

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

東京大学にて施行した HIV 感染症患者に対する生体部分肝移植の適応と成績について検討した。対象は HIV 陽性の肝硬変患者 6 例で、肝硬変の原因はいずれも C 型肝炎。全て男性で、年齢は 28-41 歳であった。全例 Child-Pugh C に相当する肝硬変で、2 例は肝性脳症 II 度を呈しており、緊急移植を行った。全て右肝グラフトによる移植を行い、術後 3-57 ヶ月の経過観察で 2 例を失った。直接死因は CMV 腸炎、HAART による肝障害であったが、いずれも拒絶反応に対する免疫抑制を追加しており、C 型肝炎再燃も否定できない状況であった。生存例 4 例では、急性心不全、腎障害、肺炎などの合併症を認めたが、いずれも保存的加療にて軽快した。肝不全状態の 2 例は CHDF にて腎不全は離脱し、また術後 IFN α 2b+ribavirin、HAART を開始して退院し、順調にウイルスコントロールができています。肝不全の程度そのものより、周術期にいかによりウイルス、拒絶反応をコントロールするかが予後に影響する可能性が示唆された。

A. 研究目的

HIV 感染患者は、HBV, HCV を始めとした他種ウイルスを合併感染している事が多く、従って肝硬変に至り肝移植が必要となる症例も増えつつある。HAART の発達により、HIV 陽性例の肝移植は決して禁忌とはならない東京大学における HIV 感染を伴う肝硬変に対する生体部分肝移植症例について、その適応と成績について検討した。

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、2004 年 12 月までに 6 例を経験した。この 6 症例の内訳は、平均 33 歳 (28-41) のいずれも男性。血友病 A3 例、血友病 B3 例で、いずれも、非加熱製剤から HIV, HCV 感染している。HIV, HCV の病期期間は各々 12.5 (8-19) 年、14.5 (10-21)、但し、2 例では詳細不明。HAART は全症例で施行されており、移植直前の HIV-RNA、CD4 陽性 T 細胞数は、7855 (検出未満-33000) copy/ml、719 (120-2290) / μ l であった。HCV の genotype, RNA level は右表の通りで、non1b の症例が半数を占めた。肝細胞癌を合併している例は無かった。当科入院時の肝機能は、TBil. 9 (3.0-22.1) mg/dl、Alb 2.6 (2.1-3.0) g/dl、

case	genotype	HCV-RNA (kcopy/ml)
1	2a	2.8
2	2a, 2b	1410
3	1b, 3a	740
4	3a, 1b	200
5	1a	747
6	1a, 1b	41

PT%29.2 (12.5-48.0)%, plt 6.8 (3.0-9.8) /mm³、Child-Pugh score は 12.3 (11-15) 点で、いずれも Child-Pugh C に分類された。MELD (Model for end stage liver disease) score は 25.6 (14.9-48.2) 点であった。

ドナーの内訳は、母親 3 例 (54 歳、55 歳、60 歳)、父親 (61 歳)、兄 (48 歳)、妹 (35 歳) がそれぞれ 1 例ずつであった。

グラフトは、3 例で右肝グラフト、3 例で中肝静脈付き拡大右肝グラフトを用いた。

術後の免疫抑制は、タクロリムス+メチルプレドニゾロンの二剤を基本とし、後者は、3.0mg/kg から、半年間で 0.6mg/kg まで減量し、以後この量で継続した。

HAART を再開する条件は、術後 1 ヶ月以上経過し、CT にて十分なグラフト再生 (SLV の 80%以上) が確認されることとした。

レシピエント、ドナー、及び家族には、通常の

HCV 陽性の移植手術のリスク(大量出血、後出血、胆汁漏、胆管狭窄、拒絶反応、血栓症、感染症、免疫抑制剤の副作用、術後 C 型肝炎の再燃)に加え、AIDS 発症の危険性も含めて十分に説明し、同意を得た上で、生体肝移植を施行した。

C. 研究結果

4 例は予定手術、2 例は、レシピエントが肝性脳症 II 度を伴う肝不全状態で受診したため、緊急手術として施行した。グラフトはすべて予定通りの右肝グラフトにて施行し、実際のグラフト重量は 611(519-696)g、レシピエント標準肝容積に対して 53(42-66)%のグラフトを移植した。手術は全例凝固因子を持続静注しながら施行し、手術時間は 16 時間 04 分(13 時間 40 分-19 時間 10 分)、術中出血量は 12815(5822-26780)ml であった。術後は全例で 1 ヶ月以内に VIII ないし IX 因子活性が 80%以上に落ち着き、凝固因子の補充が不要となった。

術後経過観察期間は 3-57 ヶ月であった。1 例が術後 3 ヶ月でサイトトメガロウイルス腸炎にて死亡。1 例が HAART の副作用と思われる肝障害にて術後 5 ヶ月で graft failure となった。この 2 例はいずれも、術後、急性拒絶反応を起こし、追加免疫抑制(前者では OKT3 使用)しており、死亡直前の肝生検では繊維化の所見があったことから、HCV の再燃も否定できない状況であった。さらに、前者は、唯一、術前 HIV のコントロールが不良(HIV-RNA33000copy/ml)な症例であった。この 2 例を除く 4 例は、平均 21.5(3-45)ヶ月生存中である。この 4 例の術後合併症としては、1 例で急性拒絶反応、ステロイドリサイクル療法後の C 型肝炎再燃(TB8.9mg/dl まで上昇、IFN α 2b+Ribavirin にて軽快)。1 例で、急性心不全(タクロリムス \rightarrow シクロスポリンの変更で軽快)、3 例で CHDF を必要とする腎障害、1 例で肺炎が起こった。再手術は死亡例 2 例で行っており、1 例で腹腔内膿瘍ドレナージ 1 回、後出血の止血 1 回、腸管出血に対する小腸部分切除 3 回、もう 1 例では膿瘍に対する開腹ドレナージ 1 回施行している。

血管合併症、胆汁漏、胆管狭窄は現在までのところ、1 例も認めていない。

CMV 腸炎での死亡症例を除く 5 例で術後 39(10-70)日でインターフェロン+リバビリン療法を開始。1 例で副作用(うつ傾向)のため 7 ヶ月で中止したが、この症例では、HCV-RNA

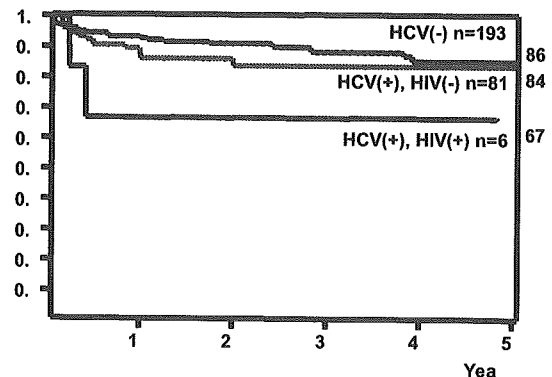
(genotype2a) 陰性をその後 36 ヶ月間、維持している。他の生存 3 例では治療継続しており、HCV-RNA は 1 例で陰性化、2 例で陽性継続している。

HAART は 4 例で術後再開し、死亡例 1 例以外で

継続中。2004 年 12 月時点で HIV-RNA は 267(検出未満-530) copy/ml、CD4 陽性 T 細胞数は 364(206-543)/ μ l にコントロールされている。

ドナーは、術後肝不全や胆汁漏等の重篤な合併症を起こすことなく順調に経過し、術後 13(11-15)日で退院した。

以下に累積生存率をしめす。対照群は C 型肝炎ウイルス陰性の 198 例および HIV 陰性 C 型肝炎陽性の 81 例である。5 年生存率は HIV 陽性患者で 67%、一方、C 型肝炎ウイルス陰性患者で 86%、HIV 陰性 C 型肝炎陽性患者で 84%であった。



D. 考察

HIV 陽性患者に対する肝移植は、HAART による良好なウイルスコントロールが可能となり、禁忌ではないという考えが欧米では普及しつつある。国内では、脳死肝移植においては適応外とされており、生体肝移植が、広島大学の 1 例、当院の 6 例の計 7 例が施行されているに過ぎない。

HIV 陽性例で、肝移植の適応疾患として最も多いのは HCV による肝硬変であり、HCV, HIV 両者のコントロールが必要となる。ウイルス増殖を抑えるため、免疫抑制を弱める、特にステロイドの早期中止が一部で叫ばれているが、一方で、HCV-RNA はステロイドを早く減量した群で有意に高かったという報告もあり、その意義は確立されていない。我々の結果では、死亡、及びグラフト不全に陥った 2 例ではいずれもステロイド不応性の拒絶反応を起こし、OKT3 による強力な免疫抑制がかけられた。従って、術後如何に拒絶を起こさずに経過させるかが重要で、拒絶の危険を高めかねないステロイドの早期中止の意義には未だ検討の余地があると考えている。尤も、拒絶反応と C 型肝炎再燃の鑑別は生検標本を以ってしても困難なことは多く、今回の 2 死亡症例で本当に強力な拒絶の治療が必要であったかという問題も検討しなければならない。また、この 2 症例は、再開腹手術を施行したという点でも共通している。免疫抑制過剰な状況下での過大侵襲がウイルス増殖を助長した可能性も考えられる。

緊急手術として移植を施行した2例は、いずれもTB14.8、22.1mg/dlと著名高値で、脳症発症、肝腎症候群(Cre2.57、2.19mg/dl)も合併していた。術後CHDFによる補助が必要となったが、拒絶反応をはじめとした重篤な合併症を起こすことなく順調に経過し、術後61日、44日でHAARTを開始し、71日、78日で軽快退院している。術前の全身状態が不良であれば、術後の状態改善も当然遷延するが、それ以上に、術後に拒絶反応をはじめとした合併症を起こさない管理が重要であることが示唆された。

E. 結論

HIV陽性患者に対する肝移植は禁忌とはいえない。術後、拒絶反応を抑え、かつ、ウィルコントロールが順調になされれば、長期生存も期待できると考えられる。

F. 研究発表

1. Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Asato H, Kokudo N, Makuuchi M. Hepatic arterial anatomy for right liver procurement from living donors. *Liver Transpl.* 2004;10(1):129-133.
2. Hata S, Sugawara Y, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Volume regeneration after right liver donation. *Liver Transpl.* 2004;10(1):65-70.
3. Sugawara Y, Makuuchi M, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Imamura H, Kokudo N. Refinement of venous reconstruction using cryopreserved veins in right liver grafts. *Liver Transpl.* 2004;10(4):541-547.
4. Sugawara Y, Makuuchi M. Advances in adult living donor liver transplantation: a review based on reports from the 10th anniversary of the adult-to-adult living donor liver transplantation meeting in Tokyo. *Liver Transpl.* 2004;10(6):715-720.
5. Dulundu E, Sugawara Y, Makuuchi M. Revolution and refinement of surgical techniques for living donor partial liver transplantation. *Yonsei Med J.* 2004;45(6):1076-1088.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. 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.

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

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 の内服できない場合もある。また、C 型肝炎から進展した肝硬変・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。

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターでは、その設立の趣旨にも則って、平成9年の開設当所より積極的に HIV/HCV 重複感染血友病症例に対して、インターフェロン（IFN）投与を推進してきた。2000年1月までの IFN α 製剤の単独投与の第1期と、その後の1年間の IFN とリバビリン（RBV：ribavirin）の併用時代である第2期と、その後現在までの PEG-IFN（pegylated Interferon）+RBV の第3期である。

本研究班は、まさにその第3期の PEG-IFN と RBV の併用療法の導入から実践に相当している。HIV/HCV 重複感染血友病患者に PEG-IFN+RBV を導入してきた。平成16年度までに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）という成績を得た。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一方で、genotype 1b のハイタイター症例でも SVR が得られたという、HIV/HCV 重複感染血友病症例にとっては福音ともいえる症例が経験されている。

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、HCV 感染に関しては、今後も厳しい症例が増え

ていくことが予想される中、今後とも積極的な治療介入続けていく。本研究の成果を参考にして、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。被検者は、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
- ⑩ AZT 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 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2-4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4-8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 1-3)

過去3年間にエントリーした症例は、表のように25例であった。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。HCVのgenotype、IFN開始直前のHCV-RNA量、抗HIV療法(ART: Anti Retroviral Therapy)の内容、HIV-RNA量、CD4数を表中に示す。HCVに関しては、平成17年度に開始した1例(a16)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、HAART導入を要しないlong term non-progressorに相当する症例も含まれており、一方HAART導入中の症例では、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。投与終了6ヶ月後の評価を行い得る症例数は、Case番号のところに*のついていない20症例となった。

② SVR症例 (表 1-3 中の網掛け)

現時点でのSVRは6例(図 1-6)となっている。

Case a6(図 1)は、EFV baseのHAARTを施行中でCD4は557、HIV-RNAは検出感度未満にコントロールされていた。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、バッファローハンブの形成も見られ、9週目で乳酸値27mg/dlと高乳酸血症も認めためため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週目と32週目(開始後21週と44週)にHCV-RNAが定性で陽性(定量では感度未満)とな

ったが、その後はHCV-RNAが定性で陰性を維持し、最終的にはSVRとなった。この症例はNRTIとしてddIを使用中であり、RBVとの併用で乳酸アシドーシスを惹起した可能性があり、医薬品安全情報報告書にて副作用報告した。

Case a8 (図2)は、いわゆるLTNPであり、HAART未導入でもCD4 475、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週間継続できた症例であった。

Case a10 (図3)は、1997年よりHAARTを導入しており、PEG-IFN α 2a+RBV投与開始時はLPV中心の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週目以降も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、終了後24週後も定性陰性を維持しており、SVRとなっている。

Case b1 (図4)はNFV中心のHAART施行中で、CD4は500以上にコントロールされていた。PEG-IFN α 2b 100 μ gとRBV 800mgの投与により、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。退院後、自宅にて自己皮下注射の希望が強く、リスクを説明した上で実施していた。ところが、この患者さんは、当時IFN+RBVが漸く保険収載された頃で、IFN単独使用の場合よりも、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、7週目の皮下注射を最後に、それ以後の皮下注射を行わなかった。その後も定性で陰性を維持しており、SVRとなった。

Case b4 (図5)は1998年頃よりHAARTを導入しており、PEG-IFN α 2b+RBVを開始する頃は、ABCを含んだNRTI3剤によるHAARTを実施中であり、CD4は500以上にコントロールされていた。RBVを含んで核酸系の逆転写酵素阻害剤が4剤となり、乳酸アシドーシスが心配されたが、d- drugsは使用していなかったためか、経過中乳酸アシドーシスの発症はなかった。開始後12週目に漸く定性で陰性となり、その後も陰性を持続できた。

Case b6 (図6)は投与初期からPEG-IFN α 2bの減量が必要であった症例である。投与前の血小板が10万強あったが、2回目投与直前の値で5.5万に下がっており、2回目から初回投与量の80%とした。3回目投与前には3.7万まで下がったため、初回の60%とした。さらに顆粒球も下がったため5回目からは、50%用量とし、以後48週まで50%でおこなった。24週以降はPEG-IFN単独とした。開始後12週目までに緩やかにHCV量が減少し、丁度12週目に定性で陰性化していた。現時点までSVRを保っている。

③ 中断例

多くの症例では、HCV-RNA が定性で陰性化しなくても、努力して治療を継続することが多かったが、患者さんの希望も汲んで、途中中断となった症例もあった。

Case a2 はウイルス量が 400KIU を下ることがなく、24 週時点で中断となった。

Case a3 は NFV 中心の HAART 内服中で、下痢が非常に強く、4 週でご本人の意思で中断した。

Case a7 は定量では HCV が検出感度以下となったが、定性ではどうしても陰性化せず、もともとあった皮膚病変も悪化したため 32 週で中断となった。

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 $3500/\mu\text{l}$ 、顆粒球 $2500/\mu\text{l}$ 程度、Plt $12\sim 13$ 万/ μl 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、トランスアミナーゼがむしろ上昇し、2 ヶ月余りで中止とした。

Case b3 は女性で、生理時の経血量が多くなり、44 週で中断したが、その 4 週後には開始時のレベルまでリバウンドした。

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 $100\mu\text{g}$ から $50\mu\text{g}$ 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 $50\mu\text{g}$ 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、 $90\mu\text{g}$ 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 $180\mu\text{g}$ +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、 $75\mu\text{g}$ 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 $37\sim 38.5^{\circ}\text{C}$ 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未満となることから、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

本研究でSVRとなっている6症例は、12週までにHCV-RNAが定性で感度以下となっており、反対に12週までに定性で陰性化しなかった症例は必ずリバウンドしていることから、12週までのウイルス効果をいえることにより、SVRの可能性が予測できることが示唆された。

⑦ 現時点までの成績 (図7)

本年度までにPEG-IFN α +RBVを25症例に導入し、20症例が評価期間を迎えたことになる。そのうちの6症例(30%)でSVRが得られたこととなる。無効と副作用での中止の区別は明確にはしがないところであるが、無効でありかつ副作用が顕著であった3例を副作用にての中止例としている。

⑧ 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

エイズ治療・研究開発センター開設以来、HIV/HCV重複感染血友病症例に積極的にIFN製剤を導入してきた。もとより出血傾向のある患者さんに対して、出血のリスクを助長する可能性のあるIFNを投与することには、部内外から意見を頂いたが、HIV感染自体よりもHCV感染での予後の方が問題となりつつあり、HCVの治療を優先した。IFN単独使用時代の第1期から、RBVを併用した第2期、そしてPEG-IFN α +RBVが主体となった第3期に通じてある思いは、血製剤からHIVに感染し、かつHCVも合併感染した患者さんへの救済の思いがある。

本研究を通じて、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ふ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に意義がある。血液製剤から感染した血友病患者救済のためには、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ると思われる。特に、Case b1 は、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性が示唆され、有害事象が強く出た場合などにも、治療早期の中断への判断の根拠となりうるのではないかと思われる。

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し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年度を経るに従って、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。SVRとなった6症例は図1-6に示したように、多様な臨床経過を示した。また、SVRに至らなかったその他の症例の経過はさらに複雑で、G-CSFの適宜使用、PEG-IFN及びRBVの減量などの工夫を要しながら48週間の治療期間を全うしたところである。エントリーされた患者さんの治療に対する理解と努力に敬意を表したい。

分担研究者がESPRIT(IL-2を用いた国際治療)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、Joint Scientific Session for SMART, SILLCAAT, ESPRIT and STALWART Investigatorsに毎年参加した。ESPRIT studyは世界25カ国が参加している大規模HIV臨床治療であり、HIVの専門家が一同に会し意見交換を行った。また、Investigators meetingのあとに常に開催される、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うことができた。各国のHIV診療担当者と情報交換を持つことが出来、実際の臨床に大変役立てられた。

レベトール、出血コントロールと予防のための血液製剤などにより2ないし3型のHCVの駆逐も行えた。

最後に都内在住以外のエントリー患者さんの経過観察にご協力頂いた全国の医療機関および担当医療者の方々にこの場を借りて深謝致します。

F. 健康危険情報

平成16年度に、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

した。

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.
- 3) Ueda A, Gatanaga H, Kikuchi Y, Hasuo K, Kimura S, Oka S. Bilateral lesions in the basal ganglia of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;37:943, 978-979.
- 4) Tanuma J, Ishizaki A, Gatanaga H, Kikuchi Y, Kimura S, Hiroe M, Oka S. Dilated cardiomyopathy in an adult human immunodeficiency virus type 1-positive patient treated with a zidovudine-containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: e109-11.
- 5) Tsuchiya K, Matsuoka-Aizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Genka I, Teruya K, Kimura S, Oka S. Primary nelfinavir (NFV)-associated resistance mutations during a follow-up period of 108 weeks in protease

inhibitor naive patients treated with NFV-containing regimens in an HIV clinic cohort. *J Clin Virol*. 2003; 27: 252-62.

- 6) Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, Oka S. Serious bradyarrhythmia that was possibly induced by lopinavir-ritonavir in 2 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002; 35:488-490.

2. 学会発表

HIV・HCV 重複感染の治療 実際の治療例
菊池 嘉

第17回日本エイズ学会学術集会・総会 平成
15年11月神戸

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、瀧永博之、岡 慎一、木
村 哲

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

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
オンセミナー平成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 α -2a開始時データ(1)

	genotype	HCV-VL	ART	HIV-VL	CD4
a 1	1b	840	No therapy	10E3	307
a 2	1b	>850	2 NRTIs	91	260
a 3	1b	710	NFV based HAART	<50	500
a 4	1a	140	EFV based HAART	<50	282
a 5	1b	>850	EFV based HAART	<50	418
a 6	3a	790	EFV based HAART	<50	557
a 7	2b	780	No therapy	10E4	384
a 8	1b	1,200	No therapy	<50	475

表2: PegIFN α -2a開始時データ(2)

	genotype	HCC-VL	ART	HIV-VL	CD4
a 9	1a	2,500	EFV based HAART	<50	390
a10	3a	150	LPV based HAART	<50	523
a11	1b	820	NFV based HAART	<50	356
a12*	3a	820	LPV based HAART	<50	288
a13	2a+ α	590	No therapy	10E5	323
a14*	3a	3,200	LPV based HAART	<50	484
a15*	1b+2b	210	No therapy	10E4	296
a16*	1b	<0.5~12	FPV based HAART	<50	317
a17*	1b	510	NFV based HAART	<50	528

表3: PegIFN α -2b 開始時データ

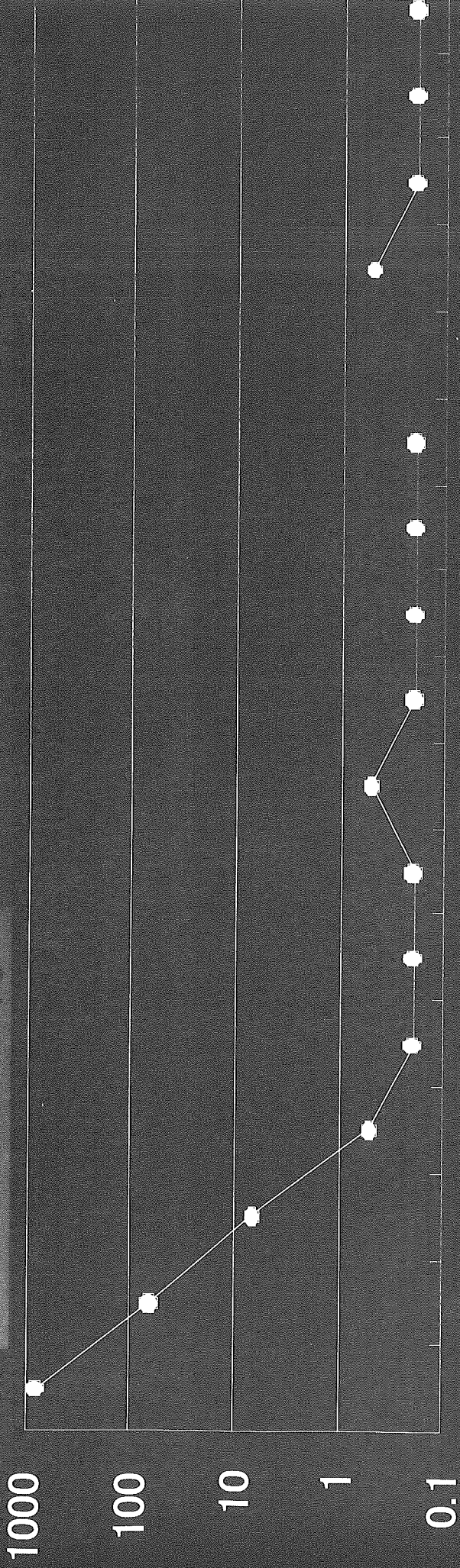
	genotype	HCV-VL	ART	HIV-VL	CD4
b 1	2a	160	NFV based HAART	<50	505
b 2	3a	>850	EFV based HAART	<50	306
b 3	1a	420	EFV based HAART	<50	460
b 4	1a	350	3NRTIS ABC	<50	539
b 5	1b	>850	LPV based HAART	<50	705
b 6	2b	420	NFV based HAART	<50	665
b 7	1b	>850	NFV based HAART	<50	546
b 8	1b	2,300	LPV based HAART	<50	782

图1: SVR病例-1 (Case a6: CD4 557, VL <50)

genotype 3a HCV-RNA 790

RBV 800mg
PEG-IFNα2a 180μg

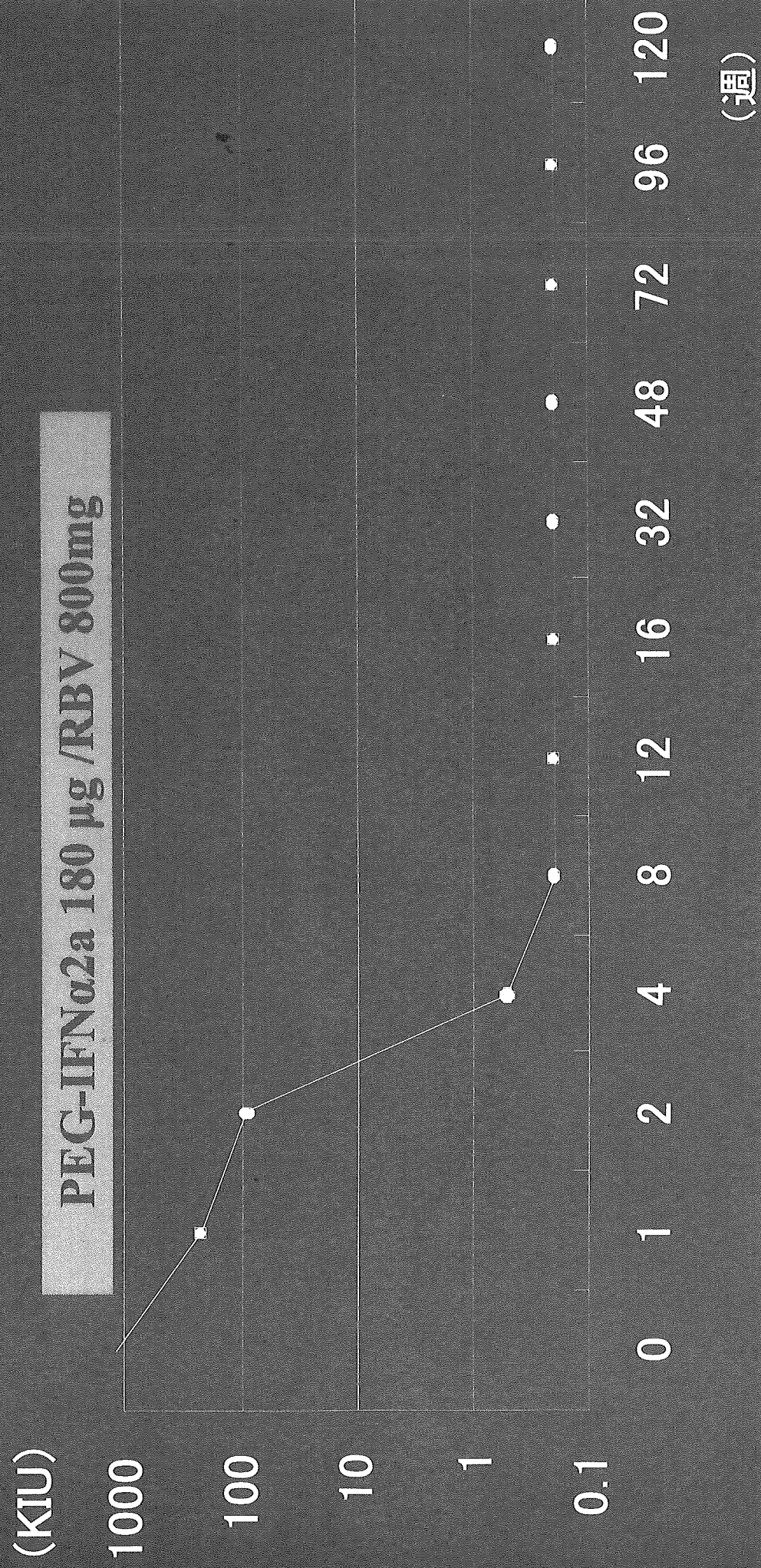
(KIU)



0 1 2 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 11
(Week)

図2: SVR症例-2 (Case a8: CD4 475, VL <50)

genotype 1b HCV-RNA 1,200 (Max 5,600)



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

G-CSF併用 75 μ /week

RBV 800mg

600mg

