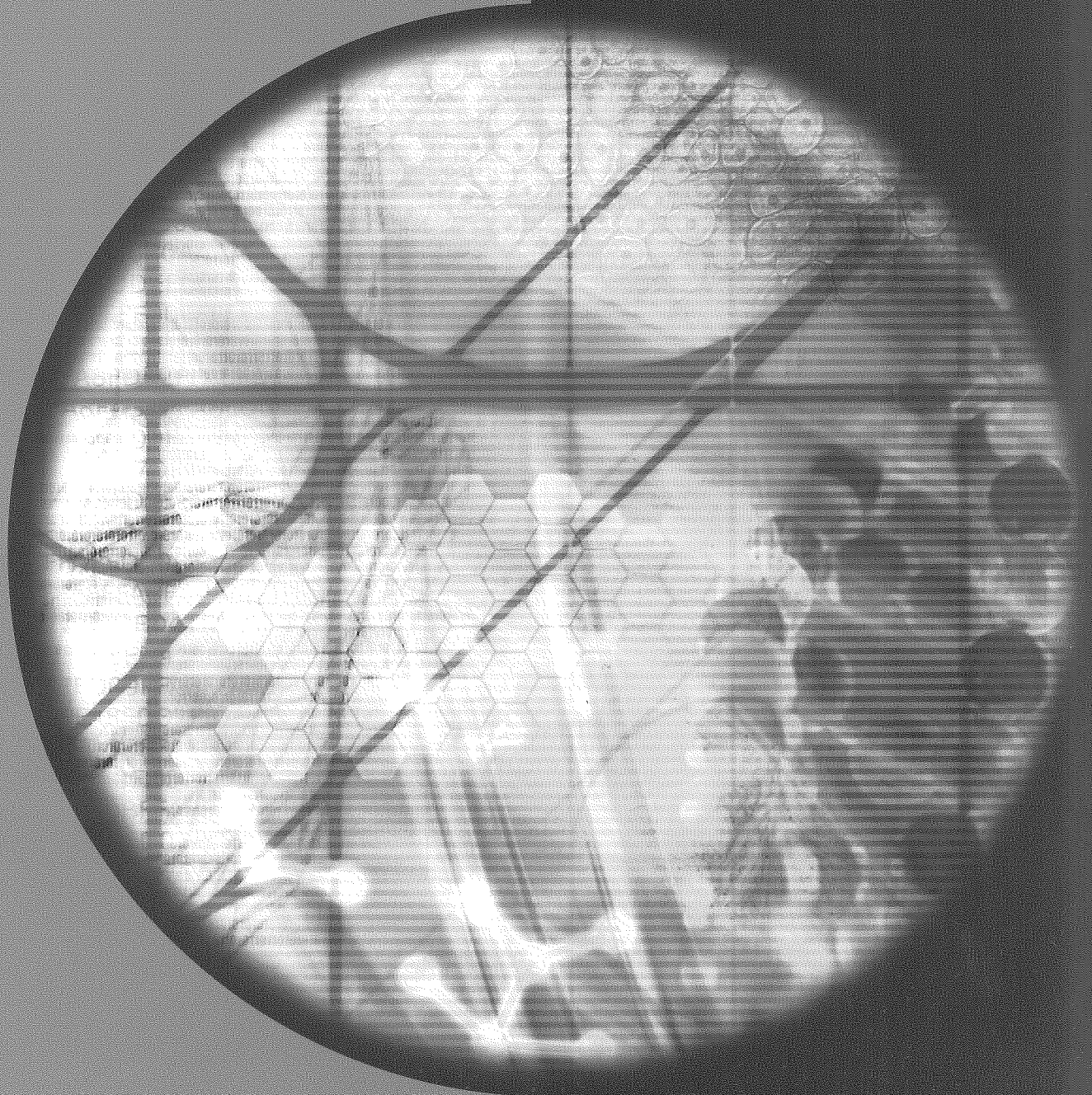


厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

HIV感染症に合併する 肝疾患に関する研究

平成17年度

総括・分担研究報告書



主任研究者 **小池和彦**

東京大学 感染症内科 教授

平成18(2006)年3月

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に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小池 和彦

平成18(2005)年3月

まえがき

HAARTの登場以降、HIV感染者の予後は著明に改善してきている。これに伴ってHIV感染者の死因も、従来に比べて大きく変化してきている。非定型抗酸菌症、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染症による死亡（AIDS関連死）は約半数にとどまり、AIDS非関連死が約半数となっている。欧米からの報告によれば、AIDS非関連死のうちの多くは、C型肝炎ウイルス（HCV）感染症による肝疾患関連であると報告されている。我が国においても全く同様の傾向が見られ、肝疾患、特にC型慢性肝炎とその合併症による死亡が増加し、HIV感染者の死因の約半数を占めてきているのが、ここ数年の現状である。したがって、HIV感染者に合併した慢性HCV感染症をいかに治療してゆくかということは、最大の懸案事項であり、その治療法を確立することは急務といえる。また、HIV感染者に合併したB型肝炎もHAARTの遂行上大きな障害となっており、その対策を考えていかななくてはならない状況になってきている。

本研究班は、以上のような事実を踏まえ、HIV・HCV重複感染症に対する有効な治療法を開発して、その予後を改善することを目的として平成15年度より発足したものである。今年度は3年計画の最終年度であったが、班員の先生方の奮闘努力によって多くの成果が得られた。C型慢性肝炎に対する抗HCV療法についても次第に成果が上がってきているが、高HCV量の例が多いHIV・HCV重複感染例においては、HCV単独感染例に比して治療効果がやや低い傾向がある。（リバビリン併用）ペグ・インターフェロンを中心とした抗HCV薬投与は、投与量を増加するのは副作用の点から難しい以上、投与期間を延長する方向へシフトして行かざるを得ないと考えられる。HIV・HCV重複感染症例におけるインターフェロン投与時の動態を見ても、HCV単独感染例に比してHCV減少のフェイズに大きな違いは存在せず、投与前のHCV量が著しく多いだけであるという事実も、（リバビリン併用）ペグ・インターフェロンの長期投与を支持するものである。一方、HIV感染症に合併する進行肝疾患に対する生体肝移植治療については、当班において、世界的に先駆けて、適応基準に近いものが得られてきたことは特筆される。

最後に、本研究に貢献いただいた班員ならびに研究協力者の方々、また外からこの研究を支えて下さった多くの方々に心から篤く御礼申し上げる次第です。

平成18年3月

主任研究者 小池 和彦
東京大学医学部感染症内科

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に関する研究」班
平成17年度 班の構成

- | | |
|-------|---------------------------------------------|
| 小池 和彦 | 東京大学医学部 感染症内科 教授 |
| 高松 純樹 | 名古屋大学医学部 輸血部 教授 |
| 菅原 寧彦 | 東京大学医学部 人工臓器・移植外科 助教授 |
| 四柳 宏 | 聖マリアンナ医大 消化器肝臓内科 講師 (現 東京大学医学部 感染制御部 講師) |
| 森屋 恭爾 | 東京大学医学部 感染制御部 講師 |
| 西田 恭治 | 東京医科大学病院 臨床検査医学 講師 |
| 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 医長 |
| 茶山 一彰 | 広島大学医歯薬学総合研究科 先進医療開発科学 教授 |
| 髭 修平 | 北海道大学医学部 第三内科 講師 |
| 正木 尚彦 | 国立国際医療センター 第二消化器科 医長 |
| 加藤 道夫 | 国立病院大阪医療センター 消化器科 医長 |
| 酒井 浩徳 | 国立病院九州医療センター 消化器科 医長 |

目 次

I. 総括研究報告

- HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究 1
小池 和彦

II. 分担研究報告

1. HIV 感染者に対する生体部分肝移植 13
菅原 寧彦 ほか
2. HIV/HCV 重複感染血友病患者における PEG-IFN+RBV の治療成績 15
菊池 嘉
3. 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 2 報） 27
西田 恭治
4. 凝固障害を合併した 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 34
高松 純樹 ほか
5. 首都圏における B 型急性肝炎の実態 38
四柳 宏
6. モデルを用いた C 型肝炎治療法の開発 40
森屋 恭爾
7. HIV/HBV 重複感染者の状況と HBV 感染早期の治療 44
髭 修平
8. HIV/HCV 重複感染血友病患者における肝線維化進展に及ぼす
HAART の影響 50
正木 尚彦
9. HIV/HCV 重複感染例に対するインターフェロン治療成績 55
加藤 道夫

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 10. 肝不全で死亡した HIV/HCV 重複感染の 2 臨床病理学的検討 | 57 |
| 茶山 一彰 | |
| 11. C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α 2b + リバビリン併用療法 中の HCV 動態 早期治療効果予測における HCV コア抗原測定の意義 | 63 |
| 酒井 浩徳 | |
| III. 研究成果に関連した刊行物 (総説抜粋) | 67 |

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

I. 総括研究報告書

HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究

主任研究者 小池 和彦 東京大学感染症内科 教授

研究要旨

HAART 時代となって、HIV 感染者の予後は著しく改善してきているが、HIV 感染患者の死因のうち非 AIDS 関連死が約半数となっている。そして、AIDS 非関連死の 90%が肝疾患関連であり、多くは慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症による死となっている。したがって、HIV 感染者に合併した慢性 HCV 感染症の治療法を確立することが重要である。今年度は、昨年度に引き続き、HIV 感染症に合併する肝疾患について、特に C 型肝炎に重点をおいて診療体制の組織強化、抗 HCV 療法の強化・実行、HIV・HCV 重複感染例への生体肝移植治療の適応検討等を行なった。これら 3 つの分野において、着実な進歩が見られているが、更なる治療成績の向上のために、なお改善を図って行く必要がある。抗 HCV 療法に関しては、現時点ではより長期の治療がオプションとして考えられる。生体肝移植に関しては、その適応基準が次第に明らかになってきているが、より明確な指針の作成を目指す必要がある。

分担研究者 (所属施設名・職名)

高松 純樹 (名古屋大学医学部・教授)
菅原 寧彦 (東京大学医学部・助教授)
四柳 宏 (聖マリアンナ医大・講師)
森屋 恭爾 (東京大学医学部・講師)
西田 恭治 (東京医科大学病院・助手)
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・医長)
茶山 一彰 (広島大学医歯薬学総合研究科・教授)
髭 修平 (北海道大学医学部・講師)
正木 尚彦 (国立国際医療センター・医長)
加藤 道夫 (国立病院大阪医療センター・医長)
酒井 浩徳 (国立病院九州医療センター・医長)

1. 研究目的

多剤併用抗レトロウイルス療法 HAART の登場以降、HIV 感染者の予後は著しく改善してきている。これによって、HIV 感染者の死因も従来に比べて大きく変化してきている。最近の複数の統計によると、HIV 感染患者の死亡のうち、AIDS 関連死は約半数にとどまり、非 AIDS 関連死が約半数となっている。そして、非 AIDS 関連死の多くが慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症による死と報告されている。我が国においても全く同様な傾向が見られ、肝疾患、特に C 型慢性肝炎とその合併症による死亡が増加し、HIV 感染者の死因の約半数を占めるようになってきている。したがって、HIV 感染者に合併した慢性 HCV 感染症をいか

に治療するかは、最大の懸案事項であり、治療法を確立することが必要である。また、HIV感染者に合併したB型肝炎もHAARTの遂行上大きな問題となっている。HIV感染者に合併する慢性HCV感染症の現状を把握し、治療法の開発を目指すことが急務といえる。

