

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 重複感染者に対する脳死肝移植実施症例の報告  
研究分担者 嶋村 剛 北海道大学病院 臓器移植医療部 部長

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染に起因した肝細胞癌合併肝硬変に対し脳死肝移植を施行した。術前の問題点 脾機能亢進に伴う血小板減少 広汎な抗 HLA 抗体の存在 第Ⅲ凝固因子欠損に対し、トロンボポエチン受容体作動薬の継続投与 移植時の HLA 適合血小板投与、第Ⅲ凝固因子の綿密なモニターと補充により安全な肝移植術を施行しえた。術後 41 日目に退院。術後 5 ヶ月から DAA を投与し HCV は現在も SVR を維持している。更にプロトコール肝生検により肝線維化の無い良好なグラフトの生着を確認した。また腎機能増悪傾向から、Tacrolimus→ mTOR 阻害剤への変更を実施した。

共同研究者

遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）

後藤 了一（北海道大学病院 消化器外科 I 特任助教）

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染に起因した HCC 合併非代償性肝硬変症例に対する脳死肝移植後の適切なフォローと治療の提供。

B. 研究方法

HIV/HCV 重複感染による HCC 合併非代償性肝硬変症例に対し、術前の問題点を整理、対策を講じることで安全な脳死肝移植を実施した。移植後社会復帰に向けて脾動脈瘤、HCV、血友病性膝関節症の治療を計画し実施した。術後経過を移植前後の CBC、生化、血液凝固検査、第Ⅲ因子活性定量、CD4 細胞数、HCV 並びに HIV のウィルス量、抗 HLA 抗体、免疫抑制剤（タクロリムス、エベロリムス、セルセプト）血中濃度、各種培養、CT、腹部 US による画像検査、摘出肝やグラフト肝の針生検病理組織検査を実施し、フォローした。倫理面への配慮としては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C. 研究結果

症例は 40 代男性。2014 年 1 月に当科初

診、同年 4 月に脳死肝移植 8 点登録となった。2013 年から HCC を指摘されており、RFA, TACE により制御されていたが、待機中にも複数回の再発が確認され、その都度 TACE による治療を必要とした。また血小板減少（末梢血で 3 万/ $\mu$ l 程度）に対するランダム血小板輸血実施を契機に抗血小板抗体陽性が判明した。Single antigen-beads 検査にて HLA-A, -B, -Cw, -DR, -DQ 座全てに対する MFI 1 万以上の広汎な抗 HLA 抗体を認め、血小板輸血に HLA 適合血小板の手配が必要であることが判明した。しかし、臨時手術である脳死肝移植時の緊急手配は困難であること、十二指腸潰瘍の手術既往による高度癒着や、血友病による第Ⅲ因子欠損から止血困難が予想され、可及的な移植前の血小板数維持が必要と考えた。トロンボポエチン受容体作動薬（ロミプレート<sup>®</sup>）週 1 回投与の継続により、血小板数の維持（5 万/ $\mu$ l 以上）を達成した。実際の脳死肝移植ドナー発生時には緊急で HLA 適合血小板を手配し、執刀時に 40 単位、手術開始 6 時間の時点で 20 単位が追加され、計 60 単位の HLA 適合血小板の投与が可能となった。出血量 7140ml、手術時間 13 時間 55

分で脳死肝移植を完遂した。2 期的閉腹後再出血による止血術を要したが、移植後は拒絶反応を認めること無く経過し、術後 41 病日で退院した。術後第 1 因子は、第 12 病日で投与終了し、退院時には日常生活に支障はないレベルの約 30%程度の活性を維持した。その後は緩やかな増加が観察され、移植後 6 ヶ月 42.9%、1 年 59.9%、2 年 66.2%であった。

また、術後 3 ヶ月時点で最大径 22mm 大の 2 つの脾動脈瘤を IVR にてコイル塞栓し、血小板数も約 5 万/μl から 20 万/μl まで上昇した。汎血球減少の改善も得られ、ミコフェノール酸モフェチルを導入、カルシニューリン阻害剤(CNI)を減量した。しかし、その後術後 2 年を経過した時点で血清クレアチニン値が 1.0 以上と増悪傾向を認め、mTOR 阻害剤 エベロリムスを導入、CNI からの変更を実施している。

HCV-RNA は術後 10 病日に 5.9 log IU/ml と HCV 再発を認め、以後高値を持続した。術後 2 ヶ月時点の肝生検では明らかな肝炎所見を認めず経過観察としていたが、厚生省エイズ治療薬研究班(福武班)からの支援を受けて、輸入血液製剤を原因とした本症例の特異な HCV genotype(4 型)に対する新規 DAA 治療が可能となり、術後 5 ヶ月から Sofosbuvir/Daclatasvir を 12 週間投与した。治療開始 7 日後に HCV-RNA は感度以下となり、SVR を達成している。

更に移植後 1 年 3 ヶ月時点では血友病性膝関節症の手術も実施し、QOL も拡大、現在職場復帰もされている。

現在術後 2 年 6 ヶ月を経過したが、HCC に対しては定期的な画像検査、腫瘍マーカーによるフォローで再発無く、移植後 2 年時にプロトコール肝生検でも組織学的に肝線維化を認めず、拒絶反応を疑う所見も無かった。

#### D. 考察

本症例は医学的緊急度 8 点で、脳死肝移植を待機した。待機中にロミプレート®の使用により血小板 5 万以上を維持しえたが、トロンボイエチン受容体作動薬の副作用である血栓形成に注意し、綿密なフォローを

要した。また広汎な抗 HLA 抗体の存在が判明した直後から、HLA 適合血小板の準備に北海道赤十字血液センター、北海道大学病院輸血部と十分な協議を重ねた。結果、脳死ドナー発生の連絡からレシピエント移植手術開始までの限られた時間の中で HLA 適合血小板の準備が可能となった。血友病による凝固因子欠損、強固な腹腔内癒着による止血困難が予想される中、関係機関が協力し、総合的に対応することで安全に脳死肝移植を遂行した。また周術期から脾動脈瘤の破裂に注意して血圧をコントロールし、術後 3 ヶ月の全身状態が落ち着いたところで計画的に脾動脈瘤治療を実施した。結果として汎血球減少も改善し、ミコフェノール酸モフェチルの導入が可能となった。CNI 腎症軽減、術後糖尿病改善のためには CNI の減量は重要であるが、本症例では長期経過後の軽度腎機能障害が観察された。更なる CNI 減量のために mTOR 阻害剤の導入を実施した。mTOR 阻害剤と現在投与中の抗 HIV 薬(アイセントレス®、デシコピ HT®)との薬剤相互作用の報告は無いが、エベロリムスの血中濃度をモニターして安全性を確保している。また採血上、肝酵素に異常が観察されない症例においても、肝線維化の進行がみられる場合がある。本症例では術後 2 年目のプロトコール肝生検で肝線維化なく、肝酵素を含め良好な経過である。

#### E. 結論

様々な合併症に難渋していた HIV/HCV 重複感染肝不全症例であったが、術前の問題点の整理と入念な準備、脳死ドナー発生時の各方面からの協力により脳死肝移植を完遂した。術後も問題点を段階的に解決し、長期経過症例に問題となる腎機能障害にも備えて免疫抑制剤の変更と調整を実施している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし。
2. 学会発表

- 白川智沙斗、後藤了一、腰塚靖之、川村典生、渡辺正明、鈴木友己、遠藤知之、武富紹信、嶋村 剛「HIV/HCV 重複感染 肝硬変に対し脳死肝移植を施行した1例」  
第 119 回日本外科学会学術集会 東京  
2018 年 4 月 5-7 日

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