

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・大阪大学医学部附属病院手術部 講師）

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、HCV 治療後の肝機能の推移および HCC (hepatocellular carcinoma) 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、HCV 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 47 (45-60) 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 (0.6-2.4) (mg/dl)、Alb 4.1 (3.2-4.7) (g/dl)、PT 82(70-105)%で、Child-Pugh 分類としては、A が 8 例 (5 点:6 例、6 点:2 例)、B が 1 例 (8 点:1 例) であった。肝性脳症を認めている症例はないものの、1 例に腹水の貯留を認めた。

FibroScan を用いて肝線維化の評価を施行した症例の測定値は 13 (8-38) 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。

9 例の肝機能の推移は、T-Bil、Alb、PT 値はおおむね変化を認めないが、

FibroScan の値は 10 以下で推移していたが、今年度は再度増加に転じていた（表 1）。

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。

表 1 HIV/HCV 重複感染者 9 例の肝機能の推移

	R1	R2	R3	R4
T-Bil(mg/dl)	1.2	1.2	1.3	1.4
Alb(g/dl)	4.4	4.1	4.1	4.1
PT(%)	84	80	82	87
Child-Pugh (A/B)	NA	7/2	8/1	8/1
FibroScan(Kpa)	15	9	9	12.5

D. 考察

2019 年 5 月における肝移植希望者（レシピエント）選択基準の改正により、HIV/HCV 共感染患者は、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 点の加算となることに定められた。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。また近年の新型コロナウイルス感染症拡大の影響により、脳死肝移植件数は 2019 年の 87 件/年をピークに、その後は減少している。

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。

近年、肝線維化の簡便なスクリーニングツールとして、腹部超音波検査による FibroScan の有用性が数多く報告されている。これまで肝線維化診断の中心的役割は、肝生検による病理学的診断がその役割を担ってきたが、検査時の出血や感染の危険性が以前から指摘されてきた。肝生検のほかには、血清学的線維化マーカーとして、血小板、ヒアルロン酸、4 型コラーゲン、Mac-2 binding protein glycosylation isomer

(M2BPGi) が肝線維化マーカーとして臨床応用されてきたが、肝線維化以外の因子による影響が排除できないことが問題点として挙げられてきた。そのような現状において、非侵襲的組織弾性測定方法であるエラストグラフィによる肝線維化測定法が開発された。FibroScan は観血的処置や入院を必要とせず、簡便かつ短時間で施行可能であることから、外来診察でも行える

検査で、繰り返し施行することが可能である。FibroScan は、様々な肝臓疾患に対して応用可能であり、HIV/HCV 重複感染者に対してもその有効性が期待されている。

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。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。本研究の 9 例における HCC の合併例は 3 例であり、いずれの症例も根治的治療を受け、現在無再発生存中である。今後も定期的スクリーニングが HCC の早期発見・早期治療において重要と考えられた。

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。また SVR であっても早期に発癌する症例の報告もあ

ることから、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, Gotoh K, Noda T, Eguchi H, et al. Short- and Long-Term Impacts of Overweight Status on Outcomes Among Living Liver Donors. *Transplant Proc.* 2022 Apr;54(3):690-695.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) 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):
- 9) 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)
- 10) 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.
- 11) 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)
- 12) 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) 富丸慶人, 野田剛広, 江口英利. 肝移植後の感染症. 臨床外科 2022;77(13):1483-1487.
 - 2) 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.
 - 3) 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) 小林省吾, 野田剛広, 江口英利 他. 教室における肝グラフト採取術の変遷 (小開腹併用から完全腹腔鏡下への取り組み) 第 58 回日本移植学会 2022/10 (愛知)
 - 2) 佐々木一樹, 野田剛広, 江口英利 他. 門脈狭窄・門脈閉塞を有する肝硬変に対するレノポータル再建を利用した肝移植 第 58 回日本移植学会総会 2022/10 (愛知)
 - 3) 長束佑太, 野田剛広, 江口英利 他. 肝移植患者における COVID-19 ワクチンの安全性および有効性の検討 第 58 回日本移植学会総会 2022/10 (愛知)
 - 4) 北國大樹, 野田剛広, 江口英利 他. 肝移植後に Nocardia pseudobrasiliensis によりノカルジア症を発症した稀な 1 例. 第 34 回日本肝胆膵外科学会学術集会 2022/6 (松山)
 - 5) 野田剛広, 江口英利, 他. 肝細胞癌における肝移植の適応基準としてのパイオマーカの役割 ミラノ基準、5-5-500 基準を超えた肝細胞癌に対する生体肝移植の転帰 第 34 回日本肝胆膵外科学会学術集会 2022/6 (松山)
 - 6) 富丸慶人, 野田剛広, 江口英利 他.

肝臓移植のトータルマネージメントー術前・術中・術後の積極的介入 第 58 回日本肝臓学会総会 2022/6 (横浜)

- 7) 野田剛広, 小林省吾, 江口英利 他. 再発肝臓癌に対する生体肝移植と再肝切除の手術成績の比較 第 122 回日本外科学会定期学術集会 2022/4 (熊本)

国際学会

- 1) Kobayasahi S, Noda T, Eguchi H, et al. Minimally invasive surgery for living liver donor. Hybrid technique and full-laparoscopic surgery Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022/11 (Kyoto)
- 2) Sasaki K, Noda T, Eguchi H, et al. Acute liver failure with hepatic coma saved by ABO-incompatible liver transplantation: A case report. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022/11 (Kyoto)
- 3) Sato H, Noda T, Eguchi H, et al. Pure Laparoscopic Donor Hepatectomy Reduces Postoperative Analgesic Use and Pain Scale. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022/11 (Kyoto)
- 4) Matoba D, Noda T, Eguchi H, et al. Outcome of living donor liver transplantation for high MELD score recipients. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022/11 (Kyoto)

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