

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

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者における非侵襲的線維化評価

分担研究者 高槻 光寿
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 講師

研究要旨

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対し、非侵襲的な肝線維化評価ツールとして、超音波エラストグラフィである ARFI および FibroScan® と一般肝機能検査から算出される APRI (AST-platelet ratio index) ; $(AST/AST \text{ 正常上限}[IU/L])/血小板数[\times 10^9/L] \times 100$ 、FIB4 ; $年齢[歳] \times AST[IU/L]/(血小板数[\times 10^9/L] \times (ALT[IU/L])^{1/2})$ の有用性について検討を行った。長崎大学で ARFI を施行した 30 例、国立国際医療研究センター (ACC) で Fibroscan を施行した 16 例について、ARFI・APRI・FIB4 と他の肝機能検査項目との比較を行ったところ、これら非侵襲的マーカーは既知の肝線維化マーカー (ヒアルロン酸・型コラーゲン) だけでなく、肝予備能 (PT・アルブミン・ICG15 分値・アシアロシンチ LHL15) とも相関を認めた。血友病により肝生検が困難な同患者群に対して、肝機能や線維化の程度を推測できる有用な検査である可能性が示唆された。

A. 研究目的

肝線維化評価には肝生検が必要であるが、本研究の対象患者である HIV/HCV 重複感染患者は血友病による凝固能異常を有しており、肝生検が困難である。近年、非侵襲的な肝線維化評価のツールとして、ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging)、FibroScan® などの超音波エラストグラフィ、一般肝機能検査より算出可能な APRI (AST-platelet ratio index) ; $(AST/AST \text{ 正常上限}[IU/L])/血小板数[\times 10^9/L] \times 100$ 、FIB4 ; $年齢[歳] \times AST[IU/L]/(血小板数[\times 10^9/L] \times (ALT[IU/L])^{1/2})$ などが注目されている。

本研究では、重複感染患者において ARFI および FibroScan® と既知の肝線維化マーカー、APRI・FIB4 の相関を検討し、非侵襲的検査の有用性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

対象は重複感染患者のうち、長崎大学で ARFI を施行した 30 名および国立国際医療研究センター (ACC) で FibroScan® を施行した 16 例。同時期の検査データより APRI・FIB4 を算出し、各種肝機能と肝線維化マーカーとの相関を併せて検討した。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際して、インフォームドコンセントのもと、被験者の不利益にならないように万全の対策を立てる。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持する。

C. 研究結果

長崎大学での 30 例では、ARFI によって算出した Velocity of shear wave (Vs) は、APRI ($r=0.531$)、FIB4 ($r=0.605$) といずれも有意な相関あり (いずれも $p<0.01$)。

また ARFI と一般肝機能検査では、血小板、PT%、アルブミン、ヒアルロン酸、型コラーゲン、アシアロシンチ LHL15 にそれぞれ相関あり。総ビリルビン値とは相

関なし。

APRI は PT%、アルブミン、ヒアルロン酸、Ⅲ型コラーゲン、ICG15 分値、アシアロシンチにそれぞれ相関を認め、FIB4 は PT%、アルブミン、ヒアルロン酸、アシアロシンチ LHL15 にそれぞれ相関あり。

同様に ACC で FibroScan® を施行した 16 例では、弾性度 (kPa) と APRI に相関を認めたが FIB4 とは相関なし (P=0.08)。

D. 考察

超音波エラストグラフィである ARFI は APRI・FIB4 いずれも相関を認め、FibroScan® は APRI と相関を認めたが FIB4 とは相関がなかった。APRI・FIB4 のいずれにおいても、ヒアルロン酸・Ⅲ型コラーゲンなどの既知の肝線維化マーカーだけでなく、PT・アルブミン・ICG15 分値・アシアロシンチ LHL15 などの肝予備能とも相関を認めた。これらの結果より、特に APRI は肝の線維化だけでなく予備能も反映している可能性を示唆しているものと思われる。

非侵襲的肝線維化評価のツールは C 型肝炎などを中心にその有用性が報告されているものの、HIV/HCV 重複感染、特に本邦における血液製剤によって重複感染を来たした血友病患者についての検討はまだほとんどなされていないのが現状である。これは本研究の対象患者群は前述の通り肝生検が難しく、病理所見との比較が困難であることが一因と思われる。引き続きデータの蓄積を行い、これら非侵襲的肝線維化マーカーの有用性を検討する必要があると思われる。

また本研究の対象患者群は、現在全国の施設でフォローされているが、これは必ずしもその地域の中核病院ではなく、肝疾患について専門的な検査が困難なケースも少なくない。このような地域による格差をなくすために、今後予後との関連を追跡する

ことにより、APRI のような一般的な肝機能検査から算出可能な肝線維化マーカーを確立する必要があると思われる。

E. 結論

超音波エラストグラフィや APRI は本邦における HIV/HCV 重複感染患者の肝線維化・予備能評価のツールとして有用であり、特にどこの施設でも算出可能な APRI は、今後有用な線維化マーカー、ひいては予後予測マーカーとなる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takatsuki M, Soyama A, Eguchi S. Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *Hepato Res.* 2014;44:17-21.
2. Tanaka T, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Kinoshita A, Yamaguchi I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. Evaluation of immune function under conversion from Prograf to Advagraf in living donor liver transplantation. *Ann Transplant.* 2013;18:293-8.
3. 夏田孔史、曾山明彦、高槻光寿、山口平、虎島泰洋、北里周、足立智彦、黒木保、市川辰樹、中尾一彦、江口晋：HIV/HCV 重複感染患者の肝障害病期診断における Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography の有用性。日本消化器病学会雑誌 2013 in press

2. 学会発表

1. 高槻光寿、曾山明彦、夏田孔史、日高匡章、足立智彦、北里周、藤田文彦、金高賢悟、南恵樹、黒木保、江口晋

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植適
応評価に関する検討.第 31 回日本肝移植
研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし