

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の死亡症例の検討

研究分担者 上平 朝子  
国立病院機構大阪医療センター 感染症内科 科長

研究要旨 抗 HIV 薬の進歩により、HIV コントロールは以前と比較して格段に改善している。一方で HIV/HCV 重複感染凝固異常患者においては HIV・HCV とともに罹患歴が長く、肝機能の悪化が予後に大きな影響を与えている。また検査上は肝機能が保たれているにもかかわらず、予後が悪い症例もしばしば経験される。そのため現在までの当院における HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の死亡症例を検討することにより、肝移植の適応も含めた治療方法の選択に関しての検討を行った。

共同研究者

笠井 大介（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）

#### A．研究目的

近年の HIV に対する多剤併用療法（Highly Active Anti-retroviral Therapy; HAART）の進歩により HIV に対する感染コントロールは以前と比べて格段に改善している。その一方で HIV/HCV 重複感染凝固異常患者（以下、重複感染凝固異常患者）においては、血友病医療に対する問題、抗 HIV 薬の長期内服による問題、就労の問題、高齢化の問題など多くの医学的・社会的問題を抱えている。中でも HIV のコントロールが改善した今日においては HCV 感染による肝機能障害が重複感染患者の大きな予後規定因子となっており、肝機能の長期的なコントロールが大きな課題となっている。HCV に関しても以前と比較して多くの症例で肝機能が安定している一方で、重複感染凝固異常患者においては Child-Pugh 分類や MELD スコアで評価した肝機能では殆どの症例で肝機能が比較的保たれていると判断されるにもかかわらず、進行した門脈圧亢進症や HAART における肝障害により死亡する症例も数多く経験される。これらの症例においては内科的治療のみならず肝移植も治療の選択肢となりうると考えられるが、どのような症例に対して肝移植を選択するかは確立した知見が得られていない。本研究においては当院で経験した重複感染凝固異常患者の死亡症例を解析すること

により重複感染凝固異常患者の肝移植の実現に向けた検証を行った。

#### B．研究方法

診療録より当院で死亡した重複感染凝固異常患者を抽出し、死亡原因、肝機能の推移、HIV の治療経過を調査した。また現在当院で加療中の重複凝固異常感染患者を抽出し、現時点における肝機能の評価を行うとともに HIV の治療状況を調査した。肝機能に関しては線維化の指標として FIB4 index を使用した。

当院で治療を行っていた患者のうち転院した症例、他院で死亡した症例に関しては除外した。

（倫理面への配慮）

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報の特定に結びつき得る情報は削除してデータを収集した。

#### C．研究結果

##### 1 大阪医療センターで死亡した重複感染凝固異常患者の解析

2013 年 12 月までに当院で死亡の確認された重複感染凝固異常患者は 11 名であった（表 1）。このうち肝疾患が原因で死亡した症例は 6 例（症例

1、2、4、5、6、11) で死亡時の平均年齢は 37 歳、肝疾患以外で死亡した症例は 5 例(症例 3、7、8、9、10)で死亡時の平均年齢は 44 歳であった。肝疾患が原因で死亡した 6 例のうち 5 例は 2007 年以前に死亡しており、2008 年以降に死亡した 5 例のうち 4 例は肝疾患以外の原因で死亡していた。またジダノシンの使用歴を有していたのは 6 例(症例 1、4、6、7、9、10)であった。

## 2 大阪医療センターで死亡した重複感染凝固異常患者の肝機能の推移と HIV の治療経過

肝疾患が原因で死亡した症例の死亡時と死亡前 5 年間の FIB4 index の推移を図 1 に示す。死亡 5 年前と 1 年前の比較では FIB4 index に大きな変化を認めない症例が多いが、全例で死亡 1 年前と比較して死亡時に FIB4 index が大きく悪化していた。HIV のコントロールに関しては、死亡の 5 年前より死亡時まで 6 例中 5 例で HIV-PCR が 1000 copies/ml 以上で経過し、また CD4 数も 6 例中 4 例で 200/μl 以下で推移しておりコントロールが不良な症例が多かった(図 2, 3)。肝疾患以外の原因で死亡した症例では肝疾患で死亡した症例と比較して、死亡前 5 年間で FIB4 index の大きな変化は認めていなかった(図 4)。HIV に関しては 2 例で HIV-PCR が高値で推移しており、3 例で死亡前に CD4<200 となっていた(図 5, 6)。

## 3 大阪医療センターに通院中の重複感染凝固異常患者の肝機能の推移と HIV の治療経過

次に現在大阪医療センターに定期的に通院している 31 名の重複感染凝固異常患者の肝機能、HIV の経過に関して解析を行った。肝機能に関しては 1 例を除き 5 年間で FIB4 index の大きな悪化を認めておらず比較的安定した経過をたどっていた(図 7)。HIV に関しては 1 例を除き CD4>200 と良好に経過していた(図 8)。また HIV-PCR は全例で観察期間中はほぼ検出感度未満を保っており、HIV コントロールに関しても良好な経過が得られていた(データ略)。

## D. 考察

血液製剤による HIV 感染患者は、性感染症として HIV に感染した患者とは異なる様々な問題を有している。HIV 感染に対する問題に加えて凝固

異常による関節障害やインヒビターの出現の問題、患者の高齢化や就労の問題といった社会的側面も重要な問題である。またこれらの患者は 1985 以前に HIV/HCV に感染しており、罹患期間が長く今日のような強力な抗 HIV 療法を受けることができない患者も多数存在していた。

今回我々が調査を行った死亡症例は 11 名であるが、他院に転院した症例やセカンドオピニオン目的で受診した症例、短期間のみ当院に通院していた症例も数多くあり、これらの詳細な追跡は困難であった。11 例の解析では 6 例が肝疾患で亡くなっているが、そのうち 5 例は 2003 年から 2007 年までに死亡しており、2008 年から 2013 年までの肝疾患による死亡は 1 例のみであった。これら肝疾患による死亡群では 1 例を除いて観察期間中に HIV-PCR が高値で経過している。当時の詳細な治療経過は追跡が困難な部分も多いが HIV コントロール不良の要因として、HIV 治療初期の単剤もしくは 2 剤治療によるウイルスの薬剤耐性の獲得や副作用によるアドヒアランスの低下、重複感染による肝機能低下や血球減少により抗 HIV 治療が困難になったことなどがあげられる。一方で肝機能に関しては HIV/HCV 重複感染例では単独感染例と比較して肝障害の進行が速いことや、肝機能障害が進行しているにも関わらず Child 分類や MELD スコアに反映されにくい症例が多いことが知られている。当院の症例においても死亡する直前までは FIB4 index が比較定期安定しているにもかかわらず、急激に症状が悪化して死亡する例が多く認められていた。重複感染患者では門脈圧亢進症を強くきたす症例が多く、また以前に頻用されていた抗 HIV 薬であるジダノシンの内服により非肝硬変性門脈圧亢進症が引き起こされることも知られており、これらの門脈圧亢進症による出血や感染を契機として急激に肝機能低下が進むものと思われる。ジダノシンの使用歴を有していたのは 6 例のうち症例 1 と 10 であり、両症例とも非肝硬変性門脈圧亢進症によると考えられる消化管出血のコントロールに非常に難渋した。特に症例 1 に関しては出血のコントロールが付かず、急激に肝機能が低下して死亡している。ジダノシンによる非肝硬変性門脈圧亢進症が直接の死因になった可能性が高く、肝移植が治療の重要な選択肢になりえたと考えられる。重複感染凝固異常患者は前述のとおり 1985 年以前に感染しているが、当時は HIV・HCV 双方の

コントロールが現在と比較して不良であったことより、今日の強力な治療の恩恵を得られずに肝機能の悪化により死亡する症例が多かったものと思われる。

一方で 2008 年以降は肝疾患障害以外の原因で死亡する症例が多くなっている。肝疾患以外の原因で死亡した症例では HIV のコントロールが良好な症例が多く、主な死因は脳出血、悪性腫瘍となっている。症例 3 は 2004 年に肺癌で死亡した症例で HIV-PCR が高値で経過しているが、当時の HAART は現在の主流となっている薬剤と比較して薬物相互作用が多いため、化学療法を行うために HAART を中断したことにより HIV のコントロールが悪化したものである。

また現在当院に定期的に通院している症例では全例において HIV-PCR はほぼ検出感度未満で推移しており、多くの症例で CD4 数も保たれている。HIV に関しては今後も長期にわたり良好なコントロールが期待できるが、31 例中 18 例で HCV の陰性が得られておらず、今後 HCV のコントロールが生命予後に大きく関わることとなる。これらの症例の HCV コントロールとしては、内視鏡を用いた硬化療法などによる食道静脈瘤の制御や、シメプレビル等の新薬も含めた治療など内科的治療が選択される症例が多くを占めると予想される。一方ですでに肝障害が進行している症例や出血を繰り返す症例、内科的治療での HCV コントロールが困難な症例においては肝移植も治療の重要な選択肢となりうる。今回我々が調査した症例では、肝疾患が原因で死亡した 6 例のうち徐々に肝機能が悪化した症例よりも、死亡する直前に急激に肝機能が悪化した症例が多くを占めている。特に急速に肝機能の悪化をきたした原因として症例 1 では消化管出血、症例 4 では大腿骨骨折の術後出血が契機となっていた。また、症例 5・症例 6 では感染を契機に肝機能が悪化していた。このため、どの段階で肝移植を治療の選択肢とするべきかの判断は非常に難しいが、肝機能低下の大きな要因となる出血や感染のコントロールは非常に重要であると考えられる。特に内科的に食道静脈瘤や消化管出血のコントロールがつかない症例に関しては、検査値上肝機能が保たれていても肝移植を治療の選択肢として念頭におくべきである。

また、肝疾患による死亡例は全例が抗 HCV 療法を実施されていないか無効 (NR) の症例であっ

たことから、HCV に対する治療は必須である。重複感染凝固異常患者の多くは抗 HIV 療法との併用による抗 HCV 薬の副作用に難渋し、インターフェロン併用の標準治療が困難な症例も少なくない。一方で HCV に罹患して 30 年以上が経過しており、患者の恒例化に伴う発癌のリスクも高くなっている。抗 HCV 療法が導入されていない症例に対しては、可能な限り早急に治療の導入が必要である。

現在では HIV・HCV 共に治療が進歩しており、肝疾患が死因の多くを占めていた時期とは一概に比較はできないが、HIV のコントロールが改善された今日においては患者の免疫能や全身状態が保たれている症例が多いことより、リスクを抑えた状態で移植に望める症例が多いと思われる。また以前は生体肝移植に限られていたものが脳死移植も可能とされ、昨年には重複感染凝固異常患者の肝移植の緊急度がランクアップされたことにより対象患者の治療の選択肢が大きく拡大されたことは評価に値する。当院においてもこの改訂により多くの患者で肝移植が選択できるようになった。以前より改善されたとはいえ肝移植にはリスクが伴い、患者の負担も大きいため肝移植症例が飛躍的に増加すると考えにくいですが、今後は当院の肝臓内科や大阪大学移植外科チームとも連携をとりながら、病状や本人の意思などを慎重に検討して、肝機能のコントロールが困難な症例に対して適切な時期に肝移植を行う選択肢を患者に提示することが肝要と考える。

## E. 結論

現在までの調査で重複感染凝固異常患者の多くは 1990 年代から 2000 年代前半までに HIV/AIDS もしくは肝不全で亡くなっていることが判明しているが、その後 HIV・HCV とともに治療が進歩し死亡者は年々減少している。HIV に関しては今日では殆どの症例で治療効果は良好で長期予後も期待できる状況であり、HCV においても約 50% の症例で治療によりウイルス学的著効が得られている。一方で約 50% の症例では依然 HCV-PCR 陽性で経過しており、現時点では肝機能が安定している症例が多いものの、今後も肝機能のコントロールが重要である。また、ジダノシンの服薬歴を有する患者も多く、非肝硬変性門脈圧亢進症も念頭において対応することが必要で

ある。今後は肝臓専門医と HIV 感染症の専門医による内科的治療を中心としながらも治療の重要な選択肢として肝移植を位置付けるべきである。

.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

大阪医療センターにおける HIV 感染患者の手術成績に関する検討。2012.4 内科学会総会

大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の解析。2013.11 エイズ学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

