

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/ μ L, WBC 3000/ μ L, Hb 15.0 g/dl, Plt 4.1×10^4 /mm³, 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 PO₂ 56, PCO₂ 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 / μ 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。DLTL: living donor liver transplantation, ART: 抗レトロウイルス療法

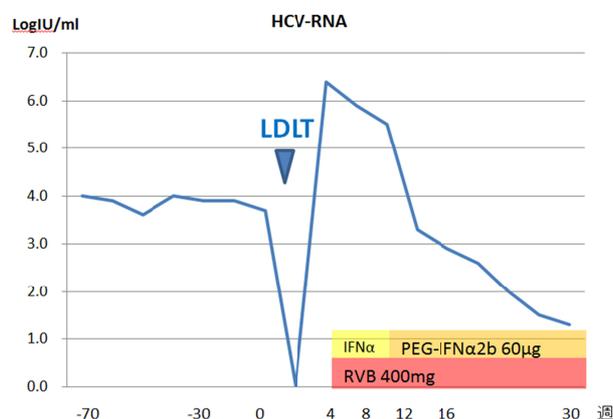


図 2. HCV 治療経過

肝移植前は HCV-RNA は 4.0 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断のみで、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 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 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