

症例報告

HIV・HCV 重複感染の治療経過中、急速に致死性的肝不全を来した
血友病 A の 1 例

曾我部 進¹⁾, 橋野 聡¹⁾, 小野澤真弘¹⁾
 守田 玲菜¹⁾, 太宰 昌佳¹⁾, 夏井坂光輝¹⁾
 小野 雄司¹⁾, 泉山 康¹⁾, 中馬 誠¹⁾
 近藤 健¹⁾, 髭 修平¹⁾, 大野 稔子¹⁾
 渡部 恵子¹⁾, 石津 明洋²⁾, 浅香 正博¹⁾

¹⁾ 北海道大学病院第三内科

²⁾ 北海道大学医学部第一病理教室

目的: 本邦では血液製剤由来の HIV 患者のほとんどが HCV にも重複感染しているが、HAART と抗 HCV 薬のリバビリン併用にて時に重篤な乳酸アシドーシス (LA) が生じることがある。今回、HAART 施行中にリバビリンを併用した経過中に LA を契機に致死性的肝不全を来した 1 例を経験したので、本症例の剖検所見に文献的考察を加えて報告する。

症例: 症例は 35 歳男性。血友病 A に対し使用した血液製剤で HIV・HCV に感染した。1990 年より抗 HIV 療法を開始し、薬剤変更を経て 2003 年 1 月より d4T+ddI+PI (RTV+LPV) で治療していた。同年 9 月より HCV に対し IFN α +リバビリンにて加療開始したが、10 月に LA を発症した。投薬中止しメイロン投与等対症療法を施行したが、肝不全が進行し、11 月に永眠された。

結論: 本症例では LA 発症を契機に急速な致死性的肝不全を来したわけであるが、その原因としては、① LA それ自体、② IFN・リバビリン併用療法の副作用、③ HCV による代償性肝硬変から非代償性肝硬変への急速な進展、の 3 点が考えられた。

キーワード: HIV 感染症, HCV 感染症, リバビリン, 乳酸アシドーシス, ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

日本エイズ学会誌 7 : 37-42, 2005

緒言

HIV 感染患者では、HCV に重複感染している例が多く、特に血友病患者においては、本邦で実に 98.4% にも上る¹⁾。Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) によって HIV 感染者の AIDS 発症が抑制され、生命予後が延長するのに伴い、HCV 感染症が生命予後規定因子として重要になってきた。一方、HAART のヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) の副作用の一つとして乳酸アシドーシス (LA) があるが、抗 HCV 治療としてリバビリンを併用したのちに LA が生じたとの報告があり、特に NRTI の中でもジダノシン (ddI), サニルブジン (d4T) との併用で頻度が高いとされている^{2,3)}。今回我々は HIV・HCV の重複感染に対し、HAART 施行中にリバビリンを

投与したのちに LA を契機に致死性的肝不全を来した血友病 A の 1 例を経験したので、その臨床経過に剖検結果と文献的考察を加えて報告する。

症例

症例: 35 歳, 男性

主訴: 全身倦怠感, 嘔気, 腹部不快感

現病歴: 小児期より血友病 A に対し凝固因子補充療法施行され、中学生時に非 A 非 B 型肝炎との診断を受けたが、肝障害は軽度で、以後特別な治療は施行されなかった。その後 18 歳時に HIV 感染が判明した。1990 年に CD4 陽性リンパ球数の 50/ μ l までの低下と同時に帯状疱疹を発症し、ジドブジン (AZT)+ddI の投与を開始した。その後は CD4 陽性リンパ球数、臨床症状ともに安定していたが、服薬コンプライアンスの問題から、2001 年に AZT+ラミブジン (3TC)+ネルフィナビル (NFV) に変更した。この時点までは、GOT, GPT は 20~40 IU/l 程度で明らかな肝障害の進行は認められなかった。2002 年に CD4 陽性リンパ

著者連絡先: 橋野 聡 (〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学病院第三内科)
 Fax: 011-706-7867

2004 年 7 月 23 日受付; 2004 年 12 月 15 日受理

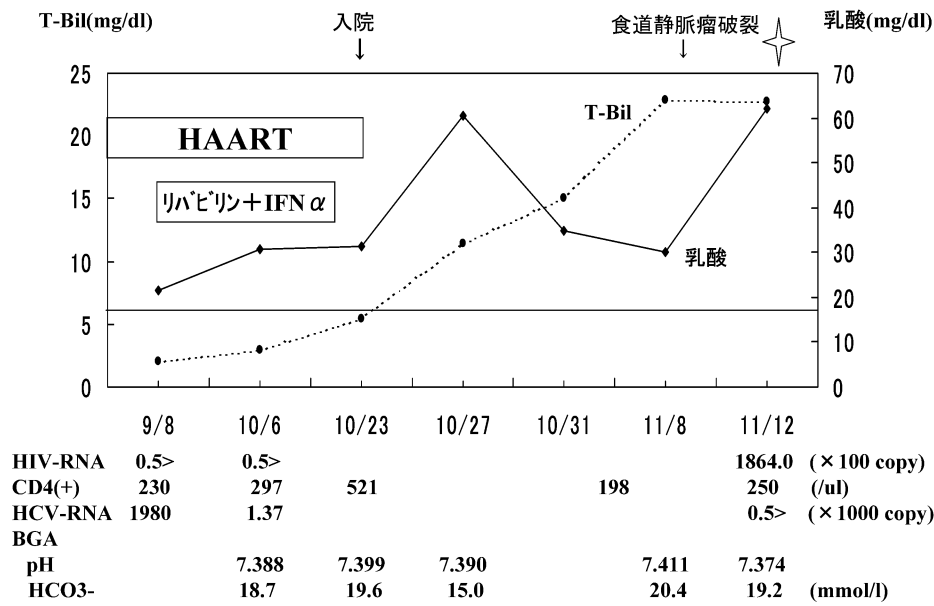


図 1 臨床経過

球数が 65/μl, HIV-RNA 量 30,000 copy/ml となり, AZT, 3TC に高度耐性, NFV に軽度耐性が生じていたため, 2003 年 1 月に d4T+ddI+ロピナビル/リトナビル (LPV/RTV) に変更した。この時点でも GOT, GPT は 20~50 IU/l 程度であったが, 胆道系酵素 (γ-GTP 76~150 IU/l), ビルルビンの軽度上昇 (T-Bil 1.1~1.5 mg/dl), ChE の軽度低下 (170~229 IU/l) がみられていた。

肝臓に関しては, 2003 年 9 月の時点で, CT 上肝脾腫を認め, Child Pugh score では, score7, gradeB (alb 3.0g/dl : 2点, T-Bil 1.5mg/dl : 1点, 脳症・腹水なし各 1点, %PT 63.8% : 2点), ICGr15 32.8% と軽度の肝障害を認めたが, 完成された肝硬変ではないと診断した。また, 肝臓・日和見感染もなく, CD4 陽性リンパ球数も 200/μl 以上あり (9 月 8 日 : 230/μl), リバビリン+インターフェロン α (IFNα) 療法の開始基準を満たしていたため, 患者から同意を取得したのち, HCV に対し, リバビリン+IFNα 投与開始した⁴⁾。投与スケジュールは, リバビリン 400mg/day を経口で 24 週間, IFNα600 MIU/day を皮下注で, 最初の 2 週間が 6 days/week で後半 22 週間が 3 days/week の計 24 週間投与する予定であったが, 投与前は 10 万/μl 前後であった血小板数が 9 月 13 日には 4.8 万/μl と低下したため, リバビリンはそのまま継続したが, IFNα を 3 days/week に減量した。

10 月中旬より全身倦怠感・嘔気が生じ, LA を認めた (血中乳酸 30.8 mg/dl)。その時点では HCV に対する治療よりも HIV に対する治療が優先すると考え, まず 10 月 15

日にリバビリンと IFNα を中止し, 外来にて経過観察されていたが, 症状悪化がみられたため 10 月 23 日当科入院となった。

入院時身体所見 : 意識清明。栄養状態不良。結膜貧血 (-), 黄疸 (+)。胸部異常無し。腹部やや膨隆で波動 (+), 肝は右肋骨弓下に 1 横指触れるが, 脾は触れず。下肢浮腫なし。皮膚はやや乾燥し, 右膝関節には軽度拘縮を認め, 右下肢に軽度の知覚低下を認めた。

検査所見 (表 1) : 入院時の検査所見では, 直接型優位のビルルビン, トランスアミラーゼの上昇, アルブミンの低下を認め, 乳酸値は 31.2mg/ml と高値であった。動脈血ガス分析では pH は 7.399 であったが, pO₂ 108.3mmHg と上昇, pCO₂ 32.3mmHg, HCO₃⁻ 19.6mmol/l, BE -3.9mmol/l と低下を認め, 代謝性アシドーシスと呼吸性代償の所見がみられた。入院直前の検査では, HIV-1 RNA 量は 50> copy/ml, HCV RNA 量は 1,370 copy/ml (9 月 8 日のリバビリン開始前は 1,980,000 copy/ml) であり, 入院時の CD4 陽性リンパ球数は 521/μl と, HIV に関しては良好なコントロールが得られ, HCV についても RNA 量の減少が見られていた。

画像所見 : 腹部超音波検査・CT では, 多量の腹水貯留と肝萎縮, 脾腫を認めたが, 脂肪肝・門脈塞栓などの所見は認められなかった。

入院後経過 : 入院時, 有症候性の LA がみられており, 原因としては NRTI とリバビリンが考えられた。そのためリバビリンは入院 8 日前より中止した。また, それに伴い,

表 1 入院時臨床検査所見

| Hematological data | | Others | |
|--------------------|---|-------------------------------|--------------|
| WBC | 7300/ μ l | BUN | 18 mg/dl |
| RBC | 359 \times 10 ⁴ / μ l | S-Cre | 1.0 mg/dl |
| Hb | 13.1 g/dl | UA | 6.3 mg/dl |
| Ht | 38.6% | Na | 131 mEq/l |
| Plt | 12.1 \times 10 ⁴ / μ l | K | 4.2 mEq/l |
| | | Cl | 99 mEq/l |
| TP | 6.5 g/dl | Ca | 7.5 mg/dl |
| Alb | 2.2 g/dl | CRP | 0.93 mg/dl |
| T-Bil | 5.4 mg/dl | | Stool |
| GOT | 111 IU/l | HCV-Ab | (+) |
| GPT | 68 IU/l | HCV-RNA | 1.37 k copy |
| LDH | 477 IU/l | (2003.9月治療前: 1980 k copy) | BGA |
| ALP | 589 IU/l | HCV-genotype | 2b |
| ChE | 48 IU/l | HIV-1 RNA | |
| | | CD4 | 521/ μ l |
| | | CD4/8 | 0.91 |
| | | Lactic acid | 31.2 mg/dl |
| | | (正常値 3.0~17.0) | |
| | | urinalysis | |
| | | OB (-) | |
| | | sugar (+) | |
| | | protein (+) | |
| | | ketone body (-) | |
| | | pH | 7.399 |
| | | pO ₂ | 108.3 mmHg |
| | | pCO ₂ | 32.3 mmHg |
| | | HCO ₃ ⁻ | 19.6 mmol/l |
| | | BE | -3.9 mmol/l |

IFN α についても単剤で肝障害の副作用が 20% 程度で生じるとされていることと、LA の原因とは考えにくかったものの全身状態を考えるとその時点では HCV に対する治療は一旦中止し、全身状態の改善を最優先とすることとしたため、IFN α についてもリバビリンと同時に中止とした。また、リバビリン+IFN α 中止後も症状改善が認められなかったため、入院日には HAART 薬剤 (ddI+d4T と LPV/RTV) も中止した。アシドーシスに対して 7% 炭酸水素ナトリウム、肝機能障害に対して肝底護剤、経口摂取低下に対し末梢静脈栄養を開始した。入院時より低アルブミン血症があり、入院後も腹水の増加と浮腫認めたため、第 3 病日より 3 日間にわたりアルブミン製剤の投与を行った。第 5 病日には右鎖骨下より中心静脈カテーテルを挿入し、肝障害用アミノ酸輸液を含めた中心静脈栄養を開始した。総ビリルビン値の上昇と血清蛋白の低下が進行し、アルブミン製剤・新鮮凍結血漿の投与、肝底護剤投与を継続したが、第 18 病日に総ビリルビンは 22.8 mg/dl、第 20 病日に血清総蛋白は 5.4 g/dl に達し、腹水増加を認めた。一方、動脈血ガス分析では pH は 7.400 \pm 0.1、HCO₃⁻ は 20 \pm 5 mmol/l の範囲で推移し、極端なアシドーシス進行はみられなかった。血中乳酸値は第 5 病日に 93.8 mg/dl、第 20 病日に 62.2 mg/dl と極端な高値を示したが、入院中は概ね 30~60 mg/dl の間で推移していた。

2003 年 9 月に施行した上部消化管内視鏡検査では Li

F0-1 Cb RC (-) の食道静脈瘤が確認されていたが、第 18 病日に大量吐血がみられ、緊急上部内視鏡施行したところ、食道静脈瘤 (Li F2 Cb RC (++)) より出血があり、内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL) を施行した。胃内には出血源は無く、十二指腸には潰瘍からの出血と、露出血管 (出血しておらず) が多数みられ、それらに対しても EVL を施行した。

翌第 19 病日に EVL 施行後の止血確認目的で再び上部消化管内視鏡施行したところ先日 EVL 施行した部位に関しては止血されていたが、十二指腸の肛側に凝血塊を認められ、同部位からの出血が疑われた。

その後、PPF・赤血球輸血・ドパミン投与を行ったが、全身状態の改善は得られず、循環不全により第 21 病日未明に永眠された。第 21 日病日の HIV-1 RNA 定量は 186,400 copy/ml、HCV RNA 定量では <500 copy/ml と、HAART 中止に伴う HIV-RNA 量の増加は見られたが、抗 HCV 療法に伴う HCV-RNA 量の減少は継続していた。

家族の承諾のもとに施行された剖検では、6,500 ml の腹水と、左右約 200 ml の胸水が認められた。肝臓重量は 1,530 g で、表面は凹凸不整、辺縁は鈍となっていたが、肉眼的な脂肪肝は認められず、肝細胞癌も認められなかった。食道には静脈瘤があり、脾腫と副脾も認めた。肝の病理組織学的所見としては、広範な肝細胞の壊死・脱落像と肝線維化を認め、肝硬変の所見であった。門脈域へのリン

パ球を中心とした炎症細胞浸潤も認められたが、肝小葉内への炎症細胞の浸潤は認められなかった。また、Sudan III 染色において肝細胞におけるびまん性の小滴性脂肪沈着が確認され、LA による肝障害の所見として矛盾しなかった。その他には、肝内胆管の胆汁塞栓が認められた。

脾は炎症細胞の浸潤と脾細胞の壊死に加え脾石・出血を認め、脾炎の所見であった。

腎は表面凹凸が著明で、皮質萎縮性の変化が生じ、組織学的には巣状糸球体硬化の所見が見られ、HIV 感染者でよく見られる AIDS 関連腎症の所見であった。

以上、病理所見からは、肝小葉内へのリンパ球の浸潤が殆ど認められなかったことから、HCV による肝炎・肝硬変の急激な増悪は、肝不全進行の原因としては可能性が低いと考えられた。一方、LA と胆汁うっ滞型の薬剤性肝障害は、病理所見には矛盾しないと考えられた。脾に関しては、LA で脾炎を生じることがあるとされており、LA の所見として矛盾は無かった。腎は巣状糸球体硬化の所見が強く、腎機能の低下を介しリバビリンなどの腎排泄型薬剤の濃度上昇を引き起こしていた可能性も考えられた。

考 察

1990 年代前半より、HIV に対して HAART を施行した例において、LA が報告されるようになり、その原因薬剤としては NRTI の ddI, d4T が多く、頻度としては 0.1～0.2% といわれている^{5,6)}。その機序としては、NRTI のミトコンドリア DNA polymerase γ に対する高い親和性によるミトコンドリア障害が考えられている⁷⁾。臨床的には、腹痛、嘔気、嘔吐、呼吸困難、体重減少、肝腫大などの症状を呈し、ミトコンドリア障害による細胞の好氣的解糖系の障害に伴う乳酸の増加とアシドーシスがみられ、最終的には肝不全、脾炎、呼吸不全、筋壊死などを生じ、死亡するケースもまれではない（死亡率は 48% であったとする報告がある^{5,8)}。HAART 施行中の LA 発症については現在までに多数の報告がある。危険因子については、前述の ddI, d4T の他には、女性の相対危険率が 2.5 倍であるという報告もあるが、その他の危険因子については明らかになっていない⁸⁾。

LA の治療法としては、原因薬剤の速やかな中止と、炭酸水素ナトリウム投与によるアシドーシスの補正、サイアミン・L-アセチルカルチニン投与によるミトコンドリア毒性の軽減などがあるが、いずれにしても対症療法であり、50% 程度という高い死亡率を考えると早期診断が最も重要である。しかし、HAART 施行中の患者においては 20% 程度の症例で無症候性高乳酸血症をきたすことが知られており、臨床症状と動脈血ガス分析によるアシドーシ

スの有無、そして LA で特徴的とされる肝脂肪変性を肝生検によって確認することが重要とされているが、肝生検に関しては、HIV 感染患者に血友病患者が多く、LA 発症時点で血小板数、凝固能などの数値が悪化していることも考えられ、本症例のように施行が困難な例も多いと推測される。

HIV 感染患者では HCV にも重複感染している例が多く、HAART により AIDS の発症が抑制され、HIV 感染者の生命予後が延長するのに伴い、HCV 感染症が生命予後規定因子として重要になってきた。重複感染例においては、HCV-RNA 量高値・HCV envelope 変異増加による IFN 耐性の増強・治療の副作用が強く出やすいなどの理由により、治療奏率が低い、肝硬変への進展が早く死亡率が高い、といった問題点がある⁹⁾。治療としては本邦では数年前より IFN とリバビリンの併用療法が施行されており、奏率は 20～30% (HIV 陽性例) で、HCV 単独感染例に比較して明らかに低い⁹⁾。

2001 年に、ddI と d4T を含む HAART 施行中の 15 例の患者の HCV に対し IFN とリバビリンを投与したところ、2 例に LA を発症したとする報告があり、以降、現在までに 36 例以上の報告がある^{3,9)}。その機序としては、リバビリンが 5'-ヌクレオチダーゼによる ddIno から ddIMP への変換過程におけるリン酸化に関与する IMP レベルの上昇を引き起こし、その結果、活性体への変換を促進することによりミトコンドリア毒性を増強するためと考えられている。IFN に関しては、LA 発症に何らかの影響を与えているとする報告は見られない¹⁰⁾。リバビリン併用投与での LA 発生率は、HAART 単独施行時に比し高率の 1.9% であるという報告もある²⁾。HAART に IFN とリバビリンを併用した際に生じる LA に関しても、HAART 単独施行時と同様に、原因薬剤の速やかな中止と対症療法しか現時点では有効な治療法はない。HAART と IFN+リバビリン併用療法施行時の LA の死亡率に関しては、25% という値が報告されており、前述の HAART 単独施行時の LA における死亡率 (50% 程度) と比し一見低いように感じるが、HAART と IFN+リバビリン併用療法施行時の LA 死亡率に関する報告には LA まで至らない高乳酸血症も死亡率の母数に含まれたものであり、その点を考慮する必要がある¹¹⁾。死亡率について直接比較した研究は現在のところないが、一般的には死亡率は HAART 単独施行時に比して同等かそれ以上であると考えべきである⁵⁾。

本症例は、これまで長期の良好な HIV のコントロールが困難な状況であったが、2003 年 9 月の時点で HIV-RNA 量のコントロールと CD4 陽性リンパ球数の維持が得られていたため、進行しつつあった慢性 C 型肝炎に対し 2003 年 9 月より IFN α とリバビリンにより治療を開始した。治

療開始時点では完成された肝硬変ではないと診断し、また、上部内視鏡検査では食道静脈瘤を認めたものの RC (一)であった。その後、IFN とリバビリン併用療法開始後 1 か月で前述の臨床症状と肝機能の急激な悪化を認め、結局は数か月足らずでの食道静脈瘤の悪化・破裂による循環不全と肝不全により死亡した。その原因としては、① HAART とリバビリン併用による LA、② プロテアーゼ阻害薬である LPV/RTV、もしくは NRTI による直接的な薬剤性肝障害、③ 慢性 C 型肝炎の急激な悪化、が考えられた。臨床症状は IFN とリバビリン投与後から生じたものであり、検査所見は LA として矛盾しなかった。また、病理所見からは、LA に特徴的とされる肝の脂肪変性の所見が認められた^{3,5,9)}。一方、薬剤性肝障害に特徴的な好酸球の肝小葉への浸潤などの所見は認められなかった。また、慢性 C 型肝炎における肝小葉へのリンパ球浸潤は認められず、第 21 病日には HCV-RNA 量が検出限界以下になっていることもあり、肝不全悪化の直接的原因としては否定的であった。以上より、本症例では NRTI とリバビリンの併用により LA が生じ、肝障害悪化がみられた可能性が高いと考えられたが、ミトコンドリア障害を直接的には証明できず、薬剤性肝障害を含めた他の原因を完全には否定できなかった。

結 語

HIV・HCV 重複感染例において HAART+IFN+リバビリン併用療法における治療経過中に LA を契機とした致死性肝障害を来した血友病 A の 1 例を経験し、その原因としては、HAART とリバビリンの併用療法が最も考えられた。

文 献

- 1) 安岡彰 : C 型肝炎合併症例での治療. 総合臨床 50 : 2747-2752, 2001.
- 2) Perronne C, Carrat F, Banisadr F, Morand P, Lunel F, Rosental E, *et al* : ANRS HCO2-RIBAVIC : a randomized controlled trial of pegylated-interferon alfa-2b plus ribavirin vs interferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, September, 2002, abstract H-1083.
- 3) Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S : Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001, 357 : 280-281, 2001.
- 4) 厚生労働省エイズ治療薬研究班 : HCV+HIV あるいは HCV 併発血友病患者に対するインターフェロン α -2b とリバビリン併用投与による治療研究. 2003.
- 5) Bonnet F, Bonarek M, Abridj A, Mercie P, Dupon M, Gemain MC, Malvy D, Bernard N, Pellegrin JL, Morlat P, Beylot J : Severe lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleosidic reverse transcriptase analogs : a report of 9 cases. *Rev Med Interne* 24 : 6-11, 2003.
- 6) Fortgang IS, Belitsos PC, Chaisson RE, Moore RD : Hepatomegaly and steatosis in HIV-infected patients receiving nucleoside analog antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 90 : 1433-1436, 1995.
- 7) Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L, Wong H, Harris M, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS : Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 14 ; 346 (11) : 811-820, 2002.
- 8) Arenas-Pinto A, Grant AD, Edwards S, Weller IV : Lactic acidosis in HIV infected patients : a systematic review of published cases. *Sex Transm Infect* 79 (4) : 340-343, 2003.
- 9) Brau N : Update on chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfected patients : viral interactions and therapy. *AIDS* 17 : 2279-2290, 2003.
- 10) Balzarini J, Lee CK, Herdewijn P, De Clercq E : Mechanism of the potentiating effect of ribavirin on the activity of 2', 3'-dideoxyinosine against human immunodeficiency virus. *J Biol Chem* 32 : 21509-21514, 1991.
- 11) Conference Reports for NATAP. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Boston, Mass, Feb 10-14, 2003.

Fatal Hepatic Failure in a Hemophilia A Patient with HIV/HCV Co-infection

Susumu SOGABE¹⁾, Satoshi HASHINO¹⁾, Masahiro ONOZAWA¹⁾, Rena MORITA¹⁾,
Masayoshi DAZAI¹⁾, Mitsuteru NATSUISAKA¹⁾, Yuji ONO¹⁾,
Koh IZUMIYAMA¹⁾, Makoto CHUMA¹⁾, Takeshi KONDO¹⁾, Shuhei HIGE¹⁾,
Toshiko OHNO¹⁾, Keiko WATABE¹⁾, Akihiro ISHIZU²⁾ and Masahiro ASAKA¹⁾

¹⁾ Third Department of Internal Medicine, Hokkaido University Hospital

²⁾ First Department of Pathology, Hokkaido University, School of Medicine

Objective : In Japan, most people who have infection with HIV also have infection with HCV caused by administration of coagulation factor products. Fatal lactic acidosis rarely occurs in patients with HIV/HCV co-infection while using both HAART drugs and rivabirin. We experienced a patient with fatal hepatic failure following lactic acidosis after the use of both HAART drugs and rivabirin. We report this rare case with discussion of the results of postmortem examination.

Case Report : A 35-year-old man infected with HIV and HCV after administration of blood products for hemophilia A was started on anti-retroviral therapy for HIV in 1990. He was treated with d4T+ddI+PI (RTV+LPV) from January 2003 after several changes of anti-retroviral drugs. From September 2003, IFN α and ribavirin were also administered for treatment of HCV hepatitis. Symptoms of lactic acidosis initially appeared in October. Although the above-described medication was stopped and treatment for lactic acidosis, including intravenous administration of sodium bicarbonate, was started immediately, hepatic insufficiency rapidly progressed and he died in November 2003.

Conclusion : In this case, rapidly progressing hepatic insufficiency was induced by lactic acidosis. We concluded that hepatic failure was possibly caused by lactic acidosis, side effects of combined therapy with IFN α and ribavirin, and rapid progression to non-compensative liver cirrhosis from HCV hepatitis.

Key words : HIV infection, HCV infection, ribavirin, lactic acidosis, NRTI