

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。

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 |
| 7 47M | 1b | 1584 | 25 |

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 |
| 7 47M | <50 | 25 | 247 |

C. 研究結果

5 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 591(474-696) g、レシピエント標準肝容積に対して 51(39-66)%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 15 時間 22 分 (11 時間 08 分-19 時間 10 分)、術中出血量は 11940(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 3-136 ヶ月であった。症例 2 が術後 3 ヶ月でサイト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、IFN α 2b+Ribavirin にて軽快)。症例 1 で、急性心不全 (タクロリムス \rightarrow 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、5 および 7 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、1 例では膿瘍に対する開腹ドレナージ 1 回施行、さらに 1 例では術翌日に腹腔内出血に対し開腹止血術を要している。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。

6 例で術後 37 (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 3 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 14 (11-20) 日で退院した。

表 3 全 7 例の臨床経過

| 症例 | 移植時期 | 結果 |
|-------|------------|----------------------------|
| 1 41M | 2001/4/25 | 12 年 8 ヶ月生存 |
| 2 28M | 2002/10/9 | 術後 67 日死亡 (小腸出血) |
| 3 30M | 2002/12/6 | 11 年生存 |
| 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) |
| 7 47M | 2013/9/9 | 3 ヶ月生存 |

切除肝の病理所見に関しては、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 90 (70-142)% 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こし、OKT3 による強力な免疫抑制を必要とした。移植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。

これらの経験をふまえ直近の症例 7 では Basiliximab による免疫導入を採用し、ステロイド投与量減量、タクロリムス開始日の遅延を試みた。本症例では術翌日に開腹止血術を要したものの、拒絶反応を認めず、術後 3 ヶ月現在 C 型肝炎再燃も認めない。

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. 研究発表

1. Tanaka T, Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Nakamura M, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Chronologic changes of explanted liver volume and the use of ursodeoxycholic acid in patients with end-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 2013 Dec 2
2. Tanaka T, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Takazawa Y, Aoki T, Hasegawa K, Sakamoto Y, Yamashiki N, Kokudo N. Living donor liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A single center experience. *Hepatol Res.* 2013 Jul 9
3. Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Yamashiki N, Kokudo N. De novo malignancies after adult-to-adult living-donor liver transplantation with a malignancy surveillance program: comparison with a Japanese population-based study. *Transplantation.* 2013 May 15;95 (9): 1142-7

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 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

研究要旨 非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染例の 2013 年の肝機能を後方視的に解析した。ほとんどの症例が Child A 相当と判定されたが、一部プロトロンビン活性の低下傾向を示す例がみられた。このプロトロンビン活性の低下はアルブミン値とは無関係にみられており、プロトロンビン活性の定期測定、低値を示す例における慎重な経過観察の必要性が示唆された。

A. 研究目的

非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染例の現在の肝硬変の進行度および進展速度を明らかにし、肝不全への進展が予想される症例の早期識別に有用な指標を明らかにする。

B. 研究方法

非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染症例のうち、2013 年に当センターで 1 回以上肝機能評価を行った症例を、診療録を用いて後方視的に解析した。

2013 年および前年の診察・検査結果から Child-Pugh スコアの判定に必要な情報を抽出し比較検討を行った。2013 年以内に複数回の検査が行われている場合には、必要な情報が揃っている最終の受診日を代表値として採用した。抗 HIV 薬として Atazanavir（ビリルビン値を上昇させる有害事象あり）を内服している症例のビリルビン値としては、該当症例の Atazanavir 内服開始前後における変化を参考に推定した値を採用した。

（倫理面への配慮）

解析に際しては、氏名など個人を特定できる情報を含めない。

C. 結果

当センターに通院歴のある 311 例の HIV・HCV 重複感染血友病例のうち、観察期間に受診し肝機能評価が行われた症例は 74 例であった。ネフローゼ症候群による低蛋白血症のため評価が困難である 1 例、主な通院先が他院である 2 例を除いて解析を行った（HCV-RNA 陽性 34 例、HCV-RNA 陰性 37 例）。

肝硬変の状態にあるか否かを問わず診察・検査所見に対して Child-Pugh 分類を適用すると、Child A 相当が 68 例、Child B 相当が 1 例、Child C 相当が 2 例であった（表 1）。HCV-RNA 陰性の 37 例は全例 Child A 相当と判定された。

| Child-Pugh | | HCV-RNA(+) | HCV-RNA(-) |
|------------|----|------------|------------|
| A | 5 | 25 | 34 |
| | 6 | 6 | 3 |
| B | 7 | 1 | 0 |
| | 8 | 0 | 0 |
| | 9 | 0 | 0 |
| C | 10 | 1 | 0 |
| | 11 | 1 | 0 |

表 1 Child-Pugh スコアの分布

2012 年から 2013 年の 1 年間における Child-Pugh スコアの推移を追跡できた症例においては、Child A 相当から Child B 相当、あるいは Child B 相当から Child C 相当への進展例はみられなかったが、Child A 相当の中での 5 点から 6 点への移行が、HCV-RNA 陽性例のうち 4 例、HCV-RNA 陰性例のうち 2 例で確認された。この 6 例全例で、Child-Pugh スコア上昇の原因となった判定項目はプロトロンビン活性 (PT%) であった。

Child A 相当と判定された症例におけるプロトロンビン活性の分布を示す (縦軸は症例数)。HCV-RNA 陽性例では陰性例と比較してプロトロンビン活性が低めの値を示す例が多くみられた (図 1)。

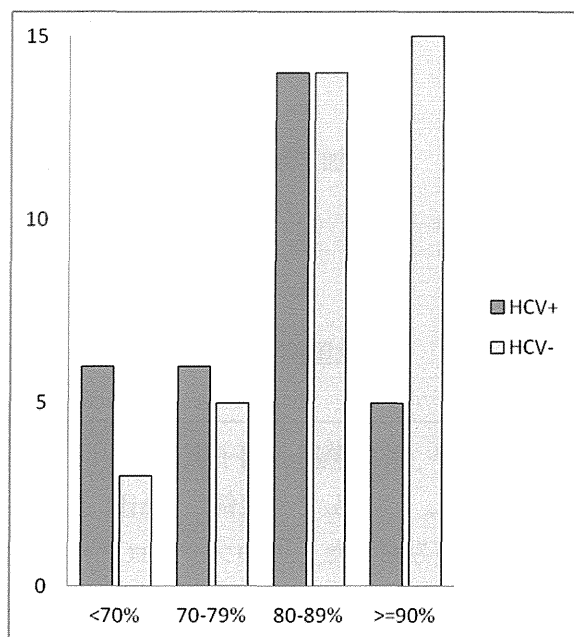


図 1 Child A 相当の症例における PT (%) の分布

Child A 相当と判定された HCV-RNA 陽性の 31 例を対象に、プロトロンビン活性と Child-Pugh スコアに含まれるもう一つの肝合成能の指標であるアルブミン (Alb) 値の関連を検討した (図 2) と、プロトロンビン活性が 70%未満の症例を含め、アルブミン値は 4 g/dL 台と良好な値を維持していた。

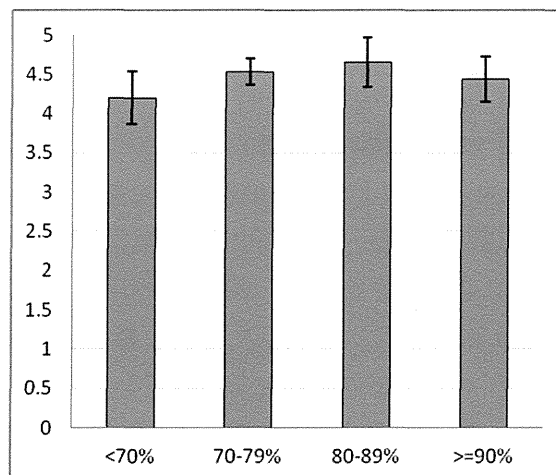


図 2 HCV-RNA 陽性 Child A 症例における PT (%) とアルブミン値 (g/dL)

D. 考察

当院通院中の非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染例の 2013 年の肝機能を Child-Pugh 分類に従って分類すると、昨年度同様、ほとんどの例が Child A 相当であり、また 1 年間の観察期間において軽度から重度への急速な進展を示した症例は認められなかった。しかし HCV-RNA 陽性例を中心に、Child A 相当と判定される範囲内においてプロトロンビン活性が低下傾向を示す例が散見された。今回の検討は年間の複数回の測定のうち任意の 1 点をみたものであり、一時的なデータ変動に影響されている可能性も否定できないが、プロトロンビン活性低値例を中心に引き続き慎重な経過観察を行う必要があると考えられる。

当院の HCV-RNA 陽性例の多くは過去のインターフェロン療法の不応例あるいは不耐例であるが、HCV の増殖サイクルを直接阻害する新しい抗 HCV 薬が海外で続々と承認されており、このまま肝障害が進展しなければ、インターフェロンを必要としない多剤併用療法により HCV を排除できる可能性がますます高まっている。しかし HIV・HCV 重複感染者においては肝線維化の進展が速いことが知られており、進展が予想される例においてはインターフェロンを含まない次世代治療を待つことなく、積極的にインターフェロン+プロテアーゼ阻害薬の併用療法導入を検討する必要がある。プロトロンビン活性の低下は、このような症例の早期識別において有用なマーカーとなりうることが示唆された。

今回の検討においては、プロトロンビン活性が低値を示す例でもアルブミン値は維持されていた。HIV 感染症の通常管理においてはプロトロンビン活性を定期的に測定する必要性は乏しいが、HCV 重複感染例においては、一般生化学検査において肝合成能が維持され

ているように見える症例においても、プロトロンビン活性を定期的に測定する必要がある。

E. 結論

Child-Pugh スコアで判断する限り、非加熱凝固因子製剤による HIV・HCV 重複感染者の多くで肝予備能は比較的良好に維持されており、Child A 相当と判断されていた例においては 1 年間で急速に進行した例はみられなかった。肝硬変へと進展する症例で軽度のプロトロンビン活性低下が先行する可能性があり、引き続き慎重な経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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

研究分担者 中尾 一彦
長崎大学病院 消化器内科 教授

研究要旨

生体肝移植の予後を推測する移植前因子の解明は、移植適応を考える際に非常に有用である。当院で施行された成人初回肝移植のうちで、慢性の肝疾患を背景とする 91 例を対象にして予後にかかわる移植前因子の解析を行った。移植前に糖尿病(DM)として加療を行われていた 30 例は有意に生存率が悪い。また糖尿病診断のない例に全例 75 g 経口糖負荷試験(OGTT)を行いその結果を合わせて検討したところ、空腹時血糖が 100mg/dL 以上の 41 例の生存率が悪いことが分かった。また血清クレアチニン(Cr)1mg/dL 以上の 19 例も生存率が悪いことが分かった。

共同研究者

市川 辰樹（長崎大学病院 消化器内科）

A. 研究目的

肝移植の適応を検討する際、また移植後の予後を推測することは内科担当医として重要な問題である。我々は肝移植前の因子とその予後について検討した

B. 研究方法

2005 年 9 月から 2013 年 12 月に肝移植を行った成人初回慢性肝疾患症例で、明らかな糖尿病がない場合 OGTT を施行しえた 91 例を対象とした。

（倫理面への配慮）

生体肝移植は院内規定に則り十分な説明を行いドナー含めた家族にも移植の危険性を説明理解して頂いたうえで当院移植・消化器外科にて行った。

C. 研究結果

対象疾患は HCV 関連が 47 例で最多。平均観察期間は 1502 日。明らかな糖尿病あり内服もしくはインスリン加療中の症例は 30 例、この群を DM 群とした。OGTT にて

DM パターンは 32 例、IGT は 22 例、正常は 7 例。DM 群は正常群と比較して生存率が劣っている (Log-Rank、 $p < 0.05$)。しかし OGTT にて DM とされた症例を追加すると有意差は消える。そこで空腹時血糖 100mg/dL 以上の群 41 例をそれ以外群と比較すると生存率は落ちていることが分かった (Log-Rank、 $p < 0.05$)。次に移植前の血清 Cr が 1mg/dL 以上の群 19 例で生存率をみると対処群より劣っていることが分かった (Log-Rank、 $p < 0.001$)。6 か月生存に寄与する因子の解析を多変量にて解析すると Cr1mg/dL 以上が予後悪化因子として抽出され、5 年生存に寄与する因子には空腹時血糖 100mg/dL 以上が抽出された。

D. 考察

今回の我々の検討では空腹時高血糖を含む治療中の DM と Cr1mg/dL 以上が予後悪化因子として抽出された。とくに Cr は短期生存、血糖は長期生存に関与していると考えられる。肝硬変は進行すると DM は腎不

全を発症しそれらの因子は肝硬変症の予後を悪化させることが知られている。この傾向は肝移植という治療介入をしても続くことが分かった。特に血糖は食後高血糖よりも空腹時血糖が重要である。また腹水治療では Cr 値を上昇させない治療が必要である。

E. 結論

空腹時高血糖を含む DM と Cr1mg/dL 以上は肝移植後の予後増悪因子である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1: Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, Taura N, Honda T, Shibata H, Milazzo M, Fornari F, Gramantieri L, Bolondi L, Nakao K. Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2013 Dec 7. doi: 10.1111/liv.12429. [Epub ahead of print] PubMed PMID:24313922.

2: Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Ozawa E, Tsutsumi T, Tsuruta S, Kato Y, Goto T, Kinoshita N, Fukushima M, Kato H, Ohata K, Ohba K, Masuda J, Hamasaki K, Yatsunami H, Nakao K. Frequency of elevated biomarkers in patients with cryptogenic hepatocellular carcinoma. *Med Sci Monit.* 2013 Sep 6;19:742-50.

3: Matsuzaki T, Tatsuki I, Otani M, Akiyama M, Ozawa E, Miuma 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 Jul;28(7):1217-22.

4: Nakao K, Ichikawa T. Recent topics on α -fetoprotein. *Hepatol Res.* 2013 Aug;43(8):820-5.

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

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

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

研究分担者 永野 浩昭
大阪大学大学院 消化器外科 准教授

研究要旨 HIV/HCV 重複感染患者は、HCV 単独感染患者などに比して急速に肝不全へと進行するリスクが高いとされる。今回、大阪大学・大阪医療センター・神戸大学の共同研究者により、大阪医療センターに通院歴のある薬害による HIV/HCV 重複感染患者について評価し、今後の検討課題を確認した。

共同研究者

白阪 琢磨、上平 朝子、笠井 大介（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）
三田 英治（国立病院機構大阪医療センター 消化器内科）
濱 直樹（大阪大学大学院 消化器外科 助教）

A. 研究目的

血液製剤由来の HIV/HCV 重複感染者の予後は、HAART 導入後に著しい改善を認めたが、その一方で HCV 肝硬変から肝不全に至る症例が増加している。このような症例に対しては、肝移植が唯一の救命手段であるが、現時点ではその適応については明らかにされていない。

本研究では、このような移植適応の判断が困難である HIV/HCV 重複感染患者の肝機能や治療経過を解析することで、肝移植施行の至適時期を探索することを目的とする。

B. 研究方法

大阪医療センターに通院歴のある薬害による HIV/HCV 重複感染症例の治療経過や肝機能について検討した。

C. 研究結果

現在までに大阪医療センターで通院歴のある症例は 82 名であった。そのうち、現在も通院中の患者は 28 名（30 歳代：14 名、40 歳代：10 名、50 歳代：4 名）で、24 名（86%）は Child-Pugh 分類 A であり、Child

B 1 名（4%）、不明 3 名とそのほとんどの症例において肝機能は保たれていた。また、MELD スコアもほとんどの症例が 10 未満であった。対象となった 82 例中、通院中に死亡した症例は 20 例あり、そのうち 11 例（55%）は肝疾患を原因に死亡していた。現在、門脈圧亢進による食道静脈瘤などで 18 例が治療を要しているが、そのうち 17 例は Child A で肝機能は保たれていた。

D. 考察

本邦での脳死移植はドナー提供者が非常に少なく、実際には医学的緊急度が 8~10 点の患者が大部分を占めている。HIV/HCV 重複感染患者は比較的肝機能は保たれているため、現行の待機点数評価では脳死肝移植待機リストに登録しても移植に至らないことが予想される。既存の報告によると、重複感染例は肝線維化の進行が早いとされ、最適な移植のタイミングを考慮した適応基準を検討する必要があるとされる。今後、少なくとも現在通院中の患者においては、肝線維化の評価、食道静脈瘤を含めた門脈圧亢進症の精査を行うことが必要である。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染患者の肝線維化の進行は早いことから、通常の HCV 肝硬変よりも移植適応の判断が困難であるが、通院施設と肝移植実施施設との円滑な診療連携を目指すとともに、脳死および生体肝移植の至適施行時期の検討が今後も重要な課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Marubashi S, Nagano H, et al. Laparoscopy-assisted hybrid left-side donor hepatectomy. *World J Surg* 37(9):2202-2210, 2013
 - 2) Kobayashi S, Nagano H, et al. Evaluation of safety parameters and changes in serum concentration in liver transplant recipients treated with doxorubicin during the anhepatic period. *Cancer Chemother Pharmacol* 72(6):1325-1333, 2013
 - 3) Marubashi S, Nagano H, et al. Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation: risk factor analysis of complication and a role of MDCT scan for detecting anastomotic stricture. *World J Surg* 37(11):2671-2677, 2013
- ### 2. 学会発表
- 国際学会
- 1) Kobayashi S, Nagano H, et al. Liver transplantation for alcoholic liver cirrhosis. 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto, Japan.
 - 2) Hama N, Nagano H, et al. Protocol and outcome of ABO incompatible living donor liver transplantation. 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto,

Japan.

- 3) Wada H, Nagano H, et al. Incidence and management of cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation. 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto, Japan.
- 4) Okubo K, Nagano H, et al. A case report of the living donor liver transplantation with difficulty in portal veins and hepatic arterial reconstruction. 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto, Japan.
- 5) Tsuda Y, Nagano H, et al. Liver transplantation with modified portal vein anastomosis for the patients with portal vein stenosis (PVS) or thrombosis(PVT). 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto, Japan.

国内学会

- 1) 永野浩昭,他. 当院における脳死肝移植症例の検討. 第 99 回日本消化器病学会総会, 2013/3, 鹿児島.
- 2) 小林省吾, 永野浩昭,他. 教室におけるアルコール性肝硬変に対する肝移植. 第 31 回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
- 3) 小林省吾, 永野浩昭,他. 当施設におけるアルコール性肝硬変に対する肝移植. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
- 4) 小林省吾, 永野浩昭,他. 腹腔鏡下肝ドナー手術における血管グラフト採取. 第 26 回日本内視鏡外科学会総会, 2013/11, 福岡.
- 5) 和田浩志, 永野浩昭,他. 教室における脳死肝移植登録者と肝移植施行症例の検討. 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4, 福岡.
- 6) 和田浩志, 永野浩昭,他. 肝移植後のサイロメガロウイルス感染症対策と現状.

- 第 31 回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
- 7) 和田浩志, 永野浩昭, 他. 門脈再建困難症例に対する再建方法の適応についての検討. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
- 8) 和田浩志, 永野浩昭, 他. 脳死肝移植希望登録者の転帰と待機状況よりみた脳死肝移植の現状と問題点. 第 75 回日本臨床外科学会総会, 2013/11, 愛知.
- 9) 濱直樹, 永野浩昭, 他. 成人肝移植術後長期経過例における腎機能障害の検討. 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4, 福岡.
- 10) 濱直樹, 永野浩昭, 他. 大阪大学における急性肝不全に対する脳死肝移植. 第 39 回日本急性肝不全研究会, 2013/6, 東京.
- 11) 濱直樹, 永野浩昭, 他. 当科の血液型不適合肝移植に対する周術期プロトコールと治療成績. 第 31 回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
- 12) 濱直樹, 永野浩昭, 他. 肝細胞癌に対する肝移植の適応拡大に関する検討. 第 49 回日本肝癌研究会, 2013/7, 東京.
- 13) 濱直樹, 永野浩昭, 他. 改正臓器移植法施行後の脳死肝移植の現状. 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7, 宮崎.
- 14) 濱直樹, 永野浩昭, 他. ABO 不適合肝移植に対する周術期プロトコールと治療成績. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
- 15) 大久保恵太, 永野浩昭, 他. 成人肝移植における胆道再建の長期成績と胆管狭窄危険因子についての検討. 第 25 回日本肝胆膵外科学会, 2013/6, 栃木.
- 16) 大久保恵太, 永野浩昭, 他. 肝動脈、門脈再建に難渋した生体部分肝移植の一例. 第 31 回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
- 17) 大久保恵太, 永野浩昭, 他. 肝動脈、門脈再建に難渋した生体部分肝移植の一例. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
- 18) 津田雄二郎, 永野浩昭, 他. 門脈再建困難症例に対する再建方法の適応についての検討. 第 31 回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
- 19) 津田雄二郎, 永野浩昭, 他. 肝移植後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症対策と現状. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
- 20) 梶原淳, 永野浩昭, 他. 脳死肝移植における提供肝に関する当院での検討. 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7, 宮崎.
- 21) 薬師神崇行, 永野浩昭, 他. 脳死肝移植待機例における肝発癌ならびに肝不全への対応と緩和医療について. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
- 22) 萩原邦子, 永野浩昭, 他. 肝移植後患者の長期フォローにおけるレシピエント移植コーディネーターの関わり. 第 31 回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
- 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

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

本邦における脳死肝移植の現況

研究分担者 古川 博之
旭川医科大学 外科学講座消化器病对外科学分野

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者については、HARRT 療法により HIV 感染そのものによる死亡例は少なくなったが、HCV 感染症による肝不全死が注目されている。肝不全が進行した場合は肝移植が唯一の治療法であるが、HIV/HCV 重複感染者は通常の肝硬変に比べ病状の進行が速いことを受け、適応基準が変更となった。この新しい適応基準を実施していくにあたり、肝移植が適切に施行されているか検証する必要がある。2010 年 8 月から 2013 年 12 月かけて、脳死肝移植患者 149 例を対象として緊急度と疾患に関して、移植の時期によって 4 群に分類し比較分析を行った。結果として、緊急度 6 点ならびに、肝硬変を含むその他の疾患において、移植法改正直後に比べ 2011 年 4 月から 2013 年 12 月にかけて、移植機会が有意に少なくなっていることが判明した。したがって、現状では HIV/HCV 重複感染者について緊急度が 8 点、すなわち Child C になって初めて移植になる可能性が高く、救済の道が開けたことは画期的であるが、この制度を生かすためにもさらなる臓器提供の推進が必要である。

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者については、HARRT 療法により HIV 感染そのものによる死亡例は少なくなったが、HCV 感染症による肝不全による死亡が注目されている。これらの進行肝不全に対しては肝移植が唯一の治療法であり、その適応基準の確立は重要である。本班研究の中で HIV/HCV 重複感染者は通常の肝硬変に比べ病状の進行が速いことが判明し、昨年より登録時に緊急度を 1 ランク upgrade する適応基準に変更となった。そこで、この基準を適用した場合に、HIV/HCV 重複感染者の非代償性肝硬変の患者が肝移植を適切に受けることができるか検討を行った。

B. 研究方法

臓器移植ネットワークならびに、肝移植研究会事務局が集積している脳死肝移植患者のデータをもとに、臓器移植法改正後 2010

年 8 月から 2013 年 12 月にかけて、脳死肝移植を施行した 149 例を対象とした。うちわけは、劇症肝炎が 35 例、再移植が 25 例で肝硬変を含むその他の疾患は 89 例であった。移植の時期によって、症例を 4 群に分類した。移植法改正直後の 7 ヶ月（2010 年 8 月以降 2011 年 2 月まで）に移植を受けた患者を A 群、翌年の 9 ヶ月（2011 年 4 月から 12 月まで）に移植を受けた患者を B 群、2012 年 1 月から 12 月に移植を受けた患者を C 群、2013 年 1 月から 12 月に移植を受けた患者を D 群として、移植時の緊急度ならびに疾患について、月平均の移植症例数を比較検討した。東日本大震災が起こった 2011 年 3 月は臓器提供はなく、国全体が非常事態であったことを鑑み分析から除外した。2011 年 11 月より、緊急度の基

準が変更となり、脳死肝移植の緊急度 9 点が、劇症肝炎を 10 点に、肝硬変など慢性肝疾患の重症例を 8 点に割り振られた。A~D 群を比較する目的で、便宜上、緊急度 9 点の症例の中で劇症肝炎ならびに再移植を 10 点とし、その他の疾患を 8 点に振り分けた。統計は、群全体の比較は一元配置分散分析で、群間の比較は Turkey HSD で SPSS version 21 を用いて行った。

C. 研究結果

A,B,C,D 群における脳死肝移植数は、39 件、37 件、41 件、39 件であり、これを月あたりの件数に換算すると、それぞれ 5.6 件、4.1 件、3.4 件、3.3 件で有意差はないが (P=0.102) 減少傾向が認められる。(表 1)

表 1. 緊急度による症例数の変化

| | 症例 | 緊急度 | | |
|-----------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| | | 10 点 | 8 点 | 6 点 |
| A 群 (2010/8~ 2011/2) | 39 (5.6) | 7 (1.0) | 10* (1.4) | 22# (3.1) |
| B 群 (2011/4~ 2011/12) | 30 (4.1) | 10 (1.1) | 13* (1.4) | 7# (0.8) |
| C 群 (2012/1~ 2012/12) | 41 (3.4) | 20 (1.7) | 15 (1.3) | 6# (0.5) |
| D 群 (2013/1~ 2013/12) | 39 (3.3) | 16 (1.3) | 14 (1.2) | 9# (0.8) |

()内は月平均

*2011 年 10 月までは、便宜上、緊急度 9 点を疾患に基づき 10 点と 8 点に振り分けている。

#4 群間(p=0.001); A 群 vsB 群(p=0.002), vsC 群(p=0.0001), vsD 群(p=0.001)

緊急度の分析では、緊急度 10 点ならびに 8 点で 4 群間に有意差はなかったが、緊急度 6 点については、有意差があり (p=0.0001)、各群間の分析では、B、C、D 群が A 群に比して有意に少なく、緊急度 6 点の脳死肝移植数は、2011 年 4 月以降、明らかに減少していることがわかる。

さらに、6 点のなかで、サブグループ解析を行うと、劇症肝炎と再移植は有意差がなかったが、その他の疾患で、B、C、D 群が A 群に比して有意に少なく (p=0.0001)、2011 年 4 月以降、明らかに減少しており、6 点で症例が少なくなっているのは、その他の症例の減少によるものであることがわかる。

表 2. 疾患別による症例数の変化

| | 症例 | 疾患 | | |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| | | 劇症 肝炎 | 再移 植 | その 他 |
| A 群 (2010/8~ 2011/2) | 39 (5.6) | 5 (0.7) | 3 (0.4) | 31† (4.4) |
| B 群 (2011/4~ 2011/12) | 30 (4.1) | 9 (1.0) | 1 (0.1) | 20† (2.2) |
| C 群 (2012/1~ 2012/12) | 41 (3.4) | 10 (0.8) | 12 (1.0) | 19† (1.6) |
| D 群 (2013/1~ 2013/12) | 39 (3.3) | 11 (0.9) | 9 (0.8) | 19† (1.6) |

()内は月平均

†4 群間(p=0.003); A 群 vsB 群(p=0.047), vsC 群(p=0.004), vsD 群(p=0.004)

疾患別の分析では、劇症肝炎、ならびに再移植で4群間に有意差はなかったが、その他の疾患については、有意差があり、各群間の分析では、B、C、D群群がA群に比して有意に少なくなっている。(p=0.003) (表2)

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者では、HCV 単独感染者に比して非代償期の肝硬変の予後が悪化することは海外ではすでに知られていたが、本邦の HIV/HCV 重複感染者患者については、曾山らによる 30 例の検討によって、Child-Pugh 分類では A が 90%であるにもかかわらず、CT では 37%に肝硬変を、57%に脾腫を、27%に静脈瘤を認めていることが判明し、これら患者においては、肝線維化が加速している可能性が示唆された。また、HARRT 治療薬である Didanosine が肝線維症を悪化させる一因であることが判明しており、これらのことから、HIV/HCV 重複感染者患者については、早期に肝移植の待機リストに登録することが重要である。以上のことから、本研究班より脳死肝移植適応委員会に働きかけ、HIV/HCV 重複感染者については、現行の脳死肝移植の緊急度を upgrade することが決定し、緊急度 6 点が 8 点に、3 点が 6 点にそれぞれ upgrade されることが決定している。

こうした中、HIV/HCV 重複感染者が実際、脳死肝移植の待機患者として登録された場合にタイミングよく移植にいたることができるかどうかを検証しておく必要がある。結果で示すように、臓器移植法改正直後の 2010 年 8 月から 2011 年 2 月までは、脳死肝移植も月平均 5.6 例が行われていたが、2013 年は月平均 3.4 例、2013 年には 3.3 例と有意差はないものの低下がみられている。緊急度の観点から臓器移植法施行

直後から 2013 年末までを 4 期に分けて比較した結果、緊急度 10 点や 8 点 (2011 年 10 月以前は 9 点) については、ほぼ変わりなくそれぞれ月平均 1.33 例、1.30 例の移植が行われているが、緊急度 6 点に関しては、2010 年 8 月から 2011 年 2 月までが月平均 3.14 例と比較的多く行われているものの、それ以後から 2013 年末にいたるまでは、0.50 から 0.78 例と低下しており、特に、肝硬変を含むその他の疾患に顕著であり、緊急度 6 点で登録している場合には、ほとんど肝移植は望めないことになる。また、疾患別での検討においても、劇症肝炎例では、月平均 0.9 例と安定しているものの、再移植症例については 0.1 例から 1.0 例まで時期によるばらつきがある。肝心のその他の疾患では、臓器移植法改正直後が月平均 4.43 件 (A 群) であったのに対して、その後は時の経過とともに、2.22 件 (B 群)、1.58 件 (C 群)、1.58 件 (D 群) と低下を示している。

このように、緊急度 6 点で肝硬変などその他の疾患の場合には、臓器の提供が優位に少なくなることが判明し、HIV/HCV 重複感染者については、緊急度 6 点 (Child B の患者) については肝移植になるか可能性は極めて少なく、緊急度 8 点 (Child C の患者) になって、初めて肝移植になる可能性が高い。逆に言えば、一旦 Child C になれば肝移植に至る可能性が高く、HIV/HCV 重複感染者に対する upgrade 基準によって恩恵をうける患者が増加するともいえる。このように臓器の配分が適正に行われても、臓器提供が増加しないことには、この制度の本来の目的である緊急度 6 点で肝移植を受けることを達成できないわけであり、今後さらなる臓器提供の推進が必要である。

E. 結論

臓器配分の緊急度を gradeup することで、HIV/HCV 重複感染者の非代償期肝硬変を救済するルールはできたが、臓器提供を増やすことではじめて本当の救済につながる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M. A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan. *Transplant Proc.* 2013;45:2029-31.
2. Sakurai T, Wada N, Takahashi Y, Ichikawa A, Ikuta A, Furumaki H, Hui SP, Jin S, Takeda S, Fuda H, Fujikawa M, Shimizu C, Nagasaka H, Furukawa H, Kobayashi S, Chiba H. Immunological detection of large oxidized lipoproteins in hypertriglyceridemic serum. *Ann Clin Biochem.* 2013;50:465-72..
3. Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry. *Pediatr Surg Int* 2013;29:1065-70
4. Kato K, Taniguchi M, Iwasaki Y, Sasahara K, Nagase A, Onodera K, Matsuda M, Higuchi M, Kobashi Y, Furukawa H. Computed Tomography (CT) Venography Using a Multidetector CT Prior to the Percutaneous External Jugular Vein Approach for an Implantable Venous-Access Port. *Ann Surg Oncol.* 2013 PMID: 24306665.
5. Kato K, Taniguchi M, Iwasaki Y, Sasahara K, Nagase A, Onodera K, Matsuda M, Higuchi M, Nakano M, Kobashi Y, Furukawa H. Central Venous Access via External Jugular Vein with CT-Venography Using a Multidetector Helical 16-Section CT. *J Invest Surg.* 2013 PMID: 24354389.
6. Egawa H, Nishimura K, Teramukai S, Yamamoto M, Umeshita K, Furukawa H, Uemoto S. Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. *Liver Transpl.* 2013. doi: 10.1002/lt.23797 PMID: 24470014.
7. Nakahashi S, Furukawa H, Shimamura T, Todo S, Gando S. APRV in patients with atelectasis after liver transplantation. *Anaesth Intensive Care.* 2014;42:138-40.
8. Kubo S, Uemoto S, Furukawa H, Umeshita K, Tachibana D; the Japan Liver Transplantation Society. Pregnancy outcomes after living donor liver transplantation: Results from a Japanese survey. *Liver Transpl.* 2014 doi:10.1002/lt.23837. PMID: 24478123

9. 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. 2014;49:324-31.

10. 内田浩一郎, 谷口雅彦, 今井浩二, 永生高広, 渡邊賢二, 宮本正之, 松坂俊, 鈴木和香子, 古川博之, 【肝移植・現状と展望】欧米・アジアの移植の現状, 臨床消化器内科. 2013;28(9):1217-1226, 査読なし

2. 学会発表

1. Current Status of Deceased Liver Transplantation in Japan. The 66 Congress of the Polish Society of Surgeons, Warsaw POLAND, 2013.9.18-21,

2. 特別講演 「北海道における移植医療活性化への取り組み」. 第 29 回東海肝移植研究会. 愛知. 2013.4.5

3. ワークショップ 5 「肝移植のためのチーム作り」. 第 38 回日本外科系連合学会学術集会. 東京. 2013.6.7 特別発言

4. 教育映像セッション 「肝移植手術の標準化と継承」. 第 31 回日本肝移植研究会. 熊本. 2013.7.5

5. 「脳死臓器移植の現状と北海道での取り組み」. 第 16 回東北移植研究会. 仙台市. 2013.11.2

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

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 合併 C 型肝炎 9 例の肝線維化進展度と予後の検討

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・臨床研究センター長

研究要旨 HIV・HCV 重複感染例の肝硬変進行率は、HCV 単独感染例より早いことが報告されているが、邦人における HIV/HCV 重複感染の肝病態進展速度は明らかではない。われわれはこの点を明らかにすることを目的とした。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の HIV/HCV 重複感染症例 9 例と、国立病院機構・長崎医療センターで肝生検を行った HCV 単独感染例のうち、重複感染例の症例背景（年齢、性、血小板値）を合わせた 27 例を対象とした。観察開始から 4 年間の APRI、FIB-4 の値の推移を比較した。HCV 単独感染例の APRI、FIB-4 は観察開始時 100 としたときの変動率は、1 年後それぞれ 112、120、2 年後 156、141、3 年後 112、122、4 年後 112、135 であった。一方 HIV・HCV 重複感染例の APRI、FIB-4 は 1 年後それぞれ 129、114、2 年後 243、186、3 年後 314、254、4 年後 301、278 であった。HCV 単独感染例はごく軽度の上昇を示す推移であったが、重複感染例は観察開始時の約 3 倍程度の線維化マーカーの上昇を認めた。また急激に上昇した 3 例の HIV・HCV 重複感染例はいずれも死の転帰に至っていた。HCV 単独感染に比し、HIV 共感染 C 型肝炎患者の肝線維化速度は、4 年間の短期間においても速い。

共同研究者

塚田 訓久 （独立行政法人国立国際医療研究センター病院 医療情報室長）

山崎 一美 （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 臨床疫学研究室長）

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 治療のめざましい進歩により良好な病態コントロールが行われてきたことで、HIV・HCV 重複感染症例の死因において肝疾患の占める割合が高くなってきた。特に HIV・HCV 重複感染者は、若年で、肝予備能の程度に比し、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、このような病態が肝関連死の一因ともいわれている。また HIV・HCV 重複感染の線維化は HCV 単独感染より 10 年早いという報告があるが (Ann Intern Med. 2013)、

邦人における直接比較はない。

本研究では、邦人における HIV・HCV 重複感染者の病態進展速度が、HCV 単独感染者とどれほど異なるのか比較検討をした。

B. 研究方法

対象は、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において HIV・HCV 重複感染例 9 例と独立行政法人国立病院機構長崎医療センターで、肝生検施行した C 型肝炎例のうち、前記重複感染例 9 例の年齢、性、血小板数の背景を合わせた HCV 単独 27 例を対象とした。

APRI、FIB-4 を用いて、観察開始から 4 年間の線維化ステージの進展速度を比較検討した。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はずべて秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

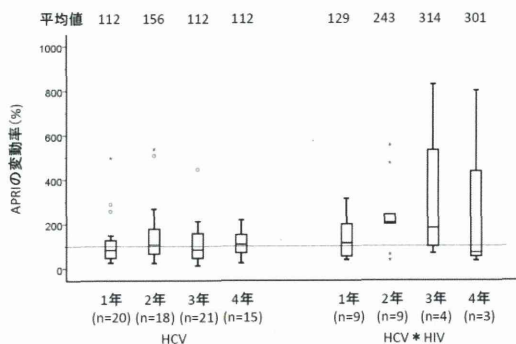
1) 対象の背景

対象患者 HIV・HCV 重複感染例 9 例と HCV 単独感染例 27 例の背景を表 1 に示す。

表 1. 患者背景

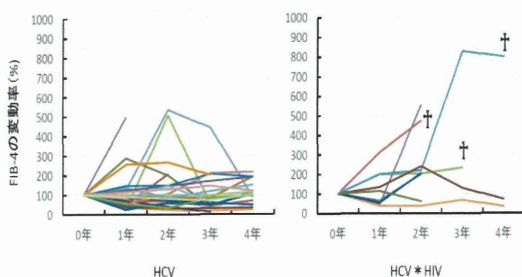
| | HIV・HCV | HCV 単独 |
|---------------|----------------------|----------------------|
| 症例数 | 9 | 27 |
| 男 | 9 | 27 |
| 年齢 | 41.1 才 (23 - 66) | 41.2 才 (29 - 66) |
| 血小板数 (平均値) | 13.0 万 (4.5-28.2) | 12.5 万 (4.5-27.0) |

HCV 単独感染例 9 例の肝線維化ステージは F3 : 4 例、F4 : 23 例であった。



(図 1) HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の APRI の推移

図 1 は、HIV・HCV 重複感染 9 例と HCV 単独感染 27 例の 4 年間の APRI の推移を変動率で示した。HCV 単独感染例の APRI は観察開始時 100 としたとき、1 年後の変動率の平均値は 112、2 年後 156、3 年後 112、4 年後 112 であった。一方 HIV・HCV 重複感染例の APRI は 1 年後 129、2 年後 243、3 年後 314、4 年後 301 であった。HCV 単独感染例はごく軽度の上昇でほぼ同等の値の推移であったが、重複感染例は約 3 倍程度の APRI の上昇を認めた。



(図 2) HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の各症例の APRI の推移

図 2 は HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の各症例の APRI の推移を示した。HCV 単独感染例のなかには、経過中 APRI 値が上昇するものがあるが、一過性の経過を示し 4 年という短期間で上昇を継続する症例はいなかった。一方、HIV・HCV 重複感染例は 4 年間の経過で APRI が上昇して、低下することなく死の転帰に至る症例を認めた。死亡した 3 例 (・) の最終死因はカリニ肺炎および出血死 1 例 (茶線)、肝癌 2 例 (青線、緑線) であった。カリニ肺炎および出血死の 1 例は画像上肝癌を指摘できなかったが最後の 1 年間は AFP が持続高値を示していた。

(図 3) HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の FIB-4 の推移

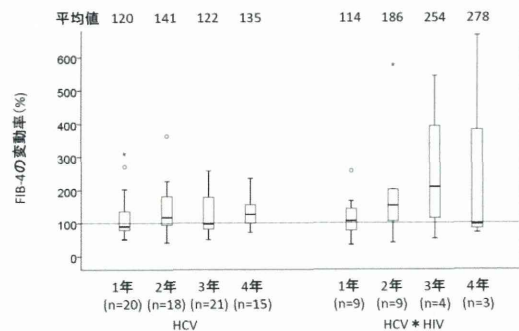


図 3 は HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の FIB-4 値の 4 年間の変動率を示した。HCV 単独感染例の FIB-4 値は観察開始時 100 として、1 年後の変動率の平均値は 120、2 年後 141、3 年後 122、4 年後 135 であった。一方 HIV・HCV 重複感染例の FIB-4 値は 1 年後 114、2 年後 186、3 年後 254、4 年後 278 であった。HCV 単独感染例はごく軽度の上昇でほぼ同等の値の推移であったが、重複感染例は約 3 倍程度の FIB-4 値の上昇を認めた。

(図 4) HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の各症例の FIB-4 の推移

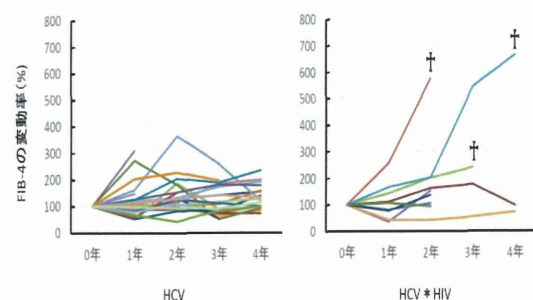


図4はHIV・HCV重複感染例とHCV単独感染例の各症例のFIB-4の推移を示した。HCV単独感染例のなかには、経過中FIB-4値が上昇するものがあるが、一過性の経過を示し、上昇を継続する症例は認めなかった。一方、HIV・HCV重複感染例は4年間の経過でFIB-4が上昇して、低下することなく死の転帰に至っていた。死亡した3例(・)の最終死因はカリニ肺炎および出血死1例(茶線)、肝癌2例(青線、緑線)であった。カリニ肺炎および出血死の1例は画像上肝癌を指摘できなかったが最後の1年間はAFPが持続高値を示していた。

D. 考察

HIV・HCV重複感染症例において肝疾患が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が、その実態は必ずしも明らかにはなっていない。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、その多くが50歳以下で亡くなっているとされている。

HIV・HCV重複感染例の肝線維化進展速度は、HCV単独感染例よりも早いとする海外の報告が散見されるも、邦人による報告はまだない。本研究では、国立国際医療研究センターで管理されたHIV・HCV重複感染例9例の病態推移の評価を、当院のHCV単独感染27例の病態推移と比較検討した。HCV重複感染27例は、重複感染9例の年齢、性、血小板数などの背景をそろえることで、比較可能なコントロール群として設定した。なおHCV単独感染例は全例肝生検を行い、F3またはF4という高度線維化例であった。

観察開始から4年間という比較的短い観察期間のなか、線維化マーカーであるAPRI、FIB-4をそれぞれ比較した。HCV単独感染例においては、観察期間線維化マーカーが有意に上昇する変化は認めずほぼ横ばいの推移を示したが、HIV・HCV重複感染例においては、いずれのマーカーも上昇の傾向を認める(図1、3)。残念ながら3年目、4年目の対象数がそれぞれ4例、3例と少数であり統計学的な有意差検討が困難であり、今後さらなる評価を行う必要がある。

また図2、4に示したように各症例を詳細に検討すると、HCV単独感染例はAPRI、

FIB-4が上昇しても一過性で、その後低下するものがみられるのに対し、HIV・HCV重複感染は、APRI、FIB-4が上昇して低下することなく推移し、死亡の転帰に至る症例がいた。今回抽出したHCV単独感染例には見られない経過であった。

これまでの欧米の報告と同様に、邦人においてもHIV・HCV重複感染例の病態進展速度は速かった。肝線維化マーカーであるAPRI、FIB-4の観察期間4年間の平均変動率でみればHCV単独感染例の約3倍といえる。

E. 結論

HCV単独感染に比し、HIV共感染C型肝炎患者の肝線維化速度は、4年間の短期間においても速い。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

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(予定を含む)。研究発表

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

HIV HCV 重複感染症における肝機能の変化に関する後ろ向き検討

研究分担者 四柳 宏
東京大学生体防御感染症学 准教授

研究要旨 HIV HCV 重複感染症患者における肝機能の変化に関する後ろ向き検討を行った。2005年に平成16年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業、「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班で行った調査結果の解析を行った。肝線維化の評価はAPRIを主に使用し、血小板数とビリルビンに関しても検討した。インターフェロンを用いた抗HCV療法をcARTと併用してHCVが排除されると肝線維化は緩徐に改善していた。一方cARTのみ、あるいは抗HCV療法でウイルスが排除できない場合には線維化の進展速度は遅くできるものの、線維化の改善は難しいことも示唆された。

共同研究者

髭修平（北海道大学第三内科 現札幌厚生病院）
西田恭治（東京医科大学 現大阪医療センター）
菊池嘉（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）
高松純樹（名古屋大学輸血部 現日本赤十字社東海北陸ブロックセンター）
加藤道夫（大阪医療センター 現南和歌山医療センター）
茶山一彰（広島大学消化器・代謝内科）
酒井浩徳（九州医療センター 現別府医療センター）

A. 研究目的

HIV感染症にHCVの重複感染が起きた場合、肝線維化の進行が速いことが知られている。しかしながら本邦の重複感染例における評価は不十分である。本検討では、2005年に平成16年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業、「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班で行った調査結果を解析し、この点について検討を行った。

B. 研究方法

平成16年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業、「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班では本邦における重複感染の実態に関する調査を行った。この調査では観察開始時及び最終観察時点での肝機能（アルブミン、ALT、AST、ビリルビン）、白血球数、血小板数の調査を行っている。これらの数値から血小板数、APRIを計算し、自然経過観察例、

cARTのみ導入した例、抗HCV療法施行例のそれぞれについて測定、評価を行った。ただし、アルブミンに関しては欠損データが多かったため、今回の検討には含めなかった。

（倫理面への配慮）

本検討は2005年に調査を行った際の結果のサブ解析であり、新たな倫理面での配慮を要するものはない。

C. 研究結果

1. 抗HCV療法、cARTともに行わずに経過観察した例（男性16例、女性0例 平均観察期間70.4±38.2ヶ月）

結果を（表1）に示す。CD4は516±219/μLから394±176/μLと有意に低下していた。また、AST、ALTも有意に上昇しており、肝炎の活動性は高まっていた。血小板数は平均5.7x10⁴/μL減少していた。ただし、APRIの増