

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4年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

令和5(2023)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. 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----- 江川 裕人 (東京女子医科大学 消化器外科 教授)	19
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)	23
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)	27
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)	30
5. 肝移植待機患者における背景肝疾患の成因分析----- 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)	34
6. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する脳死肝移植の実施と 登録待機症例の報告----- 嶋村 剛 (北海道大学病院 臓器移植医療部 部長)	36
7. 沖縄県と琉球大学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)	40
8. 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)	43
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	46
11. 「HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究 外科治療ガイドライン各論, 周術期管理, 術前管理 一般」----- 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)	48
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)	55
13. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植成績—全国多施設調査— 日高 匡章 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 准教授)	57
14. C型代償性肝硬変患者及びC型非代償性肝硬変患者を対象としたALBIスコア (グ レード) とChild-Pugh分類及びM2BPGi値との相関に関する検討----- 八橋 弘 (国立病院機構長崎医療センター 副院長)	59
15. HIV・HCV 重複感染者の肝細胞癌発症に関して----- 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)	62
16. HIV/HCV 重複感染者における HCV 排除後の HCC 発症に関する研究----- 上村 悠 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)	64
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	66

I . 総括研究報告

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 2021 年度からの研究課題(肝移植を含めた外科治療に関する研究)の 2 年目である。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ガイド作成を進めている。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、本年度、1 例の脳死肝移植を施行した。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。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。国内で脳死 5 例、生体 12 例肝移植成績は 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。COVID-19 感染拡大の現状でも、救済が必要な患者を的確にタイミングを逸しないように、適切な治療を施行するシステム構築が重要である。

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）

上村 悠（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）

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 5 cm、3 個まで最大径 3 cm）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。2023年2月まで6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(17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、外科診療ガイド作成へ向け、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年外科診療ガイド策定を目指している。

② 昨年度、肝機能悪化した重複感染者の相談を受け、慶応大学で脳死肝移植登録を行い、4月脳死肝移植を施行した。しかし、術後早期に悪性リンパ腫を発症し、残念ながら9月死亡された。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、脳死肝移植登録を完了した。令和4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。

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 B 9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での診療ガイド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。また、肝移植を考慮している北海道大学の患者で肝細胞癌が併発した。肝機能不良であるが、陽子線治療は可能であり、現在、陽子線治療を準備している。

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 年長崎大学病院にて 2 名の肝機能検査を再開した。ブロック拠点病院へ周知した FIB4 アプリには、これまで 251 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について、全国調査を開始した。また悪性腫瘍の発生頻度についても研究の準備を行っている。

D. 考察

2022 年 12 月までに本邦で脳死肝移植 6 例、生体肝移植 12 例が HIV/HCV 重複感染者に施行されている。脳死肝移植症例は、1 例術後早期悪性リンパ腫を発症、1 例 5 年経過後、脳出血で死亡された。それ以外は全例生存で短期成績は良好であった。しかし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、全国のブロック拠点病院へ 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ガイド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) Taura K, Shimamura T, Akamatsu N, Umeshita K, Fujiyoshi M, Abe H, Morita S, Uemoto S, Eguchi S, Furukawa H, Takada Y, Egawa H, Ohdan H, Hatano E, the Japanese Liver Transplantation Society. No Impact of Donor Sex on the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences.* 2022;29(5):570-584.

2) Eguchi S, Hidaka M, Hara T, Matsushima H, Soyama A. Liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocellular carcinoma: Most recent updates in the literature. *Annals of Gastroent Surgery.*2022;6(5):616-622.

3) Takemura Y, Shinoda M, Takemura R, Hasegawa Y, Yamada Y, Obara H, Kitago M, Sakamoto S, Kasahara M, Umeshita K, Eguchi S, Ohdan H, Egawa H, Kitagawa K. Development of a risk score model for 1-year graft loss after adult deceased donor liver transplantation in Japan based on a 20-year nationwide cohort. *Annals of Gastroent Surgery.*2022. 6(5): 712-725.

4) Fukushima M, Miyaaki H, Sasaki R, Haraguchi M, Miuma S, Hara T, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K. Most Cases of Cryptogenic Cirrhosis May be Nonobese Nonalcoholic Steatohepatitis-Risk Factors of Liver Steatosis After Liver Transplantation for Cryptogenic Cirrhosis: A Retrospective Study. *Intern Med.*2022.

5) Hamada T, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Imamura H, Matsushima H, Tanaka T, Adachi T, Kanetaka K, Eguchi S.

Management of Spontaneous Portosystemic Shunts in 231 Patients Who Underwent Living Donor Liver Transplantation: A Retrospective Study from a Single Center in Nagasaki, Japan. *Ann Transplant.*2022;27.

6) Nakamura Y, Miyaaki H, Miuma S, Akazawa Y, Fukusima M, Sasaki R, Haraguchi M, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K. Automated fibrosis phenotyping of liver tissue from non-tumor lesions of patients with and without hepatocellular carcinoma after liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int.*2022; 16(3):555-561.

7) Soubrane O, Eguchi S, Uemoto S, Kwon CHD, Wakabayashi G, Han HS, Kim KH, Troisi RI, Cherqui D, Rotellar F, Cauchy F, Soyama A, Ogiso S, Choi GS, Takahara T, Cho JY, Cho HD, Vanlander A, Pittau G, Scatton O, Pardo F, Baker T. Minimally Invasive Donor Hepatectomy for Adult Living Donor Liver Transplantation: An International, Multi-Institutional Evaluation of Safety, Efficacy and Early Outcomes. *Ann Surg.*2022; 275(1): 166-174.

8) Hanada M, Hidaka M, Soyama A, Tanaka T, Hara T, Matsushima H, Haraguchi M, Kitamura M, Sekino M, Oikawa M, Nagura H, Takeuchi R, Sato S, Takahata H, Eguchi S, Kozu R. Association between hospital acquired disability and post-discharge mortality in patients after living donor liver transplantation. *BMC Surg.*2022; 22(1):445.

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

Ⅱ. 分担研究報告書

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

1) 持続可能な移植医療を実現するため、課題抽出のための移植施設アンケート調査を実施した。2) COVID-19 拡大状況において移植医療を維持するためワクチンの効果を多施設で多臓器移植において前向きに検証した。

A. 研究目的

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) 持続可能な移植医療を実現するための課題を抽出するために、日本移植学会働き方改革委員会が中心となり、移植医療に携わる医師ならびに移植実施施設を対象として、脳死下・心停止後臓器摘出手術に関する勤務実態、就労管理、補償、待遇に関わる実態調査を行った。

移植医に対するアンケートはweb方式とし、日本移植学会事務局から学会員あてにアンケート依頼を一斉メール送信して医師に無記名で回答してもらう形とした。すべての質問項目を表1に示した。アンケート期間は、2020年12月1日～2021年2月1日の約2か月間とした。

移植施設に対するアンケートは、日本臓器移植ネットワークHPに掲載されている移植実施施設（JOT 会員施設）132施設の病院長あてにアンケート依頼文を郵送し、総務課など就労管理に携わる事務部担当者に回覧して無記名で回答してもらう形とした。回答は、移植医に対するアンケート同様、web形式とした。すべての質問項目を表2に示した。アンケート期間は、2020年12月1日～2021年2月28日約3か月

間とした。

2) 東京、大阪、京都の7施設の臓器移植患者を対象に、COVID-19ワクチン2回接種における抗体獲得性を検討した（2021/2022シーズン、前向きコホート研究）。対象は、臓器移植後1年経過した患者614名（男366、女246、不明2名。平均年齢53歳。腎移植460、心移植53、肝移植50、肺移植20、膵腎移植31名）である。SARS-CoV-2 Nucleocapsid 抗体価とSARS-CoV-2 S-protein 抗体価の測定、及び自記式質問票を用いてCOVID-19ワクチン接種後の副反応(局所反応、全身反応)の有無や種類を調査した。患者の年齢、性別、家族歴などの患者基本情報、疾患名、手術名など患者背景、COVID-19ワクチン接種後の新型コロナウイルス感染症の有無、抗ドナー抗体検査結果、拒絶反応の有無、移植臓器の機能障害の有無などを診療録から情報を収集した。主要評価項目はSARS-CoV-2 S-protein 抗体陽性率および抗体価の推移である。

（倫理面への配慮）

新型コロナワクチン多施設前向き検証研究については東京女子医科大学倫理委員会で審査承認されている。患者の同意の取得は、試料提供機関の担当医師が研究の開始に先立ち患者用説明文書を示しながら説明し、文書による研究参加の同意を得た。本研究は採血等、通常の診療範囲で実施し、採血については臨床上必要な際に採取され

る末梢血に上乗せして提供していただくため、採血による痛みは伴うが、研究参加のためのそれ以上の新たな苦痛や不利益はほぼないと考えた。また個人情報管理者を置き試料の匿名化を行うとともに個人情報を厳重に管理・保管し、試料提供者のプライバシーを保護した。

C. 研究結果

1) 働き方改革アンケート

改善して欲しい点として最も多かった項目は手当、ついで機材搬送の負担軽減であり、この2項目が全体の半数以上を占めた。以降、集合時刻の改善、休養時間の確保、互助制度の充実、補償の明確化、摘出と移植の分業などが多数を占めた。心停止後摘出に関わる問題として **Controlled donation after cardiac death (DCD)** の導入の意見があった。中・長期的な課題として、他職種連携、摘出医の育成といった意見もあった。総論と各論に分けて論文として公表した。

2) コロナワクチン研究結果

641名が参加に同意、採血できた症例が631名。13名が研究機関中にCOVID-19に感染あるいはN抗体が陽性、また、4名が抗体採血欠損あり除外。最終的に614名(腎460名、心53名、肝50名、肺20名、膵腎31名)が解析対象となった。

全臓器移植患者において2回接種後3から6カ月での抗体価上昇を認め(図1。幾何平均抗体価、接種前0.40, 2回目接種前0.54, 2回接種後1か月2.91, 3か月11.71, 6か月12.73 U/mL)、また、抗体陽性率も高かった(2回接種後1か月43%, 3か月68%, 6か月70%)。腎、肺、膵腎移植患者の抗体価および陽性率は他臓器移植患者と比較して低かった。

抗体価・陽性率のリスク因子として高齢、移植～接種期間の短さ、Cre上昇、腎機能障害、免疫抑制剤使用(MMF・ステロイド)が挙げられた。また、モデルナワクチンはファイザーワクチンと比較して抗体価・陽性率ともに高かった。

全患者において接種後3から6カ月での抗体価上昇・陽性率も高く、腎、肺、膵腎移植患者の抗体価および陽性率は他臓器移植患

者と比較して低かった。

また、抗体価・陽性率のリスク因子として高齢、移植～接種期間の短さ、Cre上昇、免疫抑制剤使用(MMF・ステロイド)が挙げられた。さらにモデルナワクチンはファイザーワクチンと比較して抗体価・陽性率ともに高かった。

D. 考察

1) 臓器摘出手術の手当に関わる問題は、この特殊な医療行為のみでなく、広く日本における診療報酬体系の問題、大学病院に勤務する医師の給与の問題、病院の形態を問わず外科医の給与に関わる問題、大学院生の身分の問題、そして10年後20年後に日本の医療を支えていく若手育成の問題など、日本における高難度医療が抱えるきわめて根本的な問題に深く関わっていると考えられる。臓器摘出現場における外科医の報酬の問題、手術の診療報酬の問題、互助制度の充実などの課題、そして他職種連携、施設の集約化などの施策を進めていくことが重要であろう。

2) 免疫抑制患者においては、健常人で観察される接種後3週間後の抗体価ピークがなく、2回接種後3ヶ月後から6ヶ月後にかけて徐々に上昇することが分かった。このため、ブースター接種時期は3-6か月意向が望ましいと考えられた。抗体陽性率も既存の報告より高く、臓器移植患者の抗体獲得の検査時期に関しても新しい知見が得られた。さらに、臓器や年齢、腎機能、免疫抑制療法の影響を受けることから、移植前のワクチン接種推奨と有効性が低いと予測される症例での受動免疫(免疫グロブリン)が有効と考えられる。

E. 結論

臓器移植を持続可能な医療とするためには今回提示された課題、提案に対する対応は、移植施設レベルで行えるもの、学会レベルで行うべきもの、国家レベルでの議論が必要なものなど幅は広いが、一つ一つ十分に吟味し、対応していくことが重要であろう。

コロナワクチン抗体価のピークや抗体獲

得の経過は健常者と異なることが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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*. 2022;52(5):763-773.

doi: 10.1007/s00595-021-02388-1.

2. Kuramitsu K, Yamanaga S, Osawa R, Hibi T, Yoshikawa M, Toyoda M, Shimata K, Ebisu Y, Ono M, Kenmochi T, Sogawa H, Natori Y, Yano H, Chen-Yoshikawa T, Yoshida K, Fukumoto T, Yuzawa K, Egawa H. Impact of COVID-19 on living donor liver and kidney transplantation programs in Japan in 2020 *Transpl Infect Dis* 2022 Jun;24(3):e13845. doi: 10.1111/tid.13845. Epub 2022 May 9.

3. Genda T, Ichida T, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Terai S, Inui A, Ueda Y, Ohdan H, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Inomata Y. Allograft liver failure awaiting liver transplantation in Japan. *J Gastroenterol*. 2022 Jul;57(7):495-504. doi: 10.1007/s00535-022-01880-w. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35648201

4. Taura K, Shimamura T, Akamatsu N, Umeshita K, Fujiyoshi M, Abe H, Morita S, Uemoto S, Eguchi S, Furukawa H, Takada Y, Egawa H, Ohdan H, Hatano E; Japanese Liver Transplantation Society. No impact of donor sex on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J Hepatobiliary*

Pancreat Sci. 2022 May;29(5):570-584. doi: 10.1002/jhbp.1134. Epub 2022 Mar 22.

5. Goda Y, Nakajima D, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Unagami K, Yoshikawa M, Egawa H, Date H. Efficacy and safety of the SARS-CoV-2 mRNA vaccine in lung transplant recipients: a possible trigger of rejection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 Oct 26:1-7. doi: 10.1007/s11748-022-01887-3. Online ahead of print. PMID: 36289168

6. Takemura Y, Shinoda M, Takemura R, Hasegawa Y, Yamada Y, Obara H, Kitago M, Sakamoto S, Kasahara M, Umeshita K, Eguchi S, Ohdan H, Egawa H, Kitagawa Y. Development of a risk score model for 1-year graft loss after adult deceased donor liver transplantation in Japan based on a 20-year nationwide cohort. *Ann Gastroenterol Surg*. 2022 Apr 19;6(5):712-725. doi: 10.1002/ags3.12573. eCollection 2022 Sep. PMID: 36091314

7. 伊藤 泰平, 剣持 敬, 太田 充彦, 蔵満 薫, 曾山 明彦, 木下 修, 江口 晋, 湯沢 賢治, 江川 裕人 COVID-19 感染流行期における摘出医の負担軽減を目指した臓器摘出機材貸出シミュレーション移植
2022 年 57 巻 2 号 p. 169-175
https://doi.org/10.11386/jst.57.2_169

8. 栗原 啓, 剣持 敬, 伊藤 泰平, 會田 直弘, 江川 裕人, 日下 守. 移植用臓器搬送時の凍結損傷を防止するための梱包方法の検討移植 2022 年 57 巻 Supplement 号 p. s147_2

9. 岡田 克典, 小野 稔, 福本 巧, 笠原 群生, 石田 英樹, 渡邊 龍秋, 江川 裕人 特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」総論: 質問内容と移植医からの要望 移植 2022 年 57 巻 1 号 p. 51-65 DOI

https://doi.org/10.11386/jst.57.1_51

9. 笠原 群生, 福本 巧, 石田 英樹, 渡邊 龍秋, 小野 稔, 岡田 克典, 江川 裕人. 特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論1: 脳死下臓器摘出に関わる移植医の勤務実態・補償・待遇の現状 移植 2022年 57 巻 1 号 p. 67-74

DOI https://doi.org/10.11386/jst.57.1_67

10. 石田 英樹, 岡田 克典, 小野 稔, 福本 巧, 笠原 群生, 渡邊 龍秋, 江川 裕人. 特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論2: 心停止後臓器摘出に関わる移植医の勤務実態 (脳死下臓器提供摘出との比較検討) 移植 2022年 57 巻 1 号 p. 75-83

DOI https://doi.org/10.11386/jst.57.1_75

11. 小野 稔, 福本 巧, 岡田 克典, 石田 英樹, 笠原 群生, 渡邊 龍秋, 江川 裕人. 特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論3: メディカルコンサルタント派遣の現状と補償の実態 移植 2022年 57 巻 1 号 p.85-92

DOI https://doi.org/10.11386/jst.57.1_85

12. 福本 巧, 岡田 克典, 小野 稔, 笠原 群生, 石田 英樹, 渡邊 龍秋, 江川 裕人. 特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論4: 移植施設における臓器摘出に関わる就労管理と補償の実態 移植 2022年 57 巻 1 号 p. 93-99

DOI https://doi.org/10.11386/jst.57.1_93

13. 渡邊 龍秋, 小野 稔, 福本 巧, 笠原 群生, 石田 英樹, 岡田 克典, 江川 裕人. 特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論5:

本邦の移植施設における臓器摘出医・臓器移植医の時間外手当, その他のインセンティブに関して 移植 2022年 57 巻 1 号 p. 101-108 DOI

https://doi.org/10.11386/jst.57.1_101

2)学会発表

1. 海上耕平ほか. 腎移植後患者に対する COVID-19 ワクチン抗体獲得性について. 第 55 回日本臨床腎移植学会, 東京/オンライン, 2022/02
2. 吉川美喜子. コロナ禍の腎移植と免疫抑制薬. 第 55 回日本臨床腎移植学会, 東京/オンライン, 2022/02
3. 中島大輔ほか. 肺移植患者に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性. 第 39 回日本呼吸器外科学会学術集会, 東京, 2022/05
4. 今村亮一ほか. 固形臓器移植患者における SARS-CoV2 ワクチン接種後抗体獲得率に関する実態調査. 第 58 回日本移植学会総会, 名古屋, 2022/10
5. 海上耕平ほか. 腎移植医療における COVID-19. 第 52 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2022/10
6. K Unagami, et al. SARS-CoV-2 antibodies transitions after vaccination in solid organ transplant recipients: Multicenter study in Japan. 2022 American Transplant Congress, Boston, USA/online, 2022/06

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・大阪大学医学部附属病院手術部 講師）

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、HCV 治療後の肝機能の推移および HCC (hepatocellular carcinoma) 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、HCV 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 47 (45-60) 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 (0.6-2.4) (mg/dl)、Alb 4.1 (3.2-4.7) (g/dl)、PT 82(70-105)%で、Child-Pugh 分類としては、A が 8 例 (5 点:6 例、6 点:2 例)、B が 1 例 (8 点:1 例) であった。肝性脳症を認めている症例はないものの、1 例に腹水の貯留を認めた。

FibroScan を用いて肝線維化の評価を施行した症例の測定値は 13 (8-38) 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。

9 例の肝機能の推移は、T-Bil、Alb、PT 値はおおむね変化を認めないが、

FibroScan の値は 10 以下で推移していたが、今年度は再度増加に転じていた（表 1）。

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。

表 1 HIV/HCV 重複感染者 9 例の肝機能の推移

	R1	R2	R3	R4
T-Bil(mg/dl)	1.2	1.2	1.3	1.4
Alb(g/dl)	4.4	4.1	4.1	4.1
PT(%)	84	80	82	87
Child-Pugh (A/B)	NA	7/2	8/1	8/1
FibroScan(Kpa)	15	9	9	12.5

D. 考察

2019 年 5 月における肝移植希望者（レシピエント）選択基準の改正により、HIV/HCV 共感染患者は、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 点の加算となることに定められた。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。また近年の新型コロナウイルス感染症拡大の影響により、脳死肝移植件数は 2019 年の 87 件/年をピークに、その後は減少している。

HIV/HCV 重複感染患者は、比較的肝機能は保たれているが、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。

近年、肝線維化の簡便なスクリーニングツールとして、腹部超音波検査による FibroScan の有用性が数多く報告されている。これまで肝線維化診断の中心的役割は、肝生検による病理学的診断がその役割を担ってきたが、検査時の出血や感染の危険性が以前から指摘されてきた。肝生検のほかには、血清学的線維化マーカーとして、血小板、ヒアルロン酸、4 型コラーゲン、Mac-2 binding protein glycosylation isomer

(M2BPGi) が肝線維化マーカーとして臨床応用されてきたが、肝線維化以外の因子による影響が排除できないことが問題点として挙げられてきた。そのような現状において、非侵襲的組織弾性測定方法であるエラストグラフィによる肝線維化測定法が開発された。FibroScan は観血的処置や入院を必要とせず、簡便かつ短時間で施行可能であることから、外来診察でも行える

検査で、繰り返し施行することが可能である。FibroScan は、様々な肝臓疾患に対して応用可能であり、HIV/HCV 重複感染者に対してもその有効性が期待されている。

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。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。本研究の 9 例における HCC の合併例は 3 例であり、いずれの症例も根治的治療を受け、現在無再発生存中である。今後も定期的スクリーニングが HCC の早期発見・早期治療において重要と考えられた。

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。また SVR であっても早期に発癌する症例の報告もあ

ることから、肝発癌/再発の早期発見と適切な治療が極めて重要である。また肝移植の適応と至適時期については今後更なる検証が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Fang W, Gotoh K, Noda T, Eguchi H, et al. Short- and Long-Term Impacts of Overweight Status on Outcomes Among Living Liver Donors. *Transplant Proc.* 2022 Apr;54(3):690-695.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) 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):
- 9) 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)
- 10) 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.
- 11) 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)
- 12) 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) 富丸慶人, 野田剛広, 江口英利. 肝移植後の感染症. 臨床外科 2022;77(13):1483-1487.
 - 2) 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.
 - 3) 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) 小林省吾, 野田剛広, 江口英利 他. 教室における肝グラフト採取術の変遷 (小開腹併用から完全腹腔鏡下への取り組み) 第 58 回日本移植学会 2022/10 (愛知)
 - 2) 佐々木一樹, 野田剛広, 江口英利 他. 門脈狭窄・門脈閉塞を有する肝硬変に対するレノポータル再建を利用した肝移植 第 58 回日本移植学会総会 2022/10 (愛知)
 - 3) 長束佑太, 野田剛広, 江口英利 他. 肝移植患者における COVID-19 ワクチンの安全性および有効性の検討 第 58 回日本移植学会総会 2022/10 (愛知)
 - 4) 北國大樹, 野田剛広, 江口英利 他. 肝移植後に Nocardia pseudobrasiliensis によりノカルジア症を発症した稀な 1 例. 第 34 回日本肝胆膵外科学会学会 2022/6 (松山)
 - 5) 野田剛広, 江口英利, 他. 肝細胞癌における肝移植の適応基準としてのパイオマーカの役割 ミラノ基準、5-5-500 基準を超えた肝細胞癌に対する生体肝移植の転帰 第 34 回日本肝胆膵外科学会学会 2022/6 (松山)
 - 6) 富丸慶人, 野田剛広, 江口英利 他.

肝臓移植のトータルマネージメントー術前・術中・術後の積極的介入 第 58 回日本肝臓学会総会 2022/6 (横浜)

- 7) 野田剛広, 小林省吾, 江口英利 他. 再発肝癌に対する生体肝移植と再肝切除の手術成績の比較 第 122 回日本外科学会定期学術集会 2022/4 (熊本)

国際学会

- 1) Kobayasahi S, Noda T, Eguchi H, et al. Minimally invasive surgery for living liver donor. Hybrid technique and full-laparoscopic surgery Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022/11 (Kyoto)
- 2) Sasaki K, Noda T, Eguchi H, et al. Acute liver failure with hepatic coma saved by ABO-incompatible liver transplantation: A case report. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022/11 (Kyoto)
- 3) Sato H, Noda T, Eguchi H, et al. Pure Laparoscopic Donor Hepatectomy Reduces Postoperative Analgesic Use and Pain Scale. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022/11 (Kyoto)
- 4) Matoba D, Noda T, Eguchi H, et al. Outcome of living donor liver transplantation for high MELD score recipients. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022/11 (Kyoto)

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、肝硬変が進行し、肝臓癌の発症例が増加している。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いる。移植登録のタイミングを事前に見極めておくことが重要である。

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、2022 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 49 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。脳死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。1 例は 4 月に脳死肝移植登録をした。1 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=31)

慢性肝炎	20 例
肝硬変	8 例

	・ 移植待機 2 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

(本年度の登録症例) 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、同部位の動静脈瘤が指摘された。術後、肝硬変が悪化、腹水貯留を認め、Child-Pugh 7B に進行し、脳死肝移植登録を行った。

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、摘出術を実施した。

摘出術の経過は良好であったが、術後に門脈血栓が増大し、腹水のコントロールが困難となった。直接経口抗凝固薬で血栓溶解療法を開始した。しかしその後も、たびたび腹水の増加、肝性脳症の悪化を認めている。さらに約半年後に、脳出血を発症した。一時、意識レベルの低下を認めたが、保存的治

療により血腫が縮小、全身状態は改善しており、移植登録は継続している。

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。

(登録を検討している症例) : 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されている。2013 年、EIS、EVL、APC で複数回の処置を実施、静脈瘤の形態は消失した。2016 年摘脾術を実施し、HCV は SVR となった。2017 年 HCC を指摘、TACE、RFA を実施、再発なく経過している。昨年度、肝移植の登録が妥当と判断したが、Child-Pugh 6A、MELD score 13 で移植登録基準に達していなかった。今年度、Child-Pugh スコア 7B へと進行し、移植登録予定である。

D. 考察

今年度、登録したのは門脈圧亢進症を合併し、肝硬変が進行している症例である。

本例は、門脈圧亢進症により腸間膜動脈瘤が悪化したと考えられ、摘出術後に門脈血栓が増大し、さらに肝硬変の進行も加速した。現在、脳出血後のリハビリは継続しているが全身状態は改善している。いずれも肝硬変の進行が原因として考えられ、移植が急がれる症例である。

今年度、HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の脳出血症例は、本例以外にも 2 例認めている。いずれも凝固因子製剤の定期輸注により凝固因子活性は保たれており、併存疾患もコントロールされていた。

HIV/HCV 重複感染凝固異常患者は 40 歳代後半となり、肝硬変の進行、肝臓癌や併存

疾患の発症リスクも高まっている。本人に肝移植登録の意思がある場合、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、肝硬変の進行はさらに深刻であり、肝臓専門医と HIV 感染症の専門医による内科的治療を行うと共に、治療の選択肢として肝移植を積極的に位置付けるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

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 現在当院で脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染インヒビター保有血友病 A の患者に対して、肝移植までの第 VIII 因子インヒビターへの対応および周術期の止血管理について検討した。また、高度な薬剤耐性 HIV を保有する患者に対して肝移植を行う際の問題点、対策につき検討した。過去の報告も加味すると、インヒビター保有血友病の症例に対しては、移植前に可能な限りインヒビター値を低下させることが必要と考えられた。多剤薬剤耐性 HIV 保有患者に対しては、CYP 阻害剤でブーストしたダルナビルの中止は困難と考えられ、移植時に使用する免疫抑制剤との相互作用が問題となるため、頻回な血中濃度測定による綿密な管理が必要となる。安全かつ有効な治療法を考えていく上で、関連各科の連携が重要であると考えられた。

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

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対しての肝移植の際には、血友病や HIV 感染症の状態が問題となることがある。本研究では、インヒビター保有血友病 A 患者および多剤耐性 HIV 保有患者に対する肝移植時の至適管理法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

現在当院で脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染インヒビター保有血友病 A 患者に対して、移植待機時および移植時の止血管理法を検討した。また、当院で生体肝移植を検討している HCV/HIV 重複感染血友病 A 患者で、多剤耐性の HIV を保有している患者に対して、これまでの HIV の治療歴および薬剤耐性変異を解析し、移植時の抗 HIV 療法について検討した。

（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

<症例 1: インヒビター保有血友病患者>

症例 1 は、重症血友病 A および HCV/HIV 感染症を合併した 50 歳代男性。体重は 95kg。Child C の肝硬変があり 2013 年 11 月に脳死肝移植に登録となった。HCV に関しては抗ウイルス薬の投与により持続的ウイルス学的著効 (SVR) を達成しているが、2022 年に肝細胞癌が判明し陽子線治療をおこなった。HIV に関してはアバカビル/ラミブジン/ドルテグラビル (ABC/3TC/DTG) の内服によりコントロールは良好である。血友病 A に対しては、遺伝子組み換え型第 VIII 因子製剤の定期輸注療法を施行していたが、左膝人工関節置換術を契機として 2016 年 4 月に第 VIII 因子インヒビターが出現した。インヒビター値の推移を図 1 に示す。

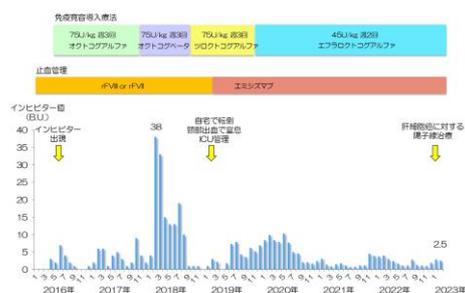


図 1 インヒビター値の推移 (症例 1)

インヒビターを保有していることと高度な肥満があることから、現時点で移植を行うことはリスクが高いと考えられたため、現在脳死肝移植登録は inactive としている。止血管理に関しては、インヒビター値が 2B. U. 以下の際は高用量第 VIII 因子製剤、3B. U. 以上の際にはバイパス製剤を使用していたが、2019 年 3 月からは、抗第 IXa/X 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体（エミシズマブ）を導入している。インヒビター保有血友病患者に対する肝移植についての過去の報告（表 1）から、肝移植の際には移植前のインヒビター値を極力低下させる方が安全と考えられたため、第 VIII 因子製剤による免疫寛容導入療法（ITI）も併用している。

症例	年齢	性別	血友病	肝移植前の最大インヒビター値 (IU/mL)	ITI 施行歴	肝移植前のインヒビター値 (IU/mL)	移植後インヒビター	転帰
1)	61	M	A	48	なし	1.7	陽性化	死亡 (month 22, C型肝炎再発)
2)	50	M	A	17.6	なし	17.4	陽性化	死亡 (day 17, TMA, 多発梗塞)
3)	中年	M	A	1.66	あり	0	陽性化	生存
4)	58	M	A	3.5	あり	0.7	希力で陽性	生存
5)	46	M	A	1.8	なし	1.2	陽性化	生存
6)	40	M	A	2	あり	0.42	陽性化	生存
7)	48	M	A	ND	なし	5B	陽性化	死亡 (day 195, 肝動脈塞栓)

表 1 インヒビター保有血友病患者に対する肝移植例

インヒビターの抑制効果を見ながら適宜第 VIII 因子製剤を変更しているが、これまでのインヒビターの最大値は 38B. U. で、直近も 2.5B. U. と陽性が持続している。移植の際には、直近のインヒビター値に応じて、高用量第 VIII 因子製剤での中和療法またはバイパス製剤による止血管理を行う予定である。

<症例 2: 多剤耐性 HIV 保有患者>

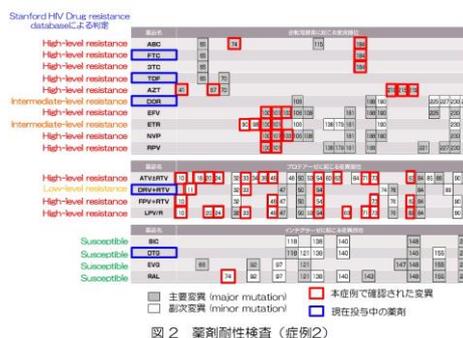
症例 2 は、重症血友病 A および HCV/HIV 感染症を合併した 60 歳代男性。HCV は自然排除されているが、2013 年に肝細胞癌を発症した。これまで肝動脈化学塞栓術 (TACE) やラジオ波焼灼療法 (RFA) や重粒子線治療を受けてきたが再発を繰り返しており、今後生体肝移植も視野に入れている。血友病 A に対しては、第 VIII 因子製剤の定期輸注療法にて大きな出血エピソードはなく経過は良好である。HIV 感染症に関しては、表 2 に示すように、抗 HIV 薬の単剤治療から始ま

り、治療効果不十分のため、これまで数多くの治療歴を有している。

開始日	終了日	ART	治療変更理由
1995/12/XX	1996/04/XX	ddl	効果不十分
1996/04/XX	1996/12/XX	AZT+ddl	効果不十分
1996/12/XX	1997/09/XX	AZT+ddl+RTV	効果不十分
1997/09/XX	1999/09/XX	d4T+3TC+NfV	効果不十分
1999/09/XX	2000/12/XX	ABC+EFV+SQV+RTV	効果不十分
2000/12/XX	2001/04/XX	d4T+ddi+EFV+LPV/RTV	効果不十分
2001/04/XX	2005/11/XX	d4T+ddi+LPV/RTV+RPV	APV製造中止
2004/11/XX	2006/04/XX	d4T+ddi+LPV/RTV+RPV	効果不十分
2006/04/XX	2008/02/XX	TDF+FTC+DRV+RTV	効果不十分
2008/02/XX	2009/10/XX	TDF+FTC+DRV+RTV+RAL	効果不十分
2008/10/XX	2017/02/XX	TDF+FTC+ETR+DRV+RTV+RAL	長期合併症対策
2017/02/XX	2022/09/XX	TAF+FTC+ETR+DRV+RTV+RAL	長期経過
2022/09/XX	現在	TAF+FTC+DOR+DRV+RTV+DTG	最新経過

表 2 HIV治療歴 (症例2)

また、図 2 に示すように多数の薬剤耐性変異を獲得しており、耐性の全くない抗 HIV 薬はインテグラーゼ阻害剤のみとなっている。現在は表 2 に示す 5 剤併用の治療で、血中の HIV-RNA 量は、ほぼ測定感度以下に抑制できているが、CYP 阻害剤であるリトナビル (RTV) が入ったレジメンであるため、移植の際には免疫抑制剤との相互作用が問題となることが考えられた。



D. 考察

<インヒビター保有血友病患者に対する肝移植>

これまで、本邦ではインヒビター保有血友病患者に対して肝移植を行った報告はないが、海外の報告例 (表 1) をみると、7 例中 2 例が移植後の合併症により死亡している。死因は、血栓性微小血管症 (TMA) による多発梗塞が 1 例と肝動脈塞栓が 1 例で、いずれも出血ではなく、血栓/塞栓が原因であった。この 2 例に共通していたのは、移植前に ITI を施行しておらず、移植直前のインヒビター値が 5B. U. 以上の高力価であった。この点を考慮すると、高力価のインヒビターの存在が、肝移植後に移植肝から産生される第 VIII 因子と影響を及ぼし合っ

て血栓症を来した可能性も考えられる。一方、移植前に ITI を施行して移植直前のインヒビター値が 5B.U. 未満の低力価だった症例は、全例移植後にインヒビターが消失しており生存していた。まだ報告例は少ないが、この点を考慮すると、インヒビター保有血友病患者に対して肝移植を施行する際には、ITI などによりできるだけインヒビター値を低下させておくことが重要と考えられた。肝移植待機中の当院の症例は、2020 年 8 月以降はインヒビター値は 5B.U. 未満で推移しているため、出来るかぎり ITI を継続して、可能であれば移植前にインヒビター消失を図ることが、安全な移植につながると考えられた。

<多剤耐性 HIV 保有患者に対する肝移植>

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者は、HIV の罹病期間が長く、十分な抗 HIV 薬がない時代に単剤治療や 2 剤治療をおこなってきた患者が少なくない。そのため、HIV が多剤耐性を獲得している症例も多い。そのような症例では、現在最も薬剤耐性を獲得しにくい抗 HIV 薬の一つであるダルナビル (DRV) を使用していることが多いと思われる。しかしながら DRV を使用する際には、強力な CYP 阻害剤であるリトナビル (RTV) やコビシタット (COBI) をブースターとして併用する必要があるため、薬剤相互作用には十分な注意が必要である。特に、肝移植後には CYP で代謝される免疫抑制剤 (タクロリムスなど) を使用する必要があり、RTV や COBI を使用していると免疫抑制剤を適切な血中濃度に維持することに難渋することが予想される。抗 HIV 薬の変更が可能であれば、DRV を他の薬剤に変更するのが望ましいが、症例 2 のように多くの抗 HIV 薬に耐性を獲得している場合 (図 2)、DRV を外すことは HIV の治療失敗のリスクを伴うと考えられる。また、周術期に一定期間抗 HIV 薬の内服が困難となる時期があることも加味すると、さらなる耐性変異の獲得も懸念されるため、有効な薬剤を少なくとも 2 剤、可能なら 3 剤投与して十分に HIV を抑制しておくことが望ましいと考えられる。現在、カプシド阻害剤や核酸系逆転写酵素トランスロケーション阻害剤など、新規作用機序

の抗 HIV 薬が開発中なので、それらの薬剤が使用可能となれば DRV を外すことができる可能性もある。DRV 使用下で移植が必要となった際には、免疫抑制剤の血中濃度を頻回に測定しつつ過不足ない投与量を決定する必要がある。治療方針の決定の際には、移植外科、HIV 診療科との連携が重要であると考えられた。

E. 結論

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者は、C 型肝炎、血友病、HIV 感染症のいずれにおいても複雑な病態となっている場合があり、安全かつ有効な治療法を考えていく上では、関連各科の連携が重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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: 13-20, 2022.

2) Ara T, Endo T, Goto H, Kasahara K, Hasegawa Y, Yokoyama S, Shiratori S, Nakagawa M, Kuwahara K, Takakuwa E, Hashino S, Teshima T.

Antiretroviral therapy achieved metabolic complete remission of hepatic AIDS related Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumor. Antiviral Therapy 27:

13596535221126828. DOI:

10.1177/13596535221126828, 2022

3) Fukushima A, Iwasaki K, Hishimura R, Matsubara S, Joutoku Z, Matsuoka M, Endo T, Onodera T, Kondo

E, Iwasaki N. Three-stage total knee arthroplasty combined with deformity correction and leg lengthening using Taylor spatial frames and conversion to internal

fixation for severe intra- and extra-articular deformities and hypoplasia in a patient with hemophilic knee arthropathy: A case report. Knee 40: 90-96, 2022

2. 学会発表

- 1) Endo T, Imahashi M, Watanabe D, Teruya K, Minami R, Watanabe Y, Marongiu A, Tanikawa T, Heinzkill M, Shirasaka T, Yokomaku Y, Oka S: Assessment of the effectiveness, safety and tolerability of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in routine clinical practice: 12-month results of the retrospective patients in the BICSTaR Japan study. Asia-Pacific AIDS & Co-Infection Conference (APACC) 2022, Virtual, June 16-18, 2022
- 2) 遠藤知之: 「長期療養時代を見据えた抗 HIV 療法」、第 71 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、札幌、2022 年 10 月 26 日
- 3) 遠藤知之: 「増加する HIV 感染者の CKD/透析にどう対応するか?」、共催シンポジウム HIV 感染症と Aging、第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
- 4) 遠藤知之、後藤秀樹、松川敏大、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、高橋承吾、須藤啓斗、宮島徹、橋野聡、豊嶋崇徳: 薬害 HIV 感染症患者における冠動脈スクリーニング 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
- 5) 松川敏大、遠藤知之、宮島徹、須藤啓斗、高橋承吾、横山翔大、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、橋野聡、豊嶋崇徳: HIV 感染者に対する骨代謝異常の後方視

的解析 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日

- 6) 荒隆英、遠藤知之、宮島徹、須藤啓斗、高橋承吾、横山翔大、長谷川祐太、松川敏大、後藤秀樹、橋野聡、豊嶋崇徳: 当院における「いきなりエイズ」症例の患者特性の検討 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
- 7) 横山翔大、遠藤知之、宮島徹、須藤啓斗、高橋承吾、長谷川祐太、荒隆英、松川敏大、後藤秀樹、橋野聡、豊嶋崇徳: VGCV 中止による免疫回復にて改善を認めた CMV 感染症合併の AIDS 症例 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
- 8) 田澤佑基、遠藤知之、武熊洋、菅原満: ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン (DTG/ABC/3TC) から DTG/3TC への薬剤変更における薬剤師介入効果の検証 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
- 9) 吉田繁、松田昌和、今橋真弓、岡田清美、齊藤浩一、林田庸総、佐藤かおり、藤澤真一、遠藤知之、西澤雅子、椎野禎一郎、湯永博之、豊嶋崇徳、杉浦互、吉村和久、菊地正: 2021 年度 HIV-1 薬剤耐性検査外部精度評価の報告 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

肝移植待機患者における背景肝疾患の成因分析

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：肝移植待機リストにおける非代償性肝硬変の成因の頻度とその年次推移を解析した。これまでわが国の肝移植待機リストで最も頻度の高い非代償性肝硬変の成因は HCV 感染であったが、近年その数は減少してきており、年次登録数はピーク時の 1/5 程度となっている。一方、NASH 由来肝硬変患者の登録数は増加し、現在では待機リストにおける最も頻度の高い非代償性肝硬変の成因となっている。HIV/HCV 共感染患者の登録数は年間 1～2 例程度と少ないが、待機リストへの登録数では減少傾向は認められていない。

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

肝硬変は種々の肝疾患の終末像であり、非代償期に至った肝硬変の唯一の治療法は肝移植である。非代償性肝硬変に至る患者数は、原疾患の有病率や自然経過、治療法の有無などにより影響を受ける。このため、肝移植待機リストにおける各慢性肝疾患の頻度は、その疾患の臨床的重要性を示す一つの指標と考えられる。本研究では、本邦における移植希望者の背景肝疾患の成因を後方視的に調査し、各種慢性肝疾患の非代償性肝硬変の成因としての意義について考察した。

B. 研究方法

2007 年 4 月から 2020 年 5 月までに脳死肝移植適応評価委員会 で初回評価を行った 3481 例のうち急性肝不全患者を除く成人肝移植希望者 1656 例を対象とした。肝疾患の成因とその年次推移について調査を行った。

C. 研究結果

調査対象とした 1656 例のうち最も頻度の高い成因は HCV 感染であり 342 例 (20.7%) を占めていた。次に頻度の高い疾患は非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis: NASH) もしくは成因不明の肝硬変 (cryptogenic cirrhosis: CC) で、272 例 (16.4%) を占め、3 番目に頻度の高い疾患は原発性胆汁性胆管炎で 213 例 (12.9%) を占めていた。肝移植希望肝硬変患者の適応疾患としてこれら 3 疾患が全体の 50% を占めてい

た (図 1)。各肝疾患の登録数の年次推移を見ると、C 型肝硬変の登録数は 2011 年度をピークに減少傾向に転じ、2011 年度には年間 49 例の登録数が 2019 年度には 10 例と約 1/5 に減少していた。一方、NASH/CC 患者は増加傾向にあり、2019 年度の登録数は年間 34 例と肝硬変の成因としては最多となっていた。原発性胆汁性胆管炎患者も漸増傾向にあり、2019 年度の登録数は 23 例で、肝硬変の成因としては 2 番目に多い頻度となっていた (図 2)。対象患者のなかで HIV 抗体陽性例は 12 例 (0.7%) を占め、この中の 10 例が HCV との重複感染患者であった。重複感染患者の年度ごとの登録数は、2008 年度 2 例、2010 年度 1 例、2013 年度 1 例、2014 年度 1 例、2015 年度 1 例、2016 年度 1 例、2019 年度 1 例、2020 年度 2 例であり明らかな増減は認められなかった。

D. 考察

これまで、C 型肝硬変はわが国の肝移植待機リストにおける非代償性肝硬変の最大の成因であったが、最近ではその数は急速に減少しており、近年の抗ウイルス療法の進歩を反映した結果と考えられる。ただし、C 型肝硬変患者に含まれる少数の HIV 重複感染者では継時的な減少傾向は認められていない。また、現在の肝移植待機リストにおける非代償性肝硬変の最大の原因は NASH 由来肝硬変となっている。

E. 結論

非代償性肝硬変の原因としての C 型肝硬変は急速に減少しているが、重複感染者は依然として一定数が登録されている。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Genda T, Ichida T, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Terai S, Inui A, Ueda Y, Ohdan H, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Inomata Y. Allograft liver failure awaiting liver transplantation in Japan. J Gastroenterol. 2022;57:495-504.

2. 学会発表

- 1) 玄田拓哉. 腹部救急領域における肝移植と集中医療 特別発言. 第 58 回腹部救急医学会総会. 東京 2022. 3. 25.

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 肝移植待機リストにおける非代償性肝硬変成因の内訳 (2007 年-2020 年)

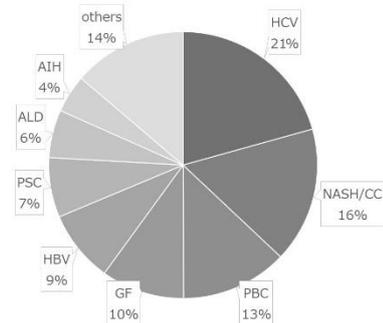
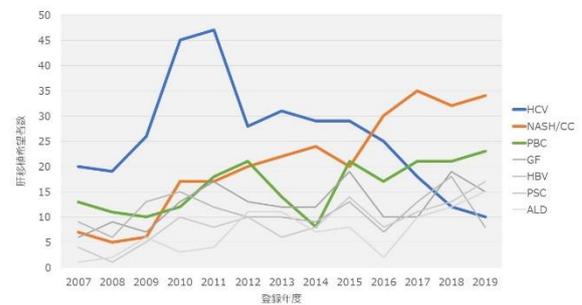


図 2 肝移植待機リストにおける非代償性肝硬変成因別登録数年次推移 (2007 年-2020 年)



厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する脳死肝移植の実施と登録待機症例の報告

研究分担者 嶋村 剛 北海道大学病院 臓器移植医療部 部長

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染・肝硬変例に対し、①脳死肝移植実施と術後フォロー（症例 1）、②脳死移植に向けた全身管理（症例 2,3）と HCC 治療（症例 2）③肝硬変（Child A）HCC への肝移植の検討（症例 4）を実施した。症例 1 は十分な術前準備により肝移植を実施した。術後 DAA 治療→SVR 達成、脾動脈瘤治療、膝関節症手術により社会復帰されたが、脳出血により移植後 6 年で永眠された。症例 2 は栄養運動療法での減量、DAA 治療で SVR 達成、HCC に陽子線治療し脳死待機継続。症例 3 は上位で脳死待機中、外傷（多発開放骨折）にて緊急手術を要し、創の状態をみて移植実施を計画している。症例 4 は Child A で肝機能は落ち着いているが、繰り返す HCC 再発から生体肝移植が考慮された。しかし、変異 HIV に対する Cyp3A 阻害薬継続が必須であり、術後免疫抑制療法に懸念がある。

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、以下の 3 項目を実施する

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、待機リスト登録と待機中のフォロー（症例 2, 3）
3. 生体肝移植についての検討（症例 4）

B. 研究方法

1. HIV/HCV 重複感染による肝細胞癌(HCC)合併非代償性肝硬変症例(症例 1)に対し、術前の問題点を整理、対策を講じることで安全に脳死肝移植を実施した。移植後、脾動脈瘤、HCV、血友病性膝関節症の治療を実施した。術後経過を移植前後の血液検査、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エチル酸 [MMF]）血中濃度、腹部 CT・US による画像検査、摘出肝やグラフト肝の病理組織検査を実施し、フォローする。

2. HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例(症例 2, 3)の移植適応の評価と、移植時の血液凝固因子製剤の投与方法について計画する。待機中の栄養・運動療法、画像検査、腎機能評価、HCV に対する治療、精神面を含め他科合同のチーム体制を構築し、計画的なサポートを実施する。

3. 症例 4 の HCC、HIV、肝不全の進行を評価し、移植後の治療（特に免疫抑制療法）を考慮した移植適応について検討する。

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 50 代男性。2014 年 1 月当科初診、同年 4 月に脳死肝移植待機リストに登録、医学的緊急度 8 点と評価された。2013 年 HCC に対し、RFA、TACE を実施するも、待機中に複数回再発、TACE による追加治療を要した。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時で緊急の 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 7140 ml、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 因子は第 12 病日で投与終了し、その後第 VIII 因子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%、6 年 119%)。HCV-RNA は術後 10 病日に 5.9 log IU/ml と上昇したが、厚労省エイズ治療薬研究班(福武班)からの支援を受け、輸入血液製剤による特異な HCV genotype(4 型)に対する新規 DAA 治療(術後 5 ヶ月から Sofosbuvir / Daclatasvir を 12 週間投与)を実施した。治療開始 7 日後に HCV-RNA は感度以下となり、SVR 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 も拡大し職場復帰可能となった。また HCC も再発無く経過した。術後 3 ヶ月時点で、最大径 22mm 大 (15-20 mm 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、血小板数は約 5 万/ μ l から 20 万/ μ l まで増加した。汎血球減少も改善し、MMF 導入、CNI を減量した。しかし、術後 2 年時には血清クレアチニン値(mg/dl)が 1.0 以上と増悪し、mTOR 阻害剤を導入、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 9.9)で、徐々に腎機能低下、移植後 6 年時には血清クレアチ

ニン値 2.17 となった。服薬コンプライアンス不良もあり血圧コントロールも難渋していたが、移植後 6.04 年経過した時点で脳出血にて永眠された。肝移植後の肝機能は良好で、血友病も完治し、社会復帰されていたが、残念な結果となった。

2. HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変に対し脳死肝移植待機症例

症例 2 は 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、17mm 1 病変)を認め、コイル塞栓術で治療した。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体重約 80kg BMI 30 超であった。運動・栄養療法により BMI 25 まで減量したが、膝関節症の悪化、運動困難から再度体重が増加し、現在 BMI 39.3 と減量が必要な状況である。2021 年末より HCV 治療(Sofosbuvir / Velpatasvir, SFV/VEL)を開始し、投与 2 週で HCV-RNA は陰転化すると共に肝機能も改善傾向である。しかし、2022 年 11 月肝 S3 に 11mm 大の HCC 出現し、陽子線治療を実施した。今後 HCC の動向の観察と栄養・運動療法を支持しつつ、肝移植のタイミングを検討する。

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。10 代で血液製剤による 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るも、治療拒否された。2019 年難治性腹水にアルブミン+ループ利尿剤、tolvaptan 導入、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/VEL 12 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登録の運びとなった。移植前評価は旭川医大と当院で実施し、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と判断し、Child-pugh 11点 (C) MELD 13点で2020年5月脳死待機リストへ登録申請、受理された。2022年夏頃から下血がみられ、直腸静脈瘤、内痔核からの出血が疑われた。現在内痔核への硬化剤注入も含めた治療を検討している。また2022年冬に除雪機による外傷で右II-IV中手骨多発開放骨折で緊急手術を要した。脳死肝移植待機順位は、HIV-HCV重複症例による待機点数27点スタートで、現在37点となり、上位待機となっている。外傷創部の状態、下血のリスクを再評価し、肝移植実施のタイミングを検討している。

3. HIV/HCV重複感染によるHCC合併代償性肝硬変症例に対する生体肝移植の検討。

症例4は60代男性のHIV/HCV重複症例。肝不全度はChild pugh 6点(A) MELD 9点。小学生時に血友病Aと診断。20-30代に血液製剤によるHIV/HCV重複感染を指摘された。2001年HARRT治療導入、2002年食道静脈瘤指摘、同年HCV-RNA陰性となり、HCV自然排除。しかし、2012年肝S3に出現しRFA治療施行。2019年9月肝S2にHCC再発しTACE施行、同年11月S2のHCC再発に重粒子線療法施行。2020年7月肝S5/8にHCC再発しRFA施行。2022年11月肝S1にHCC再発しRFA施行。HCC再発頻回となっていることから生体肝移植の可能性について2022年10月受診された。HIVが高度変異株であり、HIV治療にプリジスタ (Cyp3A阻害剤) が必須な状況で、術後の免疫抑制剤CNIとの相互作用からその使用が難しい状況での肝移植が予想された。移植後の拒絶反応の制御困難から術後肝不全のリスクが高いことを説明し、新規HIV薬の登場、HCC再発の今後の動向により移植実施について再考する方針となった。

D. 考察

症例1はHIV/HCV重複感染からの非代償性肝硬変症例であり、救済措置による待機順位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イ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、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なかったが、尿蛋白が増悪、服薬コンプライアンス不良も相まって、糖尿病も増悪した。血圧のコントロールも不良であり、移植後6年経過した時点で脳出血から永眠された。社会復帰され、HIV/HCV重複感染による肝硬変症例救済のための移植推進にも積極的に協力頂いていた。大変残念な結果となり哀悼の意を表すると共に、臓器移植後全身管理の重要性を再認識した。

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。原則減量後の移植が望ましく、栄養・運動療法を介入していた。HCV治療としてDAAを導入し、SVR達成により肝不全の進行は抑えられている。しかし、HCC発生がみられ、陽子線治療を実施したが、再発を繰り返すようであれば、早期の肝移植が望まれる。

症例3はHIV/HCV重複症例に対する加点により、上位待機している。移植前の問題点として下血、開放骨折などがあるが、これらの対策を講じた上での肝移植実施を計画している。

症例4は再発を繰り返すHCCが問題となっている。肝の形態は肝硬変であるが、肝機能としてはここ10年変化が無い。HCCのコントロールが不良となれば肝移植が望まれるが、現行のHIV治療では移植後の免疫抑制剤使用が難しく、新規治療薬の登場が待たれる。

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, 生体肝移植の検討を実施した。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, 術後も問題点を段階的に解決し, 社会復帰を達成したが, 6年経過した時点で脳出血により永眠された。肝機能は問題なく, 血友病も完治していただけて全身管理のためのチーム医療の推進が必要と考えられる。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。適切な時期に安全な脳死肝移植の実施につなげたいと考えている。Child score が増悪しない代償性肝硬変でも HCC に対する治療法が限定される症例が存在するが, 現状の脳死肝移植システムでの救済は困難である。今後の課題と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 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

沖縄県と琉球大学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

沖縄県では 2019 年末までに県立中部病院で 6 例の生体肝移植が行われているのみであったが、それまでも琉球大学病院では 77 例の肝移植適応症例の診療を行い、76 例を県外に手術依頼していた（1 例は県立中部病院）。2020 年 1 月より琉球大学病院で生体肝移植を開始、その後 2023 年 2 月までに 21 例施行し、原疾患はアルコール性肝硬変が最多であった（7 例、33%）。15 才以下の小児症例は 4 例あり、21 例中 17 例生存（81%）、死亡した 4 例の死因はいずれも感染症であった。生体肝移植は順調に導入され安定して供給することが可能となり、今後は脳死肝移植施設認定を目指している。

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

近年の沖縄県の人口は約145万であり、九州では福岡県、熊本県、鹿児島県に次いで第4位であるが、人口に見合うほどの肝移植は行われておらず、2019年末の時点で県立中部病院で6例施行されただけであった。琉球大学病院では同じ期間に77例の肝移植適応症例を診療、うち76例を県外に手術依頼していた（1例は県立中部病院）。2019年7月より琉球大学病院でも生体肝移植の診療体制を整え、2020年3月に第一例目を行った。その後安定して行えるようになっており、現状を報告する。

B. 研究方法

琉球大学病院で施行した肝移植症例を後方視的に解析した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

2023 年 2 月までに 21 例の生体肝移植を施行した。全例、第三者機関である琉球大学病院肝移植適応評価委員会で適応を評価し、承認されたもののみを適応とした。男性 7 例、女性 14 例、年齢の中央値は 44 才（1-67）で、成人症例 17 例、15 才以下の小児症例 4 例、であり、原疾患はアルコール性肝硬変 7 例（33%）、原発性胆汁性胆管炎 5 例、（24%）、急性肝不全 3 例（14%）、胆道閉鎖症 3 例（14%）、原発性硬化性胆管炎 2 例（10%）、B 型肝硬変 1 例（5%）であった。血液型は一致/適合 17 例、不適合 4 例であった。不適合症例には全例術前リツキシマブ投与を行った。最多のアルコール性肝硬変症例については、①アルコール依存症でない、②術前の断酒期間最低 6 ヶ月、③ドナーと同居、を移植適応の条件とした。21 例中 17 例生存（81%）で、死亡例 4 例のうち術後 90 日以内の死亡はなかったが、死因は全て感染症であり、術前状態として高度サルコペニアや甲状腺クリーゼによる多臓器不全症例

などの高リスク症例が 2 例あり、いずれも後区域グラフト使用例であった。ドナーは男性 9 例、女性 12 例、年齢中央値は 40 才 (21-63) で、レシピエントとの関係は兄弟姉妹 7 例 (33%)、配偶者 5 例 (24%)、親 5 例 (24%)、子 4 例 (19%) であった。ドナーは全例同種血輸血や術後合併症・再入院なく、術後入院期間の中央値 9 日 (8-12) で全例完全社会復帰した。

D. 考察

沖縄県は最南西端に位置する島嶼県であり、他県との交通は空路が基本で台風などの自然災害も多く、本邦の中でも極めて特殊な医療環境にある。高度医療でも県内で完結できる体制が望ましいが、全てに対応できているわけではない。臓器移植については 2023 年 2 月の時点で沖縄で施行した実績があるのは腎移植、肝移植であり、心肺移植と小腸移植は行われず、膵移植については 2021 年 11 月に琉球大学病院が施設認定されたがまだ実施されていない (2 例登録審議中)。肝移植は 2019 年までに県立中部病院で 6 例の生体肝移植が行われていたが、同時期に琉球大学病院から 76 例の肝移植を他県に依頼していた。2005 年には HIV/HCV 重複感染症例を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。

2020 年 3 月より琉球大学病院で生体肝移植を開始し、2023 年 2 月までに 21 例を行った。開始以降は小児症例を 2 例、国立成育医療研究センターへ手術依頼したが、他の症例は自施設で完遂できた。成績は全国と同等であるが、術前状態の不良な症例に後区域グラフトを用いたものをいずれも感染症で失い、適応評価と術後管理に課題が残る。全国的に割合が増加傾向にあるアルコール性肝硬変については、術前の断酒

期間を多くの施設と同様に最低 6 ヶ月とするのに加えて、ドナーと同居であることを条件とした。家族の多い沖縄ならではの基準であるが、再飲酒症例はなく、術前高度サルコペニア症例を 1 例感染症で失ったが、他は全例順調に経過している。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、脳死肝移植施設認定に向けて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. Wang Y, Li T, Liu H, Liang Y, Wang G, Fu G, Takatsuki M, Qu H, Jing F, Li J, Jiang M. N6-methyladenosine methylation-related genes YTHDF2, METTL3, and ZC3H13 predict the prognosis of hepatocellular carcinoma patients. *Ann Transl Med.* 2022;10:1398.
2. Takatsuki M, Eguchi S. Clinical liver transplant tolerance: Recent topics. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022;29:369-376.
3. 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.* 2022;29:282-292.
4. Uesato Y, Kawamata F, Ishino S, Ono S, Tamashiro K, Koyama H, Takatsuki M. Human chorionic gonadotropin-β promotes pancreatic

cancer progression via the
epithelial mesenchymal transition
signaling pathway. J Gastrointest
Oncol. 2022;13:1384-1394.

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

研究要旨: 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 症例のその後の経過を報告する。また、肝静脈うっ血域の肝機能についての研究結果について報告する。

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、その後の長期経過を報告する。また、生体肝移植で知見が蓄積してきたグラフト肝の肝静脈うっ血域の肝機能について研究を行った。

B. 研究方法

2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全 6 例に対して生体肝移植を施行した（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）。

移植グラフト肝の肝静脈うっ血領域の肝機能を調べるため、ラット肝静脈を結紮した肝静脈うっ血モデルでインドシアニングリーン取り込みや mRNA 発現を調べた(1)。
（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。

動物実験に関しては院内の動物実験倫理委員会に申請し承認された後に施行した。

C. 研究結果

全 8 例が男性（年齢中央値 35 歳、範囲 28 から 50 歳）で、血友病 A は 5 例、血友病 B は 3 例であった。7 例が右肝グラフト、1 例は左肝グラフトであった。従来群の 6 症例の内 4 例 67%で計 6 回の急性拒絶反応を認めステロイドによる治療を行った。術後半年以内にサイトメガロウイルス腸炎で 1 例、C 型急性肝炎肝不全で 1 例を失った。さらに術後 4 年に C 型肝炎肝硬変肝不全でさらに 1 例失い 5 年生存率は 50%であった。肝不全を来した 3 例は血友病に対し血液凝

固因子補充の再開を要した。新規プロトコル群の2例は術後拒絶反応来たすことなく、早期にARTを再開、続いてDAA治療を施行し、HCVの持続的ウイルス陰性化を達成した。

新規プロトコル群症例1: 免疫抑制療法は、術後第1日と術後第4病日にbasiliximabをそれぞれ20mg投与しステロイドを併用した。術後第8日にtacrolimusの投与を血中トラフ濃度8から10 ng/mlを目標として開始した。術後第6病日よりHIVに対し術前と同じraltegravir 800 mg/日、lamivudine 300 mg/日、abacavir 600 mg/日、etravirine 400 mg/日を開始した。拒絶反応は認めず、経過良好で術後第43病日に退院した。HCVに対しては術後第28病日にペグインターフェロン、リバビリン療法を開始したが、その後HCV-RNA量は減少しなかった。12か月後に直接作用型のdaclatasvirとanunaprevirに変更し、その後HCVは検出感度以下となりSVRを達成した。同時に薬物相互作用を考慮して抗レトロウイルス療法のetravirineからtenofovirに変更した。血液凝固因子補充は術後約1週間で中止した後、今まで再開を要していない。術後9.5年の現在、外来通院中である。

新規プロトコル群の症例2: 術後の免疫抑制療法は症例1と同様に管理し、Tacrolimusは術後第6病日より開始した。術後第7病日からHIVに対して術前と同じraltegravir 800 mg/日、tenofovir 300 mg/日、emtricitabine 200 mg/日を再開した。術後第12病日にカテーテル関連血流感染を発症したが抗生物質の投与で軽快した。拒絶反応は認めず術後第38日に退院した。術後第45病日、HCVに対しペグインターフェロン、リバビリン療法を開始し、7か月

後にHCV-RNAは検出感度以下となったが、HCVは再発した。その後sofosbuvirおよびledipasvirを開始しSVRを達成した。血液凝固因子補充は術後約1週間で中止した後、今まで再開を要していない。術後8.7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、 $p=0.27$ 。

ラットの実験ではうっ血域と非うっ血域でインドシアニングリーン蛍光を見たところ、投与後12時間で約50%蛍光強度が低下していた。また、CYP3A1発現は12時間で約70%低下していた(1)。

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、その後さらに8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。

生体肝移植におけるグラフト肝は通常右肝か左肝グラフトが選択されるが、中肝静脈がそのどちらのグラフト肝に付随するかで、付随しないほうの肝離断面近傍の肝実質がうっ血することは問題であるが、そのうっ血した肝領域の肝機能についての研究は少ない。うっ血域による肝機能低下は予測されてはいたが、定量的にみた研究はない。今回ラットで、うっ血域はおおよそ50-70%肝機能が低下している可能性が示され、グラフト肝容量を計算するときはこの肝機能低下を考慮する必要があると考えられた(1)。

一方、生体肝移植手術の安全性と生存率向上のために、肝細胞がんの環状DNAを調べた報告や(2)、肝切除において良好な予

後が期待される肝細胞がん数が報告された(3)。また近年の人工知能の進歩も急速に生体肝移植ドナー(4)や術中超音波検査に試験的に導入が始まっている(5)。このことはHIV/HCV 重複感染症患者の肝移植に寄与することが期待される。

E. 結論

血友病 HCV/HIV 重複感染患者に対する抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた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。グラフト肝うっ血域の最小化は重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

a. 論文発表

1. Ito D, Kawaguchi Y, Inagaki Y, Ito K, Mihara Y, Kaneko J, et al. Assessment of liver function-related mRNA expression and fluorescence imaging in outflow-obstructed regions in rats. *Surg Today*. 2022.

2. Bae SK, Arita J, Akamatsu N, Maki H, Nishioka Y, Kawahara T, et al. The impact of the covalently closed circular DNA level on recurrence of hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy: an analysis of patients with resolved hepatitis B virus infection. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2022;24(10):1780-8.

3. Kokudo T, Ishizawa T, Nagata R, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, et al. Optimal tumor numbers in surgical candidates for multiple hepatocellular carcinomas. *Surgery*. 2022;172(4):1174-8.

4. 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*. 2022;29(3):359-68.

5. Karako K, Mihara Y, Arita J, Ichida A, Bae SK, Kawaguchi Y, et al. Automated liver tumor detection in abdominal ultrasonography with a modified faster region-based convolutional neural networks (Faster R-CNN) architecture. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2022;11(5):675-83.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし。

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に対する脳死肝移植を行った。HIV/HCV 共感染による肝硬変を有する血友病症例では、術中止血に難渋するとの報告もある。また、エミシズマブ投与例では、凝固系のモニタリングに苦悩することもある。

本症例では、HIV・血友病専門医、麻酔科医、消化器内科、薬剤部、輸血部、臨床検査科とシミュレーション・連携を行うことで安全に脳死肝移植を施行できた。

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に対して脳死肝移植を施行した。本患者の経過を報告する。

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+レボトル+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、肝予備能が増悪し、肝移植目的に当院紹介受診した。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 点相当であった。

登録後約 2 か月で脳死肝移植を施行した。術前シミュレーションを基に第 VIII 因子補充を行い、止血コントロールは良好であった。また、血友病 A はエミシズマブで治療されており、APTT および第 VIII 因子活性の測定に抗エミシズマブ抗体を使用した。術後 13 日目から第 VIII 因子製剤の補充は不要となった。第 VIII 因子製剤の計画的な投与により出血性の合併症をきたすことなく経過した。胆管胆管吻合の縫合不全を来しドレナージ治療を要したが、術後約 3 か月で軽快退院した。

D. 考察

HIV/HCV 共感染による肝硬変を有する血友病症例では、術中止血に難渋するとの報告もある。また、エミシズマブ投与例では、凝固系のモニタリングに苦悩することもある。本症例では、HIV・血友病専門医、麻酔科医、消化器内科、薬剤部、輸血部、臨床検査科とシミュレーション・連携を行うことで安全に脳死肝移植を施行できた。

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手術は安全に施行することができた。

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

HIV/HCV 重複感染肝硬変の血友病 A 患者に対して脳死肝移植を施行した一例（第 58 回日本移植学会総会、2022 年）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

外科治療ガイドライン各論, 周術期管理, 術前管理 一般」

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 重複感染症例において Antiretroviral therapy (ART) による HIV コントロール改善が AIDS 指標疾患による死亡数の減少に寄与した反面、肝疾患を含む他因死の割合は増加している。HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者の高齢化も伴い、慢性肝炎・肝硬変を背景とした一般外科手術、肝発癌時の肝切除・肝移植を含む肝外科手術の機会はさらに増えると予測される。血液凝固異常症・HIV/HCV 重複感染を有する症例の外科治療術前に評価すべき事項、抗ウイルス療法の適応とタイミング、肝硬変合併症と肝移植術前管理について文献検索を行い、推奨すべきエビデンスとガイドラインへの記載事項を検討した。

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

血液凝固異常症に対する過去の輸入血液製剤使用により HIV 感染をきたした 95% 以上が HCV に重複感染している。近年、Antiretroviral therapy による HIV コントロール改善が AIDS 指標疾患による死亡数の減少に寄与した反面、肝疾患を含む他因死の割合は増加している。HIV 感染患者の死因のうち肝疾患に関連する約 40% が肝細胞癌との報告（HIV medicine 16:230-239, 2015）もある。

HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者の高齢化も伴い、慢性肝炎・肝硬変を背景とした一般外科手術、肝発癌時の肝切除・肝移植を含む肝外科手術の機会は今後さらに増加することが予測される。

我々は血液凝固異常症・HIV/HCV 重複感染を有する症例の外科治療術前に評価すべき事項、抗ウイルス療法の適応とタイミング、肝硬変合併症と肝移植術前管理について文献検索を行い、推奨すべきエビデンスとガイドラインへの記載事項を検討した。

B. 研究方法

HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者に関連する文献検索を中心に行い、

エビデンスレベルの高いものについては HIV/HCV 重複感染例と血液凝固異常例の非併存例の文献も検討した。対象文献は 2022 年 3 月末の ePub 公表分まで評価対象とした。先行して術前評価に関連する Clinical Question (CQ) を立案し、各 CQ に関するエビデンスだけでなく、本邦での保険診療や社会条件等とのバランスも考慮したコンセンサスも検討・記載する方針とした。立案した CQ の採用/不採用、文献検索内容のガイドラインへの記載範囲については班会議での各委員と協議の上で検討する方針とした。

C. 研究結果

外科治療ガイドライン、周術期管理・術前管理一般の CQ として①術前評価（肝線維化評価、肝予備能評価、栄養状態評価/sarcopenia/リハビリテーション、高齢者評価）、②抗ウイルス療法、③肝硬変合併症管理（食道胃静脈瘤・門脈圧亢進症、腹水、肝性脳症、肝腎症候群）、④移植前評価を立案した。上記の CQ に対する文献検索としてエビデンスレベル・コンセンサスにも関与する 64 文献のレビューを行った。

①術前評価

肝線維化評価については血液凝固異常症患者を対象とするため、非侵襲的な検査項目を中心に記載の方針とした。また、肝線維化評価の意義と、HIV/HCV 重複感染例において有用な検査項目の具体例について報告があった。

肝予備能検査においては ICG テスト、ALBI スコア、アジアロシンチグラフィでの評価を中心に複数のモダリティで報告があった。

栄養状態評価については術前の栄養管理、特に肝硬変での栄養管理の重要性について複数の報告が存在した。また、サルコペニアについては術後合併症との関連性も複数のエビデンスがあり、簡易スクリーニング法についての報告も認められた。リハビリテーションについては血液凝固異常症患者において 4 割程度の症例で筋骨格筋系の疼痛を有しており、画一的な運動療法が困難な可能性がありガイドラインへの記載は要検討項目と考慮された。

高齢者評価については HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者の高齢化が課題ではあるが、HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者集団における報告は認められなかった。

②抗ウイルス療法

SVR 達成のベネフィットに関連する文献の記載、HIV/HCV 重複感染症例の肝移植後 HCV 再感染に対する IFN-free 療法治療成績も HCV 単独再感染症例と同様に高い治療効果が期待される報告は認められた。

③硬変合併症管理（食道胃静脈瘤・門脈圧亢進症、腹水、肝性脳症、肝腎症候群）

HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者集団における報告では腹水・肝性脳症・肝腎症候群の報告はエビデンスレベルの高いものがほぼ存在しなかった。静脈瘤の非侵襲的な検索について一部報告は認められた。

④移植前評価

肝移植に関連する具体例詳細は HCV/HIV 肝移植のベストプラクティスが存在する点、移植医療を行う国内施設では各施設でのマニュアルも存在する点から、同 CQ については当院における移植前精査として一般的に行う検索を呈示するに留める方針とした。

D. 考察

レビューした 64 文献について、各文献の要旨を供覧した上で、ガイドラインへの記載と他セクションと重複する領域の調整を行った。

①術前評価

肝線維化評価については報告のある文献について記載する方針とした。また、当研究班における業績の Fib-4 アプリ活用についても記載の方針とした。肝予備能評価については、複数のモダリティを総合的に評価することを記載する方針とした。栄養状態評価については術後合併症との関連性、サルコペニア簡易評価法も記載の方針とした。リハビリテーションについてはやはり画一的な運動療法が困難な可能性が高く、他の班員からも推奨は困難との意見が出た。また、長期療養体制班との連携についても検討する必要があり術前評価の項目としての記載は見送る方針とした。高齢者評価については、一般的な高齢者評価ツールの記載は妥当と考えられた。

②抗ウイルス療法

抗ウイルス治療については別セクションでの記載予定があり、協議の上で術前評価としては記載しない方針とした。

③肝硬変合併症管理

関連性の高い静脈瘤検出のための非侵襲的評価等の報告を記載する方針とした。

④移植前評価

肝移植一般で術前評価する具体的事項を記載する方針とした。

その他、上記 CQ に関連した記載に加え

て動脈血採血や筋肉注射の際の事前凝固因子製剤補充についての記載は重要性が高く、術前一般の項目として設ける方針とした。また、一般外科手術に伴う全身麻酔管理前の耐術性評価検査についてはガイドラインの主旨と異なるため記載は割愛する方針とした。

E. 結論

当初想定していた術前評価としての文献数・範囲が他セクションと重複する点、記載内容/文献数も多い点から「術前一般」としての内容・範囲を調整し、記載方針の概要を決定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamura T, Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Motoyoshi Y, Yamashima M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, Honda T, Yajima H, Miyazaki O, Kuribayashi Y, Ikeda T, Taura N, Nakao K: Change in tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b levels, a marker of bone metabolism, in patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir alafenamide. *Biomed Rep* 16(1):6, 2022
- 2) 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* 52(4):364-370, 2022
- 3) 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
- 4) 田島和昌, 福嶋伸良, 吉良圭史, 東郷政明, 柴田雅士, 馬渡将語, 林 洋子, 下川 功, 竹島史直, 中尾一彦: Direct acting antiviral 治療後に原発不明癌を発症し急激な転機を辿った C 型肝硬変の 1 例. *肝臓* 63(2):77-86, 2022
- 5) Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Enomoto N, Kawada N, Kurosaki M, Ido A, Miki D, Yoshiji H, Takikawa Y, Sakamori R, Hiasa Y, Nakao K, Kato N, Ueno Y, Yatsushashi H, Itoh Y, Tateishi R, Suda G, Takami T, Nakamoto Y, Asahina Y, Matsuura K, Yamashita T, Kanto T, Akuta N, Terai S, Shimizu M, Sobue S, Miyaki T, Moriuchi A, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T: Liver-related events after direct-acting antiviral therapy in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *J Gastroenterol* 57(2):120-132, 2022
- 6) Sasaki R, Nagata K, Fukushima M, Haraguchi M, Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Shigeno M, Yamashima M, Yamamichi S, Ichikawa T, Kugiyama Y, Yatsushashi H, Nakao K: Evaluating the Role of Hepatobiliary Phase of Gadoteric Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in

- Predicting Treatment Impact of Lenvatinib and Atezolizumab plus Bevacizumab on Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancers* 14(3):827, 2022
- 7) Nakano M, Yatsushashi H, Bekki S, Takami Y, Tanaka Y, Yoshimaru Y, Honda K, Komorizono Y, Harada M, Shibata M, Sakisaka S, Shakado S, Nagata K, Yoshizumi T, Itoh S, Sohda T, Oeda S, Nakao K, Sasaki R, Yamashita T, Ido A, Mawatari S, Nakamuta M, Aratake Y, Matsumoto S, Maeshiro T, Goto T, Torimura T: Trends in hepatocellular carcinoma incident cases in Japan between 1996 and 2019. *Sci Rep* 12(1):1517, 2022
 - 8) Nakamura Y, Miyaaki H, Miuma S, Akazawa Y, Fukusima M, Sasaki R, Haraguchi M, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K: Automated fibrosis phenotyping of liver tissue from non-tumor lesions of patients with and without hepatocellular carcinoma after liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepato Int* 16(3):555-561, 2022
 - 9) Kawaratani H, Miyaaki H, Hiraoka A, Nakao K, Hiasa Y, Yoshiji H, Okita K, Koike K: The Usefulness of the Athens Insomnia Scale for Evaluating Sleep Disturbance in Patients with Chronic Liver Disease Comparing with Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale. *Medicina* 58(6):741, 2022
 - 10) Sasaki R, Fukushima M, Haraguchi M, Honda T, Miuma S, Miyaaki H, Nakao K: Impact of lenvatinib on renal function compared to sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *Medicine* 101(19):e29289, 2022
 - 11) Ichikawa T, Yamashima M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, Honda T, Yajima H, Miyazaki O, Kuribayashi Y, Ikeda T, Okamura T, Nakao K: Direct-acting antiviral treatment decreases serum undercarboxylated osteocalcin in male patients with chronic hepatitis C. *Biomed Rep* 17(5):84, 2022
 - 12) Niizeki T, Tokunaga T, Takami Y, Wada Y, Harada M, Shibata M, Nakao K, Sasaki R, Hirai F, Shakado S, Yoshizumi T, Itoh S, Yatsushashi H, Bekki S, Ido A, Mawatari S, Honda K, Sugimoto R, Senju T, Takahashi H, Kuwashiro T, Maeshiro T, Nakamuta M, Aratake Y, Yamashita T, Otsuka Y, Matsumoto S, Sohda T, Shimose S, Murotani K, Tanaka Y: Comparison of Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Lenvatinib as First-Line Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *Target Oncol* 17(6):643-653, 2022
 - 13) Nagata K, Sasaki R, Iwatsu S, Fukushima M, Haraguchi M, Yamamichi S, Miuma S, Miyaaki H, Taura N, Yamazaki T, Nakao K: Long-term Outcomes and Prognostic Factors of Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma.

- Anticancer Res 42(10):5001-5007, 2022
- 14) Hidaka M, Hara T, Soyama A, Adachi T, Matsushima H, Tanaka T, Ishimaru H, Miyaaki H, Nakao K, Eguchi S
Long-term outcomes of living-donor liver transplantation, hepatic resection, and local therapy for hepatocellular carcinoma with three <3-cm nodules in a single institute. JGH Open 6(8):539-546, 2022
 - 15) Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Moriguchi M, Aino H, Ido A, Kawabe N, Nakao K, Wada Y, Ogasawara S, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, Kokudo N, Okita K, Johnson PJ, Arai Y: Final Results of TACTICS: A Randomized, Prospective Trial Comparing Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib to Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer 11(4):354-367, 2022
 - 16) Narita S, Miuma S, Okudaira S, Koga Y, Fukushima M, Sasaki R, Haraguchi M, Soyama A, Hidaka M, Miyaaki H, Futakuchi M, Nagai K, Ichikawa T, Eguchi S, Nakao K
Regular protocol liver biopsy is useful to adjust immunosuppressant dose after adult liver transplantation. Clin Transplant 28:e148732023, 2022
- 1) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦: 免疫複合療法時代に再考する切除不能進行肝癌 Lenvatinib 長期使用例の特徴. 日本消化器病学会雑誌 119 巻臨増総会 Page A131
 - 2) 宮明寿光、江口 晋、中尾一彦: 肝移植組織を利用した非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の病態解析. 日本消化器病学会雑誌 119 巻臨増総会 Page A218
 - 3) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦: 肝臓内科医の肝臓移植医への関与と移植内科医育成の取り組み. 第 58 回日本肝臓研究会抄録集 169P
 - 4) 佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 切除不能進行肝癌薬物療法における治療前 EOB-MRI 評価の有用性. 第 58 回日本肝臓研究会抄録集 250P
 - 5) 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 Atezolizumab + Bevacizumab 併用療法の治療成績と安全性. 日本肝がん分子標的治療研究会抄録 68P
 - 6) 成田翔平、三馬 聡、中尾一彦: 移植後プロトコール肝生検による免疫抑制剤調整の意義. 肝臓 63 巻 Suppl.1 Page A147
 - 7) 深水翔大、福島真典、吉良圭史、別府麻美、長田和義、高橋孝輔、松本耕輔、佐々木 龍、三馬 聡、宮明寿光、清水真澄、中村裕一、岡野慎士、中尾一彦: 特発性細菌性腹膜炎 (SBP) を契機に Enterococcus cecorum による右陰嚢膿瘍を発症した 1 例. 肝臓 63 巻 Suppl.1 Page A280P
 - 8) 三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: IFN-free DAA 治療による SVR 達成後の生存予後、及び死因の解析. 肝臓 63 巻 Suppl.1 Page A286
 - 9) 田島和昌、三馬 聡、別府麻美、長田和義、森 智崇、高橋孝輔、

2. 学会発表

- 成田翔平、松本耕輔、福島真典、佐々木 龍、小澤栄介、宮明寿光、中尾一彦: PoPH を診断する上で心エコー検査を施行すべき症例の囲い込みに関する検討. 肝臓 63 卷 Suppl.1 Page A362
- 10) 福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: アルコール性肝硬変の発癌症例において、背景肝の elastic fiber/collagen fiber 比は高値を示す. 肝臓 63 卷 Suppl.1 Page A372
- 11) 宮明寿光、平岡 淳、瓦谷英人、魚嶋晴紀、平松 憲、華井竜徳、中尾一彦: 慢性肝疾患患者における睡眠障害の成因～肝疾患合併症による分類～. 肝臓 63 卷 Suppl.1 Page A374
- 12) 佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: Atezolizumab/Bevacizumab 併用療法の治療効果予測における EOB-MRI の有用性. 第 26 回日本肝がん分子標的治療研究会プログラム・抄録集 91P
- 13) 福島真典、田島和昌、佐々木 龍、坂本 光、加藤丈晴、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 肝細胞癌に対する Atezolizumab+Bevacizumab 併用療法施行中に Evans 症候群を発症した一例. 第 26 回日本肝がん分子標的治療研究会プログラム・抄録集 140P
- 14) 中尾康彦、佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦: 慢性肝疾患・肝不全診療における持続血糖測定の有用性. 第 8 回肝臓と糖尿病・代謝研究会プログラム・抄録集 43P
- 15) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦: NAFLD 肝硬変患者における食道静脈瘤とコラーゲンのデジタルパソロジーによる解析. 第 8 回肝臓と糖尿病・代謝研究会プログラム・抄録集 37P
- 16) 山島美緒、三馬 聡、宮明寿光、山道 忍、石田智士、本田徹郎、矢島弘之、宮崎 修、栗林泰隆、岡村卓真、池田智成、市川辰樹、中尾一彦: 乳がんの既往と肝がん発症との関係. 第 119 回日本消化器病学会九州支部例会/第 113 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 Page82P
- 17) 曾山明彦、日高匡章、田中貴之、原 貴信、松島 肇、濱田隆志、松隈国仁、福本将之、足立智彦、三馬 聡、宮明寿光、金高賢悟、中尾一彦、江口 晋: NASH 関連非代償性肝硬変に対する肝移植の治療成績. 第 119 回日本消化器病学会九州支部例会/第 113 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 Page83P
- 18) 陣内駿一、佐々木 龍、杉尾小百合、阪口真千、吉良圭史、中尾康彦、森 智崇、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法により破壊性甲状腺炎を発症した肝細胞癌の一例. 第 119 回日本消化器病学会九州支部例会/第 113 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 Page125P
- 19) Fukushima M, Tajima K, Sasaki R, Miura S, Miyaaki H, Nakao K: Atezolizumab plus Bevacizumab-induced Evans Syndrome in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Case Report. Program & Abstracts439P
- 20) Sasaki R, Fukushima M, Miura S, Miyaaki H, Nakao K: Evaluating the Role of Hepatobiliary Phase of EOB-MRI in Predicting Treatment Impact of Atezolizumab plus Bevacizumab on Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Program & Abstracts413P

- 21) Miyaaki H, Nakao Y, Fukushima M, Sasaki R, Miuma S, Nakao K: Automated Fibrosis Phenotyping of Liver Tissue from Non-tumor Lesions of Patients with and without Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Program & Abstracts437P
- 22) Miuma S, Nakao Y, Fukushima M, Sasaki R, Miyaaki H, Nakao K: The Analysis of Survival Prognosis and Cause of Death after Sustained Virologic Response. Program & Abstracts323P
- 23) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、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. 第 54 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会講演プログラム・要旨集 64-65P
- 24) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦: 切除不能進行肝癌に対する薬物療法の治療効果予測と EOB-MRI の有用性. JDDW2022 福岡
- 25) 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. JDDW2022 福岡
- 26) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦: NAFLD 肝硬変におけるコラーゲン量と病態のデジタルパソロジーによる解析. JDDW2022 福岡
- 27) 佐々木 龍、中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 実臨床における Atezolizumab/Bevacizumab 併用療法の後治療. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会/第 114 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 Page138P
- 28) 日高匡章、曾山明彦、原 貴信、足立智彦、今村一步、松島 肇、伊藤信一郎、金高賢悟、佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦、江口 晋: 進行肝細胞癌に対して薬物療法、肝切除を組み合わせた集学的治療の可能性. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会/第 114 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 Page138P
- 29) 中村将之、佐々木 龍、野尻暁太、澤 健一、松尾 諭、嶋倉 茜、森 智崇、中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: Atezolizumab+Bevacizumab 併用療法導入後に破裂した肝細胞癌の 2 例. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会/第 114 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 Page155P
- 30) 馬渡将語、福嶋伸良、柴田雅士、池谷千章、伊藤裕也、東郷政明、竹島史直、鹿毛政義、中尾一彦: 自己免疫性肝炎のフォローアップ中に発症した肝サルコイドーシスの 1 例. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会/第 114 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 Page184P
- 31) 中尾一彦: 進行肝がんの治療戦略ー腫瘍マーカーを含めてー. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会/第 114 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 Page44P
- 32) 福島真典、宮明寿光、三馬 聡、中尾一彦: デジタルパソロジーによる線維化パターン解析を用いた ASH・NASH 診断. 第 36 回肝類洞壁細胞研究会学術集会プログラム・抄録集 46P
- 33) 中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: Comparative

Proteomic Analysis of
Extracellular Vesicles Associated
With Lipotoxicity. 第36回肝類洞
壁細胞研究会学術集会プログラ
ム・抄録集 30P

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。

本研究では、HIV/HCV 混合感染血友病患者に対する脳死肝移植における術中血液凝固機能モニタリングについて、自験例 3 症例を中心に検討し、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 モニタリングに有用性について発表した。

共同研究者

一ノ宮大雅（長崎大学大学院麻酔集中治療医学）

A. 研究目的

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

B. 研究方法

血友病は凝固因子が欠乏する先天性出血性疾患である。第 VIII 因子の欠乏は血友病 A、第 IX 因子の欠乏は血友病 B と呼ばれ、不足する凝固因子を血液製剤により補充する。血液製剤により HIV に感染した患者の 95%以上は HCV に重複感染していることが明らかとなっている。HCV による慢性肝炎を背景とした重症肝硬変は肝移植の適応となるが、HIV/HCV 混合感染血友病患者では血友病への対応も必要となる。HIV/HCV 混合感染血友病患者に対する脳死肝移植の 3 例を経験し、血液製剤の活用に加え、Point-of-care を用いた血液凝固機能モニタリングについて報告した。

C. 研究結果

【症例 1】41 歳の男性。血友病 A（重症型）

で、糖尿病と食道静脈瘤を合併し、MELD スコアは 19 点であった。術中は第 VIII 因子活性の測定に加え、ROTEM を使用した。再灌流症候群を認め、術中出血量は 16,000 mL で、術後 2 日目に閉腹術を施行した。術後 4 日目に第 VIII 因子の補充を中止した。術後 34 日目に自宅退院した。

【症例 2】61 歳の男性。血友病 A（重症型）で、Hassab 術後で、MELD スコアは 19 点であった。術中は第 VIII 因子活性を測定した。再灌流症候群を認め、術中出血量は 13,902 mL で、翌日に閉腹術を施行した。術後 4 日目に第 VIII 因子の補充を中止した。術後 109 日目にリハビリ転院した。

【症例 3】61 歳の男性。血友病 B（軽症型）で、慢性腎不全（血液透析）、食道静脈瘤を合併し、MELD スコアは 38 点で、脳死肝・腎同時移植を実施した。術中は ROTEM を使用した。再灌流症候群を認め、術中出血量は 24,644 mL で、翌日に閉腹術を施行した。術後 5 日目に第 IX 因子の補充を中止した。

術後 83 日目にリハビリ転院した。

D. 考察

HIV/HCV 混合感染血友病患者に対する脳死肝移植においては、再灌流症候群への対応に加え、凝固因子の補充計画が重要である。凝固機能の制御には ROTEM による凝固線溶の診断が有用であった。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 33 回日本臨床モニター学会総会 招
請演題 2022 年 6 月 26 日

原 哲也:HIV/HCV 混合感染血友病患者
に対する脳死肝移植における術中血液凝固
機能モニタリング

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植成績—全国多施設調査—
研究分担者 日高 匡章 長崎大学大学院 移植・消化器外科 准教授

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の成績を調査するため、全国 7 施設で調査を行った。これまで本邦では肝移植 18 例（脳死 6 例、生体 12 例）であった。年齢中央値は 41 歳（23-61）、肝移植時 CD4 実数は 258（63 - 751）、肝移植時の Child Pugh C 16, B 1、MELD20（中央値 11-48）であった。生体肝移植ドナー年齢は 48 歳（23-62）、右葉グラフト 10、左葉グラフト 1、ドミノ肝 1 であった。抗ウイルス療法を行えた症例は 14 例（インターフェロン(IFN)3, IFN+リバビリン 7, Direct antiviral agent (DAA) 5) であった。SVR 達成は 10 例（58.8%）であった。脳死肝移植後生存率 1 年 83.3%、5 年 83.3%、生体肝移植後生存率 1 年 66.7%、3 年 58.3%、5 年 50% で有意差は認めなかったが、生体肝移植で低値であった。SVR 群は 5 年生存率 100% に対して、非 SVR 群では有意に生存率は低下していた。生存に関わる因子は、SVR 達成であった。
【結語】 HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植成績は脳死肝移植で改善してきているが、HCV 駆除が重要なポイントとなる。

A. 研究目的

1980 年代血液製剤を介して HIV/HCV 重複感染が社会問題となった。HIV 治療の発達により HIV のコントロールは良好になったが、HCV 持続感染や抗 HIV 薬の影響に伴う肝硬変、門脈圧亢進症が進行し死亡する症例が増加した。そのような症例へ肝移植が必要とされたが、生体肝移植を中心に行ってきた。重複感染の患者、特に血友病のため血液製剤により感染した患者は HCV 単独感染患者に比べ、線維化の進行速度が速く、一度門亢症が発生すると、予後不良であることを証明し、現在脳死登録でのポイント加算対象となっている。これまで行われてきた肝移植の成績を明らかにし評価することで、今後の HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植適応、肝移植後の管理へ生かしていくことを目的とする。

B. 研究方法

後方視的観察研究として、全国 7 施設（北海道大学、東京大学、慶応大学、京都大学、広島大学、長崎大学、熊本大学）で行われた肝移植症例の調査を行った。

調査項目は、周術期因子（術前）として患者年齢、性別、血友病の種類、採血データ（血算、凝固、凝固因子、肝機能、腎機能、腫瘍マーカー）、肝癌の有無、CD4 実数、Child-Pugh 分類、model for end-stage liver disease (MELD) score, HIV-RNA、HCV-RNA、ドナー（生体）の続柄、グラフト種類を調査した。周術期因子（術中、術後）として手術時間、出血量、冷阻血、温阻血時間、術後合併症、術後 HIV 治療内容、術後免疫抑制剤種類、グラフト不全の有無、HIV 再発、予後、死因（死亡例）などを調査した。
（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、長崎大学病院での倫理委員会から承認を受け、6 施設でも倫理委員会の承認を得た。オプトアウトにて公開した。被験者の不利益にならないように匿名性を保持し、データ管理についても秘匿性を保持した。

C. 研究結果

肝移植症例は 17 例であり、生体 12 例、脳死 5 例であった。全体の年齢中央値は 41 歳（23 - 61）、肝移植時 CD4 実数は 258（63

- 751)、肝移植時の Child Pugh C 16, B 1、MELD20(中央値 11 - 48)であった。生体肝移植ドナー年齢は 48 歳(23 - 62)、右葉グラフト 10, 左葉グラフト 1, ドミノ肝 1 であった。出血は 7,140g (1,315 - 26,780)であった。抗ウイルス療法を行えた症例は 14 例 (インターフェロン(IFN)3, IFN+リバビリン 7, Direct antiviral agent (DAA) 5) であった。SVR 達成は 10 例 (58.8%) であった。

生体脳死を比較すると、年齢は生体 35 歳、脳死 48 歳、

脳死肝移植後生存率 1 年 83.3%。5 年 83.3%、生体肝移植後生存率 1 年 66.7%、3 年 58.3%、5 年 50%で有意差は認めなかったが、生体肝移植で低値であった。SVR 群は 5 年生存率 100%に対して、非 SVR 群では有意に生存率は低下していた。生存に関わる因子は、SVR 達成であった。

D. 考察

本邦で脳死肝移植が増加したのは 2010 年脳死肝移植の法改正以降である。HIV/HCV 重複感染患者に対する本邦初の脳死肝移植は 2014 年であった (Eguchi et al. J infectious disease 2015)。それまでは生体肝移植を中心に行われてきた。その時代はインターフェロンを中心とした HCV 治療であったため、HCV 駆除率は低く、肝移植を行い、周術期を乗り切った後、HCV 再燃が問題となっていた (Tsukada et al. Transplantation 2012)。そのため、生体肝移植の成績は悪く、HCV 再燃によるグラフト不全により死亡した症例が多かった。その後、徐々に HCV 治療が改善され、現在、抗ウイルス薬にて HCV が 90%以上駆除できる時代となったため、脳死肝移植の成績は向上した。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植成績は脳死肝移植で改善してきているが、HCV 駆除が重要なポイントとなる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hidaka M, Eguchi S, Hasegawa K, Shimamura T, Hatano E, Ohdan H, Hibi T, Hasegawa Y, Kaneko J, Goto R, Egawa H, Eguchi H, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Soyama A, Hara T, Takatsuki M. Impact of sustained viral response for hepatitis C virus on the outcomes of liver transplantation in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection: A nationwide survey in Japan. Hepatol Res.2023;53(1): 18-25.

2) Hidaka M, Hara T, Soyama A, Sasaki R, Matsushima H, Tanaka T, Hamada T, Imamura H, Adachi T, Kanetaka K, Miyaaki H, Okano S, Eguchi S. The Outcome of Conversion Liver Resection Surgery by Lenvatinib Treatment: A Single Center Experience. Anticancer Res.2022; 42(6): 3049-3054.

3) Hidaka M, Hara T, Soyama A, Adachi T, Matsushima H, Tanaka T, Ishimaru H, Miyaaki H, Nakao K, Eguchi S. Long-term outcomes of living-donor liver transplantation, hepatic resection, and local therapy for hepatocellular carcinoma with three <3-cm nodules in a single institute. JGH Open.2022; 6(8): 539-546.

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

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

C型代償性肝硬変患者及びC型非代償性肝硬変患者を対象としたALBIスコア（グレード）
とChild-Pugh分類及びM2BPGi値との相関に関する検討

研究分担者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 院長

研究要旨

新しい肝予備能評価方法として腹水や脳症の因子を含まないアルブミン（Alb）と総ビリルビン（T-bil）のみを用いたALBIスコアを、Child-Pughスコア及びM2BPGi値との相関について比較検討した。

対象は、DAA治療をおこなったC型代償性肝硬変患者及びC型非代償性肝硬変患者21例でDAA治療前後の61ポイントの既存のデータを分析した。

ALBIスコアとChild-Pughスコア及びM2BPGi値の間にはそれぞれ、良好な相関関係が認められた。

今後、肝硬変患者の肝予備能の指標として従来から用いられてきたChild-Pughスコアに加えて、ALBIスコア及びM2BPGi値は、新たな肝予備能の指標、肝硬変患者の予後予測マーカーとなりうると考えられた。

共同研究者 国立病院機構長崎医療センター
臨床疫学研究室長 山崎一美

A. 研究目的

肝予備能評価においてChild-Pughスコア¹⁾は広く用いられている有用な指標である。しかしChild-Pughスコアでは低アルブミンと強く関連する腹水が因子として2重に組み込まれており、また腹水のグレードや軽度の脳症など評価に主観が入る項目が因子として含まれているといった問題点を指摘されている²⁾。

近年、新しい肝予備能評価方法として腹水や脳症の因子を含まないアルブミン（Alb）と総ビリルビン（T-bil）のみを用いたALBIスコアが報告された。

ALBIスコア = $[(\log_{10} \text{bilirubin} (\mu\text{mol/L}) \times 0.66) + (\text{Albumin (g/L)} \times -0.085)]$, グレード1:2:3 = ≤ -2.60 : < -2.60 to ≤ -1.39 : > -1.39]²

ALBIスコアは、血液生化学的検査データ（T-Bil, Alb）を用いたスコアリングシステムであり、肝細胞癌の治療法を選択する際に最近用いられるようになっている。ALBIスコアは、上記のようにALBIグレードと呼ばれる3つのグレード（1, 2, 3）に分類される

が、さらに4つのグレード（1, 2a, 2b, 3）に細分化することで、より優れた評価能力が期待できるmodified ALBI（mALBI）グレードが用いられるようになっている³⁻⁴⁾。

山名、八橋らは、444例の肝硬変患者の生命予後について検討したところ、ALBIグレードがChild-Pugh分類に代用できる肝硬変患者の生命予後の予測指標であることを報告した⁵⁾。

今回、DAA治療をおこなったC型代償性肝硬変患者及びC型非代償性肝硬変患者を対象として、ALBIスコアとChild-Pughスコア及びM2BPGi値との相関について比較検討した。

B. 研究方法

対象は、国立病院機構長崎医療センターでDAA治療をおこなったC型代償性肝硬変患者11例とC型非代償性肝硬変患者5例の計21例である。21例の治療前後の61ポイントの既存のデータを分析した。

本研究は、長崎医療センターの倫理審査委員会の承認（20201555）をえて実施した。

C. 研究結果

Child-PughスコアとALBIスコアとの相関

関係は、 $y=0.3482x-4.4324$ 、adjusted $R^2=0.685$ 、 $P<0.001$ (図1) となった。

M2BPGi値とALBIスコアとの相関関係は、 $y=0.1249x-2.9763$ 、adjusted $R^2=0.719$ 、 $P<0.001$ (図2) となった。

Child-PughスコアとM2BPGi値との相関は、 $y=2.341x-8.8443$ 、adjusted $R^2=0.667$ 、 $P<0.001$ (図3) となった。

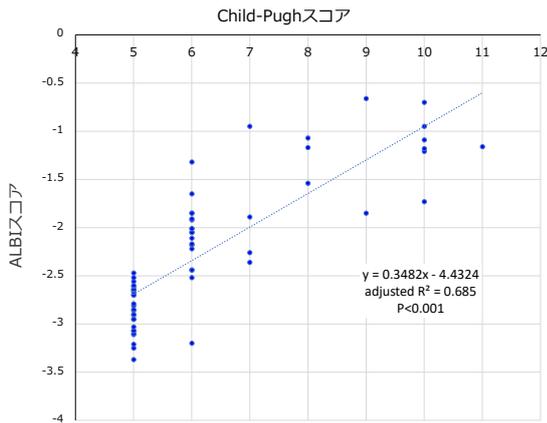


図1. Child-PughスコアとALBIスコアとの相関

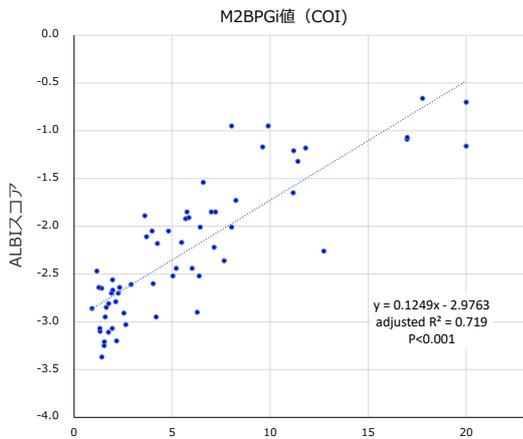


図2. M2BPGi値とALBIスコアとの相関

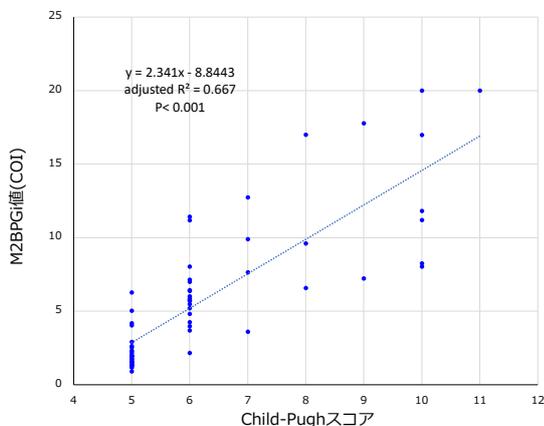


図3. Child-PughスコアとM2BPGi値との相関

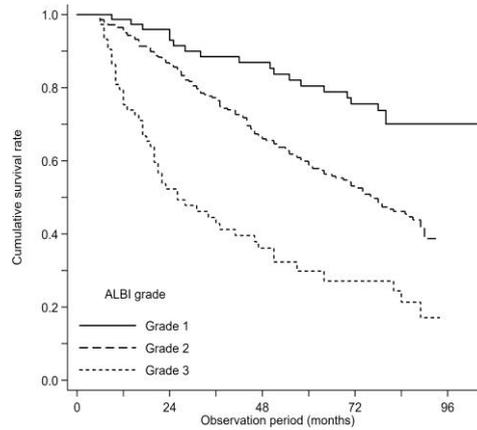


図4. ALBI gradeごとの肝硬変患者の生命予後 (参考文献5より)

D. 考察

山名、八橋らは、444例の肝硬変患者の生命予後について検討し、ALBIスコアもChild-Pugh分類と同様に、肝硬変患者の生命予後を規定する因子であることを報告した⁵⁾ (図4)。

今回、そのALBIスコアと肝予備能評価指標として確立しているChild-Pugh分類、そして肝線維化マーカーであるM2BPGi値の3つの相関関係を検討したところ、相互に良好な相関関係がえられた。

ALBIスコアは、従来肝癌患者の治療法を選択する場合に用いられきたが、肝癌の有無の関係なく肝硬変患者においても肝予備能の新たな指標、新たな生命予後予測の指標として十分用いることが可能と考えられる。

M2BPGi値についても、最近、門脈圧との関連が検討され、M2BPGi値で6.0以上と未満では肝硬変患者の生命予後が異なることが台湾から報告されている⁶⁾。

今後、肝硬変患者の肝予備能の指標として従来から用いられてきたChild-Pughスコアに加えて、ALBIスコアとM2BPGi値も、新たな肝予備能の指標、肝硬変患者の予後予測マーカーとなりうると考えられた。

E. 参考文献

1) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60: 646-649

- 2) Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015; 33: 550– 558
- 3) 平岡 淳：肝癌におけるALBIスコアを用いた予後予測. *肝臓* 2016; 57(7): 312-319.
- 4) Hiraoka A et al Validation of Modified ALBI Grade for More Detailed Assessment of Hepatic Function in Hepatocellular Carcinoma Patients: A Multicenter Analysis. *Liver Cancer* 2019; 8(2): 121.
- 5) Yamana H. Yatsunashi H.et.al. Prognosis of patients with liver cirrhosis: A multi-center retrospective observational study. *Hepatology Research*(51) 2021.1196-1206.
- 6) Wu PS . Mac-2 binding protein glycosylation isomer is a potential bio marker to predict portal hypertension and bacterial infection in cirrhotic patients. *Plos ONE* 2021.16 (10)

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重複感染者の肝細胞癌発症に関して

研究分担者 四柳 宏 東京大学医科学研究所

研究要旨 悪性腫瘍罹患患者状況の把握のために「医療機関へのアンケート調査」を施行した。HIV 診療拠点病院等にアンケートを送付し、64 施設より回答を得た(回答率 16.2%)。非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者等のうち、2015 年から 2021 年に悪性腫瘍診断数は 37 症例であったがこのうち肝細胞癌が 15 例と最も多かった。年齢分布は 40 歳代 7 例、50 歳代 2 例、60 歳台 6 例であった。

37 例の肝炎ウイルスマーカーは HBs 抗原陽性 5 %、HCV 抗体陽性 94%であった。HCV RNA 陽性は 16%であった。

HCV RNA をまだ排除できていない症例が 2 割弱の 16%にあることはこうした症例の若年での肝細胞癌発症に関与している可能性もあり大切なことと思われた。

共同研究者

古賀道子（東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野）

A. 研究目的

非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者等の多くは HIV に加えて HCV 感染を合併している。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。

今回非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者等における肝細胞癌の発生に関して調査を行った。

B. 研究方法

悪性腫瘍罹患患者状況の把握のために「医療機関へのアンケート調査」を行った。このうち肝細胞癌に関する調査を今回はまとめた。

(倫理面への配慮)

悪性腫瘍発生調査に関して東京大学医科学研究所倫理審査委員会にて承認を得ている。(非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者に合併する腫瘍への包括的対策に関する研究: 2021-71-1216)

C. 研究結果

HIV 診療拠点病院、HIV 診療をしているクリニック合計 395 施設にアンケートを送付し、64 施設より回答を得た(回答率 16.2%)。非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者等で、2015-2021 年に悪性腫瘍と診断された患者を対象とした。この期間より以前に悪性腫瘍と診断され、治療中、もしくは治癒・完全寛解した場合は対象外とし、この期間に再発した場合は対象とした。

この中で HIV-血友病患者「有」と回答した施設は 35 施設であり、診療患者数は 300 名程度と推定された

悪性腫瘍診断数は 37 症例（肝細胞癌 15 例、大腸癌 5 例、悪性リンパ腫 3 例、舌癌 3 例、甲状腺乳頭腺癌 2 例、他 9 例）であった。診断時の年齢中央値は 51 歳、喫煙歴有 16%、アルコール多飲 3%、ART 内服 92%、

HIV-RNA50 コピー/ml 未満 92%、CD4 数中央値 407/ μ l、200/ μ l 未満 18%、HCVAb 陽性 94%、HCV-RNA 陽性 16%、HBsAg 陽性 5%であった。

年齢分布は 40 歳代 7 例、50 歳代 2 例、60 歳台 6 例であった。

D. 考察

悪性腫瘍の種類として肝細胞癌が最も多いことが示され 40% 近くを占めていることが示された。今回は詳細な調査は行っていないものの、C 型肝炎の治療後でも線維化進展例では発癌が認められること、非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者等の HCV への感染期間は長いことを考えると注意が必要と思われた。

今回の調査は 2015 年から 2021 年に診断された患者であり、DAA による治療が開始可能になった時代のものであり、まだ抗ウイルス治療を受けることのできなかつた患者がある程度含まれていることが考えられる。16%が HCV RNA 陽性という状況はそれを反映しているものと思われた。

発症年齢に 2 ピークあること、最初のピークが 40 歳代にあることは大切なことと思われる。免疫不全の程度なども含めた検討が必要と思われた。

E. 結論

非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者等における肝細胞癌の発症についてアンケート調査を施行し検討した 2015 年から 2021 年までの期間での肝細胞癌は 15 例に見られ、約 5% と思われた。HCV の排除ができなかつた患者が含まれているものと思われた。と最も多かつた。年齢分布は 40 歳代と 60 歳台 6 例に 2 ピークがあつた。

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

分担研究報告書

HIV/HCV 重複感染者における HCV 排除後の HCC 発症に関する研究

研究分担者 上村 悠 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

HIV/HCV 重複感染者における HCV 排除後の HCC 発症について検討した。

A. 研究目的

HCV/HIV 重複感染例において、HCV 排除後の HCC 発症の実態について把握する。

B. 研究方法

2021 年 12 月 31 日までにインターフェロン(IFN) もしくは IFN フリーの DAA 治療を終了した症例を対象とし、ウイルス持続抑制(SVR)達成から 2022 年 4 月 30 日までを後ろ向きに観察し、HCC 発症について評価をした。SVR の定義は①IFN: 治療終了後 24 週時のウイルス未検出、②DAA: 治療終了後 12 週時のウイルス未検出とした。HCC の診断は通常の診療をベースに、血清の AFP、PIVKA-II、1 年に 1 回以上の腹部超音波検査もしくは CT 検査を用いて行った。一部の症例では MRI もしくは PET-CT を診断の補助に用いた。対象者を IFN 群、DAA 群に分けて①臨床的特徴・HCC 発症の有無、②IFN 群、DAA 群毎に HCC の罹患率を評価した。また、③HCC 発症例の臨床的特徴を評価した。

(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

①期間内に 100 名が SVR を達成した (IFN 16 例、DAA 84 名)。HIV の感染経路は、汚染された血液製剤により感染した症例が 46 名、それ以外による経路で感染した症例が 54 名だった。

②IFN 群、DAA 群、それぞれ総計 235.5 人年、250.7 人年の期間を観察し、HCC の発症を IFN 群 2 名、DAA 群 1 名で認めた (罹患率 0.85、0.40 /100 人年)。

表. 研究対象者の臨床的特徴

	IFN 群	DAA 群
SVR 症例数 m	16	84
男性 n	16	84
感染経路	血友病 15 その他 1	血友病 31 その他 53
治療時年齢 Median (IQR)	39 (26-46)	44 (40-49.3)
肝の状態	肝硬変 3 肝炎 6 未評価 7	肝硬変 13 肝炎 71 未評価 0

③HCC 発症例の臨床的特徴

表. HCV 発症例の臨床的特徴

症例	A	B	C
年齢	57	48	52
性別	M	M	M
背景疾患	血友病 A	血友病 A	血友病 A
HBs-Ab	(+)	(+)	(+)
HBs-Ag	(=)	(=)	(=)
CD4 数/μL	230	683	287
HCV 治療	IFN	IFN	DAA
HCV-Genotype	不明	2b	1b
肝硬変(画像)	なし	あり	あり
Child-Pugh スコア	A, 5 点	A, 5 点	A, 7 点
SVR から HCC 診断までの期間	11.1 年	16.5 年	5.7 年
診断の契機	AFP 高値	CT で腫瘍 AFP 高値	AFP 高値
診断時 AFP ng/mL	405	672	1260

HCV 治療で SVR を達成した 100 例のうち 3 例で HCC 発症を認め、いずれも血友病例だった。HCC 発症した 3 名の HCC 診断に要した期間は SVR 達成からそれぞれ 5.7 年、11 年、16.5 年だった。HCV 診断の契機は 3 例共に AFP 高値で、うち 1 例は CT でも同タイミングで HCC の所見を認めた。

D. 考察

HCV 治療を行った 100 例のうち 3 例で HCC 発症を認め、いずれも血友病例でその他の原因で感染した症例では認めなかった。これは血友病例の HCV 感染期間の長さが関連しているものと推測された。また、3 例とも SVR 達成から 5 年以上を経過してから HCC 発症を認めており、SVR 後は長期間の観察が必要であることが示唆された。今回の調査では IFN 群、DAA 群いずれも HCC 発症を認めた。IFN には SVR 後の発癌抑制効果が期待されるが、DAA に発癌抑制効果があるかはさらなる情報の蓄積が望まれる。DAA により、非代償性肝硬変例を含めたほとんどの症例で HCV 排除を達成できるが、それぞれの症例の HCV 感染期間は長く、治療後の線維化進展や発癌により肝移植適応の状態となる可能性があるため、必要時に肝移植を行える体制を今後も維持する必要がある

日本肝臓学会の C 型肝炎治療ガイドライン(第 8 版)では、SVR 後であっても、高齢、男性、線維化進展、アルコール摂取、肝脂肪化、糖尿病など同定されているリスク因子、および治療後のバイオマーカーに基づく定期的な肝癌に対するスクリーニングを継続すべきであると推奨されている。本調査では HCC を発症した 3 例とも診断時に AFP の増加を認めていて診断の契機となった。超音波検査、CT、MRI 等の画像的検査の検査頻度を高めることについては、患者の経済的・身体的負担等の障壁があるが、血清学的評価についてはより高い頻度で行いやすく、HCC 発症のリスクの高い患者においては SVR 後に定期的な評価が望まれる。

E. 結論

インターフェロンフリーの DAA 治療後

5 年以上経過し HCC 発症した症例を認めた。特に SVR 時に肝硬変がある症例、もしくはその後に肝硬変へ進展する症例では、画像検査だけでなく定期的に AFP 等バイオマーカーの測定を組み合わせることで、HCC の早期診断に有用である可能性がある。

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

上村悠ら、「HIV/HCV 重複感染者における DAA 治療成績と HCC 発症」、第 30 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

Ⅲ, 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
江川裕人 (他 99名)	必携 内科医のための臓器移植ハンドブック	一般社団法人日本移植学会	必携 内科医のための臓器移植ハンドブック	(株) ぱーそん書房	日本	2023年	全280ページ

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
Taura K, Shimamura T, Akamatsu N, Umeshita K, Fujiyoshi M, Abe H, Morita S, Uemoto S, <u>Eguchi S</u> , Furukawa H, Takada Y, Egawa H, Ohdan H, Hatano E, the Japanese Liver Transplantation Society.	No Impact of Donor Sex on the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation.	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences.	29(5)	570-584	2022
<u>Eguchi S</u> , Hidaka M, Hara T, Matsushima H, Soyama A.	Liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocellular carcinoma: Most recent updates in the literature.	Annals of Gastroent Surgery.	6(5)	616-622	2022
Takemura Y, Shinoda M, Takemura R, Hasegawa Y, Yamada Y, Obara H, Kitago M, Sakamoto S, Kasahara M, Umeshita K, <u>Eguchi S</u> , Ohdan H, Egawa H, Kitagawa K.	Development of a risk score model for 1-year graft loss after adult deceased donor liver transplantation in Japan based on a 20-year nationwide cohort.	Annals of Gastroent Surgery.	6(5)	712-725	2022
ukushima M, Miyaaki H, Sasaki R, Haraguchi M, Miuma S, Hara T, Soyama A, Hidaka M, <u>Eguchi S</u> , Nakao K.	Most Cases of Cryptogenic Cirrhosis May be Nonobese Nonalcoholic Steatohepatitis-Risk Factors of Liver Steatosis After Liver	Intern Med			2022

	Transplantation for Cryptogenic Cirrhosis: A Retrospective Study.				
Hamada T, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Imamura H, Matsushima H, Tanaka T, Adachi T, Kanetaka K, <u>Eguchi S</u> .	Management of Spontaneous Portosystemic Shunts in 231 Patients Who Underwent Living Donor Liver Transplantation: A Retrospective Study from a Single Center in Nagasaki, Japan.	Ann Transplant.	27		2022
Nakamura Y, Miyaaki H, Miuma S, Akazawa Y, Fukusima M, Sasaki R, Haraguchi M, Soyama A, Hidaka M, <u>Eguchi S</u> , Nakao K.	Automated fibrosis phenotyping of liver tissue from non-tumor lesions of patients with and without hepatocellular carcinoma after liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease.	Hepatol Int	16(3)	555-561	2022
Soubrane O, <u>Eguchi S</u> , Uemoto S, Kwon CHD, Wakabayashi G, Han HS, Kim KH, Troisi RI, Cherqui D, Rotellar F, Cauchy F, Soyama A, Ogiso S, Choi GS, Takahara T, Cho JY, Cho HD, Vanlander A, Pittau G, Scatton O, Pardo F, Baker T.	Minimally Invasive Donor Hepatectomy for Adult Living Donor Liver Transplantation: An International, Multi-Institutional Evaluation of Safety, Efficacy and Early Outcomes.	Ann Surg.	275 (1)	166-174	2022
Hanada M, Hidaka M, Soyama A, Tanaka T, Hara T, Matsushima H, Haraguchi M, Kitamura M, Sekino M, Oikawa M, Nagura H, Takeuchi R, Sato S, Takahata H, <u>Eguchi S</u> , Koza R.	Association between hospital acquired disability and post-discharge mortality in patients after living donor liver transplantation.	BMC Surg	22(1)	445	2022
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.	Surgery today	52(5)	763-773	2022

Kuramitsu K, Yamanaga S, Osawa R, Hibi T, Yoshikawa M, Toyoda M, Shimata K, Ebisu Y, Ono M, Kenmochi T, Sogawa H, Natori Y, Yano H, Chen-Yoshikawa T, Yoshida K, Fukumoto T, Yuzawa K, <u>Egawa H.</u>	Impact of COVID-19 on living donor liver and kidney transplantation programs in Japan in 2020.	Transpl Infect Dis	24(3)	e13845	2022
Genda T, Ichida T, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Terai S, Inui A, Ueda Y, Ohdan H, <u>Egawa H.</u> , Umeshita K, Furukawa H, Inomata Y.	Allograft liver failure awaiting liver transplantation in Japan.	J Gastroenterol	57(7)	495-504	2022
Taura K, Shimamura T, Akamatsu N, Umeshita K, Fujiyoshi M, Abe H, Morita S, Uemoto S, Eguchi S, Furukawa H, Takada Y, <u>Egawa H.</u> , Ohdan H, Hatano E Japanese Liver Transplantation Society.	No impact of donor sex on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	29(5)	570-584	2022
Goda Y, Nakajima D, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Unagami K, Yoshikawa M, <u>Egawa H.</u> , Date H.	Efficacy and safety of the SARS-CoV-2 mRNA vaccine in lung transplant recipients: a possible trigger of rejection.	Gen Thorac Cardiovasc Surg			2022
Takemura Y, Shinoda M, Takemura R, Hasegawa Y, Yamada Y, Obara H, Kitago M, Sakamoto S, Kasahara M, Umeshita K, Eguchi S, Ohdan H, <u>Egawa H.</u> , Kitagawa Y.	Development of a risk score model for 1-year graft loss after adult deceased donor liver transplantation in Japan based on a 20-year nationwide cohort.	Ann Gastroenterol Surg.	6(5)	712-725	2022
伊藤 泰平, 剣持 敬, 太田 充彦, 蔵満 薫, 曾山 明彦, 木下 修,	COVID-19 感染流行期における摘出医の負担軽減を目指した臓器摘出機材貸出シ	移植	57(2)	35-42	2022

江口 晋, 湯沢 賢治, <u>江川 裕人</u>	ミュレーション				
栗原 啓, 剣持 敬, 伊藤 泰平, 會田 直弘, <u>江川 裕人</u> , 日下 守.	移植用臓器搬送時の凍結損傷を防止するための梱包方法の検討	移植	57	p.s147_2	2022
岡田 克典, 小野 稔, 福本 巧, 笠原 群生, 石田 英樹, 渡邊 龍秋, <u>江川 裕人</u>	特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」総論：質問内容と移植医からの要望	移植	57 (1)	51-65	2022
笠原 群生, 福本 巧, 石田 英樹, 渡邊 龍秋, 小野 稔, 岡田 克典, <u>江川 裕人</u>	特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論1：脳死下臓器摘出に関わる移植医の勤務実態・補償・待遇の現状	移植	57 (1)	67-74	2022
石田 英樹, 岡田 克典, 小野 稔, 福本 巧, 笠原 群生, 渡邊 龍秋, <u>江川 裕人</u>	特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論2：心停止後臓器摘出に関わる移植医の勤務実態（脳死下臓器提供摘出との比較検討）.	移植	57 (1)	75-83	2022
小野 稔, 福本 巧, 岡田 克典, 石田 英樹, 笠原 群生, 渡邊 龍秋, <u>江川 裕人</u>	特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論3：メディカルコンサルタント派遣の現状と補償の実態	移植	57 (1)	85-92	2022
福本 巧, 岡田 克典, 小野 稔, 笠原 群生, 石田 英樹, 渡邊 龍秋, <u>江川 裕人</u>	特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論4：移植施設における臓器摘出に関わる就労管理と補償の実態	移植	57 (1)	93-99	2022

渡邊 龍秋, 小野 稔, 福本 巧, 笠原 群生, 石田 英樹, 岡田 克典, <u>江川 裕人</u>	特集「脳死下・心停止後臓器摘出手術における勤務実態と就労管理・補償・待遇の現状—日本移植学会アンケート調査より—」各論5: 本邦の移植施設における臓器摘出医・臓器移植医の時間外手当, その他のインセンティブに関して	移植	57 (1)	101-108	2022
Fang W, Gotoh K, Kobayashi S, Sasaki K, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, Akita H, Noda T, Takahashi H, Doki Y, <u>Eguchi H</u> , Umeshita K.	Short- and Long-Term Impacts of Overweight Status on Outcomes Among Living Liver Donors.	Transplant Proc	54(3)	690-695	2022
富丸慶人, 小林省吾, 佐々木一樹, 岩上佳史, 山田大作, 野田剛広, 高橋秀典, 土岐祐一郎, <u>江口英利</u>	肝移植後の感染症	臨床外科	77 (13)	1483- 1487	2022
<u>遠藤知之</u> 、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	13-20	2022
Ara T, <u>Endo T</u> , Goto H, Kasahara K, Hasegawa Y, Yokoyama S, Shira tori S, Nakagawa M, Kuwahara K, Takakuwa E, Hashino S, Teshima T	Antiretroviral therapy achieved metabolic complete remission of hepatic AIDS related Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumor.	Antiviral Therapy	27	1359653 5221126 828	2022
Fukushima A, Iwasaki K, Hishimura R, Matsubara S, Joutoku Z, Matsuoka M, <u>Endo T</u> , Onodera T, Kondo E, Iwasaki N	Three-stage total knee arthroplasty combined with deformity correction and leg lengthening using Taylor spatial frames and conversion to internal fixation for severe intra- and extra-articular deformities and hypoplasia in a patient with hemophilic knee arthropathy: A case report.	Knee	40	90-96	2022

<u>Genda T</u> , Ichida T, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Terai S, Inui A, Ueda Y, Ohdan H, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Inomata Y.	Allograft liver failure awaiting liver transplantation in Japan.	J Gastroenterol.	57	495-504	2022
Wang Y, Li T, Liu H, Liang Y, Wang G, Fu G, <u>Takatsuki M</u> , Qu H, Jing F, Li J, Jiang M.	N6-methyladenosine methylation-related genes YTHDF2, METTL3, and ZC3H13 predict the prognosis of hepatocellular carcinoma patients.	Ann Transl Med.	10	1398-1403	2022
<u>Takatsuki M</u> , Eguchi S, Yamamoto M, Yamaue H, Takada Y.	The outcomes of thrombotic microangiopathy after liver transplantation: A nationwide survey in Japan.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	29	282-292	2022
<u>Takatsuki M</u> , Eguchi S	Clinical liver transplant tolerance: Recent topics	J Hepatobiliary Pancreat Sci	29	369-376	2022
Uesato Y, Kawamata F, Ishino S, Ono S, Tamashiro K, Koyama H, <u>Takatsuki M</u>	Human chorionic gonadotropin- β promotes pancreatic cancer progression via the epithelial mesenchymal transition signaling pathway	J Gastrointest Oncol	13	1384-1394	2022
Ito D, Kawaguchi Y, Inagaki Y, Ito K, Mihara Y, Kaneko J, Tanaka M, Fukayama M, Kokudo N, <u>Hasegawa K</u> .	Assessment of liver function-related mRNA expression and fluorescence imaging in outflow-obstructed regions in rats.	Surgery Today			2022
Bae SK, Arita J, Akamatsu N, Maki H, Nishioka Y, Kawahara T, Miyata A, Kokudo T, Nagata R, Mihara Y, Ichida A, Inagaki Y, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kaneko J, Tamura S, Tanaka Y, Moriya K, <u>Hasegawa K</u> .	The impact of the covalently closed circular DNA level on recurrence of hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy: an analysis of patients with resolved hepatitis B virus infection.	HPB (Oxford)	24 (10)	1780-1788	2022

Karako K, Mihara Y, Arita J, Ichida A, Bae SK, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Akamatsu N, Kaneko J, <u>Hasegawa K</u> , Chen Y.	Automated liver tumor detection in abdominal ultrasonography with a modified faster region-based convolutional neural networks (Faster R-CNN) architecture.	Hepatobiliary surgery and nutrition	11(5)	675-683	2022
Kokudo T, Ishizawa T, Nagata R, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Kokudo N, <u>Hasegawa K</u> .	Optimal tumor numbers in surgical candidates for multiple hepatocellular carcinomas.	Surgery	172(4)	1174-1178	2022
Kazami Y, Kaneko J, Keshwani D, Takahashi R, Kawaguchi Y, Ichida A, Ishizawa T, Akamatsu N, Arita J, <u>Hasegawa K</u> .	Artificial intelligence enhances the accuracy of portal and hepatic vein extraction in computed tomography for virtual hepatectomy.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	29(3)	359-368	2022
Okamura T, Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Motoyoshi Y, Yamashima M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, Honda T, Yajima H, Miyazaki O, Kuribayashi Y, Ikeda T, Taura N, <u>Nakao K</u>	Change in tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b levels, a marker of bone metabolism, in patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir alafenamide.	Biomed Rep	16(1)	6	2022
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	52(4)	364-370	2022
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	2022

田島和昌, 福嶋伸良, 吉良圭史, 東郷政明, 柴田雅士, 馬渡将語, 林 洋子, 下川 功, 竹島史直, <u>中尾一彦</u>	Direct acting antiviral 治療後に原発不明癌を発症し急激な転機を辿った C 型肝硬変の 1 例.		63(2)	77-86	2022
Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Enomoto N, Kawada N, Kurosaki M, Ido A, Miki D, Yoshiji H, Takikawa Y, Sakamori R, Hiasa Y, <u>Nakao K</u> , Kato N, Ueno Y, Yatsushashi H, Itoh Y, Tateishi R, Suda G, Takami T, Nakamoto Y, Asahina Y, Matsuura K, Yamashita T, Kanto T, Akuta N, Terai S, Shimizu M, Sobue S, Miyaki T, Moriuchi A, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T	Liver-related events after direct-acting antiviral therapy in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis.	J Gastroenterol	57(2)	120-132	2022
Sasaki R, Nagata K, Fukushima M, Haraguchi M, Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Shigeno M, Yamashima M, Yamamichi S, Ichikawa T, Kugiyama Y, Yatsushashi H, <u>Nakao K</u>	Evaluating the Role of Hepatobiliary Phase of Gadoteric Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Predicting Treatment Impact of Lenvatinib and Atezolizumab plus Bevacizumab on Unresectable Hepatocellular Carcinoma.	Cancers	14(3)	827	2022
Nakano M, Yatsushashi H, Bekki S, Takami Y, Tanaka Y, Yoshimaru Y, Honda K, Komorizono Y, Harada M, Shibata M, Sakisaka S, Shakado S, Nagata K, Yoshizumi T, Itoh S, Sohda T, Oeda S, <u>Nakao K</u> , Sasaki R, Yamashita T, Ido A,	Trends in hepatocellular carcinoma incident cases in Japan between 1996 and 2019.	Sci Rep	12(1)	1517	2022

Mawatari S, Nakamuta M, Aratake Y, Matsumoto S, Maeshiro T, Goto T, Torimura T					
Nakamura Y, Miyaaki H, Miura S, Akazawa Y, Fukusima M, Sasaki R, Haraguchi M, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, <u>Nakao K</u>	Automated fibrosis phenotyping of liver tissue from non-tumor lesions of patients with and without hepatocellular carcinoma after liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease.	Hepatol Int	16 (3)	555-561	2022
Kawaratani H, Miyaaki H, Hiraoka A, <u>Nakao K</u> , Hiasa Y, Yoshiji H, Okita K, Koike K	The Usefulness of the Athens Insomnia Scale for Evaluating Sleep Disturbance in Patients with Chronic Liver Disease Comparing with Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale.	Medicina	58 (6)	741	2022
Sasaki R, Fukushima M, Haraguchi M, Honda T, Miura S, Miyaaki H, <u>Nakao K</u>	Impact of lenvatinib on renal function compared to sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma.	Medicine	101 (19)	e29289	2022
Ichikawa T, Yamashita M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, Honda T, Yajima H, Miyazaki O, Kuribayashi Y, Ikeda T, Okamura T, <u>Nakao K</u>	Direct-acting antiviral treatment decreases serum undercarboxylated osteocalcin in male patients with chronic hepatitis C.	Biomed Rep	17 (5)	84	2022
Niizeki T, Tokunaga T, Takami Y, Wada Y, Harada M, Shibata M, <u>Nakao K</u> , Sasaki R, Hirai F, Shakado S, Yoshizumi T, Itoh S, Yatsuhashi H, Bekki S, Ido A, Mawatari S, Honda K, Sugimoto R,	Comparison of Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Lenvatinib as First-Line Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Propensity	Target Oncol	17 (6)	643-653	2022

Senju T, Takahashi H, Kuwashiro T, Maeshiro T, Nakamuta M, Aratake Y, Yamashita T, Otsuka Y, Matsumoto S, Sohda T, Shimose S, Murotani K, Tanaka Y	Score Matching Analysis				
Nagata K, Sasaki R, Iwatsu S, Fukushima M, Haraguchi M, Yamamichi S, Miura S, Miyaaki H, Taura N, Yamazaki T, <u>Nakao K</u>	Long-term Outcomes and Prognostic Factors of Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma.	Anticancer Res	42(10)	5001-5007	2022
Hidaka M, Hara T, Soyama A, Adachi T, Matsushima H, Tanaka T, Ishimaru H, Miyaaki H, <u>Nakao K</u> , Eguchi S	Long-term outcomes of living-donor liver transplantation, hepatic resection, and local therapy for hepatocellular carcinoma with three <3-cm nodules in a single institute.	JGH Open	6(8)	539-546	2022
Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Moriguchi M, Aino H, Ido A, Kawabe N, <u>Nakao K</u> , Wada Y, Ogasawara S, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, Kokudo N, Okita K, Johnson PJ, Arai Y	Final Results of TACTICS: A Randomized, Prospective Trial Comparing Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib to Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma.	Liver Cancer	11(4)	354-367	2022
Narita S, Miura S, Okudaira S, Koga Y, Fukushima M, Sasaki R, Haraguchi M, Soyama A, Hidaka M, Miyaaki H, Futakuchi M, Nagai K, Ichikawa T, Eguchi S, <u>Nakao K</u>	Regular protocol liver biopsy is useful to adjust immunosuppressant dose after adult liver transplantation.	Clin Transplant	28:e14873	2023	2022

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4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) 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5年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂

次の職員の令和4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) 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5年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 河野 茂

次の職員の令和4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) 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。

令和5年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂

次の職員の令和4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) 大学院医歯薬学総合研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 日高 匡章・ヒダカ マサアキ

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 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 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 4 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) 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5年2月15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4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

機関名 独立行政法人国立病院機構
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 4 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。

令和5年3月27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4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) 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5年4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一

次の職員の令和4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5年3月3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 實金 清博

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 北海道大学病院・部長
(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。

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4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5年 3月 27日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人
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4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 血液製剤により HIV/HCV 重複感染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) エイズ治療・研究開発センター ・ 医師
(氏名・フリガナ) 上村 悠 (ウエムラ ハルカ)

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"/>	国立国際医療研究センター 倫理委員会	<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4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) 医学部・専任講師

(氏名・フリガナ) 長谷川 康・ハセガワ ヤスシ

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<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 八橋 弘

次の職員の令和 4 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 (所属部局・職名) 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：人を対象とする医学系研究に関する倫理指針)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎医療センター	<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5年4月4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4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5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4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
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。