

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/μl 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ー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/μl 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。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。