



Best Practice

血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に 対する肝移植のベストプラクティス

平成29年度 厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業
血液製剤によるHIV/HCV重複感染者の肝移植に関する研究

2018年2月

研究代表者：江口 晋（長崎大学教授）

『血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植に関する研究』班

班員一覧

<主任研究者>

江口 晋 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授

<分担研究者>

江川 裕人 東京女子医科大学 消化器外科学 教授
江口 英利 大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座・消化器外科学 准教授
上平 朝子 大阪医療センター 感染制御部 部長
遠藤 知之 北海道大学大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 血液内科学教室 講師
國土 典宏 国立国際医療研究センター 理事長
玄田 拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院 前任准教授
嶋村 剛 北海道大学病院 臓器移植医療部 部長
篠田 昌宏 慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科 肝胆膵・移植班 准教授
高槻 光寿 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 准教授
塚田 訓久 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 医療情報室長
中尾 一彦 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
長谷川 潔 東京大学大学院 医学系研究科 臓器病態外科学 肝胆膵外科 教授
八橋 弘 長崎医療センター 臨床研究センター長
四柳 宏 東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科 教授

<研究協力者>

市田 隆文 湘南東部総合病院 院長
浅岡 忠史 大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科 助教
笠井 大介 大阪医療センター 感染症内科
藤本 勝也 北海道大学大学院 医学研究院 内科系部門 内科学分野 血液内科学
金子 順一 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科
赤松 延久 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科
児玉 和久 東京女子医科大学 消化器病センター

後藤 了一	北海道大学病院 臓器移植医療部
上村 裕	国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター
山崎 一美	長崎医療センター 臨床研究センター 臨床疫学研究室
三馬 聡	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学
日高 匡章	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 助教
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 助教
夏田 孔史	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 助教
原 貴信	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 助教
岡田 尚子	エイズ予防財団 リサーチレジデント

(順不同・敬称略)

CONTENTS

第1章 肝臓移植の現状と課題

I. 歴史	10
II. 日本肝移植研究会登録から	10
III. 肝移植の適応疾患と移植時期	11
IV. 移植施設への紹介から移植まで	12
V. 主な適応疾患	12
1) ウイルス肝硬変	12
2) 肝臓	12
3) アルコール性肝硬変	13
VI. 血液型不適合肝移植	13
VII. 課題	13
1. 脳死臓器提供	13
2. 移植学会の取り組み	14
3. 移植肝臓内科医育成	14

第2章 本邦の脳死肝移植待機基準

I. はじめに	16
II. これまでの脳死肝移植待機基準	16
III. 現在の待機登録状況と問題点	17
IV. 選択基準の変更－Child-PughからMELDへ	18
V. おわりに	19

第3章 HIV/HCV重複感染者に対する肝移植の適応

－脳死肝移植登録の緊急度ランクアップについて－

I. はじめに	20
II. 脳死肝移植登録の緊急度ランクアップ	20
III. MELDベースへの登録基準変更	21
IV. その他	22
V. 考察	22
VI. おわりに	22

第4章 HIV/HCV重複症例に合併した

肝細胞癌に対する肝移植

I. はじめに	24
II. HIV/HCV重複症例に合併したHCC	24
III. HIV/HCV重複症例に合併したHCCに対する肝移植の適応	25
IV. HIV/HCV重複症例におけるHCCに対する肝移植の成績	25
V. 肝移植後のHCC再発と再発後予後	27
VI. おわりに	27

第5章 HIVに対する治療(術前)

I. はじめに	30
II. 肝移植を想定したHIV・HCV重複感染者における抗HIV療法について	30
III. 抗HIV薬との薬剤相互作用	31

第6章 HIVに対する治療(術後)

I. はじめに	34
II. 術後の抗HIV薬の選択	34
III. 術後の抗HIV療法再開時期	35
IV. PI(あるいはコビスタット)併用時の薬物相互作用の管理の実際	35

第7章 最新のHCV治療

I. C型肝炎治療方法の変遷	38
II. DAAとは	39
III. HCV2型に対するソホスブビル/リバビリン併用療法の治療成績	40
IV. HCV1型に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤(ハーボニー)の治療成績	41
V. グレカプレビル/ピブレンタスビル(マヴィレット)の治療成績	41
VI. 薬剤耐性変異例に対する治療効果、P32欠損変異例に対する対応	42

第8章 肝移植後HCV再発に対する治療

I. はじめに	46
II. Daclatasvir (DCV)/Asunaprevir (ASV)併用療法	47
III. Sofosbuvir (SOF)/ Ledipasvir (LDV)併用療法	48
IV. その他DAA製剤によるIFN-free抗ウイルス療法	48
V. 肝移植前の抗ウイルス療法	48
VI. Fibrosing cholestatic hepatitis (FCH)に対する抗ウイルス療法	49

VII. HIV/HCV重複感染症例肝移植後のC型肝炎再発に対する治療	49
VIII. おわりに	49

第9章 HIV/HCV重複感染者におけるHCV治療

I. はじめに	52
II. HIV重複感染例におけるHCV感染症の特徴	52
III. HIV感染例における抗HCV治療	54
IV. 考察	54

第10章 肝移植時の血友病管理

I. はじめに	58
II. 移植前の準備	58
1) 使用製剤の選択	58
2) 輸注試験の実施	58
3) 凝固因子製剤の輸注計画	59
4) 凝固因子製剤の準備	61
5) 検査体制の確認	61
6) 麻酔科医との連携	61
III. 移植時の凝固因子製剤の投与	61
IV. 移植後の凝固因子製剤の投与	61
V. インヒビター保有例への肝移植	62
VI. 症状詳記の記載	62
VII. おわりに	62

第11章 免疫抑制療法

I. はじめに	64
II. 脳死肝移植における免疫抑制療法	64
III. 成人生体肝移植の成績と免疫抑制療法	66
IV. 免疫抑制療法の問題	66
V. 新規免疫抑制療法プロトコルの開発	67
VI. 結果	67
VII. 考察	68
VIII. おわりに	69

第12-1章 血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する 脳死肝移植実施例

I. 要約	72
II. 症例	73
III. 考察	74

第12-2章 HIV/HCV重複感染肝硬変の血友病患者に対し て脳死肝移植を施行した一例

I. はじめに	78
II. 症例報告	78
1) 術前準備	79
2) 手術	79
3) 術後経過	79
III. 考察	82
IV. おわりに	82

第12-3章 血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する 脳死肝移植施行例

I. はじめに	84
II. 症例	84
III. 考察	86

巻 頭 言

江口班の3年間の集大成として本刊を上梓することとなった。本研究班は9年前当時の兼松隆之教授が始められた研究班の継続班であり、患者さん方からの要望で成立した班である。思い返すと9年前当時の三好室長、白阪先生、大平理事長が兼松先生の部屋に来られ、喫緊の問題となっていたHIV/HCV重複感染患者、しかも血友病に対する血液製剤によるものの肝不全死亡の対策として肝移植の実施体制の確立を依頼されていたのを思い出す。

最初の3年間で「血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」、その後の3年間で脳死肝移植のための肝移植適応についての研究を継続した。2期目からは私が主任研究者として指名を頂き、指定班として活動することになった。2期目の最大の成果は本邦の脳死肝移植適応またwaiting listのポイントをどのように定めるかの原案作りとその実効であった。強力な班員の皆様の叡知を結集し、様々な臨床的、科学的エビデンスを集め、HCV単独感染患者に比して生存予後が不良であること、肝移植予後が以前より改善していることを示し、本邦での脳死肝移植待機ランキングを定めた。

その後の第3期研究班では、Child-Pugh分類でのランキングからMELDへの変更の議論に伴い、HIV/HCV重複感染患者のMELDポイントについて大きな議論となった。本邦でのエビデンスがないため、様々な論文を海外より集め、解析し、議論した。

そして、肝移植に関する様々な委員会、また厚生労働省の移植委員会等を経て、実施案の策定、実効の運びとなった。

またこの間、第2期に作成したシステムを用い、当院、北海道大学病院、慶應大学病院で3例の脳死肝移植を行

い、幸い全例成功の結果を得ることができた。

第3期終了に際し、この「ベストプラクティス2018」を上梓する。「ガイドライン」とするには患者数が少なく、エビデンスの寡少領域であるため、ベストプラクティスとし、2018年において、当該患者が肝硬変、門脈圧亢進症等でお困りの際、適応、手続き、免疫抑制、HCV治療、HIV治療などについて推薦できる内容を記載した。実際この9年間の間に様々な治療体系の進歩を目の当たりにした。例えばDAA出現とラルテグラビル出現などである。このような変化の後押しを受け自信を持って発刊する。

今後は、HCCの合併例、重複での線維化進行メカニズム解明からの治療等の課題が山積されている。また、最大の課題は今回のMELD化の妥当性の検証である。これらをやり遂げることを目標に掲げて巻頭言としたい。

平成30年1月吉日

厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策事業

「血液製剤によるHIV/HCV重複感染者の
肝移植に関する研究」

主任研究者 江口 晋（長崎大学 教授）

緒 言

—江口班と共に—

私の研究班「非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究」と江口班「血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の肝移植に関する研究」はそれぞれ山下班と兼松班を引き継いで、私の研究班は主として内科的あるいは医療福祉的観点から、また江口班は HIV/HCV 重複感染者の肝移植を安全に実施する観点から、関連医療の充実を目指し共に歩んできた。

日本では 1978 年に血友病 A に対する非加熱血液凝固因子濃縮製剤の輸入・販売が承認され、原料血漿および同製剤の輸入が始まった。その後、1981 年に CDC MMWR 誌や Lancet 誌、NEJM 誌にこれまでになかった後天性免疫不全症候群の事例が報告され、1982 年には MMWR 誌に 6 月と 12 月の 2 度にわたり上記血液製剤を投与された血友病患者にも類似の症状を呈する者が存在することが報告された。原因はフランス パスツール研究所のモンタニエ博士、パレシヌシ博士により 1983 年に患者から分離された LAV（後に HIV と命名）に感染した MSM や静注薬物使用者が供血（売血）していたことによる。この 1983 年には肝炎対策として米国で開発された加熱血液凝固因子製剤が米国（3 月）、西ドイツ（4 月）、カナダ（11 月）で次々承認された。1984 年にはこの過熱過程が HIV を不活化することも判明したが、日本では 1983 年に非加熱製剤の自己注射が承認されたこともあり、非加熱製剤の使用が更に増加するという皮肉な状況が生じていた。日本で加熱血液凝固因子製剤が承認されたのは、米国より 2 年以上遅い 1985 年 7 月であった。

公益財団法人エイズ予防財団が厚生省からの委託を受けて毎年行っている「血液凝固異常症全国調査」（調査運営委員長：瀧 正志 聖マリアンナ医大 小児科）によっ

て確認された HIV 感染血友病等患者は 1,432 名とされる。しかも、この HIV 感染者の 9 割超が HCV にも重複感染していた。何れも放置すれば生命にかかわる感染症であり、数多い薬害の中でも最も深刻なものであった。日本における加熱製剤の承認が米国並みに 2 年早ければ、HIV と HCV の感染者数を大幅に抑えられていたのではないかと悔やまれる。

HIV に感染し、免疫力が低下すると HCV 感染症の進行が早くなることから、重複感染者に対する救済医療が急がれていた。1997 年から抗 HIV 薬併用療法（ART）が日本でも可能となり、HIV 感染症の予後は劇的に改善され、最近ではエイズ関連死はほとんど見られなくなった。ところが、HCV 感染による肝硬変、肝不全、肝細胞がんの発症が深刻化し、重篤な肝疾患に伴う死亡は 1989 年以降やや増加した状態が ART 導入後も続いていた。

このような中、2000 年暮れに、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（ACC）に紹介されてきた患者さんで、肝硬変・肝不全のため肝移植が必要とされる事例が発生した。生体部分肝移植のドナーも見つかった。しかし、国立国際医療研究センターでは移植は行っていない。肝移植は大手術であり、血友病があるため血液凝固因子製剤をうまく補充しないと大出血の恐れがあること、HCV 感染症があるため移植しても移植肝に HCV が感染してしまうであろうこと、移植肝を守るため術後すぐには ART や IFN が使えないであろうことなど課題が多く、極めてハードルの高い医療であることは容易に想像できた。

幸いなことに当時、私は東大医学部付属病院の感染制御部教授、感染症内科教授と ACC のセンター長を併任していて、東大医学部付属病院には生体部分肝移植の大

家がいた。断られても引き下がらない覚悟でその臓器移植外科教授に頼みに行ったところ、「内科がやるべきと判断するなら外科はやりますよ」とあっさり引き受けてくれ、胸をなでおろした。実はこの教授は共に若かりし頃、同じ職場で数年間一緒に働いたことがあり、旧知の仲であった。看護部の了解もとれた。次のハードルは凝固因子活性の測定である。肝移植の手術には10数時間かかり、出血量も多くそれを輸血や血漿で補うので、凝固因子活性は刻々変動するため、随時凝固因子活性を測り必要に応じ補充しなければならない。術後の監視も含めると、検査技師にも24時間体制を組んでもらう必要があった。検査部の教授が同じ内科の出身であったこともあり快諾してくれて、特別なシフトが組まれた。何しろ、日本では誰も経験のしたことがない難しい条件の手術であったが、患者の血中HIV-RNAはARTで測定感度以下に抑制されており、もし、術中針刺しがあっても職業感染のリスクは低いと判断し、翌年4月に生体部分肝移植が行われた。術中・術後は極めて順調で患者さんは10数年経った今も健在である。この時の関係諸氏に心から感謝している。

この時のノウハウがあって、その後も生体部分肝移植が数例行われ、今は、江口班のサポートにより脳死肝移植が行われるようになった。HIV感染に合併したC型肝炎の進行が早いことに関連し、江口班のお蔭で重複感染の場合には移植の優先度を決めるスコアに加点して頂けるようになったことは大変有難い。2015年後半になってHCV感染症に著効を呈するDAAが抗HIV薬療法を受けている血友病患者にも安心して使えるようになった。これにより、将来的には肝硬変、肝不全まで至る症例は減少するものと思われるが、既に肝硬変に至っている患者には肝移植が必要な時期が来るかもしれないし、

HCVが駆除されても肝細胞がんの発生が認められることも有るので、まだしばらく肝臓外科には頑張ってもらわなければならない。長年にわたり、一緒に歩んで頂けたことに感謝している。

平成30年1月吉日

東京医療保健大学 学長
エイズ予防財団 理事長
木村 哲

1

肝臓移植の現状と課題

東京女子医科大学 消化器外科 教授 日本移植学会理事長

江川 裕人

キーワード

- ・ 移植適応
- ・ 血液型不適合移植
- ・ 臓器提供推進
- ・ 肝臓内科医育成

I. 歴史

スターツル先生が米国コロラド大学で世界初の肝移植を行なった1963年の翌年、日本では千葉大学で心停止後のドナーから異所性肝移植、1968年には同じく千葉大学で同所性肝移植が実施された。オーストラリアで生体肝移植に初めて成功した1989年に、日本でも、20年の空白の後、胆道閉鎖症の子供に対して最初の生体肝移植が島根大学で実施された。翌年から、京都大学と信州大学において生体肝移植が継続して実施されるようになった。現在日本では生体肝移植が年間400例、脳死肝移植が50例である。

II. 日本肝移植研究会登録から

図1に1989年から2015年までの脳死肝移植、成人生体肝移植、小児生体肝移植の移植数を示す。2005年をピークに頭打ちになっている。小児の移植数はほぼ安定している。成人の移植では脳死移植が増えて生体移植が減少している。図2に脳死肝移植と生体肝移植の成績を示す¹⁾。両者に差はない。成人と小児では小児の方が有意に良好である。その原因は、対象疾患の違いと成人病である。特に、ウイルス肝炎、肝細胞癌、自己免疫性疾患では原疾患再発が予後を規定する。ただし、近年、抗ウイルス薬の進歩によりB型肝炎、C型肝炎はほぼ克服で

(症例数)

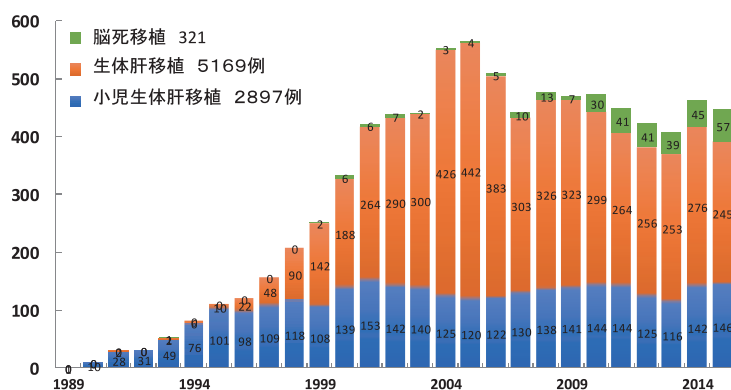


図1 1989年から2015年までの脳死肝移植、成人生体肝移植、小児生体肝移植の移植数。総数8387名。

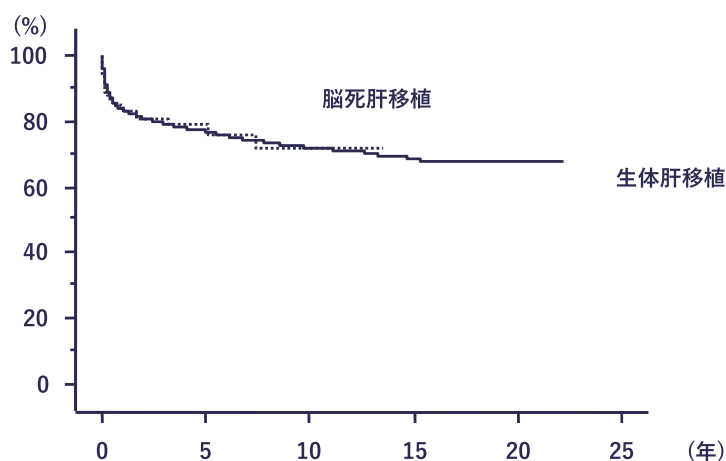


図2 脳死肝移植と生体肝移植の成績。脳死肝移植（破線）、生体肝移植（実線）

きた感がある。一方、増加しているのはアルコール性肝硬変と非アルコール性脂肪肝炎である。両者とも移植後の生活指導の成否が予後に直結する。

Ⅲ. 肝移植の適応疾患と移植時期

1. 肝移植の適応は大まかに4つカテゴリーに分けられる。

- (1) 非代償性肝硬変：ウイルスやアルコールや脂肪肝などによる細胞性肝障害、バッドキアリー症候群のような血管性肝障害、胆道閉鎖症や原発性胆汁性胆管炎（以前は肝硬変）、原発性硬化性胆管炎などの胆汁うっ滞性肝障害では肝への障害が繰り返され線維化が進行し硬くなり正常の肝細胞が減っていくことで肝臓が働かなくなるとき。
- (2) 急性肝不全では、ウイルスや薬剤により急激に大量の肝細胞が壊死に陥り生命が維持できないとき。
- (3) ウィルソン病、尿素サイクル異常、アミノ酸代謝異常などの代謝疾患で、欠損した酵素により不利益な代謝物が蓄積することで正常の生活が出来ないとき。
- (4) 肝予備力の制限で原発性肝細胞癌の局所療法が不可能なとき。

2. 移植時期

肝移植は、手術技術や免疫抑制や感染予防薬などの薬物療法が進歩したにもかかわらず1年生存率は90%に留まる治療であるので、あまり元気であると時期早尚と躊躇する。一方で、免疫抑制療法により感染症にかかりやすくなるので重症化してからでは合併症を克服できなくなる。早すぎず、遅すぎずが肝要である。具体的には、腹水、脾腫、食道静脈瘤出血などの門脈圧亢進症の症状や、汎血球減少などの脾機能亢進、肝肺症候群や肝腎症候群があれば肝移植適応である。現在脳死肝移植登録は上記のカテゴリー1であればチャイルドスコアで10点以上（C分類）の症例に限定されているが、生体肝移植では、チャイルド分類Cでなくても非代償性肝硬変であれば保険適応である。生体肝移植では生体ドナー手術もレシピエント手術も、脳死肝移植では脳死ドナー手術もレシピエント手術も保険適応である。肝移植後は、免疫抑制療法を受けていれば肝機能が正常になっても身体障害者1級に認定され、通院や療養に支援を受けることができる。

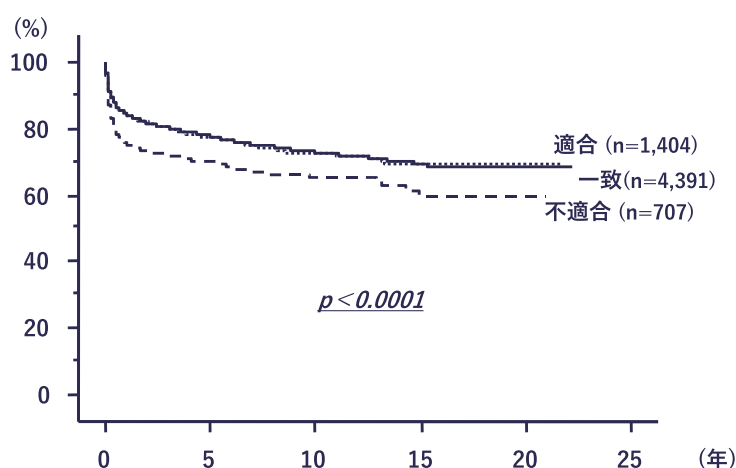


図3 血液型の組み合わせによる比較。一致（4391例）、適合（輸血の可能なミスマッチ、1404例）、不適合（707例）

IV. 移植施設への紹介から移植まで

移植医に紹介された患者さんは、移植施設で移植について説明を受け治療を希望されると適応評価のために検査を受ける。内容は、血算や生化学検査、心肺機能などの耐術能、活動性感染症がないこと、肝臓外に悪性疾患がないことを確認することである。近年、輸血や出産で他人の組織適合性抗原に感作されていると免疫反応により予後不良となることが明らかとなったので、その検査も加えられるようになった^{2) 3)}。リスクとベネフィットを理解していることを確認するために精神科医の評価を受ける。院内適応評価委員会で承認を受けて移植となる。脳死移植では、さらに、肝臓学会脳死移植適応評価委員会による外部評価が必要である。そこでは、移植の必要性を検証することと、臓器配分の優先度の指標となる緊急度を決定する。いわゆる劇症肝炎や移植後急性期肝不全が最優先（緊急度10点）、10点に準じる重症肝硬変（緊急度8点：チャイルドスコア13以上かつMELDスコア25点以上）、チャイルドスコア10以上の肝硬変（緊急度6点）に振り分けられる。待機中に病状が悪化すると緊急度6点から緊急度8点に繰り上げられる。残念ながら、登録患者の三分の一が待機中に死亡する。HIV混合感染の肝硬変患者さんは病状の進行が早いことからワンランク上位にアップグレードされる。

V. 主な適応疾患

1. ウイルス肝硬変

B型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルスは、移植後対策を講じないと新しい肝臓が感染し臓器不全に陥る。B型肝炎では、核酸アナログを術前から開始し、術中からB型肝炎免疫グロブリンを大量に投与し抗原を中和する。術後はHBs抗体価を維持して拡散アナログを併用する。C型肝炎では肝移植後全例でウイルスが増殖するが術後安定するのを待つ術後2、3ヶ月にDAAを開始すると90%以上の患者でウイルスが消失する。

2. 肝癌

肝癌は肝硬変などの背景疾患を伴うことが多く、肝臓ごと取り替える肝移植は肝癌の根治療法である。しかし進行した肝癌では再発率が高いことが明らかになり、再発が少ない基準としてミラノ基準⁴⁾が提唱され国際的に使用されている。術前画像で、脈管浸潤がなく、腫瘍1個であれば最大径5センチ未満、複数であれば最大径3センチ未満3個までであればミラノ基準内とされる。現在、日本では、生体肝移植ではミラノ基準は保険適応の基準とされ、脳死移植では登録条件となっている。この基準は1996年に提唱されたので腫瘍数に関しては異論のあるところである^{5) 6)}。

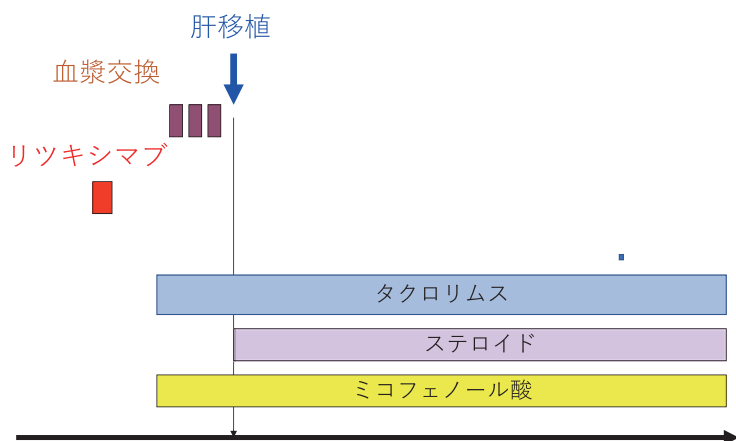


図4 標準的な血液型不適合移植にいけるレジメ。約2週間前にリツキシマブを投与し、術前からタクロリムスとミコフェノール酸を開始する。抗体価が高ければ血漿交換を行う。術後は通常の3剤（タクロリムスとステロイドとミコフェノール酸）。

3. アルコール性肝硬変

生体肝移植では生涯の禁酒を誓約することと移植前6ヶ月禁酒が求められるがガイドラインとして文章に明記された基準はない。脳死肝移植では、日本の症例解析の結果を元に移植前18ヶ月禁酒が登録条件となっている。再飲酒にペナルティはないが、再飲酒し肝機能の異常が現れた症例はほぼ全例2、3年で死に至る^{7) 8)}。

胞を適度に抑制する方法が導入され2016年に保険収載された。成人の1年生存率が75%に改善された¹⁰⁾。一致、適合と成績を比較すると、2005年以降でも、一致や適合より5%劣っている（図3）¹⁾。現在日本では血液型不適合に対する免疫抑制療法はほぼ標準的な方法が確立されている（図4）。

VI. 血液型不適合肝移植

ドナーとレシピエントの血液型の組み合わせは、一致（identical）、適合（compatible：一致しないが輸血できる組み合わせ）と不適合（incompatible：輸血できない組み合わせ）に分類される。歴史的には、成人ではきわめて致死的な抗体関連拒絶が効率に起きるので禁忌とされた。脳死肝移植では血液型を一致させてレシピエントが選定されるが、生体が主な臓器提供者である日本では提供を申し出た近親者が血液型不適合であることがある。これを克服するために、日本で積極的に治療法が研究された。2000年までは、免疫抑制をひたすら強くしたところ感染症で死亡率は80%に達した。2000年に慶應大学が移植後に経門脈的に薬剤を持続注入する方法を開発し1年生存率が60%に改善された⁹⁾。2004年に抗CD20抗体（リツキシマブ）を用いてB細胞

VII. 課題

1. 脳死臓器提供

手術技術に関して日本は世界最高峰でありながらその移植数は伸び止まっている。肝不全で死亡する日本人が減少しているわけではない。生体ドナーになることができない社会的背景と脳死臓器提供数の少なさが、肝臓内科医が移植のオプション提示をするのを躊躇させていると推察される。生体移植を増やすにはドナーの低侵襲手術の開発や休業補償整備が重要である。しかし、本道は脳死臓器提供を増やすことである。内閣府の調査では、43%の人が、脳死状態になった際に臓器提供を希望すると答えた。さらに、行政と5類型病院に関連する学会が、突然の終末期を迎える患者の家族に寄り添い、生前に臓器提供を希望していた脳死になった国民の希望を叶える立場から、救急現場の人的、制度的、経済的整備に歩みだしている。

2. 移植学会の取り組み

学術的には、血液型不適合以外の抗体関連拒絶に対する対策である。輸血や妊娠で感作された患者の移植や術後新たに感作されること、その抗体が短期、長期予後に影響することが明らかとなった。日本移植学会では10年計画で全臓器における抗体関連拒絶克服を掲げガイドラインづくりと薬剤の適応拡大に取り組んでいる。

肝細胞癌の基準については、世界中でミラノ基準の外に安全枠があることは語り尽くされているにもかかわらず、改定されていない。つまり、肝移植で根治できるはずの肝がん患者が、生体肝移植を諦め、脳死肝移植登録を諦め死亡している。現在、日本肝臓学会、日本肝移植研究会、日本移植学会と行政で生体肝移植の保険適応と脳死肝移植の登録基準改定に向けて動いている。

3. 移植肝臓内科医育成

現在、移植後患者をフォローしているのは移植施設の移植外科医である。外科医が移植手術が終わればそのまま集中治療室に泊まり込んで患者を管理している。外科医は手術に専念し、術後は集中治療医に任せる。外来フォローは全身管理を含めて肝臓内科医に任せる。術後は、術前の主治医である肝臓内科医に逆紹介することが必要になる。そのためには、全ての肝臓内科医が移植患者さんを管理できるように育成することと逆紹介先の施設で管理料が計上できる体制整備が重要である。肝移植は、肝臓内科医にとって、自分たちの患者を生涯見ていく中で、患者の起死回生につながる重要なデバイスである。最適な時にそのデバイスを選択しその治療が済んだら再び自分がフォローしていく。肝臓内科医が主役になるべきである。日本の肝移植の重大な課題は、肝移植に詳しい肝臓内科医の育成である。

{文 献}

- 1) 日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告。移植 2016 ; 51 : 145–159.
- 2) Ashihara E, Tsuji H, Sakashita H, et al. Antidonor antibody in patients receiving ABO–identical and HLA–mismatched living donor liver transplants : effect on survival. Transplantation 2007 ; 83 : 506–9.
- 3) Demetris AJ, Bellamy C, Hubscher SG et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology : Introduction of Antibody–Mediated Rejection. American Journal of Transplantation 2016 ; 16 : 2816–2835
- 4) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996 ; 334 : 693–699.
- 5) Ito T, Takada Y, Ueda M, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. Liver Transpl. 2007 ; 13 : 1637–1644.
- 6) Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma : validation of the UCSF–expanded criteria based on preoperative imaging. Am J Transplant, 2007 ; 7 : 2587–2596.
- 7) Egawa H, Nishimura K, Teramukai S, et al. Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. Liver Transplantation 2014 ; 20 : 298–310.
- 8) Egawa H, Ueda Y, Kawagishi N, et al. Significance of pretransplant abstinence on harmful alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. Hepatol Res. 2014 ; 44 : 428–36.
- 9) Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO–incompatible liver transplantation. Transplantation, 2002 ; 73 : 1959–1961.
- 10) Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Impact of rituximab desensitization on blood–type–incompatible adult living donor liver transplantation : A Japanese multicenter study. Am J Transplant. 2014 ; 14 : 102–114.

2

本邦の脳死肝移植待機基準

順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 先任准教授

玄田 拓哉

＜研究協力者＞ 湘南東部総合病院 病院長

市田 隆文

- ・ 現在、本邦の非代償性肝硬変患者に対する脳死ドナー肝配分は、主に Child-Pugh 分類に基づいた医学的緊急性により待機患者の優先順位が決められている。
- ・ しかし、現行の医学的緊急性を用いた臓器配分では、予測余命ではなく待機日数が主要な優先順位決定因子となってしまう問題点が明らかとなってきた。
- ・ 今後、この問題を解決するために、MELD スコアに基づいた新しい選択基準への変更が予定されている。

I. はじめに

脳死ドナーから提供されたグラフト臓器は公共の財産とみなされ、移植希望患者が公平に移植機会を得られるよう配分される。つまり、余命が短く待機時間確保が期待できない患者に優先的に臓器が配分される“sickest first”の原則に従っている。本邦の脳死肝移植レシピエント選択基準においても、この原則に基づいて待機患者に対する臓器配分優先順位が決定されている。

II. これまでの脳死肝移植待機基準

脳死肝移植レシピエントの適応基準は、1993 年の移植関係合同委員会により「不治の末期状態にあり原則として従来の治療法では余命 1 年以内と予想されること。ただし先天性肝・胆道疾患には必ずしも適応されない。年齢はおおむね 60 歳未満が望ましい」と定められた。この基準に合致し、脳死肝移植を希望する症例がレシピエント候補となり待機リストに登録される。本邦では臓器移植法の成立に伴い 1997 年 10 月から日本臓器移植ネットワー

クに脳死肝移植レシピエント候補の登録が開始された。脳死ドナーからの臓器提供が発生した場合、日本臓器移植ネットワークは後述するレシピエント選択基準に従って臓器配分優先順位を決定する。レシピエント候補の登録時データは日本脳死肝移植適応評価委員会で評価を受け、予測余命から医学的緊急性の配点が決定される。具体的には、予測余命 1 か月以内、3-6 ヶ月以内、6 ヶ月～1 年以内、1 年を超える者に対し、それぞれ医学的緊急性 9 点、6 点、3 点、1 点が与えられる。予測余命の疾患別評価基準は日本脳死肝移植適応評価委員会により基準が作成されており、劇症肝炎（急性肝不全）が 9 点、Child-Pugh A、B、C の肝硬変がそれぞれ 1 点、3 点、6 点と定められた。脳死ドナーが出現した場合は、医学的緊急性の配点に血液型一致の場合 1.5 点、適合の場合 1 点が与えられ、合計点数の高い患者に優先的に臓器が配分される。同じ点数の候補が複数いる場合には、待機時間が長い患者が優先される。その後、2011 年に選択基準が一部改正され、予測余命 1 か月以内を 10 点に変更し、新たに予測余命 1-3 ヶ月以内（具体的には Child-Pugh スコア 13 点以上、かつ MELD スコア 25 点以上を満たす

症例)の8点の新設された。

更に、HIV/HCV 重複感染者は HCV 単独感染者と比較して肝不全への進行が早いこと、小児原発性硬化性胆管炎に対する生体肝移植症例の予後が不良であることが明らかとなり、2013 年からは HIV/HCV 重複感染者と小児原発性硬化性胆管炎患者に対しては、医学的緊急性が1段階上の点数が与えられることとなった(医学的緊急性ランクアップ)。

Ⅲ. 現在の待機登録状況と問題点

2004 年 4 月から 2015 年 3 月までに、脳死肝移植適応評価委員会で評価を受け、脳死肝移植待機リストに登録された 2210 例から、劇症肝炎 399 例、18 歳未満 115 例、非肝硬変患者 88 例を除いた 1608 例の医学的緊急性ごとの待機患者数を図 1 に示す。Child-Pugh 分類を基にした現行の医学的緊急性は 4 段階にしか区分されないため、点数ごとの登録患者数が多いことが分かる。このため、臓器配分優先順位を決定する際に、二次的な要因である待機日数が優先順位を決める主要な因子となってしまうことが予想される。実際に脳死肝移植を受けた患者の移植までの待機日数をみると、待機日数中央値は 346 日で、最長では待機日数が 3000 日を超える例も認められた(図 2)。

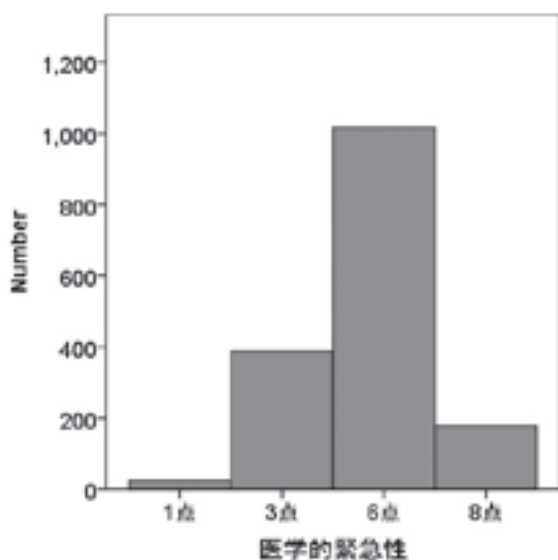


図 1 医学的緊急性点数あたりの待機患者数

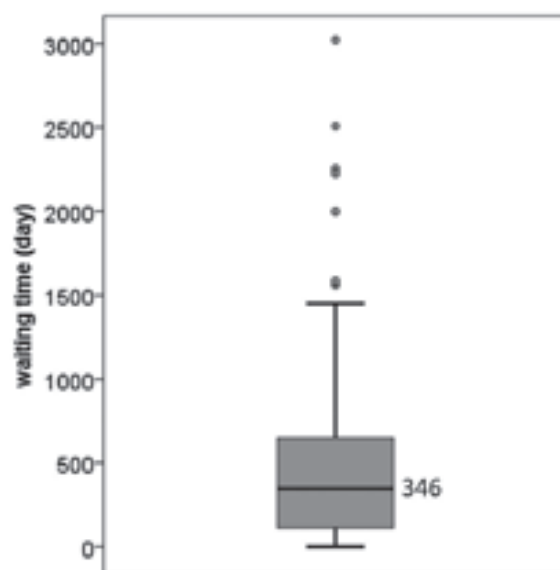


図 2 脳死肝移植施行患者における移植施行までの待機日数

一方で、待機患者の生存率をみると移植までの待機時間の中央値である 346 日に達する時点で、待機生存率は 70% 近くまで低下していることが判明した(図 3)。このように、現状の Child-Pugh 分類に基づいた医学的緊急性による臓器配分優先順位の決定では、余命を反映した公正な臓器配分が十分なしえていないのではないかという問題点が指摘された。

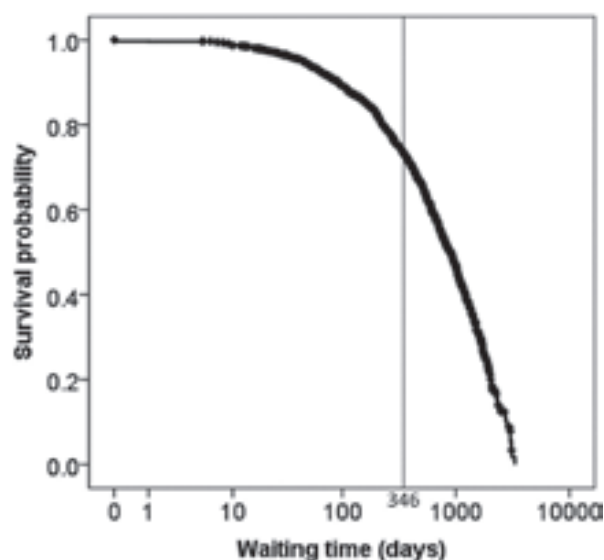


図 3 脳死肝移植待機患者の生存曲線

Ⅳ. 選択基準の変更－ Child-Pugh から MELD へ

前述したような現行の臓器配分システムの問題点から、日本脳死肝移植委員会と日本肝臓学会肝移植委員会にてレシピエント選択基準の医学的緊急性に関して、疾患・病態に基づいた適正な医学的緊急性への変更を行うことへの合意がなされ、医学的緊急性の細分化が検討された。

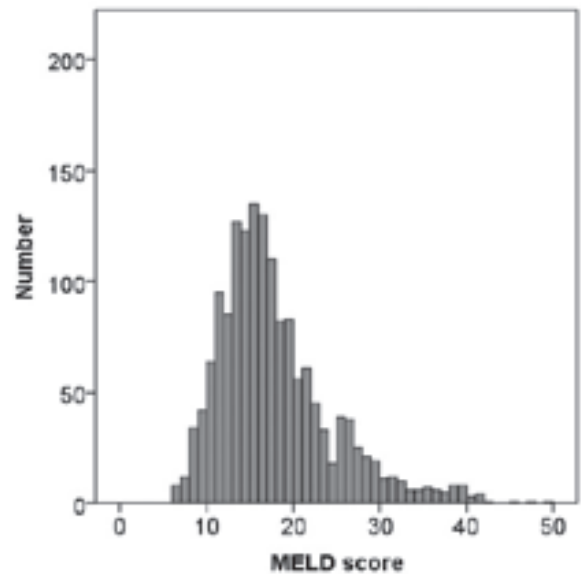


図4 MELD スコアあたりの待機患者数

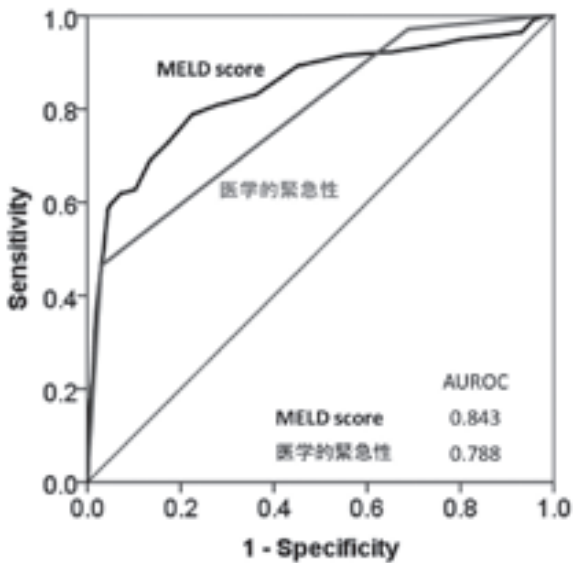


図5 待機3か月以内の死亡予測能

欧米で広く用いられている、血清ビリルビン値、血清クレアチニン値、プロトロンビン時間から算出する MELD スコアの本邦待機患者での分布を確認したところ、連続変数である MELD スコアを用いることでダイナミックレンジが広がるため、結果として各点数あたりの登録患者数が少なくなることが明らかとなった（図4）。また、3か月以内の早期死亡に対する予測能も、Child-Pugh 分類に基づいた医学的緊急性と比較して MELD スコアで良好なことが明らかとなった（図5）。

今後、医学的緊急性は、緊急に肝移植を施行しないと短期間に死亡が予測される、劇症肝炎（急性肝不全）などの疾患を対象とする Status I と、Status I 以外のすべての症例が対象となる Status II に分けられる。Status II の症例は、Child-Pugh C となった場合に待機リストへの登録が可能となり、登録後は MELD スコアの高い順に優先順位が決定される（表1）。代謝性疾患など MELD スコアで医学的緊急性評価が行い難い疾患の場合は、登録適応となった時点で MELD スコア 16 点が与えられ、待機6ヶ月ごとに2点が加算される。医学的緊急性ランクアップの対象となる HIV/HCV 重複感染患者と小児原発性硬化性胆管炎患者は Child-Pugh B の時点で MELD スコア 16 点相当として登録され、同様に待機6ヶ月ごとに2点が加算される。

表1 現行制度と変更後の比較

現行制度		変更後
予測余命	点数	
1ヶ月	10点	Status I
1～3ヶ月 (Child-Pugh $\geq$ 13点 かつ MELD $\geq$ 25点)	8点	Status II (MELD スコアにより優先順位決定)
6ヶ月 (Child-Pugh C)	6点	登録なし
6ヶ月～1年 (Child-Pugh B)	3点	
1年を超える (Child-Pugh A)	1点	

V. おわりに

本邦での脳死肝移植が始まってすでに20年以上が経過した。その間、臓器移植法の改正を経て、2015年末までに321例の患者が脳死肝移植を受けている。この経過の中で、脳死肝移植待機基準の様々な問題点が明らかとなり、待機基準には変更が加えられてきた。今後、本邦の脳死肝移植待機基準は更に大きな変更が予定されているが、適正な臓器配分が行い得ているか否かは実際に運用しながら検証しなければならない。臨床現場の実情に応じて更なる変更が必要となる可能性もある。

{文献}

- 1) 玄田拓哉．非代償性肝硬変患者の生存期間に関する研究．厚生労働省科学研究補助金（エイズ対策研究事業）「血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の肝移植に関する研究班」平成28年度総括・分担研究報告書：18-19, 2017.
- 2) Genda T, Ichida T, Sakisaka S, et al. Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. J Gastroenterol. 2014; 49: 324-331.
- 3) Genda T, Ichida T, Sakisaka S, et al. Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: analysis of the liver transplant registry in Japan. Hepatol Res. 2017 ; 47: 1155-1164.

3

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の適応 ー脳死肝移植登録の緊急度ランクアップについてー

長崎大学移植・消化器外科 教授

江口 晋

- ・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、みかけの肝機能が保たれていても門脈圧亢進症の所見が強く、急激に肝不全に陥ることがある。
- ・従来の脳死肝移植登録基準では、移植のタイミングが間に合わず救命困難であった。
- ・脳死肝移植において緊急度ランクアップにより早期登録が可能となり、今後変更される予定の MELD をベースとした登録基準でも HCV 単独感染とは異なる基準が設けられた。

I. はじめに

血液製剤を介しての HIV/HCV 重複感染（以下重複感染）が社会問題となっている本邦においては、肝不全に対する治療の選択肢として肝移植治療を安定して供給することは社会からの要請であり、患者救済のため急務である。同患者においては HCV 単独感染者と比較して肝線維化の進行が早く、みかけの肝機能が良好でも門脈圧亢進症の所見が強い症例が多いことが明らかとなっている^{1) 2) 3)}。さらに吐血や肝性脳症などのエピソードが加わると急激に肝不全に到ることが知られており⁴⁾、肝移植を検討する場合、周術期管理の難しさ以外に手術のタイミングの見極めが困難であるという問題がある⁵⁾。以上の現状を鑑み、本研究班において重複感染者の肝機能を様々な視点から検討し、新たな脳死肝移植登録基準を確立した。

II. 脳死肝移植登録の緊急度ランクアップ

長崎大学病院で HIV/HCV 重複感染者に対する肝機能検査を行った 44 例において、血液生化学検査では肝機能は保たれているが（Child-A, 87%）、画像検査や肝予備能検査でみると、門脈圧亢進症の所見が強いことがわかった。また非侵襲的な肝線維化評価として、ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging) による肝硬度測定⁶⁾、さらに簡便な線維化マーカーとして APRI (AST to platelet ratio index) や FIB4 を用いた肝線維化の評価を行ってきた⁷⁾。その結果、Child-A 症例でも正常コントロールより肝硬度が増していることが明らかとなり、ARFI や APRI・FIB4 は線維化マーカーだけでなく肝予備能（アシアロシンチ LHL15）とも有意な相関を認めた。これらのデータは、前述した重複感染者における肝線維化の進行、ひいては急激な肝不全進行の背景を裏付けるものと思われた。

これらの結果をもとに日本肝移植研究会で脳死肝移植登録ポイントについて議論し、通常緊急度で 3 点（Child-B）・6 点・8 点（Child-C）・10 点（劇症肝不全などの超緊急症例）とされているポイントを、

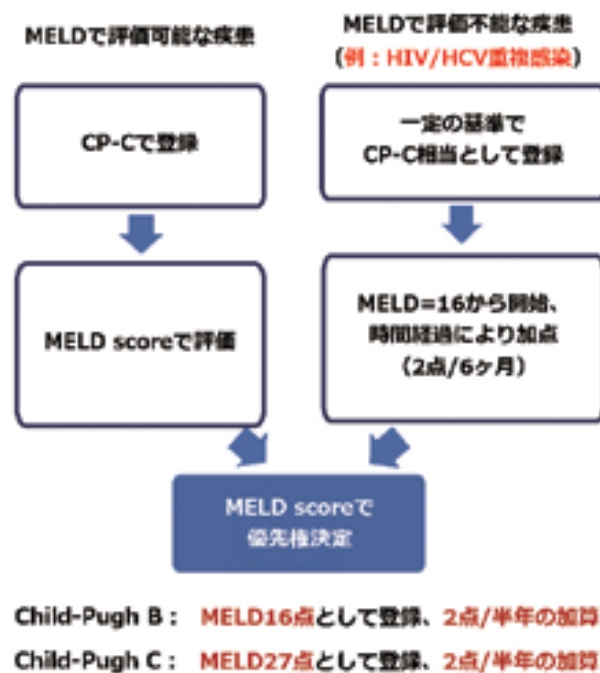
血液製剤による重複感染者は一段ランクアップし、Child-A でも門亢症の所見があれば登録できるようにすべき、として3点(Child-A)、6点・8点(Child-B/C)で登録することを提言した。これが平成25年2月に脳死肝移植適応評価委員会、その後厚生労働省移植委員会に承認され、重複感染者はより早期に脳死肝移植へ登録可能となった。

Ⅲ. MELD ベースへの登録基準変更

平成30年度より、より客観性の高いMELD (Model for end-stage liver disease) スコアによる緊急度評価に変更予定であるため、同基準によるランクアップの可否および加点システムの構築を検討した。

まず、HIV/HCV 重複感染者に対しても肝移植の緊急度評価として MELD スコアをそのまま適用するのが適切であるか否かを文献的に検討した。同患者群における予後予測因子として、MELD スコアは有用であるという報告があるが⁸⁾、ここでは薬物乱用や MSM(Men who have Sex with Men) を原因とする症例がほとんどであり、幼少時の汚染血液製剤使用による本研究班の対象群とは疾患背景が異なっていた。本邦と同様の血友病患者群を対象とした報告では、血友病群は非血友病群に対して脳死登録待機中の死亡率が有意に高く、HCV 単独感染者と同様の登録基準では救命が難しい可能性が示唆された⁹⁾。重複感染者の待機死亡例の MELD スコアはそれ以外の症例と比較しておよそ10低い、とする報告もあり¹⁰⁾、MELD を基準にする際にも、加点によるランクアップが必要であることが推測された。そこで重複感染者における予後を検討するため、まず現行の本邦での脳死登録基準における登録時の MELD スコアを肝移植適応評価委員会のデータをもとに調査したところ、中央値はそれぞれ緊急度6点(CP-C (重複感染者では CP-B に相当))が16点、緊急度8点(CP-C かつ MELD25 点以上 (重複感染者では CP-C に相当))が27点であった。さ

らに、移植待機中に MELD が1上昇するのにおよそ100日(約3か月)かかるため、登録以降半年ごとに MELD スコアを2点加算していく案を作成した。つまり HIV/HCV 重複感染症例では CP-B 症例は MELD16 点、CP-C 症例は MELD27 点で登録し、それぞれ半年ごとに2点ずつ加算していく案である。



これを本研究班の案として平成27年第1回肝移植委員会(平成27年9月、熊本)に提出し、その後平成28年9月に脳死肝移植適応評価委員会および日本肝臓学会肝移植委員会にて審議・採用され、近い将来実際に運用される予定である。

IV. その他

・ CD4 数

肝移植適応に関して重複感染者に特有の問題として、CD4 陽性 T 細胞数がある。以前は 250 個 / μ l 以上とする厳しい基準が求められていたが、門亢症の病態下では 100 個 / μ l 以上であれば許容されるという考えが現在では一般的となっている¹¹⁾。また、特に肝硬変の症例では脾機能亢進に伴い T 細胞の絶対数は減少するため、CD4/CD8 比も参考にする。CD4/CD8 < 0.15 で腹部手術合併症や日和見感染の発症が上昇するとされており¹²⁾、これを基準とする。脾機能亢進症に対して脾摘出術が施行されることがあるが、脾摘出により CD4 数の増加が期待できるか否かについて、当研究班では、生体肝移植症例における血液型不適合移植症例で検討した。CD4 数は術後しばらく術前と同等の数値で推移し、1 年後以降にようやく増加するという結果であった。CD4/CD8 は経時的にむしろ低下した¹³⁾。

・ 肝細胞癌

肝細胞癌の合併例については、他臓器転移がなく、いわゆるミラノ基準（単発は 5cm 以内、多発は 3 個までで最大腫瘍径 3cm 以内で脈管侵襲なし）を満たすことを条件とする。しかし、肝細胞癌についても重複感染者における特徴が明らかでなく、ミラノ基準が適切であるか否かは今後の課題である。

V. 考察

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の成績は、HCV 単独感染者に対するものよりも成績が低下することが知られており、その主な原因として急激に進行する肝不全への対応が遅れることが問題となっていた。そのため、本研究班の成果により脳死肝移植登録の順位（緊急度）をランクアップし、より早期に肝移植を施行することが可能となったが、これは肝硬変の程度の指標である Child-Pugh 分類の点数を基準としている。平成 30 年度より、より客

観性が高く欧米を中心に多くの国で汎用されている MELD スコアを基準として登録することが決定しており、重複感染者においてこの基準をどう適用するかが議論となった。国内での重複感染者に対する肝移植データが不足しているため、文献や国内の全体の移植データを参考に検討した。その結果、重複感染者においても MELD スコアにより順位付けすることは妥当であるが、特に血液製剤による感染者は HIV/HCV とともに暴露歴が長いいためか急激に肝不全に進行し、より低い MELD スコアで待機中に死亡することが明らかとなった。よって、MELD スコアを基準とする場合も加点によりランクアップする必要性が推測され、国内の過去の移植待機症例のデータを参考に加点システムを構築した。

VI. おわりに

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する脳死肝移植登録基準を確立した。他稿で述べられているとおり、この緊急度ランクアップによりすでに数例が脳死肝移植で救命されている。引き続き、この基準が妥当であるか否かを症例の集積により解析していく必要がある。

- 1) Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, et al. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: prospective analysis of 435 liver biopsy pairs. *Hepatology*. 2014;59:767-75.
- 2) Ingiliz P, Valantin MA, Preziosi P, et al. Influence of interferon-based therapy on liver fibrosis progression in HIV/HCV coinfecting patients: a retrospective repeated liver biopsy analysis. *J Hepatol*. 2012;56:49-54.
- 3) Calès P, Halfon P, Batisse D, et al. Comparison of liver fibrosis blood tests developed for HCV with new specific tests in HIV/HCV co-infection. *J Hepatol*. 2010;53:238-44.
- 4) Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*. 2006;20:49-57.
- 5) Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:779-89.
- 6) Natsuda K, Soyama A, Takatsuki M, et al. Acoustic radiation force impulse elastography for liver disease staging in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2014;111:737-42.
- 7) Natsuda K, Takatsuki M, Tanaka T, et al. Aspartate transaminase-platelet ratio and Fibrosis-4 indices as effective markers for monitoring esophageal varices in HIV/hepatitis C virus co-infected patients due to contaminated blood products for hemophilia. *Hepatol Res*. 2017;47:1282-1288.
- 8) Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, et al. MELD score is an important predictor of pretransplantation mortality in HIV-infected liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2010;138:159-64.
- 9) Ragni MV, Devera ME, Roland ME, et al. Liver transplant outcomes in HIV+ haemophilic men. *Haemophilia*. 2013;19:134-40.
- 10) Murillas J, Rimola A, Laguno M, et al. The model for end-stage liver disease score is the best prognostic factor in human immunodeficiency virus 1-infected patients with end-stage liver disease: a prospective cohort study. *Liver Transpl*. 2009;15:1133-41.
- 11) Joshi D, O'Grady J, Taylor C, et al. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *Liver Transpl*. 2011;17:881-90.
- 12) Xia XJ, Liu BC, Su JS, Pei H, Chen H, Li L, Liu YF. Preoperative CD4 count or CD4/CD8 ratio as a useful indicator for postoperative sepsis in HIV-infected patients undergoing abdominal operations. *J Surg Res*. 2012;174:e25-30.
- 13) Natsuda K, Eguchi S, Takatsuki M, et al. CD4 T lymphocyte counts in patients undergoing splenectomy during living donor liver transplantation. *Transpl Immunol*. 2016;34:50-3.

4

HIV/HCV 重複症例に合併した 肝細胞癌に対する肝移植

大阪大学大学院 消化器外科学

浅岡 忠史、江口 英利

- ・近年、HIV/HCV 重複感染患者における HCC の合併例は増加している¹⁻⁴⁾。
- ・HIV 感染患者における HCC の合併リスクは一般集団の約 4~6 倍高率であるとされている^{5) 6)}。
- ・HCV 単独感染と比べて、HIV/HCV 重複症例では若年および進行症例での HCC 合併の頻度が高い²⁾。
- ・肝硬変の合併と CD4 cell count 低値 (< 200 cells/mm³) は HCC 合併のリスク因子となる^{4) 7)}。
- ・HCC を合併した HIV/HCV 重複症例における肝移植後の生存率と HCC の再発率は、HIV 陰性例と同等である⁸⁾。
- ・組織学的脈管侵襲陽性は HCC 再発のリスク因子となる⁸⁾。

I. はじめに

Antiretroviral therapy (ART) の登場により、HIV 感染患者の予後は劇的に改善された。一方で、長期生存に伴い、HCV 重複感染者における慢性肝炎を背景とした末期肝疾患の占める割合が高くなっており、特に、肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma: HCC) の合併例が増加している。HIV 感染患者の死因のうち肝疾患に関連する約 40% が HCC によるものと報告されている¹⁾。これら HCC を伴う HIV/HCV 重複症例に対して、肝移植は生命予後を改善する有効な治療法として期待されるが、一方で HIV 陰性例に比した予後や HCC の再発リスクについては不明な点も多い。

II. HIV/HCV 重複症例に合併した HCC

HIV 陽性例の予後は ART の登場により改善したが、一方で重複する HCV 感染による C 型肝炎や

ART による薬剤性肝障害などが問題となっているが、中でも肝疾患関連のうち HCC の合併が増加している。特に、HIV/HCV 重複症例では、HIV 感染により C 型肝炎による線維化の進行が明らかに早いことが知られており⁹⁾、HCV 単独感染患者に比べて、若年発症かつ進行例で発見される症例が多いとされる^{2) 3)}。

これまでの大規模コホート研究では、米国より 2015 年に 8563 例の HIV/HCV 重複症例を対象として、HCC 合併のリスク因子についての検討が行われ、肝硬変の合併 (HR=4.88; 95%CI: 3.30 to 7.21) および CD4 cell count<200 (HR=1.71, 95%CI: 1.20 to 2.45) が HCC の発生に関与することが報告された⁷⁾。

また、ヨーロッパとカナダにおける 7229 例の HIV/HCV 重複症例を対象とした解析では、72 例の HCC 発生例を認め、高齢、CD4 cell count 低値、B 型肝炎の重複感染と肝硬変の合併が、そのリスク因子となることを報告している (表 1)⁴⁾。

2017 年にスペインから報告された Fernando ら

の報告では、2002年から2012年までに肝移植を施行したHIV陽性例271例を対象として、術前に同定されず、肝移植時の摘出肝より偶発的に認められるHCCの頻度は、15例(6%)としており、HIV陰性例811例中38例(5%)と同頻度で腫瘍径や分化度を含めた病理学的所見にも相違はなく、その大半が単発(>70%)、2cm以下(>80%)であり、ミラノ基準やUCSF基準を超えた症例は1例のみと報告している¹⁰⁾。

-
- 1 高齢
 - 2 B型肝炎の併存
 - 3 CD4cell低値
 - 4 肝硬変の合併
-

表1. HIV/HCV重複症例におけるHCC合併のリスク因子(文献4より)

Ⅲ. HIV/HCV重複症例に合併したHCCに対する肝移植の適応

HIV陽性例における肝移植の適応を考える際に、HIV感染症の病勢については、すでにUS National Institutes of Healthによる適応が一般的であるが(表1)¹¹⁾、HIV陽性例におけるHCCに対する肝移植の適応については従来のミラノ基準が妥当かどうかは検討を要するところである。

これまでのコホート研究の報告^{8) 12) 13)}では、HIV未感染例と同様にミラノ基準に基づいた適応を原則としている施設が多く、基準外の症例においても同等の成績であるとする報告もあるが、少数例に過ぎない¹⁴⁾。2016年のスペインからの報告では、HCCを合併し74例のHIV陽性例での検討を行い、肝移植後のHCC再発のリスク因子として、単変量解から多発症例、組織学的脈管侵襲あり、衛生結節あり、ミラノ基準外であることなどを挙げているが、再発症例が12例に限られるため、多変量解析での検討は行えていない⁸⁾。

これまでのところ、HIV感染症の病勢とこれまでのミラノ基準を加味した適応を当面の指標とする

のが妥当かと思われる。

-
- 1 ミラノ基準内
遠隔転移を認めない
肉眼的脈管侵襲のないもの
単発であれば5cm以内、多発であれば最大腫瘍径が3cm以内で3個まで
 - 2 CD4陽性T細胞数>100個/ μ l(日和見感染の既往がある場合は>200個/ μ l)
 - 3 HIV-RNA検出感度以下
 - 4 AIDSを発症していない
 - 5 進行性多巣性白質脳症、慢性クリプトスポリジウム腸炎(1ヶ月以上)、原発性中枢神経リンパ腫の既往がない
-

表2. HIV/HCV重複症例におけるHCCに対する肝移植の適応基準

Ⅳ. HIV/HCV重複症例におけるHCCに対する肝移植の成績

HIV陽性例におけるHCCに対する肝移植後の長期成績についてのこれまでの報告では、2011年にフランスから21例のHIV陽性例を対象とした検討が報告されており、それによると、HIV陽性例では肝移植の待機期間中における脱落症例が多く、待機症例を含めた解析(Intention-to-treat解析)ではHIV陰性例に比して成績は不良となるが、肝移植後の生存率とHCC再発率については、HIV陰性例と有意差はないとしている¹³⁾。待機患者の脱落理由としては、待機期間中のAFP上昇とCD4低値(<100/ μ l)が理由としており、これらの症例を省いた肝移植後の生存率は1年、3生存率はHIV陽性例で81%、74%であり、HIV陰性例の93%、84%と有意差はなく(p=0.07)、遜色のない成績であるとしており、術前での適応条件としてAFP値とCD4値の重要性を述べている^{13) 15)}。

2013年に報告されたイタリアにおける30例のHIV陽性例を対象とした同様の報告でも、HCCに対する肝移植後の生存率は1年、3年でそれぞれ77%、65%とHIV陰性例の86.4%、70%と有意差はないとしており(p=0.32)、予後因子としては移植時の年齢(60歳以上)と移植待機期間(1年

以上) がリスク因子となることを報告しているが、上記はいずれも症例数は少ないものであった¹⁴⁾。

2016 年のスペインからの報告によると、HCC に対して肝移植を施行した 74 例の HIV 陽性例と 222 例の HIV 陰性例について比較検討を行い、ミラノ基準内の適応で見た前向きコホート研究の結果では、HIV 感染は肝移植後の生存率や HCC の再発率のいずれにおいても有意なリスク因子とはならず、HCC に対する肝移植後の 1、3、5 年生存率は HIV 陽性例で 88%、78%、67% と HIV 陰性例の 89%、78%、73% と同等の成績であるとしている (図 1)。また、生存に寄与するリスク因子としては、HCV 感染 (HR=7.79, 95%CI 1.07-56.82) および腫瘍最大径 > 3cm (HR=1.72, 95%CI 1.02-2.89) の 2 項目が関与するとされ、HIV 感染は有意な因子とはならないと報告されている⁸⁾。

また、肝移植時に偶発的に認めた HCC の予後については、HCC の再発は認めないものの、移植後の生存率は HIV 陽性例で 1 年、3 年、5 年で 73%、67%、50% で、HIV 陰性例の 92%、84%、80% と比して低い傾向があり (p=0.062)、移植後の

HCV 再発の頻度が HIV 陽性例で 35% と HIV 陰性例の 10% に比して高率であることに起因すると報告している¹⁰⁾。

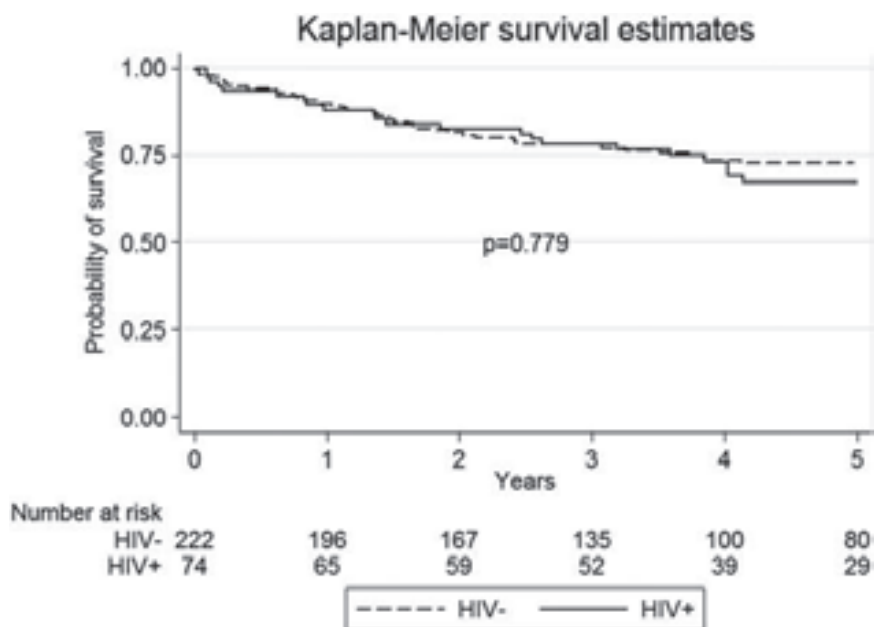


図 1. HIV 感染の有無で見た HCC に対する肝移植後成績 (文献 8 より)

V. 肝移植後の HCC 再発と再発後予後

2002 年から 2014 年にかけて施行されたスペインでの大規模コホート研究⁸⁾では、肝移植施行後の HCC の 1、3、5 年再発率は HIV 陽性例で、4%、18%、20%と HIV 陰性例の 5%、12%、19%と有意差を認めなかったとしている（図 2）。

また、HCC の再発に寄与する独立因子としては組織学的脈管侵襲が有意な因子となり（HR=3.04, 95% CI 1.34-8.64）、HIV 感染の有無は再発のリスク因子とはならないという結果であった。

再発後の予後についても、HIV 陽性例で 1、3 年生存率は 57%、25%と HIV 陰性例の 58%、33%と比べて有意差はなかったと報告している⁸⁾。

HIV 陽性例における肝移植後の HCC 再発の術前予測因子については不明ながら、従来からの再発予測の因子として、Vibert らは待機期間中における AFP の上昇傾向（>15g/ul / 月）は肝移植後の HCC 再発のリスク因子であるとしており、今後、HIV 症例についても術前指標の検討を要する。

VI. おわりに

国外からの報告を見る限り、HIV/HCV 重複症例に合併した HCC に対する肝移植は HIV 陰性例とほぼ同等の成績が期待できると考えられる。過去の症例においては HCC の再発よりも HCV の再燃が移植後の予後を大きく左右してきたことを考慮すると、近年の Direct acting antivirals（DAA）の進歩による HCV 治療の改善に伴い、さらなる予後が期待できると思われる。

一方で、本邦における凝固因子製剤を起因とした HIV/HCV 重複感染症例の特徴として、周術期管理における凝固能の保持や出血管理などの克服すべき問題もあり、国外の報告と同様の成績が得られるかどうかについては未だ不明な点もあり、HCC の合併例に対する肝移植の適応と成績についても今後の症例を積みかねて、本邦独自の適応と対策を検討していく必要がある。

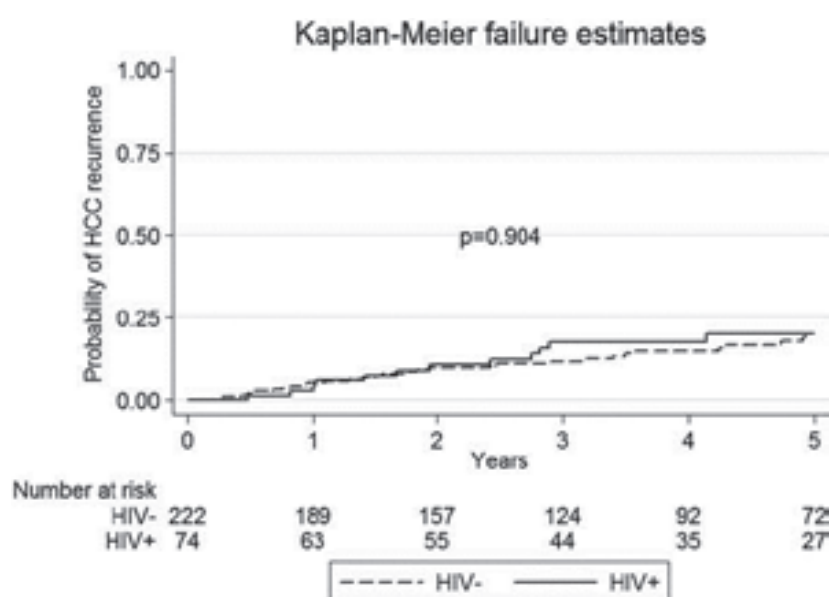


図 2. HIV 感染の有無で見た肝移植後の HCC 累積再発率（文献 8 より）

- 1) Rosenthal, E., *et al.* Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: the Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) EN 20 Mortalite 2010 survey. *HIV medicine* 16, 230-239 (2015) .
- 2) Merchante, N., *et al.* Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56, 143-150 (2013) .
- 3) Cusinato, C.T., Koetz, A.P., Barcellos, N.T. & Wolff, F.H. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection: are the data found in this sample applicable to other settings? *Hepatology* 57, 2544-2545 (2013) .
- 4) Gjaerde, L.I., *et al.* Trends in Incidences and Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma and Other Liver Events in HIV and Hepatitis C Virus-coinfected Individuals From 2001 to 2014: A Multicohort Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 63, 821-829 (2016) .
- 5) Shiels, M.S., Cole, S.R., Kirk, G.D. & Poole, C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 52, 611-622 (2009) .
- 6) Sahasrabudde, V.V., Shiels, M.S., McGlynn, K.A. & Engels, E.A. The risk of hepatocellular carcinoma among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 118, 6226-6233 (2012) .
- 7) Kramer, J.R., Kowalkowski, M.A., Duan, Z. & Chiao, E.Y. The effect of HIV viral control on the incidence of hepatocellular carcinoma in veterans with hepatitis C and HIV coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 68, 456-462 (2015) .
- 8) Aguerro, F., *et al.* Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 63, 488-498 (2016) .
- 9) Bonnard, P., *et al.* Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfecting by HIV and HCV despite high CD4 cell count. *Journal of viral hepatitis* 14, 806-811 (2007) .
- 10) Aguerro, F., *et al.* Human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients with incidental hepatocellular carcinoma: A prospective multicenter nationwide cohort study. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 23, 645-651 (2017) .
- 11) Joshi, D., O'Grady, J., Taylor, C., Heaton, N. & Agarwal, K. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 17, 881-890 (2011) .
- 12) Di Benedetto, F., *et al.* Hepatocellular carcinoma in HIV patients treated by liver transplantation. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 34, 422-427 (2008) .
- 13) Vibert, E., *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human

immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 53, 475-482 (2011) .

- 14) Di Benedetto, F., *et al.* Multicenter italian experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *The oncologist* 18, 592-599 (2013) .
- 15) Vibert, E., *et al.* Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 10, 129-137 (2010) .

5

HIV に対する治療（術前）

大阪医療センター 感染症内科・感染制御部長

上平 朝子

- ・抗HIV療法(Antiretroviral therapy:ART)は、HIV/HCV重複感染者における肝疾患の予後を改善する。
- ・全てのHCV感染を有するHIV陽性者では、CD4値に関係なくARTが推奨される。
- ・HIV/HCV重複感染者のARTで推奨される抗HIV薬は、HCV感染のないHIV感染者と同じである。
- ・免疫抑制剤との薬物相互作用を考慮したレジメンが推奨される。
- ・肝移植を想定したARTは、肝臓の病状を評価し、副作用に十分注意する。

I. はじめに

これまでの、HIV/HCV重複感染者の移植後生存率は、HCV単感染者よりも若干低かったが、DAAによりHCVを治療できる可能性があり、生存率は改善している。ARTは、HIVによる免疫不全を改善し、肝疾患の進行を遅らせる^{1) 2) 3) 4) 5)}。本邦や欧米のガイドラインでは、全てのHCV感染を有するHIV陽性者では、CD4値に関係なくARTの実施が推奨されている^{5) 6) 7) 8)}。

肝移植が想定される末期肝障害例のARTは、抗HCV薬(Direct Acting Antivirals:DAA)や免疫抑制剤などの薬剤相互作用を考慮したレジメンを選択することが推奨される。最近の抗HIV薬は、薬剤相互作用が少なく、肝障害のリスクも減っている。しかし、HBVやHCVを有するHIV陽性者では、ARTによる薬剤性肝障害のリスクは高い。進行した末期肝障害の患者では、できるだけ肝毒性が少ない薬剤を選択し、慎重に肝機能の経過をみる必要がある。

II. 肝移植を想定したHIV・HCV重複感染者における抗HIV療法について

HIV/HCV重複感染者のARTで推奨される抗HIV薬は、HCV感染のないHIV感染者と同じであるが、投与量は肝臓の状態を評価して行う。また、今後、使用されるDAAや免疫抑制剤との薬物相互作用を考慮した治療レジメンを選択する。

肝移植にあたっては、欧米のガイドラインでは、CD4値100以上、その他の臓器移植では、CD4値200以上が推奨されている。未治療は移植前にできるだけ早くARTを開始する^{5) 6)}。

DAAや免疫抑制剤との相互作用を考慮し、インテグラーゼ阻害薬のRaltegravir (RAL) もしくはDolutegravir (DTG) と2剤のNRTIのARTが好ましいレジメンである。ただしDTGは、Child-Pugh Cの患者に関する検討は行われておらず、使用は推奨されていない。^{5) 6) 7)}

CYP3A4阻害薬であるRTVやCobicistat、薬剤相互作用のある一部の非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)を含むレジメンを避けることが望ましい。しかし、薬剤耐性例ではこれらの薬剤を含むレジメンで治療されていることが多く、治療薬の選択が困

難な場合も多い。このような場合は、これまでの治療歴、薬剤耐性検査や指向性検査の結果、副作用の状況を確認し、十分な抗ウイルス効果が得られ、かつ、薬剤相互作用を回避できるレジメンへの変更を検討することが必要である。レジメンの選択が困難な場合は、経験のある HIV 専門医への相談が奨められる。

核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）では、ミトコンドリア障害による乳酸アシドーシスや脂肪肝などの肝機能障害がある。2010 年 1 月、FDA は didanosin (ddI) の使用による重篤な肝機能障害である非硬変性門脈圧亢進症（Non-cirrhotic portal hypertension;NCPH）について警告している^{9) 10) 11)}。現在、初回治療として ddI を選択されることはないが、現在も使用中の患者は他剤に変更する。

HBV 感染者では、インターフェロンを含まない HCV 治療で、HBV の再活性化がみられている¹²⁾。HCV 患者で、抗 HIV 療法や DAA 治療を実施する前には、HBV 感染症のスクリーニング検査を実施する。HBV 共感染あるいは既往感染がある場合は、HBV-DNA 量を測定する^{12) 13)}。HBV との共感染例は、抗 HBV 活性を有する核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）のデシコビ配合錠[®]（TAF/FTC）、ツルバダ錠[®]（TDF/FTC）を含むレジメンを選択する。

肝硬変、末期肝障害に進行している HIV/HCV 重複感染者は、薬剤性肝障害（Drug Induced Liver Damage: DILI）のリスクが高い 18.ART 導入後

や他のレジメンへの変更後は、4～8 週間後、少なくとも 6～12 ヶ月ごとには肝機能を検査する。ALT、AST の軽度から中程度の変動は、慢性 C 型肝炎ではよくみられるが、肝炎症状の増悪、ビリルビンの増加を認めない場合は、ART を継続して経過をみる。有意な ALT、AST 上昇を認める場合は、肝不全の徴候や他の肝障害の原因がないかを精査し、注意深く評価する。

＜推奨されるレジメン＞

- ・インテグラーゼ阻害薬 RAL と 2 剤 NRTI のレジメンが最も好ましい
- ・薬剤相互作用が多い RTV や Cobicistat、一部の NNRTI 含むレジメンは避ける
- ・HBsAg 陽性例や HBV 再活性化が懸念される例は、抗 HBV 活性を有する薬剤を選択する。

III. 抗 HIV 薬との薬剤相互作用

免疫抑制剤との相互作用

主な抗 HIV 薬との相互作用を表に示した。抗 HIV 薬のインテグラーゼ阻害薬は、薬剤相互作用を認めない薬剤が多いが、薬剤耐性例ではインテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬を服用している場合がある。他剤への変更や TDM による容量調整が必要となる。経験のある専門施設への相談が奨められる。

	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETR	RPV	MVC	RAL	DTG	EVG/c	ABC	FTC	TAF
ブレンドニゾロン	↑	↑	↑	↓	↓	→	→	→	→	↑	→	→	→
アザチオプリン	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
ミコフェノール酸フェチル	→	↓	↑	↓	→	→	→	→	→	↑	↓?	→	→
シクロスポリン	↑*	↑*	↑*	↑*	↑*	E	E	→	→	↑*	→	→	E
タクロリムス	↑*	↑*	↑*	↑*	↑*	→	→	→	→	↑*	→	→	→

↑ 免疫抑制剤の血中濃度が増加する
↓ 免疫抑制剤の血中濃度が減少する
E 抗 HIV 薬の血中濃度が増加する

* カルシニューリン阻害薬（シクロスポリンやタクロリムス）は、TDM が推奨される

主な免疫抑制剤と抗 HIV 薬の相互作用（文献 5 より抜粋）

- 1) N.Qurishi,C.Kreuzberg,G.Lu Luchters, et al. E_ectofantiretro- viral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. The lancet.2003;362:1707-1713
- 2) M. Bonacini, S. Louie, N. Bzowej, et al. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. AIDS. 2004;18: 2039-2045
- 3) J. P. Anderson, E. J. Tchetgen Tchetgen, V. Lo Re et al. Antiretroviral therapy reduces the rate of hepatic decompensation among HIV- and hepatitis C virus–coinfected veterans. Clin Infect Dis. 2014; 58:719-727
- 4) Roland ME, Barin B, Huprikar S et al. Survival in HIV-positive transplant recipients compared with transplant candidates and with HIV-negative controls. AIDS 2016; 30 : 435-444
- 5) EACS Guidelines Ver 9.0 European AIDS Clinical Society October 2017
- 6) DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, July 14, 2016
- 7) 抗 HIV 療法のガイドライン 平成 28 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班」2017 年 3 月
- 8) HIV 感染症「治療の手引き」(第 20 版) 日本エイズ学会 HIV 感染症治療研究会 2016 年 11 月
- 9) Mendizabal M,Craviotto S, Chen T, et al. Noncirrhotic portal hypertension: another cause of liver disease in HIV patients. Ann. Hepatol. 2009; 8:390-50.
- 10) Kovari H, Ledergerber B, Peter U, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. Clin Infect Dis. 2009; 49:626-35.
- 11) Vispo E, Moreno A, Maida I, et al. Noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients: unique clinical and pathological findings. AIDS. 2010; 24 :1171-6.
- 12) C 型肝炎治療ガイドライン (第 5.4 版) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編 2017 年 4 月
- 13) B 型肝炎治療ガイドライン (第 3 版) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編 2017 年 8 月

6

HIV に対する治療（術後）

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

塚田 訓久

- ・移植後に良好な HIV コントロールを維持できないことが予想される場合、移植は禁忌である。術前にできる限り抗 HIV 薬耐性を蓄積させない配慮が重要である。
- ・CYP3A4 を介する薬物相互作用（阻害／誘導）を有する薬剤（リトナビル・コビスタット・エファビレンツ等）を含む治療を行っている場合、カルシニューリン阻害薬の用量調節が必要である。
- ・カルシニューリン阻害薬との相互作用が問題とならないインテグラーゼ阻害薬と逆転写酵素阻害薬の併用療法が最も術後管理が容易であるが、血友病例には蓄積耐性のためこの組み合わせが適切でない症例が存在することに注意する必要がある。

I. はじめに

HIV 感染者に対する肝移植は必ずしも禁忌ではないが、これはあくまで「コントロール不能な日和見合併症がなく」「術後も良好な HIV コントロールを維持できる」ことが前提となる。

術後の抗 HIV 療法に関する主な問題点は「抗 HIV 薬の肝毒性」「薬物相互作用」であるが、近年頻用される抗 HIV 薬はいずれも肝障害リスクが高いものではなく、本稿では薬物相互作用の管理を中心に述べる。

II. 術後の抗 HIV 薬の選択

現在日本で使用可能な抗 HIV 薬は、核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor）、非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor）、プロテアーゼ阻害薬（PI: Protease Inhibitor）、インテグラーゼ阻害薬（INSTI: Integrase Strand-Transfer Inhibitor）、CCR5 アンタゴニスト（CCR5 antagonist）の 5 クラスであ

る。標準的な組み合わせは、2 剤の NRTI（“NRTI backbone”）と他クラスから 1 剤以上（“Third Agent”）の併用であるが、このうち “Third Agent” の一部や（薬物動態改善のために一部の組み合わせに含まれる）コビスタットは、薬物代謝酵素 CYP3A4 を介する高度の薬物相互作用を有する¹⁾。

問題となる薬物相互作用の少ない INSTI（ラルテグラビルあるいはドルテグラビル）と 2NRTI の組み合わせが、最も術後管理が容易である。ただし、（本邦において現時点で肝移植を考慮される HIV 感染者の多くの部分を占める）非加熱凝固因子製剤による HIV/HCV 重複感染例においては、抗 HIV 療法黎明期からの長い治療歴を有する例も多く、過去の治療失敗に伴う NRTI あるいは INSTI への耐性蓄積により、この組み合わせによる十分な効果を期待できない症例が存在する。

原則として術前 HIV が良好にコントロールされていた例が肝移植の対象となるため（肝不全のため抗 HIV 療法を継続できなくなった例が対象となる可能性はある）、術前の組み合わせを継続することが基本となるが、副作用や蓄積耐性など何らかの理由で薬物相互作用のある組み合わせで治療されてい

る例では、術前あるいは術後に薬剤の変更が可能か否か、変更するとしたらどのタイミングが望ましいかを、予想される待機期間も考慮に入れて検討する必要がある。蓄積耐性の評価には専門知識が必要であり、移植適応判断の時点で HIV 専門施設と連携することが望ましい。

European AIDS Clinical Society のガイドライン²⁾ Ver 9.0 に掲載された抗 HIV 薬と免疫抑制剤の相互作用の概略を表 1・表 2 に示す。ここに示したのはあくまで免疫抑制剤との相互作用であり、他にも抗 HCV 薬（特に HCV プロテアーゼ阻害薬）やカルシウム拮抗薬、ワルファリンなど、様々な薬剤との相互作用が問題となることに注意が必要である。既述のとおりラルテグラビルやドルテグラビルは免疫抑制剤との相互作用は少ないが、金属イオン含有製剤、リファンピシン、抗結核薬など、相互作用が問題となる薬剤は存在する。

Ⅲ. 術後の抗 HIV 療法再開時期

抗 HIV 療法により血中 HIV-RNA 量が検出感度未満に抑制されている場合でも、抗 HIV 療法を中断するといずれ HIV の複製サイクルが活性化し、血中に再び HIV が検出されるようになるため、一般的には抗 HIV 療法の中断は回避すべきとされる。しかし現在の標準的な抗 HIV 療法はすべて経口薬であり、肝移植後は一時的な治療中断を余儀なくされる場合がほとんどである。

抗 HIV 効果の維持のみに注目するなら、術後できるだけ早期の抗 HIV 療法再開が望ましい。しかし、再手術やイレウスなど合併症のため治療中断と再開を繰り返したり、不十分な消化管からの吸収により抗 HIV 薬の血中濃度が低い状態が続いたりすると、治療失敗・HIV 耐性化のリスクが高まる。また、免疫抑制剤との薬物相互作用を有する抗 HIV 薬を使用せざるを得ない場合は、抗 HIV 療法開始により免疫抑制剤の血中濃度の厳密な調整が困難となる可能性がある。

現実的な抗 HIV 療法再開のタイミングは、術後経過が良好で消化管からの栄養投与が問題なく継続できることが確認された時点である。PI（あるいはコビスタット）が含まれる組み合わせの場合、抗 HIV 療法再開当初にタクロリムス（以下 FK）やシクロスポリンの血中濃度が変動するリスクがあるほか、半減期の延長により適正なトラフ値の変化にあわせて血中濃度を速やかに低下させることが難しくなるため（後述）、抗 HIV 療法再開をさらに遅らせる必要が生じる（治療中断期間が長くなる）可能性がある。

Ⅳ. PI（あるいはコビスタット）併用時の薬物相互作用の管理の実際

INSTI 登場以前の東京大学における生体肝移植の際には、PI と FK が併用されている。PI（ネルフィナビルあるいはロピナビル・リトナビル）開始前後の FK の用量比（開始後 / 開始前）は約 1/30 ～約 1/200 と症例毎に大きな差がみられたが、いずれも安定期においては少量の FK を数日～2 週間に 1 回投与する形での管理が可能となった。PI 開始当日から FK の血中濃度低下は緩やかとなり、医学的理由で PI を中止した際にもこの相互作用はしばらく残存した。

経験的には、PI（あるいはコビスタット）開始の際には、PI 開始当日から FK の定時内服を中止し、血中濃度測定を繰り返して（当初は 1 日 2 回など頻回の測定が望ましい）、FK が目標トラフ濃度を下回ったことが確認された時点で目標トラフ値を達成するための最小量の FK を速やかに追加投与するという管理により、血中濃度を上昇させすぎることなく、必要なトラフを維持することが可能と考えられる（薬物相互作用が生じるタイミングによっては PI 開始日の FK 血中濃度が目標値を下回る可能性があることに注意）。これに対して、PI 中止の際には、どの時点で FK の半減期が短縮するかの予想が困難であり、PI 開始前の投与量に戻るまでの数

日間、頻回の血中濃度測定と1回投与量の増量を繰り返すことが必要となる。

PI（あるいはコビスタット）とFKの併用時にFKの血中濃度を不用意に上昇させてしまうと、その後高い血中濃度が遷延し有害事象につながりうる。しかし逆に、血中濃度が低下しにくくなることにより、目標トラフ値前後の血中濃度での安定した管理が可能となる、FKの内服忘れによる血中濃度低下リスクが小さくなる、連日のFK内服から解消されるなど、安定期の管理においては利点もある。

	RAL	DTG	EVG/c	DRV/r	DRV/c	EFV
prednisone	N	N	↑	↑	↑	↓
tacrolimus	N	N	↑	↑	↑	↓
cyclosporine	N	N	↑	↑	↑	↓
basiliximab	N	N	N	N	N	N
azathioprine	N	N	N	N	N	N
mycophenolate	N	N	↓	↓	N	↓

表1 抗HIV薬から免疫抑制剤への影響の例²⁾

(N: non-significant, RAL: raltegravir, DTG: dolutegravir, EVG/c: elvitegravir/cobicistat, DRV/r: darunavir/ritonavir, DRV/c: darunavir/cobicistat, EFV: efavirenz)

{文 献}

- 1) Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2007 Dec;7 (12) :2816-20.
- 2) EACS guideline Version 9.0 (Oct 2017) . <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

7

最新のHCV治療

国立病院機構長崎医療センター

八橋 弘

サマリー

- ・C型肝炎の抗ウイルス療法はDAA（Direct acting Antiviral Agents）によるIFNフリー治療法が主流であり、IFNは、ほとんど使用されなくなっている。
- ・IFNフリー治療として、HCV2型にはソホスブビル／リバビリンが、HCV1型にはレジパスビル／ソホスブビル（ハーボニー配合剤）が多くの人に投与され、96%以上のHCV駆除率が報告されている。
- ・今後は、HCV遺伝子型1から6型に対して感受性を示し、腎機能低下例にも使用可能なグレカプレビル／ピブレンタスビル（マヴィレット）が使用されることが予想される。
- ・DAA既治療例に対するグレカプレビル／ピブレンタスビル（マヴィレット）での再治療時には、事前にP32変異欠損がないことを確認して投与することが望ましい。

キーワード

HCV治療、IFN治療 DAA治療、ソホスブビル／リバビリン、レジパスビル／ソホスブビル（ハーボニー配合剤）、グレカプレビル／ピブレンタスビル（マヴィレット）、P32欠損

I. C型肝炎治療方法の変遷

1989年にC型肝炎ウイルスが発見され、1992年以後C型肝炎の治療法としては抗ウイルス剤であるインターフェロン（IFN）治療が広くおこなわれてきた。その当時のC型肝炎に対するIFN治療は従来型IFNであり、ウイルス駆除率は約30%と限定的であったが、その後、HCV遺伝子型、ウイルス量などのウイルス要因、また年齢、性差、肝線維化stageなどの宿主要因により治療効果が異なることが1990年代後半には明らかとなった。

2000年代には週1回の持続型のペグインターフェロン（PegIFN）と抗ウイルス剤であるリバビリン（RBV）の併用療法が標準治療となった。従来、難治例と言われているHCV1型高ウイルス例でのPegIFNとRBVの併用療法48週間投

与でのウイルス駆除率、著効（Sustained Viral Response:SVR）率は50%前後であった。2011年にHCVに特異的な第一世代の抗ウイルス剤（Direct acting Antiviral Agents :DAAs）であるテラプレビル（TVR）が認可され、TVRとPegIFNとRBVの3剤併用で74%、第二世代のシメプレビル（SMV）とPegIFNとRBVの3剤併用でSVR率は89%にまで上昇した。しかし2014年にはIFNを用いないHCVに特異的な内服の抗ウイルス薬（Direct Acting Antivirals: DAA）を組み合わせたIFNフリー治療法が実用化され、85%から100%のSVR率が期待されるまでにC型肝炎の治療法は進歩した。現在、C型肝炎の抗ウイルス療法はIFNフリー治療法が主流であり、IFNは、ほとんど使用されなくなっている。（表1）

DAAはHCVゲノム構造を元に作成されている

- 1.進展抑制療法
 - 1-1.ウルソ
150mg、1957年-、600-900mg、2007年-
 - 1-2.強力ミノファゲン（SNMC）
慢性肝疾患に、40cc、1948年-、100cc、1994年-
 - 1-3.瀉血療法、2006年-
 - 1-4. IFN少量長期療法
- 2.ウイルス駆除療法
 - 2-1.従来型のインターフェロン
(IFNα：スミフェロンなど、IFNβ：フェロン、1992年-)
 - 2-2.ペグインターフェロン
ペガシス（40 k D）、2003年-、ペグイントロン（12 k D）、2004年-
 - 2-3.リバビリン（RBV）
(レボートル、2001年-、コペガス、2007年-)
 - 2-4.ペグインターフェロン（PegIFN）+リバビリン（RBV）併用治療
ペグイントロン（12 k D）/レボートル併用療法、2004年-
ペガシス（40 k D）/コペガス併用療法、2007年-
 - 2-5.DAA治療
 - 2-5-1.DAA-IFNベース
 - 2-5-1-1.テラプレビル（TVR）+ペグイントロン+レボートル3剤治療、2011年-（HCV1型に対して）、2014年-（HCV2型に対して）
 - 2-5-1-2.シメプレビル（SMV）+ペグインターフェロン+リバビリン3剤治療、2013年-（HCV1型に対して）
 - 2-5-1-3.パニプレビル（VPV）+ペグイントロン+レボートル3剤治療、2014年-（HCV1型に対して）
 - 2-5-2.DAA-IFNフリー
 - 2-5-2-1.ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法24週治療、2014年-（HCV1型に対して）
 - 2-5-2-2.ソホスブビル/リバビリン併用療法12週治療、2015年-（HCV2型に対して）
 - 2-5-2-3.レジパスビル/ソホスブビル（ハーボニー配合錠）併用療法12週治療、2015年-（HCV1型に対して）
 - 2-5-2-4.オムニタスビル/パリタプレビル/リトナビル（ウィクラックス配合錠）併用療法12週治療、2015年-（HCV1型に対して）
 - 2-5-2-5.オムニタスビル/パリタプレビル/リトナビル（ウィクラックス配合錠）/リバビリン併用療法16週治療、2016年-（HCV2型に対して）
 - 2-5-2-6.エルバスビル/グラゾプレビル併用療法、2016年（HCV1型に対して）
 - 2-5-2-7.ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル（ジメンシー配合錠）、2017年（HCV1型に対して）
 - 2-5-2-8.グレカプレビル/ピブレントスビル（マヴィレット配合錠）、2017年（HCV1型、2型、3-6型に対して）

表1 C型肝炎の治療法

ことから、HCV1型と2型ではDAA治療薬剤の選択が異なっていたが、2017年11月以後、HCV遺伝子型に関係なく効果を示すマヴィレットが使用可能となつてからはHCV遺伝子型の識別も不要になりつつある。また高いSVR率が期待されるようになり医療現場においては100%のHCV駆除が期待されるようになってきた。

本稿では、2017年11月時点において、わが国で使用可能で、かつ今後主流となるHCV抗ウイルス療法について概説をおこなう。

II. DAAとは

DAAとはDirect Acting Antiviralsの略称である。C型肝炎ウイルスは肝細胞のなかで増殖するためにはHCV自身が作る以下の3種類の蛋白質が必要である。①NS3：HCVの蛋白を適切に切断するプロテアーゼ、②NS5A：HCV複製過程の複合体形成で主役を演じる、③NS5B：HCVのRNA複製を司るポリメラーゼ。DAAはこれらの3種類のHCV蛋白質のいずれかの活性をピンポイントに阻害することで増殖を止めるHCVに対して特異的な新規治

療薬である。DAAはそのターゲットにより①NS3阻害剤（テラプレビル、シメプレビル、アスナプレビル、パリタプレビル、エルバスビル、グレカプレビル）、②NS5A阻害剤（ダクラタスビル、レジパスビル、オムニタスビル、グラゾプレビル、ピブレントスビル）③NS5B阻害剤（ソホスブビル：核酸型、ベグラブビル：非核酸型）の3クラスに分類され、それぞれHCVが増殖するうえで重要なステップを特異的に抑えることで効果を発揮する（図1）。これらのDAAの抗ウイルス効果はいずれも極めて強いが、最大の問題点は薬剤耐性であり、DAAを単剤で使用するとわずか数日でHCVは遺伝子の変異を来しDAAが効かない耐性ウイルスに変化する。その為DAAは単剤で用いるのではなく作用部位の異なるDAAを2つ以上組み合わせて使用する必要がある。

DAA製剤は毎年新しい薬剤が承認され使用可能となった。2015年から2017年の3年間、わが国で最も多くのC型肝炎患者に使用されたDAA治療薬は、HCV2型にはソホスブビル/リバビリンが、HCV1型にはレジパスビル/ソホスブビル（ハーボニー配合剤）が使用されてきた。

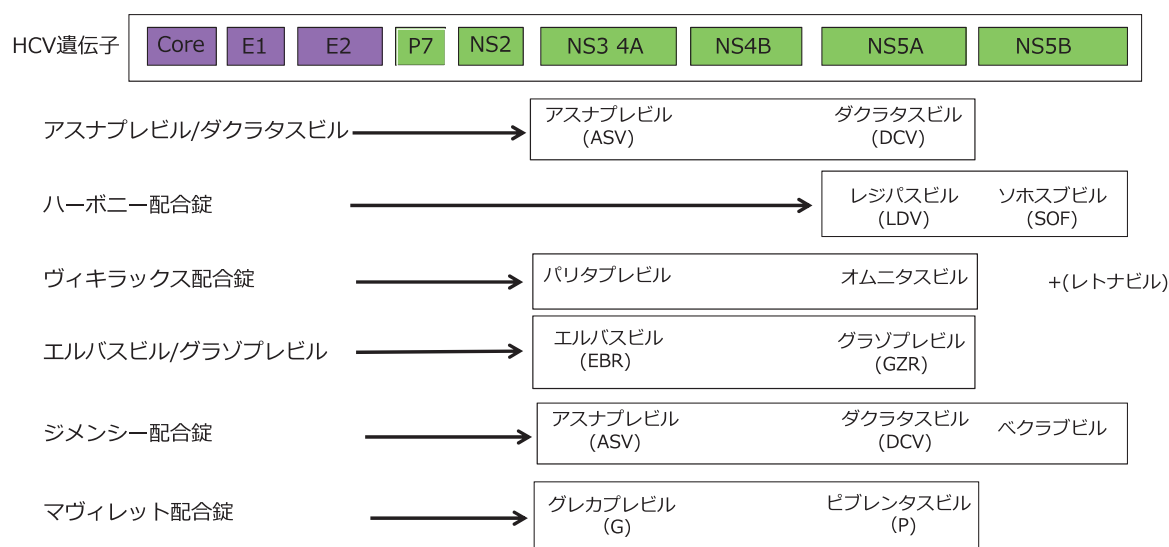


図1 DAAの種類とその作用部位

Ⅲ. HCV2型に対するソホスブビル/リバビリン併用療法の治療成績

ソホスブビルは肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型に変換されるヌクレオチドプロドラッグである。その活性代謝物はHCVの複製の際にウイルス遺伝子に組み込まれ、RNA伸長反応を止めるchain Terminatorとして作用することでHCV-NS5BRNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。活性代謝物のHCVgenotype1b,2a,3aおよび4a由来NS5Bポリメラーゼに対する IC_{50} は0.36-3.3 μ mol/Lである。活性代謝物はヒトDNA及びRNAポリメラーゼを阻害せず、ミトコンドリアの発現も阻害しない。

HCV2型のC型慢性肝炎患者およびC型代償性肝硬変患者を対象としたソホスブビルを1日1回400mgと体重換算でリバビリンを600.800.1000mgの用量設定をおこない1日2回投与の併用12週間投与の国内第3相臨床試験での成績は、全対象例でのSVR12率（治療終了後12週目のHCVRNA陰性化率）は96.4%（135/140）であった（図2）¹⁾。副作用の出現頻度は43.6%（61/140）で、主な

副作用として貧血又はヘモグロビン減少は15.0%（21/140）、頭痛5%（7/140）、倦怠感4.3%（6/140）、悪心4.3%（6/140）、掻痒症6/140（4.3%）がみられた。

なお、ソホスブビルは腎臓代謝型の薬剤であり、腎機能障害の程度により血漿中曝露量は上昇することから、重度の腎機能障害（ $eGFR < 30$ mL/分/1.73m²）や透析を必要とする腎不全の患者に対する投与は禁忌である。またリバビリンも同様に腎排泄型の薬剤であり、クレアチニンクリアランスが50 mL/分以下の腎機能障害のある患者では禁忌である。

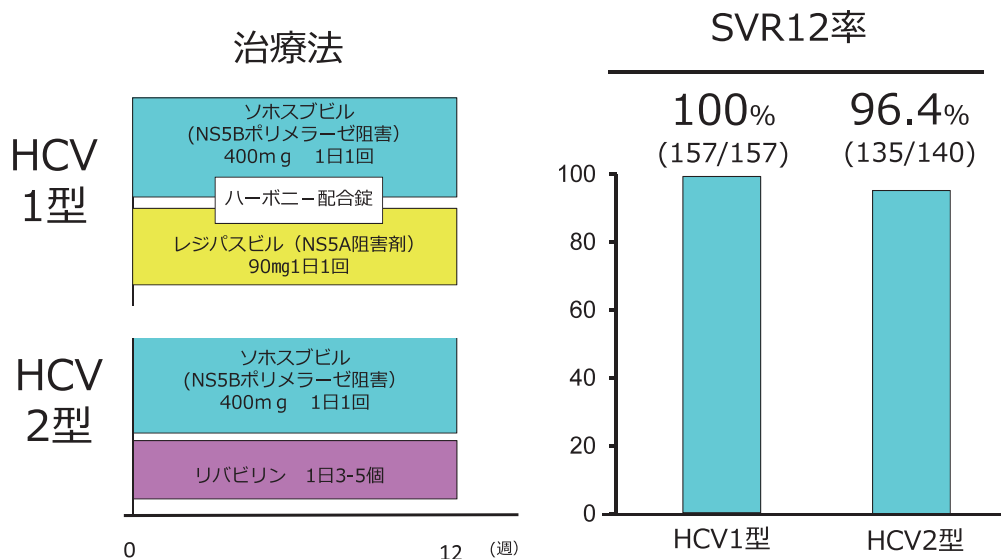


図2 ソホスブビルを用いた治療法と治療成績 国内開発試験 HCV 遺伝子型1と2 (肝硬変含む)

IV. HCV1 型に対するレジパスビル / ソホスブビル配合剤 (ハーボニー) の治療成績

HCV1 型に対するソホスブビル治療ではレジパスビルとの併用をおこなう。レジパスビルはNS5A阻害薬であり投与量は1日1回90mgである。市販薬としては、レジパスビル90mgとソホスブビル400mg配合剤としてハーボニーと命名され2015年9月以後、その使用が可能となった。ハーボニーの治療期間は12週間である。

HCV1 型患者を対象とした国内第3相臨床試験では、レジパスビル / ソホスブビル配合剤投与をおこなった全対象例でのSVR12率は100% (151/151)であった (図2)²⁾。主な有害事象は鼻咽頭炎24.9%、頭痛6.3%、倦怠感5.3%などの軽度なものであったと報告されている。なおハーボニーには、ソホスブビルが含まれるため、重度の腎機能障害者には投与できない。

市販されてからの治療成績を図3と図4に紹介する³⁾。HCV2型に対するソホスブビル / リバビリリン併用療法の治療成績 (PP解析) はSVR12率で95.9% (819/854)、HCV1型のハーボニーの治療成績 (PP解析) は、SVR12率99.3% (1580/1591)であった。

V. グレカプレビル / ピブレンタスビル (マヴィレット) の治療成績

「マヴィレット」は、NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤であるグレカプレビル (100mg) とNS5A阻害剤であるピブレンタスビル (40mg) を組み合わせた合剤で1日1回3錠を服用する。HCV遺伝子型1から6型に対して感受性を示し、また透析患者などの腎機能低下例にも使用可能な薬剤である。わが国での開発試験においてDAA未治療のC型慢性肝炎に対するマヴィレット8週治療でのSVR12率は、HCV1型では129例中128例99.1%⁴⁾、HCV2型では90例中88例97.8%であった。代償性肝硬変、DAA既治療例、HCV遺伝子型3-6型の症例に対するマヴィレット12週治療でのSVR12率は、58例中58例100%、33例中31例93.9%、12例中10例83.3%であった⁵⁾。透析導入症例を含む高度腎機能障害の10例でのマヴィレット8週治療のSVR12率は10例中10例100%であった (図5)。なお、マヴィレット332例を対象とした国内第III相試験において認められた主な副作用は、そう痒16例 (4.8%)、頭痛14例 (4.2%)、倦怠感10例 (3.0%)、血中ビリルビン増加8例 (2.4%) で、全般に軽微な副作用であったという。

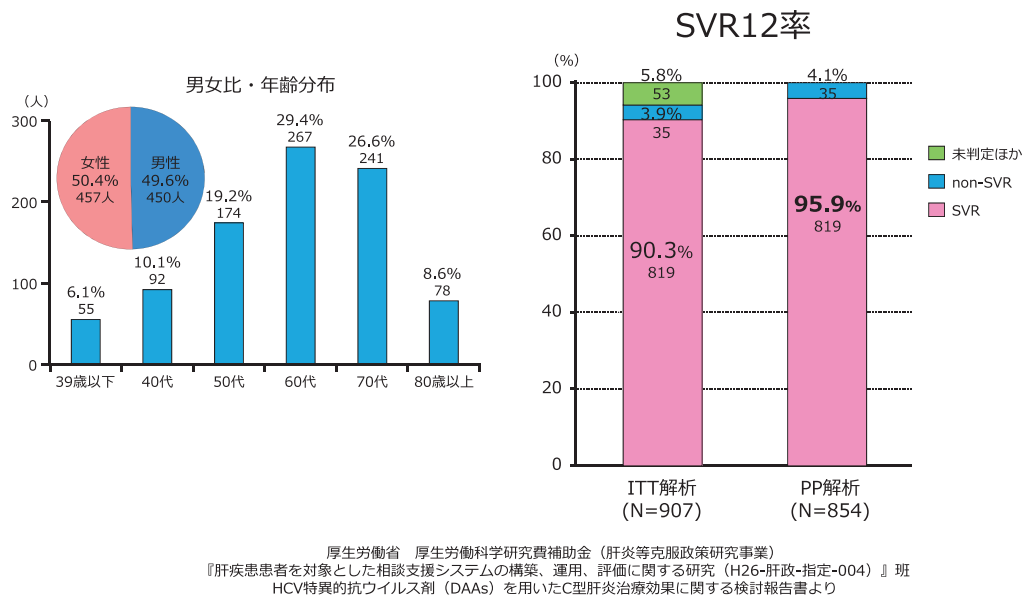


図3 ソホスブビル/リバビリン併用療法（HCV2型、N=907）の市販後の治療成績 2016年12月集計

VII. 薬剤耐性変異例に対する治療効果、P32 欠損変異例に対する対応

DAA の治療効果を大きく減弱させる遺伝子多型（薬剤耐性変異）として、プロテアーゼ阻害剤である NS3-4A 領域 168 番目のアミノ酸変異（D168A/E/V）⁶⁾、NS5A 阻害剤では NS5A 領域 31 番目および 91 番目のアミノ酸変異（L31M/V と Y93H）が⁷⁾、ソホスブビルでは NS5B の 282 番目のアミノ酸変異（S282T）が知られている。⁸⁾

マヴィレットの開発試験において、HCV1 型の DAA 未治療例で Y93H 変異を有する例の治療成績は 23 例中 23 例 100% の SVR12 率と報告されている⁴⁾。また DAA 既治療例 33 例中 2 例のみが再燃しているが、この 2 例は HCV1b 型で、アスナプレビル/ダクラタスビルの治療歴があり、またいずれも NS5A の P32 欠損が認められたという⁵⁾。P32 の欠損は、ダクラタスビルを含む治療を受けた症例の治療後に出現する比較的稀な変異である。

現時点でマヴィレットは、HCV1b のレプリコンにおける各種 NS5A 耐性変異に対するピブレンタスビルの抗 HCV 活性値からは、P32 欠損以外の NS5A 変異に対しては十分感受性があることが確認

されている。DAA 既治療例に対するマヴィレットの投与をおこなう場合には、事前に P32 欠損がないことを確認しておこなうことが望ましい。

また、2017 年の米国肝臓学会（AASLD）において、DAA 既治療例に対する再治療薬剤として現在開発試験が進行中の Sofosbuvir/Velpatasvir の治療成績が報告されたが、それによる NS5A の P32 欠損の 5 例に対する同治療法の SVR12 率は 12 週治療で 2 例 2 例 100%、24 週治療で 3 例 2 例 66.7% と報告された⁹⁾。これらのことから、P32 の欠損がある DAA 既治療例に対する再治療では、マヴィレットではなく、Sofosbuvir/Velpatasvir の承認後に再治療をおこなうことが望ましいと考えられる。

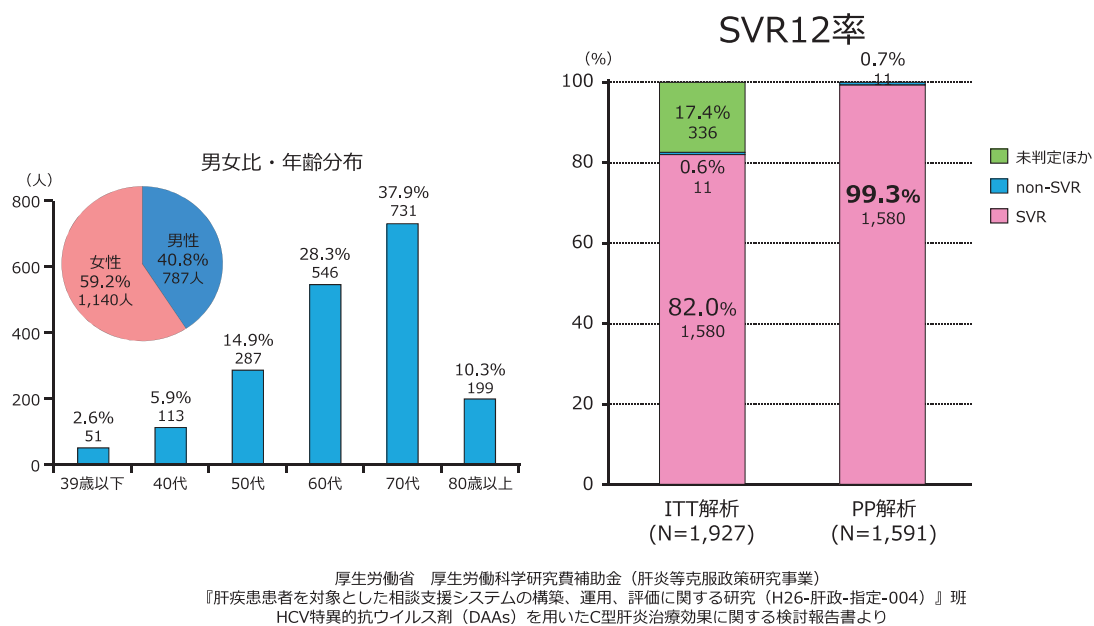


図4 ハーボニー療法（HCV1型、N=1,927）の市販後の治療成績 2016年12月集計

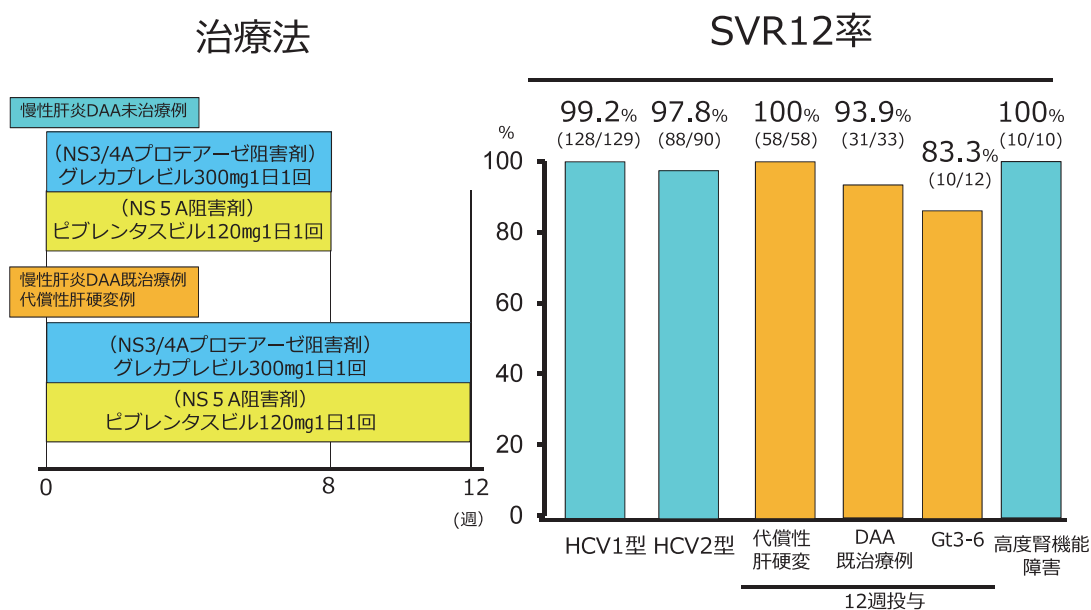


図5 マヴィレット配合錠（グレカプレビル/ピブレンタスビル）を用いた治療法と治療成績
国内第III相臨床試験 HCV遺伝子型1と2（肝硬変含む）

- 1) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et.al.Sofosbuvir Plus Ribavirin in Japanese Patients with Chronic Genotype 2 Hcv Infection: An Open-Label, Phase 3 Trial.J Viral Hepat 21 (11) : 762-8 2014.11
- 2) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et.al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2015;15 (6) :645-53
- 3) 厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）『肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究（H26- 肝政 - 指定 -004）』平成 28 年度総括研究報告書、分担研究報告書 研究代表者 八橋弘 平成 29（2017）年 3 月
- 4) Chayama K,Suzuki F,Karino Y et.al.Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis.J Gastroenterol 2017 Sep 25. doi: 10.1007/s00535-017-1391-5.
- 5) Kumada H,Watanabe T,Suzuki F,et.al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. J Gastroenterol. 2017 Oct 20. doi: 10.1007/s00535-017-1396-0.
- 6) McPhee F, Friborg J, Levine S, et al. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 3670-81.
- 7) Fridell RA, Qiu D, Wang C, et al. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BMS-790052 in an in vitro replicon system. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 3641-50.
- 8) Han B, Mo H, Wong KA. In vitro analyses of HCV NS5B S282T mutants in multipleHCV genotypes show low levels of reduced susceptibility to sofosbuvir, no crossresistance to other classes of direct-acting antivirals, and hypersensitivity toribavirin. Hepatology 2012;56:711A–2A.
- 9) Izumi N,Takehara T,Chayama K,et.al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Plus Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Genotype 1 or 2 HCV-infected Japanese Patients with Prior Treatment Failure to DAA-Based Regimens.Hepatology2017;66:A194.

8

肝移植後 HCV 再発に対する治療

長崎大学病院消化器内科

三馬 聡、中尾 一彦

- ・ DAA 製剤による治療は、肝移植後 HCV 再感染症例に対しても高い治療効果を示すことが多数報告され、現在では IFN-free DAA 製剤治療が肝移植後抗 HCV 療法の第一選択となっている。
- ・ 特に SOF+LDV 療法は、本邦の多施設共同研究においても極めて高い治療成績が報告された。
- ・ IFN-free DAA 製剤治療により、これまで難治であった末期肝不全症例、FCH 症例、HIV/HCV 重複感染肝移植後症例においても HCV 排除が期待できるようになってきている。

I. はじめに

近年、肝移植は進行性不可逆性肝疾患に対する根本治療としてほぼ確立したと言える。日本肝移植研究会の報告によると、2016 年末までの本邦の脳死、及び生体肝移植症例総数は 8825 に達し、2001 年以降、年間肝移植症例数は 400 ～ 500 例前後で推移している¹⁾。レシピエントの原疾患の比率では、肝細胞性疾患においては、B 型肝炎ウイルス (HBV) 性肝疾患が減少し、アルコール性、NASH によるものが増加する傾向がみられる一方、C 型肝炎ウイルス (HCV) 性肝疾患は 2014 年以降減少傾向に転じているようある (2014 年：47.2% (50/106)、2015 年：38.2% (39/102)、2016 年：29.0% (27/93))。しかし依然としてその比率は高い。

これまでの解析で、HCV 関連肝移植症例の移植後予後は不良であることが明らかとなっている。本邦においても、肝細胞性疾患における HBV 群の 1, 3, 5, 10 年累積生存率は 84.5%, 80.9%, 79.7%, 74.5% に対し、HCV 群は、79.5%, 74.1%, 70.2%, 61.2% にとどまり、両群間では有意な差が認められている (図 1)。HCV 関連肝移植症例の最大の問題点は移植後の HCV 再感染であり、ほぼ全例でグラフト再感染をきたし、急激な肝線維化により 5 年

の観察期間に 20 ～ 30% が肝硬変に進展する^{2) 3)}。また胆汁うっ滞と急速な門脈域の線維化を特徴とする Fibrosing cholestatic hepatitis (FCH) の病態を呈し、急速に肝不全に至る症例も散見される。核酸アナログ製剤、HBIG、HBV ワクチンによる移植後再感染予防が確立していた HBV 関連肝移植症例と比較し、HCV 関連肝移植症例は、移植後 HCV 再感染に対する pegIFN + ribavirin (RBV) 併用療法を中心とした抗ウイルス療法の治療効果が低く予後不良であり、HCV 再感染への対策は肝移植後管理において大きな課題であった。実際に、抗ウイルス療法による HCV の排除が移植後予後を大きく改善することが報告されている^{4) 5)}。

近年、様々な DAA (Direct Acting Antivirals) 製剤が開発され、本邦でも HCV genotype 1b に対し daclatasvir (DCV) と asunaprevir (ASV) 併用、さらには sofosbuvir (SOF) と ledipasvir (LDV) 併用による IFN-free 療法が、HCV genotype 2a,b に対し SOF + ribavirin (RBV) 併用による IFN-free 療法が使用可能となった。非移植症例においてこれら DAA 製剤による IFN-free 療法は IFN を base とした抗ウイルス療法よりも治療効果が高いことが報告されているが、これまで難治であった移植後 HCV 再感染症例に対しても同様に高い治療効

果が示すことが多数報告されている。

本稿では、主に肝移植後の genotype1b HCV 再感染症例に対する現在の DAA 製剤による IFN-free 療法について概説する。

II. Daclatasvir (DCV) / Asunaprevir (ASV) 併用療法

本邦では2014年7月にセログループ1のC型慢性肝炎、代償性肝硬変に対しDCV+ASV併用による24週治療がIFN-free療法として初めて承認された。その治療効果は、主にNS5A領域31番目、及び93番目のアミノ酸変異(NS5A DAA耐性変異)の有無により規定される。

肝移植後HCV再感染症例に対するDCV+ASV療法の治療効果は非移植症例と比較し大きく変わらないと考えられる^{6) 7)}。本邦においても多施設共同研究により移植後HCV再感染症例74例(シメプレビル治療後症例12例を含む)に対するDCV+ASV併用24週投与の治療成績が報告された⁸⁾。SVR12率は80.6%にとどまったが、シメプレビル治療後症例、NS5A耐性変異症例を除くと96.4%の症例

でSVRが達成されており、治療成績は良好であった。また透析中患者4例においても全ての症例でSVRが達成されていた。

DCV+ASV療法では両薬剤がcalcineurin阻害剤と共通のCYP3Aにより代謝をうけるため、移植後患者ではtacrolimus、cyclosporineなどの免疫抑制剤血中濃度の上昇に注意が必要である。特にcyclosporineはASV血中濃度を上昇させるため添付文書上併用禁忌となっており、cyclosporine投与症例への治療導入の際には、tacrolimusなど他剤への切り替えが必要である。一方で、治療による急速なHCV排除と肝機能障害改善を介し薬物代謝能が改善するため、治療中は免疫抑制剤血中濃度の低下にも注意が必要である。上田らは、移植後HCV再感染症例10例に対するDCV+ASV療法においてtacrolimusの血中濃度が最初の2週に上昇するも、その後血中濃度は低下傾向となり、最終的には5症例においてtacrolimusの増量が必要になったことを報告している⁹⁾。

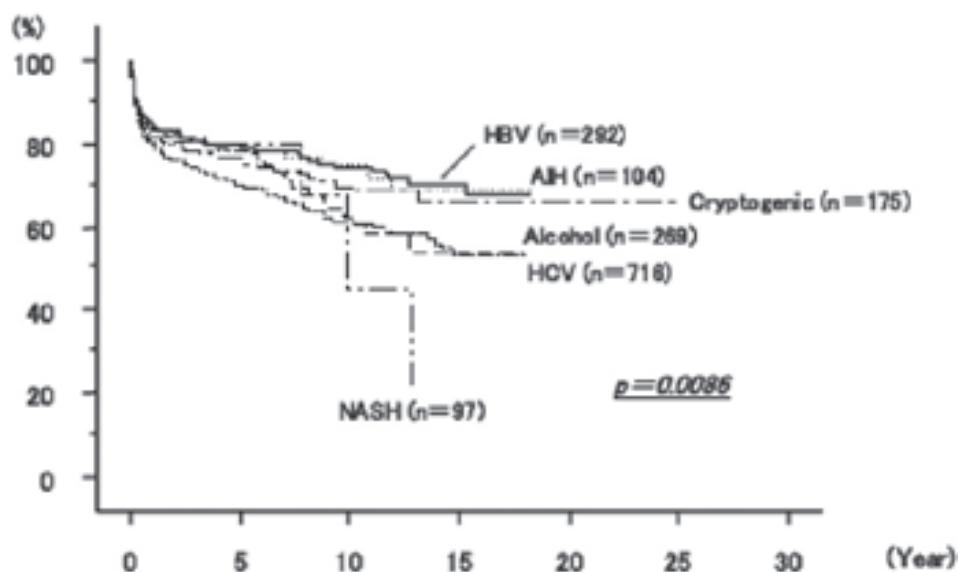


図1 生体肝移植における肝細胞性疾患別の累積生存率 (文献1を改変)

Ⅲ. Sofosbuvir (SOF) / Ledipasvir (LDV) 併用療法

本邦では2015年7月にセログループ1型のC型慢性肝炎、C型代償性肝硬変に対し、SOF+LDVによる12週治療が承認された。eGFR 30ml/min未満は禁忌となるため、高度腎機能障害を有する症例には投与不可であるが、臨床的に直結するDAA耐性変異についてはこれまで報告されていない。

SOFは既に欧米で先行投与されており、SOFをbaseとした肝移植後HCV再感染症例に対する治療については多くの報告がある^{10) 11) 12) 13) 14)} (表1)。またLiaoらは肝移植後HCV再感染症例に対するSOF+LDV療法治療成績のメタ解析(n=994)を行い、96.3%のSVR率を報告した¹⁵⁾。この中で12週間と24週間の治療期間、あるいはリバビリン併用の有無においてもその治療成績に差は認められなかった。本邦においても多施設共同研究により、移植後HCV再感染症例54例の全例でSVRが達成されたことが報告されるなど¹⁶⁾、肝移植後HCV再感染症例に対するSOF+LDV療法の治療成績は極めて良好である。

SOF、LDVに関してはいずれも、tacrolimus, cyclosporine, predonisone, mycophenolateなどの肝移植時に使用される免疫抑制剤との間に臨床問題となるdrug-drug interactionはみられないことが報告されている^{17) 18)}。ただ前述のように、HCV排除による薬物代謝能改善を介した免疫抑制剤の血中濃度低下には気をつける必要があり、治療中の定期的な免疫抑制剤血中濃度のモニタリングは欠かせないと考えられる。

Ⅳ. その他DAA製剤によるIFN-free抗ウイルス療法

欧州及び米国では、genotype1a型、1b型C型慢性肝炎に対してombistavir (NS5A阻害剤)、paritaprevir (NS3/4A阻害剤)、ritonavir、及び

NS5B阻害剤dasabuvirによるDAA3剤併用療法が承認されている。CORAL-1 trialでは、線維化進展が軽度の肝移植後HCV再感染症例34例に対する治療効果が報告された¹⁹⁾。ritonavirはcalcineurin阻害剤との相互作用があるため、頻回の血中濃度モニタリングと投与量調整が必要であるが、SVR12, 24はいずれも97% (33/34) と非常に良好な成績が報告されている。

Ⅴ. 肝移植前の抗ウイルス療法

移植前の抗ウイルス治療によりHCVを排除することは、移植後HCV再感染を防ぐために理想的である。しかし現実的には非代償性肝硬変状態、あるいは肝細胞癌を有し早急に移植を要する症例が肝移植の対象となるため、本邦において治療導入が可能な症例はほとんどない。一方海外では、肝細胞癌を有する脳死肝移植待機症例に対し、SOF+RBVにより治療を行ったphase2 studyが報告されている²⁰⁾。同studyでは61症例 (genotype1-4、Child-pugh score <7) に対し移植待機中にSOF+RBVを導入し、移植時には43症例でHCV RNA <25IU/mlが達成された。このうち移植後2例がgraft failure、1例が肝動脈塞栓により死亡しているが、30症例 (69.8%) が移植後12週の時点においてもHCV RNA陰性化が持続していた。一方で10症例 (23.3%) に移植後のHCV再感染が認められている。またPascasioらは肝移植待機症例238例におけるDAA製剤によるIFN-free療法 (SOF baseが232例) の治療成績、及び治療後の移植適応の推移についてretrospectiveに解析し、非代償性肝硬変症例ではSVR率が83%であったこと、また肝細胞癌をもたない非代償性肝硬変症例122例のうち23例では改善を認め、移植対象から除外されたこと (平均観察期間88週間) を報告している²¹⁾。

VI. Fibrosing cholestatic hepatitis (FCH) に対する抗ウイルス療法

FCH は、移植後の免疫抑制療法を背景として、HCV 再感染に伴い胆汁うっ滞とともに急速な門脈域線維化進展に特徴づけられる症候で、移植後罹患率は約 5% に達する。多くは数ヶ月で肝不全に至るため早急な抗ウイルス療法が必要であるが²²⁾、これまで IFN を base とする抗ウイルス療法では、治療効果が低く、また敗血症などの重篤な合併症を来し死亡する症例も少なくなかった²³⁾。近年、DAA 製剤による IFN-free 療法が FCH に対しても高い治療効果を示すことが報告されるようになってきた。Leory らは、23 例の FCH 症例を対象とし、SOF を base として抗ウイルス療法を行い（IFN-free が 20 例）、22 例（96%）において病態の改善とともに SVR12 が達成されたことを報告した²⁴⁾。また症例報告であるも、FCH に対し DCV+ASV 療法が有効であった症例も本邦より報告されており²⁵⁾、今後は、移植後症例の中でも特に難治である FCH 症例も IFN-free 療法により治療効果が十分期待できると考えられる。

VII. HIV/HCV 重複感染症例肝移植後の C 型肝炎再発に対する治療

重複感染症例における肝移植後の予後は、HCV 単独再感染症例と比し不良であり、これには HCV 再感染に伴うより急速な線維化進展、及び FCH への進展が寄与していると考えられている^{26) 27)}。このため、HIV/HCV 重複感染症例においても肝移植後 HCV 再感染に対する治療は非常に重要である。Antonini らは、肝移植後 HCV 再感染に対し SOF base の IFN-free 療法を行った HIV/HCV 重複感染症例 29 例（G1: 22 例、G3: 3 例、G4: 4 例、FCH 症例 6 例を含む）の治療成績を報告しており、SVR 率は 96.6% と非常に良好であった²⁸⁾。これまで HIV/HCV 重複感染症例の肝移植後 HCV 再感染に対する IFN-free 療法治療成績の報告は少ないが^{29) 30) 31)}、HCV 単独再感染症例と同様に高い治療効果が期待できると思われる。

VIII. おわりに

DAA 製剤による IFN-free 療法の登場により HCV 治療は大きな変革期を迎えた。その治療効果は難治性の移植後 HCV 再感染症例においても非常に高い。今後 HCV 関連肝移植症例の生存予後が大きく改善していくことが十分期待される。

Trial	Regime	Fibrosis grade	Treatment duration (wk)	Patients (n)	Genotype (n, %)	SVR12 (n, %)
Charlton M et al. (10)	SOF+RBV	2-4	24	40	1a: 22 (55), 1b: 11 (28), others: 7 (18)	28/40 (70)
Forns X et al. (11)	SOF+RBV ± EGIFN	FCH, 4	24-48	104	1a: 36 (35), 1b: 49 (47), others: 19 (18)	54/92 (59)
Charlton M et al. (SOF/LDV Phase 3) (12)	SOF+LDV+RBV	0-3	12	55	1a: 80 (72), 1b: 30 (27), 4: 1 (1)	53/55 (96)
	SOF+LDV+RBV	0-3	24	56		55/56 (98)
	SOF+LDV+RBV	4	12	58	1a: 79 (71), 1b: 32 (29), 4: 1 (1)	50/58 (86)
	SOF+LDV+RBV	4	24	55		41/46 (89)
Punpapong S et al. (13)	SOF+SMV ± RBV	30% with 3-4	12	123	1a: 74 (60), 1b: 43 (35), Unknown: 6 (5)	1a: 86% 1b: 95%
Brown RS et al. (HCV-TARGET) (14)	SOF+SMV ± RBV	any	12-24	151	GT1 only	133/151 (88)

表 1 SOF を含む IFN free-DAA 製剤治療成績の報告

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告. 移植 52 (2・3) : 134-147, 2017
- 2) Berenguer M, Crippin J, Gish R, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003;38:34-41.
- 3) Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250-6.
- 4) Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:459-65.
- 5) Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection. *Am J Transplant* 2008;8:2426-33.
- 6) Honda M, Sugawara Y, Watanabe T, et al. Outcomes of treatment with daclatasvir and asunaprevir for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatol Res.* 2017;47:1147-1154.
- 7) Omichi K, Akamatsu N, Mori K, et al. Asunaprevir/daclatasvir and sofosbuvir/ledipasvir for recurrent hepatitis C following living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2017;47:1093-1101.
- 8) Ikegami T, Ueda Y, Akamatsu N, et al. Asunaprevir and daclatasvir for recurrent hepatitis C after liver transplantation: A Japanese multicenter experience. *Clin Transplant.* 2017. doi: 10.1111/ctr.13109. [Epub ahead of print]
- 9) Ueda Y, Uemoto S. Decreased tacrolimus concentration following a temporal increase during interferon-free therapy with asunaprevir and daclatasvir in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Int* 2015.
- 10) Charlton M, Gane E, Manns MP, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108-17.
- 11) Forns X, Charlton M, Denning J, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2015;61:1485-94.
- 12) Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-59.
- 13) Pungpapong S, Aql B, Leise M, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology* 2015;61:1880-6.
- 14) Brown RS Jr, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C in liver transplant recipients: Real-world experience from the hepatitis C therapeutic registry and research network. *Liver Transpl.* 2016;22:24-33.
- 15) Liao HT, Tan P, Huang JW, et al. Ledipasvir + Sofosbuvir for Liver Transplant Recipients With Recurrent Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplant Proc.* 2017;49:1855-1863.
- 16) Ueda Y, Ikegami T, Akamatsu N, et al. Treatment with sofosbuvir and ledipasvir without ribavirin for 12 weeks is highly effective for recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after living donor

- liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *J Gastroenterol.* 2017 Aug;52:986-991.
- 17) Kwo PY, Badshah MB. New hepatitis C virus therapies: drug classes and metabolism, drug interactions relevant in the transplant settings, drug options in decompensated cirrhosis, and drug options in end-stage renal disease. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20:235-41.
 - 18) German P. et al. Drug-drug interaction profile of the fixed-dose combination tablet ledipasvir/sofosbuvir. *Hepatology* 60 (Suppl.1) , 1162A (2014)
 - 19) Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014;371:2375-82.
 - 20) Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100-7.
 - 21) Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol.* 2017. doi:10.1016/j.jhep.2017.08.008. [Epub ahead of print]
 - 22) Verna EC, Abdelmessih R, Salomao MA, Lefkowitz J, Moreira RK, Brown RS, Jr. Cholestatic hepatitis C following liver transplantation: an outcome-based histological definition, clinical predictors, and prognosis. *Liver Transpl* 2013;19:78-88.
 - 23) Lens S, Gambato M, Londono MC, Forns X. Interferon-free regimens in the liver-transplant setting. *Semin Liver Dis* 2014;34:58-71.
 - 24) Leroy V, Dumortier J, Coilly A, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients With Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1993-2001.
 - 25) Ueda Y, Kaido T, Hatano E, Ohtsuru S, Uemoto S. Safe and effective treatment with daclatasvir and asunaprevir in a liver transplant recipient with severe cholestatic hepatitis C. *Hepatol Res* 2015;45:1360-2.
 - 26) Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study Investigators. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl.* 2012;18:716-26.
 - 27) Miro JM, Stock P, Teicher E, et al. Outcome and management of HCV/HIV coinfection pre- and post-liver transplantation. A 2015 update. *J Hepatol.* 2015;62:701-11.
 - 28) Antonini TM, Coilly A, Rossignol E, et al. Sofosbuvir-based Regimens in HIV/HCV Coinfected Patients after Liver Transplantation: Results from the ANRS CO23 CUPILT Study. Transplantation. 2017. doi: 10.1097/TP.0000000000001928. [Epub ahead of print]
 - 29) Grant JL, Hawkins C, Brooks H et al. Successful sofosbuvir-based therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus infection. *AIDS.* 2016;30:93-8.
 - 30) Londoño MC, Manzardo C, Rimola A, et al. IFN-free therapy for HIV/HCV-coinfecting patients within the liver transplant setting. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:3195-3201.
 - 31) Castells L, Llaneras J, Campos-Varela I, et al. Sofosbuvir and daclatasvir in mono- and HIV-coinfecting patients with recurrent hepatitis C after liver transplant. *Ann Hepatol.* 2017;16:86-93.

9

HIV/HCV 重複感染者における HCV 治療

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

四柳 宏

- ・過去の血液製剤使用による HIV 感染者の 95% 以上が、HCV に重複感染している。
- ・HIV/HCV 重複感染例は HCV 単独感染例に比べ、肝線維化の進行が速く、線維化進展も速い特徴がある。ことに Genotype 3 HCV では肝細胞化の脂肪化を伴い、肝病変の進展も速い。
- ・ペグインターフェロン／リバビリン併用療法では十分なウイルス排除ができなかったが DAA 併用療法により高率に HCV を排除することが可能になっている。

I. はじめに

本邦における血液凝固異常症に対しては当初輸入血液製剤が使われ、HIV 感染の原因となった。(図 1) に示す通り、2016 年時点で 30 歳以上の血液凝固異常症の人に HIV 感染合併が認められる。こうした過去の血液製剤使用による HIV 感染者の 95% 以上が、HCV に重複感染していると報告されている¹⁾。

Antiretroviral therapy (ART) の登場により、HIV のコントロールが改善し、エイズ指標疾患による死亡者が減ってきた。(図 2) は血液凝固因子異常症の患者の年次死亡報告数である。年間 20 名前後の死亡者数のうち 5 名程度が肝疾患により死亡しており、その大部分が HCV による慢性肝炎を背景とした末期肝疾患である²⁾。

II. HIV 重複感染例における HCV 感染症の特徴

C 型肝炎ウイルス単独感染では、20-40% が自然治癒し、残りは慢性肝炎になるといわれている。HIV 感染症に急性 C 型肝炎を合併した場合のウイルス排除率は、4-26% と、HIV 非合併例に比べて低率である^{3) 4)}。また、HIV の重複感染があると HCV 単独感染の場合に比べて線維化の速度が約 1.5 倍になると報告されている⁵⁾。

C 型肝炎の特徴として肝細胞の脂肪化 (steatosis) が挙げられる。Genotype 3 に多く認められるが、本邦に多い Genotype 1b を含めた他の Genotype においても脂肪化は認められる。脂肪化の存在は肝繊維化の進展や発癌と密接な関係があると知られており、HIV 感染との重複感染例においても脂肪化と繊維化の進展には関連があることがわかってきた^{6) 7)}。従って、HCV/HIV 重複感染例においても、肝脂肪化のリスク因子となり得る飲酒・肥満・糖尿病等の病態を避けることが望ましい。

HIV/HCV 重複感染者は主として輸入血液製剤により感染しており、日本にはない遺伝子型に感染している場合がある。HCV 感染後に生じる抗体の中和抗体としての働きは弱いいため、複数の遺伝子型に

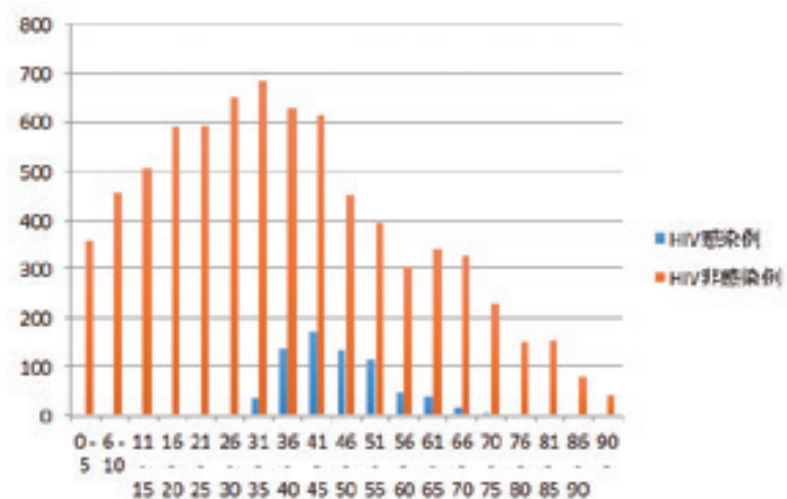


図1 平成28年5月31日時点の血液凝固異常症生存例の生年分布（文献2より作成）

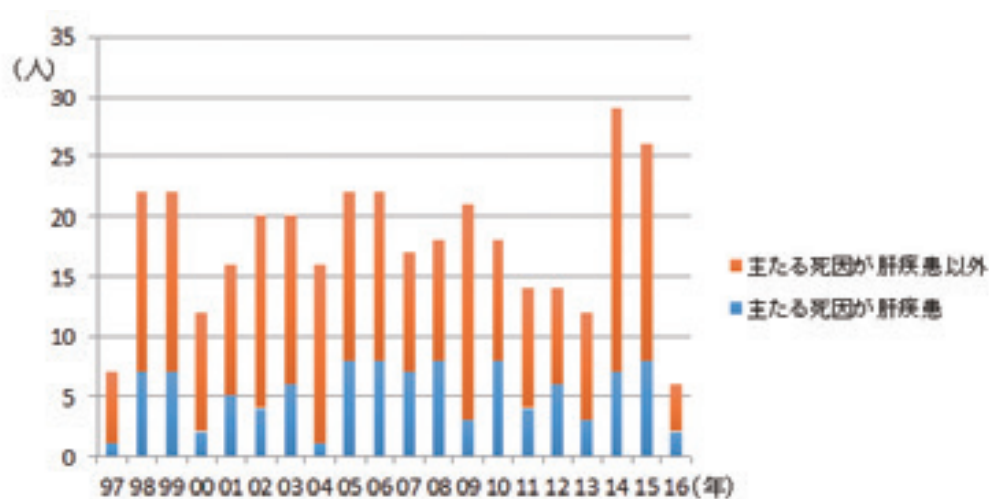


図2 HIV感染血液凝固異常症における年間死亡数の変化と死因中の肝疾患の有無（文献2より作成）

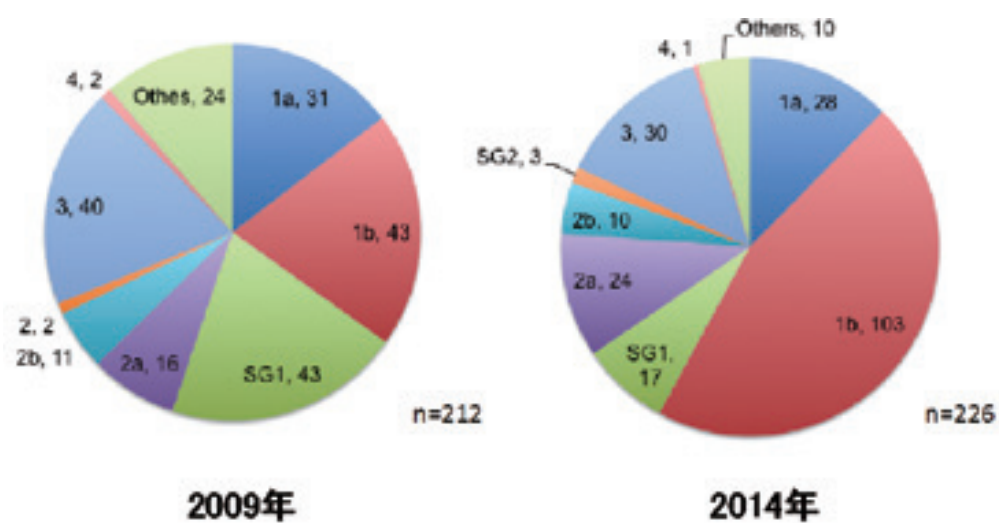


図3 HIV/HCV重複感染症患者におけるHCV Genotype（文献1より作成）

感染している事例もある。(図3)は本邦のHIV感染者におけるHCV遺伝子型の分布を示すものである。ことにGenotype 3は前述の脂肪化に加え、線維化さらには発癌のリスクが高いことが知られている。

Ⅲ. HIV感染例における抗HCV治療

HCVの治療が経口抗HCV薬のみで行えるようになったのが2014年9月である。それまではPeg-IFN+リバビリンを用いた治療が行われてきた。HCV単独感染同様治療により非代償期への進展抑止、肝細胞癌発生抑止、肝疾患関連死を減少させることができるが、抗ウイルス効果はHCV単独感染例に比べ低く、大規模臨床試験におけるHCV/HIV重複感染例でのペグインターフェロン+リバビリン療法による奏効率(SVR24)は、genotype 1で14-38%、genotype 2/3においては44-73%と報告されている^{8) 9) 10) 11)}。HIV重複感染により著効率が低下する原因としては樹状細胞機能、IP-10、IL28Bの遺伝子多型が報告されている^{12) 13) 14)}。

DAAsでの治療の奏効率は、HCV単独感染と比較しても差は認められない。欧米にC型肝炎治療ガイドラインにおいては、HCV/HIV重複感染例のDAAsによる治療適応はHCV単独感染例と同等であるとされている¹⁵⁾。

Genotype 3以外のHCV単独感染に対してはLedipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF)の有効性が示されている。HCV Genotype 1,4に合併したHIV重複感染者(genotype 1、20%が肝硬変、45%が未治療患者、55%が既治療でそのうち36%がDAAsにて治療)に対する投与(ION-4試験)がHCV単独感染例と同じプロトコルで行われており、SVR12は96%であったと報告されている¹⁶⁾。LDV/SOFはGenotype 5, 6に対しても有効とされている。

Genotype 1/4に対してはgrazoprevir/elbasvirも有効である。95%近いSVR12が得られている¹⁷⁾。

Genotype 3に対してはGenotype 2のプロトコルを準用する形で臨床試験が行われてきたが、Genotype 2と同じプロトコル(sofosbuvir + ribavirin 12週間)でのSVR12は治療歴のない症例であっても60%前後であり不十分であった。治療期間を24週に伸ばすことで治療歴に関わらず80%台のSVR12を得ることができたため、2017年秋までは本邦での標準治療となっていた¹⁸⁾。

2017年秋にpangenotypic regimenとしてプロテアーゼ阻害薬であるglecaprevirとNS5A阻害薬であるpibrentasvirの合剤(G/P)が発売される。HIVとの重複感染症に対する臨床試験は“EXPEDITION 2”として行われている。肝硬変のない群(8週)と肝硬変群(12週)での検討が行われており、99%を超える高いSVR率が得られている。153例中26例はGenotype 3であることから従来のレジメンを上回る効果が期待される¹⁹⁾。

Ⅳ. 考察

HIV/HCV重複感染患者に対する抗HCV療法はDAA併用療法の登場ですっかり変わった。現在は“HIV感染があってもなくとも抗HCV療法は同等に行う”ことが明記されている。従って抗HIV薬とのDrug-drug interactionを含めた薬剤の副反応に留意して治療すればよいことになる。併用禁忌になっている薬剤だけでなく、併用注意となっている薬で、抗HCV薬や抗HIV薬、他の薬の血中濃度がどのように影響を受けるかを確認した上で抗HCV薬を選択することが望ましい。

肝硬変の症例の多い本邦で肝硬変症例に対する治療をどうするかが問題である。現在のDAA併用療法はChild-Pugh Grade Aの肝硬変に対しては安全に使用できることが示されているが、肝臓の専門家と相談した上で慎重に治療することが望まれる。

- 1) HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドライン 平成 16 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究」班編 2005.
- 2) 血液凝固異常症全国調査厚生労働省委託事業：平成 28 年度報告書 財団法人エイズ予防財団 .
- 3) Danta M, Semmo N, Fabris P, Brown D, Pybus OG, Sabin CA, Bhagani S, Emery VC, Dusheiko GM, Klenerman P. Impact of HIV on host-viruses interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Disease*. 2008; 197: 1558-66.
- 4) Dionne-Odom J, Osborn MK, Radziejewicz H, Grakoui A, Worowski K. Acute hepatitis C and HIV coinfection. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 775-83.
- 5) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
- 6) McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, Gandhi RT, Christopoulos KA, Chapman S, Schwartzapfel B, Rindler E, Fiorino AM, Zaman MT, Sax PE, Graeme-Cook F, Hibberd PL. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 365-72.
- 7) Gaslightwala I, Bini EJ. Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2006; 44: 1026-32.
- 8) Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-450.
- 9) Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-459.
- 10) Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839-2848.
- 11) Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: F27-F36.
- 12) Sacci A, Agrati C, D'Offizi G, Vlassi C, Rozera G, Abbate I, Capobianchi MR, Martini F. The basal activation state of DC subsets correlates with anti-HCV treatment outcome in HCV/HIV co-infected patients. *Clin Immunol* 2011; 138: 178-186.
- 13) Vargas A, Berenguer J, Ryan P, Catalan P, Lopez JC, Cosin J, Miralles P, Resino S. Plasma interferon-gamma-inducible protein-10 can predict virologic response to hepatitis C virus therapy in HIV/HCV-coinfecting patients with HCV genotype 1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54: 219-220.

- 14) Neukam K, Camacho A, Caruz A, Rallon N, Torres-Cornejo A, Rockstroh JK, Macias J, Rivero A, Benito JM, Lopez-Cortes LF, Nattermann J, Gomez-Mateos J, Soriano V, Pineda JA. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus (HCV) -coinfected patients using HCV genotype, IL28B variations, and HCV-RNA load. J Hepatol 2012; 56:788-794.
- 15) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55: 245–264.
- 16) Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfectd with HIV-1. N Engl J Med 2015; 373: 705–713.
- 17) Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION) : a non- randomised, open- label trial. Lancet HIV. 2015; 2: e319-e327.
- 18) Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014; 370:1993-2001.
- 19) Rockstroh J, Lacombe K, Viani RM, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Co-infected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus-1: The EXPEDITION-2 Study. At The International Liver Congress EASL 2017 Amsterdam, The Netherlands.

10

肝移植時の血友病管理

北海道大学病院 血液内科 講師

遠藤 知之

- ・血友病患者への肝移植の際には、計画的に凝固因子製剤の投与をおこなう必要がある。
- ・周術期には凝固因子活性のモニタリングをおこないながら凝固因子製剤の投与量を調整することが望ましい。
- ・肝移植後には移植肝から凝固因子が産生されるため、凝固因子製剤の投与が不必要となるが、その時期は個人差が大きい。
- ・肝移植をおこなう方針となった場合、薬剤部、検査部、麻酔科などとも連携して準備をすすめる。

I. はじめに

血友病は凝固因子（第 VIII 因子または第 IX 因子）が欠乏する先天性出血性疾患であり、出血時や観血的処置時には凝固因子製剤の投与が必要である¹⁾。肝移植は大量出血を伴う手術であり、移植時には止血管理目的に凝固因子製剤による凝固因子の補充が必要であるが、移植後には移植肝から凝固因子が産生されるようになるため、凝固因子製剤の投与が不必要となる²⁾。逆に門脈血栓などの血栓症のリスクにもなり得るため、凝固因子製剤の過剰投与にも留意する必要がある³⁾。しかしながら、肝移植時の凝固因子製剤の至適投与法（投与量・投与期間等）に関しては確立されたものがない。本項では、肝移植時の血友病管理につき当院での経験も踏まえ概説する。

II. 移植前の準備

血友病患者に肝移植を施行する方針となった際には、周術期の止血対策としてあらかじめ様々な準備が必要である。

1) 使用製剤の選択

凝固因子製剤による定期補充療法をおこなっている患者の場合は、基本的に日常使用している製剤を選択するのが望ましい。ただし、半減期延長型製剤での持続投与のエビデンスは現時点では乏しい。以下は従来製剤での管理について述べる。

2) 輸注試験の実施

手術の際には、欠乏している凝固因子（血友病 A の場合は第 VIII 因子、血友病 B の場合は第 IX 因子）の凝固因子製剤を投与して十分な凝固因子活性を保つ必要がある。一般的に、凝固因子活性を必要なレベルまで上昇させるための凝固因子製剤の輸注量は以下の式で算出される¹⁾。

- ・第 VIII 因子：必要輸注量（単位）＝体重（kg）
× 目標ピーク因子レベル（%）× 0.5
- ・第 IX 因子：必要輸注量（単位）＝体重（kg）
× 目標ピーク因子レベル（%）× X
(X: 血漿由来製剤の場合は 1、遺伝子組み換え製剤の場合は 1 ～ 1.4)

また、凝固因子製剤投与後に、血漿中の凝固因子の活性は 10 ～ 15 分をピークに徐々に低下する。一般的に血中半減期は第 VIII 因子で 8 ～ 14 時間、第

IX 因子で 16 ～ 24 時間であり、非出血時のクリアランス値は第 VIII 因子製剤では 2.4 ～ 3.4mL/kg/hr の範囲、第 IX 因子では 3.8 ～ 5.1mL/kg/hr の範囲とされている⁴⁾。

しかしながら、凝固因子製剤投与後の生体内回収率 (in vivo recovery: IVR, 凝固因子製剤を体重 1kg あたり 1 単位投与した時に凝固因子活性が何 % 上昇するかを表した値) やクリアランス値には個人差も大きいため、あらかじめ非出血時に製剤を輸注して IVR やクリアランス値を確認しておくことが望ましい。

<輸注試験の実際 (血友病 A の場合) >

1. 凝固因子製剤のウォッシュアウト：輸注試験の前、血友病 A の場合は 72 時間、血友病 B の場合は 96 時間製剤を使用せずにウォッシュアウトを行うのが望ましい。
2. 輸注前採血：凝固因子製剤輸注直前に PT、APTT、第 VIII 因子活性、第 VIII 因子インヒビターの採血を行う。
3. 前述の式から、凝固因子活性の目標ピークレベルを 100% とするのに必要な量の凝固因子製剤をボラス静注する (例：体重 50kg の重症血友病 A 患者の場合は 2500 単位)。
4. 製剤輸注 10 ～ 15 分後、1、2、3 時間後に PT、APTT、第 VIII 因子活性の採血を行う。

※完全な PK を測定する際には、さらに頻回かつ 24 時間以上の採血ポイントが必要だが、持続輸注量決定のためには製剤輸注後短時間でのクリアランスの評価で問題ないと考えられる。

※採血後、速やかに血漿分離をして測定または凍結が必要なので、検体は採血毎に検査室に届ける必要がある。

※血友病 B の場合は上記の第 VIII 因子の部分は第 IX 因子となる。

5. 輸注試験での測定値に基づき IVR とクリアランス値を計算する (図 1)。

3) 凝固因子製剤の輸注計画

全身麻酔下の手術の際には、凝固因子活性 (第

VIII 因子活性または第 IX 因子活性) のピークレベルを 100% 以上、トラフ因子レベルを 80% 以上に保つように凝固因子製剤を持続輸注することが推奨されている¹⁾。

1. 移植手術時の凝固因子製剤の輸注計画

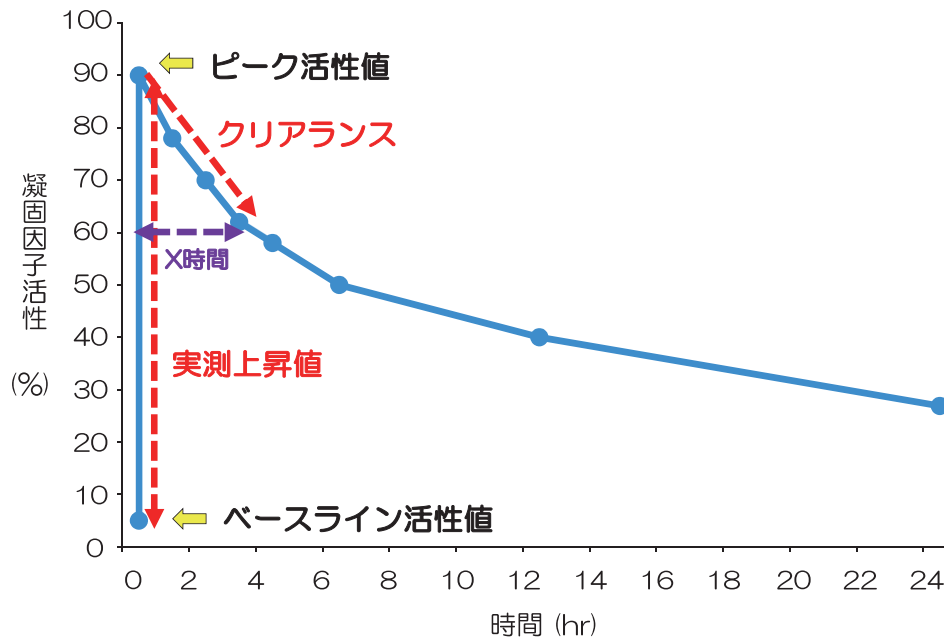
輸注試験で得られた結果に基づき、手術直前に目標因子ピークレベル (100% 以上) に必要な量の凝固因子製剤をボラスで静注する。以後シリンジポンプなどを用いてクリアランス値 (U/kg/hr) を指標に持続静注を行う。あらかじめ輸注試験を施行できなかった場合には、ボラス輸注後に、第 VIII 因子製剤では約 4U/kg/hr、第 IX 因子製剤では約 5U/kg/hr の輸注速度で開始して、適宜術中に凝固因子活性をモニタリングしながら輸注速度を調整するという方法もある。

当院での血友病 A 患者に対する肝移植の際には、出血による凝固因子のクリアランス上昇も加味して、ドナー肝への門脈血流再開までは凝固因子活性 120%、門脈血流再開後は 100% を目標として第 VIII 因子製剤の持続静注をおこなう計画とした。また、出血量 500mL 毎に第 VIII 因子製剤 500U をボラスで追加投与することとした。さらに、術中に oozing が見られた際には、第 VIII 因子活性の採血をおこなった後に、第 VIII 因子製剤 2000U をボラスで追加投与する計画とした。

2. 移植手術後の凝固因子製剤の輸注計画

移植後は移植肝から凝固因子が産生されるようになるが、産生されるまでの期間や産生量は個人差が大きい。過去の報告においても、移植後に凝固因子製剤を中止できた時期は移植後 12 時間～4 日と症例によって大きく異なっている^{2) 5) 6) 7)}。また、凝固因子の過剰投与による血栓性合併症を防ぐ意味でも、移植後は凝固因子活性をモニタリングしながら、適宜凝固因子製剤の輸注量を減量 / 中止していくのが望ましい。

参考までに、当院で施行した血友病 A 患者 (体重 76kg) に対する脳死肝移植時の凝固因子製剤の輸注計画および検査計画を表 1 に示す。この輸注



● 生体内回収率 (IVR) = 実測上昇値 (%) ÷ $\frac{\text{投与単位数 (U)}}{\text{体重 (kg)}}$
(実測上昇値 (%) = ピーク活性値 (%) - ベースライン活性値 (%))

● クリアランス値 (U/kg/hr) = $\frac{\text{ピーク活性値 (\%)} - \text{X時間後の活性値 (\%)}}{\text{X時間 (hr)}} \div \text{IVR}$

図 1 輸注試験の評価

	採血		第Ⅷ因子製剤投与量
	(●: 緊急測定, ○: 翌日測定可)		* 患者体重: 76kg
	PT, APTT	第Ⅷ因子活性	
手術室入室前	●: 製剤静注前	○: 製剤静注前	5000単位をボース静注
手術室入室時	●	●	300単位/hrで持続静注
手術開始時	●	○	↓
(oozing時)	(●: 製剤追加静注前)	(●: 製剤追加静注前)	↓(2000単位を追加でボース静注)
			↓(出血500mLに対して500単位を追加でボース静注)
無肝期	●	○	↓
再灌流時	●	○	250単位/hrで持続静注
手術終了時	●	●	第Ⅷ因子活性に応じて持続投与量を決定 151%以上: 持続投与中止 121%～150%: 現在の量の半分の量で持続投与継続 80%～120%: 現在の量で持続投与継続 80%未満: 現在の量で持続投与継続+100%を目標に追加でボース静注 * 第Ⅷ因子活性予測上昇率: 51単位/%
手術終了6時間後	●	●	第Ⅷ因子活性に応じて持続投与量を決定(上記と同様)
以後6時間毎	●	●	第Ⅷ因子活性に応じて持続投与量を決定(上記と同様)

表1 肝移植時の凝固因子製剤の輸注計画 (例)

法により周術期の凝固因子活性をほぼ 80-120% に維持することが可能であった（本誌 76 ページ、図 3 参照）。

4) 凝固因子製剤の準備

前述の計画をもとに、必要な凝固因子製剤の概数を計算しておく。凝固因子製剤は基本的に希釈をせずに使用することが望ましいため、溶解容量が少ない製剤で持続輸注をする際には、500 単位製剤などのように単位数の小さいバイアルを組み合わせる容量をかせぐなどの工夫が必要となる。

また、凝固因子製剤の入手方法についてあらかじめ薬剤部と相談しておく。特に脳死肝移植の場合は移植決定から移植施行まで約 24 時間と限られた時間しかないため、あらかじめ必要な本数の凝固因子製剤を確保しておくか、院内に在庫しておくことが困難な場合には、卸業者と相談して緊急時の製剤入手のルートを確認しておく。

5) 検査体制の確認

肝移植を受ける患者の多くは肝硬変を合併しており、血友病の原因となっている凝固因子（第 VIII 因子または第 IX 因子）以外の凝固因子活性も低下していることが多い。そのため、APTT のみで凝固因子製剤の必要量を推定することは困難である。また、移植肝からの内因性の凝固因子産生に関しては個人差が大きいので、凝固因子活性をモニタリングしながら凝固因子製剤の投与量を調整していくことが望ましい。そのためには、検体提出後に速やかに凝固因子活性を測定してもらえるような体制を整えておく必要があり、事前に検査部等との調整をしておく。また、脳死肝移植の場合は、移植自体が時間外や休日になることもあるため、移植が決まった際の連絡体制も決めておく。

6) 麻酔科医との連携

手術中の凝固因子製剤の追加投与を麻酔科医に依頼する場合には、出血量に応じた凝固因子製剤の追加静注の指示（出血 500mL に対して凝固因子製剤 500 単位など）についてあらかじめ確認しておく。また、製剤調整時または製剤投与時に付属のフィル

ターを通す必要があることなどをあらかじめ伝えておく。

III. 移植時の凝固因子製剤の投与

II-3) であらかじめ設定した輸注計画に従い凝固因子製剤の投与および血液検査を行う（表 1）。術中の凝固系の血液検査は、採血後速やかに検査室に届ける。可能な限り緊急測定が望ましいが、測定が困難な場合は、oozing 時を除き、血漿を凍結して翌日測定でもよいと思われる。凝固因子活性が十分であるにもかかわらず APTT の延長を伴う出血を認める際には、他の凝固因子が不足していると考え、新鮮凍結血漿等の投与を考慮する。

IV. 移植後の凝固因子製剤の投与

移植後も基本的には前述の輸注計画に従って凝固因子製剤を減量 / 中止していくが、移植肝からの凝固因子産生には個人差があるため、凝固因子活性を定期的にモニタリングしながら適宜投与量を調整していく。少なくとも凝固因子製剤の持続投与の必要がなくなるまでは、凝固因子活性の定期的なモニタリングを継続することが望ましい。多くの場合、移植後 12 時間～4 日程度で移植肝からの凝固因子の産生により凝固因子製剤の投与が必要なくなるが、凝固因子活性の上昇が遅延する場合には、術後 5-10 日間は凝固因子活性が 80-100% となるように凝固因子製剤を投与することが望ましい¹⁾。出血の問題がなければ術後 10 日目以降は凝固因子製剤の投与は必要ないと考えられるが、凝固因子活性の上昇が不十分な場合は、凝固因子インヒビターの確認、アルブミン・フィブリノゲン・他の凝固因子活性等による移植肝での蛋白合成能の評価、肝生検による移植肝生着の評価なども考慮する。

V. インヒビター保有例への肝移植

凝固因子に対してのインヒビターを保有する血友病患者に対しては、止血管理に特別な対応が必要である⁸⁾。手術直近のインヒビター値が低力価 (< 5BU/mL) の場合には高容量第 VIII (IX) 因子製剤による中和療法が第一選択となり、インヒビター値が高力価 ($\geq$ 5BU/mL) の場合にはバイパス製剤による止血管理が第一選択となる。しかしながら、インヒビターを保有する血友病患者に対しての肝移植の報告は限られており、移植時にインヒビターが高力価の症例では移植後早期の血栓性合併症による死亡も報告されているため^{9) 10)}、リスクとベネフィットを十分に検討した上で適応を考える必要がある。

VI. 症状詳記の記載

肝移植の際には、多くの凝固因子製剤と頻回な凝固因子活性の測定が必要となるため、高額レセプトとなることが避けられない。そのため、レセプト提出時には症状詳記を添付する必要がある。症状詳記には以下の内容を記載する。

- ・病名 (血友病 A or B、インヒビターの有無)
- ・患者体重
- ・輸注試験の結果 (生体内回収率とクリアランス値)
- ・凝固因子製剤投与量の設定根拠 (ガイドラインに準じた目標凝固因子活性値)
- ・周術期の凝固因子活性値の推移
- ・手術時の出血量

VII. おわりに

血友病患者に対して肝移植を安全に施行するためには、凝固因子製剤投与に関する綿密な計画と、さまざまな部署との連携が必須である。

- 1) 日本血栓止血学会．インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版．血栓止血誌 2013;24:619-39.
- 2) Lambing A, Kuriakose P, Kachalsky E. Liver transplantation in the haemophilia patient. Haemophilia. 2012;18:300-3.
- 3) Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T et al. Living donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. Liver Transpl 2016;22:366-70.
- 4) Bjokman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors. Clinical relevance for patients with haemophilia. Clin. Pharmacokin. 2001;40:815-32.
- 5) Baudo F, Caimi TM, Redaelli R et al. Orthotopic liver transplantation in a patient with severe haemophilia A and with advanced liver cirrhosis. Haemophilia. 1999;5:276-7.
- 6) Yokoyama S, Bartlett A, Dar FS et al. Outcome of liver transplantation for haemophilia. HPB (Oxford) . 2011;13:40-5.
- 7) Goldmann G, Zeitler H, Marquardt N et al. Long-term outcome of liver transplantation in HCV/ HIV coinfecting haemophilia patients. A single center study of 10 patients. Hamostaseologie. 2015;35:175-80.
- 8) 日本血栓止血学会．インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版．血栓止血誌 2013;24:640-58.
- 9) Khakhar AK, Chan NG, Allan DS, Chakrabarti S, McAlister VC. Catastrophic microangiopathy induced by high-titre factor VIII inhibitors after liver transplantation for haemophilia A with cirrhosis. Haemophilia. 2005;11:623-8.
- 10) Gregg R, Lester W, Bramhall S, Wilde J. Orthotopic liver transplantation in a patient with severe haemophilia A and a high-titre factor VIII inhibitor from an antithrombin-deficient cadaveric donor. Haemophilia. 2013;19:e96-7

11

免疫抑制療法

東京大学肝胆膵・人工臓器移植外科

金子 順一、赤松 延久、長谷川 潔

- ・ HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の免疫抑制療法についての報告の多くは、従来の肝移植の免疫抑制療法と同一である。近年抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法で良好な成績が報告された。
- ・ 肝移植後 HIV に対する ART (anti-retroviral therapy) の早期再開と HCV に対する DAA (direct acting antivirals) の早期治療が重要であるが、免疫抑制療法、ART、DAA との薬剤相互作用を十分理解する必要があると各領域の専門家が治療に携わることが望ましい。

I. はじめに

近年、HIV に対する ART (anti-retroviral therapy)、HCV に対する DAA (direct acting antivirals) など、抗ウイルス薬の開発・普及が著しく、抗 HIV、抗 HCV 治療は大きく進歩した。一方、肝移植は HIV/HCV 重複感染者の肝不全の治療法として確立しているが、肝移植後の免疫抑制療法においては、immunocompromized host である HIV 感染患者に対する免疫抑制剤の投与の観点のみならず、ART や DAA などの多種多様な薬剤との相互作用を十分に留意する必要がある。

II. 脳死肝移植における免疫抑制療法

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植は、当初は禁忌とされていたが、ART の確立と共に HIV のコントロールが良好となる一方で、HCV による非代償性肝硬変肝不全が主な死因となるなかで、HIV/HCV 重複感染末期肝不全患者の有効な救命手段と見なされるようになった。当初より多剤同時に内服する強力な抗 HIV 療法との薬物相互作用、特に免疫

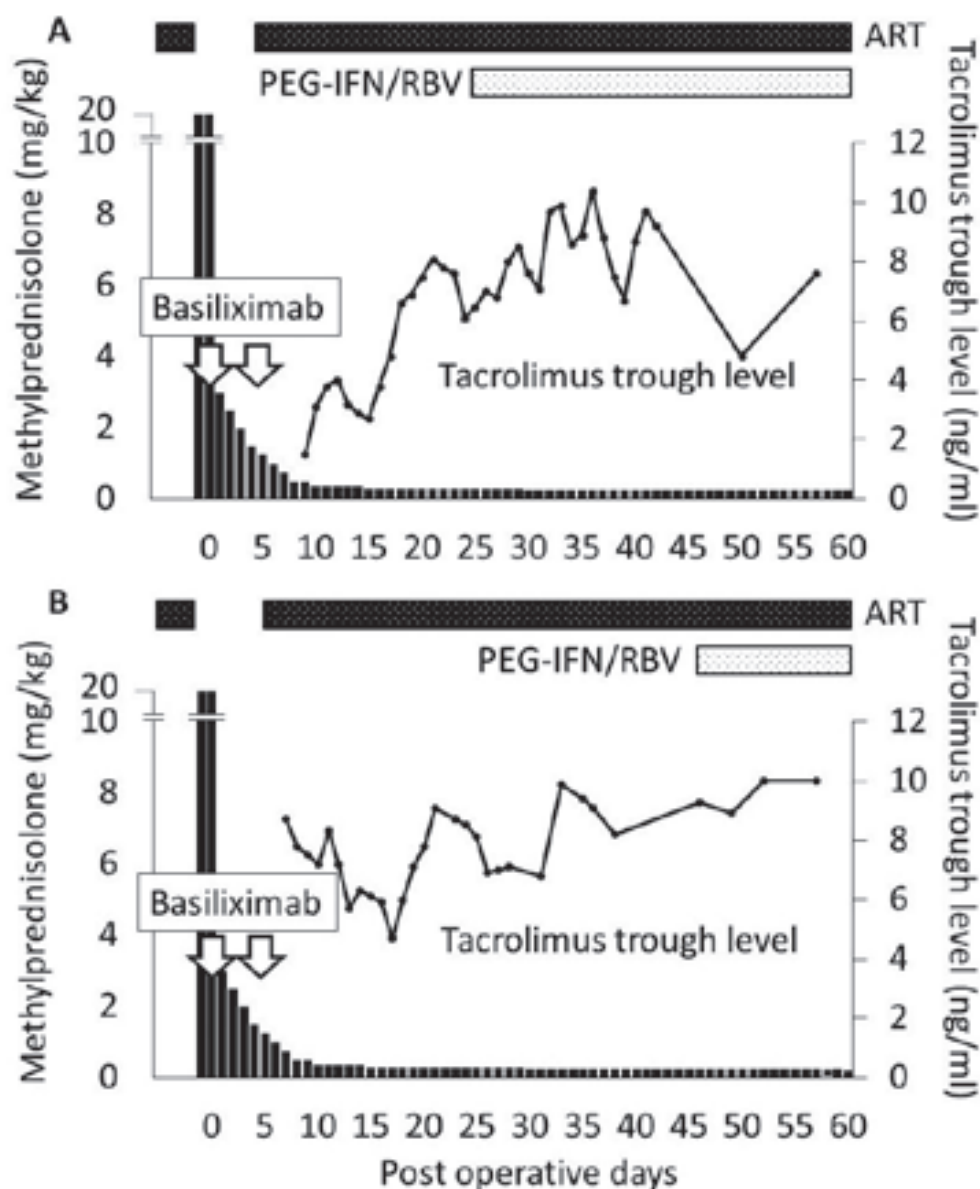
抑制剤の key drug であるカルシニューリン阻害薬、cyclosporine A と tacrolimus の血液中薬物濃度のコントロール困難が懸念されてきた¹⁾。脳死肝移植における報告では、2003 年、HIV/HCV 重複感染者 24 例の肝移植について、HIV 非感染者の 3 年生存率は 77.9% に対し、HIV/HCV 重複感染者は 72.8% であり予後は同等であったと報告された²⁾。同報告の免疫抑制剤は一般的に選択される cyclosporine A または tacrolimus に mycophenolate mofetil、prednisone や Muromonab-CD3 (OKT3) が併用投与された。

しかし、その後 HIV/HCV 重複感染者の肝移植の成績は劣ることが指摘された。例えば、2008 年には (n=44) では HIV 非感染者の 2 年生存率は 91% に対し、HIV/HCV 重複感染者は 73% と報告された。同報告では、tacrolimus と prednisone を基本の免疫抑制薬として採用し、症例に応じて cyclosporine A、mycophenolate mofetil を投与された。2012 年の Terrault らの報告 (n=89) では、HCV 単独感染患者は 79% であるのに対し、HIV/HCV 重複感染患者の 3 年生存率は 60% であった。同報告の免疫抑制療法も前述と同様に cyclosporine

A または tacrolimus を基本として mycophenolate mofetil や prednisone が併用された³⁾。同 2012 年の Miro らの報告 (n=84) によると、cyclosporine A または tacrolimus を基本とした免疫抑制療法を行い、HCV 感染者の 5 年生存率が 71% であるのに対して、HIV/HCV 重複感染者の 5 年生存率は 54% であった⁴⁾。

これらの欧米での脳死肝移植の報告に基づき、HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の成績は HCV 単感染者に対するそれに劣るとというのが共通認識となっているが、一方で、HIV/HCV 重複感染者につ

いて特別な免疫抑制療法は確立されておらず、従来の肝移植における免疫抑制療法がそのまま選択されていることがわかる。2015 年の EASL (European Association for the Study of the Liver) のガイドラインでは、HIV/HCV 重複感染者肝移植前後の免疫抑制療法のレジメについて特に明確な推奨はなく、薬剤相互作用が大きいプロテアーゼ阻害薬を ART として投与するときは、cyclosporine A または tacrolimus などの頻回の薬物血中濃度を測定するよう言及されている⁵⁾。



折れ線は Tacrolimus 開始後の血液中トラフ濃度の推移を示す。A、B は症例 1、2 を示す。

図 1 抗 CD25 モノクローナル抗体 (Basiliximab) を用いた免疫抑制療法

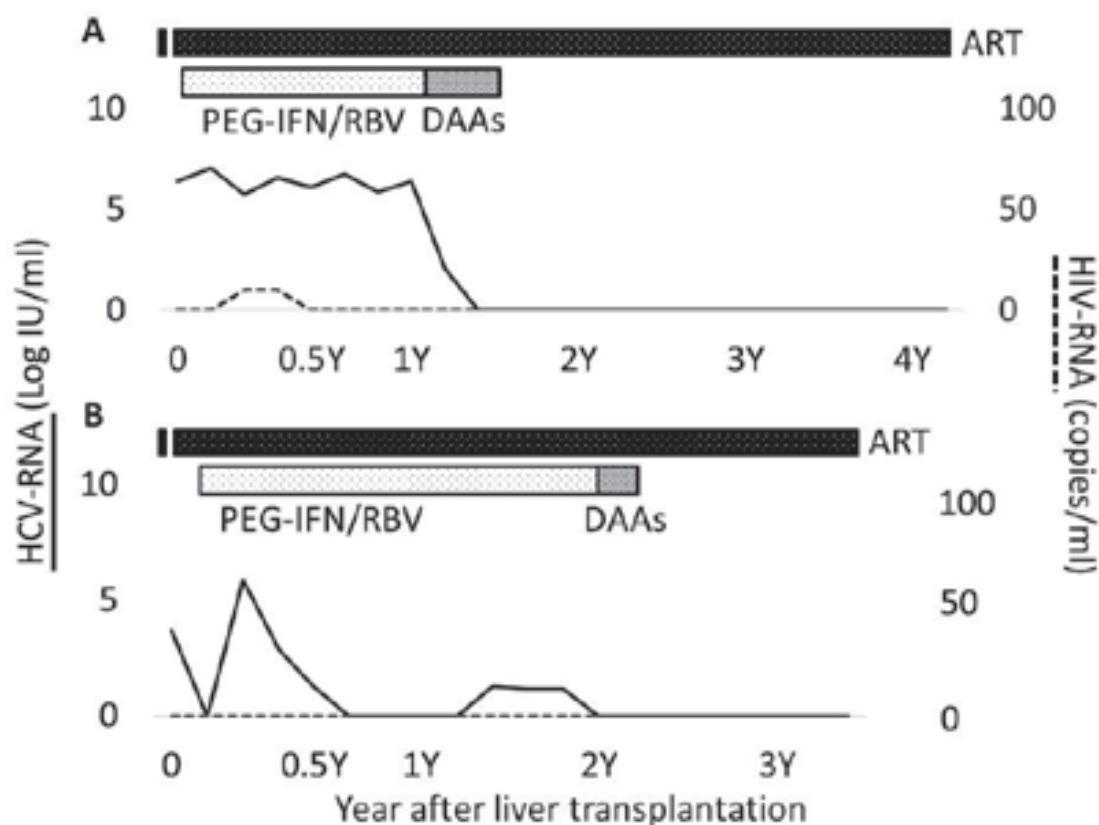
Ⅲ. 成人生体肝移植の成績と免疫抑制療法

HIV/HCV 重複感染者に対する成人生体肝移植の報告は少ない。Tsukada らの 2011 年の報告 (n=6) では、欧米の脳死肝移植の報告と同様に従来の免疫抑制療法が採用され、カルシニューリン阻害薬である cyclosporine A または tacrolimus を基本とし、methylprednisolone との 2 剤併用療法が行われた。本報告では 1 年生存率は 66% であった⁶⁾。教室では累計 8 例の重複感染症例にたいし生体肝移植を施行し、5 年生存率 63%、であり HCV に対し SVR (sustained virological respons) を得た 4 例が長期生存中である。本邦全体の成績である日本肝移植研究会の成人生体肝移植の報告の 1 年生存率 89% であり⁷⁾ (最新の 2017 年報告が「移植」に出版、日本肝移植研究会・肝移植症例登録報告・移植 2017;

52: 134-147)、単純に比較はできないが、脳死肝移植同様、HIV/HCV 重複感染者に対する成人生体肝移植の成績は良好とは言えない。

Ⅳ. 免疫抑制療法の問題

前述の HIV/HCV 重複感染に対する成人生体肝移植の詳細は、術後 67% に急性拒絶反応が発症し免疫抑制剤が増量された結果として、薬剤相互作用を踏まえ HIV と HCV に対する治療が延期された⁶⁾。この治療が延期された結果、HIV と HCV の管理に難渋した可能性が示唆された。また死亡した 4 例中 3 例が HCV 再燃によるグラフト不全で有り、術後免疫抑制剤の工夫と抗ウイルス療法が肝要であることを示唆している。同様に、欧米の脳死肝移植の報告でも既に HIV/HCV 重複感染における肝移植後



点線は HIV-RNA のウイルス量 (右軸) を、実線は HCV-RNA のウイルス量 (左軸) の推移を示す。A、B は症例 1、2 を示す。略語、ART、抗レトロウイルス療法; PEG-INF、ペグインターフェロン; RBV、リバビリン; DAA、直接作用型抗ウイルス薬 (HCV)

図 2 HIV/HCV に対する抗レトロウイルス療法 (ART) と HCV に対する治療

に拒絶反応が高率に発生することが指摘されている³⁾。HIV/HCV 重複感染に対する脳死肝移植では、肝移植後 21 日以内に 50% 以上の患者で中等度以上の急性拒絶反応を発症し³⁾、HIV/HCV 重複感染患者と HCV 患者を比較した場合、術後 3 年以内に約 1.6 倍の頻度で治療を要する急性拒絶反応が発症した³⁾。この問題が直接 HIV/HCV 重複感染者の肝移植の予後低下にどこまで関与しているかは不明だが、従来のカルシニューリン阻害薬とステロイドの 2 剤併用による免疫抑制療法に関して再考の余地がある。

V. 新規免疫抑制療法プロトコルの開発

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植が始まった当初より新規免疫抑制療法プロトコルの開発が行われ、2004 年の欧州からの脳死肝移植では (n=4)、抗 CD25 モノクローナル抗体 (basiliximab)、cyclosporine A を用い、ステロイドを使用しないプロトコルで免疫抑制療法を施行したところ 4 例中 1 例 (25%) に拒絶反応を認めたが、その 1 例はステロイドパルスと mycophenolate mofetil の追加で軽快し、術後平均 17 か月全例が生存中と報告された⁸⁾。

一般の肝移植において、抗 CD25 モノクローナル抗体薬の有用性は既にメタアナリシスとして報告されており、移植後急性拒絶反応の発症頻度の減少、カルシニューリン阻害薬やステロイドの減量と副作用の軽減、そして腎機能保護などの点で有用であると示されている⁹⁾。急性拒絶反応発症の頻度を低下させることで拒絶反応の治療をできるだけ回避し、その結果過剰に免疫抑制することなく、HIV/HCV に対する抗ウイルス治療を早期再開するためには、従来のカルシニューリン阻害薬とステロイドの 2 剤併用療法のみではなく、抗 CD25 モノクローナル抗体薬による induction を組み合わせた新規免疫抑制療法プロトコルが有用な可能性がある。

現在、本邦では肝移植の免疫抑制療法として抗

CD25 モノクローナル抗体 (basiliximab) は保険適応とされておらず、肝移植患者全般における有用性のみならず HIV/HCV 重複感染患者における有用性を慎重に検討する必要がある。

VI. 結果

インフォームド・コンセントを行い、院内で申請し承認されて行われた抗 CD25 モノクローナル抗体を免疫抑制療法として導入した成人生体肝移植 2 例について詳細を述べる¹⁰⁾。

症例 1、47 歳男性、幼少期より血友病に対して血液製剤の投与を受けていた。22 歳時に HIV と HCV の重複感染を指摘された。30 歳時より HIV に対し抗レトロウイルス療法を開始され、34 歳時より HCV に対しインターフェロン治療を行うも持続的ウイルス学的著効は得られなかった。42 歳時に腹水と肝性脳症を発症し、44 歳時に汎血球減少に対し脾臓摘出術を施行された。47 歳時に腹水の管理が困難となり肝移植の準備を開始した。術前の body mass index (BMI) は 21.7 kg/m²、model for end-stage liver disease score (MELD) スコアは 20、総ビリルビン値は 3.8 mg/dL、プロトロンビン活性値と血清アルブミン値はそれぞれ 52%、2.6 g/dl で、腹水を大量に認め、脳症は無く Child-Pugh スコアは 12 点 (C) であった。HCV-RNA 量は 6.5 Log IU/mL、genotype は 1b であった。HIV-RNA 量は検出感度以下で、CD4 陽性細胞数は 247 個 / μ l であった (表 1)。術前 CT では、左肝と尾状葉は腫大し右肝は萎縮しており、大量腹水と両側胸水を少量認めた。インフォームド・コンセント後、2013 年に配偶者をドナーとする右肝グラフトを用いた生体肝移植を施行した。手術時間は 11 時間 8 分、出血量は 6690ml であった。術同日後出血に対して緊急開腹止血術を行った。免疫抑制療法は、術後第 1 日と術後第 4 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 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（図 1、A）。拒絶反応は認めず、経過良好で術後第 43 日に退院した。HCV に対しては術後第 28 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¹¹⁾。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（図 2、A）（Hepatol Res. 2016 Jul;46 (8) :829-32）。術後 4.1 年の現在、外来通院中である。

症例 2、50 歳男性、3 歳時に血友病 A を指摘され血液製剤の投与が行われた。20 歳時に HIV 感染を指摘され加療された。44 歳時に HCV 陽性と肝硬変が判明した。49 歳時に息切れを自覚した。動脈血酸素飽和度は約 90% と低下しており 99mTc-MAA 肺血流シンチグラフィーを施行したところ右左シャント率が 19% で肝肺症候群と診断され肝移植の準備を開始した。BMI は 19.6 kg/m²、MELD スコアは 13、総ビリルビン値は 3.4 mg/dL、プロトロンビン活性値と血清アルブミン値はそれぞれ 73%、2.7 g/dl であった。腹水は少量で脳症は無く Child-Pugh スコアは 10 点（C）であった。HCV-RNA 量は 3.7 Log IU/mL、genotype は 1a であった。HIV-RNA 量は検出感度以下で、CD4 陽性細胞数は 351 個 / μ l であった（表 1）。術前 CT では、肝全体は萎縮し脾腫を認め、腹水は少量あり胸水は認めなかった。インフォームド・コンセント後、2014 年に配偶者をドナーとする左肝グラフトを用いた生体肝移植および脾臓摘出術を施行した。手術時間 12 時間 2 分、出血量 1900ml であった。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 日より開始した。術後第 7 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（図 1、B）。術後第 12 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 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再発した。その後 sofosbuvir および ledipasvir を開始し SVR を達成した（図 2、B）。術後 3.4 年の現在、外来通院中である。

VII. 考察

今日まで、肝移植の領域で多数の免疫抑制剤が開発されている。カルシニューリン阻害薬（cyclosporine A, tacrolimus）、ステロイド（methylprednisolone）、代謝拮抗剤（mycophenolate mofetil, mycophenolic acid, azathioprine）、mTOR 阻害薬（sirolimus, everolimus）、抗体薬（thymoglobulin, antithymocyte globulin, alemtuzumab, basiliximab, daclizumab, rituximab）などが使用される。コクラン・システマティックレビュー¹²⁾によれば、本邦含め世界的にも tacrolimus が基本の免疫抑制剤として主流で、ネットワークメタアナリシスでは、tacrolimus 単剤と比較したところ cyclosporine A とステロイドの 2 剤併用療法の hazard ratio が 0.7、tacrolimus とステロイドの 2 剤併用療法は 0.6、tacrolimus、mycophenolate mofetil とステロイドの 3 剤併用療法は 0.5、tacrolimus と azathioprine の 2 剤併用療法が 0.5 であった。この結果に示された通り、一般的に tacrolimus に azathioprine ないし mycophenolate mofetil またはステロイドを重ねて投与する 2 剤または 3 剤併用療法が選択される。

原因は不明であるが、前述のように HIV/HCV 重複感染では肝移植後の急性拒絶反応の頻度が高いことは問題である⁶⁾。急性拒絶反応は中でも T 細胞の分化や細胞障害性 T 細胞が関与していると考えられているが、抗 CD25 モノクローナル抗体である basiliximab は T 細胞表面に発現している CD25（イ

ンターロイキン2受容体 α 鎖)に結合することで β 鎖と γ 鎖との複合体が形成されることを阻害し、インターロイキン2を介したT細胞の分化増殖は阻害され、免疫抑制効果が得られると考えられている。先ほども述べたように肝移植の免疫抑制剤として抗CD25モノクローナル抗体薬を導入した報告のメタアナリシスでは、拒絶のリスクが減少し腎機能は有意に良好で、グラフト不全や死亡率には差がなかった⁹⁾。

HIV/HCV重複感染患者における肝移植は、欧米を中心に300例を超える報告があるが⁵⁾、抗CD25モノクローナル抗体による導入療法を含め重複感染症例に対するtailor madeの免疫抑制レジメについての報告は少ない。一方、本邦初のHIV/HCV重複感染者に対する脳死肝移植1例において抗CD25モノクローナル抗体による導入療法を行い、軽度の拒絶反応を認めたが、tacrolimusの一時的な増量で管理が可能であった^{13) 14)}。今後もより多数の症例で検討が必要である。

HIV陽性患者の肝移植では、周術期にHIV感染症の良好なコントロールを維持するために、ARTを早期に再開し休薬期間を短縮することが重要と考えられる。ARTの中でもプロテアーゼ阻害薬や一部の非核酸系逆転写酵素阻害薬には、カルシニューリン阻害薬との高度の薬物相互作用が存在する。近年新たな抗レトロウイルス療法薬として開発されたインテグラーゼ阻害薬であるraltegravirは、CYP450酵素の基質でないことから、カルシニューリン阻害薬との薬物相互作用が少ないと考えられており有用である可能性が高い¹⁵⁾。前述の2例においては抗レトロウイルス療法の一つとしてraltegravirを採用し、全例肝移植後1週間で治療を再開することが可能であった。

また、HCV感染についてもインターフェロンフリーのDAAが次々と上市され、肝移植後HCV再燃症例に対してもその有用性が報告されている(J Gastroenterol. 2017 Aug;52 (8):986-991)。最新のDAAは免疫抑制剤との相互作用もほとんど認めず、術後早期より併用可能である。今後、HIV/

HCV重複感染症例の肝移植後の免疫抑制剤を議論するにあたっては、これらの抗ウイルス薬との併用を常に念頭に置くべきである。すなわち、今までは抗ウイルス治療が移植後延期されることを念頭において免疫抑制を軽減するコンセプトが主流であったが、これらの極めて有効かつ移植後早期に併用可能な抗ウイルス薬の登場により、そういった配慮が不要になる可能性もある。

VIII. おわりに

過去の症例の集積からはHIV/HCV重複感染者に対する肝移植では、従来の免疫抑制療法が選択されてきたが、更なる成績向上を目指し、免疫抑制療法は、新規プロトコル含め十分な経験がある移植外科医、感染症内科医、肝臓内科医のもとで慎重に検討されることが重要である。

		症例 1	症例 2
術前	年齢	47	50
	性別	男性	男性
	BMI (kg/m ²)	21.7	18.8
	血友病	A	A
	MELD/Child-Pugh スコア	22 / 12	13 / 10
	総ビリルビン値 (mg/dL)	4.3	3.4
	HIV-RNA 量 (copies/mL)	検出感度以下	検出感度以下
	抗レトロウイルス療法	raltegravir, lamivudine, abacavir, etravirine	raltegravir, tenofovir, emtricitabine
	CD4 陽性細胞数 (個 / μ l)	247	351
	HCV Genotype	1b	1a
	HCV-RNA 量 (LogIU/mL)	6.5	3.7
	肝細胞癌の合併	なし	なし
手術	ドナー	妻	妻
	ドナー年齢	43	48
	グラフト肝の種類	右肝	左肝
	グラフト肝重量 (g)	474	361
	標準肝容量に対する割合 (%)	39	35
	手術時間	11 時間 8 分	12 時間 2 分
術後	出血量 (ml)	6,690	1,900
	拒絶	なし	なし
	サイトメガロウイルス感染症	なし	なし
	合併症	術後出血	細菌感染症
	生存期間 (月)	23	15

略語 ; BMI、body mass index; MELD、model for end-stage liver disease

表 1 患者背景

- 1) Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl* 2002;8:841-5.
- 2) Ragni MV, Belle SH, Im K, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003;188:1412-20.
- 3) Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl* 2012;18:716-26.
- 4) Miro JM, Montejo M, Castells L, et al. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2012;12:1866-76.
- 5) Miro JM, Stock P, Teicher E, Duclos-Vallee JC, Terrault N, Rimola A. Outcome and management of HCV/HIV coinfection pre- and post-liver transplantation. A 2015 update. *J Hepatol* 2015;62:701-11.
- 6) Tsukada K, Sugawara Y, Kaneko J, et al. Living donor liver transplantations in HIV- and hepatitis C virus-coinfected hemophiliacs: experience in a single center. *Transplantation* 2011;91:1261-4.
- 7) 猪股裕紀洋, 梅下浩司, 上本伸二, 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. *移植* 2014;49:261-74.
- 8) Rafecas A, Rufi G, Figueras J, et al. Liver transplantation without steroid induction in HIV-infected patients. *Liver Transpl* 2004;10:1320-3.
- 9) Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Tsui TY, Lorf T, Obed A. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology* 2011;54:541-54.
- 10) Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, et al. Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases. *Clinical journal of gastroenterology* 2016;9:32-7.
- 11) Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Pre-emptive antiviral therapy in living donor liver transplantation for hepatitis C: observation based on a single-center experience. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2010;23:580-8.
- 12) Rodriguez-Peralvarez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;3:Cd011639.
- 13) Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, et al. The first case of deceased donor liver transplantation for a patient with end-stage liver cirrhosis due to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection in Japan. *Japanese journal of infectious diseases* 2015.
- 14) 真木治文, 金子順一, 赤松延久, et al. HIV/HCV 重複感染肝不全に対する肝移植 抗 CD25 モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法 3 例の経験. *移植* 2016;51:211-7.
- 15) Tricot L, Teicher E, Peytavin G, et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant* 2009;9:1946-52.

12-1

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に 対する脳死肝移植実施例

北海道大学病院 臓器移植医療部

嶋村 剛

北海道大学病院 消化器外科 I

後藤 了一

北海道大学病院 血液内科

遠藤 知之

血液製剤による HIV/HCV 重複感染肝細胞癌合併肝硬変症例に対し脳死肝移植を施行した。同症例の周術期の問題点として①脾機能亢進による血小板減少、②広汎な抗 HLA 抗体の存在、③十二指腸潰瘍出血に対する開腹手術の既往（高度腹腔内癒着の可能性）、④第Ⅷ凝固因子の的確な補充が挙げられた。血小板減少への対応として移植前にトロンボポエチン受容体作動薬（ロミプレート®）の投与と移植時の HLA 適合血小板入手の準備を行った。抗 HLA 抗体に対しては、移植前後に抗 CD20 抗体（リツキサン®）の投与と血漿交換を行った。腹腔内の癒着を中程度に認めたが、術前プランニング通りの第Ⅷ因子補充を行い、手術時間 13 時間 55 分、出血量 7140ml で脳死肝移植術を終了した。経過良好で術後 41 日目に退院となった。本疾患では輸血歴があることも多く、抗 HLA 抗体、抗血小板抗体の確認など、準備を入念に行う必要がある。

I. 要約

血液製剤による HIV/HCV 重複感染肝細胞癌合併肝硬変症例に対し脳死肝移植を施行した。同症例の周術期の問題点として①脾機能亢進による血小板減少、②広汎な抗 HLA 抗体の存在、③十二指腸潰瘍出血に対する開腹手術の既往（高度腹腔内癒着の可能性）、④第Ⅷ凝固因子の的確な補充が挙げられた。血小板減少への対応として移植前にトロンボポエチン受容体作動薬（ロミプレート®）の投与と移植時の HLA 適合血小板入手の準備を行った。抗 HLA 抗体に対しては、移植前後に抗 CD20 抗体（リツキサン®）の投与と血漿交換を行った。腹腔内の癒着を中程度に認めたが、術前プランニング通りの

第Ⅷ因子補充を行い、手術時間 13 時間 55 分、出血量 7140ml で脳死肝移植術を終了した。経過良好で術後 41 日目に退院となった。本疾患では輸血歴があることも多く、抗 HLA 抗体、抗血小板抗体の確認など、準備を入念に行う必要がある。

II. 症例

症例は40歳代男性。幼少期より血友病Aに対し輸入血液製剤である第Ⅷ因子製剤を使用し、HIVに感染、10歳代には肝機能障害も指摘された。30歳代後半に十二指腸潰瘍出血に対して、十二指腸部分切除、Roux-en Y再建、腸瘻造設術が行われ、その際にHCV感染を指摘された。その1年後、脾腫ならびに血小板減少に対し脾動脈部分塞栓術(PSE)を施行された。その6年後に肝細胞癌(肝S8、15mmとS5、6mm)を指摘され、ラジオ派焼灼療法(RFA)にて加療。6か月後に肝S8に13mm大の再発病変を認め、肝動脈化学塞栓療法(TACE)が実施された。経過中に肝不全の進行(Child-pugh 12点(C) MELD18)を認め、北海道大学病院臓器移植医療部に紹介受診となり、医学的緊急度8点で脳死肝移植待機登録。待機中の血小板減少(3万/ μ l以下)に対するランダム血小板輸血を契機に抗血小板抗体陽性が判明した。Single antigen beads assay法によりHLA-A, -B, -Cw, -DR, -DQ座全てに対するMFI1万以上の抗HLA抗体を広汎に認めた。HLA適合血小板ドナーは当該血液センターでは約40名程度であることが判明し、脳死肝移植実施時に十分量のHLA適合血小板の緊急入手に難渋することが予想された。加えて十二指腸潰瘍の手術

に起因した上腹部の癒着、第Ⅷ因子欠損から出血量が増大する可能性が高く、手術開始時の血小板数保持が手術を完遂する条件と考えた。移植前血小板の増加・維持を目的に、厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)分担研究班と北海道大学病院の臨床研究審査委員会の上の了承を得て、トロンボイエチン受容体作動薬(ロミプレート®)を週1回継続投与した。ロミプレート®の投与により血小板数は待機中ならびに手術直前において5~10万/ μ lを維持しえた(図1)。待機864日目に脳死ドナー発生し、緊急でHLA適合血小板を手配、執刀開始時点で40単位のみ準備が可能であった。執刀後6時間の時点で血小板20単位が追加供給され、計60単位のHLA適合血小板を用い、著しい出血傾向を見ることなく手術を終了した(図2)。第Ⅷ因子の術中投与については、事前の輸注試験で凝固因子製剤の生体内回収率およびクリアランスを確認し、術中第Ⅷ因子活性が80-120%を維持するように計画した(「肝移植時の血友病管理」の項表1参照)。さらに緊急で第Ⅷ因子活性測定可能な体制を整備し、活性値を目標範囲にコントロールしえた(図3)。術中出血量7140ml、手術時間13時間55分で脳死肝移植を終了した。術前からの広汎な抗HLA抗体に関して、グラフトに対する急性抗体関連型拒絶反応を危惧し、移植前にリツキサン®50mg/m²と

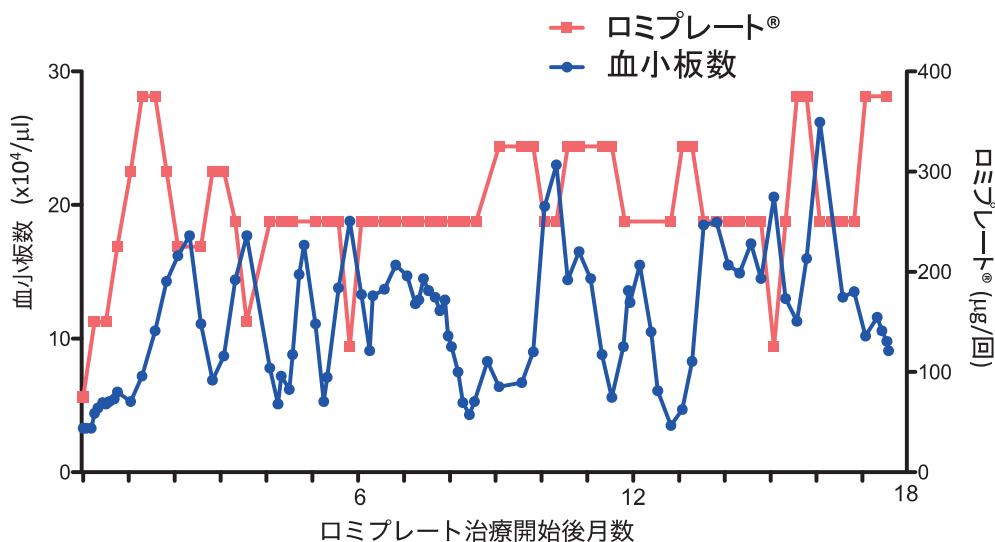


図1

移植直前に血漿交換を2回施行した。さらに移植直後にも血漿交換とリツキサン® 50 mg/m²を投与した。これにより移植時のリンパ球クロスマッチ (CM) は、Flow cytometric CM 陽性であったが、Complement dependent cytotoxicity (CDC) は陰性であった。脳死ドナーとの HLA ミスマッチ数は HLA-A、B、Cw、DR、DQ の全て合わせて3つであったが、HLA-A、B 型抗原に対して MFI 18000 以上の抗ドナー抗体 (DSA) を認め、また HLA-DR に対する DSA も認めた。移植後6日目には DSA-MFI は約半分以下に減少し (図4)、移植後拒絶反応を認めることなく順調に経過した。第Ⅷ因子製剤については術後凝固活性をモニターしつつ、術後12日目に投与を中止した。中止後の第Ⅷ因子活性は約30%と低めで推移したが、出血傾向は見られなかった。術後41病日で退院。その後DAAによりHCVは駆逐され、現在就労を含め社会復帰されている。

Ⅲ. 考察

本症例では、①脾機能亢進による血小板減少、②広汎な抗 HLA 抗体の存在、③十二指腸潰瘍出血に対する開腹手術の既往 (高度腹腔内癒着の可能性)、④第Ⅷ凝固因子の的確な補充が問題となった。

①への対応として、HLA 適合血小板ドナーが極めて限られており、緊急に十分量の血小板製剤を準備することは難しいと考え、トロンボポエチン受容体作動薬を投与する方針とした。結果、脳死肝移植前まで血小板数を5～10万/μlに維持することが可能であった。ロミプレート®を含むトロンボポエチン受容体作動薬は巨核球のみならず、血液幹細胞にも作用し巨核球への分化誘導を促進することで、血小板数を増加させる¹⁾。血小板数の増加は投与5日目より観察され、10日から14日でピークに達する。緊急で血小板増加が必要な場合には適さないが、スケジュール可能な場合や長期にわたる血小板数維持には有用と考えられる²⁾。一方、副作用として骨髄線維症や血栓塞栓症があり、特に肝硬変

患者へのトロンボポエチン受容体作動薬の使用により門脈血栓を引き起こした報告もある³⁾。本症例でも門脈血栓の可能性を考慮し必要以上に血小板を増加させないように、綿密にフォローした。HLA 適合血小板については北海道赤十字血液センター、北海道大学病院輸血部と事前に十分な協議を重ねた。これにより脳死ドナー発生の連絡からレシピエント移植手術開始までの限られた時間の中で40単位の HLA 適合血小板の準備が可能となった。

②の広汎な抗 HLA 抗体の存在は、血小板輸血への影響以外に移植グラフトの障害 (抗体関連型拒絶反応) の可能性を考える必要がある。グラフトに対する既存抗体 (抗ドナー抗体; DSA) は近年の Single antigen beads assay 法の発達と共に解析が進み、肝移植においてもグラフト生存率との関連が示唆されている⁴⁾。一方、肝グラフトは他の移植臓器に比べて血管床の面積が広く、再生能が高いことなどから DSA に対して抵抗性であり、治療の妥当性について否定的な見解もある。今回、生体肝移植における自験例のデータから⁵⁾、少量リツキサン投与と血漿交換による移植前治療を施行した。しかし、同対応と移植後拒絶反応を生じなかったこととの関連は明らかではなく、さらに HIV 感染症例は CD4 陽性 T 細胞が極めて少なく易感染性であることを考慮すると、HIV/HCV 重複感染症例へのリツキサン投与については今後さらなる検討が必要と考えている。

③については上腹部に中程度の癒着を認めたが、繊細な手術手技と出血のコントロールにより対応可能であった。

④の凝固因子の補充は当院血液内科を中心に綿密に計画を立案し手術に臨んだ。移植グラフトは再灌流直後から凝固因子の産生が始まるとされるが、症例によるばらつきが大きい。そのため通常緊急検査項目にない第Ⅷ因子活性を脳死肝移植時に測定できる体制を整備した。これにより過不足のない補充が可能であった。移植後12-49時間で凝固因子の補充が不要となる報告が多い⁶⁾。第Ⅷ因子活性が

100% を越える症例も報告されており、術後の第Ⅷ因子の補充による過凝固への注意が喚起されているほどである⁷⁾。一方、本症例ではグラフト機能に問題が無かったにも関わらず、術後第Ⅷ因子活性は当初 30% 程度までしか回復しなかった（現在は 50% 以上を維持）。第Ⅷ因子インヒビターの産生も観察されなかったことから、ドナーが潜在的に第Ⅷ因子低値であった、またはドナーの第Ⅷ因子は肝臓以外での産生に依存し、肝臓での第Ⅷ因子の産生が十分でなかったなどが考えられる⁸⁾。

HIV/HCV 重複感染肝硬変症例に対する肝移植では、①、②、④の特性を念頭に術前から問題点を整理し、関係機関の協力も得て総合的に対応・準備することが必要である。

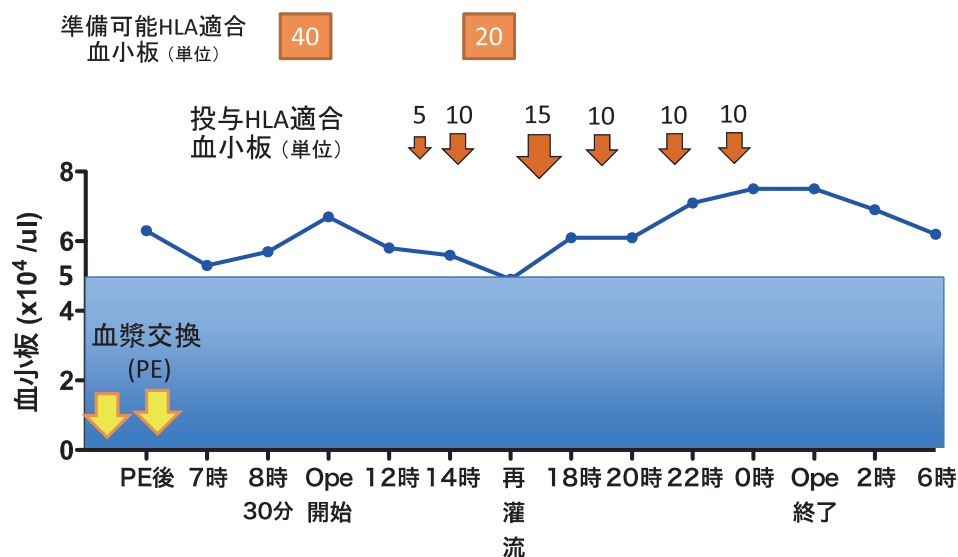


図 2

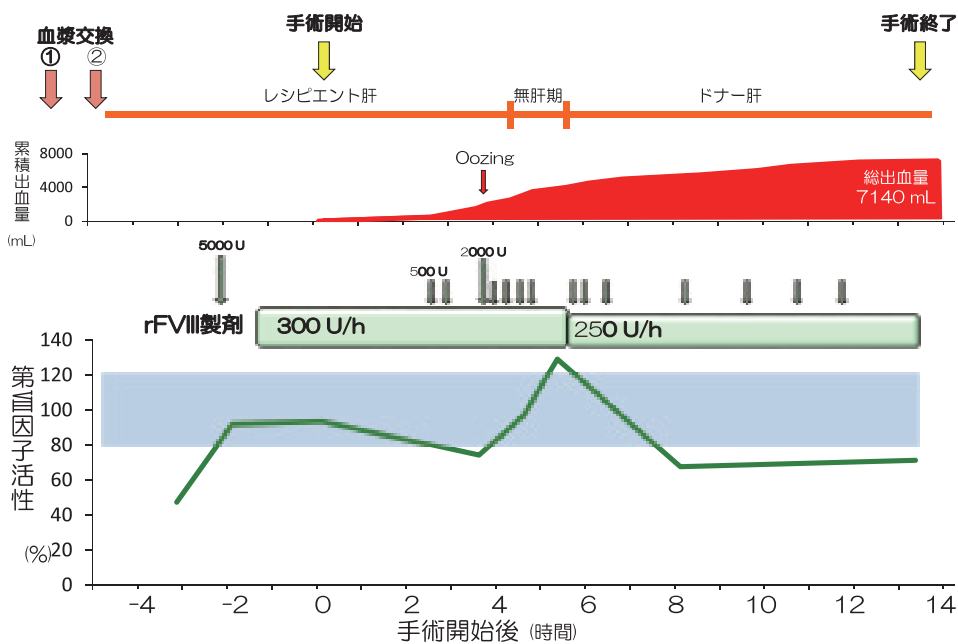


図 3

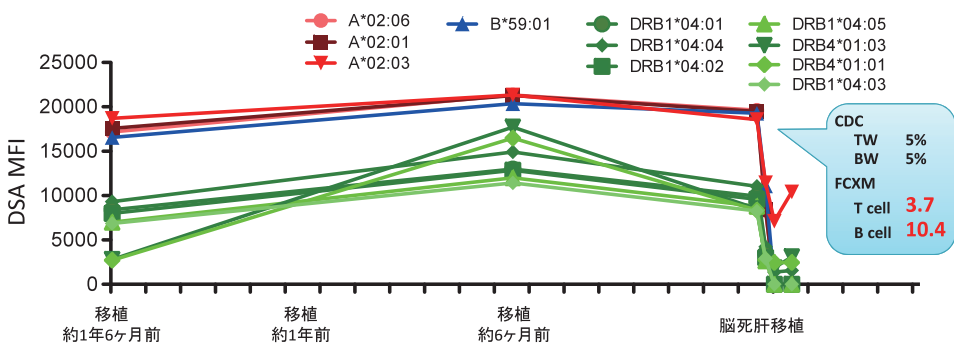


図 4

- 1) Alan T Nurden J-FoV, Paquita Nurden. New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2009;373:1562–1569.
- 2) Moussa MM, Mowafy N. Preoperative use of romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2013;28 (2) :335-341.
- 3) Dultz G, Kronenberger B, Azizi A, Mihm U, Vogl TJ, Sarrazin U et al. Portal vein thrombosis as complication of romiplostim treatment in a cirrhotic patient with hepatitis C-associated immune thrombocytopenic purpura. *Journal of hepatology* 2011;55 (1) :229-232.
- 4) Taner T, Stegall MD, Heimbach JK. Antibody-mediated rejection in liver transplantation: current controversies and future directions. *Liver Transpl* 2014;20 (5) :514-527.
- 5) Goto R, Koshizuka Y, Kawamura N, Zaitsumi M, Watanabe M, Ota M et al. The impact of preformed donor-specific antibodies in living donor liver transplantation depending on graft volume. In. 26th International congress of the transplantation society. Hong Kong, 2016.
- 6) Lambing A, Kuriakose P, Kachalsky E. Liver transplantation in the haemophilia patient. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2012;18 (2) :300-303.
- 7) Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T, Sugawara Y, Tsukada K, Kaneko J et al. Living donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. *Liver Transpl* 2016;22 (3) :366-370.
- 8) Everett LA, Cleuren AC, Khoriaty RN, Ginsburg D. Murine coagulation factor VIII is synthesized in endothelial cells. *Blood* 2014;123 (24) :3697-3705.

12-2

HIV/HCV 重複感染肝硬変の血友病患者に 対して脳死肝移植を施行した一例

慶應義塾大学 外科

篠田昌宏、小泉亘、北川雄光

症例は、40 歳代男性。幼少時の血友病 A に対する血液製剤投与が原因で HIV、HCV に感染した。HIV は、ART により検出感度以下であった。HCV は、DAA 治療で SVR を得ていたが、肝予備能は Child-Pugh C で肝移植の適応と思われた。脳死肝移植登録を行ったところ、当研究班の研究成果である脳死肝移植登録緊急度ランクアップ制度により医学的緊急度 10 点で登録となった。タクロリムスとの相互作用を考慮し ART を変更、第Ⅷ因子投与のシミュレーションを行い待機したところ 21 日目に臓器提供のオファーを受けた。術中出血は制御良好で、無事全肝移植手術を終了した。術後急性細胞性拒絶反応や難治性腹水を認めたが徐々に回復し、脳死肝移植後 9 ヶ月時点で、職場復帰を果たし外来通院中である。HIV、HCV とも検出されておらず、第Ⅷ因子活性は製剤の投与なしに 80% 以上を維持している。

I. はじめに

HIV (Human Immunodeficiency Virus) /HCV (Hepatitis C virus) 重複感染患者に対する肝移植は国内での報告例は少なく、特に脳死肝移植実施例は未だ数例のみとされる^{1) 2)}。

HIV 治療薬の調整、血友病による凝固障害に対する周術期管理などについて、専門的な管理が必要であることに加え、脳死肝移植術では緊急手術に対する準備の点で院内外の連携した準備が肝要である。当院で施行した脳死肝移植例について報告する。

II. 症例報告

症例は 40 歳代の男性。1980 年代に血友病 A に対する血液製剤投与が原因で HIV、HCV に感染し、HIV 感染症に対しては抗レトロウィルス療法 (ART: Anti-retrovirus therapy) による治療を開始した (表 1)。HCV 感染症に対しては、1980 ~ 90 年代に計 3 回インターフェロン療法を施行したが、以降は本人の都合により治療を行っていなかった。2015 年にレジパスビル・ソホスブビル (LDV/SOF) により SVR (Sustained Virological Response) を得たものの 2016 年に前医外来で肝硬変による胸水貯留を指摘された。この時は、内科的治療により軽快したが、その後は食道静脈瘤破裂、肝性脳症をきたし、これ以上の内科的治療による改善は困難であると判断され、同年肝移植目的に当院に紹介となった。この時の肝機能は、Child-Pugh 12 点 C、MELD (Model of End-stage Liver Disease) score 27 であった。当院での脳移植術前

準備を開始した。

1) 術前準備

HIV 専門施設や前医と協議を行い、HIV 薬剤耐性の評価と、術後に使用予定のカルシニューリン阻害剤との相互作用を考慮し、ART の変更を行った (Truvada/Raltegravir/Darnavir/Ritonavir/Etravirine → Descovy/Dolutegravir)。脳死肝移植決定の際には、ART は内服を中断し、術後7日を目安に内服再開の方針とした。HCV 感染症については、術前に SVR を維持していたため、術後に HCV-RNA および肝機能のモニタリングを行うこととした。血友病による凝固能異常に対しては、夜間緊急時間帯の第Ⅷ因子測定を行うことができない可能性を想定し、第Ⅷ因子活性と APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) の対応を測定、術中の第Ⅷ因子補充の指標を APTT 値で代用する準備をした (図 1)。本症例独自の周術期第Ⅷ因子投与プロトコルを作成した (表 2)。周術期の第Ⅷ因子製剤の確保、保管、投与に関して詳細な取り決めを行い、輸血センター、薬剤部、集中治療室、手術室、外科病棟、麻酔科、消化器内科、感染症内科、外科で情報共有した。脳死肝移植登録時肝予備能は、医学的緊急度 8 点 (Child13 点以上かつ MELD25 点) 相当であったが、HIV 感染症併存に対する加點制度により、医学的緊急度 10 点での登録が認められた。

2) 手術

待機 21 日目にドナー発生の連絡を受けた。ド

ナーは 60 歳代の女性であったが、特記すべき既往歴、禁忌項目を認めず、全肝の提供を受けた。移植は、病院休日の実施となったが、検査室の協力を得て第Ⅷ因子活性の測定が可能となった。第Ⅷ因子製剤の投与は、術直前に 3000 単位を静注し、200 単位/時間の持続投与を行った。その後は、出血量や、第Ⅷ因子活性を見ながら、2000 単位の静注を合計 2 回行った (図 2)。肝静脈再建は IVC (下大静脈) -IVC を側側吻合、門脈再建は門脈本幹 - 門脈本幹を端端吻合、肝動脈再建はレシピエント固有肝動脈 - グラフト総肝動脈を端端吻合、胆道再建は総胆管 - 総胆管端端吻合で行った。グラフト重量は 1590g、冷阻血時間 406 分、温阻血時間 41 分、手術時間 521 分、出血 1315g。術中止血は良好で、大量出血をきたすことなく手術を終了した。摘出肝の肉眼所見は、肝両葉の萎縮を認め、表面の凹凸、辺縁の鈍化を認めた。病理組織所見では、小型の再生結節がびまん性に形成され、METAVIR score4 の繊維化を認め、C 型肝硬変として矛盾しない所見であった。

3) 術後経過

術後の免疫抑制剤はタクロリムス、ステロイドおよびミゾリビンの 3 剤内服で開始した。タクロリムスの 1 週目の目標トラフ値は 10-15ng/ml とした。第Ⅷ因子活性は血中濃度をモニタリングしながら、術後 8 日まで第Ⅷ因子製剤投与を行った (図 3)。術後 7 日目に、肝逸脱酵素の上昇を認め、肝生検を行ったところ急性細胞性拒絶の診断となった

HIV治療薬	
1980年代	血友病Aに対する血液製剤によるHIVと診断
1980年代後半	AZT
1980年代後半	ddC+RTV
1980年代後半	NFV+d4T+3TC
1980年代後半	TDF/FTC+DRV/rtr+EFV
1980年代後半	TDF/FTC+DRV/rtr+RAL
1980年代後半	TDF/FTC+DRV/rtr+RAL+ETR

AZT: Azidothymidine, ddC: Dideoxycytidine, RTV: ritonavir, NFV: Nelfenavir, d4T: Stavudine, Zerit, 3TC: Lamivudine, TDF: Tenofovir, FTC: Emtricitabine, rtr: Ritonavir, EFV: Efavirenz, RAL: Raltegravir, ETR: Etravirine

表 1 HIV 治療薬の変遷

術前		3000単位 静注
術中		200単位/時 持続静注
術後 (日)		200単位/時 持続静注 出血量と凝固能に応じて追加静注
緊急出血時	1-2	200単位/時 持続静注
	3-4	160単位/時 持続静注
	5	140単位/時 持続静注
	6	120単位/時 持続静注
	7	100単位/時 持続静注
	8-9	2000単位 静注 (1日2回)
	10-12	2000単位 静注 (1日1回)
	13-15	1000単位 静注 (1日1回)
	緊急出血時	出血量 500ml ごとに 1000単位静注
	術中/術後	

表 2 本症例の第Ⅷ因子製剤投与量プロトコル

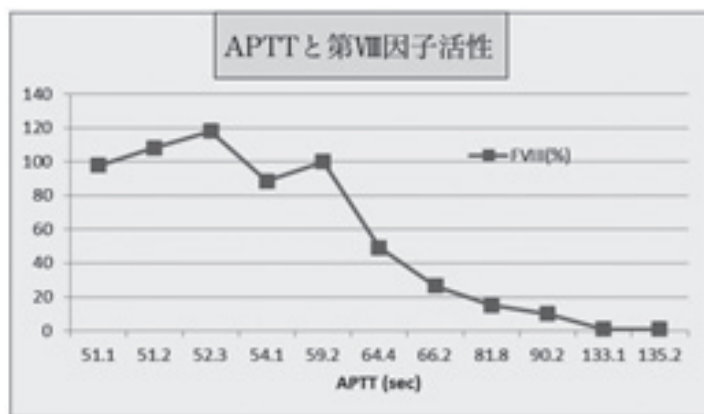
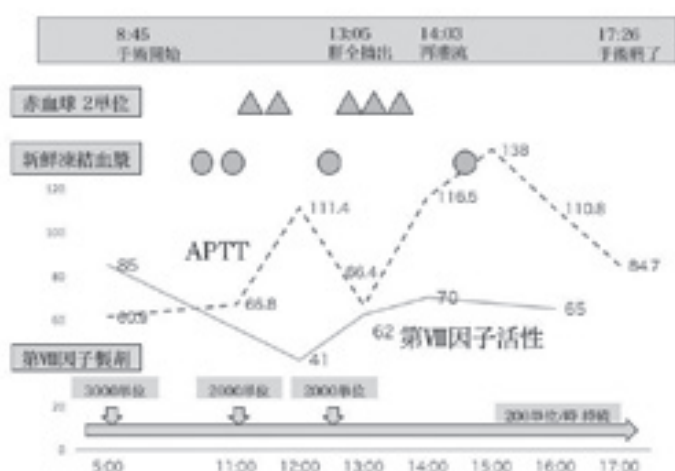


図1 本症例の第Ⅷ因子活性と APTT の関連



手術室入室前に第Ⅷ因子製剤の持続投与を開始し、術中の出血量や APTT (Activated Partial Thromboplastin Time)、第Ⅷ因子活性を見ながら静注投与を追加した。

図2 術中経過

(Rejection Activity Index = 6-7、P2、B2、V2-3)。ステロイドパルス療法、タクロリム増量、ミゾリピンからミコフェノール酸モフェチルへの変更を行い、肝逸脱酵素は徐々に低下した。ART は術後 8 日目に Descovy/Dolutegravir を再開した。タクロリムスは、急性細胞性拒絶発症時にトラフ値の急激な上昇を認めたため投与経路を内服から持続静注に変更したところ、血中濃度が安定した。術後 53 日に軽快退院した (図 4)。

退院後は外来で観察していたが、術後 87 日目に倦怠感と腹部膨満感を認め、精査目的に緊急入院とした。サイトメガロアンチゲネミア陽性 (31/26) (5,000 WBC あたり) を認めた。入院時 CD4 陽性細胞数 (μ L) 43、入院中 CD19 (%) 2.9、IgG (mg/dL) 311 と低値を認めた (図 5)。CT では大

量腹水を認め、数日毎に腹腔穿刺を行い、2～3L の排液を行った。下部消化管内視鏡では、回腸から結腸・直腸までに発赤をともなったびらん性粘膜面が散見された。回腸末端から採取した検体で、核内封入体を有する間質細胞がみられ、サイトメガロウイルス腸炎による腹水貯留と診断した。ガンシクロビル投与に加え、免疫抑制剤の減量と、IgG 低値に対して、免疫グロブリン製剤の投与を行った。退院前には、CD4 陽性細胞数 190、CD19 6.0%、IgG 2126 まで改善を認めた。サイトメガロアンチゲネミアが陰性となったことを確認し、術後 124 日に軽快退院した。現在、脳死肝移植後 9 ヶ月が経過しているが、職場復帰を果たし、外来通院中である。HIV RNA、HCV RNA いずれも検出されていない。第Ⅷ因子活性は 80% 以上を維持している。

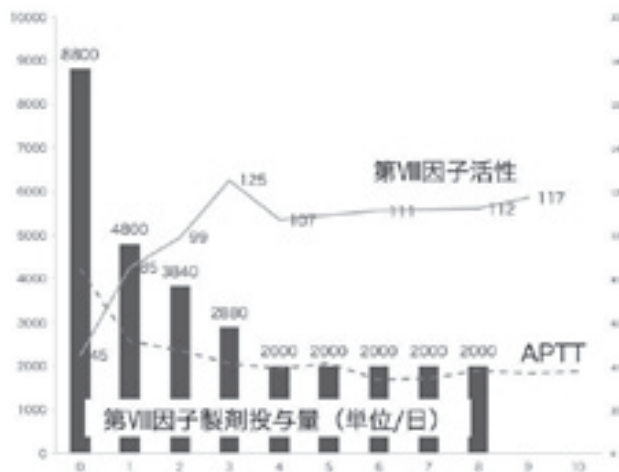


図3 術後の第Ⅷ因子投与量と活性の推移

術後8日目まで、第Ⅷ因子製剤投与量を漸減し終了した。これ以降は、製剤投与なしで、第Ⅷ因子活性は維持された。

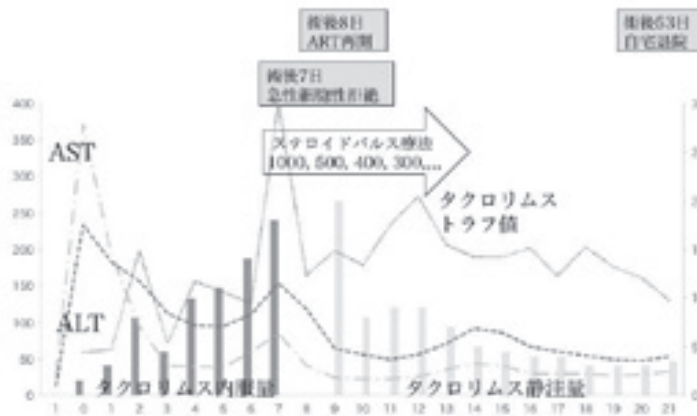


図4 術後経過

術後は急性細胞性拒絶の前後で、タクロリムス血中濃度の変動を認めたが、ART (Anti-retrovirus therapy) の相互作用を疑うような血中濃度の変動なくコントロールは良好であった。

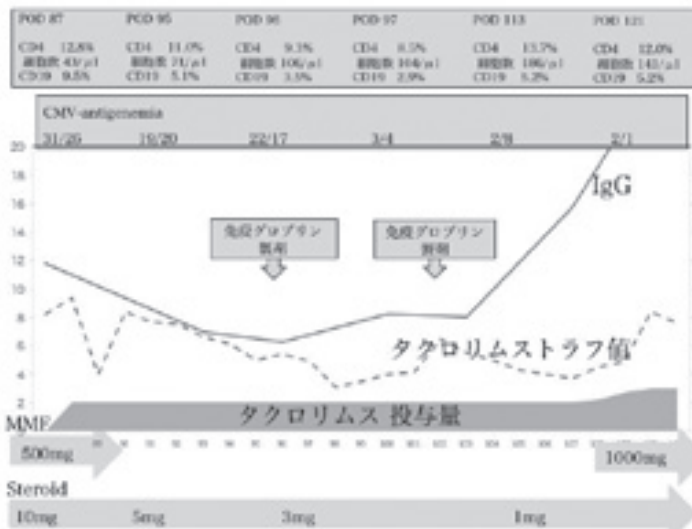


図5 再入院後経過

入院時 CMV アンチゲネミア陽性を認めた。CD4、CD19、および IgG 低値を認めた。ガンシクロビルと免疫グロブリン製剤を投与した。

CMV: cytomegalovirus、MMF: mycophenolate mofetil、IgG: Immunoglobulin G

Ⅲ. 考察

本邦における HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植は、2001 年の生体肝移植例が初例とされる。Tsukada らは、HIV/HCV 重複感染患者に対して生体肝移植を行った 6 例の 1、3、5 年生存率を 66、66、50% と報告している¹⁾。本邦の脳死肝移植は 2016 年に Eguchi らにより報告された²⁾。Eguchi らは、同報告の中で周術期の経過や工夫を詳細に記述しており、自験例の準備、実施に際して大きな参考となった。

HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植は HCV 肝炎によるグラフト不全の頻度が高く、HCV 単独感染患者に対する移植と比較し、長期成績が不良であると報告されている³⁾。近年 Direct Acting Antivirus (DAA) の登場により HCV 治療の向上が期待されている。Tanaka らは生体肝移植後 15 ヶ月の HCV 感染再燃に対して、DAA を使用し SVR を得た症例を報告した⁴⁾。自験例は、術前に LDV/SOF により術前に SVR を得ており、術後の抗ウイルス療法が不要だったことは術後管理上大きな利点であったが、今後のモニタリングも肝要と考えている。DAA 時代の到来は HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植にとっても大きな追い風となることが予想される。

ART とタクロリムスの相互作用から、タクロリムスの血中濃度コントロールに難渋することが報告されているため²⁾、本症例でも事前に相互作用を考慮した ART 変更案を立て実施した。タクロリムストラフ値は、7 病日目に急上昇をしたが、直後に急性細胞性拒絶を発症していることが判明し、肝の代謝が急激に低下したことがトラフ値急上昇の原因であったと推測された。ART との相互作用に起因するタクロリムス血中濃度コントロールの困難性はなかったと理解している。

血友病に対する凝固能異常については、術中の第Ⅷ因子製剤の持続投与により、出血関連合併症のコントロールが可能であり、術後 72 時間をめどに移

植肝臓からの凝固因子産生により血液製剤の投与が不要になると報告されている⁵⁾。自験例でも、術中の第Ⅷ因子製剤の持続投与と微調整により術中・術後の出血性合併症を認めなかった。術後 9 日までに投与量を漸減し、以降は第Ⅷ因子製剤の投与なしで第Ⅷ因子活性は維持されている。ただし、当施設においては、脳死肝移植の緊急手術としての特性を考慮し、事前に十分な準備を行った。周術期の第Ⅷ因子活性の検査、製剤の確保、保管、投与に関する関連部署における情報共有は、結果的に休日の実施となった本移植の円滑な遂行に大きく役立った。

自験例は、軽快退院後にサイトメガロウイルス腸炎と、これに起因すると思われる大量腹水貯留を認め、再入院を余儀なくされた。抗ウイルス薬投与による治療反応に乏しく、腹水のコントロールにも難渋した。当施設の生体・脳死肝移植術後に経験してきたサイトメガロウイルス感染症に比し、治療抵抗性であったとの印象を持っており、再入院期間中に観察された CD4、CD19、および IgG の低値との関連も示唆される。

Ⅳ. おわりに

国内ではまだ少数である HIV/HCV 重複感染患者に対する脳死肝移植術を経験した。事前の院内情報共有で第Ⅷ因子は円滑かつ適切に管理され、出血合併症もなく経過した。既報通り第Ⅷ因子活性は補充療法なしで維持されるようになった。術前の ART 調整により、ART 再開後もタクロリムスのコントロールは良好であった。HCV に関しては、すでに SVR を達成した症例であり、DAA 時代の恩恵を享受した症例といえる。ただし、サイトメガロウイルス感染症に難渋し術後管理に課題を提示した症例となった。今後 HIV/HCV 重複感染患者肝硬変患者を脳死肝移植術で救命すべく、ますます知見を集積していくことが望まれる。

{文 献}

- 1) Tsukada, K. et al. Living Donor Liver Transplantations in HIV- and Hepatitis C Virus-Coinfected Hemophiliacs: Experience in a Single Center. Transplantation 91、1261 (2011) .
- 2) Eguchi, S. et al. The first case of deceased donor liver transplantation for a patient with end-stage liver cirrhosis due to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection in Japan. Jpn J Infect Dis 69、80–82 (2016) .
- 3) Miro JM、et al. Outcome and management of HCV/HIV coinfection pre-and post-liver transplantation. A 2015 update J Hepatol. 62、701-11 (2015)
- 4) Tanaka, T. et al. Daclatasvir and asunaprevir for recurrent hepatitis C following living donor liver transplantation with HIV co-infection. Hepatol Res 46、829–832 (2016) .
- 5) Togashi, J. et al. Living donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. Liver Transplantation 22、366–370 (2016) .

{謝 辞}

手術の準備、遂行、本校の執筆にあたりご指導いただいた方々に感謝の意を表します（敬称略）。

国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター：塚田訓久

荻窪病院 血液凝固科：長尾梓、小島賢一、鈴木隆史

慶應義塾大学病院 感染制御センター：藤原宏、長谷川直樹

慶應義塾大学病院 薬剤部：石川春樹

慶應義塾大学病院看護部：高岡千恵、伊澤由香

慶應義塾大学医学部消化器内科：楮柏松、海老沼浩利、金井隆典

慶應義塾大学医学部 外科：尾原秀明、日比泰造、溝田高聖、三島江平、若林大雅、北郷実、八木洋、阿部雄太、高野公德、大島剛、松原健太郎、山田洋平、星野健、黒田達夫

12-3

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する脳死肝移植施行例

長崎大学移植・消化器外科

高槻 光寿

症例は 40 代男性。血友病 A に対し汚染血液による凝固因子製剤により HIV/HCV 重複感染した。HIV は antiretroviral therapy (ART) により治療されたが HCV の治療に難渋し、肝硬変へ進展、脳死肝移植へ登録した。登録当初は医学的緊急度 3 点であったが、その後肝機能の悪化に伴い緊急度ランクアップも加味されて 8 点での待機となった。待機開始後 10 か月で脳死ドナーが発生し、脳死肝移植を施行した。免疫抑制療法や HIV 治療を工夫し順調に経過、術後 44 日で自宅退院、その後の HCV 治療も奏功して SVR を達成し、現在外来通院中である。

本症例は、当研究班の研究成果である脳死肝移植登録緊急度ランクアップによる登録、および raltegravir を用いた HIV 治療と basiliximab による免疫抑制療法を用いた第 1 例目である。

I. はじめに

本研究班の研究結果により、HIV/HCV 重複感染者は HCV 単独感染者と比較して肝不全への進行が早く、より早期に肝移植を考慮すべきことが明らかとなり、脳死肝移植登録の緊急度がランクアップされた。その基準により緊急度 8 点での登録となり脳死肝移植を施行した症例を経験したので報告する¹⁾。

II. 症例

患者は 40 代の男性。血友病 A に対して使用した凝固因子により HIV/HCV 重複感染した。HIV-RNA は ART により測定感度以下となったが、HCV 治療に難渋した。interferon + ribavirin の標準治療は無効、また血小板減少の副作用で継続不能となった。また、臨床研究である自己骨髄細胞投与も施行されたが、これも無効で徐々に肝硬変へと進展した。

2012 年に Child - Pugh 8 点 (B) となり医学的緊急度 3 点で脳死肝移植へ登録した。その後、本研究班による提案により、日本肝移植適応評価委員会に重複感染者の脳死肝移植登録のランクアップが承認された (2013 年 2 月)。2013 年には Child-Pugh 10 点 (C) となり、従来ならば医学的緊急度 6 点のところランクアップが適用され 8 点で待機となった。その後、待機期間 10 か月で脳死ドナー発生、脳死肝移植を施行した。ドナーは 40 代男性、同所性全肝移植術+脾摘出術を施行した。手術時間

は11時間45分、出血量16,500で、摘出した肝は肉眼的にも病理所見でも完成した肝硬変の所見を呈していた。

周術期管理において、HIV治療と血友病の管理がポイントとなった。HIV治療については、脳死肝移植登録中より免疫抑制剤との相互作用の少ないraltegravir (RTV)を含むARTのレジメンとし、HIVは測定感度以下(<20 copy/ml)のまま肝移植を施行しえた。ARTは患者の状態が安定したところで術後可及的早期に再開することとし、術後7日目に術前と同じレジメンで開始した。血友病の管理は、手術室入室前より第8因子製剤をポーラス投与し、モニタリングしつつ活性80%以上を目標に間欠的にポーラス投与した。第8因子活性は肝移植後速やかに正常化し、術後3日目で中止し以後投与不要となった。免疫抑制療法はbasiliximab40mg

を術後1日目と4日目に投与し、tacrolimusを9日目に開始、血中濃度10ng/ml前後を目標とした。投与量は10mg/日前後で安定し、血中濃度の不安定により投与量調整に難渋することはなかった。CD4実数は術直後34/ μ lであったが14日目には231/ μ lとなり、以後低下することなく経過し、患者は術後44日目に自宅退院となった(図1)。その後3ヵ月でHCVの再燃を認め、IFN/リバビリン/シメプレビル12週投与するもNS5A領域Y93の変異を認め治療に反応せず。その後レジパスビル/ソフォスブビル12週投与によりSVRを達成した(図2)。現在移植後3年以上を経過し、全身状態・肝機能ともに良好で生存中である。

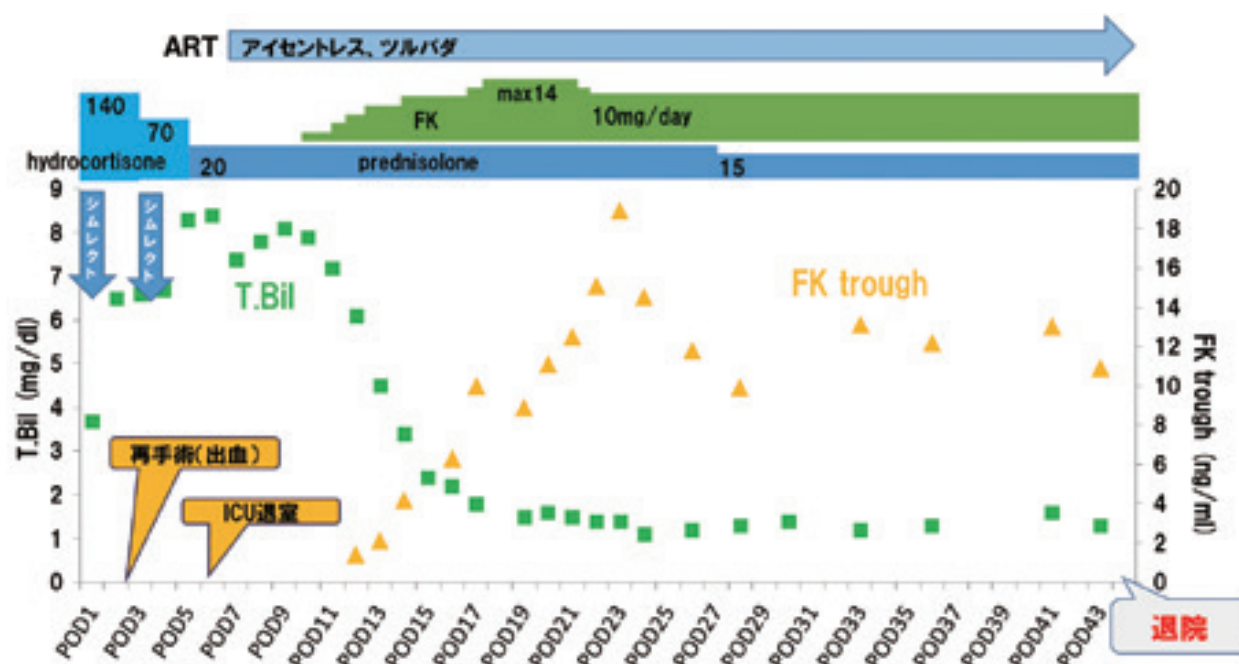


図1 周術期の経過

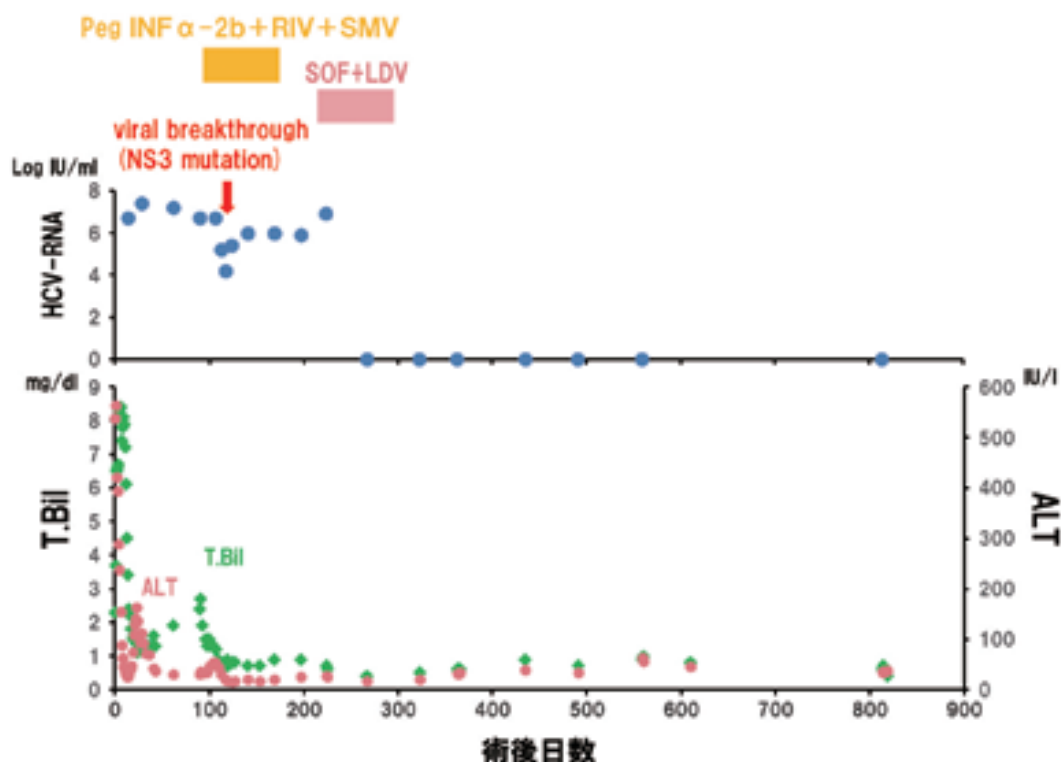


図2 HCV再発に対する治療

Ⅲ. 考察

HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植においては、HCV 単独感染者と比較し、適応の判断と周術期管理がポイントとなる。

本症例では、当研究班の成果である脳死肝移植登録緊急度ランクアップが適用され、通常であれば緊急度6点のところ8点での待機となり、待機期間10か月でドナー出現、肝移植が施行された。周術期管理について、凝固因子についてはモニタリング下に間欠投与することにより良好に維持され、肝移植後速やかに正常化して投与不要となった。術前、長期にわたり凝固因子製剤の自己注射が必要であった患者にとって、極めて大きな利益となった。HCV 治療については、短期的には急激な肝障害を発症することなく経過し、術後早期には治療開始せずに退院となった。予想どおり術後3ヵ月でHCV再燃を認め、レジパスビル/ソフォスブビルによりSVRを達成した。いわゆる direct acting antivirals

(DAA) の開発により HCV の治療も飛躍的に進歩がみられる現在^{2) 3) 4)}、HIV/HCV 重複感染者においても制御可能となることが期待される。免疫抑制療法に関しては、他稿で述べられているごとく T 細胞機能と腎機能を考慮して basiliximab を使用し、tacrolimus の開始を遅らせるプロトコルを採用した⁵⁾。HIV 治療に RTV を使用することにより、従来問題であった tacrolimus との相互作用による血中濃度の変動はなく、安定した管理が可能であった⁶⁾。本症例の経験をもとに、引き続き同様の適応判断と周術期管理を継続し、その妥当性と改善点を今後検証していく必要がある。

- 1) Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, et al. The First Case of Deceased Donor Liver Transplantation for a Patient with End-Stage Liver Cirrhosis Due to Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Coinfection in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2016;69:80-2.
- 2) Sikavi C, Chen PH, Lee AD, et al. Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Co-Infection in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents: No Longer A Difficult to Treat Population. *Hepatology.* 2017 Nov 6.
- 3) Rozera G, Fabbri G, Lorenzini P, et al. Peripheral blood HIV-1 DNA dynamics in antiretroviral-treated HIV/HCV co-infected patients receiving directly-acting antivirals. *PLoS One.* 2017;12:e0187095.3)
- 4) Uemura H, Tsukada K, Mizushima D, et al. Interferon-free therapy with direct acting antivirals for HCV/HIV-1 co-infected Japanese patients with inherited bleeding disorders. *PLoS One.* 2017;12:e0186255.
- 5) Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, et al. Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases. *Clin J Gastroenterol.* 2016;9:32-7.
- 6) Tricot L, Teicher E, Peytavin G, et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant.* 2009;9:1946-52.

血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植の診療ベストプラクティス

発 行 日	2018 年 2 月
発 行 者	平成29年度 厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業 「血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の 肝移植に関する研究」 江口班
編集責任者	研究代表者 江口 晋

◎本書の内容に関するお問合せは下記までご連絡ください。

長崎大学大学院 移植・消化器外科 〒 852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1

TEL : 095-819-7316 FAX:095-819-7319
