

臨床疫学研究室

室長 三田英治

臨床疫学研究室は主に消化器疾患の特徴を分子疫学面から検証し、最適な治療方法や安全性を検討しています。代表的な研究内容を示します。

C型肝炎に関しては、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法で治療効果を規定した IL-28B の SNP が引き続きインターフェロンフリー治療でも重要な意味を持つかを検討しています。また心機能低下や腎機能低下症例に対する抗 HCV 療法の安全性を調査しています。HIV 感染合併例でのインターフェロンフリー治療の成績もまとめており、抗レトロウイルス治療との薬物相互作用も検討しています。

次に B 型肝炎では、核酸アナログの長期投与成績から導かれる耐性化の問題点を検討しています。そして、そして、ラミブジン・アデホビル併用療法効果不良例に対し、アデホビルを TDF に切り替えることの有効性と安全性を明らかにしました。現在はさらに TDF から TAF への切り替えを検証しています。近年散発的に発生している B 型急性肝炎では genotype A が大半を占めますが、その特徴を解析し、慢性化への関与についても検討しています。

【2016 年度 研究発表業績】

A-0

Yoshio T, Tomida H, Iwasaki R, Horiuchi Y, Omae M, Ishiyama A, Hirasawa T, Yamamoto Y, Tsuchida T, Fujisaki J, Yamada T, Mita E, Ninomiya T, Michitaka K, Igarashi M: Effect of direct oral anticoagulants on the risk of delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection. 「Dig Endosc.」 2017 年 3 月

Morishita N, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Tahata Y, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Iio S, Yamada A, Hagiwara H, Mita E, Yamada Y, Ito T, Inada M, Katayama K, Yabuuchi I, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T : Ultra-deep sequencing analysis of resistance-associated variants during retreatment with simeprevir-based triple therapy after failure of telaprevir-based triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. 「Hepatol Res.」 2016 年 9 月

Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M : Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. 「Sci Rep.」 2016 年 4 月 19 日

A-2

三田英治: HIV 重複感染例「最新・C型肝炎経口薬治療マニュアル(伊藤義人、中島淳 監修)」 P. 58-59、診断と治療社、2016 年 4 月

A-3

木村圭一、岩崎哲也、山田拓哉、岩崎竜一郎、榊原祐子、中水流正一、石田 永、山口真二郎、尾下正秀、三田英治：イレウス管併用ダブルバルーン小腸内視鏡により治療した食餌性イレウスの1例「Gastroenterological Endoscopy」58(9)：P1420-1425、2016年9月20日

A-4

中水流正一、福富啓祐、三田英治、笠原彰紀：吐血（総説）「日本病院総合診療医学会雑誌」11(2)：P.69-71、2016年12月

石田 永、三田英治：HIV/HBV重複感染例における治療上の留意点「化学療法の領域」32(5)：P.57-65、医薬ジャーナル社、2016年5月

三田英治：HIV重複感染C型肝炎の治療「臨床消化器内科」31(11)：P.1511-1515、日本メディカルセンター、2016年10月

B-2

Nakazuru S, Nakamori S, Kato S, Shoji A, Kiyota R, Shinkai K, Tashiro T, Nakagawa K, Ishida H, Mita E：Optimal indications for chemotherapy in elderly patients with unresectable pancreatic cancer. 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, USA, 2017年1月20日

Nakagawa K, Yamada T, Kato S, Shoji A, Kiyota R, Shinkai K, Tashiro T, Iwasaki T, Ishihara A, Nishio K, Hasegawa H, Sakakibara Y, Nakazuru S, Ishida H, Mita E：Clinical features of esophageal ulcers in HIV-positive patients. UEG week 2016, Vienna, Austria, 2016年10月19日

Nakagawa K, Yamada T, Kato S, Shoji A, Kiyota R, Shinkai K, Tashiro T, Iwasaki T, Ishihara A, Nishio K, Hasegawa H, Sakakibara Y, Nakazuru S, Ishida H, Mita E：Clinical features of esophageal ulcers in HIV-positive patients. APDW 2016, Kobe, Japan, 2016年11月5日

Tashiro T, Ishida H, Shoji A, Kato S, Shinkai K, Kiyota R, Nakagawa K, Ishihara A, Iwasaki T, Hasegawa H, Nishio K, Yamada T, Sakakibara Y, Nakazuru S, Kiso S, Mita E：Changes of Left Ventricular Ejection Fractions during Sofosbuvir-based Anti-HCV therapy. ACG 2016, Nevada, America, 2016年10月16日

B-3

三田英治、石原朗雄、石田 永：当院におけるB型急性肝炎の現況—特にHIVとの重複感染例の特徴—。第41回日本肝臓学会東部会、東京、2016年12月8日

B-4

卜部彩子、平松直樹、小瀬嗣子、田畑優貴、森下直紀、山田涼子、薬師神崇行、三田英治、萩原秀紀、山田幸則、伊藤敏文、肱岡泰三、稲田正巳、片山和宏、田村信司、今井康陽、竹原徹郎：ヘモグロビン低値のC型慢性肝炎に対するシメプレビル/ペグインターフェロン/リバビリン併用療法におけるリバビリン減量投与の治療効果について—多施設共同研究—。第102回日本消化器病学会総会、東京、2016年4月23日

瀧川貴生、阪森亮太郎、巽 智秀、薬師神崇行、平松直樹、糸瀬一陽、萩原秀紀、法水 淳、吉原治正、松本健吾、内藤雅文、伊藤敏文、大川和良、片山和宏、今井康陽、西尾久美子、石田 永、三田英治、竹原徹郎：経皮的ラジオ波焼灼療法を施行した初発肝細胞癌の予後、再発に寄与する因子—多施設共同研究。第 52 回 日本肝臓学会総会、千葉、2016 年 5 月 19 日

森下直紀、平松直樹、小瀬嗣子、薬師神崇行、山田涼子、田畑優貴、卜部彩子、宮城琢也、法水 淳、飯尾禎元、山田 晃、三田英治、稲田正己、田村信司、今井康陽、疋田隼人、阪森亮太郎、吉田雄一、巽 智秀、林 紀夫、竹原徹郎：C 型慢性肝炎におけるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法治療成績ならびに薬剤耐性変異の解析。第 52 回 日本肝臓学会総会、千葉、2016 年 5 月 20 日

田畑優貴、平松直樹、小瀬嗣子、卜部彩子、森下直紀、山田涼子、薬師神崇行、土井喜宣、尾下正秀、金子 晃、三田英治、脇岡泰三、片山和宏、井上敦雄、今井康陽、疋田隼人、阪森亮太郎、吉田雄一、巽 智秀、林 紀夫、竹原徹郎：Genotype 1 型 C 型慢性肝疾患に対する Ledipasvir/Sofosbuvir 療法の有用性と安全性について。第 52 回 日本肝臓学会総会、千葉、2016 年 5 月 19 日

卜部彩子、平松直樹、小瀬嗣子、薬師神崇行、山田涼子、森下直紀、田畑優貴、宮城琢也、法水 淳、金子 晃、萩原秀紀、三田英治、山田幸則、伊藤敏文、田村信司、今井康陽、疋田隼人、阪森亮太郎、吉田雄一、巽 智秀、林 紀夫、竹原徹郎：Genotype 2 型 C 型慢性肝疾患に対する Sofosbuvir/Ribavirin 併用療法の治療効果および安全性について。第 52 回 日本肝臓学会総会、千葉、2016 年 5 月 19 日

卜部彩子、平松直樹、小瀬嗣子、薬師神崇行、山田涼子、森下直紀、田畑優貴、尾下正秀、金子 晃、三田英治、辻井正彦、永瀬寿彦、福井弘幸、竹田 晃、鈴木都男、井上敦雄、今井康陽、吉田雄一、巽 智秀、竹原徹郎：NASH 症例における肝線維化進展に関連する因子および長期予後についての検討。第 52 回 日本肝臓学会総会、千葉、2016 年 5 月 19 日

森下直紀、平松直樹、小瀬嗣子、卜部彩子、田畑優貴、山田涼子、薬師神崇行、法水 淳、飯尾禎元、三田英治、田村信司、今井康陽、疋田隼人、巽 智秀、林 紀夫、竹原徹郎：ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法における薬剤耐性変異が及ぼす治療効果への影響について。第 20 回 日本肝臓学会大会、神戸、2016 年 11 月 3-4 日

瀧川貴生、阪森亮太郎、巽 智秀、薬師神崇行、氣賀澤斉史、古田訓丸、糸瀬一陽、萩原秀紀、法水 淳、吉原治正、内藤雅文、伊藤敏文、今井康陽、西尾公美子、三田英治、大川和良、片山和宏、平松直樹、竹原徹郎：腫瘍系 2cm 以下・乏血性の初発肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法後の再発、予後に寄与する因子の多施設共同研究。第 20 回 日本肝臓学会大会、神戸、2016 年 11 月 3-4 日

卜部彩子、平松直樹、小瀬嗣子、薬師神崇行、山田涼子、森下直紀、田畑優貴、法水 淳、宮城琢也、金子 晃、萩原秀紀、三田英治、山田幸則、伊藤敏文、今井康陽、疋田隼人、阪森亮太郎、巽 智秀、林 紀夫、竹原徹郎：Genotype 2 型 C 型慢性肝疾患の special population に対する Sofosbuvir/Ribavirin 併用療法の有効性—多施設共同研究—。第 20 回 日本肝臓学会大

会、神戸、2016年11月3-4日

加藤聖也、庄司絢香、清田良介、新海数馬、田代 拓、中川健太郎、石原朗雄、岩崎哲也、西尾公美子、長谷川裕子、榊原祐子、山田拓哉、中水流正一、石田 永、三田英治：C型慢性肝疾患に対するソホスブビル/レジパスビル併用療法における左室駆出率に対する検討。第70回国立病院総合医学会、沖縄県宜野湾市、2016年11月12日

石原朗雄、石田 永、西尾公美子、三田英治：肝細胞癌に対する初回RFA後の肝内異所性再発に寄与する因子の検討。日本消化器病学会近畿支部第105回例会、大阪、2016年9月17日

B-6

東 瀬菜、清田良介、石田 永、榊原祐子、山田拓哉、中水流正一、佐木山裕史、山本司郎、橋川一雄、三田英治：C型肝硬変の経過観察中に発症した弧発性クロイツフェルト・ヤコブ病の一例。第213回日本内科学会近畿地方会、大阪、2016年9月24日

田代 拓、石原朗雄、加藤聖也、庄司絢香、新海数馬、清田良介、中川健太郎、岩崎哲也、長谷川裕子、西尾公美子、山田拓哉、榊原祐子、中水流正一、石田 永、三田英治：C型慢性肝炎の経過観察目的に当院紹介となった一例。第1回Osaka Resident Forum、大阪、2016年6月11日

B-8

三田英治：B型肝炎診療～最新の潮流～。熊本B型慢性肝疾患セミナー、熊本、2016年4月13日

三田英治：大阪医療センターにおけるムルプレタ®の使用経験。大阪ムルプレタ®錠発売記念講演会、大阪、2016年9月3日

三田英治：発癌予防を見据えたB型肝炎治療。第6回浜松リバーサミット、浜松、2016年9月24日

三田英治：C型肝炎の最新の潮流。大阪府中央区東医師会学術講習会、大阪、2016年9月28日

三田英治：知っておきたいウイルス性肝炎治療の話題。第45回上町台リバーカンファレンス、大阪、2016年12月1日

三田英治：肝炎診療の最新の話題。城東区医師会 法円坂フォーラム、大阪、2017年3月11日

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

Genotype 1型のC型慢性肝疾患に対するSofosbuvir/Ledipasvir併用療法時の心機能評価

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科/統括診療部長

研究要旨 Genotype 1型のC型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法は、インターフェロンを基軸とした治療からインターフェロンフリー治療に大きくシフトした。特にポリメラーゼ阻害剤であるSofosbuvirにLedipasvirを加えた合剤が主流であるが、Sofosbuvirに続くポリメラーゼ阻害剤は心毒性のため開発中止が報告されている。そのため、当科でSofosbuvir/Ledipasvir併用療法を行った72例について、治療前と治療中に左室駆出率を測定することで、心機能に対する影響を評価した。その結果、有意な左室駆出率の低下を認めず、安全に治療を遂行することが可能であった。

研究協力者

石田 永 消化器内科
西尾公美子 消化器内科
石原 朗雄 消化器内科
田代 拓 消化器内科

A. 研究目的

Genotype 1型のC型慢性肝疾患に対する抗ウイルス治療は長らくインターフェロン（interferon、以下IFN）を基軸としたもので、ペグIFN（pegylated IFN以下Peg-IFN）とRibavirin（以下RBV）の併用24週治療が主流であった。Peg-IFN・RBV併用療法で持続的ウイルス陰性化（Sustained virological response、以下SVR）が得られなかった一部の症例にはさらにプロテアーゼ阻害剤を併用したオプションも用意された。

本研究が開始された時、日本ではgenotype 1型のC型肝炎に対するIFNフリー治療として、(1) アスナプレビル（Asunaprevir、以下ASV）/ダクラタスビル（Daclatasvir、以下DCV）併用療法、(2) SOF/LDV併用療法、(3) パリタプレビル（Paritaprevir、以下PTV

）/リトナビル（ritonavir、以下r）/オムビタスビル（Ombitasvir、以下OMV）併用療法が認可されていた。このうち、ASV/DCV併用療法は他の2治療に比しSVR率が低く、またASV/DCV併用療法及びPTV/r/OMV併用療法はNS3領域及びNS5A領域の耐性変異によってはSVR率が低下する。したがって、SOF/LDV併用療法が主流になっているが、安全性に関する検討は少ない。SOFと同じchain terminatorである核酸型ポリメラーゼ阻害剤BMS-986094は心毒性のため開発中止となった（Ahmad T, et al. Hepatology 2015;62:409-16）。SOF/LDV併用療法は欧米で多くの経験はあるものの、日本では大半が高齢者に投与されるものと思われ、SOFの心機能に対する影響は再評価すべき課題と考える。今回、当科でgenotype 1型のC型慢性肝疾患に対しSOF/LDV併用療法を行った症例において心エコーでの左室駆出率（left ventricular ejection fraction、以下LVEF）を治療前、治療中に測定し、心機能評価を行うことが本研究の目的である。

B. 研究方法

対象は当科に通院中のgenotype 1型のC型慢性肝炎および代償性肝硬変患者で、Sofosbuvir (SOF) 400mg+LDV (Ledipasvir) 90mg/日（ハーボニー®配合錠）を1日1回投与した。腎機能が保たれていることなど、投薬は添付文書を遵守し、併用禁忌薬及び併用注意薬の内服はないものとした。

HCV-RNAの測定は、投与前、3日目、1週目、2週目、4週目、以降は4週毎とし、治療終了後は4週後、12週後とした。心エコーは治療前、治療開始4週目以降の治療中に施行した。また、血漿BNP値を治療前、4週目、8週目、12週目（＝治療終了時）に測定し、同じポイントで心電図を記録した。

（倫理面への配慮）

個人情報取り扱いに関しては厳重に注意を払い、単施設の検討ながら、匿名化してデータを解析した。

C. 研究結果

72例の患者背景を示す（表1）。男性43例、女性29例で、年齢の中央値は64.5歳であった。naïve例が30例と最も多く、前治療がPeg-IFN+RBV併用療法が20例で続いた。肝細胞癌の治療歴を有する者が7例（9.7%）、HBVとの重複感染が2例（2.8%）、HIVとの重複感染が8例（11.1%）含まれていた。また7例（9.7%）が代償性肝硬変であった。

全例、軽微な副作用のみで治療を完遂でき、すべての症例で12週目のSVR（SVR12）を得た。

心エコーにおけるLVEFを治療前と治療中で検討したが、有意な低下は認めなかった（図1）。LVEFの変化率（表2）を検討したが、20%を超えて低下した症例はいなかった。もちろん治療期間中、心疾患を示唆するよう

な自他覚症状を認めなかった。血漿中のBNPも測定したが、測定値にバラツキが出て、心機能の評価には適さないと考えた。

以上、少数例の検討ながら、心エコーにおけるLVEFからみて、SOF/LDV併用療法では憂慮すべき心毒性を認めなかった。

表1. 患者背景

Median age (years) [range]	64.5 [33-83]
Gender : male / female	43 / 29
Severity of liver disease : no cirrhosis / cirrhosis	65 / 7
Previous history of HCC treatment	7
Co-infection with HBV	2
Co-infection with HIV	8
Previous interferon-based treatment	
No previous treatment	30
IFN only	9
Peg-IFN only	4
IFN plus RBV	2
Peg-IFN plus RBV	20
TVR, Peg-IFN, and RBV	2
SMV, Peg-IFN, and RBV	4
Unknown	1
Before SOF-LDV treatment	
Total bilirubin (mg/dL)	1.8 ± 0.2
ALT (IU/L)	63 ± 38
Albumin (g/dL)	4.0 ± 0.6
Platelet count (x 10 ⁵ /mL)	149 ± 62
Median HCV-RNA (log IU/mL) [range]	6.25 [4.6-7.2]

図1. SOF/LDV併用療法前、治療中のLVEF

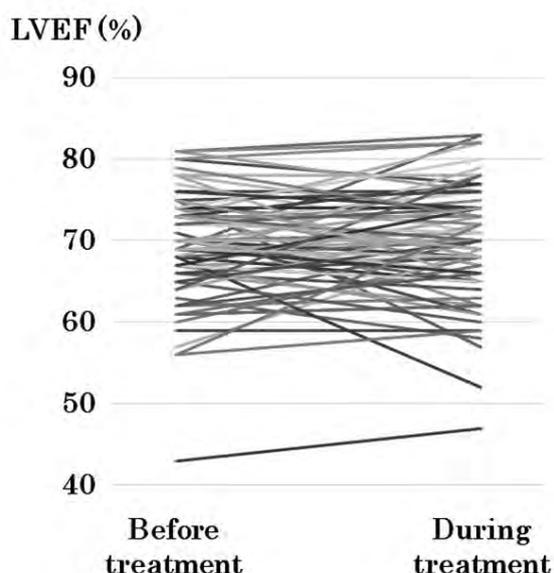


表2. LVEFの変化率

Changes of LVEF (Δ LVEF%)	No. [n=72]
$11 \leq \Delta$ LVEF%	5 (6.9%)
$0 \leq \Delta$ LVEF% ≤ 10	36 (50.0%)
$-10 \leq \Delta$ LVEF% ≤ -1	27 (37.5%)
$-20 \leq \Delta$ LVEF% ≤ -11	4 (5.6%)

D. 考察

海外で承認された抗ウイルス剤が国内で上市された場合、たとえ治験を経ている経験豊富な医師が当初は慎重に投薬するべきである。欧米人と日本人では、C型肝炎に対するプロテアーゼ阻害剤Simeprevirが人種差によって血中濃度に差が出ることで報告されている。また同じくプロテアーゼ阻害剤Telaprevirは治験の際には問題にならなかった腎障害を経験した。SOFの場合、欧米の治験対象、日本での治験対象、日本において実臨床で使用が想定される対象、それぞれの年齢を考慮することが重要である。当科では原則80歳までをIFNフリー治療の対象としており、高齢者では心疾患の合併率は高く、予期せぬ心血管イベントがおこる可能性は否定できない。今回、より慎重な導入を意識して、genotype 1型のC型慢性肝疾患に対するSOF/LDV併用療法では心エコーを行い、LVEFで心機能を評価した。少数例の検討ながら、心機能に対する影響が少ないことを報告できたことは重要なことと考える。今後は症例数を増やして、安全性に関する知見を発信していきたい。

E. 結論

Genotype 1型のC型慢性肝疾患に対するSOF/LDV併用療法では、心機能に関する有害事象は調べた範囲で認めなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, Katayama K, Inoue A, Imai Y, Oshita M, Iio S, Mita E, Fukui H, Yamada A, Hijioka T, Inada M, Doi Y, Suzuki K, Kaneko A, Marubashi S, Fukui YI, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T, Forum OL. Impact of branched-chain amino acid supplementation on the survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a multicenter retrospective cohort study. *Hepatol Res.* 2016 Sep;46(10):1002-10.
- 2) Okanoue T, Shima T, Hasebe C, Karino Y, Imazeki F, Kumada T, Minami M, Imai Y, Yoshihara H, Mita E, Morikawa T, Nishiguchi S, Kawakami Y, Nomura H, Sakisaka S, Kurosaki M, Yatsuhashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H. Long-term follow-up of peginterferon- α -2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. *Hepatol Res.* 2016 Sep;46(10):992-1001.
- 3) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M,

Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T. Impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol.* 2016 Oct;88(10):1776-84.

4) Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep.* 2016 Apr 19;6:24767.

2. 学会発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

HIV・HCV Genotype 1 型重複感染の血友病患者に対する Sofosbuvir・Ledipasvir 併用療法 12 週の治療成績

研究分担者

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

研究協力者

石田 永 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

西尾公美子 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

石原 朗雄 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

研究要旨

血液製剤で HIV 及び genotype 1 型の HCV に重複感染した血友病患者 6 例に対し、Sofosbuvir 400mg と Ledipasvir 90mg の合剤で 12 週間加療した。6 例とも ART が施行されており、治療前の HCV-RNA の中央値は 6.25 log IU/mL であった。全例、8 週目には HCV-RNA が陰性化し、最終的に HCV 排除に成功した。目立った有害事象を認めず、抗てんかん薬の変更を行った症例が 1 例あった。HIV/HCV genotype 1 型の重複感染患者の C 型肝炎治療において、Sofosbuvir /Ledipasvir 併用療法は日本人においても安全で、効果的な治療法と考えられた。

A. 研究目的

血液製剤で HIV (human immunodeficiency virus) 及び HCV (hepatitis C virus) に重複感染した血友病患者の長期予後を考えるとき、HCV 排除は重要な意味を持つ。HIV 感染者の死亡原因の第 2 位は肝疾患関連死であり、その原因の多くが HCV 感染であった (Lancet 377:1198-1209, 2011 ; Lancet 384:241-248, 2014)。

もともとインターフェロン (interferon、以下 IFN) 治療に対する genotype 1 型の反応性は他の genotype に比べ不良であった。しかし、IFN フリー治療が始まり、軽微な副作用でウイルス学的持続陰性化 (sustained virological response、以下 SVR) が期待でき、HIV 重複感染者に対する有効性と安全性の日本人での検証が待たれていた。本研究はその有効性と安全性を、他の疾患群と比較しながら検討することが目的である。

B. 研究方法 (倫理面の配慮)

対象は当科に通院中で、HIV と HCV genotype 1 型に重複感染している血友病患者で、Sofosbuvir (SOF) 400mg + LDV (Ledipasvir) 90mg/日 (ハーボニー®

配合錠) を 1 日 1 回投与した。腎機能が保たれていることなど、投薬は添付文書を遵守し、併用禁忌薬及び併用注意薬の内服はないものとした。

HCV-RNA の測定は、投与前、1 週目、2 週目、4 週目、以降は 4 週毎とし、治療終了後は 4 週後、12 週後とした。研究計画書は当院の倫理委員会で承認を受けている。

比較の対象として、血液製剤で HCV genotype 1 型にのみ感染した血友病患者 7 例と、血液製剤以外の感染経路で HIV/HCV genotype 1 型に重複感染した患者 6 例も検討した。

C. 研究結果

患者背景を表 1 に示す。HIV と HCV genotype 1 型に重複感染している血友病患者 6 例は全員が男性、血友病 A が 4 例、血友病 B が 2 例で、年齢中央値は 40 歳前半、他の群に比べ若い傾向を認めた。他群より既治療例が多く、内訳は (1) IFN + Ribavirin (RBV) 併用が 1 例 (治療効果は無効)、(2) Pegylated IFN + RBV 併用が 3 例 (治療効果は再燃 1 例、完遂無効 1 例、途中中止の無効が 1 例)、(3) Simeprevir + Pegylated IFN + RBV が 1 例 (治療効

果は再燃)であった。重篤な有害事象を認めず、全例 ART を受けていたが治療に影響はなかった。1例だけ抗てんかん薬の変更が必要であった。そして全例が12週目のSVR (SVR12)を達成した。

HIVには感染せず、HCV genotype 1型のみ単独感染している血友病患者7例(血友病A 5例、血友病B 2例)は全員男性、軽微な副作用のみで、7例とも治療を完遂しSVR12を得た。血液製剤でHCVに感染している両群は genotype 1aの症例も多く含まれた(表1)。

血液製剤以外でHIVとHCV genotype 1型に重複感染している6例は、全員が genotype 1b型で、年齢の中央値は50歳前半、他群と同じく軽微な副作用だけで治療を完遂しSVR12を得た。

D. 考察

本研究が開始された時、日本では genotype 1型のC型肝炎に対するIFNフリー治療として、(1)アスナプレビル(Asunaprevir、以下ASV)/ダクラタスビル(Daclatasvir、以下DCV)併用療法、(2)SOF/LDV併用療法、(3)パリタプレビル(Paritaprevir、以下PTV)/リトナビル(ritonavir、以下r)/オムビタスビル(Ombitasvir、以下OMV)併用療法が認可されていた。このうち、ASV/DCV併用療法はHIV感染合併C型肝炎に対する使用経験はなく、またHCV単独感染のSVR率が他の治療法に比べ低率で

あることから、選択肢とはならなかった。

またPTV/r/OMV併用療法も日本では genotype 1型に対し認可されている。しかし、海外では非核酸型ポリメラーゼ阻害剤であるdasabuvirと併用して治療することが一般的で、PTV/r/OMVでのHIV/HCV重複感染例のデータはないに等しく、選択肢に入れることはなかった。

したがってHIVとの重複感染例にはSOF/LDV併用療法を用いることが一般的である。

Osinusiらは、前治療歴がなく肝硬変を含まない genotype 1型50例(ART施行37例、74%)に対しSOF/LDV併用療法を行い、49例(98%)でSVRを得た(JAMA. 313:1232-1239, 2015)。最も一般的な有害事象は鼻閉(16%)と筋肉痛(14%)で、これはHCV単独感染例での治療と同じである。

またNaggieらは、 genotype 1および4型335例に対するSOF/LDV併用療法の成績をION-4として報告している(N Engl J Med 373:705-713, 2015)。患者の内訳は genotype 1a型250例(75%)、1b型77例(23%)、4型8例(2%)であり、ION-4の成績はほとんど genotype 1型の結果を反映しているといって差し支えない。前治療歴を有するものが185例(55%)、肝硬変症例が67例(20%)であった。全例がtenofovir disoproxil fumarate/emtricitabineの合剤と他剤を併用したARTを受けていた。他剤の内訳はefavirenz 160例(48%)、raltegravir 146例(44%)、

表1 患者背景因子

	血友病(+) HIV(+) [n=6]	血友病(+) HIV(-) [n=7]	血友病(-) HIV(+) [n=6]
性別(M:F)	6:0	7:0	6:0
年齢(歳)	41.5 [36-53]	47 [30-66]	51 [43-66]
臨床診断(CH:LC)	5:1	7:0	6:0
肝細胞癌合併例	0	1	0
Genotype(1:1a:1b)	1:3:2	1:2:4	0:0:6
前治療(無:有)	1:5	3:4	3:3
HCV-RNA(log IU/mL)	6.25 [5.5-6.9]	6.3 [4.1-6.9]	6.45 [5.4-6.9]
T-Bil(mg/dL)	1.3 ± 0.6	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4
AST(U/L)	57 ± 31	52 ± 23	51 ± 20
ALT(U/L)	50 ± 19	62 ± 35	89 ± 81
Alb(g/dL)	4.0 ± 0.8	4.5 ± 0.3	4.3 ± 0.3
Plt(x 10 ⁴ /μL)	11.3 ± 2.9	20.1 ± 6.9	19.2 ± 7.3
PT(%)	96 ± 15	109 ± 9	90 ± 12
SVR12(%)	100	100	100

rilpivirine 29 例 (9%) で、全体で 322 例 (96%) が SVR を得た。ION-4 での一般的な有害事象は頭痛 (25%)、倦怠感 (21%)、下痢 (11%) であった。

このように HIV 感染合併の genotype 1 型の C 型慢性肝疾患に対する SOF/LDV 併用療法の治療成績は極めて良好といえるが、日本人でのデータはほとんどなく、今回検証することとした。その結果、少数例の検討ながら、血液製剤で HIV/HCV (genotype 1 型) に重複感染した血友病患者だけでなく、血液製剤で HCV (genotype 1 型) に単独感染した血友病患者・血液製剤以外で HIV/HCV (genotype 1 型) に重複感染した患者を含め、すべてで SVR12 を得ることができ、重篤な副作用を認めなかった。以上、HIV/HCV 重複感染例に対する SOF/LDV 併用療法は日本人においても、安全に実施できる有効な治療法であった。

E. 結論

HIV 感染合併 genotype 1 型の C 型慢性肝疾患に対する SOF/LDV 併用 12 週治療は小規模の検討ながら、安全性に問題はなく、有効性の期待できるものであった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

- 1) Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, Katayama K, Inoue A, Imai Y, Oshita M, Iio S, Mita E, Fukui H, Yamada A, Hijioaka T, Inada M, Doi Y, Suzuki K, Kaneko A, Marubashi S, Fukui YI, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T, Forum OL. Impact of branched-chain amino acid supplementation on the survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a multicenter retrospective cohort study. *Hepato Res.* 2016 Sep;46(10):1002-10.
- 2) Okanoue T, Shima T, Hasebe C, Karino Y, Imazeki F, Kumada T, Minami M, Imai Y, Yoshihara H, Mita E, Morikawa T, Nishiguchi S, Kawakami Y, Nomura H, Sakisaka S, Kurosaki M, Yatsuhashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H. Long-term follow-up of peginterferon- α -2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. *Hepato Res.* 2016 Sep;46(10):992-1001.
- 3) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M, Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T. Impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol.* 2016 Oct;88(10):1776-84.
- 4) Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep.* 2016 Apr 19;6:24767.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし