

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業

**血液製剤によるH I V / H C V重複感染患者の
肝移植適応に関する研究**

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

. 総括研究報告

- 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----- 1
江口 晋 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授)

. 分担研究報告

- 1 . HIV/HCV 共感染者への肝移植適応基準の改定----- 5
市田 隆文 (順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 教授・副院長)
- 2 . 大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の死亡症例の検討---- 7
上平 朝子 (独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科 科長)
- 3 . 血液製剤による HCV/HIV 重複感染症患者に対する生体部分肝移植----- 16
國土 典宏 (東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻 臓器病態外科学
肝胆膵外科 教授)
- 4 . 非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染症例の肝機能の検討----- 20
塚田 訓久 (独立行政法人国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長)
- 5 . 移植前の耐糖能ならびに腎機能と移植後の生命予後について----- 23
中尾 一彦 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学 教授)
- 6 . 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----- 25
永野 浩昭 (大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科 准教授)
- 7 . 本邦における脳死肝移植の現況----- 28
古川 博之 (旭川医科大学 外科学講座 消化器病態外科学分野 教授)
- 8 . HIV 合併 C 型肝炎 9 例の肝線維化進展度と予後の検討----- 33
八橋 弘 (独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター
臨床研究センター長)
- 9 . HIV HCV 重複感染症における肝機能の変化に関する後ろ向き検討----- 36
四柳 宏 (東京大学大学院 医学系研究科 内科学専攻 生体防御腫瘍内科学
生体防御感染症学 准教授)
- 10 . 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者における非侵襲的線維化評価----- 40
高槻 光寿 (長崎大学病院 移植・消化器外科 講師)

- . 研究成果の刊行に関する一覧表----- 43

- . 研究成果の刊行物・別刷----- 50

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
総括研究報告書
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
主任研究者 江口 晋
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者においては、みかけの肝機能は良好であるが門脈圧亢進症の所見が強く、HCV 単独感染とは異なる病態であることが明らかとなった。今回、非侵襲的な検査である ARFI（Acoustic Radiation Force Impulse Imaging）による肝硬度や APRI（AST-platelet ratio index）；（AST/AST 正常上限 [IU/L]）/血小板数 [$\times 10^9/L$] $\times 100$ ）と患者予後との関連を検討したところ、重複感染患者は HCV 単独感染患者よりも 3 倍速く線維化が進行する可能性が示唆された。これらの結果に基づき、脳死肝移植適応評価委員会と脳死肝移植登録基準について議論し、通常緊急度で 3 点（Child-B）・6 点・8 点（Child-C）・10 点（劇症肝不全などの超緊急症例）とされているポイントを、薬害による HIV/HCV 重複感染患者は一段ランクアップし、Child-A でも門亢症の所見があれば登録できるようにすべき、として 3 点（Child-A）、6 点・8 点（Child-B/C）で登録することを提言し承認された。この新基準が全国の肝移植施設へ通知され、2 例が登録された。

分担研究者

市田 隆文（順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 副院長・教授）
上平 朝子（大阪医療センター 感染症内科 科長）
国土 典宏（東京大学 大学院医学系研究科 教授）
塚田 訓久（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長）
中尾 一彦（長崎大学大学院 消化器内科 教授）
永野 浩昭（大阪大学大学院 消化器外科 教授）
古川 博之（旭川医科大学 外科学講座 教授）
八橋 弘（長崎医療センター臨床研究センター 臨床研究センター長）
四柳 宏（東京大学大学院 防御感染症学 准教授）
高槻 光寿（長崎大学大学院 移植・消化器外科）

A．研究目的

本研究の目的は、すでに長崎大学で集積された HIV/HCV 重複感染者の肝検診のデータおよびエイズ診療拠点病院、国立病院機構長崎医療センターにおいて過去に集積された肝機能データを解析し、重複感染患者と HCV 単独感染患者のデータを比較することにより本邦の特に血友病患者での HIV/HCV 重複患者への肝移植適応基準を確立することである。既に本邦で 10 例の HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植術は実施されているものの症例数は少なく、普及

した治療であるとはいいがたい。これはおそらく重複感染の病態解明が進んでおらず、通常の HCV 単独感染による肝硬変症例よりも適応の判断が困難であり、また肝臓専門医ではなく感染症専門医のフォローを受けている患者も多く治療のタイミングが遅れているのも一因と思われる。現行の脳死肝移植適応基準では HIV/HCV 重複感染患者は登録することさえ困難であり、肝移植により救命するためには適応基準を別個に確立する必要がある。また、薬害による HIV/HCV 重複感染患者は血友病を有す

るため肝生検が困難であり、非侵襲的検査を確立することも目的の一つとする。

B. 研究方法

長崎大学病院では、平成21年度厚生労働科学研究費エイズ対策事業「HIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」の一環として重複感染患者に対して肝機能をはじめとした検診事業を行い、肝機能以外でも免疫能やウイルス学的検査等、網羅的に多岐にわたるデータを集積している。これらのデータを詳細に解析し、さらにエイズ診療拠点病院の症例を含めて予後調査を行うことによってHCV単独感染による非代償性肝硬変患者との相違を明らかにし、移植適応の判断に必要な検査項目を明らかにする。

(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る。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持する。

C. 研究結果

長崎大学病院で HIV/HCV 重複感染患者に対する肝機能検査を行った症例は 25 年末までに 43 例あり、血液生化学検査では肝機能は保たれているが (Child-A, 93%)、画像検査や肝予備能検査でみると、見かけ以上に門脈圧亢進症の所見が強いことがわかった。また、24 年度には Immuknow® (Cylex 社) により T リンパ球機能を、非侵襲的な超音波検査 ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging) により肝硬度を測定し、HCV 単独感染の非代償性肝硬変よりも免疫能は保たれており、肝硬度は Child-A にも関わらず年齢をマッチした正常コントロール (生体肝移植ドナー) より硬度が増しており、また硬度は各種線維化マーカー (ヒアルロン酸、4 型コラーゲン) や予備能検査 (アシアロシンチ) とよく相関し、肝生

検に代わる検査となりうる可能性が示唆された。

これらの結果をもとに日本肝移植研究会で脳死肝移植登録ポイントについて議論し、通常緊急度で 3 点 (Child-B)・6 点・8 点 (Child-C)・10 点 (劇症肝不全などの超緊急症例) とされているポイントを、薬害による HIV/HCV 重複感染患者は一段ランクアップし、Child-A でも門亢症の所見があれば登録できるようにすべき、として 3 点 (Child-A)、6 点・8 点 (Child-B/C) で登録することを提言した。これが平成 25 年 2 月に脳死肝移植適応評価委員会に承認され、全国施設へ通知された。この緊急度アップ以降全国で 2 例が登録され、現在脳死肝移植を待機している状況である。

25 年度はさらに、より簡便な線維化マーカーとされる APRI (AST 値と血小板値より算出、 $(\text{AST}/\text{AST 正常上限 [U/L]} / \text{血小板数} [\times 10^9/\text{L}]) \times 100$) を用いてこれと ARFI や Fibroscan などの肝硬度測定値とに相関があるかを検討し、いずれも APRI と有意な相関を認めた。そこで、国立国際医療研究センターにて肝不全で死亡した 9 例と長崎医療センターで背景をマッチさせた HCV 単独感染 27 例の間で APRI の推移を後方視的に比較した。すると、重複感染患者は 3 年間の観察期間で 3 倍の速度で線維化が進行することが推測された (APRI 変動率, HCV 単独 112% vs 重複 314%)。やはり重複感染患者はより早期に脳死肝移植へ登録すべき、とすることの妥当性が再確認された。

D. 考察

24 年度までの Immuknow による免疫能評価や ARFI による肝硬度評価の研究結果により、免疫能は保たれているため、非代償性肝硬変に陥る前に肝移植を施行すれば従来問題となっている周術期感染症を減らすことができ、かつ免疫抑制療法の程度は通常どおりでよい、HIV/HCV 重複感染患者では HCV 単独感染による肝硬変とは異なるメカニズムで肝の硬度が増し、急激に肝不全に到る一因である、ということが推測さ

れた。従来、海外より報告があるように HIV/HCV 重複感染者では肝移植の適応を HCV 単独感染患者よりも早めに考慮する必要があると思われた。今回、さらに簡便で全国どの施設でも施行可能な APRI が重複感染患者において肝硬度と有意に相関し、線維化の有用なマーカーであることを明らかにした。また、APRI の推移を HCV 単独感染患者と比較すると、重複感染患者では約 3 倍の速度で線維化が進むことが推測され、やはり Child-A の早期肝硬変の時点で脳死移植へ登録すべきと思われた。この意義は極めて大きく、現在 2 例が新基準により登録し待機中である。

今後は、今回承認された登録基準を満たして肝移植を希望する患者の脳死登録を補助し、実際に脳死肝移植を施行する施設へのサポートを行いつつ結果をフィードバックしていく必要がある。

E . 結論

本年度の研究結果より、重複感染患者は肝硬度（線維化）の進行が HCV 単独感染患者よりも早く、致命的となることが明らかとなった。これらのデータをもとに日本肝移植研究会で議論し、Child-B や C の患者はもちろん、Child-A の患者でも門亢症の所見があれば、脳死肝移植登録が可能となるように脳死肝移植適応評価委員会で承認され、全国へ通知された。

本研究の目的は、HIV/HCV 患者に対し HCV 単独感染による肝硬変患者とは別個の肝移植適応基準を確立して、肝不全に陥る前に登録できるようにすることであり、本研究の目的は達成されたといえる。今後、この基準に基づき登録および脳死肝移植施行を進めていく。

F . 健康危険情報
なし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1 . 論文発表

1. Matsushima H, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Muraoka I, Kuroki T, Eguchi S. The outcomes of patients with severe hyperbilirubinemia following living donor liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2013;58:1410-4.

2. Matsuzaki T, Tatsuki I, Otani M, Akiyama M, Ozawa E, Miuma S, Miyaaki H, Taura N, Hayashi T, Okudaira S, Takatsuki M, Isomoto H, Takeshima F, Eguchi S, Nakao K. Significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA levels as markers of hepatitis B virus re-infection after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1217-22.

3. Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Tsuji A, Kuroki T. False positivity for the human immunodeficiency virus antibody after influenza vaccination in a living donor for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19:666.

4. Eguchi S. Is low central venous pressure effective for postoperative care after liver transplantation? *Surg Today*. 2013;43:828-9.

5. Takatsuki M, Soyama A, Eguchi S. Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *Hepatol Res*. 2014;44:17-21.

6. Egawa H, Nakanuma Y, Maehara Y, Uemoto S, Eguchi S, Sato Y, Shirabe K, Takatsuki M, Mori A, Yamamoto M, Tsubouchi H. Disease recurrence plays a minor role as a cause for retransplantation after living-donor liver transplantation for primary

- biliary cirrhosis: A multicenter study in Japan. Hepatol Res. 2013;43:502-7.
7. Tanaka T, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Kinoshita A, Yamaguchi I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Evaluation of immune function under conversion from Prograf to Advagraf in living donor liver transplantation. Ann Transplant. 2013;18:293-8.
 8. 夏田孔史、曾山明彦、高槻光寿、山口平、虎島泰洋、北里周、足立智彦、黒木保、市川辰樹、中尾一彦、江口晋：HIV/HCV 重複感染患者の肝障害病期診断における Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography の有用性. 日本消化器病学会雑誌 2013 in press
2. 学会発表
 1. 高槻光寿、曾山明彦、夏田孔史、日高匡章、足立智彦、北里周、藤田文彦、金高賢悟、南恵樹、黒木保、江口晋：HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植適応評価に関する検討. 第 31 回日本肝移植研究会
- 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

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

HIV/HCV 共感染者への肝移植適応基準の改定

研究協力者 市田 隆文

順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 教授

研究要旨: HIV/HCV 共感染者は慢性肝炎の時期でも門脈圧亢進症により肝硬変と同様の肝予備力を呈することが知られ、同様に肝硬変でもその病期がより進行性であることが判明した。したがって、肝硬変患者の究極的な治療法である肝移植を実施するに当たり、2012年9月1日をもって下記のように適応基準を決定し、脳死肝移植適応評価委員会で評価することが決めた。レシピエント候補者の医学的緊急度は共感染で肝硬変を呈する場合、Child A は Child B 相当として緊急度 3 点、Child B は Child C 相当として緊急度 6 点、Child C は、通常緊急度 6 点であるが、この場合 Child スコア 13 点以上、MELD25 点以上の緊急度 8 点相当とした。周知徹底期間を経て脳死肝移植適応評価委員会で現在 2 例が申請登録中である。

共同研究者

玄田 拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 准教授

A. 研究目的

HIV/HCV 共感染者の予後が通常の HCV 陽性肝硬変よりも早期に門脈圧亢進症が進行して、病態が悪化することが報告されている。時に、慢性肝炎の時期に食道静脈瘤の破裂を経験することがある。同時にわが国における HIV/HCV 共感染者の死亡原因の大半が肝臓病死であり、その年齢も比較的若年であることが知られている。このような医学的事実から、通常の HCV 単独感染の肝硬変と同じ医学的緊急度による肝移植適応基準では、医学的緊急度、登録順ならびに脳死ドナーの年間数を考慮するとこの共感染者がわが国で脳死肝移植を受けることはほとんど困難であるといえる。そこで、医学的根拠を基に共感染者に限ってその肝移植適応基準の改定を試みた。

B. 研究方法

2012年8月29日、日本肝臓学会肝移植委員会、日本脳死肝移植適応評価委員会の合同委員会が開催され、HIV/HCV 共感染の肝硬変の予後と生存率、死亡原因を検討し、共感染の肝移植適応基準における医学的緊急度の点数評価の見直しを行った。さらに関連学会や研究会に提示し、その医学的緊急度の

改正に関して討議した。

C. 研究結果

その結果、HIV/HCV 共感染の肝硬変における医学的緊急度は、代償性肝硬変である Child A は通常、肝移植の適応基準外の病態であるが、非代償性肝硬変の Child B 相当として緊急度 3 点、Child B は Child C 相当として緊急度 6 点と設定することとした。非代償性肝硬変である Child C の病態では緊急度 6 点であるが、この場合 Child スコア 13 点以上、MELD25 点以上の緊急度 8 点相当とすることとした。そして、およそ 6 カ月の周知徹底期間を経て脳死肝移植実施施設にこの医学的緊急度のランクアップを提示し、現在 2 名が脳死肝移植に登録中であることが判明した。

D. 考 察

HIV/HCV 共感染例で肝硬変の病態に進展した場合、わが国では肝硬変初期の病期から肝移植の適応と考え、その医学的緊急度も通常の HCV 単独感染の肝硬変とは異なり、それぞれ医学的緊急度がランクアップされて登録することが可能となった。この基準は 2012年8月29日の合同委員会で承認され、その後 9月1日をもって周知徹底を図り、その後肝移植

適応基準の医学的緊急度を改訂した。現在、脳死肝移植実施施設からいくつかの申請が成され、2名が脳死肝移植に登録中である。

E. 結 論

年間数名の HIV/HCV 共感染の肝硬変例を早期に脳死肝移植の適応として登録し、生存率を高めることは国民の健康を目的とする脳死肝移植医療にきわめて重要である。今後はこの医学的緊急度を用いた脳死肝移植の登録をおこない、脳死肝移植が速やかに受けられることを望むとともに、実施例の検討と長期予後の解析が必要となると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 市田隆文、玄田拓哉、平野克治：肝移植の現況と今後、Annual Review 消化器、林ら編集、中外医学社、東京、2014年1月30日 194-204頁
2. 市田隆文、玄田拓哉、平野克治：肝移植、消化器病学、基礎と臨床、浅香正博ら編集、西村書店、新潟、2013年10月25日、1370-1377頁。
3. 市田隆文、玄田拓哉、平野克治.肝移植の適応-HBV関連慢性肝不全の適応と成績. Hepatology Practice B型肝炎の診療を極める、田中栄司、竹原徹郎、持田智編集、文光堂、東京 121-126頁
4. 市田隆文:わが国における肝細胞癌に対する肝移植の現状. The Liver Cancer Journal2013;9 5(3): 190-195

5. 市田隆文、玄田拓哉、平野克治：脳死肝移植(2)今後の展望、臨床消化器内科 2013; 28(9): 1233-1239.
6. 市田隆文、玄田拓哉：HBV に対する最新の肝移植事情.別冊・医学のあゆみ、B型肝炎-最新治療コンセンサス、編集溝上雅史、医歯薬出版、東京、2013年7月15日、87-91頁
7. Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y.: Waiting-list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. J Gastroenterol 2013; Mar 12. [Epub ahead of print]PMID: 23478939 [PubMed - as supplied by publisher]
8. 玄田拓哉、市田隆文；脳死肝移植待機リストにおける劇症肝炎患者の現状. 急性肝不全、監修上本伸二、編集海道利実、アークメディア、東京、2013年、17-20頁.

H. 学会発表第 17 回日本肝臓学会大会 シンポジウム(筆頭演者玄田拓哉)A477「劇症肝炎患者に対する脳死肝移植」

I. 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

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

大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の死亡症例の検討

研究分担者 上平 朝子
国立病院機構大阪医療センター 感染症内科 科長

研究要旨 抗 HIV 薬の進歩により、HIV コントロールは以前と比較して格段に改善している。一方で HIV/HCV 重複感染凝固異常患者においては HIV・HCV とともに罹患歴が長く、肝機能の悪化が予後に大きな影響を与えている。また検査上は肝機能が保たれているにもかかわらず、予後が悪い症例もしばしば経験される。そのため現在までの当院における HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の死亡症例を検討することにより、肝移植の適応も含めた治療方法の選択に関しての検討を行った。

共同研究者

笠井 大介（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）

A．研究目的

近年の HIV に対する多剤併用療法（Highly Active Anti-retroviral Therapy; HAART）の進歩により HIV に対する感染コントロールは以前と比べて格段に改善している。その一方で HIV/HCV 重複感染凝固異常患者（以下、重複感染凝固異常患者）においては、血友病医療に対する問題、抗 HIV 薬の長期内服による問題、就労の問題、高齢化の問題など多くの医学的・社会的問題を抱えている。中でも HIV のコントロールが改善した今日においては HCV 感染による肝機能障害が重複感染患者の大きな予後規定因子となっており、肝機能の長期的なコントロールが大きな課題となっている。HCV に関しても以前と比較して多くの症例で肝機能が安定している一方で、重複感染凝固異常患者においては Child-Pugh 分類や MELD スコアで評価した肝機能では殆どの症例で肝機能が比較的保たれていると判断されるにもかかわらず、進行した門脈圧亢進症や HAART における肝障害により死亡する症例も数多く経験される。これらの症例においては内科的治療のみならず肝移植も治療の選択肢となりうると考えられるが、どのような症例に対して肝移植を選択するかは確立した知見が得られていない。本研究においては当院で経験した重複感染凝固異常患者の死亡症例を解析すること

により重複感染凝固異常患者の肝移植の実現に向けた検証を行った。

B．研究方法

診療録より当院で死亡した重複感染凝固異常患者を抽出し、死亡原因、肝機能の推移、HIV の治療経過を調査した。また現在当院で加療中の重複凝固異常感染患者を抽出し、現時点における肝機能の評価を行うとともに HIV の治療状況を調査した。肝機能に関しては線維化の指標として FIB4 index を使用した。

当院で治療を行っていた患者のうち転院した症例、他院で死亡した症例に関しては除外した。

（倫理面への配慮）

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報の特定に結びつき得る情報は削除してデータを収集した。

C．研究結果

1 大阪医療センターで死亡した重複感染凝固異常患者の解析

2013 年 12 月までに当院で死亡の確認された重複感染凝固異常患者は 11 名であった（表 1）。このうち肝疾患が原因で死亡した症例は 6 例（症例

1、2、4、5、6、11) で死亡時の平均年齢は 37 歳、肝疾患以外で死亡した症例は 5 例(症例 3、7、8、9、10)で死亡時の平均年齢は 44 歳であった。肝疾患が原因で死亡した 6 例のうち 5 例は 2007 年以前に死亡しており、2008 年以降に死亡した 5 例のうち 4 例は肝疾患以外の原因で死亡していた。またジダノシンの使用歴を有していたのは 6 例(症例 1、4、6、7、9、10)であった。

2 大阪医療センターで死亡した重複感染凝固異常患者の肝機能の推移と HIV の治療経過

肝疾患が原因で死亡した症例の死亡時と死亡前 5 年間の FIB4 index の推移を図 1 に示す。死亡 5 年前と 1 年前の比較では FIB4 index に大きな変化を認めない症例が多いが、全例で死亡 1 年前と比較して死亡時に FIB4 index が大きく悪化していた。HIV のコントロールに関しては、死亡の 5 年前より死亡時まで 6 例中 5 例で HIV-PCR が 1000 copies/ml 以上で経過し、また CD4 数も 6 例中 4 例で 200/μl 以下で推移しておりコントロールが不良な症例が多かった(図 2, 3)。肝疾患以外の原因で死亡した症例では肝疾患で死亡した症例と比較して、死亡前 5 年間で FIB4 index の大きな変化は認めていなかった(図 4)。HIV に関しては 2 例で HIV-PCR が高値で推移しており、3 例で死亡前に CD4<200 となっていた(図 5, 6)。

3 大阪医療センターに通院中の重複感染凝固異常患者の肝機能の推移と HIV の治療経過

次に現在大阪医療センターに定期的に通院している 31 名の重複感染凝固異常患者の肝機能、HIV の経過に関して解析を行った。肝機能に関しては 1 例を除き 5 年間で FIB4 index の大きな悪化を認めておらず比較的安定した経過をたどっていた(図 7)。HIV に関しては 1 例を除き CD4>200 と良好に経過していた(図 8)。また HIV-PCR は全例で観察期間中はほぼ検出感度未満を保っており、HIV コントロールに関しても良好な経過が得られていた(データ略)。

D. 考察

血液製剤による HIV 感染患者は、性感染症として HIV に感染した患者とは異なる様々な問題を有している。HIV 感染に対する問題に加えて凝固

異常による関節障害やインヒビターの出現の問題、患者の高齢化や就労の問題といった社会的側面も重要な問題である。またこれらの患者は 1985 以前に HIV/HCV に感染しており、罹患期間が長く今日のような強力な抗 HIV 療法を受けることができない患者も多数存在していた。

今回我々が調査を行った死亡症例は 11 名であるが、他院に転院した症例やセカンドオピニオン目的で受診した症例、短期間のみ当院に通院していた症例も数多くあり、これらの詳細な追跡は困難であった。11 例の解析では 6 例が肝疾患で亡くなっているが、そのうち 5 例は 2003 年から 2007 年までに死亡しており、2008 年から 2013 年までの肝疾患による死亡は 1 例のみであった。これら肝疾患による死亡群では 1 例を除いて観察期間中に HIV-PCR が高値で経過している。当時の詳細な治療経過は追跡が困難な部分も多いが HIV コントロール不良の要因として、HIV 治療初期の単剤もしくは 2 剤治療によるウイルスの薬剤耐性の獲得や副作用によるアドヒアランスの低下、重複感染による肝機能低下や血球減少により抗 HIV 治療が困難になったことなどがあげられる。一方で肝機能に関しては HIV/HCV 重複感染例では単独感染例と比較して肝障害の進行が速いことや、肝機能障害が進行しているにも関わらず Child 分類や MELD スコアに反映されにくい症例が多いことが知られている。当院の症例においても死亡する直前までは FIB4 index が比較定期安定しているにもかかわらず、急激に症状が悪化して死亡する例が多く認められていた。重複感染患者では門脈圧亢進症を強くきたす症例が多く、また以前に頻用されていた抗 HIV 薬であるジダノシンの内服により非肝硬変性門脈圧亢進症が引き起こされることも知られており、これらの門脈圧亢進症による出血や感染を契機として急激に肝機能低下が進むものと思われる。ジダノシンの使用歴を有していたのは 6 例のうち症例 1 と 10 であり、両症例とも非肝硬変性門脈圧亢進症によると考えられる消化管出血のコントロールに非常に難渋した。特に症例 1 に関しては出血のコントロールが付かず、急激に肝機能が低下して死亡している。ジダノシンによる非肝硬変性門脈圧亢進症が直接の死因になった可能性が高く、肝移植が治療の重要な選択肢になりえたと考えられる。重複感染凝固異常患者は前述のとおり 1985 年以前に感染しているが、当時は HIV・HCV 双方の

コントロールが現在と比較して不良であったことより、今日の強力な治療の恩恵を得られずに肝機能の悪化により死亡する症例が多かったものと思われる。

一方で 2008 年以降は肝疾患障害以外の原因で死亡する症例が多くなっている。肝疾患以外の原因で死亡した症例では HIV のコントロールが良好な症例が多く、主な死因は脳出血、悪性腫瘍となっている。症例 3 は 2004 年に肺癌で死亡した症例で HIV-PCR が高値で経過しているが、当時の HAART は現在の主流となっている薬剤と比較して薬物相互作用が多いため、化学療法を行うために HAART を中断したことにより HIV のコントロールが悪化したものである。

また現在当院に定期的に通院している症例では全例において HIV-PCR はほぼ検出感度未満で推移しており、多くの症例で CD4 数も保たれている。HIV に関しては今後も長期にわたり良好なコントロールが期待できるが、31 例中 18 例で HCV の陰性が得られておらず、今後 HCV のコントロールが生命予後に大きく関わることとなる。これらの症例の HCV コントロールとしては、内視鏡を用いた硬化療法などによる食道静脈瘤の制御や、シメプレビル等の新薬も含めた治療など内科的治療が選択される症例が多くを占めると予想される。一方ですでに肝障害が進行している症例や出血を繰り返す症例、内科的治療での HCV コントロールが困難な症例においては肝移植も治療の重要な選択肢となりうる。今回我々が調査した症例では、肝疾患が原因で死亡した 6 例のうち徐々に肝機能が悪化した症例よりも、死亡する直前に急激に肝機能が悪化した症例が多くを占めている。特に急速に肝機能の悪化をきたした原因として症例 1 では消化管出血、症例 4 では大腿骨骨折の術後出血が契機となっていた。また、症例 5・症例 6 では感染を契機に肝機能が悪化していた。このため、どの段階で肝移植を治療の選択肢とするべきかの判断は非常に難しいが、肝機能低下の大きな要因となる出血や感染のコントロールは非常に重要であると考えられる。特に内科的に食道静脈瘤や消化管出血のコントロールがつかない症例に関しては、検査値上肝機能が保たれていても肝移植を治療の選択肢として念頭におくべきである。

また、肝疾患による死亡例は全例が抗 HCV 療法を実施されていないか無効 (NR) の症例であっ

たことから、HCV に対する治療は必須である。重複感染凝固異常患者の多くは抗 HIV 療法との併用による抗 HCV 薬の副作用に難渋し、インターフェロン併用の標準治療が困難な症例も少なくない。一方で HCV に罹患して 30 年以上が経過しており、患者の恒例化に伴う発癌のリスクも高くなっている。抗 HCV 療法が導入されていない症例に対しては、可能な限り早急に治療の導入が必要である。

現在では HIV・HCV 共に治療が進歩しており、肝疾患が死因の多くを占めていた時期とは一概に比較はできないが、HIV のコントロールが改善された今日においては患者の免疫能や全身状態が保たれている症例が多いことより、リスクを抑えた状態で移植に望める症例が多いと思われる。また以前は生体肝移植に限られていたものが脳死移植も可能とされ、昨年には重複感染凝固異常患者の肝移植の緊急度がランクアップされたことにより対象患者の治療の選択肢が大きく拡大されたことは評価に値する。当院においてもこの改訂により多くの患者で肝移植が選択できるようになった。以前より改善されたとはいえ肝移植にはリスクが伴い、患者の負担も大きいため肝移植症例が飛躍的に増加すると考えにくい。今後は当院の肝臓内科や大阪大学移植外科チームとも連携をとりながら、病状や本人の意思などを慎重に検討して、肝機能のコントロールが困難な症例に対して適切な時期に肝移植を行う選択肢を患者に提示することが肝要と考える。

E. 結論

現在までの調査で重複感染凝固異常患者の多くは 1990 年代から 2000 年代前半までに HIV/AIDS もしくは肝不全で亡くなっていることが判明しているが、その後 HIV・HCV とともに治療が進歩し死亡者は年々減少している。HIV に関しては今日では殆どの症例で治療効果は良好で長期予後も期待できる状況であり、HCV においても約 50%の症例で治療によりウイルス学的著効が得られている。一方で約 50%の症例では依然 HCV-PCR 陽性で経過しており、現時点では肝機能が安定している症例が多いものの、今後も肝機能のコントロールが重要である。また、ジダノシンの服薬歴を有する患者も多く、非肝硬変性門脈圧亢進症も念頭において対応することが必要で

ある。今後は肝臓専門医と HIV 感染症の専門医による内科的治療を中心としながらも治療の重要な選択肢として肝移植を位置付けるべきである。

.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

大阪医療センターにおける HIV 感染患者の手術成績に関する検討。2012.4 内科学会総会

大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の解析。2013.11 エイズ学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生省科学研究費補助金 (エイズ対策研究事業)
研究報告書

血液製剤による HCV/HIV 重複感染症患者に対する生体部分肝移植

分担研究者 國土 典宏
東京大学 肝胆膵外科 教授

研究要旨

東京大学にて施行した血液製剤による C 型肝炎ウイルス・HIV 重複感染症患者に対する生体部分肝移植の適応と成績について検討した。対象は 7 例で、血友病を併発しており、年齢は 28-47 歳であった。全例 Child-Pugh C に相当する肝硬変で、2 例は肝性脳症 II 度を呈しており、準緊急移植を行った。全て右肝グラフトによる移植を行い、術後 3-152 ヶ月の経過観察で 4 例を失った。早期死亡の 2 例の直接死因はサイトメガロウイルス腸炎、Anti-Retroviral Therapy (ART) 療法による肝障害であったが、いずれも拒絶反応に対する免疫抑制を追加しており、C 型肝炎再燃も否定できない状況であった。長期死亡の 2 例は C 型肝炎再燃によるグラフトロスと考えられた。術前の肝不全の程度そのものより、周術期にいかによりウイルス、拒絶反応をコントロールするかが予後に影響する可能性が示唆された。

共同研究者

菅原 寧彦 (東京大学人工臓器移植外科 准教授)
赤松 延久 (東京大学人工臓器移植外科 助教)

A. 研究目的

HIV 感染患者は、HBV、HCV を始めとした他種ウイルスを合併感染している事が多く、従って肝硬変に至り肝移植が必要となる症例も増えつつある。Anti-Retroviral Therapy (ART) 療法の発達により、HIV 陽性例の肝移植は決して禁忌とはならない東京大学における HIV 感染を伴う肝硬変に対する生体部分肝移植症例について、その適応と成績について検討した。

B. 研究対象と方法

東京大学では 1996 年 1 月より 2013 年 12 月までに 520 例の生体部分肝移植を施行している。HIV 陽性患者に対しては、2001 年 2 月に国内で初症例となる HCV、HIV 合併感染の肝硬変症例の肝移植を行い、以来、2013 年 12 月までに 7 例を経験した。この 7 症例の内訳は、平均 35 歳 (28 - 47) のいずれも男性。血友病 A4 例、血友病 B3 例で、いずれも、非加熱製剤から HIV、HCV 感染している。HIV、HCV の病期期間は各々 5-25 年、8-19 年であった。HCV の genotype、RNA level は表 1 の通りで、non1b の症例が 3 例、1b とその他の複合感染が 4 例であ

った。肝細胞癌を合併している例は無かった。ART は全症例で施行されており、移植直前の HIV-RNA、CD4 陽性 T 細胞数は、表 2 に示す通り、それぞれ検出未満-33000 copy/ml、120-2290 / μ l であった。当科入院時の肝機能は、総ビリルビン値 7.9(2.1-22.1) mg/dl、アルブミン値 2.6(2.1-3.0) g/dl、PT% 32.4(12.5-52.0)%、血小板値 7.1(3.0-9.8)/mm³、Child-Pugh score は 12.3(11-15) 点で、いずれも Child-Pugh C に分類された。MELD (Model for end stage liver disease) score は 25.4(15-48) 点であった。

ドナーの内訳は、母親 3 例 (54 歳、55 歳、60 歳)、父親 (61 歳)、妻 (43 歳)、兄 (48 歳)、妹 (35 歳) がそれぞれ 1 例ずつであった。

グラフトは、4 例で右肝グラフト、3 例で中肝静脈付き拡大右肝グラフトを用いた。

術後の免疫抑制剤は、タクロリムス + メチルプレドニゾロンの 2 剤を基本とし、後者は、3.0mg/kg から、半年間で 0.6 mg/kg まで減量し、以後この量で継続した。

ART を再開する条件は、術後 1 ヶ月以上経過し、CT にて十分なグラフト再生 (標準

肝容積の 80%以上) が確認されることとした。

レシピエント、ドナー、及び家族には、通常の HCV 陽性の移植手術のリスク (大量出血、後出血、胆汁漏、胆管狭窄、拒絶反応、血栓症、感染症、免疫抑制剤の副作用、術後 C 型肝炎の再燃) に加え、AIDS 発症の危険性も含めて十分に説明し、同意を得た上で、生体肝移植を施行した。

表 1 術前の HCV の状態

症例	遺伝子型	Titer (kc/ml)	罹患期間 (y)
1 41M	2a	3	21
2 28M	2a+2b	1410	10
3 30M	1b+3a	740	13
4 38M	1b+3a	200	>5
5 31M	1a	747	14
6 32M	1a+1b	41	>8
7 47M	1b	1584	25

表 2 術前の HIV の状態

症例	Titer (kc/ml)	罹患期間 (y)	CD4 (/ μ l)
1 41M	<50	13	120
2 28M	33000	10	589
3 30M	14000	13	2290
4 38M	<50	19	751
5 31M	<50	12	258
6 32M	130	8	308
7 47M	<50	25	247

C. 研究結果

5 例は予定手術、2 例は、レシピエントが肝性脳症 II 度を伴う肝不全状態で受診したた

め、準緊急手術として施行した。グラフトはすべて予定通りの右肝グラフトにて施行し、実際のグラフト重量は 591(474-696) g、レシピエント標準肝容積に対して 51(39-66)%のグラフトを移植した。手術は全例凝固因子を持続静注しながら施行し、手術時間は 15 時間 22 分 (11 時間 08 分-19 時間 10 分)、術中出血量は 11940(5822-26780) ml であった。術後は全例で 1 ヶ月以内に VIII ないし IX 因子活性が 80%以上に安定し、凝固因子の補充が不要となった。

術後経過観察期間は 3 - 136 ヶ月であった。症例 2 が術後 3 ヶ月でサイトトメガロウイルス腸炎にて死亡した。症例 5 が ART の副作用と思われる肝障害にて術後 5 ヶ月で graft failure となった。また症例 4、6 は各々、術後 7 年 6 ヶ月および術後 4 年 2 ヶ月で C 型肝炎再発に起因すると思われる graft failure のため死亡した。症例 2 および 5 はいずれも、術後、急性拒絶反応を起こし、追加免疫抑制(前者では OKT3 使用)しており、死亡直前の肝生検では繊維化の所見があったことから、HCV の再燃も否定できない状況であった。さらに、症例 2 は、術前 HIV のコントロールが不良 (HIV-RNA 33000copy/ml) な症例であった。術後合併症としては、1 例で急性拒絶反応、ステロイドリサイクル療法後の C 型肝炎再燃 (総ビリルビン値 8.9 mg/dl まで上昇、IFN 2b+Ribavirin にて軽快)。症例 1 で、急性心不全 (タクロリムス シクロスポリンの変更で軽快)、3 例で持続濾過透析を必要とする腎障害、症例 3 で肺炎が起こった。再手術は症例 2、5 および 7 で行っており、1 例で腹腔内膿瘍ドレナージ 1 回、後出血の止血 1 回、腸管出血に対する小腸部分切除 3 回、1 例では膿瘍に対する開腹ドレナージ 1 回施行、さらに 1 例では術翌日に腹腔内出血に対し開腹止血術を要している。血管合併症、胆汁漏、胆管狭窄は現在までのところ、1 例も認めていない。

6 例で術後 37 (10-70)日でインターフェロン+リバビリン療法を開始。1 例で副作用 (うつ傾向) のため 7 ヶ月中止したが、

この症例では、HCV-RNA (genotype 2a) 陰性をその後 36 ヶ月間、維持している。他の生存 3 例では治療継続しており、HCV-RNA は 1 例で陰性化、2 例で陽性継続している。ART は 3 例で継続中である。

ドナーは、術後肝不全や胆汁漏等の重篤な合併症を起こすことなく順調に経過し、術後 14 (11-20)日 で退院した。

表 3 全 7 例の臨床経過

症例	移植時期	結果
1 41M	2001/4/25	12 年 8 ヶ月生存
2 28M	2002/10/9	術後 67 日死亡 (小腸出血)
3 30M	2002/12/6	11 年生存
4 38M	2004/1/25	術後 7 年 6 ヶ月死亡 (C 型肝炎再燃)
5 31M	2004/8/11	術後 156 日死亡 (グラフト不全)
6 32M	2004/10/10	術後 4 年 2 ヶ月死亡 (C 型肝炎再燃)
7 47M	2013/9/9	3 ヶ月生存

切除肝の病理所見に関しては、症例により程度の差はあるものの、肝小葉の中に脂肪沈着が見られ、肝細胞壊死も目立ち、ウイルス性肝硬変というよりは、むしろ非アルコール性脂肪肝炎 nonalcoholic steatohepatitis (NASH) に特徴的な所見がみられた。重量は標準肝容積比で 90 (70-142)% で、硬変肝にしてはやや萎縮傾向に乏しかった。

D. 考察

HIV 陽性患者に対する肝移植は、ART による良好なウイルスコントロールが可能となり、禁忌ではないという考えが欧米では普及しつつある。国内では、脳死肝移植においては適応とされているものの実施例はない。

HIV 陽性例で、肝移植の適応疾患として最も多いのは HCV による肝硬変であり、HCV, HIV 両者のコントロールが必要となる。ウイルス増殖を抑えるため、免疫抑制を弱める、特にステロイドを早期に中止が一部で叫ばれているが、一方で、HCV - RNA はステロイドを早く減量した群で有意に高かったという報告もあり、その意義は確立されていない。我々の結果では、死亡、及びグラフト不全に陥った 2 例ではいずれもステロイド不応性の拒絶反応を起こし、OKT3 による強力な免疫抑制を必要とした。移植術後いかに拒絶を起こさずに経過させるかが重要で、拒絶の危険を高めかねないステロイドの早期中止の意義には未だ検討の余地があると考えている。もっとも、拒絶反応と C 型肝炎再燃の鑑別は生検標本を以ってしても困難なことは多く、今回の 2 死亡症例で実際に強力な拒絶の治療が必要であったかという問題も検討しなければならない。また、この 2 症例は、再開腹手術を施行したという点でも共通している。免疫抑制過剰な状況下での過大侵襲がウイルス増殖を助長した可能性も考えられる。

これらの経験をふまえ直近の症例 7 では Basiliximab による免疫導入を採用し、ステロイド投与量減量、タクロリムス開始日の遅延を試みた。本症例では術翌日に開腹止血術を要したものの、拒絶反応を認めず、術後 3 ヶ月現在 C 型肝炎再燃も認めない。

準緊急手術として移植を施行した 2 例は、いずれも総ビリルビン値 14.8、22.1 mg/dl と著明に高値で、脳症発症、肝腎症候群 (血清クレアチニン値 2.57、2.19 mg/dl) も合併していた。術後持続濾過透析による補助が必要となったが、拒絶反応をはじめとした重篤な合併症を起こすことなく順調に経過し、術後 61 日、44 日で ART を開始し、71 日、78 日で軽快退院している。術前の全身状態が不良であれば、術後の状態改善も当然遷延するが、それ以上に、術後に拒絶反応をはじめとした合併症を起こさない管理が重要であることが示唆された。

E. 結論

術後、拒絶反応を抑え、かつ、ウイルスコントロールが順調になされれば、長期生存も期待できると考えられる。

F. 研究発表

1. Tanaka T, Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Nakamura M, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Chronologic changes of explanted liver volume and the use of ursodeoxycholic acid in patients with end-stage primary biliary cirrhosis. Hepatol Res. 2013 Dec 2
2. Tanaka T, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Takazawa Y, Aoki T, Hasegawa K, Sakamoto Y, Yamashiki N, Kokudo N. Living donor liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A single center experience. Hepatol Res. 2013 Jul 9
3. Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Yamashiki N, Kokudo N. De novo malignancies after adult-to-adult living-donor liver transplantation with a malignancy surveillance program: comparison with a Japanese population-based study. Transplantation. 2013 May 15;95 (9): 1142-7

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染症例の肝機能の検討

研究分担者 塚田 訓久

国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター医療情報室長

研究要旨 非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染症例の 2013 年の肝機能を後方視的に解析した。ほとんどの症例が Child A 相当と判定されたが、一部プロトロンビン活性の低下傾向を示す例がみられた。このプロトロンビン活性の低下はアルブミン値とは無関係にみられており、プロトロンビン活性の定期測定、低値を示す例における慎重な経過観察の必要性が示唆された。

A. 研究目的

非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染症例の現在の肝硬変の進行度および進展速度を明らかにし、肝不全への進展が予想される症例の早期識別に有用な指標を明らかにする。

B. 研究方法

非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染症例のうち、2013 年に当センターで 1 回以上肝機能評価を行った症例を、診療録を用いて後方視的に解析した。

2013 年および前年の診察・検査結果から Child-Pugh スコアの判定に必要な情報を抽出し比較検討を行った。2013 年以内に複数回の検査が行われている場合には、必要な情報が揃っている最終の受診日を代表値として採用した。抗 HIV 薬として Atazanavir（ビリルビン値を上昇させる有害事象あり）を内服している症例のビリルビン値としては、該当症例の Atazanavir 内服開始前後における変化を参考に推定した値を採用した。

（倫理面への配慮）

解析に際しては、氏名など個人を特定できる情報を含めない。

C. 結果

当センターに通院歴のある 311 例の HIV・HCV 重複感染血友病例のうち、観察期間に受診し肝機能評価が行われた症例は 74 例であった。ネフローゼ症候群による低蛋白血症のため評価が困難である 1 例、主な通院先が他院である 2 例を除いて解析を行った（HCV-RNA 陽性 34 例、HCV-RNA 陰性 37 例）。

肝硬変の状態にあるか否かを問わず診察・検査所見に対して Child-Pugh 分類を適用すると、Child A 相当が 68 例、Child B 相当が 1 例、Child C 相当が 2 例であった（表 1）。HCV-RNA 陰性の 37 例は全例 Child A 相当と判定された。

Child-Pugh		HCV-RNA(+)	HCV-RNA(-)
A	5	25	34
	6	6	3
B	7	1	0
	8	0	0
	9	0	0
C	10	1	0
	11	1	0

表1 Child-Pugh スコアの分布

2012年から2013年の1年間におけるChild-Pughスコアの推移を追跡できた症例においては、Child A 相当からChild B 相当、あるいはChild B 相当からChild C 相当への進展例はみられなかったが、Child A 相当の中での5点から6点への移行が、HCV-RNA 陽性例のうち4例、HCV-RNA 陰性例のうち2例で確認された。この6例全例で、Child-Pughスコア上昇の原因となった判定項目はプロトロンビン活性 (PT%) であった。

Child A 相当と判定された症例におけるプロトロンビン活性の分布を示す (縦軸は症例数)。HCV-RNA 陽性例では陰性例と比較してプロトロンビン活性が低めの値を示す例が多くみられた (図1)。

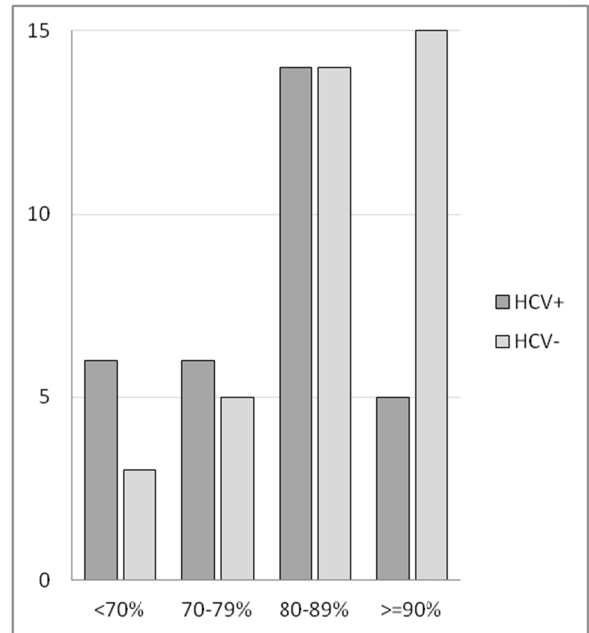


図1 Child A 相当の症例におけるPT (%) の分布

Child A 相当と判定されたHCV-RNA 陽性の31例を対象に、プロトロンビン活性とChild-Pughスコアに含まれるもう一つの肝合成能の指標であるアルブミン (Alb) 値の関連を検討した (図2) と、プロトロンビン活性が70%未満の症例を含め、アルブミン値は4 g/dL 台と良好な値を維持していた。

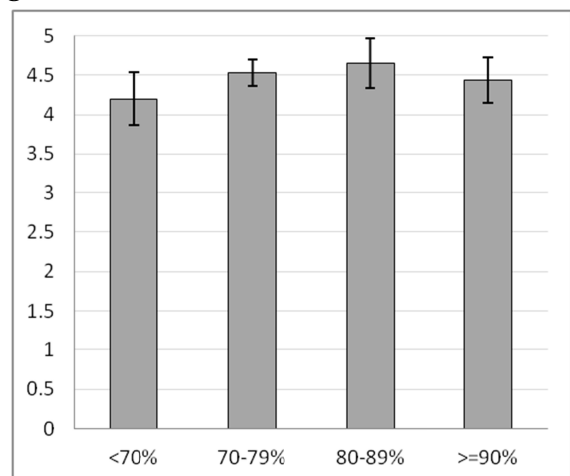


図2 HCV-RNA 陽性 Child A 症例におけるPT (%) とアルブミン値 (g/dL)

D. 考察

当院通院中の非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染例の 2013 年の肝機能を Child-Pugh 分類に従って分類すると、昨年度同様、ほとんどの例が Child A 相当であり、また 1 年間の観察期間において軽度から重度への急速な進展を示した症例は認められなかった。しかし HCV-RNA 陽性例を中心に、Child A 相当と判定される範囲内においてプロトロンビン活性が低下傾向を示す例が散見された。今回の検討は年間の複数回の測定のうち任意の 1 点をみたものであり、一時的なデータ変動に影響されている可能性も否定できないが、プロトロンビン活性低値例を中心に引き続き慎重な経過観察を行う必要があると考えられる。

当院の HCV-RNA 陽性例の多くは過去のインターフェロン療法の不応例あるいは不耐例であるが、HCV の増殖サイクルを直接阻害する新しい抗 HCV 薬が海外で続々と承認されており、このまま肝障害が進展しなければ、インターフェロンを必要としない多剤併用療法により HCV を排除できる可能性がますます高まっている。しかし HIV・HCV 重複感染者においては肝線維化の進展が速いことが知られており、進展が予想される例においてはインターフェロンを含まない次世代治療を待つことなく、積極的にインターフェロン＋プロテアーゼ阻害薬の併用療法導入を検討する必要がある。プロトロンビン活性の低下は、このような症例の早期識別において有用なマーカーとなりうることが示唆された。

今回の検討においては、プロトロンビン活性が低値を示す例でもアルブミン値は維持されていた。HIV 感染症の通常の管理においてはプロトロンビン活性を定期的に測定する必要性は乏しいが、HCV 重複感染例においては、一般生化学検査において肝合成能が維持され

ているように見える症例においても、プロトロンビン活性を定期的に測定する必要がある。

E. 結論

Child-Pugh スコアで判断する限り、非加熱凝固因子製剤による HIV・HCV 重複感染者の多くで肝予備能は比較的良好に維持されており、Child A 相当と判断されていた例においては 1 年間で急速に進行した例はみられなかった。肝硬変へと進展する症例で軽度のプロトロンビン活性低下が先行する可能性があり、引き続き慎重な経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

移植前の耐糖能ならびに腎機能と移植後の生命予後について

研究分担者 中尾 一彦
長崎大学病院 消化器内科 教授

研究要旨

生体肝移植の予後を推測する移植前因子の解明は、移植適応を考える際に非常に有用である。当院で施行された成人初回肝移植のうちで、慢性の肝疾患を背景とする 91 例を対象にして予後にかかわる移植前因子の解析を行った。移植前に糖尿病(DM)として加療を行われていた 30 例は有意に生存率が悪い。また糖尿病診断のない例に全例 7.5 g 経口糖負荷試験(OGTT)を行いその結果を合わせて検討したところ、空腹時血糖が 100mg/dL 以上の 41 例の生存率が悪いことが分かった。また血清クレアチニン(Cr)1mg/dL 以上の 19 例も生存率が悪いことが分かった。

共同研究者

市川 辰樹 （長崎大学病院 消化器内科）

A. 研究目的

肝移植の適応を検討する際、また移植後の予後を推測することは内科担当医として重要な問題である。我々は肝移植前の因子とその予後について検討した

B. 研究方法

2005 年 9 月から 2013 年 12 月に肝移植を行った成人初回慢性肝疾患症例で、明らかな糖尿病がない場合 OGTT を施行しえた 91 例を対象とした。

（倫理面への配慮）

生体肝移植は院内規定に則り十分な説明を行いドナー含めた家族にも移植の危険性を説明理解して頂いたうえで当院移植・消化器外科にて行った。

C. 研究結果

対象疾患は HCV 関連が 47 例で最多。平均観察期間は 1502 日。明らかな糖尿病あり内服もしくはインスリン加療中の症例は 30 例、この群を DM 群とした。OGTT にて

DM パターンは 32 例、IGT は 22 例、正常は 7 例。DM 群は正常群と比較して生存率が劣っている (Log-Rank、 $p < 0.05$)。しかし OGTT にて DM とされた症例を追加すると有意差は消える。そこで空腹時血糖 100mg/dL 以上の群 41 例をそれ以外群と比較すると生存率は落ちていることが分かった (Log-Rank、 $p < 0.05$)。次に移植前の血清 Cr が 1mg/dL 以上の群 19 例で生存率をみると対処群より劣っていることが分かった (Log-Rank、 $p < 0.001$)。6 か月生存に寄与する因子の解析を多変量にて解析すると Cr1mg/dL 以上が予後悪化因子として抽出され、5 年生存に寄与する因子には空腹時血糖 100mg/dL 以上が抽出された。

D. 考察

今回の我々の検討では空腹時高血糖を含む治療中の DM と Cr1mg/dL 以上が予後悪化因子として抽出された。とくに Cr は短期生存、血糖は長期生存に関与していると考えられる。肝硬変は進行すると DM は腎不

全を発症しそれらの因子は肝硬変症の予後を悪化させることが知られている。この傾向は肝移植という治療介入をしても続くことが分かった。特に血糖は食後高血糖よりも空腹時血糖が重要である。また腹水治療では Cr 値を上昇させない治療が必要である。

E．結論

空腹時高血糖を含む DM と Cr1mg/dL 以上は肝移植後の予後増悪因子である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

論文発表

1. Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, Taura N, Honda T, Shibata H, Milazzo M, Fornari F, Gramantieri L, Bolondi L, Nakao K. Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2013 Dec 7. doi: 10.1111/liv.12429. [Epub ahead of print] PubMed PMID:24313922.

2. Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Ozawa E, Tsutsumi T, Tsuruta S, Kato Y, Goto T, Kinoshita N, Fukushima M, Kato H, Ohata K, Ohba K, Masuda J, Hamasaki K, Yatsuhashi H, Nakao K. Frequency of elevated biomarkers in patients with cryptogenic hepatocellular carcinoma. *Med Sci Monit.* 2013 Sep 6;19:742-50.

3. Matsuzaki T, Tatsuki I, Otani M, Akiyama M, Ozawa E, Miuma S, Miyaaki H, Taura N, Hayashi T, Okudaira S, Takatsuki M, Isomoto H,

Takeshima F, Eguchi S, Nakao K. Significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA levels as markers of hepatitis B virus re-infection after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jul;28(7):1217-22.

4. Nakao K, Ichikawa T. Recent topics on α -fetoprotein. *Hepatol Res.* 2013 Aug;43(8):820-5.

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

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

研究分担者 永野 浩昭
大阪大学大学院 消化器外科 准教授

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不全へと進行するリスクが高いとされる。今回、大阪大学・大阪医療センター・神戸大学の共同研究者により、大阪医療センターに通院歴のある薬害による HIV/HCV 重複感染患者について評価し、今後の検討課題を確認した。

共同研究者

白阪 琢磨、上平 朝子、笠井 大介（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）
濱 直樹（大阪大学大学院 消化器外科 助教）

A．研究目的

血液製剤由来の HIV/HCV 重複感染者の予後は、HAART 導入後に著しい改善を認めたと、その一方で HCV 肝硬変から肝不全に至る症例が増加している。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については明らかにされていない。

本研究では、このような移植適応の判断が困難である HIV/HCV 重複感染患者の肝機能や治療経過を解析することで、肝移植施行の至適時期を探索することを目的とする。

B．研究方法

大阪医療センターに通院歴のある薬害による HIV/HCV 重複感染症例の治療経過や肝機能について検討した。

C．研究結果

現在までに大阪医療センターで通院歴のある症例は 82 名であった。そのうち、現在も通院中の患者は 28 名（30 歳代：14 名、40 歳代：10 名、50 歳代：4 名）で、24 名（86%）は Child-Pugh 分類 A であり、Child

B 1 名（4%）、不明 3 名とそのほとんどの症例において肝機能は保たれていた。また、MELD スコアもほとんどの症例が 10 未満であった。対象となった 82 例中、通院中に死亡した症例は 20 例あり、そのうち 11 例（55%）は肝疾患を原因に死亡していた。現在、門脈圧亢進による食道静脈瘤などで 18 例が治療を要しているが、そのうち 17 例は Child A で肝機能は保たれていた。

D．考察

本邦での脳死移植はドナー提供者が非常に少なく、実際には医学的緊急度が 8～10 点の患者が大部分を占めている。HIV/HCV 重複感染患者は比較的肝機能は保たれているため、現行の待機点数評価では脳死肝移植待機リストに登録しても移植に至らないことが予想される。既存の報告によると、重複感染例は肝線維化の進行が早いとされ、最適な移植のタイミングを考慮した適応基準を検討する必要があるとされる。今後、少なくとも現在通院中の患者においては、肝線維化の評価、食道静脈瘤を含めた門脈圧亢進症の精査を行うことが必要である。

E . 結論

HIV/HCV 重複感染患者の肝線維化の進行は早いことから、通常の HCV 肝硬変よりも移植適応の判断が困難であるが、通院施設と肝移植実施施設との円滑な診療連携を目指すとともに、脳死および生体肝移植の至適施行時期の検討が今後も重要な課題である。

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. Marubashi S, Nagano H, et al. Laparoscopy-assisted hybrid left-side donor hepatectomy. *World J Surg* 37(9):2202-2210, 2013
2. Kobayashi S, Nagano H, et al. Evaluation of safety parameters and changes in serum concentration in liver transplant recipients treated with doxorubicin during the anhepatic period. *Cancer Chemother Pharmacol* 72(6):1325-1333, 2013
3. Marubashi S, Nagano H, et al. Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation: risk factor analysis of complication and a role of MDCT scan for detecting anastomotic stricture. *World J Surg* 37(11):2671-2677, 2013

2 . 学会発表

国際学会

1. Kobayashi S, Nagano H, et al. Liver transplantation for alcoholic liver cirrhosis. 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto, Japan.
2. Hama N, Nagano H, et al. Protocol and outcome of ABO incompatible living donor liver transplantation. 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto,

Japan.

3. Wada H, Nagano H, et al. Incidence and management of cytomegarovirus infection after living donor liver transplantation. 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto, Japan.
4. Okubo K, Nagano H, et al. A case report of the living donor liver transplantation with difficulty in portal veins and hepatic arterial reconstruction. 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto, Japan.
5. Tsuda Y, Nagano H, et al. Liver transplantation with modified portal vein anastomosis for the patients with portal vein stenosis (PVS) or thrombosis(PVT). 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto, Japan.

国内学会

1. 永野浩昭,他. 当院における脳死肝移植症例の検討. 第 99 回日本消化器病学会総会, 2013/3, 鹿児島.
2. 小林省吾, 永野浩昭,他. 教室におけるアルコール性肝硬変に対する肝移植. 第 31 回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
3. 小林省吾, 永野浩昭,他. 当施設におけるアルコール性肝硬変に対する肝移植. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
4. 小林省吾, 永野浩昭,他. 腹腔鏡下肝ドナー手術における血管グラフト採取. 第 26 回日本内視鏡外科学会総会, 2013/11, 福岡.
5. 和田浩志, 永野浩昭,他. 教室における脳死肝移植登録者と肝移植施行症例の検討. 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4, 福岡.
6. 和田浩志, 永野浩昭,他. 肝移植後のサイロメガロウイルス感染症対策と現状. 第 31 回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.

7. 和田浩志, 永野浩昭,他. 門脈再建困難症例に対する再建方法の適応についての検討. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
 8. 和田浩志, 永野浩昭,他. 脳死肝移植希望登録者の転帰と待機状況よりみた脳死肝移植の現状と問題点. 第 75 回日本臨床外科学会総会, 2013/11, 愛知.
 9. 濱直樹, 永野浩昭,他. 成人肝移植術後長期経過例における腎機能障害の検討. 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4, 福岡.
 10. 濱直樹, 永野浩昭,他. 大阪大学における急性肝不全に対する脳死肝移植. 第 39 回日本急性肝不全研究会, 2013/6, 東京.
 11. 濱直樹, 永野浩昭,他. 当科の血液型不適合肝移植に対する周術期プロトコールと治療成績. 第 31 回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
 12. 濱直樹, 永野浩昭,他. 肝細胞癌に対する肝移植の適応拡大に関する検討. 第 49 回日本肝癌研究会, 2013/7, 東京.
 13. 濱直樹, 永野浩昭,他. 改正臓器移植法施行後の脳死肝移植の現状. 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7, 宮崎.
 14. 濱直樹, 永野浩昭,他. ABO 不適合肝移植に対する周術期プロトコールと治療成績. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
 15. 大久保恵太, 永野浩昭,他. 成人肝移植における胆道再建の長期成績と胆管狭窄危険因子についての検討. 第 25 回日本肝胆膵外科学会, 2013/6, 栃木
 16. 大久保恵太, 永野浩昭,他. 肝動脈、門脈再建に難渋した生体部分肝移植の一例. 第 31 回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
 17. 大久保恵太, 永野浩昭,他. 肝動脈、門脈再建に難渋した生体部分肝移植の一例. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
 18. 津田雄二郎, 永野浩昭,他. 門脈再建困難症例に対する再建方法の適応についての検討. 第 31 回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
 19. 津田雄二郎, 永野浩昭,他. 肝移植後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症対策と現状. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
 20. 梶原淳, 永野浩昭,他. 脳死肝移植における提供肝に関する当院での検討. 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7, 宮崎.
 21. 薬師神崇行, 永野浩昭,他. 脳死肝移植待機例における肝発癌ならびに肝不全への対応と緩和医療について. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
 22. 萩原邦子, 永野浩昭,他. 肝移植後患者の長期フォローにおけるレシピエント移植コーディネーターの関わり. 第 31 回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
- 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

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

本邦における脳死肝移植の現況

研究分担者 古川 博之
旭川医科大学 外科学講座消化器病对外科学分野

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者については、HARRT 療法により HIV 感染そのものによる死亡例は少なくなったが、HCV 感染症による肝不全死が注目されている。肝不全が進行した場合は肝移植が唯一の治療法であるが、HIV/HCV 重複感染者は通常の肝硬変に比べ病状の進行が速いことを受け、適応基準が変更となった。この新しい適応基準を実施していくにあたり、肝移植が適切に施行されているか検証する必要がある。2010 年 8 月から 2013 年 12 月かけて、脳死肝移植患者 149 例を対象として緊急度と疾患に関して、移植の時期によって 4 群に分類し比較分析を行った。結果として、緊急度 6 点ならびに、肝硬変を含むその他の疾患において、移植法改正直後に比べ 2011 年 4 月から 2013 年 12 月にかけて、移植機会が有意に少なくなっていることが判明した。したがって、現状では HIV/HCV 重複感染者について緊急度が 8 点、すなわち Child C になって初めて移植になる可能性が高く、救済の道が開けたことは画期的であるが、この制度を生かすためにもさらなる臓器提供の推進が必要である。

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者については、HARRT 療法により HIV 感染そのものによる死亡例は少なくなったが、HCV 感染症による肝不全による死亡が注目されている。これらの進行肝不全に対しては肝移植が唯一の治療法であり、その適応基準の確立は重要である。本班研究の中で HIV/HCV 重複感染者は通常の肝硬変に比べ病状の進行が速いことが判明し、昨年より登録時に緊急度を 1 ランク upgrade する適応基準に変更となった。そこで、この基準を適用した場合に、HIV/HCV 重複感染者の非代償性肝硬変の患者が肝移植を適切に受けることができるか検討を行った。

B. 研究方法

臓器移植ネットワークならびに、肝移植研究会事務局が集積している脳死肝移植患者のデータをもとに、臓器移植法改正後 2010

年 8 月から 2013 年 12 月にかけて、脳死肝移植を施行した 149 例を対象とした。うちわけは、劇症肝炎が 35 例、再移植が 25 例で肝硬変を含むその他の疾患は 89 例であった。移植の時期によって、症例を 4 群に分類した。移植法改正直後の 7 ヶ月（2010 年 8 月以降 2011 年 2 月まで）に移植を受けた患者を A 群、翌年の 9 ヶ月（2011 年 4 月から 12 月まで）に移植を受けた患者を B 群、2012 年 1 月から 12 月に移植を受けた患者を C 群、2013 年 1 月から 12 月に移植を受けた患者を D 群として、移植時の緊急度ならびに疾患について、月平均の移植症例数を比較検討した。東日本大震災が起こった 2011 年 3 月は臓器提供はなく、国全体が非常事態であったことを鑑み分析から除外した。2011 年 11 月より、緊急度の基

準が変更となり、脳死肝移植の緊急度 9 点が、劇症肝炎を 10 点に、肝硬変など慢性肝疾患の重症例を 8 点に割り振られた。A~D 群を比較する目的で、便宜上、緊急度 9 点の症例の中で劇症肝炎ならびに再移植を 10 点とし、その他の疾患を 8 点に振り分けた。統計は、群全体の比較は一元配置分散分析で、群間の比較は Turkey HSD で SPSS version 21 を用いて行った。

C. 研究結果

A,B,C,D 群における脳死肝移植数は、39 件、37 件、41 件、39 件であり、これを月あたりの件数に換算すると、それぞれ 5.6 件、4.1 件、3.4 件、3.3 件で有意差はないが (P=0.102) 減少傾向が認められる。(表 1)

表 1 . 緊急度による症例数の変化

	症例	緊急度		
		10 点	8 点	6 点
A 群 (2010/8~ 2011/2)	39 (5.6)	7 (1.0)	10* (1.4)	22# (3.1)
B 群 (2011/4~ 2011/12)	30 (4.1)	10 (1.1)	13* (1.4)	7# (0.8)
C 群 (2012/1~ 2012/12)	41 (3.4)	20 (1.7)	15 (1.3)	6# (0.5)
D 群 (2013/1~ 2013/12)	39 (3.3)	16 (1.3)	14 (1.2)	9# (0.8)

()内は月平均

*2011 年 10 月までは、便宜上、緊急度 9 点を疾患に基づき 10 点と 8 点に振り分けている。

#4 群間(p=0.001); A 群 vsB 群(p=0.002), vsC 群(p=0.0001), vsD 群(p=0.001)

緊急度の分析では、緊急度 10 点ならびに 8 点で 4 群間に有意差はなかったが、緊急度 6 点については、有意差があり(p=0.0001)、各群間の分析では、B、C、D 群が A 群に比して有意に少なく、緊急度 6 点の脳死肝移植数は、2011 年 4 月以降、明らかに減少していることがわかる。

さらに、6 点のなかで、サブグループ解析を行うと、劇症肝炎と再移植は有意差がなかったが、その他の疾患で、B、C、D 群が A 群に比して有意に少なく(p=0.0001)、2011 年 4 月以降、明らかに減少しており、6 点で症例が少なくなっているのは、その他の症例の減少によるものであることがわかる。

表 2 . 疾患別による症例数の変化

	症例	疾患		
		劇症 肝炎	再移 植	その 他
A 群 (2010/8~ 2011/2)	39 (5.6)	5 (0.7)	3 (0.4)	31 [†] (4.4)
B 群 (2011/4~ 2011/12)	30 (4.1)	9 (1.0)	1 (0.1)	20 [†] (2.2)
C 群 (2012/1~ 2012/12)	41 (3.4)	10 (0.8)	12 (1.0)	19 [†] (1.6)
D 群 (2013/1~ 2013/12)	39 (3.3)	11 (0.9)	9 (0.8)	19 [†] (1.6)

()内は月平均

[†]4 群間(p=0.003); A 群 vsB 群(p=0.047), vsC 群(p=0.004), vsD 群(p=0.004)

疾患別の分析では、劇症肝炎、ならびに再移植で4群間に有意差はなかったが、その他の疾患については、有意差があり、各群間の分析では、B、C、D群群がA群に比して有意に少なくなっている。(p=0.003) (表2)

D. 考察

HIV/HCV重複感染者では、HCV単独感染者に比して非代償期の肝硬変の予後が悪化することは海外ではすでに知られていたが、本邦のHIV/HCV重複感染者患者については、曾山らによる30例の検討によって、Child-Pugh分類ではAが90%であるにもかかわらず、CTでは37%に肝硬変を、57%に脾腫を、27%に静脈瘤を認めていることが判明し、これら患者においては、肝線維化が加速している可能性が示唆された。また、HARRT治療薬であるDidanosineが肝線維症を悪化させる一因であることが判明しており、これらのことから、HIV/HCV重複感染者患者については、早期に肝移植の待機リストに登録することが重要である。以上のことから、本研究班より脳死肝移植適応委員会に働きかけ、HIV/HCV重複感染者については、現行の脳死肝移植の緊急度をupgradeすることが決定し、緊急度6点が8点に、3点が6点にそれぞれupgradeされることが決定している。

こうした中、HIV/HCV重複感染者が実際、脳死肝移植の待機患者として登録された場合にタイミングよく移植にいたることができるかどうかを検証しておく必要がある。結果で示すように、臓器移植法改正直後の2010年8月から2011年2月までは、脳死肝移植も月平均5.6例が行われていたが、2013年は月平均3.4例、2013年には3.3例と有意差はないものの低下がみられている。緊急度の観点から臓器移植法施行

直後から2013年末までを4期に分けて比較した結果、緊急度10点や8点(2011年10月以前は9点)については、ほぼ変わりなくそれぞれ月平均1.33例、1.30例の移植が行われているが、緊急度6点に関しては、2010年8月から2011年2月までが月平均3.14例と比較的多く行われているものの、それ以後から2013年末にいたるまでは、0.50から0.78例と低下しており、特に、肝硬変を含むその他の疾患に顕著であり、緊急度6点で登録している場合には、ほとんど肝移植は望めないことになる。また、疾患別での検討においても、劇症肝炎例では、月平均0.9例と安定しているものの、再移植症例については0.1例から1.0例まで時期によるばらつきがある。肝心のその他の疾患では、臓器移植法改正直後が月平均4.43件(A群)であったのに対して、その後は時の経過とともに、2.22件(B群)、1.58件(C群)、1.58件(D群)と低下を示している。

このように、緊急度6点で肝硬変などその他の疾患の場合には、臓器の提供が優位に少なくなることが判明し、HIV/HCV重複感染者については、緊急度6点(Child Bの患者)については肝移植になるか可能性は極めて少なく、緊急度8点(Child Cの患者)になって、初めて肝移植になる可能性が高い。逆に言えば、一旦Child Cになれば肝移植に至る可能性が高く、HIV/HCV重複感染者に対するupgrade基準によって恩恵をうける患者が増加するともいえる。このように臓器の配分が適正に行われても、臓器提供が増加しないことには、この制度の本来の目的である緊急度6点で肝移植を受けることを達成できないわけであり、今後さらなる臓器提供の推進が必要である。

E. 結論

臓器配分の緊急度を gradeup することで、HIV/HCV 重複感染者の非代償期肝硬変を救済するルールはできたが、臓器提供を増やすことではじめて本当の救済につながる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M. A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan. *Transplant Proc.* 2013;45:2029-31.
2. Sakurai T, Wada N, Takahashi Y, Ichikawa A, Ikuta A, Furumaki H, Hui SP, Jin S, Takeda S, Fuda H, Fujikawa M, Shimizu C, Nagasaka H, Furukawa H, Kobayashi S, Chiba H. Immunological detection of large oxidized lipoproteins in hypertriglyceridemic serum. *Ann Clin Biochem.* 2013;50:465-72..
3. Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry. *Pediatr Surg Int* 2013;29:1065-70
4. Kato K, Taniguchi M, Iwasaki Y, Sasahara K, Nagase A, Onodera K, Matsuda M, Higuchi M, Kobashi Y, Furukawa H. Computed Tomography (CT) Venography Using a Multidetector CT Prior to the Percutaneous External Jugular Vein Approach for an Implantable Venous-Access Port. *Ann Surg Oncol.* 2013 PMID: 24306665.
5. Kato K, Taniguchi M, Iwasaki Y, Sasahara K, Nagase A, Onodera K, Matsuda M, Higuchi M, Nakano M, Kobashi Y, Furukawa H. Central Venous Access via External Jugular Vein with CT-Venography Using a Multidetector Helical 16-Section CT. *J Invest Surg.* 2013 PMID: 24354389.
6. Egawa H, Nishimura K, Teramukai S, Yamamoto M, Umeshita K, Furukawa H, Uemoto S. Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. *Liver Transpl.* 2013. doi: 10.1002/lt.23797 PMID: 24470014.
7. Nakahashi S, Furukawa H, Shimamura T, Todo S, Gando S. APRV in patients with atelectasis after liver transplantation. *Anaesth Intensive Care.* 2014;42:138-40.
8. Kubo S, Uemoto S, Furukawa H, Umeshita K, Tachibana D; the Japan Liver Transplantation Society. Pregnancy outcomes after living donor liver transplantation: Results from a Japanese survey. *Liver Transpl.* 2014 doi:10.1002/lt.23837. PMID: 24478123

9. Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. J Gastroenterol. 2014;49:324-31.

2 . 実用新案登録
なし
3 . その他
なし

10. 内田浩一郎, 谷口雅彦, 今井浩二, 永生高広, 渡邊賢二, 宮本正之, 松坂俊, 鈴木和香子, 古川博之, 【肝移植-現状と展望】欧米・アジアの移植の現状, 臨床消化器内科. 2013;28(9):1217-1226, 査読なし

2 . 学会発表

1. Current Status of Deceased Liver Transplantation in Japan. The 66 Congress of the Polish Society of Surgeons, Warsaw POLAND, 2013.9.18-21,

2. 特別講演 「北海道における移植医療活性化への取り組み」.第 29 回東海肝移植研究会. 愛知.2013.4.5

3. ワークショップ5 「肝移植のためのチーム作り」.第 38 回日本外科系連合学会学術集会.東京.2013.6.7 特別発言

4. 教育映像セッション「肝移植手術の標準化と継承」.第 31 回日本肝移植研究会. 熊本.2013.7.5

5. 「脳死臓器移植の現状と北海道での取り組み」第 16 回東北移植研究会 .仙台市 . 2013.11.2

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

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

HIV 合併 C 型肝炎 9 例の肝線維化進展度と予後の検討

研究分担者 八橋弘

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長

研究要旨 HIV・HCV 重複感染例の肝硬変進行率は、HCV 単独感染例より早いことが報告されているが、邦人における HIV/HCV 重複感染の肝病態進展速度は明らかではない。われわれはこの点を明らかにすることを目的とした。国立国際医療研究センター・エイズ治療研究開発センターの HIV/HCV 重複感染症例 9 例と、国立病院機構・長崎医療センターで肝生検を行った HCV 単独感染例のうち、重複感染例の症例背景（年齢、性、血小板値）を合わせた 27 例を対象とした。観察開始から 4 年間の APRI、FIB-4 の値の推移を比較した。HCV 単独感染例の APRI、FIB-4 は観察開始時 100 としたときの変動率は、1 年後それぞれ 112、120、2 年後 156、141、3 年後 112、122、4 年後 112、135 であった。一方 HIV・HCV 重複感染例の APRI、FIB-4 は 1 年後それぞれ 129、114、2 年後 243、186、3 年後 314、254、4 年後 301、278 であった。HCV 単独感染例はごく軽度の上昇を示す推移であったが、重複感染例は観察開始時の約 3 倍程度の線維化マーカーの上昇を認めた。また急激に上昇した 3 例の HIV・HCV 重複感染例はいずれも死の転帰に至っていた。HCV 単独感染に比し、HIV 共感染 C 型肝炎患者の肝線維化速度は、4 年間の短期間においても速い。

共同研究者

塚田 訓久（独立行政法人国立国際医療研究センター病院 医療情報室長）

山崎 一美（独立行政法人国立病院機構長崎医療センター

臨床研究センター 臨床疫学研究室長）

阿比留正剛（独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 肝臓内科医長）

釘山 有希（独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 肝臓内科医）

A. 研究目的

本邦では、血液製剤による HIV 感染者の 95%以上が HCV に重複感染していると報告されている。一方、抗 HIV 治療のめざましい進歩により良好な病態コントロールが行われてきたことで、HIV・HCV 重複感染症例の死因において肝疾患の占める割合が高くなってきた。特に HIV・HCV 重複感染者は、若年で、肝予備能の程度に比し、非硬変性門脈圧亢進症による側副血行路の発達や血小板数が低下を来している場合があり、このような病態が肝関連死の一因ともいわれている。また HIV・HCV 重複感染の線維化は HCV 単独感染より 10 年早いという報告があるが(Ann Intern Med. 2013)、

邦人における直接比較はない。

本研究では、邦人における HIV・HCV 重複感染者の病態進展速度が、HCV 単独感染者とどれほど異なるのか比較検討をした。

B. 研究方法

対象は、国立国際医療研究センター・エイズ治療研究開発センターにおいて HIV・HCV 重複感染例 9 例と独立行政法人国立病院機構長崎医療センターで、肝生検施行した C 型肝炎例のうち、前記重複感染例 9 例の年齢、性、血小板数の背景を合わせた HCV 単独 27 例を対象とした。

APRI、FIB-4 を用いて、観察開始から 4 年間の線維化ステージの進展速度を比較検討した。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

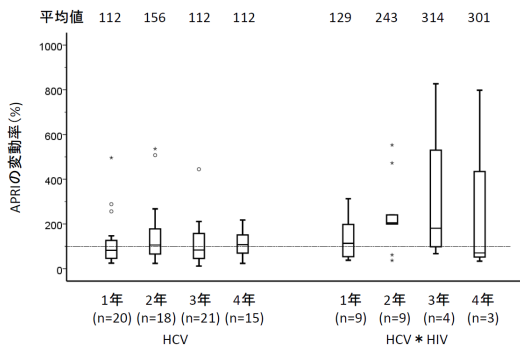
1) 対象の背景

対象患者 HIV・HCV 重複感染例 9 例と HCV 単独感染例 27 例の背景を表 1 に示す。

表 1. 患者背景

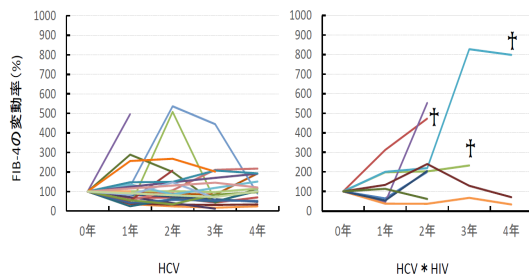
	HIV・HCV	HCV 単独
症例数	9	27
男	9	27
年齢	41.1 才 (23 - 66)	41.2 才 (29 - 66)
血小板数 (平均値)	13.0 万 (4.5-28.2)	12.5 万 (4.5-27.0)

HCV 単独感染例 9 例の肝線維化ステージは F3 : 4 例、F4 : 23 例であった。



(図 1) HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の APRI の推移

図 1 は、HIV・HCV 重複感染 9 例と HCV 単独感染 27 例の 4 年間の APRI の推移を変動率で示した。HCV 単独感染例の APRI は観察開始時 100 としたとき、1 年後の変動率の平均値は 112、2 年後 156、3 年後 112、4 年後 112 であった。一方 HIV・HCV 重複感染例の APRI は 1 年後 129、2 年後 243、3 年後 314、4 年後 301 であった。HCV 単独感染例はごく軽度の上昇でほぼ同等の値の推移であったが、重複感染例は約 3 倍程度の APRI の上昇を認めた。



(図 2) HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の各症例の APRI の推移

図 2 は HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の各症例の APRI の推移を示した。HCV 単独感染例のなかには、経過中 APRI 値が上昇するものがあるが、一過性の経過を示し 4 年という短期間で上昇を継続する症例はいなかった。一方、HIV・HCV 重複感染例は 4 年間の経過で APRI が上昇して、低下することなく死の転帰に至る症例を認めた。死亡した 3 例 (□) の最終死因はカリニ肺炎および出血死 1 例 (茶線)、肝癌 2 例 (青線、緑線) であった。カリニ肺炎および出血死の 1 例は画像上肝癌を指摘できなかったが最後の 1 年間は AFP が持続高値を示していた。

(図 3) HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の FIB-4 の推移

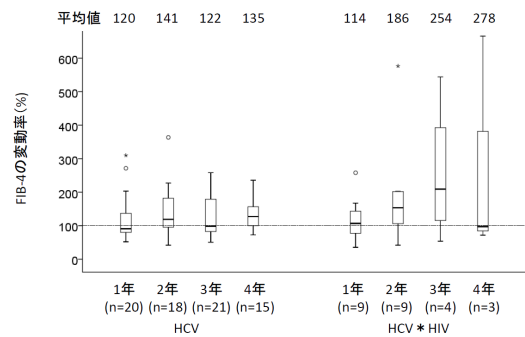


図 3 は HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の FIB-4 値の 4 年間の変動率を示した。HCV 単独感染例の FIB-4 値は観察開始時 100 として、1 年後の変動率の平均値は 120、2 年後 141、3 年後 122、4 年後 135 であった。一方 HIV・HCV 重複感染例の FIB-4 値は 1 年後 114、2 年後 186、3 年後 254、4 年後 278 であった。HCV 単独感染例はごく軽度の上昇でほぼ同等の値の推移であったが、重複感染例は約 3 倍程度の FIB-4 値の上昇を認めた。

(図 4) HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の各症例の FIB-4 の推移

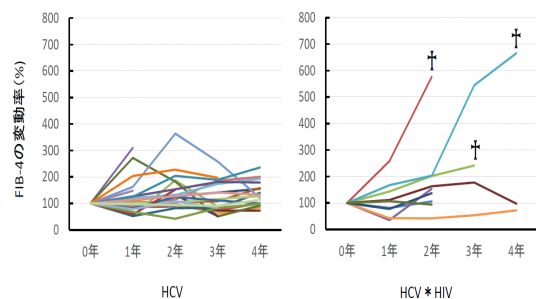


図4はHIV・HCV重複感染例とHCV単独感染例の各症例のFIB-4の推移を示した。HCV単独感染例のなかには、経過中FIB-4値が上昇するものがあるが、一過性の経過を示し、上昇を継続する症例は認めなかった。一方、HIV・HCV重複感染例は4年間の経過でFIB-4が上昇して、低下することなく死の転帰に至っていた。死亡した3例(□)の最終死因はカリニ肺炎および出血死1例(茶線)、肝癌2例(青線、緑線)であった。カリニ肺炎および出血死の1例は画像上肝癌を指摘できなかったが最後の1年間はAFPが持続高値を示していた。

D. 考察

HIV・HCV重複感染症例において肝疾患が原因で死亡する患者の頻度が増加して問題となっているが、その実態は必ずしも明らかにはなっていない。その一方で、はばたき財団での調査によると、HIV・HCV重複感染者の肝疾患関連死亡者の死亡時年齢のピークは30歳から35歳にあり、その多くが50歳以下で亡くなっているとされている。

HIV・HCV重複感染例の肝線維化進展速度は、HCV単独感染例よりも早いとする海外の報告が散見されるも、邦人による報告はまだない。本研究では、国立国際医療研究センターで管理されたHIV・HCV重複感染例9例の病態推移の評価を、当院のHCV単独感染27例の病態推移と比較検討した。HCV重複感染27例は、重複感染9例の年齢、性、血小板数などの背景をそろえることで、比較可能なコントロール群として設定した。なおHCV単独感染例は全例肝生検を行い、F3またはF4という高度線維化例であった。

観察開始から4年間という比較的短い観察期間のなか、線維化マーカーであるAPRI、FIB-4をそれぞれ比較した。HCV単独感染例においては、観察期間線維化マーカーが有意に上昇する変化は認めずほぼ横ばいの推移を示したが、HIV・HCV重複感染例においては、いずれのマーカーも上昇の傾向を認める(図1、3)。残念ながら3年目、4年目の対象数がそれぞれ4例、3例と少数であり統計学的な有意差検討が困難であり、今後さらなる評価を行う必要がある。

また図2、4に示したように各症例を詳細に検討すると、HCV単独感染例はAPRI、

FIB-4が上昇しても一過性で、その後低下するものがみられるのに対し、HIV・HCV重複感染は、APRI、FIB-4が上昇して低下することなく推移し、死亡の転帰に至る症例がいた。今回抽出したHCV単独感染例には見られない経過であった。

これまでの欧米の報告と同様に、邦人においてもHIV・HCV重複感染例の病態進展速度は速かった。肝線維化マーカーであるAPRI、FIB-4の観察期間4年間の平均変動率で見ればHCV単独感染例の約3倍といえる。

E. 結論

HCV単独感染に比し、HIV共感染C型肝炎患者の肝線維化速度は、4年間の短期間においても速い。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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)。研究発表

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

HIV HCV 重複感染症における肝機能の変化に関する後ろ向き検討

研究分担者 四柳 宏
東京大学生体防御感染症学 准教授

研究要旨 HIV HCV 重複感染症患者における肝機能の変化に関する後ろ向き検討を行った。2005年に平成16年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業、「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班で行った調査結果の解析を行った。肝線維化の評価はAPRIを主に使用し、血小板数とビリルビンに関しても検討した。インターフェロンを用いた抗HCV療法をcARTと併用してHCVが排除されると肝線維化は緩徐に改善していた。一方cARTのみ、あるいは抗HCV療法でウイルスが排除できない場合には線維化の進展速度は遅くできるものの、線維化の改善は難しいことも示唆された。

共同研究者

髭修平（北海道大学第三内科 現札幌厚生病院）
西田恭治（東京医科大学 現大阪医療センター）
菊池嘉（国立国際医療研究センター エイズ治療研究開発センター）
高松純樹（名古屋大学輸血部 現日本赤十字社東海北陸ブロックセンター）
加藤道夫（大阪医療センター 現南和歌山医療センター）
茶山一彰（広島大学消化器・代謝内科）
酒井浩徳（九州医療センター 現別府医療センター）

A．研究目的

HIV感染症にHCVの重複感染が起きた場合、肝線維化の進行が速いことが知られている。しかしながら本邦の重複感染例における評価は不十分である。本検討では、2005年に平成16年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業、「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班で行った調査結果を解析し、この点について検討を行った。

B．研究方法

平成16年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業、「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班では本邦における重複感染の実態に関する調査を行った。この調査では観察開始時及び最終観察時点での肝機能（アルブミン、ALT、AST、ビリルビン）、白血球数、血小板数の調査を行っている。これらの数値から血小板数、APRIを計算し、自然経過観察例、

cARTのみ導入した例、抗HCV療法施行例のそれぞれについて測定、評価を行った。ただし、アルブミンに関しては欠損データが多かったため、今回の検討には含めなかった。

（倫理面への配慮）

本検討は2005年に調査を行った際の結果のサブ解析であり、新たな倫理面での配慮を要するものはない。

C．研究結果

1．抗HCV療法、cARTともに行わずに経過観察した例（男性16例、女性0例 平均観察期間70.4±38.2ヶ月）

結果を（表1）に示す。CD4は516±219/μLから394±176/μLと有意に低下していた。また、AST、ALTも有意に上昇しており、肝炎の活動性は高まっていた。血小板数は平均5.7x10⁴/μL減少していた。ただし、APRIの増

加はなかった。

2 . 抗 HCV 療法を行わなかったが、cART を施行して経過観察した例(男性 67 例、女性 3 例 平均観察期間 86.8 ± 33.3 ヶ月)

結果を(表 2)に示す。CD4 は 273 ± 205 / μ L から 403 ± 219 / μ L と有意に増加していた。肝機能は AST, ALT, には変化は見られなかったが、ビリルビンが 0.7 ± 0.5 mg/dL から 1.5 ± 3.0 mg/dL と有意に増加していた。血球には変化が認められず、APRI 値にも変化はなかった。

3 . インターフェロンを含んだ抗 HCV 療法を cART と共に行ったものの、SVR にならなかった例(男性 21 例、女性 2 例 平均観察期間 85.4 ± 27.7 ヶ月)

結果を(表 3)に示す。CD4 は 245 ± 160 / μ L から 432 ± 185 / μ L と有意に増加していた。肝機能は AST, ALT, ビリルビンともは変化は見られなかった。血球には変化が認められず、APRI 値にも変化はなかった。

4 . インターフェロンを含んだ抗 HCV 療法を cART と共に行い、SVR に至った例(男性 17 例、女性 0 例 平均観察期間 84.2 ± 24.6 ヶ月)

結果を(表 4)に示す。CD4 は 360 ± 141 / μ L から 567 ± 268 / μ L と有意に増加していた。肝機能は AST, ALT, とも有意に改善していたが、ビリルビンには変化は見られなかった。血小板数は上昇していた。APRI 値は改善傾向にはあったものの有意な変化はなかった。

D . 考察

HIV・HCV 重複感染症においては HCV 単独感染症に比較して、線維化の進展が速いことが兼ねてから指摘されているが、日本人において実際にどの程度の速度で線維化が進展するかは不明であった。これは日本人の重複感染例の多くが血友病症例であり、肝生検による評価が難しいこと、肝生検以外に肝線維化を評価するよい指標がこれまでなかったことにある。

本検討では肝線維化の指標としてビリルビン値、血小板数、APRI を用いた。(表 1)に示した無治療例からは、AST, ALT の上昇に比べて血小板数の減少が大きく、HIV 感染症を含めた他の原因により血小板数が減少していることが推定された。血小板数に比較して APRI は AST, ALT の推移と平行に動いているような印象がある。今後 Fibroscan など他の指標も用いた

検討が必要であると思われる。

検討 2 では cART の効果を調べた。インターフェロンを用いた抗 HCV 療法が行えない場合、cART を施行することにより線維化の進展を抑制することができるという検討がこれまでもある。我々の検討ではビリルビン以外の指標には変化が認められなかった。従って cART のみでも 7 年程度は線維化の進展を抑えることのできる可能性が示唆される。ビリルビンの上昇はプロテアーゼ阻害薬など薬剤による副反応によるものと推定される。

検討 3、4 ではインターフェロンを用いた抗 HCV 療法により肝線維化の抑止が可能かどうかの検討を行った。結論としては SVR が得られた症例では血球数の改善が見られ、肝線維化の改善が示唆されたが、APRI には有意な変化は見られなかった。SVR 後の観察期間が短いこと、SVR に至った例が少なかったことなどが原因として考えられる。

今後シメプレビルを用いた治療、経口抗ウイルス薬を用いた治療を行うことで抗 HCV 療法の効果は上がることが期待されている。肝線維化の改善に関しても前向き検討が今後望まれる。

E . 結論

インターフェロンを用いた抗 HCV 療法を cART と併用して HCV が排除されると肝線維化は緩徐に改善する。cART のみ、あるいは抗 HCV 療法でウイルスが排除できない場合には線維化の進展速度は遅くできるものの、線維化の改善は難しい。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. *Hepatol Res.* 2009;39:657-63.

2 . 学会発表

特になし

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

表 1**自然經過觀察例**

	觀察開始時	最終觀察時	<i>p</i>
CD4 (/ μ L)	516 \pm 219	394 \pm 176	0.04
T Bil (mg/dL)	0.7 \pm 0.4	1.0 \pm 1.0	0.3
AST (IU/L)	33.2 \pm 15.2	54.7 \pm 33.6	0.04
ALT (IU/L)	37.5 \pm 16.7	56.7 \pm 16.7	0.04
WBC ($\times 10^3$ /uL)	5500 \pm 1700	4800 \pm 2200	0.07
PLT ($\times 10^4$ /uL)	22.6 \pm 8.9	16.9 \pm 7.5	0.01
APRI	0.53 \pm 0.43	1.96 \pm 3.70	0.12

表 2**cART 導入例**

	觀察開始時	最終觀察時	<i>p</i>
CD4 (/ μ L)	273 \pm 205	403 \pm 219	<0.01
T Bil (mg/dL)	0.7 \pm 0.5	1.5 \pm 3.0	0.037
AST (IU/L)	49.3 \pm 45.4	52.3 \pm 50.2	0.58
ALT (IU/L)	55.7 \pm 45.3	58.6 \pm 42.4	0.63
WBC ($\times 10^3$ /uL)	4500 \pm 1800	4800 \pm 1500	0.24
PLT ($\times 10^4$ /uL)	18.6 \pm 6.6	18.6 \pm 7.8	0.97
APRI	1.00 \pm 1.34	1.28 \pm 2.24	0.25

表 3**抗 HCV 療法 nonSVR 例**

	觀察開始時	最終觀察時	<i>p</i>
CD4 (/ μ L)	245 \pm 160	432 \pm 185	0.0001
T Bil (mg/dL)	1.1 \pm 0.9	1.6 \pm 2.1	0.29
AST (IU/L)	64.3 \pm 48.9	69.1 \pm 57.0	0.67
ALT (IU/L)	89.1 \pm 82.4	88.3 \pm 61.5	0.96
WBC ($\times 10^3$ /uL)	4100 \pm 1300	4800 \pm 1500	0.1
PLT ($\times 10^4$ /uL)	16.7 \pm 6.6	17.1 \pm 8.0	0.8
APRI	1.24 \pm 0.99	1.48 \pm 1.37	0.36

表 4**抗 HCV 療法 SVR 例**

	觀察開始時	最終觀察時	<i>p</i>
CD4 (/ μ L)	360 \pm 141	567 \pm 268	0.02
T Bil (mg/dL)	0.8 \pm 0.5	0.7 \pm 0.3	0.44
AST (IU/L)	52.9 \pm 20.8	29.6 \pm 9.3	0.0001
ALT (IU/L)	72.4 \pm 42.9	35.7 \pm 22.4	0.0022
WBC ($\times 10^3$ /uL)	4500 \pm 1300	5400 \pm 1800	0.0613
PLT ($\times 10^4$ /uL)	15.6 \pm 4.1	17.9 \pm 5.0	0.0481
APRI	1.02 \pm 0.51	0.50 \pm 0.22	0.25

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重複感染患者における非侵襲的線維化評価

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 講師

研究要旨

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対し、非侵襲的な肝線維化評価ツールとして、超音波エラストグラフィである ARFI および FibroScan® と一般肝機能検査から算出される APRI (AST-platelet ratio index) ; $(AST/AST \text{ 正常上限} [IU/L]) / \text{血小板数} [\times 10^9/L] \times 100$ 、FIB4 ; $\text{年齢} [\text{歳}] \times AST [IU/L] / (\text{血小板数} [\times 10^9/L] \times (ALT [IU/L])^{1/2})$ の有用性について検討を行った。長崎大学で ARFI を施行した 30 例、国立国際医療研究センター (ACC) で Fibroscan を施行した 16 例について、ARFI・APRI・FIB4 と他の肝機能検査項目との比較を行ったところ、これら非侵襲的マーカーは既知の肝線維化マーカー (ヒアルロン酸・型コラーゲン) だけでなく、肝予備能 (PT・アルブミン・ICG15 分値・アシアロシンチ LHL15) とも相関を認めた。血友病により肝生検が困難な同患者群に対して、肝機能や線維化の程度を推測できる有用な検査である可能性が示唆された。

A. 研究目的

肝線維化評価には肝生検が必要であるが、本研究の対象患者である HIV/HCV 重複感染患者は血友病による凝固能異常を有しており、肝生検が困難である。近年、非侵襲的な肝線維化評価のツールとして、ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging)、FibroScan® などの超音波エラストグラフィ、一般肝機能検査より算出可能な APRI (AST-platelet ratio index) ; $(AST/AST \text{ 正常上限} [IU/L]) / \text{血小板数} [\times 10^9/L] \times 100$ 、FIB4 ; $\text{年齢} [\text{歳}] \times AST [IU/L] / (\text{血小板数} [\times 10^9/L] \times (ALT [IU/L])^{1/2})$ などが注目されている。

本研究では、重複感染患者において ARFI および FibroScan® と既知の肝線維化マーカー、APRI・FIB4 の相関を検討し、非侵襲的検査の有用性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

対象は重複感染患者のうち、長崎大学で ARFI を施行した 30 名および国立国際医療研究センター (ACC) で FibroScan® を施行した 16 例。同時期の検査データより APRI・FIB4 を算出し、各種肝機能と肝線維化マーカーとの相関を併せて検討した。

(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る。匿名性を保持し、データ管理についても秘匿性を保持する。

C. 研究結果

長崎大学での 30 例では、ARFI によって算出した Velocity of shear wave (Vs) は、APRI ($r=0.531$)、FIB4 ($r=0.605$) といずれも有意な相関あり (いずれも $p<0.01$)。

また ARFI と一般肝機能検査では、血小板、PT%、アルブミン、ヒアルロン酸、型コラーゲン、アシアロシンチ LHL15 にそれぞれ相関あり。総ビリルビン値とは相

関なし。

APRI は PT%、アルブミン、ヒアルロン酸、Ⅲ型コラーゲン、ICG15 分値、アシアロシンチにそれぞれ相関を認め、FIB4 は PT%、アルブミン、ヒアルロン酸、アシアロシンチ LHL15 にそれぞれ相関あり。

同様に ACC で FibroScan® を施行した 16 例では、弾性度 (kPa) と APRI に相関を認めたが FIB4 とは相関なし (P=0.08)。

D. 考察

超音波エラストグラフィである ARFI は APRI・FIB4 いずれも相関を認め、FibroScan® は APRI と相関を認めたが FIB4 とは相関がなかった。APRI・FIB4 のいずれにおいても、ヒアルロン酸・Ⅲ型コラーゲンなどの既知の肝線維化マーカーだけでなく、PT・アルブミン・ICG15 分値・アシアロシンチ LHL15 などの肝予備能とも相関を認めた。これらの結果より、特に APRI は肝の線維化だけでなく予備能も反映している可能性を示唆しているものと思われる。

非侵襲的肝線維化評価のツールは C 型肝炎などを中心にその有用性が報告されているものの、HIV/HCV 重複感染、特に本邦における血液製剤によって重複感染を来たした血友病患者についての検討はまだほとんどなされていないのが現状である。これは本研究の対象患者群は前述の通り肝生検が難しく、病理所見との比較が困難であることが一因と思われる。引き続きデータの蓄積を行い、これら非侵襲的肝線維化マーカーの有用性を検討する必要があると思われる。

また本研究の対象患者群は、現在全国の施設でフォローされているが、これは必ずしもその地域の中核病院ではなく、肝疾患について専門的な検査が困難なケースも少なくない。このような地域による格差をなくすために、今後予後との関連を追跡する

ことにより、APRI のような一般的な肝機能検査から算出可能な肝線維化マーカーを確立する必要があると思われる。

E. 結論

超音波エラストグラフィや APRI は本邦における HIV/HCV 重複感染患者の肝線維化・予備能評価のツールとして有用であり、特にどこの施設でも算出可能な APRI は、今後有用な線維化マーカー、ひいては予後予測マーカーとなる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takatsuki M, Soyama A, Eguchi S. Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *Hepato Res*. 2014;44:17-21.
2. Tanaka T, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Kinoshita A, Yamaguchi I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Evaluation of immune function under conversion from Prograf to Advagraf in living donor liver transplantation. *Ann Transplant*. 2013;18:293-8.
3. 夏田孔史、曾山明彦、高槻光寿、山口平、虎島泰洋、北里周、足立智彦、黒木保、市川辰樹、中尾一彦、江口晋：HIV/HCV 重複感染患者の肝障害病期診断における Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography の有用性。日本消化器病学会雑誌 2013 in press

2. 学会発表

1. 高槻光寿、曾山明彦、夏田孔史、日高匡章、足立智彦、北里周、藤田文彦、金高賢悟、南恵樹、黒木保、江口晋

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植適
応評価に関する検討.第 31 回日本肝移植
研究会

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

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
市田隆文、 玄田拓哉、 平野克治	肝移植の適応 -HBV 関連慢性肝 不全の適応と成 績	田中栄司、 竹原徹郎、 持田智	Hepatolog y Practice B 型肝炎 の診療を 極める	文光堂	東京	2013	121-126
玄田拓哉、 市田隆文	脳死肝移植待機 リストにおける 劇症肝炎患者の 現状	海道利実	急性肝不 全	アークメ ディア	東京	2013	17-20
古川博之	腹部多臓器移植	猪俣裕紀洋 黒田達夫、 奥山宏臣	スタンダ ード 小児外科 手術	メジカル ビュー社	東京	2013	378-383
古川博之	臓器移植	畠山勝義、 北野正剛、 若林剛	標準外科 学	医学書院	東京	2013	207-220

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Tsuji A, Kuroki T	False positivity for the human immunodeficiency virus antibody after influenza Vaccination in a living Donor for Liver transplantation.	Liver Transpl.	19(6)	666	2013
Takatsuki M, Soyama A, <u>Eguchi S.</u>	Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients.	Hepatol Res.	44(1)	17-21	2013
<u>Eguchi S.</u> , Takatsuki M, Kuroki T.	Liver transplantation for patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection: update in 2013.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.			2013
Matsushima H, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M,	The Outcomes of Patients with Severe Hyperbilirubinemia	Dig Dis Sci.	58(5)	1410-4	2013

Muraoka I, Kuroki T, <u>Eguchi S.</u>	Following Living Donor Liver Transplantation.				
Matsuzaki T, Ichikawa T, Otani M, Akiyama M, Ozawa E, Miuma S, Miyaaki H, Taura N, Hayashi T, Okudaira S, Takatsuki M, Isomoto H, Takeshima F, <u>Eguchi S</u> , Nakao K.	The significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA levels as markers of HBV re-infection after liver transplantation.	J Gastroenterol Hepatol.	28(7)	1217-22	2013
<u>Eguchi S.</u>	Is low central venous pressure effective for postoperative care after liver transplantation?	Surg Today.	43(7)	828-9	2013
Egawa H, Nakanuma Y, Maehara Y, Uemoto S, <u>Eguchi S</u> , Sato Y, Shirabe K, Takatsuki M, Mori A, Yamamoto M, Tsubouchi H.	Disease recurrence plays a minor role as a cause for retransplantation after living-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: A multicenter study in Japan.	Hepatol Res.	43(5)	502-7	2013
Muraoka I, Soyama A, Takatsuki M, Tomonaga T, Hidaka M, Kanematsu T, <u>Eguchi S.</u>	Transition of Serum Alkaline Phosphatase Isoenzymes during Liver Regeneration in Humans.	Hepatogastroen terology.	60 (126)	1476-8	2013
Tanaka T, Takatsuki M, Hidaka M, Hara T, Muraoka I, Soyama A, Adachi T, Kuroki T, <u>Eguchi S.</u>	Is a fluorescence navigation system with indocyanine green effective enough to detect liver malignancies?	J hepatobiliary pancreat sci.	43(7)	715-9	2013
Tanaka T, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Kinoshita A, Yamaguchi I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, <u>Eguchi S.</u>	Evaluation of immune function under conversion from Prograf to Advagraf in living donor liver transplantation.	Ann transplant.	18	293-8	2013

Soyama A, Takatsuki M, Adachi T, Kitasato A, Torashima Y, Natsuda K, Tanaka T, Yamaguchi I, Tanaka S, Kinoshita A, Kuroki T, <u>Eguchi S.</u>	A hybrid method of laparoscopic-assisted open liver resection through a short upper midline laparotomy can be applied for all types of hepatectomies.	Surg Endosc.	28(1)	203-11	2013
Hamasaki K, <u>Eguchi S.</u> , Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Fujita F, Kanetaka K, Minami S, Kuroki T.	Chronological changes in the liver after temporary partial portal venous occlusion.	World journal of Gastroenterology.	19 (34)	5700-5	2013
Hidaka M, Takatsuki M, Okudaira S, Soyama A, Muraoka I, Tanaka T, Yamaguchi I, Hara T, Miyaaki H, Ichikawa T, Hayashi T, Sakamoto I, Nakao K, Kuroki T, Kanematsu T, <u>Eguchi S.</u>	The expression of transporter OATP2/OATP8 decreases in undetectable hepatocellular carcinoma by Gd-EOB-MRI in the explanted cirrhotic liver.	Hepatol Int.	7(2)	655-61	2013
Sato A, Sata M, Ikeda K, Kumada T, Izumi N, Asahina Y, Osaki Y, Chayama K, Kaneko S, Sakai A, Onji M, Hiasa Y, Omura T, Ozeki I, Yokosuka O, Shiina S, Itsubo M, Nishiguchi S, Hirano K, Ide T, Sakisaka S, Yamasaki T, Hidaka I, Tanaka M, Kim SR, <u>Ichida T.</u>	Clinical Characteristics of Patients who Developed Hepatocellular Carcinoma after Hepatitis C Virus Eradication with Interferon Therapy: Current Status in Japan.	Intern Med.	52 (24)	2701-6	2013
<u>市田隆文</u>	わが国における肝細胞癌に対する肝移植の現状.	The Liver Cancer Journal.	9 5(3)	190-5	2013
Narita Y, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Hirano K, Iijima K, Wada R, <u>Ichida T.</u>	Prediction of liver stiffness predicts hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based anti-viral therapy.	J Gastroenterol Hepatol.	29(1)	137-43	2014

Tsuzura H, Genda T, Sato S, Hirano K, Kanemitsu Y, Narita Y, Kikuchi T, Iijima K, Wada R, <u>Ichida T.</u>	Association of visceral obesity with high viral load and histological findings in elderly patients with genotype 1 chronic hepatitis C.	Intern Med.	52 (15)	1665-73	2013
Genda T, <u>Ichida T.</u> , Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y.	Waiting-list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system.	J Gastroenterol.			2013
玄田拓哉、 <u>市田隆文</u>	原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植	日本消化器病学会誌	110 (1)	22-8	2013
Tanaka T, Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Nakamura M, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, <u>Kokudo N.</u>	Chronologic changes of explanted liver volume and the use of ursodeoxycholic acid in patients with end-stage primary biliary cirrhosis.	Hepatology Reserch			2013 (Epub ahead of print)
Tanaka T, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Takazawa Y, Aoki T, Hasegawa K, Sakamoto Y, Yamashiki N, <u>Kokudo N.</u>	Living donor liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A single center experience.	Hepatology Reserch			2013 (Epub ahead of print)
Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Yamashiki N, <u>Kokudo N.</u>	De novo malignancies after adult-to-adult living-donor liver transplantation with a malignancy surveillance program: comparison with a Japanese population-based study.	Transplantation	95	1142-7	2013
Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, Taura N, Honda T, Shibata H, Milazzo M, Fornari F, Gramantieri L, Bolondi L, <u>Nakao K.</u>	Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease.	Liver Int.			2013 (Epub ahead of print)
Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Ozawa E, Tsutsumi T, Tsuruta S, Kato Y, Goto T, Kinoshita N,	Frequency of elevated biomarkers in patients with cryptogenic hepatocellular carcinoma.	Med Sci Monit.	19	742-50	2013

Fukushima M, Kato H, Ohata K, Ohba K, Masuda J, Hamasaki K, Yatsushashi H, <u>Nakao K.</u>					
Matsuzaki T, Tatsuki I, Otani M, Akiyama M, Ozawa E, Miuma S, Miyaaki H, Taura N, Hayashi T, Okudaira S, Takatsuki M, Isomoto H, Takeshima F, Eguchi S, <u>Nakao K.</u>	Significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA levels as markers of hepatitis B virus re-infection after liver transplantation.	J Gastroenterol Hepatol.	28(7)	1217-22	2013
<u>Nakao K.</u> , Ichikawa T.	Recent topics on α -fetoprotein.	Hepatol Res.	43(8)	820-5	2013
Marubashi S, <u>Nagano H.</u> , et al.	Laparoscopy-assisted hybrid left-side donor hepatectomy.	World J Surg	37(9)	2202-10	2013
Marubashi S, <u>Nagano H.</u> , et al.	Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation: risk factor analysis of complication and a role of MDCT scan for detecting anastomotic stricture.	World J Surg	37 (11)	2671-7	2013
Kobayashi S, <u>Nagano H.</u> , et al.	Evaluation of safety parameters and changes in serum concentration in liver transplant recipients treated with doxorubicin during the anhepatic period.	Cancer Chemother Pharmacol	72(6)	1325-33	2013
Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, <u>Furukawa H.</u> , Fukuzawa M	A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan.	Transplant Proc	45	2029-31	2013
Sakurai T, Wada N, Takahashi Y, Ichikawa A, Ikuta A, Furumaki H, Hui SP,	Immunological detection of large oxidized lipoproteins in	Ann Clin Biochem	50	465-72	2013

Jin S, Takeda S, Fuda H, Fujikawa M, Shimizu C, Nagasaka H, <u>Furukawa H</u> , Kobayashi S, Chiba H.	hypertriglyceridemic serum				
Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, <u>Furukawa H</u> , Fukuzawa M.	Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry	Pediatr Surg Int	29	1065-70	2013
Kato K, Taniguchi M, Iwasaki Y, Sasahara K, Nagase A, Onodera K, Matsuda M, Higuchi M, Kobashi Y, <u>Furukawa H</u> .	Computed Tomography (CT) Venography Using a Multidetector CT Prior to the Percutaneous External Jugular Vein Approach for an Implantable Venous-Access Port.	Ann Surg Onco		PMID: 24306665	2013
Egawa H, Nishimura K, Teramukai S, Yamamoto M, Umeshita K, <u>Furukawa H</u> , Uemoto S	Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic	Liver Transpl		PMID: 24470014	2013
Kubo S, Uemoto S, <u>Furukawa H</u> , Umeshita K, Tachibana D; the Japan Liver Transplantation Society.	Pregnancy outcomes after living donor liver transplantation: Results from a Japanese survey	Liver Transpl		PMID: 24478123	2014
Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A, Egawa H, Umeshita K, <u>Furukawa H</u> , Kawasaki S, Inomata Y.	Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system	J Gastroenterol.	49:	324-31	2014;
Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Kadokawa Y, Tsutsumi T, Tsuruta S, Kato Y, Inoue O, Kinoshita N,	Baseline serum cholesterol is associated with a response to pegylated interferon alfa-2b and ribavirin	Gastroenterol Res Pract.			Epub 2012 Nov 5.

Ohba K, Kato H, Ohata K, Masuda J, Hamasaki K, <u>Yatsuhashi H</u> , Nakao K.	therapy for chronic hepatitis C genotype 2.				
---	--	--	--	--	--