

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究

研究分担者	長谷川 潔	東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科	教授
研究協力者	赤松 延久	東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科	講師
研究協力者	金子 順一	東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科	講師

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

A. 研究目的

血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対する肝移植の免疫抑制療法と抗ウイルス療法を含む周術期管理は確立していない。

2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して生体肝移植を施行した 6 例の長期経過と、2013 年より抗 CD25 モノクローナル抗体薬を含む新規免疫抑制剤プロトコルを生体肝移植 2 症例に応用した。その全症例の長期経過を報告し、肝移植周術期の各種要因の解析と技術の向上を目指した人工血管についても報告する。

B. 研究方法

2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全 6 例に対して生体肝移植を施行した（従来群）。免疫抑制療法はステロイドとタクロリムスの 2 剤併用療法を行った。その後、2013 年からの 2 例に対しては（新規プロトコル群）、ステロイドと抗 CD25 モノクローナル抗体 2 剤による免疫抑制療法を施行し、術後早期に低用量のタクロリムスの開始した。従来群、新規プロトコル群共に術前 CD4 陽性 T 細胞は $200/\text{mm}^3$ 以上を適応とした。周術期は日本血栓止血学会のガイドラインをもとに各因子の活性 120%を維持するように補充した。術後は ART（抗レトロウイルス療法）を一時的に中止し、肝機能の正常化した早

期に ART を再開した後、HCV に対しインターフェロンとリバビリン療法（従来群）または DAA（直接作用型抗ウイルス剤）治療を行った（新規プロトコル群）。また、抗 HBc 抗体陽性ドナーによる肝移植後の長期経過の解析を行い、レシピエントにおける術前 Spontaneous portosystemic shunts (SRS) サイズと門脈血栓の有無における術後の門脈合併症率の解析、肝移植時の静脈再建を目的とした、絹フィブリン(SF)人工血管について研究を行った。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

全 8 例が男性（年齢中央値 35 歳，範囲 28 から 50 歳）で、血友病 A は 5 例，血友病 B は 3 例であった。7 例が右肝グラフト，1 例は左肝グラフトであった。従来群の 6 症例の内 4 例 67%で計 6 回の急性拒絶反応を認めステロイドによる治療を行った。術後半年以内にサイトメガロウイルス腸炎で 1 例，C 型急性肝炎肝不全で 1 例を失った。さらに術後 4 年に C 型肝炎肝硬変肝不全でさらに 1 例失い 5 年生存率は 50%であった。肝不全を来たした 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10ng/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 800mg/日、lamivudine 300mg/日、abacavir 600mg/日、etravirine 400mg/日を開始した。拒絶反応は認めず、経過良好で術後第43病日に退院した。HCVに対しては術後第28病日にペグインターフェロン、リバビリン療法を開始したが、その後HCV-RNA量は減少しなかった。12か月後に直接作用型のdaclatasvirとanunaprevirに変更し、その後HCVは検出感度以下となりSVRを達成した。同時に薬物相互作用を考慮して抗レトロウイルス療法のetravirineからtenofovirに変更した。血液凝固因子補充は術後約1週間で中止した後、今まで再開を要していない。術後7.4年の現在、外来通院中である。新規プロトコル群の症例2:、術後の免疫抑制療法は症例1と同様に管理し、Tacrolimusは術後第6病日より開始した。術後第7病日からHIVに対して術前と同じraltegravir 800mg/日、tenofovir 300mg/日、emtricitabine 200mg/日を再開した。術後第12病日にカテーテル関連血流感染を発症したが抗生物質の投与で軽快した。拒絶反応は認めず術後第38日に退院した。術後第45病日、HCVに対しペグインターフェロン、リバビリン療法を開始し、7か月

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

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

D. 考察

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

E. 結論

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

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当なし。