

甲状腺機能検査

FT3 3.40、FT4 は 1.04 と正常です。TSH も 2.35 と正常です。

アシアロ肝シンチ (2011/2/3)

LHL15 は 0.909 で、肝予備能は軽度低下しています。

検尿検査(2011/2/2)

尿糖、尿潜血、尿蛋白陰性です。

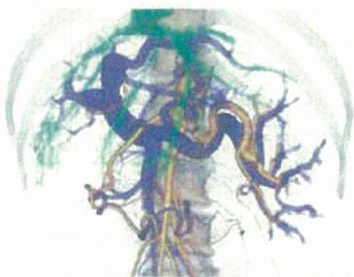
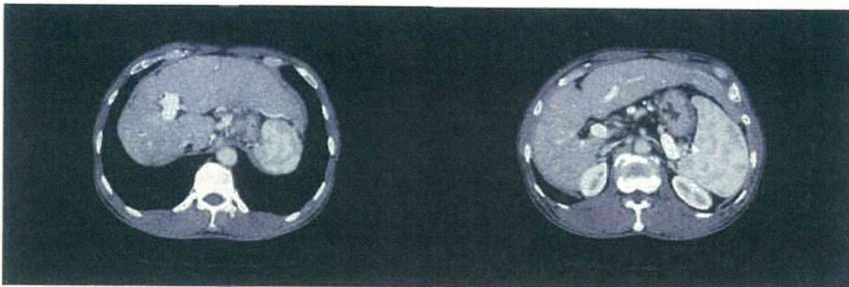
胸部・腹部レントゲン検査(2011/ 2/2)

胸部、腹部レントゲンは特に異常ありません。

骨密度測定 (2011/2/4)

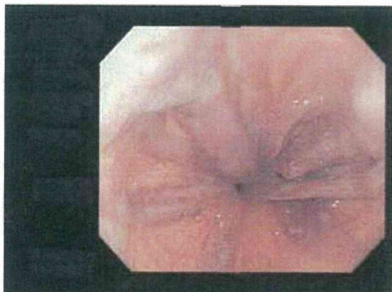
正常範囲内です。

CT 検査(2011/2/3)



画像上肝の辺縁が鈍で、右葉が委縮、左葉が肥大しています。肝硬変の所見と考えます。脾臓が少し腫れています。食道静脈瘤を認めます。肝硬変に伴う門脈圧亢進症と考えられます。腹水はありません。肝がんを疑う所見ではありません。腎臓、脾臓、膵臓に異常所見なし。門脈も開存しています。

上部消化管内視鏡検査(2011/2/4)



食道に静脈瘤があります。RC+ (血豆様) があり、治療の適応です。専門医での治療を強く勧めます。胃にも静脈瘤がありますが、こちらは経過観察可能と考えられます。十二指腸に腫瘍、潰瘍、静脈瘤はありません。異常なしです。

まとめ

1. 肝障害の程度

画像上、肝硬変です。肝機能はみかけは正常ですが、予備力は低下しています。肝機能を示す Child-Pugh 分類ではAの6点ですが、食道静脈瘤など門脈圧亢進症状が著明で、肝移植適応ありと考えます。C 型肝炎ウイルスに対する抗体は陽性ですが、HCV ウイルス RNA は血中では確認できません。また、肝がんなどを疑わせる所見はありません。

2. その他の検査

CD4 リンパ球の実数 219 と正常範囲内です。HIV-1 RNA 定量は検出感度以下です。リンパ球のパーセントも CD4 29.3%、CD4/CD8 の比は 0.7 です。

症例 25

38 歳 男性

診 断：血友病 A HIV 感染症 C 型肝炎 門脈圧亢進症

現病歴：感染時期不明 平成 14 年ペグインターフェロン+リバビリン治療開始 1 年間継続しウイルス陰性
服薬歴（抗 HIV 薬）：

平成 3 年 AZT その後 DDI ・平成 9 年 AZT+3TC（途中ネビラピン）

平成 10 年 3TC+D4T+インジナビル

平成 12 年 1 月 3TC+D4T+インジナビル+リトナビル

平成 13 年 7 月 3TC+d4T+ストックリン 9 月 3TC+d4T+ストックリン+アバカビル

平成 14 年 11 月 3TC+アバカビル+テノフォビル

平成 16 年 1 月 3TC+d4T+ザイアジェン

平成 17 年 9 月～平成 18 年 12 月 薬休止

平成 18 年 12 月 エブジコム+レクシヴァ+リトナビル

平成 22 年 12 月 エブジコム+ブリジスタナイーブ+リトナビル

解説

心電図（2011/2/2） 脈拍 63 回/分。正常。

一般検血検査（2011/2/2） 血液型は A 型、Rh(+)です。血球検査では白血球（体のなかのパトロール）は 5,000 と正常です。ヘモグロビン（貧血の程度）は 17.1 と正常範囲内。血小板（一次止血機構）が 13.3 万と若干低下しています。おそらく肝硬変に伴う脾機能亢進症によるものと考えられます。リンパ球のパーセントは CD4 25.6%、CD8 43.4%と正常。CD4/CD8 の比は 0.6 と低値です。CD4 実数は 473 と正常でした。抗核抗体（自己抗体）は 20 以下と正常です。

凝固系（2010/2/2） プロトロンビン時間（肝の合能を示す）は 79%と若干低下。APTT は 57.9 秒と延長しています。（おそらく血友病による）アンチトロンビン III は 75%と正常範囲内。プロテイン C も 67 と若干低下しています。第 8 因子活性は 5.0%、第 9 因子活性も 63.1%と低下しています。

電解質 Na 141、カリウム 3.9、Cl 106 と正常範囲内です。

肝機能検査 AST/ALT（肝炎の活動性を示す）は 40/49 IU/L と軽度上昇しています。γGTP（胆管障害を示す）も 58 と軽度上昇、LAP は 66 と正常範囲内です。総ビリルビン（黄疸の程度）は 1.5 mg/dl と正常です。アルブミン（肝臓が作るたんぱく質）は 4.5 g/dl と正常です。アンモニア値は 47 以下と正常です。総コレステロールは 204、中性脂肪は 145 と正常です。尿酸値は 6.5 と正常です。ICG 負荷検査 15 分値（肝予備能）は 22%と異常値です。肝硬変の指標となるヒアルロン酸値は 76 と若干上昇、他の指標の IV 型コラーゲン値は 3.0 と正常です。

腎機能検査 血清 尿素窒素値 18 と正常です。血清クレアチニン値は 0.85 と正常です。

糖尿病検査 Hb-A1c(採血前 1 ヶ月間の血糖の調整を示す)は 4.7 と正常範囲です。空腹時血糖は 92 と正常範囲です。

感染症検査 B 型肝炎は HBs 抗体、HBc 抗体陽性で、以前罹患した既往が伺えます。C 型肝炎の抗体は陽性です。しかし、HCV-RNA は血中に検出されません。HIV-1,2 抗体は陽性です。HIV-1 RNA 定量も少量検出されております。T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)は陰性です。サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、水痘ウイルスには既感染（かかった後）です。

腫瘍マーカー 肝細胞癌のマーカー AFP（アルファ フェト蛋白、正常値 10 以下）は 5.5、L3 分画も 0%と正常範囲内。もう一つのマーカー PIVKA-II も 16 と正常範囲内。胃癌、大腸癌のマーカー CEA は 3.0 と正常です。

甲状腺機能検査 FT3 3.43、FT4 は 1.09 と正常です。TSH も 1.36 と正常です。

腹部エコー検査(2011/2/3) 脂肪肝を疑います。腫瘤はみとめません。腹水もありません。左右腎臓に9mm大のう胞(ふくろ状の病変)を認めますが、良性と考えられ、経過観察です。

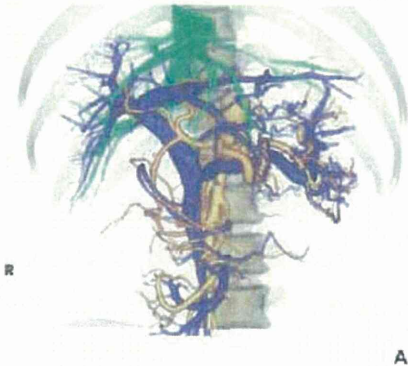
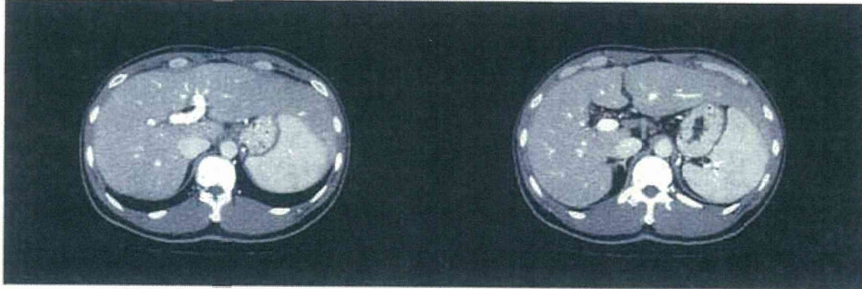
アシアロ肝シンチ(2011/2/2) LHL15は0.905で、肝予備能は軽度低下しています。

検尿検査(2011/2/2) 尿糖、尿潜血、尿蛋白陰性です。

胸部・腹部レントゲン検査(2011/2/2) 胸部、腹部レントゲンは特に異常ありません。

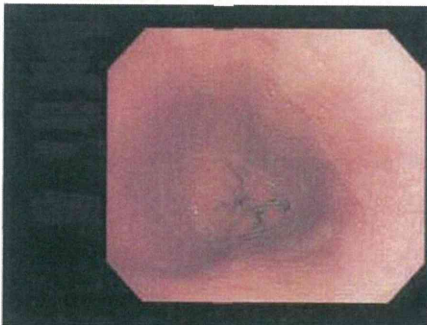
骨密度測定(2011/2/4) 正常範囲内です。

CT検査(2011/2/3)



画像上肝の辺縁が鈍で、肝硬変の所見と考えます。脾臓が少し腫れています。肝硬変に伴う門脈圧亢進症が疑われ、側副血行も発達しています。腹水はありません。肝がんを疑う所見ではありません。胆嚢、腎臓、脾臓に異常所見なし。門脈も開存しています。

上部消化管内視鏡検査(2011/2/4)



食道に静脈瘤は認めません。胃にはポリープを認めますが、経過観察と考えられます。胃に静脈瘤は認めません。十二指腸に腫瘍、潰瘍、静脈瘤はありません。異常なしです。

まとめ

1. 肝障害の程度

AST/ALTが軽度上昇しています。血中HCV-RNAは検出されていませんので、HAARTによるものかもしれません。

画像上は肝硬変と考えます。肝機能予備力は若干低下しています。肝機能総合評価を示すChild-Pugh分類ではAの6点で、側副血行路出現など門脈圧亢進症状が出現しており、今後、肝移植適応となる可能性がありますので、専門医でフォローして下さい。肝がんなどを疑わせる所見はありません。

2. その他の検査

CD4リンパ球の実数473と正常範囲内です。HIV-1 RNA定量は少量検出されています。胃に良性(おそらく)のポリープを認めます。フォロー要です。

症例 26

58 歳 女性

診 断：慢性胃炎

現病歴：慢性 C 型肝炎（慶応病院内科にてフォロー） 甲状腺腫瘍の切除歴あり depression 抗不安薬等
内服中、更年期障害

解説

心電図(2011/2/7)

異常なし

採血検査 (2011/2/7)

血球検査では白血球数（体のなかのパトロール）4500、ヘモグロビン値（貧血の程度）13.8 は正常です。血小板（一次止血機構）は 19.7 万と正常です。血液型は A 型、Rh(+)です。CD4/CD8 2.2, CD4 実数 1020 と正常範囲内です。

凝固系

プロトロンビン時間は 93%と正常。APTT も 33.4 秒と正常。アンチトロンビン III は 103 %と正常です。第 8 因子活性は 89.4%と正常です。

電解質

Na 141 正常、カリウム 3.9, Cl 107 と正常範囲内です。

肝機能検査

AST/ALT（肝炎の活動性を示す）は 27/25 IU/L と正常です。総ビリルビン（黄疸の程度）は 0.7 mg/dl と正常です。アルブミン（肝臓が作るたんぱく質）も 4.2g/dl と正常です。ICG15 分停率は 18%と若干上昇しています。

腎機能検査

尿素窒素 13, 血清クレアチニン値は 0.61 と正常です。

糖尿病検査

Hb-A1c(採血前 1 ヶ月間の血糖の調整を示す)は 5.5 と正常範囲です。空腹時血糖も 90 と正常です。

感染症検査

B 型肝炎は HBc 抗体陽性で既感染（以前、罹患した跡があるようです）パターン。C 型肝炎の抗体は陽性です。HCV RNA 定量 も検出されています。HIV-1,2 抗体、HTLV-1 抗体は陰性です。サイトメガロウイルス、水痘ウイルス、単純ヘルペスウイルスは既感染です。HIV-1 RNA 定量 は検出せず。

腫瘍マーカー

肝細胞癌のマーカーAFP（アルファ フェト蛋白）は 2.8、PIVKA-II も 14 とともに正常です。AFP L3 分画も正常です。胃癌、大腸癌のマーカーCEA も 4.5 と正常です。

甲状腺機能検査

FT3 2.67, FT41.1, TSH 0.862 と正常です。

腹部エコー検査 (2011/2/8)

肝表面平滑、辺縁鋭、内部均一。肝内に腫瘍性病変なし。肝 S8 にのう胞（良性のふくろ）があります。脂肪肝なし。肝臓の血管系に異常なし。脾も異常所見なし。軽度脾臓腫大あり。

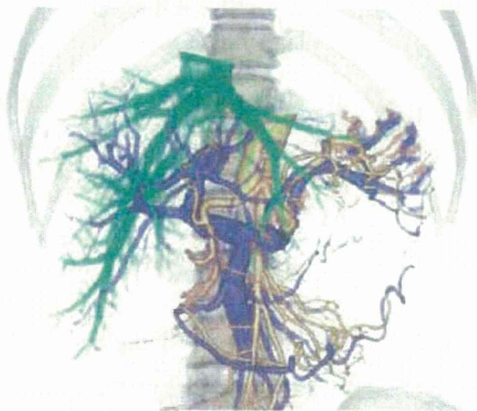
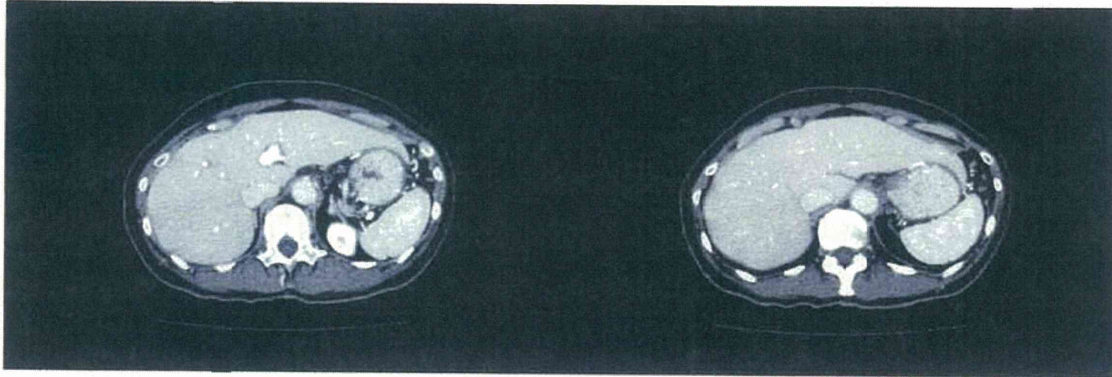
アシアロ肝シンチ(2011/2/10)

HH15:0.534, LHL15:0.931 と正常。肝予備能は正常。

マンモグラフィー(2011/2/10)

左右乳房に特に異常なし。

CT 検査(2011/2/8)

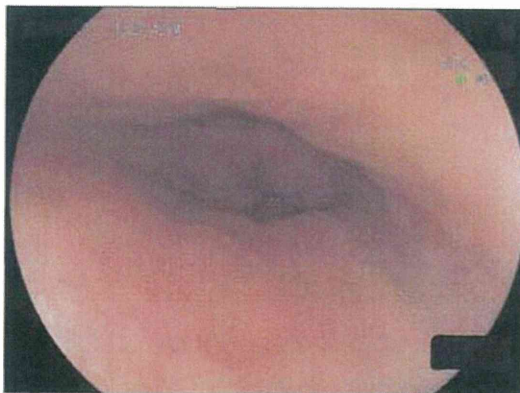


R

A

腹水なし。肝表面平滑、辺縁鋭、内部均一。肝内に腫瘍性病変なし。脂肪肝なし。脾も異常所見なし。肝のう胞（水袋）あり。両性のものです。

内視鏡検査(2011/2/10)



食道、胃、十二指腸に腫瘍性病変なし。胃は慢性胃炎。良性の黄色腫あり。経過観察でOKです。

まとめ

1. 肝障害の程度

血中 HCV-RNA は検出されていますが、肝機能正常で、肝炎の所見は現在ありません。画像上もほぼ正常のようです。肝機能予備力も正常です。肝機能総合評価を示す Child-Pugh 分類ではAの5点で、肝移植適応などはありません。また肝がんなどを疑わせる所見はありません。

2. その他の検査

大腸のポリープは良性でした。

症例 27

45 歳 男性

診 断：血友病 A HIV 感染症 C 型肝炎

現病歴：血友病 A により HIV/HCV 罹患。高校生になる前は非加熱製剤を使用していた。

東京 HIV センター受診。クロスエイト（血液製剤）を自己注射で行っている

解説

心電図（2011/2/16）

正常。

一般検血検査（2011/2/18）

血液型は B 型、Rh(+)です。血球検査では白血球（体のなかのパトロール）は 12,400 と上昇しています。ヘモグロビン（貧血の程度）は 14.3 と正常範囲内。血小板（一次止血機構）が 17.5 万とほぼ正常です。リンパ球のパーセントは CD4 21.1%、CD8 52.9%と正常。CD4/CD8 の比は 0.4 と低値です。CD4 実数は 691 と正常でした。プロカルシトニン（細菌感染症で上昇）は 0.051 と正常です。

凝固系（2010/2/16）

プロトロンビン時間（肝の合能を示す）は 90%と正常。APTT は 36.7 秒と若干延長しています。（おそらく血友病による）アンチトロンビン III は 100%と正常。プロテイン C も 79 と正常。第 8 因子活性は 30.5%、第 9 因子活性も 68.1%と低下しています。抗核抗体も検出されてません。

電解質

Na 142、カリウム 4.1、Cl 108 と正常範囲内です。

肝機能検査

AST/ALT（肝炎の活動性を示す）は 21/27 IU/L と正常です。γGTP、LAP（どちらも胆管障害を示す）は 36、66 と正常範囲内です。2/18 の総ビリルビン（黄疸の程度）は 1.6 mg/dl と軽度上昇していました。2/16 は 0.7 と正常です。アルブミン（肝臓が作るたんぱく質）は 4.1 g/dl と正常です。アンモニア値は 43 以下と正常です。総コレステロールは 145、中性脂肪は 138 と正常です。尿酸値は 5.7 と正常です。ICG 負荷検査 15 分値（肝予備能）は 5%と正常値です。肝硬変の指標となるヒアルロン酸値は 36 と正常値です。他の指標の IV 型コラーゲン値は 6.0 と正常です。

腎機能検査

血清 尿酸窒素値 11 と正常です。血清クレアチニン値は 0.6 と正常です。

糖尿病検査

Hb-A1c(採血前 1 ヶ月間の血糖の調整を示す)は 4.6 と正常範囲です。空腹時血糖は 88 と正常範囲です。

感染症検査

B 型肝炎は HBc 抗体のみ陽性で、以前罹患した既往が伺えます。C 型肝炎の抗体は陽性です。HCV-RNA 定量も 7.2 と血中に検出されています。HIV-1,2 抗体は陽性です。HIV-1 RNA 定量では血中に検出されておられません。T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)は陰性です。サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、水痘ウイルスには既感染（かかった後）です。

腫瘍マーカー

肝細胞癌のマーカー AFP（アルファ フェト蛋白、正常値 10 以下）は 4.1、L3 分画も 0%と正常範囲内。もう一つのマーカー PIVKA-II も 27 と正常範囲内。胃癌、大腸癌のマーカー CEA は 2.7 と正常です。

甲状腺機能検査

FT3 4.34、FT4 は 0.97 と正常です。TSH も 0.842 と正常です。

腹部エコー検査(2011/2/3)

脂肪肝を疑います。腫瘤はみとめません。腹水もありません。左右腎臓に 9mm 大ののう胞（ふくろ状の病変）を認めますが、良性と考えられ、経過観察です。

アシアロ肝シンチ (2011/2/17)

LHL15 は 0.959 で、肝予備能は正常です。

検尿検査(2011/2/18)

尿糖、尿潜血、尿蛋白陰性です。

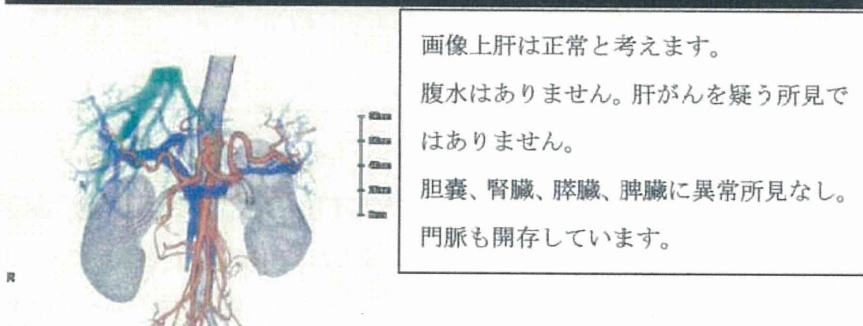
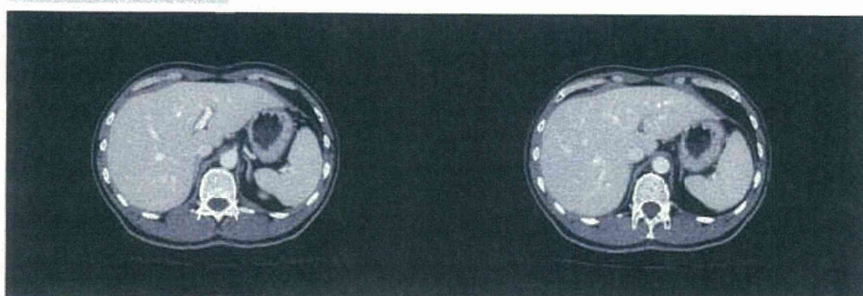
胸部・腹部レントゲン検査(2011/ 2/16)

胸部、腹部レントゲンは特に異常ありません。

骨密度測定 (2011/2/18)

骨密度が著しく低下しています。主治医にご相談ください。

CT 検査(2011/2/17)



上部消化管内視鏡検査(2011/2/18)



食道、胃に静脈瘤は認めません。
胃には隆起性病変を認めます。経過観察と考えられますが、フォローにつき主治医と相談ください。
十二指腸に腫瘍、潰瘍、静脈瘤はありません。少し荒れているようです。

まとめ

1. 肝障害の程度

血中 HCV-RNA は検出されていますが、肝機能は正常です。画像上も正常で、肝機能予備力も保たれています。肝機能総合評価を示す Child-Pugh 分類では A の 5 点で、肝移植適応はありません。肝がんなどを疑わせる所見はありません。

2. その他の検査

CD4 リンパ球の実数 473 と正常範囲内です。HIV-1 RNA 定量も検出感度以下です。胃に良性（おそらく）の隆起を認めます。フォロー要です。入院後、発熱があり、白血球も上昇していましたが、検査した限りのウイルスなどは検出されおらず、今のところ原因不明です。

症例 28

40 歳 男性

診 断：血友病 A HIV 感染症 C 型肝硬変 門脈圧亢進症

現病歴：脳内出血の手術により、1980 年と 1982 年ぐらいに劇症肝炎（非 A 非 B）

～1983 年 5.6 回入院 1991 年 IFN 始める（2002 年まで計 5 回） 2002 年 IFN+Rivabirin

服薬歴（抗 HIV 薬）：

1997 年 4 月 AZT+3TC 8 月中止 11 月 d4T+3TC

1998 年 3 月 d4T+3TC+IDC 1999 年 4 月 d4T+3TC+NFV 2001 年 7 月 d4T+3TC+EFV

2002 年 3 月 AZT+3TC+EFV 5 月中止

2005 年 3 月 AZT+3TC+LPV/RTV（コンビヒル・カレトラ）

2006 年 2 月 中止 2008 年 3 月～FTC/TDF+EFV（ツルバダ・ストックリン）

解説

心電図（2011/2/23）

脈拍 63 回/分。正常。

一般検血検査（2011/2/25）

血液型は AB 型、Rh(+)です。血球検査では白血球（体のなかのバトロール）は 4,700 と正常です。ヘモグロビン（貧血の程度）は 16.3 と正常範囲内。血小板（一次止血機構）が 22.1 万と正常範囲内。リンパ球のパーセントは CD4 26.7%、CD8 48.3%と正常。CD4/CD8 の比は 0.6 と低値傾向です。CD4 実数は 502 と正常でした。抗核抗体（自己抗体）は 20 以下と正常です。

凝固系（2010/2/25）

プロトロンビン時間（肝の合能を示す）は 104%と正常。APTT は 44.3 秒と延長しています。（おそらく血友病による）アンチトロンビン III は 111%と正常範囲内。プロテイン C も 100 と正常。第 8 因子活性は 13.4%と低下しています。第 9 因子活性は 90.2%と正常。

電解質

Na 141、カリウム 4.0、Cl 107 と正常範囲内です。

肝機能検査

AST/ALT（肝炎の活動性を示す）は 45/65 IU/L と軽度上昇しています。γGTP（胆管障害を示す）も 46 と軽度上昇、LAP は 59 と正常範囲内です。総ビリルビン（黄疸の程度）は 0.9 mg/dl と正常です。アルブミン（肝臓が作るたんぱく質）は 5.5 g/dl と正常です。アンモニア値は 37 以下と正常です。総コレステロールは 182、中性脂肪は 64 と正常です。尿酸値は 7.7 と正常です。ICG 負荷検査 15 分値（肝予備能）は 6%と正常です。肝硬変の指標となるヒアルロン酸値は 76 と若干上昇、他の指標の IV 型コラーゲン値は 3.0 と正常です。

腎機能検査 血清尿素窒素値 16 と正常です。血清クレアチニン値は 0.86 と正常です。

糖尿病検査 Hb-A1c(採血前 1 ヶ月間の血糖の調整を示す)は 4.3 と正常範囲です。空腹時血糖は 95 と正常範囲です。

感染症検査 B 型肝炎は陰性。C 型肝炎の抗体は陽性です。しかし、HCV-RNA は血中に検出されません。HIV-1,2 抗体は陽性です。HIV-1 RNA 定量も少量検出されております。T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)は陰性です。サイトメガロウイルス、水痘ウイルスには既感染（かかった後）です。単純ヘルペスには未感染です。

腫瘍マーカー 肝細胞癌のマーカー AFP（アルファ フェト蛋白、正常値 10 以下）は 3.3、L3 分画も 0%と正常範囲内。もう一つのマーカー PIVKA-II も 39 と正常範囲内。胃癌、大腸癌のマーカー CEA は 1.0 と正常です。

甲状腺機能検査 FT3 3.74、FT4 は 1.28 と正常です。TSH も 1.28 と正常です。

腹部エコー検査(2011/2/3) 脂肪肝を疑います。腫瘤はみとめません。腹水もありません。左右腎臓に 9mm 大のう胞(ふくろ状の病変)を認めますが、良性と考えられ、経過観察です。

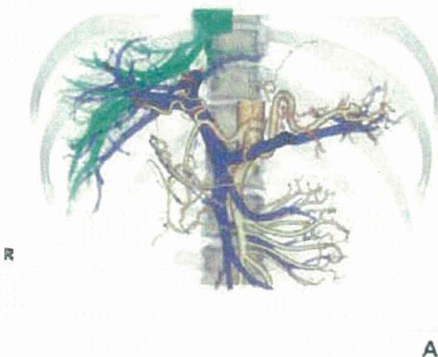
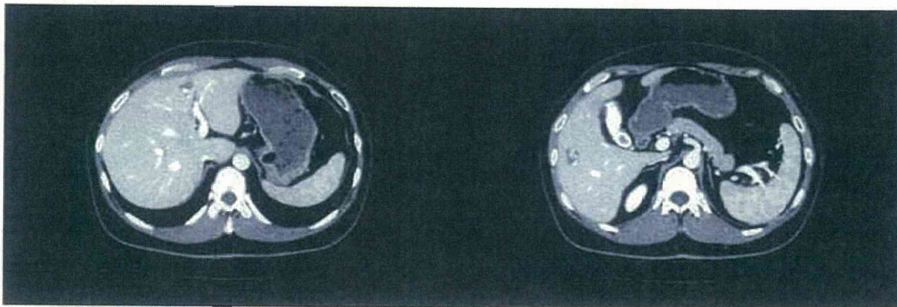
アシアロ肝シンチ (2011/2/24) LHL15 は 0.941 で、肝予備能は良好です。

検尿検査(2011/2/25) 尿糖、尿潜血、尿蛋白陰性です。

胸部・腹部レントゲン検査(2011/ 2/23) 胸部、腹部レントゲンは特に異常ありません。

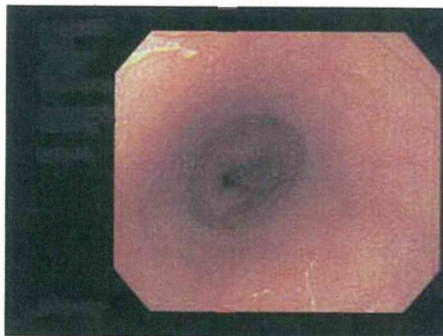
骨密度測定 (2011/2/4) 正常範囲内です。

CT 検査(2011/2/24)



画像上肝の辺縁が鈍で、慢性肝炎の所見と考えます。脾臓が少し腫れています。肝の S4,5 に 25mm、24mm の血管腫(良性の腫瘍)と考えられます。腹水はありません。肝がんに疑う所見ではありません。胆嚢、腎臓、膀胱に異常所見なし。門脈も開存しています。

上部消化管内視鏡検査(2011/2/25)



食道に静脈瘤は認めません。
胃には 3mm のポリープを認めますが、経過観察と考えられます。
十二指腸に腫瘍、潰瘍、静脈瘤はありません。異常なしです。

まとめ

1. 肝障害の程度 AST/ALT が軽度上昇しています。血中 HCV-RNA は検出されていませんので、HAART によるものかもしれません。画像上は肝硬変と考えます。肝機能予備力は若干低下しています。肝機能総合評価を示す Child-Pugh 分類では A の 6 点で、側副血行路出現など門脈圧亢進症状が出現しており、今後、肝移植適応となる可能性がありますので、専門医でフォローして下さい。肝がんなどを疑わせる所見はありません。
2. その他の検査 CD4 リンパ球の実数 473 と正常範囲内です。HIV-1 RNA 定量は少量検出されています。胃に良性(おそらく)のポリープを認めます。フォロー要です。

平成 23 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 名誉教授

研究要旨:

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植適応を検討するにあたり、実際に適応となる患者がどの程度存在するのかを知る目的で、肝機能および画像診断を中心とした検診業務を長崎大学病院で30例に実施した。肝硬変の程度を示す Child-Pugh 分類で A27例（90%）と、多くの症例で良好な肝機能が保たれていたが、脾腫を17例（57%）に、食道静脈瘤を8例（26%）に認め、みかけの肝機能以上に肝障害、特に門脈圧亢進症が進行している可能性が示唆された。これらの結果より、エイズ診療拠点病院である4施設より集積した146例の Child 分類 A 症例の予後を血小板数で分けたところ、15万/ μ l未満の症例は有意に予後不良であった。HIV/HCV 重複感染患者では Child A でも門脈圧亢進症の所見がみられたら早期に肝移植を検討すべきである。また、研究期間中に実際の肝移植は施行されなかったものの、今まで得られた様々な知見をもとに重複感染患者に対する肝移植の診療ガイドラインを作成した。

分担研究者

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)
中尾 一彦	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授)
安岡 彰	(長崎大学病院感染制御センター 教授)
八橋 弘	(長崎医療センター臨床研究センター 治療研究部長)
山下俊一	(福島県立医科大学 副学長)

A. 研究の目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者（以下重複感染患者）に対する肝移植の組織を構築するにあたり、実際に肝移植の適応となる患者がどの程度存在するのか、

また、同患者群に特徴的な病態を把握することにより、これらの症例に対する、より適切な肝移植適応基準および診療ガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

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

薬害による重複感染者のうち、社会福祉法人はばたき福祉事業団の管理下にあり、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(資料1)。移植適応の判断が困難な場合も、相談窓口を設置し、状況によりフォローされている病院に出向き主治医や患者への面接・説明を行うこととした。

2) 肝移植の適応

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

(倫理面への配慮)

研究に当たっては倫理面に十分配慮し、長崎大学病院での倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

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

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

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

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

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

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

D. 考察

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

では登録すらできず、昨年度の報告でも同様のデータから、門脈圧亢進症の所見がみられる場合は加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. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

41:1524-30.

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

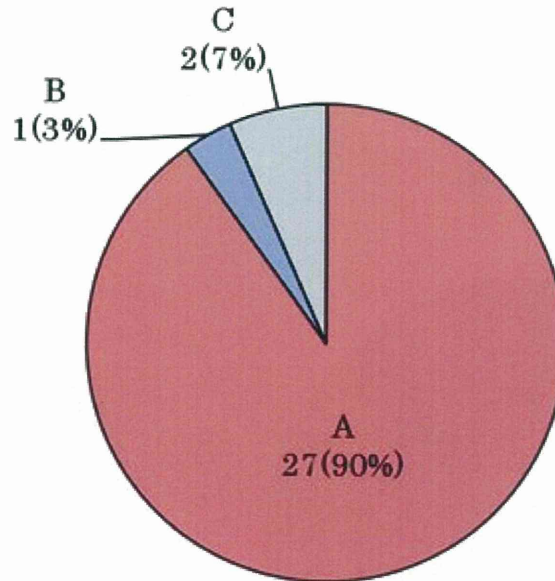
3. その他

なし

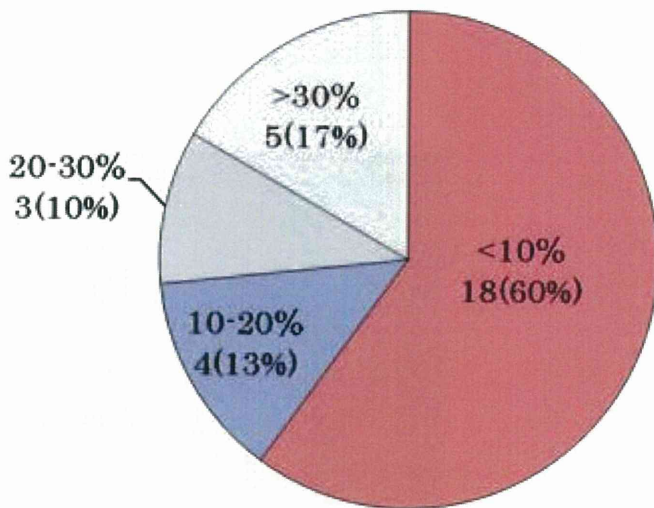
長崎大学での肝機能検査

	1日目	2日目	3日目
AM	入院	アシアロシンチ	採血
	採血	腹部エコー	骨塩定量
		ICG負荷試験	上部消化管内視鏡
PM	胸腹部 X線		退院
	胸腰椎 X線		
	心電図	腹部CT (単純+造影)	

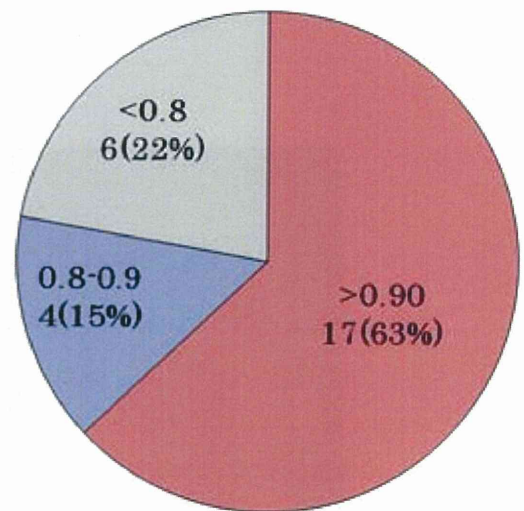
検診結果：肝機能（n=30）



Child分類



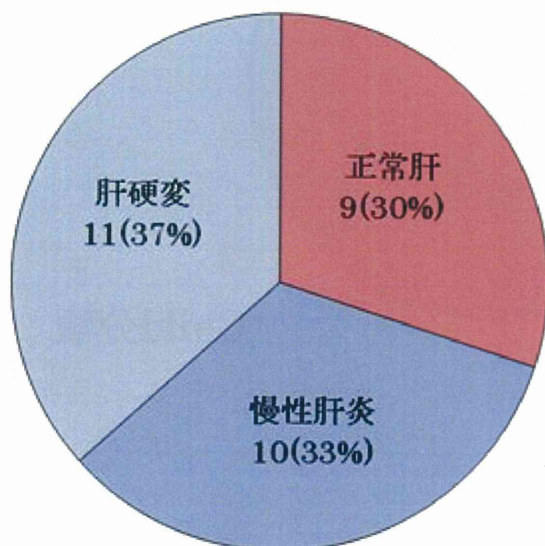
ICG負荷試験



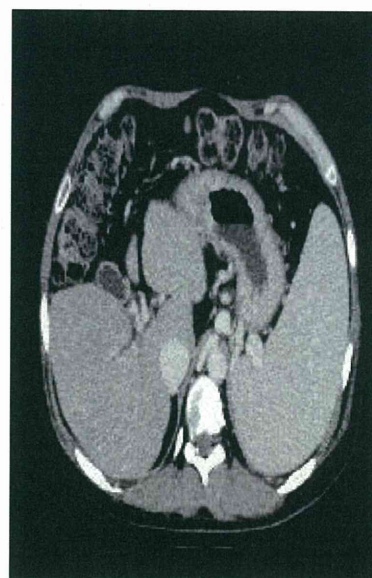
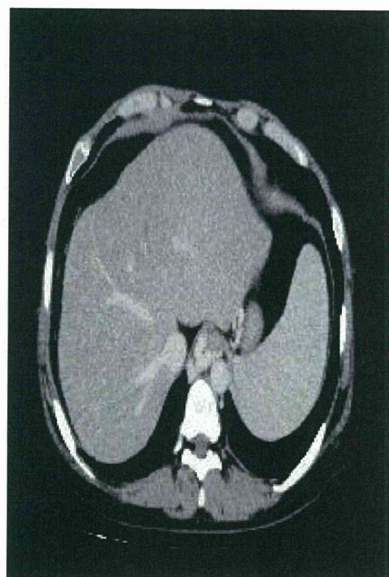
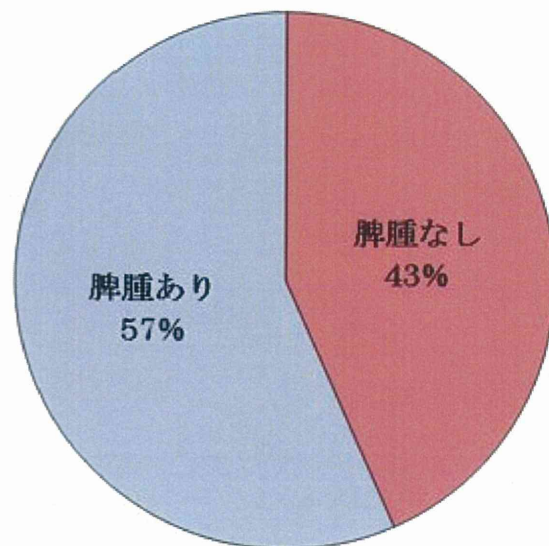
肝アジアロシンチLHL₁₅

検診結果：CT所見

肝の所見

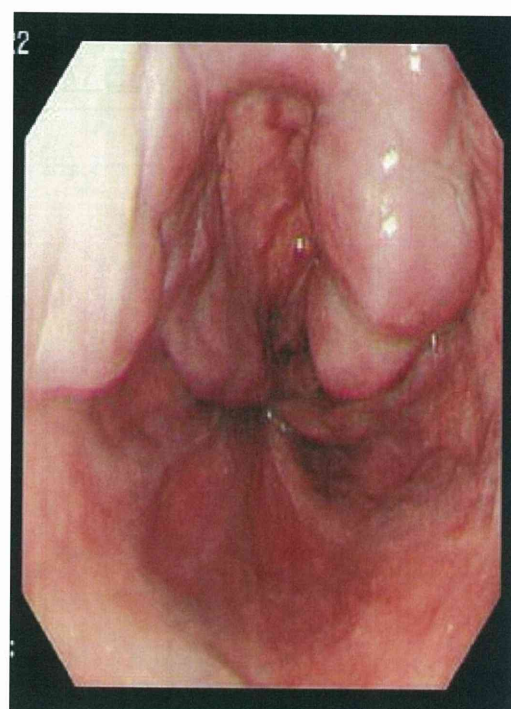
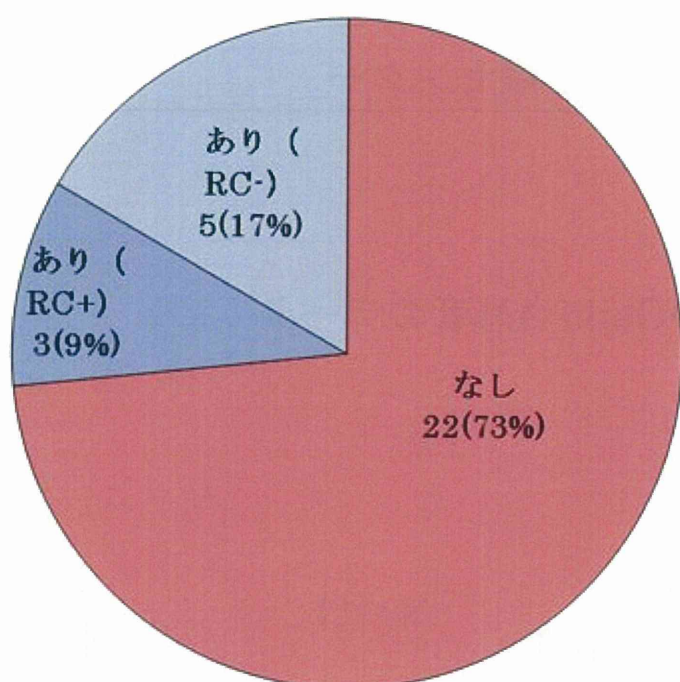


脾腫の有無



検診結果：内視鏡所見

食道静脈瘤



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

血小板数による予後

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

