

## 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

江口 晋 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科

遠藤 知之 北海道大学病院血液内科

湯永 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

◎ 四柳 宏 東京大学医科学研究所 感染免疫内科

研究協力者

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

(◎：執筆者、研究分担者名は 50 音順)

## 研究要旨

HIV 及び HCV に重複感染した患者 38 名 (HCV genotype 1: 32 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。HCV RNA は 8 週目までに全例で陰性化し、SVR12 を達成した。Fib-4 index、肝硬度は多くの症例で低下した。AFP はほぼ全例で低下した。多くの症例で血清コレステロール値の上昇を認めた。特記すべき副反応は認められなかった。重篤な副反応はなく、全例が治療を完遂した。

## 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、ソホスブビルの安全性を検証することとした。

## B. 研究方法 (倫理面への配慮)

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 (医学部附属病院・医科学研究所附属病院) に通院中の HIV/HCV 重複感染者である。38 名 (HCV genotype 1: 32 名、HCV genotype 2: 6 名) に対し、ソホスブビルを用いた治療を行なった。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。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

AST 値, ALT 値, 血小板数, AFP 値, 総コレステロール値, HCV RNA 量を genotype 毎に (表 1) に示す。肝硬変 (Fib-4 index  $\geq 3.25$  もしくは Fibroskan での肝硬度  $\geq 15\text{kPa}$  で定義) は genotype 1 の 10 例と genotype 2 の 2 例に認められた。

治療は上記 38 人に対して行われた。すべての症例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)、HCV RNA の消失時期を (表 2) に示す。表 2 が示す通りすべての症例で SVR12 が得られた。

治療開始時、治療終了時の Fib-4 index および肝硬度の変化を (図 2) に示す。Genotype 2 の症例が少ないこともありすべての症例をまとめた結果である。Fib-4 index、肝硬度とも 12 週間の治療後に多くの症例で低下していた。

治療開始時、治療終了時の AFP 値の変化 (全症例) を (図 3) に示す。治療前後の平均値は  $16.2 \pm 27.2, 4.9 \pm 3.3$  (ng/mL) であった。ほとんどの症例で AFP の低下が認められた。

治療開始時、治療終了時の総コレステロール値の変化を (図 4) に示す。Genotype 1 での治療前後の平均値は  $162.9 \pm 32.4, 213.8 \pm 54.8$  (mg/dL), Genotype 2 での治療前後の平均値は  $183.2 \pm 22.2, 179.0 \pm 29.6$  (mg/dL) であり、特に Genotype

表 1 症例の背景

	genotype 1 (n=32)	genotype 2 (n=6)
AST (IU/L)	63.9 $\pm$ 40.9	70.5 $\pm$ 49.1
ALT (IU/L)	81.1 $\pm$ 63.3	83.2 $\pm$ 70.0
血小板 ( $\times 10^4 / \mu\text{L}$ )	15.2 $\pm$ 6.9	18.5 $\pm$ 5.6
AFP (ng/mL)	17.8 $\pm$ 29.2	6.8 $\pm$ 5.4
総コレステロール (mg/dL)	162.9 $\pm$ 32.4	183.2 $\pm$ 22.2
HCV RNA (logIU/mL)	6.2 $\pm$ 0.7	6.8 $\pm$ 0.8
肝硬変:慢性肝炎	10 : 22	2 : 4

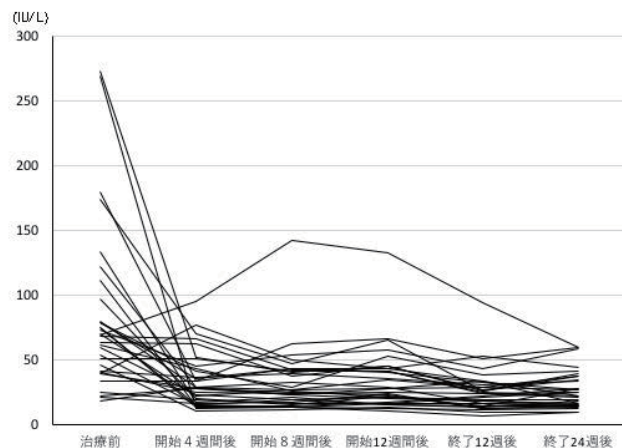


図 1a

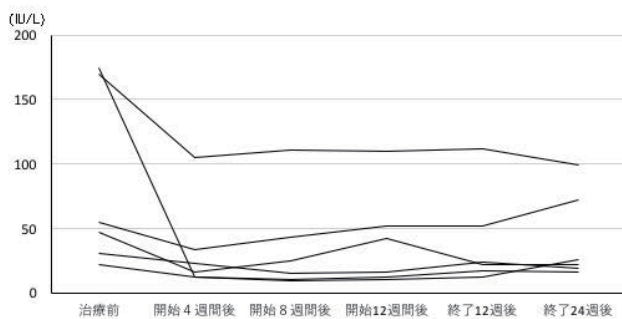


図 1b

図 1

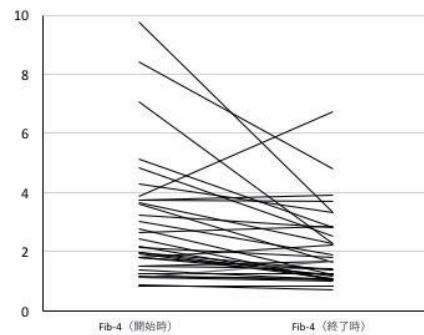


図 2a

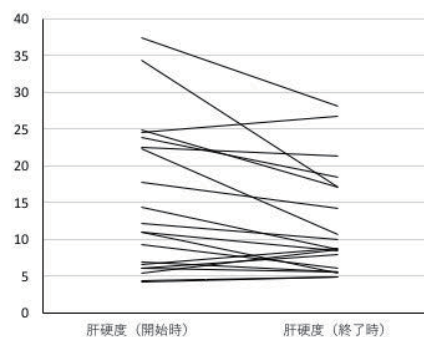


図 2b

図 2

表 2 HCV RNA の陰性化時期と治療効果

	genotype 1 (n=32)	genotype 2 (n=6)
2w	5	1
4w	24	2
8w	3	3
SVR12	32 (100%)	6 (100%)
SVR24	32 (100%)	6 (100%)

1 の症例で増加が認められた。

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。なお、最終観察時点（2018 年 1 月）で肝細胞癌の合併・再発は認めていない。

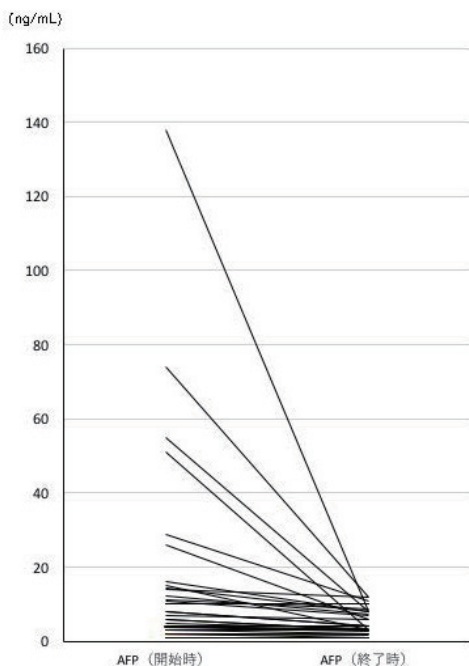


図3

図 3

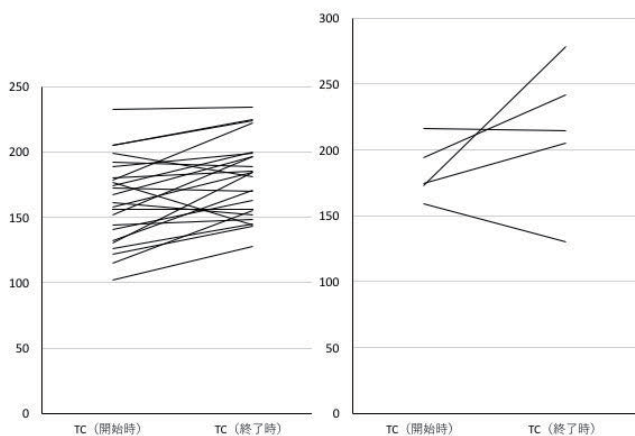


図4a

図4b

図 4

## 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 32 例、Genotype 2 の 6 例について標準治療を行なったが、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。

