

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 [$\times 10^9/L$] $\times 100$) 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、 $(\text{AST/AST 正常上限 [U/L] / 血小板数 [} \times 10^9 / \text{L]}) \times 100$) 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、とすること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、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、HIV/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, 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;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