

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
総括研究報告書
血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の肝移植に関する研究
主任研究者 江口 晋
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

本研究班3年間の成果を総括する。血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植の問題点は、1. 移植のタイミング判断が困難、2. 周術期管理が困難、の2点であったため、それぞれを解決するべく研究を展開した。前者については脳死肝移植登録の緊急度をランクアップし、さらに今後Model for end-stage liver disease (MELD)スコアをベースにしたものに変更される予定のため、従来のシステムをどう適用していくかを議論し、案を作成して承認された。また、肝細胞癌に対する適応についてもHCV単独感染症例との差異を明らかにするべく全国調査を行った。後者についてはHIV治療、HCV治療、そして免疫抑制療法それぞれを標準化し、研究期間中に全国で3例の肝移植を同様のプロトコルを用いて良好な結果を得ることができた。また、研究内容を広く一般に伝える目的で公開シンポジウムを開催した。以上の成果を『血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植のベストプラクティス2018』として刊行し、全国へ情報発信していく。

分担研究者

江川 裕人（東京女子医科大学 消化器外科 教授）
江口 英利（大阪大学大学院 消化器外科 准教授）
上平 朝子（大阪医療センター 感染症内科 科長）
遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）
玄田 拓哉（順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 准教授）
國土 典宏（東京大学 大学院医学系研究科 教授）
嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 准教授）
高槻 光寿（長崎大学大学院 移植・消化器外科 准教授）
塚田 訓久（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長）
中尾 一彦（長崎大学大学院 消化器内科 教授）
八橋 弘（長崎医療センター臨床研究センター 臨床研究センター長）
四柳 宏（東京大学大学院 防御感染症学 准教授）

A. 研究目的

血液製剤を介するHIV/HCV重複感染が社会問題となっている本邦においては、肝不全に対する治療の選択肢として肝移植治療を安定して供給することは社会からの要請であり、患者救済のため急務である。本研究の目的は、HIV/HCV重複感染者における肝移植適応基準および移植周術期のプロトコルを確立することであり、そのための研究を展開してきた。本研究班の3年間

の成果を総括する。

B. 研究方法

肝移植適応基準の検証・確立

これまでの研究に基づき重複感染者における脳死登録ポイントのランクアップを行い、早期に登録可能となったが、平成30年度以降、より客観性の高いMELD (Model for end-stage liver disease) スコアによる緊急度評価に変更予定で

あるため、同基準によるランクアップ加点システムの構築を行った。

肝線維化マーカーの探索

HIV/HCV重複感染者への肝移植経験の豊富なイタリアUdine大学と協力し、肝移植後の肝生検サンプルを用いてマイクロアレイでmicroRNA(miRNA)を網羅的に解析し、肝線維化マーカーを探索した。

肝細胞癌調査および登録

HCV感染は肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) の高リスクであり、HCCは肝移植の成績を左右する重要な因子であるため、HCC合併の実態を全国のエイズ診療施設へアンケート調査した。また、日本肝癌研究会の症例登録システムへHIV感染の有無を登録できるようにした。

周術期管理の標準化

HIV 治療では免疫抑制剤と相互作用のないインテグラーゼ阻害剤 raltegravir を術前から投与して術後は可及的速やかに再開、HCV 治療は術後再発に対し direct acting antivirals(DAA)を使用、免疫抑制療法は導入に basiliximab (シムレクト) を用いるプロトコールとし、全国で 3 例の症例に脳死肝移植を施行した。

公開シンポジウム開催

研究班の成果を広く情報発信するべく、一般市民を対象とした公開シンポジウムを東京で開催した。

(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る。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持する。

C. 研究結果

肝移植適応基準の検証・確立

まず、HIV/HCV重複感染者に対しても肝移植の緊急度評価としてMELDスコアをそのまま適用するのが適切であるか否かを文献的に検討したところ、血友病に対する血液製剤による感染では脳死登録待機中の死亡率が有意に高く、MELDスコアによる登録基準ではHCV単独感染者と比較し救命が難しい可能性が示唆された(Ragni et al. *Haemophilia* 2013)。そこで重複感染者における予後を検討するため、まず現行の本邦での脳死登録基準における登録時のMELDスコアを肝移植適応評価委員会のデータをもとに調査したところ、中央値はそれぞれ緊急度6点(CP-C (重複感染者ではCP-Bに相当))が16点、緊急度8点(CP-CかつMELD25点以上 (重複感染者ではCP-Cに相当))が27点であった。さらに、移植待機中にMELDが1上昇するのにおよそ100日(約3か月)かかるため、登録以降半年ごとにMELDスコアを2点加算していく案を作成した。つまりHIV/HCV重複感染症例では、代謝性疾患などと同様に「MELDで評価できない疾患群」の扱いとなり、CP-B症例はMELD16点、CP-C症例はMELD27点で登録し、それぞれ半年ごとに2点ずつ加算していくこととした。

肝線維化マーカー探索

Udine大学にて、HIV/HCV重複感染者に対して脳死肝移植を施行した22例の術後肝生検組織のmicroRNAを、19例のHCV単独感染に対する肝移植症例と比較した。miR101, 122, 155, 192, 338の4種類のmiRNAが有意に重複感染者で発現が低下しており、線維化マーカーとして有用で

ある可能性が示唆された。

肝細胞癌調査および登録

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 次アンケートとして問い合わせた。139 施設より回答を得られ（回答率 31.3%）、参加可能な返答は 13 施設、HCC 症例数は 38 例であった（詳細は別項）。そのうち、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、Child-A で単発症例が 6 例あるにも関わらず切除例はなかった。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。

周術期管理の標準化

全国で 3 例の脳死肝移植を施行し、いずれも周術期管理は本研究で確立したプロトコルを基本としたが、1 例は免疫抑制療法導入に basiliximab を使用しなかった。また、1 例は術前広汎な抗 HLA 抗体産生に伴い血小板低下が著明であったため、トロンボポエチン受容体作動薬を投与して血小板数を 10 万/ μ l 前後に維持した状態で手術に臨むことができた。3 例とも術後経過は良好で肝機能正常、HIV は測定感度以下、HCV は SVR を達成している。

公開シンポジウム開催

2016 年 10 月 1 日（土）16:00～18:00 に東京（ステーションコンファレンス東京）にて公開シンポジウムを開催した。当研究の概要を報告したのち、6 名のシンポジストとともに参加者とのディスカッションを行った。約 50 名の一般市民の参加を得られ、

有意義な討論が行われた。また、国際国立医療研究センター（エイズ治療・研究開発センター）の HP へこれも一般向けの『肝移植相談窓口』を開設し、現在までに数件の相談を受けている。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の問題点は HCV 単独感染と比較して 2 点あり、

肝不全が急激に進行し移植施行のタイミングが遅れる、周術期管理が困難、ということであった。前者に対して Child 分類をもとにした緊急度ランクアップが既に承認されているが、今後 MELD スコアを基準にした一律で自動的な登録への予定となっているため、この緊急度ランクアップをどう適用するかを検討した。重複感染者は、代謝性疾患などと同様に「MELD で評価不能な疾患群」の扱いとなり、肝硬変で徐々に肝不全が進行する HCV 単独感染症例よりも急変の可能性が高い重複感染においては、合理的なシステムとなったが、今後適宜見直しの必要がある。また、重複感染症例に特徴的な肝線維化進行のメカニズムを明らかにする目的で肝移植後の肝生検組織を用いた miRNA の検討を行い、興味深い知見を得た。以前、当研究班において肝移植時の摘出肝を用いて線維化を抑制する miRNA101 が重複感染者で発現低下していることを報告したが（Miyasaki/Takatsuki et al. Ann Transplant 2017）、今回は肝移植後のサンプルであり、HIV 感染により正常肝がどのように線維化が進行していくかのメカニズムを解明するきっかけとなる可能性がある。

HCC の合併については全国の施設にアンケート調査を行い 24 例の症例を得たが、協力可能施設や症例数が十分でなく、引き続き検討が必要である。現時点では、・HCV 治療症例が少ない、・切除症例が少ない、・癌関連死が多い、というデータが得られ、より適切な診療を求められている状況かもしれない。今後 DAA 治療の普及などにより HCC の診療も大きく変化していく可能性があるため、包括的な検討が必要である。

当研究班の直接の目標である患者救命については、現在までの研究結果をもとに確立した周術期プロトコルで3例の症例を脳死肝移植で救命できた。引き続き症例を集積してフィードバックし、移植適応と周術期管理は必要に応じて適宜更新していく必要がある。

また、当研究班の成果と意義を広く情報公開する目的で公開シンポジウムを開催、また本邦のエイズ診療として最大施設のひとつである国立国際医療研究センターのHPへ肝移植相談窓口を開設した。本研究の対象は「エイズ」、「肝移植」と専門性が高い領域であるため、積極的な情報公開が引き続き必要である。

E. 結論

肝移植適応と周術期管理についてはひとまず確立できた。多数の症例をもとに解析できる領域ではないため、現時点での最善策として『血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植のベストプラクティス 2018』として本研究の結果をまとめ、情報発信していく。

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. *Hepatology 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. Ikegami T, Ueda Y, Akamatsu N, Ishiyama K, Goto R, Soyama A, Kuramitsu K, Honda M, Shinoda M, Yoshizumi T, Okajima H, Kitagawa Y, Inomata Y, Ku Y, Eguchi S, Taketomi A, Ohdan H, Kokudo N, Shimada M, Yanaga K, Furukawa H, Uemoto S, Maehara Y. Asunaprevir and daclatasvir for recurrent hepatitis C after liver transplantation: A Japanese multicenter experience. *Clin Transplant.* 2017;31.
4. 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.
5. Eguchi S, Hara T, Takatsuki M. Liver transplantation for metastatic liver tumors. *Hepatology Res.* 2017;47:616-621.
6. 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ipient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