

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業

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

平成27年度～平成29年度 総合研究報告書

研究代表者 江口 晋

平成 30 (2018) 年 3 月

目 次

. 総合研究報告

「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植適応に関する研究」 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）	3
平成 27 年度 総括研究報告 -----	23
平成 28 年度 総括研究報告 -----	30
平成 29 年度 総括研究報告 -----	33
. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	37
. 研究成果の刊行物・別刷 -----	41

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（東京大学 大学院医学系研究科 教授）
嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 准教授）
高槻 光寿（長崎大学大学院 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点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ールを基本としたが、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/ μ l 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

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
総括研究報告書
血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の肝移植に関する研究

研究代表者 江口 晋
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

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

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

研究分担者

江口 英利（大阪大学大学院 消化器外科 准教授）
上平 朝子（大阪医療センター 感染症内科 科長）
遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）
玄田 拓哉（順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 准教授）
國土 典宏（東京大学 大学院医学系研究科 教授）
嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 准教授）
高槻 光寿（長崎医療センター 臨床研究センター 外科医長）
塚田 訓久（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長）
中尾 一彦（長崎大学大学院 消化器内科 教授）
八橋 弘（長崎医療センター臨床研究センター 臨床研究センター長）
四柳 宏（東京大学大学院 防御感染症学 准教授）

研究協力者

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

A．研究目的

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

B．研究方法

肝移植適応基準の検証・確立

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

HIV/HCV重複感染者における肝移植周術期プロトコルの確立

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

肝細胞癌調査

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

ととする。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際して、インフォームドコンセントのもと、被験者の不利益にならないように万全の対策を立てる。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持する。

C．研究結果

肝移植適応基準の検証・確立

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

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

肝細胞癌調査

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

HIV/HCV重複感染者における肝移植周術期プロトコルの確立

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

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

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

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

antivirals(DAA)を投与し、ウイルス駆除を達成した。

D. 考察

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

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

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

F . 健康危険情報
なし。

G . 研究発表
1 . 論文発表

1. Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Kugiyama T, Natsuda K, Adachi T, Kitasato A, Fujita F, Kuroki T: The first case of deceased donor liver transplantation for a patient with end-stage liver cirrhosis due to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2016; 69: 80–82.

2. Natsuda K, Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Hara T, Kugiyama T, Baimakhanov Z, Ono S, Kitasato A, Fujita F, Kanetaka K, Kuroki T. CD4 T lymphocyte counts in patients undergoing splenectomy during living donor liver transplantation. *Transpl Immunol.* 2016; 34: 50–53.

3. Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Baimakhanov Z, Kugiyama T, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Technical refinement of hepatic vein reconstruction in living donor liver transplantation using left liver graft. *Ann Transplant.* 2015; 20: 290–296.

4. Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Prospective study of the safety and efficacy of intermittent inflow occlusion (Pringle maneuver) in living

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

5. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Honda T, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. Impact of Donor and Recipient Single Nucleotide Polymorphisms in Living Liver Donor Transplantation for Hepatitis C. *Transplant Proc.* 2015; 47: 2916–2919.

6. Kobayashi S, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Kitasato A, Kinoshita A, Hara T, Kanetaka K, Fujita F, Kuroki T, Eguchi S. Relationship between immune function recovery and infectious complications in patients following living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2015. (in press)

7. Baimakhanov Z, Yamanouchi K, Sakai Y, Koike M, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Fujita F, Kanetaka K, Kuroki T, Eguchi S. Efficacy of multi-layered hepatocyte sheet transplantation for radiation-induced liver damage and partial hepatectomy in a rat model. *Cell Transplant.* 2015. (in press)

8. Kugiyama T, Hidaka M, Soyama A, Takatsuki M, Natsuda K, Kinoshita A, Carpenter I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma treated with previous local treatment in patients undergoing living donor liver

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

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

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

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

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

2. 学会発表

1. 江口 晋. 生体肝移植レシピエントの周術期管理～重症感染症への対応.

第 115 回 日本外科学会定期学術集会

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

第 101 回 日本消化器病学会総会

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

第 33 回 日本肝移植研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
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

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（東京大学 大学院医学系研究科 教授）
嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 准教授）
高槻 光寿（長崎大学大学院 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点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ールを基本としたが、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/ μ l 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. *Hepatology 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. *Hepatology 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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Takatsuki M</u> , Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Baimakhanov Z, Kugiyama T, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	Technical refinement of hepatic vein reconstruction in living donor liver transplantation using left liver graft.	Ann Transplant.	20	290–296	2015
<u>Takatsuki M</u> , Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	Prospective study of the safety and efficacy of intermittent inflow occlusion (Pringle maneuver) in living donor left hepatectomy.	Hepatol Res.	45	856–862	2015
Kobayashi S, Soyama A, <u>Takatsuki M</u> , Hidaka M, Adachi T, Kitasato A, Kinoshita A, Hara T, Kanetaka K, Fujita F, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	Relationship between immune function recovery and infectious complications in patients following living donor liver transplantation.	Hepatol Res.	-	-	2015
Kugiyama T, Hidaka M, Soyama A, <u>Takatsuki M</u> , Natsuda K, Kinoshita A, Carpenter I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, <u>Eguchi S</u> .	E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma treated with previous local treatment in patients undergoing living donor liver transplantation.	Transplant Proc.	47	700–702	2015
<u>Eguchi S</u> , Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Kugiyama T, Natsuda K, Adachi T, Kitasato A, Fujita F, Kuroki T	The first case of deceased donor liver transplantation for a patient with end-stage liver cirrhosis due to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection in Japan.	Jpn J Infect Dis.	69	80–82	2016
Natsuda K, <u>Eguchi S</u> , <u>Takatsuki M</u> , Soyama A, Hidaka M, Hara T, Kugiyama T, Baimakhanov Z, Ono S,	CD4 T lymphocyte counts in patients undergoing splenectomy during living donor liver transplantation.	Transpl Immunol.	34	50–53	2016

Kitasato A, Fujita F, Kanetaka K, Kuroki T.					
Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Hidaka M, Soyama A, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Nakao K.	β -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
Soyama A, Eguchi S, <u>Egawa H</u>	Liver transplantation in Japan.	Liver Transpl	22 (10)	1401-7	2016
<u>Eguchi S</u> , 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	A Donor Age-Based and Graft Volume-Based Analysis for Living Donor Liver Transplantation in Elderly Recipients.	Transplant Direct	3(7)	e168	2017

K, Takatsuki M, Kuroki T, <u>Eguchi S</u>					
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