

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 HCV 重複感染症における肝機能の変化に関する後ろ向き検討

研究分担者 四柳 宏  
東京大学生体防御感染症学 准教授

研究要旨 HIV HCV 重複感染症患者における肝機能の変化に関する後ろ向き検討を行った。2005年に平成16年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業、「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班で行った調査結果の解析を行った。肝線維化の評価はAPRIを主に使用し、血小板数とビリルビンに関しても検討した。インターフェロンを用いた抗HCV療法をcARTと併用してHCVが排除されると肝線維化は緩徐に改善していた。一方cARTのみ、あるいは抗HCV療法でウイルスが排除できない場合には線維化の進展速度は遅くできるものの、線維化の改善は難しいことも示唆された。

共同研究者

髭修平（北海道大学第三内科 現札幌厚生病院）  
西田恭治（東京医科大学 現大阪医療センター）  
菊池嘉（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）  
高松純樹（名古屋大学輸血部 現日本赤十字社東海北陸ブロックセンター）  
加藤道夫（大阪医療センター 現南和歌山医療センター）  
茶山一彰（広島大学消化器・代謝内科）  
酒井浩徳（九州医療センター 現別府医療センター）

A. 研究目的

HIV感染症にHCVの重複感染が起きた場合、肝線維化の進行が速いことが知られている。しかしながら本邦の重複感染例における評価は不十分である。本検討では、2005年に平成16年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業、「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班で行った調査結果を解析し、この点について検討を行った。

B. 研究方法

平成16年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業、「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班では本邦における重複感染の実態に関する調査を行った。この調査では観察開始時及び最終観察時点での肝機能（アルブミン、ALT、AST、ビリルビン）、白血球数、血小板数の調査を行っている。これらの数値から血小板数、APRIを計算し、自然経過観察例、

cARTのみ導入した例、抗HCV療法施行例のそれぞれについて測定、評価を行った。ただし、アルブミンに関しては欠損データが多かったため、今回の検討には含めなかった。

（倫理面への配慮）

本検討は2005年に調査を行った際の結果のサブ解析であり、新たな倫理面での配慮を要するものはない。

C. 研究結果

1. 抗HCV療法、cARTともに行わずに経過観察した例（男性16例、女性0例 平均観察期間70.4 ± 38.2ヶ月）

結果を（表1）に示す。CD4は516 ± 219 / μLから394 ± 176 / μLと有意に低下していた。また、AST、ALTも有意に上昇しており、肝炎の活動性は高まっていた。血小板数は平均5.7 × 10<sup>4</sup> / μL減少していた。ただし、APRIの増

加はなかった。

2 . 抗 HCV 療法を行わなかったが、cART を施行して経過観察した例( 男性 67 例、女性 3 例 平均観察期間 86.8 ± 33.3 ヶ月)

結果を(表 2)に示す。CD4 は 273 ± 205 / μL から 403 ± 219 / μL と有意に増加していた。肝機能は AST, ALT, には変化は見られなかったが、ビリルビンが 0.7 ± 0.5 mg/dL から 1.5 ± 3.0 mg/dL と有意に増加していた。血球には変化が認められず、APRI 値にも変化はなかった。

3 . インターフェロンを含んだ抗 HCV 療法を cART と共に行ったものの、SVR にならなかった例( 男性 21 例、女性 2 例 平均観察期間 85.4 ± 27.7 ヶ月)

結果を(表 3)に示す。CD4 は 245 ± 160 / μL から 432 ± 185 / μL と有意に増加していた。肝機能は AST, ALT, ビリルビンともは変化は見られなかった。血球には変化が認められず、APRI 値にも変化はなかった。

4 . インターフェロンを含んだ抗 HCV 療法を cART と共に行い、SVR に至った例( 男性 17 例、女性 0 例 平均観察期間 84.2 ± 24.6 ヶ月)

結果を(表 4)に示す。CD4 は 360 ± 141 / μL から 567 ± 268 / μL と有意に増加していた。肝機能は AST, ALT, とも有意に改善していたが、ビリルビンには変化は見られなかった。血小板数は上昇していた。APRI 値は改善傾向にはあったものの有意な変化はなかった。

#### D . 考察

HIV・HCV 重複感染症においては HCV 単独感染症に比較して、線維化の進展が速いことが兼ねてから指摘されているが、日本人において実際にどの程度の速度で線維化が進展するかは不明であった。これは日本人の重複感染例の多くが血友病症例であり、肝生検による評価が難しいこと、肝生検以外に肝線維化を評価するよい指標がこれまでなかったことにある。

本検討では肝線維化の指標としてビリルビン値、血小板数、APRI を用いた。(表 1)に示した無治療例からは、AST, ALT の上昇に比べて血小板数の減少が大きく、HIV 感染症を含めた他の原因により血小板数が減少していることが推定された。血小板数に比較して APRI は AST, ALT の推移と平行に動いているような印象がある。今後 Fibroscan など他の指標も用いた

検討が必要であると思われる。

検討 2 では cART の効果を調べた。インターフェロンを用いた抗 HCV 療法が行えない場合、cART を施行することにより線維化の進展を抑制することができるという検討がこれまでもある。我々の検討ではビリルビン以外の指標には変化が認められなかった。従って cART のみでも 7 年程度は線維化の進展を抑えることのできる可能性が示唆される。ビリルビンの上昇はプロテアーゼ阻害薬など薬剤による副反応によるものと推定される。

検討 3、4 ではインターフェロンを用いた抗 HCV 療法により肝線維化の抑止が可能かどうかの検討を行った。結論としては SVR が得られた症例では血球数の改善が見られ、肝線維化の改善が示唆されたが、APRI には有意な変化は見られなかった。SVR 後の観察期間が短いこと、SVR に至った例が少なかったことなどが原因として考えられる。

今後シメプレビルを用いた治療、経口抗ウイルス薬を用いた治療を行うことで抗 HCV 療法の効果は上がることが期待されている。肝線維化の改善に関しても前向き検討が今後望まれる。

#### E . 結論

インターフェロンを用いた抗 HCV 療法を cART と併用して HCV が排除されると肝線維化は緩徐に改善する。cART のみ、あるいは抗 HCV 療法でウイルスが排除できない場合には線維化の進展速度は遅くできるものの、線維化の改善は難しい。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

1. Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. *Hepatol Res.* 2009;39:657-63.

##### 2 . 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

**表 1****自然經過觀察例**

	觀察開始時	最終觀察時	<i>p</i>
CD4 (/ μL)	516 ± 219	394 ± 176	0.04
T Bil (mg/dL)	0.7 ± 0.4	1.0 ± 1.0	0.3
AST (IU/L)	33.2 ± 15.2	54.7 ± 33.6	0.04
ALT (IU/L)	37.5 ± 16.7	56.7 ± 16.7	0.04
WBC (*10 <sup>3</sup> /uL)	5500 ± 1700	4800 ± 2200	0.07
PLT (*10 <sup>4</sup> /uL)	22.6 ± 8.9	16.9 ± 7.5	0.01
APRI	0.53 ± 0.43	1.96 ± 3.70	0.12

**表 2****cART 導入例**

	觀察開始時	最終觀察時	<i>p</i>
CD4 (/ μL)	273 ± 205	403 ± 219	<0.01
T Bil (mg/dL)	0.7 ± 0.5	1.5 ± 3.0	0.037
AST (IU/L)	49.3 ± 45.4	52.3 ± 50.2	0.58
ALT (IU/L)	55.7 ± 45.3	58.6 ± 42.4	0.63
WBC (*10 <sup>3</sup> /uL)	4500 ± 1800	4800 ± 1500	0.24
PLT (*10 <sup>4</sup> /uL)	18.6 ± 6.6	18.6 ± 7.8	0.97
APRI	1.00 ± 1.34	1.28 ± 2.24	0.25

**表 3****抗 HCV 療法 nonSVR 例**

	觀察開始時	最終觀察時	<i>p</i>
CD4 (/ μL)	245 ± 160	432 ± 185	0.0001
T Bil (mg/dL)	1.1 ± 0.9	1.6 ± 2.1	0.29
AST (IU/L)	64.3 ± 48.9	69.1 ± 57.0	0.67
ALT (IU/L)	89.1 ± 82.4	88.3 ± 61.5	0.96
WBC (*10 <sup>3</sup> /uL)	4100 ± 1300	4800 ± 1500	0.1
PLT (*10 <sup>4</sup> /uL)	16.7 ± 6.6	17.1 ± 8.0	0.8
APRI	1.24 ± 0.99	1.48 ± 1.37	0.36

**表 4****抗 HCV 療法 SVR 例**

	觀察開始時	最終觀察時	<i>p</i>
CD4 (/ μL)	360 ± 141	567 ± 268	0.02
T Bil (mg/dL)	0.8 ± 0.5	0.7 ± 0.3	0.44
AST (IU/L)	52.9 ± 20.8	29.6 ± 9.3	0.0001
ALT (IU/L)	72.4 ± 42.9	35.7 ± 22.4	0.0022
WBC (*10 <sup>3</sup> /uL)	4500 ± 1300	5400 ± 1800	0.0613
PLT (*10 <sup>4</sup> /uL)	15.6 ± 4.1	17.9 ± 5.0	0.0481
APRI	1.02 ± 0.51	0.50 ± 0.22	0.25