

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
H I V ・ H C V 重複感染者のレジストリーから

研究分担者 四柳 宏 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教授

研究要旨 血液凝固因子製剤でH I V ・ H C V 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。H C V 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。こうした患者の特徴、肝細胞癌を発症しやすい患者の特徴などを明らかにしていく必要がある。

共同研究者

古賀道子（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）

堤 武也（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）

A. 研究目的

H I V 感染者ではH C V 感染に伴う肝線維化の進展が速いことが知られている。その原因は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とされている。こうした患者では肝線維化の進展に伴う肝不全のリスク、肝細胞癌の発症リスクも高く、将来移植の適応となる症例が含まれる。血液凝固異常症全国調査の平成30年度報告書によればH I V 感染者2名、H I V 非感染者3名の死因が肝癌・肝細胞癌であり、その数は減っていない。肝疾患のコントロールは依然として重要な問題である。

血液凝固因子製剤でのH I V 感染者の95%以上はH C V に重複感染している。H C V 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。

医療体制班ではこうした患者の対策のために肝疾患のレジストリー構築を行っている。その中間解析を行った。

B. 研究方法

H I V 診療のブロック拠点病院に通院中のH I V 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

現在までに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。また、北海道大学・石川県立中央病院・大阪医療センターから登録の意思表示がされている。

（表1）に9例の患者背景を示す。年齢の中央値は46歳、全例男性で抗H I V 療法が導入されていた。

（表2）に飲酒およびH C V 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-I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

H I V感染者においても安全にH C Vの排除が可能になり、肝疾患のコントロールがつく時代になった。

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

D. 考察

H C V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。

表 4 : 線維化マーカーの変化

		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 ³ /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

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。肥満・アルコール・薬剤など種々の要因が考えられる。

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。

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

本年度の検討では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が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)四柳宏. 【肝炎:過去・現在・未来】C型肝炎 治療の変遷 臨床とウイルス 2020 48 : 146-149

2. 学会発表

1)林阿英、古賀道子、四柳宏ほか HIV感染者における発癌 当院 18年間の固形腫瘍について 日本感染症学会総会 2020年8月 東京

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 |