

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

血友病に合併した HIV 陽性慢性肝疾患患者における FibroScan の有用性

分担研究者 正木 尚彦 国立国際医療センター消化器科 医長

研究要旨

血友病に合併した HIV 陽性慢性肝疾患患者 33 例を対象として、近年フランスで開発されたエラストグラフィ装置 FibroScan の有用性を検討した。腹部エコー (US) 所見を正常肝、脂肪肝、慢性肝病変 (軽度、中等度、高度) の 5 段階に分けると、各々の肝硬度 (Stiffness) は順に、 6.9 ± 3.5 (N=4: 中央値 5.6)、 8.1 ± 2.3 (N=5: 7.4)、 9.9 ± 6.0 (N=10: 8.5)、 12.9 ± 5.9 (N=6: 14.7)、 28.1 ± 21.3 (N=8: 17.5) と漸増した ($P=0.013$, Kruskal Wallis)。Stiffness と US 所見との相関は $r=0.615$ ($P=0.000$) ときわめて良好で、既知の線維化マーカーとも強く相関した。FibroScan は肝生検が困難な症例における非侵襲的な肝線維化評価法としてきわめて有用と考えられた。

A. 研究目的

血友病を有する HIV 陽性患者ではほぼ全例が C 型肝炎ウイルスに重複感染しており、これらの患者では HAART により HIV のコントロールが改善しているにもかかわらず、むしろ肝病変の急速な進展が予後規定因子としてクローズアップされている。肝線維化の評価法として、従来肝針生検が gold standard として採用されてきたが、血友病患者の場合には大量の凝固因子製剤を前投与しても安全性の確保は必ずしも容易ではない。FibroScan はフランスのエコセンス社が開発したエラストグラフィ装置で、肝硬度を非侵襲的かつリアルタイムに定量化することが可能とされている。本研究の目的は、血友病に合併した HIV 陽性慢性肝疾患患者における FibroScan の有用性を検討することである。

B. 研究方法

対象は 33 例 (全例男性: 平均年齢 39 ± 11 歳; 血友病 A28 例/B5 例) で、全例が HCV 抗体陽性で、うち 2 例は HBV との重複感染であった。15 年以上の経験を有する肝臓専門医 2 名が B モード腹部超音波検査施行時に、FibroScan (エコセンス社製) を用いて肝硬度 (Stiffness) を 10 回測定し、その中央値を Stiffness (KPa) とした。同時に、肝線維化マーカー (P-III-P, IV 型コラーゲン, ヒアルロン酸)、血小板数、CD4 数、血清 Alb, ALT を測定した。

C. 研究結果

- 1) FibroScan 施行時の検査値 (表 1): 平均値ならびに最小・最大値を示した。
- 2) Stiffness の測定結果 (図 1): US 所見は正常肝 4 例、脂肪肝 5 例、慢性肝病変 24 例 (内訳は軽度 10 例、中等度 6 例、高度 8

例)に分類された。各 US 所見における Stiffness の測定結果を箱ひげ図で示した。慢性肝病変の高度群は正常肝、脂肪肝、慢性肝病変の軽度群との間に有意差を認めた (Mann-Whitney *U* 検定)。また、肝病変の進展とともに Stiffness はより高値であった (Kruskal Wallis 検定)。

3) 血小板数との相関：血小板数は肝線維化の進展とともに減少し、肝組織所見の F スコアと有意な負の相関を示すことが知られている。対象とした患者群において、血小板数と US 所見、Stiffness、および肝線維化マーカーとの相関について検討したところ、血小板数は P-III-P、ヒアルロン酸とは相関しなかったが、IV型コラーゲン ($r = -0.417, P = 0.031$) < US 所見 ($r = -0.393, P = 0.024$) < Stiffness ($r = -0.480, P = 0.005$) の順に有意な負の相関を示した。

4) Stiffness との相関：今回測定して得られた Stiffness が既知の肝線維化マーカーや血小板数、US 所見 とどの程度相関するかについても検討した。

その結果、Stiffness はヒアルロン酸 ($r = 0.433, P = 0.027$) < 血小板数 ($r = -0.562, P = 0.001$)、P-III-P ($r = 0.621, P = 0.001$) < US 所見 ($r = 0.615, P = 0.000$)、IV型コラーゲン ($r = -0.801, P = 0.000$) の順にきわめて良好な相関を有することが明らかとなった。

D. 考察

肝針生検では 15~20mm 長の生検材料が得られるが、肝臓全体の 1/50,000 の容積に過ぎず、特に出血を初めとする合併症が皆無ではない本検査法は近年忌避される傾向にある。また、2004 年 10 月に保険承認された C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法においても、本検査法が必須条件として要求されなかったことから、今後この傾向はますます

進むことが予想される。本研究で使用した FibroScan はフランスで開発されたエラストグラフィ装置で、きわめて簡便、安全で、かつ、リアルタイムに肝硬度を測定しうるという数々の長所を有している。測定する領域は体表から 25~65mm の深度にわたっており、平均測定時間も 3~5 分と短時間であることから、測定部位をずらすことによりサンプリングエラーを軽減することも可能である。主として瀰漫性の肝疾患を対象としているとはいえ、肝臓全体の情報をより信頼性をもって評価することが可能となる。さらに、経時的に肝硬度を測定することにより、慢性肝病変の進行、あるいは抗ウイルス療法著効例における肝線維化の改善などの評価においても有用性が期待しうるであろう。

尚、今回の検討では US 所見における慢性肝病変の中等度 (肝生検所見の F2~3 に相当) を FibroScan で確定診断することは困難と考えられたが、従来の肝線維化マーカーを組み合わせるなどの工夫により診断能の向上を図れるものと期待している。

E. 結論

FibroScan は血友病に合併した HIV 陽性慢性肝疾患患者のように肝生検が困難な症例における非侵襲的な肝線維化評価法としてきわめて有用である。

F. 研究発表

1. 学会発表

1) 正木尚彦. エラストメーターの実施経験と有用性. 第 18 回高度先進医療研究会総会、東京、平成 15 年 2 月 14 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1 FibroScan 施行時の検査値

項目	平均値 ± 標準偏差	最小値	最大値
・ Alb (g/dl)	4.3 ± 0.3	3.7	4.8
・ ALT (U/L)	67 ± 54		13
207			
・ PLT (10 ⁴ /μ l)	19.0 ± 8.6	4.3	47.4
・ CD4 (/μ l)	442 ± 230	19	
1,150			

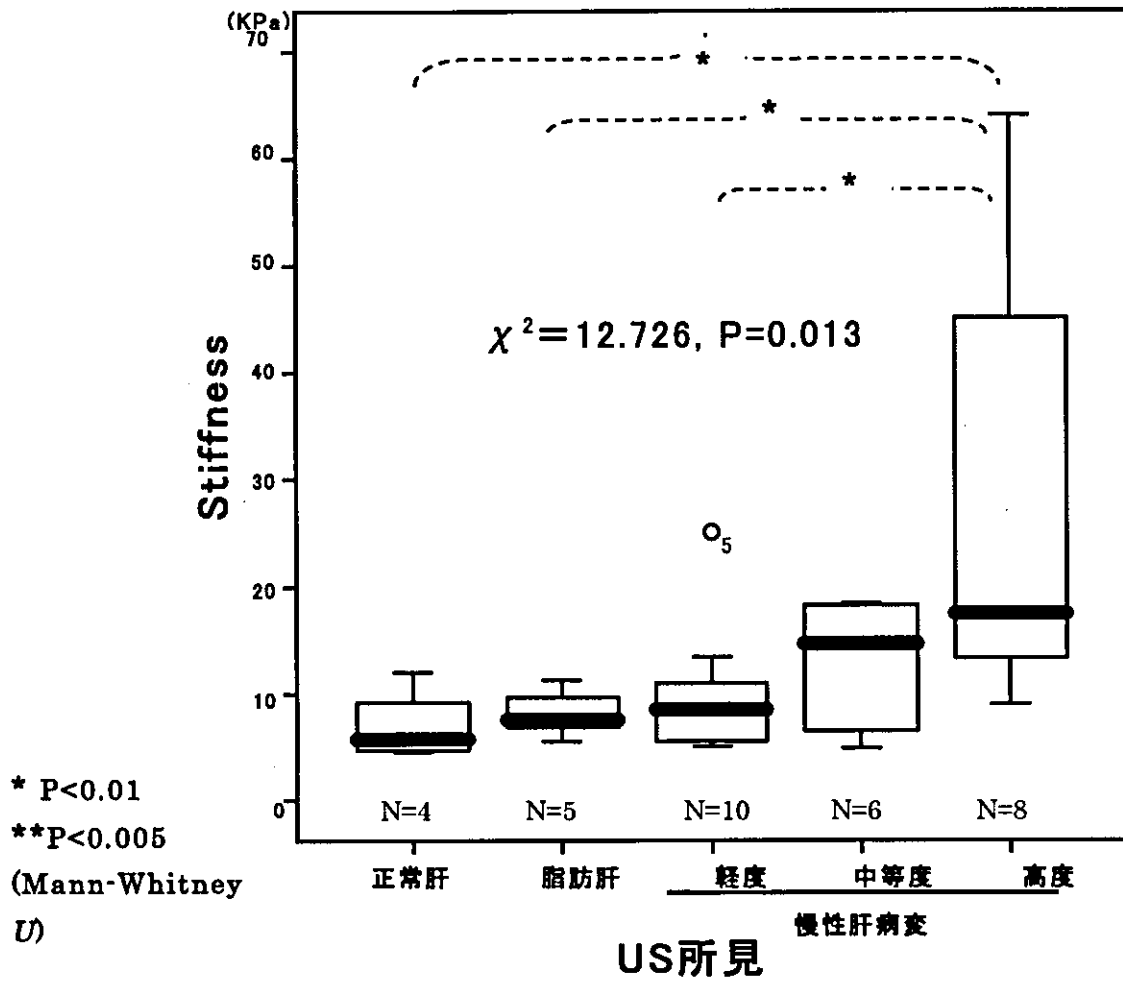


図1 各US所見における Stiffness の測定値(箱ひげ図)

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

当院における HIV/HCV 重複感染者の現況について

分担研究者：加藤 道夫 国立病院機構大阪医療センター 消化器科

要旨：当院における HIV/HCV 重複感染者 40 例の病態を解析し、HCV 感染症に対する今後の治療方針について検討した。対象の平均年齢は 36.3 歳で、HCV 単独感染者より 20 歳以上若年であるが、9 例 (22.5%) は血液検査上、肝硬変に進行しており、速やかな治療導入が必要な例が多数を占める。IFN 単独治療の成績は HCV 単独感染者のそれと SVR 率は大差ないが、無効例が多い傾向にあり、リバビリン併用治療にあたって投与法の工夫が必要と考える。特に血小板数の低下症例については部分的脾動脈塞栓術 (PSE) の施行によって血小板数を増加させることが推奨される。治療対象例についてはできるだけ早期にペグ IFN/リバビリン併用治療を導入し、HCV の排除あるいは肝機能低下の阻止を図る必要があると考える。

A. 研究目的 当院は HIV 感染症診療の拠点病院であり、また、以前より血友病患者の診療に当たっていたことより、多数の HIV/HCV 重複感染者が存在する。これら重複感染者の病態について解析し、今後の治療対策について検討することは重複感染者の予後を改善させる上できわめて重要と考えられる。

B. 研究方法 当院における HIV/HCV 重複感染者の病態を解析し、HCV 感染症に対する今後の治療方針について検討した。対象は HIV/HCV 重複感染者 40 例である。
C. 研究結果 対象 40 例の性別は男性 39 例、女性 1 例で、年齢は 22 歳～64 歳 (平均 36.6 歳) であった。血友病合併例は 31 例、非合併例は 9 例であ

った。HCV マーカーでは HCV-RNA 量は 3000KIU/mL 以上が 10 例、1000～2999KIU/mL が 12 例、100～999KIU/mL が 9 例、100KIU/mL 未満が 6 例でインターフェロン (IFN) 治療によってウイルスが排除された 2 例と、現在 IFN 治療中の 1 例は定性陰性であった。また、HCV genotype は測定可能であった 27 例中 1A3 例 (11.1%)、1B12 例 (44.4%)、2A3 例 (11.1%)、3A 8 例 (29.6%) およびその他 1 例 (3.7%) であった。肝機能検査値の検討では血清アルブミンは平均 4.0g/ml で 3.5g/ml 未満は 2 例、総ビリルビンは平均 1.1mg/ml で 2.0mg/ml 以上は 3 例、血小板数は平均 16.8 万/ μ l で 10 万/ μ l 未満は 8

例で PT 活性は平均 83%で 60%未満は 1 例のみであった。以上の 4 項目で肝機能低下を認めた症例は 9 例 (22.5%) であった。一方、ALT、AST の平均はそれぞれ 78I.U、75I.U であり両者ともに 30I.U 未満は 5 例であった。HIV マーカーについてみると HIV-RNA 量は 50copies/ml 未満が 23 例、50copies/ml 以上が 17 例で最高 590000copies/ml であった。一方、CD4 は平均 414/ μ l で 200/ μ l 未満は 6 例であった。IFN 治療はこれまで投与中も含めて 14 例に行われた。その効果別の内訳は HCV 完全排除 (SVR) 例 2 例、無効例 9 例で、3 例は現在投与中である。HAART 治療は 30 例に行われ、そのうち 5 剤併用が 1 例、4 剤併用が 5 例、3 剤併用が 18 例、2 剤併用が 5 例で単剤使用が 1 例であった。薬剤としては 3TC24 例、TDF11 例と核酸系逆転写酵素阻害剤が多用されていた。HIV-RNA 量と AST、ALT の関係をみると HIV-RNA 量 50copies/ml 以上例で両者とも高値の傾向を認めた。また、HIV-RNA 量と HCV-RNA 量との関係では HCV-RNA 量を 4000KIU/mL で切ると 4000KIU/ML 以上群には 50copies/ml 未満群が 1 例のみで、HCV-RNA 量高値例は HIV-RNA 量も有意 ($p < 0.05$) に高値であった。

D. 考察 HIV/HCV 重複感染者の平均年齢は 36.3 歳で、HCV 単独感染者より 20 歳以上若年であるが、9 例 (22.5%) は血液検査上肝硬変に進行しており、速やかな治療導入が必要で

ある。IFN 単独治療の成績は HCV 単独感染者のそれと SVR 率は大差ないが、無効例が多い傾向にあり、リバビリン併用治療にあたって投与法の工夫が必要と考える。我々は多くの血小板数低下症例で部分的脾動脈塞栓術 (PSE) を施行しているが、重複感染者に対しても同術によって血小板数を増加させてから IFN 治療を開始することが推奨される。対象例についてはできるだけ早期のペグ IFN/リバビリン併用治療の導入し、HCV の排除あるいは肝機能低下の阻止を図る必要があると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato M, Yuki N, Kaneko A, Yamamoto K, Masuzawa M, Hayashi N : Changes in virus loads and precore mutations in chronic hepatitis B patients treated with 4 weeks of daily interferon alfa-2a therapy. *Hepatol Res.* 28 : 73-78, 2004
- 2) Hiramatsu N, Kasahara A, Nakanishi F, Toyama T, Tsuji M, Tsuji S, Kanto T, Takehara T, Kato M, Yoshihara H, Naito M, Katayama K, Hijioka T, Hagiwara H, Kubota S, Oshita M, Meren H, Masuzawa M, Hruna Y, Mita E, Suzuki K, Harashi N : The

significance of interferon and ribavirin combination therapy followed by interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res.*29 : 142 -147,2004

3) 加藤道夫,伊与田賢也,結城暢一,山本佳司,分島一,里見絵理子,道田知樹,林紀夫:HBV マーカーと発癌リスクよりみたHBV キャリアのステージ分類 一適切な抗ウイルス治療の選択に向けて一. *肝臓.*45 : 581-588,2004

4) 西田真佐夫,嶋田志美,斉藤誠,加藤道夫,長谷川健次,国立神戸病院薬剤科,国立舞鶴病院薬剤科,国立病院大阪医療センター薬剤科,同消化器科:C型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2bとリバビリン併用療法におけるヘモグロビン減少に関する検討. *医療薬学.*30 : 53-58,2004

5) 加藤道夫:くり返し Two-step Interferon Rebound Therapy が奏功した難治性C型慢性肝炎の1例. *治療学.*38 : 73-75.2004

6)加藤道夫,結城暢一,伊与田賢也,山本佳司,林紀夫:ウイルス性肝炎(上)一基礎・臨床研究の進歩一 I.C型肝炎ウイルス(HCV) C型慢性肝炎の治療 Two-step interferon rebound therapy とその適応. *日本臨床.*62:497-501,2004

7) 伊与田賢也,加藤道夫:ウイルス性肝炎(上) 一基礎・臨床研究の進歩一 I.C型肝炎ウイルス(HCV) C型慢性肝炎の治療 C型慢性肝炎に対するIFN再治療の成績とその適応.

*日本臨床.*62:502-505,2004

8) 結城暢一,加藤道夫:ウイルス性肝炎(下) 一基礎・臨床研究の進歩一 HBV replication のマーカーとしてのウイルス関連蛋白 HBV-related proteins as a marker of viral replication. *日本臨床.*33-35,2004

9) 加藤道夫:ラミブジン長期投与中にYMDD変異ウイルスが出現したが,追加治療なしで安定している症例. *B型慢性肝炎・肝硬変治療症例集一抗ウイルス薬/ラミブジン・アデホビルピボキシル.*24-26,2004

10) Kakiuchi Y, Yuki N, Iyoda K, Sugiyasu Y, Kaneko A, Kato M : circulating soluble Fas levels in patients with hepatitis C virus infection and interferon therapy. *J Gastroenterol.*39:1189-1195,2004

2.学会発表

「HBキャリアーのステージ分類と治療戦略」平成16年4月23日 第90回日本消化器病学会シンポジウム(仙台)

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

HIV/HCV 重複感染に対して生体肝移植後インターフェロン治療開始に
難渋した1症例に関する研究

分担研究者 茶山 一彰 広島大学医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

HIV/HCV 重複感染した血友病患者の末期硬変肝に対し生体肝移植術を施行し、抗 HIV 療法による薬物性肝障害のため術後のインターフェロン(IFN)療法開始に難渋した症例を経験した。抗 HIV 薬剤耐性株の出現、C 型肝硬変、薬物性肝障害による肝不全の進行、CD4 低値での肝移植術、術後抗 HIV 療法による肝障害、日和見感染症などの諸問題を抱えながら IFN 療法を開始し得た。HIV/HCV 重複感染においては HAART の開始時期やレジメン、HCV に対する IFN の開始時期等 HIV, HCV の双方をみながら治療する必要がある。

共同研究者

高橋祥一 広島大学医歯薬学総合研究科

A. 研究目的

近年、本邦において生体肝移植術の技術が進歩し、2004年1月からウイルス性肝硬変による末期慢性肝不全患者に対しての生体肝移植術も保険適応になった。

しかしながらC型肝硬変患者に対する肝移植術後のHCV再感染は必発であり、術後の抗ウイルス療法が必要であるが、治療法の詳細についてはコンセンサスが得られていない。

今回我々は HIV/HCV 重複感染した血友病患者の末期硬変肝に対し生体肝移植術を施行し、抗 HIV 療法による薬物性肝障害のため術後のインターフェロン(IFN)療法開始に難渋した症例を経験した。HIV/HCV 重複感染例に対する生体肝移植は 2005 年 1 月現在 7 例に行われたが、東京大学移植外科以外で肝移植が行われたのは本症例のみである。本症例の経験から、今後症例が増加すると予想される HIV/HCV 重複末期慢性肝不全患者に対する生体肝移植および術後 IFN 療法施行に際する問題点を以下の如く検討した。

B. 研究方法

1. HIV治療歴と治療効果および薬剤耐性について

過去の薬剤投与歴とHIV-RNA量および薬剤耐性の相関について、RT-PCR法、direct sequenceにて検討した。

2. C型肝硬変の増悪と薬物性肝障害の程度および肝移植のタイミングについて

肝予備能に関する血液検査データとChild-Pugh Scoreの推移を計時的に検討した。また薬剤投与歴と肝逸脱酵素値の変動より薬物性肝障害の関与について検討した。また残存肝予備能の増悪の程度と今回の肝移植のタイミングの是非について検討した。

3.術後のHIVウイルス量のコントロールと日和見感染症および薬物性肝障害の状況について

術後のHIV-RNA量をRT-PCR法にて検討し、また日和見感染症の発症の有無よりHAARTの有効性を検討した。また同時に生じた薬物性肝障害の程度を過去の薬物投与歴と照らし合わせ検討した。薬剤変更に当たり、これまでの薬剤耐性の状況を参照した。

4. 術後のHCVに対するIFN療法について

術後のIFN療法の開始時期の是非について、HAARTによる肝障害の程度と数回の肝生検の結果から検討した。またIFNの種類について、種々の因子から検討した。

(倫理面への配慮：本症例の発表・報告については患者本人の全面的な了解を得て行った。)

C. 結果

1. HIV治療歴と治療効果および薬剤耐性について

1988年(12才)から広島大学病院でAZT単剤で抗HIV療法を開始されたが、治療効果は不十分であった。1993年からddI and/or d4T 1997年からRTV+d4T → NFV+AZT+3TC療法を開始した。ddI, d4Tでは抗ウイルス効果は著明ではなかったため、プロテアーゼ阻害薬であるRTVを使用したところ、ウイルス量は著明な減少を認めたが、強い肝障害を来したため使用中止、NFVに変更されてHAARTが開始となった。しかしこのレジメンでは抗ウイルス効果は十分でなく、1999年にNVP+AZT+3TCの非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬を用いたHAARTに変更した。これによりウイルス量は著明に減少したが、再度強い肝障害が見られ中止した。この間HIVの薬剤耐性が見られはじめ、97年にはAZT, 3TC, RTVの耐性を認め、また99年NVP使用後数ヶ月での薬剤耐性試験にてNFVのみならず、NVPに対する耐性も認めた。2000年からEFV+d4T+ABCに変更したがウイルス量のコントロールは不良であった。2002年国立大阪病院転院に伴いLTV/r+d4T+AZT療法に変更、ウイルス量は低下したがまた著しい肝障害を認め中止、SQV+RTV+APVに変更されたがやはり肝障害を起こし中止した。2003年4月肝移植予定で東京大学病院移植外科転院。2003年9月から同科にてLPV/r+EFV+3TC+ABC → LPV/r+3TC+ABCを開始され、HIV-RNAは一時

期減少し、肝障害も認めなかった。2003年11月一旦肝移植は延期とし、2003年11月広島大学病院転院、LPV/r +3TC+ABC療法継続していたが、2003年12月プロテアーゼ阻害薬が原因と思われる硬膜下出血を発症し、以後肝移植予定であったため全HIV薬を中止した。

2. C型肝硬変の増悪と薬物性肝障害の程度および肝移植のタイミングについて

2002年4月の国立大阪病院転院時にはT.Bil 1.0 mg/dl, ALTは40-50 IU/L程度であり、C型肝炎に対しては無治療であった。上記のごとく広島大学病院および国立大阪病院で抗HIV薬による薬物性肝障害を繰り返していたこと、およびC型肝炎の増悪に伴い徐々に肝予備能が低下し、2003年東京大学病院転院時Alb 2.6 g/dlと肝合成能の低下を認め、画像所見とあわせ肝硬変と診断された。HAARTにより肝障害を繰り返し治療継続が不可能なことより、肝移植の適応と考えられた。術前に薬剤変更されてHAARTが行われたところ、一時HIV-RNA低下し患者の強い希望により肝移植は延期されたが、広島大学病院へ転院後T.Bilが急激に上昇し肝不全の状態に進行した。このため2004年2月3日叔父をドナーとして生体肝移植術が行われた。

3. 術後のHIVウイルス量のコントロールと日和見感染症および薬物性肝障害の状況について

肝移植術時、HIV-RNA 7200 copies/ml CD4陽性細胞 59 cell/ μ lより術後早期の抗HIV療法の開始が必要であった。そこで術後3週間で抗HIV療法が開始された。レジメ

ンは術前行われていたLPV/r +3TC+ABCであったが、HIV-RNA量は低下したものの、T.Bil 20 mg/dlを超える激しい肝障害を来したため休薬となった。CD4陽性細胞は一時100 cell/ μ lを超えていたが徐々に低下したため、2004年7月からTDF+RTV+ATV+ddIによるHAARTを開始した。若干HIV-RNA量の低下を認めたが再度T.Bil 15 mg/dlを超える肝障害を認め1ヶ月で中止した。その後HIVに対しては無治療で経過観察したが、この間2004年3月に带状疱疹、8月にサイトメガロウイルス感染症、10月に非定型抗酸菌症の発症を認め、AIDSの発症と診断し、それぞれ抗ウイルス薬、抗菌薬の使用により軽快した。2004年10月末よりTDF+3TC+ABCのヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬3者併用によるHAARTを開始し、肝障害なくHIV-RNA量も減少したことによりこのレジメンで継続加療している。

