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

琉球大学における血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する生体肝移植例の報告

分担研究者　　高槻　光寿
琉球大学大学院　医学研究科　教授

研究要旨
症例は 20 代男性。血友病 A で小児期に非加熱第Ⅷ因子製剤投与され HIV/HCV 重複感染を指摘されるもいずれも治療されていなかった。成人期に肝不全となり父親をドナーとして生体肝移植を施行するも、HCV 再燃による fibrosing cholestatic hepatitis による肝不全で術後 4 ヶ月で死亡した。15 年前に経験された症例であり、現行と比較して肝移植のタイミングや HIV 治療、HCV 治療など振り返る意義のある症例である。

協同研究者：前城達次
（琉球大学消化器内科）

A. 研究目的

1980年代に本邦で発生した血友病への非加熱血液製剤投与によるHIV/HCV重複感染者のうち、肝不全や肝細胞癌合併例には肝移植が有効な治療となりうるが、周術期管理と適応の確立のためには、まだ症例数が十分でない現状では一例一例を振り返り検討する必要がある。当施設で経験した生体肝移植例を提示する。

B. 研究方法

症例は20代男性。血友病Aに対して小児期に非加熱第Ⅷ因子製剤を投与され、その後HIV/HCV重複感染を指摘されるもいずれも治療されていなかった。成人になりCD4数が200/μl以下となり、HCV治療と併せて当院消化器内科へ紹介となった。身長170.5cm、体重91.4kgと高度肥満あり。紹介時、すでにChild-Pughスコア8点（B）であり、MELDスコア9.5、HIV-RNA 4800 copy/ml, HCV-RNA >850 KIU/mlであった（HCV genotype Ib）。ただちにHIV治療をAZT,3TC,LPV/RTVによるARTで開始し（途中汎血球減少のためAZTをd4Tに変更）、HIV-RNAは速やかに測定感度以下となったが肝機能が急激に増悪し、HIV治療開始後1ヶ月にはChild分類C、MELDスコア31.5まで上昇した。肝移植適応と判断されたがCD4数が200/μl前後と低く、副鼻腔炎による発熱を繰り返し半年間以上抗生剤を長期継続投与されている、などの問題点があった。移植施設へ紹介・転院となり、副鼻腔炎が制御されたタイミングで父親をドナーとして肝右葉を用いた生体肝移植を計画された。

（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は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

父親をドナーとして、中肝静脈を含めた肝拡大右葉グラフトを用いた生体肝移植を施行した。血液型一致（O→O）、グラフト重量/標準肝容積比は0.76と十分な容量であった。免疫抑制療法はタクロリムスとステロイド、HIV治療は術後15日目よりARTを再開し、HIVはコントロールされたが術直後より肝機能の回復

が不十分であり、術後30日で腹壁哆開に対する緊急手術などもありHCVに対する治療は困難な状況であった。術後2ヶ月の時点で肝生検でC型肝炎再燃が確認されたがHCV治療は不能であり、その後急激に黄疸を伴う肝不全が進行、なんとか沖縄には戻ったものの147日目に死亡した。死亡時の肝組織所見ではfibrosing cholestatic hepatitis（FCH）であり、死因はHCV再燃による肝不全と診断された。

D. 考察

本症例は 15 年前に経験されたものである。HIV/HCV 重複感染症例に対する生体肝移植の報告としては東京大学からのものが最多であるが、報告当時で生存率 50%と満足のいく結果ではなくやはり感染症による失った症例が多かった。当時からの問題点として HIV と HCV 治療のタイミングとレジメン、免疫抑制療法、血友病管理、などがあるが、現在では HIV 治療についてカルシニューリンインヒビターと拮抗しない HIV インテグラーゼ阻害剤である raltegravir(アイセントレス®)、また HCV 治療についてはインターフェロンフリーの direct acting antivirals（DAA）治療で SVR 達成が重複感染症例でも高確率で可能となり、この数年で大きな進歩がみられている。免疫抑制療法に関しては raltegravir の使用により血中濃度管理が容易になったことに加え、バジリキシマブで導入してカルシニューリンインヒビターを低用量で開始することにより術後早期の腎機能や血中濃度管理はより安全確実となっており、肝腎同時移植を含めて全国で 5 例の脳死肝移植を本研究班から提案された統一プロトコールで施行し良好な結果を得ている。本症例では慢性副鼻腔炎治療で長期抗生剤治療を余儀なくされた点や術前 MELD スコアが 30 を超えるなど、厳しい状況であった。移植のタイミングについては、紹介時点で Child 分類 B であったため本研究班の提案による緊急度ランクアップにより脳死肝移植登録が可能であり、登録後も急激に増悪しているため順位が上がり、現在ならば脳死移植が施行できた症例かもしれない。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

１．論文発表

1. Takatsuki M, Yamasaki K, Natsuda K, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Yatsuhashi H,Eguchi S. Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein as a predictive marker of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfected patients. Hepatol Res. 2019 Nov 30.

2. Pravisani R, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Eguchi S. Impact of the Inferior Right Hepatic Veins on Right Liver Lobe Regeneration in Living-Donor Liver Transplant: 3-Dimensional Computed Tomography Scan Analyses in Donors and Recipients. Exp Clin Transplant. 2019;17:768-774.

3. Ueda Y, Kobayashi T, Ikegami T, Miuma S, Mizuno S, Akamatsu N, Takaki A, Ishigami M, Takatsuki M, Sugawara Y, Maehara Y, Uemoto S, Seno H. Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir treatment for 8 or 12 weeks in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a Japanese multicenter experience. J Gastroenterol. 2019;54:660-666.

4. Pravisani R, Soyama A, Isola M, Sadykov N, Takatsuki M, Hidaka M,

Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Baccarani U, Risaliti A, Eguchi S. Chronological changes in skeletal muscle mass following living-donor liver transplantation: An analysis of the predictive factors for long-term post-transplant low muscularity. Clin Transplant. 2019;33:e13495.

5. Yoshimoto T, Eguchi S, Natsuda K, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hamada T, Huang Y, Kanetaka K, Takatsuki M. Relationship between various hepatic function scores and the formation of esophageal varices in patients with HIV/hepatitis C virus co-infection due to contaminated blood products for hemophilia.
Hepatol Res. 2019;49:147-152.

6. Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Sasaki R, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. Risk Factors and Clinical Course for Liver Steatosis or Nonalcoholic Steatohepatitis After Living Donor Liver Transplantation. Transplantation. 2019;103:109-112.

２．学会発表

1. **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，濱田隆志，前川恭一郎，山口　峻，金高賢悟，高槻光寿，江口　晋**
術前ICU管理を要した急性肝不全に対する生体肝移植の短期予後とリスク因子の検討
第 55 回日本腹部救急医学会総会　仙台
2019.3.7-8

2. **高槻光寿，日高匡章，足立智彦，大野慎一郎，飛永修一，夏田孔史，丸屋安広，田渕 聡，伊藤信一郎，金高賢悟，江石清行，江口 晋**
高度脈管浸潤腫瘍における肝移植手術手技の応用：肝静脈再建・体外肝切除・自己肝移植
第 119 回日本外科学会定期学術集会　大阪　2018.4.18-20

3. **夏田孔史，高槻光寿，日高匡章，江口 晋**
HIV/HCV 重複感染者の食道静脈瘤検出における APRI・FIB4 の有用性
第 119 回日本外科学会定期学術集会　大阪　2018.4.18-20

4. **丸屋安広，日高匡章，飛永修一，足立智彦，大野慎一郎，夏田孔史，田渕 聡，金高賢悟，高槻光寿，江口 晋**
脾摘および術後血小板数は肝移植術後肝再生に影響するか
第 119 回日本外科学会定期学術集会　大阪　2018.4.18-20

5. **高槻光寿、日高匡章、夏田孔史、釘山統太、足立智彦、大野信一郎、田中貴之、三好敬之、金高賢悟、三馬　聡、宮明寿光、市川辰樹、中尾一彦、江口　晋**
Sustainable で Attractive な肝移植医療を目指して：長崎大学の体制
第 37 回日本肝移植学会　京都
2019.7.25-26

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