

厚生労働省科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染症例の肝機能の検討

研究分担者 塚田 訓久

国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター医療情報室長

研究要旨 非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染症例の 2013 年の肝機能を後方視的に解析した。ほとんどの症例が Child A 相当と判定されたが、一部プロトロンビン活性の低下傾向を示す例がみられた。このプロトロンビン活性の低下はアルブミン値とは無関係にみられており、プロトロンビン活性の定期測定、低値を示す例における慎重な経過観察の必要性が示唆された。

A. 研究目的

非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染症例の現在の肝硬変の進行度および進展速度を明らかにし、肝不全への進展が予想される症例の早期識別に有用な指標を明らかにする。

B. 研究方法

非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染症例のうち、2013 年に当センターで 1 回以上肝機能評価を行った症例を、診療録を用いて後方視的に解析した。

2013 年および前年の診察・検査結果から Child-Pugh スコアの判定に必要な情報を抽出し比較検討を行った。2013 年以内に複数回の検査が行われている場合には、必要な情報が揃っている最終の受診日を代表値として採用した。抗 HIV 薬として Atazanavir（ビリルビン値を上昇させる有害事象あり）を内服している症例のビリルビン値としては、該当症例の Atazanavir 内服開始前後における変化を参考に推定した値を採用した。

（倫理面への配慮）

解析に際しては、氏名など個人を特定できる情報を含めない。

C. 結果

当センターに通院歴のある 311 例の HIV・HCV 重複感染血友病例のうち、観察期間に受診し肝機能評価が行われた症例は 74 例であった。ネフローゼ症候群による低蛋白血症のため評価が困難である 1 例、主な通院先が他院である 2 例を除いて解析を行った（HCV-RNA 陽性 34 例、HCV-RNA 陰性 37 例）。

肝硬変の状態にあるか否かを問わず診察・検査所見に対して Child-Pugh 分類を適用すると、Child A 相当が 68 例、Child B 相当が 1 例、Child C 相当が 2 例であった（表 1）。HCV-RNA 陰性の 37 例は全例 Child A 相当と判定された。

Child-Pugh		HCV-RNA(+)	HCV-RNA(-)
A	5	25	34
	6	6	3
B	7	1	0
	8	0	0
	9	0	0
C	10	1	0
	11	1	0

表1 Child-Pugh スコアの分布

2012年から2013年の1年間におけるChild-Pughスコアの推移を追跡できた症例においては、Child A 相当からChild B 相当、あるいはChild B 相当からChild C 相当への進展例はみられなかったが、Child A 相当の中での5点から6点への移行が、HCV-RNA 陽性例のうち4例、HCV-RNA 陰性例のうち2例で確認された。この6例全例で、Child-Pughスコア上昇の原因となった判定項目はプロトロンビン活性 (PT%) であった。

Child A 相当と判定された症例におけるプロトロンビン活性の分布を示す (縦軸は症例数)。HCV-RNA 陽性例では陰性例と比較してプロトロンビン活性が低めの値を示す例が多くみられた (図1)。

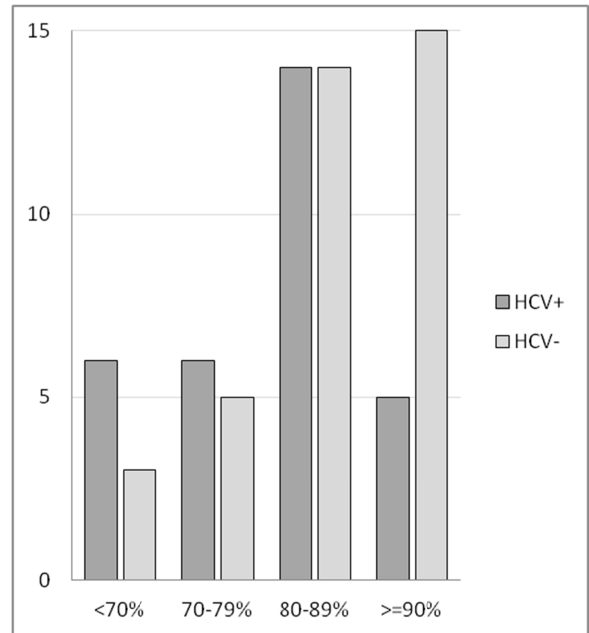


図1 Child A 相当の症例におけるPT (%) の分布

Child A 相当と判定されたHCV-RNA 陽性の31例を対象に、プロトロンビン活性とChild-Pughスコアに含まれるもう一つの肝合成能の指標であるアルブミン (Alb) 値の関連を検討した (図2) ところ、プロトロンビン活性が70%未満の症例を含め、アルブミン値は4 g/dL 台と良好な値を維持していた。

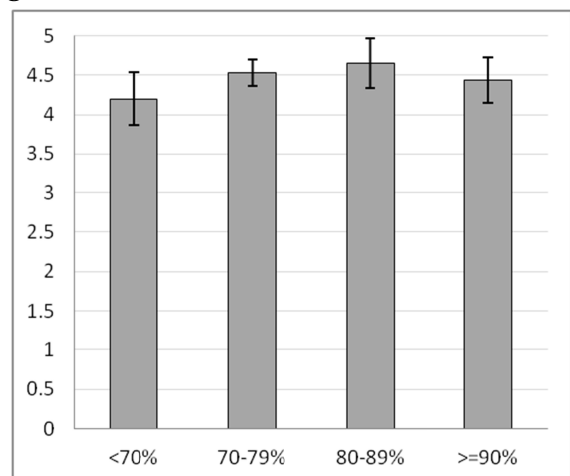


図2 HCV-RNA 陽性 Child A 症例におけるPT (%) とアルブミン値 (g/dL)

D. 考察

当院通院中の非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染例の 2013 年の肝機能を Child-Pugh 分類に従って分類すると、昨年度同様、ほとんどの例が Child A 相当であり、また 1 年間の観察期間において軽度から重度への急速な進展を示した症例は認められなかった。しかし HCV-RNA 陽性例を中心に、Child A 相当と判定される範囲内においてプロトロンビン活性が低下傾向を示す例が散見された。今回の検討は年間の複数回の測定のうち任意の 1 点をみたものであり、一時的なデータ変動に影響されている可能性も否定できないが、プロトロンビン活性低値例を中心に引き続き慎重な経過観察を行う必要があると考えられる。

当院の HCV-RNA 陽性例の多くは過去のインターフェロン療法の不応例あるいは不耐例であるが、HCV の増殖サイクルを直接阻害する新しい抗 HCV 薬が海外で続々と承認されており、このまま肝障害が進展しなければ、インターフェロンを必要としない多剤併用療法により HCV を排除できる可能性がますます高まっている。しかし HIV・HCV 重複感染者においては肝線維化の進展が速いことが知られており、進展が予想される例においてはインターフェロンを含まない次世代治療を待つことなく、積極的にインターフェロン＋プロテアーゼ阻害薬の併用療法導入を検討する必要がある。プロトロンビン活性の低下は、このような症例の早期識別において有用なマーカーとなりうることが示唆された。

今回の検討においては、プロトロンビン活性が低値を示す例でもアルブミン値は維持されていた。HIV 感染症の通常の管理においてはプロトロンビン活性を定期的に測定する必要性は乏しいが、HCV 重複感染例においては、一般生化学検査において肝合成能が維持され

ているように見える症例においても、プロトロンビン活性を定期的に測定する必要がある。

E. 結論

Child-Pugh スコアで判断する限り、非加熱凝固因子製剤による HIV・HCV 重複感染者の多くで肝予備能は比較的良好に維持されており、Child A 相当と判断されていた例においては 1 年間で急速に進行した例はみられなかった。肝硬変へと進展する症例で軽度のプロトロンビン活性低下が先行する可能性があり、引き続き慎重な経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし