

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 重複感染患者における肝細胞癌合併の実態調査  
分担研究者 高槻 光寿  
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授

研究要旨

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者における肝細胞癌（HCC）合併の実態を調査する目的で、全国のエイズ診療拠点病院にアンケート調査を実施した。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 次アンケートとを行い 139 施設より回答を得られ（回答率 31.3%）、最終的に HCC 症例数は 38 例、うち 24 例のデータが回収された。全例男性で発症時年齢の中央値は 49 才（34-67）。HCV に対する治療が施行されていたのは 9 例（38%）で、単発 11 例（46%）であった。HCC に対する治療は大半が TACE（11 例）またはラジオ波焼灼術（6 例）（重複あり）で、切除例はなかった。Child-C の症例に対し脳死肝移植が 1 例施行されていた。全体の転帰は無再発生存 4 例、再発生存 2 例、無再発死 1 例、癌関連死 13 例、不明 4 例であった。引き続き全国の施設へ協力を求め、症例を集積して解析を継続していく必要がある。

A. 研究目的

肝細胞癌（hepatocellular carcinoma (HCC)）は HCV 肝硬変における合併症として頻度が高く、予後に影響する重要な疾患である。血液製剤による HIV/HCV 重複感染者における HCC の実態を調査する目的で、全国のエイズ診療拠点病院にアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

後方視的観察研究として、全国のエイズ診療拠点病院 444 施設へ HCC 合併例の診療歴を調査した。調査項目は患者の年齢、性別、肝機能、Child-Pugh 分類、model for end-stage liver disease (MELD) score, HIV-RNA、HCV-RNA、CD 4 実数、腫瘍の数・大きさ、腫瘍発生時期、腫瘍の治療、治療後再発の有無、ART 内容、死因（死亡例）とした。

（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

444 施設中 139 施設より回答を得た（回収率 31%）。うち研究参加可能と回答した施設は 90 施設、さらにそのうち HCC 診療の経験があるのは 14 施設であった。最終的に対象となった HCC 症例数は 38 例であり、うち 24 症例のデータが回収された。全例男性、診断時年齢は 49 才（34 - 67）、血友病 A 15 例、B9 例であった。HCC の最大径は 21 mm（7 - 100）、個数は 2 個（1 - 多数）であり、単発 11 例、多発 13 例であった。HCC に対し治療が行われたのは 18 例（75%）で、治療内容は経肝動脈的化学塞栓療法（TACE）11 例、ラジオ波焼灼術（RFA）6 例、脳死肝移植 1 例、不明 7 例（重複あり）で、Child-A で単発症例が 6 例あったにも関わらず肝切除を施行された症例はなかった。転帰は無再発生存 4 例、多病死 1 例、再発生存 2 例、癌関連死 13 例、不明 4 例、であった。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者においては、HCV 単独感染者と比較して HCC 発症のリスクが高く

予後不良、とする報告が多い (Ioannou et al. *Hepatology* 2013, Lewin et al. *Radiology* 2015, 他)。また、それらの症例に対する肝移植成績については、近年の HIV/HCV 両者の治療の発展により改善がみられ、HCV 単独感染症例と同等になった、とする報告もある (Aguero et al. *Hepatology* 2016)。しかし、本邦のように血液製剤による感染者に特化したデータはなく、従来の HCC に対する肝移植適応基準であるミラノ基準を同様に適用すべきか否かも明らかでない。そこで、血液製剤による重複感染者における HCC 合併の実態をアンケート調査した。全国 444 施設へアンケートを依頼したが、症例数と研究参加の可否を問う一次調査の時点でわずか 139 施設 (31%) からしか回答を得られず、最終的に調査可能な症例は 38 例で、うち解析するに至った症例はわずか 24 例であった。特徴として、・血友病のため全例男性、・診断時の年齢が低い、・HCV 治療の頻度が低い、・肝切除施行例がない、等が挙げられた。診療における肝専門医の関わりは不明であったが、HCV 単独感染者と比較すると、HIV 診療が中心となることにより HCV に対する治療が立ち遅れる可能性がある。HCC に対する診療ガイドラインが確立され、いわゆる DAA 治療により HCV が制御される時代であり、今後重複感染者への HCC に対する治療、特に本研究の課題である肝移植適応も大きく変化していく可能性がある。引き続き十分な症例数での調査を継続していくとともに、肝専門医への早期コンサルトの重要性を情報発信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

1. Hara T, Soyama A, Hidaka M, Natsuda K, Adachi T, Ono S, Okada S, Hamada T, Takatsuki M, Eguchi S. Pretransplant serum procalcitonin level for prediction of early post-transplant sepsis in living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2017 Dec 13.
2. Miyaaki H, Takatsuki M, Ichikawa T, Hidaka M, Soyama A, Ohdan H, Inomata Y, Uemoto S, Kokudo N, Nakao K, Eguchi S. Intrahepatic MicroRNA Profile of Liver Transplant Recipients with Hepatitis C Virus Co-Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Ann Transplant.* 2017;22:701-706.
3. Imamura H, Hidaka M, Soyama A, Kitasato A, Adachi T, Ono S, Natsuda K, Hara T, Kugiyama T, Baimakhanov Z, Okada S, Fujita F, Kanetaka K, Takatsuki M, Kuroki T, Eguchi S. A Donor Age-Based and Graft Volume-Based Analysis for Living Donor Liver Transplantation in Elderly Recipients. *Transplant Direct.* 2017;3:e168.
4. Eguchi S, Hara T, Takatsuki M. Liver transplantation for metastatic liver tumors. *Hepatol Res.* 2017;47:616-621.
5. Eguchi S, Soyama A, Nagai K, Miyazaki Y, Kurihara S, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Natsuda K, Hara T, Fujita F, Kanetaka K, Takatsuki M. The donor advocacy team: a risk management program for living organ, tissue, and cell transplant donors.

Surg Today. 2017;47:980-985.

2. 学会発表

1. Baccarani U, Bulfoni M, Cesselli D, Lorenzin D, Marzinotto S, Cherchi V, Adani GL, Pravisani R, Turetta M, Beltrami AP, Righi E, Okada N, Bassetti M, Di Loreto C, Takatsuki M, Eguchi S, Risaliti A. Different miRNA expression in transplanted livers of HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected patients. 2017 Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE, May 24-27, 2017, Plague, The Czech Republic.

2. 日高匡章, 釘山統太, 曾山明彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 夏田孔史, 原 貴信, 岡田怜美, 濱田隆志, 金高賢悟, 藤田文彦, 高槻光寿, 江口 晋

術前画像と背景肝からみた肝細胞癌に対する肝移植適応 移植摘出肝全肝検索からの検討

第 35 回日本肝移植研究会 大阪 2017 .  
6.1-2.

3. 三馬 聡, 宮明寿光, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 田浦直太, 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 35 回日本肝移植研究会 大阪 2017 .  
6.1-2.

4. 大野慎一郎, 曾山明彦, 日高匡章, 足立智彦, 原 貴信, 長谷川寛雄, 佐々木大介, 山内俊輔, 金高賢悟, 高槻光寿, 柳原克紀, 江口 晋

HTLV-1 陽性レシピエントへの肝移植

第 53 回日本移植学会総会 旭川 2017 .  
9.7-9.

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