

## HIV 感染合併 Genotype 1 型及び 2 型の C 型慢性肝疾患に対する Sofosbuvir 使用成績

研究分担者

四柳 宏 東京大学医科学研究所 感染免疫内科

研究協力者

遠藤 知之 北海道大学病院血液内科

瀧永 博之 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

三田 英治 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器内科

江口 晋 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科

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

### 研究要旨

HIV 及び HCV に重複感染した患者 39 名 (HCV genotype 1: 33 名、HCV genotype 2: 6 名) に対し、Sofosbuvir を用いた治療を行った。Genotype 1 の症例に対してはハーボニー1錠を、genotype 2 の症例に対してはソバルディ1錠と weight-based Ribavirin を 12 週間投与した。Genotype 1 の 33 例、Genotype 2 の 6 例で SVR12 の評価が可能であり、全例が SVR12 を達成した。特記すべき副反応は認められなかった。

### A. 研究目的

HIV (human immunodeficiency virus) と HCV (hepatitis C virus) に重複感染した患者は肝線維化や発癌への進展が速く、HCV の排除が HCV 単独感染患者以上に大切とされてきた。しかしながらインターフェロン治療効果は従来から不良とされてきている。厚生労働省研究班の 2009 年の報告でも HCV Genotype 1 のウイルス排除率は 20% 未満である。これは HIV 合併感染例では樹状細胞機能の低下、IP-10 の低下のために HCV の排除に必要な免疫が不十分であることに加え、HIV/HCV 重複感染例では IFN に対するアドヒアランスが保てないことが要因であるとされてきており、インターフェロンフリーの治療が待ち望まれていた。

2015 年に上市されたソホスブビル (sofosbuvir) は肝細胞に選択的に取り込まれ、細胞中で高い濃度を保つため、ゲノタイプ 1 からゲノタイプ 6 のすべての遺伝子型に効果があり (pangenotypic)、薬剤耐性も生じにくい。さらに副反応も軽いという薬剤であり、C 型肝炎の治療を大きく変える薬である。腎排泄型の薬であるため、腎機能低下例に対しては使いくいのに加え、循環器病薬との併用には注意が必要とされているが、比較的安全に使うことのでき

る薬である。HIV 合併例に対しても大きな副反応はこれまで報告されていないが、本邦の血友病患者は高齢者が多く、腎疾患や進展した肝疾患を有する例が多いため、ソホスブビルの使用を慎重に行う必要がある。

このため多施設共同研究を行い、ソホスブビルの有効性および安全性を検証することとした。

### B. 研究方法 (倫理面の配慮)

対象は北海道大学医学部附属病院、国立国際医療研究センター、大阪医療センター、長崎大学、東京大学に通院中の HIV/HCV 重複感染者である。39 名 (HCV genotype 1: 33 名、HCV genotype 2: 6 名) に対し、ソホスブビルを用いた治療を開始した。Genotype 1 の症例に対してはハーボニー1錠を、genotype 2 の症例に対してはソバルディ1錠と weight-based Ribavirin を 12 週間投与した。なお、研究計画書は東京大学医学部の倫理委員会で承認を受けている。

### C. 研究結果

39 名全員が中断することなく治療を完遂した。治

療中の ALT の推移を（図 1,2）、HCV RNA の推移を（図 3, 4）に示す。Genotype 1 の症例における治療前 ALT は中央値 63 (IU/L)、Genotype 1 の症例における治療前 ALT は中央値 51 (IU/L) であった。また、Genotype 1 の症例における治療前 HCV RNA は中央値 6.1 (logIU/L)、Genotype 2 の症例における治療前 HCV RNA は中央値 6.4 (logIU/L) であった。図 3, 4 が示す通り SVR12 の判定が可能であった症例（Genotype 1: 33 例、Genotype 2: 6 例）すべてで SVR12 が得られた。

治療中の副反応としては Genotype 1 で感冒用症状 2 名、掻痒感・皮疹・頭痛・上腹部痛・眼球結膜充血各 1 名を認めた。また、Genotype 2 で貧血を 1 名に認めた。いずれも軽度であり対症療法のみで対応が可能であった。

## D. 考 察

HIV 感染者、ことに血液製剤による感染者にとって HCV 感染症は現在でも予後に大きな影響を及ぼす疾患である。現在でも年間数名が HCV 関連疾患で死亡しており、1 日も早い治療が望まれている。

これまで海外からは HIV HCV 重複感染症に関する臨床試験の結果が示され、高い効果とすぐれた安全性が証明されているが、血友病患者の多い我が国でのコホート研究の成績の報告は少なかった。

本研究では Genotype 1 の 33 例、Genotype 2 の 6 例について標準治療を行なったが、評価可能な症例全例で SVR12 が達成でき、副反応も軽度であった。我が国における市販後の報告では、肝硬変の症例や腎障害を有する症例、抗不整脈薬内服中の症例などで重篤な副反応が報告されているが頻度は低く、専門家が十分に注意して行えば安全に行える治療と考えられる。ウイルス排除後も発癌のリスクは残ることがわかっており、今後引き続きこのコホートの経過も慎重に観察する予定である。

血友病患者で現在最も大きな問題は HCV Genotype 3 を合併した症例である。Genotype 3 の症例は高率に脂肪肝を伴い、線維化の進展も速いため肝細胞癌のリスクも高い。ペグインターフェロン・リバビリン併用療法に対する反応も悪いため、インターフェロンフリー治療の役割が他の Genotype 以上に期待される。しかしながら現在のところ健康保険が適用可能な治療はない。1 日も早い治療の導入が待ち望まれる。

## E. 結 論

HIV 感染合併の C 型慢性肝疾患 (genotype 1, 2) に対するソホスブビル投与は極めて有効性が高くかつ安全である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 論文発表

- Ikeda H, Watanabe T, Okuse C, Matsumoto N, Ishii T, Yamada N, Shigefuku R, Hattori N, Matsunaga K, Nakano H, Hiraishi T, Kobayashi M, Yasuda K, Yamamoto H, Yasuda H, Kurosaki M, Izumi N, Yotsuyanagi H, Suzuki M, Itoh F. Impact of resistance-associated variant dominance on treatment in patients with HCV genotype 1b receiving daclatasvir/asunaprevir. *J. Med. Virol.* 89, 99-105, 2017.
- Okushin K, Tsutsumi T, Enooku K, Fujinaga H, Kado A, Shibahara J, Fukayama M, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. The intrahepatic expression levels of bile acid transporters are inversely correlated with the histological progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 51, 808-18, 2016.
- Ogishi M, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K. Delineation of autoantibody repertoire through differential proteogenomics in hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Sci Rep.* 2016 Jul 12;6:29532. doi: 10.1038/srep29532.
- Ikeda H, Okuse C, Watanabe T, Matsumoto N, Matsunaga K, Shigefuku R, Hattori N, Hiraishi T, Fukuda Y, Noguchi Y, Ishii T, Shima J, Nakahara K, Yamamoto H, Yasuda H, Yotsuyanagi H, Koike K, Itoh F, Suzuki M. Can the Abbott Real Time hepatitis C virus assay be used to predict therapeutic outcomes in hepatitis C virus-infected patients undergoing triple therapy? *Turk J Gastroenterol.* 27, 165-72, 2016.
- Asahina Y, Izumi N, Hiromitsu K, Kurosaki M, Koike K, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tanaka E, Tanaka Y, Tsubouchi H, Hayashi N, Hiramatsu N, Yotsuyanagi H. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2016 update for genotype 1 and 2. *Hepatol Res.* 46, 129-65, 2016.

### 学会発表

- 四柳宏 HIV 診療で重要な合併疾患 - ウイルス肝炎 - 第 30 回日本エイズ学会シンポジウム 2016 年 11 月 鹿児島市
- 四柳宏 HIV/HCV 重複感染への治療 - 最新の知見 - 第 30 回日本エイズ学会 2016 年 11 月 鹿児島市

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし

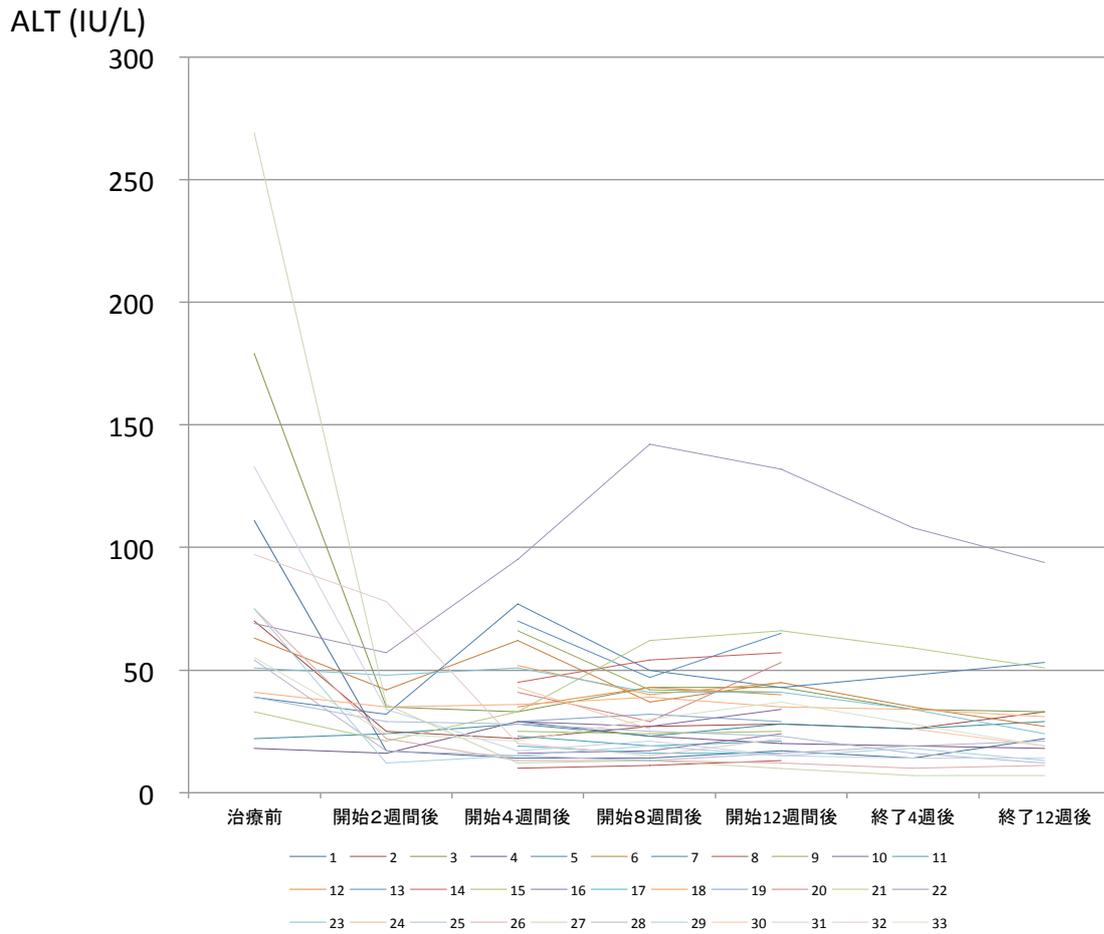


図1 Genotype 1 の症例における ALT の推移

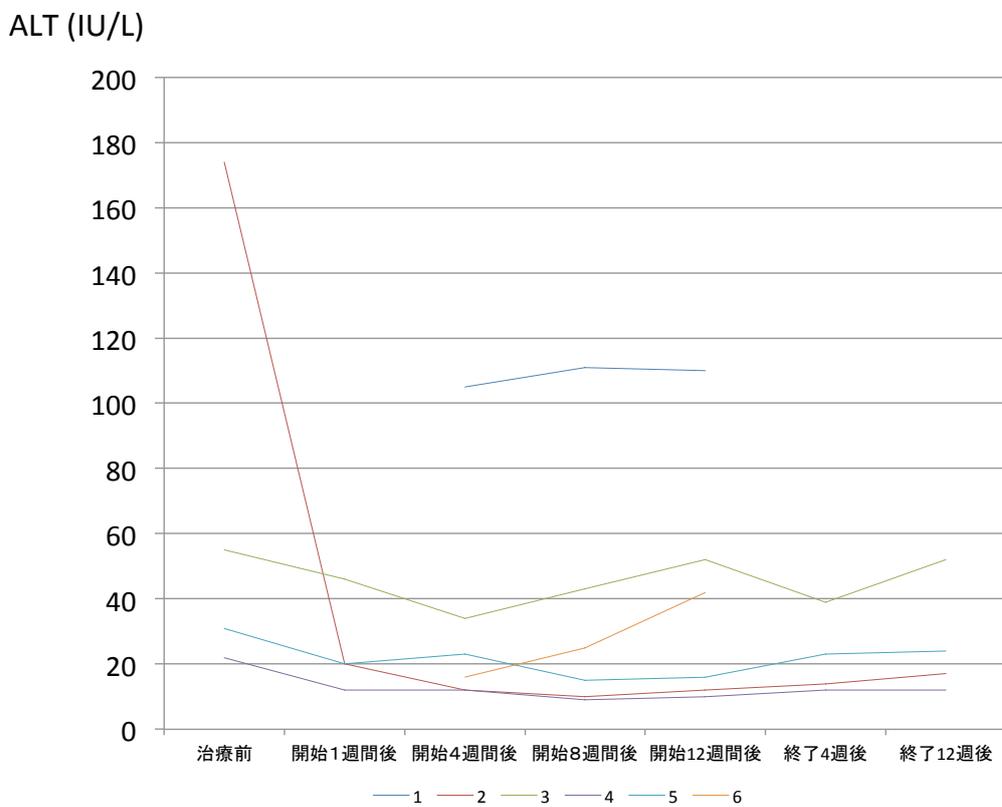


図2 Genotype 2 の症例における ALT の推移

HCV RNA (logIU/L)

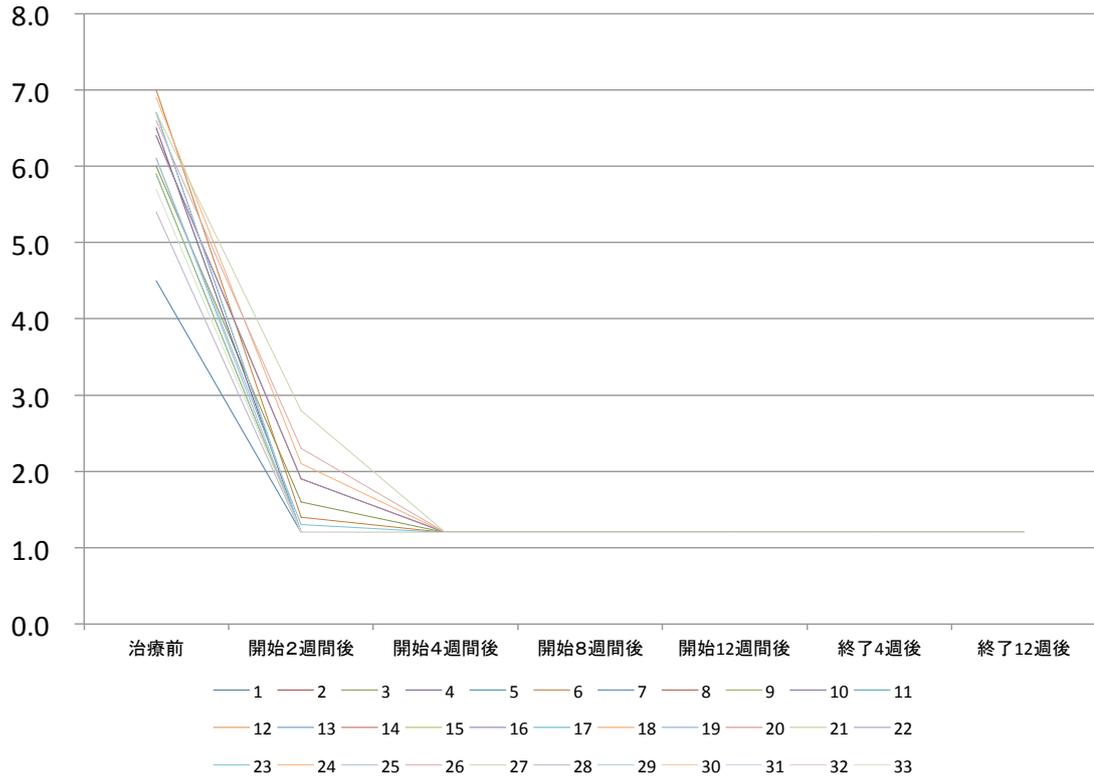


図 3 Genotype 1 の症例における HCV RNA の推移

HCV RNA (logIU/L)

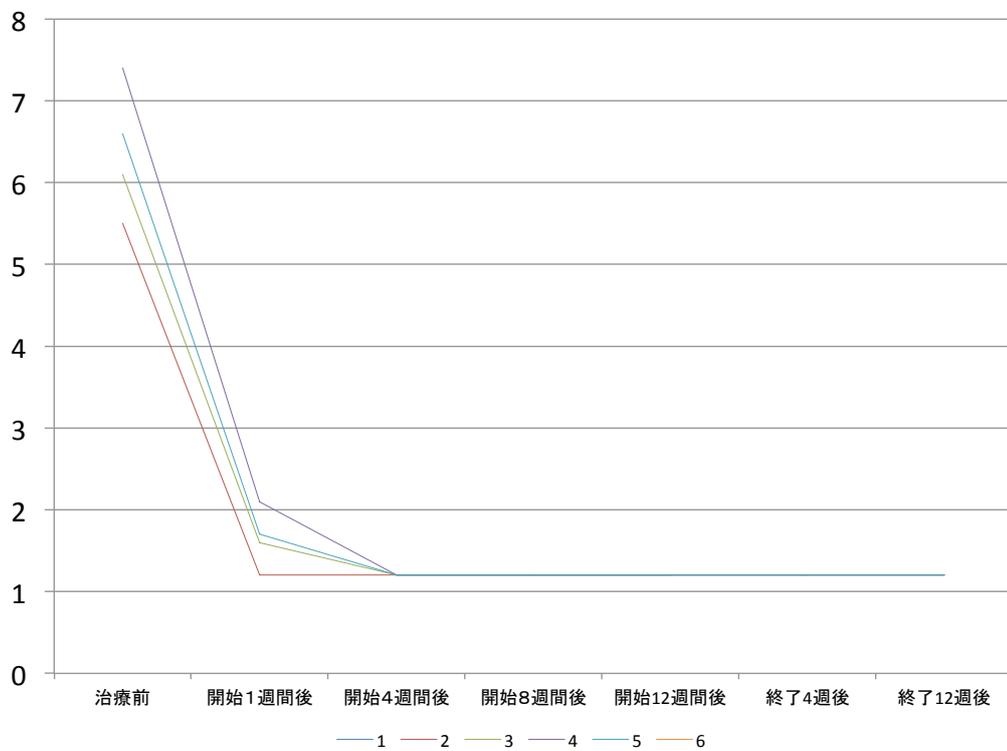


図 4 Genotype 2 の症例における HCV RNA の推移

以上は MacOS Sierra で作成 Word Mac 2011