

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HIV/HCV重複感染患者の
肝移植に関する研究**

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

平成 28 (2016) 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 . 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----- 6
江口 英利（大阪大学大学院 消化器外科 准教授）
- 2 . HCV/HIV 重複感染血友病患者に対する脳死肝移植時の止血管理----- 9
遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）
- 3 . HIV/HCV 重複感染を有する血液凝固異常患者に施行した摘脾の影響に関する検討 12
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）
- 4 . 脳死肝移植レシピエント候補の待機生存期間に関する研究----- 16
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）
- 5 . 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----- 18
國土 典宏（東京大学 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授）
- 6 . 脳死肝移植待機中の HIV/HCV 重複感染による肝硬変 2 症例に対する術前準備 --- 21
嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 部長）
- 7 . 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者における M2BPGi 測定----- 23
高槻 光寿（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
外科医長）
- 8 . 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----- 27
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）
- 9 . 血液製剤による HIV/HCV 重複感染症例における HCV 治療に関連する臨床背景の
検討----- 30
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）
- 10 . MELD score を用いた C 型肝硬変の肝不全病態進展度と予後の検討----- 32
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）

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に関する研究

研究代表者 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

昨年度までの研究より、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者は HCV 単独感染とは異なり急激に肝不全に陥る症例が多いことから、脳死肝移植登録の緊急度を一段ランクアップし、Child-B 症例 6 点（3 点） Child-C 症例 8 点（6 点）で登録可能となった。平成 28 年度より、登録基準および待機順位がより客観性の高い MELD（Model for end-stage liver disease）スコアによるものに変更されるため、ランクアップの要否と加算システムを、文献的および国内の肝移植データから検討した。その結果、Child-B 症例は MELD16 点、Child-C 症例は 27 点のランクアップ点数で登録し、半年ごとに 2 点ずつ加算することとした。

また、肝細胞癌（HCC）は肝移植成績を左右する重要な合併疾患であるため、HIV/HCV 重複感染者における現状を知るべく、全国のエイズ診療施設へ 1 次アンケートを行い、45 例の症例が集積された。さらに、本研究開始以降に施行された脳死肝移植 1 例、生体肝移植 2 例について同一のプロトコルで周術期管理を行い、良好な結果を得た。

研究分担者

江口 英利（大阪大学大学院 消化器外科 准教授）
上平 朝子（大阪医療センター 感染症内科 科長）
遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）
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）
嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 准教授）
高槻 光寿（長崎医療センター 臨床研究センター 外科医長）
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）
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）

研究協力者

市田 隆文（湘南東部総合病院 院長）
浅岡 忠史（大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科 助教）
笠井 大介（大阪医療センター 感染症内科 副科長）
藤本 勝也（北海道大学大学院 医学研究科 内科学講座血液内科学分野 助教）
金子 順一（東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 講師）
後藤 了一（北海道大学病院 消化器外科 サブチーフ）
山崎 一美（長崎医療センター 臨床研究センター 臨床疫学研究室長）

A. 研究目的

血液製剤を介しての HIV/HCV 重複感染が社会問題となっている本邦においては、肝不全に対する治療の選択肢として肝移植治療を安定して供給することは社会からの要請であり、患者救済のため急務である。本研究の目的は、HIV/HCV 重複感染者における肝移植適応基準および移植周術期のプロトコルを確立することである。

B. 研究方法

肝移植適応基準の検証・確立

これまでの研究に基づき重複感染者における脳死登録ポイントのランクアップを行い、早期に登録可能となったが、これはChild-Pugh分類に基づいて緊急度を点数化したものが基準となっている。平成28年度より、より客観性の高いMELD (Model for end-stage liver disease) スコアによる緊急度評価に変更予定であるため、同基準によるランクアップの要否および加点システムの構築を検討する。

HIV/HCV重複感染者における肝移植周術期プロトコルの確立

本研究を開始以後に施行された脳死肝移植1例、生体肝移植2例について、平成23年度「血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植のための組織構築」(兼松班)で作成したガイドライン、およびHCVに対する経口剤による最新治療を導入して周術期管理を行い、その結果を検討する。

肝細胞癌調査

HCV感染は肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) の高リスクであり、HCCは肝移植の成績を左右する重要な因子であるため、HCC合併の実態を全国のエイズ診療施設へアンケート調査するこ

ととする。

(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

肝移植適応基準の検証・確立

まず、重複感染症例における予後予測因子として、文献的にMELDスコアは有用であるという報告があるが(Subramanian et al. *Gastroenterology* 2010)、ここでは薬物乱用や性交渉を原因とする症例がほとんどであり、幼少時の汚染血液製剤使用による本研究班の対象群とは疾患背景が異なることが問題と思われた。本邦と同様の血友病患者群を対象とした報告では、血友病群は非血友病群に対して脳死登録待機中の死亡率が有意に高く、同一の登録基準では救命が難しい可能性が示唆された(Ragni et al. *Haemophilia* 2013)。重複感染者の待機死亡例のMELDスコアはそれ以外の症例と比較しておよそ10低い、とする報告もあり(Murillas et al. *Liver Transpl* 2009)、MELDを基準にする際にも、加点によるランクアップが必要であることが推測された。そこで重複感染者における予後を検討するため、まず現行の本邦での脳死登録基準における登録時のMELDスコアを肝移植適応評価委員会のデータをもとに調査したところ、中央値はそれぞれ緊急度6点(CP-C(重複感染者ではCP-Bに相当))が16点、緊急度8点(CP-CかつMELD25点以上(重複感染者ではCP-Cに相当))が27点であった。さらに、移植待機中にMELDが1上昇するのに

およそ100日(約3か月)かかるため、登録以降半年ごとにMELDスコアを2点加算していく案が提案された。つまりHIV/HCV重複感染症例ではCP-B症例はMELD16点、CP-C症例はMELD27点で登録し、それぞれ半年ごとに2点ずつ加算していくこととした。これを本研究班の案として平成27年第1回肝移植委員会(平成27年9月、熊本)に提出し、可決された。実際に平成28年度からの適応基準変更の際に採用される予定である。

肝細胞癌調査

全国のエイズ診療施設444件へ研究参加の可否と症例数について1次アンケートとして問い合わせた。139施設より回答を得られ(回答率31.3%)、参加可能な返答は14施設、HCC症例数は45例であった。今後、症例の詳細を追跡調査する予定である。

HIV/HCV重複感染者における肝移植周術期プロトコルの確立

脳死肝移植1例、生体肝移植2例の周術期管理を以下のごとく統一し、良好な結果を得た。

免疫抑制療法：従来のタクロリムスによる導入ではなく、Tリンパ球の活性や腎機能障害を考慮し、抗CD25抗体で(バジリキシマブ)で導入し、タクロリムスの投与を1週間程度遅らせる。

HIV：タクロリムスとの相互作用がなく血中濃度に影響しないラルテグラビルを術前から使用し、術後も可及的速やかに再開・継続する。

HCV:インターフェロンを用いず、直接ウイルスを排除する経口剤 direct acting

antivirals(DAA)を投与し、ウイルス駆除を達成した。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の成績は、HCV 単独感染者に対するものよりも成績が低下することが知られており、その主な原因として急激に進行する肝不全への対応が遅れることが問題となっていた。そのため、昨年度までの研究で脳死肝移植登録の順位(緊急度)をランクアップし、より早期に肝移植を施行することが可能となったが、これは肝硬変の程度の指標であるChild-Pugh 分類の点数を基準としている。平成28年度より、より客観性が高く欧米を中心に多くの国で汎用されているMELDスコアを基準として登録することが決定しており、本年度は喫緊の問題としてその対応が主なものとなった。国内での重複感染者に対する肝移植データが不足しているため、文献や国内の全体の移植データを参考に検討した。その結果、重複感染者においてもMELDスコアにより順位付けすることは妥当であるが、特に血液製剤による感染者はHIV/HCVともに暴露歴が長いいためか急激に肝不全に進行し、より低いMELDスコアで待機中に死亡することが明らかとなった。よって、MELDスコアを基準とする場合も加点によりランクアップする必要性が推測され、国内の過去の移植待機症例のデータを参考に加点システムを構築した。

また、HCCの合併については文献的にHCV単独の場合と比較して、・若年発症が多い、・瀰漫/浸潤型が多い、・CD4数で予後が規定される、等の報告があるが、国内の血液製剤による感染者のデータは不明である。HCCは肝移植予後を左右する重要な因子であるためアンケート調査を開始し、現在45例の症例を集積できた。今後これらの症例をさらに集積/解析し、従来の基準(ミラノ基準)が妥当であるか否かを検討していく。肝移植周術期管理のプロトコルについては、免疫抑制療法、HIV治療、HCV治療のそれぞれ

れを特化する必要があるが、特に近年 HIV/HCV 治療の発展が著しく、より効果的な最新治療を導入して良好な結果を得た。

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, Kugiyama T, Natsuda K, Adachi T, Kitasato A, Fujita F, Kuroki T: The first case of deceased donor liver transplantation for a patient with end-stage liver cirrhosis due to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2016; 69: 80–82.
2. Natsuda K, Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Hara T, Kugiyama T, Baimakhanov Z, Ono S, Kitasato A, Fujita F, Kanetaka K, Kuroki T. CD4 T lymphocyte counts in patients undergoing splenectomy during living donor liver transplantation. *Transpl Immunol.* 2016; 34: 50–53.
3. Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Baimakhanov Z, Kugiyama T, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Technical refinement of hepatic vein reconstruction in living donor liver transplantation using left liver graft. *Ann Transplant.* 2015; 20: 290–296.
4. Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Prospective study of the safety and efficacy of intermittent inflow occlusion (Pringle maneuver) in living

donor left hepatectomy. *Hepatol Res.* 2015; 45: 856–862.

5. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Honda T, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. Impact of Donor and Recipient Single Nucleotide Polymorphisms in Living Liver Donor Transplantation for Hepatitis C. *Transplant Proc.* 2015; 47: 2916–2919.
6. Kobayashi S, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Kitasato A, Kinoshita A, Hara T, Kanetaka K, Fujita F, Kuroki T, Eguchi S. Relationship between immune function recovery and infectious complications in patients following living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2015. (in press)
7. Baimakhanov Z, Yamanouchi K, Sakai Y, Koike M, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Fujita F, Kanetaka K, Kuroki T, Eguchi S. Efficacy of multi-layered hepatocyte sheet transplantation for radiation-induced liver damage and partial hepatectomy in a rat model. *Cell Transplant.* 2015. (in press)
8. Kugiyama T, Hidaka M, Soyama A, Takatsuki M, Natsuda K, Kinoshita A, Carpenter I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma treated with previous local treatment in patients undergoing living donor liver

transplantation. Transplant Proc. 2015; 47: 700–702.

9. Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Kitasato A, Kinoshita A, Natsuda K, Baimakhanov Z, Kuroki T, Eguchi S. Hybrid procedure in living donor liver transplantation. Transplant Proc. 2015; 47: 679–682.

10. Sadykov N, Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Takatsuki M, Adachi T, Kitasato A, Fujita F, Kuroki T, Eguchi S. Peritoneal recurrence of initially controlled hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. Case Rep Gastroenterol. 2015; 9: 29–35.

11. Yamashita M, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Miyaaki H, Kuroki T, Nakao K, Eguchi S. Overwhelming postsplenectomy infection during combination therapy with interferon ribavirin after living donor liver transplantation for hepatitis C: a case report. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 2015; 112: 325–331.

12. Baimakhanov Z, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Hirayama T, Kinoshita A, Natsuda K, Kuroki T, Eguchi S. Preoperative simulation with a 3-dimensional printed solid model for one-step reconstruction of multiple hepatic veins during living donor liver transplantation. Liver Transpl. 2015; 21: 266–268.

2. 学会発表

1. 江口 晋. 生体肝移植レシピエントの周術期管理～重症感染症への対応.

第 115 回 日本外科学会定期学術集会

2. 高槻光寿、江口 晋、市田隆文. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植：適応とタイミング.

第 101 回 日本消化器病学会総会

3. 夏田孔史、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、木下綾華、原 貴信、釘山統太、バイマカノフ ジャスラン、黒木 保、江口 晋. 肝移植時に脾摘を施行した症例における CD4 陽性 T リンパ球数の推移 HIV 陽性症例における移植適応基準としての検討

第 33 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

「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 江口 英利 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、笠井大介、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）

宮本敦史、濱 直樹（国立病院機構大阪医療センター 外科）

浅岡忠史（大阪大学大学院 消化器外科）

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 27 名（30 歳代 8 名、40 歳代 13 名、50 歳代 6 名）で、2015 年 11 月時点での肝機能は 26 名（96%）が Child-Pugh 分類 A であり（不明 1 名）、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 15 点未満であった。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。

昨年度に Child-Pugh 分類 B で、脳死肝移植登録について検討された 1 例は内科的治療に伴い、肝機能の改善を認め、Child-Pugh 分類 A（6 点）となり、脳死肝移植登録については再検討する方針となった。この症例では C 型肝炎に対する抗ウイルス治療（レジパスビル/ソホスブビル）が施行され、HCV - RNA は検出感度以下となったが、その後もトランスアミナーゼの高値が持続しており、今後の肝機能の悪化が懸念された。同様に SVR が得られた症例でも、肝障害が進行する例が他にも 3 例にみられており、これら症例に対しては引き続き脳死肝移植に向けた登録を検討する必要があるとともに、その原因究明が急務とされた。

D．考察

本邦での脳死移植はドナーが非常に少なく、実際に移植を受けられるレシピエントは医学的緊急度が 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が、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、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。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が、その判断基準となるような指標はなく、開発が期待される。現に我々の検討症例においても、HCV-RNA が検出感度以下となった以降も、肝障害が持続する症例を経験し、HCV 単独感染症例とは異なる肝線維化のリスクの存在が懸念された。そのひとつに、HAART 再開による抗レトロウイルス剤による肝障害なども考えられたが、原因については今後の検証を要する。

また、今回、肝移植実施施設の課題として、手術に際しての凝固因子製剤の補充に関する具体的対応策の確立の必要性が挙げられ、今後は病院輸血部を含めたさらなるシステム構築についての検討が必要と思われる。

現在通院中の患者については、肝機能評価として MELD score の経時的推移、肝生検による肝線維化の評価、食道静脈瘤を含めた門脈圧亢進症の精査を今後も定期的に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可能性があることから、通常の HCV 肝硬変よりも移植適応の判断が困難と考えられ、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およびそれに向けたシステム構築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) Asaoka T, Ruiz P, *et al*. Clinical significance of intragraft miR-122 and -155 expression after liver

transplantation. *Hepato Res*. 2015; 45(8): 898-905.

- 2) Marubashi S, Nagano H, Eguchi H, Wada H, Asaoka T, *et al*. Minimum graft size calculated from pre-operative recipient status in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2015 [Epub ahead of print].
- 3) Tomimaru Y, Ito T, Marubashi S, Kawamoto K, Tomokuni A, Asaoka T, Wada H, Eguchi H, *et al*. De novo malignancy after pancreas transplantation in Japan. *Transplant Proc*. 2015; 47(3): 742-5.

日本語論文

- 1) 細田洋平, 江口英利, 他. 胆嚢管を用いて胆道再建を施行した生体肝移植の 1 例. *移植* 50, 229-233, 2015.
2. 学会発表
国内学会
 - 1) 和田浩志, 江口英利, 他. 門脈血栓症・閉塞症を合併した末期肝硬変症例に対する肝移植術. 第 22 回日本門脈圧亢進症学会総会, 2015/10, 横浜
 - 2) 和田浩志, 江口英利, 他. 肝移植後 HCV ウイルス排除を目指した治療戦略. 第 51 回日本移植学会総会, 2015/10, 熊本
 - 3) 和田浩志, 江口英利, 他. HCV 陽性肝移植症例に対するシメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン 3 剤併用による抗ウイルス治療, 第 33 回日本肝移植研究会, 2015/5, 神戸
 - 4) 和田浩志, 江口英利, 他. 教室における生体肝移植レシピエント手術における工夫, 第 33 回日本肝移植研究会, 2015/5, 神戸
 - 5) 浅岡忠史, 江口英利, 他. 当院における胆道再建の工夫とその成績, 第 33 回日本肝移植研究会, 2015/5, 神戸
 - 6) 和田浩志, 江口英利, 他. 教室における HCV 陽性肝移植症例に対するウイルス排除を目指した治療戦略, 第 41 回

肝臓学会西部会, 2015/12, 名古屋

- 7) 野田剛広, 江口英利, 他. 当科における脳死肝移植におけるマージナルドナーの現状, 第 41 回肝臓学会西部会, 2015/12, 名古屋
- 8) 野田剛広, 江口英利, 他. 当科における ABO 不適合肝移植の周術期プロトコールの変遷と治療成績, 第 51 回日本移植学会総会, 2015/10, 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
HCV/HIV 重複感染血友病患者に対する脳死肝移植時の止血管理

研究分担者 遠藤 知之 北海道大学病院・血液内科 講師

研究要旨 血友病患者の肝移植時の凝固因子製剤の投与方法に関しては確立されたものがない。当院における脳死肝移植待機中の血友病 A 患者 2 名において、肝移植周術期の第 VIII 因子製剤の投与方法を検討した。術中の第 VIII 因子活性の維持には、注入試験の結果をもとに、第 VIII 因子製剤の持続投与および追加投与の計画をたてた。移植肝からの内因性の第 VIII 因子産生に関しては予想が困難であり、第 VIII 因子活性のモニタリングをしながら第 VIII 因子製剤の持続投与を漸減する方針とした。待機的手術と異なり脳死肝移植は手術決定から実際の手術までの期間が短いため、あらかじめ検査部との調整を行うことも重要である。

共同研究者

嶋村 剛（北海道大学病院・消化器外科 I）
後藤 了一（北海道大学病院・消化器外科 I）
藤本 勝也（北海道大学病院・血液内科）

A．研究目的

血友病患者の肝移植時には、止血管理目的に血液凝固因子製剤の補充を行う必要があるが、その投与量、投与期間に関しては一定の見解が得られていない。

本研究では、血友病 A 患者に対する肝移植周術期の第 VIII 因子製剤の至適投与方法を確立することを目的とした。

B．研究方法

現在当院で脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染血友病 A 患者 2 症例に対して、注入試験をおこない、肝移植周術期の止血管理計画を立てた。注入試験は、第 VIII 因子活性期待値が 100%になる量の第 VIII 因子製剤を静注し、静注前、静注後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間における第 VIII 因子活性および APTT を測定した。検査結果から AUC、クリアランスを算出し、術中の第 VIII 因子製剤の持続投与方法を検討した。

（倫理面への配慮）

データの収集に際して、インフォームドコ

ンセントのもと、被検者の不利益にならないように万全の対策を立てた。データ解析の際には匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

C．研究結果

症例 1 は、40 歳代男性、体重 79kg。血友病 A に対して、コージネート FS[®] 2000 単位 週 2 回の定期輸注療法を施行している。C 型肝硬変（Child C）で脳死肝移植待機中。注入試験の結果を図 1 に示す。

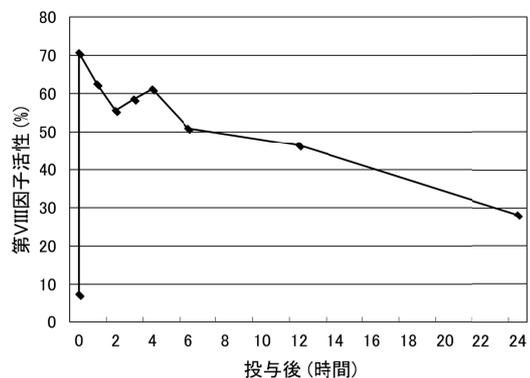


図 1 注入試験（症例1）

4000 単位の第 VIII 因子製剤静注 30 分後の第 VIII 因子活性は 63.5%であり、第 VIII 因子活性 1%上昇のための製剤投与量は 63 単位と算出された。また、AUC は 1408 IU*hr/dL であり、第 VIII 因子のクリアランスは 3.60 mL/hr/kg と算出された。これらの結果から、手術中の第 VIII 因子の目標維持濃度を 120%として、術前に 6000 単位を静注後、300 単位/hr で持続投与を行うこととした。また、移植肝の門脈血流再灌流時からは、250 単位/hr に減量し、以後、第 VIII 因子活性値を測定しながら、適宜減量する計画とした。

症例 2 は、40 歳代男性、体重 75kg。血友病 A に対して、アドベイト® 2000 単位週 3 回の定期輸注療法を施行している。C 型肝硬変 (Child C)、肝細胞癌で脳死肝移植待機中。注入試験の結果を図 2 に示す。

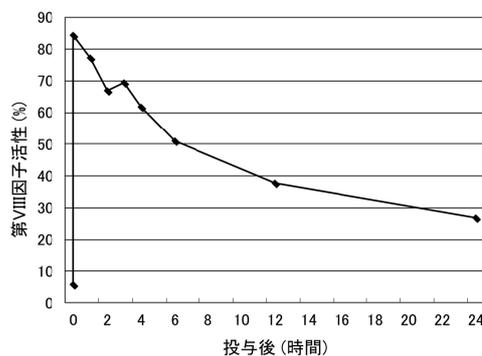


図 2 注入試験 (症例2)

4000 単位の第 VIII 因子製剤静注 30 分後の第 VIII 因子活性は 84.4%であり、第 VIII 因子活性 1%上昇のための製剤投与量は 51 単位と算出された。また、AUC は 1429 IU*hr/dL であり、第 VIII 因子のクリアランスは 3.29 mL/hr/kg と算出された。これらの結果から、手術中の第 VIII 因子の目標維持濃度を 120%として、術前に 5000 単位を静注後、300 単位/hr で持続投与を行うこととした。また、移植肝の門脈血流再灌流時からは、250 単位/hr に減量し、以後、第 VIII 因子活性値を測定しながら、適宜減量する計画とした。

術中の出血に対しては、oozing 時には第 VIII 因子活性を確認しつつ第 VIII 因子製剤 2000 単位を追加で静注し、出血量 500mL に対して 500 単位の製剤を追加静注することとした。

第 VIII 因子製剤の投与および検査のまとめとして症例 1 の計画表を図 3 に示す。

	採血		第 VIII 因子製剤投与量
	PT, APTT (●: 緊急測定, ○: 翌日測定)	第 VIII 因子活性	
手術入室前	●: 製剤 i.v. 前	○: 製剤 i.v. 前	6000 単位を bolus i.v.
手術入室時	●	●	3000 単位/30mL に調整したものを 3.0mL/hr で C.i.v.
手術開始時 (oozing 時)	●	○	↓
	(●: 製剤追加 i.v. 前)	(●: 製剤追加 i.v. 前)	↓ (2000 単位を追加で bolus i.v.)
			↓ (出血 500mL に対して 500 単位を追加で bolus i.v.)
無肝期	●	○	↓
再灌流時	●	○	3000 単位/30mL に調整したものを 2.5mL/hr で C.i.v.
			第 VIII 因子活性に応じて持続投与量を決定
			15%以上: 持続投与中止
			12%~15%: 現在の量の半分の量で持続投与継続
			80%~120%: 現在の量で持続投与継続
			80%未満: 現在の量で持続投与継続 + 100%を目標に追加で bolus i.v.
			* 第 VIII 因子活性予測上昇率: 63 単位/%
手術終了 6 時間後	●	●	第 VIII 因子活性に応じて持続投与量を決定 (上記と同様)
以後 6 時間毎	●	●	第 VIII 因子活性に応じて持続投与量を決定 (上記と同様)

図 3 第 VIII 因子製剤投与/検査計画

D. 考察

血友病患者に対する手術時には、止血管理目的に血液凝固第 VIII 因子製剤の補充を行う必要があるが、肝移植の場合は、移植後に移植肝が第 VIII 因子を産生するため、漫然と第 VIII 因子製剤を使用すると、血中の第 VIII 因子が過剰となり門脈血栓などのリスクが高くなる。しかしながら、血友病患者の肝移植周術期の第 VIII 因子製剤の投与方法として確立したものはない。術後の移植肝からの第 VIII 因子活性の産生は個人差があり、第 VIII 因子製剤の持続投与の中止時期をあらかじめ推定することは困難であると考えられる。術中の頻回な第 VIII 因子活性の測定は容易ではないため、APTT により第 VIII 因子活性を推定することも考慮したが、APTT と第 VIII 因子活性の相関をみたところ、第 VIII 因子活性が 0%~40%までは、APTT と比較的直線的な相関がえられたが、40%以上では APTT が頭打ちとなり相関が得られなかった。その理由として、肝硬変を有する血友病患者においては、第 VIII 因子のみならず、本来肝臓で産生される他の凝固因子も不足していることが考えられた。これらの背景を考慮すると、術中であっても第 VIII 因子を直接測定することが望ましいと考えられた。当院では、検査部の協力を得て、肝移植時には休日・夜間を問わず第 VIII 因子活性のモニタリングを行える体制を整えた。

E. 結論

注入試験により、周術期の第 VIII 因子製剤の投与計画を立てた。術後の第 VIII 因子製剤の中止時期に関しては、現時点では個

別のモニタリングが必要であり、検査部などとの連携が重要であると考えられた。

F．健康危険情報

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

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 重複感染を有する血液凝固異常患者に施行した摘脾の影響に関する検討-

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 当院における HIV/HCV 重複感染血液凝固異常患者に対して行った摘脾の影響に関して検討を行った。摘脾は血小板減少を有する患者に対するインターフェロン導入目的で施行されており、摘脾により全例でインターフェロンの導入が可能となった。一方で摘脾後持続的な CD4 数の上昇が認められた。

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

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）は C 型肝炎ウイルス（HCV）と同様の感染経路をとることより、HIV 感染患者においては HCV との重複感染を有している患者が多く認められている。これらの症例では肝硬変や門脈圧亢進症の進行による血小板減少を合併していることが多く、インターフェロン療法の施行に障害となる。そのため血小板減少が進行した患者に対して血小板数を増加させる目的で摘脾が選択されることがある。本研究では HIV/HCV 重複感染を有する血液凝固異常患者（以下、重複感染凝固異常患者）に対して摘脾を行った症例を解析し、摘脾が及ぼす影響に関する検討を行った。

B. 研究方法

1997 年 1 月から 2015 年 3 月の期間に当院に受診歴のある重複感染凝固異常患者のうち、摘脾を行った症例を抽出して解析を行った。解析項目は摘脾時の年齢、摘脾前後の HIV-RNA、白血球数、血小板数、CD4 数、CD4/8 比の推移、転帰とした。

（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 患者背景

症例数は 4 例で全例男性、平均年齢は 42 歳（33-53 歳）であった。摘脾の目的は全例インターフェロンの導入であり、HCV のジェノタイプは Gt 1b が 2 例、Gt 3a が 2 例であった。

2 HIV-RNA 量の推移

HIV-RNA 量の推移を図 1 に示す。4 例中 3 例は摘脾 12 か月以上前より抗 HIV 療法（ART）が導入されており、HIV-RNA 量は検出感度未満であった。1 例は摘脾の 2 ヶ月前に ART が導入されたが、摘脾時には HIV-RNA は検出感度未満となっていた。4 例とも摘脾後長期にわたり HIV-RNA 量は検出感度未満に保たれていた。

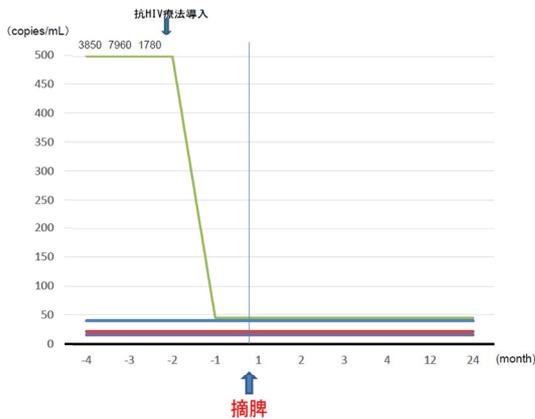


図 1. HIV-RNA 量の推移

3 白血球数の推移

白血球数の推移を図 2 に示す。4 例とも摘脾後速やかに白血球数の上昇を認めたと、2 例は 2 年以上にわたり白血球数の上昇が保たれたのに対して、2 例では経時的に白血球数の減少を認めた。

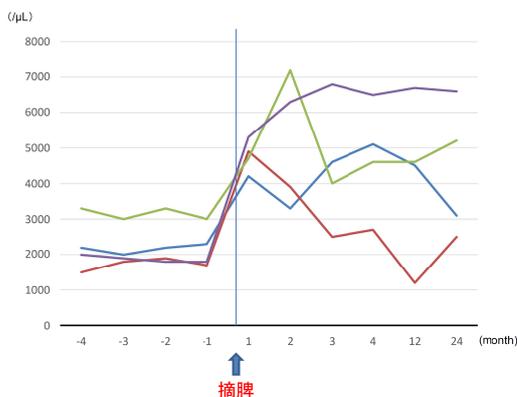


図 2. 白血球数の推移

4 CD4 数の推移

CD4 数の推移を図 3 に示す。CD4 数は摘脾後速やかに上昇し、その後も高値に保たれていた。

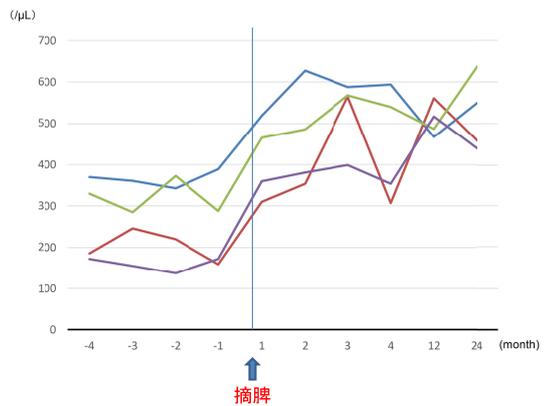


図 3. CD4 数の推移

5 CD4/8 比の推移

CD4/8 比の推移を図 4 に示す。CD4/8 比の推移は症例毎に異なっており、一定の傾向を示さなかった。

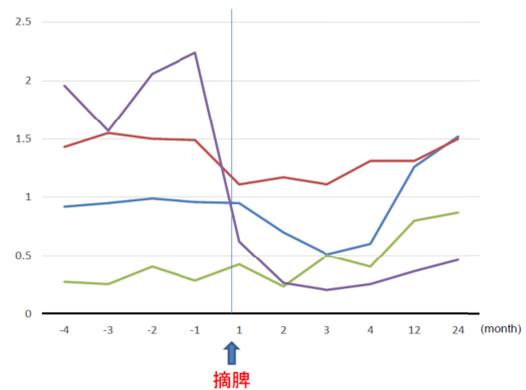


図 4. CD4/8 比の推移

6 血小板数の推移

血小板数の推移を図 5 に示す。血小板数は全例摘脾後速やかに上昇を認め、その後約 3-12 ヶ月の経過で低下傾向となったが、摘脾前と比較すると増加を保っていた。

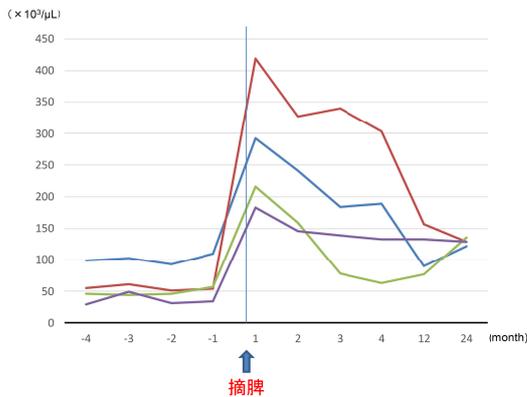


図 5. 血小板数の推移

7 転帰

摘脾を施行した 4 例全例に対してインターフェロンの導入 (Pegylated Interferon,+Ribavirin,)が行われた。転帰は Gt 1b の 2 例は Sustained Virological Response(SVR)となったが、うち 1 例はその後脳出血で死亡した。Gt 3a の 2 例は non responder であった。

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 感染のみならず肝疾患や代謝異常、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つつある。特に重複感染凝固異常患者において肝疾患は重要な予後規定因子となっている。

HCV のコントロールを目的としたインターフェロン療法の導入に当たり、血小板数の低下した症例に対しては血小板数の増加を図る目的での摘脾が選択肢となる。本研究の症例では摘脾により全例で血小板数が増加してインターフェロンの導入が可能となり摘脾の有効性が認められたが、血小板のみならず白血球数と CD4 数も速やかに上

昇を認めた。血小板数は上昇後に経時的に減少傾向を示すのに対して、CD4 数は摘脾後 24 か月以上を経過しても高値が保たれていた。全例 ART により HIV のコントロールが良好であったことより、CD4 数の持続的な増加は HIV のコントロールが一因であると考えられるが、4 例中 3 例では摘脾の 12 か月以上前より ART が導入されており、ART のみならず摘脾が CD4 数の持続的な上昇に寄与する可能性が考えられた。一方で白血球数と CD4/8 比の推移には一定の傾向が認められず、また本研究の症例数が少ないことより、CD4 数の持続的な上昇の機序に関しては同定し得なかった。

近年では HCV に対する Direct-Acting Antiviral Agent が相次いで発売され、インターフェロンを用いずに高い治療効果が得られており、今後インターフェロン導入を目的とした摘脾が行われることは殆ど無いと考えられる。一方で病歴の長い重複感染凝固異常患者では 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し、病状が進行した症例に対しては肝移植が現実的な選択肢として考慮される。そのため肝移植を行う症例や進行した肝硬変症例、門脈圧亢進症例では今後も摘脾が選択肢となりうる。これらの症例では摘脾による血小板数や白血球数の増加に加えて、持続的な CD4 数の上昇が得られる可能性もあり症例の集積が必要と考えられる。

E. 結論

血小板減少症例におけるインターフェロン導入において摘脾は有効であったことに

加えて、摘脾により CD4 数が長期的に増加する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

HIV 感染患者に施行した摘脾の影響に関する検討。2015.12 エイズ学会総会

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
脳死肝移植レシピエント候補の待機生存期間に関する研究

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 先任准教授

研究要旨：

脳死肝移植レシピエント候補登録に際しての HIV/HCV 重複感染患者に対するランクアップの妥当性を検討するために、登録患者と重複感染患者の生存率を比較した。その結果、肝機能が Child-A で血小板数が 10 万未満の重複感染患者の生存率は、肝機能が Child-B の待機登録患者と差が認められないことが判明した。すなわち、Child 分類に基づいた医学的緊急性の重複感染患者に対する 1 段階ランクアップは生存期間から考えて妥当な配点と考えられた。

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

脳死ドナー肝の優先権は、"sickest first"、すなわち予測生存期間が短い患者が優先されることが原則である。脳死肝移植レシピエント候補は登録に際し、生存に最も影響を与える要因である肝機能を Child 分類に基づいて評価し、優先権を決定する医学的緊急性配点が付与される。すなわち Child-B では 3 点、Child-C では 6 点、Child-C でスコア 13 点以上かつ MELD スコア 25 点以上では 8 点が与えられる。一方、HIV/HCV 重複感染患者は HCV 単独感染者と比較して、一般に死亡リスクが高いことが知られている。このため、現在のわが国の脳死肝移植レシピエント候補登録にあたり Child 分類に基づいた配点から 1 段階ランクアップした医学的緊急性配点が与えられることとされている。しかし、このランクアップの妥当性に関してはこれまで十分検討されていない。本研究では重複感染患者に対するランクアップの妥当性を検証するために、重複感染患者の生存率と脳死肝移植待機患者の生存率を比較した。

B. 研究方法

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レシピエント候補として待機リストに登録された。このうち医学的緊急性配点不明例、9/10 点登録例、PELD スコアが適用される 12 歳以下の患者を除いた 1689 例を対象に、Child 分類に基づいた医学的緊急性点数別の待機生存期間を算出した。一方、重複感染患者は国立国際医療研究センターで経過観察を受けた 129 例の患者の生存率を算出した。これら患者集団の生存期間を

比較した。

C. 研究結果

Child-B(3 点登録)、CTP-C(6 点登録)、CTP-C(10 点登録)の患者数はそれぞれ、441 例、1079 例、169 例であった。HIV/HCV 重複感染患者は全例が Child-A に分類され、血小板数 10 万/ μ L 以上の患者が 112 例、未満の患者が 17 例であった。各群の生存期間を Kaplan-Meier 法で解析すると (図 1)、重複感染者では既報の通り血小板数 10 万以上の患者と 10 万未満の患者では生存率に有意な差が認められた (log-rank test: $P=0.003$)。血小板数 10 万以上の重複感染者は Child-B 3 点登録患者と比較して有意に生存率が高かったが (log-rank test: $P<0.001$)、10 万未満の重複感染患者と Child-B 3 点登録患者の生存率に差は認められなかった (log-rank test: $P=0.415$)。血小板数 10 万以下の重複患者と Child-B 待機患者の血小板数、血中アルブミン値、ビリルビン値を比較すると、重複感染者で有意に血小板数が低く、アルブミン値が高く、ビリルビン値が低かった (図 2)。

D. 考 察

血小板数が 10 万未満に低下した重複感染患者は Child-A の肝機能であるにもかかわらず、Child-B の脳死肝移植レシピエント候補の生存率と差が認められなかった。すなわち、現在行われている 1 段階ランクアップした医学的緊急性配点の妥当性が示された。検査成績の比較で、アルブミン値、ビリルビン値は重複感染患者では保たれており、これら検査成績で示される肝代謝機能以外の要因が重複感染患者の生存率に影響を与えている可能性が示唆された。

E. 結 論

HIV/HCV 重複感染患者に対する医学的緊急性配点のランクアップは妥当と考えられた。

図1 脳死肝移植レシピエント候補と HIV/HCV 重複感染患者の累積生存

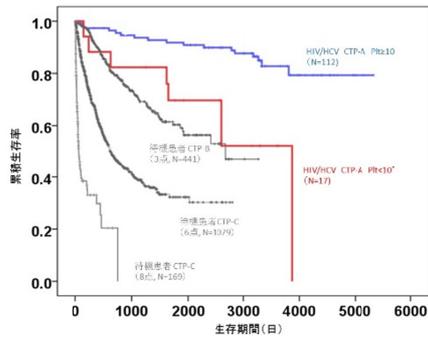
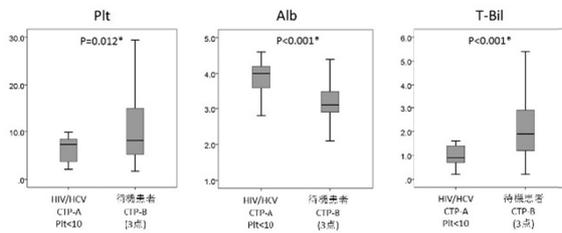


図2 血小板数 10 万以下の HIV/HCV 重複感染患者と Child-B 待機患者と HCV 単独感染患者の検査成績の比較



F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

玄田拓哉、市田隆文. 脳死肝移植待機症例の現状. 第 51 回日本肝臓学会総会. 2015 年 5 月 21 日, 熊本.

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

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 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究

研究分担者 國土 典宏 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授

研究要旨

HIV/HCV 重複感染肝不全に対する肝移植 -抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法 2 例を検討した。

研究協力者 金子 順一 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 講師

A. 研究目的

本邦では HIV 陽性患者のうち約 19%は HCV 抗体陽性であり、そのうち約 84%は血液製剤により重複感染している。HIV/HCV 重複感染者の HIV が HCV 肝炎および肝繊維化を促進する機序は明らかでないが、HIV 重複感染により肝硬変への進行は約 1.4 倍早く、血友病患者の研究では末期肝疾患に至るリスクは約 3.7 倍とされる。肝不全に陥った HIV/HCV 重複感染者を救命するためには、肝移植が注目されるが、その周術期の免疫抑制療法について、未だ確立されたプロトコールはない。われわれは、抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法を施行し良好な結果を得られた生体肝移植 2 症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

症例 1、40 代男性、幼少期より血友病に対して血液製剤の投与を受けていた。20 代に HIV と HCV の重複感染を指摘された。30 代より HIV に対し抗レトロウイルス療法を開始され、HCV に対しインターフェロン治療を行うも持続的ウイルス学的著効は得られなかった。40 代に腹水と肝性脳症を発症し、汎血球減少に対し脾臓摘出術を施行された。その後、腹水の管理が困難となった。術前の body mass index (BMI)は 21.7 kg/m²、model for end-stage liver disease score (MELD)スコアは 20、総ビリルビン値は 3.8 mg/dL で、腹水を大量に認め、脳症は無く Child-Pugh スコアは 12 点 (C)であった。HCV-RNA 量は 6.5 Log

IU/mL、genotype は 1b であった。HIV-RNA 量は検出感度以下で、CD4 陽性細胞数は 247 個/μl であった。術前 CT では、左肝と尾状葉は腫大し右肝は萎縮しており、大量腹水と両側胸水を少量認めた。2013 年に配偶者をドナーとする右肝グラフトを用いた生体肝移植を施行した。

症例 2、50 代男性、幼少期に血友病 A を指摘され血液製剤の投与が行われた。20 代時に HIV 感染を指摘され加療された。40 代に HCV 陽性と肝硬変が判明し、その後息切れを自覚した。動脈血酸素飽和度は約 90%と低下しており 99mTc-MAA 肺血流シンチグラフィーを施行したところ右左シャント率が 19%で肝肺症候群と診断された。BMI は 19.6 kg/m²、MELD スコアは 13、総ビリルビン値は 3.4 mg/dL であった。腹水は少量で脳症は無く Child-Pugh スコアは 10 点 (C)であった。HCV-RNA 量は 3.7 Log IU/mL、genotype は 1a であった。HIV-RNA 量は検出感度以下で、CD4 陽性細胞数は 351 個/μl であった。術前 CT では、肝全体は萎縮し脾腫を認める。腹水は少量あり胸水は認めなかった。2014 年に配偶者をドナーとする左肝グラフトを用いた生体肝移植および脾臓摘出術を施行した。
(倫理面への配慮)

術前に十分なインフォームド・コンセントを行った。

C. 研究結果

症例 1、手術時間は 11 時間 8 分、出血量は 6690ml であった。摘出肝の組織像は肝

硬変で、偽小葉結節を肝全体に認めた。腫瘍性病変はなかった。免疫抑制療法は、術後第 1 日と術後第 4 日に basiliximab をそれぞれ 20mg 投与しステロイドを併用した。術後第 8 日に tacrolimus の投与を血中トラフ濃度 8 から 10 ng/ml を目標として開始した。術後第 6 日より HIV に対し術前と同じ raltegravir 800 mg/日、lamivudine 300 mg/日、abacavir 600 mg/日、etravirine 400 mg/日を開始した。拒絶反応は認めず、経過良好で術後第 43 日に退院した。HCV に対しては術後第 28 日にペグインターフェロン、リバビリン療法を開始したがその後 HCV-RNA 量は減少しなかった。12 か月後に直接作用型の daclatasvir と anunaprevir に変更し、その後 HCV は検出感度以下となった。同時に薬物相互作用を考慮して抗レトロウイルス療法の etravirine から tenofovir に変更した。術後 26 か月の現在、外来通院中である。

症例 2、手術時間 12 時間 2 分、出血量 1900ml であった。摘出肝の組織像は肝硬変で、小型の再生結節が多数みられた。小葉内には肝細胞の巣状壊死が散見された。腫瘍性病変はなかった。術後の免疫抑制療法は症例 1 と同様に管理した。Tacrolimus は術後第 6 日より開始した。術後第 7 日から HIV に対して術前と同じ raltegravir 800 mg/日、tenofovir 300 mg/日、emtricitabine 200 mg/日を再開した。術後第 12 日にカテーテル関連血流感染を発症したが抗生物質の投与等で軽快した。拒絶反応は認めず術後第 38 日に退院した。術後第 45 日の HCV-RNA は 6.4 Log IU/ml でありペグインターフェロン、リバビリン療法を開始し 7 か月後に検出感度以下となった、術後 18 か月の現在、外来通院中である。

D．考察

本邦の HIV/HCV 重複感染者に対する生体肝移植の報告(n=6)によると 1、3、5 年生存率は 66%、66%、50%であり、日本肝移植研究会の成人生体肝移植の報告の 1、3、5 年生存率 89%、87%、86%よりやや低い可能性がある。報告では、術後 67%に急性拒絶反応が発症し免疫抑制剤が大量投与さ

れた結果として HIV/HCV に対する治療が延期された。この治療の遅れのためその後の HIV/HCV 管理に難渋した可能性が示唆される。原因は不明であるが、欧米の脳死肝移植においても HIV/HCV 重複感染患者における肝移植後に拒絶反応が比較的高率に発生する。急性拒絶反応の頻度を低下させることで、拒絶に対する治療としての過剰な免疫抑制を避け、安定した腎機能を確認し、HIV に対する治療の早期再開と、HCV に対する早期治療を開始するためには、従来のカルシニューリン阻害薬とステロイドの 2 剤併用による免疫抑制療法に関して再考の余地があると考えられる。

免疫抑制療法の一つとしての抗 CD25 モノクローナル抗体は、移植後急性拒絶反応の減少、カルシニューリン阻害薬やステロイドの減量による副作用の軽減、腎機能保護が期待されるメタアナリシスが報告されている。現在本邦では、肝移植に対しての抗 CD25 モノクローナル抗体(basiliximab)の投与は保険適応ではない。しかし、HIV/HCV 重複感染患者における有用性を慎重に検討し、院内で申請の上、インフォームド・コンセントを取得し、抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法を施行した。

E．結論

ステロイド併用抗 CD25 モノクローナル抗体の投与と術後早期カルシニューリン阻害薬非投与による免疫抑制剤法を HIV/HCV 重複感染肝不全に対する肝移植で施行した。術後経過良好であり HIV/HCV に対する治療が安全に施行可能であった。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

a．論文発表

1. 真木治文、金子順一、赤松延久、有田淳一、阪本良弘、田村純人、長谷川潔、菅原寧彦、田中智大、塚田訓久、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、夏田孔史、江口 晋、國土典宏、HIV/HCV 重複感染肝不全に対す

る肝移植 -抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法 3 例の経験-、日本移植学会雑誌、2015 in press

2. Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Tanaka T, Tamura S, Sugawara Y, Tsukada K, Kokudo N. Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases. Clin J Gastroenterol. 2015.

3. Tanaka T, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Tamura S, Hasegawa K, Sakamoto Y, Kokudo N. Daclatasvir and Asunaprevir for Recurrent Hepatitis C following Living-Donor Liver Transplantation with Human Immunodeficiency Virus Coinfection. Hepatol Res. 2015.

4. Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T, Sugawara Y, Tsukada K, Kaneko J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Living-donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. Liver Transpl. 2015.

b. 学会発表

真木治文、金子順一、國土典宏. HCV/HIV 重複感染肝不全に対する生体肝移植 -抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制と周術期抗ウイルス療法の戦略-(日本移植学会雑誌 50 巻、第 51 回日本移植学会総会臨時号・112 頁・2015 年)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし。

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

脳死肝移植待機中の HIV/HCV 重複感染による肝硬変 2 症例に対する術前準備

研究分担者 嶋村 剛 北海道大学病院 臓器移植医療部 部長

研究要旨 当院では現在脳死肝移植待機中（医学的緊急度 8 点）の 2 症例に対して術前評価、安全な移植手術の計画、準備を施行している。症例 1 は破裂のリスクのある複数の脾動脈瘤に対してコイル塞栓術を施行、また肥満(BMI :30) に対し、運動/食事療法を試みるとともに術後回復期の遷延を危惧し、血友病性膝関節症への左膝人工関節置換術を行った。症例 2 は過去の頻回の輸血を契機に広汎な抗 HLA 抗体を保持しており、臨時手術である脳死肝移植では HLA match の血小板輸血の準備が難しく、トロンボポイエチン受容体作動薬による待機中の血小板増加を試みた。また肝細胞癌を移植適応基準内に制御するため動脈化学塞栓療法を施行した。

共同研究者

遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）

後藤 了一（北海道大学病院 消化器外科 I 特任助教）

A．研究目的

HIV/HCV 重複感染による Child C の非代償性肝硬変と診断された脳死肝移植待機中の症例に対し、より安全な移植手術に向けた術前準備を計画、実行する。

B．研究方法

当院にて医学的緊急度 8 点で登録され、脳死肝移植待機中の HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変の 2 症例を対象とした。移植前評価とともに、移植に向けた準備を計画、施行した。評価項目は、一般採血、HCV、HIV のウィルス量、抗血小板抗体、抗 HLA 抗体、各種培養、栄養状態などであった。CT、MRI により肝硬変の程度、肝細胞癌の有無、食道静脈瘤、脾動脈瘤を評価した。倫理面への配慮として「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C．研究結果

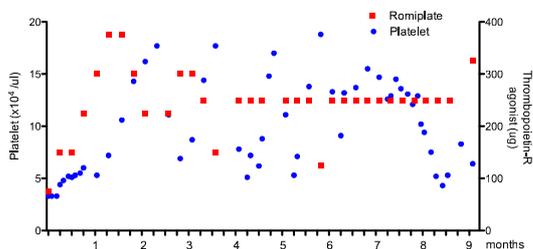
症例 1 は 40 代男性。2013 年 4 月に当科初診、同年 10 月に脳死肝移植 8 点登録となった。登録時の画像診断にて脾動脈瘤（24mm 以上 3 病変、17mm 1 病変）を指摘

された。脾動脈瘤の治療適応として 20 mm 以上、または 15 mm 以上を治療適応とする報告（Moon DB., Liver transplant 2009）があり、当院放射線科にてコイル塞栓術を施行した。また以前より両側血友病性膝関節症に罹患しており、膝痛による運動不足から、脳死登録時には体重約 80kg、BMI 30 超と肥満であった。BMI 高値症例は肝移植のリスクが高く、移植後の成績も低いことが知られている。運動、食事療法の介入により、2014 年 3 月には BMI 25 までの減量に成功した。しかし、血友病性膝関節症の悪化、歩行困難から体重は再度増加。移植手術のみならず術後回復期間の遷延を危惧し、当院整形外科にて左膝人工関節置換術を行い、現在リハビリ中である。

症例 2 は 40 代男性。2014 年 1 月に当科初診、同年 2 月に脳死肝移植 8 点登録となった。血小板減少（末梢血で 3 万/ μ l 程度）に対する血小板輸血の施行を契機に、抗血小板抗体陽性が判明した。抗 HLA 抗体は、HLA-A, -B, -Cw, -DR, -DQ に対する MFI 1 万以上の抗 HLA 抗体を広汎に認め、特に HLA-class I に対する抗血小板抗体の存在

から、HLA match の血小板輸血が必要とされた。肝移植時には十二指腸潰瘍の手術既往による高度の癒着や、血友病の第 8 因子欠損から、術中出血量の増大が予想されるため血小板数の保持が手術を安全に完遂する条件となる。しかし、脳死肝移植は臨時手術となるため、事前の HLA match 血小板の準備は困難であり、可及的に移植前の血小板を増加させる方策が必要である。トロンボイエチン受容体作動薬(ロミプレート)の使用に対する、本研究班からと北海道大学病院の臨床研究審査委員会の了承を得たのち、ロミプレートの週 1 回投与を施行した。これにより末梢血中 15 万/ μl までの血小板増加がみられた(図 1)。また本症例は経過中に肝細胞癌の再発が確認され、当院消化器内科にて経カテーテル的動脈化学塞栓術にて治療中である。

図1



D. 考察

いずれの症例も脳死肝移植待機状態で医学的緊急度は 8 点である。これは Child-Turcotte-Pugh score C の HIV/HCV 重複感染症例が一般的な非代償性肝硬変症例よりも予後不良であることから、1 ランク上位の医学的緊急度として評価されているためである。一般的に医学的緊急度 8 点は生命予後が 3 ヶ月と予測されているが、これまで当院で施行した医学的緊急度 8 点として評価された脳死肝移植症例 7 例の検討では、待機日数は中央値で 122 日であり、約 4 ヶ月待機を要している。今回の 2 症例もより長期待機になっており、待機中の全身管理、周術期合併症の回避に向けた取り組みは手術の安全な実施に向けて重要である。症例 1 は膝関節の手術を行い、リハビリ、減量に向けた取り組みを行っている。症例 2 はロミプレートによる血小板数の増

加を得ているが、トロンボイエチン受容体作動薬長期投与の副作用として骨髄の線維化や門脈血栓が指摘されており、今後も注意深い観察が必要である。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例の 2 症例に対し、脳死肝移植待機中に安全な移植に向け、準備している。術前のリスクを減らす努力は、血友病による第 8 因子欠損により術中出血量増大が予想されるハイリスクの肝移植手術の成功に不可欠である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

後藤了一、財津雅昭、川村典生、腰塚靖之、山本真由美、柏浦愛美、太田稔、山下健一郎、嶋村 剛

「脳死肝移植待機中の血液製剤由来 HIV/HCV 重複感染 2 症例-術前準備の重要性」第 21 回北海道肝移植適応研究会. 札幌 2015 年 7 月 18 日

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重複感染患者におけるM2BPGi測定

研究分担者 高槻 光寿 長崎医療センター 臨床研究センター 外科医長

研究要旨

昨年度までの研究により、HIV/HCV重複感染者はHCV単独感染者よりも肝細胞障害は軽度であるが線維化が高度であり、それに伴い門脈圧亢進症が強く、急激に肝不全に陥ることが明らかとなった。そのため非侵襲的なスクリーニング検査として超音波エラストグラフィであるARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) やAPRI (AST to Platelet Ratio Index) /FIB4などが有用であることを報告してきた。今回、線維化のみならず肝細胞癌の発癌にも関連するとされるWisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein (WFA⁺-M2BP, 以下M2BPGi)を測定し、HIV/HCV重複感染者においても各種肝機能と線維化マーカーと関連することが明らかとなった。今後、HCV単独感染者との比較を行いスクリーニングマーカーとして有用か否かを検証する。

A. 研究目的

HIV/HCV重複感染者において、非侵襲的な線維化マーカーとしてのM2BPGiの有用性を検討する。

B. 研究方法

はばたき福祉事業団の管理下にあり、自ら希望して長崎大学病院において肝機能検査を行った31症例の血清45検体を対象とし、M2BPGiを測定した。一般肝機能 (AST、ALT、T.bil) 合成能 (プロトロンビン時間 (PT) Alb) 肝線維化マーカー (IV型コラーゲン、ヒアルロン酸、ARFI) 門脈圧亢進症関連 (血小板 (PLT) 数、静脈瘤の有無、脾腫の有無) 肝予備能検査 (ICG 停滞率、アジア口肝シンチ LHL15 分値) 肝細胞癌腫瘍マーカー (AFP、PIVKA-II) との相関を検討した。

(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

M2BPGiの中央値は2.26 (範囲0.55-19.78)であった。測定した項目のうち、ALTとPIVKA-IIを除き正または負の有意な相関を認められた (AST $P<0.01$ ($r=0.49$), T.bil $P<0.01$ ($r=0.42$), PLT $P<0.01$ ($r=-0.49$), PT $P<0.01$ ($r=-0.65$), Alb $P<0.01$ ($r=-0.63$), IV型コラーゲン $P<0.01$ ($r=-0.67$), ヒアルロン酸 $P<0.01$ ($r=-0.59$), ARFI (Vs) $P<0.01$ ($r=-0.54$), ICG 停滞率 $P<0.01$ ($r=-0.66$), アシア口肝シンチ LHL15 分値 $P<0.01$ ($r=-0.75$), AFP $P<0.01$ ($r=-0.63$)。

D. 考察

HIV/HCV重複感染者においては、HCV単独感染者よりも肝線維化により門亢症の所見が強く、肝性脳症や静脈瘤破裂を契機に急激に肝不全に陥ることが知られている。特に血友病に対する血液製剤による感染の場合は肝生検が困難であるため、門亢症検出のためのより簡便なマーカーが必要になる。本研究班では今までに超音波エラストグラフィ、さらに肝機能と血小板値で計算可能なAPRI (AST to Platelet Ratio Index) やFIB4が有用であることを明らかにして

きた。今回、さらに肝炎の程度や肝細胞癌の発癌にも関連があるとされる M2BPGi を測定したところ、各種肝機能検査や線維化マーカーと有意な相関がみられた。その中央値は 2.26 と、Yamasaki らの HCV 単独感染症例の 1.9 よりも高値であった (Yamasaki et al. Hepatology 2014)。両者は背景が異なるため、今後背景を揃えての比較などを検討し、HIV/HCV 重複感染における M2BPGi の有用性を明らかにしていく予定である。

E. 結論

M2BPGi は、HIV/HCV 重複感染者においても有用な肝線維化マーカーとなりうる。

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, Kugiyama T, Natsuda K, Adachi T, Kitasato A, Fujita F, Kuroki T: The first case of deceased donor liver transplantation for a patient with end-stage liver cirrhosis due to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2016; 69: 80-82.
2. Natsuda K, Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Hara T, Kugiyama T, Baimakhanov Z, Ono S, Kitasato A, Fujita F, Kanetaka K, Kuroki T. CD4 T lymphocyte counts in patients undergoing splenectomy during living donor liver transplantation. *Transpl Immunol.* 2016; 34: 50-53.
3. Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Baimakhanov Z, Kugiyama T, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Technical refinement of hepatic vein reconstruction in living donor liver transplantation using left liver graft. *Ann Transplant.* 2015; 20: 290-296.
4. Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Prospective study of the safety and efficacy of intermittent inflow occlusion (Pringle maneuver) in living donor left hepatectomy. *Hepatol Res.* 2015; 45: 856-862.
5. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miura S, Honda T, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. Impact of Donor and Recipient Single Nucleotide Polymorphisms in Living Liver Donor Transplantation for Hepatitis C. *Transplant Proc.* 2015; 47: 2916-2919.
6. Kobayashi S, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Kitasato A, Kinoshita A, Hara T, Kanetaka K, Fujita F, Kuroki T, Eguchi S. Relationship between immune function recovery and infectious complications in patients following living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2015. (in press)
7. Baimakhanov Z, Yamanouchi K, Sakai Y, Koike M, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Fujita F, Kanetaka K, Kuroki T, Eguchi S. Efficacy of

multi-layered hepatocyte sheet transplantation for radiation-induced liver damage and partial hepatectomy in a rat model. *Cell Transplant.* 2015. (in press)

8. Soyama A, Takatsuki M, Yamaguchi I, Hidaka M, Natsuda K, Kinoshita A, Adachi T, Kitasato A, Baimakhanov Z, Kuroki T, Eguchi S. A correlation between the graft volume evaluation and the prognosis in consideration of hepatic "compliance" in living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2015; 62: 151-152.

9. Kugiyama T, Hidaka M, Soyama A, Takatsuki M, Natsuda K, Kinoshita A, Carpenter I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma treated with previous local treatment in patients undergoing living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2015; 47: 700-702.

10. Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Kitasato A, Kinoshita A, Natsuda K, Baimakhanov Z, Kuroki T, Eguchi S. Hybrid procedure in living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2015; 47: 679-682.

11. Sadykov N, Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Takatsuki M, Adachi T, Kitasato A, Fujita F, Kuroki T, Eguchi S. Peritoneal recurrence of initially controlled hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Case*

Rep Gastroenterol. Case Rep Gastroenterol. 2015; 9: 29-35.

12. Yamashita M, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Miyaaki H, Kuroki T, Nakao K, Eguchi S. Overwhelming postsplenectomy infection during combination therapy with interferon ribavirin after living donor liver transplantation for hepatitis C: a case report. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2015; 112: 325-331.

13. Baimakhanov Z, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Hirayama T, Kinoshita A, Natsuda K, Kuroki T, Eguchi S. Preoperative simulation with a 3-dimensional printed solid model for one-step reconstruction of multiple hepatic veins during living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015; 21: 266-268.

2. 学会発表

1. 高槻光寿、江口 晋、市田隆文. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植：適応とタイミング.

第 101 回 日本消化器病学会総会

2. 高槻光寿、夏田孔史、日高匡章、曾山明彦、大野慎一郎、北里 周、黒木 保、江口 晋. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植.

第 29 回 日本エイズ学会学術集会・総会

3. 夏田孔史、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、木下綾華、原 貴信、釘山統太、バイマカノフ ジャスラン、黒木 保、江口 晋. 肝移植時に脾摘を施行した症例における

CD4陽性Tリンパ球数の推移 HIV陽性症
例における移植適応基準としての検討
第33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 HCV/HIV 重複感染生存例の 2015 年時点の肝機能は、多くの症例で Child A 相当と判定された。ただし半数弱を占める 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、直接作用型抗 HCV 薬による早期の HCV 排除をはかることが重要と考えられた。インターフェロンを含まない抗 HCV 療法で HCV 排除を達成した後の長期予後は現段階では不明であり、肝線維化の進行や発癌に関する厳重なモニタリングを継続するとともに、必要時に肝移植を行える体制を維持することが重要である。

A. 研究目的

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を把握する。

B. 研究方法

1. HCV/HIV 重複感染例の現状

非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染症例のうち、当施設で 2014 年以降に 1 回以上肝機能に関する評価が行われた生存例を、診療録を用いて後方視的に解析した。C 型肝炎の管理が他院主体で行われている症例（セカンドオピニオン受診例）は対象から除外した。2014 年以降の診療録から Child-Pugh 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。

2. HCV/HIV 重複感染血液凝固異常症例における次世代抗 HCV 療法の成績

2015 年以内に直接作用型抗 HCV 薬による（インターフェロンを含まない）抗 HCV 療法を開始した症例の短期経過を診療録から抽出した。

（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

1. HCV/HIV 重複感染例の現状

解析対象となった 79 例のうち、HCV-RNA 陽性例は 37 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 74 例、B 相当が 3 例であった（表 1: 維持透析中のため Child-Pugh スコア適用が困難な 2 例を解析から除外した）。HCV-RNA 陰性の 42 例は 1 例を除く全例が Child A 相当と判定された。

	Child-Pugh	HCV-RNA(+)	HCV-RNA(-)
A	5	31	36
	6	2	5
B	7	2	0
	8	0	0
	9	0	1

表 1 Child-Pugh スコアの分布

HCV-RNA 陽性例における genotype 分布を表 2 に示す。

genotype	症例数
----------	-----

1A	8
1B	18
2A	1
2B	1
3A	4
OTHERS	3
type 1	2

表2 HCV-RNA 陽性例の genotype 分布

2. HCV/HIV 重複感染血液凝固異常症例における次世代抗 HCV 療法の有効性

ソホスブビル錠 (SOF) およびレジパスビル (LDV) / ソホスブビル (SOF) 配合錠の承認を受けて、血液凝固異常症例に対しても直接作用型抗 HCV 薬による (インターフェロンを含まない) 抗 HCV 療法が開始された。2015 年に治療を開始した血液凝固異常症例の HCV-RNA の推移を表 3 に示す。

薬剤	HCV-RNA (RT-PCR, IU/L)			
	0wk	4wk	8wk	12wk
SOF/ LDV	6.1	1.5	UD	UD
	6.0	UD	UD	UD
	4.9	<1.2	UD	(N/A)
	6.4	UD	UD	(N/A)
	5.1	UD	UD	(N/A)
	6.5	<1.2	UD	(N/A)
	5.9	<1.2	(N/A)	(N/A)
	6.0	UD	(N/A)	(N/A)
SOF/ RBV	6.7	UD	UD	(N/A)

表3 SOF および SOF/LDV 開始後の HCV-RNA 推移 (UD: 検出感度未満)

2015 年に治療を開始した症例においては、2016 年 1 月時点で治療継続に支障を来すような有害事象は確認されていない。

D. 考察

2015 年時点で、当院通院中の非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染例の半数弱が HCV-RNA 陽性であった。Child-Pugh スコアを用いた判定では昨年までと同様ほとんどの例が A 相当であり、多くの症例が直接作用型抗 HCV 薬による治療の適応となる状態と考えられた。

2015 年に直接作用型抗 HCV 薬による治療を開始した 9 例全例で、治療開始後速やかに HCV-RNA 量は低下し、ほぼ全例で治療開始後 4~8 週の時点で HCV-RNA が検出感度未満となっているが、より詳細に検討すると初期の HCV-RNA 低下が遅い症例が一部みられる。インターフェロン療法においては治療初期の HCV-RNA 量低下が治療効果予測因子として重要であり、今回の対象症例においても薬剤投与終了後の HCV-RNA 量の推移を慎重に追跡する必要性が示唆される。万一 HCV-RNA 陰性化時期と治療失敗との関連が疑われるようであれば、初期の HCV-RNA 低下が遅れる症例において (有害事象に配慮しながら) 治療期間延長等の対応が必要となるだろう。

今回の検討対象となった症例のうち、高度の腎不全を有する例や Child B 以上の肝硬変と判定される例では、現段階で十分なエビデンスを有する既承認薬の選択肢がなく、治療に踏み切れていない。エビデンスが出揃うまでに肝予備能が悪化することも想定されることから、今後の新規薬剤の動向を注視しつつ、既承認薬による治療に踏み切るタイミングについて慎重な検討を継続する必要がある。

幸い、今後も多くの新規薬剤の登場が予想されており、将来的には腎不全例も含め多くの症例で HCV 排除が達成されることが期待される。しかしインターフェロンを含まない治療による HCV 排除後の発癌リスクなど長期予後については不明の点も多く、HCV 排除

を達成した場合でも嚴重な経過観察が必要である。HCV 排除後に肝移植が必要な状態に至る事例も想定され、そのような場合の取り扱いについても慎重な議論が望まれる。

E. 結論

非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染生存例の多くで、次世代抗 HCV 療法による HCV 排除が期待される。しかし本療法による HCV 排除達成後の長期予後については不明な部分も多く、引き続き嚴重な経過観察が必要である。

今後も HCV/HIV 重複感染例が肝移植を必要とする状態に至る可能性はあり、必要時に肝移植を行える体制の維持は重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

[論文]

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; 9(6): 19.

[口頭発表]

塚田 訓久 . 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の現状 . 第 29 回日本エイズ学会 シンポジウム 4 「HCV 重複感染の現状と課題」

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 重複感染症例における HCV 治療に関連する臨床背景の検討

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

近年、IFN free DAA 製剤(Direct acting antivirals)が開発され、通常症例と同様に HIV/HCV 重複感染症例でも抗 HCV 治療の高い奏効率が望めるようになり、多くの症例での治療導入が期待される。今回、我々は、血友病由来 HIV/HCV 重複感染症例における DAA 製剤治療導入に関連する因子について検討した。HIV/HCV 重複感染症例 47 例のうち、HCV RNA 陽性症例は、55.3% (26/47)であった。genotype を系統樹解析により同定すると、genotype 1a、1b、3a の症例が全体の約 95%を占めていた。HCV RNA 陽性症例では肝硬変進展症例が多く、肝予備能低下症例も多く見られた。一方で腎機能は多くの症例で維持されており、予備能低下症例以外では多くの症例で DAA 製剤による治療導入が可能であると考えられた。その一方で genotype 3a 症例は本邦では保険適応がなく、これら症例に対する HCV 治療は、現状の課題であると考えられた。

共同研究者

三馬 聡（長崎大学病院消化器内科）

A．研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染は大きな社会問題である。HIV は HAART 治療により制御可能となってきた一方で、それに重複する HCV は IFN 治療に対しこれまで非常に難治であった。近年 DAA 製剤が開発され、通常の慢性肝炎、肝硬変症例に対する高い治療効果が報告され、HIV/HCV 重複感染症例においてもその治療効果が期待される。今回我々は HIV/HCV 重複感染症例において HCV 治療に関連する臨床背景について検討を行った。

B．研究方法

2009 年 4 月～2015 年 12 月に当院を受診した、血液製剤による血友病患者 HIV/HCV 重複感染症例（HCV 抗体陽性及び HIV 抗体陽性症例）47 例を対象とし、初回来院時の臨床背景、及び HCV 治療に関連する因子(HCV genotype、IL28B (rs8099917)、肝硬変進展、貧血、腎機能障害、NS5A DAA 耐性変異の有無)について解析を行った。（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言を遵守し実施し、患者よりの同意書取得、及び情報公開のもと実施された。また長崎大学医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を経て実施されている。

C．研究結果

47 症例中、HCV RNA 陽性症例は 26 例 (55.3%)であった。保存血清より HCV RNA を抽出、core 領域を PCR にて増幅後、系統樹解析により genotyping を行った。解析可能であった 21 例中、genotype 1a：8 例 (38.1%)、1b:6 例(28.6%)、3a:6 例(28.6%)、2a：1 例(4.8%)と 1a、1b、3a 症例が主な重複感染症例の HCV genotype であった。

重複感染症例の IL28B は、27 例の解析で 23 例(85.2%)が TT allele、4 例(14.8%)が TG/GG allele であった。HCV RNA 陰性症例のうち、IFN 治療歴がなく自然経過でウイルスが消失したと考えられる症例は、全て TT allele (6/6)であった。

肝硬変進展は、HCV RNA 陰性症例で 5 例 (5/21, 23.8%)、陽性症例で 15 例 (15/26,

57.7%)で認められた。年齢分布中央値は43歳であり、重複感染症例の肝硬変への若年進展が明らかとなった。RNA陰性症例では全例Child pugh grade Aであったのに対し、陽性症例ではgrade B 2例(2/15, 13.3%)、grade C 3例(3/15, 20%)と予備能低下症例が肝硬変進展例の1/3に認められた。またHCV RNA陽性症例をgenotype別に見ると、genotype 3a症例では6例中5例が肝硬変に進展していた。

現在のIFN free DAA製剤治療の治療導入因子として、貧血、腎機能低下、及びNS5A DAA耐性変異の有無が挙げられる。HCV RNA陽性症例のこれら因子についても解析した。それぞれ、Hb <12.0g/dlの症例は7/26 (26.9%)、eGFR <30ml/min/1.73m²の症例は1/26 (4.2%)、Y93H変異の症例は2/6 (33.3%)認められた。

D. 考察

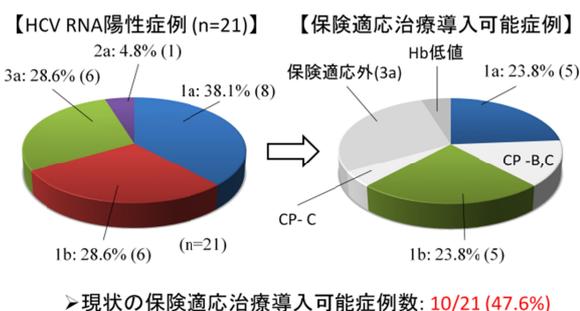
血友病患者の血液製剤によるHIV/HCVの重複感染症例においては、HIVに対するHAART治療が導入されてから死亡者数は激減してきているが、これまでHCVに対する治療は特に進展がなかった。しかし、近年開発されたDAA製剤によるHCV治療は、HIV/HCV重複感染症例でも同様に奏効率が高いことが報告されており、今後、重複感染症例でのHCV排除のため、多くの症例での治療導入が望まれる。

HCV RNA陽性HIV/HCV重複感染症例数はこれまでのIFN治療によりいくらか減じていると考えられるが、近年の状況を対象とした本研究においてもgenotype分布はgenotype 1a、1b、3aが主であり、既報と同様であった。

今回の検討では、それほどIFN free治療導入が困難な症例は多くなかった。HIV重複感染であり薬剤性、HIV関連腎症による腎機能障害進展例も多数存在することが想定されたが、ほとんどの症例でeGFR >30ml/min/1.73m²を維持している。

しかし一方で今回genotypeが判明したHCV RNA陽性21症例について、現状の保険適応でDAA製剤による治療を導入すると、47.6% (10/21)でしか治療導入が

できない。治療導入が困難な因子として、genotype 3a症例が主な因子となる(下図)。今後、血友病由来HIV/HCV重複感染症例の肝関連死亡者数減少のため対策を講じる上、genotype 3a症例に対するHCV治療は大きな課題であると考えられた。



E. 結論

血液製剤によるHIV/HCV重複感染症例では、若年で肝硬変まで進展し、早期のHCVに対する治療導入が望まれる。また近年も一般と異なるgenotypeの分布を示すことは既報通りである。genotype 3a症例は現時点でHCV治療の保険適応がなく、現状のHCV治療における問題点であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

JDDW2015 (日本消化器関連学会週間)
肝P-120「血液製剤によるHIV/HCV重複感染症例におけるHCV治療に関連する臨床背景の検討」 肝臓 56 suppl(2) A731. 2015

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
MELD score を用いた C 型肝炎患者の肝不全病態進展度と予後の検討

研究分担者 八橋 弘 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型肝炎患者の肝不全病態進展速度について MELD スコアを用いて検討した。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 Child B および C の C 型肝炎患者 23 例である（年齢中央値 70.4 才、男 9 例（39.1%））。観察開始時 MELD スコア 10 点未満（N=10）の症例において 10 未満のまま維持できた症例は、観察開始から 1 年時 66.7%、2 年時 50.0%、3 年時 37.5%、4 年時 37.5% であった。2 年で 50% が病態進展し、そのうち死亡例は 25.0% であった。MELD スコア 15 点以上であった 5 例では観察開始から 1 年時 20.0%、2 年時 20.0%、3 年時 20.0%、4 年時 50.0% であった。一方 15 点未満に改善した症例の割合は、1 年時 60.0%、2 年時 60.0%、3 年時 40.0%、4 年時 25.0% であった。MELD スコア 15 点以上の症例と 10 点未満の症例を比較したが、明らかな差異は見られなかった。MELD スコアで診断する際、定期外来中の非代償性肝硬変の症例を MELD スコアで診断する際、肝移植待機症例と比較し、スコアが実際を反映していないことがある。

共同研究者

山崎 一美 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 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 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

我が国において、血液製剤による HIV 感染者の 95%以上が HCV の重複感染であると報告されている。近年、HIV に対する治療が急速に進展し良好な予後が得られるようになってきた。その結果 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。HIV・HCV 重複感染者は、HCV 単独感染者に比し若年者が多く、重複感染例の線維化は HCV 単独感染より 10 年早いという報告もあり（Ann Intern Med. 2013）予後に影響していると考えられる。

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 型肝炎患者の病態進展様式について検討してきた。昨年は Child 分類による評価が有用であることを報告した。本年は MELD score による病態進展速度の有用性について検討した。

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の外来患者で 2009 年～2010 年に腹部超音波検査を受けた C 型肝炎患者のうち Child B および C であった 23 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を観察開始時として観察開始時点、1 年時点、2 年時点、3 年時点、4 年時点の病態進展度を MELD スコアにより評価した。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はず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

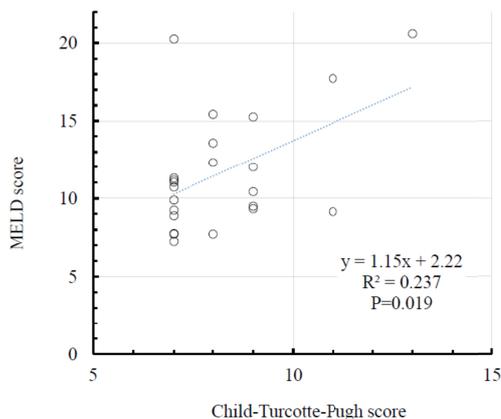
対象患者 C 型肝炎患者 23 名の背景を表 1 に示す。血清 Creatinine の中央値は 0.7 であり、多くは腎機能が良好な症例であった。

表1. 患者背景
症例数

男性 (%)	9 例 (42.6)
年齢中央値(才)	70.4 (51 - 86)
腹水 n, (%)	10 例 (33.5)
脳症 n, (%)	7 例 (30.4)
肝癌合併 n, (%)	9 例 (39.1)
Child B n, (%)	20 例 (20.9)
C n, (%)	3 例 (4.3)
T.Bil	1.2 (0.3-6.0)
AST	66 (28-173)
ALT	43 (17-164)
Albumin	3.3 (2.1-4.0)
PT-INR	1.26(1.03-1.69)
Platelet	8.1 (2.7- 17.6)
Creatinine	0.7 (0.5-8.2)
Na	140 (133-143)
K	4.1 (3.2-5.1)
CI	107 (101-111)
AFP	19 (3-2107)

(数値は中央値(最小 - 最大))

2) MELD score と Child-Turcotte-Pugh score の関係

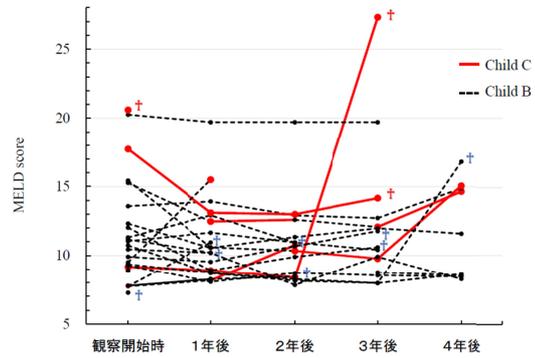


(図1) C型肝硬変のMELD scoreとChild-Turcotte-Pugh score

MELD score と Child-Turcotte-Pugh score には有意な正の相関関係 (p=0.019) を認めた (図1)。

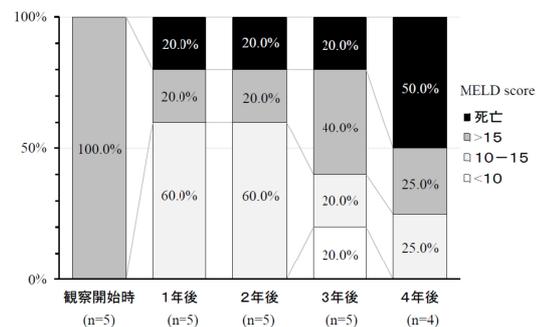
3) Child B、C の MELD Score の推移と転帰

Child B、C それぞれの症例の MELD score の推移を示した (図2)。†印は死亡を示している。死亡症例のなかには死亡時前 MELD score は上昇しているもの、またはそうでない症例もあった。



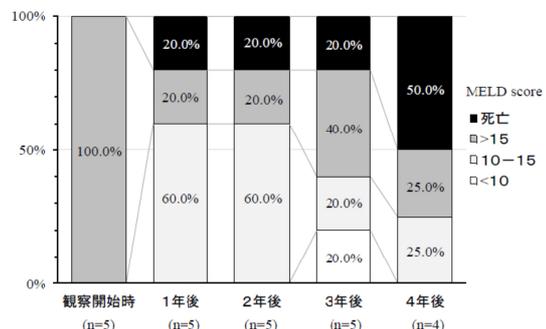
(図2) Child B、およびCのMELD scoreの推移と転帰

4) MELD スコア別の病態推移



(図3) MELD score 10未満の症例の推移

観察開始時、MELD スコア 10 点未満であった 10 例における MELD スコアの年次推移を検討した。図3は観察開始から1年時、2年時、3年時、4年時の MELD スコア値の分布を示した。なお死亡に至った症例は別途カテゴリーで表記している。MELD スコア 10 未満のまま維持できた症例は、1年時 66.7%、2年時 50.0%、3年時 37.5%、4年時 37.5%であった。2年で50%が病態進展し、そのうち死亡例は25.0%であった。



(図4) MELD score 15以上の症例の推移

一方、MELD スコア 15 以上であった 5 例における MELD スコアの年次推移を検討した。図 4 は経過観察から 1 年時、2 年時、3 年時、4 年時の MELD スコア値の分布を示した。なお死亡に至った症例は別途カテゴリーで表記している。死亡例の割合は 1 年時 20.0%、2 年時 20.0%、3 年時 20.0%、4 年時 50.0%であった。一方 15 点未満に改善した症例の割合は、1 年時 60.0%、2 年時 60.0%、3 年時 40.0%、4 年時 25.0%であった。

D. 考察

C 型慢性肝疾患の線維化の進行速度については Poynard らが 2,235 人の肝生検を施行例で検討している。それによれば線維化の進展速度は 0.133 段/年、4 段上がって肝硬変になるまでに約 30 年の時間を要することになる。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。進行速度に関与する因子は、感染時の年齢(40 歳以上)、飲酒(50g/日以上)、男性の 3 因子を挙げ、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。

さらに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、前年度の研究報告でわれわれは肝硬変の病態進展速度について報告した。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。

今回の研究では、MELD スコアによる病態進展を検討した。MELD スコア 15 点以上だった 10 例の死亡率は、既報と比し高くない。また MELD スコア 15 点以上の症例と 10 点未満の症例を比較したが、明らかな差異が見られなかった。今回の研究対象の非代償性肝硬変は、当院定期外来で診断された症例であり、比較的病態が安定している。また半数以上が血清クレアチニン値 1.0mg/dL 未満である。MELD

スコアの式では、血清クレアチニン値 1.0 mg/dL 未満は 1.0mg/dL と変換して算出される。このようなことから肝移植待機症例と比較すればスコアが予後予測に有用と言えない症例もある。

E. 結論

外来管理中の HCV 関連非代償性肝硬変症例の病態進展速度の評価には MELD スコアは必ずしも有用ではないことがある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet.* 2015; 134(3):279-89.

2. Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T. Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol.* 2015; 50(8):894-902.

3. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsushashi H, Ide T, Toda N, Nirei K,

Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(6):645-53.

4. Yatsushashi H, Kodani N, Ugai H, Omata M. Open-label phase 2 study of faldaprevir, deleobuvir and ribavirin in Japanese treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology Res.* 2015; 20.

5. Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H. Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response. *PLoS One.* 2015; 12; 10(6): e0129053.

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 重複感染患者の長期予後

研究分担者 四柳 宏 東京大学医学部 生体防御感染症学 准教授

研究要旨 HIV・HCV 重複感染者の長期予後について

HIV・HCV 重複感染者 123 名の長期予後の調査を行った。123 名中 15 名（12%）で HCV の自然消失を認めた。一方で肝細胞癌への進展を 7 名（6%）に、非代償期肝硬変所見を 10 名（8%）に認めた。肝細胞癌あるいは肝硬変への進展は 24 名（20%）に認められた。観察期間中に 17 名（14%）が死亡しており、7 名は肝疾患関連死であった。インターフェロンを含む抗 HCV 療法は 63 名（51%）に行われ、ウイルス排除は 35 名（56%）で得られた。APRI の改善は 8 名、増悪は 3 名で認められた。HIV・HCV 重複感染者の予後改善には抗 HCV 療法は重要であるが、肝硬変・肝細胞癌への進展阻止は十分ではなく、治療法の改善が必要と考えられた。

共同研究者

塚田訓久、瀧永博之（国立国際医療研究センター エイズ臨床研究センター）

今村道雄、茶山一彰（広島大学消化器・肝臓内科）

本多隆（名古屋大学消化器内科）

萩原剛、山元泰之（東京医科大学臨床検査医学）

A．研究目的

HIV 感染者が HCV 感染症を合併した場合、肝線維化の進展が速く、肝細胞癌の合併も若年で起こりやすい。特に患者の多くが HCV に感染している血友病の症例では大きな問題となっている。肝移植待機の順位のスコアをつける際にもこのことが問題となっている。

本研究では、(1) HIV・HCV 重複感染者において非代償性肝硬変あるいは肝細胞癌などの End Stage Liver Disease を合併する割合とその特徴、(2) HIV・HCV 重複感染者の肝病変の進展速度と進行を早める要因、を解析することを目的とした。

B．研究方法

厚労省科学研究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（小池和彦班長）にて平成 15 年度から平成 16 年度にかけて行われた調査に

より、約 200 例の HIV・HCV 重複感染者の臨床検査成績・抗ウイルス療法・合併症に関するデータの収集が行われた（小池和彦 HIV 感染症に合併する各種疾病に関する研究・厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成 19 年度総括・分担研究報告書）。この調査では初診時と 2004 年時点でのデータが収集されており、肝病変の進展が評価されている。

2014 年から 2015 年にかけてこの研究に参加した患者の追跡調査が行われている。本研究はその調査結果の解析により、研究目的に記載した項目に関する検討を行った。対象としては APRI index を観察開始から終了まで計算可能な症例 116 例（男性 112 例、女性 4 例）を対象とした。

（倫理面への配慮）

本研究を行うにあたっては東京大学医学部倫理委員会の承認を得た（第 10678 号）。

C. 研究結果

(1) 対象患者の基礎情報

男性 119 名の観察開始時平均年齢は 40 歳、平均観察期間は 156 ヶ月であった。女性 4 名の観察開始時平均年齢は 48 歳、平均観察期間は 86 ヶ月であった。

HIV 感染症の感染経路は男性では血液製剤 103 名、性交渉 13 名 (MSM 8 名、Heterosexual 5 名)、IV drug user 1 名、その他 2 名であった。女性では血液製剤 2 名、性交渉 (heterosexual) 2 名であった。

初診時のウイルス量は高ウイルス量 (HCV probe >1.0 Meq/L あるいは Amplicor Momitor >100 KIU/mL) 58 名 (男性 55 名、女性 3 名)、低ウイルス量 7 名 (いずれも男性)、陰性 10 名 (男性 9 名、女性 1 名) であった。

(2) HCV の推移

治療歴がないにもかかわらず HCVRNA が初診時から陰性であった者、あるいは経過中に自然消失した者は 15 名 (男性 14 名、女性 1 名)、治療歴がなく、HCVRNA が持続陽性の者は 34 名 (いずれも男性)、治療によって HCV RNA が消失した者は 35 名 (男性 33 名、女性 2 名)、治療したにもかかわらず治癒していない者は 28 名 (男性 27 名、女性 1 名) であった。

(3) 肝線維化の推移

観察開始時点で APRI が 2.0 以上で進展した線維化があると推定可能な例が 11 名 (いずれも男性) があった。このうち 5 名は抗 HCV 療法による HCV 排除後に APRI が低下し、線維化が退縮した可能性があると考えられた。1 例では APRI が 1 台まで低下したものの腹水の出現を認めた。残り 5 例のうち 3 例で肝細胞癌、1 例で食道静脈瘤の新規出現を認めた。

最終経過観察地点で APRI が 2.0 以上の例は 26 例あり、このうち 21 例は経過中に APRI が 2.0 以上に上昇した症例であった。このうち 1 例に肝細胞癌、3 例に腹水・脳症、4 例に食道静脈瘤の出現を認めた。

(4) HCV 排除の効果

抗ウイルス療法により HCV が排除できたのは 35 名であるが、このうち HCV 排除後に

発癌を認めたのは 2 名であった。このうち 1 名は最初から線維化の進展していた症例、もう 1 名はウイルス排除後も APRI が徐々に上昇していた症例であった。HCV 排除後も APRI の上昇を別の 3 名にも認めた。うち 1 名は腹水・脳症の合併が認められた。一方 APRI の低下を 8 名に認めた。

(5) 合併症

肝細胞癌の合併は 7 名 (発症平均年齢 59 歳)、腹水・脳症の合併は 10 名、これらのいずれかの合併は 15 名に認めた。いずれも男性であった。この 15 名以外にも食道静脈瘤の出現を 9 例に認めた。これらイベントの発生年齢は平均 53 歳であった。

24 名中 4 例 (肝細胞癌 2 例、食道静脈瘤 + 腹水 / 脳症 1 名、食道静脈瘤 1 名) は APRI が経過を通じて 2 未満の例であった。これらの例はいずれも抗 HIV 療法が行われていたが、ddl, d4T など非硬変性門脈圧亢進症をきたす薬の使用歴は認められなかった。

期間中 17 名が死亡した。死因は肝硬変 5 名、PML3 名、肝細胞癌 2 名、多臓器不全 2 名、腎不全・肺炎・乳酸アシドーシス・リンパ腫・直腸癌各 1 名であった。

D. 考察

HIV・HCV 重複感染者のほとんどは抗レトロウイルス療法が導入され、免疫不全はコントロールされるようになってきた。最近では肝疾患、心疾患、指標疾患以外の悪性腫瘍などが生命予後を決める因子となってきた。

HIV・HCV 重複感染者では HCV の自然消失を見る例があることがこれまでも報告されているが、今回の検討では 123 例中 15 名 (12%) に消失を認めた。性交渉による感染者などでは感染したウイルス量が少ないためウイルスが消失しやすいなどの理由が考えられるが、検討が必要である。

HIV・HCV 重複感染者では HCV 単独感染者に比較して肝線維化が進展しやすいことがわかっている。本検討では肝細胞癌の発生、腹水 / 脳症の出現、食道静脈瘤の出現を 24 名 (20%) に認め、その出現年齢は平均 53 歳であった。これは HCV 単独感染

例に比べ若い傾向にある。観察期間中に5名の肝不全死が見られ、肝細胞癌による死亡よりも多い点も注目される。

特になし

観察期間中に17名(14%)が死亡しており、7名は肝疾患関連死である。また、17名中肝硬変・肝細胞癌の合併のない者は4例のみであり、死亡につながる合併症の発症にも肝疾患が影響を及ぼしている可能性がある。肝病態の進展防止はHIV・HCV重複感染者の生命予後を改善する上で極めて重要と考えられる。

3. その他
特になし

インターフェロンを含む抗ウイルス療法は63例(51%)に行われ、ウイルス排除が可能だったのは63例中35名(56%)であった。APRIの低下は8名、APRIの上昇は3名に認めており、インターフェロンによるウイルス排除にもかかわらず線維化の進展する症例もあることがわかった。今後さらに解析が必要である。

E. 結論

HIV・HCV重複感染者ではHCVの自然消失を12%に、肝硬変・肝細胞癌への進展を20%に、肝疾患による死亡を6%に認めた。肝病態の進展防止はHIV・HCV重複感染者の生命予後を改善する上で極めて重要と考えられるが、そのためにはインターフェロンを含む抗HCV療法だけでは不十分であり、新たなオプションが必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

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

特になし

2. 実用新案登録

研究成果の刊行に関する一覧表

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
<u>Eguchi S</u> , Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Kugiyama T, Natsuda K, Adachi T, Kitasato A, Fujita F, Kuroki T	The first case of deceased donor liver transplantation for a patient with end-stage liver cirrhosis due to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection in Japan.	Jpn J Infect Dis.	69	80-82	2016
Natsuda K, <u>Eguchi S</u> , <u>Takatsuki M</u> , Soyama A, Hidaka M, Hara T, Kugiyama T, Baimakhanov Z, Ono S, Kitasato A, Fujita F, Kanetaka K, Kuroki T.	CD4 T lymphocyte counts in patients undergoing splenectomy during living donor liver transplantation.	Transpl Immunol.	34	50-53	2016
<u>Takatsuki M</u> , Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Baimakhanov Z, Kugiyama T, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	Technical refinement of hepatic vein reconstruction in living donor liver transplantation using left liver graft.	Ann Transplant.	20	290-296	2015
<u>Takatsuki M</u> , Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	Prospective study of the safety and efficacy of intermittent inflow occlusion (Pringle maneuver) in living donor left hepatectomy.	Hepatol Res.	45	856-862	2015
Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Honda T, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, <u>Takatsuki M</u> , <u>Eguchi S</u> , <u>Nakao K</u> .	Impact of Donor and Recipient Single Nucleotide Polymorphisms in Living Liver Donor Transplantation for Hepatitis C.	Transplant Proc.	47	2916-2919	2015
Kobayashi S, Soyama A, <u>Takatsuki M</u> , Hidaka M, Adachi T, Kitasato A,	Relationship between immune function recovery and infectious complications in patients following living	Hepatol Res.	-	-	2015

Kinoshita A, Hara T, Kanetaka K, Fujita F, Kuroki T, Eguchi S.	donor liver transplantation.				
Baimakhanov Z, Yamanouchi K, Sakai Y, Koike M, Soyama A, Hidaka M, <u>Takatsuki M</u> , Fujita F, Kanetaka K, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	Efficacy of multi-layered hepatocyte sheet transplantation for radiation-induced liver damage and partial hepatectomy in a rat model.	Cell Transplant.	-	-	2015
Kugiyama T, Hidaka M, Soyama A, <u>Takatsuki M</u> , Natsuda K, Kinoshita A, Carpenter I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma treated with previous local treatment in patients undergoing living donor liver transplantation.	Transplant Proc.	47	700–702	2015
Soyama A, <u>Takatsuki M</u> , Hidaka M, Adachi T, Kitasato A, Kinoshita A, Natsuda K, Baimakhanov Z, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	Hybrid procedure in living donor liver transplantation.	Transplant Proc.	47	679–682	2015
Sadykov N, Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, <u>Takatsuki M</u> , Adachi T, Kitasato A, Fujita F, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	Peritoneal recurrence of initially controlled hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation.	Case Rep Gastroenterol.	9	29–35	2015
Yamashita M, Soyama A, <u>Takatsuki M</u> , Hidaka M, Miyaaki H, Kuroki T, Nakao K, <u>Eguchi S</u> .	Overwhelming postsplenectomy infection during combination therapy with interferon ribavirin after living donor liver transplantation for hepatitis C: a case report.	Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.	112	325–331	2015
Baimakhanov Z, Soyama A, <u>Takatsuki M</u> , Hidaka M, Hirayama T, Kinoshita A, Natsuda K, Kuroki T,	Preoperative simulation with a 3-dimensional printed solid model for one-step reconstruction of multiple hepatic veins during living donor liver	Liver Transpl.	21	266–268	2015

<u>Eguchi S.</u>	transplantation.				
<u>Asaoka T</u> , Ruiz P, Hernandez D, Tryphonopoulos P, Tekin A, Garcia J, Nishida S, Fan J, Beduschi T, Vianna R.	Clinical significance of intragraft miR-122 and -155 expression after liver transplantation.	Hepatol Res.	45(8)	898-905	2015
Marubashi S, Nagano H, <u>Eguchi H</u> , Wada H, Asaoka T, Tomimaru Y, Tomokuni, A, Umeshita K, Doki Y, Mori M.	Minimum graft size calculated from pre-operative recipient status in living donor liver transplantation.	Liver Transpl.	-	-	2015
Tomimaru Y, Ito T, Marubashi S, Kawamoto K, Tomokuni A, Asaoka T, Wada H, <u>Eguchi H</u> , Mori M, Doki Y, Nagano H.	De novo malignancy after pancreas transplantation in Japan.	Transplant Proc.	47(3)	742-745	2015
細田洋平、富丸慶人、丸橋繁、和田浩志、江口英利、浅岡忠史、友國晃、土岐祐一郎、森正樹、永野浩昭	胆嚢管を用いて胆道再建を施行した生体肝移植の1例.	移植	50	229-233	2015
白阪琢磨、 <u>上平朝子</u> 、立川夏夫	Question 急激な肝機能値上昇をきたした症例への対応	HIV 感染症と AIDS の治療	6(1)	33-39	2015
真木治文、 <u>金子順一</u> 、赤松延久、有田淳一、阪本良弘、田村純人、長谷川潔、菅原寧彦、田中智大、塚田訓久、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、夏田孔史、江口 晋、 <u>國土典宏</u>	HIV/HCV 重複感染肝不全に対する肝移植 -抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法 3 例の経験-	日本移植学会雑誌	-	-	2015
Maki H, <u>Kaneko J</u> , Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Tanaka T, Tamura S, Sugawara Y, Tsukada K, <u>Kokudo</u>	Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency	Clin J Gastroenterol.	-	-	2015

<u>N.</u>	virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases.				
Tanaka T, Akamatsu N, <u>Kaneko J</u> , Arita J, Tamura S, Hasegawa K, Sakamoto Y, <u>Kokudo N</u> .	Daclatasvir and Asunaprevir for Recurrent Hepatitis C following Living-Donor Liver Transplantation with Human Immunodeficiency Virus Coinfection.	Hepatol Res.	-	-	2015
Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T, Sugawara Y, Tsukada K, <u>Kaneko J</u> , Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, <u>Kokudo N</u> .	Living-donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement.	Liver Transpl.	-	-	2015
Soyama A, <u>Takatsuki M</u> , Yamaguchi I, Hidaka M, Natsuda K, Kinoshita A, Adachi T, Kitasato A, Baimakhanov Z, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	A correlation between the graft volume evaluation and the prognosis in consideration of hepatic "compliance" in living donor liver transplantation.	Hepatogastro enterology	62	151-152	2015
Kamo Y, Ichikawa T, Miyaaki H, Uchida S, Yamaguchi T, Shibata H, Honda T, Taura N, Isomoto H, Takeshima F, <u>Nakao K</u> .	Significance of miRNA-122 in chronic hepatitis C patients with serotype 1 on interferon therapy.	Hepatol Res.	45(1)	88-96	2015
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.	50(3)	333-341	2015
Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H,	Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response.	PLoS One.	10(6)	e0129053	2015

Ichikawa T, Nakao K, Yatsuhashi H.					
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.	Hepatol Res.	45(9)	969-975	2015
Miyaaki H, Nakamura Y, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Shibata H, Honda T, Nakao K.	Predictive value of the efficacy of tolvaptan in liver cirrhosis patients using free water clearance.	Biomed Rep.	3(6)	884-886	2015
中尾一彦	トロトラスト肝障害と発癌 .	日本臨牀	73(1)	139-141	2015
山下万平、曾山明彦、高槻光寿、日高匡章、宮明寿光、黒木 保、中尾一彦、江口 晋	インターフェロン・リバピリン併用療法中に脾摘後劇症型感染症を発症し、救命し得た生体肝移植後患者の1例 .	日本消化器病学会雑誌	112(2)	325-331	2015
徳光純一、原口雅史、市川辰樹、田浦直太、宮明寿光、柴田英貴、三馬 聡、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦	特発性血小板減少性紫斑病を急性発症したC型肝硬変症例に対し集学的加療を行うことで生体肝移植を施行し得た1例 .	肝臓	56(6)	296-302	2015
柴田英貴、中尾一彦	原発性胆汁性肝硬変と骨合併症 .	CLINICAL CALCIUM	25(11)	35-40	2015
三馬 聡、中尾一彦	肝移植後の抗ウイルス療法 .	肝胆脾	71(6)	1247-1252	2015
Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsuhashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse	Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C.	Hum Genet.	134(3)	279-289	2015

C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y.					
Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, <u>Yatsuhashi H</u> , Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T.	Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection.	J Gastroenterol.	50(8)	894-902	2015
Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, <u>Yatsuhashi H</u> , Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M.	Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial.	Lancet Infect Dis.	15(6)	645-653	2015
<u>Yatsuhashi H</u> , Kodani N, Ugai H, Omata M.	Open-label phase 2 study of faldaprevir, deleobuvir and ribavirin in Japanese treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection.	Hepatol Res.	-	[Epub ahead of print]	2015

Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, <u>Yatsuhashi H.</u>	Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response.	PLoS One.	10(6)	e0129053	2015
Saito M, Hatakeyama S, Wakabayashi Y, Yanagimoto S, Takemura T, <u>Yotsuyanagi H.</u>	A pathologically proven case of adult-onset HIV-related lymphocytic interstitial pneumonia with acute exacerbation treated with steroid and antiretroviral therapy.	J Infect Chemother.	21	868-872	2015
Ogishi M, <u>Yotsuyanagi H.</u> , 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.	10	e0119145	2015
Sato M, Hikita H, Hagiwara S, Sato M, Soroida Y, Suzuki A, Gotoh H, Iwai T, Kojima S, Matsuura T, <u>Yotsuyanagi H.</u> , Koike K, Yatomi Y, Ikeda H.	Potential associations between perihepatic lymph node enlargement and liver fibrosis, hepatocellular injury or hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B virus infection.	Hepatol Res.	45	397-404	2015
Hashimoto H, Hatakeyama S, <u>Yotsuyanagi H.</u>	Development of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome 41 months after the initiation of antiretroviral therapy in an AIDS patient.	AIDS Res Ther.	12	33	2015

奥新 和也、 <u>四柳 宏</u>	【C型慢性肝炎治療のパラダイムシフト-治療から治癒へ-】治療困難な患者に対するC型肝炎治療 肝硬変患者	肝・胆・膵	71	721-727	2015
--------------------	---	-------	----	---------	------