HIV・HCV 重複感染者における血清因子の検討

研究分担者
四柳　宏　東京大学医科学研究所先端医療研究センター 感染症分野 教授
研究協力者
堤　武也　東京大学医科学研究所先端医療研究センター 感染症分野
古賀　道子　東京大学医科学研究所先端医療研究センター 感染症分野

研究要旨

本研究では（1）多施設共同研究として、HIV・HCV に重複感染している患者に対するソホスブビルを用いた治療の有効性・安全性・長期予後について、血液凝固因子製剤で HIV・HCV（遺伝子型 1）に感染した患者について検討を行った。対象 22 例中 1 例がウイルス学的治癒判定 41 ヶ月後に肝細胞癌の発生が疑われ治療を行った。他の 21 例には肝疾患に伴う合併症は認められず、この治療の有効性・安全性が改めて確認された。
(2)HIV ／ HCV 共感染(HCV は既往を含む)のある血友病症例から得られた血清を用いて、ケモカインの網羅的測定を行った。HIV ／ HCV 共感染のうち HCV-RNA 陽性の例では陰性の例に比べていくつかのケモカインが上昇しており、HCV の排除により下降する傾向が認められ、これらのケモカインが重複感染例における予後予測のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

A. 研究目的

HIV 感染者、ことに血液製剤による感染者の 95% 以上で HCV との重複感染が認められる。HIV 感染者では HCV 感染に伴う肝線維化の進展が速い。肝線維化の進展に伴い肝細胞癌の発生も認められ、生命予後を左右する。血液凝固異常症全国調査の平成 30 年度報告書によれば HIV 感染者 2 名、HIV 非感染者 2 名が死亡時に進展肝疾患を合併していたことが報告されており、肝疾患のコントロールが依然として重要な問題である。

血液凝固因子製剤で HIV に感染した者のほとんどは HCV に重複感染している。HCV 遺伝子型としては遺伝子型 1、3 の割合が多いこと、進展した肝線維化を有する患者が多いこと、などから、インターフェロンの効果は悪かったが、直接作動型抗ウイルス薬（Direct Acting Antivirals: DAA）の登場で HCV の排除は容易に可能になった。しかしながらが、線維化の退縮、肝細胞癌合併の可能性の軽減は不明である。

本研究班では（1）多施設共同研究として、HIV・HCV に重複感染している患者に対するソホスブビルを用いた治療の有効性・安全性について血液凝固因子製剤で HIV・HCV（遺伝子型 1）に感染した患者について安全性・有効性の検討を行った。(2) 血液製剤由来 HIV ／ HCV 重複感染者を対象に、血中ケモカインを測定し、HCV 駆除の有無による、これらのケモカインの変化について検討を行った。

B. 研究方法

（1）ソホスブビルを用いた治療の有効性・安全性の検討

ソホスブビルを使った治療の効果・安全性の検討を行った遺伝子型 1 の 32 例中、血液凝固因子製剤により HIV・HCV に感染した 22 名について検討を行った。検討項目は ALT、HCV　RNA、血小板数、Fib － 4　index（これら 2 つは線維化の指標）、AFP、総コレステロールである。

(2) 血中ケモカインの測定

HIV ／ HCV 共感染（HCV は既往を含む）のある血友病症例から得られた血清を用いて測定、解析を行った。症例・検体は、北海道大学（22 症例 22 検体）、大阪医療センター（38 症例 80 検体）、東大医科研病院（6 症例 8 検体）の 3 施設で収集した合計 66 例 110 検体である。

検体採取期間は 2010 年 1 月 27 日から 2021 年 1 月 5 日。全て男性、年齢中央値 45 歳 (range 30 － 70 歳）平均 46.0 歳である。

また、HCV-RNA 陽性は 26 検体（20 症例）、HCV-RNA 陰性は 84 検体（60 症例）平均年齢はそれぞれ 40.0 歳と 47.7 歳（$p < 0.01$）であった。

HCV-RNA 陰性検体 84 例の内訳は治療歴あり 67 例、自然排除 13 例、不明 4 例であった。

ケモカインの測定は Bio-Rad 社の Bio-Plex®(Bio-Plex Pro ヒトケモカイン 40-plex パネル）にて測定を行った。

C. 研究結果

(1) ソホスブビルを用いた治療の有効性・安全性の検討

22 例すべてで HCV RNA は陰性を持続し、再燃は認められなかった。

（図 1）に ALT の推移を示す。正常値を上回る症例が多く、脂肪肝、薬剤性肝障害など他の因子を考える必要があると考えられた。

（図 2）は血小板の推移、（図 3）は Fib － 4　index の推移を示す。症例によりばらつきが認められるものの全体としては線維化の改善が治療収容後も徐々に進むことが示唆された。Fib － 4　index は 15 例で 2 未満であったが肝硬変域（3.25 以上）で持続する例も 3 例認められた。

（図 4）は AFP 値の推移を示す。抗 HCV 療法開始前には 22 例中 9 例で AFP 値は 10（ng ／ mL）以上、うち 6 例は 20 以上であったが最終観察時点で AFP 値が 10（ng ／ mL）以上の症例は 1 例のみであった。

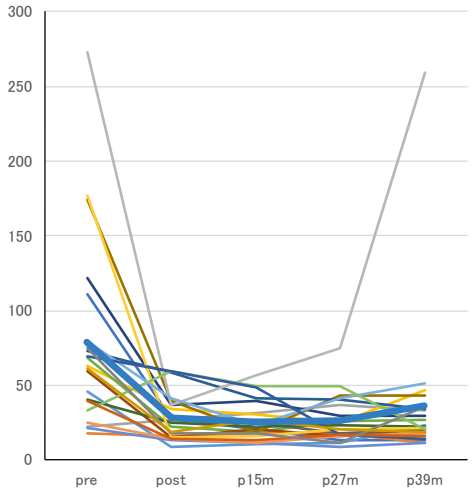


図 1　ALT

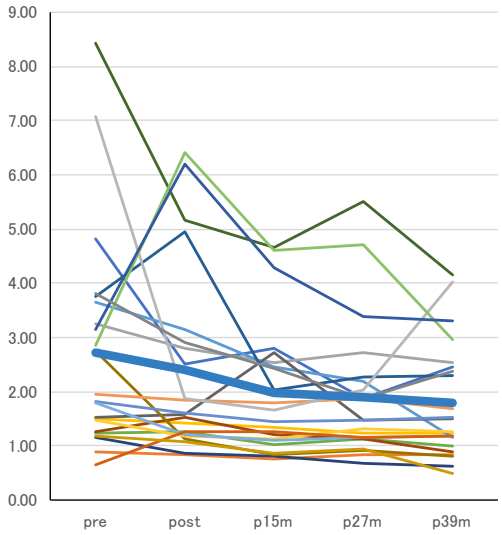


図 3　Fib-4 index

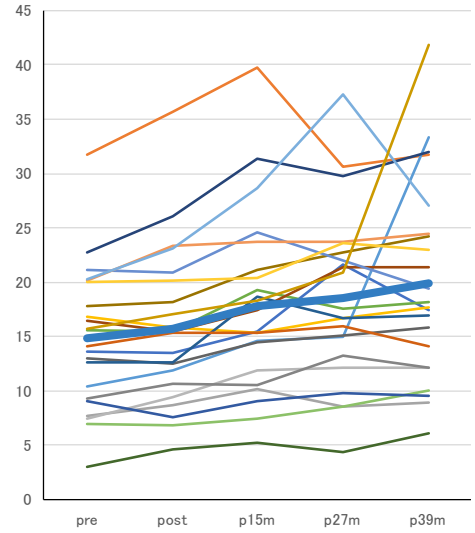


図 2　血小板数

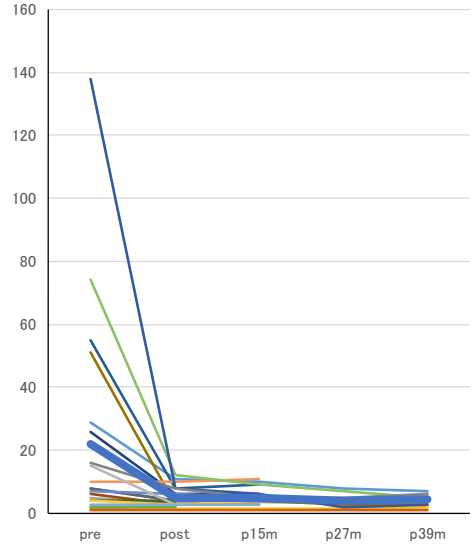


図 4　AFP

（図 5）は総コレステロール値の推移を示す。抗 HCV 療法開始後平均値（太線）は軽度上昇したものの個人差が大きかった。最終観察時点でコレステロール値が200（mg／dL）以上の症例は5例であった。

最終経過観察までに肝細胞癌の発生を 1 例（41 ヶ月目）に認めた。他には肝疾患に関するイベントは認められなかった。

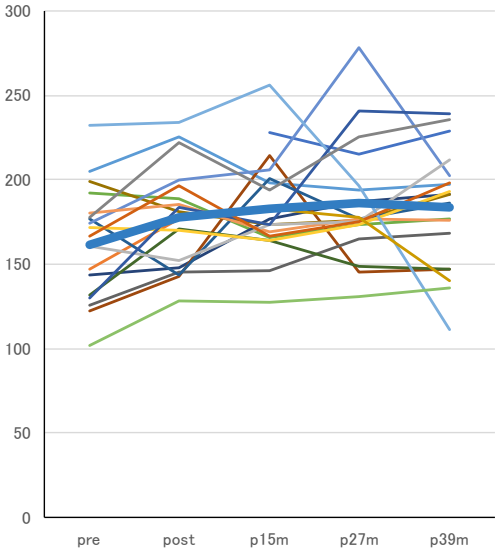


図５　コレステロール

（2）血中ケモカインの測定

血清中ケモカイン濃度を HCV-RNA 陽性例と陰性例で比較したものを（図 6）に示す。CCL19、21、25、CXCL5、10、MIF はどれも HCV-RNA 陽性例で高かった。これらのうち CCL21 を除いた 5 つのケモカインはウイルス排除後に有意な低下を示した。

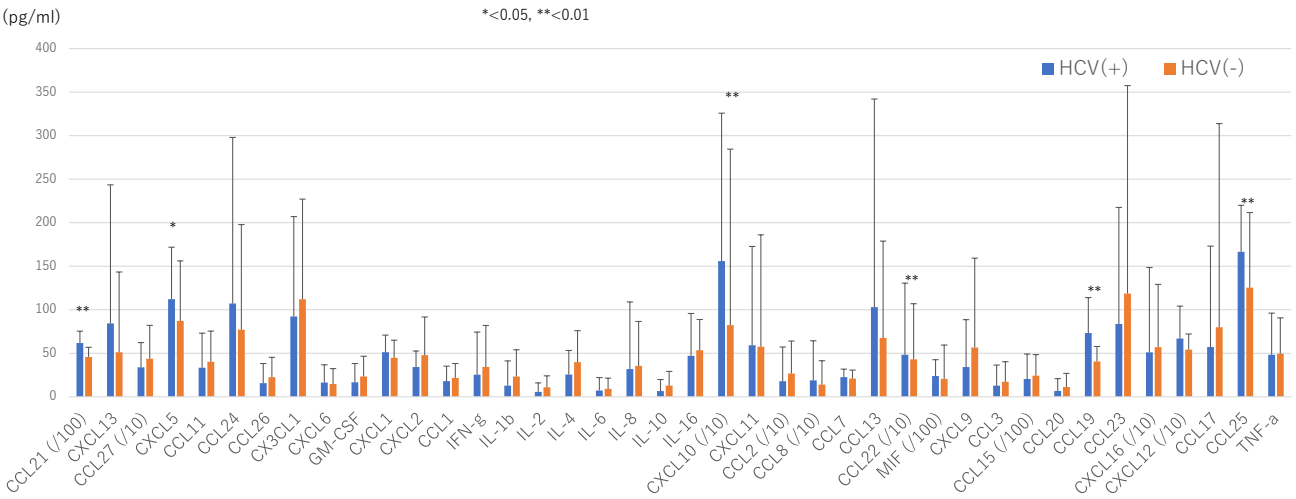
D. 考　察

HCV 感染者にソホスブビルを使ってウイルスを排除した際に問題となることとして、（1）どの程度肝発がんを抑制することができるのか、（2）発がんしてくるのはどのような人なのか、（3）肝線維化はどの程度改善してくるのか、（4）線維化進展例に対してはどのような治療を行うべきなのか、（5）肝臓以外の合併症の改善が得られるかどうか、などを挙げることができる。

本検討の症例 22 例中では治療開始前に Fib － 4 index が 3.25 超の肝硬変症例は 7 例であった。これら 7 例のうち 1 例からウイルス学的治癒判定 41 ヶ月後に発がんを見ている。発がん率は少なくとも高いとは言えず、AFP 値の低下から考えると発がん抑止効果があると考えるのが自然である。

ソホスブビルを用いた抗 HCV 療法の後にはコレステロールが上昇する症例のあることが知られている。（図 5）ではこの調査結果を示した。現時点では大きな脂質代謝への影響はないと判断される。

HCV 単独感染者においては様々なサイトカイン・ケモカインの変動が見られることがこれまでも報告されている。例えば進行した慢性肝疾患では IL―8 が上昇することが知られている。IL―8 の上昇は好中球の遊走による炎症の増悪、クッパ―細胞の刺激を介した線維化の亢進などを引き起こすことが知られている。また、IL―8 の上昇は肝細胞癌でも認められることが知られている。本検討で IL―8 の変動が認められなかったことは興味深い。IL―8 の上昇が HCV 感染そのもので引き起こされるわけではないこと、HIV 感染のある場合は。IL―8 以外の因子



検出限界以下の場合は0として計算

図６　血清中ケモカイン濃度

が炎症・線維化に関連する可能性が考えられる。

HCV 単独感染者において上昇の報告されているケモカインに CXCL10 がある。CXCL10 の上昇は炎症・線維化の強い症例に見られ、インターフェロン治療効果を低下させることが知られている。本検討でもこのケモカインの役割が示唆された。

CCL19、21、25 に関してはまだ十分なことがわかっていないが。CCL19、21 の上昇は炎症局所におけるリンパ濾胞の形成、CCR―7、CXCR―5 陽性のリンパ球のリクルートが報告されており、CXCR―5 が HIV の副レセプターであることを考えると興味深い。

今回の検討により、HCV 排除後も炎症の持続、線維化・発がんリスクの軽減が認められた。ハイリスク群に関しては今後慎重に経過観察を行うこと、ケモカインを含めた因子の解析によりどのような患者がハイリスクなのかが明らかにされれば適切な治療介入につながり、患者の予後を改善させることが期待される。

E. 結　論

HIV・HCV 重複感染者において HCV の排除は安全に行うことができ、発がん抑止効果のあることが証明された。半面線維化進展例では発がんリスクが残存することも示唆された。HCV 感染によりいくつかのケモカイン産生が増加するが、こうした血清マーカーが発がんリスクのバイオマーカーとして有用な可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G．研究発表

１．論文発表

1. 四柳 宏 , 塚田 訓久 , 三田 英治 , 遠藤 知之 , 潟永 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 21; 27-33: 2019

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

１．特許取得

２．実用新案登録

３．その他

特になし