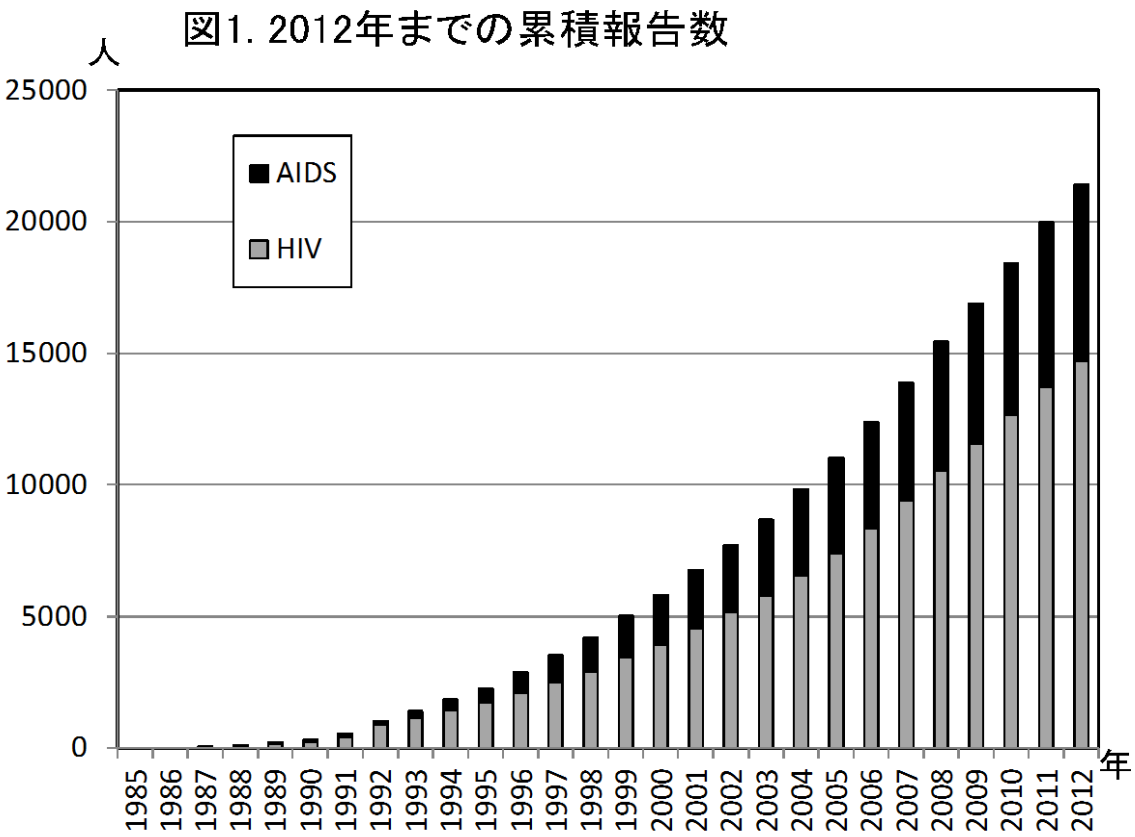
HIV・HCV重複感染
―最近の動向―

東京大学医学部附属病院感染症内科
四　柳　　宏

Dept. of Infectious Diseases, Internal Medicine, Univ. Tokyo

本邦のHIV感染症の疫学



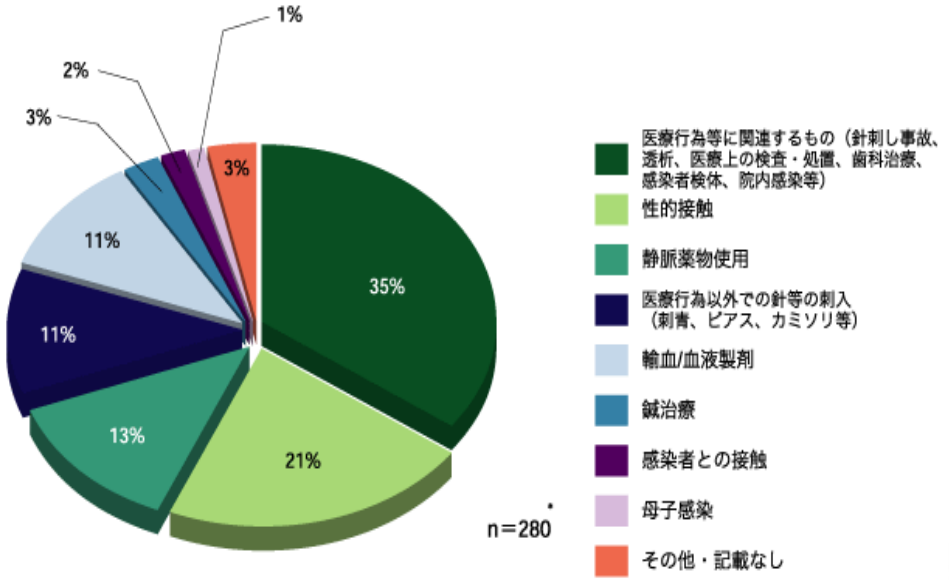
2013年3月までにHIV感染者（AIDS非発症）14932人、AIDS 6824人が報告されている。

C型肝炎の疫学

- 全世界1億人前後のウイルスキャリアが存在するとされる。欧米でもアジアでも1%程度がHCVキャリアである。
- 本邦のC型肝炎ウイルスキャリアは約150万人（人口の1.2%）と推定される。
- 本邦では高齢者ほどキャリアの割合が高い。
- 現在は輸血による感染はほぼなくなった。刺青、ピアスの穴明け、麻薬静注などが原因となっている。

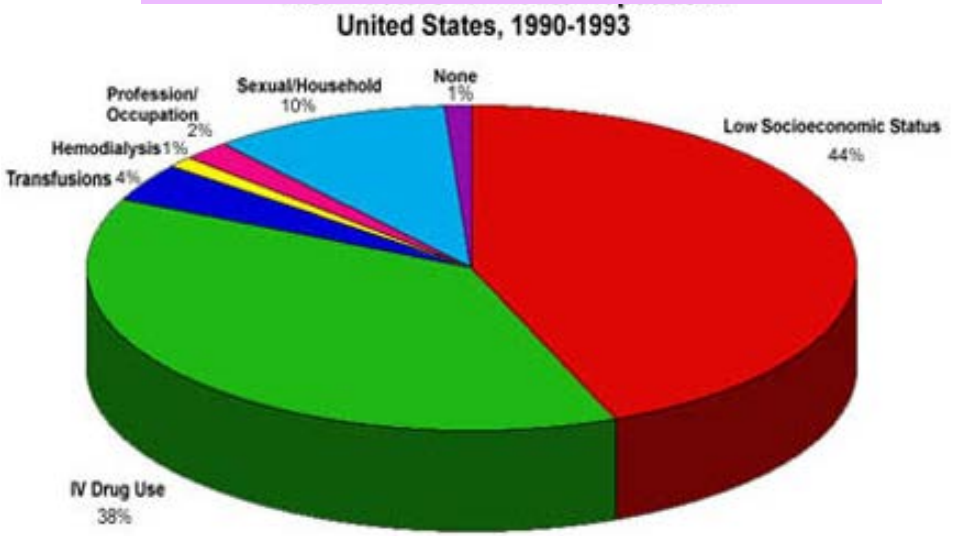
C型肝炎ウイルスの感染経路（1）

図5. C型肝炎の感染原因/感染経路別割合（1999年4月～2009年）



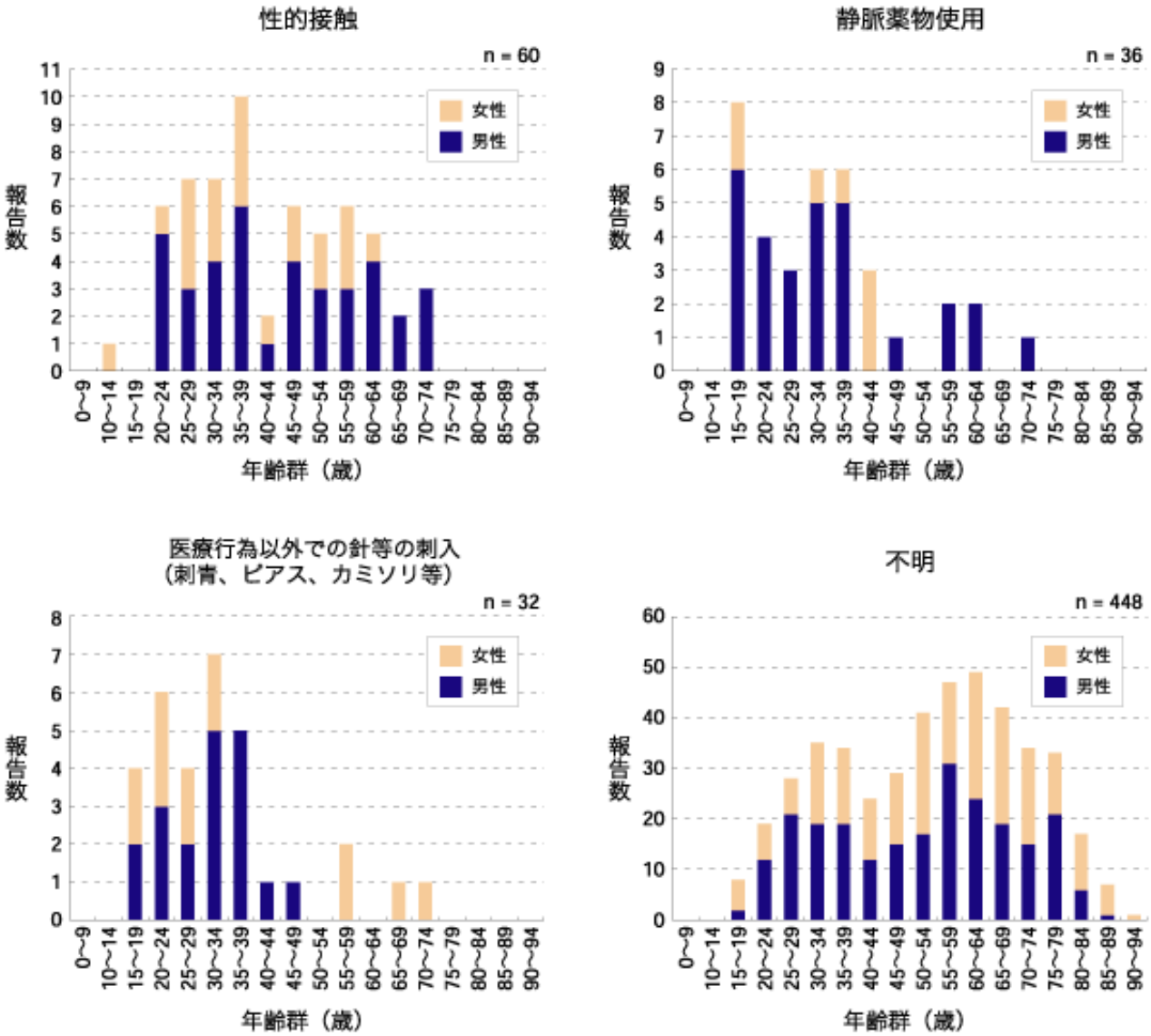
*不明448例を除く270例について、複数回答のものを含む

輸血後肝炎が本邦では根絶されたため、現在の感染経路として、静脈注射、刺青、ピアスなどが問題になっている。性交渉も疑わしい経路として報告されている。



Source: CDC Sentinel Counties Study of Acute Viral Hepatitis C

C型肝炎ウイルスの感染経路(2)



全国エイズ拠点病院HIV感染者における HCV感染状況

（2003年に1回以上受診した全症例の検討）

	患者数	HCV抗体陽性	HCV-RNA陽性
血液製剤	811	786 (96.9%)	667 (82.2%)
MSM	2730	114 (4.2%)	98
drug users	20	9 (45.0%)	8
others	1316	25 (2.0%)	7
total	4877	930 (19.2%)	780 (16.0%)

３６６施設へ送付、１７４施設より回答（回答率４７．３％）

HIV・HCV重複感染時の診療ガイドライン（小池和彦班長　2006年）

重複感染例におけるHIVの感染経路（HCV Genotype別）

	GT1	GT2	GT3	GT4	Mixed	Other	Total
Blood Product	102	24	38	2	24	69	259 (87.2%)
MSM	7	1	0	0	0	4	12
Hetero sexual	1	1	0	0	0	7	9
IDU	0	0	0	0	0	1	1
others	7	3	2	0	0	4	16
total	117	29	40	2	24	85	297

HIV・HCV重複感染時の診療ガイドライン（小池和彦班長　2006年）

血液製剤による感染ではGenotype 3/4や混合感染が見られる。

重複感染例における臨床背景（HCV Genotype毎）

	GT1	GT2	GT3	GT4	Mixed	Other	Total
Number	117 (55.2%)	29 (13.7%)	40 (18.9%)	2 (0.9%)	24 (11.3%)	85	297
Age	38.3±10.4	39.8±9.5	36.1±8.9	38.5±2.1	38.7±8.7	36.2±11.5	37.9±10.3
Sex (M:F)	114:3	29:0	40:0	2:0	24:0	81:4	290:7
Viral Load (High:Low)	31:11	5:5	12:2	2:0	11:0	6:1	67:19

HIV・HCV重複感染時の診療ガイドライン（小池和彦班長　2006年）

HCV GenotypeはGT1, GT3, GT2, mixedの順に多かった。
男性は女性に比べはるかに多かった。

肝疾患のHIV感染症におけるインパクト

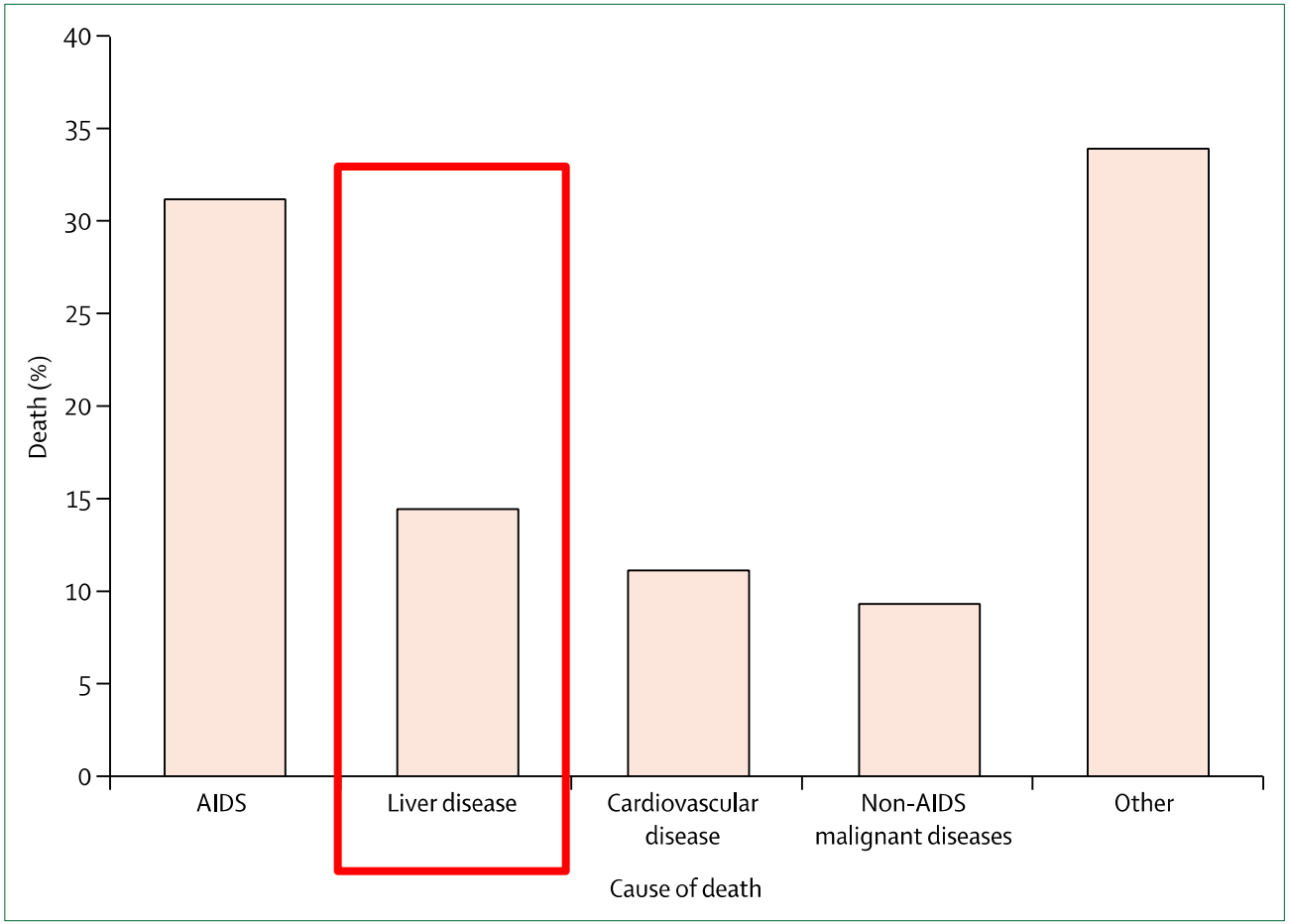


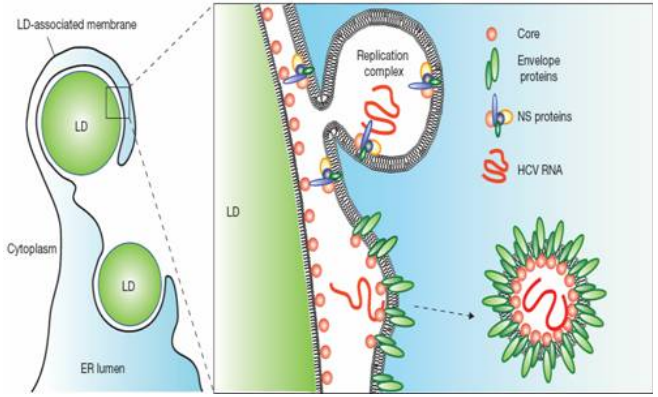
Figure 1: **Causes of death in patients with HIV infection**[3]

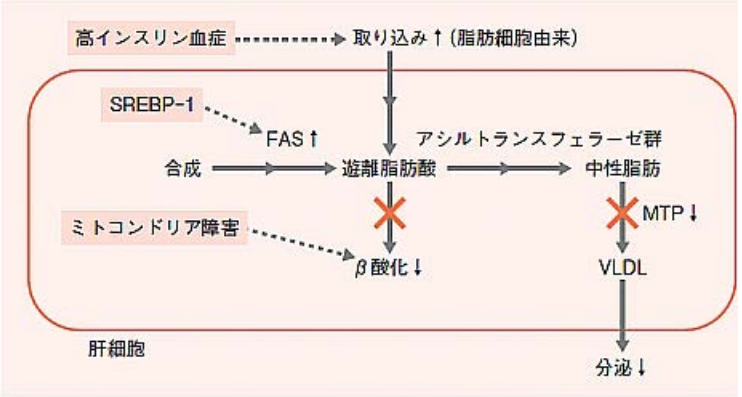
Joshi D, et al. Lancet 2011;.377: 1198-1209

Cardiovascular Diseaseが注目されているが、今なお肝疾患は患者さんの予後に大きな影響を及ぼす因子である。

C型肝炎は肝細胞の脂肪化を伴う病気である。

- C型肝炎ウイルスの蛋白質（コア蛋白）は肝細胞に脂肪を溜める働きがある。
- ウイルスは肝細胞の中に存在する脂肪滴の縁の部分で増殖する。→脂肪が多いとウイルスの増殖に有利である。
- 肝細胞に脂肪がたまると活性酸素を産生しやすい。このことが炎症を強くしたり、肝臓の線維化を促進することにつながる。



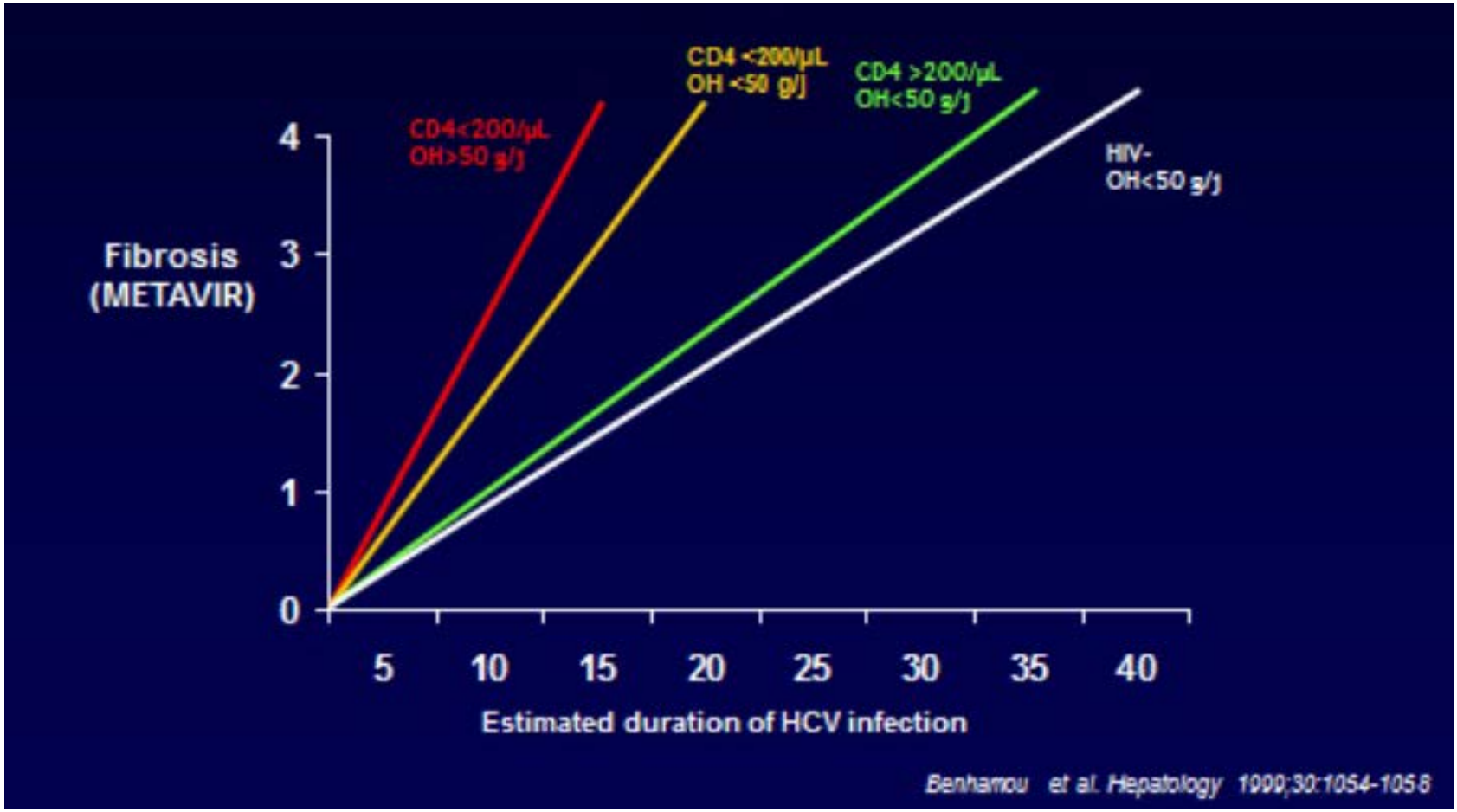


HIV感染症の合併はC型肝炎の線維化を早める

- HIV感染症があると、HCVに対する適応免疫、HCVの増殖を抑えるTh1サイトカインの産生が低下する。
- CD4細胞数が減ると、肝線維化の主役である星細胞（stellate cell）が活性化される。
- 肝内のCD4細胞のIL-10産生（炎症、線維化を抑える）が低下する。
- ミトコンドリア障害のある抗HIV薬の使用は肝細胞の脂肪化、線維化を促進する。

Joshi D, et al. Lancet 2011;.377: 1198-1209を改変

C型肝炎の線維化とHIV感染症

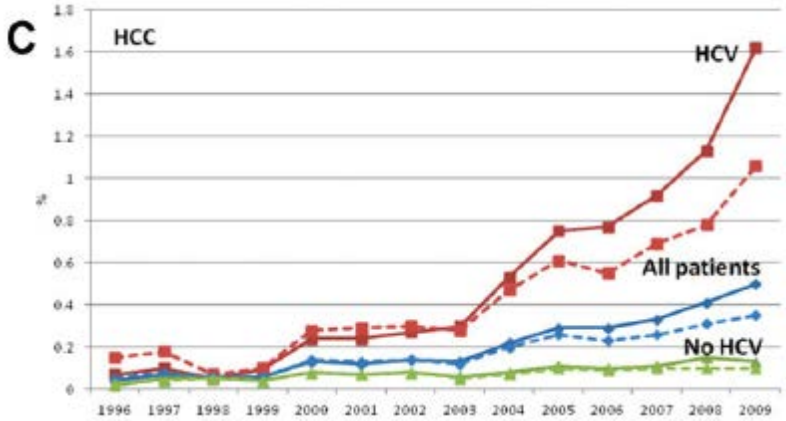


HIV感染があった場合、CD4が少ないこと、飲酒することは線維化を加速させる。

HIV・HCV重複感染症に合併する肝細胞癌

The Prevalence of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection

George N. Ioannou,[1] Christopher L. Bryson,[2] Noel S. Weiss,[3] Richard Miller,[4] John D. Scott,[5] and Edward J. Boyko[2]



Increasing Incidence of Hepatocellular Carcinoma in HIV-Infected Patients in Spain

Nicolás Merchante,[1,a] Esperanza Merino,[3] José López-Aldeguer,[7] Francisco Jover,[4] Marcial Delgado-Fernández,[10,a] Maria José Galindo,[8] Enrique Ortega,[9] Antonio Rivero,[12,a] Carlos Mínguez,[13] Alberto Romero-Palacios,[14,a] Sergio Padilla,[5] Manuel Márquez-Solero,[11,a] Concepción Amador,[6] Maria José Ríos-Villegas,[2,a] Francisco Téllez,[15,a] Joaquín Portilla,[3] and Juan A. Pineda[1,a]

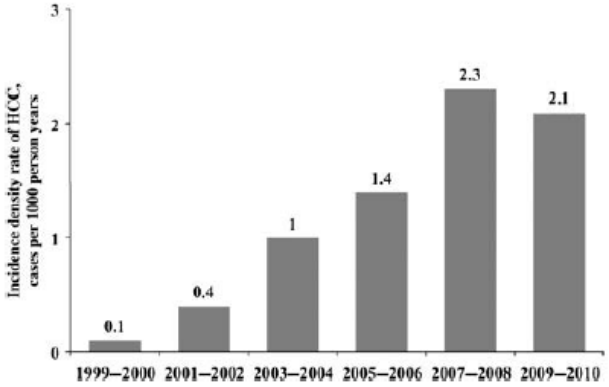
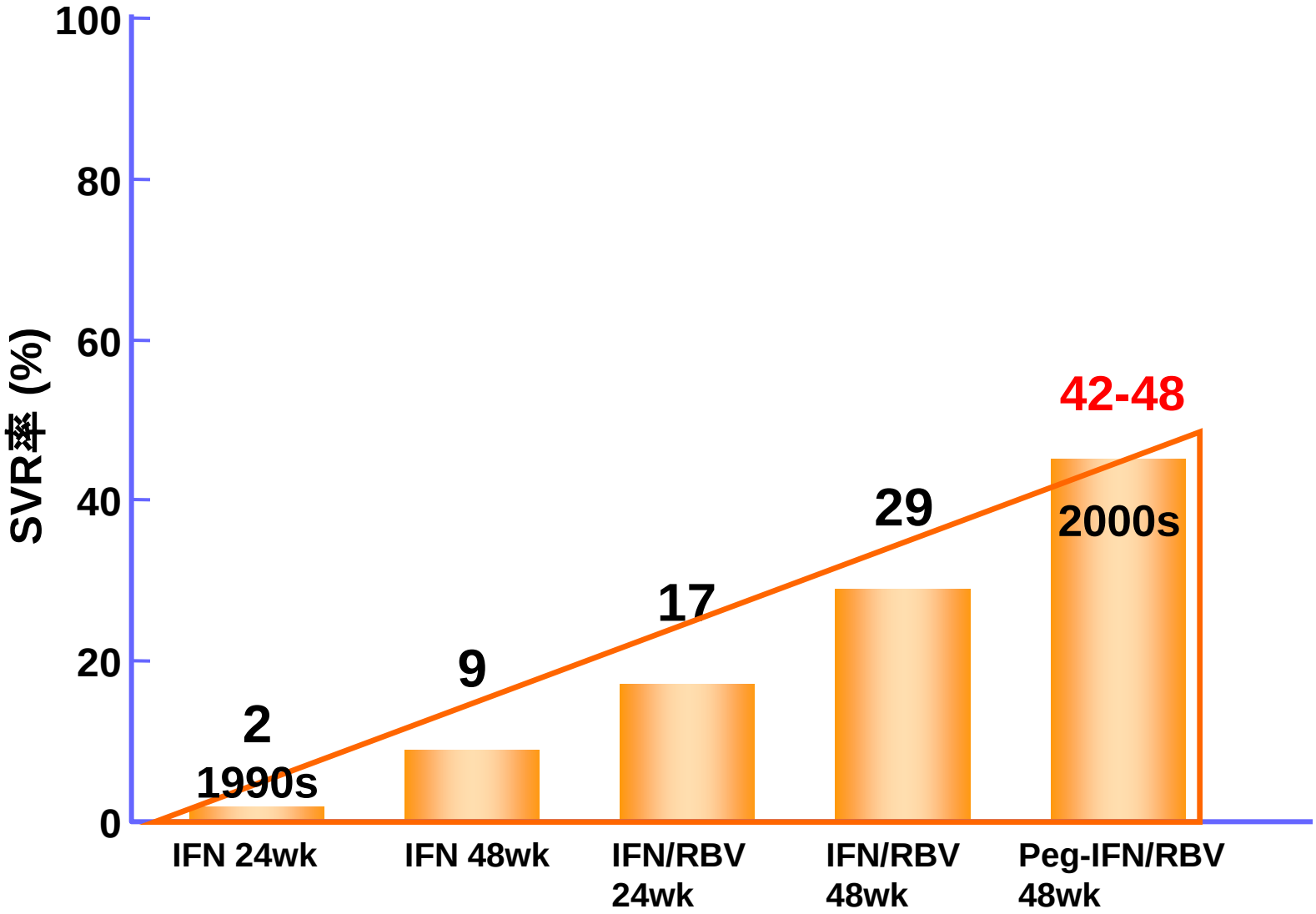


Figure 1. Evolution of the incidence density rate of hepatocellular carcinoma in patients coinfected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus during the study period (n = 76). Abbreviation: HCC,

- 日本でも感染期間の長い血液製剤使用者を中心に肝細胞癌の患者が増えてきており、年間数名が肝細胞癌で亡くなっている。

ペグリバ時代までの治療（1型高ウイルス量）



PEGIFN-Ribavirinの治療効果（研究班）

Genotype	Viral Load (High: Low)	Response			Total
		SVR	ETR	NR	
1	8:2	2 (15.3%)	0	11	13
2	1:2	1 (25.0%)	0	3	4
3	4:1	4 (66.7%)	1	1	6
4	1:0	0	1	0	1
Mixed	4:1	1 (20.0%)	3	1	5
Others	3:0	3 (50.0%)	1	2	6
Total	21:6	11 (31.4%)	6	18	35

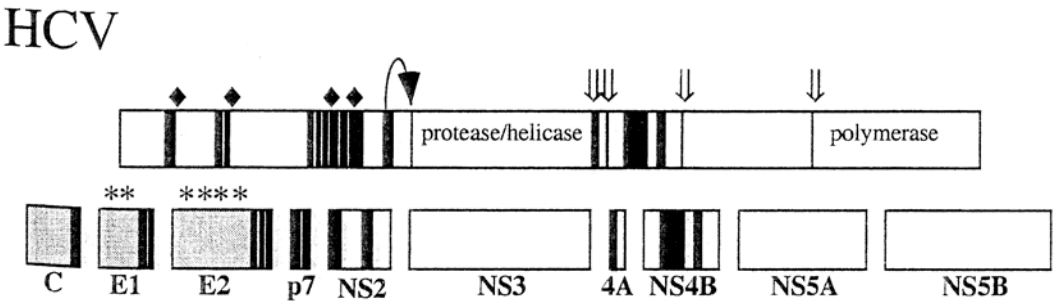
HIV・HCV重複感染時の診療ガイドライン（小池和彦班長　2006年）

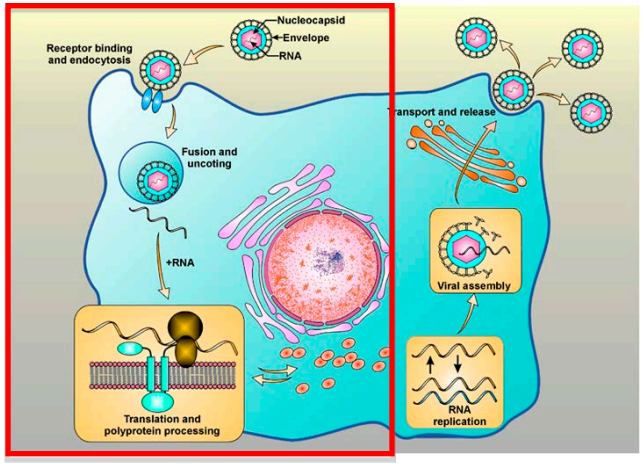
PEGIFN-Ribavirinの治療効果は単独感染に及ばない。

PEGIFN-Ribavirinの治療効果

	APRICOT	RIBAVIC	PRESCO	PARADIGM	Japan National Study
症例数	860	412	389	410	35
国	国際共同	フランス	スペイン	国際共同	日本
PEG-IFN formulation	2a	2b	2a	2a	—
投与期間（週）	48	48	24-72	48	—
CD4細胞数 （/ μL）	530	482	546	489–519	271
HIV-1RNA陰性症例数 (%)	60	67	72	—	11
ART施行率 (%)	84	83	74	88–89	11
F3/F4の割合 (%)	16	39	28	11–12	—
Genotype 1 (%)	61	48	49	100	36
HCV RNA > 800,000 IU/mL (%)	72	—	—	79–81	38
SVR (%)					
Genotype 1	**29**		**36**	**19-22**	**15**
Genotype 1/4		**17**	**35**	**—**	**14**
Genotype 2/3	**62**	**44**	**72**	**—**	**50**

プロテアーゼ阻害薬

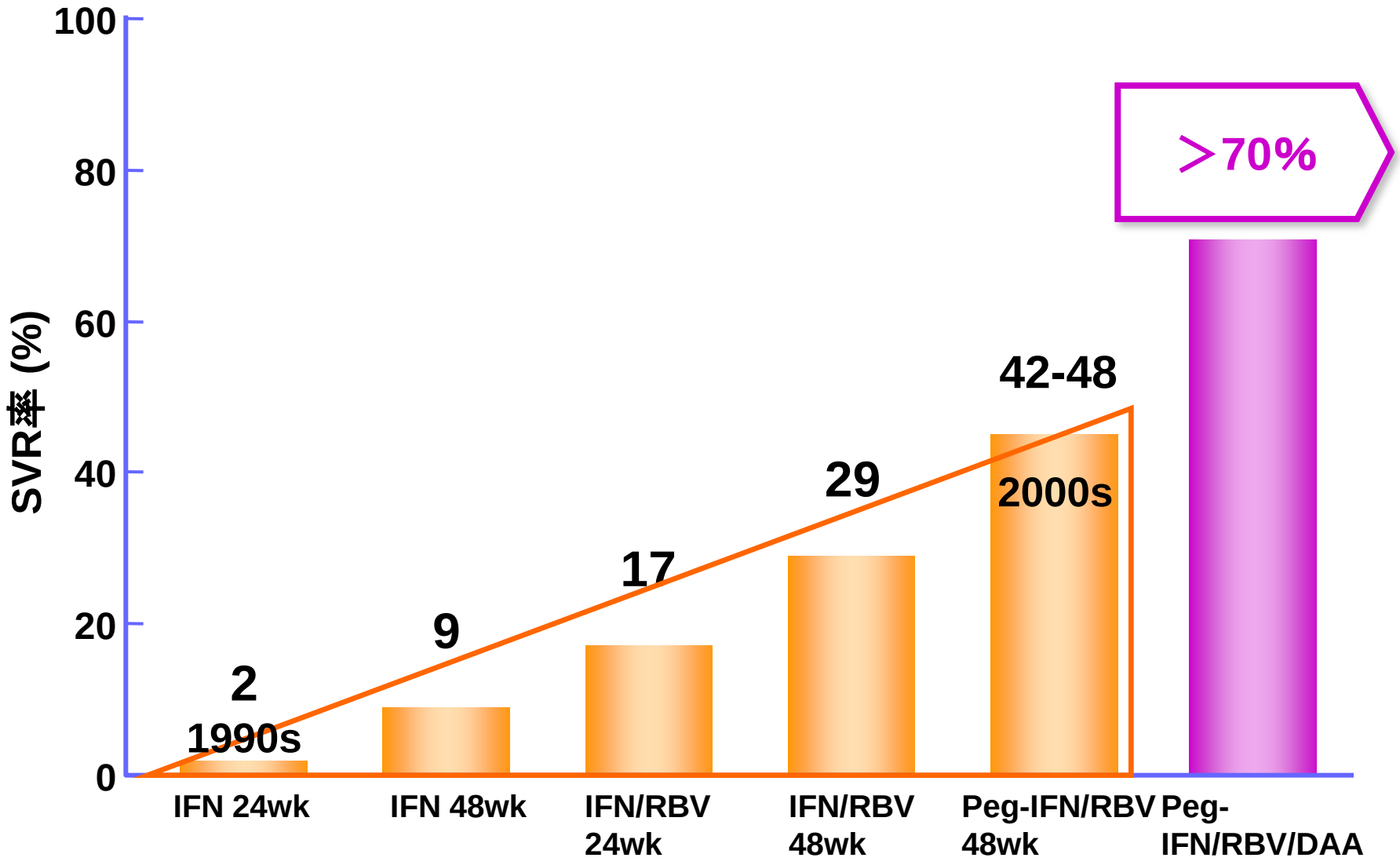




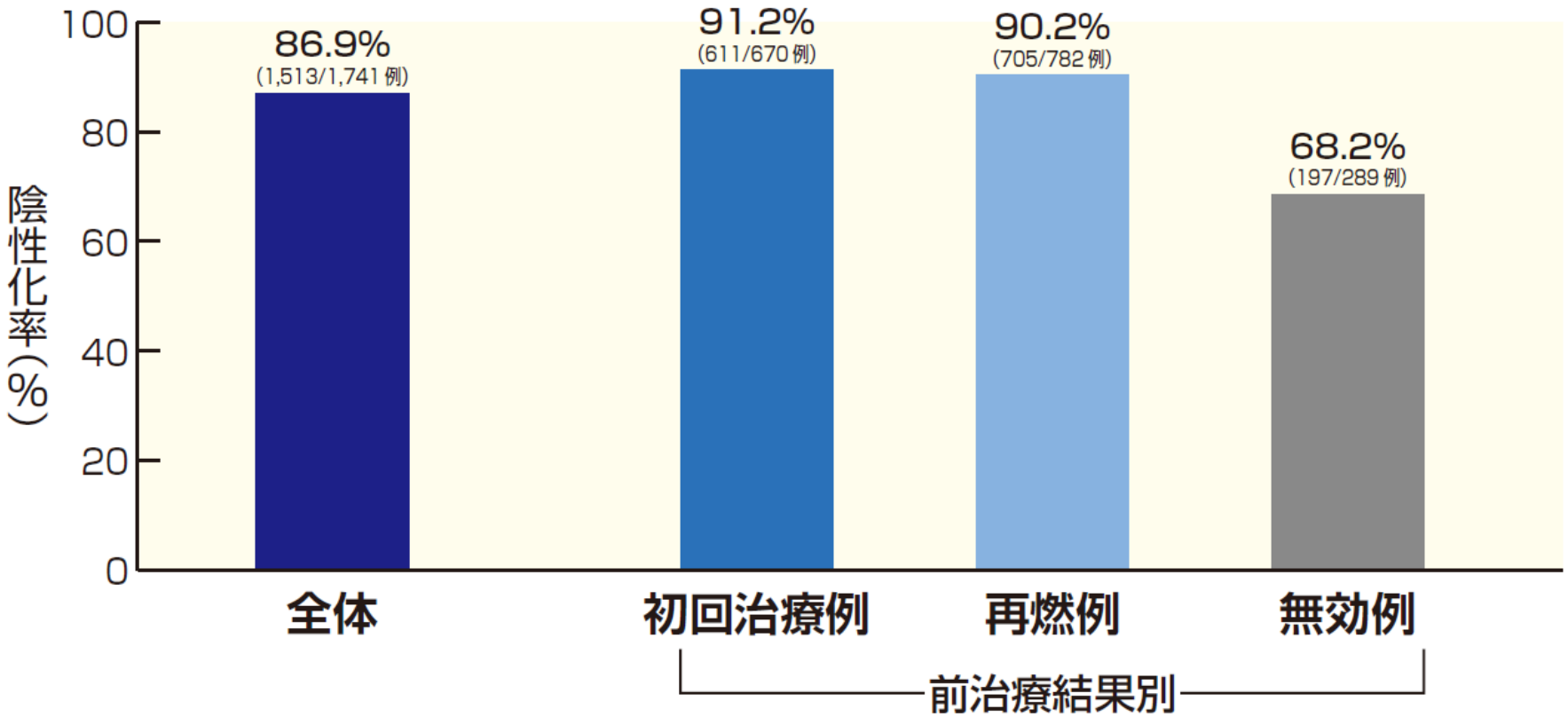
Assela T, et al. Liv Intern. 2009

- “プロテアーゼ”とは、ウイルスの遺伝子（mRNA）から翻訳された大きなタンパク質を切り分けるための酵素である。
- シグナルペプチダーゼ: （Core, E1, E2, p7, NS2を生じる）、セリンプロテアーゼ（NS3-5を生じる）の２種類がある。
- HCVの治療薬として発売されるのは後者の作用を持つ薬である。
- ウイルスのタンパク質ができないため、ウイルスが増殖できない。

テラプレビルまでの治療（1型高ウイルス量）



治療終了24週後の HCV RNA 陰性化率
（テラビック　市販後臨床調査）



2013年4月19日時点で収集した2,469例（評価例数：1,741例）が対象

テラビック錠250mg 『使用成績調査（全例調査）中間集計 Vol.4（追補）』（田辺三菱製薬株式会社）

重複感染症の患者さんにテラプレビルを含んだ3者併用療法が使いにくかった理由

- 3者併用療法は進んだ肝病変のある患者さんにとって、危険だった。
  - 肝不全の危険性がある。
  - 重篤な感染症を起こす危険性がある。
- 3者併用療法は副作用が多かった。
- HIVの薬との相互作用が十分にわかっていなかった。
- HIVの薬以外にも多くの薬と相互作用があった。
- テラプレビルを中断した場合の薬剤耐性に関するデータが不十分だった。

3者併用療法の方でより高頻度に見られる副作用

2剤併用療法と比較して10%以上発現頻度の高い副作用

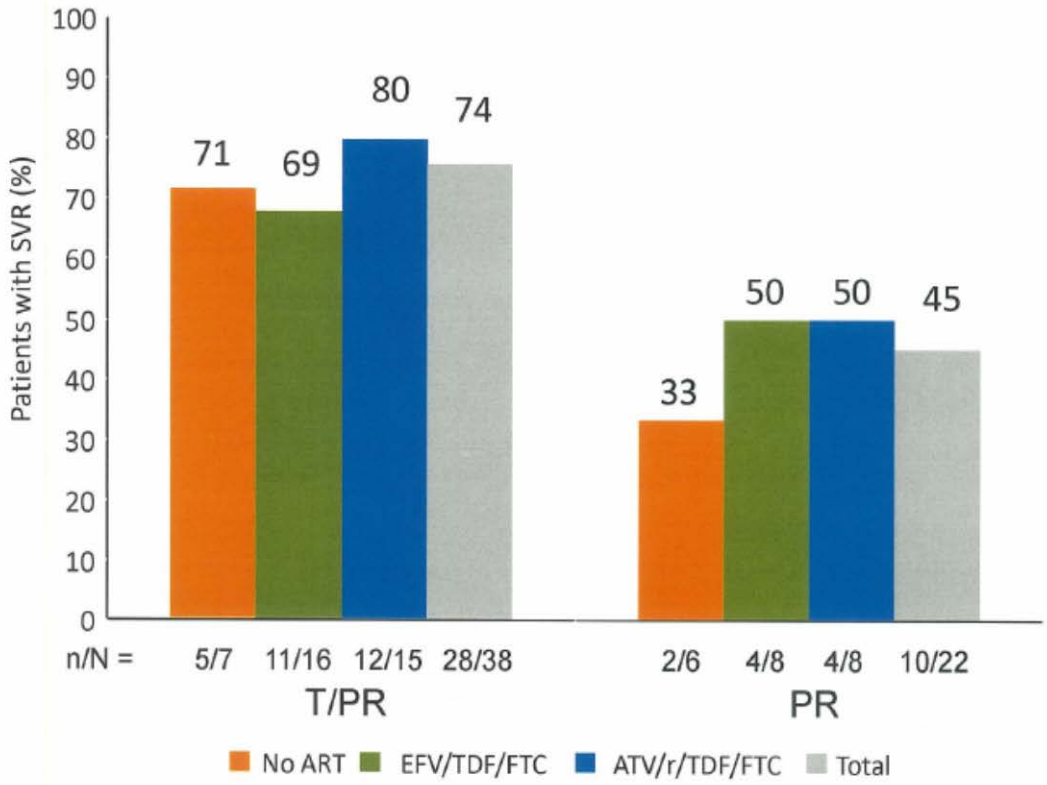
国内第Ⅲ相臨床試験において2剤併用療法（PEG-IFNα-2b＋リバビリン）と比較して、10%以上発現頻度の高い副作用については、下記の表の通りです。

副作用	3剤併用療法	2剤併用療法
貧血	91.0%	73.0%
血小板数減少	65.9%	36.5%
血中尿酸増加	60.7%	7.9%
倦怠感	58.1%	47.6%
ヒアルロン酸増加	50.6%	39.7%
食欲減退	42.3%	27.0%
発疹	38.6%	28.6%
血中クレアチニン増加	30.0%	0.0%
嘔吐	26.2%	11.1%
薬疹	26.6%	3.2%
悪心	22.1%	11.1%

初回治療患者（126例）、前治療後再燃患者（109例）、前治療無効患者（32例）を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験での3剤併用療法施行例の集計

申請資料より

テラプレビルを含む3者併用療法の治療効果（重複感染）



Sulkowski et al. AASLD 2012

治療歴がなく、肝硬変の人が含まれない点で日本の現状とは幾分異なっていた。

テラプレビルを含む3者併用療法の副反応（重複感染）

Table 4: Adverse Events and Treatment Discontinuation

	Part A		Part B			
	No ART		EFV/TDF/FTC		ATV/r + TDF + FTC/3TC	
	T/PR N=7	PR N=6	T/PR N=16	PR N=8	T/PR N=15	PR N=8
Any AE, n (%)	7 (100)	6 (100)	16 (100)	8 (100)	15 (100)	8 (100)
Serious AE*†, n (%)	1 (14)	0	1 (6)	0	5 (33)	1 (12)
Discontinuation of all study drugs due to AE, n (%)	0	0	0	0	2 (13)	0
Due to jaundice	0	0	0	0	1 (6.7)	0
Due to cholelithiasis	0	0	0	0	1 (6.7)	0
Due to hemolytic anemia*	0	0	0	0	1 (6.7)	0

*Hemolytic anemia was reported as a serious adverse event.
† One additional patient had a serious AE of pneumococcal pneumonia reported after the Week 4 safety follow-up visit.

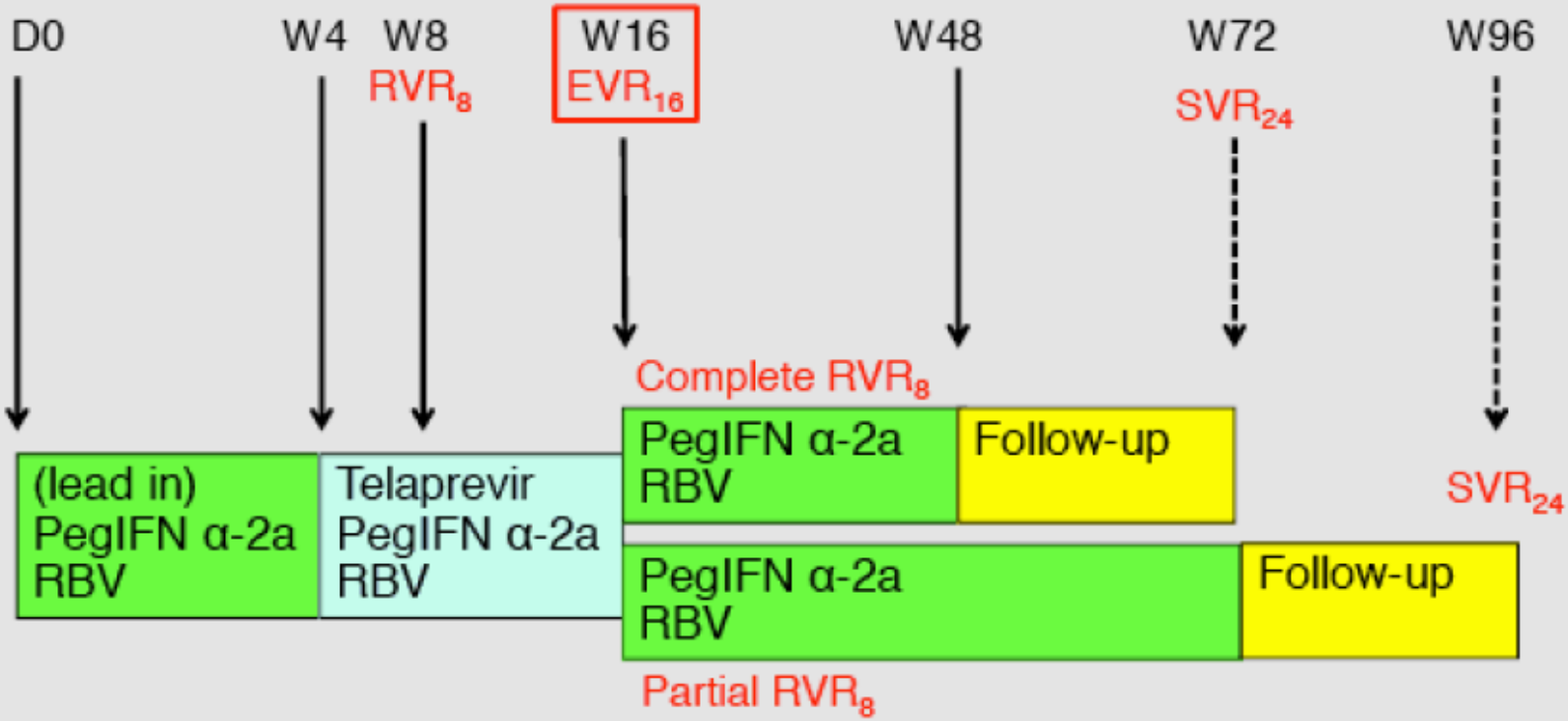
Sherman KE et al. AASLD 2011

ATV/rの使用に関しては慎重に行う必要がある。

Study design (1)

ANRS HC-26 TelapreVIH

Single arm, phase 2 clinical trial



Complete RVR_8 (HCV-RNA <15 IU/mL): 32 weeks PR phase (Total treatment: 48 weeks)

Partial RVR_8 (15 IU/mL < HCV-RNA < 1000 IU/mL): 56 weeks PR phase (Total treatment: 72 weeks)

フランスの市販後臨床試験。48-72週の治療が行われている。

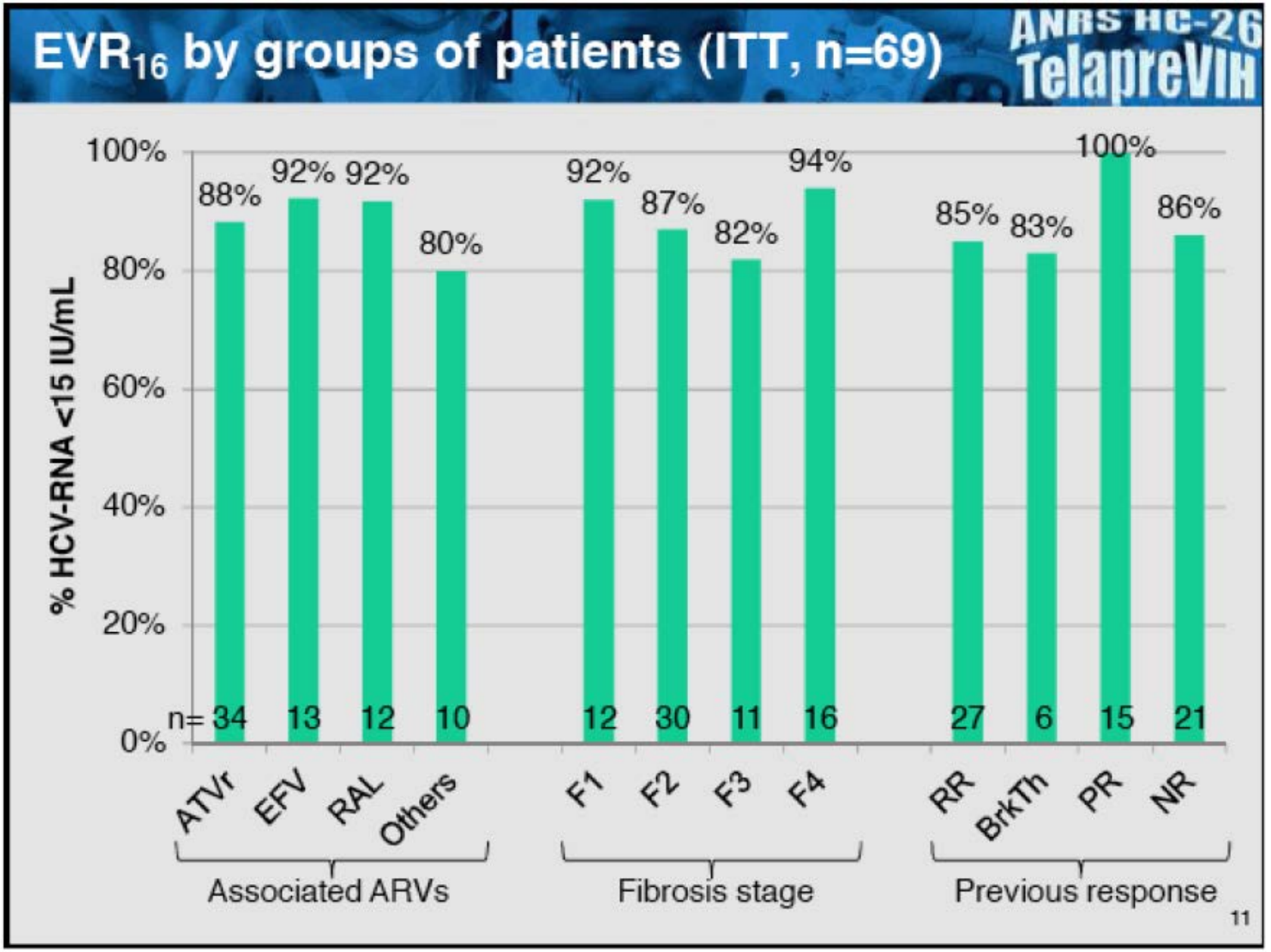
Baseline characteristics

ANRS HC-26 TelapreVIH

	N (%), n=69
Age, median [IQR]	50 years [47-52]
Male	55 (80 %)
Non-Black	59 (85 %)
IVDU	38 (55 %)
BMI ≥ 25 %	26 (38 %)
CDC stage C	13 (19 %)
CD4 cells/mm^3, median [IQR]	630 [459-736]
HIV-RNA <50 copies/mL	68 (99 %)
TDF-FTC-ATVr	34 (49 %)
TDF-FTC-EFV	13 (19 %)
TDF-FTC-RAL	12 (17 %)
HCV genotype 1a	48 (70 %)
Log HCV-RNA, IU/mL, median [IQR]	6.2 [5.8-6.7]
F3	11 (16 %)
F4	16 (23 %)
Relapse	27 (39 %)
Breakthrough	6 (9 %)
Partial responder	15 (22 %)
Null-responder	21 (30 %)

9

肝硬変が23%含まれる臨床試験である。



テラプレビル終了時には組織進展度、前治療に関係なく80%以上でHCV RNA陰性

Grade 3-4 AEs and treatment discontinuations up to W16

ANRS HC-26 TelapreVIH

	N (%), n=69
Grade 3 AEs	18 (26%)
Hematological	6 (9%)
General	5 (7%)
GI	2 (3%)
Cutaneous	3 (4%)
Neurological	2 (3%)
Psychiatric	1 (1%)
Others	2 (3%)
Grade 4 AEs	5 (7%)
Hematological	4 (6%)
Psychiatric	1 (1%)
Reasons for treatment discontinuations	
Psychiatric AEs	3 (4%)
Cutaneous AEs	3 (4%)
Other AEs	1 (1%)
Virological failure	1 (1%)

13

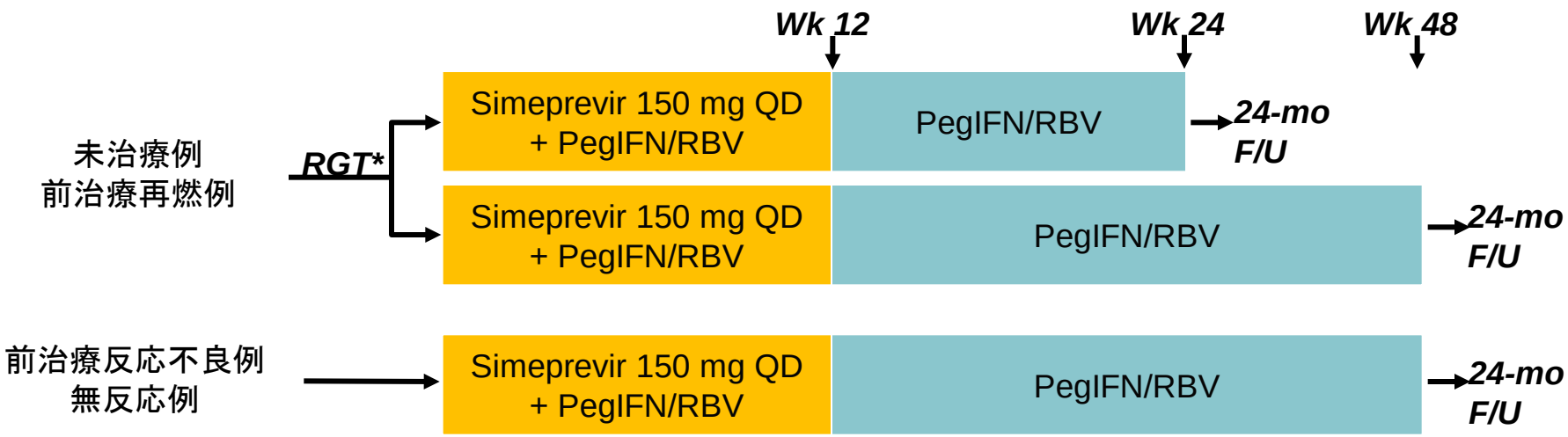
テラプレビル中止は10%、グレード4の副作用は7%であった。

重複感染症の患者さんに対する臨床試験（ペグリバ＋テラプレビル）からわかること

- ペグリバ療法（これまでの標準療法）であっても、治療歴がなく、HAARTで十分な免疫能が維持されていれば単独感染同様の奏効率が望める。
- テラプレビルを含んだ3者併用療法の奏効率も単独感染と重複感染とで似たような成績が得られる。
- 副反応には注意が必要である。

シメプレビル
（ソブリアード）

C212試験: Genotype 1 HCVとHIVの重複感染者に対するシメプレビル＋ペグリバ療法

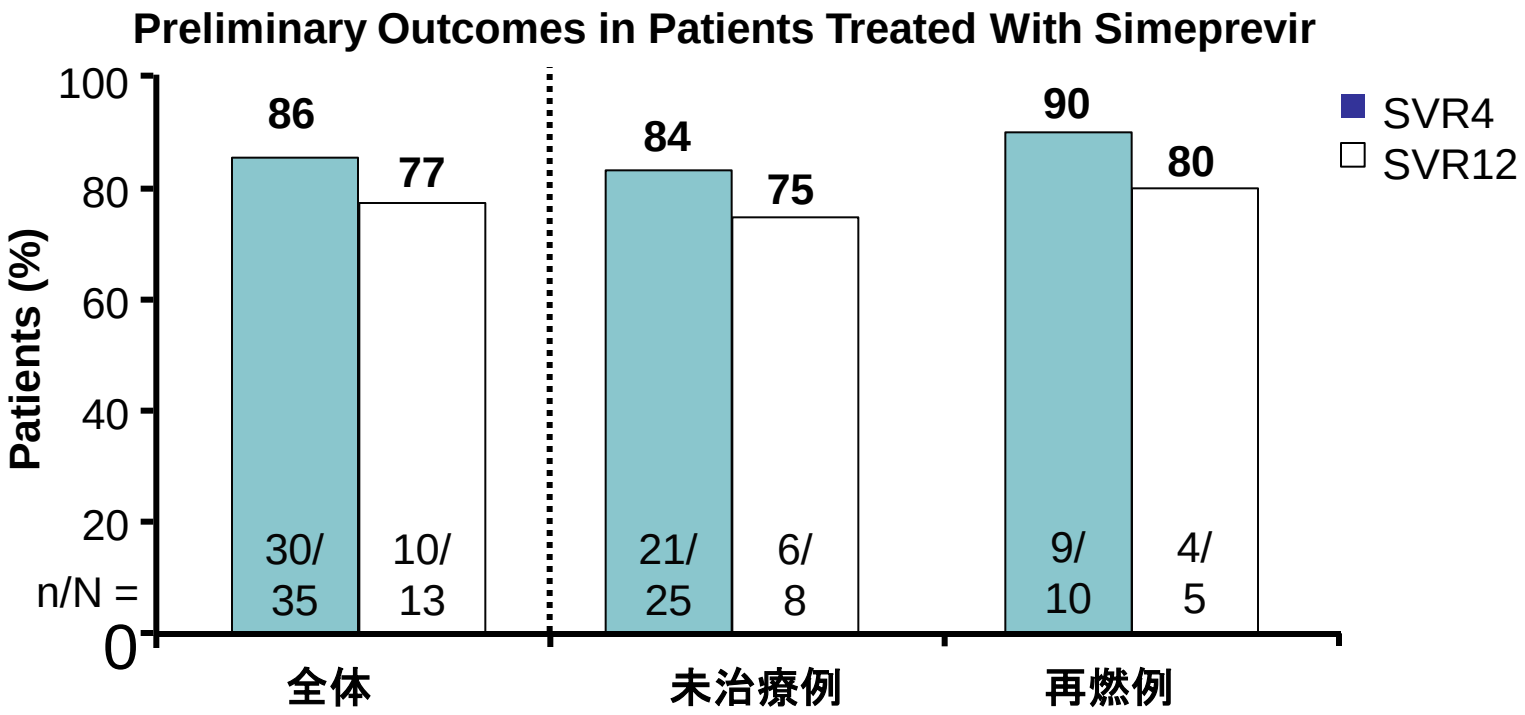


*治療開始後4週のウイルス量が定量感度未満、12週のウイルス量が陰性の条件を共に満たす場合のみ、治療期間を24週とした。

Highlights of Atlanta 2013:
Coinfections and Comorbidities
CCO Independent Conference Coverage
of the 2013 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*

シメプレビル
（ソブリアード）

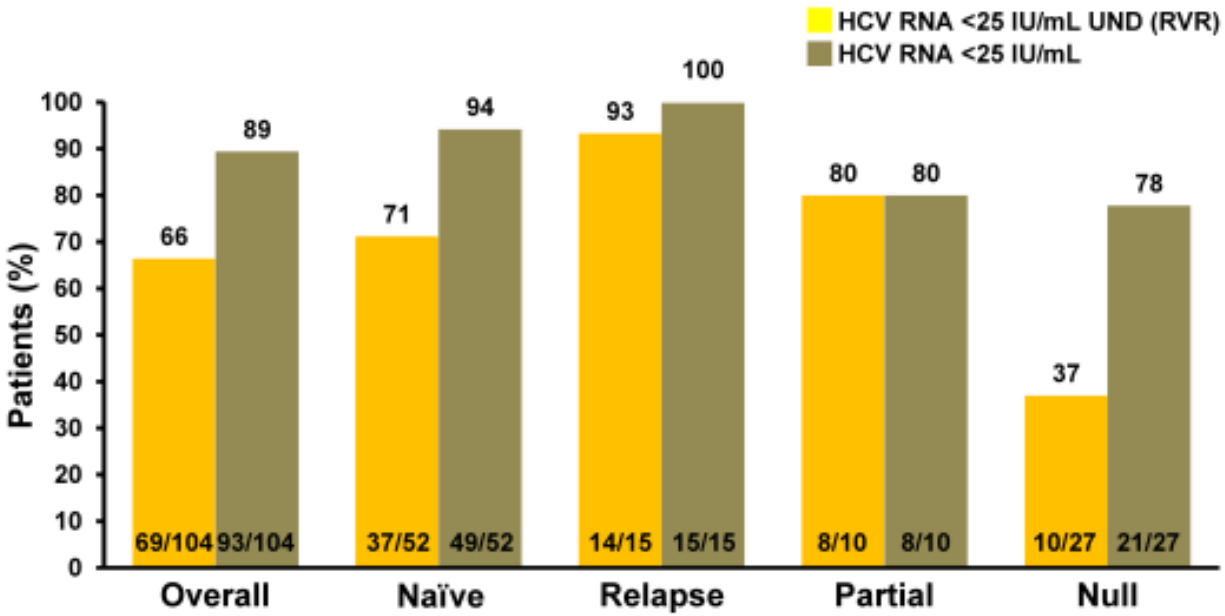
C212試験: Genotype 1 HCVとHIVの重複感染者に対するシメプレビル＋ペグリバ療法



Highlights of Atlanta 2013:
Coinfections and Comorbidities
CCO Independent Conference Coverage
of the 2013 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*

シメプレビル
（ソブリアード）

C212試験: Genotype 1 HCVとHIVの重複感染者に対するシメプレビル＋ペグリバ療法



Highlights of Atlanta 2013:
Coinfections and Comorbidities
CCO Independent Conference Coverage
of the 2013 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*

Dept. of Infectious Diseases, Internal Medicine, Univ. Tokyo

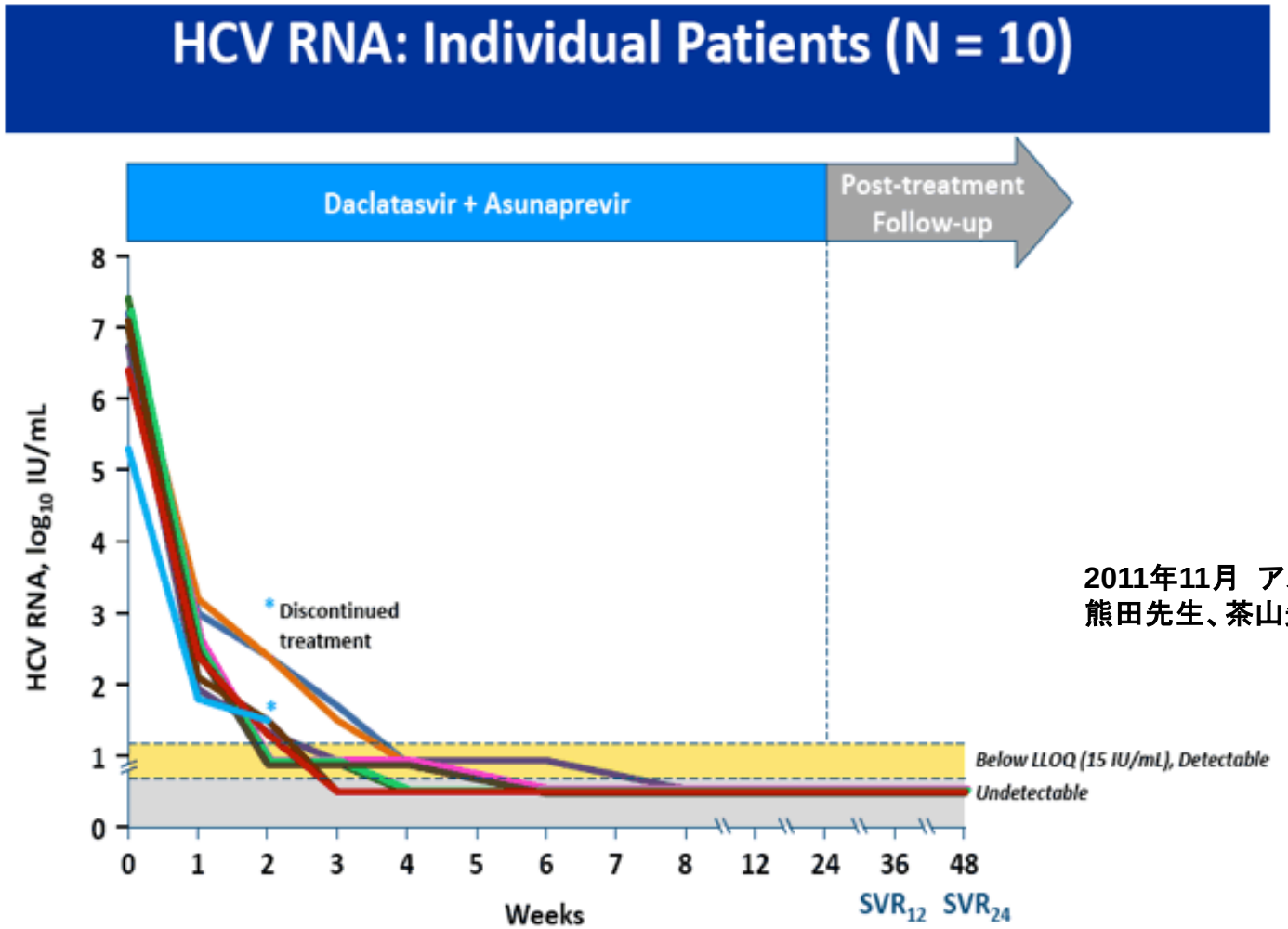
現在行われている
HIV/HCV重複感染症への臨床試験

- シメプレビル（第二世代PI）＋ペグリバ
- ファルダプレビル（第二世代PI）＋ペグリバ
- ダクラスタビル（NS5A阻害薬）＋ペグリバ

- ソフォスフォビル＋リバビリン（GT2/3）
- アボットのIFN free trial

Presented by Jurgen Rockstroh at the 28th International Congress of Chemotherapy and Infection (by courtesy of Dr. Tomohiko Koibuchi)

インターフェロンなしの治療

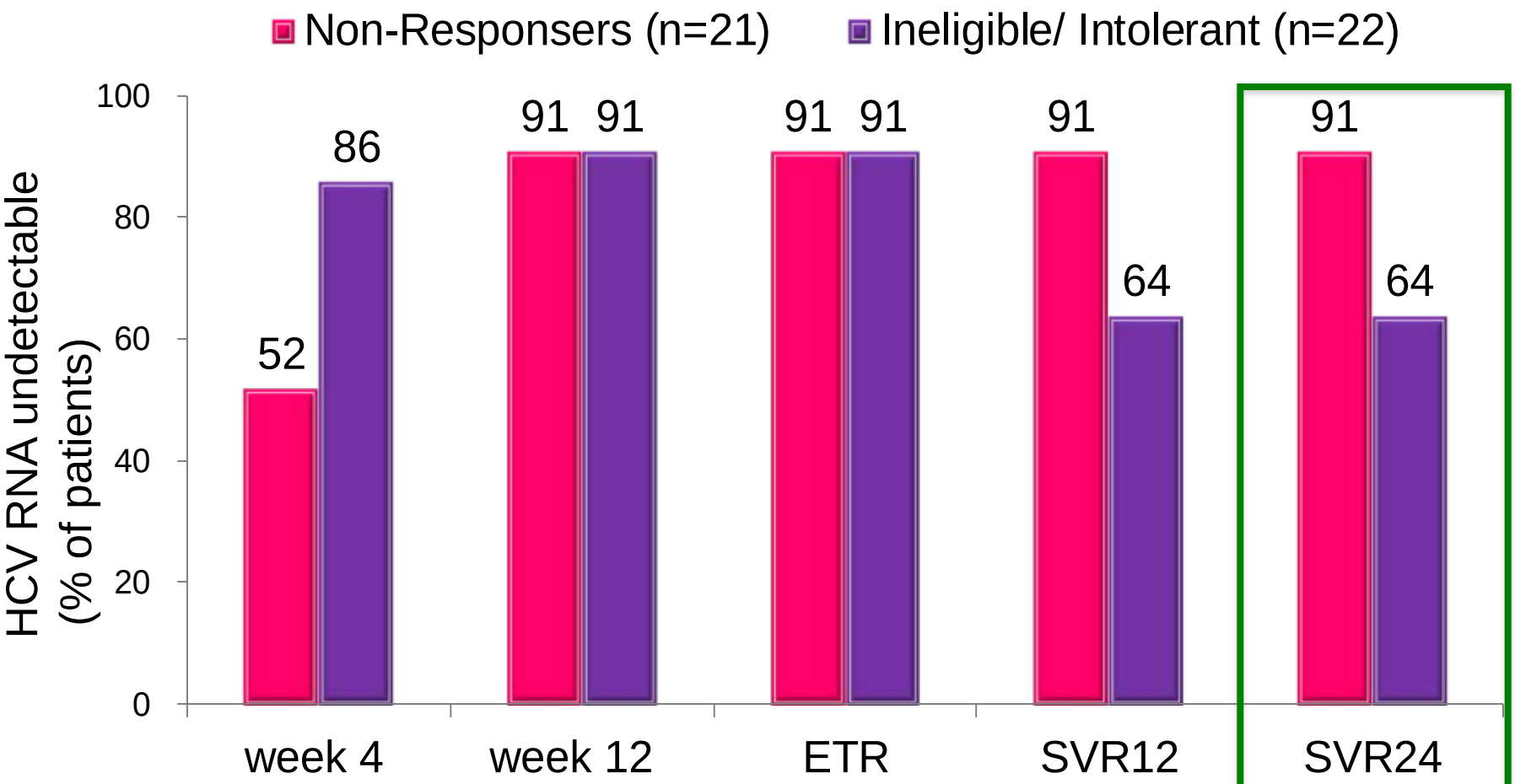


2011年11月　アメリカ肝臓学会
熊田先生、茶山先生の成績

インターフェロンを使わなくともHCV RNAを陰性化させることができる

HCV RNA陰性化推移とSVR（治癒）率

日本ではGenotype 1bの約80%がPIとNS5A阻害薬の2剤併用で治癒した。

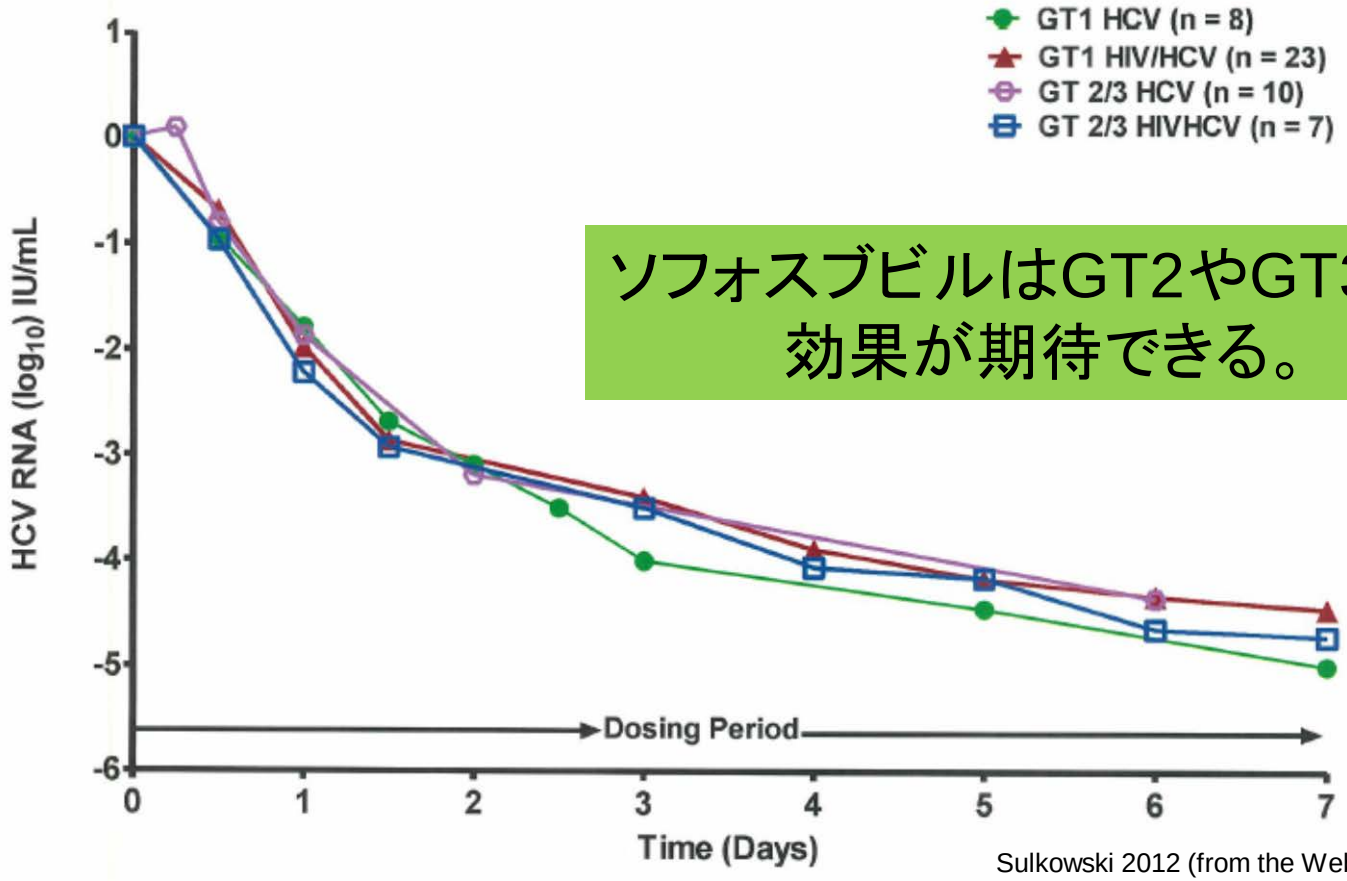


虎の門病院　鈴木文孝先生らによる

Dept. of Infectious Diseases, Internal Medicine, Univ. Tokyo

Sofosbuvir 400 mg daily for 7 days in Patients with HIV/HCV Coinfection

Viral kinetics according to HIV Coinfection and HCV genotype

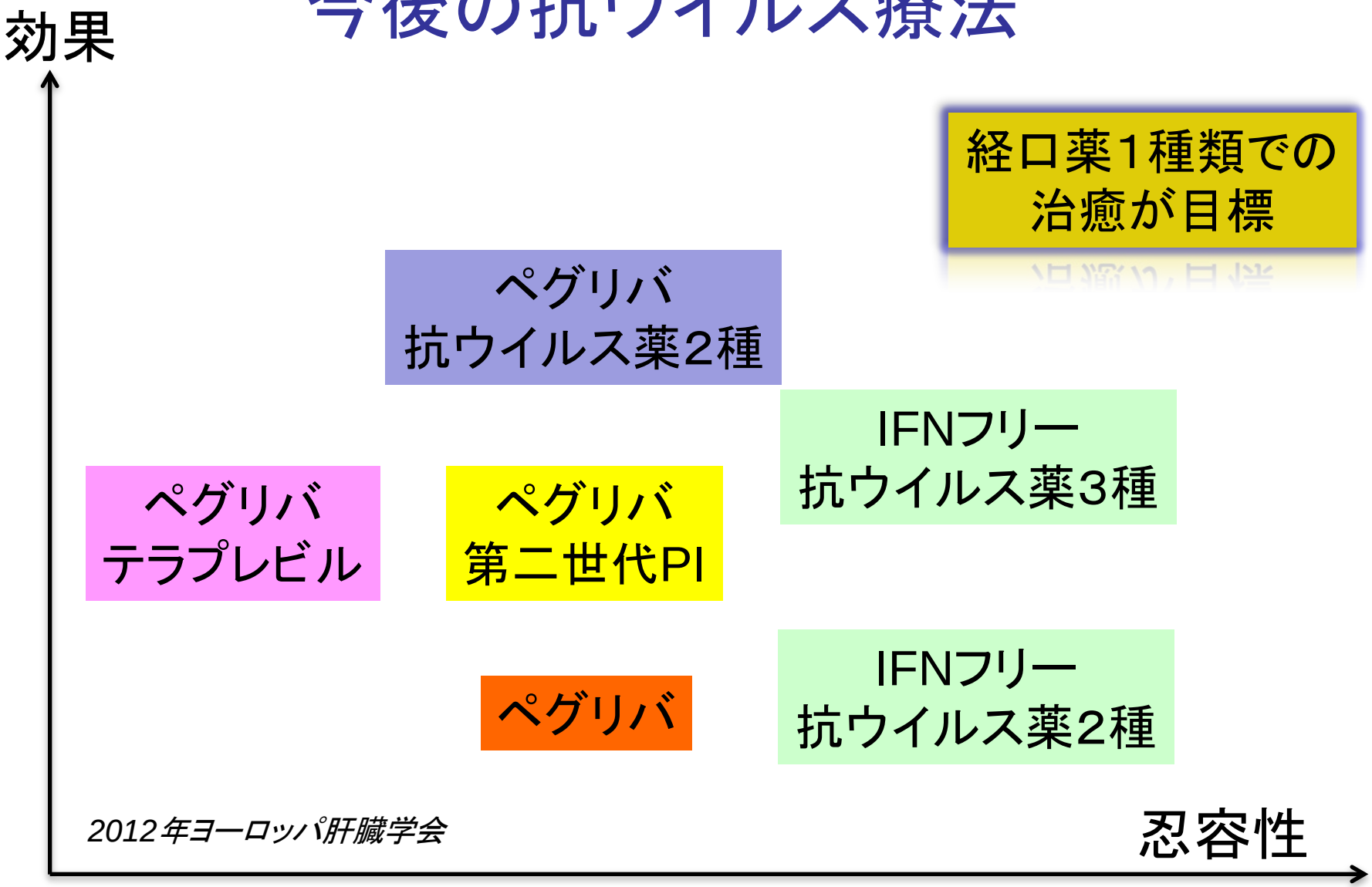


ソフォスブビルはGT2やGT3にも効果が期待できる。

Sulkowski 2012 (from the Website of Johns Hopkins School of medicine)

Lawitz E, et al. EASL 2012; Gane E, et al. AASLD 2011, Rodriguez-Torres et al. ICAAC 2012

今後の抗ウイルス療法


効果
経口薬1種類での
治癒が目標
ペグリバ
抗ウイルス薬2種
IFNフリー
抗ウイルス薬3種
ペグリバ
テラプレビル
ペグリバ
第二世代PI
IFNフリー
抗ウイルス薬2種
ペグリバ
2012年ヨーロッパ肝臓学会
忍容性