

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 重複感染者に対する脳死肝移植実施症例
研究分担者 嶋村 剛 北海道大学病院 臓器移植医療部 部長

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染肝不全症例に対し脳死肝移植を施行した。術前問題点として 脾機能亢進による血小板減少 十二指腸潰瘍出血に対する開腹手術の既往（高度腹腔内癒着の可能性） 広汎な抗 HLA 抗体の存在 第 Ⅲ 凝固因子欠損が挙げられた。血小板減少の対応として移植前にトロンボポエチン受容体作動薬を投与し、移植時に HLA 適合血小板を準備した。出血量 7140ml で脳死肝移植術を施行しえた。経過良好で術後 41 日目に退院となった。術後 3 ヶ月目に脾動脈瘤のコイル塞栓、5 ヶ月目に HCV 治療（DAA）1 年 4 ヶ月目に血友病性膝関節症に人工関節置換術を実施し、良好な ADL のもと社会復帰された。

共同研究者

遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）

後藤 了一（北海道大学病院 消化器外科 I 特任助教）

A．研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染に起因した肝細胞癌合併非代償性肝硬変症例に対する脳死肝移植後社会復帰に向けた段階的な治療の実施。

B．研究方法

HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例に対し、安全に脳死肝移植を施行するための周術期の問題点を整理し手術を実施した。術後は社会復帰に向けて脾動脈瘤・HCV・血友病性膝関節症に対する治療を計画し、段階的に実施した。術後は CBC、血液生化学・凝固系検査、免疫抑制剤（タクロリムス、セルセプト）血中濃度、CT・腹部 US による画像検査、グラフト肝の病理組織検査と併せて第 Ⅲ 因子定量、CD4 数、HCV 並びに HIV ウィルス量、抗 HLA 抗体測定を実施しフォローした。倫理面への配慮としては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C．研究結果

症例は 40 代男性。2014 年 1 月に当科初診、同年 4 月に脳死肝移植 8 点登録となっ

た。待機中に血小板減少（末梢血で 3 万/ μ l 程度）に対するランダム血小板輸血実施を契機に抗血小板抗体陽性が判明した。LabScreen 検査にて HLA-A, -B, -Cw, -DR, -DQ 座全てにおいて MFI 1 万以上の抗 HLA 抗体を広汎に認めた。手術の際に HLA 適合血小板を要する事例であったが、当該地域の適合ドナー登録は 40 名のみであり、脳死肝移植時の緊急手配には困難が予想された。さらに十二指腸潰瘍の手術既往による癒着や血友病による第 Ⅲ 因子欠損から、移植手術中の止血困難が予想された。脳死肝移植手術開始時に血小板数を維持しておくことが一解決策と考え、本研究班と北海道大学病院の臨床研究審査委員会の承認を得たうえで、トロンボポエチン受容体作動薬（ロミプレート）週 1 回投与を継続し、血小板数は脳死肝移植まで 5 万/ μ l 以上を維持しえた。

脳死肝移植ドナー発生時に緊急で HLA 適合血小板を手配し、執刀開始時点で 40 単位、執刀後 6 時間の時点で追加 20 単位のみ供与であったが、術前の血小板数維持により凝固障害をきたすことなく出血量 7140ml、手術時間 13 時間 55 分で脳死肝移植を終了しえた。移植後は拒絶反応を認めること無

く順調に経過し術後 41 病日で退院した。術後第 1 因子は、第 12 病日で投与終了し、退院時には日常生活に支障はないレベルの約 30%程度の活性を維持し、その後徐々に増加傾向である（最新で 60%台まで回復）。

術後 3 ヶ月時点で最大径 22mm 大の 2 つの脾動脈瘤を IVR にてコイル塞栓した。脾動脈塞栓効果により約 5 万/ μ l の血小板数は 20 万/ μ l まで上昇し、汎血球減少の改善も得られた。これによりセルセプトを開始し、カルシニューリン阻害剤(CNI)を減量した。

HCV-RNA は術後 10 病日に 5.9 log IU/ml であり以後も高値を持続した。術後 2 ヶ月時点の肝生検では明らかな肝炎所見を認めなかったが、厚労省エイズ治療薬研究班(福武班)からの支援を受けて、輸入血液製剤を原因とした本症例の特異な HCV genotype(4 型)に対する新規 DAA 治療が可能となり、術後約 5 ヶ月時点から Sofosbuvir / Daclatasvir 12 週間治療を開始した。治療開始 7 日後には HCV-RNA は感度以下となり、SVR48 週も達成した。移植後 1 年 3 ヶ月時点で血友病性膝関節症の手術も実施し、ADL の著明な改善のもと職場復帰された。現在、肝機能は正常域で良好に推移しており、肝細胞癌の再発も認めていない。

D. 考察

本症例は医学的緊急度 8 点で、脳死肝移植を待機した。待機中に口ミプレートの使用により血小板 5 万以上を維持しえたが、副作用としての血栓形成リスクから綿密なフォローを要した。また広汎な抗 HLA 抗体の存在が判明した直後から、HLA 適合血小板を準備するために北海道赤十字血液センター、北海道大学病院輸血部と事前に十分な協議を重ねた。結果、脳死ドナー発生の連絡からレシピエント移植手術開始までの限られた時間の中で必要最低限の HLA 適合血小板の準備が可能となった。血友病による凝固因子欠損、強固な腹腔内癒着による術中出血の制御困難が予想される中、関係機関が協力し、総合的に対応することで安全に脳死肝移植を遂行しえた。また血圧をコントロールし、術後 3 ヶ月の全身状態が落ち着いてきたところで計画的に脾動脈瘤の IVR

治療を実施した。PSE 効果として汎血球減少の改善も得られたことからセルセプト導入が可能になり、副作用の多い CNI の減量が可能となった。また、HCV Genotype 4 型に対する本邦での DAA 治療経験は乏しいが、研究班からの支援により本症例では Sofosbuvir/Daclatasvir により SVR を達成した。そのうち、血友病性膝関節症に対し人工関節置換術を行い ADL がさらに改善した。

E. 結論

様々な合併症に難渋していた HIV/HCV 重複感染肝不全症例であったが、術前の問題点の整理と入念な準備、脳死ドナー発生時の各方面からの協力により脳死肝移植を完遂しえた。術後も問題点を段階的に解決し、社会復帰につなげることができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし。

2. 学会発表

- 後藤了一、川村典生、腰塚靖之、渡辺正明、遠藤知之、近藤健、柏浦愛美、山本真由美、鈴木友己、山下健一郎、武富紹信、嶋村剛「HIV/HCV 重複感染肝硬変に対し脳死肝移植を実施（組織接着用シート併使）した治療経験」第 23 回北海道肝移植適応研究会 札幌 2017 年 9 月
- 白川智沙斗、後藤了一、腰塚靖之、川村典生、渡辺正明、鈴木友己、遠藤知之、武富紹信、嶋村剛「HIV/HCV 重複感染肝硬変に対し脳死肝移植を施行した 1 例」第 119 回日本外科学会学術集会 東京 2018 年 4 月 5-7 日

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