

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

「HIV/HCV 重複感染症例において HCV 排除が肝予備能指標、
線維化評価指標へ与える影響と経時的変化の解析」

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（Sustained Virological Response; SVR）HIV/HCV 重複感染症例でも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、重複感染症例において SVR が肝予備能指標、肝線維化指標へ与える影響と経時的変化を検討した。ICG・アジアロシンチといった肝予備能指標は non-SVR 症例において経時的な増悪を認め、同様の傾向が ALBI score でも認められた。簡便な評価法である ALBI score による経時的評価が、ICG・アジアロシンチの代用となる可能性が示唆された。肝線維化指標は SVR 有無にかかわらず 5 年以内の推移では経時的変化を認めなかった。将来的な発癌や肝不全等の肝関連イベントを予測できるかどうかについては現時点では症例数から判断困難であり、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 佐々木 龍、長崎大学病院消化器内科

A. 研究目的

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。近年、Direct Acting Antivirals(DAA)療法により HIV/HCV 重複感染症例においても高い奏功率が示されている。多くの HIV/HCV 重複感染患者で Sustained Virological Response(SVR)が達成されることが期待される。

しかしながら、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議論が必要である。同時に、発癌や肝不全等の肝疾患関連イベントの発生リスクの予測可能性を検討することが重要である。

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、小数例ではあるが SVR 症例では non-SVR 症例と比較し肝予備能が保たれることを報告してきた。ALBI score (Johnson PJ, et al. *J Clin Oncol* 2015; 33: 550-558) は従来の Child-

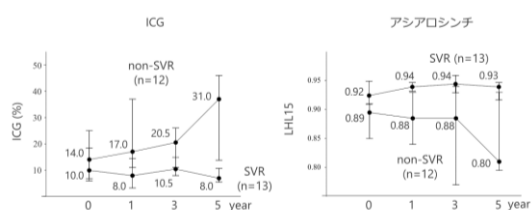
pugh grade などの評価と比べ、肝予備能が保たれている症例でも生命予後を層別化することができ、より客観的な評価が可能とされている。かつ ICG やアジアロシンチよりも簡便であり、retrospective に評価可能であることから ALBI score の有用性を後方視的に解析した。

B. 研究方法

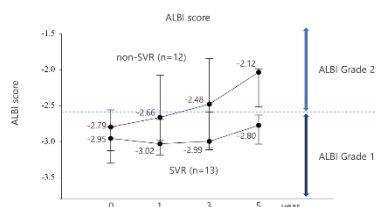
血液製剤による血友病患者の HIV/HCV 重複感染症例（HCV 抗体陽性及び HIV 抗体陽性症例）で検診目的にて当院を受診した 53 例のうち、複数回の受診歴がある 25 症例(non-SVR 症例 12 例、SVR 症例 13 例)を対象とし解析を行った。観察期間中の肝予備能推移について ICG、アジアロシンチ、ALBI score を用い後方視的に解析し、HCV 排除がその後の肝予備能に与える影響について検討した。また Fib-4 index、VTTQ とした肝線維化評価の推移も同時に検討した。

C. 研究結果

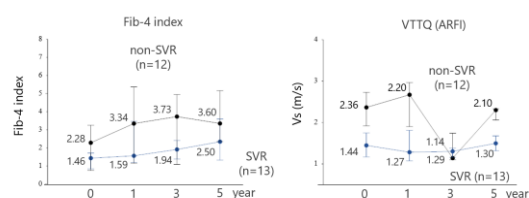
Non-SVR 症例(n=12)の当院初診時年齢中央値は 32 歳 (29-66 歳)、HCVRNA genotype は 1a 4 例、1b 2 例、3a 3 例、不明 3 例であり、全ての症例で IFN による治療歴があるものの SVR が得られていなかった。一方、抗ウイルス療法により SVR が得られていた症例 (n=13) の当院初診時年齢中央値は 45 歳 (30-56 歳) であり、HCV RNA 陰性化から中央値で 6 年(1-12 年)経過していた。



肝予備能指標として ICG・アシアロシンチ推移を示す。ICG・アシアロシンチともに SVR 症例では肝予備能の経時的な増悪は認めないが、non-SVR 症例では経過とともに肝予備能の明らかな増悪を認める。



同様に ALBI score の経時的推移を示す。SVR 症例では ALBI score の経時的な増悪は認めないが、non-SVR 症例では経過とともに ALBI score の明らかな増悪を認めた。



また、Fib-4 index・VTTQ といった肝線維化評価の経時的推移を示す。Fib-4 index・VTTQ ともに SVR 症例では non-SVR 症例と比較しベースラインの肝線維化が軽度であった。Fib-4 index は年齢による上昇もわずかに影響しているが、SVR/non-SVR にか

かわらず 5 年程度の推移では経時的な変化は認められなかった。SVR 前後での推移が観察可能であった 5 症例においては、観察期間内に肝疾患関連イベントの発症は認められなかった。

D. 考察

少数例の検討であるが、HIV/HCV 重複感染例において、SVR 症例は non-SVR 症例と比較し肝予備能低下はほとんど認められなかった。肝予備能評価指標として用いた ICG・アシアロシンチの結果と同様に ALBI score においても予備能増悪は評価可能であった。ALBI score を用いたより簡便な経時的評価は ICG・アシアロシンチといった肝予備能評価の代用となる可能性が示唆された。

SVR 症例において、5 年前後の観察期間では肝予備能の増悪を認めなかった点は HCV 排除後に脳死肝移植適応のランクアップを non-SVR 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。一方で、本研究において SVR 後の時間経過が症例により大きく異なり、SVR 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り、本検討の Limitation として挙げられる。

肝線維化指標は観察期間中の大きな変化を認めなかったが、HIV/HCV 重複感染例においては HCV 単独感染例と比較し線維化進展・発癌リスクの問題が既報から指摘されている。SVR 前後での推移を確認できた症例が少なく今回は十分な検討ができていないが、HCV 単独感染例においては SVR 前後での線維化マーカー推移が SVR 後のイベント発症予測に有用との報告もある。長期的な肝関連イベント発症リスク予測に有用なマーカー/評価法の検索が今後の課題である。HIV/HCV 重複感染症例における肝線維化評価として M2BPGi の有用性を高槻らが報告しており (Takatsuki M, et al. *Hepatology Research* 2020; 50: 419-425)、他の肝線維化マーカーも含めた経時的推移の検討が必要である。

現時点では、HCV 排除後 HIV/HCV 重複感染症例におけるイベント発症リスクの予

測は困難であり、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

少数例の検討ではあるが SVR が得られている HIV/HCV 重複感染症例は肝予備能の増悪は乏しく、ALBI score を用いた経時的な評価が ICG・アジアロシンチといった肝予備能評価の代用となる可能性が示唆された。肝線維化指標はウイルス消失有無に関わらず 5 年の経過では大きな変化を認めず、将来的な肝疾患関連イベント発生の予測については今後の検討が必要である。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 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特に無し