

201518012A

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
肝移植に関する研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

平成 28 (2016) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植に関する研究----- 1
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）

II. 分担研究報告

1. 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----- 6
江口 英利（大阪大学大学院 消化器外科 准教授）
2. HCV/HIV 重複感染血友病患者に対する脳死肝移植時の止血管理----- 9
遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）
3. HIV/HCV 重複感染を有する血液凝固異常患者に施行した摘脾の影響に関する検討 12
上平 朝子（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 科長）
4. 脳死肝移植レシピエント候補の待機生存期間に関する研究----- 16
玄田 拓哉（順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 先任准教授）
5. 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----- 18
國土 典宏（東京大学 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授）
6. 脳死肝移植待機中の HIV/HCV 重複感染による肝硬変 2 症例に対する術前準備 --- 21
嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 部長）
7. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者における M2BPGi 測定----- 23
高槻 光寿（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
外科医長）
8. 非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染例の現状と問題点----- 27
塚田 訓久（独立行政法人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）
9. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染症例における HCV 治療に関連する臨床背景の
検討----- 30
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）
10. MELD score を用いた C 型肝硬変の肝不全病態進展度と予後の検討----- 32
八橋 弘（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
臨床研究センター長）

I . 総括研究報告

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 教授

研究要旨

昨年度までの研究より、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者は HCV 単独感染とは異なり急激に肝不全に陥る症例が多いことから、脳死肝移植登録の緊急度を一段ランクアップし、Child-B 症例 6 点（3 点→）、Child-C 症例 8 点（6 点→）で登録可能となった。平成 28 年度より、登録基準および待機順位がより客観性の高い MELD（Model for end-stage liver disease）スコアによるものに変更されるため、ランクアップの可否と加算システムを、文献的および国内の肝移植データから検討した。その結果、Child-B 症例は MELD16 点、Child-C 症例は 27 点のランクアップ点数で登録し、半年ごとに 2 点ずつ加算することとした。

また、肝細胞癌（HCC）は肝移植成績を左右する重要な合併疾患であるため、HIV/HCV 重複感染者における現状を知るべく、全国のエイズ診療施設へ 1 次アンケートを行い、45 例の症例が集積された。さらに、本研究開始以降に施行された脳死肝移植 1 例、生体肝移植 2 例について同一のプロトコルで周術期管理を行い、良好な結果を得た。

研究分担者

江口 英利（大阪大学大学院 消化器外科 准教授）
上平 朝子（大阪医療センター 感染症内科 科長）
遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）
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）
嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 准教授）
高槻 光寿（長崎医療センター 臨床研究センター 外科医長）
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）
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

市田 隆文（湘南東部総合病院 院長）
浅岡 忠史（大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科 助教）
笠井 大介（大阪医療センター 感染症内科 副科長）
藤本 勝也（北海道大学大学院 医学研究科 内科学講座血液内科学分野 助教）
金子 順一（東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 講師）
後藤 了一（北海道大学病院 消化器外科 I サブチーフ）
山崎 一美（長崎医療センター 臨床研究センター 臨床疫学研究室長）

A. 研究目的

血液製剤を介しての HIV/HCV 重複感染が社会問題となっている本邦においては、肝不全に対する治療の選択肢として肝移植治療を安定して供給することは社会からの要請であり、患者救済のため急務である。本研究の目的は、HIV/HCV 重複感染者における肝移植適応基準および移植周術期のプロトコルを確立することである。

B. 研究方法

肝移植適応基準の検証・確立

これまでの研究に基づき重複感染者における脳死登録ポイントのランクアップを行い、早期に登録可能となったが、これはChild-Pugh分類に基づいて緊急度を点数化したものが基準となっている。平成28年度より、より客観性の高いMELD (Model for end-stage liver disease) スコアによる緊急度評価に変更予定であるため、同基準によるランクアップの要否および加点システムの構築を検討する。

HIV/HCV重複感染者における肝移植周術期プロトコルの確立

本研究を開始以後に施行された脳死肝移植1例、生体肝移植2例について、平成23年度「血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植のための組織構築」(兼松班)で作成したガイドライン、およびHCVに対する経口剤による最新治療を導入して周術期管理を行い、その結果を検討する。

肝細胞癌調査

HCV感染は肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) の高リスクであり、HCCは肝移植の成績を左右する重要な因子であるため、HCC合併の実態を全国のエイズ診療施設へアンケート調査するこ

ととする。

(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

肝移植適応基準の検証・確立

まず、重複感染症例における予後予測因子として、文献的にMELDスコアは有用であるという報告があるが (Subramanian et al. *Gastroenterology* 2010)、ここでは薬物乱用や性交渉を原因とする症例がほとんどであり、幼少時の汚染血液製剤使用による本研究班の対象群とは疾患背景が異なることが問題と思われた。本邦と同様の血友病患者群を対象とした報告では、血友病群は非血友病群に対して脳死登録待機中の死亡率が有意に高く、同一の登録基準では救命が難しい可能性が示唆された (Ragni et al. *Haemophilia* 2013)。重複感染者の待機死亡例のMELDスコアはそれ以外の症例と比較しておよそ10低い、とする報告もあり (Murillas et al. *Liver Transpl* 2009)、MELDを基準にする際にも、加点によるランクアップが必要であることが推測された。そこで重複感染者における予後を検討するため、まず現行の本邦での脳死登録基準における登録時のMELDスコアを肝移植適応評価委員会のデータをもとに調査したところ、中央値はそれぞれ緊急度6点 (CP-C (重複感染者ではCP-Bに相当)) が16点、緊急度8点 (CP-CかつMELD25点以上 (重複感染者ではCP-Cに相当)) が27点であった。さらに、移植待機中にMELDが1上昇するのに

およそ100日（約3か月）かかるため、登録以降半年ごとにMELDスコアを2点加算していく案が提案された。つまりHIV/HCV重複感染症例ではCP-B症例はMELD16点、CP-C症例はMELD27点で登録し、それぞれ半年ごとに2点ずつ加算していくこととした。これを本研究班の案として平成27年第1回肝移植委員会（平成27年9月、熊本）に提出し、可決された。実際に平成28年度からの適応基準変更の際に採用される予定である。

肝細胞癌調査

全国のエイズ診療施設444件へ研究参加の可否と症例数について1次アンケートとして問い合わせた。139施設より回答を得られ（回答率31.3%）、参加可能な返答は14施設、HCC症例数は45例であった。今後、症例の詳細を追跡調査する予定である。

HIV/HCV重複感染者における肝移植周術期プロトコルの確立

脳死肝移植1例、生体肝移植2例の周術期管理を以下のごとく統一し、良好な結果を得た。

免疫抑制療法：従来のタクロリムスによる導入ではなく、Tリンパ球の活性や腎機能障害を考慮し、抗CD25抗体で（バジリキシマブ）で導入し、タクロリムスの投与を1週間程度遅らせる。

HIV：タクロリムスとの相互作用がなく血中濃度に影響しないラルテグラビルを術前から使用し、術後も可及的速やかに再開・継続する。

HCV:インターフェロンを用いず、直接ウイルスを排除する経口剤 **direct acting**

antivirals(DAA)を投与し、ウイルス駆除を達成した。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の成績は、HCV 単独感染者に対するものよりも成績が低下することが知られており、その主な原因として急激に進行する肝不全への対応が遅れることが問題となっていた。そのため、昨年度までの研究で脳死肝移植登録の順位（緊急度）をランクアップし、より早期に肝移植を施行することが可能となったが、これは肝硬変の程度の指標であるChild-Pugh 分類の点数を基準としている。平成28年度より、より客観性が高く欧米を中心に多くの国で汎用されているMELDスコアを基準として登録することが決定しており、本年度は喫緊の問題としてその対応が主なものとなった。国内での重複感染者に対する肝移植データが不足しているため、文献や国内の全体の移植データを参考に検討した。その結果、重複感染者においてもMELDスコアにより順位付けすることは妥当であるが、特に血液製剤による感染者はHIV/HCVともに暴露歴が長いいためか急激に肝不全に進行し、より低いMELDスコアで待機中に死亡することが明らかとなった。よって、MELDスコアを基準とする場合も加点によりランクアップする必要性が推測され、国内の過去の移植待機症例のデータを参考に加点システムを構築した。

また、HCCの合併については文献的にHCV単独の場合と比較して、・若年発症が多い、・瀰漫/浸潤型が多い、・CD4数で予後が規定される、等の報告があるが、国内の血液製剤による感染者のデータは不明である。HCCは肝移植予後を左右する重要な因子であるためアンケート調査を開始し、現在45例の症例を集積できた。今後これらの症例をさらに集積/解析し、従来の基準（ミラノ基準）が妥当であるか否かを検討していく。肝移植周術期管理のプロトコルについては、免疫抑制療法、HIV治療、HCV治療のそれぞれ

れを特化する必要があるが、特に近年 HIV/HCV 治療の発展が著しく、より効果的な最新治療を導入して良好な結果を得た。

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, Kugiyama T, Natsuda K, Adachi T, Kitasato A, Fujita F, Kuroki T: The first case of deceased donor liver transplantation for a patient with end-stage liver cirrhosis due to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2016; 69: 80–82.

