

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 重複感染者の脳死肝移植待機中のフォローと

生体肝移植後の経過報告

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脳死肝移植に向けた準備と定期フォロー(症例 1, 2) ②HIV 高度変異株の HCC 合併肝硬変 (Child-Pugh B) (症例 3) に対する長崎大学での肝移植実施後のフォローを実施した。症例 1 は栄養運動療法で減量, DAA 治療による HCV の SVR 達成, HCC に陽子線治療を実施した。今後は HCC 再発が予後因子であり慎重に経過観察している。症例 2 は 2024 年 4 月の脳死下臓器斡旋の際に肺高血圧症が判明。肺高血圧の治療を継続し, 脳死肝移植実施可能な水準への改善を試みている。症例 3 は繰り返す HCC 再発に対し, 長崎大学で生体肝移植を実施した。術後胆管狭窄, 胆管炎を繰り返し, 長崎大学と連携し治療を継続している。変異 HIV 再発に注意しつつ, ドナーの術後フォローも併施している。

共同研究者

遠藤 知之 (北海道大学病院 血液内科 診療准教授)

後藤 了一 (北海道大学病院 消化器外科 I 講師)

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 脳死肝移植の適応評価, 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 の生体肝移植後の HIV 治療, 免疫抑制療法, 術後合併症への対応を長崎大学と連携して実施する。

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し脳死肝移植待機中の症例

症例 1 は 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。登録時の画像評価にて脾動脈瘤 (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困難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, 膝関節症が悪化し, 一時 BMI 42.6 まで体重増加した。精神面のフォローを継続し, 再び栄養運動療法に取り組むことで, 最近 1 年で約 10kg の減量に成功し, 現在 BMI 30.4 まで改善した。また, 2021 年末より HCV 治療 (Sofosbuvir / Velpatasvir: SFV/VEL)を開始し, 投与 2 週で HCV-RNA が

陰性化、肝機能も Child-Pugh A 相当まで改善した。しかし、2022 年 11 月肝 S3 に 11mm 大の HCC が出現した。同部位への陽子線治療を実施し、現在再発所見は無い。今後 HCC 再発時には移植の時期を含めた検討が必要である。

症例 2 は 40 代男性の HIV/HCV 重複症例。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/RBV 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 年難治性腹水にアルブミン+ループ利尿剤、tolvaptan を導入し、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た。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が、寛解した。脳死肝移植待機順位は、HIV-HCV 重複症例による加点 MELD で上位待機し、2024 年 4 月脳死下臓器提供の機会があった。その際の術前心 US で肺高血圧が疑われ、右心カテーテルで平均肺動脈圧 41 mmHg の門脈圧亢進性肺高血圧症と診断された。平均肺動脈圧 35-45mmHg

は中程度の肺高血圧症に分類され、肝移植時の致死率は 50% 以上とされている (Swanson KL, Am J Transplant 2008)。脳死肝移植の実施は中止となり、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬による治療を旭川医大で開始した。2024 年 9 月同院の右心カテーテル検査では平均肺動脈圧 30mmHg への改善がみられた。待機リストでの待機 active とするため、移植適応の再評価を実施し、食道静脈瘤の治療、腫瘍マーカー(CEA 上昇)に対する精査等に加え、当院にて右心カテーテルを再検した (2025 年 2 月)。この検査で平均肺動脈圧が 35 mmHg とコントロール十分でなく、追加治療が必要な状況と判断した。今後旭川医大 消化器内科、循環器内科、HIV コーディネーター、北大病院 HIV コーディネーター、移植コーディネーターと連携し、肺高血圧の治療、肝不全診療を継続する。

② HIV/HCV 重複感染 HCC 合併代償性肝硬変症例に対する生体肝移植後フォロー
症例 3 は 60 代男性の HIV/HCV 重複症例。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 HAART 治療導入、2002 年食道静脈瘤指摘、同年 HCV-RNA 陰性となり、HCV は自然排除された。しかし、2012 年肝 S3 に HCC 出現し RFA 治療、2019 年 9 月肝 S2 に HCC 再発し TACE 治療、同年 11 月 S2 に HCC 再発し重粒子線療法、2020 年 7 月肝 S5/8 に HCC 再発し RFA 治療、2022 年 11 月肝 S1 に HCC 再発し RFA 治療と頻回の HCC 再発、治療を繰り返した。HCC のコントロール困難となる可能性を考慮し、生体肝移植の可能性について 2022 年 10 月当科紹介となったが、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拒絶反応制御に重要な免疫抑制剤である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、これに切り替えることで安全な肝移植の実施が可能となると考えら

れた。当初北大病院での生体肝移植を計画したが、ドナー候補の息子に1年以内のIgA血管炎疑いの既往があり、北大病院では生体ドナーの適応を満たさないと判断した。その後の経過で血管炎疑いの臨床イベント無く経過し、長崎大学で生体肝移植が実施可能と判断された。2024年2月に後区域グラフトを用いた生体肝移植を長崎大学にて実施した。同年4月に当院転院し、経過観察していたが、7月胆管再建部の狭窄に起因すると思われる胆管炎を発症し、抗生剤治療、経皮経肝胆道ドレナージを要した。8月長崎大学に転院に治療を継続し、以後当院と連携し治療を継続している。HIVは良好にコントロールされている。

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であった。しかし、精神面のフォローを含めた栄養科、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、肝不全進行無く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、早期の肝移植が必要になると考えられる。

症例2はHIV/HCV重複症例に対する加点により、上位待機していたが、中程度の門脈圧亢進症性肺高血圧症と診断され、周術期の死亡リスクが高いことから治療介入による改善後の肝移植実施が望ましいと判断した。門脈圧亢進症性肺高血圧は通常無症候性に進行し、2-3ヶ月の経過で発症するとされる(Colle IO, Hepatology 2003)。肺高血圧症の合併は肝移植の成績と密接に関係しており、特に平均肺高血圧35 mmHg以上の中程度の門脈圧亢進症性肺高血圧は50%以上の周術期致死率が報告されていることから、治療により35 mmHg未満にコントロールすることが望まれる(Krowka MJ, Liver Transpl 2000)。本症例ではホスホジ

エステラーゼ5阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬による治療介入により改善が得られたが、再検の右心カテーテルでは再増悪が観察され、肝移植手術のリスクが高いと判断した。旭川医大循環器内科と連携しつつ治療介入が必要になるが、薬剤の副作用等もあり本人の継続治療に対する十分な理解が必要となっている。現状、肺高血圧症による症状が無いことから、服薬コンプライアンスに注意した緊密なフォローが必要である。

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。胆管合併症から敗血症をきたすリスクがあること、比較的高齢であることから、筋力維持に注意した栄養・運動療法によるフォローが求められる。またHIV新薬の導入により、肝移植を実施し得たが、元々高度変異株のHIVであり、HIV再発への注意が必要である。またHCC再発に注意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、脳死肝移植待機中フォロー、生体肝移植術後フォローを実施した。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待機している。適時かつ安全な肝移植の実施に向け、適切なフォローの継続が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 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