

原 著

マイアミ大学での HIV 陽性患者に対する肝移植

西田 聖剛¹⁾, 江口 晋²⁾, 曾山 明彦^{2,3)}, 日高 匡章²⁾, 高槻 光寿²⁾,
高橋 正浩¹⁾, Andreas G. Tzakis¹⁾, 兼松 隆之²⁾

¹⁾マイアミ大学移植外科, ²⁾長崎大学大学院移植・消化器外科, ³⁾エイズ予防財団

目的: 肝移植先進国での HIV 陽性患者に対する肝移植成績を明らかにする。

患者と方法: 1999年より2010年1月までに米国マイアミ大学で26人に対して29回の肝移植を施行した。HIV感染経路は、血液製剤2例、輸血1例、静注薬使用7例、同性間性感染の男性13例、異性間性感染3例であった。移植時年齢は以下中央値(範囲)45歳(36~62)、男性23例、女性3例、2002年以降24例のMELD(model for end-stage liver disease)スコア22(1~43)、HIV以外にHBV感染10例、HCV感染12例、HBV/HCV共感染2例であり、肝細胞癌合併5例、CD4陽性T細胞実数は155/μL(23~1,045)であった。

結果: 脳死ドナー年齢46歳(18~65)、移植手術は冷阻血時間436分(256~1,946)、温阻血時間33分(25~57)で、輸血量は12U(0~45)、FFP17U(0~97)、PC18U(0~98)であった(米国1Uは日本2Uに相当)。移植後入院期間は12日(1~107)で、overallの患者生存率は3年69.1%、5年61.4%、死亡例12例の死因は敗血症4、HCV再燃3、再発肝細胞癌1、移植後リンパ増殖性疾患1、進行性多巣性白質脳症1、不明2であった。全症例タクロリムスを使用した免疫抑制で、前半は過剰投与によるトラフ値のovershoot傾向がみられたが、後期では調節良好であった。

結論: 今回の共同研究結果を参考に、本邦での HIV 陽性患者に対する肝移植も進めることができると考えられた。

キーワード: HIV, HCV, 肝移植, 血友病, マイアミ

日本エイズ学会誌 13: 137-144, 2011

1. はじめに

1995年以降、HIV陽性患者の死亡数はHighly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART)によるHIVのコントロールの改善により減少するとともに、死因に大きな変化が見られた。米国では1997~2000年に死亡した135人のHIV陽性患者のうち、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¹⁾。その他の諸国でも同様な問題が指摘されてきている^{2~4)}。

本邦では、特に血友病など血液疾患に対する過去の汚染血液製剤使用によるHIV感染者は90%以上がHCVにも重複感染しており、今後、肝移植を念頭においたフォローが必要となってくる⁵⁾。しかし、本邦でも肝移植の報告は約10例程度であり、本邦での患者救済への情報が欠乏している⁶⁾。そこで、2009年に「血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植のための組織構築」研究班(兼松班)が立ち上がり、本邦における当該患者に対する肝移植のための情報収集を開始した。研究班の事業の一環とし

て、HIV陽性患者に対する肝移植を積極的に施行しているマイアミ大学へ海外委託事業として共同研究を開始した。その結果を今回マイアミ大学⁷⁾での最新の肝移植成績を解析、公表し、本邦での当該患者に対する肝移植の一般化に向けての考察を行うこととした。

2. 患者と方法

マイアミ大学およびその関連施設では1999年より2010年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。

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

著者連絡先: 江口 晋 (〒852-8501 長崎市坂本1-7-1 長崎大学大学院移植・消化器外科)

2011年1月5日受付; 2011年6月16日受理

表 1 マイアミ大学での HIV 陽性肝移植患者

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/iv 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)	23 (ヒスパニック 2)/3
BMI	中央値 24 (16~32)
レシビエント状態 (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 (Status 1/2a/2b)	1/1/2
2002 年以降 24 例	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

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。

移植時の重症度は 2002 年までの 5 症例では医学的緊急度 Status 1 (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 共感染が 2 例であり, HCC の合併は 5 例に認めていた。劇症肝炎は 4 例のうち 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。

3. 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 (1~1,928) 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 3 例 (1 例は慢性拒絶合併), 再発 HCC 1 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 (図 3 (1), (2))。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 (図 3 (3))。

表 2 マイアミ大学での HIV 陽性患者に対する肝移植手術 (1999~2010. 1)

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 (日本の 2U が米国 1U)	12U (0~45), FFP 17U (0~97), PC18U (0~98)
胆道再建	胆管空腸吻合 22, 胆管胆管吻合 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	4 (1 例は慢性拒絶合併)
再発 HCC	1
PTLD	1
進行性多発性白質脳症	1
不明	2

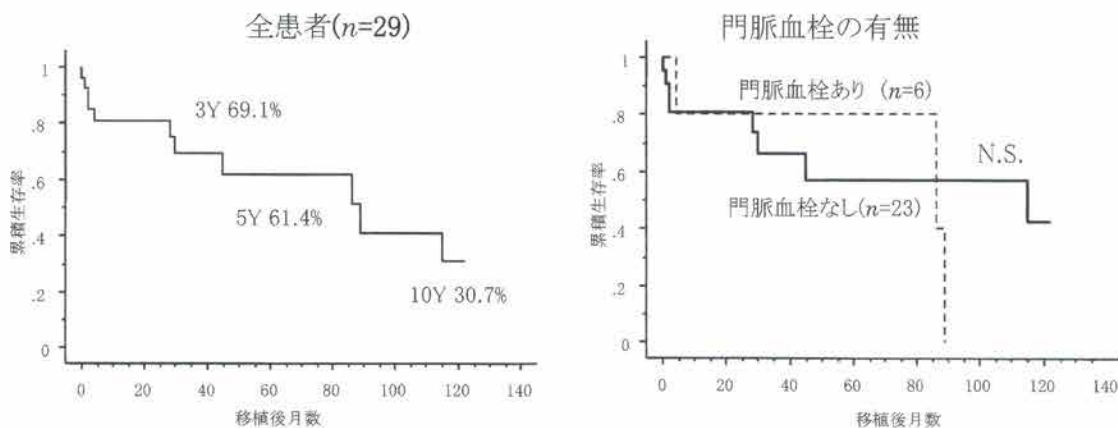


図 1 肝移植後患者生存率—マイアミ大学 (1999~2010. 1)

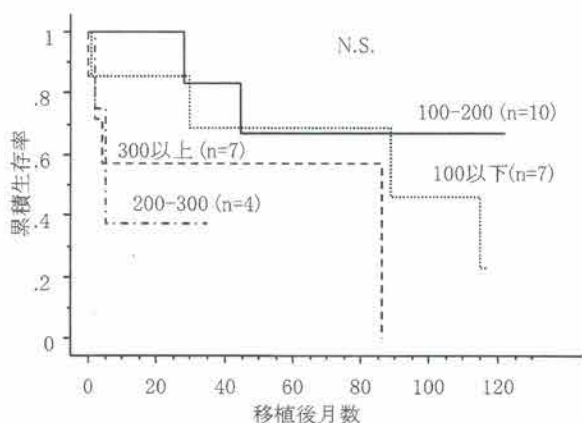


図 2 CD4 実数別 HIV 陽性患者に対する肝移植後患者生存率

4. 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 型肝炎) 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、HAART による (C 型肝炎をベースとした) 肝障害が高度で、HAART の中断・中止が必要な場合も適応とされる⁸⁾。HAART 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⁹⁾。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

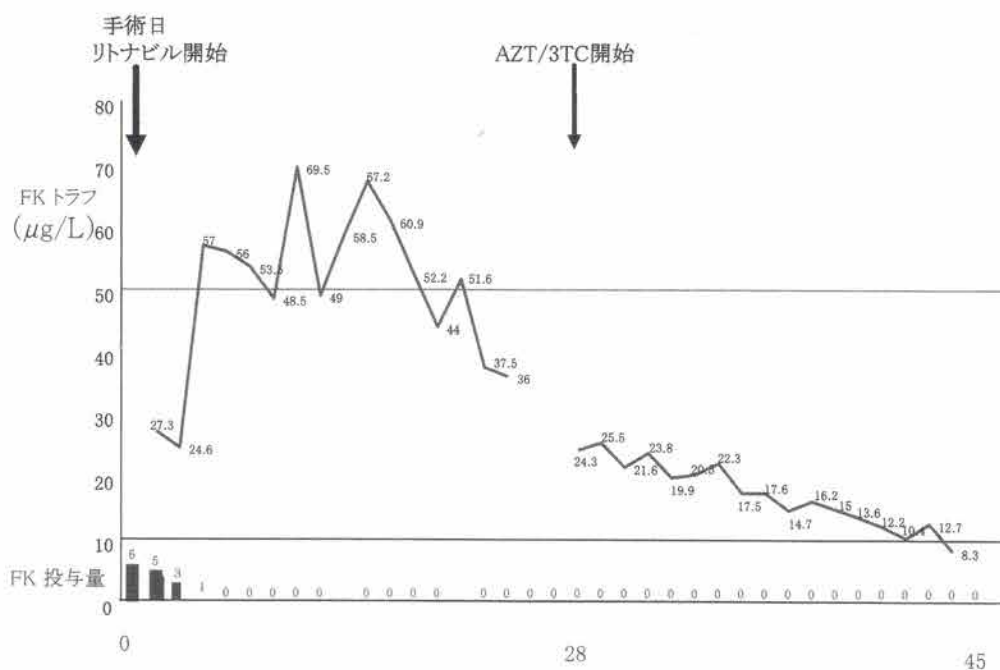


図 3 (1) 術後 FK506 血中濃度の推移

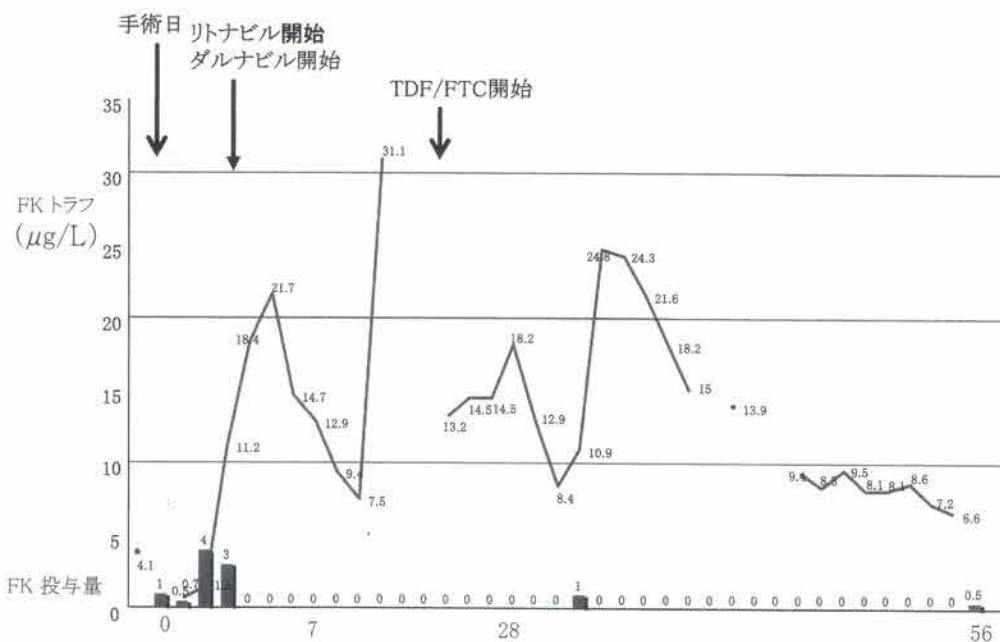


図 3 (2) 術後 FK506 血中濃度の推移

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 (23~1,045) 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¹⁰⁾ 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 CD4 陽性 T 細胞の移植基準値をた

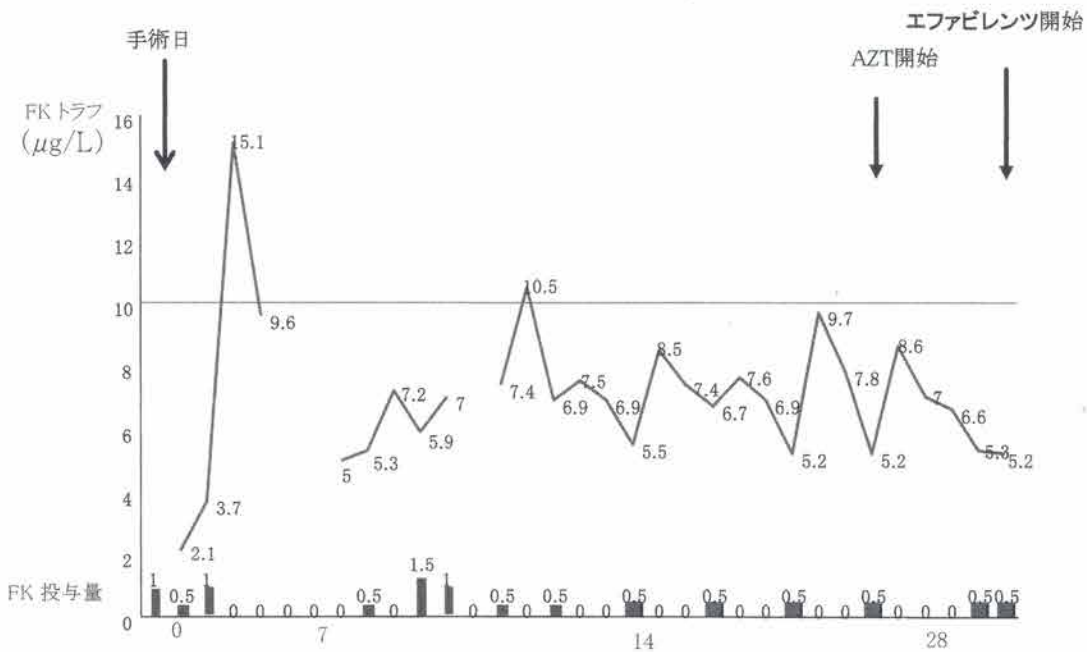


図 3 (3) 術後 FK506 血中濃度の推移

えば 150 などに低下させてもよい可能性が示唆される。また、脾臓摘出術を併施することを計画しているさいは、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、マイアミ大学のように通常の肝移植管理+HIV 感染症内科または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ようと考えられた。

HIV 陽性感染者に対する肝移植で通常の肝移植と異なる問題点は次のような事項があげられる。1. HAART との併用によるカルシニューリン阻害薬の著明な血中濃度上昇¹¹⁾、2. 適正な HAART 開始のタイミングが未確立で、早期開始での薬剤性肝障害のリスク高¹²⁾、3. HAART 開始の遅れによる日和見感染のリスク、4. HIV 陽性患者に対して移植の考慮が遅れ、結果として移植時期が遅れる、5. HCV 重複感染例では、HIV のみ陽性患者に比較して、HCV 再発後の進展が早い¹³⁾、6. インターフェロン、リパビリンなどの抗ウイルス剤の免疫系を介しての HIV ウイルス動態、HAART 薬剤との相互作用¹⁴⁾ である。

今回、移植先進国である米国で HIV 陽性患者に対する肝移植を積極的に施行しているマイアミ大学のデータを解析した。本邦でも、特に血液製剤による HIV-HCV 重複感染患者で、すでに肝硬変となっている患者約 50 例、また慢性肝炎患者の約 400 例が今後本邦でも肝移植適応となってくる可能性があり、十分な情報集約が必要となる³⁾。前出の小池班ガイドラインでは、HIV-HCV 重複感染例に対する肝移植として、東京大学 6 例、広島大学 1 例を報告し

ている¹⁰⁾。また、血友病保因者よりの生体肝移植も 2002 年に報告されており¹⁵⁾、実際は 10 例ほどの生体肝移植が施行されているようである。情報の集約化が本患者群に対する肝移植成績の向上には不可欠であり、今後の報告が待たれる。

免疫抑制剤については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、HAART の併用を行うことが可能であった。実際の個々の患者の免疫抑制剤の投与量、トラフ値と HAART 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、前半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。後半は、おそらく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。最近では raltegravir などカルシニューリン阻害薬と相互作用を持たないとされる HAART も可能となっており、肝移植例での仕様につき、今後の報告が待たれる¹⁶⁾。HAART 再開時期に関しては、術前に投与していた薬剤を可及的早期に再開するのが望ましいと考えられるが、患者の腎機能、移植肝機能を考慮しつつ、徐々に再開されているのが実情であった。

最近のフランスからの 14 例の報告では、インターフェロン、HAART、肝線維化などの詳細な報告がなされている¹⁷⁾。全例、術前血中 HIV 量は検出感度以下で、CD4+T 細胞数は 85~1,015 と幅があった。カルシニューリン阻害剤はタクロリムスを 0.5 mg/週で基本的には術後 2 週間目より開始されているが、それでも 5 例 (36%) で過剰投与と

なっていた。また HAART も術後 2 週目より再開されていた。肝移植後 12 カ月目の肝生検では FCH 1 例, F3 1 例, F2 2 例, F1 5 例であった。移植予後は 1 例を FCH により失ったのみであり, encouraging な成績であると考えられる。

本邦では血友病患者に対して過去に投与された汚染血液が原因となっていることが多いため, 術中, 術後の移植肝が機能を発揮開始するまでの凝固, 出血管理が困難であることがあげられる。マイアミ大学での検討では血友病患者は 1 例のみしか含まれておらず, 本点については参考とならなかった。また, 本邦では法改正により脳死下臓器提供が増加しているものの, 全肝移植である脳死肝移植は待機期間が長く, 部分肝移植である生体肝移植がいまだ中心的な役割を果たしている。よって, 部分肝移植であることの欠点, つまり small-for-size 症候群の出現, 初期移植肝機能遅延, 移植時の血管グラフトの不足を克服する必要がある¹⁸⁾。

また, 最近, 話題となっている HAART 実施中の患者での特発性門脈圧亢進症¹⁹⁾ に生じる門脈血栓症患者に対する肝移植成績を考察するため, 門脈血栓の有無にて移植成績を比較したが, 特に有意差を認めなかった。脳死肝移植では十分な長さの門脈を使用することができ, また血管グラフトの入手も容易であるため今回の結果が得られたのではないかと推測する。生体肝移植の場合は, グラフト血管長が短いため, ジャンプグラフトなども入手が制限されるため, 同様の成績が得られるかは, 不明である。

以上, マイアミ大学での本研究結果を, 本邦での肝移植に外挿し検討することにより, 肝移植合併症の頻度を低下させ, 成績向上を図ることができると考えられる。

謝辞

本論文は厚生労働省厚生労働科学研究 H21- エイズ - 一般 -004, および平成 21 年度エイズ予防財団海外委託事業により執筆した。稿を終えるにあたり, データ収集に尽力頂いた感染症内科 Prof. Jayaweera, Nurse Coordinator の Ms. Wepler に深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, Woolley IJ, Davis T, Davidson R, Beinker N, Gripshover BM, Salata RA, McComsey G, Weissman SB, Lederman MM. : Changing spectrum of mortality due to human immunodeficiency virus : Analysis of 260 deaths during 1995-1999. *Clin Infect Dis* 32 : 1487-1493, 2001.
- 2) Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, Antona D, Bovet M, Mechain M, Asselah T, Desenclos JC, Jouglu E : Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France : Evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 48 : 200-207, 2008.
- 3) Wojcik K, Vogel M, Voigt E, Speidel N, Kalff JC, Goldmann G, Oldenburg J, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U : Antiviral therapy for hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV-infected patients : Outcome in the Bonn cohort. *AIDS* 21 : 1363-1365, 2007.
- 4) Ballester JM, Rivero RA, Villaescusa R, Merlín JC, Arce AA, Castillo D, Lam RM, Ballester A, Almaguer M, Melians SM, Aparicio JL : Hepatitis C virus antibodies and other markers of blood-transfusion-transmitted infection in multi-transfused Cuban patients. *J Clin Virol* 34 Suppl 2 : S39-46, 2005.
- 5) 財団法人エイズ予防財団 : 血液凝固異常症全国調査厚生労働省委託事業. 平成 20 年度報告書.
- 6) Sugawara Y, Ohkubo T, Makuuchi M, Kimura S, Tachikawa N : Living-donor liver transplantation in an HIV-positive patient with hemophilia. *Transplantation* 74 : 1655-1656, 2002.
- 7) Schreiber I, Gaynor JJ, Jayaweera D, Pyrsopoulos N, Wepler D, Tzakis A, Schiff ER, Regev A : Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HIV-infected patients. *Transplantation* 84 : 697-705, 2007.
- 8) Duclos-Vallée JC, Vittecoq D, Teicher E, Teicher E, Feray C, Roque-Afonso AM, Lombès A, Jardel C, Gigou M, Dussaix E, Sebah 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. *Hepatology* 42 : 341-349, 2005.
- 9) 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* 34 : 422-427, 2008.
- 10) 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.
- 11) Brook MG, Jones K, Dale AW, Miller RF : Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients : Clinical review. *W J Gastroenterol* 15 : 3713-3724, 2009.
- 12) Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ : Influence of human immunodeficiency virus

- infection on the course of hepatitis C virus infection : A meta-analysis. *Clin Inf Dis* 33 : 562-569, 2001.
- 13) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T : Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 30 : 1054-1058, 1999.
- 14) Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, Mallolas J, Sanz J, Tural C, Bellón JM, González-García J ; GESIDA3603/5607 Study Group : Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 50 : 407-413, 2009.
- 15) Horita K, Matsunami H, Shimizu Y, Shimizu A, Kurimoto M, Suzuki K, Tsukadaira T, Arai M : Treatment of a patient with hemophilia A and hepatitis C virus-related cirrhosis by living-related liver transplantation from an obligate carrier donor. *Transplantation* 73 : 1909-1912, 2002.
- 16) Turkova A, Ball C, Gilmour-White S, Rela M, Mieli-Vergani G : A paediatric case of acute liver failure associated with efavirenz-based highly active antiretroviral therapy and effective use of raltegravir in combination antiretroviral treatment after liver transplantation. *J Antimicrob Chemother* 63 : 623-625, 2009.
- 17) Samri A, Roque-Afonso AM, Beran O, Tateo M, Teicher E, Feray C, Sebagh M, Guettier C, Dussaix E, Vittecoq D, Samuel D, Autran B, Duclos-Vallée JC : Preservation of immune function and anti-hepatitis C virus (HCV) immune response after liver transplantation in HIV-HCV coinfecting patients (ANRS-HC08 "THEVIC" trial). *J Hepatol* 51 : 1000-1009, 2009.
- 18) 江口晋, 曾山明彦, 高槻光寿, 日高匡章, 兼松隆之 : 肝移植前後の門脈血行異常. *肝胆膵* 61 : 223-234, 2010.
- 19) Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, Calmy A, Mueller NJ, Muellhaupt B, Weber R : Swiss HIV Cohort Study. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiviral therapy with Didanosine: A nested case-control study. *Clin Infect Dis* 15 : 626-635, 2009.