

肝 臓

Kanzo

vol. 53

no. 7

— 主要目次 —

原 著	HIV-HCV重複感染患者における 肝予備能評価の重要性……………	曾山 明彦
症例報告	若年女性に発症した重症型アルコール性肝炎の 救命しえた1例……………	名和田義高
短 報	多発肺転移巣が自然退縮した肝細胞癌の2例……………	千住 猛士
速 報	PEG-IFN/Ribavirin/Telaprevir三剤併用療法に伴う 腎機能低下……………	小関 至
	本邦におけるアルコール性肝炎の重症度判定のための 新しいスコア……………	堀江 義則
	腹腔鏡下ラジオ波焼灼術における Non-Trocar Techniqueの有用性……………	土田 忍
	Telaprevir/Peginterferon-alfa2b/Ribavirin併用療法導入直後の 腎機能低下機序に関する検討……………	坂根 貞嗣
肝臓専門医試験問題とその解説 第38回 日本急性肝不全研究会		



社団法人 日本肝臓学会
The Japan Society of Hepatology

July 2012

<原 著>

HIV-HCV 重複感染患者における肝予備能評価の重要性

曾山 明彦 江口 晋* 高槻 光寿
日高 匡章 村岡いづみ 兼松 隆之

要旨:【背景】Highly active anti-retroviral therapy による HIV コントロールの改善により, HIV/HCV 重複感染者の死亡の原因として, HCV による肝疾患の割合が増加している。【目的】HIV/HCV 重複感染者に肝予備能評価を含めた検査を行い, 個々の患者の肝障害の程度を明らかにする。【方法】一般肝機能検査に加え, 肝予備能評価, 画像評価を施行。【結果】全例男性, 血友病症例 30 例が対象。Child-Pugh 分類 A が 90% であったが, 約 40% の症例で予備能が低下。腹部 CT では, 肝硬変を 11 例に認めた。【考察】今回の患者群では, 一般肝機能は正常範囲内の症例が多いものの, 約 40% の患者で肝予備能が低下し, また画像上肝硬変を呈している症例を約 30% に認めた。HIV/HCV 重複感染者では, 肝予備能も含め評価する事で, 病期に合った適切な治療の選択に繋がると考える。

索引用語: 非硬変性門脈圧亢進症 HAART 非加熱血液製剤 血友病
肝移植

はじめに

Highly active anti-retroviral therapy (HAART) の登場により, HIV のコントロールが改善し, 1995 年以降, HIV 感染例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。Weber らが報告した多施設共同研究の結果によると, HIV 感染者における AIDS 以外の死亡の原因で最も多いのは, 肝疾患であり, それらの患者群のうち, 70% 以上が HCV に感染していた¹⁾。米国では, 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²⁾。

本邦においても平成 22 年度厚生労働省の調査で, HIV/HCV 重複感染患者における死因の 1/3 は肝疾患であることが報告された³⁾。一般的に末期肝疾患への有効な治療法として, 肝移植がオプションとなるが, 本邦における HIV/HCV 重複感染者への実施例は, 平成 22 年度までに, 生体肝移植施行例が 10 例と限られている³⁾。本邦における HIV 感染者の 19.2% が HCV に重複感染しており, その原因で最も多いのは, 過去の HIV/HCV

混入血液製剤投与であり, 全症例の 85% にのぼる。血液製剤による HIV 感染者の HCV 抗体陽性率は約 97% と極めて高く⁴⁾, このように薬害による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植は, 救済医療としても, 今後その重要性が増すと考えられる⁵⁾。

我々は, 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者群に特徴的な病態を把握することにより, これらの症例に対する, より適切な肝移植適応基準を作成することを目的とし, 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業, 兼松班「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」(以下, 兼松班)の一環として, 検査プログラムを設立し実施した。

対象と方法

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), 肝予備能評価(ICG15 分停滞率, アシアロ肝シンチ), 腫瘍マーカー(AFP, PIVKA-II), HCV-RNA を測定, また腹部造影 CT, 上部消化管内視鏡を施行。その他, 肝線維化の指標として, ヒアルロン酸を測定した。

結 果

2011 年 10 月までに, 30 名に検査を施行。全例 HIV

長崎大学大学院移植・消化器外科

*Corresponding author: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp

<受付日2011年8月28日><採択日2012年5月9日>

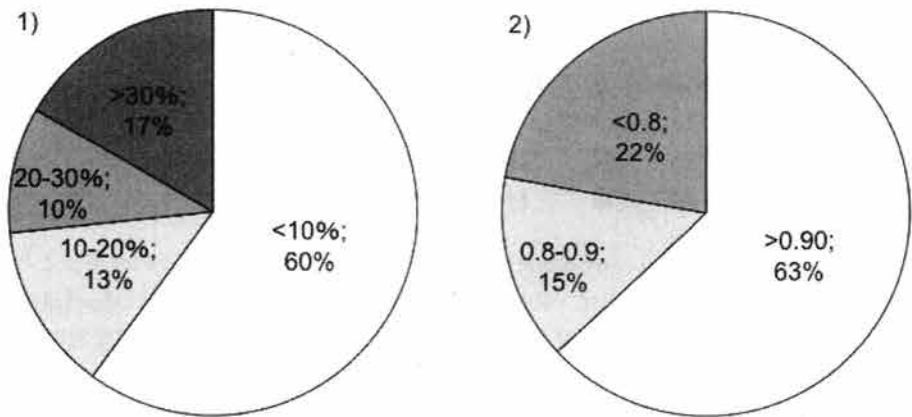


Fig. 1 Evaluation of hepatic function reserve; 1) Indocyanine green retention rate at 15 minutes, 2) The ratio of liver to heart-plus-liver radioactivity of Tc-GSA 15 minutes after injection (LHL15) in ^{99m}Tc -GSA liver scintigraphy.

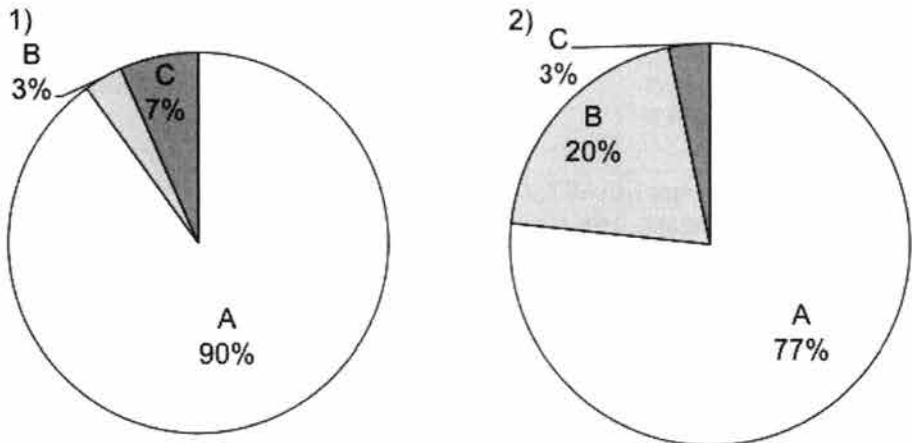


Fig. 2 1) Child-Pugh classification, 2) Liver damage classification

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)。症例総数 30 例中 27 例において、HIV-RNA は、HAART により検出感度未満に増殖が抑制されていた。HCV-RNA は、検出 14 例、非検出 16 例であり、インターフェロンによるウイルス排除効果がみられた症例を半数以上に認めた。血液検査では、血小板数 $17.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ (4.9-34.8) であり、 $10.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 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 であった。予備能評価では、ICG15 分停滯率 (以下 ICG15) 7 (2-62) %, アシアロ肝シンチ LHL₁₅ 0.907 (0.692-0.971) であった。ICG15 では、10% を超える症例が 40%, またアシアロ肝シンチ LHL₁₅ は 0.90 未満の症例が 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が相当数含まれていた (Fig. 1)。

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 A 27 例、B 1 例、C 2 例と重症度 A の症例が殆どであった (Fig. 2.1)。一方、Child-Pugh

分類の脳症の項目を除き、他の4項目とICGR15で評価される肝障害度では、ICGR15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 (Fig. 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) スコアは中央値 8、範囲 6-15 であった。

線維化の指標であるヒアルロン酸は 100 ng/ml 以上の高値の症例を 48% に認めた (Fig. 3)。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 (原則として頭尾方向に 10 cm 以上であり、脾臓

の大きさとして CT にて正常とされる、「軸位断で脾臓下端は肝下端を越えない」、「前端は中腋下線を越えない」という基準を逸脱するような症例で、放射線診断専門医により診断) を 17 例 (57%) に認めた (Fig. 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 (Fig. 5)。

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 (Fig. 6)。

検査を行った 30 名のうち、2 名が観察期間中に死亡した。1 名は腹部造影 CT にて肝細胞癌を認めた症例で、肝細胞癌の進行による死亡であった。1 名は、門脈血栓を認めた症例であり、急速に進行する肝不全にて死亡した。

考 察

検査プログラムの結果より、HIV/HCV 重複感染患者の中には、一般肝機能検査の結果からは、Child-Pugh 分類 A という症例が殆どであるが、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⁶⁾、また HCC を早期に発症する事が報告されている⁷⁾。HCV 混入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

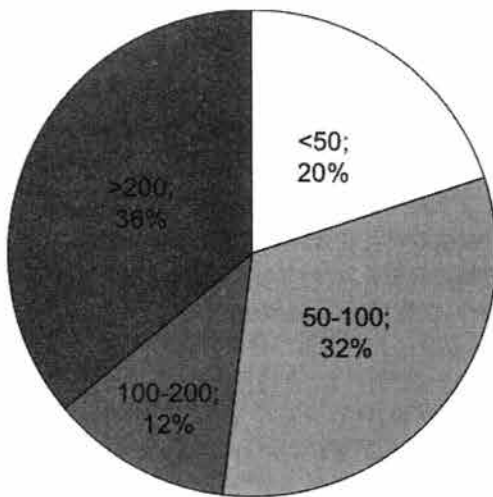


Fig. 3 Serum levels of hyarulonic acid (ng/dl)

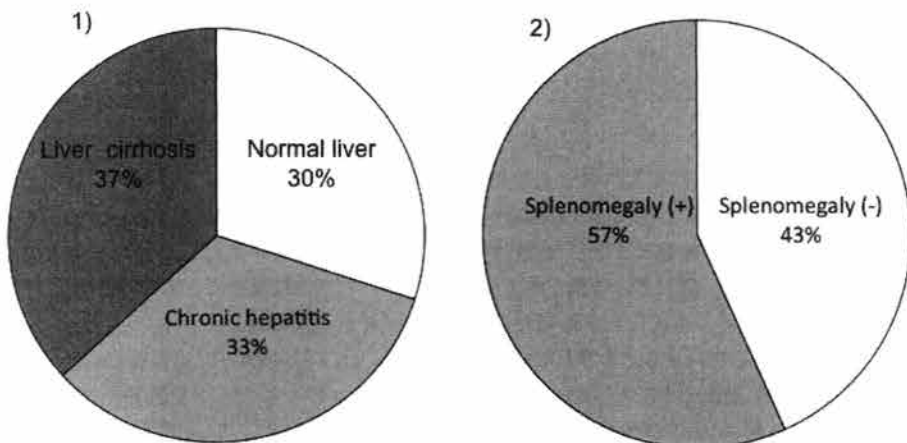


Fig. 4 Contrast enhanced abdominal CT; 1) appearance of the liver, 2) Presence of splenomegaly.

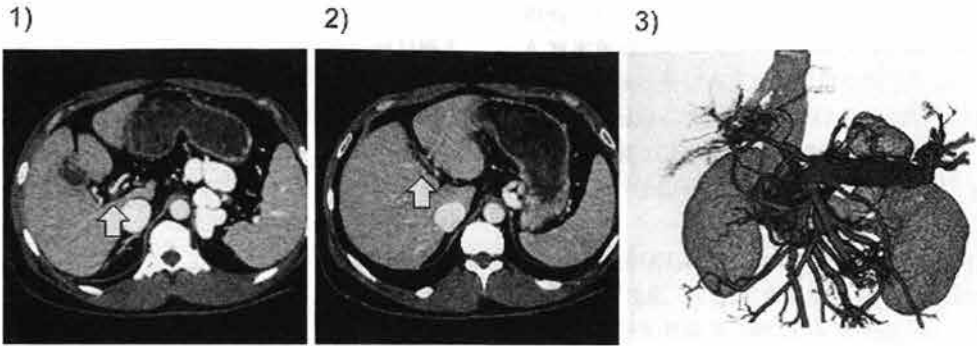


Fig. 5 A case of portal venous thrombosis. 1) 2) Right branch and umbilical portion of the portal vein were not clearly depicted due to the decreased portal flow as a result of portal venous thrombosis. 3) Reconstructed image of discontinuation of portal system at the level of portal vein.

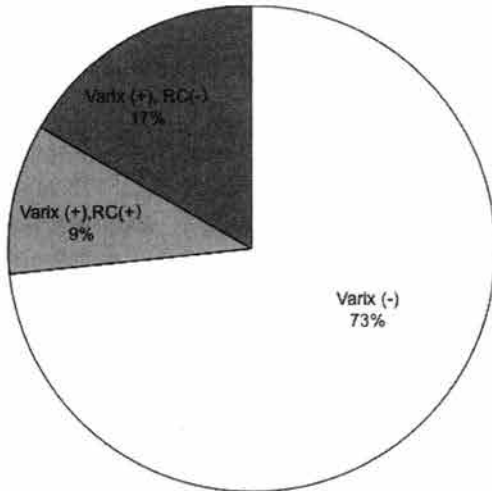


Fig. 6 Esophageal varix evaluated by gastroduodenoscopy

亡率が5.6倍とされている⁹⁾。

近年、HIV感染者における非肝硬変性門脈圧亢進症(non cirrhotic portal hypertension, 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、HAART服用歴が長いという事である。この二点において、本邦のウイルス混入血液製剤使用によるHIV感染者はNCPH発症のリスクを有していると考えられる。またHAART療法の中でも、DidanosineとNCPHが関連するとの報告がされている⁹⁾。2010年1月29日には、米国FDAからDidanosineに関し、「頻度は稀であるが重篤な副作用」としてNCPH発症の

リスクを警告する勧告が出されている。また、本邦においても国立医薬品食品衛生研究所から2010年3月4日に同様の情報を発信している。我々は、兼松班から、エイズ予防情報ネットに健康危険情報としてDidanosine服用によるNCPH発症のリスクについて報告した¹⁰⁾。

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、C型慢性肝炎による肝線維化、門脈圧亢進症に加えて、HAARTに伴うNCPHの関与の可能性が考えられる。NCPHは、非代償性の門脈圧亢進症所見や消化管出血などの臨床所見で明らかになる事が一般的であるが、現在施行中の検査プログラムに含まれる画像診断(腹部造影CT)、上部消化管内視鏡検査にて症状出現前に異常を指摘することが可能であった。

上記のような病態を考慮し、長期的な方針として、肝移植も含めた治療法の提示が望ましいと思われる。しかしながら、現在、肝移植の保険適応は、非代償期の肝硬変となっており、重複感染者の大部分がChild-Pugh分類Aであるため、実は肝予備能が低下していたり、門脈圧亢進が進行していたりする場合でも、フォローアップ中になかなか肝移植が検討されない事が多いと考えられる。

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べきだと主張している。本研究の対象患者におい

でも、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、一旦、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 らの報告のように予後不良の経過をたどる可能性がある¹¹⁾。以上のように HIV/HCV 重複感染者においては、単独感染者に比し、線維化の進行が早く、また潜在的な NCPH の存在や予備能低下の可能性があり、単独感染者よりも早い時期から、将来的な治療のオプションとしての肝移植を念頭に置いたフォローアップが必要となる可能性がある。

今後も HIV-HCV 重複感染者の肝予備能評価を含む体系的な検査プログラムを施行し、綿密にフォローアップする事で、病期に合った適切な治療の選択に繋がると考える。

本論文は厚生労働省厚生労働科学研究 H21-エイズ一般-004 により執筆した。

文 献

- 1) Weber R, Sabin CA, Friis-Møller 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—1641
- 2) 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—1493
- 3) 「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」エイズ予防財団
- 4) 「HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドライン」平成 16 年度厚生労働相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
- 5) 江口 晋, 日高匡章, 高槻光寿, 他. HIV-HCV 重複感染患者に対する肝移植. *移植* 2010; 4: 46—53
- 6) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *The Multivirc Group. Hepatology* 1999; 30: 1054—1058
- 7) 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—183
- 8) 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—1431
- 9) Vispo E, Morello J, Rodriguez-Novoa S, et al. Non-cirrhotic portal hypertension in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 12—18
- 10) エイズ予防情報ネット <http://api-net.jfap.or.jp/library/MeaRelDoc/nagasaki/index.html>
- 11) 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—789

Analysis of hepatic functional reserve in HIV/HCV co-infected patients

Akihiko Soyama, Susumu Eguchi*, Mitsuhsa Takatsuki,
Masaaki Hidaka, Izumi Muraoka, Takashi Kanematsu

Background: As survival of HIV-infected persons has improved due to widespread use of highly active antiretroviral therapy, mortality due to HCV-related liver disease has increased in HIV/HCV co-infected patients. **Aim:** To establish the appropriate therapeutic strategy for HIV/HCV co-infected patients, evaluation of liver function including hepatic functional reserve was conducted. **Patients and Methods:** In addition to liver function tests by blood examinations, hepatic functional reserve of the patients was evaluated by indocyanine green retention rate and liver asialo scintigraphy. **Results:** In spite of relatively maintained general liver function tests, approximately 40% of the patients with HIV/HCV co-infected patients had impaired hepatic functional reserve. **Conclusion:** This fact must be taken into account to establish therapeutic strategy with considering the appropriate timing of liver transplantation in HIV/HCV co-infected patients.

Key words: non-cirrhotic portal hypertension highly active antiretroviral therapy
contaminated blood products hemophilia liver transplantation

Kanzo 2012; 53: 403—408

Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

*Corresponding author: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp