

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実施症例と登録待機症例

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（症例 1）、②脳死移植実施に向けた待機中管理と精神的サポート（症例 2, 3）を実施した。症例 1 は十分な術前評価と準備により、肝移植を安全に実施しえた。術後 DAA 治療により HCV の SVR を達成、肝生検でも線維化無く、肝機能は良好で社会復帰されている。症例 2 は BMI 高値に対し脳死肝移植実施に向けた栄養運動療法を継続している。DAA 治療により HCV 陰性となり待機中の肝不全進行を抑制した。症例 3 は食道静脈瘤の治療、術中凝固因子補充のシミュレーションを終え、脳死肝移植を待機している。日常生活の支障が少ないため移植に消極的であったが、移植経験者との面談の機会を創出し、精神面を含めたサポートを実施した。

共同研究者

遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 准教授）

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し

1. 脳死肝移植実施とその後のフォロー（症例 1）
2. 脳死肝移植適応評価、待機リスト登録および待機中のフォロー（症例 2, 3）

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、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、血友病性膝関節症の治療を実施した。術後経過は血液検査、第Ⅷ因子活性定量、CD4、CD8 陽性細胞数、HCV 並びに HIV ウィルス量、抗 HLA 抗体、免疫抑制剤（カルシニューリン阻害剤[CNI]）、mTOR 阻害剤、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、グラフト肝の病理組織検査を実施し、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評価し、移植時の血液凝固製剤の投与方法について計画したのち脳死肝移植の待機登録を行った。あわ

せて HCV に対する治療、精神面のケアを目的とした多科合同チーム体制を構築し、計画的なサポートを実施した。

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症例

症例 1 は血友病 A の 50 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し、医学的緊急度 8 点と評価された。2013 年に指摘された HCC に対し、RFA、TACE を実施するも、待機中に複数回再発し、その都度 TACE による追加治療を行った。また血小板低値（約 3 万/ $\mu$ l）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された。臨時手術となる脳死肝移植においては緊急の 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、可及的な

移植前の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/ $\mu$ 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期的閉腹後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病日で退院した。第Ⅷ因子は術後12日目で投与を終了し、その後は緩やかに改善し正常化した（移植後6ヶ月42.9%、1年59.9%、2年66.2%、3年79.5%、4年89.2%、5年102.4%）。また術後3ヶ月時点で、最大径22mm大（15-20mm以上は破裂リスクから治療適応[Moon DB., Liver transplant 2009]）の2つの脾動脈瘤をコイル塞栓治療し、破裂の危険を回避すると同時に血小板数は約5万/ $\mu$ lから20万/ $\mu$ lまで増加した。これにより汎血球減少も改善し、MMFを導入、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以上に上昇したことから、mTOR阻害剤を導入し、CNIを中止した。糖尿病はインシュリン治療にてもコントロール不良（HbA1c 9.2）で、徐々に腎機能悪化がみられている。HCV-RNAは術後10日目に5.9 log IU/mlであり、HCV再発が懸念されたため、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（術後5ヶ月からSofosbuvir / Daclatasvir を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ヶ月時に手術を実施。QOLも拡大し職場への完全復帰が可能となった。現在、移植後5年6ヶ月経過するが、定期的な画像検査、腫瘍マーカーによるフォローでHCC再発を疑う所見は無い。

2: HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変

に対する脳死肝移植待機症例

症例2は血友病Aの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。登録時の画像診断にて脾動脈瘤（24mm以上3病変、17mm1病変）を認め、コイル塞栓術を施行した。また両側血友病性膝関節症による運動不足から脳死待機リスト登録時にBMI30超であった。その後も体重増加が続き、現在、移植のhigh riskとされるBMI39となっている。減量には長期間の取り組みが必要であり、肝不全の進行を抑制するため2021年末よりHCV治療を実施した。Sofosbuvir / Velpatasvir (SFV/VEL) 治療を開始し、投与2週でHCV-RNAは陰転化した。その後、就労による活動度の増加が得られており、栄養・運動療法を支持し減量をサポート、脳死肝移植に備えている。

症例3は40代男性のHIV/HCV重複症例。幼少期に血友病Bと診断され、血液製剤の使用。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年腹水増悪あり、アルブミン投与、ループ利尿剤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/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、脳死肝移植待機リストへの登録を希望された。旭川医大と当院入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回投与しており、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。当院肝移植適応評価委員会にて適応は妥当と判断され、Child-pugh 11点（C）MELD 13点で脳死待機リストへ登録申請し、受諾された。HIV-HCV重複症例であることから、待機点数27点スタートで、現在33点に加点され移植の順位も実施が現実的

になっている。しかし日常生活に比較的支障がないことから、脳死肝移植実施に対し消極的な姿勢も認められている。移植実施のメリット、リスクについて十分な理解を得るため、反復する IC と精神面のサポートに加え、本人の希望の下、当院で脳死肝移植を実施した HIV/HCV 重複症例（症例 1）にも承諾を得て面談をする機会を創出した。現在、HIV 関連腎症による腎機能障害も進行性であり、肝腎同時移植も視野に入れ、患者の意向を適宜確認しつつ待機を継続している。

#### 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/ $\mu$ 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<sup>®</sup>、デシコビ HT<sup>®</sup>）との薬剤相互作用は観察されなかったが、尿蛋白の増悪が観察され、注意してフォローしている。

症例 2 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 である。肝不全の増悪、HCC の発生がなければ、減量後の移植が望ましく、時間をかけて栄養・運動療法を介入するためにも HCV の治療を実施し、肝不全の進行を抑える方針とした。本人は最近仕事も始め、栄養摂取に対する注意にも前向きな発言が確認できている。また症例 3 も同様であるが、長期待機による精神的疲労、比較的生活が保た

れている中での加点制度による待機順位上位での精神的圧迫もある。加えて原疾患から孤立しやすい環境もあり、医学的な見地のみならず精神面のケアを含む全人的なサポートが必要と考えている。

#### E. 結論

HIV/HCV 重複感染肝硬変症例に対し、脳死肝移植の実施と、脳死肝移植待機リストへの登録を実施した。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。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、上位で待機している。本人の病状と待機点数（順位）の乖離から精神的に移植への準備が十分でない状況がみられ、医学的な情報提供と併せた精神面のサポートを含む全人的医療を提供しつつ、適切な時期、全身状態での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 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