

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 重複感染例の現状と問題点

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 重複感染例の 2014 年時点の肝機能は、多くの症例で Child A 相当と判定された。ただし血小板数 15 万/ $\mu$ L 未満の症例も多く含まれ、さらに約 4 割を占める HCV-RNA 陽性例では今後の線維化進行が懸念されることから、次世代治療薬の動向も踏まえつつ早期の HCV 排除をはかることが重要と考えられた。肝移植の適応と判断される肝硬変例では白血球数減少に伴い CD4 数が低値を示す例もあり、このような症例における移植適応判断についてはさらなる知見の集積が必要である。

A. 研究目的

非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染例の現状と問題点を把握する。

られながら移植に至らなかった 1 症例について、問題点を考察した。

（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。

B. 研究方法

1. HIV・HCV 重複感染例の現状

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、2014 年に当施設で 1 回以上肝機能に関する評価が行われ（他施設併診の有無を問わない）2014 年末時点で生存している症例を、診療録を用いて後方視的に解析した。肝移植後の症例（n=2）、抗 HIV 薬として Atazanavir（ビリルビン値を上昇させる作用を有する）を内服している症例（n=2）、肝硬変と関連しない腎不全を有する症例（n=2）を除外した 74 例を対象とした。期間内に行われた臨床検査所見から Child-Pugh スコアならびに MELD スコア計算に必要な情報を抽出した。期間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。

C. 結果

1. HIV・HCV 重複感染例の現状

解析対象となった 74 例のうち、HCV-RNA 陽性例は 32 例、HCV-RNA 陰性例は 42 例であった。肝硬変の状態にあるか否かを問わず Child-Pugh スコアを適用して判定すると、A 相当が 73 例、B 相当が 1 例、C 相当が 0 例であった（表 1）。HCV-RNA 陰性の 42 例は全例 Child A 相当と判定された。

Child-Pugh	HCV-RNA(+)	HCV-RNA(-)	
A	5	26	37
	6	5	5
B	7	1	0
	8	0	0
	9	0	0

表 1 Child-Pugh スコアの分布

2. 移植に至らなかった症例の検討

肝硬変の状態としては肝移植の適応と考え

Child-Pugh スコアと MELD スコアの分布を図 1 に示す。

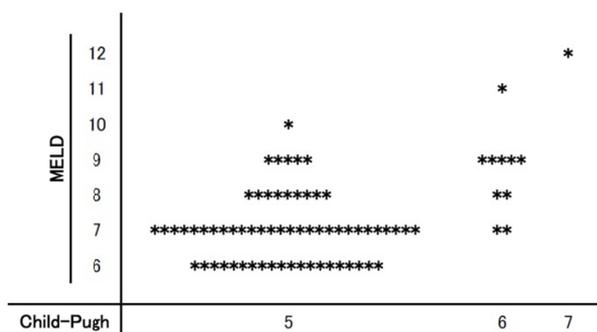


図 1 Child-Pugh スコアと MELD スコア

当施設で消化管内視鏡検査が行われていた 54 例のうち、食道静脈瘤の現症あるいは既往を有する例は 5 例（うち 2 例は HCV-RNA 陰性、全例が Child-Pugh 6 点以上）であった。肝細胞癌既往例は 1 例（HCV-RNA 陰性）腹水・脳症合併例はなかった。

Child A と判定された 71 例のうち、血小板数 15 万未満の例は 22 例であった（図 2）。

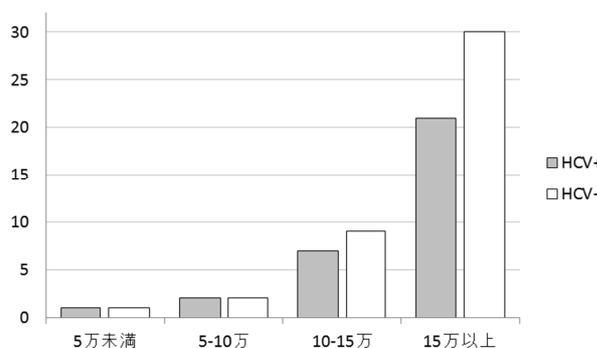


図 2 Child-Pugh A 相当例の血小板数分布

HCV-RNA 陽性例における genotype 分布を表 2 に示す。

genotype	症例数
“1”	1
1A	3
1B	16
2A	1

2B	1
3A	4
OTHERS	2
type 1	3
type 1/2	1

表 2 HCV-RNA 陽性例の genotype 分布

## 2. 移植に至らなかった症例の経過概略

肝移植の適応判断目的に紹介。紹介時点で Child-Pugh 11 点（中等量腹水、脳症あり）MELD 16 点。肺高血圧症を合併していたが、エンドセリン受容体拮抗薬および PDE5 阻害薬により良好にコントロールされていた。血中 HIV-RNA は抗 HIV 療法により 10 年以上検出感度未満を維持していたが、肝硬変に伴う汎血球減少によると考えられる CD4 数低値（CD4 数 51～81/μL、CD4% 14.3～19.9%、CD4/CD8 比 0.38～0.50）があり、肝移植の適応は満たさないと判断された。CD4 数上昇を期待しての脾摘も検討されたが、全身状態不良のため困難と判断され、6 ヶ月の経過で肝不全のため死亡した。

## 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 重複感染例の約 4 割が 2014 年時点で HCV-RNA 陽性であった。Child-Pugh スコアを用いた判定では昨年度同様ほとんどの例が A 相当であったが、血小板数 15 万/μL 未満の症例も多く含まれ、さらに HCV-RNA 陽性例では今後の線維化進行が懸念される。HIV/HCV 重複感染者では Child-Pugh B 相当となってから急速な進行を示す例もあり、それより前の段階で HCV 排除を試みる必要がある。HCV-RNA 陽性例において検出された HCV genotype は多様であった。Genotype 1A あるいは 1B のみが検出されている症例においても、繰り返す非加熱凝固因子製剤投与に

より複数の genotype の HCV 曝露を受けていることが想定され、抗 HCV 薬の選択にあたっては配慮が必要と考えられる。

肝移植に至らなかった症例について、最大の障壁となったのは CD4 数であった。本例の CD4 数は 2013 年以降おおむね 100/ $\mu$ L 未満で推移していたが、HIV 感染が判明した 1983 年以降の経過を通覧すると、2001 年以降抗 HIV 療法により血中 HIV-RNA は検出感度未満を維持しており、HIV 感染症のコントロール不良により CD4 数が低下したとは考えにくい経過であった。同期間中の CD4% は 13-16%、CD4/CD8 比は 0.3-0.5 で安定しており、CD4 数のみ低下していた（2001 年時点の CD4 数は 300-400/ $\mu$ L）ことから、肝硬変の進行に関連してみかけの CD4 数が低値を示したものと考えられた。

2013 年の日本エイズ学会において脾摘により CD4 数が上昇した HIV/HCV 重複感染血友病の 4 例が報告されており、また国内で脾摘を伴う生体肝移植が行われた HIV/HCV 重複感染例においても術後の CD4 数が術前より高値で推移した例が確認されている。今回の症例に関しても脾摘を行うことができれば CD4 数計算値が上昇しガイドライン上の移植適応（2012 年のガイドラインでは CD4 数 >100、CD4/CD8 比 >0.15 が目安として挙げられている）を満たした可能性があるが、全身状態不良のため脾摘は困難と判断された。

米国 CDC のエイズ発症基準が「CD4 <200 あるいは CD4% <14%」とされるなど、計算上の CD4 数が正確に細胞性免疫能を反映しないと考えられる臨床状況において CD4% で免疫状態を推定することは一般的に行われている。ガイドライン上の CD4 数 >100/ $\mu$ L は明確な根拠に基づく記載ではない。肝移植の際に脾摘を行うことで見かけ上低値を示していた CD4 数が本来の値まで回復することが明らかとな

れば、CD4 数を上昇させるためだけに肝不全の状況下で脾摘を試みる必要なくなると考えられ、HCV 単独感染例も含めたさらなる知見の集積が必要である。

なお、血友病例の肝移植時の出血管理について、事前の投与試験の結果を参考にボラス投与に引き続き持続投与が計画される場合が多い。しかし肝移植の手順のうち、レシピエント肝の摘出に関わるステップ（特に肝裏面の処理）においては出血部位が広範囲にわたり、当初の計算値による持続投与を継続していても局所での凝固因子消費から徐々に凝固因子活性は低下しうる。臨床的には凝固因子活性がある程度を超えて低下した段階ではじめて出血傾向が明らかとなるが、この段階に至ると持続投与量を増やすのみでは十分な補正効果が得られず、凝固因子活性の回復が遅れると出血傾向が増強し出血局所での凝固因子消費が増加するという悪循環に陥る。特に血管吻合前の段階で出血が増加した場合には、凝固検査用の検体を採取したのち（凝固因子活性の結果判明を待たず）速やかに凝固因子製剤のボラス投与を行った上で、検査結果を確認し必要量の追加投与を行うのが現実的な対応と考えられる。

## E. 結論

非加熱凝固因子製剤投与による HIV・HCV 重複感染例の肝機能は、2014 年時点においても多くの症例で Child A 相当と判定された。ただし今後の急速な進行が懸念される例もあり、HCV-RNA 残存例では早期の HCV 排除をはかることが重要と考えられた。

肝移植の適応と判断される肝硬変例では白血球数減少に伴い CD4 数が低値を示す例があり、このような症例における移植適応判断についてはさらなる知見の集積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Ishikane M, Watanabe K, Tsukada K, et al.  
Acute Hepatitis C in HIV-1 Infected  
Japanese Cohort: Single Center  
Retrospective Cohort Study. PLoS One. 2014  
Jun 19;9(6):e100517.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし