

HIV/HCV 重複感染血友病患者における肝線維化の評価ならびにその進展に 及ぼす HAART の影響—FibroScan を用いた検討—

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： HIV/HCV 重複感染血友病患者における肝線維化の進展度を FibroScan を用いた非観血的方法で測定し、従来の肝線維化評価法と対比するとともに、HAART 導入後における肝線維化の進展が HCV 単独感染者に比べて差があるか否かについて検討した。対象は HIV/HCV 重複感染血友病患者 (HIV 群) 33 例と HCV 単独感染非血友病患者 (non-HIV 群) 24 例で、FibroScan で測定した肝硬度は腹部超音波所見が正常、慢性肝病変 (軽度、中等度、高度) と進展するにつれて、両群ともに有意に高値を示したが、各 stage において両群間に有意差はなかった。HCV 感染時期が推定可能な non-HIV 群 9 例および HIV 群 23 例において肝線維化進展速度 (KPa/年) を算出したところ、前者で 0.32 ± 0.17 、後者で 0.38 ± 0.70 となり、両群間に有意差を認めなかった。以上から、FibroScan は、血友病など肝生検が困難な症例において非観血的な肝線維化評価法としてきわめて有用であり、HAART 導入により HIV が良好にコントロールされている HIV/HCV 重複感染者の場合には、HCV 単独感染者と肝線維化進展速度は同等であることが示唆された。

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、むしろ肝硬変への進展・肝細胞癌合併などの肝病変の存在が予後規定因子としてクローズアップされている。また、HAART 導入以前の観察から、HCV 単独感染に比べて HIV/HCV 重複感染における肝線維化の進展が加速されるとも報告されている。しかし、血友病患者の場合には、肝線維化評価法の gold standard である肝針生検の施行は、凝固因子製剤を大量に前投与しても安全性を確保することが必ずしも容易ではない。そこで、今回の研究では、非侵襲的な肝硬度測定法として近年フランスで開発された FibroScan (エコセンス社) を用いてこれら患者の肝線維化の程度を評価し、従来の方法による成績と比較検討した。さらに、1996 年以降の HAART 導入以降の肝線維化進展の現状を明らかにする目的で、感染時期がほぼ推定しうる症例における肝線維化進展速度の算出を試みた。

対象は、血友病に合併した HIV/HCV 重複感染患者 33 例 (HIV 群：全例男性、平均年齢 39 ± 11 歳、血友病 A28 例/B5 例、うち 2 例は HBV との重複感染)、および HCV 単独感染非血友病患者 24 例 (non-HIV 群：男性/女性 = 12 例/12 例、平均年齢 69 ± 13 歳) である。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 (AUS) 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。AUS 所見は、正常肝 (脂肪肝を含む)、慢性肝病変 (軽度、中等度、高度) の 4 段階に分類し、一部の検討では、慢性肝病変の軽度と中等度を non-advanced としてまとめることにより、normal, non-advanced, advanced の 3 段階に分類した。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 (PLT)、CD4 数、血清 Alb, ALT を測定した。HCV 感染時期が推定しうる患者において、肝線維化進展速度 (KPa/年) を下記の計算式に基づいて算出した。

$$R = [\text{Stiffness}_{\text{measured}}] - [\text{Stiffness}_{\text{normal liver}}] / \text{Duration of HCV infection}$$

B. 研究方法

研究の趣旨、ならびに解析に際しては個人が特定できないよう十分に配慮することを口頭にて説明し、患者の同意を得た。

C. 研究結果

1) **FibroScan 施行時の各種背景因子** (表) : HIV 群のすべての患者は、1996 年以降 HAART 療法 (highly active antiretroviral therapy) により良好にコントロールされており、33 例中 23 例において HIV RNA 量は 50 copy/ml 以下に低下していた。ゲノタイプを測定しえた 21 例中 7 例は本邦ではまれな 1a 型ないし 3a 型に感染していた。AUS 所見、肝線維化マーカー値から、肝病変のより進展した患者が non-HIV 群の方に含まれていることが分かる。

2) **両群における肝硬度** (図 1 上段) : Stiffness は AUS 所見 (正常肝; 慢性肝病変軽度; 中等度; 高度) の順に、non-HIV 群では 5.4 ± 2.2 (N=3); 4.9 ± 1.7 (N=2); 13.5 ± 4.7 (N=5); 22.0 ± 9.5 (N=14)、HIV 群では 7.5 ± 2.7 (N=9); 9.9 ± 6.0 (N=10); 12.9 ± 5.9 (N=6); 28.1 ± 21.3 (N=8) と肝病変の進展とともに有意に高値であった ($P=0.004$ and $P=0.007$, by Kruskal-Wallis test)。尚、各 AUS 所見において、non-HIV 群と HIV 群と間に有意差は認められなかった。次に、AUS 所見における慢性肝病変軽度および中等度をまとめて non-advanced とし、全体を 3 群に分類して検討した (図 1 下段)。その結果、従来の肝線維化マーカー (P-III-P、IV-coll、hyaluronic acid) および PLT と比較して、Stiffness は AUS 所見の advanced stage と non-advanced stage との分離に最も有用であることが明らかとなった。

3) **両群における Stiffness と従来の肝線維化マーカー、血小板数との相関** : non-HIV 群では、Stiffness は AUS stage ($r=0.740$, $P<0.001$)、PLT ($r=-0.642$, $P=0.001$)、および IV-coll ($r=0.480$, $P=0.024$) と有意に相関した。一方、HIV 群では Stiffness は IV-coll ($r=0.801$, $P<0.001$)、AUS stage ($r=0.603$, $P<0.001$)、P-III-P ($r=0.621$, $P=0.001$)、PLT ($r=-0.480$, $P=0.005$)、および hyaluronic acid ($r=0.433$, $P=0.027$) と有意に相関した。

4) **肝線維化進展速度** (R 値 : 図 2) : non-HIV 群では 9 例において輸血年齢が判明した。うち 2 例はインターフェロン (IFN) 治療 (IFN 単独、IFN- α 2b/ribavirin 併用) を受けたがいずれも著効 (sustained virological response : SVR) は得られていない。一方、non-HIV 群では血友病に対するきわめて頻回の凝固因子製剤投与を受けており、正確な HCV 感染時期は不明であるが、最初の製剤投与年齢と想定し、23 例において R 値を計算した。このうち、12 例が IFN 治療 (IFN 単独 3 例、IFN- α 2b/ribavirin 併用 5 例、Pegylated IFN- α 2a 4 例) を受けており、4 例 (33%) で SVR を得ている。図 2 に示すごとく、non-HIV 群と HIV 群との間に明らかな有意差を認めなかった (0.32 ± 0.17 対 0.38 ± 0.70 ; $P=0.125$, by Mann-Whitney *U* test)。さらに、HIV 群において R 値と IFN 治療効果との対比をみると、IFN 治療例 (12 例) と非治療例 (11 例) との間に有意差はなく (0.34 ± 0.50 対 0.43 ± 0.90 ; $P=0.710$)、また、SVR 例 (4 例) と non-SVR 例 (7 例) との間にも統計学的な有意差は認められなかった (0.08 ± 0.10 対 0.52 ± 0.60 ; $P=0.252$)。

D. 考察

平成 16 年度 の 分 担 研 究 で は、血 友 病 に 合 併 し た HIV 陽性慢性肝疾患患者における非侵襲的肝線維化評価法として、FibroScan がきわめて有用であることを報告した (図 1 上段)。non-HIV の C 型慢性肝疾患患者も含めた今回の研究においても、腹部超音波所見による advanced stage と non-advanced stage との鑑別能は、従来の肝線維化マーカー (P-III-P、IV 型コラーゲン、ヒアルロン酸) や血小板数と比較して、FibroScan による Stiffness の測定が最も優れていた (図 1 下段)。尚、Stiffness と従来の肝線維化マーカーとの相関が、HIV 群に較べて non-HIV 群で弱かった理由は、後者の検討対象の約 6 割が肝硬変症例であったために、図 1 下段でも明らかなようにこれらのマーカーの測定値のばらつきが大きかったことに起因したと推定している。平成 17 年度 の 分 担 研 究 の 結 果、HAART 導 入 に よ り HIV の コ ン ト ロ ー ル が 良 好 な 患 者 群 で は、HCV に よ る 肝 線 維 化 進 展 速

度が non-HIV 群と同等である可能性が示唆された。同様の結果は、米国軍人を対象とした Kramer らの研究[Am J Gastroenterol, 2005] や、フランス人を対象とした Marine-Barjoan らの研究[AIDS, 2004] でも報告されているが、一方、スペイン人を対象とした Martinez-Sierra らの検討 [Clin Infect Dis, 2003]では HAART による効果はなかったとされている。また、非核酸系の逆転写酵素阻害剤である nevirapine が重複感染者における肝線維化進展を反って促進させるとする Aranzabal らの報告もある (Clin Infect Dis, 2005)。今回の検討では、IFN 治療歴の有無や治療効果 (著効か無効か) によって肝線維化進展速度には統計学的有意差が認められなかったが、これは症例数が少なく、算出した R 値にバラツキがあったこと、IFN 治療後の観察期間が短いことなどが関与した可能性もあり、今後のさらなる症例の蓄積が必要であろう。

E. 結論

FibroScan は、血友病など肝生検が困難な症例において非観血的な肝線維化評価法としてきわめて有用である。C型肝炎ウイルス感染による肝線維化進展速度は、HAART 導入により HIV が良好にコントロールされている HIV/HCV 重複感染者の場合には HCV 単独感染者と同等であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Naohiko Masaki, et al. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. Hepatol Res (*in press*).

2. 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、2003 年 2 月.

2) 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.

3) 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 non-HIV 群と HIV 群との対比

測定項目	non-HIV 群 (N=24)	HIV 群 (N=33)	P 値
Age	69±13	39±11	0.000 ^a
Gender(M/F)	12/12	33/0	0.000 ^b
Albumin(g/dl)	4.0±0.4	4.3±0.3	0.004 ^a
ALT(U/L)	60±45	67±54	NS ^a
PLT(x10 ⁴ /μl)	12.5±5.2	19.0±8.6	0.003 ^a
CD4 counts(/μl)	n.d.	442±230	
P-III-P (U/ml)	1.2±0.3	0.9±0.3	0.003 ^a
IV-coll (ng/ml)	8.3±3.1	6.2±2.7	0.013 ^a
Hyaluronic acid (ng/ml)	335±399	210±190	NS ^a
HCV genotype (1/1a/1a+1b/1b/2a/2b/3a/3a+2b)	2/0/0/8/1/2/0/0	4/4/1/5/3/2/1/1	
AUS stage (normal/CLD mild/moderate/severe)	3/2/5/14	9/10/6/8	0.031 ^c

^aMann-Whitney *U* test, ^bFisher's exact test, ^cPearson's χ^2 test, n.d.=not determined, NS=not significant. The abbreviations used are: ALT, alanine aminotransferase; PLT, platelet counts; P-III-P, procollagen type III peptides; IV-coll, 7S domain of type IV collagen; AUS, abdominal ultrasound; CLD, chronic liver disease.

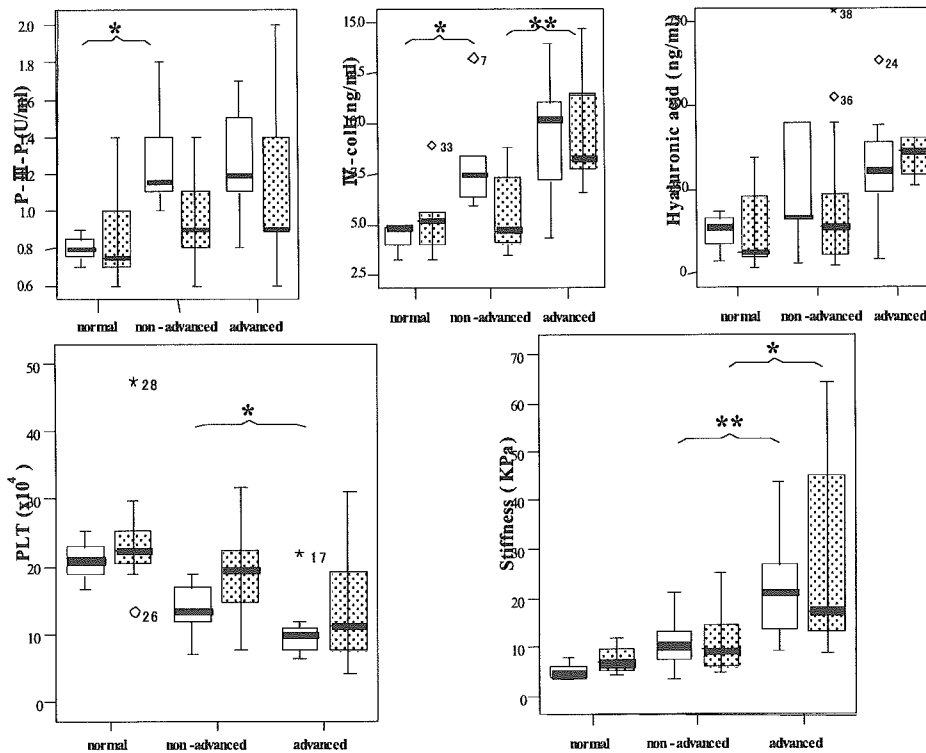
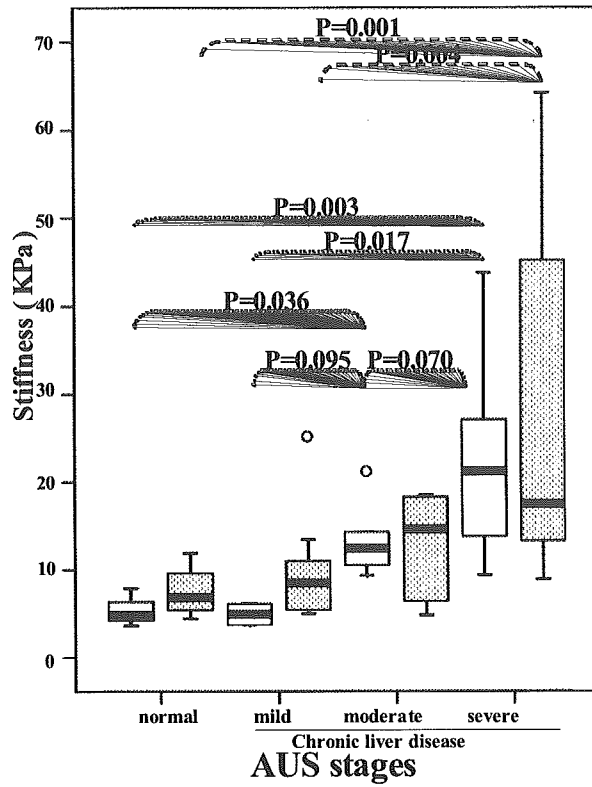


図1 (上段) Stiffness と腹部超音波所見との対比. (下段) 肝線維化マーカー、血小板数および Stiffness と腹部超音波所見との対比. 箱ひげ図の open box が non-HIV 群、dotted box が HIV 群で、下段の腹部超音波所見は normal、non-advanced、advanced の3段階に分類した (* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ by Mann-Whitney U test).

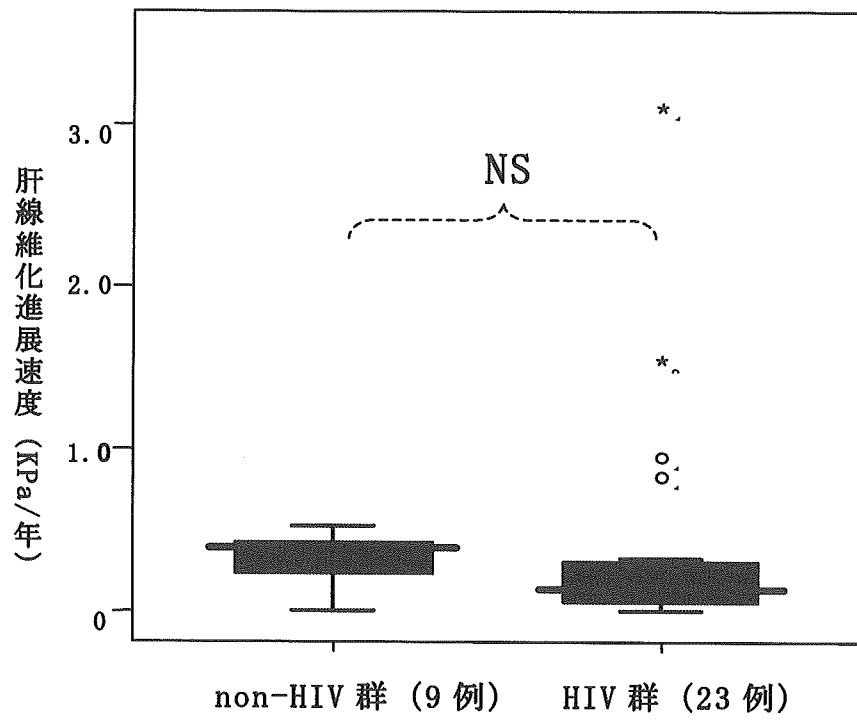


図2 non-HIV 群および HIV 群における肝線維化進展速度の比較

HIV/HCV重複感染例の病態とインターフェロン治療成績

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

研究要旨：当院における HIV/HCV 重複感染例 42 例の病態を解析するとともに、インターフェロン治療成績について検討した。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、10 例（23.8%）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た。HIV/HCV 重複感染例 42 例の 52.4%にあたる 22 例にインターフェロン治療を行った。現在までの SVR 例は 5 例であるが、PEG-IFN α 2b/リバビリン併用治療 10 例中の半数は SVR が強く期待され、対象全体の約半数で SVR が得られると推察される。効果不良例は HCV RNA 高値例と肝予備能低下例が多数を占めるが、治療法の選択、工夫により、有効率を向上させる可能性があると考えている。現在、肝予備能が良好で、ALT が低値の症例でも、高齢になって肝病変が進展する危険性は高く、より早期のインターフェロン治療施行が肝要である。

A. 研究目的

当院における HIV/HCV 重複感染例の病態およびインターフェロン (IFN) 治療成績について解析し、今後の治療対象の適切な選別と治療効果の向上に向けて検討した。

B. 研究方法

対象は、当院受診中の HIV/HCV 重複感染例 42 例で、性別は男性 41 例、女性 1 例で、年齢は 22 歳～64 歳（平均 36.3 歳）であった。血友病合併例は 33 例、非合併例は 9 例であった。IFN 治療施行例 22 例（のべ 25 回）は全例男性で、年齢は 24 歳～64 歳（平均 35.7 歳）であり、血友病合併例が 18 例、非合併例が 4 例であった。HCV genotype は 1A 5 例（22.7%）、1B 9 例（40.9%）、2A 3 例

（13.6%）、3A 3 例（13.6%）および不明（セログループ 1）2 例であった。IFN の種類は、単独治療 14 例（IFN α 11 例、PEG-IFN α 2a 3 例）、リバビリン併用 11 例（IFN α 2b/リバビリン併用 1 例、PEG-IFN α 2b/リバビリン併用 10 例）である。

C. 研究結果

HIV/HCV 重複感染例 42 例における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 9 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 10 例（23.8%）であっ

た。IFN 治療成績は、IFN α 単独治療では SVR 2 例 (20.0%)、TR 0 例および NR (80.0%) で、1 例は自己注射続行中である。PEG-IFN α 2a 単独治療 3 例中、2 例 (66.7%) は SVR で 1 例は脳出血のため中止となった。IFN α 2b/リバビリン併用の 1 例は SVR となり、PEG-IFN α 2b/リバビリン併用 10 例中、5 例は投与中であるが、他の 5 例は効果不良 4 例と敗血症 1 例のため中止となった。現在投与中の 5 例は、早期より HCV RNA の陰性化が認められ、SVR が強く期待される。

D. 考察

HAART 療法の普及により、HIV/HCV 重複感染例の予後は、肝病変の進展の程度に依存する状況と考えられている。当院における HIV/HCV 重複感染例の平均年齢は 36.3 歳で、HCV 単独感染者より 20 歳以上若年であるが、10 例 (23.8%) 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。肝病変の進展を抑止する最良の手段は IFN 治療による HCV の排除であり、当院では 22 例 (52.4%) に IFN 治療が行われている。現在までの SVR 例は 5 例であるが、PEG-IFN α 2b/リバビリン併用治療中の半数は SVR が強く期待され、対象全体の約半数で SVR が得られる可能性があると考えている。効果不良例は HCV RNA 高値例と肝予備能低下例が多数を占めるが、前者に対しては、自然経過の慎重な観察や Two step IFN rebound 治療によつての HCV RNA 量が激減した時点よりの PEG-IFN α 2b/リバビリン併用治療、あるいは他の治療によつて HCV RNA 量を減少させた後

の PEG-IFN α 2b/リバビリン併用治療が有効であるし、後者に対しては、自己注射による少量長期投与が有用ではないかと考えている。また、血小板数低下症例に対しては、部分的脾動脈塞栓術 (PSE) の施行後に IFN 導入を計る必要があると考えている。現在、肝予備能が良好で、ALT が低値の症例でも、高齢になって肝病変が進展する危険性は高いことを我々は報告しており、とくに HIV/HCV 重複感染例では、より早期の IFN 治療施行が肝要と考える。

E. 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 —適切な抗ウイルス治療の選択に向けて—。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）—基礎・臨床研究の進歩— 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）—基礎・臨床研究の進歩— 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）—基礎・臨床研究の進歩— 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—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
- 11) 加藤道夫：アデホビル.臨床消化器内科.20：613-620,2005
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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

1) HB キャリアーのステージ分類と治療戦略.第 90 回日本消化器病学会シンポジウム (仙台 2004.4.23)

2) 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)

F.知的財産権の出願・登録状況
該当なし

HIV/HCV 重複感染に対して生体肝移植後肝不全で死亡した症例および慢性肝不全で死亡後した症例に関する臨床病理学的検討

分担研究者 茶山一彰 広島大学医歯薬学総合研究科 教授
研究協力者 高橋祥一 広島大学医歯薬学総合研究科

研究要旨：HIV,HCV 重複感染で最終的に肝不全で死亡した2例を経験した。うち1例は肝移植後の症例で、いずれの症例も HIV のコントロールが不良であったことが C 型肝炎の増悪に大きく関係した。HIV/HCV 重感染者における C 型肝炎の進行を阻止するためには、HAART による十分な HIV のコントロール、CD4 細胞数の確保と、それに引き続いて行われる適切な HCV に対する抗ウイルス療法が必要であると考えられた。

A. 研究目的

1996 年以降プロテアーゼ阻害薬(PI)等を用いた強力な多剤併用療法 HAART (highly active anti-retroviral therapy) の普及により HIV 感染者の死亡率は著明に改善してきた。しかし HIV 感染者の中でも特に血友病患者では、ほぼ全例が HCV に重複感染しており、HIV 感染患者の生存期間延長に伴い C 型肝炎の進行が新たな問題として浮上してきている。最近の報告では HIV 感染者の死因の半数以上が HIV/AIDS 発症によらない他疾患であり、その大部分が C 型肝炎感染に起因する肝疾患関連死である、とされている。

今回我々は当院で経験した血友病患者の HIV/HCV 重複感染例で、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、その中での術後の IFN 療法開始、にもかかわらず、急速に進行した C 型肝炎の再燃により死亡した症例(症例1)および性感染による HIV/HCV 感染症で肝炎発症から約5年の経過で急速に肝硬変、肝不全にいたって死亡した症例(症例2)の2例を経験した。これらの症例の経験から、

HIV/HCV 重複感染者における C 型肝炎の急速な進行について retrospective に以下の点から検討を行った。

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型肝炎の発症(再燃)、肝炎の増悪-臨床病理学的検討

肝機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。症例1に関しては肝移植後の移植肝に対する C型肝炎ウイルスの再感染および肝炎の進行を、症例2に関しては肝炎の発症から肝硬変、慢性肝不全に至るまでの経過を検討した。

症例1に関しては移植後数回行われた肝生検の標本を用い、症例2に関しては死亡後行われた剖検標本を用いて病理学的な肝炎の進行を評価し、臨床経過と比較検討した。

3. 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

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。

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

C. 結果

【症例1】

C型肝炎の発症（再燃）、肝炎の増悪-臨床病理学的検討

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。

2004年2月に生体肝移植術を施行されたが、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。エコー下肝生検の病理所見では、移植後3週間後、2ヶ月後には、抗HIV薬による薬物性肝障害と思われるグリソン鞘へのリンパ球浸潤を認めるものの、肝内の線維化は認めていなかった。しかしながら移植後6ヶ月後の肝生検ではリンパ球浸潤とともにグリソン域の線維性拡大を認め、移植後8ヶ月の肝生検では明らかなbridging fibrosisも認められ、新犬山分類で(A2/F2)と診断された。術直後および術後5ヶ月目に行われたHAARTでは著明な肝障害、黄疸を認めHAART継続困難であったが、再度regimenが変更されて行われた術後8ヶ月目のHAARTで肝障害を来さず、CD4陽性Tリンパ球も増加したため、術後9ヶ月目からIFN療法を開始した。HCVはgenotype 1a ウイルス量5000KIU/mlとIFN治療に対して難治例であるため、PegIFN α +ribavirin併用療法が第一選択で

あるが、本症例はうつ病の既往歴があるため、IFN β の単独投与を選択した。治療開始後ALTは低下し、正常範囲内となり、またHCV-RNA量も治療開始前1500KIU/mlであったのが、1ヶ月後に520KIU/mlと順調に低下したためこの時点で退院となった。しかしながらIFN開始2ヶ月後（移植11ヶ月後）よりALT値徐々に上昇し、IFN開始4ヶ月後（移植1年1ヶ月後）にALT 200IU/l、HCV-RNA 3400KIU/mlと再上昇したことより、うつ病のリスクはあるが、PegIFN+Ribavirin併用療法導入のため2005年3月（移植1年1ヶ月後）再入院した。

再入院時施行した肝生検では(A2 /F3)と診断された。肝生検後IFN開始予定であったが、再入院前から約2週間、一旦IFN β を中止していたところ、入院後に肝炎の急性増悪を来し、またT.Bil 3.0 mg/dl程度の上昇を認めためPegIFNは開始せず、状態の改善を待った。しかしながら同時期からAlbの低下および難治性の胸水の貯留を認め、またT.Bilの急速な上昇も併発した。最終的に肝炎再燃による肝不全と診断され、2005年5月永眠された（移植1年3ヶ月後）。

死亡10日前に施行された肝生検では約60%の肝細胞が脱落し、線維性結合組織により置換され、肝細胞が島状に残存していた。またリンパ球の浸潤が強く認められた。以上の所見からも肝炎再燃による肝不全が強く示唆された。

2. 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り、術後3週間でHAARTが開始された。使用された抗HIV薬は術前と同じLPV/r +3TC+ABCで術前は

このレジメンで肝障害を認めなかったが、今回はT.Bil 20 mg/dlを超える激しい肝障害を来したため、HIV-RNA値は低下、CD4陽性Tcellは増加したものの、一旦休薬となった。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再治療後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月に帯状疱疹、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。

しかしながら、治療開始1ヶ月後には薬剤耐性株の出現を認め、HIV-RNA量は漸増、CD4陽性細胞は漸減した。IFN投与中であったため、薬剤性肝障害の再出現を恐れHAARTの薬剤変更は行わなかったが、最後までHIVのコントロールは不良であった。

【症例2】

1. C型肝炎の発症（再燃）、肝炎の増悪-臨床病理学的検討

本症例は51才、男性。元々bi-sexualであり、性的交渉でHIV/HCVに感染したと思われる。1992年（38才時）に検診でHIV/HCV陽性を指摘され、広島大学病院受診。AZT単剤で抗HIV療法を開始された。HCVにも重複感染していたが、肝炎は発症していなかった。

2000年（46才時）頃から肝機能障害出現し、2002年（48才時）に当科紹介受診したが、

受診は不定期であり、IFN療法などの積極的治療は行えず、C型肝炎に対しては、ウルソデオキシコール酸製剤の投与のみ行われていた (genotype 1A, HCV-RNA 500-2400 KIU/ml). 2004年6月抗HIV薬のレジメンの変更以来薬剤性と思われる肝障害が出現し、その頃からPT活性度、血中アルブミン値の低下を認めた。2005年2月の肝生検では新犬山分類で(A2/F4)、長与甲型の肝硬変の像が得られた。2005年4月に食道静脈瘤破裂を生じ、肝予備能はさらに低下した。総ビリルビン値は2.0 mg/dlを超え、難治性の腹水も貯留しChild分類でgrade Cとなり、入退院を繰り返した。生体肝移植の適応と考えられたが、患者本人が移植を希望せず、対症的に加療した。徐々に黄疸増悪し、肝不全となり、2005年12月永眠した。死亡後施行された剖検では完成された肝硬変像であり、

2. 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

1992年からAZT単剤で抗HIV療法が開始され、その後AZT+IDV (1997/12-1998/6), d4T+RTV (1998/6-1998/9), d4T+NFV (1998/9-2004/2)と薬剤が変更されたが、この間HIV-RNAは10-100 copies/mlと低値でコントロールされ、CD4陽性細胞も常に200 cell/ μ l以上を保っていた。しかしその後アドヒアランスが不良となり、抗HIV薬内服を自己中止しHIV-RNA量は110,000 copies/mlと著増した。このためHAARTに変更し、3TC+TDF+ATV/rを投与され(2004/6-2004/10)、HIV-RNA量は減少したが、肝酵素の上昇を認め投与中止となった。その後HIV-RNAが760,000 copies/mlと再度上昇したため2005年2月から3TC+ABC+FPV/rを投与され、HIV-RNAは1800 copies/mlまで低下した。しかし薬

剤投与中に総ビリルビン値3-4mg/dlとさらに上昇したため2ヶ月間でHAART中止となった。投与中止により、再々度HIV-RNA上昇したため今度はd4T+3TC+NFVのレジメンで2005年7月から抗HIV療法が行われた。投与後はHIV-RNAのコントロールは良好で、肝不全で入院する2005年12月まで内服継続された。なお全経過を通じて日和見感染症は起こらず、AIDSの発症を認めなかった。

なお剖検時、リンパ節に血管内皮の上皮様変性を認め、Bacillary angiomatosisの存在が疑われた。

D. 考察

症例1は血友病患者に生じたHIV/HCV重複感染例であり、C型肝炎と抗HIV剤投与による薬物性肝障害による肝不全の進行により、2004年2月に肝移植を施行された。本症例ではHIVの治療は1988年にAZT単剤で治療開始され、約10年間単剤あるいは2剤で治療されている間に、HIVの多数の部位に薬剤耐性となる変異株を認めた。このためHAART開始されてもすぐに新たな耐性株が出現するか、薬物性肝障害が出現するため、HIVのコントロールは不良であった。肝移植術前もCD4 59 cell/ μ lと著明に低値で、術後速やかに抗HIV療法を開始しなければならない状況であった。

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、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となり、IFN療法を開始した。しかしgenotype 1A高ウイルス量であること、うつ傾向があることよりIFN- β を選択せざるを得なかったこと、そして経時的肝生検の結果が示すように肝移植後一年で急速にC型肝炎の増悪が

見られたことより、IFN治療は奏功せず、ウイルス量も再上昇を認めた。一般に肝の線維化が進行するとIFNの著効率は低下するが、HIVのコントロールが不良であったことが、肝炎の進行の一因となったと思われる。

IFN- β 投与後肝炎の再増悪を認めたため、Peg-IFN+Ribavirin療法を開始予定であったが、再投与開始準備中に軽いtransaminaseの上昇と、それに引き続く肝不全徴候を認めた。おそらく急速な肝炎、薬剤性肝障害の進行で亜急性型の肝不全ともいえる状態になっていたと思われる。死亡10日前の肝生検で6割の肝細胞が脱落死、線維組織に置換されていた所見はこれを裏付けるものと考えられる。

症例2は肝移植は行われなかったが、肝炎の進行は症例1の移植後と同様でHIVのコントロール不良となった時期と一致して増悪したと思われる。やはり既報の通り、CD4低値とC型肝炎増悪との相関が見られた。症例2では数年にわたり、肝機能良好な期間があり、この間にIFN療法が行われていれば、予後は改善された可能性がある。

両症例に共通していることは、C型肝炎の増悪の抑制、あるいはHCV排除のための抗ウイルス療法を行うに於いて、まずHIVのコントロールが重要であるということである。CD4が少なければCD4 Th1細胞からのサイトカインの産生が少なく、細胞障害性T細胞の活性化が起こりにくいし、CD4 Th2細胞による抗HCV抗体の産生も誘導されにくい。実際にHIV/HCV重感染者ではHCV単独感染者に比べ、HCV RNAの塩基配列の多クローン性が強く見られるという報告もある。第一例目では移植前からHIV RNAのコントロールが悪く、術後の肝炎の増悪が予想されていたが、さらに抗HIV薬による薬物性肝障害も加わり、急速な肝炎の増悪を来したものと

思われる。また第2例でもHIV RNAが安定していた時期ではあまり肝炎の増悪を認めなかったが、HIVのコントロールが悪化した時期と一致して肝炎、肝硬変の増悪が見られた。特に第一例目ではHAARTを開始するまでに、多種の抗HIV剤に対する耐性を獲得していたことより、HIV/HCV重感染例に対しては、特に細心の注意が必要である。

HIV/HCV重感染例に対する生体肝移植術の是非であるが、術前のHIVのコントロールが不十分な場合、C型肝炎の急速な進行が予想され、また今回抗HIV薬による薬物性肝障害がIFN治療開始を遅延させたことを合わせて考えると、術前にHIVのコントロールがっていない状態では、生体肝移植を施行しても予後が不良であると考えられ、移植の適応については十分に熟考する必要がある。本症例の移植術施行後に発表された最近の論文の中には、同様の報告が見られる。

E. 結論

HIV,HCV重複感染で最終的に肝不全で死亡した2例を経験した。いずれの症例もHIVのコントロールが不良であったことがC型肝炎の増悪に大きく関係した。HIV/HCV重感染者におけるC型肝炎の進行を阻止するためには、HAARTによる十分なHIVのコントロール、十分なCD4細胞数の確保と、それに引き続いて行われる適切なPeg IFN+Ribavirin併用療法が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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
 - 3) 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.
 - 4) Takahashi S, Chayama K. Integration of hepatitis B virus DNA and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Aug;20(8):1141-2.
 - 5) 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
 - 6) 大石和佳、茶山一彰 非B型、非C型肝炎 *Annual Review 消化器* 2004; 282-286
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 8) 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 of 臨床的有用性に関する検討 *肝臓*2004; 45: 555-556
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 今村道雄、茶山一彰 慢性肝炎 *Pharmavision* 2004; 814
 - 15) 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. 学会発表
- 1) 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
 - 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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型肝炎慢性肝炎高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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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

- 13) 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
- 14) 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 ナリバピ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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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

- 26) 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
- 27) 高橋祥一, 相方 浩, 茶山一彰. C型肝炎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
- 28) 今村道雄, 他. ヒト肝細胞キメラマウスを用いたリバーシブル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
- 29) 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. 平成17年11月16日

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ペグインターフェロン $\alpha 2b$ + 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 —

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 医長
研究協力者 後藤 和人、藤野 達也、山本 政弘
国立病院機構 九州医療センター

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。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インターフェロン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。現時点では、ペグインターフェロン $\alpha 2b$ + リバビリン併用療法が治療の主流となっている。しかし、HCV 単独感染者に比べ治療の効果は低く、副作用が強い HIV-HCV 重複感染症例に対するインターフェロン治療においては治療早期に的確な効果予測が望まれる。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、HCV 単独感染症例に対して行ったペグインターフェロン $\alpha 2b$ + リバビリン併用療法の経過中の HCV コア抗原の動態を検討し、治療早期の HCV コア抗原を測定することにより、治療開始初期に効果予測をおこなうことが出来る可能性を示した。

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% 以上に達している。しかも HIV との重複感染の場合、慢性 C 型肝炎から肝硬変、肝癌への肝病変の進展が早いことが明らかとなり、HIV-HCV 重複感染者にとって HIV 感染以上に HCV 感染が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、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 HCV 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かった。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 $\alpha 2a$) による治療が開始され、2004 年 12 月からは Peg-IFN $\alpha 2b$ とリバビリンによる併用治療が開始された。現在では Peg-IFN $\alpha 2b$ + リバビリン併用療法が治療の主流となり、genotype 1b 高ウイルス群でも 50%、その他の群では 90% の著効が得られる時代となった。しかし、治療を行ったすべての症例でウイルスが排除でき