

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、1.脳死肝移植の実施とフォロー、2.移植医療の選択肢の提示を実施した。1 の症例は術前①脾機能亢進に伴う血小板減少 ②広汎な抗 HLA 抗体③第 凝固因子欠損に対し、①'トロンボポエチン受容体作動薬の継続投与 ②'HLA 適合血小板投与③'第 凝固因子の綿密なモニターと補充にて安全な肝移植を実施した。術後 41 日目に退院、5 ヶ月目に DAA にて HCV の根絶、SVR を達成した。術後 2 年の肝生検では肝線維化の無い良好な状態を確認した。腎機能増悪から、免疫抑制を mTOR 阻害剤へ変更した。肝細胞癌の再発なし。2 の症例は Child A の肝細胞癌症例であり、生体肝移植（自費）の選択肢を提示した。

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 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 合併肝硬変症例に対し

1. 脳死肝移植実施とその後のフォロー
2. 肝移植の選択肢の提示

B. 研究方法

1. 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血液検査、第 因子活性定量、CD4 陽性細胞数、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、ミコフェノールモフェチル酸 [MMF]）血中濃度、腹部 CT・US による画像検査、摘出肝やグラフト肝の病理組織検査を実施し、フォローした。

2. HIV/HCV 重複感染による HCC 合併代償性肝硬変（Child pugh A）症例に対し、これまでの血液検査、画像検査の情報を収集し、移植医療の可能性を検討した。

いずれも倫理面への配慮として「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

1. HIV/HCV 重複感染による HCC 合併非代償性肝硬変症例に対する肝移植実施症例

症例は 40 代男性。2014 年 1 月に当科初診、同年 4 月に脳死肝移植待機リストに登録し、医学的緊急度 8 点と評価された。2013 年に指摘された HCC に対し、RFA、TACE を実施するも、待機中に複数回の再発が確認され、その都度 TACE による追加治療を要した。また血小板低値（末梢血で 3 万/ μ l 程度）に加え、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、手術時には HLA 適合血小板の手配が必要であることが判明した。原則臨時手術とな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 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。トロンボエチン受容体作動薬（ロミプレート[®]）週 1 回を継続投与し、血小板数（5 万/ μ l 以上）を維持した。本症例では、脳死

ドナー発生の初期情報から移植手術まで2日間の時間が得られたため、HLA 適合血小板を執刀時に40単位、手術開始6時間の時点でさらに20単位の準備が可能となったが(計60単位のHLA適合血小板を投与)、術前の血小板数の維持は安全な手術の遂行に寄与した。出血量7140ml、手術時間13時間55分で脳死肝移植を終了した。2期的閉腹後再出血による止血術を要したが、移植後は拒絶反応無く経過し、術後41病日に退院した。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。その後は緩やかに増加し、移植後6ヶ月42.9%、1年59.9%、2年66.2%、3年79.5%である。また術後3ヶ月時点で、最大径22mm大の2つの脾動脈瘤をコイル塞栓治療し、結果的に血小板数は約5万/μlから20万/μlまで増加した。汎血球減少も改善し、MMFを導入、カルシニューリン阻害剤(CNI)を減量した。しかし、術後2年を経過した時点で血清クレアチニン値が1.0mg/dl以上と増悪し、mTOR阻害剤(エベロリムス)を導入、CNIを中止した。その後も尿蛋白陽性が続くため最近エベロリムスを減量している。

HCV-RNAは術後10病日に5.9logIU/mlとHCV再発を認め、以後高値を持続した。術後2ヶ月の肝生検では明らかな肝炎無く経過観察としたが、厚労省エイズ治療薬研究班(福武班)からの支援を受け、輸入血液製剤による特異なHCV genotype(4型)に対する新規DAA治療(術後5ヶ月からSofosbuvir/Daclatasvirを12週間投与)を実施した。治療開始7日後にHCV-RNAは感度以下となりSVRを達成した。移植後2年のプロトコル肝生検では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。

移植後1年3ヶ月時点では血友病性関節節症の手術も実施し、QOLも拡大し職場復帰された。

現在移植後3年6ヶ月経過したが、定期的な画像検査、腫瘍マーカーによるフォローでHCC再発を疑う所見は無い。

2: HIV/HCV重複感染によるHCC合併代償性肝硬変(Child A)症例

症例は60代男性。幼少期に血友病Aと診

断され、血液製剤の使用を開始。20代でHIV陽性を指摘され、その4年後にHCV陽性を指摘された。約10年後に食道静脈瘤を指摘された。同じ頃HCVの自然排除が確認されたが、2013年1月肝S3のHCC15mm大を認め、RFAで治療した。2019年7月肝S2にHCC再発病変指摘され、TACEを実施するも治療不十分であり、重粒子線にて照射治療され、腫瘍は制御されている。Child-Pugh Aであるが、CTで肝表面の著明な凹凸不整を認め、肝線維化の進行は確実であり、HCC再燃の高危険群と考えられる。以上より、本人・ご家族に治療の選択肢として生体肝移植の情報提供を実施した。

D. 考察

症例1は、HIV/HCV重複感染からの非代償性肝硬変症例であり、救済措置による待機順位upgradeにて脳死肝移植を待機した。待機中血小板5万/μl以上を維持するためにトロンボイエチン受容体作動薬、ロミプレートを投与し、血栓形成などの副作用に注意して、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と準備をしたことで、脳死ドナー発生からレシピエント移植手術までに最低限のHLA適合血小板の準備が整った。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が遂行できた。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、MMFの導入が可能となった。CNI腎症軽減、術後糖尿病改善にはCNIの減量が重要であり、MMFの導入後CNIを減量した。しかし、経過中、腎機能障害の進展が観察されたため、CNIの更なる減量とmTOR阻害剤(エベロリムス)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[®]、デシコビ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

で安全性を確保している。ただエベロリムスの副作用としての尿蛋白の増悪が観察されており、今後は可及的な減量など免疫抑制療法の工夫が必要である。

症例2においては過去10年の血小板,PT%,アルブミンなどの増悪がみられない Child A の HIV/HCV 重複感染 HCC 合併症例である。血液検査上の増悪はないものの, CT では他の HIV/HCV 重複感染症例と同様に進行した肝線維化を認め, HCC 発生も2度にわたり、治療の選択肢として肝移植についても検討すべきと考えている。しかし、Child A であることから脳死肝移植登録・保険診療内の生体肝移植の適応はなく、自費での生体肝移植のみが選択肢となる。患者本人・家族に上記を説明し、HCC が再度発生した際にあらためて考慮するとの返答を受けている。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染肝硬変に HCC を伴う症例各1例に対し、肝移植の実施と治療選択肢の提示を行った。脳死移実施例は術前の問題点の整理と入念な準備、各方面からの協力により安全な肝移植を完遂しえた。術後も問題点を段階的に解決し、良好な長期経過を得ている。治療選択肢を提示した症例については、今後も厳重なフォローアップが必要であり、変化に呼応した的確な説明が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

The second case of deceased donor liver transplantation in a patient co-infected with HIV and HCV in Japan: Special reference to the management of complicated coagulopathy due to a diverse spectrum of preformed anti-HLA antibodies (submitted to Japanese Journal of Infectious Diseases. manuscript ID: JJID-2019-487.

2. 学会発表 なし。

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