

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

令和 2 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

令和 3 (2021) 年 3 月

目 次	
I. 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
II. 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）	7
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）	10
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）	13
4. 血友病 B 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）	16
5. 脳死肝移植待機リストにおける MELD exceptions 対象疾患の分析----- 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）	19
6. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する脳死肝移植の実施と 登録待機症例の報告----- 嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 部長）	21
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 ）	24
8. 琉球大学における肝移植----- 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）	28
9. 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----- 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）	31
10. 「HIV/HCV 重複感染症例において HCV 排除が肝予備能指標、 線維化評価指標へ与える影響と経時的変化の解析」----- 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）	33
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）	36
12. 肝移植における凝固線溶系の管理および麻酔薬の肝保護作用----- 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）	39
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と デコリ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）	41
14. HIV・HCV 重複感染者のレジストリーから----- 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
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	48
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	57

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

研究要旨

昨年(2019)度、2例の脳死肝移植（1例肝移植、1例肝腎同時移植）を施行、本年(2020)度そのうち1例が感染性心内膜炎を発症、大動脈弁形成、僧帽弁置換、冠動脈バイパス術を施行し、術後良好な経過を得ている。また、潜在的に肝移植適応となる患者の情報収集のため、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6例の相談事例をフォロー中である。

肝移植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。さらに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。48例を解析、術式では肝切除が一番多く28例であった。合併症は9例(31%)に認め、うち2例が術後出血であった。全国データ（NCD）と同様の術式での合併症発症を比較しても差を認めなかった。また、COVID-19感染拡大の現状でも、救済が必要な患者を的確にタイミングを逸しないように、適切な治療を施行するシステム構築が重要である。

分担研究者

江川 裕人（東京女子医科大学 消化器外科 教授）
江口 英利（大阪大学大学院 消化器外科 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 昌弘（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 専門外来医長）
中尾 一彦（長崎大学大学院 消化器内科 教授）
長谷川 潔（東京大学 大学院医学系研究科 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 副院長）
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）

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）による、末期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、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。重複感染者は HCV 単独と比較して門脈圧亢進症が強く、急激に肝不全に陥ることが明らかとなり、脳死肝移植登録ポイントのランクアップが認められた。2019 年 5 月 MELD スコア基準のスコア加点も実施されており、脳死肝移

植適応について、重複感染者での MELD スコアの妥当性を検証する。また、肝細胞癌 (HCC) についての適応も重複感染者の特徴を明らかにし、2019 年より拡大された適応基準である Japan Criteria (脈管浸潤なし、かつ 5 cm 以下 5 個以内、AFP500ng/ml 以下) との関連を検証する。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、現行の肝移植適応基準の妥当性、標準治療の施行率等を検証する。肝移植実施例では、周術期の凝固系、合併症を解析する。2018 年刊行した「ベストプラクティス」を元に症例の蓄積を行い、免疫抑制剤や抗 HIV 治療、移植後の HCV 治療のプロトコルの更新を行った。

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。

①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、MELDの点数化を提案、採用され2019年5月施行から適応された。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。

②エイズ診療拠点病院との連携

国内最大の拠点病院である国際国立医療研究センター/エイズ治療・研究開発センター (ACC) 「救済医療室」内に『C型肝炎に対する治療 (肝検診・肝移植相談)』の相談窓口が開設されており患者から直接の肝移植に関するコンサルトに対し連携して対応、研究代表者 江口晋がACCの診療登録医となり、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。

③血友病患者に対する肝胆膵外科手術の全国調査

肝移植は肝胆膵外科手術の中でも最も高侵襲手術であり、肝不全も相まって大量出血のリスクは高く術中出血の制御が特に重要である。一方、血友病症例における凝固因子の補充法について、一般的な消化器手術ではおおまかなガイドラインはあるものの、肝移植を含めた肝胆膵外科に特化したものはない。本邦における血友病症例に対する肝胆膵外科手術の全国調査を行い、肝移植におけるプロトコルの参考とする。

④HIV/HCV重複感染者における肝細胞癌 (HCC) に対する肝移植 (脳死、生体) の検討、HCCに対する治療成績 (全国調査)

2019年より肝細胞癌の脳死肝移植適応基準は腫瘍径5cm、腫瘍個数5個、AFP500以下へ更新された。現在までに本邦での血友病を背景とした症例のデータはなく、重複感染者のHCC合併例の特

徴を明らかにし、従来のミラノ基準を適用するのが妥当か否かを明らかにし、新規基準が必要であれば策定する。脳死肝移植では臓器は公共財産であり他患者との競合があるため、現況のシステムでの配分が適応されるが、生体肝移植では臓器はpersonal giftと考え諸外国では肝移植適応を広げることが多い肝予備能Child -Pugh Aに発生したHCCの本邦での生体肝移植適応を検討するため、HIV/HCV重複感染者のHCCに対する適切な肝移植時期、腫瘍条件を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学倫理委員会に承認を得ており、個々の症例からはインフォームド・コンセントによる同意を書面で得る。得られたデータはすべて匿名化し、情報は長崎大学移植・消化器外科内の管理された特定部署内で管理するとともに個々のデータの秘匿性を保持する。上記は個人が特定されないよう十分に配慮された状態で患者団体や厚生労働省及び関連学会のもと、透明性の高い研究として報告する。

C. 研究結果

①脳死肝移植施行例

2019年4、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。2020年術後の経過にて1名が感染性心内膜炎を発症、それに伴う大動脈、僧帽弁閉鎖不全、心不全を発症した。2020年5月長崎大学にて大動脈弁形成、僧帽弁置換術、冠動脈バイパス術を施行した。術後経過順調で、現在名古屋医療センターと共同でフォローしている。全国では、現在、脳死肝移植登録中は5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う。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している。本年度、COVID19状況下であり人の移動が制限され、重複感染者の肝機能検査を長崎大学病院で行えない状況だったが、現在ACCと協力し、オンライン診療の確立を検討している。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。また脳死肝移植登録は5名登録しており、現在待機中である。

②エイズ拠点病院との連携

エイズ拠点病院との連携は積極的に行っており、個別の相談を受けている。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例の事例を対応し、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。

現在、COVID19下であるため、患者の移動も困難となっている。現在、重複感染患者に対するオンライン診療による肝機能評価を今後推進していく。

③血友病患者での肝胆膵外科手術の全国調査

全国の高難度手術実施施設に1次アンケート調査を実施、26施設より回答、2次アンケートは25施設より回答があり、48例の症例集積を行った。年齢58歳、男性46名、血友病A 42, 血友病B 4, ウイル

ス感染合併40例(92%)であった。肝疾患では肝細胞癌が多く20例、混合型肝癌2例、肝内胆管癌4例、肝門部胆管癌2例、非代償性肝硬変3例、肝嚢胞1例であった。術式は、肝切除28例、脳死肝移植3例、嚢胞切除1例、胆嚢摘出術8例、膵切除8例(膵頭十二指腸切除2例、膵体尾部切除6例)であった。術中出血が多くなることが予想される肝切除を解析すると、肝部分切除と肝区域切除以上では、PT, 血小板、肝機能(AST/ALT), 総ビリルビンに差を認めなかった。肝予備能(ICGR15)は、区域切除以上の群で有意に良好であった。術中、術後成績は、肝切除で出血量560g, 術後合併症 31%、膵切除で出血量343g, 術後合併症50%、胆嚢摘出で出血量200g, 術後合併症37.5%であった。術後出血は肝切除2例、膵切除1例だが、再手術を要する症例は認めなかった。肝切除では全国データ(National Clinical Database:NCD)と比較して、再手術を要する出血は NCD3.6%, 血友病 0%, 胆汁瘻 NCD8%, 血友病 3.5%, 腹腔内膿瘍 NCD 5.7%, 血友病 3.5%であり、遜色なかった。術後30日死亡(NCD肝切除1.8%, 膵頭十二指腸切除1.3%)は認めなかった。

④肝細胞癌に対する調査

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。現在、分担研究者高槻が論文投稿中である。

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。現在までに 6 例の事案を対応し、うち 2 例について、2019 年肝移植適応と判断、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。

脳死肝移植は全例生存で短期的には概ね良好な成績あるが、今後のフォローも綿密に施行していく。生体肝移植症例の長期フォローも追加する。上述の新しい脳死登録ポイントのランクアップにより、重複感染患者では早期に脳死登録が可能となっているため、今後の適応症例、登録症例の全国展開を進めて行く。今後も、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、本邦の肝臓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。Child A, 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。単発、ChildA という比較的肝機能が保たれている症例に対しても局所療法 (TACE, RFA) のみが選択されており、背景に血友病もあるためか、標準手術、治療が施行されていない可能性が示唆された。

そこで、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。特に出血が危惧される肝切除において背景の肝機能などには差はなかったが切除範囲の大きい区域切除以上の症例では、肝予備能 (ICGR15) は良好であった。ただ、肝部分/亜区域切除症例の中に、7 例 ICGR15 10%以下の正常な予備能の症例も含まれていた。肝予備能が保たれていても、血友病を背景としているためか縮小手術が選択された可能性が示唆された。術後合併症に関しては、全国データ (NCD) と比較しても遜色なく、術後 30 日以内の死亡症例も認めなかった。専門施設での肝胆膵手術は比較的安全に施行されていることが示唆された。

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。

班研究の進捗を社会に発信していくことを今後も継続していく。

AIDS の治療が確立されたことにより、HIV はもはや長期的治療疾患ととらえられるため、藤谷班との連携も十分に行い、肝不全の予防、啓発活動にも努める。また、COVID-19 感染拡大の現状でも、救済が必要な方を的確に拾い上げ、必要な治療を行っていくことを継続したい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Eguchi S, Hidaka M, Natsuda K, Hara T, Kugiyama T, Hamada T, Tanaka T, Ono S, Adachi T, Kanetaka K, Soyama A, Mochizuki Y, Sakai H.

Simultaneous Deceased Donor Liver and Kidney Transplantation in a Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus -Coinfected Patient With Hemophilia in Japan: A Case Report. *Transplant Proc.* 2020 ;52(9):2786-2789.

2) Takatsuki M, Yamasaki K, Natsuda K, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Yatsushiro 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.* 2020;50(4):419-425.

3) Maruya Y, Hidaka M, Pecquenard F, Baubekov A, Nunoshita Y, Ono S, Adachi T, Takatsuki M, Tanaka K, Ito S, Kanetaka K, Eguchi S. Partial portal vein arterialization during living-donor liver transplantation: a case report. *Surg Case Rep.* 2020;6(1):1-5.

4) Nagakawa K, Soyama A, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Takatsuki M, Eguchi S. Elevated Plasma Levels of Mitochondria-Derived Damage-Associated

Molecular Patterns during Liver Transplantation: Predictors for Postoperative Multi-Organ Dysfunction Syndrome. Tohoku J. Exp. Med. 2020; 250:87-93.

5) Pecquenard F, Hidaka M, Natsuda K, Kugiyama T, Hamada T, Miyoshi T, Huang Y, Tanaka T, Ono S, Adachi T, Kanetaka K, Takatsuki M, Eguchi S Living Donor Liver Transplantation Using a Right Lobe Graft With a Rare Segment 5 Cystohepatic Bile Duct Anatomical Variant. Liver Transpl. 2020 ; 26(8): 1060-1063.

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(1):109-112.

7) Eguchi S, Soyama A, Hara T, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Hamada T, Kugiyama T, Ito S, Kanetaka K, Maekawa T, Sekino M, Hara T, Nagai K, Miyazaki Y

Packing procedure effective for liver transplantation in hemophilic patients with HIV/HCV coinfection. Surgery Today. 2020; 50(10):1314-1317.

8) Pravisani R, Hidaka M, Baccarani U, Hanada M, Hara T, Kugiyama T, Hamada T, Eguchi S. Frailty Is Associated With Increased Rates of Acute Cellular Rejection Within 3 Months After Liver Transplantation. American Association For the Study of Liver Diseases. 2020 ; 26(9):1200-1201.

9) Matsumoto R, Kanetaka K, Maruya Y, Yamaguchi S, Kobayashi S, Miyamoto D, Ohnita K, Sakai Y, Hashiguchi K, Nakao K, Eguchi S. The Efficacy of Autologous Myoblast Sheet Transplantation to Prevent Perforation After Duodenal Endoscopic Submucosal Dissection in Porcine Model. Cell Transplant. 2020 ; 29:1-12.

10) Takatsuki M, Eguchi S

ABO incompatibility as a possible risk factor for hepatic artery thrombosis in living donor liver transplantation. Ann Transl Med. 2020 ; 8(10):616.

11) Li P, Hidaka M, Hamada T, Ikeda S, Ono S, Maruya Y, Kugiyama T, Hara T, Yoshimoto T, Adachi T, Tanaka T, Miyoshi

T, Murakami S, Huang Y, Kanetaka K, Eguchi S. Living donor liver transplantation for congenital absence of portal vein in portal venous reconstruction with a great saphenous vein graft. Surg Case Rep. 2020 ; 6(1):153.
12) Kitamura M, Hidaka M, Muta K, Miuma S, Miyaaki H, Takatsuki M, Nakao K, Eguchi S, Mukae H, Nishino T. Prediction of Liver Prognosis from Pre-Transplant Renal Function Adjusted by Diuretics and Urinary Abnormalities in Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation. Ann Transplant. 2020; 25:e924805-1-e924805-9.

13.) Zhou W, Kanetaka K, Yoneda A, Kobayashi S, Hidaka M, Eguchi S The efficacy of intraoperative indocyanine green fluorescence angiography in gastric cancer operation after living donor liver transplantation: A case report. International Journal of Surgery Case Reports. 2020; 77 :614-617.

14) Maruya Y, Eguchi S, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Pecquenard F, Nagakawa K, Yoshimoto T, Matsushima H, Tanaka T, Adachi T, Ito S, Kanetaka K. Is Splenectomy Always Effective on Liver Regeneration of Extended Left Lobe Graft After Living Donor Liver Transplantation? Surg. Gastroenterol. Oncol. 2020; 25(4):183-188.

15) 江口 晋, 夏田孔史, 曾山明彦, 日高匡章, 原 貴信, 高槻光寿 本邦での HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植待機優先度の変遷と現状. 日本エイズ学会誌. 22(3): 182-187.

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

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
COVID-19 拡大状況において移植医療を維持するための方策を探索する為、
移植学会内に国内の移植医療感染症専門家、感染対策公衆衛生学者、海外の移植外科医、
海外の移植感染症専門医を招致し、COVID-19 対策委員会を設置した。国内外の情報を
収集し、対策委員会で解析議論し、感染症の状況が変化する中で遅れることなく、基本指
針、移植施設の実態調査、患者向けの情報発信、移植患者の感染者登録を作成し日本移植
学会ホームページに掲載した。心臓、肺、肝臓などの生命に関わる移植は維持され、腎移
植も秋には回復しつつあった。最新情報収集と発信による医療者・患者教育の重要性と
有用性が確認された。

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。

B. 研究方法

1) COVID-19 拡大状況において移植医療を維持するための方策を探索する

2) 肝癌症例に対する血液型不適合移植においてリツキサン脱感作療法が肝癌再発に及ぼす影響

（倫理面への配慮）

情報収集において個人情報への配慮を行った。

調査も 2 度実施し、移植患者の感染者登録を作成し、毎週更新して移植学会ホームページに掲載した。患者向けの情報発信も行なっている。心臓、肺、肝臓などの生命に関わる移植は維持され、腎移植も秋には回復しつつあった。

2) 日本の全国集計を用いて脱感作治療としてのリツキサンが肝癌再発を増強しないことを消化器病学会雑誌に依頼原稿として日本語で執筆した。今回、最近の論文報告と議論部分を追加し、査読のある雑誌に英文論文として発表した。出版社に double publication の承諾を得ている。

C. 研究結果

1) 移植学会内に COVID-19 対策委員会を設置した。国内の移植医療感染症専門家、感染対策公衆衛生学者、海外の移植外科医、海外の移植感染症専門医を招致した。海外の移植関連学会から発信される SNS 情報や webinar に参加し情報を収集し、対策委員会で解析議論し、感染症の状況が変化する中で遅れることなく、基本指針を第 1 班から第 4 班まで作成した。移植施設の実態

D. 考察

新型コロナウイルスに関する情報も乏しく PCR 検査の体制も整っていない第一波では生命に関わる移植のみ継続し、臓器提供施設、移植後患者の感染予防対策に関する情報発信を行った。臓器摘出手術の際の人の移動を削減するための方策を行った。その後、感染対策が確立されるにつれて移植待機患者のリスクの方が移植後患者より高いことが明らかになり、万全の対策を取りつ

つ移植再開を奨励した。COVID-19 対応で負担が大きいにも関わらず救急現場の努力で臓器提供が3割減で維持されたが、爆発的な拡大を示す令和2年12月より脳死臓器提供がほぼ停止している。生体移植はまだ維持されているが移植施設でクラスターが蔓延すれば臓器不全患者の救命が困難になる。リツキサンは抗体産生を抑制することから、脱感作が必要な血液型不適合や抗ドナー抗体陽性症例に対する移植のリスクが高くなることが懸念される。

E. 結論

パンデミック下における最新情報収集と発信による医療者・患者教育の重要性と有用性が確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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*. 2020 ;104(4):754-761. doi: 10.1097/TP.0000000000002958. PMID: 31568214.

2) Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, Grossi P, Han SH, Fernández-Ruiz M, Humar A. COVID-19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. *Am J Transplant*. 2020 Jul;20(7):1773-1779. doi: 10.1111/ajt.15876. Epub 2020. PMID: 32202064; PMCID: PMC7228301.

3) Uchida H, Sakamoto S, Kasahara M, Kudo H, Okajima H, Nio M, Umeshita K, Ohdan H, Egawa H, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society. Longterm Outcome of Liver Transplantation for Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunt. *Liver Transpl*. 2020. doi: 10.1002/lt.25805. Epub ahead of print. PMID: 32463947.

4) Egawa H. Challenge to ABO blood type barrier in living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020;19(4):342-348. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.06.017. Epub 2020 . PMID: 32665181.

5) Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Outcome of patients with acute liver failure awaiting liver transplantation in Japan. *Hepatol Res*. 2020;50(10):1186-1195. doi:10.1111/hepr.13549. Epub 2020. PMID: 32720378.

2. 学会発表

なし

3. 日本移植学会 web 公表

1) http://www.asas.or.jp/jst/pdf/info_20200306.pdf

2) <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/hospitallist.pdf>

3) <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/report202004.pdf>

4) <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/report202006.pdf>

5) <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/guidance2.pdf>

6) <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/qa-medical/index.html>

7) <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/qa-general/index.html>

8) <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/clinicalquestion.pdf>

9) <https://www.mhlw.go.jp/content/000626710.pdf>

10) <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/guidance3.1.pdf>

11) <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/guidance4.pdf>

12) <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/clinicalquestion2.pdf>

13) <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/covid19reg.pdf>

14) <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/20200701covid-19cases.pdf>

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り、また HCV 排除後も発癌のリスクは残るとされている。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 を達成した症例の肝機能の推移、および肝細胞癌合併症例の治療経過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/HCV 重複感染患者は、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、肝硬変から肝不全に至る場合がある。また最近の直接作用型抗ウイルス治療剤（direct acting antiviral : DAA）の進歩により大部分の C 型肝炎症例でウイルス排除が可能となったが、HCV 排除後も発癌のリスクは残るとされている。このような症例に対する治療として肝移植を考慮する必要があるが、現時点ではその適応および至適時期については一定の見解が得られていない。

今回、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者について、C 型肝炎治療後の肝機能の推移および HCC 合併症例の治療経過を評価し、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、C 型肝炎治療後の肝機能と肝線維化の推移、および HCC 合併症例の治療経過について評価を行った。

C. 研究結果

今回評価を行った 9 症例は全例男性で、年齢の中央値は 45（43-58）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。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（0.5-1.9）（mg/dl）、Alb 4.1（2.6-4.9）（g/dl）、PT 80（56-105）%で、Child-Pugh 分類としては、A が 7 例（5 点:5 例、6 点:2 例）、B が 2 例（7 点:1 例、8 点:1 例）であった。

FibroScan を用いて肝線維化の評価を施行した症例の測定値は 9（8-36）KPa と軽度高値を示しており、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。これまで肝生検を施行した 2 例は Child-Pugh A の症例ながら組織学的には F4 と診断されている。また 9 例中 5 例で、脾臓摘出、BRT0 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。

上記 9 例のうち、HCC の合併症例は 3 例

(33.3%)で、初回治療時の年齢の中央値は41 (40-43)歳と比較的若年で発症をしていた。治療としては1例に腹腔鏡下肝切除を、残る2例にRFAを施行し、そのうち2例(手術およびRFA症例1例ずつ)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、再発後の治療としては2例ともRFAを施行した。現在は3症例ともに無再発生存中であるが、肝機能低下(Child-Pugh B:8点)を認めた症例については今後、脳死肝移植登録のための評価を進める予定である。

D. 考察

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-Pugh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ヶ月毎に2点の加算とする。②Child-Pughスコア10点以上の症例(従来の医学的緊急度8点相当)は、そのMELD中央値27点で登録とする。上記同様、登録後は6ヶ月毎に2点の加算となる。本邦における脳死肝移植数は、2010年7月に臓器移植改正法が施行されて以降、年々増加傾向にあるが、ドナー不足は未だに深刻な問題である。HIV/HCV重複感染患者は、これまでの解析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いとされている。そのため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、最適な移植のタイミングを考慮した適応基準を更に検証する必要がある。

またHIV/HCV重複感染者では肝硬変とともにHCC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、DAA併用療法後SVRであっても早期に発癌する症例の報告もあり慎重な経過観察が必要である。HCV排除後の高発癌リスクとして高齢者や線維化進展例などが報告されているが、それに加

え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。現在のところDAAによるHCV排除後の肝癌スクリーニングに関する推奨は出されていないが、HCV治療前に行っていたスクリーニング(肝線維化進展例では4~6ヶ月毎の血液腫瘍マーカー検査+腹部画像検査、肝線維化非進展例では年1回の血液腫瘍マーカー検査+腹部画像検査)が行われることが多い。また脂肪肝の合併もリスクとなることや、生活習慣の改善(減量・節酒・節煙)が大切であるとの報告もあることから、HCV排除後の生活管理/指導も合わせて行なっていく必要がある。

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必要となる。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。またSVRであっても早期に発癌する症例の報告もあることから、肝発癌/再発の早期発見と適切な治療が極めて重要である。また肝移植の適応と至適時期については今後更なる検証が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hanaki T, Noda T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Successful Liver Transplantation for Liver Failure With Erythropoietic Protoporphyrin by Covering the Operating Theater Lights With Polyimide Film: A Case Report. Transplant Proc. 2020 ; 52:625-629.
 - 2) 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 ;51(5):1496-1501.
 - 3) 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 ; 42(10):3364-3371.
 - 4) 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. ;160:82-91
 - 5) 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. 15;4(1):
 - 6) 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 23 ;3(9)
 - 7) 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 ; 133:263-274.
 - 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 ; 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. 2016 ; 22(5):599-606.
 - 10) 後藤邦仁, 小林省吾, 江口英利. 急性肝不全に対する肝移植医療の現状と課題. 日本消化器病学会雑誌 2020;117(9):772-778.
 - 11) 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
- 1) 後藤邦仁, 江口英利, 岩上佳史 他. 脳死肝移植におけるマージナルドナーとレシピエント選択に関する検討. 日本外科学会 2020/8, 横浜(WEB)
 - 2) 後藤邦仁, 野田剛広, 江口英利, 他. 急性肝不全に対する多職種連携の取り組みの現状と課題. 日本移植学会 2020/11, 秋田(WEB)
- 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ているが、肝硬変の進行と肝臓癌の発症が。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。肝臓癌や門脈圧亢進症を認めている症例では経過が早いため、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、肝線維化は進行している。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、2020 年 1 月から 12 月までに当院に定期通院歴のある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

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 47 歳である。

2 HIV 感染症の治療成績

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継続している。

3 HCV 治療の現状

通院患者の HCV の治療成績は、30 名が SVR である。自然治癒は 5 例で、うち 1 例の肝硬変は進行している。

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	23 例
肝硬変	8 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。Child-Pugh 5 点 A、MELD score 18 であり、移植登録基準には達していない。透析が導入されており、肝腎同時移植も考慮される。

6 肝細胞癌症例

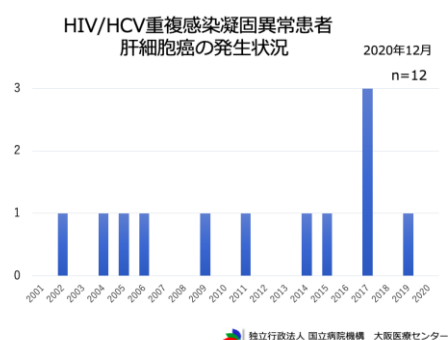
通院患者での肝細胞癌 (以下 HCC) は、4 名である。うち、2 例が再発、1 例が門脈血栓症併発、治療継続中、1 例は 2019 年 11 月に肝区域切除術を行ったが、2020 年 9 月に HCC が再発し死亡された。

(症例) 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った。

2019 年 11 月、AFP 64ng/ml、PIVKA-2 64mAU/ml、HCC と診断 (S8/4、径 20x30mm、cT3N0M0、Stage III, Moderately differentiated HCC)、門脈域内に大小の癌巣がみられ、門脈侵襲を認めていた。2020 年 2 月肝前区域切除術が行われた。翌月に AFP 246ng/ml と上昇、5 月の CT で肝臓の両葉に小膿瘍が多数出現し、HCC 再発、門脈に腫瘍栓を指摘され、AFP 30177 ng/ml と著増していた。腫瘍病変は多発、二次分枝以上の脈管侵襲あり、AFP 高値であり、肝臓移植は、ミラノ基準、5-5-500 基準でも適応外であっ

た。その後、抗がん剤治療を行ったが、急速に肝不全へと進行し、9 月に永眠された。

本例は、HCC と診断される前に肝硬変も進行していたが、Child-Pugh 6 点 A、MELD score 6 で移植登録基準に達していなかった。HCC と診断された時点でも脈管浸潤があり、登録には至らなかった。術後、移植登録を前向きに検討されていたが、病状が本人の意思決定よりも早く経過する結果となった。



D. 考察

当院の HIV/HCV 重複感染凝固異常患者は 40 歳代の若年層である。HIV 感染症については全例安定、HCV の治療も全例 SVR となっている。血友病のコントロール良好である。

しかし、HCV 感染して 30 年以上が経過しており肝硬変は進行し、門脈圧亢進症を合併している例も多くみられる。肝臓癌も再発例であり、いずれも移植登録の検討が必要と考えられるが、CHILD スコア 7 点未満で、移植の登録基準に達していない。

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、早期に移植登録を検討することが必要であると考えます。

年齢も 40 歳代後半となり、肝臓癌の発生リスクが高くなっており、定期検診が重要である。

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。肝臓癌の症例も早期に移植登録を検討することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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
血友病 B 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

脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染血友病 B 患者に対する脳死肝移植時の止血管理について検討した。凝固第 IX 因子製剤は、血友病 A に対する凝固第 VIII 因子製剤と比較して半減期が長いため、周術期は半減期延長型第 IX 因子製剤の bolus 投与または標準型第 IX 因子製剤の持続投与の選択肢がある。本症例においてそれぞれの製剤を用いて輸注試験を行ったところ、半減期延長型第 IX 因子製剤の bolus 投与でも 24 時間十分な凝固因子レベルを維持できた。しかしながら、手術時の出血量に応じた追加投与を加味して凝固因子製剤のコストを試算すると、半減期延長型第 IX 因子製剤では標準型第 IX 因子製剤の 4 倍以上のコストがかかることが判明した。持続的に凝固因子製剤が投与されていることによる凝固因子活性値の安定性も考慮して、周術期は標準型第 IX 因子製剤の持続輸注を行うこととした。出血量が多いことが予想される手術時の止血管理には、標準型第 IX 因子製剤の持続投与の方が望ましいと考えられた。

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

血友病 B は、使用する凝固因子製剤およびその半減期が血友病 A の場合とは異なっているため、血友病 A とは異なった周術期管理が必要である。

本研究では、血友病 B 患者に対する脳死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

現在脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染血友病 B 患者に対して、半減期延長型第 IX 因子製剤および標準型第 IX 因子製剤を用いた輸注試験を施行し、肝移植時の止血管理を検討した。

（倫理面への配慮）

データの収集に際して、インフォームド Consent 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 B および HCV/HIV 感染症を合併した 30 歳代男性。体重は 57kg。Child C の肝硬変があり 2020 年 5 月に脳死肝移植に登録となった。血友病 B に対しては、半減期延長型第 IX 因子製剤（アルブトレペノナコグ アルファ）の定期輸注療法（2000 単位、週 1 回）を施行しており、追加投与を必要とするような出血はほとんどみられていない。これまで第 IX 因子インヒビターの出現歴はなし。

< 第 IX 因子製剤輸注試験 >

周術期の凝固因子製剤の投与計画を立てるため、半減期延長型第 IX 因子製剤（アルブトレペノナコグ アルファ）および標準型第 IX 因子製剤（乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子）による輸注試験を施行した。半減期延長型第 IX 因子製剤 7000 単位静注による輸注試験の結果、回収率は 0.93、クリア

因子製剤の bolus 投与でも対応可能なレベルと考えられた。しかしながら、実際の肝移植の際には、ある程度の出血が避けられないため、投与製剤の半減期は通常状態とは大きく異なり、出血量に応じた追加投与が必要となる。1000mL の出血に対して約 1000 単位の凝固因子製剤の追加投与が必要となることを考慮し、手術時の出血量を 8,000mL と仮定して手術日 24 時間の凝固因子製剤のコストを試算した。半減期延長型第 IX 因子製剤の単回 bolus 投与に出血量に応じた追加投与を加えた場合は、約 480 万円、標準型第 IX 因子製剤の持続輸注に出血量に応じた追加投与を加えた場合は、約 100 万円と両者に大きな違いがみられた。

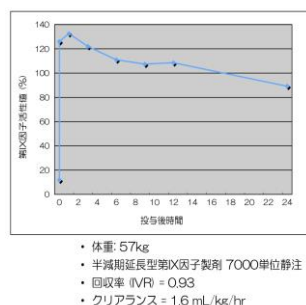


図1 半減期延長型第IX因子製剤輸注試験

一方、標準型第 IX 因子製剤 7000 単位静注による輸注試験では、回収率は 0.61、クリアランスは 16.9 mL/kg/hr であった (図 2)。

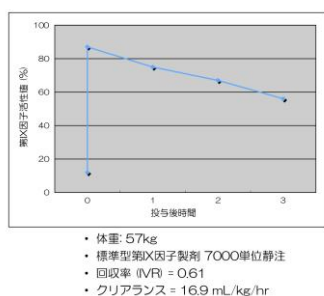


図2 標準型第IX因子製剤輸注試験

＜周術期凝固因子製剤投与計画＞

周術期の第 IX 因子製剤投与計画および検査計画を表 1 に示す。

[illegible]

表 1 腦死肝移植時第Ⅸ因子製劑投与/検査計画

半減期延長型第 IX 因子製剤投与 12 時間後の第 IX 因子活性が 100%以上を維持していたことから、周術期は半減期延長型第 IX

また、持続的に凝固因子製剤が投与されていることによる凝固因子活性値の安定性や術者の安心感も考慮して、周術期は標準型第 IX 因子製剤の持続輸注を行うこととした。また、移植肝への再灌流後は定期的に第 IX 因子活性を評価して凝固因子製剤の過量投与にならないように適宜減量する計画とした。

D. 考察

血友病 B は血液凝固第 IX 因子欠乏する先天性疾患である。血友病 B の止血管理には第 IX 因子製剤の補充がおこなわれるが、第 IX 因子製剤は、血友病 A の治療薬である第 VIII 因子製剤と比較して半減期が長く、標準型第 IX 因子製剤で約 16~24 時間、半減期延長型第 IX 因子製剤で約 80-110 時間といわれている。しかしながら、凝固因子製剤の回収率、クリアランスは個人差が大きいため、周術期の凝固因子製剤の投与計画を立てる際には、輸注試験をおこなって、回収率、クリアランスを確認することが望ましい。凝固因子活性の評価をおこなう際の注意点として、半減期延長製剤を使用中の患者の凝固第 IX 因子活性を、一般的に行われている凝固一段法で測定する際には、測定試薬によって測定活性値が大きく異なる可能性があることを知っておく必要がある。試薬によっては、実際の半分程度に過小評価されたり、逆に過大評価されたりすることもあるため、正確を期するためには、

手術時に使用するものと同様の測定試薬で評価することが望ましいと考えられる。本症例は、周術期に当院で凝固因子活性を測定しながら凝固因子製剤の投与量を調整する方針としていたため、通院中の病院ではなく当院に入院の上、輸注試験を施行した。

近年、半減期延長型第 IX 因子製剤の長い半減期の特徴を活かして、血友病 B 患者の手術時に半減期延長型第 IX 因子製剤の bolus 投与で止血管理を行った報告が増えてきている。今回検討した症例の輸注試験の結果をみても、単回 bolus 投与で 24 時間後でも 80% の第 IX 因子活性を維持していたことから、単回 bolus 投与のみで、一般的な手術の際の凝固因子活性の目標値（80～100%）を 24 時間維持できていることとなる。しかしながら、大量に出血を伴うような手術の場合、出血での消失により凝固因子製剤の半減期は短縮してしまうことから、出血量に応じた凝固因子製剤の補充が必要となる。その点を考慮すると、そのような手術で半減期延長型凝固因子製剤を使用するメリットは低減すると考えられる。本症例においても、周術期の凝固因子製剤投与の選択肢として、当初半減期延長型第 IX 因子製剤の bolus 投与、標準型第 IX 因子製剤の持続投与のいずれかを考慮したが、コスト面、確実性の面から標準型第 IX 因子製剤の持続投与で行う方針とした。肝移植のみならず、大量出血を伴うような手術の際には、標準型凝固因子製剤で対応するのが現実的と考えられた。

E. 結論

血友病 B 患者に対する脳死肝移植の際の周術期凝固因子製剤の投与方法につき、半減期延長型第 IX 因子製剤および標準型第 IX 因子製剤それぞれに対する輸注試験をおこない計画を立てた。出血量が多い手術時の止血管理には、標準型第 IX 因子製剤の持続投与の方が望ましいと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 遠藤知之、岡敏明、小野寺智洋、遠藤香織、高橋承吾、米田和樹、荒隆英、白鳥聡一、後藤秀樹、中川雅夫、豊嶋崇徳：VWF 含有第 VIII 因子製剤および第 IX 因子製剤を併用して関節手術を施行した VWD 合併血友病 B 保因者 第 42 回日本血栓止血学会学術集会、2020 年 6 月 18-20 日
- 2) 遠藤知之：血友病患者の Aging Care 第 82 回日本血液学会学術集会、2020 年 10 月 11 日
- 3) 遠藤知之：長期療養時代におけるダルナビルの臨床的意義 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、2020 年 11 月 27-29 日
- 4) 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、橋本大吾、橋野聡、豊嶋崇徳：HIV 関連悪性リンパ腫の臨床的特徴の検討 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、Web、2020 年 11 月 27-29 日
- 5) 石田陽子、遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、豊嶋崇徳：HIV 感染血友病患者の認知機能及び心理社会的問題の現状把握に関する研究 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、2020 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 MELD exceptions 対象疾患の分析

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：現在のレシピエント選択基準では HIV/HCV 共感染患者は MELD exceptions として、例外的加点制度で医学的緊急性が評価される。2007 年から 2020 年の期間に初回評価を受けた脳死肝移植希望者 2670 例中 MELD exceptions に相当する患者は 381 例であった。成人 MELD exceptions の対象疾患として最も頻度が高いものは肝細胞がんの 64.3%であり、共感染患者重症例、軽症例はそれぞれ 2.8%、0.9%の頻度で登録されていた。共感染患者は全例がレシピエント選択基準に病名が明記された standard exceptions として登録されていた。

共同研究者
市田隆文 湘南東部クリニック 院長

A. 研究目的

脳死肝移植希望者の待機リストへの登録において、Status II では Child スコア 10 点以上で登録可能となり、MELD スコアの高い順に優先順位が決められる。一方、MELD スコアで重症度を十分反映できないとみなされる疾患は、例外的加点制度（MELD exceptions）で登録され、HIV/HCV 共感染もその対象である。MELD exceptions には HIV/HCV 共感染以外にも様々な疾患が対象となるが、その実情は不明である。今回の検討では MELD exceptions 対象疾患のこれまでの登録状況を調査した。

B. 研究方法

2007 年 3 月から 2020 年 5 月までに脳死肝移植適応評価委員会で評価を行った 3481 例から、再評価 811 例を除いた新規評価 2670 例を対象とした。MELD exceptions として、①医学的緊急性 6 点、8 点、もしくは Status II で登録された症例の中で、登録時 Child スコア 10 点未満の症例、②HIV/HCV 共感染で Child スコア 10 点以上の症例、③肝細胞がん合併例を抽出し、適応病名と頻度を調査した（図 1）。

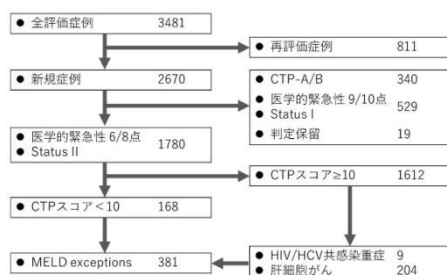


図 1 対象患者の抽出法

また、病名が選択基準に記載されている病態（Standard MELD exceptions）と記載されていない病態（Non-standard MELD exceptions）に分類し、Non-standard MELD exceptions の頻度と登録理由を調査した。

C. 研究結果

調査対象とした 2670 例中 Status II（もしくは医学的緊急性 6 点・8 点）で登録された症例は 1780 例であった。このうち、現在の MELD exceptions に相当する症例は 381 例（21.4%）であった。MELD exceptions の登録時年齢は 317 例（83.2%）が 18 歳以上の成人例であった（図 2）。

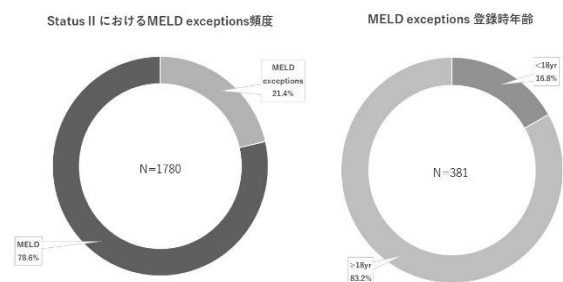


図 2 Status II 対象疾患における MELD exceptions の頻度と登録時年齢

適応疾患名として最も頻度が高いものは成人例では肝細胞がんの 64.3%であった。HIV/HCV 共感染については重症（Child スコア 10 点以上）が 9 例（2.8%）、軽症（Child スコ

ア 10 点未満) が 3 例 (0.9%) の頻度であった。登録に際して適応評価委員会での議論を要する Non-standard exceptions は成人例、小児例でそれぞれ 2.2%、7.8% の頻度であった (表 1)。

**表 1 Standard MELD exceptions
対象疾患と頻度**

成人例			小児例		
疾患名	N	割合 (%)	疾患名	N	割合 (%)
HCC	204	64.3	BA・Caroli病	24	40.7
PCLD	44	13.9	PSC	12	20.3
BA・Caroli	18	5.7	高尿酸血症	5	8.5
FAP	11	3.5	アラジール症候群	4	10.4
PSC	11	3.5	尿素サイクル異常症	3	5.1
HIV/HCV共感染重症	9	2.8	有機酸代謝異常症	3	5.1
尿素サイクル異常症	4	1.3	家族性高コレステロール血症	2	3.4
HIV/HCV共感染軽症	3	0.9	プロテインC欠損症	2	3.4
高尿酸血症	3	0.9	肝芽腫	1	1.7
ポルフィリン症	1	0.3	家族性肝内胆汁うっ滞症	1	1.7
門脈欠損症	1	0.3	糖尿病	1	1.7
			門脈欠損症	1	1.7

Non-standard exceptions の登録理由を表 2 に示すが、この中に HIV/HCV 共感染患者は含まれなかった。

**表 2 Non-standard exceptions の
登録理由と頻度**

成人例			小児例		
疾患名	登録理由	N	疾患名	登録理由	N
非代償性肝硬変	肝肺症候群	2	非代償性肝硬変	肝肺症候群	1
	門脈肺高血圧症	1			
	高度APシャントによる門脈圧亢進症からの出血	1	肝移植後グラフト不全	門脈閉塞	3
肝移植後グラフト不全	肝肺症候群	1		肝肺症候群	1
肝血管腫	圧排症状によるQOL低下	1			
遺伝性出血性末梢血管拡張症	高度AVシャントによる右心不全	1			

D. 考察

現在のレシピエント選択基準において例外的加点制度 (MELD exceptions) で評価される患者のうち、HIV/HCV 共感染者の頻度は高いものではなかった。HIV/HCV 共感染者は全例 standard exceptions として登録されており、現在の選択基準で共感染者における肝移植適応病態はおおむね拾い上げられているものと考えられた。

E. 考察

現在のレシピエント選択基準において例外的加点制度 (MELD exceptions) で評価される患者のうち、HIV/HCV 共感染者の頻度は高いもの

ではなかった。HIV/HCV 共感染者は全例 standard exceptions として登録されており、現在の選択基準で共感染者における肝移植適応病態はおおむね拾い上げられているものと考えられた。

F. 結論

これまでの HIV/HCV 共感染患者の移植待機登録は限られた数であるが、現在の選択基準で肝移植必要性を十分評価できる体制にあると考えられた。

G. 健康危険情報

なし。

H. 研究発表

- 論文発表 なし
- 学会発表 なし
- 学会発表 なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし
- 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の実施と登録待機症例の報告

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硬変症例に対し、1. 脳死肝移植実施と術後フォロー、2. 脳死肝移植待機リストへの新規登録を実施した。1 は血友病 A の症例。①脾腫による血小板減少 ②複数の抗 HLA 抗体 ③第Ⅷ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術前投与 ②'HLA 適合血小板の緊急準備と投与 ③'第Ⅷ凝固因子の術中モニターと補充により、肝移植を安全に実施しえた。HCV に対して術後 DAA 治療を行ない SVR を達成。術後 4 年 4 ヶ月の現在、線維化無く良好な肝機能を維持している。2 は血友病 B の症例。当初、移植に消極的であったが、各方面からのサポートにより、脳死肝移植登録希望となった。全身精査とあわせて、凝固因子補充のシミュレーション（消失試験）を実施し、脳死肝移植待機リストに新規登録した。RC 陽性の食道静脈瘤治療も終え、待機中である。

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）

澤田 康司（旭川医科大学 消化器内科 講師）

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染に起因した肝硬変症例に対する

1. 脳死肝移植実施と術後フォロー
2. 脳死肝移植適応評価と待機リストへの新規登録

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し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、血友病性膝関節症に対する治療を計画し実施した。術後は血液検査、第Ⅷ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、グラフト肝生検などによりフォローした。

2. HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例の移植適応についての評価ならびに移

植時の血液製剤投与方法について検討した。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（医学的緊急度 8 点で待機）。2013 年に指摘された HCC に対し、RFA、TACE を実施したが、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（約 3 万/μl）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、HLA 適合血小板の適応と判断した。臨時手術となる脳死肝移植時では、緊急の HLA 適合血小板の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Ⅷ因子欠損から止血

困難が予想され、待機中の可及的な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。待機日数2年7ヶ月で脳死ドナー発生し、初期情報から移植手術まで2日間の時間が得られたことで、病院輸血部を中心とした尽力により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単位用意しえた。出血量7140ml、手術時間13時間55分で、脳死肝移植を実施した。2期的閉腹術後に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日目に退院した。

第Ⅷ因子は術後14日で投与を終了し、退院時には日常生活に支障がない約30%活性のレベルを維持した。その後、第Ⅷ因子は緩やかに増加している（移植後6ヶ月42.9%、1年59.9%、2年66.2%、3年79.5%、4年89.2%）。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し、結果的に血小板数は約5万/ μ lから20万/ μ l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以上と上昇したことから、mTOR阻害剤（エベロリムス）を導入し、CNIを中止した。最近ではエベロリムス減量を開始している。

HCV-RNAは術後10病日に5.9log IU/mlであった。術後2ヶ月の肝生検で明らかな肝炎無く経過観察としていたが、術後5ヶ月目に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（Sofosbuvir / Daclatasvir 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が達成された。移植2年後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。

血友病性膝関節症に対して移植後1年3ヶ月時に膝関節症に対する手術を実施、QOLも拡大し職場復帰可能となった。現在移植後4年4ヶ月経過したが、肝機能は良好に推移し、HCC再発を疑う所見も無い。

2: HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例

症例は30代男性。幼少期に血友病Bと診断され、血液製剤の使用を開始。10代でHIV/HCV重複感染を指摘された。2006年Peg-IFN/EBV治療実施されるもnull responderであった。2011年食道静脈瘤を指摘されたが、本人希望で経過観察となった。2019年腹水の増悪があり、アルブミン・ループ利尿剤投与で改善が得られないことからtolvaptan導入となり、同時期肝移植について当科初診した。しかし、居住地を離れての治療に消極的で、その際は脳死肝移植への登録は希望されなかった。その後SFV/VEL12週投与でSVR達成、国立国際医療研究センターACCや旭川医大HIVコーディネーターの尽力もあり、脳死肝移植希望となった。旭川医大と当院にて移植前の評価を実施し、CTでは肝表面凹凸不整、肝萎縮を伴う肝硬変の所見、難治性腹水と著明な食道静脈瘤を認めた。血友病Bに対し、遺伝子組換え第Ⅸ因子製剤を週1回投与されているが、肝移植時の投与量、投与タイミングについてのシミュレーションを実施した。心機能、悪性腫瘍の有無、精神医学的評価を含め、当院肝移植適応評価委員会にて肝移植の妥当性が審査され、Child-Pugh11点（C）MELD13点で脳死待機リストへ新規登録申請となった（待機点数27点で待機開始）。また評価時の上部内視鏡検査でRCサイン陽性の食道静脈瘤を認めたことから、EVLを実施し以後定期的にフォローしている。

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にて脳死肝移植を待機した。待機中、血小板5万/ μ l以上の維持にトロンボエチン受容体作動薬を投与し、血栓形成などの副作用に注意してフォローした。また広汎な抗HLA抗体から、HLA適合血小板の準備に北海道赤十字血液センター、当院輸血部と前もって協議を重ねた結果、ドナー発生から手術開始までに最低限の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、関係機関が協力することで安全な脳死肝移植を遂行しえた。また術後、計画的な脾動脈瘤治療を実施し、PSE 効果から汎血球減少も改善、MMF の導入が可能となった。MMF の導入後は、腎機能保護、糖尿病改善のため CNI を減量したが、徐々に腎機能障害が進展し、mTOR 阻害剤（エベロリムス）を導入し CNI を中止した。mTOR 阻害剤と抗 HIV 薬（アイセントレス[®]、デシコビ HT[®]）との薬剤相互作用は観察されなかった。

症例 2 は当初、居住域を越えての医療に消極的であったが、各方面からのサポートにより、脳死肝移植登録に至った。また破裂のリスクが高い食道静脈瘤に対する治療も当初は拒否していたが、同サポートにより治療に前向きとなり EVL を受け、静脈瘤の縮小が得られ、安定した状態で脳死肝移植を上位で待機している。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染肝硬変症例に対し、脳死肝移植の実施ならびに脳死肝移植待機リストへの新規登録を実施した。移植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、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。新規登録症例は脳死肝移植登録を契機に、治療に前向きとなり、良好な状態で待機している。今後もフォロー先の旭川医大と綿密な連携を取りつつ、慎重な全身管理と適切な脳死ドナー選択から、安全な脳死肝移植の実施につなげたいと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kawamura N, Goto R, Koshizuka Y, Watanabe M, Suzuki T, Endo T, Kondo T, Taketomi A, Shimamura T. “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.” Japanese journal of infectious disease 2020. 73 (5) 369-372. doi: 10.7883/yoken.JJID.2019.487. PMID: 32350218

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が徐々に回復し，移植後約 1 年で社会復帰を果たし，4 年となる現在も活発な社会生活を送っている．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 VIII 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ビンの 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 VIII 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 VIII 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，ミゾリビンからミコフェノール酸モフェチルへの変更を行い，肝逸脱酵素は徐々に低下した．ART は術後 8 日目に Descovy/Dolutegravir を再開した．タクロリムスは，急性細胞性拒絶発症時にトラフ値の急激な上昇を認めたため投与経路を内服から持続静注に変更したところ，血中濃度が安定した．術後 53 日に軽快退院した．

退院後は外来で観察していたが，術後 87 日目に倦怠感と腹部膨満感を認め，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、サイトメガロウィルス腸炎による腹水貯留と診断した。ガンシクロビル投与に加え、免疫抑制剤の減量と、IgG低値に対して、免疫グロブリン製剤の投与を行った。サイトメガロアンチゲネミアが陰性となったことを確認し、術後124日に軽快退院した。

外来受診時に肝機能酵素の上昇を認めたため、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。HC V-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Ⅷ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。ロ

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、1256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。その後口内炎の再燃を認め、術後989日目にエベロリムスを0.25mg/日に減量（タクロリムスは同量を継続）したが、明らかな肝障害は出現せず口内炎も再発を認めなかった。術後1066にエベロリムスを0.5mg/日に増量し、口内炎は再燃せず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1374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 3.8 g/dL, Plt 149,000 / μ L, PT >100

%で、HCV-RNA(術後1202日目)、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1374日目 1.13 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Ⅷ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Ⅷ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Ⅷ因子製剤の投与なしで第Ⅷ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、エベロリムスの減
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ベ
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

琉球大学における肝移植

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

沖縄において肝移植は他県と比較して導入が遅れ、知る限り 2020 年までに県立中部病院で数例を施行されていたが、琉球大学病院では 70 例以上の症例を県外に依頼していた。その中には血液製剤による HIV/HCV 重複感染例も 1 例あり、京都大学で生体肝移植を施行されたが術後 HCV 再発で失った。2020 年より同施設でも生体肝移植を開始し、2021 年 1 月の時点で 9 例に施行し良好な結果を得ている。

共同研究者：前城達次（琉球大学消化器内科）

A. 研究目的

沖縄は島嶼県であり、「県内で医療完結」を目標に高度医療も多く施行されているが、臓器移植、特に肝移植は導入が遅れ、2020年まで琉球大学病院では77例を県外に依頼していた。同年より肝移植を開始したため、血液製剤によるHIV/HCV重複感染症例1例を含めた過去の症例と、開始以後の9例の成績を報告する。

B. 研究方法

1999年から2019年までに、77例の症例を県外の施設へ依頼し肝移植を施行した（生体肝移植73例、脳死肝移植4例）。男性31例、女性46例と女性が多く、移植時年齢の中央値は53才（1-69才）であった。原疾患はB型肝炎硬変（B-LC）5例、C型肝炎硬変（C-LC）15例（うち1例HIV重複感染）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）15例、自己免疫性肝炎（AIH）4例、原発性硬化性胆管炎（PSC）4例、Wilson病3例、アルコール性肝硬変（ALC）7例、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）4例、胆道閉鎖症（BA）6例、その他6例、原因不明8例、であった。2020年より琉球大学で生体肝移植を開始した。症例は9例で、男性4例、女性5例、年齢の中央値は4

4才（9-67才）。原疾患はPBC2例、ALC2例、B-LC1例、劇症肝不全1例、重症急性肝不全1例、PSC1例、AIH1例であった。ドナーは同胞5例、配偶者2例、親1例、子1例、で血液型一致7例、不適合2例であった。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際して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

2019年までに県外へ依頼した77例の10年生存率は75%であった。依頼施設は9施設あり（九州大学、京都大学、東京女子医科大学、岡山大学、大阪医科大学、東京大学、神戸大学、名古屋大学、関西医科大学）、当初京都大学であったが、2010年以降はアクセスの良好な九州大学が主施設となっていた（全体で60%）。自衛隊機で搬送した症例が10例（13%）あり、うち7例が劇症肝不全で、8例が生存中である。血液製剤によるHIV/HCV重複感染例が1例あり、Child-C、MELD32で当時の基準でも肝移植適応であったが、高度肥満（BMI31.3kg/m²）および術前に

コントロール不良の副鼻腔炎があり抗生剤長期投与となっていた。CD4数も200/ μ l前後と低めで推移していた。父親をドナーとして中肝静脈付きの右葉グラフトを用いた生体肝移植（血液型一致）を施行し、術後15日目よりARTを開始、HIVのコントロールは良好であったが、術後2ヶ月でHCV再燃、術後147日目にHCV再発によるfibrosing cholestatic hepatitisで沖縄で死亡した。

2020年以降は県外に依頼することなく自施設で施行し、観察期間の中央値3月（0.5-10月）でドナーは合併症なし、全例肝機能良好で生存している。現在、琉球大学感染症内科でフォロー中のHIV/HCV重複感染症例は7例存在するが、ランクアップ基準を考慮しても肝移植適応となる症例はない。

D. 考察

沖縄は島嶼県であり、高度医療で患者を救命するためには県外に依頼せざるをえない状況が現在もある。臓器移植領域では腎移植のみが琉球大学と民間病院を中心にコンスタントに行われているが、心肺移植、臍移植などは施行されていない。肝移植については知る限り県立中部病院で現在までに10例に満たない数例が数年おきに行われており、同じ時期に琉球大学病院からは77例の症例を県外に依頼していた。HIV/HCV重複感染症例も1例、京都大学に依頼して生体肝移植を施行したが、術後約5ヶ月でHCV再発により死亡した。2005年の症例であり、インターフェロンフリーDAAがルーチンとなっている現在であれば再発はまた、予防できたかもしれない。また、移植施行時のMELDスコアが30を超えており、これも現在であればランクアップ基準で早期登録が可能であったと思われる。

2020年以降は県外に依頼することなく自施設で生体肝移植を施行できる体制になった。現在のところ沖縄県内にHIV/HCV重複感染者の適応症例はないが、今後成績を安定させ脳死移植施設認定を目指し、沖縄でも被害者救済できるような体制づくりをしたい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyagi Y, Kinjo T, Yoshizumi T, Harada N, Arakaki S, Kinjo T, Hokama A, Takatsuki M. Elective staged proctocolectomy and living donor liver transplantation for colon cancer with sclerosing cholangitis-related ulcerative colitis: a case report. Surg Case Rep. 2020;6:278.
- 2) Kitamura M, Hidaka M, Muta K, Miura S, Miyaaki H, Takatsuki M, Nakao K, Eguchi S, Mukae H, Nishino T. Prediction of Liver Prognosis from Pre-Transplant Renal Function Adjusted by Diuretics and Urinary Abnormalities in Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation. Ann Transplant. 2020;25:e924805.
- 3) Goto R, Kosai-Fujimoto Y, Yagi S, Kobayashi T, Akamatsu N, Shimamura T, Imura S, Ogiso S, Mizuno S, Takatsuki M, Fukuhara T, Kanto T, Eguchi S, Yanaga K, Ogura Y, Fukumoto T, Shimada M, Hasegawa K, Ohdan H, Uemoto S, Soejima Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Taketomi A, Maehara Y. De novo hepatocellular carcinoma in living donor liver grafts: A Japanese multicenter experience. Hepatol Res. 2020;50:1365-1374.
- 4) Takatsuki M, Eguchi S. ABO incompatibility as a possible risk factor for hepatic artery thrombosis in living donor liver transplantation. Ann Transl Med. 2020;8:616.
- 5) Pravisani R, Soyama A, Ono S, Baccarani U, Isola M, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Hara T, Hamada T, Pecquenard F, Risaliti A, Eguchi S. Is

there any correlation between liver graft regeneration and recipient's pretransplant skeletal muscle mass?-a study in extended left lobe graft living-donor liver transplantation. Hepatobiliary Surg Nutr. 2020;9:183-194.

- 6)Nagakawa K, Soyama A, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Takatsuki M, Eguchi S. Elevated Plasma Levels of Mitochondria-Derived Damage-Associated Molecular Patterns during Liver Transplantation: Predictors for Postoperative Multi-Organ Dysfunction Syndrome. Tohoku J Exp Med. 2020;250:87-93..
- 7)Pecquenard F, Hidaka M, Natsuda K, Kugiyama T, Hamada T, Miyoshi T, Huang Y, Tanaka T, Ono S, Adachi T, Kanetaka K, Takatsuki M, Eguchi S. Living Donor Liver Transplantation Using a Right Lobe Graft With a Segment 5 Cystohepatic Bile Duct Anatomical Variant. Liver Transpl. 2020;26:1060-1063.
- 8)Maruya Y, Hidaka M, Pecquenard F, Baubekov A, Nunoshita Y, Ono S, Adachi T, Takatsuki M, Tanaka K, Ito S, Kanetaka K, Eguchi S. Partial portal vein arterialization during living-donor liver transplantation: a case report. Surg Case Rep. 2020;6:7.

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
 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．薬害例の HCV 感染期間は長く，HCV 排除の時点で線維化が進行している症例もあるため，引き続き厳重な経過観察が必要である．肝不全の進行や発癌により HCV 排除後に移植適応と判断される症例が出現する可能性があり，必要時に肝移植を行える体制は維持する必要がある．

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 5 年の経過観察中に一部では合成能（Alb・PT%）のゆるやかな改善傾向が認められたが，経過には個体差が大きかった．M2BPGi は SVR 達成後前値より緩やかに低下する傾向を示したが，5 年経過時点でも依然として高値で推移している例がみられた．1 例は肝の経過は良好

であったが 5 年目に他臓器原発の悪性腫瘍で死亡，別の 1 例では腹水貯留が高度となり，臨床的には非代償性肝硬変の状態と判断されている．

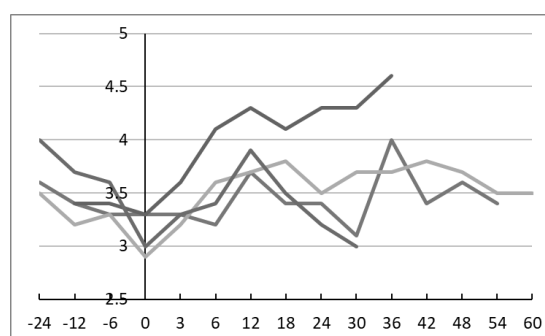


図 1 治療前後の血清アルブミン値（g/dL）の推移

※ 横軸の単位は「月」
 (0=DAA 開始：以下同じ)

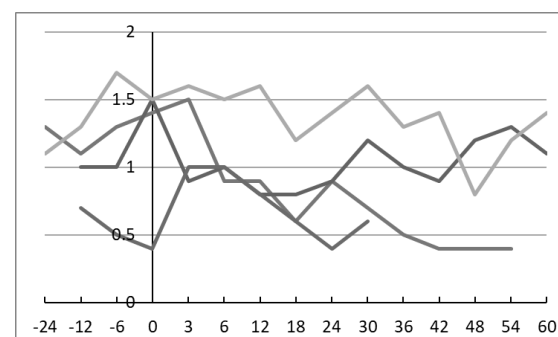


図 2 治療前後の血清総ビリルビン値（mg/dL）の推移

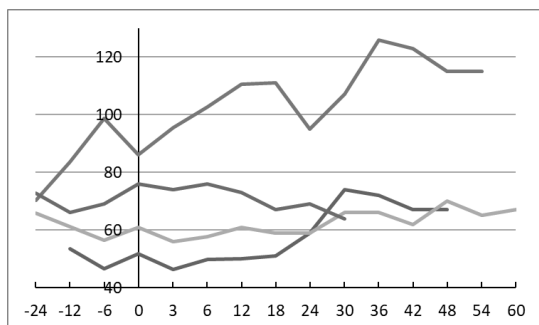


図 3 治療前後のプロトロンビン活性 (%) の推移

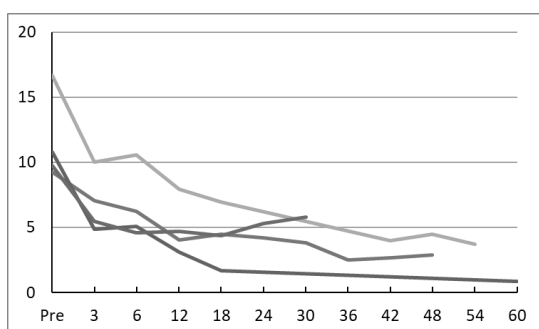


図 4 治療前後の M2BPGi の推移

Case	-1y	0	1y	2y	3y	4y	5y
1	6	6	5	6	5	5	
2	7	7	6	6	5	6	
3	7	7	6	6	6	5	6
4	6	6	5	6	(9)		

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、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が、経過には個体差が大きく、引き続き厳重な経過観察が必要である。

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。最終の経過観察時点では安定した状態にあるが、血栓増大を契機に急激に肝機能が悪化する可能性を考慮し、長崎大学において脳死肝移植希望登録のうえ待機中である。また、別の 1 例では SVR 達成後 3 年目に腹水貯留が高度となり、臨床的に非代償性肝硬変の状態に至っている。

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、必要時に肝移植を行える体制は維持する必要がある。また、薬害症例の高齢化に伴い、年齢や他臓器の悪性腫瘍により肝移植の適応外と判断される事例の増加も予想されることから、このような症例に適用可能な新規治療法の開発も望まれる。

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

「HIV/HCV 重複感染症例において HCV 排除が肝予備能指標、
線維化評価指標へ与える影響と経時的変化の解析」

研究分担者 中尾 一彦 長崎大学病院消化器内科 教授

研究要旨 HIV/HCV 重複感染症例は、肝不全状態に陥った場合に脳死肝移植適応のランクアップが考慮される。しかし抗ウイルス療法により HCV が排除された（Sustained Virological Response; SVR）HIV/HCV 重複感染症例でもランクアップが必要であるかどうかは議論が必要である。本研究では、当院を検診目的で受診した患者を対象とし、重複感染症例において SVR が肝予備能指標、肝線維化指標へ与える影響と経時的変化を検討した。ICG・アジアロシンチといった肝予備能指標は non-SVR 症例において経時的な増悪を認め、同様の傾向が ALBI score でも認められた。簡便な評価法である ALBI score による経時的評価が、ICG・アジアロシンチの代用となる可能性が示唆された。肝線維化指標は SVR 有無にかかわらず 5 年以内の推移では経時的変化を認めなかった。将来的な発癌や肝不全等の肝関連イベントを予測できるかどうかについては現時点では症例数から判断困難であり、個々の症例で慎重に検討することが必要であると考ええる。

共同研究者 佐々木 龍、長崎大学病院消化器内科

A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染症例が肝不全状態に陥り脳死肝移植に登録される際は生命予後不良が予測され、脳死肝移植適応のランクアップが考慮される。近年、Direct Acting Antivirals(DAA)療法により HIV/HCV 重複感染症例においても高い奏功率が示されている。多くの HIV/HCV 重複感染患者で Sustained Virological Response(SVR)が達成されることが期待される。

しかしながら、HCV が既に排除された場合、HCV-RNA 陽性症例と同様にランクアップが必要であるか議論が必要である。同時に、発癌や肝不全等の肝疾患関連イベントの発生リスクの予測可能性を検討することが重要である。

我々は、HIV/HCV 重複感染肝硬変症例の肝予備能推移を後方視的に解析し、小数例ではあるが SVR 症例では non-SVR 症例と比較し肝予備能が保たれることを報告してきた。ALBI score (Johnson PJ, et al. *J Clin Oncol* 2015; 33: 550-558) は従来の Child-

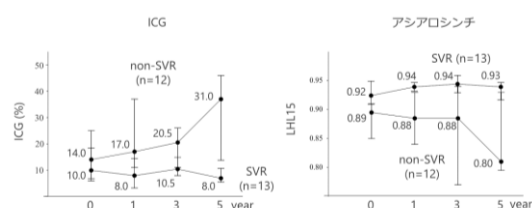
pugh grade などの評価と比べ、肝予備能が保たれている症例でも生命予後を層別化することができ、より客観的な評価が可能とされている。かつ ICG やアジアロシンチよりも簡便であり、retrospective に評価可能であることから ALBI score の有用性を後方視的に解析した。

B. 研究方法

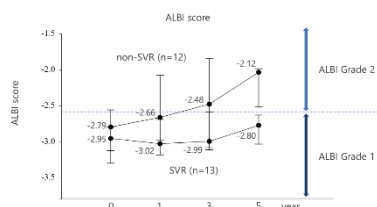
血液製剤による血友病患者の HIV/HCV 重複感染症例（HCV 抗体陽性及び HIV 抗体陽性症例）で検診目的にて当院を受診した 53 例のうち、複数回の受診歴がある 25 症例(non-SVR 症例 12 例、SVR 症例 13 例)を対象とし解析を行った。観察期間中の肝予備能推移について ICG、アジアロシンチ、ALBI score を用い後方視的に解析し、HCV 排除がその後の肝予備能に与える影響について検討した。また Fib-4 index、VTTQ といった肝線維化評価の推移も同時に検討した。

C. 研究結果

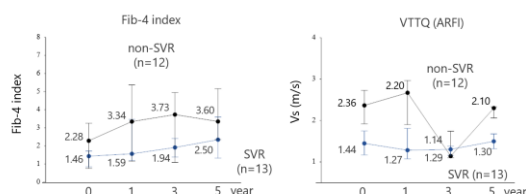
Non-SVR 症例(n=12)の当院初診時年齢中央値は 32 歳 (29-66 歳)、HCVRNA genotype は 1a 4 例、1b 2 例、3a 3 例、不明 3 例であり、全ての症例で IFN による治療歴があるものの SVR が得られていなかった。一方、抗ウイルス療法により SVR が得られていた症例 (n=13) の当院初診時年齢中央値は 45 歳 (30-56 歳) であり、HCV RNA 陰性化から中央値で 6 年(1-12 年)経過していた。



肝予備能指標として ICG・アジアロシンチ推移を示す。ICG・アジアロシンチともに SVR 症例では肝予備能の経時的な増悪は認めないが、non-SVR 症例では経過とともに肝予備能の明らかな増悪を認める。



同様に ALBI score の経時的推移を示す。SVR 症例では ALBI score の経時的な増悪は認めないが、non-SVR 症例では経過とともに ALBI score の明らかな増悪を認めた。



また、Fib-4 index・VTTQ といった肝線維化評価の経時的推移を示す。Fib-4 index・VTTQ ともに SVR 症例では non-SVR 症例と比較しベースラインの肝線維化が軽度であった。Fib-4 index は年齢による上昇もわずかに影響しているが、SVR/non-SVR にか

かわらず 5 年程度の推移では経時的な変化は認められなかった。SVR 前後での推移が観察可能であった 5 症例においては、観察期間内に肝疾患関連イベントの発症は認められなかった。

D. 考察

少数例の検討であるが、HIV/HCV 重複感染例において、SVR 症例は non-SVR 症例と比較し肝予備能低下はほとんど認められなかった。肝予備能評価指標として用いた ICG・アジアロシンチの結果と同様に ALBI score においても予備能増悪は評価可能であった。ALBI score を用いたより簡便な経時的評価は ICG・アジアロシンチといった肝予備能評価の代用となる可能性が示唆された。

SVR 症例において、5 年前後の観察期間では肝予備能の増悪を認めなかった点は HCV 排除後に脳死肝移植適応のランクアップを non-SVR 症例と同様に扱うことは慎重に検討する必要があることを示唆している。一方で、本研究において SVR 後の時間経過が症例により大きく異なり、SVR 後症例の HCV 排除時の肝硬変進展の有無、その予備能低下の程度は不明であり、本検討の Limitation として挙げられる。

肝線維化指標は観察期間中の大きな変化を認めなかったが、HIV/HCV 重複感染例においては HCV 単独感染例と比較し線維化進展・発癌リスクの問題が既報から指摘されている。SVR 前後での推移を確認できた症例が少なく今回は十分な検討ができていないが、HCV 単独感染例においては SVR 前後での線維化マーカー推移が SVR 後のイベント発症予測に有用との報告もある。長期的な肝関連イベント発症リスク予測に有用なマーカー/評価法の検索が今後の課題である。HIV/HCV 重複感染症例における肝線維化評価として M2BPGi の有用性を高槻らが報告しており (Takatsuki M, et al. *Hepatology Research* 2020; 50: 419-425)、他の肝線維化マーカーも含めた経時的推移の検討が必要である。

現時点では、HCV 排除後 HIV/HCV 重複感染症例におけるイベント発症リスクの予

測は困難であり、脳死肝移植適応のランクアップについては case-by-case で検討することが最良の option ではないかと考える。

E. 結論

少数例の検討ではあるが SVR が得られている HIV/HCV 重複感染症例は肝予備能の増悪は乏しく、ALBI score を用いた経時的な評価が ICG・アシアロシンチといった肝予備能評価の代用となる可能性が示唆された。肝線維化指標はウイルス消失有無に関わらず 5 年の経過では大きな変化を認めず、将来的な肝疾患関連イベント発生の予測については今後の検討が必要である。脳死肝移植適応のランクアップについては、個々の症例で慎重に検討することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特に無し

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究

研究分担者	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: 2013 年より新規プロトコルとして、免疫抑制剤抗 CD25 モノクローナル抗体薬を導入した 2 例の長期経過を報告する。同時に、肝移植周術期の各種要因を解析した結果と肝移植技術のさらなる向上を目指した人工血管についても報告する。

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、2013 年より抗 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。その全症例の長期経過を報告し、肝移植周術期の各種要因の解析と技術の向上を目指した人工血管についても報告する。

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 $200/\text{mm}^3$ 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）。また、抗 HBc 抗体陽性ドナーによる肝移植後の長期経過の解析を行い、レシピエントにおける術前 Spontaneous portosystemic shunts (SRS) サイズと門脈血栓の有無における術後の門脈合併症率の解析、肝移植時の静脈再建を目的とした、絹フィブリン(SF)人工血管について研究を行った。

（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7.4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6.7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7.1年、従来群vs新規プロトコル群, Log-rank, $p=0.27$ 。一方、ドナープール拡大のための、抗HBc抗体陽性ドナーについて、2018年までの31例を調査したところ、生体肝移植後3年で7.2%、5年で15.7%にHBV再発を認めた。この再発率は5年を超えるとプラトーに達することは注目される。HBV再発は、有意ではないが、唯一、核酸アナログ製剤の未使用例(HBV-naïve recipients)に多い傾向を認めた($p=0.093$)(1)。SRSについては、サイズが直径15mmを超え、かつ術前門脈血栓を認めた場合、術後門脈合併症を39%に認めた。一方、SRSのサイズが15mm以下で術前門脈血栓を認めた場合は17%であった。しかし、術前門脈血栓を認めない場合はサイズにかかわらず術後門脈合併症は2-4%と少なかった(2)。肝移植時の肝静脈または門脈再建に適した人工血管はないが、絹フィブロイン(SF)人工血管を応用し、ラットの下大静脈を、左腎静脈尾側から1cm摘出し、そこへ直径3mm、長軸1cmのSF人工血管を吻合置換しexpanded polytetrafluoroethylene (ePTFE)人工血管と比較した。約2週後のSF人工血管の開存率はePTFE人工血管と差を認めなかった。同病理評価では、SF人工血管の最内層には全周性に内皮細胞を認め、内皮細胞による抗血栓性が開存率に寄与したと考えられた。また、最外層には漿膜を形成する中皮細胞が認められ、これは人工血管の抗

感染性を示唆する所見であった。一方、同所見は ePTFE 人工血管では認められなかった(3)。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染患者における肝移植について、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経過の報告は少ない。本新規プロトコル 2 症例は既に 2015 年(4)に報告しているが、その後さらに 5 年経過した現在も、共に HCV の SVR と HIV の検出感度以下を維持している。一方、肝移植のためのドナープール拡大のために、抗 HBc 抗体陽性ドナーによる肝移植後の長期経過も明らかにされ、HBV 再発は一定するものの再発率は、5 年でプラトーに達し核酸アナログ製剤が有効であることが明らかにされた。抗 HBc 抗体陽性ドナーによる肝移植後はレシピエントの注意深い経過観察が重要である。また、SRS は、そのサイズと術前の門脈血栓の存在が、術後の門脈合併症に関係することが明らかにされた。特に術前 SRS のサイズが直径 15mm を超える場合、術後定期的に CT を施行し再建門脈を確認する必要がある。肝移植の静脈再建では自己ヒト静脈が採取され再建に利用されることがある。ところが、現在まで、低圧系である静脈血管の良好な開存率を実現し、消化液の暴露に対する抗感染性を持ち合わせた理想的な人工静脈血管はない。最新の研究では静脈用に特化した SF 人工血管の応用により、より安全性が向上した肝移植手術の実現が期待される。

E. 結論

血友病 HCV/HIV 重複感染患者に対する抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法と周術期 ART と DAA による抗ウイルス療法は有効である可能性がある。

新規プロトコル群 2 例共に、長期生存が得られている。今後、肝移植周術期の解析と技術の向上により一層の予後の改善が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Bae SK, Akamatsu N, Togashi J, Ichida A, Kawahara T, Maki H, et al. Hepatitis B virus recurrence after living donor liver transplantation of anti-HBc-positive grafts: A 22-year experience at a single center. Biosci Trends. 2019;13(5):448-455.
- 2) Allard MA, Akamatsu N, Kokudo T, Kobayashi K, Kaneko J, Ishizawa T, et al. Clinical Significance of Spontaneous Portosystemic Shunts in Living Donor Liver Transplantation. Liver Transpl. 2021;27(1):77-87.
- 3) Kiritani S, Kaneko J, Ito D, Morito M, Ishizawa T, Akamatsu N, et al. Silk fibroin vascular graft: a promising tissue-engineered scaffold material for abdominal venous system replacement. Sci Rep-Uk. 2020;10(1):21041.
- 4) Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases. Clinical journal of gastroenterology. 2015.

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
肝移植における凝固線溶系の管理および麻酔薬の肝保護作用

研究分担者 原 哲也 長崎大学 教授

研究要旨 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、麻酔薬のコンディショニング効果による肝保護作用が注目されており、臨床への応用が期待されている。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。また、げっ歯類で作成した肝部分虚血モデルにおいて、吸入麻酔薬によるコンディショニングが虚血再灌流傷害による肝障害を軽減することが明らかとなった。

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。げっ歯類の肝部分虚血モデルを用いて、虚血再灌流傷害における吸入麻酔薬のコンディショニング効果を明らかにする。

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にあり、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。

肝部分虚血ラットを作製し、虚血前および再灌流時に投与するセボフルランが再灌流傷害に与える影響を肝逸脱酵素、病理組織学的指標により評価する。

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。

セボフルランのプレコンディショニングおよびポストコンディショニングにより、虚血再灌流傷害による肝逸脱酵素の上昇が抑制され、Suzuki のスコアが改善し、クッパー細胞内における hemoxxygenase-1 の発現が増加していた。

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。

セボフルランは肝の虚血再灌流における肝障害を軽減し、その機序にはセボフルランによる hemooxygenase-1 発現の増加が関与していることが示唆された。この知見は虚血再灌流傷害が起こりうる肝移植における麻酔法の最適化に貢献できる。

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。また、基礎研究において発揮された吸入麻酔薬の肝保護作用が肝移植術における麻酔薬の選択に貢献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

1)Ichinomiya T, Murata H, Sekino M, Sato S, Higashijima U, Matsumoto S, Ishizaki H, Yoshitomi O, Maekawa T, Eguchi S, Hara T: Postoperative coagulation profiles of patients undergoing adult-to-adult living donor liver transplantation—A single-center experience. Transplantation Reports 5:100037,2020

2)Shiraishi S, Cho S, Akiyama D, Ichinomiya T, Shibata I, Yoshitomi O, Maekawa T, Ozawa E, Miyaaki H, Hara T: Sevoflurane has postconditioning as well as preconditioning properties against hepatic warm ischemia-reperfusion injury in rats. J Anesth 33(3):390-8,2019

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
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とデコリ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およびデコリ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およびデコリ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。またデコリンは受容体チロシンキナーゼを阻害し、p21 を誘導することで強力な腫瘍細胞の増殖と遊走を阻害することが報告され、肝臓における腫瘍抑制効果を示すことが示唆されているが、DAA 治療後のデコリン値の低下は、ミオスタチン低下に伴う 2 次的な反応と考えられた。

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、筋肉を負に制御しサルコペニアにおける key factor と考えられている。以前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臓発生率が高いことを報告した。

また、ミオスタチンとの関連が示唆されているミオカインとしてデコリンが挙げられる。デコリンは small leucine-rich proteoglycan であり、受容体チロシンキナーゼを阻害し p21 を誘導することで腫瘍細胞の増殖と遊走を阻害する事が報告されている。更に、ミオスタチンの pathway である Smad 経路の抑制や、TGF- β 抑制、腫瘍免疫増強なども報告されている。今回は 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加え、デコリンの変化にも注目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・血清デコリン濃度を測定し、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① DAA 治療後にミオスタチンは有意に低下した (pre 7892 pg/ml $\rightarrow$ SVR 48 6122 pg/ml, $p < 0.001$)。治療前ミオスタチン値について多変量解析を行うと、女性 ($p = 0.014$)、BMI ($p = 0.015$)、総ビリルビン ($p < 0.001$)、M2BPGi ($p = 0.0142$)、デコリン ($p = 0.010$) が有意な因子として抽出された。

ミオスタチン同様、DAA 治療後にデコリンも有意に低下していた (pre 12164 pg/ml $\rightarrow$ SVR 48 7834 pg/ml, $p < 0.001$)。治療前デコリン値について多変量解析を行うと、総

ビリルビン ($p=0.001$)、AFP ($p<0.001$)、AST ($p=0.002$)、ミオスタチン ($p=0.018$)が独立した因子として抽出された。

検討② DAA治療前後で腰椎L3レベルの骨格筋量の評価が可能であった99例において、skeletal mass index (SMI) を簡易法を用いて測定し、その変化を解析した。

ミオスタチンおよびデコリンの変化量とは有意な相関は見られなかったが、DAA治療後にSMIは有意に上昇していた (pre 4.197 cm²/m² → SVR 48 4.380 cm²/m², $p<0.001$)。

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関連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し、筋肉量の指標の一つであるSMIも有意に改善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。

デコリンに関し、肝癌症例におけるデコリン高値例は予後良好との報告もあるが、今回の解析ではミオスタチン同様DAA治療後に低下していた。ミオスタチン上昇に伴い発現が亢進していた可能性や、negative feedback等が存在している可能性が考えられる。

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およびデコリ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およびデコリ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。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Kawada N, Enomoto N, Ido A, Yoshiji H, Miki D, Hiasa Y, Takikawa Y, Sakamori R, Kurosaki M, Yatsuhashi H, Tateishi R, Ueno Y, Itoh Y, Yamashita T, Kanto T, Suda G, Nakamoto Y, Kato N, Asahina Y, Matsuura K, Terai S, Nakao K, Shimizu M, Takami T, Akuta N, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T. Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis: a Japanese real-world multicenter study. J Gastroenterol. (in press)

2) Takehara T, Chayama K, Kurosaki M, Yatsuhashi H, Tanaka Y, Hiramatsu N, Sakamoto N, Asahina Y, Nozaki A, Nakano T, Hagiwara Y, Shimizu H, Yoshida H, Huang Y, Biermer M, Vijgen L, Hayashi N. JNJ-4178 (adafosbuvir, odalasvir, and simeprevir) in Japanese patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 2 infection with or without compensated cirrhosis: the Phase IIa OMEGA-3 study. J Gastroenterol. 55(6):640-652, 2020

3)Takatsuki M, Yamasaki K, Natsuda K, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Yatsunami 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. 50(4):419-425, 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
H I V ・ H C V 重複感染者のレジストリーから

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 血液凝固因子製剤でH I V ・ H C V に重複感染している患者は線維化進展が速く、肝細胞癌の発生が早いといった特徴がある。H C V 排除後もリスクは残存すると考えられ、当施設を主任研究施設として基礎データ、臨床検査値を入力するシステムの構築を行った。登録した症例の解析から約1割の症例は抗ウイルス療法後も進展した線維化が残り、問題となる可能性が示唆された。こうした患者の特徴、肝細胞癌を発症しやすい患者の特徴などを明らかにしていく必要がある。

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）

堤 武也（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ことが知られている。その原因は炎症性サイトカインの産生亢進、星細胞への刺激、細胞性免疫不全によるウイルス増殖制御能低下などとされている。こうした患者では肝線維化の進展に伴う肝不全のリスク、肝細胞癌の発症リスクも高く、将来移植の適応となる症例が含まれる。血液凝固異常症全国調査の平成30年度報告書によればH I V 感染者2名、H I V 非感染者3名の死因が肝癌・肝細胞癌であり、その数は減っていない。肝疾患のコントロールは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、線維化の退縮、肝細胞癌合併の可能性の軽減は不明である。

医療体制班ではこうした患者の対策のために肝疾患のレジストリー構築を行っている。その中間解析を行った。

B. 研究方法

H I V 診療のブロック拠点病院に通院中のH I V 感染者のうち、血液凝固因子製剤

によって感染した者を対象にカルテより基礎情報・合併疾患・検査結果・投与薬剤に関する情報を収集することとした。

なお、収集したデータはエクセルファイルにまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究は東京大学医科学研究所倫理委員会に申請し、認可が下りている（30-45-B1002）。

C. 研究結果

現在までに2施設（名古屋医療センター・東京大学医科学研究所附属病院）から9例の登録があった。また、北海道大学・石川県立中央病院・大阪医療センターから登録の意思表示がされている。

（表1）に9例の患者背景を示す。年齢の中央値は46歳、全例男性で抗H I V 療法が導入されていた。

（表2）に飲酒およびH C V に関する情報を示す。9例中7例は抗ウイルス療法が施行されており、全例がS V R を達成した。

（表3）に線維化マーカーの変化を示す。線維化は改善傾向にあるもののそれぞれの指標が高度線維化合併領域に属する症例が1例あることがわかった。画像診断上この

症例は肝硬変であった。また、肝細胞の脂肪化が1例で新たに出現した。

(表4)に一般検査結果および腫瘍マーカーの変化を示す。PIVKA-I Iの上昇例が1例みられた。

表1：患者背景

		2017. 4- 2018. 3	2018. 4- 2019. 3
症例数		9	9
血友病	A	7	
	B	2	
年齢		47 (40-62)	
BMI	<18.5	2	
	18.5～25	7	
	≥25	0	
合併症	高血圧	3	
	骨粗鬆症	3	
CD4 細胞 数 (/μL)	200～500	3	
	≥500	6	
CD4/8 比	<1.0	4	
	≥1.0	5	
ウイルス量(<20 copies/ml)		9	
現在の抗 HIV 療法	PI	0	
	NNRTI	1	
	NRTI	8	
	INSTI	8	
過去の抗 HIV 療法	AZT	4	
	ddI, EFV, ETR,	各 1	
	ATV, LPV/r	各 1	
	RTV	2	

表2：飲酒歴・抗HCV治療歴

		2017. 4- 2018. 3	2018. 4- 2019. 3
アルコール摂 取量 (g/日)	<60	7	
	≥60	2	
HCV-RNA	陰性	8	
	データなし	1	
HCV ゲノ タイプ	1	3	
	2a	3	
	不明	3	
抗 HCV 療 法	IFN あ り (SVR 達成)	3	
	IFN あ り (SVR 未達成)	4	
	IFN フリー (SVR 達成)	4	
	IFN フリー (SVR 未達成)	0	
	なし	2	
	SVR からの 年数	1.5	
肝細胞癌 既往		0	1
食道静脈 瘤既往		1	1

H I V感染者においても安全にH C Vの排除が可能になり、肝疾患のコントロールがつく時代になった。

表 3：線維化マーカーの変化

		2017. 4- 2018. 3	2018. 4- 2019. 3
ヒアルロン酸 (ng/mL)	50-129	2	1
	≥130	2	1
	データなし	5	7
IV型コラーゲン 7S (ng/ml)	≤6	2	2
	>6	1	1
	データなし	6	6
M2BPGi	<1.0	3	4
	≥1.0	0	0
	データなし	6	5
FiB-4 index	<1.45	6	6
	≥1.45	3	3
超音波・CT	肝硬変	1	1
	慢性肝炎	2	3
	正常	1	3
	データなし	5	2
CAP (dB/m)	<248	1	4
	≥248	0	2
	データなし	5	2
肝硬度 (kPa)	<7.1	0	5
	7.1～13	0	1
	≥13	1	0
	データなし	8	3

D. 考察

H C Vを排除できる直接作用型抗ウイルス薬 (D i r e c t a c t i n g a n t i v i r a l s) が開発・発売され、多くの感染者でウイルス排除が可能になった。

表 4：線維化マーカーの変化

		2017. 4- 2018. 3	2018. 4- 2019. 3
AlB (g/dL)	≥3.5	9	9
ALT (IU/L)	<30	7	7
	30～60	1	1
	≥60	1	1
血小板 (10 ³ /μL)	<10	1	1
	10～15	0	0
	≥15	8	8
AFP (ng/mL)	<10	8	9
	データなし	1	0
PIVKA-II	<40	4	5
	≥40	1	1
	データなし	4	3

しかしながら進展肝疾患を保有する場合、ウイルス排除後も炎症の持続が見られることがしばしば経験される。肥満・アルコール・薬剤など種々の要因が考えられる。

また、ウイルス排除後には肝線維化は少しずつ改善することが期待されるが線維化進展が高度の場合肝硬変からの離脱は難しい。

このような理由から、H C V排除後も肝疾患の進展、肝細胞癌の合併のリスクは進展例では残存すると思われる。

本年度の検討では10%程度に進展した線維化を認めた。また腫瘍マーカーの上昇も認められた。今後レジストリのデータが集積され、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

H I V・H C V重複感染者のレジストリーから得られた9例の解析を行った。今後症例を集積し、線維化非改善例、肝細胞癌高リスク例の特徴を明らかにしていくことを目標とする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 四柳宏 【肝炎:過去・現在・未来】C型肝炎 治療の変遷 臨床とウイルス 2020 48:146-149

2. 学会発表

1) 林阿英、古賀道子、四柳宏ほか HIV感染者における発癌 当院18年間の固形腫瘍について 日本感染症学会総会 2020年8月 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Eguchi S</u> , Hidaka M, Natsuda K, Hara T, Kugiyama T, Hamada T, Tanaka T, Ono S, Adachi T, Kanetaka K, Soyama A, Mochizuki Y, Sakai H.	Simultaneous Deceased Donor Liver and Kidney Transplantation in a Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus -Coinfected Patient With Hemophilia in Japan: A Case Report	Transplant Proc.	52 (9)	2786 -2789	2020
Takatsuki M, Yamasaki K, Natsuda K, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Yatsuhashi H, <u>Eguchi S</u> .	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	50 (4)	419-425	2020
Maruya Y, Hidaka M, Pecquenard F, Baubekov A, Nunoshita Y, Ono S, Adachi T, Takatsuki M, Tanaka K, Ito S, Kanetaka K, <u>Eguchi S</u> .	Partial portal vein arterialization during living-donor liver transplantation: a case report	Surg Case Rep	6 (1)	1-5	2020
Nagakawa K, Soyama A, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> .	Elevated Plasma Levels of Mitochondria-Derived Damage Associated Molecular Patterns during Liver Transplantation: Predictors for Postoperative Multi-Organ Dysfunction Syndrome.	Tohoku J. Exp. Med	250	87-93	2020
ecquenard F, Hidaka M, Natsuda K, Kugiyama T, Hamada	Living Donor Liver Transplantation Using a Right Lobe Graft With a	Liver Transpl	26 (8)	1060 -1063	2020

T, Miyoshi T, Huang Y, Tanaka T, Ono S, Adachi T, Kanetaka K, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u>	Rare Segment 5 Cystohepatic Bile Duct Anatomical Variant.				
Miyaaki H, Miura S, Taura N, Shibata H, Sasaki R, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K.	Risk factors and clinical course for liver steatosis or nonalcoholic steatohepatitis after living donor liver transplantation.	Transplantation.	103 (1)	109-112	2019;
Eguchi S, Soyama A, Hara T, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Hamada T, Kugiyama T, Ito S, Kanetaka K, Maekawa T, Sekino M, Hara T, Nagai K, Miyazaki Y.	Packing procedure effective for liver transplantation in hemophilic patients with HIV/HCV coinfection.	Surgery Today.	50 (10)	1314 -1317.	2020
Pravisani R, Hidaka M, Baccarani U, Hanada M, Hara T, Kugiyama T, Hamada T, Eguchi S.	Frailty Is Associated With Increased Rates of Acute Cellular Rejection Within 3 Months After Liver Transplantation.	American Association For the Study of Liver Diseases.	26 (9)	1200 -1201	2020
Matsumoto R, Kanetaka K, Maruya Y, Yamaguchi S, Kobayashi S, Miyamoto D, Ohnita K, Sakai Y, Hashiguchi K, Nakao K, Eguchi S.	The Efficacy of Autologous Myoblast Sheet Transplantation to Prevent Perforation After Duodenal Endoscopic Submucosal Dissection in Porcine Model.	Cell Transplant.	29	1-12	2020
Li P, Hidaka M, Hamada T, Ikeda S, Ono S, Maruya Y, Kugiyama T, Hara T, Yoshimoto T, Adachi T, Tanaka T, Miyoshi T, Murakami S, Huang Y, Kanetaka K, Eguchi S.	Living donor liver transplantation for congenital absence of portal vein in portal venous reconstruction with a great saphenous vein graft.	Surg Case Rep	6 (1)	153	2020
Zhou W, Kanetaka K, Yoneda A, Kobayashi S, Hidaka M, Eguchi S	The efficacy of intraoperative indocyanine green fluorescence angiography in gastric cancer operation after living donor liver	International Journal of Surgery Case Reports.	77	614-617.	2020

	transplantation: A case report.				
Maruya Y, <u>Eguchi S</u> , Hidaka M, Soyama A, Hara T, Pecquenard F, Nagakawa K, Yoshimoto T, Matsushima H, Tanaka T, Adachi T, Ito S, Kanetaka K.	Is Splenectomy Always Effective on Liver Regeneration of Extended Left Lobe Graft After Living Donor Liver Transplantation?	Gastroenterol. Oncol.	25 (4)	183-188	2020
江口 晋, 夏田孔史, 曾山明彦, 日高匡章, 原貴信, 高槻光寿	本邦での HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植待機優先度の変遷と現状	日本エイズ学会誌	22 (3)	182-187.	2020
Kuramitsu K, Fukumoto T, <u>Egawa H</u> , 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.	104 (4)	754-761	2020
Kumar D, Manuel O, Natori Y, <u>Egawa H</u> , Grossi P, Han SH, Fernández-Ruiz M, Humar A	COVID-19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic.	Am J Transplant.	20 (7)	1773-1779.	2020
Uchida H, Sakamoto S, Kasahara M, Kudo H, Okajima H, Nio M, Umeshita K, Ohdan H, <u>Egawa H</u> , Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society.	Longterm Outcome of Liver Transplantation for Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunt.	Liver Transpl.			2020
<u>Egawa H</u> .	Challenge to ABO blood type barrier in living donor liver transplantation.	Hepatobiliary Pancreat Dis Int.	19 (4)	342-348	2020
Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, <u>Egawa H</u> , Umeshita K, Furukawa H,	Outcome of patients with acute liver failure awaiting liver transplantation in Japan.	Hepatol Res.	50 (10)	1186-1195	2020

Kawasaki S, Inomata Y.					
Hanaki T, Noda T, <u>Eguchi H</u> , <u>Gotoh K</u> , et al.	Successful Liver Transplantation for Liver Failure With Erythropoietic Protoporphyrria by Covering the Operating Theater Lights With Polyimide Film: A Case Report.	Transplant Proc	52	625-629	2020
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.	51 (5)	1496- 1501	2019
Fukuda Y, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K	Clinical impact of preoperative sarcopenia on the postoperative outcomes after pancreas transplantation	World J Surg	42 (10)	3364- 3371	2018
Fukuda Y, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K,	Layer-by-layer cell coating technique using extracellular matrix facilitates rapid fabrication and function of pancreatic β -cell spheroids	Biomaterials	160	82-91	2018
Kubo M, Eguchi H, Gotoh K,	Magnetic compression anastomosis for the complete dehiscence of hepaticojejunostomy in a patient after living-donor liver transplantation.	Surg Case Rep	4	95	2018
Okumura Y, Noda T, <u>Eguchi H</u> , <u>Gotoh K</u> ,	Short- and Long-term Outcomes of De Novo Liver Transplant Patients Treated With Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus.	Transplant Direct	3	9	2017
Sasaki K, Asaoka T, <u>Eguchi H</u> , <u>Gotoh K</u>	Construction of three- dimensional vascularized functional human liver tissue using a layer-by- layer cell coating	Biomaterials	133	263-274	2017

	technique				
Okubo K, <u>Eguchi H</u> , Asaoka T,	Identifcation of novel and noninvasive biomarkers of acute cellular rejection after liver transplantation by protein microarray.	Transplant Direct	2 (12)	e118	2016
Marubashi S, Nagano H, Eguchi H,	Minimum graft size calculated from pre-operative recipient status in living donor liver transplantation.	Liver Transpl	22 (5)	599-606	2016
後藤邦仁, 小林省吾, 江口英利	急性肝不全に対する肝移植医療の現状と課題.	日本消化器病学会雑誌	117 (9)	772-778	2018
浅岡忠史, 江口英利	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
Kawamura N, Goto R, Koshizuka Y, Watanabe M, Suzuki T, Endo T, Kondo T, Taketomi A, Shimamura T.	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	Japanese journal of infectious disease	73 (5)	369-372	2020
Miyagi Y, Kinjo T, Yoshizumi T, Harada N, Arakaki S, Kinjo T, Hokama A, Takatsuki M.	Elective staged proctocolectomy and living donor liver transplantation for colon cancer with sclerosing cholangitis-related ulcerative colitis: a case report	Surg Case Rep	6	278	2020
Kitamura M, Hidaka M, Muta K, Miuma S, Miyaaki H, Takatsuki M, Nakao K, <u>Eguchi S</u> , Mukae H, Nishino T.	Prediction of Liver Prognosis from Pre-Transplant Renal Function Adjusted by Diuretics and Urinary Abnormalities in Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation.	Ann Transplant	25	e924805-1 - e924805-9	2020

Goto R, Kosai-Fujimoto Y, Yagi S, Kobayashi T, Akamatsu N, Shimamura T, Imura S, Ogiso S, Mizuno S, Takatsuki M, Fukuhara T, Kanto T, Eguchi S, Yanaga K, Ogura Y, Fukumoto T, Shimada M, Hasegawa K, Ohdan H, Uemoto S, Soejima Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Taketomi A, Maehara Y.	De novo hepatocellular carcinoma in living donor liver grafts: A Japanese multicenter experience	Hepatol Res.	50	1365-1374	2020
Takatsuki M, Eguchi S.	ABO incompatibility as a possible risk factor for hepatic artery thrombosis in living donor liver transplantation.	Ann Transl Med.	8	616.	2020
Pravisani R, Soyama A, Ono S, Baccarani U, Isola M, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Hara T, Hamada T, Pecquenard F, Risaliti A, Eguchi S.	Is there any correlation between liver graft regeneration and recipient's pretransplant skeletal muscle mass?-a study in extended left lobe graft living-donor liver transplantation.	Hepatobiliary Surg Nutr.	9	183-194	2020
Nagakawa K, Soyama A, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Takatsuki M, Eguchi S.	Elevated Plasma Levels of Mitochondria-Derived Damage-Associated Molecular Patterns during Liver Transplantation: Predictors for Postoperative Multi-Organ Dysfunction Syndrome.	Tohoku J Exp Med	250	87-93	2020
Pecquenard F, Hidaka M, Natsuda K, Kugiyama T, Hamada T, Miyoshi T, Huang Y, Tanaka T, Ono S, Adachi T, Kanetaka K, Takatsuki M, Eguchi S.	Living Donor Liver Transplantation Using a Right Lobe Graft With a Segment 5 Cystohepatic Bile Duct Anatomical Variant.	Liver Transpl	26	1060-1063	2020

Maruya Y, Hidaka M, Pecquenard F, Baubekov A, Nunoshita Y, Ono S, Adachi T, Takatsuki M, Tanaka K, Ito S, Kanetaka K, Eguchi S.	Partial portal vein arterialization during living-donor liver transplantation: a case report.	Surg Case Rep.	6	7	2020
Bae SK, Akamatsu N, Togashi J, Ichida A, Kawahara T, Maki H,	Hepatitis B virus recurrence after living donor liver transplantation of anti-HBc-positive grafts: A 22-year experience at a single center.	Biosci Trends	13 (5)	448-455	2019
Allard MA, Akamatsu N, Kokudo T, Kobayashi K, Kaneko J, Ishizawa T	Clinical Significance of Spontaneous Portosystemic Shunts in Living Donor Liver Transplantation.	Liver Transpl	27 (1)	77-87	2021
Kiritani S, Kaneko J, Ito D, Morito M, Ishizawa T, Akamatsu N,	Silk fibroin vascular graft: a promising tissue-engineered scaffold material for abdominal venous system replacement.	Sci Rep-Uk.	10 (1)	21041	2020
Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K	Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases.	Clinical journal of gastroenterology	9	32-37	2016
chinomiya T, Murata H, Sekino M, Sato S, Higashijima U, Matsumoto S, Ishizaki H, Yoshitomi O, Maekawa T, Eguchi S, Hara T	Postoperative coagulation profiles of patients undergoing adult-to-adult living donor liver transplantation—A single-center experience.	Transplantation Reports	5 (1)	100037	2020
hiraishi S, Cho S, Akiyama D, Ichinomiya T, Shibata I, Yoshitomi	Sevoflurane has postconditioning as well as preconditioning	J Aanesth	33 (3)	390-398	2019

O, Maekawa T, Ozawa E, Miyaaki H, Hara T	properties against hepatic warm ischemia-reperfusion injury in rats.				
Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Kawada N, Enomoto N, Ido A, Yoshiji H, Miki D, Hiasa Y, Takikawa Y, Sakamori R, Kurosaki M, Yatsushashi H, Tateishi R, Ueno Y, Itoh Y, Yamashita T, Kanto T, Suda G, Nakamoto Y, Kato N, Asahina Y, Matsuura K, Terai S, Nakao K, Shimizu M, Takami T, Akuta N, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T.	Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis: a Japanese real-world multicenter study.	J Gastroenterol	56	67-77	2021
Takehara T, Chayama K, Kurosaki M, Yatsushashi H, Tanaka Y, Hiramatsu N, Sakamoto N, Asahina Y, Nozaki A, Nakano T, Hagiwara Y, Shimizu H, Yoshida H, Huang Y, Biermer M, Vijgen L, Hayashi N	JNJ-4178 (adafosbuvir, odalasvir, and simeprevir) in Japanese patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 2 infection with or without compensated cirrhosis: the Phase IIa OMEGA-3 study.	J Gastroenterol.	55 (6)	640-652	2020
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	50 (4)	419-425	2020
四柳宏	【肝炎:過去・現在・未来】 C型肝炎 治療の変遷	臨床とウイルス	48	146-149	2020

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2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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	長崎大学	☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 2 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) 医学部 ・ 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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容 :)

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

機関名 国立大学法人大阪大学

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2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業

2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。

年 月 日

厚生労働大臣 殿

独立行政法人国立病院機構
機関名 大阪医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 是恒 之宏



次の職員の令和 2 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) 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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

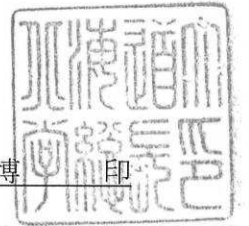
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(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 北海道大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 寶 金 清 博 印



次の職員の令和2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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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

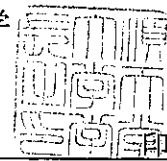
研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

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

機関名 順天堂大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 新井 一



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	順天堂大学静岡病院	☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (無の場合はその理由: 申告する経済的利益関係がないため)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (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 3年 3月 26日

厚生労働大臣 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 大友 邦 印



次の職員の令和 2 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) 医学部 ・ 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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	慶應義塾大学倫理委員会	☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 北海道大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 實 金 清 博



次の職員の令和2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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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3年4月9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



次の職員の令和2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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	長崎大学	☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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3年5月14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)—

国立研究開発法人
機関名 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2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) 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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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3年3月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 五神 真

次の職員の令和2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。

- 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 (H30-エイズ-指定-003)
- 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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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3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2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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	長崎大学病院	☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授
(氏名・フリガナ) 中尾 一彦・ナカオ カズヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	長崎大学	☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 3 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 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 2 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) 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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

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

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和2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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	☒	☐	☒	東京大学	☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。