

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にあり、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、アジア口肝シンチ 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  $P<0.01$ ( $r=-0.66$ ), アシア口肝シンチ 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 Shokakibyo 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