

D. 考察

移植適応に関しては、基本的には非 HIV 感染患者と同様に肝不全(特に C 型肝硬変)の状態となり、長期予後が望めない患者が適応となる。また、肝不全には至っていないが、HAART による (C 型慢性肝炎をベースとした) 肝障害が高度で、HAART の中断・中止が必要な場合も適応とされる。HAART 施行中の患者では肝予備能、HIV 感染症の状況の双方からの適応検討が必要である。また経過中に肝細胞癌を発症した場合も適応となることがある。マイアミ大学での HIV 感染患者における肝移植適応は、米国での通常の肝移植患者と同様に MELD (model for end-stage liver disease) により決定されていた。加えて HIV 感染患者では ACTIVE な感染症がないことが適応条件である。一般的には、CD4 200/ μ L 以上、HIV のウイルスが感知されないことが、肝移植適応条件となるが、最近ではマイアミ大学では、あまり CD4 の数にこだわっていないのが現状である。CD4 の実数は中央値 155 (23-1,0450) で、CD4 の%は 26% (8-50%) であった。これは肝硬変の患者では総白血球数、総リンパ球数が減少しており、それ自体が肝移植成績とは関連しないと考えたからである。厚生労働研究小池班のガイドラインでは、CD4 実数が 250 以上を適応としているが、今回のマイアミでのデータに基づき、高度肝硬変の患者では CD4 値の移植基準値を例えば 150 などに低下させても良い可能性が示唆される。また、脾臓摘出術を併施することを計画している際は、術後 CD4 数の上昇も予想される。移植後の感染性合併症も特に上昇しておらず、マイアミ大学の如く通常の肝移植管理 + HIV 感染症内科また血友病患者では血液内科の合同チームにより multi-disciplinary team を形成し、肝移植

の成功率の向上に寄与しうると考えられた。

HIV 陽性感染者に対する肝移植で通常の肝移植と異なる問題点は次のような事項が挙げられる。1. HAART との併用によるカルシニューリン阻害薬の著明な血中濃度上昇。2. 適正な HAART 開始のタイミングが未確立で、早期開始での薬剤性肝障害のリスク高。3. HAART 開始の遅れによる日和見感染のリスク。4. HIV 陽性患者に対して移植の考慮が遅れ、結果として移植時期が遅れる。5. HCV 陽性重複感染例では、HIV のみ陽性患者に比較して、HCV 再発後の進展が早い。6. インターフェロン、リバビリンなどの抗ウイルス剤の免疫系を介しての HIV ウイルス動態、HAART 薬剤との相互作用。今回、移植先進国である米国で HIV 陽性患者に対する肝移植を積極的に施行しているマイアミ大学のデータを解析した。本邦でも、特に血液製剤による HIV-HCV 重複感染患者で、既に肝硬変となっている患者約 50 例、また慢性肝炎患者の約 400 例が今後本邦でも肝移植適応となってくる可能性があり、十分な情報集約が必要となる。前出の小池班ガイドラインでは、HIV-HCV 重複感染例に対する肝移植として、東京大学 6 例、広島大学 1 例を報告している。また、血友病保因者よりの生体肝移植も 2002 年に報告されており、実際は 10 例ほどの生体肝移植が施行されているようである。情報の集約化が本患者群に対する肝移植成績の向上には不可欠であり、今後の報告が待たれる。

免疫抑制剤については通常の FK506 の投与期間、投与量を調節することで、HAART の併用を行なうことが可能であった。実際の個々の患者の免疫抑制剤の投与量、トラフ値と HAART 薬剤の投与タイミングをグラフ化した。各症例でトラフ値は様々であったが、前半は過剰投与による FK

トラフ値の overshoot 傾向がみられた。後半は、おそらく経験値の上昇により、1 週間に 1 回投与などの工夫により通常の免疫抑制レベルで落ち着いている症例が多かった。最近では *raltegravir* などカルシニューリンインヒビターと相互作用を持たないとされる HAART も可能となっており、肝移植例での仕様につき、今後の報告が待たれる。

最近のフランスよりの 14 例の報告では、インターフェロン、HAART 療法、肝線維化などの詳細な報告がなされている。全例、術前血中 HIV 量は検出感度以下で、CD4+T 細胞数は 85-1,015 と幅があった。カルシニューリン阻害剤はタクロリムスを 0.5 mg/週で基本的には術後 2 週間目より開始されているが、それでも 5 例(36%)で過剰投与となっていた。また HAART も術後 2 週間目より再開されていた。肝移植後 12 ヶ月目の肝生検では FCH 1 例、F3 1 例、F2 2 例、F1 5 例であった。移植予後は 1 例を FCH により失ったのみであり、*encouraging* な成績であると考えられる。

本邦では血友病患者に対して過去に投与された汚染血液が原因となっていることが多いため、術中、術後の移植肝が機能を発揮開始するまでの凝固、出血管理が困難であることが挙げられる。マイアミ大学での検討では血友病患者は 1 例のみしか、含まれておらず、本点については参考とならなかった。また、本邦では法改正により脳死下臓器提供が増加しているものの、全肝移植である脳死肝移植は待機期間が長く、部分肝移植である生体肝移植がまだまだ中心的な役割を果たしている。よって、部分肝移植であることの欠点、つまり *small-for-size* 症候群の出現、初期移植肝機能遅延、移植時の血管グラフトの不足を克服する必要がある。

また、最近、話題となっている HAART

患者での非硬変性門脈圧亢進症に生じる門脈血栓症患者に対する肝移植成績を考察するため、門脈血栓の有無にて移植成績を比較したが、特に有意差を認めなかった。脳死肝移植では十分な長さの門脈を使用することができ、また血管グラフトの入手も容易であるため今回の結果が得られたのではないかと推測する。生体肝移植の場合は、グラフト血管長が短いため、ジャンプグラフトなども入手が制限されるため、同様の成績が得られるかは、不明である。

E. 結論

マイアミ大学での本研究結果を、本邦での肝移植に外挿し検討することにより、肝移植合併症の頻度を低下させ、成績向上を図ることができると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. S. Eguchi, M. Takatsuki, K. Yamanouchi, Y. Kamohara, Y. Tajima, T. Kanematsu. Regeneration of graft livers and limited contribution of extrahepatic cells after partial liver transplantation in humans. *Digestive diseases and sciences* 2010; 55: 820-825
2. K. Yanaga, S. Eguchi, M. Takatsuki, S. Okudaira, Y. Tajima, T. Kanematsu. Two-staged living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepato-gastroenterology* 2010; 57: 146-148
3. S. Eguchi, M. Takatsuki, M. Hidaka, A. Soyama, T. Tomonaga, I. Muraoka, T. Kanematsu. 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
4. H. Nakamura, T. Ichikawa, A. Kawakami, N. Iwamoto, T. Matsuzaki, H. Miyaaki, S. Yamasaki, H. Ida, S. Eguchi, T. Hayashi, K. Nakao, T. Kanematsu, and K. Eguchi. Macrophage-dominant sialadenitis in human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy after living-donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 2797-2799
 5. K. Chiba, M. Isoda, M. Chiba, T. Kanematsu, S. Eguchi. Significance of PET/CT in determining actual TNM staging for Patients with various lung cancers. *International Surgery* 2010; 95: 197-204
 6. K. Yamanouchi, S. Eguchi, M. Takatsuki, M. Hidaka, Y. Kamohara, K. Miyazaki, K. Hamasaki, Y. Tajima, T. Kanematsu. Management of fungal colonization and infection after living donor liver transplantation. *Hepato-gastroenterology* 2010; 57: 852-857
 7. M. Takatsuki, S. Eguchi, K. Yamanouchi, M. Hidaka, A. Soyama, K. Miyazaki, Y. Tajima, T. Kanematsu. 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: 839-843
2. 学会発表
1. 江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、山之内孝彰、村岡いづみ、小坂太一郎、朝長哲生、黒木保、谷口堅、兼松隆之：生体肝移植ドナー年齢に関する一考察—移植された高齢者肝臓は若返るのか？— 2010. 04. 08-10:名古屋：日本外科学会定期学術集会
 2. 高槻光寿、江口晋、山之内孝彰、日高匡章、曾山明彦、猪熊孝実、宮崎健介、朝長哲生、村岡いづみ、黒木保、北里周、谷口堅、兼松隆之：3次元的な胆管解剖および切離のタイミングを考慮した合理的な生体肝移植ドナー手術 2010. 04. 08-10:名古屋：日本外科学会定期学術集会
 3. 村岡いづみ、江口晋、日高匡章、高槻光寿、山之内孝彰、曾山明彦、小坂太一郎、朝長哲生、黒木保、谷口堅、兼松隆之：高度肝硬変に発生した肝細胞癌の診断限界とその特徴：移植摘出肝からの解析 2010. 04. 08-10:名古屋：日本外科学会定期学術集会
 4. 原貴信、江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、山之内孝彰、村岡いづみ、小坂太一郎、朝長哲生、黒木保、谷口堅、兼松隆之：生体肝移植周術期の経管栄養の意義と問題点 2010. 04. 08-10:名古屋：日本外科学会定期学術集会
 5. 望月響子、江口晋、高槻光寿、小坂太一郎、日高匡章、黒木保、谷口堅、兼松隆之：長崎大学における小児肝移植の長期経過と問題点 2010. 04. 08-10:名古屋：日本外科学会定期学術集会
 6. 山之内孝彰、江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、朝長哲生、小坂太一郎、村岡いづみ、谷口堅、黒木保、兼松隆之：生体肝移植ドナーの術後 Quality Life は保たれているのか？ 2010. 04. 08-10:名古屋：日本外科学会定期学術集会
 7. 曾山明彦、江口晋、高槻光寿、山之内孝彰、日高匡章、黒木保、谷口堅、兼松隆之：臓器移植に対する社会のさらなる信頼と普及を目指した外科医教育・認定制度の一考察—ヨーロッパでの経験を参考に— 2010. 04. 08-10:名古屋：日本外科学会定期学術集会
 8. 松崎寿久、江口晋、中尾一彦 生体肝移植における微小肝細胞癌の意義 2010. 04. 22-24:新潟：日本消化器病学会総会
 9. 日高匡章、江口晋、奥平定之、高槻光寿、曾山明彦、朝長哲生、小坂太一郎、村岡いづみ、井上悠介、梶山實香、原貴信、渡邊健人、黒木保、谷口堅、宮明寿光、市川辰樹、中尾一彦、兼松隆之：肝細胞癌に対する集学的治療効果の検証 移植摘出肝を用いて 2010. 04. 22-24:新潟：日本消化器病学

- 会総会
10. 高槻光寿、江口晋、日高匡章、曾山明彦、猪熊孝実、宮崎健介、朝長哲生、村岡いづみ、北里周、足立智彦、黒木保、兼松隆之:生体肝移植後胆管吻合部狭窄に対する内視鏡的ステント治療の長期成績 2010.04.22-24:新潟:日本消化器病学会総会
 11. 松島肇、高槻光寿、曾山明彦、日高匡章、黒木保、谷口堅、江口晋、兼松隆之:生体肝移植後の血管吻合部狭窄に対しステント留置を施行した2例 2010.05.06-07:宮崎:九州外科学会
 12. 村岡いづみ、望月響子、小坂太一郎、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口晋、兼松隆之:生体肝移植7年後に難治性急性拒絶反応を来した1例 2010.05.06-07:宮崎:九州小児外科学会
 13. 山之内孝彰、江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、猪熊孝実、宮崎健介、朝長哲生、村岡いづみ、Cahndan Guha、兼松隆之:移植肝細胞による病的間の置換再生一肝X線照射と再生刺激を用いて一 2010.05.27-28:山形:日本肝臓学会総会
 14. 江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、村岡いづみ、小坂太一郎、黒木保、谷口堅、兼松隆之:生体肝移植における血流最大保持を目指した胆道再建法一ドナー手術からチューブスプリントの利用、抜去までの工夫一 2010.05.26-28:仙台:日本肝胆膵外科学会学術集会
 15. 高槻光寿、江口晋、日高匡章、曾山明彦、猪熊孝実、宮崎健介、朝長哲生、村岡いづみ、黒木保、北里周、足立智彦、谷口堅、兼松隆之:生体肝移植での肝拡大左葉グラフト採取における胆管切離の工夫 2010.05.26-28:仙台:日本肝胆膵外科学会学術集会
 16. 日高匡章、江口晋、高槻光寿、曾山明彦、足立智彦、北里周、黒木保、兼松隆之:肝静脈個別テーピングと Liver hanging maneuver を用いた肝中央二区域切除術 2010.05.26-28:仙台:日本肝胆膵外科学会学術集会
 17. 曾山明彦、江口晋、高槻光寿、日高匡章、村岡いづみ、小坂太一郎、黒木保、谷口堅、兼松隆之:無輸血にて施行した生体肝移植症例の検討 2010.05.26-28:仙台:日本肝胆膵外科学会学術集会
 18. 日高匡章、江口晋、高槻光寿、奥平定之、曾山明彦、朝長哲生、小坂太一郎、村岡いづみ、足立智彦、黒木保、松崎寿久、宮明寿光、市川辰樹、中尾一彦、兼松隆之:末期肝硬変の肝細胞癌検出における EOB-MRI の役割一移植摘出肝一 2010.06.18-19:北九州:日本消化器病学会九州支部例会
 19. 梶山實香、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、足立智彦、黒木保、江口晋、兼松隆之、安田茂雄:重粒子線治療が奏功した再発肝細胞癌の一例 2010.06.18-19:北九州:日本消化器病学会九州支部例会
 20. 江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、小坂太一郎、村岡いづみ、朝長哲生、足立智彦、黒木保、兼松隆之:生体肝移植での肝静脈再建一標準化のための工夫一 2010.07.01-02:広島:日本肝移植研究会
 21. 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、Porte Robert、兼松隆之:脳死肝移植発展の為のシステム構築一ヨーロッパの現状を参考に一 2010.07.01-02:広島:日本肝移植研究会
 22. 日高匡章、江口晋、高槻光寿、曾山明彦、朝長哲生、小坂太一郎、村岡いづみ、足立智彦、黒木保、兼松隆之:高齢ドナーにおけるグラフト選択での限界点 2010.07.01-02:広島:日本肝移植研究会
 23. 高槻光寿、江口晋、日高匡章、曾山明彦、朝長哲生、村岡いづみ、松島肇、黒木保、足立智彦、兼松隆之:生体肝移植後、免疫抑制剤減量症例における拒絶反応のモニタリング:ImmuKnow®による免疫活性測定の意義

