

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 重複感染患者に対する脳死肝移植後の HCV 治療
分担研究者 篠田 昌宏
慶應義塾大学医学部外科（一般・消化器） 准教授

研究要旨

本研究班の研究結果に基づき HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植登録ランクアップが日本肝移植適応評価委員会に承認され、新基準により登録された症例に対する国内 3 例目の脳死肝移植を平成 29 年に施行した。症例は、40 歳代男性。幼少時の血友病 A に対する血液製剤投与が原因で HIV、HCV に感染した。HIV は、ART により検出感度以下であった。HCV は、DAA 治療で SVR を得ていた。ランクアップ制度により医学的緊急度 10 点で登録、待機 21 日目に臓器提供のオファーを受けた。術中出血は制御良好で、無事全肝移植手術を終了した。術後急性細胞性拒絶反応や難治性腹水を認めたが徐々に回復し、脳死肝移植後約 1 年で、職場復帰を果たし外来通院中である。

A. 研究目的

本研究班の研究結果により、血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の肝移植登録基準のランクアップが認められ、その基準により登録された症例に対し国内 3 例目の脳死肝移植を平成 29 年に施行した。その治療経過を報告する。

B. 研究方法

症例は、40 歳代男性。幼少時の血友病 A に対する血液製剤投与が原因で HIV、HCV に感染した。HIV は、ART により検出感度以下であった。HCV は、DAA 治療で SVR を得ていたが、肝予備能は Child-Pugh C で肝移植の適応と思われた。脳死肝移植登録を行ったところ、当研究班の研究成果である脳死肝移植登録緊急度ランクアップ制度により医学的緊急度 10 点で登録となった。タクロリムスとの相互作用を考慮し ART を変更、第 1 因子投与のシミュレーションを行い待機したところ 21 日目に臓器提供のオファーを受けた。グラフト重量は 1590g、冷阻血時間 406 分、温阻血時間 41 分、手術時間 521 分、出血 1315g。術中止血は良好で、

大量出血をきたすことなく手術を終了した。術後の免疫抑制剤はタクロリムス、ステロイドおよびミゾリピンの 3 剤内服で開始した。タクロリムスの 1 週目の目標トラフ値は 10-15ng/ml とした。第 1 因子活性は血中濃度をモニタリングしながら、術後 8 日まで第 1 因子製剤投与を行った。術後 7 日目に、肝逸脱酵素の上昇を認め、肝生検を行ったところ急性細胞性拒絶の診断となった (Rejection Activity Index = 6-7, P2, B2, V2-3)。ステロイドパルス療法、タクロリム増量、ミゾリピンからミコフェノール酸モフェチルへの変更を行い、肝逸脱酵素は徐々に低下した。ART は術後 8 日目に Descovy/Dolutegravir を再開した。タクロリムスは、急性細胞性拒絶発症時にトラフ値の急激な上昇を認めたため投与経路を内服から持続静注に変更したところ、血中濃度が安定した。術後 53 日に軽快退院した。

退院後は外来で観察していたが、術後 87 日目に倦怠感と腹部膨満感を認め、精査目的に緊急入院とした。サイトメガロアンチゲネミア陽性 (31/26) (5,000 WB

Cあたり)を認めた。CTでは大量腹水を認め、数日毎に腹腔穿刺を行い、2~3Lの排液を行った。下部消化管内視鏡では、回腸から結腸・直腸までに発赤をともなつたびらん性粘膜面が散見された。回腸末端から採取した検体で、核内封入体を有する間質細胞がみられ、サイトメガロウィルス腸炎による腹水貯留と診断した。ガンシクロビル投与に加え、免疫抑制剤の減量と、IgG低値に対して、免疫グロブリン製剤の投与を行った。サイトメガロアンチゲネミアが陰性となったことを確認し、術後124日に軽快退院した。

(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

臨床的には、患者経過良好である。脳死肝移植後約1年が経過しているが、職場復帰を果たし、外来通院中である。HIV RNA, HCV RNAいずれも検出されていない。第 因子活性は製剤の投与なしに80%以上を維持している。

科学的には、HIV/HCV重複感染患者に対する肝移植について多くの知見を生み、大変意義が大きい。

D. 考察

本邦における HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植は、2001年の生体肝移植例が初例とされる。Tsukadaらは、HIV/HCV 重複感染患者に対して生体肝移植を行った6例の1, 3, 5年生存率を66, 66, 50%と報告して

いる。本邦の脳死肝移植は2016年にEguchiらにより報告された。Eguchiらは、同報告の中で周術期の経過や工夫を詳細に記述しており、自験例の準備、実施に際して大きな参考となった。

HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植はHCV肝炎によるグラフト不全の頻度が高く、HCV 単独感染患者に対する移植と比較し、長期成績が不良であると報告されている。近年 Direct Acting Antivirus (DAA)の登場により HCV 治療の向上が期待されている。Tanakaらは生体肝移植後15ヶ月のHCV感染再燃に対して、DAAを使用しSVRを得た症例を報告した。自験例は、術前にLDV/SOFにより術前にSVRを得ており、術後の抗ウイルス療法が不要だったことは術後管理上大きな利点であったが、今後のモニタリングも肝要と考えている。DAA時代の到来はHIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植にとっても大きな追い風となることが予想される。

ARTとタクロリムスの相互作用から、タクロリムスの血中濃度コントロールに難渋することが報告されているため、本症例でも事前に相互作用を考慮したART変更案を立て実施した。タクロリムストラフ値は、7病日目に急上昇をしたが、直後に急性細胞性拒絶を発症していることが判明し、肝の代謝が急激に低下したことがトラフ値急上昇の原因であったと推測された。ARTとの相互作用に起因するタクロリムス血中濃度コントロールの困難性はなかったと理解している。

血友病に対する凝固能異常については、術中の第 因子製剤の持続投与により、出血関連合併症のコントロールが可能であり、術後72時間をめどに移植肝臓からの凝固因子産生により血液製剤の投与が不要にな

ると報告されている。自験例でも、術中の第 因子製剤の持続投与と微調整により術中・術後の出血性合併症を認めなかった。術後 9 日までに投与量を漸減し、以降は第 因子製剤の投与なしで第 因子活性は維持されている。ただし、当施設においては、脳死肝移植の緊急手術としての特性を考慮し、事前に十分な準備を行った。周術期の第 因子活性の検査、製剤の確保、保管、投与に関する関連部署における情報共有は、結果的に休日の実施となった本移植の円滑な遂行に大きく役立った。

自験例は、軽快退院後にサイトメガロウイルス腸炎と、これに起因すると思われる大量腹水貯留を認め、再入院を余儀なくされた。抗ウイルス薬投与による治療反応に乏しく、腹水のコントロールにも難渋した。当施設の生体・脳死肝移植術後に経験してきたサイトメガロウイルス感染症に比し、治療抵抗性であったとの印象を持っており、再入院期間中に観察された CD4、CD19、および IgG の低値との関連も示唆される。

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

1. 小泉亘, 篠田昌宏, 尾原秀明, 日比泰造, 藤原宏, 長尾梓, 塚田訓久, 小島賢一, 楮柏松, 石川春樹, 高岡千恵, 三島江平, 溝田高聖, 若林大雅, 北郷実, 八木洋, 阿部雄太, 松原健太郎, 山田洋平, 星野健, 鈴木隆史, 長谷川直樹, 黒田達夫, 北川雄光.

HIV/HGV 重複感染肝硬変の血友病患者に対して脳死肝移植を施行した一例.

第 35 回日本肝移植研究会 大阪

2017.6.1

2. 小泉亘, 篠田昌宏, 尾原秀明, 日比泰造, 藤原宏, 長尾梓, 塚田訓久, 小島賢一, 楮柏松, 石川春樹, 高岡千恵, 三島江平, 溝田高聖, 若林大雅, 北郷実, 八木洋, 阿部雄太, 松原健太郎, 山田洋平, 星野健, 鈴木隆史, 長谷川直樹, 黒田達夫, 北川雄光.

症例提示 HIV/HGV 重複感染肝硬変の血友病患者に対して脳死肝移植を施行した一例.

第 1 回 HIV/AIDS 症例懇話会 東京

2017.10.19

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