

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）
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外科治療の標準化に関する研究

研究代表者 江口 晋 長崎大学 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科学 教授

研究要旨

令和6年度においては、令和5年度までに前指定研究班で作成した「血友病・HIV/HCV重複感染患者に対する外科診療ガイド2024」の有用性をHIV診療ブロック拠点病院で検証することを計画した。肝移植については、2025年3月までに計7例の脳死肝移植を行い、良好に経過している。

研究分担者

江口 英利	大阪大学大学院 消化器外科 教授
上平 朝子	国立病院機構大阪医療センター感染症内科・感染制御部長
遠藤 知之	北海道大学病院 血液内科 診療准教授 HIV 診療支援センター 副センター長
嶋村 剛	北海道大学病院 臓器移植医療部 部長
長谷川 潔	東京大学 医学部附属病院 教授
四柳 宏	東京大学医科学研究所先端医療感染センター感染症分野
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
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
高槻 光寿	琉球大学大学院 医学研究科 教授
日高 匡章	島根大学 医学部 消化器・総合外科 教授
八橋 弘	国立病院機構長崎医療センター 名誉院長
稲垣 冬樹	国立国際医療センター 肝胆膵外科 診療科長
横尾 英樹	旭川医科大学 外科学講座 肝胆膵移植外科学分野 教授
阪森 亮太郎	国立病院機構大阪医療センター 消化器内科・科長
藤井 輝久	広島大学 病院輸血部 准教授
南 留美	国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター 部長
今村 淳治	仙台医療センター 感染症内科 医長
播本憲史	国立病院機構九州医療センター肝胆膵外科 科長
宮明 寿光	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学 教授
今橋 真弓	NHO 名古屋医療センター臨床研究センター感染・免疫研究部 感染症研究室長
曾山 明彦	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科学 准教授

拡充に繋がりたいと考えている。

A. 研究目的

1980年代に発生した非加熱血液製剤によるHIV/HCV重複感染者は、HCV単独感染者と比較して急激に肝不全に陥ることが明らかとなったため、本研究班により肝移植のタイミングを早めることを提案し、承認された。その後7例に脳死肝移植を施行し、良好な結果を得ている。肝移植は血友病の治療にもなるため、付加価値として術後に血液製剤の投与が不要となることも確認された。一方、重複感染者の高齢化に伴い、悪性腫瘍を発生する患者も増えているが、肝細胞癌（HCC）その他の肝胆膵疾患に対して、おそらく手術に対する懸念からガイドラインに沿った標準治療がされていない実態も明らかとなった。本年度からの目的は、肝移植以外の手術についても標準化をめざし、安全性と有効性を検証することとした。

B. 研究方法

1. HIV診療ブロック拠点病院への手術症例アンケート
2. 肝移植適応基準の検証：当研究班の提案に基づき脳死肝移植登録のランクアップが認められ、より早期に手術を受けられるようになっているが、実際に脳死肝移植を施行した7例についてその妥当性を検証する。
3. HIV/HCV重複感染者におけるHCV治療後の肝機能経過に関する全国調査

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際しては被験者の不利益にならないように万全の対策を立てた。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

C. 研究結果

1. HIV診療ブロック拠点病院への手術症例アンケート過去5年間に於ける手術症例についてアンケートを行い、29例の症例が同定された。29例のうち、肝胆膵手術は7例に実施されていた。血友病に対して適切に血液製剤の補充を行うことにより、肝切除などの手術も安全に行われることが確認された。今後、ブロック拠点病院における手術症例のより詳細な調査を実施し、前研究班で作成した診療ガイドの有効性の評価も含め、現状を明らかにし、今後の外科診療体制の

2. 肝移植適応基準の検証

本年度までに7例の脳死肝移植が施行され、術後にサイトメガロウイルス感染の治療を要した症例などがあったが、全例生存し良好な経過を得ている。本年度に実施した脳死肝移植の1例は、肺高血圧を合併していた事例であったが、班員による情報共有を行いながら、班会議で治療方針を決定し、術前管理を行った。治療の奏功により、肺高血圧の改善を認め、移植可能と判断した。当該患者に対する脳死肝移植レシピエントの選択にあたり、本研究班の研究成果により設定された周期 加点制度により、脳死肝移植を適切なタイミングで実施することができたと考える。肺高血圧合併症例では、グラフト再灌流時の循環変動が問題となるが、チャーターフライトを用いることにより、グラフトの阻血時間をできるだけ短くすることで、再灌流時の循環変動を最小限にすることができた。脳死肝移植の周術期管理は当研究班のプロトコルに準じて行い、経過は良好で、血友病・HIV治療・HCV治療いずれにおいてもプロトコルの妥当性が示された。以上より、肝移植適応基準、治療プロトコルいずれも妥当であると思われるが、引き続き症例を積み重ねて検証を続けていき、必要であれば改訂していく。

3. HIV/HCV重複感染者におけるHCV治療後の肝機能経過に関する全国調査

2011年1月から2020年12月までの期間において、重複感染者に対して①HCV治療によりSVRを達成した症例、②HCVが自然排除された症例についてブロック拠点病院26施設を対象に一次調査を行い、16施設から回答があり、うち15施設に計173例（①156例、②17例）の症例が存在した。二次調査として患者背景、検査所見、画像所見、肝癌の有無と特徴、を行い、結果を解析中である。

D. 考察

薬害による重複感染者においては、血友病・HIV・HCVが併存するため複雑な病態を呈し、特に手術などの侵襲的な治療の標準化が難しい。本研究班では、重複感染者においてHCVによる肝癌や肝不全による死亡が喫緊の問題であったため、まず肝移植についての研究から開始し、HCV単独感染者と比較して肝不全への進行が急激であることを明らかにし、脳死

肝移植登録への緊急度をランクアップすることを提案して承認された。また、HIV治療やHCV治療の発展に合わせて肝移植周術期管理についてもガイドラインを作成、本年度までに全国で7例の脳死肝移植を行い良好な結果を得ている。

一方で、重複感染者の高齢化に伴って悪性腫瘍に対する手術の標準化も求められるようになってきた。肝細胞癌治療について全国アンケートを行ったところ、重複感染者においてはガイドラインに沿った治療が行われておらず、結果的に予後が不良であることも明らかとなった。そこで、今年度からは『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』として、より一般的な外科手術についても標準化を目指すこととした。昨年度までの研究で作成した外科治療についての診療ガイドをもとに、主にHIV診療ブロック拠点病院を中心に手術を行い、安全性と有効性を検証していく必要がある。肝移植は極めて高侵襲な手術であるが、肝移植の結果血友病も根治されるため、むしろ術後の血液製剤補充が不要になるなどの付加的な効果も得られる。

肝移植についても引き続き症例を積み重ねてガイドラインの妥当性を検証していくが、一方でDAAの開発により劇的に改善されたHCV治療が、重複感染者においても同様であるか否かのデータがなく、これも調査を行うこととした。重複感染者でも改善されていることが期待されるが、以前から問題となっていた単独感染者と比較した場合の線維化進行のメカニズムなど、新たな知見が得られることを期待する。

E. 結論

重複感染者において、肝不全に対する肝移植以外の悪性腫瘍に対する一般外科治療についての標準化を目指し、研究を遂行していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takemura Y, Shinoda M, Kasahara M, Sakamoto S, Hatano E, Okamoto T, Ogura Y, Sanada Y, Matsuura T, Ueno T, Obara

H, Soejima Y, Umeshita K, Eguchi S, Kitagawa Y, Egawa Y, Ohdan H, Improved survival of pediatric deceased donor liver transplantation recipients after introduction of the pediatric prioritization system: Analysis of data from a Japanese national survey J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2024 Nov;31(11):782-797. doi:

10.1002/jhbp.12062. Epub 2024 Aug 19.

2) Soyama A, Eguchi S, Commentary on "Validation of a Pretransplant Risk Prediction Model for Early Allograft Dysfunction After Living-donor Liver Transplantation" Transplantation 2025 Jan 28

3) Matsushima H, Soyama A, Hara T, Hamada T, Kawaguchi Y, Migita K, Satoh A, Mampei Y, Imamura H, Kinoshita A, Adachi T, Eguchi S, Living Donor Liver Transplantation with Small Left Lobe Grafts: Prospective Validation of Utility of Splenectomy in Selected Recipients Ann Transplant 30:e946374, 2025 Jan 14

4) Hara T, Soyama A, Matsushima H, Hamada T, Kinoshita A, Imamura H, Yamashita M, Satoh A, Migita K, Kawaguchi Y, Adachi T, Takatsuki M, Eguchi S, Arterial Reconstruction Using the Right Gastroepiploic Artery in Living Donor Liver Transplantation: A Single-Center Experience Ann Transplant 30:e946135 2025 Jan 7

5) Hara T, Sato A, Soyama A, Matsushima H, Hamada T, Imamura H, Kinoshita A, Migita K, Kawaguchi Y, Adachi T, Hara T, Endo T, Eguchi S, Transplant Proc 57(1): 122-125 2025 Jan-Feb

6) Ohira M, Aoki G, Orihashi Y, Yoshimura K, Toshima T, Hatano E, Eguchi S, Hibi T, Hasegawa K, Umeda Y, Hashimoto T, Hasegawa Y, Nobori S, Ogura Y, Nitta H, Egawa H, Eguchi H, Takada Y, Ueda Y, Kasahara M, Kawachi S, Soejima Y, Tokushige K, Nagano H, Haga H, Fukumoto T, Mochida S, Umeshita K, Ohdan H; Japanese Liver Transplantation Society. BJS Open. 2024 Jul 2;8(4)

2. 学会発表

なし

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