

## 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝疾患に関する研究

研究分担者

江口 晋 長崎大学大学院 移植・消化器外科 教授

研究協力者

日高 匡章 長崎大学大学院 移植・消化器外科 准教授

曾山 明彦 長崎大学大学院 移植・消化器外科 助教

原 貴信 長崎大学大学院 移植・消化器外科 助教

松島 肇 長崎大学大学院 移植・消化器外科 助教

村井 友美 公益財団法人エイズ予防財団 リサーチ・レジデント

高槻 光寿 琉球大学大学院 消化器・腫瘍外科 教授

### 研究要旨

①血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者のうち、長崎大学病院で定期肝機能検査を受けている症例で HCV 治療によりウイルス排除を達成されていた症例の肝機能推移を後方視的に観察した。MELD score、Child-Pugh grade、肝予備能試験である ICGR15 およびアジアロ肝シンチ LHL15 の推移をみると、SVR 症例は経過中に不変もしくは増悪したのに対し、非 SVR 症例では不変もしくは改善していた。

②重複感染者の HCC 合併を解析するために、全国のエイズ診療拠点病院 444 施設へ 1 次アンケートを行い、12 施設から回答、24 例の HCC 症例が報告された。全例男性で腫瘍径 21mm(中央値 7-100mm)、単発 11 例 (46%) であった。18 例 (75%) が治療を受けており、経皮経肝動脈的化学塞栓療法 (TACE) 11 例、ラジオ波焼灼術 6 例、脳死肝移植 1 例、不明 7 例であった。単発症例 11 例には手術が施行されておらず、4 例再発死亡されていた。

③線維化マーカーとしての M2BPGi の測定意義を検討した。M2BPGi は HIV/HCV 重複感染症例において種々の肝機能マーカーと優位な相関を示した。また SVR 前後の経過を確認できる 5 例において、M2BPGi は他の線維化指標と異なり SVR 後に全例で低下していた。SVR 後の肝線維化の検出マーカーとしての M2BPGi は HIV/HCV 重複感染者における有用である可能性が示唆された。

### A. 研究目的

**検討 - ①** 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者 (以下重複感染患者) においては、HCV 単独感染者と比較して線維化による門脈圧亢進症が強く、経過中に急速に肝不全が進行することが知られているため、本邦では脳死肝移植登録の緊急度ランクアップが承認されている。長期経過を予測するため、従来のインターフェロン治療などにより HCV 排除達成

できた症例の肝機能推移を後方視的に検討することとした。

**検討 - ②** C 型肝硬変には高率に肝細胞癌 (HCC) が発生することが知られており、脳死肝移植適応 (ミラノ基準: 単発 5cm 以内、3 個以内 3cm 以内、や、Japan Criteria: 腫瘍径 5cm 以内、腫瘍個数 5 個以内、AFP500 以内) にも関わってくる。今回、HCC 治療の実態について、後方視的に全国のエイズ診療拠点

施設へアンケート調査を行う事とした。

**検討-③** 重複感染者における線維化マーカーとしてのM2BPGiの測定意義を検討した。またM2BPGiのHCV SVR後の肝線維化評価の可能性も検討した。

## B. 研究方法

**検討-①** 重複感染症例で長崎大学病院に肝機能スクリーニングのため当院を受診した47例のうち、複数回の受診歴があり初診時に既に肝硬変に進展していた9症例（HCV RNA陽性症例：6例（平均follow-up期間：3.7年）、以前の抗ウイルス療法によりHCV RNAが陰性化した症例：3例（平均follow-up期間：4.8年）を対象とし解析を行った。これら症例のfollow-up中の肝予備能推移についてMELD score、Child-Pugh grade、ICGR15およびアジアロ肝シンチLHL15を用い後方視的に解析し、HCV排除がその後の肝予備能に与える影響について検討した。

**検討-②** 後方視的研究として、全国のエイズ診療拠点施設444施設へ、研究参加の可否と症例数について、1次アンケートを行った。139施設より回答を得られ（回答率31.3%）、参加可能な返答は12施設、HCC症例数は24例であった。これらの症例を対象とし、2次アンケートを行った。性別、年齢、血友病タイプ、HCV治療の有無、診断時の腫瘍径、個数、HCCに対する治療の有無、治療内容、転帰について検討を行った。

**検討-③** 重複感染者31例を対象とし、M2BPGiを測定し、一般肝機能（AST/ALT/T.bil）、合成能（PT/Alb）、IV型コラーゲン、ヒアルロン酸、血小板数、静脈瘤の有無、脾腫の有無、ICGR15、アジアロ肝シンチLHL15、腫瘍マーカー（AFP、PIVKA-II）との相関を検討HCV単独感染者との相違をPropensity score matching法で比較した。

## C. 研究結果

**検討-①** HCV RNA陽性症例の初診時年齢中央値は36歳（32-47歳）、HCV RNA中央値は6.5LogIU/mlであった。HCV RNA genotypeは1a:3例、1b:1例、3a:2例であり、全ての症例がIFNによる治療歴があるもののnon-responderであった。一方、IFN治療によりHCV RNAが陰性化していた症例（n=3）の当院初診時年齢中央値は46歳（38-56歳）、それぞれ、初診時の6、7、12年前にHCV RNAは陰性化していた。

各症例のMELD score、Child-Pugh grade、ICG15分値およびLHL15値の年次推移を下に示す。HCV RNA陰性化症例では、ほとんどの症例が不変もし

くは改善しているのに対し、HCV RNA陽性症例では、症例により異なるが、経時的に予備能が低下する症例が認められた。

**検討-②** HCC症例の診断時年齢は49歳（中央値、34-67歳）、全例男性（24例）、血友病は血友病Aが15例（62.5%）、血友病Bが9例（37.5%）であった。背景肝のHCV治療は、治療有りが9例（37.5%）、治療無しが15例（62.5%）であった。診断時、HCC最大径は21mm（中央値、7-100mm）であった。腫瘍個数は2個（中央値、1-多数）、単発は11例（45.8%）、各症例のMELD score、Child-Pugh grade、多発13例（54.2%）であった。HCCに対して治療を行ったのは18例（75%）であり、治療無しが5例（20%）、不明1例（5%）であった。HCCに対する治療内容は、経皮経肝動脈的化学塞栓療法（TACE）11例（45.8%）、ラジオ波焼灼術（RFA）6例（25%）、脳死肝移植1例（4.2%）、不明7例（29%）であった。

HCC治療ガイドライン上、肝機能良好であれば肝切除などが施行可能な単発11症例の治療内容を肝機能別にみると、Child A6例中、TACE3例、RFA3例、経皮的エタノール焼灼（PEI）1例（重複あり）であり、全例肝切除は行われていなかった。Child B3例中、TACE+RFA1例、RFA1例、治療無し1例であった。Child C2例はTACE2例施行されていた。予後に関しては、Child A6例中、3例再発死となっていた。

**検討-③** M2BPGiはHIV/HCV重複感染症例において種々の肝機能マーカーと有意な相関を示した。またICGR15、アジアロシンチLHL15との有意な相関も確認できた。一方AFPとは有意な相関を認めるものの、HCC発癌との相関については明らかでなかった。重複感染24例、HCV単独感染24例でのpropensity score matchingによる検討では、同一背景例で線維化の有意上昇を検出できた。

## D. 考察

**検討-①** 治療によりHCV RNAが排除された重複感染肝硬変症例でその後の経過をHCV RNA陽性の症例と比較したところ、肝予備能低下はほとんど認められなかった。昨今、肝硬変症例におけるHCV排除後の肝予備能改善は、‘Point-of-No-Return’ と称されるHCV排除時の肝病態進行により規定されることとした考えが提唱されている。すなわちある程度肝予備能低下が進行していると、HCV排除によっても肝予備能改善が期待できない、とされ、特に非硬変性門脈圧亢進症（NCPH）といわれる特殊な病態の比率が高い重複感染症例においては、HCV単独感染症例とは異なるPoint-of-No-Returnが存在する可能性も考えられる。

今後、IFN-free DAA 療法は非代償性肝硬変症例にまで適応は拡大され、重複感染症例においてもより HCV 排除が達成される症例が増加すると思われる。重複感染症例において HCV 排除における Point-of-No-Return を明らかにしていく必要があるが、今後長期的な肝機能改善も十分期待できるものと思われる。

また現在、重複感染者の脳死肝移植登録の緊急度ランクアップが認められているが、HCV 排除達成症例に本ランクアップシステムを HCV RNA 陽性症例と同様に扱うことは慎重に検討する必要がある。

**検討-②** 重複感染患者における HCC の合併については文献的に HCV 単独の場合と比較して、若年発症が多い、瀰漫/浸潤型が多い、CD4 数で予後が規定される、等の報告があるが、国内の血液製剤による感染者のデータは不明であった。少ない症例の解析から明らかになったことは、おそらく血友病による出血や HIV 治療との関連からか、本邦の肝臓診療ガイドラインに沿った標準治療が適切に施行されていない可能性があった。Child-A 分類で単発症例は大きさにより肝切除が第一選択となる。しかし、単発 11 例中手術を施行された症例はなく、5 例が再発し 4 例が再発死していた。Child A 症例 6 例の中でも、腫瘍径 30mm 以下 5 例に対して肝切除は施行されていなかった。血友病に対する侵襲の高い手術が敬遠されている可能性が示唆された。この結果をもとに、今後適切な治療を可及的に施行するように提案していくとともに、血友病症例に対する、肝胆膵外科手術（高難度手術含む）について全国調査を展開していく予定である。

重複感染者の脳死肝移植登録の緊急度ランクアップが認められているが、HCC 合併に対する脳死肝移植適応において、Japan Criteria（腫瘍径 5cm 以内、腫瘍個数 5 個以内、AFP500 以内）が適応されている。重複感染患者の長期予後を得るためには、これらの基準内で治療を継続し、肝機能低下した時点で、適切に脳死登録、脳死肝移植を行える体制を構築することが肝要と思われる。

**検討-③** M2BPGi は重複感染症例において低侵襲、廉価な線維化検出法である可能性が示唆された。M2BPGi は他の線維化指標と異なり SVR 前後で大きく変化するが、将来的な肝疾患関連イベント（発癌・肝不全等）発生の予測については今後の検討が必要。M2BPGi は保険適応でもあり、今後の肝検診での簡便性も評価すべきである。

## E. 結論

HCV RNA の陰性化が得られている重複感染症例

は、HCV RNA 陽性症例と比較して肝予備能低下は緩やか、あるいは改善する傾向が認められた。今後インターフェロンフリー DAA 治療の更なる普及により、重複感染者でも長期的な肝機能改善効果が期待される。重複感染患者における HCC 治療の内容が現在のガイドラインに沿っていない可能性があり、それに伴い予後も悪い可能性があった。これを基に、今後の HCC 治療に関する啓発が必要と思われた。M2BPGi は重複感染者における肝線維化マーカーとして有用である。SVR 後の肝線維化の検出マーカーとしての M2BPGi の意義は今後の検討が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Miura S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Shibata H, Taura N, Eguchi S, Nakao K. Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatol Res.* 2018;48:1045-1054.
2. Miyaaki H, Miura S, Taura N, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. PNPLA3 as a liver steatosis risk factor following living-donor liver transplantation for hepatitis C. *Hepatol Res.* 2018;48:E335-E339.
3. Miyaaki H, Miura S, Taura N, Shibata H, Sasaki R, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. Risk factors and clinical course for liver steatosis or nonalcoholic steatohepatitis after living donor liver transplantation. *Transplantation* 2019;103: 109-112.
4. Pravisani R, Soyama A, Isola M, Sadykov N, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Baccarani U, Risaliti A, Eguchi S. Chronological changes in skeletal muscle mass following living- donor liver transplantation: An analysis of the predictive factors for long-term post-transplant low muscularity. *Clin Transplant.* 2019; 17: e13495.
5. Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Okada S, Ono S, Adachi T, Eguchi S. A prospective single-institute study of the impact of Daikenchuto on the early postoperative outcome after living donor liver transplantation. *Asian J Surg.* 2019, 42; 126-130.
6. Eguchi S, Hidaka M, Natsuda K, Hara T, Kugiyama T, Hamada T, Tanaka T, Ono S, Adachi T, Kanetaka K, Soyama A, Mochizuki Y, Sakai H. Simultaneous Deceased Donor Liver and Kidney Transplantation in



- a Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus-Coinfected Patient With Hemophilia in Japan: A Case Report *Transplant Proc.* 2020 Nov;52(9):2786-2789.
7. Takatsuki M, Yamasaki K, Natsuda K, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Yatsuhashi H, Eguchi S. Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein as a predictive marker of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients *Hepatology Res.* 2020 Apr;50(4):419-425.
  8. 江口 晋, 夏田孔史, 曾山明彦, 日高匡章, 原貴信, 高槻光寿 本邦での HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植待機優先度の変遷と現状. *日本エイズ学会誌* .22(3):182-187
- ## 2. 学会発表
1. Mitsuhsa Takatsuki and Susumu Eguchi. TSS Asian Regional Meeting 2018. Liver Transplantation for HIV/HCV co- infected patients Nov. 23-25, 2018, Taipei, Taiwan
  2. Susumu Eguchi, Riccardo Pravisani, Mitsuhsa Takatsuki, Umberto Baccarani, Masaaki Hidaka, Koji Natsuda, Andrea Risaliti. Fibrosis-related miRNA expression profiles in end-stage liver disease candidates to liver transplantation: comparative study between Western and Eastern patients. ILTS 25th Annual International Congress. Poster session, Tronto, 2019/5/15-18.
  3. Yasuhiro Maruya, Florian Pecquenard, Masaaki Hidaka, Shinichiro Ono, Koji Natsuda, Tomohiko Adachi, Satomi Okada, Mitsuhsa Takatsuki, Susumu Eguchi. EFFECT OF SPLENECTOMY ON POSTOPERATIVE PLATELET COUNT AND LIVER VOLUME INCREASE AFTER LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION. 19th Congress of European Society for organ transplantation. E-poster, 2019. Copenhagen, 2019/9/15-18.
  4. Eguchi S. How I do it: Difficult total hepatectomy in LDLT. The 31st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists Bangkok, 2019/10/03-05.
  5. 高槻光寿、江口 晋 第 32 回日本エイズ学会学術集会 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植：本邦の現状 平成 30 年 12 月 1-2 日大阪
  6. 第 25 回日本門脈圧亢進症学会総会 高槻光寿、夏田孔史、日高匡章、足立智彦、大野慎一郎、金高賢悟、宮明寿光、中尾一彦、Umberto Baccarani、Andrea Risaliti、江口 晋 HIV/HCV 重複感染者における肝線維化マーカーとしての micro RNA 測定とその意義 平成 30 年 9 月 20-21 日
  7. 夏田孔史, 高槻光寿, 日高匡章, 江口 晋 HIV/HCV 重複感染者の食道静脈瘤検出における APRI・FIB4 の有用性 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.
  8. 蔵満 薫, 縄田 寛, 陳 豊史, 江口 晋, 伊藤泰平, 市丸直嗣, 上野豪久, 剣持 敬, 河地茂行, 横田裕行, 江川裕人 移植医の働き方改革を目指して 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.
  9. 高槻光寿, 濱田隆志, 日高匡章, 夏田孔史, 釘山統太, 田中貴之, 吉元智子, 三好敬之, 村上俊介, 大野慎一郎, 足立智彦, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 江口 晋 生体肝移植における門脈圧亢進症に伴う側副血行路処理：当科の方針 第 26 回日本門脈圧亢進症学会 下関 2019/6/12-13.
  10. 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 釘山統太, 岡田怜美, 濱田隆志, 三好敬之, 山口 峻, 三馬 聡, 宮明寿光, 高槻光寿, 中尾一彦, 江口 晋 ミラノ基準内 (3cm, 3 個以内) 肝細胞癌に対する肝移植の位置づけ—一局所療法成績と全肝検索からの検討—第 55 回日本肝癌研究会 東京 2019/7/4-5.
  11. 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 濱田隆志, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 高槻光寿,江口 晋. ハイリスク患者 (術前 ICU 症例, 維持透析) に対する生体肝移植の成績 第 74 回日本消化器外科学会 東京 2019/7/17-19.
  12. 日高匡章, 夏田孔史, 釘山統太, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 濱田隆志, 三好敬之, 宮明寿光, 三馬 聡, 北村峰昭, 西野友哉, 高槻光寿, 江口 晋 肝移植長期成績の向上にむけて —定期スクリーニング (denovo 悪性腫瘍) の重要性と腎障害の影響— 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
  13. 大野慎一郎, 日高匡章, 足立智彦, 田中貴之, 夏田孔史, 釘山統太, 濱田隆志, 三好敬之, 高槻光寿, 江口 晋 Extended criteria donor からの脳死肝移植 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
  14. 三馬 聡, 宮明寿光, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦 肝移植後 HCV 再感染に対する当院の IFN-free DAA 治療成績と術前因子による HCV 関連肝移植後予後の解析 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
  15. Florian Pecquenard, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 夏田孔史, 濱田隆志, 右田一成, 三好敬之, 村上俊介, 黄 宇, 釘山統太, 高槻光寿, 江口 晋 B5 が胆嚢管に合流する破格を有した生体肝移植ドナーの 1 例 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.

16. 夏田孔史, 濱田隆志, 日高匡章, 北村峰昭, 釘山統太, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 高槻光寿, 西野友哉, 江口 晋 長崎大学の肝移植症例におけるエベロリムスの使用経験 ～導入前の腎機能評価の重要性～ 第 55 回日本移植学会 東京 2019/10/10-12.
17. 曾山明彦, 釘山統太, 日高匡章, Pecquenard Florian, 夏田孔史, 濱田隆志, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 江口 晋 肝移植周術期血糖管理における人工臓臓の有用性 第 81 回日本臨床外科学会 高値 2019/11/14-16
18. 夏田孔史, 曾山明彦, Riccardo Pravisani, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 釘山統太, 濱田隆志, 三好敬之, 伊藤信一郎, 虎島泰洋, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋 生体肝移植右葉グラフトにおける静脈再建とグラフト再生率の検討 第 17 回日本消化器外科学会大会 神戸 2019/11/21-24

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

