

厚生省科学研究費補助金 (エイズ対策研究事業)
研究報告書

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、周術期にいかによりウイルス、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 を始めとした他種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 A4 例、血友病 B3 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 / μ 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)/mm³、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

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 2b+Ribavirin にて軽快)。症例 1 で、急性心不全 (タクロリムス 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 ヶ月で中止したが、

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

