

## 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 高度な薬剤耐性 HIV を保有する再発性肝細胞癌の患者に対して生体肝移植を行う方針となったが、その際の抗 HIV 療法 (ART) の問題点およびその対策につき検討した。肝移植の際には、CYP 阻害剤でブーストしたダルナビルは免疫抑制剤等との薬物相互作用が問題となることから、新規抗 HIV 薬であるレナカパビルを含む ART に変更した。また、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 の患者に対しての周術期の止血管理について検討した。現在免疫間葉導入療法によりインヒビター値は低力価で推移しているため、移植時には高用量第 VIII 因子製剤で中和療法で止血管理を行う方針である。多彩な病態をもつ肝移植の際には綿密な計画と関連各科の連携が重要であると考えられた。多彩な病態をもつ薬害 HIV/HCV 重複感染患者に対して肝移植を行う際には、綿密な計画と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 消化器外科 I)

### 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、基礎疾患である血友病や HIV 感染症の状態が問題となることがある。今後生体肝移植を予定している多剤耐性 HIV 保有患者および脳死肝移植待機中のインヒビター保有血友病 A 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

現在当院通院中で、今後生体肝移植を予定している多剤耐性 HIV 保有の HCV/HIV 重複感染血友病 A 患者に関して、これまでの HIV の治療歴および薬剤耐性変異のデータから、移植時の抗 HIV 療法について検討した。また、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、インヒビター値の推移を確認し、移植待機時および移植時の止血管理法を検討した。

(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: 多剤耐性 HIV 保有患者>

症例 1 は、重症血友病 A および HCV/HIV 感染症を合併した 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、息子をドナーとした生体肝移植を施行することとなった。血友病 A に対しては、半減期延長第 VIII 因子製剤 (ルリオクトコグ アルファペゴル) 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り、肝移植の周術期には半減期標準型第 VIII 因子製剤 (ルリオクトコグ アルファ) の持続輸注で止血管理をする方針とした。HIV 感染症に関しては、表 1 に示すように、抗 HIV 薬 (ddI) の単剤治療から始まり、治療効果が不十分なため、これまで数多くの治療歴を有している。また、図 1 に示すように多

表 1

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。生体肝移植施行が決定する前は、テノホビルアラフェナミド/エムトリシタビン (TAF/FTC)+ドラビリン (DOR)+ダルナビル (DRV)+リトナビル (RTV)+ドルテグラビル (DTG) の 5 剤併用療法で、血中の HIV-RNA 量は、Blip を除きほぼ測定感度未満に抑制できていたが、強力な 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、肝移植の際には免疫抑制剤や抗菌薬など、各種薬剤との相互作用が問題となることが考えられた。しかしながら、単に DRV+RTV を現在の治療から外すと HIV をコントロールできなくなる可能性が高いと考えられた。そこで、DRV+RTV を新規に発売されたレナカパビル (LEN) に変更することとした。さらに薬剤の簡略化も考慮して DTG を同じインテグラーゼ阻害剤であるビクテグラビル (BIC) に変更し、TAF/FTC/BIC+DOR+LEN による治療とした。2024 年 2 月に長崎大学病院において息子をドナーとした生体肝移植を施行し、現在 HIV-RNA 量は検出限界未満を維持している。

<症例 2: インヒビター保有血友病患者>

症例 2 は、重症血友病 A および HCV/HIV 感染症を合併した 50 歳代男性。体重は 90kg。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 2 に示す。現在、止血管理として抗第 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) の定期投与を行っており、出血時にはインヒビター値が 2B. U. 未満の際は高用量第 VIII 因

図 2

子製剤、2B. U. 以上の際にはバイパス製剤を使用している。さらに、インヒビターを消失させる免疫寛容導入療法 (ITI) として第 VIII 因子製剤の定期投与も行っているが、低レベルのインヒビターは残存している。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。

#### D. 考察

##### <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。症例 1 もこれまでの治療経過で HIV が多剤耐性を獲得しており、5 剤療法という濃厚な治療を受けていた。多剤耐性 HIV を保有している患者は、最も薬剤耐性を獲得しにくい抗 HIV 薬の一つである DRV を使用していることが多い。また、DRV を使用する際には、強力な CYP 阻害剤である RTV やコビススタット (COBI) をブースターとして併用する必要がある。本症例も RTV ブーストでの DRV を含む 5 剤療法をおこなっていたが、肝移植時に使用する CYP で代謝される免疫抑制剤 (タクロリムスやエベロリムスなど) との相互作用の観点からは、DRV+RTV を他の薬剤に変更するのが望ましいと考えられた。しかしながら、他のプロテアーゼ阻害剤 (PI)、核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) のいずれに対しても高度な薬剤耐性をもっていることから、既存の薬剤への変更は困難であった。

レナカパビル (LEN) は、2023 年 9 月に本邦で発売となった新規の抗 HIV 薬であり、既存の抗 HIV 薬とは異なる、カプシド阻害剤という新たな機序の抗 HIV 薬である。既存の抗 HIV 薬に耐性をもっている、それらに本剤を追加することにより抗 HIV 作用が得られると報告されている。また、本剤は 6 か月に 1 回投与の皮下注射製剤であり、

治験段階での主な副作用は注射部位反応でいずれも軽度で一過性であった。LENも中等度のCYP3A4阻害作用を有するが、RTVやCOBIと比較すると軽度であり、免疫抑制薬との併用禁忌や併用注意にはなっていない。LENは6か月毎に皮下投与を行う薬剤であり、投与後皮下から緩徐に血中に移行し、最高血中濃度は投与後薬85日とされている。肝移植時には出血が多くなることが予想されるが、大量出血の際やその後のLENの血中濃度の推移はデータがなく不明である。また、現時点では本邦ではLENの血中濃度を測定することはできない。今回の肝移植の際には、一定間隔で血漿を保存しており、LENの血中濃度の測定が可能となった際にまとめて測定する予定である。

#### <インヒビター保有血友病患者に対する肝移植>

インヒビター保有血友病患者に対する肝移植に関しての過去の報告から、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る。特にインヒビター値が5B.U.以上の高力価の症例は、移植後に血栓性微小血管症(TMA)による多発梗塞や肝動脈塞栓など、血栓/塞栓が原因による死亡例が報告されている。インヒビター保有血友病患者に対する止血管理は、日本血栓止血学会のガイドラインにおいて図3に示すようなアルゴリズムが提示されている。本症例のインヒビターは最近では1~2B.U.と低力価で推移しており、過去のインヒビターの最大値は38B.U.でありハイレスポonderである。図3のアルゴリズムからは、大手術の際には、高用量第VIII因子製剤での止血管理が第一選択となっているため、本症例も肝移植の際には大量第VIII因子製剤の持続投与および止血不十分な際にはバイパス療法を追加するという方針が望ましいと考えられる。また、本症例はエミシズマブを投与しているため、APTTや第VIII因子活性などの凝固系検査の値が正しく測定できなくなっていることを、外科医や麻酔科医と共有しておくことは安全な移植を

図3

行う上で重要である。

#### 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、肝移植の際には綿密な計画と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) Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, Koga M, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K, Sugiura W, Kikuchi T. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harboring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicenter retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 78: 2859-2868, 2023.
- 2) Komatsuoto M, Nakazawa D, Endo T, Nishio S, Kawamura T, Miyoshi-Harashima A, Takenaka S, Shiratori-Aso S, Kurotori M, Matsuoka N, Atsumi T. Successful initiation of hemodialysis for a hemophilia A patient with factor VIII inhibitor: a case report and literature review: *CEN Case Reports*: <https://doi.org/10.1007/s13730-023-00811-9>
- 3) 田澤佑基、遠藤知之、武隈洋、菅原満: dolutegravir/lamivudine への薬剤変更における薬剤師介入の効果、日本エイズ

- 学会誌 (in press) .
2. 学会発表
- 1) 遠藤知之、後藤秀樹、松川敏大、荒隆英、長谷川祐太、須藤啓斗、宮島徹、長井惇、豊嶋崇徳: 2 剤療法施行中の HIV 陽性者における Blip および TND (Target Not Detected) 維持率の検討 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月 3-5 日
  - 2) 松川敏大、遠藤知之、長井惇、宮島徹、須藤啓斗、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、豊嶋崇徳: HIV 陽性者における性感染症の実態 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月 3-5 日
  - 3) 田澤佑基、遠藤知之、武隈洋、菅原満: 食道胃接合部癌術後に食道狭窄を繰り返す症例に対して持続性注射薬カボテグラビル+リルピピリン (CAB+RPV) を導入した一例 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月 3-5 日
  - 4) 照屋勝治、横幕能行、渡邊大、遠藤知之、南留美、田口直、Rebecca Harrison、Andrea Marongiu、白阪琢磨、岡慎一: ビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミド (B/F/TAF) の日本人 HIV 陽性者 (PWH) に対する有効性と安全性: BICSTaR Japan の 24 ヶ月解析結果 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月 3-5 日
  - 5) 古賀道子、福田あかり、石坂彩、田中貴大、保坂隆、伊藤俊広、江口晋、遠藤知之、柿沼章子、木内英、後藤智巳、高橋俊二、武田飛呂城、照屋勝治、花井十五、藤井輝久、藤谷順子、三田英治、南留美、茂呂寛、横幕能行: 非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者に合併する腫瘍に関する研究、第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月 3-5 日
  - 6) 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: 2022 年度 HIV-1 薬剤耐性検査外部精度評価の報告 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023 年 12 月 3-5 日
  - 7) Minami R, Watanabe D, Teruya K, Yokomaku Y, Endo T, Watanabe Y, Marongiu A, Tanikawa T, Heinzkill M, Shirasaka T, 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) 2023, Singapore, June 8-10, 2023
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

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+ddl+EFV+LPV/RTV	効果不十分
2001/04/XX	2005/11/XX	d4T+ddl+LPV/RTV+APV	APV製造中止
2004/11/XX	2006/04/XX	d4T+ddl+LPV/RTV+FPV	効果不十分
2006/04/XX	2008/02/XX	TDF/FTC+DRV+RTV	効果不十分
2008/02/XX	2008/10/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	錠数軽減
2022/09/XX	2022/02/XX	TAF/FTC+DOR+DRV+RTV+DTG	肝移植に向けてART変更
2022/02/XX	現在	TAF/FTC/BIC+DOR+LEN	

表 1 HIV治療歴（症例1）

Stanford HIV Drug resistance databaseによる判定

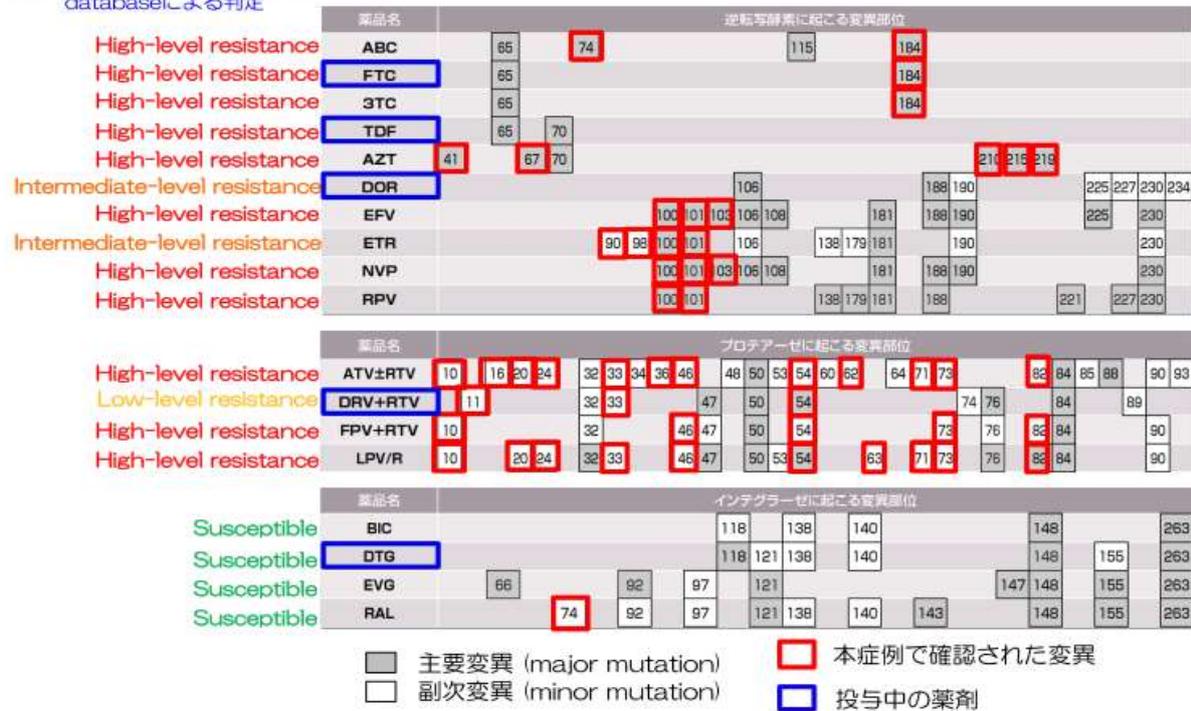


図 1 薬剤耐性検査（症例1）

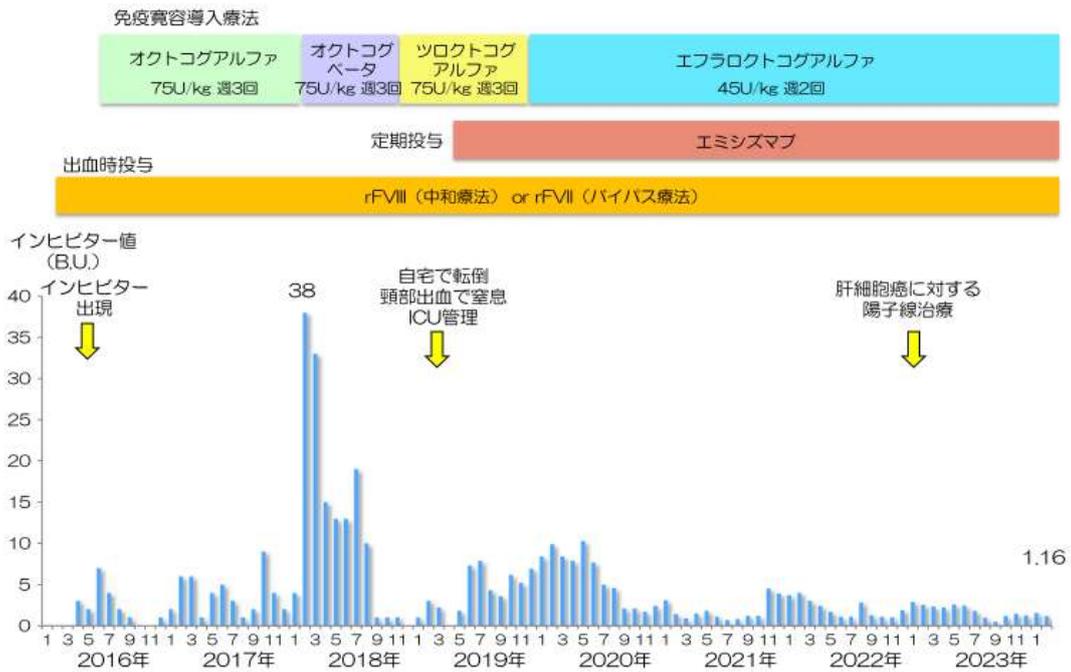
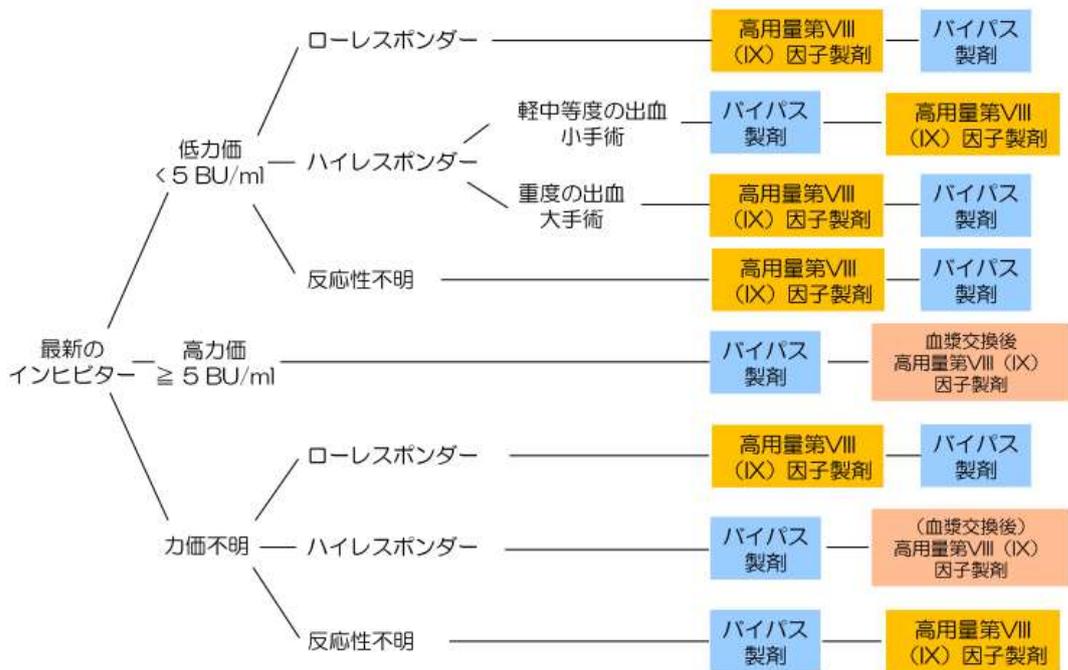


図2 インヒビター値の推移（症例2）



日本血栓止血学会 インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013年 改訂版より

図3 インヒビター保有血友病患者に対する治療製剤選択のアルゴリズム