

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
 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

研究要旨 直接作用型抗 HCV 薬（DAA）の登場により，非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染例（薬害例）の多くが HCV 排除に成功している．薬害例の HCV 感染期間は長く，HCV 排除の時点で線維化が進行している症例もあるため，引き続き嚴重な経過観察が必要である．肝不全の進行や発癌により HCV 排除後に移植適応と判断される症例が出現する可能性があり，必要時に肝移植を行える体制は維持する必要がある．

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．

であったが 5 年目に他臓器原発の悪性腫瘍で死亡，別の 1 例では腹水貯留が高度となり，臨床的には非代償性肝硬変の状態と判断されている．

B. 研究方法

当センターで直接作用型抗 HCV 薬（DAA）による抗 HCV 療法を行った非加熱凝固因子製剤投与による HCV/HIV 重複感染例のうち，治療開始時点で Child-Pugh スコアが 6 点以上であった症例の経過を後方視的に解析した．

（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．

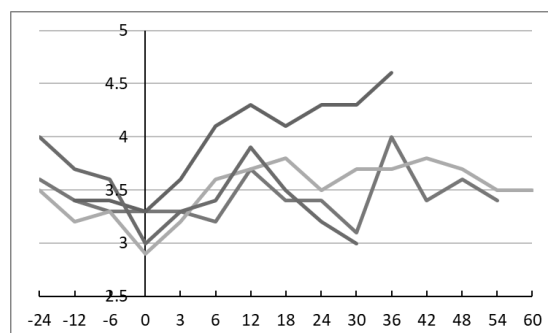


図 1 治療前後の血清アルブミン値 (g/dL) の推移

※ 横軸の単位は「月」
 (0=DAA 開始：以下同じ)

C. 研究結果

2019 年末の時点における該当症例は 4 例（6 点：2 例，7 点：2 例）と，前年度と同数であった．DAA 治療開始時点で HCC 既往を有する症例なし．選択された治療レジメンは Sofosbuvir/Ledipasvir（3 例）および Glecaprevir/Pibrentasvir（1 例）で，治療期間はいずれも 12 週であった．全例が HCV 排除（SVR12）を達成した．

該当症例の治療前後の血液検査所見を図 1～図 3 に示す．最長 5 年の経過観察中に一部では合成能（Alb・PT%）のゆるやかな改善傾向が認められたが，経過には個体差が大きかった．M2BPGi は SVR 達成後前値より緩やかに低下する傾向を示したが，5 年経過時点でも依然として高値で推移している例がみられた．1 例は肝の経過は良好

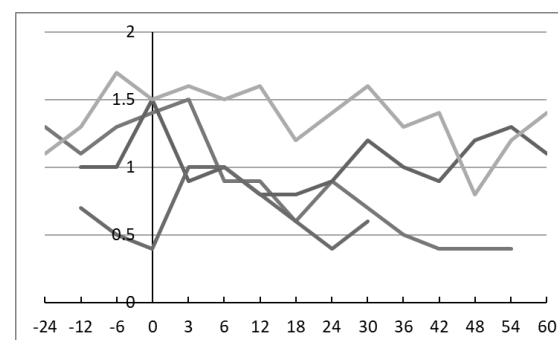


図 2 治療前後の血清総ビリルビン値 (mg/dL) の推移

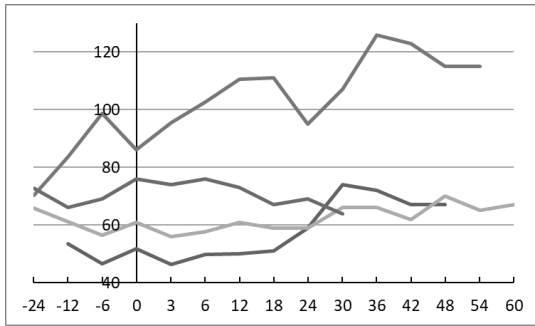


図 3 治療前後のプロトロンビン活性 (%) の推移

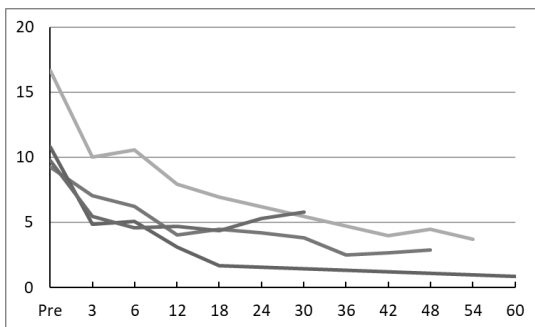


図 4 治療前後の M2BPGi の推移

Case	-1y	0	1y	2y	3y	4y	5y
1	6	6	5	6	5	5	
2	7	7	6	6	5	6	
3	7	7	6	6	6	5	6
4	6	6	5	6	(9)		

表 1 Child-Pugh Score の推移

D. 考察

Sofosbuvir/Ledipasvir 配合錠に代表される直接作用型抗 HCV 薬 (DAA) の登場により、インターフェロン失敗・不耐の薬害例の多くで、2017 年までに HCV 排除が達成されていた。2018 年以降登場した新規薬剤により、腎不全を有する症例や稀な genotype に感染した例、非代償性肝硬変例においても HCV 排除を期待できるようになった。しかし薬害例の HCV 感染時期は 1980 年代前半以前であり、肝炎の罹病期間が長期にわたる。DAA 治療開始の時点で既に線維化が進行している症例もあり、HCV 排除後の経過によっては肝移植が治療選択肢となる可能性がある。

今回の結果から、肝線維化が進行している薬害例でも、DAA 治療により HCV 排除を達成できれば肝予備能が改善する可能性が示唆されたが、経過には個体差が大きく、引き続き厳重な経過観察が必要である。

解析対象者のうち 1 例は、HCV 排除後の経過観察期間中に食道静脈瘤破裂、門脈血栓症を発症した。最終の経過観察時点では安定した状態にあるが、血栓増大を契機に急激に肝機能が悪化する可能性を考慮し、長崎大学において脳死肝移植希望登録のうえ待機中である。また、別の 1 例では SVR 達成後 3 年目に腹水貯留が高度となり、臨床的に非代償性肝硬変の状態に至っている。

今後も、新規に把握された肝不全進行例、HCV 排除後の肝不全・発癌例など、移植適応と判断される例が出現する可能性は残っており、必要時に肝移植を行える体制は維持する必要がある。また、薬害症例の高齢化に伴い、年齢や他臓器の悪性腫瘍により肝移植の適応外と判断される事例の増加も予想されることから、このような症例に適用可能な新規治療法の開発も望まれる。

E. 結論

肝線維化の進行した薬害例においても、HCV 排除により肝予備能の改善を期待できる可能性があり、積極的に治療を検討すべきである。必要時に肝移植を行える体制は維持する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 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 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし