

HIV/HCV 重複感染血友病患者における PEG-IFN+RBV の治療成績—平成 17 年度版—

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。

血液製剤から HIV に感染した血友病患者の多くは、HAART 登場以前から、入手可能になった抗ウイルス剤を順次使い始めるなどして、免疫能の低下を抑えてきたところである。免疫能が持ち堪えられて、HAART 時代までたどり着けた血友病 HIV 合併感染者は漸く薬の恩恵に恵まれて、HIV 自体により生命を脅かされる危険からは若干回避された。しかしながら、血友病の場合はほぼ 100%近い頻度で HCV にも重複感染しており、HCV による肝機能異常がある場合は、十分に HAART 内服できず、肝硬変・肝癌を併発している場合は肝疾患の治療を優先せざるを得ない場合も少なくない。本邦においても HAART が安全に内服できるようになった今日、HIV/HCV 重複感染血友病の生命予後は、HCV により左右されていると言っても過言ではない。

本研究班が発足した平成 15 年度より、PEG インターフェロン（PEG-IFN）と Ribavirin（RBV）の併用療法を、HIV/HCV 重複感染血友病患者に導入して、本年度で 3 年目を迎えた。昨年までに 14 名が PEG-IFN+RBV を導入し、治療後 6 ヶ月後の評価を終えており、うち 4 例（29%）において HCV が血中から消失した SVR（sustained virological response）となった。

本年度は 3 名が評価期間を迎え、そのうち 2 名が SVR となっている。また平成 18 年 3 月 5 日現在 8 名が投与中または投与終了後の観察期間となっている。

本年度の特徴としては、HCV-RNA 量が過去の最大値では 1,000 KIU/ml を超える 4 症例が含まれており、難治が予想される症例が増えている傾向にある。

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターは、その設立の趣意から、HIV に感染した血友病患者の生命・生活を守るタスクが課せられているが、今後も厳しい症例が増えていくことが予想される中、全国の施設で HIV/HCV 重複感染血友病症例に対する積極的な治療介入がされることを望んでやまない。

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

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 特に制限を設けない
 予定研究期間 班研究終了時点

(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、血小板減少が見られる場合には 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、またウイルス量・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

① エントリー症例および経過 (表1-2)

投与終了後6ヶ月間で評価を行うため、今年度のあらたなエントリーは、表1の11症例となる。実際には、Case a8が平成15年の下半期に治療開始となっており、順次番号が増えるにつれて開始時期が後になり、最終のCase a17の開始時期

は平成17年度前半であった。Caseの次のアルファベットはaがPEG-IFN α 2aを、bがPEG-IFN α 2bを投与したことを示している。また、直前のHCV-RNA量とHAARTの内容とHIVの状況を示してあり、HCVに関しては、1例を除き、ほぼ全例が100KIUを越すハイタイターであった。HIVに関しては3例がlong term non-progressorに相当し、その他の8例はHAART導入中であり、HIV-RNAはいずれも検出感度以下にコントロールされていた。

② SVR症例 (図1-2)

SVRは2例であった。

Case a8は、いわゆるLTNPであり、HAART未導入でもCD4 479、HIV-RNA検出感度以下(50コピー/ml未満)の症例である。HCV genotype 1bで開始直前のHCV-RNAが1200 KIU/mlとハイタイターであったが、開始後4週目でHCV-RNAが定性検査でも陰性となり、その後も陰性を維持し48週間のPEG-IFN α 2a+RBVを終了できた。治療終了後16ヶ月あまり経た現在でも定性陰性を維持しており、SVRを保っている。Case 8aは血球系の減少も全く認めず、薬剤の減量などは一切不要でPEG-IFN α 2a 180 μ gとRBV 800mgを48週間継続した。

Case 10aは、1997年よりHAARTを導入しており、PEG-IFN α 2a+RBV投与開始時は3TC/TDF/LPV/rからなるHAARTを施行中であった。HCV genotype 3aでウイルス量は150 KIU/mlであった。開始後2週目以降より顆粒球の減少と血小板減少がみられたため、週1回G-CSFを75 μ g皮下注射して、PEG-IFN投与日に顆粒球が1000/ μ l程度に維持した。貧血と血小板減少に関しては、開始前Hb 16 g/dl、Plt 10万/ μ l程度であったが、Hbは4週間で13に、Pltは直後より5~8万程度で推移した。4週目

降も Hb は徐々に低下し 18 週目に 10 台となったので、RBV を 600mg に減量し、24 週終了時点で RBV を中止した。24 週目以降は Hb 12 以上、Plt 8 程度を維持出来たため PEG-IFN α 2a は 180 μ g のまま減量せず、48 回の投与を完了し、その後も SVR を維持している。

③ 中断例

Case a9 は、投与初期よりイライラ感が強く、もともと白血球数が 3500/ μ l、顆粒球 2500/ μ l 程度、Plt 12~13 万/ μ l で少な目ではあったが、開始後 4 週以内に、顆粒球 500 未満、Plt 5 万台に落ち込み、ご本人も継続を希望されず、中断となった。

Case a13 も過去に IFN α 製剤の使用歴のある症例で、前回 IFN 投与中に原因不明の意識消失発作を起こしており、嚴重に観察下で投与を開始した。PEG-IFN α 2a+RBV で開始したが、開始前のウイルス量 590 に対し 4 週後でも 60 程度までしか下がらず、本人が IFN α の時は直ぐに検出感度以下となったと記憶しており、IFN α の治療へ変更したが結局は同程度にしか抑制できず、簡便さから PEG-IFN α 2a 単独に戻したが、トランスアミン値がむしろ上昇し、2 ヶ月余りで中止とした。

④ 継続投与への努力

Case b8 は過去に IFN α 製剤単独での IFN 治療歴があるが無効であった。その後長期にわたって、SNMC が使用されていた。ご本人の希望で今年度は PEG-IFN α 2b+RBV で開始した。3 回目投与後に血小板が 4 万台まで急降下したため、PEG-IFN α 2b を 100 μ g から 50 μ g に減量した。血小板は 5~6 万で推移したが、HCV-RNA も 120 KIU/ml 程度までしか下がらなかった。入院中も SNMC を継続し、退院後も週に 3 回の投与を継続した。RBV に関しては抑制効果が不十分と判断し中止とし、その後は PEG-IFN α 2b を 50 μ g で継続している。

Case a11 は、過去の IFN 治療に抵抗性であり、PEG-IFN α 2a+RBV 開始後は顆粒球 250、血小板 5 万台に減少し、効果も 100KIU 以下にも抑えられない状況であったが、長期間投与することによって、将来の肝癌発生の抑止を期待し、PEG-IFN α 2a の投与量を 180 から 135、90 μ g と段階的に減量を試み継続投与を行っている。肝機能を少しでも正常に近づけるために SNMC も併用している。

Case a12 は、PEG-IFN α 2a 180 μ g+RBV 800mg で開始し、顆粒球減少が強く、入院中から G-CSF を投与し、75 μ g を週 2 回投与すると、顆粒球が至適に保たれたので継続して地元の病院へ戻した。24 週まで RBV を併用し、その後は PEG-IFN α 2a のみを 48 週まで継続し、今のところ HCV-RNA が定性で陰性を保っており、間もなく終了後 6 ヶ月を迎える。

Case a14 以降の症例はまだ日が浅く、評価対象になっていない。

⑤ PEG-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 初回及び数回まで 37~38.5°C 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馴れてくる症例が多く見られた。

10 万以下の血小板減少は 1 例以外の全例に見られ、4.5 万まで下がった症例では、PEG-IFN 量を半量とし、継続治療が可能であった。

顆粒球の減少はほぼ全例で 1000/ μ l 未満となることが、昨年度までの経験の蓄積により分かっていたので、早期から G-CSF を使用して、顆粒球数で 1000 以上を保つように、G-CSF の投与量と投与回数を症例毎に調整した。このために、顆粒球減少のための中断は 1 例もなかった。

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を指示した。幸い大きな出血は認めなかった。

⑥ 有効症例の経過

本年度の SVR となっている 2 症例は、Case a8 が 8 週目で、Case a10 が 2 週目で HCV-RNA が定性で陰性となっており、12 週までに HCV-RNA が定性で感度以下となる場合は、最終的な効果が期待できるという昨年度までの傾向が確認できた。

⑦ 医療連携

国立国際医療センターに必ずしも容易に通院出来る場合ばかりではないので、昨年度までと同様に、地元の拠点病院と協力して連携をはかりながら継続投与を行う症例がより増えてきている。

D. 考察

今年度の症例の中で何より、強調したい 1 症例が、Case a8 の症例である。HCV の genotype1b で、開始直前の HCV-RNA が 1200 KIU/ml とハイタイターであり、過去には 5000 を越える時もあった症例であり、精神的にもやや不安定であり、導入には躊躇するところが確かにあったが、本人のやり遂げるという不屈の精神力で乗り切れたところである。適応外と見なされるほどの悪条件である本症例のような場合でも、試してみなければ効果は全く分からないので、入院して観察下に PEG-IFN α 2a+RBV の導入を試みることは意義がある。血液製剤から感染した血友病患者者救済のためには、全国の拠点病院のみならず、

肝臓専門のより豊富な知識と経験のある施設を備えた病院では、是非治療を行って頂きたいところである。

結果の⑥で記載したように、開始後 12 週までに HCV-RNA が定性で陰性化する症例では、SVR となる可能性が高いことがこれまでの経験から分かっており、出血やその他のリスクが多少ともある症例であっても、治療を試みる価値は十分にありと思われる。

有害事象に関しては、前年度までの知識と経験の蓄積により、逆転写酵素阻害剤と RBV の併用による乳酸アシドーシス発生のリスクなどを回避して、プロテアーゼ阻害剤に変更するなどの HAART の組合せを変更したりする工夫もされ、事前に抗ウイルス剤による副作用の予想も氏ながら治療を導入するようになり、血球系の問題以外はあまり副作用を気にせずに今年度は過ごせたところである。しかしながら、PI による出血傾向の助長なども報告されており、HAART を施行しながらの IFN 治療は十分な観察下でなければ、安全に行えないことはいうまでもない。

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。保険適応外で、ウイルスタイプが 1b 以外の場合でも RBV を併用する場合には、十分なインフォームドコンセントをとり、文書でも説明し、患者さんの自発的な同意の元に治療を開始している。12 週間で HCV の消退が得られなかった症例での IFN 少量投与など、その安全性と効果については、HIV/HCV 合併血友病患者では十分に検討が行われておらず、今後も患者サイドからの要望に十分応える形で、治療法を模索していく必要がある。

分担研究者が ESPRIT (IL-2 を用いた国際治

験)に参加しており、その肝炎関連の Substudy グループにも属しているため、2006年2月5日米国デンバーで開催された、Joint Scientific Session for SMART, SILLCAAT, ESPRIT and STALWART Investigators に本年も参加した。ESPRIT study は世界 25 カ国が参加している大規模 HIV 臨床治験であり、HIV の専門家が一同に会し意見交換を行った。また、同日から8日かけて同市で行われた、13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections にも参加し、肝炎関連の口述及びポスターセッションから C 型肝炎のみならず、B 型肝炎に関する情報収集を行った。

F. 健康危険情報

今年度は既知の有害事象のみが経験された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, Teruya K, Kikuchi Y, Yoshino M, Kuwahara T, Shirasaka T, Kimura S, Oka S. Homozygous CYP2B6 *6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz containing regimens. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 ;319:1322-1326.

2. 学会発表

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
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

菊池 嘉、瀧永博之、岡 慎一、木村 哲
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

HBV/HIV 重複感染例における HAART について 菊池 嘉

第 19 回日本エイズ学会学術集会・総会ランチョンセミナー平成 17 年 12 月熊本

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

(表1) PegIFN開始時データ 平成17年度評価分

Case	HCV-RNA	Current HAART	CD4	HIV-VL
a8	1,200	ND	475	<50-60
a9	2,500	EFV based	390	<50
a10	150	LPV based	523	<50
a11	820	NFV based	356	<50
a12	820	LPV based	288	<50
b8	2,300	LPV based	782	<50
a13	590	ND	323	10E5
a14	3,200	Triple NRTI incl. ABC	484	<50
a15	210	ND	296	10E4
a16	<0.5~12	FPV based	372	<50
a17	510	NFV based	528	<50

(表2) 臨床経過

	genotype	HCV-RNA	治療効果
a8	1b	1,200	SVR
a9	1a	2,500	無効中断
a10	3a	150	SVR
a11	1b	820	IFN少量投与中
a12	3a	820	治療後評価待ち
b8	1a	2,300	半量で継続中
a13	2a+α	590	無効中断
a14	3a	3,200	継続中
a15	1b+2b	210	継続中
a16	1b	<0.5~12	継続中
a17	1b	510	継続中

図1: SVR症例-2 (Case a8: CD4 475, VL 60前後 (時には50未満))
genotype 1b HCV-RNA 1,200 (Max 5,600)

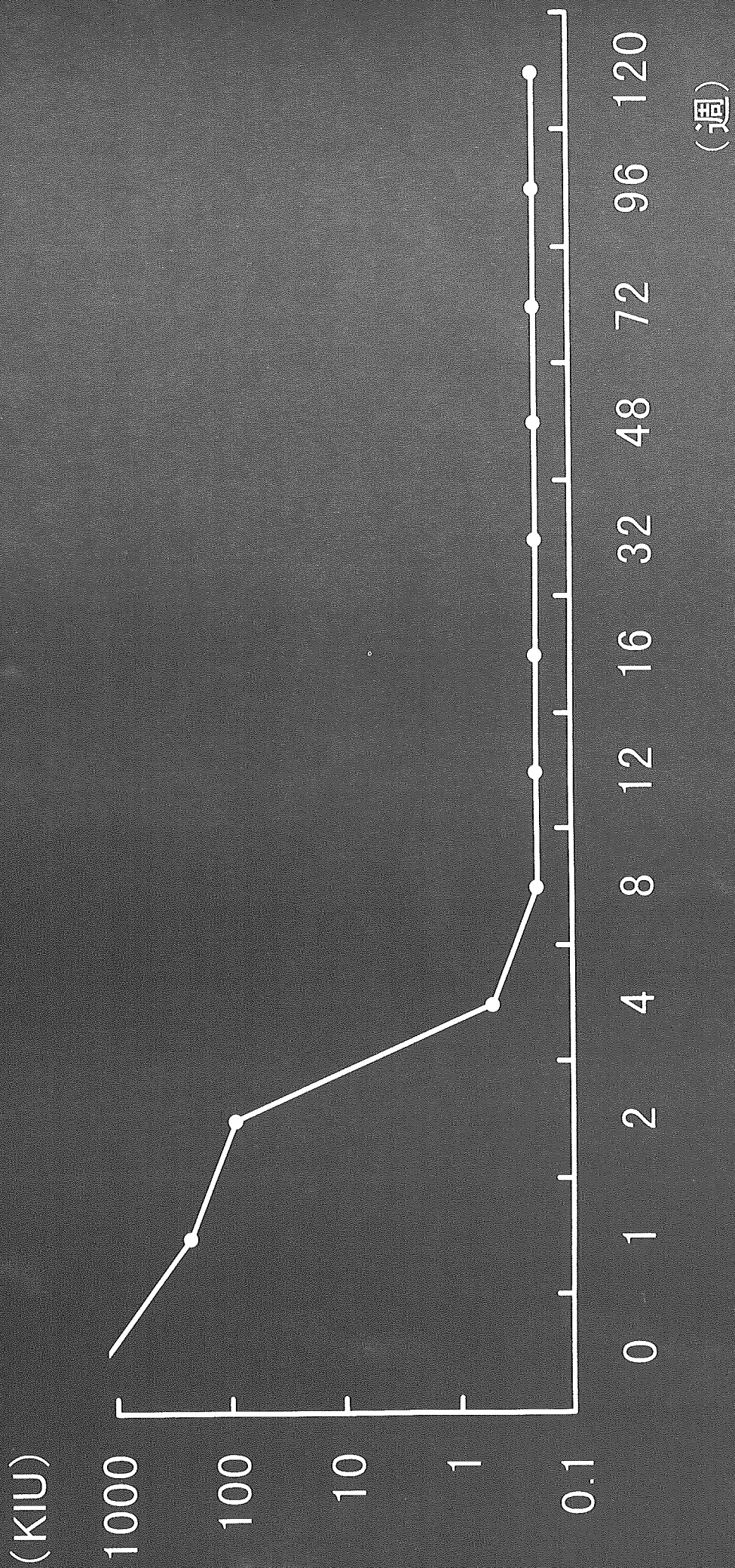
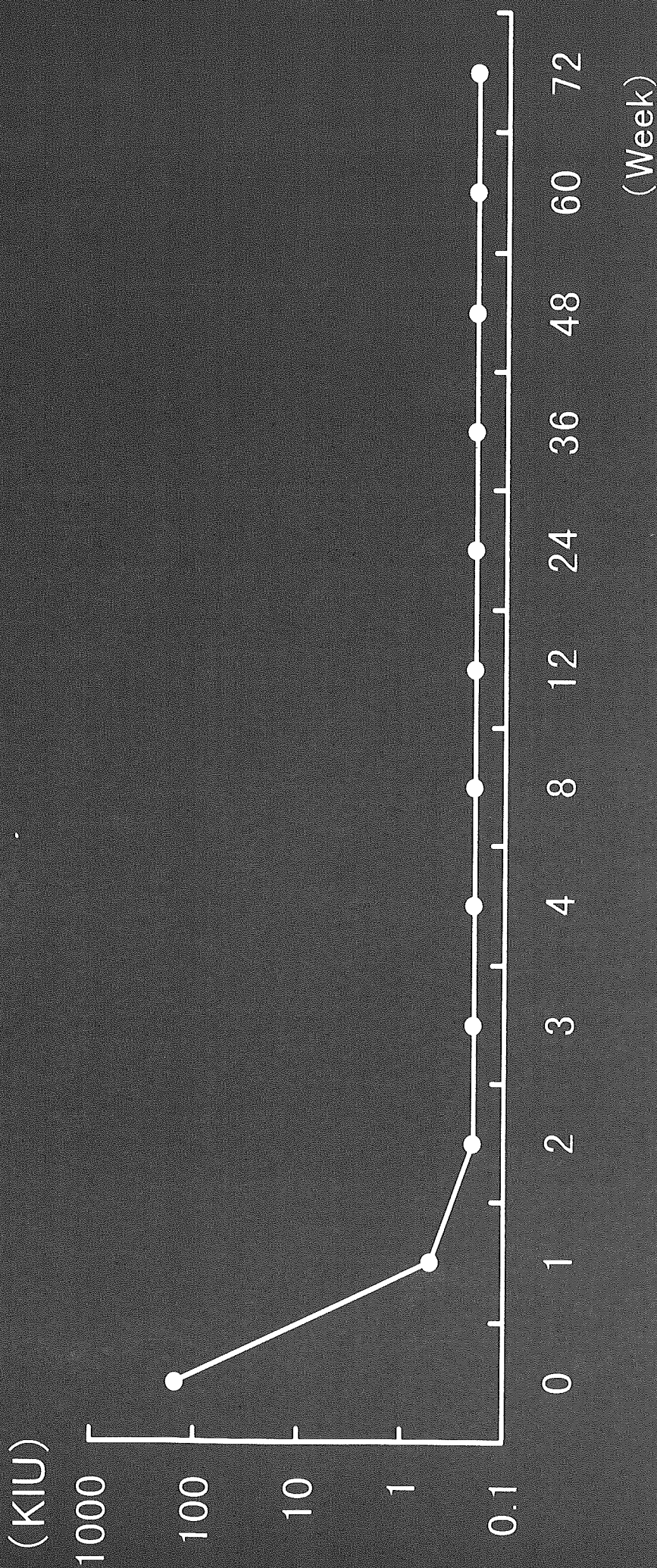


图2: SVR症例-3 Case a10 : CD4 523, VL <50
genotype 3a HCV-RNA 150

G-CSF併用 75 μ /week



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）

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 治療が進化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)、HB s 抗原 (CLIA)、HB s 抗体 (CLIA)、HB c 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 ヶ月後に 2 回目、半年後に 3 回目を接種する。

3 回目接種後の 1 ヶ月後に SRL にて HA 抗体、HB s 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 感染症に必要な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 0.5ml を筋肉内または皮下に接種する。

③接種不适当者

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かな者。

前記に上げる者の他、予防接種を行なうことが不適當な状態にある者。

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としている。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10月時点で、225人（男性218人、女性7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 $455/\mu\text{l}$ であった。その内で、抗レトロウイルス治療中の患者は101人（44.9%）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。

2005年10月時点で、75人がA型肝炎ワクチン3回接種し、接種終了1ヵ月後抗体検査後の結果を得ている。同様に、B型肝炎に関しては25人の結果を得ている。そのまとめを表3に示す。

B型ワクチン接種後のHBs抗体獲得者群と抗体陰性持続群のワクチン接種前のCD4リンパ球分布を図に示す。各々のCD4リンパ球数の平均は、 $649.9/\mu\text{l}$ 、 $461.0/\mu\text{l}$ であったが、両群間に統計学的有意差は認めなかった。

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部分的である。ましてや、長期におよぶ抗体維持の結果に関しては言及できない。

登録時の結果を見る限り、HA抗体陽性者（20%）に比してHBS抗体陽性者（60%）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、今後も注意が必要である。また、HBS 抗原陽性者が 6% (14 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る実像よりも低い可能性がある。

C 型肝炎抗体は 3 人 (1.3%) であった。これも母数の増加によって変化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と思われる。

今回の報告では、CD4 リンパ球数による抗体獲得の有意差を認めることはできなかった。その原因として、大部分の感染者は治療の有無に関わらず、比較的高い CD4 リンパ球数を保っており、登録者の CD4 リンパ球数の分布の幅が狭かったためかもしれない。よって、この結果からは CD4 リンパ球数に応じたワクチン接種の指針を示すことはできなかった。しかし、無作為に登録した HIV 感染者であるにもかかわらず、A 型肝炎ワクチン接種および B 型肝炎ワクチン接種の成功率が各々、96%、40% と高率であった。

E. 結論

本研究は長期間の観察期間が必要である。また、免疫能の違いによる抗体獲得率の差の有無を言及するにはさらなる母数の拡大が必要である。しかし、昨今の共感染者のその後の治療の難渋さを考えると、積極的に試みる価値があると考えられた。

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

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=101)	無治療 (n=124)
CD4 (/μl)	474	435
HIV RNA < 50	75 (74%)	0 (0%)
< 400	94 (93%)	5 (4%)

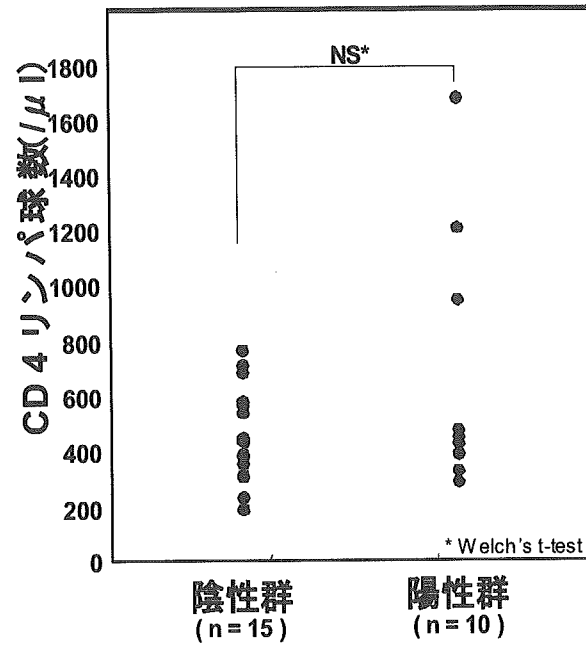
表 2. 登録時の肝炎ウイルス指標の結果 (2005年10月まで)

	陽性	陰性
HA 抗体	46 人 (20%)	179 人 (80%)
HB s 抗原	14 人 (6%)	211 人 (94%)
HB s 抗体	136 人 (60%)	89 人 (40%)
HBc 抗体	154 人 (68%)	71 人 (32%)
HCV 抗体	3 人 (1.3%)	222 人 (98.7%)

表 3. 肝炎ワクチン接種終了者数と抗体獲得者数 (2005年10月時点)

	3回接種終了者	抗体獲得者 (獲得率)
A 型肝炎ワクチン	75 名	72 名 (96%)
B 型肝炎ワクチン	25 名	10 名 (40%)

図. B型肝炎ワクチン接種後の HBs 抗体陰性群・陽性群の接種前 CD4リンパ球数分布



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

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

研究要旨：凝固障害を合併した C 型慢性肝炎において若年で肝硬変に至る症例があり早期のウイルス駆除が必要とされる。近年リバビリンとペグインターフェロン併用療法により C 型慢性肝炎に対する治療効果は従来のインターフェロン (IFN) 単独療法と比べ向上している。ALT 正常例に対する IFN 治療の適応に関しては一定の見解が得られていないのが現状である。特に HIV 合併患者においては IFN 治療の治療効果が低く問題となっている。そこで今回われわれは genotype1 型および genotype2 型の高ウイルス量に対する IFN とリバビリン併用療法において投与前の ALT 値が正常例と上昇例とのウイルス学的効果の違いについて検討した。Genotype1 型、2 型の両型において、PP, ITT 解析ともに ALT 正常例と ALT 異常例の間に著効率の有意な差は認められなかった。ALT 正常例で 16 例投与したうち 6 例が著効となった。著効とならなかった症例のうち 1 例で GPT が 80 以上に上昇した。HIV を除く凝固障害を合併する C 型慢性肝炎患者に対する併用療法において IFN 単独療法では著効率は 48.7%、IFN (PegIFN を含む)・リバビリン併用療法では 78.6%と高率であり C 型慢性肝炎における効果と変わらなかった。HIV を合併した C 型慢性肝炎患者では CR は 1 例のみであり著効率は低かった。HIV を合併した ALT 正常例の C 型慢性肝炎患者では現時点では HCVRNA の陰性化が持続しており、その効果が期待される。ALT 正常例に対する IFN リバビリン併用療法では、genotype に関わらず、ALT 異常例と同様の著効率がえられた。投与終了後に ALT の上昇が起こったのは 16 例中 1 例であった。HIV 感染患者において IFN 単独治療及び併用療法において現時点では効果が低かったが、若年者、ALT 正常例への投与を含めた PegIFN+リバビリンの併用療法の投与法の工夫により著効率が向上されることが期待される。

A. 研究目的

凝固障害を合併した C 型慢性肝炎において若年で肝硬変に至る症例があり早期のウイルス駆除が必要とされる。近年リバビリン

とペグインターフェロン併用療法により C 型慢性肝炎に対する治療効果は従来のインターフェロン (IFN) 単独療法と比べ向上している。ALT 正常例に対する IFN 治療の適