2010. 07. 01-02 広島:日本肝移植研究会
24. 松崎寿久、市川辰樹、宮明寿光、田浦直太、高槻光寿、江口晋、兼松隆之、中尾一彦:血清 HBV コア関連抗原と肝組織中 CCCDNA の肝移植後 HBV 再感染マーカーとしての意義 2010. 07. 01-02: 広島:日本肝移植研究会
25. 市川辰樹、田浦直太、宮明寿光、松崎寿久、小松直広、日野直之、江口晋、高槻光寿、奥平定之、林徳真吉、兼松隆之、中尾一彦:肝移植後再発 HCV 感染への peg-IFN、リバビリン併用療法無効例に対する IFN- β の意義 2010. 07. 01-02: 広島:日本肝移植研究会
26. 松島肇、江口晋、高槻光寿、曾山明彦、日高匡章、村岡いづみ、朝長哲生、足立智彦、黒木保、兼松隆之:生体肝移植後の高ビリルビン血症例の予後とその予測因子 2010. 07. 01-02: 広島:日本肝移植研究会
27. 江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、藤田文彦、虎島泰洋、望月聡之、宮崎健介、足立智彦、黒木保、兼松隆之:大腸癌切除後の補助化学療法中に出現した肝転移切除例の予後 2010. 07. 08-9: 大阪:日本肝癌研究会
28. 曾山明彦、江口晋、高槻光寿、日高匡章、松島肇、村岡いづみ、足立智彦、黒木保、兼松隆之:門脈腫瘍栓 Vp 3、4 を伴う肝細胞癌症例に対する手術手技の工夫 2010. 07. 08-09: 大阪:日本肝癌研究会
29. 日高匡章、江口晋、高槻光寿、曾山明彦、朝長哲生、小坂太一郎、村岡いづみ、足立智彦、黒木保、松崎寿久、宮明寿光、市川辰樹、中尾一彦、兼松隆之:アルコール性肝硬変に発生し肝細胞癌との鑑別が困難であった多血性結節の 2 例 2010. 07. 08-09: 大阪:日本肝癌研究会
30. 日高匡章、江口晋、高槻光寿、奥平定之、曾山明彦、村岡いづみ、足立智彦、黒木保、松崎寿久、宮明寿光、市川辰樹、中尾和彦、兼松隆之:Gd-EOB-MRI による硬変肝での肝細胞癌の検出能—移植摘出肝での検討— 2010. 09. 22-24: 大阪:日本癌学会学会
31. 江口晋、宮崎健介、兼松隆之:体内スペースの有無は肝再生調節因子になるのか? 2010. 10. 13-16: 横浜:日本消化器病学会大会
32. 市川辰樹、江口晋、中尾一彦:HTLV-1 感染肝疾患に対する生体肝移植における問題点 2010. 10. 13-14: 横浜:日本肝臓学会大会
33. 日高匡章、江口晋、高槻光寿、曾山明彦、足立智彦、黒木保、兼松隆之:術中門脈圧は肝細胞癌に対する肝切除後の長期成績を反映するか? 2010. 10. 13-14: 横浜:日本肝臓学会大会
34. 曾山明彦、江口晋、高槻光寿、日高匡章、村岡いづみ、朝長哲生、兼松隆之:部分肝グラフト評価における 3 次元画像解析システムの有用性に関する検討 2010. 10. 20-22: 京都:日本移植学会総会
35. 高槻光寿、江口晋、日高匡章、曾山明彦、朝長哲生、村岡いづみ、兼松隆之:生体肝移植ドナーの術後合併症 2010. 10. 20-22: 京都:日本移植学会総会
36. 江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、朝長哲生、村岡いづみ、足立智彦、黒木保、兼松隆之:生体肝移植後、免疫抑制剤減量症例における拒絶反応のモニタリング:ImmuKnow[®]による免疫活性測定の意味 2010. 10. 20-22: 京都:日本移植学会総会
37. 江口晋、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、村岡いづみ、朝長哲生、金高賢悟、足立智彦、黒木保、兼松隆之:腹腔鏡アプローチによるハイブリッド生体肝移植レシピエント手術 2010. 11. 20: 横浜:肝臓内視鏡外科研究会
38. 曾山明彦、江口晋、高槻光寿、日高匡章、朝長哲生、村岡いづみ、足立智彦、黒木保、兼松隆之:腹腔鏡補助による上腹部正中小開腹でのハイブリッド肝右葉系切除 2010. 11. 20: 横浜:肝臓内視鏡外科研究会

39. 日高匡章、江口晋、高槻光寿、曾山明彦、足立智彦、黒木保、兼松隆之:CUSAとTissue Linkを用いたTwo surgeon法による肝切離の工夫
2010.11.21-23:横浜:日本臨床外科学会総会

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

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

HCV と HTLV-1 の Co-infection の C 型肝炎に与える影響

研究分担者 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

研究要旨: HTLV-1 汚染地区では HCV との重複感染者が多く HCV の病変進行、特に肝癌の発生に HTLV-1 が促進的に作用する。その原因として、immune-modulator の役割も担う IFN- λ 3(IL-28B)の発現量が本遺伝子の一塩基多型(SNP)の拘束性を無視した変調発現であることが示唆された。

共同研究者

長井一浩(長崎大学病院細胞治療部) 中尾一彦(消化器内科)

A. 研究の目的

HTLV-1・HCV の co-infection 時に HTLV-1 が HCV の病態に及ぼす機序が IFN- λ 3 の SNP に関連した発現量と関連するか否かを明らかにする。

B. 研究方法

消化器内科及び血液内科からの末梢血の提供を受け、genome DNA と total RNA を分離抽出して、SNP は Pyrosequencer にて、発現量は real time RT qPCR 法にて評価した。
(倫理面への評価) 研究課題について、本学倫理委員会の承認を受け、その規定に従い、本人の同意の下実施した。

C. 研究結果

IL-28B rs8099917,129860,12890275 の3種の major, hetero, minor の頻度は約 80%、15%、5%前後で major allele は

90%と偏っていた。mRNA 発現量は HTLV-1 感染者は SNP の拘束を受けず無感染者の3～5倍で、HCV mono 感染者は若干の変動はあったが SNP の拘束性に従い発現の中央値は正常無感染者と差がなかった。HTLV-1 と HCV の二重感染者は末梢血で有意に down-regulate していた。

D. 考察

最近明らかにされたこれら IFN- λ 3(IL-28B)の SNP は、type-III の Interferon でありながら IL-10 に類似し、anti-virus, anti-tumor, immune responses の作用を示す。従って、HTLV-1 と HCV の co-infection においてのみ IFN- λ 3 の down-regulation が観察されたことは、IFN- λ 3 の機能障害を意味する。

E. 結論

HCV の HCV 発がん病態などに HTLV-1 と HCV が重感染することで IFN- λ 3 の産生障害が発生していることが原因と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

準備投稿中

2. 学会発表

日本臨床化学会九州支部総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

HCV/HIV 重複感染症患者に対する生体部分肝移植

研究分担者 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

研究要旨

東京大学にて施行した HIV 感染症患者に対する生体部分肝移植の適応と成績について検討した。対象は HIV 陽性の肝硬変患者 6 例で、肝硬変の原因はいずれも C 型肝炎であった全て男性で、年齢は 28-41 歳であった。全例 Child-Pugh C に相当する肝硬変で、2 例は肝性脳症 II 度を呈しており、準緊急移植を行った。全て右肝グラフトによる移植を行い、術後 3-57 ヶ月の経過観察で 2 例を失った。直接死因は CMV 腸炎、HAART による肝障害であったが、いずれも拒絶反応に対する免疫抑制を追加しており、C 型肝炎再燃も否定できない状況であった。生存例 4 例では、急性心不全、腎障害、肺炎などの合併症を認めたが、いずれも保存的加療にて軽快した。肝不全状態の 2 例は CHDF にて腎不全は離脱し、また術後 IFN α 2b+ribavirin、HAART を開始して退院し、順調にウイルスコントロールができています。肝不全の程度そのものより、周術期にいかによりウイルス、拒絶反応をコントロールするかが予後に影響する可能性が示唆された。

A. 研究目的

HIV 感染患者は、HBV、HCV を始めとした他腫ウイルスを合併感染している事が多く、従って肝硬変に至り肝移植が必要となる症例も増えつつある。HAART の発達により、HIV 陽性例の肝移植は決して禁忌とはならない東京大学における HIV 感染を伴う肝硬変に対する生体部分肝移植症例について、その適応と成績について検討した。

B. 研究対象と方法

東京大学では 1996 年 1 月より 2010 年 12 月までに 466 例の生体部分肝移植を施行している。HIV 陽性患者に対しては、2001 年 2 月に国内で初症例となる HCV、HIV 合併感染の肝硬変症例の肝移植を行い、以来、2004 年 12 月までに 6 例を経験した。この 6 症例の内訳は、平均 33 歳 (28-41) のいずれも男性。血友病 A3 例、血友病 B3 例で、いずれも、非加熱製剤から HIV、HCV 感染している。HIV、HCV の病期期間は各々 5-21 年、8-19 年であった。HCV の genotype、RNA level は表 1 の通りで、non1b の症例が半数を占めた。肝細胞癌を合併している例は無かった。HAART は全症例で施行されており、移植直前 HIV-RNA、CD4 陽性 T 細胞数は、表 2 に示す通り、検出未満-33000 copy/ml、120-2290 / μ l であった。当科入院時の肝機能は、TB8.9(3.0-22.1)mg/dl、

Alb2.6(2.1-3.0)g/dl、PT%29.2(12.5-48.0)%、plt 6.8(3.0-9.8)/mm³、Child-Pugh score は 12.3(11-15)点で、いずれも Child-Pugh C に分類された。MELD(Model for end stage liver disease) score は 26(15-48)点であった。

ドナーの内訳は、母親 3 例 (54 歳、55 歳、60 歳)、父親 (61 歳)、兄 (48 歳)、妹 (35 歳) がそれぞれ 1 例ずつであった。

グラフトは、3 例で右肝グラフト、3 例で中肝静脈付き拡大右肝グラフトを用いた。

術後の免疫抑制は、タクロリムス+メチルプレドニゾロンの 2 剤を基本とし、後者は、3.0mg/kg から、半年間で 0.6mg/kg まで減量し、以後この量で継続した。

HAART を再開する条件は、術後 1 ヶ月以上経過し、CT にて十分なグラフト再生 (SLV の 80% 以上) が確認されることとした。

レシピエント、ドナー、及び家族には、通常の HCV 陽性の移植手術のリスク (大量出血、後出血、胆汁漏、胆管狭窄、拒絶反応、血栓症、感染症、免疫抑制剤の副作用、術後 C 型肝炎の再燃) に加え、AIDS 発症の危険性も含めて十分に説明し、同意を得た上で、生体肝移植を施行した。

表 1 術前の HCV の状態

症例	遺伝子型	Titer (kc/ml)	罹患期間 (y)
1 41M	2a	3	21
2 28M	2a+2b	1410	10
3 30M	1b+3a	740	13
4 38M	1b+3a	200	>5
5 31M	1a	747	14
6 32M	1a+1b	41	>8

表 2 術前の HIV の状態

症例	Titer (kc/ml)	罹患期間 (y)	CD4 (μl)
1 41M	<50	13	120
2 28M	33000	10	589
3 30M	14000	13	2290
4 38M	<50	19	751
5 31M	<50	12	258
6 32M	130	8	308

C. 研究結果

4 例は予定手術、2 例は、レシピエントが肝性脳症 II 度を伴う肝不全状態で受診したため、準緊急手術として施行した。グラフトはすべて予定通りの右肝グラフトにて施行し、実際のグラフト重量は 611(519-696) g、レシピエント標準肝容積に対して 53(42-66)%のグラフトを移植した。手術は全例凝固因子を持続静注しながら施行し、手術時間は 16 時間 04 分 (13 時間 40 分-19 時間 10 分)、術中出血量は 12815 (5822-26780) ml であった。術後は全例で 1 ヶ月以内に VIII ないし IX 因子活性が 80%以上に安定し、凝固因子の補充が不要となった。

