

図 14 LDL-C 高値例の推移

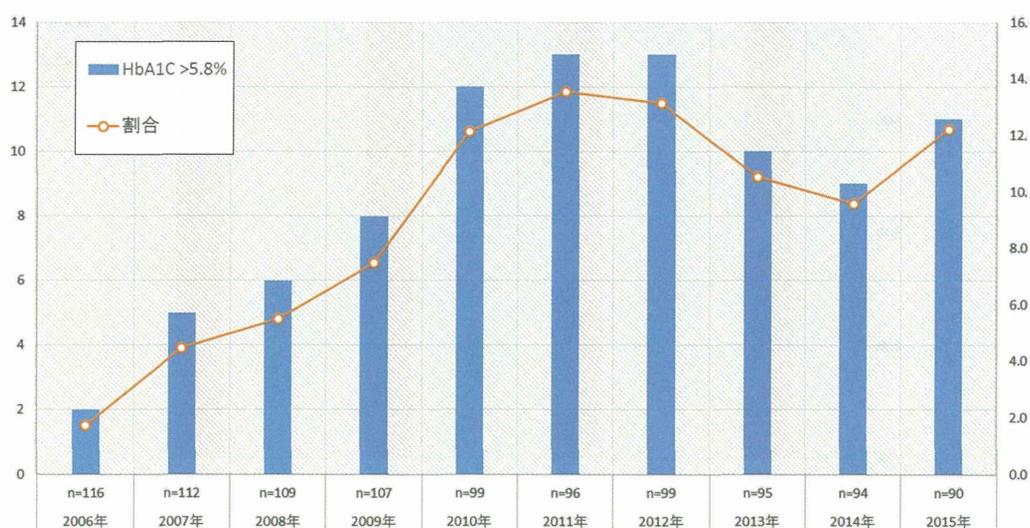


図 15 血糖コントロールの推移



図 16 血圧コントロールの推移

量 (eGFR) を算出し、慢性腎臓病 (CKD) の有病率を検討したところ、年齢により異なるが、1割程度の患者が CKD stage 3 以上の腎機能障害を有していることが判明した。ただし、その割合は非薬害の患者と比較して高い訳ではなかった (図 18)。

2011 年以降の心血管疾患発症の割合を検討したところ、2011 年にピークを示した後は、緩やかに発症数は減少していた。通院患者における薬害患者の割合が全体の 20 分の 1 程度であることを考慮すると、年齢毎に見た場合でも薬害患者での心血管疾患発症リスクは非薬害患者と比べ

て著しく高い可能性が示唆される結果となっている (図 19)。

(考察) 肝機能のデータはこれから多くの患者で Harvoni による治療がなされることから、2016 年以降は劇的な改善が期待されており、それに伴って各種検査データにどのような影響が見られるか注目したい。CKD は HIV 自体はもちろん、薬剤の副作用が相まって発症していると考えられ、高齢化に伴う腎機能低下も合わせ、今後の変化には十分な注意が必要である。さらに、血友病患者では筋肉量が少ないことから、Cre 値による CKD の診断は実際の有

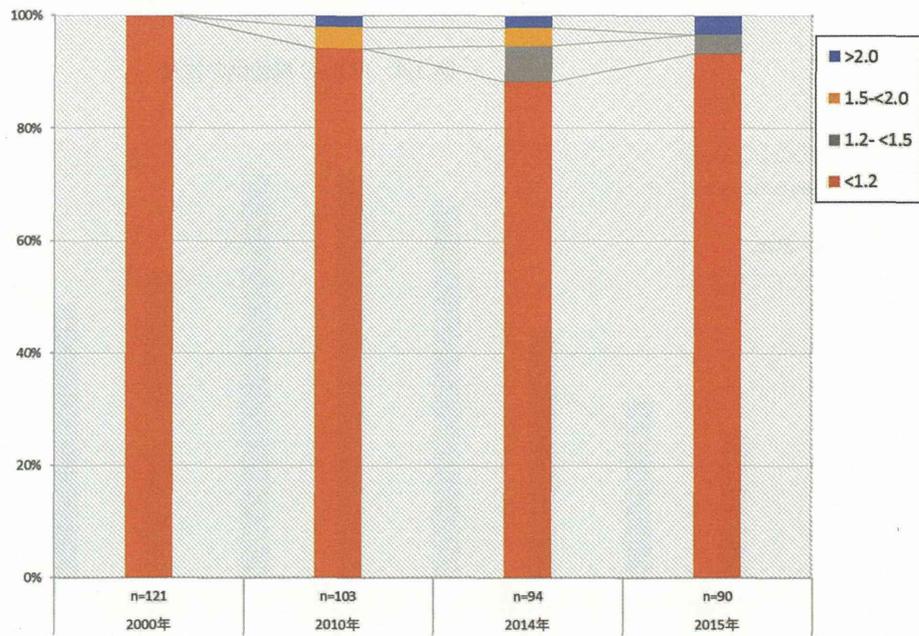


図 17 Cre 値 (腎機能) の推移

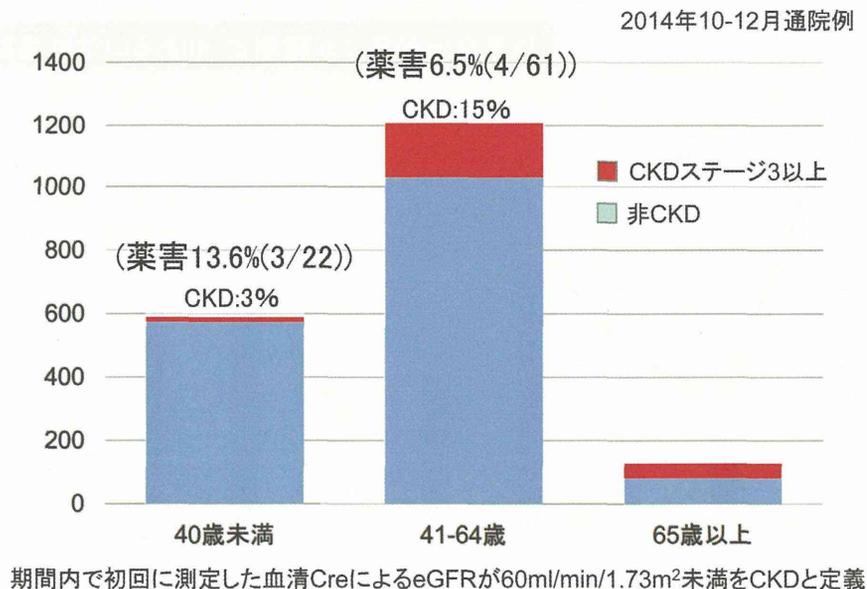


図 18 ACC 通院患者の慢性腎臓病 (CKD) の割合

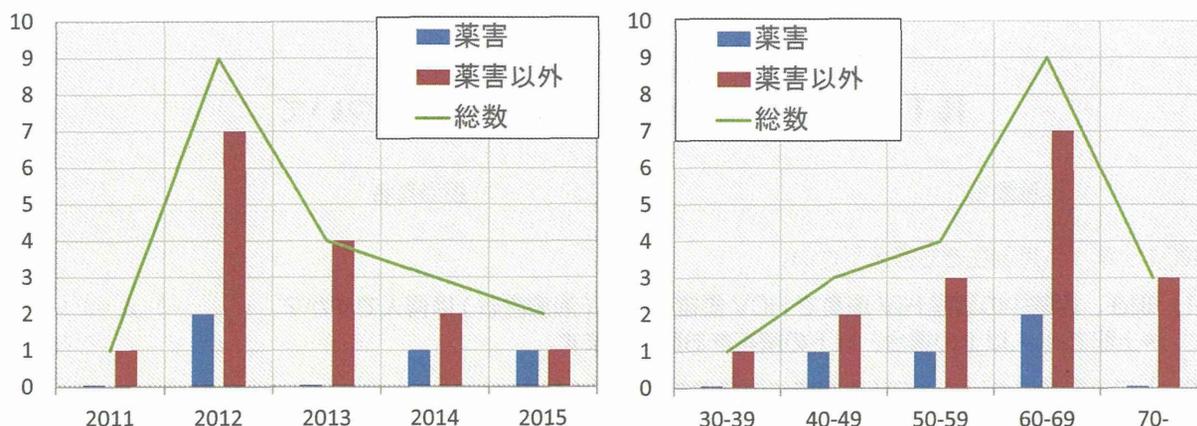


図 19. 心血管疾患の発生頻度\*  
\*心筋梗塞と狭心症を含む

病率を過少評価するリスクが高く、実際にはもっと多くの患者がCKDに準じた腎機能障害を有している可能性が高いと考えられる。心血管疾患については、薬害患者では非薬害患者に比べてリスクが著しく高い可能性が示唆された。発症リスクを低下させるためには、より厳格な血圧あるいは血糖などの管理が必要と考えられ、今後の動向に十分に留意する必要があると考えられた。

## E. 結論

全国の薬害エイズ患者のHCV肝炎の実態調査を4年連続で実施した。今年度より肝炎以外の合併症の調査を開始し、脳出血が健康管理上の問題になっている可能性が示唆された。

患者の高齢化に伴い、肝炎以外の全身的健康管理の問題が顕在化してきている。これについても、肝炎と同様に注意深い動向調査が必要であると考えられる。

## 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(予定を含む)

なし

別添資料 1

## 薬害 HIV 感染被害者における HIV/HCV 重複感染血友病患者について

施設名： \_\_\_\_\_ 担当者名： \_\_\_\_\_

2015 年 10 月現在でお答え下さい。

1) 現在、通院中の薬害 HIV 患者で HCV 重複感染例（治療含む）は何人ですか？（      ）人\*  
●上記で 1 人以上の場合、以下の解答をお願いします。

2) 上記の患者について HCV 重複感染の状況を教えてください。

- ① 自然治癒.....（      ）人
- ② インターフェロン治療等により治癒.....（      ）人
- ③ 慢性肝炎の状態.....（      ）人  
（肝硬変、肝癌発症例を除く）  
このうち、GPT の数値が持続的に基準値以上の活動性肝炎（      ）人

- ④ 肝硬変の状態（肝癌を含む）.....（      ）人
  - Child-Pugh A           （      ）人
  - Child-Pugh B           （      ）人
  - Child-Pugh C           （      ）人
  - うち肝癌発症           （      ）人

Child - Pugh 分類

	1 点	2 点	3 点
肝性脳症	なし	軽度	時々昏睡あり
腹水	なし	少量	中等量以上
血清ビリルビン (mg/dl)	<2	2.0 ~ 3.0	> 3.0
血清アルブミン (g/dl)	3.5>	2.8 ~ 3.5	< 2.8
プロトロンビン時間 (%)	70>	40 ~ 70	< 40
各項目を合計 → Child-Pugh 分類	A: 5 ~ 6 点 B: 7 ~ 9 点 C: 10 ~ 15 点		

- ⑤ 現時点の C 型肝炎の状態が  
十分把握できていない.....（      ）人

\*①～⑤の人数の合計が上記 1) の人数と同じになるようご注意ください。

3) 食道静脈瘤について

- ① 未発症.....（      ）人
- ② 発 症.....（      ）人：定期観察のみ.....（      ）人  
：内視鏡下の処置を行っている.....（      ）人
- ③ 状態が十分把握できていない...（      ）人

4) 過去 2 年間（2013 年 10 月～ 2015 年 9 月）の死亡および合併症について

- 死 亡                   （      ）人
- 直接の原因となった死因について
  - ①肝炎関連：肝 癌   （      ）人   肝不全（      ）人
  - ②血友病関連：出血   （      ）人
  - ③感染症               （      ）人   （具体的病名：\_\_\_\_\_）
  - ④悪性腫瘍             （      ）人   （具体的病名：\_\_\_\_\_）
  - ⑤その他               （      ）人   （具体的病名：\_\_\_\_\_）

→合併症について（上記と重複可）

- ① 脳梗塞               （      ）人
- ② 脳出血               （      ）人
- ③ 心筋梗塞             （      ）人
- ④ 狭心症               （      ）人
- ⑤ 骨折                   （      ）人

5) C 型肝炎の治療に関して

- 消化器科医師との連携（あり、なし、担当医自身が消化器）
- 肝炎に関する研究班等からの診療支援があれば希望（する      ・      しない）



## 多施設共同での血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の前向き肝機能調査

研究分担者

江口 晋 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授  
瀧永 博之 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 治療開発室長  
三田 英治 大阪医療センター 消化器科 科長  
遠藤 知之 北海道大学病院 血液内科 講師  
四柳 宏 東京大学大学院 防御感染症学 准教授

研究協力者

高槻 光寿 長崎医療センター 臨床研究センター 外科医長  
夏田 孔史 長崎大学大学院 移植・消化器外科 助教

### 研究要旨

長崎大学 / 国立国際医療研究センター (ACC) / 大阪医療センター / 北海道大学 / 東京大学の 5 施設の症例 (計 153 例) をもとに、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する非侵襲的な肝機能評価ツールとして、APRI (AST-platelet ratio index)、FIB4 の有用性について検討を行った。以前の研究で初回検査時の各種肝機能検査や線維化マーカーと有意な相関を認め、さらに内視鏡を施行された症例をもとに食道静脈瘤の有無でカットオフ値を設定したところ、APRI : 0.85、FIB4 : 1.85 であった。1 例あたり最大の検査回数は 4 回であり、経時的にみるとこれらのカットオフ値を超える症例は APRI : 初回 57 例 (37.3%)、2 回 48 例 (40.7%)、3 回 34 例 (35.4%)、4 回 29 例 (36.3%)、FIB4 : 初回 63 例 (41.2%)、2 回 47 例 (39.8%)、3 回 38 例 (39.6%)、4 回 38 例 (47.5%) であった。このカットオフ値設定以降、肝機能検査施行例で前向きな検討を行ったところ、静脈瘤を認めた症例は全例カットオフ値を上回っており、カットオフ値の妥当性が確認された。今後、カットオフ値を超える症例に対して内視鏡による静脈瘤の確認を推進していく必要がある。

### A. 研究目的

本研究班において、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者 (以下重複感染患者) に対し継続的に肝機能検査を行ってきた。その結果、同患者群では見かけの肝機能は良好であるが門脈圧亢進症の所見が強く、HCV 単独感染よりも肝線維化の進行が速いことが明らかとなった。特に肝性脳症や食道静脈瘤の破裂を来した症例は予後不良であることが知られており、これらの所見を早期に発見することが重要である。

一方で非侵襲的な肝線維化評価のツールとして、APRI (AST-platelet ratio index) や FIB4 が注目されている。これらは血小板数や AST・ALT、年齢などの

一般的なパラメータを元に算出が可能であり、専門的な設備・知識を要しない点で有用である。

重複感染患者において APRI・FIB4 と食道静脈瘤の有無の相関を検討し、それらのカットオフ値を設定することを目的とする。

### B. 研究方法

対象は本研究班により肝機能検査を施行した 153 名、のべ 501 人 (北海道大学 12 例のべ 17 人、国立国際医療センター 73 名のべ 271 人、大阪医療センター 23 名のべ 81 人、長崎大学 45 名のべ 78 人)。症例の APRI・FIB4 を算出し、経時的変化を検討した。次に内視鏡を施行された症例のデータをもとに食道

静脈瘤の有無におけるカットオフ値を設定した。また 2015 年 1 月以降の症例でカットオフ値の妥当性を検証した。

#### (倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際して、インフォームドコンセントのもと、被験者の不利益にならないように万全の対策を立てる。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持する。

### C. 研究結果

153 名の初診時の APRI・FIB4 の中央値、範囲はそれぞれ 0.66(0.18-14.03)、1.60(0.50-10.0)であった。複数回の受診症例は 2 回 21 名、3 回 16 名、4 回 79 名であり、継時的推移は APRI: 0.68-0.66-0.64、FIB4: 1.59-1.57-1.67 と有意な変化を認めなかった。

内視鏡を施行された症例のデータから食道静脈瘤の有無によりカットオフ値を設定した場合、APRI: 0.85、FIB4: 1.85 となり、AUC 値 (APRI: 0.729、FIB4: 0.778) は 0.7 以上と中等度の精度を示し、さらにカットオフ値で区切った場合の静脈瘤陽性率は各々約 45%と約 43%であった。それぞれの時期でこのカットオフを超える症例は、APRI: 初回 57 例 (37.3%)、2 回 48 例 (40.7%)、3 回 34 例 (35.4%)、4 回 29 例 (36.3%)、FIB4: 初回 63 例 (41.2%)、2 回 47 例 (39.8%)、3 回 38 例 (39.6%)、4 回 38 例 (47.5%) であった。また両者のカットオフを超える症例は初回 48 例 (31.4%)、2 回 38 例 (32.2%)、3 回 29 例 (30.2%)、4 回 30 例 (37.5%) であった。今回の観察期間内で割合が明らかに増加することはなかった。

肝機能良好であっても、このカットオフ値を超えた場合は肝臓専門医へコンサルトし、内視鏡で静脈瘤の有無をチェックすべき、として全国の医療機関向けのガイドラインを作成し情報発信した。

2015 年 1 月以降の上部消化管内視鏡施行症例 23 例で前向きな検討を行ったところ、23 例中 7 例に食道静脈瘤を認めた。7 例の APRI・FIB4 の中央値・範囲はそれぞれ 1.54(0.78-6.95)、4.87(1.98-10) であり、APRI のカットオフ値をわずかに下回った症例を 1 例認めた以外は全例でカットオフ値を越えていた。

### D. 考察

HIV/HCV 重複感染患者は見かけ上の肝機能と比べて門亢症が進行した症例が多く、特に食道静脈瘤破裂や肝性脳症を来たした症例は予後不良であることが報告されている。これらの症例においては上部消化管内視鏡などを含めた専門的なフォローを定期

的に行う必要があるが、全国の重複感染患者は必ずしも肝臓専門医の元でフォローをされている訳ではなく、全例に詳細な肝機能評価を行うことは困難である。

非侵襲的肝線維化評価ツールである APRI・FIB4 は、ごく一般的な肝機能データを用いて算出可能であり、全国の施設で導入可能と思われる。これらによって食道静脈瘤の発症を予測することができれば、肝臓専門医受診のきっかけとなり、予後不良な症例の拾い上げが可能になるとと思われる。

今回の検討では内視鏡施行例は 23 例のみであり、さらなる症例の蓄積によってカットオフ値の妥当性を検証する必要があると思われた。また特にカットオフ値を越える症例においては、致命的合併症である食道静脈瘤破裂を回避するためにも、内視鏡施行および肝臓専門医へのコンサルトの必要性を全国の施設に情報発信していく必要がある。

### E. 結論

APRI・FIB4 は全国の施設で導入可能であると思われ、食道静脈瘤発症のマーカーとしても有用である可能性が示唆された。これらのカットオフ値を念頭に入れ、内視鏡施行および肝臓専門医へのコンサルトのタイミングを考慮することが肝要である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Eguchi S, et al. The first case of deceased donor liver transplantation for a patient with end-stage liver cirrhosis due to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2016 Jan 21;69:80-2.
- 2) Natsuda K et al. CD4 T lymphocyte counts in patients undergoing splenectomy during living donor liver transplantation. *Transpl Immunol.* 2016 Feb;34:50-3.
- 3) 江口 晋: 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植—最近わかった諸々のこと— *Frontiers in Gastroenterology* 20: 20-27, 2015.

#### 2. 学会発表

- 1) 高槻光寿、他: 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植: 適応とタイミング 第 101 回日本消化器病学会総会 (仙台) H27.4.23-25. パネルディスカッション

- 2) 高槻光寿、他：血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会（東京） H27.11.29-12.1 シンポジウム
- 3) 夏田孔史、他：肝移植時に脾摘を施行した症例における CD4 陽性 T リンパ球数の推移 -HIV 陽性症例における移植適応基準としての検討 - 第 33 回日本肝移植研究（神戸） H27.5.28-29. 一般演題

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし



## HIV 感染合併 Genotype 1 型及び 2 型の C 型慢性肝疾患に対する Sofosbuvir 使用成績 —中間報告—

研究分担者

四柳 宏 東京大学大学院 防御感染症学 准教授

研究協力者

三田 英治 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器内科

遠藤 知之 北海道大学病院血液内科 講師

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

## 研究要旨

HIV 及び HCV に重複感染した患者 33 名(HCV genotype 1: 28 名, HCV genotype 2: 5 名)に対し、ソホスブビルを用いた治療を開始した。Genotype 1 の症例に対してはハーボニー1錠を、genotype 2 の症例に対してはソバルディ1錠とリバビリンを 12 週間投与する予定である。治療前の HCV-RNA (log IU/mL) の中央値は Genotype 1, 2 とも 6 台であった。Genotype 1 の 14 例、Genotype 2 の 3 例が投与終了しており、全例 HCV RNA は消失している。現在までのところは特記すべき副反応は認めていない。

## A. 研究目的

HIV (human immunodeficiency virus) と HCV (hepatitis C virus) に重複感染した患者は肝線維化や発癌への進展が速く、HCV の排除が HCV 単独感染患者以上に大切とされてきた。しかしながらインターフェロン治療効果は従来から不良とされてきている。厚生労働省研究班の 2009 年の報告でも HCV Genotype 1 のウイルス排除率は 20% 未満である。これは HIV 合併感染例では樹状細胞機能の低下、IP-10 の低下のために HCV の排除に必要な免疫が不十分であることに加え、HIV/HCV 重複感染例では IFN に対するアドヒアランスが保てないことが要因であるとされてきており、インターフェロンフリーの治療が待ち望まれていた。

2015 年に上市されたソホスブビル (sofosbuvir) は肝細胞に選択的に取り込まれ、細胞中で高い濃度を保つため、ゲノタイプ 1 からゲノタイプ 6 のすべての遺伝子型に効果があり (pangenotypic)、薬剤耐性も生じにくい。さらに副反応も軽いという薬剤であり、C 型肝炎の治療を大きく変える薬である。腎排泄型の薬であるため、腎機能低下例に対しては使いにくいに加え、循環器病薬との併用には注意が必要とされているが、比較的安全に使うことのできる薬である。HIV 合併例に対しても大きな副反応は

これまで報告されていないが、本邦の血友病患者は高齢者が多く、腎疾患や進展した肝疾患を有する例が多いため、ソホスブビルの使用を慎重に行う必要がある。

このため多施設共同研究を行い、ソホスブビルの安全性を検証することとした。

## B. 研究方法 (倫理面への配慮)

対象は北海道大学医学部附属病院、国立国際医療研究センター、大阪医療センター、長崎大学、東京大学に通院中の HIV/HCV 重複感染者である。ソホスブビルの投与による抗 HCV 療法の適応となる患者において投与中の検査値・副反応の調査を行った Genotype 1 の症例に対してはハーボニー1錠を、genotype 2 の症例に対してはソバルディ1錠と weight-based Ribavirin を 12 週間という標準投与を行った。なお、本研究は当院の倫理委員会で承認を受けている (審査番号 10996)。

## C. 研究結果

現時点で 33 名(HCV genotype 1: 28 名, HCV genotype 2: 5 名)に対し、ソホスブビルを用いた治療を開始している (表 1)。