IFN による HCV の排除後には肝線維化の改善が見られることが HIV 合併例においてもわかっているが、DAA で同じような効果が得られるかどうか現在のところ十分なエビデンスはない。HCV 単独感染例では線維化の改善が期待されることを示唆する成績が報告されており、今後の検討が待たれるところである。我々の成績は血液検査と年齢から計算される Fib-4 INDEX、肝硬度が似たような改善傾向を示しており、線維化の改善が起きていることが期待される。今後長期の観察を行い、線維化の改善がさらに持続するかを検討する予定である。

## E. 結 論

HIV 感染合併 genotype 1, 2 型の C 型慢性肝疾患に対するソホスブピルの投与は極めて有効性が高くかつ安全である。肝線維化の改善・発癌リスクの低下も期待できる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

論文発表

1. Yamada N, Sugiyama R, Nitta S, Murayama A, Kobayashi M, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K, Wakita T, Kato T. Resistance mutations of hepatitis B virus in entecavir-refractory patients. *Hepatol Commun.* 2017;1:110-121.
2. ○ Ogishi M, Yotsuyanagi H. Prediction of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) from three genetic features of envelope gp120 glycoprotein. *Retrovirology.* 2018 Jan 27;15(1):12. doi: 10.1186/s12977-018-0401-x..
3. Kato M, Hamada-Tsutsumi S, Okuse C, Sakai A, Matsumoto N, Sato M, Sato T, Arito M, Omoteyama K, Suematsu N, Okamoto K, Kato T, Itoh F, Sumazaki R, Tanaka Y, Yotsuyanagi H, Kato T, Kurokawa MS. Effects of vaccine-acquired polyclonal anti-HBs antibodies on the prevention of HBV infection of non-vaccine genotypes. *J Gastroenterol.* 2017 Feb 14. doi: 10.1007/s00535-017-1316-3.
4. Tsutsumi T, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Aizaki H, Suzuki T, Matsuura Y, Koike K. Nonstructural 5A Protein of Hepatitis C Virus Interferes with Toll-Like Receptor Signaling and Suppresses the Interferon Response in Mouse Liver. *PLoS One.* 2017 Jan 20;12(1):e0170461. doi: 10.1371/journal.pone.0170461. eCollection 2017.
5. 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.
6. 薩田祐輔, 平石哲也, 奥瀬千晃, 鈴木達也, 森田望, 末谷敬吾, 中野弘康, 石郷岡晋也, 石井俊哉, 高橋秀明, 池田裕喜, 渡邊綱正, 松永光太郎, 松本伸行, 四柳宏, 伊東文生, 鈴木通博. アメーバ性大腸炎に続発した B 型急性肝炎の 1 例. *肝臓* 58;626-631:2017.

学会発表

1. 松澤幸正, 菊地正, 佐藤秀憲, 安達英輔, 古賀道

子, 堤武也, 藤野雄次郎, 鯉渕智彦, 四柳宏 CD4 数 200/  $\mu$  L 前後で CMV 網膜炎再燃を繰り返し、前房水からガンシクロビル耐性 CMV が検出された一例 第 31 回日本エイズ学会 2017 年 11 月 東京都

2. 萩原剛, 四柳宏, 藤井輝久, 遠藤知之, 長尾梓, 三田英治, 横幕能行, 伊藤俊広, 浮田雅人, 渡邊珠代, 四本美保子, 鈴木隆史, 天野景裕, 福武勝幸 HIV 合併を含む血友病患者における C 型慢性肝炎の DAA 治療において保険適用外となる HCV ジェノタイプに対する治療の試み 第 31 回日本エイズ学会 2017 年 11 月 東京都
3. 佐藤秀憲, 安達英輔, 菊地正, 古賀道子, 鯉渕智彦, 堤武也, 四柳宏 HIV 感染者における C 型急性肝炎の検討 第 31 回日本エイズ学会 2017 年 11 月 東京都
4. 安達英輔, 佐藤秀憲, 菊地正, 古賀道子, 鯉渕智彦, 四柳宏 DRV/RTV から DRV/COBI へのブラスター変更症例における臨床所見の変化 第 31 回日本エイズ学会 2017 年 11 月 東京都
5. 菊地正, 佐藤秀憲, 安達英輔, 古賀道子, 堤武也, 鯉渕智彦, 四柳宏 HIV 感染者における高尿酸血症の有病率と関連する因子 第 31 回日本エイズ学会 2017 年 11 月 東京都

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし