

HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究

Ⅱ. 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。

本研究も2年目に入り、PEG-IFN とリバビリンの併用を導入し14名が実施計画を全うし、また4名に投与中である。最初に導入した7症例は PEG-IFN α 2a 製剤であり、次の7症例が PEG-IFN α 2b 製剤であり、現在投与中の5例は PEG-IFN α 2a 製剤である。いずれも RBV を併用した。投与計画を全うした14症例のうち4症例が投与終了後6ヶ月以上たった現在でも、HCV ウイルスは定性で検出限界未満を維持しており、実施前の厳しい HCV のウイルス条件でも30%弱 (29%) の効果がみられたことは、今後の導入に大いに期待がもたれるところである。各症例で顆粒球減少、血小板減少、貧血などの血液系の副作用が様々の程度でみられたが、導入時には入院のうえ経過を慎重に追うことによって安全に継続することができた。

その後新たに5症例に PEG-IFN α 2a+RBV を導入し経過観察中である。このうち4症例は、HCV のウイルス量が過去の最大値では1,000 KIU/ml を超える厳しい症例であり、うち2例は効果が不十分とイライラ感のために既に中断している。現時点で経過観察中の3症例の最終的な結果は来年度に詳細を報告する予定である。15年度後半からこの研究に参入している症例の多くは、都外の ACC と以前から医療連携をすすめている4施設からの紹介であり、治療導入に各施設で苦慮した症例が今後も増加していくことが予想される。高ウイルス量でかつ 1b 型などが多く、今後の治療方針として、初めから強く叩くのが良いのか、先々の肝硬変肝癌への進展を抑えるために少量から中等量の IFN を長期に投与するのが良いのかなど、治療の工夫も来年度以降の検討課題として重要な問題となろう。

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臓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 単独療法、IFN+RBV 併用療法の導入に引き継ぎ、平成 14 年度より、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を続けている。15 年度途中からは、PEG-IFN α 2b と RBV の併用も行い同様の検討を開始している。

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
- ③ HIV に関して安定期にある
- ④ CD4 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
- 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髄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、PEG-IFN α 2b および RBV の投与量および投与期間

特に問題がなければ、PEG-IFN α 2a 180 μ g もしくは PEG-IFN α 2b 1.5 μ g/Kg の皮下注射を週 1 回行う。RBV は、800 mg 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 200 mg 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 ないし PEG-IFN α 2b 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。投与開始は約 1 ヶ月間程度の入院のうえ行う。状態が落ち着けば検査の間隔は適宜延長するが、週 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。

また、出血傾向には十分注意し、血友病の型に応じて凝固因子活性および APTT をチェックして凝固因子の不足が疑われる場合は、補充を行う。

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 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 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

同意を得た14名の患者さんのうち、最初の7名の患者さんに PEG-IFN α 2a 及び RBV を開始し、次の7名の患者さんに PEG-IFN α 2b 及び RBV を投与した。

① PEG-IFN α 2a を投与した7名の成績

この群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 $200/\mu\text{l}$ 以上であり、HCV のウイルス量は 140 KIU の1例以外は、 700 KIU 以上の高値であった。

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できたが、48週で終了後4週目の外来受診時には、それぞれ 340 KIU、 $5,800$ KIU とリバウンドした。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。上記のように PEG-IFN α 2a+RBV で始めたウイルス型 1b の4症例に対しては、いずれも無効であった。

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、PEG-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たが、終了4週後、地元の病院で 850 KIU 以上にリバウンドした。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強くあり、バッファローハンプの形成も見られ、9週目で乳酸値 27 mg/dl と高乳酸血症も認めたため RBV を中止した。その後も、倦怠感・脱力感が続いたため12週目で PEG-IFN α 2a の投与も中断した。投与終了後9週目に1回 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 が定性で陰性を維持している。この Case 6 のみが PEG-IFN α 2a 投与群での SVR である。Case 7 は 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/ μl であり、開始後4万まで減少したため、PEG-IFN α 2a を 150 μg 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32週間投与で中断した。その時点で、HCV-RNAは定量で感度未満となったが、定性で完全には抑制されていなかったが、4週間後には73KIUに8週間後には3,300KIUまでリバウンドした。

② PEG-IFN α 2bを投与した7名の成績

開始時点のデータは表2に示すように、HCVのタイプは1aと1bが2例ずつ、2a、2b、3aが1例ずつであった。いずれもHAARTが導入され、CD4 300/ μ l以上HIVウイルスも検出限界未満でありHIVのコントロールは良好であった。

PEG-IFN α 2b及びRBV投与開始後のHCVウイルス量の推移を、genotype 1型(図3)及びgenotype 1型以外(図4)に示した。

1型4症例のウイルス量の減衰曲線は緩やかで、最も急峻なCase11でも検出限界未満となるまで12週を要した。またCase10は20週目で検出限界未満となり、Case 10,11は以後投与中は検出限界未満を維持できた。Case10は貧血が悪化したため44週で以後の投与を中止したが、その後4週間後には500KIUまでリバウンドした。Case12は24週目以降40週目まで定量で検出限界未満で定性では陽性とウイルスが抑制されたが、終了後にはすぐ数千までリバウンドした。Case14は12週目まで徐々に低下し1.9KIUまでになったが、16週目以降は1000KIU以上にリバウンドし続けた。したがって、SVRを維持できているのはgenotype 1型の中では、Case11のみであり、早期に検出限界未満に抑制されるこ

とがSVRの必須条件であると考えられた。

1型以外の成績は、12週目までに定性で検出限界未満となったCase8と13でその後も検出限界未満を保ち続け、終了後6ヶ月以上経た現在でも検出限界未満でSVRを達成している。特に、Case8のHCVの減衰曲線は急峻なカーブを描き、1週目で定量で検出限界未満となり、2週目以降は定性で陰性を保ち続けた。Case8の患者さんは、当時IFN+RBVが漸く保険収載された間際であったが、RBV併用により脳出血が多くなったという製薬会社からの報道にいち早く気付かれ、既に自宅で自己皮下注射を行っていた7週目を最後に、それ以後の皮下注射を行っておらず、実に7回の投与のみで血中からHCVの排除が維持されており、この症例のように急峻な曲線を描いて減衰しかつ検出限界未満に抑制できた場合には、早期に止めても効果が持続する可能が示唆された。一方Case9は定性で検出限界未満に抑制されるまでに24週間を要しており、その後8週間の間、それを維持できたが、36週目からは再び定性では陽性となり、治療終了後リバウンドした。

③PEG-IFN+RBVの副作用に関して

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。出血傾向の顕著な増悪は認められなかったが、実生活ではほとんど製剤を使用していない症例でもAPTTの延長が著明な場合は、凝固因子製剤をPEG-IFNの投与に合わせて、皮下注射初日と濃度が比較的高いと思われる数日間には定期的に投与した。幸い大きな出血は認めなかった。

D. 考察

Genotypeが1b型以外の症例で、12週目までに定性で検出感度未満にまで抑制され、以後投与中もそれが維持される症例では、SVRとなる可能性が高いことが示唆された。

いずれのgenotypeであっても、また1,000KIUを超える高ウイルス量の症例でも、PEG-IFN α 2aないし α 2bとRBVの併用により、ウイルスが定性で陰性のレベルまで抑制されることが観察された。一旦検出限界未満まで抑制された症例に、何れかのIFN製剤を長期間投与し続けることによってこの状態が維持できる可能性があり、

今後検討する価値がある。

有害事象に関しては、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する必要がある。またRBVも広義の逆転写酵素阻害剤であり、ddI、d4Tなどの比較的乳酸アシドーシスを起こしやすい薬剤との併用のみならず、AZT、3TC、ABC、TDFなどの核酸系逆転写酵素阻害やEFV、NVPなどの非核酸系逆転写酵素阻害との併用においても危険性について留意すべきであり、臨床経過を辿うことが必要である。

E. 結論

安全性に最大限の配慮を払いつつ、症例を積み重ね、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、医薬品安全情報報告書にて報告済みである。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

インターフェロン投与歴のあるHIV/HCV重複感染血友病患者の近況
矢崎博久、菊池 嘉他

平成16年度エイズ対策研究推進事業研究成果発表会「第7回白馬シンポジウム2004 in 札幌」平成16年10月 札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

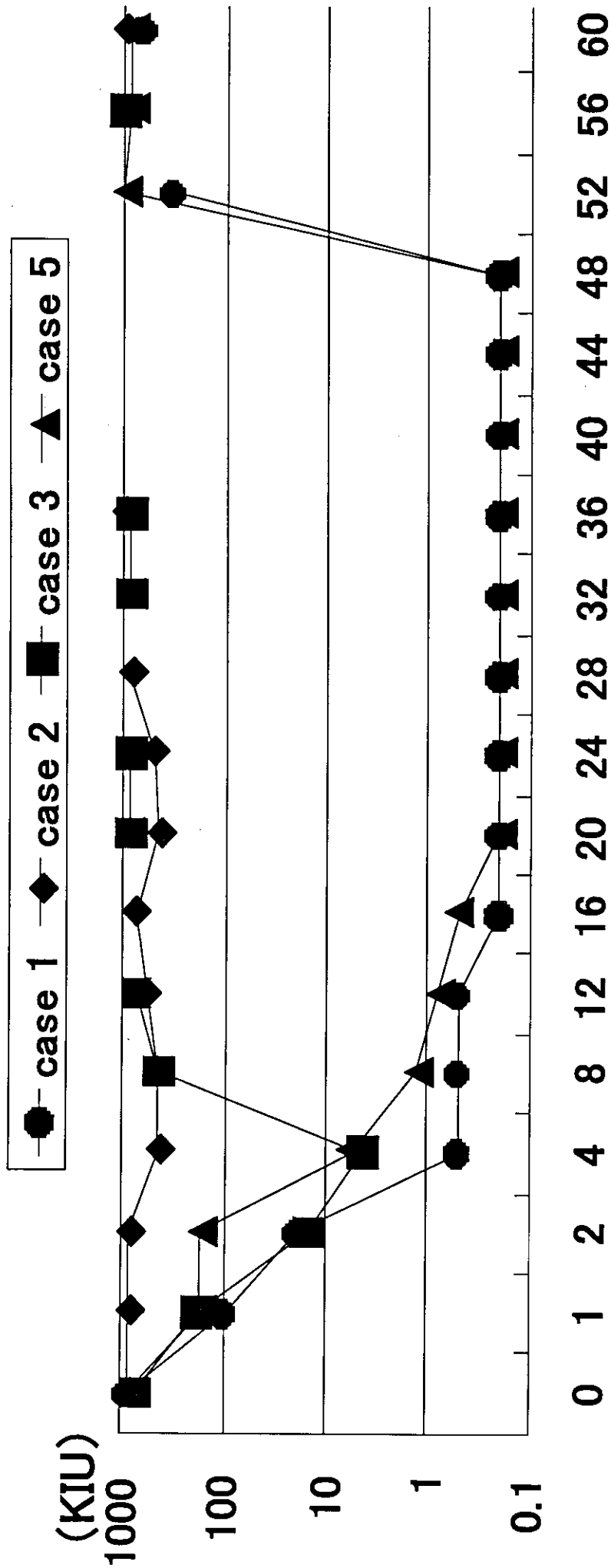
PegIFN α -2a投与群 開始時データ(表1)

	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	ddI-EC/ABC/EFV	<50	557
Case 7	2b	780	No therapy	38,000	384

灰色網掛けのCase6のみがSVRとなった。

PEG-IFN α 2a 投与群の治療効果 (図1)

遺伝子型 1b



Case 2 : 24週で中止

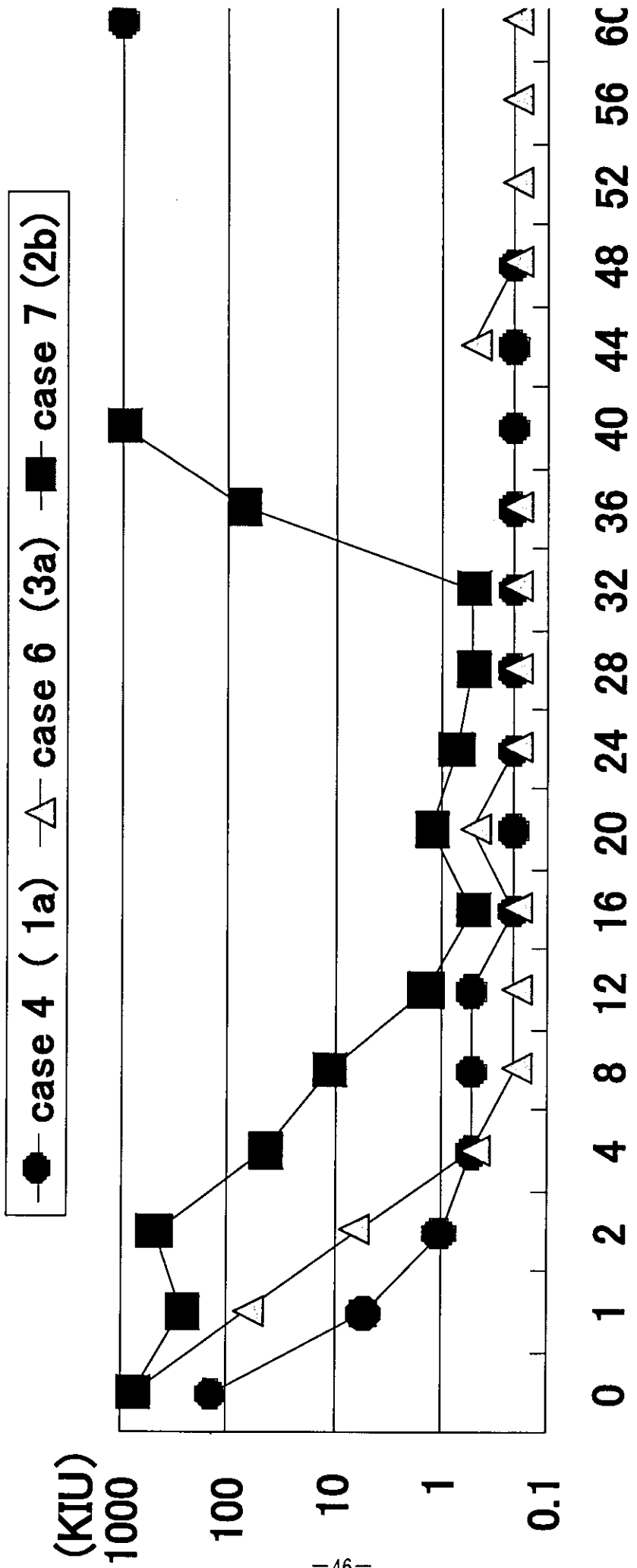
Case 3 : 4週で下痢のため中断

Case 1 & 5 : 48週間完了

(Week)

PEG-IFN α 2a 投与群の治療効果(図2)

遺伝子型 1b以外



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したがSVRとなった

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

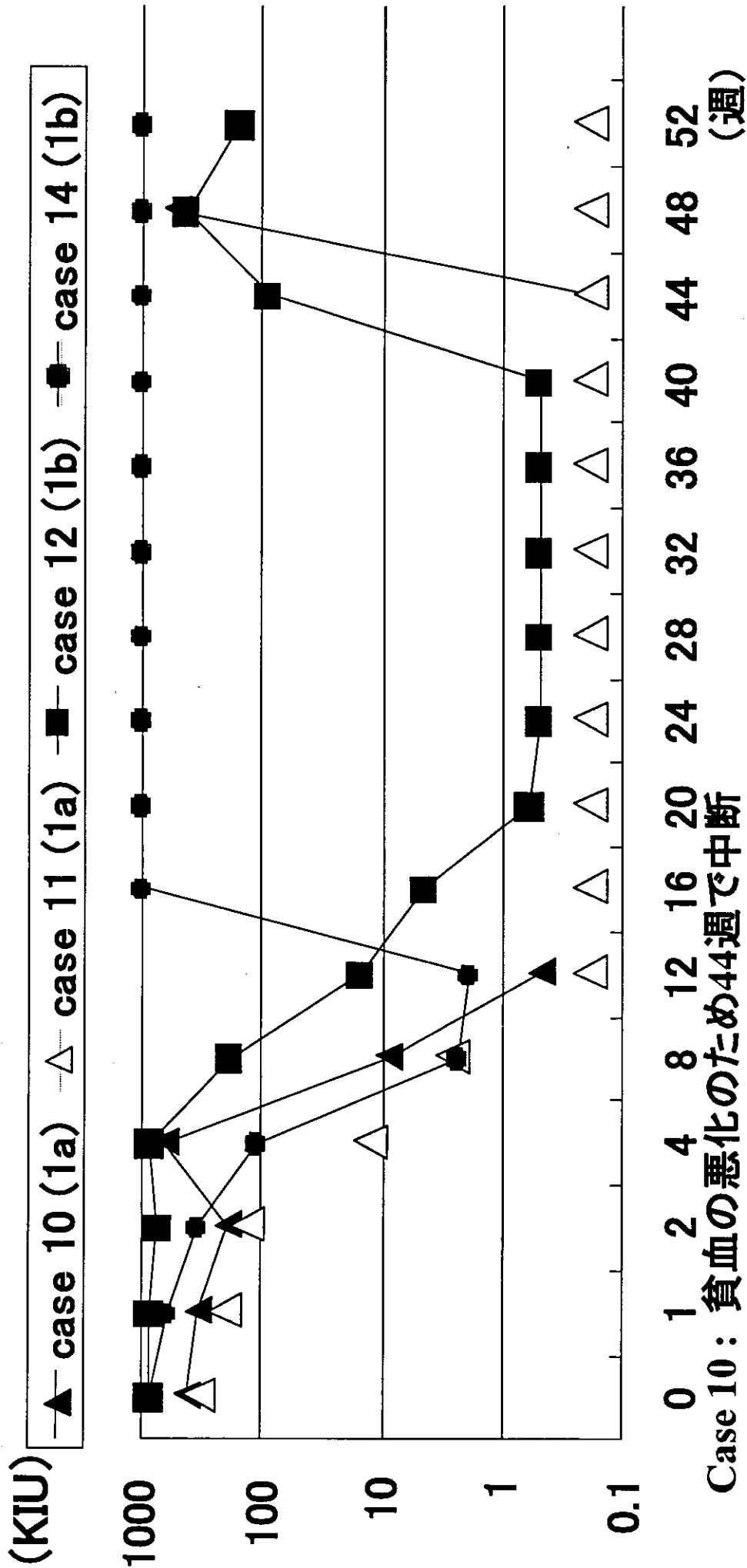
PegIFN α -2b投与群 開始時データ(表2)

	HCV genotype	HCV-VL(KIU)	抗ウイルス療法	HIV-VL	CD4
Case 8	2a	160	d4T/3TC/NFV	<50	505
Case 9	3a	>850	d4T/3TC/ABC/EFV	<50	306
Case 10	1a	420	d4T/3TC/EFV	<50	460
Case 11	1a	350	3TC/ABC/TDF	<50	539
Case 12	1b	>850	ABC/TDF/LPV/r	<50	705
Case 13	2b	420	3TC/ABC/NFV	<50	665
Case 14	1b	>850	ddI/d4T/NFV	<50	546

灰色網掛けのCase8, 11および13がSVRとなった。

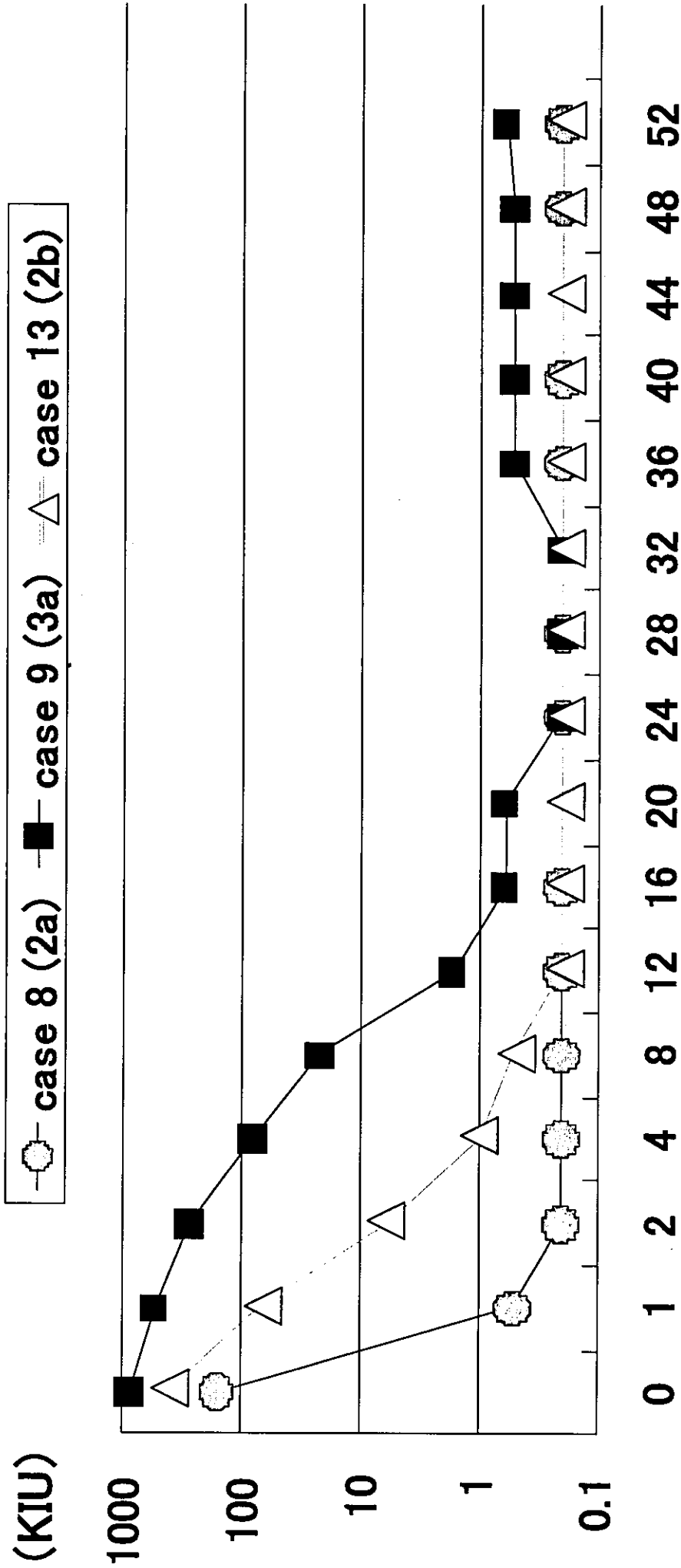
PEG-IFN α 2b投与群の治療効果 (図3)

遺伝子型1型



PEG-IFN α 2b投与群の治療効果 (図4)

遺伝子型1型以外



Case 8 : 7週目で本人の意思で中断したがSVR

Case 9 & 13 : 48週間完了 Case13はSVR

(週)

HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究

Ⅱ. 分担研究報告書

HIV 感染症における A・B 型肝炎ワクチンと免疫能に関する研究 (第 1 報)

分担研究者 西田 恭治 東京医科大学 臨床検査医学講座

研究要旨

HIV 感染と A・B・C 型ウイルス性肝炎との混合感染は双方の病期の進行が加速されることが推測されている。しかし、わが国における混合感染率や抗体保有者率は明らかでない。本邦固有の状況としては、1980 年代は血友病患者における HIV 感染者が大半を占めていた。しかし、1985 年に凝固因子製剤のウイルス不活化処置以後は、新たな血友病患者における HIV 感染は発生しなくなり、1990 年代には HIV 感染者中の非血友病患者の割合が、血友病患者の割合をしのごに至った。

1985 年以前（ウイルス不活化処置以前）から治療を受けている血友病患者は、約 40% の患者が、HIV に感染した。また、90% 以上が HCV 抗体陽性であり、同様に 90% 以上が HBs 抗体陽性であることが知られている。つまり血友病における HIV 感染者は、ほぼ全例が肝炎ウイルスとの混合感染であり、HIV 治療が進展した今日においては、肝炎ウイルスによる肝硬変症や肝癌が大きな問題となっている。それ以外にも肝障害の存在が、しばしば HIV 治療の障害となっている。

現在、血友病患者においては B 型肝炎ワクチンが保険適応にもなっているが、一般的には経済的理由もあって肝炎ワクチンが普及しているとは言いがたい。そのため、非血友病患者における HIV 感染者にウイルス感染が流行し、治療に難渋することが多い。

そこで、まずは HIV 感染者における肝炎ウイルスの混合感染や抗体保有の率を導き出し、現状を把握する。その後、必要のある患者には A 型・B 型肝炎ワクチンの接種によって HIV 感染症者の A 型・B 型肝炎感染予防を試みる。その際、ワクチンによる抗体獲得率は HIV 感染者ではいかほどか、またそれは感染症者の CD4 値によって左右されるか否かを検討する。他方、B 型肝炎抗体の持続期間は数年から 10 年とされているが HIV 感染者に関しての抗体持続期間はいかほどか、またそれは CD4 値によって左右されるか否かを検討する。

A. 研究目的

1. A型・B型肝炎はC型肝炎と同様に HIV との混合感染によって双方の病期の進行が加速されることが推測される。しかし、わが国における混合感染率や抗体保有者率は明らかでない。そこで、それらの率を導き出す。
2. A型・B型肝炎ワクチンの接種によって HIV 感染症者の A型・B型肝炎感染を防ぐ。
3. B型肝炎ワクチンはA型肝炎ワクチンと異なり、抗体獲得率は必ずしも高くはない。その抗体獲得率は HIV 感染者ではいかほどか、またそれは感染症者の CD4 値によって左右されるか否かを検討する。
4. B型肝炎抗体の持続期間は数年から10年とされているが HIV 感染者に関しての抗体持続期間はいかほどか、またそれは CD4 値によって左右されるか否かを検討する。

B. 研究方法

1. 研究対象

当院受診中の血友病以外の HIV 感染者で本研究に関して同意を得られた16歳以上の者。

①被験者の同意

本研究の実施に際し、担当医師は被験者に対して説明文書及び同意書を手渡し、以下の説明内容に示す事項について十分に説明する。その後、被験者

がその内容について理解したことを確認した上で、本研究への参加について自由意思による同意を被験者本人から文書により得るものとする。

②被験者への説明内容

- 1) 研究の目的
- 2) 研究の方法
- 3) 研究の効果及び起こりうる有害事象
- 4) 研究観察期間
- 5) 治療研究の参加を何時でも取りやめることができる旨
- 6) 研究に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより、被験者が不利益な取り扱いを受けない旨
- 7) 被験者に係る秘密が保全される旨
- 8) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨

2. 試験方法

①研究のスケジュール

対象者へ説明し同意書を得た後、SRLにてHA抗体(EIA)、HBs抗原(CLIA)、HBs抗体(CLIA)、HBc抗体(CLIA)、HCV抗体(Ⅲ)を検査する。

未感染者であれば、A型においては乾燥組織培養不活化A型ワクチン(エイムゲン)を、B型においては沈降B型肝炎ワクチン(ビームゲン)を初回接種する。

その後1ヵ月後に2回目、半年後に3回目を接種する。

3回目接種後の1ヵ月後に SRL にて

HA 抗体、HBs 抗体検査を施行し陰性であれば、追加接種に関して新たに検討する。陽性であればその1年後に再検査を施行する。

エイムゲン、ビームゲンは厚生労働省エイズ対策事業「HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究」班より供給したものを投与する。保険診療において、HIV 感染症に必要とされる検査項目および検査スケジュールは適宜行う。保険適応外の検査、処置などが生じた場合は、本研究班の研究費を使用する。

②エイムゲン及びビームゲンの投与方法

エイムゲン及びビームゲンは一回0.5 ml を筋肉内または皮下に接種する。

③接種不相当者

明らかな発熱を呈している者。

重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者。

本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことが明らかな者。

前記に上げる者の他、予防接種を行なうことが不相当な状態にある者。

④評価方法

細胞性免疫能（具体的にはCD4値）と獲得した抗体価との関連を経時的に追跡し検討する。

混合感染を予防することによりHIVの病期の進展が鈍化するか否かを検討する。

そのためには、実施期間よりも更なる長期の観察の必要性もありうる。

（倫理面への配慮）

すでに市販されている肝炎ワクチンではあるが、その一般的な副作用に対するインフォームドコンセントが必要である。また、万一の重篤な副作用の発生に対しての患者への保証を確保するために、この研究で行う治療研究についても保証が得られる医師賠償責任保険を用意して、実際の治療に当たる研究協力者に対して加入を推奨している。

研究協力者である医師が治療研究に参加することは施設長の承認を得ることとし、施設長の承諾書を得る事にしてている。患者への十分な説明により同意が得られたことを確認するために、専用の同意書等の書式を用意し事務局で署名を確認している。

患者の個人情報の保護には万全を期しており、同意書以外には氏名が記載されることは無く、個人情報の管理を厳重に行う計画となっている。

C.結果

2005年1月時点で、121人（男性118人、女性3人）が対象として登録されている。平均年齢は35.7歳で、平均CD4数は457/ μ lであった。その内で、抗レトロウイルス治療中の患者は68人（56.2%）であった。抗レトロウイルス治療の有無と各指標の平均値と割合を表1に示す。また、登録時の肝炎ウイルス関係の検査結果を表2に示す。

D. 考察

本研究は、2004年8月より登録開始しており、抗体陰性者には、同意の再確認後に暫時ワクチン接種を開始している。よって現時点では未だ抗体獲得の結果はでていない。

登録時の結果を見る限り、HA抗体陽性者（17%）に比してHBS抗体陽性者（64%）の割合はるかに高い。今回の登録者に血友病患者はいないが、その感染経路の分別はしていない。しかし、ほとんど全例に近く性的接触による感染者と考えられる。よって、性的接触によりB型肝炎ウイルスは容易に感染することが推測され、今後とも注意が必要である。また、HBS抗原陽性者が2%（3人）と比較的低かったのは、ワクチン接種目的で同意を取り始めたことより登録時点で篩にかかっていて全体像よりも低い可能性がある。今後、登録者の増加によって変化するかもしれない。

C型肝炎抗体は今回の登録者の中には見出せなかった。これも今後の登録者の増加によって増加する可能性はあるが、B型肝炎ウイルスと異なりC型肝炎ウイルスは性的接触によって容易には感染しないことを裏打ちするものだと思われる。

E. 結論

本研究は長期間の観察期間が必要なため、今年度は登録時の肝炎ウイルスマーカーの解析しか示せなかった。しかし、平成17年度は抗体獲得の結果が出始め、当初の研究目的である免

疫能の違いによる獲得率の差の有無にも言及できると考えられる。また、ワクチン接種希望者も多いために前述したように登録者を増やしていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 参考文献

1. Antiretroviral therapy and HIV/hepatitis B virus coinfection. Clin Infect Dis. 2004 Mar 1;38 Suppl 2:S98-103.
2. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. AIDS 2005 19;3: 221-240.
3. Hepatitis B and C virus infections in the immune compromised. Curr Opin Infect Dis. 2003 Oct;16(5):473-9.
4. Summary of BHIVA guidelines for HIV and hepatitis B or C co-infection. J HIV Ther. 2003 Nov;8(4):85-8.
5. Occult hepatitis B virus infection in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. AIDS. 2003 Jul 4;17(10):1581-2.

6. The impact of HIV therapy on co-infection with hepatitis B and hepatitis C viruses.
Curr Opin Infect Dis. 2001 Dec;14(6):749-55.
7. HIV/Hepatitis B and C co-infection: pathogenic interactions, natural history and therapy.
Antivir Chem Chemother. 2001;12 Suppl 1:73-91.
8. Reconstitution of hepatitis B virus (HBV)-specific T cell responses with treatment of human immunodeficiency virus/HBV coinfection.
J Infect Dis. 2003 Dec 15;188(12):1815-9.

H.知的財産権の出願・登録状況
該当なし