

分担研究報告書

HIV/HCV 重複感染者における HCV 排除後の HCC 発症に関する研究

研究分担者 上村 悠 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター

研究要旨

HIV/HCV 重複感染者における HCV 排除後の HCC 発症について検討した。

A. 研究目的

HCV/HIV 重複感染例において、HCV 排除後の HCC 発症の実態について把握する。

B. 研究方法

2021 年 12 月 31 日までにインターフェロン(IFN) もしくは IFN フリーの DAA 治療を終了した症例を対象とし、ウイルス持続抑制(SVR)達成から 2022 年 4 月 30 日までを後ろ向きに観察し、HCC 発症について評価をした。SVR の定義は①IFN: 治療終了後 24 週時のウイルス未検出、②DAA: 治療終了後 12 週時のウイルス未検出とした。HCC の診断は通常の診療をベースに、血清の AFP、PIVKA-II、1 年に 1 回以上の腹部超音波検査もしくは CT 検査を用いて行った。一部の症例では MRI もしくは PET-CT を診断の補助に用いた。対象者を IFN 群、DAA 群に分けて①臨床的特徴・HCC 発症の有無、②IFN 群、DAA 群毎に HCC の罹患率を評価した。また、③HCC 発症例の臨床的特徴を評価した。

(倫理面への配慮) 解析に際しては、氏名など個人を特定できる情報を含めない。

C. 研究結果

①期間内に 100 名が SVR を達成した (IFN 16 例、DAA 84 名)。HIV の感染経路は、汚染された血液製剤により感染した症例が 46 名、それ以外による経路で感染した症例が 54 名だった。

②IFN 群、DAA 群、それぞれ総計 235.5 人年、250.7 人年の期間を観察し、HCC の発症を IFN 群 2 名、DAA 群 1 名で認めた (罹患率 0.85、0.40 /100 人年)。

表. 研究対象者の臨床的特徴

	IFN 群	DAA 群
SVR 症例数 m	16	84
男性 n	16	84
感染経路	血友病 15 その他 1	血友病 31 その他 53
治療時年齢 Median (IQR)	39 (26-46)	44 (40-49.3)
肝の状態	肝硬変 3 肝炎 6 未評価 7	肝硬変 13 肝炎 71 未評価 0

③HCC 発症例の臨床的特徴

表. HCV 発症例の臨床的特徴

症例	A	B	C
年齢	57	48	52
性別	M	M	M
背景疾患	血友病 A	血友病 A	血友病 A
HBs-Ab	(+)	(+)	(+)
HBs-Ag	(=)	(=)	(=)
CD4 数/μL	230	683	287
HCV 治療	IFN	IFN	DAA
HCV-Genotype	不明	2b	1b
肝硬変(画像)	なし	あり	あり
Child-Pugh スコア	A, 5 点	A, 5 点	A, 7 点
SVR から HCC 診断までの期間	11.1 年	16.5 年	5.7 年
診断の契機	AFP 高値	CT で腫瘍 AFP 高値	AFP 高値
診断時 AFP ng/mL	405	672	1260

HCV 治療で SVR を達成した 100 例のうち 3 例で HCC 発症を認め、いずれも血友病例だった。HCC 発症した 3 名の HCC 診断に要した期間は SVR 達成からそれぞれ 5.7 年、11 年、16.5 年だった。HCV 診断の契機は 3 例共に AFP 高値で、うち 1 例は CT でも同タイミングで HCC の所見を認めた。

D. 考察

HCV 治療を行った 100 例のうち 3 例で HCC 発症を認め、いずれも血友病例でその他の原因で感染した症例では認めなかった。これは血友病例の HCV 感染期間の長さが関連しているものと推測された。また、3 例とも SVR 達成から 5 年以上を経過してから HCC 発症を認めており、SVR 後は長期間の観察が必要であることが示唆された。今回の調査では IFN 群、DAA 群いずれも HCC 発症を認めた。IFN には SVR 後の発癌抑制効果が期待されるが、DAA に発癌抑制効果があるかはさらなる情報の蓄積が望まれる。DAA により、非代償性肝硬変例を含めたとんどの症例で HCV 排除を達成できるが、それぞれの症例の HCV 感染期間は長く、治療後の線維化進展や発癌により肝移植適応の状態となる可能性があるため、必要時に肝移植を行える体制を今後も維持する必要がある

日本肝臓学会の C 型肝炎治療ガイドライン(第 8 版)では、SVR 後であっても、高齢、男性、線維化進展、アルコール摂取、肝脂肪化、糖尿病など同定されているリスク因子、および治療後のバイオマーカーに基づく定期的な肝癌に対するスクリーニングを継続すべきであると推奨されている。本調査では HCC を発症した 3 例とも診断時に AFP の増加を認めていて診断の契機となった。超音波検査、CT、MRI 等の画像的検査の検査頻度を高めることについては、患者の経済的・身体的負担等の障壁があるが、血清学的評価についてはより高い頻度で行いやすく、HCC 発症のリスクの高い患者においては SVR 後に定期的な評価が望まれる。

E. 結論

インターフェロンフリーの DAA 治療後

5 年以上経過し HCC 発症した症例を認めた。特に SVR 時に肝硬変がある症例、もしくはその後に肝硬変へ進展する症例では、画像検査だけでなく定期的に AFP 等バイオマーカーの測定を組み合わせることで、HCC の早期診断に有用である可能性がある。

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

上村悠ら、「HIV/HCV 重複感染者における DAA 治療成績と HCC 発症」、第 30 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし