

201124004B

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HIV/HCV重複感染患者に対する  
肝移植のための組織構築

平成21年度～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者 兼松 隆之

平成24(2012)年3月

## 班員一覽

### <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・消化器外科学 教授)

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)

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)

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)

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)

山本 太郎

(長崎大学熱帯医学研究所 国際保健学 教授)

<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)

瀧永 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)

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 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)

## 目 次

### I. 総合研究報告

「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」-----	3
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）	

◆ 平成 21 年度 総括研究報告 -----	11
◆ 平成 22 年度 総括研究報告 -----	35
◆ 平成 23 年度 総括研究報告 -----	105

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	117
--------------------------	-----

III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	121
------------------------	-----

# I . 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
総合研究報告書

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 名誉教授

研究要旨:

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者において、HIV が制御可能となった現在、HCV による肝不全による死亡が同患者群の死因の大部分を占めるようになっており、救命手段として肝移植の可能性を検討する必要がある。肝移植を施行するに際し、HCV に対する治療、また ART による HIV 治療、さらには血友病に対する凝固因子製剤の投与方法など、通常の移植とは異なる特殊性を有するため、各専門医の協力を得て組織を構築することとした。まず、長崎大学において院内の医療従事者の知識を整理し、医療従事者用のマニュアルを整備した。さらに、海外の先行施設や国内の生体肝移植の経験を参考に、周術期管理を検討した。また、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、 $15 \text{ 万}/\mu\text{l}$  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、得られた様々な各専門分野の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。

HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植の適応・周術期管理、術後フォローアップ、に関して組織構築に向けての基盤が出来上がった。

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 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)

塚崎 邦弘	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授)
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)
山本太郎	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授)

## 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にあり、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。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。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/ $\mu$ L 未満の症例は有意に予後不良であり、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。

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、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/ $\mu$ 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点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. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Hidaka M, Eguchi S, Okudaira S, Takatsuki M, Tokai H, Soyama A, Nagayoshi S, Mochizuki S, Hamasaki K, Tajima Y, Kanematsu T. Multicentric occurrence and spread of hepatocellular carcinoma in whole explanted end-stage liver. *Hepatology Research* 39; 2, 143-148, 2009.
- ② Inokuma T, Eguchi S, Tomonaga T, Miyazaki K, Hamasaki K, Tokai H, Hidaka M, Yamanouchi K, Takatsuki M, Okudaira S, Tajima Y, Kanematsu T. Acute Deterioration of Idiopathic Portal Hypertension Requiring Living Donor Liver Transplantation: A Case Report. *Digestive Diseases and Sciences* 2008 Oct 31. [Epub ahead of print]
- ③ Eguchi S, Kanematsu T. What is the real contribution of extrahepatic cells to liver regeneration? *Surgery Today* 39; 1, 1-4, 2009.
- ④ Kobayashi K, Fujioka H, Kamohara Y, Okudaira S, Yanaga K, Furui J, Kanematsu T. Underlying Histological Activity of Hepatitis Plays an Important Role for Tumor Recurrence After Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Acta Medica Nagasakiensia* 53; 4, 97-107, 2009.
- ⑤ Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Eguchi S, Takatsuki M, Fujimoto M, Akiyama M, Miura S, Ozawa E, Shibata H, Takeshita S, Kanematsu T, Eguchi K. Hepatitis C virus kinetics during the first phase of pegylated interferon- $\alpha$ -2b with ribavirin therapy in patients with living donor liver transplantation. *Hepatology Research* ;39 856-864, 2009.
- ⑥ Eguchi S, Takatsuki M, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Tomonaga T, Tajima Y, Kanematsu T. Indocyanine Green Dye Excretion Bile Reflects Graft Function After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation* ;88 747-748, 2009.
- ⑦ Eguchi S, Hidaka M, Tomonaga T, Miyazaki K, Inokuma T, Takatsuki M, Okudaira S, Yamanouchi K, Miyaaki H, Ichikawa T, Tajima Y, Kanematsu T. Actual therapeutic efficacy of pre-transplant treatment on hepatocellular carcinoma and its impact on survival after salvage living donor liver transplantation. *Journal of Gastroenterology* ;44 624-629, 2009.
- ⑧ Tokai H, Kawashita Y, Ito Y, Yamanouchi K, Takatsuki M, Eguchi S, Tajima Y, Kanematsu T. Efficacy and limitation of bone marrow transplantation in the treatment of acute and subacute liver failure in rats. *Hepatology Research* 39; 1137-1143, 2009.
- ⑨ Eguchi S, Takatsuki M, Nakashima M, Kanematsu T. Living -donor liver transplantation from second generation children for atomic bomb survivors. *Hepatology Research* 39; 1150-1152, 2009.
- ⑩ Hamada T, Eguchi S, Takatsuki M, Yamanouchi K, Sugiyama N,

- Kawashita Y, Okudaira S, Tajima Y, Ishii T, Kanematsu T. Low-dose recombinant human hepatocyte growth factor enhances effect of hepatocyte transplantation in rats treated with retrorsine. *Hepato-gastroenterology* 56: 1466-1470, 2009
- ⑪ Fujimoto M, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Sibata H, Eguchi S, Takatsuki M, Nagaoka S, Yatsushashi H, Kanematsu T, Eguchi K. The significance of Enzyme Immunoassay for the assessment of hepatitis B virus core-related antigen following liver transplantation. *Internal medicine journal* 48: 1577-1583, 2009
- ⑫ 江口 晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、兼松隆之  
HIV-HCV 重複感染患者に対する肝移植：移植 45(1):46-53, 2010.
- ⑬ Yanaga K, Eguchi S, Takatsuki M, Okudaira S, Tajima Y, Kanematsu T. Two-staged living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatogastroenterology*. 2010; 57:146-8.
- ⑭ Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Miyazaki K, Tajima Y, Kanematsu T. The outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living donor liver transplantation in a Japanese center. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2010; 17:839-43.
- ⑮ Yamanouchi K, Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Kamohara Y, Miyazaki K, Hamasaki K, Tajima Y, Kanematsu T. Management of fungal colonization and infection after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2010;57: 852-857.
- ⑯ Nonaka K, Fujioka H, Takii Y, Abiru S, Migita K, Ito M, Kanematsu T, Ishibashi, H. mPges-1 expression in non-cancerous liver tissue impacts on postoperative recurrence of HCC. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 38: 4846-4853.
- ⑰ Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Tomonaga T, Muraoka I, Kanematsu T. Predictor for histological microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection. *World journal of surgery* 2010; 34:5: 1034-1038.
- ⑱ Chiba K, Isoda M, Chiba M, Kanematsu T, Eguchi S. Significance of PET/CT in determining actual TNM staging for Patients with various lung cancers. *International Surgery* 2010; 95: 197-204.
- ⑲ 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, Macrophage-dominant sialadenitis in human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy after living-donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 2797-2799
- ⑳ Kanematsu T. The happy marriage of surgery and science/technology would

- lead to prosperous surgical development towards the year 2050. *Surgery Today* 2010;40: 691-695.
- ⑳ 村岡いづみ、江口晋、曾山明彦、日高匡章、山之内孝彰、高槻光寿、兼松隆之  
生体肝移植後に非閉塞性腸管虚血症 (Non-Occlusive Mesenteric Ischemia ; NOMI) をきたした 1 例：臨牀と研究 87(9):150-151, 2010.
- ㉑ 曾山明彦、江口晋、濱崎幸司、高槻光寿、日高匡章、村岡いづみ、小坂太一郎、朝長哲生、兼松隆之  
生体肝右葉移植後の胆管吻合部難治性胆汁瘻の治療に T-tube が奏功した 1 例：臨牀と研究 87(9):148- 149, 2010.
- ㉒ 兼松隆之 英国の医療事情の一側面と専門医制度の仕組み：日本癌病態治療研究会誌 16(1): 38-40, 2010.
- ㉓ 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.
- ㉔ 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.
- ㉕ 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.
- ㉖ 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.
- ㉗ Eguchi S, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Muraoka I, Tomonaga T, Kanematsu T. Liver transplantation for patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection with special reference to hemophiliac recipients in Japan. *Surg Today* 2011;41(10):125-31.
2. 学会発表
- ① 兼松隆之  
血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植  
第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会 名古屋市 2009.11.26 (平成 21 年度 統括報告書 資料 3-2)
- ② 江口 晋、兼松隆之  
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  
第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 2010.11.24
- ③ 曾山明彦、江口 晋、高槻光寿、日高匡章、村岡いづみ、朝長哲生、足立智彦、黒木 保、兼松隆之  
HIV/HCV 重複感染者の肝予備能評価の検討

第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会  
東京 2010.11.25

- ④ 高槻光寿、江口 晋、曾山明彦、原 貴  
信、村岡いづみ、黒木 保、大野慎一郎、  
金高賢悟、兼松隆之

HIV/HCV 重複感染患者は思った以上に  
肝障害が進行している：肝移植のタイミ  
ングに関する考察

第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会  
東京 2011.11.30-12.2

G. 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

# 平成 21 年度 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

主任研究者 兼松 隆之  
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 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のための組織を構築するにあたり、医療スタッフの意識・知識を高めるためのセミナーを定期的に行った。また、それをもとに本疾患の肝移植に携わる医療従事者向けのマニュアルを作成した。これらの経過の中で、肝移植の適応と考えられ、移植を希望する2症例の紹介を受けた。詳細な検討の結果、脳死肝移植の登録を日本臓器移植ネットワークに行い、現在待機中である。さらに、実際に肝移植適応となる症例が現時点でどの程度存在するのかを知るために、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実施した。現在10例に施行し、画像上肝硬変を5例、また1例に肝細胞癌を認めた。肝機能上はChild-Aの症例が9例、Child-Bが1例であり、現時点で早急に移植が必要な症例は少ないが、今後も追跡調査が必要と考えられた。

分担研究者

有吉 紅也（長崎大学 熱帯医学研究所 教授）  
江口 晋（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授）  
上平 憲（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 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）  
塚崎 邦弘（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授）  
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（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授）

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 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、病院全体の取り組みとして医療スタッフの意識・知識を高めて医療および看護行為をマニュアル化すること、また、潜在的な肝移植適応患者がどの程度存在するかを知るために、画像診断および肝機能をスクリーニングすることとした。

B. 研究方法

定期的に医師・看護師を中心とした関連

スタッフに呼びかけてセミナーを開催し、それをもとに医療従事者向けのマニュアルを作成した。また、HIV感染を合併した症例に対する肝移植に実績のあるマイアミ大学からは同大学の協力を得て、HIV患者の肝移植データを提供してもらい現在解析中である。また、国内ではHIV/HCV重複感染患者に対し生体肝移植の経験がある東京大学と連携し、手術の実際と周術期管理情報の提供を依頼中である。

さらに、全国よりHIV/HCV重複感染患者を受け入れ、長崎大学病院の個室を専有化

し、2泊3日の短期入院中に肝機能検査（血算、凝固能、生化学検査、ICG15分値、アジアロ肝シンチ）、腫瘍マーカー（AFP、PIVKA-II）、HCV-RNA、また、画像診断として腹部造影CT、さらに内視鏡検査で食道静脈瘤の有無をチェックした。

（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

2009年1月から7月の間に、計4回のセミナーを実施した。内容はHIV感染の現状や感染防止を含めた一般的なことからHIV/HCV重複感染者に対する生体肝移植の実績がある施設からの症例提示、また血友病患者の周術期管理等であった。

これをもとに09年7月に「HIV/HCV重複感染患者に対する肝移植 - 医療従事者マニュアル -」第1版を上梓し（資料1）、第8凝固因子活性をリアルタイムで測定できるアッセイ法を確立した。

これらの途中経過を、2010年1月29日、九州ブロック各県・エイズ拠点病院等連絡会議（九州医療センター）にて「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 - 長崎大学における取り組み -」という演題で報告した。

また、09年8月23~27日にマイアミ大学へ出向き、今回の事業に関して説明したのち、①HIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のデータ解析、②血友病患者に対する移植経験の調査、を依頼し、今後緊密な連携・情報交換を行うことを確認した（資料2）。

HIV/HCV重複感染症例に対する生体肝移植に関して最も実績のある東京大学へも、同様のデータ解析を依頼し、さらにコロンビア大学外科の加藤友朗教授を第23回日本エイズ学会学術集会・総会に招聘し、米国におけるHIV症例に対する肝移植の現状と問題点の講演を企画・実施した（資料3-1）。

この研究経過中、2例の肝硬変症例の紹介があり、それぞれ肝移植の適応と判定され、脳死肝移植の登録を日本臓器移植ネットワークに行い、現在待機中である（資料4）。

長崎大学病院において、10年1月の時点で、10名の患者に対して肝移植適応を視野に入れた検診を行った（資料5）。全例男性で年齢38.5歳<30-60歳>（中央値<範囲>、以下同じ）、肝機能は総ビリルビン値1.1mg/dl<0.7-3.4mg/dl>、PT-INR 1.1

<0.95-1.46>、血清アルブミン値4.4g/dl<3.2-4.8g/dl>、ICG15分値14%<2-62%>、アジアロ肝シンチLHL<sub>15</sub> 0.94<0.69-0.97>であり、腹部CTで5例が肝硬変、3例が慢性肝炎、2例が正常、の所見で、肝硬変1例に腹水の合併を認めた。また、肝細胞癌を1例に認めたがラジオ波焼灼術（RFA）後の多発再発であり、現時点での移植適応はないと判断された。Child-Pugh scoreは5点<5-8点>で、Child-A 9例、B 1例であった。Model for End-stage Liver Disease（MELD）scoreは9.5点<6-12点>であった。腫瘍マーカーはAFP 3.1ng/ml<1.6-654.4ng/ml>、PIVKA-II 26 mAU/ml<8-128mAU/ml>であった。内視鏡所見で、10例中4例に食道静脈瘤を認め、うち1例はRC(+）であった。HCV-RNAは5例が陽性であった。

### 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平成21年度には実施していない。なお、長崎大学病院では同期間にそれ以外の末期肝疾患に対し20例の生体肝移植を施行している。さらに、関連疾患としてHIV感染を合併した慢性腎不全患者に対し生体腎移植を近々実施予定である。また、研究経過中に2例の患者の紹介があり、それぞれ肝移植適応と判定され、脳死肝移植に登録して待機中である。

肝移植施設として組織を構築するにあたり、病院全体として特にHIVに対する意識・知識を徹底することが重要と考え、セミナーの開催および医療従事者向けのマニュアル第1版を上梓した。今後、新たな知見・経験により適宜改訂していく予定である。また、HIV/HCV重複感染症例に対する肝移植の実績がある施設に症例のデータ解析を依頼し、現在解析中である。

長崎大学病院において肝移植適応を視野



に入れた検診を開始したが、従来から報告されているとおり、HIVがHAART療法で制御可能となった現在、HIV/HCV重複感染患者の生命予後を規定するのはHCVによる肝障害および肝細胞癌となる可能性が、検診の結果からも窺えた。多くの症例がChild-Aであることから早急に移植が必要な症例は現時点では多くはないと思われるが、画像上肝硬変を呈している症例が半数を占めており、今後嚴重な経過観察を必要とする。また、肝細胞癌を1例に認め、いわゆるミラノ基準を逸脱しているため肝移植の適応はないと判断したが、他の治療により制御されれば、今後、移植適応となる可能性もある。

#### E. 結論

すでに、作成された医療従事者マニュアルをもとにHIV/HCV重複感染患者の検診を開始しているが、肝移植適応という視点からのスクリーニングは今回が初めての試みであり、今後症例を集積および追跡することにより、適応症例の割合、移植のタイミング等が明らかになるとと思われる。また、すでに2例の症例を脳死肝移植待機患者として登録おり、移植手術施行に向け万全の体制で臨めるよう準備している。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Hidaka M, Eguchi S, Okudaira S, Takatsuki M, Tokai H, Soyama A, Nagayoshi S, Mochizuki S, Hamasaki K, Tajima Y, Kanematsu T. Multicentric occurrence and spread of hepatocellular carcinoma in whole explanted end-stage liver. *Hepatology Research* 39; 2, 143-148, 2009.

2) Inokuma T, Eguchi S, Tomonaga T, Miyazaki K, Hamasaki K, Tokai H, Hidaka M, Yamanouchi K, Takatsuki M, Okudaira S, Tajima Y, Kanematsu T. Acute Deterioration of Idiopathic Portal

Hypertension Requiring Living Donor Liver Transplantation: A Case Report. *Digestive Diseases and Sciences* 2008 Oct 31. [Epub ahead of print]

3) Eguchi S, Kanematsu T. What is the real contribution of extrahepatic cells to liver regeneration? *Surgery Today* 39; 1, 1-4, 2009.

4) Kobayashi K, Fujioka H, Kamohara Y, Okudaira S, Yanaga K, Furui J, Kanematsu T. Underlying Histological Activity of Hepatitis Plays an Important Role for Tumor Recurrence After Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Acta Medica Nagasakiensia* 53; 4, 97-107, 2009.

5) Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Eguchi S, Takatsuki M, Fujimoto M, Akiyama M, Miuma S, Ozawa E, Shibata H, Takeshita S, Kanematsu T, Eguchi K. Hepatitis C virus kinetics during the first phase of pegylated interferon- $\alpha$ -2b with ribavirin therapy in patients with living donor liver transplantation. *Hepatology Research* ;39 856-864, 2009.

6) Eguchi S, Takatsuki M, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Tomonaga T, Tajima Y, Kanematsu T. Indocyanine Green Dye Excretion Bile Reflects Graft Function After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation* ;88 747-748, 2009.

7) Eguchi S, Hidaka M, Tomonaga T, Miyazaki K, Inokuma T, Takatsuki M, Okudaira S, Yamanouchi K, Miyaaki H, Ichikawa T, Tajima Y, Kanematsu T. Actual therapeutic efficacy of pre-transplant treatment on hepatocellular carcinoma and its impact on survival after salvage living donor liver transplantation. *Journal of Gastroenterology* ;44 624-629, 2009.

8) Tokai H, Kawashita Y, Ito Y, Yamanouchi K, Takatsuki M, Eguchi S, Tajima Y, Kanematsu T.

Efficacy and limitation of bone marrow

transplantation in the treatment of acute and subacute liver failure in rats. Hepatology Research 39; 1137-1143, 2009.

9) Eguchi S, Takatsuki M, Nakashima M, Kanematsu T. Living donor liver transplantation from second generation children for atomic bomb survivors. Hepatology Research 39; 1150-1152, 2009.

10) Hamada T, Eguchi S, Takatsuki M, Yamanouchi K, Sugiyama N, Kawashita Y, Okudaira S, Tajima Y, Ishii T, Kanematsu T. Low-dose recombinant human hepatocyte growth factor enhances effect of hepatocyte transplantation in rats treated with retrorsine. Hepato-gastroenterology 56: 1466-1470, 2009

11) Fujimoto M, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Sibata H, Eguchi S, Takatsuki M, Nagaoka S, Yatsushashi H, Kanematsu T, Eguchi K. The significance of Enzyme Immunoassay for the assessment of hepatitis B virus core-related antigen following liver transplantation. Internal medicine journal 48: 1577-1583, 2009

12) 江口 晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、兼松隆之  
HIV・HCV 重複感染患者に対する肝移植移植 (印刷中)

## 2. 学会発表

兼松隆之

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植

第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会  
名古屋市 2009.11.26 (資料 3-2)

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

# HIV / HCV 「重複感染患者に対する肝移植」 における医療従事者マニュアル

- 1) はじめに
- 2) 医療従事者の感染リスク
- 3) 医療従事者における感染予防策と曝露時対策
- 4) 各部署での具体的準備状況
- 5) プライバシー保護とカウンセリング

平成21年度 厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策事業  
「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」  
兼松班

長崎大学 移植・消化器外科

第1版 平成21年(2009年)7月17日

## 1) はじめに

今回、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者さんに対する肝移植を円滑に実施するための組織構築作りを行い、当該患者さんへの肝移植の実施を予定している。

現実的には、血液媒介病原体（ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV））による特別の感染対策を講じる必要はなく、通常感染予防策を遵守することが最も重要である。

今回作成した医療従事者マニュアルは、これから初めて病棟、手術室等で当該患者さんに関わる医療従事者への手引き書、針刺しなどの曝露時のフローチャートなどが記載されており、何か問題が起きた時、疑問に思った時、医療従事者が気軽に目を通し、活用するために作成するものである。

## 2) 医療従事者の感染リスク

医療従事者における HIV 感染血液による針刺し・切創などの職業曝露から HIV の感染が成立するリスクは、経皮的曝露では約 0.3%（95% 信頼区間 = 0.2% ~ 0.5%）<sup>1)</sup>、粘膜曝露では約 0.09%（95% 信頼区間 = 0.006% ~ 0.5%）<sup>2)</sup>と報告されている。この感染危険率は、B 型肝炎ウイルス（曝露源が HBe 抗原陽性の場合で約 40%、抗 HBe 抗体陽性の場合は約 10%）や C 型肝炎ウイルス（約 2%）に比べると明らかに低いと考えてよい。米国では、2001 年 6 月までに 57 名の医療従事者が職業上の曝露により HIV に感染しており、その他にもさらに 137 件の事例についても HIV 職業感染の可能性が考えられている。本邦では 2002 年 12 月の時点で HIV 職業感染の報告例はないが、HIV 感染患者数は増加を続けており、今後も感染事例が起こる前に対策を立てておくことが極めて重要である。

今回我々が担当する HIV/HCV 重複感染患者の肝移植時の条件は、

1. AIDS を発症していないこと
2. CD4 陽性 T リンパ球が 250/μl 以上あること
3. HIV ウイルス量感度以下である。

このことをふまえると、感染危険率は低いと考えられる。