



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先端医療研究センター感染症分野 教授

研究協力者 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

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特徴がある。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を構築し、69名のデータを集計した。2019年3月の時点で66名はHCVが排除されているが、各種線維化マーカーから肝線維化進展例がかなり多いことが推測され、また腫瘍マーカーの上昇例も散見された。一方33%は画像診断が未施行であり、HCV排除後も積極的な肝臓癌スクリーニングが必要であることが示唆された。

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。

昨年度まで、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い、今年度は計69名の登録を得て、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した。

(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、承認を得ている（30-45-B1002）。

C. 研究結果（表1～6）

今年度は5施設（北海道大学・石川県立中央病院・大阪医療センター・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69例の登録があった。

（表1）に患者背景を示す。2017年4月の時点での年齢中央値は47歳、全例男性で抗HIV療法が導入されていた。血友病A：57症例、血友病B：12症例、合併症は高血圧34.8%、発癌5.8%で、CD4数中央値は487/μl、CD4/8比0.9であった。

（表2）に使用した抗HIV薬、飲酒に関する情報を示す。AZT使用歴が69.1%、ddI使用歴は45.6%であり、アルコール多飲は5.8%に認めた。

（表3）にHCVに関する情報を示す。HCV genotypeは多岐に渡り、genotype/serotype 1は32名57.1%、複数感染10名17.9%であった。SVRを達成していない症例が、2019年3月の時点で3名認められた。自然排除は18.8%に見られ、2019年3月までにSVRを達成したのは、IFNで23人41%、IFN-free薬で29人、また、SVR達成後中央値44ヶ月であった。

表1

		2017.4-2018.3	2018.4-2019.3
Subjects, men on ART		69	69
hemophilia	A	57	
	B	12	
age		47 (41-54)	
BMI (n=68)	<18.5	12	
	18.5~25	42	
	≥25	14	
comorbidities	Hypertension	24	
	Hyperlipidemia	9	
	Diabetes	6	
	Malignancy	4	
	HCC	3	
	Pharyngeal cancer	1	
	Osteoporosis	3	
	Cardiovascular diseases	2	
	CD4 cell counts (/μL)	median (IQR)	487 (409-594)
	<200	4	5
	200~500	36	35
	≥500	29	27
CD4/8 ratio	median (IQR)	0.9 (0.6-1.2)	1.0 (0.7-1.2)
	<1.0	34	40
	≥1.0	35	27
VL (<20 copies/ml)		67	64

表2

		2017.4-2018.3	2018.4-2019.3
Current ART regimen (n=31)	PI	8	
	NNRTI	10	
	NRTI	28	
	INSTI	27	
Past ART regimen (n=68)	AZT	47 : 69.1%	
	d4T	30	
	ddl	31 : 45.6%	
	EFV	26	
	ETR	17	
	NFV	17	
	RPV	18	
	NVP	7	
	ATV	19	
	NFV	24	
	LPV/r	18	
	RTV or rtv	41	
	DRV	16	
Alcohol consumption(g/day)	FPV	7	
	<60	65	
	≥60	4 : 5.8%	

表3

		2017.4-2018.3	2018.4-2019.3
HCV-RNA	not detect	53	39
		6	3
	detectable	6.4(5.55-6.65)	6.65
HCV genotype/serotype	no data	10	27
	1 or 1a	14	
	1b	11	
	2a	4	
	3a	16	
	4a	1	
	1a+1b	5	
	1b+3a	1	
	2a+3a	2	
	3a+4	1	
	1a+2a+3a	1	
HCV treatment	no data	13	
	with IFN (SVR)	23 : 41%	23
	IFN only	5	5
	IFN+RBV	15	15
	IFN+RBV+PI	3	3
	with IFN (not SVR)	24	24
	with IFN-free (SVR)	20	22
	no IFN-free (not SVR)	4	2
	with no-IFN, but IFN-free (SVR)	6	7
	no treatment (SVR)	13	13
	no treatment (not SVR)	2	1
	months after SVR	32(21-127), n=48,	44(33-139),n=49,

(表4・5)に血算・生化学検査(線維化マーカーを含む)結果の集計を示す。データ欠損が多いが、肝線維化進展例がかなり多いと思われる。2018年度もPIVKA-II上昇例が9例17.6%にみられた。

(表6)に画像診断結果を示す。画像診断未施行例は減っているものの、2018年度33.3%が未施行であった。肝硬変19.6%、慢性肝炎から肝硬変13%、慢性肝炎47.8%であった。また、脂肪肝も4例に認められた。

表4

		2017.4-2018.3	2018.4-2019.3
AIB (g/dL) (n=64)	<3	4 : 6.3%	1 : 1.5%
	≥3.5	60	65
	no data	5	3
ALT (IU/L)	<30	43	47
	30~60	13	18
	≥60	5 : 8.2%	4 : 5.8%
platelet(10 ⁴ /μL)	no data	8	0
	<10	9 : 13.6%	7 : 10.3%
	10~15	12	10
	≥15	45	51
	no data	3	1

表5

		2017.4-2018.3	2018.4-2019.3
AFP(ng/mL)	<10	60	59
	≥10	0	1 : 1.7%
PIVKA-II	no data	9	9
	<40	47	42
	≥40	7 : 13.0%	9 : 17.6%
hyaluronic acid(ng/mL)	no data	15	18
	<130	14	16
	≥130	19 : 57.6%	13 : 44.8%
type 4 collagen 7S (ng/ml)	no data	36	40
	≤6	29	16
	>6	12 : 29.3%	6 : 27.3%
M2BPGi	no data	28	47
	<1.0	14	12
	≥1.0	26 : 65%	13 : 52%
FIB-4 index	no data	29	43
	<1.45	55	59
	≥1.45	10 : 15.4%	9 : 13.2%
	no data	4	1

表6

		2017.4-2018.3	2018.4-2019.3
abd echo or CT	cirrhosis	6	9 : 19.6%
	cirrhosis-chronic hepatitis	3	6 : 13.0%
	chronic hepatitis	3	22 : 47.8%
	fatty liver	3	4
	no cirrhosis, no hepatitis	3	5
	transplanted liver	1	1
	not test	51	23
CAP(dB/m)	<248	14	14
	≥248	3 : 17.6%	7 : 33.3%
LSM(kPa)	not test	52	48
	<7.1	9	19
	7.1~13	11	8
past HCC	≥13	10 : 33.3%	8 : 22.9%
	not test	39	34
		5	5
past esophageal varices	RFA	3	4
	operation	1	1
	TACE	1	1
		11	11

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み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へ69例の登録を得て、肝硬変が疑われる症例の割合が多く、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。

本検討ではPIVKA-II上昇例が9例17.6%に見られた。PIVKA-IIは凝固異常によっても上昇が認められることから必ずしもすべての例が肝細胞癌ハイリスク者にはならないが、肝細胞癌発症時にPIVKA-IIの高い症例の予後は悪いという報告もあり注意が必要である。

E. 結論

HIV/HCV重複感染者のレジストリーから得られた69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**

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）**1. 特許取得**

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし