

「HIV/HCV 重複感染肝硬変進展症例において

HCV 排除が ALBI-grade 推移に与える影響の解析」

研究分担者 中尾 一彦 長崎大学病院消化器内科 教授

研究要旨 HIV/HCV 重複感染症例は、肝不全状態に陥った場合に脳死肝移植適応のランクアップが考慮される。しかし抗ウイルス療法により HCV が排除された HIV/HCV 重複感染症例でも HCV RNA 陽性症例と同様にランクアップが必要であるかどうかは議論が必要である。本研究では、当院を検診目的で受診した患者を対象とし、HIV/HCV 重複感染肝硬変進展症例で HCV 排除が肝予備能推移に与える影響を ALBI-grade を用いて検討を行った。ALBI-grade を用いた解析にて、HCV RNA 陽性肝硬変進展症例では症例により肝予備能低下を来す症例がみられるのに対し、HCV 排除後肝硬変症例では肝予備能低下症例はみられなかった。また ALBI-score を年変化率で比較すると、HCV RNA 陽性症例が +0.068/year と肝予備能低下を示すのに対し、HCV 排除後症例は -0.056/year とむしろ肝予備能は不変～改善する傾向が認められた。ただ脳死肝移植適応のランクアップについては、個々の症例で慎重に検討することが必要であると考えられる。

共同研究者 三馬 聡、長崎大学病院消化器内科

A. 研究目的

IFN-free DAA 療法は HIV/HCV 重複感染症例においても高い奏功率を示しており、今後多くの HIV/HCV 重複感染患者で HCV 排除が達成されることが期待される。一方で、HIV/HCV 重複感染症例が肝不全状態に陥り脳死肝移植に登録される際は生命予後不良が予測され、脳死肝移植適応のランクアップが考慮されるが、HCV が既に排除された場合、HCV RNA 陽性症例と同様にランクアップが必要であるか不明であり、議論が必要である。

近年、新しい肝予備能評価としてアルブミン (Alb) と総ビリルビン (Tbil) のみを用いた ALBI-grade が報告された (\log_{10} bilirubin ($\mu\text{mol/L}$) $\times 0.66$) + (Albumin (g/L) $\times -0.085$), Grade 1: 2: 3 = -2.60 : < -2.60 to -1.39 : > -1.39) (Johnson PJ, et al. *J Clin Oncol* 2015; 33: 550–558). ALBI-grade は、従来の Child-pugh grade などの肝予備能評価と比べ、肝予備能が保たれている症例でも生命予後を層別化する

ことができ、また腹水、脳症といった主観的評価が加わらないためより客観的な評価が可能であることが報告されている。

我々は、HIV/HCV 重複感染肝硬変症例の肝予備能推移を後方視的に解析し、HCV が排除された症例ではその後の肝予備能は HCV 感染症例と比し、それほど低下しないことをこれまで報告してきたが、今回は ALBI-grade を用いて新たに肝予備能推移について追加で解析を行った。

B. 研究方法

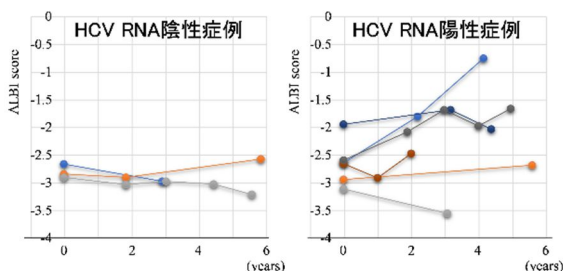
血液製剤による血友病患者の HIV/HCV 重複感染症例 (HCV 抗体陽性及び HIV 抗体陽性症例) で検診目的にて当院を受診した 47 例のうち、複数回の受診歴があり初診時に既に肝硬変に進展していた 9 症例 (HCV RNA 陽性症例: 6 例 (平均 follow-up 期間: 3.7 年) 以前の抗ウイルス療法により HCV RNA が陰性化した症例: 3 例 (平均 follow-up 期間: 4.8 年)) を対象とし解析を行った。これら症例の follow-up 中の肝

予備能推移について ALBI score を用い後方視的に解析し、HCV 排除がその後の肝予備能に与える影響について検討した。

C. 研究結果

HCV RNA 陽性症例の当院初診時年齢中央値は 36 歳 (32-47 歳) HCV RNA 中央値は 6.5 LogIU/ml であった。HCV RNA genotype は 1a: 3 例、1b: 1 例、3a: 2 例であり、全ての症例が IFN による治療歴があるものの non-responder であった。一方、IFN 治療により HCV RNA が陰性化していた症例 (n=3) の当院初診時年齢中央値は 46 歳 (38-56 歳) それぞれ、初診時の 6、7、12 年前に HCV RNA は陰性化していた。

各症例の ALBI score 推移を下に示す。HCV RNA 陰性化症例では、ほとんどの症例が ALBI-grade 1 で推移しているのに対し、HCV RNA 陽性症例では、症例により異なるが、経時的に grade-2、grade-3 にまで予備能が低下する症例が認められる。年率変化 (初診時から最終受診時までの ALBI-score 変化量 / follow-up 年数) で計算すると、HCV RNA 陰性症例は -0.056/year に対し、HCV RNA 陽性症例は +0.068/year であり、有意差こそないものの、



HCV RNA 陽性症例において明らかな肝予備能増悪傾向が認められた。

D. 考察

少数例の検討であるが、以前の検討と同様に、HCV RNA が排除された HIV/HCV 重複感染肝硬変症例では、その後の経過を HCV RNA 陽性の症例と比較したところ、肝予備能低下はほとんど認められなかった。このことはすなわち、HCV 排除後症例に脳死肝移植適応のランクアップを HCV RNA 陽性症例と同様に扱うことは慎重に検討する必要があることを示唆している。

昨今、肝硬変症例における HCV 排除後の肝予備能改善は、'Point-of-No-Return' と称される HCV 排除時の肝病態進行により規定されるのではないかとした考えが提唱されている。すなわちある程度肝予備能低下が進行していると、HCV 排除によっても肝予備能改善が期待できない。そして門脈圧亢進症進展症例の比率が高いことが報告される HIV/HCV 重複感染症例においては、HCV 単独感染症例とは異なる Point-of-No-Return が存在する可能性も考えられる。本研究において HCV 排除後症例の HCV 排除時の肝硬変進展の有無、その予備能低下の程度は不明である。HCV が排除されても Point-of-No-Return まで肝病態が進行していたかどうかは判断できないため、本研究結果にはその解釈には限界があると思われる。

今後、IFN-free DAA 療法は非代償性肝硬変症例にまで適応は拡大され、重複感染症例においてもより HCV 排除が達成される症例が多くなると思われる。HIV/HCV 重複感染症例においても HCV 排除における Point-of-No-Return を明らかにしていく必要がある。この点は、移植医療を考える上でも非常に重要であり、今後より多くの症例での解析が望まれる。加えて現時点では、HCV 排除後 HIV/HCV 重複感染症例における脳死肝移植適応のランクアップについては、case-by-case で検討することが最良の option ではないかと考える。

E. 結論

(少数例、また bias がある集団の検討にはなるが) HCV RNA の陰性化が得られている重複感染症例は、HCV RNA 陽性症例と比較し、ALBI-grade においても肝予備能低下は緩やか、あるいは改善する傾向が認められた。ただ脳死肝移植適応のランクアップについては、個々の症例で慎重に検討することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K: PNPLA3 as a liver steatosis risk factor following living-donor liver transplantation for hepatitis C. *Hepatol Res* 48(3): E335-E339, 2018
- 2) Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Motoyoshi Y, Akahoshi H, Nakamura S, Nakamura J, Takahashi Y, Honda T, Yajima H, Uehara R, Hino N, Narita S, Tanaka H, Sasaki S, Nakao K: Hepatitis C virus-related symptoms, but not quality of life, were improved by treatment with direct-acting antivirals. *Hepatol Res* 48(3): E232-E239, 2018
- 3) Senoo T, Sasaki R, Akazawa Y, Ichikawa T, Miuma S, Miyaaki H, Taura N, Nakao K: Geranylgeranylacetone attenuates fibrogenic activity and induces apoptosis in cultured human hepatic stellate cells and reduces liver fibrosis in carbon tetrachloride-treated mice. *BMC Gastroenterol* 18(1): 34, 2018
- 4) Miuma 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* 15(2): 2148-2155, 2018
- 5) Akazawa Y, Nakao K: To die or not to die: death signaling in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 53(8): 893-906, 2018
- 6) Sasaki R, Taura N, Miyazoe Y, Yamamichi S, Nakashiki S, Yamashima M, Suehiro T, Honda T, Shibata H, Ozawa E, Miuma S, Akazawa Y, Miyaaki H, Matsumoto T, Nakao K, Ashizawa K: Ketone bodies as a predictor of prognosis of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Nutrition* 50: 97-103, 2018
- 7) Miuma S, Miyaaki H, Miyazoe Y, Suehiro T, Sasaki R, Shibata H, Taura N, Nakao K: Development of Duodenal Ulcers due to the Discontinuation of Proton Pump Inhibitors After the Induction of Sofosbuvir Plus Ledipasvir Therapy: A Report of Two Cases. *Transplant Proc* 50(1): 222-225, 2018
- 8) Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Shibata H, Taura N, Eguchi S, Nakao K: Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatol Res* 48(12): 1045-1054, 2018
- 9) Suehiro T, Miyaaki H, Kanda Y, Shibata H, Honda T, Ozawa E, Miuma S, Taura N, Nakao K: Serum exosomal microRNA-122 and microRNA-21 as predictive biomarkers in transarterial chemoembolization-treated hepatocellular carcinoma patients. *Oncol Lett* 16(3):

3267-3273, 2018

- 10) Tag-Adeen M, Ozawa E, Ogihara K, Iwatsu S, Akazawa Y, Ohnita K, Adachi T, Sumida Y, Nakao K: The role of pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm. *Rev Esp Enferm Dig* 110(12): 775-781, 2018
 - 11) Fukushima M, Dasgupta D, Mauer AS, Kakazu E, Nakao K, Malhi H: StAR-related lipid transfer domain 11 (STARD11)-mediated ceramide transport mediates extracellular vesicle biogenesis. *J Biol Chem* 293(39): 15277-15289, 2018
 - 12) Yamashima M, Ozawa E, Ohnita K, Tabata K, Natsuda K, Ono S, Hidaka M, Eguchi S, Nakao K: Hepatobiliary and Pancreatic: Pancreatic mixed serous neuroendocrine neoplasm in von Hippel-Lindau disease. *J Gastroenterol Hepatol* 33(11): 1821, 2018
 - 13) 小澤栄介, 中尾一彦: 中心静脈栄養法 . *臨牀と研究* 95(8): 876-879, 2018
 - 14) 小澤栄介, 岩津伸一, 澤瀬寛典, 小松直広, 大仁田 賢, 山尾拓史, 中尾一彦: 当院における内視鏡的十二指腸乳頭切除術の治療成績 . *長崎医学会雑誌* 93(3): 189-196, 2018
- 2 . 学会発表
- 1) Miyazoe Y, Miuma S, Kanda Y, Shibata H, Miyaaki H, Taura N, Nakao K: Do extracellular vesicles secreted from senescent hepatic stellate cells promote or suppress cancer development?
EASL The International Liver Congress2018
 - 2) Miyaaki H: Management of QOL and Sleep Disturbance in Liver Cirrhotic Patients.
25th The Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference(APASL STC)
抄録 185P
 - 3) Sasaki R, Honda T, Taura N, Ashizawa K, Nakao K: Relationship between Preoperative Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging and Recurrence after Surgical Resection for HCC.
25th The Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference(APASL STC)
抄録 331P
 - 4) Iwatsu S, Tag-Adeen M, Ozawa E, Ohnita K, Nakao K: EFFICACY OF DOUBLE BALLOON ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOGRAPHY AFTER LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION WITH CHOLEDOCHOJEJUNOSTOMY (CJ) RECONSTRUCTION.
DDW2018(Digestive Disease Week)
 - 5) Ozawa E: EUS in Atypical pancreatic lesions.
3rd International Congress of The Upper Egypt Society of Hepato-Gastroenterology and Endoscopy(UEGH2018)
 - 6) Sasaki R, Miyaaki H, Nakao K: Effectiveness of M2BPGi in the Detection of Liver Graft

- Fibrosis after Living Donor Liver Transplantation.
HEPATOLOGY, VOLUME 68, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】: 656A
- 7) Hirano R, Akazawa Y, Matsuda K, Miyaaki H, Fukuoka J, Nakashima M, Nakao K: Palmitate Induces DNA Damage Response Dependent on Oxidative Stress and Caspases in Hepatocytes. HEPATOLOGY, VOLUME 68, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】: 1015A
- 8) Tag-Adeen M, Ozawa E, Ohnita K, Adachi T, Sumida Y, Hassan M, Nakao K: PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA RESECTABILITY ASSESSMENT: WHAT ARE THE REALLY REQUIRED PREOPERATIVE IMAGING MODALITIES? United European Gastroenterology Journal 6(8S) : A374
- 9) 宮明寿光、三馬 聡、柴田英貴、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後の体重変化と脂肪肝発生に関する因子の検討 . 第 36 回日本肝移植研究会 抄録 110P
- 10) 三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 肝移植後 HCV 再感染症例における、ウイルス排除後の肝組織中 Occult HCV の検出 . 第 36 回日本肝移植研究会 抄録 119P
- 11) 佐々木 龍、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: MRI 拡散強調画像と肝細胞癌治療後再発の検討 . 第 54 回日本肝癌研究会 抄録 262P
- 12) 三馬 聡、宮本潤哉、日野直之、佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、中舗 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、佐藤俊太郎、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: HCV 関連肝癌治療後症例の再発に IFN-free DAA 治療が与える影響の時間依存的共変数を用いた解析 . 第 54 回日本肝癌研究会 抄録 235P
- 13) 山島美緒、宮明寿光、柴田英貴、三馬 聡、中尾一彦: SGLT2 阻害薬による肝機能改善効果の検討～細胞外小胞内 miRNA による効果予測～ . 第 5 回肝臓と糖尿病・代謝研究会 抄録 46P
- 14) 宮明寿光、三馬 聡、柴田英貴、佐々木 龍、原口雅史、中尾一彦: 肝移植後の脂肪肝、脂肪肝炎発生に関する因子の検討 . 第 5 回肝臓と糖尿病・代謝研究会 抄録 57P
- 15) 福島真典、Debanjali Dasgupta、Amy Mauer、三馬 聡、赤澤祐子、宮明寿光、Harmeet Malhi、中尾一彦: 脂肪毒性により肝細胞が分泌する ceramide-enriched exosome 産生メカニズムの解明 . 第 4 回 G-PLUS 抄録 36P
- 16) 山島美緒、宮明寿光、中尾一彦: SGLT2 阻害薬による肝機能改善効果の検討～細胞外小胞内 miRNA による効果予測～ . 肝臓 59 Suppl.1 A83
- 17) 中舗 卓、三馬 聡、中尾一彦: 肝病態が胆汁中細胞外小胞に与える影響の解析 . 肝臓 59 Suppl.1 A172
- 18) 宮明寿光、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後の体重変化と脂肪肝発

- 生に関する因子の検討 .
 肝臓 59 Suppl.1 A240
- 19) 末廣智之、宮明寿光、日野直之、
 佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、
 中舗 卓、山島美緒、柴田英貴、
 三馬 聡、田浦直太、中尾一彦:
 肝硬変と骨粗鬆症の病態解析 .
 肝臓 59 Suppl.1 A399
- 20) 三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦:
 肝移植後 HCV 再感染に対する
 IFN-free DAA 製剤治療成績と
 Occult HCV の検出 .
 肝臓 59 Suppl.1 A458
- 21) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一
 彦: 移植後グラフト肝の線維化
 評価における M2BPGi の有用
 性 .
 肝臓 59 Suppl.1 A534
- 22) 末廣智之、宮明寿光、柴田英貴、
 三馬 聡、田浦直太、曾山明彦、
 日高匡章、高槻光寿、江口 晋、
 中尾一彦: 肝移植が骨代謝に与
 える影響 .
 肝臓 59(suppl 2) : A691
- 23) 三馬 聡、日野直之、佐々木 龍、
 柴田英貴、宮明寿光、中尾一彦:
 肝移植後長期症例の腸内細菌叢
 変化の解析 .
 肝臓 59(suppl 2) : A691
- 24) 日野直之、市川辰樹、佐々木 龍、
 本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、
 小澤栄介、宮明寿光、田浦直太、
 中尾一彦: HCV 感染に対する
 DAA 治療後の脂質の変化に関
 する検討 ~ small dense LDL を
 中心に ~ .
 肝臓 59(suppl 2) : A706
- 25) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一
 彦: 肝移植成因別の M2BPGi を
 用いた移植後肝線維化評価 .
 肝臓 59(suppl 2) : A725
- 26) 中舗 卓、三馬 聡、中尾一彦:
 肝病態が胆汁中の細胞外小胞に
 与える影響 .
 肝臓 Vol.59 Suppl(3) : A829

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含
 む。)

特に無し