

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  
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

研究分担者 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

研究要旨：

脳死肝移植レシピエント候補登録に際しての HIV/HCV 重複感染患者に対するランクアップの妥当性を検討するために、登録患者と重複感染患者の生存率を比較した。その結果、肝機能が Child-A で血小板数が 10 万未満の重複感染患者の生存率は、肝機能が Child-B の待機登録患者と差が認められないことが判明した。すなわち、Child 分類に基づいた医学的緊急性の重複感染患者に対する 1 段階ランクアップは生存期間から考えて妥当な配点と考えられた。

共同研究者

市田隆文 湘南東部総合病院 病院長

A. 研究目的

脳死ドナー肝の優先権は、“sickest first”、すなわち予測生存期間が短い患者が優先されることが原則である。脳死肝移植レシピエント候補は登録に際し、生存に最も影響を与える要因である肝機能を Child 分類に基づいて評価し、優先権を決定する医学的緊急性配点が付与される。すなわち Child-B では 3 点、Child-C では 6 点、Child-C でスコア 13 点以上かつ MELD スコア 25 点以上では 8 点が与えられる。一方、HIV/HCV 重複感染患者は HCV 単独感染者と比較して、一般に死亡リスクが高いことが知られている。このため、現在のわが国の脳死肝移植レシピエント候補登録にあたり Child 分類に基づいた配点から 1 段階ランクアップした医学的緊急性配点が与えられることとされている。しかし、このランクアップの妥当性に関してはこれまで十分検討されていない。本研究では重複感染患者に対するランクアップの妥当性を検証するために、重複感染患者の生存率と脳死肝移植待機患者の生存率を比較した。

B. 研究方法

2007 年 5 月から 2014 年 8 月までにのべ 2086 例（新規申請 1496 例、再申請 590 例）が適応評価を受け脳死肝移植レシピエント候補として待機リストに登録された。このうち医学的緊急性配点不明例、9/10 点登録例、PELD スコアが適用される 12 歳以下の患者を除いた 1689 例を対象に、Child 分類に基づいた医学的緊急性点数別の待機生存期間を算出した。一方、重複感染患者は国立国際医療研究センターで経過観察を受けた 129 例の患者の生存率を算出した。これら患者集団の生存期間を

比較した。

C. 研究結果

Child-B（3 点登録）、CTP-C（6 点登録）、CTP-C（10 点登録）の患者数はそれぞれ、441 例、1079 例、169 例であった。HIV/HCV 重複感染患者は全例が Child-A に分類され、血小板数 10 万/ $\mu$ L 以上の患者が 112 例、未満の患者が 17 例であった。各群の生存期間を Kaplan-Meier 法で解析すると（図 1）、重複感染者では既報の通り血小板数 10 万以上の患者と 10 万未満の患者では生存率に有意な差が認められた（log-rank test:  $P=0.003$ ）。血小板数 10 万以上の重複感染者は Child-B 3 点登録患者と比較して有意に生存率が高かったが（log-rank test:  $P<0.001$ ）、10 万未満の重複感染患者と Child-B 3 点登録患者の生存率に差は認められなかった（log-rank test:  $P=0.415$ ）。血小板数 10 万以下の重複患者と Child-B 待機患者の血小板数、血中アルブミン値、ビリルビン値を比較すると、重複感染者で有意に血小板数が低く、アルブミン値が高く、ビリルビン値が低かった（図 2）。

D. 考察

血小板数が 10 万未満に低下した重複感染患者は Child-A の肝機能であるにもかかわらず、Child-B の脳死肝移植レシピエント候補の生存率と差が認められなかった。すなわち、現在行われている 1 段階ランクアップした医学的緊急性配点の妥当性が示された。検査成績の比較で、アルブミン値、ビリルビン値は重複感染患者では保たれており、これら検査成績で示される肝代謝機能以外の要因が重複感染患者の生存率に影響を与えている可能性が示唆された。

## E. 結 論

HIV/HCV 重複感染患者に対する医学的緊急性配点のランクアップは妥当と考えられた。

図 1 脳死肝移植レシピエント候補と HIV/HCV 重複感染患者の累積生存

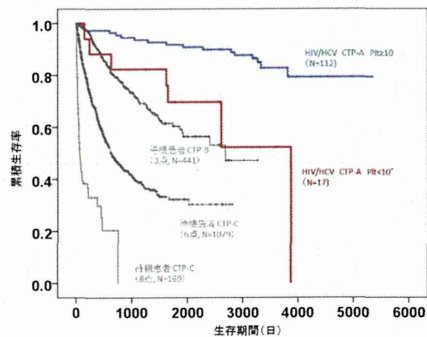
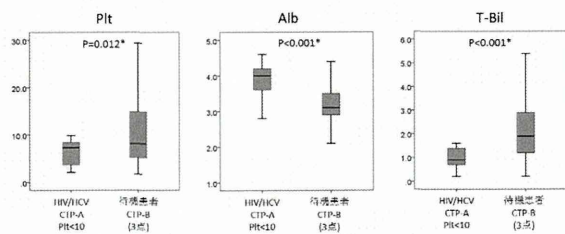


図 2 血小板数 10 万以下の HIV/HCV 重複感染患者と Child-B 待機患者と HCV 単独感染患者の検査成績の比較



## 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

玄田拓哉、市田隆文. 脳死肝移植待機症例の現状. 第 51 回日本肝臓学会総会. 2015 年 5 月 21 日, 熊本.

## 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

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 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究

研究分担者 國土 典宏 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授

研究要旨

HIV/HCV 重複感染肝不全に対する肝移植・抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法 2 例を検討した。

研究協力者 金子 順一 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 講師

A. 研究目的

本邦では HIV 陽性患者のうち約 19%は HCV 抗体陽性であり、そのうち約 84%は血液製剤により重複感染している。HIV/HCV 重複感染者の HIV が HCV 肝炎および肝繊維化を促進する機序は明らかでないが、HIV 重複感染により肝硬変への進行は約 1.4 倍早く、血友病患者の研究では末期肝疾患に至るリスクは約 3.7 倍とされる。肝不全に陥った HIV/HCV 重複感染者を救命するためには、肝移植が注目されるが、その周術期の免疫抑制療法について、未だ確立されたプロトコールはない。われわれは、抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法を施行し良好な結果を得られた生体肝移植 2 症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

症例 1、40 代男性、幼少期より血友病に対して血液製剤の投与を受けていた。20 代に HIV と HCV の重複感染を指摘された。30 代より HIV に対し抗レトロウイルス療法を開始され、HCV に対しインターフェロン治療を行うも持続的ウイルス学的著効は得られなかった。40 代に腹水と肝性脳症を発症し、汎血球減少に対し脾臓摘出術を施行された。その後、腹水の管理が困難となった。術前の body mass index (BMI)は 21.7 kg/m<sup>2</sup>、model for end-stage liver disease score (MELD)スコアは 20、総ビリルビン値は 3.8 mg/dL で、腹水を大量に認め、脳症は無く Child-Pugh スコアは 12 点 (C)であった。HCV-RNA 量は 6.5 Log

IU/mL、genotype は 1b であった。HIV-RNA 量は検出感度以下で、CD4 陽性細胞数は 247 個/ $\mu$ l であった。術前 CT では、左肝と尾状葉は腫大し右肝は萎縮しており、大量腹水と両側胸水を少量認めた。2013 年に配偶者をドナーとする右肝グラフトを用いた生体肝移植を施行した。

症例 2、50 代男性、幼少期に血友病 A を指摘され血液製剤の投与が行われた。20 代時に HIV 感染を指摘され加療された。40 代に HCV 陽性と肝硬変が判明し、その後息切れを自覚した。動脈血酸素飽和度は約 90%と低下しており 99mTc-MAA 肺血流シンチグラフィを施行したところ右左シャント率が 19%で肝肺症候群と診断された。

BMI は 19.6 kg/m<sup>2</sup>、MELD スコアは 13、総ビリルビン値は 3.4 mg/dL であった。腹水は少量で脳症は無く Child-Pugh スコアは 10 点 (C)であった。HCV-RNA 量は 3.7 Log IU/mL、genotype は 1a であった。HIV-RNA 量は検出感度以下で、CD4 陽性細胞数は 351 個/ $\mu$ l であった。術前 CT では、肝全体は萎縮し脾腫を認める。腹水は少量あり胸水は認めなかった。2014 年に配偶者をドナーとする左肝グラフトを用いた生体肝移植および脾臓摘出術を施行した。

(倫理面への配慮)

術前に十分なインフォームド・コンセントを行った。

C. 研究結果

症例 1、手術時間は 11 時間 8 分、出血量は 6690ml であった。摘出肝の組織像は肝

硬変で、偽小葉結節を肝全体に認めた。腫瘍性病変はなかった。免疫抑制療法は、術後第1日と術後第4日に basiliximab をそれぞれ 20mg 投与しステロイドを併用した。術後第8日に tacrolimus の投与を血中トラフ濃度 8 から 10 ng/ml を目標として開始した。術後第6日より HIV に対し術前と同じ raltegravir 800 mg/日、lamivudine 300 mg/日、abacavir 600 mg/日、etravirine 400 mg/日を開始した。拒絶反応は認めず、経過良好で術後第43日に退院した。HCV に対しては術後第28日にペグインターフェロン、リバビリン療法を開始したがその後 HCV-RNA 量は減少しなかった。12か月後に直接作用型の daclatasvir と anunaprevir に変更し、その後 HCV は検出感度以下となった。同時に薬物相互作用を考慮して抗レトロウイルス療法の etravirine から tenofovir に変更した。術後26か月の現在、外来通院中である。

症例2、手術時間12時間2分、出血量1900mlであった。摘出肝の組織像は肝硬変で、小型の再生結節が多数みられた。小葉内には肝細胞の巣状壊死が散見された。腫瘍性病変はなかった。術後の免疫抑制療法は症例1と同様に管理した。Tacrolimus は術後第6日より開始した。術後第7日から HIV に対して術前と同じ raltegravir 800 mg/日、tenofovir 300 mg/日、emtricitabine 200 mg/日を再開した。術後第12日にカテーテル関連血流感染を発症したが抗生物質の投与等で軽快した。拒絶反応は認めず術後第38日に退院した。術後第45日の HCV-RNA は 6.4 Log IU/ml でありペグインターフェロン、リバビリン療法を開始し7か月後に検出感度以下となった、術後18か月の現在、外来通院中である。

#### D. 考察

本邦の HIV/HCV 重複感染者に対する生体肝移植の報告(n=6)によると1、3、5年生存率は66%、66%、50%であり、日本肝移植研究会の成人生体肝移植の報告の1、3、5年生存率89%、87%、86%よりやや低い可能性がある。報告では、術後67%に急性拒絶反応が発症し免疫抑制剤が大量投与さ

れた結果として HIV/HCV に対する治療が遅延された。この治療の遅れのためその後の HIV/HCV 管理に難渋した可能性が示唆される。原因は不明であるが、欧米の脳死肝移植においても HIV/HCV 重複感染患者における肝移植後に拒絶反応が比較的高率に発生する。急性拒絶反応の頻度を低下させることで、拒絶に対する治療としての過剰な免疫抑制を避け、安定した腎機能を確保し、HIV に対する治療の早期再開と、HCV に対する早期治療を開始するためには、従来のカルシニューリン阻害薬とステロイドの2剤併用による免疫抑制療法に関して再考の余地があると考えられる。

免疫抑制療法の一つとしての抗 CD25 モノクローナル抗体は、移植後急性拒絶反応の減少、カルシニューリン阻害薬やステロイドの減量による副作用の軽減、腎機能保護が期待されるメタアナリシスが報告されている。現在本邦では、肝移植に対しての抗 CD25 モノクローナル抗体(basiliximab)の投与は保険適応ではない。しかし、HIV/HCV 重複感染患者における有用性を慎重に検討し、院内で申請の上、インフォームド・コンセントを取得し、抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法を施行した。

#### E. 結論

ステロイド併用抗 CD25 モノクローナル抗体の投与と術後早期カルシニューリン阻害薬非投与による免疫抑制剤法を HIV/HCV 重複感染肝不全に対する肝移植で施行した。術後経過良好であり HIV/HCV に対する治療が安全に施行可能であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### a. 論文発表

1. 真木治文、金子順一、赤松延久、有田淳一、阪本良弘、田村純人、長谷川潔、菅原寧彦、田中智大、塚田訓久、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、夏田孔史、江口晋、國土典宏. HIV/HCV 重複感染肝不全に対す

る肝移植 -抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法 3 例の経験-、日本移植学会雑誌、2015 in press

2. Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Tanaka T, Tamura S, Sugawara Y, Tsukada K, Kokudo N. Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases. Clin J Gastroenterol. 2015.

3. Tanaka T, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Tamura S, Hasegawa K, Sakamoto Y, Kokudo N. Daclatasvir and Asunaprevir for Recurrent Hepatitis C following Living-Donor Liver Transplantation with Human Immunodeficiency Virus Coinfection. Hepatol Res. 2015.

4. Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T, Sugawara Y, Tsukada K, Kaneko J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Living-donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. Liver Transpl. 2015.

b. 学会発表

真木治文、金子順一、國土典宏. HCV/HIV 重複感染肝不全に対する生体肝移植 -抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制と周術期抗ウイルス療法の戦略- (日本移植学会雑誌 50 巻、第 51 回日本移植学会総会臨時号・112 頁・2015 年)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし。

研究分担者 鳴村 剛 北海道大学病院 臓器移植医療部 部長

研究要旨 当院では現在脳死肝移植待機中（医学的緊急度 8 点）の 2 症例に対して術前評価、安全な移植手術の計画、準備を施行している。症例 1 は破裂のリスクのある複数の脾動脈瘤に対してコイル塞栓術を施行、また肥満(BMI:30) に対し、運動/食事療法を試みるとともに術後回復期の遷延を危惧し、血友病性膝関節症への左膝人工関節置換術を行った。症例 2 は過去の頻回の輸血を契機に広汎な抗 HLA 抗体を保持しており、臨時手術である脳死肝移植では HLA match の血小板輸血の準備が難しく、トロンボポイエチン受容体作動薬による待機中の血小板増加を試みた。また肝細胞癌を移植適応基準内に制御するため動脈化学塞栓療法を施行した。

#### 共同研究者

遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）

後藤 了一（北海道大学病院 消化器外科 I 特任助教）

#### A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染による Child C の非代償性肝硬変と診断された脳死肝移植待機中の症例に対し、より安全な移植手術に向けた術前準備を計画、実行する。

#### B. 研究方法

当院にて医学的緊急度 8 点で登録され、脳死肝移植待機中の HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変の 2 症例を対象とした。移植前評価とともに、移植に向けた準備を計画、施行した。評価項目は、一般採血、HCV、HIV のウイルス量、抗血小板抗体、抗 HLA 抗体、各種培養、栄養状態などであった。CT、MRI により肝硬変の程度、肝細胞癌の有無、食道静脈瘤、脾動脈瘤を評価した。倫理面への配慮として「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

#### C. 研究結果

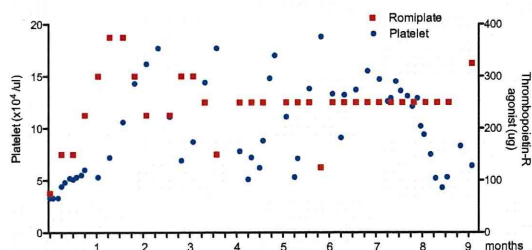
症例 1 は 40 代男性。2013 年 4 月に当科初診、同年 10 月に脳死肝移植 8 点登録となった。登録時の画像診断にて脾動脈瘤（24mm 以上 3 病変、17mm 1 病変）を指摘

された。脾動脈瘤の治療適応として 20 mm 以上、または 15 mm 以上を治療適応とする報告（Moon DB., Liver transplant 2009）があり、当院放射線科にてコイル塞栓術を施行した。また以前より両側血友病性膝関節症に罹患しており、膝痛による運動不足から、脳死登録時には体重約 80kg、BMI 30 超と肥満であった。BMI 高値症例は肝移植のリスクが高く、移植後の成績も低いことが知られている。運動、食事療法の介入により、2014 年 3 月には BMI 25 までの減量に成功した。しかし、血友病性膝関節症の悪化、歩行困難から体重は再度増加。移植手術のみならず術後回復期間の遷延を危惧し、当院整形外科にて左膝人工関節置換術を行い、現在リハビリ中である。

症例 2 は 40 代男性。2014 年 1 月に当科初診、同年 2 月に脳死肝移植 8 点登録となった。血小板減少（末梢血で 3 万/ $\mu$ l 程度）に対する血小板輸血の施行を契機に、抗血小板抗体陽性が判明した。抗 HLA 抗体は、HLA-A, -B, -Cw, -DR, -DQ に対する MFI 1 万以上の抗 HLA 抗体を広汎に認め、特に HLA-class I に対する抗血小板抗体の存在

から、HLA match の血小板輸血が必要とされた。肝移植時には十二指腸潰瘍の手術既往による高度の癒着や、血友病の第 8 因子欠損から、術中出血量の増大が予想されるため血小板数の保持が手術を安全に完遂する条件となる。しかし、脳死肝移植は臨時手術となるため、事前の HLA match 血小板の準備は困難であり、可及的に移植前の血小板を増加させる方策が必要である。トロンボイエチン受容体作動薬（ロミプレート）の使用に対する、本研究班からと北海道大学病院の臨床研究審査委員会の了承を得たのち、ロミプレートの週 1 回投与を施行した。これにより末梢血中 15 万/ $\mu\text{l}$  までの血小板増加がみられた（図 1）。また本症例は経過中に肝細胞癌の再発が確認され、当院消化器内科にて経カテーテル的動脈化学塞栓術にて治療中である。

図1



#### D. 考察

いずれの症例も脳死肝移植待機状態で医学的緊急度は 8 点である。これは Child-Turcotte-Pugh score C の HIV/HCV 重複感染症例が一般的な非代償性肝硬変症例よりも予後不良であることから、1 ランク上位の医学的緊急度として評価されているためである。一般的に医学的緊急度 8 点は生命予後が 3 ヶ月と予測されているが、これまで当院で施行した医学的緊急度 8 点として評価された脳死肝移植症例 7 例の検討では、待機日数は中央値で 122 日であり、約 4 ヶ月待機を要している。今回の 2 症例もより長期待機になっており、待機中の全身管理、周術期合併症の回避に向けた取り組みは手術の安全な実施に向けて重要である。症例 1 は膝関節の手術を行い、リハビリ、減量に向けた取り組みを行っている。症例 2 はロミプレートによる血小板数の増

加を得ているが、トロンボポイエチン受容体作動薬長期投与の副作用として骨髄の線維化や門脈血栓が指摘されており、今後も注意深い観察が必要である。

#### E. 結論

HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例の 2 症例に対し、脳死肝移植待機中に安全な移植に向け、準備している。術前のリスクを減らす努力は、血友病による第 8 因子欠損により術中出血量増大が予想されるハイリスクの肝移植手術の成功に不可欠である。

#### 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

後藤了一、財津雅昭、川村典生、腰塚靖之、山本真由美、柏浦愛美、太田稔、山下健一郎、嶋村 剛

「脳死肝移植待機中の血液製剤由来 HIV/HCV 重複感染 2 症例-術前準備の重要性」第 21 回北海道肝移植適応研究会、札幌 2015 年 7 月 18 日

#### 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

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重複感染患者におけるM2BPGi測定

研究分担者 高槻 光寿 長崎医療センター 臨床研究センター 外科医長

研究要旨

昨年度までの研究により、HIV/HCV重複感染者はHCV単独感染者よりも肝細胞障害は軽度であるが線維化が高度であり、それに伴い門脈圧亢進症が強く、急激に肝不全に陥ることが明らかとなった。そのため非侵襲的なスクリーニング検査として超音波エラストグラフィであるARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) やAPRI (AST to Platelet Ratio Index) /FIB4などが有用であることを報告してきた。今回、線維化のみならず肝細胞癌の発癌にも関連するとされるWisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein (WFA<sup>+</sup>-M2BP, 以下M2BPGi)を測定し、HIV/HCV重複感染者においても各種肝機能と線維化マーカーと関連することが明らかとなった。今後、HCV単独感染者との比較を行いスクリーニングマーカーとして有用か否かを検証する。

A. 研究目的

HIV/HCV重複感染者において、非侵襲的な線維化マーカーとしての(M2BPGi)の有用性を検討する。

B. 研究方法

はばたき福祉事業団の管理下であり、自ら希望して長崎大学病院において肝機能検査を行った31症例の血清45検体を対象とし、M2BPGiを測定した。一般肝機能(AST、ALT、T.bil)、合成能(プロトロンビン時間(PT)、Alb)、肝線維化マーカー(IV型コラーゲン、ヒアルロン酸、ARFI)、門脈圧亢進症関連(血小板(PLT)数、静脈瘤の有無、脾腫の有無)、肝予備能検査(ICG停滞率、アジアロ肝シンチLHL15分値)、肝細胞癌腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II)との相関を検討した。

(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

M2BPGiの中央値は2.26(範囲0.55-19.78)であった。測定した項目のうち、ALTとPIVKA-IIを除き正または負の有意な相関を認めた(AST  $P<0.01$ ( $r=0.49$ ), T.bil  $P<0.01$ ( $r=0.42$ )), PLT  $P<0.01$ ( $r=-0.49$ ), PT  $P<0.01$ ( $r=-0.65$ ), Alb  $P<0.01$ ( $r=-0.63$ ), IV型コラーゲン  $P<0.01$ ( $r=-0.67$ ), ヒアルロン酸  $P<0.01$ ( $r=-0.59$ ), ARFI(Vs)  $P<0.01$ ( $r=-0.54$ ), ICG停滞率  $P<0.01$ ( $r=-0.66$ ), アシアロ肝シンチLHL15分値  $P<0.01$ ( $r=-0.75$ ), AFP  $P<0.01$ ( $r=-0.63$ )。

D. 考察

HIV/HCV重複感染者においては、HCV単独感染者よりも肝線維化により門亢症の所見が強く、肝性脳症や静脈瘤破裂を契機に急激に肝不全に陥ることが知られている。特に血友病に対する血液製剤による感染の場合は肝生検が困難であるため、門亢症検出のためのより簡便なマーカーが必要になる。本研究班では今までに超音波エラストグラフィ、さらに肝機能と血小板値で計算可能なAPRI (AST to Platelet Ratio Index) やFIB4が有用であることを明らかにして



きた。今回、さらに肝炎の程度や肝細胞癌の発癌にも関連があるとされる M2BPGi を測定したところ、各種肝機能検査や線維化マーカーと有意な相関がみられた。その中央値は 2.26 と、Yamasaki らの HCV 単独感染症例の 1.9 よりも高値であった (Yamasaki et al. Hepatology 2014)。両者は背景が異なるため、今後背景を揃えての比較などを検討し、HIV/HCV 重複感染における M2BPGi の有用性を明らかにしていく予定である。

#### E. 結論

M2BPGi は、HIV/HCV 重複感染者においても有用な肝線維化マーカーとなりうる。

#### 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, 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, Miura 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. Soyama A, Takatsuki M, Yamaguchi I, Hidaka M, Natsuda K, Kinoshita A, Adachi T, Kitasato A, Baimakhanov Z, Kuroki T, Eguchi S. A correlation between the graft volume evaluation and the prognosis in consideration of hepatic "compliance" in living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2015; 62: 151-152.

9. 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.

10. 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.

11. 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. Case Rep Gastroenterol.* 2015; 9: 29-35.

12. 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.

13. 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. 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

2. 高槻光寿、夏田孔史、日高匡章、曾山明彦、大野慎一郎、北里 周、黒木 保、江口 晋. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植.

第 29 回 日本エイズ学会学術集会・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

研究分担者 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

研究要旨 非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染生存例の 2015 年時点の肝機能は、多くの症例で Child A 相当と判定された。ただし半数弱を占める HCV-RNA 陽性例では今後の線維化進行が懸念されることから、直接作用型抗 HCV 薬による早期の HCV 排除をはかることが重要と考えられた。インターフェロンを含まない抗 HCV 療法で HCV 排除を達成した後の長期予後は現段階では不明であり、肝線維化の進行や発癌に関する厳重なモニタリングを継続するとともに、必要時に肝移植を行える体制を維持することが重要である。

#### A. 研究目的

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を把握する。

#### B. 研究方法

##### 1. HCV/HIV 重複感染例の現状

非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染症例のうち、当施設で 2014 年以降に 1 回以上肝機能に関する評価が行われた生存例を、診療録を用いて後方視的に解析した。C 型肝炎の管理が他院主体で行われている症例（セカンドオピニオン受診例）は対象から除外した。2014 年以降の診療録から Child-Pugh スコア計算に必要な情報を抽出した。期間内に複数回の検査が行われている場合には、必要な情報が揃っている最終の受診日を代表値として採用した。

##### 2. HCV/HIV 重複感染血液凝固異常症例における次世代抗 HCV 療法の成績

2015 年内に直接作用型抗 HCV 薬による（インターフェロンを含まない）抗 HCV 療法を開始した症例の短期経過を診療録から抽出した。

（倫理面への配慮）解析に際しては、氏名な

ど個人を特定できる情報を含めない。

#### C. 結果

##### 1. HCV/HIV 重複感染例の現状

解析対象となった 79 例のうち、HCV-RNA 陽性例は 37 例であった。肝硬変の状態にあるか否かを問わず Child-Pugh スコアを適用して判定すると、A 相当が 74 例、B 相当が 3 例であった（表 1: 維持透析中のため Child-Pugh スコア適用が困難な 2 例を解析から除外した）。HCV-RNA 陰性の 42 例は 1 例を除く全例が Child A 相当と判定された。

Child-Pugh		HCV-RNA(+)	HCV-RNA(-)
A	5	31	36
	6	2	5
B	7	2	0
	8	0	0
	9	0	1

表 1 Child-Pugh スコアの分布

HCV-RNA 陽性例における genotype 分布を表 2 に示す。

genotype	症例数
----------	-----

1A	8
1B	18
2A	1
2B	1
3A	4
OTHERS	3
type 1	2

表 2 HCV-RNA 陽性例の genotype 分布

## 2. HCV/HIV 重複感染血液凝固異常症例における次世代抗 HCV 療法の有効性

ソホスブビル錠 (SOF) およびレジパスビル (LDV) /ソホスブビル (SOF) 配合錠の承認を受けて、血液凝固異常症例に対しても直接作用型抗 HCV 薬による (インターフェロンを含まない) 抗 HCV 療法が開始された。2015 年に治療を開始した血液凝固異常症例の HCV-RNA の推移を表 3 に示す。

薬剤	HCV-RNA (RT-PCR, IU/L)			
	0wk	4wk	8wk	12wk
SOF/ LDV	6.1	1.5	UD	UD
	6.0	UD	UD	UD
	4.9	<1.2	UD	(N/A)
	6.4	UD	UD	(N/A)
	5.1	UD	UD	(N/A)
	6.5	<1.2	UD	(N/A)
	5.9	<1.2	(N/A)	(N/A)
	6.0	UD	(N/A)	(N/A)
SOF/ RBV	6.7	UD	UD	(N/A)

表 3 SOF および SOF/LDV 開始後の HCV-RNA 推移 (UD: 検出感度未満)

2015 年に治療を開始した症例においては、2016 年 1 月時点で治療継続に支障を来すような有害事象は確認されていない。

## D. 考察

2015 年時点で、当院通院中の非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染例の半数弱が HCV-RNA 陽性であった。Child-Pugh スコアを用いた判定では昨年までと同様ほとんどの例が A 相当であり、多くの症例が直接作用型抗 HCV 薬による治療の適応となる状態と考えられた。

2015 年に直接作用型抗 HCV 薬による治療を開始した 9 例全例で、治療開始後速やかに HCV-RNA 量は低下し、ほぼ全例で治療開始後 4~8 週の時点で HCV-RNA が検出感度未満となっているが、より詳細に検討すると初期の HCV-RNA 低下が遅い症例が一部みられる。インターフェロン療法においては治療初期の HCV-RNA 量低下が治療効果予測因子として重要であり、今回の対象症例においても薬剤投与終了後の HCV-RNA 量の推移を慎重に追跡する必要性が示唆される。万一 HCV-RNA 陰性化時期と治療失敗との関連が疑われるようであれば、初期の HCV-RNA 低下が遅れる症例において (有害事象に配慮しながら) 治療期間延長等の対応が必要となるだろう。

今回の検討対象となった症例のうち、高度の腎不全を有する例や Child B 以上の肝硬変と判定される例では、現段階で十分なエビデンスを有する既承認薬の選択肢がなく、治療に踏み切れていない。エビデンスが出揃うまでに肝予備能が悪化することも想定されることから、今後の新規薬剤の動向を注視しつつ、既承認薬による治療に踏み切るタイミングについて慎重な検討を継続する必要がある。

幸い、今後も多くの新規薬剤の登場が予想されており、将来的には腎不全例も含め多くの症例で HCV 排除が達成されることが期待される。しかしインターフェロンを含まない治療による HCV 排除後の発癌リスクなど長期予後については不明の点も多く、HCV 排除

を達成した場合でも厳重な経過観察が必要である。HCV 排除後に肝移植が必要な状態に至る事例も想定され、そのような場合の取り扱いについても慎重な議論が望まれる。

#### E. 結論

非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染生存例の多くで、次世代抗 HCV 療法による HCV 排除が期待される。しかし本療法による HCV 排除達成後の長期予後については不明な部分も多く、引き続き厳重な経過観察が必要である。

今後も HCV/HIV 重複感染例が肝移植を必要とする状態に至る可能性はあり、必要時に肝移植を行える体制の維持は重要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

[論文]

Ishikane M, Watanabe K, Tsukada K, et al.

Acute Hepatitis C in HIV-1 Infected

Japanese Cohort: Single Center

Retrospective Cohort Study. PLoS One.

2014; 9(6): 19.

[口頭発表]

塚田 訓久. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の現状. 第 29 回日本エイズ学会 シンポジウム 4 「HCV 重複感染の現状と課題」

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究分担者 中尾一彦 長崎大学病院 消化器内科 教授

#### 研究要旨

近年、IFN free DAA 製剤(Direct acting antivirals)が開発され、通常症例と同様に HIV/HCV 重複感染症例でも抗 HCV 治療の高い奏功率が望めるようになり、多くの症例での治療導入が期待される。今回、我々は、血友病由来 HIV/HCV 重複感染症例における DAA 製剤治療導入に関連する因子について検討した。HIV/HCV 重複感染症例 47 例のうち、HCV RNA 陽性症例は、55.3% (26/47)であった。genotype を系統樹解析により同定すると、genotype 1a、1b、3a の症例が全体の約 95%を占めていた。HCV RNA 陽性症例では肝硬変進展症例が多く、肝予備能低下症例も多く見られた。一方で腎機能は多くの症例で維持されており、予備能低下症例以外では多くの症例で DAA 製剤による治療導入が可能であると考えられた。その一方で genotype 3a 症例は本邦では保険適応がなく、これら症例に対する HCV 治療は、現状の課題であると考えられた。

#### 共同研究者

三馬 聡（長崎大学病院消化器内科）

#### A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染は大きな社会問題である。HIV は HAART 治療により制御可能となってきた一方で、それに重複する HCV は IFN 治療に対しこれまで非常に難治であった。近年 DAA 製剤が開発され、通常の慢性肝炎、肝硬変症例に対する高い治療効果が報告され、HIV/HCV 重複感染症例においてもその治療効果が期待される。今回我々は HIV/HCV 重複感染症例において HCV 治療に関連する臨床背景について検討を行った。

#### B. 研究方法

2009年4月～2015年12月に当院を受診した、血液製剤による血友病患者 HIV/HCV 重複感染症例（HCV 抗体陽性及び HIV 抗体陽性症例）47例を対象とし、初回来院時の臨床背景、及び HCV 治療に関連する因子(HCV genotype、IL28B (rs8099917)、肝硬変進展、貧血、腎機能障害、NS5A DAA 耐性変異の有無)について解析を行った。  
(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言を遵守し実施し、患者よりの同意書取得、及び情報公開のもと実施された。また長崎大学医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を経て実施されている。

#### C. 研究結果

47 症例中、HCVRNA 陽性症例は 26 例 (55.3%)であった。保存血清より HCV RNA を抽出、core 領域を PCR にて増幅後、系統樹解析により genotyping を行った。解析可能であった 21 例中、genotype 1a : 8 例 (38.1%)、1b : 6 例(28.6%)、3a : 6 例(28.6%)、2a : 1 例(4.8%)と 1a, 1b, 3a 症例が主な重複感染症例の HCV genotype であった。

重複感染症例の IL28B は、27 例の解析で 23 例(85.2%)が TT allele、4 例(14.8%)が TG/GG allele であった。HCV RNA 陰性症例のうち、IFN 治療歴がなく自然経過でウイルスが消失したと考えられる症例は、全て TT allele (6/6)であった。

肝硬変進展は、HCVRNA 陰性症例で 5 例 (5/21, 23.8%)、陽性症例で 15 例 (15/26,

57.7%)で認められた。年齢分布中央値は43歳であり、重複感染症例の肝硬変への若年進展が明らかとなった。RNA陰性症例では全例Child pugh grade Aであったのに対し、陽性症例ではgrade B 2例(2/15, 13.3%)、grade C 3例(3/15, 20%)と予備能低下症例が肝硬変進展例の1/3に認められた。またHCV RNA陽性症例をgenotype別に見ると、genotype 3a症例では6例中5例が肝硬変に進展していた。

現在のIFN free DAA製剤治療の治療導入因子として、貧血、腎機能低下、及びNS5A DAA耐性変異の有無が挙げられる。HCV RNA陽性症例のこれら因子についても解析した。それぞれ、Hb <12.0g/dlの症例は7/26 (26.9%)、eGFR <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>の症例は1/26 (4.2%)、Y93H変異の症例は2/6 (33.3%)認められた。

#### D. 考察

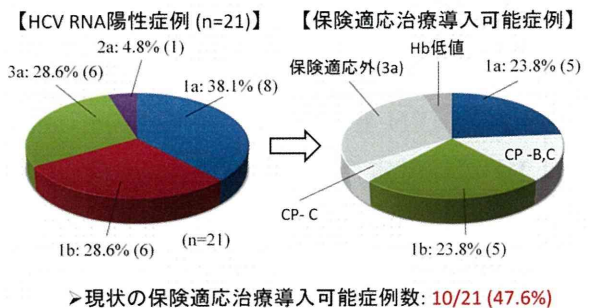
血友病患者の血液製剤によるHIV/HCVの重複感染症例においては、HIVに対するHAART治療が導入されてから死亡者数は激減してきているが、これまでHCVに対する治療は特に進展がなかった。しかし、近年開発されたDAA製剤によるHCV治療は、HIV/HCV重複感染症例でも同様に奏効率が高いことが報告されており、今後、重複感染症例でのHCV排除のため、多くの症例での治療導入が望まれる。

HCV RNA陽性HIV/HCV重複感染症例数はこれまでのIFN治療によりいくらか減じていると考えられるが、近年の状況を対象とした本研究においてもgenotype分布はgenotype 1a、1b、3aが主であり、既報と同様であった。

今回の検討では、それほどIFN free治療導入が困難な症例は多くなかった。HIV重複感染であり薬剤性、HIV関連腎症による腎機能障害進展例も多数存在することが想定されたが、ほとんどの症例でeGFR >30ml/min/1.73m<sup>2</sup>を維持している。

しかし一方で今回genotypeが判明したHCV RNA陽性21症例について、現状の保険適応でDAA製剤による治療を導入すると、47.6% (10/21)でしか治療導入が

できない。治療導入が困難な因子として、genotype 3a症例が主な因子となる(下図)。今後、血友病由来HIV/HCV重複感染症例の肝関連死亡者数減少のため対策を講じる上、genotype 3a症例に対するHCV治療は大きな課題であると考えられた。



#### E. 結論

血液製剤によるHIV/HCV重複感染症例では、若年で肝硬変まで進展し、早期のHCVに対する治療導入が望まれる。また近年も一般と異なるgenotypeの分布を示すことは既報通りである。genotype 3a症例は現時点でHCV治療の保険適応がなく、現状のHCV治療における問題点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

JDDW2015 (日本消化器関連学会週間)  
肝P-120「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」 肝臓56 suppl(2) A731. 2015

#### 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



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

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

研究分担者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長

研究要旨 C 型肝硬変患者の肝不全病態進展速度について MELD スコアを用いて検討した。対象は長崎医療センターで 2009 年～2010 年に腹部超音波検査を受けた Child B および C の C 型肝硬変 23 例である（年齢中央値 70.4 才、男 9 例（39.1%））。観察開始時 MELD スコア 10 点未満（N=10）の症例において 10 未満のまま維持できた症例は、観察開始から 1 年時 66.7%、2 年時 50.0%、3 年時 37.5%、4 年時 37.5% であった。2 年で 50% が病態進展し、そのうち死亡例は 25.0% であった。MELD スコア 15 点以上であった 5 例では観察開始から 1 年時 20.0%、2 年時 20.0%、3 年時 20.0%、4 年時 50.0% であった。一方 15 点未満に改善した症例の割合は、1 年時 60.0%、2 年時 60.0%、3 年時 40.0%、4 年時 25.0% であった。MELD スコア 15 点以上の症例と 10 点未満の症例を比較したが、明らかな差異は見られなかった。MELD スコアで診断する際、定期外来中の非代償性肝硬変の症例を MELD スコアで診断する際、肝移植待機症例と比較し、スコアが実際に反映していないことがある。

共同研究者

山崎 一美 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

阿比留正剛 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

釘山 有希 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

A. 研究目的

我が国において、血液製剤による HIV 感染者の 95%以上が HCV の重複感染であると報告されている。近年、HIV に対する治療が急速に進歩し良好な予後が得られるようになってきた。その結果 HIV・HCV 重複感染症例の死因において肝疾患の占める割合が高くなってきた。HIV・HCV 重複感染者は、HCV 単独感染者に比し若年者が多く、重複感染例の線維化は HCV 単独感染より 10 年早いという報告もあり（Ann Intern Med. 2013）、予後に影響していると考えられる。

本研究では、邦人における HIV・HCV 重複感染者の病態進展速度を今後評価する必要がある。そのため HIV を合併していない C 型肝硬変の病態進展様式について検討してきた。昨年は Child 分類による評価が有用であることを報告した。本年は MELD score による病態進展速度の有用性について検討した。

B. 研究方法

対象は、独立行政法人国立病院機構長崎医療センターの外来患者で 2009 年～2010 年に腹部超音波検査を受けた C 型肝硬変のうち Child B および C であった 23 例である。観察開始日は 2009 年～2010 年の腹部超音波検査施行日を観察開始時として観察開始時点、1 年時点、2 年時点、3 年時点、4 年時点の病態進展度を MELD スコアにより評価した。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はずべて秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

1) 対象患者の背景

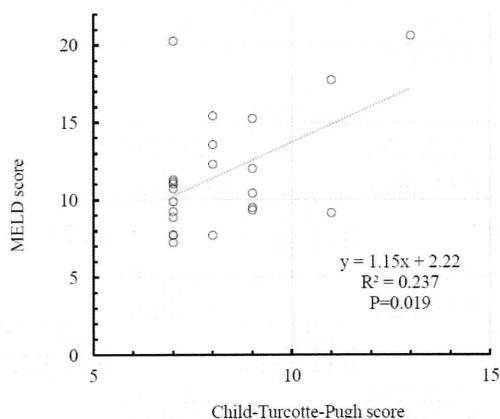
対象患者 C 型肝硬変 23 名の背景を表 1 に示す。血清 Creatinine の中央値は 0.7 であり、多くは腎機能が良好な症例であった。

表1. 患者背景

症例数	23例
男性 (%)	9例 (42.6)
年齢中央値(才)	70.4 (51 - 86)
腹水 n, (%)	10例 (33.5)
脳症 n, (%)	7例 (30.4)
肝癌合併 n, (%)	9例 (39.1)
Child B n, (%)	20例 (20.9)
C n, (%)	3例 (4.3)
T. Bil	1.2 (0.3-6.0)
AST	66 (28-173)
ALT	43 (17-164)
Albumin	3.3 (2.1-4.0)
PT-INR	1.26(1.03-1.69)
Platelet	8.1 (2.7- 17.6)
Creatinine	0.7 (0.5-8.2)
Na	140 (133-143)
K	4.1 (3.2-5.1)
Cl	107 (101-111)
AFP	19 (3-2107)

(数値は中央値 (最小 - 最大))

## 2) MELD score と Child-Turcotte-Pough score の関係

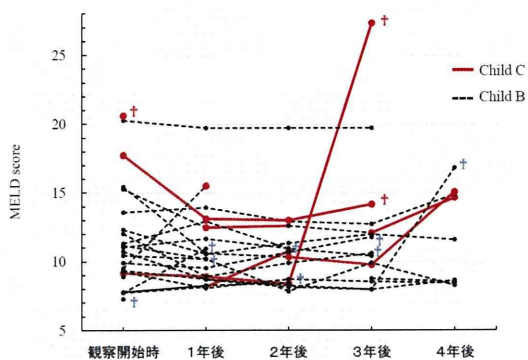


(図1) C型肝硬変のMELD scoreとChild-Turcotte-Pough score

MELD score と Child-Turcotte-Pough score には有意な正の相関関係 (p=0.019) を認めた (図1)。

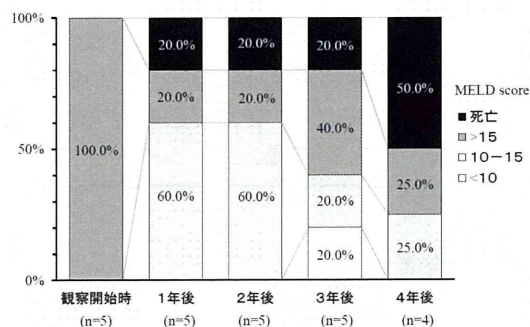
## 3) Child B, C の MELD Score の推移と転帰

Child B, C それぞれの症例の MELD score の推移を示した (図2)。†印は死亡を示している。死亡症例のなかには死亡時前 MELD score は上昇しているもの、またはそうでない症例もあった。



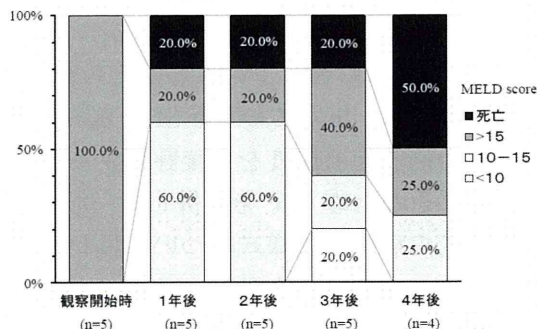
(図2) Child B, およびCのMELD scoreの推移と転帰

## 4) MELD スコア別の病態推移



(図3) MELD score10未満の症例の推移

観察開始時、MELD スコア 10 点未満であった 10 例における MELD スコアの年次推移を検討した。図3は観察開始から1年時、2年時、3年時、4年時の MELD スコア値の分布を示した。なお死亡に至った症例は別途カテゴリーで表記している。MELD スコア 10 未満のまま維持できた症例は、1年時 66.7%、2年時 50.0%、3年時 37.5%、4年時 37.5%であった。2年で50%が病態進展し、そのうち死亡例は25.0%であった。



(図4) MELD score15以上の症例の推移

一方、MELDスコア15以上であった5例におけるMELDスコアの年次推移を検討した。図4は経過観察から1年時、2年時、3年時、4年時のMELDスコア値の分布を示した。なお死亡に至った症例は別途カテゴリーで表記している。死亡例の割合は1年時20.0%、2年時20.0%、3年時20.0%、4年時50.0%であった。一方15点未満に改善した症例の割合は、1年時60.0%、2年時60.0%、3年時40.0%、4年時25.0%であった。

#### D. 考察

C型慢性肝疾患の線維化の進行速度についてはPoynardらが2,235人の肝生検を施行例で検討している。それによれば線維化の進展速度は0.133段/年、4段上がって肝硬変になるまでに約30年の時間を要することになる。またShiratoriらも2回の肝生検をもとに肝線維化速度を計算しているが、0.10段/年であった。進行速度に関与する因子は、感染時の年齢(40歳以上)、飲酒(50g/日以上)、男性の3因子を挙げ、20歳以下で感染した場合30-40年かけて肝硬変へと進展するが40歳以上の年齢で感染した場合、感染後10年くらいで急速に肝硬変へ進行することがあるとの報告もある。

さらに肝硬変に至ったのち、代償期から非代償期への病態進展については、前年度の研究報告でわれわれは肝硬変の病態進展速度について報告した。観察開始時Child Aであった症例は3年後には41.6%が病態進展していた。一方Child B・Cでは3年間で63%が病態進展していた。各Child病期における病態進展速度は同じではなく、肝病態の進展に従い、早くなっていた。そしてChild B・CはAより約1.5倍の加速度で進展していた。

今回の研究では、MELDスコアによる病態進展を検討した。MELDスコア15点以上だった10例の死亡率は、既報と比し高くない。またMELDスコア15点以上の症例と10点未満の症例を比較したが、明らかな差異が見られなかった。今回の研究対象の非代償性肝硬変は、当院定期外来で診断された症例であり、比較的病態が安定している。また半数以上が血清クレアチニン値1.0mg/dL未満である。MELD

スコアの式では、血清クレアチニン値1.0mg/dL未満は1.0mg/dLと変換して算出される。このようなことから肝移植待機症例と比較すればスコアが予後予測に有用と言えない症例もある。

#### E. 結論

外来管理中のHCV関連非代償性肝硬変症例の病態進展速度の評価にはMELDスコアは必ずしも有用ではないことがある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet.* 2015; 134(3):279-89.
2. Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T. Association of serum IFN- $\lambda$ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol.* 2015; 50(8):894-902.
3. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsushashi H, Ide T, Toda N, Nirei K,

Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(6):645-53.

4. Yatsunami H, Kodani N, Ugai H, Omata M. Open-label phase 2 study of faldaprevir, deleobuvir and ribavirin in Japanese treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatol Res.* 2015; 20.

5. Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsunami H. Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response. *PLoS One.* 2015; 12; 10(6): e0129053.

2. 学会発表  
なし

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