

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)

(◎：執筆者)

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 (6 年目)。薬害患者の約半数を占める患者情報が把握できた。薬害患者の 8 割が DAA 等の治療により HCV が治癒しており、肝炎合併の問題は急速に改善傾向が見られている。過去 2 年間の死亡数も 6 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。本調査の結果からは、死亡例や合併症として、現在でも脳出血を含む出血イベントが重要な問題であり、関節出血コントロール以外の観点から、積極的な血液製剤の定期輸注を実施することで予後を改善する可能性もあると考えられた。ACC データベースからの各種臨床データの解析では、高血圧や糖尿病、高脂血症のコントロールはまだ十分ではなく、どちらかと言えば悪化傾向が見られており、急速に進行する患者の高齢化も踏まえ、より厳重な管理が必要であると考えられた。肝炎合併の問題が解決に向かう一方で、高齢化に関連した薬害エイズ患者の予後規定因子が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、2017 年 12 月 22 日～2018 年 2 月 10 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 163 施設 (42.8%) にとどまり、昨年度の 216 施設 (56.6%) より大幅に回収率が減少した。過去 4 年間の推移を見ると (45.6%→55.9%→56.6%→42.8%) と今年度は急激な回収率の低下が見られた (図 1)。アンケート内容および実施時期は昨年度と全く同様であり、回収率低下の原因は不明である。
- 全体で 356 例の薬害エイズ患者の情報が得られた。アンケートの回収率低下を反映して昨年度の 504 例から大幅に落ち込んだものとなった。これは生存薬害エイズ患者全体 (推定 715 例) の 49.7% に相当する (図 2)。DAA 治療による治癒が 29% 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 80% が治癒しているという結果であった。昨年度調査の 77%

とほぼ同じ結果であったが、今回は昨年度と回収率が大きく異なるため単純な比較は難しい。
 26人(62人,2016年度)の慢性肝炎および23人(23人,2016年度)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13例(56.5%)は活動性肝炎(51例(82.2%),2016年度)であり、肝硬変のうちChild B以上が10例(11例,2016年度)であった。8例(10例,2016年度)が肝癌を発症していた(図3)。過去2年間(2015年10月~2017年9月)での死亡例は6例であり、調査開始以来最も少ない数字となった(過去6回

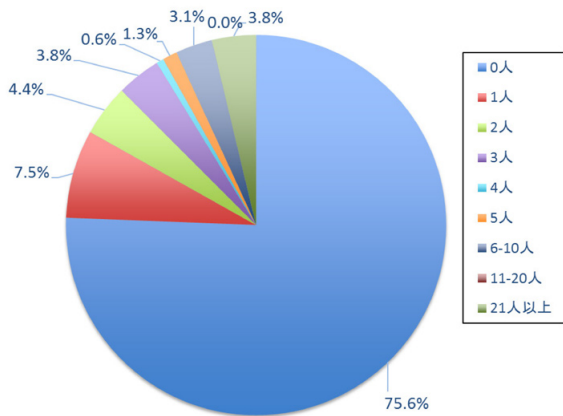


図1. 各施設に通院中の薬害エイズ患者数 (163施設中)

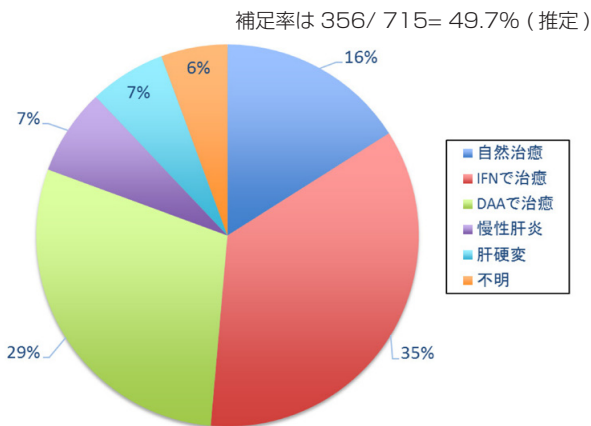


図2. HIV/HCV 重複感染者の肝炎の状態 (n=356)

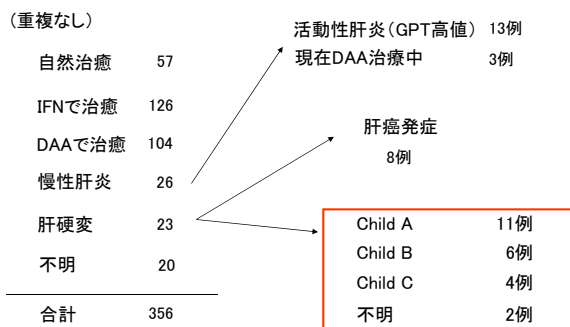


図3. HIV/HCV 重複感染者の肝炎の状態 (n=356)

の調査では古い順に、13例→13例→15例→16例→10例→6例)。死因は肝炎関連が3例(肝不全1例、肝癌2例)、出血関連死亡(1例)であった(図4)。非死亡例も含む合併症として昨年度より脳心血管疾患発生状況の調査項目を加えたが、昨年度に3例の脳出血が見られたが、今年度調査では脳出血は見られず骨折を1例認めたのみであった(図5)。食道静脈瘤は27例(40例,2016年度)が報告され、うち12例(21例,2016年度)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

(2014年10月~2016年9月) (2015年10月~2017年9月)

	死亡例10例	死亡例6例
肝不全	1例	肝不全 1例
肝癌	1例	肝癌 2例
出血	3例	出血 1例
感染症	3例	感染症 1例
悪性腫瘍	0例	悪性腫瘍 1例
その他	1例	その他 0例

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) (2015年10月~2017年9月)

	4例(死亡、非死亡例含む)	1例(死亡、非死亡例含む)
脳梗塞	0例	脳梗塞 0例
脳出血	3例	脳出血 0例
心筋梗塞	0例	心筋梗塞 0例
狭心症	0例	狭心症 0例
骨折	1例	骨折 1例

図5. HIV/HCV 重複感染者の過去2年の合併症

未発症	216例	観測のみ 12例 治療あり 15例
発症	27例	
内視鏡未実施*	113例	
合計	356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=356)

た 39 施設のうち、38 施設 (97.4%) 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 19 施設 (48.7%) であった。

(考察) 本調査は今年で 6 回目であるが、5 回目まで
* 薬害 HIV/HCV 重複感染の通院症例がある 39 施設を対象

担当医自身が消化器内科	0施設
消化器内科と連携	38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	19施設
希望しない	12施設
未回答	8施設

図 7. 消化器内科との連携 (n=39*)

経時的に回収率および把握率の改善が見られていたが、今年度調査で回収率な大きな落ち込みを見た。これまでのアンケートの回収率の経時的な改善傾向は、各医療機関の肝炎合併例に対する意識の高まりを反映していると考察していたが、昨年度より急速に行われてきている DAA 治療により肝炎治療に急速に目処が立ったことが、逆に問題意識の低下とアンケート回収率の低下につながった可能性があるかもしれない。大幅な患者把握率低下にも関わらず、昨年と同数の肝硬変患者が集計され、一方で慢性肝炎患者数は減少し、活動性肝炎の割合も減少してい

た。これらの結果は、DAA 治療により慢性肝炎患者が減少している一方で、未治療の患者からの肝硬変進展例が現在でも増加している可能性を示唆している。未治療慢性 HCV 肝炎患者の DAA 治療を妨げている因子を特定し、全員治療を目指した取り組みが今後の課題であると考えられる。死亡例については、患者把握率の低下はあったが、今年度は過去 6 回の調査で最も少ない人数であった。合併症例も昨年度調査から劇的に減少が見られており、HIV 感染および血友病以外の他の慢性疾患に対するコントロールが急速に改善傾向に向かっていることを示唆している成績であった。ただし、昨年度調査では脳出血例が多かった事、昨年度に引き続き、今年度も死亡原因として肝炎関連死亡の次に「出血による死亡」が多い点は重要であると考えられ、関節出血だけではなく、他の合併症予防の観点から、血液製剤の定期輸注の適応を推奨するかどうかの検討が必要であると思われた。

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、2017 年時点で 41.0% (41/100) となっており、高齢化の進行はかなり急速である (図 8)。

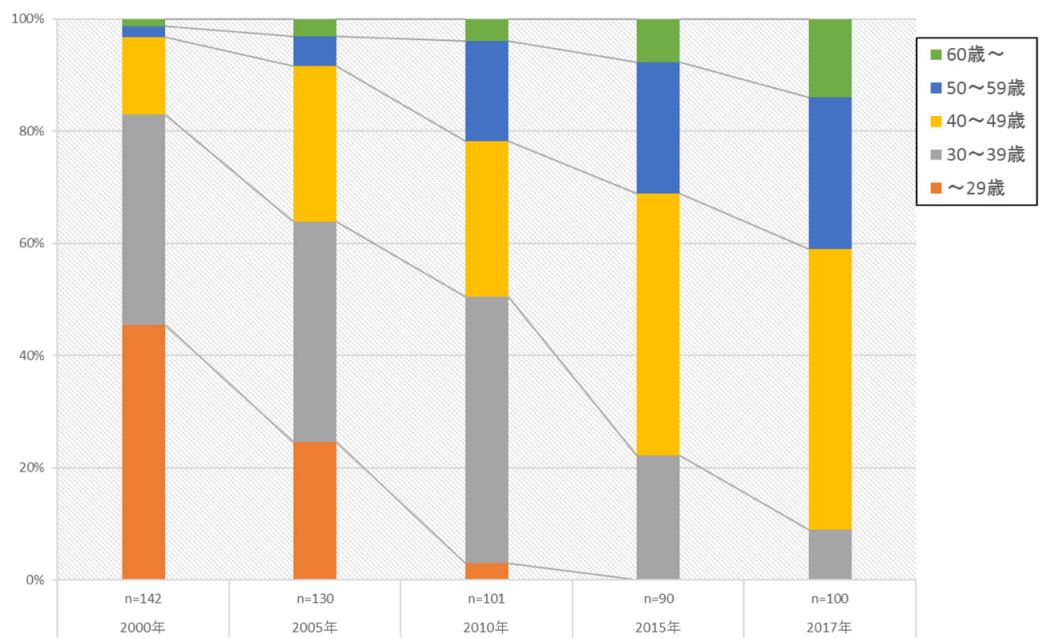


図 8. 年齢分布の推移

- ・ 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。急速な高齢化にもかかわらず、免疫正常と判断される CD4>500/ μ L の割合は長期的には増加傾向である。一方で、20%程度は CD4<350/ μ L の軽度免疫不全状態であり、重度免疫不全と判断される CD4<200/ μ L の患者もわずかながら存在する (図 9)。
- ・ GPT 分布の推移では正常値を維持している患者の割合は 2015 年以降から 2017 年まで継続的に増加が見られており、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)。一方で、1 割強で GPT> 100IU/L の肝機能障害が見られており、ウイルス性肝炎以外の脂肪肝 (NAFLD) 等による肝機能異常の存在も示唆された。
- ・ 肝合成能を反映するアルブミン値も経時的には増加傾向が読み取れる。アルブミン値正常 (>3.5g/dL) の割合も増加傾向であり、通院患者の肝機能および栄養状態の改善と考えられる (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 以上の高値を示しており、500mg/dL の高値の割合も微増していた (図 13)。高 LDL-C 血症の患者の割合や (図 14) HbA1C 高値例で示される血糖コントロール不良例 (図 15) についても 2016 年以降、悪化傾向が見られる。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

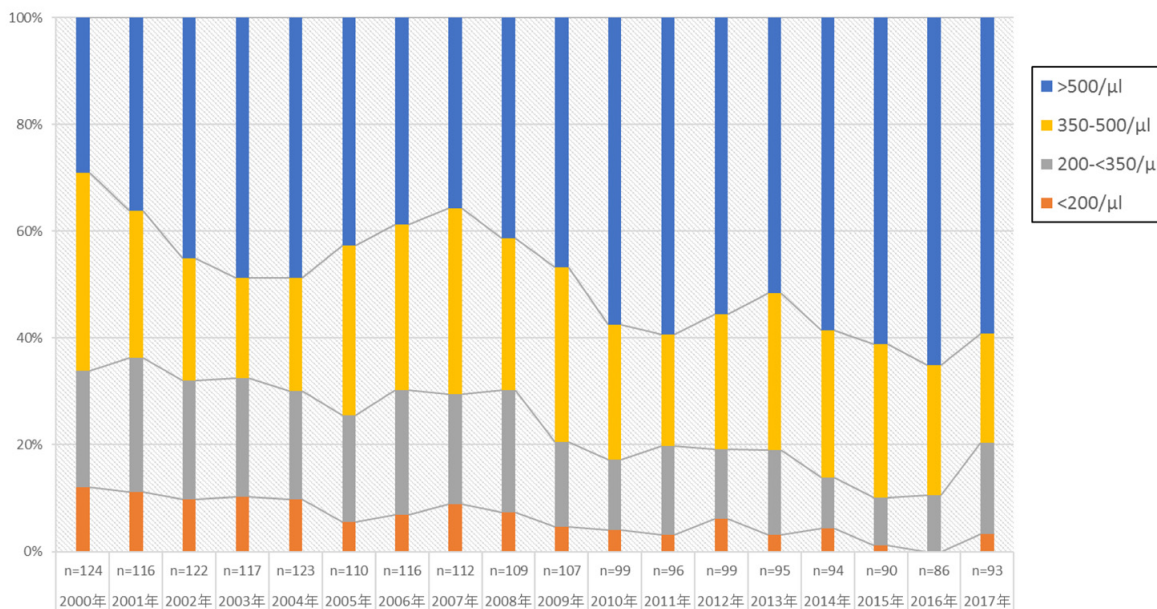


図 9. CD4 数分布の推移

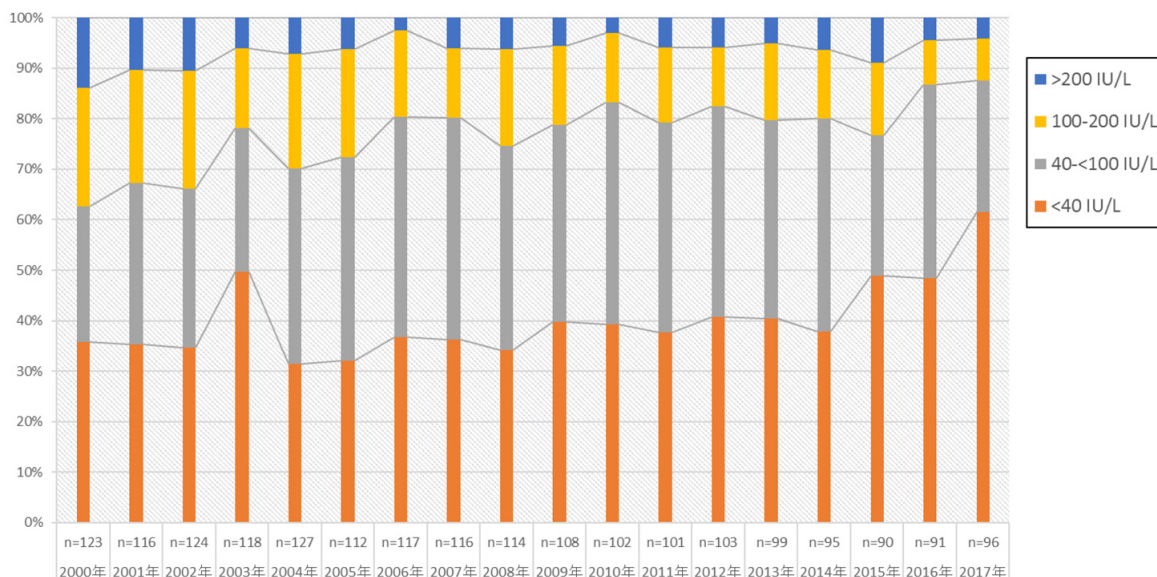


図 10. 肝機能検査 (GPT) 分布の推移

コントロールが必要と考えられる。血圧コントロールについても 2016 年まで見られていた緩やかな改善傾向が 2017 年にはやや悪化傾向が見られた (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 20%弱の患者で腎機能異常が見られており、Cre>2.0mg/dL の割合も経時的な増加傾向がみられている (図 17)。これらは透析予備群と考えられる。

(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。一部のプロテアーゼ阻害剤など腎機能悪化と関連している薬剤との関連はないか、今後注意深く動向を調査する必要があると思われる。合併症としての脳出血を含む出血が未

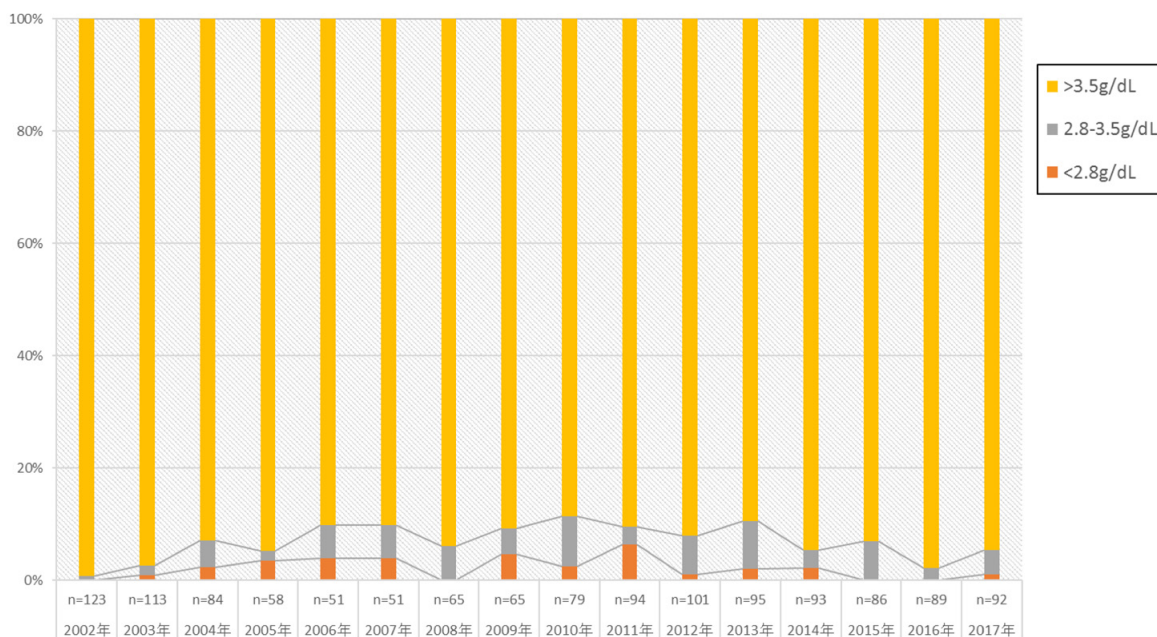


図 11. アルブミン値分布の推移

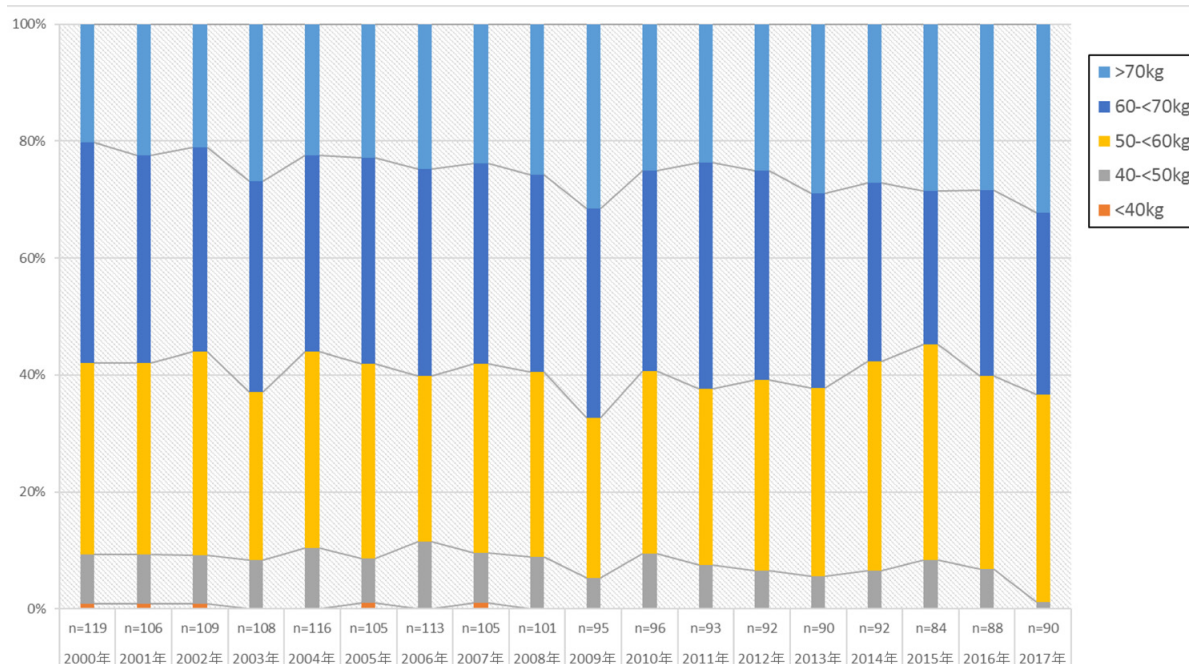


図 12. 体重分布の推移

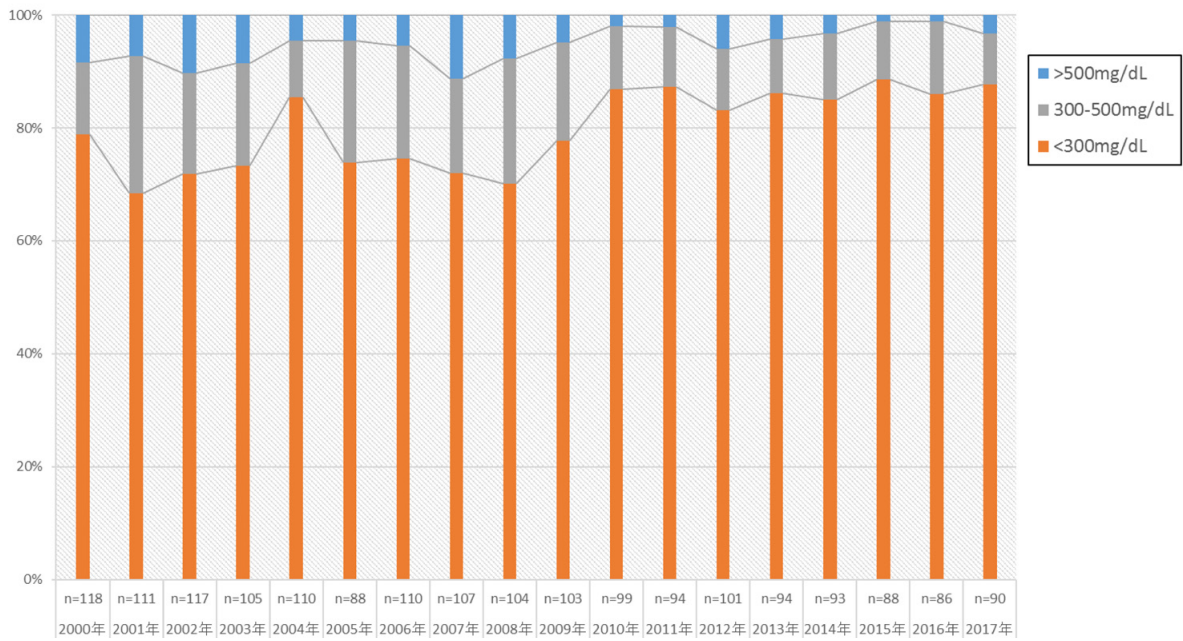


図 13. 中性脂肪分布の推移

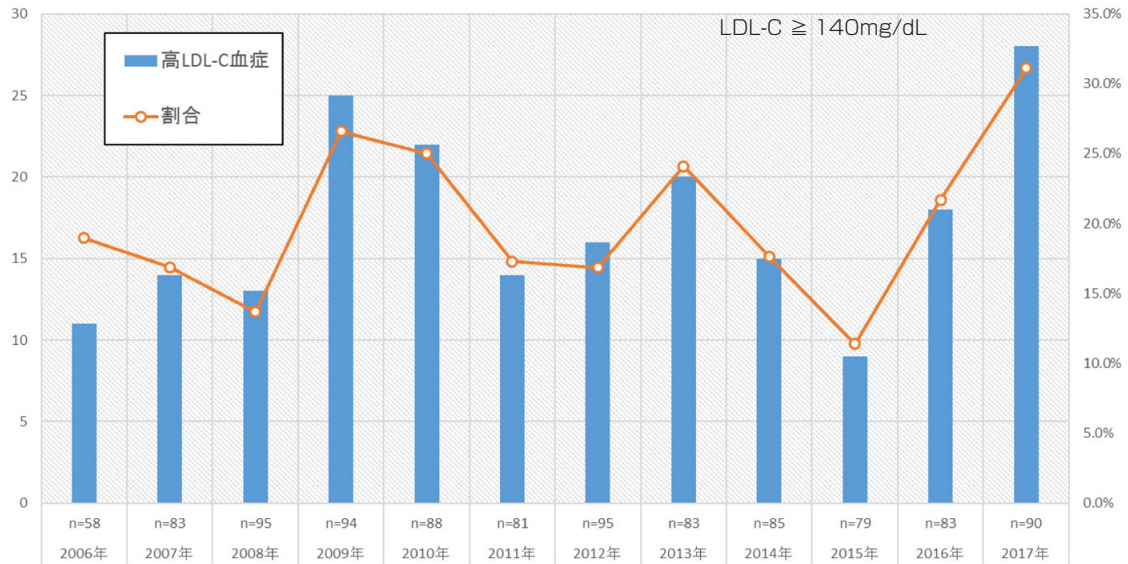


図 14. LDL-C 高値例の推移

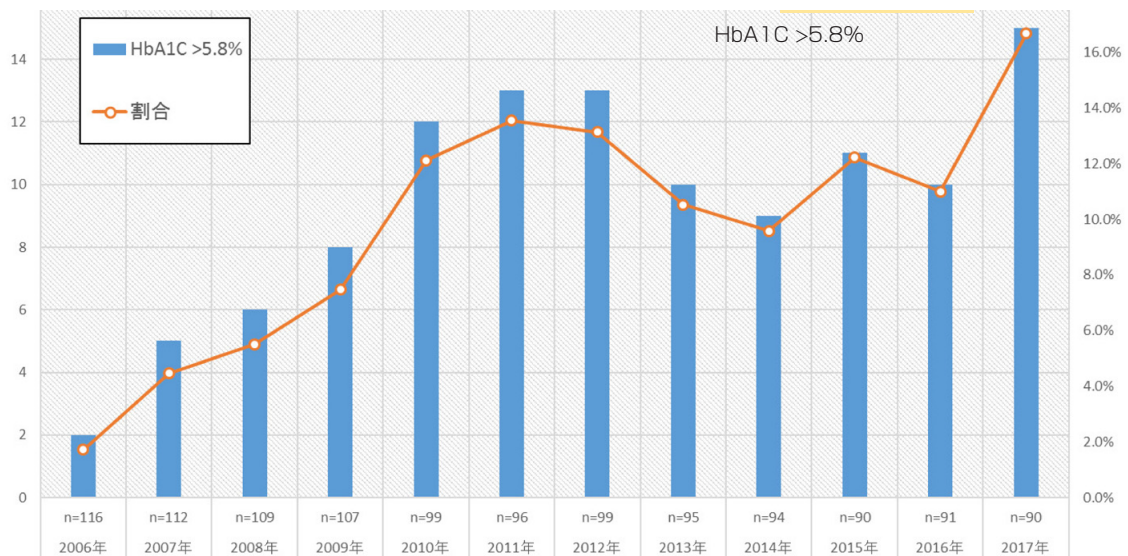


図 15. 血糖コントロールの推移

だに見られ、死因ともなっている。その背景因子（高血圧 or 凝固因子製剤の過少使用は？）の解明も今後の課題であると思われる。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、関節出血以外の脳出血予防も考慮した積極的な凝固因子製剤の定期輸注など総合的な健康管理を行うための継続的データ収集の必要性が示唆された。

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体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。

E. 結論

全国の薬害エイズ患者の HCV 肝炎の実態調査を 6 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

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

なし

外来血圧が常に収縮期 ≥ 140 あるいは拡張期 ≥ 90

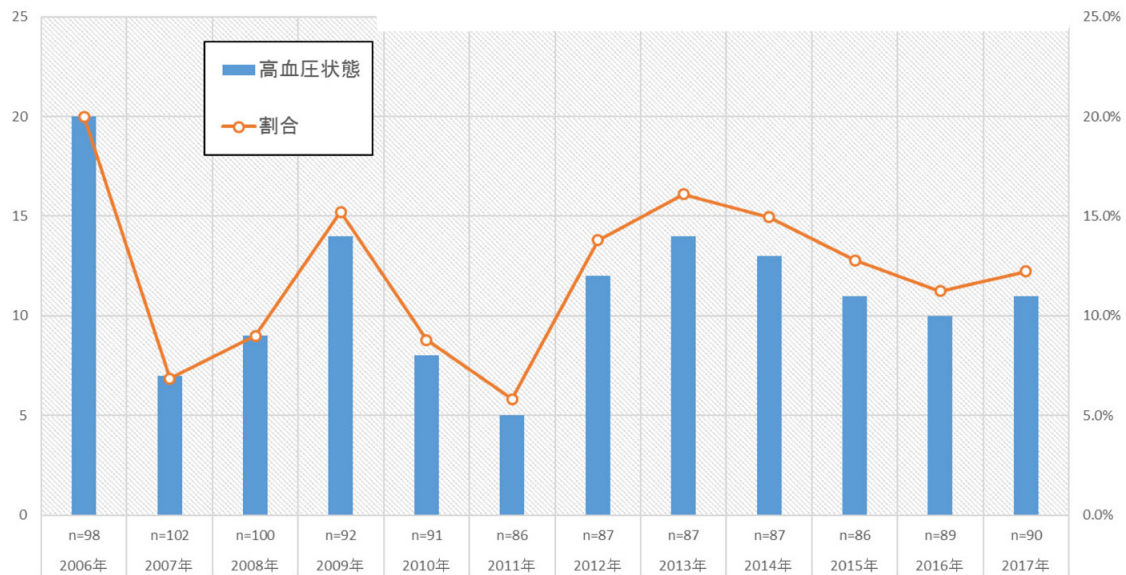


図 16. 血圧コントロールの推移

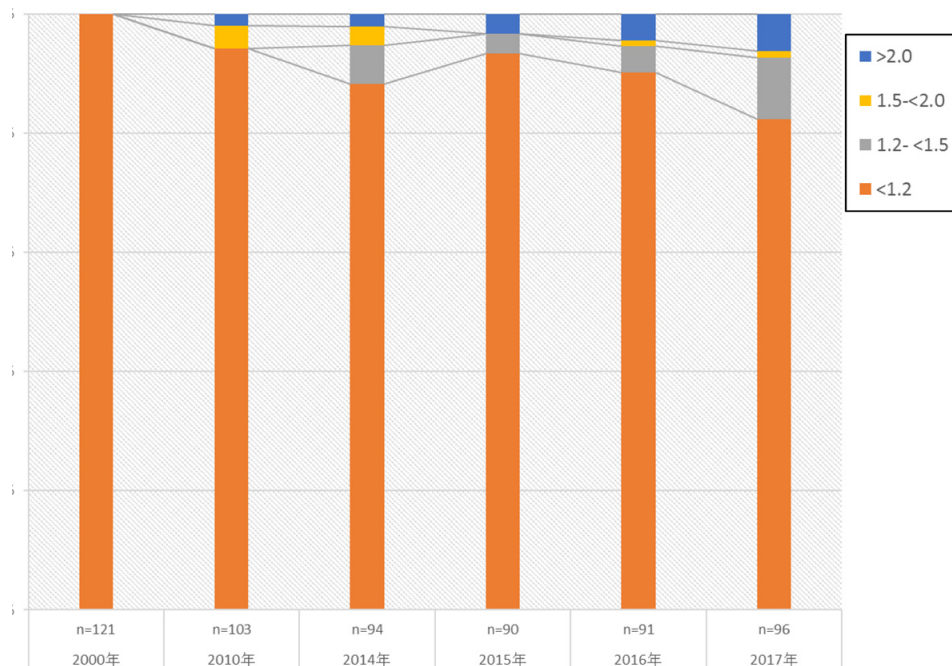


図 17. Cre 値 (腎機能) の推移

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： _____

2017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

	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

*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(2015年10月~2017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）