

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
—大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の検討—

研究分担者 上平 朝子 国立病院機構大阪医療センター感染症内科 科長

研究要旨 HCV の抗ウイルス療法は、DAA (Direct Acting Antivirals)の登場により、重複感染の難治例においても高率にウイルス排除がはかれるようになった。しかし、重複感染例では発癌リスクが高く、発症年齢も非 HIV 感染者より若年である。DAA 治療後の発症例が報告されているが、当院でも HIV/HCV 重複感染凝固異常患者でウイルス排除直後の発症例を認めている。HIV/HCV 重複感染凝固異常患者での HCV の治療は、肝移植も念頭においた厳重な経過観察が必要と考えられる。本研究では大阪医療センターに通院中の HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の現況に関して検討を行った。

A．研究目的

HIV/HCV 重複感染患者(以下、重複感染患者)においては HCV による肝機能障害が重要な予後規定因子となっている。HCV の治療は複数の DAA の登場により、SVR 率も大きく向上し、これまでの治療で不応であった Genotype 3a の難治症例もウイルス排除に成功した。しかし、重複感染例では、肝線維化が進行しており、HIV 感染、Genotype 3a など発癌リスクの高い症例が多い。本研究においては当院通院中の重複感染患者の治療成績、解析を行うことにより、今後の HCV 治療に関する問題点を検討した。

B．研究方法

HCV の治療経過は、2017 年 12 月の時点で当院に定期通院中の重複感染凝固異常患者を抽出して、解析した。

肝細胞癌の予後解析は、これまで当院に通院歴のあった重複感染凝固異常患者を含めて行った。

(倫理面への配慮)

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報に結びつき得る情報は削除してデータを収集した。

C．研究結果

1 患者背景

2017 年 12 月の時点で当院に通院中の重複感染凝固異常患者は 36 名で全員が男性、年齢中央値は 44 歳であった。

2 HIV 感染症の治療成績

当院通院中の 36 名全例に対して抗 HIV 療法が導入されており、HIV-RNA 量は全例で検出感度未満を達成していた。

3 HCV 治療の現状

通院患者の HCV の治療成績は以下のとおりである。26 名で HCV の陰性化が確認されている。現在、未治療および治療中の 5 例はいずれも Genotype 3a である。未治療の 2 例も今後、治療予定となっている。

SVR を達成している 26 例の肝炎進行度は、16 例が慢性肝炎、肝硬変は 6 例のうち移植待機が 1 例、肝細胞癌は 4 例であった。

自然治癒例のうち 1 例は、HCVAb 陽性、HBcAb 陽性であるが、いずれも未治療でウイルスは検出されていない。門脈圧亢進症を合併しており、肝硬変、慢性腎障害は非常に進行している。Child-Pugh は 6 点 A であるが、MELD スコア 20 であり、移植登録の候補となっている。

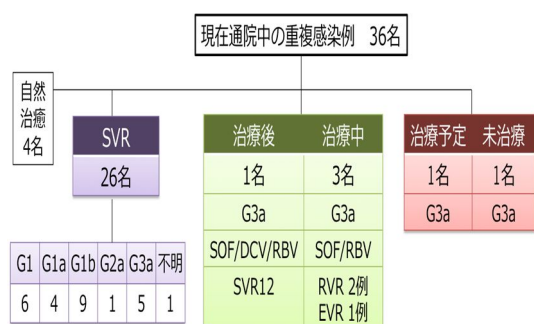


図 1. 通院中の凝固異常患者の HIV/HCV 重複感染例の経過

表 1. SVR 症例の肝炎進行度 (n=26)

慢性肝炎	16 例
肝硬変	6 例 (移植待機 1 例)
肝細胞癌	4 例

4 肝細胞癌の発生状況

通院患者での肝細胞癌例は 4 名であった。1 例は再発、3 例が 2017 年に診断された。いずれも HIV の治療状況は良好、HCV はウイルス排除 (以下 sustained virologic response : SVR) を達成している例であった。

今年度、DAA の治療後に肝細胞癌を発症

し、急速に病状が進行した症例を経験した。患者は 40 歳代男性、HIV は ART によりウイルス量は検出未満、CD4 値 400 台と経過は良好であった。HCV は、DAA (SOF/LDV 配合剤) の治療により SVR を達成したが、その半年後に肝細胞癌が判明した。すぐに肝臓部分切除術を実施したが、3 ヶ月後に再発、多発転移を認めていた。その後、病状は急速に進行し、診断後 7 ヶ月の経過で亡くなられた。

これまで当院に通院していた重複感染患者で、診療録より転帰を確認できた肝細胞癌の症例は 6 例であった。発症年齢の中央値は 43 歳と若年であった (表 2)。

治療は、手術、TACE、RFA、放射線治療などが実施されていた。生存期間は、1 年生存率 79.8%、3 年生存率は 26.2% であった (図 2)。

表 2. 肝細胞癌症例の患者背景

症例数	6
年齢 median(IQR)	43 (39 - 51) 歳
性別	男性 6
CD4 median(IQR)	394 (243 - 538) /mm ³
VL median(IQR)	1.3 (1.3 - 3.2) logcp/ml
ART 有り	5 (83.3%)
HCV genotype	
1	1
1 b	1
3 a	1
不明	3
転帰	
死亡	3 (SVR 2、未治療 1)
再発	2 (SVR 2)
治療中	1 (SVR 1)

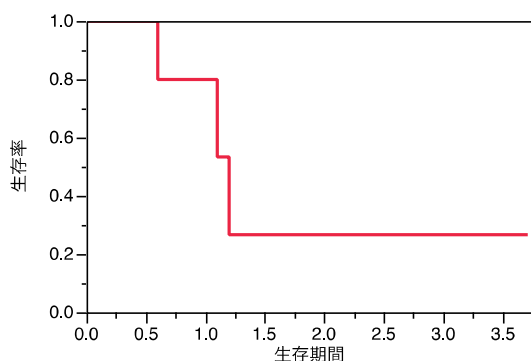


図 2. 肝細胞癌 生存率の推移 (n=6)

D. 考察

HIV 感染患者の予後が大きく改善しているが、HIV/HCV 重複感染患者においては肝炎の進行度が重要な予後規定因子となっている。特に血液凝固異常患者において肝疾患は大きな課題である。

肝疾患の大きな原因である HCV の治療に関しては、DAA を使用することにより高い SVR 率を達成できるようになった。今年度の研究でも当院に通院する HIV/HCV 重複感染患者では、長年の治療抵抗性であった Genotype 3a の症例においても SVR を達成した。

その一方で 2017 年は 3 例で肝細胞癌が発症した。いずれも HCV が陰性化した症例からの発症であった。肝臓癌は、高齢者、男性、飲酒者、脂肪肝合併例、肝線維化進展例、血小板数低下、AFP 高値例でリスクが高いことが報告されている。また最近、DAA 治療後の発癌リスクについても報告されているが、当院の症例でも急速に進行した症例を経験した。重複感染凝固異常患者では G3a の占める割合が多く、SVR が達成できた時期が遅く、肝線維化が非常に進展している。さらに、高齢化、HIV との重複感染、薬剤性肝障害など複数の要因が関連してお

り発癌のリスクが非常に高いと推測される。また、重複感染血液凝固異常の肝臓癌は、非 HIV 感染者よりも発症年齢も若く、生存率も低い。

HCV のウイルスの陰性化が得られるようになった今日においても、肝臓の嚴重な肝臓のフォローと、必要に応じた肝移植の検討が必要と考えられる。

E. 結論

HIV/HCV 共に治療が進歩し、殆どの症例でウイルスの陰性化が得られるようになった。重複感染患者においても安定した長期予後が期待できる。しかし、罹患歴の長い血液凝固異常患者はウイルスコントロールが良好となった後にも肝障害や肝臓癌の発症により予後が悪化する可能性を有している。今後は肝臓専門医と HIV 感染症の専門医による内科的治療を中心としながらも治療の重要な選択肢として肝移植を位置付けるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yagura H, Watanabe D, Kushida H, Tomishima K, Togami H, Hirano A, Takahashi M, Hirota K, Ikuma M, Kasai D, Nishida Y, Yoshino M, Yamazaki K, Uehira T, Shirasaka T. Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuropsychiatric adverse events in Japanese individuals infected with

HIV-1. BMC Infect Dis. 2017 Sep 16;
17(1):622.

上平朝子. 10.感染 侵襲性カンジダ
症・ニューモシスチス肺炎-陰性化する
まで、適切な量・期間で抗菌薬を継続す
る-。乳がん薬物療法副作用マネジメン
ト プロのコツ. 2017年9月14日
光井絵理, 加藤研, 安部倉竹紗, 種田
灯子, 廣田和之, 矢嶋敬史郎, 渡邊大,
上平朝子, 白阪琢磨, 瀧秀樹:HIV 感染
症治療中に1型糖尿病とバセドウ病を
発症し免疫再構築症候群と考えられた
1例. 糖尿病 60(4): 295-300, 2017年4
月30日

2. 学会発表

上平朝子. ART era の悪性腫瘍と対応.
第31回日本エイズ学会学術集会・総会
シンポジウム「治療の手引き」, 東京,
2017年11月26日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし