

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

令和4年度 総括研究報告書

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

主任研究者 江口 晋（長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授）

研究要旨 2021 年度からの研究課題(肝移植を含めた外科治療に関する研究)の 2 年目である。重複感染者(血友病)における悪性腫瘍等に対する外科診療ガイド作成を進めている。これまで同様重複感染者のうち肝機能悪化した症例の相談を受け、本年度、1 例の脳死肝移植を施行した。またエイズ拠点病院とのインターネットを利用した診察、面談の連携を継続している。これまでの重複感染患者に対する肝移植（脳死、生体）の成績を調査した。国内で脳死 5 例、生体 12 例肝移植成績は 5 年生存率脳死 100%に対して生体 50%と有意に生体肝移植で低下していた。生体肝移植で半年以内に死亡した 4 例の原因是感染症、TMA、HCV 再燃、グラフト不全であった。1 年以上経過した症例で SVR が得られなかつた 3 例中、2 例グラフト不全で亡くなっていたが、抗ウイルス治療にて SVR が得られた症例は全例生存していた。今後の成績向上が期待される。COVID-19 感染拡大の現状でも、救済が必要な患者を的確にタイミングを逸しないように、適切な治療を実行するシステム構築が重要である。

共同研究者

江川 裕人（東京女子医科大学 消化器外科 教授）

江口 英利（大阪大学大学院 消化器外科 教授）

上平 朝子（大阪医療センター 感染症内科 科長）

遠藤 知之（北海道大学病院・血液内科 診療准教授）

玄田 拓哉（順天堂大学医学部付属静岡病院 消化器内科 教授）

嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 部長）

高槻 光寿（琉球大学大学院 消化器・一般外科 教授）

上村 悠（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター）

中尾 一彦（長崎大学大学院 消化器内科 教授）

長谷川 潔（東京大学 大学院医学系研究科 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授）

長谷川 康（慶應義塾大学医学部外科学（一般・消化器）専任講師）

原 哲也（長崎大学大学院 麻酔科 教授）

八橋 弘（長崎医療センター 副院長）

四柳 宏（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野 教授）

A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染者（以下重複感染者）は近年 HIV による関連死は激減、HCV による肝疾患死が問題となっていた。重複感染者は HCV 単独と比較して門脈圧亢進症が強く、急激に肝不全に陥ることが明らかとなり、脳死肝移植登録ポイントのランクアップが認められた。現在までに全国で 5 例脳死肝移植を行い良好な結果を得ている。2019 年 5 月 MELD スコア基準のスコア加点も実施されており、脳死肝移植適応について、重複感染者での MELD スコ

アの妥当性を検証する。また C 型肝硬変に多く合併する肝細胞癌（HCC）について、重複感染者の実態を調査した結果、門脈圧亢進症が軽度な Child-Pugh A でも HCC 発症、以後再発を繰り返している患者も多数存在した。

当該患者は徐々に高齢化しており、様々な悪性腫瘍を発症している。背景として血友病が存在するため、標準的な治療を受けられない可能性がある。我々が行った全国調査（血友病患者に対する肝胆膵外科手術）では、肝切除に関して切除範囲が狭め

られ、積極的な治療が控えられている可能性が示唆された。各ブロック拠点病院と連携、当該患者における悪性腫瘍に対して適切な治療が行われるよう情報提供を行っていく。コロナ禍で重複感染者は受診の頻度が低下、各ブロック拠点病院と連携、オンライン診療、面接の推進を図り肝不全へ陥る前に肝移植適応を診断、適切に対処していく。肝移植の適応基準と周術期の最適・最新プロトコルを確立、ACC 救済医療室と連携し患者情報を共有し、適切なタイミングでの移植医療の提示を行うことを大きな目的とする。また血友病合併の重複感染者に対する適切な外科治療の提供と治療ハンドブック作成は薬害患者救命のために急務であり、独創性も極めて高い。

B. 研究方法

①重複感染者（血友病）における悪性腫瘍等に対する外科診療、治療ガイド作成：重複感染者の高齢化に伴い、肝細胞癌以外の様々な悪性腫瘍の罹患が散見される。血友病という背景疾患のため、標準治療が施行されていない領域も見受けられる（HCC 全国調査より）。そのため同様の疾患でも非感染者との予後より低下していく可能性がある。凝固因子（第 8、9 因子等）が低下する重複感染者（血友病）や一般手術における術中凝固のモニタリングをトロンボエラストグラムにて施行し、ガイドライン作成の一助とする。今後、エイズ拠点病院、四柳班と連携、実態調査を行うとともに、血友病を有する重複感染者に対する外科診療、治療ガイドラインの作成を、本研究班の目標の一つとする。

