

厚生労働行政推進調査事業費補助金

エイズ対策政策研究事業

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究

令和6年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 晋

令和7年(2025)年 3 月

別紙2

研究報告書目次

目 次	
I. 総括研究報告書	4
血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究 江口 晋 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科学 教授)	5
II. 分担研究報告書	9
1. 『血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植適応に関する研究』 ～脳死肝移植に向けた適応症例の検討と今後の課題～ 江口 英利 (大阪大学大学院 消化器外科 教授)	10
2. 『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・感染制御部長)	16
3. 『血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究』 遠藤 知之 (北海道大学病院 血液内科 診療准教授 HIV診療支援センター 副センター長)	19
4 『血液製剤によるHIV/HCV重複感染者の脳死肝移植待機中のフォローと 生体肝移植後の経過報告』 嶋村 剛 (北海道大学病院 臓器移植医療部 部長)	24
5. 『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 (東京大学医学部附属病院 教授)	27
6. 『HIV 感染者における心筋症に関して』 四柳 宏 (東京大学 医科学研究所 教授)	30
7. 『血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究』 長谷川 康 (慶応義塾大学医学部外科学 (一般・消化器) 専任講師)	32
8. 『血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究』 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 医療情報室長・救済医療室長)	34
9. 『琉球大学病院における肝移植の特徴と成績』 高槻 光寿 (琉球大学 医学研究科 教授)	36
10. 『我が国の肝硬変患者の生命予後に関する文献的考察』 八橋 弘 (長崎医療センター 名誉院長)	39

11. 『血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植患者の全国調査 日高 匡章（島根大学 医学部消化器・総合外科 教授）	41
12. 『血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究』 横尾 英樹（旭川医科大学 外科学講座 肝胆膵移植外科学分野 教授）	43
13. 『血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究』 稲垣 冬樹（国立国際医療センター 肝胆膵外科 診療科長）	44
14. 『当院での血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する抗 HCV 治療の現状』 阪森 亮太郎（大阪医療センター 消化器内科 科長）	46
15. 『広島大学病院通院患者における肝疾患の現状』 藤井 輝久（広島大学 病院輸血部 准教授）	49
16. 『血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究』 南 留美（九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター 部長）	53
17. 『血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究』 今村 淳治（仙台医療センター 感染症内科 医長）	57
18. 『血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究』 播本 憲史（九州医療センター 肝胆膵外科 科長）	58
19. 『当院における血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の現状』 今橋 真弓（名古屋医療センター 感染・免疫研究部、感染症研究室長）	59
20. 『HIV/HCV 感染に伴う肺高血圧症に関する検討』 宮明 寿光（長崎大学大学院 消化器病態制御学 教授）	61
21. 『HIV/HCV 重複感染者に対する外科診療、手術療法の検討』 曾山 明彦（長崎大学大学院 移植・消化器外科学 准教授）	64
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	67
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別冊	75
Ⅴ. 倫理審査等報告書の写し	130

I . 総括研究報告書

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
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外科治療の標準化に関する研究

研究代表者 江口 晋 長崎大学 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科学 教授

研究要旨

令和6年度においては、令和5年度までに前指定研究班で作成した「血友病・HIV/HCV重複感染患者に対する外科診療ガイド2024」の有用性をHIV診療ブロック拠点病院で検証することを計画した。肝移植については、2025年3月までに計7例の脳死肝移植を行い、良好に経過している。

研究分担者

江口 英利	大阪大学大学院 消化器外科 教授
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
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
嶋村 剛	北海道大学病院 臓器移植医療部 部長
長谷川 潔	東京大学 医学部附属病院 教授
四柳 宏	東京大学医科学研究所先端医療感染センター感染症分野
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
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
高槻 光寿	琉球大学大学院 医学研究科 教授
日高 匡章	島根大学 医学部 消化器・総合外科 教授
八橋 弘	国立病院機構長崎医療センター 名誉院長
稲垣 冬樹	国立国際医療センター 肝胆膵外科 診療科長
横尾 英樹	旭川医科大学 外科学講座 肝胆膵移植外科学分野 教授
阪森 亮太郎	国立病院機構大阪医療センター 消化器内科・科長
藤井 輝久	広島大学 病院輸血部 准教授
南 留美	国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター 部長
今村 淳治	仙台医療センター 感染症内科 医長
播本憲史	国立病院機構九州医療センター肝胆膵外科 科長
宮明 寿光	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
今橋 真弓	NHO 名古屋医療センター臨床研究センター感染・免疫研究部 感染症研究室長
曾山 明彦	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科学 准教授

拡充に繋がりたいと考えている。

A. 研究目的

1980年代に発生した非加熱血液製剤によるHIV/HCV重複感染者は、HCV単独感染者と比較して急激に肝不全に陥ることが明らかとなったため、本研究班により肝移植のタイミングを早めることを提案し、承認された。その後7例に脳死肝移植を施行し、良好な結果を得ている。肝移植は血友病の治療にもなるため、付加価値として術後に血液製剤の投与が不要となることも確認された。一方、重複感染者の高齢化に伴い、悪性腫瘍を発生する患者も増えているが、肝細胞癌（HCC）その他の肝胆膵疾患に対して、おそらく手術に対する懸念からガイドラインに沿った標準治療がされていない実態も明らかとなった。本年度からの目的は、肝移植以外の手術についても標準化をめざし、安全性と有効性を検証することとした。

B. 研究方法

1. HIV診療ブロック拠点病院への手術症例アンケート
2. 肝移植適応基準の検証：当研究班の提案に基づき脳死肝移植登録のランクアップが認められ、より早期に手術を受けられるようになっているが、実際に脳死肝移植を施行した7例についてその妥当性を検証する。
3. HIV/HCV重複感染者におけるHCV治療後の肝機能経過に関する全国調査

（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

1. HIV診療ブロック拠点病院への手術症例アンケート過去5年間に於ける手術症例についてアンケートを行い、29例の症例が同定された。29例のうち、肝胆膵手術は7例に実施されていた。血友病に対して適切に血液製剤の補充を行うことにより、肝切除などの手術も安全に行われることが確認された。今後、ブロック拠点病院における手術症例のより詳細な調査を実施し、前研究班で作成した診療ガイドの有効性の評価も含め、現状を明らかにし、今後の外科診療体制の

2. 肝移植適応基準の検証

本年度までに7例の脳死肝移植が施行され、術後にサイトメガロウイルス感染の治療を要した症例などがあつたが、全例生存し良好な経過を得ている。

本年度に実施した脳死肝移植の1例は、肺高血圧を合併していた事例であつたが、班員による情報共有を行いながら、班会議で治療方針を決定し、術前管理を行った。治療の奏功により、肺高血圧の改善を認め、移植可能と判断した。当該患者に対する脳死肝移植レシピエントの選択にあたり、本研究班の研究成果により設定された周期 加点制度により、脳死肝移植を適切なタイミングで実施することができたと考える。

肺高血圧合併症例では、グラフト再灌流時の循環変動が問題となるが、チャーターフライトを用いることにより、グラフトの阻血時間をできるだけ短くすることで、再灌流時の循環変動を最小限にすることができた。

脳死肝移植の周術期管理は当研究班のプロトコールに準じて行い、経過は良好で、血友病・HIV治療・HCV治療いずれにおいてもプロトコールの妥当性が示された。

以上より、肝移植適応基準、治療プロトコールいずれも妥当であると思われるが、引き続き症例を積み重ねて検証を続けていき、必要であれば改訂していく。

3. HIV/HCV重複感染者におけるHCV治療後の肝機能経過に関する全国調査

2011年1月から2020年12月までの期間において、重複感染者に対して①HCV治療によりSVRを達成した症例、②HCVが自然排除された症例についてブロック拠点病院26施設を対象に一次調査を行い、16施設から回答があり、うち15施設に計173例（①156例、②17例）の症例が存在した。二次調査として患者背景、検査所見、画像所見、肝癌の有無と特徴、を行い、結果を解析中である。

D. 考察

薬害による重複感染者においては、血友病・HIV・HCVが併存するため複雑な病態を呈し、特に手術などの侵襲的な治療の標準化が難しい。本研究班では、重複感染者においてHCVによる肝癌や肝不全による死亡が喫緊の問題であつたため、まず肝移植についての研究から開始し、HCV単独感染者と比較して肝不全への進行が急激であることを明らかにし、脳死

肝移植登録への緊急度をランクアップすることを提案して承認された。また、HIV治療やHCV治療の発展に合わせて肝移植周術期管理についてもガイドラインを作成、本年度までに全国で7例の脳死肝移植を行い良好な結果を得ている。

一方で、重複感染者の高齢化に伴って悪性腫瘍に対する手術の標準化も求められるようになってきた。肝細胞癌治療について全国アンケートを行ったところ、重複感染者においてはガイドラインに沿った治療が行われておらず、結果的に予後が不良であることも明らかとなった。そこで、今年度からは『血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究』として、より一般的な外科手術についても標準化を目指すこととした。昨年度までの研究で作成した外科治療についての診療ガイドをもとに、主にHIV診療ブロック拠点病院を中心に手術を行い、安全性と有効性を検証していく必要がある。肝移植は極めて高侵襲な手術であるが、肝移植の結果血友病も根治されるため、むしろ術後の血液製剤補充が不要になるなどの付加的な効果も得られる。

肝移植についても引き続き症例を積み重ねてガイドラインの妥当性を検証していくが、一方でDAAの開発により劇的に改善されたHCV治療が、重複感染者においても同様であるか否かのデータがなく、これも調査を行うこととした。重複感染者でも改善されていることが期待されるが、以前から問題となっていた単独感染者と比較した場合の線維化進行のメカニズムなど、新たな知見が得られることを期待する。

E. 結論

重複感染者において、肝不全に対する肝移植以外の悪性腫瘍に対する一般外科治療についての標準化を目指し、研究を遂行していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takemura Y, Shinoda M, Kasahara M, Sakamoto S, Hatano E, Okamoto T, Ogura Y, Sanada Y, Matsuura T, Ueno T, Obara

H, Soejima Y, Umeshita K, Eguchi S, Kitagawa Y, Egawa Y, Ohdan H, Improved survival of pediatric deceased donor liver transplantation recipients after introduction of the pediatric prioritization system: Analysis of data from a Japanese national survey J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2024 Nov;31(11):782-797. doi:

10.1002/jhbp.12062. Epub 2024 Aug 19.

2) Soyama A, Eguchi S, Commentary on "Validation of a Pretransplant Risk Prediction Model for Early Allograft Dysfunction After Living-donor Liver Transplantation" Transplantation 2025 Jan 28

3) Matsushima H, Soyama A, Hara T, Hamada T, Kawaguchi Y, Migita K, Satoh A, Mampei Y, Imamura H, Kinoshita A, Adachi T, Eguchi S, Living Donor Liver Transplantation with Small Left Lobe Grafts: Prospective Validation of Utility of Splenectomy in Selected Recipients Ann Transplant 30:e946374, 2025 Jan 14

4) Hara T, Soyama A, Matsushima H, Hamada T, Kinoshita A, Imamura H, Yamashita M, Satoh A, Migita K, Kawaguchi Y, Adachi T, Takatsuki M, Eguchi S, Arterial Reconstruction Using the Right Gastroepiploic Artery in Living Donor Liver Transplantation: A Single-Center Experience Ann Transplant 30:e946135 2025 Jan 7

5) Hara T, Sato A, Soyama A, Matsushima H, Hamada T, Imamura H, Kinoshita A, Migita K, Kawaguchi Y, Adachi T, Hara T, Endo T, Eguchi S, Transplant Proc 57(1): 122-125 2025 Jan-Feb

6) Ohira M, Aoki G, Orihashi Y, Yoshimura K, Toshima T, Hatano E, Eguchi S, Hibi T, Hasegawa K, Umeda Y, Hashimoto T, Hasegawa Y, Nobori S, Ogura Y, Nitta H, Egawa H, Eguchi H, Takada Y, Ueda Y, Kasahara M, Kawachi S, Soejima Y, Tokushige K, Nagano H, Haga H, Fukumoto T, Mochida S, Umeshita K, Ohdan H; Japanese Liver Transplantation Society. BJS Open. 2024 Jul 2;8(4)

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
「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較して急速に肝線維化が進行する可能性があると考えられている。また HCV 排除後も肝細胞癌の発癌リスクは残ると考えられている。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、肝細胞癌合併症例の再発を含む治療経過の推移について検討し、脳死肝移植に向けた適応症例の検討を行った。さらに脳死肝移植施行例における術後経過についても検討した。

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）

阪森亮太郎（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。また脳死肝移植施行例における術後経過についても検討を行った。

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。また脳死肝移植を施行した 1 例の術後経過についても検討を行った。

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 49 (47-61) 歳、血友病 A/B がそれぞれ 7/2 例で、HCV genotype は Group1/1b/3a/不明が 3/2/3/1 例であった。HCV については抗ウイルス治療により全例 SVR が得られており、現在の肝機能としては T-Bil 1.2 (0.4-2.1) (mg/dl)、Alb 4.3 (3.5-4.6) (g/dl)、PT 77 (64-93)% で、Child-Pugh 分類としては、A が 7 例 (5 点:6 例、6 点:1 例)、B が 1 例 (7 点:1 例) であった。9 例中 1 例は、2023 年に急速な肝機能の悪化や脳出血などにより 2023 年 10 月に現病死に至った。また 1 例は、2024 年 10 月に脳死肝移植の実施となった。

FibroScan を用いて肝線維化の評価を施行した症例の測定値は 11.5 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、BRTO などの食道静脈瘤に対する治療歴があり、肝線維化と門脈圧亢進症の存在が示唆された。

9 例の肝機能の推移を表 1 に示す。肝機能は、T-Bil はおおむね変化を認めないが、Alb 値や PT 値は昨年と比較して増加しており、また Child-Pugh C の症例は原病死となり、Child-Pugh B の症例は、脳死肝移植に実施に至ったことを反映していると思われる。

表 1 HIV/HCV 重複感染者 9 例の肝機能の推移

	R2	R3	R4	R5	R6
T-Bil(mg/dl)	1.2	1.3	1.4	1.3	1.2
Alb(g/dl)	4.1	4.1	4.1	3.9	4.3
PT(%)	80	82	87	74	77
Child-Pugh (A/B/C)	7/2/0	8/1/0	8/1/0	6/2/1	7/1/0
FibroScan(Kpa)	9	9	12.5	10	11.5
R5 に 1 例原病死、R6 に 1 例脳死肝移植実施					

上記 9 例のうち、HCC の合併症例は 3 例 (33.3%) で、初回治療時の年齢の中央値は 41 (40-43) 歳と比較的若年で発症をしていた。治療としては 1 例に腹腔鏡下肝切除を、残る 2 例に RFA を施行し、そのうち 2 例 (手術および RFA 症例 1 例ずつ) に HCC の再発を認めた。再発時期は初回治療後、それぞれ 20 ヶ月、40 ヶ月で、再発後の治療としては 2 例とも RFA を施行した。現在は 3 症例ともに無再発生存中であるが、肝機能低下 (Child-Pugh B : 8 点) を認めた症例については脳死肝移植登録を行っている。

D. 脳死肝移植の実施例について

上記 9 例中 1 例が、2024 年 10 月に脳死肝移植を施行された。併存する肺高血圧のため、移植前にエンドセリン受容体拮抗薬による治療、および ICU にて NO 療法を施行後、人工呼吸器からの離脱を経て、病棟に帰宅となった。肺高血圧については、脳死肝移植後の心臓超音波検査による評価では、肺高血圧症は改善していた。術後 51 日目に自宅退院され、現在は肝機能も正常化し、社会復帰をしている。

E. 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 of 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。本研究においても 9 例中 1 例が、肝機能の悪化や脳出血などにより現病死に至った。肝機能悪化時に肝移植を考慮されたが、脳出血のため移植に至らなかった。HIV/HCV 重複感染患者においては、急速な肝機能の悪化を来すことがありうることを念頭の置く必要があると思われる。

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。

本邦における HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植は、初期は生体肝移植の実施が多かったが、近年では脳死肝移植の臓器幹旋ルールに特別加算措置が講じられ、MELD の周期加点が実施されるようになった。そのため、近年では脳死肝移植の実施例が増加してきている。血友病合併症例では、十分な凝固因子補充計画とインヒビターの有無の確認、術中の凝固モニタリングなどの周術期管理を要する。また移植後には、日和見感染に注意を要する一方で、拒絶反応のリスクも高いとされ、その外来管理にも慎重に経過観察する必要がある。今回 9 例中 1 例に脳死肝移植の施行に至った。移植前に肺高血圧症を認めため、エンドセリン受容体拮抗薬などの加療を要したが、肺高血圧症も改善し、移植を実施することが可能であった。HIV/HCV 重複感染者における肺高血圧症は稀であり、今後の症例の蓄積が重要と考えられた。

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、急速に肝機能の悪化や早期に発癌する症例の報告もあることから、肝機能のモニタリングおよび肝発癌/再発の早期発見と適切な治療が極めて重要である。1 例脳死肝移植の実施に至り、肝機能の回復および社会復帰をされている。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) Toya K, Noda T, Eguchi H, et al. Application of a laparoscopic device for cell-derived sheet transplantation on the liver in a porcine model. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2024

Aug;33(4):245-251.

- 2) Nogimori T, Noda T, Eguchi H, et al. Humoral and cellular immune responses to COVID-19 mRNA vaccines in immunosuppressed liver transplant recipients. *Commun Med.* 2024 Feb 26;4(1):30.
- 3) Hokkoku D, Noda T, Eguchi H, et al. Case Report: A Rare Case of Pulmonary Nocardiosis Caused by *Nocardia pseudobrasiliensis* After Liver Transplantation Transplant Proc. 2024 Jun;56(5):1200-1204.
- 4) Sasaki K, Noda T, Eguchi H, et al. Successful endovascular embolization of the common hepatic artery for pseudoaneurysm associated with pancreatic fistula after liver transplantation: a case report. *Surg Case Rep.* 2023 Aug 10;9(1):143.
- 5) Sasaki K, Noda T, Eguchi H, et al. Rituximab administration one week before ABO-incompatible liver transplantation due to drug-induced acute liver failure with hepatic coma: a case report. *Clin J Gastroenterol.* 2023 Oct;16(5):709-714.
- 6) Kubo M, Noda T, Eguchi H, et al. Long-Term Feasibility of Rescue Reconstruction for Isolated Bile Ducts With Using Cystic Duct in Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2023 Sep;55(7):1611-1617.
- 7) Matoba D, Noda T, Eguchi H, et al. Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes of Living Donor Liver Transplantation for Patients with a High Model for End-Stage Liver Disease Score. *Transplant Proc.* 2023 May;55(4):893-897.
- 8) Toya K, Noda T, Eguchi H, et al. Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Cell Sheet Transplantation for Liver Regeneration in Liver Failure. *Transplantation.* 2023 Aug 1;107(8):e190-e200.
- 9) Sato H, Noda T, Eguchi H, et al. Pure Laparoscopic Donor Left

- Hepatectomy Reduces Postoperative Analgesic Use and Pain Scale. *Transplant Proc.* 2023 May;55(4):867-871.
- 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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
 - 17) 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):
 - 18) 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)
 - 19) 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.
 - 20) 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)
 - 21) 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) 野田剛広, 小林省吾, 江口英利, 他. 当科における生体肝移植レシピエント手術手技の工夫 第 42 回日本肝移植学会学術集会 2024/6 (東京)
- 2) 野田剛広, 小林省吾, 江口英利, 他. 腹腔鏡下生体肝ドナーグラフト採取術の定型化における工夫 第 79 回日本消化器外科学会総会 2024/7 (下関)
- 3) 野田剛広, 小林省吾, 江口英利, 他. 腹腔鏡下生体肝ドナーグラフト採取術の手術手技 第 37 回日本内視鏡外科学会総会 2024/12 (福岡)
- 4) 富丸慶人, 江口英利, 他. 肝切除後肝不全予防法を目的とした脂肪由来幹細胞を用いた肝再生医療の開発 第 28 回日本肝臓学会大会 2024/10 (神戸)
- 5) 佐々木一樹, 野田剛広, 江口英利, 他. The prognostic value of preoperative antitumor therapy in HCC liver transplantation 第 36 回日本肝胆膵外科学会総会 2024/6 (広島)
- 6) 佐々木一樹, 野田剛広, 江口英利, 他. 肝移植におけるステロイドフリー免疫抑制療法の有用性 第 42 回日本肝移植学会学術集会 2024/6 (東京)
- 7) 佐々木一樹, 野田剛広, 江口英利, 他. 肝移植後、長期生存例における課題 第 60 回日本移植学会総会 2024/9 (長崎)
- 8) 佐々木一樹, 野田剛広, 江口英利, 他. Child-Pugh B HCC に対する肝移植手術の適応に関する検討 第 79 回日本消化器外科学会総会 2024/7 (下関)
- 9) 青山修宇, 野田剛広, 江口英利, 他. Intervention and Outcomes for Living Donor Liver Transplant Donor Candidates with Steatotic Liver 第 36 回日本肝胆膵外科学会総会 2024/6 (広島)
- 10) 青山修宇, 野田剛広, 江口英利, 他. 成人生体肝移植術後長期生存例における死因についての検討 第 60 回日本移植学会総会 2024/9 (長崎)
- 11) 的羽大二朗, 野田剛広, 江口英利, 他. 生体肝移植における左葉尾状葉グラフトの尾状葉体積の推移についての検討 第 79 回日本消化器外科学会総会 2024/7 (下関)
- 12) 田口大輔, 野田剛広, 江口英利, 他. 当院における肝移植後のエベロリムス投与症例の検討 第 124 回日本外科学会定期学術集会 2023/4 (名古屋)
- 13) 田口大輔, 野田剛広, 江口英利, 他. DSA と肝移植後成績に関する検討 第 79 回日本消化器外科学会総会 2024/7 (下関)
- 14) BOONYANIWAS THANAPONG, 野田剛広, 江口英利, 他. 肝移植後腎機能障害のリスク因子の検討 第 60 回日本移植学会総会 2024/9 (長崎)
- 国際学会
- 1) Sasaki K, Noda T, Eguchi H, et al. The short- and long-term outcomes of steroid-free regimen in liver transplantation TTS 2024 Congress 2024/9 (イスタンブール)
- 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、DAA (Direct Acting Antivirals)により、ウイルス排除をはかれているが、肝硬変は進行、肝臓癌のリスクは深刻である。とくに門脈圧亢進症を合併している症例では、病状は急速に進行している。今回、門脈圧亢進症が原因と考えられる肺高血圧症を発症し、脳死肝移植を実施した症例を報告する。HIV/HCV 重複感染凝固異常患者では、門脈圧亢進症を合併しているが Child Child-Pugh A で登録に至っていない症例がある。門脈肺高血圧症は、肝予備能に関係なく発症する疾患とされており、定期的に肺高血圧症のスクリーニングを行い、移植登録のタイミングを見極めることが重要である。

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の HCV 治療に関する問題点を検討する。

B. 研究方法

2024 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について症例検討した。

(倫理面への配慮)

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報の特定に結びつき得る情報は削除してデータを収集した。

C. 研究結果

1 患者背景

重複感染凝固異常患者は 35 名で全員が男性である。

2 HIV 感染症の治療成績

35 名は、全例で抗 HIV 療法が導入されており、HIV-RNA 量は全例で検出感度未満を継続している。

3 HCV 治療の現状

通院患者の HCV の治療成績は、29 名が SVR である。自然治癒は 6 例である。

4 肝炎進行度

重複感染患者の肝炎進行度は表 1 に示した。肝臓癌の発生状況を図 1 に示した。

2024 年 3 月末現在、移植登録は 2 例であ

った。そのうち1例は、2024年10月に脳死肝臓移植が実施された。

表 1.凝固異常患者の肝炎進行度 (n=35)

慢性肝炎	18例
肝硬変	12例
移植待機	1例
肝細胞癌	3例
移植後	1例

5 肝移植症例

50歳台男性 血友病 B

2016年2月に Child-Pugh 7点 B (T-BIL2.1,ALB4.0,PT64%,腹水無,脳症無) MELDscore16点で移植登録した症例。HIV感染症は多剤耐性例であるが、抗 HIV 療法により長期にわたり HIV-RNA 検出感度未満で、CD4 値 250~300/ μ L で経過していた。2020年には MELDscore は 32点となっていたが、臨床所見、検査データは落ち着いており、待機を inactive にされていた。

2023年12月、倦怠感、易疲労感があり、胸部レントゲンで肺動脈拡張を認めた。2024年1月、倦怠感、体調不良が続くため、当初より予定していた長崎大学病院で肝臓検診を受検。肝硬変の著明な進行はなく、現行治療を継続することになった。

2024年2月、当院循環器内科で右心カテーテル検査を実施、肺高血圧症と診断された。翌3月、精査加療目的で専門医紹介となり、右心カテーテル検査が実施され、肺動脈楔入圧は正常、平均肺動脈圧 32mmHg、肺血管抵抗 311.2 dyne \cdot s \cdot cm⁻⁵、で肺高血圧症と診断、併存疾患の肝硬変、門脈圧亢進症を伴う門脈肺高血圧症 (portopulmonary hypertension: PoPH) と考えられた。

診断後より、肺血管拡張剤による治療が開始、夜間の SPO₂ 82%と低下に対して、HOT 導入された。倦怠感や息切れなどの自覚症状は軽減傾向となった。

2024年4月、薬剤相互作用回避目的で、ART を TAF/FTC/BIC に変更した。抗ウイルス効果は良好に経過した。

2024年6月に右心カテーテル検査を実施した結果、平均肺動脈圧 24mmHg、肺血管抵抗 175.2 dyne \cdot s \cdot cm⁻⁵ と改善しており、肝臓移植を検討できる状態となった。

移植前に必要なワクチンを接種、副鼻腔炎や歯科治療を行い、2024年9月末に移植待機を active に変更された。

2024年10月27日、長崎大学病院で脳死肝移植が実施された。12月17日に退院となった。

移植後は、大阪大学病院で加療中であり、移植肝は問題なく経過している。免疫抑制剤と抗 CMV 薬の影響と考えられる CD4 値の低下が見られているが、免疫抑制剤の漸減により改善してきている。また、肺高血圧症は、移植後より著明に改善しており、今後、投薬の中止が考慮されている。

D. 考察

脳死肝移植登録後の移植待機中に門脈肺高血圧症を発症した重複感染症例を報告した。移植前の内服治療により肺動脈圧や肺血管抵抗が移植可能な状態で維持することができたことから脳死肝移植を実施することができた。移植後、肺高血圧症も肝疾患も改善傾向である。

重複感染症例では、門脈圧亢進症を合併している症例が少なくないが、門脈圧亢進症の患者における肺動脈肺高血圧症の有病率

は 2~6%と報告されている¹⁾。門脈肺高血圧症は進行した肝疾患患者の 5~6%に影響を及ぼし、肺動脈性肺高血圧症症例の 5~15%を占めるとされている²⁾。従って、肝移植の登録者や候補者は、肺動脈性肺高血圧症の発症に留意し、病歴の聴取、BNP の測定を行い、毎年、胸壁心エコーを実施すべきである¹⁾。本例のほかに、門脈圧亢進症を合併している症例に心臓エコー検査を行ったが、現時点では合併例はなかった。今後も定期的に肺高血圧症のスクリーニング検査が必要である。

門脈肺高血圧症の予後は、特発性肺動脈性肺高血圧症と比較すると生存率が著しく低いとされている²⁾。門脈肺高血圧症の治療としての肝移植の適応は、移植前に肺血管拡張薬の治療を行い、肺血管抵抗が正常、または正常に近い状態に改善を認めた場合において個別に検討される¹⁾。また、門脈肺高血圧症合併例の移植希望者は MELD16 点で登録し、右心カテーテル検査を実施し、平均肺動脈圧が 35mmHg 以下に維持されている場合は、90 日経過するごとに 2 点が加えられる。

門脈肺高血圧症は、肝予備能に関係なく発症する疾患であるとされており¹⁾、Child スコア A の症例でも発症してくる可能性はある。重複感染例では、定期的な心機能検査を実施し、肺高血圧症の合併を疑う所見のある場合は、専門医による精査を行い、移植希望者は遅れることなく登録をすすめていくことが必要である。

参考文献

1) 日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会合同ガイドライン. 2025 年改訂版 肺血栓

塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン. 2025 年 3 月 29 日発行.

2) Hilary M DuBrock. Portopulmonary Hypertension Management and Liver Transplantation Evaluation. CHEST 2023; 164(1):206-214

E. 結論

HIV/HCV 重複感染凝固異常患者では、肝硬変は進行している。Child スコア A でも門脈圧亢進症の合併例は、難治性の門脈血栓、食道静脈瘤、脾動脈瘤、肺高血圧症などを発症し病状が悪化する。肝臓専門医、そして循環器専門医と連携し、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外科治療の標準化に関する研究

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 新規抗 HIV のレナカパビル (LEN) は 6 か月に 1 回の皮下投与の薬剤であるが、外科手術や事故などで大量出血を伴った際の LEN の血中濃度の推移に関してはこれまで報告がない。今回、レナカパビル投与中の多剤耐性 HIV 保有血友病 A 患者における肝移植時の本剤の血中濃度の推移を検討した。手術直前の LEN の血中濃度は、59.9ng/mL で、手術時の出血量は 7046g (循環血液量の約 1.5 倍) であったが、手術翌日の LEN 血中濃度は 57.3ng/mL に維持されていた。LEN によると思われる有害事象は認められず、経過中 HIV-RNA 量は検出限界未満を維持していた。今回の検討においては、大量の出血を伴う肝移植時においても、皮下投与された LEN は、追加投与をすることなく有効血中濃度が維持されており、安全性にも問題がなかったことから、多剤耐性 HIV を有する肝移植症例においても LEN は治療選択肢の一つになり得るものと考えられた。

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 消化器外科 I)

A. 研究目的

抗 HIV 薬のレナカパビル (LEN) は、6 か月に 1 回の皮下投与でよい持効性注射剤である。しかしながら、本剤投与中の患者において、外科手術や事故などで大量出血を伴った際の LEN の血中濃度の推移に関してはこれまで報告がない。今回、生体肝移植を施行した LEN 投与中の多剤耐性 HIV 保有血友病 A 患者における肝移植時の本剤の血中濃度の推移を検討し、肝移植時の LEN の有効性と安全性を確認することを目的とした。

B. 研究方法

北海道大学病院に定期通院中の多剤耐性 HIV 保有の HCV/HIV 重複感染血友病 A 患者において、長崎大学病院で生体肝移植を施行した際に、手術前から手術後 1 年間の LEN の血中濃度を経時的に検討した。な

お、LEN の血中濃度は、日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「国内流行 HIV 及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究」班の分担研究課題である「抗 HIV 薬が薬剤耐性に与える影響についての研究」に参加し、国立国際医療研究センター病院に測定を依頼した。

(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、息子をドナーとした生体肝移植を施行することとなった。血友病 A に対しては、半減期延長第 VIII 因子製剤（ルリオクトコグ アルファペゴル）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り、肝移植の周術期には半減期標準型第 VIII 因子製剤（ルリオクトコグ アルファ）の持続輸注で止血管理をする方針とした。HIV 感染症に関しては、長期の治療歴により多数の薬剤耐性変異を獲得していた（図 1）。生体肝移植施行が決定する以前は、TAF/FTC+DOR+DRV+RTV+DTG の 5 剤併用療法を行っており、血中の HIV-RNA 量は、ほぼ測定感度未満に抑制できていた。本レジメンは強力な CYP 阻害剤である RTV が入ったレジメンであるため、肝移植の際には免疫抑制剤や抗菌薬など、各種薬剤との相互作用が問題となることが考えられたため、移植に先立ち治療内容を TAF/FTC/BIC+DOR+LEN に変更した。LEN 内服でのローディングの後、2024 年 2 月に 1 回目の LEN 皮下注（927mg）を行い、その 26 日後に長崎大学病院において息子をドナーとした生体肝移植を施行した。本症例の LEN の血中濃度の推移を図 2 に示す。手術直前の LEN の血中濃度は、59.9ng/mL で、手術時の出血量は 7046g であったが、手術翌日の LEN 血中濃度は 57.3ng/mL に維持されていた。2024 年 7 月に 2 回目の LEN 皮下注（927mg）を行い、その後の血中濃度は想定よりも高値であったが、LEN によると思われる有害事象は認められず、経過中 HIV-RNA 量は検出限界未満を維持していた。

D. 考察

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。

LEN は、2023 年 9 月に本邦で発売となっ

た新規の抗 HIV 薬であり、既存の抗 HIV 薬とは異なるカプシド阻害剤という新たな機序の抗 HIV 薬である。既存の抗 HIV 薬に耐性をもっていても、それらに本剤を追加することにより抗 HIV 作用が得られると報告されている。LEN は 6 か月に 1 回投与の皮下注射製剤であり、投与後皮下から緩徐に血中に移行し、最高血中濃度は投与後約 85 日とされている。しかしながら、大量出血の際やその後の LEN の血中濃度の推移に関しては報告がなく不明であった。今回検討した症例においては、1 回目の LEN 皮下投与後 26 日目に肝移植が施行され、その際に 7046g の出血があり、術中に赤血球輸血 12 単位（1680mL）、血小板輸血 20 単位（200mL）、新鮮凍結血漿 28 単位（3360mL）が投与された。患者体重 58.8kg から換算すると循環血液量は約 4500g となるため、循環血液量の約 1.5 倍の失血があったことになる。大量の出血の際には、血液中の薬物も同時に失われるため、LEN の血中濃度が不十分となる可能性が懸念されたが、手術後も LEN の血中濃度は目標血中濃度を上回り十分に維持されていた。大量出血後も LEN 投与部位の皮下から持続的に LEN が供給され、十分な血中濃度が維持できたものと考えられる。

今回の検討で、2 回目の LEN 皮下投与後の血中濃度が投与 4 か月後まで持続的に上昇していた。ヒトにおける LEN の排泄経路は、主に P-gp による胆汁中排泄及び腸内分泌によって未変化体として糞中に排泄される（シュンレンカ インタビューフォームより）。本症例は、肝移植後に胆管炎を繰り返しており、胆汁からの LEN の排泄遅延により血中濃度が上昇した可能性が考えられる。いずれにしても LEN による有害事象を認めず安全に投与が可能であった。

E. 結論

今後、さらなる症例の蓄積が必要であるが、今回の検討においては、大量の出血を

伴う肝移植時においても、皮下投与された LEN は、追加投与をすることなく有効血中濃度が維持されており、安全性にも問題がなかったことから、多剤耐性 HIV を有する肝移植症例においても LEN は治療選択肢の一つになり得るものと考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- 1) Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Fujii T, Endo T, Nagao A, Mita E, Yotsumoto M, Amano K, Ito T, Tokomatsu Y, Ukita M, Suzuki T, Watanabe T, Kinai E, Fukutake K. Pan-Genotypic DAA Therapy for HCV Genotypes Not Covered by Health Insurance for Hemophilia Patients with or without HIV in Japan: Report of a Joint Multi Institutional Study of the Clinical Study Group for AIDS Drugs. *The Journal of AIDS Research*. 26:7-13, 2024.
- 2) Kimura K, Tanuma J, Kimura M, Imamura J, Yanase M, Ieiri I, Kurosaki M, Watanabe T, Endo T, Yotsuyanagi H, Gatanaga H. Safety and tolerability of OP-724 in patients with haemophilia and liver cirrhosis due to HIV/HCV coinfection: an investigator-initiated, open-label, non-randomised, single-centre, phase I study. *BMJ Open Gastroenterol*. 11: e001341, 2024.
- 3) Koga M, Fukuda A, Nojima M, Ishizaka A, Itoh T, Eguchi S, Endo T, Kakinuma A, Kinai E, Goto T, Takahashi S, Takeda H, Tanaka T, Teruya K, Hanai J, Fujii T, Fujitani J, Hosaka T, Mita E, Minami R, Moro H, Yokomaku Y,

Watanabe D, Watanabe T, Yotsuyanagi H. Non-acquired immunodeficiency syndrome defining malignancies in people living with haemophilia and human immunodeficiency virus after direct-acting antiviral era. *Glob Health Med*. 6:316-323, 2024.

- 4) Yokomaku Y, Teruya K, Watanabe D, Endo T, Minami R, Taguchi N, Cassidy T, Marongiu A, Thorpe D, Shirasaka T, Oka S. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in treatment-naïve and treatment-experienced people with HIV: 12-month virologic effectiveness and safety outcomes in the BICSTaR Japan cohort. *PLOS ONE*. 20: e0313338. doi: 10.1371, 2025

和文

- 1) 田澤佑基、遠藤知之、武隈洋、菅原満: dolutegravir/lamivudine への薬剤変更における薬剤師介入の効果、*日本エイズ学会誌* 26:77-84, 2024.
 - 2) 松川敏大、遠藤知之、永井惇、宮島徹、須藤啓斗、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、豊嶋崇徳: HIV 陽性者における性感染症の実態、*日本エイズ学会誌* 26:132-138, 2024.
 - 3) 遠藤知之、後藤秀樹、松川敏大、荒隆英、長谷川祐太、須藤啓斗、宮島徹、永井惇、豊嶋崇徳: 2 剤療法施行中の HIV 陽性者における Blip および Target Not Detected (TND) 維持率の検討、*日本エイズ学会誌* (in press)
- ##### 2. 学会発表
- 1) 遠藤知之、渡部恵子、原田裕子、由利真、千田尊子、後藤秀樹、松川敏大、荒隆英、長谷川祐太、宮島徹、長井惇、森木朝子、藤谷順子、豊嶋崇徳: HIV 感染合併血友病患者の運動機能評価およびリハビリテーションの有用性 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024 年 11 月 28-30 日
 - 2) 松川敏大、遠藤知之、森木朝子、長井惇、宮島徹、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、豊嶋崇徳: AIDS 患者の髄液病

- 原体網羅的解析を目的としたマルチプレックスPCRの有用性についての検討
第38回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024年11月28-30日
- 3) 長谷川祐太、遠藤知之、宮島徹、長井惇、森木朝子、松川敏大、荒隆英、後藤秀樹、豊嶋崇徳：ARTが奏効した難治性サイトメガロウイルス腸炎の1例
第38回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024年11月28-30日
- 4) 田澤佑基、松川敏大、新井崇之、遠藤知之、武隈洋、菅原満：簡易懸濁法でドラビリンとドルテグラビルを投与後に血漿中薬物濃度を測定した一例
第38回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024年11月28-30日
- 5) 新井崇之、田澤佑基、遠藤知之、武隈洋、菅原満：持続性注射薬カボテグラビル+リルピビリン(CAB+RPV)使用患者の臨床的特徴
第38回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024年11月28-30日
- 6) 渡部恵子、センチノ田村恵子、遠藤知之、武内阿味、熊谷泰恵、石田陽子、尾谷ゆか、山口みなみ、北村未季、松川敏大、長谷川祐太、後藤秀樹、豊嶋崇徳：北海道ブロック「HIV/AIDS出張研修」12年間の実践報告
第38回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024年11月28-30日
- 7) 横山翔大、鈴木陶磨、山川知宏、金澤沙衣、佐々木育子、濱名かおる、田中亜里紗、小川健一郎、築田昌明、菊地慶介、遠藤知之、若狭健太郎：B細胞性リンパ腫とT細胞性リンパ腫の同時発症を認め診断、治療に難渋したAIDSリンパ腫の剖検例
第38回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024年11月28-30日
- 8) Boffito M, Brunetta J, Levy I, Yang CJ, Portilla J, Barra E, Vogelmann R, Endo T, Robineau O, Sarmati L, Thorpe D, Marongiu A, Cassidy T, Welzen B. Real-world effectiveness in treatment-experienced (TE) people with HIV (PWH) switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovi

r alafenamide (B/F/TAF) with distinct patterns of self-reported adherence. HIV drug therapy Glasgow, Glasgow, November 10-13, 2024

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)

分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の脳死肝移植待機中のフォローと

生体肝移植後の経過報告

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脳死肝移植に向けた準備と定期フォロー(症例 1, 2) ②HIV 高度変異株の HCC 合併肝硬変 (Child-Pugh B) (症例 3) に対する長崎大学での肝移植実施後のフォローを実施した。症例 1 は栄養運動療法で減量, DAA 治療による HCV の SVR 達成, HCC に陽子線治療を実施した。今後は HCC 再発が予後因子であり慎重に経過観察している。症例 2 は 2024 年 4 月の脳死下臓器斡旋の際に肺高血圧症が判明。肺高血圧の治療を継続し, 脳死肝移植実施可能な水準への改善を試みている。症例 3 は繰り返す HCC 再発に対し, 長崎大学で生体肝移植を実施した。術後胆管狭窄, 胆管炎を繰り返し, 長崎大学と連携し治療を継続している。変異 HIV 再発に注意しつつ, ドナーの術後フォローも併施している。

共同研究者

遠藤 知之 (北海道大学病院 血液内科 診療准教授)

後藤 了一 (北海道大学病院 消化器外科 I 講師)

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 2 項目を実施する。

- ① 脳死肝移植の適応評価, 待機リスト登録と待機中のフォロー (症例 1, 2)
- ② 生体肝移植の術後フォロー (症例 3)

B. 研究方法

① HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例(症例 1, 2)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, 病院間の合同チーム体制を構築し, 計画的なサポートを実施する。

② 症例 3 の生体肝移植後の HIV 治療, 免疫抑制療法, 術後合併症への対応を長崎大学と連携して実施する。

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 重複感染による非代償性肝硬変に対し脳死肝移植待機中の症例

症例 1 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。登録時の画像評価にて脾動脈瘤 (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困難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・栄養療法にて BMI 25 まで減量したが, 膝関節症が悪化し, 一時 BMI 42.6 まで体重増加した。精神面のフォローを継続し, 再び栄養運動療法に取り組むことで, 最近 1 年で約 10kg の減量に成功し, 現在 BMI 30.4 まで改善した。また, 2021 年末より HCV 治療 (Sofosbuvir / Velpatasvir: SFV/VEL)を開始し, 投与 2 週で HCV-RNA が

陰性化、肝機能も Child-Pugh A 相当まで改善した。しかし、2022 年 11 月肝 S3 に 11mm 大の HCC が出現した。同部位への陽子線治療を実施し、現在再発所見は無い。今後 HCC 再発時には移植の時期を含めた検討が必要である。

症例 2 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/RBV 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 を導入し、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。内痔核への硬化剤注入も含めた治療を検討したが、保存的治療により改善し、以後下血無く経過した。2022 年冬 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が、寛解した。脳死肝移植待機順位は、HIV-HCV 重複症例による加点 MELD で上位待機し、2024 年 4 月脳死下臓器提供の機会があった。その際の術前心 US で肺高血圧が疑われ、右心カテーテルで平均肺動脈圧 41 mmHg の門脈圧亢進性肺高血圧症と診断された。平均肺動脈圧 35-45mmHg

は中程度の肺高血圧症に分類され、肝移植時の致死率は 50% 以上とされている (Swanson KL, Am J Transplant 2008)。脳死肝移植の実施は中止となり、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬による治療を旭川医大で開始した。2024 年 9 月同院の右心カテーテル検査では平均肺動脈圧 30mmHg への改善がみられた。待機リストでの待機 active とするため、移植適応の再評価を実施し、食道静脈瘤の治療、腫瘍マーカー(CEA 上昇)に対する精査等に加え、当院にて右心カテーテルを再検した (2025 年 2 月)。この検査で平均肺動脈圧が 35 mmHg とコントロール十分でなく、追加治療が必要な状況と判断した。今後旭川医大 消化器内科、循環器内科、HIV コーディネーター、北大病院 HIV コーディネーター、移植コーディネーターと連携し、肺高血圧の治療、肝不全診療を継続する。

② HIV/HCV 重複感染 HCC 合併代償性肝硬変症例に対する生体肝移植後フォロー
症例 3 は 60 代男性の HIV/HCV 重複症例。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 HAART 治療導入、2002 年食道静脈瘤指摘、同年 HCV-RNA 陰性となり、HCV は自然排除された。しかし、2012 年肝 S3 に HCC 出現し RFA 治療、2019 年 9 月肝 S2 に HCC 再発し TACE 治療、同年 11 月 S2 に HCC 再発し重粒子線療法、2020 年 7 月肝 S5/8 に HCC 再発し RFA 治療、2022 年 11 月肝 S1 に HCC 再発し RFA 治療と頻回の HCC 再発、治療を繰り返した。HCC のコントロール困難となる可能性を考慮し、生体肝移植の可能性について 2022 年 10 月当科紹介となったが、HIV が高度変異株であり、HIV 治療にプリジスタ (Cyp3A 阻害剤) が必須な状況から術後の拒絶反応制御に重要な免疫抑制剤であるカルシニューリン阻害剤の使用が難しい状況での肝移植が予想された。2023 年 HIV に対する新薬としてレナパカビルが登場し、これに切り替えることで安全な肝移植の実施が可能となると考えら

れた。当初北大病院での生体肝移植を計画したが、ドナー候補の息子に1年以内のIgA血管炎疑いの既往があり、北大病院では生体ドナーの適応を満たさないと判断した。その後の経過で血管炎疑いの臨床イベント無く経過し、長崎大学で生体肝移植が実施可能と判断された。2024年2月に後区域グラフトを用いた生体肝移植を長崎大学にて実施した。同年4月に当院転院し、経過観察していたが、7月胆管再建部の狭窄に起因すると思われる胆管炎を発症し、抗生剤治療、経皮経肝胆道ドレナージを要した。8月長崎大学に転院に治療を継続し、以後当院と連携し治療を継続している。HIVは良好にコントロールされている。

D. 考察

症例1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であった。しかし、精神面のフォローを含めた栄養科、移植コーディネーター、血液内科、消化器内科、移植外科によるチーム医療の介入により減量に成功し、サルコペニアになることなくBMI 31まで改善した。またHCV治療でSVR達成し、肝不全進行無くQOLも保たれている。今後HCCの再発を繰り返すようであれば、早期の肝移植が必要になると考えられる。

症例2はHIV/HCV重複症例に対する加点により、上位待機していたが、中程度の門脈圧亢進症性肺高血圧症と診断され、周術期の死亡リスクが高いことから治療介入による改善後の肝移植実施が望ましいと判断した。門脈圧亢進症性肺高血圧は通常無症候性に進行し、2-3ヶ月の経過で発症するとされる(Colle IO, Hepatology 2003)。肺高血圧症の合併は肝移植の成績と密接に関係しており、特に平均肺高血圧35 mmHg以上の中程度の門脈圧亢進症性肺高血圧は50%以上の周術期致死率が報告されていることから、治療により35 mmHg未満にコントロールすることが望まれる(Krowka MJ, Liver Transpl 2000)。本症例ではホスホジ

エステラーゼ5阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬による治療介入により改善が得られたが、再検の右心カテーテルでは再増悪が観察され、肝移植手術のリスクが高いと判断した。旭川医大循環器内科と連携しつつ治療介入が必要になるが、薬剤の副作用等もあり本人の継続治療に対する十分な理解が必要となっている。現状、肺高血圧症による症状が無いことから、服薬コンプライアンスに注意した緊密なフォローが必要である。

症例3は繰り返すHCC再発から生体肝移植の実施に至った。胆管合併症から敗血症をきたすリスクがあること、比較的高齢であることから、筋力維持に注意した栄養・運動療法によるフォローが求められる。またHIV新薬の導入により、肝移植を実施し得たが、元々高度変異株のHIVであり、HIV再発への注意が必要である。またHCC再発に注意した免疫抑制剤の調整(エベロリムスの導入など)も今後必要となると考えられる。

E. 結論

HIV/HCV重複感染肝硬変症例に対し、脳死肝移植待機中フォロー、生体肝移植術後フォローを実施した。脳死肝移植待機症例は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待機している。適時かつ安全な肝移植の実施に向け、適切なフォローの継続が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）

分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究

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 東京大学医学部附属病院 教授

研究協力者 赤松 延久 東京大学医学部附属病院 准教授

研究協力者 高橋 龍玄 東京大学医学部附属病院 助教

研究要旨: 血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して 2004 年までの生体肝移植 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 症例の長期経過を報告する。また、術後門脈が狭窄した時の治療を解析し、肝移植時の肝静脈再建のための人工血管とドナー手術の安全性向上のための人工知能を用いた肝シミュレーションを開発した。

A. 研究目的

血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対する肝移植の免疫抑制療法と抗ウイルス療法を含む周術期管理は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、生体肝移植後の肝静脈閉塞に対する金属ステントの治療効果を解析し、さらに肝移植手術時の肝静脈再建のための人工血管を開発した。

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）。

また、移植グラフト肝の移植後肝静脈狭窄に対する血管内金属ステント留置の治療成績を解析し、また肝静脈再建のための人工血管を開発した。

（倫理面への配慮）

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

動物実験に関しては院内の動物実験倫理委員会に申請承認され施行した。

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 10.5 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 11.7 年の現在、外来通院中である。なお、従来群と新規プロトコル群の生存率に差は認めない。(Log-rank、 $p = 0.170$)

一方、肝移植後の肝静脈狭窄 16 例に対する血管内治療: 経カテーテル的的金属ステント留置は、合併症なく全例で成功しており、良好な血流改善が得られた (1)。

また、生体適合性の高いシルクフィブロインによる人工血管を開発し中型動物の後大静脈に移植し良好な開存率を確認した(2)。さらに、正常ヒト真皮線維芽細胞またはブタ線維芽細胞スフェノイドを用いて 3D バイオプリンターで作製した人工血管も開発し、それぞれラット下大静脈およびブタ頸静脈に移植し、良好な開存率が確認された(3)。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染患者における肝移

植について、術後長期にわたって、HIV の治療経過およびHCVに対し直接作用型抗ウイルス薬を投与しウイルス学的著効を獲得したその後の経過の報告は少ない。本新規プロトコル 2 症例は、その後さらに 9 年経過した現在も、共に HCV の SVR と HIV の検出感度以下を維持している。

一方、移植後肝静脈狭窄に対する経カテーテル的な金属ステント留置術は、低侵襲・安全かつ有効な手段であった(1)。生体適合性の高いシルクフィブロインによる人工血管は、人工血管壁の構造強化によりより高い開存率が確認された (2)。さらに、線維芽細胞と 3D バイオプリンターで作製した人工血管の開発も進めることで、従来は入手方法が限局されていた血管グラフトの候補となり得、臓器移植や血管再建を伴う肝胆膵外科手術の安全性を高める可能性がある(3)。

これらのことは HIV/HCV 重複感染症患者の肝移植医療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。今後、さらなる肝血流を改善する研究や、安全な人工血管の開発が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagata R, Akamatsu N, Shibata E, Takao H, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Tamura S, Abe O, Hasegawa K. Metallic Stents for Hepatic Venous Outflow Obstruction After Living-Donor Liver Transplantation and their Therapeutic Effects. *Transplant Proc.* 2024 Jan-Feb;56(1):125-134.

2. Fukuda K, Kaneko J, Kiritani S, Sawa Y, Morito M, Tanaka M, Ushiku T, Cheng CJ, Tanaka T, Tanaka R, Asakura T, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Hasegawa K. Thick silk fibroin vascular graft: A promising tissue-engineered scaffold material for abdominal vein grafts in middle-sized mammals. *Int J Artif Organs.* 2024 Mar;47(3):190-197.

3. Hayasaka M, Kokudo T, Kaneko J, Chiyoda T, Nakamura A, Itoh M, Endo K, Nakayama K, Hasegawa K. Three-Dimensional Bio-Printed Tubular Tissue Using Dermal Fibroblast Cells as a New Tissue-Engineered Vascular Graft for Venous Replacement. *ASAIO J.* 2024 Nov 1;70(11):1008-1014.

2. 学会発表

4. 肝胆膵外科領域における静脈再建に特化した Silk Fibroin 人工血管の開発。金子 順一，日本消化器外科学会総会。2024/07 巻：79 回 ページ：1947

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）

分担研究報告書

H I V感染者における心筋症に関して

研究分担者 四柳 宏 東京大学医科学研究所先端医療感染センター感染症分野

研究要旨 血液凝固因子製剤を使用したH I V感染者の中には心筋症を合併する例もある。当院に通院中の患者を対象に心筋症の合併状況を調べてみた。当院通院中の約 600 例の患者中 5 名に心筋症を認めた。いずれも 50～60 歳台の男性であり、1 名は血液凝固因子製剤による感染者であった。症状に乏しく心電図、心臓超音波検査をスクリーニングで行うことで診断された。心筋症発症前から高血圧を認めた 1 例以外は既知の危険因子はなかった。3 例が DTG/ABC/3TC、1 例が ABC/3TC+RAL で治療されていた。特に ABC/3TC を含むレジメンで治療が行われた患者に対しては心筋症のリスクがある可能性を考えて経過観察を行うことが望ましいと思われた。

共同研究者

菅野芳明 東京大学医科学研究所先端医療感染センター感染症分野

A. 研究目的

HIV 陽性者は陰性者と比べて心筋症発症率が高いとされている。直接的ウイルス感染、免疫反応、薬物毒性など多因子の関与が考えられているが、知見は十分ではない。当院に通院している患者を対象に解析を行った。

B. 研究方法

当院通院中の HIV 感染者の診療録を後方視的に調査した。

（倫理面への配慮）

当施設の倫理委員会を通過した内容（2022-48-1128）に基づいて調査を行った。

C. 研究結果

当院通院中の約 600 名の患者のうち 5 名が心筋症と診断されていた。うち 1 名が血液凝固因子製剤による HIV・HCV 重複感染者であった。5 名はいずれも 50～60 代の男性で、1 例のみ診断前に高血圧症が

あったが他の 4 名（血液凝固因子製剤による感染者を含む）には特に心血管障害の既往はなかった。

心筋症診断時、4 例は ART 下で HIV-RNA 量は検出限界未満であった（3 例が DTG/ABC/3TC、1 例が ABC/3TC+RAL）。

心筋症診断の契機は、2 例は自覚症状（胸部絞扼感、結滞）、他の 2 例では無症状であったが、心電図で認められた心室期外収縮、高血圧症精査目的の心エコーなどの検査が診断の契機であった。BNP の最高値は 19～242 pg/mL と症例間で差があり、また左室駆出率は 25%の高度低下例から、64%と保たれていたが拡張障害を認めた例までであった。

治療はアンギオテンシン受容体拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、 $\alpha\beta$ 受容体遮断薬等で行われ、左室駆出率の改善がみられている症例もある。なお、血液凝固因子製剤による例は DTG/ABC/3TC から DTG/3TC に変更して経過観察している。

D. 考察

HIV 感染者、特に血液凝固因子製剤による感染者では心疾患、特に虚血性心疾患が多いことが最近問題になっている。これは①関節内出血により運動ができないため、肥満、高脂血症、糖尿病などの冠動脈硬化増悪因子が進展しやすい、②HIV そのものにより動脈硬化・大血管の炎症がおこりやすい、などの原因が考えられる。また、ウイルス感染によるサイトカイン(IL-6, TNF- α)の上昇、血管内膜の炎症なども虚血性心疾患の原因となっているとされている。また加齢により自然経過での合併を起こした可能性もある。

HIV 感染症に心筋症を伴うことが知られている。今回の5名中1名は高血圧があった。血液凝固因子製剤による感染者はHCV に合併感染していたが、比較的早期にウイルスの排除が得られたため、HCV が直接の原因である可能性は低い。

Abacavir は心血管イベントを高める可能性があることが指摘されていたが、2011年のメタ解析(AIDS 2011;25:1993-2004)では否定された。しかし2023年の報告(AIDS 2023;37:467-475)ではハザード比1.4で心血管イベントの確率を上昇されることが再び示されている。日本人では過敏性を起こすリスクも低いことから使用される頻度の高かった薬であるが、定期的に心電図のモニターをするなどの注意も必要である。ことに心血管系にリスクの多い血液凝固異常症の患者においては注意が必要だと思われる。

E. 結論

HIV 感染者の心筋症について知見をまとめた。自覚症状に乏しいため、心電図などの検査が必要である。Abacavir の長期使用例では注意が必要である可能性がある。

F. 健康危険情報

以上の通り Abacavir の長期使用者では心筋症の合併の可能性を考えること

が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

菅野芳明、古賀道子、松下清香、安達英輔、四柳宏 HIV 感染者に発症した心筋症5例の検討 第73回日本感染症学会東日本地方会学術集会 2024年10月東京都

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特になし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
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外科治療の標準化に関する研究

長谷川康 慶應義塾大学医学部外科学（一般・消化器）専任講師

研究要旨

血友病に対する血液製剤治療で HIV および HCV に感染し、非代償性肝硬変へ進行した患者 2 名に対し、平成 29 年（症例①）および令和 4 年（症例②）に脳死肝移植を施行した。症例①は術後 8 年が経過し、肝機能は良好で、社会復帰後も外来で免疫抑制療法を継続している。一方、症例②は術後 3 か月で移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）を発症し、化学療法を行ったが、発症から 3 か月で死亡した。

また、本班会議では、肝移植に加え、外科治療へつなげる方策についても議論を行った。

A. 研究目的

HIV および HCV に重複感染した血友病患者では、高齢化に伴い肝細胞癌以外の悪性腫瘍や非代償性肝硬変の発生が増加している。しかし、血液製剤による感染歴や凝固異常のため、標準的外科治療の実施が困難な症例も多い。本研究は、脳死肝移植を含む外科的治療の適応および診療ガイドの実効性を、臨床データに基づき評価し、今後の標準治療確立に資することを目的とする。

B. 研究方法

血友病に対する血液製剤治療に起因する HIV/HCV 重複感染および非代償性肝硬変を有する 2 症例を対象に、平成 29 年および令和 4 年に脳死肝移植を施行した臨床経過を後方視的に検討した。

（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

症例①（H29 年施行）は、術後 8 年を経過し、肝機能は良好、社会復帰を果たし、外来にて免疫抑制療法を継続中である。症

例②（R4 年施行）は、移植後 3 か月で移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）を発症し、化学療法を行ったが、発症から 3 か月で死亡した。全国 6 症例の解析では、免疫抑制・抗ウイルス治療を含めた共通プロトコルにより、短期的には良好な移植成績が得られているが、中長期のリスク評価が今後の課題と考えられる。

D. 考察

血友病を背景とした重複感染症例における脳死肝移植は、適切な周術期管理と感染症コントロールが確立できれば、有効な治療選択肢となり得る。症例①の長期生存は、統一されたプロトコルの有効性を示唆する。一方で、症例②の PTLD 発症は、免疫抑制療法のリスク管理の重要性を浮き彫りにした。今後、肝移植適応基準や周術期プロトコルのさらなる精緻化に加え、HIV/HCV 重複感染患者特有のリスクに即した外科診療ガイドの実装と評価が求められる。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染を有する血友病患者に対する脳死肝移植は、適切な治療体制と診療ガイドの運用により、一定の治療成績を得ることが可能である。本研究は、重複感染患者における外科的治療の可能性

と課題を明らかにし、今後の標準化と実地導入に向けた基盤データを提供するものである。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究

研究分担者 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 上村 悠

研究要旨

国立国際医療研究センターに通院する HIV 感染血友病患者における全身麻酔手術例について調査をした。

共同研究者

なし

A. 研究目的

HIV感染血友病患者は、血友病、HIV感染症、慢性C型肝炎などの複数の病態が重なる。血友病、HIV感染症治療の進歩により、患者の生命予後は延び、血友病患者、HIV感染者の高齢化が問題となっている。HIV感染血友病患者においても同様のことが起きており、加齢に伴い非エイズ癌の合併やその他の疾患による外科手術の必要度が増加する可能性がある。直接作用型抗ウイルス薬の登場により本邦のHIV感染血友病患者のC型肝炎ウイルスはほぼ全例で排除されているが、排除前に肝硬変へと進展している例が多く、依然肝細胞癌発症のリスクがある。

当センターでのHIV/HCV重複感染者における外科診療の実態について調査を行った。

B. 研究方法

国立国際医療研究センターに通院するHIV/HCV重複感染薬害エイズ患者を対象とした。2019年1月1日から2023年12月31日までに、当センターで行った全身麻酔手術例について、診療録を用いて、後ろ向きに情報収集した。

(倫理面への配慮)

後ろ向きの非介入な解析であり参加者に不利益はないと考えた。プライバシーに配慮をしてデータを取り扱った。

C. 研究結果

期間中に合計5例の全身麻酔手術を認めた。血友病Aが4例、血友病Bだった。40代が4例、60代が1例だった。

1例のみCD4数が200/ μ Lだったが、それ以外ではCD4数は300/ μ Lであり、HIVウイルス量は5例とも検出未満だった。術前の血小

板数は、1例で4万/ μ L台、と少ない患者が含まれていた。肝硬変例は3例認めた。

手術対象となった疾患と術式はそれぞれ、不安定狭心症・CABG、胆石性急性胆嚢炎・腹腔鏡下胆のう摘出術、肝細胞癌・腹腔鏡下肝部分切除術、精巣癌・精巣摘出術、脾梗塞・脾摘出術だった。

D. 考察

本調査では5例/5年間の全身麻酔手術例を認めた。当センターでは約75例の患者が通院するが、約1例/年のペースで全身麻酔手術が行われていることが判明した。CD4数が低値の症例、血小板数が低値の症例、肝硬変例などを認めた。いずれの症例も手術は問題なく終了し、出血量は通常と比較し多いことはなかった。HIV感染症や血友病に関連した術中、術後の合併症を認めなかった。

E. 結論

当センターのHIV感染血友病において、一定数の全身麻酔手術例があることがわかった。特に手術で問題は生じていなかった。

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 38 回 日本エイズ学会学術集会・総
会 ランチョンセミナー1 時代とともに変
わりゆく HIV感染合併血友病患者の問題点
とその対策

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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）

分担研究報告書

琉球大学病院における肝移植の特徴と成績

研究分担者 高槻 光寿

琉球大学大学院 医学研究科 教授

研究要旨

琉球大学病院は島嶼県である沖縄で唯一の特定機能病院であるが、肝移植の導入は遅れていた。2020年（令和2年）3月より生体肝移植を開始し、令和6年度末までに38例の移植手術を行った。成人例33例、15才未満の小児例5例であり、適応疾患はアルコール性肝硬変が最多であった（13例、34%）。38例中31例生存中であるが（82%）、7例を様々な原因で失った。また、離島出身の症例のフォロー中に難治性の拒絶反応を発症するなど、島嶼県ならではの困難さも経験している。今後は、生体ドナーの負担を軽減するべく脳死肝移植施設認定をめざす。

協同研究者：前城達次（琉球大学消化器内科）

大野慎一郎（同消化器・腫瘍外科）

A. 研究目的

沖縄県は宮古八重山諸島をはじめとする多くの離島を有する島嶼県である。しかも沖縄本島もいわゆる本土からは遠く、最短で2時間程度の航空移動となる極めて特殊な環境にある県であるといえる。一方、2024年6月時点で人口約146万人と、九州では福岡、熊本、鹿児島に次いで多く、肝不全や肝癌で肝移植適応となる症例も相当数いたが、1998年に一部、2004年に多くの疾患が保険適用となってからも長らく導入されず、琉球大学病院では2019年の時点で77例の患者を本土に搬送して肝移植を行っていた。病院で体制を整え、2020年3月に生体肝移植を開始、以後令和6年度末までに38例の症例を経験した。琉球大学病院で施行されたこれらの症例を後方視的に解析し、その特徴と成績を明らかにする。

B. 研究方法

琉球大学病院で2020年3月より2025

年3月までに施行された38例の生体肝移植の成績について、後方視的に検討した。（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

38例に肝移植を行い、全て生体肝移植症例であった。レシピエントは年齢中央値46（1-67）、男性14例/女性24例、原疾患はアルコール性肝硬変13例（34.2%）と最多で、原発性胆汁性胆管炎（PBC）（6）、胆道閉鎖症（BA）（4）、原因不明の肝硬変（3）、劇症肝不全（2）、HBV/HCC（1）、原発性硬化性胆管炎（PSC）（1）、自己免疫性肝炎（AIH）（1）、PBC/AIH（1）、多発肝嚢胞（1）、アラジール症候群（1）、肝芽腫（1）、Met-ALD（1）、MASH（1）、

であった。術前の MELD スコアは 15 (5-35)、グラフトは拡大左葉 (21)、右葉 (9)、左葉 (3)、後区域 (3)、外側区域 (2)、であり、グラフト重量/レシピエント標準肝容積比は 38.4% (24.0-78.1) であった。血液型は一致 (25)、適合 (4)、不適合 (9) であり、不適合症例は全例術 2 週間前にリツキシマブを投与した。38 例中 31 例生存 (81.6%)、7 例を失った。死因は感染症 (4)、肝不全 (1)、消化管出血 (1)、肝芽腫再発 (1) であり、後区域グラフトの 3 例は術前高度サルコペニアや甲状腺クリーゼ合併肝不全、高 MELD 症例などハイリスク症例に行われ、全例死亡した。

ドナーは年齢中央値 42 (20-66)、男性 21 例/女性 17 例、グラフト重量は 396 g (176-778) で残肝率 (グラフト重量/ドナー標準肝容積) は 67.3% (30.2-89.1) であった。同種血輸血を要した症例はなく、術後合併症で Clavien-Dindo III 以上の合併症を 1 例 (2.6%、胆汁漏れに対し内視鏡的経胃ドレナージ) に認めたが、その症例を含めて全例完全社会復帰している。

D. 考察

沖縄県において臓器移植は従来より腎移植のみが行われ、肝移植は 2004 年に成人の多くの疾患に保険適用が拡大されて以降も 2020 年まで導入・定着されることはなく、多くの症例が本土に搬送されていた。琉球大学病院では各診療科および看護部などの全面的なバックアップのもと、2020 年 3 月に 1 例目を行い、徐々に症例が増加し、2025 年 3 月現在、月 1 例程度のペースで症例を積み重ねてきている。適応は世界および本邦と同様にアルコール性肝硬変が最多であるが、PBC が比較的多いのが沖縄の特徴かもしれない。HCV 症例はなく、HCC も現在のところ 1 例のみであった。成績は概ね他施設と同等と思われるが、死亡例 7 例中 3 例にハイリスク症例に後区域グラフトを用いた症例、また 1 例は肝芽腫の早期再発によるもので

あった。手術や周術期管理は確立されたものをフォローできているが、適応の判断に問題があるかもしれない。

また、離島の症例で定期的な受診が難しく、診療所での採血や FAX でのデータチェックを余儀なくされ、しばらく連絡が途絶えたのちに総ビリルビン 5 mg/dL を超える黄疸を発症し、搬送後に行った肝生検で高度拒絶～抗体関連拒絶が疑われ、サイモグロブリンまで使用してなんとか減黄できた症例も経験した。本症例はビリルビンは正常化したがトランスアミナーゼや胆道系酵素は高値が続いており、厳重な経過観察を要する状況で、やはり離島を多くかかえる沖縄ならではの問題であると認識した。

今後は脳死肝移植施設の認定を目指す、これら特有の問題を明らかにし、さらに成績改善すべきと考えている。

E. 結論

琉球大学病院で生体肝移植を導入し、ほぼ定着できているが、さらなる成績改善を目指して適応判断と手術、周術期管理を洗練していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hara T, Soyama A, Matsushima H, Hamada T, Kinoshita A, Imamura H, Yamashita M, Satoh A, Migita K, Kawaguchi Y, Adachi T, **Takatsuki M**, Eguchi S. Arterial Reconstruction Using the Right Gastroepiploic Artery in Living Donor Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Ann Transplant.* 2025;30:e946135.
2. Arakaki S, Takenaka S, Sasaki K, Kitaguchi D, Hasegawa H, Takeshita N,

Takatsuki M. Ito M. Artificial Intelligence in Minimally Invasive Surgery: Current State and Future Challenges. JMA J. 2025;8:86-90.

3. Hayashi Y, Gohda Y, Kataoka A, Ishimaru K, Otani K, Kiyomatsu T, Kinjo T, **Takatsuki M.** Yano H. Single-incision laparoscopic surgery for benign multicystic mesothelioma of the peritoneum in a young man: A case report. Asian J Endosc Surg. 2024;17:e13319.

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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

我が国の肝硬変患者の生命予後に関する文献的考察

研究分担者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 名誉院長

研究要旨 我が国の肝硬変患者の生命予後に関して、本研究班の研究分担者である八橋が、かかわった3つの研究成果について文献的考察をおこなった。

Child-Pugh (C-P) 分類別のCでの、3年目の累積生存率は30.7% (単独施設)、37.3% (多施設)、28.9% (多施設) であり、C-P分類Cの患者では外来通院患者、入院患者ともに、患者の生命予後は不良である。

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

慢性肝炎、肝硬変からの肝発癌の発生頻度、肝癌患者の年間診断症例数、肝癌患者の生命予後など、肝癌に関する疫学研究は国内外から多数報告されているが、肝硬変患者を対象とした疫学研究は限定的であり、肝硬変患者数、肝硬変の病期の進展状況、肝硬変患者の生命予後についての参考論文は極めて少ない。我が国の肝硬変患者の生命予後を明らかにする目的で文献的考察をおこなった。

B. 研究方法

我が国の肝硬変患者の生命予後に関して、本研究班の研究分担者である八橋が、かかわった3つの研究成果について文献的考察をおこなった。

C. 研究結果

C-1. 単独施設での検討

国の肝障害の身体障害認定の基準の見直しを検討する為に、厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）の研究として、肝硬変患者の生命予後の検討がおこなわれた¹⁾。対象は2009年10月1日から2010年9月30日までの期間に国立病院機構長崎医療センターの外来通院している肝硬変患者267例である。男性の頻度は52.1%、年齢の中央値は64歳、肝

癌合併例の頻度は21.0%、登録時のC-P分類Aは78.7%、C-P分類Bは17.2%、C-P分類Cは4.1%である。観察期間は平均3.5年、観察期間中の死亡例は13.9%である。対象例全体の累積生存率は1年目95.8%、2年目91.8%、3年目87.3%、C-P分類別の3年目の累積生存率C-P分類A 93.5%、C-P分類B 71.0%、C-P分類C 30.7%であった。肝硬変患者の総死亡に寄与する独立因子は①C-P分類、②血清Na値、③肝癌の有無、④HBs抗原の有無の4因子と報告された¹⁾。従来、国の肝障害の身体障害認定の基準はC-P分類C以上（Child-Pugh score 10点以上）を対象としていたが、この報告結果をもってChild-Pugh分類B以上（Child-Pugh score 7点以上）の例を非代償性肝硬変と判定し、国の肝障害の身体障害認定の対象とすることになった。

C-2. 多施設での検討（25病院）

国立病院機構肝疾患ネットワーク参加25病院で、2011年から1年間、外来通院している444名の肝硬変患者を対象として生命予後が検討された²⁾。対象の背景として、男性は59%、平均年齢69歳、肝癌合併例の頻度は47%、C-P分類A、B、Cの患者の比率は68%、25%、7%であった。肝障害の原因として、C型肝炎ウイルス感染63%、B型肝炎ウイルス感染13%、ア

ルコール 16%であった。C-P 分類 A、B、C の患者の 1 年および 5 年の累積生存率は 90%、61%、78%と 42%、65%、25%であった。ALBI grade1、2、3 の患者の 1 年および 5 年の累積生存率は、98%と 80%、91%と 56%、58%と 23%であった。死亡リスクの増加に関連する独立因子は、肝硬変の分類 (C-P 分類と ALBI grade)、年齢、肝臓がんの有無、未治療の食道静脈瘤の有無であった²⁾。この検討結果から、改めて C-P 分類 C の肝硬変患者の生命予後は不良であること、未治療の食道静脈瘤は生命予後不良因子であること、また肝硬変の予後を予測するための ALBI grade を評価することは有用であること、などが確認された²⁾。

C-3. 大規模管理データベース下での検討 (372 病院、57769 名)

大規模な管理データベースを用いて日本の臨床現場における 372 の病院の 57769 名の肝硬変入院患者の生命予後について報告されている³⁾。対象は 2011 年 1 月から 2018 年 9 月までの期間に肝硬変の病名で入院した患者である。男性の頻度は 58.8%、平均年齢は 69.2 歳、肝癌合併例の頻度は 47%、C-P 分類 A、B、C の患者の比率は 32.9%、37.1%、30.1%であった。肝障害の原因として C 型肝炎ウイルス感染は 25.6%、B 型肝炎ウイルス感染は 7.3%、アルコールは 20.2%、その他は 44.7%であった。C-P 分類による肝硬変入院患者の 1 年および 3 年の累積生存率は C-P 分類 A、B、C でそれぞれ 90.2%と 75.3%、73.5%と 53.9%、41.9%と 28.9%であった³⁾。これまでの報告と比較して、この大規模研究 C-P 分類 A の入院患者の生命予後が低い理由は、肝硬変入院患者に限定されていたという事実に起因している可能性が考えられるも、依然として C-P 分類 C の入院患者の生命予後は不良であり、その 70%以上が初回入院から 3 年以内に死亡していた。この研究では腹水の有無別でも生命予後の検討がおこなわれた。腹水のある肝硬変入院患者の生命予後は不良であり、1 年および 3 年の累積生存率は、51.9%と 36.3%であったが、腹水のない肝硬変入院患者では 83.2%と 67.0%であった³⁾。腹水のある肝硬変入院患者の約 60%は、初回入院から 3 年以内に死亡

していた。これらの結果は、全体的な傾向として先行研究とほぼ一致しており、腹水のある入院患者の予後は不良で、1 年生存率と 5 年生存率はそれぞれ 45%-82%、22%-57%と報告されている。改めて、入院加療を要する腹水有の肝硬変患者の生命予後は不良であることを報告した³⁾。

D. 考察

Child-Pugh (C-P) 分類別の C での、3 年目の累積生存率は 30.7% (単独施設)、37.3% (多施設)、28.9% (多施設) であり、C-P 分類 C の患者では外来通院患者、入院患者ともに、患者の生命予後は不良である。

(参考文献)

- 1) 八橋 弘. Child-Pugh 分類別肝硬変患者の生命予後の検討、厚生労働科学研究費補助金 (障害者対策総合研究事業) 分担研究報告書. 2015 年
- 2) Yamana H, Imai S, Yamasaki K, et al. Prognosis of patients with liver cirrhosis: a multi-center retrospective observational study. *Hepatol Res.* 2021; 51:1196–206.
- 3) Yatsuhashi H, Sano H, Hirano T, Shibasaki Y. Real-world hospital mortality of liver cirrhosis inpatients in Japan: a large-scale cohort study using a medical claims database: prognosis of liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2021;51(6):682–693.

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

なし。

G. 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患者の全国調査
分担研究者 日高 匡章
島根大学医学部 消化器・総合外科 教授

研究要旨

HCV単独感染およびHCV/HIV重複感染患者におけるmiRNA発現と肝線維化、免疫細胞サブセットの関連を、日本およびイタリアの肝移植患者検体を用いて検討した。miRNA-101、122、29aはいずれも感染により抑制され、特にmiRNA-29aは重複感染例で有意に低下した。民族間に発現差は認められなかった。CD4優位群では線維化マーカーや免疫細胞の発現が高く、CD8優位群では線維化は抑制されていた。本研究は、HCV/HIV重複感染におけるmiRNAと免疫環境の相互作用が病態進展に関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

HIV/HCV重複感染は、肝線維化の進行を加速し、予後に悪影響を及ぼすことが知られているが、その病態メカニズムには未解明な点が多い。特に、ウイルスが宿主細胞のmiRNA経路に与える影響や、それが民族差によって異なるかについての検証は行われていない。本研究では、東洋および西洋のHCV単独感染患者およびHCV/HIV重複感染患者の肝切除・肝移植標本を用いて、肝線維化関連miRNAの発現とリンパ球サブセット（CD4/CD8, CD11c, CD20）との関連性を検討した。

B. 研究方法

2000～2013年にかけて、イタリア・ウディネ大学病院および日本・長崎大学病院で肝移植を受けた患者のうち、HCV単独感染およびHCV/HIV重複感染患者計48例（東洋22例、西洋26例）を対象とした。肝摘出標本から抽出したFFPE組織を用い、miRNA-101、miRNA-122、miRNA-29aの発現をリアルタイムPCR法にて解析。さらに15例において、免疫染色によりCD4/CD8、 α SMA、LGALS3BP、CD11c、CD20の陽性細胞数と面積を定量的に評価した。倫理審査は両大学で承認を得た後、研究を行った。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、データ収集に際

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

HCV感染によりmiRNA-101、miRNA-122、miRNA-29aの発現が抑制され、特にHCV/HIV重複感染ではmiRNA-29aの発現低下が顕著であった。これらのmiRNAの抑制は線維化の促進と関連し、HIVの肝線維化促進作用が示唆された。一方、miRNA発現には民族差は認められなかった。

免疫染色では、CD4優位群（CD4/CD8比 ≥ 1.0 ）とCD8優位群（比 < 1.0 ）に分類。CD4優位群では線維化マーカーである α SMAおよびLGALS3BPの陽性細胞が有意に多く、線維化が進行していた。CD11cおよびCD20陽性細胞もCD4優位群で有意に多かった。CD8優位群ではプロトロンビン時間（PT-INR）の悪化がみられたが、線維化面積はむしろ少なかった。

D. 考察

miRNAの発現抑制、特にmiRNA-29aの低下は、HIVの肝内での線維化促進作用を支持する所見であり、HIVが肝星細胞やCD4陽性T細胞を介して直接的に線維化を誘導する可能性がある。また、miRNA発現に民族差は認められず、HCVやHIVによる宿主細胞miRNA経路への影響において東洋人と西洋人に差異はなかった。

CD4/CD8比による免疫環境の違いは、肝線

維化の病理像に影響を及ぼしていた。CD4 優位群では免疫細胞の活性化とともに線維化が強く進行しており、CD8 優位群では免疫応答が低下し線維化は抑制されていた。この結果は、HCV/HIV 重複感染の進展において免疫環境の多様性が病態に影響を及ぼす可能性を示唆する。

HCV は miRNA-101、miRNA-122、miRNA-29a の抑制を介して線維化を誘導し、HIV との重複感染ではこの抑制がさらに強まることにより、病態が進行する。一方で、miRNA 発現には民族的な違いは認められなかった。今後は、より多くの症例において miRNA と免疫環境の相互作用を精査し、miRNA を治療標的とした新たな肝線維化制御戦略の構築が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi K, Ozawa E, Miyaaki H, Hara T, Soyama A, **Hidaka M**, Eguchi S, Nakao K. Fully-Covered Self-Expandable Metal Stent for Hepaticojejunostomy Anastomotic Stricture After Living Donor Liver Transplantation: A Case Series Transplant Proc. 2024 Sep;56(7):1593-1597.

2. 学会発表

1. 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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書
血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究
研究分担者 横尾 英樹

研究要旨 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ている。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（Takatsuki, Eguchi et al. J Gastrointest Oncol. 2021）、非感染者との予後より低下の可能性がある。今回の研究班では「外科治療診療ガイド」をブロック拠点病院で遂行できるかを検討する。具体的にはブロック拠点病院の外科医に分担研究者として参画して頂き、手術適応症例でのガイドを用いた標準外科手術の可否、問題点を検討する。

共同研究者

今井浩二、高橋裕之（所属）旭川医科大学外科学講座肝胆膵・移植外科学分野

A. 研究目的

前指定研究班で作成した「診療ガイド」を用いてブロック拠点病院を中心に、標準的な外科治療を施行の可能性を検討する。我々の先行研究では肝細胞癌に対する治療において、ガイドラインに沿った治療が施行された症例は全体の約 30%であり、出血の懸念の為に治療が手控えられていた。

その対策の為に「診療ガイド」を作成したため、本研究班では「診療ガイド」を用いた標準治療実践のためブロック拠点病院の外科医にも分担研究者となって頂き、当該患者手術の施行を検討する。また、その手術成績をデータ化し NCD データと比較することにより評価する。

B. 研究方法

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の実効性研究（倫理面への配慮）

C. 研究結果

HIV 感染者に対する多発転移性肝癌の手術を行った。経過は良好で現在経過観察中である。

D. 考察

血友病や重複感染のため標準治療を享受できなかった患者の予後延長に資するのではないかと考える。

E. 結論

HCV 治療が奏功した HIV/HCV 重複感染患者の肝機能は耐術可能で安全に標準的手術が施行可能であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
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外科治療の標準化に関する研究

研究分担者 稲垣 冬樹 国立国際医療センター 肝胆膵外科・診療科長

研究要旨

HIV/HCV 重複感染者に対する外科診療、手術療法の検討をおこなうために、2012 年から 2019 年の間に、当院で消化器癌に対する外科手術をおこなった HIV 感染者に関するデータベースを作成して、その短期成績を検討した。HIV/HCV 重複感染者の手術成績と比較検討したが、大きな違いは認めなかった。

A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染者に対する外科診療、手術療法の検討をおこない、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化を目指す。

B. 研究方法

当院で消化器癌に対する外科手術をおこなった HIV 感染者に関するデータベースを作成して、その短期成績を検討した。また HIV/HCV 重複感染者との比較検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

収集する被験者の個人情報を含むデータは、電子カルテから電子症例報告書に個人情報を含めない情報を転記する。被験者識別コードはカルテIDとの規則性を有さない番号を使用する。また、被験者個人を識別するための匿名化対応表は、セキュリティの厳重な部屋に保管することにより、情報の漏洩に対する安全対策を講じる。研究結果の報告、発表に関しては個人を特定される形では公表しない。

C. 研究結果

2012 年から 2019 年に当院において消化器癌に対して手術を受けた HIV 感染者 32 例のデータを収集した。そのうち HIV/HCV 重複感染患者は 7 例であった。手術術式は膵頭十二指腸切除術や食道切

除術から人工肛門造設術まで多岐にわたっていた。Clavien-Dindo 分類 Grade IIIa 以上の合併症を 4 例に認めたが、そのうち HIV/HCV 重複感染患者は 1 例であり、有意差は認めなかった。

D. 考察

今回の検討では、HIV/HCV 重複感染者と HIV 感染者の手術短期成績に関しては大きな違いは見られなかったが、症例数が限られていたため、さらに症例を集積して比較検討をおこなう必要がある。

E. 結論

次年度は 2020 年から 2024 年までの間に当院で消化器癌に対する外科手術をおこなった HIV 感染者に関するデータも収集して、併せて検討をおこなう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
 該当なし
2. 実用新案登録
 該当なし
3. その他
 該当なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
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外科治療の標準化に関する研究
— 当院での血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する抗 HCV 治療の現状 —

研究分担者 阪森 亮太郎 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科・科長

研究要旨 抗 HCV 治療薬の進歩により、これまで難治とされていた肝線維化進展例においても HCV 排除が得られるようになった。HCV 単独感染例では HCV 排除により肝線維化や肝予備能の改善が期待できることが知られているが、HCV 単独感染よりも肝線維化進展が早い HIV/HCV 重複感染例における HCV 排除後の肝線維化マーカーや肝予備能の推移について、長期観察症例から検討した。

A. 研究目的

抗 HCV 治療薬の進歩により、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者においても HCV 排除が得られるようになった。一般的に HCV 排除 (SVR) により肝線維化や肝予備能の改善が期待されるが、そのような恩恵を享受できない症例も存在することが知られている。特に HIV/HCV 重複感染例は HCV 単独感染例に比べて肝線維化などの病態進展が早いことが知られている。また HIV/HCV 重複感染例における SVR 後の肝線維化や肝予備能の変化についての報告は少ない。そこで当院通院中の血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の HCV 治療の現状とその後の長期経過後の現状について検討した。

B. 研究方法

2024 年 1 月～12 月までに当院消化器内科に受診歴のある血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者を対象に、抗 HCV 治療開始時の患者背景や、抗 HCV 治療後の肝予備能や肝線維化マーカーの推移について解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究で収集する研究対象者の個人情報を含むデータは、症例登録時に指名等の

個人情報を削除して、研究用の識別コードを付与し、研究対象者を識別するための表を作成した。研究対象者を識別するための表は自機関で個人情報管理責任者が厳重に保管した。

C. 研究結果

対象になったのは 33 例。そのうち、抗 HCV 治療の詳細が不明であったのが 1 例、HCV 抗体陽性・HCV RNA 陰性で抗 HCV 治療歴がないことから既往感染と考えられたのが 2 例であり、残り 30 例を対象に抗 HCV 治療開始時の背景を評価した。

解析対象の 30 例全例が抗 HCV 治療により SVR が得られていた。うち 14 例が IFN 治療、16 例が DAA 治療により SVR が得られていた。全例の治療開始時の年齢は中央値 41 歳であり、IFN 群は 35 歳、DAA 群は 43 歳であった。初回治療で SVR が得られたのは、IFN 群で 6 例、DAA 群で 3 例であり、再治療により SVR が得られたのは IFN 群で 4 例、DAA 群で 13 例、不明が全体で 4 例であった。治療開始時の FIB4-index は、IFN 群で 1.50 (0.62-5.56)、DAA 群で 2.94 (1.16-6.73) であり、DAA 群において有意に高値であり、IFN 群に比べ肝線維化進展群が多いことが示唆された。一部、飲酒症例や肝細胞癌

治療例などにおいて、ウイルス排除後に FIB4-index の上昇を来した症例を認めた。また治療後の直近においても FIB4-index が 2.67 を超える肝線維化進展が疑われる症例が 8 例、うち 4 例は 3.25 を超えていた。肝予備能として Child-Pugh score (5/6/7/8/不明) は、IFN 群で 3/2/1/1/7、DAA 群で 11/1/4/0/0 であり、また mALBI grade (1/2a/2b/3/不明) は IFN 群で 6/3/2/0/3、DAA 群で 7/6/2/1/0 であった。

治療開始からの直近までの経過年数は全体で 9.5 (6-23.9) 年、IFN 群で 18.8 (10.9-23.9) 年、DAA 群で 8.9 (6-9.6) 年であった。直近の検査結果から得られた FIB4-index は 1.67 (0.72-5.56) であり、治療前に比し有意に低下していた (p=0.03, Wilcoxon signed-rank sum test)。FIB4-index が 2.67 以上であったのは、治療前が 11 例であったが、直近では 8 例に減っていた。Child-Pugh score (5/6/7/8/不明) は、治療前が 14/3/5/1/8 であったのが、直近で 18/6/1/0/5 に、また mALBI grade (1/2a/2b/3/不明) は、治療前が 13/9/4/1/3 であったのが、直近で 22/4/2/0/2 に推移し、いずれも改善している傾向がみられた。

30 例中死亡症例は 3 例であり、死因は脳出血が 2 例、肝細胞癌が 1 例であった。また 1 例に肝移植が実施された。最終受診時において FIB4-index や画像検査から、15 例が肝硬変である可能性が疑われた。

D. 考察

2024 年 4 月～12 月までに当院消化器内科を受診した血液製剤による HIV/HCV 重複感染症例は 33 例で、既往感染が疑われたのが 2 例、HCV に対する抗 HCV 治療を行われたのが 30 例であり、全例 SVR が得られていた。

SVR 後の推移として、FIB4-index で示される肝線維化は有意に改善していた。一

部、治療後に FIB4-index の上昇を認めしたが、飲酒や肝細胞癌治療によると考えられた。また対象症例の加齢による影響もあると考えられる。肝機能については、Child-Pugh score や mALBI score で示される肝予備能が比較的保たれている症例が SVR 後に増加しており、HCV 排除による肝予備能改善が期待できることが示された。この肝線維化や肝予備能の改善効果が HCV 単独感染例と同等に期待できるのかどうかについては、直接的な比較をしていないこと、症例数が少ないことから、明らかではない。また HCV 排除が生命予後に寄与したかどうかについても、対照群がないことから明らかではないが、HCV 排除が得られなければ肝線維化の進展や肝予備能の悪化が予想される集団であることから、HCV 排除が予後に寄与していると判断するのが妥当であると考えられる。

SVR 後においても肝線維化が完全に消失するわけではなく、SVR 後の経過においても肝発癌症例が存在すること、また肝移植を要した症例も存在したことから、HCV 排除は HIV/HCV 重複感染患者において肝疾患進展を完全に制御できるものではないと考えられる。SVR 後の長期観察後においても肝線維化が進展した症例が存在することから、今後の慎重な経過観察が必要であると考えられる。

本検討では抗 HCV 治療開始から中央値 9.5 年が経過した後においても当科に通院していた患者を対象としており、2023 年までに転医になった症例や、通院継続が困難になった症例、死亡症例が除外されていることから、解析症例にバイアスが生じている点は無視することのできない limitation である。

E. 結論

当院では血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の全てにおいて、抗 HCV 治療により SVR が得られた。HCV 排除により肝線維化や肝予備能の改善が得られて

おり、生命予後に寄与している可能性が考えられる。一方、SVR 後の長期経過後において、肝細胞癌や肝不全など肝疾患関連死につながる肝関連合併症がみられたことから、SVR 後においても厳重な経過観察を継続する必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）

分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究

分担研究名：広島大学病院通院患者における肝疾患の現状

研究分担者 藤井 輝久 広島大学 病院輸血部

研究要旨 広島大学病院通院中の HCV 感染（既往も含む）血友病患者を、HIV 感染の有無により 2 群に分け、その差異を明らかにすることを本研究の目的とした。データはカルテより抽出された。2023 年度下半期から 2024 年末までの HIV/HCV 共感染患者（以下、薬害）は 18 人、対照群の非 HIV 感染患者は 21 人であり、全例 40 代以上で HCV 感染は寛解・治癒の状態であった。検査値や年齢に両群間に差は認められなかったが、パラメーターで唯一、自然治癒率に差がある傾向を認めた。両群の差違を統計学的有意差を持って証明するために、今後は過去の症例に遡って、症例数を増やして検討する必要があると結論づけた。

共同研究者

山崎尚也、（広島大学病院輸血部）

A. 研究目的

輸入非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染した血友病患者は、ほぼ全例 HCV の重複感染がある。非 HIV 感染 HCV 感染血友病患者に比べ、肝線維化の進行が早いことは知られているが、ウイルス排除後の肝癌発生リスクや肝線維化の進行にも差があるかなど、まだ明らかにされていない点も多い。そのため、本研究では本院通院中の患者において、その現状をまとめ、非 HIV 感染血友病患者と比較し、その差異を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象患者のカルテより、データを抽出してまとめた。データとした項目は、年齢、HCV 感染の状況（最近の肝機能検査結果、既往であればその治療法、肝硬変の有無など）、HIV 感染症の状況（エイズ発病の有無、CD4 数、治療薬など）、血友病の状況（重症度、治療薬及びレジメンなど）。

（倫理面への配慮）

本研究は、以前から行われている厚生労働省受託事業「血液凝固異常症全国調査」のデータ項目と同一であり、「血液凝固異常症全国調査」については、既に本学の倫理委員会

にて承認を得ている。なお、本報告書におけるデータ開示以外は、学会や論文発表をしておらず、これをもって倫理面への配慮とした。

C. 研究結果

2023 年下半期薬害検査入院受検者を含む 2024 年の通院患者において、HIV/HCV 共感染患者（以下、薬害）は 18 人であった（表 1）。全例年齢が 40 代以上であった。同年代の非 HIV 感染・HCV 既感染血友病患者（以下、非薬害）21 人についても表 2 に示す。両群とも全例 HCV 感染は、寛解・治癒していた。各 1 例ずつ LC 症例が見られ、さらに HCC を合併していた。2024 年の死亡例は非薬害患者であり、薬害患者は、手術及び腫瘍放射線療法により HCC は再び寛解状態となった。HCV 治療と LC の発生には両群とも関連は見いだせなかった。自然治癒例は、薬害群で 18 人中 4 人(22.2%)、非薬害群が 21 人 6 人(28.6%)と非薬害群の方が多い傾向にあった。

D. 考察

この度、本院の HCV 感染（既往も含む）血友病患者について、HIV 感染の有無別で両群を比較した。輸入血液凝固因子製剤の加

熱処理が承認され、それらの製剤が販売されたのは 1985 年である。そのためか HCV 感染例は全例 40 歳以上であった。しかし、非薬害群において軽症患者や製剤投与を控えていたとする患者の中に HCV 抗体陰性者が数人認められた。高齢者の場合 HCV が自然治癒後 30 年以上経過したため、抗体が陰性化することもあるかも知れないが、免疫能低下がある薬害群において、治療又は自然に治癒した例では全例抗体が残存していた。このことから推測すると、現時点で HCV 抗体陰性は「未感染」と判断し、本研究の比較対象から除外した。もしそれらの中に「自然治癒」したケースがあれば、両群間の自然治癒率は、統計学的に差が生じるかも知れない。その他のパラメーターにおいて、両群にほとんど差がなかった。今後は過去の死亡例なども集積の上、あらためて統計学手法を用いて両群の差違を検討していくつもりである。

なし

3. その他

なし

E. 結論

広島大学病院における HCV 感染（既往も含む）血友病患者を、薬害群と非薬害群に分けて比較検討した。両群で自然治癒率にわずかな差を認めたが、それ以外の検査値やパラメーターに差違は認めなかった。

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

表 1 HIV/HCV 共感染患者の肝機能

年齢 (歳)	Type	重症度	発病	VL (c/ml)	CD4 (μ l)	PLT ($\times 10^4/\mu$ l)	ALT	Alb (g/dl)	T-Bil	LC* (C-P)	HCV 治療
41	A	Sev	未	<20	989	24.9	27	4.6	0.8	無	自然治癒
42	B	Sev	未	<20	914	25.5	15	4.2	0.6	無	IFN+RBV
47	B	Sev	有	<20	442	14.3	20	4.6	0.6	無	DAA
47	B	Sev	未	<20	831	14.7	14	4.7	0.6	無	IFN+RBV
48	A	Sev	未	<20	992	21.6	41	4.9	1.2	無	DAA
50	A	Sev	未	<20	1344	34.6	80	4.4	0.9	無	自然治癒
51	A	Sev	未	<20	460	22.4	18	NT	0.6	無	DAA
54	A	Sev	未	<20	631	21.0	35	4.0	0.9	無	自然治癒
54	A	Mild	未	<20	533	24.0	27	4.4	0.9	無	IFN+RBV
57	A	Sev	未	<20	997	33.4	19	4.6	1.0	無	DAA
61	A	Sev	未	<20	233	14.7	40	3.8	0.5	無	IFN+RBV
69	A	Sev	有	<20	621	17.1	17	4.3	0.9	有# (A)	DAA
50	A	Sev	未	<20	549	21.9	12	4.2	0.9	無	DAA
58	A	Sev [§]	未	<20	373	18.0	32	4.8	1.9	無	IFN+RBV
58	B	Sev	有	<20	630	13.1	15	4.2	1.5	無	IFN+RBV
60	A	Sev	未	<20	740	20.5	18	4.3	0.9	無	自然治癒
47	A	Sev	未	<20	415	18.7	47	4.5	0.8	NT	DAA
61	A	Sev	未	<20	710	21.4	11	4.6	0.6	無	IFN+RBV
			未	<20						NT	

検査値の数字は期間中複数回測定がある場合はその中央値, NT; not tested, C-P; Child-Pugh 分類
 *腹部エコー又は CT にて診断。 #HCC 合併 §インヒビター保有

表 2 非 HIV 感染/HCV 既感染患者の肝機能

年齢(歳)	Type	重症度	PLT($\times 10^4/\mu\text{l}$)	ALT	Alb (g/dl)	T-Bil	LC*(C-P)	HCV 治療
40	A	Sev	24.9	44	5.0	1.4	無	DAA
42	A	Sev	19.9	23	4.5	0.8	無	IFN+RBV
42	A	Sev	28.3	16	4.5	0.8	無	IFN+RBV
43	A	Mod	25.6	17	4.3	0.6	無	自然治癒
43	A	Sev	20.1	28	4.8	0.7	無	IFN+RBV
43	A	Mild	23.4	19	4.7	0.7	無	DAA
44	A	Sev	25.4	11	4.6	0.9	無	IFN+RBV
44	A	Sev	24.7	34	4.8	1.3	無	IFN+RBV
45	A	Sev	36.3	43	4.7	0.9	無	自然治癒
48	B	Sev	26.1	16	NT	0.5	無	自然治癒
49	A	Sev	26.1	19	NT	0.5	NT	IFN+RBV
50	A	Sev	28.5	24	4.7	1.4	NT	自然治癒
50	A	Sev	21.4	7	4.3	0.6	無	IFN+RBV
54	A	Sev	36.3	31	4.7	0.7	無	自然治癒
55	A	Mod	37.5	12	4.8	1.0	無	DAA
59	A	Sev	18.3	24	4.5	0.6	無	IFN+RBV
63	A	Sev	29.4	19	4.3	0.7	無	自然治癒
72	A	Sev	29.6	9	4.0	0.7	無	DAA
76*	A	Mild	8.9	440	1.9	3.1	NT	IFN
81	A	Mod	11.1	11	3.9	0.8	有#(B)	IFN+RBV
83	A	Mod	20.1	8	3.9	1.0	無	DAA

検査値の数字は期間中の複数回測定がある場合はその中央値, NT; not tested, C-P; Child-Pugh 分類
 *腹部エコー又は CT にて診断。 #HCC 合併。 *2024 年度死亡例。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
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外科治療の標準化に関する研究

研究分担者：南 留美

所属：独立行政法人国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター

研究要旨 本研究班全体の目的は、前指定研究班で作成した「診療ガイド」を用いて標準的な外科治療を施行の可能性を検討することである。当院における手術適例で「診療ガイド」を用いた手術の施行を検討し、その手術成績をデータ化し NCD データと比較することにより評価する。

当院での胸腹部外科領域の手術例は、過去 10 年で 2 例と少数であった。患者の高齢化に伴い、今後手術症例が増えていく可能性がある。当院外科と連携し手術症例に関してはデータ提示が可能になるよう、倫理審査申請等の準備を進めていく予定である。

A. 研究目的

近年、抗 HIV 薬および抗 HCV 薬の進歩により血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の生命予後は改善し長期生存が可能な時代となった。一方、HCV 排除後も肝線維化・肝機能異常が遷延・進行する症例、肝癌が発生する症例が報告されている。HIV 感染に関しても免疫機能改善後も非エイズ関連腫瘍の発生やその他の合併疾患により外科手術が必要な症例が今後増えてくる可能性がある。実際、血液凝固異常症全国調査報告書では HIV 陽性血友病患者において毎年肝臓関連死が報告されている。

本研究全体の R6 年度の目標は

- 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ガイドの実効性研究（令和 6-8 年）
- 2) HIV/HCV 重複感染患者における HCV 治療後の肝機能経過に関する全国調査（令和 6 年）
- 3) 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）（令和 6-8 年）
- 4) 重複感染者の肝機能検査データの蓄積と解析（令和 6-8 年）

九州医療センター免疫感染症内科としては、

- 1) 重複感染者における手術症例の pick up およびデータの提供、2), 4) HIV/HCV 重複感染患者における肝機能データの評価、3) 長崎大学で行われている肝重点検査の推進、が主な目的となる。

B. 研究方法

当院通院中の研究対象者（HIV/HCV 重複感染者）の診療録より臨床データを抽出し収集する。具体的には、HCV 治療の内容、SVR 達成時期、治療前肝機能、治療後肝機能、発癌の有無および時期、肝癌発症例では治療方法および再発の有無、予後について調査票に記入し代表施設である長崎大学医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科に情報を提供する。

外科症例に関しては、過去 10 年の診療録より外科手術が行われた研究対象者（HIV/HCV 重複感染者）を pick up する。

（倫理面への配慮）

本研究においては患者人権とくにプライバシーの保護は重要であり、特に配慮を行った。「HIV/HCV 重複感染患者における HCV 治療後の肝機能経過に関する全国調査」に関しては九州医療センター倫理審査委員会からも研究実施許可が出ている（22OR-24）

C. 研究結果

1) 2015 年~2024 年における当院での HIV/HCV 重複感染者の手術症例は 14 例。整形外科 10 例、消化器外科 2 例、耳鼻科 1 例、眼科 1 例であった。消化器外科の 2 例はともに胆石性胆嚢炎に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術であった。

2) 4) HIV/HCV 重複感染者で抗 HCV 治療終了後経過を終えた症例は 11 例。血液製剤由来 8 例、それ以外 3 例。抗 HCV 治療終了後前例が SVR を達成していた。11 例中肝硬変例は 1 例で SVR 達成 1 年後に静脈瘤 F1→F0 と改善していた。全例で十分な評価が出来ている訳ではないが、評価範囲内ではその他の症例において肝機能低下、門脈圧の亢進を呈した例は無かった。肝癌の発生も認められなかった。

3) 長崎大学で行われている肝重点検査の受診者は、現在 2 名。2024 年の受診者は 1 名だった。

D. 考察

当院の HIV/HCV 重複感染者において観察期間内に肝線維化の進行例、肝臓癌発症例は認められなかった。今後も経過を見ていく必要がある。

胸腹部外科領域の手術例に関しては、過去 10 年で 2 例と少数であった。患者の高齢化に伴い、今後手術症例が増えていく可能性がある。当院外科と連携し手術症例に関してはデータ提示が可能になるよう、倫理審査申請等の準備を進めていく予定である。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染者の手術例は、現在のところ少数であるが、今後手術症例に関してはデータ提示が可能になるよう、準備を進めていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeo Kuwata, Yu Kaku, Shashwata Biswas, Kaho Matsumoto, Mikiko Shimizu, Yoko Kawanami, Ryuta Uraki, Kyo Okazaki, Rumi Minami, Yoji Nagasaki, Mami Nagashima, Isao Yoshida, Kenji Sadamasu, Kazuhisa Yoshimura, Mutsumi Ito, Maki Kiso, Seiya Yamayoshi, Masaki Imai, Terumasa Ikeda, Kei Sato, Mako Toyoda, Takamasa Ueno, Takako Inoue, Yasuhito Tanaka, Kanako Tarakado Kimura, Takao Hashiguchi, Yukihiro Sugita, Takeshi Noda, Hiroshi Morioka, Yoshihiro Kawaoka, Shuzo Matsushita, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium Induction of IGHV3-53 public antibodies with broadly neutralising activity against SARS-CoV-2 including Omicron subvariants in a Delta breakthrough infection case. eBioMedicine. 2024 Dec; 110: 105439. Published online 2024 Nov 1. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105439
- 2) Michiko Koga, Akari Fukuda, Masanori Nojima, Aya Ishizaka, Toshihiro Itoh, Susumu Eguchi, Tomoyuki Endo, Akiko Kakinuma, Ei Kinai, Tomomi Goto, Shunji Takahashi, Hiroki Takeda, Takahiro Tanaka, Katsuji Teruya, Jugo Hanai, Teruhisa Fujii, Junko Fujitani, Takashi Hosaka, Eiji Mita, Rumi Minami, Hiroshi Moro, Yoshiyuki Yokomaku, Dai Watanabe, Tamayo Watanabe, Hiroshi Yotsuyanagi. Non-acquired immunodeficiency syndrome defining

