

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肝移植成績—全国多施設調査—  
研究分担者 日高 匡章 長崎大学大学院 移植・消化器外科 准教授

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の成績を調査するため、全国 7 施設で調査を行った。これまで本邦では肝移植 18 例（脳死 6 例、生体 12 例）であった。年齢中央値は 41 歳（23-61）、肝移植時 CD4 実数は 258（63 - 751）、肝移植時の Child Pugh C 16, B 1、MELD20（中央値 11-48）であった。生体肝移植ドナー年齢は 48 歳（23-62）、右葉グラフト 10、左葉グラフト 1、ドミノ肝 1 であった。抗ウイルス療法を行えた症例は 14 例（インターフェロン（IFN）3、IFN+リバビリン 7、Direct antiviral agent（DAA）5）であった。SVR 達成は 10 例（58.8%）であった。脳死肝移植後生存率 1 年 83.3%、5 年 83.3%、生体肝移植後生存率 1 年 66.7%、3 年 58.3%、5 年 50% で有意差は認めなかったが、生体肝移植で低値であった。SVR 群は 5 年生存率 100% に対して、非 SVR 群では有意に生存率は低下していた。生存に関わる因子は、SVR 達成であった。  
【結語】 HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植成績は脳死肝移植で改善してきているが、HCV 駆除が重要なポイントとなる。

A. 研究目的

1980 年代血液製剤を介して HIV/HCV 重複感染が社会問題となった。HIV 治療の発達により HIV のコントロールは良好になったが、HCV 持続感染や抗 HIV 薬の影響に伴う肝硬変、門脈圧亢進症が進行し死亡する症例が増加した。そのような症例へ肝移植が必要とされたが、生体肝移植を中心に行ってきた。重複感染の患者、特に血友病のため血液製剤により感染した患者は HCV 単独感染患者に比べ、線維化の進行速度が速く、一度門亢症が発生すると、予後不良であることを証明し、現在脳死登録でのポイント加算対象となっている。これまで行われてきた肝移植の成績を明らかにし評価することで、今後の HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植適応、肝移植後の管理へ生かしていくことを目的とする。

B. 研究方法

後方視的観察研究として、全国 7 施設（北海道大学、東京大学、慶応大学、京都大学、広島大学、長崎大学、熊本大学）で行われた肝移植症例の調査を行った。

調査項目は、周術期因子（術前）として患者年齢、性別、血友病の種類、採血データ（血算、凝固、凝固因子、肝機能、腎機能、腫瘍マーカー）、肝癌の有無、CD4 実数、Child-Pugh 分類、model for end-stage liver disease（MELD）score、HIV-RNA、HCV-RNA、ドナー（生体）の続柄、グラフト種類を調査した。周術期因子（術中、術後）として手術時間、出血量、冷阻血、温阻血時間、術後合併症、術後 HIV 治療内容、術後免疫抑制剤種類、グラフト不全の有無、HIV 再発、予後、死因（死亡例）などを調査した。  
（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、長崎大学病院での倫理委員会から承認を受け、6 施設でも倫理委員会の承認を得た。オプトアウトにて公開した。被験者の不利益にならないように匿名性を保持し、データ管理についても秘匿性を保持した。

C. 研究結果

肝移植症例は 17 例であり、生体 12 例、脳死 5 例であった。全体の年齢中央値は 41 歳（23 - 61）、肝移植時 CD4 実数は 258（63

- 751)、肝移植時の Child Pugh C 16, B 1、MELD20(中央値 11 - 48)であった。生体肝移植ドナー年齢は 48 歳(23 - 62)、右葉グラフト 10, 左葉グラフト 1, ドミノ肝 1 であった。出血は 7,140g (1,315 - 26,780)であった。抗ウイルス療法を行えた症例は 14 例 (インターフェロン(IFN)3, IFN+リバビリン 7, Direct antiviral agent (DAA) 5) であった。SVR 達成は 10 例 (58.8%) であった。

生体脳死を比較すると、年齢は生体 35 歳、脳死 48 歳、

脳死肝移植後生存率 1 年 83.3%。5 年 83.3%、生体肝移植後生存率 1 年 66.7%、3 年 58.3%、5 年 50%で有意差は認めなかったが、生体肝移植で低値であった。SVR 群は 5 年生存率 100%に対して、非 SVR 群では有意に生存率は低下していた。生存に関わる因子は、SVR 達成であった。

#### D. 考察

本邦で脳死肝移植が増加したのは 2010 年脳死肝移植の法改正以降である。HIV/HCV 重複感染患者に対する本邦初の脳死肝移植は 2014 年であった (Eguchi et al. J infectious disease 2015)。それまでは生体肝移植を中心に行われてきた。その時代はインターフェロンを中心とした HCV 治療であったため、HCV 駆除率は低く、肝移植を行い、周術期を乗り切った後、HCV 再燃が問題となっていた (Tsukada et al. Transplantation 2012)。そのため、生体肝移植の成績は悪く、HCV 再燃によるグラフト不全により死亡した症例が多かった。その後、徐々に HCV 治療が改善され、現在、抗ウイルス薬にて HCV が 90%以上駆除できる時代となったため、脳死肝移植の成績は向上した。

#### E. 結論

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植成績は脳死肝移植で改善してきているが、HCV 駆除が重要なポイントとなる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Hidaka M, Eguchi S, Hasegawa K, Shimamura T, Hatano E, Ohdan H, Hibi T, Hasegawa Y, Kaneko J, Goto R, Egawa H, Eguchi H, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Soyama A, Hara T, Takatsuki M. Impact of sustained viral response for hepatitis C virus on the outcomes of liver transplantation in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection: A nationwide survey in Japan. Hepatol Res.2023;53(1): 18-25.

2) Hidaka M, Hara T, Soyama A, Sasaki R, Matsushima H, Tanaka T, Hamada T, Imamura H, Adachi T, Kanetaka K, Miyaaki H, Okano S, Eguchi S. The Outcome of Conversion Liver Resection Surgery by Lenvatinib Treatment: A Single Center Experience. Anticancer Res.2022; 42(6): 3049-3054.

3) 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.2022; 6(8): 539-546.

##### 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

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし