

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究
— 当院での血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する抗 HCV 治療の現状 —

研究分担者 阪森 亮太郎 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科・科長

研究要旨 抗 HCV 治療薬の進歩により、これまで難治とされていた肝線維化進展例においても HCV 排除が得られるようになった。HCV 単独感染例では HCV 排除により肝線維化や肝予備能の改善が期待できることが知られているが、HCV 単独感染よりも肝線維化進展が早い HIV/HCV 重複感染例における HCV 排除後の肝線維化マーカーや肝予備能の推移について、長期観察症例から検討した。

A. 研究目的

抗 HCV 治療薬の進歩により、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者においても HCV 排除が得られるようになった。一般的に HCV 排除 (SVR) により肝線維化や肝予備能の改善が期待されるが、そのような恩恵を享受できない症例も存在することが知られている。特に HIV/HCV 重複感染例は HCV 単独感染例に比べて肝線維化などの病態進展が早いことが知られている。また HIV/HCV 重複感染例における SVR 後の肝線維化や肝予備能の変化についての報告は少ない。そこで当院通院中の血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の HCV 治療の現状とその後の長期経過後の現状について検討した。

B. 研究方法

2024 年 1 月～12 月までに当院消化器内科に受診歴のある血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者を対象に、抗 HCV 治療開始時の患者背景や、抗 HCV 治療後の肝予備能や肝線維化マーカーの推移について解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究で収集する研究対象者の個人情報を含むデータは、症例登録時に指名等の

個人情報を削除して、研究用の識別コードを付与し、研究対象者を識別するための表を作成した。研究対象者を識別するための表は自機関で個人情報管理責任者が厳重に保管した。

C. 研究結果

対象になったのは 33 例。そのうち、抗 HCV 治療の詳細が不明であったのが 1 例、HCV 抗体陽性・HCV RNA 陰性で抗 HCV 治療歴がないことから既往感染と考えられたのが 2 例であり、残り 30 例を対象に抗 HCV 治療開始時の背景を評価した。

解析対象の 30 例全例が抗 HCV 治療により SVR が得られていた。うち 14 例が IFN 治療、16 例が DAA 治療により SVR が得られていた。全例の治療開始時の年齢は中央値 41 歳であり、IFN 群は 35 歳、DAA 群は 43 歳であった。初回治療で SVR が得られたのは、IFN 群で 6 例、DAA 群で 3 例であり、再治療により SVR が得られたのは IFN 群で 4 例、DAA 群で 13 例、不明が全体で 4 例であった。治療開始時の FIB4-index は、IFN 群で 1.50 (0.62-5.56)、DAA 群で 2.94 (1.16-6.73) であり、DAA 群において有意に高値であり、IFN 群に比べ肝線維化進展群が多いことが示唆された。一部、飲酒症例や肝細胞癌

治療例などにおいて、ウイルス排除後に FIB4-index の上昇を来した症例を認めた。また治療後の直近においても FIB4-index が 2.67 を超える肝線維化進展が疑われる症例が 8 例、うち 4 例は 3.25 を超えていた。肝予備能として Child-Pugh score (5/6/7/8/不明) は、IFN 群で 3/2/1/1/7、DAA 群で 11/1/4/0/0 であり、また mALBI grade (1/2a/2b/3/不明) は IFN 群で 6/3/2/0/3、DAA 群で 7/6/2/1/0 であった。

治療開始からの直近までの経過年数は全体で 9.5 (6-23.9) 年、IFN 群で 18.8 (10.9-23.9) 年、DAA 群で 8.9 (6-9.6) 年であった。直近の検査結果から得られた FIB4-index は 1.67 (0.72-5.56) であり、治療前に比し有意に低下していた (p=0.03, Wilcoxon signed-rank sum test)。FIB4-index が 2.67 以上であったのは、治療前が 11 例であったが、直近では 8 例に減っていた。Child-Pugh score (5/6/7/8/不明) は、治療前が 14/3/5/1/8 であったのが、直近で 18/6/1/0/5 に、また mALBI grade (1/2a/2b/3/不明) は、治療前が 13/9/4/1/3 であったのが、直近で 22/4/2/0/2 に推移し、いずれも改善している傾向がみられた。

30 例中死亡症例は 3 例であり、死因は脳出血が 2 例、肝細胞癌が 1 例であった。また 1 例に肝移植が実施された。最終受診時において FIB4-index や画像検査から、15 例が肝硬変である可能性が疑われた。

D. 考察

2024 年 4 月～12 月までに当院消化器内科を受診した血液製剤による HIV/HCV 重複感染症例は 33 例で、既往感染が疑われたのが 2 例、HCV に対する抗 HCV 治療を行われたのが 30 例であり、全例 SVR が得られていた。

SVR 後の推移として、FIB4-index で示される肝線維化は有意に改善していた。一

部、治療後に FIB4-index の上昇を認めしたが、飲酒や肝細胞癌治療によると考えられた。また対象症例の加齢による影響もあると考えられる。肝機能については、Child-Pugh score や mALBI score で示される肝予備能が比較的保たれている症例が SVR 後に増加しており、HCV 排除による肝予備能改善が期待できることが示された。この肝線維化や肝予備能の改善効果が HCV 単独感染例と同等に期待できるのかどうかについては、直接的な比較をしていないこと、症例数が少ないことから、明らかではない。また HCV 排除が生命予後に寄与したかどうかについても、対照群がないことから明らかではないが、HCV 排除が得られなければ肝線維化の進展や肝予備能の悪化が予想される集団であることから、HCV 排除が予後に寄与していると判断するのが妥当であると考えられる。

SVR 後においても肝線維化が完全に消失するわけではなく、SVR 後の経過においても肝発癌症例が存在すること、また肝移植を要した症例も存在したことから、HCV 排除は HIV/HCV 重複感染患者において肝疾患進展を完全に制御できるものではないと考えられる。SVR 後の長期観察後においても肝線維化が進展した症例が存在することから、今後の慎重な経過観察が必要であると考えられる。

本検討では抗 HCV 治療開始から中央値 9.5 年が経過した後においても当科に通院していた患者を対象としており、2023 年までに転医になった症例や、通院継続が困難になった症例、死亡症例が除外されていることから、解析症例にバイアスが生じている点は無視することのできない limitation である。

E. 結論

当院では血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の全てにおいて、抗 HCV 治療により SVR が得られた。HCV 排除により肝線維化や肝予備能の改善が得られて

おり、生命予後に寄与している可能性が考えられる。一方、SVR 後の長期経過後において、肝細胞癌や肝不全など肝疾患関連死につながる肝関連合併症がみられたことから、SVR 後においても厳重な経過観察を継続する必要があると考えられる。

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