

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。SVR 前後の経過を確認できる症例について検討を行い、ICG・アジアロシンチ・ALBI score といった肝予備能の指標については SVR 症例で経時的な増悪は認められなかった。肝線維化指標である Fib-4 index、VTTQ は SVR 前後で大きな変化は認めないものの、M2BPGi は SVR 後に全例で低下していた。線維化指標により推移は異なったが、将来的な発癌や肝不全等の肝関連イベントを予測可能か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。

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。ただし、SVR のタイミングが個々の症例で異なるため、多くの症例では SVR 後推移のみ、non-SVR 推移のみしか検討できていない。今回、我々は SVR 前後での推移が比較可能な症例において、肝予備能・肝線維化指標の変化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

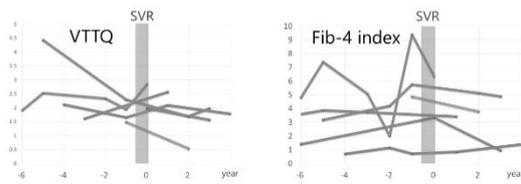
重複感染症例（HCV 抗体陽性及び HIV 抗体陽性症例）で検診目的にて当院を受診した 53 例のうち、SVR 前後の受診歴がある 6 症例を対象とし解析を行った。

Fib-4 index、VTTQ、M2BPGi といった非侵襲的な肝線維化評価を用い後方視的に解析し、HCV 排除がその後の肝線維化指標に与える影響について検討した。

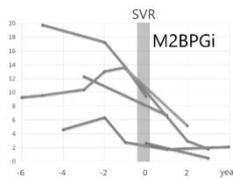
#### C. 研究結果

SVR 症例(n=6)の SVR 達成時年齢中央値は 43 歳（37-66 歳）、HCV RNA genotype は 1a 3 例、3a 3 例であり、IFN を含む複数回の抗ウイルス薬治療歴があるが全例 DAA を含むレジメンで SVR が得られていた。

肝線維化評価の経時的推移を示す。Fib-4 index・VTTQ とともに SVR 前後で大きな変化を認めなかった。Fib-4 index は年齢による上昇もわずかに影響している可能性があるが、SVR 後の 5 年程度の推移では肝線維化の増悪は認めないものの改善も認めなかった。



一方で、M2BPGi については SVR 前後で全例低下しており、SVR 後も経時的に低下傾向を認めており、他の線維化指標とは異なる推移が認められた。



#### D. 考察

少数例の検討であるが、HIV/HCV 重複感染 SVR 症例において肝線維化指標は観察期間中に SVR 前後で大きな変化を認めなかった。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。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。

その中でも M2BPGi は SVR 前後で他の線維化指標と異なり大きな変化が認められた。M2BPGi は線維化マーカーとしてだけでなく、SVR 後の発癌を含めた肝疾患関連イベント発生リスクの予測に有用とする報告があり (Hepatol Int. 2016;10:956-964)、SVR 後からも経時的な変化を認めるため将来的な肝関連イベント発症の予測マーカーとなる可能性は十分にある。

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未だ困難である。

#### E. 結論

少数例の検討ではあるが SVR が得られている HIV/HCV 重複感染症例において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なかった。

ただし M2BPGi は SVR 前後で大きな変化を認めており、将来的な肝疾患関連イベント発生の予測マーカー候補の一つである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Motoyoshi Y, Yamashima M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, Honda T, Yajima H, Uehara R, Miyazaki O, Kuribayashi Y, Kira K, Taura N, Nakao K: Comparison of calculated body muscle mass and SARC-F as methods of screening for sarcopenia in patients with chronic liver disease. Biomed Rep 14(4): 34, 2021
- 2) Sasaki R, Fukushima M, Haraguchi M, Miuma S, Miyaaki H, Hidaka M, Eguchi S, Matsuo S, Matsuzaki T, Hashimoto S, Ohba K, Kugiyama Y, Yatsunashi H, Shibata H, Motoyoshi Y, Shigeno M, Iwatsu S, Kato Y, Kinoshita N, Nakao K: Liver Function in Older Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma After Administration of Lenvatinib. Anticancer Res 41(4): 2025-2032, 2021
- 3) Haraguchi M, Miuma S, Yamamoto K, Nakao Y, Ichikawa T, Kanda Y, Sasaki R, Fukushima M, Akazawa Y, Miyaaki H, Nakao K: Geranylgeranylacetone decreases the production of hepatitis B virus-related antigen by comprehensive downregulation of mRNA transcription activity. J

- Gastroenterol Hepatol 36(7): 1979-1987, 2021
- 4) Nakao Y, Fukushima M, Mauer AS, Liao CY, Ferris A, Dasgupta D, Heppelmann CJ, Vanderboom PM, Saraswat M, Pandey A, Nair KS, Allen AM, Nakao K, Malhi H: A Comparative Proteomic Analysis of Extracellular Vesicles Associated With Lipotoxicity. *Front Cell Dev Biol* 9: 735001, 2021
  - 5) Haraguchi M, Miyaaki H, Nakamura Y, Narita S, Matsumoto K, Fukushima M, Sasaki R, Miuma S, Takahata H, Yamaguchi N, Nakao K: Assessment of the association between dysphagia and sarcopenia among elderly patients with cirrhosis: Usefulness of the finger-ring test. *Arch Gerontol Geriatr* 95: 104430, 2021
  - 6) Miyaaki H, Hiraoka A, Haraguchi M, Uojima H, Kawaratani H, Hiramatsu A, Hanai T, Hiasa Y, Yoshiji H, Okita K, Nakao K, Koike K: Proposal for new sleep disorder criteria in patients with chronic liver disease: Influence of liver-related complications. *Hepatol Res.* 2021 Nov 9. doi:10.1111/hepr.13731. Online ahead of print.
  - 7) Matsumoto K, Miyaaki H, Fukushima M, Sasaki R, Haraguchi M, Miuma S, Nakao K: The impact of single-nucleotide polymorphisms on liver stiffness and controlled attenuation parameter in patients treated with direct-acting antiviral drugs for hepatitis C infection. *Biomed Rep* 16(2): 9, 2022
2. 学会発表
- 1) Sasaki R, Fukushima M, Miuma S, Miyaaki H, Nakao K: Impact of Lenvatinib on renal function compared to Sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. JSH International Liver Conference 2021 Program and Abstracts 106P
  - 2) Miyaaki H, Miuma S, Sasaki R, Fukushima M, Nakao K: Automated liver fibrosis phenotyping of non-tumorous lesions of HCC and non-HCC after liver transplantation for NAFLD. JSH International Liver Conference 2021 Program and Abstracts 126P
  - 3) 原口雅史、宮明寿光、中尾一彦：当院における免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害とリンパ球数変化の関連についての検討。日本消化器病学会雑誌 118 巻臨増総会 Page A139
  - 4) 中村 裕、宮明寿光、福島真典、原口雅史、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦：NAFLD 肝移植レシピエントの HCC に特徴的な線維化パターンのデジタルパソロジーによる解析。糖尿病 64 巻 Suppl.1 Page LDP-1-1
  - 5) 宮明寿光、三馬 聡、原口雅史、佐々木 龍、福島真典、中尾一彦：NAFLD 症例に対する SGLT-阻害薬 2 投与の長期投与と問題点について。

- 糖尿病 64 卷 Suppl.1 Page LDP-1-3
- 6) 三馬 聡、原口雅史、福島真典、佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦：潜在性肝性脳症に関連する粘膜関連腸内細菌叢 (MAM) と肝移植後変化。  
日本消化器病学会九州支部例会・日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 117 回・111 回 Page112
- 7) 中村 裕、宮明寿光、中尾一彦：デジタルパソロジーによる NAFLD 肝硬変肝癌の線維化パターンの解析。  
日本消化器病学会九州支部例会・日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 117 回・111 回 Page125
- 8) 福島真典、宮明寿光、中尾一彦：成因不明非代償性肝硬変に対する肝移植後の NAFLD 発症のリスク因子の検討。  
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A115
- 9) 中村 裕、宮明寿光、中尾一彦：デジタルパソロジーによる NAFLD 肝移植レシピエント肝臓における HCC に特徴的な線維化パターンの解析。  
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A289
- 10) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦：大型肝癌に対する分子標的薬の有効性と安全性。  
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A291
- 11) 宮明寿光、平岡 淳、原口雅史、中尾一彦：慢性肝疾患患者における睡眠障害の頻度、成因の検討～筋痙攣、covert 脳症、サルコペニアとの関連～。  
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A337
- 12) 原口雅史、佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：当院における免疫チェックポイント阻害薬関連肝障害とリンパ球数変化の関連についての検討。  
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A362
- 13) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、原口雅史、三馬 聡、中尾一彦：肝移植後の 75g ブドウ糖負荷試験からみた耐糖能の変化の検討。  
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A379
- 14) 三馬 聡、宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、原口雅史、田浦直太、中尾一彦：当科における C 型慢性肝炎・肝硬変症例の IFN-free DAA 治療後の発癌、生存予後の解析。  
肝臓 62 卷 Suppl.1 Page A404
- 15) 宮明寿光、三馬 聡、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦：当院の肝移植における内科・外科連携と肝臓内科医の役割。  
第 39 回日本肝移植学会学術集会プログラム・抄録集 55P
- 16) 日高匡章、曾山明彦、原 貴信、松島 肇、田中貴之、永川寛徳、足立智彦、宮明寿光、三馬 聡、中尾一彦、金高賢悟、江口 晋：高齢レシピエントにおける生体肝移植の成績－高齢ドナー、グラフト重量の観点から－。  
第 39 回日本肝移植学会学術集会プログラム・抄録集 61P
- 17) 佐々木 龍、福島真典、原口雅史、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：切除不能進行肝癌に対する Lenvatinib 中止後の後治療。  
題 57 回日本肝癌研究会抄録集 146P
- 18) 石川 達、上嶋一臣、佐伯一成、森本直樹、相方 浩、田邊暢一、稲葉吉隆、和田幸之、近藤泰輝、津田政広、中尾一彦、池田公史、森口理久、葛谷貞二、小林正宏、古賀浩徳、日野啓輔、鈴木義之、吉村健一、工藤正俊：切除不能肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)と Lenvatinib の併用療法第Ⅱ相臨床試験(TACTICS-L)：中間解析結果。  
第 24 回日本肝がん分子標的治療研究会抄録集 70P
- 19) 佐々木 龍、福島真典、原口雅史、

- 本田琢也、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：切除不能進行肝癌に対する分子標的治療薬の腎機能に与える影響。  
第 24 回日本肝がん分子標的治療研究会抄録集 85P
- 20) 中尾一彦：肝疾患に伴う血中、胆汁中エクソソームの変化について。  
第 53 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会抄録集 66-67P
- 21) 宮明寿光、三馬 聡、中尾一彦：当院の肝移植における医療連携と肝臓移植内科医の育成。  
肝臓 62 卷 Suppl.2 Page A497
- 22) 宮明寿光、三馬 聡、原口雅史、佐々木 龍、福島真典、中尾一彦：肝移植後の脂肪肝と耐糖能異常の発生頻度とその経時的関係について。  
肝臓 62 卷 Suppl.2 Page A537
- 23) 中尾一彦：消化器系難病の現状と課題。  
日本難病医療ネットワーク学会機関誌 2021 年 9 卷 1 号：27P
- 24) 佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：切除不能進行肝癌に対する Lenvatinib 長期使用例の検討と on demand TACE 併用の意義。  
第 118 回日本消化器病学会九州支部例会/第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 68P
- 25) 中尾康彦、原口雅史、佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：免疫関連有害事象と免疫チェックポイント阻害薬の有効性の検討。  
第 118 回日本消化器病学会九州支部例会/第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 86P
- 26) 中尾康彦、佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：当院における自己免疫性肝疾患に関する検討～肝移植症例を中心に～。  
第 118 回日本消化器病学会九州支部例会/第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 96P
- 27) 児嶋知仁、北川瑞希、平田将一、原口 紘、大石敬之、福田浩子、松崎寿久、山尾拓史、中尾一彦：当院で診断加療を行った腫瘍径 5cm 以上の肝細胞癌についての臨床的検討。  
第 118 回日本消化器病学会九州支部例会/第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 67P
- 28) 吉良圭史、佐々木 龍、柿添麻由子、阪口真千、田島和昌、松本耕輔、成田翔平、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：当院における切除不能進行肝癌に対する Atezolizumab+Bevacizumab 療法の治療経験。  
第 118 回日本消化器病学会九州支部例会/第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 165P
- 29) 佐々木 龍、宮明寿光、中尾一彦：切除不能進行肝癌に対する Lenvatinib 長期使用例の特徴と on demand TACE 併用の意義。  
肝臓 62 卷 Suppl.3 Page A625
- 30) 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦：2 型糖尿病合併 NAFLD 症例に対する SGLT-2 阻害薬投与の長期経過と投与後発癌例の特徴について。  
肝臓 62 卷 Suppl.3 Page A735
- 31) 長田和義、佐々木 龍、福島真典、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦：肝細胞癌に対する定位放射線療法の治療効果と予後予測因子の検討。  
肝臓 62 卷 Suppl.3 Page A767
- 32) 中尾康彦、赤澤祐子、中尾一彦：細胞外小胞 (EV) の NAFLD 患者に対する低侵襲バイオマーカーとしての有用性の検討。

第6回 G-PLUS

- 33) 中尾康彦、赤澤祐子、中尾一彦：  
細胞外小胞 (EV) の NAFLD 患者  
に対する低侵襲バイオマーカーと  
しての有用性の検討。  
第17回酸化ストレスと肝研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を  
含む。）

特に無し