

表 1. 抗レトロウイルス治療の有無と各指標 (平均値と割合)

| | 治療中 (n=68) | 無治療 (n=53) |
|---------------|---------------|---------------|
| CD4 (/μl) | 493 | 410 |
| HIV RNA <50 | 54 (79%) | 0 (0%) |
| HIV RNA (log) | n.d. | 4.22 |

表 2. 登録時の肝炎ウイルス指標の結果 (2005 年 1 月まで)

| | 陽性 | 陰性 |
|--------|------------|--------------|
| HA 抗体 | 21 人 (17%) | 100 人 (83%) |
| HBs 抗原 | 3 人 (2%) | 118 人 (98%) |
| HBs 抗体 | 77 人 (64%) | 44 人 (36%) |
| HBc 抗体 | 81 人 (67%) | 40 人 (33%) |
| HCV 抗体 | 0 人 (0%) | 121 人 (100%) |

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

分担研究者 高松 純樹 名古屋大学医学部医学部附属病院 輸血部・教授
研究協力者 本多 隆 名古屋大学医学部医学部附属病院 消化器内科
豊田 秀徳 大垣市民病院 消化器内科

研究要旨

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法は、近年リバビリンとの併用療法によりその治療効果は従来のIFN単独療法と比べ向上している。しかし、1型高ウイルス量例に対する効果はまだ不十分である。一方、トランスアミナーゼ変動のコントロールがつかない患者においては、ウイルス学的著効(SVR)が得られなくても、肝病変の進展抑制、肝発癌の抑制のために生化学的著効(SBR)を得ることも重要である。インターフェロン・リバビリン併用療法において、ウイルス学的効果と、その上乘せ効果である生化学的効果がどのような症例で得られるかを検討した。また、凝固障害患者に対するIFN単独療法およびIFNリバビリン療法、HIV陽性患者に対するIFN単独治療の効果について検討した。併用療法において著効に寄与する因子はgenotype2型、低ウイルス量であった。SBRに寄与する因子は血小板高値であった($P<0.05$)。凝固障害患者に対するIFN単独治療及び併用療法はC型慢性肝炎単独患者と同等の効果が認められたが、HIV陽性患者では成績が悪かった。HIV陽性患者において91.7% (22/24)と高率にC型慢性肝炎を合併していたが、その58.3% (14/24)はHAARTによりHIVRNAは陰性にコントロールされていた。HIV陽性患者におけるIFN単独療法でのSBRは、症例数は少ないが血小板値には関係していなかった。HIV感染患者においてはIFN単独治療では効果が低かったため、今後PegIFN+リバビリンの併用療法での向上が期待される。

A.研究目的

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法は、近年リバビリンとの併用療法によりその治療効果が増している。しかし、1型高ウイルス量例に対する効果はまだ不十分である。一方、トランスアミナー

ゼ変動のコントロールがつかない患者においては、ウイルス学的著効(SVR)が得られなくても、肝病変の進展抑制、肝発癌の抑制のために生化学的著効(SBR)を得ることも重要である。そこで今回われわれは、インターフェロン・リバビリン併用療法に

において、ウイルス学的効果と、その上乗せ効果である生化学的効果がどのような症例で得られるかを検討した。また、凝固障害患者に対する IFN 単独療法および IFN リバビリン療法、HIV 陽性患者に対する IFN 単独療法の効果について検討した。

B. 研究方法

名古屋大学医学部附属病院および関連施設において IFN (24 週以上) + リバビリン療法が開始された 421 例を対象とし、投与終了後 6 カ月経過観察が可能であった 271 例のうち IFN 48 週の長期投与を除く 214 例を検討した。また凝固系障害者に対する IFN 単独治療 (HIV 陰性患者) 39 人と IFN 単独治療 (HIV 陽性患者) 8 人の治療成績と HIV 陽性患者 24 例を検討した。本研究は治療成績の解析が目的であるために、治療に対する説明とともに、解析に当たっては個人が特定できないように考慮する事に対する説明を行い患者の同意を得た。

C. 研究結果

214 例中 141 例が男性、73 例が女性であった。平均年齢は 53.3 ± 11.2 歳、HCV genotype は 1a が 2 例、1b が 147 例、2a が 30 例、2b が 13 例、その他が 22 例であった。HCVRNA 量は平均 663.9 ± 377.4 KIU/ml であった。また、初回治療が 135 例、2 回目治療は 108 例であった。併用療法使用時において著効率は total では ITT 解析において 31.3% (67/214) であった。genotype1 では 17.4% (28/161) であり。Genotype2 では 78.3% (36/46) であった。多変量解析による著効に関する有意な因子は genotype2 であること、ウイルス量が低いことであった。

Genotype 1 型における SVR 率は HCVRNA 量 (KIU/ml) が 100~199 で 58.3%、200~499 で 33.3%、500~849 で 10.8%、850 以上では 5.5% であった。一方、SBR 率はそれぞれ SVR 率に 5~30% 前後の上乗せ効果があった。Genotype 2 型における SVR 率は HCVRNA 量 (KIU/ml) が 100~199 で 100%、200~499 で 76.9%、500~849 で 77.8%、850 以上では 77.8% であった。一方、SBR 率はそれぞれ SVR 率に 0~15% 前後の上乗せ効果があった。SVR 例を除く症例において生化学的著効 (SBR) 群と生化学的非著効 (非 SBR) 群の比較では単変量解析では ALT 値が低いこと (SBR 群 : 非 SBR 群 $62.6 \pm 53.0 : 98.4 \pm 64.9$) ($P < 0.05$)、血小板値が高いこと (SBR 群 : 非 SBR 群 18.0 ± 5.0 万 : 14.5 ± 4.9 万) ($P < 0.01$) であった。また F0-F2 の繊維化の程度が軽度の症例で SBR が認められる傾向があった (F0~F2/F3~F4

SBR 群 : 非 SBR 群 14/1:44/20) ($P = 0.052$)。SVR 例を除く症例において多変量解析による SBR に寄与する因子は血小板高値であった ($P < 0.05$)。

IFN 単独治療 (HIV 陰性患者) 39 人の平均年齢は 33.1 ± 10.9 、HCV genotype は 1a が 5 例、1b が 4 例、2a が 1 例、3a が 5 例であった。HCVRNA 量は平均 250.4 ± 293.4 KIU/ml であった。IFN 単独療法では SVR 率は 48.7% (19/39) であった。

IFN 単独治療 (HIV 陽性患者) 8 人の平均年齢は 32.0 ± 8.4 、HCV genotype は 1a が 4 例、1b が 2 例、3a が 2 例であった。HCVRNA 量は平均 338.3 ± 272.8 KIU/ml であった。IFN 単独療法では SVR 率は 12.5% (1/8) であった。

HIV 陽性患者 24 例では 91.7% (22/24)

がHCV重複感染そのうち58.3%(14/24)はHAARTによりHIVRNA感度以下であった。22例中2例でHAART中にHCVRNA自然消失がみられた。8例にIFN単独治療、3例にIFN+リバビリン併用療法が行われていたが、IFN単独療法ではSVR率は12.5%(1/8)であった。

IFN+リバビリン併用療法は現在治療継続中である。IFN単独療法ではSBRが2例にみられたが、いずれも血小板値が8.1万と低値な症例であった。

D. 考案

C型慢性肝炎患者に対する併用療法において著効に寄与する因子はgenotype2型、低ウイルス量であった。Genotype1型におけるSVR率はHCVRNA量が増加するにつれ著効率が低下していた、一方SBR率はそれぞれSVR率に5~30%前後の上乗せ効果があった。Genotype2型におけるSVR率はHCVRNA量にかかわらず約80%であった。一方、SBR率はそれぞれSVR率に0~15%前後の上乗せ効果があった。C型慢性肝炎患者に対する併用療法において、SBRに寄与する因子は血小板高値であった($P<0.05$)。

凝固障害患者に対するIFN単独治療及び併用療法はC型慢性肝炎単独患者と同等の効果が認められたが、HIV陽性患者では成績が悪かった。

HIV陽性患者において91.7%(22/24)と高率にC型慢性肝炎を合併していたが、その58.3%(14/24)はHAARTによりHIVRNAは陰性にコントロールされていた。HIV陽性患者におけるIFN単独療法でのSBRは、症例数は少ないが血小板値には関係していなかった。

E. 結論

C型慢性肝炎症例では併用療法を行うとgenotype2型では約80%の著効率がえられた。Genotype1型では著効率が低かったが、血小板値の高い症例ではSBRの上乗せ効果も得られた。

HIV感染患者においてはIFN単独治療では効果が低かったため、今後PegIFN+リバビリンの併用療法での向上が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Toyoda H, Hayashi K, Murakami Y, Honda T, Katano Y, Nakano I, Goto H, Kumada T, Takamatsu J. Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan. *J Med Virol* 73(2):195-199, 2004

2. 学会発表

本多 隆, 豊田 秀徳, 石黒 裕規, 仲島 さより, 竹田 泰史, 小田切 英樹, 林和彦, 横崎 正一, 長野 健一, 片野 義明, 中野 功, 高松 純樹, 後藤 秀美, 血友病患者における occult HBV infection の頻度とその臨床的意義 第7回 日本肝臓学会大会 平成15年10月15日 大阪

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

インターフェロン/リバビリン併用療法の副作用対策としての問診票の導入

分担研究者： 四柳 宏 聖マリアンナ医科大学・医学部・講師
(現・東京大学感染症内科)

研究要旨：インターフェロン・リバビリン併用療法は従来のインターフェロン単独療法（以下単独療法）に比較して高い抗ウイルス効果を示すことが知られている。しかしながら、併用療法は単独療法に比べて副作用が多い。今回、問診票を作成し、副作用の種類・頻度に関して検討を行った。2001年から当施設において併用療法を導入された33症例(男性19名、女性14名。29歳-67歳、平均年齢53.6±11.2歳)を対象とした。高率に認められた副作用は脱毛(86%)、皮膚搔痒感(86%)、息切れ(80%)、頭痛(71%)、不眠(71%)、食欲不振(66%)、皮疹(60%)、38℃以上の発熱(57%)、イライラ感(57%)、咳(57%)などであった。これらの副作用は投与開始8週から投与終了まで持続する傾向が認められた。副作用によってリバビリンを減量した患者が7名、インターフェロンを減量した患者が2名認められたものの、治療を副作用で中止した患者はなかった。問診票の導入は副作用による治療からの脱落を防ぐのに有用であると考えられる。

A. 研究目的

インターフェロン・リバビリン併用療法（以下併用療法）は、従来のインターフェロン単独療法（以下単独療法）に比較して高い抗ウイルス効果を示すことが知られている。特に難治とされる Genotype 高ウイルス量の症例においては、24週間の併用療法で約20%、48週間の併用療法で約50%の患者が治癒するとされている。

しかしながら、併用療法は単独療法に比べて副作用が多い。このため、薬剤の減量・中止に至る症例が高齢者を中心に多く見られる。

Genotype 1・高ウイルス量の症例に対して48週間の併用療法を行った国内臨床試験の結果によれば、薬剤の減量のみであれば、治癒率は10%程度下がるのみであるが、薬剤が中止された場合の治癒率は40%以上低下することが判明している。従って併用療法に関しては、必要に応じ薬剤の減量・休薬を行ってもよいが、中止は避けるべきであると考えられる。

併用療法の副作用は上述の通り、多岐にわたるため、外来で的確に副作用を把握し、薬剤の減量・休薬を行うことは容易ではない。

今回、問診票を作成し、副作用の種類・頻度に関して検討を行った。

B. 方法

2001年から当施設において併用療法を導入された52症例中、別添①の問診票で副作用を経時的に把握することが可能であった33症例（男性19名、女性14名。29歳-67歳、平均年齢53.6±11.2歳）を対象とした。

問診票の記入は医師の診察日に診察までの待ち時間を利用して行った。問診票は看護師が回収した後、医師に手渡され、医師・看護師の双方が患者から聞き取りを行った。

C. 結果

33症例中1例は併用療法を行ってもウイルス量の減少が見られなかったため、主治医の判断により14週で治療を打ち切ったが、他の32例は24週間の治療を終えることができた。

表： 併用療法に伴う副作用

| 項目 | 頻度 |
|----------|-----|
| 脱毛 | 86% |
| 皮膚搔痒感 | 86% |
| 息切れ | 80% |
| 頭痛 | 71% |
| 不眠 | 71% |
| 食欲不振 | 66% |
| 皮疹 | 60% |
| 38℃以上の発熱 | 57% |
| イライラ感 | 57% |
| 咳 | 57% |
| 筋肉痛/関節痛 | 51% |

| | |
|-------|-----|
| 易疲労感* | 51% |
| 吐気・嘔吐 | 49% |
| 動悸/胸痛 | 40% |
| 口内炎* | 34% |
| 下腿浮腫 | 29% |
| 味覚異常* | 23% |
| めまい* | 23% |

頻度10%以上の副作用のみを記載

*：「その他」に記載のあった副作用

問診票から拾い上げられた副作用を（表1）に示す。インフルエンザ様症状のみならず、皮膚、精神、呼吸器、消化器など多系統にわたる副作用が高頻度に認められた。

これらの副作用は、インフルエンザ様症状を除くと、投与開始4週頃から出現し、8週からは同じような頻度で出現する。即ち副作用は投与期間を通して持続する傾向が認められた。

副作用が持続する結果患者の日常生活も妨げられており、今までと同じ生活が営めないと訴える患者が3割にのぼった。

なお、今回の対象では、リバビリンを減量した患者が7例（貧血4例、自覚症状3例）、IFNを減量した患者が2例（好中球減少1例、自覚症状1例）認められたが、32例（投与中HCV RNAが減少せず、主治医の判断で治療を中止した患者1例を除く）で治療は中止せずに継続された。

D. 考察

併用療法の副作用は、国内臨床試験の結果が発表されている。今回判明した副作用の頻度はインフルエンザ様症状に関しては、臨床試験時と大差はないが、皮膚症状や精

神症状、消化器症状の頻度が高くなっている。これは問診票という手段をとっているため、副作用が高頻度に拾い上げられたことが原因と考えられる。

今回の検討では医師が治療無効と判断し、中止した例を除いては、治療脱落例は認められなかった。治療の対象が67歳までであったことも原因の一つではあるが、問診票により副作用を早期に把握することが可能になったこと、問診票の導入により、医師・患者・看護師が患者の苦痛を共有できるようになったことが、治療のコンプライアンスを上げたと考えられる。

今回の調査では問診票の項目に上がっていないなかったが、記載のあった項目や、頻度は低いが重篤な副作用につながる可能性のある項目が含まれていた。こうした項目を加え、新しい問診票を作成した。問診票にC型慢性肝炎の治療に関する解説を加え、冊子とした。この冊子を用いて、PEG-IFN製剤使用時の副作用について今後検討する予定である。

E. 結論

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は高率に副作用を伴う。問診票の導入は副作用による治療からの脱落を防ぐのに有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fukuda Y, Yotsuyanagi H, Ooka S, Sekine T, Koike J, Takano T, Suzuki M, Itoh F, Nishioka K, Kato T.

Identification of a new autoantibody in patients with chronic hepatitis. Hum Immunol. 65:1530-1538, 2004.

2) 本館教子、阿久津マリ子、鈴木征子、吉川喜美枝、陣田泰子、四柳宏、鈴木通博、伊東文生. 問診票を用いたC型慢性肝炎患者に対するインターフェロン療法の副作用に関する検討. 聖マリアンナ医科大学雑誌 32:461-469, 2004

2. 学会発表

1) 小林裕太郎, 長瀬良彦, 四柳宏, 池田裕喜, 福田安伸, 山内俊一, 高橋秀明, 松永光太郎, 石井俊哉, 片倉芳樹, 高橋泰人, 鈴木通博, 伊東文生

インターフェロン・リバビリン併用療法時における網膜症に関する検討
日本肝臓学会総会 浦安市

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

Ⅱ. 分担研究報告書

モデルを用いた C 型肝炎治療法の開発

分担研究者 森屋 恭爾 東京大学感染制御部 講師

研究要旨

我々は HCV 感染により脂肪肝ならびに脂質代謝異常、糖代謝異常が引き起こされることをマウスモデルで示してきた。又、HIV 感染に対する抗ウイルス剤治療の際、重篤な脂肪肝が引き起こされ治療が中断されることが見られる。この 2 つの病態はミトコンドリア障害が一つの因子になっていることが推定されている。今回我々は、ミトコンドリア保護作用をもつ FK506 を HCV CORE gene 発現 transgenic mouse に投与し、脂質代謝および糖代謝が改善されることを確認した。FK506 の抗免疫作用を有しない analog を投与することにより、HIV 抗ウイルス剤投与時の脂肪肝の発現抑制ならびに HCV、HIV 共感染時の病態進行抑制が期待できる。

A. 研究目的

抗ウイルス剤による HIV 治療は進歩をとげているが、副作用による重篤な脂肪肝により治療中断を選択しなければならない症例も多い。

又、肝臓に steatosis (脂肪化) が出現する C 型肝炎との合併例も多いことから、肝臓の脂肪化を抑止する screening を HCV core gene 発現 transgenic mouse を用いて行う。

B. 研究方法

HCV core gene 発現

transgenic mouse 3ヶ月齢♂に対し、FK506 (0.1mg/kg) ならびに Placebo 投与を行った筋肉注射週 3 回、同様に non transgenic littermate についても 3ヶ月齢♂に対し FK506

(0.1mg/kg) Placebo 投与を行った後、肝臓の脂質量、構成脂肪酸量、血糖値、インスリン値を検討した。

C. 研究結果

HCV core gene 発現 transgenic mouse に認められた①肝臓の脂肪量の増加、②構

成脂肪酸に占める C16:1、C18:1 などの不飽和脂肪酸の増加、③ インスリン抵抗性のいずれもが FK506 投与により non transgenic littermate の Placebo 群と同様のレベルまで改善した。

Non transgenic littermate 群では FK506 においてもインスリン分泌が低下していた。

D. 考察

HCV CORE 蛋白による肝臓の脂肪化にはミトコンドリア障害が関与していることが強く示唆されている (Moriya Nature Medicine)。FK506 は核カルシニューリンへの作用とともにミトコンドリア機能保護作用をもち、広く臨床への応用が行われつつある。今回の我々の data から FK506 の有するミトコンドリア保護作用により HCV CORE による肝臓の脂質代謝異常が改善していることが初めて示された。又、インスリン分泌低下は CORE 蛋白の有無にかかわらず FK506 が有している事が示された。

E. 結論

FK506 によるミトコンドリア保護作用により肝臓の脂肪化が抑制されることが示された。

FK506 の誘導体で免疫抑制作用を有しない物質によって抗ウイルス剤による肝脂肪化は抑制可能であることが示唆された。

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 重複感染 C 型肝炎に対するインターフェロン治療と乳酸値の変動

分担研究者 髭 修平 北海道大学病院第三内科・講師

研究要旨

HIV 重複感染 C 型肝炎症例に対する抗 HCV 治療における乳酸値の変動を検討する目的で、HAART 施行例（肝疾患合併の有無別に）、リバビリン併用インターフェロン治療中の C 型肝炎例（HIV 未感染）とともに、抗 HCV 治療の HIV/HCV 重複感染例の乳酸値を測定した。抗 HCV 治療中には乳酸値が上昇する例が多く、HAART 施行中の HIV/HCV 重複感染例に対する抗 HCV 治療の際には、血中乳酸値に留意する必要がある。事前に HAART 内容の調整が可能な症例は、高乳酸血症出現の可能性の低い組合せへの変更が望ましい。乳酸値自体は、障害の出現程度や重症度と相関しないが、ミトコンドリア障害が存在する可能性を示唆しており、少なくとも抗 HCV 治療施行の前後には、乳酸値の経時的測定が必要である。特に、治療前の乳酸高値例では注意が必要であると思われる。

A. 研究目的

HIV が重複感染している C 型肝炎症例に対する抗 HCV 療法は、HIV に関するコントロールが可能となった現在、必要性・重要性が増してきたが、わが国においても、2001 年 12 月からインターフェロン（IFN） $\alpha 2b$ とリバビリンの併用療法が保険適応となり、治療効果の向上が期待されている。2003 年には、ペグインターフェロン（PEG-IFN） $\alpha 2a$ 製剤が、2004 年には PEG-IFN $\alpha 2b$ とリバビリンの併用が可能となり、従来の治療で難治例とされていた症例に対しても治療効果が期待できる状況となってきた。

HIV 重複感染者に対する C 型肝炎治療においては、治療中の免疫状態の変化や、血友病合併患者における出血傾

向増悪の可能性など、通常の肝炎治療以外に留意すべき点があるが、さらに、HAART 施行中の患者に対する治療に併発する乳酸アシドーシスの報告も散見される。そこで、HIV 重複感染 C 型肝炎症例における抗ウイルス治療（インターフェロン、あるいはリバビリン併用）時の血中乳酸値の変動について検討する。

B. 研究方法

検討対象を以下の 4 群に分けた。

- ① HAART 施行中の HIV 感染例（肝疾患合併なし）；13 例
- ② HAART 施行中の HIV 感染重複感染 C 型肝炎例；13 例
- ③ IFN、リバビリン併用療法を行った C 型慢性肝炎例（HIV 感染な

し) ; 13 例

④ 抗ウイルス療法を行った HIV 感染
重複感染 C 型肝炎例 ; 6 例

上記④の治療例に関する概要は表に示すが、6 症例に、のべ 9 回の治療を施行している (表 1~3)。1 例は HAART 未施行、5 例が HAART 施行中であった。また、従来型のインターフェロン治療が 2 回、PEG-IFN 単独投与が 1 回、リバビリン併用治療が 6 回であった。症例 6 は 2005 年 1 月開始例であり、当初の乳酸値変動の検討からは除外している。

上記の症例に対して血中乳酸値を測定した。複数回の測定例では経過中の最高値で表した。当院の乳酸値の基準値は 17.0mg/dl 未満である。

C. 研究結果

対象とした 4 群の血中乳酸値を図に示す (図 1)。経過中に基準値を超えた例の割合は、①群 5/13 (38.5%)、②群 7/13 (53.8%)、③群 0/13 (0%) であった。HAART を施行中の①群、②群の計 26 例における投与中の核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) の種類と乳酸値の関連について検討した。ジドブジン (AZT) を含んだ組合せでは、平均値や高値を示した例の割合は比較的低かったが、サニルブジン (d4T) を含む組合せでは高値例が高頻度にみられた。特に、少数ではあるが、サニルブジン (d4T) とジダノシン (ddI) の併用例では 100% (3 例) で正常範囲を超えていた (表 4)。

④の抗 HCV 治療群に関しては、3 例 4 回の治療の前後で乳酸値の測定を行った。治療開始時の乳酸値は、平均 13.9mg/dl (11.9~14.8mg/dl) で、いずれも正常範囲内であったが、治療前の経過中に、3 例中 2 例 (4 回中 3 回) で 30mg/dl 以上の高値の時期を認めていた。治療開始後

の乳酸最高値は 20.7~93.8mg/dl で、いずれも開始時よりも高値を示した。4 回の治療のうち、3 回は IFN とリバビリンの併用療法で、1 回は PEG-IFN の単独投与であった。HAART の内容に関して、1 例は ddI+d4T の併用を行われていた。4 回の治療中、3 回は終了、1 回は継続中であるが、終了した 3 例に関して、2 例は副作用 (全身倦怠感、頻尿、脱毛、その他) のために 3 か月と 5 か月で中止し、他の 1 例は乳酸アシドーシスを来し、死亡の転帰をとった。ウイルス学的には、現在治療継続中の例を含めて、全例で血清中 HCV-RNA 陰性化を確認し、少なくとも一過性有効の状態であった。

症例 3 に関して、再治療 (治療②) 中に HAART 内容の変更を行った。本症例は、d4T+3TC+NFV の 3 剤を投与中で、治療開始前の期間中の乳酸最高値は 37.4mg/dl であった。PEG-IFN α 2a の治療開始後 12 週目に乳酸値が 50.1mg/dl まで上昇し、翌日に、腕のしびれ感が出現したため、d4T を TDF へ変更し、さらに開始 24 週後から NFV を LPV/RTV に変更した。その後も、乳酸値は 20mg/dl 代を推移しているが、自覚症状は認めず、治療を継続している。なお、血中 HCV-RNA は陰性化し、さらに、HIV-RNA 量も HAART 変更後、2,000~3,000 copies/ml のレベルから測定感度以下 (50 未満) に減少した。

症例 6 に関しては、2002 年 3 月から d4T+3TC+EFV の 3 剤併用中で HIV-RNA 量も測定感度以下にコントロールされていたが、PEG-IFN α 2b+リバビリン併用療法開始を前提として、2004 年 7 月に d4T から TDF に変更し、2005 年 1 月から抗 HCV 治療を開始した。本治療開始前も高値はみられなかったが、治療後も乳酸値の異常を認めていない。

D. 考察

HAART 施行中の HIV 感染者の血中乳

酸値測定結果では、26 例中 12 例 (46.2%) に正常上限を越える時期を確認した。乳酸値や異常率に関しては、HCV 重複感染の有無で差異は認めなかった。HAART の内容との関連では、核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) の中で、ddI や d4T などの使用例で乳酸高値の傾向を認め、従来報告と同様、これらの薬剤では高乳酸血症を来しやすいことが確認された。一方で、リバビリンを投与した HCV 単独感染者においては、乳酸値の異常を示した例は認めなかった。

抗 HCV 治療施行例の 3 例 4 回において、乳酸値は治療開始後に異常値を示した。特に 2 例で 50mg/dl を越え、1 例では乳酸アシドーシスを合併した。HAART に d4T や ddI が含まれている症例では乳酸値が上昇する可能性が示唆され、HIV 感染症「治療の手引き」にも既に記載されているように、現在は、少なくとも ddI とリバビリンの併用は避けるべき組合せであると考えられる。

抗 HCV 治療の際の高乳酸血症の原因として、リバビリンを他の逆転写酵素阻害薬と併用した際にミトコンドリア障害が増強する可能性が示唆されており、我々の症例も同様の傾向を認めている。今回は、リバビリンを併用せず PEG-IFN α 2a の単独投与でも、乳酸値が 14.8 から 50.1mg/dl に上昇した例を経験した。本症例では前述した通り、IFN 投与中に HAART の内容を d4T+3TC+EFV から最終的に 3TC+TDF+LPV/RTV に変更し、その後の乳酸値は 20mg/dl 代で推移していることから、HAART の内容も乳酸の上昇に関連していたものと考えられるが、d4T+3TC+EFV の組合せは、今回の IFN 治療開始の約 6.5 年前から継続中で

あり、今回投与した IFN の影響がないかも考慮すべき点と思われた。AZT に関しては、IFN との併用時に AZT の毒性作用が増強されることがあるとの併用注意の記載があるが、その他の逆転写酵素阻害薬でも、同様の事象が生じる可能性は考慮すべきものと思われる。

今回の治療症例 6 においては、前述のように、リバビリン併用 IFN 治療開始を念頭に、事前に HAART を変更し、治療開始後の経過も順調であった。今後の治療対象においては、可能であれば、本症例のような調整を考慮すべきであるが、多くの HIV 重複感染者 (特に血友病合併例) では、既に多くの薬剤耐性が生じ薬剤変更が困難な場合が多く、治療後の慎重な経過観察が必要となる。

血中乳酸値の測定結果に関して、採血時の被検者の状態などの影響を受け不安定な結果が出る可能性があること、乳酸高値でも必ずしも症状の出現と関連しないこと、乳酸値と症状の程度にも相関性がみられないこと、乳酸アシドーシスに陥る前に必ずしも無症候性高乳酸血症を呈するとは限らない、などの理由から、日常的に測定されない場合もある。しかし、乳酸高値は、無症候性でもミトコンドリア障害を潜在的に起こしている可能性を表していること、リバビリンのみならず IFN による影響も考えられること、などから、少なくとも抗 HCV 治療施行の前後には、乳酸値の経時的測定が必要であると思われる。

E. 結論

HAART 施行中の HIV/HCV 重複感染例に対する抗 HCV 治療の際には、乳酸値上昇の可能性を念頭におく必要がある。高乳酸血症を考慮した抗 HCV 治療前の

HAART 内容の検討、治療中の経時的測定が必要であると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 髭 修平. C 型慢性肝炎の肝組織内 RNA 量の測定—プラス鎖 RNA、マイナス鎖 RNA 別—. 日本臨床 62 増刊 7: 417-421, 2004.
2. 髭 修平、永坂 敦. C 型肝炎に対するリバビリン併用インターフェロン療法. ウイルス感染症セミナー 6: 15-19, 2004.
3. 髭 修平. ラミブジン投与中止後に肝炎の再燃を起こし、ラミブジン再投与により改善した症例. B 型慢性肝炎・肝硬変治療症例集—抗ウイルス薬/ラミブジン・アデホビルピボキシル—. 40-42, 医薬ジャーナル社, 2004
4. 髭 修平. ラミブジン投与により肝機能の改善がみられた肝硬変症例 (YMDD 未出現). B 型慢性肝炎・肝硬変治療症例集—抗ウイルス薬/ラミブジン・アデホビルピボキシル—. 76-79, 医薬ジャーナル社, 2004
5. Kato H, Sugauchi F, Ozasa A, Kato T, Tanaka Y, Sakugawa H, Sata M, Hino K, Onji M, Okanou T, Tanaka E, Kawata S, Suzuki K, Hige S, Ohno T, Orito E, Ueda R, Mizokami M. Hepatitis B virus genotype G is an extremely rare genotype in Japan. *Hepatology Research* 30: 199-203, 2004.
6. Natsuizaka M, Hige S, Ono Y, Ogawa K, Nakanishi M, Chuma M, Asaka M, Yoshida S. Long-term follow-up of chronic hepatitis B after the emergence of mutations in the hepatitis B virus polymerase region. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 154-159, 2005.
7. Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, Kahata K, Chuma M, Mori A, Kondo T, Toyoshima N, Ota S, Kobayashi S, Hige S,

Toubai T, Tanaka J, Imamura M, Asaka M. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogenic hematopoietic stem cell transplantation patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 79: 2005 in press.

2. 学会発表

8. 東山 寛、篠原信雄、石川隆太、佐野洋、鈴木 信、原林 透、野々村克也、中馬 誠、髭 修平. 化学療法中に起こった HBV キャリアーの肝炎急性増悪. 第 361 回日本泌尿器科学会北海道地方会 2004.1.17 札幌市.
9. 幡 有、山本 洋一、高木 貴久子、大西 俊介、中馬 誠、髭 修平、浅香正博. 検査法の更新により HEV が原因と判明した劇症肝炎の 1 例. 第 94 回日本消化器病学会北海道支部例会 2004.5.8 札幌市.
10. 吉田 繁、山下直樹、藤澤真一、佐藤かおり、北村忠代、千葉仁志、西村正治、髭 修平. Lamivudine 耐性 HBV 肝炎に対する adefovir 治療での HBV DNA 量推移と pol 領域遺伝子の解析. 第 38 回日本臨床検査医学会北海道支部総会 2004.10.16 札幌市
11. 藤澤文絵、曾我部進、近藤 健、髭修平、橋野 聡、浅香正博、渡部恵子、大野稔子. IFN+ribavirin 併用療法開始後に発症した乳酸アシドーシスを契機に致死的肝不全を来した HIV/HCV 重複感染の血友病 A の一症例. 第 18 回日本エイズ学会学術集会・総会 2004.12.9 静岡市.
12. 山本洋一、髭 修平、幡 有、高木 貴久子、中馬 誠、吉田 繁、浅香正博. 当科における lamivudine 耐性 B 型慢性肝障害に対する adefovir dipivoxil の使用経験. 第 35 回日本肝臓学会東部会 2004.12.11 東京都.

G. 知的所有権の取得状況
該当なし

表1. インターフェロン治療の経過・効果

| | 開始年 | HCV genotype | HCV RNA量 (kIU/ml) | IFN | 治療期間 (月) | 経過 |
|------|-----|--------------|----------------------|--------------|-------------|------|
| 1. ① | '92 | | n. t. | β | 6 | TR |
| ② | '96 | | <0.24 # | β | 1.5 | NR |
| ③ | '02 | 2a+3a | 2370 | α2b +RBV | 32* | *治療中 |
| 2. ① | '02 | 2a+3a | | PEG(2b) +RBV | 8 | TR |
| 3. ① | '03 | 3a | 350 | PEG(2b) +RBV | 3 | TR |
| ② | '04 | | 474 | PEG(2a) | 5* | *治療中 |
| 4. ① | '03 | 3a | 1500 | α2b +RBV | 5 | TR |
| 5. ① | '03 | 2b | 1980 | α2b +RBV | 1.5 | 死亡 |
| 6. ① | '05 | 1a+1b | 597 | PEG(2b) +RBV | 0* | *治療中 |

(#:bDNA)

表2. HIV重複感染C型肝炎に対するインターフェロン治療

| | 性別 | 血友病 | 開始時 年齢 | HAART | IFN |
|----|----|-----|-----------|-----------------|---------------|
| 1. | ♂ | A ① | 22 | なし | β |
| | | ② | 26 | なし | β |
| | | ③ | 32 | なし | α 2b +RBV |
| 2. | ♂ | A ① | 35 | d4T+3TC+IDV+RTV | PEG (2b) +RBV |
| 3. | ♂ | A ① | 40 | d4T+3TC+NFV | PEG (2b) +RBV |
| | | ② | 41 | d4T+3TC+NFV | PEG (2a) |
| 4. | ♂ | A ① | 28 | AZT+ddC | α 2b +RBV |
| 5. | ♂ | A ① | 36 | ddI+d4T+LPV/RTV | α 2b +RBV |
| 6. | ♂ | A ① | 47 | 3TC+EFV+TDF | PEG (2b) +RBV |

表3. 治療例のHIV量、乳酸値の変動

| | 開始年 | NRTI | HIV-RNA量 (/ml) | CD4 (/μl) | 乳酸値 (mg/dl) | |
|------|-----|----------|----------------|-----------|-------------|-----------|
| | | | | | 開始前max | 開始時開始後max |
| 1. ① | '92 | - | | | | |
| ② | '96 | - | | 631 | | |
| ③ | '02 | - | 290 | 553 | | 15.7 |
| 2. ① | '02 | d4T+3TC | 1400 | 502 | | |
| ① | '03 | d4T+3TC | 2620 | 276 | 14.4 | 14.4 30.0 |
| ② | '04 | d4T+3TC | 4200 | 353 | 37.4 | 14.8 50.1 |
| 4. ① | '03 | AZI+ddC | 610 | 344 | 11.9 | 20.7 |
| 5. ① | '03 | ddI+d4T | <50 | 230 | 35.9 | 14.5 93.8 |
| 6. ① | '05 | 3TC+TDF* | <50 | 412 | 12.9 | 6.6 10.3 |

図1. HIVあるいはHCV感染症例のHAART、RBV投与時の乳酸値

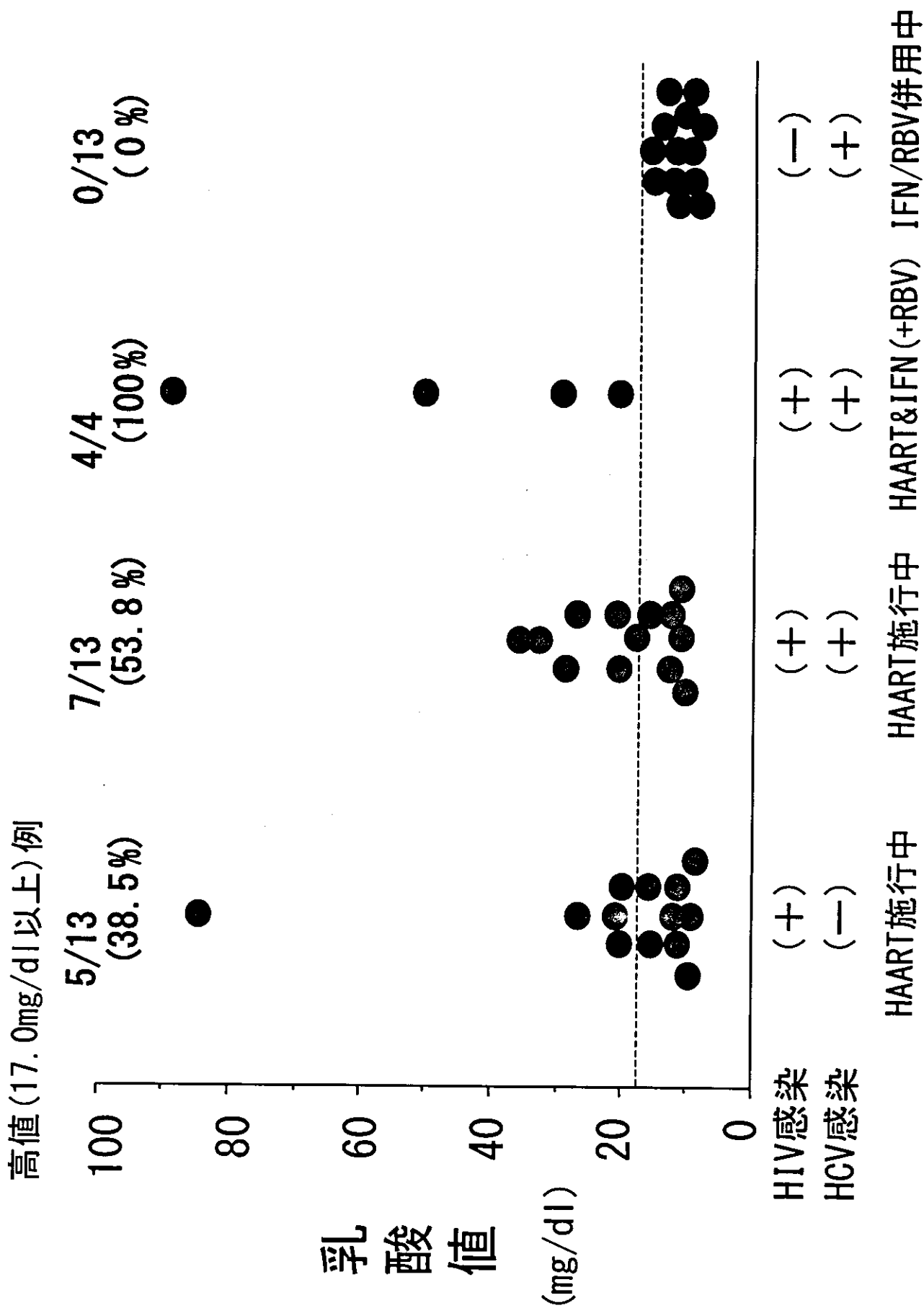


表4. HAART施行例のNRTIの種類と乳酸値

| NRTI | n | 乳酸値 (mg/dl) | |
|-------------|----|-------------|-----------|
| | | 平均値 | 高値例 |
| AZT + 3TC | 11 | 14.7 | 3 (27.3%) |
| + ddC | 1 | 10.6 | 0 (0%) |
| d4T + 3TC | 7 | 6.0 | 3 (42.9%) |
| + 3TC + ABC | 1 | 33.0 | 1 (100%) |
| + ddI | 3 | 27.7 | 3 (100%) |
| + ABC | 1 | 21.0 | 1 (100%) |