- malignancies in people living with haemophilia and human immunodeficiency virus after direct-acting antiviral era. *Glob Health Med.* 2024 Oct 31; 6(5): 316–323. Published online 2024 Oct 31. doi: 10.35772/ghm.2024.01036
- 3) Isaac Ngare, Toong Seng Tan, Mako Toyoda, Takeo Kuwata, Soichiro Takahama, Eriko Nakashima, Naoya Yamasaki, Chihiro Motozono, Teruhisa Fujii, Rumi Minami, Godfrey Barabona, Takamasa Ueno. Factors Associated with Neutralizing Antibody Responses following 2-Dose and 3rd Booster Monovalent COVID-19 Vaccination in Japanese People Living with HIV. *Viruses.* 2024 Apr; 16(4): 555. Published online 2024 Apr 2. doi: 10.3390/v1604055
- 4) 椎野禎一郎、瀧永博之、今橋真弓、渡邊大、南 留美、蜂谷敦子、西澤雅子、林田庸総、吉田繁、豊嶋崇徳、伊藤俊広、古賀道子、貞升健、佐野貴子、宇野俊介、谷口俊文、猪狩英俊、寒川整、中島秀明、吉野友祐、堀場昌英、茂呂 寛、渡邊珠代、阪野文哉、川畑拓也、藤井輝久、高田清式、中村 麻子、仲村秀太、松下修三、吉村和久、杉浦互、菊地正、薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク：国内 HIV-1 伝播クラスターの 2022 年の動向：薬剤耐性 HIV 調査ネットワークによる SPHNCS 年報 Trends in HIV-1 transmission clusters in 2022: Annual report of SPHNCS by the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. *日本エイズ学会誌*：26(3), 2024
2. 学会発表
- 1) Surveillance of HIV-1 transmitted drug resistance in Japan, 2020-2022. Tadashi Kikuchi¹, Hiroyuki Gatanaga, Mayumi Imahashi, Dai Watanabe, Rumi Minami, Shigeru Yoshida, Tsunefusa Hayashida, Teiichiro Shiino, Masako Nishizawa, Atsuko Hachiya, Kazuhisa Yoshimura, Wataru Sugiura, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network, APACC 2024, 27-29 June, Taiwan
- 2) 血友病 A の周術期管理にエファネソクトコグアルファを用いた 3 症例, 中嶋恵理子、高濱宗一郎、山地由恵、犬丸真司、長与由紀子、城崎真弓、南 留美、第 86 回日本血液学会学術集会、2024 年 10 月 11-13 日、京都
- 3) HIV 感染症の現状と感染対策、南 留美、第 48 回 日本血液事業学会総会、2024 年 11 月 13 日、福岡
- 4) HIV 感染者に対するこれからのワクチン接種のあり方、南 留美、第 94 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、2024 年 11 月 14 日、神戸
- 5) 血友病 A の周術期管理にエファネソクトコグアルファを用いた 4 症例、中嶋恵理子、高濱宗一郎、山地由恵、犬丸真司、長与由紀子、城崎真弓、合原嘉寿、南 留美、第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024.11.28-30、東京
- 6) 久山町スコアを用いた People Living with HIV(PLWH)の動脈硬化性心血管疾患リスクの検討、南 留美、高濱宗一郎、中嶋恵理子、小松真梨子、山地由恵、犬丸真司、長与由紀子、城崎真弓、第 38 回日本エイズ学会学術集会・

- 総会、2024.11.28-30、東京
- 7) 当院における HIV 感染症患者の健康診断受診の現状、長與由紀子、城崎真弓、犬丸真司、中嶋恵理子、高濱宗一郎、南 留美、第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024.11.28-30、東京
- 8) ゲイバーおよびハッテン場への HIV 郵送検査キット設置における有効性と問題点、高濱宗一郎、中嶋恵理子、山地由恵、犬丸真司、長與由紀子、城崎真弓、南 留美、第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024.11.28-30、東京
- 9) 国内 HIV-1 伝播クラスタ動向 (SPHNCS 分析) 年報 - 2023 年、椎野禎一郎、今橋真弓、南 留美、中村麻子、林田庸総、吉村和久、菊地 正、杉浦 互、第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024.11.28-30、東京
- 10) HIV 陽性者を初めて受け入れた施設で対応苦慮された事例 - 患者さんを支える施設を拠点病院がどう支えるか、地域支援者と拠点病院の関係性を再確認する -、大里文誉、首藤美奈子、南 留美、長與由紀子、曾我真千恵、第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024.11.28-30、東京
- 11) HIV 陽性者の地域支援ネットワーク体制構築を目指した取り組み、首藤美奈子、田邊瑛美、大里文誉、南 留美、田村賢二、第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024.11.28-30、東京
- 12) 長期療養支援について考える～新たな社会の構築を目指して～、南 留美、第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024.11.28-30、東京
- 13) 透析導入ゼロを目指して - PLWH の腎機能を考慮した個別化治療 -、南 留美、第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024.11.28-30、東京
- 14) 2023 年の国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向、菊地 正、西澤雅子、小島潮子、Lucky Runtwene、椎野禎一郎、豊嶋崇徳、伊藤俊広、林田庸総、湯永博之、古賀道子、長島真美、貞升健志、佐野貴子、宇野俊介、谷口俊文、猪狩英俊、寒川 整、中島秀明、吉野友祐、堀場昌英、茂呂 寛、渡邊珠代、蜂谷敦子、今橋真弓、松田昌和、重見麗、岡崎玲子、岩谷靖雅、横幕能行、渡邊 大、阪野文哉、川畑拓也、藤井輝久、高田清式、中村麻子、南 留美、松下修三、仲村秀太、吉村和久、杉浦 互、第 38 回日本エイズ学会学術集
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
無
 2. 実用新案登録
無
 3. その他
特記事項なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
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外科治療の標準化に関する研究

研究分担者 今村 淳治 江面 正幸 病院長

研究要旨 前研究班にて、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の外科的手術を標準化する目的で「診療ガイド」が作成されたが、本研究班では「診療ガイド」を用いた標準治療実践のためブロック拠点病院での当該患者手術の施行を検討する。また、その手術成績をデータ化し NCD データと比較することで評価することを目的としている。その一環として、東北地方のブロック拠点病院である仙台医療センターで HIV/HCV 重複感染患者を対象としたデータの収集を行った。

A. 研究目的

「診療ガイド」を用いた標準治療実践を行う。

B. 研究方法

手術適応症例でのガイドを用いた標準外科手術の可否、問題点を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は長崎大学倫理委員会に承認を得ており、個々の症例からはインフォームドコンセントによる。

同意を書面で得る。得られたデータは全て匿名化し、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。上記のデータは個人が特定されないように十分に配慮された状況で患者団体や厚生労働省及び関連学会の介入のもと透明性の高い研究とし報告する。

C. 研究結果

当院には現在 21 名の血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者が通院しているが、今年度は該当する外科手術に至った症例はいなかった。

D. 考察

今年度は対象となる手術症例はいなかったため、有効なデータ収集はできなかった。手術事例が発生した際は引き続きデータ

収集を行う。

E. 結論

今年度、対象事例はなかったが、引き続き周術期管理の標準化を目指し研究を進めたい。

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

特記事項なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
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外科治療の標準化に関する研究

研究分担者 播本憲史 国立病院機構九州医療センター肝胆膵外科 科長

研究要旨

当院は九州全体の HIV 診療を総括する九州ブロック拠点病院に選定されており、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療のガイド作成にむけ、一般外科領域のうち肝胆膵外科に対する外科治療の患者のリストを作成する予定である。十分な倫理配慮の元、倫理委員会への提出を予定している。

共同研究者

武石一樹、野村頼子（所属 九州医療センター 肝胆膵外科）

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、基礎疾患である血友病や HIV 感染症の状態が問題となることがあるが、これまで、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療のガイドラインは存在しない。

なし

B. 研究方法

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する一般外科手術として肝胆膵外科における外科治療をうけた患者を対象とする予定。自験例を中心に、外科手術における術前、術中、術後の周術期管理を検討する。

（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る。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する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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

C. 研究結果

まずは倫理申請を行う予定である。

D. 考察

なし

E. 結論

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

当院における血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の現状

研究分担者 今橋 真弓

NHO 名古屋医療センター臨床研究センター感染・免疫研究部 感染症研究室長

研究要旨

当院定期通院中の血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者について後方視的に臨床情報を収集した。

2025 年 3 月時点で当院に通院中の HIV/HCV 重複感染患者は 9 人、全員男性で血友病 A が 5 人、B が 4 人である。2025 年 3 月時点での年齢中央値は 47 歳であった。直近の CD4 数中央値は $633/\mu\text{L}$ 、78%が HIV ウイルスを検出感度未満に抑制していた。HBc 抗体陽性は 5 人、抗 HBV 治療歴は 9 人全員であった。内科的 HCV 治療歴は 4 人で、全例が SVR 達成。1 例は肝腎同時移植歴があった。未治療例も全員 HCVRNA 未検出で自然排除と推定された。

A. 研究目的

当院における血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の現状を報告することを目的とした。

B. 研究方法

当院定期通院中の血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者のリストから電子カルテにて後方視的に臨床情報を収集した。

現状報告のため、統計処理は行っていない。
(倫理面への配慮)

実施にあたり、疫学研究に関する倫理指針を遵守し、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除に留意した。

C. 研究結果

1) 患者背景

2025 年 3 月時点での当院通院中の血液製剤による HIV/HCV 重複患者は 9 人で、全員男性である。年齢の中央値は 47 歳(範囲：43 歳～67 歳)であった。原疾患は血友病 A が 5 人、血友病 B が 4 人であった。全員 ECOG の Performance status は 0 であった。2025 年 3 月時点で全員生存している。

2) HIV 感染症

直近の CD4 数の中央値は $633/\mu\text{L}$ (範囲：67～900)でウイルスコントロールは 7 人(78%)が検出感度未満を達成していた。

3) B 型肝炎について

9 人のうち 5 人(56%)が HBc 抗体陽性であった。8 人(89%)が 3TC、1 人(11%)が TAF による治療歴を有していた。

4) C 型肝炎について

9 人のうち 4 人(44%)に C 型肝炎治療歴があった。治療歴のあった 4 人のうち、3 人が Group1、1 人は不明であった。治療の内訳は pegIFN+RBV(1 例)、DCV/ASV(2 例)、LDV/SOF(1 例)であった。4 症例とも SVR を達成している。

1 例は肝移植症例であった。本症例は肝硬変+腎不全をきたし、肝腎同時移植を行った。

内科・外科治療歴のある 4 人はいずれも HCV ウイルス量は未検出である。

残り 4 症例は HCV 陽性ではあるが、ウイルスは未検出で、自然排除されたと考えられる。

D. 考察

HIV 非感染者と比較して HIV/HCV 重複感染者は自然排除に至る率が低下する

ことは知られている。当院の症例では HCVRNA 量検出せずを達成できている。HCV 感染症による最大の問題は肝細胞癌発症である。今後も Fibroscan 等有用な検査法を用いて早期発見に努める必要がある。

E. 結論

当院通院中の血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者 9 人について後方視的にまとめた。治療歴のある患者はいずれも SVR を達成し、治療歴のない患者は HCV 自然排除されていることがわかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yokomaku Y, Noda T, **Imahashi M**, et al. Antiretroviral therapies and status of people living with HIV in Japan: An update from hospital survey and national database. *PloS one* 2025; 20(1): e0317655.
2. Iwatani Y, Matsuoka K, Ode H, et al. The unique structure of the highly conserved PPLP region in HIV-1 Vif is critical for the formation of APOBEC3 recognition interfaces. *mBio* 2025: e0333224.
3. Ode H, Matsuda M, Shigemi U, et al. Population-based nanopore sequencing of the HIV-1 pangenome to identify drug resistance mutations. *Sci Rep* 2024; 14(1): 12099.
4. Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, et al. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harbouring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78(12): 2859-68.
5. Otani M, Shiino T, Hachiya A, et al. Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and

genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. *J Int AIDS Soc* 2023; 26(5): e26086.

6. Nakata Y, Ode H, Kubota M, et al. Cellular APOBEC3A deaminase drives mutations in the SARS-CoV-2 genome. *Nucleic acids research* 2023; 51(2): 783-95.
7. Mizuki K, Ishimaru T, **Imahashi M**, et al. Workplace factors associated with willingness to undergo human immunodeficiency virus testing during workplace health checkups. *Environ Health Prev Med* 2023; 28: 52.
8. Masuda M, Ikushima Y, Ishimaru T, **Imahashi M**, Takahashi H, Yokomaku Y. [Current Issues of Laws Concerning HIV/AIDS Control in the Workplace]. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 2023; 65(6): 366-9.

2. 学会発表

1. **今橋真弓**「女性のPLHIVの健康を考える」第38階日本エイズ学会学術集会・総会 シンポジウム2 2024年11月28日（東京）
2. **今橋真弓**「HIV流行終結に向けた医療者側の取り組み」第38回日本エイズ学会学術集会・総会 共催シンポジウム1 2024年11月28日（東京）
3. **今橋真弓**「医療現場における多文化共生とは？～文化のカオスで仕事をすること～」名古屋市立大学 SDGセンターシンポジウム 2024年12月23日（名古屋）

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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究：
HIV/HCV 感染に伴う肺高血圧症に関する検討」

研究分担者 宮明 寿光 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

研究要旨 本研究は、HIV/HCV 重複感染者における周術期肺高血圧症、特に門脈肺高血圧症（PoPH）の知見を整理し、外科治療標準化への展望を模索することを目的とした。2025 年 3 月末までに掲載された文献を詳細検討し、HCV 単独感染および HIV 単独感染、重複感染における肺動脈肺高血圧症ならびに PoPH の発症機序、抗ウイルス薬の血管反応への影響、ならびに当科における PoPH 早期診断の試みについて概説した。PoPH は肝硬変患者において極めて予後不良な合併症である一方、介入療法により生存率改善が可能であることが示された。さらに、ウイルス感染や抗ウイルス療法などが複雑に関与する病態であり、早期診断と適切な管理が重要であると結論付けられる。

共同研究者

原口 雅史、長崎大学病院消化器内科

A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染者における外科治療の標準化に向けて協議を進める中、周術期の肺高血圧症が問題となることが明らかとなった。今回、HIV/HCV 重複感染者を含む慢性肝疾患患者における肺高血圧に対する一般的な知見および当科の臨床研究について報告する。

B. 研究方法

HIV/HCV 重複感染者を含む慢性肝障害患者における肺高血圧症、とくに門脈肺高血圧症（PoPH）関連の文献検索を中心に行った。各文献内容を詳細に検討し、慢性肝障害患者における PoPH に関する知見をまとめた。対象文献は 2025 年 3 月末までに PUBMED に掲載されている学術論文とした。

C. 研究結果

PoPH は、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の一種であり、PAH 患者の 5～15%、肝硬変患者の 1～2%にみられる合併症である。肝硬変患者で PoPH を合併する患者の 5 年

生存率は、治療を行わない場合 14%と予後不良であるが、介入療法により 5 年生存率は 40%に改善することから、肝硬変患者の予後改善に関して、PAH および PoPH に対する介入療法は極めて重要と言える。本邦では、自己免疫性肝炎や原発性胆汁性胆管炎に伴う報告が多いが、HCV 単独感染、HIV 単独感染、HIV/HCV 重複感染それぞれにおける肺高血圧症に関する報告も挙げられており、それらに関する概略を述べる。その後、当科における PoPH 早期診断に関する研究内容を報告する。

1. HCV 単独感染における肺高血圧症
持続的ウイルス学的反応を含む HCV 感染は PoPH の重要な病因であることが示唆されている。明確な機序は不明であるが、HCV 感染がⅢ型過敏反応を誘発し、免疫複合体免疫複合体の沈着と肺血管炎を引き起こす可能性が提唱されている。一般的に肝硬度や線維化の上昇とともに門脈圧および肝静脈圧勾配が上昇し PoPH に起因すると考えられるが、インターフェロン（IFN）ベースの HCV 治療は、年齢と性別で調整後も、肺動脈収縮期圧の上昇および肺高血圧症のリスクと関連することが

報告されている。これについては、IFN- α や IFN- γ に曝露すると、ヒト肺平滑筋細胞から強力な肺血管収縮物質であり、肺高血圧症の重要なメディエーターであるエンドセリン-1 が放出されることが *in vitro* で示されている。IFN- α は JAK/STAT 経路とトロンボキサン A2 経路にも影響を与える可能性があり、これらの経路は肺血管疾患の関与が示唆される。また、近年、直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) と PAH 発症との関連性が提唱されている。明確な機序は不明であるが、仮説として HCV 複製の急速な制御による血管拡張性メディエーターの減少が挙げられている。

2. HIV 単独感染における肺高血圧症

HIV 関連 PAH に関して正しいメカニズムは明らかではないがいくつかのメカニズムが提唱されている。まず、HIV 由来のウイルスタンパク質である gp120、Tat、Nef が内皮細胞に損傷を与え、肺血管のリモデリングを開始する可能性が提唱されている。これらのタンパク質はエンドセリン-1 の分泌促進や、肺内皮細胞の増殖とアポトーシスを誘導することや VEGF や PDGF などの成長因子を活性化し、異常血管細胞の増殖を刺激することが知られている。その他、Tat タンパク質は主要組織適合性複合体 (MHC) クラス I 遺伝子のプロモーター活性を抑制することが示されており、特定の HLA クラス II アレル (HLA-DR6、HLA-DR52) を有する HIV 患者で PAH 発症頻度が高いという報告がある。また、抗レトロウイルス薬 (HAART) による代謝異常、特に特に第一世代の HIV プロテアーゼ阻害剤、および一部の HAART 治療が、HIV 関連 PAH の肺血管病態を促進する可能性があることが示唆されている。PAH における治療について、Bosentan が HIV 関連 PAH における長期的な予後効果が示されている。

3. HIV/HCV 重複感染における肺高血圧症

HIV/HCV 重複感染者における PAH について、既報では 4% から 26% であることが報告されている。これは、HIV 単独感染者

で報告されている PAH の有病率約 0.5~8% よりも高い値であり、重複感染者は HIV あるいは HCV 単独感染者に比べて PAH および PoPH 発症頻度が高い可能性を示唆している。臨床的に肝疾患の既往がない HIV/HCV 重複感染患者も研究対象となっており、慢性肝障害および肝硬変患者では発症頻度がさらに高くなる可能性も考えられるが、重複感染による慢性肝障害患者と PAH および PoPH に関する十分な検討は行われていない。また、HIV/HCV 重複感染においても IFN ベースの HCV 治療は肺動脈圧収縮期圧および肺高血圧および右室機能不全のリスクと関連するという報告も見られた。

4. 当科における PoPH 早期診断に関する研究

Tajima らは、非代償性肝硬変患者における PoPH のスクリーニングツールとして、総胆汁酸 (TBA) 値の有用性について報告した。この研究では、心エコー検査にて測定可能である三尖弁逆流圧較差 (TRPG) の上昇 (≥ 30 mmHg) に関連する因子を分析し、TBA の上昇 (カットオフ値 167.7 $\mu\text{mol/L}$) と主肺動脈径の拡大 (≥ 33 mm) が TRPG の上昇と有意に関連していた。TBA レベルの高い群では、複数の門脈大循環シャント (PSS) を有する患者の割合が高く、PoPH の発症に関連している可能性が示唆された。TBA のカットオフ値 (167.7 $\mu\text{mol/L}$) は、TRPG 上昇の診断において 70.6% の感度と 64.4% の特異性を示した。これは、可視 PSS の存在に基づく層別化よりも優れた識別能を示した。一方、ウルソデオキシコール酸内服が TBA に影響するため、ウルソ内服患者では TBA レベルを慎重に評価する必要がある。

D. 考察

今回、肝疾患あるいはウイルス感染における PAH および PoPH についてまとめた。PoPH は肝疾患における重篤な予後不良因子であり、早期診断と適切な治療が大切で

ある。しかし、そのメカニズムは複雑であり、PoPHを単に肝疾患の合併症として捉えるのではなく、PoPH発症の背景にはウイルス感染や治療戦略の影響など多岐にわたる因子が複雑に絡み合う病態が存在することが示唆された。また、治療薬が血管反応に与える影響についてもさらなる検討が必要である。特にHIV/HCV重複感染における慢性肝障害とPAHとの関連については、十分な検討がなされていないため、今後の研究が求められる。

3. その他
特記事項なし

E. 結論

HIV/HCV重複感染者を含む慢性肝疾患患者における肺高血圧に対する一般的な知見および当科における研究内容について報告した。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
- 1) Tajima K, Miura S, Miyaaki H, Matsuo S, Shimakura A, Mori T, Takahashi K, Nakao Y, Fukushima M, Haraguchi M, Sasaki R, Ozawa E, Nakao K: Total bile acids levels as a stratification tool for screening portopulmonary hypertension in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res* 54(11): 1049-1059, 2024
2. 学会発表
本研究に関する学会発表はない。

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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）

分担研究報告書

HIV/HCV 重複感染者に対する外科診療、手術療法の検討

研究分担者 曾山 明彦

長崎大学大学院 先端技術展開外科学 准教授

研究要旨 本研究班の目的は、薬害である「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者」について、外科治療の安全性を検証・確立し、標準化することである。

研究期間内に、令和 5 年度までに前指定研究班で作成した「血友病・HIV/HCV 重複感染患者に対する外科診療ガイド 2024」の有用性を検証するために、令和 6 年度においては 1. ブロック拠点病院に対するアンケート調査、2. 実施例に関する症例検討を行った。過去 5 年間の全国のブロック拠点での全身麻酔下での胸腹部臓器の手術実施数が明らかとなった。今回のアンケートによると症例数は限られているため、現在、班会議で行っている症例検討も含めて、各実施例の詳細を丁寧にまとめ、記述的な検討を行うことも重要なエビデンスになると考えている。

A. 研究目的

本研究班の目的は、薬害である「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者」について、外科治療の安全性を検証・確立し、標準化することである。令和 5 年度までに前指定研究班で作成した「血友病・HIV/HCV 重複感染患者に対する外科診療ガイド 2024」の有用性を検証するために、実態調査、症例検討を行った。

B. 研究方法

重複感染者（血友病）における外科診療ガイドの実効性について検討するために、以下の 2 つの検討を行った。

1. ブロック拠点病院に対するアンケート調査の実施: 過去 5 年間に実施した手術について、心臓・大血管領域、呼吸器領域、消化器官領域の症例数、肝胆膵領域の症例数、その他の領域の症例数について調査した。

2. 班会議の際に、研究分担医師の所属施設での外科治療実施例について呈示していただき、個別の症例検討を行った。

C. 研究結果

1. アンケート調査: ブロック拠点病院より過去 5 年間の手術症例アンケートを行った結果、全身麻酔下体表以外の手術が 29 件施行されていた。

そのうち、心臓・大血管 4 件、呼吸器 0 件、消化管 1 件、肝胆膵 7 件であった。

2. 班会議で呈示された症例の検討により、肝臓手術などの高難度手術も安全に行われていることが明らかとなった。今後も引き続き、班会議において実施例についての症例検討を行いながら、詳細なデータを収集していくこととした。

D. 考察

過去 5 年間の全国のブロック拠点での全身麻酔下での胸腹部臓器の手術実施数が明らかとなった。今回のアンケートによると症例数は限られているため、現在、班会議で行っている症例検討も含めて、各実施例の詳細を丁寧にまとめ、記述的な検討を行うことも重要なエビデンスになると考える。

E. 結論

アンケート結果により、一定数の全身麻酔手術が行われていること、また症例検討により肝臓手術などの高難度手術も安全に行われていることが明らかとなった。重複感染者（血友病）における外科診療ガイドの実効性を明らかにするためには、個別の症例をより深く検討し、当該患者群における課題となる点を明らかにすることにつながると思われる。

今後さらに対象を拡大して、より詳細なデータを収集していくこととした。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Matsushima H, Soyama A, Hara T, Hamada T, Kawaguchi Y, Migita K, Satoh A, Mampei Y, Imamura H, Kinoshita A, Adachi T, Eguchi S. Living Donor Liver Transplantation with Small Left Lobe Grafts: Prospective Validation of Utility of Splenectomy in Selected Recipients. *Ann Transplant.* 2025 Jan 14;30:e946374.

2: Hara T, Sato A, Soyama A, Matsushima H, Hamada T, Imamura H, Kinoshita A, Migita K, Kawaguchi Y, Adachi T, Hara T, Endo T, Eguchi S. Living Donor Liver Transplantation Using Right Posterior Section Graft in a Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus-Coinfected Patient With Hemophilia: A Case Report. *Transplant Proc.* 2025 Jan-Feb;57(1):122-125.

3: Hara T, Soyama A, Matsushima H, Hamada T, Kinoshita A, Imamura H, Yamashita M, Satoh A, Migita K, Kawaguchi Y, Adachi T, Takatsuki M, Eguchi S. Arterial Reconstruction Using the Right Gastroepiploic Artery in Living Donor Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Ann Transplant.* 2025 Jan 7;30:e946135.

4: Askeyev B, Soyama A, Matsushima H, Hara T, Nagakawa K, Imamura H,

Yamashita M, Adachi T, Eguchi S. Real-Time Depiction of Intrahepatic Biliary Anatomy During Recipient Surgery with Contrast-Enhanced Ultrasonography in Living-Donor Liver Transplantation. *Am J Case Rep.* 2024 Nov 19;25:e945859.

5: Soyama A, Askeyev B, Hara T, Matsushima H, Adachi T, Eguchi S. Consecutive disruption of intrahepatic bile ducts after ABO-incompatible living-donor re-liver transplantation: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2024 Dec;125:110606.

6: Takahashi K, Ozawa E, Miyaaki H, Hara T, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K. Fully-Covered Self-Expandable Metal Stent for Hepaticojejunostomy Anastomotic Stricture After Living Donor Liver Transplantation: A Case Series. *Transplant Proc.* 2024 Sep;56(7):1593-1597.

7: Hara T, Soyama A, Matsushima H, Imamura H, Yamashita M, Ishizaki H, Yano R, Matsumoto S, Ichinomiya T, Higashijima U, Sekino M, Fukumoto M, Migita K, Kawaguchi Y, Adachi T, Hara T, Eguchi S. Open Abdominal Management for Damage Control in Liver Transplantation: A Single-center Experience. *Transplant Direct.* 2024 Aug 19;10(9):e1702.

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙 4

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takemura Y, Shinda M, Kasahara M, Sakamoto S, Hatano E, Okamoto T, Ogura Y, Sanada Y, Matsuura T, Ueno T, Obara H, Soejima Y, Umeshita K, Eguchi S, Kitagawa Y, Egawa Y, Ohda	Improved survival of pediatric deceased donor liver transplantation recipients after introduction of the pediatric prioritization system	Analysis of data from a Japanese national survey J Hepatobiliary Pancreat Sci.	31(11)	782-797	2024 Nov
Soyama A, Eguchi S	Commentary on "Validation of a Pretransplant Risk Prediction Model for Early Allograft Dysfunction After Living-donor Liver Transplantation"	Transplantation			2025 Jan 28
Matsushima H, Soyama A, Hara T, Hamada T, Kawaguchi Y, Migita K, Satoh A, Mampei Y, Imamura H, Kinoshita A, Adachi T, Eguchi	Living Donor Liver Transplantation with Small Left Lobe Grafts: Prospective Validation of Utility of Splenectomy in Selected Recipient	Ann Transplant	30	e946374	2025 Jan 14
Hara T, Soyama A, Matsushima H, Hamada T, Kinoshita A, Imamura H, Yamashita M, Satoh A, Migita K, Kawaguchi Y, Adachi T, Takatsuki M, Eguchi	Arterial Reconstruction Using the Right Gastroepiploic Artery in Living Donor Liver Transplantation	A Single-Center Experience Ann Transplant	30	e946135	2025 Jan 7
Hara T, Sato A, Soyama A, Matsushima H, Hamada T, Imamura H, Kinoshita A, Migita K, Kawaguchi Y, Adachi T, Hara T, Endo T, Eguchi S	Living Donor Liver Transplantation Using Right Posterior Section Graft in a Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus-Coinfected Patient With Hemophilia: A Case Report	Transplant Proc	57(1)	122-125	2025 Jan-Feb
Ohira M, Aoki G, Orihashi Y, Yoshimura K, Toshima T, Hatano E, Eguchi S, Hibi T, Hasegawa K, Umeda Y, Hashi	Japanese Liver Transplantation Society	BJS Open.	2:8(4)	zrae079	2024 Jul

Hasegawa Y, Nobori S, Ogura Y, Nitta H, Egawa H, Eguchi H, Takada Y, Ueda Y, Kasahara M, Kawachi S, Soejima Y, Tokushige K, Nagano H, Haga H, Fukumoto T, Mochida S, Umeshita K, Ohdan					
Toya K, Tomimaru Y, Kobayashi S, Nakajima K, Harada A, Sasaki K, Iwagami Y, Yamada D, <u>Noda T</u> , Takahashi H, Hayakawa K, Matsuda I, Naka T, Miyagawa S, Doki Y, <u>Eguchi H</u> .	Application of a laparoscopic device for cell-derived sheet transplantation on the liver in a porcine model	Minim Invasive Ther Allied Technol	33 (4)	245-251	2024
Nogimori T, Nagatsuka Y, Kobayashi S, Murakami H, Masuta Y, Suzuki K, Tomimaru Y, <u>Noda T</u> , Akita H, Takahama S, Yoshioka Y, Doki Y, <u>Eguchi H</u> .	Humoral and cellular immune responses to COVID-19 mRNA vaccines in immunosuppressed liver transplant recipients	Commun Med	4 (1)	30	2024
Hokkoku D, Sasaki K, Kobayashi S, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, <u>Noda T</u> , Takahashi H, Doki Y, <u>Eguchi H</u> .	Case Report: A Rare Case of Pulmonary Nocardiosis Caused by Nocardia pseudobrasiliensis After Liver Transplantation	Transplant Proc	56 (5)	1200-1204	2024
Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Fujii T, <u>Endo T</u> , Nagao A, Miita E, Yotsumoto M, Amano K, Ito T, Tokomatsu Y, Ukita M, Suzuki T, Watanabe T, Kinai E, Fukutake K.	Pan-Genotypic DAA Therapy for HCV Genotypes Not Covered by Health Insurance for Hemophilia Patients with or without HIV in Japan: Report of a Joint Multi Institutional Study of the Clinical Study Group for AIDS Drugs.	The Journal of AIDS Research.	26	7-13	2024
Kimura K, Tanuma J, Kimura M, Imamura J, Yanase M, Ieiri I, Kurosaki M, Watanabe T, <u>Endo T</u> , Yotsuyanagi H, Gatanaga H.	Pan-Genotypic DAA Therapy for HCV Genotypes Not Covered by Health Insurance for Hemophilia Patients with or without HIV in Japan: Report of a Joint Multi Institutional Study of the Clinical Study Group for AIDS Drugs.	BMJ Open Gastroenterol.	11	e001341	2024

Koga M, Fukuda A, Nojima M, Ishizaka A, Itoh T, Eguchi S, <u>Endo T</u> , Kakinuma A, Kinai E, Gotō T, Takahashi S, Takeda H, Tanaka T, Teruya K, Hanai J, Fujii T, Fujitani J, Hosaka T, Mita E, Minami R, Moro H, Yokomaku Y, Watanabe D, Watanabe T, Yotsuyanagi	Non-acquired immunodeficiency syndrome defining malignancies in people living with haemophilia and human immunodeficiency virus after direct-acting antiviral era.	Glob Health Med.	6	316-323	2024
Yokomaku Y, Teruya K, Watanabe D, <u>Endo T</u> , Minami R, Taguchi N, Cassidy T, Marongiu A, Thorpe D, Shirasaka T, Oka S.	Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in treatment-naïve and treatment-experienced people with HIV: 12-month virologic effectiveness and safety outcomes in the BICSTaR Japan cohort.	PLOS ONE.	20	e0313338	2025
田澤佑基、 <u>遠藤知之</u> 、武隈洋、菅原満	dolutegravir/lamivudineへの薬剤変更における薬剤師介入の効果	日本エイズ学会誌	26	77-84	2024
松川敏大、 <u>遠藤知之</u> 、永井惇、宮島徹、須藤啓斗、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、豊嶋崇徳	HIV陽性者における性感染症の実態	日本エイズ学会誌	26	132-138	2024
<u>遠藤知之</u> 、後藤秀樹、松川敏大、荒隆英、長谷川祐太、須藤啓斗、宮島徹、永井惇、豊嶋崇徳	2剤療法施行中のHIV陽性者におけるBlipおよびTarget Not Detected (TND) 維持率の検討	日本エイズ学会誌		In press	2025
Nagata R, Akamatsu N, Shibata E, Takao H, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Tamura S, Abe O, <u>Hasegawa K</u>	Metallic Stents for Hepatic Venous Outflow Obstruction After Living-Donor Liver Transplantation and their Therapeutic Effects	Transplant Proc.	56(1)	125-134	2024
Fukuda K, Kaneko J, Kiritani S, Sawaya Y, Morito M, Tanaka M, Ushiku T, Cheng CJ, Tanaka T, Tanaka R, Asakura T, Kawaguchi Y, Akamatsu N, <u>Hasegawa K</u>	Thick silk fibroin vascular graft: A promising tissue-engineered scaffold material for abdominal vein grafts in middle-sized mammals.	Int J Artif Organs.	47(3)	190-197	2024

Hayasaka M, Koku do T, Kaneko J, Ch iyoda T, Nakamura A, Itoh M, Endo K, Nakayama K, <u>Hase gawa K</u>	Three-Dimensional Bio-Printed Tubular Tissue Using Dermal Fibroblast Cells as a New Tissue-Engineered Vascular Graft for Venous Replacement	ASAIO J.	70(11)	1008-1014	2024
Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, Suz uki Y, Matano T, Y otsuyanagi H.	Sustained gut dysbiosis and intestinal inflammation show correlation with weight gain in person with chronic HIV infection on antiretroviral therapy.	BMC Microbiol.	24	274	2024
Hara T, Soyama A, Matsushima H, Ha mada T, Kinoshita A, Imamura H, Ya mashita M, Satoh A, Migita K, Kawag uchi Y, Adachi T, <u>T akatsuki M</u> , Eguchi S.	Arterial Reconstruction Using the Right Gastroepiploic Artery in Living Donor Liver Transplantation: A Single-Center Experience.	Ann Transplant.	30	e946135.	2025
Arakaki S, Takenaka S, Sasaki K, Kitaguchi D, Hasegawa H, Takeshita N, <u>Takatsuki M</u> , Ito M	Artificial Intelligence in Minimally Invasive Surgery: Current State and Future Challenges.	JMA J.	8	86-90.	2025
Hayashi Y, Gohda Y, Kataoka A, Ishi maru K, Otani K, Kiyomatsu T, Kinjo T, <u>Takatsuki M</u> , Ya no H.	Single-incision laparoscopic surgery for benign multicystic mesothelioma of the peritoneum in a young man: A case report	Asian J Endosc Surg.	17	e13319.	2024
Takahashi K, Ozawa E, Miyaaki H, Ha ra T, Soyama A, <u>Hi daka M</u> , Eguchi S, Nakao K.	Fully-Covered Self-Expandable Metal Stent for Hepaticojejunostomy Anastomotic Stricture After Living Donor Liver Transplantation: A Case Series	Transplant Proc	56 (7)	1593-1597.	2024 Sep;
Gili Kenet, <u>Teruhisa Fuji</u>	Safety of recombinant activated factor VII for treatment of breakthrough bleeds in patients with congenital haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis: Review of the real-world evidence	Haemophilia	30	267-75	2024

Isaac Ngare, Toong Seng Tan, Mako Toyoda, Takeo Kuwata, Soichiro Takahama, Eriko Nakashima, Naoya Yamasaki, Chihiro Motozono, <u>Teruhisa Fujii</u> , Rumi Minami, Godfrey Barabona, Takamasa Ueno.	Factors Associated with Neutralizing Antibody Responses following 2-Dose and 3rd Booster Monovalent COVID-19 Vaccination in Japanese People Living with HIV	Viruses	16	e555	2024
<u>Teruhisa Fujii</u> , Masataka Ishimura, Satoshi Takao, Ayumi Deguchi	Preference of treatment characteristics among people with haemophilia or their caregivers, and physicians in the Ja	Haemophilia	30	914-24	2024
Keiji Nogami, <u>Teruhisa Fujii</u> , Akihiro Sawada, Azusa Nagao, Chiai Nagae, Masanori Nojima, Nobuaki Suzuki, Daisuke Nosaka, Tomomi Shimura, Yoshimasa Sugao, Kagehiro Amano	Association of physical activity with bleeding events and safety in patients with haemophilia A starting emicizumab prophylaxis: an interim analysis of the TSUBASA study	Int J Hematol	119	14-23	2024
南 留美	急性ウイルス性肝炎	内科	134	P72-76	2024
南 留美	感染症の最近のトピック～HIV診療の発展と新たな話題	福岡県医報	1575	P5	2024
南 留美	PrEPの現状と将来展望	HIV感染症と治療	15	P4-12	2024
Yokomaku Y, Noda T, <u>Imahashi M</u> , et al.	Antiretroviral therapies and status of people living with HIV in Japan: An update from hospital survey and national database.	PloS one	20(1)	E0317655	2025
Mizuki K, Ishimaru T, <u>Imahashi M</u> , et al.	Workplace factors associated with willingness to undergo human immunodeficiency virus testing during workplace health checkups.	Environ Health Prev Med	28	52	2023
Masuda M, Ikushima Y, Ishimaru T, <u>Imahashi M</u> , Takahashi H, Yokomaku Y.	Current Issues of Laws Concerning HIV/AIDS Control in the Workplace	Sangyo Eiseigaku Zasshi	65(6)	366-9	2023
Tajima K, Miuma S,	Total bile acids levels as a	Hepatology research	54(11)	1049-1059	2024

Miyaaki H, Matsuo S, Shimakura A, Mori T, Takahashi K, Nakao Y, Fukushima M, Haraguchi M, Sasaki R, Ozawa E, Nakao K	stratification tool for screening portopulmonary hypertension in patients with decompensated cirrhosis				
Matsushima H, Soyama A, Hara T, Hamada T, Kawaguchi Y, Migita K, Satoh A, Mampei Y, Imamura H, Kinoshita A, Adachi T, Eguchi S	Living Donor Liver Transplantation with Small Left Lobe Grafts: Prospective Validation of Utility of Splenectomy in Selected Recipients.	Ann Transplant	30	e946374.	2025 Jan 14
Hara T, Sato A, Soyama A, Matsushima H, Hamada T, Imamura H, Kinoshita A, Migita K, Kawaguchi Y, Adachi T, Hara T, Endo T, Eguchi S	Living Donor Liver Transplantation Using Right Posterior Section Graft in a Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus-Coinfected Patient With Hemophilia: A Case Report	Transplant Proc	57(1)	122-125.	2025 Jan-Feb
Hara T, Soyama A, Matsushima H, Hamada T, Kinoshita A, Imamura H, Yamashita M, Satoh A, Migita K, Kawaguchi Y, Adachi T, Takatsuki M, Eguchi S	Arterial Reconstruction Using the Right Gastroepiploic Artery in Living Donor Liver Transplantation: A Single-Center Experience.	Ann Transplant.	30	e946135.	2025 Jan 7;
Askeyev B, Soyama A, Matsushima H, Hara T, Nagakawa K, Imamura H, Yamashita M, Adachi T, Eguchi S.	Real-Time Depiction of Intrahepatic Biliary Anatomy During Recipient Surgery with Contrast-Enhanced Ultrasonography in Living-Donor Liver Transplantation.	Am J Case Rep	25	e945859	2024 Nov 19
Soyama A, Askeyev B, Hara T, Matsushima H, Adachi T, Eguchi S.	Consecutive disruption of intrahepatic bile ducts after ABO-incompatible living-donor right-liver transplantation: A case report.	Int J Surg Case Rep	125	110606.	2024 Dec

Takahashi K, Ozawa E, Miyaaki H, Hara T, <u>Soyama A</u> , Hiedaka M, Eguchi S, Nakao K.	Fully-Covered Self-Expandable Metal Stent for Hepaticojejunostomy Anastomotic Stricture After Living Donor Liver Transplantation: A Case Series.	Transplant Proc.	56(7)	1593-1597.	2024 Sep
Hara T, <u>Soyama A</u> , Matsushima H, Imamura H, Yamashita M, Ishizaki H, Yanai R, Matsumoto S, Ichinomiya T, Higashijima U, Sekino M, Fukumoto M, Migita K, Kawaguchi Y, Adachi T, Hara T, Eguchi S.	Open Abdominal Management for Damage Control in Liver Transplantation: A Single-Center Experience.	Transplant Direct.	10(9)	e1702.	2024 Aug 19

Three-Dimensional Bio-Printed Tubular Tissue Using Dermal Fibroblast Cells as a New Tissue-Engineered Vascular Graft for Venous Replacement

MAKOTO HAYASAKA,* TAKASHI KOKUDO,* JUNICHI KANEKO,* TAKEHIRO CHIYODA,* ANNA NAKAMURA,†
MANABU ITOH,‡ KAZUHIRO ENDO,§ KOICHI NAKAYAMA,† AND KIYOSHI HASEGAWA 

The current study was a preliminary evaluation of the feasibility and biologic features of three-dimensionally bio-printed tissue-engineered (3D bio-printed) vascular grafts comprising dermal fibroblast spheroids for venous replacement in rats and swine. The scaffold-free tubular tissue was made by the 3D bio-printer with normal human dermal fibroblasts. The tubular tissues were implanted into the infrarenal inferior vena cava of 4 male F344-rnu/rnu athymic nude rats and the short-term patency and histologic features were analyzed. A larger 3D bio-printed swine dermal fibroblast-derived prototype of tubular tissue was implanted into the right jugular vein of a swine and patency was evaluated at 4 weeks. The short-term patency rate was 100%. Immunohistochemistry analysis showed von Willebrand factor positivity on day 2, with more limited positivity observed on the luminal surface on day 5. Although the cross-sectional area of the wall differed significantly between preimplantation and days 2 and 5, suggesting swelling of the tubular tissue wall (both $p < 0.01$), the luminal diameter of the tubular tissues was not significantly altered during this period. The 3D bio-printed scaffold-free tubular tissues using human dermal or swine fibroblast spheroids may produce better tissue-engineered vascular grafts for venous replacement in rats or swine. *ASAIO Journal* 2024; 70:1008-1015

Key Words: 3D bio-printer, dermal fibroblast, synthetic vascular prosthesis, tissue-engineered, venous replacement

From the *Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; †Center for Regenerative Medicine Research, Faculty of Medicine, SAGA University, Saga, Japan; ‡Faculty of Medicine, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Saga University, Saga, Japan; and §Department of Surgery, Division of Gastroenterological, General and Transplant Surgery Jichi Medical University, Tochigi, Japan.

Submitted for consideration January 2024; accepted for publication in revised form April 2024.

Disclosure: The authors have no conflicts of interest to report.

This study was funded by Grants in Aid for Scientific Research, Tokyo, Japan, and the work was supported by grant nos. 18K16252 (Kokudo) and 19K09191 (Kaneko) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan.

Correspondence: Kiyoshi Hasegawa, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655, Japan. Emails: jkaneko-gi@umin.ac.jp, kihase-tky@umin.ac.jp.

Copyright © ASAIO 2024

DOI: 10.1097/MAT.0000000000002224

Background

Complete excision of malignant tumors invading the inferior vena cava (IVC), hepatic vein, portal vein, or superior mesenteric vein is currently the only curative surgical option, especially in hepato-biliary-pancreatic surgery or urologic surgery. Replacement of these veins with an autologous vein graft is ideal, but size mismatch is a challenging obstacle.¹ Although cryopreserved homologous veins are sometimes used, the supply is insufficient in Japan due to the donor shortage, and the availability is limited to only a few institutions.^{2,3}

Synthetic vascular prostheses developed for arterial replacement are another option. Novel synthetic vascular prostheses for veins have not yet been developed because of their tendency toward thrombogenicity due to low flow and pressure, less biocompatibility, and vulnerability to infection.^{4,5} The migration of synthetic vascular prostheses into adjacent organs also causes injuries and is another concern over the long term.⁶ New bio- or tissue-engineered vascular grafts are expected to provide more safety and greater versatility for venous replacement. New bio-printing technologies allow for the assembly of predesigned three-dimensional (3D) structures synthesized using cellular spheroids from human dermal fibroblasts without the need for scaffold materials.^{7,8} The successful development of tubular structures using only fibroblast- or mixed-cell spheroids and their implantation in rat aorta has been reported,^{9,10} but the use of these bio-printed structures for venous replacement has not yet been reported.

The technical feasibility of obtaining a single-cell source, fibroblasts, from superficial tissues such as human skin to construct tubular tissue allows for less invasive procedures than those needed to obtain cells from other, deeper organs.¹¹ The current study was a preliminary evaluation of the feasibility and biologic features of new 3D-printed tissue-engineered vascular grafts comprising human dermal or swine fibroblast spheroids for venous replacement in rats and swine.

Materials and Methods

Cell Culture

Primary normal human dermal fibroblasts (CC-2509; Lonza, Basel, Switzerland) or porcine allogeneic primary dermal fibroblasts from Cell Biologics (Chicago, IL) were cultured in fibroblast growth medium (Dulbecco's modified Eagle's medium [DMEM; Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan] supplemented with 10% fetal bovine serum [FBS; Hyclone, Logan, UT] and 100 U/ml penicillin/streptomycin [Invitrogen, Carlsbad, CA]) in an incubator at 37°C under a humidified

atmosphere with 5% CO₂. The culture medium was replaced every 2-3 days. Upon reaching 90% confluence, fibroblasts were detached using 0.25% trypsin-ethylenediaminetetraacetic acid (Life Technology Corporation, Grand Island, NY) and passaged every 5 days. For this study, cells up to the fifth passage were used.

To form spheroids, fibroblast suspensions were adjusted to a concentration of 7.5×10^5 cells/ml. Subsequently, 100 μ l aliquots were plated into each well of ultra-low-attachment, round-bottom 96-well plates (Sumilon PrimeSurface; Sumitomo Bakelite, Tokyo, Japan) in the 3D culture medium consisting of DMEM supplemented with 2% FBS (Hyclone), insulin (Wako), 5 μ g/ml epidermal growth factor (R&D Systems, Minneapolis, MN), 5 μ g/ml fibroblast growth factor (FGF; Wako), 25 μ g/ml ascorbic acid (Wako), and 100 U/ml penicillin/streptomycin (Invitrogen), and incubated at 37°C under a humidified atmosphere with 5% CO₂. After 72 h, the fibroblasts aggregated to form spheroids with a median diameter of 449 μ m (range = 265-486 μ m).

Creation of Tubular Tissue From Multicellular Spheroids Using a Bio-Three-Dimensional Printer

The Regenova Bio-3D printer (Cyfuse Biomedical KK, Tokyo, Japan) was used to assemble the scaffold-free construct, as previously reported.^{12,13} To assemble the construct using the Bio-3D printer, the spheroids were individually picked up and placed into a 7 mm Kenzan needle array (Figure 1A). The 7 mm round Kenzan comprises a single row of 36 needles arranged in a 7 mm diameter circle (Figures 1C, 2B). Approximately 1 week after 3D bio-printing, the spheroids fused to form a single tubular construct (Figures 1, A and B, 2B). The needle array was then removed, and the fibroblast tubular construct was transferred onto a 5 mm polydimethylsiloxane tube. Additional incubation of over 90 days was necessary for the fibroblasts within the tube to reorganize and strengthen the construct (Figures 1C, 2C). Incubation was carried out in DMEM (Fujifilm

Wako Pure Chemical Corporation, Osaka, Japan) supplemented with 2% FBS (Hyclone), FGF, epidermal growth factor, hydrocortisone, insulin, L (+)-ascorbic acid (Fujifilm Wako Pure Chemical Corporation), and 40 μ g/ml gentamicin (Lonza) in a bioreactor equipped with a flow system. The medium in the reactor was changed twice a week. All cultures were incubated at 37°C in a humidified atmosphere of 5% CO₂ and 95% air. At this stage, the fibroblast tube measured 0.5 mm in width and approximately 10 mm in length (Figure 2C).

Implantation of the Tubular Tissue Into the Inferior Vena Cava in Rat

The study protocols (P16-119) were approved by the University of Tokyo animal ethics committee according to the Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments (ARRIVE) guidelines (Japanese version). Male F344-rnu/rnu athymic nude rats (n = 4, 12-15 weeks old, CLEA Japan Inc., Tokyo, Japan) were used. These rats lack T-cell function and are thus immunotolerant to xenografts. The length, and inner and outer diameters of the tubular tissue were 8, 2, and 4 mm, respectively (Figure 3A). The tubular tissue (n = 4) was implanted into each infrarenal IVC under general anesthesia with 2-3% isoflurane. The IVC was exposed as much as possible, clamped at the cranial and caudal sides with vascular clamps, and then cut between the vascular clamps without excising. An end-to-end anastomosis was performed with a 10-0 polypropylene interrupted suture under a 10 \times stereo microscope (S9E; Leica Microsystems, Tokyo, Japan) (Figure 3B). No anticoagulation or antiplatelet medications were administered during or after the operation. On postoperative day 5, a laparotomy was performed, and the patency of the IVC was directly assessed by Doppler ultrasonography. The implanted tubular tissue was then removed for further pathologic examination, and the rats were euthanized by an overdose of pentobarbital sodium (Somnopenyl; Kyoritsuseiyaku Corp. Tokyo, Japan).

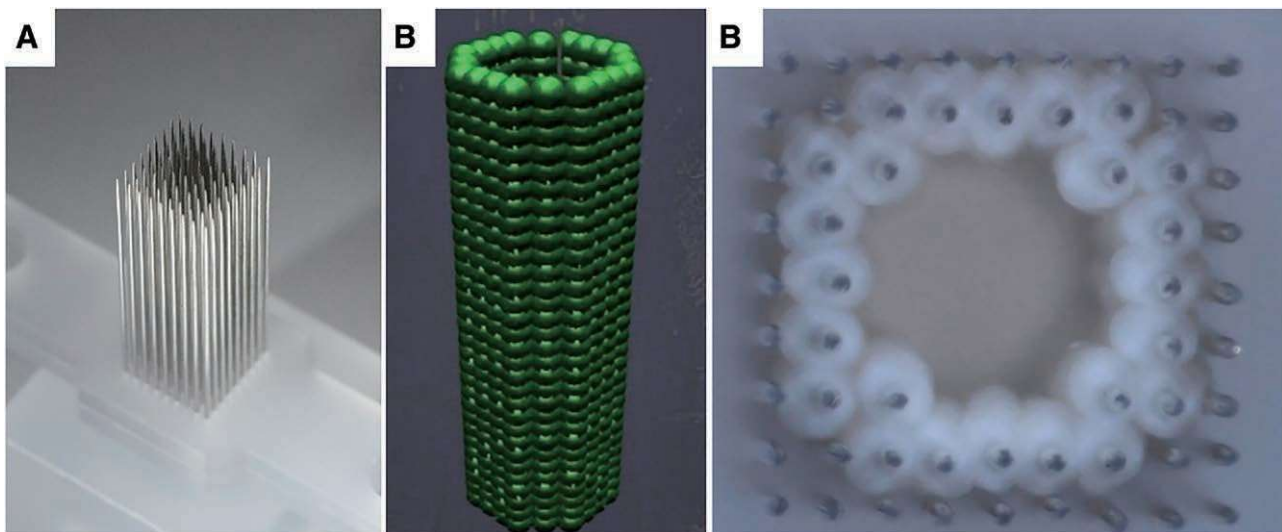


Figure 1. The Bio-3D printer has a needle array (Kenzan) comprising 160 μm diameter stainless-steel microneedles arranged at 400 μm intervals (**A**). Tubular tissue was designed using the computer software Bio-3D Designer (**B**). Spheroids were automatically placed in a controlled position using the microneedles (**C**). 3D, three-dimensional.

full color
online

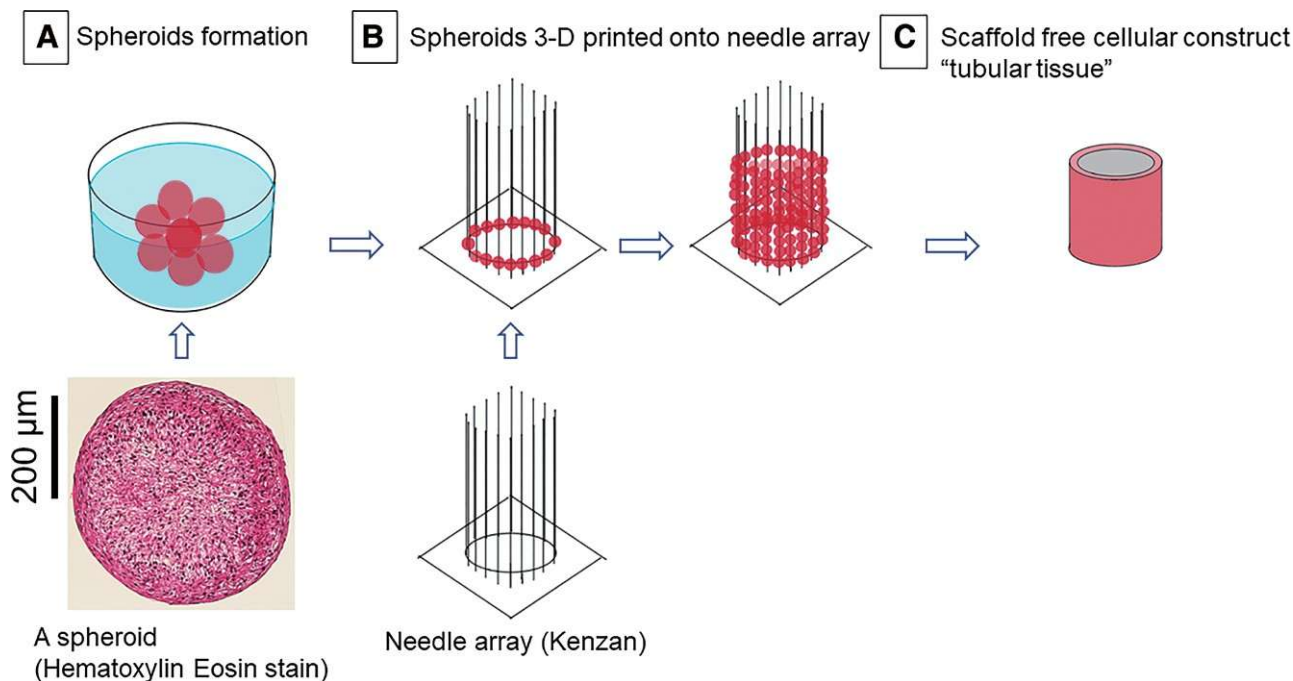


Figure 2. Schematic diagram showing the 3D bio-printing process. Hematoxylin-eosin staining showing an example of a spheroid with cultured human dermal cells (below **A**). Spheroid aggregation (**A**). The nozzle picks up spheroids one by one and places them onto the microneedles of the Kenzan (below **B** and **B**). Completion of scaffold-free tubular tissue comprising only live cells as a tissue-engineered vascular graft (**C**). 3D, three-dimensional. [full color online](#)



Figure 3. Tissue-engineered vascular grafts (length 8 mm, inner and outer diameters, 2 and 4 mm, respectively (**A**)). Implanted tissue-engineered vascular graft (**B**) with good patency on Doppler ultrasonography (**C**) and a steady flow (**D**). Median venous flow speed was 6.1 cm/s (range = 3.9–8.2) on postoperative day 2 and 5.2 cm/s (range = 5.1–5.2) on postoperative day 5, with no significant difference between them ($p = 0.72$). [full color online](#)

Histologic and Immunohistochemical Examination

Histologic analyses were performed on postoperative day 2 ($n = 2$) and postoperative day 5 ($n = 2$) after implantation in rats using a polarizing microscope (BX51; Olympus Corp, Tokyo, Japan) with imaging software (cellSens Standard; Olympus Corp.). The tissue morphology was examined following hematoxylin-eosin (HE) staining. For immunohistochemical analysis, tissues were fixed in neutral buffer formalin. The tissue was sectioned to 4 μm thickness using a microtome and labeled using the immunoenzyme (peroxidase-antiperoxidase) method. Immunohistochemical analysis was performed to evaluate the expression of von

Willebrand factor (vWF) and cluster of differentiation 31 (CD31) as endothelial cell markers, and erythroblast transformation-specific-related gene (ERG)¹⁴ as an endothelial differentiation and angiogenesis marker (Abcam plc, Tokyo, Japan).

The inner and outer diameter and length of the tubular tissue structures were observed and directly measured under a digital stereo zoom microscope (Leica S6 D; Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). The wall and luminal area of cross-sections of each tubular tissue structure, and the ratio of the areas with and without vWF expression in the cross-section of the wall were measured preimplantation, and on days 2 and 5 to evaluate the remodeling process using

Image J software (version 1.44; National Institute of Health, Bethesda, MD).¹⁵

(SAS Institute, Cary, NC, Version 17.0.0) was used for the analysis.

Preliminary Implantation of Tubular Tissue Into the Swine Jugular Vein

A Göttingen mini-pig (female, 8 months old, 16.6 kg; Kitayama Labs and Oriental Yeast Co., Ltd., Ina, Japan) was anesthetized with 2-4% isoflurane inhalation. A larger 3D bioprinted swine dermal fibroblast-derived prototype of tubular tissue (n = 1) with length, and inner and outer diameters of 14, 5, and 8 mm, respectively (Figure 4A), was implanted in the right jugular vein under 3× surgical loupes (SurgiTel; Oral Care, Inc, Tokyo, Japan). Oral ampicillin (125 mg/body) and an intramuscular injection of buprenorphine hydrochloride (0.2 mg/body) were administered daily for 7 days after implantation. Neither immunosuppressants nor steroids were administered. Patency was examined by Doppler ultrasound (Arietta Prologue; Hitachi Co. Ltd, Tokyo, Japan) every week. Computed tomography (SOMATOM Definition AS+, Siemens, Germany) was performed to assess the blood flow and luminal diameter of the implanted tubular tissue using intravenous (*via* contralateral internal jugular vein) contrast medium (Omnipaque; GE Health Care, Tokyo, Japan) at 4 weeks after implantation.

Number of Spheroids

The trial data indicated that of the 288 spheroids set up (number of spheroids detected) for printing, 286 spheroids were successfully used (number of empty wells after spheroid pick up), resulting in a 99.3% accuracy rate for spheroids picked up by the printer. In the current study, we fabricated four tubular tissues for rats (22 spheroids × 40 layers = 880 spheroids/each) and one tubular tissue for swine (36 spheroids × 80 layers = 2880 spheroids).

Statistical Analysis

Data were compared using the Wilcoxon signed-rank test and are expressed as median and range. A *p* value <0.05 was considered statistically significant. JMP Pro statistical software

Results

Rat Venous Experiment Model

Actual median length, and inner and outer diameters of the tubular tissue were 9.4 mm (range = 8.3-14.0), 2.1 mm (range = 1.8-2.8), and 3.9 mm (range = 3.8-5.6), respectively. In all four rats, implanted tubular tissues were patent on days 2-5 (Figure 3C) with no mural thrombus detected (Figure 5). Median venous flow speed was 6.1 cm/s (range = 3.9-8.2) on postoperative day 2 and 5.2 cm/s (range = 5.1-5.2) on postoperative day 5, with no significant difference between them (*p* = 0.72; Figure 3D). Although the cross-sectional area of the wall differed significantly between preimplantation and days 2 and 5, suggesting swelling of the tubular tissue wall (both *p* < 0.01; Figure 6B), the luminal diameter of the tubular tissues did not differ significantly between preimplantation and days 2 and 5 after implantation (*p* = 0.32 and *p* = 0.26; Figure 6A). Acute inflammatory cell infiltration into the circumference of the implanted tubular tissues was not observed (Figure 5, HE).

An optical microscopy image of a low-power field view of a rat showed no inflammatory cell infiltration, indicating no acute rejection or infection of the tubular tissue in HE-stained sections (Figure 5, HE). No mural thrombus was found among all cross sections. Immunohistochemistry analysis showed vWF positivity on almost 67% of the luminal side of the cross-sectional area of the wall on day 2, with more limited positivity observed on the luminal surface on day 5 (Figure 5, vWF), which was expected to form an endothelial cell layer on the luminal surface. CD31 and ERG endothelial cell markers, however, remained negative on days 2 and 5 (Figure 7, CD31, ERG). In the high-power view, vWF positivity was more evident on the surface of the luminal area, potentially indicating endothelial cell colonization. Flat cells on those surfaces indicative of endothelial cell colonization, however, were not apparent in HE-stained sections (Figure 7, HE, vWF).

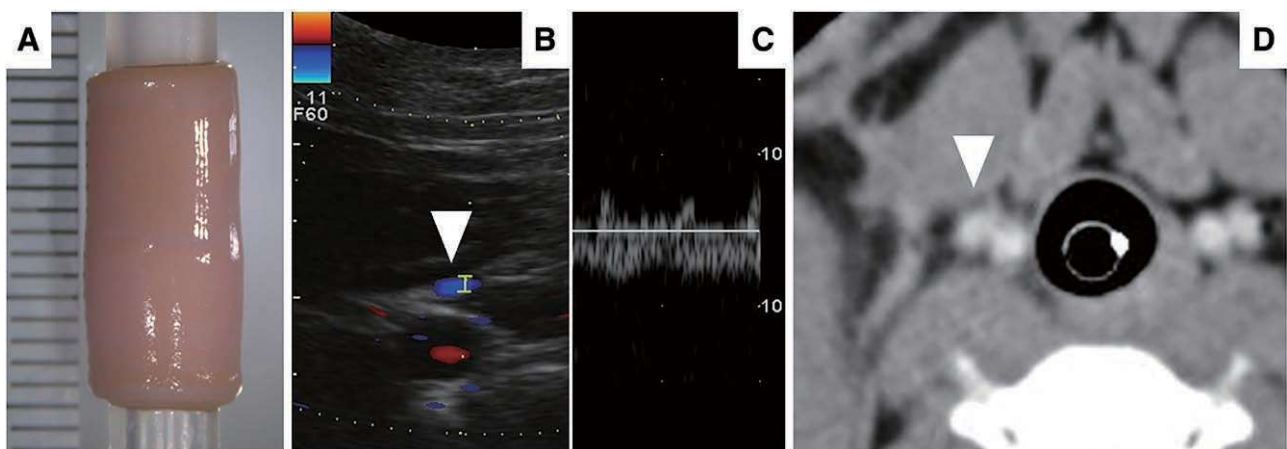


Figure 4. For the swine jugular vein (A), Doppler ultrasonography showed good patency (B) with a steady flow rate of 7.8 cm/s (C). Contrast-enhanced computed tomography also showed favorable patency without stenosis or mural thrombus at 28 days after implantation (D). [full color online](#)

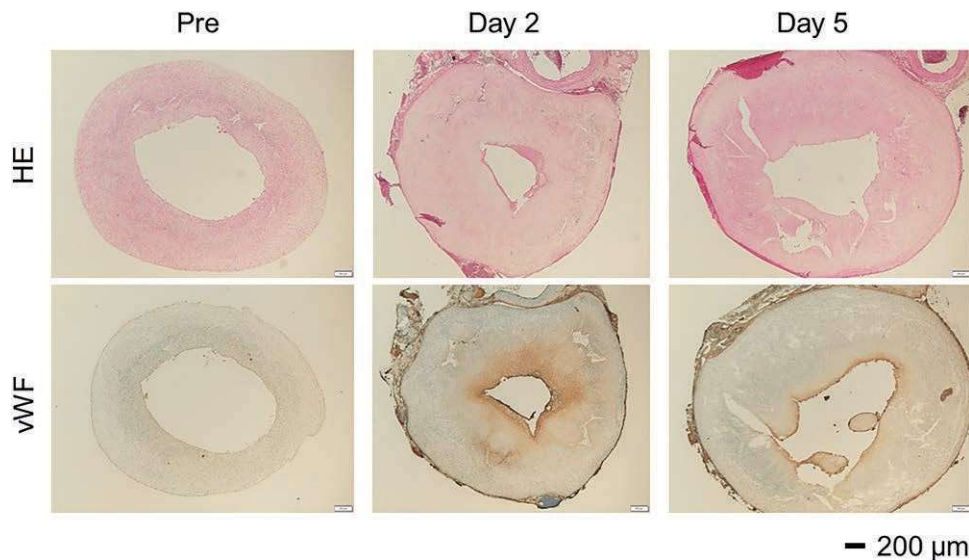


Figure 5. Optical microscope image with low-power field view of a rat graft showing no inflammatory cell infiltration, indicating no acute rejection or infection in hematoxylin and eosin-stained tubular tissue (HE). No mural thrombus was observed in any of the cross sections. Immunohistochemical analysis showed vWF positivity on almost 67% of the luminal side of the cross-sectional area of the wall on postoperative day 2, with more limited positivity on the luminal surface on postoperative day 5 (vWF), which was expected to subsequently form an endothelial cell layer on the luminal surface. HE, hematoxylin eosin; vWF, von Willebrand factor. [full color online](#)

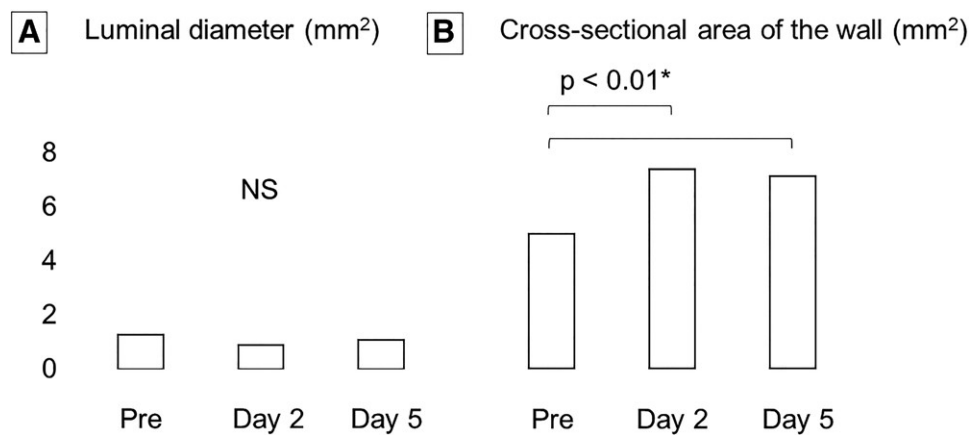


Figure 6. Although there was no significant difference in the luminal diameter of the tubular tissues between preimplantation and postoperative days 2 and 5 after implantation ($p = 0.32$ and $p = 0.26$, respectively) (A), the cross-sectional area of the wall showed a significant difference between preimplantation and postoperative days 2 and 5 (both $p < 0.01$) (B). All patency rates were 100% in the short term.

Swine Venous Experiment Model

The actual length, and inner and outer diameters of the tubular tissue were 15.1, 4.9, and 7.0 mm, respectively. Doppler ultrasonography showed patency with a steady flow, 6.8 cm/s (Figure 4, B and C). Contrast-enhanced computed tomography also showed favorable patency with no stenosis or mural thrombus at 28 days after implantation (Figure 4D). The patency rate was 100% over the short term. A swine was kept alive for collection of additional data after the 4 week timepoint.

Discussion

This is the first report of synthetic vascular prostheses, or tissue-engineered vascular grafts, produced using 3D bio-printing to fabricate tubular tissues from human or swine dermal

fibroblast spheroids for venous implantation in rats and swine, respectively. The new bio-printed synthetic vascular prostheses exhibited better short-term patency rates without mural thrombus and histologic reaction in rats and 28 day patency in swine.

In contrast to the numerous reports on arterial synthetic vascular prostheses, the development of a prosthesis for veins has long been overlooked. Recent advancements in hepatobiliary-pancreatic surgical procedures have increased the need for a new venous synthetic vascular prosthesis to replace major abdominal veins.¹⁶ In the clinical setting, studies reporting the patency rates of venous replacements using synthetic vascular prostheses are limited. For example, in hepatic venous reconstruction, although the 4 week patency rate of expanded polytetrafluoroethylene grafts is 81%, the 4 month patency rate is only 39%.¹⁷ Synthetic vascular prostheses are often

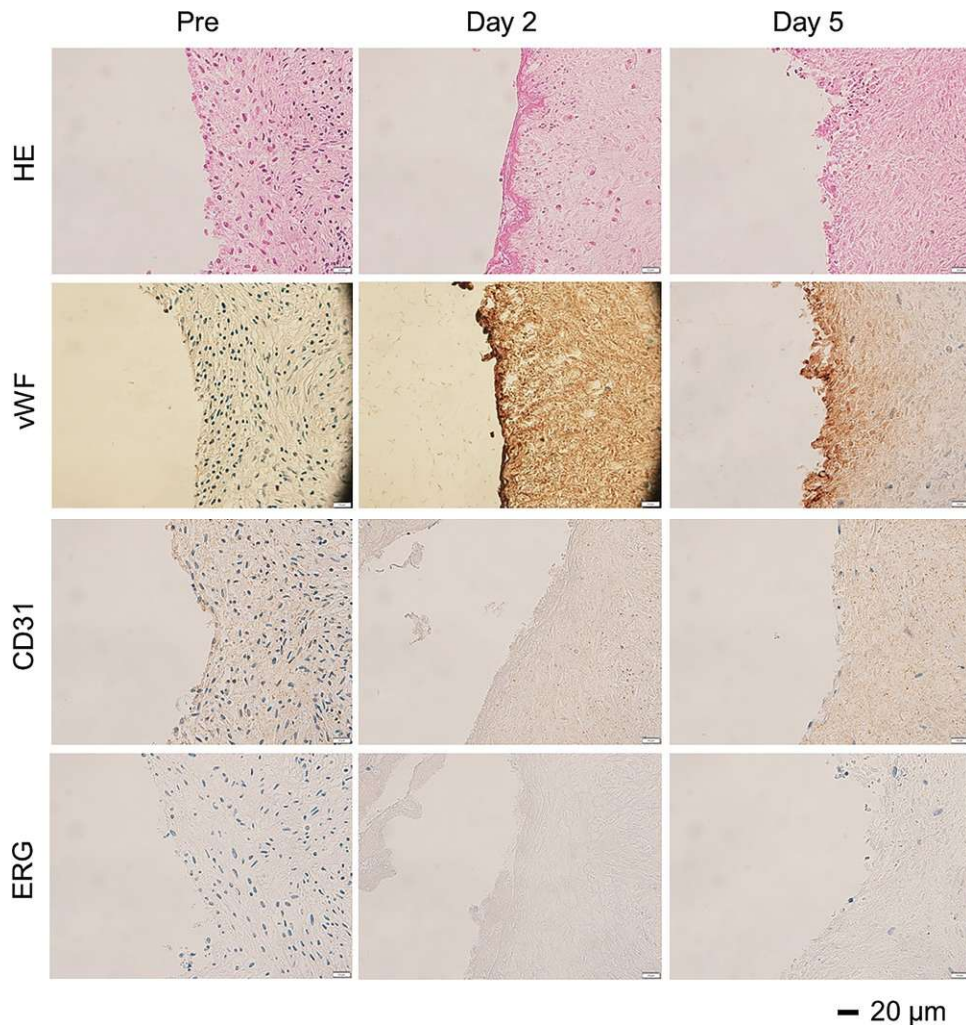


Figure 7. High-power view showing more vWF positivity on the surface of the luminal area, which may indicate endothelial cell colonization. Flat cells were not apparent on those surfaces in HE staining (HE, vWF). CD31 and ERG staining were negative on postoperative days 2 and 5 (CD31, ERG). CD31, cluster of differentiation 31; ERG, erythroblast transformation-specific-related gene; HE, hematoxylin-eosin; vWF, von Willebrand factor. [full color online](#)

obstructed by platelet activation, leukocyte adhesion, thrombosis, and intimal hyperplasia.¹⁸ Thus, a higher patency rate is necessary for newer tissue-engineered vascular grafts aimed at venous replacement.

Fibroblasts may be the most suitable cell source for regenerative medicine.¹¹ Fibroblasts are already used to develop tubular structures that are dehydrated and decellularized for arterial implantation.¹⁹ Our eventual goal is to use a patient's own dermal fibroblasts in the clinical setting. Isolation and culture of human dermal fibroblasts is an established procedure. Therefore, in the current study, we used human dermal fibroblasts in immunodeficiency rat models. A recent study²⁰ showed that dry-preserved multilayered fibroblast cell sheets promote angiogenesis and wound healing in a mouse ulcer model by releasing high levels of intracellular FGF2, hepatocyte growth factor, and vascular endothelial growth factor (VEGF), which is the most important factor for better and faster endothelial remodeling. A study of rabbit external iliac arteries showed that endothelialization was nearly complete (92%) at 7 days with local VEGF delivery compared with less than 40% endothelialization at 7 days without VEGF delivery.²¹

In the current study, we successfully developed a tubular tissue structure consisting of live fibroblast cells using 3D bioprinting technology. Although the present experimental model achieved 100% short-term patency, significant potential swelling of the tubular tissue wall at day 2 may be problematic. No difference in the venous flow speed was observed on ultrasonography, however, between postoperative days 2 and 5, indicating that the inner diameter did not become stenotic because a narrow inner diameter generally leads to an increased flow speed. Further studies are needed to evaluate the remodeling processes of fibroblast spheroids, as well as the mechanism of wall swelling and its long-term impact on the graft.

Although the remodeling process is key to developing new synthetic vascular prostheses, endothelialization of conventional synthetic vascular prostheses does not generally occur.²² Endothelialization in remodeling processes contributes to antithrombogenic and antiatherogenic properties for better patency and protects the graft from infection.²³ In experimental models, there are few reports of synthetic vascular prostheses for veins in animals. On the other hand, in a recent report, endothelialization occurred in a silk fibroin

vascular graft, which is a model of venous replacement with high biocompatibility.¹⁶ Kiritani *et al.*¹⁶ described that CD31-positive endothelial cells covered the whole luminal surface of silk fibroin vascular grafts at 4 weeks in a rat IVC replacement model, which had a high patency rate. In the current study, we achieved a 100% short-term patency rate in rats (5 days, n = 4), but found no CD31-positive endothelial cells. In rabbits and rats, completion of endothelialization must occur within 28 days.^{16,21} The current study was a 5 day preliminary evaluation of 3D-printed tissue-engineered vascular grafts for venous replacement. Longer observation periods are necessary for future experiments, however, because CD31 was expected to be positive in the vWF-positive cells and result in faster endothelialization in this experimental model.

In a previous study of tissue-engineered vascular grafts for arteries, a similar protocol was reported except the spheroids came from a mixed-cell source comprising human umbilical vein endothelial cells (40%), human aortic smooth muscle cells (10%), and normal human dermal fibroblasts (50%).⁹ Here, based on another report of artery grafts,¹⁰ we only used dermal fibroblast cells to make the spheroids. As mentioned in the introduction, this approach may have considerable advantages. Through this process, blood vessels can be made using cells obtained from the patient's own skin and require no immunosuppressants. In a previous report on artery replacement using 3D bio-printed tubular tissue derived from human dermal fibroblasts,¹⁰ postimplantation histopathologic examination revealed host-derived cells, including vascular endothelial cells, vascular smooth muscle cells, and elastic fibers. Those findings indicate that the new tissue-engineered vascular grafts can undergo ideal remodeling processes for venous replacement.

Limitations

This preliminary study has some limitations, including a short observation period. The present experimental model could not show whether an endothelial cell layer would form on the luminal surface even though the surface was positive for vWF. The role of living dermal fibroblasts is still not clear. As a negative control, inactivated dermal fibroblasts would be useful to compare endothelialization. Highly biocompatible cryopreserved homologous vein or silk fibroin synthetic grafts may be useful as a positive control. In addition, the sample size in current study was small. Further research is needed to address these

limitations.

Conclusions

Three-dimensional bio-printed scaffold-free tubular tissues using human dermal or swine fibroblast spheroids may produce better tissue-engineered vascular grafts for venous replacement in rats or swine.



References

1. Zwart ES, Yilmaz BS, Halimi A, et al: Venous resection for pancreatic cancer, a safe and feasible option? A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 22: 803–809, 2022.
2. Yamamoto M, Akamatsu N, Aoki T, et al: Safety and efficacy of cryopreserved homologous veins for venous reconstruction in pancreatoduodenectomy. *Surgery* 161: 385–393, 2017.
3. Yamamoto M, Akamatsu N, Hayashi A, et al: Safety and efficacy of venous reconstruction in liver resection using cryopreserved homologous veins. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 24: 511–519, 2017.
4. Zilla P, Bezuidenhout D, Human P: Prosthetic vascular grafts: Wrong models, wrong questions and no healing. *Biomaterials* 28: 5009–5027, 2007.
5. Teebken OE, Haverich A: Tissue engineering of small diameter vascular grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 23: 475–485, 2002.
6. Chung Y-K, Park C-S: Migration of synthetic vascular graft used for middle hepatic vein reconstruction during living donor liver transplantation using a modified right liver graft: A collective review of worldwide cases. *Ann Liver Transplant* 2: 127–131, 2022.
7. Plikus MV, Wang X, Sinha S, et al: Fibroblasts: Origins, definitions, and functions in health and disease. *Cell* 184: 3852–3872, 2021.
8. Moldovan NI, Hibino N, Nakayama K: Principles of the Kenzan method for robotic cell spheroid-based three-dimensional bio-printing. *Tissue Eng Part B Rev* 23: 237–244, 2017.
9. Itoh M, Nakayama K, Noguchi R, et al: Scaffold-free tubular tissues created by a bio-3D printer undergo remodeling and endothelialization when implanted in rat aortae. *PLoS One* 10: e0136681, 2015.
10. Itoh M, Mukae Y, Kitsuka T, et al: Development of an immunodeficient pig model allowing long-term accommodation of artificial human vascular tubes. *Nat Commun* 10: 2019, 2244.
11. Yanagihara M, Matsuno Y, Ueno K, et al: Fibroblasts are the most suitable cell source for regenerative medicine due to their high intracellular fibroblast growth factor 2 content. *Biochem Biophys Res* 35: 101510, 2023.
12. Murata D, Arai K, Nakayama K: Scaffold-free bio-3D printing using spheroids as “bio-inks” for tissue (Re-)construction and drug response tests. *Adv Healthc Mater* 9: e1901831, 2020.
13. Nakayama K: *Kenzan Method for Scaffold-Free Biofabrication: Development of Scaffold-Free*

- 3D Biofabrication System “Kenzan Method”*. Switzerland, Springer, 2020, pp. 1–15.
14. Han R, Pacifici M, Iwamoto M, Trojanowska M: Endothelial egr expression is required for embryogenesis and vascular integrity. *Organogenesis* 11: 75–86, 2015.
 15. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW: NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods* 9: 671–675, 2012.
 16. Kiritani S, Kaneko J, Ito D, et al: Silk fibroin vascular graft: A promising tissue-engineered scaffold material for abdominal venous system replacement. *Sci Rep* 10: 21041, 2020.
 17. Yi NJ, Suh KS, Lee HW, et al: An artificial vascular graft is a useful interpositional material for drainage of the right anterior section in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 13: 1159–1167, 2007.
 18. Haruguchi H, Teraoka S: Intimal hyperplasia and hemodynamic factors in arterial bypass and arteriovenous grafts: A review. *J Artif Organs* 6: 227–235, 2003.
 19. Syedain Z, Reimer J, Lahti M, Berry J, Johnson S, Tranquillo RT: Tissue engineering of acellular vascular grafts capable of somatic growth in young lambs. *Nat Commun* 7: 12951, 2016.
 20. Matsuno Y, Yanagihara M, Ueno K, et al: Dry preserved multi-layered fibroblast cell sheets are a new manageable tool for regenerative medicine to promote wound healing. *Sci Rep* 12: 12519, 2022.
 21. Van Belle E, Tio FO, Couffinhal T, Maillard L, Passeri J, Isner JM: Stent endothelialization. Time course, impact of local catheter delivery, feasibility of recombinant protein administration, and response to cytokine expedition. *Circulation* 95: 438–448, 1997.
 22. Chlupac J, Filova E, Bacakova L: Blood vessel replacement: 50 years of development and tissue engineering paradigms in vascular surgery. *Physiol Res* 58(suppl 2): S119–S140, 2009.
 23. Seligsohn U, Lubetsky A: Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 344: 1

Thick silk fibroin vascular graft: A promising tissue-engineered scaffold material for abdominal vein grafts in middle-sized mammals

The International Journal of Artificial Organs
2024, Vol. 47(3) 190-197
© The Author(s) 2024
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/03913988241234547
journals.sagepub.com/home/jao


Kaito Fukuda¹, Junichi Kaneko¹ , Sho Kiritani¹, Yui Sawa¹, Masaaki Morito¹, Mariko Tanaka², Tetsuo Ushiku², Chieh-Jen Cheng³, Takashi Tanaka³, Ryo Tanaka³, Tetsuo Asakura⁴, Yoshikuni Kawaguchi¹, Nobuhisa Akamatsu¹ and Kiyoshi Hasegawa¹ 

Abstract

Abdominal vein replacement with synthetic tissue-engineered vascular grafts constructed from silk-based scaffold material has not been reported in middle-sized mammals. Fourteen canines that underwent caudal vena cava replacement with a silk fibroin (SF) vascular graft (15 mm long and 8 mm diameter) prepared with natural silk biocompatible thread were allocated to two groups, thin and thick SF groups, based on the graft wall thickness. The short-term patency rate and histologic reactions were compared. The patency rate at 2 weeks after replacement in the thin and thick SF groups was 50% and 88%, respectively ($p = 0.04$). CD31-positive endothelial cells covered the luminal surface of both groups at 4 weeks. The elastic modulus of the thick SF graft was significantly better than that of the thin SF graft (0.0210 and 0.0007 N/m², $p < 0.01$). Roundness of thick SF groups ($\sigma = 0.8$ mm) was better than thin SF ($\sigma = 2.0$ mm). There was significant difference between the groups ($p = 0.01$). SF vascular grafts are a promising tissue-engineered scaffold material for abdominal venous system replacement in middle-sized mammals, with thick-walled grafts being superior to thin-walled grafts.

Keywords

Hepatobiliary pancreatic surgery, venous replacement, silk fibroin, synthetic vascular graft

Date received: 30 October 2023; accepted: 7 February 2024

¹Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

²Department of Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

³Department of Veterinary Surgery, Tokyo University of Agriculture and Technology, Fuchu, Tokyo, Japan

⁴Department of Biotechnology, Tokyo University of Agriculture and Technology, Koganei, Fuchu, Tokyo, Japan

Corresponding authors:

Junichi Kaneko, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan.
Email: jkaneko-gi@umin.ac.jp

Kiyoshi Hasegawa, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan.
Email: kihase-tyk@umin.ac.jp

Introduction

Complete excision is currently the only curative treatment option for hepatobiliary pancreatic cancer. Although this cancer often invades major abdominal venous systems, such as the hepatic veins, inferior vena cava, portal vein, and superior mesenteric vein,¹⁻³ there was no better synthetic vascular grafts than expanded polytetrafluoroethylene as a material for those venous replacement.

For artery replacement, fully synthesized vascular grafts constructed from expanded polytetrafluoroethylene are frequently used. Although expanded polytetrafluoroethylene vascular grafts have been applied for vein replacement in hepato-biliary-pancreatic surgery,⁴ their use is limited due to low-flow thrombogenicity without endothelialization and higher graft infection rates in contaminated tissue beds under digestive fluids.⁵ Additionally, fully synthetic vascular grafts remain in the human body permanently and the long-term effects are unclear. To date, no alternative tissue-engineered venous grafts or scaffolds have been reported.

Silk fibroin (SF) is a promising tissue-engineered scaffold material derived from silk fiber with good biocompatibility, high affinity for cells, and susceptibility to proteolytic degradation in vivo without antigenicity.⁶ Artery replacement in a rat model using double-raschel knitted SF vascular grafts coated with an SF sponge has been reported.^{6,7} A recent study reported that SF application for rat vein replacement produced a better short-term outcome than expanded polytetrafluoroethylene, with acceptable patency and vascular remodeling.⁸ The potential for extrapolation of these findings of better patency from our previous study in rats to a larger animal such as humans, however, is unknown. Veins comprise a low-pressure system, which, in humans, generally ranges from 8 to 10 mmHg with the central venous pressure ranging from 0 to 6 mmHg.⁹ The intra-abdominal pressure of middle- and large-sized mammals is higher than that of small mammals. For example, the intra-abdominal pressure of a rat is 2.2 mmHg,¹⁰ whereas it is 7.4 mmHg in canines and ranges from 5 to 15 mmHg in humans.^{11,12} A higher intra-abdominal pressure than venous pressure can cause veins to collapse. A highly elastic synthetic vascular graft, therefore, could potentially collapse and obstruct sooner.

To explore the application of SF grafts in clinical practice, it is important to evaluate wider and longer synthetic SF vascular grafts in middle-sized mammals. The present study examined the patency rate and histologic reaction of thick and thin SF vascular grafts, thick and thin SF films with different wall strengths, as replacements for the caudal vena cava in a middle-sized mammal (canine).

Materials and methods

SF vascular grafts coated with an SF sponge

The vascular SF grafts were prepared as follows. SF double-raschel knit tubes with SF threads from *Bombyx mori* were

prepared by two-needle stitch knitting on a computer-controlled double-raschel knit machine (Fukui Warp Knitting Co Ltd, Fukui City, Japan).¹³ In detail, fertilized eggs of *Bombyx mori* were supplied by Gunma Sericultural Technology Center, and the larvae were reared in Asakura laboratory by feeding them an artificial diet (Silk Mata 2M, Nippon Nosan Kogyo Corp., Tokyo, Japan). *B. mori* cocoons were obtained. Marseille soap and sodium carbonate were purchased from Miyoshi soap Corp., Japan and Tokyo chemical industry Co., Ltd., Tokyo, Japan. A silk fiber was of 42 Deniers. For use in canines, the inner diameter was 8 mm. The SF fibers contained a small amount of silk sericin to maintain thread strength and avoid SF thread breakage in the knitting process. Therefore, the knit SF tube had to be degummed in a mixture of sodium carbonate (0.08% w/v) and Marseille soap (0.12% w/v) solution at 95 °C for 2 h to remove the remaining silk sericin. Removal of silk sericin was confirmed by scanning electron microscope (Real surface view microscope VE-7800, Keyence, Tokyo, Japan).¹⁴

Thin coating (thin SF group). An expanded polytetrafluoroethylene rod was inserted into the knit SF tube. The rod covered with the SF tube was immersed into a pipe filled with a mixed aqueous solution of SF and glycerin (as a porogen) at a 1:1 (w/w) ratio for coating. Preparation of the SF aqueous solution was described previously.¹⁵ The pipe was placed in a desiccator under a reduced pressure of 100 hPa until no air bubbles were observed on the coated surface of the SF tube.

Thick coating (thick SF group). A SF tube was set in a coaxial pipe and a mixed aqueous solution of SF and glycerin was poured into the gap between the pipe and SF tube. In details, the difference between the fabrication method of thin and thick coating was as follows: for thin coatings, the SF tube was removed from the pipe before freezing at -20 °C, and then only the SF tube was freeze-dried later. On the other hand, for thick coatings, the SF tube was freeze-dried with the pipe at the same time, while still immersed in the solution.

The SF tubes of both groups were frozen at -20 °C overnight before immersing in distilled water. Both SF grafts were freeze-dried and kept in a refrigerator until implantation into an animal.

Scanning SF grafts and measurement of physical properties

The knitted pattern of the SF fibers from the outside surface and a cross-section of 8-mm diameter SF grafts were observed by scanning electron microscopy (JSM-6360LA, Japan Electron Optics Laboratory Ltd., Tokyo, Japan).

Sample size was 10 mm long, 8 mm in diameter and total six SF grafts were used (three thick SF and three thin SF, respectively). The breaking strengths of the SF graft were measured using a tabletop material tester (EZ-graph,

SIMAZU Coup., Kyoto, Japan)¹⁶. Each sample SF vascular graft was placed in the testing machine and slowly extending it until they broke (Supplemental Figure 1A). The load cell was 100 N, and the stretching rate was 2 mm/min.

The compressive elastic modulus of the knitted grafts (10 mm long, 8 mm in diameter) was also determined using the same tabletop material tester. The load cell was 5 N, and the compression rate was 2 mm/min. The elastic modulus (N/mm²), when compressed to 25% of the diameter, was calculated with the following formula: Elastic Modulus (Young's modulus), $E = \sigma$ (compressive stress)/ ϵ (Δ diameter / diameter, strain) using analysis software (TRAPEZIUM, SIMAZU Coup., Kyoto, Japan; Supplemental Figure 1B, C).

Animal model

The study protocols (I-P16-034) and (R03-32) were approved by the University of Tokyo and the Tokyo University of Agriculture and Technology Animal Ethics Committee in accordance with the Japanese and ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) guidelines. We used female beagles (Kitayama Labes Co., Ltd., Nagano, Japan) weighing 8-17 kg. All canines were kept in cages for 2-4 weeks with a 12-h light/dark cycle. The canines were fasted overnight before undergoing the surgical procedure.

Surgical procedure

All surgical procedures were performed by hepato-biliary-pancreatic surgeons (KF, SK, and JK). The canines underwent general anesthesia using midazolam (0.2 mg/kg; Sandoz K.K, Tokyo, Japan) and buprenorphine (0.02 mg/kg; Nissin Co, Kanagawa, Japan) as premedication followed by intravenous injection of propofol (3 mg/kg body weight, titrated to effect; JMS Co., Ltd, Hiroshima, Japan) for induction and isoflurane (1.3%-1.6%; Pfizer, New York, NY, USA) for maintenance anesthesia by a veterinarian (C.C.). Cefazolin (20 mg/kg; Nichi-Iko Pharmaceutical Co, Ltd, Toyama, Japan) was given intravenously at the time of induction. No postoperative antibiotics were administered.

The caudal vena cava was exposed from the bifurcation of the renal veins to the bifurcation of the iliac veins, and all branches of the caudal vena cava were ligated and divided with 3-0 silk (Alfresa Pharma CO., Osaka, Japan) knotted sutures using an electric scalpel. After intravenous injection of unfractionated heparin (100 IU/kg; AY Pharmaceuticals Co., Ltd, Tokyo, Japan), the proximal and distal portions of the caudal vena cava were clamped with vascular clips. Approximately 15 mm of the caudal vena cava was removed and replaced with the SF vascular graft (15 mm long, 8 mm in diameter) by continuous sutures using 6-0 Prolene

(Johnson & Johnson med Co., Raritan, NJ, USA), starting with two stay sutures 180° apart at both the cranial and caudal sides, then suturing the back wall, followed by the front wall. The cranial and caudal sides of the vascular graft were de-clamped (Figure 2). Anticoagulants, Dalteparin (100 U/kg three-times-daily, Nichi-Iko Pharmaceutical Co, Ltd, Toyama, Japan) was given subcutaneously for 7 days. Clopidogrel (Sawai Pharmaceutical Co, Ltd, Osaka, Japan) was given orally at day 0 with a loading dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg once daily on days 1, 2, 3, 5, and 7.

Patency assessment

The patency of the SF graft vascular grafts was monitored extracorporeally by Doppler ultrasonography (EnVisor M25040A; Phillips, Tokyo, Japan) on postoperative days 1, 3, 5, and 7, and then every week for 4 weeks, and then every month. Graft occlusion was defined as the absence of a color Doppler signal. In the absence of a color Doppler signal, the canine was anesthetized as mentioned above, and the graft was grossly and pathologically evaluated.

Histologic analysis

At 4 weeks after surgery or at the time of confirming an occlusion, the canines underwent general anesthesia as described above. The grafts were carefully removed with the surrounding tissue. Cross-sections of the middle of the SF grafts were fixed in 20% formalin, embedded in paraffin, and sectioned (4- μ m thick, Tissue-Tek Auto Section, Sakura Finetek Japan Co., Ltd.) for hematoxylin and eosin staining. Elastica van Gieson staining was applied to detect elastic and collagen fibers. Immunohistochemical staining was performed as previously reported.¹⁷ The sections were incubated with primary antibodies, including alkaline phosphatase-conjugated anti-alpha smooth muscle actin (anti- α SMA; clone 1A4, MilliporeSigma, St. Louis, MO, USA), anti-rat CD 31 antibody (clone TLD-3A12, BD Biosciences, San Jose, CA, USA), and anti-podoplanin antibody (ab11936, Abcam, Cambridge, MA, USA) followed by incubation with biotinylated anti-mouse immunoglobulin (Ig) G secondary antibody (DAKO, Glostrup, Denmark).

Roundness was measured on each cross-section of thin and thick SF grafts in hematoxylin and eosin staining, was calculated with the following formula: roundness (mm, diameter measurement method) = difference between circumscribed and inscribed circle in diameter / 2. The analysis was performed using Image J software (version 1.44; National Institute of Mental Health Bethesda, MD, USA).¹⁸ To know thickness of normal native caudal vena cava of canine, hematoxylin and eosin, and EVG staining were performed.

Rats were also anesthetized and grossly and pathologically evaluated at 1 month and 12 months after surgery. To

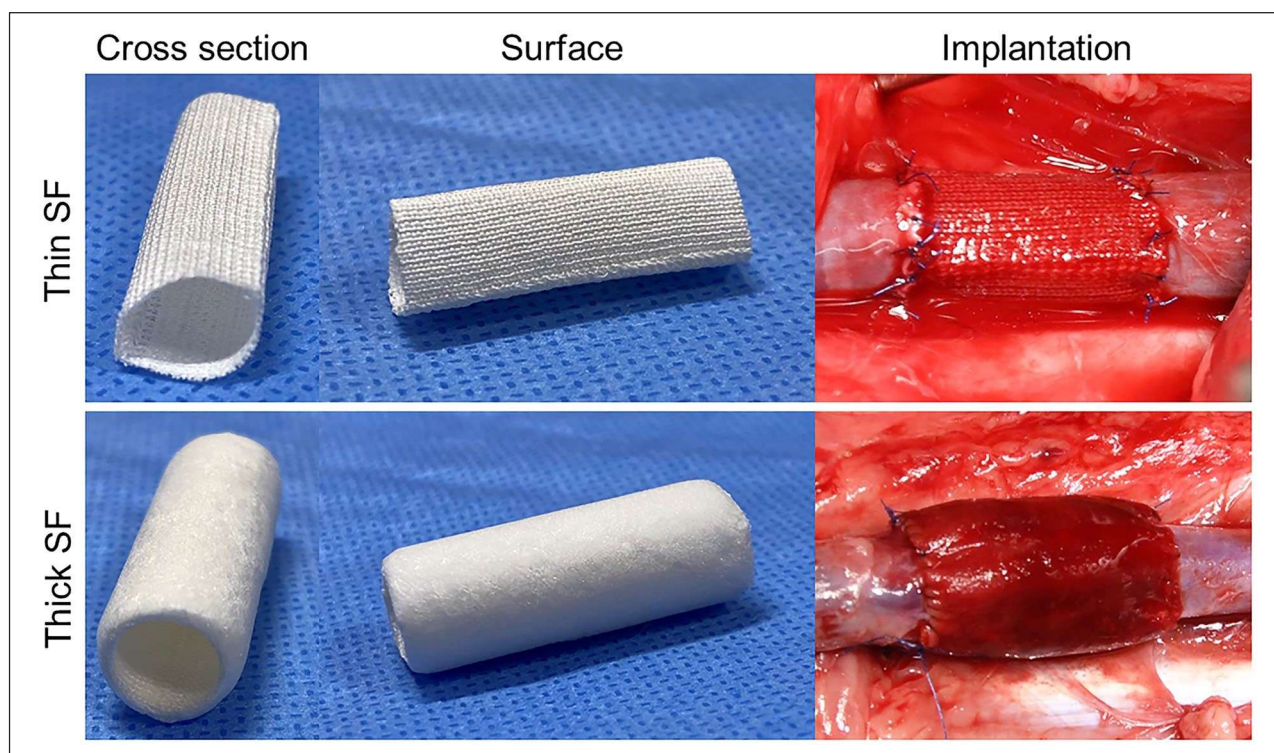


Figure 1. Thin SF had a reticulate appearance on gross examination, whereas the thick SF had a sponge-like appearance with a soft texture. In both SF groups, the graft turned red after implantation in canine (8.0 mm in diameter, 15 mm length) because the blood cells infiltrated the interfiber space, but did not leak out of the graft.

determine the degree of degradation, semi-quantitative analysis was used to evaluate the ratio of SF fibers and infiltrated tissue area of a representative cross-section of the SF graft wall. SF fibers, observed as aggregations of transparent dots on a representative cut surface, were encircled by yellow lines on a histologic image by three surgeons (KF, JK, and YS). The area of infiltrated autologous cells—the other area of the whole SF graft wall—was encircled with a blue line. The ratio of the remaining SF fiber area (yellow) to autologous cells (blue) was determined to calculate the area of 1 cut surface of the SF graft that was replaced by autologous cells at 1 and 12 months. The analysis was performed using Image J software (version 1.44; National Institute of Mental Health Bethesda, MD, USA).¹⁸

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as the median and range. The backgrounds of each group were compared using the Mann-Whitney *U* test or Student *t* test. The log-rank test was used to compare the patency rate. A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was conducted using software (JMP Pro version 16.0.0; SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

Appearance, scanning electron microscopy of SF grafts, and measurement of its physical properties

Thin SF grafts had a reticulate appearance on gross examination, whereas the thick SF grafts had a sponge-like appearance with a soft texture (Figure 1). After implantation, the color of grafts in both SF groups changed to red because blood cells infiltrated the interfiber space, but did not leak out of the graft. Scanning electron microscopy images, including the surfaces and cross-sections of SF grafts coated with SF sponges, are shown in Figure 2. The images revealed a reticulate and sponge-like appearance of both the thin and thick SF surfaces. In the cross-section, the thickness of the thin SF was 500 μm , whereas the thick SF graft thickness was 1500 μm . The cross-section view revealed that two-thirds of the external side of the thick SF grafts was coated with SF sponge.

Breaking strength was not significantly different between the thin and thick SF groups (35.5 and 42.2, $p = 0.29$), whereas the elastic modulus differed significantly (0.0210 and 0.0007 N/m^2 , $p < 0.01$, Figure 2a, b). Stress-strain curve was shown in Supplemental Figure 2.

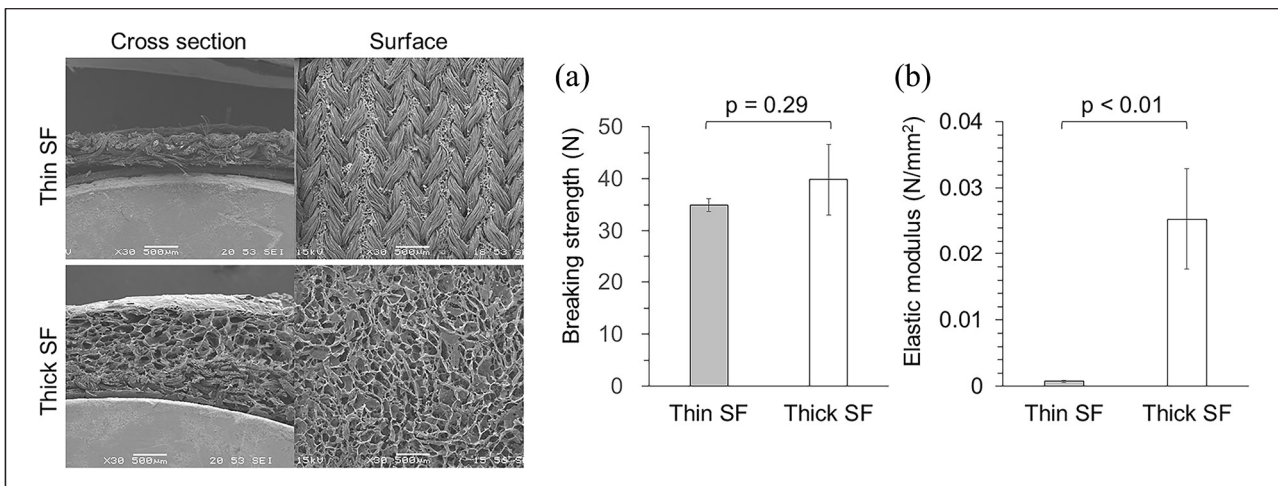


Figure 2. Scanning electron microscopy images including the surfaces and cross-sections of SF grafts coated with SF sponges are shown. Breaking strength did not differ significantly between the thin and thick SF groups (35.5 and 42.2, $p=0.29$), whereas the elastic modulus was significantly different between groups (0.0210 and 0.0007 N/m², $p < 0.01$).

Animal model

We implanted 12 canines, 4 with the thin SF graft (thin SF group) and 8 with the thick SF graft (thick SF group). The median weight of the thin SF group was 8.0 kg (range 7.6-8.8) and that of the thick SF group was 8.2 (range 7.5-9.4), indicating no significant difference between groups ($p = 0.864$). The median diameter (8.0 mm vs 8.0 mm; $p = 1.000$) and length (15 mm [range 15-19 mm] vs 15 mm [range 15-15], $p = 0.296$) of the replaced caudal vena cava were not significantly different between the groups.

The inferior vena cava of two rats (13-14 weeks of age, weighing 400 g) were replaced by thin and small SF grafts (3 mm diameter, 10 mm length).

Graft patency

A representative Doppler ultrasonography result showing the flow inside the SF graft, indicating better venous flow, is shown in Figure 3a, b. Although the thin SF graft seemed to show slight stenosis of the intra-luminal diameter compared with the other parts of the canine caudal vena cava (Figure 3a), the thick SF graft seemed to have the same intra-luminal diameter (Figure 3b).

On postoperative day 1 (24 h later), the intra-luminal diameters differed significantly between the thin and thick SF vascular grafts (2.23 and 4.27 mm, respectively, $p < 0.01$, Figure 3) The patency rate is shown in Figure 4. Although there was no significant difference between the groups (log-rank, $p = 0.18$), there was a significant difference at day 14 (Student's t test, $p = 0.04$). At 28 days later, 50% (4/8) of the thick SF grafts were patent.

In the two rats, the grafts were patent at both 1 and 12 months, with no complications.

Histologic analysis

Hematoxylin and eosin staining of the thin and thick SF vascular grafts is shown in Figure 5. The graft lumens of both groups remained patent, but the walls of the thin SF grafts were deformed (Figure 5a) compared with those of the thick SF grafts (Figure 5b). In both the thin and thick SF vascular grafts, cellular proliferation was observed around the SF fibers, and the luminal surfaces were covered by flat cells (Figure 5). Elastica van Gieson staining of the SF vascular grafts revealed collagen fibers around the SF fibers, but no elastic fibers, (Figure 5, EVG). CD31 was expressed on the luminal surface of both SF vascular graft types (Figure 5, CD31). Anti-alpha smooth muscle actin antibody staining of the SF vascular grafts was positive (Figure 5, α SMA).

Roundness of thick SF groups ($\sigma = 0.8$ mm) was better than thin SF ($\sigma = 2.0$ mm). There was significant difference between the groups ($p = 0.01$).

Hematoxylin and eosin and EVG staining of normal native caudal vena cava of canine showed that wall thickness was around 1200 μ m (Supplemental Figure 3a, b). It was approximately two times thicker than native caudal vena cava of rat, around 600 μ m in previous our report⁸.

Discussion

This is the first report of SF vascular grafts for abdominal venous replacement in a canine model. We found that SF vascular grafts require a certain modulus of elasticity to have less deformity and better patency in middle-sized mammals. Furthermore, 89.5% of the SF vascular wall at 12 months was substituted by autologous cells, indicating better SF vascular graft degradation ability in rat.

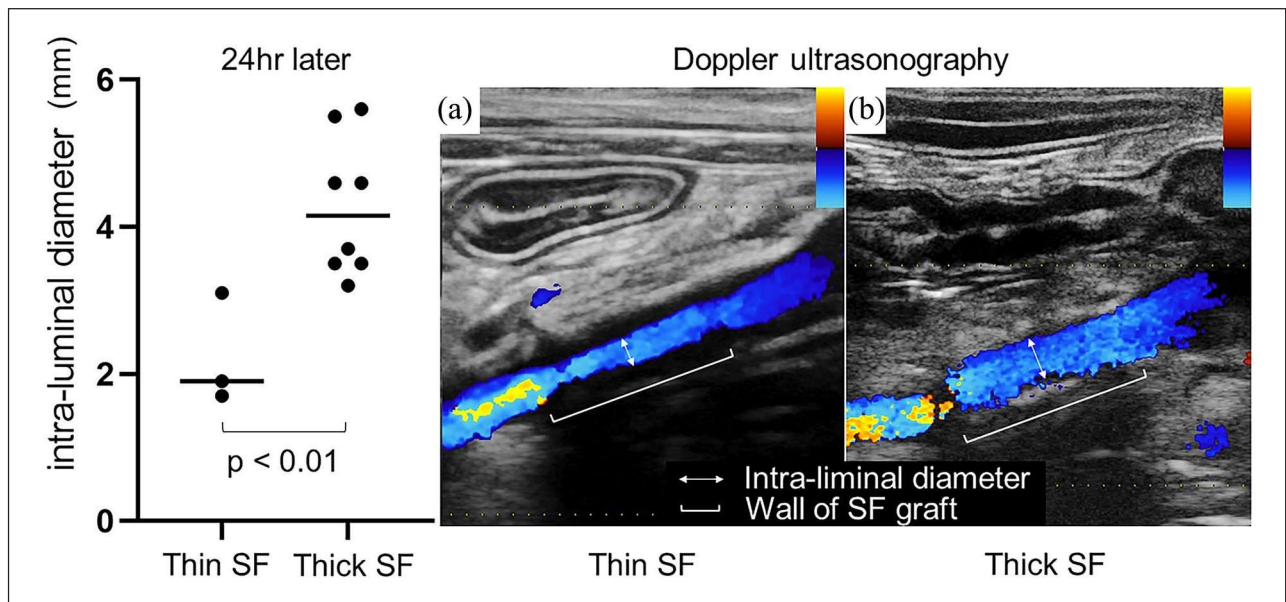


Figure 3. A representative Doppler ultrasonography result showing colored flow inside of the SF graft, indicating better venous flow as shown in (a) and (b). Although the thin SF grafts exhibited slight stenosis of the intra-luminal diameter compared with the other parts of the canine caudal vena cava (a), the thick SF was not stenotic (b). The intra-luminal diameter of the thin and thick SF vascular grafts was significantly different on postoperative day 1 (2.23 mm vs 4.27 mm, respectively, $p < 0.01$). Note, yellow color (a and b) indicated high velocity with disturbed flow, suggesting stenosis of anastomosis.

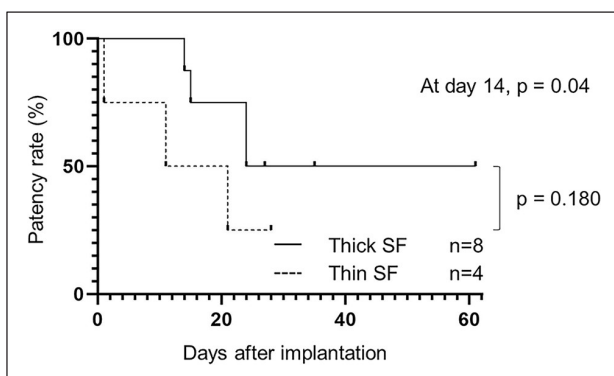


Figure 4. Although there was no overall significant difference in the patency of the grafts between groups (log-rank, $p = 0.18$), a significant difference was detected at day 14 (Student's t test, $p = 0.04$). At 28 days, 50% of the grafts in the thick SF group were patent (4/8).

Unlike the arterial system, vein walls do not have much elasticity due to a lack of, or fewer, elastic fibers in mammals. Contrary to our expectation, the thick SF grafts with a certain modulus of elasticity had better patency. In present study, we concluded that tortuous wall with narrow lumen due to inferior of roundness of thin SF grafts made inside narrower and led to earlier occlusion. As patency rate was shown in Figure 4, initial experiment using thin SF graft resulted in early obstruction, with 75% occlusion within 21 days (at day 14, $p = 0.04$). This led us to decide to increase the elasticity by adding thickness to the SF grafts,

creating a new thick SF graft. We found that synthetic SF vascular grafts for the abdominal venous system should have a better modulus of elasticity, at least 40 N/mm^2 in canine caudal vena cava replacement model. The flexibility of the venous wall is another crucial point for maintaining a certain luminal diameter, but the thin SF grafts tended to collapse soon after insertion into the canine abdominal vein. As mentioned in the introduction, the larger the mammal's body size, the higher the intra-abdominal pressure.¹¹ We found that a certain wall strength was required to maintain the luminal diameter, even for synthetic vein grafts. Further studies are needed to determine the precise correlation among venous pressure, intrabdominal pressure, wall strength of the SF vascular graft, and the change in flexibility after replacement.

Matsumura et al.¹⁹ reported graft stenosis that occurred at 1 month after venous replacement using 8-mm diameter biodegradable scaffolds consisting of polyglycolide knitted fibers with a 3.6-mm intra-luminal diameter. They suggested that stenotic changes may lead to tissue regeneration disorders, blood flow disturbance, and more thrombogenesis. In the present study, we found that stenosis developed at 24 h after replacement. The intra-luminal diameter of the thick SF vascular graft (4.3 mm) was larger than that of the thin SF graft (2.2 mm). The venous system has low pressure, however, and vascular grafts require higher elasticity to avoid stenosis and maintain better patency. Intramural thrombus was another problem and 50% of the thick SF grafts became obstructed within 4 weeks. A previous report

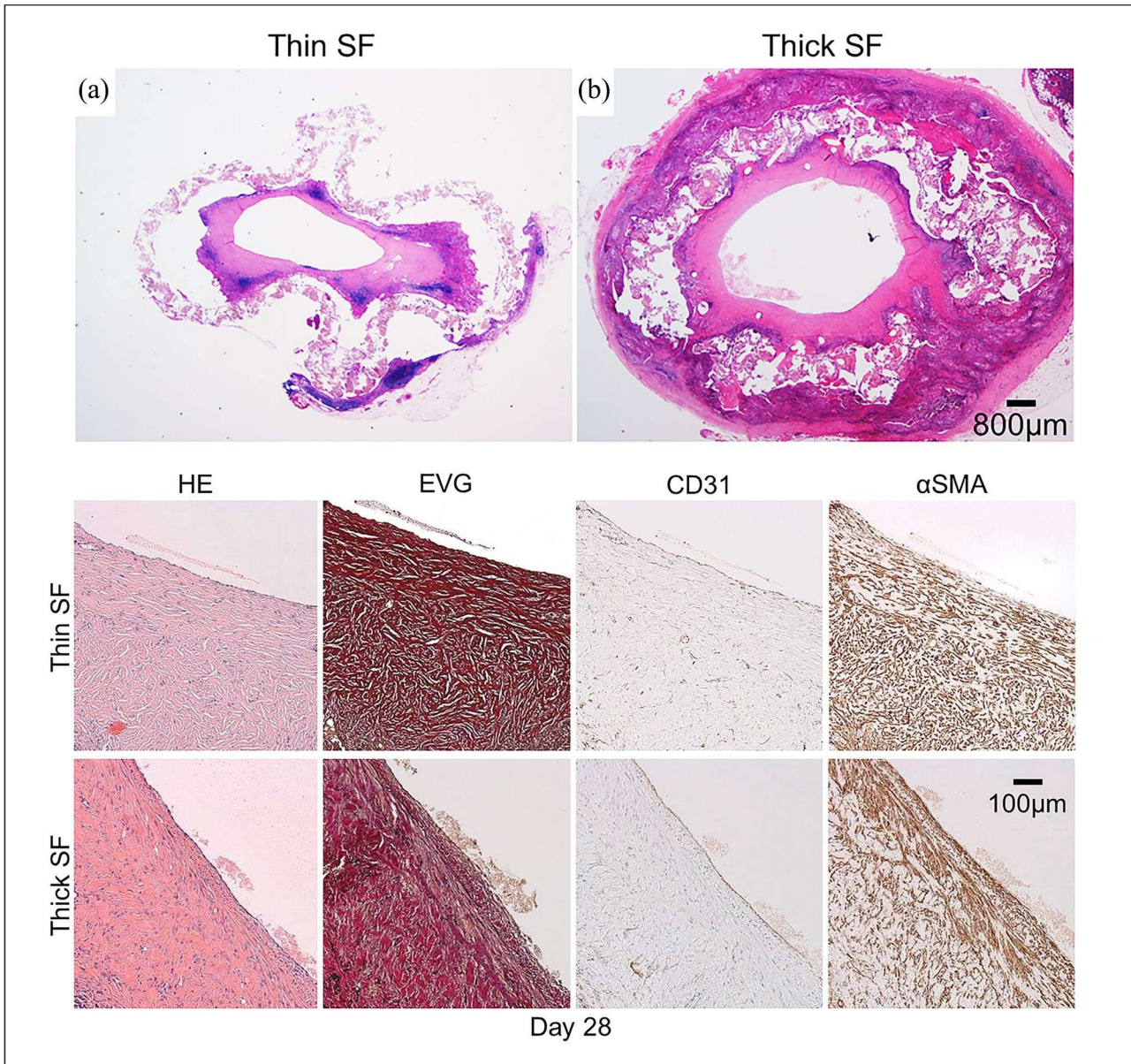


Figure 5. Hematoxylin and eosin staining of thin and thick SF vascular grafts is shown. The lumens of both the thin and thick grafts remained patent, but the wall of the thin SF graft was deformed (a) compared with the thick SF graft (b). In both the thin and thick SF vascular grafts, cellular proliferation was observed around the SF fibers, and the luminal surfaces were covered by flat cells. Elastica van Gieson staining of the SF vascular graft revealed collagen fibers (red) around the SF fibers, but no elastic fibers (EVG). CD31 was expressed on the luminal surface of both SF vascular graft types (CD31). Anti-alpha smooth muscle actin (α SMA) antibody staining of the SF vascular grafts was positive and adjacent to CD31-positive cells.

confirmed that endothelialization occurs within 4 weeks after venous replacement in rat,⁸ and the present study is the first to confirm endothelialization in a canine model with a SF vascular graft. Early after placement of the SF vascular graft, however, the graft developed low-flow thrombogenicity without endothelialization. SF vascular grafts may need to be coated with a heparin-like substance coating to avoid early intramural thrombus development, and this requires further study.

Although we did not establish tolerance against bacterial infection in this study, autologous cells were seeded into the SF fibers of present the SF vascular grafts in canine. Outcome might allow SF vascular grafts to tolerate bacterial infection, but further studies are needed.

In conclusion, thick SF vascular grafts were better than thin SF vascular grafts as a promising tissue-engineered scaffold material for abdominal vein replacement in middle-sized mammals

Author contributions

Conceptualization: S.K., J.K., R.T., and T.A. Methodology: J.K., R.T., M.T., T.U., and T.A. Data curation: K.F., S.K., Y.S., M.M., C.C., T.T., and J.K. Formal Analysis: S.K., J.K., M.T., and T.U. Writing—original draft: K.F. and J.K. Writing—review & editing: Y.K., N.A., and K.H. Funding acquisition and Project administration: J.K. and K.H. Supervision: Y.K., N.A., and K.H. All authors read and approved the final version of the manuscript for submission.


Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was funded by NIPRO Corp., Tokyo, Japan., and the work was supported by grant no. 19K09191 (Kaneko) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan, as an academic-industrial collaboration.

ORCID iDs

Junichi Kaneko  <https://orcid.org/0000-0002-1284-5639>
Kiyoshi Hasegawa  <https://orcid.org/0000-0001-8734-740X>

Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

References

1. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 403–413.
2. Demir IE, Jäger C, Schlitter AM, et al. R0 versus R1 resection matters after pancreaticoduodenectomy, and less after distal or total pancreatectomy for pancreatic cancer. *Ann Surg* 2018; 268: 1058–1068.
3. Klaiber U, Leonhardt CS, Strobel O, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403: 917–932.
4. Chu CK, Farnell MB, Nguyen JH, et al. Prosthetic graft reconstruction after portal vein resection in pancreaticoduodenectomy: a multicenter analysis. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 316–324.

5. Shell DHt, Croce MA, Cagiannos C, et al. Comparison of small-intestinal submucosa and expanded polytetrafluoroethylene as a vascular conduit in the presence of gram-positive contamination. *Ann Surg* 2005; 241: 995–1001; discussion 1001–1004.
6. Asakura T, Tanaka T and Tanaka R. Advanced silk fibroin biomaterials and application to small-diameter silk vascular grafts. *ACS Biomater Sci Eng* 2019; 5: 5561–5577.
7. Enomoto S, Sumi M, Kajimoto K, et al. Long-term patency of small-diameter vascular graft made from fibroin, a silk-based biodegradable material. *J Vasc Surg* 2010; 51: 155–164.
8. Kiritani S, Kaneko J, Ito D, et al. Silk fibroin vascular graft: a promising tissue-engineered scaffold material for abdominal venous system replacement. *Sci Rep* 2020; 10: 21041.
9. Tansey EA, Montgomery LEA, Quinn JG, et al. Understanding basic vein physiology and venous blood pressure through simple physical assessments. *Adv Physiol Educ* 2019; 43: 423–429.
10. Lee T and Yoon SM. The role of intra-abdominal pressure measurement in Awake rat cystometry. *Int Neurourol J* 2013; 17: 44–47.
11. Smith SE and Sande AA. Measurement of intra-abdominal pressure in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care* 2012; 22: 530–544.
12. Milanese R and Caregnato RC. Intra-abdominal pressure: an integrative review. *Einstein* 2016; 14: 423–430.
13. Aytemiz D, Sakiyama W, Suzuki Y, et al. Small-diameter silk vascular grafts (3 mm diameter) with a double-raschel knitted silk tube coated with silk fibroin sponge. *Adv Healthc Mater* 2013; 2: 361–368.
14. Yagi T, Sato M, Nakazawa Y, et al. Preparation of double-raschel knitted silk vascular grafts and evaluation of short-term function in a rat abdominal aorta. *J Artif Organs* 2011; 14: 89–99.
15. Asakura T, Kuzuhara A, Tabeta R and Saito H. Conformational characterization of Bombyx mori silk fibroin in the solid state by high-frequency carbon-13 cross polarization-magic angle spinning NMR, x-ray diffraction, and infrared spectroscopy. *Macromolecules* 1985; 18: 1841–1845.
16. Saotome T, Hayashi H, Tanaka R, et al. Introduction of VEGF or RGD sequences improves revascularization properties of Bombyx mori silk fibroin produced by transgenic silkworm. *J Mater Chem B* 2015; 3: 7109–7116.
17. Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002; 8: 403–409.
18. Schneider CA, Rasband WS and Eliceiri KW.

NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods* 2012; 9: 671–675.

19. Matsumura G, Nitta N, Matsuda S, et al. Long-term results of cell-free biodegradable scaffolds for in situ tissue-engineering vasculature: in a canine inferior vena cava model. *PLoS ONE* 2012; 7: e35760.

Metallic Stents for Hepatic Venous Outflow Obstruction After Living- Donor Liver Transplantation and their Therapeutic Effects

Rihito Nagata^a, Nobuhisa Akamatsu^a, Eisuke Shibata^b, Hidemasa Takao^b, Akihiko Ichida^a, Yuichiro Mihara^a, Yoshikuni Kawaguchi^a, Takeaki Ishizawa^a, Junichi Kaneko^a, Junichi Arita^a, Sumihito Tamura^a, Osamu Abe^b, and Kiyoshi Hasegawa^{a*}

^aDepartment of Surgery, Artificial Organ and Transplantation Division, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-Ku, Tokyo, Japan; and ^bDepartment of Radiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-Ku, Tokyo, Japan

ABSTRACT

Background. Living-donor liver transplantation (LDLT) is established as a standard therapy for end-stage liver disease; however, vessel reconstruction is more demanding due to the short length and small size of the available structures compared with deceased-donor whole liver transplantation. Interventional radiology (IR) has become the first-line treatment for vascular complications after LDLT. Hepatic venous outflow obstruction (HVOO) is a life-threatening complication after LDLT. The aim of this study of 592 adult-to-adult LDLT cases was to investigate the safety and efficacy of stent implantation for HVOO after LDLT.

Methods. Records of patients who developed HVOO requiring any treatment were collected with special reference to the metallic stent implantation. There were 232 left-side grafts and 360 right-side grafts. Sixteen cases developed HVOO after LDLT with an incidence rate of 2.7%, 5 with a left liver graft (2%), and 11 with a right-side graft (3%). The IR was attempted for 14 cases; among those, 8 cases were treated by stent implantation.

Results. The technical success rate of the initial stent implantation was 100%. The pressure gradient at the stenotic site significantly improved from 12.2 (range, 10.9-20.4 cm H₂O) to 3.9 cm H₂O (range, 1.4-8.2 cm H₂O; $P = .03$). The volume of the congested graft liver decreased significantly from 1448 (range, 788-2170 mL) to 1265 mL (range, 748-1665 mL; $P = .01$), and the serum albumin level improved significantly from 3.3 (range, 1.7-3.7 g/dL) to 3.7 g/dL (range, 2.9-4.1 g/dL; $P = .02$). No procedure-related complication was noted, and the long-term stent patency was 100%.

Conclusion. Metallic stent implantation for stenotic venous anastomosis after LDLT is a safe and effective treatment.

LIVING-DONOR liver transplantation (LDLT) is an established treatment for end-stage liver disease, where the number of deceased donors is severely scarce [1]. With continuing advancements in both surgical techniques and post-transplant management, the short- and long-term outcomes of LDLT are now equivalent to those of deceased-donor liver transplantation (DDLT) [2].

Hepatic venous outflow obstruction (HVOO) is a serious complication that may lead to graft failure and mortality as high as 17% to 24% [3-8]. The discussion about HVOO and its management after LDLT is not sufficient [7-11] despite the

numerous technical refinements of venous reconstruction, including our institution [9,12,13]. The surgical procedures for LDLT are technically more demanding than those for DDLT using whole-size grafts, mainly due to its small and short vessels being anastomosed. The frequency of HVOO is reported to

*Address correspondence to Kiyoshi Hasegawa MD, PhD, Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-Ku, Tokyo 113-8655, Japan. Telephone: 81-3-3815-5411; Fax: 81-3-5684-3989. E-mail: hasegawa-2su@h.u-tokyo.ac.jp

be 2.3% to 11.9% for LDLT [7–11] but only 0.8% to 3.8% for DDLT [3,7,14]. In the early days of LDLT, redo surgeries were often performed as a treatment for HVOO [15]. A direct surgical approach to the stenotic site is usually difficult and dangerous due to severe adhesions around the anastomotic site, applying inflow occlusion techniques of reconstructed vessels, and the enlarged congested graft.

Consequently, interventional radiology (IR) is currently considered the first choice for the treatment of HVOO. Several investigators have reported their recent experiences of implanting self-expandable metallic stents into the hepatic or portal vein after liver transplantation or other hepatobiliary and pancreatic surgeries [3,7–11,14,16–20]. The reported clinical success rate of stent implantation in the hepatic vein is 73% to 92% [7,9–11,14]. However, to our knowledge, little information has been reported on how clinical parameters such as graft volume and biochemical findings have changed with stent implantation. In this study, we reviewed cases of HVOO after LDLT with the presentation of our ingenious method for venous reconstruction using cryopreserved venous homografts to prevent HVOO. We also evaluated the therapeutic effects of stent implantation for the treatment of HVOO and validated the safety and efficacy of the procedure.

PATIENTS AND METHODS

Patient Data

This retrospective study of prospectively collected data was conducted in accordance with the ethical guidelines for clinical studies at the Tokyo University Hospital. We retrospectively screened a cohort of 605 adult (>18 years of age) LDLT cases at The University of Tokyo Hospital from January 1996 to December 2020. Among them, 3 retransplantation cases and 10 auxiliary partial orthotopic liver transplantation cases were excluded. Therefore, the total number of the surveyed cases was 592.

The indications for LDLT were hepatitis C virus cirrhosis (n = 154, 26%), primary biliary cholangitis (n = 107, 18%), hepatitis B virus cirrhosis (n = 75, 13%), acute liver failure (n = 51, 9%), nonalcoholic steatohepatitis or cryptogenic cirrhosis (n = 46, 8%), primary sclerosing cholangitis (n = 38, 6%), alcoholic liver cirrhosis (n = 35, 6%), biliary atresia (n = 31, 5%), autoimmune hepatitis (n = 22, 4%), metabolic diseases (n = 16, 3%), and others (n = 17, 3%). The graft types comprised the right liver graft (RLG; n = 328, 55%), left liver graft (LLG; n = 232, 39%), and right lateral sector graft (RLSG; n = 32, 5%).

Patients who developed HVOO after LDLT were fully picked up by reviewing the medical records. This study was approved by the Institutional Review Board at The University of Tokyo Hospital. Written informed consent was obtained from all patients before LDLT, and at each time, an interventional procedure was needed.

Graft Selection, Operative Procedure, and Post-Transplant Management

The following is a brief description of LDLT at our institution. The lower limit of the graft was set at 35% of the

estimated volume of the recipient standard liver volume [21]. For donor safety, an LLG procurement is the first choice if it satisfies the lower limit. If LLG is not applicable, an RLG is indicated if the donor's remnant liver is >30% of the donor's total liver volume. Regarding RLG, the tributaries of the middle hepatic vein (MHV) in the right paramedian sector (namely, V5 and V8) are reconstructed with a cryopreserved venous homograft to avoid serious congestion [6]. If the conditions are not met, and the volume of the right lateral sector exceeds 35% of the recipient standard liver volume, then an RLSG is considered.

We use cryopreserved venous homografts to facilitate venous outflow reconstruction and to prevent HVOO after regenerative hypertrophy for all graft types. As shown in Figure 1, either the double inferior vena cava (IVC) method or the anterior patch method is used in RLG depending on the presence or absence of the inferior right hepatic vein (IRHV), and the circular cuff method is used for an LLG. These methods allow the anastomosis to be a large orifice and provide a relaxed and expandable space to act as a reservoir [5,6,12,13].

Hepatic arterial reconstruction is routinely performed under a microscope [22], and duct-to-duct biliary reconstruction is our rule except for cases in which the bile duct cannot be used, such as biliary atresia or primary sclerosing cholangitis [23]. Postoperative anticoagulation with continuous injection of low-molecular-weight heparin (LMWH) is indicated for all recipients and maintained for 14 days, and twice-daily Doppler ultrasonogram to confirm blood flow for the same 14 days. Administration of 2 immunosuppressive agents, methylprednisolone and tacrolimus, is standard. Mycophenolate mofetil is used in combination with immunosuppressive agents for patients with impaired renal function or ABO-incompatible transplants. We do not routinely use mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors except in cases where it is necessary to alleviate the side effects of mycophenolate mofetil or tacrolimus or in cases of post-transplant de novo malignancy development. Additionally, desensitization therapy with rituximab is indicated in ABO-incompatible cases or in those with a high titer of preformed donor-specific antibodies [24,25].

Clinical Diagnosis of HVOO

During the early acute period after LDLT, HVOO was usually detected in a daily Doppler ultrasonogram or routine contrast-enhanced computed tomography (CE-CT). Otherwise, HVOO was suspected in patients who exhibited massive ascites or pleural effusion that resists diuretics despite normal graft function or various abnormal laboratory data such as hypoalbuminemia, hyperbilirubinemia, and elevated liver enzymes if rejection or infectious disease were ruled out. Then, subsequent abdominal ultrasonography and CE-CT were performed. The diagnosis of HVOO is fundamentally based on the morphologic findings of CE-CT, which was finally confirmed via the finding of direct venography, and an indication for stent implantation was decided.

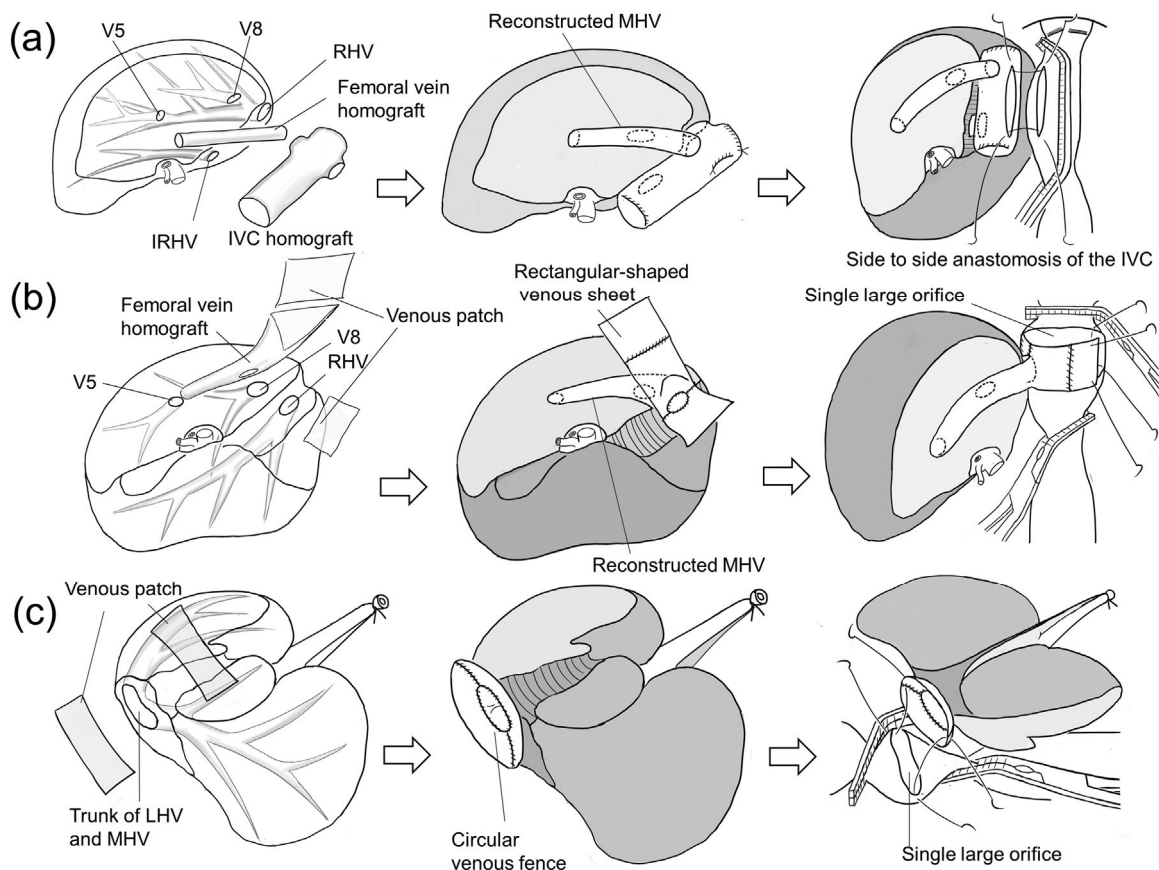


Fig 1. Venous reconstruction using cryopreserved venous homograft. A venous homograft is used to create a wide orifice and a reservoir between the graft hepatic vein and the recipient inferior vena cava (IVC). The actual pattern of reconstruction is modified on a case-by-case basis depending on the location and number of hepatic veins to be reconstructed and the diameter and length of the available cryopreserved venous homograft. (A) The double IVC method is applied for right liver graft or right lateral sector graft with inferior right hepatic vein (IRHV). The RHV, IRHV, and middle hepatic vein (MHV) tributaries are anastomosed to the IVC homograft. (B) The anterior patch method is applied for right liver graft or right lateral sector graft without IRHV. The venous patch is attached to the ventral end of the RHV (reconstructed MHV) to make a large rectangular venous sheet. The recipient IVC is incised to place all the hepatic veins into a large common orifice. After the anastomosis, the venous patch forms the anterior wall of the IVC and expands to function as a reservoir. (C) The circular cuff method is applied for left liver graft. A patch of a venous graft surrounds the orifice of the MHV and LHV, creating a large venous cuff. This cuff is anastomosed with a large opening in the recipient IVC and functions as a reservoir. IRHV, inferior right hepatic vein; IVC, inferior vena cava; LHV, left hepatic vein; MHV, middle hepatic vein; RHV, right hepatic vein.

Interventional Treatment

All IR procedures were performed under the collaboration of transplant surgeons and experienced radiologists. Under local anesthesia, the central venous puncture was performed, and the vascular sheath of 8 Fr in diameter (Supersheath, Medikit, Co, Ltd) was inserted. We prefer the right femoral vein approach to the right internal jugular vein approach because it circumvents the need for catheters and interventional devices to pass through the right atrium and because it eliminates the requirement for manipulation around the patient's head and neck, thereby reducing stress on the patient. The main catheter was inserted into the graft hepatic vein using a 0.035-in guidewire (Radifocus, Terumo, Co.). The stenotic site was then fully dilated using a balloon dilation catheter (Admiral Xtreme,

Medtronic, Ltd) with a 0.035-inch stiff guidewire (Amplatz Super Stiff, Boston Scientific). Subsequently, an intravascular metallic stent was implanted. The optimal stent to be implanted was selected from the following 5 types depending on the clinical condition of each case (Wallstent RP, Boston Scientific; C Luminexx, Bard Peripheral Vascular Inc; Niti-S, TaeWoong Medical, Co; Palmaz, Cardinal Health, Inc; and SMART, Cardinal Health, Inc). The pressure gradients between the proximal and distal sites of the stenosis were measured before and after the procedure. After the procedure, an intravenous infusion of conventional or LMWH was administered, which was thereafter changed to oral anticoagulant and maintained. Warfarin was administered as first-line, or edoxaban was prescribed in cases later than 2020. These anticoagulants were continued permanently.

Change in Laboratory Data and Volume of Graft Liver and Spleen

Serum albumin, platelet counts, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, and total bilirubin in the peripheral blood were compared before and 1 month after stenting to investigate whether stent implantation improved graft liver function.

Additionally, we compared the volume change of the graft and spleen before and after the IR, as graft congestion and the subsequent portal hypertension due to HVOO increase the volume of both the graft and spleen, which will theoretically be improved after successful resolution of the HVOO after IR. Changes in graft liver and spleen volumes using CE-CT images were obtained before and after the IR. These volumes were measured by 3-dimensional volume analysis software (Synapse Vincent, Fujifilm, Inc.).

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as median with range. Paired continuous data were compared with the Wilcoxon rank-sum test. Statistical significance was defined as $P < .05$. All statistical analyses were performed using SPSS version 25 (IBM SPSS, Inc.).

RESULTS

Development of HVOO and Outcomes

The incidence rate of HVOO after LDLT was 2.7% (16 of 592). Stratified by the graft type, the incidence rate of HVOO was 2.2% (5 of 232) in LLG, 2.4% (8 of 328) in RLG, and 9.4% (3 of 32) in RLSG. Table 1 provides the characteristics of all patients, clinical manifestations, treatment details, implanted stent size, implantation sites, and observational periods. Each patient was assigned a case number from 1 to 16. Case 1, who had HVOO due to the recurrence of Budd-Chiari's syndrome, accompanied by graft failure with portal vein obstruction, died before therapeutic intervention because the deterioration of his condition was so rapid. Three patients underwent redo surgery for HVOO: case 2 was treated by redo surgery alone, case 3 by redo surgery followed by an additional 2 sessions of IR, and case 4 underwent redo surgery for refractory HVOO after 4 sessions of IR.

For these 3 cases, the redo surgeries were performed during the early stages of our liver transplant program. The last redo surgery was performed in 2005 on a patient who had undergone a liver transplant in 2003. Of the 3 patients who underwent redo surgery, 2 eventually died. The cause of death was chronic renal failure in one and chronic graft liver failure in the other. They survived 16.7 years and 2.6 years, respectively, after redo surgery. Of the 16 cases, there were cases 5 to 8 could be treated with balloon dilation alone. Of these, 3 cases did not experience a recurrence after an initial IR session, and 1 case (case 7) required 2 additional IR sessions. The remaining 8 patients (5 men and 3 women) underwent hepatic vein stent implantation. The type of graft was RLG in 5 cases and RLSG in 3 cases. The

indications for LDLT in these patients were as follows: hepatitis C cirrhosis ($n = 3$), primary sclerosing cholangitis ($n = 2$), biliary atresia ($n = 2$), and Wilson's disease ($n = 1$). In the only case where a stent was implanted during

the first IR procedure (case 9), the decision to stent implantation was made due to obvious flexion as well as stenosis. In case 16, the degree of stenosis was so severe that stent implantation was considered necessary from the beginning. However, because of a massive thrombus to implant the stent, the condition of the hepatic vein was too severe. The patient needed to be improved by several sessions of thrombolysis before stent implantation. The remaining 6 patients were treated with balloon dilation alone for the first procedure. However, they had inadequate response or recurrence, and stents were implanted in the second or subsequent IR procedures. Figure 2 shows CE-CT and an angiogram of the actual procedure before and after stent implantation in a representative case.

Changes in the Clinical Variables Before and After Stent Implantation

For clinical reasons, the pressure gradient could not be measured in 2 patients. The pressure gradients in 6 cases showed significant improvement from 12.2 (10.9-20.4 cm H₂O) to

3.9 cm H₂O (1.4-8.2 cm H₂O; $P = .03$; Fig 3). As for the biochemical values 1 month after treatment, serum albumin levels improved significantly from 3.3 (1.7-3.7 g/dL) to 3.7g/dL (2.9-

4.1 g/dL; $P = .02$). Platelet counts 1 month after the procedure showed a tendency to increase from $16 \times 10^4/\text{mL}$ ($2.6-56.8 \times 10^4/\text{mL}$) to $20.6 \times 10^4/\text{mL}$ ($6.5-54.9 \times 10^4/\text{mL}$); however, the difference did not reach statistical significance ($P = .12$; Fig 4). Other clinical variables did not show statistical significance before and 1 month after the treatment, as shown below.

- Aspartate aminotransferase: from 24 (17-123 IU/L) to 26 IU/L (13-59 IU/L; $P = .94$)
- Alanine aminotransferase: from 25 (8-165 IU/L) to 16 IU/L (13-90 IU/L; $P = .48$)
- Total bilirubin: from 1.3 (0.4-5.0 mg/dL) to 1.2 mg (0.3-4.2 mg/dL; $P = .25$)

Of the 8 patients, 6 had massive pleural effusion or ascites, all of which were finally cured by the stent implantation.

Volumetric Change in the Graft Liver and Spleen

The median range of the pre-procedural volume of the graft liver was 1448 mL (788-2170 mL), and the post-procedural volume was 1265 mL (748-1665 mL). The graft liver volume was significantly decreased after stent implantation ($P = .01$).

As for the splenic volume, 3 patients had already undergone splenectomy before or during the LDLT; therefore, the splenic volume could be measured in 5 recipients. The median with range of the splenic volume before the stent was 447 mL (137- 855 mL), and after the procedure was 411 mL (149-586 mL);

Table 1. Clinical Details of 16 Cases of Hepatic Venous Outflow Obstruction

Case	Patient profile			Details of LDLT			Clinical problems	Treatment procedure	Interval time (d)			Implanted stent		Observational period (y)		Outcome	
	Age at LDLT	Sex	Disease	Year	Graft type	Venous reconstruction			LDLT to onset of problems	Onset to initial intervention	Initial intervention to stent	Location	Size (mm)	Since LDLT	Since onset of problems		Since stent implantation
1	53	M	Budd-Chiari	2013	LLG	IVC homograft interposition	Gastrointestinal bleeding/Liver failure	Best supportive care	718	NA			2.2	0.2		Death	
2	48	F	Crypt.	1998	LLG	Direct anastomosis	Ascites	Surgery	1911	23			22	18.7		Death	
3	52	M	B-LC	2001	RLG	Direct anastomosis	Hypert bilirubinemia and graft congestion on CE-CT	Surgery + IRx2	78	5			2.8	2.6		Death	
4	21	M	BA	2003	RLG	IVC replacement	Ascites	IRx4 + Surgery	406	18			20.2	19		Alive	
5	38	F	PBC	2004	LLG	Direct anastomosis	Ascites	IRx1	34	3			19.1	19		Alive	
6	49	F	PBC	2011	RLG	Double IVC	Ascites	IRx1	211	15			12.1	11.6		Alive	
7	37	M	PBC	2016	LLG	Circular cuff	Ascites/Pleural effusion	IRx3	627	2			6.8	5.1		Alive	
8	63	F	NASH, AIH	2018	LLG	Circular cuff	Ascites/Pleural effusion	IRx1	66	12			4.5	4.3		Alive	
9	28	F	PSC	2012	RLG	Anterior patch	Ascites/Pleural effusion	IRx1 + Stent	15	1	0	RHV	10x80	10.4	10.3	10.3	Alive
10	19	F	BA	2015	RLSG	Double IVC	Severe stricture on routine MRI	IRx3 + Stent	718	50	12	RHV	10x80	8.2	6.3	6.1	Alive
11	47	M	C-LC	2012	RLG	Double IVC	Pleural effusion/Edema	IRx5 + Stent	749	9	309	IRHV	10x39	10.4	8.4	7.5	Alive
12	23	M	Wilson	2014	RLG	Anterior patch	Pleural effusion	IRx6 + Stent	51	15	174	RHV	10x40	8.9	8.7	8.2	Alive
13	26	M	C-LC	2021	RLG	Double IVC	Severe hepatic dysfunction/ Pleural effusion	IRx6 + Stent	73	0	104	RHV	12x60	2.3	2.1	1.7	Alive
14	50	M	C-LC	2012	RLG	Double IVC	Hepatic dysfunction/Pleural effusion	IRx3 + Stent + IRx1	1130	76	23	RHV	10x60	10.8	7.5	7.2	Alive
15	39	M	PBC	2020	RLSG	Double IVC	Ascites/Pleural effusion	IRx2 + Stent + IRx1	7	0	112	IRHV	12x40	3	3	2.7	Alive
16	31	F	BA	2015	RLSG	Double IVC	Acute liver failure	IRx5 + Stent + IRx6	305	0	8	RHV	12x60	7.8	7	6.9	Alive

LDLT, living-donor liver transplant; LLG, left liver graft; Crypt., cryptogenic cirrhosis; B-LC, hepatitis B cirrhosis; RLG, right liver graft; CE-CT, contrast-enhanced computed tomography; IR, interventional radiology; BA, biliary atresia; IVC, inferior vena cava; PBC, primary biliary cholangitis; PSC, primary sclerosing cholangitis; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; AIH, autoimmune hepatitis; MRI, magnetic resonance imaging; RHV, right hepatic vein; IRHV, inferior right hepatic vein; RLSG, right lateral sector graft; C-LC, hepatitis C cirrhosis; Wilson, Wilson's disease.

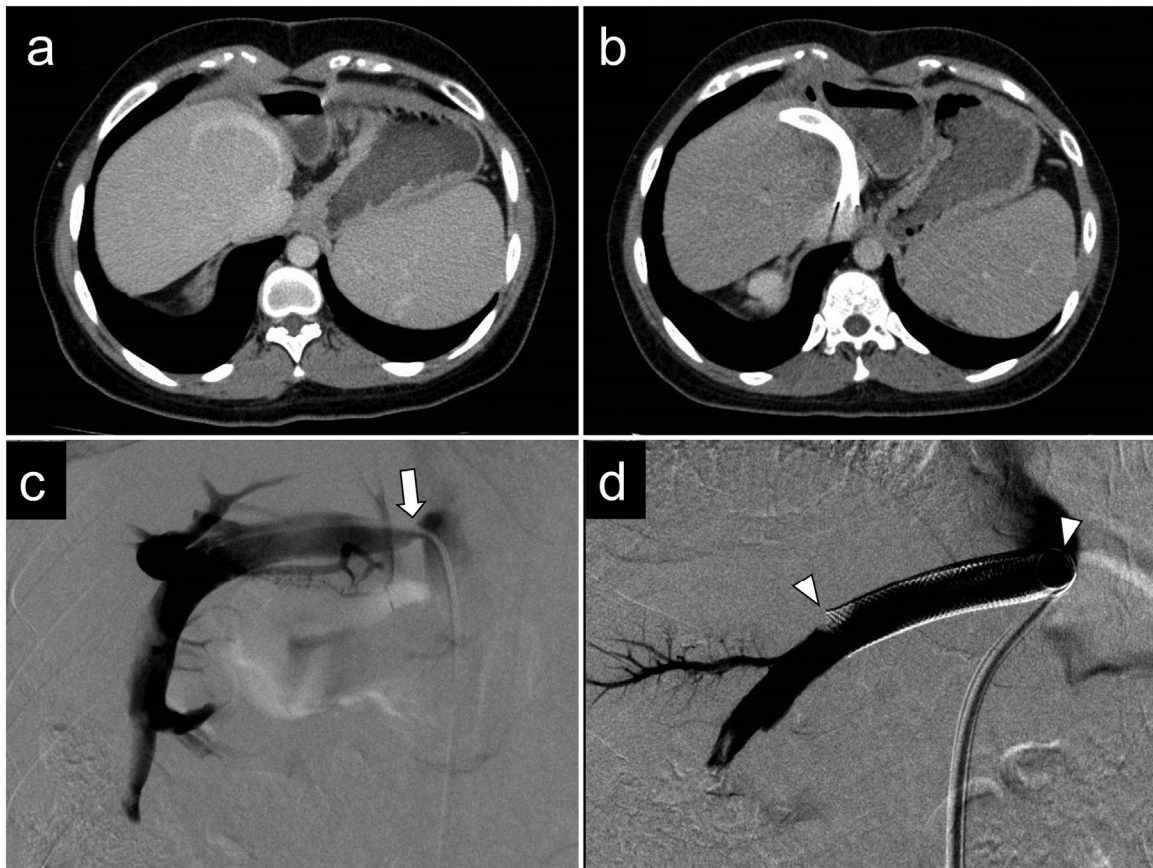


Fig 2. A representative case of stent implantation in the hepatic vein. (A) The contrast-enhanced computed tomography showed stenosis at the anastomotic site due to stretching of the right hepatic vein (RHV) and the attached venous patch in the right lateral sector graft. (B) The contrast-enhanced computed tomography obtained after the procedure shows the implanted stent in the RHV. (C) The white arrow indicates stenosis at the anastomotic site of the RHV of the right lateral sector graft. (D) Two white arrowheads indicate the implanted stent (69 mm in length and 10 mm in diameter).

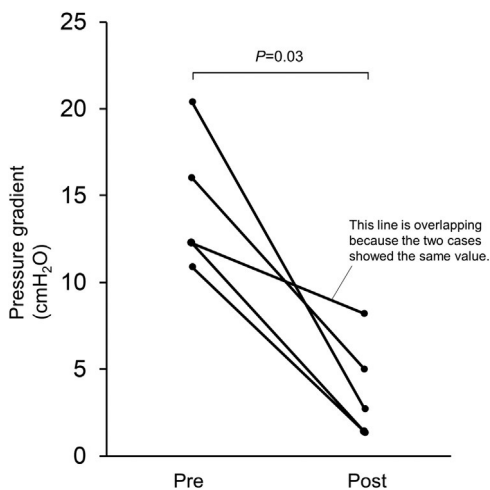


Fig 3. Change in the pressure gradient before and after the stent implantation.

the values tended to decrease after the procedure, but the difference was not significant (Fig 5).

Procedure-Related Complication and Stent Patency

The technical success rate of the initial stent implantation was 100%. The median time required for the treatment was 150 minutes (120-355 minutes). Two cases (cases 9 and 15) developed HVOO before being discharged after liver transplantation, and stent implantation was performed. In all other cases, HVOO occurred after discharge, and the treatment was carried out during readmission. The median hospital length of stay after stent implantation was 7 days (1-50 days). No IR-related severe complications requiring any additional treatment occurred during the procedure or during hospitalization. Three patients required additional IR after stent implantation. In case 16, transient oxygen desaturation was observed during the treatment of thrombus in the right hepatic vein (RHV; Fig 6). It was suspected that a thrombus dislodged during catheter manipulation might have embolized into the pulmonary artery. However, no

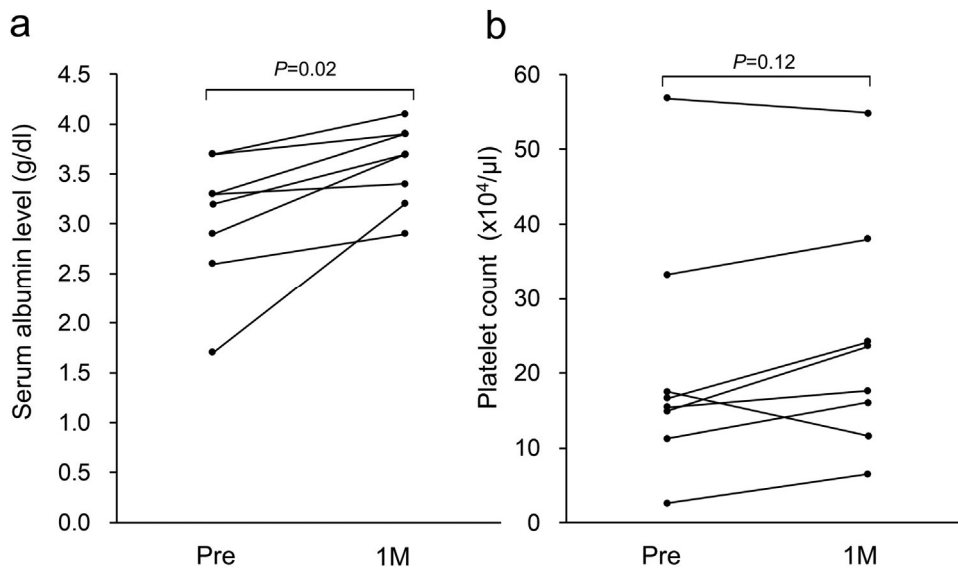


Fig 4. Change in the biochemical values before and 1 month after the stent implantation. (A) Serum albumin level. (B) Platelet count.

evidence of pulmonary embolization was provided by imaging studies such as CE-CT. The patient had fully recovered on the same day with oxygen and anticoagulation. This patient required 5 additional IR sessions with local infusion of urokinase before discharge. She had to undergo another IR session 5 months after the stent implantation to recanalize the occluded RHV due to a massive thrombus. In another 2 patients, balloon dilation for stent stenosis was required 18 days and 3 months after the stent implantation, respectively. All patients are currently alive, and the patency of all the implanted stents has been maintained.

DISCUSSION

Here, we described our experience of HVOO after LDLT at our institute and the therapeutic effect of IR, with special reference to stent implantation. The total incidence of HVOO was 16 of 592 (2.7%). Of 16 cases, 8 underwent stent implantation. Among these, 3 required additional IR sessions for restenosis or thrombosis after the procedure, but all patients survived, and stent patency has been maintained. We consider that the observed decrease in graft volume indicates a releasing of graft congestion and an improvement of hemodynamics status. The

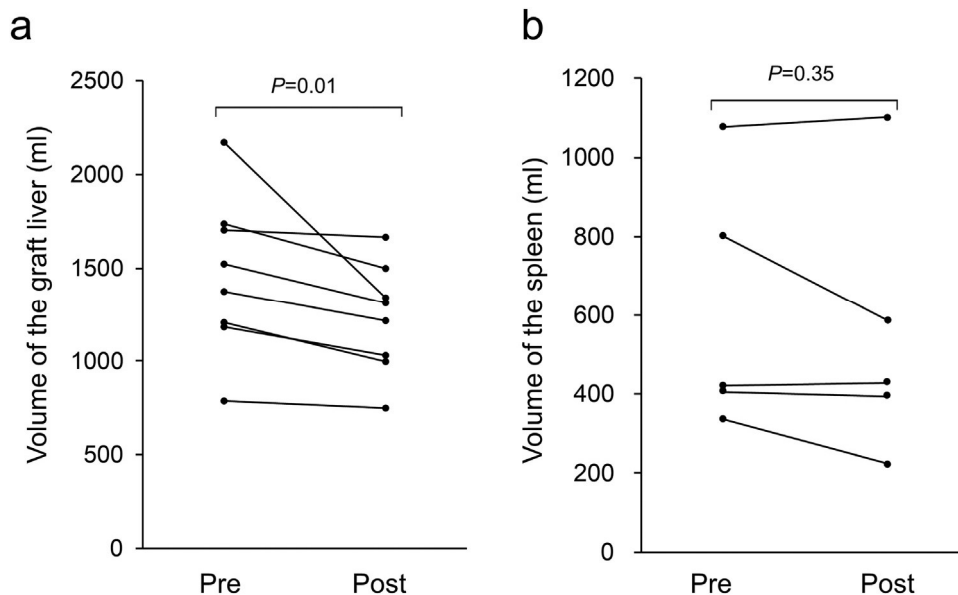


Fig 5. Volumetric analysis of the graft liver and spleen. (A) Change in the graft volume before and after the procedure. (B) Change in the splenic volume before and after the procedure.

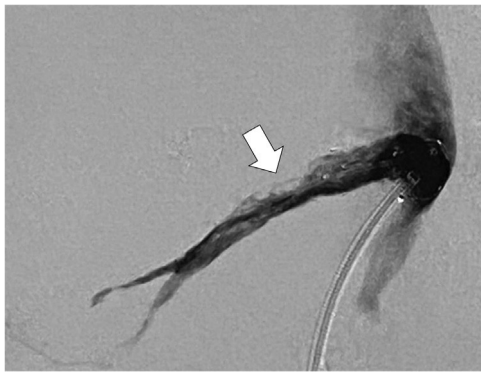


Fig 6. Thrombus in the right hepatic vein near the implanted stent. The white arrow indicates a thrombus that developed on the peripheral side of the implanted stent. During thrombolytic therapy, a transient decrease in oxygen saturation was observed, and a pulmonary embolization was suspected.

improvement in serum albumin levels also reflects the recovery of liver function by stent implantation. There were no treatment-related complications, with 100% long-term patency. The present results indicate that metallic stent implantation is a useful and promising treatment for HVOO after LDLT.

Hepatic venous outflow obstruction is a serious and demanding complication that may lead to graft loss and patient death [3

-8,26], and transplant clinicians should be able to treat this as minimally invasively and reliably as possible. Early diagnosis and adequate treatment of HVOO are essential for good graft function and patient survival [7]. As for hepatic venous reconstruction, in DDLT, the IVC of the graft is anastomosed to the recipient IVC in a piggyback fashion [14], and thus the HVOO rarely develops. In LDLT, however, performing the anastomosis between the graft hepatic vein and recipient IVC is difficult, and thus, HVOO develops more frequently than in DDLT. Venous complications can occur over a wide range of periods, from as early as a few days after transplantation to months or years after liver transplantation [7-9,1,26,27]. In our cohort, the timing of HVOO development ranged from the earliest 7 days post-transplant to the latest cases >5 years later. The occurrence of HVOO should be kept in mind at any time after liver transplantation.

The 2.7% incidence rate of HVOO after LDLT at our institution is relatively low compared with previous reports [7-11]. Our experience is that venous reconstruction with a wide orifice decreases the rate of HVOO, facilitates graft regeneration, and improves patient outcomes. Key to our hepatic vein reconstruction method is the use of a cryopreserved venous homograft to form a large reservoir between the IVC and the graft to prevent stenosis or kinking during graft enlargement. Another purpose of this method is to facilitate anastomosis with the IVC by creating one large common orifice for the venous outflow in bench surgery [5,13,14]. This technique has contributed to the relatively low incidence of HVOO in our cohort, although it has not eliminated this complication. The right side of the graft is fixed to the abdominal wall in RLG or RLSG,

so it can only

extend to the left direction during regenerative hypertrophy. This sometimes leads to stretching or compression of the conduit or reservoir reconstructed using the cryopreserved venous homograft (Fig 7A). In particular, the anatomic characteristics of the RLSG may lead to a long exposure of the RHV at the cut surface of the graft, which may be directly affected by inflammatory changes such as bile leakage and subsequent peritonitis, and thus becomes vulnerable to the stretching by during graft regeneration. Indeed, the HVOO rate was relatively higher among those with RLSG in our cohort, which raises the level of caution required during venous reconstruction of the RLSG.

Although a study reported that the LLG was more prone to HVOO than the RLG [9], that was not the case in our institution, where the right-sided graft was dominant in HVOO cases. Five LLG cases developed HVOO in our department. In the LLG, the round ligament of the graft is fixed to the abdominal wall, and the graft is suspended. The reservoir formed by the homograft circular cuff is thought to maintain its shape, making it less likely to compress the anastomosis (Fig 7B). This may be why HVOO was relatively rare in LLG in our cohort. Indeed, there have been only 2 HVOO cases in LLG with the circular cuff method since the introduction of this method in November 2005 [5], with an incidence of 2 of 112 cases (1.8% incidence rate), and both cases were relatively easy to treat by IR without stent implantation.

These findings may validate the efficacy of our way of venous reconstruction in LLG in preventing HVOO. It was previously considered difficult to avoid surgical intervention for vascular complications after liver

transplantation. In our early days, we experienced 3 cases requiring direct redo surgery for late-onset HVOO after LDLT [15]. With the accumulation of experience with IR, it has become a mainstay for the treatment, including pediatric patients [3,7-12,26,28,29]. Along with these previous reports, our results demonstrating no surgical direct approach for HVOO after 2005

demonstrated the safety of the stent implantation for HVOO after LDLT.

The therapeutic effects of stent implantation were discussed here from 2 perspectives. The first indicator is the volumetric change in the graft liver. The volume of the graft decreased significantly and became close to that of the recipient SLV after stent implantation. This observation suggests that congestion due to HVOO can cause abnormal swelling of the graft and that stent implantation relieves the congestion and reinstates the appropriate graft volume. This study is the first to report a change in the graft volume by stent implantation, which we believe is an important therapeutic effect of stent implantation. Kim et al. suggested that spleen size would be an indicator of the stent patency in the hepatic vein [8]. We hypothesized that the spleen volume would decrease after intervention; although we observed that spleen volume tended to decrease after treatment, the change was

not statistically significant. However, in 3 of the 8 cases, the spleen was removed by the time of LDLT, and it is possible that the number of cases evaluated was not

sufficient.

The second indicator is the serum level of the albumin. It is widely known that albumin levels reflect the synthetic capacity of the liver, and low platelet counts reflect a portal hypertensive state [30]. Low albumin and platelet levels before

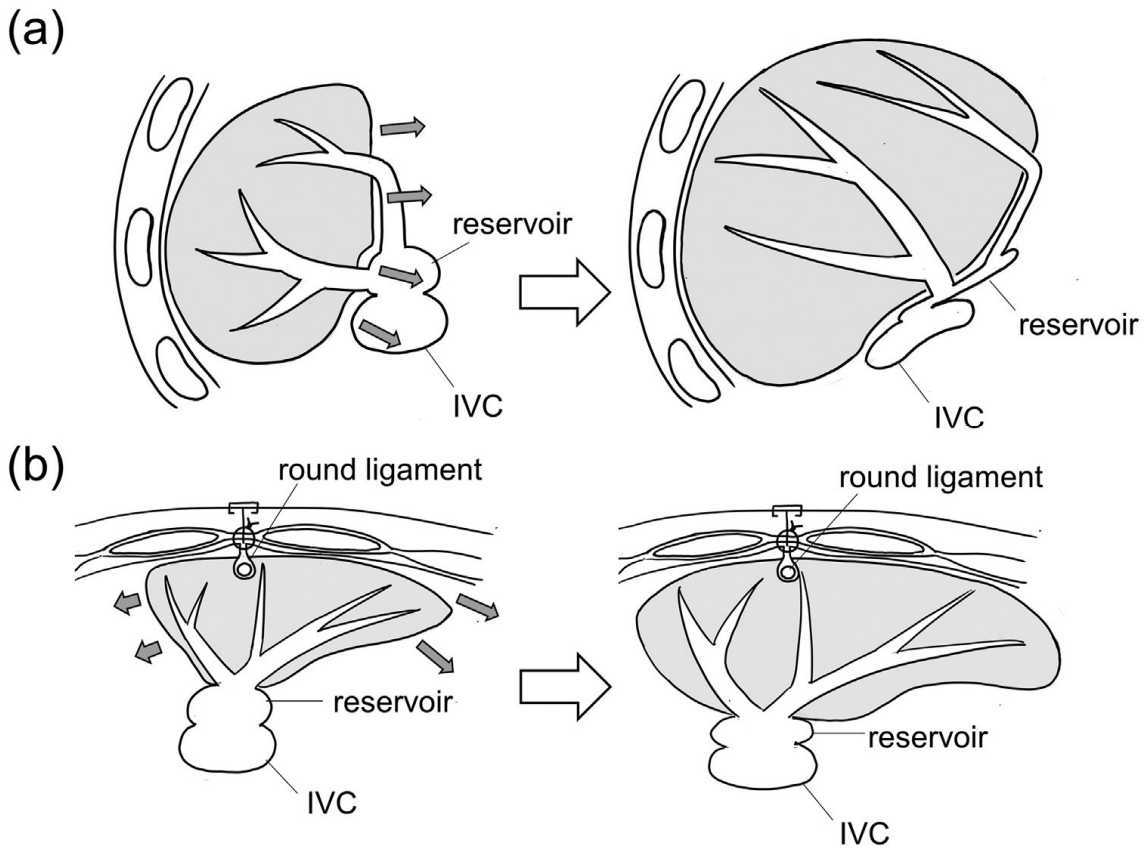


Fig7.

The

schematic hypothesis of the effect of graft regeneration on the anastomotic site. (A) In a right liver graft or right lateral sector graft, the right side of the graft is fixed to the thoracoabdominal wall, and the grafts are only allowed to extend in the leftward-ventral direction. The graft itself may stretch the homograft vein at the anastomosis, impairing its function as a reservoir. (B) In a left liver graft, the round ligament is fixed to the abdominal wall, and the graft is suspended, thus avoiding pressure on the anastomotic site. Additionally, the graft can be extended relatively freely in both directions. Therefore, the function of a reservoir is maintained. IVC, inferior vena c

transplantation are reported to significantly recover 1 month after successful LDLT [31]. Therefore, the significant improvement in the serum albumin value after stent implantation indicates recovery of graft function impaired by HVOO. There is one previous report of improvement in albumin levels after stent implantation for HVOO among DDLT recipients [14], which was consistent with the present results among the LDLT cohort. As with the spleen volume, platelet levels tended to improve, but the change was not statistically significant. Platelet levels are thought to be strongly influenced by the spleen. There were only 5 cases with spleen remaining in the present study; thus, it is necessary to accumulate more cases.

To date, there is no consensus on established anticoagulant or antiplatelet therapy for the long-term patency of metallic stents in these low-pressure vessels. In the short term after the procedure, previous studies reported using heparin or LMWH [7

-9,17-19] and then switching to warfarin for long-term maintenance [9,19] or aspirin as an antiplatelet agent [7,8]. There is a recent report of the use of direct oral anticoagulants given for maintenance therapy after intravenous stenting in the iliac vein [32]. The rationale for administering anticoagulants or antiplatelets is a report of autopsy findings showing that the implanted stent was not always covered with neointima [33]. In our series, 6 patients took warfarin, and 2 cases were given

CONCLUSION

Stent implantation for HVOO after LDLT is a safe and effective procedure. The present results demonstrated the efficacy of stent implantation for long-term patency and for correcting graft congestion and serum albumin values.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

REFERENCES

- [1] Chen CL, Kabling CS, Concejero AM. Why does living donor liver transplantation flourish in Asia? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:746-51.
- [2] Umeshita K, Inomata Y, Furukawa H, Kasahara M, Kawasaki S, Kobayashi E, et al. Liver transplantation in Japan: registry by the Japanese Liver Transplantation Society. *Hepatol Res* 2016;46:1171-86.
- [3] Akun E, Yaprak O, Killi R, Balci NC, Tokat Y, Yuzer Y. Vascular complications in hepatic transplantation: single-center experience in 14 years. *Transplant Proc* 2012;44:1368-72.
- [4] Navarro F, Le Moine MC, Fabre JM, Belghiti J, Cherqui D, Adam R, et al. Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the

edoxaban as a direct oral anticoagulant. No adverse events were observed. On the other hand, some facilities do not use these drugs after stent implantation without any clinical problems [10,34]. Whether or not anticoagulation or antiplatelet therapy is necessary, and if so, the optimal type, are topics for future study.

Ko et al. reported that overall 1-, 3-, and 5-year patency rates for hepatic veins with stents implanted were 82%, 75%, and 72%, respectively [10]. Although our results are limited to only 8 cases and 3 cases required additional IR procedures after stent implantation, all patients survived and maintained stent patency. We believe these outcomes are not only a product of our advanced technique of stent implantation but also a result of our efforts to minimize the occurrence of HVOO at the time of LDLT.

There is an important limitation in the present study. This was a compilation of cases experienced in our 25-year history of liver transplantation; however, it is a retrospective study. Therefore, the present study could not indicate what information, such as the difference in caliber of the stenotic site and the degree of pressure gradient, obtained from IR in the actual treatment of HVOO should be used to determine stent implantation. Some previous reports have established criteria, for example, a pressure gradient of ≥ 5 mm Hg for diagnosis of HVOO [7,8,11], but we do not yet have a clear cutoff for decision-making. Based on the findings of this study, we would like to establish more specific criteria in the future.

retrohepatic vena cava: review of 1361 cases. *Transplantation* 1999;68:646-50.

[5] Hashimoto T, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Motomura N, Takamoto S, et al. One orifice vein reconstruction in left liver plus caudate lobe grafts. *Transplantation* 2007;83:225-7.

[6] Akamatsu N, Sugawara Y, Nagata R, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, et al. Adult right living-donor liver transplantation with special reference to reconstruction of the middle hepatic vein. *Am J Transplant* 2014;14:2777-87.

[7] Chu HH, Yi NJ, Kim HC, Lee KW, Suh KS, Jae HJ, et al. Long-term outcomes of stent placement for hepatic venous outflow obstruction in adult living transplantation recipients. *Liver Transpl* 2016;22:1554-61.

[8] Kim KS, Lee JS, Choi GS, Kwon CHD, Cho JW, Lee SK, et al. Long-term outcomes after stent insertion in patients with early and late hepatic vein outflow obstruction after living donor liver transplantation. *Ann Surg Treat Res* 2018;95:333-9.

[9] Kitajima T, Kaido T, Iida T, Yagi S, Fujimoto Y, Ogawa K, et al. Left lobe graft poses a potential risk of hepatic venous outflow obstruction in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2016;22:785-95.

[10] Ko GY, Sung KB, Yoon HK, Kim KR, Kim JH, Gwon DI, et al. Early posttransplant hepatic venous outflow obstruction: Long-term efficacy of primary stent placement. *Liver Transpl* 2008;14:1505-11.

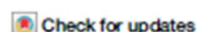
[11] Fujimori M, Yamakado K, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, Yamanaka T, et al. Long-term results of stent placement in patients with outflow block after living-donor liver transplantation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:566-74.

[12] Ito K, Akamatsu N, Togashi J, Tamura S, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Outflow reconstruction using

- [13] cryopreserved homologous venous grafts in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2017;49:109–14.
- [14] Sugawara Y, Makuuchi M, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, et al. Refinement of venous reconstruction using cryopreserved veins in right liver grafts. *Liver Transpl* 2004;10:541–7.
- [15] Wang SL, Sze DY, Busque S, Razavi MK, Kee ST, Frisoli JK, et al. Treatment of hepatic venous outflow obstruction after piggyback liver transplantation. *Radiology* 2005;236:352–9.
- [16] Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Kishi Y, Niiya T, Kokudo N, et al. Surgical repair for late-onset hepatic venous outflow block after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:1768–70.
- [17] Mizuno T, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Mori Y, et al. Percutaneous transhepatic portal vein stenting for malignant portal vein stenosis secondary to recurrent perihilar biliary cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22:740–5.
- [18] Shirata C, Nishioka Y, Sato J, Watadani T, Arita J, Akamatsu N, et al. Therapeutic effect of portal vein stenting for portal vein stenosis after upper-abdominal surgery. *HPB (Oxford)* 2021;23:238–44.
- [19] Khan A, Kleive D, Aandahl EM, Fosby B, Line PD, Dorenberg E, et al. Portal vein stent placement after hepatobiliary and pancreatic surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2020;405:657–64.
- [20] Sambommatsu Y, Shimata K, Ibuki S, Narita Y, Isono K, Honda M, et al. Portal vein complications after adult living donor liver transplantation: time of onset and deformity patterns affect long-term outcomes. *Liver Transpl* 2021;27:854–65.
- [21] Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, et al. Portal vein complications after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transpl Int* 2008;21:1136–44.
- [22] Urata K, Hashikura Y, Ikegami T, Terada M, Kawasaki S. Standard liver volume in adults. *Transplant Proc* 2000;32:2093–4.
- [23] Okazaki M, Asato H, Takushima A, Nakatsuka T, Sarukawa S, Inoue K, et al. Hepatic artery reconstruction with double-needle microsuture in living-donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:46–50.
- [24] Dulundu E, Sugawara Y, Sano K, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, et al. Duct-to-duct biliary reconstruction in adult living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004;78:574–9.
- [25] Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Mori A, Ikegami T, et al. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study. *Am J Transplant* 2014;14:102–14.
- [26] Akamatsu N, Hasegawa K, Sakamoto S, Ohdan H, Nakagawa K, Egawa H. Rituximab desensitization in liver transplant recipients with preformed donor-specific hla antibodies: a Japanese nationwide survey. *Transplant Direct* 2021;7:e729.
- [27] Karakayali H, Boyvat F, Coskun M, Isiklar I, Sözen H, Filik L, et al. Venous complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:604–6.
- [28] Buell JF, Funaki B, Cronin DC, Yoshida A, Perlman MK, Lorenz J, et al. Long-term venous complications after full-size and segmental pediatric liver transplantation. *Ann Surg* 2002;236:658–66.
- [29] Karakaya E, Akdur A, Ayvazoglu Soy EH, Boyvat F, Moray G, Haberal M. Vascular complications in pediatric liver transplants and their management. *Exp Clin Transplant* 2022;20(suppl 3):72–5.
- [30] Igus B, Boyvat F, Ozen O, Ayvazoglu Soy EH, Karakaya E, Haberal M. Role of interventional radiology in the management of early vascular complications after liver transplant. *Exp Clin Transplant* 2022;20:1085–93.
- [31] Shindoh J, Kawamura Y, Kobayashi Y, Kiya Y, Sugawara T, Akuta N, et al. Platelet-albumin score as a sensitive measure for surgical risk prediction and survival outcomes of patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2019;23:76–83.
- [32] Urano E, Yamanaka-Okumura H, Teramoto A, Sugihara K, Morine Y, Imura S, et al. Pre- and postoperative nutritional assessment and health-related quality of life in recipients of living donor liver transplantation. *Hepatol Res* 2014;44:1102–9.
- [33] Hays K, Jolly M, Silver M, Phillips J, Huff C, Secic M, et al. Outcomes of endovascular venous stenting in patients on direct oral anticoagulants and antiplatelet therapy at a tertiary referral center. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021;9:753–9.e1.
- [34] Yamakado K, Nakatsuka A, Tanaka N, Fujii A, Isaji S, Kawarada Y, et al. Portal venous stent placement in patients with pancreatic and biliary neoplasms invading portal veins and causing portal hypertension: initial experience. *Radiology* 2001;220:150–6.
- [35] Jang JY, Jeon UB, Park JH, Kim TU, Lee JW, Chu CW, et al. Efficacy and patency of primary stenting for hepatic venous outflow obstruction after living donor liver transplantation. *Acta Radiol* 2017;58:34–40.

<https://doi.org/10.1038/s43856-024-00448-4>

Humoral and cellular immune responses to COVID-19 mRNA vaccines in immunosuppressed liver transplant recipients



Takuto Nogimori^{1,8}, Yuta Nagatsuka^{1,2,8}, Shogo Kobayashi²✉, Hiroto Murakami^{1,2}, Yuji Masuta¹, Koichiro Suzuki³, Yoshito Tomimaru², Takehiro Noda², Hirofumi Akita^{1,4,5}, Shokichi Takahama⁶, Yasuo Yoshioka³, Yuichiro Doki², Hidetoshi Eguchi² & Takuya Yamamoto^{1,5,8,7}✉

Abstract

Background Liver transplant recipients (LTRs) are at a high risk of severe COVID-19 owing to immunosuppression and comorbidities. LTRs are less responsive to mRNA vaccines than healthy donors (HDs) or other immunosuppressed patients. However, the disruption mechanism in humoral and cellular immune memory responses is unclear.

Methods We longitudinally collected peripheral blood mononuclear cells and plasma samples from HDs ($n = 44$) and LTRs ($n = 54$) who received BNT162b2 or mRNA-1273 vaccines. We measured the levels of anti-receptor-binding domain (RBD) antibodies and spike-specific CD4⁺ and CD8⁺ T-cell responses.

Results Here, we show that the induction of anti-RBD IgG was weaker in LTRs than in HDs. The use of multiple immunosuppressive drugs is associated with lower antibody titers than only calcineurin inhibitor, and limits the induction of CD4⁺ T-cell responses. However, spike-specific CD4⁺ T-cell and antibody responses improved with a third vaccination. Furthermore, mRNA vaccine-induced spike-specific CD8⁺ T cells are quantitatively, but not qualitatively, limited to LTRs. Both CD4⁺ and CD8⁺ T cells react to omicron sublineages, regardless of the presence in HDs or LTRs. However, there is no boosting effect of spike-specific memory CD8⁺ T-cell responses after a third vaccination in HDs or LTRs.

Conclusions The third mRNA vaccination improves both humoral responses and spike-specific CD4⁺ T-cell responses in LTRs but provides no booster effect for spike-specific memory CD8⁺ T-cell responses. A third mRNA vaccination could be helpful in LTRs to prevent severe COVID-19, although further investigation is required to elicit CD8⁺ T-cell responses in LTRs and HDs.

Plain language summary

People with a liver transplant don't have as strong an immune response to COVID-19 vaccines as healthy people. This study investigates how these individuals produce protective proteins, called antibodies, and CD4 and CD8 T cell immune responses. CD4 T cells are responsible for commanding the immune response and CD8 T cells for remembering and fighting the virus in future. We found that liver transplant recipients have a weaker ability to produce antibodies after vaccination, which is even more noticeable in those taking drugs to prevent transplant rejection. While a third vaccine dose improves their ability to produce antibodies, and to have a CD4 T cell response, it doesn't boost the CD8 T cell response. In summary, an extra vaccine dose can strengthen the immune response in liver transplant recipients but doesn't improve some aspects of their immune memory.

¹Laboratory of Precision Immunology, Center for Intractable Diseases and ImmunoGenomics, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Osaka 567-0085, Japan. ²Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka 565-0871, Japan. ³The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University (BIKEN), Osaka 565-0871, Japan. ⁴Department of Gastroenterological Surgery, Osaka International Cancer Institute, Osaka 540-0008, Japan. ⁵Laboratory of Transitional Cancer Immunology and Biology, Next-generation Precision Medicine Research Center, Osaka International Cancer Institute, Osaka 540-0008, Japan. ⁶Department of Virology and Immunology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka 565-0871, Japan. ⁷Laboratory of Aging and Immune Regulation, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka 565-0871, Japan. ⁸These authors contributed equally: Takuto Nogimori, Yuta Nagatsuka. ✉ e-mail: skobayashi@gesurg.med.osaka-u.ac.jp; yamamoto2@nibiohn.go.jp

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged in late 2019 and caused a respiratory disorder known as coronavirus disease 2019 (COVID-19)¹. Although most infected patients experienced mild symptoms, older adults and immunosuppressed patients, such as transplant recipients and autoimmune disease patients, are at risk of developing severe COVID-19^{2,3}. An international database study revealed that the rate of ICU admission and invasive ventilation required after SARS-CoV-2 infection was significantly higher in liver transplant recipients (LTRs) than in healthy individuals⁴. Age, serum creatinine level, and non-liver cancer status are associated with post-infection mortality in LTRs, indicating that LTRs require adequate infection prevention methods⁴.

As a preventive method against COVID-19, mRNA vaccines are believed to be the most effective. Currently, two or more doses (three or four) of mRNA vaccinations are being administered worldwide⁵. Two doses of mRNA vaccines reduce the possibility of SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related deaths by 64% and 87%, respectively, in LTRs⁶. However, the use of multiple immunosuppressive drugs, especially mycophenolate mofetil or steroids, is a risk factor for reduced antibodies in LTRs after two mRNA vaccine doses^{7,8}. Although two doses of mRNA vaccines effectively prevent SARS-CoV-2 infection, their effects were weaker in LTRs than in healthy individuals or patients with other immunosuppressive conditions⁹. Additionally, three mRNA vaccine doses can improve antibody induction in LTRs¹⁰, although they remain inadequate for LTRs to induce a strong neutralizing activity.

Clinically, immunosuppressive drugs used in LTRs include calcineurin inhibitors (CNIs), such as tacrolimus and cyclosporine, mycophenolate mofetil, everolimus, and steroids¹¹. CNIs suppress immune responses by inhibiting initial T-cell activation^{12,13}. Therefore, the unresponsiveness of LTRs to antibody induction after mRNA vaccination could be caused by the suppression of T-cell responses. However, studies on mRNA vaccine-induced changes in T-cell responses in LTRs are limited. Moreover, many studies have been limited to verification at specific time points, such as after the second or third vaccination, and insights into the changes in antibody titers and memory T-cell responses over time are insufficient.

A bivalent mRNA vaccine has been designed against an Omicron strain¹⁴ and induces the production of antibodies against BA.5 more efficiently than the monovalent mRNA vaccine against the Wuhan-1 strain^{15–17}. However, the neutralizing activity induced by mRNA vaccines is limited in newly emerged strains, such as BA.2.75.2, BQ.1.1, XBB, and XBB.1, as SARS-CoV-2 can evade neutralizing antibodies via mutations in the spike protein¹⁸. In other words, inducing T-cell responses that can react to mutant strains, rather than relying on neutralizing antibodies, is key to preventing future infections due to emerging mutant strains. Nevertheless, whether mRNA vaccine-induced T-cell responses in immunosuppressed LTRs are reactive to Omicron sublineages is unclear, although mRNA vaccine-induced antigen-specific T-cell responses in healthy individuals could be cross-reactive against the SARS-CoV-2 Omicron strain (BA.1)^{19,20}.

In this study, we longitudinally collect peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and plasma samples from healthy donors (HDs) and LTRs who received BNT162b2 or mRNA-1273 vaccines. We evaluate the mRNA vaccine-induced humoral and cellular immune memory responses over time and demonstrate that the generation of anti-RBD IgG antibodies is less effective in LTRs compared to HDs. The employment of a combination of immunosuppressive medications results in reduced antibody levels as opposed to using solely calcineurin inhibitors, and this adversely impacts the development of CD4⁺ T-cell responses. Nevertheless, the response of spike-specific CD4⁺ T cells and antibodies is enhanced following a third dose of the mRNA vaccine. Additionally, while the quantity of mRNA vaccine-elicited spike-specific CD8⁺ T cells in LTRs is lower, their functionality remains unchanged. Both CD4⁺ and CD8⁺ T cells show reactivity to omicron subvariants, irrespective of their occurrence in HDs or LTRs. However, no enhancement in the memory responses of spike-specific CD8⁺ T cells is observed after a third vaccine dose in either HDs or LTRs.

Methods

Study participants

A total of 98 individuals (44 healthy donors and 54 LTRs) were recruited from Osaka University, Japan. Blood samples were collected, and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated via density gradient centrifugation using a BD Vacutainer cell preparation tube (CPT) containing sodium heparin (Becton, Dickinson and Co., Franklin Lakes, NJ, USA) according to the manufacturer's instructions. PBMCs were immersed in fetal bovine serum containing 10% dimethyl sulfoxide and stored in liquid nitrogen until analysis. The donor information used in this study is presented in Table 1.

SARS-CoV-2 spike-specific antibody detection

Plasma levels of total IgG-targeting SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain (RBD)-specific antibodies were determined by ELISA²⁰. Recombinant spike RBD proteins (Wuhan-1, BA.1, BA.2, BA.5, BQ.1.1, XBB, BA.4.6, and BA.2.75) were obtained from SinoBiological (Beijing, China). To calculate RBD-specific antibody titers, 96-well plates were coated with RBD protein and incubated overnight at 4 °C. The plates were then washed and incubated for 1 h with blocking buffer, then washed again, and incubated with diluted plasma samples for 2 h at 25 °C. The plates were washed and incubated with biotinylated anti-human total IgG (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) for 1 h. The plates were washed and incubated with horseradish peroxidase-conjugated streptavidin (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) for 1 h at 25 °C. The plates were washed and incubated with the TMB peroxidase substrate (KPL, Gaithersburg, MD, USA) for color development. After 10 min, 2 mol/L H₂SO₄ was added to each well to stop the reaction. Antibody expression was measured by determining the optical density at 450 nm using an Epoch 2 Microplate Spectrophotometer (Agilent, Santa Clara, CA, USA). The antibody endpoint titer was determined using a cut-off value of 0.3. The cutoff value of OD = 0.3 was determined based on the OD values of plasma from unvaccinated individuals used as a negative control, specifically by adding twice the standard deviation to the average OD value.

Neutralization assay of pseudotyped virus

To determine the pseudotyped virus neutralization titer (pVNT) of the vaccinated donors' plasma, HEK-293A cells expressing ACE2 and TMPRSS2 were seeded in 96-well plates. After 24 h, the human plasma was diluted 2- or 4-fold, starting at 1:2, and incubated with SARS-CoV-2 pseudotyped virus at 37 °C for 1 h. After incubation, a mixture of plasma and the pseudotyped virus was added to each well. After 24 h, luciferase activity was measured using EnSpire (PerkinElmer, Waltham, MA, USA). pVNT50 was defined as the plasma dilution that achieved 50% inhibition of pseudotyped virus infection using Prism software (GraphPad Software, Boston, MA, USA).

Flow cytometry analysis

To analyze SARS-CoV-2 spike-specific T cells, we performed surface and intracellular cytokine staining of CD4⁺ and CD8⁺ T cells^{20,21}. Briefly, PBMCs were incubated in 1 mL RPMI 1640 medium containing 50 U/mL benzamide nuclease (Millipore, Darmstadt, Germany), 10% fetal bovine serum, and penicillin-streptomycin for 2 h. Next, cells were incubated in 200 µL of medium with or without peptides (17-mers overlapping by 11 residues) corresponding to the full-length SARS-CoV-2 spike, at a final concentration of 2 µg/mL of each peptide, for 30 min. Thereafter, 0.2 µL BD GolgiPlug and 0.14 µL BD GolgiStop (both from BD Biosciences) were added and incubated for 5.5 h. The cells were then stained using a LIVE/DEAD Fixable Blue Dead Cell Stain Kit (Thermo Fisher Scientific) and anti-CD3 (SP34-2, 1:100 dilution), anti-CD8 (RPA-T8, 1:400 dilution), anti-CD4 (L200, 1:100 dilution), anti-CD45RO (UCHL1, 1:200 dilution), anti-CD27 (O323, 1:100 dilution), and anti-CD57 (NK-1, 1:2000 dilution) antibodies. After fixation and permeabilization using a Cytofix/Cytoperm kit (BD Biosciences), the cells were stained with anti-CD154 (TRAP1, 1:14 dilution), anti-4-1BB

Table 1 | Donor characteristics enrolled in this study

Characteristics	Liver transplant recipients (n = 54)	Healthy donors (n = 44)
Demographic		
Age, median years (interquartile range)	65 (56.3–70.8)	38 (34–44.3)
Male (%)	28 (51.9)	35 (79.5)
Female (%)	26 (48.1)	9 (20.5)
Vaccine		
2nd		
Pfizer/BNT162b2	42 (77.8)	25 (56.8)
Moderna/mRNA-1273	12 (22.2)	19 (43.1)
3rd		
Pfizer/BNT162b2	29 (53.7)	25 (56.8)
Moderna/mRNA-1273	25 (46.3)	19 (43.1)
Laboratory values (Median, Interquartile range)		
WBC ($\times 10^9/L$)	5.2 (4.5–6.8)	NA
Lymphocytes ($\times 10^9/L$)	1.5 (1.0–1.9)	NA
Neutrophils ($\times 10^9/L$)	3.2 (2.7–4.0)	NA
Monocytes ($\times 10^9/L$)	0.32 (0.27–0.45)	NA
CRP (mg/dL)	0.08 (0.043–0.13)	NA
eGFR (mL/min)	51.8 (41.8–65.0)	NA
HbA1c (%)	5.9 (5.3–6.8)	NA
Immunotherapy (n, %)		
Monotherapy	23 (42.6)	NA
Tacrolimus	19 (35.2)	NA
Cyclosporine	4 (7.4)	NA
CNI + MMF	12 (22.2)	NA
CNI + mTORi	2 (3.7)	NA
CNI + steroid	11 (20.4)	NA
CNI + MMF + steroid	5 (9.3)	NA
CNI + mTORi + steroid	1 (1.9)	NA
Entecavir	7 (13.0)	NA

(4B4-1, 1:400), anti-CD69 (FN50, 1:67), anti-IFN- γ (4S, B3, 1:100), anti-TNF (Mab11, 1:50 dilution), anti-IL-2 (MQ-17H12, 1:400 dilution), anti-IL-4 (8D4-8, 1:40 dilution), anti-IL-13 (JES10-5A2, 1:40 dilution), anti-granzyme A (CB9, 1:400 dilution), anti-granzyme B (GB11, 1:2000), and anti-perforin (B-D45, 1:67 dilution) antibodies. The cells were then analyzed using a BD FACSymphony A5 flow cytometer (BD Biosciences) and FlowJo v. 10.8.1. After gating live single T cells based on the forward scatter area and height (FSC-A and -H), side scatter area (SSC-A), live/dead cell exclusion, and CD3 staining, PBMCs were separated into CD4⁺ and CD8⁺ T cells. Subsequently, CD4⁺ and CD8⁺ T cells were further divided into memory phenotypes based on their CD27 and CD45RO expression. For spike-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells, memory cells were gated based on the expression of CD154 and 4-1BB and CD69 expression, respectively. We defined CD154⁺CD4⁺ T cells expressing IFN- γ , TNF, or IL-2 as Th1 cells and those expressing IL4 or IL-13 as Th2 cells. Frequencies of CD154⁺CD4⁺ T cells, Th1, Th2 and CD69⁺4-1BB⁺CD8⁺ T cells were calculated by subtracting background of unstimulated samples (DMSO). Positive responses were defined if there was a reactivity of 0.01% or more after background subtraction from the unstimulated condition.

Statistics

Individual endpoint titers, pVNT₅₀ and FACS data are shown as median with interquartile range. Statistical analyses were performed with GraphPad Prism 9, Spice 6.1, and R programming language. Mann-Whitney *U* test

and Wilcoxon matched-pairs signed-rank test were used for comparisons of groups. Correlations were calculated using a nonparametric Spearman's rank test. Multivariable logistic regression model was used for prediction of the relationships between dependent and independent variables. In all figures, *P* values are indicated by **P* < 0.05; ***P* < 0.01; ****P* < 0.001; *****P* < 0.0001.

Study approval

The study protocol and procedures were reviewed and approved by the Institutional Ethics Committees of the National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition (approval nos. 137, 505, and 117-4), Osaka, Japan, and Osaka University (approval no. 21195), Osaka, Japan, and complied with the 1975 Declaration of Helsinki. All the participants provided written informed consent to participate in the study.

Reporting summary

Further information on research design is available in the Nature Portfolio Reporting Summary linked to this article.

Results

Anti-RBD IgG titers and plasma neutralizing activity induced by COVID-19 mRNA vaccination in HDs and LTRs

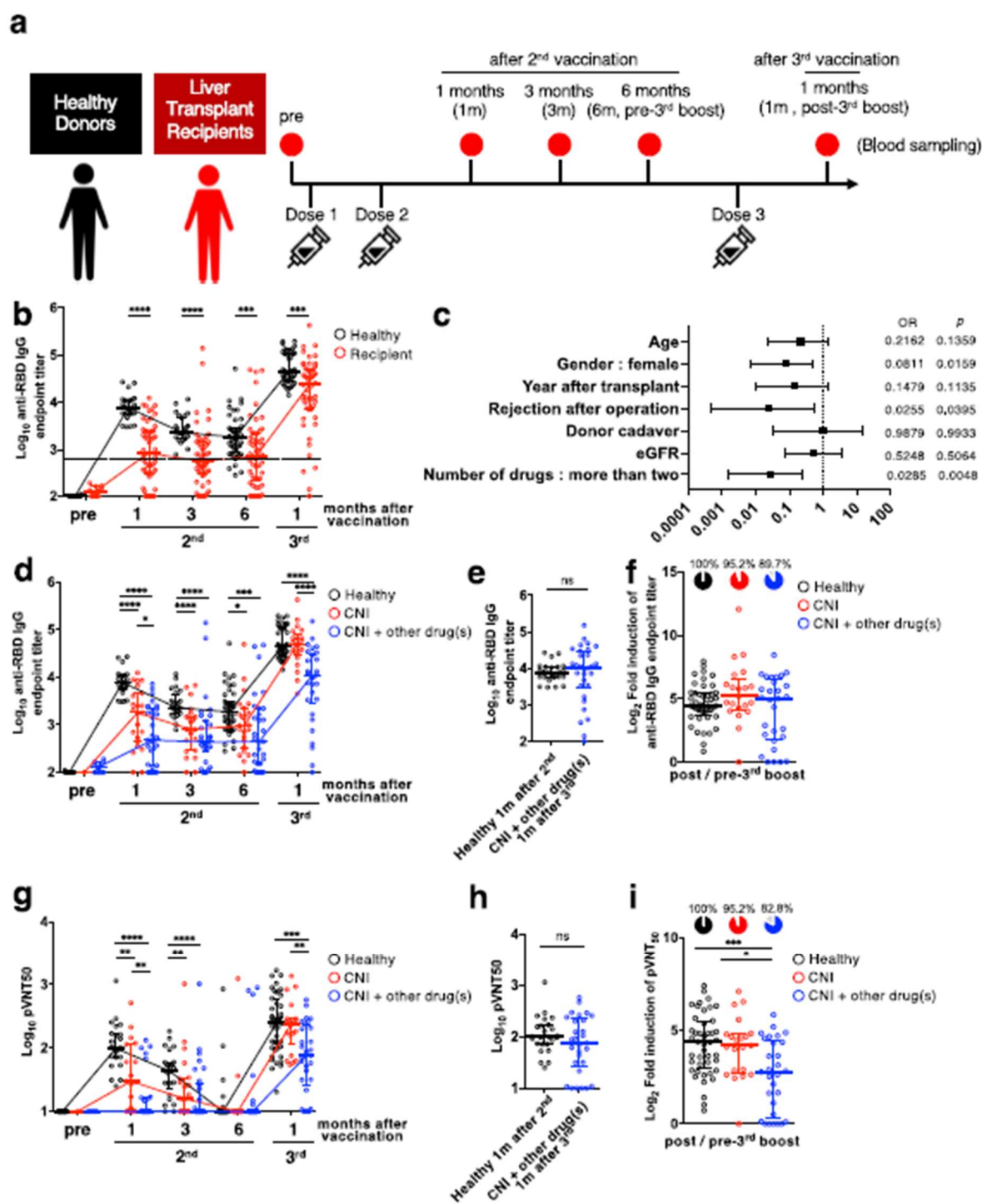
We enrolled 44 HDs and 54 LTRs to comprehensively evaluate mRNA vaccine-induced antibodies and cellular immune responses (Table 1). The mRNA vaccines, Pfizer BNT162b2 or Moderna mRNA-1273 were investigated. Blood samples were obtained at five-time points: before vaccination, 1, 3, and 6 months after the second vaccination, and 1 month after the third vaccination (Fig. 1a).

All LTRs were administered CNIs, such as tacrolimus or cyclosporine. Some LTRs took additional medications, such as the metabolic antagonist MMF, a steroid, or the mTOR inhibitor everolimus. Specifically, 23, 12, 2, 11, 5, and 1 LTRs had taken only a CNI; CNI and MMF; CNI and everolimus; CNI and a steroid; CNI, MMF, and a steroid; and CNI, everolimus, and a steroid, respectively. Seven LTRs received entecavir, a drug used to treat hepatitis B, and immunosuppressive therapy.

Anti-RBD antibody titers in LTRs were significantly lower than those in HDs at all time points (Fig. 1b) (*p* < 0.0001 at 1 and 3 months, *p* = 0.0005 at 6 months after the second vaccination, *p* = 0.0002 after the third vaccination). Anti-RBD antibody titers in all HDs exceeded the WHO standard (dashed line, 1000 U/mL); however, 53.2% of LTRs had anti-RBD antibody titers below the WHO standard at 1 month after the second vaccination. However, anti-RBD antibody titers in 92.2% of the LTRs after the third vaccination exceeded the WHO standard, suggesting that effective immune responses can be achieved in immunosuppressed LTRs by the third vaccination.

Interestingly, the variability in antibody levels among LTRs was wide compared with that in HDs. Therefore, we aimed to identify the factors that affect the variability in antibody production in LTRs. LTRs that obtained anti-RBD antibody levels higher and lower than the median value of antibody titers in HDs after the third vaccination were categorized as strong and weak responders, respectively. We conducted a multiple logistic regression analysis with clinical parameters (Fig. 1c), suggesting that taking multiple drugs decreased antibody levels (*p* = 0.0048, OR = 0.0285).

We regrouped LTRs for comparison between LTRs taking only a CNI and taking a CNI and more drugs (CNI+other drug(s)) (Fig. 1d). There was no difference in the antibody titers between the CNI group and HDs after the third vaccination. Contrarily, antibody titers were significantly lower in the CNI+other drug(s) group than in the HDs and the CNI group (*p* < 0.0001 among HDs vs. CNI+other drug(s), *p* < 0.0001 among CNI vs. CNI+other drug(s)). However, the anti-RBD antibody titers after the third vaccination in the CNI+other drug(s) group were the same as those in HDs 1 month after the second vaccination (Fig. 1e; *p* = 0.3255). After the second vaccination, anti-RBD antibodies in plasma were induced in 49 of 54 LTRs. The 5 LTRs in whom anti-RBD antibodies were not induced after the second vaccination all showed induction of the antibodies after the third vaccination. However, there was one individual who, despite having a positive



plasma anti-RBD antibody titer after the second dose, did not benefit from the third booster dose and tested negative. This individual was taking three medications, namely CNI, MMF, and steroids (5 mg/day), and had a low anti-RBD antibody titer even after the second vaccination.

Additionally, LTRs were regrouped based on clinical information apart from medication (Supplementary Fig. 1). Antibody titers were considerably

lower in deceased donor liver transplant (DDLT) than in living-donor/liver transplant (LDLT) (Supplementary Fig. 1a). Furthermore, antibody titers in LTRs less than 12 years after transplantation were lower (Supplementary Fig. 1b). LTRs who experienced rejection reactions after transplantation also exhibited lower antibody titers than those who did not (Supplementary Fig. 1c). LTRs who have taken MMF also exhibited lower antibody titers

Fig. 1 | Changes in anti-RBD IgG titers and plasma neutralizing activity in HDs and LTRs immunized by COVID-19 mRNA vaccine. a Schematic overview of the cohort. **b** Anti-RBD IgG endpoint titers in HDs (black) and LTRs (red) (sample size, pre: 25 vs 12, 1 m after 2nd: 25 vs 54, 3 m after 2nd: 24 vs 53, 6 m after 2nd: 44 vs 54, 1 m after 3rd: 44 vs 51). **c** Multivariable logistic regression model (OR and 95% CI) for predictors of weak and strong responders (lower and higher than median antibody titer in HDs at 1 month after third vaccination, respectively). **d** Anti-RBD antibody titers in HDs (black), LTRs taking only a calcineurin inhibitor (CNI group, red) and LTRs taking CNI and other medications (CNI+other drug(s) group, blue) (sample size, pre: 25 vs 1 vs 11, 1 m after 2nd: 25 vs 20 vs 27, 3 m after 2nd: 25 vs 23 vs 30, 6 m after 2nd: 44 vs 23 vs 31, 1 m after 3rd: 44 vs 21 vs 29). **e** Anti-RBD IgG endpoint titers in HDs 1 month after 2nd vaccination (black) and in CNI+other drug(s) group 1 month after 3rd vaccination (blue) (sample size, 25 vs 29). **f** Fold-

induction in anti-RBD IgG endpoint titers after third vaccination (HDs: black, CNI: red, CNI+other drug(s): blue). Pie charts represent the proportion of individuals with fold-induction > 1, and gray slice shows frequency of negative responders. (sample size, 44 vs 21 vs 29). **g** pVNT₅₀ against SARS-CoV-2 Wuhan-1 (HDs: black, CNI: red, CNI+other drug(s): blue). **h** pVNT₅₀ in HDs 1 month after 2nd vaccination (black) and in CNI+other drug(s) group 1 month after 3rd vaccination (blue) (sample size, 25 vs 29). **i** Fold-induction in pVNT₅₀ after third vaccination. Pie charts represent the proportion of individuals with fold-induction > 1, and gray slice shows frequency of negative responders (HDs: black, CNI: red, CNI+other drug(s): blue) (sample size, 44 vs 21 vs 29). *P* values (two-sided) were calculated using the Mann-Whitney *U*-test. All experiments were performed once. Error bars indicate the interquartile range.

than those who have not (Supplementary Fig. 1d). These factors are related to the regimen of immunosuppressive drugs, and the multivariate analysis suggested that the number of drugs has the most significant impact. Noteworthy, antibody titers of 89.7% in the CNI+other drug(s) group were increased by the third vaccination, and the fold induction of antibody titers in the CNI+other drug(s) group was similar to that in HDs (Fig. 1f; $p = 0.7666$).

Next, we measured the changes in the neutralizing activity of plasma from HDs and LTRs (Fig. 1g). Neutralizing activity in most of the CNI+other drug(s) was below the detection limit after the second vaccination, and was significantly lower than that in HDs after the third vaccination ($p = 0.0001$). Contrarily, the neutralizing activity in the CNI+other drug(s) group after the third vaccination was similar to that in HDs one month after the second vaccination (Fig. 1h; $p = 0.2985$). Furthermore, although the fold-induction of neutralizing activity in CNI+other drug(s) by the third vaccination was significantly lower than that of HDs, 82.8% of the CNI+other drug(s) group got a booster effect (Fig. 1i) ($p = 0.0006$ among HDs vs. CNI+other drug(s)). These results suggest that the third doses of mRNA vaccine are worthwhile for the induction of neutralizing activity in LTRs, but may not be sufficient compared to HDs.

CD4⁺ T-cell responses correlate with anti-RBD IgG titers in HDs and LTRs

Generally, immunosuppressive drugs, including CNIs, contribute to the suppression of T-cell responses. To investigate whether the reduction in antibody titers in LTRs is affected by changes in CD4 helper T-cell function, we performed flow cytometry analysis to evaluate the CD4⁺ T-cell responses. The frequency of total SARS-CoV-2 spike-specific CD4⁺ T cells was measured using CD154 as an activation marker (Supplementary Fig. 2a). The frequency of spike-specific CD4⁺ T cells in CNI+other drug(s) at 1, 3, and 6 months after the second vaccination was significantly lower compared to HDs (Fig. 2a; $p = 0.0117$, $p = 0.0208$, and $p = 0.0047$ at 1, 3, and 6 months after the second vaccination, respectively). There was no significant difference between HDs and the CNI group at 1 month ($p > 0.9999$), 3 months ($p = 0.6506$), and 6 months ($p = 0.1379$) after the second vaccination. Moreover, there were significant differences between the CNI and CNI+other drug(s) groups 3 months ($p = 0.024$), and 6 months ($p = 0.0051$) after the second vaccination (Fig. 2a). However, there is no significant difference among HDs, the CNI group, and the CNI+other drug(s) group after the third vaccination. Regardless of HDs or LTRs, spike-specific CD4⁺ T cells decreased over time after the second mRNA vaccination (Supplementary Fig. 2b).

Next, we measured the cytokine profiles of the total spike-specific CD4⁺ T cells (Fig. 2b, c, Supplementary Fig. 2a). The frequency of Th1 cells in CNI+other drug(s) after the second vaccination was significantly lower compared to HDs (Fig. 2b). On the contrary, the frequency of Th2 cells was higher in the CNI group than in HDs (Fig. 2c). The frequency of total CD154⁺ spike-specific CD4⁺ T cells and Th1 cells increased by the third mRNA vaccination in HDs and LTRs, and there was no significant difference between HDs and LTRs after the third vaccination (Fig. 2a, b).

We next examined the effect of the third booster on memory CD4⁺ T cell responses by calculating the fold-induction of CD154⁺, Th1, and Th2 cell frequencies. We observed a boost effect in ~75% of individuals for CD154⁺ and Th1 cells in all groups, and in ~50% of individuals for Th2 cells (Fig. 2d-f). Furthermore, Th1/Th2 ratio in LTRs was significantly lower compared to HDs (Fig. 2g), suggesting that LTRs are more susceptible to the induction of Th2-biased CD4⁺ T-cell responses.

We next evaluated the correlation between CD4⁺ T-cell and antibody responses. One month after the second vaccination, the frequency of CD154⁺CD4⁺ T and Th1 cells was positively correlated with anti-RBD antibody titers in HDs and LTRs (Fig. 2h). Moreover, CD4⁺ T-cell frequency before the third vaccination positively correlated with antibody titers after the third vaccination (HDs: $r = 0.299$, $p = 0.049$ for CD154⁺CD4⁺ T cells vs. anti-RBD IgG; LTRs: $r = 0.483$, $p = 0.0004$ for CD154⁺CD4⁺ T cells vs. anti-RBD IgG; $r = 0.433$, $p = 0.0019$ for Th1 CD4⁺ T cells vs. anti-RBD IgG). These results suggest that long-term CD4⁺ T-cell responses after the second vaccination contribute to the booster effect on antibody levels after the third vaccination.

Characterization of spike-specific CD8⁺ T-cell responses in HDs and LTRs

In addition to antibodies and CD4⁺ T cells, CD8⁺ T-cell responses also contribute to defense against SARS-CoV-2 infection^{22,23}. However, COVID-19 mRNA vaccines reportedly have a lower ability to induce CD8⁺ T cells than CD4⁺ T cells²⁴. Moreover, few reports demonstrate CD8⁺ T-cell responses to mRNA vaccines in LTRs. Therefore, we investigated whether spike-specific CD8⁺ T cells were induced in LTRs and compared their frequency with HDs. We defined 4-1BB⁺CD69⁺CD8⁺ T cells as spike-specific CD8⁺ T cells in the PBMCs stimulated with spike peptides (Supplementary Fig. 3a). Spike-specific CD8⁺ T cells were detected in 100% of HDs and 93% of LTRs 1 month after the second vaccination (Fig. 3a). However, the frequency of spike-specific CD8⁺ T cells by the third vaccination did not increase in most HDs and LTRs (Fig. 3b, HDs 55.8%, CNI 55%, and CNI+other drug(s) 42.9%). Compared to HDs, the frequency of LTRs was significantly lower at all time points, regardless of taking single or multiple drugs (Fig. 3a). Furthermore, in contrast to antibody responses, there was no correlation between spike-specific CD8⁺ and CD4⁺ T cell responses (Fig. 3c). These results suggest that the third boost effect on memory T-cell responses differs between CD4⁺ and CD8⁺ T cells. We then checked the differentiation status of the spike-specific CD8⁺ T cells induced by vaccination using CD27, CD45RO, and CD57 markers to define central memory (CM; CD27⁺CD45RO⁺), effector memory (EM; CD27⁺CD57⁻), and effector (CD27⁻CD57⁺) subsets. As a result, the phenotypes of spike-specific CD8⁺ T cells were changed from CM to EM at 6 months after 2nd vaccination in both the HDs and LTRs who showed positive effects of boosting spike-specific CD8⁺ T-cell responses (Healthy boost+ and LTR boost+), although the phenotypes of total memory CD8⁺ T cells were not changed over time (Fig. 3d, e). After 3rd mRNA vaccination, HDs and LTRs showed different phenotypes of spike-specific CD8⁺ T cells, with decreased CM and increased EM and Effector in HDs, but a trend toward increased CM in LTRs.

