

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

重複感染者の線維化進行のメカニズム解明のためイタリアの Udine 大学と共同研究を行い、肝移植後の肝生検組織の miRNA 解析から移植後早期より線維化を抑制する miRNA の発現が低下していることが明らかとなった。また肝移植適応を考慮するにあたり重要な肝細胞癌の全国調査を行い、『Child-A かつ単発』であっても肝切除を行われていない症例が多く存在することが明らかとなり、診療ガイドラインに沿った適切な治療が施行されていない可能性が示唆された。また、潜在的に肝移植適応となる患者が相当数いる可能性があるため、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（ACC）の救済医療室と連携し、全国の重複患者で肝移植適応の可能性のある症例の相談を受け入れ、現在までに 4 例の相談事例が発生している。

昨年度までの血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植の研究成果として、緊急度ランクアップによる脳死肝移植登録基準の策定や、周術期管理として免疫抑制療法/HIV 治療/HCV 治療の標準化等を行い、現在までに全国で 3 例の脳死肝移植を施行して良好な結果を得ている。以上の成果を『血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のベストプラクティス』として刊行した。

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 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 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（東京大学医科学研究所 教授）

A．研究目的

血液製剤を介しての HIV/HCV 重複感染（以下重複感染）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。本研究の主目的は、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

ることである。また、同時に重複感染症例の肝線維化進行のメカニズムを明らかにし、肝不全への進展を抑制する治療法を模索することも目的とする。

B．研究方法

今後脳死肝移植登録の登録基準が従来の Child-Pugh 分類から MELD スコアへ移行するにあたり、当研究班で策定した緊

急度ランクアップも変更に対応できるように昨年度までに整備した。現在までに全国で3例(長崎大学、北海道大学、慶應大学)の脳死肝移植を施行し、全例良好な肝機能を維持して生存中である。

本年度は、重複感染症例における肝線維化メカニズムの解明、肝細胞癌の全国調査、ACC救済医療室との連携、について研究を展開した。

肝線維化メカニズムの解明

本研究班において、全国で肝移植を施行された症例10例を対象として移植時摘出肝の組織を用いて解析を行い、肝線維化を抑制するとされるmicroRNA(miRNA)101が重複感染症例で発現低下していることを示した(Miyaaki et al. Ann Transplant)。同様に、肝移植後のmiRNAの発現を、重複感染症例に対する肝移植の経験が豊富なイタリアUdine大学と共同で術後肝生検の組織を用いて解析を行った。

肝細胞癌調査

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。

ACC救済医療室との連携

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(ACC)の救済医療室と連携し、全国の重複患者で肝移植適応のある可能性のある症例の相談を受け入れた。

(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

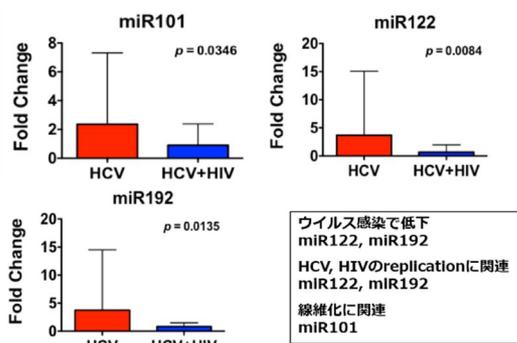
脳死肝移植施行例

現在までに全国で3例の脳死肝移植を施行している(長崎大学、北海道大学、慶應大学)。全例40代男性で、本研究班による緊急度ランクアップにより、従来では6点であるところを8点での登録で肝移植を施行された。全例免疫抑制療法はバジリキシマブ(シムレクト®)併用、HIVに対してはカルシニューリンインヒビターの血中濃度に影響しないラルテグラビルを用い、術後HCV再発に対してdirect acting antivirals(DAA)によるインターフェロンフリー治療とした。全例HCVウイルス排除に成功し、肝機能良好で生存中である。また、北海道大学の症例は門脈圧亢進症により血小板低値であるが広汎な抗HLA抗体を有し手術時の血小板製剤の確保が困難であったため、待機期間中にトロンボポエチン受容体作動薬(ロミプレート®)を間欠的に投与して血小板数をほぼ正常化して移植に臨むことができた。今までの研究成果とこれらの症例の周術期管理をもとに『血液製剤によるHIV/HCV重複感染症例に対する肝移植のベストプラクティス』としてまとめ、発刊した。

肝線維化メカニズムの解明

イタリアUdine大学において重複感染症例に対して脳死肝移植を行い、術後定期的に肝生検が行われていた症例22例と、HCV単独感染に対して肝移植を行った19例の間

でmiRNAの発現を比較した。検体は針生検によるホルマリン固定/パラフィン包埋切片であったが、十分量のRNA抽出が可能であった。肝移植後6か月において組織学的に線維化がみられない時点でも、miRNA101（肝線維化に関連）、122/192（ともに感染・HIV/HCVのreplicationに関連）が重複感染症例において有意に発現低値であった。



肝細胞癌調査

現在、日本肝癌研究会の肝癌登録データベースに HIV 感染有無の項目を追加し、全国症例の前向きな登録が可能となっている。また、後方視的研究として全国のエイズ診療拠点施設 44 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 12 施設、HCC 症例数は 24 例であった。全例男性で診断時年齢の中央値は 49（34-67）、HCC の個数は 2（1-多数）で最大径は 21 mm（7-100 mm）であり、11 例（46%）が単発であった。HCC 治療は 18 例（75%）に施行されており、内容は経皮経肝動脈的の化学塞栓療法（TACE）11 例、ラジオ波焼灼術 6 例、脳死肝移植 1 例、不明 7 例であった。特に肝癌診療ガイドラインで肝切除が推奨される『Child 分類 A で単発』の症例 11 例においても手術は施行されておらず、うち 4 例が再発死していた。

ACC救済医療室との連携

ACC 救済医療室と連携し脳死肝移植登録と肝硬変症例の支援についての個別相談を受け入れ、現在までに 4 例の事例を対応し、東北地方と東海地方に出向して実際に主治医と患者へ面談を行った。2 例を肝移植適応と判断し脳死肝移植登録へ向けて手続きを行い 1 例登録完了、1 例肝機能検査を施行、1 例は現時点で肝移植適応なく、HCC に対して治療を提案し重粒子線治療を行うこととなった。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の成績は、HCV 単独感染者に対するものよりも成績が低下することが知られており、その主な原因として急激に進行する肝不全への対応が遅れることが問題となっていた。そのため、昨年度までの研究で脳死肝移植登録の順位（緊急度）をランクアップし、より早期に肝移植を施行することが可能となっているが、そもそもなぜ重複感染症例が急激な線維化進行から肝不全に到るかは不明である。重複感染の肝組織像としていわゆる非硬変性門脈圧亢進症（NCPH）が特徴であるが、そのメカニズム解明から予防治療や肝移植登録のタイミングを明らかにするため、Udine 大学と共同研究を行った。以前の本研究成果から、移植を施行された非代償性肝硬変の摘出肝組織中の miRNA101/149（いずれも肝線維化を抑制）が HCV 単独感染症例と比較して低発現であることがわかっていたため（Miyaaki/Takatsuki et al. Ann Transplant 2017）、今回は肝移植後の miRNA の変化を調査することとした。肝針生検のホルマリン固定パラフィン包埋小切片からでも解析に足る十分量の RNA 抽出が可能であり、肝移植後 6 か月において組織学的に線維化がみられない時点でも、miRNA101（肝線維化に関連）、122/192（ともに感染・HIV/HCV の replication に関連）が重複感染症例において有意に発現低値であった。線維化マーカーとして早期発見や予防治療につながる可能性の

ある知見であり、引き続きその意義や利用についての研究を継続する必要がある。

また、HCCの合併については文献的にHCV単独の場合と比較して、・若年発症が多い、・瀰漫/浸潤型が多い、・CD4数で予後が規定される、等の報告があるが、国内の血液製剤による感染者のデータは不明であった。今回、全国のエイズ診療拠点病院より24例の症例が集積されたが、アンケートの回収率は31%と十分とはいえず、正確な実態が明らかになったとはいえない点もある。少ない症例の解析から明らかになったことは、おそらく血友病による出血やHIV治療との関連からか、本邦の肝癌診療ガイドラインに沿った標準治療が適切に施行されていない可能性があった。Child-A分類で単発症例は大きさにより肝切除が第一選択となるが、11例中手術を施行された症例はなく、5例が再発し4例が再発死していた。この結果をもとに、今後適切な治療を可及的に施行するように提案していくとともに、血友病症例に対する、特に肝胆膵外科の高侵襲手術(高難度手術)について全国調査を展開していく予定である。

さらに、本邦で最も多数のHIV症例を診療し、データも豊富なACCの救済医療室と連携し、全国の症例について肝移植適応や肝硬変診療についての相談を受け入れることとした。現在までに4例の事案を対応し、うち2例は肝移植適応と判断して1例を脳死肝移植へ登録した。重複感染例は関連する診療科が血液内科や感染症内科など多様であり中心となる診療科が明確でないことも多く、消化器科や肝臓内科の関わり方も不定であることが往々にしてあるため、医師や患者からの相談窓口としての対応は重要であると考え。引き続き連携を密にし、研究班として重複感染者に対する肝移植のタイミングを逸さないよう心掛けていく必要がある。

また、別項で述べられているごとく、いわゆるインターフェロンフリーのdirect acting antivirals(DAA)治療により重複感

染者でも高率にウイルス排除が可能な時代となってきているため、SVR達成症例の肝移植適応をどうするかも来年度以降の重要なテーマとなる。

E. 結論

血液製剤によるHIV/HCV重複感染者の脳死肝移植登録基準や周術期管理をひとまず確立し、肝移植医療の標準化は実現しつつある。今後、肝線維化メカニズム解明からより適切な肝移植のタイミング、さらに肝移植を回避できるような予防治療の確立を目指し、さらに現行の肝移植適応症例をなるべく多く拾い上げ、血液製剤による薬害被害者の救済を研究班として継続していく。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hibi T, Eguchi S, Egawa H. Evolution of living donor liver transplantation: a global perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:388-389.
2. Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Shibata H, Taura N, Eguchi S, Nakao K. Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatol Res.* 2018;48:1045-1054.
3. Nishida N, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Sci Rep.* 2018;8:8071.
4. Eguchi S, Hibi T, Egawa H. Liver transplantation: Japanese

- contributions.
J Gastroenterol. 2018 May 14.
5. Kaido T, Shinoda M, Inomata Y, Yagi T, Akamatsu N, Takada Y, Ohdan H, Shimamura T, Ogura Y, Eguchi S, Eguchi H, Ogata S, Yoshizumi T, Ikegami T, Yamamoto M, Morita S, Uemoto S. Effect of herbal medicine daikenchuto on oral and enteral caloric intake after liver transplantation: A multicenter, randomized controlled trial. Nutrition. 2018;54:68-75.
 6. Aibara N, Ohyama K, Hidaka M, Kishikawa N, Miyata Y, Takatsuki M, Eguchi S, Kuroda N. Immune complexome analysis of antigens in circulating immune complexes from patients with acute cellular rejection after living donor liver transplantation. Transpl Immunol. 2018 ;48:60-64.
 7. Shirabe K, Eguchi S, Okajima H, Hasegawa K, Marubashi S, Umeshita K, Kawasaki S, Yanaga K, Shimada M, Kaido T, Kawagishi N, Taketomi A, Mizuta K, Kokudo N, Uemoto S, Maehara Y; Japanese Liver Transplantation Society. Current Status of Surgical Incisions Used in Donors During Living Related Liver Transplantation-A Nationwide Survey in Japan. Transplantation. 2018 ;102:1293-1299.
 8. Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Okada S, Ono S, Adachi T, Eguchi S. A prospective single-institute study of the impact of Daikenchuto on the early postoperative outcome after living donor liver transplantation. Asian J Surg. 2019;42:126-130.
 9. 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. 2018;48:383-390.
 10. Eguchi S, Soyama A, Hara T, Natsuda K, Okada S, Hamada T, Kosaka T, Ono S, Adachi T, Hidaka M, Takatsuki M. Standardized hybrid living donor hemihepatectomy in adult-to-adult living donor liver transplantation. Liver Transpl. 2018;24:363-368.
 11. Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. PNPLA3 as a liver steatosis risk factor following living-donor liver transplantation for hepatitis C. Hepatol Res. 2018;48:E335-E339.
- 2 . 学会発表
- 1 . 原 貴信, 曾山明彦, 日高匡章, 大野慎一郎, 足立智彦, 岡田怜美, 濱田隆志, 前川恭一郎, 高槻光寿, 江口 晋
生体肝移植術後早期合併症に対して再手術を要した症例の検討
第 54 回日本腹部救急医学会総会 東京 2018.3.8-9
 - 2 . 高槻光寿, 日高匡章, 曾山昭彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 原 貴信, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 江口 晋
高難度肝胆膵外科の技術継承: 長崎大学における肝移植医育成システム
第 118 回日本外科学会定期学術集会 東京 2018.4.5-7
 - 3 . 大野慎一郎, 曾山明彦, 日高匡章, 足立智彦, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
当科における脳死肝移植の検討
第 118 回日本外科学会定期学術集会 東京 2018.4.5-7
 - 4 . 夏田孔史, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 濱田隆志, 前川恭一郎, 岡田怜美, 三好敬之, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
血液製剤による HIV/HCV 重複感染者において APRI/FIB4 は食道静脈瘤モニタリングに有用である
第 6 回九州門脈圧亢進症研究会 福岡 2018.5.19
 - 5 . 高槻光寿, 日高匡章, 曾山昭彦, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 濱田隆志, 岡田怜美, 前川恭一郎, 金高賢悟, 江口 晋
生体肝移植ドナー手術の進化: 長崎大学の工夫
第 36 回日本肝移植研究会 東京 2018.5.25-26

6. 日高匡章, 曾山明彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 松島 肇, 原 貴信, 岡田怜美, 濱田隆志, 三好敬之, 高槻光寿, 江口 晋
高齡ドナー、レシピエントが生体肝移植の成績に与える影響 - クッパ 細胞、グラフト肝重量の検討 -
第 36 回日本肝移植研究会 東京 2018.5.25-26
7. 宮明寿光, 三馬 聡, 柴田英貴, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦
肝移植後の体重変化と脂肪肝発生に関する因子の検討
第 36 回日本肝移植研究会 東京 2018.5.25-26
8. Susumu Eguchi Living donor liver transplantation over 30 years
第 30 回日本肝胆膵外科学会学術集会 横浜 2018.6.7-9
9. Mitsuhsa Takatsuki, Masaaki Hidaka, Akihiko Soyama, Tomohiko Adachi, Shinichiro Ono, Satomi Okada, Takashi Hamada, Kyoichiro Maekawa, Hajime Matsushima, Kengo Kanetaka, Susumu Eguchi
Long-term outcome of endoscopic stenting for biliary stricture after living donor liver transplantation.
第 30 回日本肝胆膵外科学会学術集会 横浜 2018.6.7-9
10. Koji Natsuda, Akihiko Soyama, Masaaki Hidaka, Tomohiko Adachi, Shinichiro Ono, Satomi Okada, Takashi Hamada, Mitsuhsa Takatsuki, Susumu Eguchi
The efficacy of hybrid living donor hepatectomy: lessons learned from consecutive 120 cases in a single center
第 30 回日本肝胆膵外科学会学術集会 横浜 2018.6.7-9
11. 高槻光寿, 江口 晋, 玄田拓哉
血液製剤による HIV/HCV 重複感染に対する肝移植 緊急度に関する考察
第 54 回日本肝臓学会総会 大阪 2018.6.14-15
12. 宮明寿光, 江口 晋, 中尾一彦
肝移植後の体重変化と脂肪肝発生に関する因子の検討 第 54 回日本肝臓学会総会 大阪 2018.6.14-15
13. 吉元智子, 日高匡章, 曾山明彦, 夏田孔史, 原 貴信, 足立智彦, 大野慎一郎, 岡田尚子, 高槻光寿, 江口 晋
血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者における肝予備能評価法と食道静脈瘤形成の関連性の検討 第 73 回日本消化器外科学会総会 鹿児島 2018.7.11-13
14. 高槻光寿, 夏田孔史, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 岡田尚子, 金高賢悟, 宮明寿光, 中尾一彦, バッカラーニ ウンベルト, リサリティ アンドレア, 江口 晋
HIV/HCV 重複感染者における肝線維化マーカーとしての micro RNA 測定とその意義 第 25 回日本門脈圧亢進症学会総会 大阪 2018.8.20-21
15. 江口 晋, 松島 肇, 江川裕人
移植医負担軽減のための互助制度導入に関するアンケート結果-肝移植の立場から - 第 54 回日本移植学会総会 東京 2018.10.3-5
16. 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 岡田怜美, 山口 峻, 前川恭一郎, 三好敬之, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
生体肝移植ドナーの短期、長期成績 - ハイブリッド肝採取導入と脂肪肝ドナーのフォローアップ - 第 54 回日本移植学会総会 東京 2018.10.3-5
17. 濱田隆志, 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 岡田怜美, 前川恭一郎, 三好敬之, 山口 峻, 黄 宇, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
肝移植後に発症した血栓性微小血管症 (TMA) の検討 第 54 回日本移植学会総会 東京 2018.10.3-5
18. 山口 峻, 日高匡章, 濱田隆志, 丸屋安広, 夏田孔史, 大野慎一郎, 高槻光寿, 江口 晋
生体肝移植レシピエントにおいて免疫グロブリン G (IgG) 値が術後感染症、短期成績に与える影響 第 54 回日本移植学会総会 東京 2018.10.3-5

19 . 末廣智之, 宮明寿光, 柴田英貴, 三馬
聡, 田浦直太, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻
光寿, 江口 晋, 中尾一彦
肝移植が骨代謝に与える影響
第 22 回日本肝臓学会大会 (JDDW) 神戸
2018.11.1-4

20 . 江口 晋 血液製剤による HIV/HCV
重複感染患者に対する肝移植
第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会
2018.12.2-4

21 . 高槻光寿, 夏田孔史, 江口 晋
血液製剤による HIV/HCV 重複感染者
に対する肝移植: 本邦の現状
第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会
2018.12.2-4

22 . Pravisani R, Baccarani U, Bulfoni M,
Cesselli D, Lorenzin D, Marzinotto S,
Cherchi V, Adani G.L, Pravisani R,
Turetta M, Neltrami A.P, Righi E,
Terrosu G, Okada N, Bassetti M, Di
Loreto C, Takatsuki M, Eguchi S,
Risaliti A
Different miRNA expression in
transplanted livers of HCV mono-
infected and HCV/HIV co-infected
recipients.
第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会
2018.12.2-4

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