

201421030B

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HIV/HCV重複感染患者の
肝移植適応に関する研究

平成24年度～平成26年度 総合研究報告書

研究代表者 江口 晋

平成27(2015)年 3月

班員一覧

<研究代表者>

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)

<研究分担者>

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)

高槻 光寿

(長崎大学大学院 移植・消化器外科)

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)

<研究協力者>

浅岡忠史

(大阪大学大学院 消化器外科 助教)

阿比留 正剛

(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 肝臓内科)

市田 隆文

(湘南東部総合病院 病院長)

今村 道雄

(広島大学消化器・肝臓内科)

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)

金子 順一

(東京大学人工臓器移植外科 特任講師)

釘山 有希

(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 肝臓内科)

白阪琢磨

(国立病院機構大阪医療センター 感染症内科)

本多 隆

(名古屋大学消化器内科)

三田英治

(国立病院機構大阪医療センター 消化器内科)

三馬 聡

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病内科学 助教)

宮明 寿光

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病内科学 助教)

山崎 一美

(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 臨床疫学研究室長)

(敬称略)

目 次

I. 総合研究報告

「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」 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）	1
---	---

◆ 平成 24 年度 総括研究報告	21
◆ 平成 25 年度 総括研究報告	27
◆ 平成 26 年度 総括研究報告	31

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	35
--------------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	39
------------------------	----

I . 総合研究報告

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 でも門脈圧亢進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）で登録することを提言し承認された。この新基準により全国で6例が脳死登録され、うち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、十分な成績を得られているとはいいがたい。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り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) とよく関連し、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。

また非侵襲的な肝線維化評価として、昨年度までに ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging) による肝硬度測定、さらに簡便な線維化マーカーとして APRI (AST to platelet ratio index) や FIB4 を用いた肝線維化の評価を行ってきた。その結果、Child-A 症例でも正常コントロールより肝硬度が増していることが明らかとなり、ARFI や APRI・FIB4 は線維化マーカーだけでなく肝予備能 (アシアロシンチ LHL15) とも有意な相関を認めた。

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 β 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。

研究結果から実際に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で承認され、全国へ通知された。また、非侵襲的な線維化のスクリーニング法も提案できた。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, Muraoka I and Kanematsu T: Is Preservation of Middle Hepatic Vein Tributaries during Right Hemi-Hepatectomy Beneficial for Live Donor Liver Transplantation? *Hepatogastroenterology*. 59(115) : 18-819, 2012.
- ② Eguchi S, Hidaka M, Soyama A, Takatsuki M, Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, Kanematsu T: Is liver-targeted FOXp3 staining beneficial after living-donor liver transplantation? *Transpl Infect Dis*. 14(2) : 156-62, 2012.
- ③ Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Muraoka I, Kanematsu T: Use of a stepwise versus straightforward clamping biliary drainage tube after living donor liver transplantation: a prospective, randomized trial. *Hepatobiliary Pancreat Sci*. 19(4) : 379-81, 2012.
- ④ Soyama A, Eguhi S, Hamada T,

- Takatsuki M, Kamohara Y, Kawashita Y, Hidaka M, Tokai H, Mochizuki S, Nagayoshi S, Kanematsu T: The impact of hepatic denervation on the accumulation of hepatic progenitor cells during liver regeneration in rat. *Hepatogastroenterology*. 59(117) : 1577-9, 2012.
- ⑤ Kinoshita A, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Eguchi S, Kanematsu T: Prevention of gastric stasis by omentum patching after living donor left hepatectomy. *Surg Today*. 42(8) : 816-8, 2012.
- ⑥ Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Muraoka I, Tanaka T, Yamaguchi I, Kinoshita A, Hara T, Eguchi S: Standardized less invasive living donor hemihepatectomy using the hybrid method through a short upper midline incision. *Transplant Proc*. 44(2) : 353-5, 2012.
- ⑦ Hidaka M, Takatsuki M, Soyama A, Tanaka T, Muraoka I, Hara T, Kuroki T, Kanematsu T, Eguchi S: Intraoperative portal venous pressure and long-term outcome after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 99(9) : 1284-9, 2012.
- ⑧ Mochizuki K, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Obatake M, Eguchi S: The usefulness of a high-speed 3D image analysis system in pediatric living donor liver transplantation. *Ann Transplant*. 17(1) : 31-4, 2012.
- ⑨ Inoue Y, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Muraoka I, Kanematsu T, Eguchi S: Acute kidney injury following living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 26(5) : E530-5, 2012.
- ⑩ Yamanouchi K, Eguchi S, Takatsuki M, Kamohara Y, Hidaka M, Miyazaki K, Inokuma T, Tajima Y, Kanematsu T: Management of cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 59(113) : 231-4, 2012.
- ⑪ 高槻光寿、江口 晋、曾山明彦、兼松隆之、中尾一彦、白阪琢磨、山本政弘、瀧永博之、立川夏夫、釘山有希、八橋 弘、市田隆文、國土典宏: 血液製剤による HIV-HCV 重複感染者の予後—肝移植適応に関する考察— . *肝臓*. 53(10):586-590, 2012.
- ⑫ 曾山明彦、江口 晋、高槻光寿、日高匡章、村岡いづみ、兼松隆之: HIV-HCV 重複感染患者における肝予備能評価の重要性. *肝臓*. 53(7) : 403-408, 2012.
- ⑬ 兼松隆之、江口 晋、高槻光寿: HIV 感染者の肝移植. (日本における HIV 感染症の動向と現状) 第 8 回 医薬の門 52(5) : 358-361, 2012.
- ⑭ 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.
- ⑮ 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.
- ⑩ 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.
- ⑪ Eguchi S. Is low central venous pressure effective for postoperative care after liver transplantation? *Surg Today.* 2013 ; 43 : 828-9.
- ⑫ 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.
- ⑬ 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.
- ⑭ 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.
- ⑮ Takatsuki M, Soyama A, Eguchi S: Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *Hepatol Res.* 2014 ; 44 : 17-21.
- ⑯ 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.
- ⑰ 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.
- ⑱ 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 夏田孔史、曾山明彦、高槻光寿、江口晋 : HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植適応判定のためのスクリーニング : ImmuKnow (R) による免疫活性測

- 定の意義. 第 112 回日本外科学会定期学術集会 (千葉) 2012.4.12-14
- ② 高槻光寿、曾山明彦、原 貴信、村岡いづみ、木下綾華、田中貴之、山口 泉、大野慎一郎、足立智彦、伊藤信一郎、山之内孝彰、藤田文彦、金高賢悟、黒木 保、江口 晋: 生体肝移植ドナーにおける上腹部正中切開による用手腹腔鏡補助下ハイブリット後区域グラフト採取術. 第 66 回手術手技研究会 (福岡) 2012.5.25-26.
- ③ 曾山明彦、高槻光寿、日高匡章、村岡いづみ、山口 泉、田中貴之、大野慎一郎、足立智彦、藤田文彦、金高賢悟、南 恵樹、黒木 保、江口 晋: アシアロ肝センチ LHL15 値を加えた新肝切除選択基準の妥当性. 第 24 回 日本肝胆膵外科学会・学術集会 (大阪) 2012.5.30-6.1.
- ④ 高槻光寿、曾山明彦、村岡いづみ、原 貴信、木下綾華、田中貴之、山口 泉、大野慎一郎、足立智彦、藤田文彦、金高賢悟、黒木 保、瀧永博之、立川夏夫、白坂琢磨、山本政弘、江口 晋: HIV/HCV 重複感染患者は Child-A でも脳死肝移植適応とすべき症例が相当数存在する. 第 48 回 日本肝臓学会総会 (石川) 2012.6.7-8.
- ⑤ 高槻光寿、曾山明彦、原 貴信、村岡いづみ、木下綾華、田中貴之、山口 泉、小坂太一郎、辻あゆみ、伊藤信一郎、山之内孝彰、足立智彦、藤田文彦、金高賢悟、黒木 保、江口 晋: 生体肝移植における計画的免疫抑制剤減量・離脱の可能性. 第 30 回 日本肝移植研究会 (福岡) 2012.6.14-15.
- ⑥ 高槻光寿、江口 晋: 単発 HCC に対する系統的亜区域切除と非系統的肝部分切除の成績: 日本肝癌研究会のデータをもとに. 第 48 回 日本肝癌研究会 (金沢) 2012.7.20-21.
- ⑦ 夏田孔史、曾山明彦、高槻光寿、江口 晋: HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植適応判断に際しての Acoustic radiation force impulse (ARFI) を用いた肝線維化評価の有効性. 第 74 回 日本臨床外科学会総会 (東京) 2012.11.29-12-1.
- ⑧ 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 (熊本) 2013.7.4-5.
- ⑨ 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 (San Francisco, USA) 7.26 - 31, 2014,
- ⑩ 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 回日本肝臓学会東部会 (東京) 2014.11.27-28.
- ⑪ 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 (福岡) 2014.5.24.

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

指定研究：
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 (H24-26)

長崎大学大学院 移植・消化器外科
 江口 晋

厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業
 「血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植適応」
 指定研究班 (平成24-26年)

研究代表者
 江口 晋 長崎大学大学院 移植・消化器外科

分担研究者
 上平 朝子 大阪医療センター エイズ先端医療研究部長
 塚田 謙久 国立国際医療研究センター(ACC)
 四柳 宏 東京大学 感染症内科
 八橋 弘 長崎医療センター 臨床研究センター
 中尾 一彦 長崎大学大学院 消化器内科
 國土 典宏 東京大学 肝臓移植外科
 永野 浩昭 大阪大学 消化器外科
 市田 隆文 順天堂大学静岡病院 消化器内科
 古川 博之 旭川医科大学 消化器外科
 高槻 光寿 長崎大学大学院 移植・消化器外科

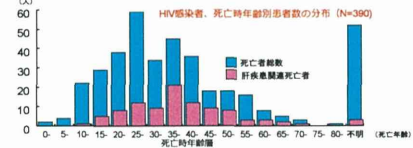
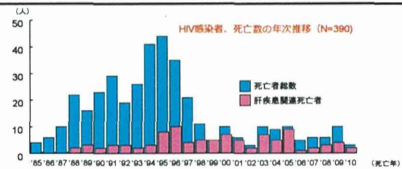
HIV感染血液凝固異常症における肝疾患の病期

(平成20年度 エイズ予防財団 血液凝固異常全国調査)

22

	肝炎なし	急性肝炎	慢性肝炎	肝硬変	肝癌	肝不全
血友病A	45 35	2 2	350 323	33 41	5 8	2 1
血友病B	15 14	1 1	100 88	11 10	6 6	0 0
計	60 49	3 3	450 411	44 51	11 8	2 1

(生存症例中でHCV感染があり、肝疾患の病期が報告されているもの)



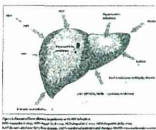
Review

Lancet 2011

Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection

Journal of Hepatology 2011; 54: 1000-1008

Introduction of effective combined antiretroviral therapy has made HIV infection a chronic illness. Substantial reductions in the number of AIDS-related deaths have been accompanied by an increase in liver-related mortality and morbidity due to coinfections with chronic hepatitis B and C viruses. Increases in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and drug-induced hepatotoxicity together with development of hepatocellular carcinoma, also point to the burden of liver disease in individuals with HIV infection. We provide an overview of the key causes, disease mechanisms of pathogenesis, and recommendations for treatment options including the emerging role of liver transplantation.



1. 免疫不全 (HIV感染)
2. 肝炎ウイルスによる肝障害 (HCV感染)
3. 先天性凝固異常 (血友病)
4. 血管炎、門脈圧亢進症 (HIV関連サイトカイン、HARR治療)
5. 薬剤性肝障害 (HARR治療)
6. 代謝異常 (脂肪肝、NASH、糖尿病)

→ 通常の肝移植適応基準に当てはめてよいのか？

本指定研究班の目標

本邦における血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の予後を解析し、HCV単独感染者との差を明らかにする。特にChild A, B, C別。木村班とも連動。

既存の肝移植適応では対処できていない患者群の救済の一助となるべく、脳死肝移植登録もしくはアップグレードの可能性。

実際の肝移植手術は兼松班ガイドラインに則り施行支援する。

本邦での肝移植レシピエントの 脳死肝移植 優先順位

医学的緊急性

予測余命が1ヶ月以内	10点	劇症肝炎、移植肝不全など
予測余命が1ヶ月～3ヶ月	8点	Child-Pugh Cで重症度高
予測余命が3ヶ月～6ヶ月	6点	Child-Pugh C
予測余命が6ヶ月～1年以内	3点	Child-Pugh B
予測余命が1年を超えるもの	1点	Child-Pugh A

「血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植適応」 に関する研究課題

Child-Pugh A症例の経過、予後調査

Child-Pugh分類の進行加速度、B以降の予後調査

移植施設における移植症例の詳細（摘出肝所見）

ARTと肝障害、NCPHとの関連（didanosine以外に原因薬剤はないか？）

江口班3年間のあゆみ

平成24年度 平成25年度 平成26年度

HIV/HCV重複感染患者の肝機能検査

- 肝移植適応に関する調査
- 肝不全進行速度（HCV単独感染との比較）
- 医学的緊急度ランクアップ
- 非侵襲的スクリーニング法の構築（肝硬度・APRI・FIB4）
- 免疫学的評価（ImmuKnow）
- 脳死肝移植への登録
- 移植施行症例の摘出肝組織学的評価
- 肝移植施行（生体1例、脳死1例）

Child A症例の経過、予後調査

長崎大学での検査状況(木村班)

受診者総数： 44 名

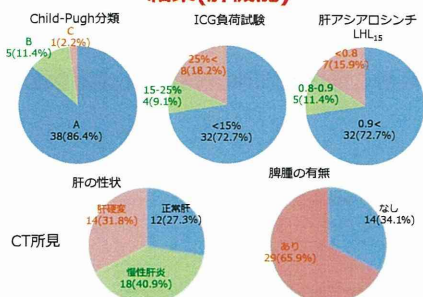
1回受診： 26 名

2回受診： 10 名

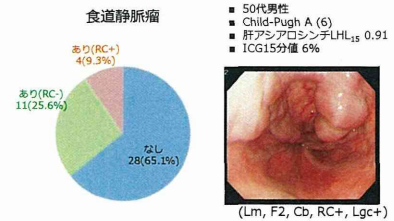
3回受診： 7 名

4回受診： 1 名

結果(肝機能)



結果(内視鏡検査)



日本肝臓学会誌 2012

原稿 33巻7号 802-806 (2012)

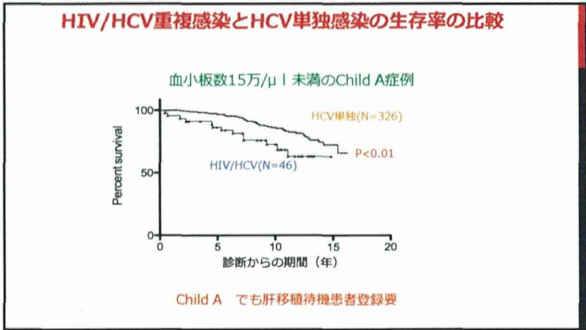
<原稿>

HIV/HCV重複感染者における肝移植評価の重要性

青山 明彦 江口 貴 高橋 光寿
日高 匡孝 村岡いづみ 藤原 隆之

要旨 【背景】Highly active antiretroviral therapy (HAART)によりHIV/HCV重複感染者の死亡率の軽減として、HCVによる肝硬変の割合が増加している。【目的】HIV/HCV重複感染者に肝移植評価を行う必要性を、HCV単独感染の肝硬変と対比して検討する。【方法】肝移植評価を受けたHIV/HCV重複感染者と、HCV単独感染者のChild-Pugh分類を比較した。【結果】HIV/HCV重複感染者のChild-Pugh分類は、HCV単独感染者よりも悪化傾向を示した。【結論】HIV/HCV重複感染者は、HCV単独感染者よりも肝硬変の進行が速く、肝移植評価を受ける必要性が高いと考えられる。

【キーワード】HIV/HCV重複感染、肝移植、Child-Pugh分類



日本肝臓学会誌 2012

原稿 33巻10号 988-990 (2012)

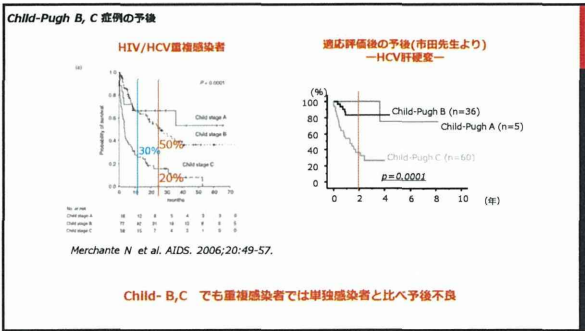
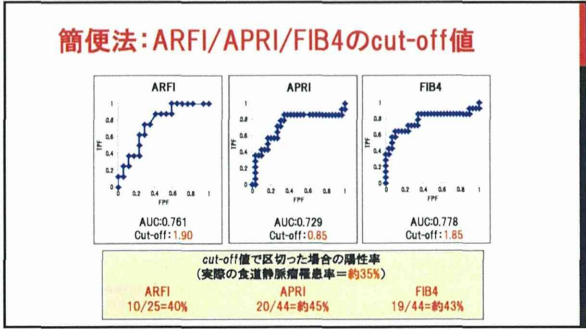
<原稿>

血液製剤によるHIV/HCV重複感染者の予後-肝移植適応に関する考察-

高橋 光寿 江口 貴 青山 明彦 藤原 隆之 中尾 一彦
日高 匡孝 山本 鉄広 岡本 博之 立川 夏夫 釘山 有希
八橋 弘 森田 隆夫 岡本 典之

要旨 【背景】anti-retroviral therapy (ART)により、HIV/HCV重複感染者の死亡率の軽減として、HCVによる肝硬変の割合が増加している。血液製剤によるHIV/HCV重複感染者の予後に関する検討は、肝硬変の進行を評価する必要がある。【目的】HIV/HCV重複感染者の血液製剤によるHIV/HCV重複感染によるChild-Pugh分類の144例のデータを解析し、肝硬変の進行と生存率を比較した。【結果】HIV/HCV重複感染者の内、血小板数15万/μl未満の割合は、HCV単独感染者よりも高かった。【結論】HIV/HCV重複感染者は、HCV単独感染者よりも肝硬変の進行が速く、肝移植評価を受ける必要性が高いと考えられる。

【キーワード】HIV/HCV重複感染、血液製剤、Child-Pugh分類



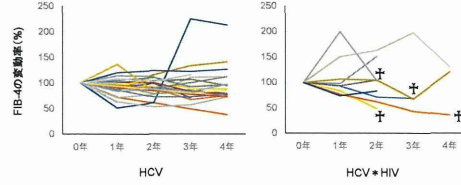
HIV合併C型肝炎9例の肝線維化進展度の検討

長崎医療センター・臨床研究センター・肝臓内科
八橋弘、山崎一美、釘山有希

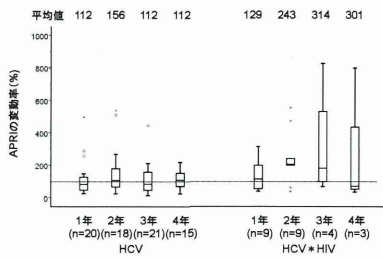
HCV単独感染患者とHIV共感染の背景

	HIV共感染C型肝炎	HCV単独感染
症例	9	27
男	9 (100%)	27 (100%)
年齢(才)	41.1 (23 - 66)	41.2 (29 - 66)
線維化	F3 F4	4例 23例
血小板平均値	13.0万(4.5 - 28.2)	12.5万(4.5 - 27.0)

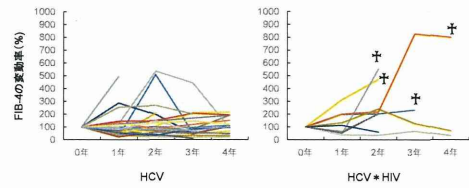
HCV単独感染とHIV共感染の血小板数の変動率



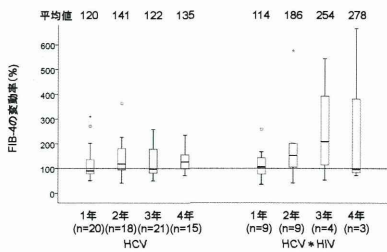
HCV単独感染とHIV共感染のAPRIの変動率



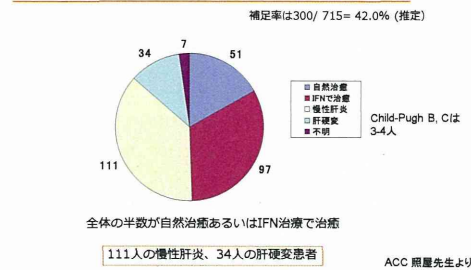
HCV単独感染とHIV共感染のAPRIの変動率



HCV単独感染とHIV共感染のFIB-4の変動率



HIV/HCV重複感染者の肝炎の状態(n=300)



脳死肝移植実施全報告書 平成25年2月25日

日本脳死肝移植協会の評定委員会
第1回 報告書
日本脳死肝移植協定会評委員会からの連絡

資料1 医学的緊急度のランクアップ

1. HIVとHCV共感染者における死亡原因の大多数が肝不全であり、Child A、Child Bの病態で肝不全、食道静脈瘤破裂などによる割合が感染前より増加している。そのため、長崎大学の豊松寛、江口航のまとめにより、以下のよう医学的緊急度をランクアップした。

HIV/HCV共感染者のChild AはChild B相当として緊急度3点、Child BはChild C相当として緊急度6点、Child Cは通常緊急度6点であるが、この場合Childスコア15点以上、MELD25点以上の緊急度8点相当とする。

江口航3年間のあゆみ

平成24年度 平成25年度 平成26年度

HIV/HCV重複感染患者の肝機能検査

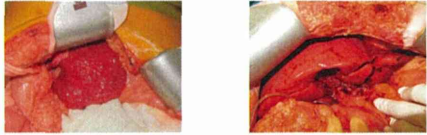
- 肝移植適応に関する調査
- 肝不全進行速度（HCV単独感染との比較）
- 医学的緊急度ランクアップ調査

- 医学的緊急度ランクアップ
- 非侵襲的スクリーニング法の構築（肝硬度 / APRI / FIB4）
- 免疫学的評価（ImmunoKnow）
- 脳死肝移植への登録

- 移植施行事例の抽出肝組織学的評価
- 肝移植施行（生体1例、脳死1例）

脳死肝移植手術

同所性全肝移植術・脾摘出術



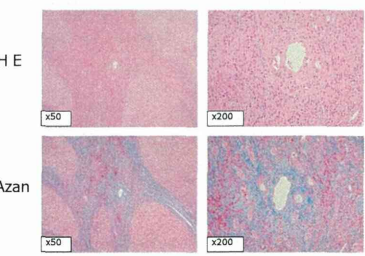
手術時間 11:45 出血量 16,500g
 阻血時間 7:45 無肝時間2:01
 グラフト重量 1,590g (GW/RSLV=126%)
 摘出肝重量 836g

摘出標本の肉眼所見



836g HCC(-)
 胆嚢(-)

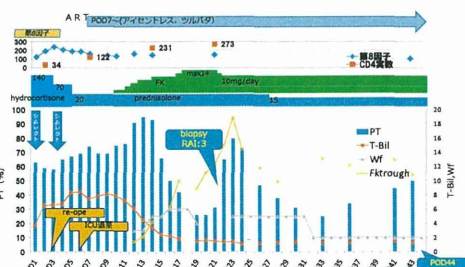
摘出肝の病理所見



HE x50 x200
 Azan x50 x200

Liver cirrhosis, mixed nodular type, liver, explanted.

術後経過



AR T (アゼセトレス、タズレシ)

PT, T-Bil, WF, Fkrough, T-dbl-WF

hydrocortisone, prednisolone, tacrolimus

Biopsy RAI-3

現在の脳死肝移植登録症例

年齢・性別	Child分類	HCC	HCV genotype	HCV-RNA	HIV-RNA	CD4英数	待機日数	登録施設
34・M	A	(-)	1b	不明	<20	130	1877	長崎大学
63・M	A	(-)	1a	6.3	<20	254	1352	長崎大学
44・M	C	(-)	2a+3a	5.5	<20	296	412	北海道大学
46・M	B	(+)	4a	4.1	<20	209	276	北海道大学
42・M	A	(-)	3a	6.9	<20	481	申請中	長崎大学

東京大学での生体肝移植術・脾摘術 (2014 5)



レシピエント硬変肝

移植後

ドナー 妻
左肝グラフト (尾状葉なし)
グラフト重量 361g
(34.6%/R-SLV)

東京大学生体肝移植 全8症例の経過

症例	年齢	移植時期	結果
1	41M	2001/4/25	13年7ヶ月生存
2	28M	2002/10/9	術後67日死亡 (CMV小腸出血)
3	30M	2002/12/6	12年1ヶ月生存
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	1年4ヶ月生存
8	50M	2014/5/26	7ヶ月生存

6例報告時で、術後1, 3, 5年生存率はそれぞれ66%, 66%, 50%
Tsukada K et al. 2011

HIV/HCV重複感染に対して肝移植を施行した症例の組織学的検討 -多施設共同研究-

目的

HIV/HCV重複感染症例で肝移植を施行した摘出肝の病理学的検討を行い、HCV単独症例との差異を検討する。

肝移植施行症例 (10例)

■ 多施設共同研究
東京大学 (6例)、京都大学 (2例)、広島大学 (1例)、熊本大学 (1例)

症例	年齢	性別	HIV-RNA (copy/mL)	HIV治療	HCV-RNA (IU/mL)	HCV治療
TKY1	41	M	UD	SQV+3TC	3000	なし
TKY2	28	M	6.2	d4T+3TC+RTV+IDV	1410	なし
TKY3	30	M	3.2	AZT+ddI	740	なし
TKY4	38	M	UD	d4T+3TC	200	なし
TKY5	31	M	2.6	ABC+ddI+LPV/r	747	なし
TKY6	32	M	UD	ABC+d4T+LPV/r	41	なし
KYT1	23	M	UD	ART	1160	なし
KYT2	46	M	UD	ART	688	IFN
HRS1	43	M	UD	TDF/FTC+RAL	Log5.5	IFNa
KMM1	29	M	7.2	3TC+ABC+LPV/r	3.1x10 ⁶	SNMC

免疫染色による評価①

評価方法

長崎大学でLDLTを施行したHCV単独感染症例10例と比較
年齢 重複群: 31.5歳 vs 単独群: 51.5歳 (P<0.01)

検討項目

- CD68 : Kupffer細胞
- αSMA : 星細胞
- Berlin blue(Bb)染色 : 血鉄素
- Masson-trichrome(Mt)染色 : 膠原線維
- FOXP3 : 制御性T細胞 ※染色不良のため除外

※染色の程度を目視で3~4段階に分け評価

免疫染色による評価②

対象

- HIV/HCV重複感染症例 10例
- 当科でLDLTを施行したHCV単独感染症例 10例
- 当科で施行したLDLTドナー
 - 高齢群 10例
 - 若年群 10例

評価方法

1症例につき3-6視野(100倍)をランダムに選択
視野中のCD68陽性細胞(≒Kupffer細胞)を目視で計数

免疫染色所見

CD68陽性細胞数

	重複症例	単独症例	若年ドナー	高齢ドナー
年齢中央値	31.5	51.5	28.0	52.0
	25.7	5.3	10.5	10.0
	60.7	44.0	9.5	12.5
	127.0	1.7	21.5	10.0
	32.0	3.3	43.5	28.5
平均細胞数 (/視野)	42.0	0.0	7.0	28.5
	42.0	36.3	5.5	66.5
	184.0	11.3	201.5	16.5
	123.7	0.0	12.0	6.0
	114.3	11.3	83.5	35.0
	129.3	51.0	100.5	10.0
中央値	87.5	8.3	16.8	14.5

$P < 0.0001$ (重複 vs 単独)
 $P < 0.01$ (重複 vs 若年ドナー)
 $P < 0.05$ (重複 vs 高齢ドナー)
 N.S. (単独 vs 若年ドナー)

Kinetics of liver macrophages (Kupffer cells) in SIV-infected macaques.

※SIV: Simian Immunodeficiency Virus

SIV感染早期及びAIDS期にクッパー細胞数が増加

- 肝内におけるSIVクリアランスに関与?
- 星細胞の活性化による線維化の進行に関与?

(Ahsan MH et al. Virology, 2013)

microRNA

- 蛋白をコードしないRNA(non-coding RNA 約23,000個)の一種 (蛋白をコードするRNA:20,000個)
- 18-25塩基の最終的には1本鎖RNA
- 1/3の遺伝子はマイクロRNAにより発現が調整されている
- ほ乳類の発生、器官形成、癌・感染症、生活習慣病などの病態に関与
- 診断や治療への応用が期待されている

結果

22個のmicroRNAが抽出された

Journal of Pathology
Volume 214, Issue 1, February 2014, pp 124-133
Published online 17 June 2014 in Wiley Online Library
DOI: 10.1111/j.1365-2451.2014.02891.x

ORIGINAL PAPER

MicroRNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGF β signalling pathway

Zhenqiang Sun¹, Huijun Zhang², Jingfang Zhang³, Shuhua Zhou³, Xiaolin Zhang³, Zhenggang Zhang³, Jin Zhou¹, Jingfang Zhou¹, Lei Zhang¹, Tingting Zhang¹ and Jiahong Zhang¹*

¹ State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, School of Biomedicine, Nanyang University, Nanyang, Henan, P.R. China; ² State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, School of Biomedicine, Nanyang University, Nanyang, Henan, P.R. China; ³ Jiangsu Engineering Research Center for Novel Drug Research, Nanyang University, Nanyang, Henan, P.R. China

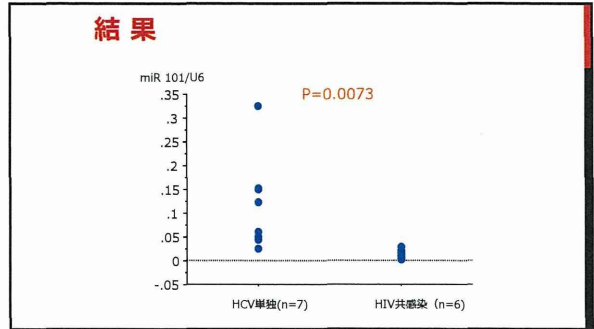
*Correspondence to: J. Zhang, State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, School of Biomedicine, Nanyang University, Nanyang 473011, Henan, P.R. China. E-mail: zhangjiahong@nyu.edu.cn and jzhangjiahong@163.com

© 2014 Blackwell Publishing Ltd, *Journal of Pathology*, 214, 124-133

Abstract
Increasingly, genetic factors (e.g. SNPs) are found to be involved in the regulation of TGF β signalling in hepatic fibrosis. MicroRNA-101 (miR-101) is a novel miRNA that has been reported to be involved in regulating TGF β signalling and liver fibrosis. However, the regulation of TGF β signalling by miR-101 in hepatic fibrosis remains unclear. Here, we investigated the role of miR-101 in liver fibrosis. We found that miR-101 expression was significantly up-regulated in liver fibrosis. Overexpression of miR-101 in liver fibrosis significantly inhibited the proliferation of hepatic stellate cells (HSCs) and promoted their apoptosis. In addition, miR-101 overexpression significantly inhibited the expression of α -SMA and collagen I in HSCs. These results suggest that miR-101 may be a potential therapeutic target for liver fibrosis.

Keywords: liver fibrosis, miR-101, TGF β signalling, HSCs, hepatic stellate cells, hepatocytes

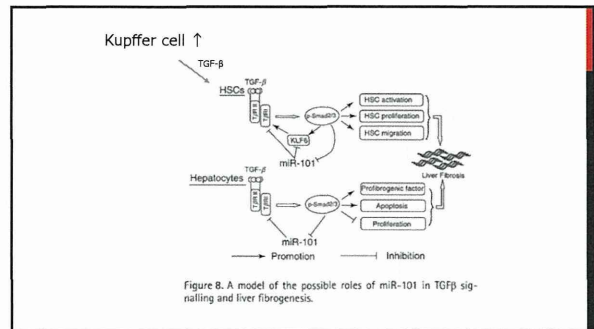
Received 17 December 2013; revised 11 April 2014; accepted 7 May 2014
No conflict of interest was declared.



まとめ

HIV/HCV重複感染者においては、HCV単独感染者と同様に 末期肝硬変であるにも関わらず、以下のような特徴がみられた。

- CD68 (Kupffer cell) の数が多い。
- microRNA-101の発現が低い。



海外施設との交流

Is Liver Transplantation Feasible in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus?

Umberto Baccarani, MD, PhD, FEBS
Assistant Surgeon & Clinical Researcher, Department of Medical & Biological Sciences, University of Udine, Italy

日本エイズ学会学術集会・総会 熊本 2013.11.20-22