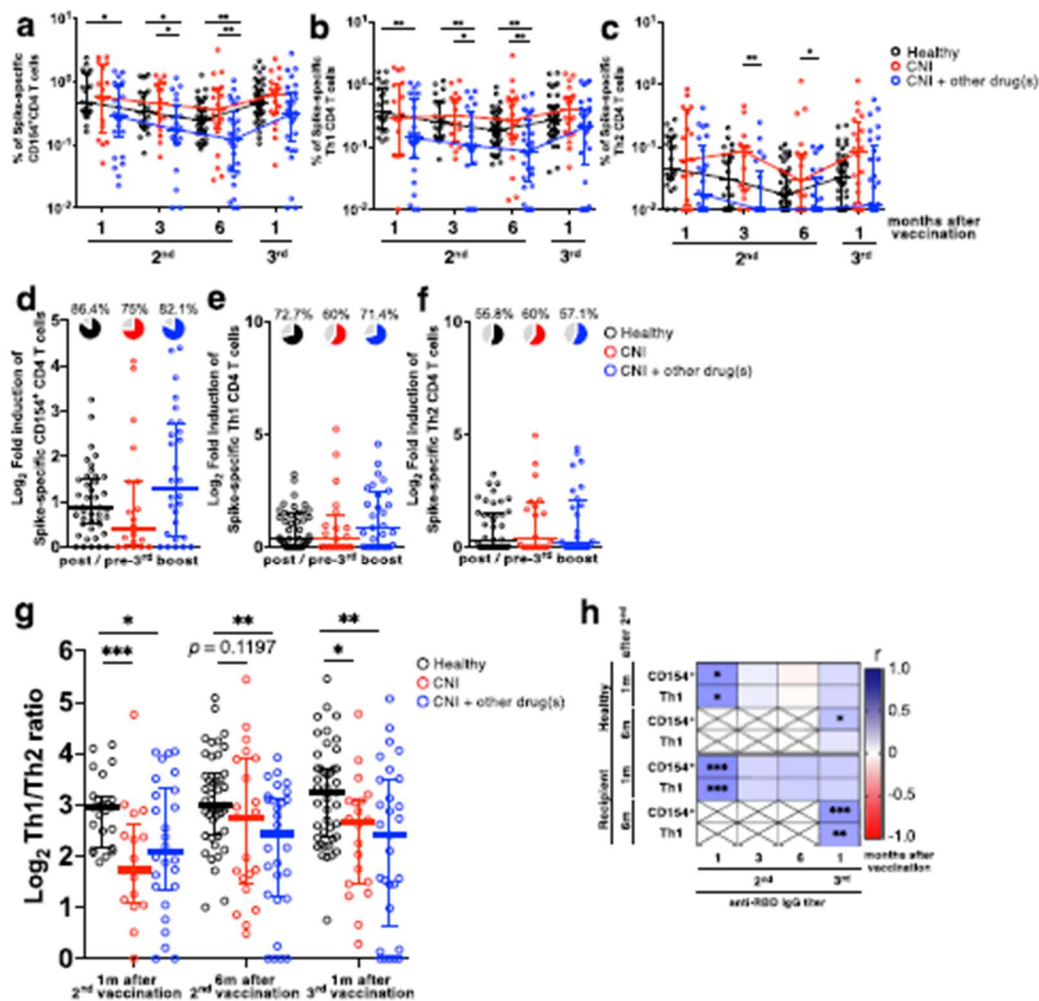


Fig. 2 | CD4⁺ T-cell responses correlate with anti-RBD IgG titers in HDs and LTRs. Frequency of spike-specific CD154⁺ (a), Th1 (b), and Th2 (c) CD4⁺ T cells in total memory T cells from HDs (black), CNI group (red), and CNI+other drug(s) group (blue). d–f Fold-induction of spike-specific CD154⁺, Th1, and Th2 CD4⁺ T cells by the third vaccination. Pie charts represent the proportion of individuals with fold-induction higher than 1, and gray slice shows frequency of negative responders. (HDs: black, CNI: red, CNI+other drug(s): blue). g The ratio of spike-specific Th1 to Th2 CD4⁺ T cells (HDs: black, CNI: red, CNI+other drug(s): blue). P

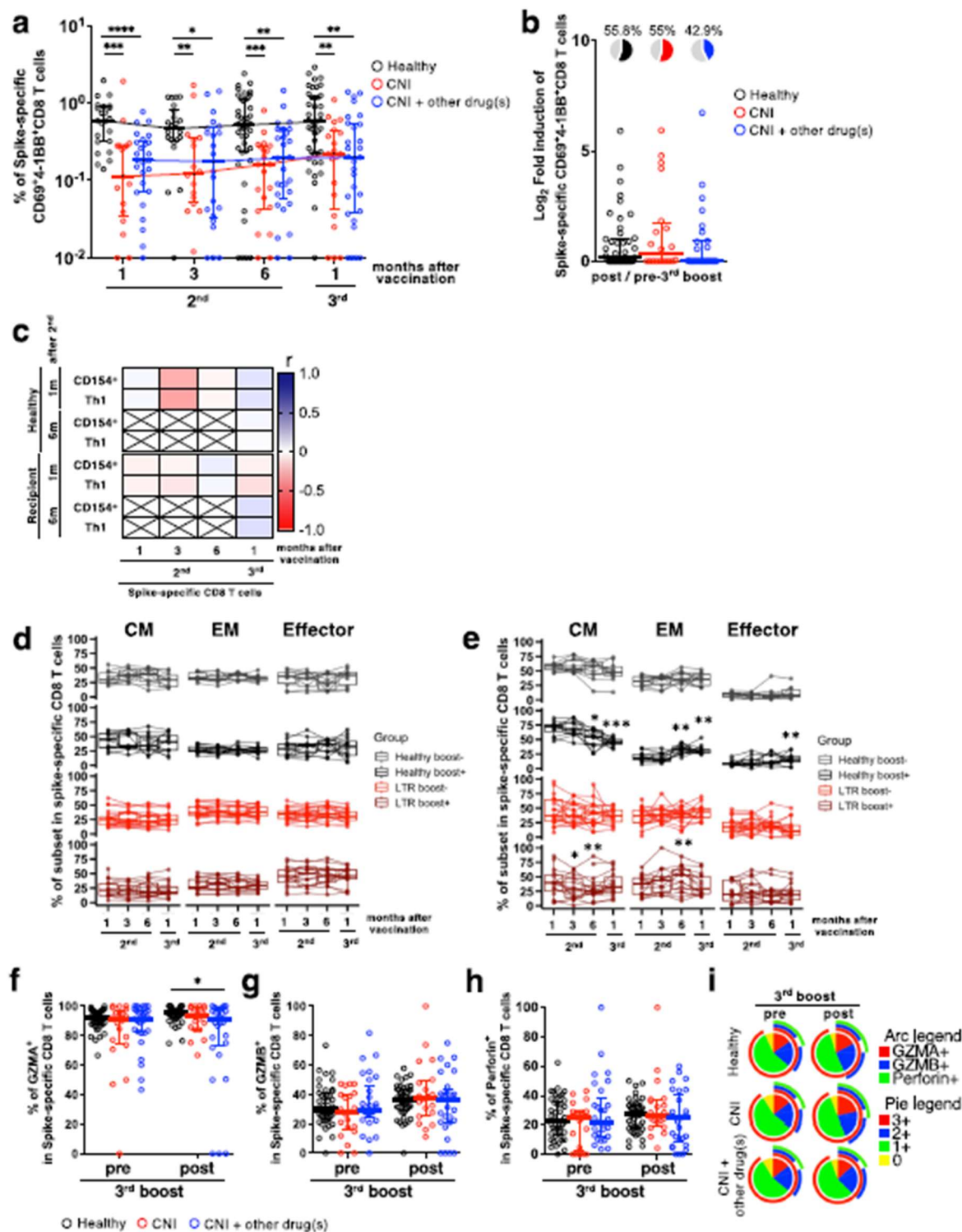
values (two-sided) in (a) to (g) were calculated using the Mann-Whitney U-test. h Correlation matrix of antibody and CD4⁺ T-cell responses in HDs and LTRs. Shades of blue represent positive correlations approaching 1, while shades of red denote negative correlations nearing -1. P values (two-sided) were calculated using the Spearman's rank test. Sample size, 1 m after 2nd: 23 vs 17 vs 26, 3 m after 2nd: 22 vs 16 vs 22, 6 m after 2nd: 43 vs 21 vs 29, 1 m after 3rd: 43 vs 20 vs 29. All experiments were performed once. Error bars indicate the interquartile range.

Furthermore, we previously reported that differences in the expression patterns of cytotoxic molecules could observe qualitative differences in mRNA vaccine-induced spike-specific CD8⁺ T cells²⁰. Therefore, we compared the expression of cytotoxic molecules in spike-specific CD8⁺ T cells between HDs and LTRs. Supplementary Fig. 3b shows the expression patterns of GZMA, GZMB, and Perforin, and gating. Regardless of HDs or LTRs, most spike-specific CD8⁺ T cells expressed GZMA before and after the third vaccination (Fig. 3f). The proportion of cells expressing GZMA in CNI+other drug(s) was significantly, but slightly, lower than that in HDs before the third vaccination ($p = 0.0237$). However, the proportion of cells expressing GZMB and Perforin was not different between HDs and LTRs before and after the third boost (Fig. 3g, h). Furthermore, the expression profiles of GZMA, GZMB, and Perforin were not significantly different between the groups (Supplementary Fig. 4a, b). The proportion of subpopulations expressing GZMA, GZMB, and Perforin was approximately 20% in the spike-specific CD8⁺ T cells of each group, and the proportion of subpopulations expressing only GZMA was over 50% (Fig. 3i). However, we

did not observe any qualitative differences in spike-specific CD8⁺ T cells induced by the third boost.

Antibody against SARS-CoV-2 variants of concern induced by mRNA vaccine

HDs and LTRs were vaccinated with an mRNA vaccine based on the Wuhan-1 strain, and the induced antibodies potentially reduced the effectiveness against the recently emerged Omicron sublineages. Therefore, we measured the antibody titers before and after the third boost against RBD corresponding to the Omicron sublineages, and found that anti-RBD antibody titers before the third boost against all sublineages were significantly reduced compared to those against the Wuhan-1 (Fig. 4a, b). Among sublineages, the anti-RBD antibody titers against BQ.1.1 and XBB were particularly reduced (HDs, 8.43-fold reduction; CNI, 5.23-fold reduction; CNI+other drug(s), 4.41-fold reduction against BQ.1.1, HDs, 11.9-fold reduction; CNI, 6.35-fold reduction; CNI+other drug(s), 4.41-fold reduction against XBB). Furthermore, the neutralizing activity before the



third boost was below the detection limit for BA.5, BQ.1.1, and XBB in most individuals (Fig. 4c). Furthermore, there was no change in the trend toward lower antibody titers for each Omicron sublineage (Fig. 4d, e). In particular, the CNI+other drug(s) group showed significantly lower anti-RBD antibody levels against all sublineages than the HDs and CNI groups.

Additionally, there was a slight improvement in neutralizing activity against the BA.5 strain, but not BQ.1.1 and XBB strains, by the third vaccination (Fig. 4f).

Collectively, these results suggest that the third vaccination with the Wuhan-1 mRNA vaccine may not be sufficient to induce antibody

Fig. 3 | CD8⁺ T-cell responses were reduced in LTRs but there no significant difference in the expression of cytotoxic molecules. a Frequencies of spike-specific CD69⁺4-1BB⁺CD8⁺ T cells in total memory T cells from HDs (black), CNI group (red), and CNI+other drug(s) group (blue). b Fold-induction of spike-specific CD69⁺4-1BB⁺CD8⁺ T cells after third vaccination. Pie charts represent the proportion of individuals with fold-induction > 1, and gray slice shows frequency of negative responders (HDs: black, CNI: red, CNI+other drug(s): blue). c Correlation matrix of CD4⁺ and CD8⁺ T-cell responses. Shades of blue represent positive correlations approaching 1, while shades of red denote negative correlations nearing -1. P values were calculated using the Spearman's rank test. Frequencies of CM, EM and effector within CD8⁺ total memory T cells (d) and spike-specific CD69⁺4-1BB⁺CD8⁺ T cells (e) in individuals who did (boost+) or did not (boost-) receive boost effect from 3 doses of mRNA vaccine (HDs boost-: gray, HDs boost+: black, LTRs

boost-: red, LTRs boost+: dark red). P values (two-sided) were calculated using the Wilcoxon matched-pairs signed rank test compared to 1 month after 2nd vaccination. Frequency of spike-specific CD69⁺4-1BB⁺CD8⁺ T cells expressing GZMA (f), GZMB (g), and Perforin (h) (HDs: black, CNI: red, CNI+other drug(s): blue). i Expression of multiple cytotoxic molecules in spike-specific CD69⁺4-1BB⁺CD8⁺ T cells. Each color's arc length and pie chart's area represent the expression of each cytotoxic molecule (GZMA: red, GZMB: blue, Perforin: green) and cells expressing the indicated number of cytotoxic molecules (0: yellow, 1: green, 2: blue, 3: red), respectively. P values (two-sided) in (a), (b), (f), (g), and (h) were calculated using the Mann-Whitney U-test. Sample size, 1 m after 2nd: 23 vs 17 vs 26, 3 m after 2nd: 22 vs 16 vs 22, 6 m after 2nd: 43 vs 21 vs 29, 1 m after 3rd: 43 vs 20 vs 29. All experiments were performed once. Error bars indicate the interquartile range.

responses against Omicron sublineages, particularly BQ.1.1 and XBB, in HDs and LTRs.

Cellular immune responses against SARS-CoV-2 variants of concern induced by mRNA vaccine

Finally, we investigated the differences in cellular immunity against Omicron sublineages between HDs and LTRs. The frequency of spike-specific CD154⁺CD4⁺ T cells was evaluated in PBMCs before the third boost. There was no difference in response to the Wuhan-1 and mutant strains in all groups (Supplementary Fig. 5a, b). The same trend was observed for spike-specific Th1 CD4⁺ T cells (Fig. 5a, b). However, the frequency of CD154⁺CD4⁺ T cells and Th1 cells responding to mutant strains in HDs after the third boost was significantly and slightly lower than that of cells responding to Wuhan-1 (Supplementary Fig. 5c, d, Fig. 5c, d). The same trend was observed in spike-specific Th2 CD4⁺ T cells (Supplementary Fig. 4e-h). These results indicate that, unlike antibody responses, CD4⁺ T-cell responses induced by mRNA vaccines can react to Omicron sublineages. Moreover, LTRs resulted in CD4⁺ T-cell responses to Omicron sublineages with comparable reactivity to those in HDs.

Next, we investigated CD8⁺ T cell responses to Omicron sublineages. Interestingly, the frequency of spike-specific CD8⁺ T-cell responses to mutant strains was not significantly decreased, regardless of the pre- and post-third boost (Fig. 6a, b). The fold-changes in the frequency of CD8⁺ T-cell responses to mutant strains relative to Wuhan-1 are shown (Fig. 6c, d). Collectively, these results demonstrate that mRNA vaccines induce CD8⁺ T-cell responses reactive to BA.5, BQ.1.1, and XBB mutant strains and that these responses are maintained in LTRs.

Discussion

In this study, the anti-RBD IgG titers in LTRs induced by the mRNA vaccines were lower than those in HDs after the second and third vaccination. Multivariate analysis based on LTRs' background information revealed that the use of multiple immunosuppressive drugs was a key factor in the lack of antibody induction, which is consistent with recent studies²⁷. Even in LTRs receiving multiple medications, the third mRNA vaccination induced antibody responses similar to those observed in HDs after the second vaccination. However, neutralizing antibodies obtained with only three doses of the Wuhan-1-type mRNA vaccine are insufficient against Omicron sublineages. It could be necessary to receive a fourth dose of a vaccine or a bivalent vaccine^{25,26}, especially for LTRs.

Furthermore, in this cohort, eight patients had a history of rituximab treatment, which targets B cells. A study in patients with multiple sclerosis receiving anti-CD20 therapy within 20 weeks before mRNA vaccination showed that antibody production following mRNA vaccination was drastically reduced, while T-cell responses were induced²⁸. However, in our cohort, no LTRs received anti-CD20 therapy within 1 year before vaccination, and rituximab treatment did not affect antibody induction. Another critical point is that, unlike in Western countries, LDLT is the primary method in our cohort. Our study could uniquely compare LDLT with DDLT (LDLT; *n* = 46, DDLT; *n* = 8) and evaluate the changes in immune responses over time in vaccine efficacy in LTRs from LDLT. Furthermore,

passive immunotherapy such as HBIg is mainly used in LTR because HBV vaccine is less effective in LTRs²⁷. While the HBV vaccine is a recombinant protein vaccine, the mRNA vaccine developed as a new modality during the SARS-CoV-2 pandemic is a potentially effective platform for inducing neutralizing antibodies even in immunosuppressed LTR.

CNIs are the most commonly used immunosuppressive drugs targeting T cells in LTRs. CNIs inhibit calcineurin, resulting in the inactivation of the nuclear factor of activated T-lymphocytes (NFAT) and suppression of IL-2 production²⁹. In other words, CNIs specifically target T cells, but for the evaluation of mRNA vaccine effects in LTR, the focus is on humoral immunity due to technical limitations. Notably, the early induction of CD4⁺ T-cell responses by mRNA vaccines is reportedly necessary for antibody production²⁹. Therefore, it is crucial to investigate the effectiveness of mRNA vaccine-induced T-cell responses in LTRs. Our findings demonstrate that CD4⁺ T-cell responses before the third mRNA vaccination significantly correlated with anti-RBD IgG titers after the third vaccination. These results suggest that the long-term maintenance of CD4⁺ T cell responses is an important factor for the acquisition of high antibody titers in LTRs.

Furthermore, taking multiple drugs reduced spike-specific CD4⁺ T-cell responses after the second vaccination, similar to antibody titers; however, the third vaccination significantly improved CD4⁺ T-cell responses. Therefore, a third mRNA vaccination is considered effective for acquiring immune responses in LTRs regarding both antibody and CD4⁺ T-cell responses. Additionally, CNI alone did not affect the induction of spike-specific CD154⁺CD4⁺ T cells. However, CD4⁺ T cells were biased toward the Th2 phenotype in the LTRs. The induced Th2-biased CD4⁺ T cells in mice and hamsters reportedly lead to vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD) upon SARS-CoV-2 infection^{30,31}. Although the occurrence of VAERD caused by COVID-19 mRNA vaccines in humans has not been verified, it is necessary to consider the possibility of VAERD in LTRs. Moreover, although COVID-19 mRNA vaccines have a strong Th1 induction ability^{32,33}, it is possible that the environment in which CD4 naive T cells are more prone to differentiate into Th2 phenotype is created due to the effect of CNI. It has been shown that CD4 naive T cells polarize into Th1 phenotype upon receiving strong TCR signals and into Th2 phenotype upon receiving weak TCR signals in mice³⁴. Furthermore, previous studies have demonstrated a clear shift from Th1 to a Th2 cytokine-secreting profile as an additional mechanism of immunosuppression by cyclosporin A³⁵ and steroids³⁶. However, Th1/Th2 ratio in LTRs was not different after the second and third mRNA vaccination, suggesting that the possibility of Th2-biased reactions becoming predominant after multiple mRNA vaccinations is low.

The cytolytic activity of spike-specific CD8⁺ T-cell responses is a key factor for reducing the risks of severity against SARS-CoV-2 infection in HDs³⁷. Recent studies suggest that mRNA vaccines induce weaker CD8⁺ T-cell responses in healthy donors compared to CD4⁺ T-cell responses^{30,39}. In solid organ transplant recipients, including liver and kidney transplantation, the frequency of spike-specific CD8⁺ T cells was found to be significantly lower after 2nd mRNA vaccination compared to healthy donors⁹. This finding also indicates that solid organ transplant recipients have weaker CD4⁺ and CD8⁺ T-cell responses compared to other groups of

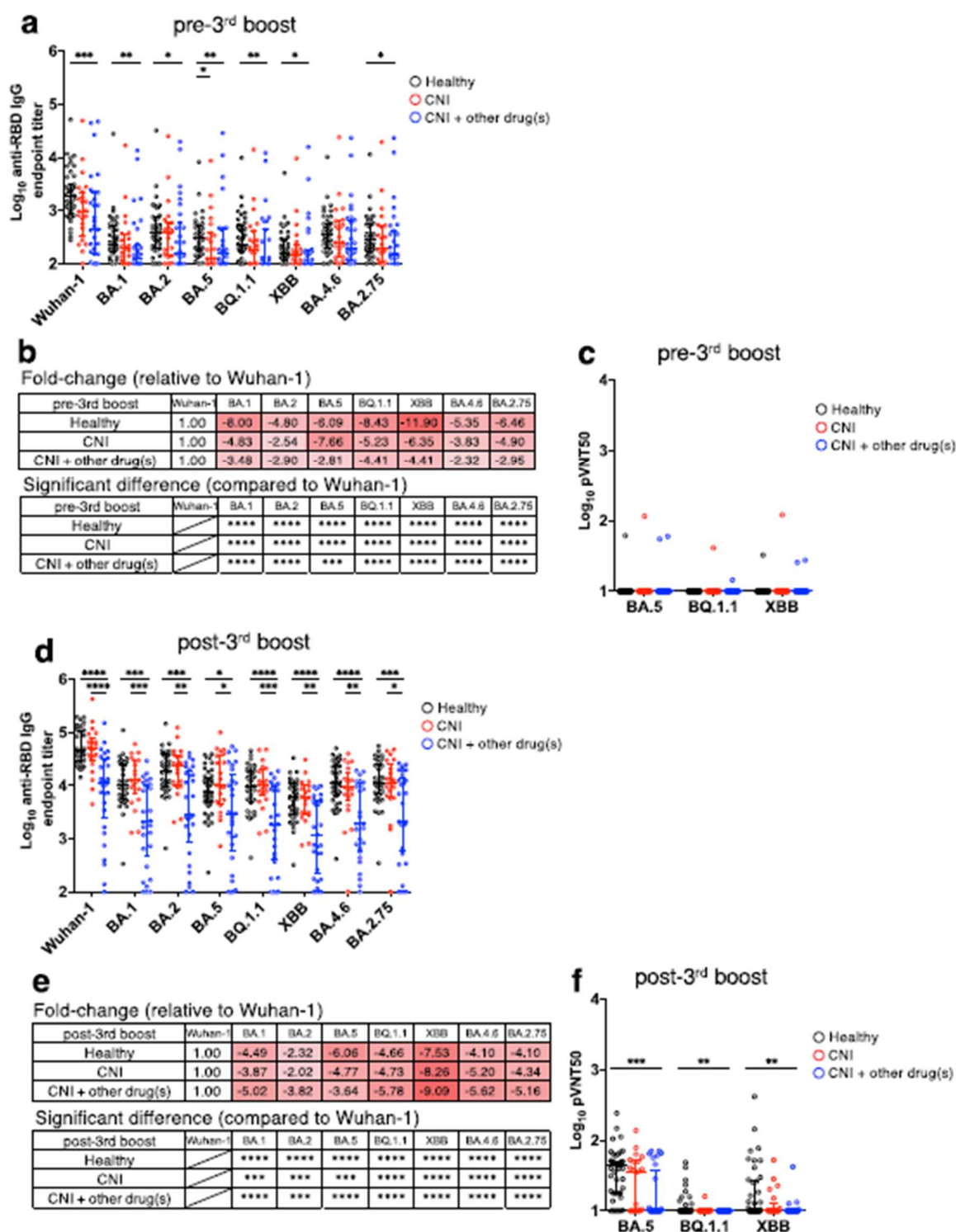


Fig. 4 | Antibody against SARS-CoV-2 variants of concern induced by mRNA vaccine. a, d Anti-RBD antibody endpoint titers against indicated strains at (a) pre- and (d) post-third boost (HDs: black, CNI: red, CNI+other drug(s): blue). Fold-change of anti-RBD IgG against variants of concern endpoint titers at (b) pre- and (e) post-third boost relative to Wuhan-1. The minus symbol denotes increased resistance. Shades of red indicate a decrease in antibody titers, with darker shades signifying a larger negative fold change. pVNT₅₀ against strains at (c) pre- and (f)

post-third boost (HDs: black, CNI: red, CNI+other drug(s): blue). *P* values (two-sided) in (a), (c), (d), and (f) were calculated using the Mann-Whitney *U*-test. *P* values (two-sided) in (b) and (e) were calculated using the Wilcoxon matched-pairs signed rank test. Sample size, pre-3rd boost: 44 vs 23 vs 31, post-3rd boost: 44 vs 21 vs 30. All experiments were performed once. Error bars indicate the interquartile range.

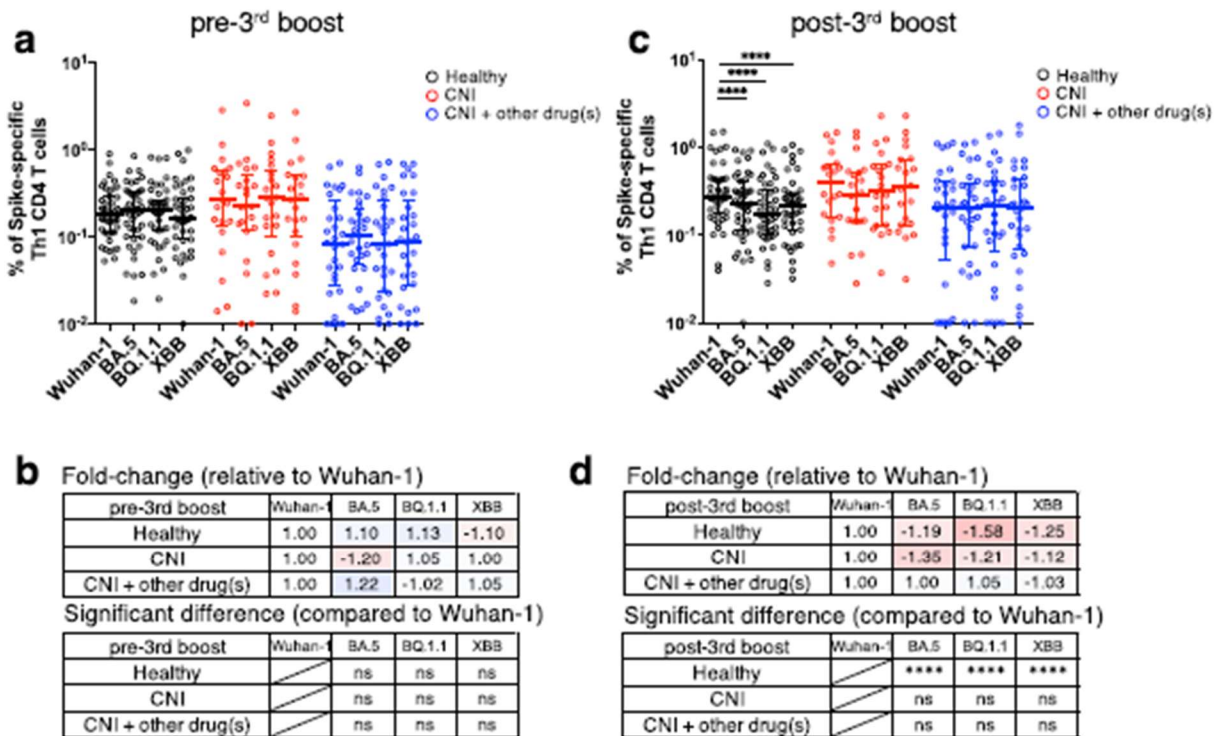


Fig. 5 | CD4⁺ T-cell responses against SARS-CoV-2 variants of concern induced by mRNA vaccine. a Comparison of spike-specific Th1 CD4⁺ T-cell frequency against spike peptides in CD4⁺ total memory T cells at pre-third boost (HDs: black, CNI: red, CNI+other drug(s): blue). **b** Fold-change of spike-specific Th1 CD4⁺ T-cell frequency against variants of concern at pre-third boost relative to Wuhan-1. The minus symbol denotes increased resistance. Shades of blue represent an increase in fold change, with darker shades indicating a larger positive fold change. Conversely, shades of red denote a decrease, with darker shades signifying a larger negative fold change. **c** Comparison of spike-specific Th1 CD4⁺ T-cell frequency against spike peptides in CD4⁺ total memory T cells at post-third boost (HDs: black,

CNI: red, CNI+other drug(s): blue). **d** Fold-change of spike-specific Th1 CD4⁺ T-cell frequency against variants of concern at post-third boost relative to Wuhan-1. The minus symbol denotes increased resistance. Shades of blue represent an increase in fold change, with darker shades indicating a larger positive fold change. Conversely, shades of red denote a decrease, with darker shades signifying a larger negative fold change. P values (two-sided) were calculated using the Wilcoxon matched-pairs signed rank test. Sample size, 1 m after 2nd: 23 vs 17 vs 26, 3 m after 2nd: 22 vs 16 vs 22, 6 m after 2nd: 43 vs 21 vs 29, 1 m after 3rd: 43 vs 20 vs 29. All experiments were performed once. Error bars indicate the interquartile range.

immunocompromised patients, such as primary immunodeficiency syndromes, AIDS, hematopoietic stem cell transplant recipients, and chronic lymphocytic leukemia patients. In our study, the frequency of spike-specific CD8⁺ T cells was significantly lower than that of healthy donors at all time points. Although spike-specific CD8⁺ T-cell responses decreased quantitatively in CNI group and CNI+other drug(s) group compared to healthy donors, there is no significant difference between healthy donors and LTRs in terms of the booster effect of mRNA vaccines (Fig. 3b).

In recent years, it has been reported that the expression of GZMB and perforin in bulk CD8⁺ T cells, not antigen-specific CD8⁺ T cells, in SARS-CoV-2 infected patients is higher than that in healthy donors⁴⁰. This suggests that the induction of CD8⁺ T cells expressing high levels of cytotoxic molecules contributes potentially to the suppression of COVID-19 severity. However, a recent study using MHC multimers has demonstrated that the expression levels of GZMB and perforin in SARS-CoV-2 spike epitope-specific CD8⁺ T cells decrease over time after 2nd mRNA vaccination, and do not increase after 3rd vaccination⁴¹. Therefore, the ability of mRNA vaccines to induce CD8⁺ T cells with high cytotoxic activity is limited. In our study, the subpopulations expressing GZMA, GZMB, and perforin were not different between HDs and LTRs, indicating that mRNA vaccine-induced spike-specific CD8⁺ T cells are quantitatively, but not qualitatively, limited to LTRs. In summary, no improvement was observed in both the quantitative or qualitative aspects of spike-specific CD8⁺ T cells even after 3rd vaccination in both healthy donors and LTR in our study. Moreover, both CD4⁺ and CD8⁺ T-cell responses induced by Wuhan-1 mRNA vaccines were reactive to Omicron

sublineages BA.5, BQ.1.1, and XBB in HDs and LTRs, suggesting that inducing T-cell responses is crucial for dealing with new mutant strains.

We also examined the relationship between LTRs' background information and the induction of spike-specific CD8⁺ T cells (Fig. 1c). Although taking multiple drugs did not affect the responsiveness of spike-specific CD8⁺ T cells to the third boost, unlike the antibody responses, a decline in eGFR affected CD8⁺ T-cell responses (Supplementary Fig. 6A). This result suggests that LTRs with decreased kidney function may be a potential risk factor for weaker CD8⁺ T-cell responses, as shown by an epidemiological study demonstrating high serum creatinine levels in severe COVID-19 patients⁴. Since CD8⁺ T-cell responses during SARS-CoV-2 infection in LTRs with decreased kidney function have not been evaluated, further investigation is needed to address this. Furthermore, the median steroid dose administered to the liver transplant recipients in this study was 5 mg/day (range: 0.5–10 mg/day). Within this range, an effect was observed on the antibody titer, but no effect on the T-cell response was noted (Supplementary Fig. 7a).

Finally, the booster effect of the third vaccination was found in terms of spike-specific CD4⁺ T-cell and antibody responses but not CD8⁺ T-cell responses in HDs and LTRs. Regarding the quantitative changes in CD8⁺ T-cell responses, only ~50% of HDs and LTRs obtained a boosting effect by the third vaccination (Fig. 3b). This cannot be explained simply by HDs vs. LTRs. In our phenotypic analysis of spike-specific CD8⁺ T cells, we found that the differentiation/maturation of the spike-specific CD8⁺ T cells after two doses of mRNA vaccine could be a key factor for boosting spike-specific CD8⁺ T cells by the third vaccination. Further investigation is still required

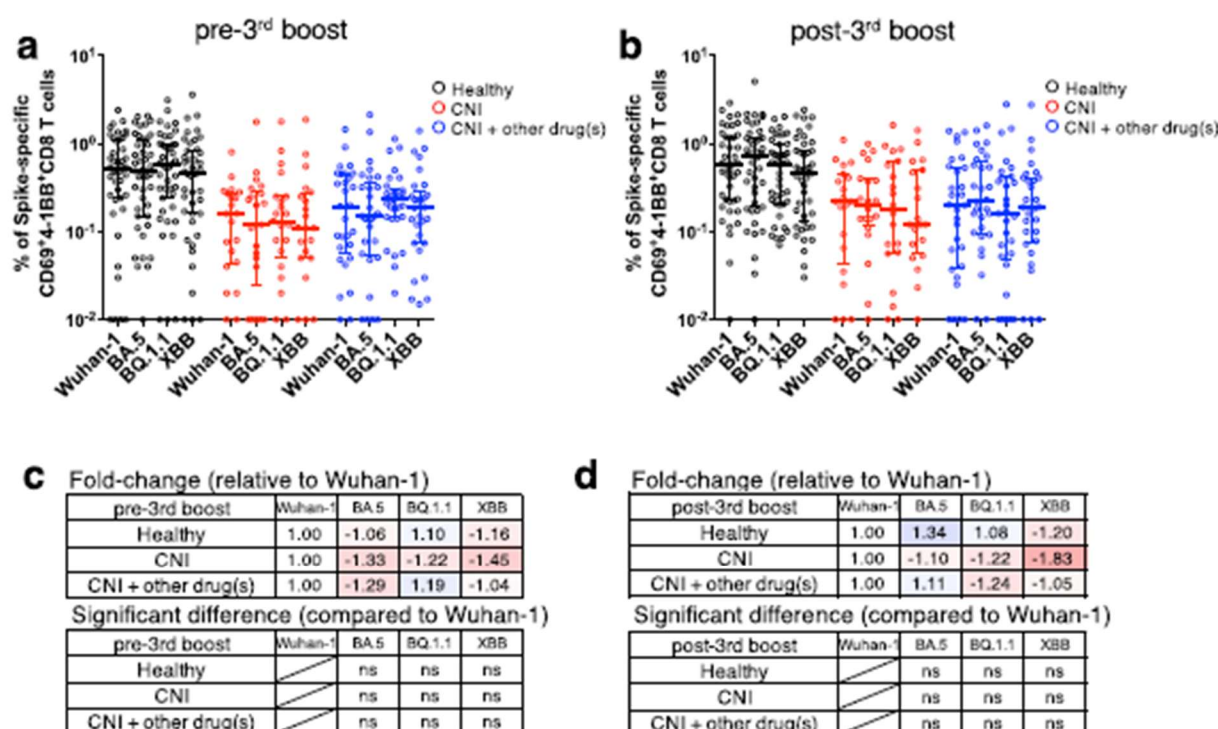


Fig. 6 | CD8⁺ T-cell responses against SARS-CoV-2 variants of concern induced by mRNA vaccine. Comparison of spike-specific CD69⁺4-1BB⁺ CD8⁺ T-cell frequency against spike peptides in CD8⁺ total memory T cells at (a) pre- and (b) post-third boost (HDs: black, CNI: red, CNI+other drug(s): blue). Fold-change of spike-specific CD8⁺ T-cell frequency against variants of concern at (c) pre- and (d) post-third boost relative to Wuhan-1. The minus symbol denotes increased resistance. Shades of blue represent an increase in fold change, with darker shades indicating a

larger positive fold change. Conversely, shades of red denote a decrease, with darker shades signifying a larger negative fold change. *P* values (two-sided) were calculated using the Wilcoxon matched-pairs signed rank test. Sample size, 1 m after 2nd: 23 vs 17 vs 26, 3 m after 2nd: 22 vs 16 vs 22, 6 m after 2nd: 43 vs 21 vs 29, 1 m after 3rd: 43 vs 20 vs 29. All experiments were performed once. Error bars indicate the inter-quartile range.

to address the molecular mechanism of this observation. While mRNA vaccines are expected to be effective platforms for various pathogens that may emerge, low CD8⁺ T-cell induction ability could be an issue for future mRNA vaccine development.

In summary, the third mRNA vaccination improves humoral responses and spike-specific CD4⁺ T-cell responses in LTRs but exhibited no booster effect for spike-specific memory CD8⁺ T-cell responses. Spike-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells can react to Omicron sublineages in HDs and LTRs, which suggests that a third mRNA vaccination could be helpful in LTRs to prevent SARS-CoV-2 infection, although the further investigation will be needed to elicit CD8 T-cell responses in not only LTRs but also HDs.

Data availability

Source data, datasets generated and/or analyzed during the current study, are available in the paper or are appended as Supplementary Data 1. The data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

Received: 23 May 2023; Accepted: 1 February 2024;

Published online: 26 February 2024

References

- Dong, E., Du, H. & Gardner, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 533–534 (2020).
- Pereira, M. R. et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am. J. Transplant.* **20**, 1800–1808 (2020).
- Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* **395**, 1054–1062 (2020).
- Webb, G. J. et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **5**, 1008–1016 (2020).
- Bar-On, Y. M. et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel. *N. Engl. J. Med.* **385**, 1393–1400 (2021).
- John, B. V. et al. Coronavirus Disease 2019 vaccination is associated with reduced severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and death in liver transplant recipients. *Gastroenterology* **162**, 645–647.e642 (2022).
- Rabinowich, L. et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J. Hepatol.* **75**, 435–438 (2021).
- Thuluvath, P. J., Robarts, P. & Chauhan, M. Analysis of antibody responses after COVID-19 vaccination in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases. *J. Hepatol.* **75**, 1434–1439 (2021).
- Gao, Y. et al. Immunodeficiency syndromes differentially impact the functional profile of SARS-CoV-2-specific T cells elicited by mRNA vaccination. *Immunity* **55**, 1732–1746.e1735 (2022).
- Davidov, Y. et al. A third dose of the BNT162b2 mRNA vaccine significantly improves immune responses among liver transplant recipients. *J. Hepatol.* **77**, 702–709 (2022).
- Tasdogan, B. E., Ma, M., Simsek, C., Saberi, B. & Gurakar, A. Update on Immunosuppression in Liver Transplantation. *Euroasian J. Hepatogastroenterol.* **9**, 96–101 (2019).

12. Flanagan, W. M., Corthesy, B., Bram, R. J. & Crabtree, G. R. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature* **352**, 803–807 (1991).
13. Sigal, N. H. & Dumont, F. J. Cyclosporin A, FK-506, and rapamycin: pharmacologic probes of lymphocyte signal transduction. *Annu. Rev. Immunol.* **10**, 519–560 (1992).
14. Collier, A. Y. et al. Immunogenicity of BA.5 bivalent mRNA vaccine boosters. *N. Engl. J. Med.* **388**, 565–567 (2023).
15. Schaeffer, S. M. et al. Bivalent SARS-CoV-2 mRNA vaccines increase breadth of neutralization and protect against the BA.5 Omicron variant in mice. *Nat. Med.* **29**, 247–257 (2023).
16. Fang, Z. et al. Bivalent mRNA vaccine booster induces robust antibody immunity against Omicron lineages BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75 and BA.5. *Cell Discov.* **8**, 108 (2022).
17. Davis-Gardner, M. E. et al. Neutralization against BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB from mRNA Bivalent Booster. *N. Engl. J. Med.* **388**, 183–185 (2023).
18. Kurhade, C. et al. Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1 and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5 bivalent booster. *Nat. Med.* **29**, 344–347 (2023).
19. Tarke, A. et al. SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell* **185**, 847–859.e811 (2022).
20. Nogimori, T. et al. Functional changes in cytotoxic CD8+ T-cell cross-reactivity against the SARS-CoV-2 Omicron variant after mRNA vaccination. *Front. Immunol.* **13**, 1081047 (2022).
21. Nogimori, T., Morishi, E., Ikeda, M., Takahama, S. & Yamamoto, T. OMIP 075: A 22-color panel for the measurement of antigen-specific T-cell responses in human and nonhuman primates. *Cytometry A* **99**, 884–887 (2021).
22. Bergamaschi, L. et al. Longitudinal analysis reveals that delayed bystander CD8+ T cell activation and early immune pathology distinguish severe COVID-19 from mild disease. *Immunity* **54**, 1257–1275.e1258 (2021).
23. Tan, A. T. et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep.* **34**, 108728 (2021).
24. Goel, R. R. et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science* **374**, abm0829 (2021).
25. Wang, Q. et al. Antibody response to omicron BA.4-BA.5 bivalent booster. *N. Engl. J. Med.* **388**, 567–569 (2023).
26. Apostolidis, S. A. et al. Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nat. Med.* **27**, 1990–2001 (2021).
27. Iketani, S. et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature* **604**, 553–556 (2022).
28. Kung, L. & Halloran, P. F. Immunosuppressants may limit calcineurin inhibition by cyclosporine and tacrolimus at high drug concentrations. *Transplantation* **70**, 327–335 (2000).
29. Painter, M. M. et al. Rapid induction of antigen-specific CD4(+) T cells is associated with coordinated humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Immunity* **54**, 2133–2142.e2133 (2021).
30. DiPiazza, A. T. et al. COVID-19 vaccine mRNA-1273 elicits a protective immune profile in mice that is not associated with vaccine-enhanced disease upon SARS-CoV-2 challenge. *Immunity* **54**, 1869–1882.e1866 (2021).
31. Ebenig, A. et al. Vaccine-associated enhanced respiratory pathology in COVID-19 hamsters after T(H)2-biased immunization. *Cell Rep.* **40**, 111214 (2022).
32. Jackson, L. A. et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1920–1931 (2020).
33. Sahin, U. et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature* **595**, 572–577 (2021).
34. van Panhuys, N., Klauschen, F. & Germain, R. N. T-cell-receptor-dependent signal intensity dominantly controls CD4(+) T cell polarization in vivo. *Immunity* **41**, 63–74 (2014).
35. Tian, L. et al. Cytokine mRNA expression in tolerant heart allografts after immunosuppression with cyclosporine, sirolimus or brequinar. *Transpl. Immunol.* **5**, 189–198 (1997).
36. Blotta, M. H., DeKruyff, R. H. & Umetsu, D. T. Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes. *J. Immunol.* **158**, 5589–5595 (1997).
37. Habel, J. R. et al. Suboptimal SARS-CoV-2-specific CD8(+) T cell response associated with the prominent HLA-A*02:01 phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **117**, 24384–24391 (2020).
38. Guerrero, G. et al. BNT162b2 vaccination induces durable SARS-CoV-2-specific T cells with a stem cell memory phenotype. *Sci. Immunol.* **6**, eab15344 (2021).
39. Mateus, J. et al. Low-dose mRNA-1273 COVID-19 vaccine generates durable memory enhanced by cross-reactive T cells. *Science* **374**, eab9853 (2021).
40. Ahmadi, P. et al. Defining the CD39/CD73 Axis in SARS-CoV-2 infection: The CD73(-) phenotype identifies polyfunctional cytotoxic lymphocytes. *Cells* **9**, 1750 (2020).
41. Reinscheid, M. et al. COVID-19 mRNA booster vaccine induces transient CD8+ T effector cell responses while conserving the memory pool for subsequent reactivation. *Nat. Commun.* **13**, 4631 (2022).

Acknowledgements

We thank all the members of the Laboratory of Precision Immunology, Center for Intractable Diseases and ImmunoGenomics, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Osaka, Japan, especially Mses. Yuki Katayama and Mami Ikeda for their excellent technical support. This study was supported by the Japan Agency for Medical Research and Development (grant numbers JP21n0101627 and JP21k0108493).

Author contributions

Conceptualization, T.Nogimori, Y.N., S.K., and T.Y.; investigation, T.Nogimori, Y.N., H.M., and Y.M.; data analysis, T.Nogimori, Y.N., H.A., S.T., S.K., and T.Y.; resources, Y.N., H.M., K.S., Y.Y., Y.T., T.Noda, Y.D., H.E., and S.K.; writing - original draft, T.Nogimori and T.Y.; Writing - review and editing, all authors; funding acquisition, T.Y.; supervision, T.Y.

Competing interests

K.S. and Y.Y. declare the following competing interests: the Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University. The other authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00448-4>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to Shogo Kobayashi or Takuya Yamamoto.

Peer review information *Communications Medicine* thanks Natalia Egri and Anand Kulkarni for their contribution to the peer review of this work. A peer review file is available.

Reprints and permissions information is available at <http://www.nature.com/reprints>


Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2024



Application of a laparoscopic device for cell-derived sheet transplantation on the liver in a porcine model

Keisuke Toya^a, Yoshito Tomimaru^a, Shogo Kobayashi^a, Kiyokazu Nakajima^{a,b} , Akima Harada^c, Kazuki Sasaki^a, Yoshifumi Iwagami^a, Daisaku Yamada^a, Takehiro Noda^a, Hidenori Takahashi^a, Koichi Hayakawa^d, Isamu Matsuda^d, Takahiro Naka^d, Shigeru Miyagawa^c, Yuichiro Doki^a and Hidetoshi Eguchi^a

^aDepartment of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan; ^bDepartment of Next Generation Endoscopic Intervention (Project ENGINE), Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan; ^cDepartment of Cardiovascular Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan; ^dTerumo Kabushiki Kaisha, Terumo Corporation, Tokyo, Japan

ABSTRACT

Background: Cell-derived sheets are of global interest for regenerative therapy. Transplanting a sheet for abdominal organs requires a device for laparoscopic delivery to minimize invasiveness. Here, using a porcine model, we aimed to confirm the feasibility of a device developed to deliver sheets to the thoracic cavity in a laparoscopic transplantation procedure.

Material and methods: We used the device to transplant human skeletal myoblast cell sheets onto the liver and measured extra-corporeal, intra-abdominal, and total procedure times for sheet transplantation. Tissues, including the liver and the sheet, were collected two days after transplantation and analyzed histologically.

Results: In all experiments ($n = 27$), all sheets were successfully placed at target locations. The mean (\pm standard deviation) extra-corporeal, intra-abdominal, and total procedure times were 44 ± 29 , 33 ± 12 , and 77 ± 36 s, respectively. We found no difference between the two surgeons in procedure times. Histological analyses showed no liver damage with the transplantation and that sheets were transplanted closely onto the liver tissue without gaps.

Conclusion: We confirmed the feasibility of a simple universal device to transplant cell-derived sheets via laparoscopic surgery. This device could support a minimally invasive procedure for sheet transplantation.

ARTICLE HISTORY

Received 18 December 2023
Accepted 13 February 2024

KEYWORDS

Sheet transplantation;
device; laparoscopic surgery

Introduction

Regenerative therapy using cells derived from various sources is of global interest. Intravenous injection and local injection are among several methods of cell delivery [1–4]. Compared with these methods, the so-called ‘sheet technology’ has some advantages linked to improved therapeutic effects, such as the large number of deliverable cells and their persistence at the therapeutic target [5]. For example, sheet technology has been used to treat heart failure and to prevent perforation after duodenal endoscopic submucosal dissection [6–9].

Laparoscopic or endoscopic approaches have been considered preferable to minimize the invasiveness of sheet delivery. This preference has led to the development of endoscopic esophageal and epicardial devices

[10,11]. Although a device for laparoscopic procedures in the abdominal cavity has been described [12], the carrier, made of medical-grade silicon and nylon mesh, must be pinched and rolled up using conventional laparoscopic forceps. This requirement means that sheet size and surgeon skill may be factors affecting the difficulty of the procedure. To simplify delivery and make it more reproducible, new devices are needed that can be integrated with laparoscopic forceps.

We previously reported the efficacy of skeletal myoblast cell sheet transplantation for liver regeneration in cases of liver failure [13]. However, no easy, suitable device is available for achieving a transplant on the liver using a laparoscopic approach. Thus, we sought to determine whether a novel device developed

CONTACT Shogo Kobayashi  s-kobayashi@umin.ac.jp  Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2-E2, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

 Supplemental data for this article can be accessed online at <https://doi.org/10.1080/13645706.2024.2328610>.

© 2024 Society of Medical Innovation and Technology

for cell sheet transplantation in the thoracic cavity for heart failure could be applied for laparoscopic intra-abdominal sheet transplantation onto the liver. Here, we investigated the feasibility of this device for laparoscopic transplantation of the cell sheet on the liver in a porcine model.

Material and methods

Device for laparoscopic transplantation

The design of the new device is shown in Figure 1. The device consisted of an outer frame, an inner frame, and a carrier for sheet delivery. The diameter of the outer frame (Figure 1A) ranged from 10.3 to 10.7 mm to ensure passage through a 12-mm trocar, and the inner frame diameter was 6.5 mm. The carrier (Figure 1B) consisted of two parts: a large carrier made of polyethylene terephthalate and designed to deliver sheets up to 45 mm in diameter, and a small brown carrier, consisting of a plastic film 50 μm thick for placing the sheet on the liver surface

atraumatically. Figure 1C demonstrates the movement of the carriers when the device stores the sheet, and Figure 2 illustrates how to use the device. In the extra-corporeal procedure (Figure 2A), the sheet was placed onto both the small and large carriers and introduced into the outer frame by pulling of the inner frame. In the intra-abdominal procedure (Figure 2B), the sheet was transplanted onto the target organ by pushing of the inner frame and the small carrier.

Preparation of skeletal myoblast cell sheets

Human skeletal myoblast cells were used in this study. Cells were surplus specimens from other clinical trials, harvested from the vastus medialis muscle of patients with heart failure. The cell sheets were prepared as described previously [14]. Cells were collected and cultured at 37°C for one day on temperature-responsive culture dishes (UpCell; CellSeed, Tokyo, Japan) at a density of 1.0×10^6 cells/cm², and the cell sheets were detached from the dishes at room

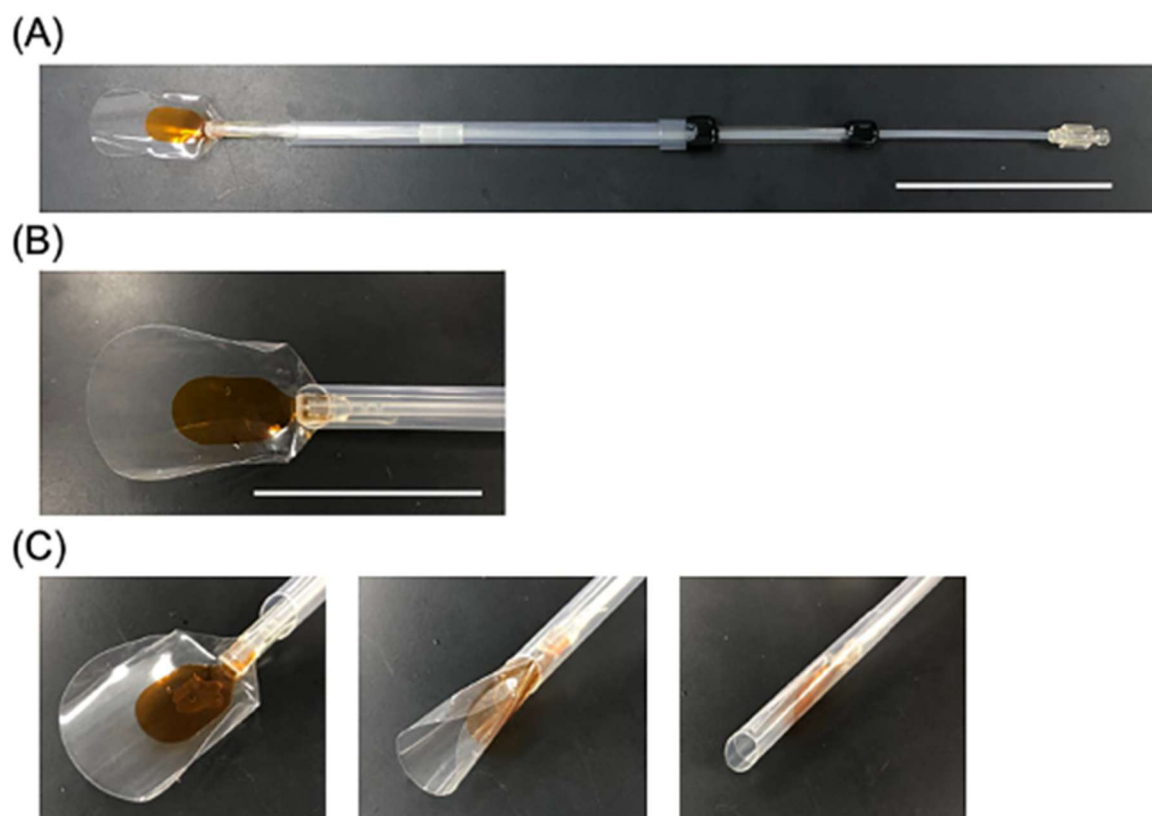


Figure 1. Design of the novel device used in transplanting the cell-derived sheet in a laparoscopic procedure. (A) Overall view of the device. Scale bar = 10 cm. (B) The distinctive tip of the device. The device comprises a small brown carrier and a large colorless carrier. Scale bar = 5 cm. (C) The movement of both the small and large carriers to store the sheet. Left, the condition with the sheet placed onto the carrier. Middle, both carriers have been gradually pulled into the inner frame and curled up. Right, the sheet fully encapsulated in the inner frame.

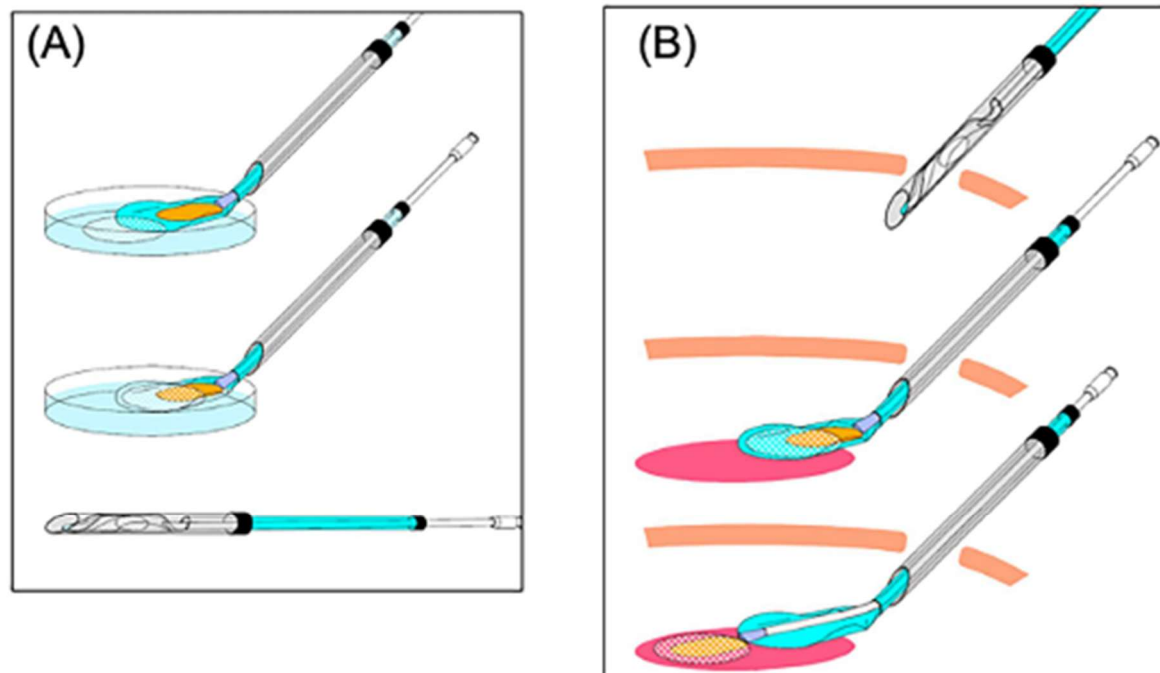


Figure 2. Illustration of the procedure using the new device for sheet transplantation. (A) The procedure outside the body. A sheet is placed on the carrier in a dish and retracted by pulling the inner frame. (B) The procedure inside the body. The device is passed through a 12-mm trocar. First, the inner frame is pressed to unfold the sheet, and then the small brown carrier is pressed to transplant the sheet onto the liver surface.

temperature (20–25°C). For animal experiments, cell sheets were produced at a density of 6.0×10^7 cells/sheet. The sheets were round, with a diameter of approximately 4 cm.

Animal experiments

All procedures were conducted in three-month-old female pigs (average weight = 35 kg) in a standard manner, with animals under general anesthesia and intubation. A 12-mm periumbilical trocar was placed for the laparoscope, and another 12-mm trocar was placed in the left upper quadrant for sheet transplantation. A 5-mm trocar was placed in the right lower quadrant for support.

Surgical procedure for sheet transplantation

Before sheet transplantation into the abdominal cavity, fibrin glue (Beriplast, CSL Behring, Tokyo, Japan) was sprayed onto the surface of the cell sheet using a dedicated spraying kit (Beriplast P Combi kit, CSL Behring, Tokyo, Japan) to strengthen the sheet. The sheet was then placed on the device and advanced into the abdominal cavity through a 12-mm trocar. Next, the sheet was transplanted at the target location

on the liver surface using the device and conventional laparoscopic forceps through the other trocar. No liver mobilization was needed for the sheet transplantation. After transplantation, the liver surface, including the sheet, was covered by Beriplast to prevent exfoliation of the sheets from the liver. After confirmation that the sheets were fixed, the laparoscopic ports were sutured and the surgical procedure finished. Two surgeons performed 27 sheet transplantations in a total of four pigs, with the time frame measured from placing the sheet on the carrier to transplantation onto the liver surface.

Histological analysis

The pigs were sacrificed by injection of pentobarbital sodium (50 mg/kg) and potassium chloride (20 milliequivalent) two days after sheet transplantation. Tissues were collected and fixed with 4% paraformaldehyde-phosphate-buffered saline for paraffin embedding before being cut into 5- μ m sections using a microtome. The paraffin-embedded sections were stained with hematoxylin and eosin (H&E) and visualized under standard light microscopy. To confirm the presence of the myoblast cell sheet immunohistochemically, sections were labeled with

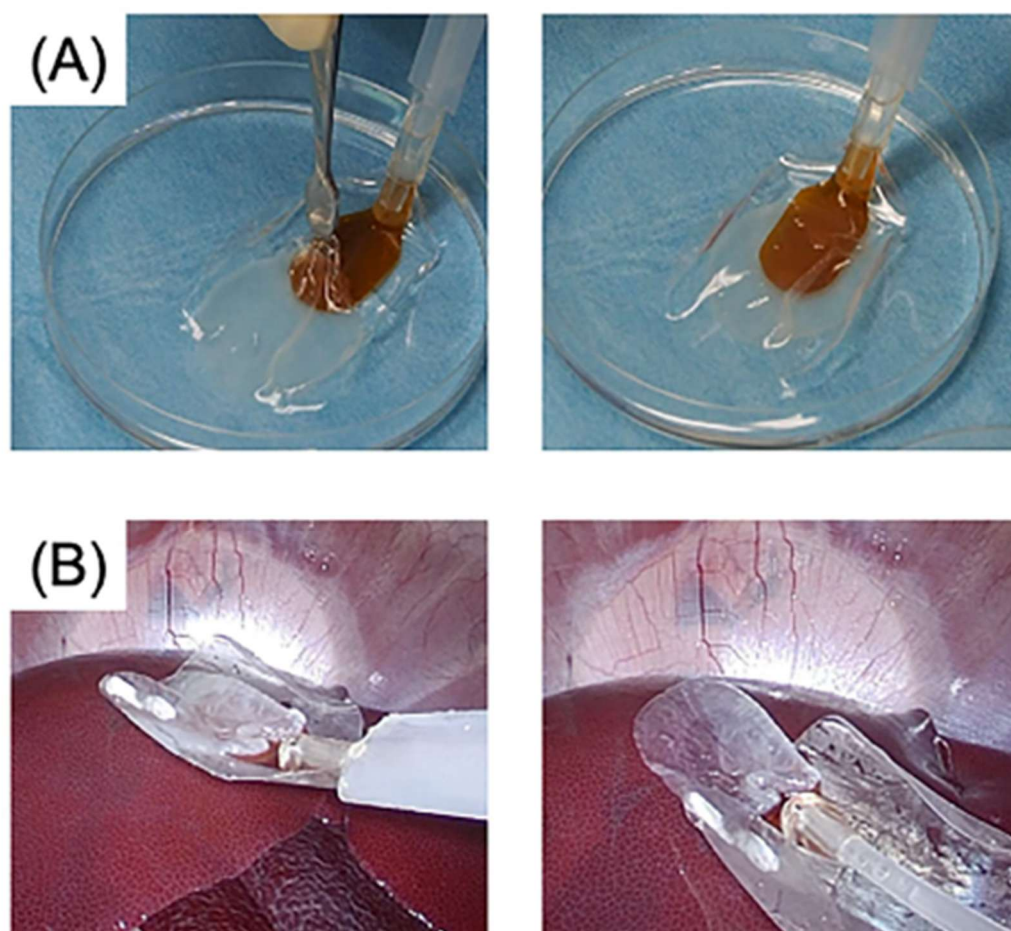


Figure 3. Surgical procedure using the new device in pigs. (A) A sheet was placed on the small brown carrier and retracted by pulling the inner frame. (B) The device was passed through a 12-mm laparoscopic trocar and the sheet transplanted onto the target by pushing the inner frame and the small carrier.

monoclonal antibodies against desmin (Abcam, Cambridge, UK) and visualized using the LSAB™ kit (DAKO, Glostrup, Denmark) and an automated immune-staining system based on the labeled streptavidin/biotinylated antibody method.

Ethical statement

The use of human skeletal myoblast cells was approved by the Human Ethics Review Committee of the Graduate School of Medicine, Osaka University (approval number 21389). The entire protocol of the animal experiment was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee Guidelines of Osaka University (approval number 03-030-001).

Results

The overall procedure is shown in Figure 3, and a video of the procedure is included as Supplemental

File 1. The myoblast cell sheet was successfully placed on the carrier of the device without any damage. Passage of the device through the laparoscopic port and exit of the carrier from the device proceeded smoothly. As noted, the procedure was performed 27 times, and all sheets were transplanted successfully while retaining their original shape without damage. The mean times (\pm standard deviation) of the extra-corporeal, intra-abdominal, and total procedures were 44 ± 29 , 33 ± 12 , and 77 ± 36 s, respectively. The times each surgeon took for each of these procedure periods were 54 ± 37 , 36 ± 12 , and 90 ± 44 s, respectively, and 39 ± 24 , 31 ± 12 , and 70 ± 30 s, respectively. These durations did not differ between surgeons (extra-corporeal procedure, $p = 0.2260$; intra-abdominal procedure, $p = 0.3061$; and total procedure, $p = 0.1841$).

The H&E staining and immunohistochemical staining for desmin are shown in Figure 4. These images demonstrate that the sheet remained viable on the

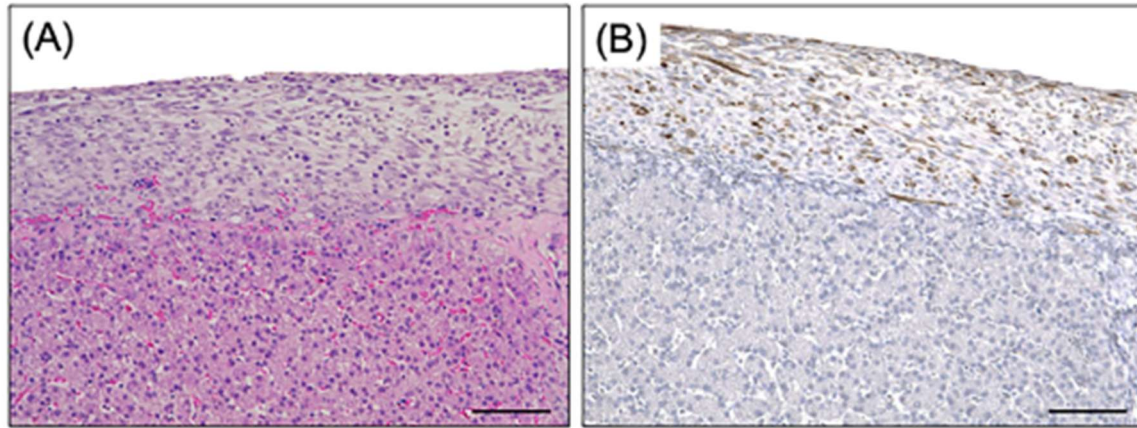


Figure 4. Histopathology of the transplanted cell sheet in the liver. (A) H&E staining and (B) Immunohistochemical staining of desmin two days after sheet transplantation, confirming that the sheet was transplanted onto the liver without any gaps or tissue damage. Scale bar = 100 μ m.

surface of the liver tissue. No liver damage from sheet transplantation was observed, and the sheet was transplanted closely onto the liver tissue without gaps.

Discussion

We show that a new device developed to deliver a cell-derived sheet to the thoracic cavity for heart failure is feasible for laparoscopic transplantation of a cell-derived sheet onto the liver. In the past decade, regenerative therapies using sheet technology have been developed in various fields. Many benign and malignant diseases have been treated by minimally invasive surgery, so it is clinically worthwhile to develop devices to transplant cell sheets as non-invasively as possible [15–18]. Based on this concept, several devices for minimally invasive transplantation have been reported. Osada et al. described a novel device for endoscopic cell sheet transplantation using a three-dimensional printed simulator [11]. Their device was developed for cardiovascular surgery but could be applied for other procedures. There were some issues to resolve, such as difficulty distinguishing the side attached on the nylon mesh and no validation of utility *in vivo*. The device also needed a trocar >12 mm because it consisted of an outer steel frame that was 18 mm in diameter. Yamaguchi et al. demonstrated a highly feasible procedure for laparoscopic transplantation [12]. Their study illustrated application of the method for several sites in the abdominal cavity, including liver, stomach, colon, and small intestine. The procedure required several steps for sheet transplantation, implying complexity in the use of the device.

In contrast, our device was designed to be simple and easily handled. The integrated design could allow the same procedure to be repeated by anybody without any special tips and could make the sheet transplantation as targeted as possible. Furthermore, improving the structure and material of the small carrier could avoid damage to and deformation of the sheet. Maintaining the sheet structure is important, as its compromise could weaken its effectiveness. The data collected using the device in this study suggest simplicity and certainty in transplanting the sheet *via* laparoscopic surgery. Although we did not compare the data to results with previously reported devices, the advantages suggested by the data seem to be important when considering the clinical applications of the device.

Some issues remain to be resolved. First, we used the device to transplant the sheet only onto the liver surface. We did not have trouble transplanting any section of the liver, such as the cranial and caudal portions, and although we assume it could be applicable to other abdominal organs, we did not validate this assumption. This point should be kept in mind when considering use of the device for transplantation of cell sheets onto other organs. Second, because of the difficulty in preparing a porcine model with liver cirrhosis, we could not examine transplantation onto the cirrhotic liver, which has a rough surface. There may be some difference between transplantation onto rough versus smooth liver. Third, this device required a 12-mm periumbilical trocar to move the sheet into the abdominal cavity. The incision site for a 12-mm trocar should be sutured by fascia to avoid an incisional hernia. If we make the device smaller so that it fits a 5-mm trocar, which is possible, the size of the

sheet would be limited to ensure the original shape. Although there is not much difference to surgeons between suturing the incision site for a 12-mm trocar versus a 5-mm trocar, the structure of this device would need to be radically changed to fit a 5-mm trocar without changes to the sheet. In terms of size, further assessment is warranted. Finally, a limitation of the study was the short observation period after sheet transplantation (two days). Because we used a xenogeneic cell-derived sheet that would likely activate the immune response, our observation period had to be short. Longer observation would be possible without immune rejection by using a syngeneic model, and a pig cell-derived sheet may be suitable for longer observation. However, our priority was to confirm the usefulness of the device with human cell-derived sheets with a view to clinical application, requiring us to use a xenogeneic cell-derived sheet in this study. In this regard, the finding of no device-inducing complications after the transplantation should be viewed with caution given the short-term observation period. More studies are needed to monitor for complications in the long term and to confirm proof of function for sheet transplantation by the device.

In conclusion, we confirmed the feasibility and usefulness of a simple universal device to laparoscopically transplant cell sheets onto the liver. Therapy with cell sheet technology is expected to be further developed, and this device could be useful in minimally invasive procedures for sheet transplantation.

Acknowledgments

The authors thank all of the doctors and participants in the study.

Disclosure statement

Shogo Kobayashi received honoraria and speaker fees from AstraZeneca, Ethicon Inc., Intuitive, Olympus, and Taiho Pharmaceutical.

Funding

Keisuke Toya, Yoshito Yomimaru, Shogo Kobayashi, Kazuki Sasaki, Yoshifumi Iwagami, Daisaku Yamada, Takehiro Noda, Hidenori Takahashi, Yuichiro Doki, and Hidetoshi Eguchi received funding support for cooperative research from Terumo Corporation. Koichi Hayakawa, Isamu Matsuda, and Takahiro Naka are employees of Terumo Corporation.

ORCID

Kiyokazu Nakajima  <http://orcid.org/0000-0001-8635-7585>

Data availability statement

The data used in this study are available from the corresponding authors on reasonable request.

References

- [1] Tsuchiya A, Takeuchi S, Watanabe T, et al. Mesenchymal stem cell therapies for liver cirrhosis: MSCs as "conducting cells" for improvement of liver fibrosis and regeneration. *Inflamm Regen*. 2019;39:18.
- [2] Kinney SM, Ortaleza K, Vlahos AE, et al. Degradable methacrylic acid-based synthetic hydrogel for subcutaneous islet transplantation. *Biomaterials*. 2022;281:121342. doi:10.1016/j.biomaterials.2021.121342.
- [3] Miyake K, Miyagawa S, Harada A, et al. Engineered clustered myoblast cell injection augments angiogenesis and muscle regeneration in peripheral artery disease. *Mol Ther*. 2022;30(3):1239–1251. doi:10.1016/j.ymthe.2022.01.008.
- [4] Terai S, Ishikawa T, Omori K, et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells*. 2006;24(10):2292–2298. doi:10.1634/stemcells.2005-0542.
- [5] Matsuura K, Utoh R, Nagase K, et al. Cell sheet approach for tissue engineering and regenerative medicine. *J Control Release*. 2014;190:228–239. doi:10.1016/j.jconrel.2014.05.024.
- [6] Kainuma S, Miyagawa S, Toda K, et al. Long-term outcomes of autologous skeletal myoblast cell-sheet transplantation for end-stage ischemic cardiomyopathy. *Mol Ther*. 2021;29(4):1425–1438. doi:10.1016/j.ymthe.2021.01.004.
- [7] Matsumoto R, Kanetaka K, Maruya Y, et al. The efficacy of autologous myoblast sheet transplantation to prevent perforation after duodenal endoscopic submucosal dissection in porcine model. *Cell Transplant*. 2020;29:963689720963882. doi:10.1177/0963689720963882.
- [8] Amemiya T, Nakamura T, Yamamoto T, et al. Autologous transplantation of oral mucosal epithelial cell sheets cultured on an amniotic membrane substrate for intraoral mucosal defects. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125391. doi:10.1371/journal.pone.0125391.
- [9] Tanaka S, Kanetaka K, Fujii M, et al. Cell sheet technology for the regeneration of gastrointestinal tissue using a novel gastric perforation rat model. *Surg Today*. 2017;47(1):114–121. doi:10.1007/s00595-016-1360-2.
- [10] Maeda M, Kanai N, Kobayashi S, et al. Endoscopic cell sheet transplantation device developed by using a 3-dimensional printer and its feasibility evaluation in a porcine model. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(1):147–152. doi:10.1016/j.gie.2015.01.062.
- [11] Osada H, Ho WJ, Yamashita H, et al. Novel device prototyping for endoscopic cell sheet transplantation using a three-dimensional printed simulator. *Regen Ther*. 2020;15:258–264. doi:10.1016/j.reth.2020.10.007.
- [12] Yamaguchi S, Kanetaka K, Maruya Y, et al. Highly feasible procedure for laparoscopic transplantation of cell sheets under pneumoperitoneum in porcine

- model. *Surg Endosc.* 2022;36(6):3911–3919. doi:10.1007/s00464-021-08708-3.
- [13] Toya K, Tomimaru Y, Kobayashi S, et al. Efficacy of autologous skeletal myoblast cell sheet transplantation for liver regeneration in liver failure. *Transplantation.* 2023;107(8):e190–e200. doi:10.1097/TP.0000000000004567.
- [14] Miyagawa S, Domae K, Kainuma S, et al. Long-term outcome of a dilated cardiomyopathy patient after mitral valve surgery combined with tissue-engineered myoblast sheets-report of a case. *Surg Case Rep.* 2018;4(1):142. doi:10.1186/s40792-018-0549-6.
- [15] Jusoh AC, Ammori BJ. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a systematic review of comparative studies. *Surg Endosc.* 2012;26(4):904–913. doi:10.1007/s00464-011-2016-3.
- [16] Cai XJ, Yang J, Yu H, et al. Clinical study of laparoscopic versus open hepatectomy for malignant liver tumors. *Surg Endosc.* 2008;22(11):2350–2356. doi:10.1007/s00464-008-9789-z.
- [17] Fretland ÅA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, et al. Laparoscopic versus open resection for colorectal liver metastases: the Oslo-COMET randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2018;267(2):199–207. doi:10.1097/SLA.0000000000002353.
- [18] Kabir T, Tan ZZ, Syn NL, et al. Laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: meta-analysis. *Br J Surg.* 2021;109(1):21–29. doi:10.1093/bjs/zna376.



Case Report: A Rare Case of Pulmonary Nocardiosis Caused by *Nocardia pseudobrasiliensis* After Liver Transplantation

Daiki Hokkoku, Kazuki Sasaki, Shogo Kobayashi*, Yoshifumi Iwagami, Daisaku Yamada, Yoshito Tomimaru, Takehiro Noda, Hidenori Takahashi, Yuichiro Doki, and Hidetoshi Eguchi

Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

ABSTRACT

Nocardia is a gram-positive bacillus with the microscopic appearance of branching hyphae and is mainly distributed in the soil. Nocardiosis more frequently occurs in immunosuppressed patients. Since nocardiosis has a high mortality rate, immediate diagnosis and treatment are needed. We report the first case of pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia pseudobrasiliensis* after liver transplantation. A 58-year-old woman underwent living-donor transplantation for primary biliary cholangitis. Seven months after transplantation, she came to our hospital complaining of fever and anorexia. Computed tomography of the lungs showed a 45 mm large nodule affecting the upper lobe of the left lung. We started administering empiric antibiotics and tapering immunosuppression, but the patient's condition gradually worsened, and lung lesions increased. On the fifth day after hospitalization, bacteria developed from sputum cultures were identified as *N. pseudobrasiliensis* by matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry. We started treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole. The patient's clinical symptoms and laboratory data improved quickly. After one month of hospitalization, this patient was discharged. Then, the lung lesion almost vanished. Ten years after her transplant, the patient is alive with a well-functioning graft.

PNEUMONIA, one of the most frequent diseases after organ transplantation, occurs in 35% to 50% of recipients after liver transplantation (LT) [1]. Pneumonia caused by bacterial infections is the most common, but because LT recipients take immunosuppressive drugs, cases of pneumonia caused by relatively rare bacteria, such as *Nocardia*, can occur.

Nocardia is a gram-positive bacillus. On microscopy, it is characterized by branching hyphae and is mainly distributed in the soil. The species of the family Nocardiaceae form a homogeneous cluster within the Corynebacteriaceae of the Actinomycetes. Currently, the generally accepted definition of *Nocardia* is based primarily on molecular phylogenetic information, especially derived from 16S rRNA gene sequences [2]. More than 50 species of the genus *Nocardia* have been segregated, and approximately half have been recognized as human and animal pathogens [3]. *Nocardia* can disseminate hematogenously and cause abscesses in the lungs, liver, and central nervous system. Moreover, it was reported that the immune response mediated by T lymphocytes plays an essential role in preventing *Nocardia*

infection [4]. Thus, patients with cancer-bearing tumors or those taking immunosuppressive drugs after organ transplantation are prone to developing infections with this *Nocardia* spp. In addition, LT recipients have been noted to have a higher rate of disseminated disease [5].

We report a case of pulmonary nocardiosis caused by a rare species, *Nocardia pseudobrasiliensis*, and summarize the case reports in the relevant literature.

Present address: Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2-E2, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan, Telephone number: +81-6-6879-3251, Fax number: +81-6-6879-3259.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

*Address correspondence to Shogo Kobayashi, FACS, Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2 Yamadaoka E-2, Suita, Osaka, 565-0871, Japan. E-mail: s-kobayashi@umin.ac.jp

0041-1345/20
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2024.05.006>

© 2024 Elsevier Inc. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.
230 Park Avenue, New York, NY 10169

CASE PRESENTATION

A 58-year-old woman underwent living-donor LT for primary biliary cholangitis in our hospital. During hospitalization, the patient experienced an episode of acute cellular rejection on the seventh day after LT. After steroid pulse therapy, she was discharged with maintenance immunosuppression, consisting of prednisolone (7.5 mg), mycophenolate mofetil (500 mg), and tacrolimus (2.0 mg) on the 98th day after LT.

Seven months later, she presented to our hospital with complaints of fever and anorexia. On admission, the patient was breathing efficiently, with a pulse of 115 beats/min, blood pressure of 105/77 mmHg, body temperature of 38.4°C, a respiratory rate of 12 breaths/minute, and an oxygen saturation level of >95%. Laboratory results showed leukocytosis ($18.6 \times 10^3/\mu\text{L}$), an elevated C-reactive protein (CRP) of 4.82 mg/dL. She also showed an extremely high tacrolimus concentration (25.7 ng/mL) and HbA1c value (11.6%). Chest radiography and computed tomography (CT) of the lung showed a large nodule of 45 mm in size in the upper lobe of her left lung (Fig 1A). At this point, bacterial pneumonia was raised from these examinations, and she was treated with a carbapenem antibiotic (500 mg, 3 times a day, IV) together with the tapering of prednisolone (5.0 mg), mycophenolate mofetil (250 mg), and tacrolimus (1.0 mg).

Figure 2 shows the clinical course after hospitalization. Despite these treatments, the patient required oxygen administration, her body temperature increased to 38.7°C, and her CRP level was elevated at 5.50 mg/dL. The same lung lesion grew progressively by 75 mm on the fifth day after hospitalization (Fig 1B). At this time, sputum culture revealed *N. pseudobrasiliensis*, a gram-positive bacillus with branching hyphae (Fig 1C). CT ruled out disseminated disease, since *Nocardia* may cause these diseases in the liver and brain.

After this result, we started treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) (960 mg, twice daily, IV) according to the drug sensitivity test of *N. pseudobrasiliensis*. Thereafter, the patient's clinical symptoms and laboratory data improved quickly, and we could switch to oral TMP-SMX (4 g, twice a day). After one month of hospitalization, the patient was discharged. She continued to take oral medicine 6 months after discharge. Finally, the lung lesion almost vanished (Fig 1D). At 10 years after her transplant, she is alive with a good graft function.

DISCUSSION

Pneumonia after LT occurs in 8% to 23% of patients and contributes greatly to the prognosis when it occurs. The organisms that

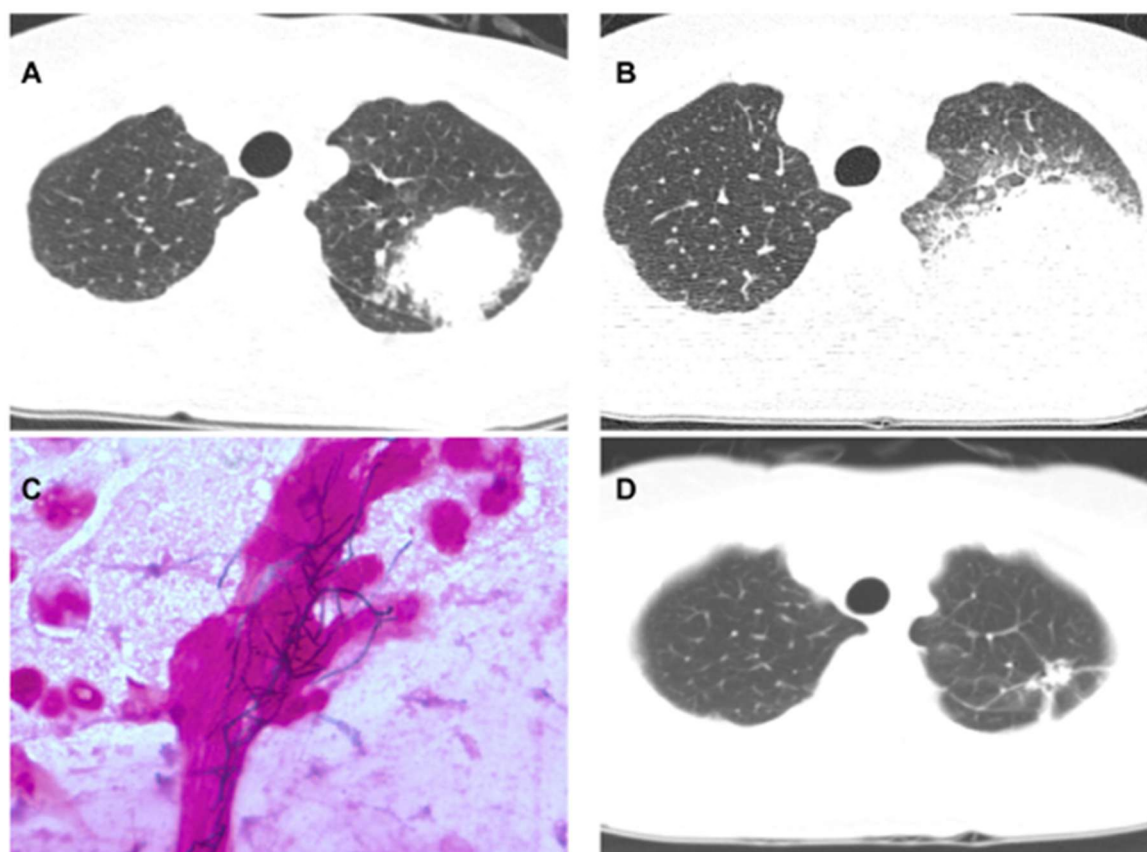
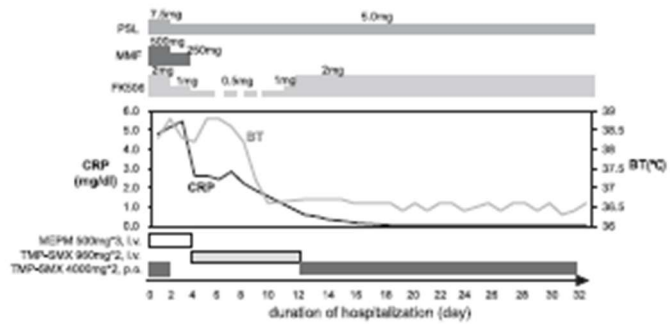


Fig 1. CT findings and microbiological examination. (A) Chest CT demonstrated a 45 mm nodule in the left upper lobe on admission. (B) The lung lesion worsened on the fifth day after hospitalization. (C) The sputum culture test revealed *N. pseudobrasiliensis*, a gram-positive rod with a branching filament. (D) The pulmonary lesion disappeared in the 6 months after admission. CT, computed tomography.

Fig 2. Clinical course after hospitalization. BT, body temperature; CRP, C-reactive protein; FK506, tacrolimus; MEPM, meropenem; MMF, mycophenolate mofetil; PSL, prednisolone; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.



most commonly cause pneumonia are bacteria; among them, gram-negative bacteria account for more cases than gram-positive bacteria. This is followed by fungi, viruses, and protozoa. *Nocardia* spp. is a gram-positive bacterium that grows aerobically and more frequently in patients with malignant tumors, diabetes mellitus, and healthy people undergoing immunosuppressor treatment. Pulmonary nocardiosis is the most common clinical presentation of infection because inhalation is the primary route of bacterial exposure. Extrapulmonary nocardiosis is relatively common and can occur through hematogenous dissemination or a contiguous spread of necrotizing pneumonitis into the pleura, pericardium, mediastinum, and vena cava. Among these sites, the central nervous system (CNS) is the most common extrapulmonary location for nocardiosis. Nocardiosis is reported to occur in 3.7% of patients 3 to 5 years after LT, and the risk of developing this infection is considered relatively high [5].

Pulmonary nocardiosis may cause shortness of breath, dry cough, hemoptysis, fever, weight loss, and asthenia. A definitive diagnosis of this disease is made when *Nocardia* is detected on culture, but frequent culture tests are necessary because it may not be detected on the first culture [5]. TMP/SMX has functioned as first-line therapy for more than 60 years. Mortality is as high as 50% with TMP-SMX monotherapy. Drug resistance to some species, including *N. farcinica*, is the main cause, especially in disseminated infections and CNS invasion [6]. In recent years, linezolid has gained increased attention as a primary therapy for *Nocardia* infection because of the emergence of drug-resistant species [7].

Twenty-four cases of pulmonary nocardiosis that developed after LT were summarized, including our case [5,7–22]. The median age was 56.6 years (30–84) and 66.7% were male. The

most common organisms were *N. asteroides* and *N. farcinia* (5 cases each). The most common sites of involvement were the lung (15 cases), skin (11 cases), central nervous system (6 cases), thyroid gland (2 cases), liver, testes, teeth, and liver (1 case each). Of these patients, 45.8% had disseminated lesions in multiple organs. The mortality rate was 20.8%. These included cases in which it took time to detect *Nocardia* from culture studies. Interestingly, 83.3% of patients developed nocardiosis within only one year after LT. This may be due to poorly controlled blood levels of immunosuppressive drugs immediately after surgery.

To our knowledge, this is the first case of *N. pseudobrasiliensis* causing pulmonary nocardiosis after LT. *N. pseudobrasiliensis* is a newly described species previously thought to belong to the species *N. brasiliensis*. *N. pseudobrasiliensis* was identified in 1996 because it differs from *N. brasiliensis* in mycolic acid pattern, adenine degradation, nitrate reduction, and antimicrobial susceptibility [23]. Only 2 strains have been isolated in Japan thus far. In this case, we identified *N. pseudobrasiliensis* by bacterial identification using matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). MALDI-TOF MS is a method of analyzing bacterial proteins by applying a laser beam to the ionized sample and applying a voltage to the ionized sample. The sample is ionized by irradiating the bacterial protein with a laser beam and then passed through a vacuum tube with a voltage applied to measure the mass of the target by the difference in time of flight. Bacteria can be identified by matching the mass spectrum obtained from the time and detection intensity with a database [24].

We summarized the cases of nocardiosis caused by this species in the relevant literature (Table 1) [25–30]. Most patients

Table 1. Clinical Characteristics of Patients with Nocardiosis Caused by *N. pseudobrasiliensis*

Case Number	Author	Age (years)	Sex	Co-morbid Condition	Location of Infection	Treatment	Outcome
1	Brown BA. et al.	33	M	AIDS	Lung	TMP-SMX+AMK	Death
2	Kageyama A. et al.	71	M	Esophageal and stomach cancer	Lung	No data	No data
3	Lebeaux D. et al.	55	M	Multiple myeloma	Lung	TMP-SMX	Death
4	Seol CA. et al.	57	F	MPA	Disseminated mycetoma	SBT/ABPC	Survived
5	Veerappan Kandasamy V. et al.	79	M	Myasthenia gravis	Multiple leg abscess	LZD	Survived
6	Makadia S. et al.	67	F	None	Skin	TMP-SMX	Survived
7	Our case	58	F	LDLT for PBC	Lung	TMP-SMX	Survived

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; AMK, amikacin sulfate; LDLT, living donor liver transplantation; LZD, linezolid; MPA, microscopic polyangiitis; PBC, primary biliary cholangitis; SBT/ABPC, sulbactam/ampicillin; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

Table 2. Drug Sensitivity Test of *N. pseudobrasiliensis*

Antibiotics	Our Case	Case 1	Case 3	Case 4	Case 5
Ceftriaxone	<8 (S)	<32 (S)		8 (S)	>64 (R)
Cefotaxime		<32 (S)			
Ciprofloxacin		<0.5 (S)	0.125 (S)	<0.12 (S)	0.5 (S)
Moxifloxacin				<0.25 (S)	<0.25 (S)
Cefepime	<8 (S)			16 (S)	>32 (R)
Imipenem	>8 (R)		>32 (R)	64 (R)	64 (R)
Amoxicillin-clavulanate	<8 (S)	>8/2 (R)	2 (S)	32/16 (R)	32/16 (R)
Gentamicin	4 (S)				
Amikacin	<4 (S)	4-16 (S)		4 (S)	16 (R)
Doxycycline				16 (R)	16 (R)
Clarithromycin	<16 (S)	<0.5 (S)	0.125 (S)	0.25 (S)	0.5 (S)
Minocycline	>8 (R)	>8 (MS-R)		>8 (R)	8 (R)
TMP-SMX	<2 (S)	<32 (S)		8/152 (R)	4/76 (R)
Linezolid	<2 (S)			<1.0 (S)	<1.0 (S)

MIC, minimum inhibitory concentration; MS, moderately susceptible; R, resistant; S, susceptible; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

were immunosuppressed and 6/7 (85.7%) had pulmonary involvement, and mortality was high at 33.3%. The results of drug sensitivity testing in these cases were summarized (Table 2). Although TMP-SMX is considered the standard treatment for nocardiosis, resistant strains have been observed in *N. pseudobrasiliensis* and early antimicrobial switching based on susceptibility testing is recommended in cases that do not respond to treatment [27,29]. In our patient's case, unstable blood levels of immunosuppressive drugs in the early postoperative period and poorly controlled diabetes may have contributed to his susceptibility to infection. Furthermore, the patient's gardening hobby may have facilitated exposure to *Nocardia* spp. Fortunately, in this patient's case, the organism could be identified from the initial sputum culture, and appropriate treatment could be given. In the case of a patient in an immunosuppressed state after transplantation therapy, it may be difficult to identify the causative organism with a single culture test, and multiple surveillance should be performed while monitoring the patient's general condition. Pulmonary nocardiosis is most likely to occur within the first year after LT. Due to the high mortality rate, it is important to include it in the differential diagnosis.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

D.H. and S.K. substantially contributed to the study conceptualization. D.H. substantially contributed to the manuscript drafting. All authors critically reviewed and revised the manuscript draft and approved the final version for submission.

DATA AVAILABILITY

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

INFORMED CONSENT

Informed consent was obtained from the patient.

ACKNOWLEDGMENTS

All listed authors have made a significant scientific contribution to the research in the manuscript approved its claims and agreed to be an author. We would like to thank Japan Medical Communication (www.japan-mc.co.jp/editing/) for English language editing.

REFERENCES

- Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Honore I, Guignard B, Vibert E, et al. Pulmonary complications after elective liver transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Transplantation* 2012;94(5):532-8.
- Stackebrandt E, Rainey FA, Ward-Rainey NL. Proposal for a new hierarchic classification system. *Actinobacteria* classis nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 1997;47(2):479-91.
- Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace Jr. RJ. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(2):259-82.
- Deem RL, Doughty FA, Beaman BL. Immunologically specific direct T lymphocyte-mediated killing of *Nocardia asteroides*. *J Immunol* 1983;130(5):2401-6.
- Forbes GM, Harvey FA, Philpott-Howard JN, O'Grady JG, Jensen RD, Sahathevan M, et al. Nocardiosis in liver transplantation: variation in presentation, diagnosis and therapy. *J Infect* 1990;20(1):11-9.
- Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, Perry TR, Buescher ES, Birmingham MC, et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of *Nocardia* infection. *Clin Infect Dis* 2003;36(3):313-8.
- Shen T, Wu L, Geng L, Wei Z, Zheng S. Successful treatment of pulmonary *Nocardia farcinica* infection with linezolid: case report and literature review. *Braz J Infect Dis* 2011;15(5):486-9.
- López E, Ferrero M, Lumberras C, Gimeno C, González-Pinto I, Palengue E. A case of testicular nocardiosis and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(4):310-3.
- Weinberger M, Eid A, Schreiber L, Shapiro M, Ilan Y, Libson E, et al. Disseminated *Nocardia transvalensis* infection resembling pulmonary infarction in a liver transplant recipient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(4):337-41.

- [10] Kontoyiannis DP, Ruoff K, Hooper DC. bacteremia *Nocardia*. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998;77(4):255–67.
- [11] Carriere C, Marchandin H, Andrieu JM, Vandome A, Perez C. *Nocardia* thyroiditis: unusual location of infection. *J Clin Microbiol* 1999;37(7):2323–5.
- [12] Wiesmayr S, Stelzmueller I, Tabarelli W, Bargehr D, Graziadei I, Freund M, et al. Nocardiosis following solid organ transplantation: a single-centre experience. *Transpl Int* 2005;18(9):1048–53.
- [13] Shin N, Sugawara Y, Tsukada K, Tamura S, Akamatsu N, Okugawa S, et al. Successful treatment of disseminated *Nocardia farcinica* infection in a living-donor liver transplantation recipient. *Transpl Infect Dis* 2006;8(4):222–5.
- [14] Parra IH, Galimberti R, Galimberti G, Guanella B, Kowalczyk A. Lymphocutaneous nocardiosis and cutaneous phaeophycomycosis in a liver transplant recipient. *Int J Dermatol* 2008;47(6):571–4.
- [15] del Pozo JL, Herrero JI, Manubens A, Garcia-Quetglas E, Yuste JR, Alfonso M, et al. Disseminated *Nocardia asteroides* infection presenting as an atraumatic leg fracture in a liver transplant recipient. *Liver Transpl* 2008;14(2):257–8.
- [16] Jimenez-Galanes Marchan S, Meneu Diaz JC, Caso Maestro O, Perez Saborido B, Moreno Elola-Olaso A, Abradelo Usera M, et al. Disseminated nocardiosis: a rare infectious complication following non-heart-beating donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2009;41(6):2495–7.
- [17] Reecheapichitkul W, Thanasatirakul P. Nocardiosis revealed by thyroid abscess and pneumonia in a liver transplant recipient. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015;46(6):1055–62.
- [18] Hanchanale P, Jain M, Varghese J. *Nocardia* liver abscess post liver transplantation—a rare presentation. *Transpl Infect Dis* 2017;19:e12670.
- [19] Cheronis N, Carr D, Bhanot N. Cutaneous *Nocardia* arthritis infection in an orthotopic liver transplant recipient. *IDCases* 2019;18:e00623.
- [20] Iyer RN, Rao JR, Rudramurthy SM, Kapoor D. Two cases of *Nocardia bacteriaemia* in solid organ transplant recipients. *Indian J Med Microbiol* 2020;38(1):124–7.
- [21] Kober P, Gozdowska J, Sawicka M, Ślubowska K, Pacholczyk M, Durlík M. Cutaneous nocardiosis in a liver transplant recipient - case report. *Pol Merkur Lekarski* 2020;48(284):108–11.
- [22] Campoli C, Ferraro S, Salfi N, Coladonato S, Morelli MC, Giannella M, et al. Diffuse primary cutaneous infection by *Alternaria alternata* in a liver transplant recipient with pulmonary nocardiosis: importance of prompt identification for clinical resolution. *Med Mycol Case Rep* 2020;28:42–5.
- [23] Ruimy R, Riegel P, Carlotti A, Boiron P, Bernardin G, Monteil H, et al. *Nocardia pseudobrasiliensis* sp. nov., a new species of *Nocardia* which groups bacterial strains previously identified as *Nocardia brasiliensis* and associated with invasive diseases. *Int J Syst Bacteriol* 1996;46(1):259–64.
- [24] Wieser A, Schneider L, Jung J, Schubert S. MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics-identification of microorganisms and beyond (mini review). *Appl Microbiol Biotechnol* 2012;93(3):965–74.
- [25] Brown BA, Lopes JO, Wilson RW, Costa JM, de Vargas AC, Alves SH, et al. Disseminated *Nocardia pseudobrasiliensis* infection in a patient with AIDS in Brazil. *Clin Infect Dis* 1999;28(1):144–5.
- [26] Kageyama A, Sato H, Nagata M, Yazawa K, Katsu M, Mikami Y, et al. First human case of nocardiosis caused by *Nocardia pseudobrasiliensis* in Japan. *Mycopathologia* 2002;156(3):187–92.
- [27] Seol CA, Sung H, Kim DH, Ji M, Chong YP, Kim MN. The first Korean case of disseminated mycetoma caused by *Nocardia pseudobrasiliensis* in a patient on long-term corticosteroid therapy for the treatment of microscopic polyangiitis. *Ann Lab Med* 2013;33(3):203–7.
- [28] Lebeaux D, Lantermier F, Degand N, Catherinot E, Podglajen I, Rubio MT, et al. *Nocardia pseudobrasiliensis* as an emerging cause of opportunistic infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2010;48(2):656–9.
- [29] Veerappan Kandasamy V, Nagabandi A, Horowitz EA, Vivekanandan R. Multidrug-resistant *Nocardia pseudobrasiliensis* presenting as multiple muscle abscesses. *BMJ Case Rep* 2015.
- [30] Makadia S, Patel I, Soosapillai I, Tarasiuk-Rusek A. First case of *Nocardia pseudobrasiliensis* causing primary cutaneous nocardiosis in an immunocompetent patient. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2020;8:2324709620938228.

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 永安 武

次の職員の令和6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外科治療の標準化に関する研究
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) 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。

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 6 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外科治療の標準化に関する研究

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。

国立保健医療科学院長 殿

独立行政法人国立病院機構
機関名 大阪医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 松村 泰志

次の職員の令和 6 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外科治療の標準化に関する研究
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 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6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外科治療の標準化に関する研究
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7年2月28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6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外科治療の標準化に関する研究

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。

令和7年2月6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6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外科治療の標準化に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・教授
(氏名・フリガナ) 長谷川 潔 (ハセガワ キヨシ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年4月1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6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外科治療の標準化に関する研究

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。

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6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外科治療の標準化に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部外科学教室 (一般・消化器)・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 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
 (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 国立健康危機管理研究機構
 所属研究機関長 職名 理事長
 氏名 国土 典宏

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究(江口班)
- 研究者名 (所属部署・職名) エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長・救済医療室長
 (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"/>	長崎大学病院	<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。

国立保健医療科学院長 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 6 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外科治療の標準化に関する研究

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 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 国立大学法人島根大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 大谷 浩

次の職員の令和 6 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外科治療の標準化に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部消化器・総合外科・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。

国立保健医療科学院長 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 高山隼人

次の職員の令和 6 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外科治療の標準化に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 名誉院長

(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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎医療センター	<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7年4月7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 国立健康危機管理研究機構

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 国土 典宏

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究(江口班)
- 研究者名 (所属部署・職名) 国立国際医療センター・肝胆膵外科 診療科長
(氏名・フリガナ) 稲垣 冬樹・イナガキ フユキ

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学倫理委員会	<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 旭川医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 西川 祐司

次の職員の令和6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外科治療の標準化に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 横尾 英樹・ヨコオ ヒデキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
- 研究課題名 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 消化器内科・科長
 (氏名・フリガナ) 阪森 亮太郎・サカモリ リョウタロウ

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"/>	大阪医療センター	<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。

国立保健医療科学院長 殿

独立行政法人国立病院機構
機関名 九州医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 岩崎 浩己

次の職員の令和 6 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外科治療の標準化に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 肝胆膵外科・科長
(氏名・フリガナ) 播本 憲史・ハリモト ノリフミ

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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 越智 光夫

次の職員の令和6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外科治療の標準化に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院・輸血部 ・ 准教授
(氏名・フリガナ) 藤井 輝久 ・ フジイ テルヒサ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構九州医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 岩崎 浩巳



次の職員の令和 6 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外科治療の標準化に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) AIS/HIV 総合治療センター ・ 部長

(氏名・フリガナ) 南留美 ・ ミナミ ルミ

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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 仙台医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 江面 正幸

次の職員の令和 6 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外科治療の標準化に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症内科・医長

(氏名・フリガナ) 今村 淳治・イマムラ ジュンジ

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) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永安 武

次の職員の令和6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外科治療の標準化に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 曾山 明彦・ソヤマ アキヒコ

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。

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 永安 武

次の職員の令和6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外科治療の標準化に関する研究
- 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) 宮明 寿光・ミヤアキ ヒサミツ

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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 小寺 泰弘

次の職員の令和 6 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外科治療の標準化に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター 感染・免疫研究部 ・ 感染症研究室長
(氏名・フリガナ) 今橋 真弓 ・ イマハシ マユミ

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。

国立保健医療科学院長 殿

独立行政法人国立病院機構
機関名 九州医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 岩崎 浩己

次の職員の令和 6 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外科治療の標準化に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター長

(氏名・フリガナ) 高見 裕子・タカミ ユウコ

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。