

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 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究

研究分担者 長谷川 潔 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授
研究協力者 赤松 延久 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 准教授
研究協力者 金子 順一 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 講師

研究要旨: 血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して 2004 年までに生体肝移植を施行した 6 例と、新規免疫抑制剤プロトコルを導入した 2013 年からの 2 症例のその後の経過を報告する。また、肝静脈うっ血域の肝機能についての研究結果について報告する。

A. 研究目的

血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対する肝移植の免疫抑制療法と抗ウイルス療法を含む周術期管理は定まったコンセンサスがない。2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して生体肝移植を施行した 6 例と、2013 年より新規免疫抑制剤プロトコルを導入し抗 CD25 モノクローナル抗体薬を生体肝移植に応用した 2 症例について、その後の長期経過を報告する。また、生体肝移植で知見が蓄積してきたグラフト肝の肝静脈うっ血域の肝機能について研究を行った。

B. 研究方法

2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全 6 例に対して生体肝移植を施行した（従来群）。免疫抑制療法はステロイドとタクロリムスの 2 剤併用療法を行った。その後、2013 年からの 2 例に対しては（新規プロトコル群）、ステロイドと抗 CD25 モノクローナル抗体 2 剤による免疫抑制療法を施行し、術後早期に低用量のタクロリムスを開始した。従来群、新規プロトコル群共に術前 CD4 陽性 T 細胞は $200/\text{mm}^3$ 以上を適応とした。周術期は日本血栓止血学会のガイドラインをもとに各因子の活性 120%を維持するように補充した。術後は ART（抗レトロウイルス療法）を一時的に中止し、肝

機能の正常化した早期に ART を再開した後、HCV に対しインターフェロンとリバビリン療法（従来群）または DAA（直接作用型抗ウイルス剤）治療を行った（新規プロトコル群）。

移植グラフト肝の肝静脈うっ血領域の肝機能を調べるため、ラット肝静脈を結紮した肝静脈うっ血モデルでインドシアニングリーン取り込みや mRNA 発現を調べた(1)。
（倫理面への配慮）

患者と御家族に対し病状や治療について十分な説明をした上に、インフォームド・コンセントを取得した。

動物実験に関しては院内の動物実験倫理委員会に申請し承認された後に施行した。

C. 研究結果

全 8 例が男性（年齢中央値 35 歳、範囲 28 から 50 歳）で、血友病 A は 5 例、血友病 B は 3 例であった。7 例が右肝グラフト、1 例は左肝グラフトであった。従来群の 6 症例の内 4 例 67%で計 6 回の急性拒絶反応を認めステロイドによる治療を行った。術後半年以内にサイトメガロウイルス腸炎で 1 例、C 型急性肝炎肝不全で 1 例を失った。さらに術後 4 年に C 型肝炎肝硬変肝不全でさらに 1 例失い 5 年生存率は 50%であった。肝不全を来した 3 例は血友病に対し血液凝

固因子補充の再開を要した。新規プロトコル群の 2 例は術後拒絶反応来たすことなく、早期に ART を再開、続いて DAA 治療を施行し、HCV の持続的ウイルス陰性化を達成した。

新規プロトコル群症例 1: 免疫抑制療法は、術後第 1 日と術後第 4 病日に basiliximab をそれぞれ 20mg 投与しステロイドを併用した。術後第 8 日に tacrolimus の投与を血中トラフ濃度 8 から 10 ng/ml を目標として開始した。術後第 6 病日より HIV に対し術前と同じ raltegravir 800 mg/日、lamivudine 300 mg/日、abacavir 600 mg/日、etravirine 400 mg/日を開始した。拒絶反応は認めず、経過良好で術後第 43 病日に退院した。HCV に対しては術後第 28 病日にペグインターフェロン、リバビリン療法を開始したが、その後 HCV-RNA 量は減少しなかった。12 か月後に直接作用型の daclatasvir と anunaprevir に変更し、その後 HCV は検出感度以下となり SVR を達成した。同時に薬物相互作用を考慮して抗レトロウイルス療法の etravirine から tenofovir に変更した。血液凝固因子補充は術後約 1 週間で中止した後、今まで再開を要していない。術後 9.5 年の現在、外来通院中である。

新規プロトコル群の症例 2: 術後の免疫抑制療法は症例 1 と同様に管理し、Tacrolimus は術後第 6 病日より開始した。術後第 7 病日から HIV に対して術前と同じ raltegravir 800 mg/日、tenofovir 300 mg/日、emtricitabine 200 mg/日を再開した。術後第 12 病日にカテーテル関連血流感染を発症したが抗生物質の投与で軽快した。拒絶反応は認めず術後第 38 日に退院した。術後第 45 病日、HCV に対しペグインターフェロン、リバビリン療法を開始し、7 か月

後に HCV-RNA は検出感度以下となったが、HCV は再発した。その後 sofosbuvir および ledipasvir を開始し SVR を達成した。血液凝固因子補充は術後約 1 週間で中止した後、今まで再開を要していない。術後 8.7 年の現在、外来通院中である。新規プロトコル群 2 例の中央値 8.1 年、従来群 vs 新規プロトコル群、Log-rank、 $p=0.27$)。

ラットの実験ではうっ血域と非うっ血域でインドシアニングリーン蛍光を見たところ、投与後 12 時間で約 50% 蛍光強度が低下していた。また、CYP3A1 発現は 12 時間で約 70% 低下していた(1)。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染患者における肝移植について、術後長期にわたって、HIV の治療経過および HCV に対し直接作用型抗ウイルス薬を投与しウイルス学的著効を獲得したその後の経過の報告は少ない。本新規プロトコル 2 症例は、その後さらに 8 年経過した現在も、共に HCV の SVR と HIV の検出感度以下を維持している。

生体肝移植におけるグラフト肝は通常右肝か左肝グラフトが選択されるが、中肝静脈がそのどちらのグラフト肝に付随するかで、付随しないほうの肝離断面近傍の肝実質がうっ血することは問題であるが、そのうっ血した肝領域の肝機能についての研究は少ない。うっ血域による肝機能低下は予測されてはいたが、定量的にみた研究はない。今回ラットで、うっ血域はおおよそ 50-70% 肝機能が低下している可能性が示され、グラフト肝容量を計算するときはこの肝機能低下を考慮する必要があると考えられた(1)。

一方、生体肝移植手術の安全性と生存率向上のために、肝細胞がんの環状 DNA を調べた報告や(2)、肝切除において良好な予

後が期待される肝細胞がん数が報告された(3)。また近年の人工知能の進歩も急速に生体肝移植ドナー(4)や術中超音波検査に試験的に導入が始まっている(5)。このことはHIV/HCV 重複感染症患者の肝移植に寄与することが期待される。

E. 結論

血友病 HCV/HIV 重複感染患者に対する抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた新規免疫抑制療法と周術期 ART と DAA による抗ウイルス療法は有効である可能性がある。新規プロトコル群施行 2 例共に、長期生存が得られ HCV の再発を来していない。グラフト肝うっ血域の最小化は重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

a. 論文発表

1. Ito D, Kawaguchi Y, Inagaki Y, Ito K, Mihara Y, Kaneko J, et al. Assessment of liver function-related mRNA expression and fluorescence imaging in outflow-obstructed regions in rats. *Surg Today*. 2022.

2. Bae SK, Arita J, Akamatsu N, Maki H, Nishioka Y, Kawahara T, et al. The impact of the covalently closed circular DNA level on recurrence of hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy: an analysis of patients with resolved hepatitis B virus infection. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2022;24(10):1780-8.

3. Kokudo T, Ishizawa T, Nagata R, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, et al. Optimal tumor numbers in surgical candidates for multiple hepatocellular carcinomas. *Surgery*. 2022;172(4):1174-8.

4. Kazami Y, Kaneko J, Keshwani D, Takahashi R, Kawaguchi Y, Ichida A, et al.

Artificial intelligence enhances the accuracy of portal and hepatic vein extraction in computed tomography for virtual hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2022;29(3):359-68.

5. Karako K, Mihara Y, Arita J, Ichida A, Bae SK, Kawaguchi Y, et al. Automated liver tumor detection in abdominal ultrasonography with a modified faster region-based convolutional neural networks (Faster R-CNN) architecture. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2022;11(5):675-83.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし。