

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 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究

研究分担者 國土 典宏 国立国際医療研究センター 理事長  
研究分担者 長谷川 潔 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授  
研究協力者 金子 順一 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 講師  
研究協力者 赤松 延久 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 講師

研究要旨

HIV/HCV 重複感染肝不全に対する肝移植後、HCV に対し直接作用型抗ウイルス薬を投与した 2 例の経過を検討した。

A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植後の HCV に対する治療は、HIV に対する治療、免疫抑制剤投与に追加して、HCV 治療することになり、薬剤相互作用を考慮し確立されたプロトコールはない。われわれは HIV/HCV 重複感染者に対する新規免疫抑制剤を投与したプロトコールを検証し、HIV に対する治療と共に、直接作用型抗ウイルス薬を投与し sustained virological response を獲得した 2 症例を経験したので報告する。また、HIV 症例を含む生体肝移植時の肝細胞がん (HCC) に特異的に Indocyanine green (ICG) が集積することを利用した術中の新規画像検査 ICG 蛍光法の HCC の診断の有用性も検討した。

B. 研究方法

症例 1、40 代男性、幼少期より血友病に対して血液製剤の投与を受けていた。22 歳時に HIV と HCV の重複感染を指摘された。30 歳時より HIV に対し抗レトロウイルス療法を開始され、34 歳時より HCV に対しインターフェロン治療を行うも持続的ウイルス学的著効は得られなかった。42 歳時に腹水と肝性脳症を発症し、44 歳時に汎血球減少に対し脾臓摘出術を施行された。47 歳時に腹水の管理が困難となり肝移植の準備を開始した。術前の body mass index (BMI) は 21.7 kg/m<sup>2</sup>、model for end-stage liver disease score (MELD) スコアは 20、総ビリルビン値は 3.8 mg/dL、プロトロン

ビン活性値と血清アルブミン値はそれぞれ 52%、2.6 g/dl で、腹水を大量に認め、脳症は無く Child-Pugh スコアは 12 点 (C) であった。HCV-RNA 量は 6.5 Log IU/mL、genotype は 1b であった。HIV-RNA 量は検出感度以下で、CD4 陽性細胞数は 247 個/μl であった (表 1)。術前 CT では、左肝と尾状葉は腫大し右肝は萎縮しており、大量腹水と両側胸水を少量認めた。インフォームド・コンセント後、2013 年に配偶者をドナーとする右肝グラフトを用いた生体肝移植を施行した。手術時間は 11 時間 8 分、出血量は 6690ml であった。術同日後出血に対して緊急開腹止血術を行った。

症例 2、50 代男性、3 歳時に血友病 A を指摘され血液製剤の投与が行われた。20 歳時に HIV 感染を指摘され加療された。44 歳時に HCV 陽性と肝硬変が判明した。49 歳時に息切れを自覚した。動脈血酸素飽和度は約 90% と低下しており 99mTc-MAA 肺血流シンチグラフィを施行したところ右左シャント率が 19% で肝肺症候群と診断され肝移植の準備を開始した。BMI は 19.6 kg/m<sup>2</sup>、MELD スコアは 13、総ビリルビン値は 3.4 mg/dL、プロトロンビン活性値と血清アルブミン値はそれぞれ 73%、2.7 g/dl であった。腹水は少量で脳症は無く Child-Pugh スコアは 10 点 (C) であった。HCV-RNA 量は 3.7 Log IU/mL、genotype は 1a であった。HIV-RNA 量は検出感度以下で、CD4 陽性細胞数は 351 個/μl であった (表 1)。術前 CT では、肝全体は萎縮し脾腫を認

め、腹水は少量あり胸水は認めなかった。インフォームド・コンセント後、2014年に配偶者をドナーとする左肝グラフトを用いた生体肝移植および脾臓摘出術を施行した。手術時間12時間2分、出血量1900mlであった。

また、肝移植時の全肝標本を対象としたHCCに対するICG蛍光法の診断能について multi detector-row computed tomography (MDCT)と比較し検証した。2010年から2015年までに当科で施行した急性肝不全を除く生体肝移植レシピエントを対象とした。肝移植1か月前に造影MDCTを施行しHCCと他結節病変の個数と大きさを診断した。インフォームド・コンセントを行い、同意が得られたレシピエント33例に対し肝移植1週間前にICGを0.05mg/kg(肝機能検査の1/10量)を静脈内へ投与した。肝移植時に摘出した全肝を10mmごとに切り出し標本の両面で肉眼とICG蛍光法による観察を行った。直径5mm以上の結節と蛍光を発する結節にすべてマーキングし病理組織学的に観察した。

(倫理面への配慮)

術前に十分なインフォームド・コンセントを行った。

### C. 研究結果

症例1、免疫抑制療法は、術後第1日と術後第4日にbasiliximabをそれぞれ20mg投与しステロイドを併用した。術後第8日にtacrolimusの投与を血中トラフ濃度8から10ng/mlを目標として開始した。術後第6日よりHIVに対し術前と同じraltegravir 800mg/日、lamivudine 300mg/日、abacavir 600mg/日、etravirine 400mg/日を開始した(図1、A)。拒絶反応は認めず、経過良好で術後第43日に退院した。HCVに対しては術後第28日にペグインターフェロン、リバビリン療法を開始したが、その後HCV-RNA量は減少しなかった<sup>11</sup>。12か月後に直接作用型のdaclatasvirとanunaprevirに変更し、その後HCVは検出感度以下となりSVRを達成した。同時に薬物相互作用を考慮して抗レトロウイルス療法のetravirineからtenofovirに変更し

た。術後4.1年の現在、外来通院中である(1)。

症例2、術後の免疫抑制療法は症例1と同様に管理し、Tacrolimusは術後第6日より開始した。術後第7日からHIVに対して術前と同じraltegravir 800mg/日、tenofovir 300mg/日、emtricitabine 200mg/日を再開した(図1、B)。術後第12日にカテーテル関連血流感染を発症したが抗生物質の投与で軽快した。拒絶反応は認めず術後第38日に退院した。術後第45日、HCVに対しペグインターフェロン、リバビリン療法を開始し7か月後にHCV-RNAは検出感度以下となったが再発した。その後sofosbuvirおよびledipasvirを開始しSVRを達成した。術後3.4年の現在、外来通院中である。

HCCに対するICG蛍光法の診断能については、総計84個の結節が発見された。内18個はHCCで、66個は非HCC結節であった。非HCC結節のうち45個は蛍光を発する結節で、そのうち42個は再生結節であった。HCCのうち術前のMDCTで指摘されたものは12個で、ICG蛍光法により発見されたものは13個であった。HCCに対するMDCTの感度、特異度と正診率は、それぞれ67%、92%、87%で、ICG蛍光法は72%、32%、41%であった。肝移植の対象となる高い肝硬変の摘出全肝において、HCCに対するICG蛍光法の感度はMDCTより高いが特異度は低い(2)。

### D. 考察

HIV/HCV重複感染患者における肝移植は、欧米を中心に300例を超える報告があるが、術後長期にわたって、HIVの治療経過およびHCVに対し直接作用型抗ウイルス薬を投与しウイルス学的著効を獲得したその後の報告は少ない。

一方、本症例含む肝移植術中HCCの診断に対するICG蛍光法の感度は末期肝疾患患者でも、感度はMDCTより高く、有用である可能性が示された。今後もより多数の症例で検討が必要である。

### E. 結論

HIV/HCV重複感染肝不全に対する肝移

植後 2 例共に HCV のウイルス学的著効を達成し、HIV も検出感度以下で経過良好である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

a . 論文発表

1. Omichi K, Akamatsu N, Mori K, Togashi J, Arita J, Kaneko J, et al. Asunaprevir/daclatasvir and sofosbuvir/ledipasvir for recurrent hepatitis C following living donor liver transplantation. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2017;47(11):1093-101.

2. Masuda K, Kaneko J, Kawaguchi Y, Togashi J, Arita J, Akamatsu N, et al. Diagnostic accuracy of indocyanine green fluorescence imaging and multidetector row computed tomography for identifying hepatocellular carcinoma with liver explant correlation. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2017;47(12):1299-307.

b . 学会発表

金子順一、増田晃一、有田淳一、赤松延久、阪本良弘、長谷川潔、田村純人、國土典宏  
Indocyanine green 蛍光法による肝細胞がんの真の診断能 術前 multi detector-row computed tomography と移植時摘出全肝における Indocyanine green 蛍光法の比較  
2017 年 4 月 29 日 第 117 回日本外科学会定期学術集会

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当なし。