

201421030A

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H I V / H C V重複感染患者の  
肝移植適応に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

平成 27 (2015) 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. 大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染症例の検討-----	5
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)	
2. 脳死肝移植待機リストにおける HIV/HCV 重複感染患者の現状-----	10
玄田 拓哉 (順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 先任准教授)	
3. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究-----	12
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 重複感染例の現状と問題点-----	14
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. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する脳死肝移植-----	18
高槻 光寿 (長崎大学病院 移植・消化器外科 講師)	
6. 肝移植後 C 型肝炎ウイルス再感染に対する 3 剤併用インターフェロン療法の治療 効果検討-----	21
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)	
7. 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-----	24
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)	
8. 本邦における脳死肝移植の現況-----	27
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)	
9. C 型肝炎硬変の肝不全病態進展度と予後の検討-----	34
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)	
10. HIV/HCV 重複感染患者の予後調査 (中間報告) -----	37
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)	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	40
--------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	47
----------------------	----

# 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。これらの結果に基づき、脳死肝移植登録基準について、薬害による HIV/HCV 重複感染患者は緊急度を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するのが望ましい、として3点 (Child-A)、6点・8点 (Child-B/C) で登録することとした。この新基準により全国で6例が脳死登録され、平成26年度はこのうちの1例に脳死肝移植を施行し、良好な短期成績を得た。

また過去に本邦で施行された HIV/HCV 重複感染での肝移植施行症例の摘出肝標本を用いた検討では、重複感染患者の肝では Kupffer 細胞が有意に多く、microRNA-101 の発現が有意に低い可能性が示唆された。

分担研究者

上平 朝子 (大阪医療センター 感染症内科 科長)  
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)  
國土 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、既に長崎大学で集積されたHIV/HCV重複感染者(以下、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重複感染者への肝移植適応基準を確立することである。同疾患群に対する肝移植術は、本邦では今までにわ

ずか十数例が実施されている程度で症例数は少なく、十分な成績が得られているとはいいがたい。これは恐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重複感染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、薬害による重複感染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 重複感染者に対する肝機能検査を行った症例は平成 26 年末までに 44 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, 87%)、画像検査や肝予備能検査で見ると、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。

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、薬害による重複感染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 6 例が登録され、平成 26 年度はそのうちの 1 例に対して長崎大学にて脳死肝移植を施行、現在のところ短期的には良好な成績が得られている。

平成 26 年度は本邦で過去に肝移植を施行された重複感染者 10 例の摘出肝を用いて組織学的検討を行った。HCV 単独感染症例 10 例と比較し、年齢中央値は重複群 31.5 歳、HCV 単独群 51.5 歳と重複群が有意に若年であった。

免疫染色では、CD68 (Kupffer 細胞) 陽性細胞数は重複群で有意に多かった。また健常群との比較として、生体肝移植ドナーのうち、若年ドナー群 (年齢中央値 28.0 歳)、及び高齢ドナー群 (同じく 52.0 歳) 各 10 例をそれぞれ重複群、HCV 単独群と比較したところともに有意差を認めた。つまり CD68 陽性細胞数は、重複群は健常群より多く HCV 単独群は健常群より少ないことが示唆された。

遺伝子レベルでの検討として、標本のパラフィン切片より microRNA の抽出を行い、十分量が得られた症例 (重複群 6 例、HCV 単独群 7 例) で検討を行ったところ、肝の線維化を抑制する機能をもつとされる microRNA-101 の発現が重複群において有意に低下していた。

## D. 考察

今回行った摘出肝を用いた組織学的検討では、重複感染患者の肝では Kupffer 細胞が有意に多く、microRNA-101 の発現が有意に低い可能性が示唆された。Kupffer 細胞

は星細胞を活性化させることで肝線維化を進行させることが知られており、また microRNA-101 は星細胞の活性化に必要な TGF  $\beta$  を抑制することで肝線維化を抑制することが過去に報告されている (Tu X, et al. J Pathol. 2014)。これらのメカニズムが HIV/HCV 重複感染群において肝線維化の進行が速いことに関与している可能性が示唆された。

研究結果から脳死肝移植への早期登録が可能となり、今年度は実際に脳死肝移植を施行した。今後は、本研究で行ったランクアップが適切であるか、他疾患の患者に与える影響が妥当であるかについても慎重に検討していく必要がある。

#### E. 結論

本研究の結果より、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、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に提言した。平成 24 年度にこれが承認され、今年度は実際に脳死肝移植を施行した。また重複感染患者では、HCV 単独感染者と比較して線維化の進行が早い可能性が遺伝子レベルで示された。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Nakao K, Shirasaka T, Yamamoto M, Tachikawa N, Gatanaga H, Kugiyama Y, Yatsunashi H, Ichida T, Kokudo N. Analysis of the hepatic functional reserve, portal hypertension, and prognosis of patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus

coinfection through contaminated blood products in Japan. *Transplant Proc.* 2014 ; 46 : 736-8.

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

3. Eguchi S, Takatsuki M, Kuroki T: Liver transplantation for patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection: update in 2013. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 ; 21 : 263-8.

4. Natsuda K, Soyama A, Takatsuki M, Kitasato A, Adachi T, Kuroki T, Eguchi S: The Efficacy of the ImmuKnow Assay for Evaluating the Immune Status in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. *Transplant Proc.* 2014 ; 46 : 733-735.

5. 夏田孔史、曾山明彦、高槻光寿、山口東平、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* : 111(4) : 737-742, 2014.

##### 2. 学会発表

1. Muraoka I, Nishida S, Hotta R, Panagiotis T, Fan J, Tekin A, Beduschi T, Vianna R, Hidaka M, Takatsuki M, Soyama A, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S: Outcomes of Orthotopic Liver Transplant Patients With

human-Immunodeficiency-Virus (HIV)  
Infection at Miami University. World  
Transplant Congress 7. 26 - 31, 2014, San  
Francisco, USA

2. 高槻光寿、夏田孔史、日高匡章、曾山明  
彦木下綾華、バイマカノフ・ジャスラン、  
カーペンター・いづみ、足立智彦、北里 周、  
藤田文彦、金高賢悟、黒木 保、江口 晋。  
血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に  
おける肝線維化評価：APRI と FIB4 の有  
用性)。第 40 回肝臓学会東部会

3. 夏田孔史、高槻光寿、日高匡章、曾山明  
彦、村岡いづみ、木下綾華、釘山統太、バ  
イマカノフ・ジャスラン、藤田文彦、金高  
賢悟、黒木 保、江口 晋。HIV/HCV 重  
複感染患者における非硬変性門脈圧亢進症  
(NCPH)。第 2 回九州門脈圧亢進症研究会

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

—大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染症例の検討—

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 重複感染患者においては、肝機能のコントロールが予後に大きな影響を与えている。そのため当院における HIV/HCV 重複感染患者の解析を行い、HCV 治療に関する検討を行った。

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 重複感染患者（以下、重複感染患者）においては HCV 感染による肝機能障害が重要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。本研究においては当院で経験した重複感染患者の解析を行うことにより、今後の HCV 治療に関する問題点を検討した。

B. 研究方法

- ①診療録より 2003 年 1 月～2014 年 3 月に大阪医療センター感染症内科に受診歴のある HIV 感染患者を抽出した。⇒2309 名。
- ②これらのうち同期間に HCV 抗体陽性もしくは HCV-PCR 陽性の検査結果を有する患者を電子カルテ上で検索した。⇒182 名。
- ③さらに診療録より HCV-PCR 陽性の既往

が確認された患者及び HCV の治療歴が確認された患者を抽出した。(②より HCV が自然軽快したと考えられた症例及び治療経過が不明な HCV-PCR 陰性症例を除外した) ⇒105 名。

上記で抽出された症例において、患者背景、HCV genotype、治療成績、急性感染症例、摘脾症例、死亡症例に関しての検討を行った。

(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 HIV/HCV 重複感染患者の患者背景  
性別は男性 104 例、女性 1 例であった。感染経路は凝固因子製剤による血液凝固異常患者の感染が 43 例と最も多く、次いで同

性間性交渉、異性間性交渉の順であった。初診時平均年齢は38.7歳であったが、血液凝固異常患者は非凝固異常患者と比較して初診時の年齢が低かった（表1）。

<b>性別</b>	
男性	104名
女性	1名
<b>初診時平均年齢</b>	
38.7±13.3歳	
	{血液凝固異常患者 30.4±8.7歳
	{非凝固異常患者 44.8±13.1歳
<b>感染経路</b>	
凝固因子製剤（血液凝固異常）	43名
同性間性交渉	39名
異性間性交渉	13名
薬物静注射	3名
輸血	1名
不明	6名

表1 患者背景

## 2 HCV genotype の解析

HCV genotype の解析を血液凝固異常患者と非凝固異常患者に分けて検討した（図1）。非凝固異常患者においては genotype 1（以下 G1）が55%（34/62）、G2が36%（16/62）であった。一方で凝固異常患者ではG1が60%（26/43）、G3が33%（14/43）となりG3の症例が多かった。

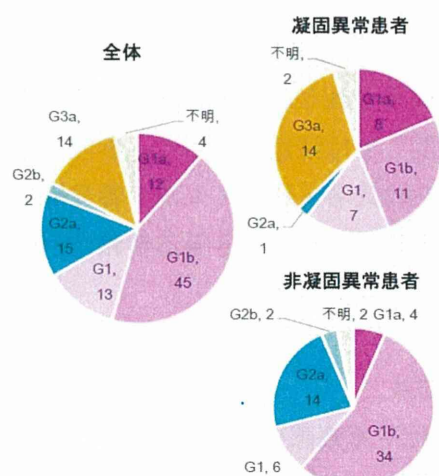


図1 HCV genotype

## 3 治療成績

治療成績を図2に示す。2014年3月まで

に重複感染患者105例中68例に対してインターフェロンを用いた治療が施行されており、うち6例は初回治療中であつた。既往治療例の治療成績はSVR達成率が55%（34/62）であり、relapse症例とNR症例のうち7例は再治療中であつた。2014年3月の時点で初回治療中であつた6例と再治療中であつた7例はいずれもシメプレビル（SMV）を用いて治療を行われていた。Genotype別の治療成績はG1症例においてSVR達成率が48%（20/42）、G2症例で83%（10/12）、G3症例で50%（4/8）となつていた。

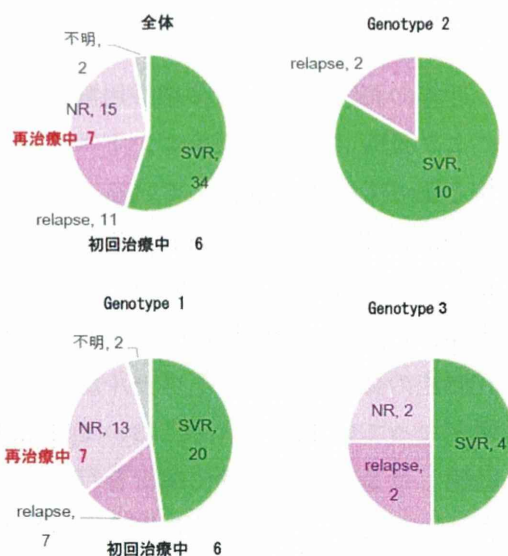


図2 治療成績

## 4 SMVによる治療成績

2014年3月の時点でSMV、IFN、リバビリンの3剤にて初回治療中であつた6例と再治療中であつた7例に関して追跡調査を行い、2014年11月30日の時点での治療効果を解析した（表2）。その結果、13例中11例（84.6%）でSVRが達成されていた。この

