

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、ランクアップの要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 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