

図2 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)

		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

2010 年以降、各種 HIV 治療のガイドライン<sup>6,7</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投与は一部で、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る PIs あるいは NNRTI のいずれとも薬物相互作用をしめす。

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>8</sup>に起因するが、PIs はこの CYP3A4 の強力な阻害剤であり、CNI、m - TOR いずれもの代謝を阻害し、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 PIs が阻害剤として作用していると報告されており<sup>9</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。推奨薬剤の中で、INSTI を基調とした薬剤の組み合わせ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。

ただし、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ことがあり、注意が必要である。

#### ④ 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。

#### ⑤ 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 γ 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>。RAL の主要な副作用は肝障害であり、使用に当たっては注意が必要である。

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。

#### ⑥ 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。

#### ⑦ 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が望ましい。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。

#### ⑧ 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。

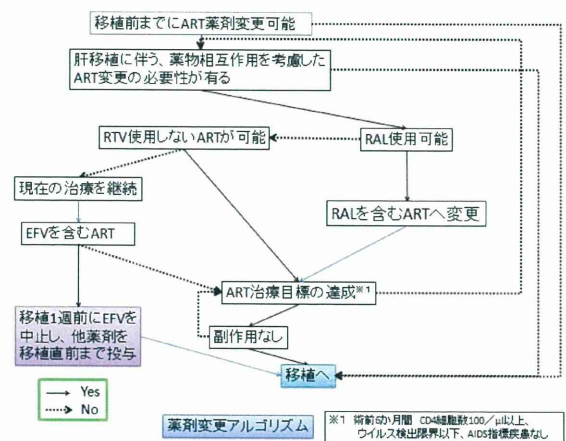
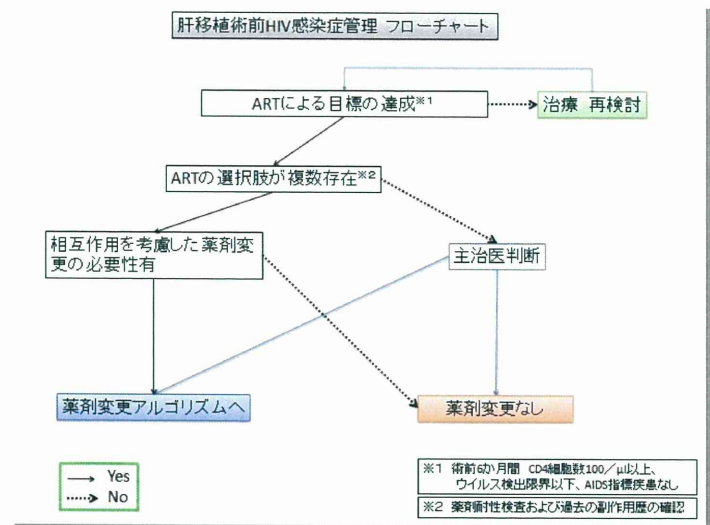
RBV の薬物相互作用としては、AZT

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>6</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 γ 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。

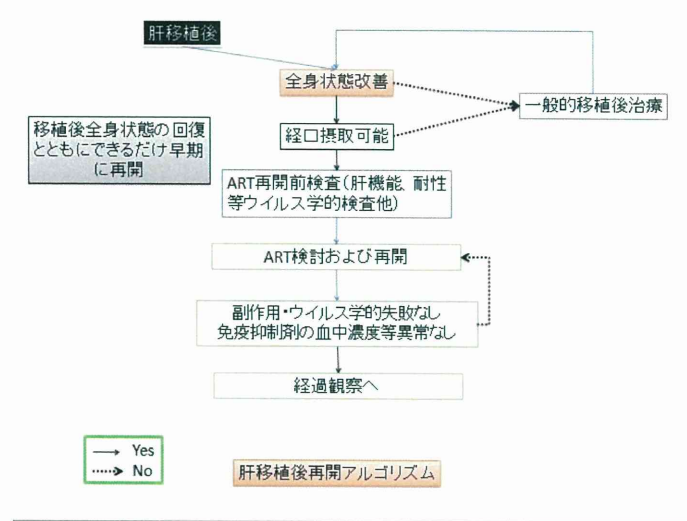
○ 肝移植周術期 アルゴリズム



肝移植周術期検査項目

	肝移植前	ART再開直前	ART再開後2-8週	3-6か月ごと	6か月ごと	1年ごと
CD4陽性リンパ球数	○	○		○		
HIVウイルス量	○	○	○(ウイルス量が十分に下がらない場合は4-8週ごとに再検査)	○		
薬剤耐性検査		○				
指向性検査		マラビロクを考慮するとき				
生化学	○	○	○	○		
血算	○	○	ジドブジンを使用する場合	○		
肝機能	○	○	○	○		
脂質	○	○	薬剤を変更した場合は4-8週目に測定		高脂血症が疑われる場合に実施	○
血糖	○	○		糖尿病が疑われる場合に実施	○	
検尿	○	○			テノホビルを使用する場合	

(注) 必要最小限のものについて記載



## E. 結論

ART の登場により、HIV 感染者の予後が改善されるとともに、HIV/HCV 重複感染などの原因によって終末期肝障害の増加が顕在してきた。また一方で ART は移植医療の対象に含まれていなかった HIV 感染者を臓器移植の対象とすることへ貢献した。

HIV/HCV 重複感染への移植医療の発展は、ART とともにあるといってよく、ART の発達が移植医療の成否にも大きく

関わってきていると考えられる。この ART の管理に際しては、個人による多様性を十分に考慮しなければならない。考慮に当たって、より実践的なアルゴリズムの作成が必要と考えられるため、上記のような視点を含めて別紙のように作成した。今後さらに実際の症例や検査、状態の確認を行って、より正確なアルゴリズムの作成や新規エビデンスを考慮した変更などが必要となると考えられる。

謝意) アンケート調査へご協力いただいた皆様ありがとうございました。

<sup>1</sup> Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, Dabis F, Law MG, Pradier C, De Wit S, Akerlund B, Calvo G, Monforte A, Rickenbach M, Ledergerber B, Phillips AN, Lundgren JD. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med. 2006 ;166(15):1632-41.

<sup>2</sup> Samuel D, Weber R, Stock P, Duclos-Vallée JC, Terrault N. Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation? J Hepatol. 2008 May;48(5):697-707.

<sup>3</sup> 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 Feb 15;85(3):359-68

<sup>4</sup> Huprikar S. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: an update. Rev Med Virol. 2009 Nov;19(6):317-23

<sup>5</sup> Stock PG, Roland ME, Carlson L, Freise CE, Roberts JP, Hirose R, Terrault NA, Frassetto LA, Palefsky JM, Tomlanovich SJ, Ascher NL. Kidney and liver

---

transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation*. 2003 Jul 27;76(2):370-5.

<sup>6</sup> HIV 感染症治療研究会 HIV 感染症「治療の手引き」第 15 版 2011.12

<sup>7</sup> United States Department of Health and Human Services (DHHS) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents – October 14, 2011

<sup>8</sup> Walubo A The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007 Aug;3(4):583-98.

<sup>9</sup> Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, Christians U, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2005 Jul 15;80(1):13-7.

<sup>10</sup> Abrescia N, D'Abbraccio M, Figoni M, Busto A, Maddaloni A, De Marco M. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs. *Curr Pharm Des*. 2005;11(28):3697-710.

<sup>11</sup> Moyle G. Toxicity of antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues: is mitochondrial toxicity the only mechanism? *Drug Saf*. 2000 Dec;23(6):467-81.

<sup>12</sup> Spengler U, Lichterfeld M, Rockstroh JK. Antiretroviral drug toxicity -- a challenge for the hepatologist? *J Hepatol*. 2002 Feb;36(2):283-94.

<sup>13</sup> den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, Pakker NG, Reiss P, Danner SA, Weverling GJ, Lange JM. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000 Dec 22;14(18):2895-902.

<sup>14</sup> García F, Plana M, Vidal C, Cruceta A, O'Brien WA, Pantaleo G, Pumarola T,

---

Gallart T, Miró JM, Gatell JM Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999 Jul 30;13(11):F79-86.

<sup>15</sup> 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」班 HIV 薬剤耐性検査ガイドライン 200903

<sup>16</sup> Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA, Chou TC, Fyfe JA, Coleman LA, Crumpacker C, Schooley RT, Hirsch MS. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science*. 1987 Mar 13;235(4794):1376-9.

<sup>17</sup> Salmon-Céron D, Lassalle R, Pruvost A, Benech H, Bouvier-Alias M, Payan C, Goujard C, Bonnet E, Zoulim F, Morlat P, Sogni P, Pérusat S, Tréluyer JM, Chêne G; CORIST-ANRS HC1 Study Group. Interferon-ribavirin in association with stavudine has no impact on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 level in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: a CORIST-ANRS HC1 trial. *Clin Infect Dis*. 2003 May 15;36(10):1295-304.

<sup>18</sup> Balzarini J, Lee CK, Herdewijn P, De Clercq E. Mechanism of the potentiating effect of ribavirin on the activity of 2',3'-dideoxyinosine against human immunodeficiency virus. *J Biol Chem*. 1991 Nov 15;266(32)

<sup>19</sup> Duclos-Vallée JC, Vittecoq D, Teicher E, Feray C, Roque-Afonso AM, Lombès A, Jardel C, Gigou M, Dussaix E, Sebag 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. *J Hepatol*. 2005 Mar;42:341-9.

<sup>20</sup> Poizot-Martin I, Marimoutou C, Benhaim S, Drogoul-Vey MP, Dinh T, Vion-Dury F, Frixon-Marin V, Tamalet C, Gastaut JA. Efficacy and tolerance of

---

HCV treatment in HIV-HCV coinfectd patients: the potential interaction of PI treatment. HIV Clin Trials. 2003 Jul-Aug;262-8.

F. 健康危険情報

特記する事項なし

G. 研究発表

研究分担者：安岡 彰

① 古西満，○安岡彰，三笠桂一 HIV 感染者にみられた免疫再構築症候群としての Mycobacterium avium complex 症に関する検討 結核 86 (3) P393 2011

②中川博雄，松田淳一，柳原克紀，○安岡彰，北原隆志，佐々木均：ゲル状速乾性手指消毒剤の適正な擦り込み量に関する検討 日本環境感染学会誌 26 (1) P8-12 2011

③塚本美鈴 ○安岡彰：HIV 感染症と呼吸器疾患 HIV 感染症 近年の動向日本胸部臨床 70 (5) P425-433 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

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 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

研究分担者 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

研究要旨:

HIV・HCV 重複感染者の長期予後と比較することを念頭に、HCV 単独感染者の長期予後を年齢、血小板数別に検討した。

HCV 単独感染患者 707 名の平均観察期間は 8.2 年で、死亡は 57 名（8.1%）であった。50 歳未満の HCV 単独感染者の累積生存率は、5 年 100%、10 年 99.0%、15 年 96.9% とその長期予後は良好であった。

また、50 歳未満かつ血小板  $15 \text{ 万 } \mu\text{L}$  以上の HCV 単独感染者では、平均観察期間 8.3 年のうち、死亡症例はなく、長期予後は良好であった。

さらに、50 歳未満かつ血小板  $15 \text{ 万 } \mu\text{L}$  未満の HCV 単独感染者では、平均観察期間 8.2 年のうち死亡例は 2 例で、累積生存率は、5 年 100%、10 年 96.6%、15 年 88.6%であった。

共同研究者

阿比留正剛 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター肝臓内科医長  
釘山 有希 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター肝臓内科医

A. 研究の目的

本邦では、血液製剤による HIV 感染者の 95%以上が HCV に重複感染していると報告されている。一方、抗 HIV 治療の進歩により HIV のコントロールが改善され、HIV・HCV 重複感染者における死因の中で肝疾患の占める割合が高くなってきているが、その詳細については必ずしも明らかではない。特に HIV・HCV 重複感染者は、若年で、肝予備能が比較的保たれているにもかかわらず、非硬変性門脈圧亢進症による側副血行路の発達や血小板数が低下を来している場合があり、これらの病態が肝関連死の一因となっている可能性がある。

本研究では、HIV・HCV 重複感染者の

長期予後と比較することを念頭に、HCV 単独感染者の長期予後を年齢、血小板数別に検討した。

B. 研究方法

対象は、独立行政法人国立病院機構長崎医療センターで 1992 年 1 月から 2003 年 12 月までの 12 年間に肝生検を行った 832 名の HCV-RNA 陽性慢性肝疾患患者のうち、(1)HBsAg 陽性、(2)大量飲酒家、(3)AIH もしくは PBC の合併、(4)6 ヶ月未満の経過観察期間を満たす 125 名を除いた、707 名である。長期予後を検討した（図 1）。

特に、年齢層別（観察開始時点の年齢別）に評価することで、HIV・HCV 重複感染者との長期予後との比較ができるよ



うに対象群を設定した。

(倫理面への評価)

研究の遂行にあたり、患者の個人情報  
はすべて秘匿された状態で扱った。

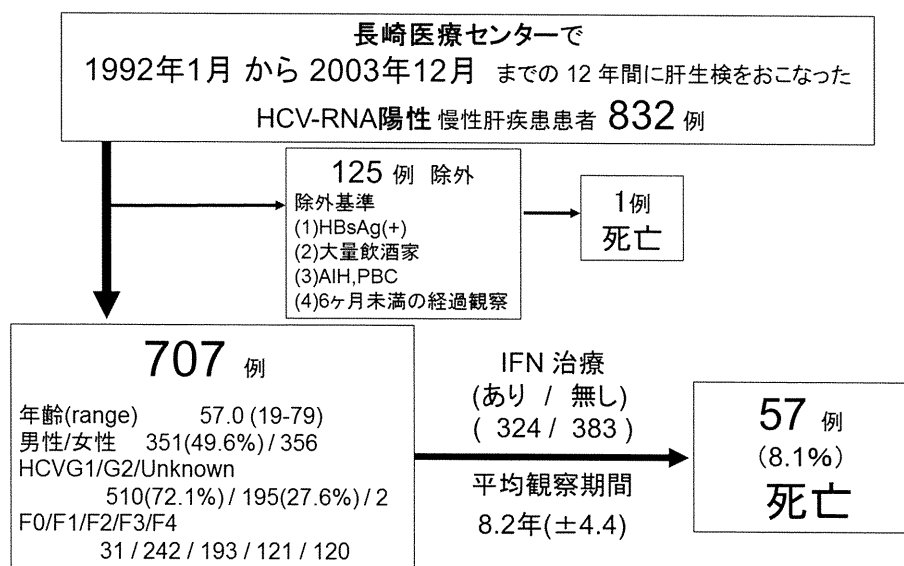


図 1. 研究対象患者

### C. 研究結果

対象患者 707 名の平均観察期間は 8.2 年で、死亡は 57 名 (8.1%) であった。死因の内訳は、肝細胞癌 35 名 (61%)、肝不全 8 名 (14%)、他病死 14 名 (25%) であった (図 2)。

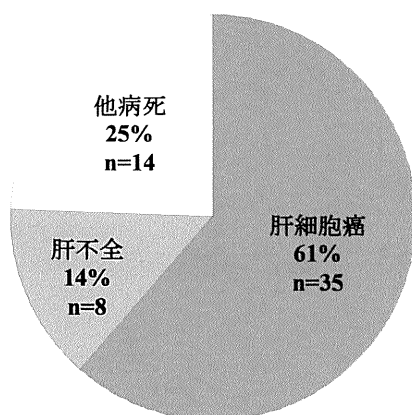


図 2. HCV 単独感染者の死因

初回肝生検 (観察開始) 時の年齢が 50 歳未満の症例は 209 名で、観察期間内の死亡例は 2 名であった。いずれも死因は肝細胞癌による癌死で、50 歳代

で死亡していた。

初回肝生検時の年齢が 50 歳以上の症例は 498 名で、観察期間内の死亡は 55 名であった。両群で累積生存率を比較すると、50 歳未満で 5 年生存率 100%、10 年生存率 99.0%、15 年生存率 96.9%、50 歳以上で 5 年生存率 97.6%、10 年生存率 88.5%、15 年生存率 75.7% となり、50 歳未満の若年者は 50 歳以上の群と比較し、有意に累積生存率が高かった (図 3)。

また、血小板数別に累積生存率を比較した。血小板 15 万/ $\mu$ l 以上で 5 年生存率 99.1%、10 年生存率 96.3%、15 年生存率 93.2%、血小板 15 万  $\mu$ l 未満で 5 年生存率 97.4%、10 年生存率 86.7%、15 年生存率 72.7% であった。血小板 10 万  $\mu$ l 以上で 5 年生存率 98.9%、10 年生存率 93.1%、15 年生存率 84.8%、血小板 10 万  $\mu$ l 未満で 5 年生存率 92.4%、10 年生存率 77.8%、15 年生存率 55.9% となり、血小板数の少

ない群で有意に累積生存率が低下していた（図4）。

年齢、血小板減少が長期予後に与える影響を評価するため、年齢50歳、血小板数15万 $\mu\text{L}$ で分類した4群間で累積生存率を比較した。50歳未満・血小板15万 $\mu\text{L}$ 以上の群では5年生存率100%、10年生存率100%、15年生存率100%、50歳未満・血小板15万 $\mu\text{L}$

未満の群では5年生存率100%、10年生存率96.6%、15年生存率88.6%、50歳以上・血小板15万 $\mu\text{L}$ 以上の群では5年生存率99.0%、10年生存率93.7%、15年生存率86.4%、50歳以上・血小板15万 $\mu\text{L}$ 未満の群では5年生存率96.9%、10年生存率85.6%、15年生存率70.3%であった（図5）。

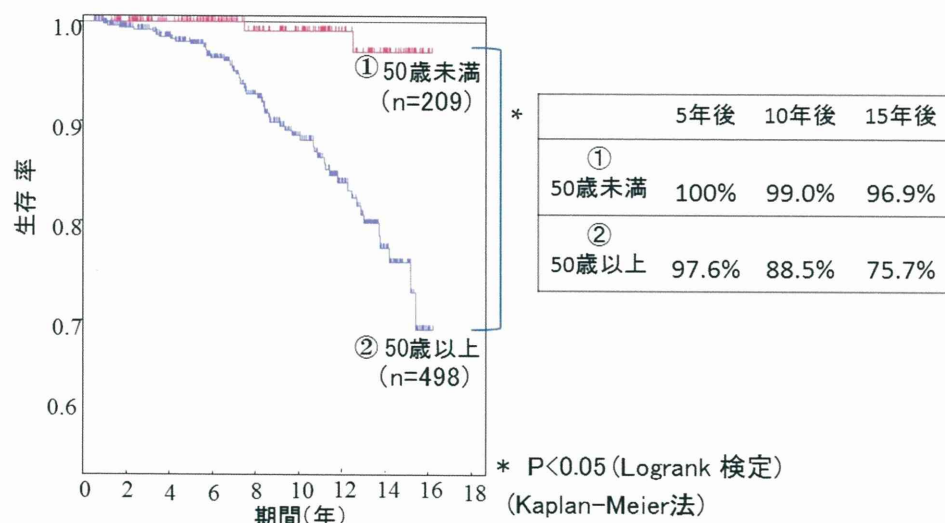


図3．年齢別にみた累積生存率の比較（50歳以上・50歳未満）

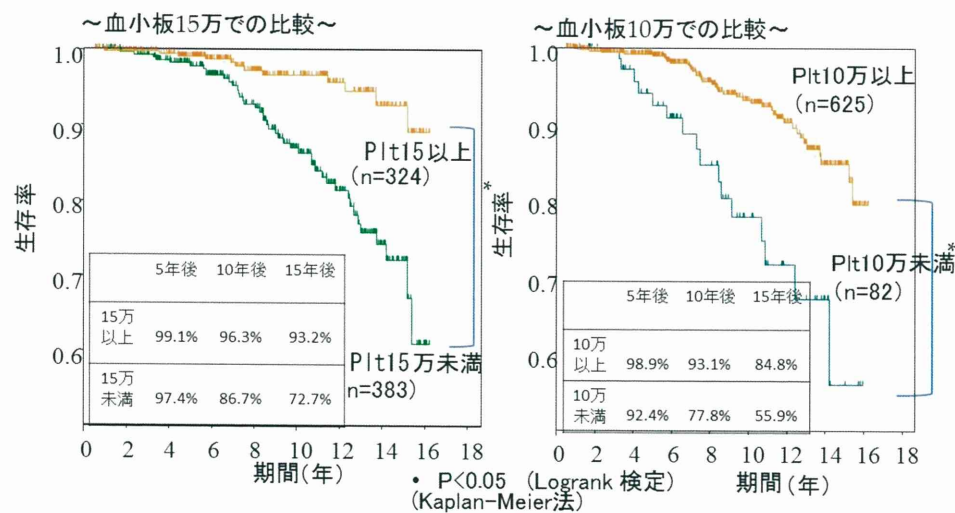


図4．血小板数別にみた累積生存率の比較

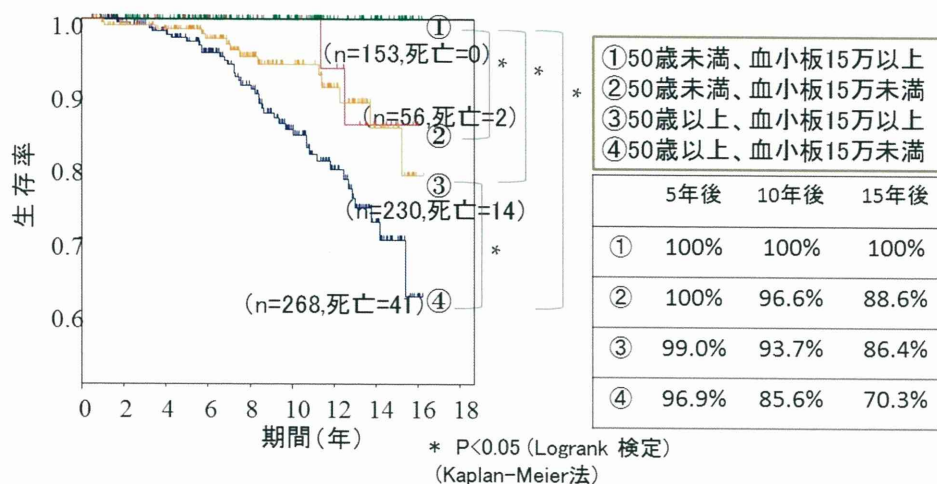


図5. 年齢・血小板別にみた累積生存率の比較

50歳未満・血小板15万 $\mu\text{l}$ 以上では観察期間内（平均観察期間8.2年）に死亡例はなく、その他の群に比して有意に累積生存率が高かった。高齢となるに従って、血小板数が減少するほど累積生存率は低値を示した。

#### D. 考察

近年、HIV・HCV重複感染者での肝疾患を原因で死亡する患者の頻度が増加して問題となっているも、その実態は必ずしも明らかではない。しかし、その一方で、はばたき財団での調査によると、HIV・HCV重複感染者の肝疾患関連死亡者の死亡時年齢のピークは30歳から35歳にあり、その多くは50歳以下で亡くなっている。

本研究では、HIV・HCV重複感染者の長期予後と比較することを念頭に、HCV単独感染者の長期予後を年齢、血小板数別に検討した。

50歳未満のHCV単独感染者の累積生存率は、5年100%、10年99.0%、15年96.9%と長期予後は良好であった。

HCV単独感染者（HCV-RNA陽性慢性肝疾患患者）における死因の6割は肝細胞癌による癌死であった。初回

肝生検（観察開始）時の年齢が50歳未満の症例での死亡例2例の死因はともに癌死であった。

HCV単独感染者においては、50歳未満の若年かつ血小板15万 $\mu\text{l}$ 以上の症例であれば平均観察期間8.3年の内に死亡例は認められず、重複感染との長期予後の違いが明らかであった。

また、HCV単独感染者では、50歳未満かつ血小板15万 $\mu\text{l}$ 未満の症例において、平均観察期間8.2年のうち死亡例は2例で、累積生存率は、5年100%、10年96.6%、15年88.6%と高く、若年であればHCV単独感染者では血小板数が減少してもある程度長期予後は保たれると考えられた。

#### E. 結論

HCV単独感染者の長期予後を年齢、血小板数別に検討した。

対象患者707名の平均観察期間は8.2年で、死亡は57名（8.1%）であった。

50歳未満のHCV単独感染者の累積生存率は、5年100%、10年99.0%、15年96.9%と長期予後は良好であった。

また、50歳未満かつ血小板15万 $\mu\text{l}$

以上の HCV 単独感染者では、平均観察期間 8.3 年のうち、死亡症例はなく、長期予後は良好であった。さらに、50 歳未満かつ血小板 15 万  $\mu$ /l 未満の HCV 単独感染者では、平均観察期間 8.2 年のうち死亡例は 2 例で、累積生存率は、5 年 100%、10 年 96.6%、15 年 88.6% であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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/HCV 重複感染患者受入れ包括的管理システム構築

研究分担者 山下 俊一 福島県立医科大学 副学長

研究要旨：

長崎大学病院における HIV/HCV 重複感染血友病患者受入れ体制の整備と、事業支援の為に医歯薬学総合研究科における学内支援体制構築を目指し、在外被爆者支援事業との比較対照による包括的な健康リスク管理の持続的戦略研究を推進する。

共同研究者

大津留 晶 福島県立医科大学(元:長崎大学病院永井隆記念国際ヒバクシャ医療センター)  
秋田 定伯 長崎大学病院形成外科

A. 研究の目的

長崎大学病院において先行している兼松班と秋田班の連携をとり、HIV/HCV 重複感染患者受入れ事業を大学重点研究課題として位置づけ、移植再生医療の推進支援と患者本位の診療基盤整備を研究目的とする。研究科内組織と病院臨床研究の統合を図り、包括的な健康リスク管理とリスクコミュニケーションを円滑に推進する為の具体的な方法を確立する。

B. 研究方法

大学における期間限定プロジェクトに対する学内支援体制の構築と持続的展開の為の体制づくりはボトムアップとトップダウンの意見集約方法。包括的健康リスク管理は、病院内検診体制構築と患者団体との臨床研究交渉一本化で集約対応。秋田班（HIV リポジストロフィーの克服に向けて）との連携を強化し、はばたき福祉事業財団との協調の下

でインフォームドコンセント、データベース作成に向けた予備調査は在外被爆者支援事業との比較対照研究。

（倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認を得た患者本位の診療と情報収集を推進すると同時に、常に患者側の便益に資する配慮を優先する。

C. 研究結果

長崎大学病院における現状と将来展望について考察し、兼松班すなわち肝移植対象調査研究班と、秋田班すなわち自己脂肪細胞移植対象調査研究班の隘路を明らかにし、患者本位の包括的受入管理体制を協議した。

①肝移植手術適応対象者に対する倫理面の検討では、予期せぬ副作用や高リスク患者に対する責任の所在が不明瞭な場合の法的補償・賠償制度が不十分であることが判明し、医療側における無過失補償についての更なる調査検討が必要

である。

②特に重篤患者（非肝移植対象患者）への包括的ケア開発の必要性から次期大学重点研究課題に移植再生医療と共に緩和ケア・終末期医療の必要性を提言した。その結果大学次期中期目標・中期計画案への取組が明記された。

③刻印を背負う HIV/HCV 重複感染血友病患者との比較対照では、高齢化が進むにつれて原爆被爆者の発がんリスクが増加し、包括的全人的ケアの必要性が明示された。

④原爆被爆者の被爆者登録システムの検証については原研施設試料収集保存部との連携から現状を調査検討し、効果的な利用と汎用性について検討を開始した。

⑤在外被爆者支援事業は、健診事業受診者アンケート調査の結果を解析し、データベース構築を開始した。その結果、現地健康相談による健康不安や心配ごとの解消率が飛躍的に向上した。双方向性のコミュニケーションの重要性が示唆され、患者団体や患者個人と医療機関や医療人との関係についても被爆者から得られるデータの重要性和応用性が確認された。

⑥以上の経過途中で、平成 22 年度指定研究班として、新たに患者参加型の長期療養課題解決に向けた取組みが開始されている。

#### D. 考察

薬剤治療の進歩により慢性疾患としての経過をとるもののその予後で重症化を避けられない HIV/HCV 重複感染血

友病患者に対する個別対応が必要である。特に、移植再生医療の適応外患者への真摯な取組が望まれる。今回は、高齢化する原爆被爆者と、在外被爆者の心身両面からの健診とケアの取組を比較検討することで、エイズ対策事業における補償や賠償という影に隠れた真の患者実態掌握が置き去りにされているのではと考察された。大学病院内兼松班における充実した患者受入体制と診断治療に加えて秋田班の自己脂肪移植再生治療の成功例は一部の患者には光明となりうるものの、大多数の非適応患者における「温もり医療」への展開が新たに必要とされる。患者背景も含めた調査には患者参加型の臨床研究が不可欠であり、双方向性及び追跡可能な患者データベースの構築共有が秘匿性を保障された中で整備される必要がある。

今後の克服課題として、国内における HIV/HCV 重複感染血友病患者に対する移植再生医療適応ガイドラインの策定を足がかりに、大学病院臨床と患者団体あるいは個人との交渉連携窓口を一本化する専任の医療調整官の態勢作りが必要である。

#### E. 結論

HIV/HCV 重複感染血友病患者の少数例観察と原爆被爆者臨床疫学調査から、薬害エイズ救済の基本理念に沿った人生に寄り添う包括的全人的なケアが肝移植対象・非移植対象いずれの患者にも不可欠である。大学における研究科組織と病院臨床研究の整合性を図り、全長崎大学として特色ある先進医療を実践

する協力体制作りと長期にわたる患者  
ケアへの対応が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Yamashita S. Molecular targeted therapy for thyroid cancer in Japan. Endocr J 56(8):919-200, 2009
- Taira Y, Yamashita S., et al. Urinary iodine concentrations in urban and rural areas around Chernobyl Nuclear Power Plant. Endocr J 56(2): 257-261, 2009
- Matsuse,M, Yamashita.S, et al. Mutation analysis of RAP1 gene in papillary thyroid carcinomas.Endocr J 56(1): 161-164, 2009
- Limsirichaikul S, Yamashita S., et al. A rapid non-radioactive technique for measurement of repair synthesis in primary human fibroblasts by incorporation of ethynyl deoxyuridine (EdU). Nucleic Acids Res 37(4): e31, 2009
- Akulevich N, Yamashita S., et al. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer 16(2): 491-503, 2009
- Drozd VM, Yamashita S., et al.

The usual ultrasonographic features of thyroid cancer are less frequent in small tumors that develop after a long latent period after the Chernobyl radiation release accident. Thyroid 19(7): 725-734, 2009

- Matsuse M, Yamashita S., et al. Lack of GNAQ hotspot mutation in papillary thyroid carcinomas. Thyroid 19(8): 921-922, 2009
- Saenko V, Yamashita S. Chernobyl thyroid cancer 25 years after: in search of a molecular radiation signature. Hot Thyroidology (www.hotthyroidology.com) HT 8/10, 2010
- Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S. Noncultured autologous adipose-derived stem cells therapy for chronic radiation injury. Stem Cells Int : 532704, 2010
- Ujifuku K, Yamashita S., et al. miR-195, miR-455-3p and miR-10a(\*) are implicated in acquired temozolomide resistance in glioblastoma multiforme cells. Cancer Lett 296(2): 241-248, 2010
- Suzuki K, Yamashita S., et al. Dynamics of ionizing radiation-induced DNA damage response in reconstituted



- three-dimensional human skin tissue. *Radiat Res* 174(4): 415-423, 2010
- Suzuki K, Yamashita S, et al. A novel and simple micro-irradiation technique for creating localized DNA double-strand breaks. *Nucleic Acids Res* 38(12): e129, 2010
  - Takahashi M, Yamashita S, et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum Mol Genet* 19(12): 2516-2523, 2010
  - Kumagai A, Ohtsuru A, Yamashita S, et al. Molecular targeting therapy with external radiation for intractable and poor-prognosis thyroid carcinoma. *Endocrine Journal* 57(supple 2): S455-456, 2010
  - Akita S, Akino K, Ohtsuru A, Yamashita S, et al. Mesenchymal stem cell therapy for cutaneous radiation syndrome. *Health Phys*, 98(6): 858-862, 2010
  - Ishikawa A, Yamashita S, et al. Image-based quantitative determination of DNA damage signal reveals a threshold for G2 checkpoint activation in response to ionizing radiation. *Genome Integr* 1(1): 10, 2010
  - Suzuki K, Yamashita S, et al. Requirement of ATM-dependent pathway for the repair of a subset of DNA double strand breaks created by restriction endonucleases. *Genome Integr* 1(1): 4, 2010
  - Nakazawa Y, Yamashita S, et al. A semi-automated non-radioactive system for measuring recovery of RNA synthesis and unscheduled DNA synthesis using ethynyluracil derivatives. *DNA Repair (Amst)* 9(5): 506-516, 2010
  - Suzuki K, Yamashita S, et al. Dedifferentiation of human primary thyrocytes into multilineage progenitor cells without gene introduction. *PLoS One* 6(4): e19354, 2010
  - Stanojević B, Yamashita S, et al. Molecular characterization and phylogenetic analysis of full-genome HBV subgenotype D3 sequences from Serbia. *Infect Genet Evol* 11(6): 1475-1480, 2010
  - A Bychkov, S Yamashita, A Dorosevich. Pathology of HIV/AIDS: Lessons from Autopsy series. Nancy Dumais eds: *HIV and AIDS-Updates on Biology, Immunology, Epidemiology and Treatment Strategies*: 373-392, 2011
  - Sekitani Y, Yamashita S, et al. Prevalence of antithyroid antibodies and thyroid-stimulating hormone concentration in young people. *Clin Chem Lab Med* 49 (4) : 747-749, 2010
  - Rumyantsev PO, Yamashita S, et al. Radiation exposure does not significantly contribute to the risk of recurrence of Chernobyl thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (2) : 385-393, 2011
2. エイズ関連学会発表  
なし



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

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kanematsu T.</u>	The Committee of Medical Specialties related to Surgery.	Nihon Geka Gakkai Zasshi.	112 (6)	368-369	2011
Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, <u>Kanematsu T.</u>	Technical refinements of bile duct division in living donor liver surgery.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	18(2)	170-175	2011
Muraoka I, Soyama A, Takatsuki M, Tomonaga T, Hidaka M, <u>Kanematsu T.</u> , Eguchi S.	Transition of serum alkaline phosphatase isoenzymes during liver regeneration in humans.	Hepatogastroenterology.	58 (110-111)	1436-1438	2011
Tanaka T, Eguchi S, Takatsuki M, Muraoka I, Tomonaga T, Soyama A, Hidaka M, <u>Kanematsu T.</u>	Colonic explosion by electronic cautery during living donor liver transplantation.	ANZ J Surg.	81(9)	657	2011
Hidaka M, Takatsuki M, Soyama A, Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, <u>Kanematsu T.</u> , Eguchi S.	Living donor liver transplantation from a donor previously treated with interferon for hepatitis C virus: a case report.	Med Case Reports.	3(5)	276	2011
Soyama A, Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Muraoka I, Tomonaga T, <u>Kanematsu T.</u>	Tumor thrombectomy via a surgically reopened umbilical vein combined with right hemihepatectomy in a patient with hepatocellular carcinoma.	Dig Surg.	28(3)	222-5	2011
Soyama A, Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Tomonaga T, Yamanouchi K, Miyazaki K, Inokuma T, Tajima Y, <u>Kanematsu T.</u>	Hemophagocytic syndrome after liver transplantation: report of two cases.	Surg Today.	41 (11)	1524-30	2011

Yanaga K, Eguchi S, Takatsuki M, Okudaira S, Tajima Y, <u>Kanematsu T.</u>	Two-staged living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure.	Hepatogastroenterology	57	146-8	2010
Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Miyazaki K, Tajima Y, <u>Kanematsu T.</u>	The outcome of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection after living donor liver transplantation in a Japanese center.	Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences	17	839-43	2010
Yamanouchi K, Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Kamohara Y, Miyazaki K, Hamasaki K, Tajima Y, <u>Kanematsu T.</u>	Management of fungal colonization and infection after living donor liver transplantation.	Hepatogastroenterology	57	852-857	2010
Nonaka K, Fujioka H, Takii Y, Abiru S, Migita K, Ito M, <u>Kanematsu T.</u> , Ishibashi, H.	mPges-1 expression in non-cancerous liver tissue impacts on postoperative recurrence of HCC.	World Journal of Gastroenterology	16:38	4846-4853	2010
Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Tomonaga T, Muraoka I, <u>Kanematsu T.</u>	Predictor for histological microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection.	World journal of surgery	34:5	1034-1038	2010
Chiba K, Isoda M, Chiba M, <u>Kanematsu T.</u> , Eguchi S.	Significance of PET/CT in determining actual TNM staging for Patients with various lung cancers.	International Surgery	95	197-204	2010
Nakamura H, Ichikawa T, Nakamura T, Kawakami A, Iwamoto N, Matsuzaki T, Miyaaki H, Yamasaki S, Ida H, Eguchi S, Hayashi T, Nakao K, <u>Kanematsu T.</u>	Macrophage-dominant sialadenitis in human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy after living-donor liver transplantation.	Transplantation Proceedings	42	2797-2799	2010