

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 重複感染患者の肝移植適応に関する研究」  
～脳死肝移植に向けた適応症例の検討と今後の課題～

研究分担者 江口 英利 大阪大学大学院 消化器外科 教授

研究要旨 HIV/HCV 重複感染患者は、HCV 単独感染患者などに比較して急速に肝線維化が進行する可能性があると考えられている。また HCV 排除後も肝細胞癌の発癌リスクは残ると考えられている。今回、HIV/HCV 重複感染患者について、C 型肝炎に対する抗ウイルス治療にて SVR を達成した症例の肝機能の推移、肝細胞癌合併症例の再発を含む治療経過の推移について検討し、脳死肝移植に向けた適応症例の検討を行った。さらに脳死肝移植施行例における術後経過についても検討した。

共同研究者

白阪琢磨、上平朝子、西田恭治（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）

阪森亮太郎（国立病院機構大阪医療センター 消化器内科）

野田剛広（大阪大学大学院 消化器外科・大阪大学医学部附属病院手術部 講師）

A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染患者は、比較的肝機能は保たれているが、HCV 単独感染患者などに比して肝線維化の進行が早い症例が多く、肝硬変から肝不全に至る場合がある。また最近の直接作用型抗ウイルス治療剤（direct acting antiviral : DAA）の進歩により大部分の C 型肝炎症例でウイルス排除が可能となったが、HCV 排除後も発癌のリスクは残るとされている。このような症例に対する治療として肝移植を考慮する必要があるが、現時点ではその適応および至適時期については一定の見解が得られていない。

今回、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者について、HCV 治療後の肝機能の推移および HCC (hepatocellular carcinoma) 合併症例の治療経過を評価し、今後の課題について検討を行った。また脳死肝移植施行例における術後経過についても検討を行った。

B. 研究方法

大阪医療センターに通院歴のある血液製剤による HIV/HCV 重複感染症例 9 例を対象とし、HCV 治療後の肝機能と肝線維化の推移、および HCC 合併症例の治療経過について評

価を行った。また脳死肝移植を施行した 1 例の術後経過についても検討を行った。

C. 研究結果

今回評価を行った 9 症例は全例男性で、年齢の中央値は 49 (47-61) 歳、血友病 A/B がそれぞれ 7/2 例で、HCV genotype は Group1/1b/3a/不明が 3/2/3/1 例であった。HCV については抗ウイルス治療により全例 SVR が得られており、現在の肝機能としては T-Bil 1.2 (0.4-2.1) (mg/dl)、Alb 4.3 (3.5-4.6) (g/dl)、PT 77 (64-93)% で、Child-Pugh 分類としては、A が 7 例 (5 点:6 例、6 点:1 例)、B が 1 例 (7 点:1 例) であった。9 例中 1 例は、2023 年に急速な肝機能の悪化や脳出血などにより 2023 年 10 月に現病死に至った。また 1 例は、2024 年 10 月に脳死肝移植の実施となった。

FibroScan を用いて肝線維化の評価を施行した症例の測定値は 11.5 KPa と軽度高値を示しており、見かけ上の肝機能に比して、肝線維化が進行している可能性が示唆された。これまで肝生検を施行した 2 例は Child-Pugh A の症例ながら組織学的には F4 と診断されている。また 9 例中 5 例で、脾

臓摘出、BRTO などの食道静脈瘤に対する治療歴があり、肝線維化と門脈圧亢進症の存在が示唆された。

9 例の肝機能の推移を表 1 に示す。肝機能は、T-Bil はおおむね変化を認めないが、Alb 値や PT 値は昨年と比較して増加しており、また Child-Pugh C の症例は原病死となり、Child-Pugh B の症例は、脳死肝移植に実施に至ったことを反映していると思われる。

表 1 HIV/HCV 重複感染者 9 例の肝機能の推移

	R2	R3	R4	R5	R6
T-Bil(mg/dl)	1.2	1.3	1.4	1.3	1.2
Alb(g/dl)	4.1	4.1	4.1	3.9	4.3
PT(%)	80	82	87	74	77
Child-Pugh (A/B/C)	7/2/0	8/1/0	8/1/0	6/2/1	7/1/0
FibroScan(Kpa)	9	9	12.5	10	11.5
R5 に 1 例原病死、R6 に 1 例脳死肝移植実施					

上記 9 例のうち、HCC の合併症例は 3 例 (33.3%) で、初回治療時の年齢の中央値は 41 (40-43) 歳と比較的若年で発症をしていた。治療としては 1 例に腹腔鏡下肝切除を、残る 2 例に RFA を施行し、そのうち 2 例 (手術および RFA 症例 1 例ずつ) に HCC の再発を認めた。再発時期は初回治療後、それぞれ 20 ヶ月、40 ヶ月で、再発後の治療としては 2 例とも RFA を施行した。現在は 3 症例ともに無再発生存中であるが、肝機能低下 (Child-Pugh B : 8 点) を認めた症例については脳死肝移植登録を行っている。

#### D. 脳死肝移植の実施例について

上記 9 例中 1 例が、2024 年 10 月に脳死肝移植を施行された。併存する肺高血圧のため、移植前にエンドセリン受容体拮抗薬による治療、および ICU にて NO 療法を施行後、人工呼吸器からの離脱を経て、病棟に帰室となった。肺高血圧については、脳死肝移植後の心臓超音波検査による評価では、肺高血圧症は改善していた。術後 51 日目に自宅退院され、現在は肝機能も正常化し、社会復帰をしている。

#### E. 考察

2019 年 5 月における肝移植希望者 (レシピエント) 選択基準の改正により、HIV/HCV 共感染患者は、①肝硬変 Child-Pugh スコア 7 点以上 (HCV 単独感染で 10 点以上相当) で申請を行い、登録時 MELD スコア 16 点相当とする。登録後は 6 ヶ月毎に 2 点の加算とする。②Child-Pugh スコア 10 点以上の症例 (従来 of 医学的緊急度 8 点相当) は、

その MELD 中央値 27 点で登録とする。上記同様、登録後は 6 ヶ月毎に 2 点の加算となることに定められた。本邦における脳死肝移植数は、2010 年 7 月に臓器移植改正法が施行されて以降、年々増加傾向にあるが、ドナー不足は未だに深刻な問題である。

また近年の新型コロナウイルス感染症拡大の影響により、脳死肝移植件数は 2019 年の 87 件/年をピークに、その後は減少している。

HIV/HCV 重複感染患者は、比較的肝機能は保たれているが、HCV 単独感染患者などに比して肝線維化の進行が早い症例が多いとされている。本研究においても 9 例中 1 例が、肝機能の悪化や脳出血などにより現病死に至った。肝機能悪化時に肝移植を考慮されたが、脳出血のため移植に至らなかった。HIV/HCV 重複感染患者においては、急速な肝機能の悪化を来すことがありうることを念頭の置く必要があると思われる。

HIV/HCV 重複感染者では肝硬変とともに HCC の合併が予後を大きく左右するとされている。DAA 併用療法後 SVR であっても早期に発癌する症例の報告もあり慎重な経過観察が必要である。本研究の 9 例における HCC の合併例は 3 例であり、いずれの症例も根治的治療を受け、現在無再発生存中である。今後も定期的スクリーニングが HCC の早期発見・早期治療において重要と考え

られた。

本邦における HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植は、初期は生体肝移植の実施が多かったが、近年では脳死肝移植の臓器幹旋ルールに特別加算措置が講じられ、MELD の周期加点が実施されるようになった。そのため、近年では脳死肝移植の実施例が増加してきている。血友病合併症例では、十分な凝固因子補充計画とインヒビターの有無の確認、術中の凝固モニタリングなどの周術期管理を要する。また移植後には、日和見感染に注意を要する一方で、拒絶反応のリスクも高いとされ、その外来管理にも慎重に経過観察する必要がある。今回 9 例中 1 例に脳死肝移植の施行に至った。移植前に肺高血圧症を認めため、エンドセリン受容体拮抗薬などの加療を要したが、肺高血圧症も改善し、移植を実施することが可能であった。HIV/HCV 重複感染者における肺高血圧症は稀であり、今後の症例の蓄積が重要と考えられた。

#### E. 結論

HIV/HCV 重複感染患者において、C 型肝炎に対する抗ウイルス治療にて SVR 達成後の肝機能は比較的維持されていた。また SVR であっても、急速に肝機能の悪化や早期に発癌する症例の報告もあることから、肝機能のモニタリングおよび肝発癌/再発の早期発見と適切な治療が極めて重要である。1 例脳死肝移植の実施に至り、肝機能の回復および社会復帰をされている。肝移植の適応と至適時期については今後更なる検証が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

外国語論文

- 1) Toya K, Noda T, Eguchi H, et al. Application of a laparoscopic device for cell-derived sheet transplantation on the liver in a porcine model. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2024

Aug;33(4):245-251.

- 2) Nogimori T, Noda T, Eguchi H, et al. Humoral and cellular immune responses to COVID-19 mRNA vaccines in immunosuppressed liver transplant recipients. *Commun Med.* 2024 Feb 26;4(1):30.
- 3) Hokkoku D, Noda T, Eguchi H, et al. Case Report: A Rare Case of Pulmonary Nocardiosis Caused by *Nocardia pseudobrasiliensis* After Liver Transplantation Transplant Proc. 2024 Jun;56(5):1200-1204.
- 4) Sasaki K, Noda T, Eguchi H, et al. Successful endovascular embolization of the common hepatic artery for pseudoaneurysm associated with pancreatic fistula after liver transplantation: a case report. *Surg Case Rep.* 2023 Aug 10;9(1):143.
- 5) Sasaki K, Noda T, Eguchi H, et al. Rituximab administration one week before ABO-incompatible liver transplantation due to drug-induced acute liver failure with hepatic coma: a case report. *Clin J Gastroenterol.* 2023 Oct;16(5):709-714.
- 6) Kubo M, Noda T, Eguchi H, et al. Long-Term Feasibility of Rescue Reconstruction for Isolated Bile Ducts With Using Cystic Duct in Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2023 Sep;55(7):1611-1617.
- 7) Matoba D, Noda T, Eguchi H, et al. Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes of Living Donor Liver Transplantation for Patients with a High Model for End-Stage Liver Disease Score. *Transplant Proc.* 2023 May;55(4):893-897.
- 8) Toya K, Noda T, Eguchi H, et al. Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Cell Sheet Transplantation for Liver Regeneration in Liver Failure. *Transplantation.* 2023 Aug 1;107(8):e190-e200.
- 9) Sato H, Noda T, Eguchi H, et al. Pure Laparoscopic Donor Left

- Hepatectomy Reduces Postoperative Analgesic Use and Pain Scale. *Transplant Proc.* 2023 May;55(4):867-871.
- 10) Fang W, Gotoh K, Noda T, Eguchi H, et al. Short- and Long-Term Impacts of Overweight Status on Outcomes Among Living Liver Donors. *Transplant Proc.* 2022 Apr;54(3):690-695.
  - 11) Fang W, Noda M, Noda T, Eguchi H, et al. Fatty liver disease in living liver donors: a single-institute experience of 220 donors. *Transpl Int.* 2021 Nov;34(11):2238-2246.
  - 12) Kubo M, Gotoh K, Noda T, Eguchi H. Modified Cavoportal Hemitransposition for Severe Portal Vein Thrombosis Contributed to Long-term Survival After Deceased Donor Liver Transplantation- Insight Into Portal Modulation for Improving Survival: A Case Report. *Transplant Proc.* 2021 Oct;53(8):2580-2587.
  - 13) Hanaki T, Noda T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Successful Liver Transplantation for Liver Failure With Erythropoietic Protoporphyrinemia by Covering the Operating Theater Lights With Polyimide Film: A Case Report. *Transplant Proc.* 2020 Mar; 52:625-629.
  - 14) Matsumoto K, Noda T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Atrophy of the Rectus Abdominis After Left-Side Donor Hepatectomy: Comparison of Upper Abdominal Midline vs Mercedes Incision. *Transplant Proc.* 2019 Jun;51(5):1496-1501.
  - 15) Fukuda Y, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Clinical impact of preoperative sarcopenia on the postoperative outcomes after pancreas transplantation. *World J Surg.* 2018 Oct; 42(10):3364-3371.
  - 16) Fukuda Y, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Layer-by-layer cell coating technique using extracellular matrix facilitates rapid fabrication and function of pancreatic  $\beta$ -cell spheroids. *Biomaterials.* 2018 Apr;160:82-91
  - 17) Kubo M, Eguchi H, Gotoh K, et al. Magnetic compression anastomosis for the complete dehiscence of hepaticojejunostomy in a patient after living-donor liver transplantation. *Surg Case Rep.* 2018 Aug 15;4(1):
  - 18) Okumura Y, Noda T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Short- and Long-term Outcomes of De Novo Liver Transplant Patients Treated With Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus. *Transplant Direct.* 2017 Aug 23 ;3(9)
  - 19) Sasaki K, Asaoka T, Eguchi H, Gotoh K, et al. Construction of three-dimensional vascularized functional human liver tissue using a layer-by-layer cell coating technique. *Biomaterials.* 2017 Jul; 133:263-274.
  - 20) Okubo K, Eguchi H, Asaoka T, et al. Identification of novel and noninvasive biomarkers of acute cellular rejection after liver transplantation by protein microarray. *Transplant Direct* 2016 Nov 18; 2(12)
  - 21) Marubashi S, Nagano H, Eguchi H, et al. Minimum graft size calculated from pre-operative recipient status in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016 May; 22(5):599-606.
- 日本語論文
- 1) 富丸慶人, 野田剛広, 江口英利. 肝移植後の感染症. *臨床外科* 2022;77(13):1483-1487.
  - 2) 後藤邦仁, 小林省吾, 江口英利. 急性肝不全に対する肝移植医療の現状と課

- 題. 日本消化器病学会雑誌. 日本消化器病学会雑誌 2020;117(9):772-778.
- 3) 浅岡忠史, 江口英利, 他. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のベストプラクティス. 24-29, 2018.
2. 学会発表  
国内学会
- 1) 野田剛広, 小林省吾, 江口英利, 他. 当科における生体肝移植レシピエント手術手技の工夫 第 42 回日本肝移植学会学術集会 2024/6 (東京)
- 2) 野田剛広, 小林省吾, 江口英利, 他. 腹腔鏡下生体肝ドナーグラフト採取術の定型化における工夫 第 79 回日本消化器外科学会総会 2024/7 (下関)
- 3) 野田剛広, 小林省吾, 江口英利, 他. 腹腔鏡下生体肝ドナーグラフト採取術の手術手技 第 37 回日本内視鏡外科学会総会 2024/12 (福岡)
- 4) 富丸慶人, 江口英利, 他. 肝切除後肝不全予防法を目的とした脂肪由来幹細胞を用いた肝再生医療の開発 第 28 回日本肝臓学会大会 2024/10 (神戸)
- 5) 佐々木一樹, 野田剛広, 江口英利, 他. The prognostic value of preoperative antitumor therapy in HCC liver transplantation 第 36 回日本肝胆膵外科学会総会 2024/6 (広島)
- 6) 佐々木一樹, 野田剛広, 江口英利, 他. 肝移植におけるステロイドフリー免疫抑制療法の有用性 第 42 回日本肝移植学会学術集会 2024/6 (東京)
- 7) 佐々木一樹, 野田剛広, 江口英利, 他. 肝移植後、長期生存例における課題 第 60 回日本移植学会総会 2024/9 (長崎)
- 8) 佐々木一樹, 野田剛広, 江口英利, 他. Child-Pugh B HCC に対する肝移植手術の適応に関する検討 第 79 回日本消化器外科学会総会 2024/7 (下関)
- 9) 青山修宇, 野田剛広, 江口英利, 他. Intervention and Outcomes for Living Donor Liver Transplant Donor Candidates with Steatotic Liver 第 36 回日本肝胆膵外科学会総会 2024/6 (広島)
- 10) 青山修宇, 野田剛広, 江口英利, 他. 成人生体肝移植術後長期生存例における死因についての検討 第 60 回日本移植学会総会 2024/9 (長崎)
- 11) 的羽大二朗, 野田剛広, 江口英利, 他. 生体肝移植における左葉尾状葉グラフトの尾状葉体積の推移についての検討 第 79 回日本消化器外科学会総会 2024/7 (下関)
- 12) 田口大輔, 野田剛広, 江口英利, 他. 当院における肝移植後のエベロリムス投与症例の検討 第 124 回日本外科学会定期学術集会 2023/4 (名古屋)
- 13) 田口大輔, 野田剛広, 江口英利, 他. DSA と肝移植後成績に関する検討 第 79 回日本消化器外科学会総会 2024/7 (下関)
- 14) BOONYANIWAS THANAPONG, 野田剛広, 江口英利, 他. 肝移植後腎機能障害のリスク因子の検討 第 60 回日本移植学会総会 2024/9 (長崎)
- 国際学会
- 1) Sasaki K, Noda T, Eguchi H, et al. The short- and long-term outcomes of steroid-free regimen in liver transplantation TTS 2024 Congress 2024/9 (イスタンブール)
- 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