

## 多施設共同での血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の前向き肝機能調査

### 研究分担者

江口 晋	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授
瀧永 博之	国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 治療開発室長
三田 英治	大阪医療センター 統括診療部長
遠藤 知之	北海道大学病院 血液内科 講師
四柳 宏	東京大学大学院 防御感染症学 准教授

### 研究協力者

高槻 光寿	長崎大学大学院 移植・消化器外科 准教授
夏田 孔史	長崎大学大学院 移植・消化器外科 助教

### 研究要旨

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する非侵襲的な肝機能評価ツールとして、一般肝機能検査から算出される APRI (AST-platelet ratio index)、FIB4 の有用性について検討を行った。以前の研究で各種肝機能検査や線維化マーカーと有意な相関を認め、さらに内視鏡を施行された症例をもとに食道静脈瘤の有無でカットオフ値を設定したところ、APRI : 0.85、FIB4 : 1.85 であった。複数回の肝機能検査施行例でカットオフ値を超える症例は APRI : 初回 58 例 (36.9%)、2 回 48 例 (40.3%)、3 回 34 例 (34.3%)、4 回 31 例 (35.2%)、5 回 15 例 (24.6%)、FIB4 : 初回 68 例 (43.3%)、2 回 48 例 (40.3%)、3 回 39 例 (39.4%)、4 回 40 例 (45.5%)、5 回 20 例 (32.8%) であった。カットオフ値設定以降の症例を用いた前向きな検討ではのべ 69 例中 22 例 (31.9%) に静脈瘤を認め、脾摘後の 1 例を除いていずれかのカットオフ値が陽性であった。

### A. 研究目的

本研究班において、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者（以下重複感染患者）に対し継続的に肝機能検査を行ってきた。その結果、同患者群では見かけの肝機能は良好であるが門脈圧亢進症の所見が強く、HCV 単独感染よりも肝線維化の進行が速いことが明らかとなった。特に肝性脳症や食道静脈瘤破裂を来した症例は予後不良であることが知られており、これらの所見を早期に発見することが重要である。

一方で非侵襲的な肝線維化評価のツールとして、APRI (AST-platelet ratio index) や FIB4 が注目されている。これらは血小板数や AST・ALT、年齢などの一般的なパラメータを元に算出が可能であり、専門的な設備・知識を要しない点で有用である。

重複感染患者において APRI・FIB4 と食道静脈瘤

の有無の相関を検討し、それらのカットオフ値を設定することを目的とする。

### B. 研究方法

本研究班により肝機能検査を施行した 158 名、のべ 530 人（北海道大学 12 名のべ 17 人、国立国際医療センター 76 名のべ 342 人、大阪医療センター 23 名のべ 82 人、長崎大学 47 名のべ 89 人）。症例の APRI・FIB4 を算出し、経時的変化を検討した。次に内視鏡を施行された症例のデータをもとに食道静脈瘤の有無におけるカットオフ値を設定した。また 2015 年 1 月以降の症例でカットオフ値の妥当性を検証した。

#### （倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際して、インフォームドコンセントのもと、

被験者の不利益にならないように万全の対策を立てる。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持する。

## C. 研究結果

158名の初診時の APRI・FIB4の中央値、範囲はそれぞれ 0.66(0.18-14.03)、1.60(0.50-10.0)であった。複数回の受診症例数は 2回 119名、3回 99名、4回 88名、5回 61名、6回 1名(重複あり)。継時的推移は APRI: 0.64 - 0.66 - 0.60 - 0.46、FIB4: 1.60 - 1.59 - 1.58 - 1.62 - 1.42 であった。

内視鏡を施行された症例のデータから食道静脈瘤の有無によりカットオフ値を設定した場合、APRI: 0.85、FIB4: 1.85 となり、AUC 値 (APRI: 0.729、FIB4: 0.778) は 0.7 以上と中等度の精度を示し、さらにカットオフ値で区切った場合の静脈瘤陽性率は各々約 45%と約 43%であった。

それぞれの時期でこのカットオフを超える症例は、APRI: 初回 58例 (36.9%)、2回 48例 (40.3%)、3回 34例 (34.3%)、4回 31例 (35.2%)、5回 15例 (24.6%)、FIB4: 初回 68例 (43.3%)、2回 48例 (40.3%)、3回 39例 (39.4%)、4回 40例 (45.5%)、5回 20例 (32.8%) であった。症例数の少ない 5回受診症例を除けば、今回の観察期間内では中央値に大きな変化はなく、カットオフ逸脱の割合が明らかに増加することはなかった。

肝機能良好であっても、このカットオフ値を超えた場合は肝臓専門医へコンサルとし、内視鏡で静脈瘤の有無をチェックすべき、として全国の医療機関向けのガイドラインを作成し情報発信した。

2015年1月以降の上部消化管内視鏡施行症例のべ 69人で前向きな検討を行ったところ、22例 (31.9%) に食道静脈瘤を認めた。カットオフ値の感度・特異度は APRI: 77.3%、68.1%、FIB4: 95.5%、53.2% で APRI は特異度が、FIB4 は感度がそれぞれ優れていた。静脈瘤を認めた 22例のうち、脾摘後の 1例を除いていずれかのカットオフ値が陽性であった。

## D. 考察

HIV/HCV 重複感染患者は見かけ上の肝機能と比べて門亢症が進行した症例が多く、特に食道静脈瘤破裂や肝性脳症を来した症例は予後不良であることが報告されている。これらの症例においては上部消化管内視鏡などを含めた専門的なフォローを定期的に行う必要があるが、全国の重複感染患者は必ずしも肝臓専門医の元でフォローをされている訳ではなく、全例に詳細な肝機能評価を行うことは困難である。

非侵襲的肝線維化評価ツールである APRI・FIB4 は、ごく一般的な肝機能データを用いて算出可能であり、全国の施設で導入可能と思われる。これらによって食道静脈瘤の発症を予測することができれば、肝臓専門医受診のきっかけとなり、予後不良な症例の拾い上げが可能になると思われる。

今後も症例の蓄積によってカットオフ値の妥当性を検証する必要があると思われる。特にカットオフ値を越える症例における内視鏡検査施行率は 54例中 36例 (66.7%) であり、前年度に比べて改善したが今後さらに上昇させる必要があると思われる。

## E. 結論

APRI・FIB4 は全国の施設で導入可能であると思われる、食道静脈瘤発症のマーカーとしても有用である可能性が示唆された。これらのカットオフ値を念頭に入れ、肝臓専門医へのコンサルトのタイミングを考慮することが肝要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Natsuda K, et al. APRI and FIB4 as effective markers for monitoring esophageal varices in HIV/HCV co-infected patients due to contaminated blood products for hemophilia. *Hepatol Res.* 2017 Jan 28. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

- 1) 夏田孔史、他：HIV/HCV 重複感染者の食道静脈瘤検出における APRI・FIB4 の有用性 JDDW 第 20 回日本肝臓学会大会 (神戸) H28.11.3-6. デジタルポスター

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし