

Fig. 1 Overall survival rate of patients with HIV/HCV co-infection.

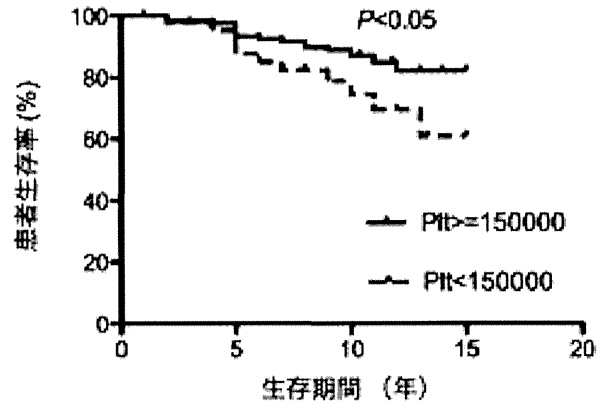


Fig. 2 Patient survival rate of patients with HIV/HCV co-infection according to the value of platelet counts.

患者と方法

エイズ診療拠点病院である国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター (ACC), 国立病院機構大阪医療センター, 横浜市立市民病院, 国立病院機構九州医療センターの4施設にて, 施設での倫理委員会の承諾を得て, 血友病に対して過去に使用された汚染血液製剤にて HIV/HCV 重複感染した患者の現在の血液生化学データ, および死亡者については死亡日を調査した. AIDSでの死亡を可及的除外するため ART が確立した1997年以降に HIV/HCV 重複感染の診断された患者 (n=184) を対象とした. 血友病患者という特性上, プロトロンビン時間は測定されていないことが多く, Child-Pugh 分類ではなくプロトロンビン時間を項目に含まないオリジナルの Child 分類を採用した. 最終的に計 184 例に関するデータを収集し, 解析し, 門脈圧亢進症の程度を簡便に反映できる血小板数が確認できた 171 例を 15 万/ μ L にて群別し, 生存率を比較した. 対象 707 例の血小板数の中央値が 15.6 万であったことに基づき, また, ROC 解析によると F0.1.2VS F3.4 の識別能力は血小板数 15 万であったことより, 血小板数 15 万以下を中等度以上の肝線維化 (F3.4) を疑う肝病変の指標として用いた⁷⁾. 両群ともに診断日よりの生存期間を比較した. さらに国立病院機構長崎医療センターでの同時期初診 (n=707) 中 Child 分類 A の HCV 単独感染例 (n=326) を対照とし, その予後を比較した⁷⁾.

生存期間は Kaplan-Meier 法にて解析し, log rank test にて統計学的な比較を行い, $p < 0.05$ を有意差と判定し

た.

本研究は, 被験者からのインフォームドコンセント及び各施設内倫理委員会による研究計画の承認を得ている.

結 果

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の全体 (n=184) の Child 分類 A 患者生存率は 10 年生存率約 85% であった (Fig. 1, 5 年 91.7%, 10 年 84.7%, 15 年 76.3%). 特に血小板数数が確認できた 15 万/ μ L 以上 (n=46) と未満 (n=125) で分別したところ, 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の生存率は血小板数 15 万/ μ L 未満の症例で有意に不良であった (Fig. 2). (血小板数 15 万/ μ L 以上: 5 年生存率 93.4% 10 年 87.0% 15 年 82.1%, 血小板数 15 万/ μ L 未満: 5 年 87.7% 10 年 74.5% 15 年 60.1%) さらに, この HIV/HCV 重複感染/Child 分類 A/血小板数 15 万/ μ L 未満の症例 (n=46) と, 国立病院機構長崎医療センターにおける HCV 単独感染患者 Child 分類 A の症例 (n=326) との間で予後を比較したところ, HIV/HCV 重複感染患者の予後は有意に不良であった (Fig. 3). (HCV 単独感染: 5 年 96.7% 10 年 86.2% 15 年 72.4%, HIV/HCV 重複感染: 5 年 87.7% 10 年 74.5% 15 年 60.1%). つまり HIV/HCV 重複感染では HCV 単独感染に比して, 若年にて死亡率が上昇していることが明らかになった.

考 察

最近 HIV/HCV 重複感染者では Child 分類 A にも関わらず門脈圧亢進症による脾腫 (汎血球減少), 胃食道

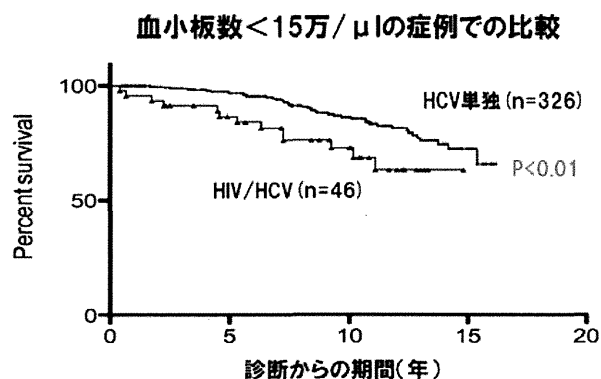


Fig. 3 Comparison of survival rate between HIV/HCV co-infected patients and HCV mono-infected patients, whose platelets counts were less than 150,000/microL.

静脈瘤、肝性脳症が前面に現れる病態が存在し、非硬変性門脈圧亢進症 (non cirrhotic portal hypertension: NCPH) と呼ばれる病態が多く報告されてきた¹²⁾。我々も厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「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」内で、当該患者の最近の肝機能、肝予備能、門脈圧亢進症状を検討したところ、肝機能自体は Child 分類 A であるにもかかわらず、門脈圧亢進の所見を呈する症例が約 60% に存在した³⁾。このことは健後危険情報として APINET (AIDS Prevention Information Network) でも報告している⁸⁾。原因としては、比較対照研究にて ART によるもの、特に didanosine が推測されている⁹⁾。薬剤性の、いわゆる veno-occlusive disease (VOD) や sinusoidal obstruction syndrome (SOS) といわれる病態と類似しているものと思われるが⁴⁾⁵⁾、HCV による肝障害にこれらの病態が加わることにより、一度でも消化管出血や脳症などのエピソードが出現すると極めて予後不良となることも報告されており¹⁰⁾¹¹⁾、通常の HCV 肝硬変よりも適応を早期に考慮する必要がある。今回の検討で、Child 分類 A の患者であっても、HIV/HCV 重複感染者で門亢症が進行する例では、自然予後は不良であり、感染時期 (生下、幼少時) からの年数を考慮すると若年での死亡も考えられた。

そこで、肝移植適応を検討する必要があるが、HIV/HCV 重複感染者の肝移植適応基準について、上記研究班では、門脈圧亢進症の所見 (内視鏡検査による食道静脈瘤、造影 CT 検査による門脈血栓) を項目に入れた

modified Child-Pugh score を提案し、Child 分類 A でも門脈圧亢進症のある症例は移植適応とすべき、と主張した。つまり、C 型肝硬変は一般的にはいわゆる非代償期が肝移植適応となるため、肝硬変の指標である Child-Pugh score では 7 点以上、つまり Child 分類 B となった時点で移植適応とされることが多い。しかし HIV/HCV 重複感染患者においては、HCV が HIV 感染症に及ぼす影響は不明だが、HIV 重複感染により、C 型肝炎による線維化の進行は明らかに早いことが知られており¹²⁾、前述した NCPH と併せて、HCV 単独感染の場合よりも早めに肝移植を考慮すべきと推測していたが、本邦での科学的データが存在しなかったため、今回の検討を行った。結果、やはり Child 分類 A であっても HIV/HCV 重複感染患者においては、早期に移植適応を考慮、待機リストへの登録を考慮する必要があることが示された。

今回検討中、患者群が血友病という血液凝固障害を有しているため、プロトロンビン時間が測定されていないことが多く、Child-Pugh 分類での点数化が困難であった。そこでプロトロンビン時間の代わりに脳症を用いたオリジナル Child 分類を用いたが、ほとんどの患者が外来患者であるため、脳症なしで本項目は 1 点であった。

前述の如く、現在脳死肝移植の適応としては Child 分類 B 以上が国内の待機リスト候補者として審議される。しかし、今回の検討で、HIV/HCV 重複感染者で門亢症が進行する例の自然予後は不良であり、いくら Child 分類 A の患者であっても、若年での死亡も考えられるため、早期の肝移植待機を進めた方がよいと考えられる。病態的にも HIV/HCV 重複感染患者では、C 型肝硬変と ART による非硬変性門脈圧亢進症の 2 つの病態が混在する。本研究での調査結果より Child 分類 A でも食道静脈瘤や血小板数減少 (15 万 n/μ L 未満) のみられる症例は肝移植適応と考えられる。また、Child 分類 B 以上の症例では通常の肝移植適応に別ポイントを考慮し、緊急度を上げるような工夫が必要と推測された。

HIV 陽性患者に対する肝移植の適応に関しては、欧米では、最新の US National Institutes of Health で、以下のように定めている¹³⁾。1. 一般的な肝移植の適応を満たしている 2. CD4 陽性 T 細胞数 >100 個/ μ L (日和見感染の既往がある場合は >200 個/ μ L)、3. HIV-RNA 検出感度以下 (viral load <50 copies/mL (超高感度 amplicor monitor PCR 使用)) 4. AIDS を発症して

いない。特に進行性多巣性白質脳症，慢性クリプトスポリジウム腸炎（1 カ月以上），原発性中枢神経リンパ腫の既往がない。もちろん，活動性の感染症があれば絶対禁忌であるが，日和見感染症の既往に関しては，術後に対策可能な状況であれば適応としてよいとされている。禁忌となるのは，ART で制御できない多剤耐性 HIV，慢性クリプトスポリジウム腸炎，進行性多巣性白質脳症，そしてリンパ腫である。以前は，CD4 陽性 T 細胞数 250 個/ μ L 以上とする，という厳しい条件が求められていたが，門脈圧亢進症による脾機能亢進症が存在する病態下では 100 個/ μ L 以上としても許容される，ということが現在では一般化されている¹⁴⁾。また，特に肝硬変の症例では脾機能亢進に伴い T 細胞の絶対数は減少するため，CD4/CD8 比も参考にする。CD4/CD8<0.15 で腹部手術後合併症や日和見感染の発症が上昇するとするデータがあり¹⁵⁾¹⁶⁾，これを基準としたガイドラインは前述研究班より上梓している。

HIV 陽性患者に対する肝移植成績としては通常の肝移植患者の 5 年生存率が約 70%，HCV 感染者に対する肝移植での 5 年生存率が約 60% とすると，HIV/HCV 重複感染患者では 5 年生存率約 50% と低下することが報告されている¹²⁾。しかし，この 5 年生存率は国際的にも許容されており，また特に血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者では救済医療の側面もあるため，本邦でも十分治療手段の一つとして掲げられてよいものと考えられる。本邦でも既に生体肝移植が 10 例ほどに施行されているが，元来血友病の家系であり，親族にも適格ドナーが存在しないことも多い。疫学的には，血液製剤による HIV-HCV 重複感染患者で既に肝硬変となっている患者約 50 例，また慢性肝炎患者 400 例が今後本邦でも肝移植適応となってくる可能性があり，十分な情報集約が必要となる。概数では今のところ年間 2—3 名の患者が肝移植の適応になると考えられる。Child 分類 A でも今後の早期増悪可能性を考慮し，希望があれば肝移植待機患者登録を考慮してもよいと考えられた。

結論として，HIV/HCV 重複感染患者は HCV 単独感染患者と同様の適応では救命は難しいと思われ，門脈圧亢進症がみられれば Child 分類 A でもその時点で肝移植を考慮すべきと思われる。また，Child 分類 B，C の患者においても，HCV 単独感染患者より予後不良であることから，今後肝移植待機リストのポイントを検討する必要があると考えられる。

本論文は厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 H24—エイズ—指定—003 により執筆した。

文 献

- 1) 「血液凝固異常症全国調査 厚生労働省委託事業 平成 20 年度報告書」エイズ予防財団
- 2) Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, et al. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2536—2540
- 3) API net. エイズ予防情報ネット. 2010. <http://api-net.jfap.or.jp/library/MeaRelDoc/nagasaki/index.html>
- 4) Moreno A, Cervera C, Fortún J, et al. OLT-HIV FIPSE Cohort Investigators. Epidemiology and outcome of infections in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected liver transplant recipients: a FIPSE/GESIDA prospective cohort study. *Liver Transpl* 2012; 18: 70—81
- 5) Joshi D, O'Grady J, Taylor C, et al. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *Liver Transpl* 2011; 17: 881—890
- 6) 曾山明彦, 江口 晋, 高槻光寿, 他. HIV-HCV 重複感染患者における肝予備能評価の重要性. *肝臓* 2012; 53: 403—408
- 7) Tateyama M, Yatsuhashi H, Taura N, et al. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2011; 46: 92—100
- 8) Sandrine PF, Sylvie A, André E, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a new serious antiretroviral drugs side effect? *AIDS* 2007; 21: 1498—1499
- 9) Maida I, Núñez M, Ríos MJ, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 177—182
- 10) Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20: 49—57
- 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
- 12) Bonnard P, Lescure FX, Amiel C, et al. Docu-

- mented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfectd by HIV and HCV despite high CD4 cell count. *J Viral Hepat* 2007; 14: 806—811
- 13) 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 ; 45 : 46—53
- 14) 江口 晋, 高槻光寿, 曾山明彦, 他. 外科医が知っておくべき徴候と症候群 後天性免疫不全症候群 (AIDS). *外科* 2011 ; 73 : 1282—1287
- 15) Xia XJ, Liu BC, Su JS, et al. Preoperative CD4 Count or CD4/CD8 Ratio as a Useful Indicator for Postoperative Sepsis in HIV-Infected Patients Undergoing Abdominal Operations. *J Surg Res* 2012; 174: e25—30
- 16) Vento S, Di Perri G, Garofano T, et al. Pneumocystis carinii pneumonia during primary HIV-1 infection. *Lancet* 1993; 342: 24—25

Evaluation of portal hypertension and prognosis of patients with HIV/HCV co-infection through contaminated blood product

Mitsuhisa Takatsuki¹⁾, Susumu Eguchi^{1)*}, Akihiko Soyama¹⁾, Takashi Kanematsu¹⁾, Kazuhiko Nakao²⁾, Takuma Shirasaka³⁾, Masahiro Yamamoto⁴⁾, Hiroyuki Gatanaga⁵⁾, Natsuo Tachikawa⁶⁾, Yuki Kugiyama⁷⁾, Hiroshi Yatsuhashi⁷⁾, Takafumi Ichida⁸⁾, Norihiro Kokudo⁹⁾

Background: As survival of HIV-infected persons has improved due to widespread use of antiretroviral therapy, mortality rate due to HCV-related liver disease has increased in HIV/HCV co-infected patients. **Aim:** To investigate the real status of portal hypertension and their prognosis in HIV/HCV co-infected patients. **Patients and Methods:** The data of 146 patients of HIV/HCV coinfection through blood product were extracted from 4 major HIV centers in Japan. In addition to liver function tests, platelet counts (PLT) were evaluated as a marker of portal hypertension. **Results:** In spite of maintained liver function tests such as albumin and bilirubin, platelet count was lowered less than 150,000/u^l in 17 patients. The prognosis was those lowered PLT patients were worse than that of patients with normal PLT. When compared with HCV monoinfected patients with PLT less than 150,000 u^l, the prognosis of HIV/HCV co-infected patients were shorter. **Conclusion:** This fact must be taken into account to consider appropriate treatment including liver transplantation in HIV/HCV co-infected patients.

Key words: HIV/HCV coinfection non-cirrhotic portal hypertension
highly active antiretroviral therapy haemophilia liver transplantation

Kanzo 2012; 53: 586—590

-
- 1) Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
 2) Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
 3) AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital
 4) Department of Immunology and Infectious Diseases, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center
 5) AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine
 6) Yokohama Municipal Citizen's Hospital
 7) Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center
 8) Department of Gastroenterology and Hepatology, Shizuoka Hospital, University of Juntendo
 9) Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

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

<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>

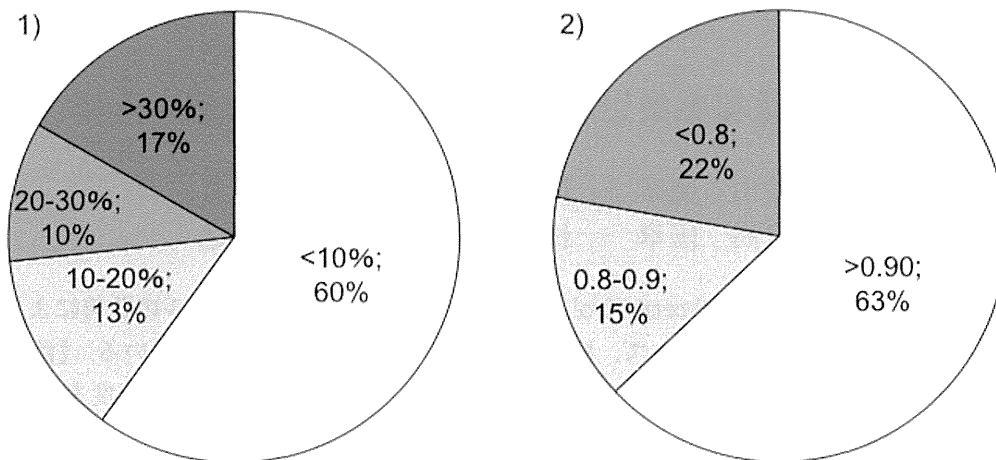


Fig. 1 Evaluation of hepatic function reserve; 1) Indocyanine green retention rate at 15 minutes, 2) The ratio of liver to heart-plus-liver radioactivity of Tc-GSA 15 minutes after injection (LHL15) in 99mTc-GSA liver scintigraphy.

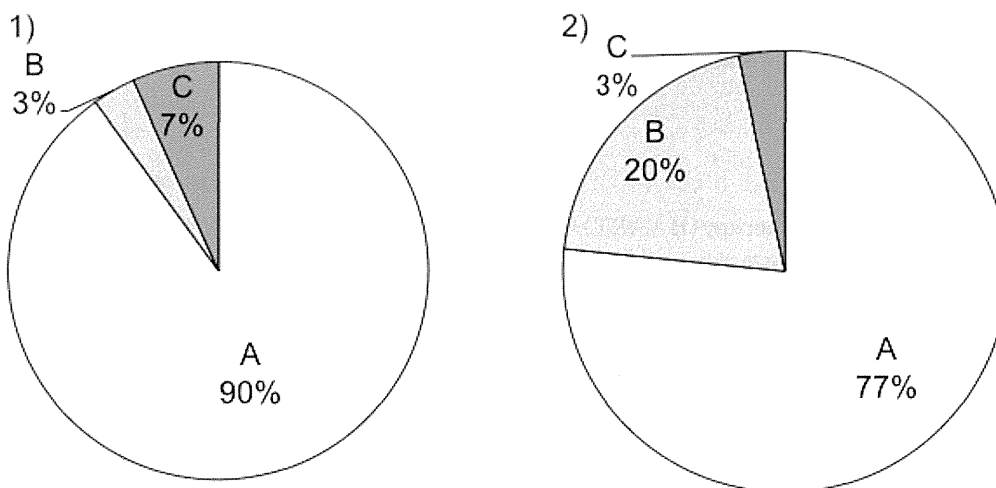


Fig. 2 1) Child-Pugh classification, 2) Liver damage classification

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 分停滞率 (以下 ICG15) 7 (2-62) %，アジアロ肝シンチ LHL₁₅ 0.907 (0.692-0.971) であった．ICG15 では，10% を超える症例が 40%，またアジアロ肝シンチ 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

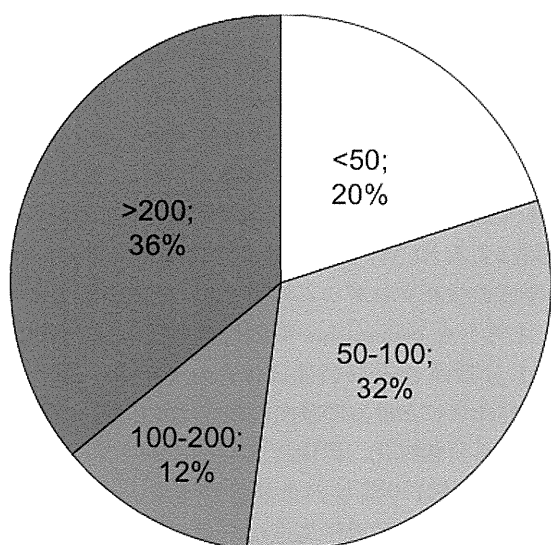


Fig. 3 Serum levels of hyarulonic acid (ng/dl)

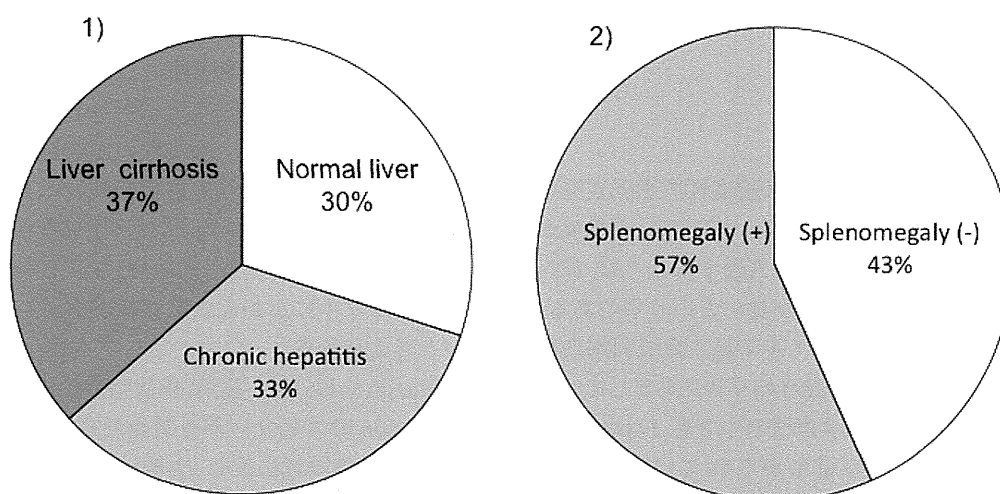


Fig. 4 Contrast enhanced abdominal CT: 1) appearance of the liver, 2) Presence of splenomegaly.

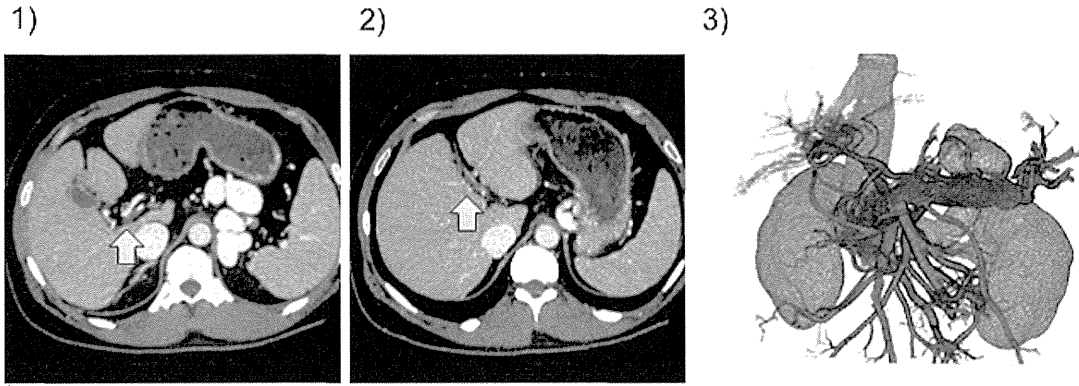


Fig. 5 A case of portal venous thrombosis. 1) 2) Right branch and umbilical portion of the portal vein were not clearly depicted due to the decreased portal flow as a result of portal venous thrombosis. 3) Reconstructed image of discontinuation of portal system at the level of portal vein.

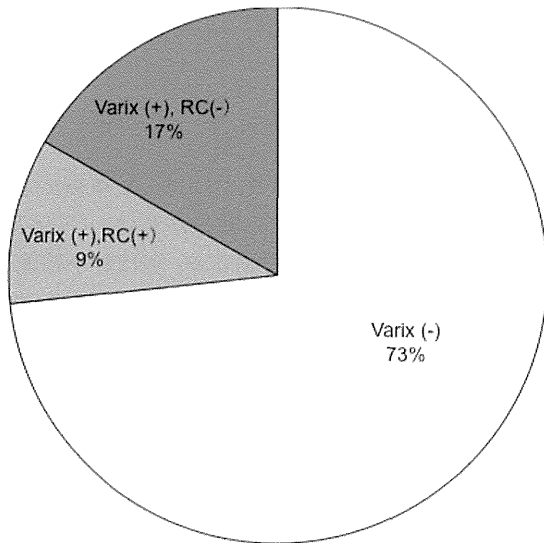


Fig. 6 Esophageal varix evaluated by gastroduodenoscopy

亡率が 5.6 倍とされている⁸⁾。

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ましたが、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る為, 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系統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

Liver transplantation for patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection: update in 2013

Susumu Eguchi · Mitsuhsisa Takatsuki ·
Tamotsu Kuroki

Published online: 11 September 2013

© 2013 Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery

Abstract Because of the progress of anti-retroviral therapy (ART) for human immunodeficiency virus (HIV), mortality due to opportunistic infection resulting in AIDS has been remarkably reduced. However, meanwhile, half of those patients have died of end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C virus (HCV) with liver cirrhosis and early occurrence of hepatocellular carcinoma. Recently, in 2013, non-cirrhotic portal hypertension due to ART drugs or still unknown mechanisms have become problematic with early progression of the disease in this patient population. Liver transplantation (LT) could be one treatment of choice in such cases, but the indications for LT perioperative management, including both HIV and HCV treatments and immunosuppression, are still challenging. In this review, we update the literature on HIV/HCV co-infection and LT as well as recent effort for modifying allocation system for those patients.

Keywords Co-infection · Hepatitis C virus · HIV · Human immunodeficiency virus · Liver transplantation

Introduction

The causes of death of human immunodeficiency virus (HIV) infected patients have dramatically changed since 1995. A major background factor behind these trends is the improved HIV control achieved with anti-retroviral therapy (ART) [1]. Despite dramatic reduction of death due to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), co-infected hepatitis C virus (HCV)-related death due to liver failure or hepatocellular carcinoma (HCC) became a serious problem, not only in Japan but all over the world, including England

[2]. In Japan, in the late 1980s, contaminated blood products for hemophilia caused co-infection by HIV and HCV. In such cases, liver transplantation (LT) is the only possible treatment option to achieve long-term survival, but several modifications of perioperative management are required recently for better outcome.

In this review, the outcome and the points of management of LT for HIV/HCV co-infected patients were reviewed to save relatively young patients with HIV/HCV co-infection bearing HCC [3, 4], non-cirrhotic portal hypertension (NCPH) [5–7], and decompensated liver cirrhosis [8, 9]. An updated critical review of the literature in 2013 was performed, and new information on problems and results for LT for HIV/HCV co-infection were included.

Upcoming topics regarding LT indications for HIV/HCV co-infection in 2013

Non-cirrhotic portal hypertension

In HIV/HCV coinfecting patients, liver failure due to HCV hepatitis was enhanced by ART-related hepatotoxicity, especially manifesting as non-cirrhotic portal hypertension [5–7]. One of the ART drugs, Didanosin (DDI), has been suspected for serious morbidity. Thus, not only in cases with deteriorated liver function, such as in Child–Pugh B or C cases, but also even in Class A cases, patients' liver function can easily deteriorate abruptly [10, 11]. The actual natural course of pure NCPH is unknown, because it can be modulated with HCV or other causes and reported as only case series. However, an important study regarding “Non-cirrhotic portal hypertension in HIV mono-infected patients without HCV” was published in 2012 [12]. All five patients had portal hypertensive symptoms such as ascites or variceal bleeding after ART medication. We need to await their prognostic information, since it can be extrapolated into HIV/HCV co-infected patients after successful HCV eradication.

S. Eguchi (✉) · M. Takatsuki · T. Kuroki
Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan
e-mail: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp

Therefore, all HIV/HCV co-infected patients should be carefully followed up so as not to miss the opportunity for LT. Recently, in Japan, a scoring system was created for listing a deceased donor LT for those patients with HIV/HCV co-infection due to previous contaminated blood products.

Hepatocellular carcinoma

Recently it became evident that HCC in HIV/HCV co-infected patients develop HCC at a very early stage of life, such as in the 30s and 40s [3, 4]. The molecular mechanism of its development still remains unclear, but surveillance in those patients should be considered for HCC strictly. In Japan, HIV/HCV co-infected hemophilic patients have been undergoing periodic examination for liver-related disease on a research basis. Early detection could contribute to treatment choices such as liver resection or liver transplantation. Regardless of the infectious status of HIV, treatment strategy for HCC in HIV/HCV infected patients should be the same in HCV mono-infected patients. Namely, whether liver resection could be performed or not should be based on the liver functional reserve. Also radio frequency ablation and transarterial chemoembolization can be selected according to the location, size and number of HCC.

Current results of LT for HIV/HCV co-infected patients in 2013

Indications for LT

As HCV mono-infected patients, LT should be considered when patients develop deteriorated liver function as indicated by a Child–Pugh score of class B or C in co-infected patients. Recently, Murillas et al. reported that the Model for End-stage Liver Disease (MELD) score is the best prognostic factor in HIV-infected patients [13]. HIV/HCV co-infected patients might be considered for LT before their MELD score increases to achieve comparable results with HCV mono-infected patients. Several studies showed that aggressive fibrosis in HIV/HCV co-infected patients compared with HCV mono-infected patients [14, 15], but the mechanism of this aggressive fibrosis remains unclear. Recently, transient elastography or acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging to check for liver stiffness has been introduced as an effective and noninvasive modality to determine patients' candidacy for LT [16, 17].

Regardless of the presence of hemophilia, the indications and methods for performing liver transplantation remains unchanged for patients with HIV/HCV co-infection. In fact, after a successful liver transplantation, hemophilia can normally be cured. Usually, the conditions for liver transplan-

tation are as follows: (1) AIDS symptoms have not surfaced; (2) CD4+ T lymphocyte count is 150–200/ μ l or above; and (3) as a result of ART, the amount of HIV RNA in the blood by PCR method is below the level of sensitivity of the assay.

In HIV/HCV co-infected patients, current studies show that a count of more than 100/ μ l CD4+ T lymphocytes is acceptable [18, 19], because patients generally have portal hypertension, which can cause leukocytopenia. In such patients, the ratio of CD4/CD8 is reported to be a realistic marker to predict postoperative complications including opportunistic infections. When the ratio is less than 0.15, the incidence of infectious complications is significantly higher [20].

In 2013, based on the evidence of rapid progression of the liver cirrhosis and portal hypertension in patients with HIV/HCV co-infection, a ranking system for waiting list of deceased donor LT has been set up in Japan. Even HIV/HCV co-infected liver cirrhotic patients with Child–Pugh class A can be listed for LT as “point 3” because of NCPH nature. Also co-infected patients with Child–Pugh class B and C can be listed as “point 6” and “point 8” based on the data from our HIV/AIDS project team of the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, and world literatures [21–23]. It is basically considered for previous victims of contaminated blood products for hemophilia.

Results of LT for patients with HIV/HCV co-infection

In the United States and Europe, liver transplantation from deceased donors has been performed in HIV patients since the 1980s. At that time, the outcomes of LT were very poor [11]. Recent series of reports are listed in Table 1 [24–31]. The reality is that, in addition to those listed therein, there have been many sporadic reports, such as reviews, expectations for liver transplantation, and assessment of indications.

In general, most reports concluded that the results were 10% worse than in the cases with HCV mono-infection, with a 3-year survival of around 60–70%. Recently, a 5-year patient survival of around 50% was reported, and there is debate whether these results can be accepted for patients of a younger age and were co-infected through previous use of a contaminated blood product. In Japan, the Tokyo group reported six cases of living donor liver transplantation (LDLT) between 2001 and 2004 [32]. Terrault et al. reported that older donor age, combined kidney-liver transplantation, an anti-HCV positive donor, and a body mass index <21 kg/m² were independent predictors of graft loss [33]. After LT, several studies showed that acute cellular rejection was more frequent and more severe in HIV/HCV co-infected patients than in HCV mono-infected patients, possibly due to difficulties in achieving optimal immunosuppression because of interactions between antiretroviral agents and immunosuppression.

Table 1 Updated outcome of liver transplantation for HIV positive recipients

Authors	Year	Country	n	Patient survival (%)			
				1 year	3 years	5 years	
Duclos-Vallee et al. [25]	2008	France	35	–	73	51	
Tsukada et al. [32]	2011	Japan	6	66	66	50	Only LDLT, only hemophilia
Terrault et al. [33]	2012	US	89	76	60	–	
Miro et al. [26]	2012	Spain	84	88	62	54	
Anadol et al. [27]	2012	Germany	32	90	65	60	
Harbell et al. [28]	2012	USA	125	91	67	–	
Baccarani et al. [31]	2012	Italy	32	–	79	69	
Di Benedetto et al. [46]	2012	Italy	30	75	65	50	with HCC
Ragni et al. [29]	2013	USA	15	71	38	–	only hemophilia

HCC hepatocellular carcinoma, LDLT living donor liver transplantation

Lowered outcome can be presumed from previous reports. Final mortality (graft loss) after LT was usually due to infection and multiorgan failure. As in Miro's report the causes due to the higher proportion of organs from donation after cardiac death (DCD) donors, higher rate of combined liver-kidney transplantation, increased rate of acute cellular rejection, HBV co-infection and infection. However, it was of note that there was no death due to infections related to HIV.

Preoperative management of HIV/HCV in liver transplantation

The number of HIV-RNA copies before LT is suggested as an independent risk factor of postoperative mortality, so that HIV should be controlled sufficiently before LT [30]. Accordingly, in patients who are under consideration to receive LT, ART can be safely stopped before LT, because HIV is generally well controlled for a long period by ART. Also ART can be toxic for the virgin graft, which underwent ischemia/reperfusion injury and liver resection in a donor. Once it is settled down after liver transplant, especially in LDLT cases, ART can be resumed with meticulous adjustment with calcineurin inhibitors.

Actually, after LT, ART should be restarted as soon as possible, because HIV-RNA appears at 3 to 30 days after ART is stopped [34], but the timing of restart of ART depends on the patient's condition, including liver function [35]. As long as the liver function has not fully recovered, or partial liver graft such as in LDLT has not yet sufficiently regenerated, ART cannot be started. Castells et al. reported in their case-control study that ART was started at a median of 8 days after LT (range 4–28 days) [36]. ART administered after LT should be the same as the preLT regimen, but the majority of ART drugs, including protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, have interactions with calcineurin inhibitors (CNI) or mammalian

target-of-rapamycin (mTOR) [37], so that the monitoring of blood levels of immunosuppression is extremely important to avoid infectious complications or rejection. It can easily overshoot beyond the therapeutic level. Currently, a novel HIV-1 integrase inhibitor, raltegravir, is expected to be a feasible drug because it has no interactions with CNI, unlike other drugs [38, 39]. Therefore, the current recommended strategy in the light of LT could be to try raltegravir as ART before LT and see if HIV can be controlled with raltegravir. If it is the case, CNI could be used as usual after LT. However, if raltegravir cannot control HIV or cannot be applied due to other reasons, meticulous management of CNI (e.g. once a week administration with frequent trough monitoring) or Mycophenolate mofetil protocol should be considered. In fact, the novel protease inhibitor anti-HCV drug, telaprevir, has the same character as ART drugs for HIV, and transplants team learn to overcome such drug interactions when post-LT HCV mono-infected patients are treated with telaprevir.

The treatment strategy for HCV in HIV/HCV co-infected patients is the same as in HCV mono-infected patients. Combination therapy of pegylated interferon (Peg-IFN) and ribavirin is the standard treatment both before and after LT in 2013. The treatment should be started as soon as possible, because in HIV/HCV co-infected patients, HCV recurrence may be accelerated in an immunocompromised state [40, 41]. As mentioned above, the novel protease inhibitor telaprevir is currently being introduced as an effective drug to achieve sustained viral response (SVR) of 70%, even in genotype 1b, with Peg-IFN/ribavirin in a non-transplant setting [42], but this drug is metabolized via cytochrome P450, as are CNI and various protease inhibitors of ART for HIV. Close monitoring of the CNI trough level should be performed, and although triple therapy with telaprevir/Peg-IFN/ribavirin or even without Peg-IFN is currently reported to be effective to prevent HCV recurrence after LT in HCV mono-infected cases, special attention should be paid when

this regimen is adapted for HIV/HCV co-infected patients. Additionally, mutational status of the IL28 B genotype should be investigated before interferon therapy for both donor and recipient.

Immunosuppression

Several reports have demonstrated both the *in vitro* and *in vivo* effectiveness of rapamycin in reducing HIV replication [43–45]. Di Benedetto et al. found that rapamycin monotherapy was significantly beneficial in long-term immunosuppression maintenance and HIV control after LT [46]. Mycophenolate mofetil is expected to be an effective immunosuppressive drug because of its efficacy in reducing HIV infection by both virological and immunological mechanisms. Mycophenolic acid, a selective inhibitor of the *de novo* synthesis of guanosine nucleotides in T and B lymphocytes, has been proposed to inhibit HIV replication *in vitro* by depleting the substrate (guanosine nucleotides) for reverse transcriptase. Using these drugs, a more effective regimen of immunosuppression with ART may be established. However, more information needs to be obtained to establish concrete immunosuppressive protocol.

As to steroids, several studies proposed that a steroid-free regimen can be safely applied and effective in LT for HCV cirrhosis. In HIV/HCV co-infected patients, a steroid-free protocol may play a beneficial role in preventing both HIV and HCV recurrence after LT [47, 48].

Hepatocellular carcinoma

Liver transplantation has been performed also for indication of HCC. The most updated study indicated that the existence of HCC did not change the outcome of LT provided that HCC was downstaged preoperatively for UCSF criteria [49]. Also for these cases sirolimus tended to be used as primary immunosuppressive agents. This encouraging result awaits further reports [50].

Conclusions

The above is an overview of liver transplantation performed to date in HIV/HCV- co-infected patients. Although, the results are 10% lower in patient survival after LT than those for HCV mono-infected patients, LT could be feasible in selected cases with HIV/HCV co-infection after careful evaluation within suitable stages of the disease. In light of the fact that most HIV/HCV co-infected patients in Japan are the victims of contaminated blood products, it is believed that the importance of liver transplantation will increase in the future in the context of medical relief as well.

Our investigating team under the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan has made all possible efforts to clarify the appropriate timing to put HIV/HCV co-infected patients on a waiting list for LT.

Acknowledgment This study was partially supported by a Health and Labor Sciences Research Grant from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, regarding research on indications for liver transplantation in HIV/HCV co-infected patients (Eguchi Project).

Conflict of interest None declared.

References

1. Eguchi S, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Muraoka I, Tomonaga T, et al. Liver transplantation for patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection with special reference to hemophilia recipients in Japan. *Surg Today*. 2011;41:1325–31.
2. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RG, Rizza CR, Dusheiko GM, 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;350:1425–31.
3. Merchante N, Merino E, Lopez-Aldeguer J, Jover F, Delgado-Fernandez M, Galindo MJ, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *HIV/AIDS*. 2013;56:143–50.
4. Cusinato CT, Koetz AP, Barcellos NT, Wolff FH. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2013;57:249–57.
5. Vispo E, Moreno A, Maida I, Barreiro P, Cuevas A, Albertos S, et al. Noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients: unique clinical and pathological findings. *AIDS*. 2010;24:1171–6.
6. Mendizabal M, Craviotto S, Chen T, Silva MO, Reddy KR. Noncirrhotic portal hypertension: another cause of liver disease in HIV patients. *Ann Hepatol*. 2009;8:390–5.
7. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, et al. Swiss HIV Cohort Study. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis*. 2009;49:626–35.
8. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*. 2006;20:49–57.
9. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1632–41.
10. Ragni MV, Eghtesad B, Schlesinger KW, Dvorchik I, Fung JJ. Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2005;11:1425–30.
11. de Vera ME, Dvorchik I, Tom K, Eghtesad B, Thai N, Shakil O, et al. Survival of liver transplant patients coinfecting with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C. *Am J Transplant*. 2006;6:2983–93.
12. Jackson BD, Doyle JS, Hoy JF, Roberts SK, Colman J, Hellard ME, et al. Non-cirrhotic portal hypertension in HIV mono-infected patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;17:1512–19.

13. Murillas J, Rimola A, Laguno M, de Lazzari E, Rascón J, Agüero F, et al. ESLD-HIV Working Group Investigators. The model for end-stage liver disease score is the best prognostic factor in human immunodeficiency virus 1-infected patients with end-stage liver disease: a prospective cohort study. *Liver Transpl.* 2009;15:1133–41.
14. Rullier A, Trimoulet P, Neau D, Bernard PH, Foucher J, Lacoste D, et al. Fibrosis is worse in HIV-HCV patients with low-level immunodepression referred for HCV treatment than in HCV-matched patients. *Hum Pathol.* 2004;35:1088–94.
15. Ragni MV, Moore CG, Soadwa K, Nalesnik MA, Zajko AB, Cortese-Hassett A, et al. HHH Study Group. Impact of HIV on liver fibrosis in men with hepatitis C infection and haemophilia. *Haemophilia.* 2011;17:103–11.
16. Resino S, Sánchez-Conde M, Berenguer J. Coinfection by human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: noninvasive assessment and staging of fibrosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:564–9.
17. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, José Ríos-Villegas M, Márquez-Solero M, et al. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology.* 2012;56:228–38.
18. Miro JM, Torre-Cisnero J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. [GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:353–62.
19. O'Grady J, Taylor C, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection (2005). *HIV Med.* 2005;6(Suppl 2):149–53.
20. Xia XJ, Liu BC, Su JS, Pei H, Chen H, Li L, et al. Preoperative CD4 count or CD4/CD8 ratio as a useful indicator for postoperative sepsis in HIV-infected patients undergoing abdominal operations. *J Surg Res.* 2012;174:e25–30.
21. Takatsuki M, Eguchi S, Soyama A, Kanematsu T, Nakao K, Shirasaka T, et al. Evaluation of portal hypertension and prognosis of patients with HIV-HCV co-infection through contaminated blood product. *Acta Hepatol Japonica (KANZO).* 2012;53:586–90 (in Japanese).
22. Soyama A, Eguchi S, Takatsuki T, Hidaka M, Muraoka I, Kanematsu T. Analysis of hepatic functional reserve in HIV_HCV co-infected patients. *Acta Hepatol Japonica (KANZO).* 2012;53:403–8 (in Japanese).
23. López-Diéguez M, Montes ML, Pascual-Pareja JF, Quereda C, Von Wichmann MA, Berenguer J, et al. GESIDA 37/03-FIPSE 36465/03-NEAT IG5 Study Group. The natural history of liver cirrhosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS.* 2011;25:899–904.
24. Schreiber I, Gaynor JJ, Jayaweera D, Pyporopoulos N, Weppler D, Tzakis A, et al. Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HIV-infected patients. *Transplantation.* 2007;84:697–705.
25. Duclos-Vallee JC, Feray C, Sebah M, Sebah M, Teicher E, Roque-Afonso AM, et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology.* 2008;47:407–17.
26. Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Agüero F, et al. Spanish OLT in HIV-Infected Patients Working Group investigators. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant.* 2012;12:1866–76.
27. Anadol E, Beckebaum S, Radecke K, Paul A, Zoufaly A, Bickel M, et al. Orthotopic liver transplantation in human-immunodeficiency-virus-positive patients in Germany. *AIDS Res Treat.* 2012;2012:4–9.
28. Harbell J, Fung J, Nissen N, Olthoff K, Florman SS, Hanto DW, et al. Surgical complication in 275 HIV-infected liver and/or kidney transplantation recipients. *Surgery.* 2012;152:376–81.
29. Ragni MV, Devera ME, Roland ME, Wong M, Stosor V, Sherman KE, et al. Liver transplant outcomes in HIV(+) haemophilic men. *Haemophilia.* 2013;19:134–40.
30. O'Grady JG. Liver transplantation in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients: response needed! *Liver Transpl.* 2012;18:617–18.
31. Baccarani U, Adani GL, Bragantini F, Londero A, Comuzzi C, Rossetto A, et al. Long-term outcomes of orthotopic liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients and comparison with human immunodeficiency virus-negative cases. *Transplant Proc.* 2011;43:1119–22.
32. Tsukada K, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tachikawa N, Morisawa Y, et al. Living donor liver transplantations in HIV- and hepatitis C virus-coinfected hemophiliacs: experience in a single center. *Transplantation.* 2011;91:1261–4.
33. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT, Poordad F, et al. Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study Investigators. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl.* 2012;18:716–26.
34. García F, Plana M, Vidal C, Cruceta A, O'Brien WA, Pantaleo G, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999;13:F79–86.
35. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, Ragni M, Jayaweera D, Schiff ER, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2003;9:239–47.
36. Castells L, Escartín A, Bilbao I, Len O, Allende H, Vargas V, et al. Liver transplantation in HIV-HCV coinfecting patients: a case-control study. *Transplantation.* 2007;83:354–8.
37. Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2816–20.
38. Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA, Taylor GP, Neuberger JM. HTLV-1 in solid-organ transplantation: current challenges and future management strategies. *Transplantation.* 2012;94:1075–84.
39. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, Conti F, Calmus Y, Barrou B, et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant.* 2009;9:1946–52.
40. Ragni MV, Belle SH. Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis.* 2001;183:1112–15.
41. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:86–96.
42. Polard E, Camus C, Abault AY, Turlin B, Arvieux C, Messner M, et al. Retransplantation for acute liver failure due to combined antiviral agents in an HIV-HCV coinfecting liver transplant recipient. *Transplantation.* 2005;80:1136–8.
43. Lin YL, Mettling C, Portales P, Reynolds J, Clot J, Corbeau P. Cell surface CCR5 density determines the post-entry efficiency of R5 HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:15590–5.
44. Weissman D, Dybul M, Daucher MB, Davey RT Jr, Walker RE, Kovacs JA. Interleukin-2 up-regulates expression of the human immunodeficiency virus fusion coreceptor CCR5 by CD4+ lymphocytes in vivo. *J Infect Dis.* 2000;181:933–8.
45. Heredia A, Amoroso A, Davis C, Le N, Reardon E, Dominique JK, et al. Rapamycin causes down-regulation of CCR5 and

- accumulation of anti-HIV beta-chemokines: an approach to suppress R5 strains of HIV-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:10411–16.
46. Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N, Montalti R, Ballarin R, Guerrini GP, et al. First report on a series of HIV patients undergoing rapamycin monotherapy after liver transplantation. *Transplantation*. 2010;89:733–8.
47. Klintmalm GB, Davis GL, Teperman L, Netto GJ, Washburn K, Rudich SM, et al. A randomized, multicenter study comparing steroid-free immunosuppression and standard immunosuppression for liver transplant recipients with chronic hepatitis C. *Liver Transpl*. 2011;17:1394–403.
48. Marubashi S, Umeshita K, Asahara T, Fujiwara K, Haga H, Hashimoto T, et al. Steroid-free living donor liver transplantation for HCV – a multicenter prospective cohort study in Japan. *Clin Transplant*. 2012;26:857–67.
49. Di Benedetto F, Tarantino G, Ercolani G, Baccarani U, Montalti R, De Ruvo N, et al. Multicenter Italian experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Oncologist*. 2013;18:592–9.
50. Baccarani U, Adani GL, Tavio M, Viale P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2011;53:2138–9.

原 著

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

夏 田 孔 史 曾 山 明 彦 高 槻 光 寿¹⁾
山 口 東 平²⁾ 虎 島 泰 洋 北 里 周
足 立 智 彦 黒 木 保¹⁾ 市 川 辰 樹
中 尾 一 彦²⁾ 江 口 晋¹⁾

要旨：【背景】 HIV コントロールの改善により HIV/HCV 重複感染者の死因として肝疾患の割合が増加している。【目的】 重複感染者における acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography による肝疾患進行度評価の有用性を明らかにする。【方法】 肝実質硬度をせん断弾性波の速度 (Vs) として定量化し、他の肝機能評価項目との相関を検討。【結果】 Vs 値は血小板数、脾容積、ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン、アシアロシンチ LHL15 値と有意な相関あり。【考察】 ARFI は肝線維化・予備能評価に有用であり、HIV/HCV 重複感染者に対する非侵襲的で正確な肝疾患進行度評価に応用可能と考えられた。

索引用語： HIV/HCV 重複感染、肝移植、ARFI elastography、腹部超音波検査

はじめに

1990 年代後半の anti-retroviral therapy (ART) の登場によって human immunodeficiency virus (HIV) のコントロールは改善し、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見られた。HIV 感染者における acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 以外の死亡で最も多いのは肝疾患であり、その原因の多くは hepatitis C virus (HCV) 感染症であった (Weber ら¹⁾)。本邦においても平成 22 年度厚生労働省調査で、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²⁾。本邦における HIV 感染者の 19.2% が HCV に重複感染しており、その原因のほとんどが過去の HIV/HCV 混入血液製剤の投与であるが、血液製剤による HIV

感染者の HCV 抗体陽性率は 97% と極めて高い³⁾。このような薬害による HIV/HCV 重複感染者に対する的確な病期分類は、救済医療としての面からも今後その重要性が増すと考えられる。

重複感染者では単独感染者に比して線維化の進行が早いと報告されているが⁴⁾、過去の血液製剤の使用による重複感染者では血友病を有しているため、肝生検による線維化評価は困難である。近年、非侵襲的な肝線維化評価の方法として acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography の有用性が報告されている⁵⁾。ARFI とは収束超音波パルスで組織に微細な変形をおこし、パルスが止んで組織が元の形に戻る際に体表に対して水平に発生するせん断弾性波の速度 (velocity of shear wave ; Vs) を測定し、組織の硬度を定量

1) 長崎大学大学院移植・消化器外科

2) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座消化器内科学

Corresponding author : 江口 晋 (sueguchi@nagasaki-u.ac.jp)

化したものである。今回われわれは、HIV/HCV重複感染者に対して、ARFI elastographyによる肝線維化評価の有用性を明らかにする目的で検討を行った。またわれわれは、重複感染者においては一般肝機能検査などが正常でも肝予備能が低下している症例が少なからず存在することを報告した(曾山ら⁶⁾)。ARFIの測定結果と予備能の関連についても検討を行った。

1 対象と方法

2009年9月から2013年6月までに当院で精査を行ったHIV/HCV重複感染患者37名のうち、ARFI elastographyを施行したChild分類A症例23例を対象とした。37例はいずれも原疾患に血友病を有し、過去の血液製剤の使用によってHIV/HCV重複感染をきたした症例であり、全例男性、年齢の中央値は40歳(30~63歳)であった。肝機能の内訳はChild Aが34例、Bが1例、Cが2例であった。対照として同時期に当院消化器内科で加療を行ったHCV単独感染症例18例、および健常群として同時期に当院でグラフト採取術を施行した生体肝移植ドナー10例と比較を行った。まずARFIを用いて肝線維化をVsとして数値化し(右肋間より右葉のVs値を5回測定し平均値を用いた)、重複感染群、HCV単独感染群、健常群でVs値の比較を行った。次にHIV/HCV重複感染群においてVs値(肝右葉・左葉それぞれでVs値を5回ずつ測定してそれぞれの平均値を算出し、左右の値の平均値を肝全体のVs値として用いた)とALT、総ビリルビン値、血小板数、CTでの肝形態、脾容積、ヒアルロン酸、IV型コラーゲン、ICG15分停滞率、アシアロシンチLHL15値との相関を検討した。脾容積はAquilionTM、64列(東芝メディカルシステムズ、日本)を用いて動脈相、門脈相、平衡相の3相で造影CTを撮影し、平衡相の脾容積をSYNAPSE VINCENT(富士フィルムメディカル、日本)を用いてvolumetryを行い測定した。また肝形態の評価は当院の放射線科医師が読影し、正常肝の他に脂肪肝、慢性肝炎、肝硬変の4つに分類した。統計学的検定には、統計解析ソフトystat 2008(医学図書出版、東京)を用い、2群間比較にはMann-

Whitneyの順位和検定を、相関についてはSpearmanの順位相関を行った。

II 結 果

Vs値(以下中央値と範囲)はHIV/HCV重複感染群で1.27(0.98~2.61) m/s、HCV単独感染群で1.27(0.85~3.00) m/s、健常群で1.08(0.98~1.33) m/sであり、重複感染群は健常群に比べて有意に高値であった($p=0.010$)³が、重複感染群とHCV単独感染群、およびHCV単独感染群と健常群では有意差を認めなかった(それぞれ $p=0.436$, $p=0.059$, Figure 1)。またARFI施行時の年齢については、重複感染群が46(31~63)歳に対して単独感染群が61(33~76)歳と、重複感染群は単独感染群に比べて有意に若年であった($p=0.008$, Figure 1)。

重複感染群におけるVs値と他の肝機能検査の比較では、ALT($p=0.358$)や総ビリルビン値($p=0.949$)では両群に相関を認めなかったが、血小板数($r=0.737$, $p<0.001$)、脾容積($r=0.592$, $p=0.006$)、ヒアルロン酸($r=0.637$, $p=0.003$)、IV型コラーゲン($r=0.569$, $p=0.009$)はVs値と有意な相関を認めた(Figure 2)。またCTで正常肝を示したものは23例中6例のみで、その他の内訳は脂肪肝1例、慢性肝炎8例、肝硬変8例であった。CTによる形態評価とVs値の相関については、正常肝6例で1.24(1.11~2.12) m/s、その他の17例では1.87(1.14~3.04) m/sであり、両群に有意差を認めなかった($p=0.058$)。肝予備能評価項目との比較検討では、ICG15分停滞率($p=0.054$)とは相関を認めなかったものの、アシアロシンチLHL15($r=0.503$, $p=0.024$)とは有意な相関を認めた(Figure 3)。

III 考 察

HIV/HCV重複感染者のChild A症例においては、健常者と比較してVs値が有意に高値であり、ARFI elastographyの線維化測定は正しく行われていると考えられた。またVs値は、肝線維化のマーカーとして知られるヒアルロン酸やIV型コラーゲン、門脈圧亢進症の所見である血小板数、脾容積と相関を認めた。今回の検討では血友病のため肝生検を行っておらず、組織学的な線維

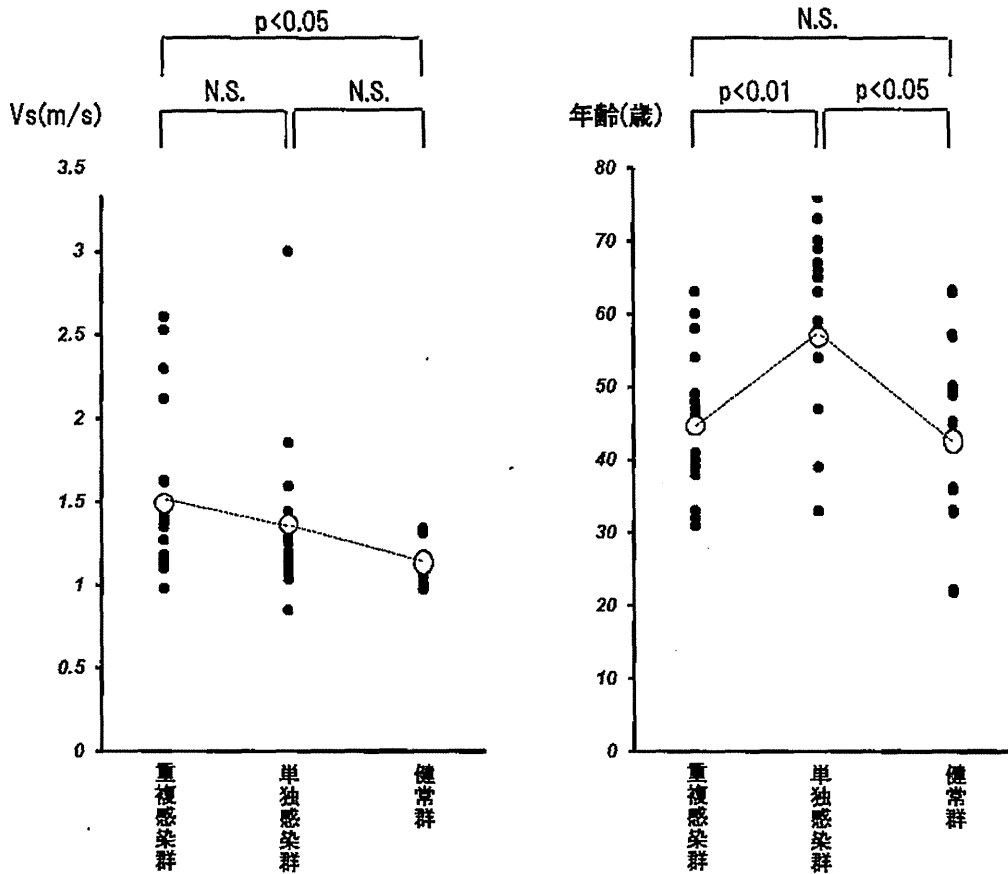


Figure 1. Comparison of Vs and age among HIV/HCV co-infected patients, HCV mono-infected patients, and healthy control (living donor liver transplantation (LDLT) donor).

化の評価はできていないが、HIV/HCV 重複感染者では Child A 症例であっても肝線維化が進行している症例を含んでいることを反映していると思われる。重複感染群と HCV 単独感染群との比較では Vs 値に有意差を認めなかったが、測定時の年齢については、重複感染群の方が有意に若年であった。視点を変えれば、重複感染においては若年者でも既に単独感染の高齢者と同等の線維化をきたしているということになる。重複感染者においては肝線維化の進行が HCV 単独感染群より早いことが諸家から報告されている⁹⁾ことを念頭に、若年期から適切な治療のタイミングを逸さないように、綿密なフォローアップを行うことが重要である。

重複感染者においては HIV/HCV の相互作用や ART による薬剤性肝障害によって肝線維化の進行が早い事例が存在することに加えて、肝実質

障害に比して門脈圧亢進症の進行が早い非硬変性門脈圧亢進症の病態を呈することもあり⁷⁸⁾、一般肝機能検査のみでは病勢を正確に評価できないケースを多数認める。今回の検討では Vs 値は ALT やビリルビン値などの一般肝機能検査とは相関を示さず、また CT で正常肝であった症例と異常を認めた症例間の Vs 値に有意差は認めなかった。ARFI により Vs 値を測定することは従来の一般肝機能検査とは違った角度から肝機能を評価することとなり、より正確な病期診断につながる可能性が示唆された。

今回の検討で興味深いのは、ARFI elastography の結果が、肝予備能評価と相関していたことである。重複感染者は現在全国各地でフォローアップされているが、肝臓病専門施設や地域中核病院から遠方に居住する患者では、定期的な肝予備能評価が行われていないことも少なくない。さ

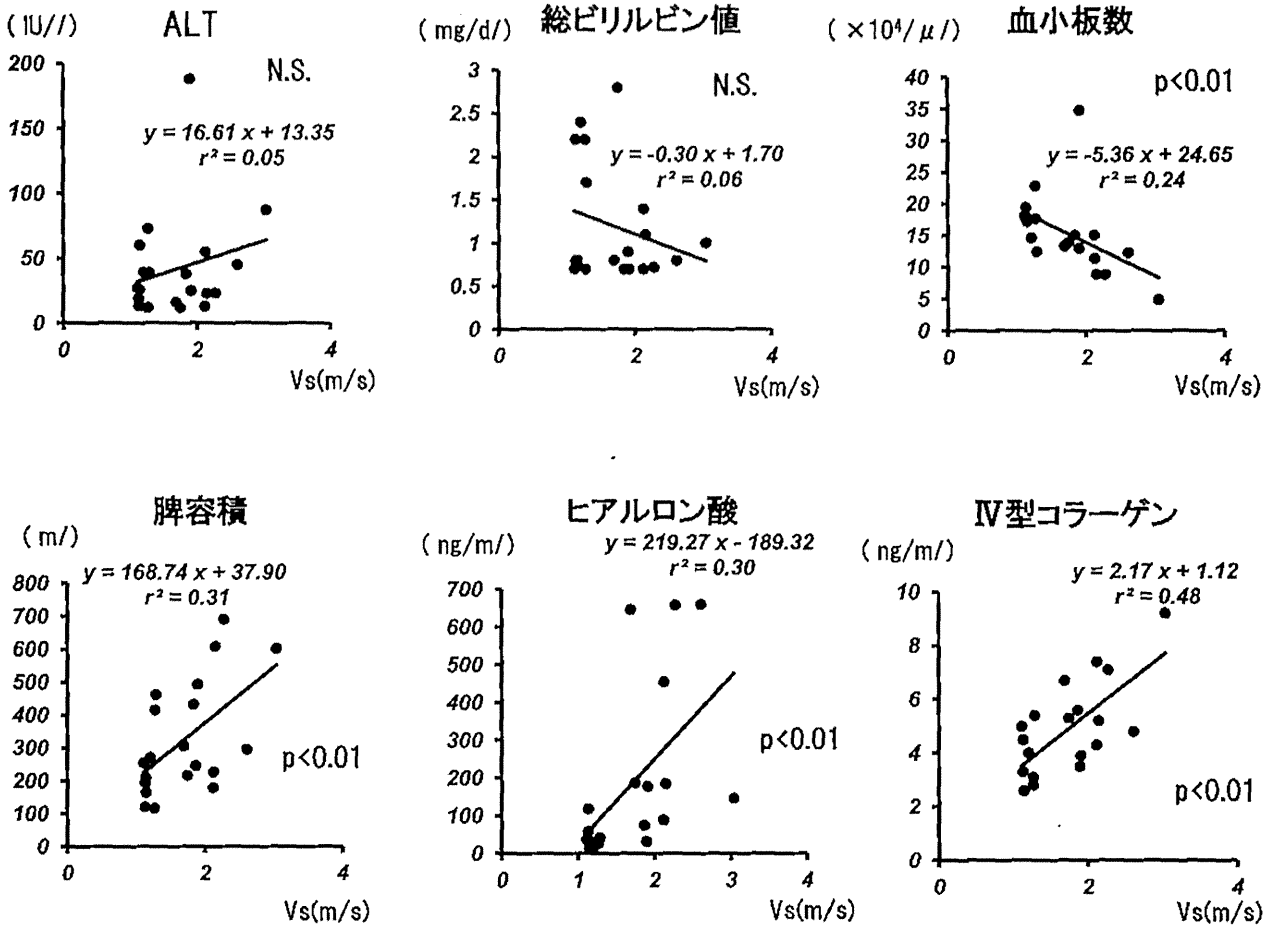


Figure 2. Correlation between Vs and other liver function (ALT, total bilirubin, and platelet counts), splenic volume, hyaluronic acid, type IV collagen.

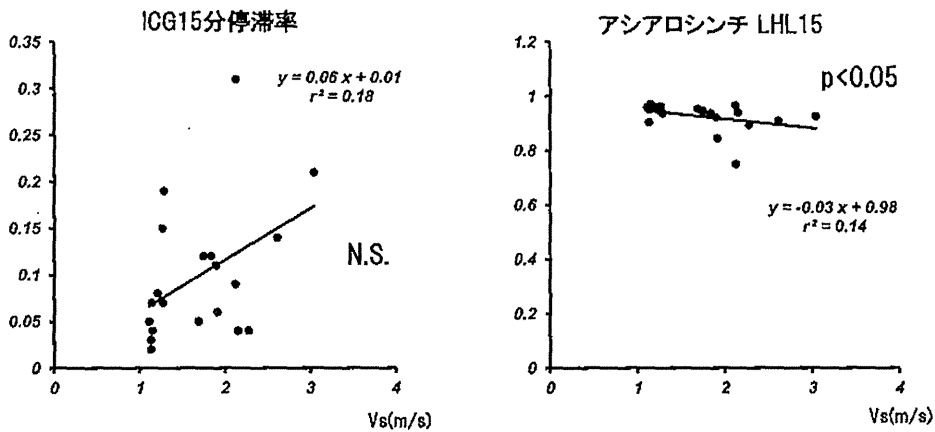


Figure 3. Correlation between Vs and hepatic functional reserve (indocyanine green retention rate and LHL15 in 99mTc-GSA scintigraphy).

らに本邦における重複感染の原因の大半は血友病に対する血液製剤使用にあり、凝固異常のため肝

生検による病期診断が困難であるという点が、重複感染者の病期評価を困難にしている一因と思わ