うち、血液凝固異常患者は4例であり、2例でSVRが得られたが、1例はSVR 24が得られたもののその後relapseとなり、1例はRVR達成後に強い皮膚掻痒感のために治療を終了しその後relapseとなっている。

1	G1b	初回治療	SVR
2	G1b	初回治療	SVR
3	G1a	再治療	SVR
4	G1a	再治療	RVR⇒7wksで治療終了(皮膚掻痒感)⇒relapse
5	G1	再治療	SVR
6	G1b	再治療	SVR⇒relapse
7	G1b	再治療	SVR
8	G1b	再治療	SVR
9	G1b	再治療	SVR
10	G1b	初回治療	SVR
11	G1b	初回治療	SVR
12	G1b	初回治療	SVR
13	G1b	初回治療	SVR

表2 SMVIによる治療成績

## 5 C型急性感染症例の解析

105例の重複感染症例のうち9例は観察期間中に新規にHCVに感染した急性感染症例であった(表3)。9例中7例でインターフェロンとリバビリンによる治療が施行されており、治療を完遂した5例は全例でSVRとなった。急性感染に関しては治療に対する反応が良好な例が多いため、早期発見、早期治療が重要である。

1	G2a	11ヶ月後より治療	PEG-IFN+RBV	SVR
2	G1b	9ヶ月後より治療	PEG-IFN+RBV	SVR
3	G1b	1ヶ月後より治療	PEG-IFN+RBV	SVR
4	G1b	4ヶ月後より治療	PEG-IFN+RBV	4週目自己中断
5	G2a	2ヶ月後より治療	PEG-IFN+RBV	RVR⇒中止(醫)⇒relapse
6	G1	3ヶ月後より治療	PEG-IFN+RBV+SMV	SVR
7	G1b	無治療		慢性肝炎
8	G1b	6ヶ月後より治療	PEG-IFN	RVR 治療中
9	G1b	無治療		慢性肝炎

表3 急性感染症例

## 6 摘脾症例の検討

観察期間中にインターフェロン導入目的で3例に対して摘脾が行われていた。摘脾後は全例で血小板数とCD4数の上昇を認

めた(図3)。

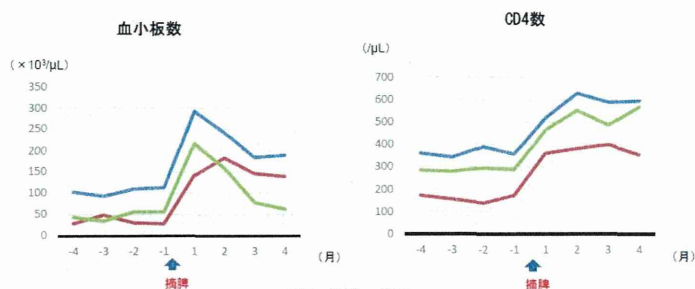


図3 摘脾の経過

## 7 死亡症例の検討

観察期間中に16例の重複感染患者の死亡を認めた。死因は肝疾患と脳出血の頻度が高かったが、両死亡例の多くは血液凝固異常患者(9名)であった(表4)。

死因	(凝固異常患者)
肝疾患	5名(4)
脳出血	2名(2)
PML	1名
敗血症	1名(1)
腎不全	1名
間質性肺炎	1名
舌癌	1名(1)
出血性胃潰瘍	1名
不明	3名

表4 死因

## D. 考察

HIV感染患者の予後が大きく改善した今日においては、HIV感染患者の予後はHIV感染のみならず冠疾患や代謝異常、悪性腫瘍、腎障害など様々な要因により規定されるようになり、HCV感染患者においては肝炎の進行度が重要な予後規定因子となっている。特に血液凝固異常患者において肝疾患は長年の大きな課題となっており、今後重要な予後規定因子である一方で、HCVは近年治療の選択肢が増えてきており、今後数年でさらに複数の新薬の認可が予想さ

れている。今回の研究では当院に通院する HIV/HCV 重複感染患者の検討を行うことにより、現在の治療の問題点を明らかにするとともに今後の治療戦略に関して検討を行った。

今回対象として抽出した重複感染患者は 105 名であり、そのうち 43 名 (41%) が血液凝固異常患者であった。血液凝固異常患者の初診時の年齢は非凝固異常患者と比較して 10 年以上若くなっており、HIV/HCV の罹患期間が長く病状の進行が進んでいる可能性が示唆された。

HCV の genotype は血液凝固異常患者では G3 の症例が多く認められたが、非凝固異常患者では重複感染症例においては HCV 単独感染症例における既存の報告と概ね同様であり、G2 が多い分布であった。また重複感染症例では HCV 単独感染と比較して、HCV に対する治療成績が悪いとの報告が多く認められるが、今回の我々の解析からは G1、G2 ともに HCV の単独感染の報告と比較しても治療成績に大きな差はないものと考えられた。一方で血液凝固異常患者と非凝固異常患者の治療成績を比較すると、血液凝固異常患者で SVR 達成率が 50% であるのに対して非凝固異常患者の SVR 達成率は 59% となっており、血液凝固異常患者の治療成績がやや悪くなっていた。この結果は血液凝固異常患者に G2 の症例が少なく G3 の症例が多いこと、罹病期間が長いことによるものと考えられる。2013 年 12 月に SMV が認可された後に初期治療、再治療を施行された 13 例はいずれも PEG-IFN+RBV+SMV を併用して治療を行われており、対象患者は全例 G1 であったが 11 例 (85%) で SVR が達成され、再治

療症例も含めて良好な経過が得られている。今後は SMV に加えて複数の新規 Direct Acting Antiviral (DAA) の発売が見込まれることより、さらに治療の選択肢が広がることが期待されるが、血液凝固異常患者に多く存在する SVR を得られなかった G3 症例に対する治療は依然課題になると思われる。

本研究の対象症例のうち 3 例が経過観察中にインターフェロン導入目的で摘脾を施行されていた。いずれの症例においても摘脾後速やかに血小板数、CD4 数が上昇していたが、血小板数に関しては摘脾直後に上昇したのちに緩やかに減少傾向に転じているのに対して、CD4 数は摘脾後の上昇がその後長期間に渡って維持されており、摘脾は CD4 数の持続的な改善にも寄与する可能性が示唆された。

重複感染の予後の解析では 16 例の死亡を認めていたが、死因として最も多かったのは肝疾患であり、重複感染患者において肝疾患のコントロールが重要であることを示す結果となった。また肝疾患で死亡した患者の 5 例中 4 例が血液凝固異常患者で凝固異常症の重複感染例は、HIV/HCV 共に罹病期間は 30 年以上が経過しており、肝硬変も進行している。さらに、加齢の問題もあり肝臓癌のリスクも高く、対応が急がれる。今後も肝臓専門医との連携のうえ肝機能の厳重なフォローが必要である。

一方で非凝固異常患者の死因では肝疾患と進行性多巣性白質脳症が 1 例ずつ認められたものの、その他の死因は直接 HIV 感染とは関係ないと考えられるものが多かった。非凝固異常患者においては、肝機能の監視と共に、悪性腫瘍や慢性疾患の治療にも留

意してゆく必要がある。

前述の通り HCV に対しては数年以内に複数の新規薬剤が使用可能となる見込みであることより、今後多くの症例で SVR が得られることが期待される。一方で病歴の長い重複感染症例では SVR が得られた後にも肝硬変の悪化や肝がん発症のリスクが高い症例も存在する。これらの症例に関しては今後も慎重な経過観察が必要であるが、血液凝固異常患者の重複感染例の脳死肝移植の緊急度がランクアップされた今日では、病状が進行した症例に対して脳死肝移植も含めた肝移植が現実的な選択肢として考慮されるべきである。当院においても肝機能のコントロールが困難な症例に対しては適切な時期に肝移植を行う選択肢を患者に提示する方針である。

肝移植後の予後を規程する因子は、HCV のコントロールである。しかし、非加熱血液製剤による重複感染例では、抗 HIV 薬との相互作用の問題、新規の抗 HCV 薬 DAAs に対して既に薬剤耐性を獲得している症例の報告があり、対応が必要である。

まず、薬剤相互作用については、抗 HIV 薬と抗 HCV 薬の薬物血中濃度を測定できる体制が必要であるが、現行では、抗 HCV 薬の血中濃度測定は、海外に依頼しており、費用も高額で臨床へのフィードバックも遅い。適切な血中濃度が得られなければ、薬剤耐性を誘導する可能性や副作用のリスクもある。

また、治療開始前に薬剤耐性を獲得している症例では、十分な治療効果が得られないため、治療開始前に薬剤耐性検査を実施しておく必要があると考えられる。従って、移植後の予後を改善するためには、抗 HCV

薬の薬剤血中濃度測定と薬剤耐性検査の実施体制の整備が必要である。

## E. 結論

HIV/HCV 共に予後が改善され、HCV に関しては今後数年で更に治療が進歩することが予想される。重複感染患者においても安定した長期予後が期待できる一方、罹患歴の長い血液凝固異常患者はウイルスコントロールが良好となった後にも肝障害により予後が悪化する可能性を有している。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。さらに、今後は肝移植後の治療体制の構築が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1) 笠井大介：大阪医療センターにおける HI 感染患者に合併する HCV の現状。近畿 HIV FRONTIER 研究会、大阪、2014 年 12 月

2) 笠井大介、湯川理巳、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：大阪医療センターにおける HI 感染患者に合併する HCV の現状。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

## 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

脳死肝移植待機リストにおける HIV/HCV 重複感染患者の現状

研究分担者 玄田拓哉  
順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 先任准教授

研究要旨:2014年8月までに脳死肝移植待機リストに登録された HIV/HCV 重複感染レシピエント候補は9例であり、HCV 感染レシピエント候補全体の2.7%を占めていた。重複感染患者は HCV 単独感染患者と比較して肝機能に差はなかったが登録時の年齢は若年であった。2011年までの重複感染患者は医学的緊急性6点以下で登録され脳死移植を受けた例はなく、6例中4例が待機死亡した。一方、2012年以降に登録された重複感染患者は8点での登録か、経過中に8点へのランクアップが行われ、3例中1例で脳死肝移植が行われた。

共同研究者  
市田隆文 湘南東部総合病院 病院長

#### A. 研究目的

脳死肝移植レシピエント候補として登録された HIV/HCV 重複感染患者の待機状況を検討した。

#### B. 研究方法

2007年5月以降に日本脳死肝移植適応評価委員会において評価を受け、臓器移植ネットワークに脳死肝移植レシピエント候補として登録された待機患者を対象とした。日本脳死肝移植適応評価委員会事務局データベースに記録された適応評価時の臨床情報、検査成績と臓器移植ネットワークに登録された転帰を用いて検討を行った。

#### C. 研究結果

2007年5月から2014年8月までにのべ2086例（新規申請1496例、再申請590例）が適応評価を受け脳死肝移植待機リストに登録された。C型肝硬変患者の新規申請は330例で新規申請全体の22.1%を占めていた。このうち9例が HIV/HCV 重複感染患者で新規申請の0.6%、C型肝硬変患者の2.7%を占め（図1）、全例が血友病を合併していた。適応評価時のアルブミン値、ビリルビン値、プロトロンビン時間は HIV/HCV 重複感染患者群と HCV 単独感染患者群間で違いは認めなかったが、年齢のみは HIV/HCV 重複感染患者が有意に低かった（図2）。HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植待機リスト登録時の医学的緊急性の配点は3点、6点、8点がそれぞれ3例、4例、2例であった。2011年までに登録された6例の患者は6点以下で

登録され4例が待機死亡し2例が2014年末まで待機を継続している。一方、2012年以降に登録された3例中1例は配点変更により2013年7月に8点登録に優先順位が上がり、2014年6月に脳死肝移植を受けた。残りの2例は8点登録で2014年末まで待機を継続している。

#### D. 考 察

脳死肝移植待機リスト登録時の臨床データの比較から、HIV/HCV 重複感染患者は HCV 単独感染患者より若年で非代償性肝硬変となり、脳死肝移植待機リストに登録されていることが明らかとなった。2011年までの登録症例は臓器配分優先順位が低く脳死ドナー肝を配分された症例はなかった。しかし、2012年以降は医学的緊急性の配点が高くなった結果、重複感染患者に対する脳死肝移植施行が1例に施行され、配点変更の効果が認められた。

#### E. 結 論

HIV/HCV 重複感染患者に対する医学的緊急性配点変更により脳死ドナー肝の配分が可能となった。

図1 脳死肝移植待機リスト登録C型肝炎患者における HIV/HCV 重複感染患者の頻度 (2007年5月-2014年8月、C型肝炎初回登録330例)

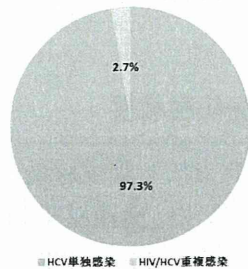


図2 HIV/HCV 重複感染患者と HCV 単独感染患者の脳死肝移植待機リスト登録時の臨床背景の比較

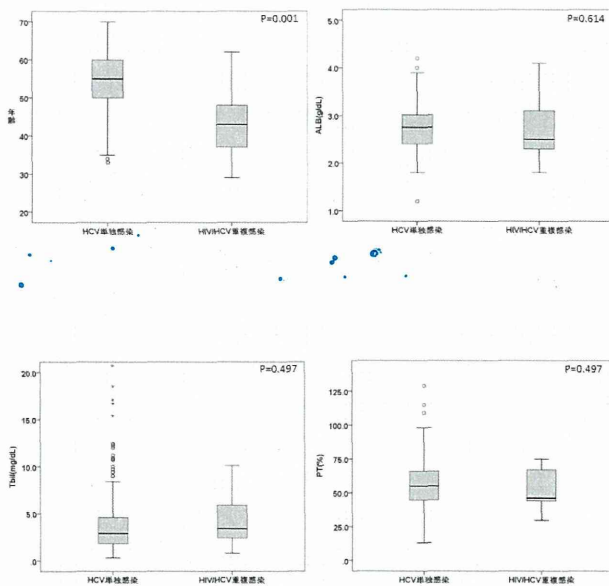
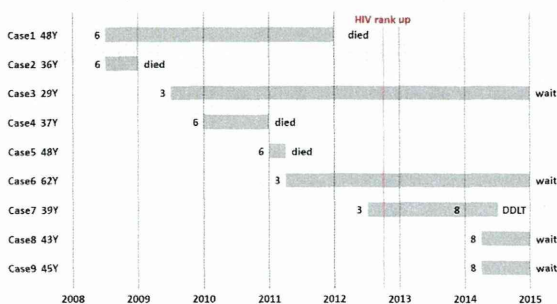


図3 HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植待機リスト登録後の経過



F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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(2): 324-331.
- 2) Tsuzura H, Genda T, Sato S, Murata A, Kanemitsu Y, Narita Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Hirano K, Iijima K, Wada R, Ichida T. Expression of aldo-keto reductase family 1 member B10 in the early stages of human hepatocarcinogenesis. Int J Mol Sci. 2014; 15(4):6556-6558.
- 3) Narita Y, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Hirano K, Iijima K, Wada R, Ichida T. Prediction of liver stiffness for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based anti-viral therapy. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29(1):137-43.

2. 学会発表

- 1) 玄田拓哉、市田隆文. 脳死肝移植待機リストにおけるグラフト機能不全の現状. 第32回日本肝移植研究会. 2014年7月4日, 東京.
- 2) 玄田拓哉、市田隆文. 脳死肝移植待機症例から見たわが国の肝移植後グラフト機能不全の現状. 第18回日本肝臓学会大会. 2014年10月25日, 神戸.

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

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

血液製剤による HIV/HCV 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究

主任研究者 江口 晋 長崎大学医学部移植・消化器外科教授  
分担研究者 國土 典宏 東京大学肝胆膵外科教授  
研究協力者 金子 順一 東京大学人工臓器移植外科特任講師

研究要旨

東京大学で施行した HIV・HCV 重複感染症に対する生体部分肝移植症例を検討した。対象は 50 歳男性、血友病 A、HIV、HCV 重複感染による非代償性肝硬変を伴っていた。配偶者からの左肝グラフトを使用した生体肝移植を行い合併症なく経過した。術後 HIV、HCV に対する抗ウイルス療法を施行した。いずれもウイルスの良好なコントロールが得られており、術後 8 カ月生存している。

A. 研究目的

HIV 感染患者は、HBV、HCV を合併感染している事が多く、非代償性肝硬変に至ることが知られている。HIV 陽性例の肝移植は技術的に可能であるが、抗レトロウイルス (ART) 療法と共に、重複感染している肝炎ウイルスの抗ウイルス治療が術後必要であると考えられるが確立していない。

最近経験した東京大学における HIV・HCV 重複感染を伴う肝硬変に対する生体部分肝移植症例の術後抗ウイルス療法の経過について検討した。

B. 研究対象と方法

【現病歴】症例は 50 歳男性、血友病 A に罹患しており、血液製剤からと思われる HCV、HIV 重複感染を認めた。1998 年頃から、肝機能の悪化を認め、その後肝不全となり、肝移植を目的に当科へ入院した。HIV 感染症は ART により良好にコントロールされていた。術前のデータは以下のとおりである。

HBSAg (-), HCV-RNA 3.7 LogIU/ml, genotype 1a, HIV (+), HIV-RNA 検出感度以下, CD4+ T 351/ $\mu$ L, WBC 3000/ $\mu$ L, Hb 15.0 g/dl, Plt 4.1 x 10<sup>4</sup>/ $\mu$ m<sup>3</sup>, T-Bil 3.4 mg/dl, Alb 2.7 g/dl, Cr 0.72 mg/dl, PT-INR 1.2, MELD 13, Child Pugh 10, 血液ガス PO<sub>2</sub> 56, PCO<sub>2</sub> 32, 肺血流シンチで右左シャント 19%

の HCV 陽性の肝移植手術のリスク (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。

ドナーは配偶者で左肝グラフトを採取した。グラフト肝重量は 361g、レシピエント標準肝容積に対して 35% のグラフトを移植した。脾摘を併施した。術中、術直後は凝固因子製剤の補充を行ったが、3 病日以降、離脱し得た。術後の免疫抑制は、直後から、メチルプレドニゾロンを 3.0mg/kg から、半年間で 0.6mg/kg まで減量し、以後この量で継続した。またバシリキシマブを 1、3 病日に induction として使用した。7 病日よりタクロリムスを開始した。

良好な経過で 38 病日に退院。術後 8 ヶ月経過し、生存している。ART 療法及び抗 HCV 療法はそれぞれ第 7 病日、第 46 病日より再開、導入した。

C. 研究結果

ART 療法 (ツルバダ®、アイセントレス®) は術直前まで継続し、術後は安定した内服が可能となり次第再開する方針とし、第 7 病日に再開が可能であった。

第 22 病日時点で HIV-RNA は検出感度以下を維持し、CD4 陽性 T 細胞数は 411 / $\mu$ L であった。

レシピエント、ドナー、及び家族には、通常



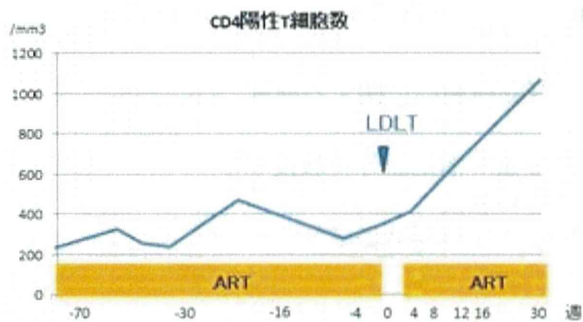


図 1. HIV 治療経過

術直前まで ART 療法を継続し、術後は第 7 病日より同治療を再開した。経過中終始、HIV-RNA は検出感度未満を維持し、CD4 陽性 T 細胞数も  $200/\text{mm}^3$  を下回る期間はなかった。LDLT: living donor liver transplantation, ART: 抗レトロウイルス療法

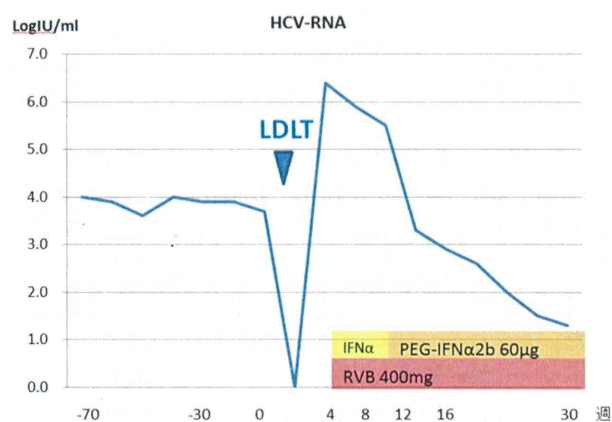


図 2. HCV 治療経過

肝移植前は HCV-RNA は  $4.0 \text{ LogIU/ml}$  前後で安定して推移した。術後、一過性に HCV-RNA 検出感度以下を示したが、抗 HCV 療法導入直前は術前より高ウイルス量となり、46 病日より IFN/RBV 併用療法を導入後は、ウイルス量の緩徐な減少傾向を維持し、肝機能は安定している。

以降も同様の内服治療を継続し、第 38 病日に退院した。ART 療法は周術期の短期間の中絶のみで、現在に至るまで、同レジメンでの ART 療法を継続しているが、終始、HIV-RNA は検出感度未満を維持し、CD4 陽性細胞数も  $200/\text{mm}^3$  を下回る期間はなかった。(図 1) 肝移植後、現在に至るまで、HIV-RNA の再検出を認めていない。

抗 HCV 治療に関しては、2008 年以来指摘された C 型肝炎に対して、肝移植前は未治療で、HCV-RNA は  $4.0 \text{ LogIU/ml}$  前後で安定して推移していた。肝移植術後、一過性に HCV-RNA 検出感度

以下を示したが、抗 HCV 療法導入直前は術前より高ウイルス量となり、46 病日より IFN/RBV 併用療法を導入した。

引き続き、IFN/RBV 療法を導入し、外来治療として継続している。抗 HCV 治療開始後は、196 病日時点で、副作用なく継続投与可能で、HCV-RNA  $1.3 \text{ LogIU/ml}$  と SVR は得られていないものの、ウイルス量の緩徐な減少傾向を維持し、現在まで肝機能は安定している。(図 2)

#### D. 考察

ART 療法を施行する上では、術後使用の免疫抑制剤との相互作用の有無を確認する必要がある。肝移植患者においても術後の ART 療法は安全に施行可能であった。

抗 HCV 治療については、ART 療法と併用することが可能で、良好な経過が得られた。

肝移植周術期における免疫抑制剤、ART 療法と抗 HCV 治療は有効であった。

#### E. 結論

HIV・HCV 重複感染症に対する生体部分肝移植症例では、免疫抑制剤投与、ART 療法と抗 HCV 治療が安全に施行可能であった。

#### F. 研究発表

英文

1: 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

2: Kawaguchi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Hamada T, Tanaka T, Ishizawa T, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Impact of early reoperation following living-donor liver transplantation on graft survival. *PLoS One*. 2014 Nov 14;9(11):e109731.

3: Akamatsu N, Sugawara Y, Nagata R, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Adult right living-donor liver transplantation with special reference to reconstruction of the middle hepatic vein. *Am J Transplant*. 2014;14(12):2777-8

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 重複感染例の現状と問題点

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 2014 年時点の肝機能は、多くの症例で Child A 相当と判定された。ただし血小板数 15 万/ $\mu$ L 未満の症例も多く含まれ、さらに約 4 割を占める HCV-RNA 陽性例では今後の線維化進行が懸念されることから、次世代治療薬の動向も踏まえつつ早期の HCV 排除をはかることが重要と考えられた。肝移植の適応と判断される肝硬変例では白血球数減少に伴い CD4 数が低値を示す例もあり、このような症例における移植適応判断についてはさらなる知見の集積が必要である。

A. 研究目的

非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染例の現状と問題点を把握する。

られながら移植に至らなかった 1 症例について、問題点を考察した。

(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。

B. 研究方法

1. HIV・HCV 重複感染例の現状

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、2014 年に当施設で 1 回以上肝機能に関する評価が行われ (他施設併診の有無を問わない)、2014 年末時点で生存している症例を、診療録を用いて後方視的に解析した。肝移植後の症例 (n=2)、抗 HIV 薬として Atazanavir (ビリルビン値を上昇させる作用を有する) を内服している症例 (n=2)、肝硬変と関連しない腎不全を有する症例 (n=2) を除外した 74 例を対象とした。期間内に行われた臨床検査所見から Child-Pugh スコアならびに MELD スコア計算に必要な情報を抽出した。期間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。

C. 結果

1. HIV・HCV 重複感染例の現状

解析対象となった 74 例のうち、HCV-RNA 陽性例は 32 例、HCV-RNA 陰性例は 42 例であった。肝硬変の状態にあるか否かを問わず Child-Pugh スコアを適用して判定すると、A 相当が 73 例、B 相当が 1 例、C 相当が 0 例であった (表 1)。HCV-RNA 陰性の 42 例は全例 Child A 相当と判定された。

Child-Pugh		HCV-RNA(+)	HCV-RNA(-)
A	5	26	37
	6	5	5
B	7	1	0
	8	0	0
	9	0	0

表 1 Child-Pugh スコアの分布

2. 移植に至らなかった症例の検討

肝硬変の状態としては肝移植の適応と考え

Child-Pugh スコアと MELD スコアの分布を図 1 に示す。

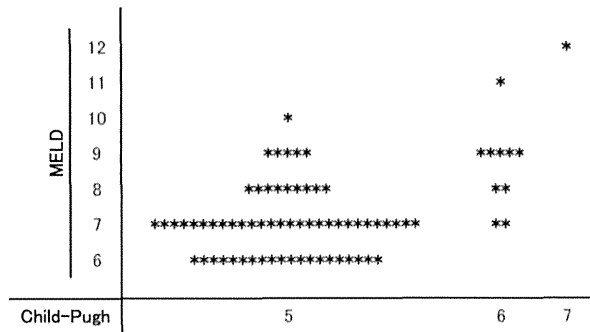


図 1 Child-Pugh スコアと MELD スコア

当施設で消化管内視鏡検査が行われていた 54 例のうち、食道静脈瘤の現症あるいは既往を有する例は 5 例（うち 2 例は HCV-RNA 陰性、全例が Child-Pugh 6 点以上）であった。肝細胞癌既往例は 1 例（HCV-RNA 陰性）、腹水・脳症合併例はなかった。

Child A と判定された 71 例のうち、血小板数 15 万未満の例は 22 例であった（図 2）。

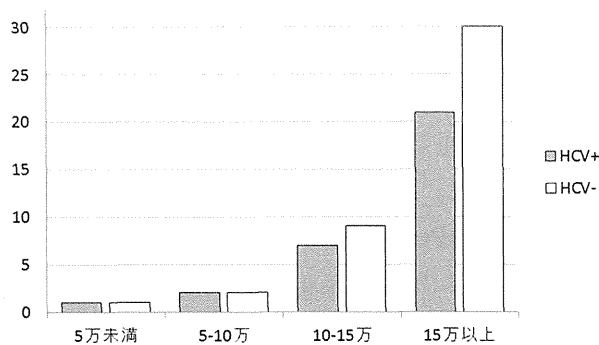


図 2 Child-Pugh A 相当例の血小板数分布

HCV-RNA 陽性例における genotype 分布を表 2 に示す。

genotype	症例数
“1”	1
1A	3
1B	16
2A	1

2B	1
3A	4
OTHERS	2
type 1	3
type 1/2	1

表 2 HCV-RNA 陽性例の genotype 分布

## 2. 移植に至らなかった症例の経過概略

肝移植の適応判断目的に紹介。紹介時点で Child-Pugh 11 点（中等量腹水、脳症あり）、MELD 16 点。肺高血圧症を合併していたが、エンドセリン受容体拮抗薬および PDE5 阻害薬により良好にコントロールされていた。血中 HIV-RNA は抗 HIV 療法により 10 年以上検出感度未満を維持していたが、肝硬変に伴う汎血球減少によると考えられる CD4 数低値（CD4 数 51~81/ $\mu$ L、CD4% 14.3~19.9%、CD4/CD8 比 0.38~0.50）があり、肝移植の適応は満たさないと判断された。CD4 数上昇を期待しての脾摘も検討されたが、全身状態不良のため困難と判断され、6 ヶ月の経過で肝不全のため死亡した。

## 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 重複感染例の約 4 割が 2014 年時点で HCV-RNA 陽性であった。Child-Pugh スコアを用いた判定では昨年度同様ほとんどの例が A 相当であったが、血小板数 15 万/ $\mu$ L 未満の症例も多く含まれ、さらに HCV-RNA 陽性例では今後の線維化進行が懸念される。HIV/HCV 重複感染者では Child-Pugh B 相当となってから急速な進行を示す例もあり、それより前の段階で HCV 排除を試みる必要がある。HCV-RNA 陽性例において検出された HCV genotype は多様であった。Genotype 1A あるいは 1B のみが検出されている症例においても、繰り返す非加熱凝固因子製剤投与に

より複数の genotype の HCV 曝露を受けていることが想定され、抗 HCV 薬の選択にあたっては配慮が必要と考えられる。

肝移植に至らなかった症例について、最大の障壁となったのは CD4 数であった。本例の CD4 数は 2013 年以降おおむね 100/ $\mu$ L 未満で推移していたが、HIV 感染が判明した 1983 年以降の経過を通覧すると、2001 年以降抗 HIV 療法により血中 HIV-RNA は検出感度未満を維持しており、HIV 感染症のコントロール不良により CD4 数が低下したとは考えにくい経過であった。同期間中の CD4%は 13-16%、CD4/CD8 比は 0.3-0.5 で安定しており、CD4 数のみ低下していた（2001 年時点の CD4 数は 300-400/ $\mu$ L）ことから、肝硬変の進行に関連してみかけの CD4 数が低値を示したものと考えられた。

2013 年の日本エイズ学会において脾摘により CD4 数が上昇した HIV/HCV 重複感染血友病の 4 例が報告されており、また国内で脾摘を伴う生体肝移植が行われた HIV/HCV 重複感染例においても術後の CD4 数が術前より高値で推移した例が確認されている。今回の症例に関しても脾摘を行うことができれば CD4 数計算値が上昇しガイドライン上の移植適応（2012 年のガイドラインでは CD4 数>100, CD4/CD8 比>0.15 が目安として挙げられている）を満たした可能性があるが、全身状態不良のため脾摘は困難と判断された。

米国 CDC のエイズ発症基準が「CD4<200 あるいは CD4%<14%」とされるなど、計算上の CD4 数が正確に細胞性免疫能を反映しないと考えられる臨床状況において CD4%で免疫状態を推定することは一般的に行われている。ガイドライン上の CD4 数>100/ $\mu$ L は明確な根拠に基づく記載ではない。肝移植の際に脾摘を行うことで見かけ上低値を示していた CD4 数が本来の値まで回復することが明らかとな

れば、CD4 数を上昇させるためだけに肝不全の状況下で脾摘を試みる必要もなくなると考えられ、HCV 単独感染例も含めたさらなる知見の集積が必要である。

なお、血友病例の肝移植時の出血管理について、事前の投与試験の結果を参考にボラス投与に引き続き持続投与が計画される場合が多い。しかし肝移植の手順のうち、レシピエント肝の摘出に関わるステップ（特に肝裏面の処理）においては出血部位が広範囲にわたり、当初の計算値による持続投与を継続していても局所での凝固因子消費から徐々に凝固因子活性は低下しうる。臨床的には凝固因子活性がある程度を超えて低下した段階ではじめて出血傾向が明らかとなるが、この段階に至ると持続投与量を増やすのみでは十分な補正効果が得られず、凝固因子活性の回復が遅れると出血傾向が増強し出血局所での凝固因子消費が増加するという悪循環に陥る。特に血管吻合前の段階で出血が増加した場合には、凝固検査用の検体を採取したのち（凝固因子活性の結果判明を待たず）速やかに凝固因子製剤のボラス投与を行った上で、検査結果を確認し必要量の追加投与を行うのが現実的な対応と考えられる。

## E. 結論

非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染例の肝機能は、2014 年時点においても多くの症例で Child A 相当と判定された。ただし今後の急速な進行が懸念される例もあり、HCV-RNA 残存例では早期の HCV 排除をはかることが重要と考えられた。

肝移植の適応と判断される肝硬変例では白血球数減少に伴い CD4 数が低値を示す例があり、このような症例における移植適応判断についてはさらなる知見の集積が必要である。