

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 重複感染者に対する脳死肝移植の実施と登録待機症例の報告

研究分担者 嶋村 剛 北海道大学病院 臓器移植医療部 部長

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染・肝硬変例に対し、①脳死肝移植実施と術後フォロー（症例 1）、②脳死移植に向けた全身管理（症例 2,3）と HCC 治療（症例 2）③肝硬変（Child A）HCC への肝移植の検討（症例 4）を実施した。症例 1 は十分な術前準備により肝移植を実施した。術後 DAA 治療→SVR 達成、脾動脈瘤治療、膝関節症手術により社会復帰されたが、脳出血により移植後 6 年で永眠された。症例 2 は栄養運動療法での減量、DAA 治療で SVR 達成、HCC に陽子線治療し脳死待機継続。症例 3 は上位で脳死待機中、外傷（多発開放骨折）にて緊急手術を要し、創の状態をみて移植実施を計画している。症例 4 は Child A で肝機能は落ち着いているが、繰り返す HCC 再発から生体肝移植が考慮された。しかし、変異 HIV に対する Cyp3A 阻害薬継続が必須であり、術後免疫抑制療法に懸念がある。

共同研究者

遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 准教授）

後藤 了一（北海道大学病院 消化器外科 I 助教）

澤田 康司（旭川医科大学 消化器内科 講師）

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染に起因した肝硬変症例に対し、以下の 3 項目を実施する

1. 脳死肝移植実施とその後のフォロー（症例 1）
2. 脳死肝移植適応評価、待機リスト登録と待機中のフォロー（症例 2, 3）
3. 生体肝移植についての検討（症例 4）

B. 研究方法

1. HIV/HCV 重複感染による肝細胞癌(HCC)合併非代償性肝硬変症例(症例 1)に対し、術前の問題点を整理、対策を講じることで安全に脳死肝移植を実施した。移植後、脾動脈瘤、HCV、血友病性膝関節症の治療を実施した。術後経過を移植前後の血液検査、第Ⅷ因子活性定量、CD4、CD8 陽性細胞数、HCV 並びに HIV ウィルス量、抗 HLA 抗体、免疫抑制剤（カルシニューリン阻害剤[CNI]、mTOR 阻害剤、ミコフェノールモフエチル酸 [MMF]）血中濃度、腹部 CT・US による画像検査、摘出肝やグラフト肝の病理組織検査を実施し、フォローする。

2. HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例(症例 2, 3)の移植適応の評価と、移植時の血液凝固因子製剤の投与方法について計画する。待機中の栄養・運動療法、画像検査、腎機能評価、HCV に対する治療、精神面を含め他科合同のチーム体制を構築し、計画的なサポートを実施する。

3. 症例 4 の HCC、HIV、肝不全の進行を評価し、移植後の治療（特に免疫抑制療法）を考慮した移植適応について検討する。

いずれも倫理面への配慮として「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C. 研究結果

1. HIV/HCV 重複感染による HCC 合併非代償性肝硬変症例に対する肝移植実施症例

症例 1 は 50 代男性。2014 年 1 月当科初診、同年 4 月に脳死肝移植待機リストに登録、医学的緊急度 8 点と評価された。2013 年 HCC に対し、RFA、TACE を実施するも、待機中に複数回再発、TACE による追加治療を要した。また血小板低値（約 3 万/ μ l）に加え、Single antigen-beads 検査にて HLA-A、-B、-Cw、-DR、-DQ 座全てに対する MFI 1 万以上の広

汎な抗 HLA 抗体を認め、HLA 適合血小板の適応と判断された。臨時手術となる脳死肝移植時で緊急の HLA 適合血小板の手配は困難であること、十二指腸潰瘍の手術既往による高度癒着や、血友病から止血困難が予想され、可及的な移植前の血小板数維持が必要と考えた。トロンボエチン受容体作動薬(ロミプレート®)週 1 回を継続投与し、血小板数(5 万/ μ l 以上)を維持した。待機日数 2 年 7 ヶ月で、脳死ドナー発生し、初期情報から移植手術まで 2 日間の時間が得られたことで、病院輸血部を中心とした尽力により、HLA 適合血小板を執刀時に 40 単位、手術開始 6 時間の時点でさらに 20 単位用意しえた。出血量 7140 ml、手術時間 13 時間 55 分で、脳死肝移植を実施した。2 期的閉腹後再出血による止血術を要したが、移植後は拒絶反応無く経過し、術後 41 病日で退院した。第 VIII 因子は第 12 病日で投与終了し、その後第 VIII 因子は緩やかに改善し正常化した(移植後 6 ヶ月 42.9%、1 年 59.9%、2 年 66.2%、3 年 79.5%、4 年 89.2%、5 年 102.4%、6 年 119%)。HCV-RNA は術後 10 病日に 5.9 log IU/ml と上昇したが、厚労省エイズ治療薬研究班(福武班)からの支援を受け、輸入血液製剤による特異な HCV genotype(4 型)に対する新規 DAA 治療(術後 5 ヶ月から Sofosbuvir / Daclatasvir を 12 週間投与)を実施した。治療開始 7 日後に HCV-RNA は感度以下となり、SVR が達成された。移植 2 年後のプロトコール肝生検では組織学的に肝線維化を認めず、拒絶反応を疑う所見も無かった。血友病性膝関節症に対して、移植後 1 年 3 ヶ月時に手術を実施。QOL も拡大し職場復帰可能となった。また HCC も再発無く経過した。術後 3 ヶ月時点で、最大径 22mm 大 (15-20 mm 以上は破裂リスクから治療適応[Moon DB., Liver transplant 2009])の 2 つの脾動脈瘤をコイル塞栓治療し、血小板数は約 5 万/ μ l から 20 万/ μ l まで増加した。汎血球減少も改善し、MMF 導入、CNI を減量した。しかし、術後 2 年時には血清クレアチニン値(mg/dl)が 1.0 以上と増悪し、mTOR 阻害剤を導入、CNI を中止した。糖尿病はインシュリン治療にてもコントロール不良(HbA1c 9.9)で、徐々に腎機能低下、移植後 6 年時には血清クレアチ

ニン値 2.17 となった。服薬コンプライアンス不良もあり血圧コントロールも難渋していたが、移植後 6.04 年経過した時点で脳出血にて永眠された。肝移植後の肝機能は良好で、血友病も完治し、社会復帰されていたが、残念な結果となった。

2. HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変に対し脳死肝移植待機症例

症例 2 は 50 代男性。2013 年 4 月に当科初診、同年 10 月に脳死肝移植 8 点登録となった。登録時の画像診断にて脾動脈瘤(24mm 以上 3 病変、17mm 1 病変)を認め、コイル塞栓術で治療した。また両側血友病性膝関節症による運動不足から脳死待機リスト登録時に体重約 80kg BMI 30 超であった。運動・栄養療法により BMI 25 まで減量したが、膝関節症の悪化、運動困難から再度体重が増加し、現在 BMI 39.3 と減量が必要な状況である。2021 年末より HCV 治療(Sofosbuvir / Velpatasvir, SFV/VEL)を開始し、投与 2 週で HCV-RNA は陰転化すると共に肝機能も改善傾向である。しかし、2022 年 11 月肝 S3 に 11mm 大の HCC 出現し、陽子線治療を実施した。今後 HCC の動向の観察と栄養・運動療法を支持しつつ、肝移植のタイミングを検討する。

症例 3 は 40 代男性の HIV/HCV 重複症例。幼少期に血友病 B と診断。10 代で血液製剤による HIV/HCV 重複感染を指摘された。2006 年 Peg-IFN/EBV 治療実施されるも null responder であった。2011 年食道静脈瘤を指摘されるも、治療拒否された。2019 年難治性腹水にアルブミン+ループ利尿剤、tolvaptan 導入、肝移植について当院初診した。しかし、居住地を離れての治療に消極的で、脳死肝移植への登録は希望されなかった。その後 SFV/VEL 12 週投与で SVR 達成、国立国際医療研究センター ACC や旭川医大 HIV コーディネーターの尽力もあり、脳死肝移植待機リストへ登録の運びとなった。移植前評価は旭川医大と当院で実施し、CT では肝表面凹凸不整、肝萎縮を伴う肝硬変の所見、難治性腹水と著明な食道静脈瘤を認めた。血友病 B に対し、遺伝子組換え第 IX 因子製剤を週 1 回投与しており、肝移植時の投与量、投与タイミングについてのシ

ミュレーションを実施した。当院肝移植適応評価委員会にて適応と判断し、Child-pugh 11点 (C) MELD 13点で2020年5月脳死待機リストへ登録申請、受理された。2022年夏頃から下血がみられ、直腸静脈瘤、内痔核からの出血が疑われた。現在内痔核への硬化剤注入も含めた治療を検討している。また2022年冬に除雪機による外傷で右II-IV中手骨多発開放骨折で緊急手術を要した。脳死肝移植待機順位は、HIV-HCV重複症例による待機点数27点スタートで、現在37点となり、上位待機となっている。外傷創部の状態、下血のリスクを再評価し、肝移植実施のタイミングを検討している。

3. HIV/HCV重複感染によるHCC合併代償性肝硬変症例に対する生体肝移植の検討

症例4は60代男性のHIV/HCV重複症例。肝不全度はChild pugh 6点(A) MELD 9点。小学生時に血友病Aと診断。20-30代に血液製剤によるHIV/HCV重複感染を指摘された。2001年HARRT治療導入、2002年食道静脈瘤指摘、同年HCV-RNA陰性となり、HCV自然排除。しかし、2012年肝S3に出現しRFA治療施行。2019年9月肝S2にHCC再発しTACE施行、同年11月S2のHCC再発に重粒子線療法施行。2020年7月肝S5/8にHCC再発しRFA施行。2022年11月肝S1にHCC再発しRFA施行。HCC再発頻回となっていることから生体肝移植の可能性について2022年10月受診された。HIVが高度変異株であり、HIV治療にプリジスタ (Cyp3A阻害剤) が必須な状況で、術後の免疫抑制剤CNIとの相互作用からその使用が難しい状況での肝移植が予想された。移植後の拒絶反応の制御困難から術後肝不全のリスクが高いことを説明し、新規HIV薬の登場、HCC再発の今後の動向により移植実施について再考する方針となった。

D. 考察

症例1はHIV/HCV重複感染からの非代償性肝硬変症例であり、救済措置による待機順位にて脳死肝移植を待機した。待機中、血小板5万/ μ l以上の維持にトロンボイエチン受容体作動薬を投与し、血栓形成などの副作用に注意してフォローした。また広汎な抗HLA抗体から、HLA適合血小板の準備

に北海道赤十字血液センター、当院輸血部と協議を重ねた結果、ドナー発生から手術開始までに最低限のHLA適合血小板の準備が整った。血友病による凝固因子欠損、強固な腹腔内癒着による止血困難が予想される中、関係機関が協力することで安全な脳死肝移植を遂行しえた。また術後計画的な脾動脈瘤治療を実施し、PSE効果から汎血球減少も改善、MMFの導入が可能となった。MMF導入後は、腎機能保護、糖尿病改善のためCNIを減量したが、徐々に腎機能障害が進展し、mTOR阻害剤を導入、CNIを中止した。mTOR阻害剤と抗HIV薬 (アイセントレス[®]、デシコビHT[®]) との薬剤相互作用はなかったが、尿蛋白が増悪、服薬コンプライアンス不良も相まって、糖尿病も増悪した。血圧のコントロールも不良であり、移植後6年経過した時点で脳出血から永眠された。社会復帰され、HIV/HCV重複感染による肝硬変症例救済のための移植推進にも積極的に協力頂いていた。大変残念な結果となり哀悼の意を表すると共に、臓器移植後全身管理の重要性を再認識した。

症例2は血友病性膝関節症の増悪もあり、高BMIによる肝移植のhigh riskである。原則減量後の移植が望ましく、栄養・運動療法を介入していた。HCV治療としてDAAを導入し、SVR達成により肝不全の進行は抑えられている。しかし、HCC発生がみられ、陽子線治療を実施したが、再発を繰り返すようであれば、早期の肝移植が望まれる。

症例3はHIV/HCV重複症例に対する加点により、上位待機している。移植前の問題点として下血、開放骨折などがあるが、これらの対策を講じた上での肝移植実施を計画している。

症例4は再発を繰り返すHCCが問題となっている。肝の形態は肝硬変であるが、肝機能としてはここ10年変化が無い。HCCのコントロールが不良となれば肝移植が望まれるが、現行のHIV治療では移植後の免疫抑制剤使用が難しく、新規治療薬の登場が待たれる。

E. 結論

HIV/HCV重複感染肝硬変症例に対し、脳死肝移植の実施と、脳死肝移植待機リスト

への登録, 生体肝移植の検討を実施した。移植実施例は術前の問題点の整理と入念な準備, 各方面からの協力により安全な肝移植を完遂, 術後も問題点を段階的に解決し, 社会復帰を達成したが, 6年経過した時点で脳出血により永眠された。肝機能は問題なく, 血友病も完治していただけて全身管理のためのチーム医療の推進が必要と考えられる。待機症例は HIV/HCV 重複の予後不良因子から優先的な加点制度により, 上位で待機している。適切な時期に安全な脳死肝移植の実施につなげたいと考えている。Child score が増悪しない代償性肝硬変でも HCC に対する治療法が限定される症例が存在するが, 現状の脳死肝移植システムでの救済は困難である。今後の課題と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 無し
2. 学会発表 無し

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し