

症例 22

29歳 男性

診断：血友病 A HIV 感染症 C 型肝炎

現病歴：1995 年新潟大学より紹介され、東京大学医学研究所にて精査し、HIV/HCV 感染発覚
(血友病による血液製剤の使用により感染)

2000 年 ACC にて、PEG-IFN+RBV 治療開始。治療後に陰性化するも再度陽性

服薬歴 (抗 HIV 薬)：

2006 年～ CD4 投薬 (200 前半にまで低下)、HAART 導入
エブドコム+FPV+RTV 1 日 1 回服用するも発疹が出だし RTV を中止する
レクシバチ T・ザイアジェン 2T・ラミブジン 2T 1 日 2 回内服へ変更
～2008 年 レクシバチ T・ザイアジェン 2T・ラミブジン 2T 1 日 1 回内服へ変更
現在 レクシバチ T・ツルバタ 1T 1 日 1 回内服へ変更

解説

心電図 (2011/1/12)

脈拍 60 回/分。ほぼ正常。

一般検血検査 (2011/1/12)

血液型は A 型、Rh(+)です。血球検査では白血球 (体のなかのパトロール) は 4,100 と正常です。ヘモグロビン (貧血の程度) は 15.5 と正常範囲内。血小板 (一次止血機構) は 22.5 万と正常範囲内です。リンパ球のパーセントは CD4 25.8%、CD8 53.4%と正常。CD4/CD8 の比は 0.5 と低値です。CD4 実数は 433 と正常でした。抗核抗体 (自己抗体) は 4.0 と若干上昇。

凝固系 (2010/1/12)

プロトロンビン時間は 86%と正常範囲内。APTT は 46.9 秒と延長しています。アンチトロンビン III は 95%と正常範囲内。プロテイン C も 85 と正常です。第 8 因子活性は 10.5 と若干低下。第 9 因子活性は 77.9 と低下しています。

電解質

Na 139、カリウム 3.9、Cl 107 と正常範囲内です。

肝機能検査

AST/ALT (肝炎の活動性を示す) は 37/64 IU/L と若干上昇しています。γGTP (胆管障害を示す) も 25 と正常、LAP は 61 と正常範囲内です。総ビリルビン (黄疸の程度) は 0.6mg/dl と正常です。アルブミン (肝臓が作るたんぱく質) は 4.7 g/dl と正常です。アンモニア値は 36 以下と正常です。総コレステロールは 189、中性脂肪も 80 と正常です。尿酸値は 4.9 と正常です。ICG 負荷検査 15 分値 (肝予備能) は 4%と正常範囲内です。肝硬変の指標となるヒアルロン酸値は 35 と正常、他の指標の IV 型コラーゲン値も 3.7 と正常です。

腎機能検査

血清 尿素窒素値 8 と正常です。血清クレアチニン値は 0.68 と正常です。

糖尿病検査

Hb-A1c(採血前 1 ヶ月間の血糖の調整を示す)は 4.8 と正常範囲です。空腹時血糖は 90 と正常範囲です。

感染症検査 B 型肝炎は陰性です。C 型肝炎の抗体は陽性です。しかし、HCV-RNA は血中に検出されません。HIV-1,2 抗体は陽性です。しかし、HIV-1 RNA 定量では検出されておられません。T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)は陰性です。サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、水痘ウイルスには既感染 (かかった後) です。

腫瘍マーカー 肝細胞癌のマーカーAFP（アルファ フェト蛋白、正常値 10 以下）は 2.6 と正常範囲内。もう一つのマーカーPIVKA-II も 23 と正常範囲内。胃癌、大腸癌のマーカーCEA は 1.1 と正常です。

甲状腺機能検査 FT3 2.94、FT4 は 1.08 と正常です。TSH も 1.75 と正常です。

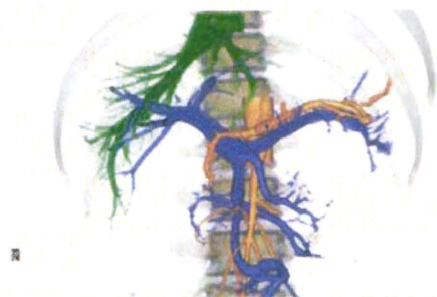
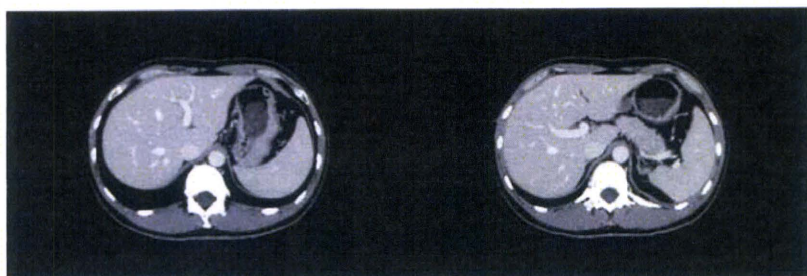
アシアロ肝シンチ（2011/1/13） LHL15 は 0.939 で、肝予備能は正常です。

検尿検査(2011/1/14) 尿糖、尿潜血、尿蛋白陰性です。

胸部・腹部レントゲン検査(2011/1/13) 胸部、腹部レントゲンは特に異常ありません。

骨密度測定（2011/1/14） 正常範囲内です。

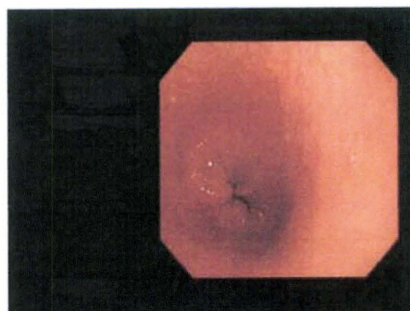
CT 検査(2011/1/12)



A

画像上肝の辺縁が鈍です。慢性肝炎の所見と考えます。脾臓が少しはれています。腹水もありません。肝がんを疑う所見ではありません。肝S8に数ミリの病変を認めますが、造影パターンより血管腫（良性）と考えられます。腎臓、脾臓、膵臓に異常所見なし。門脈も開存しています。右肝動脈が上腸間膜動脈より分岐しています。

上部消化管内視鏡検査(2011/1/14)



食道、十二指腸に腫瘍、潰瘍、静脈瘤はありません。異常なしです。

まとめ

1. 肝障害の程度 肝機能は若干異常が見られますが、フォローアップで宜しいかと思えます。C型肝炎ウイルスに対する抗体は陽性ですが、HCV ウイルス RNA は血中では確認できません。また、肝がんなどを疑わせる所見はありません。若干の肝機能異常は HAART による薬剤性のものかも知れません。画像上、肝臓は正常のようで、腹水もありません。肝に小さな血管腫(S8 数ミリ)があるようです。フォローで構いません。肝予備能機能は正常で、肝機能を示す Child-Pugh 分類ではAの5点で、今のところ肝移植適応はありません。
2. その他の検査 CD4 リンパ球の実数 433 と正常範囲内です。HIV-1 RNA 定量は検出感度以下です。リンパ球のパーセントも CD4 48%、CD4/CD8 の比は 0.5 です。抗核抗体が弱陽性ですが、経過観察で宜しいかと思えます。

症例 23

47歳 男性

診断：血友病 A HIV感染症 C型肝硬変 食道静脈瘤 胃静脈瘤 門脈圧亢進症

現病歴：AIDS発症 1995年カリニ肺炎、サイトメガロ肺炎 肝硬変初期

服薬：(抗 HIV薬) ペンタミジン、ツルバタ、ガンシクロビル

解説

心電図 (2011/1/26)

脈拍 64回/分。正常。

一般検血検査 (2011/1/28)

血液型は A 型、Rh(+)です。血球検査では白血球 (体のなかのパトロール) は 3,400 と正常です。ヘモグロビン (貧血の程度) は 16.2 と正常範囲内。血小板 (一次止血機構) は 8.6 万と低下しています。リンパ球のパーセントは CD4 32.5%、CD8 41.1%と正常。CD4/CD8 の比は 0.8 と正常範囲です。CD4 実数は 302 と正常でした。抗核抗体 (自己抗体) は <20 と正常です。

凝固系 (2010/1/26)

プロトロンビン時間は 71%と若干低下。APTT は 60.9 秒と延長しています。アンチトロンビン III は 67%と若干低下。プロテイン C も 55 と若干低下。第 8 因子活性は 10.1 と若干低下。第 9 因子活性は 44.3 と低下しています。

電解質

Na 138、カリウム 4.0、Cl 107 と正常範囲内です。

肝機能検査

AST/ALT (肝炎の活動性を示す) は 73/69 IU/L と上昇しています。γGTP (胆管障害を示す) も 140、LAP も 75 と上昇しています。総ビリルビン (黄疸の程度) は 1.0mg/dl と正常です。アルブミン (肝臓が作るたんぱく質) は 4.0 g/dl と正常です。アンモニア値は 39 と正常です。総コレステロールは 105 と低下、中性脂肪は 133 と正常です。尿酸値は 5.2 と正常です。ICG 負荷検査 15 分値 (肝予備能) は 27%と異常です。肝硬変の指標となるヒアルロン酸値は 269 と上昇 (異常)。他の指標の IV 型コラーゲン値は 6.2 と若干上昇。

腎機能検査

血清 尿素窒素値 12 と正常です。血清クレアチニン値は 0.79 と正常です。

糖尿病検査

Hb-A1c(採血前 1 ヶ月間の血糖の調整を示す)は 7.6 と上昇しています。空腹時血糖は 151 と上昇。

感染症検査

B 型肝炎は陰性です。C 型肝炎の抗体は陽性です。HCV-RNA も 6.4 と血中に検出されています。HIV-1,2 抗体は陽性です。しかし、HIV-1 RNA 定量では検出されておられません。T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)は陰性。サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、水痘ウイルスには既感染 (かかった後) です。

腫瘍マーカー

肝細胞癌のマーカー AFP (アルファ フェト蛋白、正常値 10 以下) は 12.4 と若干上昇。もう一つのマーカー PIVKA-II は 28 と正常範囲内。胃癌、大腸癌のマーカー CEA は 3.5 と正常です。

甲状腺機能検査

FT3 3.48、FT4 は 1.17 と正常です。TSH は 8.89 と異常高値です。

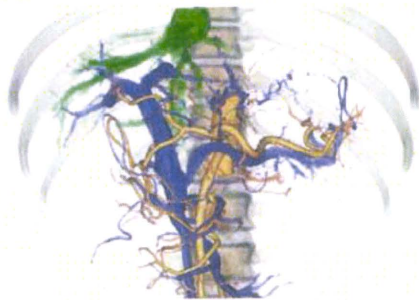
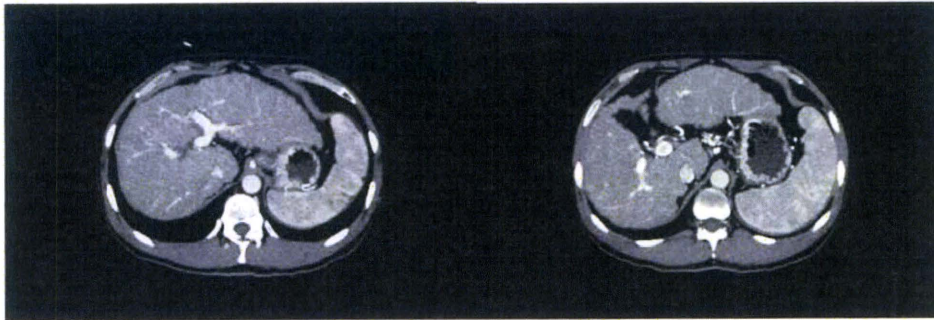
アシアロ肝シンチ (2011/1/27) LHL15 は 0.854 で、肝予備能は正常です。

検尿検査(2011/1/26) 尿糖、尿潜血、尿蛋白陰性です。尿中に白血球あり。

胸部・腹部レントゲン検査(2011/1/27) 胸部、腹部レントゲンは特に異常ありません。

骨密度測定 (2011/1/27) 正常範囲内です。

CT 検査(2011/1/27)



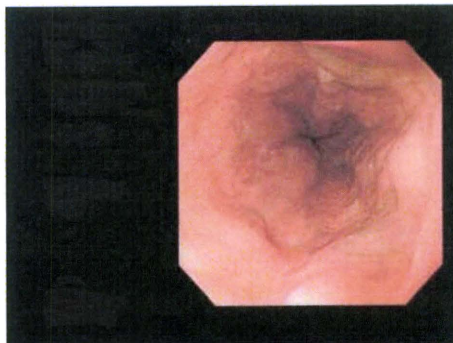
画像上肝の辺縁が鈍で、表面凹凸あり。
肝硬変の所見と考えます。脾臓がはれています。

腹水はありません。肝がんを疑う所見はありません。門脈は開存しています。

肝動脈が腹腔動脈より分岐し、通常のパターンです。胆嚢摘出後。

腎臓、脾臓、膵臓に異常所見なし。

上部消化管内視鏡検査(2011/1/28)



食道静脈瘤があります。RC(red color)サイン陽性ですので、専門医へ至急ご連絡ください。胃静脈瘤もありますが、こちらは経過観察と考えます。十二指腸に腫瘍、潰瘍はありません。

まとめ

1. 肝障害の程度 肝機能は異常が見られます。C型肝炎ウイルスに対する抗体は陽性で、HCV ウイルス RNA も血中で検出されています。画像上、肝臓は肝硬変のようで、脾臓も腫大しています。肝がんなどを疑わせる所見はありません。アシアロ肝シンチ、ICG 検査で異常がでていますので、肝予備能は低下しています。食道静脈瘤は RC 陽性であり、専門医での処置が必要です。みかけの肝機能は軽度異常のみですが (Child-Pugh 分類ではAの6点)、肝予備能、門脈圧亢進症があり、肝移植適応となる可能性があります。
2. その他の検査 CD4 リンパ球の実数 302 と正常範囲内です。HIV-1 RNA 定量は検出感度以下です。糖尿病と考えられます。専門医への受診を勧めます。

症例 24

56歳 男性

診断：血友病 A HIV感染症 C型肝硬変 食道静脈瘤 胃静脈瘤 門脈圧亢進症

現病歴：1984年告知を受ける 1996年股関節置換手術予定で入院（CD4の数値が低く中止）

1999年インターフェロン治療のため入院 2005年股関節置換手術予定で入院

服薬歴（抗HIV薬）：

1996年 AZT・DDI 服用 2009年 ツルバダ・アイセントレス服用

解説

心電図（2011/2/2）

脈拍 63回/分。正常。

一般検血検査（2011/2/2）

血液型はB型、Rh(+)です。血球検査では白血球（体のなかのパトロール）は3,600と正常です。ヘモグロビン（貧血の程度）は14.7と正常範囲内。血小板（一次止血機構）が11.1万と低下しています。おそらく肝硬変に伴う脾機能亢進症によるものと考えられます。リンパ球のパーセントはCD4 29.3%、CD8 44.0%と正常。CD4/CD8の比は0.7と低値です。CD4実数は219と正常でした。抗核抗体（自己抗体）は20以下と正常です。

凝固系（2010/2/2）

プロトロンビン時間（肝の合能を示す）は63%と若干低下。APTTは65.3秒と延長しています。（おそらく血友病による）アンチトロンビンIIIは79%と正常範囲内。プロテインCも66と若干低下しています。第8因子活性は5.9%、第9因子活性も54.1%と低下しています。

電解質

Na 141、カリウム 3.8、Cl 108 と正常範囲内です。

肝機能検査

AST/ALT（肝炎の活動性を示す）は32/22 IU/Lと正常です。γGTP（胆管障害を示す）も26と正常、LAPは46と正常範囲内です。総ビリルビン（黄疸の程度）は1.0 mg/dlと正常です。アルブミン（肝臓が作るたんぱく質）は4.3 g/dlと正常です。アンモニア値は46以下と正常です。総コレステロールは137と正常です。中性脂肪は36と低下。尿酸値は6.5と正常です。ICG負荷検査15分値（肝予備能）は6%と正常範囲内です。肝硬変の指標となるヒアルロン酸値は343と上昇、他の指標のIV型コラーゲン値は5.0と正常です。

腎機能検査

血清尿素窒素値22と正常です。血清クレアチニン値は0.71と正常です。

糖尿病検査

Hb-A1c(採血前1ヶ月間の血糖の調整を示す)は5.0と正常範囲です。空腹時血糖は92と正常範囲です。

感染症検査

B型肝炎はHBs抗体、HBc抗体陽性で、以前罹患した既往が伺えます。C型肝炎の抗体は陽性です。しかし、HCV-RNAは血中に検出されません。HIV-1,2抗体は陽性です。しかし、HIV-1 RNA 定量では検出されておられません。T細胞白血病ウイルス(HTLV-1)は陰性です。サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、水痘ウイルスには既感染（かかった後）です。

腫瘍マーカー 肝細胞癌のマーカーAFP（アルファフェト蛋白、正常値10以下）は9.2と正常範囲内。AFP L3分画が45.1%と高値ですが、経過観察で良いと思います。もう一つのマーカーPIVKA-IIも16と正常範囲内。胃癌、大腸癌のマーカーCEAは1.3と正常です。

甲状腺機能検査

FT3 3.40、FT4 は 1.04 と正常です。TSH も 2.35 と正常です。

アシアロ肝シンチ (2011/2/3)

LHL15 は 0.909 で、肝予備能は軽度低下しています。

検尿検査(2011/2/2)

尿糖、尿潜血、尿蛋白陰性です。

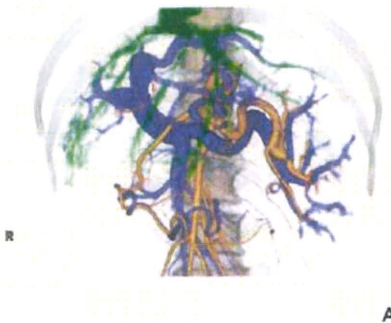
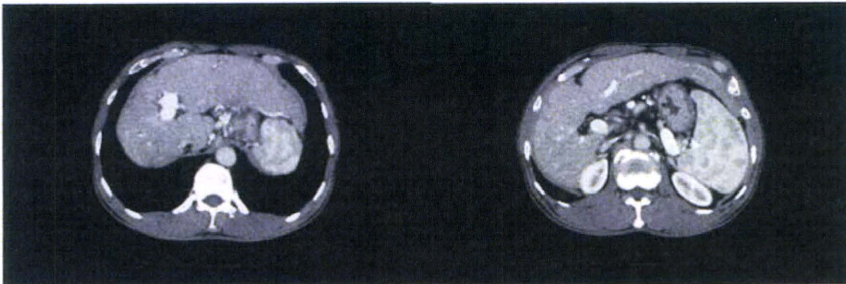
胸部・腹部レントゲン検査(2011/ 2/2)

胸部、腹部レントゲンは特に異常ありません。

骨密度測定 (2011/2/4)

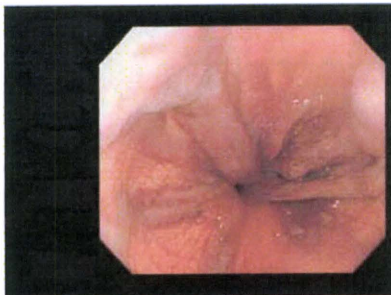
正常範囲内です。

CT 検査(2011/2/3)



画像上肝の辺縁が鈍で、右葉が委縮、左葉が肥大しています。肝硬変の所見と考えます。脾臓が少し腫れています。食道静脈瘤を認めます。肝硬変に伴う門脈圧亢進症と考えられます。腹水はありません。肝がんを疑う所見ではありません。腎臓、脾臓、膵臓に異常所見なし。門脈も開存しています。

上部消化管内視鏡検査(2011/2/4)



食道に静脈瘤があります。RC+ (血豆様) があり、治療の適応です。専門医での治療を強く勧めます。胃にも静脈瘤がありますが、こちらは経過観察可能と考えられます。十二指腸に腫瘍、潰瘍、静脈瘤はありません。異常なしです。

まとめ

1. 肝障害の程度

画像上、肝硬変です。肝機能はみかけは正常ですが、予備力は低下しています。肝機能を示す Child-Pugh 分類ではAの6点ですが、食道静脈瘤など門脈圧亢進症状が著明で、肝移植適応ありと考えます。C 型肝炎ウイルスに対する抗体は陽性ですが、HCV ウイルス RNA は血中では確認できません。また、肝がんなどを疑わせる所見はありません。

2. その他の検査

CD4 リンパ球の実数 219 と正常範囲内です。HIV-1 RNA 定量は検出感度以下です。リンパ球のパーセントも CD4 29.3%、CD4/CD8 の比は 0.7 です。

症例 25

38 歳 男性

診 断：血友病 A HIV 感染症 C 型肝炎 門脈圧亢進症

現病歴：感染時期不明 平成 14 年ベグインターフェロン+リバビリン治療開始 1 年間継続しウイルス陰性

服薬歴（抗 HIV 薬）：

平成 3 年 AZT その後 DDI ・平成 9 年 AZT+3TC（途中ネビラピン）

平成 10 年 3TC+D4T+インジナビル

平成 12 年 1 月 3TC+D4T+インジナビル+リトナビル

平成 13 年 7 月 3TC+d4T+ストックリン 9 月 3TC+d4T+ストックリン+アバカビル

平成 14 年 11 月 3TC+アバカビル+テノフォビル

平成 16 年 1 月 3TC+d4T+ザイアジェン

平成 17 年 9 月～平成 18 年 12 月 薬休止

平成 18 年 12 月 エブジコム+レクシヴァ+リトナビル

平成 22 年 12 月 エブジコム+プリジスタナイーブ+リトナビル

解説

心電図（2011/2/2） 脈拍 63 回/分。正常。

一般検血検査（2011/2/2） 血液型は A 型、Rh(+)です。血球検査では白血球（体のなかのパトロール）は 5,000 と正常です。ヘモグロビン（貧血の程度）は 17.1 と正常範囲内。血小板（一次止血機構）が 13.3 万と若干低下しています。おそらく肝硬変に伴う脾機能亢進症によるものと考えられます。リンパ球のパーセントは CD4 25.6%、CD8 43.4%と正常。CD4/CD8 の比は 0.6 と低値です。CD4 実数は 473 と正常でした。抗核抗体（自己抗体）は 20 以下と正常です。

凝固系（2010/2/2） プロトロンビン時間（肝の合能を示す）は 79%と若干低下。APTT は 57.9 秒と延長しています。（おそらく血友病による）アンチトロンビン III は 75%と正常範囲内。プロテイン C も 67 と若干低下しています。第 8 因子活性は 5.0%、第 9 因子活性も 63.1%と低下しています。

電解質 Na 141、カリウム 3.9、Cl 106 と正常範囲内です。

肝機能検査 AST/ALT（肝炎の活動性を示す）は 40/49 IU/L と軽度上昇しています。γGTP（胆管障害を示す）も 58 と軽度上昇、LAP は 66 と正常範囲内です。総ビリルビン（黄疸の程度）は 1.5 mg/dl と正常です。アルブミン（肝臓が作るたんぱく質）は 4.5 g/dl と正常です。アンモニア値は 47 以下と正常です。総コレステロールは 204、中性脂肪は 145 と正常です。尿酸値は 6.5 と正常です。ICG 負荷検査 15 分値（肝予備能）は 22%と異常値です。肝硬変の指標となるヒアルロン酸値は 76 と若干上昇、他の指標の IV 型コラーゲン値は 3.0 と正常です。

腎機能検査 血清 尿素窒素値 18 と正常です。血清クレアチニン値は 0.85 と正常です。

糖尿病検査 Hb-A1c(採血前 1 ヶ月間の血糖の調整を示す)は 4.7 と正常範囲です。空腹時血糖は 92 と正常範囲です。

感染症検査 B 型肝炎は HBs 抗体、HBc 抗体陽性で、以前罹患した既往が伺えます。C 型肝炎の抗体は陽性です。しかし、HCV-RNA は血中に検出されません。HIV-1,2 抗体は陽性です。HIV-1 RNA 定量も少量検出されております。T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)は陰性です。サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、水痘ウイルスには既感染（かかった後）です。

腫瘍マーカー 肝細胞癌のマーカー AFP（アルファ フェト蛋白、正常値 10 以下）は 5.5、L3 分画も 0%と正常範囲内。

もう一つのマーカー PIVKA-II も 16 と正常範囲内。胃癌、大腸癌のマーカー CEA は 3.0 と正常です。

甲状腺機能検査 FT3 3.43、FT4 は 1.09 と正常です。TSH も 1.36 と正常です。

腹部エコー検査(2011/2/3) 脂肪肝を疑います。腫瘤はみとめません。腹水もありません。左右腎臓に9mm大ののう胞(ふくら状の病変)を認めますが、良性と考えられ、経過観察です。

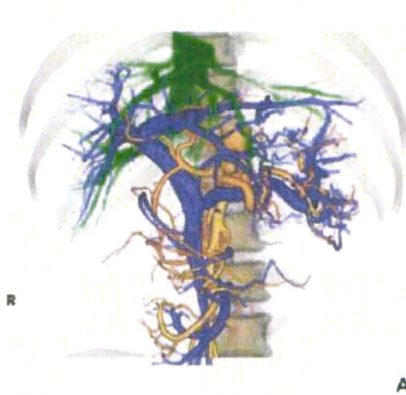
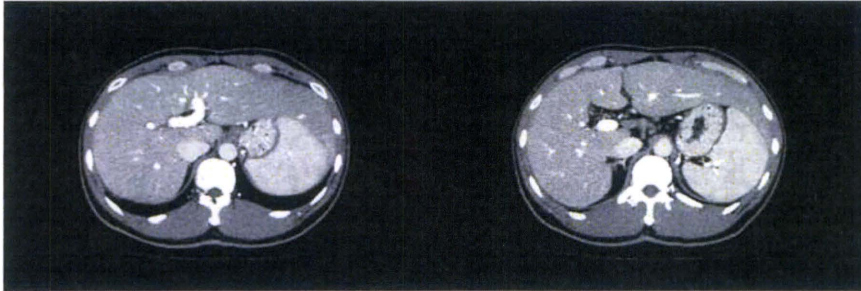
アシアロ肝シンチ(2011/2/2) LHL15は0.905で、肝予備能は軽度低下しています。

検尿検査(2011/2/2) 尿糖、尿潜血、尿蛋白陰性です。

胸部・腹部レントゲン検査(2011/2/2) 胸部、腹部レントゲンは特に異常ありません。

骨密度測定(2011/2/4) 正常範囲内です。

CT検査(2011/2/3)



画像上肝の辺縁が鈍で、肝硬変の所見と考えます。脾臓が少し腫れています。肝硬変に伴う門脈圧亢進症が疑われ、側副血行も発達しています。腹水はありません。肝がんを疑う所見ではありません。胆嚢、腎臓、膵臓に異常所見なし。門脈も開存しています。

上部消化管内視鏡検査(2011/2/4)



食道に静脈瘤は認めません。胃にはポリープを認めますが、経過観察と考えられます。胃に静脈瘤は認めません。十二指腸に腫瘍、潰瘍、静脈瘤はありません。異常なしです。

まとめ

1. 肝障害の程度

AST/ALTが軽度上昇しています。血中HCV-RNAは検出されていないので、HAARTによるものかもしれません。画像上は肝硬変と考えます。肝機能予備力は若干低下しています。肝機能総合評価を示すChild-Pugh分類ではAの6点で、側副血行路出現など門脈圧亢進症状が出現しており、今後、肝移植適応となる可能性がありますので、専門医でフォローして下さい。肝がんなどを疑わせる所見はありません。

2. その他の検査

CD4リンパ球の実数473と正常範囲内です。HIV-1 RNA定量は少量検出されています。胃に良性(おそらく)のポリープを認めます。フォロー要です。

症例 26

58歳 女性

診断：慢性胃炎

現病歴：慢性C型肝炎（慶応病院内科にてフォロー） 甲状腺腫瘍の切除歴あり depression 抗不安薬等
内服中、更年期障害

解説

心電図(2011/2/7)

異常なし

採血検査 (2011/2/7)

血球検査では白血球数（体のなかのパトロール）4500、ヘモグロビン値（貧血の程度）13.8は正常です。血小板（一次止血機構）は19.7万と正常です。血液型はA型、Rh(+)です。CD4/CD8 2.2, CD4 実数 1020 と正常範囲内です。

凝固系

プロトロンビン時間は93%と正常。APTTも33.4秒と正常。アンチトロンビンIIIは103%と正常です。第8因子活性は89.4%と正常です。

電解質

Na 141 正常, カリウム 3.9, Cl 107 と正常範囲内です。

肝機能検査

AST/ALT（肝炎の活動性を示す）は27/25 IU/Lと正常です。総ビリルビン（黄疸の程度）は0.7 mg/dlと正常です。アルブミン（肝臓が作るたんぱく質）も4.2g/dlと正常です。ICG15分停率は18%と若干上昇しています。

腎機能検査

尿素窒素 13, 血清クレアチニン値は0.61と正常です。

糖尿病検査

Hb-A1c(採血前1ヶ月間の血糖の調整を示す)は5.5と正常範囲です。空腹時血糖も90と正常です。

感染症検査

B型肝炎はHBc抗体陽性で既感染（以前、罹患した跡があるようです）パターン。C型肝炎の抗体は陽性です。HCV RNA 定量も検出されています。 HIV-1,2 抗体、HTLV-1 抗体は陰性です。サイトメガロウイルス、水痘ウイルス、単純ヘルペスウイルスは既感染です。HIV-1 RNA 定量は検出せず。

腫瘍マーカー

肝細胞癌のマーカーAFP（アルファフェト蛋白）は2.8、PIVKA-IIも14とともに正常です。AFP L3分画も正常です。胃癌、大腸癌のマーカーCEAも4.5と正常です。

甲状腺機能検査

FT3 2.67, FT4 1.1, TSH 0.862 と正常です。

腹部エコー検査 (2011/2/8)

肝表面平滑、辺縁鋭、内部均一。肝内に腫瘍性病変なし。肝S8にのう胞（良性のふくろ）があります。脂肪肝なし。肝臓の血管系に異常なし。膵も異常所見なし。軽度脾臓腫大あり。

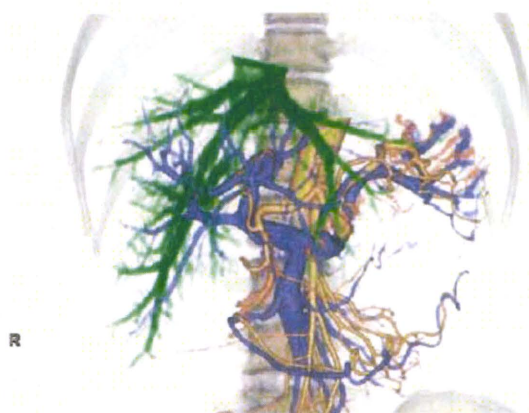
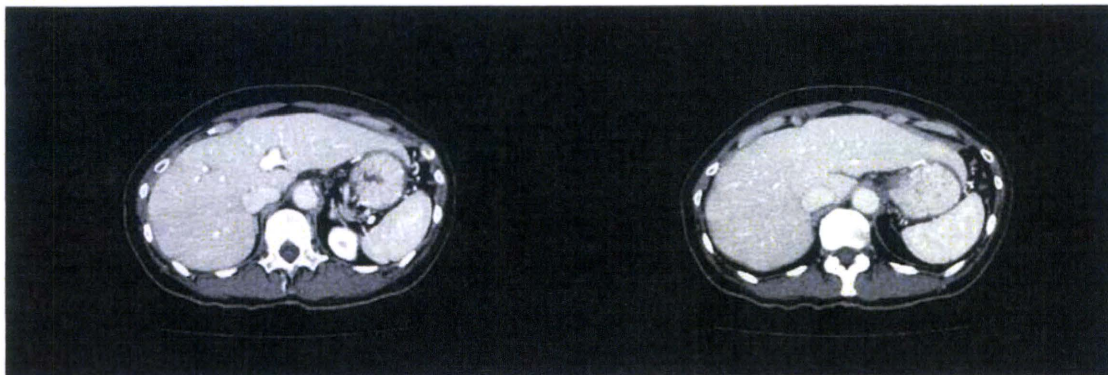
アジアロ肝シンチ(2011/2/10)

HH15:0.534, LHL15:0.931 と正常。肝予備能は正常。

マンモグラフィー(2011/2/10)

左右乳房に特に異常なし。

CT 検査(2011/2/8)

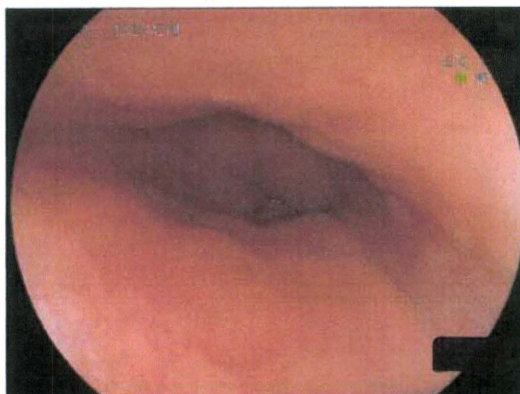


R

A

腹水なし。肝表面平滑、辺縁鋭、内部均一。肝内に腫瘍性病変なし。脂肪肝なし。脾も異常所見なし。肝のう胞（水袋）あり。両性のものです。

内視鏡検査(2011/2/10)



食道、胃、十二指腸に腫瘍性病変なし。胃は慢性胃炎。良性の黄色腫あり。経過観察でOKです。

まとめ

1. 肝障害の程度

血中 HCV-RNA は検出されていますが、肝機能正常で、肝炎の所見は現在ありません。画像上もほぼ正常のようです。肝機能予備力も正常です。肝機能総合評価を示す Child-Pugh 分類ではAの5点で、肝移植適応などはありません。また肝がんなどを疑わせる所見はありません。

2. その他の検査

大腸のポリープは良性でした。

症例 27

45 歳 男性

診 断：血友病 A HIV 感染症 C 型肝炎

現病歴：血友病 A により HIV/HCV 罹患。高校生になる前は非加熱製剤を使用していた。

東京 HIV センター受診。クロスエイト（血液製剤）を自己注射で行っている

解説

心電図 (2011/2/16)

正常。

一般検血検査 (2011/2/18)

血液型は B 型、Rh(+)です。血球検査では白血球（体のなかのパトロール）は 12,400 と上昇しています。ヘモグロビン（貧血の程度）は 14.3 と正常範囲内。血小板（一次止血機構）が 17.5 万とほぼ正常です。リンパ球のパーセントは CD4 21.1%、CD8 52.9%と正常。CD4/CD8 の比は 0.4 と低値です。CD4 実数は 691 と正常でした。プロカルシトニン（細菌感染症で上昇）は 0.051 と正常です。

凝固系 (2010/2/16)

プロトロンビン時間（肝の合能を示す）は 90%と正常。APTT は 36.7 秒と若干延長しています。（おそらく血友病による）アンチトロンビン III は 100%と正常。プロテインCも 79 と正常。第 8 因子活性は 30.5%、第 9 因子活性も 68.1%と低下しています。抗核抗体も検出されてません。

電解質

Na 142、カリウム 4.1、Cl 108 と正常範囲内です。

肝機能検査

AST/ALT（肝炎の活動性を示す）は 21/27 IU/Lと正常です。γGTP、LAP（どちらも胆管障害を示す）は 36、66 と正常範囲内です。2/18 の総ビリルビン（黄疸の程度）は 1.6 mg/dl と軽度上昇していました。2/16 は 0.7 と正常です。アルブミン（肝臓が作るたんぱく質）は 4.1 g/dl と正常です。アンモニア値は 43 以下と正常です。総コレステロールは 145、中性脂肪は 138 と正常です。尿酸値は 5.7 と正常です。ICG 負荷検査 15 分値（肝予備能）は 5%と正常値です。肝硬変の指標となるヒアルロン酸値は 36 と正常値です。他の指標の IV 型コラーゲン値は 6.0 と正常です。

腎機能検査

血清 尿素窒素値 11 と正常です。血清クレアチニン値は 0.6 と正常です。

糖尿病検査

Hb-A1c(採血前 1 ヶ月間の血糖の調整を示す)は 4.6 と正常範囲です。空腹時血糖は 88 と正常範囲です。

感染症検査

B 型肝炎は HBc 抗体のみ陽性で、以前罹患した既往が伺えます。C 型肝炎の抗体は陽性です。HCV-RNA 定量も 7.2 と血中に検出されています。HIV-1,2 抗体は陽性です。HIV-1 RNA 定量では血中に検出されておられません。T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)は陰性です。サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、水痘ウイルスには既感染（かかった後）です。

腫瘍マーカー

肝細胞癌のマーカーAFP（アルファ フェト蛋白、正常値 10 以下）は 4.1、L3 分画も 0%と正常範囲内。もう一つのマーカーPIVKA-II も 27 と正常範囲内。胃癌、大腸癌のマーカーCEA は 2.7 と正常です。

甲状腺機能検査

FT3 4.34、FT4 は 0.97 と正常です。TSH も 0.842 と正常です。

腹部エコー検査(2011/2/3)

脂肪肝を疑います。腫瘤はみとめません。腹水もありません。左右腎臓に 9mm 大ののう胞（ふくろ状の病変）を認めますが、良性と考えられ、経過観察です。

アシアロ肝シンチ (2011/2/17)

LHL15 は 0.959 で、肝予備能は正常です。

検尿検査(2011/2/18)

尿糖、尿潜血、尿蛋白陰性です。

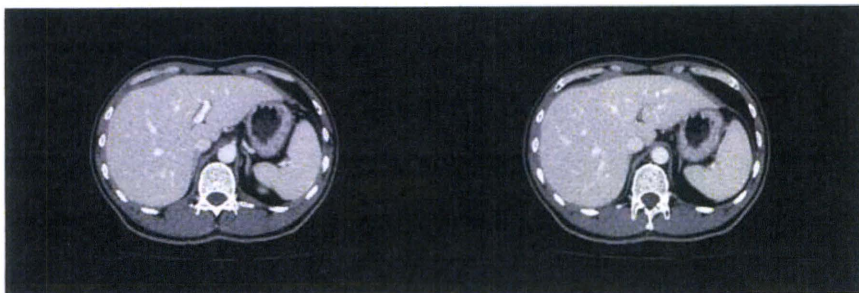
胸部・腹部レントゲン検査(2011/ 2/16)

胸部、腹部レントゲンは特に異常ありません。

骨密度測定 (2011/2/18)

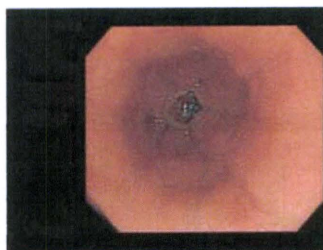
骨密度が著しく低下しています。主治医にご相談ください。

CT 検査(2011/2/17)



画像上肝は正常と考えます。
腹水はありません。肝がんを疑う所見ではありません。
胆嚢、腎臓、膵臓、脾臓に異常所見なし。
門脈も開存しています。

上部消化管内視鏡検査(2011/2/18)



食道、胃に静脈瘤は認めません。
胃には隆起性病変を認めます。経過観察と考えられますが、フォローにつき主治医と相談ください。
十二指腸に腫瘍、潰瘍、静脈瘤はありません。少し荒れているようです。

まとめ

1. 肝障害の程度

血中 HCV-RNA は検出されていますが、肝機能は正常です。画像上も正常で、肝機能予備力も保たれています。肝機能総合評価を示す Child-Pugh 分類ではAの5点で、肝移植適応はありません。肝がんなどを疑わせる所見はありません。

2. その他の検査

CD4 リンパ球の実数 473 と正常範囲内です。HIV-1 RNA 定量も検出感度以下です。胃に良性（おそらく）の隆起を認めます。フォロー要です。入院後、発熱があり、白血球も上昇していましたが、検査した限りのウイルスなどは検出されおらず、今のところ原因不明です。

症例 28

40 歳 男性

診 断：血友病 A HIV 感染症 C 型肝炎 門脈圧亢進症

現病歴：脳内出血の手術により、1980 年と 1982 年ぐらいに劇症肝炎（非 A 非 B）

～1983 年 5.6 回入院 1991 年 IFN 始める（2002 年まで計 5 回） 2002 年 IFN+Rivabirin

服薬歴（抗 HIV 薬）：

1997 年 4 月 AZT+3TC 8 月中止 11 月 d4T+3TC

1998 年 3 月 d4T+3TC+IDC 1999 年 4 月 d4T+3TC+NFV 2001 年 7 月 d4T+3TC+EFV

2002 年 3 月 AZT+3TC+EFV 5 月中止

2005 年 3 月 AZT+3TC+LPV/RTV（コンビヒル・カレトラ）

2006 年 2 月 中止 2008 年 3 月～FTC/TDF+EFV（ツルバダ・ストックリン）

解説

心電図（2011/2/23）

脈拍 63 回/分。正常。

一般検血検査（2011/2/25）

血液型は AB 型、Rh(+)です。血球検査では白血球（体のなかのパトロール）は 4,700 と正常です。ヘモグロビン（貧血の程度）は 16.3 と正常範囲内。血小板（一次止血機構）が 22.1 万と正常範囲内。リンパ球のパーセントは CD4 26.7%、CD8 48.3%と正常。CD4/CD8 の比は 0.6 と低値傾向です。CD4 実数は 502 と正常でした。抗核抗体（自己抗体）は 20 以下と正常です。

凝固系（2010/2/25）

プロトロンビン時間（肝の合能を示す）は 104%と正常。APTT は 44.3 秒と延長しています。（おそらく血友病による）アンチトロンビン III は 111%と正常範囲内。プロテイン C も 100 と正常。第 8 因子活性は 13.4%と低下しています。第 9 因子活性は 90.2%と正常。

電解質

Na 141、カリウム 4.0、Cl 107 と正常範囲内です。

肝機能検査

AST/ALT（肝炎の活動性を示す）は 45/65 IU/L と軽度上昇しています。γGTP（胆管障害を示す）も 46 と軽度上昇、LAP は 59 と正常範囲内です。総ビリルビン（黄疸の程度）は 0.9 mg/dl と正常です。アルブミン（肝臓が作るたんぱく質）は 5.5 g/dl と正常です。アンモニア値は 37 以下と正常です。総コレステロールは 182、中性脂肪は 64 と正常です。尿酸値は 7.7 と正常です。ICG 負荷検査 15 分値（肝予備能）は 6%と正常です。肝硬変の指標となるヒアルロン酸値は 76 と若干上昇、他の指標の IV 型コラーゲン値は 3.0 と正常です。

腎機能検査 血清 尿素窒素値 16 と正常です。血清クレアチニン値は 0.86 と正常です。

糖尿病検査 Hb-A1c(採血前 1 ヶ月間の血糖の調整を示す)は 4.3 と正常範囲です。空腹時血糖は 95 と正常範囲です。

感染症検査 B 型肝炎は陰性。C 型肝炎の抗体は陽性です。しかし、HCV-RNA は血中に検出されません。HIV-1,2 抗体は陽性です。HIV-1 RNA 定量も少量検出されております。T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)は陰性です。サイトメガロウイルス、水痘ウイルスには既感染（かかった後）です。単純ヘルペスには未感染です。

腫瘍マーカー 肝細胞癌のマーカー AFP（アルファ フェト蛋白、正常値 10 以下）は 3.3、L3 分画も 0%と正常範囲内。もう一つのマーカー PIVKA-II も 39 と正常範囲内。胃癌、大腸癌のマーカー CEA は 1.0 と正常です。

甲状腺機能検査 FT3 3.74、FT4 は 1.28 と正常です。TSH も 1.28 と正常です。

腹部エコー検査(2011/2/3) 脂肪肝を疑います。腫瘤はみとめません。腹水もありません。左右腎臓に 9mm 大のう胞(ふくろ状の病変)を認めますが、良性と考えられ、経過観察です。

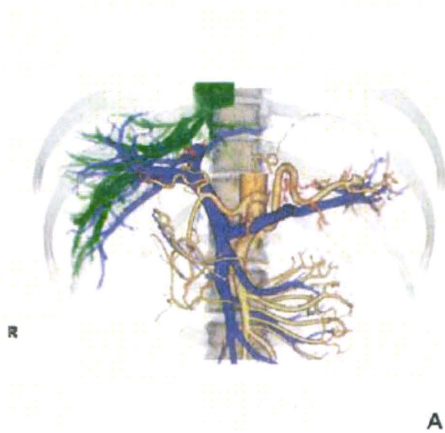
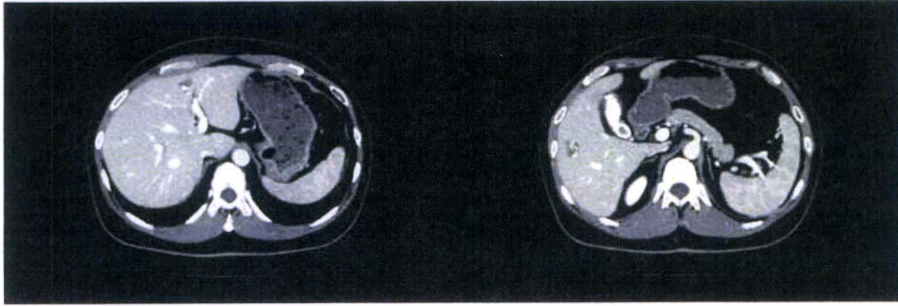
アシアロ肝シンチ(2011/2/24) LHL15 は 0.941 で、肝予備能は良好です。

検尿検査(2011/2/25) 尿糖、尿潜血、尿蛋白陰性です。

胸部・腹部レントゲン検査(2011/ 2/23) 胸部、腹部レントゲンは特に異常ありません。

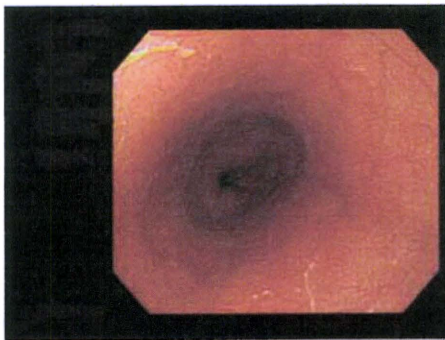
骨密度測定(2011/2/4) 正常範囲内です。

CT 検査(2011/2/24)



画像上肝の辺縁が鈍で、慢性肝炎の所見と考えます。脾臓が少し腫れています。肝の S4,5 に 25mm、24mm の血管腫(良性の腫瘍)と考えられます。腹水はありません。肝がんを疑う所見ではありません。胆嚢、腎臓、膵臓に異常所見なし。門脈も開存しています。

上部消化管内視鏡検査(2011/2/25)



食道に静脈瘤は認めません。胃には 3mm のポリープを認めますが、経過観察と考えられます。十二指腸に腫瘍、潰瘍、静脈瘤はありません。異常なしです。

まとめ

1. 肝障害の程度 AST/ALT が軽度上昇しています。血中 HCV-RNA は検出されていませんので、HAART によるものかもしれません。画像上は肝硬変と考えます。肝機能予備力は若干低下しています。肝機能総合評価を示す Child-Pugh 分類では A の 6 点で、側副血行路出現など門脈圧亢進症状が出現しており、今後、肝移植適応となる可能性がありますので、専門医でフォローして下さい。肝がんなどを疑わせる所見はありません。
2. その他の検査 CD4 リンパ球の実数 473 と正常範囲内です。HIV-1 RNA 定量は少量検出されています。胃に良性(おそらく)のポリープを認めます。フォロー要です。

Ⅱ. 分担研究報告

周術期 HIV ウイルス動態把握に関する研究

研究分担者 有吉 紅也
長崎大学 熱帯医学研究所 教授

研究要旨 本分担研究では、肝移植前後の抗 HIV 薬剤治療標準化に役立てるため、HIV ウイルス動態を詳細に把握できる超高感度 HIV ウイルス検出方法の確立を試みた。本年度の研究でその可能性が示唆されたが、感度の点でまだ十分とは言えない。

共同研究者

古本 朗嗣（同上）、杉浦 互（国立病院機構名古屋医療センター）

A. 研究目的

本分担研究は、肝移植手術前後の特殊な状況における抗 HIV 薬多剤併用治療 (Highly Active Anti-retroviral Therapy, HAART) の標準化に役立てるために、周術期の HIV ウイルス動態をより詳細に把握することを研究目的としている。具体的な目的は、①超高感度 HIV ウイルス検出方法を確立すること、②同方法を用いて肝移植前後、特に抗 HIV 薬治療中断期間中の HIV ウイルス動態を明らかにすること、③さらに周術期に検出されたウイルスの HIV 薬剤耐性変異を明らかにし、肝移植による将来の HAART への影響について検討することである。

本分担研究を実施するために、これまで超高感度 HIV ウイルス検出法の確立を試みている。現行の血中 HIV ウイルス量測定方法ではウイルスの検出限界が 50 コピー/ml であるが、我々は HIV 感染者血漿検体から HIV ウイルスを超遠心法により濃縮すればウイルス検出感度が上がるだろうと仮定し、昨年度は、通常の 10 倍量の感染者血漿検体から HIV ウイルスを超遠心法によって濃縮するウイルス濃縮法を検討した。ウイルスコピー数が既知の患者血漿を健常人血漿で希釈し疑似的にウイルス低コピーとした検体を用い実験を行った。結果は濃縮を行えば感度は上がるものの、実際の症例 (50 コピー/ml 未満) では残念ながらウイルスがほとんど検出できないというものであった。

近年、HIV 根治という面から HIV ウイルスの Reservoir が注目されるようになった。Reservoir とは増殖可能なウイルスをプロウイルス DNA の状態で保存し続ける細胞群で、代表的なものに CD4 陽性メモリー T 細胞がある。HAART 治療中であってもウイルスは Reservoir 内で生存し続けると考えられている。そこで、本年度は、この Reservoir に着目し、CD4 陽性メモリー T 細胞が含まれる末梢血単核細胞 (Peripheral blood mononuclear cells, PBMC) を用いて、Reservoir 内で潜伏感染しているプロウイルスを検出し、その臨床的意義を検討することとした。

B. 研究方法

EDTA (またはヘパリン) 処理された末梢血検体 (約 10 ml) から密度勾配法を用いて PBMC を抽出し、96 穴丸底プレートに細胞を振り分けた。メディウムとしては RPMI+10%FCS を 1 well につき 200 μ l 使用した。ここに PHA (GIBCO) を 1 well につき 2.5 μ l 加え、5%CO₂ 37°C の環境下で 72 時間静置した。

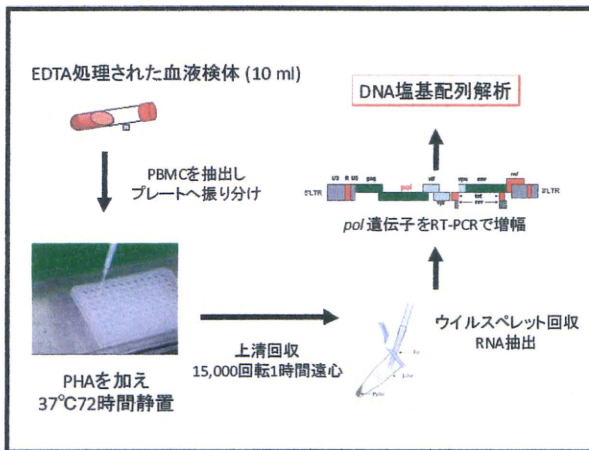
72 時間後に well の上清を 1.5 ml エッペンドルフチューブに回収し、15,000 回転で 1 時間遠心した。遠心後チューブ底に沈着したウイルスペレットを回収し、ウイルス RNA 抽出へ移行した。

ウイルス RNA 抽出にはキット (High Pure Viral RNA kit® ロッシュ) を用いた。

ウイルス検出感度を少しでも上げるため HIV ウイルス RNA の *pol* 遺伝子は逆転写酵素領域とプロテアーゼ領域を別々に増幅した。逆転写と PCR 増幅を同時に行う方法 (One-Step RT-PCR® TAKARA) を用いて 1 次増幅した後、nested-PCR (KOD®, Toyobo) により同遺伝子領域を 2 次増幅した。

PCR 実験では、国立名古屋医療センター臨床研究センター感染免疫部長の杉浦互博士の協力を得て、同グループが用いる *pol* 遺伝子増幅用プライマーと同じ配列のものを用いた。遺伝子産物が検出されたものについては一部、塩基配列解析を行った。(図 1)

図 1 実験の概要



(倫理面への配慮)

本研究は現在、患者同定ができない保存検体を用いて、実験系の確立を行っている段階である。実際の患者データを用いた臨床研究は、本実験系が確立された段階で、研究計画を提出し当該倫理委員会からの承認を得る予定である。

C. 研究結果

現行の血中 HIV ウイルス量測定方法で検出限界下の患者を対象として実験を行った。結果を表に示す (表 1)。

最初の 1 人でプロテアーゼ領域の PCR 産物が得られたが、続く 2 人目、3 人目では PCR 産物が全く得られなかったため、1 well 毎に振り分ける細胞数を 3×10^6 まで増やしていった。

塩基配列解析の結果は HIV ウイルスと考

えられるものであった。

なお、1 番から 9 番までの患者では比較対照として PBMC 抽出の際に分離された血漿を用い従来の濃縮法での検討も並行して行ったが、PCR 産物の検出は全く得られなかった。

表 1 PCR 結果

検体	RT	PR	細胞数	備考
1	--	+-	1M	細胞数少
2	---	--	1M	細胞数少
3	---	--	1M	細胞数少
4	+-	--	2M	
5	+-	+-	2M	
6	---	--	2M	
7	---	+-	3M	
8	---	+-	3M	
9	+-	++	3M	
10	+-	--	3M	
11	+-	--	3M	
12	---	--	3M	
13	---	--	3M	PHA 不良
14	---	--	3M	
15	---	+-	3M	
合計	5 / 44	7 / 30		

D. 考察

かつて QOL を向上させるなどの目的で、HAART 治療を一時意図的に中断する「組織的治療中断 Structured Treatment Interruption (STI)」が考案され、STI と従来の HAART 治療を比較する大規模臨床試験が実施された。この結果、STI の非劣勢が実証されたが、同時に実施された STI により治療を中断された感染者の HIV ウイルス動態を詳細に検討した研究では、HIV ウイルス量のリバウンドが STI を受けた感染者全員で認められ、その約半数で 2 週間以内に血中にウイルスが検出されていた。(L Ruiz et al., AIDS 2000) 現在、肝移植では周術期に HAART を中断するのが一般的であり、STI 同様ウイルスのリバウンドが懸念される。

これらのウイルスはどこから発生するのか、B Joos 等はスイスの STI コホートを用い HAART 治療前・中断後でのウイルス遺伝子を調べたところ、中断後に発生したウイルスが治療前のウイルスよりも系統的に古いものである例がみられた。(PNAS 2008) この結果から HAART 治療中ウイルスは、極少量が持続的に産生されているというよりも、Reservoir 内に潜伏しており何らかの機に発生する事が示唆された。

その後の研究から HIV ウイルスは Reservoir 内にプロウイルスの状態に潜伏しており、Reservoir の活性化とともに感染可能なウイルスの産生が促進されることがわかってきた。(D Richman et al., Science 2009) 本年度の分担研究のキーポイントは PBMC を PHA で刺激することである。

結果、これまでのウイルス濃縮法と比べ優位性は示されたものの、感度の点ではまだ十分ではない。今後、PHA で刺激し培養する PBMC の細胞数をさらに増やす、IL-7 などに加えより細胞増殖環境を最適化することなど技術的な点でさらなる改良が可能であると思われる。

このウイルス検出方法が確立されれば、抗 HIV 薬治療中断期間中の HIV ウイルス量リバウンドおよび HIV 薬剤耐性ウイルスの動態を明らかにすることができ、肝移植に伴う抗 HIV 薬治療に関するガイドライン作成に有用な情報が得られるものと考えられる。

E. 結論

肝移植前後の HIV ウイルス動態を把握するため超高感度 HIV 検出方法の確立に際し、Reservoir を含む PBMC を用いることが有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

欧文

1) Rojanawiwat, A., Tsuchiya, N., Pathipvanich, P., Pumpradit, W., Schmidt, W.P., Honda, S., Auwanit, W.,

Sawanpanyalert, P., Ariyoshi, K. The impact of the National Access to Antiretroviral Program on the incidence of opportunistic infections in Thailand. *International Health* (in press)

2) Gesprasert, G., Wichukchinda, N., Mori, M., Shiino, T., Auwanit, W., Sriwanthana, B., Pathipvanich, P., Sawanpanyalert, P., Miura, T., Auewarakul, P., Thitithanyanont, A., Ariyoshi, K. HLA-associated immune pressure on Gag protein in CRF01_AE-infected individuals and its association with plasma viral load. *PLoS One*. 5:e11179, 2010.

3) Wichukchinda, N., Nakajima, T., Saipradit, N., Nakayama, E., Ohtani, H., Rojanawiwat, A., Pathipvanich, P., Ariyoshi, K., Sawanpanyalert, P., Shioda, T., Kimura, A. TIM1 haplotypes control the disease progression to AIDS in a HIV-1-infected female cohort in Thailand. *AIDS*. 24:1625-31, 2010.

4) van der Loeff, MF., Larke, N., Kaye, S., Berry, N., Ariyoshi, K., Alabi, A., van Tienen C, Leligdowicz, A., Sarge-Njie, R., da Silva, Z., Jaye, A., Ricard, D., Vincent, T., Jones, SR., Aaby, P., Jaffar, S., Whittle, H. Undetectable plasma viral load predicts normal survival in HIV-2-infected people in a West African village. *Retrovirology*. 7:46, 2010.

5) Saeng-Aroon, S., Tsuchiya, N., Auwanit, W., Ayuthaya, PI., Pathipvanich, P., Sawanpanyalert, P., Rojanawiwat, A., Kannagi, M., Ariyoshi, K., Sugiura, W. Drug-resistant mutation patterns in CRF01_AE cases that failed d4T+3TC+nevirapine fixed-dosed, combination treatment: Follow-up study from the Lampang cohort. *Antiviral Res*. 87: 22-9, 2010.

和文

1) 土屋菜歩、有吉紅也. HIV・エイズ予防治療の最前線－. 感染制御. 第6巻3号, 2010.

2. 学会発表 (口頭発表のみ)

1) 有吉 紅也. 北タイ HIV コホートから学ぶエイズ免疫・病態. 日本エイズ学会, 2010年、東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

マイアミ大学でのHIV陽性患者に対する肝移植

研究分担者 江口 晋

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 准教授

研究要旨 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目的で以下の調査をおこなった。1999 年より 2010 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。HIV 感染症の原因は、血液製剤 2 人、輸血 1 人、iv drug 濫用 7 人、MSM13 人、MSW 3 人。CD4 陽性 T 細胞実数は 155 (23-1,045) で、26% (8-50)。移植後入院期間は 12 日 (1-107) で、Overall の患者生存は 3 年 69.1%、5 年 61.4%。死亡例 12 例の死因は敗血症 4、HCV 再燃 4、再発肝細胞癌 1、移植後リンパ増殖性疾患 1、進行性多発性白質脳症 1、不明 2。全症例 FK ベース免疫抑制で、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。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。

共同研究者

高槻光寿、日高匡章、曾山明彦（長崎大学大学院 移植・消化器外科）

高橋正浩、西田聖剛、Andreas G. Tzakis（マイアミ大学 移植外科）

A. 研究目的

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。

（倫理面への配慮）

IRB 審査済。

B. 研究方法

1999 年より 2010 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。HIV 感染症の原因は、血液製剤 2 人、輸血 1 人、iv drug 濫用 7 人、MSM13 人、MSW 3 人。移植時年齢は以下中央値（範囲）45 歳（36-62）、男性 23 人、女性 3 人。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 (23-1,045) で、26% (8-50)。

C. 研究結果

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)、FFP 17U(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 4、再発肝細胞癌 1、移植後リンパ増殖性疾患 1、進行性多発性白質脳症 1、不明 2。全症例 FK ベース免疫抑制で、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。