

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 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

平成 29 (2017) 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. HIV・HCV 共感染による肝硬変患者の脳死肝移植の適応並びに選定基準の適正化とドナー選定基準の検討-----	6
江川 裕人（東京女子医科大学 消化器外科 教授）	
2. 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-----	9
江口 英利（大阪大学大学院 消化器外科 准教授）	
3. 大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の検討-----	12
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）	
4. 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-----	15
遠藤 知之（北海道大学病院・血液内科 講師）	
5. 非代償性肝硬変患者の生存期間に関する研究-----	18
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）	
6. 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-----	20
國土 典宏（東京大学 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授）	
7. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する脳死肝移植実施症例の報告-----	23
嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 部長）	
8. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する脳死移植後の HCV 治療-----	26
高槻 光寿（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授）	
9. 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-----	29
塚田 訓久（国立国際センター エイズ治療・研究開発センター医療情報室長）	
10. 肝移植後 C 型肝炎ウイルス再感染に対する DAA 製剤による IFN-free 療法の治療効果検討-----	32
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）	
11. 長崎県肝炎医療助成制度からみた C 型肝炎患者の現況-----	38
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）	
12. Genotype1C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法-----	41
四柳 宏（東京大学 医科学研究所 教授）	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表-----	44
・ 研究成果の刊行物・別刷-----	49

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
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、HCV 単独感染と異なり肝の線維化および肝不全が急激に進行するため、脳死肝移植登録基準について緊急度を一段ランクアップして登録することが可能となった。この新基準により現在までに 2 例に脳死肝移植を施行して良好な短中期成績を得ている。来年度より登録基準が従来の Child-Pugh 分類から Model for end-stage liver disease (MELD) による数値化に変更される予定であるため、緊急度ランクアップをどう適用するかを過去の文献的報告や本邦での脳死肝移植における患者の重症度データもとに算出し、新たな基準を策定した。

また、肝細胞癌 (HCC) の合併は肝移植成績を左右する重要な問題である。日本肝癌研究会のデータベースに HIV 感染有無の項目を追加し前向き登録が可能となった。さらに本邦における HIV/HCV 重複感染での肝細胞癌 (HCC) 合併症例の調査を開始し、全国のエイズ診療拠点病院より 38 例の症例を集積した。今後、これらの症例の特徴を明らかにしていく予定である。

分担研究者

江川 裕人 (東京女子医科大学 消化器外科 教授)
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 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 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 (長崎大学大学院 移植・消化器外科 准教授)
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)
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 (東京大学医科学研究所 教授)

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29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。

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 Consent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、HIV/HCV重複感染者に対しても肝移植の緊急度評価としてMELDスコアをそのまま適用するのが適切であるか否かを文献的に検討した。同患者群における予後予測因子として、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、HCV単独感染者と同様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点加算していく案を作成した。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。実際には、平成29年10月よりMELDスコアによる基準への変更が予定されている。

肝細胞癌調査

日本肝癌研究会の肝癌登録データベースに HIV 感染有無の項目を追加し、全国症例の前向きな登録が可能となった。また、HCC調査の後方視的研究として全国のエイズ診療拠点施設 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 12 施設、HCC 症例数は 38 例であった。今後、症例の詳細を追跡調査する予定である。

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 29 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 38 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。

E. 結論

脳死肝移植登録基準の変更へ迅速に対応できた。今後、この変更が妥当であるか否かを症例の集積により解析していく必要がある。また、HCC 合併症例の調査を行い、本邦の重複感染者における特徴を解析して肝移植適応を明らかにしていく。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Hidaka M, Soyama A, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. β -cell function prior to liver transplantation contributes to post-operative diabetes. *Biomed Rep.* 2016;5:749-757.

2. Hidaka M, Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Ono S, Adachi T, Natsuda K, Kugiyama T, Hara T, Okada S, Imamura H, Miuma S, Miyaaki H. The Kupffer Cell Number Affects the Outcome of Living Donor Liver Transplantation from Elderly Donors. *Transplant Direct.* 2016;2:e94.

3. Miuma S, Ichikawa T, Miyaaki H, Haraguchi M, Tamada Y, Shibata H, Taura N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. Efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon and Ribavirin in Combination with Simeprevir to Treat Hepatitis C Virus Infections After Living Donor Liver Transplantation.

J Interferon Cytokine Res. 2016;36:358-66.

4. Sakimura C, Eguchi S, Yamanouchi K, Minami S, Kuba S, Hayashida N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M,

Maeda S, Kuroki T. The first report of the thyroid function of haemophilic patients with HIV/HCV co-infection in Japan.

Haemophilia. 2016;22:e130-3.

5. Inoue Y, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Kinoshita A, Natsuda K, Baimakhanov Z, Kugiyama T, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Does the development of chronic kidney disease and acute kidney injury affect the prognosis after living donor liver transplantation?

Clin Transplant. 2016;30:518-27.

2. 学会発表

1. 釘山統太, 日高匡章, 曾山明彦, 北里 周, 大野慎一郎, 夏田孔史, 原 貴信, 今村一步, Baimakhanov Zhassulan, 山之内孝彰, 藤田文彦, 小林和真, 金高賢悟, 黒木 保, 江口 晋. 生体肝移植における周術期血糖管理と術後感染症予防を目指した人工臓器の導入.

第 116 回 日本外科学会定期学術集会 大阪
2016.4.14-16.

2. 夏田孔史, 曾山明彦, 日高匡章, 北里 周, 大野慎一郎, 原 貴信, 釘山統太, 今村一步, 岡田怜美, バイマカノフ ジャスラン, 山之内孝彰, 小林和真, 藤田文彦, 金高賢悟, 黒木 保, 江口 晋.

第 116 回 日本外科学会定期学術集会 大阪
2016.4.14-16.

3. 釘山統太, 日高匡章, 岡田怜美, 今村一步, 原 貴信, 夏田孔史, 大野慎一郎, 曾山明彦, 北里 周, 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 52 回 日本肝癌研究会 東京
2016.7.1-2

4. 曾山明彦, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 夏田孔史, 原 貴信, 高槻光寿, 竹田昭子, 松尾孝之, 田崎 修, 江口 晋. 脳死肝移植を増やすために移植医ができること、すべきこと.

第 34 回 日本肝移植研究会 旭川
2016.7.7-8.

5. 三馬 聡, 宮明寿光, 佐々木龍, 宮副由梨, 山道 忍, 中鋪 卓, 山島美緒, 末廣智之, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦.

肝移植後 HCV 再感染症例に対する DAA 製剤治療成績.

第 34 回 日本肝移植研究会 旭川
2016.7.7-8.

6. 三馬 聡, 宮明寿光, 柴田英貴, 田浦直太, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦.

HCV 関連肝移植症例における DAA 製剤治療の意義.

第 52 回 日本移植学会総会 東京
2016.9.29-10.1.

7. 高槻光寿, 夏田孔史, 日高匡章, 曾山明彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 原 貴信, 藤田文彦, 金高賢悟, 江口 晋. HIV/HCV 重複感染に対する肝移植: 最新治療を組み合わせた周術期管理の工夫.

第 52 回 日本移植学会総会 東京
2016.9.29-10.1.

8. 高槻光寿, 夏田孔史, 日高匡章, 曾山明彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 原 貴信,

今村一步,岡田怜美,藤田文彦,金高賢
悟,山崎一美,八橋 弘,江口 晋.
HIV/HCV 重複感染者における線維化マ
ーカーとしての Mac-2 binding
protein(M2BPGi)測定の意義.
第 58 回日本消化器病学会大会 神戸
2016.11.3-6.

9. 三馬 聡,宮明寿光,佐々木 龍,宮副
由梨,山道 忍,中鋪 卓,山島美緒,
末廣智之,柴田英貴,田浦直太,曾山明
彦,日高匡章,高槻光寿,江口 晋,中
尾一彦.
肝移植後 HCV 再感染症例に対する DAA
製剤治療成績
第 20 回日本肝臓学会大会 神戸
2016.11.3-6.

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

研究分担者 江川 裕人 東京女子医科大学 消化器外科教授
日本移植学会 理事長
日本肝臓学会脳死肝移植適応評価委員会委員

研究要旨 HIV・HCV 共感染による肝硬変患者の脳死肝移植の適応基準並びに選定基準の適正化とドナー選定基準の検討

- 1) 当該患者において急激に肝不全が進行するという本研究班の研究成果に基づき、日本肝移植学会脳死肝移植適応評価委員会は、脳死移植待機順位を決定する医学的緊急度を、一段階上位に設定する取り組みを実施している。平成 28 年度には、本研究分担者がその認定に参加した 2 名の当該患者にたいし肝移植が実施された。
- 2) 当該症例の移植実施をさらに進めるために、HIV 陽性のドナーが当該患者の脳死肝移植ドナーになりうるか、欧州最大の死体臓器あっせん機関(TPM)を見学し、さらにはその研修に参加し情報収集した。

共同研究者
なし

A. 研究目的

1) HIV・HCV 共感染による肝硬変患者の脳死肝移植の適応基準並びに選定基準の適正化、2) ドナー選定基準の検討、3) 安全な肝移植手術手技・周術期管理確立

B. 研究方法

1) 日本肝移植学会脳死肝移植適応評価委員会において、脳死移植待機医学的緊急度を適応基準に基づき web 上で持ち回り審議して決定した。2) スペインバルセロナ市のバルセロナ大学病院内移植臓器あっせん機関 (TPM) 施設訪問見学討論および国際研修コースに参加し欧州並びに参加国の状況を調査。3) 東京女子医科大学において肝移植実施。

(倫理面への配慮)

1) 患者の個人情報に配慮。2) 必要なし。3) 生体肝移植は院内適応委員会、脳死肝移植は院内適応委員会・院内倫理委員会移植小委員会・肝臓学会脳死肝移植適応委員会で承認後実施。

C. 研究結果

1) 2 名が脳死肝移植を受けた。両名と

も 3 段階ある緊急度のうち上から二番目の段階であったが、最優先ランクにあげること無事に肝移植が実施された。2) HIV 陽性は臓器提供適応外とされており、陽性ドナーから陽性レシピエントの斡旋は行われていなかった。死体臓器提供を推進するために国を挙げての積極的な取り組みがなされていた。3) 平成 28 年は非 HIV 症例 12 例 (脳死肝移植 3 例、生体肝移植 9 例) を実施。

D. 考察

HIV・HCV 共感染症例は、非 HIV 症例に比較し、肝硬変重症化が早いことが知られている。現在の日本では脳死臓器提供が少ないことと、日本においては当該症例が薬害の被害者であることから社会的道義的理由で優先して救命する方針となった。28 年度も 2 例の共感染者が無事に脳死肝移植を受けることができたことからこのシステムの妥当性が示された。一方で、待機中に死亡した非共感染患者の数はこれまでに 1000 例を超えている。根本的に解決する方法は脳死臓器提供を増やすことであると考えられた。

E . 結論

現在の共感染患者に対する選定基準の妥当性が示された。根本的解決には脳死臓器提供を推進が重要である。F . 健康危険情報なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Egawa H, et al. Long-term outcomes of living-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a Japanese multicenter study Am. J Transplant 2016;16:1248-57.
2. Iguchi S, Hirai Y, Ainoda Y, Isoda N, Miura H, Egawa H, Yamamoto M, Kikuchi K. Incidental diagnosis of oxyuriasis through a colonoscopy. IDCases. 2016;7:38-40.
3. Miura M, Masuda S, Egawa H, Yuzawa K, Matsubara K. Inter-laboratory Variability of Current Immunoassay Methods for Tacrolimus among Japanese Hospitals. Biol Pharm Bull. 2016;39:1331-7.
4. Soyama A, Eguchi S, Egawa H. Liver transplantation in Japan. Liver Transpl. 2016;22:1401-7.
5. Eguchi S, Furukawa H, Uemoto S, Umeshita K, Imamura H, Soyama A, Shimamura T, Isaji S, Ogura Y, Egawa H, Kawachi S, Kasahara M, Nagano H, Ku Y, Ohdan H, Maehara Y, Sato S, Inomata Y. Outcomes of Living Donor Liver Transplantation Alone for Patients on Maintenance Renal Replacement Therapy in Japan: Results of a Nationwide Survey. Transplant Direct. 2016;2:e74.
6. Takada Y, Kaido T, Shirabe K, Nagano H, Egawa H, et al. LTx-PET study group of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, the Japanese Liver Transplantation Society. Significance of preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission

tomography in prediction of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients: A Japanese multicenter study. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016 Nov 2.

7. Egawa H, Umeshita, Uemoto S. Optimal dosage regimen for Rituximab in ABO-incompatible living donor liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreas Sci. 2016 Dec

和文

1. 赤松 延久, 江川 裕人, 國土 典宏「移植臓器における原疾患の再発」肝移植後における原発性胆汁性肝硬変・原発性硬化性胆管炎の再発 移植(0578-7947)51 巻 2-3号 84-91, 2016
2. 小寺 由人, 江川 裕人, 有泉 俊一, 高橋 豊, 大森 亜紀子, 山下 信吾, 米田 五大, 片桐 聡, 山本 雅一【出血させない手術のコツ】肝移植レシピエント手術 . 消化器外科 39 巻 9号 1307-1313, 2016
3. 江川 裕人 感染症 臓器移植における感染症 肝移植を中心に 東京女子医科大学雑誌 86 巻 3号 75-80, 2016
4. 小寺 由人, 江川 裕人, 有泉 俊一, 尾形 哲, 高橋 豊, 大森 亜紀子, 山下 信吾, 米田 五大, 片桐 聡, 山本 雅一【イラストでみる最新の胆・膵消化管吻合術】胆管胆管吻合術 生体肝移植術における胆道再建 胆と膵 37 巻 3号 221-225, 2016
5. 江川 裕人【脳死肝移植の進展をいかに考えるべきか-脳死肝移植をもっと進展させなければ!-】学会研究会の立ち位置を尋ねよう 日本移植学会はどのように脳死移植を推進すべきか? 肝・胆・膵 72 巻 3号 441-444, 2016

2 . 学会発表

1. 血液型不適合肝移植の現状」: 共催セミナー 第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会 (4/28~4/30) 京都府・京都市 (4/29)
2. “ Living Donor Transplantation for

patients with Budd-Chiari Syndrome ” :
Senior · Discussion and Important
Point International Liver
Transplantation Society 2016 (5/3~5/6)
韓国・ソウル(5/5)

2 . 実用新案登録
なし
3 . その他
なし

3. “ ABO Incompatible Liver Transplantation: Current Status and Protocols ” Featured Symposium 8: Pediatric International Liver Transplantation Society 2016 (5/3~5/6)
韓国・ソウル (5/6)
- 4.肝肺症候群に対する肝移植：全国集計」:
プロジェクト研究報告日本肝胆膵外科学
会・学術集会 (6/2~6/4) 大阪府・大阪
(6/2)
5. “ Japanese Multicenter Study of Hepatopulmonary Syndrome in Living Donor Transplantation ” American Transplant Congress 2016 (6/11~6/15)
アメリカ・ボストン (6/11)
6. 「肝肺症候群に対する肝移植：全国集計
の検討」: プロジェクト委員報告会 第3
6回日本肝移植研究会 (7/7~7/8) 北海道
・旭川 (7/8)
7. “ Optimal selection criteria for liver re-transplantation ” : ワークショップ
22 第 7 1 回日本消化器外科学会
(7/14~7/16) 徳島県・徳島市 (7/16)
- 8.Diagnosis Monitoring of Rejection The Transplantation Society 2016 : 出席
(8/17~8/23) 中国・香港(8/21)
9. 「肝移植現場における HLA の意義(臨床
移植免疫学の展開)」: シンポジウム
1 臨床 第 25 回日本組織適合性学会大会
(10/22~10/24)北海道・札幌市(10/22)
10. “ Current status of ABO incompatible liver transplantation ” : The 11th KJTF
Asian Transplantation Week 2016
(10/27~10/29)韓国・インチョン(10/29)
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を
含む。)

- 1 . 特許取得
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
 分担研究報告書

「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」
 ～脳死肝移植の施行に向けた凝固因子製剤補充のためのシステム構築～

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するとともに、脳死肝移植を施行する際の凝固因子補充における当院での問題点と、今後の課題について検討した。

共同研究者

白阪琢磨、上平朝子、西田 恭治、笠井大介（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）
 三田英治（国立病院機構大阪医療センター 消化器内科）
 宮本敦史、濱 直樹（国立病院機構大阪医療センター 外科）
 富山 佳昭（大阪大学大学院 血液・腫瘍内科学 准教授）
 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、抗 HIV 療法（antiretroviral therapy：ART）に著しい改善を認めたが、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。

今回、これまでに C 型肝炎に対する抗ウイルス治療 SOF/LDV（ソホスブビル/レジパスビル）にて SVR が得られた、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者 2 症例を中心に、治療後の肝機能の推移について検討したほか、登録症例について、凝固因子の輸注試験を実施し、脳死肝移植時の補充療法に関する検討を行った。

B. 研究方法

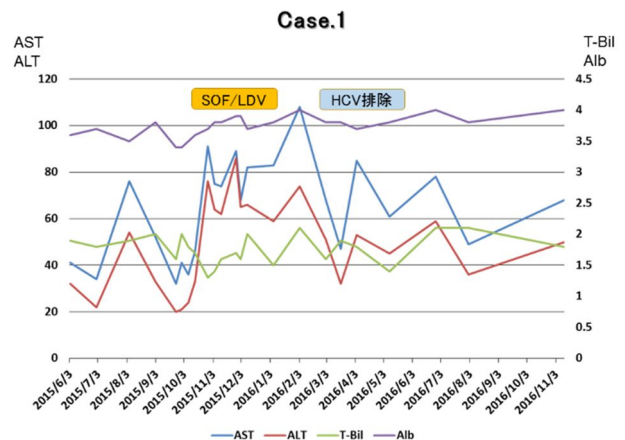
大阪医療センターに通院歴のある薬害による HIV/HCV 重複感染症例の治療経過と肝機能の推移について検討した。

C. 研究結果

症例 1：44 歳、男性、血友病 B、HCV

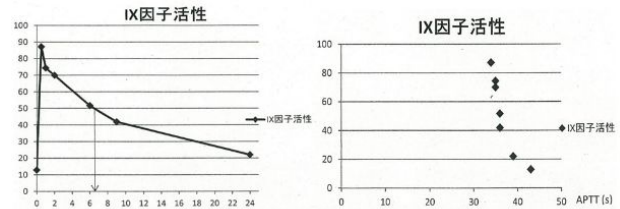
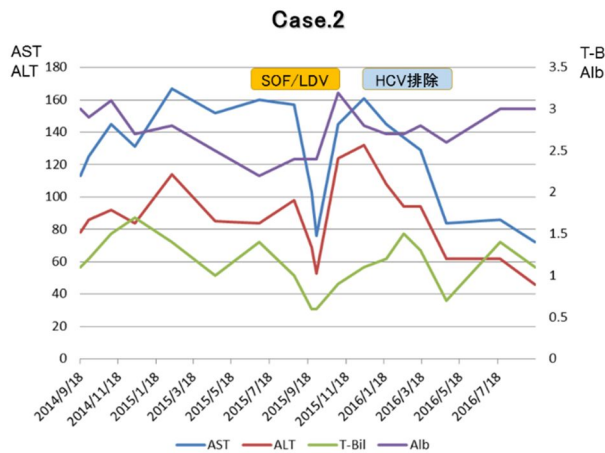
genotype 1a、Child 7B。

治療経過：2000 年 7 月から 2010 年 9 月にかけて、IFN 治療を繰り返すも治療効果なく、2015 年 9 月より SOF/LDV 併用治療を行い、SVR となる。C 型肝炎に対する抗ウイルス治療後に一過性に ALT の上昇を示したが、その後は軽快し、HCV-RNA も検出感度未満を維持している。ART などの薬剤性肝障害などによる非硬変性門脈圧亢進症などの報告もあるように、自験例でも脾腫に伴う血小板減少と傍食道静脈瘤を認め、見かけ上の肝機能とは別に、注意深い観察が必要と思われた。



症例 2 : 43 歳、男性、血友病 B、HCV genotype 1b、Child7B。

凝固第Ⅸ因子 輸注試験施行



治療経過：2005 年から 2013 年にかけて、IFN 治療をおこなうも、HCV 排除に至らず、2015 年 9 月から SOF/LDV 併用治療を施行し、SVR となる。SOF/LDV 治療開始後に一過性に ALT の上昇を示したが、その後は軽快し、HCV-RNA も検出感度以下を維持している。しかし、治療終了から 5 ヶ月後に施行した肝生検組織では、HCV-RNA が検出感度未満となっているものの、肝硬変に至る活動性の肝炎の像を示し、門脈域の線維性拡大と再生結節の形成を示す F4 相当の線維化を示していた。NASH や薬剤性や未知の感染症の原因が寄与している可能性が考えられたが、HCV 排除後もどの程度肝炎の活動性が続くかについては、不明な点も多く、今後のさらなる検討が期待される。

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性があるが、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、ART 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。

SVR が得られた症例でも、肝障害が進行する例が他にもみられており、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。

凝固因子活性のモニタリングの時期についてはガイドラインに示されるように、入室前、手術開始直前、無肝期前、無肝期後半、再灌流後、出血量の増した時点等が必須のポイントとなり、トラフ値が 80~100% となるように適宜補充を行う必要があるが、逆にピーク値が 150~200% を超えることで、血管吻合部での門脈血栓症などを誘発する可能性も懸念されることから、リアルタイムでのモニタリングシステムの構築が不可欠であるとされる。

凝固因子輸注試験：症例 1 に関して、事前に行った輸注試験では第 Ⅸ 因子の半減期が 6 時間と、通常の 24 時間程度に比して短く、回収率も 87% と低力価インヒビターの存在が考えられた。事前の輸注試験の結果からは、脳死肝移植時のボラス投与 8000 単位に加えて、700 単位/時間の持続投与が必要と考えられた。

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について検討し、今後は病院輸血部を含めたさらなるシステム構築が必要

と思われた。

現在通院中の患者については、HCV 排除後の肝機能の推移とともに、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定期的に行うことが重要と思われた。

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、脳死肝移植の至適施行時ならびに凝固因子補充プロトコルの事前評価と対応システムの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) Okubo K, Eguchi H, Asaoka T, *et al.* Identification of Novel and Noninvasive Biomarkers of Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation by Protein Microarray. *Transplant Direct* 2016 Nov 18; 2(12)
- 2) Asaoka T, Ruiz P, *et al.* Clinical significance of intragraft miR-122 and -155 expression after liver transplantation. *Hepatol Res* 45(8): 898-905, 2015.
- 3) 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].
- 4) 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.* 47(3): 742-5, 2015.

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

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 重複感染凝固異常患者の検討—

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 の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が、近年 HCV の治療も大きく変化している。本研究では大阪医療センターに通院中の HIV/HCV 重複感染患者の現況についての検討を行った。

共同研究者 笠井 大介

（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）

A．研究目的

近年の HIV に対する多剤併用療法の進歩により 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 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。HCV の治療は DAA (Direct Acting Antivirals) の発売によりインターフェロンフリーの治療が主流となり、SVR 率も大きく向上するなど、この数年で治療方針や治療成績に大きな変化が認められている。本研究においては当院通院中の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

2016 年 12 月の時点で当院に定期通院中の重複感染凝固異常患者を抽出し、HIV と

HCV の治療経過を解析した。

（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

2016 年 12 月の時点で当院に通院中の重複感染凝固異常患者は 36 名で全員が男性、平均年齢は 43 歳、中央値は 42 歳であった。

2 HIV 感染症の治療成績

当院通院中の 36 名全例に対して抗 HIV 療法が導入されており、HIV-RNA 量は全例で検出感度未満を達成していた（blip によると思われる一過性のウイルス血症は除く）。

3 HCV genotype

HCV genotype は以下の通りであった。

1 型	7 名
1a 型	4 名
1b 型	9 名
2a 型	1 名
3a 型	11 名
不明 (自然治癒)	4 名

4 HCV 治療の現状

通院患者の HCV の治療成績は以下のとおりである。36 名中 28 名で HCV の陰性化が確認されたが、8 名は現在も HCV ウイルス血症が持続していた。

<u>HCV 陰性化</u>	<u>29 名</u>
自然治癒	4 名
IFN 療法で陰性化	13 名
IFN フリー療法で陰性化	12 名
<u>HCV ウイルス血症持続</u>	<u>7 名</u>
G3a 未治療	
G3a SOF/RBV Failure	
G3a IFN/RBV Failure	
G3a 未治療	
G3a 未治療	
G1 未治療	
G3a IFN/RBV Failure	

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 DAA を使用することによりインターフェロンを用いずに高い SVR 率を達成するようになった。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 36 名であり、HIV 感染症に対しては全例良好な治療経過を保っている。HCV においても 28 名でウイルスの陰性化を認めており、内 11 名はインターフェロンフリーで治療を行っていた。これら 11 名の多くは以前にインターフェロン療法を受けるも、ウイルスの陰性化が達成できなかった症例であり、重複感染凝固異常患者においても DAA は優れた抗ウイルス効果を認めていた。一方で HCV が陰性化した症例においても、肝臓の線維化が進行し発癌リスクの高い症例や、肝機能の低下が進行した症例、重複感染患者に特徴的な門脈圧亢進症が進行した症例が認められている。HCV が陰性化した症例のうち 1 名は、ddI の使用歴があり、HCV 陰性化後も肝機能の低下が進行しているため今年脳死肝移植に登録した。また 3 名は Child-Pugh A ではあるが、線維化が強く進行しており、今後発癌のリスクが非常に高いと推測されている。その他、HCV 陰性化後に肝細胞癌を発症した症例も 1 名あり、ウイルスの陰性化が得られるようになった今日においても嚴重な肝臓のフォローと、必要に応じた肝移植の検討が必要と考えら

れた。

一方で HCV ウイルス血症が持続している 8 名のうち、6 例が genotype 3a (G3a) となっている。G3a は治療抵抗性であり、また保険適応の点から現状では治療方法の選択に苦慮することが多いが、重複感染凝固異常患者では G3a の占める割合が多いことより早急に治療体制の確立が望まれる。

E. 結論

HIV/HCV 共に治療が進歩し、殆どの症例でウイルスの陰性化が得られるようになった。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や肝臓癌の発症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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
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。当院で脳死肝移植を施行した血友病 A 患者において、移植前に凝固因子製剤の輸注試験を行い、周術期の第 VIII 因子製剤の投与計画を立てた。また、周術期および肝移植後の第 VIII 因子活性を経時的に測定した。計画に沿った第 VIII 因子製剤の投与により、周術期の第 VIII 因子活性値は、ほぼ 80-120%を維持することができた。肝移植後の第 VIII 因子活性は正常化していないが、第 VIII 因子製剤の定期投与の必要性はなくなった。移植前に薬剤部や検査部などの関連各部署との連携も含め、事前準備を十分におこなうことにより安全に脳死肝移植を施行し得た。

共同研究者

嶋村 剛（北海道大学病院・臓器移植医療部）

後藤 了一（北海道大学病院・消化器外科 I）

A. 研究目的

血友病患者に対する観血的処置の際には、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、肝移植時における血液凝固因子製剤の投与量、投与期間に関しては定まったものがない。

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

本年度当院で脳死肝移植を施行した HCV/HIV 重複感染血友病 A 患者において、移植前に輸注試験を行い、周術期の第 VIII 因子製剤の投与計画を立てた。また、肝移植の周術期および肝移植後の第 VIII 因子活性を経時的に測定し、予測値と比較した。

（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

症例は、40 歳代男性、体重 77kg。重症血友病 A に対して、遺伝子組み換え型第 VIII 因子製剤（ルリオクトコグアルファ）2000 単位、週 3 回の定期輸注療法を施行していた。これまで第 VIII 因子インヒビターの出現歴なし。C 型肝硬変、肝細胞癌に対して脳死肝移植登録となり、待機中に第 VIII 因子製剤の輸注試験を施行した。輸注試験の結果、第 VIII 因子製剤の必要量は、51 単位 /%、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 80-120%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。さらに、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（表 1）。

脳死肝移植に向けた準備として、必要量

の凝固因子製剤を院内の在庫として確保した。また、周術期の第 VIII 因子の測定につき検査部と調整をおこなった。平成 28 年 8 月に脳死肝移植を施行した。周術期の第 VIII 因子活性の推移を図 1 に示す。事前の計画に従った第 VIII 因子製剤の投与法により、周術期の第 VIII 因子活性値は、ほぼ 80-120%を維持することができた。また、術中を通して止血困難な状況はなく、総出血量は 7140mL であった。

図 1

術後の第 VIII 因子活性の推移を図 2 に示す。術後 5 日目より第 VIII 因子製剤の持続投与を漸減したが、第 VIII 因子活性 80%以上を維持するのに第 VIII 因子製剤の追加投与を必要とした。二次的な閉腹手術およびこれに起因した創部出血に対する止血術の際には第 VIII 因子活性を高め維持したが、以後漸減し術後 12 日目に第 VIII 因子製剤の持続投与を中止した。製剤の持続投与中止後、移植後 5 ヶ月目の現在に至るまで第 VIII 因子活性は 30-40%前後で推移しており、肝生検などの観血的処置の際には、一時的に第 VIII 因子製剤の投与を必要としている。

図 2

なお、抗 HIV 薬(テノホビル/エムトリシタピン+ラルテグラビル)に関しては術後 9 日間の休薬を必要としたが、HIV-RNA は測定感度以下を維持していた。

HCV に関しては、genotype 4 型であり、保険適応内での治療が困難であったため、エイズ治療薬研究班から抗 HCV 薬(ソホスブビル+ダクラタスビル)を入手し、移植後 5 ヶ月目より治療を開始している。

D. 考察

血友病患者に対する肝移植周術期の凝固因子製剤の投与法として確立したものはない。今回、脳死肝移植の登録にあたり事前におこなった準備として、輸注試験による凝固因子製剤投与法の決定、院内の凝固因子製剤の確保、検査部との調整をおこなった。移植待機期間が、2 年 4 ヶ月と長かったが、事前の関連各部署との入念な準備により、混乱なく脳死肝移植を施行することができた。また、手術の際の総出血量も非血友病患者に対する脳死肝移植とほぼ同

等で安全に施行することができた。

血友病患者に対する肝移植の場合、移植肝が第 VIII 因子を産生ようになるため、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と報告されていることから、周術期には第 VIII 因子活性のモニタリングすることが望ましいと考えられた。しかしながら、凝固因子活性の測定が可能な検査技師は一部に限られているため、事前に検査部と協議して、肝移植が決定した際には、急遽検査技師の当直シフトを変更してもらうこととした。今回実際に肝移植が行われたのは、休日であったが、検査部の協力により、第 VIII 因子活性のモニタリングが可能であった。

過去の血友病患者に対する脳死肝移植の報告では、ほとんどの症例で移植後 12 時間~4 日目までに凝固因子製剤の投与が中止可能となっている。本症例も凝固因子製剤の定期投与は必要なくなったものの、第 VIII 因子活性値は 30-40%台にとどまっており、観血的処置の際には一時的に第 VIII 因子製剤の投与が必要となっている。肝移植後も凝固因子活性の上昇が不十分な原因として、肝臓からの産生低下、産生された第 VIII 因子の消費亢進、見かけ上の第 VIII 因子活性値の低下などの可能性を考慮したが、血清アルブミン値やフィブリノーゲン値は正常であり、肝臓での蛋白合成能は問題ないと考えられ、肝生検においても生着に問題はみられなかった。また、第 VIII 因子インヒビターの測定を複数回おこなったが、いずれも陰性であり、ループスアンチコアグラントも陰性であった。

血友病患者に対する脳死肝移植後、長期的な経過観察を行った Goldmann らの報告(Hemostaseologie 2015)では、10 例の肝移植後血友病患者(移植後中央値 8 年)における凝固因子活性は 14-96%(中央値 30%)となっていた。この報告からは、肝移植を施行しても必ずしも凝固因子活性は正常化しないことが示唆された。第 VIII 因子は主に血管内皮細胞から産生されることが知られており、肝類洞内皮細胞以外にも糸球体内皮細胞や肺血管内皮細胞などからも産生さ

れると報告されている。肝移植後には、肝類洞内皮細胞からの第VIII因子は新たに産生されるようになるが、肝臓以外の細胞からは第VIII因子は産生されない。このことが、肝移植後も第VIII因子活性が正常化しない原因である可能性が考えられた。

E．結論

本邦 2 例目となる血友病患者に対する脳死肝移植を施行した。各部署との連携も含め、事前準備を十分におこなうことにより、出血を最小限にとどめ、安全に脳死肝移植を施行し得た。肝移植後の凝固因子活性の推移に関しては、個人差も大きく、凝固因子製剤投与の中止方法を確立していくためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

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

非代償性肝硬変患者の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:

HIV/HCV 重複感染患者生存期間の比較対象としての基礎データを得るために、脳死肝移植待機患者のうち Child-Turcotte-Pugh C (CTP-C) に分類される非代償性肝硬変患者の予後予測スコア別ならびに背景疾患別の生存期間を解析した。1014 例を対象に解析を行った結果、CTP スコアと MELD スコアの点数により CTP-C 非代償性肝硬変患者の生存期間は良好に層別化されることが明らかとなった。また、背景疾患としての原発性胆汁性胆管炎と HBV 感染は生存に影響を与える要因であった。

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

HIV/HCV 重複感染患者は HCV 単独感染者と比較して、死亡リスクが高い。このため、現在のわが国の脳死肝移植待機登録にあたり、単独感染者と比較して通常のドナー肝優先権よりランクアップした優先権が与えられる。一方、今後わが国の脳死ドナー肝配分システムは MELD スコアを基準とした新しい配分システムへの変更が予定されている。しかし、HIV/HCV 重複感染者に対する加点に関しては、根拠となるデータが十分ではない。本研究では重複感染患者に対する MELD スコア加点を算出する基礎データとするため、非代償性肝硬変患者全般の生存期間と予後スコアに関して検討を行った。

B. 研究方法

2007 年 4 月から 2015 年 3 月までに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 2210 例から、18 歳未満、再移植患者、劇症肝炎など肝硬変を伴わない患者、Child-Turcotte-Pugh(CTP) A/B 肝硬変患者を除いた、CTP-C 非代償性肝硬変 1014 例を対象とした。死亡と病状悪化による待機リストからの除外を合わせて待機死亡とし、予後スコア別、原疾患別の待機生存期間を比較した。最終転帰の確認は 2015 年 12 月 10 日に行った。

C. 研究結果

対象患者全体の生存期間中央値は 475 日であった。CTP スコアは 1014 例中 320 例が 10 点、270 例

が 11 点と評価され、これらが全体の 58% を占めていた。MELD スコアは中央値が 17 点、最頻値が 16 点、最小値 8 点、最大値 52 点であった(図 1)。死亡に関与する因子を Cox 比例ハザードモデルで検討した結果、単変量解析では高齢、CTP スコア上昇、MELD スコア上昇、背景疾患としての原発性胆汁性胆管炎(PBC)で有意にリスクが増加し、HBV 感染でリスクが低下する傾向が認められた。多変量解析では、年齢調整化 CTP スコア 1 点上昇により 59%、MELD スコア 1 点上昇により 12% 死亡リスクが上昇することが示された。HBV 感染者と PBC 患者の死亡リスクは年齢と CTP スコアで調整化した場合も有意であり、HCV 感染と比較してそれぞれ 26% 低い死亡リスクと 83% 高い死亡リスクを有することが示された。一方、年齢と MELD スコアで調整化した場合、HBV の待機死亡リスクは有意であったが、PBC の待機死亡リスクは統計学的な有意性が失われた。Kaplan-Meier 法による生存曲線は CTP スコア、MELD スコア両者により良好に層別化され、HBV 感染者と PBC 患者の生存曲線は HCV 患者の生存曲線と比較して有意な差が認められた。

D. 考 察

CTP スコアと MELD スコアを用いて CTP-C 非代償性肝硬変患者の生存を良好に層別化することが可能であった。CTP-C 肝硬変患者全体の中で PBC 患者の予後が不良であるが、MELD スコアで評価することにより死亡リスクを他疾患と同等にリスク評価することが可能と考えられた。

E. 結 論

これまで脳死肝移植待機リストに登録された

CTP-C 非代償性肝硬変患者の予後スコア別、原疾患別の待機生存を示した。

図1 CTP スコアと MELD スコアの分布

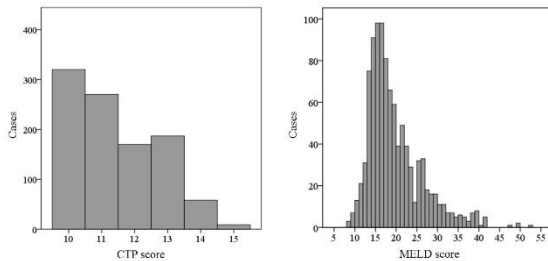


図2 CTP スコア別生存

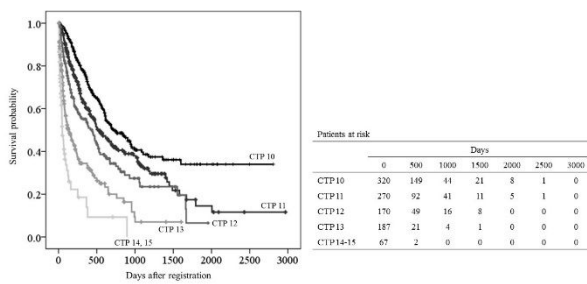


図3 MELD スコア別生存

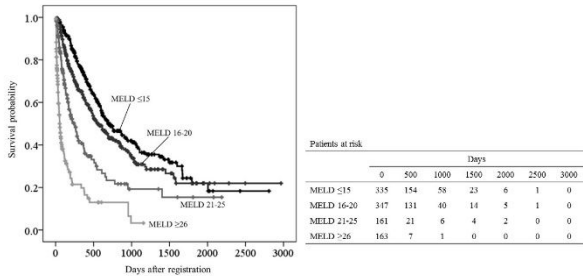
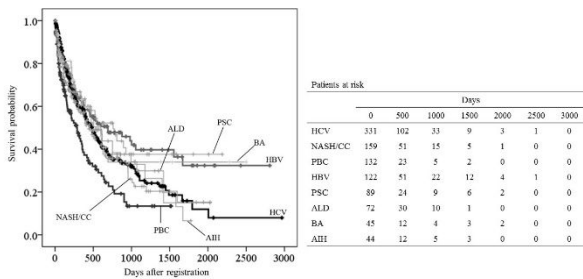


図4 背景疾患別生存



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Genda T, et al. Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: analysis of the liver transplant registry in Japan. Hepatol Res 2017 [Epub ahead of print].

2. 学会発表

玄田拓哉、他. 脳死肝移植待機リストからみた本邦における非代償性肝硬変の現状. 第52回日本肝臓学会総会. 2016年5月19日, 千葉.

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

研究要旨

HIV/HCV 重複感染肝不全に対する肝移植後、HCV に対し直接作用型抗ウイルス薬を投与した 2 例を検討した。

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、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重要である。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が。近年、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経過であった症例の報告がされた。

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植後の HCV に対する治療は、HIV に対する治療、免疫抑制剤投与に追加して、HCV 治療することになり、薬剤相互作用を考慮し確立されたプロトコールはない。われわれは HIV/HCV 重複感染者に対する生体肝移植後に直接作用型抗ウイルス薬を投与した 2 症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

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、難治性腹水となった。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、受診時、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。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。抗 CD25 モノクローナル抗体(basiliximab)の投与は院内で申請の上、インフォームド・コンセントを取得し免疫抑制療法として、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。

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。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。抗 CD25 モノクローナル抗体 (basiliximab) の投与は院内で申請の上、インフォームド・コンセントを取得した。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。(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、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。daclatasvir と anunaprevir の投与終了半年後の HCV-RNA 量は陰性でウイルス学的著効を達成した。術後 38 か月の現在、外来通院中である。

症例 2、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 HCV-RNA は検出感度以下となった、しかし、その後、HCV-RNA 再発しペグインターフェロン、リバビリン療法は中止し、sofosbuvir と ledipasvir を開始し HCV-RNA は検出感度以下となった。その後良好に経過し sofosbuvir と ledipasvir の投与が終了した半年後ウイルス学的著効を達成した。

D . 考察

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 2 症例はこの免疫抑制療法により肝移植後早期は良好に経過した。

肝移植後のどのような時期に HCV に対して治療を開始するかは議論がある。2 症例は preemptive therapy として肝移植後早期にペグインターフェロン、リバビリン療法を開始した。前述の免疫抑制療法により拒絶反応を認めず、術後早期に全身状態が安定したため、症例 1 の HCV に対しては術後第 28 日、症例 2 は術後第 45 日にペグインターフェロン、リバビリン療法の開始が可能であった。

従来のペグインターフェロン、リバビリン療法は低いウイルス学的著効率が問題である。症例 1 は HCV-RNA が減少せず、non-responder となり、症例 2 は HCV-RNA 検出感度以下となったが、治療中に HCV-RNA が再検出され最終的に relapse した。その後、症例 1 は直接作用型抗ウイルス薬 daclatasvir と anunaprevir を投与しウイルス学的著効を達成し、症例 2 は sofosbuvir と ledipasvir を投与しウイルス学的著効を達成した。

HIV/HCV 重複感染者肝移植後は多数の薬剤服用を要し、薬剤相互作用には十分注意が必要である。症例 1 は daclatasvir と anunaprevir との薬剤相互作用を考慮して、抗レトロウイルス療法の etravirine から tenofovir に変更してから直接作用型抗ウイルス薬を開始した。症例 2 の sofosbuvir と ledipasvir は抗レトロウイルス療法と免疫抑制剤の変更を要しなかった。2 症例共に、HCV に対して直接作用型抗ウイルス薬の投与に関連した特記すべき副作用を認めなかった。

E . 結論

HIV/HCV 重複感染肝不全に対する肝移植後 2 例の HCV に対し直接作用型抗ウイルス薬を投与した。安全に投与可能であり、2 例共に HCV のウイルス学的著効を達成した。

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-、移植 51、211-217、2016
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. 2016 Feb;9(1):32-7.
3. Omichi K, Akamatsu N, Mori K,

Togashi J, Arita J, Kaneko J, Hasegawa K, Sakamoto Y, Kokudo N. Asunaprevir/daclatasvir and sofosbuvir/ledipasvir for recurrent hepatitis C following living donor liver transplantation. Hepatol Res. 2016 Nov 22. doi: 10.1111/hepr.12845. [Epub ahead of print]

b . 学会発表

該当なし。

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
 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する脳死肝移植実施症例の報告
 研究分担者 嶋村 剛 北海道大学病院 臓器移植医療部 部長

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染肝硬変症例に対し脳死肝移植を施行した。術前問題点として 脾機能亢進による血小板減少 十二指腸潰瘍出血に対する開腹手術の既往（高度腹腔内癒着の可能性） 広汎な抗 HLA 抗体の存在 第 VIII 凝固因子欠損が挙げられた。血小板減少への対応として移植前のトロンボポエチン受容体作動薬の投与と移植時の HLA 適合血小板の準備を行った。抗 HLA 抗体に対しては、移植前後に抗 CD20 抗体(リツキサン®)の投与と血漿交換を行った。手術時間 13 時間 55 分、出血量 7140ml で脳死肝移植術を施行しえた。経過良好で術後 41 日目に退院となった。本疾患に起こりうる問題点を術前に整理し、準備を入念に行うことで安全な肝移植手術が可能であった。

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

血液製剤による HIV/HCV 重複感染非代償性肝硬変症例に対する安全な脳死肝移植の実施。

B．研究方法

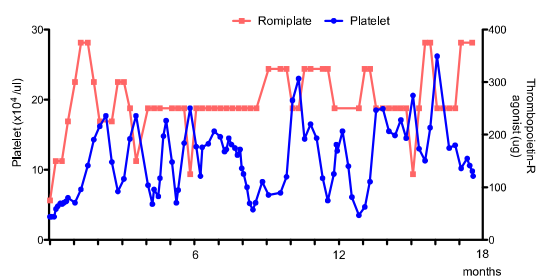
HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例に対し、安全に脳死肝移植を施行するための問題点を整理し対応する。脳死肝移植前後の CBC、生化学・血液凝固検査、第 VIII 因子定量、CD4 数、HCV 並びに HIV ウィルス量、抗 HLA 抗体、免疫抑制剤（タクロリムス、セルセプト）血中濃度、各種培養、CT、腹部 US による画像検査、摘出肝や肝生検標本の病理検査によりその安全性を検証する。倫理面への配慮として「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

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）に対するランダム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 抗体として HLA-A, -B, -Cw, -DR, -DQ 座全

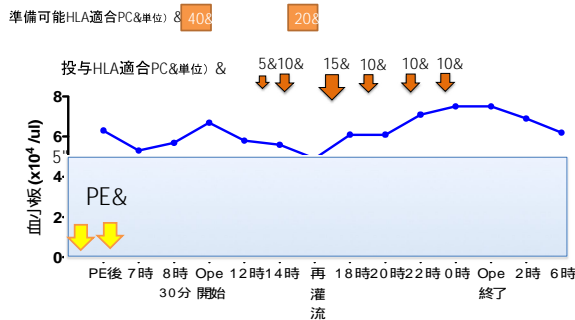
てにおいて MFI 1 万以上の抗 HLA 抗体を広汎に認めた。北海道に適合血小板ドナーが 40 名しか登録されておらず、脳死肝移植時の血小板製剤の緊急入手が難しいことが示唆された。肝移植時には上腹部手術既往による癒着や血友病による第 VIII 因子欠損から術中の出血が予想されたため、血小板数の保持が手術を安全に完遂する条件と考えられた。しかし、脳死肝移植は臨時手術であることから事前の HLA 適合血小板の準備は困難であり、可及的に移植前の血小板数を増加させる対策を行った。トロンボポエチン受容体作動薬（ロミプレート）の使用に対する本研究班と北海道大学病院の臨床研究審査委員会の了承を得た後、ロミプレートの週 1 回投与を開始・継続し、血小板数は脳死肝移植までほぼ 10 万/ μ l 以上を

図 1



維持しえた (図 1)。脳死肝移植ドナー発生時には緊急で HLA 適合血小板を手配し、執刀開始時点で 40 単位のみ準備された。さらに執刀後 6 時間の時点で 20 単位が追加準備され、計 60 単位の HLA 適合血小板を投与した (図 2)。出血量 7140ml、手術時間 13 時間 55 分で脳死肝移植を施行しえた。術前か

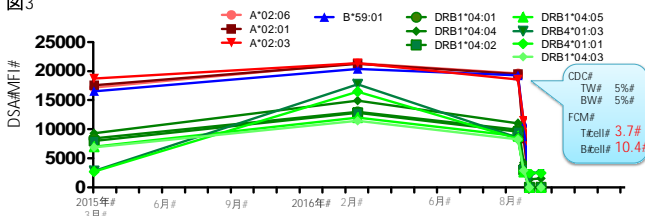
図 2&



らの広汎な抗 HLA 抗体に対しては、移植前のリツキサン 50mg/m² 投与と移植直前 2 回の血漿交換に加えて、移植直後の血漿交換とリツキサン 50mg/m² で対応した。移植時のリンパ球クロスマッチは CDC 陰性、FCXM 陽性であった。脳死ドナーとの HLA 血清型のミスマッチ数は HLA A、B、Cw、DR、DQ の全て合わせて 3 つと比較的少なかったが、HLA A、B 座抗原に対する MFI 18000 以上の抗ドナー抗体 (DSA) を認め、また HLA DR 座に対する DSA も認めた。移植後 6 日目には DSA-MFI は約半分以下に減少し (図 3)、移植後は拒絶反応を認めること無く順調に経過した。術後 41 病日で退院し、現在社会復帰されている。

D. 考察

図 3"



本症例は医学的緊急度 8 点で、脳死肝移植を待機した。これは Child 分類 C の HIV/HCV 重複感染症例が一般的な Child 分類 C の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 点の待機日数は当院の検討 (n=10、2017 年 1 月 22 日現在) で中央値 74.5 日であるが、本症例の待機日数は約 2.4 年と自験例中最長であった。待機中にロミプレートの使用により血小板 10 万以上を維持しえたが、副作用としての血栓形成リスクから綿密なフォローを要した。また広汎な抗 HLA 抗体の存在が判明した直後から、HLA 適合血小板を準備するために北海道赤十字血液センター、北海道大学病院輸血部と事前に十分な協議を重ねた。結果、脳死ドナー発生の連絡からレシピエント移植手術開始までの限られた時間の中で HLA 適合血小板の準備が可能となった。血小板減少、血友病による凝固因子欠損、強固な腹腔内癒着による術中出血から止血・凝固能の維持が難しいと予想される症例であったが、関係機関が協力し総合的に対応することで安全に脳死肝移植を遂行し得た。

E. 結論

血友病 A による第 VIII 因子欠損、HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変、広汎な抗 HLA 抗体が合併した移植困難症例に対し、術前の問題点の整理と入念な準備に加え、脳死ドナー発生時の各方面からの協力により脳死肝移植を安全に完遂した。HIV/HCV 重複感染のハイリスク症例においては、問題点の明確化、術前からの綿密な準備と多面的な対応・協力が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

- 杉山 昂、後藤了一、川村典生、腰塚靖之、渡辺正明、遠藤知之、藤本勝也、近藤 健、山下健一郎、武富紹信、嶋村 剛「HIV/HCV 重複感染肝硬変に対し脳死肝移植を施行した 1 例」第 106 回北海道外科学会。札幌 2017 年 2 月 4 日
- 後藤了一、川村典生、腰塚靖之、渡辺正明、瀬田恒一、遠藤知之、藤本勝也、近

藤健、鈴木友己、山下健一郎、嶋村剛
「HIV/HCV 重複感染肝硬変に対し脳死
肝移植を施行した 1 例」第 16 回東日本
肝移植周術期研究会 東京 2017 年 3 月 11
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 重複感染患者に対する脳死肝移植後の HCV 治療
分担研究者 高槻 光寿
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授

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、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平成 26 年に施行した。症例は 40 代男性、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 日で自宅退院となった。その後、移植から 3 カ月後に HCV 再燃がみられたが、Direct Acting Antivirals (DAA) による治療でウイルスは陰性化、現在肝移植後 2 年半で肝機能良好に経過している。

A. 研究目的

本研究班の研究結果により、血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の肝移植登録基準のランクアップが認められ、その基準により登録された症例に対し平成 26 年に本邦初の脳死肝移植を施行した。術後は順調に経過し自宅退院となったが、その後 HCV の再燃あり。最新治療である Direct Acting Antivirals (DAA) による治療でウイルス駆除に成功した。その治療経過を報告する。

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 antiretroviral therapy (ART) により測定感度以下となったが、HCV 治療に難渋し徐々に肝硬変へと進展した。2012 年に Child-Pugh 8 点 (B) となり医学的緊急度 3 点で脳死肝移植へ登録。その後、2013 年には Child-Pugh 10 点 (C) となり、従来ならば医学的緊急度 6 点のところ、本研究班による緊急度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。手術時間は 11 時間 45 分、出血

量 16,500g 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。肝移植の周術期管理において、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、脳死肝移植登録後より免疫抑制剤との相互作用の少ない raltegravir (RTV) を含むレジメンとし、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 7 日目に術前と同じレジメンで開始した。免疫抑制療法は basiliximab を導入に用いて tacrolimus を 9 日目に開始、血中濃度 10ng/ml 前後を目標として投与量は 10mg/日 前後で安定し、血中濃度の調整に難渋することはなかった。術後 44 日目に自宅退院となり、外来通院中の術後 3 カ月目に肝機能異常が出現し肝生検を施行、HCV 再燃 (A2/F2) の診断で治療を開始した。HCV genotype は 1b、HCV-RNA は 6.7 log IU/ml であった。
(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

治療は、まずIFN 2b + リバビリン + シメプレビルで開始した。しかし一過性にHCVのウイルス量は減少し肝機能も改善したもののNS3変異によるviral breakthrough が起こり、ウイルス量の再上昇、肝機能も再増悪した。そこでIFNフリー治療であるソフォスブビル + レディパスビルを開始、HCV-RNAは陰性化しsustained virological response (SVR)を達成し肝機能も正常化した。肝生検でも肝炎はA1に改善したが、線維化の程度は若干増強した(F3)。現在、肝移植後2年半経過し、肝機能良好で経過している。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植の周術期管理において、HIV/HCV ともに治療のタイミングと内容がポイントとなる。HIV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。HCVについては術後急性期予防的治療を行わず、HCVの再燃を確認してから治療を開始した。シメプレビルを含む3剤で治療を開始したがNS3変異によるviral breakthroughにより制御できず、現在genotype I型に対する標準治療となっているソフォスブビル + レディパスビルでSVRを達成できた。近年、いわゆるDAA治療によるHCV駆除効果が劇的に改善しており、ほぼ100%近くの症例でSVRを達成できるようになっている。本例もgenotype 1bのHCVに対し良好にコント

ロールできているが、一般的に多彩なgenotypeを示す血液製剤由来のHIV/HCV重複感染症例にどう対応するかが課題として残されている。また本症例でも肝炎は改善したものの線維化はむしろ進行しており、重複感染者における線維化進行はHCVの病勢と無関係である可能性もあり、その解明も引き続き今後の課題となる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Hidaka M, Soyama A, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. β -cell function prior to liver transplantation contributes to post-operative diabetes. *Biomed Rep.* 2016;5:749-757.
2. Hidaka M, Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Ono S, Adachi T, Natsuda K, Kugiyama T, Hara T, Okada S, Imamura H, Miuma S, Miyaaki H. The Kupffer Cell Number Affects the Outcome of Living Donor Liver Transplantation from Elderly Donors. *Transplant Direct.* 2016;2:e94.
3. Miuma S, Ichikawa T, Miyaaki H, Haraguchi M, Tamada Y, Shibata H, Taura N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. Efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon and Ribavirin in Combination with Simeprevir to Treat Hepatitis C Virus Infections After Living Donor Liver Transplantation. *J Interferon Cytokine Res.*

2016;36:358-66.

4. Sakimura C, Eguchi S, Yamanouchi K, Minami S, Kuba S, Hayashida N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Maeda S, Kuroki T. The first report of the thyroid function of haemophilic patients with HIV/HCV co-infection in Japan.

Haemophilia. 2016;22:e130-3.

5. Inoue Y, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Kinoshita A, Natsuda K, Baimakhanov Z, Kugiyama T, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Does the development of chronic kidney disease and acute kidney injury affect the prognosis after living donor liver transplantation?

Clin Transplant. 2016;30:518-27.

2. 学会発表

1. 曾山明彦, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 夏田孔史, 原 貴信, 高槻光寿, 竹田昭子, 松尾孝之, 田崎 修, 江口 晋.

脳死肝移植を増やすために移植医ができること、すべきこと.

第 34 回 日本肝移植研究会 旭川

2016.7.7-8.

2. 三馬 聡, 宮明寿光, 佐々木龍, 宮副由梨, 山道 忍, 中鋪 卓, 山島美緒, 末廣智之, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦.

肝移植後 HCV 再感染症例に対する DAA 製剤治療成績.

第 34 回 日本肝移植研究会 旭川

2016.7.7-8.

3. 三馬 聡, 宮明寿光, 柴田英貴, 田浦直太, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦.

HCV 関連肝移植症例における DAA 製剤治療の意義.

第 52 回 日本移植学会総会 東京
2016.9.29-10.1.

4. 高槻光寿, 夏田孔史, 日高匡章, 曾山明彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 原 貴信, 藤田文彦, 金高賢悟, 江口 晋. HIV/HCV 重複感染に対する肝移植: 最新治療を組み合わせた周術期管理の工夫. 第 52 回 日本移植学会総会 東京
2016.9.29-10.1.

5. 高槻光寿, 夏田孔史, 日高匡章, 曾山明彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 原 貴信, 今村一步, 岡田怜美, 藤田文彦, 金高賢悟, 山崎一美, 八橋 弘, 江口 晋. HIV/HCV 重複感染者における線維化マーカーとしての Mac-2 binding protein(M2BPGi)測定の意義.

第 58 回日本消化器病学会大会 神戸

2016.11.3-6.

6. 三馬 聡, 宮明寿光, 佐々木 龍, 宮副由梨, 山道 忍, 中鋪 卓, 山島美緒, 末廣智之, 柴田英貴, 田浦直太, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦.

肝移植後 HCV 再感染症例に対する DAA 製剤治療成績

第 20 回日本肝臓学会大会 神戸

2016.11.3-6.

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 重複感染通院例のうち、前年度には半数弱を占めていた HCV-RNA 陽性例の多くで、直接作用型抗 HCV 薬（DAA）を用いた治療により HCV 排除が達成された。しかし、DAA による HCV 排除後の自然経過に関する十分な情報が存在しないことから、HCV を排除できた症例においても引き続き嚴重な経過観察が必要である。腎不全例や非代償性肝硬変例など HCV 排除を達成できていない症例の存在も想定されることから、必要時に肝移植を行える体制は維持される必要がある。

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

非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染例のうち、2016 年時点で当センターに通院している例を対象として、直接作用型抗 HCV 薬（DAA）による（インターフェロンを含まない）抗 HCV 療法が行われた症例の治療成績、抗 HCV 療法が行われなかった症例の現状、を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を含む）は対象から除外した。

（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

HCV/HIV 重複感染血液凝固異常症例における DAA 療法の治療成績

HCV/HIV 重複感染血液凝固異常症例 27 例に対して DAA 併用療法が行われた。レジメンは genotype 1（serotype 1）および genotype

1+2 では Sofosbuvir/Ledipasvir、genotype 2 では Sofosbuvir + Ribavirin、genotype 3 については国内承認薬が存在しなかったため臨床研究として Sofosbuvir + Daclatasvir による、それぞれ 12 週間の抗 HCV 療法を行った。治療成績を表 1 に示す。

geno-type	HCV-RNA UD の割合			SVR12
	4wk	8wk	12wk	
1 (n=21)	14/21 (67%)	21/21 (100%)	21/21 (100%)	21/21 (100%)
1+2 (n=2)	1/2 (50%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)
2 (n=1)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
3 (n=3)	2/3 (67%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)

表 1 DAA 治療開始後の HCV-RNA 推移(UD: 検出感度未満)

Sofosbuvir/Ledipasvir による治療を行った 1 例において、投与 11 週時点で下肢のしびれが出現し血管炎が疑われたが、抗血小板薬投与により最終的には症状は自然軽快し、後遺

症はみられなかった。その他 DAA 治療による重篤な有害事象は認められなかった。治療終了後の発癌例は現時点ではみられていない。

抗 HCV 療法が行われなかった症例の現状

当センターを主な通院先とする症例のうち、DAA 治療が開始されていないのは 4 例であった。うち 2 例は治療準備中（併用薬調整を含む）であったが、2 例は慢性腎不全を合併する genotype 1a 例で、薬物相互作用や NS5A 変異の存在により既承認薬による HCV 排除が困難と考えられた症例であった。いずれも維持透析中であり Child 分類による肝予備能評価は困難であるが、画像所見等から肝線維化の進行が疑われる状態にある。

D. 考察

2015 年の時点では、当センター通院中の非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染者 79 例の半数弱にあたる 37 例が HCV-RNA 陽性であり、維持透析中のため Child 分類による評価が難しい 2 例を除く 35 例中 33 例が Child A 相当であった。2015 年に解析対象となった症例の一部は通院先の変更などの理由により今回の解析対象に含まれていないが、継続通院中かつ DAA による治療の適応と考えられる症例のほとんどに対して治療が行われ、治療が行われた全例で HCV 排除が達成されていた。

HCV が排除された症例においてはさらなる肝線維化の進展や発癌のリスクが低下することが期待されるが、インターフェロンを含まない治療による HCV 排除後の長期予後に関しては HCV 単独感染者も含め十分な情報がなく、さらに重複感染の期間が長い症例における発癌や肝線維化進展のリスクが HCV 単独感染者と同等であるかも不明であることから、引き続き厳重な経過観察が必要である。

治療対象とならなかった 4 例のうち 2 例は腎不全のため Sofosbuvir が使用できず、薬物相互作用や NS5A 変異のため既承認薬による HCV 排除は困難との判断で治療が見送られている。幸い今後も多くの新規 DAA の登場が予想されており、将来的には腎不全例も含めほとんどの症例 HCV 排除を達成可能となることが期待されるが、それまでに線維化が進展する可能性もある。また既に非代償性肝硬変に至っている症例は既承認薬による治療が困難であり、このような症例が他施設から紹介される事例が時にあることも考えると、必要時に肝移植を行える体制は今後も維持される必要がある。

なお、本研究班の成果として 2012 年より重複感染者における医学的緊急度のランクアップ制度が運用されているが、DAA 治療により HCV 排除を達成した場合にランクアップの対象から外れることを懸念する当事者からの相談がみられた。本制度の対象となる血友病症例においては重複感染の期間が 30 年以上にわたっており、肝移植を必要とする状態に至るには HIV の重複感染が大きく影響していると考えられ、DAA 治療による HCV 陰性化を理由にランクアップ対象から除外するのは不適切である。HCV 排除を達成できれば移植に至った場合でも術後の管理を容易にすることから、DAA 治療は可能な状況である限り移植適応のある全員に行われるべきである。特に肝線維化がある程度進行した症例においては治療が急がれる状況にあり、治療をためらわせる要因となりうるこの問題は早急に整理される必要がある。

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、DAA 療法により

HCV 排除が達成された。しかし、HCV を排除できていない症例が存在するほか、HCV 排除後に肝移植が必要な状態に至る可能性もあることから、必要時に肝移植を行える体制は今後も維持される必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

[論文]

Maki H, Kaneko J, Tsukada K, Kokudo N, et al. 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. 2016 Feb;9(1):32-7.

Togashi J, Akamatsu N, Tsukada K, Kokudo N, et al. Living donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. Liver Transpl. 2016 Mar;22(3):366-70.

[口頭発表]

上村 悠，塚田 訓久，岡 慎一，他．当院における HIV・HCV 重複感染者の肝炎の現況．第 30 回日本エイズ学会（鹿児島）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

肝移植後 C 型肝炎ウイルス再感染に対する DAA 製剤による IFN-free 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 消化器病態制御学 教授

研究要旨 近年、Direct Acting Antivirals による IFN-free 療法が肝移植後 C 型肝炎再感染症例に対し積極的に導入されている。今回、当院にて導入された同 IFN-free 療法の治療効果について解析を行った。当科では肝移植後 C 型肝炎再感染症例に対し、Daclatasvir/Asunaprevir 併用療法 8 例、Sofosbuvir/Ledipasvir 併用療法 11 例が導入されていた。これら全ての症例で治療は完遂され、ウイルス陰性化が得られていた。また重篤な副作用、拒絶反応誘導も認められなかった。IFN-free 療法は肝移植後 HCV 再感染症例に対し、高い抗ウイルス効果、忍容性があると考えられた。

共同研究者

三馬 聡（長崎大学病院 消化器内科 助教）

A. 研究目的

Direct Acting Antivirals (DAA) 製剤の登場後、C 型肝炎 (HCV) の治療は大きく変わった。特に 2014 年 9 月からはインターフェロン (IFN) を併用しない IFN-free 療法が施行できるようになり、高い治療効果が報告されている。そして従来 IFN 難治であった肝移植後 HCV 再感染症例においてもその治療効果が期待されている。当科では、肝移植後 HCV 再感染症例に対し積極的に IFN-free 療法を導入しており、その治療効果について解析し、有用性を検討した

B. 研究方法

Fibrosing cholestatic hepatitis が疑われる黄疸症例を除く、肝移植後 HCV 再感染症例で、当科で IFN-free 療法が導入された 19 例 (Daclatasvir/Asunaprevir 併用療法 (DCV/ASV): 8 例、Sofosbuvir/Ledipasvir 併用療法 (SOF/LDV): 11 例) を対象とし、これら症例における抗ウイルス効果 (Rapid virological response (RVR)、End of treatment response (ETR)、Sustained virological response (SVR12)) 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し、資料取扱の際は極力 ID 等での個人識別を行うよう取

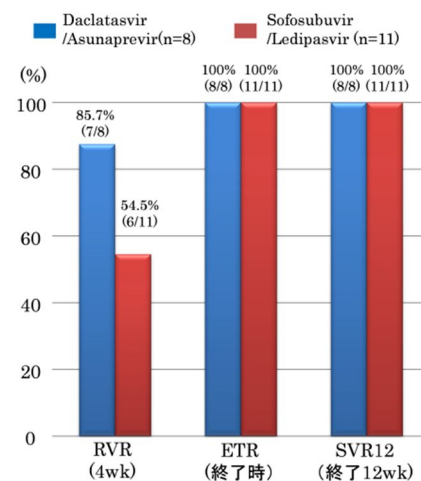
り計らった。

C. 研究結果

DCV/ASV 療法は、NS5A DAA 耐性変異を認めない症例にのみ導入された。脳死移植症例が 1 例含まれていた。RVR は 87.5% (7/8)、ETR は 100% (8/8)、SVR12 は 100% (8/8) の症例で達成された (下図)。

一方、SOF/LDV 療法は、NS5A DAA 耐性変異の有無に関わらず導入され、3 例で Y93H 耐性変異が認められた。脳死移植症例が 2 例含まれていた。RVR は 54.5% (6/11)、ETR は 100% (11/11)、SVR12 は 100% (11/11) の症例で達成された。

肝移植症例における IFN-free 療法によるウイルス陰性化率



両療法ともに全症例で治療は完遂され、治療中の重篤な副作用、拒絶反応誘導は認められなかった。

D. 考察

本研究により、肝移植後 HCV 再感染症例においても、IFN-free 療法は高い治療効果、忍容性を示すことが明らかとなった。

肝移植後 HCV 再感染症例に対する IFN 療法は、免疫抑制状態における著明な高ウイルス血症、免疫抑制剤内服による肝細胞内における IFN signal の低下などの「IFN 治療効果自体の低下」、及び IFN 治療による発熱、骨髄抑制などの副作用、IFN 治療に惹起される拒絶反応などの「IFN 治療の継続困難性」が、主な IFN 治療難治性の要因であった。IFN-free 療法はこういった問題を凌駕しており、これが非常に良好な治療成績として表れているものと考えられる。

一方で、これら DAA 製剤による IFN-free 療法は、ウイルス複製阻害が主な作用機序であり、IFN 療法のように免疫賦活化を惹起するものではない。このため基本的に HCV の免疫学的排除機構は誘導しない。近年、肝移植後 HCV 再感染症例に対する IFN-free 療法後、“Occult HCV” と呼ばれる、血清学的に HCV RNA 陰性であるも、肝組織、末梢血リンパ球に HCV RNA が微量に存在する病態が明らかとなってきた。これら病態が肝移植後臨床経過にどのように影響を与えるかまだ不明であるが、HIV 重複感染症例を初めとし、HCV 排除後の臨床経過については、今後十分に注視する必要があると考えられる。

E. 結論

IFN-free 療法は肝移植後 HCV 再感染症例に対しても高い抗ウイルス効果、忍容性を示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Akazawa Y, Nakao K: Lipotoxicity

pathways intersect in hepatocytes: endoplasmic reticulum stress, c-Jun N-terminal kinase-1, and death receptors.

Hepatol Res 46(10): 977-984, 2016

2) Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miura S, Honda T, Shibata H, Toriyama K, Nakao K: Significance of Hepatic Insulin Clearance in Patients with Chronic Hepatitis C and Non-alcoholic Fatty Liver Disease.

Intern Med 55(9): 1049-1054, 2016

3) Miura S, Ichikawa T, Miyaaki H, Haraguchi M, Tamada Y, Shibata H, Taura N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K: Efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon and Ribavirin in Combination with Simeprevir to Treat Hepatitis C Virus Infections After Living Donor Liver Transplantation.

J Interferon Cytokine Res 36(6): 358-366, 2016

4) Yoshimura E, Ichikawa T, Miyaaki H, Taura N, Miura S, Shibata H, Honda T, Takeshima F, Nakao K: Screening for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis by cirrhosis-related symptoms and a history of overt hepatic encephalopathy.

Biomed Rep 5(2): 193-198, 2016

5) Haraguchi M, Miyaaki H, Ichikawa T,

Shibata H, Honda T, Ozawa E, Miuma S, Taura N, Takeshima F, Nakao K: Glucose fluctuations reduce quality of sleep and of life in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2016 Sep 13. [Epub ahead of print]

6) Uchida S, Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Honda T, Shibata H, Haraguchi M, Senoo T, Nakao K: Risk factors for osteoporosis in patients with end-stage liver disease. *Biomed Rep* 5(5): 629-633, 2016

7) Katsura E, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Hidaka M, Soyama A, Takeshima F, Eguchi S, Nakao K: Elevated Fasting Plasma Glucose before Liver Transplantation is Associated with Lower Post-Transplant Survival. *Med Sci Monit* 22: 4707-4715, 2016

8) 伊東亜由美, 森永芳智, 石原香織, 白井哲也, 森 智崇, 原口雅史, 中尾一彦, 柳原克紀: 検査室の介入と患者指導によりカリウムの偽高値が改善した一例. *医学検査* 65(3): 310-316, 2016

9) 三馬 聡, 中尾一彦: C型肝炎に対する新しい治療. *長崎市医師会報* 50(7): 18-22, 2016

2.学会発表

1) Miyazoe Y, Miuma S, Kanda Y, Miyaaki H, Taura N, Nakao K,

Shibata H: Characteristics of extracellular vesicles secreted from senescent hepatic stellate cells. *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2016) HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】* : 255A

2) Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Nakao K: Risk factors of liver steatosis or non-alcoholic steatohepatitis after living liver donor transplantation. *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2016) HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】* : 573A-574A

3) Miyaaki H, Taura N, Miuma S, Ozawa E, Shibata H, Honda T, Nakao K: Significance of Hepatic Insulin Clearance in Patients with CHC and NAFLD.

Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016) Hepatol Int 10(Suppl 1) : S166

4) Haraguchi M, Miuma S, Akazawa Y, Shibata H, Honda T, Miyaaki H, Taura N, Ichikawa T, Nakao T: Geranylgeranylacetone exerts anti-hepatitis B virus activity by suppressing enhancer-1 activity. *Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016) Hepatol Int* 10(Suppl 1) : S199

- 5) Miyazoe Y, Taura N, Miyaaki H, Nakao K: Relation of the nucleoside analogues therapy and HBsAg in patient with hepatitis B virus related HCC .
Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016)
Hepatol Int 10(Suppl 1) : S260
- 6) Sasaki R, Taura N, Nakao K: Changes in levels of venous blood ketone bodies after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma.
The 12th JSH Single Topic Conference
Program & Abstract Book 121P
- 7) Miyazoe Y, Taura N, Nakao K: RELATION OF THE NUCLEOSIDE ANALOGUES THERAPY AND HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN IN PATIENT WITH HEPATITIS B VIRUS RELATED HEPATOCELLULAR CARCINOMA.
International Liver Cancer Association Annual Conference (ILCA2016)
FINAL PROGRAMME & BOOK OF ABSTRACTS 99P
- 8) Taura N, Nakao K: SPONTANEOUS LOSS OF HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN AND ANTIBODY, BASED ON A LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY IN JAPAN.
ILC2016
- 9) 宮明寿光、田浦直太、三馬 聡、柴田英貴、本田琢也、中尾一彦: 非アルコール性脂肪性肝障害, C型慢性肝炎におけるインスリン分泌、肝インスリンクリアランスの検討 .
日本内科学会雑誌 105 巻 Suppl.
Page243, 2016
- 10) 山島美緒、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: ソラフェニブ治療における骨格筋量の変化と予後の関連性 .
肝臓 57(Suppl.1) : A163, 2016
- 11) 田浦直太、宮明寿光、三馬 聡、中尾一彦: 慢性腎疾患症例におけるダクラシル, アスナプレビル の有用性についての検討 .
肝臓 57(Suppl.1) : A180, 2016
- 12) 末廣智之、宮明寿光、佐々木 龍、原口雅史、宮副由梨、山道 忍、高木裕子、中舗 卓、山島美緒、柴田英貴、本田琢也、小澤栄介、三馬 聡、田浦直太、中尾一彦: HCC に対する TACE 治療における血清中の exosomal micro-RNA の意義 .
肝臓 57(Suppl.1) : A248, 2016
- 13) 佐々木 龍、田浦直太、中尾一彦: 肝癌治療におけるケトン体測定 の有用性 .
肝臓 57(Suppl.1) : A253, 2016
- 14) 宮明寿光、田浦直太、三馬 聡、小澤栄介、柴田英貴、本田琢也、中尾一彦: C型慢性肝炎における脂肪肝およびインスリン抵抗性の遺伝子多型が病態に及ぼす影響について .
肝臓 57(Suppl.1) : A272, 2016

- 15) 原口雅史、宮明寿光、田浦直太、野崎彩、原口 愛、市川辰樹、阿比留教生、中尾一彦: 肝硬変患者における血糖変動と睡眠障害及び肝性脳症との関連についての検討.
肝臓 57(Suppl.1):A287, 2016
- 16) 森内拓治、馬場みなみ、賀来敬仁、田浦直太、柳原克紀、中尾一彦: 肝腎コントラストの有無区分による病理所見 steatosis とフィブロスキャン Controlled attenuation parameter (CAP) 値との関係について.
肝臓 57(Suppl.1):A340, 2016
- 17) 玉田陽子、宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、佐藤丈顕、阿比留正剛、中尾一彦、八橋 弘: デルタ肝炎例における HBV, HDV genotype の分子疫学的解析.
肝臓 57(Suppl.1):A421, 2016
- 18) 中尾一彦: 肝疾患と耐糖能異常、脂肪毒性について.
日本消化器病学会中部支部例会抄録集 29P, 2016
- 19) 宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、柴田英貴、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 当院での肝移植における内科医の役割.
日本肝移植研究会抄録集 59P, 2016
- 20) 三馬 聡、宮明寿光、佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後 HCV 再感染症例に対する DAA 製剤治療成績.
日本肝移植研究会抄録集 67P, 2016
- 21) 山道 忍、三馬 聡、佐々木 龍、宮副由梨、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: HCV 関連生体肝移植症例の移植前後の HCV NS5A 耐性変異変化の解析.
日本肝移植研究会抄録集 68P, 2016
- 22) 末廣智之、三馬 聡、柴田英貴、本田琢也、小澤栄介、宮明寿光、田浦直太、竹島史直、中尾一彦、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、安倍邦子、江口 晋: 生体肝移植後のタクロリムス増量に伴い増悪し、診断されたクローン病の一例.
日本肝移植研究会抄録集 91P, 2016
- 23) 永松雅朗、原口雅史、本田琢也、柴田英貴、小澤栄介、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植後患者における経皮的肝生検術後に発症した敗血症症例についての検討.
日本肝移植研究会抄録集 126P, 2016
- 24) 三馬 聡、宮明寿光、柴田英貴、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: HCV 関連肝移植症例における DAA 製剤治療の意義.
移植 Volime51(第 52 回日本移植学会総会臨時号):225, 2016
- 25) 宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、柴田英貴、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植前後における骨密度についての検討.
移植 Volime51(第 52 回日本移植学会総会臨時号):247, 2016
- 26) 宮明寿光、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後患者における脂肪肝発生および耐糖

能の変化に及ぼす因子の検討.

肝臓 57(Suppl.2): A488, 2016

- 27) 原口雅史、永松雅朗、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植後患者における経皮的肝生検術後に発症した敗血症についての検討.

肝臓 57(Suppl.2): A586, 2016

- 28) 三馬 聡、宮明寿光、佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後 HCV 再感染症例に対する DAA 製剤治療成績.

肝臓 57(Suppl.2): A587, 2016

- 29) 田浦直太、宮明寿光、中尾一彦: 非ウイルス性肝癌の特徴についての検討.

肝臓 57(Suppl.2): A588, 2016

- 30) 宮副由梨、田浦直太、佐々木 龍、山道忍、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、高木裕子、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 肝硬変症例における IgG4 関連疾患についての検討.

肝臓 57(Suppl.2): A609, 2016

- 31) 山道 忍、三馬 聡、佐々木 龍、宮副由梨、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: HCV 関連生体肝移植症例の移植前後の HCV NS5A 耐性変異変化の解析.

肝臓 57(Suppl.2): A587, 2016

- 32) 田浦直太、加藤有史、中尾一彦: 住民検

診からみた HBs 抗体の獲得率についての検討.

肝臓 57(suppl.3) :A684, 2016

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

長崎県肝炎医療助成制度からみた C 型肝炎患者の現況

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型肝炎に対する新規抗ウイルス療法は、高い確率でウイルスが排除される。そしてインターフェロン（IFN）を併用しないことから IFN 治療に伴う副作用による治療導入の障害は軽減される。これにより治療導入者の背景が変わってくるのが想定される。本研究では、長崎県の肝炎医療助成制度を申請した C 型肝炎患者の特徴を検討した。IFN 治療と比較して、IFN-free 治療の対象者は、70 才以上、肝硬変症例へシフトしていた。IFN 治療と比較して IFN-free 治療により、女性の治療者が増加していた。

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
中尾 一彦 長崎大学病院 消化器内科
泉 栄太郎 長崎県福祉保健部医療政策課

A. 研究目的

C 型慢性肝疾患のウイルス排除を目的とした治療薬剤はインターフェロンのみであった。近年、直接作用型抗ウイルス剤（DAAs: direct acting antivirals）である新規経口薬が開発され、インターフェロンを用いない治療法が可能となった。これに伴い長崎県では 2014 年 12 月に肝炎医療費助成制度にインターフェロンフリー治療が追加された。インターフェロンが治療に使われなくなることで、C 型肝炎患者の受療動向に変化がみられたかを検討した。

B. 研究方法

2008 年 4 月～2016 年 10 月 18 日に長崎県肝炎医療助成受給者 3,773 人（IFN 治療 2,185 人、IFN-free 治療 1,588 人）を対象とした。

（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

対象者の背景を表 1 に示す。IFN 群は男

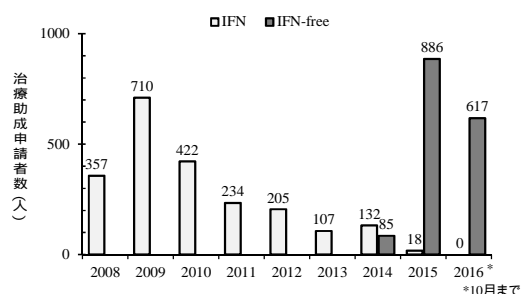
性 1,152 例（52.7%）に対し IFN-free 治療群 70 例（44.2%）と有意に低率であった（ $p<0.001$ ）。IFN-free 治療導入により女性に治療対象者がシフトしていた。年齢中央値は IFN 治療群 59 才、IFN-free 治療群 68 才と有意に高かった（ $p<0.001$ ）。また病態が肝硬変であった症例は、IFN 治療群で 43 例（2.0%）、IFN-free 治療群で 253 例（15.9%）と IFN-free 治療群が有意に高率であった（ $p<0.001$ ）。

（表 1）IFN-free 医療費受給者の背景

	IFN	IFN-free	p
期間	'08年4月～ '16年10月 (8年6ヶ月)	'14年12月～ '16年10月 (1年10ヶ月)	-
受給者数	2,185	1,588	-
男, n (%)	1,152 (52.7)	702 (44.2)	<0.001
年齢中央値	59 (19 - 81)	68 (22 - 89)	<0.001
genotype 1, n (%)	-	1,273 (80.2)	-
肝硬変, n (%)	43 (2.0)	253 (15.9)	<0.001
助成1万円, n (%)	-	1,501 (94.5)	-

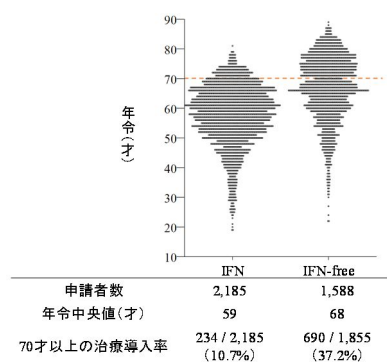
肝炎治療助成申請者数の年次推移（2008 年 4 月から 2016 年 10 月）を図 1 に示す。IFN 治療群は 2009 年の 710 名をピークに

その後漸減していた。2014年12月から申請受付が始まった IFN-free 治療群は 2015 年には 886 名と過去最大数であった。



(図1) 肝炎治療助成申請者数の推移

IFN 治療群と IFN-free 治療群のそれぞれの年齢を図2に示す。70才以上の占める割合は IFN 治療群で 234 例(10.7%)に対し、IFN-free 治療群で 690 例(37.2%)と、IFN-free 治療群が高率であった。



(図2) 治療法と年齢

D. 考察

従来行われてきた IFN 治療は、主に 70 才以下の C 型肝炎患者に投与されてきた。しかし C 型肝炎患者が高齢化し、70 才を超える症例が増え、それに従い様々な副作用が出現しやすい IFN の治療対象患者が漸減した。その結果、治療助成制度の申請者が減少してきたと考えられる。一方で 2014 年 12 月から IFN-free 治療が助成制度の対象となると、副作用も少ないことから高齢者も投与可能となり、70 才以上の C 型肝炎患者の申請数が増加したと考えられた。

しかも IFN 治療では十分な治療効果が得られなかった肝硬変症例が、IFN-free 治療となり、申請数が増加していた。

IFN-free 治療が治療助成の対象となり、

肝癌のハイリスク群の要件となる 70 才以上の高齢、肝硬変に治療対象がシフトしていた。これにより今後の C 型肝炎の発癌に対してどの程度影響するのか興味深いところである。

また今回の検討で IFN-free 治療は、IFN 治療より女性の申請者が増加していたことがわかった。IFN 治療の副作用である脱毛、また IFN にリバビリンを併用することで貧血をきたすことから、女性にとっては治療導入に障害があった。IFN-free 治療は、とくに geotype1 においてこれらの問題点を緩和したと考えられ、その結果申請者の割合が男性を超えたと考えられた。また高齢の女性は IFN 治療抵抗性の要因でもあり、ウイルス排除を達成できなかった nonSVR 例が少なくなかったことも考えられた。

E. 結論

1. IFN 治療と比較して、IFN-free 治療の対象者は、70 才以上、肝硬変症例へシフトしていた。
2. IFN 治療と比較して IFN-free 治療により、女性の治療者が増加した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hashimoto S, Yatsushashi H, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Uchida S, Bekki S, Kugiyama Y, Nagata K, Nakamura M, Migita K, Nakao K. Rapid Increase in Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration during Hepatitis C Interferon-Free Treatment. PLoS One. 2016 Sep 28;11(9):e0163644.

2. 学会発表

予定あり

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
Genotype 1 C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法

研究分担者 四柳 宏 東京大学医科学研究所 教授

研究要旨 Genotype 1 HCV の症例に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法効果の解析を行った。ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法を行った 152 例の患者中、治療を完遂した 138 例について解析を行った。138 例中 125 例が SVR12 を達成した。HCV NS5A 領域の変異のない 112 例での SVR は 111 例（99%）、変異のある 26 例での SVR は 14 例（54%）であった。PCR-Invader 法で Y93 変異の割合を調べ、治療効果との関連を検討したところ、Y93H が 25%以下での 5 例は全例が SVR12 を達成していたが、26%以上の 20 例では 8 例（40%）のみが治癒していた。ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法では NS5A の変異を評価した後に治療を行うことが有用であることが示された。

共同研究者

池田裕喜、渡邊綱正（聖マリアンナ医科大学）

奥瀬千晃、鈴木通博（川崎市立多摩病院）

A．研究目的

C 型慢性肝炎の治療はインターフェロンフリー療法（DAA 療法）が第一選択になっている。肝移植の適応がある患者に対する DAA 療法も治療が開始されており、これまでの DAA 療法の効果と問題点をきちんと評価することが大切である。

ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法は本邦で最初に導入された治療であり大きな役割を果たしたが、ウイルス排除に失敗した際の薬剤耐性、ことに NS5A 領域の薬剤耐性が生じ、これがなかなか排除されないことが問題になっている。

今回こうした患者の特徴や耐性株に関する検討を行った。

B．研究方法

聖マリアンナ医科大学附属病院、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院、川崎市立多摩病院でダクラタスビル+アスナプレビル併用療法を受けた HCV Genotype 1 に感染した患者の解析を行った。患者背景、検

査情報に加え、PVR-invader assay による薬剤耐性検査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は 1964 年のヘルシンキ宣言を遵守して行われた（聖マリアンナ医科大学倫理委員会承認、No. 2086）。

C．研究結果

ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法を行った 152 例の患者中、治療を完遂した 138 例について解析を行った。138 例中 125 例が SVR12 を達成した。HCV NS5A 領域の変異のない 112 例での SVR は 111 例（99%）、変異のある 26 例での SVR は 14 例（54%）であった。PCR-Invader 法で Y93 変異の割合を調べ、治療効果との関連を検討したところ（表 1）の通りであった。

治癒が得られなかった症例を（表 2）に示す。12 例の症例で SVR12 が得られなかった。Y93H の割合が高い症例は Breakthrough となる傾向があった。

89, 99-105, 2017.

D. 考察

ダクタラスビル・アスナプレビル併用療法が最初に上市された際には非治癒例の詳細はわからなかった。非治癒例では NS3, NS5A 領域に薬剤耐性変異 (Resistance Associated Substitution: RAS) が獲得されること、NS5A 領域の RAS は非治癒後も長期にわたって残存することが報告され、RAS を評価してから治療を開始することが推奨されるようになった。

本検討では非治癒例では Y93H の割合が 30%以上であった。ダイレクトシーケンスでも検出が可能なレベルである。Y93H は Daclatasvir の EC50 が野生株の 30 倍程度あり、臨床的には耐性となるため、Asunaprevir の効果が不十分であれば非治癒となると思われる。

PCR-Invader 法で Y93H の割合が高かった症例に Breakthrough が多かったことは興味深い。もともとのウイルス量に個人差があるわけなので量的な問題というよりは Y93H を持つ株の宿主への Fitness がよいことと関連することが想定されるが今後さらに検討が必要である。

E. 結論

Y93H が 30%以上を占める場合、ダクタラスビル+アスナプレビルでは SVR12 が低下するため、他の薬剤で治療すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ikeda H, Watanabe T, Okuse C, Matsumoto N, Ishii T, Yamada N, Shigefuku R, Hattori N, Matsunaga K, Nakano H, Hiraishi T, Kobayashi M, Yasuda K, Yamamoto H, Yasuda H, Kurosaki M, Izumi N, Yotsuyanagi H, Suzuki M, Itoh F. Impact of resistance-associated variant dominancy on treatment in patients with HCV genotype 1b receiving daclatasvir/asunaprevir. *J. Med Virol.*

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 : Y93H の割合 (Invader 法) と治療効果

Y93H (%)	<1%	1-25%	26-75%	>76%
SVR12	112/113 (99%)	5/5 (100%)	5/7 (71%)	3/23 (23%)

表 2 : 非治癒例

症例番号	Y93H (%)	NS3 領域耐性	L31	Y93	治療効果
1	31	なし	野生型	変異型	再燃
2	40	Wild	野生型	変異型	再燃
3	80	Wild	野生型	野生型	無効
4	88	Wild	野生型	変異型	再燃
5	88	Wild	野生型	変異型	無効 (Breakthrough)
6	90	Wild	野生型	変異型	無効 (Breakthrough)
7	97	Wild	野生型	変異型	再燃
8	99	Wild	変異型	変異型	無効 (Breakthrough)
9	99	Q80R	野生型	変異型	無効 (Breakthrough)
10	99	Wild	野生型	変異型	無効 (Breakthrough)
11	99	Wild	野生型	変異型	無効 (Breakthrough)
12	99	Wild	野生型	変異型	無効 (Breakthrough)

別紙 4

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
Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Hidaka M, Soyama A, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Nakao K.	-cell function prior to liver transplantation contributes to post-operative diabetes.	Biomed Rep.	5	749-57	2016
Hidaka M, <u>Eguchi S</u> , Takatsuki M, Soyama A, Ono S, Adachi T, Natsuda K, Kugiyama T, Hara T, Okada S, Imamura H, Miuma S, Miyaaki H.	The Kupffer Cell Number Affects the Outcome of Living Donor Liver Transplantation from Elderly Donors.	Transplant Direct	2	e94	2016
Sakimura C, <u>Eguchi S</u> , Yamanouchi K, Minami S, Kuba S, Hayashida N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Maeda S, Kuroki T.	The first report of the thyroid function of haemophilic patients with HIV/HCV co-infection in Japan.	Haemophilia	22	e130-3	2016
Inoue Y, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Kinoshita A, Natsuda K, Baimakhanov Z, Kugiyama T, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	Does the development of chronic kidney disease and acute kidney injury affect the prognosis after living donor liver transplantation?	Clin Transplant.	30	518-27.	2016
<u>江川裕人</u> (東京女子医科大学)、その他	肝移植後における原発性胆汁性肝硬変・原発性硬化性胆管炎の再発	移植(0578-7947)	51 巻 2-3号	84-91	2016

江川裕人(東京女子医科大学)、その他	【出血させない手術のコツ】 肝移植レシピエント手術	消化器外科 (0387-2645)	39巻9 号	1307-1313	2016
江川裕人(東京女子医科大学)、その他	感染症 臓器移植における 感染症 肝移植を中心に	東京女子医科大学雑誌	86巻3 号	75-80	2016
Egawa H, et al	Long-term outcomes of living-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a Japanese multicenter study	Am. J Transplant 2016	16(4)	1248-57	2016
Iguchi S, Hirai Y, Ainoda Y, Isoda N, Miura H, Egawa H, Yamamoto M, Kikuchi K.	Incidental diagnosis of oxyuriasis through a colonoscopy.	IDCases.	7(4)	38-40	2016
Miura M, Masuda S, Egawa H, Yuzawa K, Matsubara K	Inter-laboratory Variability of Current Immunoassay Methods for Tacrolimus among Japanese Hospitals.	Biol Pharm Bull	39(8)	1331-7	2016
Soyama A, Eguchi S, Egawa H	Liver transplantation in Japan.	Liver Transpl	22((10)	1401-7	2016
Eguchi S, Furukawa H, Uemoto S, Umeshita K, Imamura H, Soyama A, Shimamura T, Isaji S, Ogura Y, Egawa H, Kawachi S, Kasahara M, Nagano H, Ku Y, Ohdan H, Maehara Y, Sato S, Inomata Y.	Outcomes of Living Donor Liver Transplantation Alone for Patients on Maintenance Renal Replacement Therapy in Japan Results of a Nationwide Survey	Transplant Direct	2;2(6) :e74.		2016
Takada Y, Kaido T, Shirabe K, Nagano H, Egawa H, et al. LTx-PET study group of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancre	Significance of preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in prediction of tumor recurrence after liver	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	10.1002/jhbp .412		2016

atic Surgery, the Japanese Liver Transplantation Society.	transplantation for hepatocellular carcinoma patients: A Japanese multicenter study.				
<u>Genda T</u> , Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y.	Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: analysis of the liver transplant registry in Japan.	Hepatol Res.	in press	in press	2016
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、 <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-	移植	51	211-217	2016
Maki H, <u>Kaneko J</u> , Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Tanaka T, Tamura S, Sugawara Y, Tsukada K, <u>Kokudo N</u> .	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.	9	32-7	2016
Omichi K, Akamatsu N, Mori K, Togashi J, Arita J, <u>Kaneko J</u> , Hasegawa K, Sakamoto Y, <u>Kokudo N</u> .	Asunaprevir/daclatasvir and sofosbuvir/ledipasvir for recurrent hepatitis C following living donor liver transplantation.	Hepatol Res.	In press	In press	2016
Akazawa Y, <u>Nakao K</u>	Lipotoxicity pathways intersect in hepatocytes: endoplasmic reticulum stress, c-Jun N-terminal kinase-1, and death receptors.	Hepatol Res	46	977-984	2016
Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Honda T, Shibata H, Toriyama K, <u>Nakao K</u>	Significance of Hepatic Insulin Clearance in Patients with Chronic Hepatitis C and	Intern Med	55	1049-1054	2016

	Non-alcoholic Fatty Liver Disease.				
Miuma S, Ichikawa T, Miyaaki H, Haraguchi M, Tamada Y, Shibata H, Taura N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, <u>Nakao K</u>	Efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon and Ribavirin in Combination with Simeprevir to Treat Hepatitis C Virus Infections After Living Donor Liver Transplantation.	J Interferon Cytokine Res	36	358-366	2016
Yoshimura E, Ichikawa T, Miyaaki H, Taura N, Miuma S, Shibata H, Honda T, Takeshima F, <u>Nakao K</u>	Screening for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis by cirrhosis-related symptoms and a history of overt hepatic encephalopathy.	Biomed Rep	5	193-198	2016
Haraguchi M, Miyaaki H, Ichikawa T, Shibata H, Honda T, Ozawa E, Miuma S, Taura N, Takeshima F, <u>Nakao K</u>	Glucose fluctuations reduce quality of sleep and of life in patients with liver cirrhosis.	Hepatol Int	In press	In press	2016
Uchida S, Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Honda T, Shibata H, Haraguchi M, Senoo T, <u>Nakao K</u>	Risk factors for osteoporosis in patients with end-stage liver disease.	Biomed Rep	5(5)	629-633	2016
Katsura E, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Hidaka M, Soyama A, Takeshima F, Eguchi S, <u>Nakao K</u>	Elevated Fasting Plasma Glucose before Liver Transplantation is Associated with Lower Post-Transplant Survival.	Med Sci Monit	22	4707-4715	2016
伊東亜由美, 森永芳智, 石原香織, 臼井哲也, 森智崇, 原口雅史, <u>中尾一彦</u> , 柳原克紀	検査室の介入と患者指導によりカリウムの偽高値が改善した一例.	医学検査	65(3)	310-316	2016
三馬 聡, <u>中尾一彦</u>	C型肝炎に対する新しい治療.	長崎市医師会報	50(7)	18-22	2016
Hashimoto S, <u>Yatsuhashi H</u> , Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Uchida S, Bekki S, Kugiyama Y, Nagata K,	Rapid Increase in Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration during Hepatitis C Interferon-Free Treatment.	PLoS One.	11(9)	e0163644.	2016

Nakamura M, Migita K, Nakao K.					
-----------------------------------	--	--	--	--	--