Guideline

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植の診療ガイドライン

平成21年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業
HIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築に関する研究班

2012年3月

研究代表者：兼松 隆之（長崎大学名誉教授）

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 重複感染患者に対する肝移植のための組織構築』班

班員一覧

＜研究代表者＞

兼松　隆之　　長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科　移植・消化器外科　名誉教授

＜研究分担者＞

有吉　紅也　　長崎大学熱帯医学研究所　臨床感染症学　教授
市田　隆文　　順天堂大学医学部附属静岡病院　副院長
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
上平　　憲　　長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科　臨床検査医学　教授
國土　典宏　　東京大学大学院医学系研究科　外科学専攻臓器病態外科学肝胆膵外科　教授
酒井　英樹　　長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科　腎泌尿器病態学　教授
白阪　琢磨　　大阪医療センター　臨床研究センター　エイズ先端医療研究部長
澄川　耕二　　長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科　麻酔・蘇生科学　教授
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
安岡　　彰　　長崎大学病院　感染制御教育センター　教授
八橋　　弘　　長崎医療センター　臨床研究センター　治療研究部長
山下　俊一　　福島県立医科大学　副学長

＜研究協力者＞

阿比留正剛　　長崎医療センター　臨床研究センター　室長
市川　辰樹　　長崎大学病院 消化器内科　准教授
大津留　晶　　福島県立医科大学　放射線健康管理学講座　教授
大平　勝美　　社会福祉法人　はばたき福祉事業団　理事長
岡　　慎一　　国立国際医療研究センター　ACC　センター長
柿沼　章子　　社会福祉法人　はばたき福祉事業団　事務局長
潟永　博之　　国立国際医療研究センター　ACC　治療開発室長

加藤　友朗　　コロンビア大学　外科　教授
菊池　　嘉　　国立国際医療研究センター　ACC　臨床研究開発部長
釘山　有希　　長崎医療センター　臨床研究センター
栗原　慎太郎　長崎大学病院　感染制御教育センター　助教
菅原　寧彦　　東京大学大学院医学系研究科　外科学専攻臓器病態外科学肝胆膵外科　准教授
曽山　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
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　講師
立川　夏夫　　横浜市立市民病院　感染症内科　科長
趙　　成三　　長崎大学病院　麻酔科　講師
塚崎　邦弘　　長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科　血液内科学　准教授
長井　一浩　　長崎大学病院　細胞療法部　准教授
錦戸　雅春　　長崎大学病院　血液浄化療法部　准教授
西田　聖剛　　マイアミ大学　教授
日高　匡章　　山口県立総合医療センター　外科部長
古本　朗嗣　　長崎大学病院　感染症内科　助教
山本　太郎　　長崎大学熱帯医学研究所　国際保健学　教授
山本　政弘　　九州医療センター　AIDS/HIV 総合治療センター　部長

（敬称略）

CONTENTS

第１章　(血液製剤による)HIV/HCV 重複感染の実態 感染者数、死因、肝機能検査の結果

Ⅰ　はじめに …… 16
Ⅱ　感染者数と死因 …… 16
Ⅲ　検査プログラム …… 17
Ⅳ　考察 …… 20

第２章　HIV/HCV 重複感染者に対する治療の現況 HIV 感染症に対する抗 HIV 療法(ART)

Ⅰ　抗 HIV 療法の意義 …… 24
Ⅱ　HIV 感染症治療のガイドライン …… 24
1)　開始時期の考え方 …… 24
2)　選択薬の推奨 …… 24

第３章　HIV/HCV 重複感染者に対する治療の現況 HCV に対する治療

Ⅰ　C 型肝炎とは？ …… 28
Ⅱ　HIV/HCV 重複感染者の特徴 …… 30
2-1.欧米の患者 …… 30
2-2.日本の患者 …… 30
Ⅲ　HCV 単独感染者での C 型肝炎に対する治療 …… 30
3-1.標準治療 …… 30
3-2.遺伝子多型を用いた治療効果予測 …… 31
3-3.新薬開発 …… 31
Ⅳ　HIV/HCV 重複感染患者での C 型肝炎に対する治療方針 …… 33
4-1.適応 …… 33
4-2.治療方針 …… 33
4-3.併用薬剤について …… 34

第４章　肝移植の適応

Ⅰ　はじめに …… 38
Ⅱ　C 型肝硬変 …… 38
Ⅲ　非硬変性門脈圧亢進症
(Noncirrhotic portal hypertension, NCPH) …… 38
Ⅳ　肝細胞癌 …… 40
Ⅴ　CD4 陽性 T 細胞数・CD4/CD8 比 …… 40
Ⅵ　感染症 …… 40

第５章　肝移植の術前 HIV 管理

Ⅰ　術前の抗 HIV 薬(ART)療法 …… 42
Ⅱ　術前ウイルス検査 …… 43

第６章　肝移植の血友病管理
(血液内科の視点からみた凝固因子の使用)

Ⅰ　血友病の重症度と出血管理 …… 48
Ⅱ　血友病を基礎疾患とする重症肝障害患者における止血異常とその制御 …… 49
Ⅲ　血友病関連の周術期臨床検査 …… 49
(1)　活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)…… 49
(2)　第Ⅷまたは第Ⅸ凝固因子活性レベル測定 …… 49
(3)　補正(混合)試験 …… 49
(4)　インヒビター検査 …… 50
(5)　トロンボエラストメトリー(Thromboelastometry; TEM) …… 50
Ⅳ　凝固因子製剤補充のための目標設定；術前準備 …… 50
Ⅴ　凝固因子の術前・術中投与 …… 50
Ⅵ　術後の凝固因子投与 …… 52
Ⅶ　インヒビター保有症例への対応 …… 52
Ⅷ　結語 …… 52

第７章　肝移植術中管理(麻酔科の視点から)

Ⅰ　術前評価 …… 54
1)肝移植患者術前チェック項目 …… 54
2)血友病患者術前チェック項目 …… 55
3)HIV/AIDS 感染症患者の術前チェック項目 …… 55
Ⅱ　術中管理 …… 55
1)麻酔薬の選択 …… 55
2)ラインの確保とモニター …… 55
3)体温管理 …… 56
4)輸液管理 …… 56
5)術中使用薬剤 …… 57
Ⅲ　肝不全患者の止血凝固系 …… 57
1)凝固因子 …… 58
2)抗凝固因子 …… 58
3)線溶系 …… 59
4)血小板数の低下と機能の変化 …… 59
5)フィブリノーゲンの低下 …… 59
Ⅳ　凝固因子補充の指標(輸血などを含む) …… 59
1)輸血製剤の投与基準について …… 60
2)第Ⅷ、Ⅸ因子製剤の補充方法について …… 60
3)インヒビターを保有する患者への凝固因子補充について …… 61
4)抗線溶薬について …… 62
5)ATⅢについて …… 62
Ⅴ　新たなエビデンスの確立に向けて …… 62
1)生体肝移植患者における凝固因子活性の推移について …… 63
2)健康成人希釈血液への第Ⅷ因子製剤補充による血液凝固能の変化：
TEM による検討 …… 63

第８章　移植後の免疫抑制療法　68

第９章　肝移植術後のヒト免疫不全ウイルス(HIV)の管理と治療

Ⅰ　抗 HIV 治療(ART)の目的 …… 72
Ⅱ　肝移植周術期の ART 中止、開始時期 …… 72

Ⅲ ART 再開に伴う検査計画 …… 73
1)ART の効果および HIV 感染症の評価の指標 …… 74
2)薬剤耐性検査 …… 74
3)指向性検査 …… 74
4)薬剤血中濃度測定 …… 74
①薬剤血中濃度測定 …… 74
②血中濃度測定の時期 …… 75
③血中濃度の目標値 …… 75
5)副作用の評価 …… 75
6)HCV 感染との相互作用 …… 76
Ⅳ 薬物相互作用 …… 77

第 10 章 肝移植後の HCV 再感染例に対するインターフェロン治療の現況と、HIV/HCV 重複感染患者に対しての課題

Ⅰ はじめに …… 82
Ⅱ 当院における HCV 関連肝移植の抗 HCV 療法 …… 83
Ⅲ これからの肝移植後の抗 HCV 療法の課題 …… 84
Ⅳ まとめ …… 84

第 11 章 HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植の報告例 - 生体肝移植 -

Ⅰ はじめに …… 88
Ⅱ 研究対象と方法 …… 88
Ⅲ 結果 …… 90
Ⅳ 考察 …… 91
Ⅴ 結論 …… 91

第 12 章 HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植の報告例 - 脳死肝移植 -

Ⅰ HIV 陽性患者に対する肝移植成績 …… 94

Ⅱ　単一施設(マイアミ大学)での肝移植成績 …… 96
①患者と移植適応 …… 96
②肝移植成績 …… 96
Ⅲ　考察 …… 98

第13章　HIV患者の腎移植の報告例

Ⅰ　症例 …… 102
Ⅱ　考察 …… 105
Ⅲ　結論 …… 105

略語一覧

AIDS : acquired immune deficiency syndrome, 後天性免疫不全症候群
ALT : alanine aminotransferase, アラニントランスアミナーゼ
aPCC : activated prothrombin complex concentrates, 活性型プロトロンビン複合体製剤
APTT : activated partial thromboplastin time, 活性化部分トロンボプラスチン時間
ART : antiretroviral therapy, 抗レトロウイルス療法
ATIII : antithrombinIII, アンチトロンビンIII
BIS : bispectral index score, 鎮静レベルスケール
CNI : calcineurin inhibitor, カルシニューリン阻害薬
CO : cardiac output, 心拍出量
CVP : central venouse pressure, 中心静脈圧
FDP : fibrin degradation product, フィブリン代謝産物
FFP : fresh frozen plasma, 新鮮凍結血漿
Fib : fibrinogen, フィブリノーゲン
GWAS : genome-wide association study, ゲノムワイド関連研究
HAART : highly active anti-retroviral therapy, 高活性抗レトロウイルス療法
HBV : hepatitis B virus, B 型肝炎ウイルス
HCC : hepatocellular carcinoma, 肝細胞癌
HCV : hepatitis C virus, C 型肝炎ウイルス
HIV : human immunodeficiency virus, ヒト免疫不全ウイルス
IFN : interferon, インターフェロン
INSTI : integrase strand transfer inhibitor, インテグラーゼ阻害薬
MELD score : model for end-stage liver disease score, 末期肝不全評価スコア
MMF : mycophenolate mofetil , ミコフェノール酸モフェチル
m-TOR : mammalian target-of-rapamycin, 哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
NCPH : noncirrhotic portal hypertension, 非硬変性門脈圧亢進症
NNRTI : non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, 非核酸系逆転写酵素阻害薬
NPP : normal pooled plasma, 正常プール血漿
NRTI : nucleoside reverse transcriptase inhibitor, 核酸系逆転写酵素阻害薬
PA : pulmonary artery, 肺動脈圧
PC : platelet concentrate, 濃厚血小板
PCWP : pulmonary capillary wedge pressure, 肺動脈楔入圧
Peg-IFN : pegylated interferon, ペグインターフェロン
PI : protease inhibitor, プロテアーゼ阻害薬
PIVKA : protein induced by vitamin K absence, ビタミン K 依存性凝固因子前駆体
POCT : point of care testing, ポイントオブケア検査
PT : prothrombin time, プロトロンビン時間

rFVIIa : recombinant activated factor VII, 遺伝子組換え活性型凝固第Ⅶ因子
SG : Swan-Ganz catheter, スワン・ガンツカテーテル
SNP : single nucleotide polymorphism, 一塩基多型
SOS : sinusoidal obstruction syndrome, 類洞閉塞症候群
STAT-C : specially targeted anti-viral therapy for hepatitis C, 特異的標的抗ウイルス C 型肝炎療法
STI : strategic treatment interruption, (HIV 感染症に対する)戦略的治療中断
SvO2 : venous oxygen saturation, 中心静脈酸素飽和度
SVR : somatic vascular resistance, 体血管抵抗
SVV : stroke volume variation, 一回拍出量変化量
TEG : thromboelastograph, トロンボエラストグラフ
TEM : thromboelastometry, トロンボエラストメトリー
TMA : thrombotic microangiopathy, 血栓性微小血管症
VOD : veno-occlusive disease, 肝中心静脈閉塞症
VWF : von Willebrand factor, フォンウィルブランド因子

巻頭言

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者さんの治療、とくに肝移植に照準を合わせた場合の治療の難しさは、いくつかの病態に複合的に対処しなければならないことにあります。

ほとんどの患者さんは血液凝固障害を素因に持ち、そこにHIVとHCVウイルスがかかわってきます。これらの患者さんは初期には血液専門の医師の診療を受け、HIVの感染が判明してからはHIV専門医に治療をゆだねることが多くなります。血液製剤によるHIV感染者の約90%にHCVにも感染していると報告されていますが、HIV治療成績が飛躍的に向上した昨近、新たに問題となってきたのがHCVによる慢性肝疾患の進行です。そして、末期肝疾患となれば、いまや肝移植が選択肢の一つとなっています。

ところが、専門領域の細分化が進んでいる今日、これらの経過のなかでHIV専門医は必ずしも肝疾患について最新の情報や診療技能を持ち合わせているわけではありません。また、肝疾患が進行したため肝臓内科医に紹介されたとしても、逆に肝臓内科医はHIVの治療の最前線のことには疎いということが懸念されます。また、それが肝移植にまつわる事項となると、さらに複雑化してきます。

このことは、対象疾患への適切な対応のためには、いくつかの領域の専門医がチームを組んで治療にあたることが必要です。

私たちは平成21年から厚生労働科学研究補助金エイズ対策事業に参画する機会を得、「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」というテーマの臨床と研究に携わってまいりました。この研究班には、HIV関連の研究者と臨床医、肝臓内科医、血液内科医、臨床検査学の専門医、麻酔科医、そして肝移植外科医等とで班を構成し、肝移植を実施するための組織作りに微力を注いでまいりました。その業績の一つとして作成したのが、このガイドラインです。各専門領域の医師にそれぞれの立場で現在の最善の治療法についてまとめてもらいました。また、各領域間の隙間を埋めるために討論を重ね、意見を戦わせてきた集大成でもあります。

このような志で上梓された本ガイドラインが臨床の場において少しでもお役に立つならば、編纂にかかわった者の一人として、これに優る喜びはありません。どうぞ、よろしくご活用くださいますよう、心から望む次第です。

平成24年2月吉日

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業
「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」
研究代表者　兼松　隆之

緒　　言

薬物療法の進歩により、HIV感染者は重症感染症などいわゆる免疫不全を克服することが容易となり長期生存が可能になってきた。その一方で、血液製剤治療中のHCV感染がHIV患者の予後を左右する重要な合併症であることがこの班会議に出席して初めて分かった。

この会に出席する前に、自身の外来でHIVとHCV重複感染者で画像的にも血液学的にも肝硬変に進展していない若い患者が吐血で入院してきて、この門脈圧亢進症は何によるものか教室員と考えたことがあった。

見かけ以上に門脈圧亢進症が進展し、見かけ以上に肝予備力が低下していることが示唆された。しかし、この見かけ以上という表現は一般的で学問的でない。なぜ、HCV陽性のHIV患者が肝不全で若くして不幸な転帰をとるのか。この機序を解明するとともにいかに適切な治療を施して救命するかが最大の命題で、そのための適切な抗ウイルス療法の選択と肝不全に陥った時期の肝移植適応基準が臨床家に課せられた命題であり、それを解明しての肝臓専門医でもある。

HIV治療に用いたある種の薬剤が門脈圧亢進症を惹起するのか、HIVにHCVが重複感染すると肝星細胞を活性化させて肝の線維化進展速度が加速されるのか、抗ウイルス療法はなぜ効果が低いのか。解明されなければならない問題が山積している。一方、すでに進行している病態に対する肝移植に関して従来の非代償性肝不全に対する適応基準でHIVとHCVの重複感染者をいかに効率よく救命するか、さらなる解析と検討が必要であるが、時間をかけないで早急に結論を導きだしたい。当方に課せられた使命はこの点で、現行の肝移植の適応基準にどのように万人が納得できるように応用できるか、Evidence Based Medicineで行おうと考えています。

この班会議に出席して、初めて勉強したことが多い。このような機会を与えて頂いた兼松隆之班長に御礼申し上げます。

順天堂大学医学部附属静岡病院
消化器内科
市田隆文

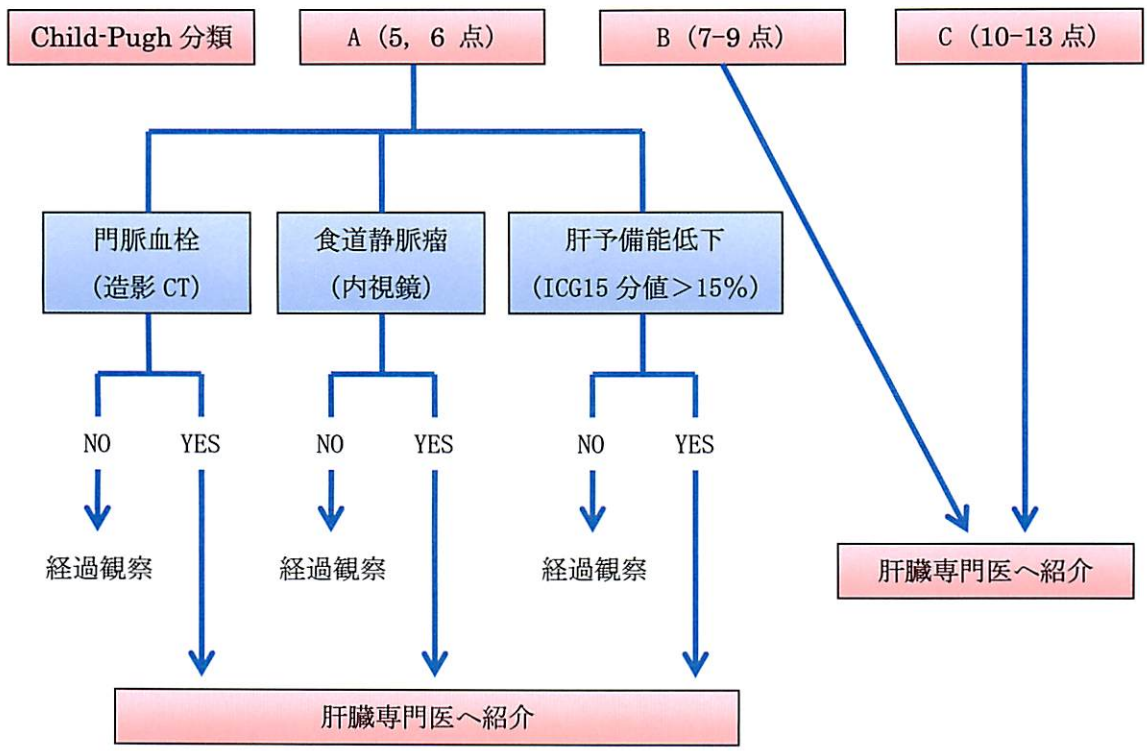
緒　　言

1980 年代前半、汚染された非加熱の濃縮凝固因子製剤を介して、日本の血友病患者の 4 割にあたる約 2000 人の方々が HIV に感染されました。その後、衝撃的な「エイズ」報道が続き、感染者は社会的に差別され、感染の事実を隠して生活することを余儀なくされました。更に追い打ちをかけたのは、医療機関による診療拒否の横行でした。「HIV 感染者は診ない」という明らかに差別的な方針を掲げる医療機関が後を絶たず、薬害エイズの被害者は、「医療の被害者でありながら、医療を受けられない」という、矛盾に満ちた窮地に追いやられました。その結果として、多くの方々が、十分な医療を受けることなく悲惨な死を迎えました。このような不条理な状況は、本来は医療と行政が連携して対応していくべきですが、実際には、薬害被害者ご本人たちの身を削ったご努力が大きな役割を果たし、改善してきました。

HIV そのものの治療については、1996 年のプロテアーゼ阻害薬の登場を皮切りに、非核酸系逆転写酵素阻害薬、インテグラーゼ阻害薬などの新規メカニズムによる薬剤が臨床導入され、感染者の予後は飛躍的に改善しました。しかしそれでも、以前の不完全な治療による薬剤耐性ウイルスの出現により、少なからずの薬害被害者がエイズを発病して亡くなりました。近年では、抗 HIV 療法の飛躍的な進歩により、ようやく長期にわたる HIV のコントロールが現実的なものになってきましたが、それとは裏腹に、今度は、C 型肝炎ウイルス(HCV)の問題が頭をもたげてきました。薬害エイズ被害者のほとんどの方々が HCV にも感染しており、しかも多くの方々がインターフェロン難治症例です。更に、HIV と HCV の重複感染は肝臓の線維化を早め、30 歳代で肝硬変・肝不全で亡くなる被害者も少なくありません。進行した肝不全に対して唯一有効な治療法である肝移植は、HCV 単独感染患者では多数行われてきましたが、HIV との重複感染症例に対しては、まだ国内では数えるほどしか実施されていません。しかし、肝臓外科・移植外科の先生方、肝臓専門医の先生方のご尽力により、その実施に対するハードルは下げられてきており、術後の予後も、今後著しい改善が期待されております。このガイドラインによって、「HIV 感染者だからできない」という差別的医療が終わったことの証として、肝移植が、必要としている薬害被害者へ滞りなく実施されることを願います。

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
潟永　博之

HIV/HCV 重複感染患者における 肝疾患サーベイランスアルゴリズム



Child-Pugh 分類

	1 点	2 点	3 点
肝性脳症	なし	軽度（Ⅰ・Ⅱ）	昏睡（Ⅲ以上）
腹水	なし	軽度	中程度以上
血清アルブミン値	3.5g/dl 超	2.8～3.5g/dl	2.8g/dl 未満
プロトロンビン時間	70%超	40～70%	40%未満
血清総ビリルビン値	2.0mg/dl 未満	2.0～3.0mg/dl	3.0mg/dl 超

Child A：5-6 点、Child B：7-9 点、Child C：10-15 点

本邦での脳死肝移植レシピエント選択基準

優先順位

(1) 医学的緊急性

予測余命が 1 か月以内	10 点	移植後肝不全、劇症肝炎など
予測余命が 1 ヶ月～3 ヶ月以内	8 点	Child C
予測余命が 3 ヶ月～6 ヶ月以内	6 点	
予測余命が 6 ヶ月～1 年以内	3 点	Child B

ただし、先天性肝・胆道疾患及び先天性代謝異常症については、肝臓移植が治療的意義を持つ時期、患者の日常生活に障害が発生している状態及び成長障害である状態を考慮の上、上表に規定する点数のいずれかを用いることがある。

(2) ABO 式血液型

ABO 式血液型が一致	1.5 点
ABO 式血液型が適合	1.0 点

ただし、選択時に 2 歳（生後 24 ヶ月）未満かつ医学的緊急性 10 点の待機者は、血液型を問わず、1.5 点を加点する。

(3) 臓器提供者（ドナー）が 18 歳未満の場合には、選択時に 18 歳未満の移植希望者（レシピエント）に限り、1 点を加点する。

1
（血液製剤による）HIV/HCV 重複感染の実態 感染者数、死因、肝機能検査の結果

長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科　移植・消化器外科　名誉教授　兼松　隆之

＜研究協力者＞　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　曽山　明彦

・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。
・1990 年代半ばの Antiretroviral therapy（ART）の導入により、HIV のコントロールが改善し、HIV/HCV 重複感染者の死因において、肝疾患の占める割合が高くなってきている。
・一般肝機能検査結果は、比較的良好に保たれていても、肝予備能低下や門脈圧亢進症を来している症例が存在する。
・門脈血栓を来す症例があり、HCV による肝障害の他、ART 薬剤による非硬変性の門脈圧亢進症の関与が考えられる。

Ⅰ．はじめに

本邦における血液凝固異常症に対する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、HIV/HCV 重複感染者における死因の中で、主に HCV によ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きている[2]。

Ⅱ．感染者数と死因

ART が導入された 1995 年以降、HIV 感染者の死亡数は減少するとともに、死因に大きな変化がみられた。米国で 1997–2000 年に死亡した 135 人の HIV 患者のうち、AIDS 関連死（日和見感染による死亡）は約 50%、残りの約半数のうち、約 90%は肝疾患関連であり、多くは HCV 感染症による死亡であった[3]。

平成 22 年度の血液凝固異常症全国調査（エイズ予防財団施行）[2]によると血液凝固異常症患者で HIV に感染し生存中であるのは、775 名（血友病 A 590 名、血友病 B 175 名、Von Willebrand 病 7 名、他類縁疾患 3 名）であった。調査期間における HIV 感染の死亡報告は 11 例であり、このうち HCV の感染が原因と考えられる重篤な肝疾患が死因である報告は 5 例であった。このように近年、主に HCV を原因とした重篤な肝疾患を死因とする例が増えており、過去 10 年間でみるとその割合は 56%（70/124 死亡例）に及ぶ。（図 1）

HIV/HCV 重複感染血液凝固異常症患者における肝疾患の病期は、慢性肝炎 414 名、肝硬変 51 名、肝癌 14 名、肝不全 1 名、急性肝炎 3 名、肝炎なし 53 名であり、今後も同患者群における肝疾患による死亡例の発生が予測される。

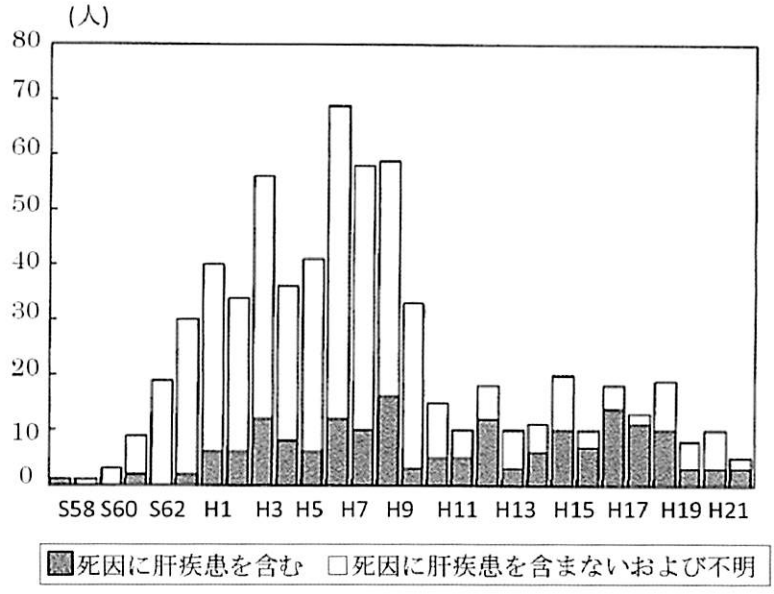


図 1.　HIV 感染血液凝固異常症における年間死亡数の変化と死因中の肝疾患の有無
（文献 3 より抜粋）

Ⅲ. 検査プログラム

本研究では血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者群における肝疾患の現状を把握する為に、検査プログラムを設立し実施した。

2009 年 9 月より、日本全国より HIV/HCV 重複感染患者を受け入れ、肝機能検査（血算、凝固因子・凝固能、生化学検査や種々の線維化マーカー）、肝予備能評価（ICG15 分値、アシアロ肝シンチ）、腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II)を測定、また腹部造影 CT、エコー、骨塩定量、上部消化管内視鏡を施行した。

結　果

2010 年 7 月までに、30 名に検査を施行。全例 HIV 抗体・HCV 抗体陽性の血友病男性、年齢 39 (30-68) 歳（以下、中央値と範囲）であった。ART による HIV のコントロールにより HIV-RNA が検出されたのは 3 例のみであった。残りの症例では検出感度以下であった。血液検査では、血小板数 17×10⁴/μl (4.9-34.8)であり、10×10⁴/μl 未満を 6 例認めた。一般肝機能検査項目は、総ビリルビン値 0.9 (0.4-4.3) mg/dl、PT 85 (43-116) %、血清アルブミン値 4.5 (3.1-5.5) g/dl、ALT 49(11-127) IU/l と肝機能が保たれている症例の割合が多かった。腫瘍マーカーは AFP 3.3 (2-654) ng/ml、PIVKA-II 21 (8-128) AU/ml と多くは正常範囲内であった。（表 1）

	中央値	範囲
年齢	36	30 － 60
HIV-RNA 検出感度以下	90% (27/30)	
HCV-RNA 陽性率	47% (14/30)	
PT (%)	85	43 － 116
総ビリルビン (mg/dl)	0.9	0.4 － 4.3
アルブミン (g/dl)	4.5	3.1 － 5.5
血小板 ($x10^4/\mu l$)	17	4.9 － 24.6
ALT (IU/l)	49	11 － 127

表 1. 検査プログラム結果

上記結果を基に重症度分類を行うと、Child-Pugh 分類におけるスコアは 5 (5-10)点、A 27 例、B 1 例、C2 例と重症度 A の症例が殆どであった(図.2-1)。

一方、Child-Pugh 分類の脳症の項目を除き、他の 4 項目と ICG15 分排泄値で評価される肝障害度では、ICG15 分排泄値を反映し、肝障害度 A 23 例、B 6 例、C 1 例と中等度以上の肝機能障害を認める例の割合が増加した（図.2-2)。PT、総ビリルビン値、クレアチニン値、透析導入の有無にて評価される Model for End-stage Liver Disease (MELD) スコアは 8 (6-15)であった。

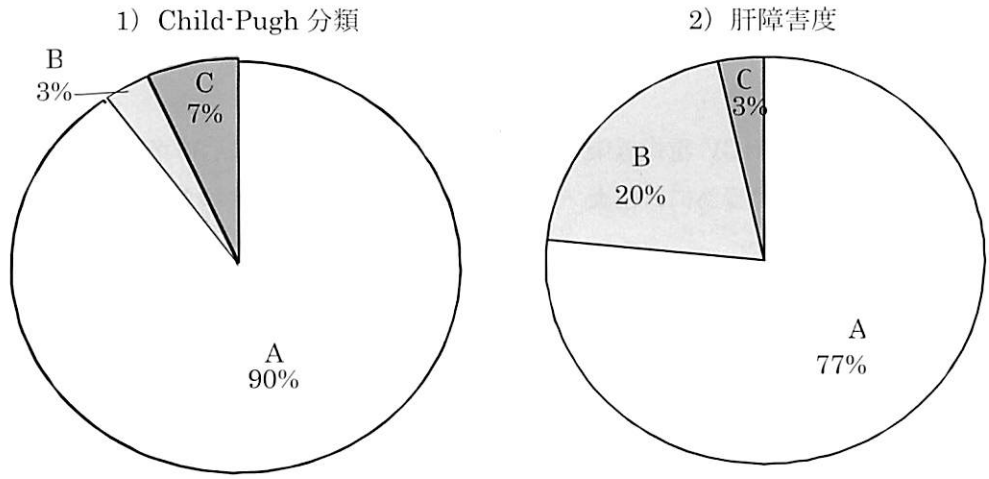


図 2. Child-Pugh 分類と肝障害度

肝予備能評価では、ICGR15＞10%の症例が 40%、またアシアロ肝シンチ LHL15 (99mTc-GSA を静注 15 分後の心臓と肝臓の放射活性のカウントの和に対する肝臓のカウントの比より算出される肝集積率) ＜0.90 の症例が 37%であり、一般肝機能検査では正常範囲内のデータを示す症例の中にも予備能は低下している症例を認めた（図 3)。

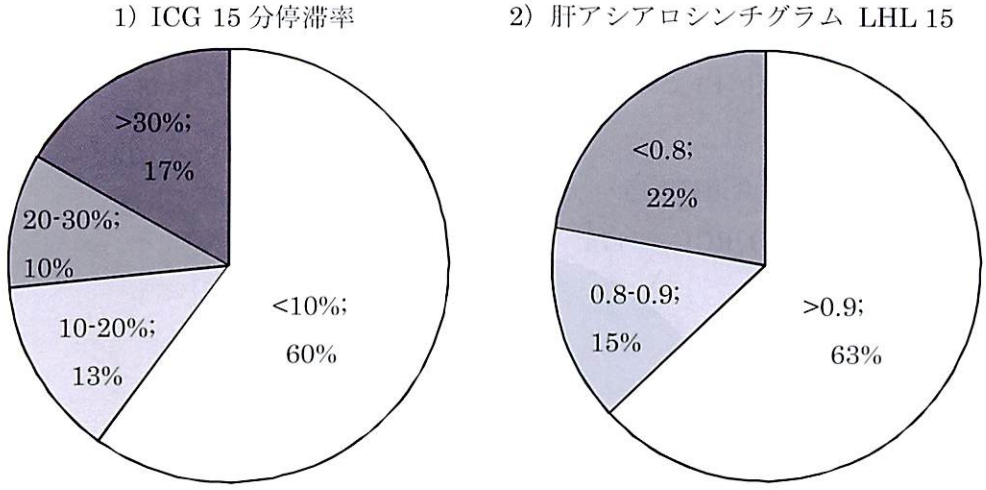


図 3. 肝予備能評価

腹部 CT では、肝硬変が 11 例、慢性肝炎 11 例、正常肝 8 例であり、脾腫を 17 例（57%）に認めた（図 4）。ミラノ基準外の肝細胞癌を 1 例に認め、また胆管細胞癌を 1 例に認めた。また門脈血栓を 2 例に認めた。2 例ともに門脈本幹から肝内までに達する広汎な門脈血栓であった（図 5）。

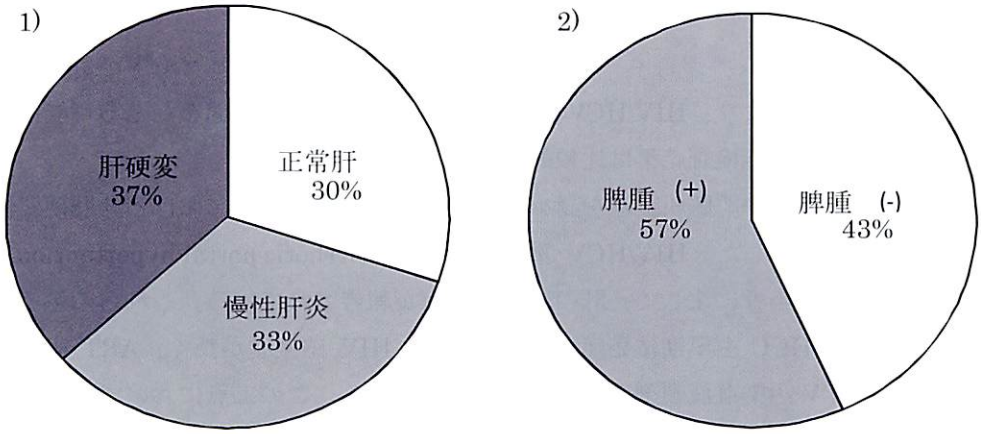


図 4. 腹部造影 CT

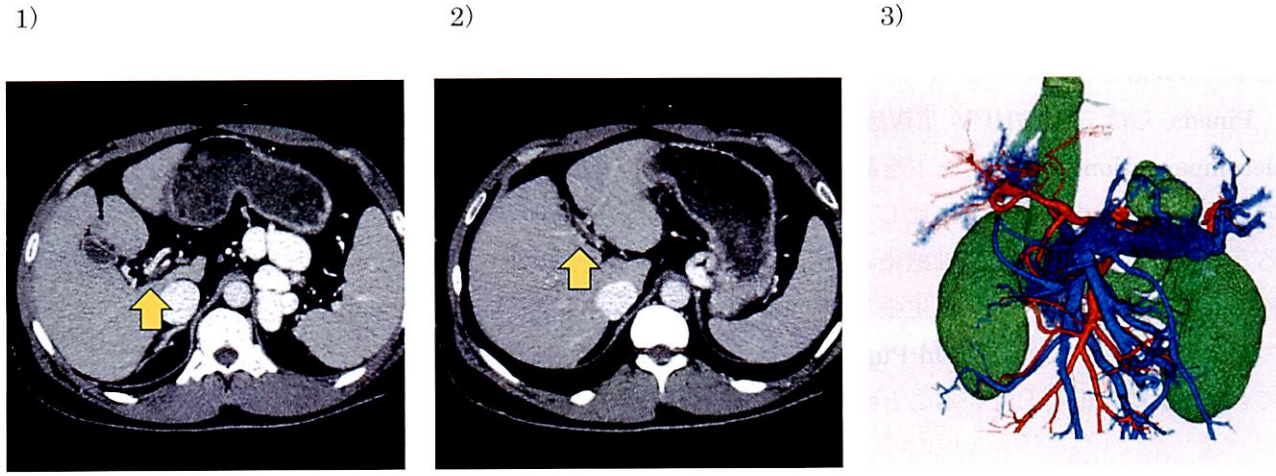


図 5. 門脈血栓症例

上部消化管内視鏡では、8 例に食道静脈瘤を認めた。食道静脈瘤の程度としては全例F1であったが、3 例では RC 陽性であり、治療の適応と考えられた（図 6）。

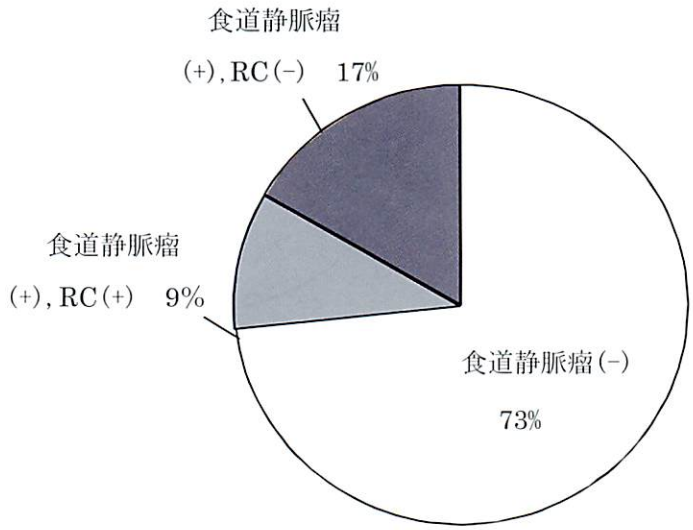


図 6. 食道静脈瘤の有無（上部消化管内視鏡による評価）

Ⅳ. 考　察

肝疾患検査プログラムの結果より、HIV/HCV 重複感染患者の中には、一般肝機能検査結果は比較的良好でも、実は肝予備能の低下や門脈圧亢進を認める症例が含まれている事が判明した。HIV/HCV 重複感染者は HCV 重複単独感染者に比して、肝の線維化の進行が早く[4]、また HCC を早期に発症する事が報告されている[5]。HCV 汚染血液製剤を投与された血友病患者の肝疾患による死亡率に関するイギリスからの報告では、HCV 単独感染者に比べて、肝疾患による死亡率が 16.7 倍高く、肝細胞癌による死亡率が 5.6 倍とされている[6]。

Pineda らは、HIV/HCV 重複感染者が、hepatic decompensation のエピソードを認めた後の予後が、同条件の HCV 単独感染者に比し、著明に不良であるという結果から、HCV 単独感染者とは異なった肝移植適応を設定するべきだと主張している。本研究の対象患者においても、Child-Pugh 分類 A であっても肝予備能は低下していることから、消化管出血や肝性脳症などのエピソードが生じた後は、Pineda らの報告のような経過をたどる可能性が十分考えられる[7]。

近年、HIV 感染者における非肝硬変性門脈圧亢進症（non cirrhotic portal hypertention, NCPH）の発症が報告されている。これらの患者に共通することは、HIV 感染歴が長く、ART 服用歴が長いという事である。この二点において、本邦の汚染血液製剤による HIV 感染者は発症のリスクを有していると考えられる。また ART 療法の中でも、Didanosine と NCPH が関連するとの報告がされている[8]。

今回の検査プログラムにて 2 例の門脈血栓を認めたが、どちらも Didanosine の服用歴を認め、1 例は Child-Pugh 分類は A と肝機能は保たれていた。HIV/HCV 重複感染者における門脈血栓の成因として、慢性 C 型肝炎による肝線維化、門脈圧亢進症に加えて、ART に伴う非硬変性門脈圧亢進症の関与の可能性が考えられる。

〔文 献〕

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 22 年度報告書　財団法人エイズ予防財団.

3) Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, et al. Changing spectrum of mortality due to human immunodeficiency virus: analysis of 260 deaths during 1995-1999. Clin Infect Dis. 2001;32:1487-93.

4) 血液凝固異常症全国調査厚生労働省委託事業：　平成 22 年度報告書　財団法人エイズ予防財団.

5) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivirc Group. Hepatology. 1999;30:1054-8.

6) García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2001;96:179-83.

7) Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. Lancet. 1997;350:1425-31.

8) 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.

9) Vispo E, Morello J, Rodriguez-Novoa S, et al. Noncirrhotic portal hypertension in HIV infection. Curr Opin Infect Dis. 2011;24:12-8.

2
HIV/HCV 重複感染者に対する治療の現況
HIV 感染症に対する抗 HIV 療法（ART）

独立行政法人　国立病院機構　大阪医療センター　臨床研究センター　エイズ先端医療研究部長
白阪　琢磨

- 抗 HIV 療法による HIV 複製の抑制によって、免疫能の回復に加え、非 AIDS 関連疾患の発生を抑えると期待される。
- 抗 HIV 療法は有効な抗 HIV 薬を複数組み合わせる多剤併用療法である。
- 抗 HIV 療法によって HIV 感染症/AIDS の予後は大幅に改善し、HIV 感染症は慢性疾患の位置づけとなった。
- 治療のガイドラインで抗 HIV 療法の開始時期は早まる傾向にある。
- 開始に当たっては患者の服薬の準備が整っていることが重要である。
- 服薬アドヒアランスの維持が治療の決め手である。

HIV 感染症の治療は、AIDS などの日和見疾患（日和見感染症や日和見悪性腫瘍）に対する治療と HIV 感染症そのものに対する抗 HIV 療法に大別される。前者にはニューモシスティス肺炎、食道カンジダ症、サイトメガロ網膜炎、カポジ肉腫などがあり、個々に優れた治療法が確立しているので、他書を参考にされたい。本項では抗 HIV 療法につき記載する。その概要を表 1 にまとめた。以下、簡単に説明する。現在の抗 HIV 療法は抗 HIV 薬を 3 剤以上投与する多剤併用療法（Highly active antiretroviral therapy:HAART あるいは antiretroviral therapy：ART）であり、HIV が血液中に検出されないレベルにまで HIV の複製を抑制し続け、免疫能の回復を図るものである。抗 HIV 療法の開始時期は、毎年の様に変更されている。ART が登場した当時は CD4 値で 500/μl 未満で開始が勧められたが、副作用、服薬の困難さ等のために開始時期は遅らされ、新薬開発あるいは製剤の工夫、臨床知見の蓄積によって、再び早期開始が勧められてきた。今後も改訂されると予想されるので、治療のガイドラインについては、最新情報を入手されることを勧める[1),2),3)]。

1．開始時期の目安

1）AIDS 発症していない場合（注 1, 2）

（ア）CD4 陽性 T リンパ球数が 500/μl より多い

結論が出て居らず、個々の患者毎に判断。患者が積極的な治療を希望すれば、開始を考慮する。

（イ）CD4 陽性 T リンパ球数が 351~500/μl

経過観察しても良いが、積極的な治療開始が勧められる。経過観察をする場合は治療開始のプラス要素とマイナス要素を充分に検討する。

（ウ）CD4 陽性 T リンパ球数が 350/μl 以下

治療を開始する。

ただし、妊婦、HIV 関連腎症患者、 B型肝炎の治療を開始する患者では CD4 数に関わらず抗 HIV 治療を開始する。C 型肝炎を合併する患者、心血管疾患のリスクの高い患者も早期の抗 HIV 治療開始を考慮する。

2）AIDS 発症している場合

治療を開始する（注 3, 4）

注 1　治療開始にあたっては、服薬アドヒアランスの確保が重要である。

注 2　感染早期で CD4 陽性 T リンパ球数の回復が期待できる場合は、経過観察しても良い。

注 3　エイズ指標疾患が重篤な場合は、その治療を優先する必要のある場合がある。

注 4　免疫再構築症候群が危惧される場合は、エイズ指標疾患の治療を先行させる。

2．CD4 数が 350/μl より多い無症候性患者に対する治療開始の是非を判断する要素

1）プラス要素

・以前よりも飲みやすく、効果も安定した薬剤の組み合わせが存在する。

・CD4 数が低下してから治療を開始する場合よりも、十分な CD4 数の増加が期待でき、免疫機能の維持/改善が図れる。

・悪性リンパ腫や結核、帯状疱疹などの CD4 数が比較的高い状態でも発症する日和見疾患や HIV 関連疾患の発症を抑制できる可能性がある。

・体内での HIV 増殖を放置しておくと、総死亡率が上昇したり非 AIDS 指標疾患（心疾患、肝疾患、腎疾患など）の発症率が増加したりするという報告がある。

・性行為等による HIV の二次感染（他者への感染）のリスクを減少させられる。

2）マイナス要素

・抗 HIV 薬の長期毒性が不明である。

・アドヒアランスが悪い場合は薬剤耐性ウイルスを生じさせる可能性がある。

・生涯にわたる服薬での飲み疲れが生じる可能性がある。

表 1．未治療患者に対する抗 HIV 療法の開始における考え方

Ⅰ．抗HIV療法の意義

HIV感染症の病態の1つは免疫不全に伴う日和見疾患（日和見感染症、日和見悪性腫瘍）などの出現であるが、近年、HIV増殖に伴う直接的病像や、間接的炎症による病状も明らかにされて来た。複製するウイルスと免疫賦活化は慢性的炎症を引き起こし、結果として重要臓器の障害や病的状態を招く事が指摘されている。抗HIV療法によってHIV複製を抑制し血中ウイルス量を検出限界未満に抑え続ける事によって、免疫能の回復のみならず、非AIDS関連疾患（心血管疾患や悪性腫瘍等）の発生に関わると考えられる炎症や免疫賦活化も抑える事が期待されている。いくつかの研究で、HIV感染症患者の寿命はCD4値が高値でも、まだ、平均よりも短いとされている理由に、慢性的免疫賦活や遷延した免疫機能の消耗に伴い潜在的で永久的な免疫損傷に伴う重篤なAIDS非関連症状の出現が上げられる。従って、近年の抗HIV療法において、免疫能の回復・維持に加えて炎症の抑制という観点からも、血中のウイルス量を早期から長期にわたって抑制続けるのが治療の目標となった。

Ⅱ．HIV感染症治療のガイドライン

抗HIV療法をいつ開始するか、治療薬に何を選択するかについてまとめた。治療は長期におよび、さらに有効血中濃度を維持できなければHIVが複製を開始し、薬剤に耐性な変異株が誕生する可能性があるので、服用アドヒアランスの維持が治療の決め手となる。そのため、服薬前に患者が治療の準備が出来ているかどうかを見極める事は重要である。次に開始時期の考え方と推奨治療薬について簡単に述べる。

1） 開始時期の考え方

抗HIV療法を開始するかどうかは、治療のメリットと治療のリスクである毒性、薬剤耐性、薬剤相互作用、医療費、長期治療の不都合さなどの両者を比較検討して決定する。血中ウイルス量の抑制を維持する事で免疫能を回復・維持でき、日和見疾患の発生や死亡を減少できる。患者は生涯に及ぶ服薬の開始にあたり、準備を整え自分の意志で踏み切ることが重要である。抗ウイルス効果、毒性、忍容性、服用の回数や剤数は、ずいぶんと改善されているので、服用は以前ほど難しくない。最近、未治療による長期ウイルス血症が健康を損なうリスクがある事が懸念されている。すなわち複製するウイルスと免疫賦活化は慢性的な炎症の状態を引き起こし、結果として重要臓器の障害や病的状態を招く事が指摘されている。実際、有効な抗HIV療法を受けている患者の死因ではAIDS指標疾患以外の合併症が多い。一般にCD4値が低値であるほど、治療を開始する必要性を支持する根拠は多くある。CD4値では350/μL未満では開始が推奨され、350~500でも開始の意見が多い。開始に当たり留意すべき病状や合併としてHBV感染症、HCV感染症、腎疾患、心血管合併症、日和見感染症などの有無があげられる。さらに最近ではパートナーへのHIV伝搬の予防も加えられた。

2） 選択薬の推奨

処方可能な抗HIV薬は、核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）、非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）、プロテアーゼ阻害薬（PI）、融合阻害薬、CCR5拮抗薬、インテグラーゼ阻害薬（INSTI）の6クラスに分類され、合計で20剤以上ある。米国DHHSガイドラインでは、①好ましい（preferred）、②代替え（alternative）、③選択可能（acceptable）、④選択可能だが、さらに確かなデータが必要（regimens that may be acceptable but more definitive data are needed）、⑤選択可能だが、注意して使用すべき（regimens that may be acceptable but should be used with caution）の5つのレベルに推奨度と根拠を持って分類されている。今回の改訂ガイドラインで提唱された「好ましい」推奨レジメンを表2に示した。「好ましい」推奨レジメンは、いずれも、NRTI（合剤のEZC（ABC/3TC）あるいはTVD（TDF/FTC））に、NNRTI、PI（リトナビルでブー

ストするのが原則である)、あるいはINSTIの中から1剤を選び併用する。なお、実際の治療には、抗ウイルス効果、毒性、剤数、服用回数、薬剤相互作用、薬剤耐性検査結果、合併症から、患者個々に選択すべきとされている。

NNRTIのレジメン
EFV/TDF/FTC (AI)
PIのレジメン　(アルファベット順)
ATV/r+TDF/FTC(AI)
DRV/r(QD)+TDF/FTC(AI)
INSTIのレジメン
RAL +TDF/FTC (AI)
妊婦への推奨薬
LPV/r(BID)+ZDV/3TC(AI)

コメント：

1）EFV　妊娠の第1期あるいは妊娠の可能性のある女性には使用しない。

2）TDF　腎機能障害の患者では注意して投与する。

3）ATV/r　日にオメプラゾール換算20mg以上では用いない。胃酸分泌低下剤との相互作用に注意する。

4）ABC　心血管疾患の高リスクの患者あるいは治療前ウイルス量が10万コピー/mL以上では要注意。

5）LPV/r　妊婦へのQD投与は勧められない。

推奨度　A:強く、B:中等度、C:オプション

根拠の程度　I：無作為コントロール臨床試験の結果　II：よくデザインされた非無作為試験、あるいは、長期間の臨床アウトカムを有する観察コホート研究　III：専門家の意見

表2. 選択推奨薬

〔文 献〕

1） Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of an-tiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health andHuman Services. 2011; 1–167.
Available at http://www.aidsinfo.nih.gov/Con-tentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.

2） Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2010 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel. Melanie A. Thompson et al. JAMA. 2010; 304: 321-333.

3） 抗 HIV 治療ガイドライン．平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業（研究分担者 鯉渕智彦） http://www.haart-support.jp /guideline.htm 2011 年.

3
HIV/HCV 重複感染者に対する治療の現況
HCV に対する治療

独立行政法人　国立病院機構　長崎医療センター　臨床研究センター　治療研究部長　　八橋　弘

- HIV/HCV 重複感染患者での HCV 治療の適応は HCV 単独感染の場合と同様である[1]。(B2)
- ペグインターフェロンは HIV/HCV 重複感染においても HIV 非重複例と同様の投与量であるが、リバビリンは体重によって投与量を決定すべきである。(B2)
- HCV 単独感染に比べて、長期間の治療を必要とする場合がある。(ジェノタイプ 1 は 72 週間、ジェノタイプ 2・3 は 48 週) (B2)

Ⅰ．C 型肝炎とは？

1989 年にアメリカの Chiron 社の研究グループによって非 A 型非 B 型肝炎患者から遺伝子断片が分離され、C 型肝炎ウイルス (HCV) と名付けられた[2]。1989 年以後 HCV 関連抗体系の測定結果により、従来非 A 非 B 型肝炎とされていたものの多くが C 型肝炎であることが明らかとなった。

HCV は一本鎖 RNA ウイルスで、フラビウイルス科の中でフラビウイルス属やペスチウイルス属 とは異なる第三のヘパシウイルス属に分類されている。電子顕微鏡での観察から、HCV は 直径 50～60nm の球状のウイルスで、外被 (エンベロープ) とコア蛋白の二重構造を有する。また、HCV はゲノムとして約 9.6kb のプラス鎖 RNA を持つ (図 1)。ウイルス粒子を形成する構造蛋白 (core、E1、E2、p7) とウイルス粒子に含まれない非構造蛋白 (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) が産生される[3]。

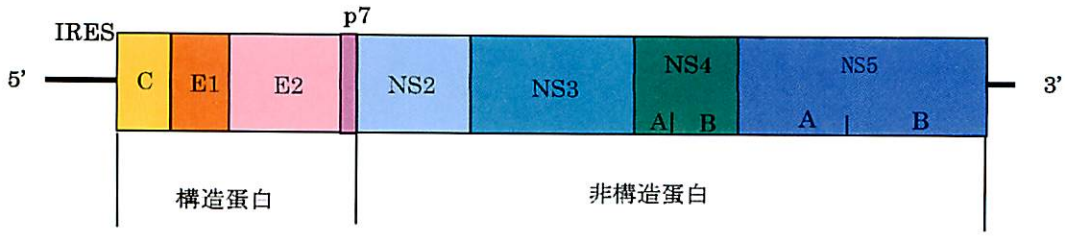


図 1．　C型肝炎ウイルスの遺伝子構造

C型肝炎ウイルスの遺伝子は、ウイルス粒子を形成する構造蛋白 (core、E1、E2、p7) とウイルス粒子に含まれない非構造蛋白 (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) から構成される。

HCV ゲノムには多くの遺伝子型が存在し、現在までに 10 種類以上の遺伝子型に分けられている。わが国の HCV 遺伝子型の頻度に関しては、HCV 感染者の 70%は HCV1b 型で最も頻度が多く、残り 20%は HCV2a 型、 10%が HCV2b 型である。

C 型肝炎の感染経路に関して、輸血などの血液を

介して感染が成立することは明確となったが、輸血以外の感染経路に関しては明らかでない。母子感染や性交渉による感染はB型肝炎ほど頻度が高くなく、感染成立に要するウイルス量が血中でB型肝炎ウイルスほど多くないと考えられている。日赤では、輸血血液に対するスクリーニング法として、1989年から世界で初めて HCV 抗体検査(C100-3)を導入し、さらに 1992 年からはより高感度である第 2 世代の HCV 抗体診断試薬に変更するとともに、1997 年からは NAT という遺伝子検査を導入した。わが国では、これらの二重チェック方式により HCV 汚染血液の混入を防いできたことから、現在、輸血後 C 型肝炎感染は根絶状態に近くなっている。

わが国の一般血液供血者における HCV 抗体陽性率は 1-2%の範囲であり、わが国には約 150 万人から 200 万人の HCV キャリアが存在すると言われている。一方、米国でも一般人口の 1.6%、400 万人が HCV 抗体陽性であり、世界には1億8千万人の HCV 感染者が存在すると言われている。わが国の献血者のデータに基づいて、2000 年時点の年齢に換算して集計した HCV 抗体陽性率は 16～19 歳で 0.13%、20～29 歳で 0.21%、30～39 歳で 0.77%、40～49 歳で 1.28%、50～59 歳で 1.80%、60～69 歳で 3.38%と報告されており、高齢者において高い陽性率を示している[4]。

C 型慢性肝炎の自然経過は、成人例では一度慢性化すると自然治癒例は極めて少なく、長期的には、肝硬変、肝癌へと進展する可能性を有する。C型肝炎の感染初期には、極軽度の炎症が持続し、十数年を経過した後次第に急速に活動性が強くなり、50 歳前後で肝硬変に、60 歳以後に肝癌へと進展する[5](図2)。わが国の肝癌の約 70%はC型肝炎ウイルス感染に関連する。

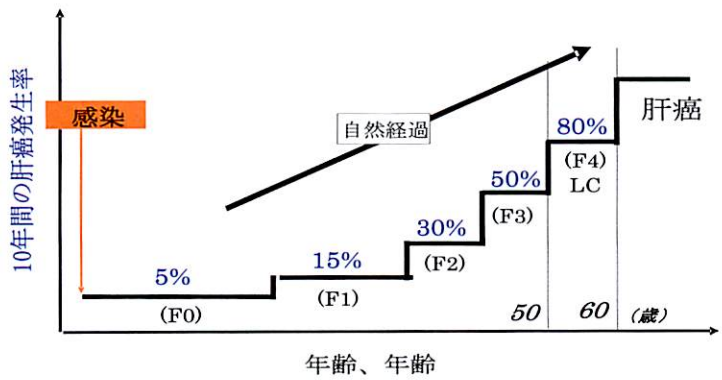


図 2. C 型慢性肝炎の自然経過
肝臓が硬くなる、肝線維化進展度（F0-F4）が進行すると肝癌ができやすくなる。

肝臓の硬さ、肝線維化進行度(F0-F4)と肝癌発生率の間には相関関係が認められ、肝線維化進行度別の10年間の肝癌発生率は、F0（線維化なし）:5%、F1（線維化軽度）:15%、F2（線維化中等度）:30%、F3（線維化高度）:50%、F4(肝硬変):80%であり、肝線維化の進行とともに肝発癌のリスクも上昇する[5](図 2)。

一方、C 型慢性肝炎から肝硬変への進展に寄与する因子として以下の項目が報告されている[6]。1.感染時年齢が 40 歳以上、2.男性、3.過剰なアルコール飲酒（エタノール換算で 1 日 50g 以上)、4.輸血による感染（薬物常用者と比較して)、5.HBV、HIV との重複感染などである。C 型慢性肝炎患者が、自然にウイルスが消失して治癒することは極めてまれではあるが、C 型慢性肝炎患者が全員、肝硬変、肝癌に進展するのではないことも明らかとなっている。

Poynard ら[6]によると、C型慢性肝炎患者の33%は20年以内に肝硬変に進展するも、31%は肝硬変に進展しないか進展するとしても 50 年以上の時間を要すると推定している。

Ⅱ. HIV/HCV 重複感染者の特徴

2-1.欧米の患者

世界中の約 40-50 万人の HIV 陽性患者が HCV 重複感染であり、米国では HIV 陽性患者のおよそ 25%が HCV 重複感染と報告されている[7]。HCV 重複感染による末期肝疾患は、ART が広く行われている欧米において HIV 陽性患者の主な死因のひとつであり[8),9]、1995 年以後は HIV 陽性患者における肝癌発生数の増加が確認されている[10]。その理由として、HIV 重複感染は、HCV 感染による肝硬変、肝不全、肝関連死のリスクが 3 倍高いこと[11]、抗 HCV 治療にかかわらず HIV 陽性患者における HCV の進行は急速で、3 年間で 25%の HIV/HCV 重複感染患者に著明な線維化が生じることなどがその理由として考えられている[12),13),14]。また、HIV 陽性患者で HCV 重複感染者では有病率が高く、肝炎が重症化しやすいにもかかわらず、重複感染患者は HCV 単独感染例に比べて治療を受けていない場合が多いと報告されている[15),16),17]。その理由として、予後不良因子を多くかかえながらも、一般的に治療抵抗性であることに加え、身体的・精神的な合併症の多いことなどが、HCV 抗ウイルス療法導入の妨げとなっている。

2-2. 日本の患者

厚労省科学研究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（小池和彦班長）において、平成16 年度に行なった全国拠点病院アンケート調査の結果がまとめられ、わが国のHIV/HCV 重複感染者203例（男性201 例、女性2 例）の実態が報告されている[18]。

調査対象となった203例（男性201例、女性2例）の平均年齢は37.7 ± 9.5 歳。HIV感染症の感染経路別は、血液製剤によるものは186例(91.6%)、性行為によるもの7例、その他1例であり、調査対象の91.6%が血液製剤による薬害患者であった。最終観察時にHCV RNA量を測定した134例の検討では、そのうち88.8 %の例は（>100 KIU/ml）の高ウイルス量。初診時に血清アルブミン値<3.0 g/dl あるいは総ビリルビン値≧ 3.0 mg/dl を示す進行肝疾患（ほぼChild C の肝硬変に相当）は73例中1例に過ぎなかったが、最終観察時には119例中8例と増加していた。CD4 陽性T リンパ球数が200/μl未満の例は初診時には76例中22例(28.9%)、最終観察時では177例中27 例(16.2%)であった。

HCVの遺伝子型は、日本人で通常70%を占める1b型は30 %程度にとどまり、1a型、3a型、混合型といった日本では稀なタイプが目立っていた。ARTは記載のあった180例中149例で調査の時点において施行されていた。平均8.2年の経過観察中に5例で肝不全（腹水、脳症の出現）を発症し、肝細胞癌合併は4例、肝移植を受けた例は5例であった。

合併するC 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法を受けた例は27例で、うち16例はリバビリン併用インターフェロン療法であった。

平均8.2 年の経過観察中に、血清アルブミン値は平均0.17 g/dl 低下し、総ビリルビンは平均0.16mg/dl 上昇し、肝予備能は着実に低下していたと報告している。

Ⅲ. HCV 単独感染者での C 型肝炎に対する治療

3-1. 標準治療

C 型肝炎治療の基本薬剤は、インターフェロン（IFN）である。現在、週 1 回の投与でも治療効果の持続が可能な高分子物質であるペグを結合させたペグインターフェロン（Peg-IFN）と抗ウイルス剤であるリバビリン（RBV）を用いた PegIFN/RBV 併用療法が主流となっている。HCV1b 型の C 型慢性肝炎患者に対する PegIFN/RBV 併用療法の 48 週間治療の治癒率は約 50%、HCV2a、2b 型の C 型慢性肝炎患者に対する PegIFN/RBV 併用療法の 24 週間治療の治癒率は約 80%である。

3-2. 遺伝子多型を用いた治療効果予測

近年、Genome-Wide Association Study (GWAS) と呼ばれるヒトの遺伝子全体に配置された 90 万箇所（日本人では 62 万箇所）の SNP（一塩基多型）を一括タイピングすることが可能となった。2009 年田中（名古屋市立大学）、溝上（国際医療センター国府台病院）らは、この GWAS を用いて日本の C 型慢性肝炎患者を対象に PegIFN/RBV 併用療法の治療効果に密接に関連する SNP s が染色体 19 に位置する IL28B 遺伝子近傍に存在すること、またその SNP（rs 8099917）が治療無応答と有意な関連を持つことを明らかにした[19]。またほぼ同時期に、アメリカとオーストラリアの別々のグループからも同様の結果が報告されている[20),21)]。

日本人で IL28B 遺伝子多型を調べると、PegIFN/RBV 併用療法が治療が効きやすいＴＴタイプの頻度は 75%であり、このタイプであれば、PegIFN/RBV 併用療法の 2 剤を用いた 48 週間治療で 65%の治癒率、新薬であるテラプレビルを用いた 3 剤を用いた 24 週間治療では 85%の治癒率、と報告されている。その一方で、効きにくいＴＧ，ＧＧタイプの日本人での頻度は 25%であり、2 剤を用いた治療法で 10%以下、3 剤を用いた治療法でも 30%以下の治癒率で、IL28B 遺伝子多型で治療成績が大きく異なる。

HIV/HCV 重複感染者での PegIFN/RBV 併用療法の治癒率も IL28B 遺伝子多型で大きく異なっていることが 2010 年以後報告されるようになった[22),23),24),25),26)]。

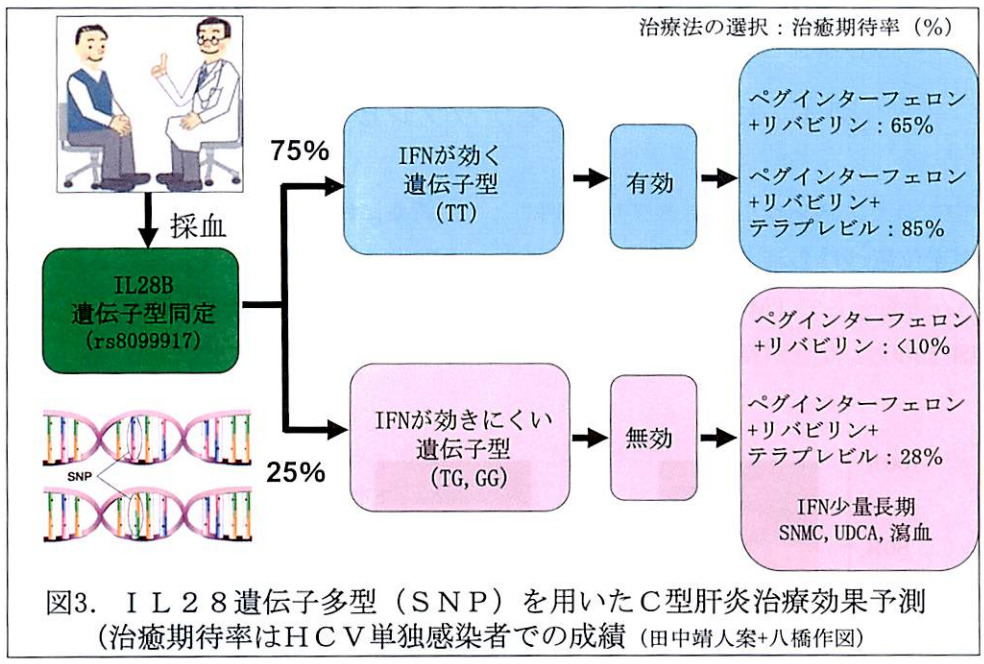


図3. ＩＬ２８遺伝子多型（ＳＮＰ）を用いたＣ型肝炎治療効果予測
（治癒期待率はＨＣＶ単独感染者での成績（田中靖人案+八橋作図）

3-3. 新薬開発

最近、HCV の感染ライフサイクルやウイルスの構造的特徴が明らかとなったことから、これらの情報に基づいた C 型肝炎に対する新しい抗ウイルス剤の開発,すなわち specially targeted anti-viral therapy for hepatitis C:STAT-C と名称される HCV に対する新薬の開発が世界中でおこなわれるようになった。これらの新薬の多くは、現在、開発 I 相から III 相試験の段階にあり、市販化された折には、HCV 治療は確実に変化すると期待されている。

それらの新薬の中で HCV NS3 プロテアーゼ阻害剤である telaprevir（テラプレビル）と boceprevir（ボセプレビル）の開発が最も進み、両薬剤とも 2011 年には欧米で承認され、テラプレビルはわが国でも

2011年に承認された。

未治療例に対するテラプレビルの国内試験成績を図4に提示する。治癒率は1型高ウイルス量で73%であり、コントロール群である現行のPegIFN/RBV併用療法48週の治癒率は49%であった。テラプレビルを用いた3剤での治療では、治療期間は、48週間から24週間に短縮され、治癒率は20%以上改善することが期待されるも、貧血と皮膚症状などの副作用は、現行のPegIFN/RBV併用療法よりも重篤かつ高頻度であると報告されている。

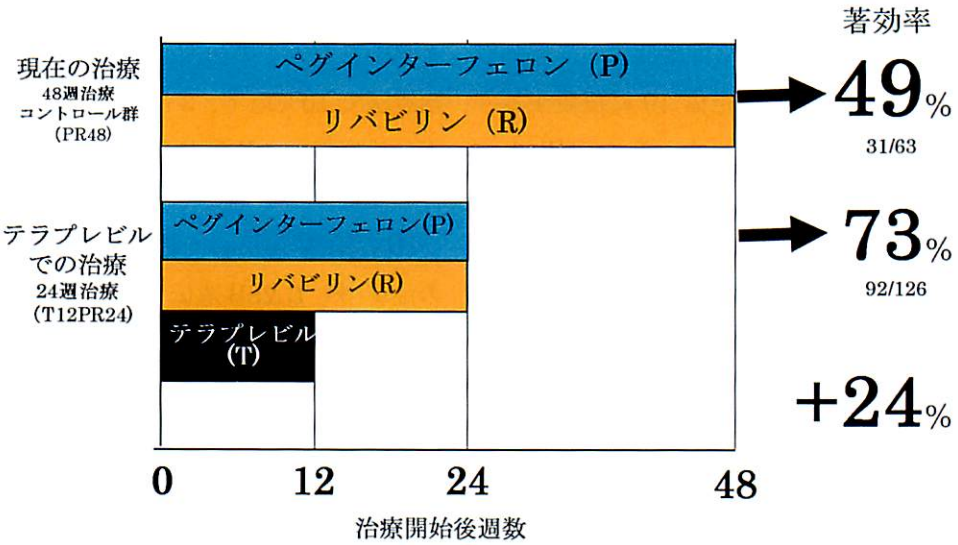


図4. 未治療例に対するテラプレビルの国内での治療

HCV新薬の中で、テラプレビルとボセプレビルは第1世代の新薬を位置づけられているが、それ以後に開発されている新薬としてTMC435、BI-201335、MK7009、BMS-790052などが挙げられる。これらの新薬にはテラプレビルとボセプレビルに認められた貧血の副作用がなく、またさらに治癒率が高いことから第2世代の新薬と位置づけられている[27]。

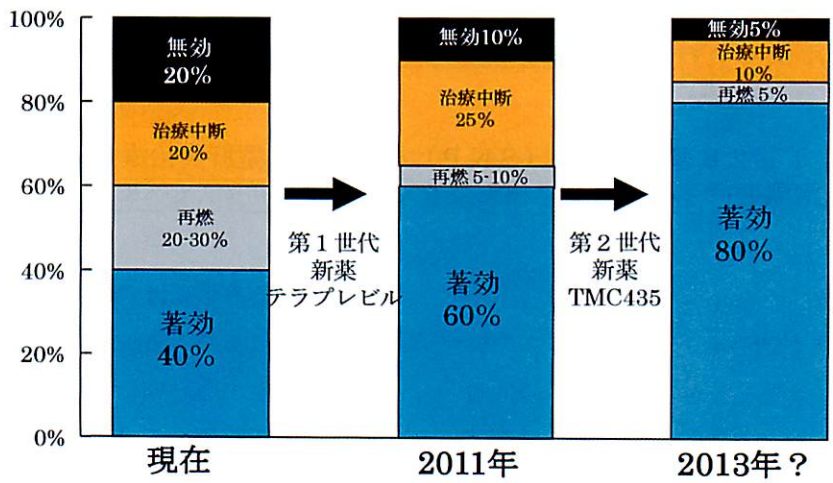


図5. 今後のC型肝炎治療の展望（HCV1型；難治例）

Ⅳ. HIV/HCV 重複感染患者での C 型肝炎に対する治療方針

4-1. 適応

HCV 治療の適応は、基本的には HCV 単独感染の場合と同様である[28]。HIV/HCV 重複感染患者、特に CD4 陽性リンパ球が減少し免疫能が低下した患者において、肝疾患の進行が助長される。それゆえ、HIV/HCV 重複感染においては早期に抗ウイルス療法が考慮されるべきである[29]。仮に CD4 陽性リンパ球数が 200 個/mm³ 未満という重度の免疫不全状態であれば、抗 HCV 治療に先だって抗 HIV 治療(ART)を行い、CD4 陽性細胞数を改善させるべきである。

4-2. 治療方針

ペグインターフェロンは HIV 非重複例と同様のレジメに添って投与する。リバビリンは HCV 遺伝子型にかかわらず、体重によって投与量を決定する。(15mg/kg/日)[30]。

治療中は、HCVRNA 量の動きをモニタリングする必要があり、4 週、12 週の血中 HCVRNA の有無に従って治療されるべきである。

ウイルス駆除率は、HCV 単独感染に比較すると全般的に低く、各 HCV 遺伝子別の比較でも同様に低い[30](表 1)。

著者 報告年		治療	期間	症例数	著効率(%)		
					全体	ｼﾞｪﾉﾀｲﾌﾟ 1	ｼﾞｪﾉﾀｲﾌﾟ 2,3
Fried 2003	HCV	Peg-IFN alfa-2a 180μg 1x 週 ÷1,000 -1,200mg RVB/ 日	48 週	N=453	56%	44%	70% (ｼﾞｪﾉﾀｲﾌﾟ 4,5,6 を含む)
Hadziyannis 2004	HCV	Peg-IFN alfa-2a 180μg 1x 週 ÷1,000-1,200mg RVB/ 日	48 週	N=424	61%	51%	80%
Manns 2001	HCV	Peg-IFN alfa-2b 1.5mg/kg 1x 週÷800mg RBV/ 日	48 週	N=511	54%	42%	82%
Chung 2004	HIV/HCV	Peg-IFN alfa-2a 180μg 1x 週 ÷600 up to 1,000mg RBV/ 日*	48 週	N=66	27%	14%	73%
Perronne 2004	HIV/HCV	Peg-IFN alfa-2b 1.5mg/kg 1x 週÷800mg RBV/ 日	48 週	N=205	27%	15%	44%
Torriar 2004	HIV/HCV	Peg-IFN alfa-2a 180μg 1x 週 ÷800mg RBV/ 日	48 週	N=289	40%	29%	62%

http://www.thebodypro.com/content/art33813.html

表 1. HCV 単独感染者と HIV/HCV 重複感染者での PegIFN/RBV 併用療法の著効率の比較

ＨＣＶジェノタイプ２・３症例で HCV-RNA 量が少なく（<400000IU/ml）、肝線維化の程度が軽く、治療４週目に血中 HCVRNA が陰性した患者では、24 週間で治療を終了してもよい。

その他の患者では 48 週の治療が必要であり、HCV 遺伝子型にかかわらず治療 12 週目の時点で HCV-RNA 陽性の場合には、72 週にまで治療を延長すべきである。

4-3. 併用薬剤について

抗 HIV 薬と抗 HCV 薬の薬物相互作用は、HIV/HCV 重複感染における治療を困難にしている。ある種の抗 HIV 薬はその副作用を増強させるため、HCV 治療中には併用を避けるべきである。

たとえば、リバビリンとジドブジン（AZT）は異なる機序で貧血を引き起こし[31),32)]、また、抗 HCV 薬使用中に AZT を併用すると貧血を引き起こし重症化させ、さらには HCV 治療の継続を困難にすることが知られている[33),34)]。リバビリンとジダノシン（ddl）の併用は、生命にかかわる薬物相互作用を引き起こす可能性があるため併用使用は推奨できない。また、HCV 治療中にジダノシンとスタブジン（d4T）を併用すると肝線維化が悪化することが知られている[35),36)]。また、エファビレンズとインターフェロンは精神的な副作用を引き起こし、併用により悪化させると報告されている[37)]。

〔文 献〕

1) Clinical Practice Guidelines / Issue 5 (released March 2011) - June update Management of Hepatitis C Virus Infection. J Hepatol. 2011.
2) QL Choo, G Kuo, AJ Weiner, LR Overby, DW Bradley,M Houghton : Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. 1989; 359-362.
3) Chevaliez S, Pawlotsky JM. HCV Genome and Life Cycle. In: Tan SL, editor. Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology. (ed by Tan SL,) Horizon Bioscience; Norfolk (UK): 2006.
4) Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, et al. Sex-and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3, 485, 648 first-time blood donors during 1995-2000. Intervirology. 2004; 47: 32-40.
5) H.Yatsuhashi, M Yano. Natural history of chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol. 2000; Suppl: E111-6.
6) Poynard T,Bedossa P,Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997; 349: 825-32.
7) Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol. 2006; 44: S6-9.
8) Nunez-Fernandez C, Martin-Carbonero L, Valencia ME, et al Liver complications have reached a plateau as cause of hospital admission and death in HIV patients in Madrid. AIDS Res Hum Retroviruses. 2009; 25: 383-5.
9) Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med. 2006; 166: 1632-41.
10) Daruich 2010 : Daruich J, Kikuchi L, Kaplan DE, et al. Increasing incidence of hepatocellular

carcinoma in HIV-infected patients. A pilot study in 7 countries in north and south America and Europe. [abstract 1831] 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases.Boston, 2010.

11) Deng LP, Gui XE, Zhang YX, Gao SC, Yang RR. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2009; 15: 996-100.

12) Bonnard P, Lescure FX, Amiel C, et al. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfected by HIV and HCV despite high CD4 cell count. J Viral Hepat. 2007; 14: 806-11.

13) Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. AIDS. 2007; 18(21): 2209-16.

14) Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. AIDS. 2008; 22: 1979-91.

15) Butt AA, Khan UA, Shaikh OS, et al. Rates of HCV treatment eligibility among HCV-monoinfected and HCV/HIV-coinfected patients in tertiary　care referral centers. HIV Clin Trials. 2009; 10: 25-32.

16) Hall CS, Charlebois ED, Hahn JA, Moss AR, Bangsberg DR. Hepatitis C virus infection in San Francisco's HIV-infected urban poor. J Gen Intern Med. 2004; 19: 357-65.

17) Mehta SH, Lucas GM, Mirel LB, et al. Limited effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C in an urban HIV clinic. AIDS. 2006; 28(20): 2361-9.

18) HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドライン. 平成 16 年度厚労省科学研究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（小池和彦班長）

19) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009; 41: 1105-1109.

20) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature. 2009; 461: 399-401.

21) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet. 2009; 41: 1100-1104.

22) Aparicio E, Parera M, Franco S, et al. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-1 coinfected patients. PLoS One. 2010; 5: e13771.

23) Rallon NI, Naggie S, Benito JM, et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. Aids. 2010; 24: F23-F29.

24) Medrano J, Neukam K, Rallon N, et al. Modeling the probability of sustained virological

response to therapy with pegylated interferon plus ribavirin in patients coinfected with hepatitis C virus and HIV. Clin Infect Dis. 2010; 51: 1209-1216.

25) Nattermann J, Vogel M, Nischalke HD, et al. Genetic variation in IL28B and treatment-induced clearance of hepatitis C virus in HIVpositive patients with acute and chronic hepatitis C. J Infect Dis. 2011; 203: 595-601.

26) Pineda JA, Caruz A, Rivero A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus. Clin Infect Dis. 2011; 51: 788-795.

27) Thompson A et.al.Directly acting antivirals for the treatment of patients with hepatitis C infection: A clinical development update addressing key future challenges.J Hepatol. 2009; 50: 184-194.

28) Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Shortstatement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol. 2005; 42: 615-624.

29) Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T,et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. Lancet. 2003; 362: 1708-1713.

30) Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. J Hepatol. 2008; 48: 353-367.

31) Moyle G, Sawyer W, Law M, Amin J, Hill A. Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies. Clin Ther. 2004; 26: 92-7.

32) Reau N, Hadziyannis SJ, Messinger D, Fried MW, Jensen DM. Early predictors of anemia in patients with hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 1981-8.

33) Brau N, Rodriguez-Torres M, Prokupek D, et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon alpha-2b+ fullcoursevs. 16-week delayed ribavirin. Hepatology. 2004; 39: 989-98.

34) Mira JA, Lopez-Cortes LF, Merino D, Arizcorreta-Yarza A, et al; Grupo para el Estudio de las Hepatitis Viricas de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Predictors of severe haematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV-HCVcoinfected patients. Antivir Ther. 2007; 12: 1225-35.

35) Bani-Sadr F, Lapidus N, Bedossa P, et al; French National Agency for Research on AIDS; Viral Hepatitis-HC02-Ribavic Study Team. Progression of fibrosis in HIV and hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin-based therapy: analysis of risk factors. Clin Infect Dis. 2008; 46: 768-74.

36) Bani-Sadr F, Lapidus N, Bedossa P, et al; French National Agency for Research on AIDS; Viral Hepatitis-HC02-Ribavic Study Team. Progression of fibrosis in HIV and hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin-based therapy: analysis of risk

factors. Clin Infect Dis. 2008; 46: 768-74.

37) Quereda C, Corral I, Moreno A, et al. Effect of treatment with efavirenz on neuropsychiatric adverse events of interferon in HIV/HCV-coinfected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008; 49: 61-3.

4
肝移植の適応

長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科　移植・消化器外科　名誉教授　兼松　隆之

＜研究協力者＞　長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科　移植・消化器外科　講師　高槻　光寿

・HIV/HCV 重複感染患者では、C 型肝硬変と ART による非硬変性門脈圧亢進症の 2 つの病態が混在する。
・Child 分類 B 以上の症例は絶対的肝移植適応である。
・本研究での調査結果より Child 分類 A でも食道静脈瘤や血小板数減少（15 万 n /μL 以下）のみられる症例は肝移植適応と考えられる。
・肝細胞癌はミラノ基準（単発であれば 5 ㎝以内、多発であれば 3 個までで最大腫瘍径 3 ㎝以内で、脈管侵襲なし）を満たす症例を適応とする。
・CD4 陽性 T 細胞数は 100 個/μL 以上（日和見感染症の既往がある症例は 200 個/μL 以上）ならば適応を考慮する。CD4/CD8 比も参考にし、CD4/CD8>0.15 で適応とする。

Ⅰ．はじめに

HIV/HCV 重複感染（以下重複感染）に対する肝移植の適応は大きく 2 つの病態、C 型肝硬変と非硬変性門脈圧亢進症を含む ART による薬剤性肝障害、に分けられる。実際には、ほぼ全例が ART を施行されているため、これらの病態が混在して肝移植の適応とタイミングを困難なものにしている。HIV-RNA は検出感度以下（超高感度アンプリコア検出 PCR 使用で＜50 copies/mL）を原則とする。

Ⅱ．C 型肝硬変

C 型肝硬変は一般的にはいわゆる非代償期が適応となる。肝硬変の指標である Child-Pugh score では 7 点以上で Child 分類 B となり、移植適応としてよい。HCV が HIV 感染症に及ぼす影響は不明だが、HIV 重複感染により、C 型肝炎による線維化の進行は明らかに早いことが知られており [1]、以下に述べる NCPH と併せて、HCV 単独感染の場合よりも早めに肝移植を考慮すべきである。

Ⅲ．非硬変性門脈圧亢進症（Noncirrhotic portal hypertension, NCPH）

重複感染者では Child 分類 A にも関わらず門脈圧亢進症による脾腫（汎血球減少）、胃食道静脈瘤、肝性脳症が前面に現れる病態が存在し、非硬変性門脈圧亢進症と呼ばれる。ART によるもの、特に didanosine が原因薬剤として同定されている [2]。薬剤性の、いわゆる veno-occlusive disease(VOD)や sinusoidal obstruction syndrome(SOS)といわれる病態と同様のものと思われるが [3),4]、HCV による肝障害にこれらの病態が加わることにより、一度でも消化管出血や脳症などのエピソードが出現すると極めて予後不良となることが報告されており [5),6]、通常の HCV 肝硬変よりも適応を早期に考慮する必要がある。当研究班では、門脈圧亢進症の所見（内視鏡検査による食道静脈瘤、造影 CT 検査による門脈血栓）を項目に入れた modified Child-Pugh score を提案し、Child 分類 A でも門脈圧亢進症のある症例は移植適応とすべき、と主張した。また、エイズ

診療拠点病院である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（ACC）、国立病院機構大阪医療センター、横浜市立市民病院の3施設より146例のデータを解析し、同様に門脈圧亢進症の程度を簡便に知ることのできる血小板数で生存率を比較したところ、15万/μlで有意差がみられた（図1）。プロトロンビン時間を測定されていない症例が多くChild分類は不明だが、他の項目は大部分の症例で良好に保たれており、ほとんどがChild分類Aと推測された。さらに、HIV/HCV重複感染患者でChild分類Aかつ血小板数15万/μl未満の症例と国立病院機構長崎医療センターにおけるHCV単独感染患者の同様の症例との間で予後を比較したところ、HIV/HCV重複感染患者の予後は有意に不良であった（図2）よって、HIV/HCV重複感染患者はHCV単独感染患者と同様の適応では救命は難しいと思われ、門脈圧亢進症がみられればChild分類Aでもその時点で肝移植を考慮すべきと思われる。

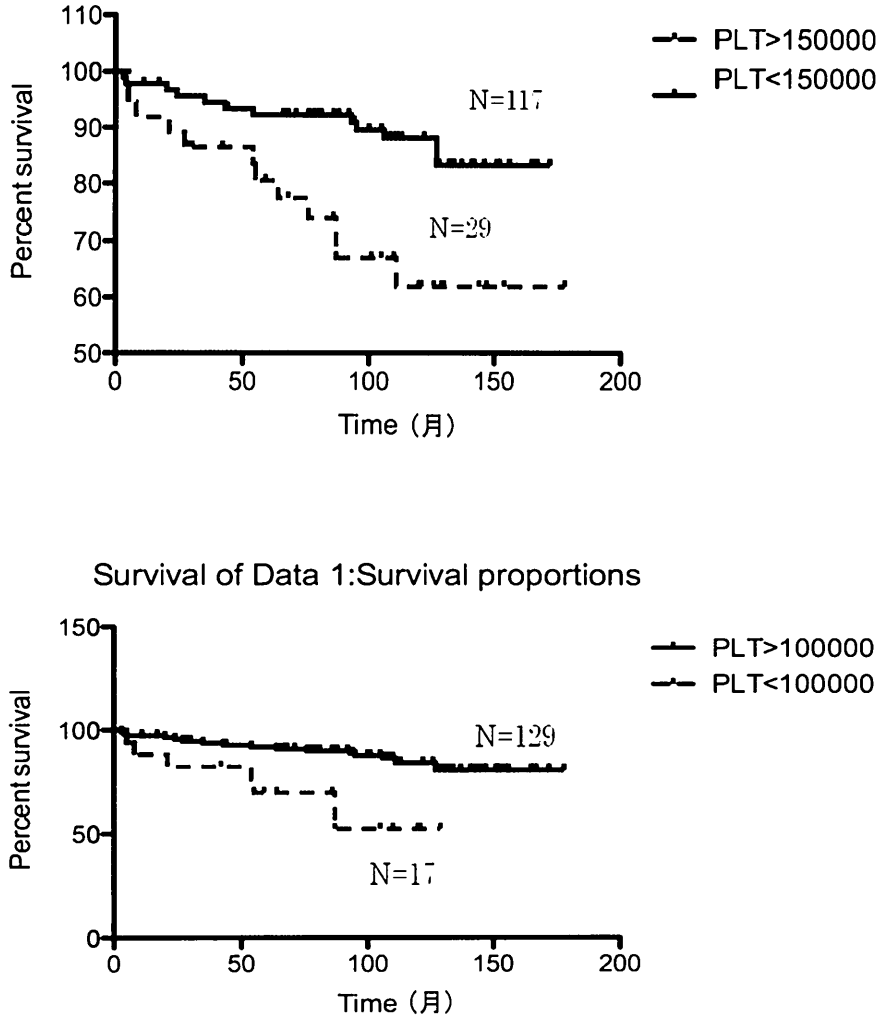


図1．血小板数による生存率

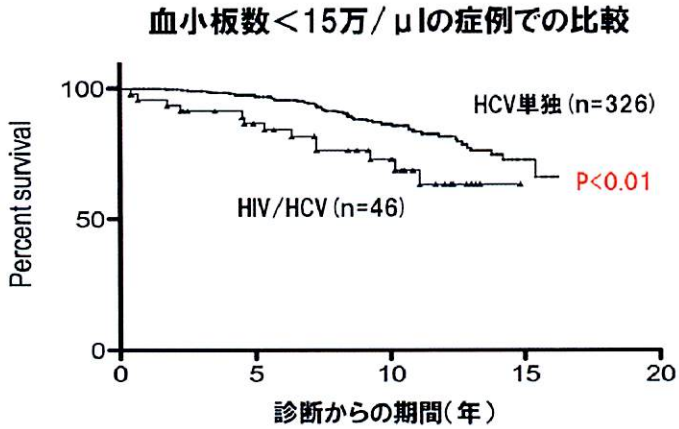


図 2. HIV/HCV 重複感染患者 vs HCV 単独感染患者

Ⅳ. 肝細胞癌

肝細胞癌を合併している場合、多臓器転移がなく、いわゆるミラノ基準（単発であれば 5 cm以内、多発であれば 3 個までで最大腫瘍径 3 cm以内で、脈管侵襲なし）[7]を満たすことを条件とする。

Ⅴ. CD4 陽性 T 細胞数・CD4/CD8 比

以前はCD4 陽性T細胞数250個 /μl以上とする、という厳しい条件が求められていたが、門脈圧亢進症による脾機能亢進症が存在する病態下では100個/μl 以上としても許容される、ということが現在では一般化されている [8]。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 で腹部手術後合併症や日和見感染の発症が上昇するとするデータがあり [9),10)]、これを基準とする。

Ⅵ. 感染症

活動性の感染症があれば絶対禁忌であるが、日和見感染症の既往に関しては、術後に対策可能な状況であれば適応としてよい。禁忌となるのは、ART で制御できない多剤耐性 HIV、慢性クリプトスポリジウム腸炎、進行性多巣性白質脳症、そしてリンパ腫である [8]。最新の US National Institutes of Health における他施設共同研究による HIV 陽性患者に対する肝移植の適応ガイドラインを表に示す（表 2）。

- 一般的な肝移植の適応を満たしている
- CD4 陽性 T 細胞数＞100 個/μl（日和見感染の既往がある場合は＞200 個/μl）
- HIV-RNA 検出感度以下（viral load＜50 copies/mL（超高感度 amplicor monitor PCR 使用））
- AIDS を発症していない
- 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 か月以上）、原発性中枢神経リンパ腫の既往がない

表 2. US National Institutes of Health による
HIV 陽性患者に対する肝移植の適応

〔文 献〕

1) Bonnard P, Lescure FX, Amiel C, Guiard-Schmid JB, Callard P, Gharakhanian S, Pialoux G. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfected by HIV and HCV despite high CD4 cell count. J Viral Hepat.2007; 14: 806-11.

2) Maida I, Núñez M, Ríos MJ, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, Rivas P, Barreiro P, Mura MS, Babudieri S, Garcia-Samaniego J, González-Lahoz J, Soriano V. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006; 42: 177-82.

3) Sandrine PF, Sylvie A, André E, Abdoulaye D, Bernard L, André C. Nodular regenerative hyperplasia: a new serious antiretroviral drugs side effect? AIDS. 2007; 21: 1498-9.

4) Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, Fiel MI. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 2536-40.

5) Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, Ruiz-Morales J, Cano-Lliteras P, Lozano F, Martínez-Sierra C, Macías J, Pineda JA; Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. AIDS. 2006; 20: 49-57.

6) Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, Andrade RJ, González-Serrano M, Aguilar J, Aguilar-Guisado M, Navarro JM, Salmerón J, Caballero-Granado FJ, García-García JA; Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas; Grupo Andaluz para el Estudio del Hígado. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. Hepatology. 2005; 41: 779-89.

7) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996;334:693-9.

8) Joshi D, O'Grady J, Taylor C, Heaton N, Agarwal K. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. Liver Transpl. 2011; 17: 881-90.

9) 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. 2011 Oct 25.

10) Vento S, Di Perri G, Garofano T, Concia E, Bassetti D. Pneumocystis carinii pneumonia during primary HIV-1 infection. Lancet. 1993;342:24-5.

5
肝移植の術前 HIV 管理

長崎大学熱帯医学研究所　臨床感染症学　教授　有吉　紅也

長崎大学病院　感染症内科　助教　古本　朗嗣

- 抗 HIV 薬による肝毒性は、慢性 C 型肝炎患者においてより高頻度にみられる。
- 肝障害を来す可能性の高い抗 HIV 薬は避け、定期的なトランスアミナーゼの評価を行うべきである。
- 術後治療中断中の非核酸逆転写酵素阻害剤(NNRTI)単剤暴露のリスクを軽減させるため、生体肝移植の場合は移植数週間前（少なくとも 2 週間前）から NNRTI のみを中断するか、もしくは他のキイドラッグへ変更する必要がある。
- 術後のカルシニューリン阻害薬と抗 HIV 薬の投与調節を容易にするため、CYP450 酵素に影響するプロテアーゼ阻害薬(PI)もしくは NNRTI から、これらの代謝への影響の少ないインテグラーゼ阻害薬もしくは融合阻害薬に変更しておくことも選択肢になりうる。
- 高感度ウイルス量検査を用いて術前の HIV ウイルス血症の有無を確認するべきである。
- 術後 ART 療法中断中のリバウンドは注意深く検出するように努め、リバウンドが検出された症例については、積極的に薬剤耐性ジェノタイプ検査および CCR5 指向性検査を施行するべきである。

Ⅰ．術前の抗 HIV 薬(ART)療法

HIV/HCV 重複感染者における抗 HIV 療法の背景

メタアナリシスの結果より肝硬変への進行は HIV/HCV 重複感染群が HCV 単独群より約 3 倍高く、CD4 細胞数が低値ほど増強される[1]。ART は、HIV/HCV 重複感染において F3 以上の肝線維化の危険因子ではない[2]。また ART の導入は肝線維化の進行を遅らせ[3,4,5]、肝疾患関連死亡を減らすことが報告されている[6,7]。したがって、HCV 重複感染者においても ART は優先されるべきである[8]。

抗 HIV 薬による肝毒性は、慢性 C 型肝炎患者において、より高頻度にみられる[9,10]。このリスクは進行した肝病変(肝硬変、終末期肝疾患)の重複感染患者で特に見られる[11]。一方、HCV 感染の制御が ART 関連肝障害のリスクを低下させるという報告もある[12]。よって、HIV/HCV 重複感染者において抗 HIV 薬治療開始後は、毎月定期的なトランスアミナーゼの評価を行うべきである[13]。

当然のことながら、HCV 重複感染者においては、肝障害を来す可能性の高い抗 HIV 薬は避けるべきである。Grade3,4 の肝酵素逸脱の高い頻度を示す抗 HIV 薬として、特に stavudine(d4T)、nevirapine(NVP)、プロテアーゼ阻害剤（治療レベル（高容量）の ritonavir(RTV)、tipranavir(TPV)が知られている[14]。また、患者がインターフェロン・リバビリン治療中或いは治療予定の場合は、ddI、d4T などは膵炎、乳酸アシドーシスの危険性があること、ZDV は貧血のリスクが高

くなること、EFV は精神症状が強くなる危険性があるため、避けるべきである[8),15)]。また、Child–Pugh class B,C の患者では肝代謝を受ける薬剤は投与量を調節する、あるいは投与を避ける必要も出でくるので、非代償性肝障害の徴候を注意深く評価しなければならない。

肝移植を想定した HIV/HCV 重複感染者における抗 HIV 薬レジメンについて

HIV 感染患者における肝移植適応の条件として、英国 HIV 協会のガイドラインによると、(a)CD4 陽性 T リンパ球数＞200/μL 或いは門脈圧亢進の場合は CD4 陽性 T リンパ球>100/μL、(b)HIV ウイルス血症が見られないこと、(c)免疫再構築後の AIDS 関連疾患がないこと、(d)HIV 感染症が再燃した際に抗 HIV 薬が温存されていることが列挙されており[16)]、諸外国の肝移植施設はこれを参考に肝移植を行っている。したがって肝移植適応患者の HIV 感染は良好にコントロールされており、移植前に使用している抗 HIV 薬レジメンが移植後も引き続き継続投与されることが一般的である。しかし、移植を想定した場合以下の点を考慮するべきである。

移植後は移植肝が機能するまで抗 HIV 薬が一時的に中断される。もし、術前に使用していた ART レジメンの中に非核酸逆転写酵素阻害剤(NNRTI: EFV、ETR、NVP)が含まれている場合は、これらの薬剤半減期が長いことより、患者は一時的に NNRTI 単剤に暴露され NNRI 耐性ウイルスを誘導してしまうリスクが生じる[15)]。したがって、NNRTI 単剤暴露のリスクを軽減させるため、生体肝移植の場合は移植数週間前（少なくとも 2 週間前）から NNRTI のみを中断するか、もしくは他のキイドラッグへ変更する必要がある。

肝移植後は免疫抑制剤であるカルシニューリン阻害剤としてタクロリムス、シクロスポリンが使用されるが、本剤は CYP450-3A4 酵素の基質であり、プロテアーゼ阻害薬(PI)(但し tipranavir を除く)はこの酵素の阻害作用を有し、一方 NNRTI は本酵素を誘導するため、免疫抑制剤と ART との相互作用による薬物投与量の調節が難しくなる。最近、インテグラーゼ阻害剤(raltegravir)の本酵素による代謝を受けない性質を利用し、HIV 感染者の肝移植や腎移植後に ART のキイドラッグを PI もしくは NNRTI より変更し、早期にタクロリムスやシクロスポリンの示適投与量が得られ、HIV 感染コントロールも維持され、安全性と効果が示されたとの報告がある[17)]。また融合阻害薬である enfuvirtide についても CYP450 への影響が少ないことから、少数の症例検討ではあるものの、HIV/HBV 重複感染、HIV/HCV 重複感染の肝移植症例での免疫抑制剤の血中濃度の変動への影響が少なく、HIV 感染もコントロールされており、安全性、有効性が確認されている[18)]。これらの薬剤は移植後に導入された研究であるが、カルシニューリン阻害薬と抗 HIV 薬の投与調節を容易にするため、薬剤感受性が確認できていれば移植前に PI もしくは NNRTI から上記薬剤に変更しておくことも選択肢になりうる。

Ⅱ．術前ウイルス検査

ウイルス量検査

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の一般的な適応条件として、「HIV ウイルス血症がないこと」がある[16)]。この場合の HIV ウイルス血症とは、ART 療法により HIV ウイルス量が、現在の照準的ウイルス量検査(リアルタイム PCR 法を用いた Taq Man 法)による検出限界以下(末梢血の血漿 1ml 中にウイルス RNA が 40 コピー未満)にコントロールされている状態を指す。しかし、末梢血中の HIV ウイルス量を標準ウイルス量検査にて検出限界未満に抑制できたとしても、HIV ウイルスが体内から排除されたわけではない。

計画的に抗 HIV 薬治療を中断する STI (Strategic Treatment Interruption)療法の臨床

治験より、治療中断は長期予後を悪化させることが知られている[19]。これらの治験に参加した患者群のウイルス量をモニターすることにより、第一回目の治療中断時よりリバウンドが検出され、症例によっては 2 週間以内にウイルスが出現する（図 1）[20]。これらのリバウンド現象は、術後 ART 療法を中断した場合に憂うべき事態として認識するべきであろう。実際に、ART 治療中で通常の HIV ウイルス量が検出限界以下(検出限界 50 コピー/ml)の肝移植患者において、治療中断後ウイルス量が上昇し、薬剤耐性変異が出現したという報告がある[21]

近年、ウイルス RNA の検出感度をさらに改善したウイルス量検査(Roche Amplicore version；血漿 1ml 中 20 コピーまで検出可能)が普及しつつある。また、1 コピーまで検出できる超高感度 HIV ウイルス量検査も開発され、標準検査では HIV ウイルス血症が検出されなかった患者群において、50~77%に微小ウイルス血症が検出されることが判明した[22),23]。しかし、これら微小ウイルス血症の臨床的意義についてのコンセンサスは、まだ得られていない。微小ウイルス血症の検出と術後治療中断後の早期リバウンドとの関連についても、今後の検討課題である。

いずれにせよ、術後 ART 療法中断中のリバウンドは注意深く検出するように努め、リバウンドが検出された症例については、積極的に薬剤耐性ジェノタイプ検査を施行するべきである。同時に将来のサルベージ療法として CCR5 阻害剤(マラビロク)の使用を想定し、ウイルスの CCR5 指向性についても検査するべきである。

薬剤耐性検査

HIV/HCV 重複感染において肝移植の適応となる患者は、ウイルス量は検出限界以下が条件であり、手術予定患者の術前の薬剤耐性検査は困難である。しかし、過去に実施した情報がある場合は積極的に入手するべきである。

薬剤耐性検査は、遺伝子配列を解析するジェノタイプ法が一般的に用いられる。これは、末梢血中に検出されるウイルスのプロテアーゼ領域、逆転写領域、インテグラーゼ領域をダイレクトシーケンスし、各ポジションにおいて頻度の高い塩基配列をもとにアミノ酸配列を決定し、データベースに蓄積された薬剤耐性関連変異と比較検討して患者内で優位に存在するウイルスの薬剤耐性を決める方法である。以前は、分離したウイルスを用い薬剤に対する MIC を求める薬剤耐性感受性検査（フェノタイプ法）が試されたが、その煩雑性、低感受性、コスト面等により現在は一般的ではない。

近年、ウイルスシーケンス技術が飛躍的に進歩し、血中にクワシスピーシーズとして存在する数千種類のウイルスシーケンスを一度に短時間に検査することが可能となった。この ultra-deep pyrosequencing (UDPS)法を用いると、0.1%以下の頻度で存在する耐性ウイルスを超高感度に検出することも可能になった[24),25),26),27]。このシステムによって得られた情報の臨床的意義については、現在も研究が進行中である。

肝移植を想定した抗 HIV 薬治療のポイント

① 指向性テストも含め薬剤耐性について確認しておく
② 副作用が懸念される抗 HIV 薬が使用されていないか？
⇒より副作用の少ない他の薬剤へ変更を考慮
③ 非核酸逆転写酵素阻害剤(NNRTI)が使用されていないか？
⇒移植の少なくとも 2 週間前に NNRTI のみを中断、もしくは他のキイドラッグへ変更
④ カルシニューリン阻害剤との相互作用が懸念される抗 HIV 薬が使用されていないか？
⇒影響が少ないインテグラーゼ阻害剤などへの変更を考慮

〔文 献〕

1) Graham CS, Baden LR, Yu E, et al.Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin Infect Dis.2001; 33: 562-569.
2) Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M, et al. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection.Hepatology. 2005; 41: 123-131.
3) Benhamou Y, DeMartinio V, Bochet M, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients: impact of protease inhibitor therapy.Hepatology. 2001; 34: 283-287.
4) Kramer JR, Giordano TP, Souchek J, et al. The effect of HIV co-infection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In U.S. veterans with hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2005; 100: 56-63.
5) Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. J Hepatol. 2006; 44: 47-55.
6) Qurishi N, Kleuzberg C, Luchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. Lancet. 2003; 362: 1708-1713.
7) Ragni MV, Nalensnik MA, Schillo R, et al. Highly active antiretroviral therapy improves ESLD-free survaival in HIV-HCV co-infection. Hemophilia. 2009; 15: 552-8.
8) 抗 HIV 治療ガイドライン．平成 22 年度厚生労働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.
9) Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA. 2000; 283: 74-80.
10) Sulkowski MS, Thomas DL, Methta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. Hepatology. 2002; 35: 182-189.
11) Aranzabal L, Casado JL, Moya J, et al.Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. Clin Infect Dis. 2005; 40: 588-593.
12) Labarga P, Soriano V, Vispo ME, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drug is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. J Infect Dis 2007; 196: 670-676.
13) Bonacini M. Liver injury during highly active antiretroviral therapy: the effect of hepatitis C co-infection. Clin Infect Dis. 2004; 38: S104-S108.
14) Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals:incidence,mechanism and management. J Hepatol. 2006; 44: S132-139.
15) Guidelines for the use of Antiretroviral agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. 2011.
16) O'Grady J, Taylor C, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection(2005). HIV Medicine. 2005; S2: 149-153.
17) Tricot L, Teicher E, Peytavin G, et al. Safety and Efficacy of Raltegravir in HIV-Infected Transplant Patients Cotreated with Immnunosuppressive Drugs. Am J Transplant. 2009; 9:

1946-1952.

18) Teicher E, Abbara C, Duclos-Vallée JC, et al. Enfuvirtide: A Safe and Effective Antiretroviral Agent for Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Shortly After Liver Transplantation. Liver Transpl. 2009; 15: 1336-1342.

19) Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med. 200; 355: 2283-96.

20) Frost SD, Martinez-Picado J, Ruiz L, Clotet B, Brown AJ. Viral dynamics during structured treatment interruptions of chronic human immunodeficiency virus type 1 infection. J Virol. 2002; 76: 968-79.

21) Duclos-Vallée JC, Féray C, Sebagh M, Teicher E, Roque-Afonso AM, Roche B, Azoulay D, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Vittecoq D, Samuel D; THEVIC Study Group. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. Hepatology. 2008; 47: 407-17.

22) Palmisano, L., M. Giuliano, E. Nicastri, M. F. Pirillo, M. Andreotti, C. M. Galluzzo, R. Bucciardini, V. Fragola, M. Andreoni, and S. Vella. Residual viraemia in subjects with chronic HIV infection and viral load < 50copies/ml: the impact of highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2005; 19: 1843-1847.

23) Palmer, S., F. Maldarelli, A. Wiegand, B. Bernstein, G. J. Hanna, S. C. Brun, D. J. Kempf, J. W. Mellors, J. M. Coffin, and M. S. King. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2008; 105: 3879-3884.

24) Simen BB, Simons JF, Hullsiek KH, Novak RM, Macarthur RD, Baxter JD, Huang C, Lubeski C, Turenchalk GS, Braverman MS, Desany B, Rothberg JM, Egholm M, Kozal MJ; Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. Low-abundance drug-resistant viral variants in chronically HIV-infected, antiretroviral treatment-naive patients significantly impact treatment outcomes. J Infect Dis. 2009; 199: 693-701.

25) Hoffmann C, Minkah N, Leipzig J, Wang G, Arens MQ, Tebas P, Bushman FD. DNA bar coding and pyrosequencing to identify rare HIV drug resistance mutations. Nucleic Acids Res. 2007; 35: e91.

26) Wang C, Mitsuya Y, Gharizadeh B, Ronaghi M, Shafer RW. Characterization of mutation spectra with ultra-deep pyrosequencing: application to HIV-1 drug resistance. Genome Res. 2007; 17: 1195-201.

27) Varghese V, Shahriar R, Rhee SY, Liu T, Simen BB, Egholm M, Hanczaruk B, Blake LA, Gharizadeh B, Babrzadeh F, Bachmann MH, Fessel WJ, Shafer RW. Minority variants associated with transmitted and acquired HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance: implications for the use of second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 52: 309-15.

6
肝移植の血友病管理
（血液内科の視点からみた凝固因子の使用）

長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科　病態解析・診断学　教授　上平　憲

＜研究協力者＞　長崎大学病院　細胞療法部　准教授　長井　一浩

・血友病を基礎疾患としたHIV/HCV重複感染肝移植術対象症例においては、適切な凝固因子補充によって止血管理が可能である。
・一方、重症肝障害を伴う条件下でこれを適確に実施するためには、医療機関における以下のような周到なシステム構築が不可欠である。
a) 凝固因子活性測定系を確立し、周術期のモニタリングに用い得ること
b) 術前の凝固因子負荷試験によって、周術期の凝固因子補充計画を事前に策定すること
c) 肝障害条件下における凝固線溶系の再バランス化状態が手術侵襲によって大きく変動する可能性を常に想定して、周術期の凝固・線溶系検査を中心とした臨床検査モニタリングのデータに基づいた補充療法の調整を実施すること
d) 臨床検査や血液製剤、凝固因子製剤等の供給が、安定して運用され即応が可能な状態が保障されること

【緒言】

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の多くは血友病を基礎疾患としている。このような対象に対して肝移植術を実施する場合、血友病による凝固因子活性低下、肝臓疾患の病態に伴う凝固線溶系や血小板の量的質的異常等、周術期における出血管理上、多様な問題を制御・克服する必要がある。

本章では、このような症例における出血管理、とりわけ血友病診療の観点から凝固因子製剤の使用方針を中心として解説する。

Ⅰ．血友病の重症度と出血管理

今日では血友病患者の寿命は、現在行われている適切な治療を受けることができれば、正常人と同等であると認識されている[1]。血友病患者に対する外科的手術療法の際の出血管理に関しては、日本血栓止血学会による「インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン」（以下、学会ガイドライン）が代表的なものとして用いられている[2]。

血友病は、第Ⅷまたは第Ⅸ凝固因子活性低下の重症度によって、重症型、中等症ならびに軽症に分類される。臨床的な急性出血の頻度は、中等症や軽症患者では重症型に比べて低いものの、学会ガイドラインにおいては、手術療法や侵襲的処置における止血に必要な目標因子レベルに関しては各病型でほぼ同一とされている[2]。従って、軽症および中等症患者においても、治療前の因子レベルを勘案した目標

因子レベルを設定し、これに応じた凝固因子補充療法を行う必要がある。

Ⅱ．血友病を基礎疾患とする重症肝障害患者における止血異常とその制御

肝硬変に代表される慢性的な肝障害患者では、凝固・線溶系、血小板等の止血系要因の異常を呈するが、実際はこれらの異常要因が「再バランス化」状態にあり、一般的な止血系検査値異常で示唆されるよりは臨床的な出血傾向が顕著でない場合も認められる[3]。しかし、この状態は健常人におけるバランスと比較して不安定であり、手術侵襲等によって容易に出血あるいは血栓形成・過凝固状態を引き起こす。従来の一般的な凝固系検査は抗凝固因子活性の検出に優れていないことから、このような複雑な病態において出血あるいは血栓の発症を予測的に診断するのは困難である。

ここに血友病の病態が加わり侵襲度の高い手術療法を実施する場合、欠損している第Ⅷまたは第Ⅸ凝固因子を適切に補充することで前述の再バランス化状態の維持を目指す必要がある。しかし、肝移植術においては大量の出血を生ずるリスクも高く凝固因子補充療法の効果が術中出血によって減弱する可能性にも留意すべきであり、さらに手術侵襲に伴うダイナミックな凝固線溶系の変化を最小限度に食い止めて迅速適切な術中管理を可能とするため、周術期の綿密なモニタリング検査体制が要求される。

Ⅲ．血友病関連の周術期臨床検査

血友病患者とりわけ手術療法を行う症例に適切な補充療法を行うためには、包括的かつ正確・迅速な臨床検査部門の支援が不可欠である。特に、凝固系検査に造詣が深く専門的な技術を有する技師、適切に管理された機器や試薬、確立した検査手順や精度管理の保証等が重要な要素であり、これらが日常的に準備・稼働されている医療機関において、はじめて安全かつ的確な止血管理が可能となると云えよう。

以下に、止血凝固系検査のうち特に血友病の止血管理上重要なものに焦点を絞って記載するが、肝障害患者に対する高侵襲度手術である以上、これらを含む検査所見を総合的に判断しなければならないことを強調したい。

(1) 活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

出血傾向を示す病態の鑑別スクリーニングにおいて一般的に行われる臨床検査のひとつであり、とりわけ血友病においては延長所見を認めその診断に有用である。しかし、肝疾患が合併している場合には、APTT のみならず他の凝固線溶系検査や血小板数が異常値を示すために、この検査値のみによって血友病症例の重症度や手術時の凝固因子補充の方針を直接示すものとはなり得ない。

また、APTT は多くの施設において実施可能であり、迅速に結果が判明する臨床検査であるので、凝固因子活性を直ちに測定することが困難な医療機関では、凝固因子の最初のボーラス（静注）投与直後に 80~100%の因子活性が得られたときの APTT を以後のモニタリングの代替的指標にする事も可能であるが、肝疾患特有の複雑な止血機構異常を周術期において予測的に判断する目的で単独で用いることには慎重さが要求される。

(2) 第Ⅷまたは第Ⅸ凝固因子活性レベル測定

前述のように、血友病の診断や重症度分類はもとより周術期の凝固因子補充療法の具体的な計画を策定し、また実際に投与した凝固因子製剤の効果を経時的にモニターする指標として必須の検査である。また、後述する凝固因子インヒビターを保有する症例において中和療法を実施する場合のモニタリングにも有用である。従って、本ガイドラインを適用した診療を実施する場合、自らの医療機関において凝固因子活性定量を安定して実施できる体制を構築すべきである。

(3) 補正（混合）試験

正常プール血漿（NPP）を用いた補正（混合）試験は、患者血漿と正常血漿の様々な混合比率条件下における APTT を測定するものであり、延長した APTT が、凝固因子の不足によるものなのか、それ

とも凝固阻止因子・インヒビターによるものなのかをスクリーニングする上で役に立つ。

(4) インヒビター検査

第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子に対するインヒビター（阻害物質）の力価定量法としては、ベセスダ（Bethesda）法がよく用いられる。これは患者血漿と正常プール血漿を等量混和して反応させた後、残存する凝固因子活性を測定するものであり、緩衝液と正常プール血漿を等量混和したコントロールの凝固因子活性に比較して、50%失活した場合を1BU/mL とする（BU はベセスダ単位）。また、1BU/mL 未満の低力価におけるベセスダ法の欠点を改良したナイメゲン変法（Nijmegen modification assay）で測定することもある。

(5) トロンボエラストメトリー

(Thromboelastometry: TEM)

TEM は、体外における凝血クロットの強度変化を経時的に測定することで、患者の止血機能を即時的かつ総合的に評価するものであり、近年外科領域における急性出血管理の有用性が示唆されている。

止血障害の原因が、凝固因子欠乏、フィブリン重合形成障害、フィブリノゲン減少、血小板の量的・機能的異常、線溶亢進等のいずれの病態によるものかを適時に判断可能であり、これに続く治療的判断上有用性が高いものと考える。今後、いわゆる point of care testing（POCT）のひとつとして周術期のモニタリングを行い、複雑な止血異常状態における出血制御の治療アルゴリズム構築に有用であると考えられる。後述するインヒビター保有症例においてバイパス療法のモニタリングにも有用である。

Ⅳ. 凝固因子製剤補充のための目標設定；術前準備

術前に実際に使用予定である凝固因子製剤の負荷試験を実施して、個々の症例における体内血中動態（回収率、半減期）を確認したうえで、その投与目標を設定する必要がある（図 1）。

投与前の凝固因子活性レベルを勘案して必要投与量を算定し、これをボーラス投与して、経時的な凝固因子活性レベルを測定する。ボーラス投与後の各因子の血漿中の活性は、投与 10~15 分後をピークすなわち血漿中濃度が最も高値（ピーク値）となりその後徐々に低下し、その半減期は、第Ⅷ因子では約 8～10 時間程度、第Ⅸ因子では 24 時間程度であると考えられている[2]。その半減期は、第Ⅷ因子では約 8～10 時間程度、第Ⅸ因子では 24 時間程度であると考えられている。

このデータによって、凝固因子製剤の効果を評価し、その投与量から血漿の活性レベルの変化を予測することで、周術期の凝固因子製剤補充の方針を策定出来る。また、APTT との関係を明らかにして、そのモニタリング指標としての代替使用が可能な場合もある。予想よりも回収率が低い場合、凝固因子に対するインヒビター出現の初期現象を示唆する。

Ⅴ. 凝固因子の術前・術中投与

血友病患者が手術・処置を受ける際には、凝固因子活性を一定レベルすなわちトラフ値を一定に維持することを目的として、ボーラス投与とこれに続く持続輸注を用量調節しながら実施する方法がよく用いられている（図 1）。

全身麻酔下の開腹手術等のより規模の大きい手術では、持続静注によりトラフ値を 80-100%に保つことが広く行われている。しかしその一方で、重症肝疾患に対する肝移植手術症例においては、血管吻合に伴う門脈等の血栓症発症を防止する必要があり、そのピーク値 150-200%を超えるなど極端に過剰にならないように留意する必要がある[2]。特にグラフトの血流再開後における凝固因子と抗凝固因子の回復では、後者がより緩徐であるため過凝固の状態であり、補充凝固因子の半減期を考慮した場合にその活性値を一定程度抑制しておくことが、血栓症予防の観点から重要である。しかし、この問題に関する明確なエビデンスは現時点では乏しい。

具体的には、まず目標とするレベルを得るために、手術当日の入室前より必要な製剤量をボーラスで 1 回輸注後、各製剤のクリアランス値（ml/kg/h）を指

標にシリンジポンプなどを用いて持続輸注する。クリアランス値は、第Ⅷ因子では 2.4-3.4ml/kg/h の範囲、第Ⅸ因子では 3.8-4.3ml/kg/h の範囲とされており、一般的には、血漿由来または遺伝子組換えによる第Ⅷ因子では 3-4U/kg/h、血漿由来第Ⅸ因子では 4-5U/kg/h 程度の速度が選択される。

しかし、この値は厳密には製剤毎に異なり、また第Ⅷ因子のクリアランスは個人差が大きく投与継続に伴い変化する事が知られている。また術中出血量や凝固線溶系全体の動態によって影響をうけため、上記の投与速度はあくまでも目安として用い、実際の投与にあたっては適宜血中の凝固因子レベルをモニタリングしながら投与量を調節するべきである。

モニタリングの時期に関しては、①入室前、②手術開始直前、③無肝期前、④無肝期後半、⑤再灌流後、⑥出血量の増した時点等が必須のポイントとなるであろうが、この他にも適宜状況に応じてモニタリングを追加することが望ましい。

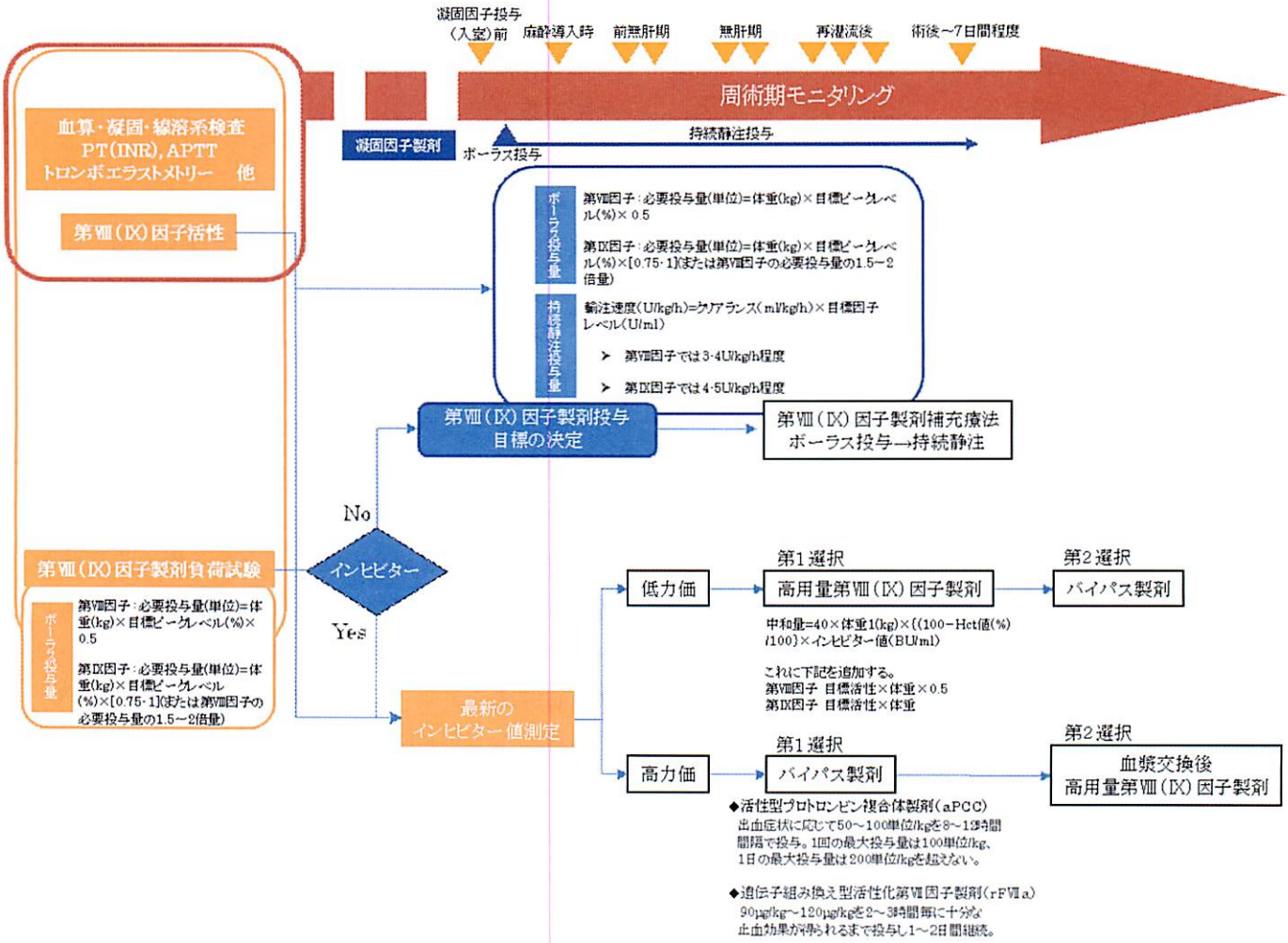


図 1. 血友病を基礎疾患とする肝移植術実施症例における出血制御
血友病管理を中心として

Ⅵ. 術後の凝固因子投与

肝移植術の場合、グラフトが生着すればそこから凝固因子ならびに抗凝固因子の産生が開始され、本来血友病患者に欠損していた第Ⅷ（Ⅸ）因子活性も上昇することが、他の血友病患者に対する手術療法と異なる特徴である。血流が順調に再開することによって、その凝固因子が作用し止血に働く。学会ガイドラインに述べられているような、術後10日間以上におよぶ活性100%レベルを継続するための凝固因子製剤投与続行を要する症例は少ないと思われる。

実際には、グラフト生着後の凝固因子活性を引き続きモニターし、出血状態や肝機能の経過を十分に観察しながら、持続静注による製剤投与量を徐々に減量して中止に到達する。

Ⅶ. インヒビター保有症例への対応

凝固因子インヒビター保有症例に対して侵襲の大きい手術を実施する場合、通常の凝固因子補充療法の効果が失活するため、その出血を制御するためには特段の治療戦略が要求される。詳細について我が国においては日本血栓止血学会による「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」に記載されている[4]。

治療法は、大別してバイパス療法と高用量凝固因子製剤投与による中和療法が挙げられるが、その選択にあたっては見込まれる出血量や術式および全身状態等の総合的情報と共に、最新のインヒビター力価ならびにインヒビターの反応性のデータが基本となる。日常の血友病診療における定期的なインヒビター関連検査の実施はもちろんのこと、直近のインヒビター力価を基に治療方針が決定されるべきである（図1）。但し、本ガイドラインの対象となる患者については手術侵襲が大きいため、低力価患者であっても凝固因子製剤輸注に対する既往免疫反応性のデータによらず、第一選択は高用量凝固因子製剤投与が推奨される。

いずれの治療法を選択するにせよ、インヒビター非保有例と同様、手術侵襲に伴う凝固線溶系および出血量の変動に対して、輸注後の経時的な第Ⅷ（Ⅸ）因子活性の測定と投与量の補正が必要である。また，輸注した凝固因子のクリアランスは通常より速い可能性があり、さらにグラフトから産生される第Ⅷ（Ⅸ）因子とインヒビターの相互作用の問題が残されているため、術中・術後の止血モニタリング継続が不可欠である。

Ⅷ. 結語

凝固因子製剤使用には専門的な知識を必要とするので、血友病専門医の指導のもとに行うべきである。また、術後の出血管理を迅速かつ的確に行うために、各専門医、検査室スタッフ、輸血管理部門スタッフ等の院内スタッフはもとより、血液センターとの連携が図りやすい平日に周術期が当たるようスケジュールを設定する必要がある。

現時点で、血友病を基礎疾患とする慢性重症肝障害症例に対する肝移植術時の出血制御に関する高レベルのエビデンスは乏しい。従来出血制御に用いられる新鮮凍結血漿（FFP）製剤や濃厚血小板（PC）製剤、更には同種FFP製剤由来クリオプレシピテートならびにフィブリノーゲン製剤や遺伝子組換え型第Ⅶ凝固因子製剤等との併用についても、血栓症のリスク解析も含めた臨床研究が必要である。

1) WFH Treatment Guidelines Working Group. Guidelines for the Management of Hemophilia. www.wfh.org 2005.
2) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会. インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン. www.jsth.org/news/docs/noninhibitor.pdf 2007.
3) Ton Lisman, Stephen H. Caldwell, et al. Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs. Journal of Hepatology. 2010;53:362-371.
4) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会. 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. www.jsth.org/news/docs/inhibitor.pdf 2007.

7
肝移植術中管理（麻酔科の視点から）

長崎大学大学院　医歯薬学研究科　麻酔・蘇生科学　教授　澄川　耕二

＜研究協力者＞　長崎大学病院　麻酔科　講師　趙　成三

・血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植症例の術中管理について、術前評価、麻酔管理、周術期の輸血製剤と凝固因子製剤の補充について述べる。最後に、新たなエビデンスに基づいた肝移植患者に対する凝固因子補充療法を確立する目的で、検討を行ってきたので報告する。
・術前評価については、HIV/AIDS感染症、血友病、肝不全による全身状態の変化と治療に伴う合併症を包括的に評価する必要がある。
・肝不全と血友病の病態を十分理解し、周術期の止血凝固異常の診断、血小板濃厚液、新鮮凍結血漿、凝固因子製剤による適切な対応によって、周術期における出血と血栓症による合併症のリスクを考慮した麻酔管理が可能となる。

Ⅰ．術前評価

血友病は、第Ⅷ、第Ⅸ凝固因子の欠乏による遺伝性出血性疾患で、伴性劣性遺伝（原則として男子に発生）をとる[1]。発生頻度は、第Ⅷ因子が欠乏する血友病Aで5,000～1万人に1人、第Ⅸ因子が欠乏する血友病Bで25,000～3万人に1人である。凝固因子活性により、重症型（1%以下）、中等型（1～5%）、軽症型（5%以上）に分類される。血漿由来と遺伝子組換え型凝固因子製剤による補充療法が治療の中心となる。補充療法に伴う凝固因子製剤に対する同種抗体（インヒビター）の発症頻度は、本邦における調査では血友病Aで約4～7%、血友病Bで3～5%程度とされている。インヒビターが発生すると補充療法に対する反応が低下する。HIV/HCV重複感染の実態などについては、他稿で述べてあるため割愛する。

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植症例の術前評価については、HIV/AIDS感染症、血友病、肝不全による全身状態の変化と治療に伴う合併症を包括的に評価する必要がある。

血算、生化学、電解質などの血液検査、胸部レントゲン、心電図、呼吸機能などの一般的術前検査と一般的診察に加えて、肝移植患者[2]、血友病患者、HIV/AIDS感染症患者[3]に対する術前チェック項目を以下に挙げる。

1）肝移植患者術前チェック項目

①MELD（model of end-stage liver disease）スコア
②意識：肝性脳症の有無（血中アンモニア、頭部CT・MRI）
③呼吸：肝肺症候群の有無
④心機能：心筋炎や肺高血圧の有無（心エコー検査）
⑤消化管：静脈瘤の有無（上部消化管内視鏡、造影CT）

⑥腎機能：肝腎症候群の有無
⑦凝固異常：血小板数や凝固機能の推移
⑧抗ウィルス薬による副作用

2）血友病患者術前チェック項目

①第Ⅷ因子または第Ⅸ因子の凝固因子活性
②インヒビターのチェック（最新のインヒビター値と反応性）
③関節の変形拘縮に伴う可動制限

3）HIV/AIDS感染症患者の術前チェック項目

①CD4陽性T細胞数、HIVウィルス量
②他のウィルス感染症と日和見感染の有無
③神経症状合併の有無
④抗ウィルス薬による副作用：血小板減少、白血球減少、末梢神経障害、肝機能異常、不整脈など

Ⅱ．術中管理[2),4),5),6),7)]

1）麻酔薬の選択

麻酔導入は、静脈麻酔薬プロポフォール、チオペンタール、ミダゾラムによる急速導入で行う。

麻酔の維持としては、揮発性麻酔薬セボフルラン、イソフルラン、デスフルランと静脈麻酔薬プロポフォールはいずれも肝臓に対する障害性はわずかであり、肝血流量に及ぼす影響も少ない。また肝硬変患者に対しても、いずれの麻酔薬も安全に使用できる。亜酸化窒素は、消化管ガス容積の増大や術中の空気塞栓の可能性のため使用を控える。

術中の鎮痛薬としてはレミフェンタニルを用い、術後はフェンタニルまたはモルヒネを用いて鎮痛を行う。肝移植手術では、大きな切開創と術中の大きな侵害刺激の為、フェンタニルが術中の主な鎮痛薬として使用された場合には、術後の呼吸抑制の原因となる。レミフェンタニルは速やかな鎮痛効果の発現と、中止による速やかな効果消失という優れた調節性を持つ。また、血液中及び組織内の非特異的エステラーゼにより代謝され、肝・腎機能に影響されないという肝・腎移植手術で大きな優位性がある[8)]。

肝移植手術では出血による喪失と大量輸液・輸血による希釈、肝腎機能障害による薬剤代謝・排泄の変化などの影響で麻酔薬の血中濃度や効果部位濃度の推定は困難であり、静脈麻酔薬プロポフォール、麻薬性鎮痛薬フェンタニルは慎重に投与を進める必要がある。揮発性麻酔薬はプロポフォールに比較して、呼気終末ガス分析により血中濃度の推移が予測可能で調節性に優れる。しかし、肝機能障害患者においては、揮発性麻酔薬の必要量が特に前無肝期と無肝期において減少することが報告されており[9),10)]、適切な麻酔深度を維持する目的でBispectral Index Score（BIS）などを用いることが推奨される。

筋弛緩薬は、ロクロニウム、ベクロニウムなどの非脱分極性筋弛緩薬を使用する。腹水などがある場合には薬剤分布容積が増加するため、初回投与時の作用は弱く表れる。一方、追加投与時には肝腎からの排泄の低下のため作用が延長するため、神経刺激装置によるモニタリング下に使用する必要がある[11)]。ファーストトラックによる早期抜管を行うため、ロクロニウムによる筋弛緩薬の残存効果を拮抗する場合には、スガマデクスを用いる。

2）ラインの確保とモニター

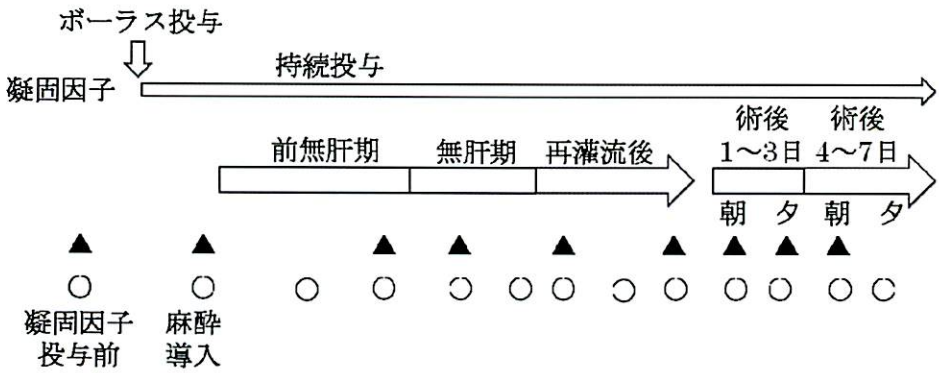
術中の大量出血に備えて、末梢静脈に加えて、シースを内頚静脈に確保する。晶質液とアルブミン製剤の投与ルートにはレベル1ホットライン®＋ガスベント付フィルタ（スミスメディカル社）またはレンジャー®（日本光電）を用いて加温を行い、輸血ルートにはレベル1システム1000®（スミスメディカル社）または急速輸液ポンプを用意する。観血的動脈圧ラインを橈骨動脈、中心静脈カテーテル（トリプルルーメン）を内頚静脈に確保する。

心電図、経皮酸素飽和度、呼気炭酸ガス、中枢温（直腸温、膀胱温など）に加えて、観血的動脈圧、中心静脈圧（CVP）をモニターする。神経刺激装置（TOF watch®など）で筋弛緩を、BISで麻酔深度をモニターする。

スワン・ガンツカテーテル（SG）によって、心拍

出量（CO）、体血管抵抗（SVR）、肺動脈圧（PA）、肺動脈楔入圧（PCWP）、混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）をモニターする。心機能良好例や肺高血圧を伴わない症例では、プリセップCVオキシメトリーカテーテルによる中心静脈酸素飽和度（$ScvO_2$）とフロートラックセンサー（FT）によるCO、一回拍出量変化量（SVV）、SVRのモニターを行う。FTによるCOはSGによるCOより低く測定され、SVRが低下するとこの差が大きくなるが、現在のVersion 3.02では改善されてきており[12]、FTによるSVVは肝移植患者においても輸液反応性の指標となり得る[13]。

1～1.5時間毎に血液ガス分析を行い、血液ガス、乳酸値、電解質、血糖を測定して補正を行う。輸血中に含まれるクエン酸ナトリウムや肝不全によるクエン酸代謝阻害により血中カルシウムイオンの低下が生じる。カルシウムイオンは止血凝固反応の多くに関与する重要なファクターであるため、積極的な補充が必要である。代謝性アシドーシスも止血凝固系に影響を与えるため、血液ガスによるチェックと補正を行う（図1）。



▲：血算，凝固因子活性，プロトロンビン時間（PT），
活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT），
フィブリノーゲン（Fib），アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）を測定

○：トロンボエラストグラムによる凝固線溶系モニタリングと
麻酔導入後は血液ガス，乳酸値，電解質，血糖も測定

図1．周術期の止血凝固機能検査時期

3）体温管理

長時間の開腹手術であり、大量輸液・輸血と低体温グラフとの影響によって、術中の低体温が生じやすい。低体温による凝固機能への影響は大きく、35℃では凝固因子機能は65～80%に低下する。低体温は、術後の感染リスクも上昇させるため、輸液・輸血ラインの加温と四肢のラッピング、温風加温装置を利用して36～37℃を目標に管理する。

4）輸液管理

輸液の指標は、CVPやPCWP、SVVを用いる。輸液制限によりCVPを低く保つ方法も報告されているが、術前の腎機能低下症例も多く注意が必要である。輸液は晶質液として酢酸加リンゲル液または重炭酸加リンゲル液を用いるが、輸液負荷は5%アルブミン製剤を中心に行う。無肝期では、下大静脈遮断に伴う前負荷の低下により心拍出量が著明に低下する。肝硬変末期の患者では側副血行路が発達しているため循環変動が少なく、代謝性疾患や劇症肝炎などの場合は側副血行路の発達が未熟なため循環動態の変動が大きいとされているが、この反応は個々の患者で異なるため注意が必要である。下大静脈遮断に伴

う低血圧に対しては輸液負荷と昇圧薬で対応するが、遮断を解除した際の過負荷を考慮する必要がある。下大静脈遮断時の静脈－静脈バイパス術は合併症のリスクも高く、心機能不良例や重症肺高血圧合併患者で考慮される。

5）術中使用薬剤

抗生剤、抗ウイルス薬などは外科医と事前に相談の上、投与を行う。臓器血流維持、グラフト血流維持にプロスタグランジンE1を10～20 ng/kg/min、利尿目的にフロセミドやカルペリチドが用いられる。カルペリチドは生体肝移植患者の術後腎機能障害に対して有用とされる[14]。

Ⅲ．肝不全患者の止血凝固系

止血凝固系に関与する蛋白の多くは肝臓で産生されるため（表1）、肝不全患者の多くが止血凝固異常を呈している[15]。

	止血に必要な濃度[1]	生体内半減期	生体内回収率	安定性（4℃保存）	産生
第Ⅰ因子 フィブリノーゲン	75～100 mg/dL	3～6日	50%	安定	肝
第Ⅱ因子 プロトンビン	40%	2～5日	40～80%	安定	肝
第Ⅴ因子	15～25%	15～36時間	80%	不安定[2]	肝
第Ⅶ因子	5～10%	2～7時間	70～80%	安定	肝
第Ⅷ因子	10～40%	8～12時間	60～80%	不安定[3]	内皮細胞、巨核球
第Ⅸ因子	10～40%	18～24時間	40～50%	安定	肝
第Ⅹ因子	10～20%	1.5～2日	50%	安定	肝
第ⅩⅠ因子	15～30%	3～4日	90～100%	安定	肝
第ⅩⅡ因子				安定	肝
第ⅩⅢ因子	1～5%	6～10日	5～100%	安定	肝、血小板
フォンウィルブランド因子	25～50%	3～5時間		不安定	内皮細胞、巨核球

1）観血的処置時の下限値、2）14日保存で活性値は50%、3）24時間保存で活性値は25%

表1．凝固因子の生体内における動態と止血レベル（文献16より引用改変）

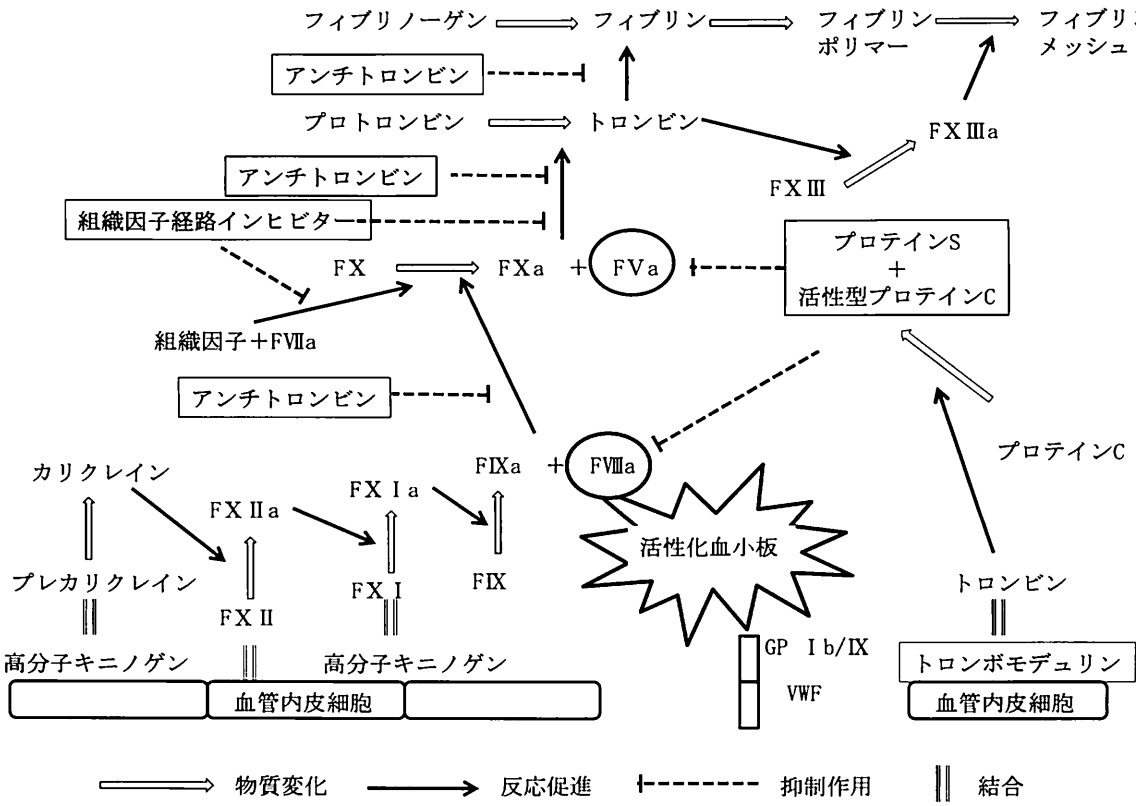


図2. 凝固系と凝固制御系

凝固第（数字）因子をF（数字）として表し、aは活性型を示す．凝固抑制因子のアンチトロンビンは主にFXaを不活化し、血中のトロンビンはトロンボモデュリンと結合すると凝固活性を失い、プロテインCを活性化して凝固を抑制する。
（文献15より引用改変）

1）凝固因子（図2）

肝臓での産生およびクリアランスの低下によって、第II、V、VII、IX～XIII因子が低下する。ビタミンKは凝固因子II、VII、IX、Xのカルボキシル化に必要で、食事と腸内細菌叢で産生され、胆汁の腸肝循環で肝臓に入る。このため、肝不全ではカルボキシル化されない不完全な凝固因子（protein induced by vitamin K absence: PIVKA）が産生される。

一方、血管内皮細胞で産生される第VIII因子とフォンウィルブランド因子（VWF）は、肝不全患者では増加していることが多い。VWFの高分子マルチマーは、傷害を受けた血管のコラーゲンと結合し、次にVWF高分子マルチマーと血小板が結合して一次止血が開始される。また、血液中で第VIII因子と複合体を形成して、安定化を担うキャリアとして作用する。

2）抗凝固因子

肝臓での産生低下により、抗凝固因子であるアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSは低下し、血栓傾向を生じる。

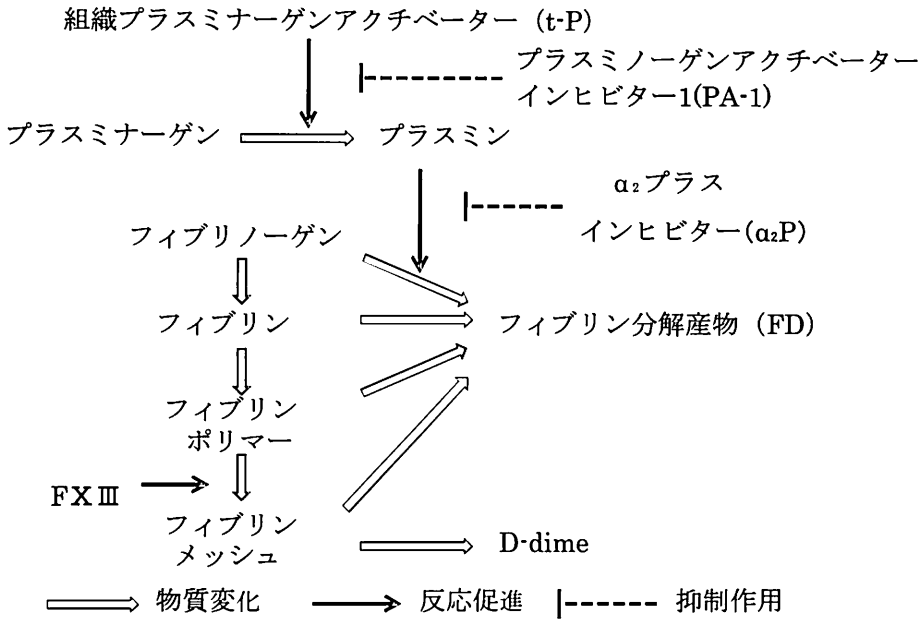


図3. 線溶系カスケード

t-PAにより線溶系のプラスミンが活性化される。線溶抑制因子であるPAI-1、α2PIはそれぞれt-PAとプラスミンの働きを抑制する。活性型凝固XⅢ因子（FXⅢa）は、フィブリンの重合を強固にする働きがある。

3）線溶系（図3）

線溶の中心となるプラスミンを活性化させる組織プラスミナーゲンアクチベーター（t-PA）のクリアランス低下と線溶阻害因子であるα2プラスミンインヒビター（α2PI）、プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1（PAI-1）の産生低下により線溶系が亢進する。

4）血小板数の低下と機能の変化

C型肝炎ウィルス（HCV）の巨核球への作用、肝でのトロンボポエチン産生低下による血小板産生低下、脾種による血小板のpooling、VWFの切断酵素A Disintegrin-like And Metalloproteinase with ThromboSpondin type 1 motifs 13（ADAMTS13）の酵素活性低下による血小板の活性化と血栓形成による消費によって血小板数は低下する。血管壁の異常による血小板との相互反応阻害やフィブリン代謝産物（FDP）による血小板GPⅡb/Ⅲaの阻害により血小板機能は低下する。

5）フィブリノーゲンの低下

腹水による血管外漏出、肝臓での産生低下、線溶系の亢進による消費の増加により低下する。

Ⅳ．凝固因子補充の指標（輸血などを含む）

採血は、麻酔導入時、前無肝期、無肝期、再灌流後、終刀時、術後1～3日は2回/日、術後4～7日は1回/日に行い、血算、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、フィブリノーゲン（Fib）、アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）に加えて、血友病患者においては第Ⅷ因子または第Ⅸ因子活性を測定する（図4）。インヒビターを有する患者では直近のインヒビター測定値と既往免疫反応の情報も必要となる。中和療法では、第Ⅷ因子または第Ⅸ因子活性もしくはAPTTが指標となる。バイパス止血療法は、PT、APTT、第Ⅶ因子活性（rFVIIa

によるバイパス療法の場合）を参考とする。凝固線溶系モニターとしてトロンボエラストグラム（thromboelastogram；TEM）の使用が推奨される[17),18)]。

1）輸血製剤の投与基準について

赤血球濃厚液、血小板濃厚液、新鮮凍結血漿の投与基準は施設によって異なっており、血液製剤によるHIV／HCV重複感染患者に対する肝移植患者に対しても同様の基準で行うことに問題はなく、これまでに蓄積された過去のデータとの対比が可能になる利点がある。以下に多くの施設で用いられている基準を示す。

a.ヘモグロビン濃度を7～10 g/dL

ヘモグロビン濃度が低いと酸素含有量の低下が生じ、高くなると血液粘調度が増加して血栓を生じる可能性が増加する。患者の心肺機能や周術期の呼吸・循環動態を考慮して目標値を再評価する。

b.血小板数で3～5万/μL以上

肝移植の術中・術後はVWFの切断酵素ADAMTS13が著減し、ADAMTS13の活性低下によって蓄蔵したVWFは、血小板を活性化し術後の血栓性微小血管症（Thrombotic microangiopathy：TMA）や微小循環障害に関与することが示唆されている[19),20)]。安易な血小板輸血は、微小血栓形成を促進してTMAの発症や微小循環障害を悪化させるため注意が必要である。術野における止血の状況を外科医と麻酔科医で相談し投与を行う。

c.新鮮凍結血漿の投与に関しては

PT　・international normalizing ratio:INRで1.5～2以下、
　　・17～22秒以下、
　　・活性値で30～50%以上
Fib　100～150mg/dL以上

参照；「血液製剤の使用指針」における新鮮凍結血漿の投与基準は①PTがINRで2以上、30％以下、②APTTが施設基準上限の2倍以上、③Fibが100 mg/dL未満

2）第Ⅷ、Ⅸ因子製剤の補充方法について

周術期には、安定したトラフレベルを保つ目的で持続輸注が推奨される。補充方法は、日本血栓止血学会が作成したガイドラインで述べられている[21)]。肝移植患者では、グラフト肝が機能し始めると肝臓から第Ⅷ、Ⅸ因子が産生されることが報告されており[22)]、定期的な第Ⅷ、Ⅸ因子活性の検査に基づいて補充量は決定されるべきである。過剰な第Ⅷ因子製剤の補充は血栓のリスクとなり得る[23)]ので、注意が必要である。

a.第Ⅷ因子：必要投与量（単位）＝体重（kg）×目標ピークレベル（%）×0.5をボーラス投与後に12-24時間毎に反復投与もしくは輸注速度（U/kg/h）＝2.4～3.4（ml/kg/h）×目標因子レベル（U/ml）で持続輸注する。

b.第Ⅸ因子：必要投与量（単位）＝体重（kg）×目標ピークレベル（%）×[0.75～1]をボーラス投与後に24-48時間毎に反復投与もしくは輸注速度（U/kg/h）＝3.8～4.3（ml/kg/h）×目標因子レベル（U/ml）で持続輸注する。

c.補充療法の投与目標

肝移植患者に生じうる病態と処置について記載する。

①消化管出血：目標ピーク因子レベルを80～100%とし、3-7日以上持続投与する。

②上部・下部内視鏡検査と生検：目標ピーク因子レベルを40～80%とし、観血的処置を行った場合は12-24時間毎に1-4日間追加投与する。

③歯科治療（抜歯、切開を伴う）：処置に応じて、目標ピーク因子レベルを20～80%から選択し、処置前に1回投与し、治療経過に応じて12-24時間毎に1-3日間追加投与する。トラネキサム酸15～25 mg/kgの経口投与または10 mg/kgの静注を併用する。

④頭蓋内出血：目標ピーク因子レベルを100%とし、5-7日以上持続投与する。

⑤動脈穿刺、中心静脈カテーテル、心臓カテーテル、血管造影など：処置に応じて、目標ピーク因子レベルを20～80%から選択し、処置前に1回投与し、治療

経過に応じて12-24時間毎に1-7日間追加投与する。

⑥開腹手術：目標ピーク因子レベルを80～100%とし、5-7日以上持続投与する。

3) インヒビターを保有する患者への凝固因子補充について

インヒビター保有患者の急性出血もしくは手術時の治療としてインヒビターにより失活を受ける第Ⅷ、Ⅸ因子を経由せずに迂回して止血させるバイパス止血療法と血漿中に存在するインヒビターを中和し、さらに止血レベルに達する高用量の第Ⅷ、Ⅸ因子製剤を投与する中和療法とがある[24]。インヒビターの反応性は第Ⅷ、Ⅸ因子製剤輸注に対する既往免疫反応によって、5Bethesda 単位（BU）/ml（以下ベセスダ）を境として分類する。すなわち、第Ⅷ、Ⅸ因子製剤の反復輸注にもかかわらず、インヒビター値が一貫して5ベセスダ未満であるものをローレスポンダーとし、一度でも5ベセスダ以上となったものをハイレスポンダーとする。1ベセスダとは、正常の第Ⅷ因子活性の働きを2分の1（半分）に抑制してしまう量のインヒビターがあることを示す。

インヒビター保有血友病患者に対する治療剤選択のアルゴリズムを図4に示す。このアルゴリズムに従うと、肝移植患者では、低力価では中和療法、高力価ではバイパス療法が第一選択となる。しかし、中和療法を行う場合には、第Ⅷ、Ⅸ因子製剤投与4-7日後にインヒビターの上昇が予想されるため、第Ⅷ、Ⅸ因子活性やAPTTによるモニタリングを適宜行い、タイミングを逸することなくバイパス製剤へ変更する必要があるとされる。

また、肝移植患者における出血量軽減目的に遺伝子組換え活性型凝固第Ⅶ因子（recombinant activated factor Ⅶ；rFⅦa）を使用する報告[25]が多数されており、低力価ならびに高力価インヒビター保有血友病患者に対する肝移植患者[18),22),26]や外科大手術[27]においても中和療法ではなくrFⅦaによるバイパス療法の有効性が報告されてきている。

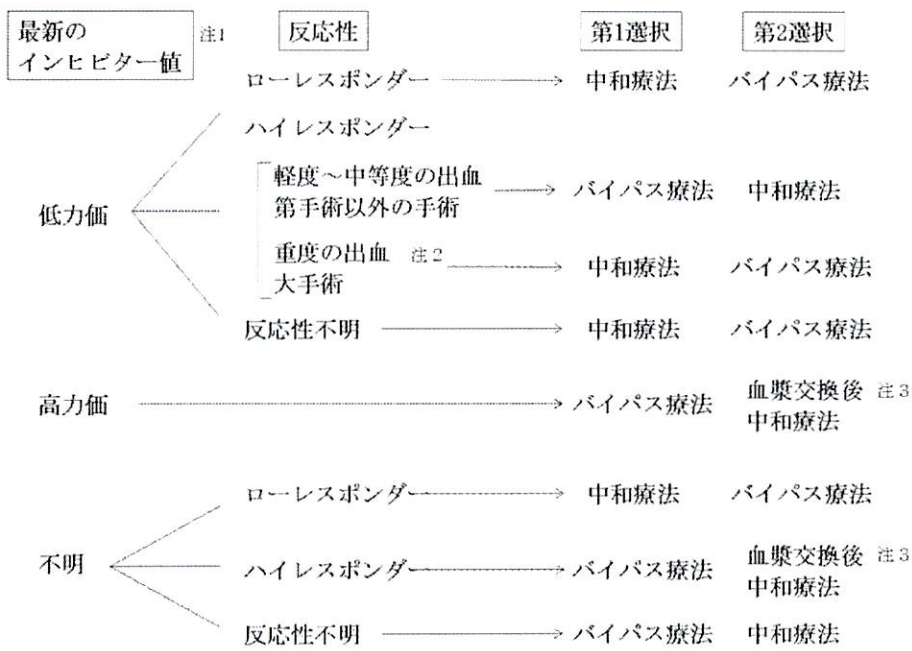


図4．インヒビター保有血友病患者に対する治療選択のアルゴリズム（文献24より引用改変）

注1；数か月以内の値を指すが、重度の出血と大手術では直近の値が必要である。

注2；重度の出血は致死的または後遺症を残す可能性のある出血で、大手術とは生命にかかわるまたは出血が多く止血困難が予想される手術を示す。

注3；5-10ベセスダの場合は血漿交換を行わなくても中和療法が可能である。

a.高用量第Ⅷ、Ⅸ因子製剤による中和療法

理論上の中和量に加えて、目標とするレベルの血中濃度に達する補充療法が必要である。

中和量（単位）＝

40×体重（kg）×（100－ヘマトクリット）/100×インヒビター値（ベセスダ）

出血時や手術時は活性値の測定と補正が必要で、投与4-7日後にインヒビターの上昇してきた場合にはバイパス療法への変更が必要である。アレルギー反応を有する血友病Bインヒビター保有患者では抗ヒスタミン薬やステロイド薬の前投与が必要である。

b.活性型プロトロンビン複合体製剤（activated prothrombin complex concentrates；aPCC）によるバイパス療法

50～100単位/kgを8-12時間毎に1-3回投与するが、1日最大量は200単位/kgを超えない。輸注後にインヒビター値が上昇することがあり、トラネキサム酸との同時使用は避ける。

c.rFⅦaによるバイパス療法

血友病患者では活性化血小板上で活性化第Ⅷ・Ⅸ因子複合体が形成されずにトロンビンバーストが生じないためフィブリン産生が傷害されて出血症状を呈する。rFⅦaは活性化血小板上で組織因子を介さずに直接第Ⅹ因子を活性化させトロンビンバーストを発生させる。

90～120 μg/kgを2-3時間毎に投与する。肝移植症例では、2時間毎の投与を1-2日間行い、以後は3、4、6、8、12時間毎と徐々に投与間隔を延ばして漸減する。持続投与法や高用量単回投与の有効性も報告されている。トラネキサム酸の併用は有効とされているが、腎尿路出血がある場合は尿路閉塞の可能性があり併用しない。フィブリノーゲンが少ないと十分な効果が得られないためフィブリノーゲンの補充を先に行う。敗血症患者では血栓症リスクが増加するため慎重投与が望まれる。

4）抗線溶薬について

肝不全患者ではt-PAのクリアランス低下と線溶阻害因子α_2PI、PAI-1産生低下により線溶系が亢進しており、周術期はこれに加えて無肝期におけるうっ血した腸管からのt-PA産生と再灌流に伴いグラフト肝の血管内皮細胞からもt-PAが放出される。線溶亢進は時に大量出血の原因となり得る[28]。抗線溶薬として本邦では、トラネキサム酸が使用可能であるが、広域セリンプロテアーゼ阻害薬であるアプロチニンと同様に肝移植手術における出血量と輸血必要量を減少させた報告[29]や、1407人の肝移植患者を対象としたメタアナリシスにおいてもトラネキサム酸は出血量と輸血必要量を減少させ、血栓リスクも上昇させないと報告されている[30]。

5）ATⅢについて

最も大きな役割を果たしている凝固抑制因子であるATは、主にトロンビンと活性化第Ⅹ因子を不活化する。トロンボモデュリンはトロンビンと結合してプロテインCを活性化し、活性化プロテインCはプロテインSと複合体を形成して、活性化第Ⅴ、Ⅷ因子を不活化して凝固を抑制する。これらの生理的凝固抑制因子は血管損傷部位における正常な止血を阻害するのではなく、血液中の過剰なトロンビンを不活化することで過剰な(病的な)血液凝固を抑制する。抗凝固因子の補充方法として、新鮮凍結血漿とATⅢ製剤が肝移植手術に使用されており、補充の目標としては70%以上としている。

Ⅴ．新たなエビデンスの確立に向けて

血友病患者への周術期における凝固因子補充療法については、現在「インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン」を基に行われているが、肝移植患者では、肝不全に伴う止血凝固系の異常を含めて考慮する必要がある。今回、我々はガイドライン作成にあたって新たなエビデンスに基づいた肝移植患者に対する凝固因子補充療法を確立する目的で、検討を行ってきたので一部紹介する。

1）生体肝移植患者における凝固因子活性の推移について

長崎大学病院で2009年9月から2011年8月までに行われた生体肝移植患者で検討1；術中の凝固第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ因子活性の推移（16名）と検討2；術後の凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ因子活性の推移（17名）を図5、6に示す。

結果1）凝固第Ⅷ因子は他の凝固因子と比較して術中・術後高い値を示した。検討1で16人中術前に1人、無肝期に3人、終刀時に6人、検討2で17人中術後1日に6人、術後3日に2人の症例が凝固因子活性60%未満であった。術中・術後の出血傾向と第Ⅷ因子活性には相関を認めなかった。

結果2)凝固第Ⅷ因子は術前から術後1日まで40%未満で推移していた。術中・術後の出血傾向と第Ⅸ因子活性には相関を認めなかった。

2）健康成人希釈血液への第Ⅷ因子製剤補充による血液凝固能の変化：TEMによる検討

健康成人男性の血液を 5%アルブミンで 33%、66%に希釈して、第Ⅷ因子製剤を加えて TEM の内因系凝固因子検査試薬である INTEM で凝固能の変化を測定した（表 2)。

結果）血液希釈により凝固機能が低下するが、66%希釈に第Ⅷ因子製剤を 0.33 単位/ml 加える（全体の凝固因子活性が 34%の状態に第Ⅷ因子のみ 33%加えて 67%まで活性を上げた状態）と凝固機能が改善したが、0.66 単位/ml 加えても更なる改善を認めなかった。

以上の検討から、肝移植患者における凝固因子製剤補充に関して、①第Ⅸ因子は 40%以上あれば止血の点で問題なく、②他の凝固因子が 33%程度の状態では、第Ⅷ因子の活性を 67%以上にしても、それ以上の凝固機能の改善は認めないことが示唆された。

TEM による検討

	PT-INR		APTT（秒）		CT（秒）		CFT（秒）		MCF（mm）	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
コントロール	1.06	0.07	29.2	1.9	199	20	86	12	58.7	3.3
33%希釈	1.50	0.12	43.0	5.9	216	31	147	28	49.0	2.7
33%希釈+第Ⅷ因子 0.33 単位/ml	1.55	0.18	38.1	5.5	185	16	155	33	48.5	3.0
66%希釈	2.92	0.44	171.7	37.5	299	36	416	120	33.1	2.6
66%希釈+第Ⅷ因子 0.33 単位/ml	3.27	0.73	137.4*	44.6	252*	29	417	105	32.7	3.3
66%希釈+第Ⅷ因子 0.66 単位/ml	3.08	0.42	132.6	48.4	240	29	435	91	32.5	2.8

＊：$p < 0.05$　66%希釈　vs　66%希釈+第Ⅷ因子 0.33 単位/ml

CT: clotting time, CFT: clot formation time, MCF: maximum clot firmness

表 2. 健康成人希釈血液への第Ⅷ因子製剤補充による血液凝固能の変化

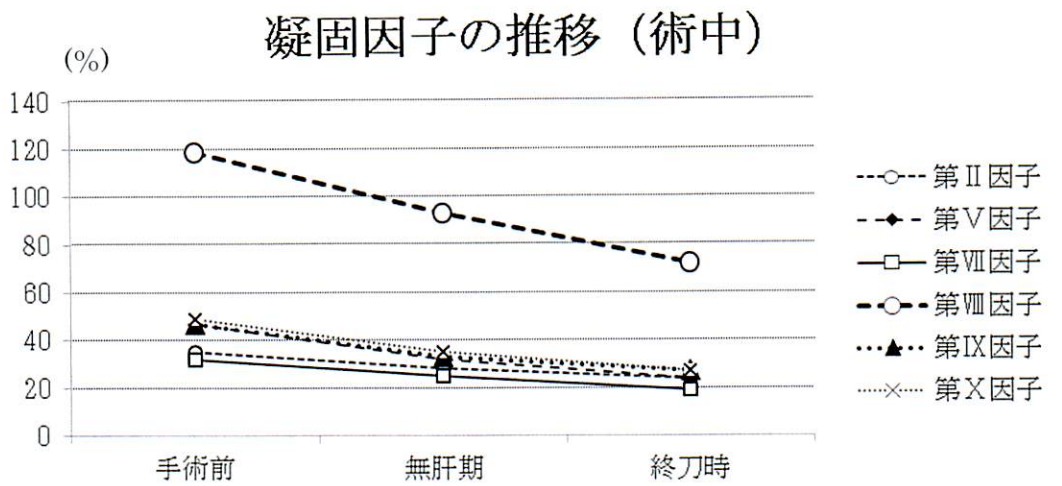


図 5．術中の凝固第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ因子活性の推移（16 名）

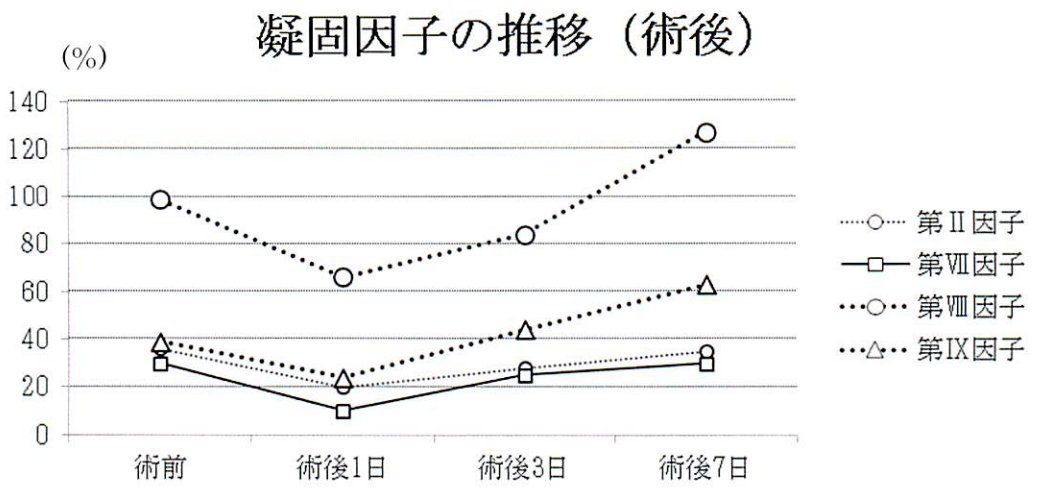


図 6．術後の凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ因子活性の推移（17 名）

〔文 献〕

1) 牛島一男．血友病．まれな疾患の麻酔．高崎真弓編．東京 文光堂. 2001;106-109.

2) Backer J, Yost S, Niemann CU. 第 56 章 臓器移植. Miller RD 編、武田純三監修．ミラー麻酔科学．東京 メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2007;1737-1774.

3) 河内正治, 前原康宏, 松谷厚子, 志賀由佳, 佐藤正規, 平尾亜衣, 山崎京子, 青山千賀子, 山下陽子, 花田真毅．独立行政法人 国立国際医療研究センター病院 麻酔科「HIV/AIDS 感染症手術に関するマニュアル」（2010 年 3 月改訂）.

4) Hannaman MJ, Hevesi ZG. Anesthesia care for liver transplantation. Transplantation Reviews.

2011;25:36-43.

5) Ozier Y, Klinck JR. Anesthetic management of hepatic transplantation. Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21:391-400.

6) 菅原寧彦, 折井　亮, 江川裕人, 瀬川　一, 三原基弘, 橋倉泰彦, 小田切徹太郎. 症例検討　生体肝移植再び. Lisa 東京 メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2004;516-534.

7) 松崎　孝, 森松博史, 林　真雄, 松三昌樹, 佐藤哲文, 佐藤健治, 中塚秀輝, 森田　潔. 生体肝移植の麻酔（当院における術中麻酔管理）. 東京 丸石製薬株式会社. 2008;12:3-8.

8) 佐藤健治. 特殊症例手術（臓器移植手術、産科手術）における麻酔管理. レミフェンタニル麻酔の実際. 森田潔編. 東京 克誠堂出版. P. 129-139.

9) Wang CH, Chen CL, Cheng KW, Huang CJ, Chen KH, Wang CC, Concejero AM, Cheng YF, Huang TL, Chiu KW, Wang SH, Lin CC, Liu YW, Jawan B. Bispectral index monitoring in healthy, cirrhotic, and end-stage liver disease patients undergoing hepatic operation. Transplant Proc. 2008;40:2489-91.

10) Kang JG, Ko JS, Kim GS, Gwak MS, Kim YR, Lee SK. The relationship between inhalational anesthetic requirements and the severity of liver disease in liver transplant recipients according to three phases of liver transplantation. Transplant Proc. 2010;42:854-7.

11) Gao L, Ramzan I, Baker B. Rocuronium plasma concentrations during three phases of liver transplantation: relationship with early postoperative graft liver function. Br J Anaesth. 2002;88:764-70.

12) Biancofiore G, Critchley LA, Lee A, Yang XX, Bindi LM, Esposito M, Bisà M, Meacci L, Mozzo R, Filipponi F. Evaluation of a New Software Version of the FloTrac/Vigileo (Version 3.02) and a Comparison with Previous Data in Cirrhotic Patients Undergoing Liver Transplant Surgery. Anesth Analg. 2011.

13) Biais M, Nouette-Gaulain K, Roullet S, Quinart A, Revel P, Sztark F. A comparison of stroke volume variation measured by Vigileo/FloTrac system and aortic Doppler echocardiography. Anesth Analg. 2009;109:466-9.

14) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Togashi J, Kishi Y, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Prevention of renal impairment by continuous infusion of human atrial natriuretic peptide after liver transplantation. Transplantation 2005;80:1093-8.

15) 武富太郎. 肝臓移植と血液凝固. 武田純三, 田中健一編.「麻酔科医・集中治療医に必要な血液凝固, 抗凝固, 線溶系がわかる本」. 東京 新興交易（株）医書出版部. 2011;127-139.

16) 日本赤十字社　血液事業本部.「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)及び「血液製剤の使用指針」(改定版)2009.

17) Trzebicki J, Flakiewicz E, Kosieradzki M, Blaszczyk B, Kołacz M, Jureczko L, Pacholczyk M, Chmura A, Lagiewska B, Lisik W, Wasiak D, Kosson D, Kwiatkowski A, Lazowski T. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. Ann Transplant. 2010;15:19-24.

18) Pivalizza EG, Escobar MA. Thrombelastography-guided factor VIIa therapy in a surgical

patient with ・severe hemophilia and factor VIII inhibitor. Anesth Analg. 2008;107:398-401.

19) Kobayashi T, Wada H, Usui M, Sakurai H, Matsumoto T, Nobori T, Katayama N, Uemoto S, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Isaji S. Decreased ADAMTS13 levels in patients after living donor liver transplantation. Thromb Res. 2009;124:541-5.

20) Hori T, Kaido T, Oike F, Ogura Y, Ogawa K, Yonekawa Y, Hata K, Kawaguchi Y, Ueda M, Mori A, Segawa H, Yurugi K, Takada Y, Egawa H, Yoshizawa A, Kato T, Saito K, Wang L, Torii M, Chen F, Baine AM, Gardner LB, Uemoto S. Thrombotic microangiopathy-like disorder after living-donor liver transplantation: a single-center experience in Japan. World J Gastroenterol. 2011;17:1848-57.

21) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会．インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン．日血栓止血会誌 2008;19:510-9.

22) Guglielmone H, Jarchum G, Minoldo S. Liver transplantation in apatient with mild haemophilia A and low-titre of factor Ⅷ inhibitors treated with recombinant factor Ⅶa. The first Argentinean case. Haemophilia. 2011;17:312-316.

23) Ota S, Yamada N, Ogihara Y, Tsuji A, Ishikura K, Nakamura M, Wada H, Ito M. High plasma level of factor VIII: an important risk factor for venous thromboembolism. Circ J. 2011;75:1472-5.

24) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会．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．日血栓止血会誌 2008;19:520-39.

25) Jureczko L, Kołacz M, Trzebicki J, Szyszko G, Pacholczyk M, Łagiewska B, Chmura A, Rowiński W, Mayzner-Zawadzka E. Perioperative use of recombinant activated factor VII in liver transplantation. Ann Transplant. 2003;8:40-2.

26) Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Ravid B, Tamarin I, Varon D, Martinowitz U. Lower doses of rFVIIa therapy are safe and effective for surgical interventions in patients with severe FXI deficiency and inhibitors. Haemophilia. 2009;15:1065-73.

27) Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, Ludlam CA, Tuddenham EG, Goddard NJ, Dolan G, Ingerslev J. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. Haemophilia. 2009;15:501-8.

28) 賀来隆治，松三昌樹，市山正子，梶原秀年，藤井洋泉，大橋一郎，溝渕知司，森田潔．B型肝硬変に対する生体肝移植術中に大量出血をきたした2症例．麻酔 52;11:1195-1199.

29) Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Roy A. Aprotinin versus tranexamic acid during liver transplantation: impact on blood product requirements and survival. Transplantation. 2011;91:1273-8.

30) Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. Am J Transplant. 2007;7:185-94.

8
移植後の免疫抑制療法

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　　江口　晋

・ARTとの併用によるカルシニューリン阻害薬（CNI）の著明な血中濃度上昇が問題になるため、投与量、投与間隔の工夫が必要である。
・最近ラルテグラビルなど、CNIと拮抗しないART薬剤が開発されたことにより、今後の使用報告が増えると考えられる。
・今後、テラプレビルなどの抗ＨＣＶ薬が導入されていくと考えられるが、ART薬剤と同様ＣＮＩとの拮抗が問題となる。

HIV陽性患者でも、ARTによるHIVコントロールにてCD4リンパ球数の維持がなされ、肝移植後のT細胞数と急性拒絶反応との関係も論じられている[1]。通常のHCVによる肝硬変患者の肝移植後の免疫抑制はカルシニューリン阻害薬（CNI:タクロリムスもしくはサイクロスポリン)、ステロイドで導入し、その後ステロイドを漸減し、CNI単剤で維持することが多い。またはステロイドを使用せず、CNIのみで導入するレジメもある。しかし、HIV/HCV重複感染者の場合はART薬剤とCNIの代謝酵素が拮抗するため、CNIの血中濃度が異常高値となることが多い。

現在までのところ、通常のタクロリムスの投与期間、投与量を調節することで、ARTとの併用療法が行なわれている。共同研究を行ったマイアミ大学での実際の個々の患者の免疫抑制剤の投与量、トラフ値とART薬剤の投与タイミングをグラフ化した。各症例でトラフ値は様々であったが、初期の症例では過剰投与によるタクロリムストラフ値のovershoot傾向がみられた（図1）。最近では、経験値の上昇により、1週間に1回投与などの工夫により通常の免疫抑制レベルで落ち着いている症例が多かった（図2)。投与開始は当日、翌日から行われていた。

最近CNIと代謝拮抗しない新しいART薬剤活発され、その移植患者における使用が報告され始めてきている。Raltegravir（RAL）は新規インデグラーゼ阻害薬であり、CYP450と関与しない（表1)。RALを用いた免疫抑制療法が8人の肝移植、5人の腎移植患者に行われた報告では、CNIのトラフはHIV陰性の患者と同様な設定で行われ、RALのtolerabilityは良好であったとされている。9カ月の観察期間で全例グラフト状態良好で、RAL+2NRTIによるART療法の有効性が示唆されている。

また、肝毒性も少ないEnfuvirtideも同様に使用されている。11例の肝移植例で使用され、対照群と比し、術後CD値、移植後肝機能データも遜色なく、CNIのコントロールが良好であったとされている[2]。

他にはRapamycin単剤への変更による免疫抑制[3]やステロイド不使用による移植後感染症立低下を示す報告もある[4]。

このように種々の薬剤、プロトコルの開発にて今後の移植成績の向上が望まれる。

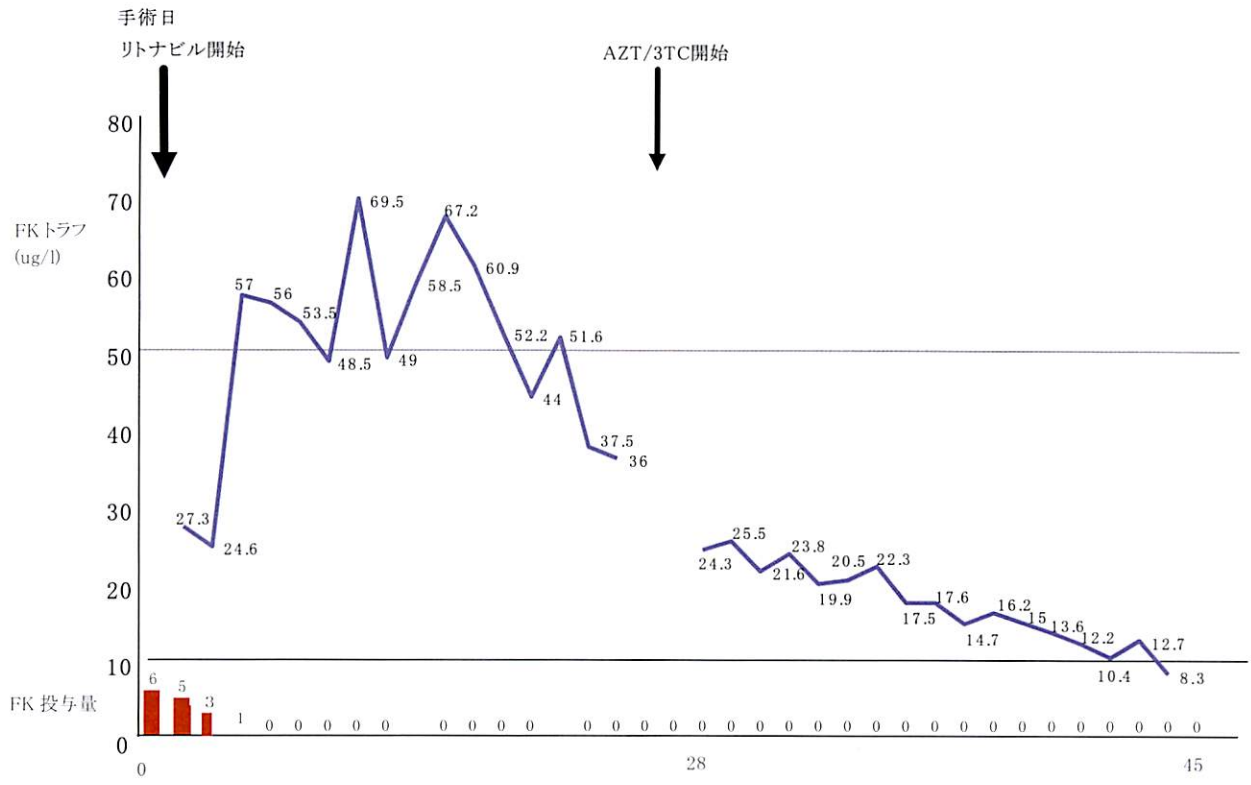


図 1. 術後　FK506 血中濃度の推移

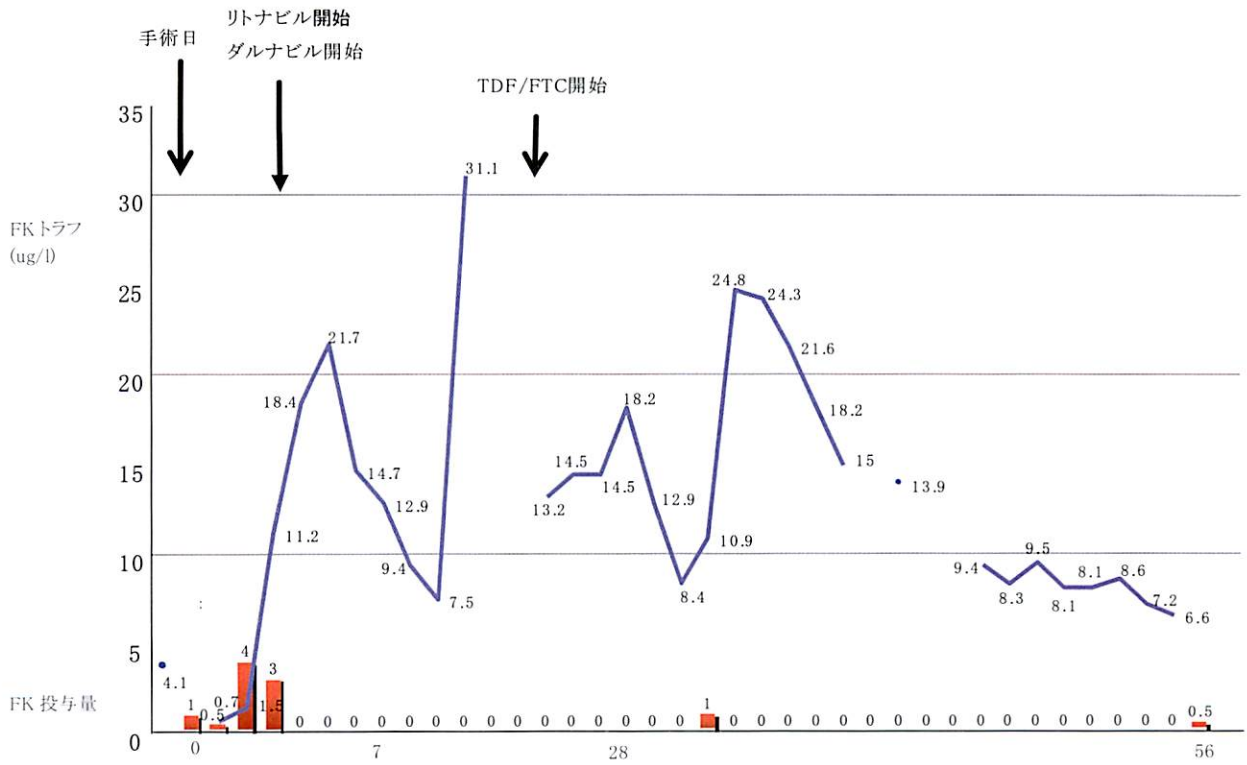


図 2. 術後　FK506 血中濃度の推移

	Change in CNI Level
Protease Inhibitor	
Ritonavir	↑↑↑
Lopinavir / ritonavir	↑↑
Tipranavir	↓↓
Saquinavir	↑↑
Darunavir	↑↑
Fosamprenavir	↑↑
NNRTIs	
Efavirenz	↓↓
Nevirapine	↓↓
Integrase inhibitor	
Raltegravir	↔

表 1. Antiretrociral Medications and Their Effects on CNI Levels
（文献 5 より引用）

〔文 献〕

1) Reiberger T, Rasoul-Rockenschaub S, Rieger A, Ferenci P, Gangl A, Peck-Radosavljevic M. Efficacy of interferon in immunocompromised HCV patients after liver transplantation or with HIV co-infection. Eur J Clin Invest. 2008;38:421-9.

2) Teicher E, Abbara C, Duclos-Vallée JC, Antonini T, Bonhomme-Faivre L, Desbois D, Samuel D, Vittecoq D. Enfuvirtide: a safe and effective antiretroviral agent for human immunodeficiency virus-infected patients shortly after liver transplantation. Liver Transpl. 2009;15:1336-42.

3) Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N, Montalti R, Ballarin R, Guerrini GP, Spaggiari M, Guaraldi G, Gerunda G. First report on a series of HIV patients undergoing rapamycin monotherapy after liver transplantation. Transplantation. 2010;89:733-8.

4) Rafecas A, Rufí G, Figueras J, Fabregat J, Xiol X, Ramos E, Torras J, Lladó L, Serrano T. Liver transplantation without steroid induction in HIV-infected patients. Liver Transpl. 2004;10:1320-3

5) Joshi D, O'Grady J, Taylor C, Heaton N, Agarwal K. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. Liver Transpl. 2011; 18(8): 881-90.

9
肝移植術後のヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus: HIV）の管理と治療

長崎大学病院　感染制御教育センター　HIV感染症・院内感染対策　教授　安岡　彰

＜研究協力者＞　長崎大学病院　感染制御教育センター　助教　栗原　慎太郎

・ウイルス量の長期的な抑制が達成されている段階でのART中止と再開が特徴。
・免疫抑制剤との薬物相互作用に注意が必要。
・ARTに選択する各薬剤の特徴的な副作用や相互作用を考慮して検査計画を立てる。
・薬剤血中濃度測定など、適切な指標を治療計画に使用する

【はじめに】

肝移植周術期にはAnti-Retrovirus Therapy (ART)の中断が必要となり、その間HIVの増殖抑制が解除されることになる。これは移植によらない場合であっても、薬剤の無効、副作用、アドヒアランスの低下などの理由によって中断した後、再開する場合と同様の対策が求められる。

しかし全く同様ではなく、肝移植の場合の特性として、

① ウイルス量の長期的な抑制が達成されている段階での中止

② 免疫抑制剤との薬物相互作用

などが挙げられる。

上記以外にも肝移植医療そのものに伴う病態の変化が、種々に影響を及ぼすことも考えられる。いずれにしてもARTの中断と再開については個人差が大きく、症例毎に治療計画を検討する必要があると考えられる。またHIV以外のウイルスにも留意が必要であり、HIVのみを管理するだけなく、総合的な医療が実施される必要がある。

Ⅰ．抗HIV治療（ART）の目的

ウイルス量が十分に抑制されていた症例の治療中止後の再開であるという特徴があるものの、ARTの目的は変わらない[1,2]。

Ⅱ．肝移植周術期のART中止、開始時期

肝移植後からART再開までの期間、ウイルスの増殖を抑制することができないが、ARTの中止後3－30日でHIVウイルスの増加[3]が見られることも報告されている。治療再開の基準がCD4陽性リンパ球数や血中ウイルス量などではなく、経口摂取が可能になるなどHIV感染症以外の要因が多く存在する。

移植後の再開の時期については現在のところ明確なデータは示されていない。再開に際しては免疫抑制剤との薬物相互作用や移植後の全身状態、移植肝の機能回復など考慮すべき要因が多い一方で、HIV 感染症の治療としてはできる限り早期に開始することが望まれる。

現在までの報告では、移植後肝機能がほぼ正常化し経口摂取が十分に可能[1]となることが前提であり、移植後第2週に開始するとの報告が多いが、個人差も多く移植後第4日から第28日まで(中央値8日)に開始したとの報告もある[5]。

Ⅲ. ART 再開に伴う検査計画

ART 再開に際しては、HIV 感染症治療の有効性を確認するとともに、各薬剤に特有の副作用にも注意し、特に肝障害には留意する必要がある。ART 実施する場合の一般的な検査計画[2]において、最低限必要な検査項目を肝移植医療の経過に合わせて改変したものを表1に示す。

薬物相互作用の影響や移植医療後の服薬アドヒアランスの低下、薬剤変更の影響、副作用などの要因で治療経過は手術前と同様ではない可能性があるため、表に示す検査がすべてではないが、少なくとも実施した方がよい検査として示す。実際には肝移植の経過をみるため、生化学など一般的検査はより頻回に実施されることになる。

	肝移植前	ART 再開直前	ART 再開後 2-8 週	3-6 ヵ月ごと	6 ヵ月ごと	1 年ごと
CD4 陽性リンパ球数	○	○		○		
HIV ウイルス量	○	○	○ (ウィルス量が十分に下がらない場合は 4-8 週ごとに再検査)	○		
薬剤耐性検査		○				
指向性検査		マラビロクを考慮するとき				
生　　化	○	○	○	○		
血　　算	○	○	ジドブジンを使用する場合	○		
肝 機 能	○	○	○	○		
脂　　質	○	○	薬剤を変更した場合は 4-8 週目に測定		高脂血症が疑われる場合に実施	○
血　　糖	○	○		糖尿が疑われる場合に実施	○	
検　　尿	○	○			テノホビルを使用する場合	

表 1.　肝移植後の ART と関連する検査
(必要最低限の検査について記載)

1）ARTの効果およびHIV感染症の評価の指標

ARTの有効性を判定する基準としては、①CD4陽性リンパ球数　②血中ウイルス量の経過が必要であり、治療開始直前に検査を行い、移植による影響を反映した前値を測定する必要がある。

臓器移植に関するHIV感染症のコントロールとして少なくとも術前6ヶ月の間、CD4細胞数が200／μl以上であり、HIVウイルスが検出限界以下であること、ARTに対するコンプラインスが良好である、AIDS指標疾患を認めないことが求められる[6]。ただし肝移植に関しては、CD4陽性リンパ球数について100／μl以上[7]を満たす場合には対象とすることが報告されている。

CD4陽性リンパ球数は十分な治療がなされていた場合には、年間に100／μl程度ずつ増加する[8]とされており、さらにART治療を開始した後早期の増加は再分布の影響も否定できないなど、ART初期の治療効果判定としては用いられない。肝移植による中止後の再開の場合にも、短期的なARTの有効性の評価としては用いることができない。

ARTの有効性の評価には血中ウイルス量の抑制を確認する必要がある。初回治療の場合は0.5$\log_{10}$コピー／ml以上の増減で有意と考えられ、治療開始後2－8週で1.0$\log_{10}$コピー／ml以上の減少が求められており、検出限界以下を16－24週までには達成すること[2]が求められている。短期間であってもARTの中止により血中ウイルス量が急速に増加する可能性もあることから、治療再開前の状態を確認し、できるだけ早期に検出限界以下を達成、維持できることが最も重要な点である。

2）薬剤耐性検査

薬剤耐性検査はART中止後、再開する場合には実施すべき[9]検査である。測定時のウイルス量が少ない場合には検査結果が得られないことがある一方、中断からの期間が十分に長くなると、増殖速度が早い野生型ウイルスが優位となり、耐性株が確認できないことがある。耐性検査の実施はART再開までの期間が長くならない限り、再開直前に実施する。

ただし、今回の対象者において薬剤の中止は十分に配慮された中止であり、アドヒアランスの低下や治療効果不十分な症例での中止とは異なっていることから、薬剤耐性検査を実施したが結果が出てない段階でも、検査結果を待たずにARTを再開すべきである。

3）指向性検査[10]

HIVが宿主免疫細胞に感染するために必要なコレセプターとしてCCR5やCXCR4といったケモカイン受容体があるが、利用する受容体はウイルスによって異なっており、CCR5指向性ウイルスとCXCR4指向性ウイルス、両者に指向性のあるウイルスに分類される。

マラビロクはCCR5指向性のみを示すウイルスに有効である。そのためマラビロクを使用する可能性がある場合には、指向性検査（トロピズムアッセイ）を実施する必要がある。

また本剤は肝薬物代謝酵素CYP3A4の基質であり、CYP3A4阻害作用のある抗HIV薬（Tipranavir/リトナビルを除くプロテアーゼ阻害薬など）との併用による血中濃度の上昇を考慮するなど用量を調節する必要がある。

4）薬剤血中濃度測定

①薬剤血中濃度測定

肝移植周術期には、免疫抑制剤など薬物相互作用を考慮すべき薬剤の投与に加えて、移植手術に伴う全身状態の変化、移植肝、あるいは抗HIV薬による薬剤性肝障害など、抗HIVの血中濃度に対して影響する因子が多く存在する。

一方で、抗HIV薬の血中濃度の低下は、HIV感染症治療の目標が達成できないだけでなく、耐性をも獲得するリスクがある。さらに血中濃度が高すぎる場合には、副作用などのリスクを有する。これらはいずれもHIV感染の管理失敗となること

から、血中濃度を計画的に測定していく必要がある。

②血中濃度測定の時期

ART 開始直後は、薬剤の影響が安定しないため、血中濃度測定を行っても評価は難しく、投与開始後約 2 週間を経過した段階で測定を行う。入院中であれば測定するポイントはトラフ値とピーク値の 2 ポイントを測定する。外来などの診療中に測定する場合には、少なくともトラフ値は測定する。

③血中濃度の目標値

抗 HIV 薬では NRTI、NNRTI、PI、インテグラーゼ阻害剤、CCR5 阻害剤が使用可能であるが、NNRTI、PI については血中濃度と効果の相関[11),12)]が明らかとなっており、インテグラーゼ阻害剤[13)]、CCR5 阻害剤は臨床研究の結果から血中濃度測定が有用であると考えられている。NRTI については、細胞内でのリン酸化によって効果を発現する薬剤であり、血中濃度が与える影響については結論が出ていない。

表 2 に測定の効果が示されている 4 系統について目標となるトラフ値あるいはトラフ値の範囲と中央値[2)]を示す。

Drug	目標トラフ値（ng/mL）
ホスアンプレナビル（TPV）	400（アンプレナビルとして）
アタザナビル（ATV）	150
インディナビル（IDV）	100
ロピナビル（LPV）	1,000
ネルフィナビル（NFV）	800
サキナビル（SQV）	100-250
エファビレンツ（EFV）	1000(投与 14 時間後)
ネビラピン（NVP）	3,000
マラビロク（MVC）	＞50
Tipranavir(TPV)	20,500

Drug	目標トラフ値（ng/mL）
ダナビル（DRV）600mg×2/日	3,300（1,255-7,368）
エトラビリン（ETR）	275(81-2,980)
ラルテグラビル（RAL）	72(29-118)

表 2.　抗 HIV 薬と目標となるトラフ値

5）副作用の評価

肝移植後には、ART 再開あるいは変更による薬物性肝障害に注意を要する。NNRTI、PI と一部の NRTI に肝毒性の危険性が指摘されている。加えて ART による薬剤性肝障害はすべての薬剤で報告されており[14)]、その原因のいくつかは検討され

てきている。例えば、NRTI によるミトコンドリア DNAγポリメラーゼの阻害を介したミトコンドリア機能異常[15]から結果として起こる血管への中性脂肪の蓄積、ミトコンドリアの酸化障害、NNRTI による過敏性反応などが[16]機序として考慮されている。いずれにしても肝関連酵素の上昇に注意し、C 型肝炎ウイルス（HCV）あるいは B 型肝炎ウイルス（HBV）との重複感染では、それ以外と比べて 2.4 から 6 倍リスクが高い[17]ことに留意する。

薬剤性肝障害の結果としては、肝関連酵素の施設基準値上限の 5 倍以上の上昇および急性肝炎やミトコンドリア障害、急性の過敏性反応などを認めた場合には、他の原因の検索とともに、ART を中止することを考慮しなければならない。移植後の ART 再開に関連する薬物性肝障害に関しても同様の基準が想定され、肝関連酵素などの検査を実施する必要がある。

肝障害以外にも、表 1 には AZT 使用に伴う血球減少や TDF による腎障害など各薬剤に特徴的な副作用について、使用に際して検査すべき時期を記載している。

6）HCV 感染との相互作用

HIV 重複感染の場合には肝移植後の HCV の再発が大きな問題である。再発に対しては抗 HCV 療法の実施が考慮される。現在抗 HCV 療法としては peg-IFN とリバビリン（RBV）を中心とした治療が一般的である。これらは ART に用いられる薬剤と相互作用を起こす可能性がある。

RBV と AZT との併用で貧血の頻度が増加するとされており併用は避けたほうが良い。また、RBV の薬物相互作用としては、AZT のようなピリミジン系の NRTI との併用において、HIV 増殖抑制効果を減弱する[18]と報告されたが、臨床的には大きな問題とはならなかった[19]。

一方で ddI や d4T のような NRTI では RBV によって NRTI のリン酸化が増加するとともにミトコンドリア DNAγポリメラーゼの損傷を来たし[20]、ミトコンドリア障害の結果として乳酸アシドーシス、神経障害、心筋障害、膵炎などが報告されており、併用は避けるべきである。

IFN に関しては EFV との併用で精神神経症状の増悪を来たすことがあり注意が必要であるほか、好中球減少が増強する可能性が示されている[21]。

IFN と RBV 併用療法と PI の併用は抗 HCV 治療の臨床的効果を減弱する可能性がある[22]。抗 HCV 療法に用いられる薬剤との副作用の増加とともに臨床効果の増強をもたらす ART の検討が必要である。

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植後には、AIDS 指標疾患などの日和見感染症を発症することも報告されていることから、全身状態を注意深く観察することが重要である。

ddI とリバビリンの併用	ddI の細胞内濃度が増加し、 膵炎や乳酸アシドーシスを危険があり併用禁忌
ddI 以外の NNRTI とリバビリンの併用	細胞内濃度増加リスク
IFN と EFV の併用	精神神経症状
AZT とリバビリン併用	貧血

表 3.　HIV/HCV 重複感染の ART における注意点

Ⅳ．薬物相互作用

肝移植後の ART の最も大きな問題のひとつは免疫抑制剤との薬物相互作用である。HIV／HCV 重複感染者への肝移植後に用いられる免疫抑制剤はカルシニューリン阻害剤（CNI）が主体である。さらに mammalian target-of-rapamycin (m-TOR)が用いられることもある。これらは ART のキードラッグである PI あるいは NNRTI のいずれとも薬物相互作用をしめす。この原因は CNI の代謝経路がチトクローム P450 系の CYP3A4 を介すること[23]に起因するが、PI はこの CYP3A4 の強力な阻害剤であり、CNI、m-TOR いずれもの代謝を阻害し、薬物濃度を上昇させる。CNI の代謝に関与する報告では、未変化体や代謝物の排泄に関与するトランスポーター（P 糖たんぱく質）に対して PI が阻害剤として作用していると報告されており[24]、排泄が遅延した結果小腸粘膜にある CYP3A4 による代謝が遷延することが薬物相互作用の原因である報告されている。

免疫抑制剤の不適切な使用は、感染症、副作用など生体に悪影響を及ぼすことから、CNI の調整が必要である。一方で NNRTI は CYP3A4 を介した代謝を促進する働きを有しており、CNI、m-TOR の血中濃度を低下させる要因となり、拒絶反応などへの問題が懸念される。

図 1 にわが国で用いられる薬剤と免疫抑制剤の相互作用[25]を示している。図に示す矢印は免疫抑制剤の血中濃度へ与える影響を示している。

	薬剤略語	CNIs	m-TOR inhibitor
PI	RTV	↑↑↑	↑↑↑
	IDV	↑↑	↑↑
	SQV	↑↑	↑↑
	NFV	↑↑	↑↑
	LPV/r	↑↑	↑↑
	ATV	↑↑	↑↑
	DRV	↑↑	↑↑
	FPV	↓↓/↑	↓↓/↑
NNRTI	EFV	↓↓/↑	↓↓/↑
	NVP	↓↓	↓↓
	ETR	↓↓	↓↓
	DLV	↑	↑

RTV: リトナビル、IDV：インディナビル、SQV：スキナビル、NFV：ネルフィナビル
LPV/ r ：ロピナビル／リトナビル、ATV：アタザナビル、DRV：ダルナビル、
FPV：ホスアンプレナビル、EFV：エファビレンツ、NVP：ネビラピン、
ETR：エトラビリン、DLV：デラビルジン

図 1.　抗 HIV 薬と免疫抑制剤の相互作用
矢印の向きは免疫抑制剤の血中濃度へ与える影響を示す

PI のなかでも RTV が最も薬物動態への影響が大きい。他の薬剤で例えば NFV が IDV よりも影響が大きい[26]など薬剤間での差異は存在するが、個体差も大きいことに留意する必要がある。

少数例の報告であるが、Ashokkumar ら[27]は LPV/r と CNI のひとつであるタクロリムスの併用において、タクロリムスの血中半減期が 10.6 日から 20.6 日となり、AUC は 10 倍になったと報告している。報告例のなかの 1 例は副作用により LPV/r から NFV に変更したところタクロリムスの血中半減期は 20.6 日から 10.3 日になったとしており、いずれの薬剤を用いても注意深い管理が必要であると示唆している。

一方で NNRTI は CYP3A による代謝を誘導するように働く。図 1 に示したように、一般的に免疫抑制剤の血中濃度低下を来す。しかし、CNI ではシクロスポリンとタクロリムスのそれぞれと NNRTI のなかで EFV の併用に際して、血中濃度の変化に差があることが報告されている[28),29),30)]ため、血中濃度へ与える影響については図中に併記している。EFV とシクロスポリンの併用ではシクロスポリンの濃度が低下し、高用量が必要となる一方で、タクロリムスでは併用によっても血中濃度に差がないと報告されている。

これらの ART 第一選択薬剤は、いずれも免疫抑制剤の血中濃度に対して影響を及ぼすことから適切な濃度維持の設計が重要であり、開始後は免疫抑制剤および抗 HIV 薬の血中濃度測定を臨床変化に応じて実施する必要がある。肝移植が実施されるようになったころには 1 例に対して 140 回の投与設計変更した例もある。

一方で新規作用機序を有するインテグラーゼ阻害剤であるラルテグラビル（RAL）は、薬物相互作用が少なく、代謝経路が UGT1A1 によるグルクロン酸抱合であって、CYP の基質とならない。このため薬物相互作用が少なく、薬物相互作用を認める薬剤として報告されているものとしては、UGT1A1 の誘導剤であるリファンピシン等と UGT1A1 の阻害剤であるアダザナビル等であり、併用に当たっては注意を要するが、今回問題となっている免疫抑制剤は相互作用の対象となっていない。

肝移植周術期の ART として、今後 RAL をキードラッグとする治療へ変更を考慮する事例も増加すると考えられるが、長期的な使用経験がないことなどを考慮し、十分な観察が必要である。

〔文 献〕

1) HIV 感染症治療研究会　HIV 感染症「治療の手引き」第 14 版　2010 年 12 月

2) United States Department of Health and Human Services（DHHS）Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - January 10, 2011.

3) Garcia F, Plana M, Vidal C, Cruceta A, O'Brien WA, Pantaleo G, Pumarola T, Gallart T, Miro JM, Gatell JM Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. AIDS. 1999 Jul 30;13(11):F79-86.

4) Guy WN, Andrew B, Andreas GT, Margaret R, Dushyantha J, Eugene RS, Obaid S, John JF ; Orthotopic Liver Transplantation in Patients With Human Immunodeficiency Virus and End-Stage Liver Disease. Liver Transplant. 2003;9(3):239-47.

5) Castells L, Escartin A, Bilbao I,et.al Liver transplantation in HIV-HCV Coinfected Patients : A Case-Control Study. Transplantation. 2007;83(3):354-58.

6) Huprikar S. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: an update. Rev Med Virol. 2009 Nov;19(6):317-23.

7) Stock PG, Roland ME, Carlson L, Freise CE, Roberts JP, Hirose R, Terrault NA, Frassetto LA, Palefsky JM, Tomlanovich SJ, Ascher NL. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. Transplantation. 2003 Jul 27;76(2):370-5.

8) Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, Opravil M, Furrer H, Telenti A, Hirschel B, Ledergerber B, Vernazza P, Bernasconi E, Rickenbach M, Egger M, Battegay M; Swiss HIV Cohort Study Group. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. Arch Intern Med. 2003;163(18):2187-2195.

9) 平成22年度　厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班　HIV薬剤耐性検査ガイドライン VER5 2011年3月.

10) Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Macartney M, Mori J, Rickett G, Smith-Burchnell C, Napier C, Webster R, Armour D, Price D, Stammen B, Wood A, Perros M. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Nov;49(11):4721-32.

11) Liu X, Ma Q, Zhang F. Therapeutic drug monitoring in highly active antiretroviral therapy. Expert Opin Drug Saf. 2010 Sep;9(5):743-58.

12) Duong M, Golzi A, Peytavin G et.al Usefulness of therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in routine clinical practice. HIV Clin Trials. 2004 Jul-Aug;5(4):216-23.

13) Wenning L, Hwang1 E, Nguyen1 B-Y, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analyses for Raltegravir (RAL) in Phase III Studies in Treatment Experienced HIV-Infected Patients Following 48 Weeks of Treatment [abstract #H-4054]. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; 2008 October 25-28. Washington DC, USA.

14) Abrescia N, D'Abbraccio M, Figoni M, Busto A, Maddaloni A, De Marco M. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs. Curr Pharm Des. 2005;11(28):3697-710.

15) Moyle G. Toxicity of antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues: is mitochondrial toxicity the only mechanism? Drug Saf. 2000 Dec;23(6):467-81.

16) Spengler U, Lichterfeld M, Rockstroh JK. Antiretroviral drug toxicity -- a challenge for the hepatologist? J Hepatol. 2002 Feb;36(2):283-94.

17) Den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, Pakker NG, Reiss P, Danner SA, Weverling GJ, Lange JM. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. AIDS. 2000 Dec 22;14(18):2895-902.

18) Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA, Chou TC, Fyfe JA, Coleman LA, Crumpacker C, Schooley RT, Hirsch MS. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. Science. 1987 Mar 13;235(4794):1376-9.

19) Salmon-Ceron D, Lassalle R, Pruvost A, Benech H, Bouvier-Alias M, Payan C, Goujard C, Bonnet E, Zoulim F, Morlat P, Sogni P, Perusat S, Treluyer JM, Chene G; CORIST-ANRS HC1 Study Group. Interferon-ribavirin in association with stavudine has no impact on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 level in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus: a CORIST-ANRS HC1 trial. Clin Infect Dis. 2003 May 15;36(10):1295-304.

20) Duclos-Vallee JC, Vittecoq D, Teicher E, Feray C, Roque-Afonso AM, Lombes A, Jardel C, Gigou M, Dussaix E, Sebagh M, Guettier C, Azoulay D, Adam R, Ichai P, Saliba F, Roche B, Castaing D, Bismuth H, Samuel D. Hepatitis C virus viral recurrence and liver mitochondrial damage after liver transplantation in HIV-HCV co-infected patients. J Hepatol. 2005 Mar;42:341-9.

21) Quereda C, Corral I, Moreno A,et.al. Effect of treatment with efavirenz on neuropsychiatric adverse events of interferon in HIV/HCV-coinfected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Sep 1;49(1):61-3.

22) Poizot-Martin I, Marimoutou C, Benhaim S, Drogoul-Vey MP, Dinh T, Vion-Dury F, Frixon-Marin V, Tamalet C, Gastaut JA. Efficacy and tolerance of HCV treatment in HIV-HCV coinfected patients: the potential interaction of PI treatment. HIV Clin Trials. 2003 Jul-Aug;262-8.

23) Walubo A The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2007 Aug;3(4):583-98.

24) Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, Christians U, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. Transplantation. 2005 Jul 15;80(1):13-7.

25) Malfo K, Greenstein S. Antiretroviral and Immunosuppressive Drug-Drug Interactions in Human Immunodeficiency Virus-infected Liver and Kidney Transplant Recipients. Transplantation Proceedings. 2009;41:3796-99.

26) Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Bonham CA, Ragni M, Fung JJ. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. Liver Transpl. 2002 Sep;8(9):841-5.

27) Jain AB, Venkataramanan R, Eghtesad B, Marcos A, Ragni M, Shapiro R, Rafail AB, Fung JJ. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. Liver Transpl. 2003 Sep;9(9):954-60.

28) 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. Epub 2007 Oct 19.

29) Teicher E, Vincent I, Bonhomme-Faivre L, Abbara C, Barrail A, Boissonnas A, Duclos-Vallee JC, Taburet AM, Samuel D, Vittecoq D. Effect of highly active antiretroviral therapy on tacrolimus pharmacokinetics in hepatitis C virus and HIV co-infected liver transplant recipients in the ANRS HC-08 study. Clin Pharmacokinet. 2007;46(11):941-52.

30) Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, Christians U, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. Transplantation. 2005 Jul 15;80(1):13-7.

10
肝移植後のHCV再感染例に対するインターフェロン治療の現況と、HIV/HCV重複感染患者に対しての課題

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　中尾　一彦

＜研究協力者＞　長崎大学病院　消化器内科　准教授　市川　辰樹

・肝移植後のIFN治療は、HCV関連症例の長期生存と肝線維化進行抑制に寄与するが、その抗HCV治療のタイミングは移植後に限らない。
・移植前からIFN治療の開始の時期を伺い、移植後にHCVが存在すれば、術後早期に体力の回復を待ち予防的にpeg-IFN+Rib併用療法を検討し、IFN治療終了後にも肝機能とHCV量の変動を充分観察しなければならない。
・またレシピエント、ドナー共にIL28BSNPの評価も移植前に行い、移植前の少量IFN治療、移植後の予防的なpeg-IFN+Rib併用療法の開始の適応を検討しなければならない。
・新規抗HCV薬剤であるテラプレビルについては免疫抑制剤との相互作用があり投薬方法の検討が必要である。
・HIV/HCV重複感染例ではより詳細な薬物相互作用の検討を行わなければならないと思われる。

Ⅰ．はじめに

HCV感染関連肝硬変、肝癌は肝移植適応疾患のうち最大数も占めるに至っている。しかし、その予後は成人例の他疾患と比べても劣っており、その原因としてHCVのグラフトへの再感染が挙げられている。そのため、HCV関連肝移植例では移植後にインターフェロン（IFN）療法がおこなわれることが多く、最近ではペグ化IFN（peg-IFN）とリバビリン（Rib）併用療法が多く行われている。残念ながら当初、移植例に対するpeg-IFN+Rib併用療法は種々の理由より充分な成績を収めていなかったが、近年治療期間の延長によって非移植例と遜色のない成績を上げるまでに至っている。さらに今後プロテアーゼ阻害剤の登場でHCV感染に対する治療はその選択肢を広げる可能性がある。

HIV/HCV重複感染患者では、肝移植後の肝病変の進行が速いため、それを抑制するために、IFN療法が必要となってくる。現在までの肝移植関連抗HCV療法の問題とその解決方法を検証し、今後行われるであろうHIV/HCV重複感染例に対する肝移植後の抗HCV療法の課題を明らかにしその対策を検討することをこの項では目的とする。

Ⅱ．当院における HCV 関連肝移植の抗 HCV 療法

1997 年 8 月 4 日に当院で初めての生体肝移植が行われた。その後、20 番目に生体肝移植が行われた（2002 年 8 月 12 日、成人としては 12 番目）症例が当院で行われた初めての HCV 関連疾患であった[1),2)]。この患者は肝硬変が移植適応であり、HCV の遺伝子型は 1b、移植前の HCV 量は 7.8logcopies/μL と高値、HTLV-1 感染をドナー、レシピエント共に合併していた。タクロリムスで免疫抑制を行い、移植後経過は良好であったが移植後 11 週目に肝障害と HCV 量の上昇、肝生検にて慢性肝炎の再発（F1A1）を認め第 1 回目の IFN 治療を試みた。用いた IFN は IFNα2b＋Rib の併用療法であり、6 か月間非移植例と同じ IFN、Rib 量を用い治療を行ったが HCV は一度も血清から消失することなく経過し、Null Responder であった。その後も肝機能は軽度変動を続け、移植後 141 週目に 2 回目の IFN 治療を開始した。その時の肝組織は F2 に進行していた。使用した IFN は peg-IFNα2b、Rib を併用、免疫抑制剤はサイクロスポリンに変更した。この時も経過中に HCV は消えることなく、IFN 治療開始 12W 目の HCV 量は 1/10 の減少も認められず、48 週間の治療を行い、2 回目 IFN 治療も Null Responder と判定された。この経過で、HTLV-1 関連脊椎症類似対麻痺や Sjögren 症候群を発症した。しかし、肝障害は軽快し、肝生検でも F1 の評価であり HCV による進行は止まっていたが、HCV 排除を目的とした 3 回目の IFN 治療を肝移植後 209 週目に開始した。peg-IFNα2a と Rib を併用、免疫抑制剤はサイクロスポリンを使用した。残念ながら IFN 治療開始 12 週目には HCV 量は 1/1000 にまで減少したが、消失することはなく、48 週間の治療で終了するに至った。この治療後に IL28B の SNP がレシピエント、ドナー共にマイナー型であること、HCV のコア領域 70 番のアミノ酸が変異型であることが判明した。現在、肝機能は低値変動しているが、肝線維化の進行は認めていない（2011 年 F1）。

本症例の様に、種々の合併症は移植後の IFN 治療の場合発症するものの肝病変の進展は、複数回の IFN 治療により抑えられており、長期生存に IFN 治療が寄与していると考えている。他にもカルシニューリン阻害剤の副作用で IFN 治療が充分行えない例もあるが[3)]、その様な症例でも HCV による肝線維化の進行は、IFN の使用もあり抑制されると考えられている。副作用対策を行いつつ、IFN 治療は、IL28BSNP に関わらず、必要な症例に行っていかなければならない。

当初、当院では、IFN 治療を導入する際に使用する免疫抑制剤はタクロリムスを用いていたが、我々の基礎的な検討により、IFN 使用時の免疫抑制剤はサイクロスポリンが適していることが判明した[4)]。その結果をもとに、移植後はタクロリムスで開始し、IFN 使用時にはサイクロスポリンに変更するようにしている。この変更が拒絶反応を誘発することはなく、安全に IFN 治療が行われている[5)]。IFN 治療にはその時に使用できる最も有効な薬剤を使用することにしており、通常の慢性 C 型肝炎治療と同じ薬剤量を使用するように心がけている。しかし、免疫抑制剤のせいか、肝再生のためか、原因は不明だが、移植後の IFN 治療は通常の慢性肝炎治療とくらべ、HCV の減少率が悪く、治療効果が劣ることが分かっている[6)]。この点を解決するため、治療中に HCV が消失する例に対しては、消失してから 1 年間治療を継続する方針をとっている。

移植例での IFN 開始時期については現在、HCV による肝炎が起こる前に行う予防的な投与か、HCV による肝炎発症を確認後行う治療、に 2 分される。当科では予防的に、すなわち肝線維化が進行する前に移植後 IFN 治療を可及的速やかに peg-IFN と Rib 併用療法で開始する方針で治療を行ってきた。それに加え、移植術前に IFN 投与が可能な症例は少量の IFN 投与を行い、HCV 量を可能な限り減少せしめてから移植を行い、移植中に最も HCV が減少する時期を迎える方法も試みている。4 例に術前 IFN 少量投与を行い、2 例で HCV の駆除（Sustained viral response: SVR）に成功している。術前の IFN 投与

できる症例は限られており、可能な症例でも副作用は甚だしいが、移植直前に HCV-RNA は陽性でも、移植後に IFN 治療なく HCV-RNA 陰性化した症例も経験しており [7]、試みてみるべき治療法と考えている。

また、IFN 治療が終了した後にも、再び IFN 治療導入の好機が訪れる例も認めている。IFN 治療終了時には HCV-RNA 陰性であっても、終了後に急激な HCV 量の増加をみる場合、肝機能異常を伴う場合がある。この時期を詳細を観察すると、一旦上昇した HCV 量は肝障害の後減少していく。この HCV の低下する時期が IFN 治療の好機である。特に最も HCV 量が下がった時期に IFN 治療を行うのが最適な時期とされており、我々も peg-IFN+Rib でこのリバウンド現象が起き peg-IFN 単剤治療で SVR になった例を経験している [8]。

近年最も HCV 治療に関係すると言われているのが、IL28B 遺伝子領域の一塩基多型 (SNP) である。現在の peg-IFN+Rib の治療効果を占う最も有効な因子として登場し、実際メジャー型である TT(75%) では SVR が期待できるが、マイナー型である TG+GG (25%) では治癒は期待できない。これは肝移植後の IFN 治療においても、ドナーとレシピエント、双方、もしくは一方がマイナー型であれば同様の結果であり [9,10,11]、当科の SVR 例は全例 TT 型（レシピエント、ドナー共に）であることからもその重要性が認識される。今後、特に移植前に IFN 単剤で加療を検討する場合や移植後早期に予防的 peg-IFN+Rib 治療を導入する場合、IL28BSNP をドナー、レシピエント共に調べ、マイナータイプの IFN 導入は慎重になるべきと考えている。

肝移植後の IFN 治療は HCV 関連症例にとって長期生存に寄与すると思われるが、その治療のタイミングは多彩である。術前から治療開始の好機を伺い、移植後体力の回復を待ち治療開始し、終了後にも肝機能と HCV 量を充分観察しなければならない。そして、レシピエント、ドナー共に IL28BSNP の評価も移植前に行っておく必要がある。

Ⅲ. これからの肝移植後の抗 HCV 療法の課題

近年、HCV 治療には新薬が次々に導入されている。特にテラプレビル (テラビック、東京田辺製薬) は本邦でも使用可能となるプロテアーゼ阻害剤である。現行の peg-IFN-α2b+Rib2 剤併用療法に 12 週間上乗せする治療で、SVR 率は遺伝子型 1b で 70% が期待できるとされている。しかし、このプロテアーゼ阻害剤はミトコンドリアの P4503A4 が基質となり代謝される。そして、肝移植後にどちらかが必ず使用されるカルシニューリン阻害剤 (CNI) であるタクロリムスとサイクロスポリンもまた、P4503A を基質としている。このことはテラプレビルと CNI を併用すると CNI の血中濃度が上昇することが予想され、事実その様なデータも報告されており、肝移植後の抗 HCV 療法にテラプレビルを使用するのはまだ検討が必要であると、結論づけられている [12]。CNI の血中濃度上昇は免疫抑制のレベルが強くなり感染症になりやすくなることに加え、種々の副作用が起きる可能性が高くなる。テラプレビルの使用に関しては CNI の投薬方法の検討が必要である。プロテアーゼ阻害剤では現在開発試験中の薬剤も P4503A を基質とする薬剤があり、肝移植では CNI とプロテアーゼ阻害剤の併用は今後の検討が必要である。HIV 治療にもプロテアーゼ阻害剤を使用するため CNI とは薬剤間の総合作用に注意が必要であり、またリバビリンと相互作用が報告されている抗 HIV 薬もあり [13]、HIV 関連肝移植の場合、より詳細な薬剤間の相互作用の検討が必要となる。

Ⅳ. まとめ

肝移植後の抗 HCV 治療は peg-IFN+Rib2 剤併用療法が現在基本である。抗 HCV 治療は、HCV 関連症例の長期生存と肝線維化進行抑制に寄与するが、その抗 HCV 治療のタイミングは移植後に限らない。移植前からレシピエントの移植時期を評価して移植前少量 IFN 治療の開始を検討する必要がある。また、

移植後に HCV が存在すれば、肝線維化が進行する前に HCV を駆除することを目的として、術後早期に体力の回復を待ち予防的に peg-IFN+Rib 併用療法を開始し、その IFN 治療終了後にも肝機能と HCV 量の変動を充分観察、肝機能の増悪と、HCV の増量後の急激な低下をみたなら即座に IFN 治療を再開しなければならない。またレシピエント、ドナー共に IL28B SNP の評価も移植前に行い、移植前の少量 IFN 治療導入や、移植後の予防的な peg-IFN+Rib 併用療法の開始の適応を判断しなければならない。新規抗 HCV 薬剤であるテラプレビルについては CNI との P450 を介した相互作用があり投薬方法の検討が必要である。そして HIV/HCV 重複感染例ではより詳細な薬物相互作用の検討を行わなければならない。

〔文 献〕

1) Nakamura H, Ichikawa T, Nakamura T et al: Macrophage-dominant sialadenitis in human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy after living-donor liver transplantation. Transplant Proc. 2010;42:2797-9.
2) Soyama A, Eguchi S, Takatsuki M et al: Human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy following living-donor liver transplantation. Liver Transpl. 2008;14:647-50.
3) Yamaguchi I, Ichikawa T, Nakao K et al: Cerebellar ataxia in a patient receiving calcineurin inhibitors after living donor liver transplantation: a case report. Transplant Proc. 2007;39:3495-7.
4) Hirano K, Ichikawa T, Nakao K et al: Differential effects of calcineurin inhibitors, tacrolimus and cyclosporin a, on interferon-induced antiviral protein in human hepatocyte cells. Liver Transpl. 2008;14:292-8.
5) Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A et al: Intentional conversion from tacrolimus to cyclosporine for HCV-positive patients on preemptive interferon therapy after living donor liver transplantation. Ann Transplant. 2007;12:11-5.
6) Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H et al: Hepatitis C virus kinetics during the first phase of pegylated interferon-alpha-2b with ribavirin therapy in patients with living donor liver transplantation. Hepatol Res. 2009;39:856-64.
7) Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K et al: Clearance of hepatitis C virus after living-donor liver transplantation in spite of residual viremia on end date of interferon therapy before transplantation. World J Gastroenterol. 2007;13:4149-51.
8) Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H et al: Successful pegylated interferon alpha2a monotherapy for hepatitis C virus infection in a transplanted patient who relapsed after the preceding course. Transpl Infect Dis. 2011;13:438-40.
9) Fukuhara T, Taketomi A, Motomura T et al: Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. Gastroenterology. 2010;139:1577-85.

10) Lange CM, Moradpour D, Doehring A et al: Impact of donor and recipient IL28B rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection. J Hepatol. 2011;55:322-7.
11) Charlton MR, Thompson A, Veldt BJ et al: Interleukin-28B polymorphisms are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection. Hepatology. 2011;53:317-24.
12) Garg V, van Heeswijk R, Lee JE et al: Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. Hepatology. 2011;54:20-7.
13) Seden K, Back D, Khoo S: New directly acting antivirals for hepatitis C: potential for interaction with antiretrovirals. J Antimicrob Chemother. 2010;65:1079-85.

11
HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植の報告例 －生体肝移植－

東京大学大学院医学系研究科　外科学専攻臓器病態外科学肝胆膵外科　教授　　國土　典宏

＜研究協力者＞　東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻臓器病態外科学講座　准教授　　菅原　寧彦

・東京大学にて施行した HIV 感染症患者に対する生体部分肝移植の適応と成績について検討した。
・対象は HIV 陽性の肝硬変患者 6 例で、肝硬変の原因はいずれも C 型肝炎であった全て男性で、年齢は 28-41 歳であった。全例 Child-Pugh C に相当する肝硬変で、2 例は肝性脳症 II 度を呈しており、準緊急移植を行った。全て右肝グラフトによる移植を行い、術後 3-124 ヶ月の経過観察で 4 例を失った。早期死亡の 2 例の直接死因はサイトメガロウイルス腸炎、Anti-Retroviral Therapy (ART)療法による肝障害であったが、いずれも拒絶反応に対する免疫抑制を追加しており、C 型肝炎再燃も否定できない状況であった。長期死亡の 2 例は C 型肝炎再燃によるグラフトロスと考えられた。
・生存例 2 例では、急性心不全、腎障害、肺炎などの合併症を認めたが、いずれも保存的加療にて軽快した。術前の肝不全の程度そのものより、周術期にいかにウイルス、拒絶反応をコントロールするかが予後に影響する可能性が示唆された。

Ⅰ．はじめに

HIV 感染患者は、HBV,HCV を始めとした他腫ウイルスを合併感染している事が多く、従って肝硬変に至り肝移植が必要となる症例も増えつつある。Anti-Retroviral Therapy (ART) 療法の発達により、HIV 陽性例の肝移植は決して禁忌とはならない東京大学における HIV 感染を伴う肝硬変に対する生体部分肝移植症例について、その適応と成績について検討した。

Ⅱ．研究対象と方法

東京大学では 1996 年 1 月より 2010 年 12 月までに 466 例の生体部分肝移植を施行している。HIV 陽性患者に対しては、2001 年 2 月に国内で初症例となる HIV/HCV 合併感染の肝硬変症例の肝移植を行い[1]、以来 2004 年 12 月までに 6 例を経験した[2]。この 6 症例の内訳は、平均 33 歳（28－41）のいずれも男性。血友病 A3 例、血友病 B3 例で、いずれも、非加熱製剤から HIV/HCV 感染している。HIV/HCV の病悩期間は各々5-21 年、8-19 年であった。HCV の genotype、RNA level は表 1 の通りで、non1b の症

例が半数を占めた。肝細胞癌を合併している例は無かった。ARTは全症例で施行されており、移植直前のHIV-RNA、CD4陽性T細胞数は、表2に示す通り、検出未満-33000 copy/ml、120-2290 /μlであった。当科入院時の肝機能は、総ビリルビン値 8.9 (3.0-22.1) mg/dl、アルブミン値 2.6 (2.1-3.0) g/dl、PT% 29.2(12.5-48.0)%、血小板値 6.8(3.0-9.8)/mm^3、Child-Pugh score は 12.3(11-15)点で、いずれもChild-Pugh Cに分類された。MELD (Model for end stage liver disease) scoreは26(15-48)点であった。

ドナーの内訳は、母親3例（54歳、55歳、60歳）、父親（61歳）、兄（48歳）、妹（35歳）がそれぞれ1例ずつであった。

グラフトは、3例で右肝グラフト、3例で中肝静脈付き拡大右肝グラフトを用いた。

術後の免疫抑制剤は、タクロリムス＋メチルプレドニゾロンの2剤を基本とし、後者は、3.0mg/kgから、半年間で0.6 mg/kgまで減量し、以後この量で継続した。

ARTを再開する条件は、術後1ヶ月以上経過し、CTにて十分なグラフト再生（標準肝容積の80%以上）が確認されることとした。

レシピエント、ドナー、及び家族には、通常のHCV陽性の移植手術のリスク（大量出血、後出血、胆汁漏、胆管狭窄、拒絶反応、血栓症、感染症、免疫抑制剤の副作用、術後C型肝炎の再燃）に加え、AIDS発症の危険性も含めて十分に説明し、同意を得た上で、生体肝移植を施行した。

症例	遺伝子型	Titer(kc/ml)	罹患期間(y)
1 41M	2a	3	21
2 28M	2a+2b	1410	10
3 30M	1b+3a	740	13
4 38M	1b+3a	200	>5
5 31M	1a	747	14
6 32M	1a+1b	41	>8

表1. 術前のHCVの状態

症例	Titer(kc/ml)	罹患期間(y)	CD4(/μl)
1 41M	<50	13	120
2 28M	33000	10	589
3 30M	14000	13	2290
4 38M	<50	19	751
5 31M	<50	12	258
6 32M	130	8	308

表2. 術前のHIVの状態

Ⅲ. 結果

4 例は予定手術、2 例は、レシピエントが肝性脳症 II 度を伴う肝不全状態で受診したため、準緊急手術として施行した。グラフトはすべて予定通りの右肝グラフトにて施行し、実際のグラフト重量は 611(519 - 696)g、レシピエント標準肝容積に対して 53 (42 - 66)%のグラフトを移植した。手術は全例凝固因子を持続静注しながら施行し、手術時間は 16 時間 04 分 (13 時間 40 分-19 時間 10 分)、術中出血量は 12815 (5822-26780) ml であった。術後は全例で 1 ヶ月以内に VIII ないし IX 因子活性が 80%以上に安定し、凝固因子の補充が不要となった。

術後経過観察期間は 3－124 ヶ月であった。症例 2 が術後 3 ヶ月でサイトメガロウィルス腸炎にて死亡。症例 5 が ART の副作用と思われる肝障害にて術後 5 ヶ月で graft failure となった。また症例 6 は術後 4 年 2 ヶ月でやはり graft failure のため死亡した。症例 2 および 5 はいずれも、術後、急性拒絶反応を起こし、追加免疫抑制(前者では OKT3 使用)しており、死亡直前の肝生検では線維化の所見があったことから、HCV の再燃も否定できない状況であった。さらに、症例 2 は、術前 HIV のコントロールが不良（HIV-RNA 33000copy/ml）な症例であった。術後合併症としては、1 例で急性拒絶反応、ステロイドリサイクル療法後の C 型肝炎再燃（総ビリルビン値 8.9 mg/dl まで上昇、IFNα2b+Ribavirin にて軽快)。症例 1 で、急性心不全（タクロリムス→シクロスポリンの変更で軽快)、3 例で持続濾過透析を必要とする腎障害、症例 3 で肺炎が起こった。再手術は症例 2 および 5 で行っており、1 例で腹腔内膿瘍ドレナージ 1 回、後出血の止血 1 回、腸管出血に対する小腸部分切除 3 回、もう 1 例では膿瘍に対する開腹ドレナージ 1 回施行している。血管合併症、胆汁漏、胆管狭窄は現在までのところ、1 例も認めていない。

サイトメガロウイルス腸炎での 5 例で術後 39 (10-70)日でインターフェロン＋リバビリン療法を開始。1 例で副作用（うつ傾向）のため 7 ヶ月で中止したが、この症例では、HCV-RNA (genotype 2a) 陰性をその後 36 ヶ月間、維持している。他の生存 3 例では治療継続しており、HCV-RNA は 1 例で陰性化、2 例で陽性継続している。ART は 4 例で術後再開し、2 例で継続中である。

切除肝は症例により程度の差はあるものの、肝小葉の中に脂肪沈着が見られ、肝細胞壊死も目立ち、ウイルス性肝硬変というよりは、むしろ非アルコール性脂肪肝炎 nonalcholic steatohepatitis (NASH) に特徴的な所見がみられた（図 1, 2)。重量は標準肝容積比で 71-142%で、硬変肝にしてはやや萎縮傾向に乏しかった。

図 1　症例 1

micronodular な偽小葉を形成し，幅の広い線維性結合組織により明瞭に輪状に境されている。(HE 200X)

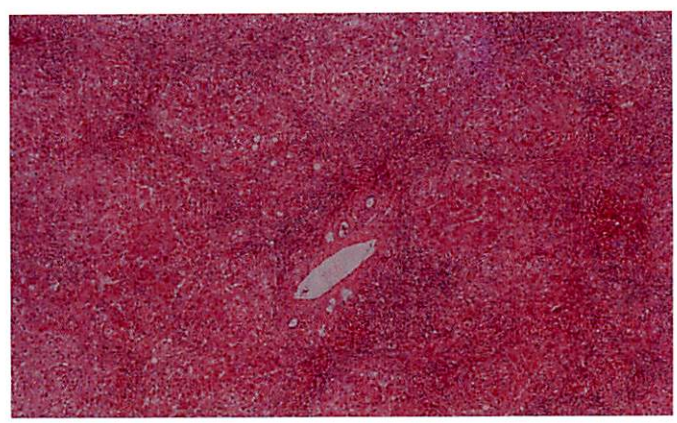


図 2　症例 1

偽小葉周囲の間質，グリソン鞘，中心静脈周囲，類洞内などにリンパ球浸潤を強く認め，線維性間質には出血が目立つ。(HE 400X)

ドナーは、術後肝不全や胆汁漏等の重篤な合併症を起こすことなく順調に経過し、術後 13 (11-15)日で退院した。

症例	移植時期	結果
1 41M	2001/4/25	10年4ヶ月生存
2 28M	2002/10/9	術後67日死亡(小腸出血)
3 30M	2002/12/6	8年8ヶ月生存
4 38M	2004/1/25	術後7年6ヶ月死亡(C型肝炎再熱)
5 31M	2004/8/11	術後156日死亡(グラフト不全)
6 32M	2004/10/10	術後4年2ヶ月死亡(C型肝炎再熱)

表 3. 6例の臨床経過

Ⅳ. 考察

HIV 陽性患者に対する肝移植は、ART による良好なウイルスコントロールが可能となり、禁忌ではないという考えが欧米では普及しつつある。国内では、脳死肝移植においては適応とされているものの実施例はない。

HIV 陽性例で、肝移植の適応疾患として最も多いのは HCV による肝硬変であり、HCV、HIV 両者のコントロールが必要となる[3]。ウイルス増殖を抑えるため、免疫抑制を弱める、特にステロイドの早期中止が一部で叫ばれているが、一方で、HCV-RNA はステロイドを早く減量した群で有意に高かったという報告もあり[4]、その意義は確立されていない。我々の結果では、死亡、及びグラフト不全に陥った2例ではいずれもステロイド不応性の拒絶反応を起こし、OKT3 による強力な免疫抑制を必要とした。術後いかに拒絶を起こさずに経過させるかが重要で、拒絶の危険を高めかねないステロイドの早期中止の意義には未だ検討の余地があると考えている。もっとも、拒絶反応と C 型肝炎再燃の鑑別は生検標本を以ってしても困難なことは多く、今回の2死亡症例で実際に強力な拒絶の治療が必要であったかという問題も検討しなければならない。また、この2症例は、再開腹手術を施行したという点でも共通している。免疫抑制過剰な状況下での過大侵襲がウイルス増殖を助長した可能性も考えられる。

緊急手術として移植を施行した2例は、いずれも総ビリルビン値 14.8、22.1 mg/dl と著明に高値で、脳症発症、肝腎症候群(血清クレアチニン値 2.57、2.19 mg/dl) も合併していた。術後持続濾過透析による補助が必要となったが、拒絶反応をはじめとした重篤な合併症を起こすことなく順調に経過し、術後 61 日、44 日で ART を開始し、71 日、78 日で軽快退院している。術前の全身状態が不良であれば、術後の状態改善も当然遷延するが、それ以上に、術後に拒絶反応をはじめとした合併症を起こさない管理が重要であることが示唆された。

Ⅴ. 結論

術後、拒絶反応を抑え、かつ、ウイルスコントロールが順調になされれば、長期生存も期待できると考えられる。

〔文 献〕

1) Sugawara Y, Ohkubo T, Makuuchi M, Kimura S, Morisawa Y, Tachikawa N, Oka S. Living-donor liver transplantation in an HIV-positive patient with hemophilia. Transplantation. 2002;74:1655-6.

2) Tsukada K, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tachikawa N, Morisawa Y, Okugawa S, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S, Yatomi Y, Makuuchi M, Kokudo N, Koike K. Living donor liver transplantations in HIV- and hepatitis C virus-coinfected hemophiliacs: experience in a single center. Transplantation. 2011;91:1261-4.

3) Sugawara Y, Tamura S, Kokudo N. Liver transplantation in HCV/HIV positive patients. World J Gastrointest Surg. 2011;3:21-8

4) Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Benlloch S, Berenguer J. Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. J Hepatol. 2006;44:717-22.

12
HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植の報告例
－脳死肝移植－

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　　江口　晋

- 世界的にも HIV/HCV 重複感染者の肝障害進行、肝移植が話題となってきている。
- おおよそ、移植後の 5 年生存率は HCV 単独感染と比べ約 10%低下する。（全患者 5 年生存率約 70%、HCV 患者約 60%、HIV/HCV 重複感染者約 50%）
- 本邦では殆どの患者が血友病に対する血液製剤による薬害であるため、救済医療としても今後肝移植の重要性が増してくると考えられる。術中、術後の移植肝が働き出すまでの凝固、出血管理が困難である。
- 生体肝移植を考慮する場合、保因者のドナーしか存在しない場合のドナー肝切除のリスク評価なども問題となる。
- マイアミ大学での脳死肝移植では 5 年生存率 61%であり、門脈血栓の有無、ＣＤ4 陽性リンパ球実数別での移植後患者生存率に差はなかった。
- 肝移植の適応としては、1. 血中 HIVRNA が陰性であること、2. 活動性の感染症がないこと、3. CD4/CD8 比 15%以上が考慮される。

2011.1 月号の Lancet 誌のコメンタリー[1]や 2011.7 月号の Liver Transplantation 誌の巻頭レビュー[2]にも当内容が大きくとり上げられ、全世界的に HIV 陽性患者に対する肝移植についての興味が高まってきている。本稿では過去の肝移植成績のレビューとマイアミ大学での成績詳細を中心に述べる。

I. HIV 陽性患者に対する肝移植成績

欧米では 1980 年代から脳死ドナーの肝移植が HIV 患者に対しても行われてきたが、ART の登場以降、この成績は向上しつつある(表 1)。1996 - 2004 年、世界で 51 例の HIV(+)患者に肝移植が施行され、うち 68%が HCV による肝障害を適応としたと報告され[3]、また UNOS registry 登録された 19 患者では肝移植後 1 年生存率は 79%で、HIV 陰性患者の 88%と有意差は無かったとされている[4]。またピッツバーグ大では 1997 年以降 HIV 患者 29 名（26 例は血友病、HCV 陽性は 89%）に肝移植を施行された[5]。ART は術前 1 例、16 例は移植時に施行され、移植時には 12 例が HIV-RNA は感度以下となっており、1 年生存率は 76%であった。

ART が登場した 1997 年以降の肝移植症例の UNOS における retrospective study（HIV 陽性 138 名、HIV 陰性 30,520 名）では HIV のみ陽性患者の予後は比較的良好であった[6]。その研究では HIV-HCV 重複感染患者の予後は HCV のみ陽性患者

に比較して不良であったと報告されている。シリーズでの報告は表２に示す[7-14]。その他もレビューや肝移植への期待、適応の評価など散発的な報告が多いのが現状である[15-29]。

最近のメタアナリシス（15コホート研究、49ケースシリーズ）では、HIV感染者の肝移植後の５年患者生存率は 63.75％とされている。移植時のHIVRNA検出感度以下が2.89倍(95%CI1.41－5.91)生存の可能性が高まり、HCV重複感染有無は生存のための有意な因子とはならなかったとされている[30]。

報告年、移植施設（報告誌）	n		生存	備考
2003　Pittsburgh	HIV	24	3年　72.8%	患者死亡のリスクファクターはHCV+、CD+ < 200μ1、
(J Inf Dis)	HIV+HCV	15	3年　56.9%	ART　開始付加
2003 Pittsburg Miami (Liver Transpl 39)	HIV+ HIV+HCV	16 11	14/16　生存	HIV viral load > 400 copies/ml, 2例が肝障害にてART中止。 13/16が移植前にHIV検出感度以下。 CD4+ < 200/μ1（6/16）、< 100/μ1（2/16）、 急性拒絶（6/16）、FKレベル上昇（6/16）。
2004 Review	全世界	51	80%　生存	68%がHCV重複感染。
(Liver Transpl 35)			20/29　生存	26%が血友病。
2004 King`s (Liver Transpl 40)	Pittsburg HIV+HCV HIVのみ	29 7 7	2/7　生存 7/7　生存	4名はHCV再発、敗血症で死亡。 HBV 再発なし
2005 Madrid (Liver Transpl 41)	HIV+HCV	4	3/4　生存	1例 17ヵ月でFCHにて死亡。
2005 Essen (Liver Transpl 42)	HIV+HCV	5	2/5　生存	CD4+ < 100/μ1（2/16） 急性拒絶（1/4）、日和見感染なし。 2生存例はARTあり。 移植適応：CD4+ > 100/μ1。
2007 Baroelona (J HIV Ther 28)	HIV+HCV	Review （n>200）	1年　50-55% （OLTなしで）	HIV検出感度以下。 SVR率　15-20%
2007 Miami	HIV+	15	3年　73.3%	感染性合併症　26.7% vs 8.7%（p＝0.006）
(Transplantation 29)	HIV-	857	3年　79.4%	適応：CD4+ > 100/μ1、HIV < 200 copies/mm3
2008 Vienna (Eur J Clin Inv 43)	HIV-HCV HIV-HCV HCVのみ	31(肝植後) 20(肝植前) 25(肝植前)	SVR 率　28% SVR 率　50% SVR 率　56%	免疫抑制剤はHCVウィスル量を増やす。 CD4+が保たれていればIFN効果的。
2008 UNOS (Transplantation 38) 2008 France	HIV+ （HIV+HCV HIV-	138 58 例 30, 520	2年70%　3年66% 2年　52%） 2年81%　3年77%	ART 登場以降の症例。HCV+では予後悪い
THEVIC study group (Hepatology 30)	HIV+HCV HIVのみ	35 44		多変量解析にて術前MELDスコアが生存に最も寄与。 HIV重複でF2以上への進展早い。 移植適応：CD4+ > 100 / μ1。HIV検出感度以下。
2009 France (J Hepatolo 71)	HIV+HCV	14	2年　93%	移植適応：HIV検出感度以下。AIDSなし。
2009 Bilbao, Spain (Transplant Proc 58)	HIV-HCV HIVのみ	12 59		FK、ART術後2wより再開。FKの過剰投与 5/14 (36%)。 FCHで1例死亡。1年でF22.F31.F4(F CH)2例患者生存、 HCV再発、FCHの頻度など変わらない。

表１．世界でのHIV感染者に対する肝移植

Ⅱ．単一施設（マイアミ大学）での肝移植成績[31]

① 患者と移植適応

マイアミ大学およびその関連施設において 1999 年より 2010 1 月までに 26 人に対して 29 回の肝移植が施行された。その詳細を表 1 に示す。HIV 感染症の原因は、血友病に対する血液製剤によるものが 2 例、輸血によるもの 1 例、iv drug 濫用 7 例、MSM (man who have sex with men)13 例、同性間性感染の男性 3 例であった。患者の移植時の年齢は中央値 45 歳（36-62 歳）、男性 23 例、女性 3 例、血液型は A 型 12 例、B 型 2 例、O 型 11 例、AB 型 1 例、人種は白人 23 例（ヒスパニック 2 例）、アフリカンアメリカン 3 例であった。レシピエントの BMI 中央値は 24(16-32)、ICU 管理中 2 例、入院中 8 例、自宅待機 17 例であった。

移植時の重症度は2002年までの5症例では医学的緊急度 Status1（劇症肝炎、移植肝不全など）が 1 例、2a（ICU 待機）が 1 例、2b(在院 ICU 外待機)が 2 例であった。2002 年以降は MELD(model for end-stage liver disease)スコアが計算されており、24 例の MELD スコア中央値 22(1-43)であった。ウイルスマーカー別では HBV 単独感染が 10 例、HCV 単独感染が 12 例、HBV/HCV 重複感染が 2 例であり、HCC の合併は 5 例に認めていた。劇症肝炎は 4 例でうち 3 例は HBV によるもので、残りの 1 例は薬剤性であった。CD4 陽性 T 細胞の実数は中央値 155(23－1,045）で、CD4 陽性 T 細胞の%は 26%（8-50%）であった。また、4 例(13.8%)に門脈血栓症を認めていた。

マイアミ大学での HIV 陽性患者における肝移植適応は、通常の肝移植患者と同様に MELD（model for end-stage liver disease）により決定されていた。加えて HIV 感染患者では HIV 検出感度以下で、活動性感染症がないことが適応条件となっていた。一方、ＣＤ４の実数は移植適応には加味されていなかった。

②肝移植成績

表 2 に肝移植脳死ドナー、手術概要を示す。手術患者に移植された脳死ドナーは年齢の中央値 46 歳（18－65 歳）で、男性 15 例、女性 14 例であった。

移植手術は conventional 法は 2 例のみで、他は piggy back 法で施行され、バイパスは 8 例で使用されていた。胆道再建法としては胆管空腸吻合が 22 例、胆管胆管吻合は 7 例であった。冷阻血時間中央値 436 分(256-1,946 分)、温阻血時間中央値 33 分(25-57 分)で、輸血量は 12U(0-45)、FFP 17U(0-97)、PC18U(0-98)であった（米国の 1U は日本の 2U に相当する)。

移植後入院期間の中央値は 12 日（1-107 日）で、移植成績としては、2010 年 1 月までで 17 例生存、12 例死亡で、3 例に再移植が施行されていた。再移植 3 例中 2 例は死亡していた。患者生存中央値は 112 日（1-1928）であった。Overall の患者生存は 3 年 69.1%、5 年 61.4%であった（図 1)。また門脈血栓の有無でも肝移植成績に有意差を認めなかった（図 1)。 CD4 陽性 T 細胞の実数別で患者生存を分類してみても、肝移植成績に有意差を認めなかった(図 2)。

死亡例 12 例の死因は敗血症 4 例、HCV 再燃 4 例（1 例は慢性拒絶合併)、再発 HCC1 例、移植後リンパ増殖性疾患 1 例、進行性多巣性白質脳症 1 例、不明 2 例であった。

免疫抑制剤はすべての症例でタクロリムスを使用した免疫抑制を行なった。各症例でトラフ値は様々であったが、前半はリトナビルと FK の相互作用による FK トラフ値の overshoot 傾向がみられた。後半は 1 週間に 1 回投与などの工夫により通常の免疫抑制レベルでコントロール良好な症例が多かった。

初回移植/再移植	26/3　計29回
移植時年齢	中央値　45歳　（36-62）
性別　（男性/女性）	23/3
HIV感染症の原因 （MSM/in drug濫用/性交感染/ 血友病に対する血液製剤/輸血）	13/7/3/2/1
血液型　（A/B/O/AB）	12/2/11/1
人種　（白人/アフリカンアメリカン/ヒスパニック）	23/3/2
BMI	中央値　24　（16-32）
レシピエント状態 （ICU管理中/入院中/自宅待機）	2/8/17
移植時重症度 2002年までの5例（Status1/2a/2b） 2002年以降24例	1/1/2 MELDスコア　中央値22（1-43）
ウイルスマーカー （HBV単独感染/HCV単独感染/HBV/ HCV共感染、HIVのみ）	10/12/2/5
HCC合併	5（19.2%）
劇症肝炎	4（3例はHBV、残りの1例は薬剤性）
CD4実数	中央値205（23-1,780）
CD4%	中央値29%（8-56%）
門脈血栓　（あり/なし）	6/23
脳死ドナー年齢	46歳（18-65）
冷阻血時間	436分（256-1,946）
温阻血時間	33分（25-57）
輸血量	12U（0-45）、FFP17U（0-97）、PC18U（0-98）（日本の2Uが米国1U）
胆道再建	胆管空腸吻合22、胆管胆道吻合7
免疫抑制剤開始	中央値　1日　（0-20）
HAART再開	中央値　1日　（0-109）
インターフェロン開始日	中央値44日　（2-220）
移植後入院期間	12日　（1-107）
	17例生存、12例死亡
死因	
敗血症	4
HCV再燃 （1例は慢性拒絶合併）	4
再発HCC	1
PTLD	1
進行性多発性白質脳症	1
不明	2

表 2. マイアミ大学での HIV 陽性肝移植患者と手術成績

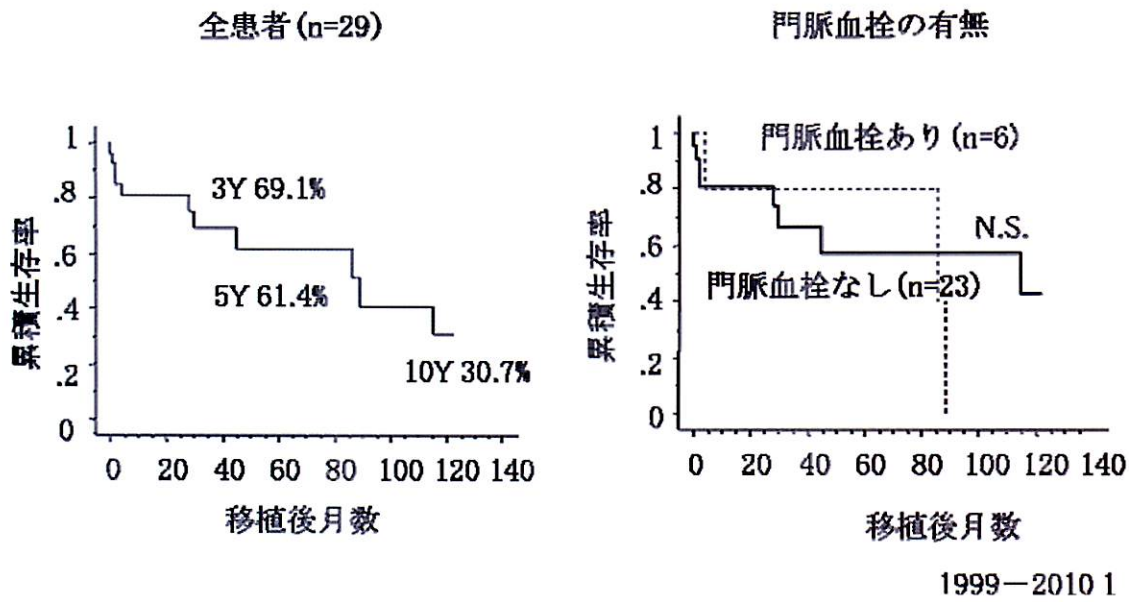


図 1. 肝移植後患者生存率 - マイアミ大学 -

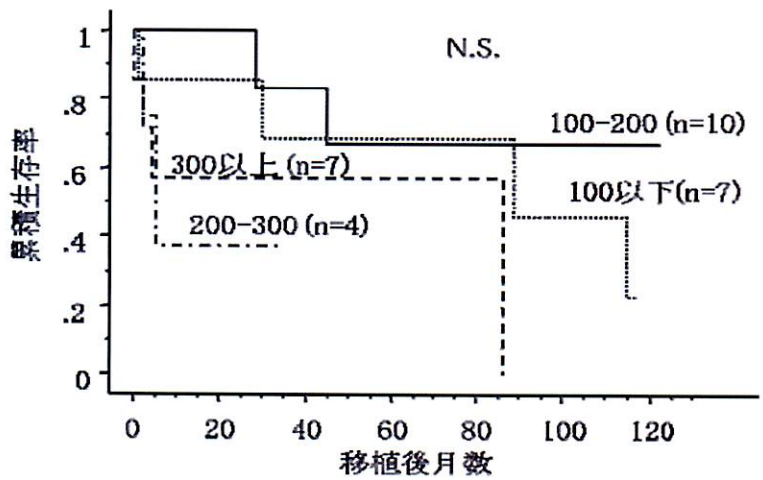


図 2. ＣＤ4 実数別　HIV 陽性患者に対する肝移植後　患者生存率

Ⅲ. 考察

移植適応に関しては、基本的には非 HIV 陽性患者と同様に肝不全（特に C 型肝硬変）の状態となり、長期予後が望めない患者が適応となる。また、肝不全には至っていないが、ART による（C 型慢性肝炎をベースとした）肝障害が高度で、ART の中断・中止が必要な場合も適応とされる[32]。ART 施行中の患者では肝予備能、HIV 感染症の状況の双方からの適応検討が必要である。また経過中に肝細胞癌を発症した場合も適応となることがある[33]。マイアミ大学での HIV 陽性患者における肝移植適応は、米国での通常の肝移植患者と同様に MELD（model for end-stage liver disease）により決定されていた。加えて HIV 感染患者では active な感染症がないことが

適応条件である。一般的には、CD4　200/μl 以上、HIV のウイルスが感知されないことが、肝移植適応条件となるが、最近ではマイアミ大学では、あまりCD4 陽性 T 細胞の数にこだわっていないのが現状である。CD4 陽性 T 細胞の実数は中央値 155（23－1,0450）で、CD4 陽性 T 細胞の%は 26%（8-50%）であった。これは肝硬変の患者では総白血球数、総リンパ球数が減少しており、それ自体が肝移植成績とは関連しないと考えたからである。厚生労働研究小池班のガイドラインでは、CD4 陽性 T 細胞実数が 250 以上を適応としている[34]が、今回のマイアミでのデータに基づき、高度肝硬変の患者では門亢症で白血球数が低下しているためCD4陽性T細胞の移植基準値を例えば 150 などに低下させても良い可能性が示唆される。もしくは、CD4/CD8 比 15%以上なども考慮する。また、脾臓摘出術を併施することを計画している際は、術後 CD4 陽性 T 細胞数の上昇も予想される。移植後の感染性合併症も特に上昇しておらず、マイアミ大学の如く通常の肝移植管理＋HIV 感染症内科また血友病患者では血液内科の合同チームにより multi-disciplinary team を形成し、肝移植の成功率の向上に寄与しうると考えられた。

〔文 献〕

1) Joshi D,O'Grady J,Dieterich D,Gazzard B,Agarwal K,Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. The Lancet. 2011;377:1198-1209.
2) Joshi D,O'Grady J,Taylor C,Heaton N,Agarwal K.Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients.Liver Transpl. 2011;17:881-890.
3) Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom K, DeVera M, Chapman H, Ragni M. Liver transplantation in patients with HIV infection. Liver Transpl. 2004;10:S39-53.
4) Roland ME, Adey D, Carlson LL, Terrault NA. .Kidney and liver transplantation in HIV-infected patients: case presentations and review. AIDS Patient Care STDS. 2003;17:501-7.
5) Ragni MV, Belle SH, Im KA, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. J Infec Dis. 2003;188:1412-20.
6) Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. Transplantation. 2008;85:359-68.
7) Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, Ragni M, Jayaweera D, Schiff ER, Shakil O, Fung JJ. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. Liver Transpl. 2003;9:239-47.
8) Norris S, Taylor C, Muiesan P, Portmann BC, Knisely AS, Bowles M, Rela M, Heaton N, O'Grady JG. Outcomes of liver transplantation in HIV-infected individuals: the impact of HCV and HBV infection. Liver Transpl. 2004;10:1271-8.
9) Moreno S, Fortún J, Quereda C, et al. Liver transplantation in HIV-infected recipients. Liver Transpl. 2005;11:76-81.

10) Radecke K, Frühauf NR, Miller M, Ross B, Köditz R, Malagó M, Broelsch CE, Gerken G, Treichel U. Outcome after orthotopic liver transplantation in five HIV-infected patients with virus hepatitis-induced cirrhosis. Liver Int. 2005;25:101-8.

11) Miro JM, Aguero F, Laguno M, Tuset M, Cervera C, Moreno A, Garcia-Valdecasas JC, Rimola A; Hospital Clinic OLT in HIV Working Group. Liver transplantation in HIV/hepatitis co-infection.J HIV Ther. 2007;12:24-35.

12) Schreibman I, Gaynor JJ, Jayaweera D, Pyrsopoulos N, Weppler D, Tzakis A, Schiff ER, Regev A. Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HIV-infected patients.Transplantation. 2007;84:697-705.

13) Reiberger T, Rasoul-Rockenschaub S, Rieger A, Ferenci P, Gangl A, Peck-Radosavljevic M. Efficacy of interferon in immunocompromised HCV patients after liver transplantation or with HIV co-infection. Eur J Clin Invest. 2008;38:421-9.

14) Duclos-Vallée JC, Féray C, Sebagh M, et al.; THEVIC Study Group. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. Hepatology. 2008;47:407-17.

15) Merchante N, Jiménez-Saenz M, Pineda JA. Management of HCV-related end-stage liver disease in HIV-coinfected patients. AIDS Rev. 2007;9:131-9.

16) Bonacini M.J Diagnosis and management of cirrhosis in coinfected patients. Acquir Immune Defic Syndr. 2007 Jul 1;45 Suppl 2:S38-46.

17) Pellicano R, Fagoonee S, Repici A, Rizzetto M. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: a dangerous dealing. Panminerva Med. 2007;49:79-82.

18) Sulkowski MS, Benhamou Y.Therapeutic issues in HIV/HCV-coinfected patients. J Viral Hepat. 2007;14:371-86.

19) Petrovic LM. HIV/HCV co-infection: histopathologic findings, natural history, fibrosis, and impact of antiretroviral treatment: a review article. Liver Int. 2007;27:598-606.

20) Adeyemi OM.. Hepatitis C in HIV-positive patients--treatment and liver disease outcomes. J Clin Gastroenterol. 2007;41:75-87.

21) Sherman M, Cohen L, Cooper MA, et al. Clinical recommendations for the use of recombinant human erythropoietin in patients with hepatitis C virus being treated with ribavirin. Can J Gastroenterol. 2006;20:479-85.

22) Sulkowski MS. Treatment algorithm for the management of hepatitis C in HIV-coinfected persons.J Hepatol. 2006;44:S49-55.

23) 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.

24) Tien PC; Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program; National Hepatitis C Program Office. Management and treatment of hepatitis C virus infection in HIV-infected adults: recommendations from the Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and National Hepatitis C Program Office. Am J Gastroenterol. 2005;100:2338-54.

25) Sulkowski MS. Hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. Curr HIV/AIDS Rep. 2004;1:128-35.
26) 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.
27) Bräu N Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients in the era of pegylated interferon and ribavirin. Semin Liver Dis. 2005;25:33-51.
28) Núñez M, Soriano V. New hopes for HIV and HCV coinfection in 2004. HIV Clin Trials. 2004;5:232-51.
29) Testillano M, Fernandez JR, Suarez MJ, et al. Survival and hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV- and hepatitis C virus-coinfected patients: experience in a single center. Transpl Proc. 2009;41:1041-3.
30) Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. AIDS. 2011;25:777–786.
31) 西田聖剛, 江口晋, 曽山明彦, 日高匡章, 高槻光寿, 高橋正浩, Andreas G. Tzakis, 兼松隆之. マイアミ大学でのHIV陽性患者に対する肝移植. 日本エイズ学会誌. 2011;13:137-144.
32) Duclos-Vallée JC, Vittecoq D, Teicher E, Teicher E, Feray C, Roque-Afonso AM, Lombès A, Jardel C, Gigou M, Dussaix E, Sebagh M, Guettier C, Azoulay D, Adam R, Ichaï P, Saliba F, Roche B, Castaing D, Bismuth H, Samuel D. Hepatitis C virus viral recurrence and liver mitochondrial damage after liver transplantation in HIV-HCV co-infected patients. Hepatology. 2005;42: 341-349.
33) Di Benedetto F, De Ruvo N, Berretta M, Masetti M, Montalti R, Di Sandro S, Ballarin R, Codeluppi M, Guaraldi G, Gerunda GE. Hepatocellular carcinoma in HIV patients treated by liver transplantation. Eur J Surg Oncol. 2008;34:422-427.
34) 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 2005年.

13
HIV患者の腎移植の報告例

長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科　腎泌尿器病態学　教授　酒井　英樹

＜研究協力者＞　長崎大学病院　血液浄化療法部　准教授　錦戸　雅春

・ART療法の導入によりHIV感染患者の生命予後が飛躍的に改善し、それに伴ってHIV関連腎症や薬剤性腎症による末期腎不全により腎代替療法を必要とする症例も増えている。
・HIV患者の腎移植症例は欧米の報告では短期的には予後良好であり移植後のART療法の継続でHIV感染のコントロールも良好となっている。腎移植の適応としては①CD4陽性T細胞数>200/μl、②3ヶ月以上HIV-RNA陰性（<50コピー）、③移植前ART療法が安定して16週施行できている、④AIDS関連合併症がない、である。
・移植に対する問題点は①ART療法に使用される薬剤と免疫抑制療法との相互作用、②高い急性拒絶反応の発生率である。これらは相互作用の少ないインテグラーゼ阻害剤の使用と導入療法を含む十分な免疫抑制療法で対応できる。
・血友病治療でHIV感染症例の慢性腎不全にABO血液型不適合生体腎移植を施行したが、拒絶反応、感染症もなく退院した。術後6カ月で死亡したがHIV感染との関連は不明である。

Ⅰ．症例

血友病治療のために投与された血液製剤によってHIVに感染し、antiretroviral therapy（ART）療法中に慢性腎不全で血液透析を導入された患者にABO血液型不適合生体腎移植を施行したので、症例を通してHIV患者の腎移植について考察する。

症例は30歳代男性、血液型O型、血友病A治療のため使用した凝固因子製剤で9歳時にHIV感染が判明、1997年よりART療法を開始したが、薬剤性腎症疑いによる末期腎不全で2008年1月に血液透析導入となり維持透析施行中であった。今回父親をドナーとする生体腎移植を希望して当院を受診した。血友病に関しては第Ⅷ因子活性<3%で、週に1回程度第Ⅷ因子製剤1000単位を注射していた。HIV-RNAは陰性、CD4陽性T細胞数572/μl、悪性腫瘍およびHIV関連合併症の既往はなかった。ART療法はサニルブジン15mg、ラミブジン50mg、ラルテグラビル800mgを内服中で、HCV抗体は陰性であったが、HBs抗原陽性、HBe抗原陽性であった。

ドナーは60歳代の父親、血液型B型。高血圧、高脂血症の治療中であったが、スクリーニング時に新たに糖尿病を指摘された。腎機能に関しては問題なかった。

レシピエントの適応には問題ないと判断し、全身の感染巣スクリーニング検査と治療を開始、HBVに対してはアデホビルを追加しHBV-DNAは陰性化した。ドナーについても食事療法による糖尿病の軽快

を待って移植のため2009年3月当院入院となった。

血液型はB型→O型のABO血液型不適合であり、移植前2週間前よりタクロリムス(TAC)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、メチルプレドニゾロン(MP)による脱感作療法を開始、移植5日前と前日にリツキシマブそれぞれ100㎎、200㎎投与、抗B型抗体4倍のため移植前日に全血血漿交換を行った。

周術期管理として下記の点に留意した。

① 血友病に関しては、輸血部、血液内科、検査部、麻酔科、ICUと連携し、麻酔導入からドレーン抜去まで第Ⅷ因子活性 60‐80%を目標に第Ⅷ因子製剤を持続静注する。

② ART療法については、あらかじめタクロリムスとの相互作用が少ないラルテグラビルへ変更されており、感染制御教育センターと連携して移植日の朝まで続行し、術後1日目の夕方から再開する。移植腎機能に応じて薬剤量を増量する。

③ HBV感染については肝臓内科・外科と連携してアデホビルを続行し、術後早期に再開するとともに、移植腎機能に応じて増量する。

④ HIV感染事故防止については院内感染対策マニュアルに従う。

2010年3月ドナーの左腎を腹腔鏡下に採取し、レシピエントの右骨盤内に移植した。腎動脈は2本で主な動脈は内腸骨動脈と端々吻合、細い動脈は外腸骨動脈に端側吻合、尿管は膀胱外アプローチで吻合した(図1)。術中出血は350ml、移植腎の血流も良好で血液透析も離脱した。3日目に原因不明のタクロリムスの血中濃度の上昇があったが軽快し、その後は特に急性拒絶反応、感染症もなく、CD4陽性細胞数も問題なく、移植腎機能も良好で移植後55日目に退院した（図2)。ただHBV感染に関しては移植後再度HBV-DNAが陽性となった。退院後は他院にて経過観察され、移植4か月目にBKウィルス感染疑いで免疫抑制剤を減量された以外は大きな問題はなかったが、移植6カ月後に自宅で突然の呼吸困難が出現して心肺停止状態となり、近医に救急搬送され加療されるも死亡した。病理解剖の結果、死因は移植腎門部の5.0×2.5cmの仮性動脈瘤の腹腔内破裂によるもので、主たる腎動脈吻合部付近の仮性動脈瘤であった(図3)。

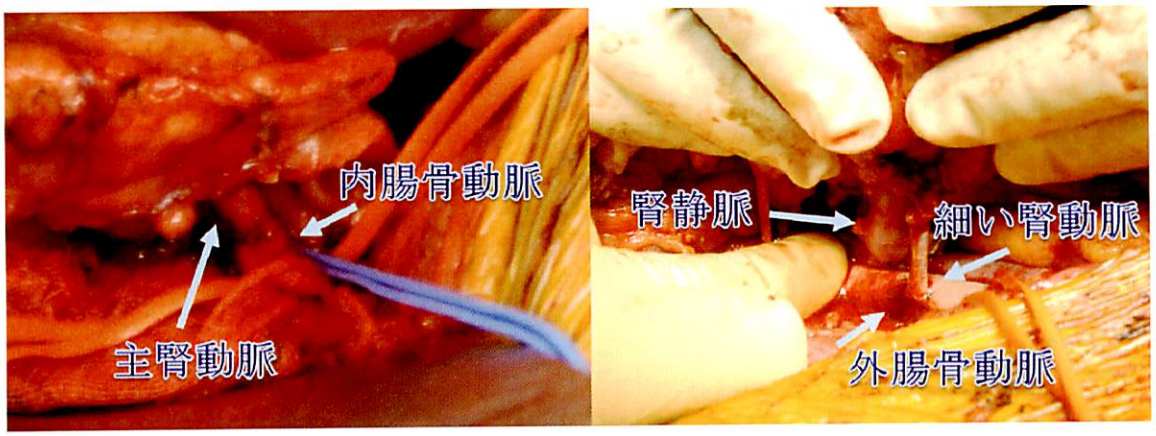


図1. 血管吻合
左 主腎動脈と内腸骨動脈
右 細い腎動脈と外腸骨動脈、腎動脈と外腸骨静脈

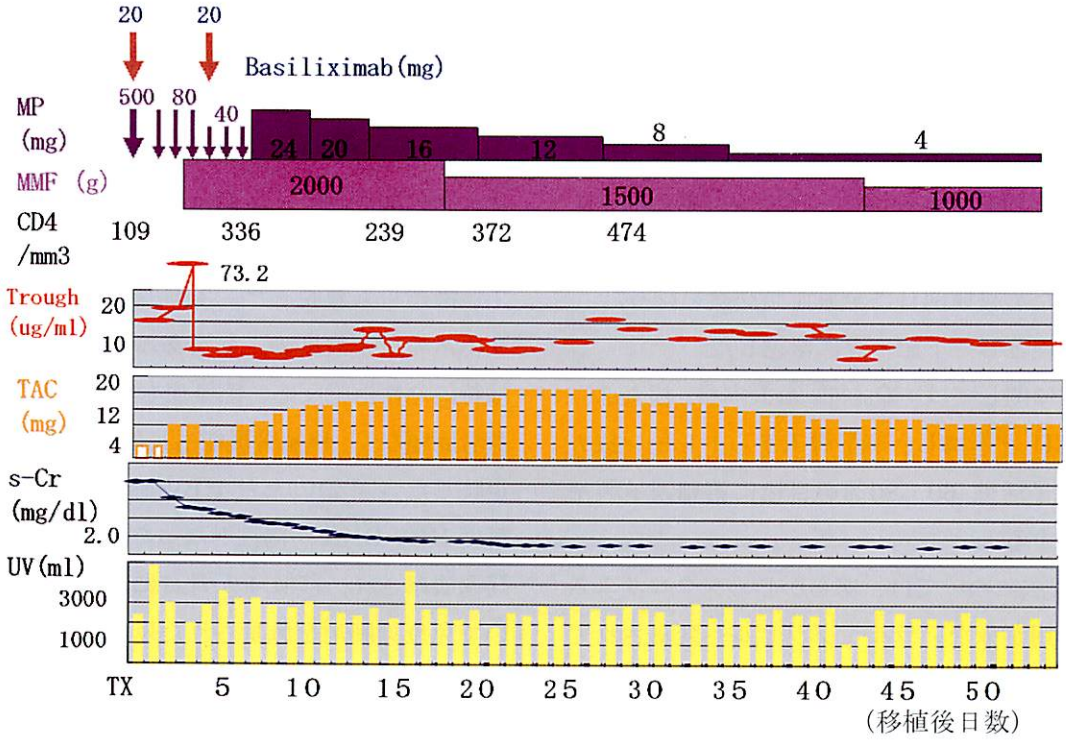


図 2.　移植後経過

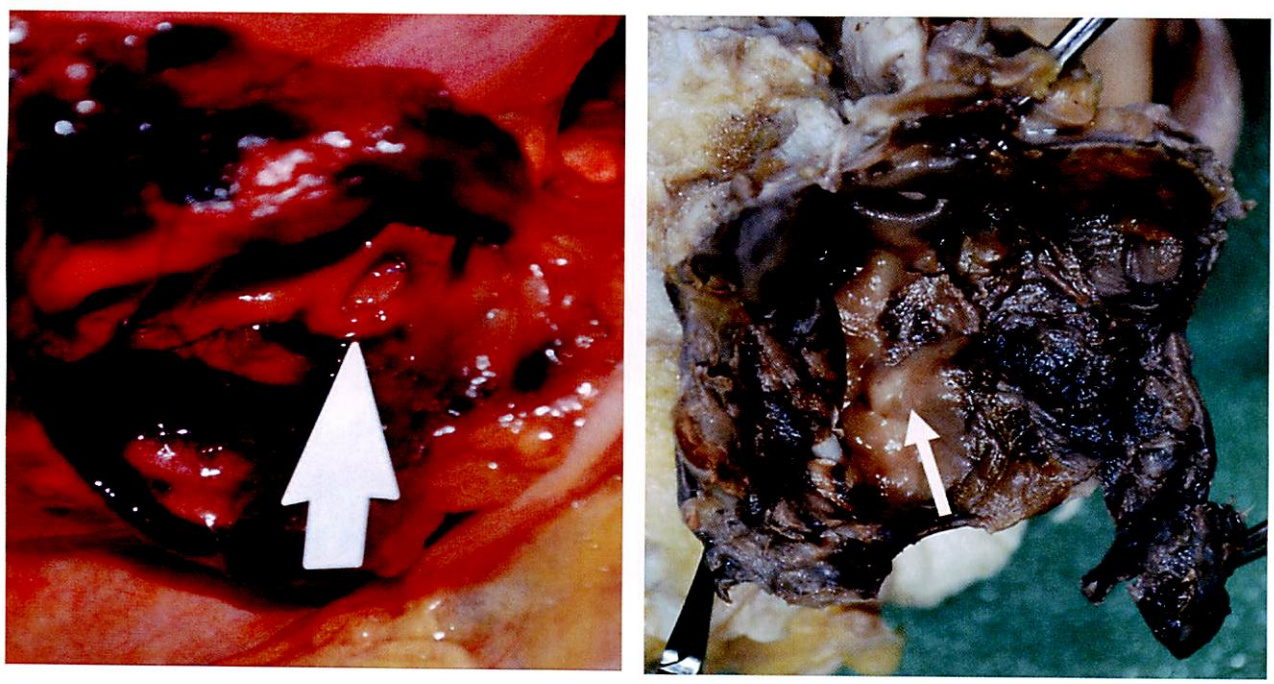


図 3.　仮性動脈瘤（上が頭側）
左　剖検時所見　矢印の円形の陥没部分が吻合部と考えられる
右　固定後所見　中央の矢印部が血管内膜
（琉球大学法医学教室　井濱容子先生、宮崎哲治先生より提供）

Ⅱ．考案

ART 療法の導入により HIV 感染患者の生命予後が飛躍的に改善し、それに伴って HIV 関連腎症や薬剤性腎症による末期腎不全により腎代替療法を必要とする症例も増えている。HIV 感染患者の腎移植については欧米の経験が報告されており[1),2),3)]、その短期的成績は良好なものが多い。腎移植の適応条件としては、①CD4 陽性 T 細胞数>200/μL、②3 ヶ月以上 HIV-RNA 陰性（<50 コピー）、③移植前 ART 療法が安定して 16 週施行できている、④AIDS 関連合併症がないことが挙げられている。

Stock ら[1)]の 150 例の前向き試験では 1 年および 3 年生存率はそれぞれ 94.6%、88.2%、1 年および 3 年生着率はそれぞれ 90.4%、73.7%と良好であり、HIV 感染症もよくコントロールされ、HIV 関連の合併症もほとんどなかった。しかしながらこれまでの報告で問題とされるのは、①ART 療法に使用される薬剤と免疫抑制療法との相互作用、②高い急性拒絶反応の発生率であった。ART 療法に使用される薬剤、特にプロテアーゼ阻害剤とカルシニューリン阻害剤(CNI)との相互作用で CNI の血中濃度が高値となり、移植腎機能の障害や投与量の減量、薬剤変更が問題となる事が多い。最近相互作用の少ないインテグラーゼ阻害剤、ラルテグラビルが使用されてきており、このような薬剤の使用と頻回な血中濃度測定によって CNI 血中濃度の上昇はコントロールできると考えられる。

急性拒絶反応については報告により 15-60%と差があるが、頻度が高い原因として感染症を恐れた弱めの免疫抑制療法、アロ抗原への過剰反応などが指摘されているが、適正な免疫抑制剤の導入療法によって解決できると考えられる。

今回の我々の症例は欧米と違い、基礎疾患として血友病があり、血液製剤で HIV 感染をきたしたこと、血友病自体は持続して加療する必要があること、罹病期間が長いこと、生体腎移植でドナーが高齢で合併症があるが、遺伝性の疾患でありドナーが限定されること、ABO 血液型不適合であることがあげられる。HIV 感染症や血友病に関しては感染症内科、血液内科、透析や血漿交換については血液浄化療法部、手術に関しては麻酔科、泌尿器科と外科、CNI 血中濃度は薬剤部などと院内各方面と綿密な連携のもと周術期管理を行い、特に出血、拒絶反応、感染症もなく、ART 療法も中断することなく退院できた。退院後も拒絶反応、重症感染症もなく、HIV 感染症も問題なかったが、移植後 6 カ月に移植腎動脈瘤破裂で死亡に至ったことは大変残念であった。これが HIV 感染症と関連があるかは不明である。移植腎仮性動脈瘤は感染症、手術手技や高血圧、高脂血症、妊娠等でおこるとされる。剖検所見では特に細菌や真菌は検出できず感染症ははっきりとしなかった。手術手技（動脈吻合）については、後壁を連続縫合、前壁を結節縫合して問題なく吻合でき、止血も十分であった。剖検の所見ではレシピエント側の内腸骨動脈をはじめ全身の動脈硬化が同年齢に比し強く、またドナーの腎動脈も高齢や合併症のためか動脈硬化が強かった。瘤形成の原因は明確ではないが脆弱化した吻合部付近が血圧の変動等で瘤が形成され、血友病の影響もあり血栓形成や器質化することなく瘤が増大して破裂したと推測される。瘤の形成時期については当院退院前、および他院受診時の移植腎超音波検査では特に問題なく、また 4 か月後に貧血進行で施行した腹部超音波所見でも特に所見はなかった。CT 等の更なる検査が本人の希望もあり施行できなかったため、結果として形成時期は不明である。これまでの報告では破裂に至るのはまれであるが、破裂前に動脈瘤を検出できれば、再吻合等で破裂を回避できる可能性はあったと思われる。

Ⅲ．結論

血友病治療に用いられた血液製剤で HIV 感染をきたし、ART 療法中に末期慢性腎不全に至った症例に ABO 血液型不適合生体腎移植を経験し、特に合併症、拒絶反応、感染症もなく 55 日目に退院した。術後 6 カ月で不幸の転帰を取ったが、HIV 感染症との関連は不明であった。厳格なレシピエント適応の判断と

術前評価、周術期の血友病、HIV 感染症および免疫抑制療法の管理に関する各部署の綿密な連携があれば、HIV 患者の腎移植は安全に施行できると思われる。

{文 献}

1) Stock PG., Barin BMS., Murphy B, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV- infected recipients. N Engl J Med. 2010;363:2004.

2) Touzot M, Pilebout E, Matignon M. et al.: Renal transplantation in HIV-infected patients:the Paris experience. Am J Transplant. 2010;10:2263.

3) Mazuecos A, Fernandez A, Andes A, et al.: HIV infection and renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2010;10:1093.

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植の診療ガイドライン

発　行　日	2012年3月
発　行　者	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重複感染患者に対する 肝移植のための組織構築」　兼松班
編集責任者	研究代表者　兼松　隆之

◎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