

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

HIV 合併 C 型肝炎 9 例の肝線維化進展度と予後の検討

研究分担者 八橋弘

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長

研究要旨 HIV・HCV 重複感染例の肝硬変進行率は、HCV 単独感染例より早いことが報告されているが、邦人における HIV/HCV 重複感染の肝病態進展速度は明らかではない。われわれはこの点を明らかにすることを目的とした。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の HIV/HCV 重複感染症例 9 例と、国立病院機構・長崎医療センターで肝生検を行った HCV 単独感染例のうち、重複感染例の症例背景（年齢、性、血小板値）を合わせた 27 例を対象とした。観察開始から 4 年間の APRI、FIB-4 の値の推移を比較した。HCV 単独感染例の APRI、FIB-4 は観察開始時 100 としたときの変動率は、1 年後それぞれ 112、120、2 年後 156、141、3 年後 112、122、4 年後 112、135 であった。一方 HIV・HCV 重複感染例の APRI、FIB-4 は 1 年後それぞれ 129、114、2 年後 243、186、3 年後 314、254、4 年後 301、278 であった。HCV 単独感染例はごく軽度の上昇を示す推移であったが、重複感染例は観察開始時の約 3 倍程度の線維化マーカーの上昇を認めた。また急激に上昇した 3 例の HIV・HCV 重複感染例はいずれも死の転帰に至っていた。HCV 単独感染に比し、HIV 共感染 C 型肝炎患者の肝線維化速度は、4 年間の短期間においても速い。

共同研究者

塚田 訓久（独立行政法人国立国際医療研究センター病院 医療情報室長）

山崎 一美（独立行政法人国立病院機構長崎医療センター

臨床研究センター 臨床疫学研究室長）

阿比留正剛（独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 肝臓内科医長）

釘山 有希（独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 肝臓内科医）

A. 研究目的

本邦では、血液製剤による HIV 感染者の 95%以上が HCV に重複感染していると報告されている。一方、抗 HIV 治療のめざましい進歩により良好な病態コントロールが行われてきたことで、HIV・HCV 重複感染症例の死因において肝疾患の占める割合が高くなってきた。特に HIV・HCV 重複感染者は、若年で、肝予備能の程度に比し、非硬変性門脈圧亢進症による側副血行路の発達や血小板数が低下を来している場合があり、このような病態が肝関連死の一因ともいわれている。また HIV・HCV 重複感染の線維化は HCV 単独感染より 10 年早いという報告があるが( Ann Intern Med. 2013 )、

邦人における直接比較はない。

本研究では、邦人における HIV・HCV 重複感染者の病態進展速度が、HCV 単独感染者とどれほど異なるのか比較検討をした。

B. 研究方法

対象は、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において HIV・HCV 重複感染例 9 例と独立行政法人国立病院機構長崎医療センターで、肝生検施行した C 型肝炎例のうち、前記重複感染例 9 例の年齢、性、血小板数の背景を合わせた HCV 単独 27 例を対象とした。

APRI、FIB-4 を用いて、観察開始から 4 年間の線維化ステージの進展速度を比較検討した。

**(倫理面への配慮)**

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

**C. 研究結果**

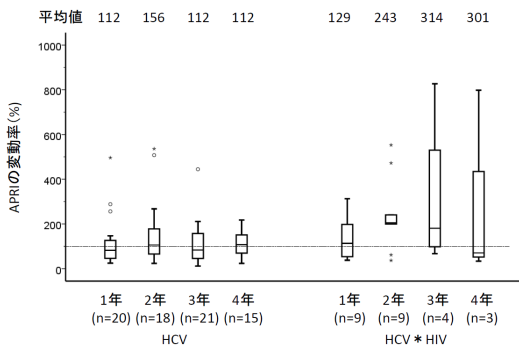
1) 対象の背景

対象患者 HIV・HCV 重複感染例 9 例と HCV 単独感染例 27 例の背景を表 1 に示す。

表 1. 患者背景

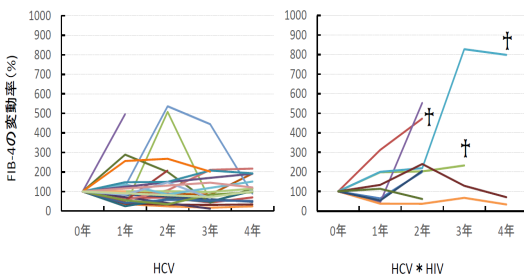
	HIV・HCV	HCV 単独
症例数	9	27
男	9	27
年齢	41.1 才 (23 - 66)	41.2 才 (29 - 66)
血小板数 (平均値)	13.0 万 (4.5-28.2)	12.5 万 (4.5-27.0)

HCV 単独感染例 9 例の肝線維化ステージは F3 : 4 例、F4 : 23 例であった。



(図 1) HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の APRI の推移

図 1 は、HIV・HCV 重複感染 9 例と HCV 単独感染 27 例の 4 年間の APRI の推移を変動率で示した。HCV 単独感染例の APRI は観察開始時 100 としたとき、1 年後の変動率の平均値は 112、2 年後 156、3 年後 112、4 年後 112 であった。一方 HIV・HCV 重複感染例の APRI は 1 年後 129、2 年後 243、3 年後 314、4 年後 301 であった。HCV 単独感染例はごく軽度の上昇でほぼ同等の値の推移であったが、重複感染例は約 3 倍程度の APRI の上昇を認めた。



(図 2) HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の各症例の APRI の推移

図 2 は HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の各症例の APRI の推移を示した。HCV 単独感染例のなかには、経過中 APRI 値が上昇するものがあるが、一過性の経過を示し 4 年という短期間で上昇を継続する症例はいなかった。一方、HIV・HCV 重複感染例は 4 年間の経過で APRI が上昇して、低下することなく死の転帰に至る症例を認めた。死亡した 3 例 (□) の最終死因はカリニ肺炎および出血死 1 例 (茶線)、肝癌 2 例 (青線、緑線) であった。カリニ肺炎および出血死の 1 例は画像上肝癌を指摘できなかったが最後の 1 年間は AFP が持続高値を示していた。

(図 3) HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の FIB-4 の推移

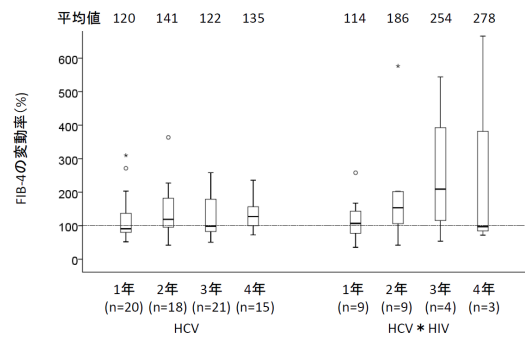


図 3 は HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の FIB-4 値の 4 年間の変動率を示した。HCV 単独感染例の FIB-4 値は観察開始時 100 として、1 年後の変動率の平均値は 120、2 年後 141、3 年後 122、4 年後 135 であった。一方 HIV・HCV 重複感染例の FIB-4 値は 1 年後 114、2 年後 186、3 年後 254、4 年後 278 であった。HCV 単独感染例はごく軽度の上昇でほぼ同等の値の推移であったが、重複感染例は約 3 倍程度の FIB-4 値の上昇を認めた。

(図 4) HIV・HCV 重複感染例と HCV 単独感染例の各症例の FIB-4 の推移

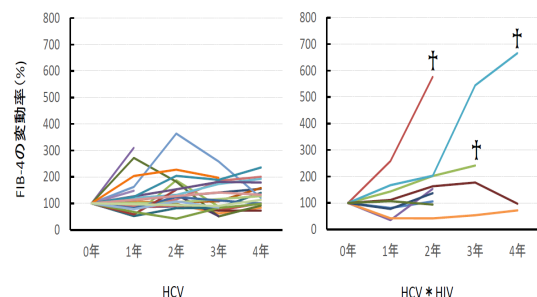


図4はHIV・HCV重複感染例とHCV単独感染例の各症例のFIB-4の推移を示した。HCV単独感染例のなかには、経過中FIB-4値が上昇するものがあるが、一過性の経過を示し、上昇を継続する症例は認めなかった。一方、HIV・HCV重複感染例は4年間の経過でFIB-4が上昇して、低下することなく死の転帰に至っていた。死亡した3例(□)の最終死因はカリニ肺炎および出血死1例(茶線)、肝癌2例(青線、緑線)であった。カリニ肺炎および出血死の1例は画像上肝癌を指摘できなかったが最後の1年間はAFPが持続高値を示していた。

#### D. 考察

HIV・HCV重複感染症例において肝疾患が原因で死亡する患者の頻度が増加して問題となっているが、その実態は必ずしも明らかにはなっていない。その一方で、はばたき財団での調査によると、HIV・HCV重複感染者の肝疾患関連死亡者の死亡時年齢のピークは30歳から35歳にあり、その多くが50歳以下で亡くなっているとされている。

HIV・HCV重複感染例の肝線維化進展速度は、HCV単独感染例よりも早いとする海外の報告が散見されるも、邦人による報告はまだない。本研究では、国立国際医療研究センターで管理されたHIV・HCV重複感染例9例の病態推移の評価を、当院のHCV単独感染27例の病態推移と比較検討した。HCV重複感染27例は、重複感染9例の年齢、性、血小板数などの背景をそろえることで、比較可能なコントロール群として設定した。なおHCV単独感染例は全例肝生検を行い、F3またはF4という高度線維化例であった。

観察開始から4年間という比較的短い観察期間のなか、線維化マーカーであるAPRI、FIB-4をそれぞれ比較した。HCV単独感染例においては、観察期間線維化マーカーが有意に上昇する変化は認めずほぼ横ばいの推移を示したが、HIV・HCV重複感染例においては、いずれのマーカーも上昇の傾向を認める(図1、3)。残念ながら3年目、4年目の対象数がそれぞれ4例、3例と少数であり統計学的な有意差検討が困難であり、今後さらなる評価を行う必要がある。

また図2、4に示したように各症例を詳細に検討すると、HCV単独感染例はAPRI、

FIB-4が上昇しても一過性で、その後低下するものがみられるのに対し、HIV・HCV重複感染は、APRI、FIB-4が上昇して低下することなく推移し、死亡の転帰に至る症例がいた。今回抽出したHCV単独感染例には見られない経過であった。

これまでの欧米の報告と同様に、邦人においてもHIV・HCV重複感染例の病態進展速度は速かった。肝線維化マーカーであるAPRI、FIB-4の観察期間4年間の平均変動率で見ればHCV単独感染例の約3倍といえる。

#### E. 結論

HCV単独感染に比し、HIV共感染C型肝炎患者の肝線維化速度は、4年間の短期間においても速い。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)。研究発表

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

