

17

肝臓内科専門医のネットワークによるHCV重複感染症例の
現況把握

—HIV・HCV重複感染者のレジストリー構築—

研究分担者 四柳 宏
 東京大学医科学研究所 教授

研究協力者 古賀 道子
 東京大学医科学研究所 感染症分野

研究要旨

血液凝固因子製剤でHIV・HCVに重複感染している患者は線維化進展が速く、肝細胞癌の発生が早いといった特徴がある。HCV排除後もリスクは残存すると考えられ、当施設を主任研究施設として基礎データ、臨床検査値を入力するシステムの構築を行った。登録した症例の解析から約1割の症例は抗ウイルス療法後も進展した線維化が残り、問題となる可能性が示唆された。今後このレジストリーを用いて本研究班の施設における患者の登録を増やしていく予定である。

A. 研究目的

HIV感染者ではHCV感染に伴う肝線維化の進展が速い。炎症性サイトカインの産生亢進、星細胞への刺激、細胞性免疫不全によるウイルス増殖制御能低下など複数の要因による現象である。肝線維化の進展に伴い肝細胞癌の発生も認められる。血液凝固異常症全国調査の平成29年度報告書によればHIV感染者2名、HIV非感染者2名が死亡時に進展肝疾患を合併していたことが報告されており、肝疾患のコントロールが依然として重要な問題である。

血液凝固因子製剤でのHIV感染者の95%以上はHCVに重複感染している。HCVの排除は経口抗ウイルス薬で容易に可能になったが、線維化の退縮、肝細胞癌合併の可能性の軽減は不明である。

昨年度血液凝固因子製剤によるHIV・HCV重複感染者のレジストリーの構築を行った。今年度はこのレジストリーを用いて解析を行った。

B. 研究方法

HIV診療のブロック拠点病院に通院中のHIV感染者のうち、血液凝固因子製剤によって感染した者を対象にカルテより基礎情報・合併疾患・検査結果・投与薬剤に関する情報を収集することとした。

なお、収集したデータはエクセルファイルにまとめた。

(倫理面への配慮)

本研究は東京大学医科学研究所倫理委員会に申請し、認可が下りている（30-45-B1002）。

C. 研究結果

今年度は2施設（名古屋医療センター・東京大学医科学研究所附属病院）から9例の登録があった。

（表1）に患者背景を示す。年齢の中央値は46歳、全例男性で抗HIV療法が導入されていた。

（表2）に飲酒およびHCVに関する情報を示す。9例中7例は抗ウイルス療法が施行されており、全例がSVRを達成した。

（表3）に線維化マーカーの変化を示す。線維化は改善傾向にあるもののそれぞれの指標が高度線維化合併領域に属する症例が1例あることがわかった。画像診断上この症例は肝硬変であった。また、肝細胞の脂肪化が1例で新たに出現した。

（表4）に一般検査結果および腫瘍マーカーの変化を示す。PIVKA-IIの上昇例が1例みられた。

表1 患者背景

		2017. 4- 2018. 3	2018. 4- 2019. 3
症例数		9	9
血友病	A	7	
	B	2	
年齢		47 (40-62)	
BMI	<18.5	2	
	18.5~25	7	
	≥25	0	
合併症	高血圧	3	
	骨粗鬆症	3	
CD4 細胞数 (/μL)	200~500	3	
	≥500	6	
CD4/8 比	<1.0	4	
	≥1.0	5	
ウイルス量(<20 copies/ml)		9	
現在の抗 HIV 療法	PI	0	
	NNRTI	1	
	NRTI	8	
	INSTI	8	
過去の抗 HIV 療法	AZT	4	
	ddI, EFV, ETR,	各 1	
	ATV, LPV/r	各 1	
	RTV	2	

表3 線維化マーカーの変化

		2017. 4- 2018. 3	2018. 4- 2019. 3
ヒアルロン酸 (ng/mL)	50-129	2	1
	≥130	2	1
	データなし	5	7
IV型コラーゲン 7S (ng/ml)	≤6	2	2
	>6	1	1
	データなし	6	6
M2BPGi	<1.0	3	4
	≥1.0	0	0
	データなし	6	5
FiB-4 index	<1.45	6	6
	≥1.45	3	3
超音波・CT	肝硬変	1	1
	慢性肝炎	2	3
	正常	1	3
	データなし	5	2
CAP (dB/m)	<248	1	4
	≥248	0	2
	データなし	5	2
肝硬度 (kPa)	<7.1	0	5
	7.1~ 13	0	1
	≥13	1	0
	データなし	8	3

表2 飲酒歴・抗HCV治療歴

		2017. 4- 2018. 3	2018. 4- 2019. 3
アルコール摂取量 (g/日)	<60	7	
	≥60	2	
HCV-RNA	陰性	8	
	データなし	1	
HCV ゲノタイプ	1	3	
	2a	3	
	不明	3	
抗 HCV 療法	IFN あり (SVR 達成)	3	
	IFN あり (SVR 未達成)	4	
	IFN フリー (SVR 達成)	4	
	IFN フリー (SVR 未達成)	0	
	なし	2	
	SVR からの年数	1.5	
肝細胞癌 既往		0	1
食道静脈 瘤 既往		1	1

表4 一般検査結果および腫瘍マーカーの変化

		2017. 4- 2018. 3	2018. 4- 2019. 3
AlB (g/dL)	≥3.5	9	9
ALT (IU/L)	<30	7	7
	30~60	1	1
	≥60	1	1
血小板 (10 ⁴ /μL)	<10	1	1
	10~15	0	0
	≥15	8	8
AFP (ng/mL)	<10	8	9
	データなし	1	0
PIVKA-II	<40	4	5
	≥40	1	1
	データなし	4	3

D. 考察

HIV感染症、HCV感染症の治療に関する進歩は目覚ましい。ことにHCVを排除できる直接作用型抗ウイルス薬（Direct acting antivirals）が開発・発売され、多くの感染者でウイルス排除が可能になったことは大きな進歩である。

しかしながら進展肝疾患を保有する場合、ウイルス排除後も炎症の持続が見られることがしばしば経験される。また、ウイルス排除後には肝線維化は少しずつ改善することが期待されるが線維化進展が高度の場合肝硬変からの離脱は難しい。肝再生能、線維吸収能の低下などがその原因と考えられる。

このような理由から、HCV排除後も肝疾患の進展、肝細胞癌の合併のリスクは残存すると思われる。

本年度はレジストリのへの登録を始めたばかりであるが、10%程度に進展した線維化を認めた。また腫瘍マーカーの上昇も認められた。今後本レジストリのデータが集積され、どのような患者がハイリスクなのか明らかにできれば適切な治療介入につながり、患者の予後を改善させることが期待される。

E. 結論

HIV・HCV重複感染者のレジストリーから得られた9例の解析を行った。今後症例を集積し、線維化非改善例、肝細胞癌高リスク例の特徴を明らかにしていくことを目標とする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato H, Adachi E, Lim LA, Koga M, Koibuchi T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. CD4/CD8 ratio predicts the cellular immune response to acute hepatitis C in HIV-coinfected adults. *J Infect Chemother.* 2019 25:646-648.
- 2) Koibuchi T, Koga M, Kikuchi T, Horikomi T, Kawamura Y, Lim LA, Adachi E, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Prevalence of hepatitis A immunity and decision-tree analysis among HIV-infected men who have sex with men, in Tokyo. *Clin Infect Dis.* 2019 Aug 26. pii: ciz843. doi: 10.1093/cid/ciz843. [Epub ahead of print]
- 3) Koga M, Lim LA, Ogishi M, Satoh H, Kikuchi T, Adachi E, Sugiyama R, Kiyohara T, Suzuki R, Muramatsu M, Koibuchi T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Comparison of clinical features of

hepatitis A in people living with HIV between pandemic in 1999-2000 and that in 2017-2018 in a metropolitan area of Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2019 Oct 31. doi: 10.7883/yoken.JJID.2019.275. [Epub ahead of print]

- 4) 四柳 宏、塚田訓久、三田英治、遠藤知之、潟永博之、木村 哲. HIV感染者のC型慢性肝炎に対するソホスブビルを用いた経口抗HCV療法 *日本エイズ学会誌* 21; 27-33: 2019

2. 学会発表

特になし

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