

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を含めた外科治療に関する研究

研究分担者 遠藤 知之 北海道大学病院 血液内科 診療准教授
 HIV 診療支援センター 副センター長

研究要旨 現在当院で脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染インヒビター保有血友病 A の患者に対して、肝移植までの第 VIII 因子インヒビターへの対応および周術期の止血管理について検討した。また、高度な薬剤耐性 HIV を保有する患者に対して肝移植を行う際の問題点、対策につき検討した。過去の報告も加味すると、インヒビター保有血友病の症例に対しては、移植前に可能な限りインヒビター値を低下させることが必要と考えられた。多剤薬剤耐性 HIV 保有患者に対しては、CYP 阻害剤でブーストしたダルナビルの中止は困難と考えられ、移植時に使用する免疫抑制剤との相互作用が問題となるため、頻回な血中濃度測定による綿密な管理が必要となる。安全かつ有効な治療法を考えていく上で、関連各科の連携が重要であると考えられた。

共同研究者

嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部）
 後藤 了一（北海道大学病院 臓器移植医療部）

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対しての肝移植の際には、血友病や HIV 感染症の状態が問題となることがある。本研究では、インヒビター保有血友病 A 患者および多剤耐性 HIV 保有患者に対する肝移植時の至適管理法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

現在当院で脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染インヒビター保有血友病 A 患者に対して、移植待機時および移植時の止血管理法を検討した。また、当院で生体肝移植を検討している HCV/HIV 重複感染血友病 A 患者で、多剤耐性の HIV を保有している患者に対して、これまでの HIV の治療歴および薬剤耐性変異を解析し、移植時の抗 HIV 療法について検討した。

（倫理面への配慮）

データの収集に際しては、被検者の不利益にならないように万全の対策を立てた。データ解析の際には匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

C. 研究結果

<症例 1: インヒビター保有血友病患者>

症例 1 は、重症血友病 A および HCV/HIV 感染症を合併した 50 歳代男性。体重は 95kg。Child C の肝硬変があり 2013 年 11 月に脳死肝移植に登録となった。HCV に関しては抗ウイルス薬の投与により持続的ウイルス学的著効 (SVR) を達成しているが、2022 年に肝細胞癌が判明し陽子線治療をおこなった。HIV に関してはアバカビル/ラミブジン/ドルテグラビル (ABC/3TC/DTG) の内服によりコントロールは良好である。血友病 A に対しては、遺伝子組み換え型第 VIII 因子製剤の定期輸注療法を施行していたが、左膝人工関節置換術を契機として 2016 年 4 月に第 VIII 因子インヒビターが出現した。インヒビター値の推移を図 1 に示す。

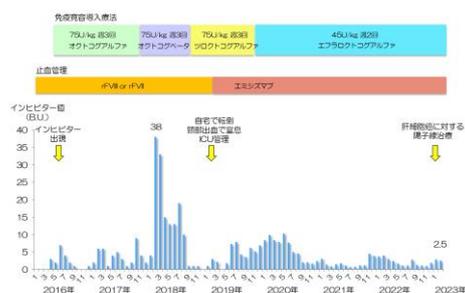


図 1 インヒビター値の推移 (症例 1)

インヒビターを保有していることと高度な肥満があることから、現時点で移植を行うことはリスクが高いと考えられたため、現在脳死肝移植登録は inactive としている。止血管理に関しては、インヒビター値が 2B. U. 以下の際は高用量第 VIII 因子製剤、3B. U. 以上の際にはバイパス製剤を使用していたが、2019 年 3 月からは、抗第 IXa/X 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体（エミシズマブ）を導入している。インヒビター保有血友病患者に対する肝移植についての過去の報告（表 1）から、肝移植の際には移植前のインヒビター値を極力低下させる方が安全と考えられたため、第 VIII 因子製剤による免疫寛容導入療法（ITI）も併用している。

症例	年齢	性別	血友病	肝移植前の最大インヒビター値 (IU/mL)	ITI 施行歴	肝移植前のインヒビター値 (IU/mL)	移植後インヒビター	転帰
1)	61	M	A	48	なし	1.7	陽性化	死亡 (month 22, C型肝炎再発)
2)	50	M	A	17.6	なし	17.4	陽性化	生存 (kfar 17, TMA, 多発梗塞)
3)	中年	M	A	1.66	あり	0	陽性化	生存
4)	58	M	A	3.5	あり	0.7	陽性化で陽性	生存
5)	46	M	A	1.8	なし	1.2	陽性化	生存
6)	40	M	A	2	あり	0.42	陽性化	生存
7)	48	M	A	ND	なし	5.6	陽性化	死亡 (kfar 19.5, 肝動脈塞栓)

表 1 インヒビター保有血友病患者に対する肝移植例

インヒビターの抑制効果を見ながら適宜第 VIII 因子製剤を変更しているが、これまでのインヒビターの最大値は 38B. U. で、直近も 2.5B. U. と陽性が持続している。移植の際には、直近のインヒビター値に応じて、高用量第 VIII 因子製剤での中和療法またはバイパス製剤による止血管理を行う予定である。

<症例 2: 多剤耐性 HIV 保有患者>

症例 2 は、重症血友病 A および HCV/HIV 感染症を合併した 60 歳代男性。HCV は自然排除されているが、2013 年に肝細胞癌を発症した。これまで肝動脈化学塞栓術 (TACE) やラジオ波焼灼療法 (RFA) や重粒子線治療を受けてきたが再発を繰り返しており、今後生体肝移植も視野に入れている。血友病 A に対しては、第 VIII 因子製剤の定期輸注療法にて大きな出血エピソードはなく経過は良好である。HIV 感染症に関しては、表 2 に示すように、抗 HIV 薬の単剤治療から始ま

り、治療効果不十分のため、これまで数多くの治療歴を有している。

開始日	終了日	ART	治療変更理由
1995/12/XX	1996/04/XX	ddl	効果不十分
1996/04/XX	1996/12/XX	AZT+ddl	効果不十分
1996/12/XX	1997/09/XX	AZT+ddl+RTV	効果不十分
1997/09/XX	1999/09/XX	d4T+3TC+NfV	効果不十分
1999/09/XX	2000/12/XX	ABC+EFV+SQV+RTV	効果不十分
2000/12/XX	2001/04/XX	d4T+ddi+EFV+LPV/RTV	効果不十分
2001/04/XX	2005/11/XX	d4T+ddi+LPV/RTV+RPV	APV製造中止
2004/11/XX	2006/04/XX	d4T+ddi+LPV/RTV+RPV	効果不十分
2006/04/XX	2008/02/XX	TDF+FTC+DRV+RTV	効果不十分
2008/02/XX	2009/10/XX	TDF+FTC+DRV+RTV+RAL	効果不十分
2008/10/XX	2017/02/XX	TDF+FTC+ETR+DRV+RTV+RAL	長期合併症対策
2017/02/XX	2022/09/XX	TAF+FTC+ETR+DRV+RTV+RAL	長期経過
2022/09/XX	現在	TAF+FTC+DOR+DRV+RTV+DTG	最新経路

表 2 HIV治療歴 (症例2)

また、図 2 に示すように多数の薬剤耐性変異を獲得しており、耐性の全くない抗 HIV 薬はインテグラーゼ阻害剤のみとなっている。現在は表 2 に示す 5 剤併用の治療で、血中の HIV-RNA 量は、ほぼ測定感度以下に抑制できているが、CYP 阻害剤であるリトナビル (RTV) が入ったレジメンであるため、移植の際には免疫抑制剤との相互作用が問題となることが考えられた。

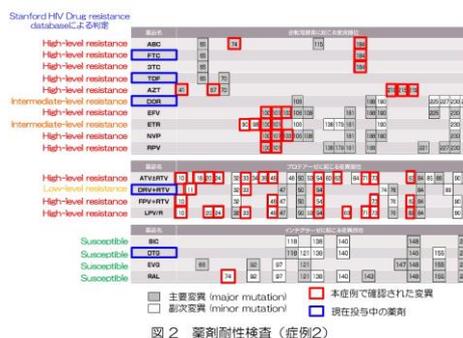


図 2 薬剤耐性検査 (症例2)

D. 考察

<インヒビター保有血友病患者に対する肝移植>

これまで、本邦ではインヒビター保有血友病患者に対して肝移植を行った報告はないが、海外の報告例 (表 1) をみると、7 例中 2 例が移植後の合併症により死亡している。死因は、血栓性微小血管症 (TMA) による多発梗塞が 1 例と肝動脈塞栓が 1 例で、いずれも出血ではなく、血栓/塞栓が原因であった。この 2 例に共通していたのは、移植前に ITI を施行しておらず、移植直前のインヒビター値が 5B. U. 以上の高力価であった。この点を考慮すると、高力価のインヒビターの存在が、肝移植後に移植肝から産生される第 VIII 因子と影響を及ぼし合っ

て血栓症を来した可能性も考えられる。一方、移植前に ITI を施行して移植直前のインヒビター値が 5B.U. 未満の低力価だった症例は、全例移植後にインヒビターが消失しており生存していた。まだ報告例は少ないが、この点を考慮すると、インヒビター保有血友病患者に対して肝移植を施行する際には、ITI などによりできるだけインヒビター値を低下させておくことが重要と考えられた。肝移植待機中の当院の症例は、2020 年 8 月以降はインヒビター値は 5B.U. 未満で推移しているため、出来るかぎり ITI を継続して、可能であれば移植前にインヒビター消失を図ることが、安全な移植につながると考えられた。

<多剤耐性 HIV 保有患者に対する肝移植>

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者は、HIV の罹病期間が長く、十分な抗 HIV 薬がない時代に単剤治療や 2 剤治療をおこなってきた患者が少なくない。そのため、HIV が多剤耐性を獲得している症例も多い。そのような症例では、現在最も薬剤耐性を獲得しにくい抗 HIV 薬の一つであるダルナビル (DRV) を使用していることが多いと思われる。しかしながら DRV を使用する際には、強力な CYP 阻害剤であるリトナビル (RTV) やコビシタット (COBI) をブースターとして併用する必要があるため、薬剤相互作用には十分な注意が必要である。特に、肝移植後には CYP で代謝される免疫抑制剤 (タクロリムスなど) を使用する必要があり、RTV や COBI を使用していると免疫抑制剤を適切な血中濃度に維持することに難渋することが予想される。抗 HIV 薬の変更が可能であれば、DRV を他の薬剤に変更するのが望ましいが、症例 2 のように多くの抗 HIV 薬に耐性を獲得している場合 (図 2)、DRV を外すことは HIV の治療失敗のリスクを伴うと考えられる。また、周術期に一定期間抗 HIV 薬の内服が困難となる時期があることも加味すると、さらなる耐性変異の獲得も懸念されるため、有効な薬剤を少なくとも 2 剤、可能なら 3 剤投与して十分に HIV を抑制しておくことが望ましいと考えられる。現在、カプシド阻害剤や核酸系逆転写酵素トランスロケーション阻害剤など、新規作用機序

の抗 HIV 薬が開発中なので、それらの薬剤が使用可能となれば DRV を外すことができる可能性もある。DRV 使用下で移植が必要となった際には、免疫抑制剤の血中濃度を頻回に測定しつつ過不足ない投与量を決定する必要がある。治療方針の決定の際には、移植外科、HIV 診療科との連携が重要であると考えられた。

E. 結論

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者は、C 型肝炎、血友病、HIV 感染症のいずれにおいても複雑な病態となっている場合があり、安全かつ有効な治療法を考えていく上では、関連各科の連携が重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、高橋承吾、米田和樹、橋本大吾、橋野聡、豊嶋崇徳: HIV 関連悪性リンパ腫の臨床的特徴. 日本エイズ学会誌 24: 13-20, 2022.

2) Ara T, Endo T, Goto H, Kasahara K, Hasegawa Y, Yokoyama S, Shiratori S, Nakagawa M, Kuwahara K, Takakuwa E, Hashino S, Teshima T.

Antiretroviral therapy achieved metabolic complete remission of hepatic AIDS related Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumor. Antiviral Therapy 27:

13596535221126828. DOI:

10.1177/13596535221126828, 2022

3) Fukushima A, Iwasaki K, Hishimura R, Matsubara S, Joutoku Z, Matsuoka M, Endo T, Onodera T, Kondo

E, Iwasaki N. Three-stage total knee arthroplasty combined with deformity correction and leg lengthening using Taylor spatial frames and conversion to internal

fixation for severe intra- and extra-articular deformities and hypoplasia in a patient with hemophilic knee arthropathy: A case report. Knee 40: 90-96, 2022

2. 学会発表

- 1) Endo T, Imahashi M, Watanabe D, Teruya K, Minami R, Watanabe Y, Marongiu A, Tanikawa T, Heinzkill M, Shirasaka T, Yokomaku Y, Oka S: Assessment of the effectiveness, safety and tolerability of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in routine clinical practice: 12-month results of the retrospective patients in the BICSTaR Japan study. Asia-Pacific AIDS & Co-Infection Conference (APACC) 2022, Virtual, June 16-18, 2022
- 2) 遠藤知之: 「長期療養時代を見据えた抗 HIV 療法」、第 71 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、札幌、2022 年 10 月 26 日
- 3) 遠藤知之: 「増加する HIV 感染者の CKD/透析にどう対応するか?」、共催シンポジウム HIV 感染症と Aging、第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
- 4) 遠藤知之、後藤秀樹、松川敏大、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、高橋承吾、須藤啓斗、宮島徹、橋野聡、豊嶋崇徳: 薬害 HIV 感染症患者における冠動脈スクリーニング 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
- 5) 松川敏大、遠藤知之、宮島徹、須藤啓斗、高橋承吾、横山翔大、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、橋野聡、豊嶋崇徳: HIV 感染者に対する骨代謝異常の後方視

的解析 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日

- 6) 荒隆英、遠藤知之、宮島徹、須藤啓斗、高橋承吾、横山翔大、長谷川祐太、松川敏大、後藤秀樹、橋野聡、豊嶋崇徳: 当院における「いきなりエイズ」症例の患者特性の検討 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
- 7) 横山翔大、遠藤知之、宮島徹、須藤啓斗、高橋承吾、長谷川祐太、荒隆英、松川敏大、後藤秀樹、橋野聡、豊嶋崇徳: VGCV 中止による免疫回復にて改善を認めた CMV 感染症合併の AIDS 症例 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
- 8) 田澤佑基、遠藤知之、武熊洋、菅原満: ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン (DTG/ABC/3TC) から DTG/3TC への薬剤変更における薬剤師介入効果の検証 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
- 9) 吉田繁、松田昌和、今橋真弓、岡田清美、齊藤浩一、林田庸総、佐藤かおり、藤澤真一、遠藤知之、西澤雅子、椎野禎一郎、湯永博之、豊嶋崇徳、杉浦互、吉村和久、菊地正: 2021 年度 HIV-1 薬剤耐性検査外部精度評価の報告 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日

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