

研究結果

1. PMLのPCR診断の実績

CSFを初めて検査した患者は31名であり、そのうち、3名のCSFからJCV DNAが検出された。CSFが陰性であった患者4名で脳生検も調べ、そのうち、3名の脳生検からJCV DNAが検出された。

表1は、CSFまたは脳組織よりJCV DNAが検出された6名の患者を示している。これらの陽性患者の基礎疾患はエイズ(2名)、HTLV-1陽性者(2名)、その他(2名)であった。

図1に、CSFまたは脳組織より検出されJCV調節領域の構造を示す。いずれも原型調節領域から欠失と重複により作られた再編成型の調節領域であった。同じ構造の調節領域は過去に検出されていなかった。

典型的なPML型調節領域では原型調節領域内のdomain Aが重複し、domain Bが欠失している。J29で検出された調節領域がこれに当てはまった。しかし、他の症例(J24、J25、J26、J27、J28)で検出された調節領域はdomain Aが部分的にしか重複していなかった。ほとんどの症例でdomain Bの大部分が欠失していた。

表1 JCV DNAが検出された患者

患者	性別/年齢	基礎疾患	JCV DNAが検出された検体
J24	男/25	エイズ	脳生検
J25	女/63	乳癌(抗癌剤投与)	CSF
J26	男/20	慢性皮膚粘膜カンジダ症	CSF, PBL
J27	女/46	悪性リンパ腫、HTLV-1陽性	CSF
J28	男/40	エイズ	脳生検
J29	女/28	カリニ肺炎、HTLV-1陽性	脳生検

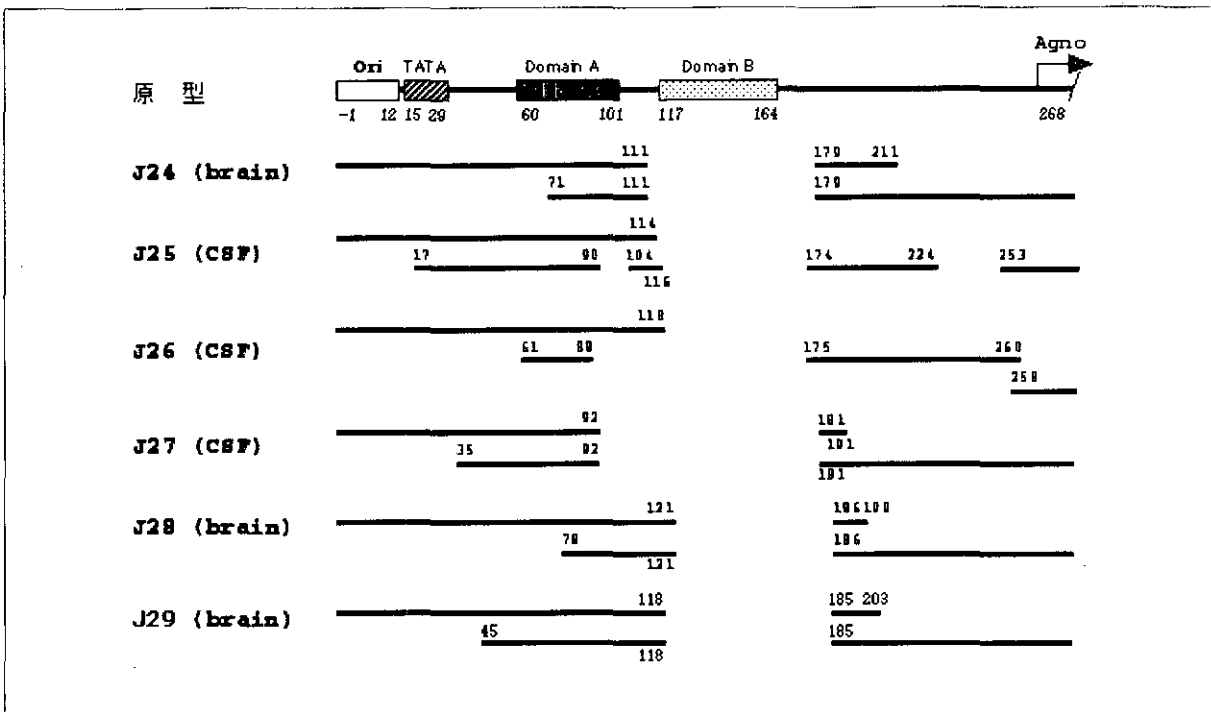


図1. 患者CSFと剖検脳組織から検出されたJCV調節領域の構造  
最上部に原型調節領域を示す。OriはDNA複製の開始点、TATAはTATA配列を表す。また、agnoprotein (Agno)の翻訳開始部位を示す。domain Aは多くのPML型調節領域で重複し、domain Bは欠失している。数字はヌクレオチド番号を示す。原型調節領域の下に、平成13年2月から平成14年1月までにCSFと生検脳組織から検出された調節領域の構造を示す。図の表し方は以下の通りである。原型調節領域と同じ配列なら、左から右へ線を引き、欠失に出会ったら空白にし、重複に遭遇したら、一段下の、重複配列が開始する位置へ戻り、再び右へ線を引く。

## 2. PBLからのJCV DNAの検出

平成13年度にCSFからJCV DNAが検出された3患者の末梢血リンパ球(PBL)からJCV DNAの検出が試みられ、1名からJCV DNAが検出された。表2に今までに行ったPBLからのJCV DNAの検出結果をまとめた。合計8名のPML患者(CSFからJCV DNAが検出された患者)が調べられ、3名のPBLからJCV DNAが検出された。PBLからの検出と基礎疾患との関連は明らかでなかった。

## 4. JCV DNAの検出のフォローアップ

以前にCSFからJCV DNAが検出され、PMLと診断された患者4名をフォローした。

(1)患者J23：59歳の女性。平成12年12月に初めてCSFからJCV DNAが検出された。その後1ヶ

月おきに、2回採取されたCSFからJCV DNAが繰り返し検出された。この患者は13年3月初めに死亡した(剖検脳の解析結果は後で述べる)。

(2)患者J26：20歳の男性。平成13年10月に初めてCSFからJCV DNAが検出された。その後、2ヶ月たってもCSFからJCV DNAが検出された。この患者の病態は憎悪していた(2月末現在)。

(3)患者J17：30歳の女性。平成11年11月にCSFから初めてJCV DNAが検出された。その後、2ヶ月間は続けて陽性であった。その後、神経症状の悪化は止まり、平成11年末と平成13年5月に採取されたCSFからはJCV DNAは検出されなかった。

表2 CSFとPBLからのJCV DNAの検出

患者(性別/年齢)	基礎疾患	JCV DNA	
		CSF	PBL
J11(女/51)	SLE	+	+
J17(女/30)	SLE	+	-
J18(女/43)	SLE	+	+
J19(男/46)	エイズ	+	-
J23(女/59)	MCTD <sup>1)</sup>	+	-
J25(女/63)	乳癌	+	-
J26(男/20)	易感染性	+	+
J27(女/46)	HTLV-1陽性	+	-

<sup>1)</sup> mixed connective tissue disease の略

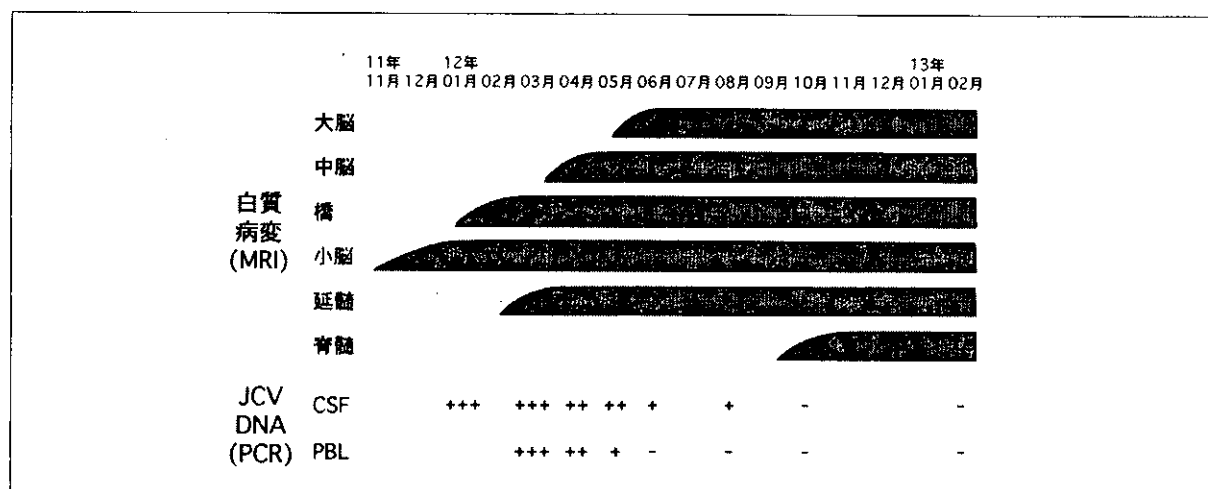


図2. 中枢神経系での白質病変の拡大とCSF/PBLからのJCV DNAの検出  
症例J18においてMRIにより中枢神経系での白質病変の広がりを定期的に観察し、平行してCSFとPBLからのJCV DNAの検出を試みた。CSFとPBLにたいして6回nested PCRを施行した。+++、5回または6回陽性；++、3回または4回陽性；+、1回または2回陽性；-：全回陰性。

(4) 患者 J18 : 43 歳の女性。平成 12 年 1 月に採取された CSF から初めて JCV DNA が検出された。これより 2 ヶ月前に、MRI にて小脳で白質病変が観察されていた。その後、MRI の観察と CSF および PBL からの JCV DNA の検出が定期的に試みられた。その結果を図 2 に示す。この図から、病変が脳の領域の中で拡大し、次いで隣接の領域へと拡大した様子がわかる。一方、CSF、PBL からの検出は、中枢での JCV 感染が活発であった平成 12 年 4 月には下降し始め、その後検出されなくなった。CSF より検出されなくなったのは 8 月以降であったが、既に 6 月の段階で PBL からは検出されなくなった。

### 5. 剖検脳組織からの JCV 調節領域の検出と構造解析

患者 J23 は CSF からの JCV DNA の検出をフォローした患者である (上述)。平成 12 月に CSF から初めて検出され、翌 13 年 3 月 1 日に死亡した。剖検が行われ、脳組織からの検出が試みられた。調べた組織は表 3 に示した 4 組織である。これらの組織はいずれも、主に病巣が存在した半球の反対側の半球から切り出された (病巣が主としてあった半球は病理検索に使われた)。前頭葉の 2 つの組織から JCV 調節領域が検出された (表 3)。それらの構造と CSF から検出された調節領域の構造を図 3 に示す。

表 3 患者 J23 の剖検脳組織からの JCV 調節領域の増幅

組織	由来 <sup>1)</sup>	JCV 調節領域の増幅	調節領域の名称 <sup>2)</sup>
1	前頭葉	+	J23b
2	前頭葉	+	J23c
3	側頭葉	-	
4	側頭葉	-	

<sup>1)</sup>主に病巣が存在した半球の反対側の半球 (右半球) から切り出した。  
<sup>2)</sup>CSF から検出された調節領域は J23a。

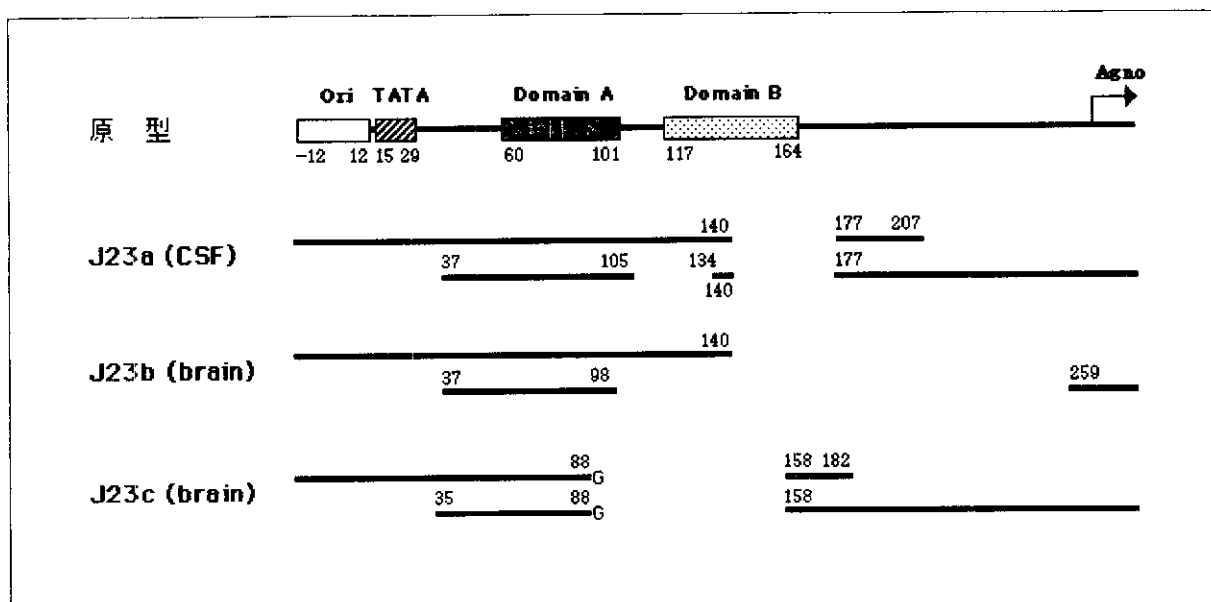


図 3. 症例 J23 の剖検脳組織から検出された JCV 調節領域の構造  
 最上部に原型調節領域を示す。原型調節領域の下に、CSF から検出された調節領域 (J23a)、右半球前頭葉の離れた部分から検出された調節領域 (J23b、J23c) の構造を示す。図の表し方は図 1 と同じ。

2番目のJ23aはCSFから繰り返し検出された構造である。多分、これと同じものが主たる病巣にも存在していたと推定される。3番目と4番目のJ23bと23cは剖検脳組織からのみ検出された構造である。三つの調節領域の構造を比較すると、J23aとJ23bは構造上関連があり、J23bはJ23aから欠失によりできることがわかった。ところが、J23cは23aやJ23bとは構造上の関連なかった。

## 考 察

### 1. PMLのPCR診断

今年度において、CSF(3症例)および脳生検(3症例)から検出されたJCV調節領域はいずれも、原型から欠失と重複により作られたPML型調節領域であった(図1)。検出された調節領域と同じPML型調節領域は過去に検出されていない(即ち、コンタミネーションの可能性は除去された)。以上により、CSFまたは脳生検からJCV DNAが検出された6症例はいずれもPMLと確定診断された。

エイズに合併したPMLに対してHAART療法を行うとエイズのみならずPMLの病態も改善または安定化し、患者は長期生存し、CSF中のJCV DNAは検出されなくなると報じられている。本研究で、エイズ以外の基礎疾患を有するPML患者においても、CSF中のJCV DNAの消失と患者の長期生存と関連があることを認めた。

一方、CSFを用いたPMLのPCR診断の限界が明らかになった。すなわち、CSFからJCV DNAが検出されなかった4症例に対して生検脳組織が採取され、JCV DNAを検索した結果、3症例からJCV DNAが検出された。このことは、CSFからのJCV DNAの検出は簡便な検査法ではあるが、完璧ではないことを示している。したがって、CSF中のJCV DNA陰性であっても、(1)MRIによる画像診断、(2)神経症状の進行、(3)免疫低下を伴う基礎疾患などにより、PMLが強く示唆される場合には、脳生検を施行することが必要であると思われた。

我々は最近、CSFからJCV DNAが検出された場合、PBLからもJCV DNAを検索することを努めている。現在までのところ、8症例を検討した。CSFとPBL両方からJCV DNAが検出されたケースが

3例、CSFからは検出されたが、PBLから検出されなかったケースが5例であった。一方、我々は免疫正常な患者15名(全員とも成人)のPBLからJCV DNAの検出を試みたが、いずれの患者からもJCV DNAは検出されなかった。したがって、PBLからのJCV DNAの検出はPMLの診断法としては特異性は高い。しかし、PBLからJCV DNAが検出される症例は、PML症例の一部に過ぎないから、PBLからのJCV DNAの検出は偽陰性が高い診断法である。

### 2. PML患者におけるJCV感染PBLの意義

PML患者でJCVに感染しているPBLをどのように位置づけるか。三通りの可能性が考えられる。(1)感染リンパ球が中枢神経系に侵入し、PMLを発症させるといわれているが、PMLが発症した後でも感染PBLは中枢神経系へ侵入し、感染源となるJCVを補給する。(2)中枢神経系に浸出したPBLがJCVに感染する。感染PBLが末梢血へ流出し、末梢血でPBLからPBLへと感染が拡大する。(3)末梢血での感染と中枢神経系での感染は独立して、互いに関係はない。

PBLおよび中枢神経系から検出されたJCV調節領域の構造を比較することによって、これらのうちどれが正しいか検討することができる。平成12年およびそれ以前に、計6例のPML患者において剖検脳に存在するJCV DNAが詳しく解析された(厚生省科学研究費エイズ対策研究事業、日和見感染症の治療に関する研究、平成11年度および12年度報告書)。これらすべての症例において、中枢神経系には多様な再編成型JCV調節領域が存在することが確認された。一方、PML患者のPBLから検出されるJCV調節領域は再編成型であり、ほぼ単一であった。PBLから検出された調節領域は同じ患者の中枢神経系で見つかった。以上から、脳に存在する多様な調節領域のうち、ある調節領域を持つJCVが末梢血へ流出したと考えるのが妥当である。

今年度、長期生存の患者(J18)で、中枢神経系での脱髄の広がりかMRIにより長期にわたって観察され、他方、CSFとPBL中のJCV DNAがフォローされた(図2)。その結果、中枢神経系でのJCV感染が依然として活発であった時期に、PBLから

のJCV DNAの検出量は下降し、その後検出されなくなった(CSF中のJCVの検出は比較的長く続いた)。この知見は、末梢血でのJCV感染に対して抑制的に働く因子が末梢血内に誘導される可能性を示唆している。

末梢血中のJCV抑制因子の実体は何であるか。最近KoralinkらはPML患者においてcytotoxic T lymphocytes (CTL)が存在することを見いだした。Koralinkらによると、長期生存のPML患者で高率(5/7)にperipheral blood mononuclear cells (PBMC)からJCV特異的CTLが検出され、短期生存のPML患者6名のPBMCからはJCV特異的CTLが検出されなかった。我々が仮定したJCV抑制因子はJCV特異的なCTLである可能性が考えられる。今後、長期生存のPML症例において、PBL中のJCV DNAとPBMC中のCTLとを平行してフォローする研究が必要であると考えられた。

#### 4. 中枢神経系におけるJCV感染の拡大とJCV調節領域の再編成

我々は以前、あるPML症例において剖検脳のいろいろな領域に存在するJCV調節領域を解析した(平成11年度報告書)。その結果、PMLの後期においては、前頭葉で最初に現れた病巣が中枢全体に広がっただけでなく、起源が異なる新たな病巣が小脳に出現し、一部後頭葉まで病巣は広がったことが示唆された。

平成13年度においては、別のPML症例(J23)において剖検脳組織中のJCV DNAが検索された。この症例で調べられた組織はいずれも、主に病巣が

存在した半球の反対側の半球から切り出された。前頭葉の2つの組織から異なるJCV調節領域(J23bとJ23c)が検出された(図3)。この症例では主たる病巣部に存在する調節領域が調べられていないが、多分、初期からCSFにおいて継続して検出された調節領域J23aが存在していたと推定され、さらに、構造の比較からJ23aからJ23bが作られたことが推定された。ところが、J23cはJ23aやJ23bとの構造上の関連が認められなかったことから、独自の起源を有すると考えられた。

以上の知見を基に、大脳における病巣の広がりや以下のように推定した(図4)。左半球の前頭葉にJ23aというウイルスが出現し、右半球の前頭葉で病巣を拡大させた。病巣が反対側の右半球に広がっていく頃、J23aからJ23bが作られ、右半球での病巣の拡大をもたらした。右半球ではJ23a/J23bとは別のウイルスであるJ23cが出現し、このウイルスが新たな病巣を作り出した。

PML型JCVは原型JCVから、調節領域の再編成(欠失と重複)により作られる。調節領域の構造の違いから(図3)、J23a/J23bとJ23cは独立に原型JCVから作られたと推定できる。問題はこれらの変化がどの組織で起きたかである。末梢血リンパ球からリンパ組織で起きたという可能性と中枢神経系で起きたという説がある。前者の場合、出現したPML型JCVは中枢神経系に運ばれ、病巣を惹起することを想定する。後者の場合、初感染で体内に入ったJCVはウイルス血症を経て、中枢神経系に侵入し、そこに潜伏するということが前提になる。これらのシナリオはいずれも証明されてはい

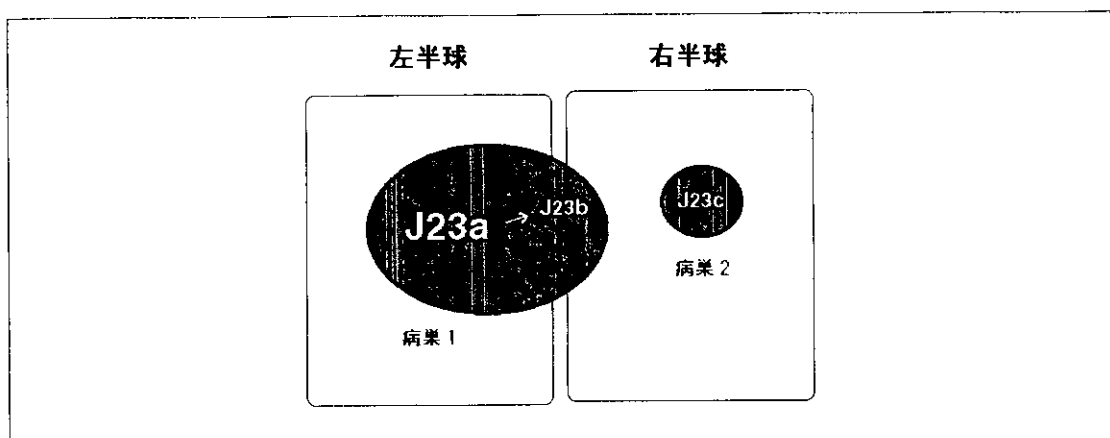


図4

ない。今後多くの症例を解析することによって、JCV調節領域の動態との関連で、PMLの発症機構を解明したい。

## 結 論

1. 「日和見感染症の治療に関する研究班」の分担課題の一つとしてPMLの診断サービスを全国の病院に対して行い、平成13年には3症例のCSFと3症例の脳生検からユニークなPML型JCV調節領域を検出し、PMLの診断に貢献した。
2. JCV DNAがCSFからは検出されないが、脳生検からは検出される患者が存在することが示された。このことは、CSFからのJCV DNAの検出は簡便な検査法ではあるが、完璧な検査法ではないことを示している。したがって、CSF中のJCV DNA陰性であっても、(1)MRIによる画像診断、(2)神経症状の進行、(3)免疫低下を伴う基礎疾患などにより、PMLが強く示唆される場合には、脳生検を施行することが必要であると思われた。
3. 今までの累計で、CSFがJCV陽性だった患者8名のうち、3名のPBLからJCV調節領域が検出された。このように、PML患者のPBLからJCV DNAが検出されるかどうかは、症例に依存することから、PBLからのJCV DNAの検出はPMLの診断法としては劣ることが明らかになった。
4. CSFからJCV調節領域が検出された4名の患者をフォローアップし、CSFからのJCV調節領域の検出がPMLの進行の指標になることが確認された。
5. 長期生存の患者で、中枢神経系での脱髄の広がりMRIにより長期にわたって観察され、他方、CSFとPBL中のJCV DNAがフォローされた。中枢神経系でのJCV感染が依然として活発であった時期に、CSFとPBLからのJCV DNAの検出量は下降し、その後検出されなくなっ

た。この知見から、末梢血でのJCV感染に対して抑制的に働く因子が末梢血内に誘導される可能性が示唆された。

6. PML患者1名の剖検脳組織が調べられ、PMLの進行に伴い、JCV調節領域の二次的な再編成が起きるのみならず、新たなPML型JCVが出現することが明らかになった。PML患者の諸組織におけるJCV調節領域の解析によって、JCVの動態を推定する知見が集積しつつある。今後も、同様な解析を行い、PMLの機構を解明したい。

## 研究発表

### 1. 論文発表

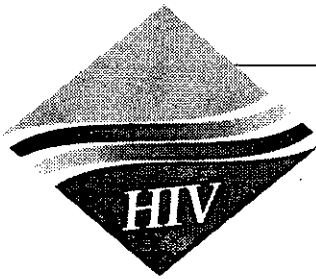
- 1) Ohta, K., Obara, K., Sakauchi, M., Obara, K., Takane, H. and Yogo, Y. Lesion extension detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neurol.* 248:809-811, 2001.
- 2) Yogo, Y., Matsushima-Ohno, T., Hayashi, T., Sugimoto, C., Sakurai, M. and Kanazawa, I. JC virus regulatory region rearrangements in the brain of a long surviving patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 71:397-400, 2001.
- 3) Yogo, Y. and Sugimoto, C. The archetype concept and regulatory region rearrangement. In *Human polyomaviruses: molecular and clinical perspectives*, edited by Khalili, K. and Stoner, G. L. (John Wiley & Sons, New York). pp127-148, 2001.
- 4) 余郷嘉明、杉本智恵. JCウイルスの遺伝的変化と潜伏感染：進行性多巣性白質脳症との関連. *Annual Review 神経2001*、編者：柳澤信夫、篠原幸人、岩田誠、清水輝夫、岩本明. (中外医学社). pp135-144, 2001.

### 2. 学会発表

- 1) 岸田修二、井戸田一朗、今村顕史、余郷嘉明：AIDS関連進行性多巣性白質脳症の1剖検例：特に病態進行とJCウイルスDNAの動態. 日本神経感染研究会. 札幌. 2001.
- 2) 加藤温、富永登志、余郷嘉明、北村唯一：扁桃からのarchetype JCV DNAの検出. 第49回日本ウイルス学会学術集会. 大阪. 2001.

## 参考文献

- 1) Agostini, H. T., Ryschkewitsch, C. F., Singer, E. J., et al.: JC virus regulatory region rearrangements and genotypes in progressive multifocal leukoencephalopathy: two independent aspects of virus variation. *J. Gen. Virol.* 78: 659-664, 1997.
- 2) Du Pasquier R. A., Clark K. W., Smith S et al.: JCV-specific cellular immune response correlates with a favorable clinical outcome in HIV-infected individuals with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neurovirol.* 7:318-322, 2001.
- 3) Gallia, G. L., Houff, S. A., Major, E. O., et al: Review: JC virus infection of lymphocytes-revisited. *J. Infect. Dis.* 176:1603-1609, 1997
- 4) Iida, T., Kitamura, T., Guo, J., et al.: Origin of JC virus variants associated with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90: 5062-5065, 1993.
- 5) Koralknik IJ, Du Pasquier RA, Letvin NL. JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes in individuals with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol.* 75:3483-3487, 2001.
- 6) Koralknik I. J., Du Pasquier R. A., Kuroda M. J., et al.: Association of prolonged survival in HLA-A2+ progressive multifocal leukoencephalopathy patients with a CTL response specific for a commonly recognized JC virus epitope. *J. Immunol.* 168:499-504, 2002.
- 7) Major, E. O., Amemiya, K., Tornatore, C. S., et al.: Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol. Rev.* 5: 49-73, 1992.
- 8) Miralles, P., Berenguer, J., Garcia de Viedma, et al.: Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 12:2467-2472, 1998.
- 9) Sugimoto, C., Kitamura, T., Guo, J., et al.: Amplification of JC virus regulatory DNA sequences from cerebrospinal fluid: diagnostic value for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch. Virol.* 143: 249-262, 1998.
- 10) Yogo, Y., Kitamura, T., Sugimoto, C., et al.: Isolation of a possible archetypal JC virus DNA sequence from nonimmunocompromised individuals. *J. Virol.* 64: 3139-3143, 1990.



## HIV合併慢性C型肝炎に対する interferon + ribavirin治療—続報—

菊池 嘉<sup>1)</sup>、矢崎 博久<sup>1)</sup>、塚田 訓久<sup>2)</sup>、照屋 勝治<sup>1)</sup>、源河いくみ<sup>1)</sup>、立川 夏夫<sup>1)</sup>、  
岡 慎一<sup>1)</sup>、安岡 彰<sup>1)</sup>、木村 哲<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup> 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

<sup>2)</sup> 東京大学医学部付属病院感染症内科

### 研究要旨

平成8年以降プロテアーゼ阻害剤、非核酸型逆転写酵素阻害剤の相次ぐ導入によりHIV感染症の治療は多剤併用療法(HAART)が主流となった。このため日和見感染症の発症率が低下し、また日和見感染症自体の治療法も確立されたため、総じてHIV感染者の予後が大きく改善された。その一方でHAARTが実施できない場合の予後は基本的にはHAART導入以前のものと大きく変わっておらず、病期の進行は免れない。またHIVに慢性C型肝炎を合併した血友病患者の場合、むしろHCVにより生命を脅かされる危険性が高まりつつあるといえる。欧米においては、インターフェロン(IFN)単剤治療から、ribavirinとの併用療法が主流となり、併用投与群における効果が報告されている。昨年度より、IFN単独投与で効果が不十分であった症例や、肝炎治療の既往がない症例に対しても、IFN/Ribavirinを導入し、その効果と安全性に関する検討を開始した。昨年度とあわせて12名の患者さんより同意を得てIFN/Ribavirin治療を行い、その内の4名で有効な結果を得た。

分担研究者：安岡 彰、岡 慎一

研究協力者：菊池 嘉、立川夏夫

**Combination therapy with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV infected patients.-  
Second report -**

Yoshimi Kikuchi<sup>1)</sup>, Natsuo Tachikawa<sup>1)</sup>, Akira Yasuoka<sup>1)</sup>, Shinichi Oka<sup>1)</sup> and Satoshi Kimura<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan and <sup>2)</sup>Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Tokyo



## 研究目的

HIVとHCVはいずれも血液や体液を介して感染するため重複感染が起こりうる。HIV感染経路別のHCV感染の重複感染率は男性間性交渉で4～8%であるのに対し、静脈注射乱用者では52～90%、血液製剤使用者では60～80%となっている。

本邦では、非加熱製剤を使用した血友病患者のうち9割がHCVに感染し、4割がHIVにも感染しているという。現在、当センターに受診した血友病患者の97.7%がHCV抗体陽性である。

重複感染により慢性C型肝炎の進行が早くなり、感染後数年で肝硬変または肝癌の発症症例も報告されている。非重複感染例と比較してHCVウイルス量が多く、抗HIV療法による肝障害の助長・C型肝炎関連疾患での死亡も増えつつある

当センターでは、インターフェロン $\alpha$ 製剤を購入しすでに血友病患者に皮下注射の指導を行い実施してきた。継続できる患者では継続投与中は良好な経過が得られるが、継続投与できない場合は、一時HCVが検出限界以下になっても、早期にHCVが検出されるようになり有効性を保持できない。

欧米ではインターフェロンとribavirinの併用療法がHIV非合併例でより効果的である報告がされつつあるが、HIV合併例に関してはまだ多くない。数例の報告例ではIFN単独例に比し、IFN単独による無効例を含めても良好な結果が得られている。

昨年度より、IFNとribavirinの導入に着手し、海外の臨床報告にならい、重複感染例におけるIFN- $\alpha$ 2bとribavirinとの併用療法の有効性と安全性をHIV、HCV重複感染例で検証する。

海外の2報の文献報告によると、IFN- $\alpha$ 2b 300万単位 週3回投与とribavirin 1000mg 連日投与で、20例中10例と21例中9例でHCV-RNAが陰性化しており、IFN単剤による効果を遙かに凌いでいる。

## 研究方法

### 1. 実施条件

本研究の実施にあたっては、被験者(もしくは被験者の保護者)に対し、研究目的・研究の背景・研究の方法・人権の保護に関する事項などを文書で説明し、被験者の署名による同意を得る。本研究の実施に要する経費は、原則として国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センターの研究費をあてる。

### 2. 被験者の同意

本研究の実施にあたり、担当医師は被験者に対して下記事項に関して、文書および口頭で十分に説明する。被験者は、十分に時間をかけて実施事項に関して理解した後、自由意思により同意書に署名し担当医師に提出する。担当医師は、被験者が未成年者の場合は保護者もしくは法定保証人にも説明し、保護者もしくは法定保証人からも署名された同意書を得ることとする。

同意書(被験者への説明文)に記されるべきこと

- ① 研究の目的
- ② 研究の背景
- ③ 研究の方法
- ④ 予想される結果
- ⑤ 予想される副作用とそれに対する処置
- ⑥ 同意しない場合にも、その後の診療にあたりいかなる不利益も受けないこと
- ⑦ 同意した後も、被験者もしくは保護者の自由意思でいつでも同意を撤回できること
- ⑧ 被験者の人権保護に関する事項

### 3. 被験対象者

以下の選択基準のすべてを満たし、且つ除外基準のいずれにも該当しない者を、当研究の被験対象とする。

#### 選択基準

当科通院中のHIV/HCV重複感染者のうち当研究への参加を希望する者

(過去のインターフェロン治療歴の有無は問わない)

## 除外基準

- ① 年齢15歳未満の者
- ② 本人あるいは配偶者が妊娠中・授乳中の者
- ③ 本人あるいは配偶者が本研究期間中の妊娠を希望している者
- ④ インターフェロン製剤およびウシ由来物質に対する過敏症の既往を有する者
- ⑤ 小柴胡湯を投与されている者
- ⑥ 自己免疫性肝炎・原発性胆汁性肝硬変を有する者
- ⑦ 非代償性肝硬変を呈している者
- ⑧ 肝臓癌を有する者
- ⑨ アルコール多飲者
- ⑩ AZTを内服中で同剤を他剤に変更することが不可能な者
- ⑪ 高度の貧血(開始前のHemoglobinが8.5mg/dl未満)を呈する者  
ただしAZT内服中の者に関しては同剤を他剤に変更しても改善しない者
- ⑫ 高度の白血球減少(開始前の白血球数が1500/ $\mu$ l未満)を呈する者  
ただしAZT内服中の者に関しては同剤を他剤に変更しても改善しない者
- ⑬ 高度の血小板減少(開始前の血小板数が25,000/ $\mu$ l未満)を呈する者  
ただしHIV関連血小板減少症と診断されている者は除く
- ⑭ 溶血性貧血を有する者
- ⑮ 明らかな自己免疫疾患を有するもの
- ⑯ 顕性の甲状腺機能障害を有する者
- ⑰ 活動性の日和見感染症を有する者
- ⑱ 活動性の網膜出血を有する者
- ⑲ 虚血性心疾患(既往を含む)を有する者
- ⑳ 不安定な不整脈を有する者
- ㉑ 高度の腎機能障害(Ccr 30ml/min未満)を有する者
- ㉒ 精神疾患(既往も含む)を有する者

## 4. 被験者の登録

担当医師は本研究の開始前に、被験者のプライバシーを考慮した症例登録票を作成し、被験者の登録を行う。

## 5. 目標症例数及び予定研究期間

目標症例数 30例  
予定研究期間 目標症例数に達するまで

## 6. 研究実施方法

## ① 研究開始時点でのHCV-RNA定量測定を含む一般状態の評価

投与開始前に全身状態の評価としての診察および血液検査(血算・血液生化学・凝固能・HIV-RNA定量・CD4陽性細胞数測定)、心電図検査、胸部X線検査を行う。眼底出血除外のため眼科医師による眼底検査を行う。ST変化・異常Q波・不整脈等の心電図異常があれば循環器科医師による評価を行う。妊娠可能な女性では妊娠検査を行う。

C型肝炎の評価および肝細胞癌除外のため腹部超音波検査を行う。必要ならば肝臓造影CT検査を追加する。原則として肝生検を行うこととするが、血友病症例については出血の危険性を考慮し症例ごとに判断する。

除外基準の検索のため抗核抗体・抗ミトコンドリア抗体・抗平滑筋抗体・甲状腺機能(TSH/free T3/free T4)を検査する。

血小板数が持続的に100,000/ $\mu$ l未満である例では、HIV関連血小板減少症の診断のため抗血小板抗体(PA-IgG)を検査する。この場合原則として骨髓穿刺を行うこととするが、血友病症例については出血の危険性を考慮し症例ごとに判断する。

② interferon- $\alpha$ およびribavirinの投与量および投与期間

interferon- $\alpha$ (イントロンA)は300万単位の皮下注射を週3回行う。ribavirinは体重75kg以上の者で1200mg、75kg未満の者で1000mgを2回に分け連日内服する。ただしHemoglobin 10g/dl未満の場合・G-CSF併用下で白血球数1500/ $\mu$ l未満の場合・血小板数50,000/ $\mu$ l未満で抗血小板抗体陰性の場合にはribavirin 600mg連日内服+interferon $\alpha$  150万単位週3回に減量する。血小板数50,000/ $\mu$ l未満でも抗血小板抗体が陽性の例ではinterferon $\alpha$ の減量を行わず、ribavirinのみ600mg連日に減量する。この場合、interferon $\alpha$ 投与開始後に血小板数の50,000/ $\mu$ l以上への増加が確認されれば、ribavirinは標準量の投与とする。

HCV genotypeが、bの者は12ヶ月、それ以外の者は6ヶ月間の投与を基本とするが、過去にinterferon単剤による治療失敗の既往がある者では12ヶ月の投与を行う。投与開始後6ヶ月の時点で臨床的あるいは検査所見上効果が認められない例では併用投与を中止する。それ以外の例では予定投与期間終了時点で以後の継続を個々に検討する。

### ③ interferon- $\alpha$ および ribavirin の効果判定

投与開始直前にHCV-RNA定量検査、HCV genotype検査を行う。投与開始後2週間、投与開始後4週間、以後投与終了まで1~2ヶ月に1回の割合でHCV-RNA定性検査を行う。定性陽性の場合には定量検査を適宜追加する。

### ④ interferon-a および ribavirin の副作用の評価

投与開始当初は発熱および溶血性貧血の副作用が高率に認められるため、体温測定を頻繁に行う。投与開始後貧血の進行がおさまるまでの期間は少なくとも週1回の血液検査(血算・血液生化学)を行う。投与開始は可能ならば短期間(約1ヶ月以内)の入院のうえ行うことが望ましい。状態が落ち着けば検査の間隔は適宜延長するが、少なくとも月1回の血液検査は行うこととする。異常所見があれば適切な検査を追加する。

投与期間中は自己免疫性疾患その他の疾患を発症する可能性があり、外来受診時に詳細な問診および診察を行う。症状・異常所見があれば適切な検査を追加する。

自殺企図その他の精神症状が現れる場合があり、慎重に経過観察する。

### ⑤ 副作用出現時の対応

interferon投与に伴う発熱・全身倦怠感等の症状が見られた際には、被験者の希望があれば対症療法(解熱剤投与等)を行う。自覚症状は通常徐々に改善するため慎重に経過観察するが、改善がみられない場合には投与を一時的あるいは永久に中止する。

投与に伴う貧血・白血球減少・血小板減少がみられた場合には慎重に経過観察し、適宜投与量の減量を行う。進行が急速である場合には一時的に投与を中止する。貧血や白血球減少が高度(Hemoglobin 8.5g/dl未満・白血球数1500/ $\mu$ l未満)で

あれば適宜抗HIV剤の変更およびエリスロポエチン製剤やG-CSF製剤の投与を行い、改善がなければinterferon + ribavirinの投与を中止する。

不眠・いらいら等の軽度の精神症状が出現した場合には、対症療法を行うとともにinterferon投与の一時中断あるいは一時的な減量を考慮する。自殺企図・譫妄など高度の精神症状が出現した場合には速やかに投与を中止し、以後の再投与は行わない。

### ⑥ 併用薬剤

(1) 投与中の抗HIV剤は継続投与して差し支えなく、またウイルス量・CD4陽性リンパ球細胞数の変化などに基づき投与薬剤の変更も可能とする。

(2) 好中球減少が高度となった場合はG-CSF製剤の投与を可能とする。

(3) 貧血が高度となった場合はエリスロポエチン製剤の投与を可能とする。

(4) カリニ肺炎その他の日和見感染症に対する予防投与も継続可能とする。

(5) その他の薬剤に関しては個別に検討する。

### ⑦ データの収集および解析

各症例のデータはすみやかに収集し、統計学的手法を用いてデータの解析を行う。

### ⑧ 研究の継続中止の決定

(1) 本研究の継続が被験者にとって明白な不利益を与えると考えられる場合は、担当医は本研究を中止し、その旨を被験者に口頭または文書で詳細に説明するとともに、研究代表者に連絡する。

(2) 被験者が本研究継続中に本研究への参加を撤回する意思表示をした際は、担当医は速やかに本研究を中止する。

## 7. 予想される結果

2000年に発表されたフランスでの2つの臨床試験によれば、HIVとHCVの重複感染者で、過去にHCVに対する治療歴のない20人のうち10人(50%)に有効であり、もう一方ではIFN単剤では効果不十分または再発した21人中6人(28.6%)に有効であった。この2つの臨床試験に準拠して行う今回の治療でも同等の効果が期待できると考えられる。

## 8. 記録の保管

本研究に登録した症例の診療録、検査データ、症例記録・調査票、症例登録票、研究説明同意書、その他本研究にかかわる記録は、すべて適切に保管される。

### (9)研究結果の発表

本研究で得られたデータは、本研究に関与した医療・研究スタッフ全員の共有とし、その同意のもとに对外発表する。ただし、被験者の文書による同意がなければ個人を特定できる形での对外発表は行わない。

## 研究結果

12名の患者さんから同意を得たのち、IFN/Ribavirinを開始した。このうち1名の患者さんが開始9日目に高度の溶血性貧血で中断したが(図3中：灰色の実線)、それ以外の11名の患者さんに対して、4ヶ月間以上併用治療が行えた。

投与終了時点および最終観察日にHCVウイルス量が検出感度以下を保っている症例を有効群とし、これを満たさぬ場合を無効群とした。平成14年2月現在までの内訳は図1に示すように、有効群4名と、無効群7名と副作用で中断した1名となっている。

有効群の平均投与日数は252日で最短4ヶ月から最長1年であった(表1)。このうちの1例は投与132日目で、倦怠感のためにどうしても継続投与ができなくなり、予定の6ヶ月を待たずして中断

したが、その後も1年以上ウイルスが検出されていない。もう1例は6ヶ月間IFN/Ribavirinを併用した後、IFN $\alpha$ -2b 300万単位単独で153日間継続し、その後4ヶ月無治療で経過観察しているが、ウイルスは検出されていない。この2例が投与終了後もウイルスが検出されない長期有効例である。有効群の他の2例は301日と386日間投与され終了とした。この2例の終了時よりの観察期間は、それぞれ1ヶ月と2ヶ月とまだ期間が短いがいずれもHCVは検出されていない。

無効群は7例で平均投与日数は198日で4ヶ月から1年間投与された。投与継続期間が6ヶ月間に満たない例は3例あり、倦怠感と脱毛のため123日で中断した例、血尿が認められ136日目で中断した例、副作用はないが155日で終了した例があり、いずれもウイルス学的な効果が不十分であり、中断を決定した。その他の4例は予定した6ヶ月間の投与ができたが、最長259日間投与しても無効のままの症例も見られた。

有効無効の差異を、ウイルスのgenotype、開始時点のHIV治療の有無、HCVウイルス量などで検討したが、いずれも有意差は認められなかった。

ウイルスのgenotypeを4例で確定できなかった。

HCV-RNAの推移をみると、治療開始後2週間以内にウイルス量が2桁減少する症例では効果が持続する傾向がみられた(図2)。

副作用に関しては、発熱はほぼ必発であるが、長期にわたり訴え続ける症例はなく、徐々に程度も軽くなり、順応可能であった。

表1 現時点までのIFN/RBV治療効果

	有効群(n=4)	無効群(n=7)
平均投与期間	252(132-386)	198(123-364)
subtype	1a, 不明3人	1a 3人, 2b, 1b&2b, 不明
開始時CD4	302(112-480)	329(188-507)
HAART	3人	4人
PH of IFN Tx	2	3
HCV VL	88, 600, 850 > 3人	850 > 2人, 720, 630, 480, IFN- $\alpha$ 6MIU投与下陰性
備考	1例はIFN+RVB6ヶ月後よりIFN単独で5ヶ月治療。	

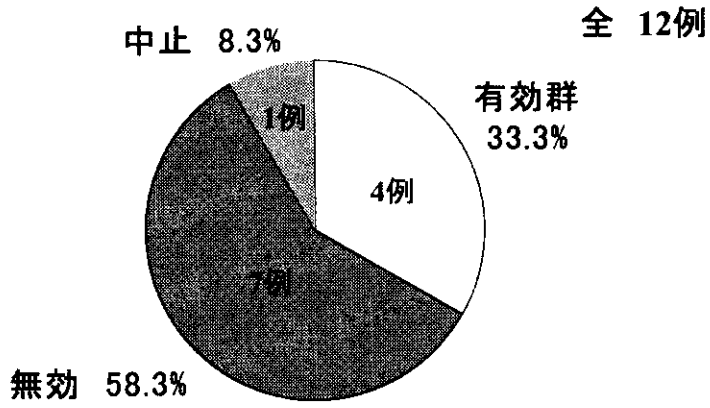


図1 現時点までのIFN/RBVの効果

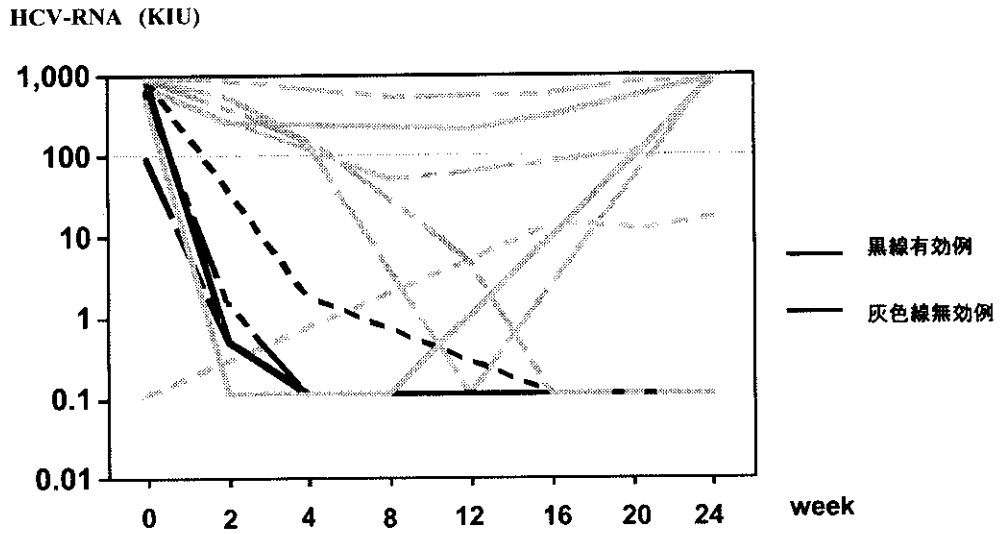


図2 IFN- $\alpha$ 2b + ribavirin 治療における HCV-RNA の推移

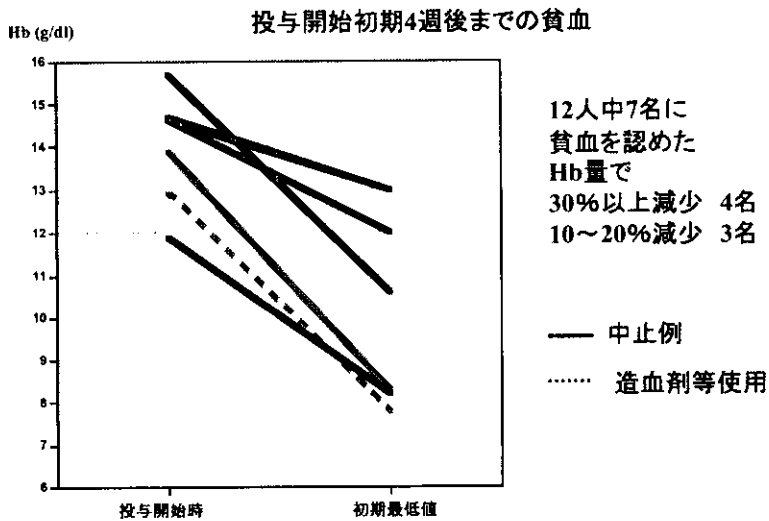


図3 投与開始初期4週後までの貧血

		<b>d4T / 3TC /NFV</b>														
		<b>1000</b>	<b>Ribavirin 600 mg/day</b>													
<b>genotype 1a</b>		<b>Interferon - <math>\alpha</math> 2b 3MIU 3x / week</b>														
							↓									
day	-17	-9	1	4	5	6	7	9	11	13	18	20	21	25	33	
WBC	2700	2500	2400	2800	2600	2700	2400	1900	2090	2500	1700	1300	8300	2510	2000	
Hb	10.8	11.8	12.9	12.6	11.7	10.1	9.6	8.1	7.8	7.9	8.7	8.8	9.4	11.2	12.2	
Plt	15.5	19.1	17.6	16.6	12.3	9.3	10.3	10.9	12.4	14.5	14.3	16.3	15.4	17.6	16.9	
T.Bil	0.5	0.5	0.5	1.5	2.1	1.9	1.7	1.4	1.2	0.8	0.6	0.5	0.5	0.5	0.4	
GOT	39	36	36	22	35	38	40	41	35	23	56	72	63	73	41	
GPT	93	84	93	50	50	40	34	38	40	33	89	134	140	176	90	
$\gamma$ -GPT	79	84	74	74	75	69	69	66	67	68	68	82		98	102	
		Day 1 HCV 88										Day 20 HCV (-)				
												Day 33 HCV (-)				

図4 溶血性貧血を来した1例

貧血に関しては、全12例中7例で開始前値に対してヘモグロビンで10%以上の低下を認め、うち4例は30%以上の低下を認めた(図3)。1例は投与開始後9日間で、ヘモグロビンの前値が13.9 mg から8.3 mg に減少し、T.Bilも同時期に前値1.2 mg/dl から3.3 mg/dl に急上昇したため投与継続を断念した(図3中、灰色の実線で示された症例)。溶血性貧血は、投与開始2から3週目にかけて顕著に見られ、その後は徐々に回復してくることが経験された。

IFN / ribavirin 投与開始後にみられた溶血性貧血を、エリスロポエチン製剤を投与することによって克服した症例を例示する(図4)。この症例はAZT/3TC/NFVを投与されていたが、ヘモグロビンが10 mg/dl 台であったため、AZTによる貧血の可能性を考えてd4Tに変更し約2週間後にヘモグロビンが12.9 mg/dl まで上昇したところから、IFNとribavirinを開始した。開始後4日目頃より溶血性貧血の傾向がみられはじめ7日目にはヘモグロビンが9.6まで減少したため、エリスロポエチン製剤を投与し、その後も遷延したため更に3回投与した。4週以降はエリスロポエチン製剤の追加投与なく開始時と同程度のヘモグロビンを維持している。

## 考案

症例数が少ないので、有効群と無効群を分かつ要因に関しての考察をすることは容易ではないが、開始後2週間でHCV-RNAが検出されなくなる症例では、その後も効果が持続する可能性が高い(図2 有効群：黒線 無効群：灰色線)。

インターフェロン単独で、インターフェロン600万単位週3回投与で、HCV-RNAが定性で検出感度前後を繰り返していた1症例に、IFN $\alpha$ -2b / ribavirinを開始したところ、HCV-RNAが定量でも検出されるようになってしまった症例を1例経験した(表1)。IFNの至適投与量が足りなかった可能性もあり、投与量に関しては検討課題の一つであると考えられた。

HCV genotypeを確定できない4症例があり、治療開始前の保存血清から genotype を再度同定し、 genotype と効果の関係についても検討する必要を感じた。

## 結 論

IFN／ribavirinにより12例中4例でHCVウイルスが検出感度以下を維持している。

HIV／HCV重複感染では、肝代謝の薬剤治療の妨げともなりやすく、HCV肝炎に関連した原因での死亡症例も経験されつつある。HIV感染者における、HCVの排除もしくは抑制は、治療の選択の幅を広げ、予後の改善に貢献する期待が大きい。今後はIFN、ribavirinそれぞれの至適投与量を検討しつつ、安全でより効果的な投与方法の検討が必要である。

## 健康危険情報

IFN／ribavirin併用療法では、従来から指摘されているIFNに起因するとされる副作用・有害事象のほかに、ribavirinによると考えられる溶血性貧血の頻度が高く、特に血友病患者など出血性の素因のある患者に投与する際には十分な経過観察が必要であり、特に投与開始直後からの診察と適切な検査が必要である。

## 参考文献

1. Caroline A et al. Two decades of HIV infection in a cohort of haemophilic individuals: clinical outcomes and response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:1001-1007
2. Davis GL. Current Therapy for Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2000;118:S104-S114
3. Soriano V et al. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:539-546
4. Poles MA et al. Hepatitis C Virus/Human Immunodeficiency Virus Coinfection: Clinical Management Issues. *Clin Infect Dis* 2000;31: 154-161
5. Peters M et al. Co-Infection with Hepatitis C and HIV. *Medscape HIV/AIDS* 2000
6. Landau A. et al. Efficacy and safety of combination therapy with interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2000; 14:839-844
7. Zylberberg H et al. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000;47:694-697
8. 菊池 嘉ほかHIV合併慢性C型肝炎に対する Interferon + Ribavirin治療 厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業 日和見感染症の治療に関する研究 平成12年度報告書



## HIV共感染慢性C型肝炎患者の治療

小池 和彦<sup>1)</sup>、新谷 良澄<sup>1)</sup>、木村 哲<sup>1,2)</sup>、立川 夏夫<sup>2)</sup>、安岡 彰<sup>2)</sup>、  
岡 慎一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 東京大学医学部感染症内科

<sup>2)</sup> 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター

### 研究要旨

HIV 共感染慢性 C 型肝炎患者の治療法の確立を目指して検討を行った。

- 1) HIV 共感染慢性 C 型肝炎の治療のため、リバビリン併用ベグ・インターフェロンによる治療を開始した。
- 2) HIV 共感染 C 型肝炎硬変における肝不全の治療のため、生体肝移植を目指して研究会を重ねてきたが、平成 13 年 4 月に患者に対する生体肝移植が成功裏に行われた。

分担研究者：小池和彦

研究協力者：幕内雅敏、菅原寧彦

**Establishment of therapy for chronic hepatitis C patients co-infected with human immunodeficiency virus**

Kazuhiko Koike<sup>1)</sup>, Yoshizumi Shintani<sup>1)</sup>, Satoshi Kimura<sup>1,2)</sup>, Natsuo Tachikawa<sup>2)</sup>, Akira Yasuoka<sup>2)</sup> and Shinichi Oka<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Infectious Diseases, Internal Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo and <sup>2)</sup>AIDS Clinical Center, International Medical Center



## 研究目的

HAARTの登場以来、HIV感染者の予後は著明に改善し、長期生存が可能になった。しかるに、重複感染していることの多いC型肝炎によって、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の経過を辿る例が、我が国においても次第に増加してきている。C型肝炎がHIV感染者の死亡原因となる例が多数となり、その治療法を開発することが急務である。HIV共感染慢性C型肝炎患者の治療法として、抗ウイルス療法と肝移植のふたつの方法を検討した。

## 研究方法

- 1) 抗ウイルス療法: 現在、インターフェロン+リバビリン療法が保険認可され、行なわれている。これを更に有効とし、かつ投与中の患者のQOLをあげるため、ペグ・インターフェロン+リバビリン療法を行う。
- 2) 肝不全状態に陥ったHIV共感染慢性C型肝炎・肝硬変患者治療の選択肢として生体肝移植の可能性を、「後天性免疫不全・生体肝移植研究会」を組織し、検討を行った。

## 研究結果

### 1. HIV共感染慢性C型肝炎の抗ウイルス治療

- 1) ペグ・インターフェロン (PEG-IFN)  $\alpha$ -2a (Pegasys)+ リバビリン
  - 2) ペグ・インターフェロン (PEG-IFN)  $\alpha$ -2b (PegIntron(r)) + リバビリン
- PEG-IFNについては週1回筋注を計1年間にわたり投与する。投与終了後6ヶ月の時点で、GOT、GPT値、HCV-RNAを測定し、生化学的及びウイルス学的効果を判定する。各10例ずつに投与し、これまでのインターフェロン+リバビリンによる治療者と効果を比較検討する。

### 2. 生体肝移植

HIV共感染慢性C型肝炎・肝硬変患者治療への生体肝移植を目指して、東大感染症内科、エイズ治療研究開発センター(ACC)、東大人工臓器移植

外科が中心となって、後天性免疫不全・肝移植研究会を行った。

第一回(2000.7) ACC Drs. 塚田訓久、立川夏夫

(1) HIV(+)者、血友病患者での肝移植についてのレビュー

(2) 移植待機中 2000.3 に HCC 破裂により死亡した症例の検討

第二回(2000.9) 東大移植外科 Dr. 菅原寧彦

(1) HIV(+) C型肝炎例への肝移植に関する最新の学会報告

(2) 東大における肝移植の現況

第三回(200.12) 松波総合病院 Dr. 松波英寿

血友病Aに合併したC型肝炎に対する生体部分肝移植

—確定保因者はドナーとして適当か—

第四回(2001.2) 東京医大臨床病理学

Dr. 福武勝幸

血友病患者の手術に関して

以上の論議・検討をもとにして、2001年4月26日に、東京大学医学部付属病院にて41歳男性例に対して生体肝移植が施行された。

## 3. 症例提示

### a. 現病歴

1965年(5歳)血友病B(中等症)と診断。HCV、HIV重複感染。入院時はプロプレックスST400単位を隔日投与していた。1994年(34歳)より食道静脈瘤破裂のため内視鏡的処置、1996年(36歳)からは腹水貯留のため入退院を繰り返していた。1997年抗HIV薬の治療を開始。このときのCD4:201/ $\mu$ l、VL:1000 copies/mlであった。AZT, RTV, ddCは副作用のため投与できずSQV、3TCの投与となった。2000年10月より腹水コントロール困難となった。

### b. 家族歴

#### 【データ】

PT	19.3s
PT(%)	25.5%
PT-INR	2.62
APTT	57.7s
第IX因子活性	10%
	(プロプレックスST投与後約24時間)
CD4数	155/ $\mu$ l

HIV-RNA <400 copies/ml  
 HCV-RNA 9.5 KIU/ml  
 HBV-DNA 検出されず

WBC	2400	GPT	74
RBC	192	ALP	148
Hb	7.7	T.Bil	3.8
Ht	22.0	BUN	64.3
Plt	2.1	Cr	1.7
T.P	7.0	anti-HIV	+
Alb	3.7	anti-HCV	+
ChE	42	HBsAg	-
LDH	218	HBsAb	+

兄 凝固系に異常なし(donor): recipient と HLA が complete match

#### 4. 本症例の生体肝移植で術前に考慮された問題点とその結果について

##### a. HIV 感染症

###### a.1 職業感染予防

スタンダード・プレコーションが順守された。

###### a.2 免疫抑制剤の使用

###### a.2.1 HIV による免疫抑制との関係

これまでに十分なデータなし。免疫抑制を通常より少量でスタートし調整することとした。

###### a.2.2 抗 HIV 剤との相互作用

PIs (主に NFV), NNRTI により FK506 の血中濃度上昇の報告(1999, 2000)。

Fung J, et al.2001: NFV 投与中で FK506 を 1-2mg/week; NNRTI 投与中で 0.1 mg/kg/day

##### b. 血友病 B

###### b.1 術中凝固系の管理

第 IX 因子投与試験を行い、術中の第 IX 因子活性を 80% に保つと設定した時、初期投与量 5080 単位、持続投与量 92 単位/hr が必要であると算出された。出棟時にノバクト(r)M を 5200 単位ボーラス投与し、その後は手術室で単独ラインにてノバクト(r)M1000 単位を生食 50 ml に溶解し、90 単位/hr(4.5ml/hr)持続投与した。

###### b.2 術後凝固系の管理

第 IX 因子の合成は、肝が生着後直ちに始まるこ

とから、肝血管縫合後第 IX 因子の投与は中止された。

手術時間は 18 時間 45 分、グラフト重量は 625 g (レシピエント SLV の 66.1%) であった。

術後 2 日目に抜管後、心不全(EF が 78.4% から 22.0% に低下。前壁から中隔の akinesia+)。原因は不明であったが、FK506 の副作用などが推定された。カテコラミンにて supportive care を行うことで、心機能は次第に改善に向かった。心不全に伴い腎機能、肝機能も悪化し、CHDF も開始された。術後 19 日目にけいれん発作発生。チエナム投与が原因として推定され変更された。術後 24 日目に帯状疱疹発症。術後 29 日目に肺炎。胸水貯留。これらを何とか乗り越え、術後 58 日目に内科へ転科となった。肝生検上は拒絶反応 (-) であった。

##### c. HCV 感染症

###### c.1 術後の HCV 感染症の予防・治療

術後早期に HCV-RNA は陽性化した。術前に比べウイルス量は高レベルとなっていた。7 月 4 日 (70 POD) より IFN $\alpha$ +Ribavirin 投与を開始した。7/4 - 7/12、IFN $\alpha$ -2b、6MIU 連日。7/13 - 8/25、IFN $\alpha$ -2b、6MIU 週 3 回。8/27 - 10/1、天然型 IFN $\alpha$ 、3MIU 週 3 回。Ribavirin は 7/4 - 7/17、200mg qd、7/18 - 11/13、200mg bid。

しかし、精神症状(鬱、分裂病的症状)の出現のため、3ヶ月で IFN+Ribavirin の投与を中止せざるを得なかった。投与終了後 2ヶ月の段階では HCV-RNA(-)である。今後も慎重な経過観察が必要である。

###### c.2 抗 HCV 薬と抗 HIV 薬の相互作用

HIV が無治療で測定感度以下を続けているため、抗 HIV 薬の投与は行なわれておらず、影響は無い。

## 考 察

HIV 共感染 C 型肝炎患者への生体肝移植が、術後合併症は多々あったが移植は成功裏に行なわれた。C型肝炎に関しては、現在 IFN $\alpha$ +Ribavirin 投与を中止しており(計 3ヶ月投与)慎重な経過観察が必要であるが、HIV、HCV 感染症のコントロールも現在のところ良好である。血友病は臨床的に治癒した。

本症例は、HIV共感染C型肝炎患者への生体肝移植として、いくつかの好条件に恵まれた点がある。

- 1) 術前に HIV ウイルス量が測定感度以下であった(職業感染予防)。
- 2) Donor の HLA が complete match であった(免疫抑制剤の使用・HIVによる免疫抑制との関係)。
- 3) 術後に無治療で HIV-RNA(-)が続き、抗 HIV 薬との相互作用が存在しない(免疫抑制剤の使用・抗 HIV 剤との相互作用; 抗 HCV 薬と抗 HIV 薬の相互作用)。

などである。今後の症例への生体肝移植に際しては、今回の経験を生かして、より完全な術前・術中・術後管理を目指す必要がある。

## 結 論

- 1) HIV 共感染慢性 C 型肝炎のペグ・インターフェロン+リバビリンによる抗ウイルス治療が開始された。HIV 共感染慢性 C 型肝炎患者への治療の新たな選択肢のひとつとして期待される。
- 2) HIV 共感染 C 型肝炎患者への生体肝移植が成功裏に行なわれた。今後の HIV 共感染 C 型肝炎患者への治療の新しい選択肢を広げたものと考えられる。

## 研究発表

- 1) Moriya K, Todoroki T, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Miyoshi H, Ishibashi K, Takayama T, Makuuchi M, Watanabe K, Miyamura T, Kimura S, Koike K. Increase of carbon 18 mono-unsaturated fatty acids in the liver of hepatitis C: Analysis in transgenic mice and humans. *Biophys Biochem Res Commun* 281:1207-1212, 2001.
- 2) Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Iino S, Kimura S, Koike K. Hepatitis B virus Genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Gastroenterology* 120:1564-1565, 2001.
- 3) Koike K. Hepatitis viruses update. *Internal Medicine* 40:173-175, 2001.
- 4) Koike K. The role of hepatitis viruses in multistep hepatocarcinogenesis. *Dig Liver Diseases* 33:2-6, 2001.
- 5) Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Frequent  $\beta$ -catenin aberration in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 20:39-51, 2001.
- 6) Moriya K, Nakagawa K, Santa T, Shintani Y, Fujie

- H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Miyazawa T, Ishibashi K, Horie T, Imai K, Miyamura T, Kimura S, Koike K. Oxidative stress in the absence of inflammation in the liver of a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 61:4365-4370, 2001.
- 7) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Shintani Y, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Nojiri N, Juji T, Hoshino H, Shimoda K, Hino K, Iino S, Koike K. Frequent presence of hepatitis B virus in the sera from HBs antigen-negative, anti-HBc-positive blood donors. *Transfusion* 9:1093-1099, 2001.
- 8) Hirayama M, Maruyama T, Mitsui H, Maekawa H, Yamada H, Hashimoto N, Koike K, Kimura S, Yasuda K, Iino S, Green J. IgG1 anti-P2 as a marker of response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *Clin Exp Immunology* 126:92-100, 2001.
- 9) Koike K, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K. Role of hepatitis viruses in hepatocarcinogenesis. *Oncology* 62: 29-37, 2002.
- 10) Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Topilco, Samson-Bouna M-E, Chretien Y, Pessayre D, Koike K, Chapman J, Barba G, Brechot C. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis *FASEB Journal* 16: 185-194, 2002.



## 日和見原虫感染症の治療に関する研究

### —平成13年度「エイズに伴う日和見原虫感染症」に関する講習会開催について—

竹内 勤<sup>1)</sup>、田辺 将信<sup>1)</sup>、浅井 隆志<sup>1)</sup>、小林 正規<sup>1)</sup>、齋藤 智也<sup>1)</sup>、  
井関 基弘<sup>2)</sup>、塩田 恒三<sup>3)</sup>、山浦 常<sup>4)</sup>、木村 哲<sup>5)</sup>

1) 慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室

2) 金沢大学医学部寄生虫学教室

3) 京都府立医科大学医動物学教室

4) 東京女子医科大学感染症対策課

5) 東京大学大学院医学系研究科感染制御学、感染症内科

#### 研究要旨

平成9から11年度まで3年間継続された「HIV感染症に関する臨床的研究」の研究班活動の一環として「エイズに伴う日和見原虫感染症に関する講習会」を実施してきたが、平成12年度より「日和見感染症の治療に関する研究」をテーマとした研究班の発足に伴って、平成12年度より実質上継続するかたちで行われている。今年度は開催時期、実習場の関係で1回のみ開催した。講習の内容は基本的にはこれまでと同様で、初日(平成14年1月26日)に赤痢アメーバ、トキソプラズマ、クリプトスポリジウム、ニューモシステイス・カリニの生物学、疫学、病態、診断、治療に関する講義、二日目(同年1月27日)に関連する実習を行った。参加者は82名であった。対象はこれまでと同様エイズ診療拠点病院の中央検査部門に所属する医師、または検査技師とした。今年度の傾向としては今まで参加がなかった病院からののはじめての参加者が目立った。アンケートでは前回同様やはり二回希望が圧倒的に多く、またできたらもっと暖かい時期の開催希望が多かった。この講習会も前回の研究班からの継続の実績もあり、次第に定着してきている事が改めて示唆された。

分担研究者：竹内 勤、木村 哲

研究協力者：田辺将信、浅井隆志、小林正規、齋藤智也、井関基弘、塩田恒三、山浦 常

#### Studies on chemotherapy of opportunistic protozoan infections: Summary of training course on diagnosis of protozoan infections associated with AIDS, 2001

Tsutomu Tkeuchi<sup>1)</sup>, Masanobu Tanabe<sup>1)</sup>, Takashi Asai<sup>1)</sup>, Seiki Kobayashi<sup>1)</sup>, Tomoya Saito<sup>1)</sup>, Motohiro Iseki<sup>2)</sup>, Tsuneko Shiota<sup>3)</sup>, Hisashi Yamaura<sup>4)</sup> and Satoshi Kimura<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Tropical Medicine and Parasitology, School of Medicine, Keio University, <sup>2)</sup>Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Kanazawa University, <sup>3)</sup>Department of Medical Zoology, Kyoto Prefectural University of Medicine, <sup>4)</sup>Division of Infection Control, Tokyo Womens' Medical College and <sup>5)</sup>Department of Infection Control and Prevention, Department of Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo