

201319028A

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重複感染患者の  
肝移植適応に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

平成 26 (2014) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植適応に関する研究----- 1  
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 教授)

### II. 分担研究報告

1. HIV/HCV 共感染者への肝移植適応基準の改定----- 5  
市田 隆文 (順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 教授・副院長)
2. 大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の死亡症例の検討---- 7  
上平 朝子 (独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科 科長)
3. 血液製剤による HCV/HIV 重複感染症患者に対する生体部分肝移植----- 16  
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)
4. 非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染症例の肝機能の検討----- 20  
塚田 訓久 (独立行政法人国立国際医療研究センター  
エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長)
5. 移植前の耐糖能ならびに腎機能と移植後の生命予後について----- 23  
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)
6. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植適応に関する研究----- 25  
永野 浩昭 (大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科 准教授)
7. 本邦における脳死肝移植の現況----- 28  
古川 博之 (旭川医科大学 外科学講座 消化器病態外科学分野 教授)
8. HIV 合併C型肝炎 9 例の肝線維化進展度と予後の検討----- 33  
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  
臨床研究センター長)
9. HIV HCV 重複感染症における肝機能の変化に関する後ろ向き検討----- 36  
四柳 宏 (東京大学大学院 医学系研究科 内科学専攻 生体防御腫瘍内科学  
生体防御感染症学 准教授)
10. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者における非侵襲的線維化評価----- 40  
高槻 光寿 (長崎大学病院 移植・消化器外科 講師)

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 43

- IV. 研究成果の刊行物・別刷----- 50



# I. 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重複感染患者の肝移植適応に関する研究  
主任研究者 江口 晋  
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 重複感染患者においては、みかけの肝機能は良好であるが門脈圧亢進症の所見が強く、HCV 単独感染とは異なる病態であることが明らかとなった。今回、非侵襲的な検査である ARFI（Acoustic Radiation Force Impulse Imaging）による肝硬度や APRI（AST-platelet ratio index）；（AST/AST 正常上限 [IU/L]）/血小板数 [×10<sup>9</sup>/L]×100）と患者予後との関連を検討したところ、重複感染患者は HCV 単独感染患者よりも 3 倍速く線維化が進行する可能性が示唆された。これらの結果に基づき、脳死肝移植適応評価委員会と脳死肝移植登録基準について議論し、通常緊急度で 3 点（Child-B）・6 点・8 点（Child-C）・10 点（劇症肝不全などの超緊急症例）とされているポイントを、薬害による HIV/HCV 重複感染患者は一段ランクアップし、Child-A でも門亢症の所見があれば登録できるようにすべき、として 3 点（Child-A）、6 点・8 点（Child-B/C）で登録することを提言し承認された。この新基準が全国の肝移植施設へ通知され、2 例が登録された。

分担研究者

市田 隆文（順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 副院長・教授）  
上平 朝子（大阪医療センター 感染症内科 科長）  
国土 典宏（東京大学 大学院医学系研究科 教授）  
塚田 訓久（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長）  
中尾 一彦（長崎大学大学院 消化器内科 教授）  
永野 浩昭（大阪大学大学院 消化器外科 教授）  
古川 博之（旭川医科大学 外科学講座 教授）  
八橋 弘（長崎医療センター臨床研究センター 臨床研究センター長）  
四柳 宏（東京大学大学院 防御感染症学 准教授）  
高槻 光寿（長崎大学大学院 移植・消化器外科）

A. 研究目的

本研究の目的は、すでに長崎大学で集積された HIV/HCV 重複感染者の肝検診のデータおよびエイズ診療拠点病院、国立病院機構長崎医療センターにおいて過去に集積された肝機能データを解析し、重複感染患者と HCV 単独感染患者のデータを比較することにより本邦の特に血友病患者での HIV/HCV 重複患者への肝移植適応基準を確立することである。既に本邦で 10 例の HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植術は実施されているものの症例数は少なく、普及

した治療であるとはいいがたい。これはおそらく重複感染の病態解明が進んでおらず、通常の HCV 単独感染による肝硬変症例よりも適応の判断が困難であり、また肝臓専門医ではなく感染症専門医のフォローを受けている患者も多く治療のタイミングが遅れているのも一因と思われる。現行の脳死肝移植適応基準では HIV/HCV 重複感染患者は登録することさえ困難であり、肝移植により救命するためには適応基準を別個に確立する必要がある。また、薬害による HIV/HCV 重複感染患者は血友病を有す

るため肝生検が困難であり、非侵襲的検査を確立することも目的の一つとする。

## B. 研究方法

長崎大学病院では、平成21年度厚生労働科学研究費エイズ対策事業「HIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」の一環として重複感染患者に対して肝機能をはじめとした検診事業を行い、肝機能以外でも免疫能やウイルス学的検査等、網羅的に多岐にわたるデータを集積している。これらのデータを詳細に解析し、さらにエイズ診療拠点病院の症例を含めて予後調査を行うことによってHCV単独感染による非代償性肝硬変患者との相違を明らかにし、移植適応の判断に必要な検査項目を明らかにする。

### (倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際して、インフォームドコンセントのもと、被験者の不利益にならないように万全の対策を立てる。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持する。

## C. 研究結果

長崎大学病院で HIV/HCV 重複感染患者に対する肝機能検査を行った症例は 25 年末までに 43 例あり、血液生化学検査では肝機能は保たれているが (Child-A, 93%)、画像検査や肝予備能検査でみると、見かけ以上に門脈圧亢進症の所見が強いことがわかった。また、24 年度には ImmuKnow®(Cylex 社)により T リンパ球機能を、非侵襲的な超音波検査 ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging) により肝硬度を測定し、HCV 単独感染の非代償性肝硬変よりも免疫能は保たれており、肝硬度は Child-A にも関わらず年齢をマッチした正常コントロール (生体肝移植ドナー) より硬度が増しており、また硬度は各種線維化マーカー (ヒアルロン酸、4 型コラーゲン) や予備能検査 (アシアロシンチ) とよく相関し、肝生

検に代わる検査となりうる可能性が示唆された。

これらの結果をもとに日本肝移植研究会で脳死肝移植登録ポイントについて議論し、通常緊急度で 3 点 (Child-B)・6 点・8 点 (Child-C)・10 点 (劇症肝不全などの超緊急症例) とされているポイントを、薬害による HIV/HCV 重複感染患者は一段ランクアップし、Child-A でも門亢症の所見があれば登録できるようにすべき、として 3 点 (Child-A)、6 点・8 点 (Child-B/C) で登録することを提言した。これが平成 25 年 2 月に脳死肝移植適応評価委員会に承認され、全国施設へ通知された。この緊急度アップ以降全国で 2 例が登録され、現在脳死肝移植を待機している状況である。

25 年度はさらに、より簡便な線維化マーカーとされる APRI (AST 値と血小板値より算出、 $((AST/AST \text{ 正常上限 [U/L]}/血小板数 [x10^9/L]) \times 100)$ ) を用いてこれと ARFI や Fibroscan などの肝硬度測定値とに相関があるかを検討し、いずれも APRI と有意な相関を認めた。そこで、国立国際医療研究センターにて肝不全で死亡した 9 例と長崎医療センターで背景をマッチさせた HCV 単独感染 27 例の間で APRI の推移を後方視的に比較した。すると、重複感染患者は 3 年間の観察期間で 3 倍の速度で線維化が進行することが推測された (APRI 変動率, HCV 単独 112% vs 重複 314%)。やはり重複感染患者はより早期に脳死肝移植へ登録すべき、とするものの妥当性が再確認された。

## D. 考察

24 年度までの ImmuKnow による免疫能評価や ARFI による肝硬度評価の研究結果により、①免疫能は保たれているため、非代償性肝硬変に陥る前に肝移植を施行すれば従来問題となっている周術期感染症を減らすことができ、かつ免疫抑制療法の程度は通常どおりでよい、②HIV/HCV 重複感染患者では HCV 単独感染による肝硬変とは異なるメカニズムで肝の硬度が増し、急激に肝不全に到る一因である、ということが推測さ

れた。従来、海外より報告があるように HIV/HCV 重複感染者では肝移植の適応を HCV 単独感染患者よりも早めに考慮する必要があると思われた。今回、さらに簡便で全国どの施設でも施行可能な APRI が重複感染患者において肝硬度と有意に相関し、線維化の有用なマーカーであることを明らかにした。また、APRI の推移を HCV 単独感染患者と比較すると、重複感染患者では約 3 倍の速度で線維化が進むことが推測され、やはり Child-A の早期肝硬変の時点で脳死移植へ登録すべきと思われた。この意義は極めて大きく、現在 2 例が新基準により登録し待機中である。

今後は、今回承認された登録基準を満たして肝移植を希望する患者の脳死登録を補助し、実際に脳死肝移植を施行する施設へのサポートを行いつつ結果をフィードバックしていく必要がある。

#### E. 結論

本年度の研究結果より、重複感染患者は肝硬度（線維化）の進行が HCV 単独感染患者よりも早く、致命的となることが明らかとなった。これらのデータをもとに日本肝移植研究会で議論し、Child-B や C の患者はもちろん、Child-A の患者でも門亢症の所見があれば、脳死肝移植登録が可能となるように脳死肝移植適応評価委員会で承認され、全国へ通知された。

本研究の目的は、HIV/HCV 患者に対し HCV 単独感染による肝硬変患者とは別個の肝移植適応基準を確立して、肝不全に陥る前に登録できるようにすることであり、本研究の目的は達成されたといえる。今後、この基準に基づき登録および脳死肝移植施行を進めていく。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 1. 論文発表

1. Matsushima H, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Muraoka I, Kuroki T, Eguchi S. The outcomes of patients with severe hyperbilirubinemia following living donor liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2013;58:1410-4.

2. Matsuzaki T, Tatsuki I, Otani M, Akiyama M, Ozawa E, Miura S, Miyaaki H, Taura N, Hayashi T, Okudaira S, Takatsuki M, Isomoto H, Takeshima F, Eguchi S, Nakao K. Significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA levels as markers of hepatitis B virus re-infection after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1217-22.

3. Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Tsuji A, Kuroki T. False positivity for the human immunodeficiency virus antibody after influenza vaccination in a living donor for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19:666.

4. Eguchi S. Is low central venous pressure effective for postoperative care after liver transplantation? *Surg Today*. 2013;43:828-9.

5. Takatsuki M, Soyama A, Eguchi S. Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *Hepatol Res*. 2014;44:17-21.

6. Egawa H, Nakanuma Y, Maehara Y, Uemoto S, Eguchi S, Sato Y, Shirabe K, Takatsuki M, Mori A, Yamamoto M, Tsubouchi H. Disease recurrence plays a minor role as a cause for retransplantation after living-donor liver transplantation for primary

- biliary cirrhosis: A multicenter study in Japan. *Hepatol Res.* 2013;43:502-7.
7. Tanaka T, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Kinoshita A, Yamaguchi I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Evaluation of immune function under conversion from Prograf to Advagraf in living donor liver transplantation. *Ann Transplant.* 2013;18:293-8.
  8. 夏田孔史、曾山明彦、高槻光寿、山口平、虎島泰洋、北里周、足立智彦、黒木保、市川辰樹、中尾一彦、江口晋：HIV/HCV 重複感染患者の肝障害病期診断における Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography の有用性. 日本消化器病学会雑誌 2013 in press
2. 学会発表
1. 高槻光寿、曾山明彦、夏田孔史、日高匡章、足立智彦、北里周、藤田文彦、金高賢悟、南恵樹、黒木保、江口晋：HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植適応評価に関する検討. 第 31 回日本肝移植研究会
- 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

## II. 分担研究報告



厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

HIV/HCV 共感染者への肝移植適応基準の改定

研究協力者 市田 隆文

順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 教授

研究要旨:HIV/HCV 共感染者は慢性肝炎の時期でも門脈圧亢進症により肝硬変と同様の肝予備力を呈することが知られ、同様に肝硬変でもその病期がより進行性であることが判明した。したがって、肝硬変患者の究極的な治療法である肝移植を実施するに当たり、2012年9月1日をもって下記のように適応基準を決定し、脳死肝移植適応評価委員会で評価することが決めた。レシピエント候補者の医学的緊急度は共感染で肝硬変を呈する場合、Child AはChild B相当として緊急度3点、Child BはChild C相当として緊急度6点、Child Cは、通常緊急度6点であるが、この場合Childスコア13点以上、MELD25点以上の緊急度8点相当とした。周知徹底期間を経て脳死肝移植適応評価委員会で現在2例が申請登録中である。

共同研究者

玄田 拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 准教授

A. 研究目的

HIV/HCV 共感染者の予後が通常のHCV陽性肝硬変よりも早期に門脈圧亢進症が進行して、病態が悪化することが報告されている。時に、慢性肝炎の時期に食道静脈瘤の破裂を経験することがある。同時にわが国におけるHIV/HCV共感染者の死亡原因の大半が肝臓病死であり、その年齢も比較的若年であることが知られている。このような医学的事実から、通常のHCV単独感染の肝硬変と同じ医学的緊急度による肝移植適応基準では、医学的緊急度、登録順ならびに脳死ドナーの年間数を考慮するとこの共感染者がわが国で脳死肝移植を受けることはほとんど困難であるといえる。そこで、医学的根拠を基に共感染者に限ってその肝移植適応基準の改定を試みた。

B. 研究方法

2012年8月29日、日本肝臓学会肝移植委員会、日本脳死肝移植適応評価委員会の合同委員会が開催され、HIV/HCV共感染の肝硬変の予後と生存率、死亡原因を検討し、共感染の肝移植適応基準における医学的緊急度の点数評価の見直しを行った。さらに関連学会や研究会に提示し、その医学的緊急度の

改正に関して討議した。

C. 研究結果

その結果、HIV/HCV共感染の肝硬変における医学的緊急度は、代償性肝硬変であるChild Aは通常、肝移植の適応基準外の病態であるが、非代償性肝硬変のChild B相当として緊急度3点、Child BはChild C相当として緊急度6点と設定することとした。非代償性肝硬変であるChild Cの病態では緊急度6点であるが、この場合Childスコア13点以上、MELD25点以上の緊急度8点相当とすることとした。そして、おおよそ6カ月の周知徹底期間を経て脳死肝移植実施施設にこの医学的緊急度のランクアップを提示し、現在2名が脳死肝移植に登録中であることが判明した。

D. 考察

HIV/HCV共感染例で肝硬変の病態に進展した場合、わが国では肝硬変初期の病期から肝移植の適応と考え、その医学的緊急度も通常のHCV単独感染の肝硬変とは異なり、それぞれ医学的緊急度がランクアップされて登録することが可能となった。この基準は2012年8月29日の合同委員会で承認され、その後9月1日をもって周知徹底を図り、その後肝移植

適応基準の医学的緊急度を改訂した。現在、脳死肝移植実施施設からいくつかの申請が成され、2名が脳死肝移植に登録中である。

#### E. 結 論

年間数名の HIV/HCV 共感染の肝硬変例を早期に脳死肝移植の適応として登録し、生存率を高めることは国民の健康を目的とする脳死肝移植医療にきわめて重要である。今後はこの医学的緊急度を用いた脳死肝移植の登録をおこない、脳死肝移植が速やかに受けられることを望むとともに、実施例の検討と長期予後の解析が必要となると考える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 市田隆文、玄田拓哉、平野克治：肝移植の現況と今後、Annual Review 消化器、林ら編集、中外医学社、東京、2014年1月30日 194-204頁
2. 市田隆文、玄田拓哉、平野克治：肝移植、消化器病学、基礎と臨床、浅香正博ら編集、西村書店、新潟、2013年10月25日、1370-1377頁。
3. 市田隆文、玄田拓哉、平野克治。肝移植の適応・HBV関連慢性肝不全の適応と成績。Hepatology Practice B型肝炎の診療を極める、田中栄司、竹原徹郎、持田智編集、文光堂、東京 121-126頁
4. 市田隆文：わが国における肝細胞癌に対する肝移植の現状。The Liver Cancer Journal 2013;9 5(3): 190-195

5. 市田隆文、玄田拓哉、平野克治：脳死肝移植(2)今後の展望、臨床消化器内科 2013; 28(9): 1233-1239.
6. 市田隆文、玄田拓哉：HBVに対する最新の肝移植事情。別冊・医学のあゆみ、B型肝炎・最新治療コンセンサス、編集溝上雅史、医歯薬出版、東京、2013年7月15日、87-91頁
7. Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y: Waiting-list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. J Gastroenterol 2013; Mar 12. [Epub ahead of print] PMID: 23478939 [PubMed - as supplied by publisher]
8. 玄田拓哉、市田隆文；脳死肝移植待機リストにおける劇症肝炎患者の現状。急性肝不全、監修上本伸二、編集海道利実、アークメディア、東京、2013年、17-20頁。

H. 学会発表第17回日本肝臓学会大会 シンポジウム(筆頭演者玄田拓哉) A477 「劇症肝炎患者に対する脳死肝移植」

#### I. 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

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

大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の死亡症例の検討

研究分担者 上平 朝子  
国立病院機構大阪医療センター 感染症内科 科長

研究要旨 抗 HIV 薬の進歩により、HIV コントロールは以前と比較して格段に改善している。一方で HIV/HCV 重複感染凝固異常患者においては HIV・HCV ともに罹患歴が長く、肝機能の悪化が予後に大きな影響を与えている。また検査上は肝機能が保たれているにもかかわらず、予後が悪い症例もしばしば経験される。そのため現在までの当院における HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の死亡症例を検討することにより、肝移植の適応も含めた治療方法の選択に関しての検討を行った。

共同研究者

笠井 大介（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）

#### A. 研究目的

近年の HIV に対する多剤併用療法（Highly Active Anti-retroviral Therapy; HAART）の進歩により HIV に対する感染コントロールは以前と比べて格段に改善している。その一方で HIV/HCV 重複感染凝固異常患者（以下、重複感染凝固異常患者）においては、血友病医療に対する問題、抗 HIV 薬の長期内服による問題、就労の問題、高齢化の問題など多くの医学的・社会的問題を抱えている。中でも HIV のコントロールが改善した今日においては HCV 感染による肝機能障害が重複感染患者の大きな予後規定因子となっており、肝機能の長期的なコントロールが大きな課題となっている。HCV に関しても以前と比較して多くの症例で肝機能が安定している一方で、重複感染凝固異常患者においては Child-Pugh 分類や MELD スコアで評価した肝機能では殆どの症例で肝機能が比較的保たれていると判断されるにもかかわらず、進行した門脈圧亢進症や HAART における肝障害により死亡する症例も数多く経験される。これらの症例においては内科的治療のみならず肝移植も治療の選択肢となりうると考えられるが、どのような症例に対して肝移植を選択するかは確立した知見が得られていない。本研究においては当院で経験した重複感染凝固異常患者の死亡症例を解析すること

により重複感染凝固異常患者の肝移植の実現に向けた検証を行った。

#### B. 研究方法

診療録より当院で死亡した重複感染凝固異常患者を抽出し、死亡原因、肝機能の推移、HIV の治療経過を調査した。また現在当院で加療中の重複凝固異常感染患者を抽出し、現時点における肝機能の評価を行うとともに HIV の治療状況を調査した。肝機能に関しては線維化の指標として FIB4 index を使用した。

当院で治療を行っていた患者のうち転院した症例、他院で死亡した症例に関しては除外した。

（倫理面への配慮）

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報の特定に結びつき得る情報は削除してデータを収集した。

#### C. 研究結果

1 大阪医療センターで死亡した重複感染凝固異常患者の解析

2013年12月までに当院で死亡の確認された重複感染凝固異常患者は11名であった（表1）。このうち肝疾患が原因で死亡した症例は6例（症例

1、2、4、5、6、11) で死亡時の平均年齢は 37 歳、肝疾患以外で死亡した症例は 5 例(症例 3、7、8、9、10) で死亡時の平均年齢は 44 歳であった。肝疾患が原因で死亡した 6 例のうち 5 例は 2007 年以前に死亡しており、2008 年以降に死亡した 5 例のうち 4 例は肝疾患以外の原因で死亡していた。またジダノシンの使用歴を有していたのは 6 例(症例 1、4、6、7、9、10) であった。

## 2 大阪医療センターで死亡した重複感染凝固異常患者の肝機能の推移と HIV の治療経過

肝疾患が原因で死亡した症例の死亡時と死亡前 5 年間の FIB4 index の推移を図 1 に示す。死亡 5 年前と 1 年前の比較では FIB4 index に大きな変化を認めない症例が多いが、全例で死亡 1 年前と比較して死亡時に FIB4 index が大きく悪化していた。HIV のコントロールに関しては、死亡の 5 年前より死亡時まで 6 例中 5 例で HIV-PCR が 1000 copies/ml 以上で経過し、また CD4 数も 6 例中 4 例で 200/ $\mu$ l 以下で推移しておりコントロールが不良な症例が多かった(図 2, 3)。肝疾患以外の原因で死亡した症例では肝疾患で死亡した症例と比較して、死亡前 5 年間で FIB4 index の大きな変化は認めていなかった(図 4)。HIV に関しては 2 例で HIV-PCR が高値で推移しており、3 例で死亡前に CD4<200 となっていた(図 5,6)。

## 3 大阪医療センターに通院中の重複感染凝固異常患者の肝機能の推移と HIV の治療経過

次に現在大阪医療センターに定期的に通院している 31 名の重複感染凝固異常患者の肝機能、HIV の経過に関して解析を行った。肝機能に関しては 1 例を除き 5 年間で FIB4 index の大きな悪化を認めておらず比較的安定した経過をたどっていた(図 7)。HIV に関しては 1 例を除き CD4>200 と良好に経過していた(図 8)。また HIV-PCR は全例で観察期間中はほぼ検出感度未満を保っており、HIV コントロールに関しても良好な経過が得られていた(データ略)。

## D. 考察

血液製剤による HIV 感染患者は、性感染症として HIV に感染した患者とは異なる様々な問題を有している。HIV 感染に対する問題に加えて凝固

異常による関節障害やインヒビターの出現の問題、患者の高齢化や就労の問題といった社会的側面も重要な問題である。またこれらの患者は 1985 以前に HIV/HCV に感染しており、罹患期間が長く今日のような強力な抗 HIV 療法を受けることができない患者も多数存在していた。

今回我々が調査を行った死亡症例は 11 名であるが、他院に転院した症例やセカンドオピニオン目的で受診した症例、短期間のみ当院に通院していた症例も数多くあり、これらの詳細な追跡は困難であった。11 例の解析では 6 例が肝疾患で亡くなっているが、そのうち 5 例は 2003 年から 2007 年までに死亡しており、2008 年から 2013 年までの肝疾患による死亡は 1 例のみであった。これら肝疾患による死亡群では 1 例を除いて観察期間中に HIV-PCR が高値で経過している。当時の詳細な治療経過は追跡が困難な部分も多いが HIV コントロール不良の要因として、HIV 治療初期の単剤もしくは 2 剤治療によるウイルスの薬剤耐性の獲得や副作用によるアドヒアランスの低下、重複感染による肝機能低下や血球減少により抗 HIV 治療が困難になったことなどがあげられる。一方で肝機能に関しては HIV/HCV 重複感染例では単独感染例と比較して肝障害の進行が速いことや、肝機能障害が進行しているにも関わらず Child 分類や MELD スコアに反映されにくい症例が多いことが知られている。当院の症例においても死亡する直前までは FIB4 index が比較定期安定しているにもかかわらず、急激に症状が悪化して死亡する例が多く認められていた。重複感染患者では門脈圧亢進症を強くきたす症例が多く、また以前に頻用されていた抗 HIV 薬であるジダノシンの内服により非肝硬変性門脈圧亢進症が引き起こされることも知られており、これらの門脈圧亢進症による出血や感染を契機として急激に肝機能低下が進むものと思われる。ジダノシンの使用歴を有していたのは 6 例のうち症例 1 と 10 であり、両症例とも非肝硬変性門脈圧亢進症によると考えられる消化管出血のコントロールに非常に難渋した。特に症例 1 に関しては出血のコントロールが付かず、急激に肝機能が低下して死亡している。ジダノシンによる非肝硬変性門脈圧亢進症が直接の死因になった可能性が高く、肝移植が治療の重要な選択肢になりえたと考えられる。重複感染凝固異常患者は前述のとおり 1985 年以前に感染しているが、当時は HIV・HCV 双方の



コントロールが現在と比較して不良であったことより、今日の強力な治療の恩恵を得られずに肝機能の悪化により死亡する症例が多かったものと思われる。

一方で 2008 年以降は肝疾患障害以外の原因で死亡する症例が多くなっている。肝疾患以外の原因で死亡した症例では HIV のコントロールが良好な症例が多く、主な死因は脳出血、悪性腫瘍となっている。症例 3 は 2004 年に肺癌で死亡した症例で HIV-PCR が高値で経過しているが、当時の HAART は現在の主流となっている薬剤と比較して薬物相互作用が多いため、化学療法を行うために HAART を中断したことにより HIV のコントロールが悪化したものである。

また現在当院に定期的に通院している症例では全例において HIV-PCR はほぼ検出感度未満で推移しており、多くの症例で CD4 数も保たれている。HIV に関しては今後も長期にわたり良好なコントロールが期待できるが、31 例中 18 例で HCV の陰性が得られておらず、今後 HCV のコントロールが生命予後に大きく関わることとなる。これらの症例の HCV コントロールとしては、内視鏡を用いた硬化療法などによる食道静脈瘤の制御や、シメプレビル等の新薬も含めた治療など内科的治療が選択される症例が多くを占めると予想される。一方ですでに肝障害が進行している症例や出血を繰り返す症例、内科的治療での HCV コントロールが困難な症例においては肝移植も治療の重要な選択肢となりうる。今回我々が調査した症例では、肝疾患が原因で死亡した 6 例のうち徐々に肝機能が悪化した症例よりも、死亡する直前に急激に肝機能が悪化した症例が多くを占めている。特に急速に肝機能の悪化をきたした原因として症例 1 では消化管出血、症例 4 では大腿骨骨折の術後出血が契機となっていた。また、症例 5・症例 6 では感染を契機に肝機能が悪化していた。このため、どの段階で肝移植を治療の選択肢とするべきかの判断は非常に難しいが、肝機能低下の大きな要因となる出血や感染のコントロールは非常に重要であると考えられる。特に内科的に食道静脈瘤や消化管出血のコントロールがつかない症例に関しては、検査値上肝機能が保たれていても肝移植を治療の選択肢として念頭におくべきである。

また、肝疾患による死亡例は全例が抗 HCV 療法を実施されていないか無効 (NR) の症例であっ

たことから、HCV に対する治療は必須である。重複感染凝固異常患者の多くは抗 HIV 療法との併用による抗 HCV 薬の副作用に難渋し、インターフェロン併用の標準治療が困難な症例も少なくない。一方で HCV に罹患して 30 年以上が経過しており、患者の恒例化に伴う発癌のリスクも高くなっている。抗 HCV 療法が導入されていない症例に対しては、可能な限り早急に治療の導入が必要である。

現在では HIV・HCV 共に治療が進歩しており、肝疾患が死因の多くを占めていた時期とは一概に比較はできないが、HIV のコントロールが改善された今日においては患者の免疫能や全身状態が保たれている症例が多いことより、リスクを抑えた状態で移植に望める症例が多いと思われる。また以前は生体肝移植に限られていたものが脳死移植も可能とされ、昨年には重複感染凝固異常患者の肝移植の緊急度がランクアップされたことにより対象患者の治療の選択肢が大きく拡大されたことは評価に値する。当院においてもこの改訂により多くの患者で肝移植が選択できるようになった。以前より改善されたとはいえ肝移植にはリスクが伴い、患者の負担も大きいため肝移植症例が飛躍的に増加すると考えにくい。今後は当院の肝臓内科や大阪大学移植外科チームとも連携をとりながら、病状や本人の意思などを慎重に検討して、肝機能のコントロールが困難な症例に対して適切な時期に肝移植を行う選択肢を患者に提示することが肝要と考える。

## E. 結論

現在までの調査で重複感染凝固異常患者の多くは 1990 年代から 2000 年代前半までに HIV/AIDS もしくは肝不全で亡くなっていることが判明しているが、その後 HIV・HCV とともに治療が進歩し死亡者は年々減少している。HIV に関しては今日では殆どの症例で治療効果は良好で長期予後も期待できる状況であり、HCV においても約 50% の症例で治療によりウイルス学的著効が得られている。一方で約 50% の症例では依然 HCV-PCR 陽性で経過しており、現時点では肝機能が安定している症例が多いものの、今後も肝機能のコントロールが重要である。また、ジダノシンの服薬歴を有する患者も多く、非肝硬変性門脈圧亢進症も念頭において対応することが必要で

ある。今後は肝臓専門医と HIV 感染症の専門医による内科的治療を中心としながらも治療の重要な選択肢として肝移植を位置付けるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

大阪医療センターにおける HIV 感染患者の手術成績に関する検討。2012.4 内科学会総会

大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の解析。2013.11 エイズ学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

症例	性別	死亡年齢	死亡日	HCV	死因
1	男	37	2003年	未治療	肝不全 消化管出血 非肝硬変性門脈圧亢進症疑い
2	男	33	2005年	未治療	肝細胞癌
3	男	33	2004年	未治療	肺癌
4	男	23	2005年	未治療	大腿骨頸部骨折術後出血 敗血症 肝不全
5	男	44	2007年	未治療	肝不全 敗血症
6	男	41	2007年	NR	肝不全 敗血症
7	男	26	2008年	SVR	急性硬膜下血腫
8	男	48	2010年	SVR	脳出血
9	男	54	2011年	SVR	自宅死亡
10	男	60	2012年	未治療	舌癌
11	男	46	2013年	NR	肝細胞癌

SVR; Sustained Viral Response, NR; Non Response

表 1. 大阪医療センターで死亡した重複感染凝固異常患者 (□は肝疾患での死亡例)

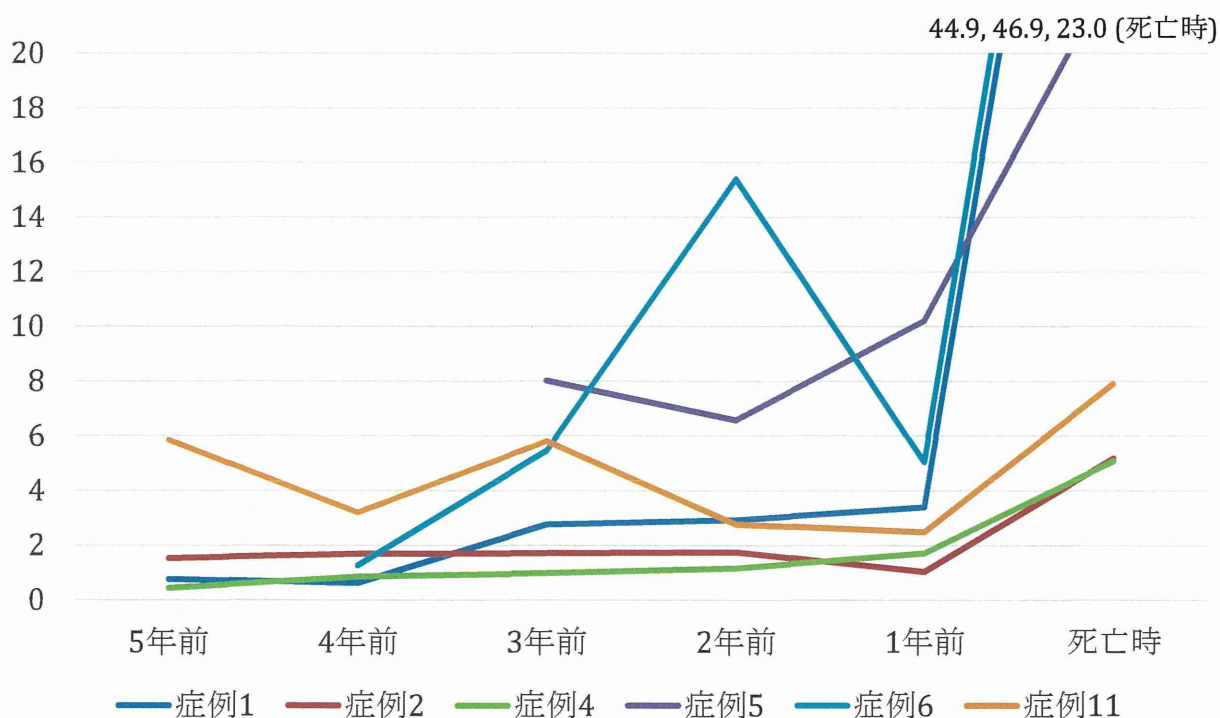


図 1. 肝疾患が原因で死亡した症例の FIB4 index の推移

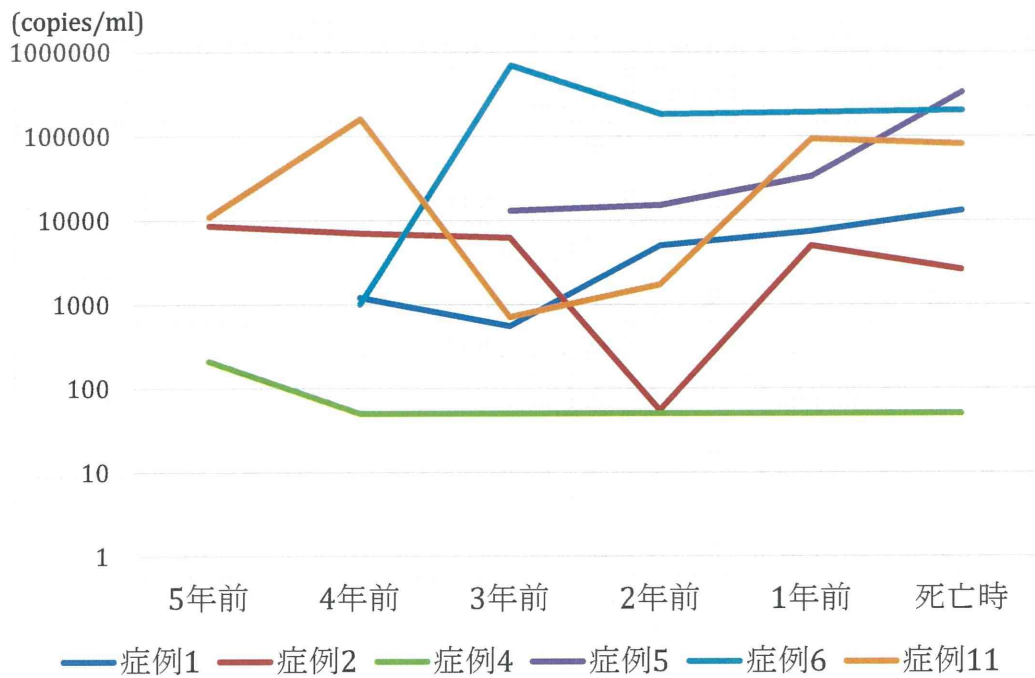


図 2. 肝疾患が原因で死亡した症例の HIV-PCR の推移

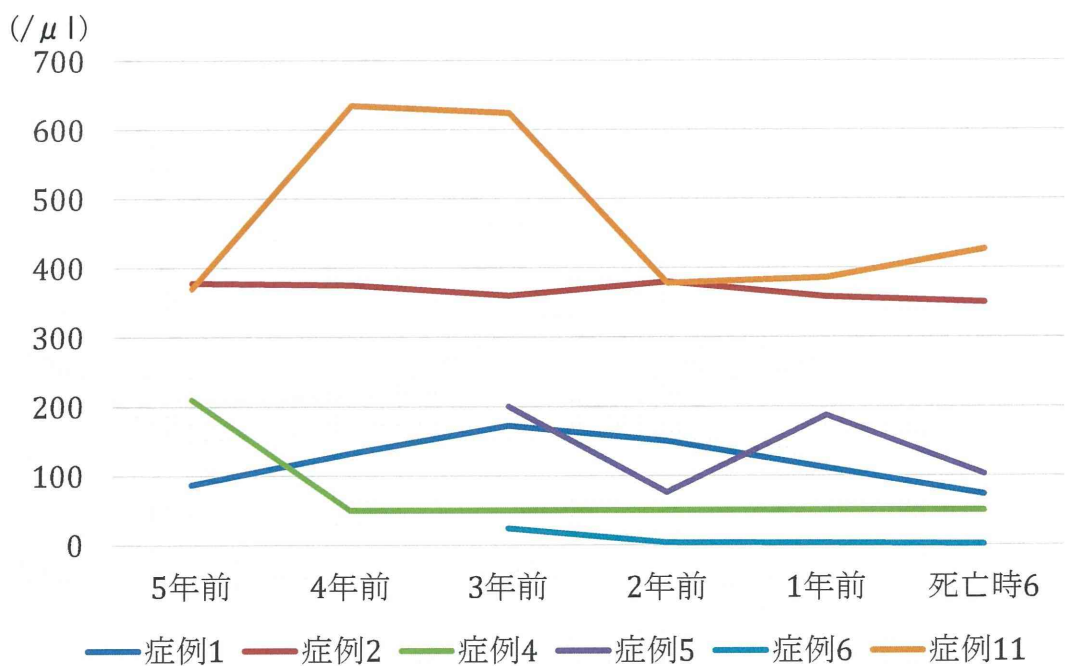


図 3. 肝疾患が原因で死亡した症例の CD4 数の推移



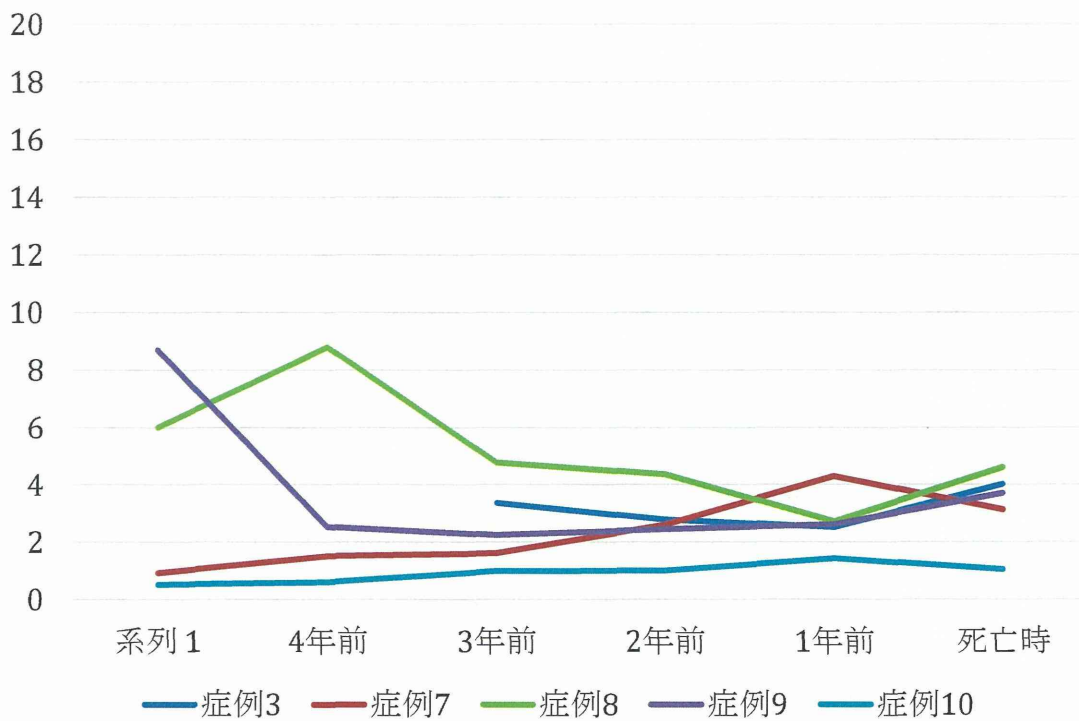


図 4. 肝疾患以外の原因で死亡した症例の FIB4 index の推移

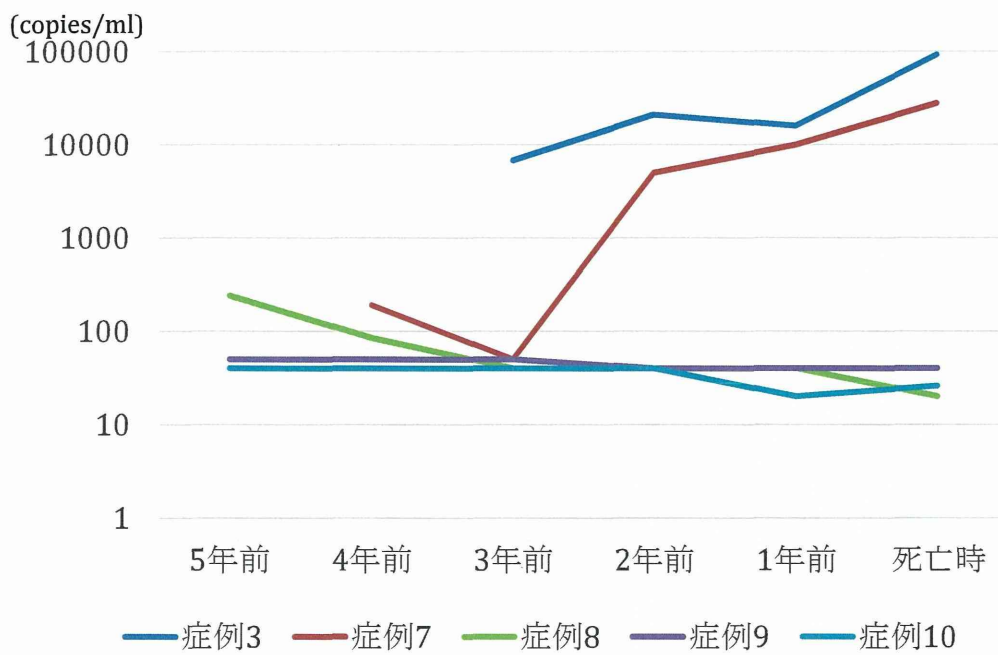


図 5. 肝疾患以外の原因で死亡した症例の HIV-PCR の推移

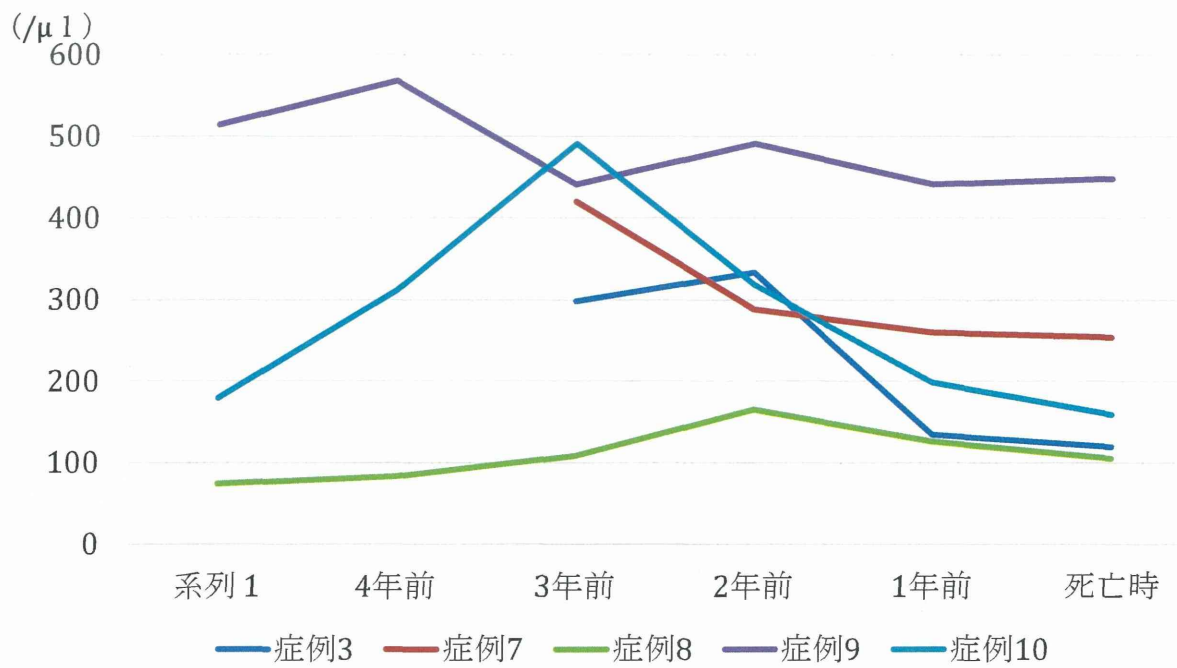


図 6. 肝疾患以外の原因で死亡した症例の CD4 数の推移

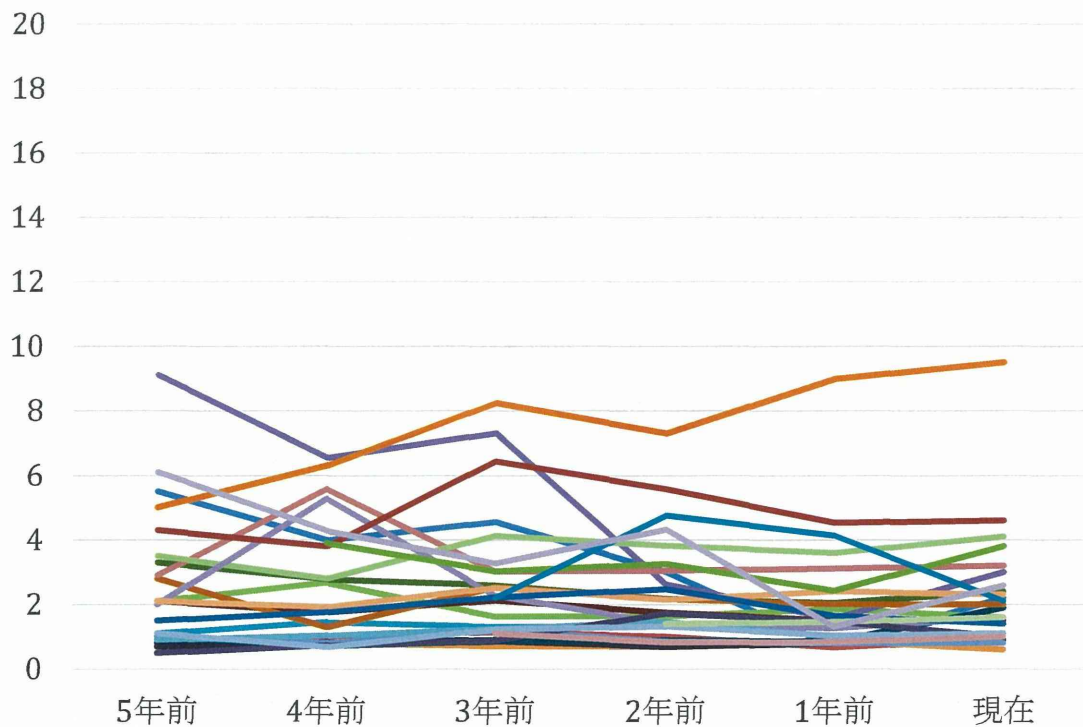


図 7. 大阪医療センターに通院中の重複感染凝固異常患者の FIB4 index の推移

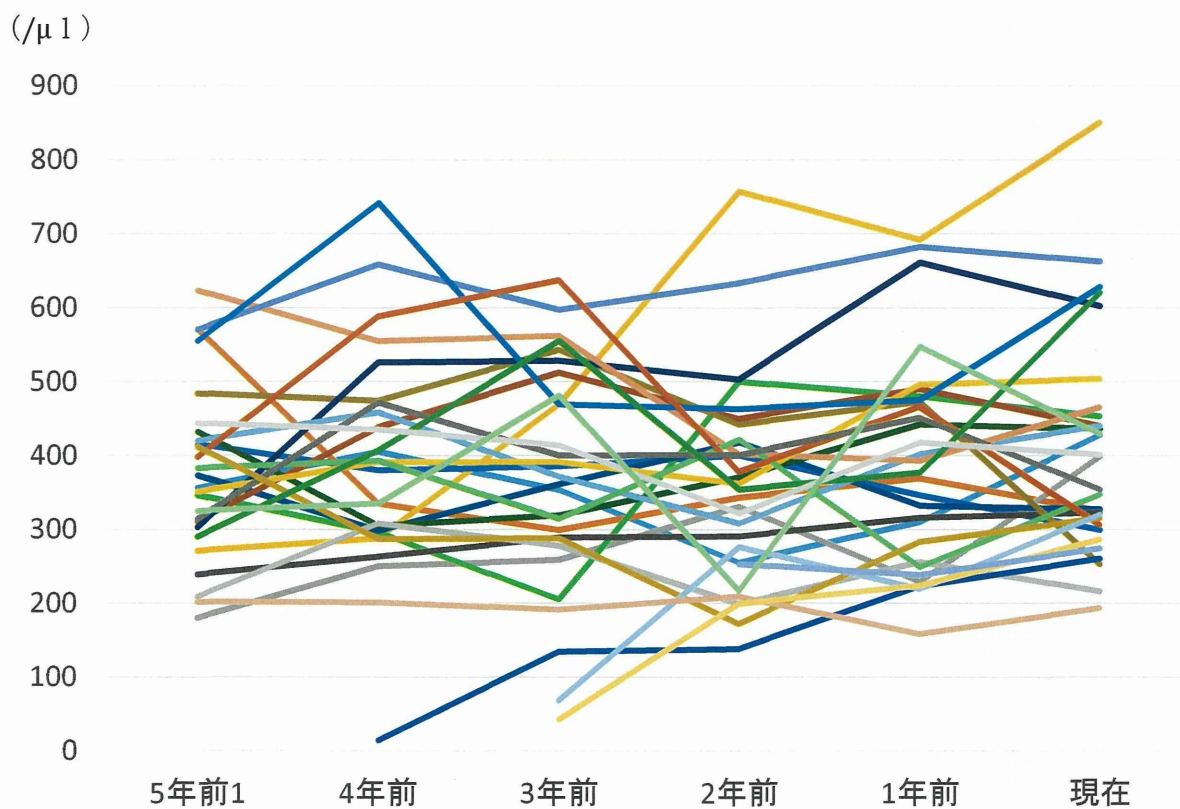


図 8. 大阪医療センターに通院中の重複感染凝固異常患者の CD4 数の推移

血液製剤による HCV/HIV 重複感染症患者に対する生体部分肝移植

分担研究者 國土 典宏  
東京大学 肝胆膵外科 教授

研究要旨

東京大学にて施行した血液製剤による C 型肝炎ウイルス・HIV 重複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 7 例で、血友病を併発しており、年齢は 28-47 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 3-152 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。術前の肝不全の程度そのものより、周術期にいかに関与し、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。

共同研究者

菅原 寧彦 (東京大学人工臓器移植外科 准教授)

赤松 延久 (東京大学人工臓器移植外科 助教)

A. 研究目的

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。

B. 研究対象と方法

東京大学では 1996 年 1 月より 2013 年 12 月までに 520 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 HCV、HIV 合併感染の肝硬変症例の肝移植を行い、以来、2013 年 12 月までに 7 例を経験した。この 7 症例の内訳は、平均 35 歳 (28-47) のいずれも男性。血友病 A 4 例、血友病 B 3 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 5-25 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 3 例、1b とその他の複合感染が 4 例であ

った。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、それぞれ検出未満・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 7.9(2.1-22.1) mg/dl、アルブミン値 2.6(2.1-3.0) g/dl、PT% 32.4(12.5-52.0)%、血小板値 7.1(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 25.4(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)、妻 (43 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、4 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