2. Natsuda K, Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Hara T, Kugiyama T, Baimakhanov Z, Ono S, Kitasato A, Fujita F, Kanetaka K, Kuroki T. CD4 T lymphocyte counts in patients undergoing splenectomy during living donor liver transplantation. *Transpl Immunol.* 2016; 34: 50–53.

3. Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Baimakhanov Z, Kugiyama T, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Technical refinement of hepatic vein reconstruction in living donor liver transplantation using left liver graft. *Ann Transplant.* 2015; 20: 290–296.

4. Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Prospective study of the safety and efficacy of intermittent inflow occlusion (Pringle maneuver) in living

donor left hepatectomy. *Hepatol Res.* 2015; 45: 856–862.

5. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Honda T, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. Impact of Donor and Recipient Single Nucleotide Polymorphisms in Living Liver Donor Transplantation for Hepatitis C. *Transplant Proc.* 2015; 47: 2916–2919.

6. Kobayashi S, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Kitasato A, Kinoshita A, Hara T, Kanetaka K, Fujita F, Kuroki T, Eguchi S. Relationship between immune function recovery and infectious complications in patients following living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2015. (in press)

7. Baimakhanov Z, Yamanouchi K, Sakai Y, Koike M, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Fujita F, Kanetaka K, Kuroki T, Eguchi S. Efficacy of multi-layered hepatocyte sheet transplantation for radiation-induced liver damage and partial hepatectomy in a rat model. *Cell Transplant.* 2015. (in press)

8. Kugiyama T, Hidaka M, Soyama A, Takatsuki M, Natsuda K, Kinoshita A, Carpenter I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma treated with previous local treatment in patients undergoing living donor liver

transplantation. Transplant Proc. 2015; 47: 700–702.

9. Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Kitasato A, Kinoshita A, Natsuda K, Baimakhanov Z, Kuroki T, Eguchi S. Hybrid procedure in living donor liver transplantation. Transplant Proc. 2015; 47: 679–682.

10. Sadykov N, Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Takatsuki M, Adachi T, Kitasato A, Fujita F, Kuroki T, Eguchi S. Peritoneal recurrence of initially controlled hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. Case Rep Gastroenterol. 2015; 9: 29–35.

11. Yamashita M, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Miyaaki H, Kuroki T, Nakao K, Eguchi S. Overwhelming postsplenectomy infection during combination therapy with interferon ribavirin after living donor liver transplantation for hepatitis C: a case report. Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi. 2015; 112: 325–331.

12. Baimakhanov Z, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Hirayama T, Kinoshita A, Natsuda K, Kuroki T, Eguchi S. Preoperative simulation with a 3-dimensional printed solid model for one-step reconstruction of multiple hepatic veins during living donor liver transplantation. Liver Transpl. 2015; 21: 266–268.

2. 学会発表

1. 江口 晋. 生体肝移植レシピエントの周術期管理～重症感染症への対応.
第115回 日本外科学会定期学術集会

2. 高槻光寿、江口 晋、市田隆文. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植：適応とタイミング.
第101回 日本消化器病学会総会

3. 夏田孔史、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、木下綾華、原 貴信、釘山統太、バイマカノフ ジャスラン、黒木 保、江口 晋. 肝移植時に脾摘を施行した症例における CD4 陽性 T リンパ球数の推移—HIV 陽性症例における移植適応基準としての検討—
第33回 日本肝移植研究会

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

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
「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」

研究分担者 江口 英利 大阪大学大学院 消化器外科 准教授

研究要旨 HIV/HCV 重複感染患者は、HCV 単独感染患者などに比して急速に肝不全へと進行するリスクが高いとされる。今回、大阪大学・大阪医療センターの共同研究者により、大阪医療センターに通院歴のある薬害による HIV/HCV 重複感染患者について評価し、今後の検討課題を確認した。

共同研究者

白阪琢磨、笠井大介、上平朝子（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）
三田英治（国立病院機構大阪医療センター 消化器内科）
宮本敦史、濱 直樹（国立病院機構大阪医療センター 外科）
浅岡忠史（大阪大学大学院 消化器外科）

A. 研究目的

血液製剤由来の HIV/HCV 重複感染者の予後は、HAART 導入後に著しい改善を認めたが、その一方で HCV 肝硬変から肝不全に至る症例が増加している。このような症例に対しては、肝移植が唯一の救命手段であるが、現時点ではその適応については明らかにされていない。

本研究では、このような移植適応の判断が困難である HIV/HCV 重複感染患者の肝機能や治療経過を解析することで、肝移植施行の至適時期を探索することを目的とする。

B. 研究方法

大阪医療センターに通院歴のある薬害による HIV/HCV 重複感染症例の治療経過や肝機能について検討した。

C. 研究結果

現在までに大阪医療センターで通院歴のある症例は 82 名であった。そのうち、現在も通院中の患者は 27 名（30 歳代 8 名、40 歳代 13 名、50 歳代 6 名）で、2015 年 11 月時点での肝機能は 26 名（96%）が Child-Pugh 分類 A であり（不明 1 名）、そのほとんどの症例において肝機能は保た

れていた。また、MELD スコアもほとんどの症例が 15 点未満であった。対象となった 82 例中、通院中に死亡した症例は 20 例あり、そのうち 11 例（55%）は肝疾患を原因に死亡していた。

昨年度に Child-Pugh 分類 B で、脳死肝移植登録について検討された 1 例は内科的治療に伴い、肝機能の改善を認め、Child-Pugh 分類 A（6 点）となり、脳死肝移植登録については再検討する方針となった。この症例では C 型肝炎に対する抗ウイルス治療（レジパスビル/ソホスブビル）が施行され、HCV-RNA は検出感度以下となったが、その後もトランスアミナーゼの高値が持続しており、今後の肝機能の悪化が懸念された。同様に SVR が得られた症例でも、肝障害が進行する例が他にも 3 例にみられており、これら症例に対しては引き続き脳死肝移植に向けた登録を検討する必要があるとともに、その原因究明が急務とされた。

D. 考察

本邦での脳死移植はドナーが非常に少なく、実際に移植を受けられるレシピエントは医学的緊急度が 8~10 点の患者が大部分を占めている。HIV/HCV 重複感染患者は

比較的肝機能は保たれているが、既存の報告によると重複感染例は肝線維化の進行が早いとされ、現行の待機点数評価では脳死肝移植待機リストに登録しても移植に至らないことが予想される。最適な移植のタイミングを考慮した適応基準を検討する必要があるが、その判断基準となるような指標はなく、開発が期待される。現に我々の検討症例においても、HCV-RNA が検出感度以下となった以降も、肝障害が持続する症例を経験し、HCV 単独感染症例とは異なる肝線維化のリスクの存在が懸念された。そのひとつに、HAART 再開による抗レトロウイルス剤による肝障害なども考えられたが、原因については今後の検証を要する。

また、今回、肝移植実施施設の課題として、手術に際しての凝固因子製剤の補充に関する具体的対応策の確立の必要性が挙げられ、今後は病院輸血部を含めたさらなるシステム構築についての検討が必要と思われた。

現在通院中の患者については、肝機能評価として MELD score の経時的推移、肝生検による肝線維化の評価、食道静脈瘤を含めた門脈圧亢進症の精査を今後も定期的に行うことが必要である。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染患者の肝線維化の進行は早い可能性があることから、通常の HCV 肝硬変よりも移植適応の判断が困難と考えられ、通院施設と肝移植実施施設との円滑な診療連携を目指すとともに、脳死および生体肝移植の至適施行時期の検討およびそれに向けたシステム構築が今後も重要な課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Asaoka T, Ruiz P, *et al.* Clinical significance of intragraft miR-122 and -155 expression after liver

transplantation. *Hepatology Res.* 2015; 45(8): 898-905.

- 2) Marubashi S, Nagano H, Eguchi H, Wada H, Asaoka T, *et al.* Minimum graft size calculated from pre-operative recipient status in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015 [Epub ahead of print].
- 3) Tomimaru Y, Ito T, Marubashi S, Kawamoto K, Tomokuni A, Asaoka T, Wada H, Eguchi H, *et al.* De novo malignancy after pancreas transplantation in Japan. *Transplant Proc.* 2015; 47(3): 742-5.

日本語論文

- 1) 細田洋平, 江口英利, 他. 胆嚢管を用いて胆道再建を施行した生体肝移植の 1 例. *移植* 50, 229-233, 2015.
2. 学会発表
国内学会
- 1) 和田浩志, 江口英利, 他. 門脈血栓症・閉塞症を合併した末期肝硬変症例に対する肝移植術. 第 22 回日本門脈圧亢進症学会総会, 2015/10, 横浜
- 2) 和田浩志, 江口英利, 他. 肝移植後 HCV ウイルス排除を目指した治療戦略. 第 51 回日本移植学会総会, 2015/10, 熊本
- 3) 和田浩志, 江口英利, 他. HCV 陽性肝移植症例に対するシメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン 3 剤併用による抗ウイルス治療, 第 33 回日本肝移植研究会, 2015/5, 神戸
- 4) 和田浩志, 江口英利, 他. 教室における生体肝移植レシピエント手術における工夫, 第 33 回日本肝移植研究会, 2015/5, 神戸
- 5) 浅岡忠史, 江口英利, 他. 当院における胆道再建の工夫とその成績, 第 33 回日本肝移植研究会, 2015/5, 神戸
- 6) 和田浩志, 江口英利, 他. 教室における HCV 陽性肝移植症例に対するウイルス排除を目指した治療戦略, 第 41 回

