

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）

分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究

血液製剤による HIV/HCV 重複感染症患者の肝移植適応に関する研究

研究分担者 長谷川 潔 東京大学医学部附属病院 教授

研究協力者 赤松 延久 東京大学医学部附属病院 准教授

研究協力者 高橋 龍玄 東京大学医学部附属病院 助教

研究要旨: 血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して 2004 年までの生体肝移植 6 例と、新規免疫抑制剤プロトコルを導入した 2013 年からの 2 症例の長期経過を報告する。また、術後門脈が狭窄した時の治療を解析し、肝移植時の肝静脈再建のための人工血管とドナー手術の安全性向上のための人工知能を用いた肝シミュレーションを開発した。

A. 研究目的

血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対する肝移植の免疫抑制療法と抗ウイルス療法を含む周術期管理は定まったコンセンサスがない。2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全に対して生体肝移植を施行した 6 例と、2013 年より新規免疫抑制剤プロトコルを導入し抗 CD25 モノクローナル抗体薬を生体肝移植に応用した 2 症例について、その後の長期経過を報告する。また、生体肝移植後の肝静脈閉塞に対する金属ステントの治療効果を解析し、さらに肝移植手術時の肝静脈再建のための人工血管を開発した。

B. 研究方法

2004 年までに血友病 HCV/HIV 重複感染肝不全 6 例に対して生体肝移植を施行した（従来群）。免疫抑制療法はステロイドとタクロリムスの 2 剤併用療法を行った。その後、2013 年からの 2 例に対しては（新規プロトコル群）、ステロイドと抗 CD25 モノクローナル抗体 2 剤による免疫抑制療法を施行し、術後早期に低用量のタクロリムスを開始した。従来群、新規プロトコル群共に術前 CD4 陽性 T 細胞は $200/\text{mm}^3$ 以上を適応とした。周術期は日

本血栓止血学会のガイドラインをもとに各因子の活性 120%を維持するように補充した。術後は ART（抗レトロウイルス療法）を一時的に中止し、肝機能の正常化した早期に ART を再開した後、HCV に対しインターフェロンとリバビリン療法（従来群）または DAA（直接作用型抗ウイルス剤）治療を行った（新規プロトコル群）。

また、移植グラフト肝の移植後肝静脈狭窄に対する血管内金属ステント留置の治療成績を解析し、また肝静脈再建のための人工血管を開発した。

（倫理面への配慮）

患者と御家族に対し病状や治療について十分な説明をした上に、インフォームド・コンセントを取得した。

動物実験に関しては院内の動物実験倫理委員会に申請承認され施行した。

C. 研究結果

全 8 例が男性（年齢中央値 35 歳、範囲 28 から 50 歳）で、血友病 A は 5 例、血

友病 B は 3 例であった。7 例が右肝グラフト、1 例は左肝グラフトであった。従来群の 6 症例の内 4 例 67% で計 6 回の急性拒絶反応を認めステロイドによる治療を行った。術後半年以内にサイトメガロウイルス腸炎で 1 例、C 型急性肝炎肝不全で 1 例を失った。さらに術後 4 年に C 型肝炎肝硬変肝不全でさらに 1 例失い 5 年生存率は 50% であった。肝不全を来した 3 例は血友病に対し血液凝固因子補充の再開を要した。新規プロトコル群の 2 例は術後拒絶反応来たすことなく、早期に ART を再開、続いて DAA 治療を施行し、HCV の持続的ウイルス陰性化を達成した。

新規プロトコル群症例 1: 免疫抑制療法は、術後第 1 日と術後第 4 病日に basiliximab をそれぞれ 20mg 投与しステロイドを併用した。術後第 8 日に tacrolimus の投与を血中トラフ濃度 8 から 10 ng/ml を目標として開始した。術後第 6 病日より HIV に対し術前と同じ raltegravir 800 mg/日、lamivudine 300 mg/日、abacavir 600 mg/日、etravirine 400 mg/日を開始した。拒絶反応は認めず、経過良好で術後第 43 病日に退院した。HCV に対しては術後第 28 病日にペグインターフェロン、リバビリン療法を開始したが、その後 HCV-RNA 量は減少しなかった。12 か月後に直接作用型の daclatasvir と anunaprevir に変更し、その後 HCV は検出感度以下となり SVR を達成した。同時に薬物相互作用を考慮して抗レトロウイルス療法の etravirine から tenofovir に変更した。血液凝固因子補充は術後約 1 週間で中止した後、今まで再開を要していない。術後 10.5 年の現在、

外来通院中である。

新規プロトコル群の症例 2: 術後の免疫抑制療法は症例 1 と同様に管理し、Tacrolimus は術後第 6 病日より開始した。術後第 7 病日から HIV に対して術前と同じ raltegravir 800 mg/日、tenofovir 300 mg/日、emtricitabine 200 mg/日を再開した。術後第 12 病日にカテーテル関連血流感染を発症したが抗生物質の投与で軽快した。拒絶反応は認めず術後第 38 日に退院した。術後第 45 病日、HCV に対しペグインターフェロン、リバビリン療法を開始し、7 か月後に HCV-RNA は検出感度以下となったが、HCV は再発した。その後 sofosbuvir および ledipasvir を開始し SVR を達成した。血液凝固因子補充は術後約 1 週間で中止した後、今まで再開を要していない。術後 11.7 年の現在、外来通院中である。なお、従来群と新規プロトコル群の生存率に差は認めない。(Log-rank、 $p = 0.170$)

一方、肝移植後の肝静脈狭窄 16 例に対する血管内治療: 経カテーテル的的金属ステント留置は、合併症なく全例で成功しており、良好な血流改善が得られた (1)。

また、生体適合性の高いシルクフィブロインによる人工血管を開発し中型動物の後大静脈に移植し良好な開存率を確認した(2)。さらに、正常ヒト真皮線維芽細胞またはブタ線維芽細胞スフェノイドを用いて 3D バイオプリンターで作製した人工血管も開発し、それぞれラット下大静脈およびブタ頸静脈に移植し、良好な開存率が確認された(3)。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染患者における肝移

植について、術後長期にわたって、HIV の治療経過およびHCVに対し直接作用型抗ウイルス薬を投与しウイルス学的著効を獲得したその後の経過の報告は少ない。本新規プロトコル 2 症例は、その後さらに 9 年経過した現在も、共に HCV の SVR と HIV の検出感度以下を維持している。

一方、移植後肝静脈狭窄に対する経カテーテル的な金属ステント留置術は、低侵襲・安全かつ有効な手段であった(1)。生体適合性の高いシルクフィブロインによる人工血管は、人工血管壁の構造強化によりより高い開存率が確認された (2)。さらに、線維芽細胞と 3D バイオプリンターで作製した人工血管の開発も進めることで、従来は入手方法が限局されていた血管グラフトの候補となり得、臓器移植や血管再建を伴う肝胆膵外科手術の安全性を高める可能性がある(3)。

これらのことは HIV/HCV 重複感染症患者の肝移植医療に寄与することが期待される。

E. 結論

血友病 HCV/HIV 重複感染患者に対する抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた新規免疫抑制療法と周術期 ART と DAA による抗ウイルス療法は有効である可能性がある。新規プロトコル群施行 2 例共に、長期生存が得られ HCV の再発を来していない。今後、さらなる肝血流を改善する研究や、安全な人工血管の開発が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagata R, Akamatsu N, Shibata E, Takao H, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Tamura S, Abe O, Hasegawa K. Metallic Stents for Hepatic Venous Outflow Obstruction After Living-Donor Liver Transplantation and their Therapeutic Effects. *Transplant Proc.* 2024 Jan-Feb;56(1):125-134.

2. Fukuda K, Kaneko J, Kiritani S, Sawa Y, Morito M, Tanaka M, Ushiku T, Cheng CJ, Tanaka T, Tanaka R, Asakura T, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Hasegawa K. Thick silk fibroin vascular graft: A promising tissue-engineered scaffold material for abdominal vein grafts in middle-sized mammals. *Int J Artif Organs.* 2024 Mar;47(3):190-197.

3. Hayasaka M, Kokudo T, Kaneko J, Chiyoda T, Nakamura A, Itoh M, Endo K, Nakayama K, Hasegawa K. Three-Dimensional Bio-Printed Tubular Tissue Using Dermal Fibroblast Cells as a New Tissue-Engineered Vascular Graft for Venous Replacement. *ASAIO J.* 2024 Nov 1;70(11):1008-1014.

2. 学会発表

4. 肝胆膵外科領域における静脈再建に特化した Silk Fibroin 人工血管の開発。金子 順一，日本消化器外科学会総会。2024/07 巻：79 回 ページ：1947

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし