

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業

血液製剤によるH I V／H C V重複感染患者の
肝移植適応に関する研究

平成30年度～令和2年度 総合研究報告書

研究代表者 江口 晋

令和3(2021)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植適応に関する研究」 江口 晋（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授）	3
◆ 平成 30 年度 総括研究報告 -----	13
◆ 平成 31(令和元)年度 総括研究報告 -----	20
◆ 令和 2 年度 総括研究報告 -----	29
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	32

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

研究要旨

本年度までの3年間で、研究班として2例の脳死肝移植（1例肝移植、1例肝腎同時移植）を施行、術後良好な経過を得ている。現在までに全国で5例の脳死肝移植を施行、フォロー中であり、その臨床経過をアップデートし解析した。潜在的に肝移植適応となる患者の拾い上げのため、国立国際医療研究センター/エイズ治療・研究開発センター（ACC）の救済医療室と連携し、全国の重複感染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。

これまで全国の重複患者を対象に肝機能検診を行い、肝移植適応がある患者さんへ情報提供を行ってきた。肝機能検診にてフォローしている患者で、HCV治療によりウイルス排除が達成された症例を後方視的に観察、MELD score、Child-Pugh grade、肝予備能試験であるICGR15 およびアジアロ肝シンチ LHL15 の推移をみると、SVR 症例は経過中に不変もしくは改善したのに対し、非 SVR 症例では不変もしくは悪化していた。また、肝移植適応を考慮する際、適応に関わる肝細胞癌の全国調査を行い、『Child-A かつ単発』であっても肝切除が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。加えて全国の血友病患者に対する肝胆膵外科の全国調査を行った。回答のあった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）と比較して、同様の術式での合併症発症に差を認めなかった。AIDS の治療が確立されたことにより、HIV は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する

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）が社会問題となっている本邦においては、肝不全に対する治療の選択肢として肝移植治療を安定して供給することは社会からの要請であり、患者救済のため急務である。本研究の主目的は、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5cm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う。

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の評価、適応基準の妥当性、周術期プロトコルの検証・確率

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

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、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。

⑤肝線維化メカニズムの解明

本研究班において、全国で肝移植を施行された症例10例を対象として移植時摘出肝の組織を用いて解析を行い、肝線維化を抑制するとされるmicroRNA(miRNA)101が重複感染症例で発現低下していることを示した

(Miyasaki et al. Ann Transplant)。同様に、肝移植後のmiRNAの発現を、重複感染症例に対する肝移植の経験が豊富なイタリアUdine大学と共同で術後肝生検の組織を用いて解析を行った。

⑥重複感染者におけるHCV SVR後の肝機能推移

重複患者で長崎大学病院に肝機能スクリーニングのため当院を受診した47例のうち、複数回の受診歴があり初診時に既に肝硬変に進展していた9症例(HCVRNA陽性症例:6例(平均follow-up期間:3.7年)、以前の抗ウイルス療法によりHCV RNAが陰性化した症例:3例(平均follow-up期間:4.8年))を対象とし解析を行った。これら症例のfollow-up中の肝予備能推移についてMELD score、Child-Pugh grade、ICGR15およびアジアロ肝シンチ LHL15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。

(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。現在まで、本研究班にて5例脳死肝移植（長崎大3例、北海道大1例、慶応大1例）を行った。特に北海道大学の症例は門脈圧亢進症により血小板低値であるが広汎な抗HLA抗体を有し手術時の血小板製剤の確保が困難であったため、待機期間中にトロンボポエチン受容体作動薬（ロミプレート®）を間欠的に投与して血小板数をほぼ正常化して移植に臨むことができた。今までの研究成果とこれらの症例の周術期管理をもとに『血液製剤によるHIV/HCV重複感染症例に対する肝移植のベストプラクティス』としてまとめ、発刊した。

現在、脳死肝移植登録中は5名であり、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。本研究班で行った5例脳死肝移植（長崎大学、北海道大学、慶應大学）症例は、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 44 件へ研究参加の可否と症例数について 1 次アンケートとして問い合わせた。139 施設より回答を得られ（回答率 31.3%）、参加可能の返答は 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。

⑤肝線維化メカニズムの解明

イタリアUdine大学において重複感染症例

に対して脳死肝移植を行い、術後定期的に肝生検が行われていた症例22例と、HCV単独感染に対して肝移植を行った19例の間でmiRNAの発現を比較した。検体は針生検によるホルマリン固定/パラフィン包埋切片であったが、十分量のRNA抽出が可能であった。肝移植後6か月において組織学的に線維化がみられない時点でも、miRNA101（肝線維化に関連）、122/192（ともに感染・HIV/HCVのreplicationに関連）が重複感染症例において有意に発現低値であった。現在投稿中である。

⑥重複感染者におけるHCV SVR後の肝機能推移

HCV RNA陽性症例の初診時年齢中央値は 36 歳（32-47 歳）、HCV RNA 中央値は 6.5 LogIU/ml であった。HCV RNA genotype は 1a: 3 例、1b: 1 例、3a: 2 例であり、全ての症例がIFN による治療歴があるものの non-responder であった。一方、IFN 治療によりHCV RNA が陰性化していた症例（n=3）の初診時年齢中央値は46歳（38-56）、それぞれ初診時の6, 7, 12年前にHCV RNAは陰性化していた。各症例のMELD score、Child-Pugh grade、ICGR15分値およびLHL15足立の年次変化は、HCV RNA陰性化症例では、ほぼ不変もしくは改善していた。それに対して、HCV RNA要請症例では、経時的に予備能が低下する傾向がみられた。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の成績は、HCV 単独感染者に対するものよりも成績が低下することが知られており、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があるが、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。また移植後の予後を左右する要因として HCV 再燃が挙げられるが、DAA による極めて有効な新規治療が開発されており、重複感染症例においてもその有効性が報告されており (Navarro et al. J Antimicrob Chemother. 2017)、どのような症例が SVR 後も肝予備能が改善しないのか、検討を進める必要がある。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、本邦の肝癌診療ガイドラインに沿った標準治療が適切に施行されていない可能性があった。Child-A 分類で単発症例は大きさにより肝切除が第一選択となるが、単発 11 例中手術を施行された症例はなく、5 例が再発し 4 例が再発死していた。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。

重複感染の肝組織像としていわゆる非硬変性門脈圧亢進症 (NCPH) が特徴であるが、そのメカニズム解明から予防治療や肝移植登録のタイミングを明らかにするため、Udine 大学と共同研究を行った。以前の本研究成果から、移植を施行された非代償性肝硬変の摘出肝組織中の miRNA101/149 (いずれも肝線維化を抑制) が HCV 単独感染症例と比較して低発現であることがわかった (Miyaaki/Takatsuki et al. Ann Transplant 2017)。

今回は肝移植後の miRNA の変化を、肝針生検のパラフィン包埋小切片からでも解析に足る十分量の RNA 抽出が可能であり、肝移植後 6 か月において組織学的に線維化がみ

られない時点でも、miRNA101（肝線維化に関連）、122/192（ともに感染・HIV/HCV の replicationに関連）が重複感染症例において有意に発現低値であった。線維化マーカーとして早期発見や予防治療につながる可能性のある知見であり、引き続きその意義や利用についての研究を継続する必要がある。

また、インターフェロンフリーの direct acting antivirals(DAA)治療により重複感染者でも高率にウイルス排除が可能な時代となってきた。SVR 達成症例の検討によると、ウイルス排除後、肝機能は不変もしくは改善傾向にあった。

昨今、肝硬変症例における HCV 排除後の肝予備能改善は、‘Point-of-No-Return’ と称される HCV 排除時の肝病態進行により規定されることとした考えが提唱されている。すなわちある程度肝予備能低下が進行していると、HCV 排除によっても肝予備能改善が期待できない、とされ、特に非硬変性門脈圧亢進症(NCPH)といわれる特殊な病態の比率が高い重複感染症例においては、HCV 単独感染症例とは異なる Point-of-No-Return が存在する可能性も考えられる。

今後、IFN-free DAA 療法は非代償性肝硬変症例にまで適応は拡大され、重複感染症例においてもより HCV 排除が達成される症例が増加すると思われる。重複感染症例において HCV 排除における Point-of-No-Return を明らかにしていく必要があるが、今後長期的な肝機能改善も十分期待できるものと思われる。現在、重複感染者の脳死肝移植登録の緊急度はランクアップが認められているが、HCV 排除が達成された症例に関して、ランクアップシステムを適応するか、慎重に検討する必要がある。

E. 結論

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の脳死肝移植登録基準や周術期管理を確立し、肝移植適応のある患者さんに対して、速やかに脳死登録を行い、脳死肝移植を実行でき、良好な経過を得た。今後、現行の肝移植

適応症例をなるべく多く拾い上げ、薬害被害者の救済を継続していく。

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

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

- intake after liver transplantation: A multicenter, randomized controlled trial. *Nutrition*. 2018;54:68-75.
6. Aibara N, Ohyama K, Hidaka M, Kishikawa N, Miyata Y, Takatsuki M, Eguchi S, Kuroda N. Immune complexome analysis of antigens in circulating immune complexes from patients with acute cellular rejection after living donor liver transplantation. *Transpl Immunol*. 2018 ;48:60-64.
 7. Shirabe K, Eguchi S, Okajima H, Hasegawa K, Marubashi S, Umeshita K, Kawasaki S, Yanaga K, Shimada M, Kaido T, Kawagishi N, Taketomi A, Mizuta K, Kokudo N, Uemoto S, Maehara Y; Japanese Liver Transplantation Society. Current Status of Surgical Incisions Used in Donors During Living Related Liver Transplantation-A Nationwide Survey in Japan. *Transplantation*. 2018 ;102:1293-1299.
 8. Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Okada S, Ono S, Adachi T, Eguchi S. A prospective single-institute study of the impact of Daikenchuto on the early postoperative outcome after living donor liver transplantation. *Asian J Surg*. 2019;42:126-130.
 9. Hara T, Soyama A, Hidaka M, Natsuda K, Adachi T, Ono S, Okada S, Hamada T, Takatsuki M, Eguchi S. Pretransplant serum procalcitonin level for prediction of early post-transplant sepsis in living donor liver transplantation. *Hepatol Res*. 2018;48:383-390.
 10. Eguchi S, Soyama A, Hara T, Natsuda K, Okada S, Hamada T, Kosaka T, Ono S, Adachi T, Hidaka M, Takatsuki M. Standardized hybrid living donor hemihepatectomy in adult-to-adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2018;24:363-368.
 11. Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. PNPLA3 as a liver steatosis risk factor following living-donor liver transplantation for hepatitis C. *Hepatol Res*. 2018;48:E335-E339.
 12. Hanada M, Soyama A, Hidaka M, Nagura H, Oikawa M, Tsuji A, Kasawara KT, Mathur S, Reid WD, Takatsuki M, Eguchi S, Koza R. Effects of quadriceps muscle neuromuscular electrical stimulation in living donor liver transplant recipients: phase-II single-blinded randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2019; 33: 875-884.
 13. Kosaka T, Eguchi S, Hidaka M, Adachi T, Yoshino K, Kanetaka K, Takatsuki M, Ito S. IVC angioplasty using an autologous vascular graft for IVC stenosis due to metallic stent in a pediatric liver transplant. *Pediatric Transplantation* 23; e13475.
 14. Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Sasaki R, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. Risk factors and clinical course for liver steatosis or nonalcoholic steatohepatitis after living donor liver transplantation. *Transplantation* 2019;103: 109-112.
 15. Morinaga Y, Sawayama Y, Hidaka M, Mori S, Taguchi J, Takatsuki M, Eguchi S, Miyazaki Y, Yanagihara K. Diagnostic Utility of Cytomegalovirus Nucleic Acid Testing during Antigenemia-Guided Cytomegalovirus Monitoring after Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Liver Transplantation. *Tohoku J Exp Med*. 2019.247; 179-187.
 16. Pravisani R, Soyama A, Isola M, Sadykov N, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Baccarani U, Risaliti A, Eguchi S. Chronological changes in skeletal muscle mass following living-donor liver transplantation: An analysis of the predictive factors for long-term post-transplant low muscularity. *Clin Transplant*. 2019; 17: e13495.
 17. Pravisani R, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Kanetaka K, Eguchi S. Relationship Between Venous Drainage Patterns and Regeneration of Segments 5 and 8 in Right Lobe Grafts in Adult Living-Donor Liver Transplant Recipients. *Experimental and Clinical Transplantation*. *HepatoBiliary Surg Nutr*. 17; 768-774.
 18. Pravisani R, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Eguchi S. Impact of the Inferior Right Hepatic Veins on Right Liver Lobe Regeneration in Living-

- Donor Liver Transplant: 3-Dimensional Computed Tomography Scan Analyses in Donors and Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2019, 17; 768-774.
19. Soyama A, Kugiyama T, Hara T, Hidaka M, Hamada T, Okada S, Adachi T, Ono S, Takatsuki M, Eguchi S. Efficacy of an artificial pancreas device for achieving tight perioperative glycemic control in living donor liver transplantation. *Artif Organs*. 2019, 43; 270-277.
 20. Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Okada S, Ono S, Adachi T, Eguchi S. A prospective single-institute study of the impact of Daikenchuto on the early postoperative outcome after living donor liver transplantation. *Asian J Surg*. 2019, 42; 126-130.
 21. Yoshimoto T, Eguchi S, Natsuda K, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hamada T, Huang Y, Kanetaka K, Takatsuki M. Relationship between various hepatic function scores and the formation of esophageal varices in patients with HIV/HCV coinfection due to contaminated blood products for hemophilia. *Hepatol Res*. 2019, 49; 147-152.
 22. 濱田隆志, 江口 晋, 田中飛鳥, 井手健太郎, 大段秀樹. クロスマッチ陽性時における肝腎同時移植の適応に関するコンセンサスメETING報告 移植, 2019, 54; 45-49.
 23. 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.
 24. 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*. 2020;50(4):419-425.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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）
総括研究報告書
血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の肝移植に関する研究
主任研究者 江口 晋
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

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

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

分担研究者

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

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

本年度は、①重複感染症例における肝線維化メカニズムの解明、②肝細胞癌の全国調査、③ACC救済医療室との連携、について研究を展開した。

肝線維化メカニズムの解明

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

肝細胞癌調査

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

ACC救済医療室との連携

国立国際医療研究センター/エイズ治療・研究開発センター（ACC）の救済医療室と連携し、全国の重複患者で肝移植適応のある可能性のある症例の相談を受け入れた。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際して、インフォームド

コンセントのもと、被験者の不利益にならないように万全の対策を立てる。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持する。

C. 研究結果

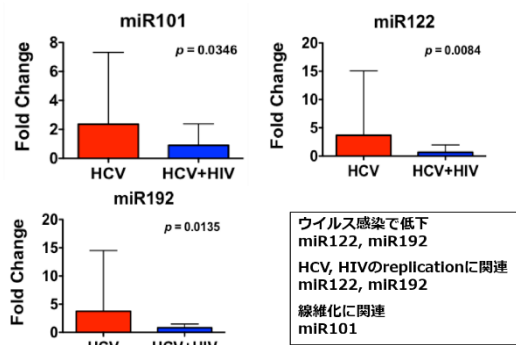
脳死肝移植施行例

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

肝線維化メカニズムの解明

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

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



肝細胞癌調査

現在、日本肝癌研究会の肝癌登録データベースに HIV 感染有無の項目を追加し、全国症例の前向きな登録が可能となっている。また、後方視的研究として全国のエイズ診療拠点施設 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。

ACC救済医療室との連携

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

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の成績は、HCV 単独感染者に対するものよりも成績が低下することが知られており、その主な原因として急激に進行する肝不全への対応が遅れることが問題となっていた。そのため、昨年度までの研究で脳死肝移植登録の順位（緊急度）をランクアップし、より早期に肝移植を施行することが可能となっているが、そもそもなぜ重複感染症例が急激な線維化進行から肝不全に到るかは不明である。重複感染の肝組織像としていわゆる非硬変性門脈圧亢進症（NCPH）が特徴であるが、そのメカニズム解明から予防治療や肝移植登録のタイミングを明らかにするため、Udine 大学と共同研究を行った。以前の本研究成果から、移植を施行された非代償性肝硬変の摘出肝組織中の miRNA101/149（いずれも肝線維化を抑制）が HCV 単独感染症例と比較して低発現であることがわかってきたため（Miyaaki/Takatsuki et al. Ann Transplant 2017）、今回は肝移植後の miRNA の変化を調査することとした。肝針生検のホルマリン固定パラフィン包埋小切片からでも解析に足る十分量の RNA 抽出が可能であり、肝移植後 6 か月において組織学的に線維化がみられない時点でも、miRNA101（肝線維化に関連）、122/192（ともに感染・HIV/HCV の replication に関連）が重複感染症例において有意に発現低値であった。線維化マーカーとして早期発見や予防治療につながる可能性の

ある知見であり、引き続きその意義や利用についての研究を継続する必要がある。

また、HCCの合併については文献的にHCV単独の場合と比較して、・若年発症が多い、・瀰漫/浸潤型が多い、・CD4数で予後が規定される、等の報告があるが、国内の血液製剤による感染者のデータは不明であった。今回、全国のエイズ診療拠点病院より24例の症例が集積されたが、アンケートの回収率は31%と十分とはいえず、正確な実態が明らかになったとはいえない点もある。少ない症例の解析から明らかになったことは、おそらく血友病による出血やHIV治療との関連からか、本邦の肝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、11例中手術を施行された症例はなく、5例が再発し4例が再発死していた。この結果をもとに、今後適切な治療を可及的に施行するように提案していくとともに、血友病症例に対する、特に肝胆膵外科の高侵襲手術(高難度手術)について全国調査を展開していく予定である。

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

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hibi T, Eguchi S, Egawa H. Evolution of living donor liver transplantation: a global perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:388-389.

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

3. Nishida N, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Sci Rep.* 2018;8:8071.

4. Eguchi S, Hibi T, Egawa H. Liver transplantation: Japanese

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

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

19. 末廣智之, 宮明寿光, 柴田英貴, 三馬
聡, 田浦直太, 曾山明彦, 日高匡章, 高槻
光寿, 江口 晋, 中尾一彦
肝移植が骨代謝に与える影響
第 22 回日本肝臓学会大会 (JDDW) 神戸
2018.11.1-4
20. 江口 晋 血液製剤による HIV/HCV
重複感染患者に対する肝移植
第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会
2018.12.2-4
21. 高槻光寿, 夏田孔史, 江口 晋
血液製剤による HIV/HCV 重複感染者
に対する肝移植: 本邦の現状
第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会
2018.12.2-4
22. Pravisani R, Baccarani U, Bulfoni M,
Cesselli D, Lorenzin D, Marzinotto S,
Cherchi V, Adani G.L, Pravisani R,
Turetta M, Neltrami A.P, Righi E,
Terrosu G, Okada N, Bassetti M, Di
Loreto C, Takatsuki M, Eguchi S,
Risaliti A
Different miRNA expression in
transplanted livers of HCV mono-
infected and HCV/HIV co-infected
recipients.
第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会
2018.12.2-4

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含
む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

研究要旨

本年度、研究班として2例の脳死肝移植（1例肝移植、1例肝腎同時移植）を施行し、術後良好な経過を得ている。現在までに全国で5例の脳死肝移植を施行してフォロー中であり、その臨床経過をアップデートし解析した。また、潜在的に肝移植適応となる患者の拾い上げのため、国立国際医療研究センター/エイズ治療・研究開発センター（ACC）の救済医療室と連携し、全国の重複患者で肝移植適応の可能性がある症例の相談を受け入れ、現在までに5例の相談事例をフォロー中である。

加えて全国の血友病患者に対する肝胆膵外科の全国調査を行った。現在、回答のあった27例を解析、術式では肝切除が一番多く15例であった。合併症は9例に認め、うち2例が術後出血であった。肝切除症例ではALBI Grade2/3でGrade1と比較して有意に出血量、合併症が多かった。現在も症例集積中である。また、肝移植適応を考慮する際、適応に関わる肝細胞癌の全国調査を行い、『Child-A かつ単発』であっても肝切除を行われていない症例が多く存在することが明らかとなり、診療ガイドラインに沿った適切な治療が施行されていない可能性が示唆された。

分担研究者

江川 裕人（東京女子医科大学 消化器外科 教授）
江口 英利（大阪大学大学院 消化器外科 教授）
上平 朝子（大阪医療センター 感染症内科 科長）
遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 診療准教授）
玄田 拓哉（順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 教授）
嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 部長）
篠田 昌宏（慶應義塾大学医学部 外科（一般・消化器） 准教授）
高槻 光寿（琉球大学大学院 消化器・一般外科 教授）
塚田 訓久（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長）
中尾 一彦（長崎大学大学院 消化器内科 教授）
長谷川 潔（東京大学大学院医学研究所 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授）
原 哲也（長崎大学大学院 麻酔科 教授）
八橋 弘（長崎医療センター臨床研究センター 副院長）
四柳 宏（東京大学医科学研究所 教授）

A. 研究目的

血液製剤を介しての HIV/HCV 重複感染（以下重複感染）が社会問題となっている本邦においては、肝不全に対する治療の選択肢として肝移植治療を安定して供給することは社会からの要請であり、患者救済のため急務である。本研究の主目的は、HIV/HCV 重複感染者における肝移植適応基

準の確立、および当該患者さんに対する速やかな肝移植登録と実施、移植周術期のプロトコルを確立することである。また、同時に重複感染症例の肝細胞癌（HCC）に対する治療の特徴、HCV に対する SVR 症例での肝移植適応の確立、血友病患者での肝胆膵外科手術の現況調査、肝線維化進行のメカニズムについて、研究を行い、当該患者に対す

るより良い移植医療の提供を目的とする。

B. 研究方法

2019年5月、脳死肝移植登録の登録基準が従来のChild-Pugh分類からMELDスコアへ移行するにあたり、当研究班で策定した緊急度ランクアップも変更に対応できるように整備した。

本年度は、①重複感染患者における肝移植の実施と、周術期プロトコルの検証と確立(ACC救済医療室との連携)、②肝細胞癌の全国調査、③血友病患者での肝胆膵外科手術の調査、④重複感染における肝線維化メカニズムの解明、について研究を展開した。

①HIV/HCV重複感染患者における肝移植適応基準の妥当性、周術期プロトコルの検証・確率

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

重複患者で肝移植適応のある可能性のある症例の相談を受け入れた。

②肝細胞癌調査

HCV感染はHCCの高リスクであり、HCCは肝移植の成績を左右する重要な因子であるため、HCC合併の実態を全国のエイズ診療拠点病院へアンケート調査した。

③血友病患者での肝胆膵外科手術の調査

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

④肝線維化メカニズムの解明

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

①脳死肝移植施行例

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

ACC救済医療室との連携

ACC 救済医療室と連携し脳死肝移植登録と肝硬変症例の支援についての個別相談を受け入れ、現在までに6例の事例を対応し、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。

②肝細胞癌調査

現在、日本肝癌研究会の肝癌登録データベースに HIV 感染有無の項目を追加し、全国症例の前向きな登録が可能となっている。また、後方視的研究として全国のエイズ診療拠点施設 444 件へ研究参加の可否と症例数について 1 次アンケートとして問い合わせた。139 施設より回答を得られ（回答率 31.3%）、参加可能の返答は 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。

③血友病患者での肝胆膵外科手術の調査

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

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

④肝線維化メカニズムの解明

イタリアUdine大学において重複感染症例に対して脳死肝移植を行い、術後定期的に肝生検が行われていた症例22例と、HCV単独感染に対して肝移植を行った19例の間でmiRNAの発現を比較した。検体は針生検によるホルマリン固定/パラフィン包埋切片であったが、十分量のRNA抽出が可能であった。肝移植後6か月において組織学的に線維化がみられない時点でも、miRNA101（肝線維化に関連）、122/192（ともに感染・HIV/HCVのreplicationに関連）が重複感染症例において有意に発現低値であった。現在投稿中である。

D. 考察

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

現在、本邦で最も多数の HIV 症例を診療、データ豊富な ACC の救済医療室と連携し、全国の症例について肝移植適応や肝硬変診療についての相談を受け入れることとした。現在 5 例の事案を対応し、うち 2 例は本年度、肝移植適応と判断、脳死登録後、2 例（1 例脳死肝移植、1 例脳死肝腎移植）の脳死肝移植を施行した。

今後も、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さないよう心掛けていく必要がある。

また、HCC の合併については文献的に HCV 単独の場合と比較して若年発症・瀰漫/浸潤型が多い、・CD4 数で予後が規定される、等の報告があるが、国内の血液製剤による感染者のデータは不明であった。今回、全国のエイズ診療拠点病院より 24 例の症例が集積されたが、アンケートの回収率は 31%と十分とはいえず、正確な実態が明らかになったとはいえない点もある。少ない症例の解析から明らかになったことは、おそらく血友病による出血や HIV 治療との関連からか、本邦の肝癌診療ガイドラインに沿った標準治療が適切に施行されていない可能性があった。Child-A 分類で単発症例は大きさにより肝切除が第一選択となるが、単発 11 例中手術を施行された症例はなく、5 例が再発し 4 例が再発死していた。ChildA, 単発に絞ると 6 例中、手術症例はなく、3 例再発死亡を認めた。

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

も集積を続け、来年度、解析を終了し、報告する予定である。

重複感染の肝組織像としていわゆる非硬変性門脈圧亢進症 (NCPH) が特徴であるが、そのメカニズム解明から予防治療や肝移植登録のタイミングを明らかにするため、Udine 大学と共同研究を行った。以前の本研究成果から、移植を施行された非代償性肝硬変の摘出肝組織中の miRNA101/149(いずれも肝線維化を抑制)が HCV 単独感染症例と比較して低発現であることがわかった (Miyaaki/Takatsuki et al. Ann Transplant 2017)。

今回は肝移植後の miRNA の変化を、肝針生検のパラフィン包埋小切片からでも解析に足る分量の RNA 抽出が可能であり、肝移植後 6 か月において組織学的に線維化がみられない時点でも、miRNA101 (肝線維化に関連)、122/192 (ともに感染・HIV/HCV の replication に関連)が重複感染症例において有意に発現低値であった。線維化マーカーとして早期発見や予防治療につながる可能性のある知見であり、引き続きその意義や利用についての研究を継続する必要がある。

また、インターフェロンフリーの direct acting antivirals (DAA) 治療により重複感染者でも高率にウイルス排除が可能な時代となってきたため、SVR 達成症例の肝移植適応をどうするか、今後の重要なテーマとなる。

E. 結論

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の脳死肝移植登録基準や周術期管理を確立し、肝移植適応のある患者さんに対して、速やかに脳死登録を行い、脳死肝移植を実行でき、良好な経過を得た。

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

また、肝線維化メカニズム解明により適切な肝移植のタイミング、さらに肝移植を回避できるような予防治療の確立を目指し

ていく。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

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

- Patterns and Regeneration of Segments 5 and 8 in Right Lobe Grafts in Adult Living-Donor Liver Transplant Recipients. *Experimental and Clinical Transplantation. HepatoBiliary Surg Nutr.* 17; 768-774.
7. Pravisani R, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Eguchi S. Impact of the Inferior Right Hepatic Veins on Right Liver Lobe Regeneration in Living-Donor Liver Transplant: 3-Dimensional Computed Tomography Scan Analyses in Donors and Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2019, 17; 768-774.
 8. Soyama A, Kugiyama T, Hara T, Hidaka M, Hamada T, Okada S, Adachi T, Ono S, Takatsuki M, Eguchi S. Efficacy of an artificial pancreas device for achieving tight perioperative glycemic control in living donor liver transplantation. *Artif Organs.* 2019, 43; 270-277.
 9. Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Okada S, Ono S, Adachi T, Eguchi S. A prospective single-institute study of the impact of Daikenchuto on the early postoperative outcome after living donor liver transplantation. *Asian J Surg.* 2019, 42; 126-130.
 10. Yoshimoto T, Eguchi S, Natsuda K, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hamada T, Huang Y, Kanetaka K, Takatsuki M. Relationship between various hepatic function scores and the formation of esophageal varices in patients with HIV/HCV coinfection due to contaminated blood products for hemophilia. *Hepatol Res.* 2019, 49; 147-152.
 11. 濱田隆志, 江口 晋, 田中飛鳥, 井手健太郎, 大段秀樹. クロスマッチ陽性時における肝腎同時移植の適応に関するコンセンサスメETING報告 移植, 2019, 54; 45-49.
2. 学会発表
 1. Susumu Eguchi, Riccardo Pravisani, Mitsuhisa Takatsuki, Umberto Baccarani, Masaaki Hidaka, Koji Natsuda, Andrea Risaliti. Fibrosis-related miRNA expression profiles in end-stage liver disease candidates to liver transplantation: comparative study between Western and Eastern patients. ILTS 25th Annual International Congress. Poster session, Tronto, 2019/5/15-18.
 2. Eguchi S, Kosaka T, Hidaka M, Natsuda K, Hara T, Ono S, Adachi T, Kanetaka K, Takatsuki M. IVC ANGIOPLASTY USING AN AUTOLOGOUS VASCULAR GRAFT FOR IVC STENOSIS DUE TO METALLIC STENT IN A PEDIATRIC LIVER TRANSPLANT. 19th Congress of European Society for organ transplantation. E-poster, 2019. Copenhagen, 2019/9/15-18
 3. Yasuhiro Maruya, Florian Pecquenard, Masaaki Hidaka, Shinichiro Ono, Koji Natsuda, Tomohiko Adachi, Satomi Okada, Mitsuhisa Takatsuki, Susumu Eguchi. EFFECT OF SPLENECTOMY ON POSTOPERATIVE PLATELET COUNT AND LIVER VOLUME INCREASE AFTER LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION. 19th Congress of European Society for organ transplantation. E-poster, 2019. Copenhagen, 2019/9/15-18.
 4. M. Hidaka, M. Takatsuki, K Natsuda, T. Adachi, S. Ono, Y Maruya, S. Okada, T. Hamada, T. Miyoshi, S. Eguchi. OUTCOMES OF LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION, HEPATIC RESECTION AND LOCAL THERAPY FOR HCC OF LESS THAN THREE NODULES MEASURING LESS THAN 3CM. 19th Congress of European Society for organ transplantation. E-poster, 2019. Copenhagen, 2019/9/15-18.
 5. Eguchi S. How I do it: Difficult total hepatectomy in LDLT. The 31st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists Bangkok, 2019/10/03-05.
 6. 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 岡田怜美, 濱田隆志, 前川恭一郎, 山口 峻, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋 術前 ICU 管理を要した急性肝不全に対する生体肝移植の短期予後とリスク因子の検討 第 55 回日本腹部救急医学会総会 仙台 2019/3/7-8.
 7. 小坂太一郎, 吉田拓哉, 山根裕介, 田浦康明, 高槻光寿, 江口 晋 第 31 回日本

- 小腸移植研究会 東京 2019/3/9
8. 高槻光寿, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 飛永修一, 夏田孔史, 丸屋安広, 田淵 聡, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 江石清行, 江口 晋 高度脈管浸潤腫瘍における肝移植手術手技の応用: 肝静脈再建・体外肝切除・自己肝移植 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.
 9. 夏田孔史, 高槻光寿, 日高匡章, 江口 晋 HIV/HCV 重複感染者の食道静脈瘤検出における APRI・FIB4 の有用性 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.
 10. 丸屋安広, 日高匡章, 飛永修一, 足立智彦, 大野慎一郎, 夏田孔史, 田淵 聡, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋 脾摘および術後血小板数は肝移植術後肝再生に影響するか 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.
 11. 蔵満 薫, 縄田 寛, 陳 豊史, 江口 晋, 伊藤泰平, 市丸直嗣, 上野豪久, 剣持 敬, 河地茂行, 横田裕行, 江川裕人 移植医の働き方改革を目指して 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.
 12. 宮明寿光, 江口 晋, 中尾一彦 当院での肝臓移植医療における肝臓内科医としての取り組みについて 第 55 回日本肝臓学会総会 東京 2019/5/30-31.
 13. 高槻光寿, 濱田隆志, 日高匡章, 夏田孔史, 釘山統太, 田中貴之, 吉元智子, 三好敬之, 村上俊介, 大野慎一郎, 足立智彦, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 江口 晋 生体肝移植における門脈圧亢進症に伴う側副血行路処理: 当科の方針 第 26 回日本門脈圧亢進症学会 下関 2019/6/12-13.
 14. Susumu Eguchi. How to avoid technical complication in adult donor hepatectomy. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 高松 2019/6/13-15
 15. Mitsuhsisa Takatsuki, Masaaki Hidaka, Koji Natsuda, Yasuhiro Maruya, Shinichiro Ono, Tomohiko Adachi, Susumu Eguchi. A prospective single-institute study of the impact of Daikenchuto on the early postoperative outcome after living donor liver transplantation. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 高松 2019/6/13-15.
 16. Yasuhiro Maruya, Shinichiro Ono, Masaaki Hidaka, Koushi Natsuda, Tomohiko Adachi, Mitsuhsisa Takatsuki, Susumu Eguchi. The clinical outcome of deceased donor liver transplantation in single center experience. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 高松 2019/6/13-15.
 17. Masaaki Hidaka, Koji Natsuda, Shinichiro Ono, Tomohiko Adachi, Yasuhiro Maruya, Takashi Hamada, Takayuki Miyoshi, Shuichi Tobinaga, Mitsuhsisa Takatsuki, Susumu Eguchi. Outcomes of Living donor liver transplantation, Hepatic resection and Local therapy for HCC of less than three nodules measuring less than 3cm. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 高松 2019/6/13-15
 18. 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 釘山統太, 岡田怜美, 濱田隆志, 三好敬之, 山口 峻, 三馬 聡, 宮明寿光, 高槻光寿, 中尾一彦, 江口 晋 ミラノ基準内 (3cm, 3 個以内) 肝細胞癌に対する肝移植の位置づけ一局所療法の成績と全肝検索からの検討一 第 55 回日本肝癌研究会 東京 2019/7/4-5.
 19. 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 濱田隆志, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋. ハイリスク患者(術前 ICU 症例, 維持透析)に対する生体肝移植の成績 第 74 回日本消化器外科学会 東京 2019/7/17-19.
 20. 夏田孔史, 高槻光寿, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 濱田隆志, 三好敬之, 金高賢悟, 江口 晋 生体肝移植ドナーにおける胆道合併症の予防と対応 第 74 回日本消化器外科学会 東京 2019/7/17-19.
 21. 高槻光寿, 日高匡章, 夏田孔史, 釘山統太, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 三好敬之, 金高賢悟, 宮明寿光, 三馬 聡, 市川辰樹, 中尾一彦, 江口 晋 Sustainable で Attractive な肝移植医療を目指して: 長崎大学の体制 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
 22. 日高匡章, 夏田孔史, 釘山統太, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 濱田隆志, 三好敬之, 宮明寿光, 三馬 聡, 北村峰昭, 西野友哉, 高槻光寿, 江口 晋 肝移植長期成績の向上にむけて 一 定期スクリーニング(de novo 悪性腫瘍)の重要性と腎障害の影響一 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.

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

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
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、正確な実態が明らかになったとはいえない。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、本邦の肝癌診療ガイドラインに沿った標準治療が適切に施行されていない可能性があった。Child-A分類で単発症例は大きさにより肝切除が第一選択となるが、単発11例中手術を施行された症例はなく、5例が再発し4例が再発死していた。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、Child A 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. *Hepato 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 |

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
Hibi T, <u>Eguchi S</u> , Egawa H.	Evolution of living donor liver transplantation: a global perspective.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	25	388-389.	2018
Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Shibata H, Taura N, <u>Eguchi S</u> , Nakao K.	Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation.	Hepatology Res.	48	1045-1054	2018
Nishida N, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, <u>Eguchi S</u> , Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.	NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population.	Sci Rep	8	8071	2018
<u>Eguchi S</u> , Hibi T, Egawa H.	Liver transplantation: Japanese contributions.	J Gastroenterol.			2018 May 14
Kaido T, Shinoda M, Inomata Y, Yagi T, Akamatsu N, Takada Y, Ohdan H, Shimamura T, Ogura Y, <u>Eguchi S</u> , Eguchi H, Ogata S, Yoshizumi T, Ikegami T, Yamamoto M, Morita S, Uemoto S.	Effect of herbal medicine daikenchuto on oral and enteral caloric intake after liver transplantation: A multicenter, randomized controlled trial.	Nutrition.	54	68-75	2018
Aibara N, Ohyama K, Hidaka M, Kishikawa N, Miyata Y,	Immune complexome analysis of antigens in circulating	Transpl Immunol.	48	60-64	2018

Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Kuroda N.	immune complexes from patients with acute cellular rejection after living donor liver transplantation.				
Shirabe K, <u>Eguchi S</u> , Okajima H, Hasegawa K, Marubashi S, Umeshita K, Kawasaki S, Yanaga K, Shimada M, Kaido T, Kawagishi N, Taketomi A, Mizuta K, Kokudo N, Uemoto S, Maehara Y;	Current Status of Surgical Incisions Used in Donors During Living Related Liver Transplantation-A Nationwide Survey in Japan.	Transplantation	102	1293-1299.	2018
Hara T, Soyama A, Hidaka M, Natsuda K, Adachi T, Ono S, Okada S, Hamada T, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> .	Pretransplant serum procalcitonin level for prediction of early post-transplant sepsis in living donor liver transplantation.	Hepatol Res.	48	383-390.	2018
<u>Eguchi S</u> , Soyama A, Hara T, Natsuda K, Okada S, Hamada T, Kosaka T, Ono S, Adachi T, Hidaka M, Takatsuki M.	Standardized hybrid living donor hemihepatectomy in adult-to-adult living donor liver transplantation.	Liver Transpl.	24	363-368	2018
Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Nakao K.	PNPLA3 as a liver steatosis risk factor following living-donor liver transplantation for hepatitis C.	Hepatol Res.	48	E335-E339	2018
Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Okada S, Ono S, Adachi T, Eguchi S	A prospective single-institute study of the impact of Daikenchuto on the early postoperative outcome after living donor liver transplantation.	Asian J Surg	42(1)	126-130	2019
Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Sasaki R, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K	Risk factors and clinical course for liver steatosis or nonalcoholic steatohepatitis after living donor liver transplantation.	Transplantation	103(1)	109-112	2019
Hanada M, Soyama A, Hidaka M, Nagura H, Oikawa M, Tsuji A,	Effects of quadriceps muscle neuromuscular electrical stimulation in	Clin Rehabil	33	875-884	2019

Kasawara KT, Mathur S, Reid WD, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Koza R.	living donor liver transplant recipients: phase-II single-blinded randomized controlled trial.				
Kosaka T, <u>Eguchi S</u> , Hidaka M, Adachi T, Yoshino K, Kanetaka K, Takatsuki M, Ito S.	IVC angioplasty using an autologous vascular graft for IVC stenosis due to metallic stent in a pediatric liver transplant.	Pediatric Transplantatation	23;	e13475.	2019
Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Sasaki R, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Nakao K.	Risk factors and clinical course for liver steatosis or nonalcoholic steatohepatitis after living donor liver transplantation.	Transplantation	103	109-112	2019
Morinaga Y, Sawayama Y, Hidaka M, Mori S, Taguchi J, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Miyazaki Y, Yanagihara K.	Diagnostic Utility of Cytomegalovirus Nucleic Acid Testing during Antigenemia-Guided Cytomegalovirus Monitoring after Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Liver Transplantation.	Tohoku J Exp Med	247	179-187	2019
Pravisani R, Soyama A, Isola M, Sadykov N, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Baccarani U, Risaliti A, <u>Eguchi S</u> .	Chronological changes in skeletal muscle mass following living-donor liver transplantation: An analysis of the predictive factors for long-term post-transplant low muscularity.	Clin Transplant.	17	e13495.	2019
Pravisani R, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Kanetaka K, <u>Eguchi S</u> .	Relationship Between Venous Drainage Patterns and Regeneration of Segments 5 and 8 in Right Lobe Grafts in Adult Living-Donor Liver Transplant Recipients. Experimental and Clinical Transplantation.	HepatoBiliary Surg Nutr.	17	768-774	2019
Pravisani R, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T,	Impact of the Inferior Right Hepatic Veins on Right Liver Lobe Regeneration in	Exp Clin Transplant	17	768-774	2019

Hamada T, <u>Eguchi S.</u>	Living-Donor Liver Transplant: 3-Dimensional Computed Tomography Scan Analyses in Donors and Recipients.				
Soyama A, Kugiyama T, Hara T, Hidaka M, Hamada T, Okada S, Adachi T, Ono S, Takatsuki M, <u>Eguchi S.</u>	Efficacy of an artificial pancreas device for achieving tight perioperative glycemic control in living donor liver transplantation	Artif Organs	43	270-277	2019
濱田隆志, <u>江口 晋</u> , 田中飛鳥, 井手健太郎, 大段秀樹.	クロスマッチ陽性時における肝腎同時移植の適応に関するコンセンサスメETING報告	移植	54	45-49	2019
<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, Yatsunami 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	Hepatology 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	Tohoku J. Exp. Med	250	87-93	2020

<u>S.</u>	Liver Transplantation: Predictors for Postoperative Multi-Organ Dysfunction Syndrome.				
ecquenard F, Hidaka M, Natsuda K, Kugiyama T, Hamada T, Miyoshi T, Huang Y, Tanaka T, Ono S, Adachi T, Kanetaka K, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u>	Living Donor Liver Transplantation Using a Right Lobe Graft With a Rare Segment 5 Cystohepatic Bile Duct Anatomical Variant.	Liver Transpl	26 (8)	1060-1063	2020
Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Sasaki R, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Nakao K.	Risk factors and clinical course for liver steatosis or nonalcoholic steatohepatitis after living donor liver transplantation.	Transplantation.	103 (1)	109-112	2019;
<u>Eguchi S</u> , 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, <u>Eguchi S</u> .	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, <u>Eguchi S</u> .	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	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

Y, Kanetaka K, <u>Eguchi S.</u>					
Zhou W, Kanetaka K, Yoneda A, Kobayashi S, Hidaka M, <u>Eguchi S</u>	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.	77	614-617.	2020
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