

図1 ドナーの胆管系の術前評価 (DIC-CT)

DIC-CT では、胆管前区域枝と左肝管が合流する部位よりも十二指腸側にて胆管後区域枝 (矢頭) が総肝管から単独分岐していた。胆嚢管 (矢印) は後区域枝より十二指腸側より分岐していた。
DIC-CT: 点滴静注胆嚢胆管造影 CT

診断された。内科的治療を行うも治療効果を認めず、2011年12月に夫をドナーとする右葉グラフトを用いた肝移植を予定することとなった。

血液・生化学検査所見: Plt $11.8 \times 10^4/\mu\text{l}$, T-Bil 16.1 mg/dl, D-Bil 6.8 mg/dl, AST 155 IU/l, ALT 129 IU/l, Alb 2.9 g/dl, Cr 0.48 mg/dl, PT-INR 35%, APTT 41 秒と肝酵素の上昇および肝機能障害を認め、model for end-stage liver disease (MELD) score は 21 であった。

ドナー検査: Volumetry では、右葉グラフトの場合、残肝率 47% で、グラフト/理想肝重量比 61.6% であった。点滴静注胆嚢胆管造影 CT (drip infusion cholangiography-CT: DIC-CT) では、胆管前区域枝と後区域枝が合流する右肝管が認められず、胆管前区域枝と左肝管が合流し、その十二指腸側にて胆管後区域枝が総肝管から単独分岐していた (図1)。

臨床経過: 術中の胆道造影においても胆管の分岐形態は術前検査の結果と同様であった。ドナーの胆管前区域枝と後区域枝が2穴になる形でグラフトが採取された。それぞれの断端は近接していなかったために、バックテーブルでの1穴化は困難であった。そのため、レシピエントの胆嚢管を可及的に長く温存し、ドナー胆管前区域枝をレシピエント総肝管に、ドナー胆管後区域枝をレシピエント胆嚢管に吻合する形で、モノフィラメント吸収糸を用いた結節縫合にて胆管胆管吻合を行った。その際、5Frの膵管チューブ (住友ベークライト) 先端の節を切断して側孔を開けたチューブを胆管内に留置した (図2)。手術3カ月後に胆管チューブ造影を施行したところ、明らかな吻合部狭窄や胆汁

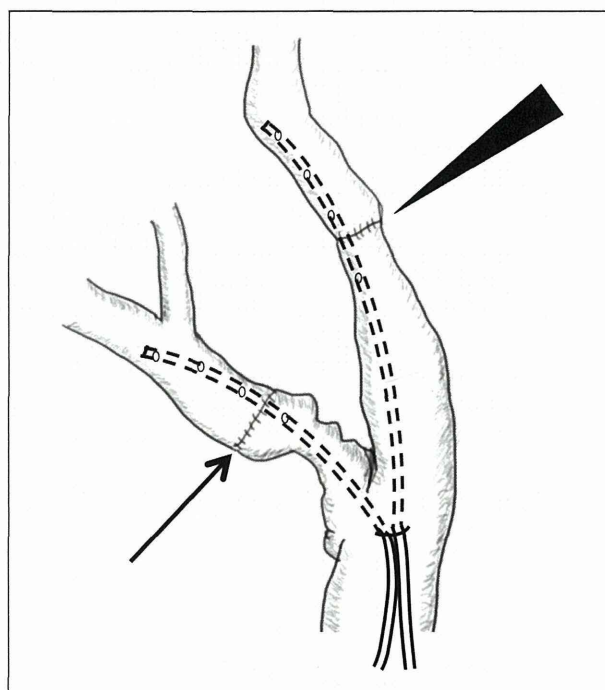


図2 手術シエマ

胆管後区域枝・胆嚢管吻合 (矢印)、胆管前区域枝・総肝管吻合 (矢頭) はそれぞれモノフィラメント吸収糸を用いた結節縫合にて吻合を行った。先端の節を切断し側孔を開けた5Frの膵管チューブ (住友ベークライト) を胆管内に留置した。

瘻は認められなかった (図3a)。胆管チューブ抜去後も明らかな異常は認められず、また手術3カ月後に施行した胆道シンチグラフィでは、移植肝へのRI分布は良好であり、吻合部狭窄も認められず、総胆管および胆嚢管からの胆汁排出は良好であった (図3b)。ま

