

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」
～ 脳死肝移植に向けた適応症例の検討と今後の課題～

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、SVR 後の肝機能の推移について評価するとともに、脳死肝移植に向けた適応症例の検討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（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）
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、後藤邦仁（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にて SVR が得られた、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者 9 症例について、治療後の肝機能の推移ならびに今後の課題について検討を行った。

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 9 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

検討を行った血液製剤由来の HIV/HCV 重複感染者 9 例の全例が男性患者で、このうち、1 例を除く 8 例が 40 歳代で年齢中央

値 42（40-55）歳と HIV 陰性例に比して、若年での進行例が多く見られた（Table 1）。血友病 A/B がそれぞれ 7/2 例で、HCV genotype は Group1/1b/3a/不明が 3/2/3/1 例で、いずれも SVR が得られている症例であった。

肝機能はいずれも SVR が得られてからは比較的維持できており、T-Bil1.7（0.7-3.0）（mg/dl）、Alb 4.3（3.0-4.8）（g/dl）、PT 83（59-108）%で、すでに脳死登録を行っている 1 例（Child7B）を省いて 8 例は Child A の症例であった。

現在の問題点としては、FibroScan の結果が 14（8.5-30.4）KPa と高値を示す通り、見かけ上の肝機能に比して肝線維化の進行例が多く、このうち肝生検を施行していた 2 例では Child 分類は Grade A ながら組織学的に F4 と診断されていた。また、9 例中 5 例で食道静脈瘤の治療歴があり、C 型肝炎に対する抗ウイルス治療後、HCV-RNA も検出感度未満を維持しているにもかかわらず、肝線維化と門脈圧亢進症に伴う血小板減少や傍食道静脈瘤などの合併症に注意深い観察が必要と思われた。

また、9 例中 3 例でミラノ基準内ながら HCC の合併を認めており、SVR 後も発癌に対する注意深い経過観察と適切な局所治療が重要となると思われた。

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、見かけ上の肝機能と異なり、肝線維化の進行している症例を多く認めていた。そのひとつに、ART 再開に伴う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。

また、これに伴い門脈圧亢進症による傍食道静脈瘤の合併や脾腫に伴う血小板減少、汎血球減少などにも注意を要するほか、SVR 後にみられる、若年での HCC 合併に対して注意深い経過観察が必要であると思われる。

既存の文献から考察する限りでは、HIV/HCV 重複症例における HCC 合併のリスク因子として、高齢、B 型肝炎の併存、CD4cell カウント低値、肝硬変の合併などがあげられており、これらを指標としたモニタリングが重要と思われる。

HIV/HCV 重複症例に合併した HCC に対する肝移植の適応については、既定の基準はないものの、HIV 感染症の病勢とこれまでのミラノ基準を加味した適応を当面の指標とするのが妥当と考えられており、これを一つの指標として脳死肝移植の適応を考慮していく必要があると思われた。

E. 結論

HCV に対する抗ウイルス治療後の肝機能は比較的維持されていたが、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、今後は肝発癌とこれに対する適切な局所治療が重要となるほか、HCC に対する局所治療が不能となった際の肝移植の適応についても吟味していく必要がある。

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) Okumura Y, Noda T, Eguchi H, Asaoka T, *et al.* Short- and Long-term Outcomes of De Novo Liver Transplant Patients Treated With Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus. *Transplant Direct.* 3(9): e207, 2017.
- 2) 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* 2(12) e118, 2016.
- 3) Asaoka T, Ruiz P, *et al.* Clinical significance of intragraft miR-122 and -155 expression after liver transplantation. *Hepato Res* 45(8): 898-905, 2015.
- 4) 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.* 22(5): 599-606, 2016.
- 5) 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): 742-745, 2015.

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