

肝疾患診療から消化管癌のスクリーニング、そして総合的健康把握事業への健診拡充へ

研究分担者

三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科

研究協力者

石田 永 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科

田中 聡司 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科

石原 朗雄 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科

研究要旨

非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者において、HCV との重複感染に伴う C 型慢性肝疾患および肝細胞癌が大きな課題であったが、抗ウイルス治療の進歩によって肝疾患関連死の減少が期待される。一方で、加齢に伴い肝細胞癌以外の悪性新生物、生活習慣病が生命予後を規定すると考える。3 年間の研究期間中、肝疾患の制御とすでに進行してしまった非代償性肝硬変症例や肝癌症例の肝移植の課題を取り上げ、健康管理の焦点を肝臓以外にひろげた。さらに消化管癌を意識した消化器内視鏡健診から、総合的健康把握事業への拡充をめざした。

A. 研究目的

非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者において、HCV との重複感染に伴う C 型慢性肝疾患および肝細胞癌が大きな課題である。C 型肝炎に対する直接作用型抗ウイルス薬（Direct antiviral, DAA）の登場によって、HCV 関連病変の制御はある程度可能となった。しかし肝線維化が高度にすすみ非代償性肝硬変に至っていると肝移植の登録をして肝不全や肝細胞癌に備えなければならない。また、加齢による肝細胞癌以外の悪性新生物、生活習慣病が生命予後を左右するため、癌検診や生活習慣病を念頭においた人間ドックのような健診を行うことが重要である。これらの問題点を 3 年間で検証した。

B. 研究方法

対象は国立病院機構大阪医療センター感染症内科／消化器内科に通院加療中の非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者である。

初年度の課題は消化管癌スクリーニング

上部消化管内視鏡、大腸内視鏡、腫瘍マーカー

（CEA、CA19-9）の実施率を検証した。

2 年目は肝移植をとりあげた

従来の非代償性肝硬変／肝不全での移植から肝癌発症例の移植を考える機会をもった。

3 年目は全身を網羅した「総合的健康把握事業」の運用を模索した。

C. 研究結果

初年度「消化管癌スクリーニング」

腫瘍マーカーは簡便で日常診療の中で健診的な側面を有している。原則、保険診療では有症状が前提で測定するものである。HIV 感染症では様々な癌種の罹患率が高いと言え、有症状でなくても、潜在的な発症を念頭に測定することは適切と考える。

22 名の非加熱血液凝固因子製剤による HIV/HCV 重複感染血友病患者の電子カルテを後方視的に検証したところ、1 年以内に CEA・CA19-9 を測定していたのは 12 例（54.5%）であった。1 年以上間隔があれば、測定しているのだが、漏れをなくすためにも 3 年目の「総合的健康把握事業」を毎年実施することが重要と考えた。

異常値を呈したのは、CEA で 2 例 (9.1%)、CA19-9 はいなかった。CEA 異常値の 2 名は大腸内視鏡を受け、悪性病変を認めなかった。

また過去 3 年間に上部消化管内視鏡を受けた患者は 19 例 (86.4%) であった。未施行の 3 例は肝硬変・肝線維化の指標である FIB-4 Index および IV 型コラーゲン 7S の比較的軽い患者であった。食道胃静脈瘤の可能性が低いと考えられるが、食道癌・胃癌の早期発見を考えると、定期的な精査は必要であり、3 年目の「総合的健康把握事業」へ続く課題となった。他方、大腸内視鏡は 9 例 (40.9%) にとどまり、昨今の日本における大腸癌罹患率を考えると、上部内視鏡検査と同じく健診項目に入れるべきものと考えた。

2 年目「肝移植」

HCV 排除が DAA の進歩によって達成できるようになり、インターフェロン治療が主流だった時期に比べ、肝病変のコントロールは行いやすくなった。それでもなお、HCV 排除時にすでに非代償期となっていた肝硬変患者は移植待機となる。また HCV 排除となっても、HCV 感染期間が長いと持続的ウイルス排除 (Sustained virological response、SVR) 後の肝発癌をおこすことはめずらしくない。SVR が達成されると、肝予備能も改善するため、移植登録の肝機能低下にあたらぬケースが出てくる。したがって移植登録が出来ないまま、肝細胞癌の治療を繰り返すケースも出てくる。

摘脾をするほどの門脈圧亢進症を有する肝硬変症例で肝細胞癌を発症しても、見かけ上 Child-Pugh A という症例を経験する。肝細胞癌の治療が奏功している間は問題ないが、治療に対する反応が不良になった場合に備える必要があることを、実際の患者データをもって示した。

3 年目「総合的健康把握事業」

非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者も年齢があがってきており、加齢による肝細胞癌以外の悪性新生物、生活習慣病に注意を要する。基本的な循環器・呼吸器疾患を意識した健診の必要性を提起した。

D. 考 察

従来、HIV 感染症の合併症としてカポジ肉腫や肛門管癌があるため、消化管内視鏡検査枠は設けていた。腫瘍マーカーの 1 次スクリーニングとしての有効性はあるものの、十分とは言えず、やはり直接消化管内視鏡をする意義は大きい。入院期間の短さか

らも受け入れやすいものと言える。

今回、新たに提案した「総合的健康把握事業」は入院期間が 4-5 日と長いため、休暇を利用しての健診となる (1 日は日曜を利用するため、会社を休む日数の軽減は考えている)。大阪から遠隔の患者であれば、その意義は大きいものの、当院通院中の患者の 3 分の 1 は外来での実施を希望された。

今後、遠隔地からの「総合的健康把握事業」への参加を推進するためには、旅費の問題、周知の在り方、事前診察などがあげられる。新型コロナウイルス感染が遷延する中、リモート診療や電話再診が推奨されてきた。「総合的健康把握事業」も、このリモート診察を活用した事前の健康調査、薬剤のチェックなどを行うことが望ましいと考える。

E. 結 論

3 年間の研究課題から、HIV・HCV 重複感染血友病等患者に対し「総合的健康把握事業」を開始するに至った。今後は遠隔地からの本事業への参加を増やす方策を勘案したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ishida H, Ishihara A, Tanaka S, Iwasaki T, Hasegawa H, Akasaka T, Sakakibara Y, Nakazuru S, Uehira T, Shirasaka T, Mita E. Favorable outcome with direct-acting antiviral treatment in hepatitis C patients coinfecting with HIV. *Hepatology* 2019;49:1076-1082.
- 四柳 宏、塚田訓久、三田英治、遠藤知之、瀧永博之、木村 哲. HIV 感染者の C 型慢性肝炎に対するソホスブビルを用いた経口抗 HCV 療法. *日本エイズ学会誌* 2019;33:21: 27-33.
- 三田英治. HIV 感染症と肝胆道系疾患. 別冊 日本臨牀「肝・胆道系症候群 (第 3 版)」 pp. 50-53、2021 年 1 月 31 日

2. 学会発表

- 田中聡司、清木祐介、西本奈穂、早田菜保子、宮崎徹郎、藤井祥史、岩崎哲也、石原朗雄、長谷川裕子、赤坂智史、榊原祐子、中水流正一、石田永、三田英治. HIV 感染者に対する A 型肝炎ワクチン接種効果の検討. 第 56 回 日本肝臓学会総会、大阪、2020 年 5 月
- HIV 合併の A 型急性肝炎、C 型急性肝炎では強い肝障害を惹起する. 石原朗雄、清木祐介、宮崎徹郎、西本奈穂、早田菜保子、平尾建、藤井

祥史、岩崎哲也、田中聡司、長谷川裕子、赤坂智史、榊原祐子、中水流正一、石田永、三田英治、
第 56 回 日本肝臓学会総会、大阪、2020 年 5 月

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