

## 治療により HCV が排除された HIV/HCV 重複感染症例の肝機能推移

研究分担者

江口 晋 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授

研究協力者

高槻 光寿 長崎大学 移植・消化器外科 准教授

三馬 聡 長崎大学 消化器内科 助教

### 研究要旨

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者のうち、本研究の一環として長崎大学病院で年 1 回程度定期的に肝機能検査を受けている症例で HCV 治療によりウイルス排除を達成されていた症例の肝機能推移を後方視的に観察した。Model for end-stage liver disease (MELD) score、Child-Pugh grade、肝予備能試験であるインドシアニングリーン負荷試験 15 分値 (ICGR15) およびアシアロ肝シンチ LHL15 の推移をみると、HCV が排除されていない症例は経過中に不変もしくは増悪したのに対し、HCV が排除された症例では不変もしくは改善していた。現在インターフェロンフリー DAA 治療により HIV/HCV 重複感染例でも HCV ウイルス排除が高率に可能となっており、今後長期的な肝機能についても改善が期待される。

### A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者（以下重複感染患者）においては、HCV 単独感染者と比較して線維化による門脈圧亢進症が強く、経過中に急速に肝不全が進行することが知られているため、本邦では脳死肝移植登録の緊急度ランクアップが承認されている。一方で HCV に対する治療は近年著しく発展し、重複感染者でもいわゆるインターフェロンフリー direct acting antivirals (DAA) 治療により効率にウイルス排除が可能となっている。これらの症例の長期経過を予測するため、従来のインターフェロン治療などにより HCV 排除達成できた症例の肝機能推移を後方視的に検討することとした。

### 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）で長崎大学病院に肝機能スクリーニングのため当院を受

診した 47 例のうち、複数回の受診歴があり初診時に既に肝硬変に進展していた 9 症例（HCVRNA 陽性症例：6 例（平均 follow-up 期間：3.7 年）、以前の抗ウイルス療法により HCV RNA が陰性化した症例：3 例（平均 follow-up 期間：4.8 年））を対象とし解析を行った。これら症例の follow-up 中の肝予備能推移について Model for end-stage liver disease (MELD) score、Child-Pugh grade、インドシアニンググリーン (ICG) 負荷試験 15 分値 (ICGR15) およびアシアロ肝シンチ LHL15 を用い後方視的に解析し、HCV 排除がその後の肝予備能に与える影響について検討した。

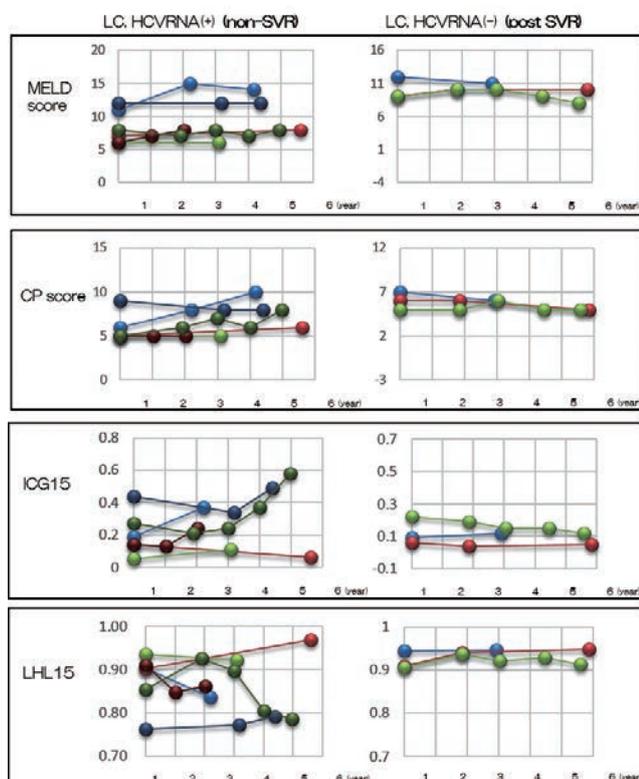
#### （倫理面の配慮）

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際して、インフォームドコンセントのもと、被験者の不利益にならないように万全の対策を立てる。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持する。

## C. 研究結果

HCV RNA 陽性症例の初診時年齢中央値は 36 歳 (32-47 歳)、HCV RNA 中央値は 6.5 LogIU/ml であった。HCV RNA genotype は 1a: 3 例、1b: 1 例、3a: 2 例であり、全ての症例が IFN による治療歴があるものの non-responder であった。一方、IFN 治療により HCV RNA が陰性化していた症例 (n=3) の当院初診時年齢中央値は 46 歳 (38-56 歳)、それぞれ、初診時の 6、7、12 年前に HCV RNA は陰性化していた。

各症例の MELD score、Child-Pugh grade、ICG15 分値および LHL15 値の年次推移を下に示す。HCV RNA 陰性化症例では、ほとんどの症例が不変もしくは改善しているのに対し、HCV RNA 陽性症例では、症例により異なるが、経時的に予備能が低下する症例が認められた。



## D. 考察

少数例の検討であるが、治療により HCV RNA が排除された HIV/HCV 重複感染肝硬変症例でその後の経過を HCV RNA 陽性の症例と比較したところ、肝予備能低下はほとんど認められなかった。昨今、肝硬変症例における HCV 排除後の肝予備能改善は、‘Point-of-No-Return’ と称される HCV 排除時の肝病態進行により規定されるとした考えが提唱されている。すなわちある程度肝予備能低下が進行していると、HCV 排除によっても肝予備能改善が期待できない、とされ、特に非硬変性門脈圧亢進症 (NCPH)

といわれる特殊な病態の比率が高い HIV/HCV 重複感染症例においては、HCV 単独感染症例とは異なる Point-of-No-Return が存在する可能性も考えられる。本研究においては HCV 排除後症例の HCV 排除時の肝硬変進展の有無、その予備能低下の程度は不明であるため、HCV が排除されても Point-of-No-Return まで肝病態が進行していたかどうかは判断できないという問題がある。

今後、IFN-free DAA 療法は非代償性肝硬変症例にまで適応は拡大され、重複感染症例においてもより HCV 排除が達成される症例が増加すると思われる。重複感染症例において HCV 排除における Point-of-No-Return を明らかにしていく必要があるが、今後長期的な肝機能改善も十分期待できるものと思われる。

また現在、重複感染者の脳死肝移植登録の緊急度ランクアップが認められているが、HCV 排除達成症例に本ランクアップシステムを HCV RNA 陽性症例と同様に扱うことは慎重に検討する必要がある。

## E. 結論

少数例かつ bias がある集団の検討にはなるが、HCV RNA の陰性化が得られている重複感染症例は、HCV RNA 陽性症例と比較して肝予備能低下は緩やか、あるいは改善する傾向が認められた。今後インターフェロンフリー DAA 治療の更なる普及により、重複感染者でも長期的な肝機能改善効果が期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Shibata H, Taura N, Eguchi S, Nakao K. Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatol Res.* 2018;48:1045-1054.
2. Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. PNPLA3 as a liver steatosis risk factor following living-donor liver transplantation for hepatitis C. *Hepatol Res.* 2018;48:E335-E339.

### 2. 学会発表

1. Mitsuhsa Takatsuki and Susumu Eguchi. TSS Asian Regional Meeting 2018. Liver Transplantation for HIV/HCV co-infected patients Nov. 23-25, 2018, Taipei, Taiwan
2. 高槻光寿、江口 晋. 第 32 回日本エイズ学会学

術集会，血液製剤による HIV/HCV 重複感染者  
に対する肝移植：本邦の現状 平成 30 年 12 月  
1-2 日 大阪

3. 高槻光寿，江口 晋，玄田拓哉．血液製剤によ  
る HIV/HCV 重複感染に対する肝移植 - 緊急度  
に関する考察 -. 第 54 回日本肝臓学会．平成 30  
年 10 月 3-5 日
4. 高槻光寿、夏田孔史、日高匡章、足立智彦、  
大野慎一郎、金高賢悟、宮明寿光、中尾一彦、  
Umberto Baccarani、Andrea Risaliti、江口 晋  
HIV/HCV 重複感染者における肝線維化マーカー  
としての micro RNA 測定とその意義．第 25 回日  
本門脈圧亢進症学会総会．平成 30 年 9 月 20-21 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他  
特になし