

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重複感染患者に対する脳死肝移植
研究分担者 高槻 光寿
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 講師

研究要旨

本研究班の研究結果に基づき HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植登録ランクアップが日本肝移植適応評価委員会に承認されたが、このたび新基準により登録された症例に対する国内初の脳死肝移植を施行した。症例は 40 代男性、血友病 A に対し汚染血液による凝固因子製剤により HIV/HCV 重複感染した。HIV は antiretroviral therapy (ART) により治療されたが HCV の治療に難渋し、肝硬変へ進展、脳死肝移植へ登録した。登録当初は医学的緊急度 3 点であったが、その後肝機能の悪化に伴いランクアップも加味されて 8 点での待機となった。待機開始後 10 か月で脳死ドナーが発生し、脳死肝移植を施行した。免疫抑制療法や HIV 治療を工夫し順調に経過、術後 44 日で自宅退院し現在外来通院中である。

A. 研究目的

本研究班の研究結果により、HIV/HCV 重複感染者は HCV 単独感染者と比較して肝不全への進行が早く、より早期に肝移植を考慮すべきことが明らかとなったため、脳死肝移植適応評価委員会に上申し同患者への脳死肝移植登録の緊急度がランクアップされた。その基準により緊急度 8 点での登録となり脳死肝移植を施行した症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

患者は 40 代の男性。血友病 A に対して使用した凝固因子により HIV/HCV 重複感染した。HIV-RNA は ART により測定感度以下となったが、HCV 治療に難渋した。interferon + ribavirin の標準治療は無効、また血小板減少の副作用で継続不能となった。また、臨床研究である自己骨髄細胞投与も施行したが、これも無効で徐々に肝硬変へと進展した。2012 年に Child - Pugh 8 点 (B) となり医学的緊急度 3 点で脳死肝移植へ登録した。その後、本研究班による提案により、日本肝移植適応評価委員会に重複感染者

の脳死肝移植登録のランクアップが承認された (2013 年 2 月)。2013 年には Child-Pugh 10 点 (C) となり、従来ならば医学的緊急度 6 点のところランクアップが適用され 8 点で待機となった。2014 年、待機期間 10 か月で脳死ドナー発生、脳死肝移植を施行した。ドナーは 40 代男性、交通外傷による硬膜下血腫の症例であった。同所性全肝移植術 + 脾摘出術を施行した。手術時間は 11 時間 45 分、出血量 16,500 で、摘出した肝は肉眼的にも病理所見でも完成した肝硬変の所見を呈していた。

(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た。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

C. 研究結果

肝移植の周術期管理において、HIV 治療と血友病の管理がポイントとなった。HCV 治療については、移植後安定したところで治療を開始することとした。HIV 治療については、脳死肝移植登録中の 2013 年 6 月よ

り免疫抑制剤との相互作用の少ない RTV (raltegravir) を含む antiretroviral therapy (ART) (FTC (emtricitabine) + TDF (tenofovir) + RTV) とし、HIV は測定感度以下 (<20 copy/ml) のまま肝移植を施行しえた。ART は患者の状態が安定したところで術後可及的早期に再開することとし、術後 7 日目に術前と同じレジメンで開始した。血友病の管理は、手術室入室前より第 8 因子製剤をボラス投与し、モニタリングしつつ活性 80% 以上を目標に間欠的にボラス投与した。第 8 因子活性は肝移植後速やかに正常化し、術後 3 日目で中止し以後投与不要となった。免疫抑制療法は basiliximab 40mg を術後 1 日目と 4 日目に投与し、tacrolimus を 9 日目に開始、血中濃度 10ng/ml 前後を目標とした。投与量は 10mg/日前後で安定し、血中濃度の不安定により投与量調整に難渋することはなかった。CD4 実数は術直後 34/μl であったが 14 日目には 231/μl となり、以後低下することなく経過した。患者は術後 44 日目に自宅退院となり、外来通院中で肝機能は安定している。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植においては、HCV 単独感染者と比較し、適応の判断と周術期管理がポイントとなる。適応に関しては、当研究班の研究結果により緊急度のランクアップが日本肝移植適応評価委員会に承認され、本症例でも通常であれば緊急度 6 点のところ 8 点での待機となり、待期期間 10 か月でドナー出現、肝移植が施行された。周術期管理については、特に HIV、血友病、HCV の管理がポイントとなるが、については免疫抑制剤との相互作用のない RTV を術前より ART に組み入れ、術後 7 日目より再開、HIV は良好に制御された。に対しては凝固因子をモニタリング下に間欠投与することにより良好に維持され、肝移植後速やかに正常化して投与不要となった。術前、長期にわたり凝固因子製剤の自己注射が必要であった患者にとって、極めて大きな利益となった。

については短期的には急激な肝障害を発症することなく経過し、治療は開始せずに退院となった。今後治療が必要となるが、いわゆる direct acting antivirals (DAA) の開発により HCV の治療も飛躍的に進歩がみられる現在、これも制御可能となることが期待される。免疫抑制療法に関しては T 細胞機能と腎機能を考慮して basiliximab を使用し、tacrolimus の開始を遅らせるプロトコルを採用した。HIV 治療に RTV を使用することにより、従来問題であった tacrolimus との相互作用による血中濃度の変動はなく、安定した管理が可能であった。本症例の経験をもとに、引き続き同様の適応判断と周術期管理を継続し、その妥当性と改善点を今後検証していく必要がある。

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, Yatsushashi 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. *Hepatol 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