

図 2. ddI による NCPH 症例

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

研究分担者 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

研究要旨 生体肝移植術中における第Ⅷ因子活性の推移と凝固機能検査の関係

共同研究者

趙 成三（長崎大学病院 麻酔科 講師）

A. 研究目的

生体肝移植患者での第Ⅷ因子を含む凝固因子活性の推移と凝固機能検査の関係を検討することで、周術期の適切な凝固因子補充法を検討する。

B. 研究方法

生体肝移植患者の周術期に通常行われている凝固機能検査に加えて、全血を用いた凝固線溶機能評価を行い、その関係を検討する。

（倫理面への配慮）

通常の検査に加えて、計 12 cc の採血で測定が可能で、患者への影響はほとんどなく、手術前に全ての患者および家族にインフォームドコンセントを行い、医学部の倫理委員会でも承諾されている。

C. 研究結果

上記の検討で、ベットサイドで迅速な検査が可能な全血を用いた凝固線溶機能評価装置によって周術期の適切な止血凝固管理が可能となる可能性が示唆された。

D. 考察

適切な凝固因子補充の周術期は止血のために必要だが、ベットサイドで迅速な検査が可能になることで、必要かつ十分な止血凝固管理がタイムラグなく行うことが可能となる。

E. 結論

全血を用いた凝固線溶機能評価装置は生体肝移植患者に対する周術期止血凝固機能管理に有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表  
別紙へ記載
2. 学会発表

1) Tosaka R, Tosaka S, Maekawa T, Cho S, Sumikawa K. Olprinone Protects Rat Liver Against Ischemia-Reperfusion Injury Via PI3K/Akt and Nitric Oxide. ASA, 2010, San Diego, America.

2) 津田 敦、近藤あや、宇佐美博子、岡田恭子、趙 成三、澄川耕二. 生体肝移植術中における第Ⅷ因子活性の推移と凝固機能検査の関係. 日本麻酔科学会 第 57 回大会、2010 年、福岡

3) 大石 操、一ノ宮大雅、津田 敦、村田寛明、趙 成三、澄川耕二. 血友病 A 患者の腎移植における術中、術後の ROTEM 使用経験. 日本臨床麻酔学会第 30 回大会、2010 年、徳島

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

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

血友病対策管理

研究分担者 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

研究要旨 血液内科学的見地より、血友病、HIV 感染者の肝臓移植適応、周術期管理と長期フォローの問題点の抽出と対策確立、そしてインターフェロンなどとの相互作用研究のため、後方視的解析を行った。長崎在住の血友病患者では、4つのウイルス重複感染によりエイズ、出血、肝疾患のリスクが高まる傾向がうかがえたが、今後のフォローが必要である。

A. 研究目的

血友病患者は、出血傾向に対する輸血、凝固因子製剤輸注の際に混入したウイルスにより、種々の合併症をおこしている。

混入したウイルスによりある時期には、HIVは約40%、HCVは約80%の血友病患者に感染したとされる。その他、頻度は低いがHBV、HTLVなどのウイルス感染がある。

当科の血友病症例において4つのウイルス重複感染によりエイズ、出血、肝疾患のリスクが高まる傾向があることを以前に報告した。今回、これらのウイルス感染症の長期予後についてさらにフォローアップして検討した。

B. 研究方法

長崎大学原研内科を1970年代以降に受診した血友病患者16名において、診療録による血友病および合併症の病状経過の調査と、以下の4つのウイルスの感染状況を検討した。

HIV: human immunodeficiency virus

HCV: hepatitis C virus

HBV: hepatitis B virus

HTLV-1: human T-lymphotropic virus type 1

さらには長崎に多いHTLV-1によるadult T-cell leukemia-lymphoma (ATL)の診療について国内外の専門家と合意を形成した。(倫理面への配慮)

診療録調査後は、連結可能な匿名化のうえ解析を行っている。

C. 研究結果

当科で経験した血友病患者16例中、持続感染をHCV13例、HIV10例、HTLV3例、HBV3例に認めた。

重複感染が多いと、AIDS、出血、肝疾患による死亡が多い傾向にあった。特にHTLV-1の重複感染はAIDS発症者に多かったが、ATLの発症はなかった。

1年前に行った調査時に生存中であった10名からの死亡例はなく、ウイルス感染症を含めた病状は落ち着いている症例が多かった。

D. 考察

近年は、HIV、HCVに対する診療の進歩などにより血友病患者の予後が改善しているが、HTLV-1をさらに重複感染している場合の予後は不良であった。生存者では長期フォローが重要である。

E. 結論

長期生存中の血友病患者における重複ウイルス感染症に対するケアでは、HIV、HCV以外にも評価しながら病状をフォローする必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

塚崎邦弘、朝長万左男：【2 白血球系疾患】  
白血球機能異常症. 伝染性単核球症. 臨床  
病態学 第一巻 第四版 (北村聖総編集, ヌ  
ーヴェルヒロカワ(東京),p621-623 所収)

2010

2. 学会発表

なし

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。

## HCV の IFN 治療に影響する因子の解析

研究分担者 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

研究要旨 成人初回 HCV 関連生体肝移植症例の予後は、IFN 使用歴ある例と SVR 例で優れており、HTLV-1 感染例で増悪することが分かった。IL28BSNP は肝移植後の IFN 治療効果に関与しているが、生命予後に関する影響は今後の検討が必要である

### 共同研究者

市川 辰樹（長崎大学病院 消化器内科）

### A. 研究目的

生体肝移植は末期肝疾患の治療法として最も有効な手段である。しかし、最も症例の多い HCV 関連例において他疾患よりその予後が悪いことが知られている。そしてその原因の解析は充分なされていない。今回我々は自験例において HCV 関連例における予後因子の解析を試みた。また最近 HCV 感染に関して IL28BSNP の重大な関与が指摘されており、生体肝移植例においても同様に報告されている。当科の HCV 関連症例でも IL28BSNP の判定を 2010 年 3 月から開始したのでその結果も併せて報告する。

### B. 研究方法

当院で 2010 年 12 月までに行われた生体肝移植は 137 例、成人例は 123 例であった。HCV 関連は 48 例（2 例は再移植）、肝癌合併は 53 例に認められ、2 例がミラノ基準を逸脱していた。全例を対象とし死亡と再肝移植をエンドポイントとして解析した。検討する因子は当院で行われている移植前のルーチン検査をすべて用いた。HCV 感染レシピエントとそのドナーは承諾を得られた症例のみ PBMC から DNA を抽出し IL28BSNP を登院においてダイレクトシーケンス法で判定した。同時に当院に 2010 年 3 月から 10 月までに受診した抗 HCV 抗体陽性例 255 例に同意を得て IL28BSNP

(rs12979860 と rs8099917) をダイレクトシーケンス法で判定した。また PBMC 採取可能な症例では PBMC から RNA を抽出しリアルタイム PCR 法にてその発現量を検討した。院内で血液生化学的検査を行った。

（倫理面への配慮）

長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析委員会にて承認が得られ方法にて IL28BSNP 解析を行った（100506）。

その内容は下記の通りである。

試料等提供者に対する倫理的配慮事項（簡条書き）

- ・個人名については個人情報管理者および研究担当者のみが保管管理する
- ・資料取扱の際は極力 ID 等での個人識別を行うよう取り計らう。
- ・個人名の記載のある試料を破棄する際は個人名を判別できないよう消して破棄し、個人情報を保護する。
- ・試料提供者への遺伝情報の開示においては、開示により提供者の健康増進に寄与する具体的方法を提示することができる場合に開示することとする。

### C. 研究結果

当院に 2010 年 3 月から 10 月までに受診した抗 HCV 抗体陽性例 255 例に同意を得

て IL28BSNP ( rs12979860 と rs8099917) をダイレクトシーケンス法で判定した。また PBMC 採取可能な症例では PBMC から RNA を抽出しリアルタイム PCR 法にてその発現量を検討した。院内で血液生化学的検査を行った。

rs12979860 と rs8099917 の一致率は 98% であった。IL28BmRNA 測定 129 例で、74 例に HCV-RNA が陽性であり、血清型 1 型で rs8099917 における Major 型が 36 例、Minor 型 10 例認めた。また 31 例で HCV-RNA が陰性であり(その原因は IFN 治療による排除)、血清型 1 型では Major 型が 20 例、Minor 型が 2 例であった。IL28BmRNA の発現は HCV-RNA の有無によらず Major 型と Minor 型によって差がなかった。血清 LDL 値は 186 例で測定され血清型 1 型 RNA 陽性の Major 型 72 例が Minor 型 27 例と比較し高値であった。しかし、RNA 陰性群では LDL 値に差が認められなかった。rs12979860 と rs8099917 で以上の結果に差を認めていない。PBMC 中の IL28BmRNA と血清 LDL 値の間には HCV-RNA の如何によらず相関は認めなかった。

当院でも、成人初回生体肝移植例を対象に、HCV 関連 46 例と他 73 例の生命予後を比較した場合、HCV 例において有意に生存期間が短い。この 2 群間では MELD や CP スコアは有意差はないが、年齢は有意に HCV 群が高かった。また DM 合併率、HCC 合併率も HCV 群が高い。次に HCV 関連症例において、生存に寄与する因子を検討すると、年齢、DM、HCC は関与が無く、新たに、IFN 使用、IFN による SVR、HTLV-1 感染、が有意に関係することが分かった。IL28BSNP 解析 (rs8099917) は、27 例に解析を行い、レシピエントが MAJOR(TT) 型が 21 例、MINOR(TG+GG)6 例、ドナーが MAJOR 型 22 例、MINOR 型 5 例であった。IFN 治療にて効果判定可能な 16 例のうち SVR 例は 6 例あるが全例ドナー、レシピエント共に MAJOR 型であり、ドナー

レシピエントどちらかが MINOR 型の 3 例はいずれも null-responder であった。IL28BSNP 別の生存率に有意差は認められていない。

#### D. 考察

L28BSNP は血清型 1 型では PBMC の IL28BmRNA 発現に影響がなかったが LDL 値は HCV の感染状態で異なる可能性がある。IL28BmRNA と LDL 値は IFN 治療による変動と抗 HCV 効果との関係を比較する必要がある。また、成人初回 HCV 関連生体肝移植症例の予後は、IFN 使用歴ある例と SVR 例で優れており、HTLV-1 感染例で増悪することが分かった。IL28BSNP は肝移植後の IFN 治療効果に関与しているが、生命予後に関する影響は今後の検討が必要である。

#### E. 結論

成人初回 HCV 関連生体肝移植症例の予後は、IFN 使用歴ある例と SVR 例で優れており、HTLV-1 感染例で増悪することが分かった。IL28BSNP は肝移植後の IFN 治療効果に関与しているが、生命予後に関する影響は今後の検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ueki I, Abiru N, Kobayashi M, Nakahara M, Ichikawa T, Eguchi K, Nagayama Y. Clin. B cell-targeted therapy with anti-CD20 monoclonal antibody in a mouse model of Graves' hyperthyroidism. Clin Exp Immunol 163(3):309-17, 2011

2. Nanashima A, Tobinaga S, Abo T, Kunizaki M, Takeshita H, Hidaka S, Taura N, Ichikawa T, Sawai T, Nakao K, Nagayasu T. Usefulness of sonazoid-ultrasonography during

hepatectomy in patients with liver tumors: A preliminary study.  
J Surg Oncol 2010 in press

3. Ichikawa T, Naota T, Miyaaki H, Miura S, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K. Effect of an oral branched chain amino acid-enriched snack in cirrhotic patients with sleep disturbance. Hepatol Res 40(10):971-8, 2010

4. 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, Eguchi K. Macrophage-dominant sialadenitis in human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy after living-donor liver transplantation. Transplant Proc 42(7):2797-9, 2010

5. Horie I, Abiru N, Saitoh O, Ichikawa T, Iwakura Y, Eguchi K, Nagayama Y. Distinct role of T helper Type 17 immune response for Graves' hyperthyroidism in mice with different genetic backgrounds. Autoimmunity 44(2):159-65 2010

6. Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Ichikawa T, Kanematsu T. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation. A prospective randomized study. Am J Surg 2010 in press

7. Akahoshi H, Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Akiyama M, Miura S, Ozawa E, Takeshita S, Muraoka T, Matsuzaki T, Ohtani M, Isomoto H, Matsumoto T, Takeshima F, Nakao K. Differences in prognostic factors according to viral status in patients with hepatocellular carcinoma. Oncol Rep 23(5):1317-23, 2010

8. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Yamashima M, Arai H, Obata Y, Furusu A, Hayashi H, Kohno S, Nakao K. Diffuse liver metastasis of small cell lung cancer causing marked hepatomegaly and fulminant hepatic failure. Intern Med 49(14):1383-6, 2010

## 2.学会発表

1. Matsuzaki T, Ichikawa T, Otani M, Takeshita S, Muraoka T, Akiyama M, Ozawa E, Miura S, Miyaaki H, Taura N, Eguchi S, Kanematsu T, Nakao K. The significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA as HBV re-infection markers after liver transplantation. 45<sup>th</sup> EASL The International Liver Congress. Austria, 2010

2. Ichikawa T, Takeshita S, Muraoka T, Matsuzaki T, Miyaaki H, Taura N, Nakao K. Geranylgeranylacetone induced mtor activity has anti-hepatitis C virus activity. 45<sup>th</sup> EASL The International Liver Congress. Austria, 2010

3. Muraoka T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Takeshita S, Akiyama M, Miura S, Ozawa E, Matsuzaki T, Otani M, Takeshima F, Nakao K. Mtor activity that induced by insulin has anti-hepatitis C virus activity. 45<sup>th</sup> EASL The International Liver Congress. Austria, 2010

4. Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Muraoka T, Matsuzaki T, Ohtani M, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K. Differences in prognostic factors according to viral status in patients with hepatocellular carcinoma. 45<sup>th</sup> EASL The International Liver Congress. Austria, 2010



5. 山道 忍、市川辰樹、宮明寿光、田浦直太、三馬 聡、秋山祖久、小澤栄介、竹下茂之、松崎寿久、村岡 徹、大谷正史、河野良太、宮副由梨、川畑哲史、竹島史直、中尾一彦. 血清型 1 型高ウイルス量の慢性 C 型肝炎例に対する peg-IFN- $\alpha$ 2b と Ribavirin 併用療法における治療開始 1 週間目までの HCV 減少率の重要性. 第 96 回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

6. 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. 第 96 回日本消化器病学会総会.新潟. 2010

7. 宮副由梨、三馬 聡、河野良太、山道忍、大谷正史、竹下茂之、松崎寿久、村岡徹、秋山祖久、小澤栄介、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、竹島史直、中尾一彦. 肝細胞癌症例における高インスリン血症を来たす背景因子の検討. 第 96 回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

8. 松島加代子、磯本 一、井上直樹、山口直之、大仁田 賢、市川辰樹、竹島史直、中尾一彦、河野 茂、平山壽哉. H.pylori 感染に伴う胃粘膜の microRNA 発現変動とその意義. 第 96 回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

9. 植原亮平、磯本 一、宿輪三郎、矢寫弘之、山口直之、大仁田 賢、竹島史直、市川辰樹、中尾一彦. Peutz-Jeghers 症候群の診断・治療における小腸内視鏡の役割. 第 96 回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

10. 河野良太、宮明寿光、山道 忍、宮副由梨、大谷正史、村岡 徹、松崎寿久、竹下茂之、秋山祖久、三馬 聡、小澤栄介、田浦直太、市川辰樹、竹島史直、中尾一彦. EOB プリモビスト-MRI にて肝細胞癌との鑑別が困難であったアルコール性の多発過形成結節の 2 例. 第 96 回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

11. 矢寫弘之、竹島史直、石居公之、中島悠史郎、法村大輔、松島加代子、山口直之、宮明寿光、田浦直太、大仁田 賢、市川辰樹、磯本 一、水田陽平、中尾一彦. 原発性免疫不全症候群にクローン病を伴った一例. 第 96 回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

12. 大谷正史、松崎寿久、村岡 徹、竹下茂之、三馬 聡、小澤栄介、秋山祖久、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、中尾一彦. 医療従事者における初回ないし再 HB ワクチン後の HBs 抗体価の長期経過. 第 96 回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

13. 村岡 徹、市川辰樹、竹下茂之、松崎寿久、大谷正史、秋山祖久、小澤栄介、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、竹島史直、中尾一彦. インターフェロンやインスリン、Geranyl-geranylacetone による mTOR 活性化と抗 HCV 作用に関する検討. 第 46 回日本肝臓学会総会. 山形. 2010

14. 三馬 聡、小澤栄介、秋山祖久、竹下茂之、松崎寿久、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、中尾一彦. IFN- $\alpha$ 、COX2 選択的阻害剤、BCAA 製剤が肝癌細胞の生物活性に及ぼす影響とその作用点について. 第 46 回日本肝臓学会総会. 山形. 2010.

15. 田浦直太、市川辰樹、中尾一彦. 糖尿病とC型肝炎ウイルス関連肝癌についての検討.  
第46回日本肝臓学会総会. 山形. 2010.
16. 宇都宮 健、宮明寿光、大谷正史、村岡 徹、松崎寿久、秋山祖久、三馬 聡、小澤栄介、竹下茂之、田浦直太、市川辰樹、磯本 一、安倍邦子、竹島史直、中尾一彦. 胃粘膜下腫瘍の形態を呈しGISTとの鑑別を要した転移性肝細胞癌の1例.  
第89回日本消化器内視鏡学会九州支部例会. 北九州. 2010
17. 田浦直太、市川辰樹、宮明寿光、三馬 聡、村岡 徹、松崎寿久、竹下茂之、大谷正史、磯本 一、竹島史直、中尾一彦. 糖尿病と肝癌の関連についての検討.  
第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
18. 山口直之、磯本 一、西山 仁、大仁田 賢、市川辰樹、竹島史直、水田陽平、宿輪三郎、中尾一彦. 食道ESD後狭窄に対するステロイド経口投与の有用性.  
第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
19. 宮明寿光、市川辰樹、田浦直太、三馬 聡、秋山祖久、小澤栄介、竹下茂之、松崎寿久、村岡 徹、大谷正史、磯本 一、竹島史直、中尾一彦. 早期肝細胞癌診断におけるGd-EOB-DTPA MRIの有用性と限界.  
第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
20. 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. 末期硬変肝の肝細胞癌検出におけるEOB-MRIの役割・移植摘出肝での検討.  
第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
21. 三根祥一郎、山口直之、大仁田 賢、市川辰樹、磯本 一、竹島史直、宿輪三郎、中尾一彦. 全周ESD後の狭窄予防にステロイド経口投与が有用であった食道表在癌の2症例.  
第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
22. 田崎雄一、宮明寿光、大谷正史、竹下茂之、村岡 徹、松崎寿久、秋山祖久、三馬 聡、小澤栄介、田浦直太、市川辰樹、磯本 一、安倍邦子、竹島史直、中尾一彦. 術前検査により胆管細胞癌が疑われ切除標本によりadenosquamous cell carcinomaであったことが判明した1例.  
第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
23. 江頭 崇、松崎寿久、市川辰樹、宮明寿光、山口直之、田浦直太、大仁田 賢、今西大介. 肝炎後再生不良性貧血の一例.  
第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
24. 上木智博、竹島史直、中島悠史郎、木下直江、澤井照光、井上圭太、吉岡寿麻子、山口直之、宮明寿光、田浦直太、大仁田 賢、市川辰樹、磯本 一、大園恵幸、中尾一彦. ダブルバルーン小腸内視鏡にて小腸の虚血性病変が明らかになった腸間膜脂肪織炎の1例.  
第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
25. 大橋和明、市川辰樹、田浦直太、宮明寿光、磯本 一、竹島史直、中尾一彦. 不眠を主訴にして肝性脳症の診断をうけた肝硬変症の1例.  
第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
26. 河野良太、秋山祖久、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、磯本 一、竹島史直、

中尾一彦. 両側多発性嚢胞腎合併カロリー病の 1 例.  
第 289 回日本内科学会九州地方会. 大分.  
2010

27. 阿保貴章、七島篤志、飛永修一、羽田野和彦、武岡陽介、三馬 聡、宮副由梨、田浦直太、市川辰樹、野中 隆、澤井照光、中尾一彦、永安 武. Single incision laparoscopic hepatectomy を施行した肝細胞癌の 1 切除例.  
第 46 回日本肝臓学会. 大阪. 2010

28. 田浦直太、市川辰樹、宮明寿光、三馬 聡、村岡 徹、松崎寿久、大谷正史、磯本 一、竹島史直、中尾一彦. 糖尿病と肝臓の関連についての検討.  
第 46 回日本肝臓学会. 大阪. 2010

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.  
第 46 回日本肝臓学会. 大阪. 2010

30. 三根祥一郎、植原亮平、大仁田 賢、市川辰樹、竹島史直、中尾一彦、山口直之、磯本 一. 蛋白漏出性胃腸症を合併した collagenous colitis の 1 例.  
第 290 回日本内科学会九州地方会. 佐賀.  
2010

31. 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.  
第 14 回日本肝臓学会大会. 横浜. 2010

32. 宮明寿光、市川辰樹、田浦直太、三馬 聡、大谷正史、村岡 徹、松崎寿久、磯本 一、竹島史直、中尾一彦. C 型慢

性肝炎インターフェロン治療における治療抵抗因子 (SOCS 3, 肝脂肪化, HCV コアアミノ酸変異) の検討.

第 14 回日本肝臓学会大会. 横浜. 2010

33. 田浦直太、市川辰樹、宮明寿光、中尾一彦. C 型慢性肝疾患セログループ 2 型における Peg-IFN $\alpha$ 2b・ribavirin 併用療法の治療効果に寄与する因子の検討—長崎肝疾患研究会 (NASLD) による多施設共同研究—

第 14 回日本肝臓学会大会. 横浜. 2010

34. 田浦直太、市川辰樹、宮明寿光、中尾一彦. 非 B 非 C 型肝臓における肝臓腫瘍マーカーの特徴についての検討.

第 14 回日本肝臓学会大会. 横浜. 2010

35. 田浦直太、市川辰樹、中尾一彦. 肝臓症例における高インスリン血症と背景因子についての検討.

第 52 回日本消化器病学会大会. 横浜.  
2010

36. 山口直之、磯本 一、西山 仁、大仁田 賢、市川辰樹、竹島史直、宿輪三郎、中尾一彦. 食道 ESD 後狭窄に対するステロイド経口投与の有用性.

第 52 回日本消化器病学会大会. 横浜.  
2010

37. 飛永修一、七島篤志、田浦直太、阿保貴章、宮明寿光、市川辰樹、澤井照光、中尾一彦、永安 武. 肝細胞癌治療効果判定のための治療前後 PIVKA-II 測定の有用性.

第 52 回日本消化器病学会大会. 横浜.  
2010

38. 宮明寿光、市川辰樹、田浦直太、三馬 聡、松崎寿久、村岡 徹、竹下茂之、大谷正史、磯本 一、竹島史直、中尾一彦。NAFLD (非アルコール性脂肪性肝障害) における門脈領域の炎症細胞浸潤の意義。第52回日本消化器病学会大会。横浜。2010

39. 松崎寿久、市川辰樹、宮明寿光、田浦直太、磯本 一、近藤英明、竹島史直、中尾一彦。慢性肝炎患者におけるレストレスレッグス症候群の有病率と臨床像に関する検討。第52回日本消化器病学会大会。横浜。2010

40. 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、中尾一彦、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—。第69回日本癌学会学術総会。大阪。2010

41. 宮明寿光、赤澤祐子、山口直之、田浦直太、大仁田 賢、市川辰樹、磯本 一、竹島史直、中尾一彦。長崎大学消化器内科における医師獲得に向けた我々の試み。第96回日本消化器病学会九州支部例会。沖縄。2010

42. 山口東平、三根祥一郎、赤司太郎、福田祥子、大谷正史、松崎寿久、村岡 徹、本田琢也、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、足立智彦、黒木 保、磯本 一、竹島史直、鳥山 寛、兼松隆之、中尾一彦。肝門部胆管癌を発症した自己免疫性肝炎の一例。第96回日本消化器病学会九州支部例会。沖縄。2010

43. 赤司太郎、松崎寿久、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、竹島史直、大河原 均、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、奥平定之、林 徳真吉、中島 収、鹿毛政義、兼松隆之、中尾一彦。劇症型肝不全にて生体肝移植を施行した veno-occlusive disease (VOD) の1例。第96回日本消化器病学会九州支部例会。沖縄。2010

44. 山島美緒、福島真典、重野賢也、池田幸紀、堤 卓也、山川正規、楠本征夫、市川辰樹、中尾一彦。経皮的ラジオ波焼灼術施行4ヶ月後に凝固壊死組織の胆管内穿破による閉塞性黄疸を来した一例。第96回日本消化器病学会九州支部例会。沖縄。2010

45. 小松直広、加茂泰広、武村有祐、秋山祖久、河野良太、田浦直太、市川辰樹、木下 昇、中尾一彦。膵癌及び転移性肝腫瘍に伴う Trousseau 症候群の一例。第96回日本消化器病学会九州支部例会。沖縄。2010

46. 梅田雅孝、山口東平、市川辰樹、赤司太郎、三根祥一郎、宮明寿光、田浦直太、磯本 一、竹島史直、中尾一彦。長期間のIFN治療により抗GAD抗体異常高値を認め1型糖尿病を発症した肝硬変C型の一例。第96回日本消化器病学会九州支部例会。沖縄。2010

47. 梶村 慈、三馬 聡、赤司太郎、三根祥一郎、山口東平、福田祥子、大谷正史、松崎寿久、村岡 徹、本田琢也、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、竹島史直、黒木 保、兼松隆之、安倍邦子、林 徳真吉、中尾一

彦. 原発性硬化性胆管炎に合併した若年発症の肝内胆管癌の一例.

第96回日本消化器病学会九州支部例会.  
沖縄. 2010

48. 前原史朋、三馬 聡、赤司太郎、三根祥一郎、福田祥子、山口東平、大谷正史、松崎寿久、村岡 徹、本田琢也、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、安倍邦子、林 徳真吉、萩原久美、福田康弘、竹島史直、中尾一彦. 成人 T 細胞性白血病に伴う血球貪食症候群により発症したと考えられた急性肝炎重症型の一例.

第96回日本消化器病学会九州支部例会.  
沖縄. 2010

49. 山口直之、磯本 一、赤澤祐子、西山 仁、大仁田 賢、市川辰樹、竹島史直、宿輪三郎、中尾一彦. 当科における食道ESDの手技と術後狭窄対策.

第90回日本消化器内視鏡学会九州支部例会.  
沖縄. 2010

50. 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.

第28回日本肝移植研究会. 広島. 2010

51. 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.

第28回日本肝移植研究会. 広島. 2010

52. 小松直広、市川辰樹、松崎寿久、日

野直之、宮明寿光、田浦直太、江口 晋、高槻光寿、奥平定之、林 徳真吉、兼松隆之、中尾一彦. Peg-IFN, リバビリン併用療法終了後リバウンド現象を起こし、

Peg-IFN 単独療法により SVR を達成した生体肝移植後慢性 C 型肝炎の一例.

第28回日本肝移植研究会. 広島. 2010

53. 日野直之、松崎寿久、市川辰樹、宮明寿光、田浦直太、田口 潤、高槻光寿、江口 晋、兼松隆之、中尾一彦. 溶血性貧血を合併した生体肝移植後サイトメガロウイルス再活性化の一例.

第28回日本肝移植研究会. 広島. 2010

54. 松崎寿久、市川辰樹、宮明寿光、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、兼松隆之、中尾一彦. 当院における肝移植後の食道静脈瘤の変化.

第17回日本門脈圧亢進症学会総会. 富山. 2010

55. 吉田真太郎、山口東平、松崎寿久、市川辰樹、中尾一彦、對馬秀樹、塚崎邦弘、山崎聡士、鳥山 寛、新野大介. 肝細胞癌に類似する画像所見を示した肝腫瘍を伴う成人 T 細胞性白血病の 1 例.

第292回日本内科学会九州地方会. 福岡. 2011

56. 宮副誠司、増田淳一、富永雅博、本村政勝、市川辰樹. 腹膜透析中 C 型慢性肝炎患者に対する IFN 療法の 1 経験.

第292回日本内科学会九州地方会. 福岡. 2011

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

肝移植周術期の ART アルゴリズムについて

研究分担者 安岡 彰  
長崎大学病院 感染制御教育センター 教授

研究要旨

HIV/HCV 重複感染患者の予後は AntiRetroviral Therapy(ART)の登場によって改善してきた。予後の改善は主として AIDS や HIV 感染症のコントロールによるもので、終末期肝障害が死亡原因として問題になってきている。終末期肝障害に対する治療としては肝移植が最も有効な治療のひとつであるが、肝移植周術期の ART 管理方法については必ずしも定まっていない。移植前後の ART は患者個人の治療背景など多くの要因を考慮する必要がある、個人によって対応が分かれるところである。

免疫抑制剤と薬物相互作用の少ないインテグラーゼ阻害剤 (INSTI) のラルテグラビル (RAL) は、各種 HIV 治療のガイドラインで第一選択として推奨されるようになり、肝移植周術期の ART 管理に適していると考えられるが、選択肢が限定される ART においては変更が容易ではない。

肝移植周術期の ART においては、①HIV 感染症のコントロール②服薬アドヒアランス③過去の治療歴④個人における ART 選択肢⑤ART と免疫抑制剤の薬物相互作用⑥ART 変更後の HIV 感染症コントロール⑦薬物副作用歴⑧ART および免疫抑制剤以外の薬物相互作用⑨薬物耐性検査⑩肝移植後 HCV 再発に対する治療と ART の関連性など考慮すべき因子が多く、移植後の薬物相互作用を軽減することか、あるいは長期的な ART 療法の維持を優先するのか両立できず、どちらか一方を選択せざるを得ないこともある。

上記のような問題点について、個別の要件を考慮した ART アルゴリズムを作成し、移植医療を円滑に実施することが重要と考えられる。

共同研究者

栗原慎太郎 塚本美鈴

A. 研究目的

ART の登場以後、HIV 感染者の予後が劇的に改善してきている。しかし HIV ウイルスと他の疾患特に肝炎ウイルスの重複感染

に対する長期的な予後は十分には改善されていない。Weber らによれば<sup>1</sup>、HIV 感染者の死亡原因として、後天性免疫不全症候群 (AIDS) によるものが 31.1%であ

り、続いて肝関連疾患が 14.5%と多く、心血管疾患が 11%、AIDS 指標疾患以外の悪性腫瘍が 9.4%と続いている。このように終末期肝障害を来たす要因としては<sup>2</sup>、B 型 (HBV)・C 型 (HCV) 肝炎ウイルスの重複感染が最も多く、改善が期待される。

終末期肝障害に対する治療として肝移植は、近年ようやく積極的に実施されるようになり、臨床データの蓄積がなされているところであるが、HBV 重複感染など HCV 重複感染以外の原因を有するものと比べて、HIV/HCV 重複感染例では 2 年生存率が 52%に対して HCV 単独感染例では 79%とする<sup>3</sup>など有意に低いとする報告が多い。HIV/HCV 重複感染例の肝移植成績が悪い原因のひとつとして HCV 感染症の移植後再発とその重症化が考慮されており<sup>4</sup>、これは移植後の免疫状態に左右されると考えられている。移植後の免疫状態に関与するものとして HIV 感染症の状態、免疫抑制剤の相互作用など ART と密接な問題が検討すべき事項と考えられる。

しかし HIV/HCV 重複感染例での肝移植医療においては、患者個人の背景因子が様々で、個人差があることから、すべて同様の対策では有効な ART 管理ができない。そこで我々は、個人差を考慮したアルゴリズムを作成し、肝移植がより円滑に実施できることを目的とした。

## B. 研究方法

別紙に示したアンケート調査により、HIV/HCV 重複感染例の実際の症例を調査し、問題となりうる事項について検討した。

## C. 研究結果と D. 考察

肝移植周術期の ART における問題点は以下の通りである。

- ① HIV 感染症のコントロール
- ② 服薬アドヒアランス
- ③ 過去の治療歴
- ④ 個人における ART 選択肢
- ⑤ ART と免疫抑制剤の薬物相互作用
- ⑥ ART 変更後の HIV 感染症コントロール
- ⑦ 薬物副作用
- ⑧ ART および免疫抑制剤以外の薬物相互作用
- ⑨ 薬物耐性検査
- ⑩ 肝移植後 HCV 再発に対する治療と ART の関連性

上記の項目について、検討を加える必要がある。

ART に用いられる薬剤と免疫抑制剤の薬物相互作用を図 1 に示す。

		CNI	m-TOR Inhibitor
PI	RTV	↑↑↑	↑↑↑
	IDV	↑↑	↑↑
	SQV	↑↑	↑↑
	NFV	↑↑	↑↑
	LPV/r	↑↑	↑↑
	ATV	↑↑	↑↑
	DRV	↑↑	↑↑
	FPV	↓↓/↑	↓↓/↑
NNRTI	EFV	↓↓/↑	↓↓/↑
	NVP	↓↓	↓↓
	ETV	↓↓	↓↓
	DLV	↑	↑

RTV: リトナビル、IDV: インディナビル、SQV: スキナビル、NFV: ネルフィナビル  
 LPV/r: ロピナビル/リトナビル、ATV: アタザナビル、DRV: ダルナビル、FPV: エファビレンツ、NVP: ネビラピン、ETV:、DLV:

図1 抗HIV薬と免疫抑制剤の相互作用  
 矢印の向きは免疫抑制剤の血中濃度へ与える影響を示す



2010年以降、各種 HIV 治療のガイドライン<sup>5,6</sup>では、ART の第一選択として、NNRTI ベース、PI ベースとともにインテグラーゼ阻害剤 (INSTI) ベースの薬剤が推奨されるようになってきている。

HIV/HCV 重複感染者への肝移植後に用いられる免疫抑制剤としてはコルチコステロイドのボラス投与は HCV 再燃後の重症化を招くとされ、カルシニューリン阻害剤 (CNI) が主体である。さらに mammalian target - of - rapamycin (m-TOR) が用いられることもある。これらは ART のキードラッグであった PIs あるいは NNRTI のいずれとも薬物相互作用をしない。この原因は CNI の代謝経路がチトクローム P450 系の CYP3A4 を介すること<sup>7</sup>に起因するが、PI はこの CYP3A4 の強力な阻害剤であり、CNI、m-TOR いずれもその代謝を阻害し、薬物濃度を上昇させる。CNI の代謝に関与する報告では、未変化体や代謝物の排泄に関与するトランスポーター (P 糖たんぱく質) に対して PI が阻害剤として作用していると報告されており<sup>8</sup>、排泄が遅延した結果小腸粘膜にある CYP3A4 による代謝が遷延することが薬物相互作用の原因であると報告されている。

免疫抑制剤の不十分な使用は、感染症、副作用など生体に悪影響を及ぼすことから、CNI の調整が必要である。一方で NNRTI は CYP3A4 を介した代謝を促進する働きを有しており、CNI、m-TOR の血中濃度を低下させる要因となり、拒絶反応などへの問題が懸念される。

しかし今回より推奨されているように INSTI を基調とした薬剤は免疫抑制剤と薬物相互作用を示すことがほとんどなく、移

植医療においては使用しやすい薬剤となっている。

一方で、移植医療のみを考慮して ART を決定することは、長期的な HIV 感染症のコントロールを危うくする。例えば、INSTI ベースの薬剤以外に選択肢がない状態で、変更に伴って今まで使用した薬剤への耐性獲得と INSTI ベースの治療への不適合があった場合には ART そのものが成り立たないため、慎重に検討する必要がある。

周術期の ART 療法として検討すべき事項を以下に列挙した。

#### ① HIV 感染症のコントロール

HIV 感染症のコントロールが十分であることは移植の適応条件である。肝移植においては、肝臓の状態によりリンパ球の上昇が抑えられるほか、薬剤による影響から、他の臓器移植と同じ目標達成は困難な場合もあるため、考慮が必要である。一般的な臓器移植に関する HIV 感染症のコントロールとして少なくとも術前 6 ヶ月の間、CD4 細胞数が 200 /  $\mu$ l 以上であり、HIV ウイルスが検出限界以下であること、AIDS 指標疾患を認めないことが求められる<sup>4,11</sup>。

しかし肝移植に関しては、CD4 細胞数について 100 /  $\mu$ l 以上<sup>9</sup>を満たす場合には対象とすることが報告されている。

#### ② 服薬アドヒアランス

服薬アドヒアランスが良好であることは移植医療そのものの適応に関わる事項であるが、アドヒアランスは例えば若年者では成長とともに向上していく

ものであり、あえて分けて検討した。

服薬アドヒアランスが不良であることは過去の治療歴においては、耐性化のリスク要因であり、移植後に対しては免疫抑制剤を含めた適切なコントロールが困難な事例となり、改善に対する取り組みが必要となる。

### ③ 過去の治療歴

過去の治療歴から、副作用歴、不十分なアドヒアランス、治療中断、などから、薬剤耐性検査等を参考に、使用可能な薬剤を選択する必要がある。

### ④ 個人における ART 選択肢

肝移植においては、INSTI ベースによるコントロールが薬物相互作用だけを考慮した場合には有効と考えられるが、ART は長期に継続する必要のある治療法であり、将来を見据えて現在の治療が効果が期待できない場合の選択肢を常に検討しながらコントロールする必要がある。

CCR5 阻害剤では、使用に際して指向性検査が必要となるため、ART の変更を考慮する場合には、検査を実施することを考慮しておく。

### ⑤ ART と免疫抑制剤の薬物相互作用

前述。

### ⑥ ART 変更後の HIV 感染症コントロール

ART 変更後は基本的に術前 6 カ月の間、治療が有効であることを確認するが、移植医療では必ずしも時期を選べないこともあり、上記未満の観察期間であっ

ても実施することを考慮しなければならない。

また移植医療までの期間が長期にわたる場合には INSTI に対する耐性の獲得の可能性もあることから、変更時期については慎重とならざるを得ない。

ART 変更後は HIV 感染症のコントロールを確認することは当然であるが、移植医療の前後で検討する場合には、中断時期があることから、注意が必要である。

### ⑦ 薬物副作用

HIV/HCV 重複感染例の肝移植医療において重大な副作用の一つに、移植後の薬剤性肝障害が報告されている。

ART による薬剤性肝障害はすべての薬剤で報告されており<sup>10</sup>、その原因のいくつかは検討されてきている。例えば、NRTI によるミトコンドリア DNA  $\gamma$  ポリメラーゼの阻害を介したミトコンドリア機能異常<sup>11</sup>から結果として起こる血管への中性脂肪の蓄積、ミトコンドリアの酸化障害、NNRTI による過敏性反応などが<sup>12</sup>機序として考慮されている。いずれにしても、結果として起こってくるものとしては肝関連酵素の上昇であり、HCV あるいは HBV との重複感染では、それ以外と比べて 2.4 から 6 倍リスクが高い<sup>13</sup>。

薬剤性肝障害の結果として、肝関連酵素の施設基準値上限の 5 倍以上の上昇および急性肝炎やミトコンドリア障害、急性の過敏性反応などを認めた場合には、他の原因の検索とともに、ART を中止することを考慮しなければならない。これらの基準を念頭に、肝関連酵素

などの検査を実施する必要がある。

⑧ ART および免疫抑制剤以外の薬物相互作用

INSTI である RAL は代謝経路が UGT1A1 によるグルクロン酸抱合であって、CYP の基質とならないことによって、薬物相互作用を示すことが少ないものの、UGT1A1 の誘導剤であるリファンピシン等と UGT1A1 の阻害剤であるアタザナビル等であり、併用に当たっては注意を要する。長期的な抗ウイルス活性維持や副作用などの臨床情報が集積されていないものの、RAL を中心とした ART は移植術後のレジメンとして有力である。

そのほか PI s ベース、NNRTI ベースなど相互作用を示す薬剤が多く存在するため、ART・免疫抑制剤以外の薬物に対しても注意が必要である。

⑨ 薬剤耐性検査

肝移植に際しては、かならず ART の中断を考慮すべきであり、ART 中止と HIV ウイルスの関係では、ART 中止後 3-30 日で HIV ウイルスの急増<sup>14</sup>が見られることも報告されている。肝移植による ART の中止期間が長くなるほど全身への影響が蓄積される可能性が示唆され、移植後の ART 早期再開が望ましい。

また ART の中止は、不十分な薬物血中濃度や急速な増殖など薬剤に対する耐性獲得に寄与する可能性が考えられる。

薬物耐性検査は ART 実施中などウイ

ルス量が十分に少ない場合には必ずしも検査が有効に実施できない<sup>15</sup>こともあるが、薬剤の変更、中断時期にはできるだけ実施することが求められる。中でも肝移植による ART 中断後再開する直前には実施することを考慮する。薬剤耐性は、RAL であってもすでに報告されており、有効性を確認する方が良い。

⑩ 肝移植後 HCV 再発に対する治療と ART の関連性

HIV 重複感染の場合には肝移植後の HCV の再発が大きな問題であることは前述したが、再発に対しては抗 HCV 療法の実施が考慮される。現在抗 HCV 療法としては peg-IFN とリバビリン (RBV) を中心とした治療が一般的である。これらは ART に用いられる薬剤と相互作用を起こす可能性がある。

RBV の薬物相互作用としては、AZT のようなピリミジン系の NRTI との併用において HIV 増殖抑制効果を減弱する<sup>16</sup>と報告されたが、臨床的には大きな問題とはならなかった<sup>17</sup>。ただし、RBV と AZT との併用で貧血の頻度が増加するとされており<sup>16</sup>併用は避けたほうが良い。

一方で ddI や d4T のようなプリン系の NRTI では、RBV の併用によって抗 HIV 活性が増強すると考えられたが<sup>18</sup>、結果的には RBV によって ddI のリン酸化が増加するとともにミトコンドリア DNA  $\gamma$  ポリメラーゼの損傷を来とし<sup>19</sup>、ミトコンドリア障害の結果として乳酸アシドーシス、神経障害、心筋障害、肺炎などが報告されており、併用は避ける

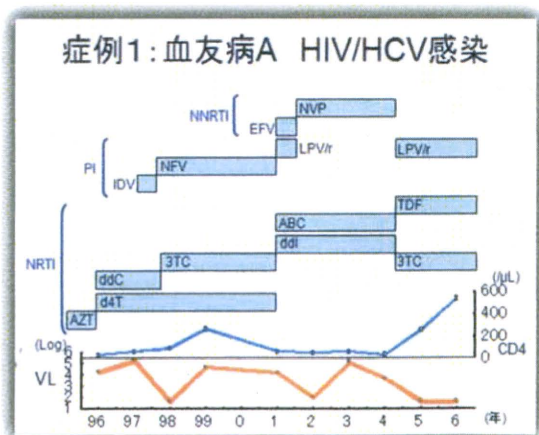
べきである。IFN に関しては EFV との併用で精神神経症状の増悪を来たすことがあり注意が必要であるほか、好中球減少が増強する可能性が示されており、適切な管理が必要である。

IFN と RBV 併用療法と PI の併用は抗 HCV 治療の臨床的効果を減弱する可能性がある。ある小規模の報告<sup>20</sup>では PI を含む ART と抗 HCV 治療の併用は、PI を含まない ART 療法との併用に比較して、HCV の臨床消失が 1/4 であったと報告されている。抗 HCV 療法に用いられる薬剤との副作用の増加とともに臨床効果の増強をもたらす ART の検討が必要である。

#### D. 症例

##### 症例 1

血友病 A、HIV/HCV 感染の症例。以下に経過表を示す。



○ 治療歴から推定される ART に関連する情報

- ・核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)
  - テノフォビル(TDF)以外の NRTI 耐性
  - 3TC は耐性でも増殖抑制には有効

- ・非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)
  - 現在入手できるものには耐性
- ・プロテアーゼ阻害薬
  - カレトラ(LPV/r)は有効であり、DRV も有効と推定される。
- ・インテグラーゼ阻害薬/侵入阻害薬
  - 未使用であり有効と考えられる。

○ 症例 1 が移植を受ける場合には 2 つの方法が考慮される。

##### ① 薬剤の変更

LPV/r を RAL に変更 (TDF+3TC+RAL) ただし、効果が十分であるか懸念される

##### ② このまま移植とし、薬剤投与量の調整

症例 1 まとめ：

本症例は、10 年以上の治療歴と服薬アドヒアランスの問題もあり、耐性を獲得しているなど、将来の治療選択肢が多くない症例である。

移植に当たって、薬剤を変更する場合には LPV/r を RAL へ変更することになるが、TDF を原因とする腎障害などを発生した場合には、治療選択肢がなくなり、3TC+RAL+LPV/r での治療が想定される。将来の治療選択肢をはっきりとする意味で MVC の使用適否のため指向性検査は必要と考えられる。

##### 症例 2

血友病、HIV/HCV/HBV 感染の症例。以下に経過表を示す。