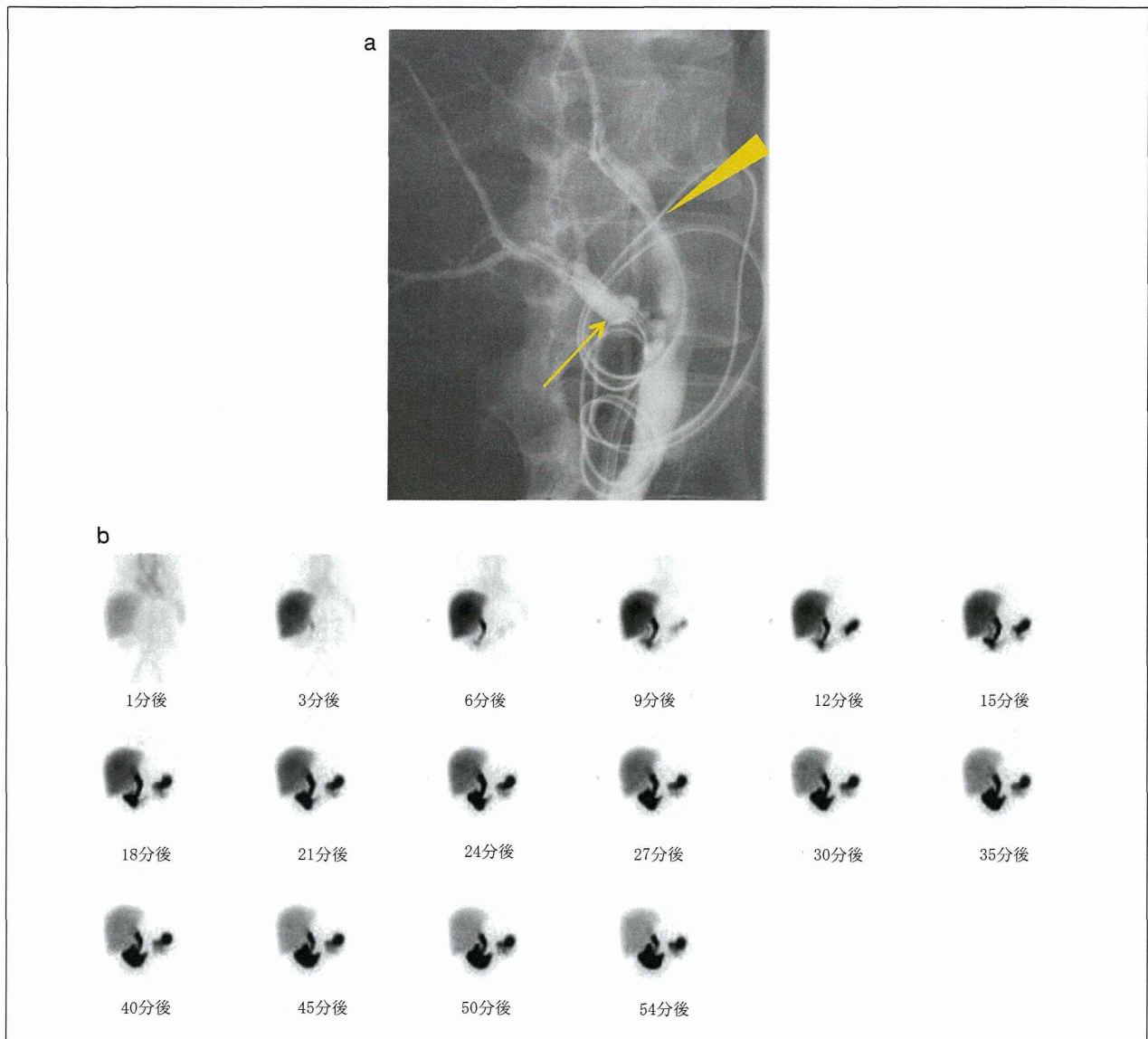


図3 手術3カ月後の胆管吻合部の評価

a: 胆管チューブ造影; 胆管後区域枝・胆嚢管吻合部 (矢印), 胆管前区域枝・総肝管吻合部 (矢頭) のどちらの吻合部にも明らかな吻合部狭窄や胆汁瘻を認めなかった。
 b: ^{99m}Tc-PMT 胆道シンチグラフィ; 移植肝への RI 分布は良好であり, 胆管後区域枝・胆嚢管吻合部, 胆管前区域枝・総肝管吻合部の狭窄は認められず, 総胆管および胆嚢管からの胆汁排出は良好であった。

た手術後2年10カ月に施行したMR胆管膵管撮影 (magnetic resonance cholangiopancreatography: MRCP) においても, 吻合部に異常は認められなかった(図4)。
血液・生化学検査所見 (術後2年11か月): Plt 14.8 × 10⁴/μl, T-Bil 1.0 mg/dl, D-Bil 0.4 mg/dl, AST 33 IU/l, ALT 28 IU/l, Alb 4.3 g/dl, Cr 0.67 mg/dl, PT-INR 100% と異常所見は認められなかった。

本症例は, 劇症肝炎に対する緊急生体肝移植後2年

11カ月経過した現在, 社会復帰されており, 外来通院中である。

III. 考 察

本症例では, 右葉グラフトを用いた生体肝移植術の際に, 再建すべきグラフトの胆管である前区域枝と後区域枝が近接せず, 1穴化が困難であった。しかしながら, 胆嚢管を利用し, 胆管前区域枝を総肝管, 胆管

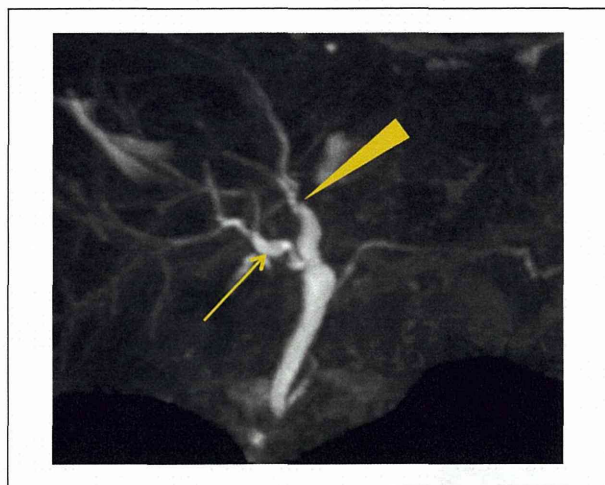


図4 手術3年後の胆管吻合部の評価 (MRCP)

胆管後区域枝・胆嚢管吻合部 (矢印), 胆管前区域枝・総肝管吻合部 (矢頭) のどちらの吻合部にも明らかな狭窄は認めなかった。

MRCP: MR 胆管膵管撮影

後区域枝を胆嚢管に吻合することで、胆管胆管吻合による再建を行うことが可能であった。成人生体肝移植における胆管胆管吻合は、Wachsら³⁾によって1998年に初めて報告された術式である。この症例では手術4週後に胆管狭窄が認められたため、再手術となり、胆管空腸吻合に変更したが、生体肝移植の胆道再建において胆管胆管吻合が選択肢となりうることが示された。2001年にはShokouh-Amiriら⁴⁾が、9例の右肝グラフトを使用した胆管胆管吻合を報告した。この報告では、胆管胆管吻合は、胆管空腸吻合と比較して手術時間が短く、消化管の開放がないため手術創の汚染がより少ないのみならず、十二指腸乳頭の機能が保たれ、逆行性胆管炎の発症頻度を抑制するという長所も有することを報告した。また、術後の胆管合併症に対する内視鏡的アプローチが容易である点も、胆管胆管吻合の利点として挙げられた。これらの報告に基づき、近年、生体肝移植の胆道再建において、胆管胆管吻合が広く選択されるようになった。本症例では、通常の総胆管を用いた再建は不可能であったが、胆嚢管を吻合に利用することで胆管胆管吻合を行うことが可能となり、その結果、胆管空腸吻合に伴う合併症を回避でき、上記のような胆管胆管吻合のメリットを享受することができた。また、手術2年10カ月後の画像評価においても吻合部に明らかな異常を認めておらず、その経過は良好であった。胆管合併症は、肝移植術後の合併症の中で最も頻度が多く、“肝移植にお

けるアキレス腱”⁵⁾ともいわれているが、本吻合法施行後に良好な術後経過を得られたことは、生体肝移植の胆道再建における胆嚢管の利用の忍容性を示唆すると考えられた。

さて胆嚢管を用いた胆道再建については、手術の際に以下のような注意すべき点があると考えている。1つ目は、胆嚢管への血流温存である。生体肝移植の胆管胆管吻合では、胆管への血液供給を保つことが胆管合併症軽減に重要であるとする報告⁶⁾があることを考えると、胆嚢管吻合の場合に胆嚢管を周囲組織から剝離する際にもこの点に注意する必要がある。2つ目は吻合後の胆管チューブ留置である。胆管チューブについては、Liuら⁷⁾は胆管ステント自体が胆管関連の合併症の危険因子となると報告しており、否定的な意見も存在する一方で、①術後に移植肝の胆汁産生の情報を容易に得ることができること、②外瘻とすることで胆管内圧を下げ、胆汁瘻を防ぐことができること、③ステントとして働くことで、内腔の開存を保ち、狭窄を防止することができること、などの多くの利点がある。もともと胆嚢管が螺旋状にあることを考えると、③の意義は特に大きいと思われるため、胆嚢管を用いた吻合部には留置すべきと考えている。本症例では、これらの点に注意し、病的肝摘出の際に可及的に胆嚢管を温存し、吻合後に胆管チューブを留置した。このような手技の工夫が、術後合併症を認めなかったことの一因であったと考えられた。

胆嚢管吻合について過去の文献を検索すると、2004年にSuhら⁸⁾が右葉グラフトを用いた生体肝移植においてレシピエントの胆嚢管を用いた胆道再建について初めて報告しており、以後、同様の胆道再建は自験例を含めて10例報告されている(表1)。そのうち胆管合併症を認めたのは10例中1例であり、この点からも胆嚢管吻合の忍容性はある。また、これらの報告のうち、胆管前区域枝を総肝管、胆管後区域枝を胆嚢管に吻合する形で胆嚢管を利用した胆道再建を施行したのは自験例のみであり、加えて、自験例が術後最も長期間の経過観察(2年11カ月)が行いえた症例であった。

過去に当科では、吻合すべき空腸に著明な浮腫を認めたため、右葉グラフトの単独分岐B6胆管を吻合せずに肝移植手術を終了し、術後に磁石法によるB6胆管とレシピエントの胆嚢管吻合を行った症例を経験している¹⁾。この症例では最終的に胆嚢管を吻合に利用したものの、肝移植手術時にはB6胆管と胆嚢管を直接吻合するアイデアを有していなかったために、この

表1 生体肝移植において胆嚢管を用いた胆道再建を施行した過去の症例報告

番号	年齢	性別	病名	胆道再建の方法	経過観察期間	転帰	胆道合併症	報告年	報告者
1	50	男	HBV/HCC	前区域-右肝管, 後区域-胆嚢管	6カ月	生存	なし	2004	Suh ら ⁸⁾
2	41	男	HBV/HCC	前区域-右肝管, 後区域-胆嚢管	11カ月	生存	なし	2004	Suh ら ⁸⁾
3	41	男	HBV	右肝管-胆嚢管	4.5カ月	生存	なし	2004	Suh ら ⁸⁾
4	64	男	HCV/HCC	前区域-胆嚢管, 後区域-総肝管	1カ月	生存	胆道閉塞	2004	Kadry ら ⁹⁾
5	39	男	HBV	前区域-胆嚢管, 後区域-右肝管	13カ月	死亡	なし	2005	Asonuma ら ¹⁰⁾
6	53	男	HCV/HCC	前区域-右肝管, 後区域-胆嚢管	28カ月	生存	なし	2005	Asonuma ら ¹⁰⁾
7	58	男	HCV/HCC	前区域-胆嚢管, 後区域-右肝管	14カ月	生存	なし	2005	Asonuma ら ¹⁰⁾
8	18	男	Caroli病	前区域-右肝管, 後区域-胆嚢管	13カ月	生存	なし	2005	Asonuma ら ¹⁰⁾
9	44	女	劇症肝炎	前区域-胆嚢管, 後区域-右肝管	10カ月	生存	なし	2005	Asonuma ら ¹⁰⁾
10	49	女	劇症肝炎	前区域-総肝管, 後区域-胆嚢管	35カ月	生存	なし	2014	自験例

ような治療経過を辿った。この症例のその後の経過は良好であり、この点からも胆嚢管吻合の忍容性を示唆するものであると同時に、本症例のような胆管を胆嚢管と直接吻合することが可能であったかもしれない。

IV. 結 語

右葉グラフトを用いた生体部分肝移植において、レシピエントの胆嚢管を用いた胆道再建を施行し、良好な経過が得られた1例を経験した。

利益相反なし。

文 献

- 1) Marubashi S, Dono K, Nagano H, *et al.* Biliary reconstruction in living donor liver transplantation: technical invention and risk factor analysis for anastomotic stricture. *Transplantation* 2009; 88: 1123-1130.
- 2) Marubashi S, Nagano H, Wada H, *et al.* Donor hepatectomy for living donor liver transplantation: learning steps and surgical outcome. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2482-2490.
- 3) Wachs ME, Bak TE, Karrer FM, *et al.* Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. *Transplantation* 1998; 27: 1313-1316.
- 4) Shokouh-Amiri MH, Grewal HP, Vera SR, *et al.* Duct-to-duct biliary reconstruction in right lobe adult living donor liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 798-803.
- 5) Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, *et al.* Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 47-51.
- 6) Soejima Y, Fukuhara T, Morita K, *et al.* A simple hilar dissection technique preserving maximum blood supply to the bile duct in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 1468-1469.
- 7) Liu CL, Lo CM, Chan SC, *et al.* Safety of duct-to-duct biliary reconstruction in right-lobe live-donor liver transplantation without biliary drainage. *Transplantation* 2004; 77: 726-732.
- 8) Suh KS, Choi SH, Yi NJ, *et al.* Biliary reconstruction using the cystic duct in right lobe living donor liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 661-664.
- 9) Kadry Z, Cintorino D, Foglieni CS, *et al.* The pitfall of the cystic duct biliary anastomosis in right lobe living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1549-1550.
- 10) Asonuma K, Okajima H, Ueno M, *et al.* Feasibility of using the cystic duct for biliary reconstruction in right-lobe living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1431-1434.
- 11) Marubashi S, Nagano H, Yamanouchi E, *et al.* Salvage cystic duct anastomosis using a magnetic compression technique for incomplete bile duct reconstruction in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16: 33-37.

Q&A形式 Case Study

Question

独立行政法人
国立病院機構大阪医療センター
エイズ先端医療研究部長/
HIV/AIDS 先端医療開発センター長

白阪 琢磨
TAKUMA SHIRASAKA

急激な肝機能値上昇をきたした症例への対応

症例：40歳，男性。

2005年にHIV感染症と診断され，当科に紹介。当科初診時のCD4数：56/ μ L，VL：25,000copies/mLで明らかな日和見感染症の合併を認めず，HBs抗体陽性以外は検血，生化学など検査値の異常もなく，RPR陰性，HCV抗体陰性であった。ジドブジン/ラミブジン(AZT/3TC)，ロピナビル/リトナビル(LPV/rtv)で治療を開始し経過良好であったが，次第に脂質異常症など代謝異常症が出現し食事療法では改善が認められなかったため，2009年にAZT/3TC，ラルテグラビル(RAL)に変更するとともに脂質異常症用薬の併用を開始した。その後は自覚症状もなく，検査値も特に問題なく経過良好であった。定期受診予約日の1ヵ月ほど前に著明な全身倦怠感，嘔気を主訴に時間外救急を受診し，体温36.0℃，血圧150/100mmHg，脈78/分，診察で軽度肝腫大，右季肋部圧痛，眼球結膜黄染を指摘された。抗HIV療法(ART)は，嘔気のため数日服用できていない。違法薬物など他の薬物使用は否定。緊急血液検査の結果：WBC 5,900/ μ L，HGB 16.3g/dL，PLT 275,000/ μ L，AST 799IU/L，ALT 1,109IU/L，LDH 463IU/L，T-Bil 7.8mg/dL(D-Bil 5.5mg/dL)，Creat 0.88mg/dL，CRP 0.23mg/dL，%PT 105.0。腹部エコーで胆嚢内に胆石が指摘された。

診断のために必要な検査と，ARTを含め今後の治療方針を教えてください。

Answer

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

上平 朝子
TOMOKO UEHIRA

回答

本例は，急激なトランスアミナーゼの上昇とT-Bil高値，肝腫大と右季肋部圧痛，食欲不振，嘔気などの消化器症状を認め，エコー検査では胆嚢内に胆石を指摘されているのみであることから，急性ウイルス性肝炎，薬剤性肝障害が最も疑われる。

1. 急性ウイルス性肝炎

本例はHBs抗体が陽性であり，B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus；HBV)は既感染である。したがって，最も疑われる原因ウイルスは，A型肝炎ウイルス(hepatitis A virus；HAV)あるいはC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus；HCV)である。ただし，HBVについてはHBs抗原が陰性であってもOccult HBV感染によるHBVの再活性化の可能性も考慮されるが，本例は免疫の状態が安定しており，Occult HBVによる肝炎の悪化は考えにくい。したがって，まず実施すべき検査はHCVおよびHAVによる急性ウイルス性肝炎の検索である。

HIV感染者におけるHCVに関しては，急激なALT値の上昇や過去1年以内に正常であったALT値に上

昇がみられる場合は、検査が勧められる。また、C型急性肝炎の感染が疑われるときはHCV-RNAの検査をすべきとしている¹⁾。本例の場合、HCV抗体は陰性であるがC型急性肝炎が疑われるため、HCV-RNAの測定を行わなければならない。

HIV感染者では、非HIV感染者に比してC型肝炎の慢性化率が高く、進行も早い。また、肝細胞癌のリスクも高い。したがって、C型急性肝炎であれば早期の抗ウイルス療法がより高い治療効果につながるため、急性期にHCVが自然排除されるかどうか見極めることが必要である。急性期にウイルスが排除されない場合は、日本肝臓学会の『C型肝炎治療ガイドライン』に準じて治療を行う。HIVとHCV重複感染例におけるHCVの治療では、抗HIV療法(antiretroviral therapy; ART)との薬剤相互作用を考慮しなければならない。本例は、ジドブジン/ラミブジン(AZT/3TC)を服薬中であり、インターフェロンを使用する治療ではAZTからテノホビル(TDF)、もしくはアバカビル(ABC)への変更が必要となる。

HCVの治療に関しては、新規の抗ウイルス薬である直接作用型抗ウイルス薬(direct acting antiviral; DAA)が次々と発売されており、ウイルス学的著効率も非常に高い。HCVのGenotypeやインターフェロンへの感受性など治療効果に影響する要因の精査を含め、肝臓専門医と連携して治療方針を立てていくことが必要である。また、急性期にウイルスが排除された場合でも再感染のリスクはありうることから、予防教育を行うことも必要である。

次に、HAVについてはHAV抗体の検査を実施し、陰性であればHAIGM抗体の検査を行う。A型肝炎は、HIV陽性のmen who have sex with men(MSM)での性的接触による感染のほか、国内でのカキや魚介類による経口感染が報告されている²⁾。A型肝炎は、稀に劇症化する場合もあるがB型肝炎やC型肝炎に比べると慢性化率も低く、多くは安静加療と対症療法で軽快する。また、A型肝炎はワクチン接種で予防可能である。HAV抗体陰性例では、ワクチン接種が勧められる。

2. 薬剤性肝障害

違法薬物など他の薬物使用は否定されており、ARTもしくは脂質異常症用薬による薬剤性肝障害の可能性はある。

ARTについては2009年からレジメンを変更しおらず、原因薬剤の可能性は低いと考える。しかし、HIV感染者における薬剤性肝障害はART開始後、短期間で出現するものと長期内服によるものがあり、最近では長期毒性が重要視されている。特に、核酸系逆転写酵素阻害薬(nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor; NRTI)はミトコンドリア障害による乳酸アシドーシスや脂肪肝などの肝機能障害がある。また、インテグラーゼ阻害薬(integrase strand transfer inhibitor; INSTI)であるラルテグラビル(RAL)は認容性が高く薬剤性肝障害の副作用も少ないとされているが、約1割程度にAST・ALTの上昇を認める場合もあり、慎重に経過観察することが必要である³⁾。したがって、ARTについては嘔気により服薬アドヒアランスも確保できないことから、消化器症状と肝機能の経過をみながら休薬でよいと考える。また、脂質異常症用薬についても諸検査の結果がわかるまで休薬が望ましいと考える。

本例の場合、最も疑われる急性のウイルス性肝炎の結果をみて、薬剤性肝障害が否定できない場合はARTの変更を考慮する。変更する場合、抗HIV薬は長期の服薬が必要であるため、AST・ALTの動きが軽度であっても腎機能障害と同様、長年にわたる肝臓へのダメージが懸念される。本例のように、服薬歴の長い患者では注意深く経過観察を行い、より肝毒性の少ない服薬レジメンへの変更が必要である。

3. 悪性腫瘍

1999年以降、約10年間の後天性免疫不全症候群(acquired immune deficiency syndrome; AIDS)による死亡数は、ARTの目覚ましい進歩により著しく減少してきたが、非AIDS関連悪性腫瘍による死亡が増えている⁴⁾。免疫不全はすべての癌の発症リスクになることから、ARTで安定していても悪性腫瘍は発症する可能性があり、常に鑑別疾患として考えておかなければならない。

発症頻度としては、悪性リンパ腫、肛門癌、肺癌、胃癌などが高く、Epstein-Barr virus(EBV)やヒトヘルペスウイルス(human herpesvirus; HHV)-8、ヒトパピローマウイルス(human papillomavirus; HPV)といった癌関連ウイルス、喫煙などが発症要因として考えられる。特に、HIV感染者における非ホジキンリ

ンパ腫の発生リスクは、非HIV感染者と比較して60～200倍と非常に高率である⁵⁾。また、HIV感染者の非ホジキンリンパ腫は80%がadvanced typeで節外浸潤を認めており、部位として多いのは中枢神経系、消化管、肝臓、骨髄である。

本例では、トランスアミナーゼの急激な上昇と乳酸脱水素酵素(lactic dehydrogenation enzyme ; LDH)上昇を認めているが、血算は正常でエコー検査も胆石のみであることから、悪性リンパ腫や白血病の可能性は低いと考える。しかし、血液・造血器腫瘍は急激な経過をたどる例も少なくないことから慎重に経過観察を行い、急性ウイルス性肝炎、薬剤性肝障害が否定される場合は、骨髄検査、消化管内視鏡検査、単純および造影のCT検査を考慮する。

悪性腫瘍の合併例では、ARTは継続が勧められる。本例では、消化器症状が改善すれば再開が望ましい。レジメンとしては、化学療法を行う可能性もあるため骨髄抑制や薬物相互作用を回避し、NRTIはAZTからTDF、もしくはABCに変更する。RALは、継続でよいと考える。

A Answer

横浜市立市民病院
感染症内科
部長

立川 夏夫

NATSUO TACHIKAWA

回答

抗HIV療法(antiretroviral therapy ; ART)を継続中の患者における肝障害の鑑別・評価は、重要な事項の1つであり、ARTを継続するB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus ; HBV)・C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus ; HCV)のないHIV感染者の40～60%に肝酵素上昇が認められるとの報告もある^{1)~3)}。そのため、欧州エイズ臨床学会(European AIDS Clinical Society ; EACS)のガイドラインにも、その

文献

- 1) European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel : Acute hepatitis C in HIV-infected individuals ; recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* **25** : 399-409, 2011
- 2) 石井孝司, 清原知子, 脇田隆字, 他 : A型肝炎 2010年～2014年11月現在. *IASR* **36** : 1-4, 2015
- 3) Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al : Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* **359** : 339-354, 2008
- 4) Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al : Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D : A : D) ; a multicohort collaboration. *Lancet* **384** : 241-248, 2014
- 5) Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al : Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* **24** : 4123-4128, 2006

項目である“Work-up and Management of HIV-positive Persons with Increased ALT/AST”が設けられている⁴⁾。EACSのガイドラインは実践的であり、頻度の高い順に対応が記載されている(表1)。

表1に従って最初に鑑別する内容は、薬剤性、アルコール性、肝炎(A型肝炎ウイルス(hepatitis A virus ; HAV), HBV, HCV, E型肝炎ウイルス(hepatitis E virus ; HEV)), ウイルス性(サイトメガロウイルス(cytomegalovirus ; CMV), Epstein-Barr virus (EBV))となる。

本症例の患者は40歳、男性であり、内服薬としては抗HIV薬(ラルテグラビル(RAL), ジドブジン(AZT), ラミブジン(3TC))と脂質異常症用薬が内服されている。年齢からは、他に複数薬を服薬している可能性は低いが確認は必要と考えられる。特に、違法薬物や脱

表 1. EACSのガイドラインにおける肝障害の鑑別

<p>1. 肝障害を起こしうる薬剤の中止。中止できない薬剤は他の薬剤に変更すること。抗HIV薬を変更する場合には、抗ウイルス効果が同等な薬剤と変更すること。</p> <p>2. 改善がない場合には、アルコール摂取量を評価すること。アルコール摂取量と肝障害との関連の可能性が疑われる場合は、4～8週間は禁酒する。</p> <p>3. A型肝炎, B型肝炎, C型肝炎を評価する。</p> <p>4. 1～3の検討で診断に到達しない場合には、以下の鑑別を追加する。</p> <p>【他の肝障害の原因】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Steatosis (脂肪肝) ・ NASH (メタボリックシンドローム, 糖尿病) ・ HCV-associated steatosis ・ Nodular regenerative hyperplasia (非肝硬変性門脈圧亢進症) ・ 他のウイルス感染症 (CMV, EBV, E型肝炎) <p>【他疾患に伴う肝障害】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ セリアック病 ・ 筋障害 ・ 門脈圧亢進症 ・ 心不全 <p>【稀な疾患に伴う肝障害】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 自己免疫性肝炎 ・ ヘモクロマトーシス ・ Wilson病 ・ $\alpha 1$アンチトリプシン欠損症 <p>5. 他の原因がすべて否定された場合には、高HIV RNA量に伴う肝障害の可能性を考慮する。</p>
--

(文献4)より作成

法薬物に関しては、臨床的に重篤な状態であり今後の患者の治療薬選択に関して決定的な影響を与えるため、患者より情報を引き出すことが重要である(このような場合には、患者からも率直に事実を伝えていただけという印象を筆者はもっている)。

病歴からはアルコールに関する記載はないが、確認は必要となる。

日本国内で生活する場合、頻度は乏しいがA型肝炎に関しては検査が必要である。B型肝炎は、HBs抗体陽性より鑑別からは除外される。近年、性感染症 (sexually transmitted disease ; STD)としてのC型肝炎が問題となっており、HCV抗体検査も必要である。本例では初診時に陰性が確認されているが、新たな感染の可能性が疑われればHCV感染症の検討が必要である。再検でも否定されれば、鑑別からは除外される。

CMVやEBVに関しては、年齢が40歳であり免疫不全状態も認められないことより通常は鑑別の必要はないが、日本人一般としてはCMV罹患率が低下傾向であることより、確定診断に至らない場合には検査の適応となりうる。画像からは胆石が指摘されているが胆管炎に伴う肝障害の場合には炎症を伴うことより、本

症例の原因となる可能性は乏しいと考えられる (Charcot三徴は発熱+腹痛+黄疸であり、急性胆管炎の『Tokyo Guidelines』でも診断基準は満たさない)。

さらに鑑別を広げると、「4. 1～3の検討で診断に到達しない場合には、以下の鑑別を追加する」(表1) こととなるが、その場合に特にHIV感染者で注意すべきは以下の2項目となる。

1. Steatosis(脂肪肝)

Morseらは最近、HBV, HCV非感染HIV感染者での肝障害の評価を報告している⁵⁾。対象は、慢性ウイルス性肝炎がなくARTを継続中であり、6ヵ月以上ALTが正常上限を超えている62症例であった。このうち、65%では病理学的に異常が認められ、55%では非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis ; NASH), 11%ではbridging fibrosis(このうち90%はNASH)が認められた。病理学的に明らかな異常が認められなかった35%においても、軽度の脂肪肝や軽度～中等度の炎症所見が認められていた。肝臓における病理学的変化と関連する因子が検討されたが、HIV罹患期間・ART期間・特定の抗HIV薬・日和見

感染症歴・免疫状態・ALT異常値期間との関連は見出されず、インスリン抵抗性・肥満・PNPLA3遺伝子と強い関連が認められたことが報告されている。

しかし、steatosis(脂肪肝)という病態と本症例での4週以内に顕在化した亜急性の病態進行は齟齬が認められ、それ以外の病態を考慮する必要がある。

2. Nodular regenerative hyperplasia(非肝硬変性門脈圧亢進症)

Nodular regenerative hyperplasiaは多くの臨床名があるが、最も単純に理解されるものは「非肝硬変性門脈圧亢進症」である。そのため、含まれる病態も複数存在する。本症例と最も離れた病態は「開発途上国で認められる非肝硬変性門脈圧亢進症」であり、これは幼少期からの繰り返す臍感染症や感染性下痢症に関連すると考えられている。アザチオプリンや他の細胞障害性薬剤とnodular regenerative hyperplasiaとの関連が指摘されているが、HIV感染者において注意すべきはジダノシン(ddI)である。スイスコホートでの検討では15例の該当症例が認められ、最も相関する因子がddIであったと報告されている⁶⁾。薬剤が微小血管に障害を与えることが、その機序の1つと考えられている。しかし、この病態も数ヶ月～数年の経過で顕在化し、特徴的な所見は門脈圧亢進であり、病態は異なると考えられる。

以上の検討では該当する診断に至らないとすると、別のHIV感染症・ARTに特異的な事象(=乳酸アシドーシス)を検討する必要性が出てくる。

3. 乳酸アシドーシス

本症例の特殊性はARTであり、特にAZT/3TCを使用していることである。最近のARTにおける核酸系逆転写酵素阻害薬(nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor: NRTI)backbonesの選択は、テノホビル/エムトリシタピン(TDF/FTC)が基本である。ACTG 5202試験においてアバカビル(ABC)/3TCとTDF/FTCの効果が比較されたが、治療前のHIVRNA量が100,000copies/mL以上である場合には、ABC/3TC群がTDF/FTC群と比較して抗ウイルス効果が弱かったことが認められ⁷⁾、抗ウイルス効果としてTDF/FTCが優れていることが明示された研究で

あった。AZTは、満屋裕明先生(熊本大学/米国国立衛生研究所)によって世界で最初に見出された抗HIV薬である。初期には多大な恩恵をもたらしたが、その後の新規抗HIV薬と比較すると、①抗ウイルス効果が不安定であったこと(これは、特に1990年代前半には単独投与の影響で耐性化ウイルスが存在したことも影響する)、②副作用が強かったこと(消化器症状、貧血、心筋障害)より徐々に第1選択薬として選ばれなくなった。

NRTIは、ミトコンドリアDNAポリメラーゼ- γ を障害することによりミトコンドリア障害を引き起こし、その結果、乳酸アシドーシスを発症すると考えられている。明確にミトコンドリア障害を引き起こすNRTIとして、d drug(ザルシタピン(ddC: 製造中止)、ddI、サニルブジン(d4T))が分類されている。また、ミトコンドリア障害との関連が乏しいNRTIとしてはTDF、3TC、ABCが分類され、AZTの位置付けはその中間と考えられている。Birkusらの実験では、明らかにこの傾向が示されているが試験管内の極端な環境でもあり、実験結果の評価には注意が必要である(図1)⁸⁾。しかし、この実験においてはAZTによるミトコンドリア障害の可能性が示唆されている。他の実験では、各NRTIがミトコンドリアDNAポリメラーゼ- γ を阻害する程度が調べられ、「ddC>>ddI>d4T \cong AZT>>>TDF=3TC=FTC=ABC」という結果であり、AZTにはミトコンドリア障害の可能性が示唆された⁸⁾⁻¹⁰⁾。

NRTI使用1年間における高乳酸血症の合併率は、表2の結果であった¹¹⁾。

臨床的経験の蓄積と実験結果からミトコンドリア障害の概念が確立して以降、d4T・ddIは積極的に選択すべき薬剤との位置づけからは除かれている。なお、AZTは稀に心筋障害を合併することが知られている。Tanumaらは、長期AZT曝露後の患者に合併した心不全・心筋障害例の病理において、心筋細胞内のミトコンドリアが減少・消退していることを報告している(図2)¹²⁾。ミトコンドリア障害の臨床症状は、筋障害、神経障害、脂肪萎縮症(lipoatrophy)、乳酸アシドーシス、膝炎、骨髄抑制、心筋障害、尿細管障害、肝障害(脂肪肝)などが考えられ、各症状と関連の強い各NRTIが認められている(表3)。特に、脂肪肝・肝障害は乳酸アシドーシスとともに出現し、稀であるが致

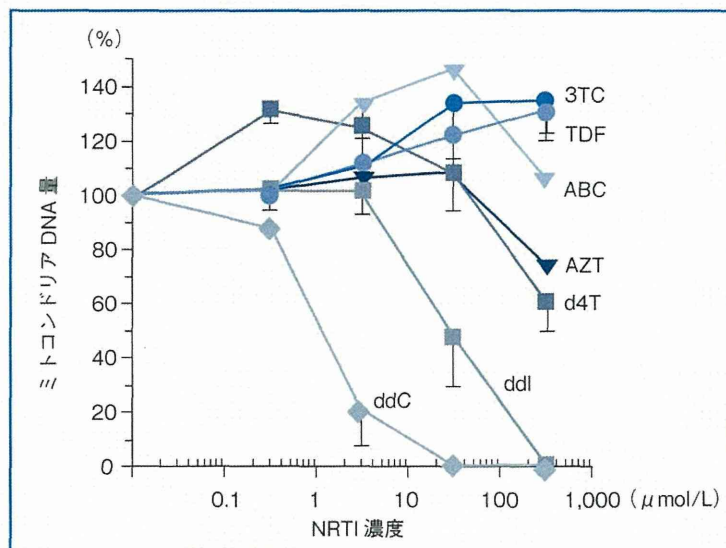


図1. 肝細胞を抗HIV薬とともに9日間培養した後のミトコンドリアDNA量の変化

(文献8)より引用)

表2. NRTI使用1年間における高乳酸血症の合併率

NRTI	高乳酸血症の合併率
d4T使用	2.5%
d4T不使用	0.2%
d4T/ddl使用	5.8%
d4T/ddl/3TC使用	24%
AZT/3TC使用	0.16%

(文献11)より引用)

表3. ミトコンドリア障害の特徴的的症状と関連の強いNRTI

臨床症状	関与NRTI
末梢神経障害	d4T, ddl, ddC
筋力低下・筋障害	AZT
心筋障害	AZT, d4T
膵炎	ddl
脂肪肝・肝障害	AZT, ddl, d4T
乳酸アシドーシス	d4T, ddl, AZT
脂質萎縮症	d4T>AZT
尿細管障害	TDF

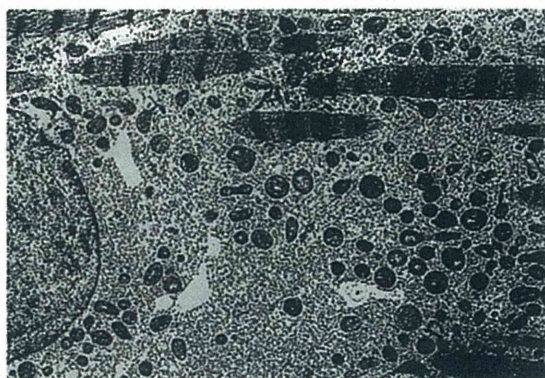


図2. 長期AZT曝露後の心筋細胞の電子顕微鏡写真
心筋線維の消失とグリコーゲンの沈着, ミトコンドリアの減少・消滅が認められていた。

(文献12)より引用)

死的可能性のある病態の1つである。1993年には、8例に重篤な肝障害・びまん性脂肪沈着を合併し、そのうち6例が致死性であった症例が報告され、全例が6ヵ月以上のAZT内服歴が存在していた¹³⁾。乳酸アシドーシスの発症前には通常は6ヵ月以上のNRTI使用歴があり、乳酸アシドーシスの症状は吐気・嘔吐・腹痛・体重減少・強い倦怠感など非特異的であり注意が必要である。診断が遅れると、肝不全や不整脈などで致死的な結果に至ることがある。

以上より、本症例は「脂肪肝・肝障害を合併した乳

酸アシドーシス」の可能性が高いと考えられる。そのため、まず血液ガス、乳酸値の検査をすべきと考えられる。乳酸アシドーシスが認められなかった場合には、ほかに薬物使用歴、CMV、EBV、E型肝炎を検査する。

また、乳酸アシドーシスが診断された場合、原因はNRTI(AZT/3TC)となる。本症例ではベースラインのCD4数が $56/\mu\text{L}$ であることを勘案すると、RALを残してAZT/3TCをダルナビル/リトナビル(DRV/RTV)に変更するNRTI sparingレジメンとする選択肢もあるが、肝障害を伴う乳酸アシドーシスは予後不良であることを勘案すると、乳酸アシドーシス・肝障害が改善するまでART全体をいったん中断する方法を選ぶべきと考えられる。

文 献

- 1) Sabin CA : Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. Clin Infect Dis **38** (Suppl. 2) : S56-S64, 2004
- 2) Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, et al : Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. AIDS **18** : 2277-2284, 2004
- 3) Meraviglia P, Schiavini M, Castagna A, et al : Lopinavir/ritonavir treatment in HIV antiretroviral-experienced patients ; evaluation of risk factors for liver enzyme elevation. HIV Med **5** : 334-343, 2004
- 4) European AIDS Clinical Society : GUIDELINES Version 7.1. 2014
- 5) Morse CG, McLaughlin M, Matthews L, et al : Nonalcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis in HIV-1-monoinfected adults with elevated aminotransferase levels on antiretroviral therapy. Clin Infect Dis : 2015 (Epub ahead of print)
- 6) Kovari H, Ledergerber B, Peter U, et al : Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine ; a nested case-control study. Clin Infect Dis **49** : 626-635, 2009
- 7) Sax PE, Tiemey C, Collier AC, et al ; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team : Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. N Engl J Med **361** : 2230-2240, 2009
- 8) Birkus G, Hitchcock M, Cihlar T : Mitochondrial Toxicity of NRTIs ; *In Vitro* Assessment and Comparison with Tenofovir. 9th CROI, Seattle, 2002 (Abstract 708-T)
- 9) Johnson AA, Ray AS, Hanes J, et al : Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. J Biol Chem **276** : 40847-40857, 2001
- 10) Lim SE, Copeland WC : Differential incorporation and removal of antiviral deoxynucleotides by human DNA polymerase gamma. J Biol Chem **276** : 23616-23623, 2001
- 11) Lonergan JT, Havlir D, Barber E, et al : Incidence and outcome of hyperlactatemia associated with clinical manifestations in HIV-infected adults receiving NRTI-containing regimens. 8th CROI, Chicago, 2001 (Abstract 624)
- 12) Tanuma J, Ishizaki A, Gatanaga H, et al : Dilated cardiomyopathy in an adult human immunodeficiency virus type 1-positive patient treated with a zidovudine-containing antiretroviral regimen. Clin Infect Dis **37** : e109-e111, 2003
- 13) Freiman JP, Helfert KE, Hamrell MR, et al : Hepatomegaly with severe steatosis in HIV-seropositive patients. AIDS **7** : 379-385, 1993

和文題名: 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-

所属: 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科、同臓器移植医療部*、国立研究開発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**、長崎大学医学部附属病院 移植・消化器外科***

著者名: 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*、野尻佳代*、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

連絡先: 真木治文

〒113-8655、東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 Tel 03-3815-5411、Fax 03-5684-3989、MAKIH-SUR@h.u-tokyo.ac.jp

英文題名: Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression in liver transplantation for human immunodeficiency virus / hepatitis C co-infected end-stage liver disease patients - A report of 3 cases -

英文所属: Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, and Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo; *Organ Transplantation Service, The University of Tokyo; **AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan; Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences***

英文著者名: Harufumi Maki, Junichi Kaneko, Nobuhisa Akamatsu, Junichi Arita, Yoshihiro Sakamoto, Sumihito Tamura, Kiyoshi Hasegawa, Yasuhiko Sugawara, Tomohiro Tanaka*, Kayo Nojiri*, Kunihisa Tsukada**, Mitsuhisa Takatsuki***, Masaaki Hidaka***, Akihiko Soyama***, Koji Natsuda***, Susumu Eguchi***, Norihiro Kokudo

英文要旨: Immunosuppression and postoperative human immunodeficiency virus / hepatitis C (HIV/HCV) co-infected patient management for liver transplantation not been established. We performed 2 living donor and 1 deceased donor liver transplantation for patients with HIV/HCV co-infected end-stage liver disease. The immunosuppression protocol consisted of early calcineurin inhibitor-free and interleukin-2 receptor antagonist induction and methylprednisolone. Maintenance low-dose tacrolimus was started and anti-retroviral therapy for HIV was re-started 1 week after liver transplantation. Consecutively, anti-HCV therapy were added. Median 15 month later, HIV-RNA and HCV-RNA of all patients were undetectable on anti-retroviral therapy and anti-HCV treatment with no drug to drug interactions. Interleukin-2 receptor antagonist induction with methylprednisolone immunosuppression in HIV/HCV co-infected patients was favorable.

索引用語: human immunodeficiency virus, hepatitis C, co-infection, interleukin-2 receptor antagonist, liver transplantation

はじめに

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染者の予後は、1990年代後半に登場した多剤抗レトロウイルス療法により著明に改善している。Acquired immune deficiency syndrome 関連疾患を発症する頻度が減少する一方で、重複感染する Hepatitis C virus (HCV) を原因とする肝疾患による死亡率の割合が上昇している¹。本邦においては 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²。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 の重複感染により肝硬変への進行は約 1.4 倍早く、血友病患者に限った疫学研究では末期肝疾患に至るリスクは約 3.7 倍とされる^{3,4}。肝不全に陥った HIV/HCV 重複感染者を救命するためには、重要な治療法として肝移植が注目されるが、その術後の免疫抑制療法については、未だ確立されたプロトコールはない。今回、われわれは、抗 CD25 モノクローナレ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 3 症例を経験したので報告する。

症例

症例 1、47 歳男性、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。22 歳時に HIV と HCV の重複感染を指摘された。30 歳時より HIV に対し抗レトロウイルス療法を開始され、34 歳時より 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。42 歳時に腹水と肝性脳症を発症し、44 歳時に汎血球減少に対し脾臓摘出術を施行された。47 歳時に腹水の管理が困難となり肝移植の準備を開始した。術前の body mass index (BMI) は 21.7 kg/m²、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、プロトロンビン活性値と血清アルブミン値はそれぞれ 52%、2.6 g/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/ μ l であった(表 1)。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。インフォームド・コンセント後、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。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。術同日後出血に対して緊急開腹止血術を行った。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(図 1、A)。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(図 2、A)。術後 23 か月の現在、外来通院中である。

症例 2、50 歳男性、3 歳時に血友病 A を指摘され血液製剤の投与が行われた。20 歳時に HIV 感染を指摘され加療された。44 歳時に HCV 陽性と肝硬変が判明した。49 歳時に息切れを自覚した。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肝移植の準備を開始した。BMI は 19.6 kg/m²、MELD スコアは 13、総ビリルビン値は 3.4 mg/dL、プロトロンビン活性値と血清アルブミン値はそれぞれ 73%、2.7 g/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/ μ l であった(表 1)。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。インフォームド・コンセント後、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。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(図 1、B)。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(図 2、B)、術後 15 か月の現在、外来通院中である。

症例 3、41 歳男性、現病歴は、幼少期より血友病 A に対し血液製剤の投与が行われていた。HCV 感染症に対して、20 歳代にインターフェロン治療を 3 度施行するも持続的ウイルス学的著効を獲得できず、血小板減少の副作用で中止された。40 歳時に肝不全となり、インフォームド・コンセント後に脳死肝移植の待機患者として登録された。術前 CT では、左肝と尾状葉は腫大し右肝は萎縮しており、腹水を認めた。2014 年、41 歳時に脳死肝移植を施行した。移植時の身長 170 cm、体重 71.1 kg、BMI は 24.6 kg/m² だった。MELD スコアは 18、術前の総ビリルビン値は 4.6 mg/dl、プロトロンビン活性値と血清アルブミン値はそれぞれ 43%、1.9 g/dl、腹水は中等量認め、脳症は無く Child-Pugh スコアは 12 点 (C)であった。HIV-RNA は検出感度以下で、CD4 陽性細胞数は 258 個/μl であった(表 1)。ドナーは 40 代の男性でグラフト肝重量は 1590 g、手術時間は 11 時間 45 分、出血量 16,500 ml であった。摘出肝の組織像は肝硬変で、繊維性隔壁内や門脈域内にはリンパ濾胞を伴う活動性炎症を認めた。腫瘍性病変はなかった。術後第 3 日に後出血に対して再手術を施行した。免疫抑制療法は前述の症例と同様に basiliximab を投与しステロイドを併用した。術後第 10 日より tacrolimus を投与開始した。tacrolimus のトラフ値の目標は 12 から 14 ng/ml とした。術後第 12 日に軽度肝機能障害がみられ肝生検を施行したところ rejection

activity score 3 の軽度の急性拒絶反応を認めた。Tacrolimus を増量し、術後第 23 日にト
ラフ値は 18.9 ng/ml まで上昇(図 1、C)し肝機能は安定した。術後第 7 日に HIV に対して
術前と同様の raltegravir 800 mg/日、emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate
200/300 mg/日を再開し、術後第 44 日に退院した。移植後 3 か月後の HCV-RNA は 6.7
LogIU/ml であった。ペグインターフェロン、リバビリンと ledipasvir/simeprevir の 3 剤
併用療法を開始したが HCV-RNA は陰性化せず、術後約 9 か月に ledipasvir/sofosbuvir を
開始し HCV-RNA は検出感度以下となった(図 2、C)⁶。術後 14 か月現在外来通院中である。

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⁷、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⁸。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 に対する治療が延期された。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⁹。急性拒絶反応の頻度を低下させることで過剰に免疫抑制するこ
となく、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¹⁰。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、各院内で申請の上、インフォームド・コンセントを取得し、東京大学で行われた生体肝

移植 2 例、長崎大学で行われた脳死肝移植 1 例に対して抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法を施行し全例生存が得られた。

HIV/HCV 重複感染肝不全に対する肝移植の従来 of 適応基準は、術前の CD4 陽性細胞が 200-250 個/ μ l¹¹ 以上、過去に AIDS を発症していないこと、抗レトロウイルス療法により HIV が十分に抑えられていることなどが条件とされていた¹²。欧州では治療薬の進歩とともに、日和見感染の既往は禁忌とせず、CD4 陽性細胞は 100 個/ μ l 以上、進行性多巣性白質脳症や慢性クリプトコッカス感染症、多剤耐性の真菌感染症や中枢神経系リンパ腫などの疾患を合併していないこととされる¹³。主に生体ドナーに頼らざるを得ない本邦においては、本報告のような結果はまだ少数例である。過去の HIV/HCV 重複感染者に対する生体肝移植では 5 年生存率は約 50% であり⁷、適応拡大は慎重な判断が必要である。

原因は不明であるが、前述のように HIV/HCV 重複感染では肝移植後の急性拒絶反応の頻度が高いことが問題である⁷。HIV/HCV 重複感に対する脳死肝移植では、肝移植後 21 日以内に 50% 以上の患者で中等度以上の急性拒絶反応を発症したとされる⁹。急性拒絶反応は中でも T 細胞の分化や細胞障害性 T 細胞が関与していると考えられているが、抗 CD25 モノクローナル抗体である basiliximab は T 細胞表面に発現している CD25 (インターロイキン 2 受容体 α 鎖) に結合することで β 鎖と γ 鎖との複合体が形成されることを阻害し、インターロイキン 2 を介した T 細胞の分化増殖は阻害され、免疫抑制効果が得られると考えられている。肝移植の免疫抑制剤として抗 CD25 モノクローナル抗体薬を導入した報告のメタ解析では、拒絶のリスクが減少し腎機能は有意に良好で、グラフト不全や死亡率には差がなかった¹⁰。HIV/HCV 重複感染患者における肝移植は、欧米を中心に 200 例を超える報告があるが¹³、抗 CD25 モノクローナル抗体による導入療法の有用性についてはまだ確立しておらず報告は少ない。欧州からの報告 (n=4) によると、抗 CD25 モノクローナル抗体 (basiliximab)、cyclosporine A を使い、ステロイドを使用しないプロトコルで 4 例中 1 例 (25%) に拒絶反応を認めたがステロイドパルスと mycophenolate mofetil の追加で軽快し

た。移植後平均 17 か月全例生存中と報告された¹⁴。本報告 3 例では術後早期カルシニューリン阻害薬非投与、ステロイドと basiliximab による免疫抑制療法を実施した。拒絶反応は 3 例中 1 例(33%)に認められたが tacrolimus の一時的な増量で管理が可能であった。拒絶反応を来した例は tacrolimus の開始がやや遅めで、血中濃度が目標濃度に達する前に拒絶を来した可能性を考える。それぞれ、術後 23、15 および 14 か月後の現在、経過良好で生存中である。

HIV 感染者に対する臓器移植に関しては、抗レトロウイルス療法の進歩により、HIV 感染者に対する腎移植、心臓移植、膵腎移植または肝移植(非 HCV 肝疾患)は、非 HIV 感染者と比較した場合、相似した成績が得られている¹²。しかし、HCV 単独感染肝不全に対し肝移植を施行した場合の 5 年生存率は約 70%であるのに対し、HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の 3 年生存率で約 60-70%とやや低い^{12,15}。これは、術後 C 型肝炎の再燃のリスクが高いことが原因の一つだと考えられている。HIV/HCV 重複感染肝移植後の C 型肝炎再燃は肝不全への進行を促進する可能性があり HIV に対する治療のみならず HCV に対する確実な早期治療⁵がより重要である可能性がある。周知のとおりインターフェロン・リバビリン療法は、Genotype 1 に対する持続性ウイルス陰性化率は 20-30%と高くない。近年では、インターフェロン・リバビリン療法で効果が得られなかった症例等に対し、HCV NS5B ポリメラーゼ阻害薬である sofosbuvir とリバビリン併用療法により 70%の持続性ウイルス陰性化率が得られたと報告された¹⁶。3 例目の症例で述べたように、sofosbuvir は、カルシニューリン阻害薬や HIV プロテアーゼ阻害薬や非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬、インテグラーゼ阻害薬との薬物相互作用は少ないことが期待される。今後も HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植の成績改善のために薬物療法の進歩が望まれる。

周術期に HIV 感染症の良好なコントロールを維持するために、抗レトロウイルス療法を早期に再開し休薬期間を短縮することが重要と考えられる。抗レトロウイルス薬の中でもプロテアーゼ阻害薬や一部の非核酸系逆転写酵素阻害薬には、カルシニューリン阻

害薬との高度の薬物相互作用が存在する。近年新たな抗レトロウイルス療法薬として開発されたインテグラーゼ阻害薬である **raltegravir** は、CYP450 酵素の基質でないことから、カルシニューリン阻害薬との薬物相互作用が少ないと考えられており有用である可能性が高い¹⁷。本報告 3 例においては抗レトロウイルス療法の一つとして **raltegravir** を採用し、全例肝移植後 1 週間で治療を再開することが可能であった。また、HCV プロテアーゼ阻害薬である **telaprevir** や **simeprevir** のとの薬物相互作用も少ない¹⁷。HIV/HCV 重複感染に対する肝移植において **raltegravir** は重要な薬剤のうちの一つであると考えられる。

結語

HIV/HCV 重複感染肝不全患者に対する肝移植に対し、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施行した。全例ともに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。

本論文は、平成 27 年度 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」-研究代表者 長崎大学大学院 移植・消化器外科 江口 晋教授・班監修のもとに執筆した。

文献

1. Martinez E, Milinkovic A, Buirra E, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med* 2007;8:251-8.
2. Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, et al. Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2007;37:2-5.
3. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003;52:1035-40.