

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 嶋村 剛 北海道大学病院 臓器移植医療部 部長

研究要旨： 血液製剤による HIV/HCV 重複感染に起因した肝硬変症例に対し、1. 脳死肝移植実施と術後フォロー、2. 脳死肝移植待機リストへの新規登録を実施した。1 は血友病 A の症例。①脾腫による血小板減少 ②複数の抗 HLA 抗体 ③第Ⅷ凝固因子欠損に対し、①'トロンボポエチン受容体作動薬の術前投与 ②'HLA 適合血小板の緊急準備と投与 ③'第Ⅷ凝固因子の術中モニターと補充により、肝移植を安全に実施しえた。HCV に対して術後 DAA 治療を行ない SVR を達成。術後 4 年 4 ヶ月の現在、線維化無く良好な肝機能を維持している。2 は血友病 B の症例。当初、移植に消極的であったが、各方面からのサポートにより、脳死肝移植登録希望となった。全身精査とあわせて、凝固因子補充のシミュレーション（消失試験）を実施し、脳死肝移植待機リストに新規登録した。RC 陽性の食道静脈瘤治療も終え、待機中である。

共同研究者

遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）

後藤 了一（北海道大学病院 消化器外科 I 助教）

澤田 康司（旭川医科大学 消化器内科 講師）

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染に起因した肝硬変症例に対する

1. 脳死肝移植実施と術後フォロー
2. 脳死肝移植適応評価と待機リストへの新規登録

B. 研究方法

1. HIV/HCV 重複感染による HCC 合併非代償性肝硬変症例に対し、術前の問題点を整理し対策を講じることで安全な脳死肝移植を実施した。移植後社会復帰に向けて脾動脈瘤、HCV、血友病性膝関節症に対する治療を計画し実施した。術後は血液検査、第Ⅷ因子活性定量、CD4 陽性細胞数、HCV 並びに HIV のウイルス量、抗 HLA 抗体、免疫抑制剤（タクロリムス、エベロリムス、ミコフェノールモフェチル酸 [MMF]）血中濃度、腹部 CT・US による画像検査、グラフト肝生検などによりフォローした。

2. HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例の移植適応についての評価ならびに移

植時の血液製剤投与方法について検討した。いずれも倫理面への配慮として「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C. 研究結果

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

症例は 40 代男性。2014 年 1 月に当科初診、同年 4 月に脳死肝移植待機リストに登録（医学的緊急度 8 点で待機）。2013 年に指摘された HCC に対し、RFA、TACE を実施したが、待機中に複数回の再発が確認され、その都度 TACE による追加治療を要した。また血小板低値（約 3 万/μl）に加え、Single antigen-beads 検査にて HLA-A、-B、-Cw、-DR、-DQ 座全てに対する MFI 1 万以上の広汎な抗 HLA 抗体を認め、HLA 適合血小板の適応と判断した。臨時手術となる脳死肝移植時では、緊急の HLA 適合血小板の手配は困難であること、十二指腸潰瘍の手術既往による高度癒着や血友病による第Ⅷ因子欠損から止血

困難が予想され、待機中の可及的な血小板数維持が必要と考えた。トロンボエチン受容体作動薬（ロミプレート®）週1回を継続投与し、血小板数（5万/ μ l以上）を維持した。待機日数2年7ヶ月で脳死ドナー発生し、初期情報から移植手術まで2日間の時間が得られたことで、病院輸血部を中心とした尽力によりHLA適合血小板を執刀時に40単位、手術開始6時間の時点でさらに20単位用意しえた。出血量7140ml、手術時間13時間55分で、脳死肝移植を実施した。2期的閉腹術後に再出血による止血術を要したが、移植後は拒絶反応無く経過し、術後41日目に退院した。

第VIII因子は術後14日で投与を終了し、退院時には日常生活に支障がない約30%活性のレベルを維持した。その後、第VIII因子は緩やかに増加している（移植後6ヶ月42.9%、1年59.9%、2年66.2%、3年79.5%、4年89.2%）。また術後3ヶ月時点で、最大径22mm大の2つの脾動脈瘤をコイル塞栓し、結果的に血小板数は約5万/ μ lから20万/ μ lまで増加した。汎血球減少も改善しMMFを導入、カルシニューリン阻害剤（CNI）を減量した。しかし、術後2年を経過した時点で血清クレアチニン値が1.0mg/dl以上と上昇したことから、mTOR阻害剤（エベロリムス）を導入し、CNIを中止した。最近ではエベロリムス減量を開始している。

HCV-RNAは術後10病日に5.9log IU/mlであった。術後2ヶ月の肝生検で明らかな肝炎無く経過観察としていたが、術後5ヶ月目に厚労省エイズ治療薬研究班（福武班）からの支援を受け、輸入血液製剤による特異なHCV genotype（4型）に対する新規DAA治療（Sofosbuvir / Daclatasvir 12週間投与）を実施した。治療開始7日後にHCV-RNAは感度以下となり、SVRが達成された。移植2年後のプロトコール肝生検では組織学的に肝線維化を認めず、拒絶反応を疑う所見も無かった。

血友病性膝関節症に対して移植後1年3ヶ月時に膝関節症に対する手術を実施、QOLも拡大し職場復帰可能となった。現在移植後4年4ヶ月経過したが、肝機能は良好に推移し、HCC再発を疑う所見も無い。

2: HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例

症例は30代男性。幼少期に血友病Bと診断され、血液製剤の使用を開始。10代でHIV/HCV重複感染を指摘された。2006年Peg-IFN/EBV治療実施されるもnull responderであった。2011年食道静脈瘤を指摘されたが、本人希望で経過観察となった。2019年腹水の増悪があり、アルブミン・ループ利尿剤投与で改善が得られないことからtolvaptan導入となり、同時期肝移植について当科初診した。しかし、居住地を離れての治療に消極的で、その際は脳死肝移植への登録は希望されなかった。その後SFV/VEL12週投与でSVR達成、国立国際医療研究センターACCや旭川医大HIVコーディネーターの尽力もあり、脳死肝移植希望となった。旭川医大と当院にて移植前の評価を実施し、CTでは肝表面凹凸不整、肝萎縮を伴う肝硬変の所見、難治性腹水と著明な食道静脈瘤を認めた。血友病Bに対し、遺伝子組換え第IX因子製剤を週1回投与されているが、肝移植時の投与量、投与タイミングについてのシミュレーションを実施した。心機能、悪性腫瘍の有無、精神医学的評価を含め、当院肝移植適応評価委員会にて肝移植の妥当性が審査され、Child-Pugh 11点（C）MELD 13点で脳死待機リストへ新規登録申請となった（待機点数27点で待機開始）。また評価時の上部内視鏡検査でRCサイン陽性の食道静脈瘤を認めたことから、EVLを実施し以後定期的にフォローしている。

D. 考察

症例1は、HIV/HCV重複感染からの非代償性肝硬変症例であり、救済措置による待機順位にて脳死肝移植を待機した。待機中、血小板5万/ μ l以上の維持にトロンボエチン受容体作動薬を投与し、血栓形成などの副作用に注意してフォローした。また広汎な抗HLA抗体から、HLA適合血小板の準備に北海道赤十字血液センター、当院輸血部と前もって協議を重ねた結果、ドナー発生から手術開始までに最低限のHLA適合血小板の準備が整った。血友病による凝固因子欠損、強固な腹腔内癒着による止血困難

が予想される中、関係機関が協力することで安全な脳死肝移植を遂行しえた。また術後、計画的な脾動脈瘤治療を実施し、PSE 効果から汎血球減少も改善、MMF の導入が可能となった。MMF の導入後は、腎機能保護、糖尿病改善のため CNI を減量したが、徐々に腎機能障害が進展し、mTOR 阻害剤（エベロリムス）を導入し CNI を中止した。mTOR 阻害剤と抗 HIV 薬（アイセントレス[®]、デシコビ HT[®]）との薬剤相互作用は観察されなかった。

症例 2 は当初、居住域を越えての医療に消極的であったが、各方面からのサポートにより、脳死肝移植登録に至った。また破裂のリスクが高い食道静脈瘤に対する治療も当初は拒否していたが、同サポートにより治療に前向きとなり EVL を受け、静脈瘤の縮小が得られ、安定した状態で脳死肝移植を上位で待機している。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染肝硬変症例に対し、脳死肝移植の実施ならびに脳死肝移植待機リストへの新規登録を実施した。移植実施例は術前の問題点の整理と入念な準備、各方面からの協力により安全な肝移植を完遂し、術後も問題点を段階的に解決し、良好な長期経過を得ている。新規登録症例は脳死肝移植登録を契機に、治療に前向きとなり、良好な状態で待機している。今後もフォロー先の旭川医大と綿密な連携を取りつつ、慎重な全身管理と適切な脳死ドナー選択から、安全な脳死肝移植の実施につなげたいと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kawamura N, Goto R, Koshizuka Y, Watanabe M, Suzuki T, Endo T, Kondo T, Taketomi A, Shimamura T. “The second case of deceased donor liver transplantation in a patient co-infected

with HIV and HCV in Japan: Special reference to the management of complicated coagulopathy due to a diverse spectrum of preformed anti-HLA antibodies.” Japanese journal of infectious disease 2020. 73 (5) 369-372. doi: 10.7883/yoken.JJID.2019.487. PMID: 32350218

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 |