

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 重複感染患者に対する
肝移植を含めた外科治療に関する研究

令和 3 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

令和 4 (2022) 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)	6
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)	9
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. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた 外科治療に関する研究----- 遠藤 知之 (北海道大学病院・血液内科 診療准教授)	15
5. 脳死肝移植待機リストにおけるグラフト肝不全患者の分析----- 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)	18
6. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する脳死肝移植実施症例と 登録待機症例----- 嶋村 剛 (北海道大学病院 臓器移植医療部 部長)	20
7. 沖縄県における肝移植の現状----- 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)	23
8. 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)	26
9. 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----- 長谷川 潔 (東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授)	29
10. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する脳死肝移植登録----- 長谷川康 慶應義塾大学医学部外科学 (一般・消化器) 専任講師	32
11. 「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)	34
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)	40
13. C型代償性肝硬変と非代償性肝硬変に対するDAA治療効果： 新規肝発がんと生命予後に関する検討----- 八橋 弘 (国立病院機構長崎医療センター 副院長)	42
14. HIV・HCV 重複感染者のレジストリーによる発癌予測----- 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)	47
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	50
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	56

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 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

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 今年(2021)度から新たな課題(肝移植を含めた外科治療に関する研究)に取り組んでいる。重複感染者(血友病)における悪性腫瘍等に対する外科診療、治療ハンドブック作成を分担研究者と共に開始した。これまで同様重複感染者のうち肝機能悪化した症例の相談を受け、現在、慶応大学、大阪医療センターで脳死肝移植登録の準備を進めている。現在、5名の脳死肝移植待機患者がおり、ドナーが発生した場合、速やかに肝移植を遂行する。またエイズ拠点病院とのインターネットを利用した診察、面談の連携を継続している。本年度、これまでの重複感染患者に対する肝移植（脳死、生体）の成績を調査した。これまで国内で脳死 5 例、生体 12 例の肝移植が施行されていた。成績は 5 年生存率脳死 100%に対して生体 50%と有意に生体肝移植で低下していた。生体肝移植で半年以内に死亡した 4 例の原因は感染症、TMA、HCV 再燃、グラフト不全であった。1年以上経過した症例で SVR が得られなかった 3 例中、2 例グラフト不全で亡くなっていたが、抗ウイルス治療にて SVR が得られた症例は全例生存していた。今後の成績向上が期待される。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さないように、適切な治療を施行するシステム構築が重要である。

共同研究者

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）

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）

長谷川 康（慶應義塾大学医学部外科学（一般・消化器）専任講師）

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

HIV/HCV 重複感染者（以下重複感染者）は近年 HIV による関連死は激減、HCV による肝疾患死が問題となっていた。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。現在までに全国で 5 例脳死肝移植を行い良好な結果を得ている。

2019 年 5 月 MELD スコア基準のスコア加算も実施されており、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 C 型肝硬変に多く合併する肝細胞癌（HCC）について、重複感染者の実態を調査した結果、門脈圧亢進症が軽度な Child-Pugh A でも HCC 発症、以後再発を繰り返している患者も多数存在した。当該患者は徐々に高齢化しており、様々な

悪性腫瘍を発症している。背景として血友病が存在するため、標準的な治療を受けられていない可能性がある。我々が行った全国調査（血友病患者に対する肝胆膵外科手術）では、肝切除に関して切除範囲が狭められ、積極的な治療が控えられている可能性が示唆された。各ブロック拠点病院と連携、当該患者における悪性腫瘍に対して適切な治療が行われるよう情報提供を行っていく。コロナ禍で重複感染者は受診の頻度が低下、各ブロック拠点病院と連携、オンライン診療、面接の推進を図り肝不全へ陥る前に肝移植適応を診断、適切に対処していく。肝移植の適応基準と周術期の最適・最新プロトコルを確立、ACC 救済医療室と連携し患者情報を共有し、適切なタイミングでの移植医療の提示を行うことを大きな目的とする。また血友病合併の重複感染者に対する適切な外科治療の提供と治療ハンドブック作成は薬害患者救命のために急務であり、独創性も極めて高い。

B. 研究方法

①**重複感染者（血友病）における悪性腫瘍等に対する外科診療、治療ガイドライン（ハンドブック）作成**：重複感染者の高齢化に伴い、肝細胞癌以外の様々な悪性腫瘍の罹患が散見される。血友病という背景疾患のため、標準治療が施行されていない領域も見受けられる（HCC 全国調査より）。そのため同様の疾患でも非感染者との予後より低下していく可能性がある。凝固因子（第8、9因子等）が低下する重複感染者（血友病）や一般手術における術中凝固のモニタリングをトロンボエラストグラムにて施行し、ガイドライン作成の一助とする。今後、エイズ拠点病院、四柳班と連携、実態調査を行うとともに、血友病を有する重複感染者に対する外科診療、治療ガイドラインの作成を、本研究班の目標の一つとする。

②**HIV/HCV 重複感染者における肝移植周術期プロトコルの改訂**：前年度までに脳死肝移植を施行した3施設（長崎大学、北海道大学、慶應大学）5症例については、研究者間での情報交換を密に行い、免疫抑制療法、HIV 治療、HCV 治療に関してほぼ同一

のプロトコルで良好な成績を得られた。血友病を伴う末期肝硬変症例では、血小板低値、凝固能低下の状態であるため術中大量出血を来す症例を経験してきた。第8、第9因子補充をモニタリングしながら行っているが、リアルタイムにモニタリングが必要である。今年度、リアルタイムに血液凝固能と凝固因子の測定が可能な Rotem を導入、肝移植におけるモニタリングを行い、術中大量出血を防ぎ、安全に肝移植が行えるようなデータを解析、蓄積していき周術期管理、中、長期管理を含めた適切なプロトコル確立を検討する行う。

③**HIV/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**：肝細胞癌に対する肝移植の適応は、その大きさと個数および脈管浸潤の有無で規定されたいわゆるミラノ基準（単発5cm、3個まで最大径3cm）が golden standard であり、保険適用の基準にもなっている。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。研究班で重複感染者の HCC 症例の全国調査を行ったが、門脈圧亢進症が軽度な Child-Pugh A の状態で HCC を発症、再発を繰り返している患者も多数存在していた。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。今回、重複感染者の肝予備能 Child-Pugh A の状態に発生した HCC の本邦での生体肝移植適応を検討するため、HIV/HCV 重複感染者の肝細胞癌に対する適切な肝移植時期、腫瘍条件を検討し、生体肝移植ドナー候補の妥当性も含め、その可能性を探求したい。今後、日本肝癌研究会の全国調査での HIV 陽性患者における HCC の治療成績を調査する予定である。

④**エイズ診療拠点病院との連携(オンライ**

ン診察、面談の施行・実証研究): 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) における「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 (http://kyusai.acc.go.jp/aboutus/hepatitis_c/)、加えてエイズ診療拠点病院で、患者から直接の肝移植に関するコンサルトに対しても、連携して対応していく。研究代表者江口 晋が ACC の診療登録医となっている。現在のコロナ禍状況を鑑み、今後、拠点病院と連携し、オンライン診察・面談を検討し、問題点を抽出する。

⑤ **肝移植適応基準の検証・改訂**: これまでの研究に基づき重複感染者における脳死登録ポイントのランクアップを行い、2019年からは MELD スコアへ移行したが、MELD スコア加点の制度を導入した。2021年1月まで5例の脳死肝移植を行い良好な結果を得ることができた。現在、5名の脳死待機患者がいるため、今後症例の蓄積、データ解析を行い、改訂された適応基準が適切であるかを検証、適宜見直し、改訂案を検討する。また、これまで重複感染者に対して施行された肝移植(脳死、生体)症例(約20例)の成績を検証する。

⑥ **重複感染者の肝機能検査データの蓄積と解析**: 長崎大学病院および研究班関連施設加えてブロック拠点病院では、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業『非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究』(藤谷班) と連携し、肝機能検査(血算、凝固能、生化学検査、ICG15 分値、アジアロ肝シンチ)、腫瘍マーカー (AFP、PIVKA-II)、腹部造影 CT、上部消化管内視鏡検査、等を行い、データを多角的かつ網羅的に集積してきた。今後もこれらのデータの蓄積と解析を継続し、ブロック拠点病院での肝移植適応の判断および患者本人の診療に寄与するべく還元する。今年度、FIB4 アプリを導入、全国ブロック拠点病院へ周知、重複感染患者がアクセス、自分で肝硬度を測定し、高値であれば、かかりつけ医へ相談することを促した。また今後、DAA 後の

肝機能変化、肝発癌調査を開始する予定である。

(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 分担研究者と協力し、外科診療ハンドブック作成へ向け、テーマを決定した。令和4年以降、各テーマに沿って調査(文献調査など)を進め、令和5年ハンドブック策定を目指している。

② 本年度、肝機能悪化した重複感染者の相談を受け、現在、慶応大学での脳死肝移植登録を行うべく検査を進め、脳死登録の準備を進めている。また、大阪医療センターより肝機能低下症例の脳死肝移植登録について相談を受け、現在、適切な施設での脳死肝移植登録へ向けて準備を進めている。令和3年度、5名の脳死肝移植待機患者がおられ、各施設にて治療、管理されている。令和4年以降、他の肝機能不良症例に対しても、速やかに脳死登録を行っていく。

③ 肝細胞癌に対する肝移植の検討に関して、生体肝移植の可能性を検討しており、現在、北海道大学にて準備を進めている。

また重複感染者における HCC 合併例に関する全国調査を行った。現在まで全国24症例を集積、Child A 15例、Child B9例、腫瘍最大径 21mm、単発 11例、多発 13例に対して、選択された治療は TACE 11例、RFA 6例、脳死肝移植 1例であった。特に単発 11例に焦点を絞ると、Child A 6例認め、全例 TACE もしくは RFA が選択されていた。予後は、3例再発死亡、2例無再発生存、1例不明であった。肝細胞癌に対する重複感染者の調査をまとめ、論文発表を行った。令和4年以降、①での診療ハンドブック作

成へつなげていく予定である。

また日本肝癌研究会の全国調査にて HIV 陽性者における HCC 治療成績調査を開始する予定である。

④ACC と連携し、長崎大学で肝移植を行った患者と主治医含め、定期的にオンラインでの面談、診察を継続してきた。前述の大阪医療センターとオンラインで相談を受け、今後の肝移植登録へつなげていく。令和 4 年以降、肝移植が必要な患者がおられたら、拠点病院と連携し、オンラインでの面談を進めていく。

⑤これまで全国で施行された肝移植症例（生体、脳死）について、倫理委員会の承認を得た後、各施設へ調査票を配布した。令和 3 年 12 月までにすべての施設から調査票を回収した。脳死肝移植 5 例、生体肝移植 12 例であった。年齢は生体 35 歳(中央値)、脳死 48 歳と有意に脳死が高齢であった。術前 Child-Pugh 脳死 11 点、生体 11.5、MELD 脳死 19、生体 22.5 と差は認めなかった。成績は、5 年生存率脳死 100%に対して、生体 50%と有意に生体肝移植で低下していた。生体肝移植症例で半年以内に死亡した症例は 4 例であり内訳は感染症 1, TMA1, グラフト不全 1, HCV 再燃 1 であった。1 年以上経過した症例で SVR を得られなかった症例 3 例中、2 例（15 か月、50 か月）でグラフト不全となっていた。DAA によって SVR を得られた 5 症例は全員 5 年生存していた。

⑥令和 3 年コロナ禍による移動制限のため、全国の重複感染者は、長崎大学への受診が出来なかった。ブロック拠点病院での肝機能検査を依頼して、肝機能フォローを行って頂いている。令和 4 年以降、全国の移動が許せば、長崎大学病院にて肝機能検査を遂行していく。ブロック拠点病院へ周知した FIB4 アプリには、これまで 181 回のアクセスがあり、肝硬度が高値の患者さんはかかりつけ医と相談するようブロック拠点病院へ促した。今後、HCV に対する DAA 治療後の肝機能変化、悪性腫瘍の発生頻度について研究を行う予定である。

D. 考察

現在までに本邦では脳死肝移植 5 例、生体肝移植 12 例が HIV/HCV 重複感染者に施行されている。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、生体肝移植後短期死亡 4 例認め、生体肝移植症例は 5 年生存率 50%であった。生体肝移植後 SVR を得られなかった症例での成績は悪く、DAA によって近年の症例は長期予後が得られている。近年脳死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)、今後 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。そのうえで、重複感染患者は肝機能低下、肝硬変の進行を来しやすいか、全国のプロック拠点病院へ FIB4 アプリを紹介、患者さんに入力してもらい主治医と連携を密にし、DAA による SVR 後の肝機能変化の調査へつなげていきたい。HCC 治療に関して全国調査を行ったが、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。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が、今後、HIV 陽性患者における日本肝癌全国登録を用いた後向き研究を予定している。

また、重複感染患者は長期生存が望める時代になっており、肝癌以外の悪性腫瘍の罹患も報告されてきている。今後 2 年間をかけて、血友病症例の悪性腫瘍に対する外科診療、治療ハンドブックを作成していく予定である。

E. 結論

今後も各研究項目についてデータ収集、解析を行い、発表、報告を行っていく。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。

HIV は長期的治療疾患であり、四柳班、藤谷班との連携を十分に行い、肝不全の予防、啓発活動、血友病に対する外科治療の標準化を追求していく。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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Bulfoni M, Pravisani R, Dalla E, Cesselli D, Hidaka M, Di Loreto C, Eguchi S, Baccarani U. miRNA expression profiles in liver grafts of HCV and HIV/HCV infected recipients, six months after liver transplantation. *Journal of Medical Virology* 2021;93(8):4992-5000.

2) Eguchi S, Egawa H, Eguchi H, Uehira T, Endo T, Genda T, Shinoda M, Hasegawa K, Shimamura T, Tsukada K, Hara T, Nakao K, Yatsushashi H, Yotsuyanagi H, Natsuda K, Soyama A, Hidaka M, Hara T, Takatsuki M. Indications and waiting list priority for deceased donor liver transplantation in HIV/HCV co-infected hemophilic patients in Japan through contaminated blood product. *Hepato Res.*2021;51(8):914-919.

3) Hara T, Eguchi S, Yoshizumi T, Akamatsu N, Kaido T, Hamada T, Takamura H, Shimamura T, Umeda Y, Shinoda M, Ogura Y, Fukumoto T, Kasahara M, Hibi T, Umeshita K, Furukawa H, Ohdan H. Incidental intrahepatic cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: A multi-center study in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*2021;28(4):346-352.

4) Fukui S, Hidaka M, Fukui S, Morimoto S, Hara T, Soyama A, Adachi T, Matsushima H, Tanaka T, Fuchigami M, Hasegawa H, Yanagihara K, Eguchi S. The contribution of serum complement component 3 levels to 90-day mortality in living donor liver transplantation. *Frontiers.*2021;12:652-677.

5) Soyama A, Hara T, Yoshizumi T,

Matsushima H, Takatsuki M, Tanaka T, Harada N, Imamura H, Toshima T, Adachi T, Ono S, Hidaka M, Eguchi S. A Multi-Facility, Randomized, Comparative Study Examining the Efficacy of Biliary Reconstruction Under a Surgical Microscope in Living Donor Liver Transplantation. *International Journal of Surgery Protocols.*2021;25(1):141-146.

6) Soyama A, Hara T, Matsushima H, Hamada T, Imamura H, Tanaka T, Adachi T, Hidaka M, Eguchi S. Minimally Invasive Approach to Recipient Surgery in Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transpl.*2021;27(11):1678-1679.

7) Eguchi S, Uchida K, Takatsuki M, Okada S, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Matsushima H, Adachi T, Nagai K, Watanabe M, Taketomi A, Okumura K, Yamashita K, Todo S. Anti-Donor Regulatory T-Cell Therapy in Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc.*2021;53(8):2570-2575.

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、2020 年 2 月に移植学会内に COVID-19 対策委員会を設置し、情報収集・指針発信・移植患者感染者登録・実態調査を行った。心臓、肺、肝臓などの生命に関わる移植は維持され、一旦控えた生体腎移植も秋には回復した。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。移植学会は、抗体関連型拒絶の予防と治療に、有効な治療法を確立し保険収載にするために、抗 CD20 抗体（リツキサン）の後ろ向き実態調査と前向き治験と臨床研究を実施している。本研究において肝臓、膵臓、心臓、肺におけるリツキサンの有効性と安全性が後ろ向き実態調査で確認された。

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ため、臓器提供と移植数の実態調査、移植患者の COVID-19 感染状況調査、移植施設・患者への情報発信をおこなう。

2) 多施設実態調査の結果からリツキサン脱感療法・抗体関連拒絶治療の有効性を検証する。

（倫理面への配慮）

臨床研究は東京大学倫理委員会で審査承認されている。情報収集において個人情報への配慮を行なった。

C. 研究結果

1) 第 3 波で 2020 年 12 月には心停止後も脳死下も臓器提供が全くない状況に陥ったがその後、徐々に増加し、2021 年 1 年間で脳死下提供 67 件、心停止下提供 12 件となり、死体からの全移植数は 317 件となった。これは 2020 年とほぼ同数で、過去最高数の臓器提供があった 2019 年と比べると 40%

減少となる。ただ、2021 年 11 月より月 10 件と増加傾向にある。生体移植は 2021 年はコロナ禍以前に回復している。

2) 肝臓、膵臓、心臓、小腸で有効性と安全性が確認された。

D. 考察

COVID-19 に関する情報不足、PCR 検査未整備、治療薬・ワクチンがない状況で一旦控えた移植であるが、情報の集積と検査体制とワクチン・治療薬の普及により移植医療はコロナ禍以前の状況に戻つつある。デルタ株に続くオミクロン株の感染で社会全体の感染者数は爆発的に増加したにも関わらず 2021 年は臓器提供は減少せずむしろ増加傾向にある。医療崩壊が叫ばれる救急現場で終末期医療における臓器提供の選択提示が現場の努力で弛まなく維持されている。

抗体関連拒絶に対するリツキサンの予防効果と治療効果について後ろ向き実態調査が実施され腎臓については 2020 年に報告され、2021 年は肝臓、膵臓、心臓、小腸で有効性と安全性が報告された。2018 年に実施された腎移植における企業治験と腎以外の臓器に対して実施された特定臨床研究の

結果の集計を待って PMDA と協力して保険収載を目指す。現時点で HIV 関連移植患者における術前脱感作と術後抗体関連拒絶の報告はないが、今後、リツキサンの有効性と安全性を検証していく必要がある。

E. 結論

パンデミック下において移植医療を維持するため、情報収集と体制整備が重要であることが確認された。リツキサンの有効性と安全性が確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akamatsu, Hasegawa K, Sakamoto S, Ohdan H, Nakagawa K, Egawa H. Rituximab Desensitization in Liver Transplant Recipients With Preformed Donor-specific HLA Antibodies: A Japanese Nationwide Survey Transplantation Direct 2021;7: e729; doi: 10.1097/TXD.0000000000001180. Published online 16 July, 2021.

2. Sakamoto S, Akamatsu, Hasegawa K, Ohdan H, Nakagawa K, Egawa H. The efficacy of rituximab treatment for antibody-mediated rejection in liver transplantation: A retrospective Japanese nationwide study. Hepatology Research Hepatology Research 2021;1-10 doi: 10.1111/hepr.13643

3. Ito T, Kenmochi T, Ota A, Kuramitsu K, Soyama A, Kinoshita O, Eguchi S, Yuzawa K, Egawa H. National survey on deceased donor organ transplantation during the COVID-19 pandemic in Japan. Surg Today. 2021 Oct 23;1-11. doi: 10.1007/s00595-021-02388-1. Online ahead of print. PMID: 34686930

4. 伊藤泰平, 剣持 敬, 栗原 啓, 會田直弘,

後藤了一, 渡辺正明, 嶋村 剛, 武富紹信, 大島 稔, 岡野圭一, 鈴木康之, 中川 健, 江川裕人. 本邦臍臓移植症例における rituximab(遺伝子組換え)に関する 使用実態調査の結果—臍移植後 rituximab 使用 4 症例の報告— 移植 2021;56: 35-42.

5. 縄田 寛, 吉岡大輔, 小野 稔, 秋山正年, 澤 芳樹, 齋木佳克, 中川 健, 江川裕人. 心臓臓器移植における AMR 治療の実態と rituximab(遺伝子組換え)使用に関する全国使用実態調査の結果. 移植 2021;56: 43-52.

6. 芳川豊史, 伊達洋至, 杉本誠一郎, 白石武史, 中川 健, 江川裕人. 肺移植後の抗体関連拒絶に対する rituximab(遺伝子組換え) 移植 2021;56: 53-68.

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）
野田剛広（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 46（44-59）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 1.3（0.5-2.3）（mg/dl）、Alb 4.1（3.3-4.7）（g/dl）、PT 82（53-107）%で、Child-Pugh 分類としては、A が 8 例（5 点:5 例、6 点:3 例）、B が 1 例（7 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（5-14）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脳死肝移植登録を行っている。

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。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。

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3例にHCCに対する治療歴があり、治療歴を有する症例はもちろん、治療歴がない症例においても、定期的なHCCのスクリーニングが重要である。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

外国語論文

- 1) Fang W, Noda M, Noda T, Eguchi H, et al. Fatty liver disease in living liver donors: a single-institute experience of 220 donors. *Transpl Int*. 2021 Nov;34(11):2238-2246.
- 2) Kubo M, Gotoh K, Noda T, Eguchi H. Modified Cavoportal Hemitransposition for Severe Portal

- Vein Thrombosis Contributed to Long-term Survival After Deceased Donor Liver Transplantation—Insight Into Portal Modulation for Improving Survival: A Case Report. *Transplant Proc.* 2021 Oct;53(8):2580–2587.
- 3) Hanaki T, Noda T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Successful Liver Transplantation for Liver Failure With Erythropoietic Protoporphyrinemia by Covering the Operating Theater Lights With Polyimide Film: A Case Report. *Transplant Proc.* 2020 Mar; 52:625–629.
 - 4) Matsumoto K, Noda T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Atrophy of the Rectus Abdominis After Left-Side Donor Hepatectomy: Comparison of Upper Abdominal Midline vs Mercedes Incision. *Transplant Proc.* 2019 Jun;51(5):1496–1501.
 - 5) Fukuda Y, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Clinical impact of preoperative sarcopenia on the postoperative outcomes after pancreas transplantation. *World J Surg.* 2018 Oct; 42(10):3364–3371.
 - 6) Fukuda Y, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Layer-by-layer cell coating technique using extracellular matrix facilitates rapid fabrication and function of pancreatic β -cell spheroids. *Biomaterials.* 2018 Apr;160:82–91
 - 7) Kubo M, Eguchi H, Gotoh K, et al. Magnetic compression anastomosis for the complete dehiscence of hepaticojejunostomy in a patient after living-donor liver transplantation. *Surg Case Rep.* 2018 Aug 15;4(1):
 - 8) Okumura Y, Noda T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Short- and Long-term Outcomes of De Novo Liver Transplant Patients Treated With Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus. *Transplant Direct.* 2017 Aug 23 ;3(9)
 - 9) Sasaki K, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Construction of three-dimensional vascularized functional human liver tissue using a layer-by-layer cell coating technique. *Biomaterials.* 2017 Jul; 133:263–274.
 - 10) Okubo K, Eguchi H, Asaoka T, et al. Identification of novel and noninvasive biomarkers of acute cellular rejection after liver transplantation by protein microarray. *Transplant Direct* 2016 Nov 18; 2(12)
 - 11) 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 May; 22(5):599–606.
- 日本語論文
- 1) 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*. *日本消化器病学会雑誌* 2020;117(9):772–778.
 - 2) 浅岡忠史, 江口英利, 他. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のベストプラクティス. 24–29, 2018.
2. 学会発表
- 国内学会
- 1) 野田剛広, 小林省吾, 江口英利 他. 肝腎症候群合併肝硬変症例に対する肝移植術の治療成績 *日本肝移植学会* 2021/6, (WEB).
 - 2) 富丸慶人, 野田剛広, 江口英利 他. 肝移植術後症例における腎機能障害の検討 *日本肝移植学会* 2021/6, (WEB).
 - 3) 北國大樹, 野田剛広, 江口英利 他. 肝性脳症・1型肝腎症候群を伴う非代償性肝硬変に対して脳死肝移植を施行

しえた一例 日本肝臓学会西部会

2021/12, (岡山)

- 4) 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)
- 5) 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・感染制御部長

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、感染から年数が経過し、肝硬変が進行し、肝臓癌の発症例が増加している。検査上では、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。しかし、肝臓癌や門脈圧亢進症を合併している例では、手術や出血などで急激な肝機能の増悪を認めており、移植登録が間に合わない症例もある。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、2021 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 34 名で全員が男性、年齢中央値は 48 歳である。

2 HIV 感染症の治療成績

34 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。うち 2 例が登録に向けて受診された。

表 1.凝固異常患者の肝炎進行度 (n=30)

慢性肝炎	20 例
肝硬変	7 例
	・ 移植待機 1 例
	・ 移植登録検討中 1 例
肝細胞癌	3 例
	・ 移植登録検討中 1 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 5A、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。現時点で、本人に移植登録の意思がなく経過観察中である。

6 肝硬変症例

(登録症例) 2016 年に Child 7B で登録。肝硬変は進行しているが、病状は安定されている。現時点で移植実施には至っていない。

(症例) 60 歳代男性、血友病 A、HIV は薬剤耐性例であるが抗 HIV 療法により、CD4 値 323 個/mm³、抗ウイルス効果良好に経過している。HCV は、2014 年に摘脾、2016 年 3 月に SVR となっている。

2021 年 6 月頃から、腸間膜リンパ節の腫大を指摘され、次第に増大するため悪性リンパ腫を疑い、腹腔鏡で生検を実施した。その結果、リンパ節の腫大、悪性所見はなく、同部位の動脈瘤が指摘された。術後、肝硬変が悪化、腹水貯留を認め、Child-Pugh 7B に進行した。血管造影検査を実施し、腸間膜動脈瘤、右腎動脈瘤と診断された。今後、摘出術を実施予定であるが、術後肝不全への

進行も懸念され、早期に脳死肝移植登録を行う。

7 肝細胞癌症例

通院患者での肝細胞癌 (以下 HCC) は、3 名である。

(症例) : 40 歳代、西日本の圏内の拠点病院通院中である。2005 年に食道静脈瘤を指摘、2006 年に吐血。2013 年、当院で EIS、EVL、APC で複数回の処置を実施し、静脈瘤の形態は消失した。2016 年摘脾術を実施の上、HCV は SVR となった。しかし、2017 年 HCC を指摘、内科的治療を希望され TACE、RFA を実施、再発なく経過している。今年度、肝移植の登録が妥当と判断し、受診した。受診時、Child-Pugh 6A、MELD score 13 で移植登録基準に達していなかった。

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 40 年以上が経過しており肝硬変は進行し、肝臓癌もみられる。今年度、登録を検討したのは肝臓癌の再発例、門脈圧亢進症を合併し動脈瘤が増悪している症例である。肝臓癌の再発例は臨床経過からは高度肝硬変であり、移植登録に向けて準備をしたが、Child-Pugh スコア 7 点未満で、登録基準に達していなかった。注意深く経過観察が必要である。

動脈瘤の症例は、術後の経過で腹水が貯留し肝硬変が進行した。また、昨年度の HCC で死亡した症例も手術後、急激に肝機能悪

化が悪化した。術前に登録基準に達していない場合、処置や手術後に肝機能が悪化し、肝不全への進行する例では登録が間に合わない。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例、手術症例では、早期に移植登録を検討することが必要である。

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。

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（エイズ対策政策研究事業）
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肝移植を含めた外科治療に関する研究

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
HIV 診療支援センター 副センター長

研究要旨 血友病患者に対しての外科治療時の凝固因子製剤の至適投与法を確立するために、当院における血友病患者に対する外科治療の状況を後方視的に検討した。対象症例は 27 名であり、治療前にはほぼ全例で輸注試験が施行され、周術期の凝固因子製剤の投与量が計画されていた。凝固因子製剤の投与は、比較的出血量が少ないと予想される手術において bolus 投与が選択されている傾向があった。出血量は 0mL-350mL（中央値 0mL）であり十分な止血効果が得られていた。術後に新規に凝固因子インヒビターが出現した症例が 3 例いたことから、手術後にはインヒビター発生の可能性もあることも念頭におく必要があると考えられた。

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

抗 HIV 薬の進歩により、HIV 感染者の生命予後は飛躍的に改善しているが、加齢とともに悪性腫瘍などに対する外科治療を必要とする患者が増えてきている。特に血液凝固因子製剤による HIV 感染者の場合、HCV 感染を合併していることがほとんどであり、肝硬変や肝細胞癌に対して肝移植の適応となる患者も少なくなない。本研究の対象者は血友病に罹患していることから、出血を伴う外科手術の際には、凝固因子製剤の補充などの対応が必要となるが、手術時の凝固因子製剤の投与方法に関しては、多様な方法があり定まったものがないのが現状である。本研究班では、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療を安全におこなうための指針を作成予定であるが、血友病患者に対する手術時の凝固因子製剤の至適投与法を確立するために、今年度はこれまで当院で施行された手術例を後方視的に解析し、現状や問題点を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

2018 年 1 月から 2021 年 12 月までの 4 年間に、北海道大学病院において外科手術を施行した血友病症例（HIV 感染症の有無を問わず）に関して、診療録から手術時の凝固因子製剤の投与方法や出血量などを調査した。なお、抜歯、内視鏡的手術、肝動脈化学塞栓術（TACE）、経尿道的尿管採石術、経皮的冠動脈形成術（PCI）などの小手術は対象から除外した。

（倫理面への配慮）

データの収集に際しては、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

北海道大学病院では、2018 年 1 月から 2021 年 12 月までの 4 年間に、血友病症例に対して 27 例の外科的手術が施行されていた。患者背景を表 1 に示す。年齢中央値は 50 歳（26 歳～70 歳）で、

1 例を除き全例男性であった。先天性凝固異常症の疾患は、血友病 A が 25 例、血友病 B が 1 例、血友病 B とフォン・ヴィレブランド病の合併例が 1 例であった。血友病の重症度は、軽症が 3 例、中等症が 1 例、重症が 23 例で、手術時に凝固因子インヒビターを保有していた症例が 1 例いた。22 例 (81.5%) は、凝固因子製剤または非凝固因子製剤 (エミシズマブ) による定期補充療法を受けていた。HBV 感染の合併例はなく、ウイルス消失例も含めた HCV 感染の合併は 19 例 (70.3%)、HIV 感染の合併は 11 例 (40.7%) にみられた。

症例	性別	年代	血友病	重症度	インヒビター	定期補充療法	HBV	HCV	HIV	体重 (kg)
1	M	50	A	重症	無	無	有	無	無	60.0
2	M	70	A	軽症	無	無	無	無	無	57.6
3	M	50	A	重症	有	有	無	無	無	67.0
4	M	30	A	重症	無	有	無	無	無	61.8
5	M	70	A	軽症	無	無	無	無	無	50.5
6	M	20	A	重症	有	有	無	無	無	88.1
7	M	50	A	重症	無	有	無	有	有	70.8
8	M	30	A	中等症	無	有	無	有	有	51.4
9	M	50	A	重症	無	有	無	有	有	72.0
10	M	50	A	重症	無	有	無	有	有	68.0
11	F	30	B, VWD	軽症	無	無	無	無	無	68.0
12	M	50	A	重症	無	有	無	有	無	70.0
13	M	50	A	重症	無	有	無	有	無	54.2
14	M	50	A	重症	有	有	無	有	無	70.0
15	M	40	A	重症	有	有	無	有	有	56.8
16	M	50	A	重症	有	有	無	有	有	72.0
17	M	70	A	重症	有	有	無	有	有	61.5
18	M	30	A	重症	無	有	無	無	無	76.3
19	M	50	A	重症	無	有	無	有	有	65.9
20	M	30	A	重症	無	有	無	有	有	50.5
21	M	40	B	重症	無	有	無	有	有	63.4
22	M	30	A	重症	有	有	無	有	有	50.5
23	M	50	A	重症	無	有	無	有	有	53.7
24	M	30	A	重症	無	有	無	有	有	50.5
25	M	30	A	重症	無	有	無	有	有	53.7
26	M	30	A	重症	無	有	無	有	有	76.0
27	M	60	A	重症	有	有	無	有	有	50.0

表 1 患者背景

周術期の止血管理の状況を表 2 に示す。手術の内容は、血友病性関節症に関するものが 14 例 (51.9%) で最多であったが、悪性腫瘍に対する手術も 2 例あった (胃癌、S 状結腸癌)。手術時の凝固因子製剤の投与法は、標準型製剤の持続投与が 19 例 (70.3%)、標準型製剤の bolus 投与が 3 例 (11.1%)、半減期延長製剤の bolus 投与が 5 例 (18.5%) であった。短期間で連続して手術を行った症例を除き、全例で手術前に輸注試験が施行されており、その結果から、持続投与ではトラフ値 80-100%、bolus 投与ではトラフ値 60-80% を目標として凝固因子製剤の投与量が計画されていた。術中の出血量は 0mL-350mL (中央値 0mL) であった。術中は出血量 500mL に対して凝固因子製剤 500 単位の追加投与が計画されていたが、凝固因子製剤の追加投与が必要となった症例は 1 例もいかなかった。また、術後に新規に凝固因子インヒビターが出現した症例が 3 例いた。

症例	疾患	術式	使用製剤	投与法	出血量 (mL)	術後インヒビター
1	大腿骨頭骨折	右人工関節置換術	標準型	持続投与	280	無
2	痔瘻	痔全摘出術	標準型	持続投与	0	無
3	膽膵管狭窄症	L4/5内椎間節切除術	標準型	持続投与	130	無
4	血友病性関節症	右膝人工関節置換術	標準型	持続投与	50	無
5	術後吻合不全	小腸吻合術	標準型	持続投与	20	無
6	血友病性関節症	右膝人工関節置換術	標準型	bolus投与	50	無
7	右大腿骨頭骨折	右大腿骨頭置換術	標準型	持続投与	10	有
8	血友病性関節症	右膝人工関節置換術	標準型	持続投与	0	無
9	血友病性関節症	右膝人工関節置換術	標準型	持続投与	0	無
10	右大腿骨頭骨折	右大腿骨頭置換術	標準型	持続投与	280	無
11	左半月板損傷	関節鏡下半月板切除術	標準型	bolus投与	0	無
12	左膝化膿性関節炎	左膝関節腔洗浄術	標準型	bolus投与	0	無
13	血友病性関節症	左肘関節置換術	標準型	持続投与	0	有
14	左膝化膿性関節炎	左膝関節置換術	標準型	bolus投与	350	無
15	痔瘻	外痔切除術+内痔切除術	標準型	bolus投与	0	無
16	血友病性関節症	右膝人工関節置換術	標準型	持続投与	50	無
17	血友病性関節症	左膝人工関節置換術	標準型	持続投与	300	有
18	血友病性関節症	右足関節置換術	標準型	持続投与	0	無
19	胆膵管狭窄症	L4/5固定術	標準型	持続投与	280	無
20	血友病性関節症	左膝関節置換術	標準型	bolus投与	0	無
21	膀胱腫瘍	経尿道膀胱腫瘍切除術	標準型	bolus投与	0	無
22	血友病性関節症	右膝人工関節置換術	標準型	bolus投与	80	無
23	血友病性関節症	左肘人工関節置換術	標準型	持続投与	0	有
24	血友病性関節症	左膝人工関節置換術	標準型	持続投与	0	無
25	膝関節置換術	左膝人工関節置換術	標準型	持続投与	100	無
26	血友病性関節症	右足関節置換術	標準型	bolus投与	0	無
27	S状結腸癌	腹腔鏡下S状結腸切除術	標準型	持続投与	0	無

表 2 周術期の止血管理

D. 考察

血友病患者に対しての外科治療時の凝固因子製剤の至適投与法を確立するために、本年度は、これまで当院で施行した血友病患者に対する手術症例を検討した。

血友病の種類、重症度などは様々であったが、手術前にはほぼ全例で輸注試験が行われていた。輸注試験結果の詳細な記載は割愛するが、症例によって凝固因子製剤の回収率や半減期は大きく異なっており、その結果に応じて周術期の止血管理計画がなされていた。緊急手術の際などには、一般的な回収率や半減期から凝固因子製剤の投与量を決めざるを得ないこともあるが、待機的な手術の際には、あらかじめ輸注試験を行い、個別に治療計画を立てることが重要と考えられた。特に、通常の治療でエミシズマブを用いている症例の場合、気がつかないうちに凝固因子に対するインヒビターを獲得している場合もあるため、手術前にはインヒビターの確認を含め凝固因子製剤の生体内薬物動態を確認しておくことが望ましいと考えられる。エミシズマブ使用時には、エミシズマブの中和抗体を用いて凝固因子活性やインヒビターを測定する必要があるため、エミシズマブ中和抗体を入手して、あらかじめ検査部と測定について相談したり、外注検査会社との検査契約をするなど、事前の準備が必要である。

周術期の凝固因子製剤の投与法は、持続投与か bolus 投与の選択肢があるが、今回の検討では比較的出血量が少ないと予想される手術において bolus 投与が選択されている傾向があった。本研究班において主に対象としている肝・胆・膵の手術は、今回の検討で大半を占めていた整形外科的な手術よりも出血量が多いことが予想されるため、手術中の出血による薬剤のクリアランスの上昇を考慮すると持続投与で止血管理の方が望ましいと思われた。

本検討において、周術期の凝固因子活性は、持続投与では目標活性値 80-100%、bolus 投与では目標トラフ値 60-80%とされていたが、手術時の出血量から判断すると、十分な止血効果が得られていたと考えられるため、目標値としては妥当と考えられた。

今回の手術症例の検討において、27 例中 3 例で手術後に凝固因子インヒビターが出現していた。一般的に凝固因子インヒビターは、凝固因子製剤

の投与開始初期にできることが多く、定期輸注を行っている症例でのインヒビターの出現は稀とされているが、手術などの侵襲時には免疫反応が刺激されてインヒビターが発生する可能性があることも念頭において、術後の follow をする必要があると考えられた。

E. 結論

血友病患者に対する外科治療の際には、事前に輸注試験を行い、患者個別の治療計画を立てることにより安全な止血管理が可能になると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、高橋承吾、米田和樹、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 日本エイズ学会誌 24, 2022 (in press)

2. 学会発表

- 1) 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、高橋承吾、米田和樹、小野澤真弘、中川雅夫、橋本大吾、橋野聡、豊嶋崇徳: Multiplex PCR 法を用いた AIDS 患者における髄液病原体の網羅的解析 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2021 年 11 月 21-23 日
- 2) 宮島徹、大東寛幸、横山慶人、岡田怜、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、杉田純一、小野澤真弘、遠藤知之、橋本大吾、豊嶋崇徳: 急性前立腺炎後に発症した Fitz-Hugh-Curtis 症候群の MSM の一例 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2021 年 11 月 21-23 日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

脳死肝移植待機リストにおけるグラフト肝不全患者の分析

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: HIV/HCV 重複感染患者は HCV 単独感染患者と比較して病態悪化が早いと、レシピエント選択基準では例外的加点制度によりドナー肝配分優先が高くなるように規定されている。一方、HCV 感染に対する肝移植後には約5%の症例でグラフト肝不全が発症するが、その主要な原因はグラフト肝への HCV 再感染である。また、一旦グラフト肝不全を発症すると、その生存期間は 14 ヶ月程度と不良である。このため、非代償性肝硬変に至った HIV/HCV 重複感染者の予後改善には、肝移植に加え HCV 感染に対する治療が必須と考えられる。

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

肝移植後患者の一部では様々な原因によりグラフト肝不全を発症する場合があります。再肝移植が必要となる。一方、レシピエントの HCV 感染はグラフト肝に再感染することが知られており、再発 HCV 感染はグラフト肝不全の原因となり得る。肝移植による HIV/HCV 共感染患者の生命予後改善には HCV 再感染によるグラフト肝不全回避が必要だが、本邦におけるグラフト肝不全の原因やその予後は明らかではない。本研究では、本邦におけるグラフト肝不全の実態を後方視的に調査した。

B. 研究方法

2007 年から 2016 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 2686 例のうち再肝移植を目的とした成人グラフト肝不全患者 192 例を対象とした。初回肝移植の適応疾患、グラフト肝不全の原因、および待機生存率に関して調査を行った。

C. 研究結果

調査対象とした 192 例における、前回肝移植から再肝移植目的の脳死肝移植待機登録までの期間の中央値は 1548 日（範囲 4-8449 日）であった（図 1）。192 例中 31 例（16.1%）は前回肝移植から 100 日以内の登録、107 例（55.7%）は 1000 日以降の登録であった。初回肝移植適応疾患で最多のものは HCV 感染（49 例、25.5%）、2 番目に頻度の多い初回適応疾患は原発性硬化性胆管炎（PSC、43 例、22.4%）であった（表 1）。同時期に HCV 感染に対して行われた初回肝移植は 1076 例であ

ることから、HCV 感染におけるグラフト肝不全発症率は 4.6%であった。グラフト肝不全の主な原因は頻度の高い順に原疾患再発、慢性拒絶、胆道系合併症などであり、それぞれ 33.3%、24.5%、15.1%を占めていた（表 2）。グラフト肝不全の原因は原疾患により有意な差が認められ、原疾患再発は HCV 感染と PSC での頻度が高かった（図 1）。初回移植適応が HCV 感染であるグラフト肝不全 49 例中 24 例（49%）で再発 HCV 感染がグラフト肝不全の原因であった。グラフト肝不全患者の待機生存期間中央値 439 日であり、3 ヶ月、1 年累積生存率はそれぞれ 72.1%、52.5%であった（図 2）。

D. 考察

わが国のグラフト肝不全の生存期間中央値は 14 ヶ月程度と不良であり、主要な発症原因は HCV 再感染であった。今回の検討は HCV 感染に対する DAA 治療が可能となる前の時期の登録患者が大多数を占めている。DAA 治療時代になり HCV 再発によるグラフト肝不全が減少しているかの検討が今後の課題である。

E. 結論

非代償性肝硬変に至った HIV/HCV 重複感染者の予後改善には、肝移植に加え HCV 感染に対する治療が必須と考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato S, Amano N, Sato S, Kita Y, Ikeda Y, Kabemura D, Murata A, Yatagai N, Tsuzura H, Shimada Y, Genda T. Elevated serum tyrosine concentration is associated with

a poor prognosis among patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2021; 51: 786-795.

- 2) Sato S, Tsuzura H, Kita Y, Ikeda Y, Kabemura D, Sato S, Amano N, Yatagai N, Murata A, Shimada Y, Genda T. Post-treatment serum *Wisteria floribunda* agglutinin-positive mac-2-binding protein level is a useful predictor of hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradication. *JGH Open.* 2021; 5: 1203-1209.

2. 学会発表

- 1) 玄田拓哉. 移植待機患者から見たわが国の急性肝不全患者の現状. 第107回日本消化器病学会総会. 東京 2021. 4. 16.
- 2) 佐藤 祥, 佐藤俊輔, 玄田拓哉. 肝硬変患者の血中アミノ酸濃度測定による予後評価. 第107回日本消化器病学会総会. 東京 2021. 4. 17.
- 3) 玄田拓哉. わが国の肝臓移植の現状. 第57回日本肝臓学会総会. 札幌 2021. 6. 17

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

図1 前回移植からグラフト肝不全での脳死待機登録までの期間

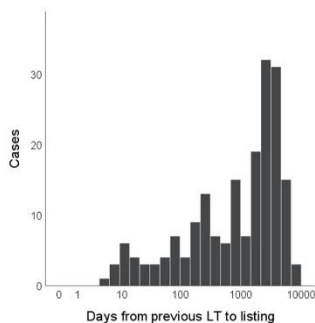


表1 グラフト肝不全患者の初回肝移植適応疾患の内訳

初回肝移植適応	グラフト肝不全での脳死 肝移植待機登録数	同時期における 初回肝移植数	初回肝移植数に対する グラフト肝不全登録数の 比率
全症例	192	4832	3.8%
HCV感染	49	1076	4.6%
PSC	43	159	27.0%
胆道閉塞症	24	1019	2.4%
急性肝不全	17	386	4.4%
PBC	12	376	3.2%
HBV感染	11	384	2.9%
Wilson病	8	55	14.5%
アルコール性肝硬変	6	215	2.8%
NASH/ 原因不明肝硬変	6	235	2.6%
その他	16	835	1.9%

表2 グラフト肝不全の発症原因

原因	Number (%)
原疾患再発	64 (33.3)
慢性拒絶	47 (24.5)
胆道系合併症	29 (15.1)
急性拒絶	12 (6.3)
De novo AIH	9 (4.7)
肝動脈血栓症	6 (3.1)
門脈血栓症	4 (2.1)
過少グラフト症候群	4 (2.1)
Primary nonfunction	2 (1.0)
不明 / その他	15 (7.8)

図2 初回肝移植適応別グラフト肝不全発症原因

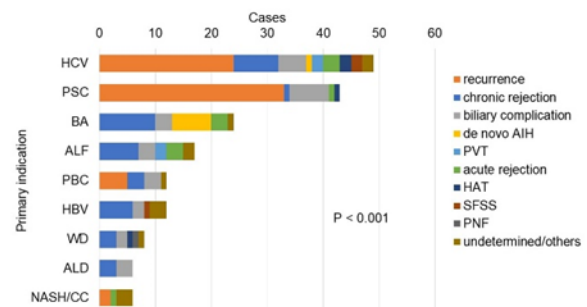
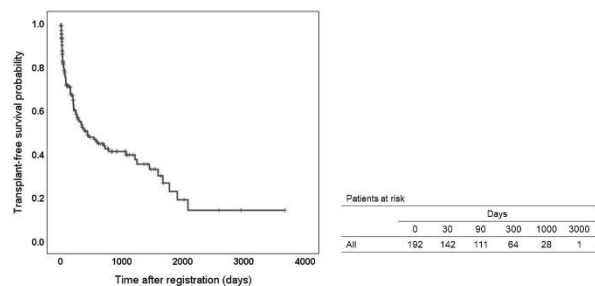


図3 グラフト肝不全患者の待機生存率



厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する脳死肝移植実施症例と登録待機症例

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（症例 1）、②脳死移植実施に向けた待機中管理と精神的サポート（症例 2, 3）を実施した。症例 1 は十分な術前評価と準備により、肝移植を安全に実施しえた。術後 DAA 治療により HCV の SVR を達成、肝生検でも線維化無く、肝機能は良好で社会復帰されている。症例 2 は BMI 高値に対し脳死肝移植実施に向けた栄養運動療法を継続している。DAA 治療により HCV 陰性となり待機中の肝不全進行を抑制した。症例 3 は食道静脈瘤の治療、術中凝固因子補充のシミュレーションを終え、脳死肝移植を待機している。日常生活の支障が少ないため移植に消極的であったが、移植経験者との面談の機会を創出し、精神面を含めたサポートを実施した。

共同研究者

遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 准教授）

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し

1. 脳死肝移植実施とその後のフォロー（症例 1）
2. 脳死肝移植適応評価、待機リスト登録および待機中のフォロー（症例 2, 3）

B. 研究方法

1. HIV/HCV 重複感染による HCC 合併非代償性肝硬変症例に対し、術前の問題点を整理、対策を講じることで安全な脳死肝移植を実施した。移植後社会復帰に向けて脾動脈瘤、HCV、血友病性膝関節症の治療を実施した。術後経過は血液検査、第Ⅷ因子活性定量、CD4、CD8 陽性細胞数、HCV 並びに HIV ウィルス量、抗 HLA 抗体、免疫抑制剤（カルシニューリン阻害剤[CNI]）、mTOR 阻害剤、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、グラフト肝の病理組織検査を実施し、フォローした。

2. HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例の移植適応について評価し、移植時の血液凝固製剤の投与方法について計画したのち脳死肝移植の待機登録を行った。あわ

せて HCV に対する治療、精神面のケアを目的とした多科合同チーム体制を構築し、計画的なサポートを実施した。

いずれも倫理面への配慮として「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C. 研究結果

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

症例 1 は血友病 A の 50 代男性。2014 年 1 月に当科初診、同年 4 月に脳死肝移植待機リストに登録し、医学的緊急度 8 点と評価された。2013 年に指摘された HCC に対し、RFA、TACE を実施するも、待機中に複数回再発し、その都度 TACE による追加治療を行った。また血小板低値（約 3 万/ μ l）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された。臨時手術となる脳死肝移植においては緊急の 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、可及的な

移植前の血小板数維持が必要と考えた。トロンボエチン受容体作動薬（ロミプレート®）週1回を継続投与し、血小板数（5万/ μ l以上）を維持した。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期的閉腹後再出血による止血術を要したが、移植後は拒絶反応無く経過し、術後41病日で退院した。第Ⅷ因子は術後12日目で投与を終了し、その後は緩やかに改善し正常化した（移植後6ヶ月42.9%、1年59.9%、2年66.2%、3年79.5%、4年89.2%、5年102.4%）。また術後3ヶ月時点で、最大径22mm大（15-20mm以上は破裂リスクから治療適応[Moon DB., Liver transplant 2009]）の2つの脾動脈瘤をコイル塞栓治療し、破裂の危険を回避すると同時に血小板数は約5万/ μ lから20万/ μ lまで増加した。これにより汎血球減少も改善し、MMFを導入、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以上に上昇したことから、mTOR阻害剤を導入し、CNIを中止した。糖尿病はインシュリン治療にてもコントロール不良（HbA1c 9.2）で、徐々に腎機能悪化がみられている。HCV-RNAは術後10日目に5.9 log IU/mlであり、HCV再発が懸念されたため、厚労省エイズ治療薬研究班（福武班）からの支援を受け、輸入血液製剤による特異なHCV genotype（4型）に対する新規DAA治療（術後5ヶ月からSofosbuvir / Daclatasvir を12週間投与）を実施した。治療開始7日後にHCV-RNAは感度以下となり、SVRが達成された。移植2年後のプロトコー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ヶ月時に手術を実施。QOLも拡大し職場への完全復帰が可能となった。現在、移植後5年6ヶ月経過するが、定期的な画像検査、腫瘍マーカーによるフォローでHCC再発を疑う所見は無い。

2: HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変

に対する脳死肝移植待機症例

症例2は血友病Aの50代男性。2013年4月に当科初診、同年10月に脳死肝移植8点登録となった。登録時の画像診断にて脾動脈瘤（24mm以上3病変、17mm1病変）を認め、コイル塞栓術を施行した。また両側血友病性膝関節症による運動不足から脳死待機リスト登録時にBMI30超であった。その後も体重増加が続き、現在、移植のhigh riskとされるBMI39となっている。減量には長期間の取り組みが必要であり、肝不全の進行を抑制するため2021年末よりHCV治療を実施した。Sofosbuvir / Velpatasvir (SFV/VEL) 治療を開始し、投与2週でHCV-RNAは陰転化した。その後、就労による活動度の増加が得られており、栄養・運動療法を支持し減量をサポート、脳死肝移植に備えている。

症例3は40代男性のHIV/HCV重複症例。幼少期に血友病Bと診断され、血液製剤の使用。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年腹水増悪あり、アルブミン投与、ループ利尿剤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院初診した。しかし、居住地を離れての治療に消極的で、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、脳死肝移植待機リストへの登録を希望された。旭川医大と当院入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回投与しており、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。当院肝移植適応評価委員会にて適応は妥当と判断され、Child-pugh 11点（C）MELD 13点で脳死待機リストへ登録申請し、受諾された。HIV-HCV重複症例であることから、待機点数27点スタートで、現在33点に加点され移植の順位も実施が現実的

になっている。しかし日常生活に比較的支障がないことから、脳死肝移植実施に対し消極的な姿勢も認められている。移植実施のメリット、リスクについて十分な理解を得るため、反復する IC と精神面のサポートに加え、本人の希望の下、当院で脳死肝移植を実施した HIV/HCV 重複症例（症例 1）にも承諾を得て面談をする機会を創出した。現在、HIV 関連腎症による腎機能障害も進行性であり、肝腎同時移植も視野に入れ、患者の意向を適宜確認しつつ待機を継続している。

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が、尿蛋白の増悪が観察され、注意してフォローしている。

症例 2 は血友病性膝関節症の増悪もあり、高 BMI による肝移植の high risk である。肝不全の増悪、HCC の発生がなければ、減量後の移植が望ましく、時間をかけて栄養・運動療法を介入するためにも HCV の治療を実施し、肝不全の進行を抑える方針とした。本人は最近仕事も始め、栄養摂取に対する注意にも前向きな発言が確認できている。また症例 3 も同様であるが、長期待機による精神的疲労、比較的生活が保た

れている中での加点制度による待機順位上位での精神的圧迫もある。加えて原疾患から孤立しやすい環境もあり、医学的な見地のみならず精神面のケアを含む全人的なサポートが必要と考えている。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染肝硬変症例に対し、脳死肝移植の実施と、脳死肝移植待機リストへの登録を実施した。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。待機症例は HIV/HCV 重複の予後不良因子から優先的な加点制度により、上位で待機している。本人の病状と待機点数（順位）の乖離から精神的に移植への準備が十分でない状況がみられ、医学的な情報提供と併せた精神面のサポートを含む全人的医療を提供しつつ、適切な時期、全身状態での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 無し
2. 学会発表 無し

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 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

沖縄県における肝移植の現状

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

肝移植は1990年代より本邦で開始され、保険適用される一般的な医療であるが、沖縄では導入が遅れ多くの症例を県外に依頼していた。琉球大学病院では2020年3月より生体肝移植を開始し、2022年1月の時点で小児症例2例を含めて15例に施行した。原疾患はアルコール性肝硬変が最多で（5例、33%）、レシピエントは全例術後ICU管理を離脱し3か月以内の死亡例はなかったが、半年以降に3例を感染症で失った。ドナーは全例合併症や再入院なく、完全社会復帰している。

協同研究者：前城達次（琉球大学消化器内科）

大野慎一郎（同消化器・腫瘍外科）

A. 研究目的

沖縄は本邦再南西端の島嶼県であり、「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、2019年末までに県立中部病院で6例の生体肝移植が施行されていたのみであった。琉球大学病院ではその間に1例を県立中部病院、76例を県外に手術依頼していた。このような状況の中、2019年7月より準備を開始し、2020年3月より琉球大学病院でも生体肝移植を開始したため、その導入過程と成績を報告する。

B. 研究方法

まず院内で診療チームを構成するため、関連診療科と診療部（消化器内科、麻酔科、感染症内科、放射線科、精神科、集中治療部）および看護部へ人材選出を依頼、レシピエントコーディネーターを含め担当者を決めた。各部署で院内講習会を行って役割を明確にしたのち、外科医・麻酔科医・看護師が先行施設である長崎大学病院に出向して直接指導を仰ぎ、院内のマニュアルを整備した。手術に直接かかわる外科スタッフは7名で、ドナー手術、レシピエント手

術、バックテーブルを含めて役割分担と流れを統一して図示し、共有した。術後はICU管理とし、

（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

準備開始より6ヶ月で適応症例が発生し、8ヶ月の2020年3月に第一例目を施行した。血液型不適合症例であったが合併症なく経過、術後23日で自宅退院した。導入当初5例は長崎大学より手術支援をいただき、その後2022年1月までに15例（成人13例、小児2例）に施行した。術前MELDスコアの中央値15（11-37）、血液型は一致12例、不適合3例であった。原疾患がHCV肝硬変の症例はなく、アルコール性肝硬変が5例（33%と最多であった。肝グラフトは拡大左葉9例、右葉4例、左葉1例、後区域1例で、レシピエント標準肝容積比の中央

値 36.4% (26.3-78.1%) であった。手術時間と出血量の中央値はそれぞれ 533 分 (403-781 分)、3882g (600-11784g) であった。全例術後 ICU 管理を離脱し 3 か月以内の短期死亡はなかったが、6 ヶ月以降 (6 ヶ月、7 か月、11 ヶ月) に 3 例を感染症で失った (粗生存率 80%)。残る 12 例は完全社会復帰し、ドナーは全例合併症なく術後中央値 10 日 (8-14 日) で退院し再入院例もなかった。ドナーも全例社会復帰している。導入前は 76 例を他県へ依頼していたが、導入後は両親の希望による小児症例 1 例のみであった。

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。臓器移植では腎移植のみが琉球大学と民間病院を中心に行われているが、心肺移植、臍移植などは施行されていない (2021 年 11 月、琉球大学病院が臍移植施設認定)。肝移植については 2019 年末までに県立中部病院で 6 例が散発的に行われていたのみで、同時期に琉球大学病院からは 77 例を他施設 (県立中部病院 1 例、県外 76 例) へ依頼していた。2005 年には HIV/HCV 重複感染症例を 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。現在であれば DAA による HCV 治療やランクアップによる早期登録により救命できたかもしれない症例である。

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り、小児症例 1 例のみ国立成育医療研究センターへ手術依頼したが、他の 15 例は自施設で完遂できた。術後早期の手術による直接死はなかったものの半年以降に 3 例を感染症

で失っており、術後管理に課題が残る。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、沖縄でも被害者救済できるような体制づくりのために脳死肝移植施設申請を予定している。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takatsuki M, Natsuda K, Hidaka M, Sawada K, Shindo M, Endo T, Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Koibuchi T, Tsukada K, Uemura H, Hayashi K, Uehira T, Mita E, Yamamoto M, Takahama S, Eguchi S. The treatment choices and outcome of hepatocellular carcinoma in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HIV/HCV) coinfection due to contaminated blood products in Japan. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12:2952-2959.
2. Takatsuki M, Eguchi S. Clinical liver transplant tolerance: Recent topics. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Nov 10.
3. Eguchi S, Uchida K, Takatsuki M, Okada S, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Matsushima H, Adachi T, Nagai K, Watanabe M, Taketomi A, Okumura K, Yamashita K, Todo S. Anti-Donor Regulatory T-Cell Therapy in Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc.* 2021;53:2570-2575.
4. Soyama A, Yoshizumi T, Takatsuki M, Harada N, Toshima T, Ono S, Hara T,

- Matsushima H, Tanaka T, Imamura H, Adachi T, Hidaka M, Eguchi S. A Multi-Facility, Randomized, Comparative Study Examining the Efficacy of Biliary Reconstruction Under a Surgical Microscope in Living Donor Liver Transplantation. *Int J Surg Protoc.* 2021;25:141-146.
5. Hokama A, Arakaki S, Ishino S, Nakagawa Y, Tabata S, Agarie D, Kuwae S, Zukeyama R, Maeshiro T, Tsuruta Y, Matsuzaki A, Wada N, Takatsuki M, Fujita J. Hepatocellular Carcinoma in a Patient With Crohn's Disease. *Cureus.* 2021;13:e16570.
6. Takatsuki M, Eguchi S, Yamamoto M, Yamaue H, Takada Y; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. The outcomes of thrombotic microangiopathy after liver transplantation: A nationwide survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Aug 6.
7. Eguchi S, Egawa H, Eguchi H, Uehira T, Endo T, Genda T, Shinoda M, Hasegawa K, Shimamura T, Tsukada K, Hara T, Nakao K, Yatsushashi H, Yotsuyanagi H, Natsuda K, Soyama A, Hidaka M, Hara T, Takatsuki M. Indications and waiting list priority for deceased donor liver transplantation in HIV/HCV co-infected hemophilic patients in Japan through contaminated blood product. *Hepatol Res.* 2021;51:909-914.
8. Nakashiki S, Miuma S, Mishima H, Masumoto H, Hidaka M, Soyama A, Kanda Y, Fukushima M, Haraguchi M, Sasaki R, Miyaaki H, Ichikawa T, Takatsuki M, Eguchi S, Yoshiura KI, Nakao K. Bile extracellular vesicles from end-stage liver disease patients show altered microRNA content. *Hepatol Int.* 2021;15:821-830.
9. Takatsuki M, Hidaka M, Natsuda K, Adachi T, Ono S, Hamada T, Kugiyama T, Ito S, Kanetaka K, Eguchi S. Prevention of delayed gastric emptying after living donor left hepatectomy. *Asian J Surg.* 2021;44:1274-1277.
10. Hamada T, Nakamura A, Soyama A, Sakai Y, Miyoshi T, Yamaguchi S, Hidaka M, Hara T, Kugiyama T, Takatsuki M, Kamiya A, Nakayama K, Eguchi S. Bile duct reconstruction using scaffold-free tubular constructs created by Bio-3D printer. *Regen Ther.* 2021;16:81-89.
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

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が，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，引き続き嚴重な経過観察が必要である．新規に把握された肝不全進行例，HCV 排除後の肝不全・HCC 発症例など，移植適応と判断される例が新たに出現する可能性は現時点でも残っており，必要時に肝移植を実施できる体制は今後も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 年末の時点で前述の基準に該当していた 4 例（6 点：2 例，7 点：2 例）の経過を観察した．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）を達成していた。

該当症例の治療前後の血液検査所見を図 1～図 4 に示す．前年度に 1 例が他臓器原発の悪性腫瘍で死亡していたが（死亡時の肝機能は良好），本年度は新たに 1 例が死亡し

た．新たな死亡例は慢性腎不全合併例であり，死亡の約半年前から腹水量が増加，定期的なアルブミン補充を行ったが最終的には透析継続が困難となり死の転機を辿った．臨床的には肝不全死と考えられたが，移植は年齢的な問題で適応外と判断された。

生存例においては，DAA 治療開始後に合成能（Alb・PT%）のゆるやかな改善が認め，以後は安定して推移した．M2BPGi は SVR 達成後緩やかに低下する傾向を示したが，1 例では 6 年経過時点で 4 C.O.I. 台と依然として高値で推移していた。

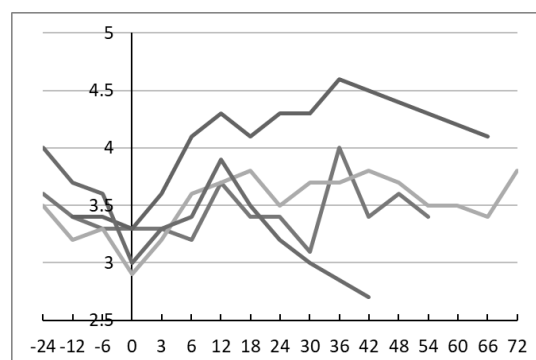


図 1 DAA 治療前後の血清アルブミン値 (g/dL) の推移

※ 横軸の単位は「月」
(0=DAA 開始：以下同じ)

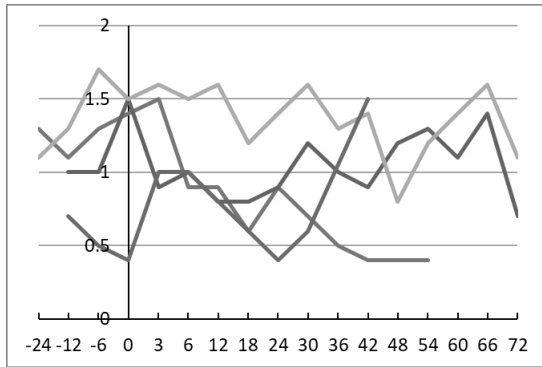


図 2 DAA 治療前後の血清総ビリルビン値 (mg/dL) の推移

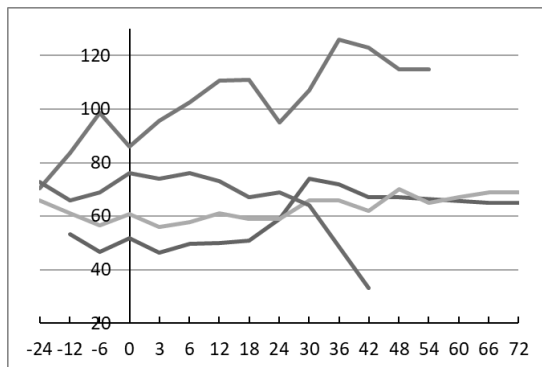


図 3 DAA 治療前後のプロトロンビン活性 (%) の推移

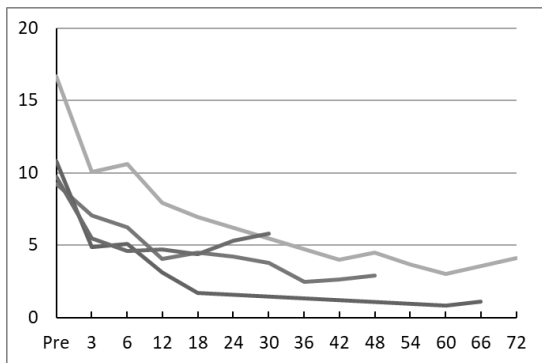


図 4 DAA 治療前後の M2BPGi 値の推移

	-1y	0	1y	2y	3y	4y	5y	6y
1	6	6	5	6	5	5	6	
2	7	7	6	6	5	6	6	6
3	7	7	6	6	6	5	6	6
4	6	6	5	6	9	10		

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・不耐のため HCV-RNA 陽性の状態が続いていた薬害例の多くで 2017 年までに HCV 排除が達成され、さらに 2018 年以降登場した新規 DAA により、腎不全を有する症例や genotype 1/2 以外の genotype に感染した例、非代償性肝硬変例においても HCV 排除を達成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ことから、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、HCC 合併など 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。

今回の解析対象となったうちの 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ている。急性期に行った血栓溶解療法が奏効し、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を行っている。

新規に把握された肝不全進行例、HCV 排除後の肝不全・HCC 発症例など、移植適応と判断される例が新たに出現する可能性は現時点でも残っており、必要時に肝移植を実施できる体制は今後も維持する必要がある。ただし、これまでの追跡結果から、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、個体差は大きいものの肝予備能が改善する可能性が示唆される。現行システムでは、薬害症例において登録からの期間が長くなると待機順位が徐々に上がることが予想されるが、SVR 達成例における経過に関する情報が集積された時点で、適切な制度設計について検証・再検討することが必要と考えられる。

また、薬害症例の高齢化に伴い、年齢や悪性腫瘍など他臓器の合併症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葉害例においても、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。必要時に肝移植を実施できる体制は維持する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

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: 血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して 2004 年までに生体肝移植を施行した 6 例と、新規免疫抑制剤プロトコルを導入した 2013 年からの 2 症例の詳細を述べる。また、生体肝移植ドナーの画像評価へ人工知能(AI)を導入した結果を報告する。

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定まったコンセンサスがない。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 例と、2013 年より新規免疫抑制剤プロトコルを導入したとして、抗 CD25 モノクローナル抗体薬を生体肝移植に応用した 2 症例について、長期経過を報告する。さらに、HBV 再発の解析と、Spontaneous portosystemic shunts (SRS) の評価、生体肝移植ドナーの画像評価において人工知能(AI)を応用した結果と共に報告する。

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を開始した。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、長期経過における HBV 再発率を解析し、レシピエントにおける術前 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をした。

さらに、生体肝移植ドナーの CT 画像評価において、肝血管を正確に把握するため人工知能(AI)の応用について解析した。具体的には、2012 年 2 月から 2019 年 6 月までの肝ダイナミック 3D-CT 画像(撮像スライス厚:1mm)を施行した肝移植ドナー 126 例を対象とし、同画像をトレーニングデータとした。AI 肝臓解析エンジンを作成、別の肝移植ドナー 46 例を性能評価用(validation)データとして、平衡相における門脈・肝静脈抽出精度を以前の肝臓解析エンジン(旧エンジン)と比較した。旧エンジンは規則を定義して起始点から同じ構造物を追っていく、tracking アルゴリズムを採用している。対象は当科で作成した門脈・肝静脈の再構成像とし、一致率の指標として Dice 係数(2 つの集合の平均要素数と共通

要素数の割合、0 から 1 の間で 1 に近い値ほど類似性が高い)、および対象と比較した脈管抽出の感度、特異度を算出した。

(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。術後半以内サイトにサイトメガロウイルス腸炎で 1 例、C 型急性肝炎肝不全で 1 例を失った。さらに術後 4 年に C 型肝炎肝硬変肝不全でさらに 1 例失い 5 年生存率は 50% であった。肝不全を来した 3 例は血友病に対し血液凝固因子補充の再開を要した。新規プロトコル群の 2 例は術後拒絶反応来たすことなく、早期に ART を再開、続いて DAA 治療を施行し、HCV の持続的ウイルス陰性化を達成した。

新規プロトコル群症例 1: 免疫抑制療法は、術後第 1 日と術後第 4 病日に basiliximab をそれぞれ 20mg 投与しステロイドを併用した。術後第 8 日に tacrolimus の投与を血中トラフ濃度 8 から 10 ng/ml を目標として開始した。術後第 6 病日より HIV に対し術前と同じ raltegravir 800 mg/日、lamivudine 300 mg/日、abacavir 600 mg/日、etravirine 400 mg/日を開始した。拒絶反応は認めず、経過良好で術後第 43 病日に退院した。HCV に対しては術後第 28 病日にペグインターフェロン、リバビリン療法を開始したが、その後 HCV-RNA 量は減少しなかった。12 か月

後に直接作用型の daclatasvir と anunaprevir に変更し、その後 HCV は検出感度以下となり SVR を達成した。同時に薬物相互作用を考慮して抗レトロウイルス療法の etravirine から tenofovir に変更した。血液凝固因子補充は術後約 1 週間で中止した後、今まで再開を要していない。術後 8.4 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 7.7 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 8.1 年、従来群 vs 新規プロトコル群、Log-rank、 $p=0.27$)。

HBV 再発率の長期観察では 10 年で 17%、20 年で 19% であることが報告された(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(2)。

一方、生体肝移植ドナーの CT 画像評価においては、Vessel extraction (脈管の適切な抽出)、Center point detection (抽出した脈管の中心点の抽出) に加え、脈管の連続性に関しては Topology metric learning (連結する脈管の適切な距離の算出) を Deep

learning で学習し、それにより門脈・肝静脈の同時自動抽出が可能となった。抽出精度は旧エンジン/AI エンジンの順で記載すると、Dice 係数は門脈で 0.69/0.90、肝静脈では 0.83/0.94 であった。また感度は門脈で 0.58/0.84、肝静脈では 0.81/0.93、特異度は門脈で 0.98/0.97、肝静脈で 0.87/0.94 であった(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 7 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。

HBV 再発に関しては、治療下でも 10 年を超えてわずかながら再発を来す症例があり、引き続き注意を要する。

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。

また、生体肝移植ドナーの CT 画像評価において、AI エンジンは旧エンジンと比較し、門脈・肝静脈の同時自動抽出が可能になり、脈管抽出精度が向上した。

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新規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。新規プロトコル群施行 2 例共に、長期生存が得られ HCV の再発を来していない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

a. 論文発表

1. Beask, Akamatsu N, Ichida A, Maki H, Nishioka Y, Kawahara T, Hoshikawa M, Nagata R, Mihara Y, Kawaguchi Y, Ishihara T, Arita J, Kaneko J, Tamura S, Hasegawa K. Risk factors for hepatitis B virus recurrence after living donor liver transplantation: A 22-year experience at a single center. BioScience Trans.2020:advpub.

2. Allard MA, Akamatsu N, Kokudo T, Kobayashi K, Kaneko J, Ishizawa T, Arita J, Hasegawa K. Clinical Significance of Spontaneous Portosystemic Shunts in Living Donor Liver Transplantation. Liver Transpl.2021;27(1):77-87.

3. Kazami Y, Kaneko J, Keshwani D, Takahashi R, Kawaguchi Y, Ichida A, Ishizawa T, Akamatsu N, Arita J, Hasegawa K. Artificial intelligence enhances the accuracy of portal and hepatic vein extraction in computed tomography for virtual hepatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci.2021.

4. Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Tanaka T, Tamura S, Sugawara Y, Tsukada K, Kokubo N. 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.2016;9:32-37.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし。

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する脳死肝移植登録

長谷川康 慶應義塾大学医学部外科学（一般・消化器）専任講師

研究要旨

血友病に対する血液製剤治療で HIV/ HCV に感染し、非代償性肝硬変を呈した患者が紹介受診した。HCV は SVR が得られており、HIV は抗レトロウイルス薬の多剤併用療法でコントロールされている。Child-Pugh score 10 点、Grade C であったため、脳死肝移植登録を行った。HIV/HCV 共感染のため、登録時の MELD は 27 点で、6 か月ごとに 2 点の加算となる。血友病に対してエミシズマブを投与しており、検査体制や手術時に注意を払う必要がある。肝移植前の準備および手術中の注意点について本研究班でも協議した。

共同研究者

北郷実，阿部雄太，八木洋，篠田昌宏，堀周太郎，田中真之，中野容，上村翔，福田和正，北川雄光（慶應義塾大学医学部外科学（一般・消化器））

A. 研究目的

血友病に対する血液製剤治療で HIV/ HCV に感染し、非代償性肝硬変を呈した患者が紹介受診した。本患者に対する治療計画を報告する。

B. 研究方法

上記患者のデータを電子カルテから収集した。初診から現在までの経過をまとめた。

（倫理面への配慮）

得られたデータは全て匿名化し、情報は慶應義塾大学一般・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。

C. 研究結果

本患者は生後 8 か月に血友病を疑われた。血友病に対する血液製剤治療で HIV/HCV に感染し、20XX 年から HIV の治療を開始した。HIV ウィルス量および免疫状態に関してはコントロール良好である。20XX+14 年、慢性 C 型肝炎に対して、ペグイントロ

ン+レベトール+ソブリアードで治療されたが、SVR を得られなかった。また、肝機能障害を発症した。20XX+15 年、ハーボニーで治療し SVR を達成した。その後、肝機能は小康状態を保っていた。20YY 年、心筋梗塞を発症し 3 枝病変に対して PCI を実施した。20YY+1 年、肝性脳症を発症し近医に約 2 週間入院した。その後も貧血、浮腫、腹水貯留などが増悪し、肝移植目的に当院紹介受診した。

肝移植の適応について精査した。肝予備能は Child-Pugh score 10 点 C、MELD score 19 点であった。肝移植適応専門委員会の協議で脳死肝移植の適応があると判断され、脳死肝移植登録を行った。HIV/HCV 共感染のため、登録時の MELD は 27 点で、6 か月ごとに 2 点の加算となる。

D. 考察

本患者は血友病に対してエミシズマブを投与中である。エミシズマブ投与下では APTT や FVIII の計測結果に異状が生じるため、抗エミシズマブ抗体を使用した検査

が必要であった。抗エミシズマブ抗体は中外製薬株式会社が保有しており、契約を交わしたうえで提供していただいた。そのうえで採血検査を行い、データを収集し検討した。これらについては臨床検査科と共同して対策を講じた。

心筋梗塞および冠動脈ステント治療の既往があり抗血小板薬を内服していた。脳死肝移植は緊急手術であるため、抗血小板薬の事前休薬ができない。これらについて、循環器内科・麻酔医化と協議し、対策を講じた。

肝移植になった場合の第VIII因子製剤投与について FVIII 投与前・投与後のデータを収集し、プロトコールを作成した。

以上について、「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究」班班会議で報告し議論した。また、過去に施行した血友病患者に対する脳死肝移植手術時の出血コントロールに関する問題点を議論することで、本患者に対する準備が深まった。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変患者に対する脳死肝移植登録を行った。さまざまな問題点があったが、多診療科および「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究」班の協力で十分な準備ができたと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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
「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。SVR 前後の経過を確認できる症例について検討を行い、ICG・アジアロシンチ・ALBI score といった肝予備能の指標については SVR 症例で経時的な増悪は認められなかった。肝線維化指標である Fib-4 index、VTTQ は SVR 前後で大きな変化は認めないものの、M2BPGi は SVR 後に全例で低下していた。線維化指標により推移は異なったが、将来的な発癌や肝不全等の肝関連イベントを予測可能かについては個々の症例で慎重に検討することが必要であると考えられる。

共同研究者 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。

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。ただし、SVR のタイミングが個々の症例で異なるため、多くの症例では SVR 後推移のみ、non-SVR 推移のみしか検討できていない。今回、我々は SVR 前後での推移が比較可能な症例において、肝予備能・肝線維化指標の変化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

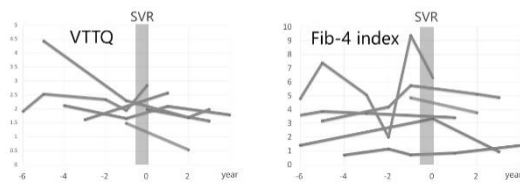
重複感染症例（HCV 抗体陽性及び HIV 抗体陽性症例）で検診目的にて当院を受診した 53 例のうち、SVR 前後の受診歴がある 6 症例を対象とし解析を行った。

Fib-4 index、VTTQ、M2BPGi といった非侵襲的な肝線維化評価を用い後方視的に解析し、HCV 排除がその後の肝線維化指標に与える影響について検討した。

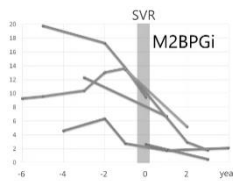
C. 研究結果

SVR 症例(n=6)の SVR 達成時年齢中央値は 43 歳（37-66 歳）、HCV RNA genotype は 1a 3 例、3a 3 例であり、IFN を含む複数回の抗ウイルス薬治療歴があるが全例 DAA を含むレジメンで SVR が得られていた。

肝線維化評価の経時的推移を示す。Fib-4 index・VTTQ とともに SVR 前後で大きな変化を認めなかった。Fib-4 index は年齢による上昇もわずかに影響している可能性があるが、SVR 後の 5 年程度の推移では肝線維化の増悪は認めないものの改善も認めなかった。



一方で、M2BPGi については SVR 前後で全例低下しており、SVR 後も経時的に低下傾向を認めており、他の線維化指標とは異なる推移が認められた。



D. 考察

少数例の検討であるが、HIV/HCV 重複感染 SVR 症例において肝線維化指標は観察期間中に SVR 前後で大きな変化を認めなかった。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。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。

その中でも M2BPGi は SVR 前後で他の線維化指標と異なり大きな変化が認められた。M2BPGi は線維化マーカーとしてだけでなく、SVR 後の発症を含めた肝疾患関連イベント発生リスクの予測に有用とする報告があり (Hepatol Int. 2016;10:956-964)、SVR 後からも経時的な変化を認めるため将来的な肝関連イベント発症の予測マーカーとなる可能性は十分にある。

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未だ困難である。

E. 結論

少数例の検討ではあるが SVR が得られている HIV/HCV 重複感染症例において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なかった。

ただし M2BPGi は SVR 前後で大きな変化を認めており、将来的な肝疾患関連イベント発生の予測マーカー候補の一つである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Motoyoshi Y, Yamashima M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, Honda T, Yajima H, Uehara R, Miyazaki O, Kuribayashi Y, Kira K, Taura N, Nakao K: Comparison of calculated body muscle mass and SARC-F as methods of screening for sarcopenia in patients with chronic liver disease. Biomed Rep 14(4): 34, 2021
- 2) Sasaki R, Fukushima M, Haraguchi M, Miuma S, Miyaaki H, Hidaka M, Eguchi S, Matsuo S, Matsuzaki T, Hashimoto S, Ohba K, Kugiyama Y, Yatsunashi H, Shibata H, Motoyoshi Y, Shigeno M, Iwatsu S, Kato Y, Kinoshita N, Nakao K: Liver Function in Older Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma After Administration of Lenvatinib. Anticancer Res 41(4): 2025-2032, 2021
- 3) Haraguchi M, Miuma S, Yamamoto K, Nakao Y, Ichikawa T, Kanda Y, Sasaki R, Fukushima M, Akazawa Y, Miyaaki H, Nakao K: Geranylgeranylacetone decreases the production of hepatitis B virus-related antigen by comprehensive downregulation of mRNA transcription activity. J

- Gastroenterol Hepatol 36(7): 1979-1987, 2021
- 4) Nakao Y, Fukushima M, Mauer AS, Liao CY, Ferris A, Dasgupta D, Heppelmann CJ, Vanderboom PM, Saraswat M, Pandey A, Nair KS, Allen AM, Nakao K, Malhi H: A Comparative Proteomic Analysis of Extracellular Vesicles Associated With Lipotoxicity. *Front Cell Dev Biol* 9: 735001, 2021
 - 5) Haraguchi M, Miyaaki H, Nakamura Y, Narita S, Matsumoto K, Fukushima M, Sasaki R, Miuma S, Takahata H, Yamaguchi N, Nakao K: Assessment of the association between dysphagia and sarcopenia among elderly patients with cirrhosis: Usefulness of the finger-ring test. *Arch Gerontol Geriatr* 95: 104430, 2021
 - 6) Miyaaki H, Hiraoka A, Haraguchi M, Uojima H, Kawaratani H, Hiramatsu A, Hanai T, Hiasa Y, Yoshiji H, Okita K, Nakao K, Koike K: Proposal for new sleep disorder criteria in patients with chronic liver disease: Influence of liver-related complications. *Hepatol Res.* 2021 Nov 9. doi:10.1111/hepr.13731. Online ahead of print.
 - 7) Matsumoto K, Miyaaki H, Fukushima M, Sasaki R, Haraguchi M, Miuma S, Nakao K: The impact of single-nucleotide polymorphisms on liver stiffness and controlled attenuation parameter in patients treated with direct-acting antiviral drugs for hepatitis C infection. *Biomed Rep* 16(2): 9, 2022
2. 学会発表
- 1) Sasaki R, Fukushima M, Miuma S, Miyaaki H, Nakao K: Impact of Lenvatinib on renal function compared to Sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. JSH International Liver Conference 2021 Program and Abstracts 106P
 - 2) Miyaaki H, Miuma S, Sasaki R, Fukushima M, Nakao K: Automated liver fibrosis phenotyping of non-tumorous lesions of HCC and non-HCC after liver transplantation for NAFLD. JSH International Liver Conference 2021 Program and Abstracts 126P
 - 3) 原口雅史、宮明寿光、中尾一彦：当院における免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害とリンパ球数変化の関連についての検討。日本消化器病学会雑誌 118 巻臨増総会 Page A139
 - 4) 中村 裕、宮明寿光、福島真典、原口雅史、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦：NAFLD 肝移植レシピエントの HCC に特徴的な線維化パターンのデジタルパソロジーによる解析。糖尿病 64 巻 Suppl.1 Page LDP-1-1
 - 5) 宮明寿光、三馬 聡、原口雅史、佐々木 龍、福島真典、中尾一彦：NAFLD 症例に対する SGLT-阻害薬 2 投与の長期投与と問題点について。

- 糖尿病 64 卷 Suppl.1 Page LDP-1-3
- 6) 三馬 聡、原口雅史、福島真典、佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦：潜在性肝性脳症に関連する粘膜関連腸内細菌叢 (MAM) と肝移植後変化。
日本消化器病学会九州支部例会・日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 117 回・111 回 Page112
- 7) 中村 裕、宮明寿光、中尾一彦：デジタルパソロジーによる NAFLD 肝硬変肝癌の線維化パターンの解析。
日本消化器病学会九州支部例会・日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 117 回・111 回 Page125
- 8) 福島真典、宮明寿光、中尾一彦：成因不明非代償性肝硬変に対する肝移植後の NAFLD 発症のリスク因子の検討。
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A115
- 9) 中村 裕、宮明寿光、中尾一彦：デジタルパソロジーによる NAFLD 肝移植レシピエント肝臓における HCC に特徴的な線維化パターンの解析。
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A289
- 10) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦：大型肝癌に対する分子標的薬の有効性と安全性。
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A291
- 11) 宮明寿光、平岡 淳、原口雅史、中尾一彦：慢性肝疾患患者における睡眠障害の頻度、成因の検討～筋痙攣、covert 脳症、サルコペニアとの関連～。
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A337
- 12) 原口雅史、佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：当院における免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害とリンパ球数変化の関連についての検討。
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A362
- 13) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、原口雅史、三馬 聡、中尾一彦：肝移植後の 75g ブドウ糖負荷試験からみた耐糖能の変化の検討。
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A379
- 14) 三馬 聡、宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、原口雅史、田浦直太、中尾一彦：当科における C 型慢性肝炎・肝硬変症例の IFN-free DAA 治療後の発癌、生存予後の解析。
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A404
- 15) 宮明寿光、三馬 聡、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦：当院の肝移植における内科・外科連携と肝臓内科医の役割。
第 39 回日本肝移植学会学術集会プログラム・抄録集 55P
- 16) 日高匡章、曾山明彦、原 貴信、松島 肇、田中貴之、永川寛徳、足立智彦、宮明寿光、三馬 聡、中尾一彦、金高賢悟、江口 晋：高齢レシピエントにおける生体肝移植の成績－高齢ドナー、グラフト重量の観点から－。
第 39 回日本肝移植学会学術集会プログラム・抄録集 61P
- 17) 佐々木 龍、福島真典、原口雅史、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：切除不能進行肝癌に対する Lenvatinib 中止後の後治療。
題 57 回日本肝癌研究会抄録集 146P
- 18) 石川 達、上嶋一臣、佐伯一成、森本直樹、相方 浩、田邊暢一、稲葉吉隆、和田幸之、近藤泰輝、津田政広、中尾一彦、池田公史、森口理久、葛谷貞二、小林正宏、古賀浩徳、日野啓輔、鈴木義之、吉村健一、工藤正俊：切除不能肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)と Lenvatinib の併用療法第Ⅱ相臨床試験(TACTICS-L)：中間解析結果。
第 24 回日本肝がん分子標的治療研究会抄録集 70P
- 19) 佐々木 龍、福島真典、原口雅史、

- 本田琢也、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：切除不能進行肝癌に対する分子標的治療薬の腎機能に与える影響。
第 24 回日本肝がん分子標的治療研究会抄録集 85P
- 20) 中尾一彦：肝疾患に伴う血中、胆汁中エクソソームの変化について。
第 53 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会抄録集 66-67P
- 21) 宮明寿光、三馬 聡、中尾一彦：当院の肝移植における医療連携と肝臓移植内科医の育成。
肝臓 62 卷 Suppl.2 Page A497
- 22) 宮明寿光、三馬 聡、原口雅史、佐々木 龍、福島真典、中尾一彦：肝移植後の脂肪肝と耐糖能異常の発生頻度とその経時的関係について。
肝臓 62 卷 Suppl.2 Page A537
- 23) 中尾一彦：消化器系難病の現状と課題。
日本難病医療ネットワーク学会機関誌 2021 年 9 卷 1 号：27P
- 24) 佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：切除不能進行肝癌に対する Lenvatinib 長期使用例の検討と on demand TACE 併用の意義。
第 118 回日本消化器病学会九州支部例会/第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 68P
- 25) 中尾康彦、原口雅史、佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：免疫関連有害事象と免疫チェックポイント阻害薬の有効性の検討。
第 118 回日本消化器病学会九州支部例会/第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 86P
- 26) 中尾康彦、佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：当院における自己免疫性肝疾患に関する検討～肝移植症例を中心に～。
第 118 回日本消化器病学会九州支部例会/第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 96P
- 27) 児嶋知仁、北川瑞希、平田将一、原口 紘、大石敬之、福田浩子、松崎寿久、山尾拓史、中尾一彦：当院で診断加療を行った腫瘍径 5cm 以上の肝細胞癌についての臨床的検討。
第 118 回日本消化器病学会九州支部例会/第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 67P
- 28) 吉良圭史、佐々木 龍、柿添麻由子、阪口真千、田島和昌、松本耕輔、成田翔平、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：当院における切除不能進行肝癌に対する Atezolizumab+Bevacizumab 療法の治療経験。
第 118 回日本消化器病学会九州支部例会/第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 165P
- 29) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦：切除不能進行肝癌に対する Lenvatinib 長期使用例の特徴と on demand TACE 併用の意義。
肝臓 62 卷 Suppl.3 Page A625
- 30) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦：2 型糖尿病合併 NAFLD 症例に対する SGLT-2 阻害薬投与の長期経過と投与後発癌例の特徴について。
肝臓 62 卷 Suppl.3 Page A735
- 31) 長田和義、佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：肝細胞癌に対する定位放射線療法の治療効果と予後予測因子の検討。
肝臓 62 卷 Suppl.3 Page A767
- 32) 中尾康彦、赤澤祐子、中尾一彦：細胞外小胞 (EV) の NAFLD 患者に対する低侵襲バイオマーカーとしての有用性の検討。

第6回 G-PLUS

- 33) 中尾康彦、赤澤祐子、中尾一彦：
細胞外小胞 (EV) の NAFLD 患者
に対する低侵襲バイオマーカーと
しての有用性の検討。
第17回酸化ストレスと肝研究会

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
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。

肝硬変患者の術後管理について、集中治療の観点から総説としてまとめる。

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 **hemoxigenase-1** の発現が増加していた。

肝硬変を有する患者の術後集中治療について、リスク分類、術前評価、術後管理のストラテジー、および術後肝不全へのアプローチに分けて総括し、最新の知見に基づく

管理方法を提案した。

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方法が重要となる。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 hemoxygenase-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。

肝硬変を有するハイリスク患者の術後管理では、集中治療の知識と技術を適用した厳重な管理が必要である。

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。さらに、肝硬変患者の術後管理について総括し、集中治療の活用を提案した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 松本聡治朗、原 哲也：肝硬変を有する患者の術後集中治療．ICU と CCU 45:803-9,2021

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型代償性肝硬変と非代償性肝硬変に対するDAA治療効果：
新規肝発がんと生命予後に関する検討

研究分担者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 副院長

研究要旨

C型非代償性肝硬変例（Child Pugh score B・C）に対してDAA治療をおこなった24例とC型代償性肝硬変例（Child Pugh score A）に対してDAA治療をおこなった38例を対象として、抗ウイルス治療の治療成績と新規肝発がんと生命予後に関する検討について検討した。

C型非代償性肝硬変例のウイルス学的効果SVR24率は95.8%（23/24）、C型代償性肝硬変例でのSVR24は100%（38/38）であった、

C型非代償性肝硬変/C型代償性肝硬変ともに、治療前後の肝予備能については、Child Pugh score（ $p < 0.01/p < 0.01$ ）、ALBI score（ $p < 0.01/p < 0.01$ ）の改善を認めた。肝線維化マーカーについてもM2BPGi（ $p < 0.01/p < 0.01$ ）、Fib-4 index（ $p < 0.05/P < 0.01$ ）の改善を認めた。肝がん既往の無い症例では2年目の累積生存率は92.7%/100%、5年目の累積生存率は、92.7%/96.7%と比較的良好であったが、DAA治療後の累積新規発癌率は、代償性肝硬変症例の年率2.6%に比較して、非代償性肝硬変では年率14.8%と有意に高い値を示した。

C型非代償性肝硬変に対するDAA治療により、肝予備能は治療前に比較して改善しているが、肝線維化所見は依然として高度に進展している。C型非代償性肝硬変SVR例では、高い肝癌発生率を考慮した上で、肝癌の早期診断と線維化高度進展肝を背景とした肝癌に対する適切な治療法の選択を考慮して経過を観察する必要がある。

A. 研究目的

従来、C型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療の適応はなかったが、Sofosbuvir（SOF）/Velpatasvir（VEL）が使用可能となった。しかし、使用された症例数はまだ少数であり、本邦におけるC型非代償性肝硬変に対する治療成績は不明な点も多い。今回、当院におけるSOF/VELで治療をおこなったC型非代償性肝硬変例とChild Pugh score B・CでSofosbuvir（SOF）/Ledipasvir（LDV）を導入した症例を合わせて検討をおこない、C型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療の治療成績と新規肝発がんと生命予後に関する検討について検討した。

B. 研究方法

対象は、SOF/VELを導入したC型非代償性肝硬変10例とChild Pugh score B・CでSOF/LDVを導入したC型非代償性肝硬変14例の計24例である。比較の為に、肝発癌

の既往の無いC型代償性肝硬変（Child Pugh score A）でDAAを導入した38例を追加解析した。検討項目は、抗ウイルス効果（SVR: Sustained Viral Response）、肝予備能（Child-Pughスコアなど）と肝線維化マーカー（M2BPGi）の治療前後の変化、累積生存率、累積肝癌発生率を検討した。

治療前後のデータをMann-Whitney検定で比較し、 $p < 0.05$ を統計学的有意差とした。

C. 研究結果

患者背景は、C型非代償性肝硬変は男性11例、女性13例、年齢中央値68.8歳。

C型非代償性肝硬変は男性16例、女性22例、年齢中央値72.0歳（表1）。

C型非代償性肝硬変例のウイルス学的効果は、他病死した1例を除きSVR24を達成しSVR率は95.8%（23/24）であった。一方、C型代償性肝硬変例でのSVR24率は100%（38/38）であった（表1）。

表1. 患者背景

	非代償性肝硬変	代償性肝硬変
症例数	24	38
年齢 (Mean±SD)	68.8±8.2	72.0±10.2
男性 : 女性	11 : 13	16 : 22
Child Pugh score (7/8/9/10)	7 : 8 : 9 : 10 = 13 : 5 : 2 : 4	5 : 6 = 34 : 4
Child Pugh分類 (A/B/C)	B=18 / C=6	A=38
M2BPGi (Mean±SD)	11.9±4.3	6.2±3.9
DAA治療の内訳	SOF/LDV : SOF/VEL = 14 : 10	DCV/ASV : SOF/RBV : SOF/LDV = 5 : 7 : 26
肝発癌の既往症例数 (%)	6 (25%)	0 (0%)
SVR24症例数 (%)	23 (95.8%) 1例は判定前に他疾患で死亡	38 (100%)

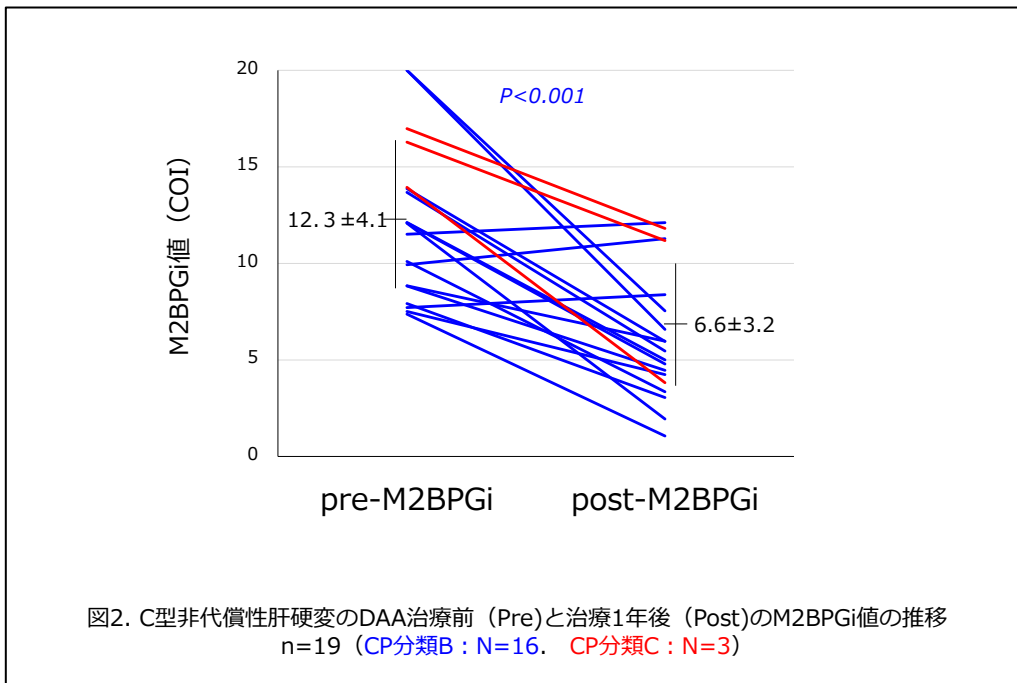
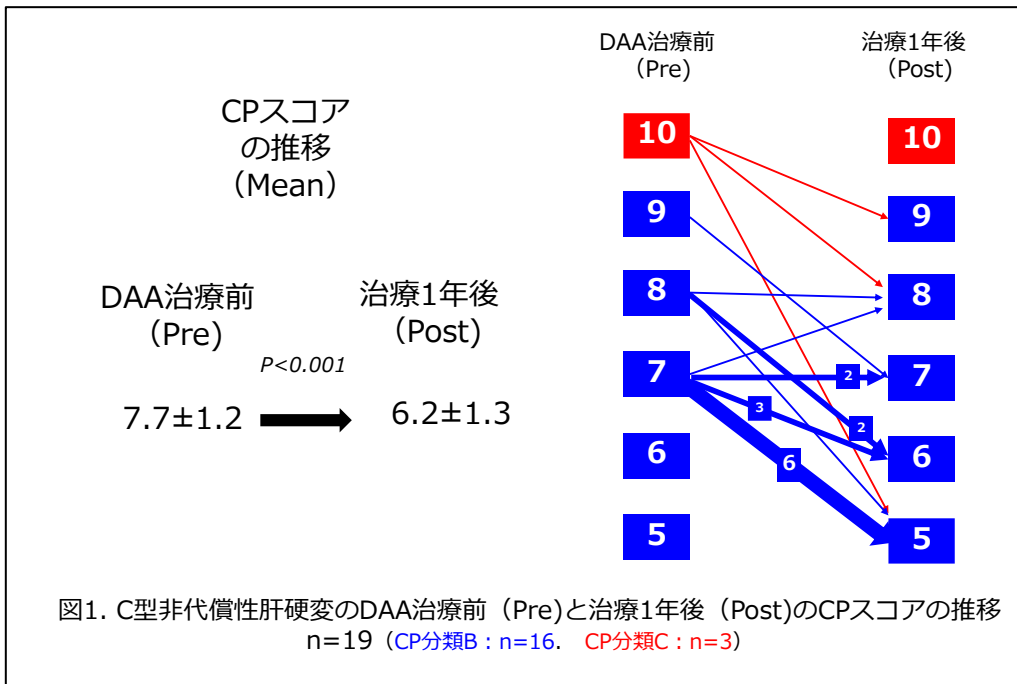
C型非代償性肝硬変/C型代償性肝硬変ともに、治療前後の肝予備能については、Child Pugh score ($p < 0.01$)、ALBI score ($p < 0.01$) の改善を認めた。肝線維化マーカーについてもM2BPGi ($p < 0.01$)、Fib-4

index ($p < 0.05/P < 0.01$) の改善を認めたが、血小板数についてはC型非代償性肝硬変では治療前後で変化が見られなかった (表2、図1、図2)。

表2. 治療前と治療1年後での変化

	非代償性肝硬変 (n=24)			代償性肝硬変 (n=38)		
	治療前平均値	1年後平均値	P値	治療前平均値	1年後平均値	P値
Child Pugh score	7.7	6.2	**	5.5	5.1	**
ALBI score	-1.6	-2.1	**	-2.4	-2.8	**
M2BPGi(COI)	12.1	6.2	**	6.2	2.4	**
Fib-4 index	10.8	8.4	*	6.9	4.8	**
AST(IU/L)	60.6	33.4	**	60.5	29.7	**
ALT(IU/L)	38.0	19.8	**	46.0	19.9	**
血小板 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	7.3	7.6	n.s.	10.7	11.9	**
PT(%)	61.9	69.5	**	79.3	83.4	**
T-Bil.(mg/dL)	1.6	1.5	n.s.	0.9	1.0	n.s.
Alb(g/dL)	2.9	3.5	**	3.7	4.2	**

* $p < 0.05$
** $p < 0.01$

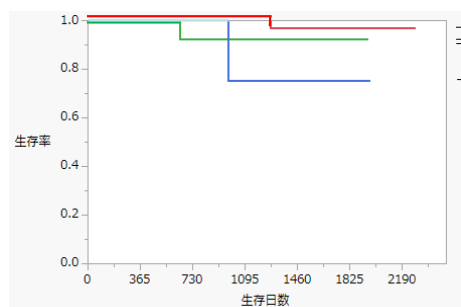


肝がん既往の無い症例では2年目の累積生存率は92.7%/100%、5年目の累積生存率は、92.7%/96.7%と比較的良好であったが（表3、図3）、DAA治療後の累積新規発癌率

は、代償性肝硬変症例の年率2.6%に比較して、非代償性肝硬変では年率14.8%と有意に高い値を示した（表3、図4）。

表3. 各群毎の背景

	非代償性肝硬変、 HCC既往なし	代償性肝硬変、 HCC既往なし	非代償性肝硬変、 HCC既往あり
症例数	18	38	6
年齢 (Mean±SD)	69.1±9.0	72.0±10.2	68.3±5.2
男性 : 女性	8 : 10	16 : 22	3 : 3
Child Pugh score	7 : 8 : 9 : 10 = 9 : 4 : 2 : 3	5 : 6 = 34 : 4	7 : 8 : 9 : 10 = 4 : 1 : 0 : 1
Child Pugh分類 (A/B/C)	Child B = 13 Child C = 5	Child A = 38	B : C = 5 : 1
M2BPGi (Mean±SD)	11.5±4.2	6.2±3.9	13.1±4.1
DAAの内訳	SOF/LDV : SOF/VEL = 9 : 9	DCV/ASV : SOF/RBV : SOF/LDV = 5 : 7 : 26	SOF/LDV : SOF/VEL = 5 : 1
SVR24 (%)	17 (94.4%) 1例は判定前に他疾患で死亡	38 (100%)	6 (100%)



	0	365	730	1095	1460	1825	2190
①	38	34	30	28	16		
②	14	12	9	5	1		
③	6	4	3	3	1		

- ① 代償肝硬変、HCC既往なし
- ② 非代償肝硬変、HCC既往なし
- ③ 非代償肝硬変、HCC既往あり

	累積生存率				
	1年	2年	3年	4年	5年
①	100%	100%	100%	96.7%	96.7%
②	100%	92.7%	92.7%	92.7%	92.7%
③	100%	100%	75.0%	75.0%	75.0%

非代償肝硬変
2年生存率
97.8%

図3. 累積生存率の比較

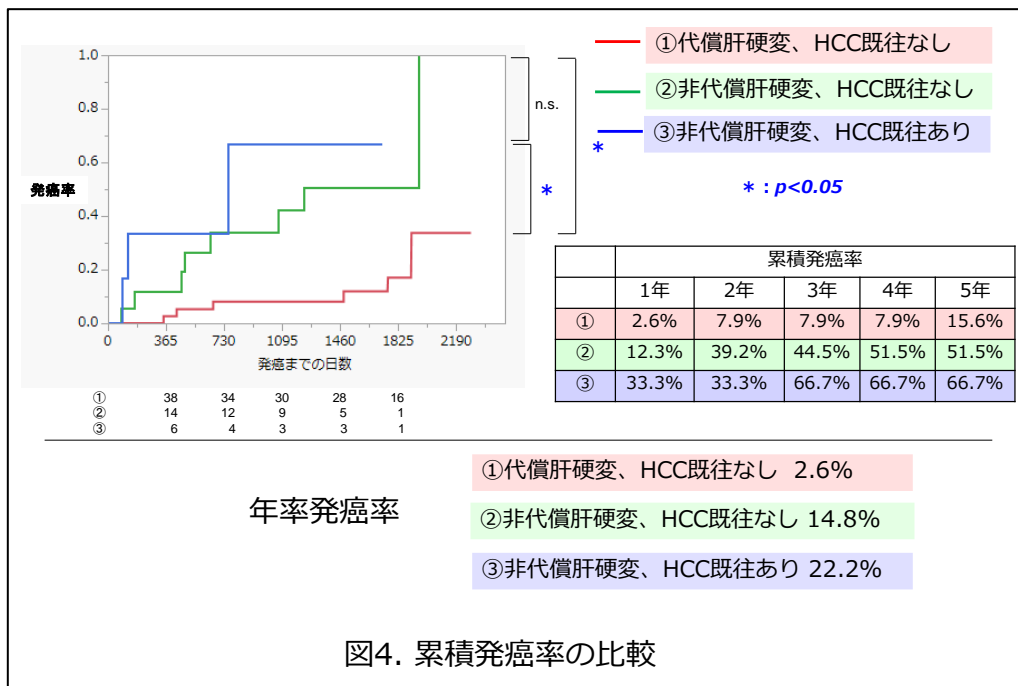


図4. 累積発癌率の比較

D. 考察

既報においても、C型肝炎症例に対するDAA治療により、肝予備能、肝線維化マーカー、ALT値、血小板数、PT%などは有意に改善する報告されている。当院の検討でも予備能、肝線維化マーカー、アルブミン値、ALT値は有意に改善していたが、非代償性肝硬変では血小板の有意な改善が見られず、Fib-4 indexの改善の中が小さかった。非代償性肝硬変症例の肝線維化進展度は高度であることから、血小板数の増加に関しては、SVR後も年数が必要ないし不可逆的な変化であると考えられた。

HCC既往無し例の新規肝発癌率の検討では、海外報告では、C型肝炎患者に対するDAA治療後SVR例のHCC既往無し例の新規肝発癌率は2.96%/年と報告されているが、当院のHCC既往無し代償性肝硬変の新規肝発癌率は3年で7.9%（年率2.6%）とほぼ同じ頻度であった。しかし当院のHCC既往無し非代償性肝硬変症例の新規肝発癌率は3年で44.5%（年率14.8%）と発癌率が高かった。

E. 結論

C型肝炎非代償性肝硬変例のウイルス学的効果SVR24率は95.8%と良好であった。

C型肝炎非代償性肝硬変/C型肝炎代償性肝硬変ともに、治療前後の肝予備能や肝線維化マーカーについては改善を認めた。肝がん既往の無い症例では5年目の累積生存率は良好であったが、5年目の累積発がん率は、51.5%と高率であった。

C型肝炎非代償性肝硬変に対するDAA治療により、肝予備能は治療前に比較して改善しているが、肝線維化所見は依然として高度に進展している。C型肝炎非代償性肝硬変SVR例では、高い肝癌発生率を考慮した上で、肝癌の早期診断と線維化高度進展肝を背景とした肝癌に対する適切な治療法の選択を考慮して経過を観察する必要がある。

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
 HIV・HCV重複感染者のレジストリーによる発癌予測

研究分担者 四柳 宏 東京大学医科学研究所

研究要旨 血液凝固因子製剤で HIV・HCV 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報告されている。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を構築し、69名のデータを集計した。2019年3月の時点で66名はHCVが排除されているが、各種線維化マーカーから肝線維化進展例がかなり多いことが推測され、また腫瘍マーカーの上昇例も散見された。一方33%は画像診断が未施行であり、HCV排除後も積極的な肝臓癌スクリーニングが必要であることが示唆される。このレジストリーは今後重複感染者における発癌のリスクを調べる上で重要と考えられる。

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）

A. 研究目的

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

血液凝固因子製剤でのHIV感染者の95%以上はHCVに重複感染している。HCV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。

当施設は血液凝固因子製剤によるHIV/HCV重複感染者のレジストリーの構築を行ってきている。現在の状況を報告する。

B. 研究方法

HIV診療のブロック拠点病院4施設および東京大学医科学研究所附属病院に通院中のHIV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した。

（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

現在までのところ5施設（北海道大学・石川県立中央病院・大阪医療センター・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69例の登録がある。

（Table 1）に患者背景を示す。2017年4月の時点で年齢中央値は47歳、全例男性で抗HIV療法が導入されていた。血友病A:57症例、血友病B:12症例、合併症は高血圧34.8%、発癌5.8%で、CD4数中央値は487/ μ l、CD4/8比0.9であった。

Table 1. clinical findings between hemophilia patients with HIV and HCV

		2017.4-2018.3	2018.4-2019.3
Subjects, none on ART		69	69
hemophilia			
	A	57	
	B	12	
age		47 (41-54)	
BMI (n=48)		22	
	<18.5	42	
	18.5~25	34	
	≥25	24	
comorbidities			
	Hypertension	9	
	Diabetes	6	
	Substance ¹	4	
	HCC ²	3	
	Pharyngeal cancer	1	
	Chronic renal	2	
	Cardiovascular diseases	2	
CD4 cell counts (μL)	median (IQR)	487 (409-594)	463 (391-551)
	<200	4	5
	200~500	36	18
	≥500	29	27
CD4/8 ratio	median (IQR)	0.9 (0.6-1.2)	1.0 (0.7-1.2)
	<1.0	34	46
	≥1.0	35	27
VL (n=20 responses)		67	64

(Table 2) に使用した抗 HIV 薬、飲酒に関する情報を示す。AZT 使用歴が 69.1%、ddI 使用歴は 45.6%であり、アルコール多飲は 5.8%に認めた。

		2017.4-2018.3	2018.4-2019.3
Current AZT regimen (n=31)	PI	8	
	NNRTI	10	
	NRTI	28	
	INSTI	27	
Past AZT regimen (n=68)	AZT	47 : 69.1%	
	ddI	30	
	ddI	31 : 45.6%	
	EFV	26	
	ETR	17	
	NFV	17	
	RPV	18	
	NVP	7	
	ATV	19	
	NFV	24	
	EPV	18	
Alcohol consumption (g/day)	<60	65	
	≥60	4 : 5.8%	

(Table 3) に HCV に関する情報を示す。HCV genotype は多岐に渡り、genotype/serotype 1 は 32 名 57.1%、複数感染 10 名 17.9%であった。SVR を達成していない症例が、2019 年 3 月の時点で 3 名認められた。自然排除は 18.8%に見られ、2019 年 3 月までに SVR を達成したのは、IFN で 23 人 41%、IFN-free 薬で 29 人、また、SVR 達成後中央値 44 ヶ月であった。

		2017.4-2018.3	2018.4-2019.3	
HCV-RNA	not detect	53	39	
	detectable	6	3	
	no data	6.4 (5.5-6.65)	6.65	
HCV genotype/serotype	1 or 1a	14	27	
	1b	11		
	2a	4		
	3a	16		
	4a	1		
	1a+1b	5		
	1b+3a	1		
	2a+3a	2		
	3a+4	1		
	1a+2a+3a	1		
	no data	13		
	HCV treatment	with IFN (SVR)	23 : 41%	23
		IFN only	5	5
IFN+RBV		15	15	
IFN+RBV+PI		3	3	
with IFN (not SVR)		24	24	
with IFN-free (SVR)		20	22	
no IFN-free (not SVR)		4	2	
with no-IFN, but IFN-free (SVR)		6	7	
no treatment (SVR)		13	13	
no treatment (not SVR)		2	1	
months after SVR	32 (21-127), n=48,	44 (33-139), n=49,		

(Table 4) に肝機能検査の集計を示す。アルブミンが 3.5 未満が 4 例 (6%)、血小板 10 万未満が 9 例 (14%) であり、1 割前後が進展した肝線維化を有するものと推測された。

		2017.4-2018.3	2018.4-2019.3
Alb (g/dL) (n=64)	<3.5	4 : 6.3%	1 : 1.3%
	≥3.5	60	65
	no data	5	3
ALT (IU/L)	<30	43	47
	30~60	13	18
	≥60	5 : 8.2%	4 : 5.8%
	no data	8	0
platelet ^a 10 ⁹ /μL	<10	9 : 13.6%	7 : 10.3%
	10~15	12	10
	≥15	45	51
	no data	3	1

(Table 5) に線維化マーカーの集計を示す。データ欠損が多いが、肝線維化進展例がかなり多いと思われる。2018 年度も PIVKA-II 上昇例が 9 例 17.6%に見られた。

		2017.4-2018.3	2018.4-2019.3
AFP(ng/mL)	<10	60	59
	≥10	0	1 : 1.7%
	no data	9	9
PIVKA-II	<40	47	42
	≥40	7 : 13.0%	9 : 17.6%
	no data	15	18
hyaluronic acid(ng/mL)	<130	14	16
	≥130	19 : 57.6%	13 : 44.8%
	no data	36	40
type 4 collagen 7S (ng/mL)	≤6	29	16
	>6	12 : 29.3%	6 : 27.3%
	no data	28	47
M2BPGC	<1.0	14	12
	≥1.0	26 : 65%	13 : 52%
	no data	29	43
FIB-4 index	<1.45	55	59
	≥1.45	10 : 15.4%	9 : 13.2%
	no data	4	1

(Table 6) に画像診断結果を示す。画像診断未施行例は減っているものの、2018 年度 33.3%が未施行であった。肝硬変 19.6%、慢性肝炎から肝硬変 13%、慢性肝炎 47.8%であった。また、脂肪肝も 4 症例に認められた。

		2017.4-2018.3	2018.4-2019.3
abd echo or CT	cirrhosis	6	9 : 19.6%
	cirrhosis-chronic hepatitis	3	6 : 13.0%
	chronic hepatitis	3	22 : 47.8%
	fatty liver	3	4
	no cirrhosis, no hepatitis	3	5
	transplanted liver	1	1
	not test	51	23
CAP(dBm)	<248	14	14
	≥248	3 : 17.6%	7 : 33.3%
	not test	52	48
LSM(kPa)	<7.1	9	19
	7.1~13	11	8
	≥13	10 : 33.3%	8 : 22.9%
past HCC	not test	39	34
	5	5	5
	RFA	3	4
past esophageal varices	operation	1	1
	TACE	1	1
		11	11

HIV 感染症、HCV 感染症の治療に関する進歩は目覚ましい。ことに HCV を排除できる直接作用型抗ウイルス薬 (Direct acting antivirals) 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ことは大きな進歩である。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。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。肝再生能、線維吸収能の低下などがその原因と考えられる。

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

本年度はレジストリーへ 69 症例の登録

を得て、肝硬変が疑われる症例の割合が多く、また腫瘍マーカーの上昇も認められた。今後本レジストリー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でき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。

本検討では PIVKA-II 上昇例が 9 例 17.6% に見られた。PIVKA-II は凝固異常によっても上昇が認められることから必ずしもすべての例が肝細胞癌ハイリスク者にはならないが、肝細胞癌発症時に PIVKA-II の高い症例の予後は悪いという報告もあり注意が必要である。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染者のレジストリーから得られた 69 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

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

特になし

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
Bulfoni M, Pravisani R, Dalla E, Cesselli D, Hidaka M, Di Loreto C, <u>Eguchi S</u> , Baccarani U.	miRNA expression profiles in liver grafts of HCV and HIV/HCV infected recipients, six months after liver transplantation.	Journal of Medical Virology	93(8)	4992-5000	2021
<u>Eguchi S</u> , Egawa H, Eguchi H, Uehira T, Endo T, Genda T, Shinoda M, Hasegawa K, Shimamura T, Tsukada K, Hara T, Nakao K, Yatsuhashi H, Yotsuyanagi H, Natsuda K, Soyama A, Hidaka M, Hara T, Takatsuki M.	Indications and waiting list priority for deceased donor liver transplantation in HIV/HCV co-infected hemophilic patients in Japan through contaminated blood product.	Hepatol Res.	51(8)	914-919	2021
Hara T, <u>Eguchi S</u> , Yoshizumi T, Akamatsu N, Kaido T, Hamada T, Takamura H, Shimamura T, Umeda Y, Shinoda M, Ogura Y, Fukumoto T, Kasahara M, Hibi T, Umeshita K, Furukawa H, Ohdan H.	Incidental intrahepatic cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: A multi-center study in Japan.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	28(4)	346-352	2021
Fukui S, Hidaka M, Fukui S, Morimoto S, Hara T, Soyama A, Adachi T, Matsushima H, Tanaka T, Fuchigami M, Hasegawa H, Yanagihara K, <u>Eguchi S</u> .	The contribution of serum complement component 3 levels to 90-day mortality in living donor liver transplantation.	Frontiers.	12	652-677	2021
Soyama A, Hara T, Yoshizumi T, Matsushima H, Takatsuki M, Tanaka T, Harada N, Imamura	A Multi-Facility, Randomized, Comparative Study Examining the Efficacy of Biliary Reconstruction Under a	International Journal of Surgery Protocols.	25(1)	141-146	2021

H, Toshima T, Adachi T, Ono S, Hidaka M, <u>Eguchi S.</u>	Surgical Microscope in Living Donor Liver Transplantation.				
Soyama A, Hara T, Matsushima H, Hamada T, Imamura H, Tanaka T, Adachi T, Hidaka M, <u>Eguchi S.</u>	Minimally Invasive Approach to Recipient Surgery in Living Donor Liver Transplantation.	Liver Transpl.	27 (11)	1678-1679	2021
<u>Eguchi S.</u> , Uchida K, Takatsuki M, Okada S, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Matsushima H, Adachi T, Nagai K, Watanabe M, Taketomi A, Okumura K, Yamashita K, Todo S.	Anti-Donor Regulatory T-Cell Therapy in Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation: A Case Report.	Transplant Proc.	53(8)	2570-2575	2021
Akamatsu, Hasegawa K, Sakamoto S, Ohdan H, Nakagawa K, <u>Egawa H.</u>	Rituximab Desensitization in Liver Transplant Recipients With Preformed Donor-specific HLA Antibodies: A Japanese Nationwide Survey	Transplantation Direct		2021;7:e729; doi: 10.1097/TXD.0000000001180.	2021
Sakamoto S, Akamatsu, Hasegawa K, Ohdan H, Nakagawa K, <u>Egawa H.</u>	The efficacy of rituximab treatment for antibody-mediated rejection in liver transplantation: A retrospective Japanese nationwide study.	Hepatology Research		1-10 doi: 10.1111/hopr.13643	2021
Ito T, Kenmochi T, Ota A, Kuramitsu K, Soyama A, Kinoshita O, Eguchi S, Yuzawa K, <u>Egawa H.</u>	National survey on deceased donor organ transplantation during the COVID-19 pandemic in Japan.	Surg Today	23	1-11	2021
伊藤泰平, 剣持 敬, 栗原 啓, 會田直弘, 後藤 了一, 渡辺正明, 嶋村 剛, 武富紹信, 大島 稔, 岡野圭一, 鈴木康之, 中川 健, 江川裕人	本邦臓器移植症例における rituximab(遺伝子組換え)に関する 使用実態調査の結果—臓器移植後 rituximab 使用 4 症例の報告—	移植	56	35-42	2021
縄田 寛, 吉岡大輔, 小野 稔, 秋山正年, 澤 芳樹, 齋木佳克, 中川 健, 江川裕人	心臓臓器移植における AMR 治療の実態と rituximab(遺伝子組換え)使用に関する全国使用実態調査の結果	移植	56	43-52	2021

芳川豊史, 伊達洋至, 杉本誠一郎, 白石武 史, 中川 健, <u>江川裕人</u>	肺移植後の抗体関連拒絶に 対する rituximab(遺伝子組 換え)	移植	56	53-68	2021
Fang W, Noda M, Gotoh K, Morooka Y, Noda T, Kobayashi S, Doki Y, <u>Eguchi H</u> , Umeshita K	Fatty liver disease in living liver donors: a single-institute experience of 220 donors.	Transpl Int	34(1 1)	2238- 2246	2021
Kubo M, Gotoh K, Kobayashi S, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, Akita H, Noda T, Marubashi S, Nagano H, Dono K, Doki Y, <u>Eguchi H</u>	Modified Cavoportal Hemitransposition for Severe Portal Vein Thrombosis Contributed to Long-term Survival After Deceased Donor Liver Transplantation- Insight Into Portal Modulation for Improving Survival: A Case Report.	Transplant Proc	53(8)	2580- 2587	2021
Sato S, Amano N, Sato S, Kita Y, Ikeda Y, Kabemura D, Murata A, Yatagai N, Tsuzura H, Shimada Y, <u>Genda T</u> .	Elevated serum tyrosine concentration is associated with a poor prognosis among patients with liver cirrhosis.	Hepatol Res.	51	786-795	2021
Sato S, Tsuzura H, Kita Y, Ikeda Y, Kabemura D, Sato S, Amano N, Yatagai N, Murata A, Shimada Y, <u>Genda T</u> .	Post-treatment serum Wisteria floribunda agglutinin-positive mac-2- binding protein level is a useful predictor of hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradication.	JGH Open	5	1203- 1209	2021
<u>Takatsuki M</u> , Natsuda K, Hidaka M, Sawada K, Shindo M, Endo T, Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Koibuchi T, Tsukada K, Uemura H, Hayashi K, Uehira T, Mita E, Yamamoto M, Takahama S, Eguchi S.	The treatment choices and outcome of hepatocellular carcinoma in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HIV/HCV) coinfection due to contaminated blood products in Japan.	J Gastrointest Oncol	12	2952- 2959	2021

<u>Takatsuki M</u> , Eguchi S.	Clinical liver transplant tolerance: Recent topics.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.			2021
Hokama A, Arakaki S, Ishino S, Nakagawa Y, Tabata S, Agarie D, Kuwae S, Zukeyama R, Maeshiro T, Tsuruta Y, Matsuzaki A, Wada N, <u>Takatsuki M</u> , Fujita J	Hepatocellular Carcinoma in a Patient With Crohn's Disease.	Cureus	13	e16570	2021
<u>Takatsuki M</u> , Eguchi S, Yamamoto M, Yamaue H, Takada Y, Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.	The outcomes of thrombotic microangiopathy after liver transplantation: A nationwide survey in Japan.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.			2021
Nakashiki S, Miura S, Mishima H, Masumoto H, Hidaka M, Soyama A, Kanda Y, Fukushima M, Haraguchi M, Sasaki R, Miyaaki H, Ichikawa T, <u>Takatsuki M</u> , Eguchi S, Yoshiura KI, Nakao K.	Bile extracellular vesicles from end-stage liver disease patients show altered microRNA content.	Hepatol Int	15	821-830	2021
<u>Takatsuki M</u> , Hidaka M, Natsuda K, Adachi T, Ono S, Hamada T, Kugiyama T, Ito S, Kanetaka K, Eguchi S.	Prevention of delayed gastric emptying after living donor left hepatectomy	Asian J Surg.	44	1274-1277.	2021
Hamada T, Nakamura A, Soyama A, Sakai Y, Miyoshi T, Yamaguchi S, Hidaka M, Hara T, Kugiyama T, <u>Takatsuki M</u> , Kamiya A, Nakayama K, Eguchi S.	Bile duct reconstruction using scaffold-free tubular constructs created by Bio-3D printer.	Regen Ther.	16	81-89	2021
Allard MA, Akamatsu N, Kokudo T, Kobayashi K, Kaneko J, Ishizawa T, Arita J, Hasegawa K	Clinical Significance of Spontaneous Portosystemic Shunts in Living Donor Liver Transplantation.	Liver Transpl	27(1)	77-87	2021

Kazami Y, Kaneko J, Keshwani D, Takahashi R, Kawaguchi Y, Ichida A, et al	Artificial intelligence enhances the accuracy of portal and hepatic vein extraction in computed tomography for virtual hepatectomy.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.		1-10	2021
Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Motoyoshi Y, Yamashima M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, Honda T, Yajima H, Uehara R, Miyazaki O, Kuribayashi Y, Kira K, Taura N, <u>Nakao K</u>	Comparison of calculated body muscle mass and SARC-F as methods of screening for sarcopenia in patients with chronic liver disease.	Biomed Rep	14(4)	34	2021
Sasaki R, Fukushima M, Haraguchi M, Miuma S, Miyaaki H, Hidaka M, Eguchi S, Matsuo S, Matsuzaki T, Hashimoto S, Ohba K, Kugiyama Y, Yatsuhashi H, Shibata H, Motoyoshi Y, Shigeno M, Iwatsu S, Kato Y, Kinoshita N, <u>Nakao K</u>	Liver Function in Older Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma After Administration of Lenvatinib.	Anticancer Res	41(4)	2025-2032	2021
Haraguchi M, Miuma S, Yamamoto K, Nakao Y, Ichikawa T, Kanda Y, Sasaki R, Fukushima M, Akazawa Y, Miyaaki H, <u>Nakao K</u>	Geranylgeranylacetone decreases the production of hepatitis B virus-related antigen by comprehensive downregulation of mRNA transcription activity.	J Gastroenterol Hepatol	36(7)	1979-1987	2021
Nakao Y, Fukushima M, Mauer AS, Liao CY, Ferris A, Dasgupta D, Heppelmann CJ, Vanderboom PM, Saraswat M, Pandey A, Nair KS, Allen AM, <u>Nakao K</u> , Malhi H	A Comparative Proteomic Analysis of Extracellular Vesicles Associated With Lipotoxicity.	Front Cell Dev Biol	9	735001	2021

Haraguchi M, Miyaaki H, Nakamura Y, Narita S, Matsumoto K, Fukushima M, Sasaki R, Miuma S, Takahata H, Yamaguchi N, <u>Nakao K</u>	Assessment of the association between dysphagia and sarcopenia among elderly patients with cirrhosis: Usefulness of the finger-ring test.	Arch Gerontol Geriatr	95	104430	2021
Miyaaki H, Hiraoka A, Haraguchi M, Uojima H, Kawaratani H, Hiramatsu A, Hanai T, Hiasa Y, Yoshiji H, Okita K, <u>Nakao K</u> , Koike K	Proposal for new sleep disorder criteria in patients with chronic liver disease: Influence of liver- related complications.	Hepatol Res		DOI: 10.1111/ hepr.137 31	2021
Matsumoto K, Miyaaki H, Fukushima M, Sasaki R, Haraguchi M, Miuma S, <u>Nakao K</u>	The impact of single- nucleotide polymorphisms on liver stiffness and controlled attenuation parameter in patients treated with direct-acting antiviral drugs for hepatitis C infection	Biomed Rep	16(2)	9	2021
松本聡治朗、 <u>原 哲也</u>	肝硬変を有する患者の術後 集中治療	ICU と CCU	45	803-9	2021

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

次の職員の令和3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 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗

次の職員の令和3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重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和4年2月14日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 熊ノ郷 淳

次の職員の令和3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 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

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 松村 泰志

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 寶金 清博

次の職員の令和3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 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
- 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 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3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 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和4年3月7日

厚生労働大臣 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 寶金清博

次の職員の令和3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 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和4年3月30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3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和 4年 3月 7日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人
国立国際医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 國土 典宏

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
- 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和4年3月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和3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 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
(21HB2002)
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ政策研究事業2. 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・専任講師(氏名・フリガナ) 長谷川 康・ハカガリヤシ

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和4年4月1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

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授
(氏名・フリガナ) 中尾 一彦・ナカオ カズヒコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 河野 茂

次の職員の令和3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 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

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

次の職員の令和3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 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和4年4月12日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和3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重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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