

# ソホスブビルを用いた抗 HCV 療法を行った HIV・HCV 重複感染者の追跡調査

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

共同研究者

遠藤 知之 北海道大学血液内科

塚田 訓久 国立国際医療研究センターエイズ治療開発研究センター

湯永 博之 国立国際医療研究センターエイズ治療開発研究センター

三田 英治 大阪医療センター消化器内科

江口 晋 長崎大学第二外科

## 研究要旨

ソホスブビルを用いた抗 HCV 療法を 2015 年以來 HIV・HCV 重複感染者 38 名（ハーボニー 32 名、ソバルディ 6 名）に対して 2015 年から 2016 年にかけて行った。全例で HCV の排除に成功している。今回その症例に対して追跡調査（ハーボニー 22 名、ソバルディ 2 名）を行った。HCV の再出現は認められず、肝機能の増悪も見られなかった。従って腹水・黄疸・肝性脳症などの非代償肝硬変の症状・所見は認めなかった。アルファフェト蛋白（AFP）は治療中に多くの症例で低下したが、治療判定 2 年後の時点でも上昇は認められなかった。従って肝細胞癌の合併も見られなかった。1 例に肛門管癌の再発を認めた。コレステロールに関しては一定の傾向は見られなかった。ソホスブビルを用いた抗 HCV 療法は治療判定 2 年後まで有効かつ安全な治療であると判断可能である。

## A. 研究目的

血液凝固因子製剤で HIV に感染した患者の大多数は HCV にも同時に感染している。重複感染者では 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る。現在もなお肝細胞癌の新規発生および死亡が認められており、肝疾患は依然として重要な問題である。

本研究班では HIV・HCV 重複感染者に対して直接作用型抗ウイルス薬（Direct acting antivirals）の投与を行い、すべての症例で HCV の排除に成功している。これらの症例には肝線維化進展例が含まれ、今後発癌などのイベントが起きる可能性があり、慎重な経過観察が求められる。また、直接作用型抗ウイルス薬による治療後には潜在していた悪性腫瘍・自己免疫性疾患の増悪が報告されている。

このような背景のもと、2015 年から 2016 年にかけてソホスブビルを用いた抗 HCV 療法を行った症例に対して追跡調査を行った。

## B. 研究方法

ソホスブビルを用いた抗 HCV 療法を 2015 年から 2016 年にかけて行った HIV・HCV 重複感染者 38 名（ハーボニー 32 名、ソバルディ 6 名）のうち追跡が可能であった 24 名（ハーボニー 22 名、ソバルディ 2 名）に対して治療判定 1 年後、2 年後の状態に関して AST、ALT、血小板数、AFP 値、総コレステロール値の追跡を行った。

### （倫理面の配慮）

本研究は臨床試験開始時に東京大学倫理委員会に申請し、認可が下りている。

## C. 研究結果

ソバルディ投与例は 2 例であり、今回詳細な解析は行わなかった。これら 2 例に肝細胞癌の合併、非代償性肝硬変の合併、新たな合併症は起きていない。

ハーボニー投与を行なった 22 例における検査値の推移を（表）に示す。AST、ALT、血小板数、AFP 値の平均は治癒判定 2 年目まで改善を認めた。総コレステロール値は治療終了時に上昇し、その後は横ばいであった。

表 1 検査値の推移

	治療前	治療終了時	治癒判定 1 年後	治癒判定 2 年後
AST (IU/L)	65.1	29.4	28.5	26.7
ALT (IU/L)	86.4	25.8	25.4	24.9
血小板数 (x10 <sup>4</sup> /μL)	15.1	16.1	18.8	19.4
AFP (ng/mL)	13.2	5.0	5.4	3.8
T. Chol (mg/dL)	164.2	177.2	186.2	183.3

症例間で差があること、ハイリスク者がいる可能性があることを考え、各対象者における検査値の推移に関しても調査した。

（図 1）は ALT 値、（図 2）は血小板数、（図 3）は AFP 値の推移を示す。ALT 値の上昇、血小板数の減少、AFP 値の上昇、AFP 値が 6 以上の例をそれぞれ数例認めた。

なお、肝細胞癌の新たな発生や再発（1 例に肝細胞癌の治療歴あり）は経過観察中に認められなかった。また、非代償性肝硬変への進展も認められなかった。1 例で肛門管癌の再発を認めた。

なお、HCV RNA の再出現を認めた症例はない。

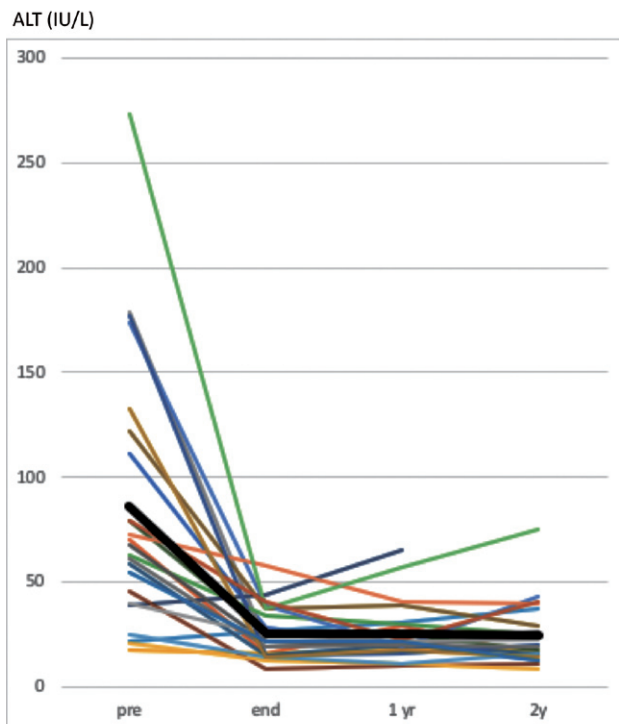


図 1 ALT の推移（黒線：平均値）

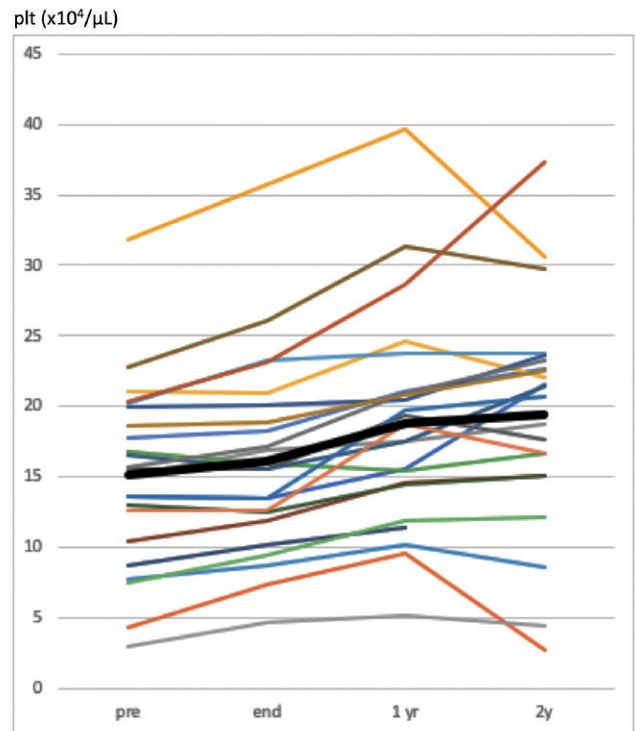


図 2 血小板数の推移（黒線：平均値）

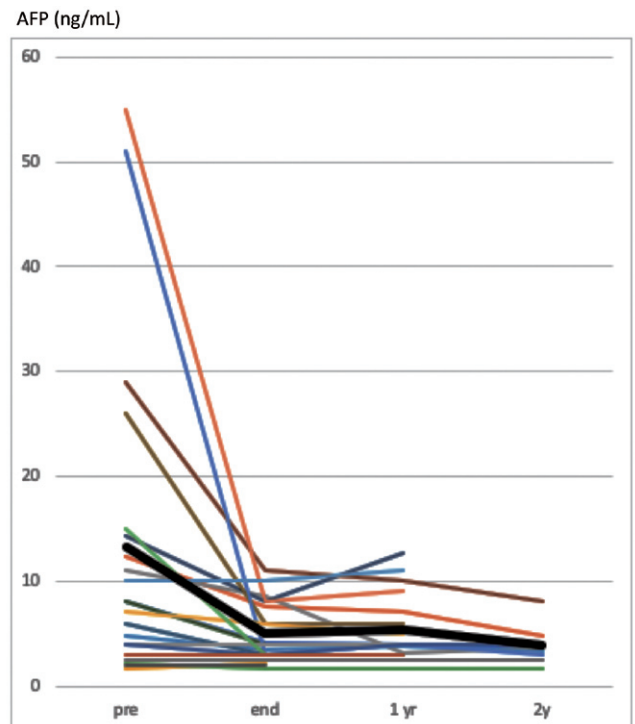


図 3 AFP の推移（黒線：平均値）

## D. 考 察

ソホスブビルを用いた抗 HCV 療法は HIV・HCV 重複感染者に対しても積極的に行われている。HCV 単独感染例では肝硬変例における早期の肝癌合併、肝細胞癌既往例における早期の再発などが一部の症例で見られ、問題になっているが、本コホートにおいては現在までそのような例は発生していない。

AST、ALT 値は治療中に速やかに低下した後もゆっくりと改善している。しかしながら（図 1）に示すように数例で ALT 値の再上昇を認めている。脂肪肝あるいは薬剤性肝障害と推察されるが、脂肪肝の合併は酸化ストレスの増加を通して肝機能の増悪、発癌リスクの増加につながる事がわかっており今後慎重な経過観察と生活指導が望まれる。

血小板数は（図 2）に示すように治癒判定 1 年後までは増加しているもののその後減少に転じる症例が見られた。その原因に関しては今後解析が必要である。

AFP 値は緩徐に減少する症例が多く発がんリスクの減少傾向が認められたが、（図 3）に示す通り発がんリスクが残るとされる 5ng / mL を最終観察時点で越えるものものも数例認められた。

ソホスブビルを用いた抗 HCV 療法により多くの患者で肝機能は改善し、発がんリスクも低下していくが、改善の不十分な患者も数名認められた。こうした患者に対する慎重な経過観察と対応の検討が必要と考えられる。

## E. 結 論

ソホスブビルを用いた抗 HCV 療法により多くの患者で肝機能は改善し、発がんリスクも低下している。

## 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, 湯永博之, 木村哲 HIV/HCV 重複感染者に対するソホスブビルの使用成績. 日本エイズ学会雑誌 (印刷中)

### 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