

群					
HIV 陰性群	4(27%)	4(27%)	6(40%)	1(7%)	15 例
計	10(34%)	6(21%)	11(38%)	2(7%)	29 例

3) 安全性評価

治療中 2 症例で投与中止となった。1 例は HIV 陽性症例で、投与中に貧血および好中球減少が発現して中止規定に該当した。もう 1 例は HIV 陰性症例で、やはり投与中に好中球減少が発現して中止規定に該当した。

治療中に有害事象のために薬剤投与量の変更を必要としたのは 6 症例であった。好中球減少のために IFN α -2b 投与量を減量したのは 3 例 (HIV 陽性群:3 例、陰性群:0 例)、貧血のためにリバビリンを減量したのは 3 例 (HIV 陽性群:2 例、陰性群 1 例) あった。いずれも薬剤量の減量により治療を継続できた。

治療薬との因果関係で「関連なし」以外の有害事象、すなわち「関連あり」、「関連が否定できない」、「不明」であった有害事象は、高頻度のものとして、発熱・関節痛・全身倦怠感などのインフルエンザ様症状、脱毛、消化器症状がみられた。その他、口腔咽頭違和感、体重減少、不安感・焦燥感、不眠、皮疹、網膜症がみられ、また検査異常として高頻度のものは、白血球減少 (好中球減少)、血小板減少、貧血であり、その他、高アミラーゼ血症、高尿酸血症、低血糖などがみられた。いずれの有害事象も処置もしくはは

投与終了にて軽快している。有害事象の程度が「高度」(日常的活動が不能となるか臨床状態に重大な影響が認められるもの)を示したものの、更に「重篤な有害事象」の発現はなかった。

治療中に CD4 リンパ球減少がみられたが、薬剤投与終了後には治療前値まで回復している。また CD4 リンパ球減少にともなった日和見感染の発現はなかった。

4) IFN 自己注射の安全性評価

注射手技、管理に関し十分理解できると判断され、本人の同意を得た患者 3 症例を対象に、IFN α -2b を自己注射法で投与し、リバビリンとの併用療法をおこなった。治療前に注射の手技、注意点、管理方法を十分に説明した。生理食塩水を使って注射方法を指導し、安全におこなえるかを確認したうえで実製剤の自己注射を許可した。IFN α -2b の自己注射投与とリバビリン内服の状況を、毎日「薬剤投与状況」に記録してもらった。臨床検査は非自己注射と同様の項目とスケジュールでおこない、必要に応じて適宜検査日、検査項目を追加した。

3 症例とも治療中に自己注射による問

題事象の発生もなく経過し、投与スケジュールは終了した。

D. 考察

1998年からC型慢性肝炎に対するリバビリンとIFN α -2bの併用療法の国内臨床試験がおこなわれ、リバビリンとIFN α -2b併用投与群とIFN α -2b単独投与群とを二重盲検比較法で検討した。併用群はさらにI群(IFN α -2bを600万IU/回を週6回2週間連続投与しその後600万IU/回を週3回22週間の間歇投与を行い、リバビリンを体重に応じて600mg/日(体重60kg以下)または800mg/日(体重60kg超)を24週間連日経口投与)とII群(IFN α -2bを1000万IU/回を週6回2週間連続投与しその後600万IU/回を週3回22週間の間歇投与を行い、リバビリンの投与方法はI群と同様)に分け、III群であるIFN α -2b単独群(IFN投与方法はII群と同様)と効果を比較検討した。HCV-genotype1bかつHCV-RNA量が 10^5 copies/mlの高ウィルス量の症例を対象に治療した結果、持続的ウィルス血症改善度(投与終了24週目のHCV-RNA陰性)はI群:21.2%、II群:16.3%、III群:2.4%であった。すなわちIFN α -2b単独療法いわゆる従来法がHCV-genotype1bかつ高ウィルス量にはほとんど無効に近かったのに対して、併用療法は十分にその効果を上昇させたことが確認された。今回の我々の研究結果でも29症例中10症例(34%)と高率に持続的なウィルス血症の改善が得られ、混合型HCV-genotype

で高ウィルス量の症例が多い血液凝固障害に合併した慢性C型肝炎でもその有効性が確認された。

2000年に欧米でおこなわれたHIV合併の慢性C型肝炎患者に対してのIFN α 2bとリバビリン併用療法の結果では20名の患者に対して半数にHCV陰性化が示されが、その後の持続陰性化はわずかに3名であったと報告している。今回我々がおこなった研究結果では14名のHIV合併症例に併用療法をおこない、投与終了後の24週間持続的ウィルス検出陰性化は6例(43%)と高率であり、その治療効果はHIV感染の合併が存在しても十分に有効的であることが示された。

安全性に関しては、今回の治療中の有害事象としては発熱・関節痛・全身倦怠感などのインフルエンザ様症状、脱毛、消化器症状が高頻度みられた。検査異常としては、白血球減少(好中球減少)、血小板減少、ヘモグロビン減少がみられたが投与量の減量基準を遵守することで治療継続な例が多かった。治療中に2症例で投与を中止した。1例はHIV陽性症例で、リバビリンによると考えられる貧血とIFN α -2bによる好中球減少が発現して中止規定に遵守した。もう1例はHIV陰性症例でIFN α -2bによる好中球減少が発現して中止規定に遵守した。いずれも投与中止後には改善している。そのほかの有害事象も処置もしくは投与終了により軽快している。「高度な有害事象」「重篤な有害事象」の発現はなかった。

国内臨床試験の報告ではリバビリン投与に起因するヘモグロビン減少は平均2.5-2.8g/dlであり、4g/dlを超える減少は32-34%であった。ほとんどの症例において減量基準を遵守することでヘモグロビン値をコントロールでき治療の継続が可能となり、また中止基準を遵守することで重篤な有害事象を回避することができ得ると考えられている。白血球数減少はIFN α -2b単独投与群では67%であったのに比較して、リバビリン併用療法においては84-92%と頻度が増大して見られたと報告している。

HIV合併患者では白血球減少が、IFN α -2bとリバビリン併用治療以前から見られていることも多く、またAZT服用に関与して貧血や骨髄抑制傾向の症例もあり、治療に伴う貧血や、白血球減少の増悪には十分な注意が必要と考えられる。白血球減少にともなうCD4リンパ球数の低下がみられるが、治療前の基準としてCD4リンパ球数を200/ μ l以上とすることで治療中の極端なCD4低下は回避できると思われる。治療中に日和見感染の発現はみられていない。HIV合併症例で1例が治療中止になった。中止理由は、ヘモグロビンが9.1g/dlに低下したためにリバビリンを減量したが、その後も更に8.1g/dlまで低下したため投与中止、またIFN α -2bの減量にも関わらず好中球が500/mm³以下となったためIFN α -2bも中止した。この症例では抗HIV剤としてAZT+3TC+NFVを併用しており、貧血の進行はAZTの影響も否定できないと考えられる。IFN α -2b

とリバビリン両剤中止後はヘモグロビン、好中球ともに回復している。HAART施行中に核酸系逆転写酵素阻害剤のミトコンドリア毒性による乳酸アシドーシスが問題となることがある。同じヌクレオシドアナログの抗ウィルス剤であるリバビリンとHAARTの併用によって乳酸アシドーシスの危険性についての報告がある。すなわち、HAART施行中のHIVとHCV共感染の患者に対してIFNとリバビリンの併用療法をおこなった15症例中2例に乳酸アシドーシスが発生したと報告している。リバビリン併用によってミトコンドリア障害が出現した可能性を指摘しており、併用による乳酸アシドーシスの発症には十分注意が必要であると述べている。幸い2002年12月31日時点での乳酸アシドーシスの報告は受けていないが、副作用発現に関しては注意深い観察が必要と思われる。

IFN α -2bの自己注射を3症例に限定しておこなったところ自己注射指導、注射手技、製剤管理、投与状況に問題はなかった。自己注射指導にあたっては写真付き指導書等を利用すればより効果的かつ安全なものになると思われる。症例本人にIFN α -2bの自己注射投与およびリバビリン内服の状況を、「薬剤投与状況」に毎日記録してもらうことで本人の注射管理に自覚をもたせることができ、また注意点、問題点などの抽出もより容易になったと思われる。担当医師が患者に事前の自己注射指導を十分におこない、患者が注射手技、管理を十分理解することができれば、IFNの自己注射は安全に

実施できるものと思われる。海外ではすでに IFN の自己注射が認められている。自己注射を許可することで週 3 回の通院

が 2 週に 1 回程度に減らすことができ、患者にとって便宜上有利なものであり、本邦でも承認が望まれる。

E. 参考文献

1. McHutchison JG et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 39:1483-1492,1998
2. Reichard O et al: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon α -2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 351:83-87, 1998
3. 飯野四郎: C 型肝炎の治療と今後の展望—インターフェロンとリバビリン併用療法—。 *臨床病理* 49:747-753, 2001
4. 豊田成司ほか: インターフェロン無効または再燃した C 型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2b と SCH18908 (リバビリン) の併用投与とインターフェロン α -2b 単独投与との比較。 —二重盲検群間比較法を用いた併用効果の検討— *臨床医薬* 18:539-563,2002
5. 飯野四郎ほか: Genotype1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2b と SCH18908 (リバビリン) の併用投与とインターフェロン α -2b 単独投与との比較。 —二重盲検群間比較法を用いた用法・用量の検討— *臨床医薬* 18:565-591,2002
6. 熊田博光ほか: Genotype1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する SCH18908 (リバビリン) とインターフェロン α -2b 併用投与時の薬物動態の検討。 *臨床医薬* 18:593-614,2002
7. Landau A et al: Efficacy and safety of combination therapy with interferon-alfa2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 14:839-844,2000
8. Morsica G et al: Ribavirin therapy for chronic hepatitis C dose not modify HIV viral load in HIV-1 positive patients under antiretroviral treatment. *AIDS* 14:1656-1658, 2000
9. Landau A et al: 10. Lack of interference between ribavirin and nucleosidic analogues in HIV/HCV co-infected individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. *AIDS* 14:1857-1858, 2000
11. Lafeuillade A et al: Increased mitochondrial toxicity with

ribavirin in HIV/HCV coinfection.
Lancet 357:280-281, 2001

投与による治療研究 第17回日本
エイズ学会 2003年, 神戸

G. 研究発表

学会発表

- 1) 山中 晃 HCV+HIV あるいは
HCV 併発血友病患者に対するインタ
ーフェロン α -2b とリバビリン併用

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究

分担研究報告書

HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究

分担研究者 菊池 嘉 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター病棟医長

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 導入以前のものと同じく変わっておらず、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（RBV）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。

PEG-IFN とリバビリンの併用を導入し6名に投与中である。まもなく、最初に導入した症例が48週の予定投与期間を全うするが、4症例で HCV-RNA が検出限界未満を維持しており効果が期待される。顆粒球減少、血小板減少、貧血などの血液系の副作用は強いが、経過を厳密に追うことによって安全に継続することができている。最終的な効果判定は、PEG-IFN と RBV の投与終了後6ヶ月目以降でも、HCV-RNA が検出限界未満を維持し続けることであるが、この結果は追って報告する予定である。

A. 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。2000

年9月の段階で当センターに受診した血友病患者の97.7%が HCV 抗体陽性であった。

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。

これまで当センターで行ってきた、IFN 単剤療法、IFN+RBV 併用療法の導入に引

き継ぎ、本年度は、海外の治験例に基づき、PEG-IFN α 2a と RBV の併用療法を導入し、その有効性及び安全性を HIV、HCV 重複感染血友病症例で検証する。

B. 方法

(1) 実施条件 本研究の実施にあたっては、被験者に対し、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。

(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。

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、当研究の被検対象とする。

選択基準

①当科通院中の HIV/HCV 重複感染者である血友病もしくは凝固因子異常のある患者（過去のインターフェロン治療歴の有無は問わない）

②肝炎治療の意義を理解できる患者

③HIV に関して安定期にある

④CD4 200/ μ l 以上

⑤導入時入院に応じられる患者

⑥過去の IFN 治療歴は問わない

除外基準

①年齢 20 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

⑩AZT 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/ μ 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

い者

⑬高度の血小板減少（開始前の血小板数が 25,000/ μ 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 10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/ μ 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 PEG-IFN α 2a および RBV の投与量および投与期間

PEG-IFN α 2a 180 μ g の皮下注射を週1回行う。RBV 800mg を2回に分け連日内服する。Hemoglobin の低下、G-CSF 併用下でも白血球減少が見られる場合、血小板減少がみられる場合には PEG-IFN α 2a、RBV の双方もしくは一方の減量ができることとする。PEG-IFN α 2a の減量は、初回投与量の 180 μ g から 30 μ g ずつ減量可能とし、RBV は 200mg ずつ減量可能とする。24 週間の投与を基本とする。開始後 24 週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。臨床的、検査所見上効果が見られる場合は、最大48週間継続投与できることとする。副作用による対症的な補助治療を行っても、改善がなければRBVの投与中止を検討し、PEG-IFN α 2aの単独投与も可能とする。

③ 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。治療終了後6ヶ月を経てもHCV-RNA定性陰性を維持している、いわゆるsuspended viral responder (SVR)を有効例と定義する。

④ 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。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

PEG-IFN α 2a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、上記②の投与量の仕方に基づいて、投与量の減量を行う。貧血や白血球減少が高度(Hemoglobin 8.5g/dl未満・白血球数1500/ μ 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RBVの投与中止を検討し、PEG-IFN α 2aの単独投与も可能とする。

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投与量の減量を考慮する。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する。

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、またウィルス量・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

2002年に発表されたアメリカで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。

C. 結果

7名の患者さんから同意を得た後、PEG-IFN α 2a及びRBVを開始した。

7名の開始時のデータは表1に示すように、genotype 1bが4例、1a、2a、3aがそれぞれ1例であった。4名が3剤以上の抗ウイルス剤を用いたHAART施行中で、1名が2剤投与で、2名が抗ウイルス剤未治療であった。全例でCD4は200/ μ l以上であり、HCVのウイルス量は140 KIUの1例以外は高値であった。

PEG-IFN α 2a及びRBV投与開始後のHCVウイルス量の推移を、genotype 1b型の4例を図1に、1b型以外の3例を図2に示した。

1b型4例のうち2例、Case 1は16週目より、Case 5は20週目よりHCV-RNAが定性で陰性となり、以後定性陰性

を維持している。Case 2は投与期間中最低でHCV-RNAが440 KIU までしか抑制されず、本人と協議の上24週終了時点でその後の投与を行わないことを決定した。Case 3は4回目の投与終了後に、下痢が高度になったため中断した。

非1b型の成績は、Case 4が14週目にHCV-RNAが定性で陰性となったが、顆粒球減少及び貧血が続いたため、24週終了後よりRBVを中止し、PRG-IFN α 2aのみの継続投与とした。以後も定性で陰性を維持している。Case 6は投与開始後より、倦怠感・脱力感・イライラ感の訴えがあり、12週目で投与を中断した。バッファローハンプの形成も見られ、乳酸値27 mg/dl と高乳酸血症も認めた。投与終了後9週目にHCV-RNAが定性で陽性となったが、終了後20週目からは再びHCV-RNAが定性で陰性となっている。Case 7は従来のIFN α の投与歴のある患者さんで、開始前の血小板が6.3万/ μ lであり、開始後4万まで減少したため、PEG-IFN α 2aを150 μ g に減少し、その後顆粒球減少も続いたためRBVも600 mg に減量し現在12週間投与中でHCV-RNAは1.1 KIU まで抑制されている。

自覚的な有害事象に関しては、PEG-IFN α 2a初回及び投与開始後数回まで37~38.5℃の発熱が見られる例があったが、その後は投与後の発熱は軽微となる傾向が観察された。易疲労感、倦怠感もほぼ必発であったが、投与回数を重ねる毎になれてくる症例が多く見られた。投与中断に至ったCase 3及び6では他に比べ、倦怠感の訴えが強かった。中止後振り返ってみると、

投与中はイライラ感が強かったと患者は回顧している。

血小板減少は全例に見られ、前値から最低値を引いた値を前値で除した値を減少率とすると、3割から5割の減少率となった。

顆粒球の減少は7例中6例で1000未満となり、5例が750未満となり経過中G-CSFを要することがあった。Case 1は投与開始以来、顆粒球が1000を下回っていたが、28週目に細菌性肺炎を合併した。

CD4数は実数では減少したが、CD4の比率は著変無かった。HIVウイルス量にも影響はなかった。

D. 考察

1b型HCVウイルス量が高いものでも、PEG-IFN α 2aとRBVの併用により、ウイルスが抑制されることが観察された。

逆転写酵素阻害剤ddIとRBVの併用により、乳酸アシドーシスが惹起された可能性があり、今後併用に関しては十分留意しておこなう必要がある。

E. 結論

安全性に最大限の配慮を行いつつ、症例を増やし、有効性をさらに検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

逆転写酵素阻害剤ddIとRBVの併用により、乳酸アシドーシスが惹起された可能性があり、事後報告した。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

HIV・HCV 重複感染の治療・実際の治療例

菊池 嘉

第17回日本エイズ学会学術集会・総会

2003年11月神戸

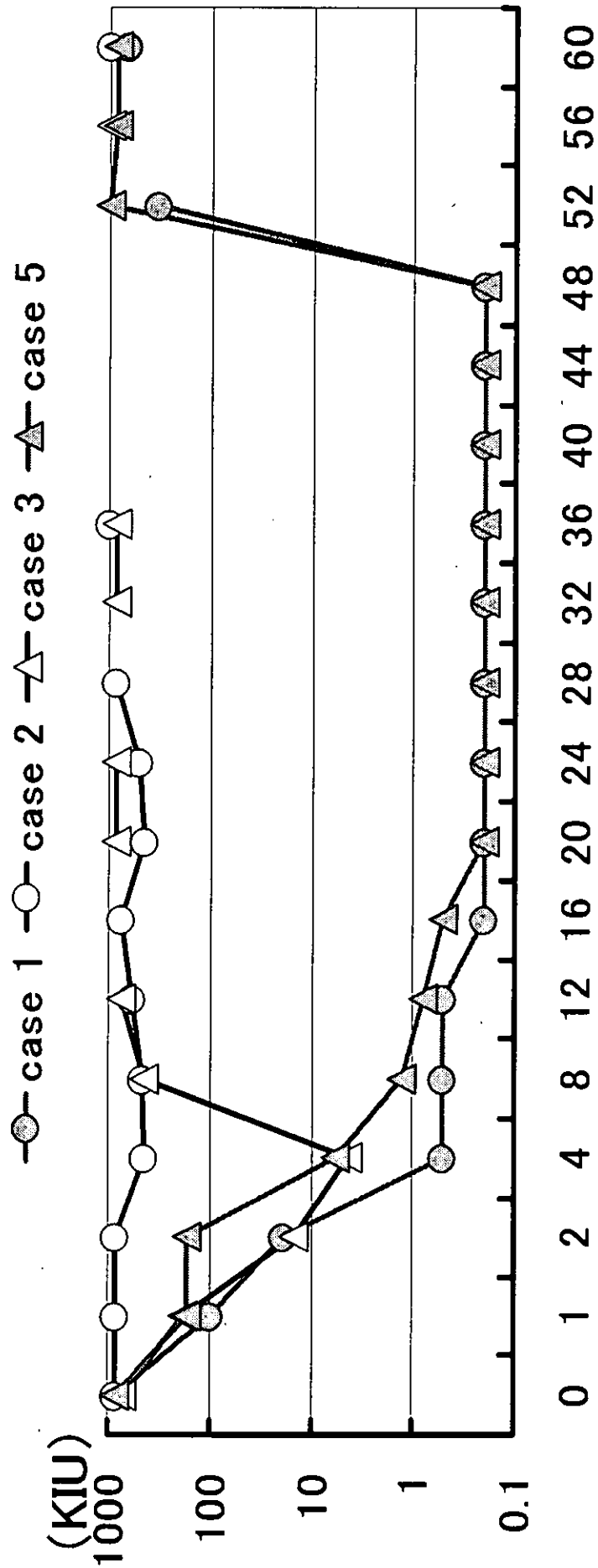
H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表1 : PegIFN α -2a開始時データ

	HCV genotype	HCV-VL(KIU)	抗ウイルス療法	HIV-VL	CD4
Case 1	1b	840	No therapy	7200	307
Case 2	1b	>850	AZT/3TC	91	260
Case 3	1b	710	d4T/3TC/NFV	<50	500
Case 4	1a	140	d4T/3TC/EFV	<50	282
Case 5	1b	>850	AZT/3TC/EFV	<50	418
Case 6	3a	790	ddl- EC/ABC/EFV	<50	557
Case 7	2b	780	No therapy	38,000	384

図1: 遺伝子型 1b PEG-IFN α 2a + RBV の治療効果



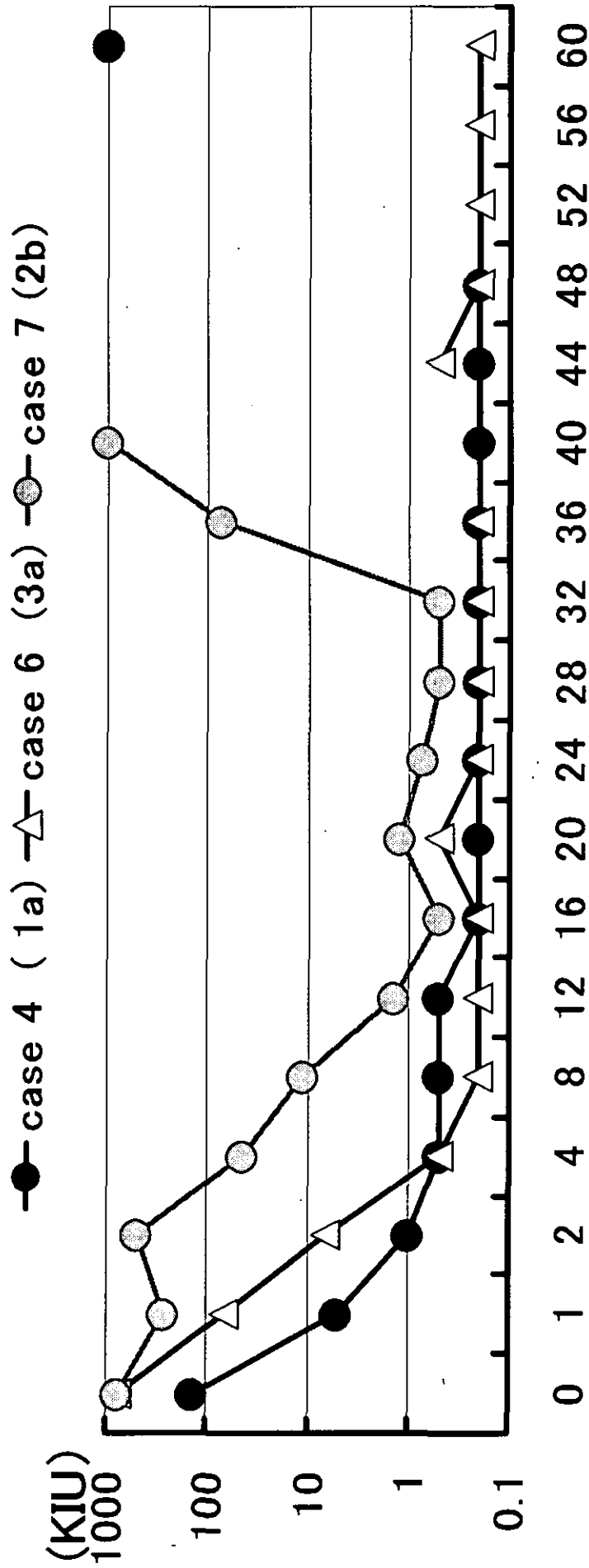
Case 2 : 24週で中止

Case 3 : 4週で下痢のため中断

Case 1 & 5 : 48週間完了

(Week)

図2: 遺伝子型非1b PEG-IFN α 2a + RBVの治療効果



Case 4: 48週間完了

Case 6: 12週で乳酸アシドーシスのため中断

Case 7: 32週時点で全身倦怠感の持続と効果不良のため中断

(Week)

HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究

分担研究報告書

肝疾患診療医と HIV 感染症診療医の連携強化

分担研究者 髭 修平 北海道大学第三内科
正木尚彦 国立国際医療センター消化器科
加藤道夫 国立大阪病院消化器科
茶山一彰 広島大学先進医療開発科学（第一内科）
酒井浩徳 国立病院九州医療センター消化器科

研究要旨：HIV 感染症の死因として C 型肝炎を初めとする肝疾患が重要となっ
てきている。現在存在する HIV・HCV 重複感染例を治療し、予後の改善をする
ためには HIV 感染症診療医と肝臓病診療医との連携を今以上に強める必要があ
る。全国の HIV・HCV 重複感染例の多い 5 施設を選択して、厚生労働科学研究
費補助金（エイズ対策研究事業）「HIV 感染症に合併する肝疾患の研究」班にて、
HIV 感染症診療医と肝臓病診療医との連携を強めることにした。我が国におけ
る HIV・HCV 重複感染症に対する診療の、現在以上の向上のための方向付け、
実践が期待される。

A. 目的：全国の肝疾患診療医と HIV 感染
症診療医の連携を強化し、HIV・HCV 重
複感染症診療のより一層の向上を図る。

広島大学先進医療開発科学（第一内科）
茶山一彰
国立病院九州医療センター消化器科
酒井浩徳

B, C. 方法と結果

H15 年度は、H16 年 1 月より新規班
員として、

北海道大学第三内科

髭 修平

国立国際医療センター消化器科

正木尚彦

国立大阪病院消化器科

加藤道夫

の 5 名が研究班に加わった。

来年度以降も HIV・HCV 重複感染症
診療のより一層の向上を図る。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohishi W, Chayama K. Rare quasispecies in the YMDD motif of hepatitis B virus detected by polymerase chain reaction with peptide nucleic acid clamping. *Intervirology*. 2003; 46(6): 355-61.
- 2) Ohishi W, Kitamoto M, Aikata H, Kamada K, Kawakami Y, Ishihara H, Kamiyasu M, Nakanishi T, Tazuma S, Chayama K. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Aug; 38(8): 894-900.
- 3) Ohnishi S, Hatanaka K, Nakanishi M, Hige S, Asaka M, Takizawa Y. Acute hepatitis with Salmonella paratyphi A and hepatitis E virus coinfection. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Oct; 37(4): 350-1.
- 4) Ohnishi S, Yoshida T, Makiyama H, Usui K, Kudo M, Kobayashi T, Hige S, Asaka M. Hyperammonemic encephalopathy in a patient with ureterosigmoidostomy and acute hepatitis: a specific case of fulminant hepatic failure. *Dig Dis Sci*. 2003 Apr; 48(4): 821-3.
- 5) Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, Omura M, Hikiji K, Kato M. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology*. 2003 May; 37(5): 1172-9.
- 6) Sugiyasu Y, Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Kawahara K, Iyoda K, Kakiuchi Y, Kaneko A, Yamamoto K, Hikiji K, Kato M. Histological improvement of chronic liver disease after spontaneous serum hepatitis C virus clearance. *J Med Virol*. 2003; 69: 41-9.
- 7) Kanno K, Tazuma S, Niida S, Chayama K. Unique reciprocal changes of hepatocellular membrane transporter expression and fluidity in rats with selective biliary obstruction. *Hepatol Res*. 2003 Jun;26(2):157-163.
- 8) Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Mizui M, Hino K, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol*. 2003 Jul;70(3):378-86.
- 9) Kamada K, Kitamoto M, Aikata H, Kawakami Y, Kono H, Imamura M, Nakanishi T, Chayama K. Combination of transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin-lipiodol suspension and percutaneous ethanol injection for treatment of advanced small hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*. 2002 Sep;184(3):284-90.
- 10) Kitamoto M, Imamura M, Kamada K, Aikata H, Kawakami Y, Matsumoto A,

Kurihara Y, Kono H, Shirakawa H, Nakanishi T, Ito K, Chayama K. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric fundal varices with hemorrhage. AJR Am J Roentgenol. 2002 May;178(5):1167-74.

- 11) 正木尚彦. 肝炎ウイルス重複感染時における干渉現象. 臨牀消化器内科 18:12,1685-1689,2003.
- 12) 正木尚彦, 林 茂樹. A型・B型急性肝炎 消化器疾患最新の治療, 南江堂, 東京, p289-293, 2003.
- 13) 正木尚彦, 林 茂樹 慢性肝炎の進展と血小板数 肝臓病 専門医にきく最新の臨床3版, 中外医学社, 東京, p169, 2003.
- 14) 正木尚彦, 林 茂樹. 血小板数10万以下は肝硬変か 肝臓病 専門医にきく最新の臨床3版, 中外医学社, 東京, p190, 2003.

2. 学会発表

- 1) 正木尚彦, 今村雅俊, 平野直樹, 三村享彦, 芹澤浩子, 塚田登思美, 益井芳文, 田代 淳, 藤澤智雄, 小飯塚仁彦, 望月雅恵, 吉永秀哉, 秋山純一, 村岡 亮, 正田良介, 大和 滋, 上村直実, 林 茂樹 顆粒球除去療法前処置によるIFN/Ribavirin 併用療法の効果増強の試み. 第89回日本消化器病学会総会 2003
- 2) 正木尚彦, 今村雅俊, 平野直樹, 三村享彦, 芹澤浩子, 塚田登思美, 益井芳文, 田代 淳, 小飯塚仁彦, 藤澤智雄, 吉永

秀哉, 秋山純一, 村岡 亮, 正田良, 大和 滋, 為我井芳郎, 上村直実. C型慢性肝炎に対するIFN- α 2b+Ribavirin 併用療法の作用機序に関する検討. 第7回日本肝臓学会大会 2003.

- 3) 武元良祐, 藤野達也, 釈迦堂敏, 山下尚毅, 西秀博, 福森一太, 福泉公仁隆, 宮原稔彦, 酒井浩徳, 他. リバビリン血中濃度から見たC型慢性肝炎におけるIFN+リバビリン併用療法の治療効果予測 第45回日本消化器病学会大会 2003.
- 4) 髭 修平, 中西 満, 永坂 敦. C型慢性肝炎のインターフェロン治療におけるリバビリン先行投与. 第89回日本消化器病学会総会パネルディスカッション
- 5) 髭 修平. ラミブジンの治療目標と投与対象の設定. 第89回日本消化器病学会総会ランチョンセミナー
- 6) 髭 修平. リバビリン併用療法の対象設定. 第39回日本肝臓学会総会ランチョンセミナー
- 7) 夏井坂光輝, 小野雄司, 小川浩司, 中馬 誠, 髭 修平, 浅香正博. ラミブジンの投与中に耐性株の出現したB型肝炎症例の検討第92回日本消化器病学会北海道支部例会
- 8) 夏井坂光輝, 小野雄司, 小川浩司, 中馬 誠, 髭 修平, 浅香正博. ラミブジンの投与中に耐性株の出現したB型肝炎例. 第7回日本肝臓学会大会
- 9) 武元 良祐, 藤野 達也, 釈迦堂 敏, 山下 尚毅, 西 秀博, 福森 一太, 福泉 公仁隆, 宮原 稔彦, 酒井 浩徳, 安森 弘太郎, 村中 光, 高見 裕子,

才津 秀樹、渡辺 次郎、八橋 弘、石橋 大海：リバビリン血中濃度から見た C型慢性肝炎における IFN+リバビリン併用療法の治療効果予測. 第 45 回日本消化器病学会大会. 2003/10/15-18, 大阪

10) 藤野 達也、釈迦堂 敏、武元 良祐、杉山 元、土器 裕輔、西 秀博、宮原 稔彦、福泉 公仁隆、酒井 浩徳、才津 秀樹：C型慢性肝炎におけるインターフェロン+リバビリン併用療法の早期治療効果予測に関する因子の検討. 第 82 回日本消化器病学会九州支部例会 2003/11/21-22, 長崎. 西 秀博、藤野 達也、土器 裕輔、杉山 元、武元 良祐、宮原 稔彦、福泉 公仁隆、釈迦堂 敏、酒井 浩徳：インターフェロンおよびリバビリンの併用療法：インターフェロン α 2b 600 万単位と 1000 万単位投与について. 第 82 回日本消化器病学会九州支部例会 2003/11/21-22, 長崎

11) 土器 裕輔、杉山 元、西 秀博、武元 良祐、宮原 稔彦、福泉 公仁隆、釈迦堂 敏、酒井 浩徳：当院における C型慢性肝炎に対するインターフェロン・リバビリン併用療法のまとめ. 第 24 回ウイルス肝炎研究会 2003/11/8, 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

20030556

以降 P.75－P.96は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.97－P.105の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。