

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 重複感染患者に対する脳死肝移植症例の術後組織変化
分担研究者 高槻 光寿
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授

研究要旨

症例は手術時年齢 40 代の男性、登録当初は医学的緊急度 3 点であったが、その後肝機能の悪化に伴い本研究班でランクアップも加味されて 8 点での待機となった。待機開始後 10 か月で脳死ドナーが発生し、脳死肝移植を施行した。免疫抑制療法や HIV 治療を工夫し順調に経過、術後 44 日で自宅退院となった。その後、移植から 3 ヶ月後に HCV 再燃がみられたが、Direct Acting Antivirals (DAA) による治療でウイルスは陰性化した。術後定期的に施行している肝生検の組織所見では、肝線維化は一時進行したもののその後改善、また体重増多および糖尿病に伴う脂肪肝の所見もみられたが食事制限やインスリン使用によりこれも徐々に改善傾向を示している。現在肝移植後 4 年半で肝機能良好に経過しているが、HCV だけでなく生活習慣に伴う非アルコール性脂肪性肝疾患にも注意して経過を観察していく必要がある。

A. 研究目的

本研究班の研究結果により、血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の肝移植登録基準のランクアップが認められ、その基準により登録された症例に対し平成 26 年に本邦初の脳死肝移植を施行した。術後は順調に経過し自宅退院となったが、その後 HCV の再燃あり。最新治療である Direct Acting Antivirals (DAA) による治療でウイルス駆除に成功した。その治療経過を報告する。

B. 研究方法

患者は 40 代の男性。脳死肝移植登録当初は医学的緊急度 6 点であったが、本研究班による緊急度ランクアップが適用され 8 点で待機となった。待機期間 10 か月で脳死ドナー発生、脳死肝移植を施行した。肝移植の周術期管理において、HIV 治療については、脳死肝移植登録後より免疫抑制剤との相互作用の少ない raltegravir (RTV) を含むレジメンとした。ART は患者の状態が安定したところで術後 7 日目に術前と同じレジメンを開始した。免疫抑

制療法は basiliximab を導入に用いて tacrolimus を 9 日目に開始、血中濃度 10 ng/ml 前後を目標として投与量は 10 mg/日 前後で安定し、血中濃度の調整に難渋することはなかった。HCV 治療は術後安定してから施行することとし、術後 44 日目に自宅退院となった。外来通院中の術後 3 ヶ月目に肝機能異常が出現し肝生検を施行、HCV 再燃 (A2/F2) の診断で治療を開始した。この時点で HCV genotype は 1b、HCV-RNA は 6.7 log IU/ml であった。

(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た。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

C. 研究結果

治療は、まず IFN 2b + リバビリン + シメプレビル の 3 剤で開始した。しかし

一過性にHCVのウイルス量は減少し肝機能も改善したもののNS3変異によるviral breakthrough が起こり、ウイルス量の再上昇、肝機能も再増悪した。そこでIFNフリー治療であるソフォスブビル+レディパスビルを開始、HCV-RNAは陰性化しsustained virological response (SVR)を達成し肝機能も正常化した。肝生検でも肝炎はA1に改善したが、線維化の程度は若干増強した(F3)。

その後、外来で定期的にフォローを行い、毎年肝生検を行っている。術後1/2/3/4年の炎症(A)、線維化(F)、A(炎症) 2/1/1/1、F(線維化) 3/3/3/2-3という経過で、徐々に線維化は改善傾向を示している。また、肝内の脂肪化について、術後1/2/3/4年の経過は、50-60%/30%/10-20%/10%と、これも経過と共に改善してきた。体重やBMI、糖尿病、コレステロール値、中性脂肪、などの経過をいかに示します。体重 術後1/2/3/4年 70/69/72/69kg, BMI 24.2/23.8/24.9/23.8、HbA1c 5.6/6.2/7.3/7.0、総コレステロール 215/175/168/146、中性脂肪 120/154/154/104であった。超音波検査による肝線維化評価(ARFI(Vs))の経過は、術後1/2/3/4年で、2.69/1.15/1.29/1.28であった。血中線維化マーカー(M2bp)の経過は、1.39/1.04/0.91/0.88であった。

現在、脳死肝移植後4年半経過、肝機能は正常範囲内、凝固因子補充も行っていない。

生活習慣病に関して、糖尿病はインスリン治療を併用しながら、食事療法も行い、一旦脂肪肝や肝線維化が悪化したものの改善傾向である。

D. 考察

本症例について、HCV 治療については術

後急性期予防的治療を行わず、HCV の再燃を確認してから治療を開始した。シメプレビルを含む3剤で治療を開始したがNS3変異によるviral breakthroughにより制御できず、現在 genotype I型に対する標準治療となっているソフォスブビル+レディパスビルでSVRを達成できた。近年、いわゆるDAA治療によるHCV駆除効果が劇的に改善しており、ほぼ100%近くの症例でSVRを達成できるようになっている。本例も genotype IbのHCVに対し良好にコントロールできているが、一般的に多彩な genotypeを示す血液製剤由来のHIV/HCV重複感染症例にどう対応するかが課題として残されている。本症例でも肝炎は改善したものの一時線維化はむしろ進行し、重複感染者における線維化進行はHCVの病勢と無関係である可能性もあった。その後の経過で肝線維化は進行しておらず、HCVのコントロールが重複感染患者においても重要であることが明らかとなった。体重増加や糖尿病の悪化などの生活習慣関連による非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)がウイルス性肝疾患に代わり近年大きな問題となっている。特に体調の改善に伴い食事量の制御が困難なことも多い肝移植後においても、肝機能や肝線維化に及ぼす影響を慎重に見ていく必要がある。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miura 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.

- 2018;48:E335-E339.
2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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
高齢ドナー、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. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. Pravisani R, Bacarani 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