

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 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究

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

研究要旨：

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植適応を検討するにあたり、実際に適応となる患者がどの程度存在するのを知る目的で、肝機能および画像診断を中心とした検診業務を長崎大学病院で実施したところ、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推測された。そこで、肝硬度を ARFI（Acoustic Radiation Force Impulse Imaging）により測定したところ、Child-A の症例でも硬度が増していることが明らかとなり、肝予備能や線維化マーカーとも相関がみられたため、非侵襲的な検査として有用である可能性が示唆された。また、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 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。

< 研究分担者 >

市田 隆文	（順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科	副院長・教授）
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）
國土 典宏	（東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学 肝胆膵外科	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 医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学	教授）
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）
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）
八橋 弘	（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）
四柳 宏	（東京大学大学院医学系研究科 生体防御感染症学	准教授）

A. 研究目的

本研究の目的は、すでに長崎大学で集積された HIV/HCV 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、重複感染者と HCV 単独感染患者のデータを比較する

ことにより HIV/HCV 重複患者への肝移植適応基準を確立することである。また、薬害による HIV/HCV 重複感染患者は血友病を有するため肝生検が困難であり、非侵襲的検査を模索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30名以上に行い、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、移植適性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

長崎大学病院で平成21年より施行しているHIV/HCV重複感染患者に対する肝機能検査の結果、血液生化学検査では肝機能は保たれているが、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てきた。本年度、さらにImmuKnow（Cylex社）による活性化されたCD4陽性Tリンパ球内のアデノシン三リン酸（ATP）測定と非侵襲的に検査可能であるARFI（Acoustic Radiation Force Impulse Imaging）による肝の硬度（stiffness）の検査結果を解析したが、免疫能は健常者よりも低下しているものの有意差はなく（中央値443 ng/mL（範囲、243-967）vs 259.5 ng/mL（30-613））、むしろHCV単独感染による非代償性肝硬変

症例よりも保たれており、HAARTによりHIVはよくコントロールされていることが伺えた。ARFIによる肝硬度測定ではChild-Aにも関わらず健常者（生体肝移植ドナー）に比し明らかに硬度が増しており（1.15Vs（1.03-1.29）vs 1.47Vs（1.14-2.28）, $P<0.01$ ）、やはり門脈圧亢進症の所見が強いことが明らかとなった。さらにこのARFIの結果はトランスアミナーゼやビリルビン値、血小板数とは相関がみられなかったが、脾容積、肝の線維化マーカーであるヒアルロン酸・4型コラーゲン、さらに肝予備能の指標である肝アシアロシンチLHL15の値と有意に相関していた。これらの結果より、従来言われているようにHIV/HCV重複感染患者はみかけの肝機能よりも門脈圧亢進症が強く、吐血や肝性脳症などを発症したら即致命的となることが推測され、HCV単独感染患者よりも肝移植適応を早目に考慮すべきと思われた。こ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HIV/HCV重複感染患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。

D．考察

以前の平成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」における同患者の肝機能検査の結果から、HIV/HCV重複感染患者では、いわゆる一般検血生化学検査による肝機能は保たれてChild分類Aの症例が大半であるものの、CT検査や内視鏡検

査、さらにアジア口肝シンチによる肝予備能検査まで施行すると、肝硬変にまでは到らずとも門脈圧亢進症の所見が強く、予備能も思いのほか低下している症例が多く存在することが明らかとなった。従来報告されているとおり、HIV/HCV重複感染患者では一旦肝不全に陥ると重篤で致命的となるのがこの結果からも伺えた。今回、新たにImmuKnowによるCD4陽性Tリンパ球の活性とARFIによる肝の硬度（stiffness）の結果を解析したが、前述のごとく結果であり、免疫能は保たれているため、非代償性肝硬変に陥る前に肝移植を施行すれば従来問題となっている周術期感染症を減らすことができ、かつ免疫抑制療法の程度は通常どおりでよい、HIV/HCV重複感染患者ではHCV単独感染による肝硬変とは異なるメカニズムで肝の硬度が増し、急激に肝不全に到る一因である、ということが推測された。従来主張しているようにHIV/HCV重複感染者では肝移植の適応をHCV単独感染患者よりも早めに考慮する必要があると思われるが、今後、実際に肝不全に至るまでの期間がHCV単独感染者よりもどの程度早いのかを調査する必要がある。また、ARFIの結果は一般肝機能検査とは相関がなかったが、肝の線維化マーカーや予備能検査とは相関がみられ、肝生検が困難な血友病患者に対し非侵襲的で有用な検査となる可能性が示唆された。

E．結論

本研究の目的は、HIV/HCV患者に対しHCV単独感染による肝硬変患者とは別個の肝移植適応基準を確立して、肝不全に陥る前に登録できるようにすることにあるが、その足掛かりとして免疫能と非侵襲的に肝硬度（線維化）を知ることができるARFIのデータを得られたことは有意義であった。

また、肝移植研究会でHIV/HCV重複感染患者を早期に登録可能とするべく固有の脳死肝移植登録基準を提言したことは、今後の患者救命につながる一歩となった。

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, Eguchi 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.
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

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：アジア口肝シンチ 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.
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：日本肝臓学会のデータをもとに. 第 48 回 日本肝臓研究会（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.
- 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