

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脳死移植に向けた全身管理 (症例 1, 2) と HCC 治療 (症例 1) ②HIV 高度変異株の肝硬変 (Child-Pugh B) HCC への肝移植の検討 (症例 3) と長崎大学での実施, その後のフォローを計画した。症例 1 は栄養運動療法で減量, DAA 治療で SVR 達成, HCC に陽子線治療し脳死待機を継続。HCC 発生が予後規定因子であり慎重に経過観察している。症例 2 はやや腎機能障害はあるものの状態の増悪なく, 外来フォローしている。脳死肝移植待機順位は加点 MELD で上位であり, 近日中の移植実施を計画している。症例 3 は繰り返す HCC 再発から生体肝移植が考慮され, 長崎大学で実施された。ドナー, レシピエントの移植後フォローを変異 HIV と術後免疫抑制療法に注意しながら長崎大学と協力し実施予定である。

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 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 2 項目を実施する

- ① 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 1, 2)
- ② 生体肝移植の検討, 実施, 術後フォロー (症例 3)

B. 研究方法

① HIV/HCV 重複感染による非代償性肝硬変症例(症例 1, 2)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, 病院間の合同チーム体制を構築し, 計画的なサポートを実施する。

② 症例 3 の HCC, HIV, 肝不全の進行を評価し, 生体肝移植の実施と移植後の HIV 治療, 免疫抑制療法を実施する。

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 重複感染による非代償性肝硬変に対する脳死肝移植待機症例

症例 1: 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・栄養療法にて BMI 25 まで減量したが, 膝関節症の悪化, 運動困難から体重増加し, 一時 BMI 42.6 まで増悪した。しかし精神面でのフォローにより再度, 栄養運動療法に取り組み, 最近 1 年で 16kg の減量に成功, 現在 BMI は 31.9 まで改善した。また, 2021 年末より HCV 治療 (Sofosbuvir / Velpatasvir: SFV/VEL) を開始し, SVR を達成している。現在, 肝機能は Child-Pugh A 相当まで改善。2022 年 11 月肝 S3 に 11mm 大の HCC が出現したが, 陽子線治療により再発なし。今後, HCC と肝機能の両面から移植時期の検討が必要である。症例 2: 40 代男性。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年難治性腹水出現。アルブミン、ループ利尿剤、tolvaptan が導入され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。内痔核への硬化剤注入も含めた治療を検討したが、保存的治療により改善し、以後下血無く経過している。2022 年冬 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 (現在は寛解)。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 41 点となり上位待機している。近日中の肝移植の実施が見込まれる。

② 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 3: 60 代男性。肝不全度は Child-Pugh 7 点 (B) MELD 12 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 HCC 出現し RFA、2019 年 9 月肝 S2 に HCC 再発し TACE、同年 11 月 S2 の HCC 再発し重粒子線治療、2020 年 7 月肝 S5/8 に HCC 再発し RFA、

2022 年 11 月肝 S1 に HCC 再発し RFA と頻回の HCC 再発と治療を要した。生体肝移植の可能性について 2022 年 10 月当科紹介。HIV が高度変異株であり、HIV 治療にプリジスタ (Cyp3A 阻害剤) が必須な状況から、術後の免疫抑制剤 (カルシニューリン阻害剤) の使用が難しい状況での肝移植が予想された。2023 年 HIV に対する新薬としてレナパカビルが登場し、これにより安全に肝移植の実施が可能になると考えられた。一方、生体ドナー候補は息子であったが、IgA 血管炎が否定できない既往があり、当院では生体ドナーの適応は満たさないと判断した。セカンドオピニオンで長崎大学病院を受診。臨床経過から生体ドナーとして適格と判断され、2024 年 2 月に後区域グラフトを用いた生体肝移植が実施された。ドナー・レシピエントとも経過良好で近日中に当院に転院予定となっている。転院後は HIV や HCC の再発、拒絶反応、易感染性に注意したフォローを継続する。

#### D. 考察

症例 1 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 症例であった。しかし、精神面のフォローを含め栄養科、移植コーディネーター、血液内科、消化器内科、移植外科によるチーム医療の介入により減量に成功し、サルコペニアになることなく BMI 31 まで改善した。また HCV 治療で SVR 達成し、肝不全の進行無く Child A 相当で QOL も保たれている。今後 HCC の再発を繰り返すようであれば、肝移植の適応になると考えられる。

症例 2 は HIV/HCV 重複症例に対する加齢により、上位待機している。腎機能の低下はあるが肝腎同時移植の適応はなく、安全な肝単独移植の実施に向け準備している。

症例 3 は繰り返す HCC 再発から生体肝移植の実施に至った。長崎大学で実施され、経過良好とのことであるが、比較的高齢であり、十分なりハビリテーションと感染に注意したフォローが必要になる。また HIV の新薬を導入することで、肝移植に至ることができたが、元々 HIV は高度変

異株であることから、HIV再発に注意したフォローが必要である。今後HIVの再燃が見られることがあればプリジスタを含む移植前の投薬内容に戻さざるを得ない可能性もあり、その場合にはカルシニューリン阻害剤の投与が極めて難しくなる。血液内科と連携した綿密なフォローが必要である。またHCC再発防止を目的とした免疫抑制剤の調整(エベロリムスの導入など)も今後必要となると考えられる。

#### E. 結論

HIV/HCV 重複感染肝硬変症例に対し、脳死肝移植待機リストへの登録、上位待機、生体肝移植の検討と術後フォローの計画を実施した。脳死肝移植待機症例は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を実施すべく計画している。

#### 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