

厚生労働省科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

分担研究報告書

非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染例の現状と問題点

研究分担者 塚田 訓久 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター医療情報室長

研究要旨 非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染生存例の 2015 年時点の肝機能は、多くの症例で Child A 相当と判定された。ただし半数弱を占める HCV-RNA 陽性例では今後の線維化進行が懸念されることから、直接作用型抗 HCV 薬による早期の HCV 排除をはかることが重要と考えられた。インターフェロンを含まない抗 HCV 療法で HCV 排除を達成した後の長期予後は現段階では不明であり、肝線維化の進行や発癌に関する厳重なモニタリングを継続するとともに、必要時に肝移植を行える体制を維持することが重要である。

A. 研究目的

非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染例の現状と問題点を把握する。

B. 研究方法

1. HCV/HIV 重複感染例の現状

非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染症例のうち、当施設で 2014 年以降に 1 回以上肝機能に関する評価が行われた生存例を、診療録を用いて後方視的に解析した。C 型肝炎の管理が他院主体で行われている症例（セカンドオピニオン受診例）は対象から除外した。2014 年以降の診療録から Child-Pugh スコア計算に必要な情報を抽出した。期間内に複数回の検査が行われている場合には、必要な情報が揃っている最終の受診日を代表値として採用した。

2. HCV/HIV 重複感染血液凝固異常症例における次世代抗 HCV 療法の成績

2015 年以内に直接作用型抗 HCV 薬による（インターフェロンを含まない）抗 HCV 療法を開始した症例の短期経過を診療録から抽出した。

（倫理面への配慮）解析に際しては、氏名な

ど個人を特定できる情報を含めない。

C. 結果

1. HCV/HIV 重複感染例の現状

解析対象となった 79 例のうち、HCV-RNA 陽性例は 37 例であった。肝硬変の状態にあるか否かを問わず Child-Pugh スコアを適用して判定すると、A 相当が 74 例、B 相当が 3 例であった（表 1: 維持透析中のため Child-Pugh スコア適用が困難な 2 例を解析から除外した）。HCV-RNA 陰性の 42 例は 1 例を除く全例が Child A 相当と判定された。

	Child-Pugh	HCV-RNA(+)	HCV-RNA(-)
A	5	31	36
	6	2	5
B	7	2	0
	8	0	0
	9	0	1

表 1 Child-Pugh スコアの分布

HCV-RNA 陽性例における genotype 分布を表 2 に示す。

genotype	症例数
----------	-----

1A	8
1B	18
2A	1
2B	1
3A	4
OTHERS	3
type 1	2

表2 HCV-RNA 陽性例の genotype 分布

## 2. HCV/HIV 重複感染血液凝固異常症例における次世代抗 HCV 療法の有効性

ソホスブビル錠 (SOF) およびレジパスビル (LDV) / ソホスブビル (SOF) 配合錠の承認を受けて、血液凝固異常症例に対しても直接作用型抗 HCV 薬による (インターフェロンを含まない) 抗 HCV 療法が開始された。2015 年に治療を開始した血液凝固異常症例の HCV-RNA の推移を表 3 に示す。

薬剤	HCV-RNA (RT-PCR, IU/L)			
	0wk	4wk	8wk	12wk
SOF/ LDV	6.1	1.5	UD	UD
	6.0	UD	UD	UD
	4.9	<1.2	UD	(N/A)
	6.4	UD	UD	(N/A)
	5.1	UD	UD	(N/A)
	6.5	<1.2	UD	(N/A)
	5.9	<1.2	(N/A)	(N/A)
	6.0	UD	(N/A)	(N/A)
SOF/ RBV	6.7	UD	UD	(N/A)

表3 SOF および SOF/LDV 開始後の HCV-RNA 推移 (UD: 検出感度未満)

2015 年に治療を開始した症例においては、2016 年 1 月時点で治療継続に支障を来すような有害事象は確認されていない。

## D. 考察

2015 年時点で、当院通院中の非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染例の半数弱が HCV-RNA 陽性であった。Child-Pugh スコアを用いた判定では昨年までと同様ほとんどの例が A 相当であり、多くの症例が直接作用型抗 HCV 薬による治療の適応となる状態と考えられた。

2015 年に直接作用型抗 HCV 薬による治療を開始した 9 例全例で、治療開始後速やかに HCV-RNA 量は低下し、ほぼ全例で治療開始後 4~8 週の時点で HCV-RNA が検出感度未満となっているが、より詳細に検討すると初期の HCV-RNA 低下が遅い症例が一部みられる。インターフェロン療法においては治療初期の HCV-RNA 量低下が治療効果予測因子として重要であり、今回の対象症例においても薬剤投与終了後の HCV-RNA 量の推移を慎重に追跡する必要性が示唆される。万一 HCV-RNA 陰性化時期と治療失敗との関連が疑われるようであれば、初期の HCV-RNA 低下が遅れる症例において (有害事象に配慮しながら) 治療期間延長等の対応が必要となるだろう。

今回の検討対象となった症例のうち、高度の腎不全を有する例や Child B 以上の肝硬変と判定される例では、現段階で十分なエビデンスを有する既承認薬の選択肢がなく、治療に踏み切れていない。エビデンスが出揃うまでに肝予備能が悪化することも想定されることから、今後の新規薬剤の動向を注視しつつ、既承認薬による治療に踏み切るタイミングについて慎重な検討を継続する必要がある。

幸い、今後も多くの新規薬剤の登場が予想されており、将来的には腎不全例も含め多くの症例で HCV 排除が達成されることが期待される。しかしインターフェロンを含まない治療による HCV 排除後の発癌リスクなど長期予後については不明の点も多く、HCV 排除

を達成した場合でも嚴重な経過観察が必要である。HCV 排除後に肝移植が必要な状態に至る事例も想定され、そのような場合の取り扱いについても慎重な議論が望まれる。

#### E. 結論

非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染生存例の多くで、次世代抗 HCV 療法による HCV 排除が期待される。しかし本療法による HCV 排除達成後の長期予後については不明な部分も多く、引き続き嚴重な経過観察が必要である。

今後も HCV/HIV 重複感染例が肝移植を必要とする状態に至る可能性はあり、必要時に肝移植を行える体制の維持は重要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

[論文]

Ishikane M, Watanabe K, Tsukada K, et al.  
Acute Hepatitis C in HIV-1 Infected  
Japanese Cohort: Single Center  
Retrospective Cohort Study. PLoS One.  
2014; 9(6): 19.

[口頭発表]

塚田 訓久 . 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の現状 . 第 29 回日本エイズ学会 シンポジウム 4 「HCV 重複感染の現状と課題」

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし