

201124004A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 兼松 隆之

平成 24 (2012) 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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 兼松 隆之

平成 24 (2012) 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・消化器外科学 名誉教授)	
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-----	121
有吉 紅也 (長崎大学熱帯医学研究所 教授)	
2. 脳死肝移植の実態と HCV/HIV 混合感染者への肝移植適応基準-----	127
市田 隆文 (順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 教授)	
3. HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植の治療成績-----	130
江口 晋 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科学 教授)	
4. HTLV-1 と HCV の co-infection は aberrant IL-28B 発現を誘導する-----	134
上平 憲 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 病態解析・診断学 教授)	
5. HCV/HIV 重複感染症患者に対する生体部分肝移植-----	136
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 教授)	
6. HIV 感染者の腎不全に対する生体腎移植-----	141
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)	
7. 近畿ブロック拠点病院における血液製剤由来重複感染者の現状について-----	145
白阪 琢磨 (独立行政法人 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)	
8. HIV/HCV 重複感染血友病の長期療養に関する患者参加型研究 (指定型) -----	147
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)	
9. HCV 関連生体肝移植症例の予後と、IFN 治療効果並びに HTLV-1 重複感染の関連	149
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-----	153
安岡 彰 (長崎大学病院 感染制御教育センター 教授)	
11. HCV 単独感染者 (HCV-RNA 陽性 慢性肝疾患患者) における長期予後の検討----	164
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-----	169
山下 俊一 (福島県立医科大学 副学長)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	174
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	200

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

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・消化器外科学 名誉教授

研究要旨:

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植適応を検討するにあたり、実際に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30例に実施した。肝硬変の程度を示す Child-Pugh 分類で A27例（90%）と、多くの症例で良好な肝機能が保たれていたが、脾腫を17例（57%）に、食道静脈瘤を8例（26%）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。これらの結果より、エイズ診療拠点病院である4施設より集積した146例の Child 分類 A 症例の予後を血小板数で分けたところ、15万/ μ l未滿の症例は有意に予後不良であった。HIV/HCV 重複感染患者では Child A でも門脈圧亢進症の所見がみられたら早期に肝移植を検討すべきである。また、研究期間中に実際の肝移植は施行されなかったものの、今まで得られた様々な知見をもとに重複感染患者に対する肝移植の診療ガイドラインを作成した。

研究分担者

有吉 紅也	(長崎大学熱帯医学研究所 教授)
市田 隆文	(順天堂大學醫學部附属静岡病院 副院長)
江口 晋	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 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)
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	(福島県立医科大学 副学長)

A. 研究の目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者（以下重複感染患者）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および診療ガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

1) 肝移植候補者の受け入れとHIV/HCV重複感染者の肝機能評価のための検診の実施

薬害による重複感染者のうち、社会福祉法人はばたき福祉事業団の管理下であり、自ら希望し同意の得られた患者に対して全国からの患者を受け入れ、主に肝機能を中心とした全身検査を長崎大学病院で行った(資料1)。移植適応の判断が困難な場合も、相談窓口を設置し、状況によりフォローされている病院に出向き主治医や患者への面接・説明を行うこととした。

2) 肝移植の適応

重複感染患者の肝移植に関するコンサルトを受け付けると共に、肝移植候補者に対しては、入院の上、評価を行い、適応例にはこれを実施することとした。また前述の如く本疾患患者での肝機能評価のための検診を行い、そのデータベースを構築し、この検診のためには長崎大学病院は優先的に個室利用が可能となる体制をとった。上記検診データをもとに、HCV単独感染患者に対する肝移植適応をそのまま適用可能か否かも考察し、必要であれば新たな適応基準を提案・確立することとした。

(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

30例の検診結果は、27例(90%)が肝硬変の程度の指標であるChild分類Aであり、黄疸や腹水を認めることなく肝機能良好であると判断された。しかし、CT検

査では21例(70%)が肝炎もしくは肝硬変の所見であり、17例(57%)が脾腫を認めた。また、内視鏡検査で8例(26%)に食道静脈瘤を認め、総合的に「みかけの肝機能は良好であるが、潜在的に門脈圧亢進症の程度が強い肝障害が多くみられる」という結果であった(資料2)。この結果を受けてエイズ診療拠点病院である国立国際医療研究センター(ACC)、横浜市立市民病院、国立病院機構大阪医療センター、国立病院機構九州医療センターの4施設のChild分類Aの症例146例の予後を調査したところ、門脈圧亢進症の間接的指標である血小板数 15 万/ μ L未満の症例は有意に予後不良であり(資料3)、やはりChild分類Aであっても門脈圧亢進症の所見が見られる症例は早期に肝移植を考慮すべきと思われた。

以上より、本研究班として作業部会を開催し、昨年度も提案した門脈圧亢進症を勘案した新たな肝移植適応基準の妥当性を確認、承認した(資料4, 5)。

研究期間中、肝機能検査を施行した患者と肝移植適応に関して紹介された患者のうち3例を失った。1例は脳死肝移植登録中にJCウイルスによる進行性多巣性白質脳症で、1例はChild分類Aにも関わらず熱中症を契機に肝不全となり死亡、もう1例は肝細胞癌で死亡した。3例を脳死肝移植へ登録したが、前述の1例が待機中に死亡し、現在2例を登録中である。生体肝移植に関しては適切なドナーが不在であり施行されていない。

また、重複感染患者に対する肝移植ではHCV単独感染による肝硬変に対する移植にと比較して周術期のARTによる

HIV 治療、血友病に対する周術期の凝固因子管理、等に高度の専門的介入が必要であるが、本研究で得られた様々な知見をもとに、重複感染患者に対する肝移植の診療ガイドラインを作成（資料 6）、上梓予定である。

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。長崎大学では本年度に他疾患に対する生体肝移植を 19 例に、また脳死肝移植も 1 例施行し手術手技および周術期管理は安定しており、現在 2 例の重複感染患者を脳死肝移植待機患者として臓器移植ネットワークに登録している。これらの患者は Child 分類 B 以上の肝機能障害がみられ、従来の肝移植適応で問題なく承認されたが、本研究によりみかけの肝機能は良好で Child-A であっても、画像診断や肝予備能検査を追加すると門脈圧亢進症による脾腫、食道静脈瘤や血小板減少を認める症例が思いのほか多いことが明らかとなった。実際に、どの医療施設でも簡便に測定可能な血小板数で Child-A の重複感染患者の予後を比較したところ、15 万/ μ l 未満の症例の生存率は有意に不良であった。分担研究の八橋らのデータでは、HCV 単独感染症例の Child-A 症例の予後は良好で、特に診断時年齢層 50 代でみると 5 年生存率は 100%であった。以上より、重複感染患者では、おそらく ART による肝障害が門脈圧亢進症というかたちで表れ、HCV による肝細胞障害と相まって思いのほか急速に肝不全が進行するものと思われる。現行の脳死肝移植適応基準では Child-A

では登録すらできず、昨年度の報告でも同様のデータから、門脈圧亢進症の所見がみられる場合は加算して登録できるように提案した。今後、さらに簡便に測定可能な血小板数を参考にして重複感染患者の登録基準を検討する必要があると思われる。

従来、重複感染患者に対する肝移植成績は思わしいものではなかったが、これは周術期管理の難しさもさることながら、移植適応判断の困難さからタイミングが遅れることが多かったからと推測される。今後、適応を的確に判断すること、また本研究で作成した診療ガイドラインを参考に周術期管理を行うことにより、重複感染患者に対する肝移植の予後が改善することを期待する。

E. 結論

本研究の結果をもとに、我々が提案した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、今回作成した診療ガイドラインにより周術期管理を行えば、重複感染患者の予後改善に大きく寄与する可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Soyama A, Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Tomonaga T, Yamanouchi K, Miyazaki K, Inokuma T, Tajima Y, Kanematsu T : Hemophagocytic syndrome after liver transplantation: report of two cases. Surg Today. 2011;

41:1524-30.

- ② Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Kanematsu T : Technical refinements of bile duct division in living donor liver surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; 18:170-5.
- ③ Miyazaki K, Soyama A, Hidaka M, Hamasaki K, Yamanouchi K, Takatsuki M, Kanematsu T, Eguchi S. Ex vivo hepatic venography for hepatocellular carcinoma in livers explanted for liver transplantation. *World J Surg Oncol.* 2011;9:111.
- ④ Soyama A, Eguchi S, Yanaga K, Takatsuki M, Hidaka M, Kanematsu T : Living donor liver transplantation with extensive caval thrombectomy for acute-on-chronic Budd- Chiari syndrome . *Surg Today.* 2011; 41: 1026-8.
- ⑤ 高槻光寿、江口 晋、兼松隆之：生体肝移植における門脈血行異常。日本門脈圧亢進症学会雑誌 2011;17:6.
2. 学会発表
- ① Mitsuhiisa Takatsuki, Susumu Eguchi, Masaaki Hidaka, Akihiko Soyama, Izumi Muraoka, Tamotsu Kuroki, Tomohiko Adachi, Kengo Kanetaka, Takashi Kanematsu: The outcome of ABO-incompatible living donor liver transplantation : A single center experience in Japan. 97th ACS 2011.10.23-27, SF, USA.
- ② Mitsuhiisa Takatsuki, Susumu Eguchi, Masaaki Hidaka, Akihiko Soyama, Tetsuo Tomonaga, Izumi Muraoka, Tamotsu Kuroki, Tomohiko Adachi, Takashi Kanematsu: Impact of peripheral blood CD4+ adenosine triphosphate activity in long-term living donor liver transplantation under weaning of immunosuppression. 17th ILTS 2011.6.22-25, Valencia, Spain.
- ③ Masaaki Hidaka, Susumu Eguchi, Mitsuhiisa Takatsuki, Sadayuki Okudaira, Akihiko Soyama, Izumi Muraoka, Tetsuo Tomonaga, Tomohiko Adachi, Kengo Kanetaka, Tamotsu Kuroki, Tomayoshi Hayashi, Ichiro Sakamoto, Masataka Uetani, Toshihiisa Matsuzaki, Hisamitsu Miyaaki, Tatsuki Ichikawa, Kazuhiko Nakao, Takashi Kanematsu: The detectability and the expression of transporter OATP2/OATP8 of Hepatocellular carcinoma by Gd-EOB-MRI in the explanted cirrhotic liver The 3rd JCA-ACCR Special Joint Conference 2011.3.1-3 Chiba, Japan.
- ④ 高槻光寿、江口 晋、日高匡章、曾山明彦、村岡いづみ、黒木 保、足立智彦 1、金高賢悟、田浦直太、市川辰樹、中尾一彦、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。第 29 回日本肝移植研究会 2011.7.21-22 仙台 シンポジウム。
- ⑤ 高槻光寿、江口 晋、曾山明彦、木下綾華、原 貴信、黒木 保、足立智彦、

大野慎一郎、市川辰樹、中尾一彦、兼松
隆之：成人生体肝移植後の食道静脈瘤の
検討. 第 18 回日本門脈圧亢進症学会
2011.9.15-16. 福岡 ワークショップ.

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

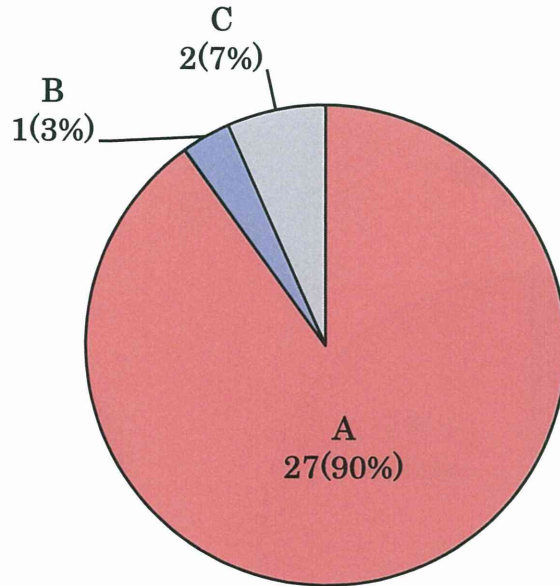
3. その他

なし

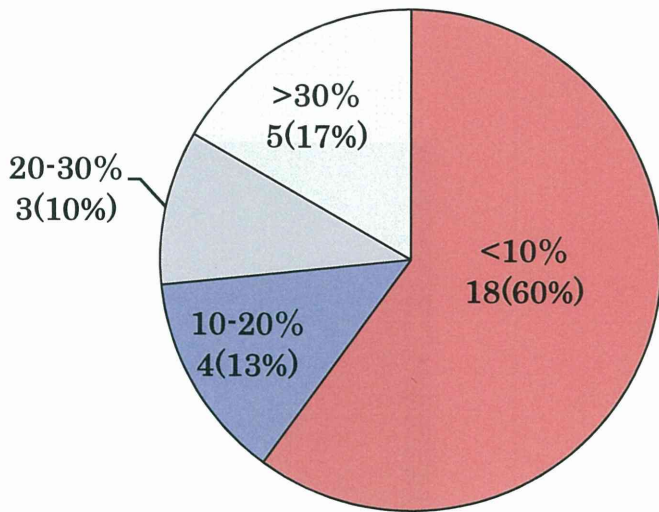
長崎大学での肝機能検査

	1日目	2日目	3日目
AM	入院	アジアロシンチ	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)	

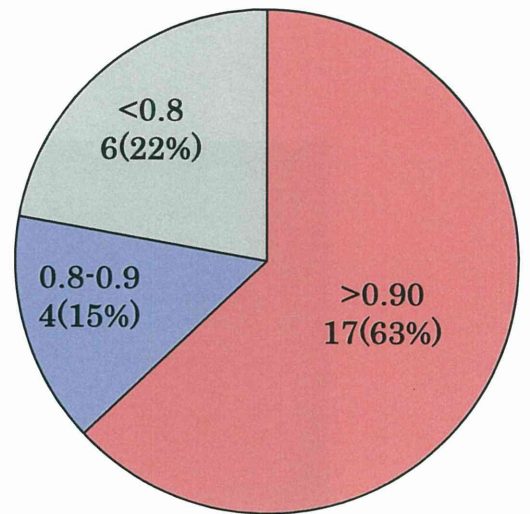
検診結果：肝機能 (n=30)



Child分類



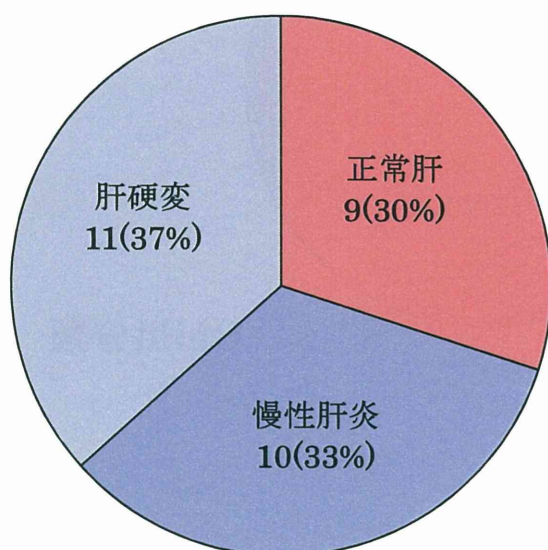
ICG負荷試験



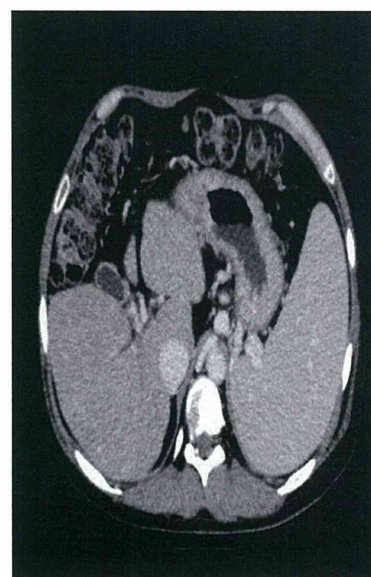
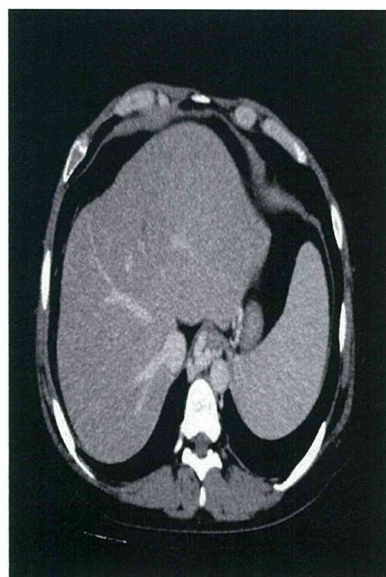
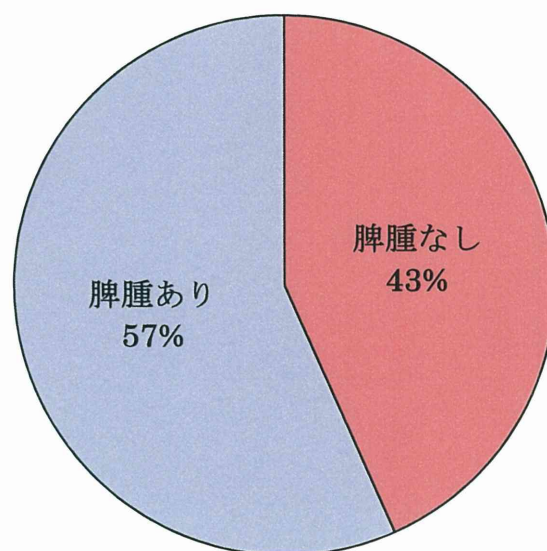
肝アシアロシンチLHL₁₅

検診結果：CT所見

肝の所見

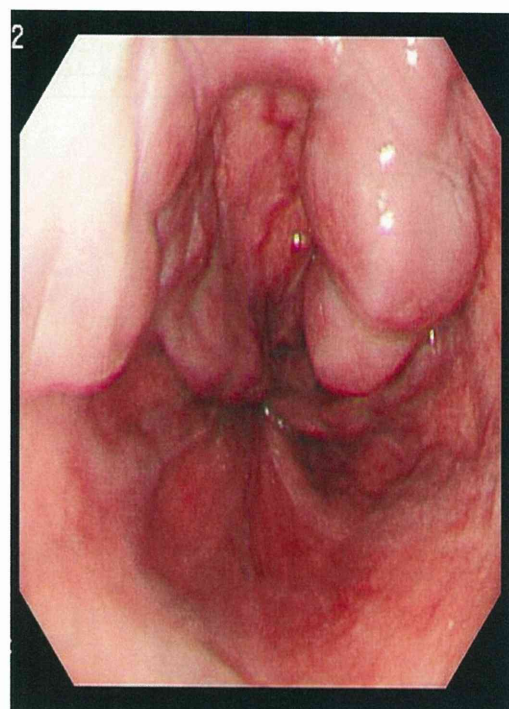
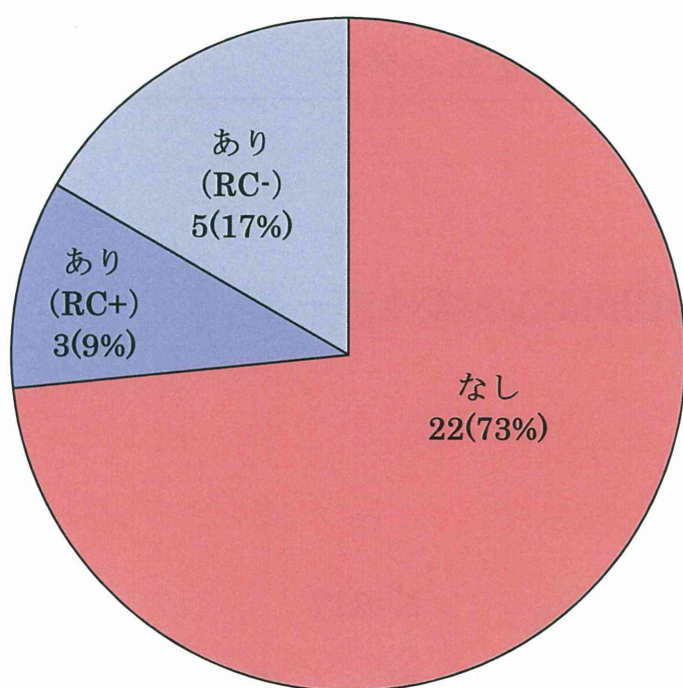


脾腫の有無



検診結果：内視鏡所見

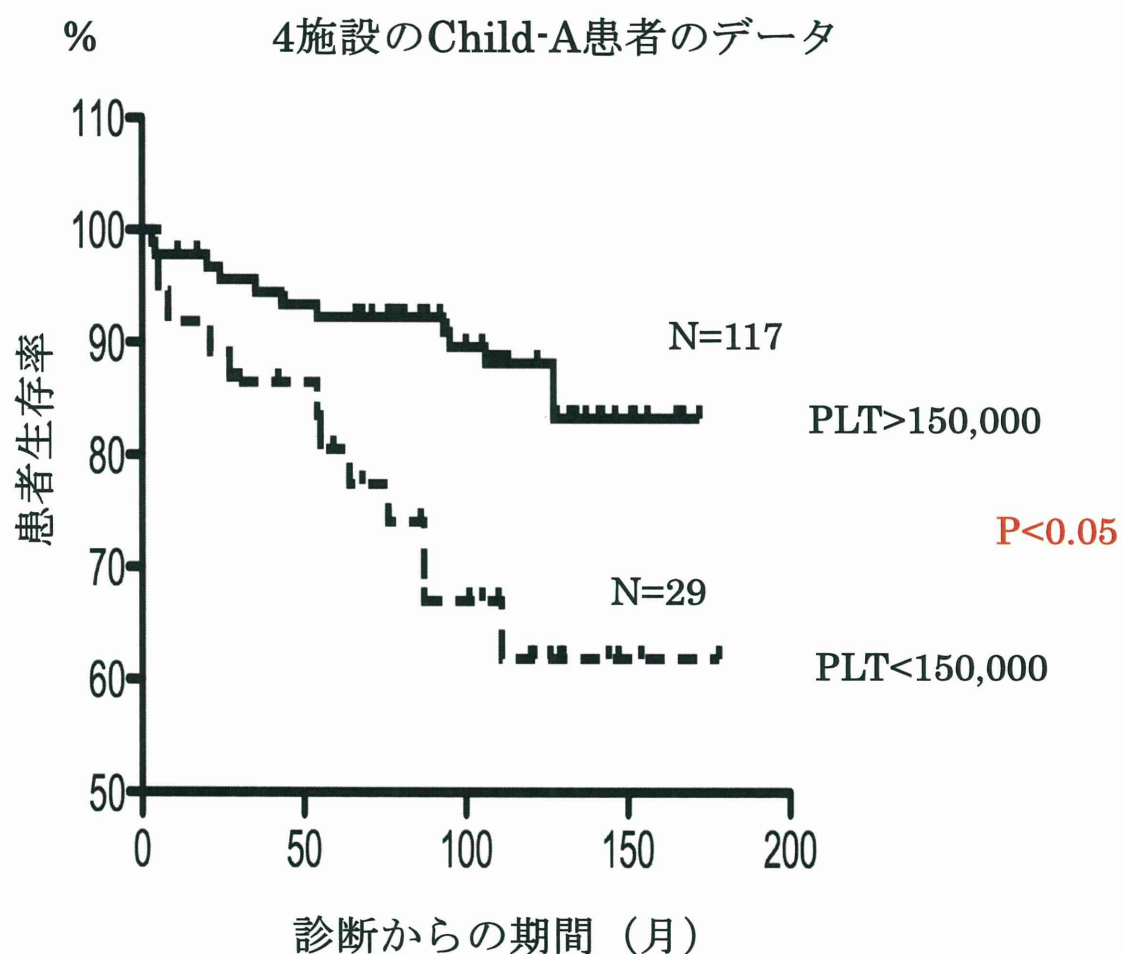
食道静脈瘤



- 50代男性
- Child-Pugh 6 (A)
- 肝アシアロシンチLHL₁₅ 0.91
- ICG15分値 6%

血小板数による予後

国立国際医療研究センター (ACC)
横浜市立市民病院
国立病院機構大阪医療センター
国立病院機構九州医療センター



兼松班

「血液製剤によるHIV/HCV重複感染者」に対する

肝移植適応作業部会

血液製剤によるHIV/HCV重複感染者の肝移植適応について

- 研究代表者 : 兼松隆之 <長崎大学大学院 移植・消化器外科>
- 分担研究者 : 國土典宏 <東京大学大学院肝胆膵外科 人工臓器・移植外科>
 白阪琢磨 <大阪医療センター>
 中尾一彦 <長崎大学大学院 消化器病態制御学>
 八橋 弘 <国立病院機構 長崎医療センター 臨床研究センター>
 江口 晋 <長崎大学大学院 移植・消化器外科>
- 研究協力者 : 市田隆文 <順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科>
 日本脳死肝移植適応評価委員長
 大平勝美 <はばたき福祉事業団>
 柿沼章子 <はばたき福祉事業団>
 瀧永博之 <独立行政法人 国立国際医療研究センター ACC治療開発>
 立川夏夫 <横浜市立市民病院 感染症内科>
- 共同研究者 : 菅原寧彦 <東京大学大学院 肝胆膵外科 人工臓器・移植外科>
- 厚生労働省 : 平賀紀行 <厚生労働省 健康局疾病対策課>
 秋月玲子 <厚生労働省 医政局政策医療課>
 信沢正和 <厚生労働省 医薬食品局総務課医薬品副作用被害対策室>



2011年3月22日 品川

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（案）

Modified Child-Pugh分類

1	2	3
アルブミン値 2.8未満	3.5超	2.8-3.5
ビリルビン値 3.0超	2.0未満	2.0-3.0
プロトロンビン時間 40%未満	70%超	40-70%
腹水 中程度以上	なし	軽度
脳症 昏睡III以上	なし	軽度I, II

*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

→ 肝移植適応リストへ

Guideline

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する 肝移植の診療ガイドライン



平成21年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業

HIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築に関する研究班

2012年3月

研究代表者：兼松 隆之（長崎大学名誉教授）



『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組織構築』班

班員一覧

<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 名誉教授

<研究分担者>

有吉 紅也 長崎大学熱帯医学研究所 臨床感染症学 教授
市田 隆文 順天堂大学医学部附属静岡病院 副院長
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 教授
上平 憲 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 臨床検査医学 教授
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 教授
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 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 麻酔・蘇生科学 教授
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
安岡 彰 長崎大学病院 感染制御教育センター 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 福島県立医科大学 副学長

<研究協力者>

阿比留正剛 長崎医療センター 臨床研究センター 室長
市川 辰樹 長崎大学病院 消化器内科 准教授
大津留 晶 福島県立医科大学 放射線健康管理学講座 教授
大平 勝美 社会福祉法人 はばたき福祉事業団 理事長
岡 慎一 国立国際医療研究センター ACC センター長
柿沼 章子 社会福祉法人 はばたき福祉事業団 事務局長
潟永 博之 国立国際医療研究センター ACC 治療開発室長

加藤 友朗 コロンビア大学 外科 教授
菊池 嘉 国立国際医療研究センター ACC 臨床研究開発部長
釘山 有希 長崎医療センター 臨床研究センター
栗原 慎太郎 長崎大学病院 感染制御教育センター 助教
菅原 寧彦 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 准教授
曾山 明彦 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 助教
高槻 光寿 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 講師
立川 夏夫 横浜市立市民病院 感染症内科 科長
趙 成三 長崎大学病院 麻酔科 講師
塚崎 邦弘 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 血液内科学 准教授
長井 一浩 長崎大学病院 細胞療法部 准教授
錦戸 雅春 長崎大学病院 血液浄化療法部 准教授
西田 聖剛 マイアミ大学 教授
日高 匡章 山口県立総合医療センター 外科部長
古本 朗嗣 長崎大学病院 感染症内科 助教
山本 太郎 長崎大学熱帯医学研究所 国際保健学 教授
山本 政弘 九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター 部長

(敬称略)

CONTENTS

第1章 (血液製剤による)HIV/HCV 重複感染の実態 感染者数、死因、肝機能検査の結果

I はじめに	16
II 感染者数と死因	16
III 検査プログラム	17
IV 考察	20

第2章 HIV/HCV 重複感染者に対する治療の現況 HIV 感染症に対する抗 HIV 療法(ART)

I 抗 HIV 療法の意義	24
II HIV 感染症治療のガイドライン	24
1) 開始時期の考え方	24
2) 選択薬の推奨	24

第3章 HIV/HCV 重複感染者に対する治療の現況 HCV に対する治療

I C型肝炎とは?	28
II HIV/HCV 重複感染者の特徴	30
2-1.欧米の患者	30
2-2.日本の患者	30
III HCV 単独感染者での C型肝炎に対する治療	30
3-1.標準治療	30
3-2.遺伝子多型を用いた治療効果予測	31
3-3.新薬開発	31
IV HIV/HCV 重複感染患者での C型肝炎に対する治療方針	33
4-1.適応	33
4-2.治療方針	33
4-3.併用薬剤について	34
