

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：  
HIV/HCV 感染に伴う肺高血圧症に関する検討」

研究分担者 宮明 寿光 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学 教授

研究要旨 本研究は、HIV/HCV 重複感染者における周術期肺高血圧症、特に門脈肺高血圧症（PoPH）の知見を整理し、外科治療標準化への展望を模索することを目的とした。2025 年 3 月末までに掲載された文献を詳細検討し、HCV 単独感染および HIV 単独感染、重複感染における肺動脈肺高血圧症ならびに PoPH の発症機序、抗ウイルス薬の血管反応への影響、ならびに当科における PoPH 早期診断の試みについて概説した。PoPH は肝硬変患者において極めて予後不良な合併症である一方、介入療法により生存率改善が可能であることが示された。さらに、ウイルス感染や抗ウイルス療法などが複雑に関与する病態であり、早期診断と適切な管理が重要であると結論付けられる。

共同研究者

原口 雅史、長崎大学病院消化器内科

A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染者における外科治療の標準化に向けて協議を進める中、周術期の肺高血圧症が問題となることが明らかとなった。今回、HIV/HCV 重複感染者を含む慢性肝疾患患者における肺高血圧に対する一般的な知見および当科の臨床研究について報告する。

B. 研究方法

HIV/HCV 重複感染者を含む慢性肝障害患者における肺高血圧症、とくに門脈肺高血圧症（PoPH）関連の文献検索を中心に行った。各文献内容を詳細に検討し、慢性肝障害患者における PoPH に関する知見をまとめた。対象文献は 2025 年 3 月末までに PUBMED に掲載されている学術論文とした。

C. 研究結果

PoPH は、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の一種であり、PAH 患者の 5～15%、肝硬変患者の 1～2%にみられる合併症である。肝硬変患者で PoPH を合併する患者の 5 年

生存率は、治療を行わない場合 14%と予後不良であるが、介入療法により 5 年生存率は 40%に改善することから、肝硬変患者の予後改善に関して、PAH および PoPH に対する介入療法は極めて重要と言える。本邦では、自己免疫性肝炎や原発性胆汁性胆管炎に伴う報告が多いが、HCV 単独感染、HIV 単独感染、HIV/HCV 重複感染それぞれにおける肺高血圧症に関する報告も挙げられており、それらに関する概略を述べる。その後、当科における PoPH 早期診断に関する研究内容を報告する。

1. HCV 単独感染における肺高血圧症  
持続的ウイルス学的反応を含む HCV 感染は PoPH の重要な病因であることが示唆されている。明確な機序は不明であるが、HCV 感染がⅢ型過敏反応を誘発し、免疫複合体免疫複合体の沈着と肺血管炎を引き起こす可能性が提唱されている。一般的に肝硬度や線維化の上昇とともに門脈圧および肝静脈圧勾配が上昇し PoPH に起因すると考えられるが、インターフェロン（IFN）ベースの HCV 治療は、年齢と性別で調整後も、肺動脈収縮期圧の上昇および肺高血圧症のリスクと関連することが

報告されている。これについては、IFN- $\alpha$  や IFN- $\gamma$  に曝露すると、ヒト肺平滑筋細胞から強力な肺血管収縮物質であり、肺高血圧症の重要なメディエーターであるエンドセリン-1 が放出されることが *in vitro* で示されている。IFN- $\alpha$  は JAK/STAT 経路とトロンボキサン A2 経路にも影響を与える可能性があり、これらの経路は肺血管疾患の関与が示唆される。また、近年、直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) と PAH 発症との関連性が提唱されている。明確な機序は不明であるが、仮説として HCV 複製の急速な制御による血管拡張性メディエーターの減少が挙げられている。

### 2. HIV 単独感染における肺高血圧症

HIV 関連 PAH に関して正しいメカニズムは明らかではないがいくつかのメカニズムが提唱されている。まず、HIV 由来のウイルス性タンパク質である gp120、Tat、Nef が内皮細胞に損傷を与え、肺血管のリモデリングを開始する可能性が提唱されている。これらのタンパク質はエンドセリン-1 の分泌促進や、肺内皮細胞の増殖とアポトーシスを誘導することや VEGF や PDGF などの成長因子を活性化し、異常血管細胞の増殖を刺激することが知られている。その他、Tat タンパク質は主要組織適合性複合体 (MHC) クラス I 遺伝子のプロモーター活性を抑制することが示されており、特定の HLA クラス II アレル (HLA-DR6、HLA-DR52) を有する HIV 患者で PAH 発症頻度が高いという報告がある。また、抗レトロウイルス薬 (HAART) による代謝異常、特に特に第一世代の HIV プロテアーゼ阻害剤、および一部の HAART 治療が、HIV 関連 PAH の肺血管病態を促進する可能性があることが示唆されている。PAH における治療について、Bosentan が HIV 関連 PAH における長期的な予後効果が示されている。

### 3. HIV/HCV 重複感染における肺高血圧症

HIV/HCV 重複感染者における PAH について、既報では 4% から 26% であることが報告されている。これは、HIV 単独感染者

で報告されている PAH の有病率約 0.5~8% よりも高い値であり、重複感染者は HIV あるいは HCV 単独感染者に比べて PAH および PoPH 発症頻度が高い可能性を示唆している。臨床的に肝疾患の既往がない HIV/HCV 重複感染患者も研究対象となっており、慢性肝障害および肝硬変患者では発症頻度がさらに高くなる可能性も考えられるが、重複感染による慢性肝障害患者と PAH および PoPH に関する十分な検討は行われていない。また、HIV/HCV 重複感染においても IFN ベースの HCV 治療は肺動脈圧収縮期圧および肺高血圧および右室機能不全のリスクと関連するという報告も見られた。

### 4. 当科における PoPH 早期診断に関する研究

Tajima らは、非代償性肝硬変患者における PoPH のスクリーニングツールとして、総胆汁酸 (TBA) 値の有用性について報告した。この研究では、心エコー検査にて測定可能である三尖弁逆流圧較差 (TRPG) の上昇 ( $\geq 30$  mmHg) に関連する因子を分析し、TBA の上昇 (カットオフ値 167.7  $\mu\text{mol/L}$ ) と主肺動脈径の拡大 ( $\geq 33$  mm) が TRPG の上昇と有意に関連していた。TBA レベルの高い群では、複数の門脈大循環シャント (PSS) を有する患者の割合が高く、PoPH の発症に関連している可能性が示唆された。TBA のカットオフ値 (167.7  $\mu\text{mol/L}$ ) は、TRPG 上昇の診断において 70.6% の感度と 64.4% の特異性を示した。これは、可視 PSS の存在に基づく層別化よりも優れた識別能を示した。一方、ウルソデオキシコール酸内服が TBA に影響するため、ウルソ内服患者では TBA レベルを慎重に評価する必要がある。

### D. 考察

今回、肝疾患あるいはウイルス感染における PAH および PoPH についてまとめた。PoPH は肝疾患における重篤な予後不良因子であり、早期診断と適切な治療が大切で

ある。しかし、そのメカニズムは複雑であり、PoPHを単に肝疾患の合併症として捉えるのではなく、PoPH発症の背景にはウイルス感染や治療戦略の影響など多岐にわたる因子が複雑に絡み合う病態が存在することが示唆された。また、治療薬が血管反応に与える影響についてもさらなる検討が必要である。特にHIV/HCV重複感染における慢性肝障害とPAHとの関連については、十分な検討がなされていないため、今後の研究が求められる。

3. その他  
特記事項なし

#### E. 結論

HIV/HCV重複感染者を含む慢性肝疾患患者における肺高血圧に対する一般的な知見および当科における研究内容について報告した。

F. 健康危険情報  
なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表
- 1) Tajima K, Miura S, Miyaaki H, Matsuo S, Shimakura A, Mori T, Takahashi K, Nakao Y, Fukushima M, Haraguchi M, Sasaki R, Ozawa E, Nakao K: Total bile acids levels as a stratification tool for screening portopulmonary hypertension in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res* 54(11): 1049-1059, 2024
2. 学会発表  
本研究に関する学会発表はない。

#### 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