

移植後に HCV が存在すれば、肝線維化が進行する前に HCV を駆除することを目的として、術後早期に体力の回復を待ち予防的に peg-IFN+Rib 併用療法を開始し、その IFN 治療終了後にも肝機能と HCV 量の変動を充分観察、肝機能の増悪と、HCV の増量後の急激な低下をみたなら即座に IFN 治療を再開しなければならない。またレシipient、ドナー共に IL28B SNP の評価も移植前に行い、移植

前の少量 IFN 治療導入や、移植後の予防的な peg-IFN+Rib 併用療法の開始の適応を判断しなければならない。新規抗 HCV 薬剤であるテラプレビルについては CNI との P450 を介した相互作用があり投薬方法の検討が必要である。そして HIV/HCV 重複感染例ではより詳細な薬物相互作用の検討を行わなければならない。

#### { 文献 }

- 1) Nakamura H, Ichikawa T, Nakamura T et al: Macrophage-dominant sialadenitis in human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy after living-donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:2797-9.
- 2) Soyama A, Eguchi S, Takatsuki M et al: Human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy following living-donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:647-50.
- 3) Yamaguchi I, Ichikawa T, Nakao K et al: Cerebellar ataxia in a patient receiving calcineurin inhibitors after living donor liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2007;39:3495-7.
- 4) Hirano K, Ichikawa T, Nakao K et al: Differential effects of calcineurin inhibitors, tacrolimus and cyclosporin a, on interferon-induced antiviral protein in human hepatocyte cells. *Liver Transpl.* 2008;14:292-8.
- 5) Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A et al: Intentional conversion from tacrolimus to cyclosporine for HCV-positive patients on preemptive interferon therapy after living donor liver transplantation. *Ann Transplant.* 2007;12:11-5.
- 6) Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H et al: Hepatitis C virus kinetics during the first phase of pegylated interferon-alpha-2b with ribavirin therapy in patients with living donor liver transplantation. *Hepato Res.* 2009;39:856-64.
- 7) Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K et al: Clearance of hepatitis C virus after living-donor liver transplantation in spite of residual viremia on end date of interferon therapy before transplantation. *World J Gastroenterol.* 2007;13:4149-51.
- 8) Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H et al: Successful pegylated interferon alpha2a monotherapy for hepatitis C virus infection in a transplanted patient who relapsed after the preceding course. *Transpl Infect Dis.* 2011;13:438-40.
- 9) Fukuhara T, Taketomi A, Motomura T et al: Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. *Gastroenterology.* 2010;139:1577-85.

- 10) Lange CM, Moradpour D, Doebling A et al: Impact of donor and recipient IL28B rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection. *J Hepatol.* 2011;55:322-7.
- 11) Charlton MR, Thompson A, Veldt BJ et al: Interleukin-28B polymorphisms are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2011;53:317-24.
- 12) Garg V, van Heeswijk R, Lee JE et al: Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology.* 2011;54:20-7.
- 13) Seden K, Back D, Khoo S: New directly acting antivirals for hepatitis C: potential for interaction with antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1079-85.

## 第10章

肝移植後のHCV再感染例に対するインターフェロン治療の現況と、  
HIV/HCV重複感染患者に対する課題

## 第10章

肝移植後のHCV再感染例に対するインターフェロン治療の現況と、  
HIV/HCV重複感染者に対しての課題

# 11

## HIV/HCV 重複感染患者に 対する肝移植の報告例 — 生体肝移植 —

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

國土 典宏

<研究協力者> 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講座 准教授

菅原 寧彦

- ・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 3-124 ヶ月の経過観察で 4 例を失った。早期死亡の 2 例の直接死因はサイトメガロウイルス腸炎、Anti-Retroviral Therapy (ART) 療法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。長期死亡の 2 例は C 型肝炎再燃によるグラフトロスと考えられた。
- ・生存例 2 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。術前の肝不全の程度そのものより、周術期にいかんウイルス、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。

### 第11章

HIV/HCV 重複感染患者に対する  
肝移植の報告例 — 生体肝移植 —

#### I. はじめに

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。Anti-Retroviral Therapy (ART) 療法の発達により、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。

#### II. 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 HIV/HCV 合併感染の肝硬変症例の肝移植を行い<sup>1)</sup>、以来 2004 年 12 月までに 6 例を経験した<sup>2)</sup>。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。ARTは全症例で施行されており、移植直前の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 / $\mu$ lであった。当科入院時の肝機能は、総ビリルビン値 8.9 (3.0-22.1) mg/dl、アルブミン値 2.6 (2.1-3.0) g/dl、PT% 29.2(12.5-48.0)%、血小板値 6.8(3.0-9.8)/mm<sup>3</sup>、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。

術後の免疫抑制剤は、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0.6 mg/kgまで減量し、以後この量で継続した。

ART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(標準肝容積の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。

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1. 術前のHCVの状態

症例	Titer(kc/ml)	罹患期間(y)	CD4(/ $\mu$ l)
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

表2. 術前のHIVの状態

### III. 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3-124ヶ月であった。症例2が術後3ヶ月でサイトメガロウイルス腸炎にて死亡。症例5がART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線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-RNA 33000copy/ml)な症例であった。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(総ビリルビン値8.9mg/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で軽快)、3例で持続濾過透析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。

サイトメガロウイルス腸炎での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(genotype 2a)

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。ARTは4例で術後再開し、2例で継続中である。

切除肝は症例により程度の差はあるものの、肝小葉の中に脂肪沈着が見られ、肝細胞壊死も目立ち、ウイルス性肝硬変というよりは、むしろ非アルコール性脂肪肝炎 nonalcoholic steatohepatitis (NASH) に特徴的な所見がみられた(図1, 2)。重量は標準肝容積比で71-142%で、硬変肝にしてはやや萎縮傾向に乏しかった。

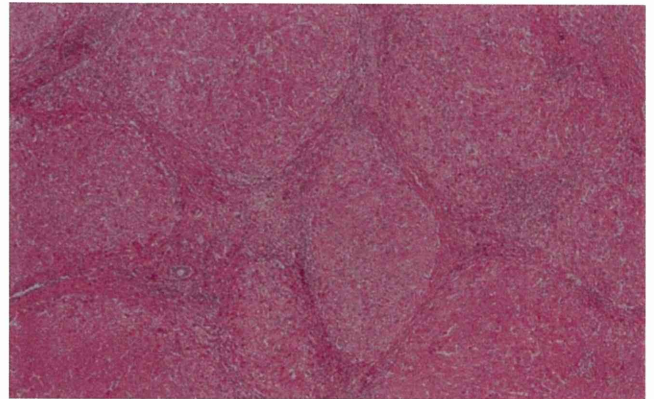


図1 症例1

micronodularな偽小葉を形成し、幅の広い線維性結合組織により明瞭に輪状に境されている。(HE 200X)

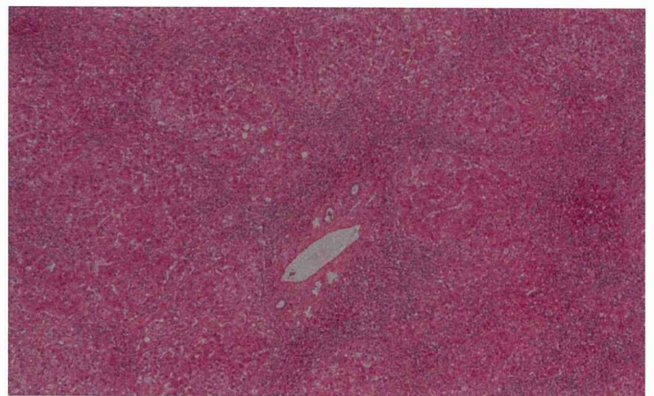


図2 症例1

偽小葉周囲の間質、グリソン鞘、中心静脈周囲、類洞内などにリンパ球浸潤を強く認め、線維性間質には出血が目立つ。(HE 400X)



ドナーは、術後肝不全や胆汁漏等の重篤な合併症を起すことなく順調に経過し、術後 13 (11-15)日

で退院した。

症例	移植時期	結果
1 41M	2001/4/25	10年4ヶ月生存
2 28M	2002/10/9	術後67日死亡(小腸出血)
3 30M	2002/12/6	8年8ヶ月生存
4 38M	2004/1/25	術後7年6ヶ月死亡(C型肝炎再熱)
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型肝炎再熱)

表 3. 6 例の臨床経過

#### IV. 考察

HIV 陽性患者に対する肝移植は、ART 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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>、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し、OKT3 による強力な免疫抑制を必要とした。術後いか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。もっとも、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 死亡症例で実際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。

緊急手術として移植を施行した 2 例は、いずれも総ビリルビン値 14.8、22.1 mg/dl と著明に高値で、脳症発症、肝腎症候群(血清クレアチニン値 2.57、2.19 mg/dl) も合併していた。術後持続濾過透析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すことなく順調に経過し、術後 61 日、44 日で ART 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。

#### V. 結論

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。

{文献}

---

- 1) Sugawara Y, Ohkubo T, Makuuchi M, Kimura S, Morisawa Y, Tachikawa N, Oka S. Living-donor liver transplantation in an HIV-positive patient with hemophilia. *Transplantation*. 2002;74:1655-6.
- 2) Tsukada K, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tachikawa N, Morisawa Y, Okugawa S, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S, Yatomi Y, Makuuchi M, Kokudo N, Koike K. Living donor liver transplantations in HIV- and hepatitis C virus-coinfected hemophiliacs: experience in a single center. *Transplantation*. 2011;91:1261-4.
- 3) Sugawara Y, Tamura S, Kokudo N. Liver transplantation in HCV/HIV positive patients. *World J Gastrointest Surg*. 2011;3:21-8
- 4) Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Benlloch S, Berenguer J. Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. *J Hepatol*. 2006;44:717-22.

第11章

HIV/HCV重複感染患者に対する  
肝移植の報告例 | 生体肝移植 |

## 第11章

HIV/HCV重複感染者に対する  
肝移植の報告例 | 生体肝移植 |



# 12

## HIV/HCV 重複感染患者に 対する肝移植の報告例 — 脳死肝移植 —

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

江口 晋

- 世界的にも HIV/HCV 重複感染者の肝障害進行、肝移植が話題となってきた。
- おおよそ、移植後の 5 年生存率は HCV 単独感染と比べ約 10% 低下する。(全患者 5 年生存率約 70%、HCV 患者約 60%、HIV/HCV 重複感染者約 50%)
- 本邦では殆どの患者が血友病に対する血液製剤による薬害であるため、救済医療としても今後肝移植の重要性が増してくると考えられる。術中、術後の移植肝が働き出すまでの凝固、出血管理が困難である。
- 生体肝移植を考慮する場合、保因者のドナーしか存在しない場合のドナー肝切除のリスク評価なども問題となる。
- マイアミ大学での脳死肝移植では 5 年生存率 61% であり、門脈血栓の有無、CD4 陽性リンパ球実数別での移植後患者生存率に差はなかった。
- 肝移植の適応としては、1. 血中 HIVRNA が陰性であること、2. 活動性の感染症がないこと、3. CD4/CD8 比 15% 以上が考慮される。

2011.1 月号の Lancet 誌のコメンタリー<sup>1)</sup>や 2011.7 月号の Liver Transplantation 誌の巻頭レビュー<sup>2)</sup>にも当内容が大きくとり上げられ、全世界的に HIV 陽性患者に対する肝移植についての興味が高まってきている。本稿では過去の肝移植成績のレビューとマイアミ大学での成績詳細を中心に述べる。

### I. HIV 陽性患者に対する肝移植成績

欧米では 1980 年代から脳死ドナーの肝移植が HIV 患者に対しても行われてきたが、ART の登場以降、この成績は向上しつつある(表 1)。1996 - 2004 年、世界で 51 例の HIV(+)患者に肝移植が施行され、うち 68% が HCV による肝障害を適応としたと報告

され<sup>3)</sup>、また UNOS registry 登録された 19 患者では肝移植後 1 年生存率は 79% で、HIV 陰性患者の 88% と有意差は無かったとされている<sup>4)</sup>。またピッツバーグ大では 1997 年以降 HIV 患者 29 名 (26 例は血友病、HCV 陽性は 89%) に肝移植を施行された<sup>5)</sup>。ART は術前 1 例、16 例は移植時に施行され、移植時には 12 例が HIV-RNA は感度以下となっており、1 年生存率は 76% であった。

ART が登場した 1997 年以降の肝移植症例の UNOS における retrospective study (HIV 陽性 138 名、HIV 陰性 30,520 名) では HIV のみ陽性患者の予後は比較的良好であった<sup>6)</sup>。その研究では HIV-HCV 重複感染患者の予後は HCV のみ陽性患者

に比較して不良であったと報告されている。シリーズでの報告は表2に示す<sup>7-14</sup>。その他もレビューや肝移植への期待、適応の評価など散発的な報告が多いのが現状である<sup>15-29</sup>。

最近のメタアナリシス (15 コホート研究、49 ケー

スシリーズ) では、HIV 感染者の肝移植後の5年患者生存率は 63.75%とされている。移植時の HIVRNA 検出感度以下が 2.89 倍 (95%CI1.41-5.91) 生存の可能性が高まり、HCV 重複感染有無は生存のための有意な因子とはならなかったとされている<sup>30</sup>。

報告年、移植施設 (報告誌)	n	生存	備考
2003 Pittsburgh (J Inf Dis)	HIV 24 HIV+HCV 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 $\mu$ l、ART 開始付加
2003 Pittsburgh Miami (Liver Transpl 39)	HIV+ 16 HIV+HCV 11	14/16 生存	HIV viral load > 400 copies/ml, 2例が肝障害にてART中止。13/16が移植前にHIV検出感度以下。CD4+ < 200/ $\mu$ l (6/16)、< 100/ $\mu$ l (2/16)、急性拒絶 (6/16)、FKレベル上昇 (6/16)。
2004 Review (Liver Transpl 35)	全世界 51	80% 生存	68%がHCV重複感染。
2004 King's (Liver Transpl 40)	Pittsburg HIV+HCV 29 HIVのみ 7	20/29 生存 2/7 生存 7/7 生存	26%が血友病。 4名はHCV再発、敗血症で死亡。 HBV再発なし
2005 Madrid (Liver Transpl 41)	HIV+HCV 4	3/4 生存	1例 17ヵ月でFCHにて死亡。 CD4+ < 100/ $\mu$ l (2/16) 急性拒絶 (1/4)、日和見感染なし。
2005 Essen (Liver Transpl 42)	HIV+HCV 5	2/5 生存	2生存例はARTあり。 移植適応: CD4+ > 100/ $\mu$ l。
2007 Baroelona (J HIV Ther 28)	HIV+HCV Review (n>200)	1年 50-55% (OLTなしで)	HIV検出感度以下。 SVR率 15-20%
2007 Miami (Transplantation 29)	HIV+ 15 HIV- 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/ $\mu$ l、HIV < 200 copies/mm3
2008 Vienna (Eur J Clin Inv 43)	HIV-HCV 31(肝植後) HIV-HCV 20(肝植前) HCVのみ 25(肝植前)	SVR率 28% SVR率 50% SVR率 56%	免疫抑制剤はHCVウィルス量を増やす。 CD4+が保たれていればIFN効果的。
2008 UNOS (Transplantation 38)	HIV+ 138 (HIV+HCV 58例)	2年70% 3年66% 2年 52%)	ART 登場以降の症例。HCV+では予後悪い
2008 France	HIV- 30, 520	2年81% 3年77%	
THEVIC study group (Hepatology 30)	HIV+HCV 35 HIVのみ 44		多変量解析にて術前MELDスコアが生存に最も寄与。 HIV重複でF2以上への進展早い。 移植適応: CD4+ > 100 / $\mu$ l。HIV検出感度以下。
2009 France (J Hepatolo 71)	HIV+HCV 14	2年 93%	移植適応: HIV検出感度以下。AIDSなし。
2009 Bilbao, Spain (Transplant Proc 58)	HIV-HCV 12 HIVのみ 59		FK、ART術後2wより再開。FKの過剰投与 5/14 (36%)。FCHで1例死亡。1年でF22.F31.F4(F CH)2例患者生存、HCV再発、FCHの頻度など変わらない。

表 1. 世界での HIV 感染者に対する肝移植



## II. 単一施設 (マイアミ大学) での肝移植成績<sup>31)</sup>

### ① 患者と移植適応

マイアミ大学およびその関連施設において 1999 年より 2010 1 月までに 26 人に対して 29 回の肝移植が施行された。その詳細を表 1 に示す。HIV 感染症の原因は、血友病に対する血液製剤によるものが 2 例、輸血によるもの 1 例、iv drug 濫用 7 例、MSM (man who have sex with men) 13 例、同性間性感染の男性 3 例であった。患者の移植時の年齢は中央値 45 歳 (36-62 歳)、男性 23 例、女性 3 例、血液型は A 型 12 例、B 型 2 例、O 型 11 例、AB 型 1 例、人種は白人 23 例 (ヒスパニック 2 例)、アフリカンアメリカン 3 例であった。レシピエントの BMI 中央値は 24(16-32)、ICU 管理中 2 例、入院中 8 例、自宅待機 17 例であった。

移植時の重症度は 2002 年までの 5 症例では医学的緊急度 Status1 (劇症肝炎、移植肝不全など) が 1 例、2a (ICU 待機) が 1 例、2b (在院 ICU 外待機) が 2 例であった。2002 年以降は MELD (model for end-stage liver disease) スコアが計算されており、24 例の MELD スコア中央値 22(1-43)であった。ウイルスマーカー別では HBV 単独感染が 10 例、HCV 単独感染が 12 例、HBV/HCV 重複感染が 2 例であり、HCC の合併は 5 例に認めていた。劇症肝炎は 4 例のうち 3 例は HBV によるもので、残りの 1 例は薬剤性であった。CD4 陽性 T 細胞の実数は中央値 155 (23-1,045) で、CD4 陽性 T 細胞の%は 26% (8-50%) であった。また、4 例 (13.8%) に門脈血栓症を認めていた。

マイアミ大学での HIV 陽性患者における肝移植適応は、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 HIV 検出感度以下で、活動性感染症がないことが適応条件となっていた。一方、CD4 の実数は移植適応には加味されていなかった。

### ② 肝移植成績

表 2 に肝移植脳死ドナー、手術概要を示す。手術患者に移植された脳死ドナーは年齢の中央値 46 歳 (18-65 歳) で、男性 15 例、女性 14 例であった。

移植手術は conventional 法は 2 例のみで、他は piggy back 法で施行され、バイパスは 8 例で使用されていた。胆道再建法としては胆管空腸吻合が 22 例、胆管胆管吻合は 7 例であった。冷阻血時間中央値 436 分 (256-1,946 分)、温阻血時間中央値 33 分 (25-57 分) で、輸血量は 12U (0-45)、FFP 17U (0-97)、PC18U (0-98) であった (米国の 1U は日本の 2U に相当する)。

移植後入院期間の中央値は 12 日 (1-107 日) で、移植成績としては、2010 年 1 月までで 17 例生存、12 例死亡で、3 例に再移植が施行されていた。再移植 3 例中 2 例は死亡していた。患者生存中央値は 112 日 (1-1928) であった。Overall の患者生存は 3 年 69.1%、5 年 61.4% であった (図 1)。また門脈血栓の有無でも肝移植成績に有意差を認めなかった (図 1)。CD4 陽性 T 細胞の実数別で患者生存を分類してみても、肝移植成績に有意差を認めなかった (図 2)。

死亡例 12 例の死因は敗血症 4 例、HCV 再燃 4 例 (1 例は慢性拒絶合併)、再発 HCC 1 例、移植後リンパ増殖性疾患 1 例、進行性多巣性白質脳症 1 例、不明 2 例であった。

免疫抑制剤はすべての症例でタクロリムスを使用した免疫抑制を行なった。各症例でトラフ値は様々であったが、前半はリトナビルと FK の相互作用による FK トラフ値の overshoot 傾向がみられた。後半は 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コントロール良好な症例が多かった。

初回移植/再移植	26/3 計29回
移植時年齢	中央値 45歳 (36-62)
性別 (男性/女性)	23/3
HIV感染症の原因 (MSM/in drug濫用/性交感染/ 血友病に対する血液製剤/輸血)	13/7/3/2/1
血液型 (A/B/O/AB)	12/2/11/1
人種 (白人/アフリカンアメリカン/ヒスパニック)	23/3/2
BMI	中央値 24 (16-32)
レシピエント状態 (ICU管理中/入院中/自宅待機)	2/8/17
移植時重症度 2002年までの5例 (Status1/2a/2b)	1/1/2
2002年以降24例	MELDスコア 中央値22 (1-43)
ウイルスマーカー (HBV単独感染/HCV単独感染/HBV/ HCV共感染、HIVのみ)	10/12/2/5
HCC合併	5 (19.2%)
劇症肝炎	4 (3例はHBV、残りの1例は薬剤性)
CD4実数	中央値205 (23-1,780)
CD4%	中央値29% (8-56%)
門脈血栓 (あり/なし)	6/23
脳死ドナー年齢	46歳 (18-65)
冷阻血時間	436分 (256-1,946)
温阻血時間	33分 (25-57)
輸血量	12U (0-45)、FFP17U (0-97)、PC18U (0-98) (日本の2Uが米国1U)
胆道再建	胆管空腸吻合22、胆管胆道吻合7
免疫抑制剤開始	中央値 1日 (0-20)
HAART再開	中央値 1日 (0-109)
インターフェロン開始日	中央値44日 (2-220)
移植後入院期間	12日 (1-107)
死因	17例生存、12例死亡
	敗血症 4
	HCV再燃 4 (1例は慢性拒絶合併)
	再発HCC 1
	PTLD 1
	進行性多発性白質脳症 1
	不明 2

表 2. マイアミ大学での HIV 陽性肝移植患者と手術成績

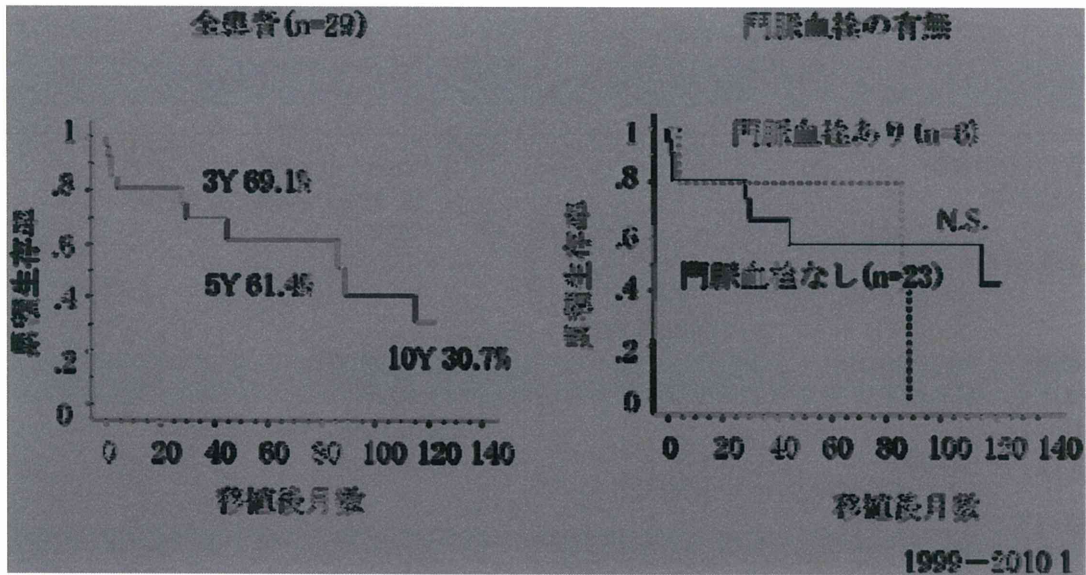


図1. 肝移植後患者生存率 - マイアミ大学 -

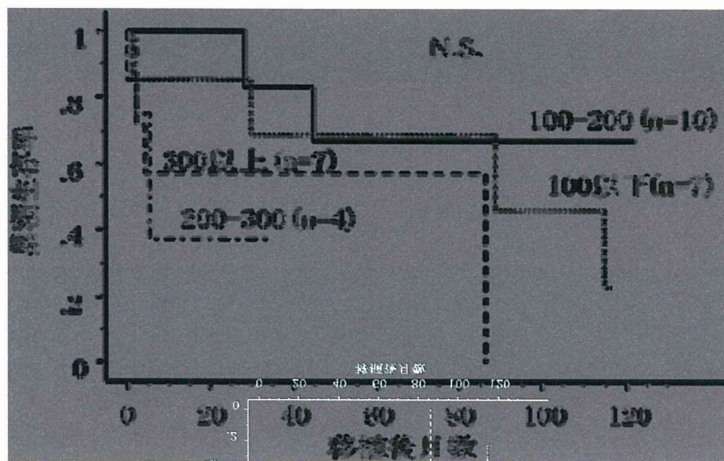


図2. CD4 実数別 HIV 陽性患者に対する肝移植後 患者生存率

III. 考察

移植適応に関しては、基本的には非 HIV 陽性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、ART による（C 型慢性肝炎をベースとした）肝障害が高度で、ART の中断・中止が必要な場合も適応とされる<sup>32)</sup>。ART 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<sup>33)</sup>。マイアミ大学での HIV 陽性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/μl 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 陽性 T 細胞の数にこだわっていないのが現状である。CD4 陽性 T 細胞の実数は中央値 155 (23-1,0450) で、CD4 陽性 T 細胞の%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 陽性 T 細胞実数が 250 以上を適応としている<sup>34)</sup>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門亢症で白血球数が低下しているため CD4 陽性 T 細胞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。もしくは、CD4/CD8 比 15%以上なども考慮する。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 陽性 T 細胞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。

#### { 文 献 }

- 1) Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K, Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *The Lancet*. 2011;377:1198-1209.
- 2) Joshi D, O'Grady J, Taylor C, Heaton N, Agarwal K. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *Liver Transpl*. 2011;17:881-890.
- 3) Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom K, De Vera M, Chapman H, Ragni M. Liver transplantation in patients with HIV infection. *Liver Transpl*. 2004;10:S39-53.
- 4) Roland ME, Adey D, Carlson LL, Terrault NA. Kidney and liver transplantation in HIV-infected patients: case presentations and review. *AIDS Patient Care STDS*. 2003;17:501-7.
- 5) Ragni MV, Belle SH, Im KA, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis*. 2003;188:1412-20.
- 6) Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. *Transplantation*. 2008;85:359-68.
- 7) Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, Ragni M, Jayaweera D, Schiff ER, Shakil O, Fung JJ. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2003;9:239-47.
- 8) Norris S, Taylor C, Muiesan P, Portmann BC, Knisely AS, Bowles M, Rela M, Heaton N, O'Grady JG. Outcomes of liver transplantation in HIV-infected individuals: the impact of HCV and HBV infection. *Liver Transpl*. 2004;10:1271-8.
- 9) Moreno S, Fortún J, Quereda C, et al. Liver transplantation in HIV-infected recipients. *Liver Transpl*. 2005;11:76-81.

- 10) Radecke K, Frühauf NR, Miller M, Ross B, Köditz R, Malagó M, Broelsch CE, Gerken G, Treichel U. Outcome after orthotopic liver transplantation in five HIV-infected patients with virus hepatitis-induced cirrhosis. *Liver Int.* 2005;25:101-8.
- 11) Miro JM, Aguero F, Laguno M, Tuset M, Cervera C, Moreno A, Garcia-Valdecasas JC, Rimola A; Hospital Clinic OLT in HIV Working Group. Liver transplantation in HIV/hepatitis co-infection. *J HIV Ther.* 2007;12:24-35.
- 12) Schreiber I, Gaynor JJ, Jayaweera D, Pysopoulos N, Wepler D, Tzakis A, Schiff ER, Regev A. Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HIV-infected patients. *Transplantation.* 2007;84:697-705.
- 13) Reiberger T, Rasoul-Rockenschaub S, Rieger A, Ferenci P, Gangl A, Peck-Radosavljevic M. Efficacy of interferon in immunocompromised HCV patients after liver transplantation or with HIV co-infection. *Eur J Clin Invest.* 2008;38:421-9.
- 14) Duclos-Vallée JC, Féray C, Sebah M, et al.; THEVIC Study Group. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology.* 2008;47:407-17.
- 15) Merchante N, Jiménez-Saenz M, Pineda JA. Management of HCV-related end-stage liver disease in HIV-coinfecting patients. *AIDS Rev.* 2007;9:131-9.
- 16) Bonacini M. J Diagnosis and management of cirrhosis in coinfecting patients. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Jul 1;45 Suppl 2:S38-46.
- 17) Pellicano R, Fagoonee S, Repici A, Rizzetto M. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: a dangerous dealing. *Panminerva Med.* 2007;49:79-82.
- 18) Sulkowski MS, Benhamou Y. Therapeutic issues in HIV/HCV-coinfecting patients. *J Viral Hepat.* 2007;14:371-86.
- 19) Petrovic LM. HIV/HCV co-infection: histopathologic findings, natural history, fibrosis, and impact of antiretroviral treatment: a review article. *Liver Int.* 2007;27:598-606.
- 20) Adeyemi OM. Hepatitis C in HIV-positive patients--treatment and liver disease outcomes. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:75-87.
- 21) Sherman M, Cohen L, Cooper MA, et al. Clinical recommendations for the use of recombinant human erythropoietin in patients with hepatitis C virus being treated with ribavirin. *Can J Gastroenterol.* 2006;20:479-85.
- 22) Sulkowski MS. Treatment algorithm for the management of hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *J Hepatol.* 2006;44:S49-55.
- 23) Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS.* 2006;20:49-57.
- 24) Tien PC; Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program; National Hepatitis C Program Office. Management and treatment of hepatitis C virus infection in HIV-infected adults: recommendations from the Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2338-54.

- 25) Sulkowski MS. Hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2004;1:128-35.
- 26) Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41:779-89.
- 27) Bräu N Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients in the era of pegylated interferon and ribavirin. *Semin Liver Dis.* 2005;25:33-51.
- 28) Núñez M, Soriano V. New hopes for HIV and HCV coinfection in 2004. *HIV Clin Trials.* 2004;5:232-51.
- 29) Testillano M, Fernandez JR, Suarez MJ, et al. Survival and hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV- and hepatitis C virus-coinfected patients: experience in a single center. *Transpl Proc.* 2009;41:1041-3.
- 30) Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. *AIDS.* 2011;25:777-786.
- 31) 西田聖剛, 江口晋, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 高橋正浩, Andreas G. Tzakis, 兼松隆之. マイアミ大学での HIV 陽性患者に対する肝移植. *日本エイズ学会誌.* 2011;13:137-144.
- 32) Duclos-Vallée JC, Vittecoq D, Teicher E, Teicher E, Feray C, Roque-Afonso AM, Lombès A, Jardel C, Gigou M, Dussaix E, Sebah M, Guettier C, Azoulay D, Adam R, Ichaï P, Saliba F, Roche B, Castaing D, Bismuth H, Samuel D. Hepatitis C virus viral recurrence and liver mitochondrial damage after liver transplantation in HIV-HCV co-infected patients. *Hepatology.* 2005;42: 341-349.
- 33) Di Benedetto F, De Ruvo N, Berretta M, Masetti M, Montalti R, Di Sandro S, Ballarin R, Codeluppi M, Guaraldi G, Gerunda GE. Hepatocellular carcinoma in HIV patients treated by liver transplantation. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:422-427.
- 34) HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドライン. 平成 16 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究」班 2005 年.



# HIV 患者の腎移植の報告例

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

酒井 英樹

<研究協力者> 長崎大学病院 血液浄化療法部 准教授

錦戸 雅春

- ART 療法の導入により HIV 感染患者の生命予後が飛躍的に改善し、それに伴って HIV 関連腎症や薬剤性腎症による末期腎不全により腎代替療法を必要とする症例も増えている。
- HIV 患者の腎移植症例は欧米の報告では短期的には予後良好であり移植後の ART 療法の継続で HIV 感染のコントロールも良好となっている。腎移植の適応としては①CD4 陽性 T 細胞数>200/μl、②3 ヶ月以上 HIV-RNA 陰性 (<50 コピー)、③移植前 ART 療法が安定して 16 週施行できている、④AIDS 関連合併症がない、である。
- 移植に対する問題点は①ART 療法に使用される薬剤と免疫抑制療法との相互作用、②高い急性拒絶反応の発生率である。これらは相互作用の少ないインテグラーゼ阻害剤の使用と導入療法を含む十分な免疫抑制療法で対応できる。
- 血友病治療で HIV 感染症例の慢性腎不全に ABO 血液型不適合生体腎移植を施行したが、拒絶反応、感染症もなく退院した。術後 6 カ月で死亡したが HIV 感染との関連は不明である。

## I. 症例

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、antiretroviral therapy (ART) 療法中に慢性腎不全で血液透析を導入された患者に ABO 血液型不適合生体腎移植を施行したので、症例を通して HIV 患者の腎移植について考察する。

症例は 30 歳代男性、血液型 O 型、血友病 A 治療のため使用した凝固因子製剤で 9 歳時に HIV 感染が判明、1997 年より ART 療法を開始したが、薬剤性腎症疑いによる末期腎不全で 2008 年 1 月に血液透析導入となり維持透析施行中であった。今回父親をドナーとする生体腎移植を希望して当院を受診した。血友病に関しては第Ⅷ因子活性<3%で、週に 1 回程度第Ⅷ因子製剤 1000 単位を注射していた。

HIV-RNA は陰性、CD4 陽性 T 細胞数 572/μl、悪性腫瘍および HIV 関連合併症の既往はなかった。ART 療法はサニルブジン 15mg、ラミブジン 50mg、ラルテグラビル 800 mg を内服中で、HCV 抗体は陰性であったが、HBs 抗原陽性、HBe 抗原陽性であった。

ドナーは 60 歳代の父親、血液型 B 型。高血圧、高脂血症の治療中であったが、スクリーニング時に新たに糖尿病を指摘された。腎機能に関しては問題なかった。

レシピエントの適応には問題ないと判断し、全身の感染巣スクリーニング検査と治療を開始、HBV に対してはアデホビルを追加し HBV-DNA は陰性化した。ドナーについても食事療法による糖尿病の軽快

を待つ移植のため 2009 年 3 月当院入院となった。

血液型は B 型→O 型の ABO 血液型不適合であり、移植前 2 週間前よりタクロリムス(TAC)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、メチルプレドニソロン(MP)による脱感作療法を開始、移植 5 日前と前日にリツキシマブそれぞれ 100 mg、200 mg 投与、抗 B 型抗体 4 倍のため移植前日に全血血漿交換を行った。

周術期管理として下記の点に留意した。

- ① 血友病に関しては、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する。
- ② ART 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ル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する。移植腎機能に応じて薬剤量を増量する。
- 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する。
- ④ HIV 感染事故防止については院内感染対策マニ

ュアルに従う。

2010 年 3 月ドナーの左腎を腹腔鏡下に採取し、レシipientの右骨盤内に移植した。腎動脈は 2 本で主な動脈は内腸骨動脈と端々吻合、細い動脈は外腸骨動脈に端側吻合、尿管は膀胱外アプローチで吻合した(図 1)。術中出血は 350ml、移植腎の血流も良好で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、CD4 陽性細胞数も問題なく、移植腎機能も良好で移植後 55 日目に退院した(図 2)。ただ 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、移植 4 か月目に BK ウィルス感染疑い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 6 カ月後に自宅で突然の呼吸困難が出現して心肺停止状態となり、近医に救急搬送され加療されるも死亡した。病理解剖の結果、死因は移植腎門部の 5.0×2.5cm の仮性動脈瘤の腹腔内破裂によるもので、主たる腎動脈吻合部付近の仮性動脈瘤であった(図 3)。



図 1. 血管吻合

左 主腎動脈と内腸骨動脈

右 細い腎動脈と外腸骨動脈、腎動脈と外腸骨静脈



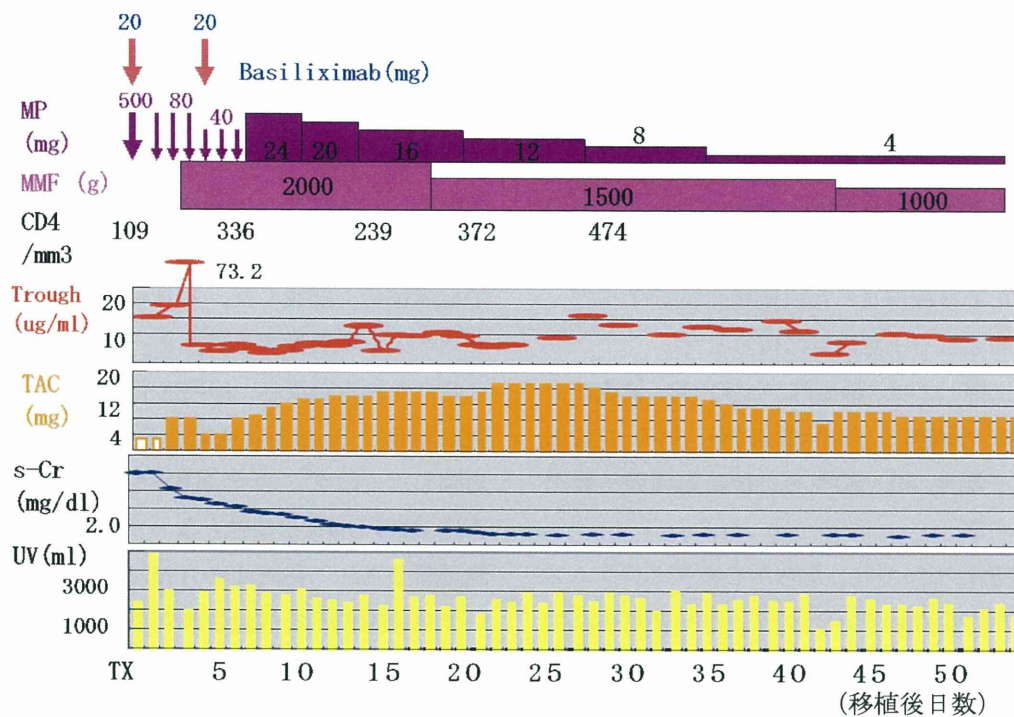


図 2. 移植後経過

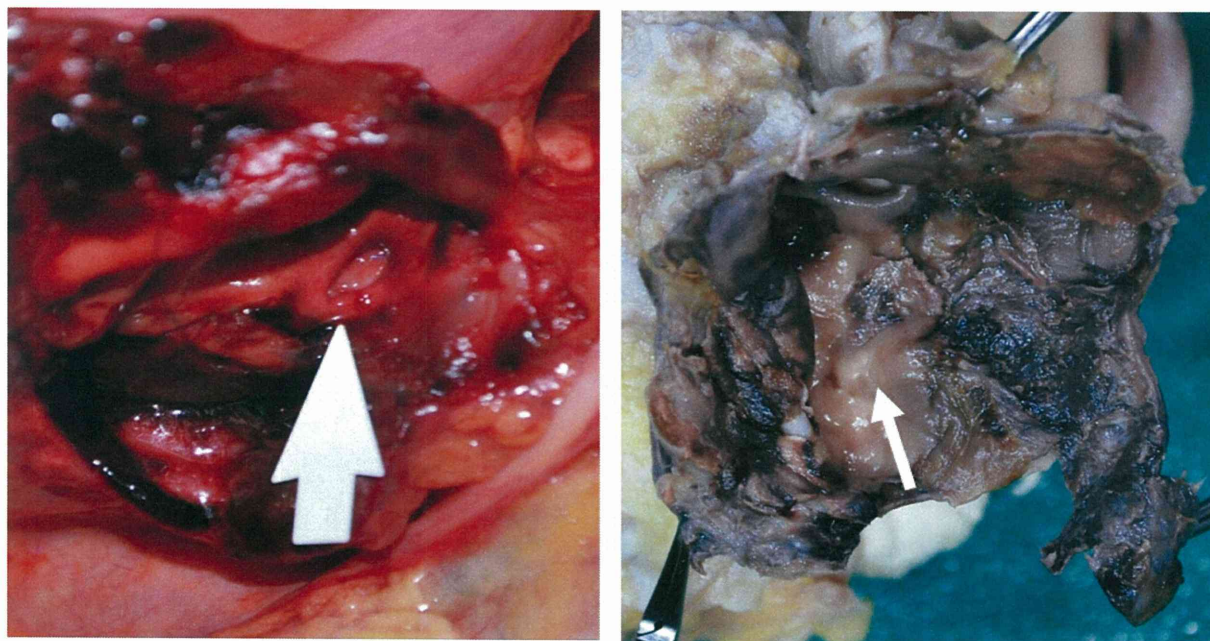


図 3. 仮性動脈瘤（上が頭側）

左 剖検時所見 矢印の円形の陥没部分が吻合部と考えられる  
 右 固定後所見 中央の矢印部が血管内膜  
 (琉球大学法医学教室 井濱容子先生、宮崎哲治先生より提供)