



## 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 鯉渕 智彦、古賀 道子、菊地 正

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

#### 研究要旨

3年間の研究機関で以下の2点を行った。

1. 血液製剤によりHIV/HCVに重複感染した患者に対する診療リーフレットを作成した。既存のガイドラインをもとに、血液製剤による感染者の臨床的特徴に留意した。作成したガイドラインは拠点施設・都道府県・患者団体などに配布した。
2. 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、感染者のレジストリーを作ったの検討が望ましい。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い、研究班の施設における患者の登録を開始した。現在までに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。

#### A. 研究目的

血液凝固因子製剤でHIVに感染した患者の大多数はHCVにも同時に感染している。感染時期は明確ではないが、週数回の凝固因子製剤の注射を繰り返していることを考えると小児期に感染したものと考えられる。

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。

本研究では（1）血液凝固製剤によるこうした患者に対する抗HCV療法に関する情報を全国のHIV診療施設に共有して頂くためにリーフレットを作成した。（2）感染者のレジストリーの構築を開始し、パイロット研究を行なった。

#### B. 研究方法

（1）厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業・HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班（白阪琢磨研究代表者・鯉渕智彦研究分担者 四柳はC型肝炎の項を執筆）作成の抗HIV治療ガイドライン、日本肝臓学会肝炎ガイドライン委員会（四柳はガイドライン委員）作成のC型肝炎治療ガイドラインをもとに、血液製剤による感染者の臨床的特徴に留意した。

（2）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、東京大学医科学研究所(事務局)がマスターファイル所持し、次年度以降も更新していくものとする。各分担研究者には全施設の成績をまとめたデータを配布するコンセプトでデータベースを作成した。

**(倫理面への配慮)**

本研究(2)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****(1)**

リーフレットの構成は以下のようにした。

1. HIV感染者におけるHCV感染状況
2. 血液凝固異常を伴うHIV感染者におけるHCV RNA陽性率
3. 重複感染例におけるHIVの感染経路
4. HIV感染を合併したHCV感染症の問題点-病態-
5. HIV・HCV重複感染例の診療にあたる上での注意
  - ① できるだけHCV Genotype(保険適応外)を決定すべきである。
  - ② 肝線維化の進展がHCV単独感染に比べて速いので、線維化が進行しないうちに治療すべきである。線維化を加速させる脂肪肝の改善に向けた生活習慣改善の指導をすべきである。
  - ③ 肝細胞癌罹患後の進行がHCV単独感染に比べて速いため、肝細胞癌スクリーニングをきちんと行うべきである。
6. 肝機能が増悪した際に考えるべき病態
7. HIV/HCV共感染例における検査間隔
 

線維化の軽い症例と線維化の進展した症例では考え方が異なるため、F0~2とF3, F4に分けてまとめた。
8. HIV/HCV共感染例におけるHCV治療
9. HIV感染を合併したHCV感染症の問題点-治療-
 

血液凝固因子製剤による感染者ではHCVを含んだ製剤の注射が複数回行われることがあるため、以下の注意喚起を行った。

  - ① Genotype 3/4、混合感染の治療は困難である。
  - ② 薬剤耐性変異(Resistance Associated Substitution: RAS)が治療歴のない患者にも存在し、治療効果を低下させる。
  - ③ HCVによる肝細胞癌のリスクがウイルス排除後も残る。
  - ④ ARTの薬剤等との薬剤相互作用(Drug-drug interaction: DDI)がある。
  - ⑤ 以上のように病態が複雑であるため、特に前治療不成功例や線維化進展例では肝臓専門医へのコンサルテーションが望ましい。
  - ⑥ 薬剤相互作用(DDI)には十分注意する必要がある。併用禁忌のみならず併用注意薬も確認することが望ましい。

**10. 血液凝固因子製剤によりHCVに感染した症例の治療-原則-**

日本肝臓学会のガイドラインなどを参考に、以下のように述べた。

- ① DAA(direct acting antivirals)併用療法が第一選択である。
- ② 治療開始前に肝細胞癌スクリーニング、非代償性肝硬変でないことの確認を行う。
- ③ 肝細胞癌治療歴のある患者にDAA併用療法を行う際には、肝細胞癌の再発・遺残がないことを丁寧に確認する。
- ④ DAAと他の薬剤との薬剤相互作用を注意深く確認する。
- ⑤ 急性肝炎例においては慢性化(発症6ヶ月以降でHCV RNA陽性)を確認してから抗HCV療法を行う。
- ⑥ 肝細胞癌の発生・再発が治療開始後早い時期に起きる例がある。
- ⑦ 肝細胞癌の治療歴のある症例では事前に肝臓専門医へコンサルテーションすることが推奨される。

**11. SVR後のフォローアップ**

以下の点が最近HCV単独感染例で問題になっており、注意喚起を行った。

- ① ウイルス排除までの間に肝組織の脂肪肝・線維化が持続・進展している。脂肪肝を増悪糖尿病・飲酒・肥満のコントロールが肝癌予防のために重要である。
- ② HCV感染症はミトコンドリア障害を伴う。HCVが排除されても肝線維化の改善は緩徐であるし、肝再生が十分ではない高度線維化例・高齢者などでは障害が残存する。
- ③ 肝細胞癌スクリーニングはDAA療法開始前と同様の間隔で行う。
- ④ HIV感染合併例ではHCV単独感染例に比較して免疫老化も進んでいることを考慮する必要がある。
- ⑤ 特に血液製剤による感染者には注意が必要である。
- ⑥ SVR後のフォローアップをいつまですべきかという点は未解決である。SVR後10年以上後に発癌する症例も報告されている。

要点として以下の4点を挙げた。

- ① 凝固因子製剤によりHCVに感染した患者の多くに進展した肝病変が認められる。
- ② HCV単独感染者では少ない遺伝子型（Genotype）3や複数の遺伝子型への感染が見られる。
- ③ 抗ウイルス薬の開発により、今後ほとんどの患者でHCVの排除が可能になる。
- ④ HCVが排除された後の生活管理（メタボリック症候群への対応・節酒）が大切である。

(2)

2019年度にレジストリ登録を開始しであるが、2019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、（表2）に飲酒およびHCVに関する情報、（表3）に線維化マーカーの変化、（表4）に一般検査結果および腫瘍マーカーの変化を示す。HCVは全症例で消失した。また、9例中1例で高度線維化が残存していることが示唆された。

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
M2BPGi	データなし	6	6
	<1.0	3	4
	≥1.0	0	0
FiB-4 index	データなし	6	5
	<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
CAP (dB/m)	データなし	5	2
	<248	1	4
	≥248	0	2
肝硬度 (kPa)	データなし	5	2
	<7.1	0	5
	7.1~13	0	1
	≥13	1	0
	データなし	8	3

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 <sup>4</sup> /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。ことに非アルコール性脂肪性肝炎の合併が想定される糖尿病合併者、高度肥満者などで問題となりつつある。

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。

レジストリのへの登録は2019年度に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され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構築を行った。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

- Ogishi M, Yotsuyanagi H. Prediction of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) from three genetic features of envelope gp120 glycoprotein. *Retrovirology*. 2018 Jan 27;15(1):12. doi: 10.1186/s12977-018-0401-x.
- Tsutsumi T, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Aizaki H, Suzuki T, Matsuura Y, Koike K. Nonstructural 5A Protein of Hepatitis C Virus Interferes with Toll-Like Receptor Signaling and Suppresses the Interferon Response in Mouse Liver. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0170461. doi: 10.1371/journal.pone.0170461. eCollection 2017.
- Ikeda H, Watanabe T, Okuse C, Matsumoto N, Ishii T, Yamada N, Shigefuku R, Hattori N, Matsunaga K, Nakano H, Hiraishi T, Kobayashi M, Yasuda K, Yamamoto H, Yasuda H, Kurosaki M, Izumi N, Yotsuyanagi H, Suzuki M, Itoh F. Impact of resistance-associated variant dominance on treatment in patients with HCV genotype 1b receiving daclatasvir/asunaprevir. *J. Med Virol*. 89, 99-105, 2017.
- 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.
- 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]
- 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]
- 四柳 宏, 塚田 訓久, 三田 英治, 遠藤 知之, 湯永 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

- 1) 松澤幸正, 菊地正, 佐藤秀憲, 安達英輔, 古賀道子, 堤武也, 藤野雄次郎, 鯉渕智彦, 四柳宏 CD4数200/ $\mu$ L前後でCMV網膜炎再燃を繰り返し、前房水からガンシクロビル耐性CMVが検出された一例 第31回日本エイズ学会 2017年11月 東京都
- 2) 萩原剛, 四柳宏, 藤井輝久, 遠藤知之, 長尾梓, 三田英治, 横幕能行, 伊藤俊広, 浮田雅人, 渡邊珠代, 四本美保子, 鈴木隆史, 天野景裕, 福武勝幸 HIV合併を含む血友病患者におけるC型慢性肝炎のDAA治療において保険適用外となるHCVジェノタイプに対する治療の試み 第31回日本エイズ学会 2017年11月 東京都
- 3) 佐藤秀憲, 安達英輔, 菊地正, 古賀道子, 鯉渕智彦, 堤武也, 四柳宏 HIV感染者におけるC型急性肝炎の検討 第31回日本エイズ学会 2017年11月 東京都
- 4) 安達英輔, 佐藤秀憲, 菊地正, 古賀道子, 鯉渕智彦, 四柳宏 DRV/RTVからDRV/COBIへのブラスター変更症例における臨床所見の変化 第31回日本エイズ学会 2017年11月 東京都
- 5) 菊地正, 佐藤秀憲, 安達英輔, 古賀道子, 堤武也, 鯉渕智彦, 四柳宏 HIV感染者における高尿酸血症の有病率と関連する因子 第31回日本エイズ学会 2017年11月 東京都

## 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