

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 重複感染通院例のうち、前年度には半数弱を占めていた HCV-RNA 陽性例の多くで、直接作用型抗 HCV 薬（DAA）を用いた治療により HCV 排除が達成された。しかし、DAA による HCV 排除後の自然経過に関する十分な情報が存在しないことから、HCV を排除できた症例においても引き続き嚴重な経過観察が必要である。腎不全例や非代償性肝硬変例など HCV 排除を達成できていない症例の存在も想定されることから、必要時に肝移植を行える体制は維持される必要がある。

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

非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染例のうち、2016 年時点で当センターに通院している例を対象として、直接作用型抗 HCV 薬（DAA）による（インターフェロンを含まない）抗 HCV 療法が行われた症例の治療成績、抗 HCV 療法が行われなかった症例の現状、を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を含む）は対象から除外した。

（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

HCV/HIV 重複感染血液凝固異常症例における DAA 療法の治療成績

HCV/HIV 重複感染血液凝固異常症例 27 例に対して DAA 併用療法が行われた。レジメンは genotype 1（serotype 1）および genotype

1+2 では Sofosbuvir/Ledipasvir、genotype 2 では Sofosbuvir + Ribavirin、genotype 3 については国内承認薬が存在しなかったため臨床研究として Sofosbuvir + Daclatasvir による、それぞれ 12 週間の抗 HCV 療法を行った。治療成績を表 1 に示す。

geno-type	HCV-RNA UD の割合			SVR12
	4wk	8wk	12wk	
1 (n=21)	14/21 (67%)	21/21 (100%)	21/21 (100%)	21/21 (100%)
1+2 (n=2)	1/2 (50%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)
2 (n=1)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
3 (n=3)	2/3 (67%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)

表 1 DAA 治療開始後の HCV-RNA 推移(UD: 検出感度未満)

Sofosbuvir/Ledipasvir による治療を行った 1 例において、投与 11 週時点で下肢のしびれが出現し血管炎が疑われたが、抗血小板薬投与により最終的には症状は自然軽快し、後遺

症はみられなかった。その他 DAA 治療による重篤な有害事象は認められなかった。治療終了後の発癌例は現時点ではみられていない。

抗 HCV 療法が行われなかった症例の現状

当センターを主な通院先とする症例のうち、DAA 治療が開始されていないのは 4 例であった。うち 2 例は治療準備中（併用薬調整を含む）であったが、2 例は慢性腎不全を合併する genotype 1a 例で、薬物相互作用や NS5A 変異の存在により既承認薬による HCV 排除が困難と考えられた症例であった。いずれも維持透析中であり Child 分類による肝予備能評価は困難であるが、画像所見等から肝線維化の進行が疑われる状態にある。

D. 考察

2015 年の時点では、当センター通院中の非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染者 79 例の半数弱にあたる 37 例が HCV-RNA 陽性であり、維持透析中のため Child 分類による評価が難しい 2 例を除く 35 例中 33 例が Child A 相当であった。2015 年に解析対象となった症例の一部は通院先の変更などの理由により今回の解析対象に含まれていないが、継続通院中かつ DAA による治療の適応と考えられる症例のほとんどに対して治療が行われ、治療が行われた全例で HCV 排除が達成されていた。

HCV が排除された症例においてはさらなる肝線維化の進展や発癌のリスクが低下することが期待されるが、インターフェロンを含まない治療による HCV 排除後の長期予後に関しては HCV 単独感染者も含め十分な情報がなく、さらに重複感染の期間が長い症例における発癌や肝線維化進展のリスクが HCV 単独感染者と同等であるかも不明であることから、引き続き厳重な経過観察が必要である。

治療対象とならなかった 4 例のうち 2 例は腎不全のため Sofosbuvir が使用できず、薬物相互作用や NS5A 変異のため既承認薬による HCV 排除は困難との判断で治療が見送られている。幸い今後も多くの新規 DAA の登場が予想されており、将来的には腎不全例も含めほとんどの症例 HCV 排除を達成可能となることが期待されるが、それまでに線維化が進展する可能性もある。また既に非代償性肝硬変に至っている症例は既承認薬による治療が困難であり、このような症例が他施設から紹介される事例が時にあることも考えると、必要時に肝移植を行える体制は今後も維持される必要がある。

なお、本研究班の成果として 2012 年より重複感染者における医学的緊急度のランクアップ制度が運用されているが、DAA 治療により HCV 排除を達成した場合にランクアップの対象から外れることを懸念する当事者からの相談がみられた。本制度の対象となる血友病症例においては重複感染の期間が 30 年以上にわたっており、肝移植を必要とする状態に至るには HIV の重複感染が大きく影響していると考えられ、DAA 治療による HCV 陰性化を理由にランクアップ対象から除外するのは不適切である。HCV 排除を達成できれば移植に至った場合でも術後の管理を容易にすることから、DAA 治療は可能な状況である限り移植適応のある全員に行われるべきである。特に肝線維化がある程度進行した症例においては治療が急がれる状況にあり、治療をためらわせる要因となりうるこの問題は早急に整理される必要がある。

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、DAA 療法により

HCV 排除が達成された。しかし、HCV を排除できていない症例が存在するほか、HCV 排除後に肝移植が必要な状態に至る可能性もあることから、必要時に肝移植を行える体制は今後も維持される必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

[論文]

Maki H, Kaneko J, Tsukada K, Kokudo N, et al. Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases. Clin J Gastroenterol. 2016 Feb;9(1):32-7.

Togashi J, Akamatsu N, Tsukada K, Kokudo N, et al. Living donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. Liver Transpl. 2016 Mar;22(3):366-70.

[口頭発表]

上村 悠，塚田 訓久，岡 慎一，他．当院における HIV・HCV 重複感染者の肝炎の現況．第 30 回日本エイズ学会（鹿児島）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし