

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 重複感染患者の肝移植適応に関する研究」  
 ～脳死肝移植の施行に向けた凝固因子製剤補充のためのシステム構築～

研究分担者 江口 英利 大阪大学大学院 消化器外科 准教授

研究要旨 HIV/HCV 重複感染患者は、HCV 単独感染患者などに比して急速に肝不全へと進行するリスクが高いとされる。今回、大阪大学・大阪医療センターの共同研究者により、大阪医療センターに通院歴のある薬害による HIV/HCV 重複感染患者について評価するとともに、脳死肝移植を施行する際の凝固因子補充における当院での問題点と、今後の課題について検討した。

共同研究者

白阪琢磨、上平朝子、西田 恭治、笠井大介（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）  
 三田英治（国立病院機構大阪医療センター 消化器内科）  
 宮本敦史、濱 直樹（国立病院機構大阪医療センター 外科）  
 富山 佳昭（大阪大学大学院 血液・腫瘍内科学 准教授）  
 浅岡忠史（大阪大学大学院 消化器外科）

A. 研究目的

血液製剤由来の HIV/HCV 重複感染者の予後は、抗 HIV 療法（antiretroviral therapy：ART）に著しい改善を認めたが、その一方で HCV 肝硬変から肝不全に至る症例が増加している。このような症例に対しては、肝移植が唯一の救命手段であるが、現時点ではその適応については明らかにされていない。

今回、これまでに C 型肝炎に対する抗ウイルス治療 SOF/LDV（ソホスブビル/レジパスビル）にて SVR が得られた、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者 2 症例を中心に、治療後の肝機能の推移について検討したほか、登録症例について、凝固因子の輸注試験を実施し、脳死肝移植時の補充療法に関する検討を行った。

B. 研究方法

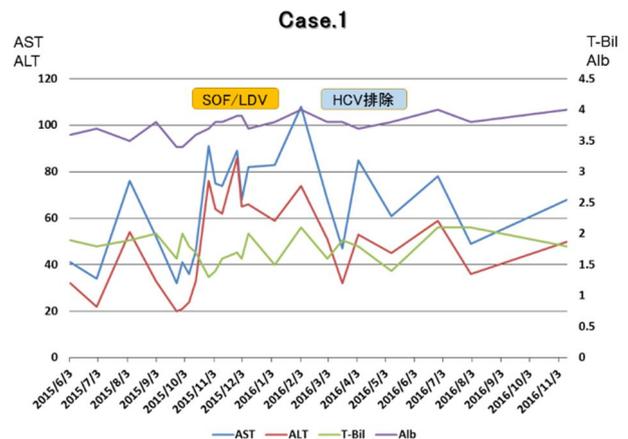
大阪医療センターに通院歴のある薬害による HIV/HCV 重複感染症例の治療経過と肝機能の推移について検討した。

C. 研究結果

症例 1：44 歳、男性、血友病 B、HCV

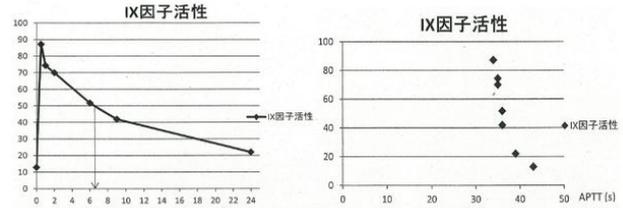
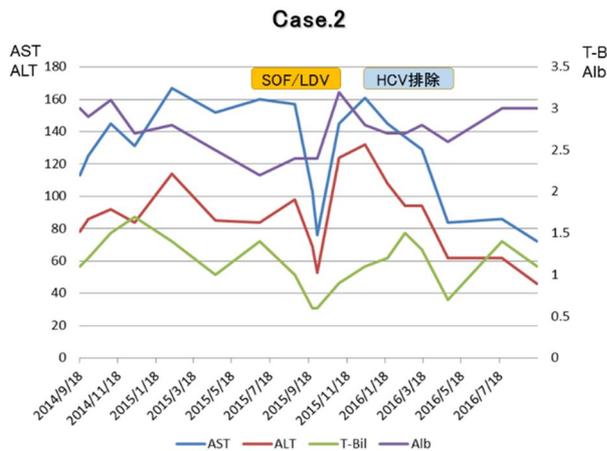
genotype 1a、Child 7B。

治療経過：2000 年 7 月から 2010 年 9 月にかけて、IFN 治療を繰り返すも治療効果なく、2015 年 9 月より SOF/LDV 併用治療を行い、SVR となる。C 型肝炎に対する抗ウイルス治療後に一過性に ALT の上昇を示したが、その後は軽快し、HCV-RNA も検出感度未満を維持している。ART などの薬剤性肝障害などによる非硬変性門脈圧亢進症などの報告もあるように、自験例でも脾腫に伴う血小板減少と傍食道静脈瘤を認め、見かけ上の肝機能とは別に、注意深い観察が必要と思われた。



症例 2 : 43 歳、男性、血友病 B、HCV genotype 1b、Child7B。

## 凝固第Ⅸ因子 輸注試験施行



治療経過：2005 年から 2013 年にかけて、IFN 治療をおこなうも、HCV 排除に至らず、2015 年 9 月から SOF/LDV 併用治療を施行し、SVR となる。SOF/LDV 治療開始後に一過性に ALT の上昇を示したが、その後は軽快し、HCV-RNA も検出感度以下を維持している。しかし、治療終了から 5 ヶ月後に施行した肝生検組織では、HCV-RNA が検出感度未満となっているものの、肝硬変に至る活動性の肝炎の像を示し、門脈域の線維性拡大と再生結節の形成を示す F4 相当の線維化を示していた。NASH や薬剤性や未知の感染症の原因が寄与している可能性が考えられたが、HCV 排除後もどの程度肝炎の活動性が続くかについては、不明な点も多く、今後のさらなる検討が期待される。

### D. 考察

本邦での脳死移植はドナーが非常に少なく、実際に移植を受けられるレシピエントは医学的緊急度が 8~10 点の患者が大部分を占めている。HIV/HCV 重複感染患者は比較的肝機能は保たれているが、既存の報告によると重複感染例は肝線維化の進行が早いとされ、現行の待機点数評価では脳死肝移植待機リストに登録しても移植に至らないことが予想される。最適な移植のタイミングを考慮した適応基準を検討する必要性があるが、その判断基準となるような指標はなく、開発が期待される。現に我々の検討症例においても、HCV-RNA が検出感度以下となった以降も、肝障害が持続する症例を経験し、HCV 単独感染症例とは異なる肝線維化のリスクの存在が懸念された。そのひとつに、ART 再開による抗レトロウイルス剤による肝障害なども考えられたが、原因については今後の検証を要する。

SVR が得られた症例でも、肝障害が進行する例が他にもみられており、これら症例に対しては引き続き脳死肝移植に向けた登録を検討する必要があるとともに、その原因究明が急務とされた。

凝固因子活性のモニタリングの時期についてはガイドラインに示されるように、入室前、手術開始直前、無肝期前、無肝期後半、再灌流後、出血量の増した時点等が必須のポイントとなり、トラフ値が 80~100% となるように適宜補充を行う必要があるが、逆にピーク値が 150~200% を超えることで、血管吻合部での門脈血栓症などを誘発する可能性も懸念されることから、リアルタイムでのモニタリングシステムの構築が不可欠であるとされる。

凝固因子輸注試験：症例 1 に関して、事前に行った輸注試験では第Ⅸ因子の半減期が 6 時間と、通常の 24 時間程度に比して短く、回収率も 87% と低力価インヒビターの存在が考えられた。事前の輸注試験の結果からは、脳死肝移植時のボラス投与 8000 単位に加えて、700 単位/時間の持続投与が必要と考えられた。

今回、肝移植実施施設の課題として、手術に際しての凝固因子製剤の補充に関する具体的対応策について検討し、今後は病院輸血部を含めたさらなるシステム構築が必要

と思われた。

現在通院中の患者については、HCV 排除後の肝機能の推移とともに、肝生検による肝線維化の評価、食道静脈瘤を含めた門脈圧亢進症の精査を定期的に行うことが重要と思われた。

#### E. 結論

HIV/HCV 重複感染患者の肝線維化の進行は早い可能性があることから、通常の HCV 肝硬変よりも移植適応の判断が困難と考えられ、通院施設と肝移植実施施設との円滑な診療連携を目指すとともに、脳死肝移植の至適施行時ならびに凝固因子補充プロトコルの事前評価と対応システムの構築が今後も重要な課題である。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### 外国語論文

- 1) Okubo K, Eguchi H, Asaoka T, *et al*. Identification of Novel and Noninvasive Biomarkers of Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation by Protein Microarray. *Transplant Direct* 2016 Nov 18; 2(12)
- 2) Asaoka T, Ruiz P, *et al*. Clinical significance of intragraft miR-122 and -155 expression after liver transplantation. *Hepatol Res* 45(8): 898-905, 2015.
- 3) Marubashi S, Nagano H, Eguchi H, Wada H, Asaoka T, *et al*. Minimum graft size calculated from pre-operative recipient status in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2015 [Epub ahead of print].
- 4) Tomimaru Y, Ito T, Marubashi S, Kawamoto K, Tomokuni A, Asaoka T, Wada H, Eguchi H, *et al*. De novo malignancy after pancreas

transplantation in Japan. *Transplant Proc*. 47(3): 742-5, 2015.

##### 5)

###### 日本語論文

- 1) 細田洋平, 江口英利, 他. 胆嚢管を用いて胆道再建を施行した生体肝移植の 1 例. *移植* 50, 229-233, 2015.

##### 2. 学会発表

###### 国内学会

- 1) 和田浩志, 江口英利, 他. 門脈血栓症・閉塞症を合併した末期肝硬変症例に対する肝移植術. 第 22 回日本門脈圧亢進症学会総会, 2015/10, 横浜
- 2) 和田浩志, 江口英利, 他. 肝移植後 HCV ウイルス排除を目指した治療戦略. 第 51 回日本移植学会総会, 2015/10, 熊本
- 3) 和田浩志, 江口英利, 他. HCV 陽性肝移植症例に対するシメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン 3 剤併用による抗ウイルス治療, 第 33 回日本肝移植研究会, 2015/5, 神戸
- 4) 和田浩志, 江口英利, 他. 教室における生体肝移植レシピエント手術における工夫, 第 33 回日本肝移植研究会, 2015/5, 神戸
- 5) 浅岡忠史, 江口英利, 他. 当院における胆道再建の工夫とその成績, 第 33 回日本肝移植研究会, 2015/5, 神戸
- 6) 和田浩志, 江口英利, 他. 教室における HCV 陽性肝移植症例に対するウイルス排除を目指した治療戦略, 第 41 回肝臓学会西部会, 2015/12, 名古屋

#### 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