

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が、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、引き続き厳重な経過観察が必要である。新規に把握された肝不全進行例、HCV 排除後の肝不全・HCC 発症例など、移植適応と判断される例が新たに出現する可能性は現時点でも残っており、必要時に肝移植を実施できる体制は今後も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。

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。

C. 研究結果

2019 年末の時点で前述の基準に該当していた 4 例（6 点：2 例，7 点：2 例）の経過を観察した。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）を達成していた。

該当症例の治療前後の血液検査所見を図 1～図 4 に示す。前年度に 1 例が他臓器原発の悪性腫瘍で死亡していたが（死亡時の肝機能は良好）、本年度は新たに 1 例が死亡し

た。新たな死亡例は慢性腎不全合併例であり、死亡の約半年前から腹水量が増加、定期的なアルブミン補充を行ったが最終的には透析継続が困難となり死の転機を辿った。臨床的には肝不全死と考えられたが、移植は年齢的な問題で適応外と判断された。

生存例においては、DAA 治療開始後に合成能（Alb・PT%）のゆるやかな改善が認め、以後は安定して推移した。M2BPGi は SVR 達成後緩やかに低下する傾向を示したが、1 例では 6 年経過時点で 4 C.O.I. 台と依然として高値で推移していた。

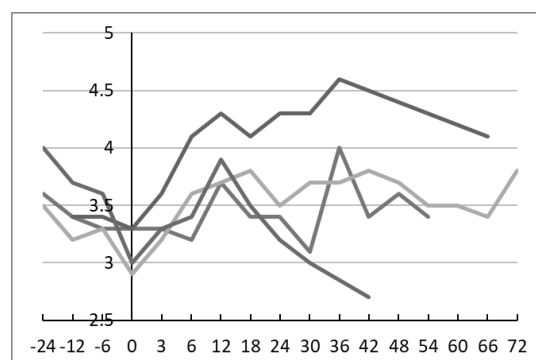


図 1 DAA 治療前後の血清アルブミン値 (g/dL) の推移

※ 横軸の単位は「月」
(0=DAA 開始：以下同じ)

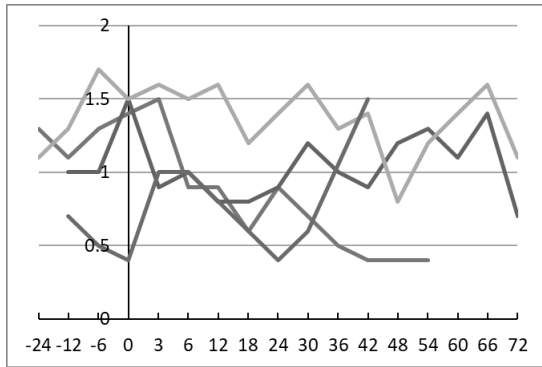


図 2 DAA 治療前後の血清総ビリルビン値 (mg/dL) の推移

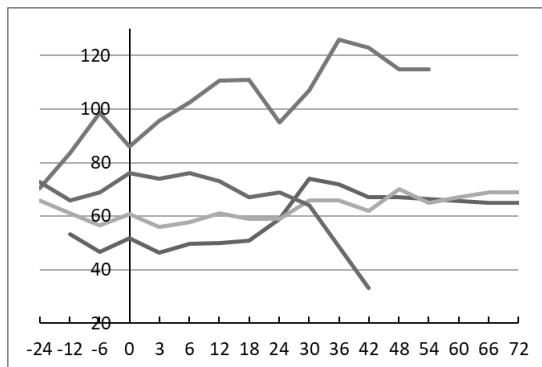


図 3 DAA 治療前後のプロトロンビン活性 (%) の推移

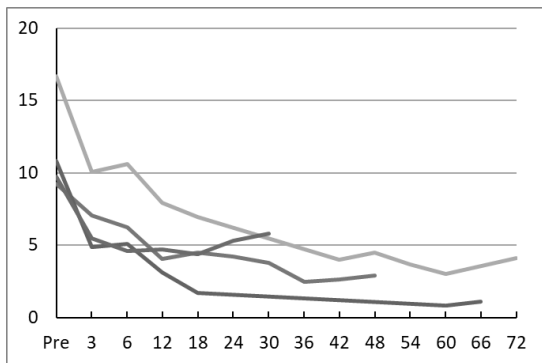


図 4 DAA 治療前後の M2BPGi 値の推移

| | -1y | 0 | 1y | 2y | 3y | 4y | 5y | 6y |
|---|-----|---|----|----|----|----|----|----|
| 1 | 6 | 6 | 5 | 6 | 5 | 5 | 6 | |
| 2 | 7 | 7 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| 3 | 7 | 7 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| 4 | 6 | 6 | 5 | 6 | 9 | 10 | | |

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・不耐のため HCV-RNA 陽性の状態が続いていた薬害例の多くで 2017 年までに HCV 排除が達成され、さらに 2018 年以降登場した新規 DAA により、腎不全を有する症例や genotype 1/2 以外の genotype に感染した例、非代償性肝硬変例においても HCV 排除を達成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ことから、DAA 治療開始の時点ですでに線維化が進行している症例もあり、HCC 合併など 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。

今回の解析対象となったうちの 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ている。急性期に行った血栓溶解療法が奏効し、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を行っている。

新規に把握された肝不全進行例、HCV 排除後の肝不全・HCC 発症例など、移植適応と判断される例が新たに出現する可能性は現時点でも残っており、必要時に肝移植を実施できる体制は今後も維持する必要がある。ただし、これまでの追跡結果から、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、個体差は大きいものの肝予備能が改善する可能性が示唆される。現行システムでは、薬害症例において登録からの期間が長くなると待機順位が徐々に上がることが予想されるが、SVR 達成例における経過に関する情報が集積された時点で、適切な制度設計について検証・再検討することが必要と考えられる。

また、薬害症例の高齢化に伴い、年齢や悪性腫瘍など他臓器の合併症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葉害例においても、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。必要時に肝移植を実施でき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