

Figure 1. Correlation of free water clearance and body weight reduction. Increased volume of free water clearance on day 1 (1.875 mg) of tolvaptan showed a significant correlation with 2-week body weight reduction ( $r=0.480$  and  $P=0.028$ ).

Table I. Clinical data of the 21 patients.

Characteristics	Data
Age, years	71.76±7.14
Body mass index	22.9±3.7
Plasma osmolality, mOsm	290.8±20.7
Albumin, g/dl	2.61±0.36
Aspartate transaminase, IU/l	45.4±25.3
Alanine transaminase, IU/l	28.3±20.1
Blood urea nitrogen, mg/dl	23.4±11.2
Cr, mg/dl	1.07±0.60
Na, mEq/l	136.4±2.04
Prothrombin time (%)	59.1±15.6

Data are mean ± standard deviation.

Table II. Correlation of each factor and body weight reduction.

Factors	Correlation coefficient	P-value
Age	-0.014	0.951
Body mass index	0.386	0.084
Plasma osmolality	0.012	0.959
Albumin	-0.014	0.952
Aspartate transaminase	-0.093	0.687
Alanine transaminase	-0.188	0.415
Blood urea nitrogen	-0.355	0.114
Cr	-0.252	0.270
Na	-0.026	0.912
Prothrombin time	-0.237	0.300

linear regression analysis. All the P-values were two-sided and  $P<0.05$  was considered to indicate a statistically significant difference.

## Results

*Changes in clinical factors following tolvaptan treatment.* Tolvaptan increased urine volume and free water clearance at each dose compared to pretreatment levels. Urine volume values were: Pretreatment, 1,363±757 ml; day 1, 1.875 mg, 1,569±616 ml; day 2, 3.75 mg, 1,913±685 ml; and day 3, 7.5 mg, 1,857±750 ml. Corresponding free water clearance values were, respectively: Pretreatment, 332±559 ml; 1.875 mg, 498±521 ml; 3.75 mg, 778±522 ml; and 7.5 mg, 730±621 ml. Osmotic pressures at each dose of tolvaptan were

decreased, compared to pretreatment levels. Osmolality values were: Pretreatment, 428±116 mOsm/kg H<sub>2</sub>O; day 1, 1.875 mg, 369±138 mOsm/kg H<sub>2</sub>O; day 2, 3.75 mg, 364±143 mOsm/kg H<sub>2</sub>O; and day 3, 7.5 mg, 285±87 mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

No factors in pretreatment level showed a significant correlation with body weight reduction after 2 weeks (Table II).

An increased urine volume and decreased osmotic pressure at each dose of tolvaptan showed no significant correlation with body weight reduction after 2 weeks. An increased volume of free water clearance at 3.75 and 7.5 mg of tolvaptan compared to pretreatment did not show a significant correlation with body weight reduction. An increased volume of free water clearance at 1.875 mg of tolvaptan compared to pretreatment showed a significant correlation with body weight reduction ( $r=0.480$  and  $P=0.028$ ; Fig. 1). There were 12 responders (57%) and 9 non-responders (43%). An increased volume of free water

clearance at 1.875 mg of tolvaptan in responders was significantly increased compared to non-responders ( $270 \pm 241$  and  $27 \pm 257$  ml/day, respectively;  $P=0.042$ ).

## Discussion

The present study focused on the predictive value of free water clearance for the efficacy of tolvaptan. Tolvaptan increased the urine volume and free water clearance in a dose-dependent manner. However, urine volume and free water clearance at 3.75 mg of tolvaptan were almost identical to 7.5 mg. In the drug information sheet, the recommended tolvaptan dose is 3.75 or 7.5 mg. According to the study results, 3.75 mg was sufficient.

Any factors (age, liver function test and renal function test) showed no significant correlation with body weight reduction. In previous studies, renal function or liver function affected the tolvaptan effect (6,7,9). These previous studies included severe renal cases or liver failure cases. However, in the present study, patients with relatively mild damage of the renal or liver function were enrolled. This difference may be due to hepatic or renal function severity.

Urine volume at any tolvaptan dose was not significantly associated with free water clearance; only increased volume of free water clearance on day 1 (1.875 mg) was significantly associated with body weight reduction. The majority of cirrhotic patients with refractory ascites have increased levels of vasopressin, which regulate the body water content by modulating renal water excretion (10). Tolvaptan antagonizes V2 receptors and increases free water clearance. Therefore, to evaluate the efficacy of tolvaptan, free water clearance is an improved technique compared to urine volume.

An increased volume of free water clearance on day 2 (3.75 mg) and day 3 (7.5 mg) was not associated with a tolvaptan effect, however, there was a significant association with the volume on day 1 (1.875 mg). Despite an increased volume on days 2 and 3, certain parameters, such as urine volume, plasma sodium, and urine sodium and potassium levels, may be affected when using only 1.875 mg tolvaptan. This result suggested that the initial reaction of tolvaptan could be important.

When the free water clearance was  $>200$  ml/day, 6 of 7 (85%) patients showed a 3 kg body weight reduction. When the free water clearance was  $<120$  ml/day, only 2 of 9 patients (22%) showed a 3 kg body weight reduction. Free water clearance can be calculated using only urine volume, plasma sodium concentration, urine sodium and urine potassium.

Therefore, estimating free water clearance is a simple means of predicting tolvaptan efficacy. The present study has certain limitations. The sample size was small and only the effect of short-term administration was assessed. Further large-scale and long-term studies are required to confirm the results.

In conclusion, an increased volume of free water clearance on day 1 compared to baseline was significantly associated with body weight reduction. Free water clearance may be a useful marker for the prediction of tolvaptan efficacy.

## References

- Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, *et al*: The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 38: 258-266, 2003.
- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H and Schölmerich J: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 23: 164-176, 1996.
- Sakaida I, Yamashita S, Kobayashi T, Komatsu M, Sakai T, Komorizono Y, Okada M and Okita K; ASCITES 14-Day Administration Study Group: Efficacy and safety of a 14-day administration of tolvaptan in the treatment of patients with ascites in hepatic oedema. *J Int Med Res* 41: 835-847, 2013.
- Sakaida I and Okita K: Correlation between changes in body-weight and changes in ascites volume in liver cirrhosis patients with hepatic edema in short-term diuretic therapy. *Hepatology Res* 44: 735-739, 2014.
- Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K, Saito T, Okuse C, Takaguchi K, Okada M and Okita K; ASCITES-DOUBLEBLIND Study Group: Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology Res* 44: 73-82, 2014.
- Akiyama S, Ikeda K, Sezaki H, Fukushima T, Sorin Y, Kawamura Y, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, *et al*: Therapeutic effects of short- and intermediate-term tolvaptan administration for refractory ascites in patients with advanced liver cirrhosis. *Hepatology Res*, Nov 27, 2014 (Epub ahead of print).
- Sakaida I, Nakajima K, Okita K, Hori M, Izumi T, Sakurai M, Shibasaki Y, Tachikawa S, Tsubouchi H, Oka H, *et al*: Can serum albumin level affect the pharmacological action of tolvaptan in patients with liver cirrhosis? A post hoc analysis of previous clinical trials in Japan. *J Gastroenterol*, 18 Feb, 2015 (Epub ahead of print).
- Hirano T, Yamamura Y, Nakamura S, Onogawa T and Mori T: Effects of the V(2)-receptor antagonist OPC-41061 and the loop diuretic furosemide alone and in combination in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 292: 288-294, 2000.
- Zhang X, Wang SZ, Zheng JF, Zhao WM, Li P, Fan CL, Li B, Dong PL, Li L and Ding HG: Clinical efficacy of tolvaptan for treatment of refractory ascites in liver cirrhosis patients. *World J Gastroenterol* 20: 11400-11405, 2014.
- Salerno F, Del Bo A, Maggi A, Marabini M, Maffi M, Borroni GM and Moser P: Vasopressin release and water metabolism in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 21: 822-830, 1994.

## 肝癌の危険因子と発癌機序

### 非B非C肝癌

#### 非B非C肝癌の危険因子と発癌機序

### トロトラスト肝障害と発癌

Thorotrast-induced liver neoplasia

中尾一彦

**Key words** : トロトラスト, トリウム, 胆管細胞癌, 肝血管肉腫, 肝細胞癌

肝癌の危険因子と発癌機序

#### はじめに

トロトラストは二酸化トリウム<sup>232</sup>ThO<sub>2</sub>の25%コロイド溶液からなる造影剤で、1929年にドイツのハイデン社によって開発された。鮮明な造影効果が得られ、急性副作用が少ないことから、気管支、肝臓、脾臓および血管の造影X線検査に1930-50年にかけて世界中で広く使用された<sup>1)</sup>。我が国では、主に第二次世界大戦中の傷痍軍人の造影X線検査に用いられた。

1947年、トロトラスト血管内注入者に発生した肝血管肉腫が報告されて以来<sup>2)</sup>、胆管細胞癌、肝細胞癌などの肝臓の悪性腫瘍発生の報告が相つぎ、トロトラスト晩発障害としての肝悪性腫瘍発生が明らかとなった<sup>3-6)</sup>。血管内に注入されたトロトラストは全身を循環した後、網内系細胞に取り込まれ、肝臓、脾臓、骨髄に蓄積される<sup>7)</sup>。肝臓に沈着したトロトラストはほとんど排泄されず、肝臓は長期間トリウムからのα線内部被曝を受け、肝悪性腫瘍が発生する。

#### 疫学

我が国における357例のトロトラスト使用患者のコホート調査によると、357例中200例

(56.0%)に肝悪性腫瘍が発生しており、その内訳は胆管細胞癌54%、肝血管肉腫27.5%、肝細胞癌18.5%で、胆管細胞癌の頻度が最も高く、ついで肝血管肉腫の頻度が高い。トロトラスト使用による肝悪性腫瘍発症のリスク(odds ratio)は胆管細胞癌で64.4、肝血管肉腫で1,658、肝細胞癌で2.1とされている<sup>7)</sup>。他国のコホート調査による肝悪性腫瘍発生率をみると、ドイツでは2,326例中292例(12.6%)、デンマークでは1,003例中119例(11.9%)と報告されており<sup>8)</sup>、我が国の肝悪性腫瘍発生率が高いことがわかる。トロトラスト使用から肝悪性腫瘍発生までの期間は15-50年とされるが、トロトラスト使用量(肝線量率)が高いと腫瘍発生までの期間は短くなり、トロトラスト使用量(肝線量率)と腫瘍発生までの期間には逆相関がある<sup>9)</sup>。

#### 2 病因・病態

トリウムの生物学的半減期は約400年とされ、肝臓は一生涯、α線の内部被曝を受ける。トロトラスト(トリウム)による放射線障害は、X線やγ線に比べて生物効果比の高いα線による障害であり、X線やγ線による障害とは線質の違いがある<sup>1)</sup>。旧ソ連邦時代のプルトニウム製造

Kazuhiko Nakao: Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器内科学



図1 腹部CT: 単純(左), 造影(右)

工場の放射線障害において, 吸入による $\alpha$ 線内部被曝による肝血管肉腫の発生が報告されており, トロトラスト(トリウム)肝障害による肝血管肉腫の発生と類似している<sup>9)</sup>. 福本らは, 肝血管肉腫の腫瘍部の網羅的LOH解析の結果, 染色体の長さ按比例してLOH頻度が高く,  $\alpha$ 線による直接的DNA障害が腫瘍発生に寄与していると報告している<sup>10)</sup>. また, 胆管細胞癌においては, 癌抑制遺伝子p53のA→G transitionの頻度が高く, 遺伝子不安定性が増大していること, さらにDNAミスマッチ修復遺伝子hMLH1, hMSH2遺伝子プロモーター領域のメチル化による不活化が生じていることを報告している<sup>10)</sup>. トロトラスト肝障害による肝腫瘍発生には, 上述の $\alpha$ 線被曝による直接的要因に加えて, 類洞壁細胞ならびに肝細胞障害に基づく慢性炎症と肝線維化, 肝幹細胞の遺伝子不安定化, エピジェネティックな変化による癌関連遺伝子発現異常など複数の要因が関与している.

$\alpha$ 線被曝による類洞壁細胞ならびに肝細胞障害に基づく慢性炎症, 組織改変の結果, 非癌部肝組織は著明な線維化をきたす<sup>11)</sup>. 肝硬変に至った場合は肝予備能の低下から肝性脳症, 腹水, 黄疸などの慢性肝不全症状を呈することがある. 肝腫瘍が発生し, 増大・進展すると, 腫瘍による症状が出現するが, トロトラスト肝腫瘍に特徴的な病態はなく, 体重減少, 黄疸, 肝腫大, 腹痛, 時に腫瘍の破裂による血性腹水をきたす.

### 3 診 断

厚生労働省により, トロトラスト使用者は肝腫瘍ハイリスク群として, 自治体が窓口となり指定医療機関で年2回の定期検診(診察, 血液生化学検査, 腫瘍マーカー検査, 画像検査)を受ける肝腫瘍サーベイランス体制が整備されている. 厚生労働省への検診結果の報告も義務づけられている.

胆管細胞癌と診断された89歳男性の腹部単純CT画像を示す(図1左). トロトラストは単純CTで肝に網目状に沈着しており, 造影効果の乏しい胆管細胞癌では造影CTにても腫瘍が認知されにくい場合がある. 本症例の造影CT(図1右)では腫瘍は肝嚢胞に接するLDAとして描出され, 腫瘍辺縁部に造影効果を認めた. MRI検査はトロトラスト沈着の影響を受けないため, CTよりも腫瘍の描出が鮮明となる(図2).

造影効果のある肝血管肉腫は良性の肝血管腫との鑑別が問題となるが, 肝血管腫に比べ, 不均一な造影パターンをとることが多い. 動脈相で造影される肝細胞癌の診断は比較的容易であるが, 乏血性肝細胞癌の場合は胆管細胞癌との鑑別が困難となる. CEA, CA19-9, AFP, PIVKAIIIなどの腫瘍マーカーも併せて検査を行い腫瘍の質的診断の一助とするが, 鑑別困難な場合は腫瘍生検が必要となる. 本症例は腫瘍マーカーの有意な上昇がなく, エコーガイド下腫瘍生検を行い胆管細胞癌の診断を得た.

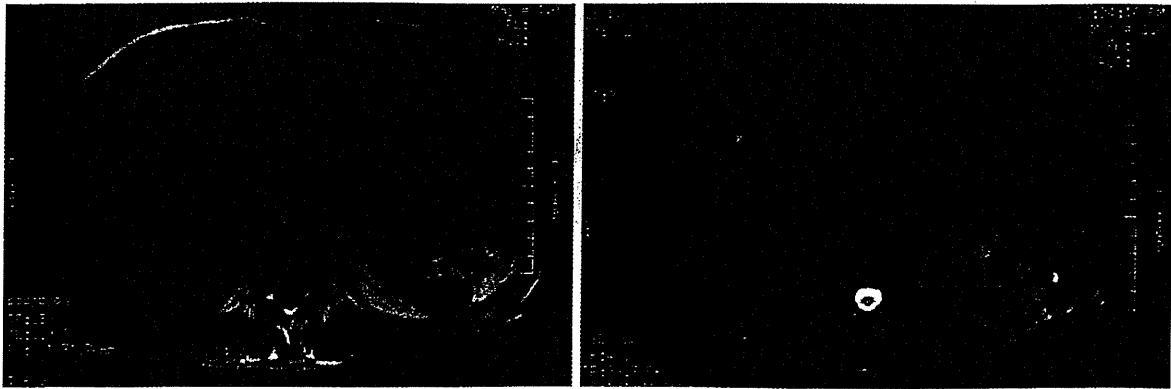


図2 腹部単純MRI: T1強調(左), T2強調(右)

#### 4 治療・予後

トロトラストは肝腫瘍のみならず、肝硬変も引き起こす。よって、トロトラスト肝腫瘍もウイルス性肝癌と同様に肝予備能と腫瘍ステージによって治療法を決定する。肝切除療法やラジオ波焼灼療法(RFA)、腫瘍血管に富む腫瘍の場合は肝動脈塞栓術(TACE)も行われる。トロトラストが非癌部肝に存在し続けることを考えると肝移植療法が理想的治療と思われるが、存命トロトラスト使用者は既に超高齢者となっており、移植治療は現実的でない。画像提示した症例は経皮的RFA治療を行いその後2年間、腫瘍

の再発はなかったが、肺炎のため91歳で死亡した。胆管細胞癌、肝細胞癌はいずれも進行したステージで診断されると予後不良である。肝血管肉腫は肝悪性腫瘍の中で最も予後不良で、多くは平均2年以内に死亡する。

#### おわりに

肝悪性腫瘍による死亡ならびに高齢による他病死のため、今日、トロトラスト関連肝腫瘍を臨床の場でみることは、ほとんどなくなった。しかし、放射線肝発癌の観点からの研究は現在も続けられている。

#### 文献

- 1) トロトラストによる放射線の晩発障害 原子力百科事典. [http://www.rist.or.jp/atomica/]
- 2) Macmahon HE, et al: Endothelial-cell sarcoma of liver following thorotrast injections. *Am J Pathol* 23: 585-611, 1947.
- 3) Baserga R, et al: Thorotrast-induced cancer in man. *Cancer* 13: 1021-1031, 1960.
- 4) Visfeldt J, Poulsen H: On the histopathology of liver and liver tumours in thorium-dioxide patients. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 80: 97-108, 1972.
- 5) Saragoca A, et al: Some clinical and laboratory findings in patients injected with thorium dioxide. Study of 155 cases. *Am J Gastroenterol* 57: 301-310, 1972.
- 6) Smoron GL, Battifora HA: Thorotrast-induced hepatoma. *Cancer* 30(5): 1252-1259, 1972.
- 7) Mori T, Kato Y: Epidemiological, pathological and dosimetric status of Japanese thorotrast patients. *J Radiat Res(Tokyo)* 32(Suppl 2): 34-45, 1991.
- 8) Sharp GB: The relationship between internally deposited alpha-particle radiation and subsite-specific liver cancer and liver cirrhosis: an analysis of published data. *J Radiat Res(Tokyo)* 43: 371-380, 2002.
- 9) 森 武三郎: トロトラスト晩発障害. 現代病理学大系 10B, p156, 中山書店, 1990.
- 10) 福本 学, 桑原義和: 放射線被ばくによる肝発がん: トロトラスト症発がん機構の解明の温故知新. *日本臨牀* 67: 156-160, 2009.
- 11) 浮田 實: トロトラスト肝癌. 別冊日本臨牀 肝・胆道系症候群 肝臓編(上巻), p501-503, 日本臨牀社, 1995.

## &lt;症例報告&gt;

特発性血小板減少性紫斑病を急性発症した C 型肝硬変症例に対し  
集学的加療を行うことで生体肝移植を施行し得た 1 例

徳満 純一<sup>1)</sup> 原口 雅史<sup>1)\*</sup> 市川 辰樹<sup>2)</sup> 田浦 直太<sup>1)</sup>  
 宮明 寿光<sup>1)</sup> 柴田 英貴<sup>1)</sup> 三馬 聡<sup>1)</sup> 日高 匡章<sup>3)</sup>  
 高槻 光寿<sup>3)</sup> 江口 晋<sup>3)</sup> 中尾 一彦<sup>1)</sup>

要旨：症例は 43 歳、女性。26 歳時に HCV 抗体陽性を指摘され、41 歳時に C 型肝硬変と診断される。2013 年 5 月に肝機能増悪 (Child-Pugh score : 12 点) を認めたため、同年 8 月に生体肝移植目的で当科入院となった。入院 4 日前からの歯肉出血の訴えがあり、入院時血小板数 2000/ $\mu\text{L}$  と著明な減少を認めた。種々の検査にて骨髄内の巨核球数増加、血小板関連 IgG (PAIgG) 高値を認めたため、C 型肝硬変に合併した特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の診断となった。免疫グロブリン大量療法及び Rituximab 点滴を施行したところ血小板数は 75000/ $\mu\text{L}$  へと速やかに改善。予定通り治療開始 9 日後、生体肝移植及び脾摘術が施行され術後血小板数は 20 万/ $\mu\text{L}$  と良好に経過し現在観察中である。本邦では、生体肝移植前に急性発症した HCV 感染合併 ITP 症例については報告例がなく、文献的考察を含めて報告する。

索引用語： 生体肝移植 C型肝硬変 特発性血小板減少症 (ITP) 脾摘術  
歯肉出血

## はじめに

C 型慢性肝炎に自己免疫疾患が合併する事は良く知られており、抗血小板抗体産生による自己免疫疾患と考えられている特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) が合併する事が数多く報告されている<sup>1)-5)</sup>。また、ITP 患者の HCV 抗体陽性率は 10-30%<sup>12)</sup>とも報告されており、HCV と ITP には密接な関連があると考えられる。

今回我々は、生体肝移植を予定直前に ITP を急性発症した C 型肝硬変に対し、集学的加療を行うことで生体肝移植を施行し得た一例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：43 歳、女性。

主訴：全身倦怠感。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母に脳卒中既往あり。

飲酒歴：20 歳から 25 歳までビール 1 日 5 本、26 歳から 40 歳までビール 700 ml を週 3 回飲酒していた。

現病歴：26 歳時に HCV 抗体陽性を指摘され、35 歳時に C 型慢性肝炎と診断されるが、その後、加療歴なし。41 歳時に近医再受診した際、HCV-RNA 6.3 logIU/ml、Genotype 1b であるとともに、肝生検：A2-3/F4 であることから C 型肝硬変の診断となった。肝硬変の増悪を抑制する目的で 42 歳時にペグインターフェロン、リバビリン療法を開始されたが、血小板減少、貧血などの副作用により中断。以後、強力ネオミノファーゲンシー静注、ウルソデオキシコール酸内服で経過観察されていたが 2013 年 5 月の血液検査で Alb 2.2 g/dL、T.bil 5.4 mg/dL、PT 36%、血小板 75000/ $\mu\text{L}$ 、腹水増加、全身浮腫の増悪 (Child-Pugh score 12 点) を指摘された。

1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 消化器内科学分野

2) 長崎みなとメディカルセンター市民病院消化器内科

3) 長崎大学病院移植消化器外科

\*Corresponding author:

m-h.b219d.crob.ca9647r.scm@hotmail.co.jp

<受付日 2014 年 11 月 27 日><採択日 2015 年 4 月 19 日>

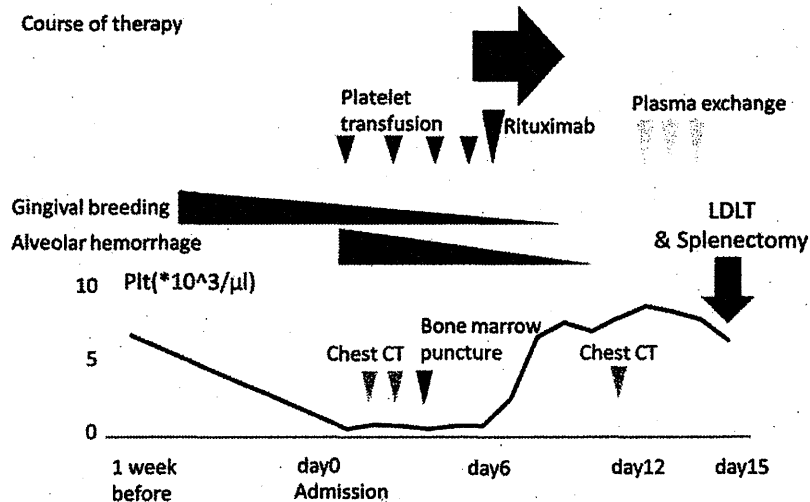


Fig. 1 Clinical course of the case

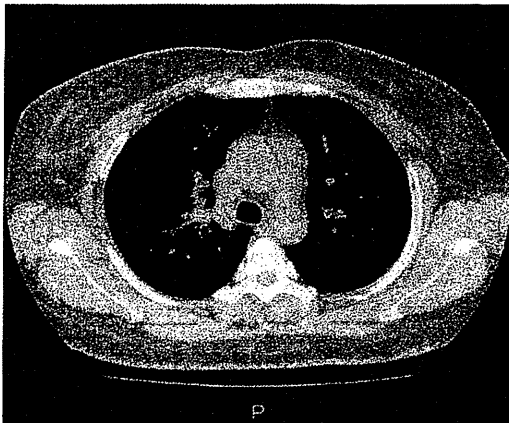


Fig. 2 Chest plane CT showed ground glass opacity on right lung. It was considered to be alveolar hemorrhage.

たために投与予定となっていた Rituximab ; 375 mg/m<sup>2</sup> に加え、 $\gamma$ グロブリン大量療法 (0.5 g/kg) を施行した。翌日、血小板数は 2000/ $\mu$ L から 22000/ $\mu$ L まで改善し、その後も順調な血小板数増加とともに歯肉出血や血痰も軽快した。5 日間投与予定であった  $\gamma$ グロブリン大量療法も投与 3 日目の第 8 病日に終了したが血小板減少は認めず、予定通り第 12 病日から 3 日間血漿交換を施行。第 11 病日に施行された胸部 CT では両肺野のスリ

ガラス様陰影は縮小し、肺胞出血の改善を認めた (Fig. 5)。第 15 病日に血小板数 63000/ $\mu$ L の状態で、夫をドナーとした腹腔鏡補助下同所性部分肝移植 (拡大左葉グラフト) 及び脾摘術が施行された。摘出肝は結節状の再構築を示し、リンパ球主体の炎症細胞浸潤を伴う肝硬変の像であり、脾臓は赤脾髄の優勢がみられうっ血性変化を呈していた。生体肝移植後は合併症なく経過し、免疫抑制剤はタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロンを使用。術後血小板数は 20 万前後と経過は良好であり、移植後 1 年 6 カ月後も血小板低下なく、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルを継続し経過観察中である。

### 考 察

ITP は、血小板数が 10 万/ $\mu$ L 以下に減少する原因不明の疾患であり、国内患者数 2 万人、年間約 3 千人が新規発症している。本邦における ITP の診断基準としては、厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による ITP 診断基準 (1990 年改定) が用いられることが多い。

ITP は基本的には除外診断であり肝疾患合併例では診断に苦慮する事があるが、本例においては入院 1 週間前血液検査と比較し、入院時に著明な血小板低下を認め、骨髓中巨核球増加、PA-IgG 高値を認めたことから C 型肝硬変に合併した ITP と診断した。ITP は本来

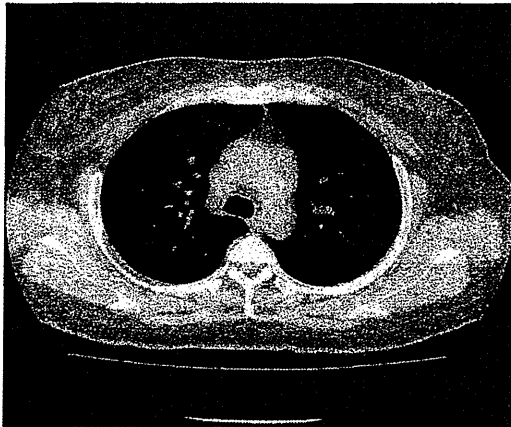


Fig. 5 Chest plane CT after Rituximab and IVIG therapy showed reduction of ground glass opacity on right lung.

されている<sup>3)</sup>。また、ITP は急性型と慢性型に分類され、急性型の 60% に先行感染が関与している<sup>3)6)</sup>が、本例においては、病歴を確認したが入院 1 カ月前から感染症状は指摘されなかった。

C 型慢性肝炎に伴う血小板減少は、HCV-associated immune thrombocytopenia という概念として捉えられており、HCV 感染が免疫学的機序の引き金となり肝障害や肝外合併症を起こしうる可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。

ITP 症例においては高率な HCV 感染合併を認め、HCV 先行感染後の ITP 発症例も確認されている<sup>4)</sup>。B 型慢性肝炎より C 型慢性肝炎に PA-IgG 陽性を伴う血小板減少例が多いこと<sup>5)</sup>も報告されており、HCV が肝細胞だけでなく B リンパ球にも感染して産生された自己抗体が ITP を惹起する可能性も指摘されている<sup>4)</sup>。HCV 感染状態における多様な自己抗体の誘導に関する文献的報告はサラセミア<sup>7)</sup>、クリオグロブリン血症<sup>8)9)</sup>、赤芽球癆<sup>10)</sup>、1 型糖尿病<sup>11)</sup>などにも認められ、HCV 感染を背景とした自己免疫亢進現象から誘導された自己抗体により発症した可能性が示唆されている<sup>12)</sup>。

ITP の治療については 2012 年に ITP 治療の参照ガイドが発表されており、1st line 治療として *H.pylori* 除菌、副腎皮質ステロイドホルモン療法、2nd line 治療として脾摘、3rd line 治療として免疫抑制剤、ステロイドパルス、Rituximab 療法が挙げられている<sup>13)</sup>。また、血小板数 2 万/ $\mu$ L 以下や高度の粘膜出血などが疑われる場合には免疫グロブリン大量静注療法やステロイドパルス療

法、血小板輸血が推奨される<sup>6)</sup>。HCV 感染を合併した ITP 症例においても、*H.pylori* 除菌療法<sup>14)</sup>やインターフェロン療法<sup>15)16)</sup>、脾摘術<sup>17)</sup>が有効であったとの報告が散見される。また、当院では 1997 年から生体肝移植術が施行されており<sup>18)</sup>、血液型不適合肝移植のプロトコールでは、術前 1 週間前にリツキシマブを投与し、術前 2~3 日間に血漿交換を行う。術後は免疫抑制剤とステロイドを投与され、C 型肝硬変や PLT < 50000/ $\mu$ L 未満の症例では脾摘術も施行されている<sup>19)</sup>。また、移植後の感染予防として免疫グロブリン投与が行われる場合もある。

本例においては非代償性肝硬変による肝移植が検討されており、*H.pylori* 除菌やステロイド投与については、除菌後の血小板値上昇に長期間を要することやステロイド投与による術前感染症のリスクが懸念された。免疫グロブリン大量静注療法については治療開始後速やかに血小板増加を認めるが、血小板増加期間は 2, 3 週間程度である。一方、Rituximab については、平均血小板増加期間は 10.5 カ月と報告されており、長期間血小板数が安定することが報告されている<sup>19)</sup>。

今回は、血液型不適合生体肝移植の治療と ITP の治療がほぼ一致しており、そのことも術後のグラフト機能と血小板数安定に寄与していると考えられる。本症例は、現在術後 1 年 6 カ月生存中であり、長期予後の改善も十分期待される状況である。

## 結 語

ITP を急性発症した末期 C 型肝硬変症例に対し生体肝移植を施行し救命しえた 1 例を経験した。血液型不適合肝移植に準じた治療を行うことにより ITP を制御し、予定通り生体肝移植を施行することができ、良好な長期経過を得ることができた。C 型肝硬変の経過中の血小板減少進行では、ITP の急性発症が稀ではあるが原因となることを念頭に置く必要がある。

## 文 献

- 1) Pawlotsky JM, Bouvier M, Fromont P, et al. Hepatitis C virus infection and autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Hepatol* 1995; 23: 635—639
- 2) Rajan SK, Espina BM, Liebman HA. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; 129: 818—824
- 3) 藤田 浩. 【特発性血小板減少性紫斑病】臨床研究



## A case of liver cirrhosis type C complicated with acute onset idiopathic thrombocytopenic purpura which was possible to undergo living donor liver transplantation by multidisciplinary therapy

Junichi Tokumitsu<sup>1)</sup>, Masafumi Haraguchi<sup>1)\*</sup>, Tatsuki Ichikawa<sup>2)</sup>, Naota Taura<sup>1)</sup>,  
Hisamitsu Miyaaki<sup>1)</sup>, Hidetaka Shibata<sup>1)</sup>, Satoshi Miura<sup>1)</sup>, Masaaki Hidaka<sup>3)</sup>,  
Mitsuhiisa Takatsuki<sup>3)</sup>, Susumu Eguchi<sup>3)</sup>, Kazuhiko Nakao<sup>1)</sup>

A 43-year-old woman was pointed out HCV antibody-positive at the time of 26-year-old and diagnosed with liver cirrhosis type C (LCC) at the time of 41-year-old. She was evaluated as Child-Pugh class C (score: 12) in May 2013. Therefore, she was admitted to our hospital for receiving blood type incompatible living donor liver transplantation (LDLT) in August 2013. On admission, she had presented with bleeding from the gingiva for 4 days before hospitalization, and her platelet count was 2,000/ $\mu$ L. Since the increased megakaryocytes in the bone marrow and high serum platelet-associated IgG (PAIgG) was observed, she was diagnosed as having immune thrombocytopenic purpura (ITP) with LCC. In response to rituximab and intravenous immune globulin therapy, platelet count was quickly improved to 75,000/ $\mu$ L. August 2013, she underwent LDLT and splenectomy. Her postoperative platelet count is 200,000/ $\mu$ L and clinical course is uneventful after LDLT. In Japan, there is no reported case of acute onset ITP with HCV infection before LDLT. We herein report our experience with some bibliographical considerations.

**Key words:** living donor liver transplantation liver cirrhosis type C  
idiopathic thrombocytopenic purpura splenectomy gingival bleeding

*Kanzo* 2015; 56: 296—302

- 1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki University
  - 2) Department of Gastroenterology, Nagasaki Harbor Medical Center City Hospital
  - 3) Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
- \*Corresponding author: m-h.b219d.crob.ca9647r.scm@hotmail.co.jp

# 原発性胆汁性肝硬変と骨合併症

柴田 英貴\*<sup>1)</sup> 中尾 一彦\*<sup>2)</sup>

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の合併症の一つに骨病変がある。これまで慢性肝疾患の合併症として骨粗鬆症や骨軟化症などの肝性骨異常栄養症が報告されてきたが、なかでも PBC は骨合併症との強い関連性を指摘されている。その理由として、PBC が骨粗鬆症合併率の高い中年以降の閉経後女性に多だけでなく、その病態に胆汁酸分泌低下があり、脂溶性ビタミンの吸収障害によるカルシウム代謝異常をきたすことが挙げられる。PBC 患者の骨病変の特徴と骨・カルシウム代謝の変化および病因について解説する。

## Digestive Diseases and Calcium/Bone.

### *Bone disease in primary biliary cirrhosis.*

*Department of Gastroenterology and Hepatology,  
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan.*

*Hidetaka Shibata, Kazuhiko Nakao*

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a chronic autoimmune cholestatic liver disease. Metabolic bone disease is recognized in a complication of chronic liver disease, particularly in PBC. Bone disease in PBC includes osteoporosis and, osteomalacia which is more frequent in advanced liver disease. It is important that PBC occurs mainly in middle-aged women who are highest risk group in primary osteoporosis. In patients with PBC, the dysfunction in enterohepatic circulation of bile acids is associated with the impaired absorption of fats and fat soluble vitamins. Vitamin D and K deficiency leads to osteoporosis resulting in increased risk of bone fracture. This article describes the characteristic and molecular mechanism in bone disease of PBC.

## はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis: PBC) は、原因不明の胆汁うっ滞性肝障害を

呈する慢性進行性肝疾患である。慢性非化膿性破壊性胆管炎と肉芽腫形成を特徴とし、胆管上皮細胞の変性・壊死によって小葉間胆管が破壊・消滅

\*長崎大学大学院医歯薬学総合研究科消化器内科学分野 <sup>1)</sup> 助教 (しばた・ひでたか) <sup>2)</sup> 教授 (なかお・かずひこ)

することにより胆汁うっ滞を呈する。胆汁うっ滞に伴う肝実質細胞の破壊と線維化を生じ、慢性進行性に肝硬変から肝不全に至る。2010年度厚生労働省の全国調査によると、男女比は約1：7であり、最頻年齢は女性50歳代、男性60歳代であり中高年女性に多い疾患と言える<sup>1)</sup>。本邦では近年、肝硬変や肝不全を発症する前の病初期の段階で診断される患者が徐々に増加しているという背景があり、症状を伴わない無症候性のPBCの割合が70～80%程度を占めている。無症候性のPBCを含めた患者総数は日本国内で約50,000～60,000人と推計されている。臨床的には慢性疲労感のほか、胆汁うっ滞に伴う瘙癢感、および自己抗体の一つである抗ミトコンドリア抗体の陽性化を特徴とする。さらに慢性甲状腺炎や関節リウマチ、シェーグレン症候群等の自己免疫性疾患や膠原病を合併しやすいことから、その病態形成に自己免疫学的機序が考えられている。PBCに対する根治的治療法は確立されていないが、ウルソデオキシコール酸が病勢の進展を抑え、肝移植ないしは死亡までの期間を延長することが証明されており標準薬として使用されている。

近年PBC患者の診断や治療の進歩に伴って、PBCの合併症に対する治療が重要になっている。なかでもPBCと骨合併症に関しては、PBCの病態が胆汁うっ滞性肝障害であることから、胆汁酸分泌障害による脂溶性ビタミンの吸収不良とカルシウム代謝異常が骨密度 (bone mineral density: BMD) の減少や脆弱性骨折を引き起こすことが問題となっており、その関心と認知度も高まってきている。PBCが骨粗鬆症の合併率が高い中年以降の閉経後女性に多い疾患であるだけでなく、慢性肝疾患の病態が加わることで生じる特有の骨病変への対応が必要とされてきている。

### 肝性骨異栄養症

「肝性骨異栄養症」とは1960年に初めて提唱された言葉で、骨粗鬆症と骨軟化症という二種類の骨変化を含み、慢性肝疾患や肝移植術後における代謝性骨疾患を指す。元々肝性骨異栄養症はPBCをはじめとした慢性胆汁うっ滞を伴う疾患でのみ発症すると考えられていたが、現在は他の慢性肝疾患にも合併することが分かっており、その程度は肝疾患の罹病期間や重症度によって異なる。原発性骨粗鬆症と比べて皮質骨より骨梁が侵される頻度が高い骨粗鬆症と、主に進行性肝疾患で栄養失調を伴う患者にみられる骨軟化症という2種類の骨変化の形式を示すことが特徴である。骨軟化症は一般に骨粗鬆症より稀な病態で、侵襲的な骨生検以外の方法で骨軟化症の存在を厳密に診断することは難しいとされている。PBCの進行期には、これらが重複している場合が多く肝性骨異栄養症の病態と言える<sup>2)</sup>。

### PBCにおける骨粗鬆症

骨粗鬆症は、特に脊柱、大腿近位部、前腕の骨における脆弱性骨折リスクを高める骨量低下と骨質の劣化を伴う全身性骨疾患である。一般集団において、広く認識されている骨粗鬆症の危険因子には、年齢、女性、骨折の既往歴、ステロイド投与、喫煙とアルコール乱用、低身体活動性、低ビタミンD摂取量、低体重などがある。脆弱性骨折は骨粗鬆症の最も重大な転帰であり、骨粗鬆症の原因を問わず、下部胸椎と下部腰椎の脊椎骨折として最も起こりやすい<sup>3)</sup>。

PBC患者を対象としBMD測定を用いて骨粗鬆症を診断したいくつかの横断的研究においてPBCの骨粗鬆症発生率は20～44%まで幅があり、PBCの病勢進行とともに上昇する<sup>4)5)</sup>。また、進行したPBCではBMD正常例は約20%に過ぎ

PBC：primary biliary cirrhosis (原発性胆汁性肝硬変)，BMD：bone mineral density (骨密度)

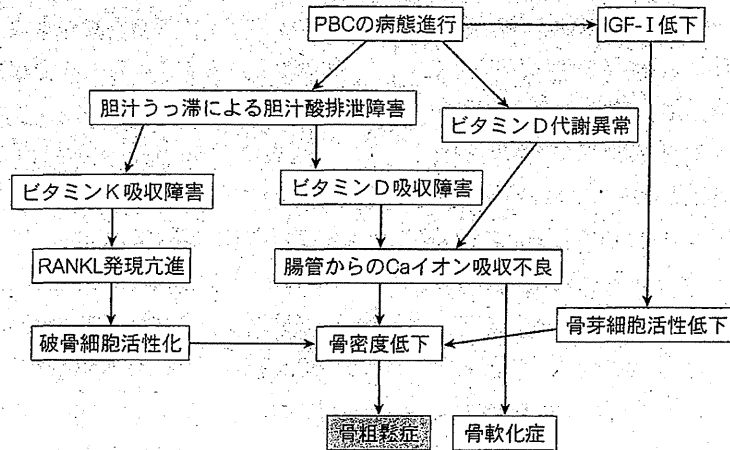


図 PBC における骨病変の発症機序

PBC の病態が胆汁うっ滞性肝障害であることから、胆汁酸分泌障害による脂溶性ビタミンの吸収不良とカルシウム代謝異常が骨密度の減少や脆弱性骨折を引き起こす。  
 PBC：原発性胆汁性肝硬変，RANKL：NF- $\kappa$ B 活性化受容体リガンド，IGF-I：インスリン様成長因子-I

(筆者作成)

ないと推定されている<sup>6)</sup>。一般集団と PBC 患者との骨粗鬆症発生頻度の比較に関しては，Guañabens らの二つの大規模研究<sup>4)</sup> <sup>7)</sup> や，Mounach ら<sup>8)</sup> の研究で PBC 患者の方が一般集団に比べて骨粗鬆症発生率が高いことが示されており，PBC 患者に対する BMD 検査で異常が認められる頻度は一般集団より高いことが示されていると言える。PBC 患者においても骨粗鬆症発症に関する危険因子は一般集団と同様であるが，PBC 患者は身体活動性が低い<sup>9)</sup> うえに，転倒が多いこと<sup>9)</sup>，健常人よりビタミン D 値が低いなどの更なる危険因子が報告されている<sup>10)</sup>。また，一般集団女性と比較して女性の PBC 患者では，胆汁うっ滞や肝臓の組織学的変化の重症度が<sup>3)</sup>，閉経よりも骨粗鬆症に関連が強い因子であることが示唆されている<sup>4)</sup>。一方で，これらの研究における PBC 患者群では，骨折発生率が 10～20% と一様に高いものの，骨折の発症と PBC の重症度は大きな関連

はないという報告もある<sup>5)</sup> <sup>11)</sup>。

#### 骨粗鬆症の発症機序と PBC (図)

骨粗鬆症の発症機序は実に多様である。主要な発症機序としては破骨細胞による骨吸収が骨芽細胞による骨形成を上回り BMD が低下することと，骨リモデリングが規定する骨質の劣化である。さらに骨基質を合成する細胞の機能や周囲環境，ビタミン D・K の充足状態が骨基質の性状を変化させる。PBC 患者では胆汁うっ滞により脂溶性ビタミン吸収障害が起こるだけでなく腸管からのカルシウムイオン吸収も障害される<sup>12)</sup> ことが病態の特徴である。PBC における骨粗鬆症の発症について検討した研究では，骨形成能の低下よりも骨吸収の重症度との関連性の方が強いことが示唆されている<sup>7)</sup> <sup>13)</sup>。その他に病因としてインスリン様成長因子-I (IGF-I)，活性型ビタミン D<sub>3</sub> 値，ビタミン D 受容体のジェノタイプ，オステ

オプレテゲリン (osteoprotegerin : OPG), NF- $\kappa$ B 活性化受容体リガンド (RANKL), 性腺機能低下, アルコールや薬剤の影響が挙げられ<sup>21,3)</sup>, これらが直接的あるいは間接的に働き皮質骨の菲薄化や骨梁数の減少といった骨折リスクを高める骨質の劣化が生じやすいと考えられる。

IGF- I は成長ホルモンの刺激で肝臓から分泌されるため, PBC のみならず肝硬変では発現が低下する。IGF- I は骨芽細胞を刺激し骨形成を促進するため, 結果として骨量の低下を招く。また, 骨リモデリングは, 主に核因子 RANKL 系と OPG に制御されている。RANKL は間質細胞や骨芽細胞上に存在する膜貫通タンパクであり, RANK に結合して複合体を形成し破骨細胞を強力に刺激する。一方 OPG は肝臓や骨芽細胞, 線維芽細胞など様々な細胞で産生され, RANKL の可溶性受容体として RANK と競合して RANKL に結合し破骨細胞分化と骨吸収機能を抑制する。骨粗鬆症患者では, 通常血中 OPG の増加が認められるが, 血中 OPG 値は健常人でも加齢とともに増加することがわかっている。血中 RANKL 低値と OPG 高値が全脆弱性骨折リスク増大の有力な指標であるとする研究結果もある<sup>14)</sup>。PBC 患者に関する研究としては, PBC 患者では血中 OPG 値増加と RANKL 減少を認め, 疾患の重症度と関係しているが, 骨粗鬆症のリスクとの関連は認めず, 血中 OPG 濃度と肝組織中の OPG mRNA 遺伝子発現とは関係しなかったと報告されている<sup>15)</sup>。こうした血中の変化は PBC に特異的なものではなく慢性炎症のマーカーである可能性もあり, 一次性的現象なのか PBC 初期における骨吸収増加の影響なのかなどを含め不明な点も多い。

PBC において骨代謝障害が発生しやすくなる

他の因子としては, 栄養失調や胆汁うっ滞に伴う脂溶性ビタミンの不足がある。胆汁うっ滞の病態でみられるビタミン K 欠乏は破骨細胞の成熟や機能を促進する。ビタミン K は RANKL 発現を阻害し, オステオカルシンの合成に必要なビタミンであり, ビタミン K 補充は, PBC における骨喪失を予防すると考えられる<sup>3)</sup>。同様に胆汁うっ滞ではビタミン D の吸収不良もきたす。腸管で吸収されたビタミン D は肝臓で活性型ビタミン D の前駆体である 25(OH)D に変換されるが, 肝予備能が低下すると 25-ヒドロキシラーゼ活性の低下によりビタミン D の変換機能が低下し, 結果として活性型ビタミン D 発現が低下すると考えられる。また, 脂肪組織から産生されるホルモンであるアディポカインも骨代謝に影響を及ぼす。なかでもレプチンは, RANK や RANKL の合成を抑制し, OPG 値を増やして破骨細胞形成を阻害することがわかっている。ただし, PBC 患者に関する研究では一定の見解は示されておらず, PBC における骨粗鬆症の発症機序に関するレプチン濃度の意義を評価することは難しい。また, アディポネクチンは骨代謝に影響を及ぼす可能性のあるもう 1 つのアディポカインである。アディポネクチンには抗炎症作用があり, インスリン感受性を高め, 脂肪酸の酸化を促す。骨に対しては, RANKL の産生を刺激し, 骨芽細胞における OPG 発現を抑制し, 破骨細胞の形成が間接的に促進される。アディポネクチンの PBC における骨粗鬆症のリスクに関する検討されていないが, 健常人におけるアディポネクチンと BMD との負の関係性を考えると, PBC における骨粗鬆症の発症機序では, アディポカインの役割が重要となる可能性が考えられる。

IGF- I : インスリン様成長因子- I, OPG : osteoprotegerin (オステオプレテゲリン)  
RANKL : NF- $\kappa$ B 活性化受容体リガンド

## PBCにおける骨粗鬆症の診断と治療

PBCにおける骨粗鬆症の早期発見、評価は骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインに準じて躯幹骨二重エックス線吸収法 (DXA 法) が最適な検査として用いられており、BMD測定における T score が $-1.5$  以下の場合は骨折予防のために治療を開始し、1年から5年に一度の定期的な BMD 測定を推奨している<sup>1)</sup>。欧州肝臓学会では BMD 検査は PBC の診断時に行い、その後は1年毎に行うことを推奨<sup>16)</sup>、米国肝臓学会でも、2~4年ごとの BMD 測定を推奨している<sup>17)</sup>。

PBCにおける骨病変の治療手段には特定の方法はなく、一般的な骨粗鬆症の基準に沿って治療が行われている。患者のライフスタイルや食習慣の改善を指導し、特定の禁忌に該当しない限り、十分量のカルシウムとビタミンDの摂取が推奨され、その上で薬剤治療が開始される。薬剤としては、ビスホスホネート製剤、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤やビタミンK<sub>2</sub>製剤が用いられる<sup>1)</sup>。骨粗鬆症の治療開始判断のひとつとしてはPBCに限らず、WHOが開発したFRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) が広く用いられている。FRAX®は骨粗鬆症の有無を判定するものではないが、12のチェック項目によって今後10年間の骨折リスクが簡便に評価できるツールである。ただしFRAX®ではPBCと関連した項目は「続発性骨粗鬆症を発症しやすい疾患の有無について」の1項目しかないため、PBC患者におけるFRAX®の有用性はまだ検討されていないと言える。そもそもPBCにおける骨粗鬆症のリスクがPBCを伴わない一次性骨粗鬆症や他の二次性骨粗鬆症リスクより遥かに高いことを考えると、発症年齢、疾患の罹病期間と重症度、ステロイド投与歴、胆汁うっ滞の重症度、肝移植の適応に基づいて患者を個別にアセスメントする方が合理的と思われ、実臨床

ではPBCと診断された患者についてはDXAを用いて骨粗鬆症診断を速やかに行い、測定部位を問わず、BMDが $-1$  SD ~  $-2.5$  SDの患者には治療を開始すべきであると言える。さらに、これまでの研究から、脆弱性骨折はBMD低下とは関連しないその後の骨折の危険因子であることが明らかになっており、DXA検査結果に問題がなくても、脆弱性骨折を有する患者では骨粗鬆症の薬物療法を行う必要がある<sup>1)</sup>。これまでに、PBCにおける骨粗鬆症の薬物療法が骨折リスクに与える有効性や安全性を検討した臨床試験の結果は十分な裏付けがない。最もよく行われる治療は、ビスホスホネートの経口または静脈内投与である<sup>18)</sup> <sup>19)</sup>。最も研究されているアレンドロネート (70 mg/週) は、1年間使用でBMDが著明に改善され、副作用も少なかったと報告されているが、ゾレドロン酸やイバンドロン酸といったビスホスホネートではPBCにおける骨粗鬆症に及ぼす影響に関するデータはない。PBCの骨粗鬆症においては骨軟化症を伴う病態もあるため、より厳密な骨病態の評価や活性型ビタミンD製剤の補充が必要であるだけでなく、安易なビスホスホネート製剤の使用にも注意が必要である。ビスホスホネート以外の治療薬としては、ラネル酸ストロンチウムや組み換えヒトパラソルモン (rPTH 1-34)、RANKLに対するIgG<sub>2</sub>モノクローナル抗体であるデノスマブが新規治療薬として注目されている<sup>20)</sup> が、まだPBCを対象とした研究は行われていない。

## おわりに

PBCの骨病変について解説した。PBCは胆汁うっ滞による脂溶性ビタミンの吸収障害に加え、骨粗鬆症合併率が高い中年以降の閉経後女性に多い疾患であるため、骨病変に対するマネジメントが必要とされる。PBCの骨病変については肝疾

DXA法：躯幹骨二重エックス線吸収法，FRAX®：Fracture Risk Assessment Tool

患による病態が加わることにより多彩な病状を呈し、非常に興味深い分野であるが、未だ検討すべき課題も多くこれからの更なる研究が望まれる。

## 文 献

- 1) 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン (2012年), 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班, 2012年3月.
- 2) Goel V, Kar P: Hepatic osteodystrophy. *Trop Gastroenterol* **31**: 82-86, 2010.
- 3) Parés A, Guanabens N: Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis* **12**: 407-424, 2008.
- 4) Gunañabens N, Pares A, Ros I, et al: Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* **42**: 573-577, 2005.
- 5) Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE: Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl* **12**: 1390-1402, 2006.
- 6) Gunañabens N, Cerda D, Monegal A, et al: Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* **138**: 2348-2356, 2010.
- 7) Gunañabens N, Parés A, Marinoso L, et al: Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* **85**: 1356-1362, 1990.
- 8) Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, et al: Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. *J Bone Miner Metab* **26**: 379-384, 2008.
- 9) Solerio E, Isaia G, Innarella R, et al: Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis? *Dig Liver Dis* **35**: 339-346, 2003.
- 10) Malham M, Jorgensen SP, Ott P, et al: Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol* **17**: 922-925, 2011.
- 11) Solaymani-Dodaran M, Card TR, Aithal GP, et al: Fracture risk in people with primary biliary cirrhosis: a population based cohort study. *Gastroenterology* **131**: 1752-1757, 2006.
- 12) Kehayoglou K, Hadziyannis S, Kostamis P, Malamos B: The effect of medium-chain triglyceride on 47 calcium absorption in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* **14**: 653-656, 1973.
- 13) Stellon AJ, Webb A, Compston J, Williams R: Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* **7**: 137-142, 1987.
- 14) Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, et al: High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* **38**: 395-400, 2003.
- 15) Guanabens N, Enjuanes A, Alvarez L, et al: High osteoprotegerin serum levels in primary biliary cirrhosis are associated with disease severity but not with the mRNA gene expression in liver tissue. *J Bone Miner Metab* **27**: 347-354, 2009.
- 16) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* **51**: 237-267, 2009.
- 17) Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al: AASLD. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* **50**: 291, 2009.
- 18) Musialik J, Petelenz M, Gonciarz Z: Effects of alendronate on bone mass in patients with primary biliary cirrhosis and osteoporosis. Preliminary results after 1 year. *Scand J Gastroenterol* **40**: 873-874, 2005.
- 19) Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, et al: Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* **42**: 762-771, 2005.
- 20) Dempster DW, Lambing CL, Kostenuik PJ, Grauer A: Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of preclinical and clinical data. *Clin Ther* **34**: 521-536, 2012.

## 肝移植後の抗ウイルス療法

三馬 聡\* 中尾 一彦\*

索引用語：HCV, 肝移植, DAA(Direct Acting Antivirals)

## はじめに

近年, 肝移植は進行性不可逆性肝疾患に対する根本治療としてほぼ確立したといえる。日本肝移植研究会の報告によると, 2013年末までの本邦の脳死, および生体肝移植症例総数は7,474件に達し, 2001年以降, 年間肝移植症例数は400件以上で推移している<sup>1)</sup>。レシピエントの原疾患別にみると, 肝細胞性疾患においては, B型肝炎ウイルス(HBV)性肝硬変が減少し, アルコール性, NASHによるものが増加する傾向がみられるものの, 依然としてC型肝炎ウイルス(HCV)性肝硬変の占める割合が最も多い(44.1%)。また2013年末までの肝細胞癌症例も加えたHCV関連生体肝移植累積数は全体の20.6%(n=1,458)を占めている。

これまでの解析で, HCV関連肝移植症例は, 移植後予後が不良であることが明らかとなっている。肝細胞性疾患におけるHBV群の1, 3, 5, 10年累積生存率は84.5%, 80.3%, 78.9%, 72.8%に対し, HCV群は, 78.2%,

72.0%, 68.3%, 58.4%にとどまり, 両群間では有意な差が認められている(図1)。

HCV関連肝移植症例の最大の問題点は移植後のHCV再感染であり, ほぼ全例でグラフト再感染をきたし, 急激な肝線維化により5年の観察期間に20~30%が肝硬変に進展する<sup>2,3)</sup>。また胆汁うっ滞と急速な門脈域の線維化を特徴とするFibrosing cholestatic hepatitis (FCH)の病態を呈し, 急速に肝不全に至る症例も散見される。核酸アナログ製剤, HBIG, HBVワクチンによる移植後再感染予防が確立しているHBV関連肝移植症例と比較し, 移植後HCV再感染に対するpeg-IFN+ribavirin (RBV)併用療法を中心とした抗ウイルス療法の治療効果は低く, 予後不良の一因となっていた。実際に, 抗ウイルス療法によるHCVの排除により移植後予後は大きく改善することが報告されている<sup>4,5)</sup>。

近年, さまざまなDAA(Direct Acting Antivirals)製剤が開発され, 本邦でもHCV genotype 1bに対し, daclatasvir(DCV)とasunaprevir(ASV)併用, さらにはsofosbuvir(SOF)と

Satoshi MIUMA et al: Antiviral treatment for hepatitis C virus after liver transplantation

\*長崎大学病院消化器内科 [〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1]



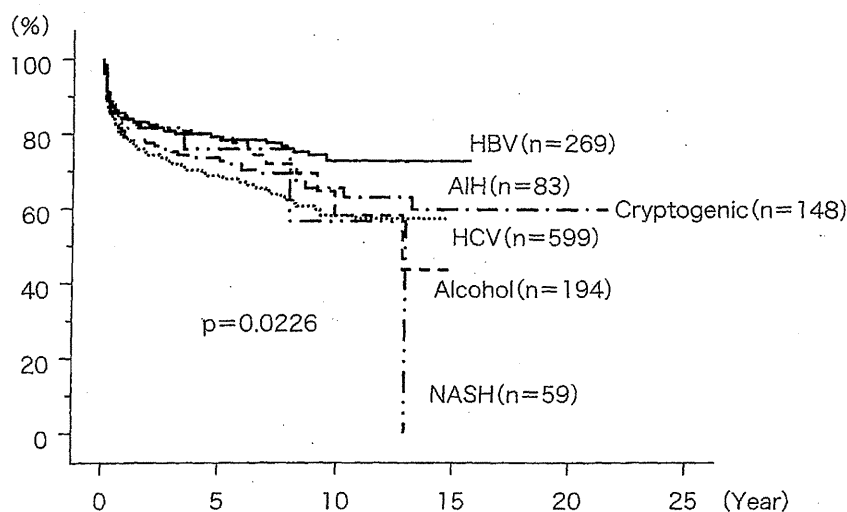


図1 生体肝移植における肝細胞性疾患別の累積生存率(文献1より改変引用)

ledipasvir (LDV) 併用による IFN free の抗ウイルス療法が, HCV genotype 2a, 2b に対しては SOF + ribavirin (RBV) 併用による IFN free の抗ウイルス療法が使用可能となった. 非移植症例において, これら DAA 製剤による IFN free 抗ウイルス療法は IFN を base とした抗ウイルス療法よりも治療効果が高いことが報告されているが, これまで難治であった移植後 HCV 再感染症例に対しても同様に高い治療効果が示すことが多数報告されている.

本稿では, 主に肝移植症後の genotype 1b HCV 再感染症例に対する現在の DAA 製剤による IFN free 抗ウイルス療法について概説する.

## 2 DCV/ASV 併用療法

本邦では 2014 年 9 月にセログループ 1 の C 型慢性肝炎, 代償性肝硬変に対し DCV + ASV 併用による 24 週治療が IFN free 抗ウイルス療法として初めて承認された. その治療効果は NS5A 領域 31 番目, および 93 番目のアミノ酸変異 (NS5A DAA 耐性変異) の有無に

より規定される. DAA 耐性変異を伴わない非移植症例における高い治療効果はすでに他稿に述べられているとおりである.

これまで肝移植後 HCV 再感染症例を対象とした DCV + ASV 療法に関する報告は少ないが, その治療効果は非移植症例と比較し大きく変わらないと考えられている. 当科でもこれまで移植後 HCV 再感染症例 6 例 (全例 genotype 1b, NS5A DAA 耐性変異なし) に対し DCV + ASV の 24 週投与を行っているが, RVR 83.3% (5/6), EVR 100% (5/5), SVR12 100% (5/5) と, 非移植症例と変わらない高い治療効果が得られている. 治療中の副作用も少なく, これは従来の IFN を base とした抗ウイルス療法との大きな相違である. ただ非移植症例と同様に, simeprevir (SMV) 併用 IFN 療法 failure 症例, NS5A DAA 耐性変異症例では, 治療効果が低いことが報告されている. 治療効果を規定する NS5A DAA 耐性変異の頻度は, 当科検討において非移植症例 (n = 230) と移植後 HCV 再感染症例 (n = 26) の間に差は認めておらず, 移植後症例においても多くの症例で導入が可能と考えられる (図 2).

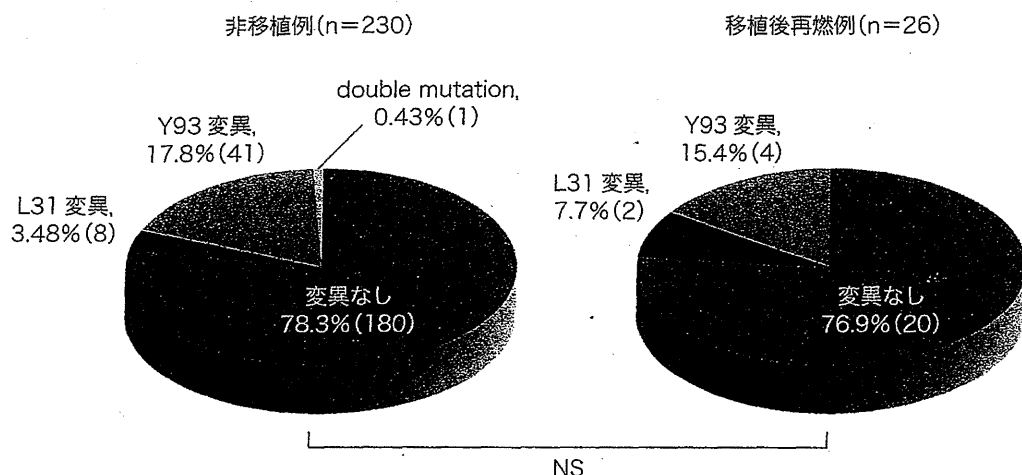


図2 当科における非肝移植症例と肝移植症例のNS5A DAA耐性変異頻度

DCV + ASV療法では両薬剤が calcineurin 阻害剤と共通の CYP3A により代謝をうけるため、移植後患者では tacrolimus, cyclosporine などの免疫抑制剤血中濃度の上昇に注意が必要である。特に cyclosporine は併用により ASV 血中濃度も上昇させるため、添付文書上併用禁忌となっており、cyclosporine 投与中の治療導入の際には、tacrolimus への切り替えが必要である。

しかしその一方で、治療による急速な HCV 排除と肝機能障害改善を介し薬物代謝能が改善するため、治療中は免疫抑制剤血中濃度の低下にも注意が必要である。Ueda らは、移植後 HCV 再感染症例 10 例に対する DCV + ASV 療法において tacrolimus の血中濃度が最初の 2 週に上昇し、しかしその後血中濃度は低下傾向となり、最終的には 5 症例において tacrolimus の増量が必要になったことを報告している<sup>6)</sup>。

### 3 SOF/LDV 併用療法

本邦では 2015 年 7 月にセログループ 1 の C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変に対し、SOF + LDV による 12 週治療が承認された。eGFR

30 mL/min 未満は禁忌となるため、高度腎機能障害を有する症例には投与不可であるが、臨床的に直結する DAA 耐性変異についてはこれまで報告されていない。

SOF はすでに欧米で先行投与されており、SOF を base とした移植後 HCV 再感染治療については多くの報告がある(表 1)<sup>7-14)</sup>。SOF + LDV に関しては、RBV を併用する 12 ~ 24 週投与により 86 ~ 98% の症例で SVR12 が達成されている。また海外では SOF + SMV ± RBV の報告が目立ち、SVR12 率はいずれも 90% 以上と良好である。SOF を base とした IFN free 抗ウイルス療法は、12 週投与という短い治療期間で高い抗ウイルス効果が期待でき、胆道系合併症などの問題で短期間の治療が望ましい移植後 HCV 再感染症例に対しても非常に適していると考えられる。

SOF, LDV に関してはいずれも、tacrolimus, cyclosporine, predonisone, mycophenolate などの肝移植時に使用される免疫抑制剤との間に臨床問題となる drug-drug interaction はみられないことが報告されている<sup>15,16)</sup>。ただ前述のように、HCV 排除による薬物代謝能改善を介した免疫抑制剤の血中濃

表1 SOFを含むIFN free DAA製剤治療の報告

Trial	Regime	Fibrosis grade	Treatment duration(wk)	Patients (n)	Genotype(n, %)	SVR12 (n, %)
<i>Charlton M et al</i> <sup>8)</sup>	SOF+RBV	2~4	24	40	1a:22(55), 1b:11(28), others:7(18)	28/40 (70)
<i>Forns X et al</i> <sup>9)</sup>	SOF+RBV±PEGIFN	FCH, 4	24~48	104	1a:36(35), 1b:49(47), others:19(18)	54/92 (59)
<i>Charlton M et al (SOF/LDV Phase 3)</i> <sup>10)</sup>	SOF+LDV+RBV	0~3	12	55	1a:80(72), 1b:30(27), 4:1(1)	53/55 (96)
	SOF+LDV+RBV	0~3	24	56	4:1(1)	55/56 (98)
	SOF+LDV+RBV	4	12	58	1a:79(71), 1b:32(29), 4:1(1)	50/58 (86)
	SOF+LDV+RBV	4	24	55	4:1(1)	41/46 (89)
<i>Punzalan CS et al</i> <sup>11)</sup>	SOF+SMV	17% with 4	12	42	GT1 only	22/22 (100)
<i>Pungpapong S et al</i> <sup>12)</sup>	SOF+SMV±RBV	30% with 3~4	12	123	1a:74(60), 1b:43(35), Unknown:6(5)	1a:86% 1b:95%
<i>Ford RM et al</i> <sup>13)</sup>	SOF+SMV±RBV	22% with 4	12	37	1a:25(68), 1b:8(22), GT1:4(11)	34/37 (92)
<i>Brown RS et al (HCV-TARGET)</i> <sup>14)</sup>	SOF+SMV±RBV	any	Physicians choice	68	GT1 only	61/68 (90) (SVR4)

(文献7より改変引用)

度低下には気をつける必要があり、治療中の定期的な免疫抑制剤血中濃度のモニタリングは欠かせないと考えられる。

#### 4 その他DAA製剤によるIFN free抗ウイルス療法

欧州および米国では、genotype 1a型, 1b型C型慢性肝炎に対して ombitasvir (NS5A阻害剤), paritaprevir (NS3/4A阻害剤), ritonavir, および dasabuvir (NS5B阻害剤)によるDAA 3剤併用療法が承認されている。CORAL-1 trialでは、線維化進展が軽度の肝移植後HCV再感染症例34例に対する治療効果が

報告された<sup>17)</sup>。ritonavirは calcineurin 阻害剤との相互作用があるため、頻回の血中濃度モニタリングと投与量調整が必要であるが、SVR12, 24はいずれも97% (33/34)と非常に良好な成績が報告されている。

#### 5 肝移植前の抗ウイルス療法

移植前の抗ウイルス治療によりHCVを排除することは、移植後HCV再感染を防ぐために理想的である。しかし現実的には非代償性肝硬変状態、あるいは肝細胞癌を有し早急に移植を要する症例が肝移植の対象となるため、本邦においては治療導入が可能な症例は

ほとんどない。

一方海外では、肝細胞癌を有する脳死肝移植待機症例に対し、SOF+RBVにより治療を行ったphase2 studyが報告されている<sup>18)</sup>。

同studyでは61症例(genotype 1~4, Child-pugh score < 7)に対し移植待機中にSOF+RBVを導入し、移植時には43症例でHCV RNA < 25 IU/mLが達成された。このうち移植後2例がgraft failure, 1例が肝動脈塞栓により死亡しているが、30症例(69.8%)が移植後12週の時点においてもHCV RNA陰性化が持続していた。一方で10症例(23.3%)に移植後HCV再感染が認められている。

## 6 FCHに対する抗ウイルス療法

FCHは、移植後の免疫抑制療法を背景として、HCV再感染に伴い胆汁うっ滞とともに急速な門脈域線維化進展に特徴づけられる症候で、移植後罹患率は約5%に達する。多くは数カ月で肝不全に至るため早急な抗ウイルス療法が必要であるが<sup>19)</sup>、これまでIFNをbaseとする抗ウイルス療法では、治療効果が低く、また敗血症などの重篤な合併症をきたし死亡する症例も少なくなかった<sup>20)</sup>。近年、IFN freeのDAA製剤による治療によりFCHに対しても高い治療効果が報告されるようになってきた。Leroyらは、23例のFCH症例を対象とし、SOFを含む治療(SOF+DCV/SOF+RBV/SOF+DCV+RBV/SOF+RBV+peg-IFN $\alpha$ , peg-IFN $\alpha$ を含む治療は3症例のみ)を行い、22例(96%)において病態の改善とともにSVR12が達成されたことを報告した<sup>21)</sup>。またCase reportであるも、FCH症例に対しDCV+ASV療法が有効であった症例も本邦より報告されており<sup>22)</sup>、今後は、移植後症例のなかでも特に難治であるFCH症例もIFN freeのDAA製剤抗ウイルス療法

により治療効果が十分期待できると考えられる。

## 7 おわりに

IFN free DAA製剤の登場によりHCV治療は大きな変革期を迎えた。その治療効果は難治性の移植後HCV再感染症例においても非常に高く、今後HCV関連肝移植症例の生存予後が大きく改善することが十分に期待される。

### 文 献

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告。移植 49：261-274, 2014
- 2) Berenguer M, Crippin J, Gish R et al : A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 38 : 34-41, 2003
- 3) Prieto M, Berenguer M, Rayón JM et al : High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 29 : 250-256, 1999
- 4) Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG et al : Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol* 46 : 459-465, 2007
- 5) Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD et al : Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection. *Am J Transplant* 8 : 2426-2433, 2008
- 6) Ueda Y, Uemoto S : Decreased tacrolimus concentration following a temporal increase during interferon-free therapy with asunaprevir and daclatasvir in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Int*, 2015 (Epub ahead of print)
- 7) Ferenci P : Treatment of hepatitis C in difficult-to-treat patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12 : 284-292, 2015
- 8) Charlton M, Gane E, Manns MP et al : Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 148 : 108-117, 2015
- 9) Forns X, Charlton M, Denning J et al : Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplanta-