

肝臓症例の肝移植を考える

研究分担者

三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科

研究協力者

石田 永 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科

田中 聡司 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科

石原 朗雄 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科

研究要旨

抗 HIV 治療・抗 HCV 治療の進歩、肝不全例に対する肝移植のランクアップによって、非加熱血液凝固因子製剤で HIV/HCV に重複感染した血友病等患者を取り巻く環境はある程度改善が認められる。しかし、肝細胞癌では肝移植のランクアップは適応されず、課題と考える。このことを深く掘り下げるため、当院において肝細胞癌を発症した 3 例の背景や経過を検討した。抗 HCV 治療でウイルス学的著効を得たのち肝細胞癌を発症した患者が 2 例、肝細胞癌治療後に抗 HCV 治療を行いウイルス学的著効が得られた患者が 1 例であった。3 例ともウイルス学的著効を得たのち肝予備能は低下せず、肝機能低下で肝移植候補リストへ登録することは不可能であった。

A. 研究目的

HIV 感染症に対する抗レトロウイルス療法 (Anti-Retroviral Therapy、以下 ART) が進歩し、生命予後の改善が期待できるようになった。また C 型肝炎に対する直接作用型抗ウイルス剤 (Direct-acting antiviral、以下 DAA) 治療が普及することによって、ほぼ全例で C 型肝炎ウイルス (Hepatitis C Virus、以下 HCV) 排除が期待できる時代をむかえている。しかし DAA 治療で HCV の持続的ウイルス学的著効 (sustained virological response、以下 SVR) が得られても、肝発癌をおこすことは知られている。したがって今後は、肝機能低下からの肝不全よりも、肝発癌例の対応が課題になるため、当院での経験をもとにこの課題を考察した。

B. 対象

【症例 1】40 歳代、男性、血友病 A、HIV/HCV 重複感染。肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma、以下 HCC) 初発の 13 年前に、他医で C 型肝炎に対しペグインター

フェロン・リバビリン併用療法を受け、SVR を得た。肝 S7 に 13mm 大の HCC が初発した際の血液検査データは、T-Bil 1.8 mg/mL、AST 40 U/L、ALT 24 U/L、Alb 3.0 g/dL、血小板数 21.8 万 /mm³ [ただし摘脾後]、CD4 562/mm³、HIV-RNA (-) [ART 中]、AFP 2 ng/mL、PIVKA-II 393 mAU/mL、PT 76 %、IV 型コラーゲン 7S 9.2 ng/mL [基準値：0-6] であった。肝予備能は Child-Pugh score は 6 点、grade A であったが、HCC 初発 1 年 10 ヶ月前に受けた腹腔鏡下摘脾術の術前の血小板数は 5.8 万 /mm³ で、腹腔鏡での肝表面観察所見からも完成された肝硬変であった。血液検査での評価よりも肝線維化が進行していた。

【症例 2】40 歳代、男性、血友病 A、HIV/HCV 重複感染。HCC 初発の 3 年前、C 型肝炎に対しシメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を行い、SVR を得た。HCC が初発した際の血液検査データは、T-Bil 0.7 mg/mL、AST 32 U/L、ALT 29 U/L、Alb 4.2 g/dL、血小板数 20.3 万 /mm³ [ただし摘脾後]、CD4 636/mm³、HIV-RNA (-) [ART 中]、AFP 113 ng/mL、PIVKA-II 61 mAU/mL、PT 133 %、

IV型コラーゲン 7S 4.7 ng/mL [基準値：0-6]、ヒアルロン酸 40.7 ng/mL [基準値：0-50] であった。肝予備能は Child-Pugh score 5点、grade A であったが、HCC 初発の約 8 年前に受けた腹腔鏡下摘脾術の術前の血小板数は 5.1 万 /mm³ と臨床的に完成された肝硬変で、血液検査での評価よりも肝線維化が進行していた。またフィブロスキャンで評価した肝硬度も 7.9 KPa と F2 レベルであり、フィブロスキャンの評価にも限界があると考えられた。

【症例 3】30 歳代、男性、血友病 A、HIV/HCV 重複感染。HCC が初発時の血液検査データは、T-Bil 1.6 mg/mL、AST 152 U/L、ALT 84 U/L、Alb 3.5 g/dL、血小板数 9.9 万 /mm³、CD4 410/mm³、HIV-RNA < 20 copies/mL [ART 中]、AFP 17 ng/mL、PIVKA-II 26 mAU/mL、PT 71 % で、Child-Pugh score は 5 点、grade A であった。ラジオ波焼灼術施行 1 年後、genotype 3a 型の C 型肝炎に対しソホスブビル・リバビリン併用療法を行い SVR が得られた。SVR 約 2 年後に再発し、再度ラジオ波焼灼術を施行した。臨床経過を図 1 に示す。SVR 判定時、Alb 3.6 g/dL、血小板数 6.8 万 /mm³ であったが、3 年 9 ヶ月後 Alb 4.4 g/dL、血小板数 7.0 万 /mm³ と血中 Alb 値の改善を認めた。

C. 研究結果

限られた症例での知見であるが、今回は肝移植に焦点をしばって考察する。肝移植を考える時、肝機能／肝予備能の低下を基準にするが、肝線維化進展例でも血液検査で見かけ上は肝機能が保たれた数値を呈することが明らかとなり、評価方法の再考が望まれる。フィブロスキャンでの評価も、同一患者の経時的な測定に意義はあるものの、肝移植の適応基準に用いることはむずかしいものと思われた。

さらに症例 3 のように SVR 後に血小板数の回復は軽微にとどまっても、血中 Alb 値が回復する症例を経験する。一旦、肝移植の登録ができれば、その後のランクアップも期待できるが、登録ができない場合は肝機能の数値は見かけ上も回復し、肝発癌した際に肝移植という選択肢がむずかしくなることが示された。

また症例 1 のように SVR 後 13 年たったの肝発癌もあり、綿密な肝発癌のサーベイランスが必要である。肝癌に対する治療も進歩しているものの、脈管・胆管近傍に発生した HCC の治療に難渋することも少なくない。そのような治療困難例（肝移植を除く）に対し、登録できないと肝移植という選択肢が選べず、今後の問題点である。

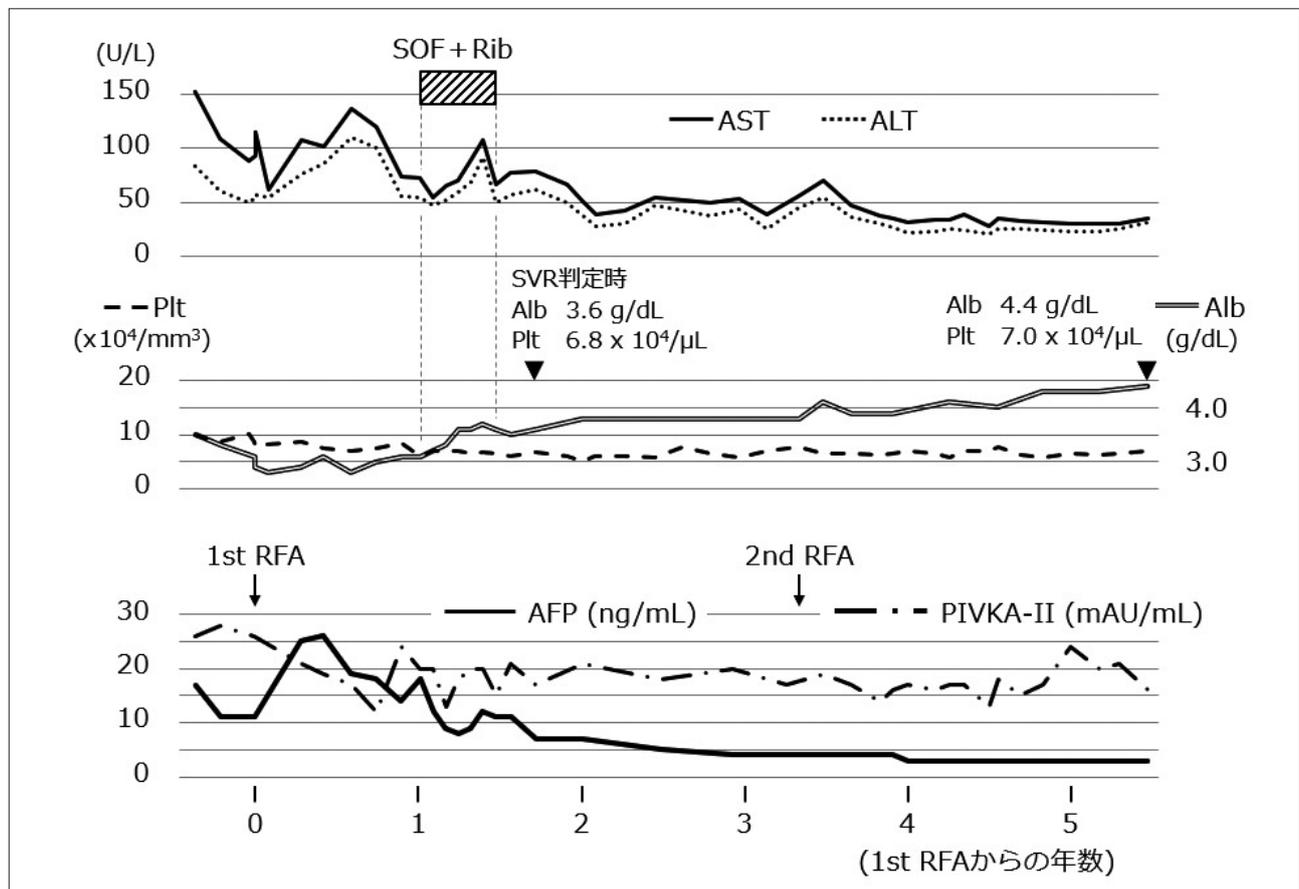


図 症例 3 の臨床経過

D. まとめ

非加熱血液凝固因子製剤で HIV/HCV に重複感染した血友病等患者の長期療養体制を考えると、C 型肝炎治療が進歩したため、肝移植まで必要な患者は少なくなったと言える。しかし、一旦 HCC を発症すると再発しやすい癌種であり、治療選択肢としての肝移植は重要である。HCV 排除によって肝機能が改善したことで、肝移植待機リストに登録できない問題点が浮上しており、今後の課題と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) 四柳 宏、塚田訓久、三田英治、遠藤知之、潟永博之、木村 哲. HIV 感染者の C 型慢性肝炎に対するソホスブビルを用いた経口抗 HCV 療法. 日本エイズ学会誌 21: 27-33, 2019

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし