

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: 血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して 2004 年までに生体肝移植を施行した 6 例と、新規免疫抑制剤プロトコルを導入した 2013 年からの 2 症例の詳細を述べる。また、生体肝移植ドナーの画像評価へ人工知能(AI)を導入した結果を報告する。

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定まったコンセンサスがない。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 例と、2013 年より新規免疫抑制剤プロトコルを導入したとして、抗 CD25 モノクローナル抗体薬を生体肝移植に応用した 2 症例について、長期経過を報告する。さらに、HBV 再発の解析と、Spontaneous portosystemic shunts (SRS) の評価、生体肝移植ドナーの画像評価において人工知能(AI)を応用した結果と共に報告する。

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を開始した。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、長期経過における HBV 再発率を解析し、レシピエントにおける術前 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をした。

さらに、生体肝移植ドナーの CT 画像評価において、肝血管を正確に把握するため人工知能(AI)の応用について解析した。具体的には、2012 年 2 月から 2019 年 6 月までの肝ダイナミック 3D-CT 画像(撮像スライス厚:1mm)を施行した肝移植ドナー 126 例を対象とし、同画像をトレーニングデータとした。AI 肝臓解析エンジンを作成、別の肝移植ドナー 46 例を性能評価用(validation)データとして、平衡相における門脈・肝静脈抽出精度を以前の肝臓解析エンジン(旧エンジン)と比較した。旧エンジンは規則を定義して起始点から同じ構造物を追っていく、tracking アルゴリズムを採用している。対象は当科で作成した門脈・肝静脈の再構成像とし、一致率の指標として Dice 係数(2 つの集合の平均要素数と共通

要素数の割合、0 から 1 の間で 1 に近い値ほど類似性が高い)、および対象と比較した脈管抽出の感度、特異度を算出した。

(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。術後半以内サイト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 10 ng/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 800 mg/日、lamivudine 300 mg/日、abacavir 600 mg/日、etravirine 400 mg/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 8.4 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 800 mg/日、tenofovir 300 mg/日、emtricitabine 200 mg/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 7.7 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 8.1 年、従来群 vs 新規プロトコル群、Log-rank、 $p=0.27$)。

HBV 再発率の長期観察では 10 年で 17%、20 年で 19% であることが報告された(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(2)。

一方、生体肝移植ドナーの CT 画像評価においては、Vessel extraction (脈管の適切な抽出)、Center point detection (抽出した脈管の中心点の抽出) に加え、脈管の連続性に関しては Topology metric learning (連結する脈管の適切な距離の算出) を Deep

learning で学習し、それにより門脈・肝静脈の同時自動抽出が可能となった。抽出精度は旧エンジン/AI エンジンの順で記載すると、Dice 係数は門脈で 0.69/0.90、肝静脈では 0.83/0.94 であった。また感度は門脈で 0.58/0.84、肝静脈では 0.81/0.93、特異度は門脈で 0.98/0.97、肝静脈で 0.87/0.94 であった(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 7 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。

HBV 再発に関しては、治療下でも 10 年を超えてわずかながら再発を来す症例があり、引き続き注意を要する。

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。

また、生体肝移植ドナーの CT 画像評価において、AI エンジンは旧エンジンと比較し、門脈・肝静脈の同時自動抽出が可能になり、脈管抽出精度が向上した。

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新規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。新規プロトコル群施行 2 例共に、長期生存が得られ HCV の再発を来していない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

a. 論文発表

1. Bea sk, Akamatsu N, Ichida A, Maki H, Nishioka Y, Kawahara T, Hoshikawa M, Nagata R, Mihara Y, Kawaguchi Y, Ishihara T, Arita J, Kaneko J, Tamura S, Hasegawa K. Risk factors for hepatitis B virus recurrence after living donor liver transplantation: A 22-year experience at a single center. *BioScience Trands*.2020:advpub.

2. Allard MA, Akamatsu N, Kokudo T, Kobayashi K, Kaneko J, Ishizawa T, Arita J, Hasegawa K. Clinical Significance of Spontaneous Portosystemic Shunts in Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transpl*.2021;27(1):77-87.

3. Kazami Y, Kaneko J, Keshwani D, Takahashi R, Kawaguchi Y, Ichida A, Ishizawa T, Akamatsu N, Arita J, Hasegawa K. Artificial intelligence enhances the accuracy of portal and hepatic vein extraction in computed tomography for virtual hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*.2021.

4.Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J,Sakamoto Y, Hasegawa K, Tanaka T, Tamura S, Sugawara Y, Tsukada K, Kokubo N. 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*.2016;9:32-37.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし。