

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 30 年度 分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

平成 31 (2019) 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. 臓器提供推進と肝移植の成績向上-----	8
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 12 症例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-----	16
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. インヒビター保有血友病 A 患者に対する脳死肝移植時の止血管理-----	19
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-----	22
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）	
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施症例の報告-----	24
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-----	27
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脳死肝移植症例の術後組織変化-----	30
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-----	35
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-----	37
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-----	43
長谷川 潔（東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授）	
12. 血清ミオスタチン値と肝硬変患者の生命予後及び発癌に関する研究-----	45
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. インターフェロンを用いた抗 HCV 療法を行った HIV・HCV 重複感染患者の追跡調査-----	47
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-----	50
・ 研究成果の刊行物・別刷-----	57

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

重複感染者の線維化進行のメカニズム解明のためイタリアの Udine 大学と共同研究を行い、肝移植後の肝生検組織の miRNA 解析から移植後早期より線維化を抑制する miRNA の発現が低下していることが明らかとなった。また肝移植適応を考慮するにあたり重要な肝細胞癌の全国調査を行い、『Child-A かつ単発』であっても肝切除を行われていない症例が多く存在することが明らかとなり、診療ガイドラインに沿った適切な治療が施行されていない可能性が示唆された。また、潜在的に肝移植適応となる患者が相当数いる可能性があるため、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（ACC）の救済医療室と連携し、全国の重複患者で肝移植適応の可能性のある症例の相談を受け入れ、現在までに 4 例の相談事例が発生している。

昨年度までの血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植の研究成果として、緊急度ランクアップによる脳死肝移植登録基準の策定や、周術期管理として免疫抑制療法/HIV 治療/HCV 治療の標準化等を行い、現在までに全国で 3 例の脳死肝移植を施行して良好な結果を得ている。以上の成果を『血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のベストプラクティス』として刊行した。

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（以下重複感染）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。本研究の主目的は、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。また、同時に重複感染症例の肝線維化進行のメカニズムを明らかにし、肝不全への進展を抑制する治療法を模索することも目的とする。

B．研究方法

今後脳死肝移植登録の登録基準が従来のChild-Pugh分類からMELDスコアへ移行するにあたり、当研究班で策定した緊

急度ランクアップも変更に対応できるように昨年度までに整備した。現在までに全国で3例(長崎大学、北海道大学、慶應大学)の脳死肝移植を施行し、全例良好な肝機能を維持して生存中である。

本年度は、重複感染症例における肝線維化メカニズムの解明、肝細胞癌の全国調査、ACC救済医療室との連携、について研究を展開した。

肝線維化メカニズムの解明

本研究班において、全国で肝移植を施行された症例10例を対象として移植時摘出肝の組織を用いて解析を行い、肝線維化を抑制するとされるmicroRNA(miRNA)101が重複感染症例で発現低下していることを示した(Miyaaki et al. Ann Transplant)。同様に、肝移植後のmiRNAの発現を、重複感染症例に対する肝移植の経験が豊富なイタリアUdine大学と共同で術後肝生検の組織を用いて解析を行った。

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した。

ACC救済医療室との連携

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(ACC)の救済医療室と連携し、全国の重複患者で肝移植適応のある可能性のある症例の相談を受け入れた。

(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

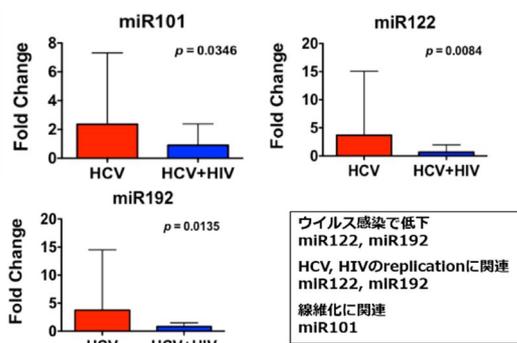
脳死肝移植施行例

現在までに全国で3例の脳死肝移植を施行している(長崎大学、北海道大学、慶應大学)。全例40代男性で、本研究班による緊急度ランクアップにより、従来では6点であるところを8点での登録で肝移植を施行された。全例免疫抑制療法はバジリキシマブ(シムレクト®)併用、HIVに対してはカルシニューリンインヒビターの血中濃度に影響しないラルテグラビルを用い、術後HCV再発に対してdirect acting antivirals(DAA)によるインターフェロンフリー治療とした。全例HCVウイルス排除に成功し、肝機能良好で生存中である。また、北海道大学の症例は門脈圧亢進症により血小板低値であるが広汎な抗HLA抗体を有し手術時の血小板製剤の確保が困難であったため、待機期間中にトロンボポエチン受容体作動薬(ロミプレート®)を間欠的に投与して血小板数をほぼ正常化して移植に臨むことができた。今までの研究成果とこれらの症例の周術期管理をもとに『血液製剤によるHIV/HCV重複感染症例に対する肝移植のベストプラクティス』としてまとめ、発刊した。

肝線維化メカニズムの解明

イタリアUdine大学において重複感染症例に対して脳死肝移植を行い、術後定期的に肝生検が行われていた症例22例と、HCV単独感染に対して肝移植を行った19例の間

でmiRNAの発現を比較した。検体は針生検によるホルマリン固定/パラフィン包埋切片であったが、十分量のRNA抽出が可能であった。肝移植後6か月において組織学的に線維化がみられない時点でも、miRNA101（肝線維化に関連）、122/192（ともに感染・HIV/HCVのreplicationに関連）が重複感染症例において有意に発現低値であった。



肝細胞癌調査

現在、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ている。また、後方視的研究として全国のエイズ診療拠点施設 44 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 24 例であった。全例男性で診断時年齢の中央値は 49（34-67）、HCC の個数は 2（1-多数）で最大径は 21 mm（7-100 mm）であり、11 例（46%）が単発であった。HCC 治療は 18 例（75%）に施行されており、内容は経皮経肝動脈的の化学塞栓療法（TACE）11 例、ラジオ波焼灼術 6 例、脳死肝移植 1 例、不明 7 例であった。特に肝癌診療ガイドラインで肝切除が推奨される『Child 分類 A で単発』の症例 11 例においても手術は施行されておらず、うち 4 例が再発死していた。

ACC救済医療室との連携

ACC 救済医療室と連携し脳死肝移植登録と肝硬変症例の支援についての個別相談を受け入れ、現在までに 4 例の事例を対応し、東北地方と東海地方に出向して実際に主治医と患者へ面談を行った。2 例を肝移植適応と判断し脳死肝移植登録へ向けて手続きを行い 1 例登録完了、1 例肝機能検査を施行、1 例は現時点で肝移植適応なく、HCC に対して治療を提案し重粒子線治療を行うこととなった。

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ているが、そもそもなぜ重複感染症例が急激な線維化進行から肝不全に到るかは不明である。重複感染の肝組織像としていわゆる非硬変性門脈圧亢進症（NCPH）が特徴であるが、そのメカニズム解明から予防治療や肝移植登録のタイミングを明らかにするため、Udine 大学と共同研究を行った。以前の本研究成果から、移植を施行された非代償性肝硬変の摘出肝組織中の miRNA101/149（いずれも肝線維化を抑制）が HCV 単独感染症例と比較して低発現であることがわかっていたため（Miyaaki/Takatsuki et al. Ann Transplant 2017）、今回は肝移植後の miRNA の変化を調査することとした。肝針生検のホルマリン固定パラフィン包埋小切片からでも解析に足る十分量の RNA 抽出が可能であり、肝移植後 6 か月において組織学的に線維化がみられない時点でも、miRNA101（肝線維化に関連）、122/192（ともに感染・HIV/HCV の replication に関連）が重複感染症例において有意に発現低値であった。線維化マーカーとして早期発見や予防治療につながる可能性の

ある知見であり、引き続きその意義や利用についての研究を継続する必要がある。

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った。今回、全国のエイズ診療拠点病院より24例の症例が集積されたが、アンケートの回収率は31%と十分とはいえず、正確な実態が明らかになったとはいえない点もある。少ない症例の解析から明らかになったことは、おそらく血友病による出血やHIV治療との関連からか、本邦の肝癌診療ガイドラインに沿った標準治療が適切に施行されていない可能性があった。Child-A分類で単発症例は大きさにより肝切除が第一選択となるが、11例中手術を施行された症例はなく、5例が再発し4例が再発死していた。この結果をもとに、今後適切な治療を可及的に施行するように提案していくとともに、血友病症例に対する、特に肝胆膵外科の高侵襲手術(高難度手術)について全国調査を展開していく予定である。

さらに、本邦で最も多数のHIV症例を診療し、データも豊富なACCの救済医療室と連携し、全国の症例について肝移植適応や肝硬変診療についての相談を受け入れることとした。現在までに4例の事案を対応し、うち2例は肝移植適応と判断して1例を脳死肝移植へ登録した。重複感染例は関連する診療科が血液内科や感染症内科など多様であり中心となる診療科が明確でないことも多く、消化器科や肝臓内科の関わり方も不定であることが往々にしてあるため、医師や患者からの相談窓口としての対応は重要であると考え。引き続き連携を密にし、研究班として重複感染者に対する肝移植のタイミングを逸さないよう心掛けていく必要がある。

また、別項で述べられているごとく、いわゆるインターフェロンフリーのdirect acting antivirals(DAA)治療により重複感

染者でも高率にウイルス排除が可能な時代となってきているため、SVR達成症例の肝移植適応をどうするかも来年度以降の重要なテーマとなる。

E. 結論

血液製剤によるHIV/HCV重複感染者の脳死肝移植登録基準や周術期管理をひとまず確立し、肝移植医療の標準化は実現しつつある。今後、肝線維化メカニズム解明からより適切な肝移植のタイミング、さらに肝移植を回避できるような予防治療の確立を目指し、さらに現行の肝移植適応症例をなるべく多く拾い上げ、血液製剤による薬害被害者の救済を研究班として継続していく。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hibi T, Eguchi S, Egawa H. Evolution of living donor liver transplantation: a global perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:388-389.
2. Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Shibata H, Taura N, Eguchi S, Nakao K. Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatol Res.* 2018;48:1045-1054.
3. Nishida N, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Sci Rep.* 2018;8:8071.
4. Eguchi S, Hibi T, Egawa H. Liver transplantation: Japanese

- contributions.
J Gastroenterol. 2018 May 14.
5. Kaido T, Shinoda M, Inomata Y, Yagi T, Akamatsu N, Takada Y, Ohdan H, Shimamura T, Ogura Y, Eguchi S, Eguchi H, Ogata S, Yoshizumi T, Ikegami T, Yamamoto M, Morita S, Uemoto S. Effect of herbal medicine daikenchuto on oral and enteral caloric intake after liver transplantation: A multicenter, randomized controlled trial. Nutrition. 2018;54:68-75.
 6. Aibara N, Ohyama K, Hidaka M, Kishikawa N, Miyata Y, Takatsuki M, Eguchi S, Kuroda N. Immune complexome analysis of antigens in circulating immune complexes from patients with acute cellular rejection after living donor liver transplantation. Transpl Immunol. 2018 ;48:60-64.
 7. Shirabe K, Eguchi S, Okajima H, Hasegawa K, Marubashi S, Umeshita K, Kawasaki S, Yanaga K, Shimada M, Kaido T, Kawagishi N, Taketomi A, Mizuta K, Kokudo N, Uemoto S, Maehara Y; Japanese Liver Transplantation Society. Current Status of Surgical Incisions Used in Donors During Living Related Liver Transplantation-A Nationwide Survey in Japan. Transplantation. 2018 ;102:1293-1299.
 8. Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Okada S, Ono S, Adachi T, Eguchi S. A prospective single-institute study of the impact of Daikenchuto on the early postoperative outcome after living donor liver transplantation. Asian J Surg. 2019;42:126-130.
 9. 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. 2018;48:383-390.
 10. Eguchi S, Soyama A, Hara T, Natsuda K, Okada S, Hamada T, Kosaka T, Ono S, Adachi T, Hidaka M, Takatsuki M. Standardized hybrid living donor hemihepatectomy in adult-to-adult living donor liver transplantation. Liver Transpl. 2018;24:363-368.
 11. Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. PNPLA3 as a liver steatosis risk factor following living-donor liver transplantation for hepatitis C. Hepatol Res. 2018;48:E335-E339.
- 2 . 学会発表
- 1 . 原 貴信, 曾山明彦, 日高匡章, 大野慎一郎, 足立智彦, 岡田怜美, 濱田隆志, 前川恭一郎, 高槻光寿, 江口 晋
生体肝移植術後早期合併症に対して再手術を要した症例の検討
第 54 回日本腹部救急医学会総会 東京 2018.3.8-9
 - 2 . 高槻光寿, 日高匡章, 曾山昭彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 原 貴信, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 江口 晋
高難度肝胆膵外科の技術継承: 長崎大学における肝移植医育成システム
第 118 回日本外科学会定期学術集会 東京 2018.4.5-7
 - 3 . 大野慎一郎, 曾山明彦, 日高匡章, 足立智彦, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
当科における脳死肝移植の検討
第 118 回日本外科学会定期学術集会 東京 2018.4.5-7
 - 4 . 夏田孔史, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 濱田隆志, 前川恭一郎, 岡田怜美, 三好敬之, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
血液製剤による HIV/HCV 重複感染者において APRI/FIB4 は食道静脈瘤モニタリングに有用である
第 6 回九州門脈圧亢進症研究会 福岡 2018.5.19
 - 5 . 高槻光寿, 日高匡章, 曾山昭彦, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 濱田隆志, 岡田怜美, 前川恭一郎, 金高賢悟, 江口 晋
生体肝移植ドナー手術の進化: 長崎大学の工夫
第 36 回日本肝移植研究会 東京 2018.5.25-26

6. 日高匡章, 曾山明彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 松島 肇, 原 貴信, 岡田怜美, 濱田隆志, 三好敬之, 高槻光寿, 江口 晋
高齡ドナー、レシピエントが生体肝移植の成績に与える影響 - クッパ 細胞、グラフト肝重量の検討 -
第 36 回日本肝移植研究会 東京 2018.5.25-26
7. 宮明寿光, 三馬 聡, 柴田英貴, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦
肝移植後の体重変化と脂肪肝発生に関する因子の検討
第 36 回日本肝移植研究会 東京 2018.5.25-26
8. Susumu Eguchi Living donor liver transplantation over 30 years
第 30 回日本肝胆膵外科学会学術集会 横浜 2018.6.7-9
9. Mitsuhiisa Takatsuki, Masaaki Hidaka, Akihiko Soyama, Tomohiko Adachi, Shinichiro Ono, Satomi Okada, Takashi Hamada, Kyoichiro Maekawa, Hajime Matsushima, Kengo Kanetaka, Susumu Eguchi
Long-term outcome of endoscopic stenting for biliary stricture after living donor liver transplantation.
第 30 回日本肝胆膵外科学会学術集会 横浜 2018.6.7-9
10. Koji Natsuda, Akihiko Soyama, Masaaki Hidaka, Tomohiko Adachi, Shinichiro Ono, Satomi Okada, Takashi Hamada, Mitsuhiisa Takatsuki, Susumu Eguchi
The efficacy of hybrid living donor hepatectomy: lessons learned from consecutive 120 cases in a single center
第 30 回日本肝胆膵外科学会学術集会 横浜 2018.6.7-9
11. 高槻光寿, 江口 晋, 玄田拓哉
血液製剤による HIV/HCV 重複感染に対する肝移植 緊急度に関する考察
第 54 回日本肝臓学会総会 大阪 2018.6.14-15
12. 宮明寿光, 江口 晋, 中尾一彦
肝移植後の体重変化と脂肪肝発生に関する因子の検討 第 54 回日本肝臓学会総会 大阪 2018.6.14-15
13. 吉元智子, 日高匡章, 曾山明彦, 夏田孔史, 原 貴信, 足立智彦, 大野慎一郎, 岡田尚子, 高槻光寿, 江口 晋
血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者における肝予備能評価法と食道静脈瘤形成の関連性の検討 第 73 回日本消化器外科学会総会 鹿児島 2018.7.11-13
14. 高槻光寿, 夏田孔史, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 岡田尚子, 金高賢悟, 宮明寿光, 中尾一彦, バッカラーニ ウンベルト, リサリティ アンドレア, 江口 晋
HIV/HCV 重複感染者における肝線維化マーカーとしての micro RNA 測定とその意義 第 25 回日本門脈圧亢進症学会総会 大阪 2018.8.20-21
15. 江口 晋, 松島 肇, 江川裕人
移植医負担軽減のための互助制度導入に関するアンケート結果-肝移植の立場から - 第 54 回日本移植学会総会 東京 2018.10.3-5
16. 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 岡田怜美, 山口 峻, 前川恭一郎, 三好敬之, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
生体肝移植ドナーの短期、長期成績 - ハイブリッド肝採取導入と脂肪肝ドナーのフォローアップ - 第 54 回日本移植学会総会 東京 2018.10.3-5
17. 濱田隆志, 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 岡田怜美, 前川恭一郎, 三好敬之, 山口 峻, 黄 宇, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
肝移植後に発症した血栓性微小血管症 (TMA) の検討 第 54 回日本移植学会総会 東京 2018.10.3-5
18. 山口 峻, 日高匡章, 濱田隆志, 丸屋安広, 夏田孔史, 大野慎一郎, 高槻光寿, 江口 晋
生体肝移植レシピエントにおいて免疫グロブリン G (IgG) 値が術後感染症、短期成績に与える影響 第 54 回日本移植学会総会 東京 2018.10.3-5

19 . 末廣智之, 宮明寿光, 柴田英貴, 三馬
聡, 田浦直太, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻
光寿, 江口 晋, 中尾一彦
肝移植が骨代謝に与える影響
第 22 回日本肝臓学会大会 (JDDW) 神戸
2018.11.1-4

20 . 江口 晋 血液製剤による HIV/HCV
重複感染患者に対する肝移植
第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会
2018.12.2-4

21 . 高槻光寿, 夏田孔史, 江口 晋
血液製剤による HIV/HCV 重複感染者
に対する肝移植: 本邦の現状
第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会
2018.12.2-4

22 . Pravisani R, Baccarani U, Bulfoni M,
Cesselli D, Lorenzin D, Marzinotto S,
Cherchi V, Adani G.L, Pravisani R,
Turetta M, Neltrami A.P, Righi E,
Terrosu G, Okada N, Bassetti M, Di
Loreto C, Takatsuki M, Eguchi S,
Risaliti A
Different miRNA expression in
transplanted livers of HCV mono-
infected and HCV/HIV co-infected
recipients.
第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会
2018.12.2-4

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

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

研究要旨 臓器提供推進と肝移植の成績向上

- 1) 臓器提供数を増やす事が必須である。50歳未満の60%の日本人が脳死状態になった際には臓器提供を希望している状況で臓器提供数が少ないのは、救急現場に提供の意思が生かされないシステムエラーがあると示唆された。
- 2) 抗体関連拒絶は全臓器において未開拓分野である。生体肝移植が主流の日本では臓器提供者が家族であることが多く、患者が女性の場合妊娠により感作され重篤な抗体関連拒絶に陥る。AMED 江川班で前向きにリツキサンを使用した脱感作と治療に関する臨床研究が実施されている。
- 3) カルシニユリン阻害薬の合併症を軽減する為に、IL-2リセプター阻害薬の適応拡大を行政に働きかけることが必要である。

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

臓器提供推進と肝移植の成績向上

B. 研究方法

- 1) 臓器提供数を増やすための海外での取り組みの情報を收拾する。自国内で臓器提供を解決すべきという原則を日本に紹介する。
- 2) 抗体関連拒絶の診療に関する情報を収集し、女子医大での取り組みを国際学会で発表し議論を重ねる。
- 3) カルシニユリン阻害薬の合併症を軽減する免疫抑制療法の開発について文献および学会での情報収集。

（倫理面への配慮）

抗体関連拒絶脱感作療法は臨床研究法に則り実施されている。

C. 研究結果

- 1) マドリッドで開催されたTTSに参加して、開催中に発布されたイスタンブール宣言2018年改定版の日本語訳を作成し、移植学会のホームページに掲載した。
- 2) TTS（スペイン：マドリッド）とATC

（米国：シアトル）に参加して、自験例を発表した。感作症例を術前に脱感作して移植に持ち込む発表は日本のみで試みられている。生体肝移植が主流の日本では臓器提供者が家族であることが多く、患者が女性の場合妊娠により感作される背景があることがわかった。

3) 移植直後のカルシニユリン阻害薬による腎障害を軽減させる為に、IL-2リセプター阻害薬の使用が推奨されている。

D. 考察

- 1) 2018年は脳死臓器提供が68例にとどまり、昨年より減少した。国の調査では50歳未満の60%が自身が脳死状態になった際には臓器提供を希望しているという結果であった。救急現場に提供の意思が生かされないシステムエラーがあると示唆された。江川が分担研究者である厚労科研横田班でこの研究が実施されている。その成果が期待される。
- 2) 現在、AMED 江川班で前向きにリツキサンを使用した脱感作と治療の臨床研究が実施されている。

近年、抗体関連拒絶の治療法は目覚ましい発

展があった。B 細胞や形質細胞に対する抗体だけでなく、補体制御薬や抗体そのものを瞬時に破壊する薬剤の臨床研究が報告されていた。近い将来、それらの薬剤の組合せで抗体関連拒絶が克服されるであろう。

3) 移植学会から行政に対して IL-2 リセプター阻害薬の適応拡大を働きかけることが必要である。

E . 結論

安全性の高い免疫抑制療法開発が重要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Yamada Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Matsubara K, Hibi T, Yagi H, Abe Y, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Yagi T, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Suzuki T, Kubota K, Yoshizumi T, Maehara Y, Inomata Y, Kitagawa Y, **Egawa H**, Kuroda T. Rituximab induction to prevent the recurrence of PSC after liver transplantation-The lessons learned from ABO-incompatible living donor liver transplantation. *Transplant Direct*. 2018 Feb 2;4(2):e342. doi: 10.1097/TPD.0000000000000760. eCollection 2018 Feb.
2. Kim JM, Kwon CHD, Joh JW, Han S, Yoo J, Kim K, Sinn DH, Choi GS, Gerber DA, **Egawa H**, Lee SK. ABO-incompatible living donor liver transplantation with rituximab and total plasma exchange does not increase hepatocellular carcinoma recurrence. *Transplantation*. 2018 Feb 28 ; 102(10):1695-1701. doi: 10.1097/TP.0000000000002154. [Epub ahead of print]
3. Eguchi S, Hibi T, **Egawa H**. Liver transplantation: Japanese contributions. *J Gastroenterol*. 2018 May 14. doi: 10.1007/s00535-018-1470-2. PubMed PMID:297661233.
4. Hibi T, Eguchi S, **Egawa H**. Evolution of living donor liver transplantation: a global perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Aug;25(8):388-389. doi: 10.1002/jhbp.571. PMID: 29953731
5. Kure R, Uehara N, Inoue K, Kogiso T, Kodama K, Tani M, Tokushige K, Nakano M, **Egawa H**, Yamamoto M. An intensive medical care network led to successful living-donor liver transplantation in late-onset hepatic failure with disseminated Staphylococcus aureus infection. *Clin J Gastroenterol*. 2018 Sep 14. doi: 10.1007/s12328-018-0904-y. [Epub ahead of print] PMID: 30218430
6. Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, **Egawa H**, Burra P, O'Grady J, Watt KD. Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH after Liver Transplantation. *Transplantation*. 2018 Oct 17. doi: 10.1097/TP.0000000000002485.
7. Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, Uemoto S, Kokudo N, Hasegawa K, Ohdan H, **Egawa H**, Furukawa H, Todo S; Japanese Liver Transplantation Society. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with

hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. *Transpl Int*. 2018 Dec 17. doi: 10.1111/tri.13391. [Epub ahead of print]

8. Kogiso T, Sagawa T, Kotera Y, **Egawa H**, Yamamoto M, Tokushige K. Elevated α -Fetoprotein in the absence of carcinoma caused by relapse of hepatitis C viral infection after liver transplantation. *ACG Case Rep J*. 2018 Dec 19;5:e103. doi: 10.14309/crj.2018.103. eCollection 2018.
9. Ueda D, Yoshizawa A, Kaneshiro M, Hirata Y, Yagi S, Hata K, Okajima H, **Egawa H**, Uemoto S. Low titers of antidonor ABO antibodies after ABO-incompatible living donor liver transplantation: a long-term follow-up study. *Transplant Direct*. 2018 Dec 27;5(1):e420. doi: 10.1097/TXD.0000000000000858. eCollection 2019 Jan. PMID: 30656218
10. Sakamoto K, Ogihara A, Mitsuboshi S, Maeda H, Matsumoto T, Isaka T, Murasugi M, Omori A, Kotera Y, **Egawa H**, Yamamoto M, Kanzaki M. A successful surgical repair of intraoperative pneumothorax and the diffuse dissection of visceral pleura during liver transplantation surgery via trans-diaphragmatic approach. *Surg Case Rep*. 2019 Jan 14;5(1):7. doi: 10.1186/s40792-019-0568-y. PMID: 30644000

2 . 学会発表 国際学会

1. Egawa H. Single Center Experience of Desensitization for Preformed HLA-Related Donor Specific Antibody in Living Donor Liver Transplantation ATC Seattle USA, June 4, 2018
2. Egawa H. Single Center Experience of Desensitization for Preformed HLA-Related Donor Specific Antibody in Living Donor Liver Transplantation TTS Madrid Spain July 2, 2018
3. Egawa H. ABO-incompatible Liver Transplantation challenge to routine IHPBA World Congress Geneva Switzerland, September 4 - 7, 2018
4. Egawa H. Split-liver transplantation in Asia 6th ELITA Split Liver Course, Ghent, September 9 2018
5. Egawa H. Split-liver transplantation and LDLT *ELITA Split Liver Course, Ghent, September 9 2018*
6. Egawa H. Left Lobe Harvest S1-/+ Transplant Network Congress Antalya, Turkey October 15~20, 2018
7. Egawa H. Organ Donation and Transplantation in Japan. Global Health Diplomacy to Combat Transplant Related Crimes. Antalya, Turkey October 15~20, 2018
8. Egawa H. Updated of DOI and ethical challenges in organ transplantation in Asia. ATW Vital Link Symposium Pusan

Korea November 8th 2018

9. Egawa H. Too sick to be transplanted – What is futile
LDLT International Symposium
for Communication 5000 LDLTs
at AMC Seoul December1, 2018

国内

1. 赤松延久、嶋村剛、江川裕人、他。
HCC に対する生体肝移植-ミラノ基準
外症例の保険適応に向けた新基準の
提言 第 36 回日本肝移植研究会
2018 年 5 月 25 日東京
2. 江川裕人 肝移植診療の今後の展望
ワークショップ9 第 54 回日本肝
臓学会 2018 年 6 月 15 日大阪
3. 江川裕人 移植医から見た臓器移植
第 77 回日本脳神経外科学会 2018
年 10 月 12 日仙台
4. 江川裕人 Trends of liver
transplantation in the world 第 80
回日本臨床外科学会総会 2018 年 11
月 22 日~24 日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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 浅岡 忠史 大阪大学大学院 消化器外科 助教
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ならびに新たな関連施設間連携の構築について検討した。

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）
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 例を含めた 2 例が Child7B で、7 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、脾摘、BRTO をはじめとした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、1 例に腹腔鏡下肝切除を、残る 2 例に TACE/RFA による治療を行い、コントロールを行っているが、手術症例 1 例で、早期再発を認め RFA による追加治療を行った症例もあり、再発のインターバルからも脳死登録が急がれる症例も見られることから、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。

その他、大阪医療センターと大阪大学との連携強化の一環として、大阪医療センターにおける該当患者に関する診療情報にリアルタイムにアクセス可能なリモートシステムの構築についても具体化されており、今後のさらなる診療情報の共有に役立つものと思われる。

D. 考察

本邦での脳死移植はドナーが非常に少なく、実際に移植を受けられるレシピエントは医学的緊急度が 8~10 点の患者が大部分を占めている。HIV/HCV 重複感染患者は比較的肝機能は保たれているが、既存の報告によると重複感染例は肝線維化の進行が早いとされ、現行の待機点数評価では脳死肝移植待機リストに登録しても移植に至らないことが予想される。最適な移植のタイミングを考慮した適応基準を検討する必要性があるが、その判断基準となるような指標はなく、開発が期待される。現に我々の検討症例においても、HCV - RNA が検出感度以下となった以降も、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。また、分担施設間によるリアルタイムな連携システムの構築についても具体化し、現実のものとしてゆくことが重要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

Table 1. 薬害による HIV/HCV 重複感染症例の検討

症例	年齢	性別	血友病	HCV genotype	HCV治療	HCV治療効果	食道静脈瘤治療歴	脳症	腹水	C D 4 Tcell (/μl)	T-Bil (mg/dl)	Alb (g/dl)	PT (%)	Child 分類	FibroScan (KPa)	HCC 合併
1	45	M	B	1b	SOF/LDV	SVR	無	無	無	323	3.0	4.5	59	7B	21.6	無
2	40	M	A	1b	SOF/LDV	SVR	有	無	無	430	0.8	4.8	98	5A	14.0	無
3	44	M	B	Group 1	SOF/LDV	SVR	無	無	無	523	1.8	3.5	88	6A	17.9	無
4	55	M	A	3a	SOF/RBV	SVR	有	無	無	374	1.5	4.4	91	5A	12.0	無
5	41	M	A	Group 1	SMV/PR	SVR	無	無	無	728	0.8	4.5	108	5A	8.5	有
6	42	M	A	3a	SOF/RBV	SVR	無	無	無	509	0.7	4.1	75	5A	12.2	有
7	40	M	A	3a	SOF/DCV/RBV	SVR	有	無	無	518	2.9	3.9	77	6A	30.4	無
8	43	M	A	Group 1	PEG/RBV	SVR	有	無	有	562	1.8	3.0	76	7B	/	有
9	42	M	A	/	/	SVR	有(BRTO)	無	無	143	0.6	3.3	79	6A	/	無

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Sasaki K, Akagi T, Asaoka T, Eguchi H, *et al.* Construction of three-dimensional vascularized functional human liver tissue using a layer-by-layer cell coating technique. *Biomaterials*. 2017 Jul; 133:263-274.
- 2) Fukuda Y, Asaoka T, Eguchi H, *et al.* Clinical impact of preoperative sarcopenia on the postoperative outcomes after pancreas transplantation. *World J Surg*. 2018 Oct; 42(10):3364-3371.
- 3) Fukuda Y, Akagi T, Asaoka T, Eguchi H, *et al.* Layer-by-layer cell coating technique using extracellular matrix facilitates rapid fabrication and function of pancreatic β-cell spheroids. *Biomaterials*. 2018 Apr;160:82-91
- 4) Kubo M, Eguchi H, Asaoka T, *et al.* Magnetic compression anastomosis for the complete dehiscence of hepaticojejunostomy in a patient after living-donor liver transplantation. *Surg Case Rep*. 2018 Aug 15;4(1):
- 5) 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*. 2017 Aug 23 ;3(9)
- 6) Okubo K, Eguchi H, Asaoka T, *et al.* Identification of novel and noninvasive biomarkers of acute

cellular rejection after liver transplantation by protein microarray. *Transplant Direct* 2016 Nov 18; 2(12)

- 7) Asaoka T, Ruiz P, *et al.* Clinical significance of intragraft miR-122 and -155 expression after liver transplantation. *Hepato Res*. 2015 45(8): 898-905.
- 8) Marubashi S, Nagano H, Eguchi H, Wada H, Asaoka T, *et al.* Minimum graft size calculated from preoperative recipient status in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2015 [Epub ahead of print].

日本語論文

- 1) 浅岡忠史, 江口英利, 他 . 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のベストプラクティス . 24-29 , 2018.
- 2) 浅岡忠史, 他 . 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版 . 68-72 , 2018
- 3) 浅岡忠史, 伊藤壽記, 剣持 敬 . 本邦肝移植症例登録報告 . 移植 53,104-309 , 2018

2. 学会発表

国内学会

- 1) 久保維彦, 江口英利, 浅岡忠史, 他 . 当院における肝移植術後菌血症の発症リスクおよび予後の検討. 日本移植学会 2018/10 , 東京
- 2) 後藤邦仁, 江口英利, 浅岡忠史, 他 . ミラノ基準を逸脱した肝細胞癌症例に対する生体部分肝移植の適応拡大に向けた検討. 日本移植学会 2018/10 ,

東京
3) 林 覚史, 江口英利, 浅岡忠史, 他 .
当院にて経験した成人脳死肝腎同時移植の1例. 日本移植学会 2018/10 ,
東京

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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

分担研究

—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)により、重複感染の難治例でもウイルス排除がはかれるようになった。当院通院中の HIV/HCV 重複感染凝固異常患者でもほぼ全例がウイルス排除をはかっている。しかし、肝炎罹患から約 30 年が経過し、肝硬変の進行が深刻であり、肝臓癌の発症リスクも高い。肝臓癌の症例では、治療後でもほとんどが再発しており、移植登録のタイミングが重要である。

A. 研究目的

HCV の治療は複数の DAA の登場により、SVR 率も大きく向上し、HIV/HCV 重複感染凝固異常患者(以下、重複感染患者)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、発癌リスクは高く、肝線維化がさらに進行している。本研究においては当院通院中の重複感染患者、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、2018 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。

(倫理面への配慮)

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報の特定に結びつき得る情報は削除してデータを収集した。

C. 研究結果

1 患者背景

2018 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 35 名で全員が男性、年齢中央値は 45 歳であった。

2 HIV 感染症の治療成績

当院通院中の 35 名は、全例で抗 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、昨年度治療中もしくは未治療であった 5 名 (Genotype 3a) は全員 DAAs の治療でウイルス排除 (以下 sustained virologic response : SVR) を達成した。未治療は、現在 1 例のみであるが、今後、治療予定である。

4 肝炎進行度

重複感染患者の肝炎進行度は、表 1 に示した。肝臓移植のレシピエント登録を特に検討している症例は 5 例である。

表 1. 凝固異常患者の肝炎進行度 (n=31)

慢性肝炎	20 例
肝硬変	8 例 (移植待機 1 例)
肝細胞癌	3 例

5 腎障害合併例

(症例 1) HCV、HBV は自然治癒しているが、慢性腎障害、肝硬変、門脈圧亢進症を合併している。今年度、慢性腎障害が進行し、透析が導入された。Child-Pugh 5 点 A、MELD score 21

(症例 2) 患者は 40 歳代男性、血友病 B、

HIV は ART (TAF/FTC+RAL) によりウイルス量は検出未満、CD4 値 300~400 台と長期に経過は良好である。HCV (G1b) は 2015 年 SOF + LDV で SVR である。

腎生検でクリオグロブリン陽性、HCV 関連腎症を合併している。尿タンパクは増加傾向であり、進行すれば免疫抑制剤等で治療が必要となる。

Child-Pugh 6 点 A、MELD score 10

6 肝細胞癌発症例

通院患者での肝細胞癌 (以下 HCC) は 3 名で、2 例が再発、1 例が治療継続中である。いずれも 40 歳代前半、HIV の治療状況は良好、SVR を達成している例である。

(症例 3) 患者は 40 歳代男性、血友病 A、HIV は ART (ABC/3TC+RAL) によりウイ

ルス量は検出未満、CD4 値 500~600 台と長期に経過は良好である。HCV (G1b) は、2014 年に SMV + RIBA + pegIFN 治療により SVR となった。家族歴・既往歴は糖尿病である。

2017 年、HCC (S5, 径 15mm, cT1N0M0) と診断され、同年 4 月に腹腔鏡下肝部分切除術を実施した。周術期は、血液製剤の持続輸注を実施し、手術時の出血量は約 20ml であった。術後経過は良好で、2 週間で退院した。病理所見の結果は、高分化型肝細胞癌であった。

術後 1 年が経過した 2018 年 3 月、AFP 17ng/ml、PIVKA-2 55mAU/ml と上昇、S6/7 に径 9mm の早期濃染を伴う SOL が出現し、HCC が再発した。4 月にラジオ波焼灼療法 (RFA) を実施した。Child-Pugh 5 点 A、MELD score 4

(症例 4) 患者は 40 歳代男性、血友病 A、

HIV は ART (TAF/FTC+RAL) によりウイルス量は検出未満、CD4 値 400~500 台と長期に経過は良好である。HCV (G3a) は 2015 年 SOF + RIBA で SVR である。

2014 年 4 月、S7 に SOL を指摘、HCC と診断され、RFA を実施。2017 年 9 月、S7 に 10mm の SOL を指摘され、HCC 再発と診断、RFA を実施している。Child-Pugh 5 点 A、MELD score 3

(症例 5) 患者は 40 歳代男性、血友病 A、

HIV は ART (TAF/FTC/EVG/cobi) によりウイルス量は検出未満、CD4 値 400~500 台と長期に経過は良好である。HCV (Genotype 不明) は 2008 年 RIBA + pegIFN で SVR である。肝硬変に門脈圧

亢進症を合併しており、2013年以降、食道静脈瘤の治療を何度も繰り返している。

手術歴は、2015年腹腔鏡下胆嚢切除術、2016年腹腔鏡下脾臓摘出術、2018年観血的足関節固定術が行われ、いずれも問題なく経過している。

2017年12月、HCCが出現。2018年1月に肝動脈化学塞栓療法（TACE）、2月にRFAが実施されている。

Child-Pugh 7点 B、MELD score 10で移植登録を検討している。

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。

当院の症例でも肝臓癌や門脈圧亢進症合併例で急激な肝機能の増悪を経験している。また肝臓癌の再発リスクは高いと考えられ、初発時から移植登録の検討が必要である。

肝移植が実施できるように Child-Pugh B となった時点で、患者本人と専門医が肝移植の適応があると判断し、本人が肝移植に同意している症例では、移植の登録を行って良いと考える。

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。HIV/HCV 重複感染凝固異常患者では、肝硬変の進行は深刻であり、肝臓専門医と HIV 感染症の専門医による内科的治療を行うと共に、治療の選択肢として肝移植を積極的に位置付けるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
インヒビター保有血友病 A 患者に対する脳死肝移植時の止血管理

研究分担者 遠藤 知之 北海道大学病院・血液内科 診療准教授

研究要旨

現在当院で脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染インヒビター保有血友病 A 患者に対して、肝移植までのインヒビターへの対応および周術期の止血管理について検討した。第 VIII 因子インヒビターの出現後、最大 38B.U.までインヒビター値が上昇したが、免疫寛容療法としての第 VIII 因子製剤を調整することにより、インヒビター値の低下を得ることができた。これまで、インヒビター保有血友病患者に対する肝移植は 7 例報告されているが、移植時のインヒビター値が高値だった 2 症例は、血栓性合併症により死亡していることから、移植前に極力インヒビター値を低下させておく必要があると考えられた。周術期は、移植直前のインヒビター値に応じて、高用量第 VIII 因子製剤による中和療法もしくはバイパス療法による止血管理を行う方針である。

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・臓器移植医療部）

A. 研究目的

血友病患者の肝移植時には、止血管理目的に血液凝固因子製剤の補充を行うが、インヒビター保有血友病患者に対する肝移植は報告例が限られており、使用製剤、投与量、投与期間に関しては一定の見解が得られていない。

本研究では、インヒビター保有血友病 A 患者に対する肝移植周術期の凝固因子製剤の至適投与法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

現在当院で脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染インヒビター保有血友病 A 患者に対して、インヒビター値の低下・消失を目標として免疫寛容導入療法 (ITI) を行った。経時的なインヒビター値を測定しながら ITI の有効性を評価した。さらに、インヒビター保有血友病患者に対する肝移植周術期の止血管理について考察した。

（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 >

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。Child C の肝硬変があり 2013 年 11 月に脳死肝移植に登録となった。血友病 A に対しては、遺伝子組み換え型第 VIII 因子製剤 (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。脳死肝移植登録時まで第 VIII 因子インヒビターの出現歴はなかった。2015 年 9 月に左膝人工関節置換術を施行。その後、2016 年 4 月に第 VIII 因子インヒビターが出現した。止血管理に関しては、インヒビター値が 2B.U. 以下の際は高用量第 VIII 因子製剤、3B.U. 以上の際にはバイパス製剤を使用した。さらに、オクトコグアルファによる ITI を行い、インヒビター消失を計った。インヒビター値の推移を図 1 に示す。インヒビター値の最大値は 38B.U. であったが、ITI に使用する第 VIII 因子製剤の変更により、直近のインヒビタ

ー値は 1B.U.となっている。脾動脈瘤塞栓術後に肝機能がやや改善したこと、高度な肥満があり移植のリスクが高いこと、第 VIII 因子インヒビターが出現したことなどから、現在脳死肝移植登録は inactive にしている。

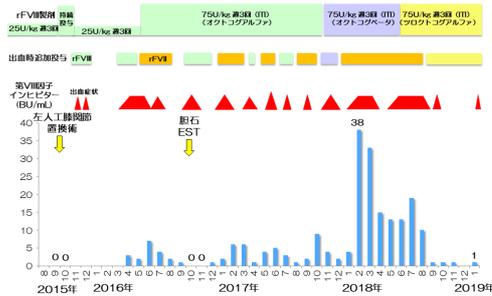


図 1 第VIII因子インヒビター値の推移

< 周術期止血管理計画 >

肝移植時の止血管理に関しては、その時点での第 VIII 因子インヒビター値に応じた対応が必要である。「インヒビター保有先天性患者に対する止血治療ガイドライン」では、直近のインヒビター値が低力価 (<5B.U.) で、過去のインヒビターの最高値が 5 B.U.以上 (ハイレスポンダー) の場合は、大手術時の第一選択は高用量第 VIII 因子製剤による中和療法となっている。また、インヒビターを中和するのに必要な理論上の第 VIII 因子製剤量は、 $40 \times \text{体重} \times \{(100 - \text{Ht 値}) / 100\} \times \text{インヒビター値}$ で算出される。本症例は体重が 96kg と高度の肥満があり、インヒビター値が 1B.U.であっても中和に必要な第 VIII 因子製剤量は約 2500 単位となる。また、第 VIII 因子活性の目標値を 100%と設定とすると約 7300 単位の投与が必要となる。現実的には 移植直前のインヒビター値が 3B.U.以上の場合には、第 VIII 因子製剤での中和療法よりも第二選択であるバイパス製剤を併用するのが妥当と思われた。

D. 考察

これまで、本邦ではインヒビター保有血友病患者に対して肝移植を行った報告はない。海外においては検索した範囲では 7 例

の症例が報告されている。7 例の患者背景を表 1 に、移植後の転帰を表 2 にまとめた。

文献	報告年	性別	年齢	血友病	肝疾患	HCV	HBV	HIV	肝移植
1)	2004	61	M	A	肝硬変/肝癌	+	-	-	脳死肝移植
2)	2005	50	M	A	肝硬変	+	ND	ND	脳死肝移植
3)	2008	中年	M	A	肝硬変/肝癌	+	-	-	脳死肝移植
4)	2009	58	M	A	肝硬変	+	ND	ND	脳死肝移植
5)	2011	46	M	A	肝硬変/肝癌	+	ND	ND	脳死肝移植
6)	2012	40	M	A	肝硬変/肝癌	+	-	-	脳死肝移植
7)	2013	48	M	A	肝硬変	+	-	-	脳死肝移植

- 1) AA Ashrani et al. Haemophilia 10: 735-737, 2004
- 2) AK Khakhar et al. Haemophilia 11: 623-628, 2005
- 3) WH Dzau et al. N Engl J Med 359: 2567-2597, 2008
- 4) S. Stabler et al. Haemophilia 15: 634-635, 2009
- 5) H. Guglielmino et al. Haemophilia 17: 312-326, 2011
- 6) S. Horton et al. Haemophilia 18: e90-e97, 2012
- 7) R. Gregg et al. Haemophilia 19: e84-e102, 2013

表 1 インヒビター保有血友病患者に対する肝移植例

文献	肝移植前の最大インヒビター値 (BU/mL)	ITI 施行歴	肝移植前インヒビター値 (BU/mL)	移植後インヒビター	転帰
1)	48	なし	1.7	陰性化	死亡 (month 22, C型肝炎再発)
2)	17.6	なし	17.4	著増	死亡 (day 17, TMA/多発梗塞)
3)	1.66	あり	0	陰性化	生存
4)	> 5	あり	0.7	低力価で残存	生存
5)	1.8	なし	1.2	陰性化	生存
6)	2	あり	0.42	陰性化	生存
7)	ND	なし	58	著増	死亡 (day 195, 肝動脈塞栓)

表 2 インヒビター値と移植後の転帰

報告された 7 例は、いずれも 40 代~60 代の血友病 A の男性で、肝硬変/肝癌に対して脳死肝移植を受けている。7 例中 3 例が移植後に死亡しているが、1 例は移植後 day17 に TMA/多発梗塞での死亡、1 例は移植後 day195 に肝動脈塞栓による死亡であり、インヒビターの関与が考えられた。他の 1 例は肝炎再発による死亡であった。血栓症が原因で死亡した 2 例はいずれも移植前に ITI を受けておらず、肝移植直前のインヒビター値が 10B.U.以上の高値であった。また、いずれの症例も肝移植後にインヒビター値が著明に増加していた。これらの報告から判断すると、インヒビター保有血友病患者に対して肝移植を施行する際には、ITI などによりできるだけインヒビター値を低下させておくことが重要と考えられた。本症例においては、ITI を施行中に使用する第 VIII 因子製剤を変更したところ、急激にインヒビター値が低下した。インヒビターを低下/消失させるためには製剤の変更も試みる価値があると考えられた。さらに、効果不十分

の場合にはリツキシマブの有効性も報告されているため、今後必要に応じて投与を検討する予定である。

なし

近年、インヒビター保有血友病の止血療法として抗体製剤のエミシズマブが注目されているが、手術時の使用に関するエビデンスが乏しく、エミシズマブ投与にて第VIII因子活性やインヒビター値の測定ができなくなるため、それらをモニタリングができなくなるという欠点があることから、現時点ではエミシズマブは使用しない方針である。いずれにしても、肝移植時のリスクを軽減させるには、患者体重の減量とインヒビター値を極力低下させることが重要と考えられる。

E. 結論

インヒビター保有血友病患者に対する脳死肝移植の際には、移植前に可能な限りインヒビターを低下させ、周術期には直近のインヒビター値に応じた対応が必要と考えられる。移植前には、製剤確保のルートの確認や凝固因子活性のモニタリングなどの準備が必要であり、薬剤部・検査部などとの連携も重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、吉岡康介、宮下直洋、笠原耕平、橋野聡、豊嶋崇徳：高感度CRPによるHIV感染者の慢性炎症の評価 第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月2日-4日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

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 教授

研究要旨： 2018 年 12 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 2.8% 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

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 2018 年 12 月までにのべ 3100 例（新規申請 2325 例、再申請 775 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 2100 例であり、このうち C 型肝炎患者は 426 例で 20.3% 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 型肝炎患者の 2.8% を占め、全例が血友病を合併していた。重複感染者の新規登録は 2017 年 1 月が最後で、それ以降の新規登録はなかった。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 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。

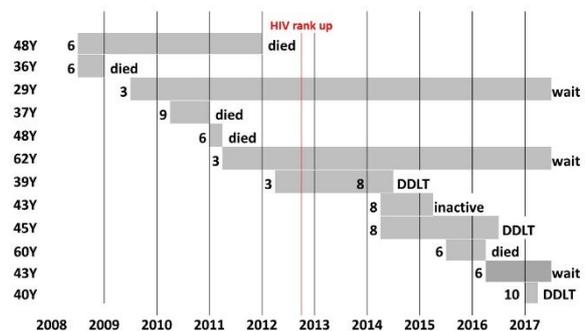
D. 考 察

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、それ以降は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た。一方、直近 1 年での新規患者登録はなく、近年の C 型肝炎に対する直接型抗ウイルス薬の効果が示唆された。

E. 結 論

HIV/HCV 重複感染患者に対する医学的緊急性配点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。一方、新規患者登録は直近 1 年では認められなかった。

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

- 1) 玄田拓哉. 脳死肝移植待機リストからみた肝不全患者の予後と特徴. 第42回日本肝臓学会東部会. 2018年12月7日, 東京.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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の報告
研究分担者 嶋村 剛 北海道大学病院 臓器移植医療部 部長

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染に起因した肝細胞癌合併肝硬変に対し脳死肝移植を施行した。術前の問題点 脾機能亢進に伴う血小板減少 広汎な抗 HLA 抗体の存在 第Ⅲ凝固因子欠損に対し、トロンボポエチン受容体作動薬の継続投与、移植時の HLA 適合血小板投与、第Ⅲ凝固因子の綿密なモニターと補充により安全な肝移植術を施行しえた。術後 41 日目に退院。術後 5 ヶ月から DAA を投与し HCV は現在も SVR を維持している。更にプロトコール肝生検により肝線維化の無い良好なグラフトの生着を確認した。また腎機能増悪傾向から、Tacrolimus→ mTOR 阻害剤への変更を実施した。

共同研究者

遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）

後藤 了一（北海道大学病院 消化器外科 I 特任助教）

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染に起因した HCC 合併非代償性肝硬変症例に対する脳死肝移植後の適切なフォローと治療の提供。

B. 研究方法

HIV/HCV 重複感染による HCC 合併非代償性肝硬変症例に対し、術前の問題点を整理、対策を講じることで安全な脳死肝移植を実施した。移植後社会復帰に向けて脾動脈瘤、HCV、血友病性膝関節症の治療を計画し実施した。術後経過を移植前後の CBC、生化、血液凝固検査、第Ⅲ因子活性定量、CD4 細胞数、HCV 並びに HIV のウィルス量、抗 HLA 抗体、免疫抑制剤（タクロリムス、エベロリムス、セルセプト）血中濃度、各種培養、CT、腹部 US による画像検査、摘出肝やグラフト肝の針生検病理組織検査を実施し、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。2013 年から HCC を指摘されており、RFA, TACE により制御されていたが、待機中にも複数回の再発が確認され、その都度 TACE による治療を必要とした。また血小板減少（末梢血で 3 万/ μ l 程度）に対するランダム血小板輸血実施を契機に抗血小板抗体陽性が判明した。Single antigen-beads 検査にて HLA-A, -B, -Cw, -DR, -DQ 座全てに対する MFI 1 万以上の広汎な抗 HLA 抗体を認め、血小板輸血に HLA 適合血小板の手配が必要であることが判明した。しかし、臨時手術である脳死肝移植時の緊急手配は困難であること、十二指腸潰瘍の手術既往による高度癒着や、血友病による第Ⅲ因子欠損から止血困難が予想され、可及的な移植前の血小板数維持が必要と考えた。トロンボエチン受容体作動薬（ロミプレート[®]）週 1 回投与の継続により、血小板数の維持（5 万/ μ l 以上）を達成した。実際の脳死肝移植ドナー発生時には緊急で HLA 適合血小板を手配し、執刀時に 40 単位、手術開始 6 時間の時点で 20 単位が追加され、計 60 単位の HLA 適合血小板の投与が可能となった。出血量 7140ml、手術時間 13 時間 55

分で脳死肝移植を完遂した。2 期的閉腹後再出血による止血術を要したが、移植後は拒絶反応を認めること無く経過し、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た。その後は緩やかな増加が観察され、移植後 6 ヶ月 42.9%、1 年 59.9%、2 年 66.2%であった。

また、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、血小板数も約 5 万/ μ l から 20 万/ μ l まで上昇した。汎血球減少の改善も得られ、ミコフェノール酸モフェチルを導入、カルシニューリン阻害剤(CNI)を減量した。しかし、その後術後 2 年を経過した時点で血清クレアチニン値が 1.0 以上と増悪傾向を認め、mTOR 阻害剤 エベロリムスを導入、CNI からの変更を実施している。

HCV-RNA は術後 10 病日に 5.9 log IU/ml と HCV 再発を認め、以後高値を持続した。術後 2 ヶ月時点の肝生検では明らかな肝炎所見を認めず経過観察としていたが、厚生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 5 ヶ月から Sofosbuvir/Daclatasvir を 12 週間投与した。治療開始 7 日後に HCV-RNA は感度以下となり、SVR を達成している。

更に移植後 1 年 3 ヶ月時点では血友病性膝関節症の手術も実施し、QOL も拡大、現在職場復帰もされている。

現在術後 2 年 6 ヶ月を経過したが、HCC に対しては定期的な画像検査、腫瘍マーカーによるフォローで再発無く、移植後 2 年時にプロトコル肝生検でも組織学的に肝線維化を認めず、拒絶反応を疑う所見も無かった。

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。待機中にロミプレート®の使用により血小板 5 万以上を維持しえたが、トロンボイエチン受容体作動薬の副作用である血栓形成に注意し、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 適合血小板の準備に北海道赤十字血液センター、北海道大学病院輸血部と十分な協議を重ねた。結果、脳死ドナー発生の連絡からレシピエント移植手術開始までの限られた時間の中で HLA 適合血小板の準備が可能となった。血友病による凝固因子欠損、強固な腹腔内癒着による止血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た。また周術期から脾動脈瘤の破裂に注意して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たところで計画的に脾動脈瘤治療を実施した。結果として汎血球減少も改善し、ミコフェノール酸モフェチルの導入が可能となった。CNI 腎症軽減、術後糖尿病改善のためには CNI の減量は重要であるが、本症例では長期経過後の軽度腎機能障害が観察された。更なる CNI 減量のために mTOR 阻害剤の導入を実施した。mTOR 阻害剤と現在投与中の抗 HIV 薬(アイセントレス®、デシコピ HT®)との薬剤相互作用の報告は無いが、エベロリムスの血中濃度をモニターして安全性を確保している。また採血上、肝酵素に異常が観察されない症例においても、肝線維化の進行がみられる場合がある。本症例では術後 2 年目のプロトコル肝生検で肝線維化なく、肝酵素を含め良好な経過である。

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た。術後も問題点を段階的に解決し、長期経過症例に問題となる腎機能障害にも備えて免疫抑制剤の変更と調整を実施している。

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

- 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
慶應義塾大学医学部外科（一般・消化器）
篠田昌宏，蛭川和也，北川雄光

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（40 歳代男性）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，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，非代償性肝硬変となった．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．術後急性細胞性拒絶反応や難治性腹水を認めたが徐々に回復し，現在移植後約 2 年で，胆管胆管吻合部狭窄に対する内視鏡的治療を施行しているが，HIV-RNA，HCV-RNA とともに陰性を維持，社会復帰を果たしている．

A．研究目的

本研究班の研究結果により，血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の肝移植登録基準のランクアップが認められ，その基準により登録された症例に対し国内 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．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/Doletegravir 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，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 WBC あたり）で，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ったびらん

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、サイトメガロウイ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。

外来受診時に肝機能酵素の上昇を認めため、術後163日に緊急入院し肝生検を施行した。病理組織検査ではRAI score 2-3点 (P=0.5-1.0, B=1, V=0.5-1.0)を認めたが、入院時に薬剤性肝傷害を疑い薬剤の変更を行ったところ肝機能障害が改善したことから、拒絶の可能性は否定的であった。肝機能障害は速やかに改善し、術後166日目に退院となった。移植術後1年に経過観察目的で施行した肝生検では門脈域の線維性拡大と一部の幹細胞周囲に線維化を認めたが内皮炎や細胞壊死の所見は認めなかった。HCV-RNAは陰性を維持していた。また、術前から使用しているDVY + DTGを継続しているがHIV-RNAは陰性を維持しており、第 因子は周術期以後低下することなく経過していた。術後412日の外来時に肝胆道系酵素の上昇を認め緊急入院となった。CT検査で吻合部より末梢側の胆管拡張を認めた。術後の胆管狭窄と考えERCPを施行しバルーン拡張の後にEBSを留置した。その後管胆道系酵素の上昇は速やかに改善した。

術後542日目にステント交換のためのERCPを行った。狭窄部のバルーン拡張を行った後にspygrassを用いてステント先端を確認しながらspybiteでステントを把持しながらステントを抜去した。口

ングステントに入れ替え手技を終了した。

術後653日目の外来受診時の採血検査では 肝胆道系酵素は正常範囲、ALB 3.7 g/dL, CRTNN 1.15 mg/dL, Plt 162,000 / μ L, PT >100 %で、HCV-RNA, HIV-RNA, CMV antigenemiaは陰性を維持している。

(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2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 治療成績は目覚ましく向上した。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。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である。

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。

退院後早期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。抗ウイルス薬により治療反応に乏しく、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。

血友病に対する凝固能異常については、術中の第Ⅲ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Ⅲ因子製剤の投与なしで第Ⅲ因子活性は維持されている。

胆管胆管吻合部に狭窄を認め、内視鏡的

拡張術を施行している。当施設は、同狭窄に対しては内視鏡的拡張を複数回繰り返したのちにステントを抜去する方針であり、自験例も同様の方針である。ステント交換は入院にて施行しているが、それ以外の期間は就労をしている。

現在、タクロリムスに起因すると考えられる軽度の CRTNN 上昇を認めており、長期腎予後に配慮しエベロリムスの導入も検討中であるが、エベロリムスと現在使用している抗 HIV 薬は CYP 3A4 または Pgp の共通基質であり、何らかの薬剤相互作用を起こす可能性があり慎重な導入が必要と考えられる。

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する脳死肝移植症例の術後組織変化
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

症例は手術時年齢 40 代の男性、登録当初は医学的緊急度 3 点であったが、その後肝機能の悪化に伴い本研究班でランクアップも加味されて 8 点での待機となった。待機開始後 10 か月で脳死ドナーが発生し、脳死肝移植を施行した。免疫抑制療法や HIV 治療を工夫し順調に経過、術後 44 日で自宅退院となった。その後、移植から 3 ヶ月後に HCV 再燃がみられたが、Direct Acting Antivirals (DAA) による治療でウイルスは陰性化した。術後定期的に施行している肝生検の組織所見では、肝線維化は一時進行したもののその後改善、また体重増多および糖尿病に伴う脂肪肝の所見もみられたが食事制限やインスリン使用によりこれも徐々に改善傾向を示している。現在肝移植後 4 年半で肝機能良好に経過しているが、HCV だけでなく生活習慣に伴う非アルコール性脂肪性肝疾患にも注意して経過を観察していく必要がある。

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平成 26 年に本邦初の脳死肝移植を施行した。術後は順調に経過し自宅退院となったが、その後 HCV の再燃あり。最新治療である Direct Acting Antivirals (DAA) による治療でウイルス駆除に成功した。その治療経過を報告する。

B. 研究方法

患者は 40 代の男性。脳死肝移植登録当初は医学的緊急度 6 点であったが、本研究班による緊急度ランクアップが適用され 8 点で待機となった。待機期間 10 か月で脳死ドナー発生、脳死肝移植を施行した。肝移植の周術期管理において、HIV 治療については、脳死肝移植登録後より免疫抑制剤との相互作用の少ない raltegravir (RTV) を含むレジメンとした。ART は患者の状態が安定したところで術後 7 日目に術前と同じレジメンを開始した。免疫抑

制療法は basiliximab を導入に用いて tacrolimus を 9 日目に開始、血中濃度 10 ng/ml 前後を目標として投与量は 10 mg/日 前後で安定し、血中濃度の調整に難渋することはなかった。HCV 治療は術後安定してから施行することとし、術後 44 日目に自宅退院となった。外来通院中の術後 3 ヶ月目に肝機能異常が出現し肝生検を施行、HCV 再燃 (A2/F2) の診断で治療を開始した。この時点で HCV genotype は 1b、HCV-RNA は 6.7 log IU/ml であった。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

治療は、まず IFN 2b + リバビリン + シメプレビル の 3 剤で開始した。しかし

一過性にHCVのウイルス量は減少し肝機能も改善したもののNS3変異によるviral breakthrough が起こり、ウイルス量の再上昇、肝機能も再増悪した。そこでIFNフリー治療であるソフォスブビル+レディパスビルを開始、HCV-RNAは陰性化しsustained virological response (SVR)を達成し肝機能も正常化した。肝生検でも肝炎はA1に改善したが、線維化の程度は若干増強した(F3)。

その後、外来で定期的にフォローを行い、毎年肝生検を行っている。術後1/2/3/4年の炎症(A)、線維化(F)、A(炎症) 2/1/1/1、F(線維化) 3/3/3/2-3という経過で、徐々に線維化は改善傾向を示している。また、肝内の脂肪化について、術後1/2/3/4年の経過は、50-60%/30%/10-20%/10%と、これも経過と共に改善してきた。体重やBMI、糖尿病、コレステロール値、中性脂肪、などの経過をいかに示します。体重 術後1/2/3/4年 70/69/72/69kg, BMI 24.2/23.8/24.9/23.8、HbA1c 5.6/6.2/7.3/7.0、総コレステロール 215/175/168/146、中性脂肪 120/154/154/104であった。超音波検査による肝線維化評価(ARFI(Vs))の経過は、術後1/2/3/4年で、2.69/1.15/1.29/1.28であった。血中線維化マーカー(M2bp)の経過は、1.39/1.04/0.91/0.88であった。

現在、脳死肝移植後4年半経過、肝機能は正常範囲内、凝固因子補充も行っていない。

生活習慣病に関して、糖尿病はインスリン治療を併用しながら、食事療法も行い、一旦脂肪肝や肝線維化が悪化したものの改善傾向である。

D. 考察

本症例について、HCV 治療については術

後急性期予防的治療を行わず、HCV の再燃を確認してから治療を開始した。シメプレビルを含む3剤で治療を開始したがNS3変異によるviral breakthroughにより制御できず、現在 genotype I型に対する標準治療となっているソフォスブビル+レディパスビルでSVRを達成できた。近年、いわゆるDAA治療によるHCV駆除効果が劇的に改善しており、ほぼ100%近くの症例でSVRを達成できるようになっている。本例も genotype IbのHCVに対し良好にコントロールできているが、一般的に多彩な genotypeを示す血液製剤由来のHIV/HCV重複感染症例にどう対応するかが課題として残されている。本症例でも肝炎は改善したものの一時線維化はむしろ進行し、重複感染者における線維化進行はHCVの病勢と無関係である可能性もあった。その後の経過で肝線維化は進行しておらず、HCVのコントロールが重複感染患者においても重要であることが明らかとなった。体重増加や糖尿病の悪化などの生活習慣関連による非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)がウイルス性肝疾患に代わり近年大きな問題となっている。特に体調の改善に伴い食事量の制御が困難なことも多い肝移植後においても、肝機能や肝線維化に及ぼす影響を慎重に見ていく必要がある。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miura S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Shibata H, Taura N, Eguchi S, Nakao K. Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatol Res.* 2018;48:1045-1054.

- 2018;48:E335-E339.
2. Nishida N, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Sci Rep*. 2018;8:8071.
 3. Aibara N, Ohyama K, Hidaka M, Kishikawa N, Miyata Y, Takatsuki M, Eguchi S, Kuroda N. Immune complexome analysis of antigens in circulating immune complexes from patients with acute cellular rejection after living donor liver transplantation. *Transpl Immunol*. 2018 ;48:60-64.
 4. Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Okada S, Ono S, Adachi T, Eguchi S. A prospective single-institute study of the impact of Daikenchuto on the early postoperative outcome after living donor liver transplantation. *Asian J Surg*. 2019;42:126-130.
 5. 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*. 2018;48:383-390.
 6. Eguchi S, Soyama A, Hara T, Natsuda K, Okada S, Hamada T, Kosaka T, Ono S, Adachi T, Hidaka M, Takatsuki M. Standardized hybrid living donor hemihepatectomy in adult-to-adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2018;24:363-368.
 7. Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. PNPLA3 as a liver steatosis risk factor following living-donor liver transplantation for hepatitis C. *Hepatol Res*. 2018;48:E335-E339.
2. 学会発表
 1. 原 貴信, 曾山明彦, 日高匡章, 大野慎一郎, 足立智彦, 岡田怜美, 濱田隆志, 前川恭一郎, 高槻光寿, 江口 晋
生体肝移植術後早期合併症に対して再手術を要した症例の検討
第 54 回日本腹部救急医学会総会 東京 2018.3.8-9
 2. 高槻光寿, 日高匡章, 曾山昭彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 原 貴信, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 江口 晋
高難度肝胆膵外科の技術継承: 長崎大学における肝移植医育成システム
第 118 回日本外科学会定期学術集会 東京 2018.4.5-7
 3. 大野慎一郎, 曾山明彦, 日高匡章, 足立智彦, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
当科における脳死肝移植の検討
第 118 回日本外科学会定期学術集会 東京 2018.4.5-7
 4. 夏田孔史, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 濱田隆志, 前川恭一郎, 岡田怜美, 三好敬之, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
血液製剤による HIV/HCV 重複感染者において APRI/FIB4 は食道静脈瘤モニタリングに有用である
第 6 回九州門脈圧亢進症研究会 福岡 2018.5.19
 5. 高槻光寿, 日高匡章, 曾山昭彦, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 濱田隆志, 岡田怜美, 前川恭一郎, 金高賢悟, 江口 晋
生体肝移植ドナー手術の進化: 長崎大学の工夫
第 36 回日本肝移植研究会 東京 2018.5.25-26
 6. 日高匡章, 曾山明彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 松島 肇, 原 貴信, 岡田怜美, 濱田隆志, 三好敬之, 高槻光寿, 江口 晋
高齢ドナー、レシピエントが生体肝移植の成績に与える影響 - クッパ 細胞、グラフト肝重量の検討 -
第 36 回日本肝移植研究会 東京 2018.5.25-26

7. 宮明寿光, 三馬 聡, 柴田英貴, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦
肝移植後の体重変化と脂肪肝発生に関する因子の検討
第 36 回日本肝移植研究会 東京 2018.5.25-26
8. Mitsuhsa Takatsuki, Masaaki Hidaka, Akihiko Soyama, Tomohiko Adachi, Shinichiro Ono, Satomi Okada, Takashi Hamada, Kyoichiro Maekawa, Hajime Matsushima, Kengo Kanetaka, Susumu Eguchi
Long-term outcome of endoscopic stenting for biliary stricture after living donor liver transplantation.
第 30 回日本肝胆膵外科学会学術集会 横浜 2018.6.7-9
9. Koji Natsuda, Akihiko Soyama, Masaaki Hidaka, Tomohiko Adachi, Shinichiro Ono, Satomi Okada, Takashi Hamada, Mitsuhsa Takatsuki, Susumu Eguchi
The efficacy of hybrid living donor hepatectomy: lessons learned from consecutive 120 cases in a single center
第 30 回日本肝胆膵外科学会学術集会 横浜 2018.6.7-9
10. 高槻光寿, 江口 晋, 玄田拓哉
血液製剤による HIV/HCV 重複感染に対する肝移植 緊急度に関する考察
第 54 回日本肝臓学会総会 大阪 2018.6.14-15
11. 吉元智子, 日高匡章, 曾山明彦, 夏田孔史, 原 貴信, 足立智彦, 大野慎一郎, 岡田尚子, 高槻光寿, 江口 晋
血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者における肝予備能評価法と食道静脈瘤形成の関連性の検討 第 73 回日本消化器外科学会総会 鹿児島 2018.7.11-13
12. 高槻光寿, 夏田孔史, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 岡田尚子, 金高賢悟, 宮明寿光, 中尾一彦, バッカラニ ウンベルト, リサリティ アンドレア, 江口 晋
HIV/HCV 重複感染者における肝線維化
- マーカーとしての micro RNA 測定とその意義 第 25 回日本門脈圧亢進症学会総会 大阪 2018.8.20-21
13. 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 岡田怜美, 山口 峻, 前川恭一郎, 三好敬之, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
生体肝移植ドナーの短期、長期成績 - ハイブリッド肝採取導入と脂肪肝ドナーのフォローアップ - 第 54 回日本移植学会総会 東京 2018.10.3-5
14. 濱田隆志, 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 岡田怜美, 前川恭一郎, 三好敬之, 山口 峻, 黄 宇, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
肝移植後に発症した血栓性微小血管症 (TMA) の検討 第 54 回日本移植学会総会 東京 2018.10.3-5
15. 山口 峻, 日高匡章, 濱田隆志, 丸屋安広, 夏田孔史, 大野慎一郎, 高槻光寿, 江口 晋 生体肝移植レシピエントにおいて免疫グロブリン G (IgG) 値が術後感染症、短期成績に与える影響 第 54 回日本移植学会総会 東京 2018.10.3-5
16. 末廣智之, 宮明寿光, 柴田英貴, 三馬聡, 田浦直太, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦
肝移植が骨代謝に与える影響 第 22 回日本肝臓学会大会 (JDDW) 神戸 2018.11.1-4
17. 高槻光寿, 夏田孔史, 江口 晋
血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植: 本邦の現状
第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会 2018.12.2-4
18. Pravisani R, Baccarani U, Bulfoni M, Cesselli D, Lorenzin D, Marzinotto S, Cherchi V, Adani G.L, Pravisani R, Turetta M, Neltrami A.P, Righi E, Terrosu G, Okada N, Bassetti M, Di Loreto C, Takatsuki M, Eguchi S, Risaliti A
Different miRNA expression in transplanted livers of HCV mono-infected and HCV/HIV co-infected recipients.

第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会
2018.12.2-4

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
 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

研究要旨 直接作用型抗 HCV 薬（DAA）の登場により、非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染例（薬害例）の多くですでに HCV 排除が達成されている。薬害例においては HCV 感染期間が長く、HCV 排除の時点で肝線維化が進行している症例が含まれるが、当センターにおいて治療開始の時点で Child-Pugh スコア 6 点以上であった全例が HCV 排除を達成し、一部の症例の肝機能には改善傾向が認められた。DAA による HCV 排除後の長期経過に関する情報は不足しており、引き続き厳重な経過観察が必要である。全国に目を向ければ、非代償性肝硬変や肝細胞癌のため DAA 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

当センターで直接作用型抗 HCV 薬（DAA）による抗 HCV 療法を行った非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染例のうち、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。

（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. 研究結果

2018 年末の時点で、治療開始時点で Child-Pugh スコアが 6 点以上であった症例は 4 例（6 点：2 例、7 点：2 例）であった。HCC 既往を有する症例なし。選択された治療レジメンは Sofosbuvir/Ledipasvir（3 例）および Glecaprevir/Pibrentasvir（1 例）で、治療期間はいずれも 12 週であった。全例が HCV 排除（SVR12）を達成した。

該当症例の治療前後の血液検査所見を図 1～図 3 に示す。最長 36 週の経過観察中に肝機能が経時的に悪化した症例はみられず、一部では合成能（Alb・PT%）のゆるやかな

改善傾向が認められた。

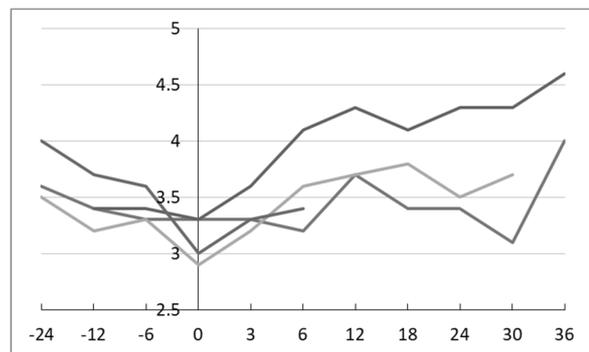
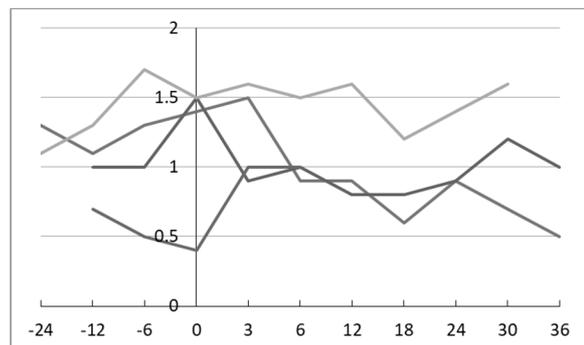


図 1 DAA 治療前後の血清アルブミン値（g/dL）の推移
 横軸の単位は「月」



（0 = DAA 開始：以下同じ）

図 2 DAA 治療前後の血清総ビリルビン値（mg/dL）の推移

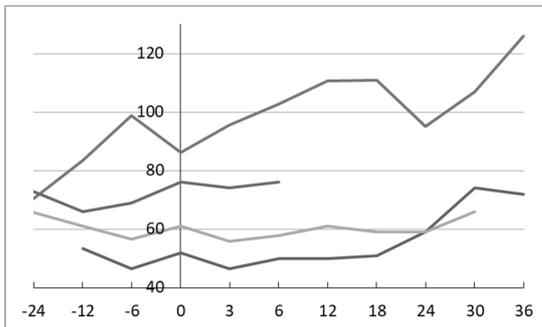


図 3 DAA 治療前後のプロトロンビン活性 (%) の推移

D. 考察

直接作用型抗 HCV 薬 (DAA) の登場により、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 重複感染例 (薬害例) の多くで、2017 年までに HCV 排除が達成されていた。2018 年には、新規薬剤の登場により、腎不全など合併症を有する症例や稀な genotype に感染した例においても HCV 排除を期待できるようになった。しかし薬害例の HCV 感染時期は 1980 年代前半以前と感染期間が長く、治療開始の時点ですでに線維化が進行している症例もあり、治療後の経過によっては肝移植が治療選択肢となる可能性がある。

今回の結果により、ある程度肝線維化が進行している薬害例でも、DAA 治療により HCV 排除を達成できれば肝予備能が改善する可能性が示唆された。しかし、DAA による HCV 排除後の長期経過に関する情報はいまだ十分ではない。今回の対象例にも、個別の検査項目に関して改善のみられない症例や観察期間の短い症例が含まれており、引き続き厳重な経過観察が必要である。

今回は当センターで治療を行った症例を対象に検討を行ったが、この他にも当センター内に設置されている救済医療室が中心となって、全国の薬害症例を対象とした相談対応と個別支援の取り組みを継続している。肝硬変・肝細胞癌を合併している症例がすでに複数抽出されており、長崎大学移植・消化器外科など関係機関と連携して、肝移植の適応判断や肝細胞癌の治療方針決定な

ど必要な対応を行った。

2019 年には、肝線維化がさらに進行している場合でも使用可能な新薬が登場し、これまで治療選択肢がなかった症例においても HCV 排除を達成できる可能性がさらに高まっている。しかし、非代償性肝硬変例や発癌例など治療適応から外れる症例が今後あらたに現れる可能性もあり、必要時に肝移植を行える体制は維持する必要がある。

E. 結論

肝線維化の進行した薬害例においても、DAA 治療による HCV 排除と肝線維化の改善を期待できる可能性があり、積極的に治療を検討する必要がある。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

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。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「HIV/HCV 重複感染肝硬変進展症例において

HCV 排除が ALBI-grade 推移に与える影響の解析」

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、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、HIV/HCV 重複感染肝硬変進展症例で HCV 排除が肝予備能推移に与える影響を ALBI-grade を用いて検討を行った。ALBI-grade を用いた解析にて、HCV RNA 陽性肝硬変進展症例では症例により肝予備能低下を来す症例がみられるのに対し、HCV 排除後肝硬変症例では肝予備能低下症例はみられなかった。また ALBI-score を年変化率で比較すると、HCV RNA 陽性症例が +0.068/year と肝予備能低下を示すのに対し、HCV 排除後症例は -0.056/year とむしろ肝予備能は不変～改善する傾向が認められた。ただ脳死肝移植適応のランクアップについては、個々の症例で慎重に検討することが必要であると考えられる。

共同研究者 三馬 聡、長崎大学病院消化器内科

A. 研究目的

IFN-free DAA 療法は HIV/HCV 重複感染症例においても高い奏功率を示しており、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。一方で、HIV/HCV 重複感染症例が肝不全状態に陥り脳死肝移植に登録される際は生命予後不良が予測され、脳死肝移植適応のランクアップが考慮されるが、HCV が既に排除された場合、HCV RNA 陽性症例と同様にランクアップが必要であるか不明であり、議論が必要である。

近年、新しい肝予備能評価としてアルブミン (Alb) と総ビリルビン (Tbil) のみを用いた ALBI-grade が報告された (\log_{10} bilirubin ($\mu\text{mol/L}$) $\times 0.66$) + (Albumin (g/L) $\times -0.085$), Grade 1: 2: 3 = -2.60 : < -2.60 to -1.39 : > -1.39) (Johnson PJ, et al. *J Clin Oncol* 2015; 33: 550–558)。ALBI-grade は、従来の Child-pugh grade などの肝予備能評価と比べ、肝予備能が保たれている症例でも生命予後を層別化する

ことができ、また腹水、脳症といった主観的評価が加わらないためより客観的な評価が可能であることが報告されている。

我々は、HIV/HCV 重複感染肝硬変症例の肝予備能推移を後方視的に解析し、HCV が排除された症例ではその後の肝予備能は HCV 感染症例と比し、それほど低下しないことをこれまで報告してきたが、今回は ALBI-grade を用いて新たに肝予備能推移について追加で解析を行った。

B. 研究方法

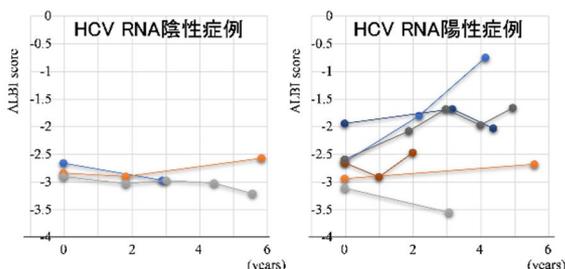
血液製剤による血友病患者の HIV/HCV 重複感染症例 (HCV 抗体陽性及び HIV 抗体陽性症例) で検診目的にて当院を受診した 47 例のうち、複数回の受診歴があり初診時に既に肝硬変に進展していた 9 症例 (HCV RNA 陽性症例: 6 例 (平均 follow-up 期間: 3.7 年) 以前の抗ウイルス療法により HCV RNA が陰性化した症例: 3 例 (平均 follow-up 期間: 4.8 年)) を対象とし解析を行った。これら症例の follow-up 中の肝

予備能推移について ALBI score を用い後方視的に解析し、HCV 排除がその後の肝予備能に与える影響について検討した。

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 LogIU/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 ALBI score 推移を下に示す。HCV RNA 陰性化症例では、ほとんどの症例が ALBI-grade 1 で推移しているのに対し、HCV RNA 陽性症例では、症例により異なるが、経時的に grade-2、grade-3 にまで予備能が低下する症例が認められる。年率変化 (初診時から最終受診時までの ALBI-score 変化量 / follow-up 年数) で計算すると、HCV RNA 陰性症例は -0.056/year に対し、HCV RNA 陽性症例は +0.068/year であり、有意差こそないものの、



HCV RNA 陽性症例において明らかな肝予備能増悪傾向が認められた。

D. 考察

少数例の検討であるが、以前の検討と同様に、HCV RNA が排除された HIV/HCV 重複感染肝硬変症例では、その後の経過を HCV RNA 陽性の症例と比較したところ、肝予備能低下はほとんど認められなかった。このことはすなわち、HCV 排除後症例に脳死肝移植適応のランクアップを HCV RNA 陽性症例と同様に扱うことは慎重に検討する必要があることを示唆している。

昨今、肝硬変症例における HCV 排除後の肝予備能改善は、'Point-of-No-Return' と称される HCV 排除時の肝病態進行により規定されるのではないかとした考えが提唱されている。すなわちある程度肝予備能低下が進行していると、HCV 排除によっても肝予備能改善が期待できない。そして門脈圧亢進症進展症例の比率が高いことが報告される HIV/HCV 重複感染症例においては、HCV 単独感染症例とは異なる Point-of-No-Return が存在する可能性も考えられる。本研究において HCV 排除後症例の 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。HCV が排除されても Point-of-No-Return まで肝病態が進行していたかどうかは判断できないため、本研究結果にはその解釈には限界があると思われる。

今後、IFN-free DAA 療法は非代償性肝硬変症例にまで適応は拡大され、重複感染症例においてもより HCV 排除が達成される症例が多くなると思われる。HIV/HCV 重複感染症例においても HCV 排除における Point-of-No-Return を明らかにしていく必要がある。この点は、移植医療を考える上でも非常に重要であり、今後より多くの症例での解析が望まれる。加えて現時点では、HCV 排除後 HIV/HCV 重複感染症例における脳死肝移植適応のランクアップについては、case-by-case で検討することが最良の option ではないかと考える。

E. 結論

(少数例、また bias がある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、ALBI-grade においても肝予備能低下は緩やか、あるいは改善する傾向が認められた。ただ脳死肝移植適応のランクアップについては、個々の症例で慎重に検討することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K: PNPLA3 as a liver steatosis risk factor following living-donor liver transplantation for hepatitis C. *Hepatol Res* 48(3): E335-E339, 2018
- 2) Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Motoyoshi Y, Akahoshi H, Nakamura S, Nakamura J, Takahashi Y, Honda T, Yajima H, Uehara R, Hino N, Narita S, Tanaka H, Sasaki S, Nakao K: Hepatitis C virus-related symptoms, but not quality of life, were improved by treatment with direct-acting antivirals. *Hepatol Res* 48(3): E232-E239, 2018
- 3) Senoo T, Sasaki R, Akazawa Y, Ichikawa T, Miuma S, Miyaaki H, Taura N, Nakao K: Geranylgeranylacetone attenuates fibrogenic activity and induces apoptosis in cultured human hepatic stellate cells and reduces liver fibrosis in carbon tetrachloride-treated mice. *BMC Gastroenterol* 18(1): 34, 2018
- 4) Miuma S, Hidaka M, Takatsuki M, Natsuda K, Soyama A, Miyaaki H, Kanda Y, Tamada Y, Shibata H, Ozawa E, Taura N, Eguchi S, Nakao K: Current characteristics of hemophilia patients co-infected with HIV/HCV in Japan. *Exp Ther Med* 15(2): 2148-2155, 2018
- 5) Akazawa Y, Nakao K: To die or not to die: death signaling in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 53(8): 893-906, 2018
- 6) Sasaki R, Taura N, Miyazoe Y, Yamamichi S, Nakashiki S, Yamashima M, Suehiro T, Honda T, Shibata H, Ozawa E, Miuma S, Akazawa Y, Miyaaki H, Matsumoto T, Nakao K, Ashizawa K: Ketone bodies as a predictor of prognosis of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Nutrition* 50: 97-103, 2018
- 7) Miuma S, Miyaaki H, Miyazoe Y, Suehiro T, Sasaki R, Shibata H, Taura N, Nakao K: Development of Duodenal Ulcers due to the Discontinuation of Proton Pump Inhibitors After the Induction of Sofosbuvir Plus Ledipasvir Therapy: A Report of Two Cases. *Transplant Proc* 50(1): 222-225, 2018
- 8) Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Shibata H, Taura N, Eguchi S, Nakao K: Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatol Res* 48(12): 1045-1054, 2018
- 9) Suehiro T, Miyaaki H, Kanda Y, Shibata H, Honda T, Ozawa E, Miuma S, Taura N, Nakao K: Serum exosomal microRNA-122 and microRNA-21 as predictive biomarkers in transarterial chemoembolization-treated hepatocellular carcinoma patients. *Oncol Lett* 16(3):

3267-3273, 2018

- 10) Tag-Adeen M, Ozawa E, Ogihara K, Iwatsu S, Akazawa Y, Ohnita K, Adachi T, Sumida Y, Nakao K: The role of pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm. *Rev Esp Enferm Dig* 110(12): 775-781, 2018
 - 11) Fukushima M, Dasgupta D, Mauer AS, Kakazu E, Nakao K, Malhi H: StAR-related lipid transfer domain 11 (STARD11)-mediated ceramide transport mediates extracellular vesicle biogenesis. *J Biol Chem* 293(39): 15277-15289, 2018
 - 12) Yamashima M, Ozawa E, Ohnita K, Tabata K, Natsuda K, Ono S, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K: Hepatobiliary and Pancreatic: Pancreatic mixed serous neuroendocrine neoplasm in von Hippel-Lindau disease. *J Gastroenterol Hepatol* 33(11): 1821, 2018
 - 13) 小澤栄介, 中尾一彦: 中心静脈栄養法 . *臨床と研究* 95(8): 876-879, 2018
 - 14) 小澤栄介, 岩津伸一, 澤瀬寛典, 小松直広, 大仁田 賢, 山尾拓史, 中尾一彦: 当院における内視鏡的十二指腸乳頭切除術の治療成績 . *長崎医学会雑誌* 93(3): 189-196, 2018
- 2 . 学会発表
- 1) Miyazoe Y, Miuma S, Kanda Y, Shibata H, Miyaaki H, Taura N, Nakao K: Do extracellular vesicles secreted from senescent hepatic stellate cells promote or suppress cancer development?
EASL The International Liver Congress2018
 - 2) Miyaaki H: Management of QOL and Sleep Disturbance in Liver Cirrhotic Patients.
25th The Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference(APASL STC)
抄録 185P
 - 3) Sasaki R, Honda T, Taura N, Ashizawa K, Nakao K: Relationship between Preoperative Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging and Recurrence after Surgical Resection for HCC.
25th The Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference(APASL STC)
抄録 331P
 - 4) Iwatsu S, Tag-Adeen M, Ozawa E, Ohnita K, Nakao K: EFFICACY OF DOUBLE BALLOON ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOGRAPHY AFTER LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION WITH CHOLEDOCHOJEJUNOSTOMY (CJ) RECONSTRUCTION.
DDW2018(Digestive Disease Week)
 - 5) Ozawa E: EUS in Atypical pancreatic lesions.
3rd International Congress of The Upper Egypt Society of Hepato-Gastroenterology and Endoscopy(UEGH2018)
 - 6) Sasaki R, Miyaaki H, Nakao K: Effectiveness of M2BPGi in the Detection of Liver Graft

- Fibrosis after Living Donor Liver Transplantation.
HEPATOLOGY, VOLUME 68, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】: 656A
- 7) Hirano R, Akazawa Y, Matsuda K, Miyaaki H, Fukuoka J, Nakashima M, Nakao K: Palmitate Induces DNA Damage Response Dependent on Oxidative Stress and Caspases in Hepatocytes. HEPATOLOGY, VOLUME 68, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】: 1015A
- 8) Tag-Adeen M, Ozawa E, Ohnita K, Adachi T, Sumida Y, Hassan M, Nakao K: PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA RESECTABILITY ASSESSMENT: WHAT ARE THE REALLY REQUIRED PREOPERATIVE IMAGING MODALITIES? United European Gastroenterology Journal 6(8S) : A374
- 9) 宮明寿光、三馬 聡、柴田英貴、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後の体重変化と脂肪肝発生に関する因子の検討 . 第 36 回日本肝移植研究会 抄録 110P
- 10) 三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 肝移植後 HCV 再感染症例における、ウイルス排除後の肝組織中 Occult HCV の検出 . 第 36 回日本肝移植研究会 抄録 119P
- 11) 佐々木 龍、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: MRI 拡散強調画像と肝細胞癌治療後再発の検討 . 第 54 回日本肝癌研究会 抄録 262P
- 12) 三馬 聡、宮本潤哉、日野直之、佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、中舗 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、佐藤俊太郎、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: HCV 関連肝癌治療後症例の再発に IFN-free DAA 治療が与える影響の時間依存的共変数を用いた解析 . 第 54 回日本肝癌研究会 抄録 235P
- 13) 山島美緒、宮明寿光、柴田英貴、三馬 聡、中尾一彦: SGLT2 阻害薬による肝機能改善効果の検討～細胞外小胞内 miRNA による効果予測～ . 第 5 回肝臓と糖尿病・代謝研究会 抄録 46P
- 14) 宮明寿光、三馬 聡、柴田英貴、佐々木 龍、原口雅史、中尾一彦: 肝移植後の脂肪肝、脂肪肝炎発生に関する因子の検討 . 第 5 回肝臓と糖尿病・代謝研究会 抄録 57P
- 15) 福島真典、Debanjali Dasgupta、Amy Mauer、三馬 聡、赤澤祐子、宮明寿光、Harmeet Malhi、中尾一彦: 脂肪毒性により肝細胞が分泌する ceramide-enriched exosome 産生メカニズムの解明 . 第 4 回 G-PLUS 抄録 36P
- 16) 山島美緒、宮明寿光、中尾一彦: SGLT2 阻害薬による肝機能改善効果の検討～細胞外小胞内 miRNA による効果予測～ . 肝臓 59 Suppl.1 A83
- 17) 中舗 卓、三馬 聡、中尾一彦: 肝病態が胆汁中細胞外小胞に与える影響の解析 . 肝臓 59 Suppl.1 A172
- 18) 宮明寿光、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後の体重変化と脂肪肝発

- 生に関する因子の検討 .
肝臓 59 Suppl.1 A240
- 19) 末廣智之、宮明寿光、日野直之、
佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、
中舗 卓、山島美緒、柴田英貴、
三馬 聡、田浦直太、中尾一彦:
肝硬変と骨粗鬆症の病態解析 .
肝臓 59 Suppl.1 A399
- 20) 三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦:
肝移植後 HCV 再感染に対する
IFN-free DAA 製剤治療成績と
Occult HCV の検出 .
肝臓 59 Suppl.1 A458
- 21) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一
彦: 移植後グラフト肝の線維化
評価における M2BPGi の有用
性 .
肝臓 59 Suppl.1 A534
- 22) 末廣智之、宮明寿光、柴田英貴、
三馬 聡、田浦直太、曾山明彦、
日高匡章、高槻光寿、江口 晋、
中尾一彦: 肝移植が骨代謝に与
える影響 .
肝臓 59(suppl 2) : A691
- 23) 三馬 聡、日野直之、佐々木 龍、
柴田英貴、宮明寿光、中尾一彦:
肝移植後長期症例の腸内細菌叢
変化の解析 .
肝臓 59(suppl 2) : A691
- 24) 日野直之、市川辰樹、佐々木 龍、
本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、
小澤栄介、宮明寿光、田浦直太、
中尾一彦: HCV 感染に対する
DAA 治療後の脂質の変化に関
する検討 ~ small dense LDL を
中心に ~ .
肝臓 59(suppl 2) : A706
- 25) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一
彦: 肝移植成因別の M2BPGi を
用いた移植後肝線維化評価 .
肝臓 59(suppl 2) : A725
- 26) 中舗 卓、三馬 聡、中尾一彦:
肝病態が胆汁中の細胞外小胞に
与える影響 .
肝臓 Vol.59 Suppl(3) : A829

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	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: 2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して生体肝移植を施行した 6 例 (前期群)と 2013 年より免疫抑制剤として抗 CD25 モノクローナル抗体薬を導入した 2 例 (後期群)の経過と予後を比較検討した。

A. 研究目的

血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対する肝移植の免疫抑制療法と抗ウイルス療法を含む周術期管理は確立していない。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 (SVR) を獲得した 2 症例の経過を報告する。また、2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して生体肝移植を施行した 6 例と予後を比較した。

B. 研究方法

2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全 6 例に対して生体肝移植を施行した (前期群)。免疫抑制療法はステロイドとタクロリムスの 2 剤併用療法を行った。その後、2013 年からの 2 例に対しては (後期群)、ステロイドと抗 CD25 モノクローナル抗体 2 剤による免疫抑制療法を施行し、術後早期に低用量のタクロリムスの開始した。前期後期群共に術前 CD4 陽性 T 細胞は 200/mm³ 以上を適応とした。周術期は日本血栓止血学会のガイドラインをもとに各因子の活性 120%を維持するように補充した。術後は ART (抗レトロウイルス療法) を一時的に中止し、肝機能の正常化した早期に ART を再開した後、HCV に対しインターフェロンとリバビリン療法 (前期群) または DAA (直接作用型抗ウイルス剤) 治療を行った (後期群)。

(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

全 8 例が男性 (年齢中央値 35 歳、範囲 28 から 50 歳) で、血友病 A は 5 例、血友病 B は 3 例であった。7 例が右肝グラフト、1 例は左肝グラフトであった。前期群の 6 症例の内 4 例 67%で計 6 回の急性拒絶反応を認めステロイドによる治療を行った。術後半年以内にサイトメガロウイルス腸炎で 1 例、C 型急性肝炎肝不全で 1 例を失った。さらに術後 4 年に C 型肝炎肝硬変肝不全でさらに 1 例失い 5 年生存率は 50%であった。肝不全を来した 3 例は血友病に対し血液凝固因子補充の再開を要した。後期群の 2 例は術後拒絶反応来たすことなく、早期に ART を再開、続いて DAA 治療を施行し、HCV の持続的ウイルス陰性化を達成した。後期群症例 1、免疫抑制療法は、術後第 1 日と術後第 4 病日に basiliximab をそれぞれ 20mg 投与しステロイドを併用した。術後第 8 日に tacrolimus の投与を血中トラフ濃度 8 から 10 ng/ml を目標として開始した。術後第 6 病日より HIV に対し術前と同じ raltegravir 800 mg/日、lamivudine 300 mg/日、abacavir 600 mg/日、etravirine 400 mg/日を開始した。拒絶反応は認めず、経過良好で術後第 43 病日に退院した。HCV に対しては術後第 28 病日にペグインターフェロン、リバビリン療法を開始したが、その後 HCV-RNA 量は減少しなかった。12 か月

後に直接作用型の daclatasvir と anunaprevir に変更し、その後 HCV は検出感度以下となり 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 5.3 年の現在、外来通院中である。

後期群症例 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 病日より開始した。術後第 7 病日から HIV に対して術前と同じ raltegravir 800 mg/日、tenofovir 300 mg/日、emtricitabine 200 mg/日を再開した。術後第 12 病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 病日、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、HCV は再発した。その後 sofosbuvir および ledipasvir を開始し SVR を達成した。術後 4.6 年の現在、外来通院中である(後期群 2 例の中央値 5.0 年、前者群 vs 後者群, Log-rank, $p=0.27$)。なお、血液凝固因子補充は術後約 1 週間で中止した後、今まで再開を要していない。

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。本症例は既に報告 (Maki H, et al. Clin J Gastroenterol., 2015) しているが、前述のようにその後も両者の HCV の SVR と HIV の検出感度以下を維持している。また、2 症例共に HCV に対する治療としてペグインターフェロン、リバビリン療法を当初選択したが、近年の進歩により次の症例からは最初から直接作用型抗ウイルス薬が採用されるべきであると思われる。

また、本 HCV/HIV 重複感染者に対して、摘出肝における、肝細胞がん(HCC)の有無に対して Indocyanine green (ICG)が有用であることを報告してきたが(Masuda K, et al., Hepatol Res., 2017)、生体肝移植に

おける ICG 蛍光法の幅広い有効性を示した(1)。また、ICG 蛍光法が肝内胆管癌(ICC)にも有効であるか今後の検討を待ちたい(2)。

一方、肝移植後はグラフト肝不全に陥り肝性脳症が発症することがあるが(3)、本報告まで後期群 2 例の経過はよいものの今後も注意深い観察が必要であると考えられる。

E. 結論

血友病 HCV/HIV 重複感染患者に対する抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法と周術期 ART と DAA による抗ウイルス療法は有効である可能性がある。2 例共に現在まで長期生存が得られている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

a. 論文発表

1. Kaneko J, Kokudo T, Inagaki Y, Hasegawa K. Innovative treatment for hepatocellular carcinoma (HCC). Translational gastroenterology and hepatology. 2018;3:78.
2. Akamatsu N, Sakamoto Y, Hasegawa K. Liver transplantation for the solitary intrahepatic cholangiocarcinoma less than 2 cm in diameter. Hepatobiliary surgery and nutrition. 2017;6(5):332-4.
3. Maki H, Kaneko J, Arita J, Akamatsu N, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Proximal total splenic artery embolization for refractory hepatic encephalopathy. Clinical journal of gastroenterology. 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
血清ミオスタチン値と肝硬変患者の生命予後および発癌に関する検討

研究分担者 八橋 弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨 当院の肝硬変症例を対象とし、観察開始時の血清ミオスタチン値と病態、臨床検査情報との関連について検討した。さらに、ミオスタチン高値群、低値群における累積生存率や累積発癌率を検討した。肝予備能が低下するにつれ、ミオスタチン値が高値となる傾向があり、ミオスタチン高値群は低値群に比して、有意に累積生存率が低く、累積発癌率が高かった。肝硬変患者において、血清ミオスタチン値は肝予備能および予後を反映するだけでなく、発癌 予測因子としても有用である可能性が示唆された。

共同研究者

釘山 有希、山崎 一美
（独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 肝臓内科、臨床研究センター）

A．研究目的

ミオスタチンは骨格筋形成を抑制する陰性調節因子で、肝硬変患者のサルコペニア発生に寄与する因子の一つとして注目されている。サルコペニア合併肝硬変症例の予後不良は報告されているが、ミオスタチンと予後との関連についての報告は少ない。今回、我々は、肝硬変患者における血清ミオスタチン値と肝予備能、予後、発癌との関係について検討した。

B．研究方法

2009年～2010年にUSを施行した肝硬変症例213例（男性111例、年齢中央値63.1歳、肝癌既往47例）を対象とし、観察開始時の血清ミオスタチン値と病態、臨床検査情報との関連について検討した。さらにミオスタチン高値群、低値群における累積生存率や累積発癌率を検討した。

（倫理面への配慮）

調査対象者が特定されないように匿名化し、調査で得られたデータは厳正に管理した。

C．研究結果

全患者におけるミオスタチン中央値は5885pg/ml。肝予備能別では、Child-Pugh score (CPS) A患者（n=172）6258 pg/ml、CPS B患者（n=33）7973 pg/ml、CPS C患者（n=8）10984 pg/mlで CPS BがAに比して有意に高値（P=0.02）、CPS CもA、Bに比して高値の傾向を示した。成因別では、HCV（n=90）7049pg/ml、HCV SVR後（n=6）4990pg/ml、HBV（n=81）9765pg/ml、HBV+HCV（n=3）6950pg/ml、アルコール（n=13）7035pg/ml、その他（n=20）7603pg/mlで各群間に有意差は認めなかった。ミオスタチン高値群（7800 pg/ml, n=50）、ミオスタチン低値群（<7800 pg/ml, n=163）の4年生存率はそれぞれ68.4%、89.3%であり、高値群では有意に予後不良であった（P<0.001）。また、観察開始時の肝癌既往47例を除外した166例において、ミオスタチン高値群、低値群の累積発癌率はそれぞれ、4年で40.0%、20.4%であり、高値群で有意に高かった（P=0.017）。ミオスタチン上昇に寄与する因子として、単変量解析ではビリルビン、AST、ALT、Na、M2BPGiが有意な正の相関を示し、Alb、PT、血小板が有意な負の相関を示した。また、多変量解析では、男性、血小板低値、Na高値、M2BPGi高値が抽出された。

D. 考察

肝硬変患者におけるミオスタチンと肝予備能、予後の関連についてはすでに報告されている。肝硬変患者は血清ミオスタチン値が高値になる傾向があり、血中アンモニア上昇による骨格筋中のミオスタチン発現増強の機序が報告されている。ミオスタチンは骨格筋形成を抑制するため、サルコペニアの一因となる。よって、血清ミオスタチンの上昇は肝予備能低下の結果であり、サルコペニアを介して生存率の低下につながると考えられる。

新たに、我々の研究では、ミオスタチン値は累積発癌率とも相関していることが示された。単・多変量解析において、ミオスタチン値は肝炎・繊維化マーカーとの相関がみられ、肝発癌との関連が示されたと推察される。

E. 結論

肝硬変患者において、血清ミオスタチン値は肝予備能および予後を反映するだけでなく、発癌予測因子としても有用である可能性が示唆された。肝硬変患者において、ミオスタチン値を低下させうる治療介入は予後改善に寄与すると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Izumi N, Takehara T, Chayama K, Yatsuhashi H, Takaguchi K, Ide T, Kurosaki M, Ueno Y, Toyoda H, Kakizaki S, Tanaka Y, Kawakami Y, Enomoto H, Ikeda F, Jiang D, De-Oertel S, McNabb BL, Camus G, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Mochida S, Mizokami M. Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals. *Hepatol Int*. 2018 Jul;12(4):356-367.

2. Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, Ikeda F, Tatsumi T, Ueno Y, Yatsuhashi H, Takikawa Y, Kanda T, Sakamoto M, Tamori A, Mita E, Chayama K, Zhang G, De-Oertel S, Dvory-Sobol H, Matsuda T, Stamm LM, Brainard DM, Tanaka Y, Kurosaki M. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. *J Gastroenterol*. 2019 Jan;54(1):87-95.

2. 学会発表

1. Yuki Kugiyama, Hiroshi Yatsuhashi, et al, Serum myostatin is associated with the survival rate and the risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis, APASL STC on Liver Immunology and Genetics in Tokyo, Japan, April 18-20, 2019 (発表予定)
2. 釘山有希、八橋 弘、ほか、血清ミオスタチン値と肝硬変患者の生命予後および発癌に関する検討、第55回日本肝臓学会総会、2019年5月30-31日 (発表予定)

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

インターフェロンを用いた抗HCV療法を行ったHIV・HCV重複感染者の追跡調査
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感染症分野

研究要旨 インターフェロンを用いた抗HCV療法を受けたHIV・HCV重複感染者（血友病患者）5名の長期予後に関して検討した。治療終了5年後、10年後の時点でHCVの再出現は認められず、ALT値は低値を維持していた。血清アルブミン値は終了5年後の時点で上昇していた。血小板数は終了5年、10年と徐々に上昇していた。肝細胞がんの発生は認められなかった。HIV・HCV重複感染者に対するインターフェロン療法は長期予後の改善が期待される治療法であることがあお貯めて示された。

共同研究者

古賀道子・菊地正（東京大学医科学研究所先端医療センター感染症分野）

A．研究目的

血液凝固因子製剤でHIVに感染した患者の大多数はHCVにも同時に感染している。こうした患者の抗HCV治療に以前はインターフェロンが使われてきた。血友病重複感染者の多くが進展した肝疾患を有し、併用薬も多いことがあり、副作用の多いインターフェロン治療の効果は十分ではなかった。

直接作用型抗ウイルス薬（Direct acting antivirals）の登場はHIV・HCV重複感染者に対しても高い効果を示した。厚生労働省研究班による多施設共同研究では、ソホスブビルを用いた抗HCV療法を2015年から2016年にかけて行ったHIV・HCV重複感染者38名（ハーボニー32名、ソバルディ6名）全員がウイルス排除に成功している。

HIV・HCV重複感染血友病患者の数人が現在でも毎年肝疾患で死亡する。この中にはウイルス排除に成功した人も含まれる。従ってウイルス排除に成功した後の長期予後进行调查することは大切なことである。

このような背景のもと、インターフェロンを用いた抗HCV療法を行った症例の長期予後について調査を行った。

B．研究方法

インターフェロンを用いた抗HCV療法を行い、ウイルス排除に成功し、10年間の経過観察が可能であった5例の経過をカルテ調査した。調査はALT、血小板数、アルブミン値の追跡を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は東京大学医科学研究所倫理委員会に申請し、認可が下りている。

C．研究結果

5例の背景を（表1）に示す。年齢は14歳から45歳（中央値39歳）。いずれも血友病を基礎疾患に持つ男性であった。使われたインターフェロンはいずれも従来型インターフェロンであったが投与量・投与期間はそれぞれ異なっていた。

表1：患者背景

	治療 メニュー	開始時 年齢	CD4	CD8
1	IFN+RIBA	39	251	555
2	IFN 単独 週3回	41	531	594

3	IFN	14	442	725
4	IFN600	24	192	643
5	IFN ,	45	454	739

	治療開始時 ALT (IU/L)	治療開始時 アルブミン (g/dL)	治療開始時 血小板 (x10 ⁴ /μL)	治療開始時 HCV RNA
1	124	記録無	15.1	270K
2	108	3.9	16.7	<1.0 Kcopy/ml
3	927	4.8	21.6	記録無
4	160	4.2	14.9	<0.5MeQ/mL
5	319	4	9.3	14MeQ/ml

治療前、治療終了5年後、治療終了10年後のALT値、血清アルブミン値、血小板値を図1、図2、図3に示す。経過観察5年後に血清アルブミン値、血小板値の上昇傾向を認めた。経過観察10年後に血清アルブミン値、血小板値の上昇傾向を認めた。

なお、現時点までこの5名に関してHCV RNAの再検出、肝細胞がんの合併は認めていない。

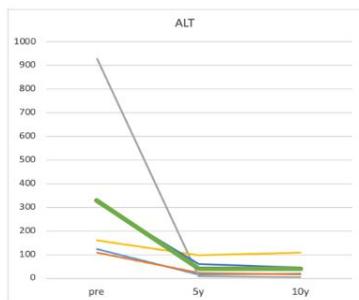


図1 ALTの推移 (平均値は太線)

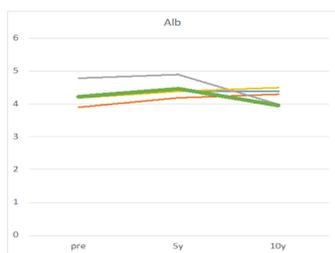


図2 アルブミンの推移 (平均値は太線)

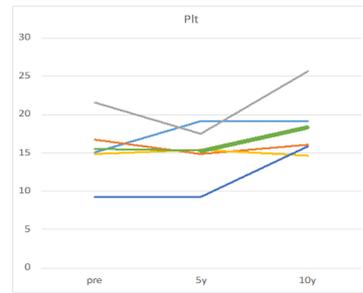


図3 血小板数の推移 (平均値は太線)

D. 考察

現在の抗HCV療法は直接作用型抗ウイルス薬(Direct acting antivirals)にほぼ限られており、インターフェロンを用いた治療が行われることはほとんどなくなった。肝硬変の症例や肝細胞癌の治療歴のある症例に関しては、直接作用型抗ウイルス薬終了直後に肝細胞癌の発生を見ることが問題になっているが2-3年後の肝細胞癌の発生はインターフェロンと変わりないとされている。従ってインターフェロン療法の長期予後から直接作用型抗ウイルス薬の長期を推測可能と思われる。

今回の5例では治療後に徐々に肝機能の改善を見ている。特に開始時の血小板が9.3万で肝硬変と思われる“症例5”は5年後の血小板には変化がなかったものの、10年後には血小板は16万まで上昇している。この変化には抗HIV薬の変更や他の合併症の関与の可能性はあるものの、HCV排除が長期予後を改善させる可能性を示唆するものである。肝細胞癌の発生もこれらの症例に関してはなく、治療終了10年時点での発がん抑止効果があることも示唆される。

経口抗ウイルス薬の効果に関してはまだ長期予後を評価できる時期にはないものの、予後の改善が十分期待できることを私たちの結果は示している。

E. 結論

インターフェロンを用いた抗HCV療法により肝機能は改善し、発がんリスクも低下している。

F．健康危険情報
なし

G．研究発表
1．論文発表
特になし

2．学会発表
特になし

H．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1．特許取得
2．実用新案登録
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

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
江川 裕人	編集	江川裕人	臓器移植の現状と課題	医歯薬出版株式会社	東京都	2018年	1

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
Hibi T, <u>Eguchi S</u> , Egawa H.	Evolution of living donor liver transplantation: a global perspective.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	25	388-389.	2018
Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Shibata H, Taura N, <u>Eguchi S</u> , Nakao K.	Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation.	Hepatology Res.	48	1045-1054	2018
Nishida N, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, <u>Eguchi S</u> , Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.	NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population.	Sci Rep	8	8071	2018
<u>Eguchi S</u> , Hibi T, Egawa H.	Liver transplantation: Japanese contributions.	J Gastroenterol.			2018 May 14
Kaido T, Shinoda M, Inomata Y, Yagi T, Akamatsu N, Takada Y, Ohdan H, Shimamura T, Ogura Y, <u>Eguchi S</u> , Eguchi H, Ogata S, Yoshizumi T, Ikegami T, Yamamoto M, Morita S, Uemoto S.	Effect of herbal medicine daikenchuto on oral and enteral caloric intake after liver transplantation: A multicenter, randomized controlled trial.	Nutrition.	54	68-75	2018

Aibara N, Ohyama K, Hidaka M, Kishikawa N, Miyata Y, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Kuroda N.	Immune complexome analysis of antigens in circulating immune complexes from patients with acute cellular rejection after living donor liver transplantation.	Transpl Immunol.	48	60-64	2018
Shirabe K, <u>Eguchi S</u> , Okajima H, Hasegawa K, Marubashi S, Umeshita K, Kawasaki S, Yanaga K, Shimada M, Kaido T, Kawagishi N, Taketomi A, Mizuta K, Kokudo N, Uemoto S, Maehara Y;	Current Status of Surgical Incisions Used in Donors During Living Related Liver Transplantation-A Nationwide Survey in Japan.	Transplantation	102	1293-1299.	2018
Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Okada S, Ono S, Adachi T, Eguchi S	A prospective single-institute study of the impact of Daikenchuto on the early postoperative outcome after living donor liver transplantation.	Asian J Surg	42(1)	126-130	2019
Hara T, Soyama A, Hidaka M, Natsuda K, Adachi T, Ono S, Okada S, Hamada T, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> .	Pretransplant serum procalcitonin level for prediction of early post-transplant sepsis in living donor liver transplantation.	Hepatol Res.	48	383-390.	2018
<u>Eguchi S</u> , Soyama A, Hara T, Natsuda K, Okada S, Hamada T, Kosaka T, Ono S, Adachi T, Hidaka M, Takatsuki M.	Standardized hybrid living donor hemihepatectomy in adult-to-adult living donor liver transplantation.	Liver Transpl.	24	363-368	2018
Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Nakao K.	PNPLA3 as a liver steatosis risk factor following living-donor liver transplantation for hepatitis C.	Hepatol Res.	48	E335-E339	2018
Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Sasaki R, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K	Risk factors and clinical course for liver steatosis or nonalcoholic steatohepatitis after living donor liver transplantation.	Transplantation	103(1)	109-112	2019

Yamada Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Matsubara K, Hibi T, Yagi H, Abe Y, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Yagi T, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Suzuki T, Kubota K, Yoshizumi T, Maehara Y, Inomata Y, Kitagawa Y, Egawa H , Kuroda T.	Rituximab induction to prevent the recurrence of PSC after liver transplantation-The lessons learned from ABO-incompatible living donor liver transplantation.	Transplant Direct.			2018
Kim JM, Kwon CHD, Joh JW, Han S, Yoo J, Kim K, Sinn DH, Choi GS, Gerber DA, Egawa H , Lee SK.	ABO-incompatible living donor liver transplantation with rituximab and total plasma exchange does not increase hepatocellular carcinoma recurrence. Transplantation.	Transplantation.	2018 Feb 28 ; 102(10):	1695-1701	2018
Eguchi S, Hibi T, Egawa H .	Liver transplantation: Japanese contributions.	J Gastroenterol.		1470-2.	2018
Hibi T, Eguchi S, Egawa H .	Evolution of living donor liver transplantation: a global perspective.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	Aug;25(8):	388-389	2018
Kure R, Uehara N, Inoue K, Kogiso T, Kodama K, Taniai M, Tokushige K, Nakano M, Egawa H , Yamamoto M.	An intensive medical care network led to successful living-donor liver transplantation in late-onset hepatic failure with disseminated Staphylococcus aureus infection.	Clin J Gastroenterol.	2018 Sep 14. doi:	10.1007/s12328-018-0904-y.	2018
Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, Egawa H , Burra P, O'Grady J, Watt KD.	Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH after Liver Transplantation.	Transplantation.	2018 Oct 17. doi:		2018
Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, Uemoto S, Kokudo N, Hasegawa K, Ohdan H, Egawa H , Furukawa H, Todo S;	Japanese Liver Transplantation Society. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study.	Transpl Int.	2018 Dec 17. doi: 10.1111/tri.13391		2018

Kogiso T, Sagawa T, Kotera Y, Egawa H , Yamamoto M, Tokushige K.	Elevated α -Fetoprotein in the absence of carcinoma caused by relapse of hepatitis C viral infection after liver transplantation.	ACG Case Rep J.			2018
Ueda D, Yoshizawa A, Kaneshiro M, Hirata Y, Yagi S, Hata K, Okajima H, Egawa H , Uemoto S.	Low titers of antidonor ABO antibodies after ABO-incompatible living donor liver transplantation: a long-term follow-up study.	Transplant Direct.	:		2018
Sakamoto K, Ogihara A, Mitsuboshi S, Maeda H, Matsumoto T, Isaka T, Murasugi M, Omori A, Kotera Y, Egawa H , Yamamoto M, Kanzaki M.	A successful surgical repair of intraoperative pneumothorax and the diffuse dissection of visceral pleura during liver transplantation surgery via trans-diaphragmatic approach.	Surg Case Rep.			2019
Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, <u>Nakao K</u>	PNPLA3 as a liver steatosis risk factor following living-donor liver transplantation for hepatitis C.	Hepatol Res	48(3)	E335-E339	2018
Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Motoyoshi Y, Akahoshi H, Nakamura S, Nakamura J, Takahashi Y, Honda T, Yajima H, Uehara R, Hino N, Narita S, Tanaka H, Sasaki S, <u>Nakao K</u>	Hepatitis C virus-related symptoms, but not quality of life, were improved by treatment with direct-acting antivirals.	Hepatol Res	48(3)	E232-E239	2018
Senoo T, Sasaki R, Akazawa Y, Ichikawa T, Miuma S, Miyaaki H, Taura N, <u>Nakao K</u>	Geranylgeranylacetone attenuates fibrogenic activity and induces apoptosis in cultured human hepatic stellate cells and reduces liver fibrosis in carbon tetrachloride-treated mice.	BMC Gastroenterol	18(1)	34	2018
Miuma S, Hidaka M, Takatsuki M, Natsuda K, Soyama A, Miyaaki H, Kanda Y, Tamada Y, Shibata H, Ozawa E, Taura N, Eguchi S, <u>Nakao K</u>	Current characteristics of hemophilia patients co-infected with HIV/HCV in Japan.	Exp Ther Med	15(2)	2148-2155	2018

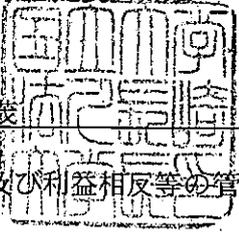
Akazawa Y, <u>Nakao K</u>	To die or not to die: death signaling in nonalcoholic fatty liver disease.	J Gastroenterol	53(8)	893-906	2018
Sasaki R, Taura N, Miyazoe Y, Yamamichi S, Nakashiki S, Yamashima M, Suehiro T, Honda T, Shibata H, Ozawa E, Miuma S, Akazawa Y, Miyaaki H, Matsumoto T, <u>Nakao K</u> , Ashizawa K	Ketone bodies as a predictor of prognosis of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization.	Nutrition	50	97-103	2018
Miuma S, Miyaaki H, Miyazoe Y, Suehiro T, Sasaki R, Shibata H, Taura N, <u>Nakao K</u>	Development of Duodenal Ulcers due to the Discontinuation of Proton Pump Inhibitors After the Induction of Sofosbuvir Plus Ledipasvir Therapy: A Report of Two Cases.	Transplant Proc	50(1)	222-225	2018
Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Shibata H, Taura N, Eguchi S, <u>Nakao K</u>	Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation.	Hepatol Res	48(12)	1045-1054	2018
Suehiro T, Miyaaki H, Kanda Y, Shibata H, Honda T, Ozawa E, Miuma S, Taura N, <u>Nakao K</u>	Serum exosomal microRNA-122 and microRNA-21 as predictive biomarkers in transarterial chemoembolization-treated hepatocellular carcinoma patients.	Oncol Lett	16(3)	3267-3273	2018
Tag-Adeen M, Ozawa E, Ogihara K, Iwatsu S, Akazawa Y, Ohnita K, Adachi T, Sumida Y, <u>Nakao K</u>	The role of pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm.	Rev Esp Enferm Dig	110(12)	775-781	2018
Fukushima M, Dasgupta D, Mauer AS, Kakazu E, <u>Nakao K</u> , Malhi H	StAR-related lipid transfer domain 11 (STARD11)-mediated ceramide transport mediates extracellular vesicle biogenesis.	J Biol Chem	293(39)	15277-15289	2018
Yamashima M, Ozawa E, Ohnita K, Tabata K, Natsuda K, Ono S, Hidaka M, Eguchi S,	Hepatobiliary and Pancreatic: Pancreatic mixed serous neuroendocrine neoplasm	J Gastroenterol Hepatol	33(11)	1821	2018

<u>Nakao K</u>	in von Hippel-Lindau disease.				
小澤栄介, <u>中尾一彦</u>	中心静脈栄養法 .	臨床と研究	95(8)	876-879	2018
小澤栄介, 岩津伸一, 澤瀬寛典, 小松直広, 大仁田 賢, 山尾拓史, <u>中尾一彦</u>	当院における内視鏡的十二指腸乳頭切除術の治療成績 .	長崎医学会雑誌	93(3)	189-196	2018
Kaneko J, Kokudo T, Inagaki Y, <u>Hasegawa K</u>	Innovative treatment for hepatocellular carcinoma (HCC).	Translational gastroenterology and hepatology.	78(3)		2018
Akamatsu N, Sakamoto Y, <u>Hasegawa K.</u>	Liver transplantation for the solitary intrahepatic cholangiocarcinoma less than 2 cm in diameter.	Hepatobiliary surgery and nutrition.	6(5)	332-4	2017
Maki H, Kaneko J, Arita J, Akamatsu N, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al.	Proximal total splenic artery embolization for refractory hepatic encephalopathy.	Clinical journal of gastroenterology.	11	158-162	2017.
Izumi N, Takehara T, Chayama K, <u>Yatsuhashi H.</u> Takaguchi K, Ide T, Kurosaki M, Ueno Y, Toyoda H, Kakizaki S, Tanaka Y, Kawakami Y, Enomoto H, Ikeda F, Jiang D, De-Oertel S, McNabb BL, Camus G, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Mochida S, Mizokami M.	Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals.	Hepatol Int.	12(4)	356-67	2018
Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, Ikeda F, Tatsumi T, Ueno Y, <u>Yatsuhashi H.</u> Takikawa Y, Kanda T, Sakamoto M, Tamori A,	Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial.	J Gastroenterol.	54(1)	87-95	2019

Mita E, Chayama K, Zhang G, De-Oertel S, Dvory-Sobol H, Matsuda T, Stamm LM, Brainard DM, Tanaka Y, Kurosaki M.					
--	--	--	--	--	--

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂 

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授
(氏名・フリガナ) 江口 晋・エグチ ススム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

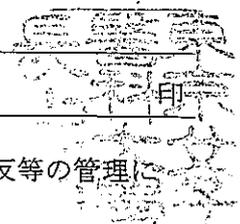
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉岡 俊正



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 2. 研究課題名 血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部消化器外科・教授
(氏名・フリガナ) 江川 裕人・エガワ ヒロト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関 :)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 :)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 14日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 金田 安史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 消化器外科 准教授
(氏名・フリガナ) 江口 英利 ・ エグチ ヒデトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 月 日

厚生労働大臣 殿

独立行政法人国立病院機構
機関名 大阪医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 是恒 之宏



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 感染制御部・部長
(氏名・フリガナ) 上平 朝子・ウエヒラ トモコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

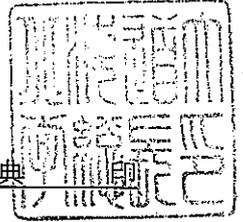
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 北海道大学
 所属研究機関長 職名 総長職務代理
 氏名 笠原 正典



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 北海道大学病院・講師
 (氏名・フリガナ) 遠藤 知之・エンドウ トモユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

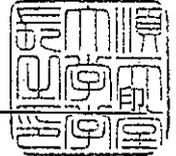
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 順天堂大学医学部附属静岡病院・教授
(氏名・フリガナ) 玄田 拓哉 (ゲンダ タクヤ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学静岡病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

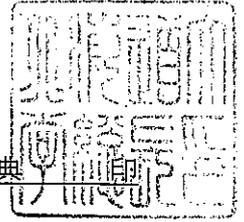
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長職務代理

氏名 笠原正典



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 北海道大学病院・准教授
(氏名・フリガナ) 嶋村 剛・シマムラ ツヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

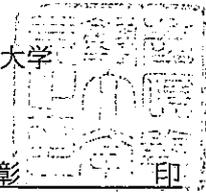
平成31年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 慶應義塾大学医学部・准教授

(氏名・フリガナ) 篠田 昌宏・シノダ マサヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

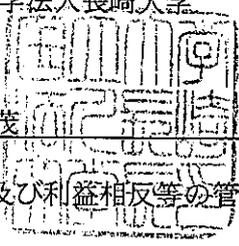
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂  印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 高槻 光寿・タカツキ ミツヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

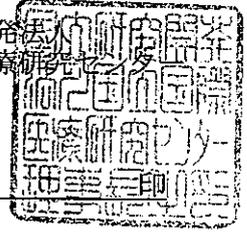
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立研究開発法人
国立国際医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 國土 典宏



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) エイズ治療・研究開発センター・医療情報室長
(氏名・フリガナ) 塚田 訓久・ツカダ グニヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授
(氏名・フリガナ) 中尾 一彦・ナカオ カズヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 8 日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京大学
所属研究機関長 職名 総長
氏名 五神 真



次の職員の平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授
(氏名・フリガナ) 長谷川 潔・ハセガワ キヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関における COI の管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関における COI 委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係る COI についての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係る COI についての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口々にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 独立行政法人国立病院機構
長崎医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 江崎 宏 典



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター・臨床研究センター長
(氏名・フリガナ) 八 橋 弘・ヤツハシ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣

殿

平成31年 4 月 2 日

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医科学研究所・教授
(氏名・フリガナ) 四柳 宏 ・ヨツヤナギ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。