別紙３

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 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究

研究分担者　長谷川　潔　東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科　教授
研究協力者　金子　順一　東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科　講師
研究協力者　赤松　延久　東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科　講師

研究要旨: 2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して生体肝移植を施行した 6 例 (前期群)と 2013 年より免疫抑制剤として抗 CD25 モノクローナル抗体薬を導入した 2 例 (後期群)の経過と予後を比較検討した。

A．研究目的

血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対する肝移植の免疫抑制療法と抗ウイルス療法を含む周術期管理は確立していない．われわれは HIV/HCV 重複感染者に対する新規免疫抑制剤を投与したプロトコールを検証し、HIV に対する治療と共に、直接作用型抗ウイルス薬を投与し sustained virological response（SVR）を獲得した 2 症例の経過を報告する。また、2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して生体肝移植を施行した 6 例と予後を比較した。

B．研究方法

2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全 6 例に対して生体肝移植を施行した (前期群)．　免疫抑制療法はステロイドとタクロリムスの 2 剤併用療法を行った．その後, 2013 年からの 2 例に対しては (後期群), ステロイドと抗 CD25 モノクローナル抗体 2 剤による免疫抑制療法を施行し，術後早期に低用量のタクロリムスの開始した．前期後期群共に術前 CD4 陽性 T 細胞は 200/mm3 以上を適応とした．周術期は日本血栓止血学会のガイドラインをもとに各因子の活性 120%を維持するように補充した．術後は ART (抗レトロウイルス療法) を一時的に中止し，肝機能の正常化した早期に ART を再開した後，HCV に対しインターフェロンとリバビリン療法 (前期群) または DAA(直接作用型抗ウイルス剤)治療を行った (後期群) ．

（倫理面への配慮）

術前に十分なインフォームド・コンセントを行った。

C．研究結果

全 8 例が男性 (年齢中央値 35 歳, 範囲 28 から 50 歳) で，血友病 A は 5 例，血友病 B は 3 例であった．7 例が右肝グラフト，1 例は左肝グラフトであった．前期群の 6 症例の内 4 例 67%で計 6 回の急性拒絶反応を認めステロイドによる治療を行った．術後半年以内にサイトメガロウイルス腸炎で 1 例, C 型急性肝炎肝不全で 1 例を失った．さらに術後 4 年に C 型肝炎肝硬変肝不全でさらに 1 例失い 5 年生存率は 50%であった．肝不全を来たした 3 例は血友病に対し血液凝固因子補充の再開を要した．後期群の 2 例は術後拒絶反応来たすことなく，早期に ART を再開，続いて DAA 治療を施行し，HCV の持続的ウイルス陰性化を達成した．

後期群症例 1、免疫抑制療法は、術後第 1 日と術後第 4 病日に basiliximab をそれぞれ 20mg 投与しステロイドを併用した。術後第 8 日に tacrolimus の投与を血中トラフ濃度 8 から 10 ng/ml を目標として開始した。術後第 6 病日より HIV に対し術前と同じ raltegravir 800 mg/日、lamivudine 300 mg/日、abacavir 600 mg/日、etravirine 400 mg/日を開始した。拒絶反応は認めず、経過良好で術後第 43 病日に退院した。HCV に対しては術後第 28 病日にペグインターフェロン、リバビリン療法を開始したが、その後 HCV-RNA 量は減少しなかった。12 か月

後に直接作用型の daclatasvir と anunaprevir に変更し、その後 HCV は検出感度以下となり SVR を達成した。同時に薬物相互作用を考慮して抗レトロウイルス療法の etravirine から tenofovir に変更した。術後 5.3 年の現在、外来通院中である。

後期群症例 2、術後の免疫抑制療法は症例 1 と同様に管理し、Tacrolimus は術後第 6 病日より開始した。術後第 7 病日から HIV に対して術前と同じ raltegravir 800 mg/日、tenofovir 300 mg/日、emtrivitabine 200 mg/日を再開した。術後第 12 病日にカテーテル関連血流感染を発症したが抗生物質の投与で軽快した。拒絶反応は認めず術後第 38 日に退院した。術後第 45 病日、HCV に対しペグインターフェロン、リバビリン療法を開始し、7 か月後に HCV-RNA は検出感度以下となったが、HCV は再発した。その後 sofosbuvir および ledipasvir を開始し SVR を達成した。術後 4.6 年の現在、外来通院中である(後期群 2 例の中央値 5.0 年、前者群 vs 後者群, Log-rank, p=0.27) . なお、血液凝固因子補充は術後約 1 週間で中止した後、今まで再開を要していない.

D. 考察

HIV/HCV 重複感染患者における肝移植は、欧米を中心に 300 例を超える報告があるが、術後長期にわたって、HIV の治療経過および HCV に対し直接作用型抗ウイルス薬を投与しウイルス学的著効を獲得したその後の報告は少ない。本症例は既に報告(Maki H, et al. Clin J Gastroenterol., 2015) しているが、前述のようにその後も両者の HCV の SVR と HIV の検出感度以下を維持している。また、2 症例共に HCV に対する治療としてペグインターフェロン、リバビリン療法を当初選択したが、近年の進歩により次の症例からは最初から直接作用型抗ウイルス薬が採用されるべきであると思われる。

また、本 HCV/HIV 重複感染者に対して、摘出肝における、肝細胞がん(HCC)の有無に対して Indocyanine green (ICG)が有用であることを報告してきたが(Masuda K, et al., Hepatol Res., 2017)、生体肝移植における ICG 蛍光法の幅広い有効性を示した(1)。また、ICG 蛍光法が肝内胆管癌（ICC）にも有効であるか今後の検討を待ちたい(2)。

一方、肝移植後はグラフト肝不全に陥り肝性脳症が発症することがあるが(3)、本報告まで後期群 2 例の経過はよいものの今後も注意深い観察が必要であると考えられる。

E. 結論

血友病 HCV/HIV 重複感染患者に対する抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法と周術期 ART と DAA による抗ウイルス療法は有効である可能性がある。2 例共に現在まで長期生存が得られている.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

a. 論文発表

1. Kaneko J, Kokudo T, Inagaki Y, Hasegawa K. Innovative treatment for hepatocellular carcinoma (HCC). Translational gastroenterology and hepatology. 2018;3:78.
2. Akamatsu N, Sakamoto Y, Hasegawa K. Liver transplantation for the solitary intrahepatic cholangiocarcinoma less than 2 cm in diameter. Hepatobiliary surgery and nutrition. 2017;6(5):332-4.
3. Maki H, Kaneko J, Arita J, Akamatsu N, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Proximal total splenic artery embolization for refractory hepatic encephalopathy. Clinical journal of gastroenterology. 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし。