

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 / μ 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)/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。

(倫理面への評価)

SNP であるので、学内 ethics board の許可を得て、患者には説明と同意を得て行われた。

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 (/ μ 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

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 3-124 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した。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 4、6 は各々、術後 7 年 6 ヶ月および術後 4 年 2 ヶ月で C 型肝炎再発に起因すると思われる **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-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 8.9 mg/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 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	10 年 4 ヶ月生存 術後 67 日死亡
2 28M	2002/10/9	(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 型肝炎再燃)
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)

切除肝の病理的所見を表 4 に示す。

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。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。

D. 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。ウイルス増殖を抑えるため、免疫抑制を弱める、特にステロイドを早期に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。

準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こ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。

E. 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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. Sugawara Y, Tamura S, Kokudo N. Liver transplantation

in HCV/HIV positive patients.
World J Gastrointest Surg.
2011;3:21-8.

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

HIV 感染者の腎不全に対する生体腎移植

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。しかし、移植 6 カ月後に死亡の転帰をとった。死因は移植腎門部の仮性動脈瘤破裂によるもので、手術、感染、HIV 感染等との関係は不明である。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報告されており、腎移植を成功させるためには関係部署との緊密な連携、術後観察が重要である。

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

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/ μ L、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、ラクテグラビル 800mg 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されて 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って移植のため 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 100mg、200mg 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って施行する。

2010 年 3 月ドナーの左腎を腹腔鏡下に採取し、レシピエント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)。

D. 考察

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となり、腎代替療法を必要とする症例も増えている。HIV 感染患者の腎移植については欧米から報告されており¹⁾³⁾、その短期的成績は良好なものが多い。腎移植の適応条件としては、①CD4 陽性 T 細胞数>200/ μ L、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 関連合併症がないことが挙げられている。

Stock ら¹⁾の 150 例の前向き試験では 1 年およ

び 3 年生存率はそれぞれ 94.6%、88.2%、1 年および 3 年生着率はそれぞれ 90.4%、73.7%と良好であり、HIV 感染症もよくコントロールされ、HIV 関連の合併症もほとんどなかった。しかしながらこれまでの報告で問題とされるのは、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った。ART 療法に使用される薬剤、特にプロテアーゼ阻害剤とカルシニューリン阻害剤(CNI)との相互作用で CNI の血中濃度が高値となり、移植腎機能の障害や投与量の減量、薬剤変更が問題となることが多い。最近相互作用の少ないインテグラーゼ阻害剤、ラルテグラビルが使用されてきており、このような薬剤の使用と頻回な血中濃度測定によって CNI 血中濃度の上昇はコントロールできると考えられる。

急性拒絶反応については報告により 15-60%と差があるが、頻度が高い原因として感染症を恐れた弱めの免疫抑制療法、アロ抗原への過剰反応などが指摘されているが、適正な免疫抑制剤の導入療法によって解決できると考えられる。

今回の我々の症例は欧米と違い、基礎疾患として血友病があり、血液製剤で HIV 感染をきたしたこと、血友病自体は持続して加療する必要があること、罹病期間が長いこと、生体腎移植でドナーが高齢で合併症があるが、遺伝性の疾患でありドナーが限定されること、ABO 血液型不適合であることがあげられる。HIV 感染症や血友病に関しては感染症内科、血液内科、透析や血漿交換については血液浄化療法部、手術に関しては麻酔科、泌尿器科と外科、CNI 血中濃度は薬剤部などと院内各方面と綿密な連携のもと周術期管理を行い、特に出血、拒絶反応、感染症もなく、ART 療法も中断することなく退院できた。退院後も拒絶反応、重症感染症もなく、HIV 感染症も問題なかったが、移植後 6 カ月に移植腎動脈瘤破裂で死亡に至ったことは大変残念であった。これが HIV 感染症と関連があるかは不明である。移植腎仮性動脈瘤は感

染症、手術手技の問題や高血圧、高脂血症、妊娠でおこるとされる。剖検所見では特に細菌や真菌は検出できず感染症ははっきりとしなかった。手術手技(動脈吻合)については、後壁を連続縫合、前壁を結節縫合して問題なく吻合でき、止血も十分であった。剖検の所見ではレシピエント側の内腸骨動脈をはじめ全身の動脈硬化が同年齢に比し強く、またドナーの腎動脈も高齢や合併症のためか動脈硬化が強かった。瘤形成の原因は明確ではないが脆弱化した吻合部付近が血圧の変動等で瘤が形成され、血友病の影響もあり血栓形成や器質化することなく瘤が増大して破裂したと推測される。瘤の形成時期については当院退院前、および他院受診時の移植腎超音波検査では特に問題なく、また4か月後に貧血進行で施行した腹部超音波所見でも特に所見はなかった。CT等の更なる検査が本人の希望もあり施行できなかつたこともあり、結果として形成時期は不明である。これまでの報告では破裂に至るのはまれであるが、破裂前に動脈瘤を検出できれば、再吻合等で破裂を回避できたと考えられる。

E. 結論

血友病治療に用いられた血液製剤で HIV 感染をきたし、ARRT 療法中に末期慢性腎不全に至った症例に ABO 血液型不適合生体腎移植を経験し、特に合併症、拒絶反応、感染症もなく 55 日目に退院した。術後 6 カ月で不幸の転帰を取つたが、HIV 感染症との関連は不明であった。厳格なレシピエント適応の判断と術前評価、周術期の血友病、HIV 感染症および免疫抑制療法の管理に関する各部署の綿密な連携があれば、HIV 患者の腎移植は安全に施行できると思われる。

文献

- ① Stock PG., Barin BMS., Murphy B, et al., : Outcomes of kidney transplantation in HIV- infected recipients. N Engl J Med 2010;363:2004

- ② Touzot M, Pilebout E, Matignon M. et al.:Renal transplantation in HIV-infected patients:the Paris experience. Am J Transplant 2010;10:2263
- ③ Mazuecos A, Fernandez A, Andes A, et al.: HIV infection and renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2010;10:1093.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - ① 岩田隆寿、望月保志、酒井英樹、錦戸雅春、田口 尚：感染症を契機に ABO 血液型抗体関連拒絶反応を起こした 1 例. 第 27 回腎移植・血管外科研究会 2011 年 6 月 24 日～25 日 札幌市
 - ② 望月 保志、岩田隆寿、大庭康司郎、宮田康好、酒井英樹、錦戸雅春、浦松 正、北村里子：腎移植領域におけるアフェレーシス治療の成績. 第 32 回日本アフェレーシス学会学術総会 2011 年 9 月 30 日～10 月 2 日、舞浜市
 - ③ 望月保志、岩田隆寿、大庭康司郎、宮田康好、酒井英樹、錦戸雅春、伊藤昌子：当科における腎移植後骨代謝異常およびその治療について. 第 47 回日本移植学会総会 2011 年 10 月 4 日～5 日 仙台市
 - ④ 望月保志、岩田隆寿、池田智恵子、相良祐次、松尾朋博、大庭康司郎、宮田康好、酒井英樹、錦戸雅春、浦松 正、田口 尚：De novo 微小変化

型ネフローゼ症候群の1例. 第45回
日本臨床腎移植学会総会 2012年1
月31日-2月3日 軽井沢

- ⑤ 岩田隆寿、望月保志、錦戸雅春、酒
井英樹、田口 尚：当院における抗
体関連拒絶反応3例の件等. 第45回
日本臨床腎移植学会 2012年1月31
日-2月3日 軽井沢

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

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

研究分担者 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

研究要旨 近畿ブロックにおけるブロック拠点病院である国立大阪医療センターにおける血液製剤由来 HIV/HCV 重複感染者の現状に付き診療録から調査した。該当症例 41 例で判定可能症例の Child-Pugh スコアは 1 例が B、残り 13 例は A であった。

A. 研究目的

HIV 感染症の治療が進歩し、HIV 感染症は慢性疾患と把握されるまでになった。しかし、HIV/HCV 重複感染者では合併する C 型肝炎ウイルスにより予後不良な例も後をたたず、重複感染例では両者に対する治療が重要である。C 型肝炎の進行例では重複感染者でも肝臓移植の適応が検討されるなど、積極的治療が必要とされている。当院の重複感染者の現状に付き調査し、研究代表者での他施設の調査結果と併せた重複感染者の今後の治療の検討の参考に供したい。

B. 研究方法

当院通院歴のある HIV/HCV 重複感染者について、診療録から病状当を調査した。
(倫理面への配慮)

院内倫理委員会に相当する IRB 委員会で「多施設共同での血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝機能調査（研究総括責任者江口晋教授）」につき審査され承認を得た。No.10113（平成 23 年 4 月 8 日）。

C. 研究結果

1. 受診患者数 診療録から該当症例 4 症例を抽出した。平均年齢は 30 歳、予後は生存 32 例、死亡 10 例であった。当院での診断後生存期間は平均で 11 年と 2 ヶ月であった。血小板数 (n=41) の平均値は 17 万 8 千/ μ L (\pm 4 万 3 千)、PT 活性(n=22)の平均値は 95.5% (\pm 10.8)、ALB 値(n=32)の平均値は 4.47 g/dL (\pm 0.40)、総ビリルビン値(n=41)の平均が 0.88 mg/dL (\pm 0.43) で

あった。脳症、腹水についての記載は見られなかった。Child-pugh 分類では、B が 1 例で、A が 13 例であった。(欠損値は)

D. 考察

血液製剤由来 HCV/HIV 重複感染者の HIV 感染症については抗 HIV 療法の進歩で予後が大きく改善したが、重複する C 型肝炎などで死亡する例がある。最近では、IFN にリバビリン併用など C 型肝炎に対する有効な治療法が出現し、これらの重複感染者の予後を改善する者と期待されていたが、最近、非肝硬変性門脈圧亢進症と呼ばれる病態が、ddI など特定の抗 HIV 薬の服用患者に観察される事が海外で報告され、本邦においても喫緊の課題となっている。実際、当院の該当症例を診療録から調査し Child-Pugh スコアを調べた。症例数も少数であり、欠損値もあるため明らかでは無いが、Child-Pugh スコアと患者の予後との乖離がある印象があった。少なくとも ddI などの薬剤服用歴のある血液製剤による重複感染者では従来の肝機能に加え、門脈圧亢進症の有無などの積極的観察が必要と考えられ、全国的な調査と対象例の注意深い検査と観察が必要と考える。

E. 結論

当院での血液製剤由来の HCV/HIV 重複感染症例につき診療録から調査した。Child-Pugh スコアと患者の予後との間に乖離がある印象があった。少なくとも ddI などの薬剤服用歴のある血液製剤による重複感染者では従来のルーチンの肝機能検査

に加え、門脈圧亢進症の有無などの積極的観察が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

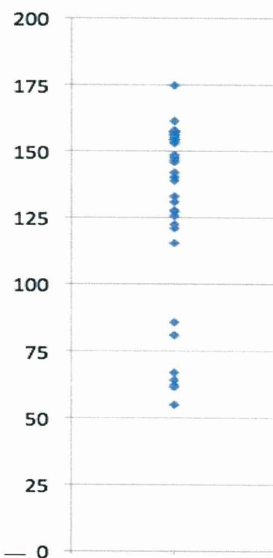
Shirasaka T, Tadokoro T, Yamamoto Y, Fukutake K, Kato Y, Odawara T, Nakamura T, Ajisawa A, Negishi M. Investigation of emtricitabine-associated skin pigmentation and safety in HIV-1-infected Japanese patients. *Journal of Infection and Chemotherapy* 17(5) 602-608 2011.

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. *Journal of Infection and Chemotherapy* 17(2), 283-287 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

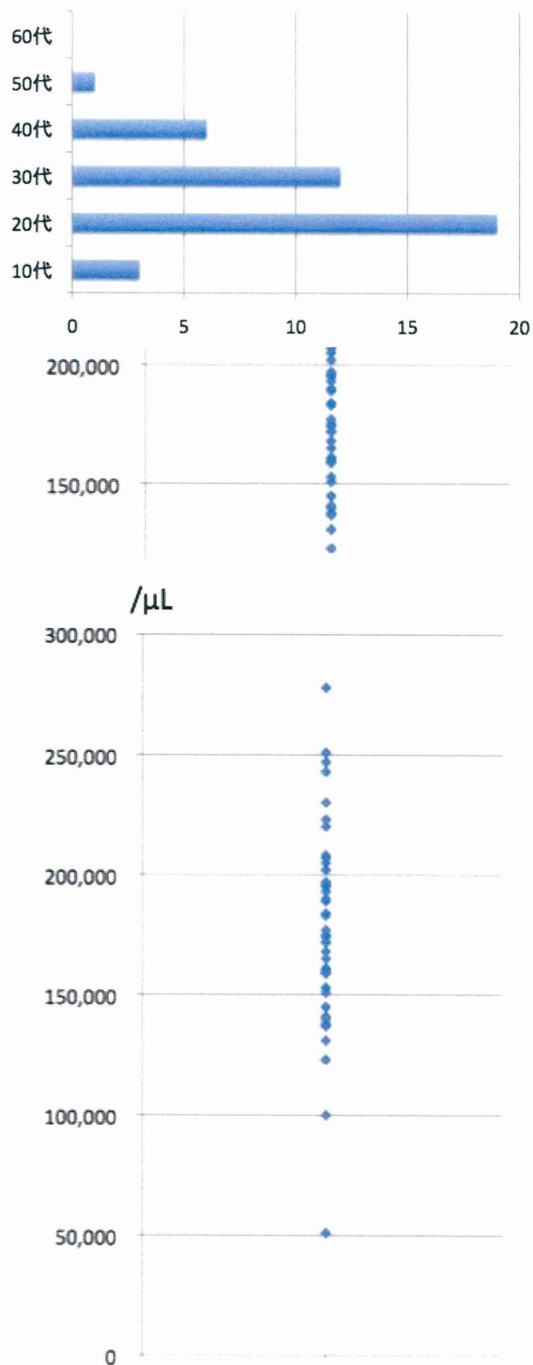
特になし

図-1 観察期間の分布



該当症例の観察期間を示した。

図-2 年齢分布



登録時点の血小板数を示した。

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

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）

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:

生体肝移植術患者の周術期における凝固因子活性、止血線溶因子の推移とトロンボエラストグラムおよび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（所属）

A. 研究の目的

生体肝移植患者の周術期における第Ⅷ因子を含む凝固因子活性、止血線溶因子の推移とトロンボエラストグラムおよび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。

査が可能な全血を用いたトロンボエラストグラム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。また、生体肝移植患者においてADAMTS13の活性低下と蓄積したVWFの状態が、血小板を活性化し術後の血栓性微小血管症の発症させる可能性が示唆された。

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、止血線溶因子の推移とトロンボエラストグラム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。

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。また、血栓性微小血管症や微小循環障害を悪化させないためには、安易な血小板輸血を避け、ADAMTS13の適切な補充が必要である。

C. 研究結果

上記の検討で、ベットサイドで迅速な検

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。肝移植術周

術期は血栓性微小血管症のリスクが高いため、適切な管理が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙4へ記載

2. 学会発表

1) 趙 成三、周術期の臓器保護戦略「麻酔関連薬の肝・腎保護作用に関する現状」. 日本心臓血管麻酔学会第16回学術集会、2011年、旭川

2) 中村利秋、一ノ宮大雅、東島潮、関野元裕、吉富修、槇田徹次、澄川耕二. 急性呼吸不全発症時の肺血管外水分量および肺血管透過性指数と人工呼吸期間および予後との関連性の検討. 第38回日本集中治療医学会学術集会、2011年、横浜

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 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

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. 研究の目的

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。

(倫理面への評価)

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。（長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会承認 100506）。

C. 研究結果

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

IL28B と HCV 関連肝移植との関係は最近言及されてきている。当院での検討では HCV 関連疾患における肝移植の予後と IL28B との間に関連は認められていない。しかし、IFN 使用や IFN 使用による SVR (治癒) が予後と関連するのであれば IL28BSNP との関連がある可能性があり今後症例数を増や

し他再検討が必要である。レシピエントやドナー別の IL28BSNP 検討も必要である。HTLV-1 は欧米では稀な疾患であるが、HIV と同じレトロウイルスである。長崎県は高浸淫地区であり、少数例ではあるが解析したところ HCV 関連疾患と共感染した場合には移植症例の予後に影響を与える結果となった。その増悪因子としての原因は不明であるが充分注意喚起を行う必要がある。

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

論文発表

1. Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Yatsunami H, Ishibashi H, Nakao K: Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med* 2 (1): 81-84, 2011.
2. Taura N, Fukushima N, Yatsunami H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K,

- Tabara A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tamai T, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M: The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. *Med Sci Monit* 17 (2): PH7-11, 2011.
3. Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsushashi H, Watanabe H, Saitsu H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabaru A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizono Y, Fukuizumi K, Seike M, Matsumoto S, Maeshiro T, Tsubouchi H, Muro T, Inoue O, Akahoshi M, Sata M: Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepato Res* 41 (6): 564-571, 2011.
 4. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Shibata H, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K: Predictive value of the fibrosis scores in patients with chronic hepatitis C associated with liver fibrosis and metabolic syndrome. *Intern Med* 50 (11): 1137-1141, 2011.
 5. Hidaka M, Takatsuki M, Soyama A, Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, Kanematsu T, Eguchi S: Living donor liver transplantation from a donor previously treated with interferon for hepatitis C virus: a case report. *J Med Case Reports* 5 : 276, 2011.
 6. Ozawa E, Abiru S, Nagaoka S, Yano K, Komori A, Migita K, Yatsushashi H, Taura N, Ichikawa T, Ishibashi H, Nakao K: Ferritin/alanine aminotransferase ratio as a possible marker for predicting the prognosis of acute liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 26 (8): 1326-1332, 2011.
 7. Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Matsuzaki M, Eguchi S, Takatsuki M, Kanematsu T, Nakao K: Successful pegylated interferon alpha2a monotherapy for hepatitis C virus infection in a transplanted patient who relapsed after the preceding course. *Transpl Infect Dis* 13 (4): 438-440, 2011.
 8. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Kawaguchi M, Kohno R, Isomoto H, Takeshima F, Nakashima O, Nakao K: Imaging of focal nodular hyperplastic-like nodules in alcoholic liver cirrhosis patients using gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid magnetic resonance imaging. *Clin J Gastroenterol* 4 (4): 266-272, 2011.
 9. Honda T, Miyaaki H, Ichikawa T,

Taura N, Miura S, Shibata H,
Isomoto H, Takeshima F, Nakao K:
Clinical characteristics of
hepatocellular carcinoma in elderly
patients. *Oncology Letters* 2 (5):
851-854, 2011.

10. Miyaaki H, Ichikawa T, Yatsunami H,
Taura N, Miura S, Usui T, Mori S,
Kamihira S, Tanaka Y, Mizokami M,
Nakao K: Suppressor of cytokine
signal 3 and IL28 genetic variation
predict the viral response to
peginterferon and ribavirin. *Hepato
Res* 41 (12): 1216-1222, 2011.

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

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があり、対象症例毎に検討する必要がある。

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。しかしながら複数の治療変更歴があるなど、選択肢が限定される患者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、①移植前 HIV 感染症のコントロール②個人における ART 選択肢③ART と免疫抑制剤の薬物相互作用④ART 変更後の HIV 感染症コントロール⑤薬物副作用⑥ART および免疫抑制剤以外の薬物相互作用⑦薬物耐性検査⑧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の軽減と長期的な ART 療法の維持について厳しい選択を迫られることもある。

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。

研究協力者

栗原慎太郎（長崎大学病院 感染制御教育センター 助教）

塚本 美鈴（長崎大学病院 感染制御教育センター 助教）

A. 研究目的

ART の登場以後、HIV 感染者の予後が改善する一方で、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¹、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²、B型(HBV)・C型(HCV)肝炎ウイルスの重複感染が最も多い。

終末期肝障害に対する治療として肝移植は、近年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。一方で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重複感染例では生存率が有意に低下する³などとする報告が多い。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⁴、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と密接な問題があり、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管理ができるとは限らない。そこで我々は、HIV/HCV重複感染の患者を対象に、アンケート調査を実施し、調査結果を基に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を基に、HIV/HCV重複感染例の実際の症例からアルゴリズムを見直し検討した。

C. 研究結果

アンケートの実施後、7人から回答があり、表1に概要を掲載した。

今回のアンケート回答の範囲では、HIVウイルス量はすべて測定限界以下にコントロールされており、CD4細胞数は149/ μ lから842/ μ lであった。

患者番号	1	2	3	4	5	6	7
治療開始	199607	199612	1995以前	199702	1998以前	199606	1994
開始CD4	367	293	不明	150	不明	118	110
開始ウイルス量	5015	35000	不明	不明	不明	13000	不明
最近のCD4	149	321	319	842	754	397	380
最近のウイルス量	限界下	限界下	限界下	限界下	限界下	限界下	限界下
ART内容の変更回数	10	11	4	2	4	4	11
現在のART	3TC+FPV	DRV+RTV+MVC	3TC+TDF+NFV	TDF/FTC+ATV/r	ABC/3TC+ATV	3TC+ABC+RAL	TDF/FTC+RAL

表1. アンケート結果 概要

ARTについては、すべての症例において、治療開始から15年以上が経過し、ARTに使用された薬剤の組み合わせの変更は2-11回におよび、新規機序の薬剤として注目される、インテグラーゼ阻害剤(INSTI)であるラルテグラビル(RAL)やCCR5阻害剤であるマラビロク(MVC)の使用例も認

められた。今回の回答では、患者4および5以外ではddIの使用歴が認められた。

症例によっては、アンケート実施時点において上市されていた薬剤のうちddC, DLV, ETV, IDV, APVの5種類を除いたすべての薬剤を使用したことのある例もあり、選択肢が非常に限定されていた。

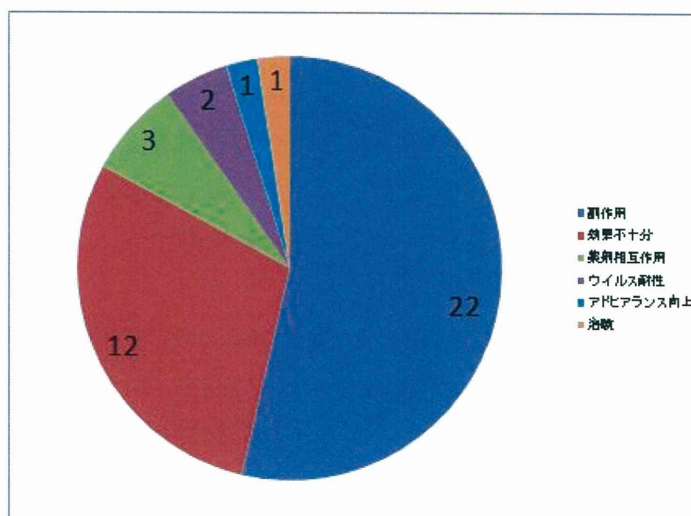
ウイルスの薬剤耐性検査結果については、薬剤の変更が多い事例で耐性の検出事例が多く、変更回数 10 回以上の 3 例と症例 6 で耐性薬剤の回答があった。症例数が少なく、耐性には傾向を認めないが、ART 導入初期の少数の薬剤を用いた治療の影響か、核酸系逆転写酵素阻害剤の比較的早期から用いられていた薬剤の耐性例が 2 例と、プロテアーゼ阻害剤（PIs）の耐性あるいは耐性傾向がある事例が 2 例に分かれている。

薬剤の変更理由としては、図 1 に示すように、副作用による変更が最も多く、次いで効果不十分が続く。ただし、効果不十分

例では、ART 導入初期に、単剤による治療が行われていたことの影響がほとんどで、3 剤治療で効果不十分とされたのは 1 例のみである。

その他、HIV 以外のウイルスに対する治療に関連して薬剤相互作用のため変更した事例が 3 例、ウイルス耐性が検査にて検出されて変更した事例が 2 例、アドヒアランス向上のため錠数を減らすための変更と治療参加による変更事例が認められた。

図1 薬剤変更理由



重複している感染症としては、HCV 感染は全例で認められるが、アンケート実施時において活動性のある感染症があり、抗 HCV 治療を行っている事例は、3/7 例であった。その他 HBV 感染が 3/7 例、

HTLV-1 感染が 1/7 例であった。HCV 以外のウイルスに関して活動性のある感染症事例は認めなかった。

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

① 移植前 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 / μ 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^{4,11}。

しかし肝移植に関しては、CD4 細胞数について 100 / μ l 以上⁵を満たす場合には対象とすることが報告されている。今回のアンケートの結果では、すべての事例で基準を満たしていた。

② 個人における ART 選択肢

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。

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がある治療法であり、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する。

③ ART と免疫抑制剤の薬物相互作用

ART に用いられる薬剤と免疫抑制剤の薬物相互作用を図 2 に示す。