

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
- 遠藤 知之 北海道大学病院 血液内科 講師
- 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
- 田中 純子 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学 教授
- 三田 英治 大阪医療センター 統括診療部 部長
- 四柳 宏 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 感染症分野 教授

研究協力者

- 高槻 光寿 長崎大学 移植・消化器外科 准教授

(◎：執筆者、研究分担者名は 50 音順)

研究要旨

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者における食道静脈瘤検出のための内視鏡以外のツールとして、簡便に算出可能な APRI (AST-platelet ratio index)、FIB4 の有用性について昨年度に引き続き症例を集積し、検討した。以前の研究で各種肝機能検査や線維化マーカーと有意な相関を認め、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。複数回の肝機能検査施行例でカットオフ値を超える症例は APRI: 初回 60 例 (36.6%)、2 回 49 例 (39.5%)、3 回 36 例 (34.3%)、4 回 35 例 (36.5%)、5 回 24 例 (27.3%)、6 回 14 例 (20.6%)、FIB4: 初回 70 例 (42.7%)、2 回 50 例 (40.3%)、3 回 42 例 (41.2%)、4 回 45 例 (46.9%)、5 回 29 例 (32.6%)、6 回 (26.5%) であった。2015 年 1 月以降に検査されたのべ 93 例において、APRI と FIB4 の感度、特異度はそれぞれ APRI:63.3%、74.6%、FIB4:83.3%、61.9% であった。APRI、FIB4 両者を測定することにより、食道静脈瘤検出ツールとして有用である。

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者（以下重複感染患者）においては、HCV 単独感染者と比較してみかけの肝機能以上に線維化による門脈圧亢進症が強く、食道静脈瘤破裂などのエピソードをきっかけに急速に肝不全が進行することが知られている。つまり患者救命のためには早い段階で食道静脈瘤を検出する必要があるが、内視鏡検査を全例に行うことは現実的でなく、低侵襲で食道静脈瘤の有無を推測できるパラメータが明らかとなれば有用である。本研究では血小板数や AST・ALT、年齢などの一般的な項目を元に算出が可能な APRI (AST-platelet ratio index) と FIB4 に着目し、重複感染患者において食道静脈瘤の有無との相関を検討し、カットオフ

値を設定し、その有用性を検討した。

B. 研究方法

本研究班により肝機能検査を施行した 158 名、のべ 530 人（北海道大学 12 例のべ 17 人、国立国際医療センター 76 名のべ 342 人、大阪医療センター 23 名のべ 82 人、長崎大学 47 名のべ 89 人）の APRI・FIB4 を算出し、経時的変化と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算出したところ、APRI 0.85、FIB4 1.85 であった。昨年度に引き続きこれらの数値を超える症例の推移と内視鏡施行率、検出率について症例を集積して前向きに検討した。また、このカットオフ値をもとに 2014 年に作成し情報発信した食道静脈

瘤検出ガイドラインの有用性を、全国より抽出した HIV 診療施設へアンケート調査した。

(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

複数回以上の肝機能検査を施行された症例において、それぞれの時期でカットオフを超える症例は、APRI: 初回 60 例 (36.6%)、2 回 49 例 (39.5%)、3 回 36 例 (34.3%)、4 回 35 例 (36.5%)、5 回 24 例 (27.3%)、6 回 14 例 (20.6%)、FIB4: 初回 70 例 (42.7%)、2 回 50 例 (40.3%)、3 回 42 例 (41.2%)、4 回 45 例 (46.9%)、5 回 29 例 (32.6%)、6 回 (26.5%) であった。2015 年 1 月以降に検査されたのべ 93 例において、APRI と FIB4 の感度、特異度はそれぞれ APRI:63.3%、74.6%、FIB4:83.3%、61.9% であった。

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とし、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 2014 年に情報発信したが、その認知の程度と有用性についてのアンケート調査を、HIV 診療施設 82 施設を対象に行った。28 施設 (34%) より回答を得られ、認知度は 32% と高くなかったが、認知している施設では全施設で本ガイドラインは「有用である」と回答されていた。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染患者は見かけ上の肝機能と比べて線維化に伴い門脈圧亢進症が進行した症例が多く (non-cirrhotic portal hypertension(NCPH))、特に食道静脈瘤破裂や肝性脳症を来した症例は予後不良であることが報告されている。長期症例では重要な問題であり、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、全例に内視鏡を施行することは現実的でなく、より簡便なスクリーニングツールが求められた。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思われる。本結果をもとに作成したガイドラインの認知度はまだ高いとはいえない結果であり、今後も本結果を広く認

知されるようにするとともに、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る。特にいわゆる direct acting antivirals (DAA) の出現により、重複感染者に対しても HCV 治療が急速に発展している現在、静脈瘤も改善するか否かを検討することは重要である。

E. 結論

APRI・FIB4 は全国の施設で導入可能であると思われる、食道静脈瘤発症のマーカーとしても有用である。これらのカットオフ値を念頭に入れ、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) Miura S, Hidaka M, Takatsuki M, Natsuda K, Soyama A, Miyaaki H, Kanda Y, Tamada Y, Shibata H, Ozawa E, Taura N, Eguchi S, Nakao K. Current characteristics of hemophilia patients co-infected with HIV/HCV in Japan. *Exp Ther Med.* 2018;15:2148-2155.
- 2) Miyaaki H, Takatsuki M, Ichikawa T, Hidaka M, Soyama A, Ohdan H, Inomata Y, Uemoto S, Kokudo N, Nakao K, Eguchi S. Intrahepatic MicroRNA Profile of Liver Transplant Recipients with Hepatitis C Virus Co-Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Ann Transplant.* 2017;22:701-706.
- 3) Natsuda K, Takatsuki M, Tanaka T, Soyama A, Adachi T, Ono S, Hara T, Baimakhanov Z, Imamura H, Okada S, Hidaka M, Eguchi S. Aspartate transaminase-platelet ratio and Fibrosis-4 indices as effective markers for monitoring esophageal varices in HIV/hepatitis C virus co-infected patients due to contaminated blood products for hemophilia. *Hepatol Res.* 2017;47:1282-1288.

2. 学会発表

- 1) Baccarani U, Bulfoni M, Cesselli D, Lorenzin D, Marzinotto S, Cherchi V, Adani GL, Pravisani R, Turetta M, Beltrami AP, Righi E, Okada N, Bassetti M, Di Loreto C, Takatsuki M, Eguchi S, Risaliti A. Different miRNA expression in transplanted livers of HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected

patients. 2017 Joint International Congress of ILTS,
ELITA & LICAGE, May 24-27, 2017, Prague, The
Czech Republic.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし