

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 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

平成 30 (2018) 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. 肝移植の現状からみた HIV-HCV 共感染肝硬変患者に対する肝移植に関する研究-----	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適応に関する研究～脳死肝移植に向けた適応症例	7
の検討と今後の課題-----	
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-----	11
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後の第 因子活性の長期推移-----	15
遠藤 知之（北海道大学病院・血液内科 講師）	
5. 脳死肝移植待機リストにおける HIV/HCV 重複感染患者の現状-----	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 重複感染患者に対する脳死肝移植実地症例-----	20
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 重複感染患者に対する脳死肝移植後の HCV 治療-----	22
篠田 昌弘（慶應義塾大学医学部外科（一般・消化器） 准教授）	
8. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝細胞癌合併の実態調査-----	25
高槻 光寿（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 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-----	28
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. HIV/HCV 重複感染肝硬変進展症例において、HCV 排除が肝予備機能推移に与える影響の検討-----	31
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. 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-----	34
長谷川 潔（東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授）	
國土 典宏（国立国際医療研究センター 理事長）	
12. 長崎県肝炎医療助成制度からみた C 型肝炎患者の現況-----	37
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）	
13. 東京大学医科学研究所附属病院における HIV/HCV の臨床経過-----	40
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-----	42
・ 研究成果の刊行物・別刷-----	47

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

本研究班3年間の成果を総括する。血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植の問題点は、1. 移植のタイミング判断が困難、2. 周術期管理が困難、の2点であったため、それぞれを解決するべく研究を展開した。前者については脳死肝移植登録の緊急度をランクアップし、さらに今後Model for end-stage liver disease (MELD)スコアをベースにしたものに変更される予定のため、従来のシステムをどう適用していくかを議論し、案を作成して承認された。また、肝細胞癌に対する適応についてもHCV単独感染症例との差異を明らかにするべく全国調査を行った。後者についてはHIV治療、HCV治療、そして免疫抑制療法それぞれを標準化し、研究期間中に全国で3例の肝移植を同様のプロトコルを用いて良好な結果を得ることができた。また、研究内容を広く一般に伝える目的で公開シンポジウムを開催した。以上の成果を『血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植のベストプラクティス2018』として刊行し、全国へ情報発信していく。

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（国立国際医療研究センター 理事長）
嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 准教授）
篠田 昌宏（慶應義塾大学医学部 外科（一般・消化器） 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）
長谷川 潔（東京大学 大学院医学系研究科 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）

A. 研究目的

血液製剤を介する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り、そのための

研究を展開してきた。本研究班の3年間の成果を総括する。

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、

平成30年度以降、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加算システムの構築を行った。

肝線維化マーカーの探索

HIV/HCV重複感染者への肝移植経験の豊富なイタリアUdine大学と協力し、肝移植後の肝生検サンプルを用いてマイクロアレイでmicroRNA(miRNA)を網羅的に解析し、肝線維化マーカーを探索した。

肝細胞癌調査および登録

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した。また、日本肝癌研究会の症例登録システムへHIV感染の有無を登録できるようにした。

周術期管理の標準化

HIV 治療では免疫抑制剤と相互作用のないインテグラーゼ阻害剤 raltegravir を術前から投与して術後は可及的速やかに再開、HCV 治療は術後再発に対し direct acting antivirals(DAA)を使用、免疫抑制療法は導入に basiliximab(シムレクト)を用いるプロトコールとし、全国で3例の症例に脳死肝移植を施行した。

公開シンポジウム開催

研究班の成果を広く情報発信するべく、一般市民を対象とした公開シンポジウムを東京で開催した。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際して、インフォームドコンセントのもと、被験者の不利益になら

ないように万全の対策を立てる。匿名性を保持し、データ管理に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ところ、血友病に対する血液製剤による感染では脳死登録待機中の死亡率が有意に高く、MELDスコアによる登録基準ではHCV単独感染者と比較し救命が難しい可能性が示唆された(Ragni et al. *Haemophilia* 2013)。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、代謝性疾患などと同様に「MELDで評価できない疾患群」の扱いとなり、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。

肝線維化マーカー探索

Udine大学にて、HIV/HCV重複感染者に対して脳死肝移植を施行した22例の術後肝生検組織のmicroRNAを、19例のHCV単

独感染に対する肝移植症例と比較した。miR101, 122, 155, 192, 338の4種類のmiRNAが有意に重複感染者で発現が低下しており、線維化マーカーとして有用である可能性が示唆された。

肝細胞癌調査および登録

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 13 施設、HCC 症例数は 38 例であった(詳細は別項)。そのうち、24 例のデータが回収された。全例男性で発症時年齢の中央値は 49 才(34-67)。HCV に対する治療が施行されていたのは 9 例(38%)で、単発 11 例(46%)であった。HCC に対する治療は大半が TACE (11 例) またはラジオ波焼灼術 (6 例)(重複あり) で、Child-A で単発症例が 6 例あるにも関わらず切除例はなかった。Child-C の症例に対し脳死肝移植が 1 例施行されていた。全体の転帰は無再発生存 4 例、再発生存 2 例、無再発死 1 例、癌関連死 13 例、不明 4 例であった。

周術期管理の標準化

全国で 3 例の脳死肝移植を施行し、いずれも周術期管理は本研究で確立したプロトコルを基本としたが、1 例は免疫抑制療法導入に basiliximab を使用しなかった。また、1 例は術前広汎な抗 HLA 抗体産生に伴い血小板低下が著明であったため、トロンボポエチン受容体作動薬を投与して血小板数を 10 万/μl 前後に維持した状態で手術に臨むことができた。3 例とも術後経過は良好で肝機能正常、HIV は測定感度以下、HCV は SVR を達成している。

公開シンポジウム開催

2016 年 10 月 1 日(土) 16:00 ~ 18:00 に東京(ステーションコンファレンス東京)にて

公開シンポジウムを開催した。当研究の概要を報告したのち、6 名のシンポジストとともに参加者とのディスカッションを行った。約 50 名の一般市民の参加を得られ、有意義な討論が行われた。また、国際国立医療研究センター(エイズ治療・研究開発センター) の HP へこれも一般向けの『肝移植相談窓口』を開設し、現在までに数件の相談を受けている。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の問題点は HCV 単独感染と比較して 2 点あり、

肝不全が急激に進行し移植施行のタイミングが遅れる、周術期管理が困難、ということであった。前者に対して Child 分類をもとにした緊急度ランクアップが既に承認されているが、今後 MELD スコアを基準にした一律で自動的な登録への予定となっているため、この緊急度ランクアップをどう適用するかを検討した。重複感染者は、代謝性疾患などと同様に「MELD で評価不能な疾患群」の扱いとなり、肝硬変で徐々に肝不全が進行する HCV 単独感染症例よりも急変の可能性が高い重複感染においては、合理的なシステムとなったが、今後適宜見直しの必要がある。また、重複感染症例に特徴的な肝線維化進行のメカニズムを明らかにする目的で肝移植後の肝生検組織を用いた miRNA の検討を行い、興味深い知見を得た。以前、当研究班において肝移植時の摘出肝を用いて線維化を抑制する miRNA101 が重複感染者で発現低下していることを報告したが(Miyaaki/Takatsuki et al. Ann Transplant 2017)、今回は肝移植後のサンプルであり、HIV 感染により正常肝がどのように線維化が進行していくかのメカニズムを解明するきっかけとなる可能性がある。

HCC の合併については全国の施設にアンケート調査を行い 24 例の症例を得たが、協力可能施設や症例数が十分でなく、引き続き検討が必要である。現時点では、・HCV 治療症例が少ない、・切除症例が少ない、・癌関

連死が多い、というデータが得られ、より適切な診療を求められている状況かもしれない。今後 DAA 治療の普及などにより HCC の診療も大きく変化していく可能性があるため、包括的な検討が必要である。

当研究班の直接の目標である患者救命については、現在までの研究結果をもとに確立した周術期プロトコールで 3 例の症例を脳死肝移植で救命できた。引き続き症例を集積してフィードバックし、移植適応と周術期管理は必要に応じて適宜更新していく必要がある。

また、当研究班の成果と意義を広く情報公開する目的で公開シンポジウムを開催、また本邦のエイズ診療として最大施設のひとつである国立国際医療研究センターの HP へ肝移植相談窓口を開設した。本研究の対象は「エイズ」、「肝移植」と専門性が高い領域であるため、積極的な情報公開が引き続き必要である。

E. 結論

肝移植適応と周術期管理についてはひとまず確立できた。多数の症例をもとに解析できる領域ではないため、現時点での最善策として『血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植のベストプラクティス 2018』として本研究の結果をまとめ、情報発信していく。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hara T, Soyama A, Hidaka M, Natsuda K, Adachi T, Ono S, Okada S, Hamada T, Takatsuki M, Eguchi S. Pretransplant serum procalcitonin level for prediction of early post-transplant sepsis in living donor liver transplantation. *Hepatol Res*. 2017 Dec 13.

2. Miyaaki H, Takatsuki M, Ichikawa T, Hidaka M, Soyama A, Ohdan H, Inomata Y, Uemoto S, Kokudo N, Nakao K, Eguchi S. Intrahepatic MicroRNA Profile of Liver Transplant Recipients with Hepatitis C Virus Co-Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Ann Transplant*. 2017;22:701-706.
3. Ikegami T, Ueda Y, Akamatsu N, Ishiyama K, Goto R, Soyama A, Kuramitsu K, Honda M, Shinoda M, Yoshizumi T, Okajima H, Kitagawa Y, Inomata Y, Ku Y, Eguchi S, Taketomi A, Ohdan H, Kokudo N, Shimada M, Yanaga K, Furukawa H, Uemoto S, Maehara Y. Asunaprevir and daclatasvir for recurrent hepatitis C after liver transplantation: A Japanese multicenter experience. *Clin Transplant*. 2017;31.
4. Imamura H, Hidaka M, Soyama A, Kitasato A, Adachi T, Ono S, Natsuda K, Hara T, Kugiyama T, Baimakhanov Z, Okada S, Fujita F, Kanetaka K, Takatsuki M, Kuroki T, Eguchi S. A Donor Age-Based and Graft Volume-Based Analysis for Living Donor Liver Transplantation in Elderly Recipients. *Transplant Direct*. 2017;3:e168.
5. Eguchi S, Hara T, Takatsuki M. Liver transplantation for metastatic liver tumors. *Hepatol Res*. 2017;47:616-621.
6. Eguchi S, Soyama A, Nagai K, Miyazaki Y, Kurihara S, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Natsuda K, Hara T, Fujita F, Kanetaka K, Takatsuki M. The donor advocacy team: a risk management

program for living organ, tissue, and cell transplant donors.

Surg Today. 2017;47:980-985.

2. 学会発表

1. Baccarani U, Bulfoni M, Cesselli D, Lorenzin D, Marzinotto S, Cherchi V, Adani GL, Pravisani R, Turetta M, Beltrami AP, Righi E, Okada N, Bassetti M, Di Loreto C, Takatsuki M, Eguchi S, Risaliti A. Different miRNA expression in transplanted livers of HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected patients. 2017 Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE, May 24-27, 2017, Plague, The Czech Republic.

2. 日高匡章, 釘山統太, 曾山明彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 夏田孔史, 原 貴信, 岡田怜美, 濱田隆志, 金高賢悟, 藤田文彦, 高槻光寿, 江口 晋

術前画像と背景肝からみた肝細胞癌に対する肝移植適応 移植摘出肝全肝検索からの検討

第 35 回日本肝移植研究会 大阪 2017 .

6.1-2.

3. 三馬 聡, 宮明寿光, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 田浦直太, 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 35 回日本肝移植研究会 大阪 2017 .

6.1-2.

4. 大野慎一郎, 曾山明彦, 日高匡章, 足立智彦, 原 貴信, 長谷川寛雄, 佐々木大介, 山内俊輔, 金高賢悟, 高槻光寿, 柳原克紀, 江口 晋

HTLV-1 陽性レシipientへの肝移植

第 53 回日本移植学会総会 旭川 2017 .

9.7-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

肝移植の現状からみた HIV-HCV 共感染肝硬変患者に対する肝移植に関する研究

研究分担者 江川 裕人 東京女子医科大学 消化器外科 教授

研究要旨

HIV-HCV 共感染肝硬変患者に対する肝移植を推進するに当たり日本および世界の肝移植の現状を調査した。調査を進めるうち、米国での HIV 陽性脳死者からの臓器提供の取組見を知り、推進者の Segev 教授の講演を拝聴すると共に、欧州での状況を調査した。日本の肝移植の現状と課題については江口班の「ベストプラクティス」に発表した。

共同研究者 児玉 和久 東京女子医科大学 消化器内科

A. 研究目的

HIV-HCV 共感染肝硬変患者に対する肝移植を推進するに当たり日本および世界の肝移植の現状を調査した。

B. 研究方法

肝移植の現状を文献検索並びに関連学会・研究会に参加して情報収集した。

（倫理面への配慮）

ベストプラクティス作成において個人情報保護に注意した。

C. 研究結果

日本では、脳死者からの臓器提供が少ない。すくない臓器提供を有効に活かすために臓器配分の優先度の指標となる緊急度を設定している。HIV 混合感染の肝硬変患者さんは病状の進行が早いことから緊急度がワンランク上位にアップグレードされる。その為、現在のところ、当該患者さんは無事移植がうけられているが、そうではない患者さんは登録患者の三分の一が待機中に死亡している。ひとりでも多くの脳死者からの臓器提供を増やすため米国では HIV 陽生ドナーが承認されているが日本や欧州では未だ HIV 陽生は臓器提供者とならない。

D. 考察

移植外科的技術はほぼ完成している一方で、免疫抑制剤や評価方は年々進歩し、移植成績は改善している。しかし、移植を受けることなく死亡する末期肝不全患者は減る事

がない。根本問題は臓器不足である。しかし臓器提供を増やすには、日本国民が臓器提供を我が事として考え提供するかしないかの意思表示をする事、提供現場の医療者の負担を軽減すること、移植医の労働環境を整備することが重要である。

E. 結論

HIV 混合感染の肝硬変患者に限ること無く、末期肝不全患者を救命するためには、医療現場を含めた社会的インフラ整備と日本国民の意識啓発を通して臓器提供を増やすことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし（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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

ベストプラクティス

「肝臓移植の現状と課題」

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」
～ 脳死肝移植に向けた適応症例の検討と今後の課題～

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、SVR 後の肝機能の推移について評価するとともに、脳死肝移植に向けた適応症例の検討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（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）
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、後藤邦仁（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にて SVR が得られた、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者 9 症例について、治療後の肝機能の推移ならびに今後の課題について検討を行った。

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 9 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

検討を行った血液製剤由来の HIV/HCV 重複感染者 9 例の全例が男性患者で、このうち、1 例を除く 8 例が 40 歳代で年齢中央

値 42（40-55）歳と HIV 陰性例に比して、若年での進行例が多く見られた（Table 1）。血友病 A/B がそれぞれ 7/2 例で、HCV genotype は Group1/1b/3a/不明が 3/2/3/1 例で、いずれも SVR が得られている症例であった。

肝機能はいずれも SVR が得られてからは比較的維持できており、T-Bil1.7（0.7-3.0）（mg/dl）、Alb 4.3（3.0-4.8）（g/dl）、PT 83（59-108）%で、すでに脳死登録を行っている 1 例（Child7B）を省いて 8 例は Child A の症例であった。

現在の問題点としては、FibroScan の結果が 14（8.5-30.4）KPa と高値を示す通り、見かけ上の肝機能に比して肝線維化の進行例が多く、このうち肝生検を施行していた 2 例では Child 分類は Grade A ながら組織学的に F4 と診断されていた。また、9 例中 5 例で食道静脈瘤の治療歴があり、C 型肝炎に対する抗ウイルス治療後、HCV-RNA も検出感度未満を維持しているにもかかわらず、肝線維化と門脈圧亢進症に伴う血小板減少や傍食道静脈瘤などの合併症に注意深い観察が必要と思われた。

また、9 例中 3 例でミラノ基準内ながら HCC の合併を認めており、SVR 後も発癌に対する注意深い経過観察と適切な局所治療が重要となると思われた。

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、見かけ上の肝機能と異なり、肝線維化の進行している症例を多く認めていた。そのひとつに、ART 再開に伴う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、これに伴い門脈圧亢進症による傍食道静脈瘤の合併や脾腫に伴う血小板減少、汎血球減少などにも注意を要するほか、SVR 後にみられる、若年での HCC 合併に対して注意深い経過観察が必要であると思われる。

既存の文献から考察する限りでは、HIV/HCV 重複症例における HCC 合併のリスク因子として、高齢、B 型肝炎の併存、CD4cell カウント低値、肝硬変の合併などがあげられており、これらを指標としたモニタリングが重要と思われる。

HIV/HCV 重複症例に合併した HCC に対する肝移植の適応については、既定の基準はないものの、HIV 感染症の病勢とこれまでのミラノ基準を加味した適応を当面の指標とするのが妥当と考えられており、これを一つの指標として脳死肝移植の適応を考慮していく必要があると思われた。

E. 結論

HCV に対する抗ウイルス治療後の肝機能は比較的維持されていたが、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、今後は肝発癌とこれに対する適切な局所治療が重要となるほか、HCC に対する局所治療が不能となった際の肝移植の適応についても吟味していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
外国語論文
- 1) Okumura Y, Noda T, Eguchi H, Asaoka T, *et al.* Short- and Long-term Outcomes of De Novo Liver Transplant Patients Treated With Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus. *Transplant Direct.* 3(9): e207, 2017.
- 2) 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* 2(12) e118, 2016.
- 3) Asaoka T, Ruiz P, *et al.* Clinical significance of intragraft miR-122 and -155 expression after liver transplantation. *Hepato Res* 45(8): 898-905, 2015.
- 4) 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.* 22(5): 599-606, 2016.
- 5) 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): 742-745, 2015.

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ipient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 HCV の抗ウイルス療法は、DAA (Direct Acting Antivirals)の登場により、重複感染の難治例においても高率にウイルス排除がはかれるようになった。しかし、重複感染例では発癌リスクが高く、発症年齢も非 HIV 感染者より若年である。DAA 治療後の発症例が報告されているが、当院でも HIV/HCV 重複感染凝固異常患者でウイルス排除直後の発症例を認めている。HIV/HCV 重複感染凝固異常患者での HCV の治療は、肝移植も念頭においた厳重な経過観察が必要と考えられる。本研究では大阪医療センターに通院中の HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の現況に関して検討を行った。

A. 研究目的

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いる。HCV の治療は複数の DAA の登場により、SVR 率も大きく向上し、これまでの治療で不応であった Genotype 3a の難治症例もウイルス排除に成功した。しかし、重複感染例では、肝線維化が進行しており、HIV 感染、Genotype 3a など発癌リスクの高い症例が多い。本研究においては当院通院中の重複感染患者の治療成績、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

HCV の治療経過は、2017 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て、解析した。

肝細胞癌の予後解析は、これまで当院に通院歴のあった重複感染凝固異常患者を含めて行った。

(倫理面への配慮)

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報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

2017 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、年齢中央値は 44 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。

3 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。26 名で HCV の陰性化が確認されている。現在、未治療および治療中の 5 例はいずれも Genotype 3a である。未治療の 2 例も今後、治療予定となっている。

SVR を達成している 26 例の肝炎進行度は、16 例が慢性肝炎、肝硬変は 6 例のうち移植待機が 1 例、肝細胞癌は 4 例であった。

自然治癒例のうち 1 例は、HCVAb 陽性、HBcAb 陽性であるが、いずれも未治療でウイルスは検出されていない。門脈圧亢進症を合併しており、肝硬変、慢性腎障害は非常に進行している。Child-Pugh は 6 点 A であるが、MELD スコア 20 であり、移植登録の候補となっている。

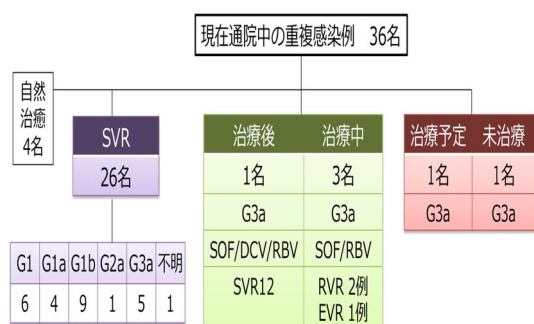


図 1. 通院中の凝固異常患者の HIV/HCV 重複感染例の経過

表 1. SVR 症例の肝炎進行度 (n=26)

慢性肝炎	16 例
肝硬変	6 例 (移植待機 1 例)
肝細胞癌	4 例

4 肝細胞癌の発生状況

通院患者での肝細胞癌例は 4 名であった。1 例は再発、3 例が 2017 年に診断された。いずれも HIV の治療状況は良好、HCV はウイルス排除 (以下 sustained virologic response : SVR) を達成している例であった。

今年度、DAA の治療後に肝細胞癌を発症

し、急速に病状が進行した症例を経験した。患者は 40 歳代男性、HIV は ART によりウイルス量は検出未満、CD4 値 400 台と経過は良好であった。HCV は、DAA (SOF/LDV 配合剤) の治療により SVR を達成したが、その半年後に肝細胞癌が判明した。すぐに肝臓部分切除術を実施したが、3 ヶ月後に再発、多発転移を認めていた。その後、病状は急速に進行し、診断後 7 ヶ月の経過で亡くなられた。

これまで当院に通院していた重複感染患者で、診療録より転帰を確認できた肝細胞癌の症例は 6 例であった。発症年齢の中央値は 43 歳と若年であった (表 2)。

治療は、手術、TACE、RFA、放射線治療などが実施されていた。生存期間は、1 年生存率 79.8%、3 年生存率は 26.2%であった (図 2)。

表 2. 肝細胞癌症例の患者背景

症例数	6
年齢 median(IQR)	43 (39 - 51) 歳
性別	男性 6
CD4 median(IQR)	394 (243 - 538) /mm ³
VL median(IQR)	1.3 (1.3 - 3.2) logcp/ml
ART 有り	5 (83.3%)
HCV genotype	
1	1
1 b	1
3 a	1
不明	3
転帰	
死亡	3 (SVR 2、未治療 1)
再発	2 (SVR 2)
治療中	1 (SVR 1)

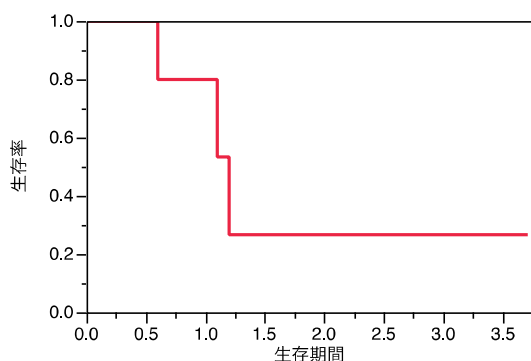


図 2. 肝細胞癌 生存率の推移 (n=6)

D. 考察

HIV 感染患者の予後が大きく改善しているが、HIV/HCV 重複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大きな課題である。

肝疾患の大きな原因である HCV の治療に関しては、DAA を使用することにより高い SVR 率を達成できるようになった。今年度の研究でも当院に通院する HIV/HCV 重複感染患者では、長年の治療抵抗性であった Genotype 3a の症例においても SVR を達成した。

その一方で 2017 年は 3 例で肝細胞癌が発症した。いずれも HCV が陰性化した症例からの発症であった。肝臓癌は、高齢者、男性、飲酒者、脂肪肝合併例、肝線維化進展例、血小板数低下、AFP 高値例でリスクが高いことが報告されている。また最近、DAA 治療後の発癌リスクについても報告されているが、当院の症例でも急速に進行した症例を経験した。重複感染凝固異常患者では G3a の占める割合が多く、SVR が達成できた時期が遅く、肝線維化が非常に進展している。さらに、高齢化、HIV との重複感染、薬剤性肝障害など複数の要因が関連してお

り発癌のリスクが非常に高いと推測される。また、重複感染血液凝固異常の肝臓癌は、非 HIV 感染者よりも発症年齢も若く、生存率も低い。

HCV の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、肝臓の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。しかし、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

1. 論文発表

Yagura H, Watanabe D, Kushida H, Tomishima K, Togami H, Hirano A, Takahashi M, Hirota K, Ikuma M, Kasai D, Nishida Y, Yoshino M, Yamazaki K, Uehira T, Shirasaka T. Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuropsychiatric adverse events in Japanese individuals infected with

HIV-1. BMC Infect Dis. 2017 Sep 16;
17(1):622.

上平朝子. 10.感染 侵襲性カンジダ
症・ニューモシスチス肺炎-陰性化する
まで、適切な量・期間で抗菌薬を継続す
る-。乳がん薬物療法副作用マネジメン
ト プロのコツ. 2017年9月14日

光井絵理, 加藤研, 安部倉竹紗, 種田
灯子, 廣田和之, 矢嶋敬史郎, 渡邊大,
上平朝子, 白阪琢磨, 瀧秀樹:HIV 感染
症治療中に1型糖尿病とバセドウ病を
発症し免疫再構築症候群と考えられた
1例. 糖尿病 60(4): 295-300, 2017年4
月30日

2. 学会発表

上平朝子. ART era の悪性腫瘍と対応.
第31回日本エイズ学会学術集会・総会
シンポジウム「治療の手引き」, 東京、
2017年11月26日

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後の第 VIII 因子活性の長期推移

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

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、移植後の第 VIII 因子活性の推移を長期的に観察した。周術期は第 VIII 因子製剤の持続投与をおこない第 VIII 因子活性を 80-120%に維持することができた。移植後 12 日目に第 VIII 因子製剤の持続投与を中止したが、移植後数ヶ月間第 VIII 因子活性は 30-40%と低値で推移した。その後徐々に上昇し 10 ヶ月目で正常範囲内（50%以上）となった。血友病患者に対する肝移植後には凝固因子活性が正常化することが多いが、過去の報告をみてもその動態には個人差が大きい。今後、さらなる症例の蓄積から肝移植後の凝固因子の動態に影響を及ぼす因子を検討していくことが必要である。

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

血友病患者に対して肝移植を施行した場合、移植肝からの凝固因子産生により、欠乏していた凝固因子の活性は正常化することが知られているが、その動態には個人差が大きい。

本研究では、当院で経験した血友病 A 患者に対する脳死肝移植後の第 VIII 因子活性の長期的な推移から、移植後の凝固因子産生能について考察した。

B. 研究方法

昨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、経時的に凝固因子活性を測定し、過去の報告例と比較した。また、本症例の経験をもとに、本研究班で作成した「HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植のベストプラクティス 2017」において、「肝移植時の血友病管理」の項を執筆した。

（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、重症血友病 A および HCV/HIV 感染症を合併した 40 歳代男性。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 2016 年 8 月に脳死肝移植を施行した。周術期は第 VIII 因子製剤の持続投与および出血量に応じた追加投与をおこない、第 VIII 因子活性値は、

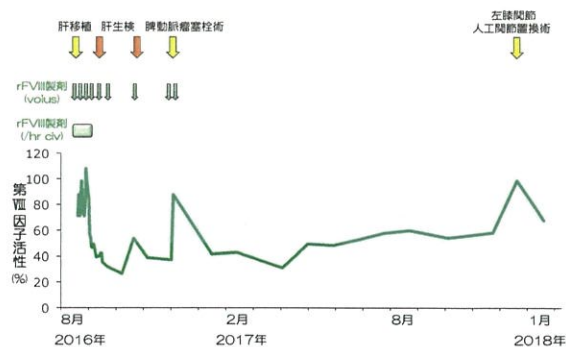


図 1 脳死肝移植後の第 VIII 因子活性の推移

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。

術後の第 VIII 因子活性の推移を図 1 に示す。

術後 12 日目に第 VIII 因子製剤の持続投与を中止したが、第 VIII 因子活性は 30-40% 前後と低値で推移していたため、肝生検や脾動脈塞栓術などの観血的手技の際には、第 VIII 因子製剤の bolus 投与を行った。肝移植後 14 週目以降は第 VIII 因子製剤を投与していないが、その後の長期観察で第 VIII 因子活性は次第に上昇し、移植後 10 ヶ月目で第 VIII 因子活性は正常範囲内 (50% 以上) となった。2017 年 12 月に左膝関節の血友病性関節症に対して人工関節置換術を施行した際にも、第 VIII 因子製剤の投与をおこなわずに手術を施行したが、術中の出血量は非血友病患者と同等であった。移植後 15 ヶ月までの凝固因子活性の推移を表 1 に示す。肝硬変の影響もあり移植前には全体的に低値であった凝固因子活性が、直近 (移植後 15 ヶ月) ではすべて正常範囲となっており、第 VIII 因子活性も 98.6% となった。

	移植前	移植後 1ヶ月	移植後 3ヶ月	移植後 6ヶ月	移植後 9ヶ月	移植後 12ヶ月	移植後 15ヶ月
第II因子 (%)	71.7	77.0	79.1	67.4	91.1	115.8	104.8
第V因子 (%)	69.0	88.9	106.6	131.2	123.4	145.3	149.5
第VII因子 (%)	59.3	87.8	139.3	124.3	131.5	136.6	120.5
第VIII因子 (%)	47.4	32.0	38.9	42.9	48.3	59.9	98.6
第IX因子 (%)	28.7	34.4	48.5	60.8	70.4	78.1	112.4
第X因子 (%)	64.8	63.7	71.2	88.4	90.4	107.6	144.9
第XI因子 (%)	42.4	39.1	41.0	39.3	47.0	51.2	69.5
第XII因子 (%)	53.9	56.3	67.3	68.4	72.8	75.6	61.6
第XIII因子 (%)	82.5	59.2	69.1	94.7	91.2	110.6	99.2
vWF活性 (%)	89	ND	179	227	215	212	241
第VIII因子 インヒビター (B.U./mL)	0	ND	0	0	0	0	0

表 1 脳死肝移植後の凝固因子活性の推移

D. 考察

これまで、本邦では HCV/HIV 重複感染血友病患者に対する肝移植が十数例施行されているが、多くは生体肝移植であり、脳死肝移植は 3 例のみである (本症例は国内 2 例目)。血友病患者に肝移植を施行すると、移植肝から凝固因子が産生されるため、凝固因子活性は正常化するとされているが、

生体肝移植と脳死肝移植では、移植肝のサイズや、ドナーの肝臓摘出から移植後の門脈血流再開までの時間などが異なっているため、移植後の第 VIII 因子活性の動態も異なる可能性がある。そのため、脳死肝移植症例での第 VIII 因子活性の動態のデータを蓄積していくことは重要と考えられる。

過去の血友病患者に対する脳死肝移植の海外からの報告では、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。本邦における他の 2 例の HCV/HIV 重複感染血友病患者の脳死肝移植例も速やかに凝固因子活性が正常化したと報告されている。本症例も移植後に凝固因子製剤の定期投与は必要なくなったものの、第 VIII 因子活性値は半年間以上 30-40% 台にとどまっていた。

肝移植後に凝固因子活性の上昇が不十分だった原因として、移植肝からの産生低下、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の報告例を表 2 に示す。18 例の血友病および血友病

文献	症例数	血友病	重症度	凝固因子製剤投与	移植後の凝固因子活性
1)	1	A	重症	術後4日目で中止	27-51%
2)	18	A: 13例 B: 4例 X欠損: 1例	重症: 9例 軽症: 7例 不明: 2例	全例術後72時間までに中止	移植後 72時間 第VIII因子: 150% (97-215%) 第IX因子: 148% (104-238%)
3)	3	A: 1例 B: 2例	重症: 3例	全例術後24時間で中止	移植後 90日 60-140%
4)	10	A: 9例 B: 1例	重症: 10例	術後72時間(中央値)で中止	移植後中央値8年 30% (14-96%)
5)	1	A	重症	術後3日目で中止	100-150%

1) Baudo F et al. Haemophilia 5: 276-277, 1999
2) Yokoyama S et al. HPB 13: 40-45, 2011
3) Lambing A et al. Haemophilia 18: 300-303, 2012
4) Goldmann G et al. Haemostaseologie 35: 175-180, 2015
5) Eguchi S et al. Jpn. J. Infect. Dis 69: 80-82, 2016

表 2 血友病患者に対する脳死肝移植報告例

類縁疾患の患者に対する脳死肝移植例の報告 (Yokoyama ら, HPB 2011) では、全例 72 時間までに凝固因子製剤を中止できており、その時点での凝固因子活性は 97-238% と十分な値となっていた。一方で、長期的な経過観察を行った Goldmann らの報告 (Haemostaseologie 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凝固因子活性が長期間正常化しない症例も存在することが示唆された。

第 VIII 因子は、肝細胞自体よりも主に肝類洞内皮細胞などの血管内皮細胞から産生されるといわれている。また、第 VIII 因子全体の約 20%が、肝類洞内皮細胞以外の糸球体内皮細胞や肺血管内皮細胞などから産生されると報告されている。血友病患者において、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。

本症例において、長期間かかって第 VIII 因子活性が徐々に回復してきた機序は不明であるが、肝移植後の第 VIII 因子活性が低値だった原因として、ドナーが潜在的に第 VIII 因子が定値であった、あるいはドナーの第 VIII 因子は肝臓以外での産生に多くを依存し、肝臓での第 VIII 因子の産生が十分ではなかったなどが考えられる。

E. 結論

脳死肝移植を施行した HCV/HIV 重複感染血友病 A 患者における凝固因子活性の長期的な推移を検討した。肝移植後の凝固因子活性の推移に関しては、個人差が大きく、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から、凝固因子の上昇に影響を及ぼす因子を検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

脳死肝移植待機リストにおける HIV/HCV 重複感染患者の現状

研究分担者 玄田拓哉
順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 前任准教授

研究要旨: 2017年3月までに脳死肝移植待機リストに登録された HIV/HCV 重複感染レシピエント候補は 12 例であり、HCV 感染レシピエント候補全体の 2.6% を占めていた。重複感染者の医学的緊急性配点ランクアップが行われた 2012 年以前は、重複感染者に対する脳死肝移植施行例はなく、4 例が待機死亡していた。しかし、重複感染患者に対する医学的緊急性配点ランクアップが行われた後は、3 例に対して脳死肝移植が施行され、待機死亡した患者は 1 例のみであった。

共同研究者
市田隆文 湘南東部総合病院 病院長

例に脳死肝移植が行われ、待機死亡例は 1 例のみにとどまっていた。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

2007 年 3 月以降に日本脳死肝移植適応評価委員会において評価を受け、臓器移植ネットワークに脳死肝移植レシピエント候補として登録された待機患者を対象とした。日本脳死肝移植適応評価委員会事務局データベースに登録された適応評価時の臨床情報、検査成績と日本臓器移植ネットワークに登録された転帰を用いて検討を行った。

C. 研究結果

2007 年 3 月から 2017 年 3 月までにのべ 2686 例（新規申請 1980 例、再申請 706 例）が適応評価を受け脳死肝移植待機リストに登録された。新規申請患者のうち 18 歳以上の成人例は 1763 例であり、このうち C 型肝硬変患者は 388 例で 22% を占めていた。HIV/HCV 重複感染患者は 12 例で、成人例の 0.6%、C 型肝硬変患者の 2.6% を占め、全例が血友病を合併していた。HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植待機リスト登録時の医学的緊急性の配点は 3 点、6 点、8 点、9 もしくは 10 点が、それぞれ 3 例、5 例、2 例、2 例であった。重複感染患者の医学的緊急性配点ランクアップが施行される 2012 年以前は、重複感染患者 4 例が待機死亡し、脳死肝移植施行例は 0 例であった。しかし、重複感染患者の医学的緊急性配点ランクアップが認められた 2012 年以降は、重複感染患者 3

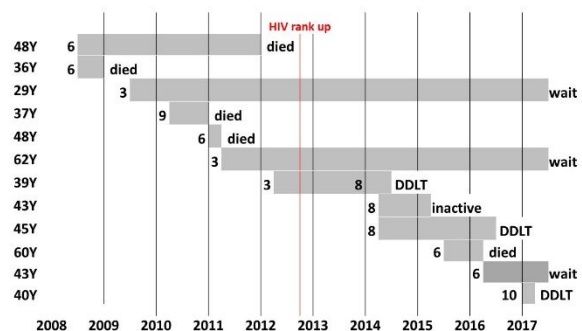
D. 考 察

HIV/HCV 重複感染者の HCV 単独感染者と比較して急速な肝病態悪化に起因する高い待機死亡リスクを軽減するために、重複感染者に対して 2012 年から医学的緊急性配点のランクアップが認められた。今回の検討では脳死肝移植の実臨床現場において、HIV/HCV 重複感染者に対する脳死肝移植実施例の増加と待機死亡例の減少が確認され、重複感染者に対する医学的緊急性ランクアップの臨床的な効果が確認し得た。

E. 結 論

HIV/HCV 重複感染患者に対する医学的緊急性配点変更により脳死肝移植施行例が増加し、待機死亡例は減少している。

図 1 HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植待機リスト登録後の経過



F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

- 1) 玄田拓哉、市田隆文、永原章仁. 末期肝臓病としての原発性胆汁性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の病態. 第42回日本肝臓学会西部会. 2017年11月30日, 福岡.

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
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
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 重複感染肝不全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 凝固因子欠損が挙げられた。血小板減少の対応として移植前にトロンボポエチン受容体作動薬を投与し、移植時に HLA 適合血小板を準備した。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。術後 3 ヶ月目に脾動脈瘤のコイル塞栓、5 ヶ月目に HCV 治療（DAA）1 年 4 ヶ月目に血友病性膝関節症に人工関節置換術を実施し、良好な ADL のもと社会復帰された。

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 重複感染に起因した肝細胞癌合併非代償性肝硬変症例に対する脳死肝移植後社会復帰に向けた段階的な治療の実施。

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周術期の問題点を整理し手術を実施した。術後は社会復帰に向けて脾動脈瘤・HCV・血友病性膝関節症に対する治療を計画し、段階的に実施した。術後は CBC、血液生化学・凝固系検査、免疫抑制剤（タクロリムス、セルセプト）血中濃度、CT・腹部 US による画像検査、グラフト肝の病理組織検査と併せて第 因子定量、CD4 数、HCV 並びに HIV ウィルス量、抗 HLA 抗体測定を実施しフォローした。倫理面への配慮としては「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 4 月に脳死肝移植 8 点登録となっ

た。待機中に血小板減少（末梢血で 3 万/ μ l 程度）に対するランダム血小板輸血実施を契機に抗血小板抗体陽性が判明した。LabScreen 検査にて 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。手術の際に HLA 適合血小板を要する事例であったが、当該地域の適合ドナー登録は 40 名のみであり、脳死肝移植時の緊急手配には困難が予想された。さらに十二指腸潰瘍の手術既往による癒着や血友病による第 因子欠損から、移植手術中の止血困難が予想された。脳死肝移植手術開始時に血小板数を維持しておくことが一解決策と考え、本研究班と北海道大学病院の臨床研究審査委員会の承認を得たうえで、トロンボポエチン受容体作動薬（ロミプレート）週 1 回投与を継続し、血小板数は脳死肝移植まで 5 万/ μ l 以上を維持しえた。

脳死肝移植ドナー発生時に緊急で HLA 適合血小板を手配し、執刀開始時点で 40 単位、執刀後 6 時間の時点で追加 20 単位のみ供与であったが、術前の血小板数維持により凝固障害をきたすことなく出血量 7140ml、手術時間 13 時間 55 分で脳死肝移植を終了しえた。移植後は拒絶反応を認めること無

く順調に経過し術後 41 病日で退院した。術後第 1 因子は、第 12 病日で投与終了し、退院時には日常生活に支障はないレベルの約 30%程度の活性を維持し、その後徐々に増加傾向である（最新で 60%台まで回復）。

術後 3 ヶ月時点で最大径 22mm 大の 2 つの脾動脈瘤を IVR にてコイル塞栓した。脾動脈塞栓効果により約 5 万/ μ l の血小板数は 20 万/ μ l まで上昇し、汎血球減少の改善も得られた。これによりセルセプトを開始し、カルシニューリン阻害剤(CNI)を減量した。

HCV-RNA は術後 10 病日に 5.9 log IU/ml であり以後も高値を持続した。術後 2 ヶ月時点の肝生検では明らかな肝炎所見を認めなかったが、厚労省エイズ治療薬研究班(福武班)からの支援を受けて、輸入血液製剤を原因とした本症例の特異な HCV genotype(4 型)に対する新規 DAA 治療が可能となり、術後約 5 ヶ月時点から Sofosbuvir / Daclatasvir 12 週間治療を開始した。治療開始 7 日後には HCV-RNA は感度以下となり、SVR48 週も達成した。移植後 1 年 3 ヶ月時点で血友病性膝関節症の手術も実施し、ADL の著明な改善のもと職場復帰された。現在、肝機能は正常域で良好に推移しており、肝細胞癌の再発も認めていない。

D. 考察

本症例は医学的緊急度 8 点で、脳死肝移植を待機した。待機中に口ミプレートの使用により血小板 5 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必要最低限の HLA 適合血小板の準備が可能となった。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の制御困難が予想される中、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えた。また血圧をコントロールし、術後 3 ヶ月の全身状態が落ち着いてきたところで計画的に脾動脈瘤の IVR

治療を実施した。PSE 効果として汎血球減少の改善も得られたことからセルセプト導入が可能になり、副作用の多い CNI の減量が可能となった。また、HCV Genotype 4 型に対する本邦での DAA 治療経験は乏しいが、研究班からの支援により本症例では Sofosbuvir/Daclatasvir により SVR を達成した。そのうち、血友病性膝関節症に対し人工関節置換術を行い ADL がさらに改善した。

E. 結論

様々な合併症に難渋していた HIV/HCV 重複感染肝不全症例であったが、術前の問題点の整理と入念な準備、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完遂しえた。術後も問題点を段階的に解決し、社会復帰につなげることができた。

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

- 後藤了一、川村典生、腰塚靖之、渡辺正明、遠藤知之、近藤健、柏浦愛美、山本真由美、鈴木友己、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実施（組織接着用シート併使）した治療経験」第 23 回北海道肝移植適応研究会 札幌 2017 年 9 月
- 白川智沙斗、後藤了一、腰塚靖之、川村典生、渡辺正明、鈴木友己、遠藤知之、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 119 回日本外科学会学術集会 東京 2018 年 4 月 5-7 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 篠田 昌宏
慶應義塾大学医学部外科（一般・消化器） 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 3 例目の脳死肝移植を平成 29 年に施行した。症例は、40 歳代男性。幼少時の血友病 A に対する血液製剤投与が原因で HIV、HCV に感染した。HIV は、ART により検出感度以下であった。HCV は、DAA 治療で SVR を得ていた。ランクアップ制度により医学的緊急度 10 点で登録、待機 21 日目に臓器提供のオファーを受けた。術中出血は制御良好で、無事全肝移植手術を終了した。術後急性細胞性拒絶反応や難治性腹水を認めたと徐々に回復し、脳死肝移植後約 1 年で、職場復帰を果たし外来通院中である。

A. 研究目的

本研究班の研究結果により、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国内 3 例目の脳死肝移植を平成 29 年に施行した。その治療経過を報告する。

B. 研究方法

症例は、40 歳代男性。幼少時の血友病 A に対する血液製剤投与が原因で HIV、HCV に感染した。HIV は、ART により検出感度以下であった。HCV は、DAA 治療で SVR を得ていたが、肝予備能は Child-Pugh C で肝移植の適応と思われた。脳死肝移植登録を行ったところ、当研究班の研究成果である脳死肝移植登録緊急度ランクアップ制度により医学的緊急度 10 点で登録となった。タクロリムスとの相互作用を考慮し ART を変更、第 1 因子投与のシミュレーションを行い待機したところ 21 日目に臓器提供のオファーを受けた。グラフト重量は 1590g、冷阻血時間 406 分、温阻血時間 41 分、手術時間 521 分、出血 1315g。術中止血は良好で、

大量出血をきたすことなく手術を終了した。術後の免疫抑制剤はタクロリムス、ステロイドおよびミゾリピンの 3 剤内服で開始した。タクロリムスの 1 週目の目標トラフ値は 10-15ng/ml とした。第 1 因子活性は血中濃度をモニタリングしながら、術後 8 日まで第 1 因子製剤投与を行った。術後 7 日目に、肝逸脱酵素の上昇を認め、肝生検を行ったところ急性細胞性拒絶の診断となった (Rejection Activity Index = 6-7, P2, B2, V2-3)。ステロイドパルス療法、タクロリム増量、ミゾリピンからミコフェノール酸モフェチルへの変更を行い、肝逸脱酵素は徐々に低下した。ART は術後 8 日目に Descovy/Dolutegravir を再開した。タクロリムスは、急性細胞性拒絶発症時にトラフ値の急激な上昇を認めたため投与経路を内服から持続静注に変更したところ、血中濃度が安定した。術後 53 日に軽快退院した。

退院後は外来で観察していたが、術後 87 日目に倦怠感と腹部膨満感を認め、精査目的に緊急入院とした。サイトメガロアンチゲネミア陽性 (31/26) (5,000 WB

Cあたり)を認めた。CTでは大量腹水を認め、数日毎に腹腔穿刺を行い、2~3Lの排液を行った。下部消化管内視鏡では、回腸から結腸・直腸までに発赤をともなつたびらん性粘膜面が散見された。回腸末端から採取した検体で、核内封入体を有する間質細胞がみられ、サイトメガロウィルス腸炎による腹水貯留と診断した。ガンシクロビル投与に加え、免疫抑制剤の減量と、IgG低値に対して、免疫グロブリン製剤の投与を行った。サイトメガロアンチゲネミアが陰性となったことを確認し、術後124日に軽快退院した。

(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

臨床的には、患者経過良好である。脳死肝移植後約1年が経過しているが、職場復帰を果たし、外来通院中である。HIV RNA, HCV RNAいずれも検出されていない。第 因子活性は製剤の投与なしに80%以上を維持している。

科学的には、HIV/HCV重複感染患者に対する肝移植について多くの知見を生み、大変意義が大きい。

D. 考察

本邦における HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植は、2001年の生体肝移植例が初例とされる。Tsukadaらは、HIV/HCV 重複感染患者に対して生体肝移植を行った6例の1, 3, 5年生存率を66, 66, 50%と報告して

いる。本邦の脳死肝移植は2016年にEguchiらにより報告された。Eguchiらは、同報告の中で周術期の経過や工夫を詳細に記述しており、自験例の準備、実施に際して大きな参考となった。

HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植はHCV肝炎によるグラフト不全の頻度が高く、HCV 単独感染患者に対する移植と比較し、長期成績が不良であると報告されている。近年 Direct Acting Antivirus (DAA)の登場により HCV 治療の向上が期待されている。Tanakaらは生体肝移植後15ヶ月のHCV感染再燃に対して、DAAを使用しSVRを得た症例を報告した。自験例は、術前にLDV/SOFにより術前にSVRを得ており、術後の抗ウイルス療法が不要だったことは術後管理上大きな利点であったが、今後のモニタリングも肝要と考えている。DAA時代の到来はHIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植にとっても大きな追い風となることが予想される。

ARTとタクロリムスの相互作用から、タクロリムスの血中濃度コントロールに難渋することが報告されているため、本症例でも事前に相互作用を考慮したART変更案を立て実施した。タクロリムストラフ値は、7病日目に急上昇をしたが、直後に急性細胞性拒絶を発症していることが判明し、肝の代謝が急激に低下したことがトラフ値急上昇の原因であったと推測された。ARTとの相互作用に起因するタクロリムス血中濃度コントロールの困難性はなかったと理解している。

血友病に対する凝固能異常については、術中の第 因子製剤の持続投与により、出血関連合併症のコントロールが可能であり、術後72時間をめどに移植肝臓からの凝固因子産生により血液製剤の投与が不要にな

ると報告されている。自験例でも、術中の第 因子製剤の持続投与と微調整により術中・術後の出血性合併症を認めなかった。術後 9 日までに投与量を漸減し、以降は第 因子製剤の投与なしで第 因子活性は維持されている。ただし、当施設においては、脳死肝移植の緊急手術としての特性を考慮し、事前に十分な準備を行った。周術期の第 因子活性の検査、製剤の確保、保管、投与に関する関連部署における情報共有は、結果的に休日の実施となった本移植の円滑な遂行に大きく役立った。

自験例は、軽快退院後にサイトメガロウイルス腸炎と、これに起因すると思われる大量腹水貯留を認め、再入院を余儀なくされた。抗ウイルス薬投与による治療反応に乏しく、腹水のコントロールにも難渋した。当施設の生体・脳死肝移植術後に経験してきたサイトメガロウイルス感染症に比し、治療抵抗性であったとの印象を持っており、再入院期間中に観察された CD4、CD19、および IgG の低値との関連も示唆される。

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

1. 小泉亘, 篠田昌宏, 尾原秀明, 日比泰造, 藤原宏, 長尾梓, 塚田訓久, 小島賢一, 楮柏松, 石川春樹, 高岡千恵, 三島江平, 溝田高聖, 若林大雅, 北郷実, 八木洋, 阿部雄太, 松原健太郎, 山田洋平, 星野健, 鈴木隆史, 長谷川直樹, 黒田達夫, 北川雄光.

HIV/HGV 重複感染肝硬変の血友病患者に対して脳死肝移植を施行した一例.

第 35 回日本肝移植研究会 大阪

2017.6.1

2. 小泉亘, 篠田昌宏, 尾原秀明, 日比泰造, 藤原宏, 長尾梓, 塚田訓久, 小島賢一, 楮柏松, 石川春樹, 高岡千恵, 三島江平, 溝田高聖, 若林大雅, 北郷実, 八木洋, 阿部雄太, 松原健太郎, 山田洋平, 星野健, 鈴木隆史, 長谷川直樹, 黒田達夫, 北川雄光.

症例提示 HIV/HGV 重複感染肝硬変の血友病患者に対して脳死肝移植を施行した一例.

第 1 回 HIV/AIDS 症例懇話会 東京

2017.10.19

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肝細胞癌合併の実態調査
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

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者における肝細胞癌（HCC）合併の実態を調査する目的で、全国のエイズ診療拠点病院にアンケート調査を実施した。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 次アンケートとを行い 139 施設より回答を得られ（回答率 31.3%）、最終的に HCC 症例数は 38 例、うち 24 例のデータが回収された。全例男性で発症時年齢の中央値は 49 才（34-67）。HCV に対する治療が施行されていたのは 9 例（38%）で、単発 11 例（46%）であった。HCC に対する治療は大半が TACE（11 例）またはラジオ波焼灼術（6 例）（重複あり）で、切除例はなかった。Child-C の症例に対し脳死肝移植が 1 例施行されていた。全体の転帰は無再発生存 4 例、再発生存 2 例、無再発死 1 例、癌関連死 13 例、不明 4 例であった。引き続き全国の施設へ協力を求め、症例を集積して解析を継続していく必要がある。

A. 研究目的

肝細胞癌（hepatocellular carcinoma (HCC)）は HCV 肝硬変における合併症として頻度が高く、予後に影響する重要な疾患である。血液製剤による HIV/HCV 重複感染者における HCC の実態を調査する目的で、全国のエイズ診療拠点病院にアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

後方視的観察研究として、全国のエイズ診療拠点病院 444 施設へ HCC 合併例の診療歴を調査した。調査項目は患者の年齢、性別、肝機能、Child-Pugh 分類、model for end-stage liver disease (MELD) score, HIV-RNA、HCV-RNA、CD 4 実数、腫瘍の数・大きさ、腫瘍発生時期、腫瘍の治療、治療後再発の有無、ART 内容、死因（死亡例）とした。

（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

444 施設中 139 施設より回答を得た（回収率 31%）。うち研究参加可能と回答した施設は 90 施設、さらにそのうち HCC 診療の経験があるのは 14 施設であった。最終的に対象となった HCC 症例数は 38 例であり、うち 24 症例のデータが回収された。全例男性、診断時年齢は 49 才（34 - 67）、血友病 A 15 例、B9 例であった。HCC の最大径は 21 mm（7 - 100）、個数は 2 個（1 - 多数）であり、単発 11 例、多発 13 例であった。HCC に対し治療が行われたのは 18 例（75%）で、治療内容は経肝動脈的化学塞栓療法（TACE）11 例、ラジオ波焼灼術（RFA）6 例、脳死肝移植 1 例、不明 7 例（重複あり）で、Child-A で単発症例が 6 例あったにも関わらず肝切除を施行された症例はなかった。転帰は無再発生存 4 例、多病死 1 例、再発生存 2 例、癌関連死 13 例、不明 4 例、であった。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者においては、HCV 単独感染者と比較して HCC 発症のリスクが高く

予後不良、とする報告が多い (Ioannou et al. *Hepatology* 2013, Lewin et al. *Radiology* 2015, 他)。また、それらの症例に対する肝移植成績については、近年の HIV/HCV 両者の治療の発展により改善がみられ、HCV 単独感染症例と同等になった、とする報告もある (Aguero et al. *Hepatology* 2016)。しかし、本邦のように血液製剤による感染者に特化したデータはなく、従来の HCC に対する肝移植適応基準であるミラノ基準を同様に適用すべきか否かも明らかでない。そこで、血液製剤による重複感染者における HCC 合併の実態をアンケート調査した。全国 444 施設へアンケートを依頼したが、症例数と研究参加の可否を問う一次調査の時点でわずか 139 施設 (31%) からしか回答を得られず、最終的に調査可能な症例は 38 例で、うち解析するに至った症例はわずか 24 例であった。特徴として、・血友病のため全例男性、・診断時の年齢が低い、・HCV 治療の頻度が低い、・肝切除施行例がない、等が挙げられた。診療における肝専門医の関わりは不明であったが、HCV 単独感染者と比較すると、HIV 診療が中心となることにより HCV に対する治療が立ち遅れる可能性がある。HCC に対する診療ガイドラインが確立され、いわゆる DAA 治療により HCV が制御される時代であり、今後重複感染者への HCC に対する治療、特に本研究の課題である肝移植適応も大きく変化していく可能性がある。引き続き十分な症例数での調査を継続していくとともに、肝専門医への早期コンサルトの重要性を情報発信していく必要がある。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表
1. 論文発表

1. Hara T, Soyama A, Hidaka M, Natsuda K, Adachi T, Ono S, Okada S, Hamada T, Takatsuki M, Eguchi S. Pretransplant serum procalcitonin level for prediction of early post-transplant sepsis in living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2017 Dec 13.
2. Miyaaki H, Takatsuki M, Ichikawa T, Hidaka M, Soyama A, Ohdan H, Inomata Y, Uemoto S, Kokudo N, Nakao K, Eguchi S. Intrahepatic MicroRNA Profile of Liver Transplant Recipients with Hepatitis C Virus Co-Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Ann Transplant.* 2017;22:701-706.
3. Imamura H, Hidaka M, Soyama A, Kitasato A, Adachi T, Ono S, Natsuda K, Hara T, Kugiyama T, Baimakhanov Z, Okada S, Fujita F, Kanetaka K, Takatsuki M, Kuroki T, Eguchi S. A Donor Age-Based and Graft Volume-Based Analysis for Living Donor Liver Transplantation in Elderly Recipients. *Transplant Direct.* 2017;3:e168.
4. Eguchi S, Hara T, Takatsuki M. Liver transplantation for metastatic liver tumors. *Hepatol Res.* 2017;47:616-621.
5. Eguchi S, Soyama A, Nagai K, Miyazaki Y, Kurihara S, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Natsuda K, Hara T, Fujita F, Kanetaka K, Takatsuki M. The donor advocacy team: a risk management program for living organ, tissue, and cell transplant donors.

Surg Today. 2017;47:980-985.

2. 学会発表

1. Baccarani U, Bulfoni M, Cesselli D, Lorenzin D, Marzinotto S, Cherchi V, Adani GL, Pravisani R, Turetta M, Beltrami AP, Righi E, Okada N, Bassetti M, Di Loreto C, Takatsuki M, Eguchi S, Risaliti A. Different miRNA expression in transplanted livers of HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected patients. 2017 Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE, May 24-27, 2017, Plague, The Czech Republic.

2. 日高匡章, 釘山統太, 曾山明彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 夏田孔史, 原 貴信, 岡田怜美, 濱田隆志, 金高賢悟, 藤田文彦, 高槻光寿, 江口 晋

術前画像と背景肝からみた肝細胞癌に対する肝移植適応 移植摘出肝全肝検索からの検討

第 35 回日本肝移植研究会 大阪 2017 .
6.1-2.

3. 三馬 聡, 宮明寿光, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 田浦直太, 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 35 回日本肝移植研究会 大阪 2017 .
6.1-2.

4. 大野慎一郎, 曾山明彦, 日高匡章, 足立智彦, 原 貴信, 長谷川寛雄, 佐々木大介, 山内俊輔, 金高賢悟, 高槻光寿, 柳原克紀, 江口 晋

HTLV-1 陽性レシピエントへの肝移植

第 53 回日本移植学会総会 旭川 2017 .
9.7-9.

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 インターフェロン時代には HCV 排除を達成できていなかった非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染通院例の多くで、直接作用型抗 HCV 薬 (DAA) 療法により 2017 年末までに 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 排除を達成し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。HCV 排除後に線維化進展や発癌により肝移植が必要な状態に至る症例に加え、すでに非代償性肝硬変に至っており DAA による治療が困難な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する必要がある。

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、2017 年末時点で当センターに通院している例を対象として、（インターフェロンを含まない）直接作用型抗 HCV 薬 (DAA) による治療成績、抗 HCV 療法が行われていない症例の現状、DAA による治療開始時点で Child-Pugh スコアが 6 点以上であった症例の経過、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

DAA による治療成績

2017 年末までに、HCV/HIV 重複感染血液凝固異常症例 28 例に対して DAA による治療

が行われた。

Genotype 1 / Serotype 1 の症例に対しては Ledipasvir/Sofosbuvir、Genotype 2 の症例に対しては Sofosbuvir/Ribavirin、Genotype 3 の症例に対しては Daclatasvir/Sofosbuvir の 12 週間の投与が行われ、全例が治療終了後 12 週時点での HCV-RNA 陰性化維持 (SVR12) を達成した。

抗 HCV 療法が行われていない症例の現状

2017 年末の時点で DAA による治療がおこなわれていなかった 4 例のうち 2 例では、新規薬剤が使用可能となったことを受けて DAA 併用療法が開始された。1 例は合併症の評価後に治療療法を開始する予定である。

DAA による治療開始時点で Child-Pugh スコアが 6 点以上であった症例の経過

該当する症例は 3 例（6 点：1 例、7 点：2 例）で、全例が SVR12 を達成した。治療開始から 12 か月の時点で、それぞれ Child-Pugh スコアが 1 点改善していた。

経過中の検査所見の推移をグラフに示す。

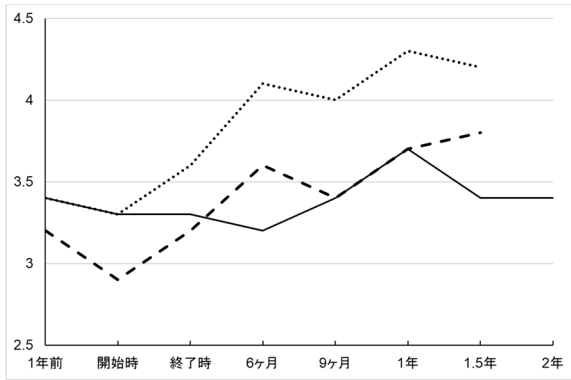


図 1 血清アルブミン (g/dL)

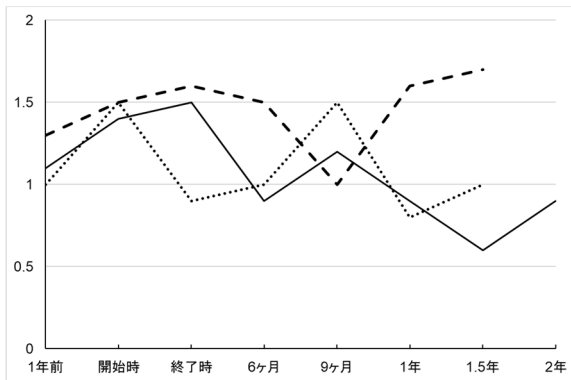


図 2 血清総ビリルビン (mg/dL)

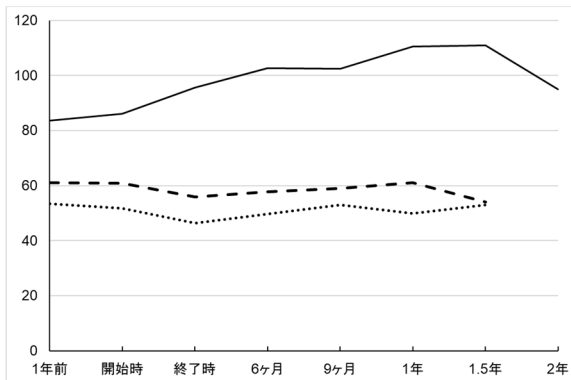


図 3 プロトロンビン時間 (%)

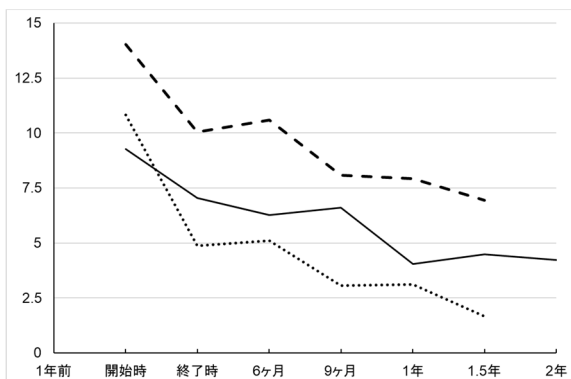


図 4 M2BPGi (cut off index)

D. 考察

2017 年末の時点で、継続通院中の症例のほとんどに対して抗 HCV 療法が行われ、治療が行われた全例で HCV 排除が達成されていた。

HCV 排除により以後の肝線維化の進展や発癌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いまだ十分な情報がない。今回の検討範囲では、HCV 排除達成後 1 年の時点で、おもに血清アルブミンの上昇により Child-Pugh スコアの若干の改善がみられたが、治療開始時点での PT 活性が低い例では PT 活性の十分な回復は確認されていない。解析時点で HCV 排除後の発癌例は確認されていないが、M2BPGi は低下傾向を示しつつも依然高い値であり、引き続き嚴重な経過観察が必要である。

腎不全例に対しても投与可能で genotype に関わらず効果を発揮する DAA が使用可能となり、非代償性肝硬変例を除くほとんどの症例で HCV 排除を達成できることが期待される。しかし、それぞれの症例の HCV 感染期間は長く、治療後の線維化進展や発癌により肝移植適応の状態となる可能性があるため、必要時に肝移植を行える体制を今後も維持する必要がある。

E. 結論

インターフェロン時代には HCV 排除を達成できていなかった非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染通院例の多くで、直接作用型抗 HCV 薬 (DAA) 療法により 2017 年末までに 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 排除を達成し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。HCV 排除

後に線維化進展や発癌により肝移植が必要な状態に至る症例に加え、すでに非代償性肝硬変に至っており DAA による治療が困難な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する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

[論文]

Uemura H, Tsukada K, Gatanaga H, Oka S, et al. Interferon-free therapy with direct acting antivirals for HCV/HIV-1 co-infected Japanese patients with inherited bleeding disorders. PLoS One. 2017;12(10):e0186255.

[口頭発表]

上村 悠，塚田 訓久，岡 慎一，他．

HCV/HIV-1 重複感染血友病患者における DAA 治療後の腫瘍マーカーと肝線維化マーカーの推移．第 31 回日本エイズ学会（東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「HIV/HCV 重複感染肝硬変進展症例において、
HCV 排除が肝予備能推移に与える影響の検討」

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 HIV/HCV 重複感染症例はその生命予後が不良のため、肝不全状態に陥った場合に脳死肝移植適応のランクアップが考慮される。しかし抗ウイルス療法により HCV が排除された HIV/HCV 重複感染症例でも HCV RNA 陽性症例と同様にランクアップが必要であるかどうかは議論が必要である。本研究では、当院を検診目的で受診した患者を対象として、HIV/HCV 重複感染肝硬変進展症例において、HCV 排除が肝予備能推移に与える影響について検討を行った。肝予備能の指標として MELD score、Child-pugh score、ICG15 分値、アジアロシンチ LHL15 を用い検討したところ、HCV RNA 陽性肝硬変進展症例 (n=6) では、症例により肝予備能悪化を示す症例を認めるのに対し、HCV 排除後肝硬変症例では、肝予備能悪化は認めなかった。年率の各種パラメーター変化率も、HCV RNA 陽性症例が肝予備能悪化を示すのに対し、ウイルス排除後症例は、不変あるいは改善傾向が認められた。

共同研究者 三馬 聡、長崎大学病院消化器内科

A. 研究目的

近年、IFN-free DAA 療法により、多くの症例で HCV 排除が可能となってきている。HIV/HCV 重複感染症例においても IFN-free DAA 療法は高い奏効率を示しており、今後多くの HIV/HCV 重複感染患者で HCV 排除が達成されることが期待される。

一方、肝不全状態に陥り脳死肝移植に登録される際、HIV/HCV 重複感染症例はその生命予後が不良のため、その適応のランクアップが考慮される。しかし HCV が既に排除された HIV/HCV 重複感染症例でも HCV RNA 陽性症例と同様にランクアップが必要であるかどうかは今後議論が必要である。

今回我々は、定期検診目的にて当院を受診した患者を対象とし、HIV/HCV 重複感染肝硬変症例において HCV 排除がその後の肝予備能推移に影響を与えているかどうか、後方視的に検討を行った。

B. 研究方法

血液製剤による血友病患者の HIV/HCV 重複感染症例 (HCV 抗体陽性及び HIV 抗体陽性症例) で検診目的にて当院を受診した 47 例のうち、複数回の受診歴があり初診時に既に肝硬変に進展していた 9 症例 (HCV RNA 陽性症例: 6 例 (平均 follow-up 期間: 3.7 年) 以前の抗ウイルス療法により HCV RNA が陰性化した症例: 3 例 (平均 follow-up 期間: 4.8 年)) を対象とした。これら症例の follow-up 中の肝予備能推移 (MELD score、Child pugh score、ICG15 分値、アジアロシンチ LHL15) を後方視的に解析し、HCV 排除がその後の肝予備能に与える影響について解析した。

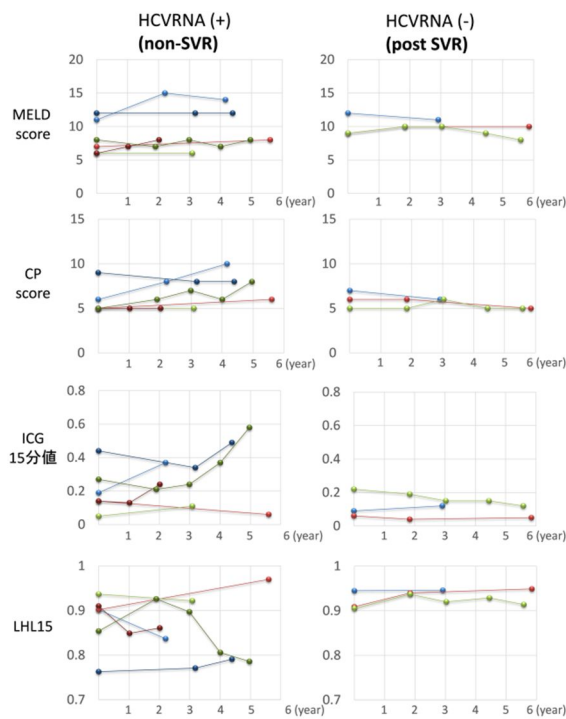
C. 研究結果

HCV RNA 陽性症例の当院初診時年齢中央値は 36 歳 (32-47 歳)、HCV RNA 中央値は 6.5 log IU/ml であった。HCV RNA genotype は 1a: 3 例、1b: 1 例、3a: 2 例で

あり、全ての症例が IFN による治療歴があるものの non-responder であった。一方、IFN 治療により HCV RNA が陰性化していた症例 (n=3) の当院初診時年齢中央値は 46 歳 (38-56 歳)、それぞれ、初診時の 6、7、12 年前に HCV RNA は陰性化していた。

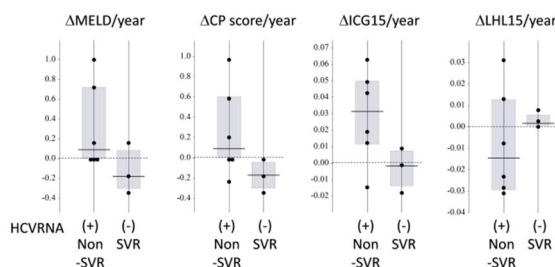
各症例の MELD score、Child-pugh score、ICG15 分值、LHL15 の推移をそれぞれ Figure 1 に示す。またこれを年率変化 (初診時から最終受診時までの変化量 / follow-up 年数) として示したものを Figure 2 に

Figure 1. Follow up期間における肝予備能変化



示す。

Figure 2. 各種肝予備能の年率変化



HCV RNA 陽性の症例では、肝予備能低下を示す症例が散見されるのに対し、HCV RNA 陰性化が既に得られている症例では、肝予備能は不変からむしろ軽度改善する傾向が認められた。年率変化では Δ MELD

(HCV RNA 陽性 / HCV 排除後症例) : 0.089 / -0.179、 Δ CP score: 0.089 / -0.171、 Δ ICG15: 0.031 / -0.002、 Δ LHL15: -0.014 / 0.002 と HCV RNA 陽性症例では予備能低下を認めるのに対し、HCV RNA 陰性化後症例では、不変～軽度の改善傾向を認めた。

D. 考察

少数例の検討であるが、HCV RNA が IFN 治療により排除された HIV/HCV 重複感染肝硬変症例では、その後の経過中で HCV RNA 陽性の症例ほど肝予備能低下は認めなかった。このことはすなわち、脳死肝移植における適応のランクアップを HCV 排除後症例に適用するにふさわしくないことを意味する。

しかし、本研究における HCV 排除後症例では、HCV 排除時の肝硬変進展の有無、その予備能低下の程度は不明である。今後、IFN 治療ではなく IFN-free DAA 療法により HCV 排除される症例が中心になるため、HCV 排除時より肝予備能が悪化した症例も多くなることも想定され、その場合の肝予備能推移はまた異なるものになる可能性も考えられる。加えて、HIV/HCV 重複感染症例では肝予備能低下の程度以上に門脈圧亢進症が進展している症例も認められ、単純に肝予備能の評価のみで移植適応について言及することが難しいといった側面もある。

今後、さらなる症例の蓄積とともに、脳死肝移植適応のランクアップについては case by case で検討することも一つの選択肢として考えなくてはならない。

E. 結論

(少数例、また bias が強い集団の検討にはなるが) HCV RNA の陰性化が得られている重複感染症例は、HCV RNA 陽性症例と比較し、肝予備能低下は緩やか、あるいは若干改善する傾向が認められた。

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(予定を含む。)

特に無し

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 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究

研究分担者 國土 典宏 国立国際医療研究センター 理事長
研究分担者 長谷川 潔 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
研究協力者 赤松 延久 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 例の経過を検討した。

A. 研究目的

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新規免疫抑制剤を投与したプロトコールを検証し、HIV に対する治療と共に、直接作用型抗ウイルス薬を投与し sustained virological response を獲得した 2 症例を経験したので報告する。また、HIV 症例を含む生体肝移植時の肝細胞がん (HCC) に特異的に Indocyanine green (ICG) が集積することを利用した術中の新規画像検査 ICG 蛍光法の HCC の診断の有用性も検討した。

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。22 歳時に HIV と HCV の重複感染を指摘された。30 歳時より HIV に対し抗レトロウイルス療法を開始され、34 歳時より 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。42 歳時に腹水と肝性脳症を発症し、44 歳時に汎血球減少に対し脾臓摘出術を施行された。47 歳時に腹水の管理が困難となり肝移植の準備を開始した。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、プロトロン

ビン活性値と血清アルブミン値はそれぞれ 52%、2.6 g/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 (表 1)。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。インフォームド・コンセント後、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。術同日後出血に対して緊急開腹止血術を行った。

症例 2、50 代男性、3 歳時に血友病 A を指摘され血液製剤の投与が行われた。20 歳時に HIV 感染を指摘され加療された。44 歳時に HCV 陽性と肝硬変が判明した。49 歳時に息切れを自覚した。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肝移植の準備を開始した。BMI は 19.6 kg/m²、MELD スコアは 13、総ビリルビン値は 3.4 mg/dL、プロトロンビン活性値と血清アルブミン値はそれぞれ 73%、2.7 g/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 (表 1)。術前 CT では、肝全体は萎縮し脾腫を認

め、腹水は少量あり胸水は認めなかった。インフォームド・コンセント後、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。

また、肝移植時の全肝標本を対象としたHCCに対するICG蛍光法の診断能について multi detector-row computed tomography (MDCT)と比較し検証した。2010年から2015年までに当科で施行した急性肝不全を除く生体肝移植レシピエントを対象とした。肝移植1か月前に造影MDCTを施行しHCCと他結節病変の個数と大きさを診断した。インフォームド・コンセントを行い、同意が得られたレシピエント33例に対し肝移植1週間前にICGを0.05mg/kg(肝機能検査の1/10量)を静脈内へ投与した。肝移植時に摘出した全肝を10mmごとに切り出し標本の両面で肉眼とICG蛍光法による観察を行った。直径5mm以上の結節と蛍光を発する結節にすべてマーキングし病理組織学的に観察した。

(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、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10ng/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 800mg/日、lamivudine 300mg/日、abacavir 600mg/日、etravirine 400mg/日を開始した(図1、A)。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¹¹。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りSVRを達成した。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4.1年の現在、外来通院中である(1)。

症例2、術後の免疫抑制療法は症例1と同様に管理し、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 800mg/日、tenofovir 300mg/日、emtricitabine 200mg/日を再開した(図1、B)。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、HCVに対し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が再発した。その後sofosbuvirおよびledipasvirを開始しSVRを達成した。術後3.4年の現在、外来通院中である。

HCCに対するICG蛍光法の診断能については、総計84個の結節が発見された。内18個はHCCで、66個は非HCC結節であった。非HCC結節のうち45個は蛍光を発する結節で、そのうち42個は再生結節であった。HCCのうち術前のMDCTで指摘されたものは12個で、ICG蛍光法により発見されたものは13個であった。HCCに対するMDCTの感度、特異度と正診率は、それぞれ67%、92%、87%で、ICG蛍光法は72%、32%、41%であった。肝移植の対象となる高い肝硬変の摘出全肝において、HCCに対するICG蛍光法の感度はMDCTより高いが特異度は低い(2)。

D. 考察

HIV/HCV重複感染患者における肝移植は、欧米を中心に300例を超える報告があるが、術後長期にわたって、HIVの治療経過およびHCVに対し直接作用型抗ウイルス薬を投与しウイルス学的著効を獲得したその後の報告は少ない。

一方、本症例含む肝移植術中HCCの診断に対するICG蛍光法の感度は末期肝疾患患者でも、感度はMDCTより高く、有用である可能性が示された。今後もより多数の症例で検討が必要である。

E. 結論

HIV/HCV重複感染肝不全に対する肝移

植後 2 例共に HCV のウイルス学的著効を達成し、HIV も検出感度以下で経過良好である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

a . 論文発表

1. Omichi K, Akamatsu N, Mori K, Togashi J, Arita J, Kaneko J, et al. Asunaprevir/daclatasvir and sofosbuvir/ledipasvir for recurrent hepatitis C following living donor liver transplantation. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2017;47(11):1093-101.

2. Masuda K, Kaneko J, Kawaguchi Y, Togashi J, Arita J, Akamatsu N, et al. Diagnostic accuracy of indocyanine green fluorescence imaging and multidetector row computed tomography for identifying hepatocellular carcinoma with liver explant correlation. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2017;47(12):1299-307.

b . 学会発表

金子順一、増田晃一、有田淳一、赤松延久、阪本良弘、長谷川潔、田村純人、國土典宏
Indocyanine green 蛍光法による肝細胞がんの真の診断能 術前 multi detector-row computed tomography と移植時摘出全肝における Indocyanine green 蛍光法の比較
2017 年 4 月 29 日 第 117 回日本外科学会定期学術集会

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

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 肝線維化ステージの血液踏査マーカーである M2BPGi は肝発癌リスクも反映していることを報告した。今回は新規コホートを追加して診断能について再評価した。対象は 1992 年 1 月から 2015 年 9 月に肝生検して HCVRNA 陽性の C 型肝炎慢性肝疾患 1,259 例とした。このうち 1992 年 1 月から 2003 年 12 月までに肝生検し報告した先行コホート (C1) (Hepatology (2014)) 707 例と 2004 年 1 月から 2015 年 9 月に肝生検した新規コホート (C2) 522 例を対象とし、線維化診断能の比較検討をした。C1、C2 の肝線維化ステージごとの M2BPGi (中央値[quantile]) は F1 : 1.1[0.6, 1.7] vs 1.0[0.7, 1.5]、F2: 1.9[1.4, 2.7] vs 1.6[1.1, 2.4]、F3 : 2.7[1.8, 4.2] vs 2.6[1.6, 4.1]、F4: 4.4[2.5, 6.8] vs 3.8[2.1, 4.9]といずれも統計学的な差異はなかった。新規コホートにおいても M2BPGi における肝線維化ステージの診断能は同等の結果が得られた。

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

A. 研究目的

M2BPGi は慢性肝疾患の肝線維化ステージを血液検査で簡便に測定する糖鎖転移マーカーとして評価されている。我々はその有用性を報告したが (Hepatology 2014)、今回は新規コホートを設定して線維化マーカーとしての再現性があるのか検討した。

B. 研究方法

1992 年 1 月～2015 年 9 月に当科で肝生検を施行した C 型肝炎慢性肝疾患 1,524 例のうち、HBs 抗原陽性、大量飲酒家、AIH/PBC 合併、観察期間 180 日未満を除外した 1,259 例を対象とした。1992 年 1 月から 2003 年 12 月までに肝生検し報告した先行コホート (C1) (Hepatology(2014))707 例と 2004 年 1 月から 2015 年 9 月に肝生検した新規コホート (C2) 522 例を対象とした。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はす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。

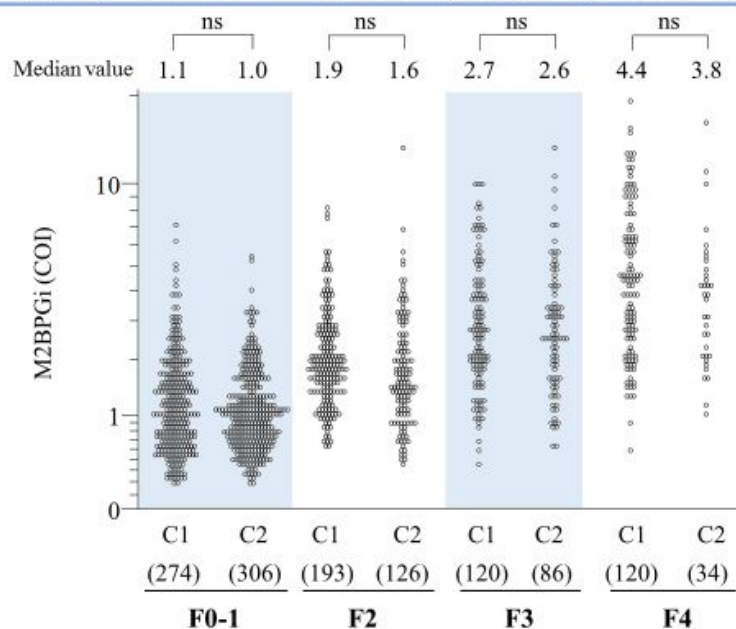
C1 群、C2 群の男性はそれぞれ 351 例 (49.6%)、238 例 (43.1%)、年齢はそれぞれ 57.3 歳 (19-81 歳) と 58.6 歳 (22 - 81 歳)。肝線維化ステージは C1 群で F0-1 : 274 例 (38.8%)、F2 : 193 例 (27.3%)、F3 : 120 例 (17.0%)、F4 : 120 例 (17.0%)、C2 群で F0-1 : 306 例 (55.4%)、F2 : 126 例 (22.8%)、F3 : 86 例 (15.6%)、F4 : 34 例 (6.2%) と C2 群は高度線維化進展例が少なかった ($p < 0.01$)。C1 群、C2 群のアルブミン値はそれぞれ 4.2g/dL (2.7 - 5.3) と 4.3g/dL (2.7 - 5.4)、FIB4 はそれぞれ 2.18 (0.3 - 27.13)、2.11 (0.41 - 14.96)、M2BPGi はそれぞれ 1.9 (0.2 - 19.2) と 1.3 (0.2 - 16.2) であった。

各線維化ステージごとで M2BPGi を比較検討した (図 1)。C1、C2 の肝線維化ステージごとの M2BPGi (中央値[quantile]) は F1 : 1.1[0.6, 1.7] vs 1.0[0.7, 1.5]、F2: 1.9[1.4, 2.7] vs 1.6[1.1, 2.4]、F3 : 2.7[1.8, 4.2] vs 2.6[1.6, 4.1]、F4: 4.4[2.5, 6.8] vs 3.8[2.1, 4.9]といずれも統計学的な差異はなかった。

(表1) Demographic, clinical characteristics of the patients in the preceding set (C1) and that of validation set (C2)

	C1	C2
No. of patients	707	552
Entry period	Jan 1992-Des 2003	Jan 2004 – Sep 2015
Age (years), medium	57.3 (19 – 81)	58.6 (22 – 81)
Male (N, %)	351 (49.6%)	238 (43.1%)
Fibrosis 0-1 / 2 / 3 / 4 N %	274 / 193 / 120 / 120 (38.8 / 27.3 / 17.0 / 17.0)	306 / 126 / 86 / 34 (55.4 / 22.8 / 15.6 / 6.2)
Platelet count (*10 ³ /mm ³)	156 (30 – 391)	171 (55 – 360)
Albumin (g/dL)	4.2 (2.7 – 5.3)	4.3 (2.7 – 5.4)
Bilirubin (mg / dl)	0.7 (0.1 – 7.8)	0.7 (0.2 – 7.8)
AST (IU/mL)	53 (11 – 422)	49 (14 – 953)
ALT (IU/mL)	82 (1 – 1057)	59 (8 – 1105)
AFP (ng/mL)	6 (1 – 510)	5 (1 – 810)
APRI	1.08 (0.15 – 17.83)	0.87 (0.16 – 16.20)
FIB-4	2.18 (0.3 – 27.13)	2.11 (0.41 – 14.96)
M2BPGi	1.9 (0.2 – 19.2)	1.3 (0.2 – 16.2)

(図1) Scatter plot of patients with different M2BPGi level compared with preceding set (C1) and validation set (C2), stratified by the liver fibrosis stage.



D. 考察

慢性肝疾患は肝線維化の進展に伴い肝発癌リスクが上昇する。肝線維化の診断は、肝生検がゴールドスタンダードであるが、侵襲度が高いという欠点がある。M2BPGiは肝線維化に伴う糖鎖変化を血液検査で検出し簡便に行える。M2BPGi値はC型肝炎

の肝線維化ステージ診断に有用であり、肝癌の発癌リスクを示すことができると多数の報告がある。

われわれはさらにM2BPGiの線維化ステージ診断能の再現性について新規コホートを用いて評価した。各線維化ステージにおいてC1群、C2群の間にM2BPGi値に差

異はなかった。肝線維化診断能として有用であると考えた。

M2BPGi は観血的操作を伴う肝生検の代用として期待される。

E . 結論

新規コホートにおいても M2BPGi は肝線維化ステージ診断能において有用であった。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Kawado M, Hashimoto S, Oka SI, Fukutake K, Higasa S, Yatsunami H, Ogane M, Okamoto M, Shirasaka T. Clinical Improvement by Switching to an Integrase Strand Transfer Inhibitor in Hemophiliac Patients with HIV: The Japan Cohort Study of HIV Patients Infected through Blood Products. *Open AIDS J.* 2017 Apr 26;11:18-23.

2) Nakao Y, Hashimoto S, Abiru S, Komori A, Yamasaki K, Nagaoka S, Saeki A, Bekki S, Kugiyama Y, Kuroki T, Ito M, Nakao K, Yatsunami H. Rapidly growing, moderately differentiated HCC: A clinicopathological characteristic of HCC occurrence after IFN-free DAA therapy? *J Hepatol.* 2017 Nov 13. (in press)

3) Tamori A, Abiru S, Enomoto H, Kioka K, Korenaga M, Tani J, Enomoto M, Sugiyama M, Masaki T, Kawada N, Yatsunami H, Nishiguchi S, Mizokami M. Low incidence of hepatitis B virus reactivation and subsequent hepatitis in patients with chronic hepatitis C receiving direct-acting antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2017 Nov 30. (in press)

4) Asahina Y, Itoh Y, Ueno Y, Matsuzaki Y, Takikawa Y, Yatsunami H, Genda T, Ikeda F, Matsuda T, Dvory-Sobol H, Jiang D, Massetto B, Osinusi AO, Brainard DM, McHutchison JG, Kawada N, Enomoto N. Ledipasvir-Sofosbuvir for Treating Japanese Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Liver Int.* 2018 Jan 3. (in press)

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
東京大学医科学研究所附属病院における HIV/HCV の臨床経過

研究分担者 四柳 宏 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 教授

研究要旨 2017年に本院を受診した537名の患者の記録からHCV抗体・HCV RNAが陽性であったことのあるMSM患者を抽出した。陽性者21名(3.9%)の内訳は(1)当院通院中に急性肝炎を発症 14名 (2)当院通院開始時に慢性肝炎 1名 (3)HCV抗体陽性で発見(自然治癒例)6名であった。急性肝炎から慢性肝炎への移行は4例(27%)と低率であったが、46歳時に発症したアルコール多飲者が経過観察7年で肝硬変に移行していた。男性間性交渉によりHIVに感染した症例はHCVに感染するリスクが高く、常習飲酒のある例では肝線維化の進展が早いことが伺えた。

共同研究者

菊地正、鯉淵智彦（東京大学医科学研究所附属病院）

A．研究目的

HIV感染者ではHCVに感染した際の肝線維化進展が早く、肝硬変に至るまでの時間がHIV非合併例に比べて短いことが知られている。今回MSM（men who have sex with men）を対象にこの点に関して検討を行った。

B．研究方法

2017年に本院を受診した537名の患者の記録からHCV抗体・HCV RNAが陽性であったことのあるMSM患者を抽出した。

（倫理面への配慮）

本検討に関しては、「HIV感染症に関する臨床ゲノム情報に関する研究」(28-55-0330)として東京大学医科学研究所倫理委員会の認可が降りている。

C．研究結果

対象患者537名中、HCV抗体・HCV RNAが陽性であったことのあるMSM患者は21名であった。その内訳は急性肝炎14例、感染既往（自然治癒）6、初診時慢性肝炎1例であった。

急性肝炎14例のうち、自然治癒したのは1例のみであった。13例の慢性化例のうち、IFNベースの治療で治癒したもの3例、

DAAで治癒したもの3例、DAA投与中2例、現在慢性肝炎で無治療のもの5例であった。

慢性肝炎5例の肝障害発症からの観察年数は1年から13年（中央値6年）であった。もともとアルコール多飲歴のあった1例がHCV感染合併後7年で血小板数が15万から7万まで低下しており、肝硬変に進展していることが推定された（表1）。

D．考察

HIV感染者は麻薬など違法薬物の使用、刺青など体に針を立てる行為、男性間性交渉などによりHCVに感染する。

HIV感染者は新規にHCVに感染することが珍しくない。今回の対象537名中4%弱がHCVに感染しており、一般生活者と比べて高率である。HIV感染者がHCVに感染した場合、精液にHCVが高頻度に検出されることが知られている。こうしたことが高いHCV率につながっていることが推定される。

HCVに感染した場合の進展速度はHIV感染者では速いとされている。その原因としてはHIVにより星細胞が活性化されることなどが言われている。アルコール性肝障害、脂肪肝、薬剤性肝障害などの合併は肝線維化を増悪させることが知られている。

今回の検討では MSM

E . 結論

HIV 感染者 (MSM) の。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Ogishi M, Yotsuyanagi H. Prediction of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) from three genetic features of envelope gp120 glycoprotein. *Retrovirology*. 2018 Jan 27;15(1):12. doi: 10.1186/s12977-018-0401-x.
2. Tsutsumi T, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Aizaki H, Suzuki T, Matsuura Y, Koike K. Nonstructural 5A Protein of Hepatitis C Virus Interferes with Toll-Like Receptor Signaling and Suppresses the Interferon Response in Mouse Liver. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0170461. doi: 10.1371/journal.pone.0170461. eCollection 2017.
3. 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 dominance on treatment in patients with HCV genotype 1b receiving daclatasvir/asunaprevir. *J. Med Virol*. 89, 99-105, 2017.

2 . 学会発表

1. 松澤幸正, 菊地正, 佐藤秀憲, 安達英輔, 古賀道子, 堤武也, 藤野雄次郎, 鯉淵智彦, 四柳宏 CD4 数 200/ μ L 前後で CMV 網膜炎再燃を繰り返し、前房

水からガンシクロビル耐性 CMV が検出された一例 第 31 回日本エイズ学会 2017 年 11 月 東京都

2. 萩原剛, 四柳宏, 藤井輝久, 遠藤知之, 長尾梓, 三田英治, 横幕能行, 伊藤俊広, 浮田雅人, 渡邊珠代, 四本美保子, 鈴木隆史, 天野景裕, 福武勝幸 HIV 合併を含む血友病患者における C 型慢性肝炎の DAA 治療において保険適用外となる HCV ジェノタイプに対する治療の試み 第 31 回日本エイズ学会 2017 年 11 月 東京都
3. 佐藤秀憲, 安達英輔, 菊地正, 古賀道子, 鯉淵智彦, 堤武也, 四柳宏 HIV 感染者における C 型急性肝炎の検討 第 31 回日本エイズ学会 2017 年 11 月 東京都
4. 安達英輔, 佐藤秀憲, 菊地正, 古賀道子, 鯉淵智彦, 四柳宏 DRV/RTV から DRV/COBI へのプースター変更症例における臨床所見の変化 第 31 回日本エイズ学会 2017 年 11 月 東京都
5. 菊地正, 佐藤秀憲, 安達英輔, 古賀道子, 堤武也, 鯉淵智彦, 四柳宏 HIV 感染者における高尿酸血症の有病率と関連する因子 第 31 回日本エイズ学会 2017 年 11 月 東京都

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
特になし
- 3 . その他
特になし

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
Eguchi S, Hara T, Takatsuki M	Liver transplantation for metastatic liver tumors.	Hepatol Res	47(7)	616-621	2017
Imamura H, Hidaka M, Soyama A, Kitasato A, Adachi T, Ono S, Natsuda K, Hara T, Kugiyama T, Baimakhanov Z, Okada S, Fujita F, Kanetaka K, Takatsuki M, Kuroki T, <u>Eguchi S</u>	A Donor Age-Based and Graft Volume-Based Analysis for Living Donor Liver Transplantation in Elderly Recipients.	Transplant Direct	3(7)	e168	2017
Ueda Y, Ikegami T, Akamatsu N, Soyama A, Shinoda M, Goto R, Okajima H, Yoshizumi T, Taketomi A, Kitagawa Y, <u>Eguchi S</u> , Kokudo N, Uemoto S, Maehara Y	Treatment with sofosbuvir and ledipasvir without ribavirin for 12 weeks is highly effective for recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after living donor liver transplantation: a Japanese multicenter experience.	J Gastroenterol.	52(8)	986-991	2017
Ikegami T, Ueda Y, Akamatsu N, Ishiyama K, Goto R, Soyama A, Kuramitsu K, Honda M, Shinoda M, Yoshizumi T, Okajima H, Kitagawa Y, Inomata Y, Ku Y, <u>Eguchi S</u> .	Asunaprevir and daclatasvir for recurrent hepatitis C after liver transplantation: A Japanese multicenter experience.	Clin Transplant	31(11)		2017
Hirata Y, Yoshizawa A, <u>Egawa H</u> , Ueda D, Okamoto S, Okajima H, Yurugi K, Hishida R, Hirai H, Miyagawa-Hayashino A, Maekawa T, Haga H, Uemoto S.	Impact of Antibodies That React With Liver Tissue and Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Pediatric Idiopathic Posttransplantation Hepatitis.	Transplantation.	101 (5)	1074-1083	2017

Kogiso T, <u>Egawa H</u> , Teramukai S, Taniai M, Hashimoto E, Tokushige K, Sakisaka S, Sakabayashi S, Yamamoto M, Umeshita K, Uemoto S.	Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: A Japanese multicenter retrospective study.	Hepatol Commun.	16;1 (5)	394-405	2017
Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, Fukuda A, Furukawa H, Sakisaka S, Kobayashi E, Tanaka E, Inomata Y, Kawasaki S, Shimada M, Kokudo N, <u>Egawa H</u> , Ohdan H, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society.	Living donor liver transplantation for biliary atresia: An analysis of 2085 cases in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society.	Am J Transplant.	10.11 11/ajt .1448 9.		2017
Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, <u>Egawa H</u> , Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y; Assessment Committee of Indication for Transplantation.	Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: Analysis of the liver transplant registry in Japan.	Hepatol Res.	47 (11)	1155- 1164	2017
江川 裕人	特集 臓器移植法施行から 20年:わが国における臓器移 植の現状と展望 「肝臓移植の現状と課題」	日本医師会雑誌	146 巻 9号	1795- 1798	2017
江川 裕人	特集 臓器移植法施行から 20年:座談会 わが国におけ る臓器移植の現状と展望	日本医師会雑誌	146 巻 9号	1749- 1760	2017
Okumura Y, Noda T, <u>Eguchi H</u> , et al.	Short- and Long-term Outcomes of De Novo Liver Transplant Patients Treated With Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus.	Transplant Direct	3(9)	e207	2017
Takahara I, Takeshima F, Ichikawa T, Matsuzaki T, Shibata H, Miuma S, Akazawa	Prevalence of Restless Legs Syndrome in Patients with Inflammatory Bowel Disease.	Dig Dis Sci	62(3)	761-767	2017

Y, Miyaaki H, Taura N, <u>Nakao K</u>					
Takahara I, Akazawa Y, Tabuchi M, Matsuda K, Miyaaki H, Kido Y, Kanda Y, Taura N, Ohnita K, Takeshima F, Sakai Y, Eguchi S, Nakashima M, <u>Nakao K</u>	Toyocamycin attenuates free fatty acid-induced hepatic steatosis and apoptosis in cultured hepatocytes and ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in mice.	PLoS One	12(3)	e017059 1	2017
Miyaaki H, <u>Nakao K</u>	Significance of genetic polymorphisms in patients with nonalcoholic fatty liver disease.	Clin J Gastroenterol	10(3)	201-207	2017
Yamashima M, Miyaaki H, Honda T, Shibata H, Miuma S, Taura N, <u>Nakao K</u>	Significance of psoas muscle thickness as an indicator of muscle atrophy in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib.	Mol Clin Oncol	7(3)	449-453	2017
Takaki H, Akazawa Y, Kido Y, Morishita M, Honda T, Shibata H, Miuma S, Miyaaki H, Taura N, Kondo H, <u>Nakao K</u>	Hepatitis C Virus Infection Increases c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) Phosphorylation and Accentuates Hepatocyte Lipoapoptosis.	Med Sci Monit	23	4526-453 2	2017
Tag-Adeen M, Sabra AM, Akazawa Y, Ohnita K, <u>Nakao K</u>	Impact of hepatitis C virus genotype-4 eradication following direct acting antivirals on liver stiffness measurement.	Hepat Med	9	45-53	2017
Miyaaki H, Takatsuki M, Ichikawa T, Hidaka M, Soyama A, Ohdan H, Inomata Y, Uemoto S, Kokudo N, <u>Nakao K</u> , Eguchi S	Intrahepatic MicroRNA Profile of Liver Transplant Recipients with Hepatitis C Virus Co-Infected with Human Immunodeficiency Virus.	Ann Transplant	22	701-706	2017
Nakao Y, Hashimoto S, Abiru S, Komori A, Yamasaki K, Nagaoka S, Saeki A, Bekki S, Kugiyama Y, Kuroki T, Ito M, <u>Nakao K</u> , Yatsushashi H	Rapidly growing, moderately differentiated HCC: A clinicopathological characteristic of HCC occurrence after IFN-free DAA therapy?	J Hepatol		2017 Nov 13. pii: S0168-8278(17)32434-0. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.011. [Epub ahead of print]	2017

Miyaaki H, Tamada Y, Hayashi K, Taura N, Miuma S, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, <u>Nakao K</u>	Recurrent Hepatitis B and D Virus Infection in a Liver Transplant Recipient.	Transplant Proc	49(1)	175-177	2017
赤澤祐子, 宮明寿光, 竹島史直, <u>中尾一彦</u>	新薬の広場 消化器疾患治療薬 .	医薬ジャーナル	53(増刊)	453-457	2017
宮明寿光, <u>中尾一彦</u>	肝移植後患者における耐糖能異常、脂肪肝の発生因子 .	肝胆膵	75(1)	41-46	2017
Omichi K, <u>Akamatsu N</u> , Mori K, Togashi J, Arita J, <u>Kaneko J</u> , <u>Hasegawa K</u> , Sakamoto Y, <u>Kokudo N</u> .	Asunaprevir/daclatasvir and sofosbuvir/ledipasvir for recurrent hepatitis C following living donor liver transplantation.	Hepatol Res.	47	1093-101	2017
Masuda K, <u>Kaneko J</u> , Kawaguchi Y, Togashi J, Arita J, <u>Akamatsu N</u> , Sakamoto Y, <u>Hasegawa K</u> , Sumihito T, <u>Kokudo N</u> .	Diagnostic accuracy of indocyanine green fluorescence imaging and multidetector row computed tomography for identifying hepatocellular carcinoma with liver explant correlation.	Hepatol Res.	47	1299-307	2017
Kawado M, Hashimoto S, Oka SI, Fukutake K, Higasa S, <u>Yatsuhashi H</u> , Ogane M, Okamoto M, Shirasaka T.	Clinical Improvement by Switching to an Integrase Strand Transfer Inhibitor in Hemophiliac Patients with HIV: The Japan Cohort Study of HIV Patients Infected through Blood Products.	Open AIDS J.	11	18-23.	2017
Nakao Y, Hashimoto S, Abiru S, Komori A, Yamasaki K, Nagaoka S, Saeki A, Bekki S, Kugiyama Y, Kuroki T, Ito M, Nakao K, <u>Yatsuhashi H</u> .	Rapidly growing, moderately differentiated HCC: A clinicopathological characteristic of HCC occurrence after IFN-free DAA therapy?	J Hepatol.			In press
Tamori A, Abiru S, Enomoto H, Kioka K, Korenaga M, Tani J, Enomoto M, Sugiyama M, Masaki T, Kawada N,	Low incidence of hepatitis B virus reactivation and subsequent hepatitis in patients with chronic hepatitis C receiving	J Viral Hepat.			In press

Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Mizokami M.	direct-acting antiviral therapy.				
Asahina Y, Itoh Y, Ueno Y, Matsuzaki Y, Takikawa Y, <u>Yatsuhashi H</u> , Genda T, Ikeda F, Matsuda T, Dvory-Sobol H, Jiang D, Masetto B, Osinusi AO, Brainard DM, McHutchison JG, Kawada N, Enomoto N.	Ledipasvir-Sofosbuvir for Treating Japanese Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection.	Liver Int.			In press
Ogishi M, Yotsuyanagi H.	Prediction of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) from three genetic features of envelope gp120 glycoprotein.	Retrovirology.	15	12	2018
Tsutsumi T, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Aizaki H, Suzuki T, Matsuura Y, Koike K.	Nonstructural 5A Protein of Hepatitis C Virus Interferes with Toll-Like Receptor Signaling and Suppresses the Interferon Response in Mouse Liver.	PLoS One	12	e017046 1.	2017
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.	89	99-105	2017