

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 江口 英利 大阪大学大学院 消化器外科 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線維化が進行する可能性があるため、肝硬変と肝細胞癌の合併が予後を大きく左右するとされている。今回、HIV/HCV 重複感染患者について、C 型肝炎に対する抗ウイルス治療にて SVR を達成後の肝機能と肝線維化の程度、および肝細胞癌合併症例の治療成績を評価するとともに、脳死肝移植に向けた適応症例の検討を行った。

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 特任教授）

後藤邦仁（大阪大学大学院 消化器外科 助教）

A．研究目的

HIV 感染症は抗 HIV 療法(antiretroviral therapy : ART)の普及によりコントロール可能な疾患になったが、HIV/HCV 重複感染者では HCV 単独感染患者などに比して急速に肝線維化が進行するため、肝硬変と肝細胞癌の合併が予後を大きく左右するとされている。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および至適時期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、治療後の肝機能と肝線維化の程度、および肝細胞癌合併症例の治療成績を評価し、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血液製剤による HIV/HCV 重複感染症例 9 例を対象とし、HCV 治療後の肝機能と肝線維化の程度、および肝細胞癌合併症例の治療成績

について評価した。

C．研究結果

検討を行った 9 症例は全例男性で、年齢の中央値は 44 (42-57)歳、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 例であった (Table 1)。HCV については抗ウイルス治療により全例 SVR が得られており、現在の肝機能としては T-Bil 1.2 (0.6-2.4) (mg/dl)、Alb 4.4 (3.0-4.8) (g/dl)、PT 84 (70-105)% で比較的維持できていた。

肝線維化については、FibroScan 測定値の中央値が 15 (10-44) KPa と高値を示しており、見かけ上の肝機能に比して、肝線維化が進行している可能性が示唆された。実際、肝生検を施行した 2 例は Child A 症例ながら組織学的には F4 と診断された。また 9 例中 5 例で、脾臓摘出、BRTO などの食道静脈瘤に対する治療歴があり、肝線維化と門脈圧亢進症の存在が示唆された。

また HCC の合併症例は 9 例中 3 例 (33.3%) で、初回治療時の年齢の中央値は 41 (40-43)歳であった。1 例に腹腔鏡下肝切

除を、残る 2 例に RFA による治療を施行し、そのうち 2 例（手術症例 1 例、RFA 症例 1 例）に HCC の再発を認めた。再発時期は初回治療後、それぞれ 20 ヶ月、40 ヶ月であった。再発後の治療としては 2 例とも RFA を施行し、現在は無再発生存中である。

D. 考察

2010 年 7 月に臓器移植改正法が施行されて以降、本邦における脳死肝移植数は年々増加傾向にあるものの、ドナー不足は未だに深刻な問題である。2019 年 5 月より肝移植希望者（レシピエント）選択基準が一部改正され、HIV/HCV 共感染患者は下記の通り定められた。1) 肝硬変 CHILD スコア 7 点以上（HCV 単独感染で 10 点以上相当）で申請を行い、登録時 MELD スコア 16 点相当とする。登録後は 6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。2) CHILD スコア 10 点以上の症例は従来の医学的緊急度 8 点相当であり、その MELD 中央値 27 点で登録とする。同じく登録後は 6 ヶ月ごとに 2 点の加算となる。HIV/HCV 重複感染患者は、我々の検討や既存の報告の通り、比較的肝機能は保たれているが、HCV 単独感染患者などに比して肝線維化の進行が早い症例が多く、上述の新規選択基準を適応したとしても登録後に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更に検討する必要があるが、現時点ではその判断基準となるような指標はなく、今後の開発および検証が期待される。また HIV/HCV 重複感染者における肝線維化進行のメカニズムの解明も急務である。ART 再開に伴う抗レトロウイルス剤による肝障害なども要因の 1 つと考えられているが未だ不明であり、今後検証が必要である。

HIV/HCV 重複感染者では肝硬変と肝細胞癌の合併が予後を大きく左右するとされている。上述の肝線維化の進行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ことに加え、SVR 後であっても発癌に対して慎重な経過観察が必要である。既存の報告では、HIV/HCV 重複症例におけ

る HCC 合併のリスク因子として、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。また我々の症例のように比較的若年での発癌の可能性についても常に念頭におく必要があると考えられた。

HIV/HCV 重複症例に合併した HCC に対する治療については HCC のガイドラインに沿って選択を検討されるが、肝線維化が進行している症例が多いことが予想され、より慎重な局所治療の選択が重要となる。また肝移植の適応については、明確な基準はないものの、HIV 感染症の病勢とミラノ基準（or 5-5-500 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、今後、脳死肝移植の至適時期を検証していく必要があると考えられた。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染患者において、C 型肝炎に対する抗ウイルス治療にて SVR 達成後の肝機能は比較的維持されていたが、肝線維化の進行は早い可能性がある。肝硬変と HCC の合併が予後を大きく左右するため、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、肝移植の適応と至適時期について検討することが重要な課題である。

F. 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

外国語論文

- 1) Matsumoto K, Noda T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Atrophy of the Rectus Abdominis After Left-Side Donor Hepatectomy: Comparison of Upper Abdominal Midline vs Mercedes Incision. Transplant Proc. 2019 Jun;51(5):1496-1501.
- 2) Hanaki T, Noda T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Successful Liver Transplantation for Liver Failure With Erythropoietic Protoporphyrinemia by Covering the Operating Theater Lights With Polyimide Film: A Case Report. Transplant Proc. 2020 Feb 4. pii: S0041-1345(19)31541-6.
- 3) Sasaki K, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K, 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.
- 4) Fukuda Y, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Clinical impact of preoperative sarcopenia on the postoperative outcomes after pancreas transplantation. World J Surg. 2018 Oct; 42(10):3364-3371.
- 5) Fukuda Y, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K, 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
- 6) Kubo M, Eguchi H, Gotoh K, 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):
- 7) Okumura Y, Noda T, Eguchi H, Gotoh K, 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)

- 8) 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)
- 9) Marubashi S, Nagano H, Eguchi H, 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 . 学会発表

国内学会

- 1) 後藤邦仁, 江口英利, 花木武彦, 他 . MELD score を用いた生体肝移植術後早期グラフト不全の予測因子の検討. 日本外科学会 2019/4 , 大阪
- 2) 後藤邦仁, 江口英利, 岩上佳史, 他 . マージナルドナーを用いた脳死肝移植成績の検討. 日本移植学会 2019/10 , 広島
- 3) 後藤邦仁, 江口英利, 岩上佳史, 他 . 肝移植におけるドナー選択に関する検討. 日本肝臓学会西部会 2019/12 , 山口

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

