

肝生検により肝臓結核と診断し得た AIDS の 1 例

¹⁾川崎市立川崎病院内科, ²⁾東海大学医学部臨床病理学教室

川嶋 一成¹⁾ 布施川久恵²⁾ 小花 光夫¹⁾ 松岡 康夫¹⁾

(平成 12 年 6 月 9 日受付)

(平成 12 年 8 月 1 日受理)

Key words: AIDS, liver biopsy, tuberculosis, PCR

序 文

我が国でも AIDS 患者を含む HIV 感染者は近年徐々に増加しており, 抗酸菌やカリニ原虫などによる日和見感染症, 悪性リンパ腫, カポジ肉腫などの腫瘍性病変など, 合併症は多岐にわたっている^{1,2)}.

今回, 我々は発熱, 著明な肝脾腫を主徴とし, 肝生検にて肝臓結核と診断し得た AIDS の 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者: 28 歳, 男性.

主訴: 粘血便.

家族歴・既往歴: 特記事項なし.

現病歴: 平成 9 年 11 月頃より粘血便を伴う下痢が出現した. 某病院にて大腸内視鏡検査を受け, 散在する小円形潰瘍によりクローン病と診断された. プレドニゾロンなどによる治療を受け, 粘血便は一時改善したが, 平成 9 年 12 月より発熱が出現, また粘血便の再増悪を認めた. 腹部超音波検査により肝臓腫瘍と診断され, ドレナージ術を受けた. 平成 10 年 4 月, 検便から赤痢アメーバが検出され, また血液検査で HIV-1 抗体陽性を認めたため, 平成 10 年 5 月当院に転院となった.

入院時現症: 身長 165cm, 体重 54.5kg, 意識は混濁, 眼球結膜に黄疸を認めた. また肝脾腫, 腹水を認めた.

入院時検査所見 (Table 1): 末梢血では中等度の貧血, リンパ球減少, 血小板減少を認めた. 生化学では, ALP, γ -GTP 高値を認めた. HIV-1 抗体は陽性で, CD4 は 23/ μ l, 梅毒反応陽性, 糞便中に赤痢アメーバ栄養型, 嚢子の両者を検出した.

入院後経過 (Fig. 1): 入院後直ちにメトロニダゾールを投与開始したところ, 発熱, 粘血便, 肝臓腫, 腹水は徐々に改善した. なお, HIV に対しては核酸系逆転写酵素阻害剤ジドブジン (AZT) 400mg/日, ラミブジン (3TC) 300mg/日, およびプロテアーゼ阻害剤リトナビル (RTV) 1,200mg/日で治療をおこなった.

平成 10 年 7 月発熱再発, 胸部 X 線上肺炎陰影

Table 1 Laboratory data on admission

RBC ($\times 10^4/\mu$ l)	228	TP (g/dl)	6.6
Hb (g/dl)	8.4	Alb (g/dl)	3.0
WBC ($/\mu$ l)	5,200	Glu (mg/dl)	103
Stab (%)	7	T-Bil (mg/dl)	10.2
Seg (%)	80	GOT (IU/l)	65
Eosino (%)	0	GPT (IU/l)	28
Baso (%)	0	LDH (IU/l)	351
Mono (%)	6	ALP (IU/l)	1,854
Lympho (%)	7	γ -GTP (IU/l)	240
CD4/mm ³	23	Cr (mg/dl)	0.8
Platelets ($\times 10^4/\mu$ l)	5.6	folic acid (pg/dl)	7.2
PT (%)	98	Vitamin B ₁₂ (pg/dl)	2,000
Hepaplastin test (%)	100	Fe (μ g/dl)	81
HIV-1 (WB) positive		NH ₃ (μ g/dl)	129
		Stool examination	
		<i>E. histolytica</i> positive	

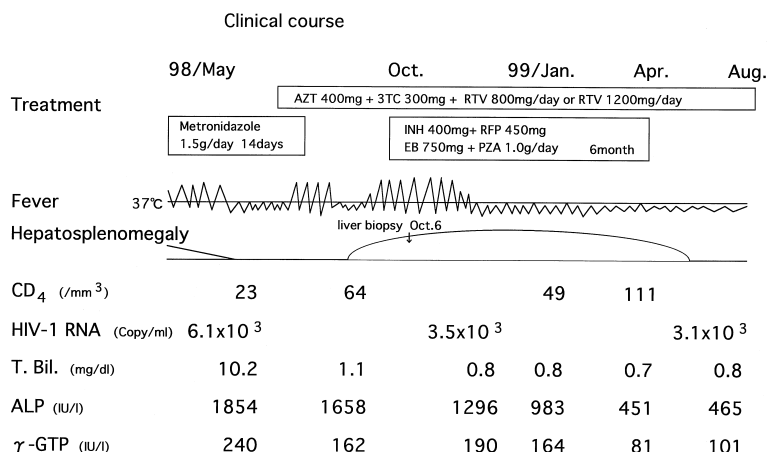
別刷請求先: (〒277-0062) 千葉県柏市光ヶ丘団地 4—

10—101

光ヶ丘診療所

川嶋 一成

Fig. 1 Clinical course. AZT : zidobudine, 3TC : lamibudine, RTV : ritonavir. INH : isoniazid, RFP : rifampicin, PZA : pyrazinamide, EB : ethambutol.



を認め、TBLBによりサイトメガロウイルス肺炎と診断、ガンシクロビルによる治療を行い、改善した。

入院時よりALP、γ-GTPの高値を認めていたが、この原因としては肝膿瘍およびそのドレナージのためと思われていたが、肝膿瘍改善後も胆道系酵素は高値を示し、さらに9月頃より高熱、肝脾腫の増大を認めた。

経時的なCT像の変化を示す(Fig. 2)。平成10年6月の時点では肝膿瘍ドレナージ中であつたが、肝脾腫は軽度であつた(Fig. 2a)。しかし、9月頃より肝脾腫が増大、消化管を肝臓と脾臓とで取り囲み、圧排していた(Fig. 2b)。また傍大動脈リンパ節腫大を認めた。ガリウムシンチでも傍大動脈、脾臓に集積像を認めた。ツベルクリン反応は陰性、悪性リンパ腫のマーカーでもある可溶性IL2レセプターは8,030U/mlと高値であつた。

悪性リンパ腫の合併が疑われたため、平成10年10月肝生検を施行した。肝組織像では門脈領域に乾酪壊死は伴わない肉芽腫性病変とラングハンス巨細胞を認め、同部のチールニルセン染色で少数の抗酸菌が検出された(Fig. 3)。そこでパラフィンブロックよりDNAを抽出、PCRにて結核菌群特異的遺伝子であるIS6110遺伝子の検索を行った³⁾(Fig. 4)。レーン1は患者肝組織、レーン2

は結核菌基準株、レーン3はnegative controlを示している。患者肝組織より得たDNAよりIS6110遺伝子が同定され、肝臓結核の診断を得た。

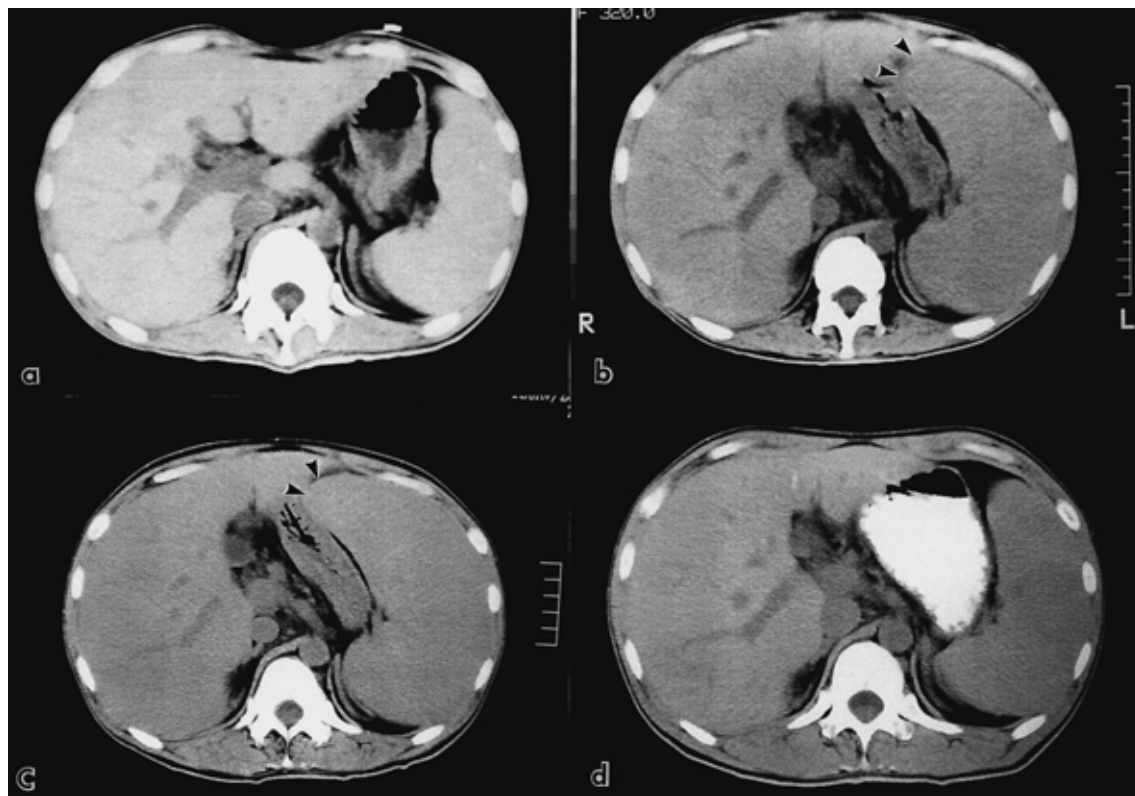
同年10月より、抗結核療法としてイソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)、ピラジナミド(PZA)を2カ月間、その後INH、RFP、エタンブトール(EB)を4カ月間、計6カ月間にわたり投与した。この間、RTVは800mg/日に減量し、RFP投与後1,200mg/日に戻した。平成10年12月末、結核に対する治療の効果判定のために行った肝生検組織では、門脈領域にラングハンス巨細胞を含む肉芽腫性病変を認めたが、結核菌はPCR検査を含め陰性であつた。

抗結核薬開始後の平成10年12月のCT所見では肝脾腫を伴っていたが(Fig. 2c)、平成11年7月のCTでは軽度の肝脾腫を認めるのみとなり(Fig. 2d)、発熱はなく、ALP、γ-GTPも改善した。なお結核菌の薬剤耐性試験は、結核菌培養が陰性であつたため施行できなかった。

考 察

AIDS症例において、肝・胆道系機能障害を認めた場合、鑑別診断として、感染症では抗酸菌感染症、サイトメガロウイルス感染症、トキソプラズマ感染症、またB型、C型肝炎ウイルス感染症による慢性活動性肝炎などの合併が、腫瘍性変化

Fig. 2 Serial findings of abdominal CT scan. a : June 1998, b : October, c : December, d : July 1999, arrow : the border of spleen



として非ホジキンリンパ腫、カボジ肉腫などが挙げられる⁵⁾。Poles ら⁶⁾は、肝機能障害を伴う AIDS 患者 501 例に肝生検を施行し、抗酸菌症が約 37 %、非特異的变化群が約 30 %、C 型、B 型肝炎ウイルス感染が 18 %、悪性リンパ腫が約 2 % であったと報告している。

本症例は高熱、肝道酵素の上昇を主とした肝機能障害、著明な肝脾腫を主徴とし、肝生検により肝臓結核の診断を得た AIDS の 1 例である。HIV 陽性患者の経過中、報告により異なるが、約 5 ~ 8 % に抗酸菌感染の合併がみられるとされている。このうち肝抗酸菌感染症は 20 ~ 30 % であるとされている⁵⁾。しかし肝抗酸菌感染症の約 80 ~ 90 % が非結核性抗酸菌であり、ヒト型結核菌の占める頻度は少ない⁶⁾。

本例の特徴として、活動性結核症でありながら、

ツベルクリン反応が陰性を示したことで、肝生検組織像上定型的な幹酪壊死像を認めなかったことがあげられる。

結核を合併した HIV 感染者におけるツベルクリン反応について、AIDS 関連症候群では約 60 %、AIDS では 30 % と、陽性率は低く⁷⁾、結核診断にはあまり参考にならない。

また HIV 感染者に合併した抗酸菌症の特徴として、T 細胞由来のマクロファージの遊走・活性化が障害され、このため定型的な幹酪壊死巣を形成されないことが少なくないとされている^{7,8)}。

このように、HIV 感染者では活動性の結核でありながら定型的な臨床像、組織像を呈さない場合が多く、これらの点から HIV 感染者の肺外結核の診断は組織生検および PCR による結核菌 DNA の直接検査が優れていると言えよう。

Fig. 3 Histologic findings of liver, showing granuloma with Langhans' giant cell (H&E 400×). Hypermagnification (1,000×) showed Ziehl-Neelsen staining of the granuloma. *Mycobacterium* was detected.

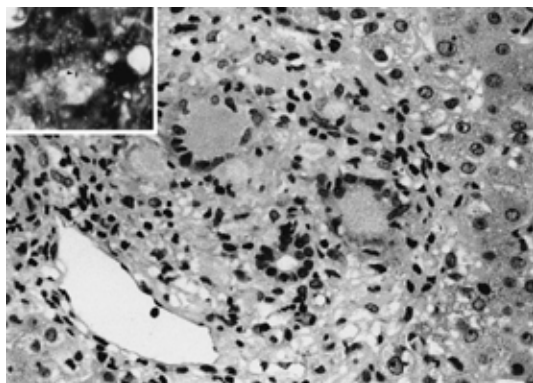
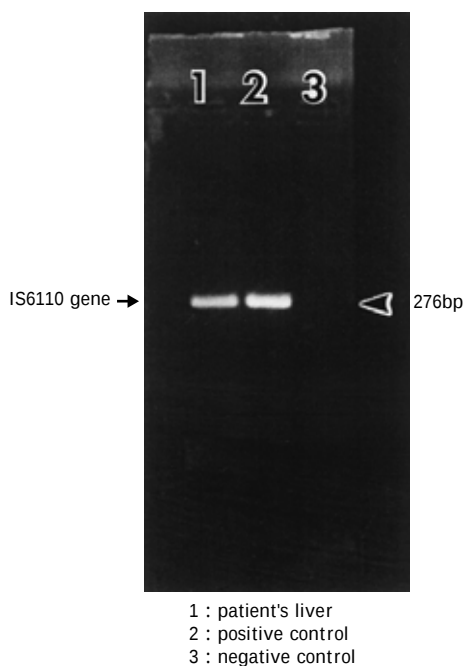


Fig. 4 Evaluation of PCR in detection of *Mycobacterium tuberculosis* from formalin-fixed, paraffin-embedded liver tissue with IS6110 gene. Lane 1 : patient's liver tissue, Lane 2 : standard *Mycobacterium tuberculosis*, Lane 3 : negative control.



抗 HIV 薬であるプロテアーゼ阻害薬 RTV は、現在、RFP との併用禁忌とされている。それは RFP が肝臓の P-450 チトクロームオキシダーゼを強力に誘導することにより、プロテアーゼ阻害薬の代謝を亢進させ、その血中濃度を低下させること、逆にプロテアーゼ阻害薬が RFP の代謝を阻害し、その血中濃度を増加させ、RFP の副作用を増強するためとされる⁷⁾。本症例では肝脾腫による腹部圧迫症状による食事の経口摂取も不可能となっていた。そのため、肝脾腫による消化管圧迫症状を早急に改善させる必要があり、平成 9 年に出版された HIV/AIDS 診断マニュアル(東京都衛生局医療福祉部エイズ対策室編)も参考にして、やむを得ず常用量の RFP を使用、また RFP による副作用を警戒し RTV は投与量を減じて (800 mg/日) 使用した。RFP 投与終了後、RTV を 1,200 mg/日投与に戻したが、その間、HIV ウイルス量の増加は認められなかった。しかし、RTV を減量することにより、HIV に対して耐性を誘導してしまう可能性もあり、本症例においてもウイルス量が検出限界以下になっておらず、RTV を 6 カ月間にわたり減量して投与したことが影響した可能性は否定できない。AIDS に結核を合併した場合には、やはり RFP の投与は避けるべきで、RFP を同じリファマイシン誘導体で、RFP に比べチトクローム P-450 の誘導が弱いリファブチン⁷⁾(我が国では承認されておらず、エイズ治療薬研究班より譲り受ける)に変更するか RFP、リファブチン以外を使用するべきである。

文 献

- 1) Trojan A, Kreuzer KA, Flury R *et al.* : Liver changes in AIDS. Retrospective analysis of 227 autopsies of HIV-positive patients. *Pathologie* 1998 ; 19 : 194-200.
- 2) Perronne C, Zahraoui M, Leport C *et al.* : Tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. 30 cases. *Presse Med* 1998 ; 29 : 1479-1483.
- 3) 布施川久恵, 宮地勇人, 大島利夫, 他 : 胸水, 胃液からの PCR 法による結核菌検出 IS6110 遺伝子とアンコプリコア TM マイコバクテリウムと比較。臨床病理 1995 ; 43 : 941-947.
- 4) Marchetti G, Gori A, Catozzi L *et al.* : Evaluation of PCR in detection of *Mycobacterium tuberculosis*.

- sis from formalin-fixed, paraffin-embedded tissue : comparison of four amplification assays. J Clin Microbiol, 1998 ; 1512-1517.
- 5) 永井秀明 : 各種疾患に合併した抗酸菌感染症—診断と対策—AIDS . 日本臨床 1998 ; 56 : 223-226.
- 6) Poles MA, Dieterich DT, Schwarz ED *et al.* : Liver biopsy findings in 501 patients infected with human immunodeficiency virus(HIV). J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996 ; 11 : 170-177.
- 7) 永井秀明 : AIDS/HIV 合併結核の現状と治療 . 日医雑誌 1999 ; 121 : 365-368.
- 8) Hill AR, Premkumar S, Brustein S *et al.* : Disseminated tuberculosis in acquired immunodeficiency syndrome era. Am Rev Respir Dis 1991 ; 144 : 1164-1170.
- 9) HIV/AIDS 診断マニュアル東京都衛生局医療福祉エイズ対策室編 東京都制作報道室発行 , 1997.

A Case of AIDS Complicated with Liver Tuberculosis

Issei KAWASHIMA¹⁾, Hisae FUSEGAWA²⁾, Mitsuo OBANA¹⁾ & Yasuo MATSUOKA¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

²⁾Department of Clinical pathology, Tokai University, School of Medicine

We experienced a double infection of tuberculosis and amebiasis of the liver. A 28 year old male with AIDS was admitted to our hospital because of severe diarrhea and liver abscess by *Entamoeba histolytica*. In spite of improvement of the diarrhea and liver abscess by the therapy against *E. histolytica*, serum levels of γ -GTP and ALP remained high and hepatosplenomegaly gradually increased. A liver biopsy was performed. Pathology showed a granulomatous lesion with Langhans' giant cells. From this specimen, IS6110 gene, a specific DNA for *Mycobacterium tuberculosis* was detected by PCR method. After anti-tuberculosis treatment was given for 6 months the increased serum γ -GTP, ALP decreased and hepatosplenomegaly diminished.

[J.J.A. Inf. D. 74 : 984 ~ 988, 2000]