

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) とよく相関し、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にも有意差を認めた。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 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

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.

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.

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.

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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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、湯永博之、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.
- 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.
- 兼松隆之、江口 晋、高槻光壽: 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.
- 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.
- Matsuzaki T, Tatsuki I, Otani M, Akiyama M, Ozawa E, Miura 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.

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.

Eguchi S. Is low central venous pressure effective for postoperative care after liver transplantation? *Surg Today.* 2013 ; 43 : 828-9.

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.

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.

Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Nakao K, Shirasaka T, Yamamoto M, Tachikawa N, Gatanaga H, Kugiyama Y, Yatsunami 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.

⑳ Takatsuki M, Soyama A, Eguchi S: Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *Hepatol Res.* 2014 ; 44 : 17-21.

㉑ 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.

㉒ 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.

㉓ 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

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

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.

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: アシアロ肝シンチ 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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,

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.

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