② HIV/HCV 重複感染者における肝移植周術期プロトコルの改訂：前年度までに脳死肝移植を施行した 3 施設（長崎大学、北海道大学、慶應大学）5 症例については、研究者間での情報交換を密に行い、免疫抑制療法、HIV 治療、HCV 治療に関してほぼ同一のプロトコルで良好な成績を得られた。血友病を伴う末期肝硬変症例では、血小板低値、凝固能低下の状態であるため術中大量出血を来す症例を経験してきた。第 8、第 9 因子補充をモニタリングしなが

ら行っているが、リアルタイムにモニタリングが必要である。今年度、リアルタイムに血液凝固能と凝固因子の測定が可能な Rotem を導入、肝移植におけるモニタリングを行い、術中大量出血を防ぎ、安全に肝移植が行えるようなデータを解析、蓄積していき周術期管理、中、長期管理を含めた適切なプロトコル確立を検討する行う。

③ HIV/HCV 重複感染者における肝細胞癌(HCC)に対する肝移植（脳死、生体）の検討：肝細胞癌に対する肝移植の適応は、その大きさと個数および脈管浸潤の有無で規定されたいわゆるミラノ基準（単発 5 cm、3 個まで最大径 3 cm）が golden standard であり、保険適用の基準にもなっている。2019 年より肝細胞癌の脳死肝移植適応基準は、腫瘍径 5cm、腫瘍個数 5 個、AFP500 以下へ更新された。現在までに本邦での血友病を背景とした症例のデータではなく、重複感染者の HCC 合併例の特徴を明らかにし、従来のミラノ基準を適用するのが妥当か否かを明らかにし、新規基準が必要であれば策定する。研究班で重複感染者の HCC 症例の全国調査を行ったが、門脈圧亢進症が軽度な Child-Pugh A の状態で HCC を発症、再発を繰り返している患者も多数存在していた。脳死肝移植では臓器は公共財産であり他患者との競合があるため、現況のシステムでの配分が適応されるが、生体肝移植では臓器は personal gift と考え諸外国では肝移植適応を広げることが多い。今回、重複感染者の肝予備能 Child -Pugh A の状態に発生した HCC の本邦での生体肝移植適応を検討するため、HIV/HCV 重複感染者の肝細胞癌に対する適切な肝移植時期、腫瘍条件を検討し、生体肝移植ドナー候補の妥当性も含め、その可能性を探求したい。今後、日本肝癌研究会の全国調査での HIV 陽性患者における HCC の治療成績を調査する予定である。

④ エイズ診療拠点病院との連携(オンライン診察、面談の施行・実証研究)：国内最大の拠点病院である国際国立医療研究センター/エイズ治療・研究開発センター（ACC）における「救済医療室」内に『C 型肝炎に対する治療(肝検診・肝移植相談)』

の相談窓口が開設されており(http://kyusai.acc.go.jp/aboutus/hepatitis_c/)、加えてエイズ診療拠点病院で、患者から直接の肝移植に関するコンサルトに対しても、連携して対応していく。研究代表者 江口 晋がACCの診療登録医となっている。現在のコロナ禍状況を鑑み、今後、拠点病院と連携し、オンライン診察・面談を検討し、問題点を抽出する。

⑤ 肝移植適応基準の検証・改訂:これまでの研究に基づき重複感染者における脳死登録ポイントのランクアップを行い、2019年からはMELDスコアへ移行したが、MELDスコア加点の制度を導入した。2023年2月まで6例の脳死肝移植を行い良好な結果を得ることができた。現在、5名の脳死待機患者がいるため、今後症例の蓄積、データ解析を行い、改訂された適応基準が適切であるかを検証、適宜見直し、改訂案を検討する。また、これまで重複感染者に対して施行された肝移植(脳死、生体)症例(17例)の成績を検証する。

⑥ 重複感染者の肝機能検査データの蓄積と解析:長崎大学病院および研究班関連施設加えてブロック拠点病院では、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業『非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究』(藤谷班)と連携し、肝機能検査(血算、凝固能、生化学検査、ICG15分値、アシアロ肝シンチ)、腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II)、腹部造影CT、上部消化管内視鏡検査、等を行い、データを多角的かつ網羅的に集積してきた。今後もこれらのデータの蓄積と解析を継続し、ブロック拠点病院での肝移植適応の判断および患者本人の診療に寄与するべく還元する。今年度、FIB4アプリを導入、全国ブロック拠点病院へ周知、重複感染患者がアクセス、自分で肝硬度を測定し、高値であれば、かかりつけ医へ相談することを促した。また今後、DAA後の肝機能変化、肝発癌調査を開始する予定である。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学倫理委員会に承認を得ておらず、個々の症例からはインフォームドコンセ

トによる同意を書面で得る。得られたデータはすべて匿名化し、情報は長崎大学移植・消化器外科内の管理された特定部署内で管理するとともに個々のデータの秘匿性を保持する。上記は個人が特定されないよう十分に配慮された状態で患者団体や厚生労働省及び関連学会のもと、透明性の高い研究として報告する。

C. 研究結果

①分担研究者と協力し、外科診療ガイド作成へ向け、テーマを決定した。令和4年以降、各テーマに沿って調査(文献調査など)を進め、令和5年外科診療ガイド策定を目指している。

②昨年度、肝機能悪化した重複感染者の相談を受け、慶應大学で脳死肝移植登録を行い、4月脳死肝移植を施行した。しかし、術後早期に悪性リンパ腫を発症し、残念ながら9月死亡された。また大阪医療センターより肝機能低下症例の脳死肝移植登録について相談を受け、現在、脳死肝移植登録を完了した。令和4年度、5名の脳死肝移植待機患者がおられ、各施設にて治療、管理されている。

③肝細胞癌に対する肝移植の検討に関して、生体肝移植の可能性を検討しており、現在、北海道大学にて準備を進めている。また重複感染者におけるHCC合併例に関する全国調査を行った。今まで全国24症例を集積、Child A 15例、Child B 9例、腫瘍最大径 21mm、単発 11例、多発 13例に対して、選択された治療はTACE 11例、RFA 6例、脳死肝移植 1例であった。特に単発 11例に焦点を絞ると、Child A 6例認め、全例TACEもしくはRFAが選択されていた。予後は、3例再発死亡、2例無再発生存、1例不明であった。肝細胞癌に対する重複感染者の調査をまとめ、論文発表を行った。令和4年以降、①での診療ガイド作成へつなげていく予定である。また日本肝癌研究会の全国調査にてHIV陽性者におけるHCC治療成績調査を開始する予定である。

④ACCと連携し、長崎大学で肝移植を行った患者と主治医含め、定期的にオンライン

ンでの面談、診察を継続してきた。前述の大坂医療センターとオンラインで相談を受け、今後の肝移植登録へつなげていく。令和4年以降、肝移植が必要な患者がおられたら、拠点病院と連携し、オンラインでの面談を進めていく。また、肝移植を考慮している北海道大学の患者で肝細胞癌が併発した。肝機能不良であるが、陽子線治療は可能であり、現在、陽子線治療を準備している。

⑤これまで全国で施行された肝移植症例（生体、脳死）について、倫理委員会の承認を得た後、各施設へ調査票を配布した。令和3年12月までにすべての施設から調査票を回収した。脳死肝移植5例、生体肝移植12例であった。年齢は生体35歳（中央値）、脳死48歳と有意に脳死が高齢であった。術前Child-Pugh脳死11点、生体11.5、MELD脳死19、生体22.5と差は認めなかつた。成績は、5年生存率脳死100%に対して、生体50%と有意に生体肝移植で低下していた。生体肝移植症例で半年以内に死亡した症例は4例であり内訳は感染症1、TMA1、グラフト不全1、HCV再燃1であった。1年以上経過した症例でSVRを得られなかつた症例3例中、2例（15か月、50か月）でグラフト不全となっていた。DAAによってSVRを得られた5症例は全員5年生存していた。

⑥令和3年コロナ禍による移動制限のため、全国の重複感染者は、長崎大学への受診が出来なかつた。ブロック拠点病院での肝機能検査を依頼して、肝機能フォローを行つて頂いている。令和4年長崎大学病院にて2名の肝機能検査を再開した。ブロック拠点病院へ周知したFIB4アプリには、これまで251回のアクセスがあり、肝硬度が高値の患者さんはかかりつけ医と相談するようブロック拠点病院へ促した。今後、HCVに対するDAA治療後の肝機能変化について、全国調査を開始した。また悪性腫瘍の発生頻度についても研究の準備を行つてゐる。

D. 考察

2022年12月までに本邦で脳死肝移植

6例、生体肝移植12例がHIV/HCV重複感染者に施行されている。脳死肝移植症例は、1例術後早期悪性リンパ腫を発症、1例5年経過後、脳出血で死亡された。それ以外は全例生存で短期成績は良好であつた。しかし生体肝移植後短期死亡4例認め、生体肝移植症例は5年生存率50%であった。生体肝移植後SVRを得られなかつた症例での成績は悪く、DAAによって近年の症例は長期予後が得られている。近年脳死重複感染症例においてもその有効性が報告されており（Navarro et al. J Antimicrob Chemother. 2017）、今後SVR後も肝予備能が改善しないのか、検討を進める必要がある。そのうえで、重複感染患者は肝機能低下、肝硬変の進行を来しやすいか、全国のブロック拠点病院へFIB4アプリを紹介、患者さんに入力してもらい主治医と連携を密にし、DAAによるSVR後の肝機能変化の調査へつなげていきたい。HCC治療に関して全国調査を行つたが、単発、ChildAという比較的肝機能が保たれている症例に対しても局所療法（TACE, RFA）のみが選択されており、背景に血友病もあるためか、標準手術、治療が施行されていない可能性が示唆された。専門施設での肝胆脾手術は比較的安全に施行されていることが示唆されたが、今後、HIV陽性患者における日本肝癌全国登録を用いた後向き研究を予定している。また、重複感染患者は長期生存が望める時代になつておらず、肝癌以外の悪性腫瘍の罹患も報告されてきている。今後2年間をかけて、血友病症例の悪性腫瘍に対する外科診療ガイドを作成していく予定である。

E. 結論

今後も各研究項目についてデータ収集、解析を行い、発表、報告を行つていく。班研究の進捗を社会に発信していくことを今後も継続していく。

HIVは長期的治療疾患であり、四柳班、藤谷班との連携を十分に行い、肝不全の予防、啓発活動、血友病に対する外科治療の標準化を追求していく。またCOVID-19感染拡大の現状でも救済が必要な方を的確に拾い上げ、必要な治療を行つていくこ

とを継続した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Taura K, Shimamura T, Akamatsu N, Umeshita K, Fujiyoshi M, Abe H, Morita S, Uemoto S, Eguchi S, Furukawa H, Takada Y, Egawa H, Ohdan H, Hatano E, the Japanese Liver Transplantation Society. No Impact of Donor Sex on the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences.* 2022;29(5):570-584.
- 2) Eguchi S, Hidaka M, Hara T, Matsushima H, Soyama A. Liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocellular carcinoma: Most recent updates in the literature. *Annals of Gastroenter Surgery.* 2022;6(5):616-622.
- 3) Takemura Y, Shinoda M, Takemura R, Hasegawa Y, Yamada Y, Obara H, Kitago M, Sakamoto S, Kasahara M, Umehita K, Eguchi S, Ohdan H, Egawa H, Kitagawa K. Development of a risk score model for 1-year graft loss after adult deceased donor liver transplantation in Japan based on a 20-year nationwide cohort. *Annals of Gastroenter Surgery.* 2022; 6(5): 712-725.
- 4) 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.* 2022.
- 5) Hamada T, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Imamura H, Matsushima H, Tanaka T, Adachi T, Kanetaka K, Eguchi S. Management of Spontaneous Portosystemic Shunts in 231 Patients Who Underwent Living Donor Liver

Transplantation: A Retrospective Study from a Single Center in Nagasaki, Japan. *Ann Transplant.* 2022;27.

- 6) Nakamura Y, Miyaaki H, Miuma S, Akazawa Y, Fukushima M, Sasaki R, Haraguchi M, Soyama A, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K. Automated fibrosis phenotyping of liver tissue from non-tumor lesions of patients with and without hepatocellular carcinoma after liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int.* 2022; 16(3):555-561.
- 7) Soubrane O, Eguchi S, Uemoto S, Kwon CHD, Wakabayashi G, Han HS, Kim KH, Troisi RI, Cherqui D, Rotellar F, Cauchy F, Soyama A, Ogiso S, Choi GS, Takahara T, Cho JY, Cho HD, Vanlander A, Pittau G, Scatton O, Pardo F, Baker T. Minimally Invasive Donor Hepatectomy for Adult Living Donor Liver Transplantation: An International, Multi-Institutional Evaluation of Safety, Efficacy and Early Outcomes. *Ann Surg.* 2022; 275(1): 166-174.

- 8) Hanada M, Hidaka M, Soyama A, Tanaka T, Hara T, Matsushima H, Haraguchi M, Kitamura M, Sekino M, Oikawa M, Nagura H, Takeuchi R, Sato S, Takahata H, Eguchi S, Kozu R. Association between hospital acquired disability and post-discharge mortality in patients after living donor liver transplantation. *BMC Surg.* 2022; 22(1):445.

2. 学会発表 なし

G. 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