

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書  
H I V ・ H C V 重複感染者に対するソホスブビル投与による発がん例

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

研究要旨 本研究班と緊密な連携を行っている藤谷班では多施設共同研究として、H I V ・ H C V 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H I V ・ H C V （遺伝子型 1 ）に感染した患者肝硬変 9 例について発がんに関する検討を行った。1 例がウイルス学的治癒判定 4 1 ヶ月後に肝細胞癌の発生が疑われた。この例は検査値上他の患者と変わりがなかったが 60 歳代であり、発がんリスクの高い例と考えられた。

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）

A．研究目的

H I V 感染者ではH C V 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 2 9 年度報告書によればH I V 感染者 2 名、H I V 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H I V 感染者の 9 5 % 以上はH C V に重複感染している。H C V の排除は経口抗ウイルス薬で容易に可能になったが、肝細胞癌合併の可能性の軽減は不明である。

藤谷順子班では多施設共同研究として、H I V ・ H C V 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H I V ・ H C V （遺伝子型 1 ）に感染した肝硬変例 9 例について発がんの検討を行った。

B．研究方法

藤谷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 3 2 例（うち血液凝固因子製剤による感染者 2 2 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H I V ・ H C V に感染した 2 2 名のうち肝硬変 9 例について検討を行った。肝硬変の診断は次の 3 項目のうち 1 項目以上を満たすものとした。( 1 ) 血小板数 1 0 0 0 0 0 /  $\mu$  L 以下、( 2 ) F i b - 4 i n d e x 3 . 2 5 以上、( 3 ) 主治医の臨床診断。

なお、検討項目はA L T、H C V R N A、血小板数、F i b - 4 i n d e x ( これら 2 つは線維化の指標)、A F P、総コレステロールである。

C．研究結果

9 例すべてでH C V R N A は陰性を持続し、再燃は認められなかった。治療前の 9 例の背景を表 1 に示す

表 1：患者背景

項目	数値
年齢（幅・中央値）	( 41-66・46 )
性（男性：女性）	9：0
IFN 治療歴（あり：なし）	7：2
d-drug 治療歴（あり：なし）	5：4
ALT 値（幅・中央値）	( 22-273・69 )
血小板数（幅・中央値）	( 3.0-13.6・9.1 )
Fib-4 index（幅・中央値）	( 0.89-8.43・3.76 )

当該症例は赤線で示した。検査値から見るとALTの低下、血小板数の増加、Fib-4 indexの低下、AFP値の低下を認めており、9症例中でも特に問題なく推移している症例である。総コレステロール値も特に問題ない推移を示している。

最終経過観察までに赤線で示した症例のみで肝細胞癌の発生をみた。この症例は最年長の男性でインターフェロン治療歴、d-drug投与歴がともにある症例であった。

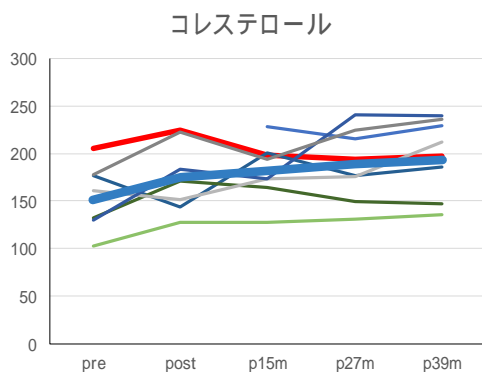


図1,コレステロール値

#### 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、などを挙げることができる。

本検討では肝硬変のみを対象を絞って検討を行った。9例のうち1例からウイルス学的治癒判定4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、9例の肝硬変例からは1-2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。

発がん例は肝機能改善、線維化軽減、腫瘍マーカー低下の得られた症例である。こうした症例でも高齢者を中心に発がんリスクは残存することが改めて示された。こうし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が大切である。どのような患者がハイリスクなのかが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(肝硬変例)9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

四柳 宏, 塚田 訓久, 三田 英治, 遠藤 知之, 瀧永 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