

HIV・HCV 重複感染者に対するソホスブビル投与の長期効果

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

共同研究者

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

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

本研究班では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・安全性について検討してきた。今回このコホートのうち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。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。

A. 研究目的

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る。血液凝固異常症全国調査の平成 29 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の HIV 感染者の 95% 以上は HCV に重複感染している。HCV の排除は経口抗ウイルス薬で容易に可能になったが、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・安全性について検討してきた。今回このコホートのうち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。

B. 研究方法

本研究班ではソホスブビルを使った治療の効果・安全性の検討を遺伝子型 1 の 32 例（うち血液凝固因子製剤による感染者 22 名）、遺伝子型 2 の 6 例（うち血液凝固因子製剤による感染者 2 名）を対象に行ってきた。今回は遺伝子型 1 で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。

C. 研究結果

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慮の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 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。

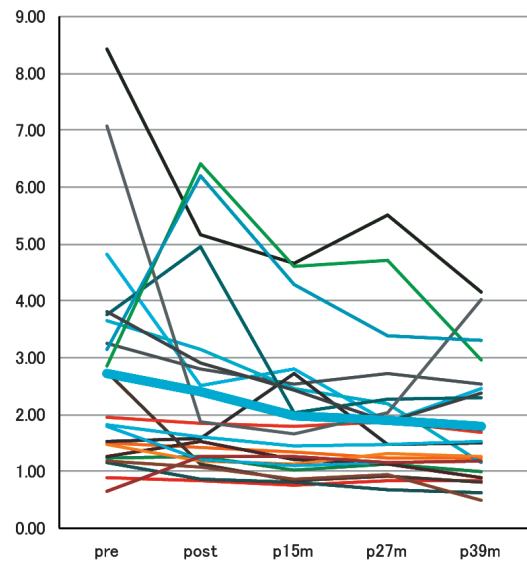


図 3 Fib-4 index

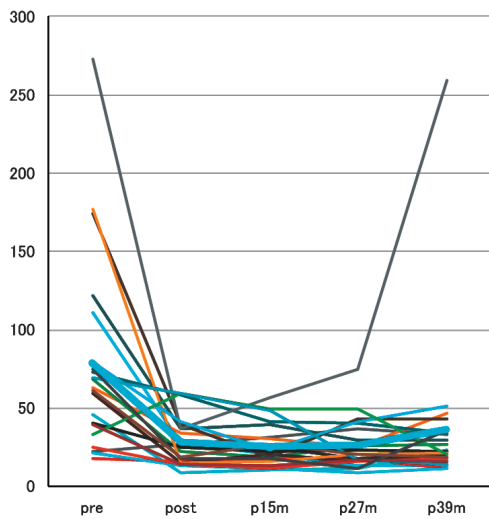


図 1 ALT

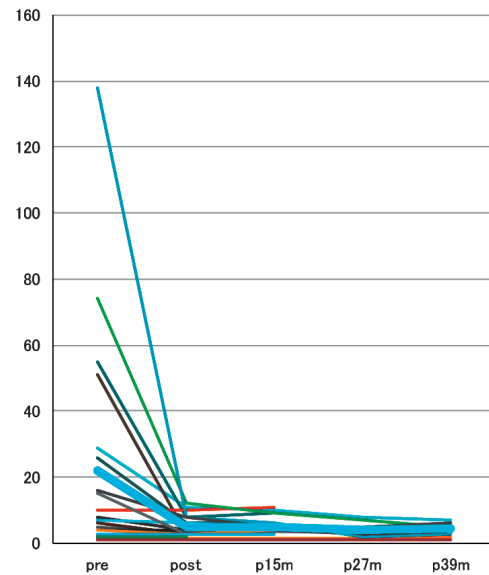


図 4 AFP

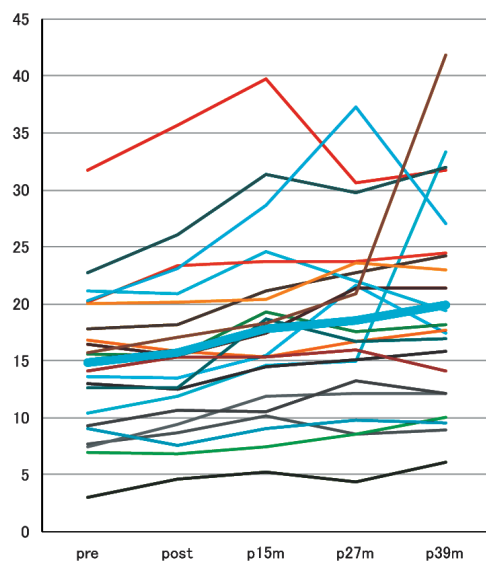


図 2 血小板数

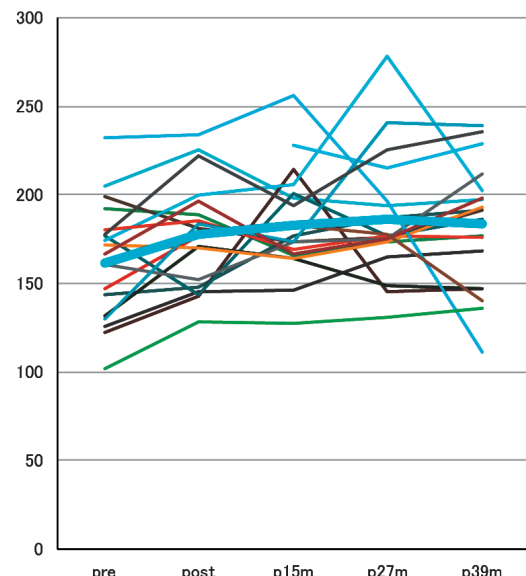


図 5 コレステロール

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 超の症例は 7 例であった。うち 4 例は最終観察時点で Fib - 4 index は 3. 25 未満に低下している。こうした症例では血小板数の増加も認められ、線維化が改善しているものと予想される。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。HCV に感染した肝硬変からの年率発がんは 7% 前後とされており、7 例の肝硬変例からは 2 年の観察期間で 1 例程度の発がんが予想されることを考えると、研究班のコホートにおける発がん率は少なくとも高いとは言えない。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。

図 3 に Fib - 4 index の推移を示した。多くの症例で抗 HCV 療法施行後に Fib - 4 index は低下しており、特に Fib - 4 index 高値例でその傾向が目立った。しかし最終観察時点で Fib - 4 index が十分低下していない例も見られた。

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。

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、このような症例を横断班のレジストリに組み込み共有することなどが今後大切になってくる。レジストリのデータが集積され、どのような患者がハイリスクなのか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

ソホスブビル投与を行った HIV・HCV 重複感染者 22 例の解析を行った。この治療により発がんが抑止されることが示唆された。

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 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