

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植適応に関する研究」
～脳死肝移植に向けた適応症例の検討と今後の課題～

研究分担者 江口 英利 大阪大学大学院 消化器外科 教授

研究要旨 HIV/HCV 重複感染患者は、HCV 単独感染患者などに比して急速に肝線維化が進行する可能性があり、また HCV 排除後も発癌のリスクは残るとされている。今回、HIV/HCV 重複感染患者について、C 型肝炎に対する抗ウイルス治療にて SVR を達成した症例の肝機能の推移、および肝細胞癌合併症例の治療経過を評価するとともに、脳死肝移植に向けた適応症例の検討を行った。

共同研究者

白阪琢磨、上平朝子、西田恭治（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）
三田英治（国立病院機構大阪医療センター 消化器内科）
野田剛広（大阪大学大学院 消化器外科 助教）

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、C 型肝炎治療後の肝機能の推移および HCC 合併症例の治療経過を評価し、今後の課題について検討を行った。

B. 研究方法

大阪医療センターに通院歴のある血液製剤による HIV/HCV 重複感染症例 9 例を対象とし、C 型肝炎治療後の肝機能と肝線維化の推移、および HCC 合併症例の治療経過について評価を行った。

C. 研究結果

今回評価を行った 9 症例は全例男性で、年齢の中央値は 46（44-59）歳、血友病 A/B がそれぞれ 7/2 例で、HCV genotype は Group1/1b/3a/不明が 3/2/3/1 例であった。HCV については抗ウイルス治療により全例 SVR が得られており、現在の肝機能としては T-Bil 1.3（0.5-2.3）（mg/dl）、Alb 4.1（3.3-4.7）（g/dl）、PT 82（53-107）%で、Child-Pugh 分類としては、A が 8 例（5 点:5 例、6 点:3 例）、B が 1 例（7 点:1 例）であった。

FibroScan を用いて肝線維化の評価を施行した症例の測定値は 9（5-14）KPa と軽度高値を示しており、見かけ上の肝機能に比して、肝線維化が進行している可能性が示唆された。これまで肝生検を施行した 2 例は Child-Pugh A の症例ながら組織学的には F4 と診断されている。また 9 例中 5 例で、脾臓摘出、BRT0 などの食道静脈瘤に対する治療歴があり、肝線維化と門脈圧亢進症の存在が示唆された。

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. 考察

2019年5月より肝移植希望者(レシピエント)選択基準が一部改正され、HIV/HCV共感染患者は下記の通り定められた。①肝硬変Child-Pughスコア7点以上(HCV単独感染で10点以上相当)で申請を行い、登録時MELDスコア16点相当とする。登録後は6ヶ月毎に2点の加算とする。②Child-Pughスコア10点以上の症例(従来の医学的緊急度8点相当)は、そのMELD中央値27点で登録とする。上記同様、登録後は6ヶ月毎に2点の加算となる。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。HIV/HCV重複感染患者は、これまでの解析や既存の報告の通り、比較的肝機能は保たれているが、HCV単独感染患者などに比して肝線維化の進行が早い症例が多いとされている。そのため新規選択基準を適応したとしても登録後に移植に至らないことが予想され、最適な移植のタイミングを考慮した適応基準を更に検証する必要がある。

またHIV/HCV重複感染者では肝硬変とともにHCCの合併が予後を大きく左右するとされている。上述の肝線維化の進行に伴い門脈圧亢進症による傍食道静脈瘤の合併や脾腫に伴う血小板減少、汎血球減少などにも注意を要することに加え、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。また我々の症例のように比較的若年での発癌の可能性についても常に念頭におく必要がある。現在のところDAAによるHCV排除後の肝癌スクリーニングに関する推奨は出されていないが、HCV治療前に行っていたスクリ

ーニング(肝線維化進展例では4~6ヶ月毎の血液腫瘍マーカー検査+腹部画像検査、肝線維化非進展例では年1回の血液腫瘍マーカー検査+腹部画像検査)が行われることが多い。

HIV/HCV重複症例に合併したHCCに対する治療についてはHCCのガイドラインに沿って選択を検討されるが、肝線維化が進行している症例が多いことが予想され、より慎重な局所治療の選択が必要となる。また3例にHCCに対する治療歴があり、治療歴を有する症例はもちろん、治療歴がない症例においても、定期的なHCCのスクリーニングが重要である。また肝移植の適応については、明確な基準はないものの、HIV感染症の病勢とミラノ基準(or 5-5-500基準)を加味した適応を当面の指標とするのが妥当と考えられており、今後、脳死肝移植の至適時期を検証していく必要があると考えられた。

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が、肝線維化の進行は早い可能性がある。またSVRであっても早期に発癌する症例の報告もことから、肝発癌/再発の早期発見と適切な治療が極めて重要である。また肝移植の適応と至適時期については今後更なる検証が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Fang W, 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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
 - 7) 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):
 - 8) 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)
 - 9) 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.
 - 10) 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)
 - 11) 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) 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.
 - 2) 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. 肝腎症候群合併肝硬変症例に対する肝移植術の治療成績 *日本肝移植学会* 2021/6, (WEB).
 - 2) 富丸慶人, 野田剛広, 江口英利 他. 肝移植術後症例における腎機能障害の検討 *日本肝移植学会* 2021/6, (WEB).
 - 3) 北國大樹, 野田剛広, 江口英利 他. 肝性脳症・1型肝腎症候群を伴う非代償性肝硬変に対して脳死肝移植を施行

しえた一例 日本肝臓学会西部会
2021/12, (岡山)

- 4) 後藤邦仁, 江口英利, 岩上佳史 他.
脳死肝移植におけるマージナルドナー
とレシピエント選択に関する検討.
日本外科学会 2020/8, 横浜(WEB)
- 5) 後藤邦仁, 野田剛広, 江口英利, 他.
急性肝不全に対する多職種連携の取り
組みの現状と課題. 日本移植学会
2020/11, 秋田(WEB)

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