

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
主任研究者 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

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者においては、HCV 単独感染と異なり肝の線維化および肝不全が急激に進行するため、脳死肝移植登録基準について緊急度を一段ランクアップして登録することが可能となった。この新基準により現在までに 2 例に脳死肝移植を施行して良好な短中期成績を得ている。来年度より登録基準が従来の Child-Pugh 分類から Model for end-stage liver disease (MELD) による数値化に変更される予定であるため、緊急度ランクアップをどう適用するかを過去の文献的報告や本邦での脳死肝移植における患者の重症度データもとに算出し、新たな基準を策定した。

また、肝細胞癌 (HCC) の合併は肝移植成績を左右する重要な問題である。日本肝癌研究会のデータベースに HIV 感染有無の項目を追加し前向き登録が可能となった。さらに本邦における HIV/HCV 重複感染での肝細胞癌 (HCC) 合併症例の調査を開始し、全国のエイズ診療拠点病院より 38 例の症例を集積した。今後、これらの症例の特徴を明らかにしていく予定である。

分担研究者

江川 裕人 (東京女子医科大学 消化器外科 教授)
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 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 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 (長崎大学大学院 移植・消化器外科 准教授)
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 (東京大学医科学研究所 教授)

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29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。

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、HIV/HCV重複感染者に対しても肝移植の緊急度評価としてMELDスコアをそのまま適用するのが適切であるか否かを文献的に検討した。同患者群における予後予測因子として、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、HCV単独感染者と同様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点加算していく案を作成した。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。実際には、平成29年10月よりMELDスコアによる基準への変更が予定されている。

肝細胞癌調査

日本肝癌研究会の肝癌登録データベースにHIV感染有無の項目を追加し、全国症例の前向きな登録が可能となった。また、HCC調査の後方視的研究として全国のエイズ診療拠点施設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12施設、HCC症例数は38例であった。今後、症例の詳細を追跡調査する予定である。

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 29 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 38 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、従来基準（ミラノ基準）が妥当であるか否かを検討していく。

E. 結論

脳死肝移植登録基準の変更へ迅速に対応できた。今後、この変更が妥当であるか否かを症例の集積により解析していく必要がある。また、HCC 合併症例の調査を行い、本邦の重複感染者における特徴を解析して肝移植適応を明らかにしていく。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Hidaka M, Soyama A, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. β -cell function prior to liver transplantation contributes to post-operative diabetes. *Biomed Rep.* 2016;5:749-757.

2. Hidaka M, Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Ono S, Adachi T, Natsuda K, Kugiyama T, Hara T, Okada S, Imamura H, Miuma S, Miyaaki H. The Kupffer Cell Number Affects the Outcome of Living Donor Liver Transplantation from Elderly Donors. *Transplant Direct.* 2016;2:e94.

3. Miuma S, Ichikawa T, Miyaaki H, Haraguchi M, Tamada Y, Shibata H, Taura N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. Efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon and Ribavirin in Combination with Simeprevir to Treat Hepatitis C Virus Infections After Living Donor Liver Transplantation.

J Interferon Cytokine Res. 2016;36:358-66.

4. Sakimura C, Eguchi S, Yamanouchi K, Minami S, Kuba S, Hayashida N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M,

Maeda S, Kuroki T. The first report of the thyroid function of haemophilic patients with HIV/HCV co-infection in Japan.

Haemophilia. 2016;22:e130-3.

5. Inoue Y, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Kinoshita A, Natsuda K, Baimakhanov Z, Kugiyama T, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Does the development of chronic kidney disease and acute kidney injury affect the prognosis after living donor liver transplantation? Clin Transplant. 2016;30:518-27.

2. 学会発表

1. 釘山統太, 日高匡章, 曾山明彦, 北里 周, 大野慎一郎, 夏田孔史, 原 貴信, 今村一步, Baimakhanov Zhassulan, 山之内孝彰, 藤田文彦, 小林和真, 金高賢悟, 黒木 保, 江口 晋. 生体肝移植における周術期血糖管理と術後感染症予防を目指した人工臓器の導入.

第 116 回 日本外科学会定期学術集会 大阪
2016.4.14-16.

2. 夏田孔史, 曾山明彦, 日高匡章, 北里 周, 大野慎一郎, 原 貴信, 釘山統太, 今村一步, 岡田怜美, バイマカノフ ジャスラン, 山之内孝彰, 小林和真, 藤田文彦, 金高賢悟, 黒木 保, 江口 晋.

第 116 回 日本外科学会定期学術集会 大阪
2016.4.14-16.

3. 釘山統太, 日高匡章, 岡田怜美, 今村一步, 原 貴信, 夏田孔史, 大野慎一郎, 曾山明彦, 北里 周, 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 52 回 日本肝癌研究会 東京
2016.7.1-2

4. 曾山明彦, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 夏田孔史, 原 貴信, 高槻光寿, 竹田昭子, 松尾孝之, 田崎 修, 江口 晋. 脳死肝移植を増やすために移植医ができること、すべきこと.

第 34 回 日本肝移植研究会 旭川
2016.7.7-8.

5. 三馬 聡, 宮明寿光, 佐々木龍, 宮副由梨, 山道 忍, 中鋪 卓, 山島美緒, 末廣智之, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦.

肝移植後 HCV 再感染症例に対する DAA 製剤治療成績.

第 34 回 日本肝移植研究会 旭川
2016.7.7-8.

6. 三馬 聡, 宮明寿光, 柴田英貴, 田浦直太, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦.

HCV 関連肝移植症例における DAA 製剤治療の意義.

第 52 回 日本移植学会総会 東京
2016.9.29-10.1.

7. 高槻光寿, 夏田孔史, 日高匡章, 曾山明彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 原 貴信, 藤田文彦, 金高賢悟, 江口 晋. HIV/HCV 重複感染に対する肝移植: 最新治療を組み合わせた周術期管理の工夫.

第 52 回 日本移植学会総会 東京
2016.9.29-10.1.

8. 高槻光寿, 夏田孔史, 日高匡章, 曾山明彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 原 貴信,

今村一步,岡田怜美,藤田文彦,金高賢
悟,山崎一美,八橋 弘,江口 晋.
HIV/HCV 重複感染者における線維化マ
ーカーとしての Mac-2 binding
protein(M2BPGi)測定の意義.
第 58 回日本消化器病学会大会 神戸
2016.11.3-6.

9. 三馬 聡,宮明寿光,佐々木 龍,宮副
由梨,山道 忍,中鋪 卓,山島美緒,
末廣智之,柴田英貴,田浦直太,曾山明
彦,日高匡章,高槻光寿,江口 晋,中
尾一彦.
肝移植後 HCV 再感染症例に対する DAA
製剤治療成績
第 20 回日本肝臓学会大会 神戸
2016.11.3-6.

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