

「HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

外科治療ガイドライン各論，周術期管理，術前管理 一般」

研究分担者 中尾 一彦 長崎大学病院消化器内科 教授

研究要旨 HIV/HCV 重複感染症例において Antiretroviral therapy (ART) による HIV コントロール改善が AIDS 指標疾患による死亡数の減少に寄与した反面、肝疾患を含む他因死の割合は増加している。HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者の高齢化も伴い、慢性肝炎・肝硬変を背景とした一般外科手術、肝発癌時の肝切除・肝移植を含む肝外科手術の機会はさらに増えると予測される。血液凝固異常症・HIV/HCV 重複感染を有する症例の外科治療術前に評価すべき事項、抗ウイルス療法の適応とタイミング、肝硬変合併症と肝移植術前管理について文献検索を行い、推奨すべきエビデンスとガイドラインへの記載事項を検討した。

共同研究者 佐々木 龍、長崎大学病院消化器内科

A. 研究目的

血液凝固異常症に対する過去の輸入血液製剤使用により HIV 感染をきたした 95% 以上が HCV に重複感染している。近年、Antiretroviral therapy による HIV コントロール改善が AIDS 指標疾患による死亡数の減少に寄与した反面、肝疾患を含む他因死の割合は増加している。HIV 感染患者の死因のうち肝疾患に関連する約 40% が肝細胞癌との報告（HIV medicine 16:230-239, 2015）もある。

HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者の高齢化も伴い、慢性肝炎・肝硬変を背景とした一般外科手術、肝発癌時の肝切除・肝移植を含む肝外科手術の機会は今後さらに増加することが予測される。

我々は血液凝固異常症・HIV/HCV 重複感染を有する症例の外科治療術前に評価すべき事項、抗ウイルス療法の適応とタイミング、肝硬変合併症と肝移植術前管理について文献検索を行い、推奨すべきエビデンスとガイドラインへの記載事項を検討した。

B. 研究方法

HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者に関連する文献検索を中心に行い、

エビデンスレベルの高いものについては HIV/HCV 重複感染例と血液凝固異常例の非併存例の文献も検討した。対象文献は 2022 年 3 月末の ePub 公表分まで評価対象とした。先行して術前評価に関連する Clinical Question (CQ) を立案し、各 CQ に関するエビデンスだけでなく、本邦での保険診療や社会条件等とのバランスも考慮したコンセンサスも検討・記載する方針とした。立案した CQ の採用/不採用、文献検索内容のガイドラインへの記載範囲については班会議での各委員と協議の上で検討する方針とした。

C. 研究結果

外科治療ガイドライン、周術期管理・術前管理一般の CQ として①術前評価（肝線維化評価、肝予備能評価、栄養状態評価/sarcopenia/リハビリテーション、高齢者評価）、②抗ウイルス療法、③肝硬変合併症管理（食道胃静脈瘤・門脈圧亢進症、腹水、肝性脳症、肝腎症候群）、④移植前評価を立案した。上記の CQ に対する文献検索としてエビデンスレベル・コンセンサスにも関与する 64 文献のレビューを行った。

①術前評価

肝線維化評価については血液凝固異常症患者を対象とするため、非侵襲的な検査項目を中心に記載の方針とした。また、肝線維化評価の意義と、HIV/HCV 重複感染例において有用な検査項目の具体例について報告があった。

肝予備能検査においては ICG テスト、ALBI スコア、アジアロシンチグラフィでの評価を中心に複数のモダリティで報告があった。

栄養状態評価については術前の栄養管理、特に肝硬変での栄養管理の重要性について複数の報告が存在した。また、サルコペニアについては術後合併症との関連性も複数のエビデンスがあり、簡易スクリーニング法についての報告も認められた。リハビリテーションについては血液凝固異常症患者において 4 割程度の症例で筋骨格筋系の疼痛を有しており、画一的な運動療法が困難な可能性がありガイドラインへの記載は要検討項目と考慮された。

高齢者評価については HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者の高齢化が課題ではあるが、HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者集団における報告は認められなかった。

②抗ウイルス療法

SVR 達成のベネフィットに関連する文献の記載、HIV/HCV 重複感染症例の肝移植後 HCV 再感染に対する IFN-free 療法治療成績も HCV 単独再感染症例と同様に高い治療効果が期待される報告は認められた。

③硬変合併症管理（食道胃静脈瘤・門脈圧亢進症、腹水、肝性脳症、肝腎症候群）

HIV/HCV 重複感染を伴う血液凝固異常症患者集団における報告では腹水・肝性脳症・肝腎症候群の報告はエビデンスレベルの高いものがほぼ存在しなかった。静脈瘤の非侵襲的な検索について一部報告は認められた。

④移植前評価

肝移植に関連する具体例詳細は HCV/HIV 肝移植のベストプラクティスが存在する点、移植医療を行う国内施設では各施設でのマニュアルも存在する点から、同 CQ については当院における移植前精査として一般的に行う検索を呈示するに留める方針とした。

D. 考察

レビューした 64 文献について、各文献の要旨を供覧した上で、ガイドラインへの記載と他セクションと重複する領域の調整を行った。

①術前評価

肝線維化評価については報告のある文献について記載する方針とした。また、当研究班における業績の Fib-4 アプリ活用についても記載の方針とした。肝予備能評価については、複数のモダリティを総合的に評価することを記載する方針とした。栄養状態評価については術後合併症との関連性、サルコペニア簡易評価法も記載の方針とした。リハビリテーションについてはやはり画一的な運動療法が困難な可能性が高く、他の班員からも推奨は困難との意見が出た。また、長期療養体制班との連携についても検討する必要があり術前評価の項目としての記載は見送る方針とした。高齢者評価については、一般的な高齢者評価ツールの記載は妥当と考えられた。

②抗ウイルス療法

抗ウイルス治療については別セクションでの記載予定があり、協議の上で術前評価としては記載しない方針とした。

③肝硬変合併症管理

関連性の高い静脈瘤検出のための非侵襲的評価等の報告を記載する方針とした。

④移植前評価

肝移植一般で術前評価する具体的事項を記載する方針とした。

その他、上記 CQ に関連した記載に加え

て動脈血採血や筋肉注射の際の事前凝固因子製剤補充についての記載は重要性が高く、術前一般の項目として設ける方針とした。また、一般外科手術に伴う全身麻酔管理前の耐術性評価検査についてはガイドラインの主旨と異なるため記載は割愛する方針とした。

E. 結論

当初想定していた術前評価としての文献数・範囲が他セクションと重複する点、記載内容/文献数も多い点から「術前一般」としての内容・範囲を調整し、記載方針の概要を決定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamura T, Ichikawa T, Miyaaki H, Miura S, Motoyoshi Y, Yamashita M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, Honda T, Yajima H, Miyazaki O, Kuribayashi Y, Ikeda T, Taura N, Nakao K: Change in tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b levels, a marker of bone metabolism, in patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir alafenamide. *Biomed Rep* 16(1):6, 2022
- 2) Miyaaki H, Hiraoka A, Haraguchi M, Uojima H, Kawaratani H, Hiramatsu A, Hanai T, Hiasa Y, Yoshiji H, Okita K, Nakao K, Koike K: Proposal for new sleep disorder criteria in patients with chronic liver disease: Influence of liver-related complications. *Hepatol Res* 52(4):364-370, 2022
- 3) Matsumoto K, Miyaaki H, Fukushima M, Sasaki R, Haraguchi M, Miura S, Nakao K: The impact of single-nucleotide polymorphisms on liver stiffness and controlled attenuation parameter in patients treated with direct-acting antiviral drugs for hepatitis C infection. *Biomed Rep* 16(2):9, 2022
- 4) 田島和昌, 福嶋伸良, 吉良圭史, 東郷政明, 柴田雅士, 馬渡将語, 林 洋子, 下川 功, 竹島史直, 中尾一彦: Direct acting antiviral 治療後に原発不明癌を発症し急激な転機を辿った C 型肝硬変の 1 例. *肝臓* 63(2):77-86, 2022
- 5) Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Enomoto N, Kawada N, Kurosaki M, Ido A, Miki D, Yoshiji H, Takikawa Y, Sakamori R, Hiasa Y, Nakao K, Kato N, Ueno Y, Yatsushashi H, Itoh Y, Tateishi R, Suda G, Takami T, Nakamoto Y, Asahina Y, Matsuura K, Yamashita T, Kanto T, Akuta N, Terai S, Shimizu M, Sobue S, Miyaki T, Moriuchi A, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T: Liver-related events after direct-acting antiviral therapy in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *J Gastroenterol* 57(2):120-132, 2022
- 6) Sasaki R, Nagata K, Fukushima M, Haraguchi M, Miura S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Shigeno M, Yamashita M, Yamamichi S, Ichikawa T, Kugiyama Y, Yatsushashi H, Nakao K: Evaluating the Role of Hepatobiliary Phase of Gadoteric Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in

- Predicting Treatment Impact of Lenvatinib and Atezolizumab plus Bevacizumab on Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancers* 14(3):827, 2022
- 7) Nakano M, Yatsushashi H, Bekki S, Takami Y, Tanaka Y, Yoshimaru Y, Honda K, Komorizono Y, Harada M, Shibata M, Sakisaka S, Shakado S, Nagata K, Yoshizumi T, Itoh S, Sohda T, Oeda S, Nakao K, Sasaki R, Yamashita T, Ido A, Mawatari S, Nakamuta M, Aratake Y, Matsumoto S, Maeshiro T, Goto T, Torimura T: Trends in hepatocellular carcinoma incident cases in Japan between 1996 and 2019. *Sci Rep* 12(1):1517, 2022
 - 8) Nakamura Y, Miyaaki H, Miuma S, Akazawa Y, Fukusima M, Sasaki R, Haraguchi M, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K: Automated fibrosis phenotyping of liver tissue from non-tumor lesions of patients with and without hepatocellular carcinoma after liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int* 16(3):555-561, 2022
 - 9) Kawaratani H, Miyaaki H, Hiraoka A, Nakao K, Hiasa Y, Yoshiji H, Okita K, Koike K: The Usefulness of the Athens Insomnia Scale for Evaluating Sleep Disturbance in Patients with Chronic Liver Disease Comparing with Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale. *Medicina* 58(6):741, 2022
 - 10) Sasaki R, Fukushima M, Haraguchi M, Honda T, Miuma S, Miyaaki H, Nakao K: Impact of lenvatinib on renal function compared to sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *Medicine* 101(19):e29289, 2022
 - 11) Ichikawa T, Yamashima M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, Honda T, Yajima H, Miyazaki O, Kuribayashi Y, Ikeda T, Okamura T, Nakao K: Direct-acting antiviral treatment decreases serum undercarboxylated osteocalcin in male patients with chronic hepatitis C. *Biomed Rep* 17(5):84, 2022
 - 12) Niizeki T, Tokunaga T, Takami Y, Wada Y, Harada M, Shibata M, Nakao K, Sasaki R, Hirai F, Shakado S, Yoshizumi T, Itoh S, Yatsushashi H, Bekki S, Ido A, Mawatari S, Honda K, Sugimoto R, Senju T, Takahashi H, Kuwashiro T, Maeshiro T, Nakamuta M, Aratake Y, Yamashita T, Otsuka Y, Matsumoto S, Sohda T, Shimose S, Murotani K, Tanaka Y: Comparison of Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Lenvatinib as First-Line Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *Target Oncol* 17(6):643-653, 2022
 - 13) Nagata K, Sasaki R, Iwatsu S, Fukushima M, Haraguchi M, Yamamichi S, Miuma S, Miyaaki H, Taura N, Yamazaki T, Nakao K: Long-term Outcomes and Prognostic Factors of Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma.

- Anticancer Res 42(10):5001-5007, 2022
- 14) Hidaka M, Hara T, Soyama A, Adachi T, Matsushima H, Tanaka T, Ishimaru H, Miyaaki H, Nakao K, Eguchi S
Long-term outcomes of living-donor liver transplantation, hepatic resection, and local therapy for hepatocellular carcinoma with three <3-cm nodules in a single institute. JGH Open 6(8):539-546, 2022
 - 15) Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Moriguchi M, Aino H, Ido A, Kawabe N, Nakao K, Wada Y, Ogasawara S, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, Kokudo N, Okita K, Johnson PJ, Arai Y: Final Results of TACTICS: A Randomized, Prospective Trial Comparing Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib to Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer 11(4):354-367, 2022
 - 16) Narita S, Miuma S, Okudaira S, Koga Y, Fukushima M, Sasaki R, Haraguchi M, Soyama A, Hidaka M, Miyaaki H, Futakuchi M, Nagai K, Ichikawa T, Eguchi S, Nakao K
Regular protocol liver biopsy is useful to adjust immunosuppressant dose after adult liver transplantation. Clin Transplant 28:e148732023, 2022
- 1) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦: 免疫複合療法時代に再考する切除不能進行肝癌 Lenvatinib 長期使用例の特徴. 日本消化器病学会雑誌 119 巻臨増総会 Page A131
 - 2) 宮明寿光、江口 晋、中尾一彦: 肝移植組織を利用した非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の病態解析. 日本消化器病学会雑誌 119 巻臨増総会 Page A218
 - 3) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦: 肝臓内科医の肝臓移植医への関与と移植内科医育成の取り組み. 第 58 回日本肝癌研究会抄録集 169P
 - 4) 佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 切除不能進行肝癌薬物療法における治療前 EOB-MRI 評価の有用性. 第 58 回日本肝癌研究会抄録集 250P
 - 5) 佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 切除不能進行肝癌に対する Atezolizumab + Bevacizumab 併用療法の治療成績と安全性. 日本肝がん分子標的治療研究会抄録 68P
 - 6) 成田翔平、三馬 聡、中尾一彦: 移植後プロトコール肝生検による免疫抑制剤調整の意義. 肝臓 63 巻 Suppl.1 Page A147
 - 7) 深水翔大、福島真典、吉良圭史、別府麻美、長田和義、高橋孝輔、松本耕輔、佐々木 龍、三馬 聡、宮明寿光、清水真澄、中村裕一、岡野慎士、中尾一彦: 特発性細菌性腹膜炎 (SBP) を契機に Enterococcus cecorum による右陰嚢膿瘍を発症した 1 例. 肝臓 63 巻 Suppl.1 Page A280P
 - 8) 三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: IFN-free DAA 治療による SVR 達成後の生存予後、及び死因の解析. 肝臓 63 巻 Suppl.1 Page A286
 - 9) 田島和昌、三馬 聡、別府麻美、長田和義、森 智崇、高橋孝輔、

2. 学会発表

- 成田翔平、松本耕輔、福島真典、佐々木 龍、小澤栄介、宮明寿光、中尾一彦: PoPH を診断する上で心エコー検査を施行すべき症例の囲い込みに関する検討. 肝臓 63 卷 Suppl.1 Page A362
- 10) 福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: アルコール性肝硬変の発癌症例において、背景肝の elastic fiber/collagen fiber 比は高値を示す. 肝臓 63 卷 Suppl.1 Page A372
- 11) 宮明寿光、平岡 淳、瓦谷英人、魚嶋晴紀、平松 憲、華井竜徳、中尾一彦: 慢性肝疾患患者における睡眠障害の成因～肝疾患合併症による分類～. 肝臓 63 卷 Suppl.1 Page A374
- 12) 佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: Atezolizumab/Bevacizumab 併用療法の治療効果予測における EOB-MRI の有用性. 第 26 回日本肝がん分子標的治療研究会プログラム・抄録集 91P
- 13) 福島真典、田島和昌、佐々木 龍、坂本 光、加藤丈晴、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 肝細胞癌に対する Atezolizumab+Bevacizumab 併用療法施行中に Evans 症候群を発症した一例. 第 26 回日本肝がん分子標的治療研究会プログラム・抄録集 140P
- 14) 中尾康彦、佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦: 慢性肝疾患・肝不全診療における持続血糖測定の有用性. 第 8 回肝臓と糖尿病・代謝研究会プログラム・抄録集 43P
- 15) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦: NAFLD 肝硬変患者における食道静脈瘤とコラーゲンのデジタルパソロジーによる解析. 第 8 回肝臓と糖尿病・代謝研究会プログラム・抄録集 37P
- 16) 山島美緒、三馬 聡、宮明寿光、山道 忍、石田智士、本田徹郎、矢島弘之、宮崎 修、栗林泰隆、岡村卓真、池田智成、市川辰樹、中尾一彦: 乳がんの既往と肝がん発症との関係. 第 119 回日本消化器病学会九州支部例会/第 113 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 Page82P
- 17) 曾山明彦、日高匡章、田中貴之、原 貴信、松島 肇、濱田隆志、松隈国仁、福本将之、足立智彦、三馬 聡、宮明寿光、金高賢悟、中尾一彦、江口 晋: NASH 関連非代償性肝硬変に対する肝移植の治療成績. 第 119 回日本消化器病学会九州支部例会/第 113 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 Page83P
- 18) 陣内駿一、佐々木 龍、杉尾小百合、阪口真千、吉良圭史、中尾康彦、森 智崇、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法により破壊性甲状腺炎を発症した肝細胞癌の一例. 第 119 回日本消化器病学会九州支部例会/第 113 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 Page125P
- 19) Fukushima M, Tajima K, Sasaki R, Miura S, Miyaaki H, Nakao K: Atezolizumab plus Bevacizumab-induced Evans Syndrome in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Case Report. Program & Abstracts439P
- 20) Sasaki R, Fukushima M, Miura S, Miyaaki H, Nakao K: Evaluating the Role of Hepatobiliary Phase of EOB-MRI in Predicting Treatment Impact of Atezolizumab plus Bevacizumab on Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Program & Abstracts413P

- 21) Miyaaki H, Nakao Y, Fukushima M, Sasaki R, Miuma S, Nakao K: Automated Fibrosis Phenotyping of Liver Tissue from Non-tumor Lesions of Patients with and without Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Program & Abstracts437P
- 22) Miuma S, Nakao Y, Fukushima M, Sasaki R, Miyaaki H, Nakao K: The Analysis of Survival Prognosis and Cause of Death after Sustained Virologic Response. Program & Abstracts323P
- 23) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦: デジタルパソロジーによる NAFLD 肝移植レシピエント肝臓における HCC に特徴的な線維化パターンの解析. 第 54 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会講演プログラム・要旨集 64-65P
- 24) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦: 切除不能進行肝癌に対する薬物療法の治療効果予測と EOB-MRI の有用性. JDDW2022 福岡
- 25) 児嶋知仁、北川瑞希、平田将一、原口 紘、大石敬之、福田浩子、松崎寿久、山尾拓史、中尾一彦: 当院で診断加療を行った腫瘍径 5cm 以上の肝細胞癌についての臨床的検討. JDDW2022 福岡
- 26) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦: NAFLD 肝硬変におけるコラーゲン量と病態のデジタルパソロジーによる解析. JDDW2022 福岡
- 27) 佐々木 龍、中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 実臨床における Atezolizumab/Bevacizumab 併用療法の後治療. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会/第 114 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 Page138P
- 28) 日高匡章、曾山明彦、原 貴信、足立智彦、今村一步、松島 肇、伊藤信一郎、金高賢悟、佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦、江口 晋: 進行肝細胞癌に対して薬物療法、肝切除を組み合わせた集学的治療の可能性. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会/第 114 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 Page138P
- 29) 中村将之、佐々木 龍、野尻暁太、澤 健一、松尾 諭、嶋倉 茜、森 智崇、中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: Atezolizumab+Bevacizumab 併用療法導入後に破裂した肝細胞癌の 2 例. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会/第 114 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 Page155P
- 30) 馬渡将語、福嶋伸良、柴田雅士、池谷千章、伊藤裕也、東郷政明、竹島史直、鹿毛政義、中尾一彦: 自己免疫性肝炎のフォローアップ中に発症した肝サルコイドーシスの 1 例. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会/第 114 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 Page184P
- 31) 中尾一彦: 進行肝がんの治療戦略ー腫瘍マーカーを含めてー. 第 120 回日本消化器病学会九州支部例会/第 114 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 Page44P
- 32) 福島真典、宮明寿光、三馬 聡、中尾一彦: デジタルパソロジーによる線維化パターン解析を用いた ASH・NASH 診断. 第 36 回肝類洞壁細胞研究会学術集会プログラム・抄録集 46P
- 33) 中尾康彦、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: Comparative

Proteomic Analysis of
Extracellular Vesicles Associated
With Lipotoxicity. 第36回肝類洞
壁細胞研究会学術集会プログラ
ム・抄録集 30P

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む。）

特に無し