

HIV 感染血友病患者の健康状態に関する検討

研究分担者

照屋 勝治 国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター (ACC)

研究要旨

全国の HIV 拠点病院を対象に薬害エイズ患者の HCV 肝炎合併に関するアンケート調査を行った (5 年目)。得られた薬害患者情報数は昨年度より大幅に上昇し、全体の 7 割が把握できた。薬害患者の 7 割弱が DAA 等の治療により HCV が治癒しており、状況は急速に改善傾向が見られている。それでもまだ 50 例以上の活動性肝炎の患者が報告されており、来年度までにこれをどの程度まで減少できるかが注目される。過去 2 年間の死亡数も 10 例であり、これまでの調査結果と比較しても最も少なかった。合併症としては脳出血が最も多く、死亡原因としても最多であり、今後の動向に注意が必要である。ACC データベースからの解析では、高血圧や糖尿病コントロールはまだ十分ではなく、薬害患者が非薬害患者に比べて心血管疾患のリスクが高い可能性が示唆された。薬害エイズ患者の予後規定因子はリアルタイムで変化している可能性があり、今後も健康状態に関するモニタリングを注意深く行っていく必要があると考えられる。

A. 研究目的

HIV 感染症の治療の進歩に伴い患者の予後は劇的に改善した。一方で、薬害エイズとして感染した患者では、予後が改善した現在でも、HCV の重複感染による肝硬変・肝癌で死亡する症例が後を絶たず、適切な治療を行えるような診療体制の確立が喫緊の課題となっている。さらに患者の高齢化に伴い、抗 HIV 薬の副作用が関連しうる高血圧や高脂血症、糖尿病などの合併疾患に伴う予後悪化や、脳出血等の出血傾向に関連したイベントについても、より注意が必要な状況となっている。本研究では、全国の薬害エイズ患者の、特に健康状態を把握し、先述の問題に全国レベルで取り組むための基礎的データを抽出することを目的とする。

B. 研究方法、C. 研究結果、D. 考察

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」の HIV 拠点病院対象調査

HIV 拠点病院に通院している薬害エイズ患者の HCV 肝炎の状況を把握する目的で、アンケート調査 (別添資料 1) を用い、2016 年 12 月 20 日～2017

年 2 月 17 日の期間に全国 HIV 拠点病院を対象に開始した。

結果は以下の通り (図 1～図 7)

- ・ アンケートの回答は 381 施設中 222 施設 (58.3%) より得られた。一昨年度、昨年度の回収率 (45.6%、55.9%) からさらに回収率は向上した (図 1)。
- ・ 全体で 512 例 (昨年度は 394 例) の薬害エイズ患者の情報が得られ、把握率が大幅に改善した。これは生存薬害エイズ患者全体 (推定 715 例) の 71.6% に相当する (図 2)。DAA 治療による治癒が 24% あり、自然治癒およびインターフェロン治療による治癒と合わせ全体の 77% が治癒しているという結果であり、昨年度調査の 58% から大幅に改善が見られた。
- ・ 64 人の慢性肝炎および 24 人の肝硬変患者 (重複なし) が報告された (図 3)。慢性肝炎例のうち 53 例 (82.8%) は活動性肝炎であり、肝硬変のうち Child B 以上が 10 例であった。10 例が肝癌を発症していた (図 3)。過去 2 年間 (2014 年 10 月～2016 年 9 月) で 10 例が死亡しており、調査開始以来最も少ない数字となった (過去 4 回の調

査では古い順に、13 例、13 例、15 例、16 例)。死因は肝炎関連が 2 例 (肝不全 1 例、肝癌 1 例)、出血関連死亡 (3 例) であった (図 4)。非死亡例も含む合併症として今年度より脳心血管疾患発生状況の調査項目を加えたが、脳出血が 3 例と最も多かった (図 5)。食道静脈瘤は 41 例が報告され、うち 21 例は治療介入が行われていた (図

6)。薬害 HIV/HCV 重複感染例の通院患者がいると回答した 62 施設のうち、61 施設 (98.4%) が「担当医自身が消化器内科であるか、もしくは院内消化器医師と連携しながら診療している」と回答した (図 7)。研究班からの研究支援に関しては、「希望する」と答えたのは 23 施設 (37.1%) であった。

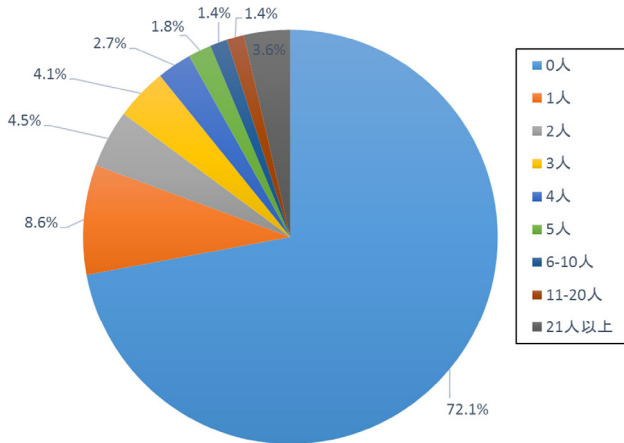


図 1 各施設に通院中の薬害エイズ患者数 (222 施設中)

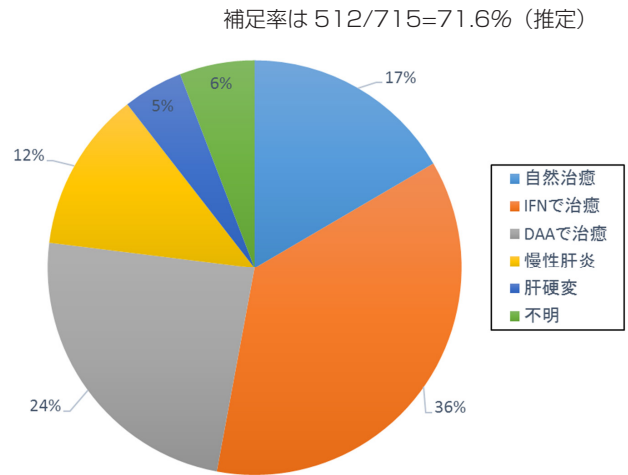


図 2 HIV/HCV 重複感染者の肝炎の状態 (n=512)

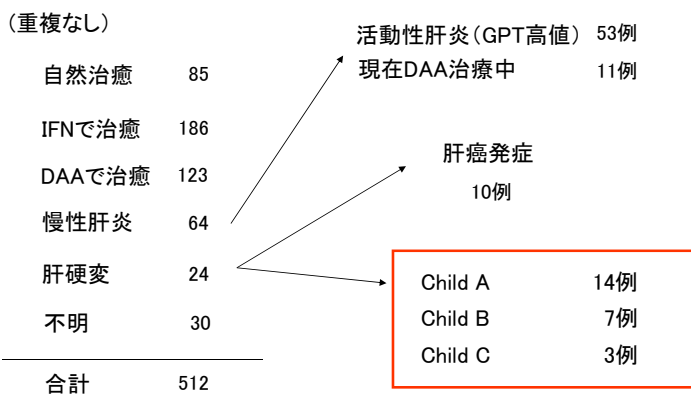


図 3 HIV/HCV 重複感染者の肝炎の状態 (n=512)

肝不全	1例
肝癌	1例
出血	3例
感染症	3例 (後腹膜膿瘍、人工関節感染2人)
悪性腫瘍	0例
その他	1例 (痙攣重積)

図 4 HIV/HCV 重複感染者の過去 2 年の死亡 (2014 年 10 月～2016 年 9 月の期間)

脳梗塞	0例
脳出血	3例
心筋梗塞	0例
狭心症	0例
骨折	1例

図 5 HIV/HCV 重複感染者の過去 2 年の合併症 (2014 年 10 月～2016 年 9 月の期間)

未発症	305例
発症	41例
内視鏡未実施*	166例
合計	512例

観察のみ	19例
治療あり	21例
不明	1例

* 肝炎治癒などにより臨床的に内視鏡非適応と判断された例など

図 6 HIV/HCV 重複感染者の食道静脈瘤 (n=512)

担当医自身が消化器内科	2施設
消化器内科と連携	59施設
連携なし	1施設

Q: 肝炎に関する研究班からの診療支援があれば希望するか？

希望する	23施設
希望しない	29施設
未回答	10施設

図7 消化器内科との連携 (n=62*)

* 薬害 HIV/HCV 重複感染の通院症例がある 62 施設を対象

(考察) 本調査は今年で5回目であるが、これまでで最も多い、全国薬害エイズ患者の7割の患者情報が収集できた。これまでで、最も現状を正確に把握できたと考えられる。アンケートの回収率は経時的な改善傾向が見られており、各医療機関の意識の高まりを反映していると考えられる。今年度調査ではDAA治療による治癒例が増加し、薬害エイズ患者の8割弱でHCVが治癒しているという状況の劇的な改善が確認できた。死亡例についても患者把握率の上昇にもかかわらず、過去5回の調査で最も少ない人数となっている。合併症としては、非死亡例も含め、脳出血が多く報告され、死亡原因としても肝炎関連死亡の次に「出血による死亡」が多かった。

2) 薬害 HIV 感染者の健康状態に関するデータ集計 (ACC data より)

過去10年余における薬害エイズ患者の健康状態

の変化を明らかにする目的で、ACCに通院中の患者(90-120人、全薬害エイズ患者の15%程度に相当)を対象に、各種指標についての推移の解析を行った。結果は以下の通り(図8-17)

- ・年齢分布は2000年時点で3.5%(5/142)であった50歳以上の患者割合は、2015年時点で31.1%(28/90)となっており、高齢化の進行はかなり急速である(図8)。
- ・CD4数で表される免疫能は2000年以降現在も緩やかな改善傾向が持続的に見られている。免疫正常と判断される $CD4 > 500 / \mu L$ の割合も増加傾向であり、2016年時点で薬害患者の65%を締めている。重度免疫不全と判断される $CD4 < 200 / \mu L$ の患者も次第に減少し、2016年にはついにゼロとなった(図9)。
- ・GPT分布の推移では2015年に正常であった割合の増加が見られ、2016年も同じ傾向が確認された。さらに、2015年まで2割強で $GPT \geq 100IU/L$ の重度肝機能異常を示していたが、2016年にはこの割合が10ポイントも低下しており、これも肝機能が急激に改善している事を示している。2016年より導入されはじめた抗HCV治療(DAA)の影響であると推測される(図10)。
- ・肝合成能を反映するアルブミン値は2015年に初めて2.8g/dL未満の患者が0人となり、2016年も同様の傾向が維持された。アルブミン値正常($> 3.5g/dL$)の割合も増加傾向であり、通院患者の肝機能の状態が改善している事が読み取れる(図11)。
- ・体重は長期的にはほぼ横ばいに見えるが70kg超の患者が次第に増加している印象がある。栄養状

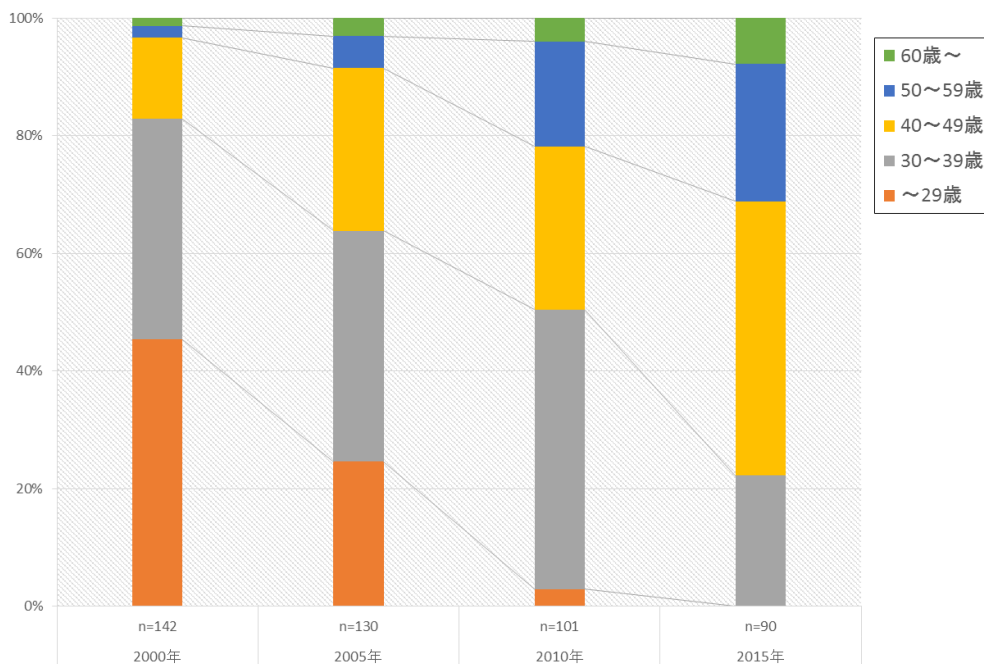


図8 年齢分布の推移

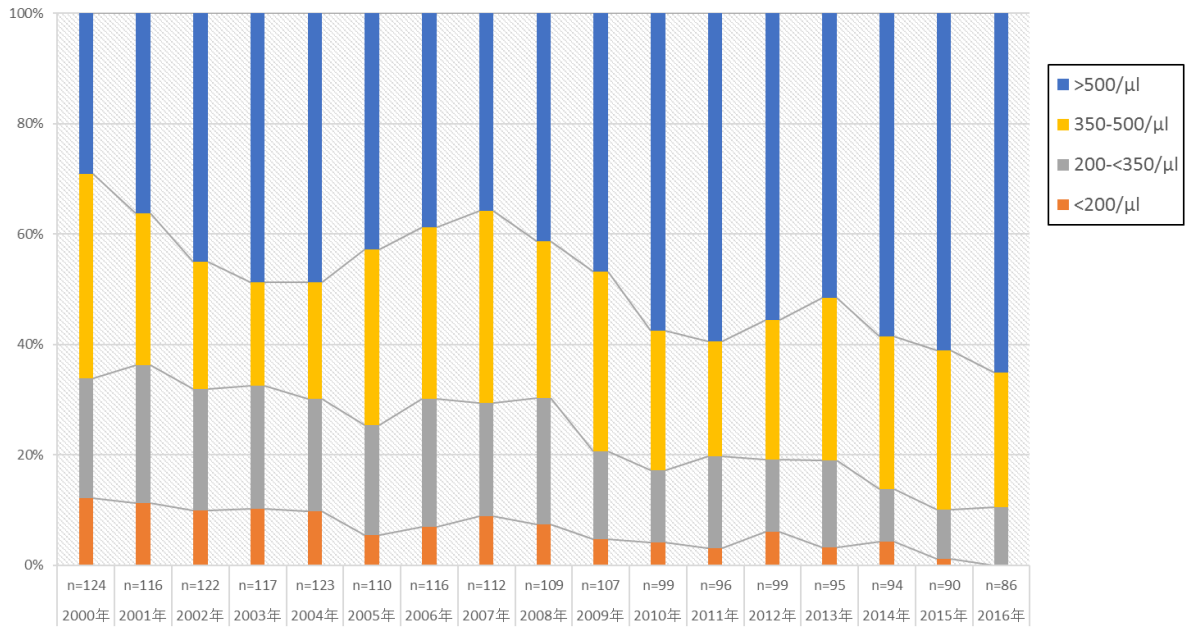


図9 CD4数分布の推移

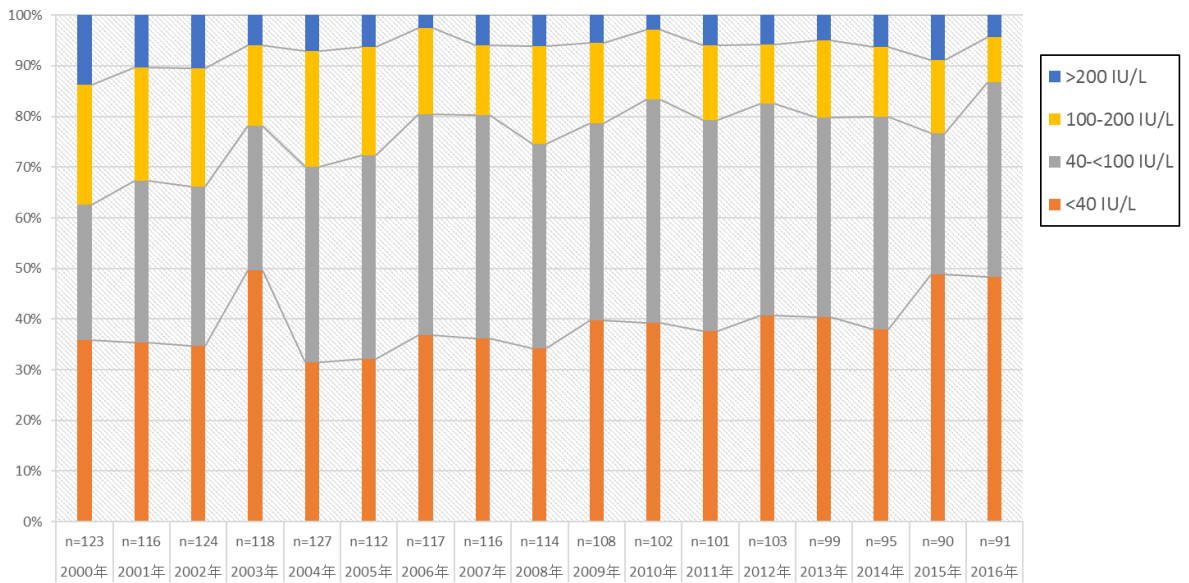


図10 肝機能検査 (GPT) 分布の推移

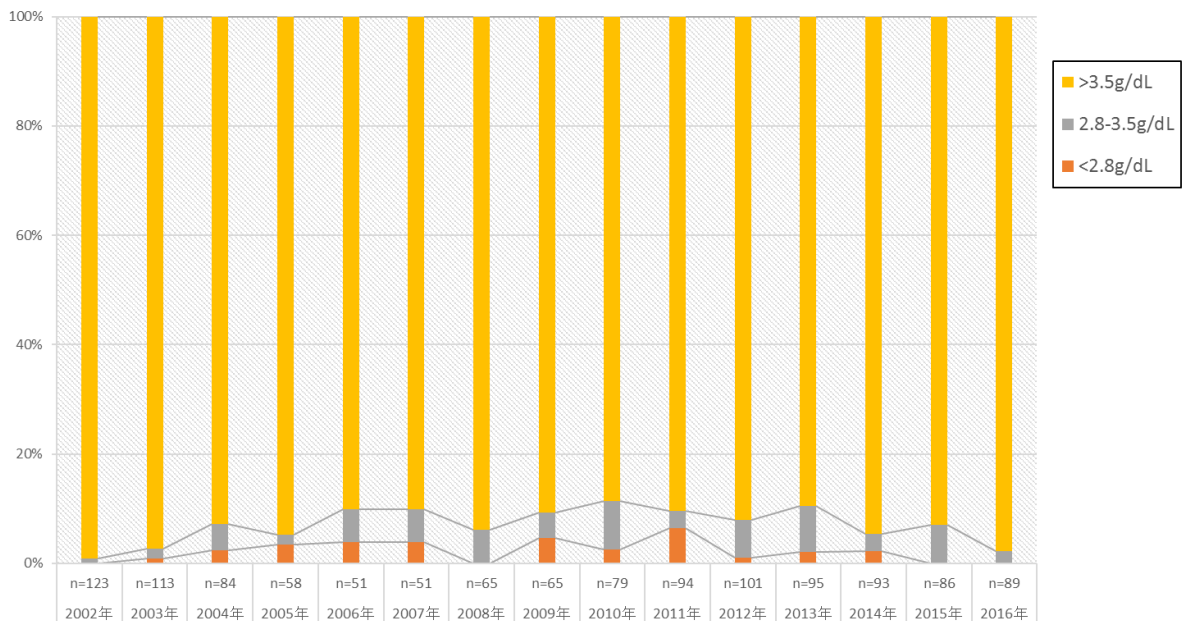


図11 アルブミン値分布の推移

態良好と判断されるが、高齢化を踏まえ糖尿病患者の増加に注意が必要な状況と考えられる(図12)。随時採血による中性脂肪の値は10%程度で300mg/dL以上の高値を示したが、2010年以降は持続的な改善傾向が読み取れる(図13)。高LDL-C血症の患者の割合も最近数年は経時的な減少傾向が見られていたが、2016年は再上昇に転じていた(図14) HbA1C高値例で示される血糖コントロール不良例についても2015年以降改善傾向が泊まっており、先の体重増加および中性脂肪高値と合わせ、高齢化に伴う心血管疾患予防のためにより厳格なコントロールが必要と

考えられる(図15)。

- ・ 血圧コントロールについては緩やかではあるが改善が見られている(図16)。
- ・ 腎機能の指標である血清クレアチニン(Cre)の推移を見ると10%の患者で腎機能異常が見られており、Cre>2.0mg/dLの割合は経時的な増加傾向がみられた(図17)。これらは透析予備群と考えられる。2017年より腎機能障害の少ないデシコビ錠が利用可能になっており、これにより腎機能の改善傾向が見られる可能性もあり、今後も動向を注意深く観察する予定である。

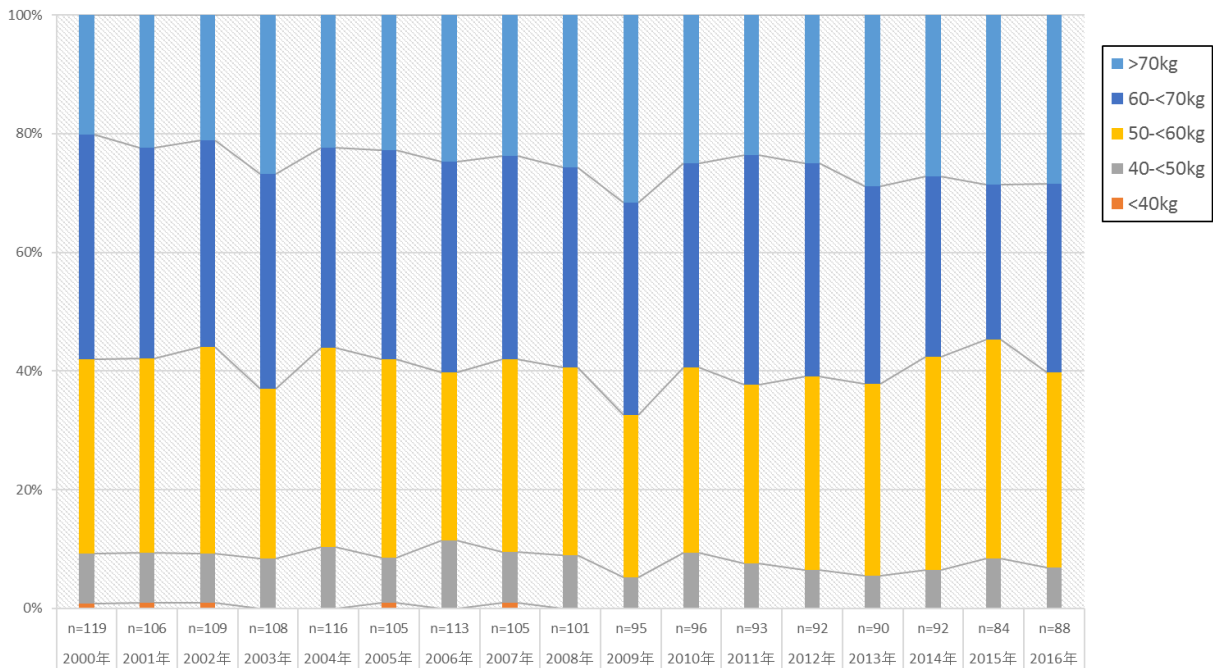


図12 体重分布の推移

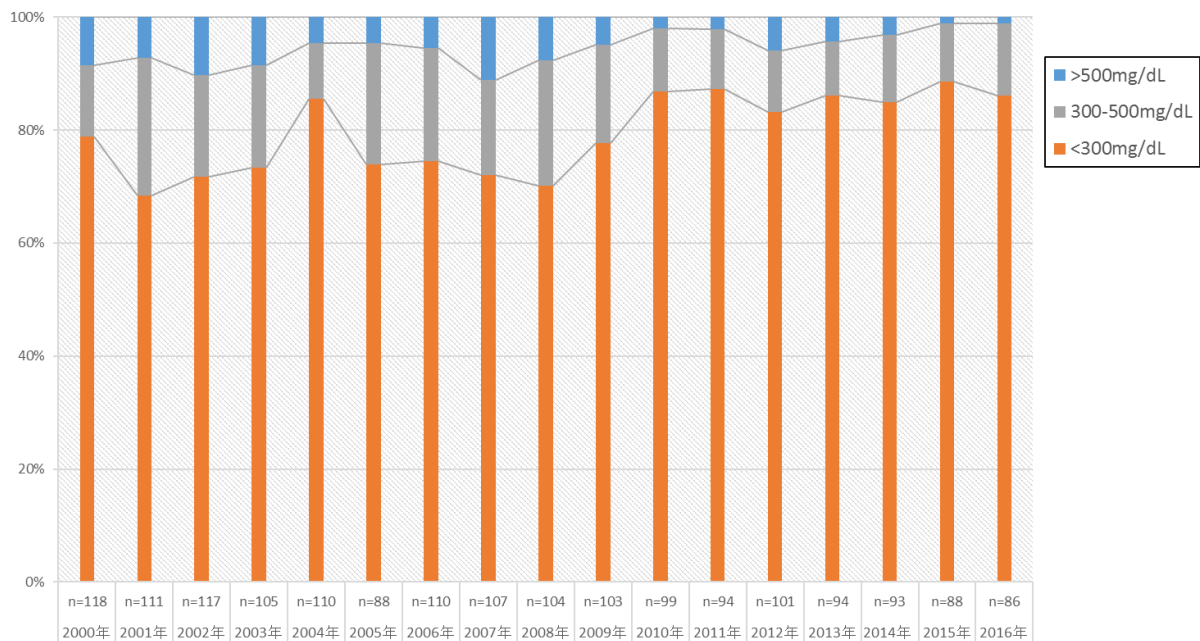


図13 中性脂肪分布の推移

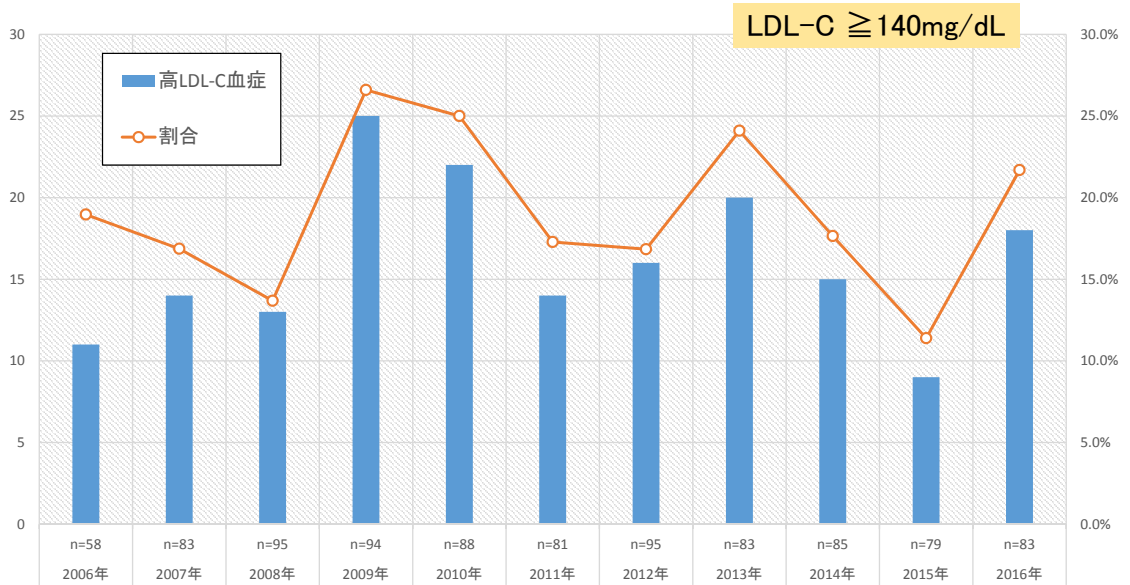


図 14 LDL-C 高値例の推移

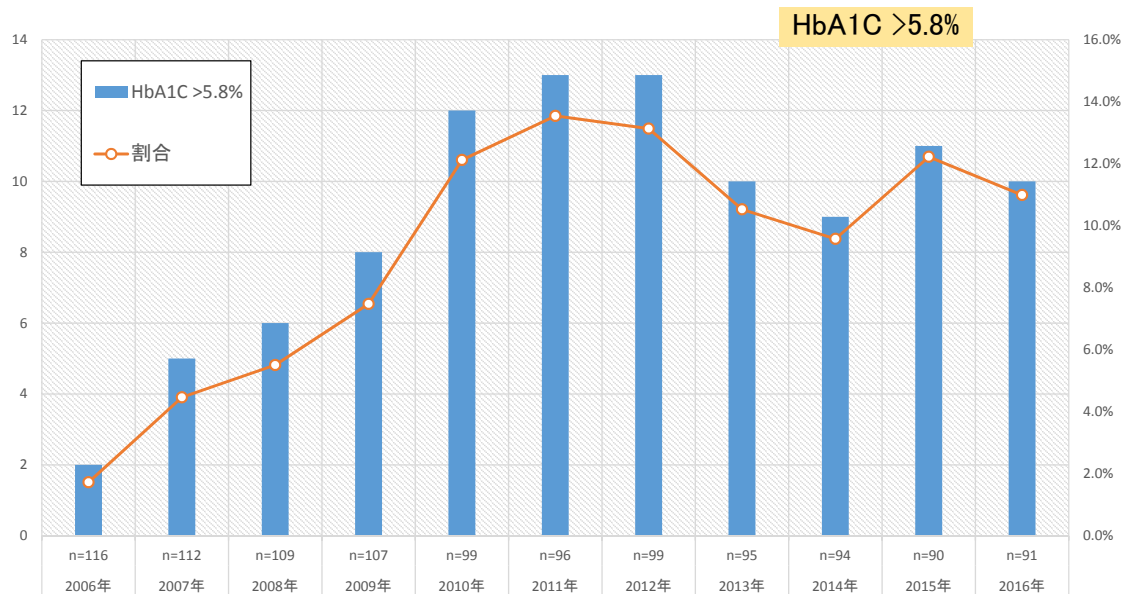


図 15 血糖コントロールの推移

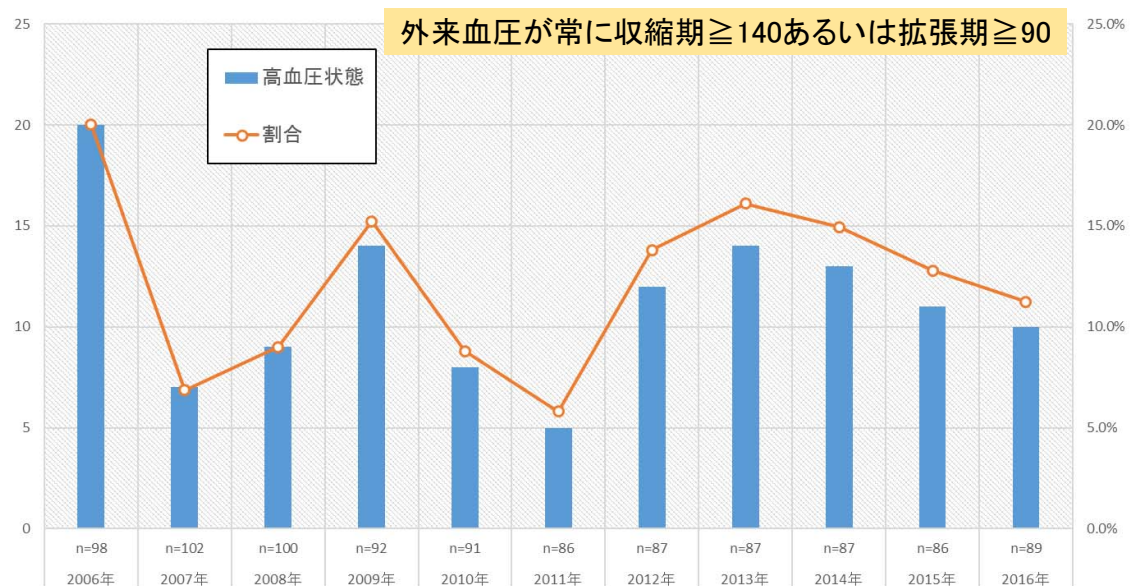


図 16 血圧コントロールの推移

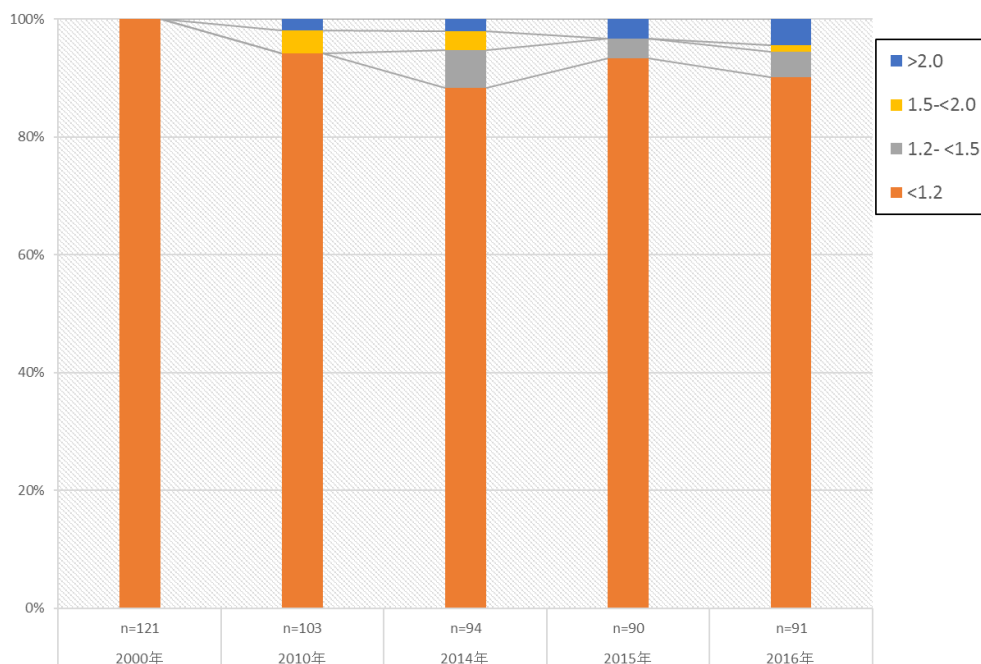


図 17 Cre 値 (腎機能) の推移

(考察) DAA による治療により、薬害患者の肝炎の状況は劇的な改善傾向を認めており、これが死亡数の減少にもつながっている可能性が示唆された。ACC データベースの解析結果からは、腎機能異常例の経時的増加が見られており、これが全国で見られる傾向なのか、今後、実態調査が必要であると思われる。これらは潜在的な透析予備群と考えられ、今後は HIV および血友病を持つ患者の透析施設の確保が問題となる可能性もある。合併症としての脳出血の多さが目立ち、その背景因子 (高血圧 and/or 凝固因子製剤の適正使用) の解明も今後の課題である。高齢化の進行を踏まえ、より厳格な血圧あるいは血糖などの管理はもちろん、凝固因子製剤の定期輸注の状況など総合的な健康管理に関するデータ収集の必要性が示唆された。

E. 結 論

全国の薬害エイズ患者の HCV 肝炎の実態調査を 5 年連続で実施した。HCV 肝炎は DAA 治療の登場により急速に状況が改善しつつある。一方で、昨年度より肝炎以外の合併症の調査を開始しており、脳出血が薬害患者の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、腎機能障害など肝炎以外の全身の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

該当なし

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)

該当なし

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： _____

2016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 抗 HCV 治療により治癒.....() 人
 →インターフェロンを含む治療により治癒 () 人
 →インターフェロンを含まない治療 (DAA) により治癒 () 人
- ③ 慢性肝炎（肝硬変、肝癌発症例を除く）の状態.....() 人
 →GPT の数値が持続的に基準値以上の活動性肝炎 () 人
 →現在、DAA による治療中 () 人
- ④ 肝硬変の状態
 （肝癌を含む、DAA による治癒例除く）....() 人
 →Child-Pugh A () 人
 →Child-Pugh B () 人
 →Child-Pugh C () 人
 →肝癌発症（上記との重複可）() 人
- ⑤ 現時点の C 型肝炎の状態が
 十分把握できていない.....() 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		

*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

*①～③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。

4) 過去 2 年間 (2014 年 10 月～ 2016 年 9 月) の死亡症例について

- 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）