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 重複感染患者の予後調査（中間報告）

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 重複感染患者の長期予後を知る目的で、2004 年に調査を行った患者 138 名の追跡調査を行った。10 年の追跡期間中に 21 名が死亡しており死亡時年齢の中央値は 50 歳であった。死因は肝硬変（肝不全）６例、肝細胞癌３例、PML３例の順であった。食道静脈瘤の発生を 17 例、非代償性肝硬変への進展を 12 例、肝細胞癌の合併を９例にそれぞれ認めた。これらのいずれかの合併は 27 例に認められた。HIV/HCV 重複感染患者の約２割が 10 年以内に進行肝疾患に進展し、その４割近くが死亡することが判明した。進行肝疾患の合併年齢の中央値は 51 歳であり、HIV 合併により進展速度が早くなることも示唆された。

共同研究者
塚田訓久（国立国際医療研究センターエイズ研究開発センター）
今村道雄（広島大学消化器・肝臓内科）
本多隆（名古屋大学消化器内科）

A．研究目的

本邦の HIV/HCV 重複感染例は血友病の患者が多い。若い頃から頻回に輸血を受けていることもあり、HCV への罹患年齢が若く、若年で進展慢性肝疾患に至る可能性がある。HIV への重複感染があることも肝疾患の進展を早める原因である。本研究の目的はこうした症例における肝疾患の進展に関する知見を得ることである。

B．研究方法

2004 年に“ HIV/HCV 重複感染症における肝疾患ガイドライン ”を作成する目的で厚生労働省研究班（小池和彦班長）において肝機能の断面調査を行い、2009 年にその追跡調査を行った。本研究では調査に参加した施設のうち、本年１月までに追跡調査の結果が出そろった３施設での予後調査を行った。

（倫理面への配慮）

東京大学医学部倫理委員会に“ ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染者におけるＣ型肝炎ウイルス感染症の予後因子に関する研究 ”ということで申請し、研究許可を得ている（審査番号 10678）。

C．研究結果

３施設から合計 138 例の症例がエントリーされた。以下の点に関して解析を行った。

（１）生命予後

2004 年から 2014 年の間に 138 例中 21 例（15%）が死亡していた。死亡時年齢の中央値は 50 歳であった。死因としては、①肝硬変（肝不全）６例、②　肝細胞癌　３例、②　PML３例、④　腎不全２例、④　多臓器不全２例、⑥悪性リンパ腫、直腸癌、肺炎、乳酸アシドーシス、インターフェロン投与中の原因不明死、各１例であり、肝疾患関連死は９例（43%）であった。

（２）食道静脈瘤の合併

肝硬変、非肝硬変を問わず、門脈圧亢進症の所見として観察される可能性がある。本研究では 17 例（12%）に 10 年以内の食道静脈瘤合併が見られた。発症年齢の中央値は 43 歳であった。17 例中 14 例は 1990 年代に ART が導入されていた。17 例中 11

例は血小板数 100000/uL 未満であり、残りの６例中５例はアルブミン値が４g・dL 未満であり、17 例中 16 例は臨床的に肝硬変が疑われた。

（３）肝不全の合併

腹水または肝性脳症の出現をもって肝不全の合併とした。12 例（９%）にいずれかの出現を見た。発症年齢の中央値は 50 歳であった。12 例中 9 例は肝細胞癌の合併のない症例であった。ビリルビンが 3mg/dL 以上に上昇した症例が 13 例あったが、１例を除いて肝不全もしくは肝細胞癌の合併例であった。

（４）肝細胞癌の合併

肝細胞癌の合併は９例（６%）に見られ、うち６例は死亡した。平均罹病期間は 3 年であった。発症年齢の中央値は 60 歳。９例中８例は血友病の症例であった。

（５）進展慢性肝疾患の合併

（２）から（４）までの少なくともいずれかを合併する患者は 27 例（19%）であった。年齢の中央値は 51 歳であった。

D．考察

本邦の HIV/HCV 重複感染例は血友病の患者が多く、肝疾患の進展に関しても諸外国と一律に考えることができない。

今回の調査では肝疾患で亡くなる血友病患者が 10 年間で 6.5%（138 人中 9 名）、即ち年率 0.65%であった。現在血友病者で肝疾患のため毎年数名が亡くなっている状況に合致する数値である。その他日和見感染である PML で亡くなる人が死因として目立った。

食道静脈瘤の合併が 10 年間で 12%に認められた。その 90%近くは肝硬変を伴っている。発症年齢の中央値は 43 歳と若く、長い罹患歴、HIV 治療に用いられた d-drug の影響が考えられた。

肝不全の合併は年率 0,9%程度であった。HCV 単独感染症では肝細胞癌の合併が高頻度に見られるが、今回のコホートでは 75%の症例には肝細胞癌の合併は見られなかった。肝移植の適応になる症例がかなり含まれていることを示唆するデータであった。

肝細胞癌の発症は年率 0.6%であったが、９例中６例が亡くなっており、罹病期間は３年であった。これは HCV 単独感染症と比較して明らかに短く、HIV/HCV 重複感染例における治療の困難さを反映したものと考えられる。

進展慢性肝疾患のイベントは 10 年間で 19%に認められており、今後 DAA 併用療法によるウイルス排除が極めて大切である。

E．結論

HIV/HCV 重複感染者の半数近くは現座も肝臓病のために亡くなる。イベント発生は 50 歳前後であり、早急な抗ウイルス療法の導入が臨まれる。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

１．論文発表

Ohgishi M, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Gatanaga H, Ode H, Sugiura W, Moriya K, Oka S, Kimura S, Koike K. Deconvoluting the composition of low-frequency hepatitis C viral quasispecies: Comparison of genotypes and NS3 resistance-associated variants between HCV/HIV coinfected hemophiliacs and HCV monoinfected patients in Japan. Plos One [Epub ahead of print]

２．学会発表

大岸誠人、四柳宏ほか。HCV/HIV 重複感染を有する血友病患者における多重 Genotype 感染歴・NS3 プロテアーゼ阻害剤に対する自然耐性変異の頻度に関する検討。第２８回日本エイズ学会学術集会・総会　大阪市

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

１．特許取得

該当なし

２．実用新案登録

該当なし

３．その他

該当なし