* 2010; 34:5: 1034-1038.

6) Chiba K, Isoda M, Chiba M, Kanematsu T, Eguchi S. Significance of PET/CT in determining actual TNM staging for Patients with various lung cancers. *International Surgery* 2010; 95: 197-204.

7) Nakamura H, Ichikawa T, Nakamura T, Kawakami A, Iwamoto N, Matsuzaki T, Miyaaki H, Yamasaki S, Ida H, Eguchi S, Hayashi T, Nakao K, Kanematsu T. Macrophage-dominant sialadenitis in human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy after living-donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 2797-2799

8) Kanematsu T. The happy marriage of surgery and science/technology would

lead to prosperous surgical development towards the year 2050. Surgery Today 2010;40; 691-695.

9) 生体肝移植後に非閉塞性腸管虚血症 (Non - Occlusive Mesenteric Ischemia; NOMI) をきたした1例: 村岡いづみ、江口晋、曾山明彦、日高匡章、山之内孝彰、高槻光寿、兼松隆之 臨牀と研究 2010,87, 9 : 150-151

10) 生体肝右葉移植後の胆管吻合部難治性胆汁瘻の治療に T-tube が奏功した1例: 曾山明彦、江口晋、濱崎幸司、高槻光寿、日高匡章、村岡いづみ、小坂太一郎、朝長哲生、兼松隆之 臨牀と研究 2010,87, 9 : 148-149

11) 英国の医療事情の一側面と専門医制度の仕組み:兼松隆之 日本癌病態治療研究会誌 2010,16, 1:38-40

2. 学会発表

1) 江口 晋、兼松隆之

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のための組織構築
第24回日本エイズ学会学術集会・総会
東京 2010.11.24

2) 曾山明彦、江口 晋、高槻光寿、

日高匡章、村岡いづみ、朝長哲生、
足立智彦、黒木 保、兼松隆之
HIV/HCV 重複感染者の肝予備能評価の検討
第24回日本エイズ学会学術集会・総会
東京 2010.11.25

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

1. 長崎大学の肝移植実績 —平成22年度—

1. HIV/HCV 患者肝移植実績

参考

実施症例 0

平成22年 長崎大学肝移植実施件数 22 (下の図1参照)

2. HIV/HCV 患者移植希望者の受け入れ (下の図2参照)

移植希望者 3名 (うち2名は脳死肝移植登録中)

3. 腎移植の実績 (図3参照)

実施症例 1

4. 肝機能評価のための検診事業 (平成21年9月～)

実施症例 28

図1 長崎大学での肝移植 症例数 (n=142)

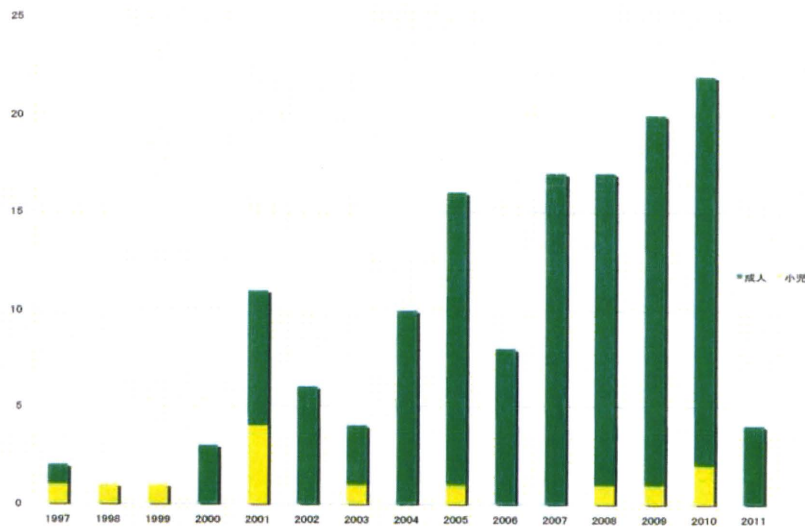


図2

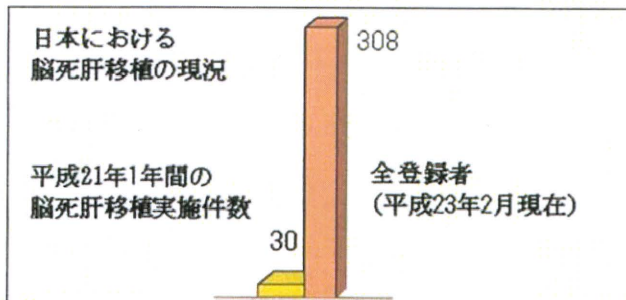


図3



HIV 患者の腎移植

2. HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植登録状況

患者	血液型	医学的 緊急度	待機期間	グラフト オファー
1 50歳 男性 (下図参照)	A型 (+)	6点	730日	2回 ・ 2010年9月24日 (金) 福岡県での脳死ドナー肝 - 医学的理由により受諾せず ・ 2011年1月26日 (水) 群馬県での脳死ドナー肝 - 過小にて受諾せず
2 31歳 男性	B型 (+)	3点	450日	無し
3 60歳 男性	A型 (+)		登録手続中	

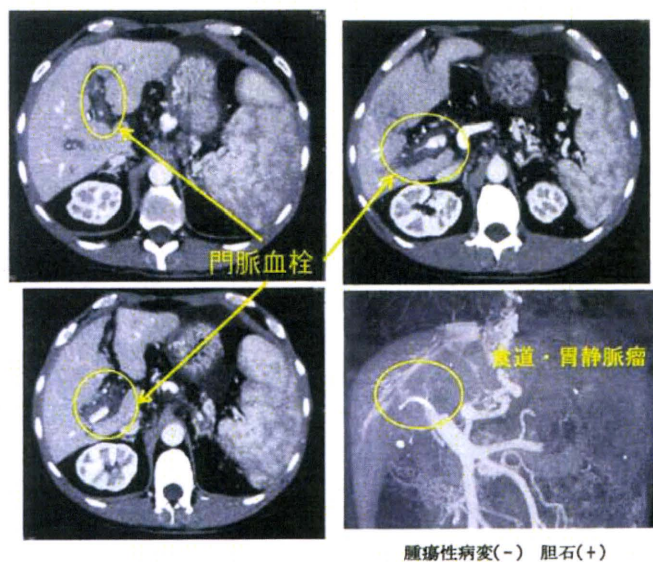
症例 1

50歳、男性 (血友病 A)

福岡出身。九州医療センターで入院加療の後に、国立国際医療センターに転院して、入院加療。生体肝移植の希望があるも、ドナー候補者 (妹) が血友病保因者のため、ドナーとしては不適と判断。

現在、東京大学で脳死肝移植登録し、肝移植の待機中。6月19日に東京から自宅近くの九州医療センターに戻り、長崎大学での脳死肝移植の待機。

症例 1 : 腹部 CT



3. 海外の HIV 感染者に対する肝移植に関する情報収集

報告年、移植施設 (報告誌)	n	生存	備考
2003 Pittsburgh (J Inf Dis)	全 24 HCV陽性 15	3年 72.8% 3年 56.9%	患者死亡のリスクファクターはHCV+, CD4+<200 / μ l, HAART開始不可, HIV viral load>400 copies/ml
2003 Pittsburg Miami (Liver Transpl)	全 16 HCV陽性 11	14/16 生存	2例が肝障害にてHAART中止 13/16が移植前に HIV検出感度以下 CD4+<200/ μ l (6/16), <100/ μ l(2/16), 急性拒絶 (6/16), FKLレベル上昇 (6/16)
2004 Review (Liver Transpl)	全世界 51 Pittsburg 29	80% 生存 20/29 生存	68%がHCV重複感染 26%が血友病
① 2007 Miami (Transplantation)	HIV陽性 15 HIV陰性 857	3年 73.3% 3年 79.4%	感染性合併症 26.7% vs 8.7% (p=0.006) 適応:CD4+>100/ μ l, HIV<200 copies/mm ³
② 2007 Paul Brousse (Hepatology)	HIV陽性 35 HIV陰性 37	2年 73%, 5年 51% 2年 91%, 5年 81% (p=0.004)	術前MELD高予後不良 F2以上への進展はHIV+で早い
2008 Vienna (Eur J Clin Inv)	HIV-HCV 31 HIV-HCV 20 HCVのみ 25		SVR率 28% (OLT後) SVR率 50% (OLTなし) SVR率 56% (OLTなし) 免疫抑制剤はHCVウイルス量を増やす CD4+が保たれていればIFN効く

① 米国マイアミ大学での肝移植成績

- 2010 日本エイズ学会にて発表
- 日本エイズ学会雑誌に投稿中



HIV陽性患者に対する肝移植成績

- エイズ予防財団海外委託事業の結果より -

マイアミ大学移植外科

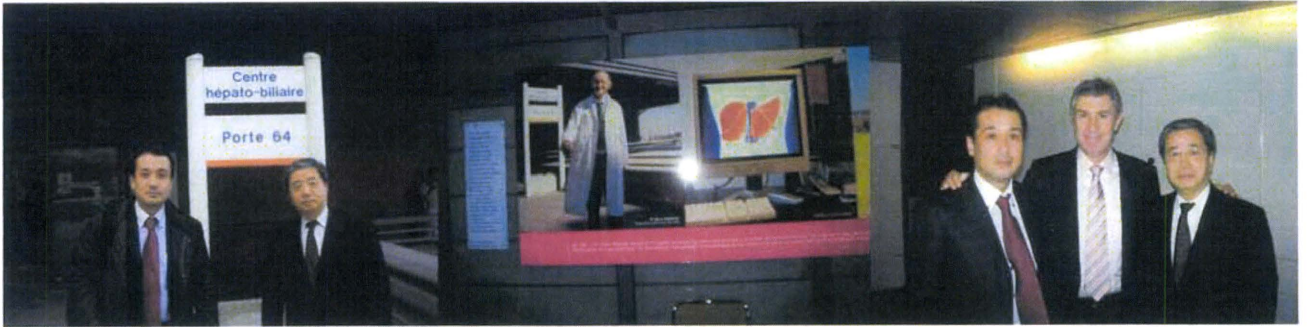
西田聖剛、高橋正浩、Andreas G. Tzakis

長崎大学大学院 移植・消化器外科

江口 晋、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、兼松隆之

② フランス Paul Brousse 病院訪問

2011年1月18,19日



参加者

Paul Brousse 病院 Prof.Adam, Dr.Vibert, Dr.Duclos-Vallee (外科医)
長崎大学大学院 移植・消化器外科 兼松隆之、江口 晋

今回 HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植 (OLT) を欧州で最も多く施行している、フランス Paul Brousse 病院肝胆膵部門を訪問した。Paul Brousse 病院は、パリ南部 Villejuif 地区にあり、パリ大学傘下の教育病院である。以前 Prof. Bismuth が肝臓外科をリードしてきた病院として有名である。まず江口より、本プロジェクトについてスライドを用い説明。その後、Dr.Duclos-Vallee が、Paul Brousse での当該患者への肝移植の概要についてスライド プレゼンテーションされた。内容は下記の通り。

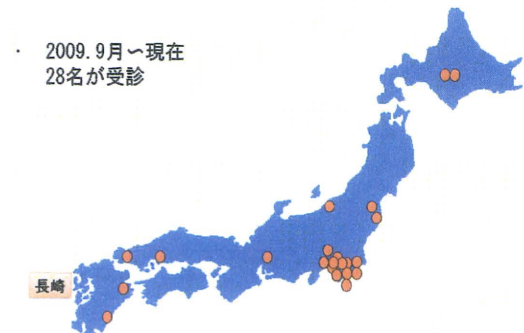
- OLT の適応は MELD で決定しているが、high MELD HIV/HCV の患者の成績は悪いので控えた方がよい。脂肪肝がなく、若いドナーを allocate した方がよい。
- 5YS は約 55%
- 移植後の死因は日和見感染よりも、HCV による再肝硬変が多い。
- Paul Brousse での患者の中で血友病患者は、2-3 名で他は drug abuse。
- 免疫抑制剤は、FK base が多かったが、最近では CyA に switch している。CyA+MMF+steroid が多い。これは FK より CyA が HAART との相互作用が少ないと考えているからである。また CyA の HCV に対する増殖抑制作用も考えている。
- 通常 HAART はできる限り早期にスタートするが実際は 2w ぐらいになることもある。IFN はできる限り早期にスタートするのがよいが、2-4w で開始することもある。プロテアーゼインヒビターはまだ使用していない。
- Raltegravir を用いる protocol も開始している。術前に変更しその有効性を確認している。
- CD4 100 以下は危ないが、Paul Brousse でのデータでは CD4 値は予後因子とはならない。
- DDI による非肝硬変性門亢症についても注目している。実際数例経験している。術中出血が多い。このような症例では MELD 自体は低いため、extrapoint の様な考え方で allocate する。また、HIV/HCV で肝硬変が適応でなく HCC が適応となっていることがある。ミラノ基準内 HCC。5YS は通常患者と変わらない。(Dr.Vibert in press. Hepatology.)

4. 長崎大学での「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」のための肝機能検査

肝機能検査スケジュール (n=28)

	1日目	2日目	3日目
AM	入院	アシアロシンチ	採血
	採血	腹部エコー	骨塩定量
		ICG負荷試験	上部消化管内視鏡
PM	胸腹部 X線		退院
	胸腰椎 X線		
	心電図	腹部CT (単純+造影)	

患者の住所



結果 1

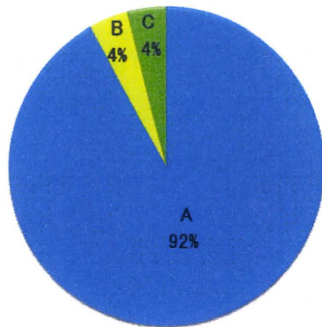
	中央値	範囲
年齢	36	30 - 60
HCV-RNA 陽性率	44% (8/18)	
PT (%)	89	43 - 116
総ビリルビン (mg/dl)	1.05	0.4 - 4.3
アルブミン (g/dl)	4.5	3.1 - 4.9
血小板 (x10 ⁴ / μl)	16.8	4.9 - 24.1
ALT (IU/l)	39	11 - 29

結果 2

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者 25 名中

- 2名 死亡
 - ・ 1名 進行 HCC (49 歳)
 - ・ 1名 熱中症で肝不全 (41 歳、門脈血栓+)
- 1名 脳死肝移植登録中 (31 歳、門脈血栓+、東京大学)
- 2名 門脈血栓症

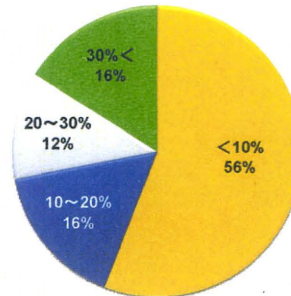
Child-Pugh 分類



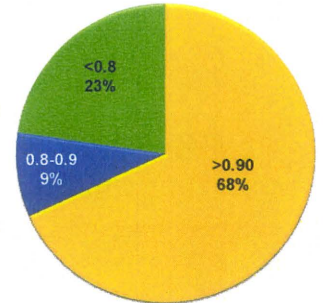
評価項目
 総ビリルビン
 アルブミン
 PT
 腹水
 肝性脳症

肝予備能評価

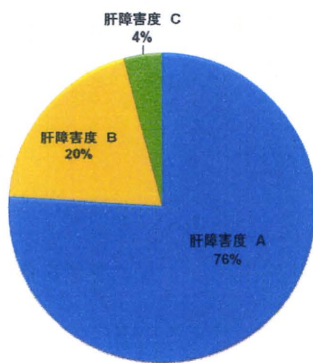
ICG 15分値



肝アジアロシンチ
LHL15



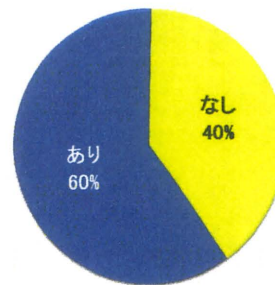
肝障害度



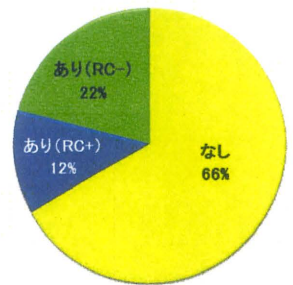
評価項目
 総ビリルビン
 アルブミン
 PT
 腹水
 ICG15分値

門脈圧亢進所見

脾腫



食道静脈瘤

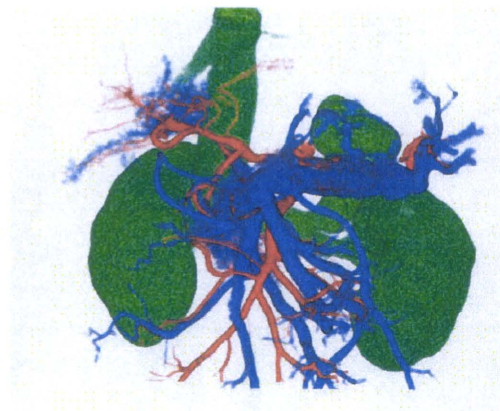


門脈血栓症 2名 (8%)

総括研究報告書 資料 2

門脈血栓症例

40歳、男性
 HCV-RNA 検出なし
 Child - Pugh 分類 A (6)
 血小板 $16.6 \times 10^4 / \mu l$
 アシアロシンチ LHL15 0.755



非肝硬変性門脈圧亢進症

原因不明の門脈圧亢進症が出現。肝生検の像は、再生結節性過形成像、門脈周囲の線維化など Didanosine がリスクとして報告

Clin Infect Dis. 2009.15;49:626-35.

また、本邦においても国立医薬品食品衛生研究所から 2010 年 3 月 4 日に同様の情報を発出している <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly8/05100304.pdf>

厚生労働研究より健康危険情報を API-net へ情報提供 (下図参照)

総括研究報告書 資料 4

HCV/HIV重複感染例の血友病患者では、ART歴も長く、ハイリスクと考えられる。

The screenshot shows the API-Net (AIDS Prevention Information Network) website. The main navigation bar includes HOME, HIV/エイズの知識, 検査・相談情報, イベント情報, 研修情報, NGO情報, and 資料室. The page title is "長崎大学からの健康危険情報通報について(平成22年度エイズ対策研究事業)". The article content includes:

- 研究事業名:** 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業(平成20年開始～22年終了)
- 研究課題名:** 血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築
- 研究代表者:** 兼松隆之 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科 教授

通報概要

近年、HIV感染患者に原因不明の『門脈圧亢進症』が出現することが報告されてきた。Kevaraのケースコントロール研究では、抗HIV薬Didanosine(ファイデックスEC)が非硬変性門脈圧亢進症のリスクとして報告されている。肝生検の像は、再生結節性過形成像、門脈周囲の線維化などである。また2010年1月29日には、米国FDAからDidanosineに關し、「頻度は稀であるが重篤な副作用」として非硬変性門脈圧亢進症の発症リスクを警告する勧告が出されている。また、本邦においても国立医薬品食品衛生研究所から2010年3月4日に同様の情報を発出している。

特に血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者では、抗HIV薬の内服期間が長い場合があり、非硬変性門脈圧亢進症の高危険者が含まれている可能性があると考えられる。

今後の対応として、現在本薬剤(Didanosine)を内服中の症例における継続、あるいは今後新規に処方することの是非については、本薬剤によるベネフィットとリスクを勘案した上で、総合的に判断することが望ましいと考える。

5. 啓蒙活動、学術発表

総括研究報告書 資料 5

平成22年度厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究推進事業)研究成果発表会
(財団法人 エイズ予防財団)

共催セミナー 2
**慢性疾患として
HIV/エイズ治療の問題点と展望**

平成22年11月24日(水曜日)
午後5時30分～午後7時30分
クラウンルーム(グランドプリンスホテル高輪)
専任:白根 保樹(独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター HIV/AIDS先端医療開発センター長)

発表者

秋田 定伯(北崎大学 産科外科 講師)
「HIV関連(Spodymatophy)リボチ(ストロフ)の複製と自家複製制御機構」

江口 晋(長崎大学 産科外科 准教授)
「血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための前臨床研究」

大津留 晶(北崎大学 国際セラピューティックセンター 准教授)
山下 優一(長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授)
「HIV-HCV重複感染患者の長期療養に関する患者参加型研究」

総合討論

平成22年度 第16回 大学院セミナー
平成22年6月28日

講座名 (責任者名(内職))	長崎大学大学院 移植・消化器外科 責任者名(兼任 降之) 内職(7316)
演題	Coagulation in Liver Transplantation: Changing Views and Insights
講師等	オランダ フローニンゲン大学病院 University Medical Center Groningen 外科 (肝臓外科・肝移植) Robert Porte 教授
概要	Porte 教授は肝移植医療における国際的なリーダーの一人であり、特に肝移植術後の止血・凝固に関するエキスパートであり、数多くの論文を公表している。 肝移植における血液凝固系に関する問題は移植後の予後に直結する重大な問題であり、その克服には様々な tips and pitfalls が存在する。更に、血友病に対する血液製剤を介しての HIV/HCV 重複感染者に発症した肝硬変に対する肝移植では、術前期の止血機能には未だ不明な点が多い。 Porte 教授には上記演題にて最新の知見を講演して頂く。
開催日時	平成22年7月5日(月) 18:00～19:00
場所	長崎大学医学部 ホンベ会館 1階
備考	

先端医療科学特種 専任職
 先端医療推進推進推進推進推進
 先端医療科学 准教授
 先端医療推進推進推進推進推進

■ 総説

2010 2 「移植」へ掲載

HIV-HCV 重複感染患者に対する肝移植

江口 晋, 日高田章, 高槻光寿, 曾山明彦,
朝長哲生, 小坂太一郎, 村岡ユウキ, 兼松隆之*

Liver transplantation for patients with HIV and HCV co-infection current status of the world

Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences,
Japan Foundation for AIDS Prevention

Susumu EGUCHI, Masaaki HIDAKA, Mitsuhiro TAKATSUKI, Akihiko SOYAMA,
Tetsuo TOMONAGA, Taichiro KOSAKA, Dumi MIYAKAWA, Takashi KANEMATSU

[Summary]

Liver transplantation for patients with hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) is still challenging. With the progress of highly active anti-retroviral therapy (HAART) for HIV, mortality due to opportunistic infection resulting from AIDS has dramatically reduced, while half those patients have died of end-stage liver cirrhosis due to HCV. Especially, in Japan patients with HCV/HIV coinfection have become cirrhotic due to previous use of infected blood products for hemophilia. The problems of liver transplantation for those cases are 1) difficulty to control calcineurin inhibitor with HAART drugs, 2) the optimal timing to initiate HAART after liver transplantation has not been established, 3) difficulty to use interferon after liver transplantation in patients on HAART, and 4) control of coagulopathy due to hemophilia etc. In this article, we review recent reports of liver transplantation in patients with HCV/HIV coinfection in the world literature.

Keywords: liver transplantation, human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus (HCV), coinfection

- ・ 総説
- ・ マイアミ大学との共同研究結果
- ・ 肝機能検査結果

Surgery Today (日本外科学会英文誌)

日本エイズ学会誌

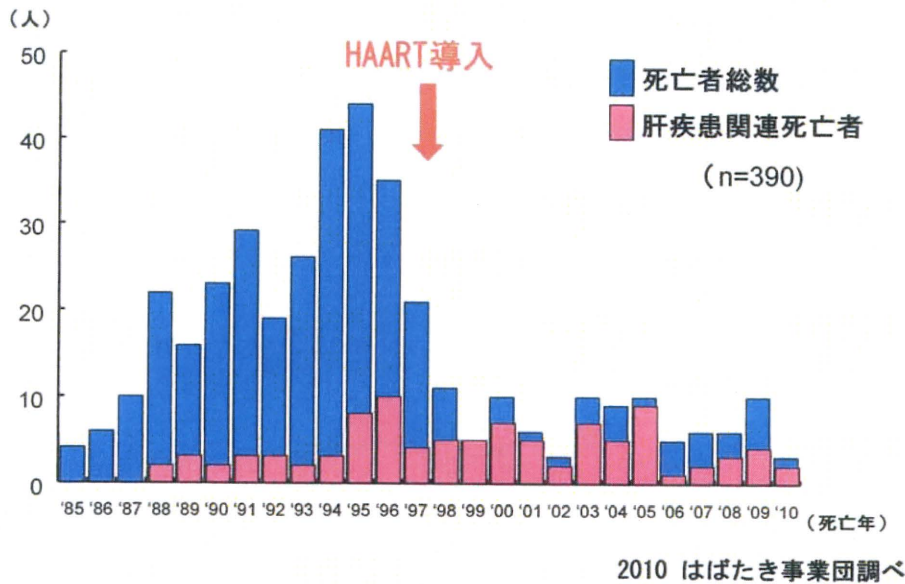
日本エイズ学会誌

掲載待ち

投稿中

投稿準備中

製剤によるHIV感染者死亡数の年次推移



血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者における 肝移植適応基準

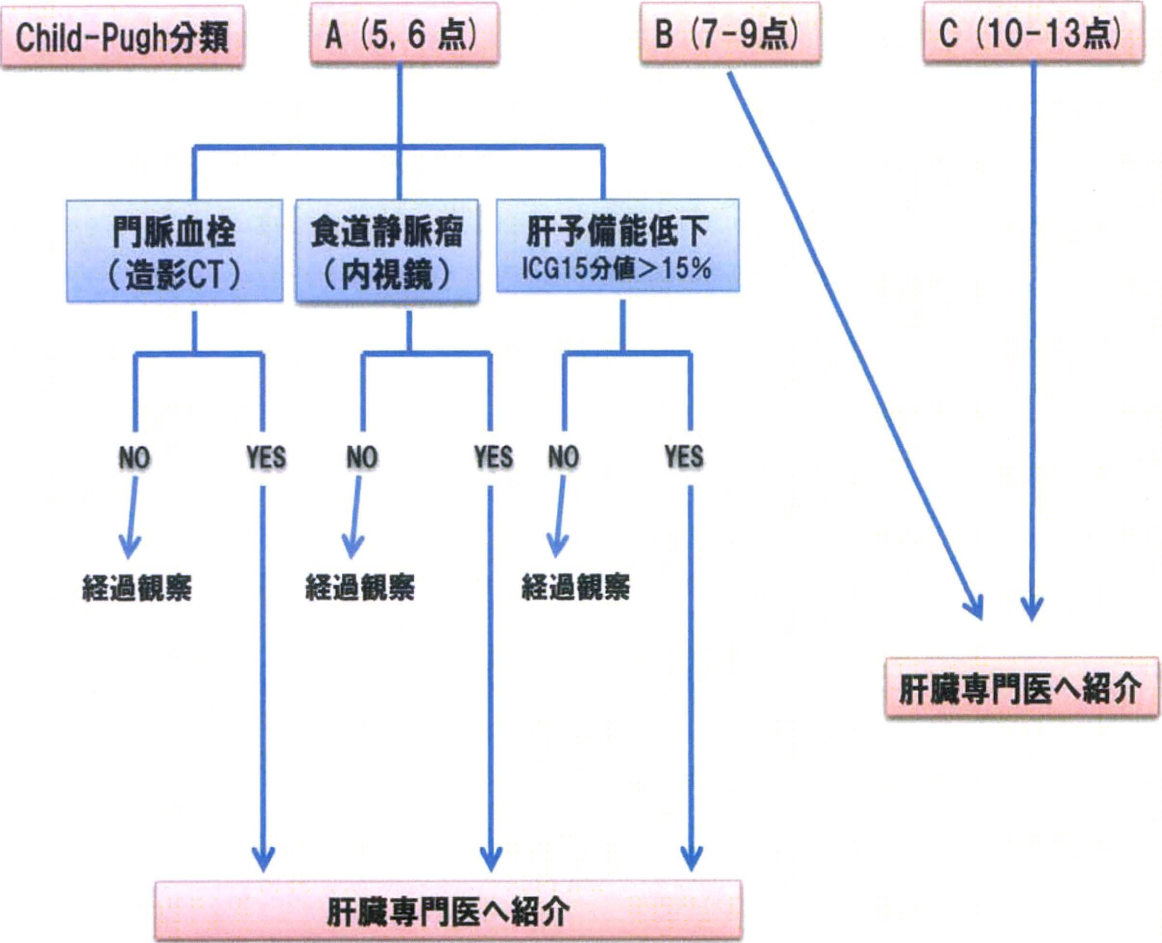
	Modified Child-Pugh分類		
	1	2	3
アルブミン値	3.5超	2.8-3.5	2.8未満
ビリルビン値	2.0未満	2.0-3.0	3.0超
プロトロンビン時間	80%超	50-80%	50%未満
腹水	なし	コントロール可	コントロール困難
脳症	なし	軽度I, II	重症III, IV

* 門脈血栓ありの場合は1点付加、食道静脈瘤ありの場合は1点付加

M Child-Pugh A 5, 6 点
 M Child-Pugh B 7, 8, 9 点
 M Child-Pugh C 10点以上

→ 肝移植適応

HIV/HCV重複感染患者における肝疾患サーベイランスアルゴリズム（案）



6. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染 各患者の肝機能検査データ

(以下、異常値部分を赤で示す)

症例 1

60歳 男性

診断：血友病 A HIV 感染症 C型肝硬変 食道静脈瘤 門脈圧亢進症

現病歴：現在の状態・治療経過・易感染性 AIDS 発症なし 糖尿病検査入院 血糖値が上昇のため
肝臓治療入院 肝臓の数値上昇のため

IFN 治療ベータ（東大医科研:1年）IFN 治療（東大医科研:3年）IFN 治療+Peg（ACC:6年）

服薬歴（抗 HIV 薬）

AZT ddI 3TC d4T エファビレンツ サフィナビル アパカビル ネルフィナビル
ツルバタ ネビラピン ノービア アイセントレス エクシバ レイアタツツ プリジスタ CLセント
ダルナビル/ノービア+マラビロックにて HIV 治療中、HIV コントロールは良好

解説

採血検査（2009/9/16）

血球検査では白血球 2,900 と少な目、ヘモグロビン 10.2 と貧血を認めます。血小板（一次止血機構）は 12.4 万と正常下限です。血液型は A 型、Rh(+)です。CD4 20.6%低下。CD8 58.2%,正常。CD4/CD8 0.4, CD4 実数 143 と低下しています。

凝固系

プロトロンビン時間は 75%とほぼ正常。当日は凝固因子補充後でありましたが、APTT は 64.6 秒と延長しています。アンチトロンビン III は 55 と低下しています。第 8 因子活性は 26%と低下しています。第 9 因子活性 53%と低下しています。

電解質

Na 134 若干低下, カリウム 4.1 正常

肝機能検査

AST/ALT（肝炎の活動性を示す）は 44/41IU/L とほぼ正常です。総ビリルビン（黄疸の程度）は 1.4mg/dl と正常範囲内でした。アルブミン（肝臓が作るたんぱく質）は 3.4 g/dl と若干低下しています。

腎機能検査

正常です。

糖尿病検査

Hb・A1c(採血前 1 ヶ月間の血糖の調整を示す)は 7.1 と上昇しています。空腹時血糖も 135 と上昇しています。

感染症検査

B 型肝炎は既感染パターン。C 型肝炎の抗体は陽性です。HTLV-1 ウイルスは陰性。HIV-1,2 抗体は陽性です。サイトメガロウイルス、水痘ウイルスは既感染です。HCV RNA 定量 6.9 と上昇しています。

HIV-1 RNA 定量 検出しません。

腫瘍マーカー

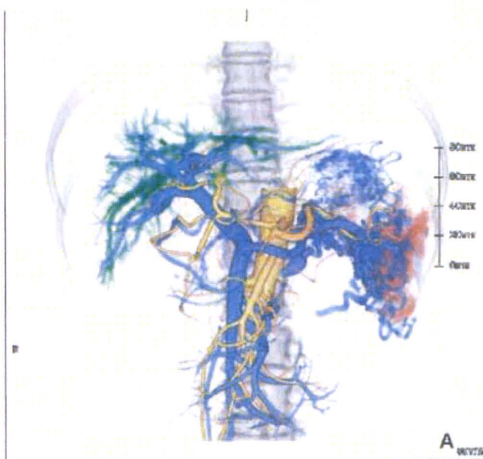
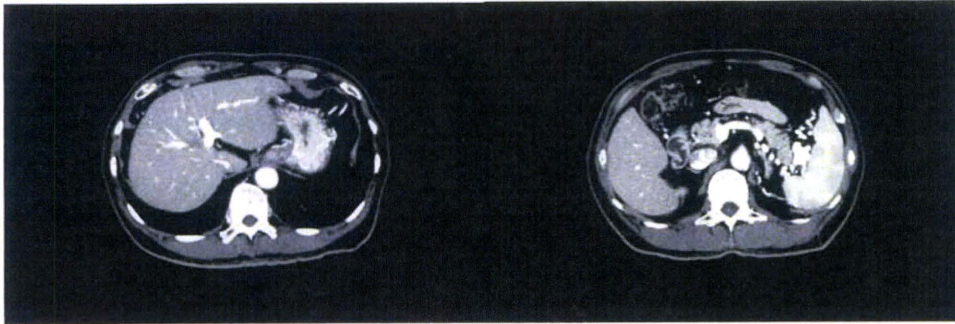
AFP（アルファ フェト蛋白）は 18.1 と若干上昇しています。PIVKA-II は 23 と正常です。CEA も 1.0 と正常です。

甲状腺機能検査

FT4 が 0.93 と若干低下しています。

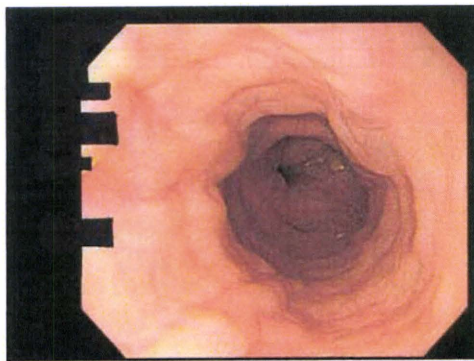
腹部エコー検査 (2009/9/16)

腹水なし。肝内に腫瘍性病変なし。肝左葉が腫大し、辺縁鈍で、慢性肝障害パターン。脾臓腫大は軽度
造影 CT 検査(2009/9/15)



腹水なし。
肝左葉が腫大し、辺縁鈍で、慢性肝障害
パターン。脾臓腫大は軽度。
食道静脈瘤軽度有り。
肝内に腫瘍性病変なし。
膵体部に 5mm ののう胞性病変
あり。(経過観察です)
肝臓の血管系に異常なし。

上部消化管内視鏡検査(2009/9/15)



食道、胃、十二指腸に腫瘍性病変
なし。食道に軽度静脈瘤あり。
Li,F1,Cw,RC-,Lg-
胃、十二指腸に潰瘍なし。

まとめ

1. 肝障害の程度

HCV による慢性肝障害は存在し、進行していると考えられるが、肝機能は保たれている。現在のところ肝移植適応はない。また、若干腫瘍マーカー(AFP)が上昇しているものの、肝内に腫瘍性病変の存在は指摘できず、慢性肝障害の反映であると考えられる。肝障害に伴う門脈圧亢進症も軽度存在する。食道静脈瘤は軽度で、治療が必要なものは今のところなく、経過観察である。おそらく、門脈圧亢進症による脾機能亢進症が存在すると考えられ、それによる軽度の白血球減少、貧血、血小板減少が存在する。経過観察が必要である。

2. その他の検査

CD4 リンパ球の実数が 143 と低下しており、専門医の診察要であると考えられる。HIV-1 RNA 定量は検出感度以下である。甲状腺機能(FT4)も若干低下しており、専門医の診察が望ましい。HbA1c も上昇しており、糖尿病専門医の診察要。