

图4: SVR症例-4 Case b1 : CD4 505, VL <50
genotype 2a HCV-RNA 160

PEG-IFN α 2b
100 μ g
RBV 800mg

(KIU)

1000

100

10

1

0.1

0 1 2 4 8 12 24 30 36 48 120

(週)

图5: SVR症例-5 Case b4 : CD4 539, VL <50
genotype 1a HCV-RNA 350

PEG-IFN α 2b 100 μ g
RBV 800mg

(KIU)

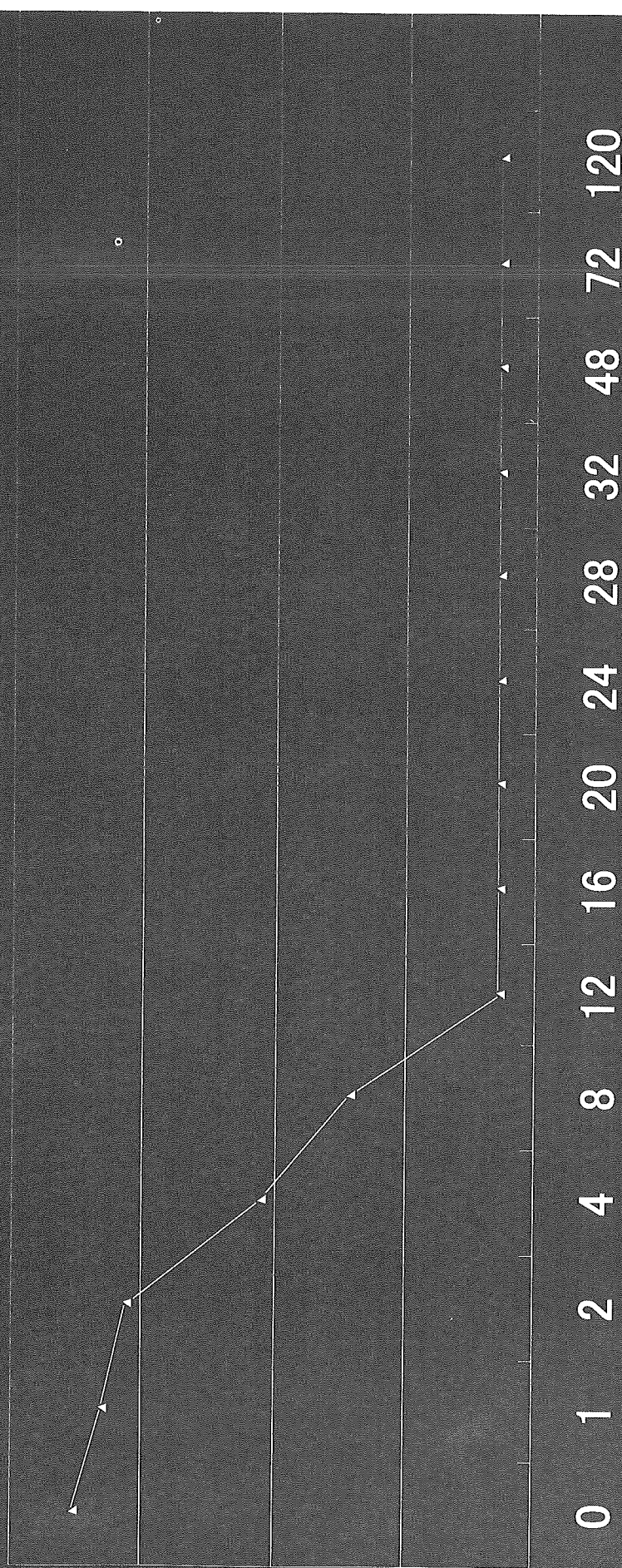
1000

100

10

1

0.1



(週)

図6: SVR症例-6 Case b6 : CD4 665, VL <50
genotype 2b HCV-RNA 420

RBV 800mg
PEG-IFNα2b (dose reduction)

(KIU)

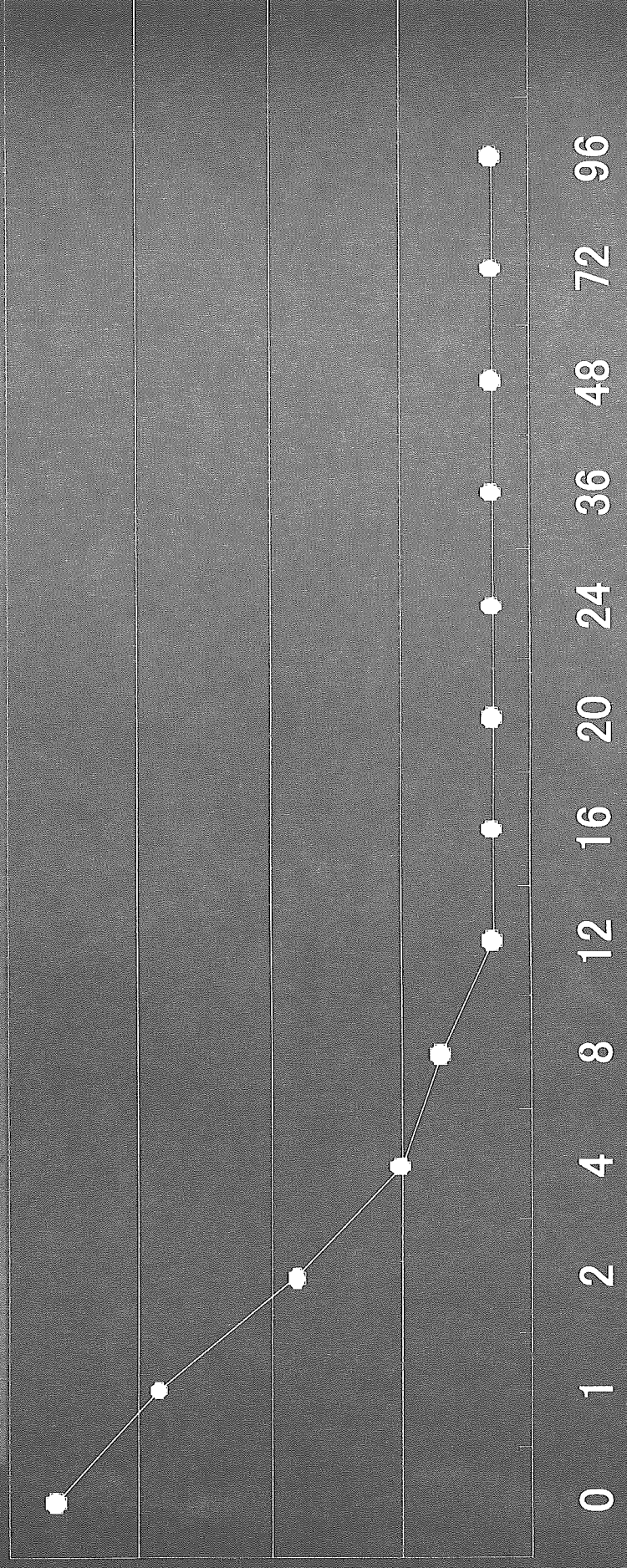
1000

100

10

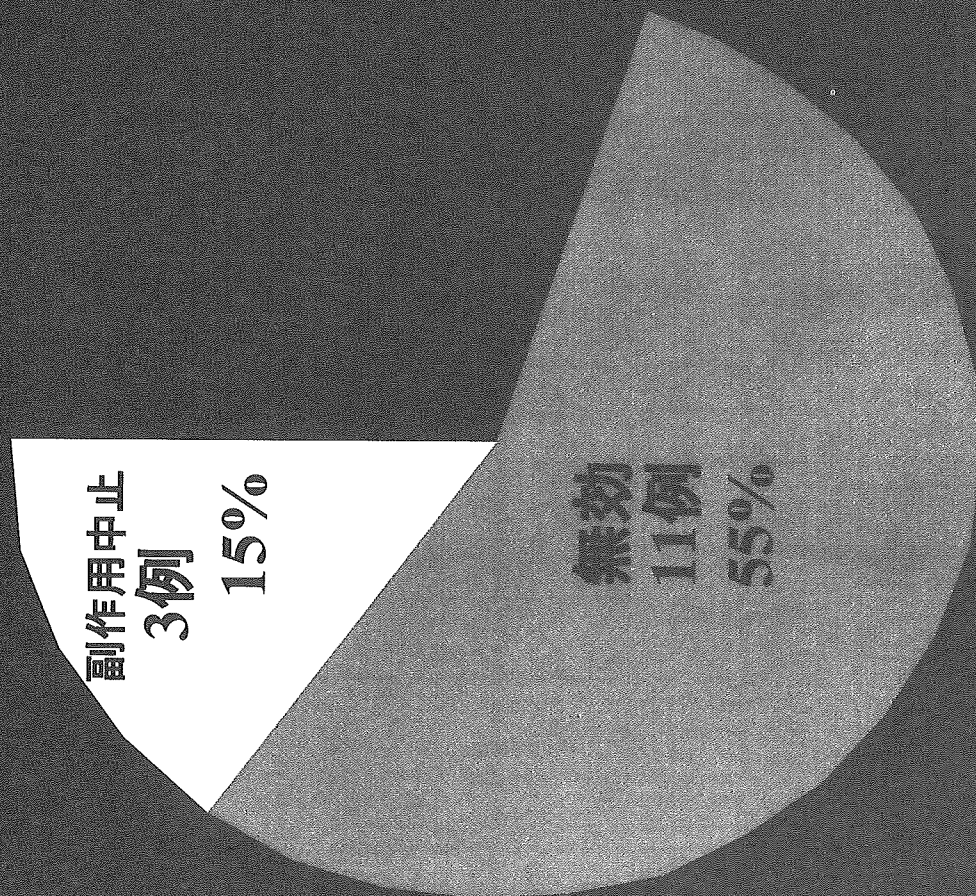
1

0.1



(週)

図7: PEG-IFN / RBV 20例の成績



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 感染症における A・B 型肝炎ワクチンと免疫能に関する研究および HCV・HIV 共感染血友病患者に対する PEG インターフェロン α -2a とリバビリン併用投与による治療研究

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 治療が進展した今日においては、肝炎ウイルスによる肝硬変症や肝臓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。

HAART が HIV 治療の主流となって以来、感染者の予後が大きく改善されてきた。しかし、非加熱製剤により HIV 感染をおこした多くの血友病を含む血液凝固異常症患者は、HCV にも共感染しており大きな問題となっている。共感染患者では、肝障害の進展が速く、肝硬変や肝臓、肝不全へ移行する危険性がより高いといわれている。HIV 感染者に

とって HCV 感染合併は、HIV 診療をも困難にし、さらには予後にも影響していると思われる。

従来、C 型肝炎に対するインターフェロン (IFN) 単独療法の成績は、治療終了 6 ヶ月以降の HCV-RNA の持続陰性化率、すなわち著効率は全体の 30%程度である。IFN 抵抗性である genotype 1b の高ウイルス量群では、その著効率は数%に過ぎない。欧米においてリバビリンを併用することで治療効果が増強されるということがわかり、1998 年に欧米での大規模臨床試験の結果が報告された。IFN α -2b 300 万単位を週 3 回の 24 週間投与の単独群での著効率は、genotype 1 では 2%、それ以外のタイプでは 16%であったのに対し、リバビリン併用群ではそれぞれ 16%と 69%で高率であった。日本国内では 1998 年 12 月から 2000 年 10 月にかけて臨床試験がおこなわれた。IFN α -2b 600~1000 万単位を週 6 回 2 週間投与後、600 万単位を週 3 回 22 週間投与してリバビリン (600~800 mg) を併用し、IFN 単独投与との二重盲検試験の結果では、genotype 1b で 100 キロコピー以上の高ウイルス量群の著効率は、IFN 単独群が 2.3%に対して、併用群では 18.5%と高率であった。

すでに国内では IFN α -2b とリバビリン併用療法、PEG-IFN α -2a 単独療法は保険適応が承認されており、欧米では PEG-IFN α -2a (ペガシス) とリバビリン併用投与も認められている。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」班では、承認より先行して血友病患者 (血友病類縁疾患患者を含む) のうち、HIV 感染と C 型慢性肝炎の両者併発、あるいは C 型慢性肝炎のみを合併する症例に対して、PEG-IFN α -2a (ペガシス) とリバビリン併用投与をおこない、その有効性と安全性を検討した。

#1. 肝炎ウイルスワクチン研究

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 感染者に関する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)、HBs抗原(CLIA)、HBs抗体(CLIA)、HBc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ヵ月後に2回目、半年後に3回目を接種する。

3回目接種後の1ヵ月後にSRLにてHA抗体、HBs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接種不適合者

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な者。

前記に上げる者の他、予防接種を行なうことが不適当な状態にある者。

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。

B. 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。

C. 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だと思う

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。

D. 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。

E. 健康危険情報

なし

F. 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

#2. PEG インターフェロン α -2a とリバビリン併用投与治療研究

研究目的

すでに国内では IFN α -2b とリバビリン併用療法、PEG-IFN α -2a 単独療法は保険適応が承認されており、欧米では PEG-IFN α -2a (ペガシス) とリバビリン併用投与も認められている。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」班では、承認より先行して血友病患者（血友病類縁疾患患者を含む）のうち、HIV 感染と C 型慢性肝炎の両者併発、あるいは C 型慢性肝炎のみを合併する症例に対して、PEG-IFN α -2a (ペガシス) とリバビリン併用投与をおこない、その有効性と安全性を検討する。また、副次的に、C 型慢性肝炎のみの併発群と、HIV 感染と C 型慢性肝炎の両者を併発する群との有効性および安全性を比較し、本併用療法の有効性・安全性に対する HIV 重複感染の影響を検討する。

A. 研究方法

1. 研究対象

血友病患者（血友病類縁疾患患者を含む）のうち、HIV 感染と C 型慢性肝炎の両者併発、あるいは C 型慢性肝炎のみを合併する症例を対象とした。目標症例数は 5 名。

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。

被験者への説明内容

- 1) 治療研究の目的
- 2) 治療研究の方法
- 3) 治療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) 治療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. 被験対象者

加療を要する血友病および血友病類縁疾患患者のうち、以下の選択基準を満たし、且つ除外基準のいずれにも該当しない者を被験対象者とする。

選択基準

- 1) 避妊の必要性を担当医師から治療開始前に十分に説明を受け、性的パートナーも含めて、投与期間中と投与終了後 6 カ月間の避妊が可能な患者
- 2) 投与開始前 12 週以内の検査において GPT に異常が認められ、HCV-RNA 陽性の患者
- 3) インターフェロン投与未経験、あるいは先のインターフェロン投与によ

り投与終了時にはHCV-RNAが陰性化していたが、その後HCV-RNA再陽性が確認された患者

- 4) HIVを共感染している場合、CD4が $200/\text{mm}^3$ 以上で安定している患者。抗HIV療法を行っている患者では抗HIV療法開始もしくは変更後6ヵ月以上経過し、状態が安定していること。
- 5) 患者登録時の最新のデータに基づいて、好中球数 $1500/\text{mm}^3$ 以上、ヘモグロビンが 10 g/dL 以上、血小板数が $9\text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上
- 6) 年齢：同意取得時において18歳以上65歳未満
- 7) 性別：不問
- 8) 妊娠可能な女性の場合は、治療開始時の妊娠試験が陰性の患者

除外基準

次の何れかの項目に該当する患者は、本治療の対象から除外した。

- 1) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、又は授乳中の患者
- 2) 妊娠女性をパートナーにもつ男性患者(妊娠が不明な場合には妊娠が否定されるまで治療開始不可)
- 3) 抑うつ傾向のある患者
- 4) 重篤な合併症を有する患者、特に心、骨髄、腎、肺機能が十分に保たれていない患者
- 5) 自己免疫性疾患、又はその疑いのある患者
- 6) 併用禁止薬*を本治療期間中に休薬ができない患者
- 7) 糖尿病、又はその疑いのある患者
- 8) ヘモグロビン異常症の患者
- 9) 治療薬投与に際し危険性があると考えられるアレルギー素因があつて、治療担当医師が治療の対象として不適當と判断した患者
- 10) インターフェロン製剤又はヌクレオシドアナログに過敏症の既往歴のある患者
- 11) ワクチンなどの生物製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 12) アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎、又は薬剤性肝障害の疑いのある患者
- 13) 肝性脳症、食道静脈瘤破裂、又は腹水の既往のある患者
- 14) 投与開始前に実施された検査(エコー、CT等)により肝硬変又は肝細胞癌の合併のあることが確認された患者、又は現在治療中の癌患者
- 15) HIV共感染者の場合、治療開始時のCD4細胞数が $200/\text{mm}^3$ 未満の患者
抗HIV療法を開始もしくは変更後6ヵ月以内の患者
- 16) HIV感染に伴う急性の活動性日和見感染のある患者
- 17) その他、治療担当医師が治療の対象として不適當と判断した患者

*併用薬の注意

① 併用禁止薬

- a. **小柴胡湯**: インターフェロンとの併用で間質性肺炎の発現例が報告されているため併用禁止とする。
- b. **PEG-IFN α -2a**以外のインターフェロン、**Ara-A**、**IL-2**などの抗ウイルス作用、免疫調整

作用を有する薬剤、グリチルリチンを主成分とする薬剤、ウルソなどの肝疾患治療薬：安全性の面および本剤の薬効評価に影響を及ぼす可能性が高いため治療期間および観察期間中は使用しない。

② 慎重を要する併用薬剤

テオフィリン、アンチピリン「ミグレニン」、ワルファリン：併用により血中濃度が高まることが報告されているため、併用に注意すること。

3. 試験方法

1. 治療研究のスケジュール

リバビリ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。
IFN α -2a (ペガシス) は市販品を使用し、患者の保険診療によって投与する。投与期間を 24 週間、投与終了後観察期間を 24 週間とする。2002 年 2 月に厚生労働省保険局医療課の C 型慢性肝炎に対する IFN 療法に関する通達により、従来の IFN 投与期間の 6 ヶ月以内制限が除外されたことをうけ、登録症例の不利益を最小限にするために、24 週のリバビリンと IFN α -2b の投与が終了した時点で HCV-RNA (RT-PCR) 検査でウイルスが検出される場合 (その時点でウイルス学的効果判定は「無効」)、または投与終了時にはウイルスが検出感度以下でもその後観察期間中にウイルスが検出された場合 (その時点でウイルス学的効果判定は「再燃」) には、治療担当医師が IFN 療法等の継続も

しくは再開が必要と判断する場合には、保険診療に基づいた治療を許可する、とした。保険診療において、ペガシス・リバビリンの添付書に必要とされる検査項目および検査スケジュールは適宜行う。
具体的には、投与開始 2 週間は原則入院とし、週 2 回以上の採血で好中球減少、血小板減少、貧血を確認する。以後は各投与直前に検査値が回復するまで定期的に検査を行う。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. IFN α -2a (ペガシス) 及びリバビリンの投与方法

1) IFN α -2a は週一回 180 μ g を 24 週間の皮下注射をおこなう

2) リバビリンは被験者体重に基づき投与量を決定し 24 週間連日内服投与する。
患者登録時の体重が 60kg 以下では朝食後 200mg、夕食後 400mg 服用。60kg を超える場合では朝夕食後それぞれ 400mg 服用。

4. 治療薬の減量及び投与中止基準

1) 特定の臨床検査値による試験薬の減量及び投与中止基準

a. ヘモグロビン

IFN α -2a とリバビリンの併用投与では、ヘモグロビン減少が多く発現するものと予測される。既存の減量基準に従い、ヘモグロビンを指標として投与量の減量又は投与中止を行う。

b. 血小板数

5万/mm³未満となればIFN α -2aを表3に準じて1ランク減量し, 3万/mm³未満となれば投与を中止もしくは休薬する。

c. 好中球数

750/mm³未満となればIFN α -2aを既存の方法に準じて1ランク減量し, 500/mm³未満となれば投与を中止もしくは休薬する。

2) その他の有害事象による治療薬の減量及び投与中止基準

上記した特定の検査値以外の有害事象が発現し, 投与量の減量, 休薬, 又は投与中止を行う必要がある場合, 治療担当医師の判断でそれを行う。ただし, 重篤な副作用が発生した場合は, 必ず両剤の投与をすぐに中止すること。

5. 評価方法

1) 有効性評価

ウイルス学的有効性評価をおこなう。HCV-RNA (RT-PCR法)を測定し, 投与終了時から持続的に終了後24週までウイルス検出感度以下であれば「著効」、投与終了時に検出感度以下であったHCV-RNAがその後24週までに再検出されたものを「再燃」、投与終了時には検出感度以下に至らなかったものを「無効」とする。

2) 安全性評価

副作用発現の観察を行い, 安全性を評価する。

3) 有害事象

有害事象とは治療薬が投与された患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候(臨床検査値異常を含む)をいい, 当該治療薬との因果関係の有無は問わないものである。

(倫理面への配慮)

研究に導入する治療薬は米国あるいはEUで既に承認されている薬剤であり, 承認内容に沿って用いることとしており, 国内未承認薬ではあるが治療を受ける患者にとって不利益が起らないよう配慮する。日本人についての臨床経験がない薬剤であり, 有効性及有害事象についての成績は海外の成績しかないことを患者に十分に説明し同意を得てから使うこととしている。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。

特に慎重に治療を行うべき薬剤については, 分担研究者によって治療プロトコールを作成し, それに従った治療を行うことに限定し, 患者に不利益のない適正な治療が行われるように配慮している。

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。

A. 結果

症例とそれぞれの結果を表 4 に示す。4 症例全例において、ウイルスの継続的陰性化に成功した。

C. 結論

4 症例ではあるが PEG-IFN α -2a (ペガシス) とリバビリン併用投与は、治療困難と考えられるジェノタイプグループ 1 においても有効性は高く、安全性も高いと考えられた。

D. 健康危険情報

なし

E. 参考文献

1. McHutchison JG et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 39:1483-1492, 1998
2. Reichard O et al: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon α -2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. Lancet 351:83-87, 1998
3. 飯野四郎: C 型肝炎の治療と今後の展望—インターフェロンとリバビリン併用療法—。臨床病理 49:747-753, 2001
4. 豊田成司ほか: インターフェロン無効または再燃した C 型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2b と SCH18908 (リバビリン) の併用投与とインターフェロン α -2b 単独投与との比較。—二重盲検群間比較法を用いた併用効果の検討—臨床医薬 18:539-563, 2002
5. 飯野四郎ほか: Genotype1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2b と SCH18908 (リバビリン) の併用投与とインターフェロン α -2b 単独投与との比較。—二重盲検群間比較法を用いた用法・用量の検討—臨床医薬 18:565-591, 2002
6. 熊田博光ほか: Genotype1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する SCH18908 (リバビリン) とインターフェロン α -2b 併用投与時の薬物動態の検討。臨床医薬 18:593-614, 2002
7. Landau A et al: Efficacy and safety of combination therapy with interferon-alfa2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 14:839-844, 2000
8. Morsica G et al: Ribavirin therapy for chronic hepatitis C dose not modify HIV viral load in HIV-1 positive patients under antiretroviral treatment. AIDS 14:1656-1658, 2000
9. Landau A et al: 10. Lack of interference between ribavirin and nucleosidic analogues in HIV/HCV co-infected individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. AIDS 14:1857-1858, 2000

10. Lafeuillade A et al: Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. Lancet 357:280-281, 2001

F. 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%)

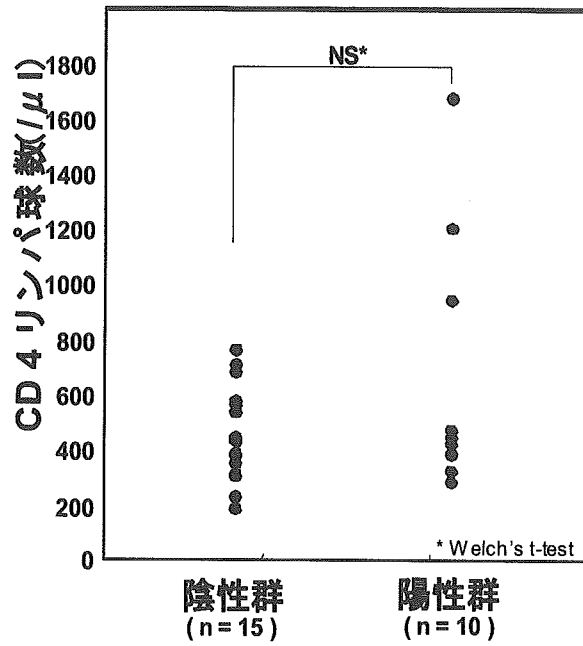
表 3. 肝炎ワクチン接種終了者数と抗体獲得者数 (2005年10月時点)

	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%)

表 4. HIV・HCV 共感染者のインタ - フェロン α - 2 a, リバビリン併用療法

ケース	性別	開始日	疾患	HIV 抗体	CD4 (/μl)	HCV タイプ	HCV RNA (KIU/ml)	治療 1ヶ月後	治療 3ヵ月後
34歳	♂	04/7/5	血友病A	陽性	1434	1b	190	<0.5	<0.5
29歳	♂	04/8/2	血友病A	陽性	510	1a	730	n. a.	<0.5
32歳	♂	04/9/9	血友病A	陰性	n. a.	1a	310	5.9	<0.5
53歳	♂	04/8/18	B型肝炎	陽性	300	1a	270	0.8	<0.5

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



凝固障害患者における Occult HBV infection 及び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 名古屋大学医学部附属病院・教授

研究協力者 本多 隆 名古屋大学附属病院 消化器内科

豊田 秀徳 大垣市民病院 消化器内科

研究要旨：血友病患者は頻回の血液製剤の使用により、多くの症例で血液感染性ウイルスに感染している。しかしながら、この集団における HBV の感染状況については十分な検討がなされていない。HBs 抗原陰性の血友病患者における occult HBV infection の頻度とその臨床的意義について検討した。HBs 抗原陰性の血友病患者 43 例中、HBV DNA は 22 例 (51.2%) で検出された。occult HBV infection の有無において年齢・血友病のタイプおよび重症度・HBs 抗体の有無・HBc 抗体の有無・HIV 重感染の有無・HCV 重感染の有無との関連を検討したが、特に差は認められなかった。ただし、HBV DNA 陽性例では HBc 抗体価が陰性例に比し有意に高く、また HCV genotype 1 (1a 或いは 1b) の頻度が有意に高かった。occult HBV infection は通常の状態では患者の肝機能に影響を及ぼさないと考えられたが、S 領域 PCR の陽性例では血清 ALT 値が高く、今後さらなる検討が必要であると考えられた (H15 年度)。

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 genotype 2 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 ($P < 0.05$) (H16 年度)。

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 (H17 年度)。

A. 研究目的

血友病患者は頻回の血液製剤の使用により、多くの症例で血液感染性ウイルスに感染している。しかしながら、この集団における HBV の感染状況については十分な検討がなされていない。一方、最近過去に HBV の感染既往がある患者における HBV の occult infection とその臨床的意義が問題となっている。とりわけ血友病患者には HIV 重感染者が多く、いずれ免疫不全状態をきたす可能性があり、occult HBV infection の検討は重要であると考えられる。そこでわれわれは HBs 抗原陰性の血友病患者における occult HBV infection の頻度とその臨床的意義について検討した (H15 年度)。

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。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 (H16 年度)。

凝固障害を合併した C 型慢性肝炎におい