4. 術後のHCVに対するIFN療法について

HCVは術後早期に再感染を認め、2004年5月にHCV-RNA 970 KIU/ml, 8月には5000KIU/mlと高値を認めた。また9月に行われた肝生検では新犬山分類(A2/F2)であったので早期にIFN療法を開始したかったが、上述のごとく抗HIV薬による薬物性肝障害を認めたため、まずHIVの治療を優先した。そして肝障害を起こさないレジメンの確立を見てからIFN投与を開始した。本症例はHCVは1Aの高ウイルス量であり、本来peg-IFN α +Ribavirin併用療法の適応であるが、もともとdepressionがあるため、IFN- β をもちいて治療開始している。

D. 考察

本症例は血友病A患者に生じたHIV/HCV重複感染でありHIVの治療は1988に開始されている。初期の単剤の抗HIV薬投与患者にしばしば見られることであるが、約10年間単剤もしくは2剤投与の間に多くの薬剤耐性が見られた。このためHAART施行後も薬剤耐性のため、レジメンの選択肢が限られた。本症例は仕方がなかったが、初回治療の薬剤選択はガイドラインに従い慎重に行われるべきである。

本症例は数種のHAARTのレジメンに対しては強い肝障害を示した。特にプロテアーゼ阻害薬併用HAARTで強い肝障害を示す傾向にあった。薬剤耐性が多く見られることから薬剤の選択は難しかったが、薬物性肝障害がベースのC型肝炎を進行させたのは明らかで、移植時の摘出肝は長与甲型で肝硬変と薬物性肝障害によると思われる肝組織の脱落・壊死が混在していた。移植術直前に急激に肝機能の増悪を認めたが、これはHAARTの継続→肝機能低下→凝固因子、血小板数の低下→度重なる出血のエピソード(硬膜下出血、小脳出血、出血性十二指腸潰瘍)→さらなる肝機能の増悪、の悪循環によるものと思われた。将来的に長期にHAARTが必要であることから、肝移植は当初東京大学病院で予定されていたようにHAARTで一時HIV-RNAが低下した2004年9-10月頃に行われるのがタイミングとしてはよかったと考えられる。

術後早期に抗HIV療法を開始したが、術前投薬可能であったLPV/r +3TC+ABCで

激しい肝障害を認めた。途中数回の日和見感染症を発症したが最終的にはヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬3者併用療法にてコントロールされた。今後も薬剤耐性が出現しないか厳重に経過観察が必要である。

肝移植後のHCVの再感染はほぼ必発と考えられている。本症例も術後早期に再感染が確認されたが、抗HIV薬に対する肝障害のためIFN投与開始に踏み切れなかった。肝移植術後のHIV/HCV重複感染例に対しどちらの治療を先に行うかは難しい問題ではあるが、HAART導入前の症例についてはCD4陽性細胞数が350 cell/ μ l以下に低下する前にHCVに対してIFN治療を開始することが推奨されており、状況が許せば早期の抗HCV療法の導入が望ましい。本症例は急速な肝機能の増悪のため、HIVウイルス量のコントロールができないまま肝移植術が行われたが、できれば抗HIV療法をしっかりと行ってから肝移植を行えば、HAARTのレジメンの選択、術後の薬物性肝障害、日和見感染症などのトラブルを起こすことなく早期にIFN治療が可能であったと思われる。

IFN治療はうつ傾向があるため、IFN- β で開始された。HCV genotype 1AであることからIFN- β 単独でのHCV完全排除は困難であると予想されるが、少なくともウイルスの増殖は抑える効果があると考えられ、肝炎の進展の防御に役立つと思われる。

なお血友病に関しては肝移植により治癒したため、凝固因子の補充はもう必要ではない。

E. 結論

HIV, HCV重複感染に対して生体肝移植術施行後IFN治療開始に難渋した症例を経験した。HIV, HCV重複感染患者ではHCV単独感染者よりもHCV-RNA量が多いこと、肝障害の進展が速いことが報告されており、今後症例を重ねて重感染者の治療のコンセンサスを確立する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ohishi W, Shirakawa H, Kawakami Y, Kimura S, Kamiyasu M, Tazuma S, Nakanishi T, Chayama K. Identification of Rare Polymerase Variants of hepatitis B Virus Using a Two-Stage PCR With Peptide Nucleic Acid Clamping. *Journal of Medical Virology*. 2004; 7: 558-565.

Chiemi Noguchi, Hiromi Ishino, Masataka Tsuge, Yoshifumi Fujimoto, Michio Imamura, Shoichi Takahashi, Kazuaki Chayama. G to A hypermutation of hepatitis B virus. *Hepatology*. 2005 in press.

大石和佳、茶山一彰 Lamivudine 耐性ウイルスとその治療 *内科* 2004; 93: 491-494

大石和佳、茶山一彰 非B型、非C型肝炎 *Annual Review 消化器* 2004; 282-286

大石和佳、茶山一彰 HCV-RNA 定性的測定法 (Detection of hepatitis C virus RNA) *日本臨床増刊. 肝炎ウイルス(上)-基礎・臨床研究の進歩-* 2004; 6: 214-218

大石和佳、茶山一彰 B型慢性肝炎に対す

るラミブジン療法—その問題点と対策— *最新医学* 2004; 59: 1919-1923

大石和佳、森 奈美、柘植雅貴、高木慎太郎、丁 守哲、平賀伸彦、児玉英章、平松憲、脇 浩司、白川寛夫、相方 浩、今村道雄、高石英樹、高橋祥一、神安雅哉、茶山一彰 アーキテクトによるHBc抗体価測定の臨床的有用性に関する検討 *肝臓* 2004; 45: 555-556

柘植雅貴、茶山一彰 HBc抗体 (IgM-HBc抗体, IgA-HBc抗体を含む) *日本臨床増刊. 肝炎ウイルス(下)* 2004

光井富貴子、茶山一彰 慢性肝炎のインターフェロン再治療 *肝胆膵* 2004; 49: 1005-1011

今村道雄、茶山一彰 病気のおはなし、C型肝炎 *検査と技術* 2004; 31: 1266-1269

今村道雄、茶山一彰 C型肝炎ウイルス遺伝子からみたインターフェロン治療 *治療学* 2004; 38: 47-50

今村道雄、茶山一彰 B型肝炎のインターフェロン療法 *診断と治療* 2004; 92: 1872-1876

今村道雄、茶山一彰 慢性肝炎 *Pharmavision* 2004; 814

2. 学会発表

大石和佳、森 奈美、柘植雅貴、高木慎太郎、丁 守哲、児玉英明、平松 憲、脇 浩司、白川寛夫、今村道雄、河野博孝、相方浩、石原浩人、高石英樹、高橋祥一、神安雅哉、茶山一彰 Lamivudine治療中に耐性株が出現した症例の病態とpre-C, core promoter変異の検討 第40回日本肝臓学会総会 2004年6月3-4日浦安市

柘植雅貴, 高石英樹, 今村道雄, 大石和佳, 高橋祥一, 岩尾英治, 立野知世, 吉里勝利, 茶山一彰 培養細胞, キメラマウスを用いたHBVのreverse genetics 第40回日本肝臓学会総会 2004年6月3-4日浦安市
高石英樹, 吉里勝利, 茶山一彰 ヒト肝細胞キメラマウスを用いたB, C型肝炎ウイルス感染モデルの開発 第40回日本肝臓学会総会 2004年6月3-4日浦安市
丁 守哲, 森 奈美, 高木慎太郎, 児玉英明, 白川寛夫, 相方 浩, 石原浩人, 高橋祥一, 茶山一彰 1B高ウイルス症例に対するIFN-ribavirinの著効率と効果に寄与する要因 第8回日本肝臓学会大会 2004年10月21, 22日 福岡市
丁 守哲, 森 奈美, 高木慎太郎, 児玉英明, 白川寛夫, 相方 浩, 大石和佳, 石原浩人, 高橋祥一, 茶山一彰, 相光汐美, 吉良臣介 覚醒剤入れ墨既往歴を有する若年者C型肝炎患者の背景とIFN治療成績 第40回日本肝臓学会総会 2004年6月3-4日浦安市
森 奈美, 高木慎太郎, 柘植雅貴, 児玉英明, 丁 守哲, 今村道雄, 白川寛夫, 河野博孝, 相方 浩, 石原浩人, 大石和佳, 高石英樹, 高橋祥一, 神安雅哉, 茶山一彰 B型肝炎慢性疾患に対する核酸アナログとインターフェロンによる治療 日本消化器病学会総会 2004年4月22, 23日仙台市
森 奈美, 大石和佳, 茶山一彰 Lamivudine短期, 長期投与の問題点とadefovirによるレスキュー 第8回日本肝臓学会大会2004年10月21, 22日福岡市
丁 守哲, 森 奈美, 高木慎太郎, 児玉英

明, 白川寛夫, 相方 浩, 大石和佳, 石原浩人, 高橋祥一, 茶山一彰 C型肝炎慢性ウイルス量患者に対するIFNa-2b+ribavirinとconsensus IFNにおけるRandomized Control Trial 日本消化器病学会総会2004年4月22, 23日仙台市
今村道雄, 森 奈美, 高木慎太郎, 柘植雅貴, 児玉英明, 丁 守哲, 白川寛夫, 河野博孝, 相方 浩, 石原浩人, 大石和佳, 高石英樹, 高橋祥一, 神安雅哉, 茶山一彰 HBV持続発現細胞皮下移植によるHBV血症モデルマウスの作製 第40回日本肝臓学会総会2004年6月3-4日浦安市
野口千笑, 殿内幸路, 奥谷栄子, 石野裕美, 柘植雅貴, 今村道雄, 大石和佳, 茶山一彰 B型肝炎ウイルスlamivudine耐性株, 野生株の産生細胞の確立と産生されるウイルスの検討 第40回日本肝臓学会総会2004年6月3-4日浦安市
高橋祥一, 高木慎太郎, 森 奈美, 丁 守哲, 児玉英明, 柘植雅貴, 木村その子, 今村道雄, 河野博孝, 白川寛夫, 相方 浩, 石原浩人, 大石和佳, 高石英樹, 神安雅哉, 茶山一彰 C型肝炎慢性疾患に対するインターフェロン, リバビリン併用療法の前処置としてのG1白血球除去カラムの使用経験 第20回日本医工学治療学会2004年4月21, 22, 23日広島市
高橋祥一, 高木慎太郎, 森 奈美, 丁 守哲, 児玉英明, 光井富貴子, 渡辺将史, 今村道雄, 白川寛夫, 相方 浩, 高石英樹, 神安雅哉, 茶山一彰 C型肝炎慢性疾患に対するインターフェロン, リバビリン併用療法の前処置としてのG1白血球除去カラムの使

用経験 第81回日本消化器病学会中国支部
例会2004年6月12日岡山市
渡辺将史, 高橋祥一, 光井富貴子, 高木慎
太郎, 平賀伸彦, 森 奈美, 丁 守哲, 児
玉英明, 白川寛夫, 相方 浩, 茶山一彰,
田代裕尊, 大段秀樹, 板本敏行, 浅原利正,
藤井輝久, 高田 昇 HIV, HCV重複感染者

に対する生体肝移植および術後肝炎治療の
検討 第82回日本消化器病学会中国支部例
会2004年12月4日宇部市

G. 知的所有権の取得状況

今回の研究内容については特になし

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

当院における HIV 重複感染 C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の現況と C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療のまとめ

分担研究者 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-HCV 重複感染症例では、HCV 単独感染者に比べ肝病変の進展が早く、肝硬変さらには肝細胞癌へ急速に進行することが示されている。従って、その治療法の確立が急がれるところである。現在 HCV 排除を目的としてインターフェロン治療が行われている。一方、C 型慢性肝炎に対する IFN 治療に関しては多くの症例の積み重ねにより、データの集積とともに治療法の選択肢も広がりつつある。HIV-HCV 重複感染症例に対して効率のよいインターフェロン治療法を確立するためには、重複感染症例に対してこれまで行われてきたインターフェロン治療をまとめるとともに、集積されてきた C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療法との比較検討を行うことが重要である。今回、当院においてこれまで行ってきた HIV-HCV 重複感染症例に対するインターフェロン治療についてまとめるとともに、最近四年間の C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の成績をまとめた。

共同研究者：国立病院機構 九州医療センター山本 南、藤野 達也

A. 研究目的

HIV 感染者、特に血友病患者には非常に高率に肝炎ウイルス重複感染が認められ、C 型肝炎ウイルス (HCV) の重複感染症例は 90%以上達している。HCV は、感染後その 70%が慢性化し、さらに肝硬変、肝癌への進行も多く、特に HIV との重複感染の場合、肝病変の進展が早いことから HIV-HCV 重複感染者にとって重大な脅威となっている。HIV 感染に対し種々の抗ウイルス剤が使用され、プロテアーゼ阻害剤を含む多剤併用療法により免疫不全の進行

はある程度コントロールが可能となった現在において、HIV-HCV 重複感染者における慢性 C 型肝炎から肝硬変、肝癌への進行がより重大な問題として注目されるようになった。今後は、C 型肝炎が HIV 感染血友病患者の入院の大きな原因となり、さらには時間の経過とともに肝硬変・肝癌による死亡者が急増してくることが危惧されている。従って HIV-HCV 重複感染者の HCV 感染に対しても積極的な治療が望まれる。

C 型慢性肝疾患は C 型肝炎ウイルスを完全に排除する事により根治が期待できる疾患である。ウイルス排除の結果、炎症が鎮静化するだけでなく肝線維化の改善、肝細胞癌の発生率の低下、生命予後の改善など

が示されている。1992年にC型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療が開始され、この10年間の臨床経験により主要な効果予測因子も明らかとなりIFN治療の標準的治療法は確立した観がある。しかし、IFN治療を行ってもウイルス排除が期待できるのは30~40%の症例に過ぎず、治療効果は決して満足できるものではない。C型慢性肝炎患者の約70%を占めるgenotype 1b、特にその中でも高ウイルス群の著効率は10%に満たず、これら過半数を占める無効症例に対する治療法の確立が急がれるところである。2001年12月から、IFNとリバビリンとの併用療法、コンセンサスIFNによる治療が開始され3年が経過した。さらに2003年12月からは持続型IFN(Peg-IFN α 2a)による治療が開始され、2004年12月からはPeg-IFN α 2bとリバビリンによる併用治療が開始された。このようにC型慢性肝炎に対するIFN治療は、これら新しい治療法を含めた多くの治療法の中から患者に応じた最適な治療法の選択が必要な時代となった。

HCV感染に対する治療が非常に重要となったHIV-HCV重複感染者に対する治療において、これまでに集積され、現在さらに積み重ねられているデータを土台とし、最適なIFN治療を確立することが求められている。

今回、当院で行ったHIV-HCV重複感染症例に対するIFN治療についてまとめるとともに、最近四年間のIFN治療の結果をまとめた。

B. 研究対象および方法

当院において診療を行っているHIV-HCV重複感染患者29名のうち、14名に対し計16回のIFN治療を行った。一方、C型慢性肝炎に対しては2000年1月1日から2004年12月31日までの5年間に196症例に対しIFN治療を導入した。治療

終了6ヶ月後の効果判定が可能であったIFN単独治療38症例とIFN+リバビリン併用療法を導入した85症例を対象として解析した。併用療法導入症例のうち治療前、治療開始3日目および1,2週後の血清が入手できた29症例をコア蛋白の解析に用いた。投与終了6ヶ月後のウイルス消失例を著効群(SVR)、それ以外を非著効群(NSVR)とした。

C. 研究結果

当院において診療したHIV感染者のうち、血友病のため使用した血液製剤が原因の30症例中29症例(96.6%)がHCV抗体陽性であった。これまでに14症例に対し、計16回のIFN治療を導入した。治療症例は表1にまとめる。治療中の2症例を除いた14症例の治療効果は、著効6例(43%)、有効2例(14%)、無効6例(43%)と比較的治療成績は良好であった。その理由として、Genotype 1aおよび1bが8症例、2aが5症例、2bが1症例、3aが2症例と、1aおよび1b以外の症例の割合が多いこと。20歳代4名、30歳代10名、40歳代1名、60歳代1名と対象が非常に若いことが、治療成績が比較的良好である理由と思われる。著効例は1a低ウイルス群2例(初期の治療症例でウイルス量の詳細が不明)、1b低ウイルス群1例、後は2aが2症例、3aが1症例である。再投与した2症例はともに無効であった。血友病のため筋肉注射は行いにくいことから、当初IFN β を中心に治療を行っていた。最近では、IFN α 2b+リバビリンおよびPeg-IFN α 2b+リバビリンを用いている。副作用を含めてHIV重複感染C型慢性肝炎に対するIFN治療という特殊性は認められなかった。

当院におけるC型慢性肝炎に対するIFN療法を検討する。2000年1月1日から2001年12月31日までの2年間に38症例に対しIFN単独治療を行った。男性21例、女性

17 例、平均年齢 46.8±12.2 歳であった。Genotype1b が 14 症例、1b 以外が 24 症例、高ウイルス群 25 症例、低ウイルス群 13 症例であった。組織学的には F1、F2 が 30 例と比較的線維化の程度が軽い症例が多かった。用いた IFN 製剤は IFN α natural が 15 症例、IFN α 2b が 23 例であった。IFN α natural 製剤の方が副作用が軽い傾向があるため、女性や高齢者に多く用いている。治療成績を表 2 に示す。

表 2. C型慢性肝炎：IFN 単独治療
HCV-RNA 量・HCV genotype 別著効率
(n=30)

viral load	high	78% (7/9)	20% (2/10)
	low	70% (7/10)	0% (0/1)
		Non 1b	1b
		genotype	

症例数が少ないため評価は出来ないが、意外に 1b 高ウイルス群の治療成績が良く、リバビリン併用群と同等の成績である。1b 以外群に関しては、ウイルス量の如何に関わらず良好な成績であり、これは抗ウイルス作用が強いといわれている IFN α 8 を多く含んでいる IFN α natural 製剤を使用していることが関係している可能性がある。新しい IFN 治療として 2001 年 12 月より IFN α 2b+リバビリン治療が保険適応となった。

当院においても 2002 年より治療を開始、2002 年 1 月 1 日から 2003 年 12 月 31 日までの 2 年間に 85 症例を導入した。初回治療 58 例、再治療 27 例であった。男性 49 例、女性 36 例、平均年齢 51.7±11.1 歳と他施設に比べて対象症例の年齢が低い傾向があった。Genotype1b が 51 例(60%)、1b 以外が 34 例(40%)と 1b 以外の症例も多かったが、HCV-RNA 量は 80 例(94%)が高ウイルス群であった。肝組織所見では F1 および F2 が 50%以上を占めていたが、F3 および F4 が 38%と比較的進行症例が多く含まれていた。IFN α 2b+リバビリン治療を行った 85 症例の治療成績を表 3 に示す。

表 3. IFN+リバビリン療法
HCV-RNA 量・HCV genotype 別著効率
(n=85)

viral load	high	94% (30/32)	19% (9/48)
	low	100% (2/2)	67% (2/3)
		Non 1b	1b
		genotype	

1b 以外の群ではウイルス量の多い少ないにかかわらず著効率は 94.1%と高率である。この結果からも、1b 以外の症例に対しては IFN α 2b+リバビリン併用療法で治療効果十分満足できるものであり、今後は治療に伴う副作用の軽減と QOL の改善が問題となるであろう。一方、genotype1b 症例に対

しては、低ウイルス群に対しては67%と比較的良好な成績であるのに比べて、高ウイルス群に対しては著効率19%と全く満足できない成績である。さらなる治療成績の改善が必要であり、昨年12月より始まったPeg-IFN α 2b+リバビリン48週間併用療法に期待するところが大きい。

併用療法導入85症例のうち治療前、治療開始3日目および1,2週後の血清が入手できた29症例をコア蛋白の解析に用いた。著効(SVR)は16症例、有効・無効(NSVR)は13症例であった。SVR群の平均年齢は47.3 \pm 14.3歳、男女比は11:5、ウイルス量は496.9 \pm 244.8KIU/mlであった。一方、NSVR群の平均年齢は52.8 \pm 9.2、男女比は6:7、ウイルス量は478.5 \pm 282.8であり、両者間に有意差は認めなかった。治療4週目、8週目、24週目のリバビリン血中濃度と治療効果との関係を検討した。治療4週目におけるSVR群とNSVR群リバビリン血中濃度はそれぞれ、2789 \pm 1018、2631 \pm 837ng/mlであり、8週目では、3116 \pm 1061、2798 \pm 531、24週目では1592 \pm 1112、1864 \pm 913と両群間に有意差は認めず、リバビリン血中濃度と治療効果との間には明かな相関を認めることが出来ず、リバビリン血中濃度からは治療効果の早期予測は困難であった。治療によるウイルス量の変動を見る方法としてRNA量を定量する以外にHCV抗原量の測定がある。治療直前の抗原量はSVR群の比NSVR群が多い傾向にあったが統計学的には有意差は認められなかった。IFN+リバビリン併用療法開始直後より抗原量は急激に減少し、3日目には1/10以下になった。その後SVR群において抗原量はさらに急速に減少し、治療開始1週目、2週目においてNSVR群に比べ有意に抗原量低値を示した。各症例における治療早期(治療開始3日目から2週目)のHCV抗原量の推移を図1.に示す。SVR群全症例において3日目から1週、2週目にかけて速やかな抗

原量の減少を認めた。一方、NSVR群においては同時期の抗原量の減少は緩やかで、1週、2週目には再上昇する症例も認められた。IFN+リバビリン併用療法開始早期のHCV抗原陰性化率を治療効果別に検討した(図2.)。HCV抗原量が50fmol/L未満まで減少した場合をHCV抗原陰性とした。SVR群での治療開始3日目、1週、2週目におけるHCV抗原陰性化率は、それぞれ50%、56%、81%であった。一方、NSVR群においてはそれぞれ8%、15%、38%であり、SVR群に比べ早期のHCV陰性化症例は明らかに少なかった。治療開始3日目、1週、2週目でのHCV抗原陰性化症例における治療著効率はそれぞれ89%、82%、72%であり、治療開始早期のHCV抗原定量は治療効果予測に有用であると考えられる。

D. 考察

C型慢性肝炎に対する治療の最終目標は肝炎ウイルスの完全排除である。その結果、肝炎の終焉と線維化の抑制による肝硬変への進展阻止、さらには肝発癌の阻止が期待できる。肝炎ウイルスの排除が期待できる唯一の治療として1992年に始まったIFN療法は、ウイルス排除率30~40%と決して満足できるものではなかった。第二世代のIFN治療として2001年12月に始まったIFN+リバビリン併用療法に期待するところは大きい。治療が開始されて3年が経過、多くの施設で治療成績がまとめられつつある。各施設の治療成績を検討すると、非1b群では極めて満足な成績が示されている。当科においても例の2a・2b症例に対しIFN+リバビリン併用療法が導入され、ウイルス量に関わらず100%近くの著効が得られている。しかし、1b高ウイルス群に対する治療成績はIFN単独治療に比べ改善したとはいえ20%程度の著効率と目標にはほど遠いものである。今後は昨年12月より開始されたPeg-IFN α 2b+リバビリン併用療法に期待

するところが大きい。

HIV 重複感染 C 型慢性肝炎に対する IFN 療法の有効性は、一般の C 型慢性肝炎に対する治療成績に比較すると低いといわれている。しかし、当院における治療成績を検討すると、一般の C 型慢性肝炎に対する IFN 治療と大きな違いは認められない。慢性肝炎から肝硬変、肝臓への急速な進行がより重大な問題として注目されるようになった HIV-HCV 重複感染者における C 型

肝炎の治療の向上を図るためには、豊富な症例における検討が可能な一般の C 型慢性肝炎の治療での治療成績の向上を図り、その結果を速やかに HIV-HCV 重複感染者の治療に導入することにあると思われる。

今回、当院における HIV-HCV 重複感染者に対する IFN 治療に関して検討するとともに、最近 4 年間の IFN 治療導入症例に関してまとめた。HIV-HCV 重複感染者における肝炎治療に際しては、HIV 感染診療医と肝臓専門医の連携の強化が必要である。

表 1. HIV 重複感染 C 型慢性肝炎症例に対する IFN 治療のまとめ

症例	年齢・性	Geno/ Serotype	ウイルス量	治療法	治療効果
1	35・M	2a	?	IFN α 2b	著効
2	34・M	1a	?	IFN α 2a	無効
2-2	35・M	1a	?	IFN β	無効
4	45・M	1a	<0.5 (PCR+)	IFN β	著効
5	25・M	2a	93	IFN β	有効
6	37・M	1a	<0.5 (PCR+)	IFN β	著効
7	35・M	1b	56	IFN α 2b	著効
8	38・M	2a	92	FN β	無効
8-2	39・M	2a	510	IFN α 2b+Ri b	無効
10	35・M	2b	830	IFN β	有効
11	33・M	1a	670	IFN α 2b+Ri b	無効
12	28・M	2a	160	IFN α 2b+Ri b	著効
13	32・M	3a	290	PegIFN α 2b+Ri b	著効
14	23・M	1b	350	PegIFN α 2b+Ri b	無効
15	60・M	1b	>500	PegIFN α 2a	治療中
16	26・M	3a	690	PegIFN α 2a	治療中
17	46・M	他院で来院前に IFN 治療で著効			

図 1. C型慢性肝炎に対する IFN+リバビリン併用療法における治療効果別
HCV 抗原量の推移 (n=29)

