

## HIV と HCV 重感染における肝移植

菅原 寧彦, 幕内 雅敏, 塚田 訓久, 小池 和彦

東京大学人工臓器移植外科・感染症内科

キーワード：HIV, C型肝炎, HAART, 血友病, 肝移植

### 1. はじめに

HIV と C 型肝炎ウイルス (HCV) は共に血液を介して感染するため、重複感染をする可能性は高い<sup>1)</sup>。血友病に対する過去の血液製剤などによる感染が、HIV, HCV 重複感染の最大の感染経路である。国立国際医療センターのデータによれば、HIV 感染例の約 20% が血液製剤により感染したと考えられる血友病患者であり、その 99% が重複感染例である。欧米では HIV 感染例の 23%-33% が HCV に重複感染しているという報告<sup>2,3)</sup>がある。1995 年に登場した多剤併用抗レトロウイルス療法 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) により、日和見感染などのエイズ関連死が激減し、HIV 感染例の予後は著明に改善した<sup>4)</sup>。その一方で、HCV 感染に伴う肝不全死、肝癌死が死因の約半数を占めるようになってきている。HCV により肝機能が障害されれば HAART も中断を余儀なくされる。

HIV を重複感染していると、HCV の単独感染に比較して、肝の繊維化が加速する<sup>5)</sup>。すなわち慢性肝炎、肝硬変、肝癌の合併といった一連の進行が早まる可能性がある。肝不全状態に至った場合は、肝移植でしか救命手段が残されていない。しかし、脳死肝移植では HIV 陽性は症例の蓄積が十分でなく、免疫抑制剤の投与方法やコントロール、viremia の治療など未解決の問題が残っている。重複感染例に対する適応は、広いコンセンサスが得られておらず、現在でも、相対禁忌と考えていいであろう。

近年、脳死グラフトの不足を背景に、本邦を中心として近親者をドナーとした生体肝移植が、盛んに行われている。2000 年ころよりは、技術的な進歩に伴いその成績も安定してきた。生体グラフトは公共性が薄く、家族的な意味合いが強いため、脳死肝移植に比べて適応拡大も考慮可能である。このようなことを背景に、東京大学では世界に先駆け、血友病を背景とした重複感染症例に対し、生体肝移植を行ってきた。本稿では、重複感染症例に対する肝移植につき、自験例の紹介とともに、文献的なまとめの概略を述べる。

### 2. HAART 導入以前の脳死肝移植

HIV 感染症例に対する肝移植は、Pittsburg を中心として、80 年台より行われた<sup>6)</sup>。1981-88 年の 15 例 (肝炎ウイルス感染のデータはない) のうち、7 例は術前よりの陽性症例であり、8 例は周術期に陽性化した症例である。耐術は 7 例で平均 2.75 年生存した。その後の 12 年のフォローでは 2 例が生存しているが、ともに HAART が行われている。1985 年から 1990 年までの文献的検索<sup>7)</sup>によれば、22 例の報告がされている。10 例は肝移植時に HIV 陽性、12 例は周術期に陽性化している。22 例中、グラフト生着を見たのは 2 例のみであった。残る症例は移植後 HIV viremia の状態となり、日和見感染によって死亡した。

### 3. HAART 導入後の脳死肝移植

HAART により、HIV 陽性症例の移植がより積極的に行われてきたのは言を待たない。エイズの発症を認めず、日和見感染がないこと、HIVRNA 量が低いもしくは検出感度以下 (<50/ml) であること、CD4 が一定数 (200 もしくは 100/ml) 以上などを、適応基準として<sup>8,9)</sup>いることが多いようである。ただし CD4 数に関してはやや controversial であり、好中球との相対的な比率も考慮しうる。

Fung らの 1996-2004 年の文献的検索<sup>10)</sup>では、世界で 49 例 (米国 21 例, 欧州 27 例, 台湾 1 例) の肝移植が施行されており、うち 68% が HCV による肝障害を適応としていた。フォローアップ期間が異なるものの、報告時には 80% の症例が生存していた。UNOS の集計<sup>6)</sup>でも同様であり、19 例の肝移植が行われ、フォローアップ期間は平均 314 日、で生存率が 79% であった。これは、HIV 陰性症例の 1 年生存率 88% と有意差を認めなかった。単一施設としては Pittsburg がもっとも数が多い。1997 年以降は 29 例の経験があり、うち HCV の重複感染例が 89% であった。術前に HAART を施行していなかった症例は 28 例で、16 例は移植時に施行されていた。移植時には 12 例が HIVRNA が検出感度以下であった。9 例が経過観察中死亡しており、1 年生存率は 76% であった。死亡のうち 3 例は 30 日以内で HIV とは直接の関係のない原因で、4 例は HCV の再発、1 例は真菌感染症、残る 1 例は肝癌再発による死亡であった。

著者連絡先：菅原寧彦 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1  
東京大学人工臓器移植外科)

2005 年 1 月 25 日受付

#### 4. 自験例（生体肝移植）

第1症例目<sup>11)</sup>は、42歳の、血友病Bの患者である。1997年、saquinavir 1200mg, lamivudine 300mgにて抗HIV療法を開始し、HIVの陰性化を認めた。食道静脈瘤破裂、腹水貯留も高度と肝不全状態となった。2001年入院時、白血球2100/ $\mu$ l、ヘマトクリット21.4%、血小板 $2.2 \times 10^4/\mu$ と汎血球減少を認めた。総ビリルビン値3.6mg/dl、プロトロンビン時間2.71 (INR)でModel for end staged liver disease (MELD) score 23点と、高度の肝腎機能の低下を認めた。ウイルスはHIVRNA量50 copies/ml未満、HCV RNA量113kcopies/ml (genotype 2a)で、CD4 119 cells/ $\mu$ であった。

4月25日、兄を生体グラフトドナーとして肝移植を施行した。手術時間は18時間45分、出血量は22,158mlであった。術中は第IX因子製剤を持続的に投与し、活性値を80%以上に保持した。術後4病日に原因不明の左心不全、19病日にけいれん発作、24病日に帯状疱疹、29病日に肺炎を合併したが、いずれも集中治療により軽快した。左心不全の原因は不明であったが、まずタクロリムスによる副作用を考え<sup>12)</sup>、4病日にサイクロスポリンに変更した。心機能の低下により、呼吸不全にいたり、術後10日まで人工呼吸器管理を要した。以前よりあった腎機能不全は継続し、術後14日まで、人工透析を必要とした。術後2か月でインターフェロン+リバビリンによるHCVに対する治療を開始、HCV-RNAは陰性となった。HIVは検出感度未満が持続しているためいまだに治療は行っていない。また、第IX因子製剤は術後は一度も必要としていない。

第1例目が良好な結果であったため、以降、現在までの症例を含め、6例の症例に対して生体肝移植を施行した、概略は表に示す。耐術例に関しては、長期にわたり、HIV/HCVの定量モニターをし、必要に応じ適切な抗ウイルス治療を行うことが必要である。

#### 5. 問題点

術後管理のひとつの問題は、HAART開始・中断に際しての免疫抑制剤の血中濃度モニタリングであろう。肝移植に広く使用されるTacrolimusと各種プロテアーゼ阻害剤や逆転写酵素阻害剤との相互作用は良く知られている<sup>13)</sup>。HAART開始に伴いtacrolimusの著明な血中濃度上昇をみるため、適正なトラフ値となるよう厳密に血中濃度を監視する必要がある。

適正なHAART開始のタイミングは確立されていない。早期に開始すると薬剤性肝障害のリスクが高まり、適正なトラフ値が変動する時期であるため免疫抑制剤の血中濃度調節が困難となる。一方で、開始が遅れると日和見感染症を発症するリスクが高くなる。そもそも、免疫抑制状態をみる適切な指標としてCD4数は、周術期はあまり当てにならない可能性がある。脾摘を行った例では高目の値を示す場合があるし、併用薬による骨髄抑制の影響も無視できない。HIV感染症例では免疫抑制剤投与に伴う免疫不全状態の増強が予想され、通常の症例より日和見感染症のリスクが高い。したがって、特に重複感染例では、細胞性免疫能を直接評価する簡便な手法の開発が望まれる。

移植しても、重複感染は解決しない。HCVによるcholestatic hepatitisは予後不良であることを考慮すると<sup>10)</sup>、HIVのみならず、HCVに対しても、単独感染よりは、強力に治療していく必要があるかもしれない。免疫抑制剤は、ステロイド+カルシニューリン阻害剤と、他疾患と同様なregimenでよいと思われる。In vitroでサイクロスポリンがHIVの増殖を抑制する可能性(cyclophilin-HIV gag polyprotein interaction)を示したデータがあるが、臨床的にはその有効性は確認されていない<sup>15)</sup>。ステロイドのHIVあるいはCD4へ影響も評価が一致していない<sup>16)</sup>。

表 自験例の概略

患者	血友病	HIV (copy/ml)	CD4	HCV genotype	HCV (kcopy/ml)	移植時期	結果	
1	41M	B	< 50	120	2a	3	2001/4/25	3年8か月生存
2	28M	A	33000	194	2a+2b	1410	2002/10/9	術後67日死亡 (小腸出血)
3	30M	A	14000	618	3a+1b	740	2002/12/6	2年生存
4	38M	A	< 50	422	3a	200	2004/1/25	11か月生存
5	31M	B	2500	333	1a	747	2004/8/11	4か月死亡 (グラフト不全)
6	32M	B	< 50	308	1a+1b	41	2004/10/10	2か月生存

## 6. おわりに

HIV 陽性患者に対する脳死ドナーからの全肝移植は欧米においても、未だ、報告は散発的で不明な点も多い。脳死ドナーからのグラフトは欧米においても不足しており、HIV 陽性の肝移植に対しては、今後とも相対的禁忌の状態が続く可能性がある。移植後の長期予後がはっきりと評価が定まるまでの一時的な試みとして、生体肝移植を考慮するのが、国内はもとより、欧米でも、ひとつの選択肢となり得ると考えられる。

謝辞：本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究」、難治性疾患克服研究事業「難治性の肝疾患に関する調査研究」、肝炎等克服緊急対策事業（肝炎分野）「C 型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究」、日本学術振興会科学研究費補助金に拠った。

## 文 献

- 1) Soriano V, Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J : Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 13 : 539-546, 1999.
- 2) Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL : Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 288 : 199-206, 2002.
- 3) Staples CT Jr, Rimland D, Dudas D : Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS) : the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 29 : 150-154, 1999.
- 4) Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ Jr, Feinberg JE, Balfour HH Jr, Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA : A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 337 : 725-733, 1997.
- 5) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T : Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *The Multivirc Group : Hepatology* 30 : 1054-1058, 1999.
- 6) Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl TE : Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation* 49 : 354-358, 1990.
- 7) Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH Jr : Human immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants : report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 13 : 537-547, 1999.
- 8) Roland ME, Stock PG : Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 75 : 425-429, 2003.
- 9) Samuel D, Duclos Vallee JC, Teicher E, Vittecoq D : Liver transplantation in patients with HIV infection. *J Hepatol* 39 : 3-6, 2003.
- 10) Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom K, DeVera M, Chapman H, Ragni M : Liver transplantation in patients with HIV infection. *Liver Transpl* 10 (10 Suppl 2) : S39-S53, 2004.
- 11) 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* 74 : 1655-1656, 2002.
- 12) Sampathkumar P, Lerman A, Kim BY, Narr BJ, Poterucha JJ, Torsher LC, Plevak DJI : Post-liver transplantation myocardial dysfunction. *Liver Transpl Surg* 4 : 399-403, 1998.
- 13) 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* 8 : 841-845, 2002.
- 14) Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kokudo N, Makuuchi M : Cholestatic hepatitis due to hepatitis C virus after a living donor liver transplantation. *Hepatology* 51 : 243-244, 2004.
- 15) Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, Coombs RW, Fox L, Schock B, Yen-Lieberman B, Johnson R, Mildvan D, Parekh N : AIDS Clinical Trials Group 334 Investigators : Placebo-controlled trial of cyclosporin-A in HIV-1 disease : implications for solid organ transplantation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 29 : 356-362, 2002.
- 16) McComsey GA, Whalen CC, Mawhorter SD, Asaad R, Valdez H, Patki AH, Klaumunzner J, Gopalakrishna KV, Calabrese LH, Lederman MM : Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. *AIDS* 15 : 321-327, 2001.