2. 方法

- 1) 我が国における HIV 感染症に合併するウイルス肝炎の実態を把握するためのデータベースを作成する。
- 2) HIV 感染症に合併するC型肝炎に対するリバビリン併用（ペグ）インターフェロン(IFN)療法を中心とした抗ウイルス療法をデザインし実施する。
- 3) HIV 感染症に合併するB型肝炎に対する予防法・管理法・治療法を検討する。
- 4) HIV・HCV 重複感染症に対する生体肝移植を念頭において、肝移植ドナー選択のための評価法の開発、より安全なドナー肝手術法の開発を図る。
- 5) HIV 感染症患者の多数存在する全国の施設における HIV 感染症診療医と肝臓病専門医との連携強化を強化し、HIV 感染症に合併する肝疾患の診療の向上を図る。

3. 結果

1) HIV 感染症に合併するウイルス肝炎の実態を把握するための全国拠点病院アンケート調査を受けて、エイズ拠点病院である当班員の7施設において HIV・HCV 重複感染症 322 例の肝疾患進展度の実態調査を行なった。その結果、HIV・HCV 重複感染例のうちの約90%の症例でHCV量が高値(≥ 100 KIU/ml)であることが判明した

HCV 単独感染では72%)。さらに、総ビリルビンが2.0 mg/dlを越える進行肝硬変が26例、3.0 mg/dlを越える例で肝移植の対象となる症例が10例以上存在することも明らかになった。また、平均8.5年間の観察期間で、アルブミン値は平均 0.17 ± 0.52 g/dl 低下、ビリルビン値は平均 0.16 ± 0.7 mg/dl 上昇し、慢性肝炎(肝硬変)の進展を示したが、血小板数は平均 $2.6 \pm 6.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 上昇していた。HCV 単独感染症の場合とは異なり、血小板数は慢性肝炎の進行の目安としては使用できないことが明らかになった。

また、非観血的な慢性肝炎進行度の指標として超音波にて肝の硬度を測定する Fibroscan® を用いてパイロットスタディーを行なった。血液凝固異常の合併が多く、肝生検が施行し難い例の多い HIV・HCV 重複感染症例における慢性肝炎進展度の推定に極めて有用であり、その結果は英文原著として出版される予定である。

2) HIV 感染症合併慢性C型肝炎に対して、リバビリン併用 PegIFN 療法を続行している。Sustained virological response が得られた例は、42 例中 15 例 (36%) であり、HCV 単独感染症の場合に比して治療効果は低い傾向がある。血小板値の低い例が多いため、部分脾塞栓(PSE)を施行後に PegIFN 治療を行なう試みも行なわれている。

3) HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドライン 2005 年版を作成、出版した。Web 上もエイズ予防情報ネット <http://api-net.ifap.or.jp/> 等で閲覧可能である。

4) HIV 感染例への B 型肝炎重複感染予防のため、HB 及び HA ワクチンの投与を施行中である。

5) HIV・HCV 重複感染症に対する生体肝移植を施行し、更に安全なドナー肝手術法の開発を図っている。本年度は、班員の施設において HIV・HCV 重複感染症の 1 例で肝移植が施行された。また、班員以外の施設で 2 例の生体肝移植が施行された。

6) HIV 感染症患者の多数存在する全国の施設における肝臓病専門医と HIV 感染症診療医との連携強化を行なった。広島では、進行肝硬変に対して生体肝移植が施行された。

4. 考察

HIV・HCV 重複感染例は全国拠点病院のうち首都圏、大都市の一部病院に集中する傾向が顕著であり、これらの病院における HIV 感染症診療医と肝臓疾患診療医との連携を強めて行くことが極めて重要と思われる。

HIV 感染症に合併する C 型肝炎に対するリバビリン併用 PegIFN 療法の治療成績は HCV 単独感染症に比してやや低めである。通常の慢性 C 型肝炎患者に比して HCV 量が約 1 オーダー高いことが原因のひとつと考えられる。投与時のウイルス動態は HCV 単独例と大差が無いとされ、より長期間の投与が必要と思われる。リバビリン併用 48 週間治療後に更に PegIFN のみの追加投与を 48 週間行なうスケジュールで治療を開始している。副作用は通常と同等かそれ以上に強いと考えられた。特に、HAART 施行中は副作用の発生が多い。

非観血的な慢性肝炎進行度の指標として Fibroscan®の使用は極めて有用であった。パイロットスタディーの結果を踏まえて、全国的に検討を拡大し、血液凝固異常の合併が多く、肝生検が施行し難い例の多い HIV・HCV 重複感染症例における慢性肝炎進展度の推定と治療方針の決定に役立てて行きたい。

HIV・HCV 重複感染症に合併する末期肝硬変・肝がん症例に対する生体肝移植の適応を、症例ごとに評価を行ない実施してきている。CD4 リンパ球数が移植適応の目安であると考えられるが、「手術直前の CD4 数の減少速度」を考慮に入れる必要がある。

5. 自己評価

1) 達成度について：当初設定した 4 つの目的について、ほぼ各項目について、目標通りに検討・診療・組織編成が実行されたと考える。抗 HCV 治療については更に治療効果を高める工夫が必要である。

2) 研究成果の学術・国際・社会的意義について：肝疾患を合併する HIV 感染者の診療において、社会的な意義は大きいと考えられる。特に、末期肝疾患例に対する肝移植は、特に切実な問題となっており、その意義は大きい。

3) 今後の展望について：抗 HCV 療法に関しては、より長期にわたる治療期間が必要であると考えられる。生体肝移植に関しては適応基準が次第に明らかになってきているが、より明確な指針の作成を目指す必要がある。

6. 結論

HIV 感染症に合併する肝疾患について、特に C 型肝炎に重点をおいて診療体制の組織強化、抗ウイルス療法の実行、生体肝移植治療実施、等を行なった。

7. 健康危険情報

なし

8. 研究発表

1. 論文発表

英文

- 1) Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C: steatohepatitis distinct from NASH. *J Gastroenterol* 2005;40:329-336.
- 2) Koike K. Steatosis in chronic hepatitis C: fuel for overproduction of oxidative stress? *J Gastroenterol* 2005;40:664-665.
- 3) Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus core protein exerts an inhibitory effect on suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 gene expression. *J Hepatol* 2005;43:757-763.
- 4) Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res* 2005;33:145-150.
- 5) Koike K. Molecular basis of hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis: lessons from animal model studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:S132-S135.
- 6) Saito R, Misawa Y, Moriya K, Koike K, Ubukata K, Okamura N. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Med Microbiol* 2005;54:1037-1041.
- 7) Koike K. Hepatitis C virus infection presenting with metabolic disease by inducing insulin resistance. *Intervirol* 2006;49:51-57.
- 8) Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. *Hepatol Res* 2006;34:65-76.
- 9) Koike K. Oxidative stress and apoptosis in hepatitis C: the core issue. *J Gastroenterology* 2006 in press.
- 10) Matsuoka-Aizawa S, Gatanaga H, Sato H, Koike K, Kimura K, Oka S. *Gag* substitutions responsible for nelfinavir-dependent enhancement of precursor cleavage and human immunodeficiency virus type-1 replication. *Virus Res* 2006 Feb 3; [Epub ahead of print]
- 11) Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepatol Res* 2006 in press.
- 12) Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 in press.
- 13) Kishi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tamura S, Kokudo N, Makuuchi M. Splenectomy and preemptive interferon therapy for hepatitis C patients after living-donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19:769-772.

- 14) Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for patients with hepatitis C virus Tokyo experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(10 Suppl 2):S122-124.
- 15) Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Akamatsu N, Togashi J, Makuuchi M. Is blood eosinophilia an effective predictor of acute rejection in living donor liver transplantation? *Transpl Int*. 2005;18(10):1147-1151.
- 16) Sugawara Y, Makuuchi M. Should living donor liver transplantation be offered to patients with hepatitis C virus cirrhosis? *J Hepatol* 2005;42(4):472-475.
- 17) Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda Y, Koike K, Iino S, Suzuki M, Itoh F. Risk Factors for Retinopathy Associated with Interferon Alpha-2b and Ribavirin Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006 in press.
- 18) Yamanaka H, Teruya K, Tanaka M, Kikuchi Y, Takahashi T, Kimura S, Oka S; HIV/Influenza Vaccine Study Team. Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 39: 167-173.
- 19) Honda T, Toyoda H, Hayashi K, Katano Y, Yano M, Nakano I, Yoshioka K, Goto H, Yamamoto K, Takamatsu J. Ribavirin and use of clotting factors in patients with hemophilia and chronic hepatitis C. *JAMA* 2005;293(10): 1190-1192
- 20) Toyoda H, Honda T, Katano Y, Goto H, Takamatsu J. Clearance of GB virus C during highly active antiretroviral therapy and course of HIV disease progression in HIV-infected patients with hemophilia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(9): 645-646
- 21) Yamamoto K, Honda T, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J. Anti-HCV agent, ribavirin, elevates the activity of clotting factor VII in patients with hemophilia: a possible mechanism of decreased events of bleeding in patients with hemophilia by ribavirin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(2):469-470
- 22) 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* 2005;79::616-619.
- 23) 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* 2005;12: 154-159.
- 24) Yuki N, Matsumoto M, Tadokoro K, Mochizuki K, Kato M, Yamaguchi T : Significance of liver negative-strand HCV RNA quantitation in chronic hepatitis C. *J*

- Hepatology. 44:302-309,2006
- 25) Noguchi C, Ishino H, Tsuge M, Fujimoto Y, Imamura M, Takahashi S, Chayama K. G to A hypermutation of hepatitis B virus. Hepatology. 2005 Mar;41(3):626-33
- 26) Tsuge M, Takaishi H, Hiraga N, Noguchi C, Oga H, Imamura M, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Ochi H, Chayama K, Tateno C, Yoshizato K. Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus. Hepatology 2005;42:1046-54.
- 27) Takahashi S, Chayama K. Integration of hepatitis B virus DNA and hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2005 Aug;20(8):1141-2.
- 28) 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 2005;12:154-159.
- 29) 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 2005;79:616-619.
- 30) Yuki N, Matsumoto M, Tadokoro K, Mochizuki K, Kato M, Yamaguchi T : Significance of liver negative-strand HCV RNA quantitation in chronic hepatitis C. J Hepatol. 44 : 302-309,2006
- 和文
- 1) 小池和彦. 潜伏感染の発見時対応と発症要因/治療の現況 C型肝炎. 臨床と微生物 32 : 41-46,2005.
- 2) 小池和彦. 代謝疾患としてのC型肝炎. 総合臨床 54:491-494, 2005.
- 3) 小池和彦、三好秀征. 酸化ストレスとミトコンドリア. 臨床消化器内科 20 : 439-446,2005.
- 4) 小池和彦. 肝と酸化ストレス. 臨床消化器内科 20 : 520, 2005.
- 5) 四柳 宏、小池和彦. HCV のウイルス学. 日本エイズ学会誌 7:3-6, 2005.
- 6) 菅原寧彦、幕内雅敏、塚田訓久、小池和彦. HIV とHCV 重感染における肝移植. 日本エイズ学会誌 7:11-13, 2005.
- 7) 小池和彦. C型肝炎ウイルスと糖尿病 糖尿病 48 : 246-248, 2005.
- 8) 小池和彦. AIDS/HIV 感染症とウイルス肝炎 医学のあゆみ 213 : 886-890, 2005.
- 9) 龍野桂太、奥川周、塚田訓久、太田康男、小池和彦. 診断するまでに時間を要したHIV 感染症の症例. Medicina 42:1090-1093, 2005.
- 10) 小池和彦. ウイルス感染症と病院感染対策 Infection Control 14:677, 2005.
- 11) 小池和彦. 標準予防策 臨床医 31 : 1397-1399,2005.
- 12) 小池和彦. 高齢者における感染症 : C型肝炎の現実 化学療法の領域 21 :

- 1223, 2005.
- 13) 小池和彦. 肝炎ウイルス (E型肝炎を含めて) 感染制御 1:264-268, 2005.
- 14) 小池和彦. 感染症—総論. 人体の構造と機能及び疾病の成り立ち 各論 II p195-202, 南江堂 2005.
- 15) 小池和彦. 肝炎診療の最近の動向 今月の治療 13:987-991, 2005.
- 16) 小池和彦. C型肝炎ウイルスと肝臓がん 分子細胞治療 4:394-399, 2005.
- 17) 小池和彦. ウイルス肝炎治療の到達点 公衆衛生 69:798-802, 2005.
- 18) 小池和彦. C型肝炎ウイルスの感染が心配です. 今日の健康 212:142, 2005.
- 19) 小池和彦. 職業感染 インフルエンザ・風疹・結核・水痘・ムンプス Infection Control ICT のための感染対策トレーニングブック p63-67, 2005.
- 20) 小池和彦. HCV 感染症とインスリン抵抗性の関係 肥満と糖尿病 4:1030-1031, 2005.
- 21) 四柳 宏、新谷良澄、森屋恭爾、小池和彦. 肝障害時の抗菌薬投与方法 MP 22::2125-2127, 2005.
- 22) 小池和彦. 肝の脂肪化と癌化 診断と治療 93:2178-2184, 2005.
- 23) 四柳 宏、小池和彦. 抗ウイルス薬治療のポイント:C型肝炎 Mebio 23:24-31, 2006.
- 24) 小池和彦. C型肝炎は糖尿病発症に関与するか. MP 23:115-116, 2006.
- 25) 小池和彦. モデルを用いたC型肝炎病態解析 医学と薬学 55:60-65, 2006.
- 26) 鈴木理恵、木村哲、新谷良澄、内田美保、森澤雄司、奥住捷子、吉田敦、菅野谷幸恵、森屋恭爾、小池和彦. 安全装置付き翼状針導入による針刺しに関する効果 感染症学雑誌 80:39-45, 2006.
- 27) 小池和彦. ウイルス性肝炎の病態と診断・治療・予防 感染防止 16:8-13, 2006.
- 28) 小池和彦. HIV感染症とC型肝炎 医療 (国立医療学会誌) 59:658-662, 2005.
- 29) 小池和彦. 国内の血流感染対策は不十分. MMJ 2:118-119, 2006.
- 30) 小池和彦. 臨床微生物学に関する基礎知識 臨床病理レビュー 134:1, 2006.
- 31) 曾我部進、橋野聡、小野澤真弘、守田玲菜、太宰昌佳、夏井坂光輝、小野雄司、泉山康、中馬誠、近藤健、髭修平、大野稔子、渡部恵子、石津明洋、浅香正博. HIV・HCV 重複感染の治療経過中、急速に致死的肝不全を来した血友病Aの1例. 日本エイズ学会誌 2005; 7:37-42.
- 32) 髭修平、中馬誠、山本洋一、夏井坂光輝、中西満、浅香正博. B型慢性肝炎の治療に伴うウイルスマーカーの変動. 臨床消化器内科 2005; 20:607-611.
- 33) 髭修平、小原俊央、中西満、小川浩司、中馬誠、浅香正博. B型肝炎ウイルスの precore および core promoter 領域の変異と臨床的意義. 臨床消化器内科 2005; 20:1445-1449.
- 34) 髭修平、小原俊央、中西満、小川浩司、中馬誠、浅香正博. C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療と 2'-5'

オリゴアデニル酸合成酵素 (2-5AS) の変動. 臨床消化器内科 2005 ; 20 : 1849-1854.

- 35) 加藤道夫 : アデホビル. 臨床消化器内科. 20 : 613-620, 2005
- 36) 加藤道夫 : B 型慢性肝炎治療の最前線 インターフェロン療法. 総合臨牀. 54 : 541-547, 2005
- 37) 伊与田賢也, 結城暢一, 山本佳司, 加藤道夫 : 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC 27 消化器 3 ウイルス性肝炎 急性肝炎の診断と治療 (各論) : (2) B 型急性肝炎と B 型慢性肝炎急性増悪. 最新医学社 : 80-87. 2005
- 38) 金子 晃, 久保光彦, 渡辺晋一郎, 東谷光庸, 山本守敏, 巽 信之, 中間昭弘, 尾下正秀, 片山和宏, 井上敦雄, 春名能通, 吉原治正, 久保田真司, 三田英治, 鈴木都男, 加藤道夫, 脇岡泰三, 萩原秀紀, 平松直樹, 林紀夫 : 原発性胆汁性肝硬変に対する bezafibrate 療法の有効性と問題点. 肝臓. 46 : 200-207, 2005
- 39) 加藤道夫 : B 型慢性肝炎の病態をどう把握し、治療方針を立てるか?. Medical Practice. 23 : 51-55, 2006
- 40) 茶山一彰, 大石和佳, 今村道雄. 慢性肝炎治療薬の選び方と使い方. 2005. 南江堂

2. 口頭発表

- 1) K. Moriya, H. Miyoshi, S. Shinzawa, H. Fujie, Y. Shintani, T. Tsutsumi, K. Koike. Treatment of HCV-associated progressive liver disease with Tacrolimus: trial using a mouse model. 56th Annual Meeting of the

American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, 2005.

- 2) H. Miyoshi, H. Fujie, S. Shinzawa, Y. Shintani, T. Tsutsumi, K. Moriya, K. Koike: Alteration in Fatty Acid Enzyme Activities Induced by HCV Core Protein: Analysis Using HepG2 Cells. 12th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Montreal, 2005.
- 3) Takahashi S, Takaishi H, Imamura M, Hiraga N, Tsuge M, Chayama K. Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus. AASLD. 2005 San Francisco.
- 4) 塚田訓久、立川夏夫、岡慎一、木村哲、小池和彦. HIV・HCV 重複感染血友病例に対する生体肝移植施行後の長期経過. 第 19 回日本エイズ学会学術集会、熊本 2005.
- 5) 小池和彦. ウイルス肝炎合併時の HIV 感染症治療. 第 19 回日本エイズ学会 2005 熊本.
- 6) 菊池 嘉、瀧永博之、岡 慎一、木村 哲. インターフェロン (IFN) 投与歴のある HCV/HIV 重複感染血友病患者の治療成績. 平成 17 年度エイズ対策研究推進事業研究成果発表会「第 8 回白馬シンポジウム 2005 in 鹿児島」平成 17 年 11 月 鹿児島
- 7) 菊池 嘉、阿部泰尚、恩田順子、上田晃弘、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、岡 慎一、木村 哲 第 79 回日本感染症学会総会 平成 17 年 4 月名古屋

- HIV 感染者における B 型肝炎の重複感染について.
- 8) 菊池 嘉. HBV/HIV 重複感染例における HAART について. 第 19 回日本エイズ学会学術集会・総会平成 17 年 12 月 熊本.
 - 9) 四柳 宏. C 型慢性肝炎の治療. 第 19 回日本エイズ学会学術集会シンポジウム、熊本 2005.
 - 10) 西田恭治、山元泰之、天野景裕、鈴木隆史、香川和彦、福武勝幸. HIV 感染症におけるウイルス性肝炎混合感染および A. B 型肝炎ワクチン接種に関する研究. 第 19 回日本エイズ学会学術集会、熊本 2005.
 - 11) 四柳 宏、新谷良澄、三好秀征、藤江肇、森屋恭爾、奥瀬千晃、鈴木道博、安田清美、飯野四郎、小池和彦. 本邦の B 型急性肝炎における HBV Genotype の分布に関する検討. 42 回日本臨床分子医学会学術総会、京都、2005.7
 - 12) 三好秀征、森屋恭爾、新澤靖子、藤江肇、等々力徹、堤武也、新谷良澄、四柳宏、小池和彦. C 型肝炎ウイルスコア蛋白による細胞内脂質代謝機構の修飾. 41 回日本肝臓学会総会、O-61、大阪、2005.6
 - 13) 森屋恭爾、三好秀征、新澤靖子、藤江肇、新谷良澄、藤永秀剛、等々力徹、小池和彦. FK506 は HCV による脂質代謝、糖脂質代謝を改善する. 41 回日本肝臓学会総会、O-62、大阪、2005.6
 - 14) 山本洋一、髭修平、高木貴久子、幡有、中西満、小川浩司、中馬誠、浅香正博. B 型肝硬変および肝癌に対するラミブジン治療の検討. 第 91 回日本消化器病学会総会 2005.4.15 東京都
 - 15) 山本洋一、髭修平、幡有、高木貴久子、中馬誠、吉田繁、浅香正博. Lamivudine 耐性 B 型慢性肝障害に対する Adefovir 併用療法の検討. 第 41 回日本肝臓学会総会 2005.6.16 大阪市
 - 16) 小川浩司、小原俊央、中西満、中馬誠、永坂敦、髭修平、浅香正博. リバビリン先行インターフェロン併用療法における NS5A-ISDR 領域の検討. 第 9 回日本肝臓学会大会 2005.10.6 神戸市
 - 17) 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、2003 年 2 月.
 - 18) 正木尚彦ほか. 血友病に合併した HIV/HCV 重複感染者における肝線維化進展度の非観血的評価法—FibroScan の有用性. 第 91 回日本消化器病学会総会、東京、2005 年 4 月.
 - 19) 正木尚彦ほか. HIV 陽性慢性肝病変の肝線維化評価法に関する検討—腹部超音波検査と FibroScan の比較—. 第 41 回日本肝臓学会総会、大阪、2005 年 6 月.
 - 20) 加藤道夫. 0-2 ratio、0-4 ratio を用いた Peg-IFN α 2b/Ribavirin 併用治療効果予測. 第 36 回日本肝臓学会西部会シンポジウム.(鈴鹿 2005.11.25,26)
 - 21) 丁 守哲、光井富貴子、渡邊将史、森奈美、高木慎太郎、平賀伸彦、児玉英章、今村道雄、白川寛夫、相方 浩、高橋祥一、茶山一彰. DNA マイクロアレイによる C 型慢性肝炎の 1FN α -2b ナリバビリン併用療法の治療効果の予測は可能か. 第 91 回日本消化器病学会総会、東京都、2005.4.15

- 22) 2) 森 奈美, 大石和佳, 茶山一彰. 長期的な肝炎の抑制を目指した B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法. 第 91 回日本消化器病学会総会, 東京都, 2005.4.15
- 23) 3) 児玉 英章, 高橋祥一, 光井富貴子, 渡邊将史, 高木慎太郎, 丁 守哲, 白川寛夫, 相方 浩, 茶山一彰. 高齢者 C 型慢性肝炎に対する臨床的検討. 第 91 回日本消化器病学会総会, 東京都, 2005.4.16
- 24) 光井富貴子, 相方 浩, 丁 守哲, 高木慎太郎, 平賀伸彦, 森 奈美, 児玉英章, 今村道雄, 白川寛夫, 高橋祥一, 茶山一彰. HCV 陽性肝癌根治後インターフェロン療法の有用性の検討. 第 41 回日本肝癌研究会, 千葉市, 2005.6.3
- 25) 5) 高橋 祥一, 相方 浩, 茶山一彰. C 型肝硬変肝移植後の肝炎再発に対するインターフェロン療法. 第 41 回日本肝臓学会総会 大阪市 2005.6.16
- 26) 平賀 伸彦, 高石英樹, 立野知世, 岩尾英治, 吉里勝利, 茶山一彰. ヒト肝細胞キメラマウスを用いた C 型肝炎ウイルス感染に關与する因子の検討. 第 41 回日本肝臓学会総会, 大阪市, 2005.6.16
- 27) 野口 千笑, 石野裕美, 大賀寛美, 森 奈美, 柘植雅貴, 藤本佳史, 今村道雄, 高橋祥一, 茶山一彰. B 型肝炎ウイルスの G to A hypermutation. 第 41 回日本肝臓学会総会, 大阪市, 2005.6.16
- 28) 今村 道雄, 森 奈美, 柘植雅貴, 高橋祥一, 茶山一彰. ラミブジン治療患者に対する HBV コア関連抗原測定の有用性. 第 41 回日本肝臓学会総会, 大阪市, 2005.6.17
- 29) 丁 守哲, 光井富貴子, 渡邊将史, 森 奈美, 高木慎太郎, 平賀伸彦, 児玉英章, 平松 憲, 脇 浩司, 今村道雄, 白川寛夫, 川上由育, 相方 浩, 高橋祥一, 茶山一彰. C 型慢性肝炎における IFN- α 2b+ribavirin 併用療法とコンセンサス・インターフェロン療法の比較-Randomized Confrol Study-. 第 41 回日本肝臓学会総会, 大阪市, 2005.6.17
- 30) 高橋 祥一, 茶山一彰, 浅原利正. C 型肝硬変肝移植後の肝炎再発に対するインターフェロン療法. 第 23 回日本肝移植研究会 札幌市 2005.6.23
- 31) 丁 守哲, 木村俊之, 宇賀公宣, 實藤宏美, 平賀伸彦, 森 奈美, 高木慎太郎, 児玉英章, 平松 憲, 脇 浩司, 今村道雄, 白川寛夫, 川上由育, 相方 浩, 高橋祥一, 茶山一彰. C 型慢性肝炎における IFN- α 2b+ribavirin 併用療法における SVR 率を向上させる工夫. 第 18 回 大山肝臓シンポジウム, 広島市, 2005.8.27
- 32) 児玉英章, 高橋祥一, 茶山一彰. 高齢者 C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の適応と問題点. 第 9 回日本肝臓学会大会, 神戸市, 2005.10.05
- 33) 丁 守哲, 高橋祥一, 茶山一彰. IFN α -2b およびリバビリン併用療法を受けた慢性 C 型肝炎患者における治療前肝組織中遺伝子発現による治療効果の予測. 第 13 回日本消化器関連学会週間 (第 9 回日本肝臓学会大会), 神戸市, 2005.10.6
- 34) 高橋祥一, 相方 浩, 茶山一彰. C 型肝硬変肝移植後の肝炎再発に対するインターフェロン療法. 第 13 回日本消化器関連学会週間 (第 9 回日本肝臓学会大会), 神戸市, 2005.10.6

35) 今村道雄, 他. ヒト肝細胞キメラマウスを用いたリバーシジェネティクスによるHBV感染モデルマウスの作製. 第36回日本肝臓学会大会. 平成17年10月6日

9. 知的所有権の出願・取得状況 なし

HIV 感染症患者に対する生体部分肝移植

分担研究者 菅原 寧彦 東京大学肝胆膵外科, 人工臓器移植外科助教授

研究要旨

血友病に対する過去の血液製剤などによる感染が、本邦における HIV、C 型肝炎ウイルス (HCV) 重複感染の最大の感染経路である。多剤併用抗レトロウイルス療法 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) により、日和見感染などのエイズ関連死が激減し、HIV 感染例の予後は著明に改善し、HCV 感染に伴う肝不全死が死因の約半数を占めるようになってきている。このような背景から、血友病・重複感染症例で肝不全に至った患者 6 例に対し、生体肝移植を施行した。本邦では HIV 陽性患者は脳死肝移植の適応から除外されていることから、肝不全に至った場合は生体肝移植を選択せざるをえない。その妥当性については、さらなる症例の蓄積が必要であると考えられる。

A. 研究目的

HIV と C 型肝炎ウイルス (HCV) は共に血液を介して感染するため、重複感染は稀ではない。血友病に対する過去の血液製剤などによる感染が、本邦における HIV、HCV 重複感染の最大の感染経路である。国立国際医療センターのデータによれば、HIV 感染例の約 20% が血液製剤により感染したと考えられる血友病患者であり、その 99% が重複感染例である。欧米では HIV 感染例の 23%-33% が HCV に重複感染しているという報告がある。1995 年に登場した多剤併用抗レトロウイルス療法 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) により、日和見感染などのエイズ関連死が激減し、HIV 感染例の予後は著明に改善した。その一方で、HCV 感染に伴う肝不全死、肝癌死が死因の約半数を占めるようになってきている。HCV により肝機能が高度に障害されれば HAART も中断を余儀なくされる。

HIV を重複感染していると、HCV の単独感染に比較して、肝の繊維化が加速する。すなわち慢性肝炎、肝硬変、肝癌の合併といった一連の進行が早まる可能性がある。肝不全状態に至った場合は、肝移植でしか救命手段が残されていない。しかし、脳死肝移植では HIV 陽性は症例の蓄積が十分でなく、免疫抑制剤の投与方法やコントロール、術後の HIV 感染症治療の適切な開始時期など未解決の問題が残っている。重複感染例に対する適応は、広いコンセンサスが得られておらず、現在でも、相対禁忌と考えていいであろう。

近年、脳死グラフトの不足を背景に、本邦を中

心として近親者をドナーとした生体肝移植が、盛んに行われている。2000 年ころよりは、技術的な進歩に伴いその成績も安定してきた。生体グラフトは公共性が薄く、家族的な意味合いが強いため、脳死肝移植に比べて適応拡大も考慮可能である。このようなことを背景に、東京大学では世界に先駆け、血友病を背景とした重複感染症例に対し、生体肝移植を行ってきた。本稿では、重複感染症例に対する肝移植につき、自験例の紹介とともに、文献的なまとめの概略を述べる。

B. 研究対象と方法

東京大学では 1996 年 1 月より 2005 年 12 月までに 350 例の生体部分肝移植を施行している。HIV 陽性患者に対しては、2001 年 2 月に国内で初症例となる HCV、HIV 合併感染の肝硬変症例の肝移植を行い、以来、2005 年 12 月までに 6 例を経験した。

C. 研究結果

第 1 症例目は、42 歳の、血友病 B の患者である。1997 年、saquinavir 1200mg、lamivudine 300mg にて抗 HIV 療法を開始し、HIV の陰性化を認めた。食道静脈瘤破裂、腹水貯留も高度と肝不全状態となった。2001 年入院時、白血球 $2100 / \mu\text{l}$ 、ヘマトクリット 21.4%、血小板 $2.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と汎血球減少を認めた。総ビリルビン値 3.6 mg/dl、プロトロンビン時間 2.71 (INR) で Model for end staged liver disease (MELD) score 23 点と、高度の肝腎機能の低下を認めた。ウイルスは HIV RNA 量 50 copies/ml 未満、HCV RNA 量 113Kcopies/ml

(genotype 2a)で、CD4 119 cells/ μ であった。

兄を生体グラフトドナーとして肝移植を施行した。手術時間は18時間45分、出血量は22,158 mlであった。術中は第IX因子製剤を持続的に投与し、活性値を80%以上に保持した。術後4病日に原因不明の左心不全、19病日にけいれん発作、24病日に帯状疱疹、29病日に肺炎を合併したが、いずれも集中治療により軽快した。左心不全の原因は不明であったが、まずタクロリムスによる副作用を考え、4病日にサイクロスポリンに変更した。心機能の低下により、呼吸不全にいたり、術後10日まで人工呼吸器管理を要した。以前よりあった腎機能不全は継続し、術後14日まで、人工透析を必要とした。術後2ヶ月でインターフェロン+リバビリンによるHCVに対する治療を開始、HCV-RNAは陰性となった。HIV RNAは低値で安定しているため、現在までHIVに対する治療は行っていない。また、第IX因子製剤は術後は一度も必要としていない。

第1例目が良好な結果であったため、以降、現在までこの症例を含め、6例の症例に対して生体肝移植を施行した。2例を小腸出血(サイトメガロウイルス腸炎の疑い)とグラフト機能不全

(cholestatic hepatitis疑い)で各々失った。耐術例に関しては、長期にわたり、HIV/HCVの定量モニターをし、必要に応じ適切な抗ウイルス治療を行うことが必要である。

D. 考察

術後管理のひとつの問題は、HAART開始・中断に際しての免疫抑制剤の血中濃度モニタリングであろう。肝移植に広く使用されるTacrolimusと各種プロテアーゼ阻害剤との相互作用は良く知られている。HAART開始に伴いtacrolimusの著明な血中濃度上昇をみるため、適正なトラフ値となるよう厳密に血中濃度を監視する必要がある。

適正なHAART開始のタイミングは確立されていない。早期に開始すると薬剤性肝障害のリスクが高まり、適正なトラフ値が変動する時期であるため免疫抑制剤の血中濃度調節が困難となる。一方で、開始が遅れると日和見感染症を発症するリスクが高くなる。そもそも、免疫抑制状態をみる適切な指標としてCD4数は、周術期はあまり当てにならない可能性がある。脾摘を行った例では高目の値を示す場合があるし、併用薬による骨髓抑制やリンパ球減少の影響も無視できない。HIV感染症例では免疫抑制剤投与に伴う免疫不全状態の増強が予想され、通常の症例より日和見感染症のリスクが高い。したがって、特に重複感染例では、細胞性免疫能を直接評価する簡便な手法の開発が望まれる。

移植により肝機能が回復しても、重複感染は解決しない。HCVによるcholestatic hepatitisは予後不良であることを考慮すると、HIVのみならず、HCVに対しても、単独感染よりは、強力的に治療していく必要があるかもしれない。免疫抑制剤は、ステロイド+カルシニューリン阻害剤と、他疾患と同様なregimenでよいと思われる。In vitroでサイクロスポリンがHIVの増殖を抑制する可能性(cyclophilin-HIV gag polyprotein interaction)を示したデータがあるが、臨床的にはその有効性は確認されていない。

E. 結論

HIV陽性患者に対する脳死ドナーからの肝移植は欧米においても、今だ、報告は散発的で不明な点も多い。脳死ドナーからのグラフトは欧米においても不足しており、HIV陽性の肝移植に対しては、相対的禁忌の状態が続くと思われる。移植後の長期予後がはっきりと評価が定まるまでの一時的な試みとして、生体肝移植を考慮するのが、国内はもとより、欧米でも、ひとつの選択肢となり得ると考えられる。

F. 研究発表

Kishi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tamura S, Kokudo N, Makuuchi M. Splenectomy and preemptive interferon therapy for hepatitis C patients after living-donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19:769-772.

Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for patients with hepatitis C virus Tokyo experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(10 Suppl 2):S122-124.

Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Akamatsu N, Togashi J, Makuuchi M. Is blood eosinophilia an effective predictor of acute rejection in living donor liver transplantation? *Transpl Int*. 2005;18(10):1147-1151.

Sugawara Y, Makuuchi M. Should living donor liver transplantation be offered to patients with hepatitis C virus cirrhosis? *J Hepatol*. 2005;42(4):472-475.