

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患者の全国調査

分担研究者 日高 匡章

島根大学医学部 消化器・総合外科 教授

研究要旨

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 コントロールは可能となったが、肝硬変、門脈圧亢進症にて進行し死亡する症例が増加した。

今回、全国の施設に対してアンケート調査を行い、肝移植後の成績を調査した。

全国で18例肝移植を施行、生体12例、脳死6例であった

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。

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。今回全国調査を行い、当該患者における肝移植後の中長期成績を検討した。

B. 研究方法

倫理委員会にて承認を得た後、全国6施設で施行されたHIV/HCV重複感染者に対する調査を開始した。

肝移植は18例、脳死6例、生体12例であった。

これらの症例を対象に、肝移植後の生存率、生存に関わる因子解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、データ収集に際しては被験者の不利益にならないように万全の対策を立てた。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

年齢中央値は41歳(23-61)で、全例が血友病の男性であった(A型、n=11；

B型、n=6)であった。肝移植前のCD4数の中央値は258(63-751)。ほとんどの患者は手術前の肝機能検査結果が不良であった手術前の肝機能検査結果はChild-PughグレードC、MELDスコア20(範囲:11-48)であった。12例の生体肝移植患者において、ドナーは6例で親、2例で兄弟姉妹、3例で兄弟姉妹であった。生体肝移植に使用された移植グラフトのほとんどは右葉であった

(n=10)。生体肝移植の手術時間中央値は 771 分 (範囲 610-1150)、出血量中央値は 6832cc であった。

一方、脳死症例では、全例で全肝グラフトが使用された。全例に使用された。手術時間中央値は 705 分 (521-835) であった。出血量中央値は 13902g (1315-24044) であった。肝移植後の HCV に対する治療は、DAA 以前の症例はインターフェロン/リバビリンで治療され、非 SVR 症例はグラフト不全で死亡した。すべての抗 HCV 治療はすべて肝移植後に開始された。しかし、脳死肝移植症例はインターフェロン/リバビリン療法を受けていた 1 例を除く。すべての症例は SVR が得られた時点で生存していた。

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。

D. 考察

HCV に対する肝移植の成績は、インターフェロン/リバビリン治療を行っても、HCV 関連肝硬変の再発を認め、良い成績は得られなかった。しかし、DAA が登場したことで、HCV 感染症はコントロールできるようになった。最近では、DAA 治療が HCV/HCV に感染している患者に対して非常に有効であることが報告されている。最近、ドイツで LT 前後の HCV/HCV 共感染患者に対して DAA 治療が非常に有効であることが報告された²⁶。

この報告では、様々な DAA が有効であり、SVR-12 を達成したことが示されている。

LT 待機患者において、13 例中 9 例で MELD スコアが改善した。

スペインの多施設共同プロスペクティブ研究では、HIV/HCV 重複感染 597 例において、追跡調査期間中央値 21 ヶ月の追跡期間後、15 例(2.1%) が合併症を発症し、かつ/または肝移植を受けた。非肝臓関連死に対する多変量解析では、HIV 共感

染は肝合併症の発現とは関連しなかった。

SVR 前に肝不全を呈した SVR 前に肝硬変を呈した症例では、SVR 時の肝硬変の値が

SVR 時の肝硬変の値は、肝イベント発症の高い確率と関連していた。

肝移植前後の DAA 導入時期については

LT の前または後に DAA を導入するタイミングについては、移植前の治療が費用対効果に優れていることが報告された。

このように、HCV 治療の最適なタイミングは、肝疾患の重症度と待機時間によって異なる。

最適な HCV 治療のタイミングは、肝疾患の重症度と待機時間によって異なり、移植前に肝硬変が発症している場合は移植前治療が望ましい。

最近では、HIV 陽性のドナー肝臓でも、HIV 陽性の患者への移植に成功している。

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 Jan;53(1):18-25.
2. Fukushima M, Miyaaki H, Sasaki R, Haraguchi M, Miuma S, Hara T, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K. Most Cases of Cryptogenic Cirrhosis May Be

- Nonobese Nonalcoholic Steatohepatitis - Risk Factors of Liver Steatosis After Liver Transplantation for Cryptogenic Cirrhosis: A Retrospective Study. Intern Med. 2023 15;62(10):1415-1423.,
3. Hara T, Soyama A, Ishimaru H, Matsushima H, Imamura H, Miyamura S, Hamada T, Matsuguma K, Fukumoto M, Tanaka T, Adachi T, Hidaka M, Eguchi S. Percutaneous Direct Puncture of Retropancreatic Splenic Vein and Portal Thrombectomy in a Patient With Liver Transplantation and Simultaneous Splenectomy. Transplant Direct. 2022 Dec 7;9(1):e1425.
 4. Kosaka T, Soyama A, Fujita T, Hara T, Matsushima H, Imamura H, Adachi T, Hidaka M, Eguchi S. A hybrid procedure of living donor liver transplantation for a pediatric patient with citrin deficiency. Pediatr Transplant. 2023 May;27(3):e14485.
 5. Komatsu N, Ozawa E, Fukushima M, Sawase H, Nagata K, Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K. Fully covered metallic stents for anastomotic biliary strictures after living donor liver transplantation. DEN Open. 2023 Mar 27;3(1):e225.
 6. Matsushima H, Soyama A, Hara T, Maruya Y, Fujita T, Imamura H, Adachi T, Hidaka M, Eguchi S. Outcomes of living donor liver transplant recipients receiving grafts with the graft-to-recipient weight ratio less than 0.6%: A matched pair analysis. Liver Transpl. 2024 May 1;30(5):519-529.
 7. Nagakawa K, Hidaka M, Hara T, Matsushima H, Imamura H, Tanaka T, Adachi T, Soyama A, Kanetaka K, Eguchi S Serum wisteria floribunda agglutinin-

positive human Mac-2 binding protein is unsuitable as a diagnostic marker of occult hepatocellular carcinoma in end-stage liver cirrhosis. PLoS One. 2023 Nov 1;18(11):e0293593.

2. 学会発表

1. 日高匡章、長谷川 潔、江口 晋 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植成績 第59回日本肝臓学会総会 奈良 2023/6/15-16

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