

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 31 年 / 令和元年度

分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

令和 2 (2020) 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----- 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）	1
・ 分担研究報告	
1. 臓器提供推進と肝移植の成績向上----- 江川 裕人（東京女子医科大学 消化器外科 教授）	9
2. 「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植適応に関する研究」 ～脳死肝移植に向けた適応症例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 教授）	12
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----- 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）	15
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計画----- 遠藤 知之（北海道大学病院・血液内科 診療准教授）	17
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----- 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）	20
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----- 嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 部長）	22
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----- 篠田 昌弘（慶應義塾大学医学部外科（一般・消化器） 准教授）	27
8. 琉球大学における血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する 生体肝移植例の報告----- 高槻 光寿（琉球大学大学院 医学研究科 消化器・腫瘍外科学 教授）	29
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----- 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）	32
10. 脳死肝腎同時移植待機中に血中より <i>Corynebacterium striatum</i> が検出された HIV/HCV 重複感染症例の 1 例----- 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）	34
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----- 長谷川 潔（東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授）	37
12. 肝移植周術期の凝固線溶系管理の確立----- 原 哲也（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生科学 教授）	40
13. C 型代償性肝硬変に対する DAA 治療前後の血清ミオスタチン値の推移に関する 検討----- 八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター 副院長）	42
14. HIV・HCV 重複感染者に対するソホスブビル投与による発がん例----- 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 教授）	44
・ 研究成果の刊行に関する一覧表-----	45
・ 研究成果の刊行物・別刷-----	50

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
総括研究報告書
血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の肝移植に関する研究
主任研究者 江口 晋
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

本年度、研究班として2例の脳死肝移植（1例肝移植、1例肝腎同時移植）を施行し、術後良好な経過を得ている。現在までに全国で5例の脳死肝移植を施行してフォロー中であり、その臨床経過をアップデートし解析した。また、潜在的に肝移植適応となる患者の拾い上げのため、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がある症例の相談を受け入れ、現在までに5例の相談事例をフォロー中である。

加えて全国の血友病患者に対する肝胆膵外科の全国調査を行った。現在、回答のあった27例を解析、術式では肝切除が一番多く15例であった。合併症は9例に認め、うち2例が術後出血であった。肝切除症例ではALBI Grade2/3でGrade1と比較して有意に出血量、合併症が多かった。現在も症例集積中である。また、肝移植適応を考慮する際、適応に関わる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。

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 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 診療准教授）
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）
嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 部長）
篠田 昌宏（慶應義塾大学医学部 外科(一般・消化器) 准教授）
高槻 光寿（琉球大学大学院 消化器・一般外科 教授）
塚田 訓久（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長）
中尾 一彦（長崎大学大学院 消化器内科 教授）
長谷川 潔（東京大学大学院医学研究所 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授）
原 哲也（長崎大学大学院 麻酔科 教授）
八橋 弘（長崎医療センター臨床研究センター 副院長）
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

準の確立、および当該患者さんに対する速やかな肝移植登録と実施、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細胞癌(HCC)に対する治療の特徴、HCV に対する SVR 症例での肝移植適応の確立、血友病患者での肝胆膵外科手術の現況調査、肝線維化進行のメカニズムについて、研究を行い、当該患者に対す

るより良い移植医療の提供を目的とする。

B. 研究方法

2019年5月、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整備した。

本年度は、重複感染患者における肝移植の実施と、周術期プロトコルの検証と確立(ACC救済医療室との連携)、肝細胞癌の全国調査、血友病患者での肝胆膵外科手術の調査、重複感染における肝線維化メカニズムの解明、について研究を展開した。

HIV/HCV重複感染患者における肝移植適応基準の妥当性、周術期プロトコルの検証・確率

これまでの研究に基づき重複感染者における脳死登録ポイントのランクアップ、またMELDの点数化を提案し、採用された(2019年5月施行)。従来のChild-Pugh分類によるものからMELD (Model for end-stage liver disease) スコアをベースにしたものに変更されたが、重複感染患者においてChild-Pugh Bの患者はMELD16点で、Child-Pugh Cの患者はMELD28点で登録し、半年ごとに2点加算される重症に分類された。適応症例を速やかに脳死登録し、肝移植を遂行すること、また実施した肝移植症例の蓄積にて、肝移植適応評価のエキスパートである分担研究者にデータ解析の結果を提示することで、この適応基準が適切であるかを検証する。また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。

肝細胞癌調査

HCV感染は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拠点病院へアンケート調査した。

血友病患者での肝胆膵外科手術の調査

研究班にて全国の肝胆膵外科学会の高難度手術実施施設にアンケート調査を実施し、1次アンケート回収した。実施経験のある施設で、倫理審査を行って頂き、引き続きデータの回収、解析を行い、後方視的にその特徴を明らかにする。

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。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

脳死肝移植施行例

本年度、2019年4月と9月、長崎大学病院にて当該症例1例の脳死肝移植、1例の肝腎同時移植を実施した。術後合併症などを認めたが、適切に対応し、術後の経過は順調で、現在外来通院中である。全国では、現在、脳死肝移植登録中は3名である。各研究者間での情報交換を密に行い、症例を蓄積することで免疫抑制療法、HIV治療、HCV治療に関して適切なプロトコルの確立を行った。Basiliximab（抗CD25抗体）については保険適応となるように、日本移植学会と連携する。現在までに全国で5例脳死肝移植（長崎大学、北海道大学、慶應大学）を施行しているが、HCVウイルス排除に成功し、肝機能良好で生存中である。

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6例の事例に対応し、東北、関東、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。3例を肝移植適応と判断し脳死肝移植登録、2例肝機能検査を施行した後、脳死移植を施行した。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。

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 444 件へ研究参加の可否と症例数について 1 次アンケートとして問い合わせた。139 施設より回答を得られ（回答率 31.3%）、参加可能な返答は 12 施設、HCC 症

例数は 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。

血友病患者での肝胆膵外科手術の調査

現在までに27例の回答があった（現在も症例集積中）。年齢は59歳（中央値、36-77）男性25例、血友病はA25、B1、von Willebrand病1であった。併存感染症は、HCV13、HCV/HIV重複5、HBV/HIV2、無し7であった。検査値は血小板13.3(万/ μ l)(2.1-16.3)、PT-INR1.08(0.92-1.96)、APTT(sec)47.7(31.5-104.1)、T.Bil(mg/dl)1.0(0.5-5.0)、ICGR15(%)14.2(1-42)であった。疾患はHCC10例、胆嚢良性疾患3例、肝内胆管癌、肝門部胆管癌、膵尾部癌、非代償性肝硬変、胆嚢炎各2例、混合型肝癌、肝嚢胞、膵頭部癌、膵その他 各1例であった。術式は、肝部分切除11例、胆嚢摘出術5例、肝葉切除、脳死肝移植、膵頭十二指腸切除、膵尾部切除 各2例、肝部分切除、肝右葉切除+膵頭十二指腸切除、肝嚢胞開窓術 各1例であった。手術成績は、出血量445ml(0-5,400)、術後合併症は9例(術後出血、胆汁漏、膵液瘻 各2、腹腔内膿瘍、皮下出血、ステロイド糖尿 各1)であった。肝切除症例を肝機能別(ALICE(The Albumin-Indocyanine Green Evaluation) ALBI(Albumin-Bilirubin)

grade) に検討すると、ALBI Grade 2/3(n=7)でGrade 1(n=8)と比較して、有意に出血量、合併症が多いという結果であった。現在も症例集積中であり、症例がまとまり次第、解析、発表する予定である。

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。現在投稿中である。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の成績は、HCV 単独感染者に対するものよりも成績が低下することが知られており、主な原因として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、これまでの研究で脳死肝移植登録の順位（緊急度）をランクアップし、より早期に肝移植を施行することが可能となった。

現在、本邦で最も多数の HIV 症例を診療、データ豊富な 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 5 例の事案を対応し、うち 2 例は本年度、肝移植適応と判断、脳死登録後、2 例（1 例脳死肝移植、1 例脳死肝腎移植）の脳死肝移植を施行した。

今後、重複感染例の主治医が血液内科

や感染症内科など多様であり、消化器科や肝臓内科の関わり方も不定であることがあるため、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しないよう心掛けていく必要がある。

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・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、単発 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。ChildA, 単発に絞ると 6 例中、手術症例はなく、3 例再発死亡を認めた。

血友病症例における、肝胆膵外科の手術について全国調査を行った。現在集積中であるため、中間解析であるが、27 例の報告を得ている。血友病 A に多く、肝機能に関しては保たれている症例が多い結果であった。疾患としては肝細胞癌が一番多く、肝切除 15 例（肝部分切除 12 例、肝葉切除 2 例、肝葉切除 + 膵頭十二指腸切除 1 例）であった。出血量の中央値は 445ml と多くないが、最大 5400ml であった。合併症に関して、術後出血 2 例、皮下出血 1 例であり、凝固製剤の適切な使用などについて、今後調査が必要と思われる。肝切除における出血量、合併症発症に関しては ALBI Grade が 2 以上の症例で多い傾向があり、やはり背景肝の状態を反映していることが推察された。今後

も集積を続け、来年度、解析を終了し、報告する予定である。

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た(Miyaaki/Takatsuki et al. Ann Transplant 2017)。

今回は肝移植後の miRNA の変化を、肝針生検のパラフィン包埋小切片からでも解析に足る分量の 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、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たため、SVR 達成症例の肝移植適応をどうするか、今後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確立し、肝移植適応のある患者さんに対して、速やかに脳死登録を行い、脳死肝移植を実行でき、良好な経過を得た。

今後、現行の肝移植適応症例をなるべく多く拾い上げ、薬害被害者の救済を継続していく。

また、肝線維化メカニズム解明に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

ていく。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hanada M, Soyama A, Hidaka M, Nagura H, Oikawa M, Tsuji A, Kasawara KT, Mathur S, Reid WD, Takatsuki M, Eguchi S, Kozu R. Effects of quadriceps muscle neuromuscular electrical stimulation in living donor liver transplant recipients: phase-II single-blinded randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2019; 33: 875-884.
2. Kosaka T, Eguchi S, Hidaka M, Adachi T, Yoshino K, Kanetaka K, Takatsuki M, Ito S. IVC angioplasty using an autologous vascular graft for IVC stenosis due to metallic stent in a pediatric liver transplant. Pediatric Transplantation 23; e13475.
3. 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 2019;103: 109-112.
4. Morinaga Y, Sawayama Y, Hidaka M, Mori S, Taguchi J, Takatsuki M, Eguchi S, Miyazaki Y, Yanagihara K. Diagnostic Utility of Cytomegalovirus Nucleic Acid Testing during Antigenemia-Guided Cytomegalovirus Monitoring after Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Liver Transplantation. Tohoku J Exp Med. 2019.247; 179-187.
5. Pravisani R, Soyama A, Isola M, Sadykov N, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Baccarani U, Risaliti A, Eguchi S. Chronological changes in skeletal muscle mass following living-donor liver transplantation: An analysis of the predictive factors for long-term post-transplant low muscularity. Clin Transplant. 2019; 17: e13495.
6. Pravisani R, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Kanetaka K, Eguchi S. Relationship Between Venous Drainage

- Patterns and Regeneration of Segments 5 and 8 in Right Lobe Grafts in Adult Living-Donor Liver Transplant Recipients. *Experimental and Clinical Transplantation. HepatoBiliary Surg Nutr.* 17; 768-774.
7. Pravisani R, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Eguchi S. Impact of the Inferior Right Hepatic Veins on Right Liver Lobe Regeneration in Living-Donor Liver Transplant: 3-Dimensional Computed Tomography Scan Analyses in Donors and Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2019, 17; 768-774.
 8. Soyama A, Kugiyama T, Hara T, Hidaka M, Hamada T, Okada S, Adachi T, Ono S, Takatsuki M, Eguchi S. Efficacy of an artificial pancreas device for achieving tight perioperative glycemic control in living donor liver transplantation. *Artif Organs.* 2019, 43; 270-277.
 9. 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.
 10. Yoshimoto T, Eguchi S, Natsuda K, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hamada T, Huang Y, Kanetaka K, Takatsuki M. Relationship between various hepatic function scores and the formation of esophageal varices in patients with HIV/HCV coinfection due to contaminated blood products for hemophilia. *Hepatol Res.* 2019, 49; 147-152.
 11. 濱田隆志, 江口 晋, 田中飛鳥, 井手健太郎, 大段秀樹. クロスマッチ陽性時における肝腎同時移植の適応に関するコンセンサスミーティング報告 移植, 2019, 54; 45-49.
- 2 . 学会発表
- 1 . Susumu Eguchi, Riccardo Pravisani, Mitsuhisa Takatsuki, Umberto Baccarani, Masaaki Hidaka, Koji Natsuda, Andrea Risaliti. Fibrosis-related miRNA expression profiles in end-stage liver disease candidates to liver transplantation: comparative study between Western and Eastern patients. ILTS 25th Annual International Congress. Poster session, Tronto, 2019/5/15-18.
 - 2 . Eguchi S, Kosaka T, Hidaka M, Natsuda K, Hara T, Ono S, Adachi T, Kanetaka K, Takatsuki M. IVC ANGIOPLASTY USING AN AUTOLOGOUS VASCULAR GRAFT FOR IVC STENOSIS DUE TO METALLIC STENT IN A PEDIATRIC LIVER TRANSPLANT. 19th Congress of European Society for organ transplantation. E-poster, 2019. Copenhagen, 2019/9/15-18
 - 3 . Yasuhiro Maruya, Florian Pecquenard, Masaaki Hidaka, Shinichiro Ono, Koji Natsuda, Tomohiko Adachi, Satomi Okada, Mitsuhisa Takatsuki, Susumu Eguchi. EFFECT OF SPLENECTOMY ON POSTOPERATIVE PLATELET COUNT AND LIVER VOLUME INCREASE AFTER LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION. 19th Congress of European Society for organ transplantation. E-poster, 2019. Copenhagen, 2019/9/15-18.
 - 4 . M. Hidaka, M. Takatsuki, K Natsuda, T. Adachi, S. Ono, Y Maruya, S. Okada, T. Hamada, T. Miyoshi, S. Eguchi. OUTCOMES OF LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION, HEPATIC RESECTION AND LOCAL THERAPY FOR HCC OF LESS THAN THREE NODULES MEASURING LESS THAN 3CM. 19th Congress of European Society for organ transplantation. E-poster, 2019. Copenhagen, 2019/9/15-18.
 - 5 . Eguchi S. How I do it: Difficult total hepatectomy in LDLT. The 31st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists Bangkok, 2019/10/03-05.
 - 6 . 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, 濱田隆志, 前川恭一郎, 山口 峻, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋 術前 ICU 管理を要した急性肝不全に対する生体肝移植の短期予後とリスク因子の検討 第 55 回日本腹部救急医学会総会 仙台 2019/3/7-8.
 - 7 . 小坂太一郎, 吉田拓哉, 山根裕介, 田浦康明, 高槻光寿, 江口 晋 第 31 回日本

- 小腸移植研究会 東京 2019/3/9
8. 高槻光寿, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 飛永修一, 夏田孔史, 丸屋安広, 田淵 聡, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 江石清行, 江口 晋 高度脈管浸潤腫瘍における肝移植手術手技の応用: 肝静脈再建・体外肝切除・自己肝移植 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.
 9. 夏田孔史, 高槻光寿, 日高匡章, 江口 晋 HIV/HCV 重複感染者の食道静脈瘤検出における APRI・FIB4 の有用性 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.
 10. 丸屋安広, 日高匡章, 飛永修一, 足立智彦, 大野慎一郎, 夏田孔史, 田淵 聡, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋 脾摘および術後血小板数は肝移植術後肝再生に影響するか 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.
 11. 蔵満 薫, 縄田 寛, 陳 豊史, 江口 晋, 伊藤泰平, 市丸直嗣, 上野豪久, 剣持 敬, 河地茂行, 横田裕行, 江川裕人 移植医の働き方改革を目指して 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.
 12. 宮明寿光, 江口 晋, 中尾一彦 当院での肝臓移植医療における肝臓内科医としての取り組みについて 第 55 回日本肝臓学会総会 東京 2019/5/30-31.
 13. 高槻光寿, 濱田隆志, 日高匡章, 夏田孔史, 釘山統太, 田中貴之, 吉元智子, 三好敬之, 村上俊介, 大野慎一郎, 足立智彦, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 江口 晋 生体肝移植における門脈圧亢進症に伴う側副血行路処理: 当科の方針 第 26 回日本門脈圧亢進症学会 下関 2019/6/12-13.
 14. Susumu Eguchi. How to avoid technical complication in adult donor hepatectomy. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 高松 2019/6/13-15
 15. Mitsuhsa Takatsuki, Masaaki Hidaka, Koji Natsuda, Yasuhiro Maruya, Shinichiro Ono, Tomohiko Adachi, Susumu Eguchi. A prospective single-institute study of the impact of Daikenchuto on the early postoperative outcome after living donor liver transplantation. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 高松 2019/6/13-15.
 16. Yasuhiro Maruya, Shinichiro Ono, Masaaki Hidaka, Koushi Natsuda, Tomohiko Adachi, Mitsuhsa Takatsuki, Susumu Eguchi. The clinical outcome of deceased donor liver transplantation in single center experience. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 高松 2019/6/13-15.
 17. Masaaki Hidaka, Koji Natsuda, Shinichiro Ono, Tomohiko Adachi, Yasuhiro Maruya, Takashi Hamada, Takayuki Miyoshi, Shuichi Tobinaga, Mitsuhsa Takatsuki, Susumu Ecuchi. Outcomes of Living donor liver transplantation, Hepatic resection and Local therapy for HCC of less than three nodules measuring less than 3cm. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 高松 2019/6/13-15
 18. 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 釘山統太, 岡田怜美, 濱田隆志, 三好敬之, 山口 峻, 三馬 聡, 宮明寿光, 高槻光寿, 中尾一彦, 江口 晋 ミラノ基準内(3cm, 3 個以内)肝細胞癌に対する肝移植の位置づけ 局所療法の成績と全肝検索からの検討 第 55 回日本肝臓研究会 東京 2019/7/4-5.
 19. 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 濱田隆志, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋. ハイリスク患者(術前 ICU 症例, 維持透析)に対する生体肝移植の成績 第 74 回日本消化器外科学会 東京 2019/7/17-19.
 20. 夏田孔史, 高槻光寿, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 濱田隆志, 三好敬之, 金高賢悟, 江口 晋 生体肝移植ドナーにおける胆道合併症の予防と対応 第 74 回日本消化器外科学会 東京 2019/7/17-19.
 21. 高槻光寿, 日高匡章, 夏田孔史, 釘山統太, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 三好敬之, 金高賢悟, 宮明寿光, 三馬 聡, 市川辰樹, 中尾一彦, 江口 晋 Sustainable で Attractive な肝移植医療を目指して: 長崎大学の体制 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
 22. 日高匡章, 夏田孔史, 釘山統太, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 濱田隆志, 三好敬之, 宮明寿光, 三馬 聡, 北村峰昭, 西野友哉, 高槻光寿, 江口 晋 肝移植長期成績の向上にむけて - 定期スクリーニング(de novo 悪性腫瘍)の重要性と腎障害の影響 - 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.

23. 大野慎一郎, 日高匡章, 足立智彦, 田中貴之, 夏田孔史, 釘山統太, 濱田隆志, 三好敬之, 高槻光寿, 江口 晋
Extended criteria donor からの脳死肝移植 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
24. 宮明寿光, 三馬 聡, 福島真典, 原口雅史, 佐々木龍, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦 当院での肝臓移植医療における消化器内科医としての取り組みについて 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
25. 濱田隆志, 日高匡章, 釘山統太, 夏田孔史, 原 貴信, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 右田一成, 三好敬之, 村上俊介, 黄 宇, Florian Pecquenard, 高槻光寿, 江口 晋 当科で施行した PBC・PSC に対する肝移植 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
26. 三馬 聡, 宮明寿光, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦 肝移植後 HCV 再感染に対する当院の IFN-free DAA 治療成績と術前因子による HCV 関連肝移植後予後の解析 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
27. Florian Pecquenard, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 夏田孔史, 濱田隆志, 右田一成, 三好敬之, 村上俊介, 黄 宇, 釘山統太, 高槻光寿, 江口 晋 B5 が胆嚢管に合流する破格を有した生体肝移植ドナーの 1 例 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
28. 釘山統太, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 夏田孔史, 濱田隆志, 右田一成, 三好敬之, 村上俊介, 黄 宇, Florian Pecquenard, 高槻光寿, 江口 晋 生体肝移植における人工臓器を用いた周術期血糖管理の効果 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
29. 夏田孔史, 濱田隆志, 日高匡章, 北村峰昭, 釘山統太, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 高槻光寿, 西野友哉, 江口 晋 長崎大学の肝移植症例におけるエベロリムスの使用経験 ~ 導入前の腎機能評価の重要性 ~ 第 55 回日本移植学会 東京 2019/10/10-12.
30. 濱田隆志, 日高匡章, 釘山統太, 夏田孔史, 田中貴之, 大野慎一郎, 足立智彦, 三好敬之, 村上俊介, 金高賢悟, 江口 晋 生体肝移植術後早期合併症に対し、再手術を行った症例の検討 第 81 回日本臨床外科学会 高値 2019/11/14-16
31. 曾山明彦, 釘山統太, 日高匡章, Pecquenard Florian, 夏田孔史, 濱田隆志, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 江口 晋 肝移植周術期血糖管理における人工臓器の有用性 第 81 回日本臨床外科学会 高値 2019/11/14-16
32. 夏田孔史, 曾山明彦, Riccardo Pravisani, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 釘山統太, 濱田隆志, 三好敬之, 伊藤信一郎, 虎島泰洋, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋 生体肝移植右葉グラフトにおける静脈再建とグラフト再生率の検討 第 17 回日本消化器外科学会大会 神戸 2019/11/21-24
- 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 日本移植学会の立場から臓器提供推進と肝移植の成績向上を目指す

1) 2018 年度の研究結果から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臓器提供数の少なさに関連することが示唆されたため、救急・脳神経外科領域学会への情報提供と行政への働きかけを行なった。2019 年の臓器提供数は過去最高に達し、令和 2 年保険改訂において臓器管理料が大幅に増額された。

2) 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に向けて行政と協力した結果、製薬会社が開発命令を出す準備が整った。

3) 海外の HIV 感染患者の肝移植の実態調査と臓器提供システム視察のために 1 名を米国ミネソタ大学に派遣した。

共同研究者

児玉 和久（東京女子医科大学 消化器内科）

A. 研究目的

日本移植学会の立場から臓器提供推進と肝移植の成績向上を目指す

し、令和 2 年保険改訂において臓器管理料が大幅に増額された。

2) 製薬会社とも協議して行政から開発命令を出す準備が整った。

3) 研修中である。

B. 研究方法

1) 2018 年度の研究結果から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臓器提供数の少なさに関連することが示唆されたため、救急・脳神経外科領域学会への情報提供と臓器あっせん料保険収載を目指し行政に働きかけを行なった。

2) 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腎臓以外への臓器への適応拡大に向けて行政と協議して、綿密な計画を立てた。

3) 海外の HIV 感染患者の肝移植の実態調査と臓器提供システム視察のために 1 名を米国ミネソタ大学に派遣した。

D. 考察

救急・脳神経外科系学会への丹念な働きかけと対話から、臓器提供となる現場の負荷、問題を抽出し、移植医がそれに共感を示すことと、実務的に行政に働きかけ保険点数という形でインセンティブを高めることが提供数増加につながったと考える。

行政から開発要請を出すように指導いただき、粘り強い交渉の結果、製薬会社が開発位要請を受けることまで内諾させた。産官学の協力の重要性を認識させられた。

(倫理面への配慮)

臨床研究ではなく研究に患者情報も扱っていない。

E. 結論

脳死臓器提供増加と新しい免疫抑制薬の導入は肝移植成績の向上につながると期待される。

C. 研究結果

1) 2019 年の臓器提供数は過去最高に達

F. 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. 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. 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
3. 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.* 2019 Apr;32(4):356-368
4. Egawa H. Commentary to "Further to the Right: Piggyback Anastomosis on the Right Hepatic Vein Facilitates the Implantation of Small Liver Grafts (the One Vein Technique)". *Ann Surg.* 2019 May;269(5):e63. doi: 10.1097/SLA.0000000000003229.
5. Kotera Y, Egawa H, Ogata S, Teramukai S, Kaido T, Shirabe K, Taketomi A, Takada Y, Yamamoto M, Yamaue H; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. Current status of hepatopulmonary syndrome in liver transplantation in Japan: a Japanese multicenter analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019 Jul;26(7):292-299.
6. Umeshita K, Eguchi S, Egawa H, Haga H, Kasahara M, Kokudo N, Sakisaka S, Takada Y, Tanaka E, Eguchi H, Uemoto S, Ohdan H. Liver transplantation in Japan: Registry by the Japanese Liver Transplantation Society. *Hepatol Res.* 2019 Sep;49(9):964-980.
7. Kuramitsu K, Fukumoto T, Egawa H, Ohdan H, Umeshita K, Uemoto S, Hibi T, Kasahara M, Yoshizumi T, Mizuta K, Shimamura T, Furukawa H. A Multicenter Japanese Survey Assessing the Long-Term Outcomes of Liver Retransplantation using Living Donor Grafts. *Transplantation.* 2019 Sep 13. doi: 10.1097/TP.0000000000002958.

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
該当せず
- 2.実用新案登録
該当せず
- 3.その他
該当せず

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植適応に関する研究」
～ 脳死肝移植に向けた適応症例の検討と今後の課題～

研究分担者 江口 英利 大阪大学大学院 消化器外科 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線維化が進行する可能性があるため、肝硬変と肝細胞癌の合併が予後を大きく左右するとされている。今回、HIV/HCV 重複感染患者について、C 型肝炎に対する抗ウイルス治療にて SVR を達成後の肝機能と肝線維化の程度、および肝細胞癌合併症例の治療成績を評価するとともに、脳死肝移植に向けた適応症例の検討を行った。

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 特任教授）

後藤邦仁（大阪大学大学院 消化器外科 助教）

A．研究目的

HIV 感染症は抗 HIV 療法(antiretroviral therapy : ART)の普及によりコントロール可能な疾患になったが、HIV/HCV 重複感染者では HCV 単独感染患者などに比して急速に肝線維化が進行するため、肝硬変と肝細胞癌の合併が予後を大きく左右するとされている。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および至適時期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、治療後の肝機能と肝線維化の程度、および肝細胞癌合併症例の治療成績を評価し、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血液製剤による HIV/HCV 重複感染症例 9 例を対象とし、HCV 治療後の肝機能と肝線維化の程度、および肝細胞癌合併症例の治療成績

について評価した。

C．研究結果

検討を行った 9 症例は全例男性で、年齢の中央値は 44 (42-57)歳、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 例であった (Table 1)。HCV については抗ウイルス治療により全例 SVR が得られており、現在の肝機能としては T-Bil 1.2 (0.6-2.4) (mg/dl)、Alb 4.4 (3.0-4.8) (g/dl)、PT 84 (70-105)% で比較的維持できていた。

肝線維化については、FibroScan 測定値の中央値が 15 (10-44) KPa と高値を示しており、見かけ上の肝機能に比して、肝線維化が進行している可能性が示唆された。実際、肝生検を施行した 2 例は Child A 症例ながら組織学的には F4 と診断された。また 9 例中 5 例で、脾臓摘出、BRTO などの食道静脈瘤に対する治療歴があり、肝線維化と門脈圧亢進症の存在が示唆された。

また HCC の合併症例は 9 例中 3 例 (33.3%) で、初回治療時の年齢の中央値は 41 (40-43)歳であった。1 例に腹腔鏡下肝切

除を、残る 2 例に RFA による治療を施行し、そのうち 2 例（手術症例 1 例、RFA 症例 1 例）に HCC の再発を認めた。再発時期は初回治療後、それぞれ 20 ヶ月、40 ヶ月であった。再発後の治療としては 2 例とも RFA を施行し、現在は無再発生存中である。

D. 考察

2010 年 7 月に臓器移植改正法が施行されて以降、本邦における脳死肝移植数は年々増加傾向にあるものの、ドナー不足は未だに深刻な問題である。2019 年 5 月より肝移植希望者(レシピエント)選択基準が一部改正され、HIV/HCV 共感染患者は下記の通り定められた。1) 肝硬変 CHILD スコア 7 点以上(HCV 単独感染で 10 点以上相当)で申請を行い、登録時 MELD スコア 16 点相当とする。登録後は 6 ヶ月ごとに 2 点の加算とする。2) CHILD スコア 10 点以上の症例は従来の医学的緊急度 8 点相当であり、その MELD 中央値 27 点で登録とする。同じく登録後は 6 ヶ月ごとに 2 点の加算となる。HIV/HCV 重複感染患者は、我々の検討や既存の報告の通り、比較的肝機能は保たれているが、HCV 単独感染患者などに比して肝線維化の進行が早い症例が多く、上述の新規選択基準を適応したとしても登録後に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更に検討する必要があるが、現時点ではその判断基準となるような指標はなく、今後の開発および検証が期待される。また HIV/HCV 重複感染者における肝線維化進行のメカニズムの解明も急務である。ART 再開に伴う抗レトロウイルス剤による肝障害なども要因の 1 つと考えられているが未だ不明であり、今後検証が必要である。

HIV/HCV 重複感染者では肝硬変と肝細胞癌の合併が予後を大きく左右するとされている。上述の肝線維化の進行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ことに加え、SVR 後であっても発癌に対して慎重な経過観察が必要である。既存の報告では、HIV/HCV 重複症例におけ

る HCC 合併のリスク因子として、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。また我々の症例のように比較的若年での発癌の可能性についても常に念頭におく必要があると考えられた。

HIV/HCV 重複症例に合併した HCC に対する治療については HCC のガイドラインに沿って選択を検討されるが、肝線維化が進行している症例が多いことが予想され、より慎重な局所治療の選択が重要となる。また肝移植の適応については、明確な基準はないものの、HIV 感染症の病勢とミラノ基準 (or 5-5-500 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、今後、脳死肝移植の至適時期を検証していく必要があると考えられた。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染患者において、C 型肝炎に対する抗ウイルス治療にて SVR 達成後の肝機能は比較的維持されていたが、肝線維化の進行は早い可能性がある。肝硬変と HCC の合併が予後を大きく左右するため、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、肝移植の適応と至適時期について検討することが重要な課題である。

F. 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

外国語論文

- 1) Matsumoto K, Noda T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Atrophy of the Rectus Abdominis After Left-Side Donor Hepatectomy: Comparison of Upper Abdominal Midline vs Mercedes Incision. Transplant Proc. 2019 Jun;51(5):1496-1501.
- 2) Hanaki T, Noda T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Successful Liver Transplantation for Liver Failure With Erythropoietic Protoporphyrinemia by Covering the Operating Theater Lights With Polyimide Film: A Case Report. Transplant Proc. 2020 Feb 4. pii: S0041-1345(19)31541-6.
- 3) Sasaki K, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K, 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.
- 4) Fukuda Y, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Clinical impact of preoperative sarcopenia on the postoperative outcomes after pancreas transplantation. World J Surg. 2018 Oct; 42(10):3364-3371.
- 5) Fukuda Y, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K, 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
- 6) Kubo M, Eguchi H, Gotoh K, 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):
- 7) Okumura Y, Noda T, Eguchi H, Gotoh K, 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)

- 8) 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)
- 9) Marubashi S, Nagano H, Eguchi H, et al. Minimum graft size calculated from pre-operative 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 . 学会発表

国内学会

- 1) 後藤邦仁, 江口英利, 花木武彦, 他 . MELD score を用いた生体肝移植術後早期グラフト不全の予測因子の検討. 日本外科学会 2019/4 , 大阪
- 2) 後藤邦仁, 江口英利, 岩上佳史, 他 . マージナルドナーを用いた脳死肝移植成績の検討. 日本移植学会 2019/10 , 広島
- 3) 後藤邦仁, 江口英利, 岩上佳史, 他 . 肝移植におけるドナー選択に関する検討. 日本肝臓学会西部会 2019/12 , 山口

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
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 当院通院中の HIV/HCV 重複感染凝固異常患者は、全例が DAA (Direct Acting Antivirals)により、ウイルス排除をはかれた。しかし、肝硬変の進行が深刻であり、肝臓癌も発症例が続いている。門脈圧亢進症も合併しており、急激な肝機能の増悪が懸念されるが、いずれも Child-Pugh score A、MELD score でも移植登録の基準に達していない。移植登録のタイミングが重要である。

A. 研究目的

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、2019 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、昨年度未治療であった 1 名 (Genotype 3a) も DAAs の治療でウイルス排除 (以下 sustained virologic response : SVR) を達成した。

自然治癒例のうち 1 例が高度の肝硬変である。

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 6 例である。

表 1. 凝固異常患者の肝炎進行度 (n=30)

慢性肝炎	19 例
肝硬変	7 例 (移植待機 1 例)
肝細胞癌	4 例

5 腎障害合併例

(症例) 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。現在、透析が導入されている。肝腎同時移植も考慮される。Child-Pugh 5 点 A、MELD score 21

6 肝細胞癌症例

通院患者での肝細胞癌 (以下 HCC) は、4 名である。うち、2 例が再発、1 例が門脈血栓症併発、治療継続中、1 例は肝区域切除術を行った。いずれも HIV の治療状況は良好、HCV は SVR を達成している例である。

(症例) 患者は 50 歳代男性、血友病 A、HIV は ART (TDF/FTC+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 (G3a) は、2017 年に DAAs で SVR となった。

2019 年 11 月、AFP 64ng/ml、PIVKA-2 64mAU/ml、HCC (S8/4、径 20x30mm、cT3N0M0、Stage , Moderately differentiated HCC) と診断され、肝前区域切除術を行った。術中は、血液製剤の持続輸注投与を行い、出血量は 940ml、輸血行わなかった。門脈域内に大小の癌巣がみられ、門脈侵襲を認めていた。術後合併症

なく、第 13 病日に退院となった。しかし、肝硬変も進行しており、今後、脳死肝移植への登録を前向きに検討しているが Child-Pugh 6 点 A、MELD score 6 であり、登録の基準には達していない。

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。

当院肝臓癌の症例は、Child-Pugh score、MELD score とともに登録に基準に達していないが、肝臓癌は再発リスクも高い。門脈圧亢進症合併例では、急激な肝機能の増悪も懸念される。今後、本人に肝移植登録の意思がある場合、肝臓癌症例、門脈圧亢進症を併発している例では、移植登録を検討することが必要であると考ええる。

E. 結論

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計画

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 でエミシズマブを投与中の患者に対して、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。エミシズマブにより現在止血管理は良好だが、移植に際しては、APTT、第 VIII 因子活性、第 VIII 因子インヒビター値などの測定ができなくなることや、移植後に過凝固となる可能性があるなどの問題点がある。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が、移植前に可能な限りインヒビターを低下させることその他、エミシズマブ投与下での第 VIII 因子活性の測定系の確立、凝固因子製剤の適切な選択、移植後の過凝固への対応などの様々な準備が必要と考えられた。

共同研究者

嶋村 剛 （北海道大学病院・臓器移植医療部）
 後藤 了一（北海道大学病院・臓器移植医療部）

A. 研究目的

インヒビター保有血友病患者の止血に対しては、様々な製剤が使用可能となっているが、インヒビター保有血友病患者に対する肝移植は報告例に限られており、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、止血管理目的に抗第 IXa/X 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体（エミシズマブ）を使用し、肝移植時の止血管理計画を立てた。さらに、免疫寛容導入療法 (ITI) として第 VIII 因子製剤の投与をおこない、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。（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。体重は 90kg。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。本症例の臨床経過を図 1 に示す。

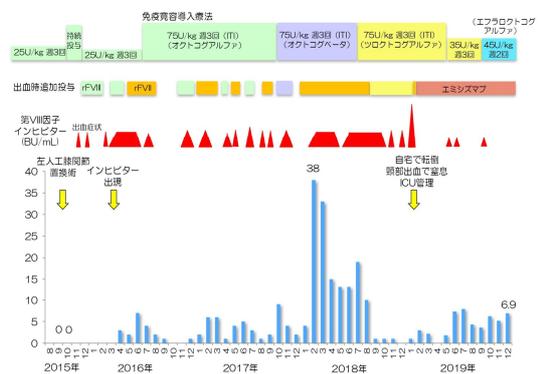


図 1 臨床経過および第 VIII 因子インヒビター値の推移

血友病 A に対しては、遺伝子組み換え型第 VIII 因子製剤の定期輸注療法を施行していたが、左膝人工関節置換術を契機として 2016 年 4 月に第 VIII 因子インヒビターが出現した。インヒビター値の推移を図 1 に示す。インヒビターを保有していることと高度な肥満があることから移植のリスクが高いと考えられたため、脳死肝移植登録は inactive にしてインヒビター消失を図ることとした。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ていたが、関節出血などの出血イベントが頻回であった。2019 年 2 月に自宅で転倒し頸部を強打したところ、著明な頸部皮下出血をきたし、血腫による圧迫で窒息状態となった。救急車で来院し、ICU で気管内挿管のうえ止血管理をおこない救命した。今後も重篤な出血をきたす可能性が考えられたため、止血管理として抗第 IXa/X 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体（エミシズマブ）を導入したところ出血頻度は大幅に低下した。

インヒビター消失を目的として、当初オクトコグアルファによる ITI をおこなっていたが、インヒビター値の陰性化が得られず、ITI に使用する薬剤を適宜変更しているが、これまでのインヒビターの最大値は 38B.U. で、直近も 6.9B.U. と陽性が持続している。

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。また、エミシズマブを使用している患者に対する肝移植は海外においても報告されていない。エミシズマブは bi-specific 抗体で、第 IXa 因子と第 X 因子を結合させることにより第 VIII 因子と同様の作用を呈する non-factor 製剤（非凝固因子製剤）である。凝固因子製剤の半減期が約 12-20 時間である一方、エミシズマブの半減期は約 30 日と極めて長く、皮下投与であるという簡便さもあり、現在インヒビター保有および非保有の血友病患者に広く使用されるようになってきている。しかしながら、エミシ

ズマブ投与中の患者に肝移植をおこなう際にはいくつかの問題点が考えられる。まずは、エミシズマブを投与していると、通常の方法では APTT、第 VIII 因子活性、第 VIII 因子インヒビター値などの測定ができなくなるという点である。それらを測定するためには、検体に抗エミシズマブ抗体を混和してエミシズマブを中和してから測定する必要があるが、外注で依頼しても結果がでるまで 1 ヶ月以上かかってしまう。肝移植の際には、凝固因子活性をモニタリングしながら、凝固因子製剤の投与量を調整していくことが望ましいが、タイムリーにそれらの測定をおこなうためには、院内でエミシズマブ中和抗体を用いて凝固因子活性を測定できる体制を構築する必要がある。もう一点の問題点は、エミシズマブの半減期が長いために、肝移植後に移植肝から凝固因子が産生されるようになって、しばらくの間エミシズマブも体内に存在することになり、過凝固となる可能性が否定できないことである。これまで報告されているインヒビター保有血友病患者に対する肝移植では、7 例中 2 例が血栓症関連の合併症により死亡しており、いずれも、肝移植直前のインヒビター値が 10B.U. 以上の高値の症例であった。これらの報告を加味すると、移植時に体内にエミシズマブが残存していると、移植後に血栓性合併症をきたす可能性も考えられる。いずれにしても、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。本症例における現時点での脳死肝移植時の止血管理計画を以下に示す。

< インヒビター対策 >

- ・ 移植前に ITI を継続してインヒビター消失を図る。
- ・ 効果不十分の場合にはリツキシマブの投与を検討する（保険適応外）。

< 第 VIII 因子活性の測定 >

- ・ 院内でエミシズマブ中和抗体を用いた測定系を確立する。
- ・ 測定に有する時間から、周術期に第

VIII 因子活性をモニタリングすることが現実的かどうかを検討する。

< 周術期止血計画 >

- ・ 直近のインヒビター値が低力価 (2B.U.) の際は、高用量第 VIII 因子製剤による中和療法を併用しながら移植を施行するが、止血が困難な場合はバイパス製剤を併用する。
- ・ 中和に必要な第 VIII 因子製剤量: $40 \times \text{体重} \times \{(100 - \text{Ht 値}) / 100\} \times \text{インヒビター値}$ 。
- ・ 直近のインヒビター値が高力価 (3B.U.) の際は、バイパス製剤を併用しながら移植を施行する。
- ・ バイパス製剤が必要な際にはノボセブン®を使用する (ファイバ®はヘムライブラと併用することによりで血栓リスクが増大すると報告されている)。
- ・ 移植後早期に第 VIII 因子活性が上昇し、血栓症のリスクが高いと考えられた際には、血漿交換によるエミシズマブ除去も考慮する。

E. 結論

エミシズマブ投与中のインヒビター保有血友病患者に対して脳死肝移植を施行する際には、移植前に可能な限りインヒビターを低下させることその他、第 VIII 因子活性の測定系の確立、凝固因子製剤の適切な選択、移植後の過凝固への対応などの様々な準備が必要であり、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. 学会発表

- 1) 荒隆英、遠藤知之、後藤秀樹、日高大輔、吉岡康介、宮下直洋、笠原耕平、橋野聡、豊嶋崇徳: ART 時代における HIV 感染者の死因の検討 第 116 回日本内科学会総会・講演会、名古屋、2019 年 4 月 26-28 日
- 2) 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、中川雅夫、加畑馨、橋本

大吾、橋野聡、豊嶋崇徳: HIV 感染症合併血友病患者における微小脳出血の経時的評価 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 27-29 日

- 3) 荒隆英、遠藤知之、後藤秀樹、笠原耕平、長谷川祐太、横山翔大、高桑恵美、松野吉宏、橋野聡、豊嶋崇徳: ART 開始後に縮小傾向を認めた EBV-associated smooth muscle tumor 合併 AIDS の一例 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 27-29 日

2. 論文発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

脳死肝移植待機リストにおける HIV/HCV 重複感染患者の現状

研究分担者 玄田拓哉
順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 教授

研究要旨：2012 年から HIV/HCV 重複感染レシピエント候補に対して医学的緊急性配点ランクアップが行われている。本研究では重複感染患者に対する配点ランクアップの効果を検証するため、ランクアップ施行前後の重複感染者の脳死肝移植実施率・待機死亡率と、それ以外の肝硬変患者の脳死肝移植実施率・待機死亡率を比較した。

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 重複感染患者に対する医学的緊急性配点ランクアップの効果を検証した。

B. 研究方法

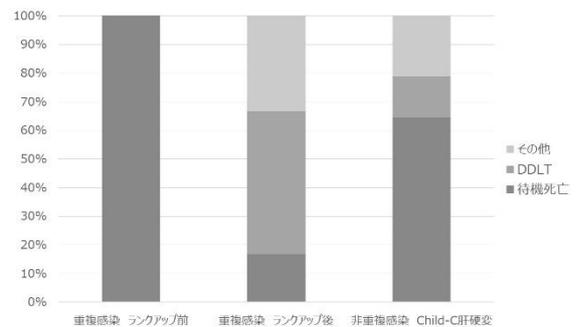
2007 年 3 月以降に日本脳死肝移植適応評価委員会において評価を受け、臓器移植ネットワークに脳死肝移植レシピエント候補として登録された待機患者を対象とした。日本脳死肝移植適応評価委員会事務局データベースに記録された適応評価時の臨床情報、検査成績と日本臓器移植ネットワークに登録された転帰を用いて検討を行った。Child-B 以上で登録された HIV/HCV 重複感染者の転帰と、それ以外の Child-C 肝硬変患者の転帰を比較した。

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 型肝硬変患者は 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 型肝硬変患者の 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。重複感染者のうちランクアップ制度施行前に Child-B 以上で登録された患者は 4 例であり、全例が最終転帰は待機死亡で

あった（100.0%）。ランクアップ制度施行後に同様に Child-B 以上で登録された重複感染者は 6 例であったが、3 例（50.0%）に脳死肝移植が行われ、待機死亡の転帰は 1 例（16.7%）のみであった。同時期に非重複感染者で登録された Child-C 肝硬変 1014 例の待機死亡率は 64.6%で、脳死肝移植実施率は 14.2%であった。

図：脳死肝移植待機登録後の最終転帰



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。脳死肝移植施行率や待機死亡率は同時期に登録された Child-C 非重複感染者より良好であった。

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、待機死亡率は低下している。脳死肝移植施行率は非重複感染者と比較しても良好である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
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、1.脳死肝移植の実施とフォロー、2.移植医療の選択肢の提示を実施した。1 の症例は術前①脾機能亢進に伴う血小板減少 ②広汎な抗 HLA 抗体③第 Ⅲ 凝固因子欠損に対し、①'トロンボポエチン受容体作動薬の継続投与 ②'HLA 適合血小板投与③'第 Ⅲ 凝固因子の綿密なモニターと補充にて安全な肝移植を実施した。術後 41 日目に退院、5 ヶ月目に DAA にて HCV の根絶、SVR を達成した。術後 2 年の肝生検では肝線維化の無い良好な状態を確認した。腎機能増悪から、免疫抑制を mTOR 阻害剤へ変更した。肝細胞癌の再発なし。2 の症例は Child A の肝細胞癌症例であり、生体肝移植（自費）の選択肢を提示した。

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 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 合併肝硬変症例に対し

1. 脳死肝移植実施とその後のフォロー
2. 肝移植の選択肢の提示

B. 研究方法

1. 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血液検査、第 Ⅲ 因子活性定量、CD4 陽性細胞数、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、ミコフェノールモフェチル酸 [MMF]）血中濃度、腹部 CT・US による画像検査、摘出肝やグラフト肝の病理組織検査を実施し、フォローした。

2. HIV/HCV 重複感染による HCC 合併代償性肝硬変（Child pugh A）症例に対し、これまでの血液検査、画像検査の情報を収集し、移植医療の可能性を検討した。

いずれも倫理面への配慮として「人を対象

とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C. 研究結果

1. HIV/HCV 重複感染による HCC 合併非代償性肝硬変症例に対する肝移植実施症例

症例は 40 代男性。2014 年 1 月に当科初診、同年 4 月に脳死肝移植待機リストに登録し、医学的緊急度 8 点と評価された。2013 年に指摘された HCC に対し、RFA、TACE を実施するも、待機中に複数回の再発が確認され、その都度 TACE による追加治療を要した。また血小板低値（末梢血で 3 万/ μ l 程度）に加え、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、手術時には HLA 適合血小板の手配が必要であることが判明した。原則臨時手術とな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 回を継続投与し、血小板数（5 万/ μ l 以上）を維持した。本症例では、脳死

ドナー発生の初期情報から移植手術まで2日間の時間が得られたため、HLA 適合血小板を執刀時に40単位、手術開始6時間の時点でさらに20単位の準備が可能となったが(計60単位のHLA適合血小板を投与)、術前の血小板数の維持は安全な手術の遂行に寄与した。出血量7140ml、手術時間13時間55分で脳死肝移植を終了した。2期的閉腹後再出血による止血術を要したが、移植後は拒絶反応無く経過し、術後41病日に退院した。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。その後は緩やかに増加し、移植後6ヶ月42.9%、1年59.9%、2年66.2%、3年79.5%である。また術後3ヶ月時点で、最大径22mm大の2つの脾動脈瘤をコイル塞栓治療し、結果的に血小板数は約5万/μlから20万/μlまで増加した。汎血球減少も改善し、MMFを導入、カルシニューリン阻害剤(CNI)を減量した。しかし、術後2年を経過した時点で血清クレアチニン値が1.0mg/dl以上と増悪し、mTOR阻害剤(エベロリムス)を導入、CNIを中止した。その後も尿蛋白陽性が続くため最近エベロリムスを減量している。

HCV-RNAは術後10病日に5.9logIU/mlとHCV再発を認め、以後高値を持続した。術後2ヶ月の肝生検では明らかな肝炎無く経過観察としたが、厚労省エイズ治療薬研究班(福武班)からの支援を受け、輸入血液製剤による特異なHCV genotype(4型)に対する新規DAA治療(術後5ヶ月からSofosbuvir/Daclatasvirを12週間投与)を実施した。治療開始7日後にHCV-RNAは感度以下となりSVRを達成した。移植後2年のプロトコル肝生検では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。

移植後1年3ヶ月時点では血友病性関節症の手術も実施し、QOLも拡大し職場復帰された。

現在移植後3年6ヶ月経過したが、定期的な画像検査、腫瘍マーカーによるフォローでHCC再発を疑う所見は無い。

2: HIV/HCV重複感染によるHCC合併代償性肝硬変(Child A)症例

症例は60代男性。幼少期に血友病Aと診

断され、血液製剤の使用を開始。20代でHIV陽性を指摘され、その4年後にHCV陽性を指摘された。約10年後に食道静脈瘤を指摘された。同じ頃HCVの自然排除が確認されたが、2013年1月肝S3のHCC15mm大を認め、RFAで治療した。2019年7月肝S2にHCC再発病変指摘され、TACEを実施するも治療不十分であり、重粒子線にて照射治療され、腫瘍は制御されている。Child-Pugh Aであるが、CTで肝表面の著明な凹凸不整を認め、肝線維化の進行は確実であり、HCC再燃の高危険群と考えられる。以上より、本人・ご家族に治療の選択肢として生体肝移植の情報提供を実施した。

D. 考察

症例1は、HIV/HCV重複感染からの非代償性肝硬変症例であり、救済措置による待機順位upgradeにて脳死肝移植を待機した。待機中血小板5万/μl以上を維持するためにトロンボイエチン受容体作動薬、ロミプレートを投与し、血栓形成などの副作用に注意して、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と準備をしたことで、脳死ドナー発生からレシピエント移植手術までに最低限のHLA適合血小板の準備が整った。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が遂行できた。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、MMFの導入が可能となった。CNI腎症軽減、術後糖尿病改善にはCNIの減量が重要であり、MMFの導入後CNIを減量した。しかし、経過中、腎機能障害の進展が観察されたため、CNIの更なる減量とmTOR阻害剤(エベロリムス)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[®]、デシコビ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

で安全性を確保している。ただエベロリムスの副作用としての尿蛋白の増悪が観察されており、今後は可及的な減量など免疫抑制療法の工夫が必要である。

症例2においては過去10年の血小板,PT%,アルブミンなどの増悪がみられない Child A の HIV/HCV 重複感染 HCC 合併症例である。血液検査上の増悪はないものの, CT では他の HIV/HCV 重複感染症例と同様に進行した肝線維化を認め, HCC 発生も2度にわたり、治療の選択肢として肝移植についても検討すべきと考えている。しかし、Child A であることから脳死肝移植登録・保険診療内の生体肝移植の適応はなく、自費での生体肝移植のみが選択肢となる。患者本人・家族に上記を説明し、HCC が再度発生した際にあらためて考慮するとの返答を受けている。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染肝硬変に HCC を伴う症例各1例に対し、肝移植の実施と治療選択肢の提示を行った。脳死移実施例は術前の問題点の整理と入念な準備、各方面からの協力により安全な肝移植を完遂しえた。術後も問題点を段階的に解決し、良好な長期経過を得ている。治療選択肢を提示した症例については、今後も厳重なフォローアップが必要であり、変化に呼応した的確な説明が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

The second case of deceased donor liver transplantation in a patient co-infected with HIV and HCV in Japan: Special reference to the management of complicated coagulopathy due to a diverse spectrum of preformed anti-HLA antibodies (submitted to Japanese Journal of Infectious Diseases. manuscript ID: JJID-2019-487.

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と徐々に回復し，移植後約 3 年で社会復帰を果たしている．現在，胆管胆管吻合部狭窄に対する定期的な内視鏡的治療を施行している他，タクロリムスに起因すると考えられる腎障害に対してエベロリムスを導入したが，重篤な合併症を認めず HIV-RNA，HCV-RNA とともに陰性を維持している．

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と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。その後は約半年の間隔で術後807日目、971日目に胆管ステント交換を行っており、胆管狭窄部に対するバルーン拡張術によって狭窄の改善が得られた後にステント抜去を検討している。

術後から徐々に血清CRTNN値の上昇を認めていたため腎臓内科にコンサルテーションをしたところ、採血・尿検査および腎臓超音波検査の所見からタクロリムスによる腎機能障害の可能性を指摘された。長期的な腎保護の観点から術後716日目より2.0 mg/日でエベロリムスを開始し、タクロリムスを4.0 mg/日から2.0 mg/日に減量した。エベロリムスはCYP3A4又はPgpに影響を及ぼす抗HIV薬と薬剤相互作用を起こす可能性があったが、開始後1週 / 2週時点でのエベロリムス、タクロリムスの血中濃度はそれぞれ7.4 / 7.0 ng/mL, 3.3 / 3.3 ng/mLと目的濃度を達成することができた。術後744日目の外来路にエベロリムスの副作用の一つである口内炎を認めたが、エベロリムスを0.5 mg/日に減量し、半夏瀉心湯によるうがいを開始したところ、術後758日目には改善した。現時点でエベロリムスは安全に継続可能な状態である。

術後1056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 3.5 g/dL, Plt 185,000 / μ L, PT >100 %で、HCV-RNA, HIV-RNA, CMV antigenemiaは陰性を維持している。CRTNN はエベロリムス導入時 1.25 mg/dL, 術後1056日目 1.05 mg/dLであり、改善傾向を示している。

(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 病日目に急上昇をしたが、直後に急性細胞性拒絶を発症していることが判明し、肝の代謝が急激に低下したことがトラフ値急上昇の原因であったと推測された。ART との相互作用に起因するタクロリムス血中濃度コントロールの困難性はなかったと理解している。

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 因子製剤の持続投与と微調整により術中・術後の出血性合併症を認めなかった。術後 9 日までに投与量を漸減し、以降は第 因子製剤の投与なしで第 因子活性は維持されている。

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。

タクロリムスに起因すると考えられた CRTNN 上昇に対して、長期腎予後に配慮しエベロリムスを導入した。導入後早期に口内

炎の副作用を認めたが、エペロリムスの減量により軽快し、拒絶や感染症などの有害事象が発生することなく導入可能であった。また、前述の通り CRTNN 値も改善傾向を示している。抗 HIV 薬と関連すると考えられる有害事象は発生せず HIV ウィルスの再活性化を示唆する所見も現時点では認めていないが HIV/HCV 重複感染患者に対するエペロリムスの長期使用に関する報告はなく、引き続き慎重な管理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

琉球大学における血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する生体肝移植例の報告

分担研究者 高槻 光寿

琉球大学大学院 医学研究科 教授

研究要旨

症例は 20 代男性。血友病 A で小児期に非加熱第 因子製剤投与され HIV/HCV 重複感染を指摘されるもいずれも治療されていなかった。成人期に肝不全となり父親をドナーとして生体肝移植を施行するも、HCV 再燃による fibrosing cholestatic hepatitis による肝不全で術後 4 ヶ月で死亡した。15 年前に経験された症例であり、現行と比較して肝移植のタイミングや HIV 治療、HCV 治療など振り返る意義のある症例である。

協同研究者：前城達次
(琉球大学消化器内科)

A. 研究目的

1980年代に本邦で発生した血友病への非加熱血液製剤投与による HIV/HCV 重複感染者のうち、肝不全や肝細胞癌合併例には肝移植が有効な治療となりうるが、周術期管理と適応の確立のためには、まだ症例数が十分でない現状では一例一例を振り返り検討する必要がある。当施設で経験した生体肝移植例を提示する。

B. 研究方法

症例は20代男性。血友病Aに対して小児期に非加熱第 因子製剤を投与され、その後 HIV/HCV 重複感染を指摘されるもいずれも治療されていなかった。成人になり CD4 数が 200/μl 以下となり、HCV 治療と併せて当院消化器内科へ紹介となった。身長 170.5cm、体重 91.4kg と高度肥満あり。紹介時、すでに Child-Pugh スコア 8 点 (B) であり、MELD スコア 9.5、HIV-RNA 4800 copy/ml、HCV-RNA >850 KIU/ml であった (HCV genotype 1b)。ただちに HIV 治療を AZT, 3TC, LPV/RTV による ART で開始し (途中汎血球減少のため AZT を d4T に変更)、HIV-RNA は速やかに測定感度以下

となったが肝機能が急激に増悪し、HIV 治療開始後 1 ヶ月には Child 分類 C、MELD スコア 31.5 まで上昇した。肝移植適応と判断されたが CD4 数が 200/μl 前後と低く、副鼻腔炎による発熱を繰り返し半年間以上抗生剤を長期継続投与されている、などの問題点があった。移植施設へ紹介・転院となり、副鼻腔炎が制御されたタイミングで父親をドナーとして肝右葉を用いた生体肝移植を計画された。

(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は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

父親をドナーとして、中肝静脈を含めた肝拡大右葉グラフトを用いた生体肝移植を施行した。血液型一致 (O O)、グラフト重量/標準肝容積比は 0.76 と十分な容量であった。免疫抑制療法はタクロリムスとステロイド、HIV 治療は術後 15 日目より ART を再開し、HIV はコントロールされたが術直後より肝機能の回復

が不十分であり、術後30日で腹壁哆開に対する緊急手術などもありHCVに対する治療は困難な状況であった。術後2ヶ月の時点で肝生検でC型肝炎再燃が確認されたがHCV治療は不能であり、その後急激に黄疸を伴う肝不全が進行、なんとか沖縄には戻ったものの147日目に死亡した。死亡時の肝組織所見ではfibrosing cholestatic hepatitis (FCH) であり、死因はHCV再燃による肝不全と診断された。

D. 考察

本症例は 15 年前に経験されたものである。HIV/HCV 重複感染症例に対する生体肝移植の報告としては東京大学からのものが最多であるが、報告当方で生存率 50%と満足のいく結果ではなくやはり感染症による失った症例が多かった。当時からの問題点として HIV と HCV 治療のタイミングとレジメン、免疫抑制療法、血友病管理、などがあるが、現在では HIV 治療についてカルシニューリンインヒビターと拮抗しない HIV インテグラーゼ阻害剤である raltegravir (アイセントレス®)、また HCV 治療についてはインターフェロンフリーの direct acting antivirals (DAA) 治療で SVR 達成が重複感染症例でも高確率で可能となり、この数年で大きな進歩がみられている。免疫抑制療法に関しては raltegravir の使用により血中濃度管理が容易になったことに加え、バジリキシマブを導入してカルシニューリンインヒビターを低用量で開始することにより術後早期の腎機能や血中濃度管理はより安全確実となっており、肝腎同時移植を含めて全国で 5 例の脳死肝移植を本研究班から提案された統一プロトコールで施行し良好な結果を得ている。本症例では

慢性副鼻腔炎治療で長期抗生剤治療を余儀なくされた点や術前 MELD スコアが 30 を超えるなど、厳しい状況であった。移植のタイミングについては、紹介時点で Child 分類 B であったため本研究班の提案による緊急度ランクアップにより脳死肝移植登録が可能であり、登録後も急激に増悪しているため順位が上がり、現在ならば脳死移植が施行できた症例かもしれない。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takatsuki M, Yamasaki K, Natsuda K, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Yatsushashi H, Eguchi S. Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein as a predictive marker of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatol Res.* 2019 Nov 30.
2. Pravisani R, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Eguchi S. Impact of the Inferior Right Hepatic Veins on Right Liver Lobe Regeneration in Living-Donor Liver Transplant: 3-Dimensional Computed Tomography Scan Analyses in Donors and Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2019;17:768-774.
3. Ueda Y, Kobayashi T, Ikegami T, Miuma S, Mizuno S, Akamatsu N, Takaki A, Ishigami M, Takatsuki M, Sugawara Y, Maehara Y, Uemoto S, Seno H. Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir treatment for 8 or 12 weeks in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *J Gastroenterol.* 2019;54:660-666.
4. Pravisani R, Soyama A, Isola M, Sadykov N, Takatsuki M, Hidaka M,

Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Baccarani U, Risaliti A, Eguchi S. Chronological changes in skeletal muscle mass following living-donor liver transplantation: An analysis of the predictive factors for long-term post-transplant low muscularity. Clin Transplant. 2019;33:e13495.

5. Yoshimoto T, Eguchi S, Natsuda K, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hamada T, Huang Y, Kanetaka K, Takatsuki M. Relationship between various hepatic function scores and the formation of esophageal varices in patients with HIV/hepatitis C virus co-infection due to contaminated blood products for hemophilia. Hepatol Res. 2019;49:147-152.

6. 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. 2019;103:109-112.

2. 学会発表

1. 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, 濱田隆志, 前川恭一郎, 山口 峻, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
術前ICU管理を要した急性肝不全に対する生体肝移植の短期予後とリスク因子の検討
第 55 回日本腹部救急医学会総会 仙台
2019.3.7-8

2. 高槻光寿, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 飛永修一, 夏田孔史, 丸屋安広, 田淵 聡, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 江石清行, 江口 晋
高度脈管浸潤腫瘍における肝移植手術手技の応用: 肝静脈再建・体外肝切除・自己肝移植
第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪
2018.4.18-20

3. 夏田孔史, 高槻光寿, 日高匡章, 江口 晋
HIV/HCV 重複感染者の食道静脈瘤検出における APRI・FIB4 の有用性

第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪
2018.4.18-20

4. 丸屋安広, 日高匡章, 飛永修一, 足立智彦, 大野慎一郎, 夏田孔史, 田淵 聡, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋
脾摘および術後血小板数は肝移植術後肝再生に影響するか
第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪
2018.4.18-20

5. 高槻光寿, 日高匡章, 夏田孔史, 釘山統太, 足立智彦, 大野信一郎, 田中貴之, 三好敬之, 金高賢悟, 三馬 聡, 宮明寿光, 市川辰樹, 中尾一彦, 江口 晋
SustainableでAttractiveな肝移植医療を目指して: 長崎大学の体制
第 37 回日本肝移植学会 京都
2019.7.25-26

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）の多くが HCV 排除に成功している．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，その後の経過観察で進行性に肝機能が悪化した例は現時点ではみられていない．DAA による HCV 排除後の長期経過に関する十分な情報はなく，引き続き厳重な経過観察が必要である．今後も肝不全の進行や発癌により移植適応と判断される症例が出現する可能性は残っており，必要時に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

2019 年末の時点における該当症例は 4 例（6 点：2 例，7 点：2 例）と，前年度と同数であった．DAA 治療開始時点で 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 48 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．

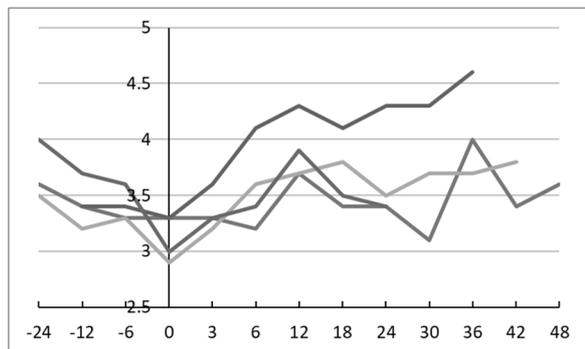


図 1 治療前後の血清アルブミン値（g/dL）の推移

横軸の単位は「月」

（0 = DAA 開始：以下同じ）

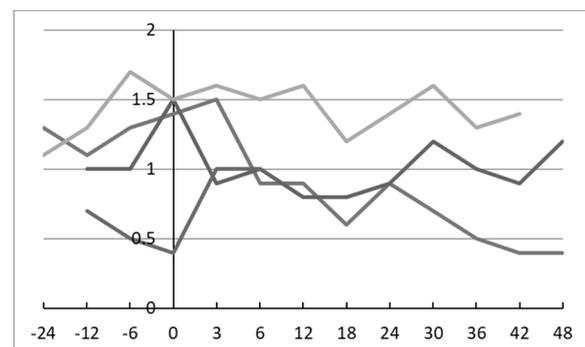


図 2 治療前後の血清総ビリルビン値（mg/dL）の推移

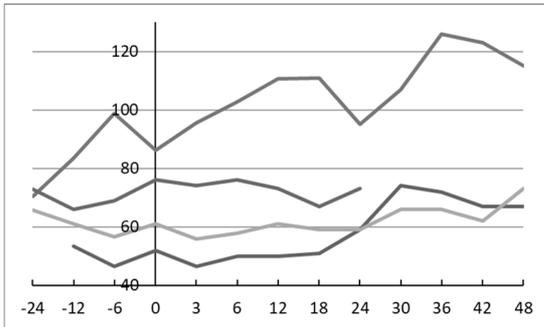


図 3 治療前後のプロトロンビン活性 (%) の推移

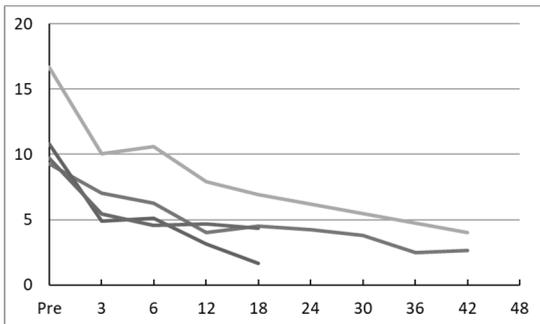


図 4 治療前後の M2BPGi の推移

Case	-1yr	0	1yr	2yrs	3yrs	4yrs
1	6	6	5	6	5	5
2	7	7	6	6	5	6
3	7	7	6	6	6	5
4	6	6	5	6	(n/a)	(n/a)

表 1 Child-Pugh Score の推移

D. 考察

Sofosbuvir/Ledipasvir 配合錠に代表される直接作用型抗 HCV 薬 (DAA) の登場により、インターフェロン失敗・不耐の薬害例の多くで、2017 年までに HCV 排除が達成されていた。2018 年以降登場した新規薬剤により、腎不全を有する症例や稀な genotype に感染した例、非代償性肝硬変例においても 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 年代前半以前であり、肝炎の罹病期間が長期にわたる。DAA 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、HCV 排除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。

今回の結果から、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、個別の検査項目に関して十分な改善がみられない症例や観察期間の短い症例があり、引き続き厳重な経過観察が必要である。

今回の解析対象者のうち 1 例は、HCV 排除後の経過観察期間中に食道静脈瘤破裂、門脈血栓症を発症した。治療が奏功し、最終の経過観察時点では安定した状態にあるが、再度のイベントを契機に急激に肝機能が悪化する可能性も考慮し、長崎大学において脳死肝移植希望登録を行った。

今後も、新規に把握された肝不全進行例、HCV 排除後の肝不全・発癌例など、移植適応と判断される例が出現する可能性は残っており、必要時に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、HCV 排除により肝予備能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べきである。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

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

脳死肝腎同時移植待機中に血中より *Corynebacterium striatum* が検出された
HIV/HCV 重複感染症例の 1 例

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 今年度、当院では脳死肝腎同時移植が施行された。同症例の移植前評価、管理を当科で行ったが、同入院中に血中より *Corynebacterium striatum* が検出された。感染巣については不明であったものの、VCM により加療を行い軽快が認められた。*C.striatum* は、常在菌であるが日和見感染の原因菌になることが報告されており、免疫能が低下した患者では敗血症の起原因菌となり得ることもあり、注意が必要である。

共同研究者

三馬 聡、松本耕輔、佐々木 龍（長崎大学病院消化器内科）

A．研究目的

今年度、HIV/HCV 重複感染症例の脳死肝腎同時移植が長崎大学病院では施行された。本症例は移植前に術前評価、管理目的にて当科に入院したが、入院中血中より *Corynebacterium striatum* (*C.striatum*) が検出された。*C.striatum* は、常在菌であるが日和見感染の原因菌になることが報告されており、移植症例の周術期管理において注意を要する細菌である。本症例の入院中の経過について若干の文献的考察も含め報告する。

B．研究方法 C．研究結果

症例：61 歳、男性

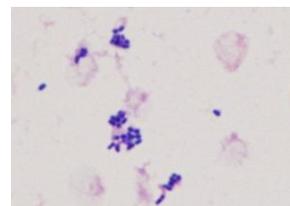
診断：#1.C 型非代償性肝硬変、#2.HIV 感染症、#3.血友病 B 型、#4.慢性腎不全（維持透析中）

現病歴：血友病 B 型に対する血液製剤加療後、1998 年に HIV/HCV 重複感染症と診断された。慢性腎不全合併もあり、2013 年より維持透析が導入されている。HIV RNA は ART 治療で陰性化し、HCV RNA は IFN 治療で陰性化していたが肝硬変へと進展していた。その後 2019 年 1 月の食道静脈瘤破裂のエピソードを契機に、非代償性肝硬変

へ進展したことより、脳死肝腎同時移植の適応が考えられ、同年 4 月、肝腎同時移植前の術前評価、管理目的にて当院へ転院となった。

転院後経過：転院時、Child Pugh score 13 点、MELD score 38 点であった。

当院転院時より 38-39 度の発熱あり。第 2 病日の血液検査では、WBC 10800 /mm³、CRP 5.58 mg/dL、プロカルシトニン 2.480 ng/ml、さらに同日の 2 セットの血液培養検査よりグラム陽性桿菌が検出された。全身 CT、心エコー検査、脊椎 MRI 検査、及び腹水試験穿刺による感染巣検索で明らかな感染巣は不明であったが、敗血症への進展も危惧されたため、同日より CEZ と VCM の併用治療が開始された。第 4 病日にグラム陽性桿菌は *C.striatum* と同定され（写真）、薬剤感受性を確認の上、VCM 単剤治療へ変更されている。



治療開始後、発熱は改善し、WBC、CRP も低下、治療効果は良好であった。以後、血液培養検査が度々施行されているが

C.striatum は検出されず、第 16 病日に VCM 投与は中止となった。また VCM 中止後の入院経過中も *C.striatum* の検出は認められなかった。

その他、入院中は胃前庭部からの oozing による消化管出血などにより肝性脳症を呈し、一時集中治療室での全身管理が必要となったが、その後一般病棟管理に復している。脳死移植リストでアクティブであったものの、3 ヶ月以上の待機にてドナー候補が発生せず入院が長期になったこともあり、第 113 病日に一旦前医病院へ再転院する運びとなった。約 1 ヶ月後に、脳死肝腎同時移植ドナーが発生し、当院移植消化器外科に再々転院、肝腎同時移植が施行されている。

D. 考察

C.striatum はヒトの皮膚、粘膜の常在菌であり、病原性は低く、培養検査で検出された際に通常は、コンタミネーションと判断され、治療対象とされないことも多い。しかし近年、主に免疫抑制環境にある患者における *C.striatum* 感染症が報告されており、感染症の起原菌となることが認識され、報告も相次いでいる。

本症例においてやはり *C.striatum* がコンタミネーションの可能性は否定できないが、免疫抑制環境にあり発熱が持続していたこと、2 セットの血液培養検査にていずれも *C.striatum* が陽性であったこと、また抗菌薬投与により発熱の改善が見られたことなどより、感染源は不明であるものの菌血症としての起原菌であった可能性は否定できないと考えられた。

E. 結論

C.striatum による菌血症と考えられた 1 症例を経験した。コンタミネーションとの判別は困難であるが、免疫能が低下した患者では敗血症の起原菌となり得ることもあり、注意が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamichi S, Miuma S, Wada T, Masumoto H, Kanda Y, Shibata H, Miyaaki H, Taura N, Ichikawa T, Yamamoto T, Nakao K: Deep sequence analysis of NS5A resistance-associated substitution changes in patients reinfected with the hepatitis C virus after liver transplantation. J Viral Hepat. 2020 Jan 2. doi: 10.1111/jvh.13256. [Epub ahead of print], 2020
- 2) 三馬 聡, 中尾一彦: HIV 合併例の問題点と DAA 治療成績 .肝胆膵 78(4): 575-580, 2019

2. 学会発表

- 1) 宮明寿光、原口雅史、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦: 脂肪肝ドナー候補に対するダイエットプログラムの有用性と問題点 . 糖尿病 62 巻 Suppl.1 Page S-379
- 2) 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 製剤治療成績と再感染時の HCV 動態の解析 . 肝臓 60 巻 Suppl.1 Page A64
- 3) 宮明寿光、三馬 聡、福島真典、原口雅史、佐々木 龍、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 当院での肝臓移植医療における消化器内科医としての取り組みについて . 第 37 回日本肝移植学会抄録集 65P
- 4) 三馬 聡、宮明寿光、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後 HCV 再感染に対する当院の IFN-free DAA 治療成績

と術前因子による HCV 関連肝移植後予後の解析 .

第 37 回日本肝移植学会抄録集 95P

- 5) 宮明寿光、三馬 聡、原口雅史、佐々木 龍、福島真典、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、深山侑祐、高島美和、中尾一彦：脂肪肝ドナー候補に対するダイエットプログラムの有用性と問題点 .

第 37 回日本肝移植学会抄録集 120P

- 6) 三馬 聡、原口雅史、佐々木龍、福島真典、宮明寿光、中尾一彦：非代償性肝硬変患者の脳症発症に関連する粘膜関連腸内細菌叢(MAM)と肝移植後の MAM の変化 .

第 21 回肝不全治療研究会

- 7) 宮明寿光、三馬 聡、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦：生体肝移植ドナーの肝移植後の脂肪肝発生の検討 .

移植 54 巻総会臨時 Page254

- 8) 福島真典、佐々木 龍、原口雅史、三馬 聡、宮明寿光、江口 晋、中尾一彦：肝移植後の経過より推測する、成因不明非代償性肝硬変の成因 .

肝臓 60 巻 Suppl.2 Page A696

第 43 回日本肝臓学会西部会

- 9) 三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：肝移植後症例における当院の IFN-free DAA 治療成績と術前因子による肝移植後予後からの SOF/VEL 治療の位置づけの検討 .

第 43 回日本肝臓学会西部会

- 10) 三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：FCH 進展機序解明を目指した PacBio sequence による移植後 HCV quasispecies 変化の解析 . 第 5 回 G-PLUS 抄録集 35P

む。)

- 1 . 特許取得
特になし
- 2 . 実用新案登録
特になし
- 3 . その他
特になし

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	赤松 延久	東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科	講師
研究協力者	金子 順一	東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科	講師

研究要旨: 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 (従来群) 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 (新規プロトコル群) の長期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。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 例の長期経過と予後を解析する(従来群)。2013 年より新しいコンセプトのもとに施行した、抗 CD25 モノクローナル抗体薬を含む新規免疫抑制剤プロトコルを生体肝移植 2 症例に応用した(新規プロトコル群)。両群の長期経過と予後と比較し報告する。

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(従来群)。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(新規プロトコル群)、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。従来群、新規プロトコル群共に術前 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(従来群) または DAA(直接作用型抗ウイルス剤)治療を行った(新規プロトコル群)。

(倫理面への配慮)

患者と御家族に対し病状や治療について十分な説明をした上に、インフォームド・コンセントを取得した。

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。従来群の 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。新規プロトコル群の 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。

新規プロトコル群症例 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。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。術後 6.5 年の現在、外来通院中である。

新規プロトコル群の症例 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。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。術後 5.8 年の現在、外来通院中である。新規プロトコル群 2 例の中央値 6.2 年、従来群 vs 新規プロトコル群, Log-rank, $p=0.27$) .

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 2015 年に報告しているが、その後 4 年経過した現在も、2 症例共に HCV の SVR と HIV の検出感度以下を維持している。

一方、近年肝硬変合併難治性腹水に対する新規利尿剤トルバプタンが上梓されたが、重症肝不全患者に対するトルバプタン投与に対する研究では Model for endstage liver disease (MELD) スコア 中央値 16 点(7-

41)、Child-Pugh スコア 中央値 10 点(7-15)へ安全に投与が可能であった一方、Child-Pugh スコアが 11 点を超えると体重減少の効果が疑問となることが分かった(1)。

また、生体肝移植では術後の胆管狭窄が問題となるが、内視鏡的治療が有効で成功率は 88%に達することが分かった(2)。ドナー手術の安全性向上(3)とともに血友病 HCV/HIV 重複感染患者に対する生体肝移植の成績向上に寄与する可能性がある。

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。新規プロトコル群 2 例共に引き続き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. Kiritani S, Kaneko J, Miyata Y, Matsumura M, Akamatsu N, Ishizawa T, et al. A selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for patients with end-stage liver disease awaiting liver transplantation: a preliminary study. Biosci Trends. 2019.
2. Sato T, Kogure H, Nakai Y, Hamada T, Takahara N, Mizuno S, et al. Long-term outcomes of endoscopic treatment for duct-to-duct anastomotic strictures after living donor liver transplantation. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2019;39(10):1954-63.
3. Miyata A, Arita J, Shirata C, Abe S, Akamatsu N, Kaneko J, et al. Quantitative Assessment of the Accuracy of

Real-Time Virtual Sonography for Liver
Surgery. Surg Innov. 2020;27(1):60-7.

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
肝移植周術期の凝固線溶系管理の確立

研究分担者 原 哲也 長崎大学 教授

研究要旨 血液製剤を介した HCV/HIV 重複感染血友病患者においては、肝移植が長期生存を期待できる唯一の治療手段である。血友病患者の周術期管理では凝固因子製剤の補充が必須となるが、肝移植における投与量については、まだ十分に検討されていない。また、脳死肝移植における阻血時間は生体肝移植に比べ長く、肝虚血再灌流傷害による凝固線溶系の変化がより重篤となる。本研究では、周術期凝固線溶系を評価する指標として Rotational Thromboelastometry (ROTEM) を用いた point-of-care モニタリングにより、輸血製剤の適正使用および凝固因子製剤補充量の削減が可能となることを示唆する知見が得られた。

共同研究者
無し

A. 研究目的

HCV/HIV 重複感染血友病患者の脳死肝移植における周術期凝固線溶系の指標として ROTEM[®]を用い、血液製剤の適正使用に向けた知見を集積する。

B. 研究方法

薬害による HCV/HIV 重複感染血友病患者のうち、社会福祉法人はばたき福祉事業団の管理下であり、自ら希望して同意を得られた患者に対する脳死肝移植術で、長崎大学病院で実施されるものを対象とし、周術期の凝固線溶系の変化を ROTEM[®]を用いて評価する。手術に際しては、麻酔管理の一環として十分な説明を行い、同意を得る。

C. 研究結果

血友病 A1 名、血友病 B1 名、計 2 名の患者が対象となった。両方の症例で再灌流傷害を認め、循環動態および凝固線溶系が大きく変動した。ROTEM[®]を用いた INTEM、

EXTEM、FIBTEM 等の検査を指標として輸血を実施し、凝固因子製剤の使用量を削減することができた。

D. 考察

HCV/HIV 混合感染血友病患者の脳死肝移植における凝固線溶系の管理では、投与する血液製剤の種類、それらの投与時期と投与量に加え凝固因子製剤の投与法が重要となる。ROTEM[®]を用いることで、手術の時期に合わせて必要な血液製剤を投与することが可能となり、また、高額な凝固因子製剤の使用量を削減することも可能となる。

E. 結論

HCV/HIV 重複感染血友病患者の脳死肝移植における周術期凝固線溶系の指標として ROTEM[®]を用い、安全な周術期管理を実施するとともに、血液製剤の使用量を削減できる可能性が示唆された。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

Taiga Ichinomiya, Hiroaki Murata, Motohiro Sekino, Shuntaro Sato, Ushio Higashijima, Shuhei Matsumoto, Hironori Ishizaki, Osamu Yoshitomi, Takuji Maekawa, Susumu Eguchi, Tetsuya Hara: Postoperative coagulation profiles of patients undergoing adult-to-adult living donor liver transplantation—A single-center experience. Transplantation Reports 5:100037,2020

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

C 型代償性肝硬変に対する DAA 治療前後の血清ミオスタチン値の推移に関する検討

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 副院長

研究要旨 C 型代償性肝硬変に対する DAA による治療を行った 120 例を対象として、治療前後の血清ミオスタチン値の推移を検討した。DAA 治療後は、治療前に比較して血清ミオスタチン値は有意に低下することを明らかにした。このことは、DAA 治療で HCV を排除するにより、肝予備能が改善するとともに、血清ミオスタチン値が低下することから、骨格筋形成に対する負の因子が減少することから、サルコペニアからの改善が期待されることにつながることを期待されると考えられた。

共同研究者

末廣 智之、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 transforming growth factor beta family (TGF- β family) に属するサイトカインであり、主に筋肉で産生されている。サルコペニアにおける key factor と考えられており、肝硬変患者においてもミオスタチンを高値例は予後不良であることが示されている。昨年度、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、肝硬変患者で血清ミオスタチン値高値例は、肝予備能が低下し、生命予後も不良で肝癌発生率が高いことを報告した。しかしながら、HCV に対する direct acting antiviral (DAA) 治療前後でのミオスタチンの変化については報告がない。今回我々は、C 型代償性肝硬変における DAA 治療前後のミオスタチンを測定し、サルコペニアの観点から、DAA 治療の意義を考察する。

B . 研究方法

C 型代償性肝硬変に対し DAA による治療を行った 120 例を対象とした。DAA 導入直前および治療終了から 1 年後の血清ミオスタチン濃度を測定し、各臨床検査値との関連を解析した。

C . 研究結果

年齢の中央値は 71.5 歳 (36-92) で内訳は男性 49 例 (41%)・女性 71 例 (59%) であった。

検討 治療前のミオスタチンの中央値は 6447 pg/mL (2292-26946) で、年齢 ($r=-0.226$, $p=0.012$)、アルブミン ($r=-0.487$, $p<0.001$)、総ビリルビン ($r=0.399$, $p<0.001$)、AFP ($r=0.192$, $p=0.036$)、M2BPGi ($r=0.361$, $p<0.001$) と有意な相関を認めた。多変量解析では女性 ($p=0.042$)、アルブミン ($p=0.001$)、総ビリルビン ($p=0.005$)、M2BPGi ($p=0.039$) が有意な因子として抽出された。

検討 治療後の血清ミオスタチンの中央値は 5201 pg/ml (1009-23994) で治療前と比較し有意に低下していた ($p<0.001$)。治療前 M2BPGi の中央値は 7.02 C.O.I. (0.87-20) で、治療後の中央値は 2.2 C.O.I. (0.44-12.11) と有意に低下していた ($p<0.001$)。ミオスタチン治療前後比 (治療後/治療前) は 0.81 (0.18-1.52) であり M2BPGi 治療前後比 0.32 (0.09-1.13) と有意な正の相関を認めた ($r=0.214$, $p=0.018$)。

D . 考察

肝硬変患者におけるミオスタチン値と肝予備能、生命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。昨年度の我々の研究では、ミオスタチン値は累積生存率と関連し、累積肝癌発生率とも相関していることを示した。

C型代償性肝硬変患者を対象として、DAA治療前後での血清ミオスタチン値の推移を検討すると、DAA治療後には、有意に低下することを明らかにした。このことは、DAA治療でHCVを排除するにより、肝予備能が改善するとともに血清ミオスタチン値が低下することから、骨格筋形成に対する負の因子が減少することで、サルコペニアが改善することが期待される。

E. 結論

C型代償性肝硬変に対するDAAによる治療を行った120例を対象として、治療前後の血清ミオスタチン値の推移を検討した。DAA治療後は、治療前に比較して血清ミオスタチン値は有意に低下することを明らかにした。このことは、DAA治療でHCVを排除するにより、肝予備能が改善するとともに、血清ミオスタチン値が低下することから、骨格筋形成に対する負の因子が減少することから、サルコペニアからの改善が期待されることにつながることが期待されると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, Ikeda F, Tatsumi T, Ueno Y, Yatsunami 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. Nakano M, Koga H, Ide T, Kuromatsu R, Hashimoto S, Yatsunami H, et.al: Predictors of hepatocellular carcinoma recurrence associated with the use of direct-acting antiviral agent therapy for hepatitis C virus after curative treatment: A prospective multicenter cohort study. Cancer Med 8(5): 2646-2653, 2019

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
H I V ・ H C V 重複感染者に対するソホスブビル投与による発がん例

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教授

研究要旨 本研究班と緊密な連携を行っている藤谷班では多施設共同研究として、H I V ・ H C V に重複感染している患者に対するソホスブビルを用いた治療の有効性・安全性について検討してきた。今回このコホートのうち血液凝固因子製剤でH I V ・ H C V （遺伝子型1）に感染した患者肝硬変9例について発がんに関する検討を行った。1例がウイルス学的治癒判定41ヶ月後に肝細胞癌の発生が疑われた。この例は検査値上他の患者と変わりがなかったが60歳代であり、発がんリスクの高い例と考えられた。

共同研究者

古賀道子（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）

A．研究目的

H I V 感染者ではH C V 感染に伴う肝線維化の進展が速い。肝線維化の進展に伴い肝細胞癌の発生も認められる。血液凝固異常症全国調査の平成29年度報告書によればH I V 感染者2名、H I V 非感染者2名が死亡時に進展肝疾患を合併していたことが報告されており、肝疾患のコントロールが依然として重要な問題である。

血液凝固因子製剤でのH I V 感染者の95%以上はH C V に重複感染している。H C V の排除は経口抗ウイルス薬で容易に可能になったが、肝細胞癌合併の可能性の軽減は不明である。

藤谷順子班では多施設共同研究として、H I V ・ H C V に重複感染している患者に対するソホスブビルを用いた治療の有効性・安全性について検討してきた。今回このコホートのうち血液凝固因子製剤でH I V ・ H C V （遺伝子型1）に感染した肝硬変例9例について発がんの検討を行った。

B．研究方法

藤谷班ではソホスブビルを使った治療の効果・安全性の検討を遺伝子型1の32例（うち血液凝固因子製剤による感染者22名）遺伝子型2の6例（うち血液凝固因子製剤による感染者2名）を対象に行ってきた。

今回は遺伝子型1で血液凝固因子製剤によりH I V ・ H C V に感染した22名のうち肝硬変9例について検討を行った。肝硬変の診断は次の3項目のうち1項目以上を満たすものとした。（1）血小板数100000/μL以下、（2）Fib-4 index 3.25以上、（3）主治医の臨床診断。

なお、検討項目はALT、H C V RNA、血小板数、Fib-4 index（これら2つは線維化の指標）、AFP、総コレステロールである。

C．研究結果

9例すべてでH C V RNAは陰性を持続し、再燃は認められなかった。治療前の9例の背景を表1に示す

表1：患者背景

項目	数値
年齢（幅・中央値）	（41-66・46）
性（男性：女性）	9：0
IFN治療歴（あり：なし）	7：2
d-drug治療歴（あり：なし）	5：4
ALT値（幅・中央値）	（22-273・69）
血小板数（幅・中央値）	（3.0-13.6・9.1）
Fib-4 index（幅・中央値）	（0.89-8.43・3.76）

当該症例は赤線で示した。検査値から見るとALTの低下、血小板数の増加、Fib-4 indexの低下、AFP値の低下を認めており、9症例中でも特に問題なく推移している症例である。総コレステロール値も特に問題ない推移を示している。

最終経過観察までに赤線で示した症例のみで肝細胞癌の発生をみた。この症例は最年長の男性でインターフェロン治療歴、d-drug投与歴がともにある症例であった。

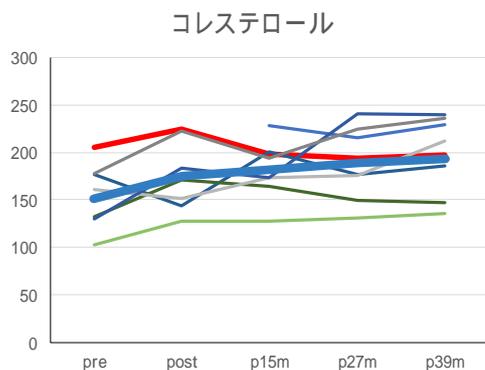


図1,コレステロール値

D. 考察

HCV感染者にソホスブビルを使ってウイルスを排除した際に問題となることとして、(1)どの程度肝発がんを抑制することができるのか、(2)発がんしてくるのはどのような人なのか、(3)肝線維化はどの程度改善してくるのか、(4)線維化進展例に対してはどのような治療を行うべきなのか、(5)肝臓以外の合併症の改善が得られるかどうか、などを挙げることができる。

本検討では肝硬変のみを対象を絞って検討を行った。9例のうち1例からウイルス学的治癒判定41ヶ月後に発がんを見ている。HCVに感染した肝硬変からの年率発がんは7%前後とされており、9例の肝硬変例からは1-2年の観察期間で1例程度の発がんが予想されることを考えると、研究班のコホートにおける発がん率は少なくとも高いとは言えない。AFP値の低下から考えると発がん抑止効果があると考えるのが自然である。

発がん例は肝機能改善、線維化軽減、腫瘍マーカー低下の得られた症例である。こうした症例でも高齢者を中心に発がんリスクは残存することが改めて示された。こうしたハイリスク群に関しては今後慎重に経過観察を行うことが大切である。どのような患者がハイリスクなのかが明らかにされれば適切な治療介入につながり、患者の予後を改善させることが期待される。

E. 結論

ソホスブビル投与を行ったHIV・HCV重複感染者(肝硬変例)9例の解析を行った。この治療により発がんが抑止されることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

四柳 宏, 塚田 訓久, 三田 英治, 遠藤 知之, 瀧永 博之, 木村 哲. HIV感染者のC型慢性肝炎に対するソホスブビルを用いた経口抗HCV療法 日本エイズ学会誌 21; 27-33; 2019

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

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
Hanada M, Soyama A, Hidaka M, Nagura H, Oikawa M, Tsuji A, Kasawara KT, Mathur S, Reid WD, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Kozu R.	Effects of quadriceps muscle neuromuscular electrical stimulation in living donor liver transplant recipients: phase-II single-blinded randomized controlled trial.	Clin Rehabil	33	875-884	2019
Kosaka T, <u>Eguchi S</u> , Hidaka M, Adachi T, Yoshino K, Kanetaka K, Takatsuki M, Ito S.	IVC angioplasty using an autologous vascular graft for IVC stenosis due to metallic stent in a pediatric liver transplant.	Pediatric Transplantation	23;	e13475.	2019
Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Sasaki R, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Nakao K.	Risk factors and clinical course for liver steatosis or nonalcoholic steatohepatitis after living donor liver transplantation.	Transplantation	103	109-112	2019
Morinaga Y, Sawayama Y, Hidaka M, Mori S, Taguchi J, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Miyazaki Y, Yanagihara K.	Diagnostic Utility of Cytomegalovirus Nucleic Acid Testing during Antigenemia-Guided Cytomegalovirus Monitoring after Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Liver Transplantation.	Tohoku J Exp Med	247	179-187	2019
Pravisani R, Soyama A, Isola M, Sadykov N, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Baccarani U, Risaliti A, <u>Eguchi S</u> .	Chronological changes in skeletal muscle mass following living-donor liver transplantation: An analysis of the predictive factors for long-term post-transplant low muscularity.	Clin Transplant.	17	e13495.	2019
Pravisani R, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T,	Relationship Between Venous Drainage Patterns and Regeneration of	HepatoBiliary Surg Nutr.	17	768-774	2019

Ono S, Hara T, Hamada T, Kanetaka K, <u>Eguchi S.</u>	Segments 5 and 8 in Right Lobe Grafts in Adult Living-Donor Liver Transplant Recipients. Experimental and Clinical Transplantation.				
Pravisani R, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, <u>Eguchi S.</u>	Impact of the Inferior Right Hepatic Veins on Right Liver Lobe Regeneration in Living-Donor Liver Transplant: 3-Dimensional Computed Tomography Scan Analyses in Donors and Recipients.	Exp Clin Transplant	17	768-774	2019
Soyama A, Kugiyama T, Hara T, Hidaka M, Hamada T, Okada S, Adachi T, Ono S, Takatsuki M, <u>Eguchi S.</u>	Efficacy of an artificial pancreas device for achieving tight perioperative glycemic control in living donor liver transplantation	Artif Organs	43	270-277	2019
濱田隆志, 江口 晋, 田中飛鳥, 井手健太郎, 大段秀樹.	クロスマッチ陽性時における肝腎同時移植の適応に関するコンセンサスメETING報告	移植	54	45-49	2019
Sakamoto K, Ogihara A, Mitsuboshi S, Maeda H, Matsumoto T, Isaka T, Murasugi M, Omori A, Kotera Y, <u>Egawa H</u> , 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	Jan 14;5 (1): 7	doi: 10.1186/s40792-019-0568-y	2019
Ueda D, Yoshizawa A, Kaneshiro M, Hirata Y, Yagi S, Hata K, Okajima H, <u>Egawa H</u> , Uemoto S.	Low titers of antidonor ABO antibodies after ABO-incompatible living donor liver transplantation: a long-term follow-up study.	Transplant Direct	275 (1)	e420	2019
Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, Uemoto S, Kokudo N, Hasegawa K, Ohdan H, <u>Egawa H</u> , Furukawa H, Todo S	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	32 (4)	356-368	2019

<u>Egawa H.</u>	Commentary to "Further to the Right: Piggyback Anastomosis on the Right Hepatic Vein Facilitates the Implantation of Small Liver Grafts (the One Vein Technique)".	Ann Surg	269 (5)	e63	2019
Kotera Y, <u>Egawa H</u> , Ogata S, Teramukai S, Kaido T, Shirabe K, Taketomi A, Takada Y, Yamamoto M, Yamaue H	Current status of hepatopulmonary syndrome in liver transplantation in Japan: a Japanese multicenter analysis.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	26 (7)	292-299.	2019
Umeshita K, Eguchi S, <u>Egawa H</u> , Haga H, Kasahara M, Kokudo N, Sakisaka S, Takada Y, Tanaka E, Eguchi H, Uemoto S, Ohdan H.	Liver transplantation in Japan: Registry by the Japanese Liver Transplantation Society.	Hepatol Res	49 (9)	964-980.	2019
<u>Takatsuki M</u> , Yamasaki K, Natsuda K, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Yatsushashi H, Eguchi S.	Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein as a predictive marker of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients.	Hepatol Res			2019
Ueda Y, Kobayashi T, Ikegami T, Miuma S, Mizuno S, Akamatsu N, Takaki A, Ishigami M, <u>Takatsuki M</u> , Sugawara Y, Maehara Y, Uemoto S, Seno H.	Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir treatment for 8 or 12 weeks in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a Japanese multicenter experience.	J Gastroenterol	54	660-666	2019
Yoshimoto T, Eguchi S, Natsuda K, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hamada T, Huang Y, Kanetaka K, <u>Takatsuki M</u>	Relationship between various hepatic function scores and the formation of esophageal varices in patients with HIV/HCV coinfection due to contaminated blood products for hemophilia.	Hepatol Res	49	147-152.	2019

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	126-130.	2019
Yamamichi S, Miura S, Wada T, Masumoto H, Kanda Y, Shibata H, Miyaaki H, Taura N, Ichikawa T, Yamamoto T, <u>Nakao K</u>	Deep sequence analysis of NS5A resistance-associated substitution changes in patients reinfected with the hepatitis C virus after liver transplantation.	J Viral Hepat		doi: 10.1111/jvh.13256. [Epub ahead of print],	2020
三馬 聡, 中尾一彦	HIV 合併例の問題点と DAA 治療成績	肝胆膵	78 (4)	575-580	2019
Kiritani S, Kaneko J, Miyata Y, Matsumura M, Akamatsu N, Ishizawa T, Arita J, Tamura S, Kokudo N, <u>Hasegawa K.</u>	A selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for patients with end-stage liver disease awaiting liver transplantation: a preliminary study.	Biosci Trends.	13	189-196	2019
Sato T, Kogure H, Nakai Y, Hamada T, Takahara N, Mizuno S, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Kaneko J, <u>Hasegawa K</u> , Tada M, Tsujino T, Isayama H, Koike K.	Long-term outcomes of endoscopic treatment for duct-to-duct anastomotic strictures after living donor liver transplantation.	Liver Int.	39	1954-1963	2019
Miyata A, Arita J, Shirata C, Abe S, Akamatsu N, Kaneko J, Kokudo N, <u>Hasegawa K</u>	Quantitative Assessment of the Accuracy of Real-Time Virtual Sonography for Liver Surgery.	Surg Innov.	1	60-67	2020
Ichinomiya T, Murata H, Sekino M, Sato S, Higashijima U, Matsumoto S, Ishizaki H, Yoshitomi O, Maekawa T, Eguchi S, <u>Hara T</u>	Postoperative coagulation profiles of patients undergoing adult-to-adult living donor liver transplantation—a single-center experience	Transplantation Reports	5	100037	2020

<p>Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, Ikeda F, Tatsumi T, Ueno Y, <u>Yatsuhashi H</u>, 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.</p>	<p>Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial.</p>	<p>J Gastroenterol.</p>	<p>54(1)</p>	<p>87-95</p>	<p>2019</p>
<p>Nakano M, Koga H, Ide T, Kuromatsu R, Hashimoto S, <u>Yatsuhashi H</u>, et.al:</p>	<p>Predictors of hepatocellular carcinoma recurrence associated with the use of direct-acting antiviral agent therapy for hepatitis C virus after curative treatment: A prospective multicenter cohort study.</p>	<p>Cancer Med.</p>	<p>8(5)</p>	<p>2646-2653</p>	<p>2019</p>

令和 2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



次の職員の令和 元 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 丸 義朗



次の職員の令和元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) 医学部消化器外科学・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。

2020年2月17日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

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 森井英一



次の職員の令和元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) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科消化器外科・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。

令和2年3月31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



次の職員の令和元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。

- 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・感染制御部長
(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



次の職員の令和元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

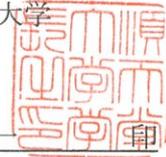
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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

令和2年4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 順天堂大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 新井 一



次の職員の令和元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) 医学部・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"/>	順天堂大学医学部附属静岡病院	<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"/>
-------------	---

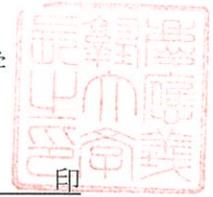
6. 利益相反の管理

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 慶應義塾大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 長谷山 彰



次の職員の令和元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 厚生労働行政推進調査事業費補助金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・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。

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



次の職員の令和元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。

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



次の職員の令和 元 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。

令和2年4月10日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人琉球大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 西田 睦 印



次の職員の令和元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) 大学院医学研究科 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。

令和2年3月31日

厚生労働大臣 殿

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



次の職員の令和元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 専門外来医長
(氏名・フリガナ) 塚田 訓久・ツカダ クニヒサ

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
所属研究機関長 職 名
氏 名

次の職員の令和元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。

令和 2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



次の職員の令和元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) 原 哲也 ・ ハラ テツヤ

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"/>	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。

令和 2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



次の職員の令和 元 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) 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。

2020年 4月 2日

厚生労働大臣 殿

独立行政法人国立病院機構
機関名 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 印



次の職員の令和元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・副院長
(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 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。

機関名

所属研究機関長 職 名

氏 名

次の職員の令和元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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<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。