

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 重複感染患者の肝移植適応に関する研究」
～ 脳死肝移植に向けた適応症例の検討と今後の課題 ～

研究分担者 浅岡 忠史 大阪大学大学院 消化器外科 助教
江口 英利 大阪大学大学院 消化器外科 准教授

研究要旨 HIV/HCV 重複感染患者は、HCV 単独感染患者などに比して急速に肝不全へと進行するリスクが高いとされる。今回、大阪大学・大阪医療センターの共同研究者により、大阪医療センターに通院歴のある薬害による HIV/HCV 重複感染患者について、SVR 後の肝機能の推移について評価するとともに、脳死肝移植に向けた適応症例の検討ならびに新たな関連施設間連携の構築について検討した。

共同研究者

白阪琢磨、上平朝子、西田恭治（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）
三田英治（国立病院機構大阪医療センター 消化器内科）
富山 佳昭（大阪大学大学院 血液・腫瘍内科学 准教授）
後藤邦仁（大阪大学大学院 消化器外科）

A. 研究目的

血液製剤由来の HIV/HCV 重複感染者の予後は、抗 HIV 療法（antiretroviral therapy：ART）に著しい改善を認めたが、その一方で HCV 肝硬変から肝不全に至る症例が増加している。このような症例に対しては、肝移植が唯一の救命手段であるが、現時点ではその適応については明らかにされていない。

今回、これまでに C 型肝炎に対する抗ウイルス治療にて SVR が得られた、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者 9 症例について、治療後の肝機能の推移ならびに今後の課題について検討を行った。

B. 研究方法

大阪医療センターに通院歴のある薬害による HIV/HCV 重複感染症例 9 例の治療経過と肝機能の推移について検討した。

C. 研究結果

検討を行った血液製剤由来の HIV/HCV 重複感染者 9 例の全例が男性患者で、このうち、1 例を除く 8 例が 40 歳代で年齢中央

値 42（40-55）歳と HIV 陰性例に比して、若年での進行例が多く見られた（Table 1）。血友病 A/B がそれぞれ 7/2 例で、HCV genotype は Group1/1b/3a/不明が 3/2/3/1 例で、いずれも SVR が得られている症例であった。

肝機能はいずれも SVR が得られてからは、比較的維持できており、T-Bil1.7（0.7-3.0）（mg/dl）、Alb 4.3（3.0-4.8）（g/dl）、PT 83（59-108）%で、すでに脳死登録を行っている 1 例を含めた 2 例が Child7B で、7 例は Child A の症例であった。

現在の問題点としては、FibroScan の結果が 14（8.5-30.4）KPa と高値を示す通り、見かけ上の肝機能に比して、肝線維化の進行例が多く、このうち肝生検を施行していた 2 例では Child 分類は Grade A ながら組織学的に F4 と診断されていた。また、9 例中 5 例で、脾摘、BRTO をはじめとした食道静脈瘤の治療歴があり、C 型肝炎に対する抗ウイルス治療後、HCV-RNA も検出感度未満を維持しているにもかかわらず、肝線維化と門脈圧亢進症に伴う血小板減少や傍食道静脈瘤などの合併症に注意深い観察

が必要と思われた。

また、9例中3例でミラノ基準内ながらHCCの合併を認めており、1例に腹腔鏡下肝切除を、残る2例にTACE/RFAによる治療を行い、コントロールを行っているが、手術症例1例で、早期再発を認めRFAによる追加治療を行った症例もあり、再発のインターバルからも脳死登録が急がれる症例も見られることから、SVR後も発癌に対する注意深い経過観察と適切な局所治療が重要となると思われた。

その他、大阪医療センターと大阪大学との連携強化の一環として、大阪医療センターにおける該当患者に関する診療情報にリアルタイムにアクセス可能なリモートシステムの構築についても具体化されており、今後のさらなる診療情報の共有に役立つものと思われる。

D. 考察

本邦での脳死移植はドナーが非常に少なく、実際に移植を受けられるレシピエントは医学的緊急度が8~10点の患者が大部分を占めている。HIV/HCV重複感染患者は比較的肝機能は保たれているが、既存の報告によると重複感染例は肝線維化の進行が早いとされ、現行の待機点数評価では脳死肝移植待機リストに登録しても移植に至らないことが予想される。最適な移植のタイミングを考慮した適応基準を検討する必要性があるが、その判断基準となるような指標はなく、開発が期待される。現に我々の検討症例においても、HCV-RNAが検出感度以下となった以降も、見かけ上の肝機能と異なり、肝線維化の進行している症例を多く認めていた。そのひとつに、ART再開に伴う抗レトロウイルス剤による肝障害なども考えられたが、原因については今後の検証を要する。

また、これに伴い門脈圧亢進症による傍食道静脈瘤の合併や脾腫に伴う血小板減少、汎血球減少などにも注意を要するほか、SVR後にみられる、若年でのHCC合併に対して注意深い経過観察が必要であると思われる。

既存の文献から考察する限りでは、HIV/HCV重複症例におけるHCC合併のリスク因子として、高齢、B型肝炎の併存、CD4cellカウント低値、肝硬変の合併などがあげられており、これらを指標としたモニタリングが重要と思われる。

HIV/HCV重複症例に合併したHCCに対する肝移植の適応については、既定の基準はないものの、HIV感染症の病勢とこれまでのミラノ基準を加味した適応を当面の指標とするのが妥当と考えられており、これを一つの指標として脳死肝移植の適応を考慮していく必要があると思われた。

E. 結論

HCVに対する抗ウイルス治療後の肝機能は比較的維持されていたが、HIV/HCV重複感染患者の肝線維化の進行は早い可能性があることから、今後は肝発癌とこれに対する適切な局所治療が重要となるほか、HCCに対する局所治療が不能となった際の肝移植の適応についても吟味していく必要がある。また、分担施設間によるリアルタイムな連携システムの構築についても具体化し、現実のものとしてゆくことが重要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

Table 1. 薬害による HIV/HCV 重複感染症例の検討

症例	年齢	性別	血友病	HCV genotype	HCV治療	HCV治療効果	食道静脈瘤治療歴	脳症	腹水	C D 4 Tcell (/μl)	T-Bil (mg/dl)	Alb (g/dl)	PT (%)	Child 分類	FibroScan (KPa)	HCC 合併
1	45	M	B	1b	SOF/LDV	SVR	無	無	無	323	3.0	4.5	59	7B	21.6	無
2	40	M	A	1b	SOF/LDV	SVR	有	無	無	430	0.8	4.8	98	5A	14.0	無
3	44	M	B	Group 1	SOF/LDV	SVR	無	無	無	523	1.8	3.5	88	6A	17.9	無
4	55	M	A	3a	SOF/RBV	SVR	有	無	無	374	1.5	4.4	91	5A	12.0	無
5	41	M	A	Group 1	SMV/PR	SVR	無	無	無	728	0.8	4.5	108	5A	8.5	有
6	42	M	A	3a	SOF/RBV	SVR	無	無	無	509	0.7	4.1	75	5A	12.2	有
7	40	M	A	3a	SOF/DCV/RBV	SVR	有	無	無	518	2.9	3.9	77	6A	30.4	無
8	43	M	A	Group 1	PEG/RBV	SVR	有	無	有	562	1.8	3.0	76	7B	/	有
9	42	M	A	/	/	SVR	有(BRTO)	無	無	143	0.6	3.3	79	6A	/	無

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Sasaki K, Akagi T, Asaoka T, Eguchi H, *et al.* Construction of three-dimensional vascularized functional human liver tissue using a layer-by-layer cell coating technique. *Biomaterials*. 2017 Jul; 133:263-274.
- 2) Fukuda Y, Asaoka T, Eguchi H, *et al.* Clinical impact of preoperative sarcopenia on the postoperative outcomes after pancreas transplantation. *World J Surg*. 2018 Oct; 42(10):3364-3371.
- 3) Fukuda Y, Akagi T, Asaoka T, Eguchi H, *et al.* Layer-by-layer cell coating technique using extracellular matrix facilitates rapid fabrication and function of pancreatic β-cell spheroids. *Biomaterials*. 2018 Apr;160:82-91
- 4) Kubo M, Eguchi H, Asaoka T, *et al.* Magnetic compression anastomosis for the complete dehiscence of hepaticojejunostomy in a patient after living-donor liver transplantation. *Surg Case Rep*. 2018 Aug 15;4(1):
- 5) Okumura Y, Noda T, Eguchi H, Asaoka T, *et al.* Short- and Long-term Outcomes of De Novo Liver Transplant Patients Treated With Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus. *Transplant Direct*. 2017 Aug 23 ;3(9)
- 6) Okubo K, Eguchi H, Asaoka T, *et al.* Identification of novel and noninvasive biomarkers of acute

cellular rejection after liver transplantation by protein microarray. *Transplant Direct* 2016 Nov 18; 2(12)

- 7) Asaoka T, Ruiz P, *et al.* Clinical significance of intragraft miR-122 and -155 expression after liver transplantation. *Hepato Res*. 2015 45(8): 898-905.
- 8) Marubashi S, Nagano H, Eguchi H, Wada H, Asaoka T, *et al.* Minimum graft size calculated from pre-operative recipient status in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2015 [Epub ahead of print].

日本語論文

- 1) 浅岡忠史, 江口英利, 他 . 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 . 24-29 , 2018.
- 2) 浅岡忠史, 他 . 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版 . 68-72 , 2018
- 3) 浅岡忠史, 伊藤壽記, 剣持 敬 . 本邦肝移植症例登録報告 . 移植 53,104-309 , 2018

2. 学会発表

国内学会

- 1) 久保維彦, 江口英利, 浅岡忠史, 他 . 当院における肝移植術後菌血症の発症リスクおよび予後の検討. 日本移植学会 2018/10 , 東京
- 2) 後藤邦仁, 江口英利, 浅岡忠史, 他 . ミラノ基準を逸脱した肝細胞癌症例に対する生体部分肝移植の適応拡大に向けた検討. 日本移植学会 2018/10 ,

東京
3) 林 覚史, 江口英利, 浅岡忠史, 他 .
当院にて経験した成人脳死肝腎同時移植の1例. 日本移植学会 2018/10 ,
東京

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

む。)
1 . 特許取得
なし
2 . 実用新案登録
なし
3 . その他
なし