術後経過観察期間は 3-116 ヶ月であった。症例 2 が術後 3 ヶ月でサイトトメガロウイルス腸炎にて死亡。症例 5 が HAART の副作用と思われる肝障害にて術後 5 ヶ月で graft failure となった。

また症例 6 は術後 4 年 2 ヶ月でやはり graft failure のため死亡した。症例 2 および 5 はいずれも、術後、急性拒絶反応を起こし、追加免疫抑制(前者では OKT3 使用)しており、死亡直前の肝生検では繊維化の所見があったことから、HCV の再燃も否定できない状況であった。さらに、症例 2 は、術前 HIV のコントロールが不良

(HIV-RNA33000copy/ml) な症例であった。この 3 例を除く 3 例は、平均 98 (83-116) ヶ月生存中である (表 3)。この 3 例の術後合併症としては、1 例で急性拒絶反応、ステロイドリサイクル療法後の C 型肝炎再燃 (TB8.9mg/dl まで上昇、IFNα2b+Ribavirin にて軽快)。症例 1 で、急性心不全 (タクロリムス→シクロスポリンの変更に軽快)、3 例で CHDF を必要とする腎障害、症例 3 で肺炎が起こった。再手術は症例 2 および 5 で行っており、1 例で腹腔内膿瘍ドレナージ 1 回、後出血の止血 1 回、腸管出血に対する小腸部分切除 3 回、もう 1 例では膿瘍に対する開腹ドレナージ 1 回施行している。

血管合併症、胆汁漏、胆管狭窄は現在までのところ、1 例も認めていない。

CMV 腸炎での 5 例で術後 39 (10-70) 日でインターフェロン+リバビリン療法を開始。1 例で副作用 (うつ傾向) のため 7 ヶ月で中止したが、この症例では、HCV-RNA (genotype2a) 陰性をその後 36 ヶ月間、維持している。他の生存 3 例では治療継続しており、HCV-RNA は 1 例で陰性化、2 例で陽性継続している。

HAART は 4 例で術後再開し、2 例で継続中である。

ドナーは、術後肝不全や胆汁漏等の重篤な合併症を起こすことなく順調に経過し、術後 13(11-15) 日で退院した。

表 3 6 例の臨床経過

症例	移植時期	結果
1 41M	2001/4/25	9 年
2 28M	2002/10/9	術後 67 日死亡 (小腸出血)
3 30M	2002/12/6	7 年 4 ヶ月生存
4 38M	2004/1/25	6 年 3 ヶ月生存
5 31M	2004/8/11	術後 156 日死亡 (グラフト不全)
6 32M	2004/10/10	術後 4 年 2 ヶ月死亡 (C 型肝炎再燃)

D. 考察

HIV 陽性患者に対する肝移植は、HAART による良好なウイルスコントロールが可能となり、禁忌ではないという考えが欧米では普及しつつある。国内では、脳死肝移植においては適応とされているものの実施例はない。

HIV 陽性例で、肝移植の適応疾患として最も多いのは HCV による肝硬変であり、HCV、HIV 両者のコントロールが必要となる。ウイルス増殖を抑えるため、免疫抑制を弱める、特にステロイドの早期中止が一部で叫ばれているが、一方で、HCV-RNA はステロイドを早く減量した群で有意に高かったという報告もあり、その意義は確立されていない。我々の結果では、死亡、及びグラフト不全に陥った 2 例ではいずれもステロイド不応性の拒絶反応を起こし、OKT3 による強力な免疫抑制がかけられた。従って、術後如何に拒絶を起こさずに経過させるかが重要で、拒絶の危険を高めかねないステロイドの早期中止の意義には未だ検討の余地があると考えている。尤も、拒絶反応と C 型肝炎再燃の鑑別は生検標本を以ってしても困難なことは多く、今回の 2 死亡症例で本当に強力な拒絶の治療が必要であったかという問題も検討しなければならない。また、この 2 症例は、再開腹手術を施行したという点でも共通している。免疫抑制過剰な状況下での過大侵襲がウイルス増殖を助長した可能性も考えられる。

準緊急手術として移植を施行した 2 例は、いずれも TB 14.8、22.1 mg/dl と著明に高値で、脳症発症、肝腎症候群 (Cre 2.57、2.19 mg/dl) も合併していた。術後 CHDF による補助が必要となったが、拒絶反応をはじめとした重篤な合併症を起こすことなく順調に経過し、術後 61 日、44 日で HAART を開始し、71 日、78 日で軽快退院している。術前の全身状態が不良であれば、術後の状態改善も当然遷延するが、それ以上に、術後に拒絶反応をはじめとした合併症を起こさない管理が重要であることが示唆された。

E. 結論

HIV 陽性患者に対する肝移植は禁忌とはいえない。術後、拒絶反応を抑え、かつ、ウイルスコントロールが順調になされれば、長期生存も期待できると考えられる。

F. 研究発表

1 Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N,
Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M.

Preemptive antiviral therapy in living donor
liver transplantation for hepatitis C:

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 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

研究要旨 血友病患者で HIV 感染者の慢性腎不全患者に対して ABO 血液型不適合生体腎移植を計画し、手術の適応と周術期の問題点を各部署で十分に検討し手術を施行した。移植後一過性にタクロリムスの血中濃度の上昇はあったが、拒絶反応、感染症、HIV 感染の増悪もなく 55 日目に退院した。HIV 感染者の腎移植は、適応基準の遵守と周術期の問題点に対応できれば予後は良好と考えられ、腎移植を成功させるためには関係部署との緊密な連携が重要である。

共同研究者

錦戸雅春（長崎大学病院血液浄化療法部）

A. 研究目的

HIV 感染者の末期腎不全に対する腎臓移植を安全に行うための術前評価と治療の実際を検討する。

B. 研究方法

血液製剤による HIV 感染者の慢性腎不全に対して、生体腎移植の適応および周術期の問題点を検討し、十分な対策を行ったうえで移植手術を施行した。

（倫理面への配慮）

HIV 感染情報については院内マニュアルに従って個人情報の保護を行った。

C. 研究結果

レシピエントは、血友病治療のために投与された血液製剤によって HIV に感染した 30 歳代の男性。HIV 関連腎症あるいは抗 HIV 薬による慢性腎不全で血液透析を導入され、維持透析を施行中であった。HAART 療法中であり、ウイルス学的に HIV RNA 陰性、CD4 $>$ 200 μ L、悪性腫瘍および HIV 関連合併症の既往はなかった。しかし HBs-Ag(+), HBe-Ag(+)であり、HBV に対する治療薬を追加するとともに、全身の感染巣スクリーニング検査と治療を行った。

ドナーについては軽度の糖尿病と高脂血症はあったが、腎機能に問題はなく、合併症の治療後に移植に臨んだ。

周術期管理として下記の点に留意した。

- ① 血友病のコントロールに関しては、輸血部、血液内科、検査部、麻酔科、ICU と連携し、麻酔導入からドレーン抜去まで第Ⅷ因子活性 60 - 80% を目標に第Ⅷ因子製剤を持続静注した。
 - ② HAART 療法については、あらかじめタクロリムスとの相互作用が少ないラテグラビルへ変更されており、感染制御教育センターと連携して移植日の朝まで続行し、術後 1 日目の夕方から再開した。移植腎機能に応じて薬剤量を増量した。
 - ③ HBV 感染については肝臓内科・外科と連携してアデホビルを続行し、術後早期に再開するとともに、移植腎機能に応じて増量した。
 - ④ HIV 感染事故防止については院内感染対策マニュアルに従って施行した。
- 2010年3月ドナーの左腎をレシピエントの右骨盤内に移植し、術中出血も問題なく、無事に血液透析も離脱した。3日目に原因不明のタクロリムスの血中濃度の上昇があ

ったが軽快し、その後は特に急性拒絶反応、感染症もなく、移植腎機能も良好で移植後55日目に退院した。ただしHBV感染に関しては移植後再度HBV-DNAが陽性となった。

退院後は他院にて経過観察され、BKウイルス感染で免疫抑制剤を減量された以外は大きな問題はなかったが、移植後6カ月目に突然骨盤内の動脈瘤破裂による出血性ショックで死亡した。詳細はまだ不明で検討中である。

D. 考察

HAART療法導入によるHIV感染者の生命予後が改善するとともに、HIV関連腎症あるいは抗HIV薬による慢性腎不全が増加し、腎移植を必要とする患者が増えてきている。また、これまでのパイロット研究において、HIV患者の腎移植成績は非HIV患者と遜色なく、免疫抑制療法によってもHIVの進行するエビデンスがないこともわかってきた。これまでHIV患者における腎移植のまとまった報告は少ないが、移植適応として、①3ヶ月以上HIV RNA陰性持続、②CD4>200 μ L、③AIDS関連合併症がないことが挙げられている。また実際の移植に際しての問題点として、①拒絶反応が多いこと、②移植後HAARTの開始時期およびHAARTに使用される薬剤の免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス）との相互作用の問題、③薬剤やHIV活動性による移植腎機能障害、④合併するHCV、HBV感染症の進行、⑤日和見感染症予防の投薬などが挙げられる。腎移植の適応に関する多角的な検討と、術前評価および術中、術後の問題点への的確な対応が安全な移植の要点と考えられ、関連する診療科および部署との密接な連携が重要である。

E. 結論

血友病治療における血液製剤によるHIV感染者で慢性腎不全の患者に対して生体腎移植を計画し、移植手術の適応および周術期の問題点について検討した。その結果、十分な対策を行ったうえで移植を施行し、安全な手術を行うことが可能であった。

関係部署と緊密な連携を行うことで、

HIV感染者における腎移植を安全に行うことが可能である。

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

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—

研究分担者 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 部長

研究要旨 HIV 感染に対する治療の進歩により、HIV 感染コントロールは以前と比較して格段に改善している。一方で HIV/HCV 重複感染患者においては HCV のコントロールが予後に大きな影響を与える因子となっている。当院における重複感染患者の現状を解析し今後の治療の課題を検証した。

共同研究者

笠井 大介（国立病院機構大阪医療センター感染症内科 医員）

A. 研究目的

近年の HIV に対する多剤併用療法（Highly Active Anti-retroviral Therapy; HAART）の進歩により HIV に対する感染コントロールは以前と比べて格段に改善している。その一方で HIV/HCV 重複感染凝固異常患者においては、血友病医療に対する問題、抗 HIV 薬の長期内服による問題、就労の問題、高齢化の問題など多くの医学的・社会的問題を抱えている。中でも HIV 感染コントロールが改善した今日においては HCV 感染による肝機能障害が重複感染患者の大きな予後規定因子となっており、肝機能の長期的なコントロールが大きな課題となっている。本研究においては当院で経験した重複感染血友病患者の解析を行うことにより、疾患の現状を把握するとともに肝移植における課題を検証した。

B. 研究方法

診療録より当院に通院歴のある凝固異常患者を抽出し HIV/HCV の感染についての調査を行い、重複感染患者について治療状況を精査した。

（倫理面への配慮）

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報の特定に結びつき得る情報は削除してデータを収集した。なお、本研究に付き当院の臨床研究の倫理委員会に相当する IRB 委員長より審議不要の決定を受けた。

C. 研究結果

1 大阪医療センターに通院中の凝固異常患者の解析

2010 年 12 月 1 日現在当院に定期的に通院している凝固異常患者は 105 名であり、主に感染症内科と小児科で診療を担当している。患者の多くは血友病であるが、一部その他の類縁疾患患者の診療も行っている。このうち HIV 陽性患者は 33 名であり、全例が血液製剤による感染と考えられる。HCV 抗体陽性患者は 71 名であり、そのうち 30 名が HCV-RNA 陽性であった（表 1）。

2 大阪医療センターに通院中の HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の解析

HIV 感染凝固異常患者 33 名全例が HCV 抗体陽性となっており、そのうち 17 名が現在も HCV-RNA が陽性であった（表 2）。年

年齢分布は20歳代が2名、30歳代が16名、40歳代が11名、50歳代が4名とHIV感染患者全体の年齢分布よりやや高齢である傾向が認められた。

HIVに対する治療は33名中30名に導入されており全例で良好な抗ウイルス効果が得られているとともに、CD4値も安定して推移している(CD4値 $372.1 \pm 143.9 / \mu\text{l}$)。

一方でHCVに対しては自然治癒と考えられる症例が4名、治療によって陰性化している症例が12名いるものの、治療を行ったにもかかわらず無効もしくは再燃をきたした症例が9例存在し、未治療例・治療中の症例と合わせて17名が現在もHCV-RNA陽性となっている(表3)。これらの患者の肝機能の評価をChild-Pugh分類にて行ったところ、29名(4名はデータが揃わないため除外)中26名がA、3名がBとの結果であった。Child-Pugh分類でBと判定された3名のうち2名に関しては抗HIV療法にアタザナビル(ATV)が使用されていた。血小板数は33名中9名が10万/ μl 未満であり、ALTも33名中13名が50以上であった。また腹部エコーにて18名が脾腫を認めており、上部消化管内視鏡では7名が食道静脈瘤を認めていた。食道静脈瘤が指摘された7名のうち1名は初診時よりHCV-RNA陰性(HCV抗体は陽性)であった(表4)。

3 大阪医療センターに通院歴のあるHIV陽性凝固異常患者の死亡原因の解析

次にH9年4月からH22年12月までに当院感染症内科に受診歴のある(現在は通院していない患者を含む)HIV陽性凝固異常患者の死因の解析を行った。当院ではセカンドオピニオンのみを受診を含めて75名のHIV陽性凝固異常患者の診療実績があるが、現在までの死亡患者は把握出来る

限りでは20名であり、そのうち11名が肝細胞癌もしくは肝不全で死亡しており、死亡例の半数以上が肝疾患で死亡している結果となった。死亡患者20名の中にはB型慢性肝炎の患者は認められなかった。

4 HIV感染患者の手術リスクに関する検討

HIV感染患者の手術リスクに関しては昨年の当研究班の研究にて報告しているが、HAARTの成績が改善された今日においてはHIV感染のみを理由に手術を回避するのではなく、全身状態を考慮したうえで原疾患の手術適応に準じて手術を行い、適宜HAARTを導入するのが重要であると考えられた。

5 凝固異常患者の手術リスク・症例報告

凝固異常患者に対する手術においては出血の管理が大きな問題となるが、当院では現在までに複数例の凝固異常患者に対する手術を施行しており、うち1例を報告する(図1)。

症例は20歳代男性、HIV/HCVともに陰性のインヒビターを有する血友病B患者であり、血友病関節症に対して左股関節全置換術を施行した。インヒビターの中和量・凝固因子の補充量・維持量をあらかじめ計算して術前投与を行ったうえで手術を行い、術中出血1167mlで手術を終了している。術後も凝固因子の補充を行うことにより出血を管理し、良好な経過で退院となった。

6 ウイルス性肝炎以外の肝障害因子・症例報告

2009年以降、HIV感染に対してジダノシン(ddI)を用いて治療された患者に非肝硬変性門脈圧亢進症(NCPH)の発症が認められるとの報告が複数なされ、2010年には

FDAからddIの使用に対する警告が発表された。我が国においてもddIは過去に数多く使用された薬であることより、現在当院での使用歴に関して遡及調査を行っている。現時点では過去に68名の患者(凝固異常患者以外も含む)に対してddIを使用したことが確認されており、このうち8名が凝固異常重複感染患者であることが判明している。68名中少なくとも2名に現時点で食道静脈瘤を認めていることが判明しているが、そのうちの1症例に関して報告を行う(図2)。

症例は30歳代女性、HIV陽性・HBV/HCV共に陰性であり、アルコール摂取は少量のみであった。ddIの服用は約60カ月で、最終内服より4年以上経過してから汎血球減少・低γグロブリン血症・腹水・脾腫・食道静脈瘤を認め門脈圧亢進症と診断された。肝生検では肝硬変は認められずNCPHと診断され、現在に至るまで食道静脈瘤からの出血を繰り返している。

D. 考察

血液製剤によるHIV感染患者においては、性感染症としてHIVに感染した患者とは異なる様々な問題を有している。HIV感染に対する問題に加えて凝固異常そのものによる関節障害やインヒビターの出現の問題、患者の高齢化や就労の問題といった社会的側面も重要な問題である。今回我々の研究ではこれらの諸問題の中でHIV/HCVの重複感染患者の現状を解析し、本研究班の目的である重複感染患者に対して肝移植を行うにあたっての課題を検討した。

表1-3にも示した通り当院通院中のHIV陽性凝固異常患者は全員がHCV抗体陽性であった。HIV/HCVの重複感染例は単独感染と比較して治療困難例が多く、肝硬変・肝細胞癌への進行が早くなることが知られている。33名の重複感染患者のうち17

名が現在もHCV-RNAが陽性であり、陽性者には治療後の再燃例や無効例も含まれている。HIVのコントロールは殆どの症例で良好であることより、今後はHCVに対する治療が患者の予後を大きく左右することとなる。

重複感染患者の肝機能障害の検討では表4に示す通り29名中26名がChild-Pugh分類でAであり、Bと判定された3名についても2名がATVを内服していることより、ATVによるビリルビンの上昇によってスコアが見かけ上悪化したものと考えられた。これらの結果より重複感染患者の肝機能をChild-Pugh分類で評価した場合、多くの患者の肝障害は軽度であると評価されることとなった。一方で血小板数は33名中9名が10万未満であり、ALTは13名が50以上、静脈瘤も7名に認めている。Child-Pughの分類では軽症と評価される患者が多い半面、臨床上は病状が進行し切迫した状態である患者も多い。そのためHIV/HCV重複感染患者の肝機能を現在の枠組みで評価することは、実際の病状の進行に比して病状が過小評価され、ひいては移植の必要性が過小評価される可能性もあるのではないかと思われる。重複感染患者の肝機能評価に関しては現在の評価を基本にしつつも今後何らかの修正を加えることが望ましいと考える。

HIV感染患者の手術成績に関しては昨年本研究班で報告をしているが、手術の適応はHIV感染の有無ではなく原疾患に対する手術の必要性に基づいて判断されるべきであると考え。CD4値はHIV感染患者の術後経過において重要な因子であるが、HAARTによるHIV感染管理が改善している現在では、CD4低値の患者に対しても必要に応じて手術を行い、適切にHAARTを導入することが望ましい。一方で凝固異常患者に手術を行うにあたっては常に出血の

リスクが伴うが、今回提示した症例 (図 1) ではインヒビターを有する症例においても、術前から術中・術後に至る計画的な凝固因子製剤の補充により良好な管理が可能であった。肝移植においても血液内科医や麻酔科医の計画的な管理の下で手術を行うことにより出血のリスクを軽減させることは可能であると考えられる。

重複感染患者においては HCV の単独感染患者と比較して肝障害の進行が早い傾向にあることは以前より報告されていたが、近年抗 HIV 薬である ddI の使用が NCPH を引き起こす危険があることが明らかになってきた。当院での NCPH 症例 (図 2) はウイルス性肝炎・アルコール性肝炎のいずれもが除外されるにもかかわらず門脈圧亢進症を発症しており、服薬歴からも ddI の関与が強く疑われる症例である。ddI は今日では使用されることが殆ど無くなった薬剤であるが、HAART が可能となった初期においては頻用されていた薬剤の一つである。重複感染患者の多くは 1990 年代より HAART を内服しており、治療歴が長いいため ddI を用いて治療を行われた患者も多いと推測される。ddI による NCPH は内服終了後にも発症を認めることより、今後重複感染に加えて薬剤性の門脈圧亢進症も予後に影響を与える因子となり得ることが予測される。

前述の通り HIV 感染症に対する治療が進歩した今日においては肝機能障害が重複感染患者の予後規定因子となる可能性がますます大きくなっており、当院の重複感染患者の死因は半数以上が肝疾患である。これらの問題を解決する手段としてまずインターフェロンやリバビリンによる治療や、治療失敗例に対する再治療などを適切に行うことが極めて重要であるが、今後肝移植も重要な選択肢として考えられるべきと考えられる。肝移植の実施にあたってはドナーの

問題や周術期管理の問題など多くの問題が存在するため、適応症例の慎重な選択が必須となる。一方で今回の我々の研究より、肝移植の適応があると判断された症例に対しては感染管理・出血管理を計画的に行うことにより、重複感染患者の治療に際して重要な選択肢になり得るものと考えられた。

E. 結論

HIV・HCV 重複感染凝固異常患者の長期予後の改善を図るためには肝機能のコントロールが極めて重要となる。肝移植を実施するにあたっては乗り越えなければならない問題も数多く存在するが、適応を慎重に検討することにより治療の重要な選択肢になり得るものと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y and Shirasaka T. : Sustained high levels of interferon-gamma during HIV-1 infection: Specific trend different from other cytokines. *Viral immunology*. 2010;23(6):619-25.

2) Taniguchi T, Ogawa Y, Kasai D, Watanabe D, Yoshikawa K, Bando H, Yajima K, Tominari S, Shiiki S, Nishida Y, Uehira T and Shirasaka T. : Three cases of fungemia in HIV-infected patients diagnosed through the use of mycobacterial blood culture bottles. *Intern Med*.49(19): 2179-2183, 2010.

3) Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, Tominari S, Nishida N, Uehira T, Shirasaka T. : Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy: A case report. *J*

Infect Chemother. in press.

4) Shirasaka T, Tadokoro T, Yamamoto Y, Fukutake K, Kato Y, Odawara T, Nakamura T, Ajisawa A, Negishi M. Investigation of emtricitabine-associated skin pigmentation and safety in HIV-1-infected Japanese patients. J.Infection and Chemotherapy. in press

2. 学会発表

1) DAISUKE KASAI, TAKUMA SHIRASAKA, YOSHIHIKO OGAWA, HIROKI BANDO, > KEISHIRO YAJIMA, TOMOHIRO TANIGUCHI, DAI WATANABE, YASUHARU NISHIDA, TOMOKO UEHIRA : ANALYSIS OF THE FATAL CASES DUE TO PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA IN HIV-INFECTED PATIENTS, 15th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology, Philippines, November 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

患者数 105名

血友病A	86名 (インヒビター陽性 3名)
血友病B	13名 (インヒビター陽性 2名)
von Willebrand病	5名
第X因子欠損症	1名
男性	98名
女性	7名
HIV陽性	33名
HIV陰性	57名
不明	16名
HCV-Ab陽性	71名 (PCR陽性 30名)
HCV-Ab陰性	25名
不明	9名

表 1. 大阪医療センターに通院中の凝固異常患者の内訳

患者数 33名

血友病A	29名
血友病B	3名
X因子欠損	1名
男性	32名
女性	1名
HCV-Ab陽性	33名 (PCR陽性 17名)
HCV-Ab陰性	0名

表 2. 大阪医療センターに通院中の HIV 陽性凝固異常患者の内訳

自然治癒?	4名
治療で陰性化	12名
陰性化⇒再燃	7名 (1名は再治療中)
無効	2名 (1名は再治療)
初回治療中	3名
未治療	5名

表 3. 大阪医療センターに通院中の HIV-HCV 重複感染凝固異常患者の HCV 感染症に対する治療状況

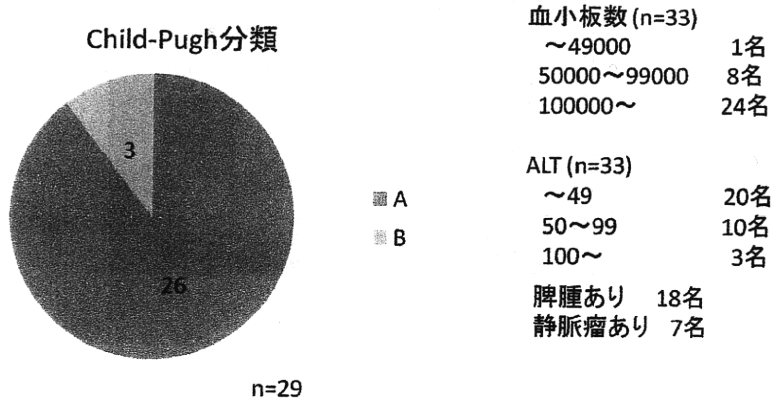


表 4. 大阪医療センターに通院中の HIV-HCV 重複感染凝固異常患者の肝機能評価

20代男性、血友病B、インヒビター陽性、左股関節全置換術

APTT>120秒, 第Ⅸ因子活性 <1.0%, 第Ⅸ因子阻害因子 1.0BU/ml (最大時 119 BU/ml)

① 中和量 = $40 \times \text{BW (kg)} \times (100 - \text{Hct}) / 100 \times \text{インヒビター力価}$
 $= 40 \times 59 \times (100 - 40) / 100 \times 1.0 = 1416 \text{U}$
 ② 補充量 = 目標上昇期待値 $\times \text{BW (kg)}$
 $= 100 (\%) \times 59 = 5900 \text{U}$
 ③ 維持量 = $4.2 \text{U} \times 59 / \text{h}$

術前補充

手術時間：2時間54分
 術中の出血量：1167mL
 皮切範囲：11cm
 皮切部位にドレーンを1本留置して手術終了
 輸血量：術前の貯血800mlを使用

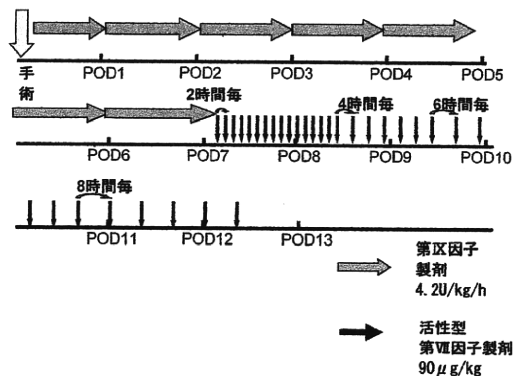
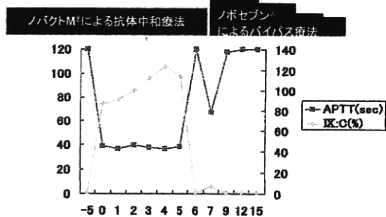


図 1. 血友病 B 患者に対する左股関節全置換術症例