肝臓学会西部会, 2015/12, 名古屋

- 7) 野田剛広, 江口英利,他. 当科における脳死肝移植におけるマージナルドナーの現状, 第41回肝臓学会西部会, 2015/12, 名古屋
- 8) 野田剛広, 江口英利,他. 当科におけるABO不適合肝移植の周術期プロトコールの変遷と治療成績, 第51回日本移植学会総会, 2015/10, 熊本

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

研究要旨 血友病患者の肝移植時の凝固因子製剤の投与方法に関しては確立されたものがない。当院における脳死肝移植待機中の血友病 A 患者 2 名において、肝移植周術期の第 VIII 因子製剤の投与方法を検討した。術中の第 VIII 因子活性の維持には、注入試験の結果をもとに、第 VIII 因子製剤の持続投与および追加投与の計画をたてた。移植肝からの内因性の第 VIII 因子産生に関しては予想が困難であり、第 VIII 因子活性のモニタリングをしながら第 VIII 因子製剤の持続投与を漸減する方針とした。待機的手術と異なり脳死肝移植は手術決定から実際の手術までの期間が短いため、あらかじめ検査部との調整を行うことも重要である。

共同研究者

嶋村 剛（北海道大学病院・消化器外科 I）

後藤 了一（北海道大学病院・消化器外科 I）

藤本 勝也（北海道大学病院・血液内科）

A. 研究目的

血友病患者の肝移植時には、止血管理目的に血液凝固因子製剤の補充を行う必要があるが、その投与量、投与期間に関しては一定の見解が得られていない。

本研究では、血友病 A 患者に対する肝移植周術期の第 VIII 因子製剤の至適投与方法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

現在当院で脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染血友病 A 患者 2 症例に対して、注入試験をおこない、肝移植周術期の止血管理計画を立てた。注入試験は、第 VIII 因子活性期待値が 100%になる量の第 VIII 因子製剤を静注し、静注前、静注後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間における第 VIII 因子活性および APTT を測定した。検査結果から AUC、クリアランスを算出し、術中の第 VIII 因子製剤の持続投与方法を検討した。

（倫理面への配慮）

データの収集に際して、インフォームドコ

ンセントのもと、被検者の不利益にならないように万全の対策を立てた。データ解析の際には匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

C. 研究結果

症例 1 は、40 歳代男性、体重 79kg。血友病 A に対して、コージネート FS® 2000 単位 週 2 回の定期輸注療法を施行している。C 型肝硬変（Child C）で脳死肝移植待機中。注入試験の結果を図 1 に示す。

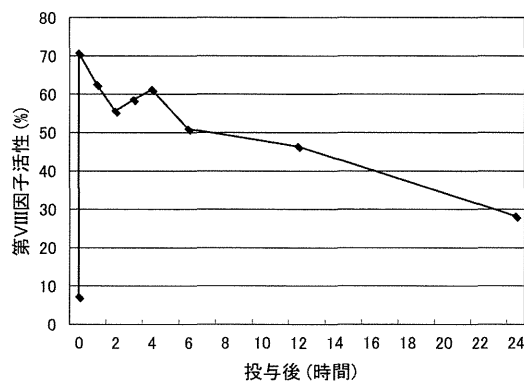


図 1 注入試験(症例1)

4000 単位の第 VIII 因子製剤静注 30 分後の第 VIII 因子活性は 63.5%であり、第 VIII 因子活性 1%上昇のための製剤投与量は 63 単位と算出された。また、AUC は 1408 IU*hr/dL であり、第 VIII 因子のクリアランスは 3.60 mL/hr/kg と算出された。これらの結果から、手術中の第 VIII 因子の目標維持濃度を 120%として、術前に 6000 単位を静注後、300 単位/hr で持続投与を行うこととした。また、移植肝の門脈血流再灌流時からは、250 単位/hr に減量し、以後、第 VIII 因子活性値を測定しながら、適宜減量する計画とした。

症例 2 は、40 歳代男性、体重 75kg。血友病 A に対して、アドベイト® 2000 単位週 3 回の定期輸注療法を施行している。C 型肝硬変 (Child C)、肝細胞癌で脳死肝移植待機中。注入試験の結果を図 2 に示す。

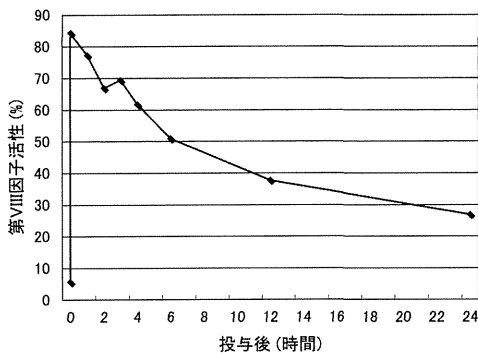


図 2 注入試験(症例2)

4000 単位の第 VIII 因子製剤静注 30 分後の第 VIII 因子活性は 84.4%であり、第 VIII 因子活性 1%上昇のための製剤投与量は 51 単位と算出された。また、AUC は 1429 IU*hr/dL であり、第 VIII 因子のクリアランスは 3.29 mL/hr/kg と算出された。これらの結果から、手術中の第 VIII 因子の目標維持濃度を 120%として、術前に 5000 単位を静注後、300 単位/hr で持続投与を行うこととした。また、移植肝の門脈血流再灌流時からは、250 単位/hr に減量し、以後、第 VIII 因子活性値を測定しながら、適宜減量する計画とした。

術中の出血に対しては、oozing 時には第 VIII 因子活性を確認しつつ第 VIII 因子製剤 2000 単位を追加で静注し、出血量 500mL に対して 500 単位の製剤を追加静注することとした。

第 VIII 因子製剤の投与および検査のまとめとして症例 1 の計画表を図 3 に示す。

	採血		第VIII因子製剤投与量
	PT, APTT	第VIII因子活性	
手術入室前	●: 緊急測定, ○: 翌日測定	●: 製剤投与前, ○: 製剤投与前	6000単位をbolus iv.
手術入室時	●	●	3000単位/30mLに調整したものを3.0mL/hrでi.v.
手術開始時	●	○	1
(oozing時)	●: 製剤追加i.v.前	●: 製剤追加i.v.前	1 (2000単位を追加でbolus iv.) 1 (出血500mLに対して500単位を追加でbolus iv.)
無肝期	●	○	1
再灌流時	●	○	3000単位/30mLに調整したものを2.5mL/hrでi.v. 第VIII因子活性に応じて持続投与量を決定
手術終了時	●	●	151%以上: 持続投与中止 121%~150%: 現在の量の半分の量で持続投与継続 80%~120%: 現在の量で持続投与継続 80%未満: 現在の量の量で持続投与継続+100%を目標に追加でbolus iv. * 第VIII因子活性予測上昇率: 63単位/%
手術終了6時間後	●	●	第VIII因子活性に応じて持続投与量を決定(上記と同様)
以後6時間毎	●	●	第VIII因子活性に応じて持続投与量を決定(上記と同様)

図 3 第 VIII 因子製剤投与/検査計画

D. 考察

血友病患者に対する手術時には、止血管理目的に血液凝固第 VIII 因子製剤の補充を行う必要があるが、肝移植の場合は、移植後に移植肝が第 VIII 因子を産生するようになるため、漫然と第 VIII 因子製剤を使用すると、血中の第 VIII 因子が過剰となり門脈血栓などのリスクが高くなる。しかしながら、血友病患者の肝移植周術期の第 VIII 因子製剤の投与方法として確立したものはない。術後の移植肝からの第 VIII 因子活性の産生は個人差があり、第 VIII 因子製剤の持続投与の中止時期をあらかじめ推定することは困難であると考えられる。術中の頻回な第 VIII 因子活性の測定は容易ではないため、APTTにより第 VIII 因子活性を推定することも考慮したが、APTTと第 VIII 因子活性の相関をみたところ、第 VIII 因子活性が 0%-40%までは、APTTと比較的直線的な相関がえられたが、40%以上では APTT が頭打ちとなり相関が得られなかった。その理由として、肝硬変を有する血友病患者においては、第 VIII 因子のみならず、本来肝臓で産生される他の凝固因子も不足していることが考えられた。これらの背景を考慮すると、術中であっても第 VIII 因子を直接測定することが望ましいと考えられた。当院では、検査部の協力を得て、肝移植時には休日・夜間を問わず第 VIII 因子活性のモニタリングを行える体制を整えた。

E. 結論

注入試験により、周術期の第 VIII 因子製剤の投与計画を立てた。術後の第 VIII 因子製剤の中止時期に関しては、現時点では個

別のモニタリングが必要であり、検査部などとの連携が重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

-HIV/HCV 重複感染を有する血液凝固異常患者に施行した摘脾の影響に関する検討-

研究分担者 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

研究要旨 当院における HIV/HCV 重複感染血液凝固異常患者に対して行った摘脾の影響に関して検討を行った。摘脾は血小板減少を有する患者に対するインターフェロン導入目的で施行されており、摘脾により全例でインターフェロンの導入が可能となった。一方で摘脾後持続的な CD4 数の上昇が認められた。

共同研究者 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

A. 研究目的

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) は C 型肝炎ウイルス (HCV) と同様の感染経路をとることより、HIV 感染患者においては HCV との重複感染を有している患者が多く認められている。これらの症例では肝硬変や門脈圧亢進症の進行による血小板減少を合併していることが多く、インターフェロン療法の施行に障害となる。そのため血小板減少が進行した患者に対して血小板数を増加させる目的で摘脾が選択されることがある。本研究では HIV/HCV 重複感染を有する血液凝固異常患者 (以下、重複感染凝固異常患者) に対して摘脾を行った症例を解析し、摘脾が及ぼす影響に関しての検討を行った。

B. 研究方法

1997 年 1 月から 2015 年 3 月の期間に当院に受診歴のある重複感染凝固異常患者のうち、摘脾を行った症例を抽出して解析を行った。解析項目は摘脾時の年齢、摘脾前後の HIV-RNA、白血球数、血小板数、CD4 数、CD4/8 比の推移、転帰とした。

(倫理面への配慮)

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報に特定に結びつき得る情報は削除してデータを収集した。

C. 研究結果

1 患者背景

症例数は 4 例で全例男性、平均年齢は 42 歳 (33-53 歳) であった。摘脾の目的は全例インターフェロンの導入であり、HCV のジェノタイプは Gt 1b が 2 例、Gt 3a が 2 例であった。

2 HIV-RNA 量の推移

HIV-RNA 量の推移を図 1 に示す。4 例中 3 例は摘脾 12 か月以上前より抗 HIV 療法 (ART) が導入されており、HIV-RNA 量は検出感度未満であった。1 例は摘脾の 2 ヶ月前に ART が導入されたが、摘脾時には HIV-RNA は検出感度未満となっていた。4 例とも摘脾後長期にわたり HIV-RNA 量は検出感度未満に保たれていた。

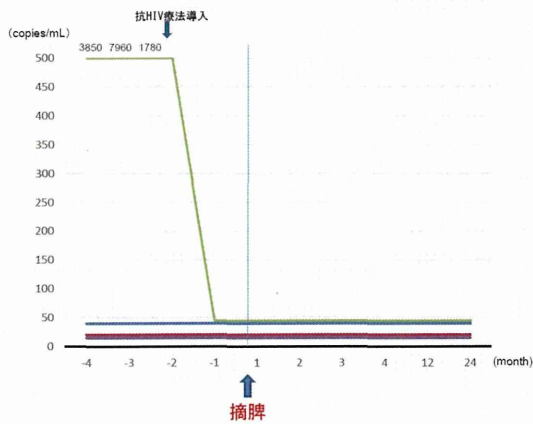


図 1. HIV-RNA 量の推移

3 白血球数の推移

白血球数の推移を図 2 に示す。4 例とも摘脾後速やかに白血球数の上昇を認めたが、2 例は 2 年以上にわたり白血球数の上昇が保たれたのに対して、2 例では経時的に白血球数の減少を認めた。

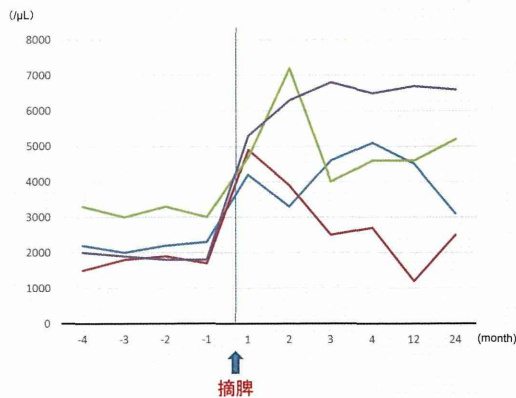


図 2. 白血球数の推移

4 CD4 数の推移

CD4 数の推移を図 3 に示す。CD4 数は摘脾後速やかに上昇し、その後も高値に保たれていた。

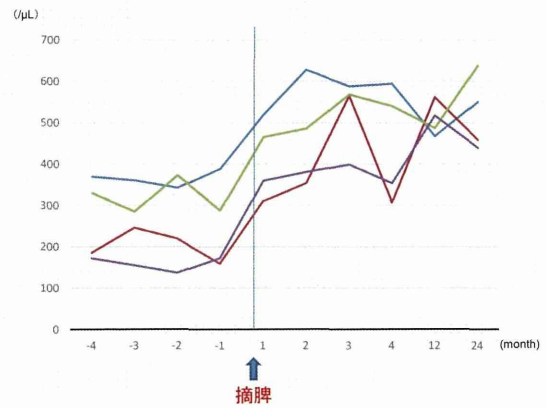


図 3. CD4 数の推移

5 CD4/8 比の推移

CD4/8 比の推移を図 4 に示す。CD4/8 比の推移は症例毎に異なっており、一定の傾向を示さなかった。

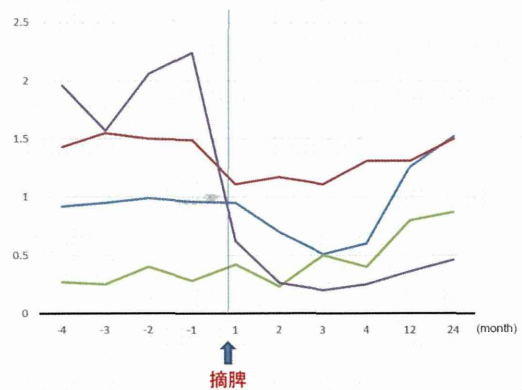


図 4. CD4/8 比の推移

6 血小板数の推移

血小板数の推移を図 5 に示す。血小板数は全例摘脾後速やかに上昇を認め、その後約 3-12 ヶ月の経過で低下傾向となったが、摘脾前と比較すると増加を保っていた。

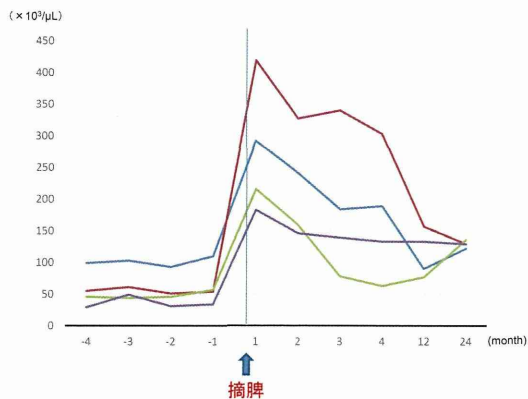


図 5. 血小板数の推移

7 転帰

摘脾を施行した 4 例全例に対してインターフェロンの導入 (Pegylated Interferon, +Ribavirin,) が行われた。転帰は Gt 1b の 2 例は Sustained Virological Response (SVR) となったが、うち 1 例はその後脳出血で死亡した。Gt 3a の 2 例は non responder であった。

D. 考察

HIV 感染患者の予後が大きく改善した今日においては、HIV 感染患者の予後は HIV 感染のみならず肝疾患や代謝異常、悪性腫瘍、腎障害など様々な要因により規定されるようになりつつある。特に重複感染凝固異常患者において肝疾患は重要な予後規定因子となっている。

HCV のコントロールを目的としたインターフェロン療法の導入に当たり、血小板数の低下した症例に対しては血小板数の増加を図る目的での摘脾が選択肢となる。本研究の症例では摘脾により全例で血小板数が増加してインターフェロンの導入が可能となり摘脾の有効性が認められたが、血小板のみならず白血球数と CD4 数も速やかに上

昇を認めた。血小板数は上昇後に経時的に減少傾向を示すのに対して、CD4 数は摘脾後 24 か月以上を経過しても高値が保たれていた。全例 ART により HIV のコントロールが良好であったことより、CD4 数の持続的な増加は HIV のコントロールが一因であると考えられるが、4 例中 3 例では摘脾の 12 か月以上前より ART が導入されており、ART のみならず摘脾が CD4 数の持続的な上昇に寄与する可能性が考えられた。一方で白血球数と CD4/8 比の推移には一定の傾向が認められず、また本研究の症例数が少ないことより、CD4 数の持続的な上昇の機序に関しては同定し得なかった。

近年では HCV に対する Direct-Acting Antiviral Agent が相次いで発売され、インターフェロンを用いずに高い治療効果が得られており、今後インターフェロン導入を目的とした摘脾が行われることは殆ど無いと考えられる。一方で病歴の長い重複感染凝固異常患者では SVR が得られた後にも肝硬変の悪化や肝がん発症のリスクが高い症例も存在し、病状が進行した症例に対しては肝移植が現実的な選択肢として考慮される。そのため肝移植を行う症例や進行した肝硬変症例、門脈圧亢進症症例では今後も摘脾が選択肢となりうる。これらの症例では摘脾による血小板数や白血球数の増加に加えて、持続的な CD4 数の上昇が得られる可能性もあり症例の集積が必要と考えられる。

E. 結論

血小板減少症例におけるインターフェロン導入において摘脾は有効であったことに

加えて、摘脾により CD4 数が長期的に増加する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

HIV 感染患者に施行した摘脾の影響に関する検討。2015.12 エイズ学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし