

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脳死肝移植後の HCV 治療  
慶應義塾大学医学部外科（一般・消化器）  
篠田昌宏，蛭川和也，北川雄光

研究要旨

本研究班の研究結果に基づき HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植登録ランクアップが日本肝移植適応評価委員会に承認され、新基準により登録された症例（40 歳代男性）に対する国内 3 例目の脳死肝移植を平成 29 年に施行した。症例は、幼少時の血友病 A に対する血液製剤投与が原因で HIV，HCV に感染し、非代償性肝硬変となった。ランクアップ制度により医学的緊急度 10 点で登録，待機 21 日目に臓器提供のオファーを受けた。術後急性細胞性拒絶反応や難治性腹水を認めたが徐々に回復し，移植後約 1 年で社会復帰を果たし、4 年となる現在も活発な社会生活を送っている。現在，胆管胆管吻合部狭窄に対する定期的な内視鏡的治療を施行しているが，重篤な合併症を認めず HIV-RNA，HCV-RNA とともに陰性を維持している。

A. 研究目的

本研究班の研究結果により，血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の肝移植登録基準のランクアップが認められ，その基準により登録された症例に対し国内 3 例目の脳死肝移植を平成 29 年に施行した。その治療経過を報告する。

B. 研究方法

症例は，40 歳代男性。幼少時の血友病 A に対する血液製剤投与が原因で HIV，HCV に感染した。HIV は，ART により検出感度以下であった。HCV は，DAA 治療で SVR を得ていたが，肝予備能は Child-Pugh C で肝移植の適応と思われた。脳死肝移植登録を行ったところ，当研究班の研究成果である脳死肝移植登録緊急度ランクアップ制度により医学的緊急度 10 点で登録となった。タクロリムスとの相互作用を考慮し ART を変更，第 VIII 因子投与のシミュレーションを行い待機したところ 21 日目に臓器提供のオファーを受けた。グラフト重量は 1590g，冷阻血時間 406 分，温阻血時間 41 分，手術時間 521 分，出血 1315g。術中止血は良好で，

大量出血をきたすことなく手術を終了した。術後の免疫抑制剤はタクロリムス，ステロイドおよびミゾリビンの 3 剤内服で開始した。タクロリムスの 1 週目の目標トラフ値は 10-15ng/ml とした。第 VIII 因子活性は血中濃度をモニタリングしながら，術後 8 日まで第 VIII 因子製剤投与を行った。術後 7 日目に，肝逸脱酵素の上昇を認め，肝生検を行ったところ急性細胞性拒絶の診断となった。ステロイドパルス療法，タクロリム増量，ミゾリビンからミコフェノール酸モフェチルへの変更を行い，肝逸脱酵素は徐々に低下した。ART は術後 8 日目に Descovy/Dolutegravir を再開した。タクロリムスは，急性細胞性拒絶発症時にトラフ値の急激な上昇を認めたため投与経路を内服から持続静注に変更したところ，血中濃度が安定した。術後 53 日に軽快退院した。

退院後は外来で観察していたが，術後 87 日目に倦怠感と腹部膨満感を認め，緊急入院とした。サイトメガロアンチゲネミア陽性（31/26）（5,000 WBC あたり）で，下部消化管内視鏡では回腸から結腸・直腸までに発赤をともなったびらん

性粘膜面が散見された。回腸末端から採取した検体で、核内封入体を有する間質細胞がみられ、サイトメガロウィルス腸炎による腹水貯留と診断した。ガンシクロビル投与に加え、免疫抑制剤の減量と、IgG低値に対して、免疫グロブリン製剤の投与を行った。サイトメガロアンチゲネミアが陰性となったことを確認し、術後124日に軽快退院した。

外来受診時に肝機能酵素の上昇を認めたため、術後163日に緊急入院し肝生検を施行した。病理組織検査ではRAI score 2-3点 (P=0.5-1.0, B=1, V=0.5-1.0)を認めたが、入院時に薬剤性肝傷害を疑い薬剤の変更を行ったところ肝機能障害が改善したことから、拒絶の可能性は否定的であった。肝機能障害は速やかに改善し、術後166日目に退院となった。移植術後1年に経過観察目的で施行した肝生検では門脈域の線維性拡大と一部の幹細胞周囲に線維化を認めたが内皮炎や細胞壊死の所見は認めなかった。HCV-RNAは陰性を維持していた。また、術前から使用しているDVY+DTGを継続しているがHIV-RNAは陰性を維持しており、第Ⅷ因子は周術期以後低下することなく経過していた。術後412日の外来時に肝胆道系酵素の上昇を認め緊急入院となった。CT検査で吻合部より末梢側の胆管拡張を認めた。術後の胆管狭窄と考えERCPを施行しバルーン拡張の後にEBSを留置した。その後管胆道系酵素の上昇は速やかに改善した。

術後542日目にステント交換のためのERCPを行った。狭窄部のバルーン拡張を行った後にspygrassを用いてステント先端を確認しながらspybiteでステントを把持しながらステントを抜去した。ロ

ングステントに入れ替え手技を終了した。その後は約半年の間隔で術後807日目、971日目、1256日目に胆管ステント交換を行っており、胆管狭窄部に対するバルーン拡張術によって狭窄の改善が得られた後にステント抜去を検討している。

術後から徐々に血清CRTNN値の上昇を認めていたため腎臓内科にコンサルテーションをしたところ、採血・尿検査および腎臓超音波検査の所見からタクロリムスによる腎機能障害の可能性を指摘された。長期的な腎保護の観点から術後716日目より2.0 mg/日でエベロリムスを開始し、タクロリムスを4.0 mg/日から2.0 mg/日に減量した。エベロリムスはCYP3A4又はPgpに影響を及ぼす抗HIV薬と薬剤相互作用を起こす可能性があったが、開始後1週 / 2週時点でのエベロリムス、タクロリムスの血中濃度はそれぞれ7.4 / 7.0 ng/mL, 3.3 / 3.3 ng/mLと目的濃度を達成することができた。術後744日目の外来路にエベロリムスの副作用の一つである口内炎を認めたが、エベロリムスを0.5 mg/日に減量し、半夏瀉心湯によるうがいを開始したところ、術後758日目には改善した。その後口内炎の再燃を認め、術後989日目にエベロリムスを0.25mg/日に減量（タクロリムスは同量を継続）したが、明らかな肝障害は出現せず口内炎も再発を認めなかった。術後1066にエベロリムスを0.5mg/日に増量し、口内炎は再燃せず現時点でエベロリムスは安全に継続可能な状態である。

術後1374日目の外来受診時の採血検査では 肝胆道系酵素は正常範囲, ALB 3.8 g/dL, P1t 149,000 / $\mu$ L, PT >100

%で、HCV-RNA(術後1202日目)、CMV antigenemiaは陰性を維持している。CRTNNはエベロリムス導入時 1.25 mg/dL、術後1374日目 1.13 mg/dLであり、改善傾向を示している。

(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、インフォームドコンセントのもと、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

臨床的には、患者経過良好である。脳死肝移植後約2年が経過しているが、職場復帰を果たし、外来通院中である。HIV RNA、HCV RNAいずれも検出されていない。第Ⅷ因子活性は製剤の投与なしに80%以上を維持している。

科学的には、HIV/HCV重複感染患者に対する肝移植について多くの知見を生み、大変意義が大きい。

### D. 考察

本邦における HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植は、2001年の生体肝移植例が初例とされる。Tsukadaらは、HIV/HCV 重複感染患者に対して生体肝移植を行った6例の1, 3, 5年生存率を66, 66, 50%と報告している。本邦の脳死肝移植は2016年にEguchiらにより報告された。Eguchiらは、同報告の中で周術期の経過や工夫を詳細に記述しており、自験例の準備、実施に際して大きな参考となった。

HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植はHCV肝炎によるグラフト不全の頻度が高く、HCV単独感染患者に対する移植と比較し、長期成績が不良であると報告されている。近

年Direct Acting Antivirus (DAA)の登場によりHCV治療成績は目覚ましく向上した。自験例は、術前にLDV/SOFにより術前にSVRを得ており、術後の抗ウイルス療法が不要だったことは術後管理上大きな利点であった。DAA時代の到来はHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植にとっても大きな追い風である。

ARTとタクロリムスの相互作用から、タクロリムスの血中濃度コントロールに難渋することが報告されているため、本症例でも事前に相互作用を考慮したART変更案を立て実施した。タクロリムストラフ値は、7病日目に急上昇をしたが、直後に急性細胞性拒絶を発症していることが判明し、肝の代謝が急激に低下したことがトラフ値急上昇の原因であったと推測された。ARTとの相互作用に起因するタクロリムス血中濃度コントロールの困難性はなかったと理解している。

退院後早期にサイトメガロウイルス腸炎と、これに起因すると思われる大量腹水貯留を認め、再入院を余儀なくされた。抗ウイルス薬により治療反応に乏しく、治療抵抗性であったとの印象を持っており、再入院期間中に観察されたCD4、CD19、およびIgGの低値との関連も示唆される。

血友病に対する凝固能異常については、術中の第Ⅷ因子製剤の持続投与と微調整により術中・術後の出血性合併症を認めなかった。術後9日までに投与量を漸減し、以降は第Ⅷ因子製剤の投与なしで第Ⅷ因子活性は維持されている。

胆管胆管吻合部に狭窄を認め、内視鏡的拡張術を施行している。当施設は、同狭窄に対しては内視鏡的拡張を複数回繰り返したのちにステントを抜去する方針であり、自験例も同様の方針である。ステント交換は

入院にて施行しているが、それ以外の期間は就労をしている。

タクロリムスに起因すると考えられた CRTNN 上昇に対して、長期腎予後に配慮しエベロリムスを導入した。導入後早期に口内炎の副作用を認めたが、エベロリムスの減量により軽快し、拒絶や感染症などの有害事象が発生することなく導入可能であった。また、前述の通り CRTNN 値も改善傾向を示している。抗 HIV 薬と関連すると考えられる有害事象は発生せず、HIV ウィルスの再活性化を示唆する所見も現時点では認めていないが、HIV/HCV 重複感染患者に対するエベロリムスの長期使用に関する報告はなく、引き続き慎重な管理が必要と考えられる。

#### **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