

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

平成 27 (2015) 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 . 大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染症例の検討----- 5
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)
- 2 . 脳死肝移植待機リストにおける HIV/HCV 重複感染患者の現状----- 10
玄田 拓哉 (順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 先任准教授)
- 3 . 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----- 12
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 重複感染例の現状と問題点----- 14
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 . 血液製剤による HIV / HCV 重複感染患者に対する脳死肝移植----- 18
高槻 光寿 (長崎大学病院 移植・消化器外科 講師)
- 6 . 肝移植後 C 型肝炎ウイルス再感染に対する 3 剤併用インターフェロン療法の治療
効果検討----- 21
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)
- 7 . 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----- 24
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)
- 8 . 本邦における脳死肝移植の現況----- 27
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)
- 9 . C 型肝炎硬変の肝不全病態進展度と予後の検討----- 34
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)
- 10 . HIV/HCV 重複感染患者の予後調査 (中間報告) ----- 37
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)
- . 研究成果の刊行に関する一覧表----- 39
- . 研究成果の刊行物・別刷----- 46

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。これらの結果に基づき、脳死肝移植登録基準について、薬害による HIV/HCV 重複感染患者は緊急度を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するのが望ましい、として3点（Child-A）、6点・8点（Child-B/C）で登録することとした。この新基準により全国で6例が脳死登録され、平成26年度はこのうちの1例に脳死肝移植を施行し、良好な短期成績を得た。

また過去に本邦で施行された HIV/HCV 重複感染での肝移植施行症例の摘出肝標本を用いた検討では、重複感染患者の肝では Kupffer 細胞が有意に多く、microRNA-101 の発現が有意に低い可能性が示唆された。

分担研究者

上平 朝子（大阪医療センター 感染症内科 科長）
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）
國土 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、既に長崎大学で集積されたHIV/HCV重複感染者(以下、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重複感染者への肝移植適応基準を確立することである。同疾患群に対する肝移植術は、本邦では今までにわ

ずか十数例が実施されている程度で症例数は少なく、十分な成績が得られているとはいいがたい。これは恐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重複感染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、薬害による重複感染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 重複感染者に対する肝機能検査を行った症例は平成 26 年末までに 44 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, 87%)、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。

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、薬害による重複感染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 6 例が登録され、平成 26 年度はそのうちの 1 例に対して長崎大学にて脳死肝移植を施行、現在のところ短期的には良好な成績が得られている。

平成 26 年度は本邦で過去に肝移植を施行された重複感染者 10 例の摘出肝を用いて組織学的検討を行った。HCV 単独感染症例 10 例と比較し、年齢中央値は重複群 31.5 歳、HCV 単独群 51.5 歳と重複群が有意に若年であった。

免疫染色では、CD68 (Kupffer 細胞) 陽性細胞数は重複群で有意に多かった。また健常群との比較として、生体肝移植ドナーのうち、若年ドナー群 (年齢中央値 28.0 歳)、及び高齢ドナー群 (同じく 52.0 歳) 各 10 例をそれぞれ重複群、HCV 単独群と比較したところともに有意差を認められた。つまり CD68 陽性細胞数は、重複群は健常群より多く HCV 単独群は健常群より少ないことが示唆された。

遺伝子レベルでの検討として、標本のパラフィン切片より microRNA の抽出を行い、十分量が得られた症例 (重複群 6 例、HCV 単独群 7 例) で検討を行ったところ、肝の線維化を抑制する機能をもつとされる microRNA-101 の発現が重複群において有意に低下していた。

D. 考察

今回行った摘出肝を用いた組織学的検討では、重複感染患者の肝では Kupffer 細胞が有意に多く、microRNA-101 の発現が有意に低い可能性が示唆された。Kupffer 細胞

は星細胞を活性化させることで肝線維化を進行させることが知られており、また microRNA-101 は星細胞の活性化に必要な TGF を抑制することで肝線維化を抑制することが過去に報告されている (Tu X, et al. J Pathol. 2014)。これらのメカニズムが HIV/HCV 重複感染群において肝線維化の進行が速いことに関与している可能性が示唆された。

研究結果から脳死肝移植への早期登録が可能となり、今年度は実際に脳死肝移植を施行した。今後は、本研究で行ったランクアップが適切であるか、他疾患の患者に与える影響が妥当であるかについても慎重に検討していく必要がある。

E. 結論

本研究の結果より、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、致死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、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に提言した。平成 24 年度にこれが承認され、今年度は実際に脳死肝移植を施行した。また重複感染患者では、HCV 単独感染者と比較して線維化の進行が早い可能性が遺伝子レベルで示された。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Nakao K, Shirasaka T, Yamamoto M, Tachikawa N, Gatanaga H, Kugiyama Y, Yatsunashi H, Ichida T, Kokudo N. Analysis of the hepatic functional reserve, portal hypertension, and prognosis of patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus

coinfection through contaminated blood products in Japan. *Transplant Proc.* 2014 ; 46 : 736-8.

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

3. Eguchi S, 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.* 2014 ; 21 : 263-8.

4. Natsuda K, Soyama A, Takatsuki M, Kitasato A, Adachi T, Kuroki T, Eguchi S: The Efficacy of the ImmuKnow Assay for Evaluating the Immune Status in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. *Transplant Proc.* 2014 ; 46 : 733-735.

5. 夏田孔史、曾山明彦、高槻光寿、山口東平、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 : 111(4) : 737-742 , 2014 .

2. 学会発表

1. Muraoka I, Nishida S, Hotta R, Panagiotis T, Fan J, Tekin A, Beduschi T, Vianna R, Hidaka M, Takatsuki M, Soyama A, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S: Outcomes of Orthotopic Liver Transplant Patients With

human-Immunodeficiency-Virus (HIV)
Infection at Miami University. World
Transplant Congress 7. 26 - 31, 2014, San
Francisco, USA

2. 高槻光寿、夏田孔史、日高匡章、曾山明
彦木下綾華、バイマカノフ・ジャスラン、
カーペンター・いづみ、足立智彦、北里 周、
藤田文彦、金高賢悟、黒木 保、江口 晋 .
血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に
おける肝線維化評価 : APRI と FIB4 の有
用性) . 第 40 回肝臓学会東部会

3. 夏田孔史、高槻光寿、日高匡章、曾山明
彦、村岡いづみ、木下綾華、釘山統太、バ
イマカノフ・ジャスラン、藤田文彦、金高
賢悟、黒木 保、江口 晋 . HIV/HCV 重
複感染患者における非硬変性門脈圧亢進症
(NCPH) . 第 2 回九州門脈圧亢進症研究会

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

—大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染症例の検討—

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 重複感染患者においては、肝機能のコントロールが予後に大きな影響を与えている。そのため当院における HIV/HCV 重複感染患者の解析を行い、HCV 治療に関する検討を行った。

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 重複感染患者（以下、重複感染患者）においては HCV 感染による肝機能障害が重要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。本研究においては当院で経験した重複感染患者の解析を行うことにより、今後の HCV 治療に関する問題点を検討した。

B. 研究方法

診療録より 2003 年 1 月～2014 年 3 月に大阪医療センター感染症内科に受診歴のある HIV 感染患者を抽出した。 2309 名。

これらのうち同期間に HCV 抗体陽性もしくは HCV-PCR 陽性の検査結果を有する患者を電子カルテ上で検索した。 182 名。

さらに診療録より HCV-PCR 陽性の既往

が確認された患者及び HCV の治療歴が確認された患者を抽出した。（より HCV が自然軽快したと考えられた症例及び治療経過が不明な HCV-PCR 陰性症例を除外した） 105 名。

上記で抽出された症例において、患者背景、HCV genotype、治療成績、急性感染症例、摘脾症例、死亡症例に関しての検討を行った。

（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 HIV/HCV 重複感染患者の患者背景

性別は男性 104 例、女性 1 例であった。感染経路は凝固因子製剤による血液凝固異常患者の感染が 43 例と最も多く、次いで同

性間性交渉、異性間性交渉の順であった。初診時平均年齢は 38.7 歳であったが、血液凝固異常患者は非凝固異常患者と比較して初診時の年齢が低かった（表 1）。

性別	
男性	104名
女性	1名
初診時平均年齢	
38.7 ± 13.3 歳	
血液凝固異常患者	30.4 ± 8.7 歳
非凝固異常患者	44.8 ± 13.1 歳
感染経路	
凝固因子製剤（血液凝固異常）	43名
同性間性交渉	39名
異性間性交渉	13名
薬物静注射	3名
輸血	1名
不明	6名

表1 患者背景

2 HCV genotype の解析

HCV genotype の解析を血液凝固異常患者と非凝固異常患者に分けて検討した（図 1）。非凝固異常患者においては genotype 1（以下 G1）が 55%（34/62）、G2 が 36%（16/62）であった。一方で凝固異常患者では G1 が 60%（26/43）、G3 が 33%（14/43）となり G3 の症例が多かった。

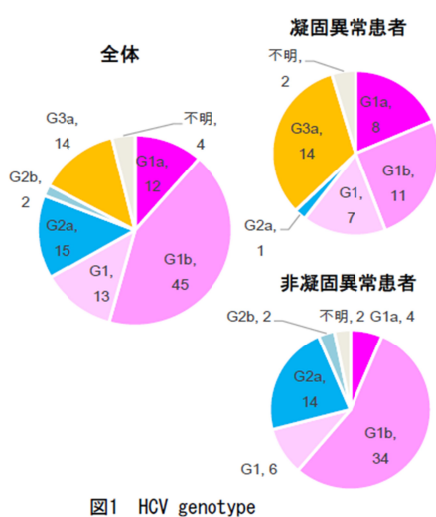


図1 HCV genotype

3 治療成績

治療成績を図 2 に示す。2014 年 3 月まで

に重複感染患者 105 例中 68 例に対してインターフェロンを用いた治療が施行されており、うち 6 例は初回治療中であった。既治療例の治療成績は SVR 達成率が 55%（34/62）であり、relapse 症例と NR 症例のうち 7 例は再治療中であった。2014 年 3 月の時点で初回治療中であった 6 例と再治療中であった 7 例はいずれもシメプレビル（SMV）を用いて治療を行われていた。Genotype 別の治療成績は G1 症例において SVR 達成率が 48%（20/42）、G2 症例で 83%（10/12）、G3 症例で 50%（4/8）となっていた。

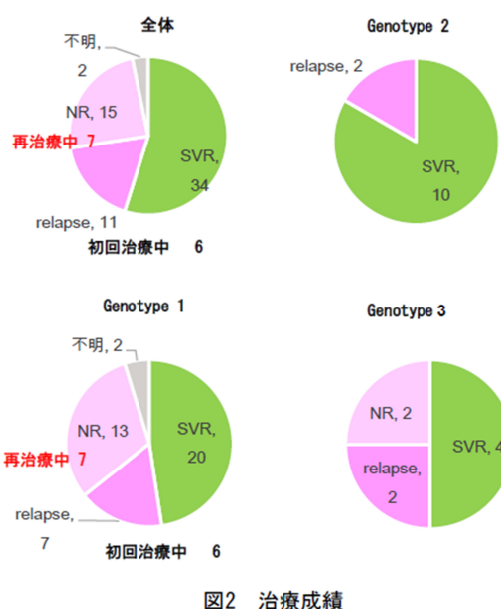


図2 治療成績

4 SMV による治療成績

2014年3月の時点でSMV、IFN、リバビリンの3剤にて初回治療中であった6例と再治療中であった7例に関して追跡調査を行い、2014年11月30日の時点での治療効果を解析した（表2）。その結果、13例中11例（84.6%）でSVRが達成されていた。この

うち、血液凝固異常患者は4例であり、2例でSVRが得られたが、1例はSVR 24が得られたもののその後relapseとなり、1例はRVR達成後に強い皮膚掻痒感のために治療を終了しその後relapseとなっている。

1	G1b	初回治療	SVR
2	G1b	初回治療	SVR
3	G1a	再治療	SVR
4	G1a	再治療	RVR⇒7wksで治療終了(皮膚掻痒感)⇒relapse
5	G1	再治療	SVR
6	G1b	再治療	SVR⇒relapse
7	G1b	再治療	SVR
8	G1b	再治療	SVR
9	G1b	再治療	SVR
10	G1b	初回治療	SVR
11	G1b	初回治療	SVR
12	G1b	初回治療	SVR
13	G1b	初回治療	SVR

表2 SMVIによる治療成績

5 C型急性感染症例の解析

105例の重複感染症例のうち9例は観察期間中に新規にHCVに感染した急性感染症例であった(表3)。9例中7例でインターフェロンとリバビリンによる治療が施行されており、治療を完遂した5例は全例でSVRとなった。急性感染に関しては治療に対する反応が良好な例が多いため、早期発見、早期治療が重要である。

1	G2a	11ヶ月後より治療	PEG-IFN+RBV	SVR
2	G1b	9ヶ月後より治療	PEG-IFN+RBV	SVR
3	G1b	1ヶ月後より治療	PEG-IFN+RBV	SVR
4	G1b	4ヶ月後より治療	PEG-IFN+RBV	4週目自己中断
5	G2a	2ヶ月後より治療	PEG-IFN+RBV	RVR⇒中止(鬱)⇒relapse
6	G1	3ヶ月後より治療	PEG-IFN+RBV+SMV	SVR
7	G1b		無治療	慢性肝炎
8	G1b	6ヶ月後より治療	PEG-IFN	RVR治療中
9	G1b		無治療	慢性肝炎

表3 急性感染症例

6 摘脾症例の検討

観察期間中にインターフェロン導入目的で3例に対して摘脾が行われていた。摘脾後は全例で血小板数とCD4数の上昇を認

めた(図3)。

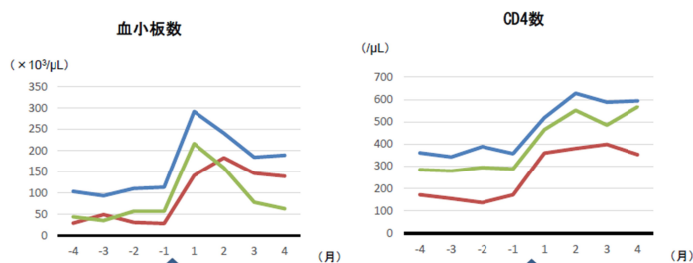


図3 摘脾の経過

7 死亡症例の検討

観察期間中に16例の重複感染患者の死亡を認めた。死因は肝疾患と脳出血の頻度が高かったが、両死亡例の多くは血液凝固異常患者(9名)であった(表4)。

死因	(凝固異常患者)
肝疾患	5名(4)
脳出血	2名(2)
PML	1名
敗血症	1名(1)
腎不全	1名
間質性肺炎	1名
舌癌	1名(1)
出血性胃潰瘍	1名
不明	3名

表4 死因

D. 考察

HIV感染患者の予後が大きく改善した今日においては、HIV感染患者の予後はHIV感染のみならず冠疾患や代謝異常、悪性腫瘍、腎障害など様々な要因により規定されるようになり、HCV感染患者においては肝炎の進行度が重要な予後規定因子となっている。特に血液凝固異常患者において肝疾患は長年の大きな課題となっており、今後も重要な予後規定因子である一方で、HCVは近年治療の選択肢が増えてきており、今後数年でさらに複数の新薬の認可が予想さ

れている。今回の研究では当院に通院する HIV/HCV 重複感染患者の検討を行うことにより、現在の治療の問題点を明らかにするとともに今後の治療戦略に関して検討を行った。

今回対象として抽出した重複感染患者は 105 名であり、そのうち 43 名 (41%) が血液凝固異常患者であった。血液凝固異常患者の初診時の年齢は非凝固異常患者と比較して 10 年以上若くされており、HIV/HCV の罹患期間が長く病状の進行が進んでいる可能性が示唆された。

HCV の genotype は血液凝固異常患者では G3 の症例が多く認められたが、非凝固異常患者では重複感染症例においては HCV 単独感染症例における既存の報告と概ね同様であり、G2 が多い分布であった。また重複感染症例では HCV 単独感染と比較して、HCV に対する治療成績が悪いとの報告が多く認められるが、今回の我々の解析からは G1、G2 とともに HCV の単独感染の報告と比較しても治療成績に大きな差はないものと考えられた。一方で血液凝固異常患者と非凝固異常患者の治療成績を比較すると、血液凝固異常患者で SVR 達成率が 50% であるのに対して非凝固異常患者の SVR 達成率は 59% となっており、血液凝固異常患者の治療成績がやや悪くなっていた。この結果は血液凝固異常患者に G2 の症例が少なく G3 の症例が多いこと、罹病期間が長いことによるものと考えられる。2013 年 12 月に SMV が認可された後に初期治療、再治療を施行された 13 例はいずれも PEG-IFN+RBV+SMV を併用して治療を行われており、対象患者は全例 G1 であったが 11 例 (85%) で SVR が達成され、再治

療症例も含めて良好な経過が得られている。今後は SMV に加えて複数の新規 Direct Acting Antiviral (DAA) の発売が見込まれることより、さらに治療の選択肢が広がることが期待されるが、血液凝固異常患者に多く存在する SVR を得られなかった G3 症例に対する治療は依然課題になると思われる。

本研究の対象症例のうち 3 例が経過観察中にインターフェロン導入目的で摘脾を施行されていた。いずれの症例においても摘脾後速やかに血小板数、CD4 数が上昇していたが、血小板数に関しては摘脾直後に上昇したのちに緩やかに減少傾向に転じているのに対して、CD4 数は摘脾後の上昇がその後長期間に渡って維持されており、摘脾は CD4 数の持続的な改善にも寄与する可能性が示唆された。

重複感染の予後の解析では 16 例の死亡を認めていたが、死因として最も多かったのは肝疾患であり、重複感染患者において肝疾患のコントロールが重要であることを示す結果となった。また肝疾患で死亡した患者の 5 例中 4 例が血液凝固異常患者で凝固異常症の重複感染例は、HIV/HCV 共に罹病期間は 30 年以上が経過しており、肝硬変も進行している。さらに、加齢の問題もあり肝臓癌のリスクも高く、対応が急がれる。今後も肝臓専門医との連携のうえ肝機能の厳重なフォローが必要である。

一方で非凝固異常患者の死因では肝疾患と進行性多巣性白質脳症が 1 例ずつ認められたものの、その他の死因は直接 HIV 感染とは関係ないと考えられるものが多かった。非凝固異常患者においては、肝機能の監視と共に、悪性腫瘍や慢性疾患の治療にも留

意してゆく必要がある。

前述の通り HCV に対しては数年以内に複数の新規薬剤が使用可能となる見込みであることより、今後多くの症例で SVR が得られることが期待される。一方で病歴の長い重複感染症例では SVR が得られた後にも肝硬変の悪化や肝がん発症のリスクが高い症例も存在する。これらの症例に関しては今後も慎重な経過観察が必要であるが、血液凝固異常患者の重複感染例の脳死肝移植の緊急度がランクアップされた今日では、病状が進行した症例に対して脳死肝移植も含めた肝移植が現実的な選択肢として考慮されるべきである。当院においても肝機能のコントロールが困難な症例に対しては適切な時期に肝移植を行う選択肢を患者に提示する方針である。

肝移植後の予後を規程する因子は、HCV のコントロールである。しかし、非加熱血液製剤による重複感染例では、抗 HIV 薬との相互作用の問題、新規の抗 HCV 薬 DAAs に対して既に薬剤耐性を獲得している症例の報告があり、対応が必要である。

まず、薬剤相互作用については、抗 HIV 薬と抗 HCV 薬の薬物血中濃度を測定できる体制が必要であるが、現行では、抗 HCV 薬の血中濃度測定は、海外に依頼しており、費用も高額で臨床へのフィードバックも遅い。適切な血中濃度が得られなければ、薬剤耐性を誘導する可能性や副作用のリスクもある。

また、治療開始前に薬剤耐性を獲得している症例では、十分な治療効果が得られないため、治療開始前に薬剤耐性検査を実施しておく必要があると考えられる。従って、移植後の予後を改善するためには、抗 HCV

薬の薬剤血中濃度測定と薬剤耐性検査の実施体制の整備が必要である。

E. 結論

HIV/HCV 共に予後が改善され、HCV に関しては今後数年で更に治療が進歩することが予想される。重複感染患者においても安定した長期予後が期待できる一方、罹患歴の長い血液凝固異常患者はウイルスコントロールが良好となった後にも肝障害により予後が悪化する可能性を有している。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。さらに、今後は肝移植後の治療体制の構築が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 笠井大介：大阪医療センターにおける HI 感染患者に合併する HCV の現状。近畿 HIV FRONTIER 研究会、大阪、2014 年 12 月

2) 笠井大介、湯川理巳、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：大阪医療センターにおける HI 感染患者に合併する HCV の現状。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

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

脳死肝移植待機リストにおける HIV/HCV 重複感染患者の現状

研究分担者 玄田拓哉
順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 前任准教授

研究要旨: 2014年8月までに脳死肝移植待機リストに登録された HIV/HCV 重複感染レシピエント候補は9例であり、HCV 感染レシピエント候補全体の2.7%を占めていた。重複感染患者は HCV 単独感染患者と比較して肝機能に差はなかったが登録時の年齢は若年であった。2011年までの重複感染患者は医学的緊急性6点以下で登録され脳死移植を受けた例はなく、6例中4例が待機死亡した。一方、2012年以降に登録された重複感染患者は8点での登録が、経過中に8点へのランクアップが行われ、3例中1例で脳死肝移植が行われた。

共同研究者
市田隆文 湘南東部総合病院 病院長

A. 研究目的

脳死肝移植レシピエント候補として登録された HIV/HCV 重複感染患者の待機状況を検討した。

B. 研究方法

2007年5月以降に日本脳死肝移植適応評価委員会において評価を受け、臓器移植ネットワークに脳死肝移植レシピエント候補として登録された待機患者を対象とした。日本脳死肝移植適応評価委員会事務局データベースに登録された適応評価時の臨床情報、検査成績と臓器移植ネットワークに登録された転帰を用いて検討を行った。

C. 研究結果

2007年5月から2014年8月までにのべ2086例（新規申請1496例、再申請590例）が適応評価を受け脳死肝移植待機リストに登録された。C型肝硬変患者の新規申請は330例で新規申請全体の22.1%を占めていた。このうち9例が HIV/HCV 重複感染患者で新規申請の0.6%、C型肝硬変患者の2.7%を占め（図1）、全例が血友病を合併していた。適応評価時のアルブミン値、ビリルビン値、プロトロンビン時間は HIV/HCV 重複感染患者群と HCV 単独感染患者群間で違いは認めなかったが、年齢のみは HIV/HCV 重複感染患者が有意に低かった（図2）。HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植待機リスト登録時の医学的緊急性の配点は3点、6点、8点がそれぞれ3例、4例、2例であった。2011年までに登録された6例の患者は6点以下で

登録され4例が待機死亡し2例が2014年末まで待機を継続している。一方、2012年以降に登録された3例中1例は配点変更により2013年7月に8点登録に優先順位が上がり、2014年6月に脳死肝移植を受けた。残りの2例は8点登録で2014年末まで待機を継続している。

D. 考 察

脳死肝移植待機リスト登録時の臨床データの比較から、HIV/HCV 重複感染患者は HCV 単独感染患者より若年で非代償性肝硬変となり、脳死肝移植待機リストに登録されていることが明らかとなった。2011年までの登録症例は臓器配分優先順位が低く脳死ドナー肝を配分された症例はなかった。しかし、2012年以降は医学的緊急性の配点が高くなった結果、重複感染患者に対する脳死肝移植施行が1例に施行され、配点変更の効果が認められた。

E. 結 論

HIV/HCV 重複感染患者に対する医学的緊急性配点変更により脳死ドナー肝の配分が可能となった。

図1 脳死肝移植待機リスト登録C型肝炎患者における HIV/HCV 重複感染患者の頻度 (2007年5月 - 2014年8月、C型肝炎初回登録 330例)

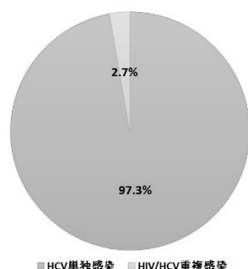


図2 HIV/HCV 重複感染患者と HCV 単独感染患者の脳死肝移植待機リスト登録時の臨床背景の比較

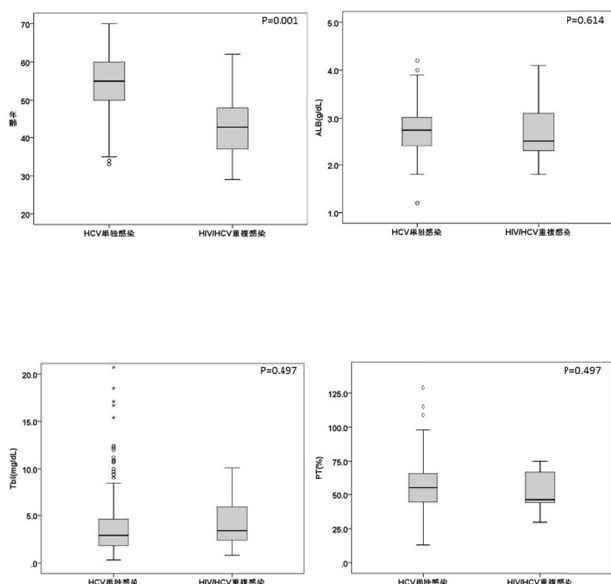
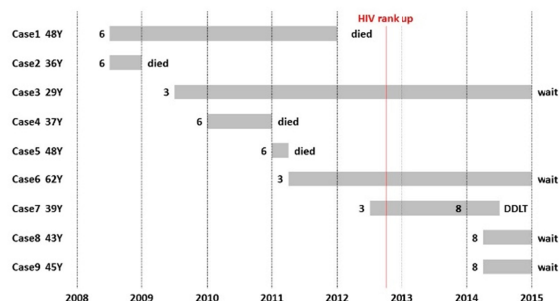


図3 HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植待機リスト登録後の経過



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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(2): 324-331.
- 2) Tsuzura H, Genda T, Sato S, Murata A, Kanemitsu Y, Narita Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Hirano K, Iijima K, Wada R, Ichida T. Expression of aldo-keto reductase family 1 member B10 in the early stages of human hepatocarcinogenesis. Int J Mol Sci. 2014; 15(4):6556-6558.
- 3) Narita Y, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Hirano K, Iijima K, Wada R, Ichida T. Prediction of liver stiffness for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based anti-viral therapy. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29(1):137-43.

2. 学会発表

- 1) 玄田拓哉、市田隆文. 脳死肝移植待機リストにおけるグラフト機能不全の現状. 第 32 回日本肝移植研究会. 2014年7月4日, 東京.
- 2) 玄田拓哉、市田隆文. 脳死肝移植待機症例から見たわが国の肝移植後グラフト機能不全の現状. 第 18 回日本肝臓学会大会. 2014年10月25日, 神戸.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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

主任研究者 江口 晋 長崎大学医学部移植・消化器外科教授
分担研究者 國土 典宏 東京大学肝胆膵外科教授
研究協力者 金子 順一 東京大学人工臓器移植外科特任講師

研究要旨

東京大学で施行した HIV・HCV 重複感染症に対する生体部分肝移植症例を検討した。対象は 50 歳男性、血友病 A、HIV、HCV 重複感染による非代償性肝硬変を伴っていた。配偶者からの左肝グラフトを使用した生体肝移植を行い合併症なく経過した。術後 HIV、HCV に対する抗ウイルス療法を施行した。いずれもウイルスの良好なコントロールが得られており、術後 8 カ月生存している。

A. 研究目的

HIV 感染患者は、HBV、HCV を合併感染している事が多く、非代償性肝硬変に至ることが知られている。HIV 陽性例の肝移植は技術的に可能であるが、抗レトロウイルス（ART）療法と共に、重複感染している肝炎ウイルスの抗ウイルス治療が術後必要であると考えられるが確立していない。

最近経験した東京大学における HIV・HCV 重複感染を伴う肝硬変に対する生体部分肝移植症例の術後抗ウイルス療法の経過について検討した。

B. 研究対象と方法

【現病歴】症例は 50 歳男性、血友病 A に罹患しており、血液製剤からと思われる HCV、HIV 重複感染を認めた。1998 年頃から、肝機能の悪化を認め、その後肝不全となり、肝移植を目的に当科へ入院した。HIV 感染症は ART により良好にコントロールされていた。術前のデータは以下のとおりである。

HBSAg (-), HCV-RNA 3.7 LogIU/ml, genotype 1a, HIV (+), HIV-RNA 検出感度以下, CD4+ T 351/ μ L, WBC 3000/ μ L, Hb 15.0 g/dl, Plt 4.1×10^4 /mm³, T-Bil 3.4 mg/dl, Alb 2.7 g/dl, Cr 0.72 mg/dl, PT-INR 1.2, MELD 13, Child Pugh 10, 血液ガス PO₂ 56, PCO₂ 32, 肺血流シンチで右左シャント 19%

の HCV 陽性の肝移植手術のリスク（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。

ドナーは配偶者で左肝グラフトを採取した。グラフト肝重量は 361g、レシピエント標準肝容積に対して 35%のグラフトを移植した。脾摘を併施した。術中、術直後は凝固因子製剤の補充を行ったが、3 病日以降、離脱し得た。術後の免疫抑制は、直後から、メチルプレドニゾロンを 3.0mg/kg から、半年間で 0.6mg/kg まで減量し、以後この量で継続した。またバシリキシマブを 1、3 病日に induction として使用した。7 病日よりタクロリムスを開始した。

良好な経過で 38 病日に退院。術後 8 ヶ月経過し、生存している。ART 療法及び抗 HCV 療法はそれぞれ第 7 病日、第 46 病日より再開、導入した。

C. 研究結果

ART 療法（ツルバダ®、アイセントレス®）は術直前まで継続し、術後は安定した内服が可能となり次第再開する方針とし、第 7 病日に再開が可能であった。

第 22 病日時点で HIV-RNA は検出感度以下を維持し、CD4 陽性 T 細胞数は 411 / μ L であった。

レシピエント、ドナー、及び家族には、通常



図 1. HIV 治療経過

術直前まで ART 療法を継続し、術後は第 7 病日より同治療を再開した。経過中終始、HIV-RNA は検出感度未満を維持し、CD4 陽性 T 細胞数も 200/mm³ を下回る期間はなかった。DLT: living donor liver transplantation, ART: 抗レトロウイルス療法

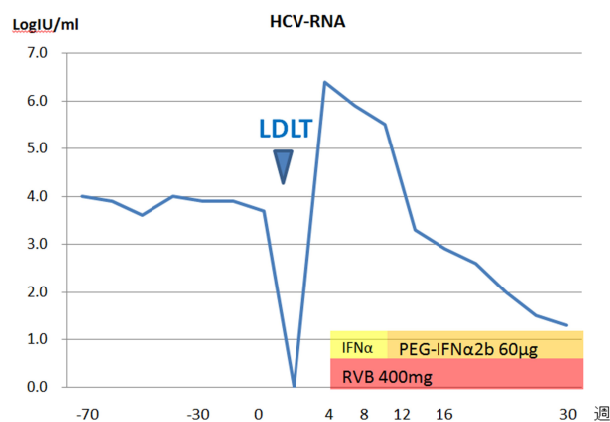


図 2. HCV 治療経過

肝移植前は HCV-RNA は 4.0 LogIU/ml 前後で安定して推移した。術後、一過性に HCV-RNA 検出感度以下を示したが、抗 HCV 療法導入直前は術前より高ウイルス量となり、46 病日より IFN/RBV 併用療法を導入後は、ウイルス量の緩徐な減少傾向を維持し、肝機能は安定している。

以降も同様の内服治療を継続し、第 38 病日に退院した。ART 療法は周術期の短期間の中断のみで、現在に至るまで、同レジメンでの ART 療法を継続しているが、終始、HIV-RNA は検出感度未満を維持し、CD4 陽性細胞数も 200/mm³ を下回る期間はなかった。(図 1) 肝移植後、現在に至るまで、HIV-RNA の再検出を認めていない。

抗 HCV 治療に関しては、2008 年以来指摘された C 型肝炎に対して、肝移植前は未治療で、HCV-RNA は 4.0 LogIU/ml 前後で安定して推移していた。肝移植術後、一過性に HCV-RNA 検出感度

以下を示したが、抗 HCV 療法導入直前は術前より高ウイルス量となり、46 病日より IFN/RBV 併用療法を導入した。

引き続き、IFN/RBV 療法を導入し、外来治療として継続している。抗 HCV 治療開始後は、196 病日時点で、副作用なく継続投与可能で、HCV-RNA 1.3 LogIU/ml と SVR は得られていないものの、ウイルス量の緩徐な減少傾向を維持し、現在まで肝機能は安定している。(図 2)

D. 考察

ART 療法を施行する上では、術後使用の免疫抑制剤との相互作用の有無を確認する必要がある。肝移植患者においても術後の ART 療法は安全に施行可能であった。

抗 HCV 治療については、ART 療法と併用することが可能で、良好な経過が得られた。

肝移植周術期における免疫抑制剤、ART 療法と抗 HCV 治療は有効であった。

E. 結論

HIV・HCV 重複感染症に対する生体部分肝移植症例では、免疫抑制剤投与、ART 療法と抗 HCV 治療が安全に施行可能であった。

F. 研究発表

英文

- 1: 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
- 2: Kawaguchi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Hamada T, Tanaka T, Ishizawa T, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Impact of early reoperation following living-donor liver transplantation on graft survival. *PLoS One*. 2014 Nov 14;9(11):e109731.
- 3: Akamatsu N, Sugawara Y, Nagata R, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Adult right living-donor liver transplantation with special reference to reconstruction of the middle hepatic vein. *Am J Transplant*. 2014;14(12):2777-8

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 重複感染例の現状と問題点

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 重複感染例の 2014 年時点の肝機能は、多くの症例で Child A 相当と判定された。ただし血小板数 15 万/ μ L 未満の症例も多く含まれ、さらに約 4 割を占める HCV-RNA 陽性例では今後の線維化進行が懸念されることから、次世代治療薬の動向も踏まえつつ早期の HCV 排除をはかることが重要と考えられた。肝移植の適応と判断される肝硬変例では白血球数減少に伴い CD4 数が低値を示す例もあり、このような症例における移植適応判断についてはさらなる知見の集積が必要である。

A. 研究目的

非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染例の現状と問題点を把握する。

られながら移植に至らなかった 1 症例について、問題点を考察した。

（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。

B. 研究方法

1. HIV・HCV 重複感染例の現状

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、2014 年に当施設で 1 回以上肝機能に関する評価が行われ（他施設併診の有無を問わない）2014 年末時点で生存している症例を、診療録を用いて後方視的に解析した。肝移植後の症例（n=2）、抗 HIV 薬として Atazanavir（ビリルビン値を上昇させる作用を有する）を内服している症例（n=2）、肝硬変と関連しない腎不全を有する症例（n=2）を除外した 74 例を対象とした。期間内に行われた臨床検査所見から Child-Pugh スコアならびに MELD スコア計算に必要な情報を抽出した。期間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。

C. 結果

1. HIV・HCV 重複感染例の現状

解析対象となった 74 例のうち、HCV-RNA 陽性例は 32 例、HCV-RNA 陰性例は 42 例であった。肝硬変の状態にあるか否かを問わず Child-Pugh スコアを適用して判定すると、A 相当が 73 例、B 相当が 1 例、C 相当が 0 例であった（表 1）。HCV-RNA 陰性の 42 例は全例 Child A 相当と判定された。

Child-Pugh	HCV-RNA(+)	HCV-RNA(-)	
A	5	26	37
	6	5	5
B	7	1	0
	8	0	0
	9	0	0

表 1 Child-Pugh スコアの分布

2. 移植に至らなかった症例の検討

肝硬変の状態としては肝移植の適応と考え

Child-Pugh スコアと MELD スコアの分布を図 1 に示す。

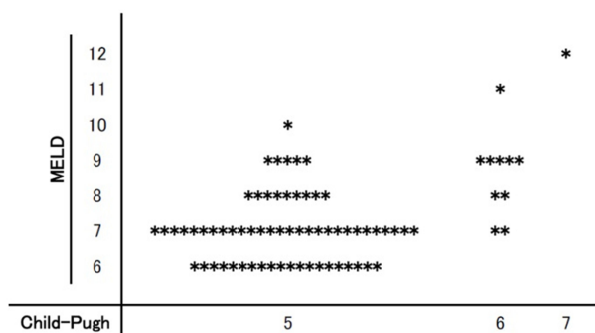


図 1 Child-Pugh スコアと MELD スコア

当施設で消化管内視鏡検査が行われていた 54 例のうち、食道静脈瘤の現症あるいは既往を有する例は 5 例（うち 2 例は HCV-RNA 陰性、全例が Child-Pugh 6 点以上）であった。肝細胞癌既往例は 1 例（HCV-RNA 陰性）腹水・脳症合併例はなかった。

Child A と判定された 71 例のうち、血小板数 15 万未満の例は 22 例であった（図 2）。

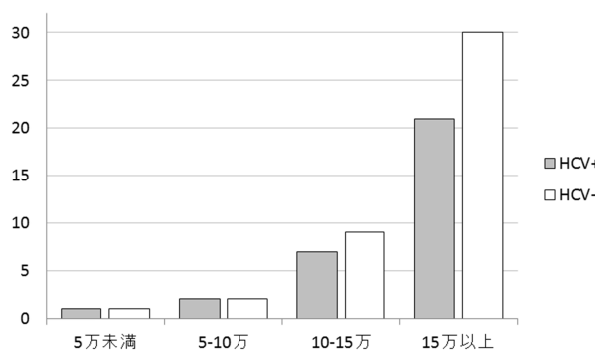


図 2 Child-Pugh A 相当例の血小板数分布

HCV-RNA 陽性例における genotype 分布を表 2 に示す。

genotype	症例数
“1”	1
1A	3
1B	16
2A	1

2B	1
3A	4
OTHERS	2
type 1	3
type 1/2	1

表 2 HCV-RNA 陽性例の genotype 分布

2. 移植に至らなかった症例の経過概略

肝移植の適応判断目的に紹介。紹介時点で Child-Pugh 11 点（中等量腹水、脳症あり）MELD 16 点。肺高血圧症を合併していたが、エンドセリン受容体拮抗薬および PDE5 阻害薬により良好にコントロールされていた。血中 HIV-RNA は抗 HIV 療法により 10 年以上検出感度未満を維持していたが、肝硬変に伴う汎血球減少によると考えられる CD4 数低値（CD4 数 51～81/μL、CD4% 14.3～19.9%、CD4/CD8 比 0.38～0.50）があり、肝移植の適応は満たさないと判断された。CD4 数上昇を期待しての脾摘も検討されたが、全身状態不良のため困難と判断され、6 ヶ月の経過で肝不全のため死亡した。

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 重複感染例の約 4 割が 2014 年時点で HCV-RNA 陽性であった。Child-Pugh スコアを用いた判定では昨年度同様ほとんどの例が A 相当であったが、血小板数 15 万/μL 未満の症例も多く含まれ、さらに HCV-RNA 陽性例では今後の線維化進行が懸念される。HIV/HCV 重複感染者では Child-Pugh B 相当となってから急速な進行を示す例もあり、それより前の段階で HCV 排除を試みる必要がある。HCV-RNA 陽性例において検出された HCV genotype は多様であった。Genotype 1A あるいは 1B のみが検出されている症例においても、繰り返す非加熱凝固因子製剤投与に

より複数の genotype の HCV 曝露を受けていることが想定され、抗 HCV 薬の選択にあたっては配慮が必要と考えられる。

肝移植に至らなかった症例について、最大の障壁となったのは CD4 数であった。本例の CD4 数は 2013 年以降おおむね 100/ μ L 未満で推移していたが、HIV 感染が判明した 1983 年以降の経過を通覧すると、2001 年以降抗 HIV 療法により血中 HIV-RNA は検出感度未満を維持しており、HIV 感染症のコントロール不良により CD4 数が低下したとは考えにくい経過であった。同期間中の CD4% は 13-16%、CD4/CD8 比は 0.3-0.5 で安定しており、CD4 数のみ低下していた（2001 年時点の CD4 数は 300-400/ μ L）ことから、肝硬変の進行に関連してみかけの CD4 数が低値を示したものと考えられた。

2013 年の日本エイズ学会において脾摘により CD4 数が上昇した HIV/HCV 重複感染血友病の 4 例が報告されており、また国内で脾摘を伴う生体肝移植が行われた HIV/HCV 重複感染例においても術後の CD4 数が術前より高値で推移した例が確認されている。今回の症例に関しても脾摘を行うことができれば CD4 数計算値が上昇しガイドライン上の移植適応（2012 年のガイドラインでは CD4 数 >100、CD4/CD8 比 >0.15 が目安として挙げられている）を満たした可能性があるが、全身状態不良のため脾摘は困難と判断された。

米国 CDC のエイズ発症基準が「CD4 <200 あるいは CD4% <14%」とされるなど、計算上の CD4 数が正確に細胞性免疫能を反映しないと考えられる臨床状況において CD4% で免疫状態を推定することは一般的に行われている。ガイドライン上の CD4 数 >100/ μ L は明確な根拠に基づく記載ではない。肝移植の際に脾摘を行うことで見かけ上低値を示していた CD4 数が本来の値まで回復することが明らかとな

れば、CD4 数を上昇させるためだけに肝不全の状況下で脾摘を試みる必要なくなると考えられ、HCV 単独感染例も含めたさらなる知見の集積が必要である。

なお、血友病例の肝移植時の出血管理について、事前の投与試験の結果を参考にボラス投与に引き続く持続投与が計画される場合が多い。しかし肝移植の手順のうち、レシピエント肝の摘出に関わるステップ（特に肝裏面の処理）においては出血部位が広範囲にわたり、当初の計算値による持続投与を継続していても局所での凝固因子消費から徐々に凝固因子活性は低下しうる。臨床的には凝固因子活性がある程度を超えて低下した段階ではじめて出血傾向が明らかとなるが、この段階に至ると持続投与量を増やすのみでは十分な補正効果が得られず、凝固因子活性の回復が遅れると出血傾向が増強し出血局所での凝固因子消費が増加するという悪循環に陥る。特に血管吻合前の段階で出血が増加した場合には、凝固検査用の検体を採取したのち（凝固因子活性の結果判明を待たず）速やかに凝固因子製剤のボラス投与を行った上で、検査結果を確認し必要量の追加投与を行うのが現実的な対応と考えられる。

E. 結論

非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染例の肝機能は、2014 年時点においても多くの症例で Child A 相当と判定された。ただし今後の急速な進行が懸念される例もあり、HCV-RNA 残存例では早期の HCV 排除をはかることが重要と考えられた。

肝移植の適応と判断される肝硬変例では白血球数減少に伴い CD4 数が低値を示す例があり、このような症例における移植適応判断についてはさらなる知見の集積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Ishikane M, Watanabe K, Tsukada K, et al.
Acute Hepatitis C in HIV-1 Infected
Japanese Cohort: Single Center
Retrospective Cohort Study. PLoS One. 2014
Jun 19;9(6):e100517.

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
血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する脳死肝移植
研究分担者 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

本研究班の研究結果に基づき HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植登録ランクアップが日本肝移植適応評価委員会に承認されたが、このたび新基準により登録された症例に対する国内初の脳死肝移植を施行した。症例は 40 代男性、血友病 A に対し汚染血液による凝固因子製剤により HIV/HCV 重複感染した。HIV は antiretroviral therapy (ART) により治療されたが HCV の治療に難渋し、肝硬変へ進展、脳死肝移植へ登録した。登録当初は医学的緊急度 3 点であったが、その後肝機能の悪化に伴いランクアップも加味されて 8 点での待機となった。待機開始後 10 か月で脳死ドナーが発生し、脳死肝移植を施行した。免疫抑制療法や HIV 治療を工夫し順調に経過、術後 44 日で自宅退院し現在外来通院中である。

A. 研究目的

本研究班の研究結果により、HIV/HCV重複感染者はHCV単独感染者と比較して肝不全への進行が早く、より早期に肝移植を考慮すべきことが明らかとなったため、脳死肝移植適応評価委員会に上申し同患者への脳死肝移植登録の緊急度がランクアップされた。その基準により緊急度8点での登録となり脳死肝移植を施行した症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

患者は40代の男性。血友病Aに対して使用した凝固因子によりHIV/HCV重複感染した。HIV-RNAはARTにより測定感度以下となったが、HCV治療に難渋した。interferon + ribavirinの標準治療は無効、また血小板減少の副作用で継続不能となった。また、臨床研究である自己骨髄細胞投与も施行したが、これも無効で徐々に肝硬変へと進展した。2012年にChild - Pugh8点（B）となり医学的緊急度3点で脳死肝移植へ登録した。その後、本研究班による提案により、日本肝移植適応評価委員会に重複感染者

の脳死肝移植登録のランクアップが承認された（2013年2月）。2013年にはChild-Pugh10点（C）となり、従来ならば医学的緊急度6点のところランクアップが適用され8点で待機となった。2014年、待機期間10か月で脳死ドナー発生、脳死肝移植を施行した。ドナーは40代男性、交通外傷による硬膜下血腫の症例であった。同所性全肝移植術+脾摘出術を施行した。手術時間は11時間45分、出血量16,500で、摘出した肝は肉眼的にも病理所見でも完成した肝硬変の所見を呈していた。

（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

肝移植の周術期管理において、HIV治療と血友病の管理がポイントとなった。HCV治療については、移植後安定したところで治療を開始することとした。HIV治療については、脳死肝移植登録中の2013年6月よ

り免疫抑制剤との相互作用の少ない RTV (raltegravir) を含む antiretroviral therapy (ART) (FTC (emtricitabine) + TDF (tenofovir) + RTV) とし、HIV は測定感度以下 (<20 copy/ml) のまま肝移植を施行しえた。ART は患者の状態が安定したところで術後可及的早期に再開することとし、術後 7 日目に術前と同じレジメンで開始した。血友病の管理は、手術室入室前より第 8 因子製剤をボラス投与し、モニタリングしつつ活性 80% 以上を目標に間欠的にボラス投与した。第 8 因子活性は肝移植後速やかに正常化し、術後 3 日目で中止し以後投与不要となった。免疫抑制療法は basiliximab 40mg を術後 1 日目と 4 日目に投与し、tacrolimus を 9 日目に開始、血中濃度 10ng/ml 前後を目標とした。投与量は 10mg/日前後で安定し、血中濃度の不安定により投与量調整に難渋することはなかった。CD4 実数は術直後 34/μl であったが 14 日目には 231/μl となり、以後低下することなく経過した。患者は術後 44 日目に自宅退院となり、外来通院中で肝機能は安定している。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植においては、HCV 単独感染者と比較し、適応の判断と周術期管理がポイントとなる。適応に関しては、当研究班の研究結果により緊急度のランクアップが日本肝移植適応評価委員会に承認され、本症例でも通常であれば緊急度 6 点のところ 8 点での待機となり、待機期間 10 か月でドナー出現、肝移植が施行された。周術期管理については、特に HIV、血友病、HCV の管理がポイントとなるが、については免疫抑制剤との相互作用のない RTV を術前より ART に組み入れ、術後 7 日目より再開、HIV は良好に制御された。に対しては凝固因子をモニタリング下に間欠投与することにより良好に維持され、肝移植後速やかに正常化して投与不要となった。術前、長期にわたり凝固因子製剤の自己注射が必要であった患者にとって、極めて大きな利益となった。

については短期的には急激な肝障害を発症することなく経過し、治療は開始せずに退院となった。今後治療が必要となるが、いわゆる direct acting antivirals (DAA) の開発により HCV の治療も飛躍的に進歩がみられる現在、これも制御可能となることが期待される。免疫抑制療法に関しては T 細胞機能と腎機能を考慮して basiliximab を使用し、tacrolimus の開始を遅らせるプロトコルを採用した。HIV 治療に RTV を使用することにより、従来問題であった tacrolimus との相互作用による血中濃度の変動はなく、安定した管理が可能であった。本症例の経験をもとに、引き続き同様の適応判断と周術期管理を継続し、その妥当性と改善点を今後検証していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Nakao K, Shirasaka T, Yamamoto M, Tachikawa N, Gatanaga H, Kugiyama Y, Yatsunashi H, Ichida T, Kokudo N. Analysis of the hepatic functional reserve, portal hypertension, and prognosis of patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection through contaminated blood products in Japan. *Transplant Proc.* 2014; 46: 736-8.

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

3. Eguchi S, 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. 2014 ; 21 : 263-8.

4. Natsuda K, Soyama A, Takatsuki M, Kitasato A, Adachi T, Kuroki T, Eguchi S: The Efficacy of the ImmuKnow Assay for Evaluating the Immune Status in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. Transplant Proc. 2014 ; 46 : 733-735.

5. 夏田孔史、曾山明彦、高槻光寿、山口東平、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 : 111(4) : 737-742 , 2014 .

2 . 学会発表

1. Muraoka I, Nishida S, Hotta R, Panagiotis T, Fan J, Tekin A, Beduschi T, Vianna R, Hidaka M, Takatsuki M, Soyama A, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S: Outcomes of Orthotopic Liver Transplant Patients With human-Immunodeficiency-Virus (HIV) Infection at Miami University. World Transplant Congress 7. 26 - 31, 2014, San Francisco, USA

2. 高槻光寿、夏田孔史、日高匡章、曾山明彦、木下綾華、バイマカノフ・ジャスラン、カーペンター・いづみ、足立智彦、北里周、藤田文彦、金高賢悟、黒木保、江口晋 .

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者における肝線維化評価 : APRI と FIB4 の有用性) . 第 40 回肝臓学会東部会

3. 夏田孔史、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、村岡いづみ、木下綾華、釘山統太、バイマカノフ・ジャスラン、藤田文彦、金高賢悟、黒木保、江口晋 . HIV/HCV 重複感染患者における非硬変性門脈圧亢進症 (NCPH) . 第 2 回九州門脈圧亢進症研究会

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

肝移植後 C 型肝炎ウイルス再感染に対する 3 剤併用インターフェロン療法の治療効果検討

研究分担者 中尾 一彦

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器内科学 教授

研究要旨 C 型肝炎患者の肝移植後の C 型肝炎再燃は必発であるが、そのインターフェロン治療は難治であり、新たな治療法の確立は喫緊の課題である。近年、DAA 製剤（Direct Acting Antivirals；直接作用型抗ウイルス製剤）が新たに開発、承認され、C 型慢性肝炎症例においてペグインターフェロン、リバビリンとの併用により高い抗ウイルス効果が報告されている。本研究では、同療法を肝移植後 C 型肝炎再燃症例に対し導入し、その治療効果について、解析を行った。

共同研究者

宮明寿光（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病内科学 助教）

三馬 聡（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病内科学 助教）

A．研究目的

C 型肝炎患者の肝移植後の C 型肝炎再燃は必発であるが、そのインターフェロン (IFN) 治療は難治である。当科では、teraprevir、simeprevir をペグインターフェロン、リバビリンと併用した 3 剤併用 IFN 療法を、肝移植後 C 型肝炎再燃症例に対し 2013 年 1 月より導入しており、その治療効果について報告する。

B．研究方法

肝移植後 C 型肝炎再燃症例に対し、3 剤併用 IFN 療法を行った 18 例(teraprevir 併用療法：5 例、simeprevir 併用療法：13 例) の治療効果を解析した。

(倫理面への配慮)

個人名については個人情報管理者および研究担当者のみが保管管理する。資料取扱の際は極力 ID 等での個人識別を行うよう取り計らった。

C．研究結果

3 剤併用療法が導入された症例は、全例血清型 1 型、高ウイルス量であった。simeprevir 併用療法群には、HIV 抗体陽性症例が 1 例含まれていた。

teraprevir 併用療法は、1 例で全身状態不良のため中止（治療開始 2 週）したが、

他の 4 症例は全て 24 週間の治療を完遂した。SVR12 3 例、Relapse 1 例であった。

simeprevir 併用療法は 2 例で治療中の HCV RNA 再陽転化(viral breakthrough) が認められ、治療中止された。また HIV 抗体陽性症例は、治療開始後早期より HCV RNA 減退が他の症例と比べ著しく不良であり、治療抵抗性であった。その他 10 症例においては、いずれも治療効果は良好であり、HCV RNA 陰性化し持続している。現在までに 7 症例において SVR12 が達成された。

D．考察

既に非移植症例において 3 剤併用療法の高い治療効果が報告されているが、本研究により、従来効果不良であった肝移植後 C 型肝炎再燃症例においても、同様の高い治療効果が示された。

simeprevir 併用療法では 2 症例に viral breakthrough が認められたが、いずれも以前の IFN 治療において null responder であった。IFN 前治療歴は、移植後症例においても 3 剤併用療法治療効果を規定すると思われる。teraprevir 併用療法、simeprevir 併用療法を比較すると、teraprevir 併用療法は、薬物相互作用のため、治療中の免疫抑制剤の減量及び、頻回の血中濃度モニタ

リングが必要であるが、simeprevir 併用療法では不要であり、simeprevir 併用療法の方がより治療導入、継続が容易であると考えられる。

また HIV 抗体陽性症例は、治療開始後のウイルス減退が著しく不良であった。より大規模の研究が必要であるが、今後の課題と考えられる。

E . 結論

teraprevir、simeprevir による 3 剤併用 IFN 療法は肝移植後 C 型肝炎再燃症例においても高い抗ウイルス効果を認めた。

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) Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Isomoto H, Nakao K. Endoscopic management of esophagogastric varices in Japan. *Ann Transl Med.* 2(5):42, 2014
- 2) Senoo T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Eguchi S, Nakao K. Incidence of and risk factors for bile duct stones after living donor liver transplantation: An analysis of 100 patients. *Hepatology Res.* 2014 Oct 20. doi: 10.1111/hepr.12438. [Epub ahead of print].
- 3) Kawaguchi T, Kohjima M, Ichikawa T, Seike M, Ide Y, Mizuta T, Honda K, Nakao K, Nakamura M, Sata M. The morbidity and associated risk factors of cancer in chronic liver

disease patients with diabetes mellitus: a multicenter field survey. *J Gastroenterol.* 2014. [Epub ahead of print]

- 4) Kamo Y, Ichikawa T, Miyaaki H, Uchida S, Yamaguchi T, Shibata H, Honda T, Taura N, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K. Significance of miRNA-122 in chronic hepatitis C patients with serotype 1 on interferon therapy. *Hepatology Res.* 2014 Feb 25. doi: 10.1111/hepr.12317. [Epub ahead of print]
- 5) Nakao K, Miyaaki H, Ichikawa T. Antitumor function of microRNA-122 against hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 49(4):589-93, 2014
- 6) 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.* 34(7):e302-7, 2014
- 7) 田浦直太, 市川辰樹, 中尾一彦 . 高齢者肝癌症例の特徴と予後についての検討 . *消化器内科* . 58(1) : 72-76
- 8) 田浦直太, 加藤有史, 市川辰樹, 中尾一彦 . 住民検診による T 地区における HBs 抗原消失についての検討 . *消化器内科* . 58(2) : 203-206

- 9) 柴田英貴、北山 素、加茂泰広、本田 琢也、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、中尾一彦．精神疾患を有する C 型慢性肝炎に対してインターフェロン B による治療を行った例の検討．肝臓．55(12)：764-766

HEPATOLOGY. 60(SUPPL.4): 738A, 2014

Taura N, Miyaaki H, Nakao K. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in elderly patients:A retrospective, multicenter study. HEPATOLOGY. 60(SUPPL.4):846A, 2014

2 . 学会発表

- 1) Taura N, Ichikawa T, Nakao. KCHARACTER OF NBNC-HCC. EASL HCC SUMMIT ABSTRACTS. Psge305, 2014
- 2) Honda T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Uchida S, Kamo Y, Seno T, Yoshimura E, Takahara I, Ashizawa K, Nakao K. PREDICTIVE BIOMARKER FOR SORAFENIB THERAPY IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA. EASL HCC SUMMIT ABSTRACTS. Psge313, 2014
- 3) Miuma S, Ichikawa T, Miyaaki H, Taura N, Nakao K. Efficacy of protease inhibitor in combination with pegylated interferon and ribavirin to treat hepatitis C after living donor liver transplantation. HEPATOLOGY. 60(SUPPL.4): 542A, 2014
- 4) Takaki H, Akazawa Y, Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Honda T, Kanda T, Kido Y, Nakao K. HCV infection increases JNK phosphorylation and accentuates hepatocyte lipoapoptosis.

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（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）

笠井大介（神戸大学医学部附属病院 呼吸器内科）

浅岡忠史（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。Child B であった 1 例については、寛恕な肝障害の進行があり、脳死肝移植登録を検討中である。

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: rationale for performing LADH. World J Surg 38(6): 1562-1563, 2014
- 2) Tomimaru Y, Nagano H, et al.
Clinical outcome of pancreas transplantation from marginal donors in Japan. Transplant Proc 46(3): 954-957, 2014

日本語論文

- 1) 山下雅史, 永野浩昭, 他 . Question72 C 型肝炎ウイルスとスタチン・幹細胞癌との関連について . SURGERY FRONTIER , 21(3), 319-321, 2014

2 . 学会発表

国際学会

- 1) Marubashi S, Nagano H, et al.
Laparoscopy-assisted hybrid left-side donor hepatectomy. The 2nd International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resection. 2014/10, Morioka, Japan.

国内学会

- 1) 丸橋繁, 永野浩昭, 他. 腹腔鏡補助下肝ドナー手術の工夫と成績. 第 50 回日本移植学会総会, 2014/9, 東京.
- 2) 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 69 回

日本消化器外科学会総会, 2014/7, 郡山.

- 3) 和田浩志, 永野浩昭, 他. ABO 不適合およびリンパ球クロスマッチ陽性症例に対する成人生体肝移植成績の検討. 第 50 回日本移植学会総会, 2014/9, 東京.
- 4) 和田浩志, 永野浩昭, 他. 急性肝不全に対する当院における取り組みと今後の課題. 第 50 回日本移植学会総会, 2014/9, 東京.
- 5) 富丸慶人, 永野浩昭, 他. 肝移植術後症例における腎機能障害の検討. 第 69 回日本消化器外科学会総会, 2014/7, 郡山.
- 6) 富丸慶人, 永野浩昭, 他. 当院における脳死肝移植症例の提供肝に関する検討. 第 50 回日本移植学会総会, 2014/9, 東京.
- 7) 大久保恵太, 永野浩昭, 他. 生体部分肝移植における胆嚢管を用いた胆道再建の工夫. 第 50 回日本移植学会総会, 2014/9, 東京 .
- 8) 大久保恵太, 永野浩昭, 他. 門脈血栓症・塞栓症を伴った末期肝硬変症例に対する肝移植における門脈再建の工夫. 第 69 回日本消化器外科学会総会, 2014/7, 郡山.
- 9) 和田浩志, 永野浩昭, 他. 教室における ABO 不適合肝移植に対する周術期プロトコールの変遷と その治療成績. 第 39 回日本急性肝不全研究会, 2013/6, 東京.
- 10) 濱直樹, 永野浩昭, 他. 教室における ABO 不適合肝移植に対する周術期プロトコールの変遷と その治療成績. 第 32 回日本肝移植研究会, 2014/7, 東京.
- 11) 丸橋繁, 永野浩昭, 他. 腹腔鏡補助下肝ドナー手術の成績と妥当性. 第 32 回日本肝移植研究会, 2014/7, 東京.
- 12) 藪中 重美, 永野浩昭, 他. レシピエント移植コーディネーターと病棟看護師との連携. 第 32 回日本肝移植研究会, 2014/7, 東京.
- 13) 濱直樹, 永野浩昭, 他. 胆嚢管を用いて

胆道再建を施行した生体肝移植の 2
例. 第 32 回日本肝移植研究会, 2014/7,
東京.

- 14) 富丸慶人, 永野浩昭,他. 当院における
急性肝不全に対する劇症肝炎ワーキン
グの取り組み. 第 32 回日本肝移植研
究会, 2014/7, 東京.
- 15) 友國 晃, 永野浩昭,他. 当院における脳
死肝移植症例の提供肝に関する検討.
第 32 回日本肝移植研究会, 2014/7, 東
京.

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 2014 年 12 月かけて、脳死肝移植患者 194 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 5 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 2014 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。しかも、HIV/HCV 重複感染者の肝不全の進行は、通常の肝硬変のそれより早いことが問題であったため、この点が脳死肝移植適応委員会でも検討され、HIV/HCV 重複感染者については、緊急度点数が upgrade するころが制度化されている。しかしながら、たとえ、緊急度点数が upgrade されても、実際に脳死肝移植を受けることができる可能性については、十分な根拠がない。臓器移植法改正以降の

5 年間について脳死肝移植の可能性について検討した。

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 2014 年 12 月にかけて、脳死肝移植を受けた 194 例について、移植時の緊急度を分析して、HIV/HCV 重複感染者の非代償性肝硬変の患者の肝移植の可能性について検討した。194 例中、劇症肝不全が 53 例、再移植が 35 例で、その他の疾患は 106 例であった。時期を 5 群に分けて比較検討した。移植法改正直後の

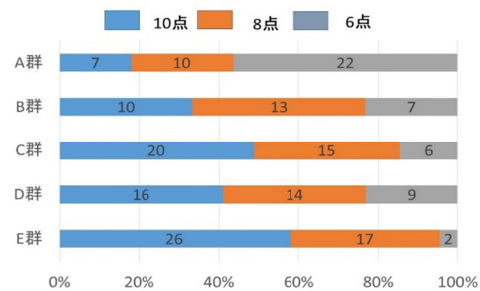
5ヶ月(2010年8月以降2011年2月まで)に肝移植を受けた患者をA群、2011年4月から12月までをB群、2012年から2014年の1月から12月までに肝移植を受けた患者をC、D、E群として、それぞれの患者の緊急度と移植の可能性について検討した。東日本大震災が起こった2011年3月は臓器提供がなく、国全体が非常事態であったことを鑑み分析から除外した。2011年11月より、それまで脳死肝移植の緊急度が9点であった疾患の劇症肝不全を10点に、肝硬変の重篤なものを8点に分類することとなった。A~E群を比較するため、便宜上、9点の中の劇症肝炎ならびに再移植を10点に、その他の疾患を8点に振り分けて分析した。A~E群の中の緊急度や疾患の割合に関する統計はカイ二乗検定を用い、A~E群と緊急度3群比較、疾患3群の比較は、A~E群と緊急度3群の待機時間の比較は、二元配置分散分析で、それぞれの群においては、一元配置分散分析で、群間の比較はTurky HSDで行い、 $P<0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

A~E群における脳死肝移植数は、39件、30件、41件、39件、45件であり、これを月あたりの件数に換算すると、それぞれ月平均5.6件、3.3件、3.4件、3.3件、3.8件で有意差はないが、法改正直後の7カ月に比べその後は減少傾向であったが、2014年はやや上向いている。各群を緊急度で分類してみると、図1に示すように、A群からE群へと5年を経る間に、10点が7

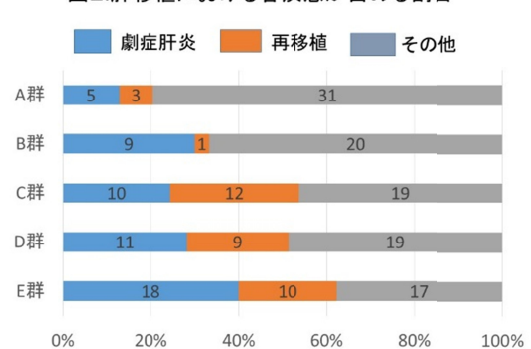
例(18%)から26例(58%)に、8点が10例(26%)から17例(38%)に、6点が22例(56%)から2例(4%)へと、10点が大幅に増加し(40%)、8点は微増(12%)、6点が激減(52%)しているのがわかる。($P<0.05$)

図1:肝移植における各緊急度が占める割合



また、疾患別においても、図2に示すように、A群からE群へと5年を経る間に、劇症肝炎が5例(13%)から18例(40%)に、再移植が3例(8%)から10例(26%)に、その他が31例(79%)から17例(38%)へと、劇症肝炎が増加し(27%)、再移植は2012年以降に増加しているが(18%)、「その他」は大幅に減少している(41%)。($P<0.05$)

図2:肝移植における各疾患が占める割合



緊急度の分析では、緊急度10点ならびに8点で5群間に有意差はなかったが、緊急度6点については、有意差があった。($p=0.0001$) 各群間の分析

では、B、C、D、E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。なお、緊急度6点は、ほとんどが劇症肝炎、再移植以外の「その他」の症例であり、6点のなかの「その他」の症例の分析でも同様の結果であった。

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)
E群 (2014/1~2014/12)	45 (3.8)	18 (1.5)	10 (0.8)	17# (1.4)

()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。

#5 群間 ($p=0.001$); A 群 vs B 群 ($p=0.002$), vs C 群($p=0.0001$), vs D 群 ($p=0.001$), vs E 群($p=0.001$)

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群がA群に比して有意に少なくなっている。
($p=0.003$)

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)
E群 (2014/1~2014/12)	45 (3.8)	18 (1.5)	10 (0.8)	17 [†] (1.4)

()内は月平均

[†]4 群間 ($p=0.003$); A 群 vs B 群 ($p=0.047$), vs C 群($p=0.004$), vs D 群 ($p=0.004$)

さらに、緊急度別の移植までの待機期間の中央値は、10点については、10

日前後とほぼ一定している。8点については、群によって7日から375日とかなりのばらつきが存在する。6点については、待機期間中央値がA群よりD群が有意に延長していたが(p=0.035) E群(2014年)は881.5日とほぼA~E群と同じ値にもとっている。

表3 . 緊急度による待機日数

	緊急度		
	10点	8点	6点
A群 (2010/8 ~ 2011/2)	9 (2-95 4)	7 (3-753)	908 \uparrow (45-45 68)
B群 (2011/4 ~ 2011/12)	11 (2-88)	68 (10-135 8)	949 (221-217 3)
C群 (2012/1 ~ 2012/12)	13 (5-92)	375 (3-1348)	769 (571-218 7)
D群 (2013/1 ~ 2013/12)	7 (2-97 0)	238.5 (3-1933)	1799 \uparrow (837-357 0)
E群 (2014/1 ~ 2014/12)	11 (4-73)	318 (2-1772)	881.5 (649-111 4)

数値は中央値、単位は日、()内は範囲

\uparrow 5 群間 (p=0.003); A 群 vs D 群 (p=0.035),

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ようやく、2014 年になって 3.8 と回復の兆しがみられる。緊急度の観点から臓器移植法施行直後から 2014 年末までを 5 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 2011 年から 2013 年にかけて 0.50 から 0.78 例と低下しており、さらに 2014 年に至っては月平均 0.17 であり、5 年間で 18 分の 1 まで低下したことになる。すなわち、その他に含まれ最も慢性肝不全の適応として多い肝硬変を有する患者が緊急度 6 点で登録している場合、HIV/HCV 重複感染者では Child B に相当するが、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 例と安定していたが 2014 年になって急増している。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。その他の疾患では、臓器移植法改正直後が月平均 4.43 件であったのに対して、その後は時とともに、2.22 件、1.58 件、1.58 件、1.42 件と低下を示している。

このように、肝硬変などその他の疾患の場合には、緊急度 6 点での脳死肝移植はほとんど望めなくなっており、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 重複感染者における upgrade によって恩恵をうける患者が増加するともいえる。

これらのことは、待機時間からも裏付けられており、2014 年のデータでは、待機日数の中央値は、緊急度 10 点で 11 日、緊急度 8 点で 315 日、緊急度 6 点で 881.5 日であり、緊急度 8 点でも中央値で 1 年近く待たなければならないことが判明した。従って、主治医は、患者が脳死肝移植を受けることができる日まで、肝不全の治療はもちろん、感染症などを起こさぬようきめ細かなケアを行っていく必要がある。

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（Child C）の患者を救済する制度は整ったが、その制度をいかに意味でも、我が国で臓器提供を増やす努力が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Furukori M, Imai K, Karasaki H, Watanabe K, Oikawa K, Miyokawa N, Taniguchi M, Furukawa H.

Clinicopathological features of small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2014 21;20:17949-54.

Kato K, Iwasaki Y, Taniguchi M, Onodera K, Matsuda M, Kawakami T, Higuchi M, Kato K, Kato Y, Furukawa H. Primary colon cancer with a high serum PIVKA-II level. *Int J Surg Case Rep.* 2015;6C:95-9.

Taniguchi M, Okizaki A, Watanabe K, Imai K, Uchida K, Einama T, Shuke N, Miyokawa N, Furukawa H. Hepatic clearance measured with (99m)Tc-GSA single-photon emission computed tomography to estimate liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2014 28;20:16714-20.

Einama T, Uchida K, Taniguchi M, Ota Y, Watanabe K, Imai K, Karasaki H, Chiba A, Oikawa K, Miyokawa N, Furukawa H. Successful curative resection of gallbladder cancer following S-1 chemotherapy: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2014;8:2443-2447.

Oura T, Yamashita K, Suzuki T, Watanabe M, Hirokata G, Wakayama K, Taniguchi M, Shimamura T, Furukawa H, Todo S. A technique for orthotopic liver

transplantation in cynomolgus monkeys. *Transplantation.* 2014 27;98:e58-60.

Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M.

Impact of intestinal transplantation for intestinal failure in Japan. *Transplant Proc.* 2014;46:2122-4.

Taniguchi M, Shimamura T, Todo S, Furukawa H. Small-for-size syndrome in living-donor liver transplantation using a left lobe graft. *Surg Today* 2014 Jun 5.

Matsuno N, Uchida K, Furukawa H. Impact of machine perfusion preservation of liver grafts from donation after cardiac death. *Transplant Proc* 2014;46:1099-103.

Taniguchi M, Furukawa H, Kawai T, Morikawa H, Morozumi K, Goto M, Kondo T, Aikawa A, Ito T, Takahara S, Nio M, Kokudo N, Uemoto S, Fukushima N, Yoshida K, Kenmochi T, Date H, Ono M, Eguchi S, Shimamura T, Mizuta K, Yoshizumi T, Ueno T. Establishment of educational program for multiorgan procurement from deceased donors. *Transplant Proc* 2014;46:1071-3.

Watanabe K, Karasaki H, Mizukami Y, Kawamoto T, Kono T, Imai K, Einama T, Taniguchi M, Kohgo Y, Furukawa H. Cyst infection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: management of a rare complication: report of 2 cases. *Pancreas*. 2014; 43:478-81.

Kubo S, Uemoto S, Furukawa H, Umeshita K, Tachibana D; Japanese Liver Transplantation Society. Pregnancy outcomes after living donor liver transplantation: results from a Japanese survey. *Liver Transpl*. 2014;20:576-83

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.

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*. 2014; 20:298-310.

川原敏靖, 古川博之 免疫抑制療法の進歩と展開 *医学のあゆみ* 252: 820-821: 2015

2 . 学会発表

“Establishment of Educational Program in Liver Procurement with E-learning with Animation and Simulation using Large Animals” World Transplant Congress 2014, San Francisco, July 26-31, 2014

「脳死下臓器提供の推進に向けて」 第32回日本肝移植研究会 シンポジウム：日本の脳死肝移植の推進 2014年7月3日

「北海道における小児肝移植の経験」第66回北日本小児科学会 教育講演 東洋ホテル 2014年8月

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

C型肝硬変の肝不全病態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 C型肝硬変患者の肝不全病態進展速度について検討した。対象は長崎医療センターで2009年～2010年に腹部超音波検査を受けたC型肝硬変115例である（年齢中央値69.5才、男49例（42.5%））。観察期間中央値は3.4年（最大4.1年）。経過中初発肝癌が診断された症例は30例（26.1%）。最終観察時（2013年11月30日）の生存例は75例（65.2%）、死亡例23例（20.0%）、不明17例（14.8%）であった。死亡例23例のうち肝癌13例（65.2%）、肝不全1例（4.3%）、他病死7例（30.4%）、不明2例（8.7%）。肝疾患関連死亡は14例（60.9%）であった。観察開始時Child Aであった86例の累積病態進展率は1年後19.0%、2年後32.5%、3年後41.6%であった。観察開始時Child BまたはCであった29例の累積病態進展率は、1年後21.4%、2年後42.9%、3年後63.0%であった。C型肝硬変においては、Child AよりB/Cが肝不全病態進展速度は速い。

共同研究者

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・臨床研究センター・肝臓内科

釘山 有希 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・肝臓内科

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年早いという報告もある（Ann Intern Med. 2013）。

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を今後評価する必要がある。そのためHIVを合併していないC型肝硬変の病態進展様式について検討した。

B. 研究方法

対象は、独立行政法人国立病院機構長崎医療センターで2009年～2010年に腹部超音波検査を受けたC型肝硬変115例である。観察開始日は2009年～2010年の腹部超音波検査施行日。最終観察日は2013年11月30日として観察開始時からの病態進展を評価した。

またエンドポイントを総死亡として生存率を評価した。

（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) 対象患者の背景

対象患者C型肝硬変115名の背景を表1に示す。

表 1. 患者背景

症例数	115 例
男性 (%)	49 例 (42.6)
年齢中央値(才)	69.5 (41 - 86)
腹水 n,(%)	17 例 (14.8)
脳症 n,(%)	14 例 (12.2)
肝臓合併 n,(%)	28 例 (24.3)
Child A n,(%)	86 例(74.5)
B n,(%)	24 例(20.9)
C n,(%)	5 例(4.3)
T.Bil	1.0 (0.3-6.0)
AST	55 (13-173)
ALT	44 (10-205)
Albumin	3.9 (2.1-5.2)
PT%	81.8(41.4-112.5)
Platelet	9.2 (1.0- 22.5)
Creatinine	0.7 (0.4-8.6)
Na	140 (133-150)
K	4.1 (2.5-5.1)
Cl	106 (96-114)
AFP	10 (1-133,044)

(数値は中央値 (最小 - 最大))

2) 転帰

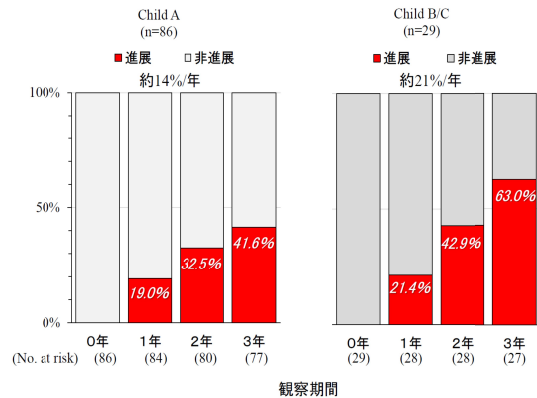
観察期間中央値は 3.4 年 (最大 4.1 年)。経過中初発肝癌が診断された症例は 30 例 (26.1%)。最終観察時点で生存例は 75 例 (65.2%)、死亡例 23 例 (20.0%)、不明 17 例 (14.8%) であった。死亡例 23 例の内訳は、肝癌 13 例 (56.5%)、肝不全 1 例 (4.3%)、他病死 7 例 (30.4%)、不明 2 例 (8.7%) であった。肝癌、肝不全を合わせた肝疾患関連死亡は 14 例 (60.9%) であった。

3) Child 分類による病態進展率の評価

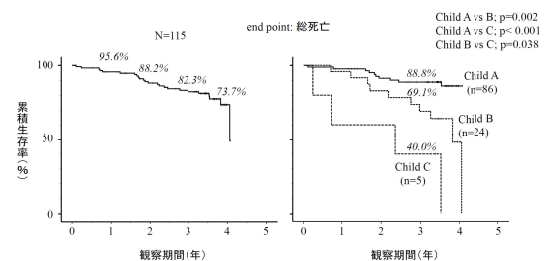
Child 分類による病態進展率を図 1 に示す。観察開始時 Child A であった 86 例の累積病態進展率を評価した。観察開始から 1 年後に Child A から病態進展した症例 (Child B、C または死亡) は 19.0% (被リスク者 84 例) であった。2 年後は 32.5% (被リスク患者 80 例)、3 年後 41.6% (被リスク患者 77 例) であった。

観察開始時 Child B または C であった 29 例の累積病態進展率を評価した。観察開始から 1 年後に Child B または C から病態進展した症例 (Child B は Child C または死亡、Child C は死亡) は 21.4% (被リスク者 28 例) であった。2 年後は 42.9% (被リ

スク患者 28 例)、3 年後 63.0% (被リスク患者 27 例) であった。



(図 1) C 型肝硬変の Child 分類による病態進展率



(図 2) C 型肝硬変の生存率

C 型肝硬変全体 (n=115) の累積生存率は、1 年 95.6%、2 年 88.2%、3 年 82.3%、4 年 73.3% であった。Child 分類別の 3 年生存率は、Child A (n=86) で 88.8%、Child B (n=24) で 69.1%、Child C (n=5) で 40.0% であった。

D. 考察

C 型慢性肝疾患の線維化の進行速度に関する検討では Poynard らが肝生検を施行した 2235 人で検討している。それによれば線維化の進展速度は 0.133 段/年と計算され 4 段上がって肝硬変になるまでに約 30 年かかるとしている。また Shiratori らも 2 回の肝生検をもとに肝線維化速度を計算しているが、0.10 段/年であった。進行速度に關与する因子として感染時の年齢 (40 歳以上)、飲酒 (50g/日以上)、男性の 3 つを挙げられ、20 歳以下で感染した場合 30-40 年かけて肝硬変へと進展するが 40 歳以上の年齢で感染した場合、感染後 10 年くらいで急速に肝硬変へ進行することがあるとの報告もある。注意すべき点は、線維化の進行速度 (傾き) は直線的ではなく

年齢が進むに従って加速することであり、50代に入ると進行速度が速くなり 50 歳代後半から 60 歳台にかけて肝硬変になりやすいと考えられる。

しかし肝硬変に至ったのち、代償期から非代償期への病態進展についてはまだ明らかでない。そこでわれわれは肝硬変の病態進展速度について検討した。進展速度の基準は Child 分類を用いた。観察開始時 Child A であった症例は 3 年後には 41.6% が病態進展していた。一方 Child B・C では 3 年間で 63% が病態進展していた。各 Child 病期における病態進展速度は同じではなく、肝病態の進展に従い、早くなっていた。そして Child B・C は A より約 1.5 倍の加速度で進展していた。肝不全コントロールを図る目的で治療介入を行う際、病態進展速度が高い時期では治療抵抗性となると考えられる。

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。邦人における検討は我々が昨年、この研究班で報告した。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。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。HIV が共感染している C 型肝硬変では肝不全の病態進展も早い可能性がある。HIV・HCV 重感染肝硬変症例では Child A から移植待機を想定しておことが重要かもしれない。

E. 結論

HCV 単独感染の肝硬変症例の病態進展速度は、Child A よりも B/C の進展速度が速い。

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

1. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S,

Symonds WT, McHutchison JG, Yatsunami H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* 2014 Nov;21(11):762-8.

2. Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsunami H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res.* 2014 Jun 24. PMID: 24961662

3. Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsunami H. Elevated serum levels of WFA+ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology.* 2014 Nov;60(5):1563-70.

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

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 重複感染患者の予後調査（中間報告）

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 重複感染患者の長期予後を知る目的で、2004 年に調査を行った患者 138 名の追跡調査を行った。10 年の追跡期間中に 21 名が死亡しており死亡時年齢の中央値は 50 歳であった。死因は肝硬変（肝不全）6 例、肝細胞癌 3 例、PML 3 例の順であった。食道静脈瘤の発生を 17 例、非代償性肝硬変への進展を 12 例、肝細胞癌の合併を 9 例にそれぞれ認めた。これらのいずれかの合併は 27 例に認められた。HIV/HCV 重複感染患者の約 2 割が 10 年以内に進行肝疾患に進展し、その 4 割近くが死亡することが判明した。進行肝疾患の合併年齢の中央値は 51 歳であり、HIV 合併により進展速度が早くなることも示唆された。

共同研究者

塚田訓久（国立国際医療研究センターエイズ研究開発センター）

今村道雄（広島大学消化器・肝臓内科）

本多隆（名古屋大学消化器内科）

A．研究目的

本邦の HIV/HCV 重複感染例は血友病の患者が多い。若い頃から頻回に輸血を受けていることもあり、HCV への罹患年齢が若く、若年で進展慢性肝疾患に至る可能性がある。HIV への重複感染があることも肝疾患の進展を早める原因である。本研究の目的はこうした症例における肝疾患の進展に関する知見を得ることである。

B．研究方法

2004 年に“ HIV/HCV 重複感染症における肝疾患ガイドライン”を作成する目的で厚生労働省研究班（小池和彦班長）において肝機能の断面調査を行い、2009 年にその追跡調査を行った。本研究では調査に参加した施設のうち、本年 1 月までに追跡調査の結果が出そろった 3 施設での予後調査を行った。

（倫理面への配慮）

東京大学医学部倫理委員会に“ ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者における C 型肝炎ウイルス感染症の予後因子に関する

研究”ということで申請し、研究許可を得ている（審査番号 10678）。

C．研究結果

3 施設から合計 138 例の症例がエントリーされた。以下の点に関して解析を行った。
（1）生命予後

2004 年から 2014 年の間に 138 例中 21 例（15%）が死亡していた。死亡時年齢の中央値は 50 歳であった。死因としては、肝硬変（肝不全）6 例、肝細胞癌 3 例、PML 3 例、腎不全 2 例、多臓器不全 2 例、悪性リンパ腫、直腸癌、肺炎、乳酸アシドーシス、インターフェロン投与中の原因不明死、各 1 例であり、肝疾患関連死は 9 例（43%）であった。

（2）食道静脈瘤の合併

肝硬変、非肝硬変を問わず、門脈圧亢進症の所見として観察される可能性がある。本研究では 17 例（12%）に 10 年以内の食道静脈瘤合併が見られた。発症年齢の中央値は 43 歳であった。17 例中 14 例は 1990 年代に ART が導入されていた。17 例中 11

例は血小板数 100000/uL 未満であり、残りの 6 例中 5 例はアルブミン値が 4 g・dL 未満であり、17 例中 16 例は臨床的に肝硬変が疑われた。

(3) 肝不全の合併

腹水または肝性脳症の出現をもって肝不全の合併とした。12 例(9%)にいずれかの出現を見た。発症年齢の中央値は 50 歳であった。12 例中 9 例は肝細胞癌の合併のない症例であった。ビリルビンが 3mg/dL 以上に上昇した症例が 13 例あったが、1 例を除いて肝不全もしくは肝細胞癌の合併例であった。

(4) 肝細胞癌の合併

肝細胞癌の合併は 9 例(6%)に見られ、うち 6 例は死亡した。平均罹病期間は 3 年であった。発症年齢の中央値は 60 歳。9 例中 8 例は血友病の症例であった。

(5) 進展慢性肝疾患の合併

(2) から (4) までの少なくともいずれかを合併する患者は 27 例(19%)であった。年齢の中央値は 51 歳であった。

D. 考察

本邦の HIV/HCV 重複感染例は血友病の患者が多く、肝疾患の進展に関しても諸外国と一律に考えることができない。

今回の調査では肝疾患で亡くなる血友病患者が 10 年間で 6.5%(138 人中 9 名) 即ち年率 0.65%であった。現在血友病患者で肝疾患のため毎年数名が亡くなっている状況に合致する数値である。その他日和見感染である PML で亡くなる人が死因として目立った。

食道静脈瘤の合併が 10 年間で 12%に認められた。その 90%近くは肝硬変を伴っている。発症年齢の中央値は 43 歳と若く、長い罹患歴、HIV 治療に用いられた d-drug の影響が考えられた。

肝不全の合併は年率 0.9%程度であった。HCV 単独感染症では肝細胞癌の合併が高頻度に見られるが、今回のコホートでは 75%の症例には肝細胞癌の合併は見られなかった。肝移植の適応になる症例がかなり含まれていることを示唆するデータであった。

肝細胞癌の発症は年率 0.6%であったが、9 例中 6 例が亡くなっており、罹病期間は 3 年であった。これは HCV 単独感染症と比較して明らかに短く、HIV/HCV 重複感染例における治療の困難さを反映したものと考えられる。

進展慢性肝疾患のイベントは 10 年間で 19%に認められており、今後 DAA 併用療法によるウイルス排除が極めて大切である。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染者の半数近くは現座も肝臓病のために亡くなる。イベント発生は 50 歳前後であり、早急な抗ウイルス療法の導入が臨まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohgishi M, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Gatanaga H, Ode H, Sugiura W, Moriya K, Oka S, Kimura S, Koike K. Deconvoluting the composition of low-frequency hepatitis C viral quasispecies: Comparison of genotypes and NS3 resistance-associated variants between HCV/HIV coinfecting hemophiliacs and HCV monoinfected patients in Japan. Plos One [Epub ahead of print]

2. 学会発表

大岸誠人、四柳宏ほか。HCV/HIV 重複感染を有する血友病患者における多重 Genotype 感染歴・NS3 プロテアーゼ阻害剤に対する自然耐性変異の頻度に関する検討。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会 大阪市

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他
該当なし

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
<u>Genda T</u> , <u>Ichida T</u> .	Liver Transplantation for primary biliary cirrhosis.	Ohira H	Autoimmune Liver Disease.	Springer 0 .	Tokyo	2014	287-30
田浦直太, 市川辰樹, 中尾一彦	高齢者肝癌症例の特徴と予後についての検討		消化器内科	科学評論社	東京	2014	72-76
田浦直太, 加藤有史, 市川辰樹, 中尾一彦	住民検診によるT地区におけるHBs抗原消失についての検討		消化器内科	科学評論社	東京	2014	203-206
<u>四柳宏</u>	主要な感染症 肝炎ウイルス感染症	河野茂 跡見裕	感染症診療 update	日本医師会			400 401
<u>四柳宏</u>	HIVと肝炎ウイルスとの重複感染症	満屋裕明	HIV感染症とAIDS	最新医学社			91 99

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
Hara T, Soyama A, <u>Takatsuki M</u> , Hidaka M, Carpenter I, Kinoshita A, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	The Impact of Treated Bacterial Infections within One Month before Living Donor Liver Transplantation in Adults.	Ann Transplant.	19	674-9	2014
Baimakhanov Z, Soyama A, <u>Takatsuki M</u> , Hidaka M, Hirayama T, Kinoshita A, Natsuda K, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	Preoperative simulation with 3D printed solid model for one-step reconstruction of multiple hepatic veins during living donor liver transplantation.	Liver Transpl.	21(2)	266-8	2015
<u>Takatsuki M</u> , Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Adachi T, Kitasato A,	Prospective study of the safety and efficacy of intermittent inflow occlusion (Pringle	Hepatol Res.	-	-	2014 [Epub ahead

<u>Kuroki T, Eguchi S.</u>	maneuver) in living donor left hepatectomy.				of print]
Hirabaru M, Mochizuki K, <u>Takatsuki M</u> , Soyama A, Kosaka T, Kuroki T, Shimokawa I, <u>Eguchi S.</u>	Expression of alpha smooth muscle actin in living donor liver transplant recipients.	World J Gastroenterol.	20(22)	7067-74	2014
<u>Eguchi S</u> , Soyama A, <u>Takatsuki M</u> , Hidaka M, Adachi T, Kitasato A, Baimakhanov Z, Kuroki T.	How to explant a diseased liver for living donor liver transplantation after previous gastrectomy with severe adhesion (with video).	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	21(8)	E62-4	2014
<u>Takatsuki M</u> , Baimakhanov Z, Soyama A, Inoue Y, Hidaka M, Kuroki T, <u>Eguchi S.</u>	Obstructing spontaneous major shunt vessels might not be mandatory to maintain adequate portal inflow in living donor liver transplantation.	Transplantation.	97(9)	E52-3	2014
<u>Takatsuki M</u> , Soyama A, Muraoka I, Hara T, Kinoshita A, Yamaguchi I, Tanaka T, Kuroki T, <u>Eguchi S.</u>	Post-operative complications requiring hospitalization more than one yr after living donor liver transplantation.	Clin Transplant.	28(1)	105-10	2014
<u>Eguchi S</u> , <u>Takatsuki M</u> , Kuroki T.	Liver transplantation for patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection: update in 2013.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	21(4)	263-8	2014
Soyama A, <u>Takatsuki M</u> , 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	2014
Tanaka T, <u>Takatsuki M</u> , 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.	21(3)	199-204	2014
<u>Takatsuki M</u> , Soyama A, <u>Eguchi S.</u>	Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients.	Hepatol Res.	44(1)	17-21	2014
夏田孔史、曾山明彦、高槻光寿、山口東平、虎島泰洋、北里周、足立智彦、	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)	日本消化器病学会雑誌	111(4)	737-742	2014

黒木保、市川辰樹、中尾一彦、江口晋	elastography の有用性 .				
Ogawa Y, Watanabe D, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Mori K, Ota Y, Nishida Y, <u>Uehira T</u> , Mano M, Yamane T, Shirasaka T	Rapid Multiorgan Failure due to Large B-cell Lymphoma Arising in Human Herpesvirus-8-associated Multicentric Castleman's Disease in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection	Intern Med.	53(24)	2805-9	2014
Yajima K, <u>Uehira T</u> , Otera H, Koizumi Y, Watanabe D, Kodama Y, Kuzushita N, Nishida Y, Mita E, Mano M, Shirasaka T	A case of non-cirrhotic portal hypertension associated with anti-retroviral therapy in a Japanese patient with human immunodeficiency virus infection	J Infect Chemother	20(9)	582-5	2014
Ohnishi K, Sakamoto N, Kobayashi K, Iwabuchi S, Nakamura-Uchiyama F, Ajisawa A, Yamauchi Y, Takeshita N, Yamamoto Y, Tsunoda T, Yoshimura Y, Tachikawa N, <u>Uehira T</u>	Subjective adverse reactions to metronidazole in patients with amebiasis	Parasitol Int.	63(5)	698-700	2014
Katano H, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Oyaizu N, Ota Y, Mine S, Igari T, Ajisawa A, Teruya K, Tanuma J, Kikuchi Y, <u>Uehira T</u> , Shirasaka T, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Yasuoka A	The prevalence of opportunistic infections and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus infection in Japan	BMC Infect Dis.	14	229	2014
Kojima Y, Hagiwara S, <u>Uehira T</u> , Ajisawa A, Kitanaka A, Tanuma J, Okada S, Nagai H	Clinical outcomes of AIDS-related Burkitt lymphoma: a multi-institution retrospective survey in Japan	Jpn J Clin Oncol.	44(4)	318-23	2014
Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Moritani S, Oyaizu N, Mine S, Ajisawa A, Tanuma J, <u>Uehira T</u> ,	Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, 4th edition.	Cancer Med.	3(1)	143-53	2014

Hagiwara S, Yajima K, Koizumi Y, Shirasaka T, Kojima Y, Nagai H, Yokomaku Y, Shiozawa Y, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Katano H					
<u>上平朝子</u> , 西田恭治	連載 エイズに見られる感染症と悪性腫瘍(14) 進行性多巣性白質脳症	化学療法の領域	30(12)	2152-9	2014
杉本彩, 中水流正一, 山田拓哉, <u>上平朝子</u> , 細見尚弘, 三田英治	急性膵炎に伴う脾動脈瘤に対してコイル塞栓術を施行した HIV 感染者の 1 例	膵臓	29(3)	673	2014
杉本彩, 中水流正一, 福富啓祐, 日比野賢嗣, 木村圭一, 田村猛, 坂根貞嗣, 岩崎哲也, 岩崎竜一郎, 長谷川裕子, 榊原祐子, 山田拓哉, 外山隆, 石田永, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, <u>上平朝子</u> , 児玉良典, 三田英治	肝生検で診断された AIDS 関連バーキットリンパ腫の 2 例	日本消化器病学会雑誌	111(suppl-1)	429	2014
杉本彩, 山田拓哉, 福富啓祐, 木村圭一, 日比野賢嗣, 岩崎哲也, 岩崎竜一郎, 長谷川裕子, 榊原祐子, 中水流正一, 石田永, <u>上平朝子</u> , 森清, 三田英治	HIV 感染者に発症した消化管カポジ肉腫に対する肉眼型診断と病理組織診断との検討	日本消化器病学会雑誌	111(suppl-2)	973	2014
大熊裕介, 田沼順子, 大寺博, 小島勇貴, 四本美保子, 竹田雄一郎, <u>上平朝子</u> , 永井宏和, 味澤篤, 瀬戸口靖弘, 岡田誠治	本邦のエイズ基幹病院における HIV 感染者に合併した肺がんの多施設調査	肺癌	54(5)	340	2014
吉岡巖, 金宮健翁, 木下竜弥, 鄭則秀, 原田泰規, <u>上平朝子</u> , 白阪琢磨, 岡聖次	抗 HIV 薬 Atazanavir 内服患者に発生した尿路結石症の検討	泌尿器外科	27(11)	1823-7	2014
<u>Genda T</u> , 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	49	324-331	2014

Narita Y, <u>Genda T</u> , Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Hirano K, Iijima K, Wada R, Ichida T.	Prediction of liver stiffness hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based anti-viral therapy.	J Gastroenterol Hepatol.	29	137-14 3	2014
Tsuzura H, <u>Genda T</u> , Sato S, Murata A, Kanemitsu Y, Narita Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Mori M, Hirano K, Iijima K, Wada R, Ichida T.	Expression of aldo-keto reductase family 1 member B10 in the early stages of human hepatocarcinogenesis.	Int J Mol Sci.	15	6556-6 8	2014
Akamatsu N, Sugawara Y, <u>Kokudo N</u> .	Living-donor vs deceased-donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma.	World J Hepatol.	27;6(9)	626-31	2014
Harada N, Tamura S, Sugawara Y, Togashi J, Ishizawa T, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Tanaka T, Yamashiki N, <u>Kokudo N</u> .	Impact of donor and recipient single nucleotide polymorphisms of IL28B rs8099917 in living donor liver transplantation for hepatitis C.	PLoS One.	5;9(3)		2014
Ishikane M, Watanabe K, <u>Tsukada K</u> , et al.	Acute Hepatitis C in HIV-1 Infected Japanese Cohort: Single Center Retrospective Cohort Study.	PLoS One.	19;9(6)		2014
Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Isomoto H, <u>Nakao K</u> .	Endoscopic management of esophagogastric varices in Japan.	Ann Transl Med	2(5)	42	2014
Senoo T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Eguchi S, <u>Nakao K</u> .	Incidence of and risk factors for bile duct stones after living donor liver transplantation: An analysis of 100 patients.	Hepatol Res			2014
Kawaguchi T, Kohjima M, Ichikawa T, Seike M, Ide Y, Mizuta T, Honda K, <u>Nakao K</u> , Nakamuta M, Sata M	The morbidity and associated risk factors of cancer in chronic liver disease patients with diabetes mellitus: a multicenter field survey.	J Gastroenterol			2014
Kamo Y, Ichikawa T, Miyaaki H, Uchida S, Yamaguchi T, Shibata H, Honda T, Taura N,	Significance of miRNA-122 in chronic hepatitis C patients with serotype 1 on interferon therapy.	Hepatol Res			2014

Isomoto H, Takeshima F, <u>Nakao K.</u>					
<u>Nakao K</u> , Miyaaki H, Ichikawa T	Antitumor function of microRNA-122 against hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol	49(4)	589-93	2014
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	34(7)	e302-7	2014
柴田英貴、北山 素、加茂泰広、本田琢也、三馬聡、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、中尾一彦	精神疾患を有する C 型慢性肝炎に対してインターフェロン B による治療を行った例の検討	肝臓	55(12)	764-766	2014
Marubashi S, Wada H, Kawamoto K, Kobayashi S, Eguchi H, Doki Y, Mori M, <u>Nagano H.</u>	Laparoscopy-assisted hybrid left-side donor hepatectomy: rationale for performing LADH.	World J Surg	38	1562-1563	2014
Tomimaru Y, Ito T, Kawamoto K, Hama N, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Tanemura M, Mori M, Doki Y, <u>Nagano H.</u>	Clinical outcome of pancreas transplantation from marginal donors in Japan	Transplant Proc	46	954-957	2014
山下雅史、江口英利、和田浩志、富丸慶人、友國晃、濱直樹、川本弘一、丸橋繁、 <u>永野浩昭</u> 、土岐祐一郎、森正樹	Question72 C 型肝炎ウイルスとスタチン・幹細胞癌との関連について	SURGERY FRONTIER	21	319-321	2014
N.Marsuno, <u>K.Uchida,H.Furukawa</u>	Impact of Machine Perfusion Preservation of Liver Grafts From Donation After Cardiac Death.	Transplantation Proceedings	46	1099-1103	2014
Furukori M, Imai K, Karasaki H, Watanabe K, Oikawa K, Miyokawa N, Taniguchi M, <u>Furukawa H</u>	Clinicopathological Features of Small Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors.	Pancreatic neuroendocrine tumors	20 (47)	17949-17954	2014
Taniguchi M, Okizaki A, Watanabe K, Imai K, Uchida K, Einama T, Shuke N,	Hepatic clearance measured with technetium-99m-diethylenetriaminepenta-acetic	World Journal of Gastroenterology	20 (44)	16714-16720	2014

Miyokawa N , <u>Furukawa H</u>	acid-galactosyl human serum albumin single-photon emission computed tomography to estimate liver fibrosis.				
M.Taniguchi, <u>H.Furukawa</u> ,T.Kawai,H.Morikawa,K.Morozumi,M.Goto,T.Kondo,A.Aikawa,T.Itou,A.Takahara,M.Nio,N.Kokubo,S.Uemoto,N.Fukushima,K.Yoshida,T.Kenmochi,H.Date,M.Ono,S.Eguchi,T.Shimamura,K.Mizuta,T.Yoshizumi,and T.Ueno	Establishmrny of Educational Program for Multiorgan Procurement From Deceased Donors.	Transplant Proceedings	46 (4)	1071-3	2014
川原敏靖, <u>古川博之</u>	免疫抑制療法の進歩と展開	医学のあゆみ	252 (7)	820-82 1	2015
Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, <u>Yatsuhashi H.</u>	Elevated serum levels of WFA+ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients.	Hepatology	(5)	1563-7 0	2014
池田裕喜 奥瀬千晃 <u>四柳宏</u>	治癒が可能となったC型肝炎	HIV感染症と AIDSの治療	5巻 2号	24 - 32	2014
<u>四柳宏</u>	C型肝炎ウイルスによる汚染事故への対処	化学療法の領域	30巻 7号	1370 - 1372	2014