

# 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の肝細胞癌 (HCC) に対する治療結果—全国調査—

研究分担者

江口 晋 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授

研究協力者

高槻 光寿 琉球大学 消化器・一般外科 教授

## 研究要旨

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者のうち、HCV による肝硬変が問題となっているが、C 型肝硬変患者には高率に肝細胞癌 (HCC) を発症することが知られている。血友病を背景としているため、HCC に対する治療が適切に行われているか不明な点も多く、全国調査を行った。全国のエイズ診療拠点病院 444 施設へ 1 次アンケートを行い、12 施設から回答、24 例の HCC 症例が報告された。全例男性で腫瘍径 21mm(中央値, 7-100mm)、単発 11 例 (46%) であった。18 例 (75%) が治療を受けており、経皮経肝動脈的 化学塞栓療法 (TACE) 11 例、ラジオ波焼灼術 6 例、脳死肝移植 1 例、不明 7 例であった。単発症例 11 例には手術が施行されておらず、4 例再発死亡されていた。今後、症例を集積し、ガイドラインに沿った治療を各拠点病院へ周知する必要があると考えられた。

## A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者 (以下重複感染患者) においては、HCV 単独感染者と比較して線維化による門脈圧亢進症が強く、経過中に急速に肝不全が進行することが知られているため、本邦では脳死肝移植登録の緊急度ランクアップが承認されている。C 型肝硬変には高率に肝細胞癌 (HCC) が発生することが知られており、脳死肝移植適応 (ミラノ基準: 単発 5cm 以内、3 個以内 3cm 以内、や、Japan Criteria: 腫瘍径 5cm 以内、腫瘍個数 5 個以内、AFP500 以内) にも関わってくる。また、C 型肝炎が、従来のインターフェロン治療からインターフェロンフリーの治療 (DAA) により高率に治癒することが達成されるため、長期的な経過の中で、HCC に対する治療が、当該患者の予後を左右する事になりつつある。今回、HCC 治療の実態について、後方視的に全国のエイズ診療拠点施設へアンケート調査を行う事とした。

## B. 研究方法

後方視的研究として、全国のエイズ診療拠点施設 444 施設へ、研究参加の可否と症例数について、1 次アンケートを行った。

139 施設より回答を得られ (回答率 31.3%)、参加可能な返答は 12 施設、HCC 症例数は 24 例であった。

これらの症例を対象とし、2 次アンケートを行った。

性別、年齢、血友病タイプ、HCV 治療の有無、診断時の腫瘍径、個数、HCC に対する治療の有無、治療内容、転帰について検討を行った。

### (倫理面の配慮)

研究の遂行にあたり、長崎大学病院の倫理委員会にて承認を受けて、全国調査を行った。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

## C. 研究結果

HCC 症例の診断時年齢は 49 歳(中央値、34-67 歳)、全例男性(24 例)、血友病は血友病 A が 15 例(62.5%)、血友病 B が 9 例(37.5%)であった。背景肝の HCV 治療は、治療有りが 9 例(37.5%)、治療無しが 15 例(62.5%)であった。

診断時、HCC 最大径は 21mm(中央値、7-100mm)であった。腫瘍個数は 2 個(中央値、1-多数)、単発は 11 例(45.8%)、各症例の MELD score、Child-Pugh grade、多発 13 例(54.2%)であった。HCC に対して治療を行ったのは 18 例(75%)であり、治療無しが 5 例(20%)、不明 1 例(5%)であった。HCC に対する治療内容は、経皮経肝動脈的化学塞栓療法(TACE) 11 例(45.8%)、ラジオ波焼灼術(RFA) 6 例(25%)、脳死肝移植 1 例(4.2%)、不明 7 例(29%)であった。

HCC 治療ガイドライン上、肝機能良好であれば肝切除などが施行可能な単発 11 症例の治療内容を肝機能別にみると、Child A 6 例中、TACE 3 例、RFA 3 例、経皮的エタノール焼灼(PEI) 1 例(重複あり)であり、全例肝切除は行われていなかった。Child B 3 例中、TACE+RFA 1 例、RFA 1 例、治療無し 1 例であった。Child C 2 例は TACE 2 例施行されていた。予後に関しては、Child A 6 例中、3 例再発死となっていた。

## D. 考察

HIV/HCV 重複感染患者における HCC の合併については文献的に HCV 単独の場合と比較して、・若年発症が多い、・瀰漫/浸潤型が多い・CD4 数で予後が規定される、等の報告があるが、国内の血液製剤による感染者のデータは不明であった。今回、全国のエイズ診療拠点病院より 24 例の症例が集積されたが、アンケートの回収率は 31%と十分とはいえず、正確な実態が明らかになったとはいえない点もある。少ない症例の解析から明らかになったことは、おそらく血友病による出血や HIV 治療との関連からか、本邦の肝臓診療ガイドラインに沿った標準治療が適切に施行されていない可能性があった。Child-A 分類で単発症例は大きさにより肝切除が第一選択となる。しかし、単発 11 例中手術を施行された症例はなく、5 例が再発し 4 例が再発死していた。Child A 症例 6 例の中でも、腫瘍径 30mm 以下 5 例に対して肝切除は施行されていなかった。血友病に対する侵襲の高い手術が敬遠されている可能性が示唆された。

この結果をもとに、今後適切な治療を可及的に施行するように提案していくとともに、血友病症例に対する、肝胆膵外科手術(高難度手術含む)につい

て全国調査を展開していく予定である。

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

## E. 結論

少数例の検討にはなるが、重複感染患者における HCC 治療の内容が現在のガイドラインに沿っていない可能性があり、それに伴い予後も悪い可能性があった。これを基に、今後の HCC 治療に関する啓蒙が必要と思われた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Hanada M, Soyama A, Hidaka M, Nagura H, Oikawa M, Tsuji A, Kasawara KT, Mathur S, Reid WD, Takatsuki M, Eguchi S, Kozu R. Effects of quadriceps muscle neuromuscular electrical stimulation in living donor liver transplant recipients: phase-II single-blinded randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2019; 33: 875-884.
- Kosaka T, Eguchi S, Hidaka M, Adachi T, Yoshino K, Kanetaka K, Takatsuki M, Ito S. IVC angioplasty using an autologous vascular graft for IVC stenosis due to metallic stent in a pediatric liver transplant. Pediatric Transplantation 23; e13475.
- Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Sasaki R, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. Risk factors and clinical course for liver steatosis or nonalcoholic steatohepatitis after living donor liver transplantation. Transplantation 2019;103: 109-112.
- Morinaga Y, Sawayama Y, Hidaka M, Mori S, Taguchi J, Takatsuki M, Eguchi S, Miyazaki Y, Yanagihara K. Diagnostic Utility of Cytomegalovirus Nucleic Acid Testing during Antigenemia-Guided Cytomegalovirus Monitoring after Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Liver Transplantation. Tohoku J Exp Med. 247; 179-187.

5. Pravisani R, Soyama A, Isola M, Sadykov N, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Baccarani U, Risaliti A, Eguchi S. Chronological changes in skeletal muscle mass following living-donor liver transplantation: An analysis of the predictive factors for long-term post-transplant low muscularity. *Clin Transplant*. 2019; 17: e13495.
  6. Pravisani R, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Kanetaka K, Eguchi S. Relationship Between Venous Drainage Patterns and Regeneration of Segments 5 and 8 in Right Lobe Grafts in Adult Living-Donor Liver Transplant Recipients. *Experimental and Clinical Transplantation*. *HepatoBiliary Surg Nutr*. 17; 768-774.
  7. Pravisani R, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hara T, Hamada T, Eguchi S. Impact of the Inferior Right Hepatic Veins on Right Liver Lobe Regeneration in Living-Donor Liver Transplant: 3-Dimensional Computed Tomography Scan Analyses in Donors and Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2019, 17; 768-774.
  8. Soyama A, Kugiyama T, Hara T, Hidaka M, Hamada T, Okada S, Adachi T, Ono S, Takatsuki M, Eguchi S. Efficacy of an artificial pancreas device for achieving tight perioperative glycemic control in living donor liver transplantation. *Artif Organs*. 2019, 43; 270-277.
  9. Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Hara T, Okada S, Ono S, Adachi T, Eguchi S. A prospective single-institute study of the impact of Daikenchuto on the early postoperative outcome after living donor liver transplantation. *Asian J Surg*. 2019, 42; 126-130.
  10. Yoshimoto T, Eguchi S, Natsuda K, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hamada T, Huang Y, Kanetaka K, Takatsuki M. Relationship between various hepatic function scores and the formation of esophageal varices in patients with HIV/HCV coinfection due to contaminated blood products for hemophilia. *Hepatol Res*. 2019, 49; 147-152.
  11. 濱田隆志, 江口 晋, 田中飛鳥, 井手健太郎, 大段秀樹. クロスマッチ陽性時における肝腎同時移植の適応に関するコンセンサスミーティング報告 移植, 2019, 54; 45-49.
2. 学会発表
1. Susumu Eguchi, Riccardo Pravisani, Mitsuhisa Takatsuki, Umberto Baccarani, Masaaki Hidaka, Koji Natsuda, Andrea Risaliti. Fibrosis-related miRNA expression profiles in end-stage liver disease candidates to liver transplantation: comparative study between Western and Eastern patients. ILTS 25th Annual International Congress. Poster session, Tronto, 2019/5/15-18.
  2. Eguchi S, Kosaka T, Hidaka M, Natsuda K, Hara T, Ono S, Adachi T, Kanetaka K, Takatsuki M. IVC ANGIOPLASTY USING AN AUTOLOGOUS VASCULAR GRAFT FOR IVC STENOSIS DUE TO METALLIC STENT IN A PEDIATRIC LIVER TRANSPLANT. 19th Congress of European Society for organ transplantation. E-poster, 2019. Copenhagen, 2019/9/15-18
  3. Yasuhiro Maruya, Florian Pecquenard, Masaaki Hidaka, Shinichiro Ono, Koji Natsuda, Tomohiko Adachi, Satomi Okada, Mitsuhisa Takatsuki, Susumu Eguchi. EFFECT OF SPLENECTOMY ON POSTOPERATIVE PLATELET COUNT AND LIVER VOLUME INCREASE AFTER LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION. 19th Congress of European Society for organ transplantation. E-poster, 2019. Copenhagen, 2019/9/15-18.
  4. M. Hidaka, M. Takatsuki, K Natsuda, T. Adachi, S. Ono, Y Maruya, S. Okada, T. Hamada, T. Miyoshi, S. Eguchi. OUTCOMES OF LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION, HEPATIC RESECTION AND LOCAL THERAPY FOR HCC OF LESS THAN THREE NODULES MEASURING LESS THAN 3CM. 19th Congress of European Society for organ transplantation. E-poster, 2019. Copenhagen, 2019/9/15-18.
  5. Eguchi S. How I do it: Difficult total hepatectomy in LDLT. The 31st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists Bangkok, 2019/10/03-05.
  6. 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 岡田怜美, 濱田隆志, 前川恭一郎, 山口 峻, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋 術前 ICU 管理を要した急性肝不全に対する生体肝移植の短期予後とリスク因子の検討 第 55 回日本腹部救急医学会総会 仙台 2019/3/7-8.
  7. 小坂太一郎, 吉田拓哉, 山根裕介, 田浦康明, 高槻光寿, 江口 晋 第 31 回日本小腸移植研究会 東京 2019/3/9
  8. 高槻光寿, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 飛永修一, 夏田孔史, 丸屋安広, 田淵 聡, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 江石清行, 江口 晋 高度脈管浸潤腫瘍における肝移植手術手技の応用: 肝静脈再建・体外肝切除・自己肝移植 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.



9. 夏田孔史, 高槻光寿, 日高匡章, 江口 晋 HIV/HCV 重複感染者の食道静脈瘤検出における APRI・FIB4 の有用性 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.
10. 丸屋安広, 日高匡章, 飛永修一, 足立智彦, 大野慎一郎, 夏田孔史, 田淵 聡, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋 脾摘および術後血小板数は肝移植術後肝再生に影響するか 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.
11. 蔵満 薫, 縄田 寛, 陳 豊史, 江口 晋, 伊藤泰平, 市丸直嗣, 上野豪久, 剣持 敬, 河地茂行, 横田裕行, 江川裕人 移植医の働き方改革を目指して 第 119 回日本外科学会定期学術集会 大阪 2019/4/18-20.
12. 宮明寿光, 江口 晋, 中尾一彦 当院での肝臓移植医療における肝臓内科医としての取り組みについて 第 55 回日本肝臓学会総会 東京 2019/5/30-31.
13. 高槻光寿, 濱田隆志, 日高匡章, 夏田孔史, 釘山統太, 田中貴之, 吉元智子, 三好敬之, 村上俊介, 大野慎一郎, 足立智彦, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 江口 晋 生体肝移植における門脈圧亢進症に伴う側副血行路処理：当科の方針 第 26 回日本門脈圧亢進症学会 下関 2019/6/12-13.
14. Susumu Eguchi. How to avoid technical complication in adult donor hepatectomy. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 高松 2019/6/13-15
15. Mitsuhsa Takatsuki, Masaaki Hidaka, Koji Natsuda, Yasuhiro Maruya, Shinichiro Ono, Tomohiko Adachi, Susumu Eguchi. A prospective single-institute study of the impact of Daikenchuto on the early postoperative outcome after living donor liver transplantation. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 高松 2019/6/13-15.
16. Yasuhiro Maruya, Shinichiro Ono, Masaaki Hidaka, Koushi Natsuda, Tomohiko Adachi, Mitsuhsa Takatsuki, Susumu Eguchi. The clinical outcome of deceased donor liver transplantation in single center experience. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 高松 2019/6/13-15.
17. Masaaki Hidaka, Koji Natsuda, Shinichiro Ono, Tomohiko Adachi, Yasuhiro Maruya, Takashi Hamada, Takayuki Miyoshi, Shuichi Tobinaga, Mitsuhsa Takatsuki, Susumu Eguchi. Outcomes of Living donor liver transplantation, Hepatic resection and Local therapy for HCC of less than three nodules measuring less than 3cm. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 高松 2019/6/13-15
18. 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 釘山統太, 岡田怜美, 濱田隆志, 三好敬之, 山口 峻, 三馬 聡, 宮明寿光, 高槻光寿, 中尾一彦, 江口 晋 ミラノ基準内 (3cm, 3 個以内) 肝細胞癌に対する肝移植の位置づけ—一局所療法の成績と全肝検索からの検討— 第 55 回日本肝臓学会 東京 2019/7/4-5.
19. 日高匡章, 夏田孔史, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 濱田隆志, 伊藤信一郎, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口 晋. ハイリスク患者 (術前 ICU 症例, 維持透析) に対する生体肝移植の成績 第 74 回日本消化器外科学会 東京 2019/7/17-19.
20. 夏田孔史, 高槻光寿, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 丸屋安広, 濱田隆志, 三好敬之, 金高賢悟, 江口 晋 生体肝移植ドナーにおける胆道合併症の予防と対応 第 74 回日本消化器外科学会 東京 2019/7/17-19.
21. 高槻光寿, 日高匡章, 夏田孔史, 釘山統太, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 三好敬之, 金高賢悟, 宮明寿光, 三馬 聡, 市川辰樹, 中尾一彦, 江口 晋 Sustainable で Attractive な肝移植医療を目指して：長崎大学の体制 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
22. 日高匡章, 夏田孔史, 釘山統太, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 濱田隆志, 三好敬之, 宮明寿光, 三馬 聡, 北村峰昭, 西野友哉, 高槻光寿, 江口 晋 肝移植長期成績の向上にむけて—定期スクリーニング (de novo 悪性腫瘍) の重要性和腎障害の影響— 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
23. 大野慎一郎, 日高匡章, 足立智彦, 田中貴之, 夏田孔史, 釘山統太, 濱田隆志, 三好敬之, 高槻光寿, 江口 晋 Extended criteria donor からの脳死肝移植 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
24. 宮明寿光, 三馬 聡, 福島真典, 原口雅史, 佐々木龍, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦 当院での肝臓移植医療における消化器内科医としての取り組みについて 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
25. 濱田隆志, 日高匡章, 釘山統太, 夏田孔史, 原貴信, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 右田一成, 三好敬之, 村上俊介, 黄 宇, Florian Pecquenard, 高槻光寿, 江口 晋 当科で施行した PBC・PSC に対する肝移植 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
26. 三馬 聡, 宮明寿光, 日高匡章, 高槻光寿, 江口 晋, 中尾一彦 肝移植後 HCV 再感染に対する当院の IFN-free DAA 治療成績と術前因子による HCV 関連肝移植後予後の解析 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
27. Florian Pecquenard, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 夏田孔史, 濱田隆志, 右田一成, 三好敬之, 村上俊介, 黄 宇, 釘山統太, 高槻光寿, 江口 晋 B5 が胆嚢管に合流する破格を有した生体肝移植ドナーの 1 例 第 37 回日

本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.

28. 釘山統太, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 夏田孔史, 濱田隆志, 右田一成, 三好敬之, 村上俊介, 黄宇, Florian Pecquenard, 高槻光寿, 江口晋 生体肝移植における人工臓臓を用いた周術期血糖管理の効果 第 37 回日本肝移植学会 京都 2019/7/25-26.
29. 夏田孔史, 濱田隆志, 日高匡章, 北村峰昭, 釘山統太, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 高槻光寿, 西野友哉, 江口晋 長崎大学の肝移植症例におけるエベロリムスの使用経験 ~導入前の腎機能評価の重要性~ 第 55 回日本移植学会 東京 2019/10/10-12.
30. 濱田隆志, 日高匡章, 釘山統太, 夏田孔史, 田中貴之, 大野慎一郎, 足立智彦, 三好敬之, 村上俊介, 金高賢悟, 江口晋 生体肝移植術後早期合併症に対し、再手術を行った症例の検討 第 81 回日本臨床外科学会 高値 2019/11/14-16
31. 曾山明彦, 釘山統太, 日高匡章, Pecquenard Florian, 夏田孔史, 濱田隆志, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 江口晋 肝移植周術期血糖管理における人工臓臓の有用性 第 81 回日本臨床外科学会 高値 2019/11/14-16
32. 夏田孔史, 曾山明彦, Riccardo Pravisani, 日高匡章, 足立智彦, 大野慎一郎, 田中貴之, 釘山統太, 濱田隆志, 三好敬之, 伊藤信一郎, 虎島泰洋, 金高賢悟, 高槻光寿, 江口晋 生体肝移植右葉グラフトにおける静脈再建とグラフト再生率の検討 第 17 回日本消化器外科学会大会 神戸 2019/11/21-24

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他  
特になし