

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重複感染者のHCV排除後の経過について

研究分担者 四柳 宏

東京大学医科学研究所先端医療感染センター感染症分野

研究要旨 血液凝固因子製剤を使用した患者の多くはHIVに加えてHCVにも重複感染している。HCVの排除後に肝細胞癌の発生する症例ではミトコンドリア障害、小胞体ストレス、肝線維化が認められることが指摘されている。今回当施設に通院中の4名について治療時の肝臓の状態に関して後ろ向きに調査を行った。IFN治療によりHCVの排除が可能だった2例はその後に抗レトロウイルス療法の導入が行われた。画像所見は正常であった。一方IFN治療ではHCVが排除できず、経口抗ウイルス薬の導入を待たなければなかった2例では炎症の持続により画像所見が進む傾向が見られた。CD4数も少ない傾向が認められた。HCVの排除が早期に行えたかどうかが予後に影響する可能性が示された。

A. 研究目的

非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病患者等の90%以上はHIVに加えてHCV感染を合併している。患者の多くが悪性腫瘍、特に肝細胞癌を合併してくる。HCVの排除が遅れることが最大の原因であるが、HCV単独感染でも問題になるよう線維化進展、酸化ストレスの亢進などがHCV排除後も発癌が続く原因として知られている。

今回当施設に通院中の患者（いずれも肝細胞癌の合併はない）において治療開始時の状態、現在の状態を比較して肝細胞癌防止のための方策に関して考察を行った。

B. 方法

等施設に2023年度に通院中のHIV・HCV重複感染者（凝固因子製剤での感染者）4名に関してカルテリビューを行った。

C. 結果

4名はいずれも男性であり、年齢は20-24年3月時点で40歳台1名、50歳台1名、60歳台2名である。

（表1）に当該患者のHIVに関して記載した。2例にAZTの使用歴、1例にddCの使用歴があった。抗HIV治療は現在

は新しい治療薬に変更されている。HIV、

CD4のコントロールは良好である。症例1、2はHCVの排除がIFNではできなかった症例である。CD4数が少ない傾向が認められる。

（表2）はHCVに関して記載した。症例3、4のHCV遺伝子型は不明であるが、当院受診前にIFN療法でHCVが排除されていた。症例1、2は遺伝子型2の症例であり、IFN治療の導入が行われたが副反応のため完遂できず、HCVの排除もできなかった。ただし症例1では、IFN治療後にALTが正常化しており、肝炎の沈静化により進展が抑えられたことが伺える。これら2例では経口抗ウイルス薬による治療が行われ、ウイルス排除に成功した。現在まで画像所見上肝細胞癌の所見は認められていない。また、血液検査・画像検査所見からは肝線維化は軽いと考えられる。

D. 考察

血液凝固因子製剤でHIV・HCVに重複感染している人は悪性腫瘍、ことに肝細胞癌の合併が多い。HCVによる肝細胞癌の発生を早める因子として（1）線維化が進

展していること、(2) 肝細胞の脂肪化、が大きい。重複感染者においては、(1) に関しては感染期間が長期であること、HIVが星細胞の活性化により線維化を加速させることが危険因子として挙げられる。また、(2) に関しては、脂肪化を起こしやすい遺伝子型3への感染が見られること、肝細胞のミトコンドリア障害を起こすことが報告されている抗HIVの使用歴が多くの患者にある、ことが危険因子として挙げられる。HIVによる細胞性免疫不全が発癌を加速することも考えられる。

重複感染者の多くはインターフェロン治療でHCVを排除することができず、経口こうHCV薬の搭乗した2016年以降に屋と排除が可能になっている。HCV排除時点で(1)、(2)がある程度進展することにより、肝細胞に不可逆的な変化が生じている可能性もある。HCV排除後の発癌例に関して肝細胞の微細構造を解析した報告が最近出されたが(Aoyagi et al. *Liver Intern* 2023)、こうした症例ではミトコンドリア、小胞体の形態異常が残存することが報告されている。肝細胞周囲の線維化が加わり、肝臓の代謝やストレス応答が障害され、最終的に発癌に至ることが考えられる。

当施設の4例中2例でインターフェロンの導入が行われている。1例はインターフェロンによりHCVが排除できた症例であった。抗HIV治療の導入が比較的遅くなった症例であるが、現在までのところ肝臓に大きな問題は起きていない。副反応の少ないARTが開始できたことが肝臓にとっては良かった可能性がある。もう1例は当与前のAFPが上昇しているハイリスク者で肝臓の線維化もある程度進展していたが現在まで発癌していない。また経口抗ウイルス薬でHCVを排除した症例は肝線維化の軽い症例で投与前のAFPは正常であった。こうしたことが当施設での発癌が少ないことに繋がっていることが想定される。

当施設においても他の施設同様HCVの排除は経口抗ウイルス薬の導入が必要であ

った。治療導入時にはどの症例も肝硬変には至っていないかったため現時点まで肝細胞癌の発生はない。

肝細胞癌のハイリスク症例に関してはHCV排除後の管理が大切である。飲酒や肥満、糖尿病による脂肪化を避けること、ミトコンドリア毒性のある薬の投与を行わないことがまず行うべきことである。それでも肝細胞癌を発症した場合は早期治療に加え、時期を損なわないように肝移植を行うことも選択肢として考えられる。

E. 結論

HIV・HCV重複感染者における肝細胞癌のリスクに影響を及ぼすのはARTのレジメン、抗HCV治療開始時の肝線維化・脂肪化など複雑である。少しでも肝細胞癌発生のリスクを低下させるべく、早期のHCV排除に加え、生活・投薬の管理が重要である。

F. 健康危険情報

前述の通りである。

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