

- Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における Ribavirin 早期減量基準の有用性について-prospective study-. 第42回日本肝臓学会総会、京都市、2006.
- 35) 野口千笑, 国広華奈, 秋山理恵, 阿部弘美, 八辻寛美, 森 奈美, 平賀信彦, 柘植雅貴, 藤本佳史, 越智秀典, 今村道雄, 高橋祥一, 茶山一彰. HBVのG to A hypermutationのAPOBEC3G発現による増加. 第40回日本肝臓学会総会、京都市、2006.
- 36) 今村道雄, 平賀信彦, 茶山一彰. モデルマウスを用いた肝炎ウイルスの分子生物学的検討. 第40回日本肝臓学会総会、京都市、2006.
- 37) 高橋祥一, 木村俊之, 宇賀公宣, 実藤宏美, 八辻寛美, 高木慎太郎, 平賀信彦, 森 奈美, 児玉英章, 平松 憲, 脇 浩司, 丁 守哲, 今村道雄, 白川寛夫, 川上由育, 相方 浩, 茶山一彰, 藤井輝久, 高田 昇. 当院におけるHIV/HCV重複感染の現況. 第40回日本肝臓学会総会、京都市、2006
- 38) 茶山一彰, 進藤道子, 豊田成司, 藤原研司, 杉原潤一, 林 紀夫, 芹生 卓, 小俣政男. 成人B型慢性肝炎患者におけるEntecavirおよびラミブジン経口投与の比較検討-有効性および安全性に関する臨床第2相試験. 第40回日本肝臓学会総会、京都市、2006.
- 39) 八辻寛美, 野口千笑, 平賀信彦, 森 奈美, 柘植雅貴, 藤本佳史, 今村道雄, 高橋祥一, 茶山一彰. YMDD motifに変異のないlamivudine耐性HBVgenomeの解析. 第40回日本肝臓学会総会、京都市、2006.
- 40) 平松 憲, 高橋祥一, 茶山一彰. B型慢性肝炎重症化例に対するラミブジン, サイクロスポリン併用療法の有用性. 第10回肝臓総会大会、札幌市、2006.
- 41) 今村道雄, 平賀信彦, 茶山一彰. モデルマウスを用いた肝炎ウイルスの分子生物学的検討. 第10回肝臓総会大会、札幌市、2006.
- 42) 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の再検討. 第10回肝臓総会大会、札幌市、2006.
- 43) 森 奈美, 高橋祥一, 茶山一彰. B型慢性肝炎に対する治療と新たな問題点. 第10回肝臓総会大会、札幌市、2006.
- 44) 川上由育, 高橋祥一, 茶山一彰. 高齢者における2型高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するIFN療法の適応. 第10回肝臓総会大会、札幌市、2006.
- 45) 宇賀公宣, 相方 浩, 茶山一彰. B型肝細胞癌根治後のラミブジン治療. 第10回肝臓総会大会、札幌市、2006.
- 46) 髭修平, 中馬誠, 浅香正博. HBe抗原陽性慢性肝炎のCP/PreC 変異と抗ウイルス療法. 第92回日本消化器病学会総会、北九州市、2006
- 47) 小原俊央, 髭修平, 中西満, 小川浩司, 山本洋一, 夏井坂光輝, 中馬誠, 浅香正博, 永坂敦. HBe抗原陽

- 性慢性肝炎に対するインターフェロン・ラミブジン併用療法. 第 92 回日本消化器病学会総会、北九州市、2006
- 48) 小川浩司、小原俊央、夏井坂光輝、山本洋一、中西満、中馬誠、髭修平、浅香正博. C型慢性肝炎症例へのリバビリン投与における血小板数増加. 第 42 回日本肝臓学会総会、京都市、2006
- 49) 中西満、小原俊央、山本洋一、夏井坂光輝、小川浩司、中馬誠、髭修平、浅香正博. JIS スコアを用いたウイルス別の肝細胞癌の予後予測. 第 42 回日本肝臓学会総会、京都市、2006
- 50) 中馬誠、髭修平、白土博樹. 高度脈管腫瘍栓を伴う進行肝臓癌に対する動態追跡照射併用肝動注療法の有用性. 第 42 回日本肝臓学会総会、京都市、2006
- 51) 中馬誠、髭修平、浅香正博. Vitamin K2 の肝細胞癌における再発抑制と肝硬変からの発癌抑制に関する検討. 第 10 回日本肝臓学会大会、札幌市、2006
- 52) 中西満、中馬誠、髭修平、佐賀啓良、内田多久実、西研、渡辺雅男、宮城島拓人、狩野吉康、川村直之、高木智史、目黒高志、永坂敦、山本義也、國枝保幸、館山美樹、熊谷研一. PEG-IFN α 2b+Ribavirin 併用療法初期のウイルス動態による治療反応性. 第 10 回日本肝臓学会大会、札幌市、2006
- 53) 山本洋一、髭修平、荘拓也、夏井坂光輝、小川浩司、中西満、中馬誠、吉田繁、浅香正博. MGB プローブ法による HBV 変異株の定量. 第 10 回日本肝臓学会大会、札幌市、2006
- 54) 荘拓也、髭修平、夏井坂光輝、中西満、加畑馨、中馬誠、近藤健、太田秀一、橋野聡、渡部恵子、大野稔子、浅香正博、田中淳司、今村雅寛、藤本勝也、佐藤典宏、小池隆夫. HIV/HCV 重複感染例に対する抗 HCV 療法の現状. 第 20 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京都、2006
- 55) 中西満、髭修平、夏井坂光輝、山本洋一、中馬誠、佐賀啓良、内田多久実、西研、渡辺雅男、宮城島拓人、狩野吉康、工藤峰生、鈴木岳、目黒高志、永坂敦、成瀬宏仁、國枝保幸、館山美樹、紺野潤、姜貞憲、浅香正博. C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法個別化のためのチェックポイント. 第 36 回日本肝臓学会東部会、東京都、2006
- 56) 山本洋一、髭修平、荘拓也、夏井坂光輝、中西満、中馬誠、浅香正博. Peptide nucleic acid clumping と Minor groove binder プローブ併用による HBV-DNA の定量. 第 36 回日本肝臓学会東部会、東京都、2006
- 57) 荘拓也、髭修平、夏井坂光輝、中西満、中馬誠、近藤健、太田秀一、橋野聡、浅香正博、今村雅寛、藤本勝也. HIV/HCV 重複感染例に対する抗 HCV 療法の現状. 第 36 回日本肝臓学会東部会、東京都、2006

58) 中馬誠、髭修平、中西満、夏井坂
光輝、山本洋一、小原俊央、荘拓也、
永坂敦、浅香正博. HBe 抗原陽性慢
性肝炎に対する抗ウイルス療法：
IFN・LAM 併用療法の有用性. 第
36 回日本肝臓学会東部会、東京都、
2006.

9. 知的所有権の出願・取得状況 なし

HIV・HCV重複感染症に関するエイズ拠点病院アンケート調査結果

主任研究者 小池 和彦 東京大学感染症内科 教授

我が国における HIV・HBV 重複感染症の現状を把握するため、全国エイズ拠点病院 372 施設に対して平成 18 年 12 月にアンケート調査を行なった。基本的には全国エイズ拠点病院担当者に向けて、ワードで作成された質問用紙（1 頁のみ）を郵送し回答を要請した。質問内容は、別紙のごとく可能な限り簡便なものとした。回答された内容について解析を行なった。

なお、今回のアンケート中の「HBs 抗原」については、測定されたところ陽性を示したものを示すのみであり、決して全例で HBs 抗原が測定されたわけではないことがいくつかの施設からコメントとして寄せられている。この事実を鑑みて、今回の集計における頻度は「少なくともこれだけ」を示すものとして評価されるべきものである。

御多忙な中、アンケート調査に御協力いただいた各施設の先生方にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

[結果] (表 1)

1) 372 施設中 207 施設 (55.6%) から回答があった。回収率はやや低目であるが、HIV 感染症例の多い施設からは、ほぼ回答を得られたと思われる。なお、H16 年に行なわれた HIV・HCV 重複感染症の調査では回収率は 47.8%であったので、しれよりは高い回収率が得られている。

2-1) HIV 感染例が 1 例以上の病院は 159 施設 (回答施設中の 76.8%)であった。

2-2) HIV 感染例が 20~50 例の病院は 26 施設 (回答施設中の 12.6%)であった。

2-3) HIV 感染例が 50 例以上の病院は 16 施設 (回答施設中の 7.7%)であった。

これに対して、

3-1) HIV・HBV 重複感染例が 1 例以上の病院は 67 施設 (回答施設中の 32.4%)であった。

3-2) HIV・HBV 重複感染例が 10 例以上の病院は 9 施設 (回答施設中の 4.3%)であった。

このように、HIV・HBV 重複感染例は特定の施設に集中していることが明らかになった。

4) 「HIV・HBV 重複感染例が 10 例以上の病院」の 9 施設は全て「HIV 感染例が 50 例以上の病院」の 16 施設の中に含まれていた。H16 年の HIV・HCV 重複感染症の調査時の様な、「HIV・HBV 重複感染例が 10 例以上の病院」でありながら「HIV 感染例が 50 例以上の病院」では施設は存在しなかった。

5) 血液製剤による HIV 感染例では 5.9%の HBs 抗原陽性率であった。

6) 同性間性交渉による HIV 感染例では 8.3%と、日本全体での HBV 陽性率 (0.6%程度) に比して高率であったが、血液製剤による感染例との間に有意差は無かった。

7) 「others」(異性間感染例が大部分と推定される)での HBV 陽性率は 3.4%であり、同性間性交渉による HIV 感染例に比して低率であったが、日本全体での HBV 陽性率のおよそ倍の陽性率を

示していた。

8) 麻薬・覚醒剤による HIV 感染例では 8.3%と最も高率を示したが、総数が少なく統計学的な解析では有意な結果は得られなかった。

表 1. HIV・HBV 重複感染症に関するアンケート調査結果 (2006 年 12 月施行)

推定感染経路	HIV感染者 受診数 (全体に占める割合)	血清HBs抗原 陽性者数 (経路別HIV感染者 受診者数中の割合)	肝障害合併 症例数 (経路別血清HBs抗原 陽性者数中の割合)
血液製剤	508 (8.5%)	30 (5.9%)	12 (40.0%)
麻薬・ 覚醒剤注射	23 (0.4%)	3 (13.0%)	2 (66.7%)
同性間 性交渉	3213 (53.6%)	267 (8.3%)	86 (32.2%)
その他・不明	2254 (37.5%)	77 (3.4%)	22 (28.6%)
総計	5998 (100%)	377 (6.4%)	122 (32.4%)

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
「HIV 感染症に合併する各種疾病に関する研究」班

HIV・HBV 重複感染症に関するアンケート調査

2006 年 12 月

2006 年 1 月から御回答時点までに貴院を少なくとも一度受診した HIV 感染例、全てについて御回答下さい。他のエイズ拠点病院を受診した例では重複カウントされる可能性があります。アンケートの簡便化のためもあり、2006 年 1 月から御回答時点までに貴院を少なくとも一度受診した HIV 感染者全例に関する御回答をお願い申し上げます。

2006 年 1 月から 11 月までに、

- ①：貴院を受診した HIV 感染者総数 (人)
①-2：①の内、血清 HBs 抗原陽性者の数 (人)
①-3：①-2 の内、肝障害 (ALT 値 100 IU/L 以上) を 1 回以上認めた者の数 (人)
- ②：①の内、血液製剤により感染したと推定される HIV 感染者数 (人)
②-2：②の内、血清 HBs 抗原陽性者の数 (人)
②-3：②-2 の内、肝障害 (ALT 値 100 IU/L 以上) を 1 回以上認めた者の数 (人)
- ③：①の内、麻薬・覚醒剤注射により感染したと推定される HIV 感染者数 (人)
③-2：③の内、血清 HBs 抗原陽性者の数 (人)
③-3：③-2 の内、肝障害 (ALT 値 100 IU/L 以上) を 1 回以上認めた者の数 (人)
- ④：①の内、同性間性交渉により感染したと推定される HIV 感染者数 (人)
④-2：④のうち血清 HBs 抗原陽性者の数 (人)
④-3：④-2 の内、肝障害 (ALT 値 100 IU/L 以上) を 1 回以上認めた者の数 (人)

御協力有り難うございました。

なお、誠に勝手ながら、整理の都合上、2006 年 12 月 20 日までに御返送をお願い申し上げます。

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
「HIV 感染症に合併する各種疾病に関する研究」班
主任研究者 小池和彦

東京大学医学部感染症内科
〒113-8655 文京区本郷 7-3-1

アンケートに御回答いただいた施設

市立札幌病院
札幌医科大学医学部附属病院
北海道大学病院
独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター
独立行政法人国立病院機構札幌南病院
市立小樽病院
旭川医科大学病院
独立行政法人国立病院機構道北病院
市立旭川病院
J A北海道厚生連旭川厚生病院
厚生連総合病院帯広厚生病院
市立釧路総合病院
総合病院北見赤十字病院
市立函館病院
釧路労災病院
弘前大学医学部附属病院
青森県立中央病院
八戸市立市民病院
独立行政法人国立病院機構弘前病院
岩手県立中央病院
独立行政法人国立病院機構岩手病院
独立行政法人国立病院機構西多賀病院
独立行政法人国立病院機構宮城病院
宮城県立循環器・呼吸器病センター
宮城県立がんセンター
仙台市立病院
秋田大学医学部附属病院
大館市立総合病院
山形大学医学部附属病院
山形県立中央病院
山形県立新庄病院
山形県立河北病院
山形県立日本海病院
財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院

公立岩瀬病院
白河厚生総合病院
いわき市立総合磐城共立病院
独立行政法人労働福祉機構福島労災病院
呉羽会呉羽総合病院
財団法人温知会会津中央病院
筑波大学附属病院
総合病院土浦協同病院
独立行政法人国立病院機構水戸医療センター
水戸赤十字病院
独立行政法人国立病院機構栃木病院
済生会宇都宮病院
栃木県立がんセンター
栃木県立岡本台病院
独立行政法人国立病院機構高崎病院
前橋赤十字病院
防衛医科大学校病院
独立行政法人国立病院機構東埼玉病院
独立行政法人国立病院機構千葉医療センター
独立行政法人国立病院機構千葉東病院
都立広尾病院
都立大塚病院
東京都立墨東病院
都立府中病院
財団法人東京都保健医療公社東部地域病院
国立国際医療センター
武蔵野赤十字病院
東京医科大学病院
東京大学医学部附属病院
東京慈恵会医科大学附属病院
東京都老人医療センター
（財）東京都保険医療公社多摩北部医療センター
東京大学医科学研究所附属病院
東京女子医科大学病院
国家公務員共済組合連合会立川病院
厚木市立病院

神奈川県立足柄上病院
神奈川県立こども医療センター
横浜市立大学医学部附属病院
神奈川県立潮見台病院
独立行政法人国立病院機構横浜医療センター
聖マリアンナ医科大学病院
秦野赤十字病院
北里大学病院
横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター
関東合計(39/95)
新潟県立中央病院
新潟大学医歯薬学総合病院
独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院
独立行政法人国立病院機構松本病院
独立行政法人国立病院機構長野病院
佐久総合病院
長野赤十字病院
山梨県立中央病院
市立甲府病院
富士吉田市立病院
韭崎市立病院
山梨赤十字病院
富山大学附属病院
石川県立中央病院
独立行政法人国立病院機構医王病院
国民健康保険小松市民病院
金沢医科大学病院
公立能登総合病院
福井大学附属病院
福井県立病院
市立敦賀病院
独立行政法人国立病院機構福井病院
岐阜大学医学部附属病院
岐阜県立多治見病院
厚生会木沢記念病院
独立行政法人国立病院機構長良医療センター

高山赤十字病院
沼津市立病院
富士宮市立病院
静岡市立清水病院
焼津市立総合病院
藤枝市立総合病院
市立島田市民病院
総合病院浜松赤十字病院
総合病院聖隷浜松病院
共立湖西総合病院
浜松医科大学医学部附属病院
順天堂大学医学部附属順天堂静岡病院
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
岡崎市民病院
名古屋市立東市民病院
名古屋大学医学部附属病院
名古屋市立大学病院
三重県立総合医療センター
滋賀医科大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構滋賀病院
京都大学医学部附属病院
関西医科大学附属洛西ニュータウン病院
公立南丹病院
独立行政法人国立病院機構舞鶴医療センター
京都府立与謝の海病院
京都第一赤十字病院
独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
独立行政法人国立病院機構刀根山病院
大阪大学医学部附属病院
大阪市立総合医療センター
神戸大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構神戸医療センター
兵庫県立尼崎病院
公立学校共済組合近畿中央病院
明石市医師会立明石医療センター

独立行政法人国立病院機構姫路医療センター
公立豊岡病院
兵庫医科大学病院
奈良県立医科大学付属病院
和歌山県立医科大学付属病院
島根大学医学部付属病院
独立行政法人国立病院機構浜田医療センター
川崎医科大学附属川崎病院
川崎医科大学附属病院
岡山大学医学部・歯学部附属病院
独立行政法人国立病院機構岡山医療センター
恩賜財団岡山済生会総合病院
財団法人倉敷中央病院
岡山労災病院
広島大学病院
広島市立広島市民病院
独立行政法人国立病院機構福山医療センター
独立行政法人国立病院機構岩国医療センター
独立行政法人国立病院機構関門医療センター
徳島大学病院
徳島県立中央病院
香川大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構香川小児病院
高松赤十字病院
愛媛大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構愛媛病院
恩賜財団済生会西条病院
西条中央病院
西条市立周桑病院
松山赤十字病院
愛媛県立中央病院
松山記念病院
市立大洲病院
市立宇和島病院
宇和島社会保険病院
高知大学医学部附属病院

独立行政法人国立病院機構高知病院
高知県立幡多けんみん病院
独立行政法人国立病院機構九州医療センター
福岡大学病院
産業医科大学病院
産業医科大学病院
久留米大学病院
聖マリア病院
麻生飯塚病院
佐賀大学医学部附属病院
佐賀県立病院好生館
長崎大学医学部・歯学部附属病院
独立行政法人国立病院機構長崎医療センター
佐世保市立総合病院
熊本大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構熊本医療センター
熊本市立熊本市民病院
大分大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構別府医療センター
独立行政法人国立病院機構大分医療センター
独立行政法人国立病院機構西別府病院
宮崎大学附属病院
宮崎県立宮崎病院
独立行政法人国立病院機構都城病院
鹿児島県立大島病院
独立行政法人国立病院機構九州循環器病センター
琉球大学医学部附属病院
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター
沖縄県立中部病院

HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究

分担研究報告書

血友病におけるHIV陽性C型慢性肝炎に対する治療に関する研究

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
片野 義明 名古屋大学附属病院 消化器内科

研究要旨：血友病におけるC型慢性肝炎に対する治療はペグインターフェロンとリバビリンの併用療法において、C型慢性肝炎単独感染の場合とほぼ同等の成績が得られている。しかし、HIV重複感染例では肝硬変への進行が早いうえにペグインターフェロンとリバビリン併用療法でも著効率が低い、このためC型慢性肝炎単独感染における無効例の検討とHIV合併患者を含む凝固障害患者における治療成績について検討した。PegIFN α 2b：1.5 μ g/kg皮下投与＋リバビリン：600～1000mg分2/日経口投与にて24週まで経過した1型高ウイルス量のC型慢性肝炎患者405例を検討した。12週でHCVRNAが陰性化した症例(EVR)と陰性化しなかった症例(非EVR)を比較検討し、多変量解析で非EVRに関与する因子を検討したところ女性、高齢、 γ GTP高値であった。また24週の時点でHCVRNAが陰性でない症例(NVR)とそれ以前に陰性化した症例(非NVR)を比較検討し、多変量解析でNVRに関与する因子を検討したところ女性、 γ GTP高値、血小板低値であった。またHIV合併患者を含む凝固障害患者に対してリバビリン併用療法を行ったところ、非SVR(ITT)に関与する因子はgenotype1,4型であることと γ GTPが高値であることであった。HIV陽性患者のSVR率はITT解析で37.5%と低値であった。HIV陽性患者のうちALT正常、 γ GTP低値で治療を開始した症例は2例ともSVRであった。HIV感染患者で特に1型で高 γ GTPの症例では著効が得られにくいため投与方法の工夫が必要である。症例数は少ないが、ALT持続正常例では効果が高いことが予測され、HIV重複感染者では早期から治療すべきであると考えられた。

A. 研究目的

血友病におけるC型慢性肝炎に対する治療はペグインターフェロンとリバビリンの併用療法において、C型慢性肝炎単独感染の場合とほぼ同等の成績が得られている。しかし、HIV重複感染例では肝硬変への進行が早いうえにペグインターフェロンとリ

バビリン併用療法でも著効率が低い、C型慢性肝炎単独感染においてどのような症例が無効となるかの検討とHIV合併患者を含む凝固障害患者におけるC型慢性肝炎の治療成績について検討した。

B. 研究方法

名古屋大学と関連施設において

PegIFN α 2b: 1.5 μ g/kg/週 皮下投与+リバビリン: 600~1000mg 分 2/日 経口投与の併用療法を施行した 720 人中投与開始後 24 週まで経過した 1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者 405 例を対象とした。なお ALT 正常群の定義は治療開始前 3 ヶ月以上の経過観察期間の間に ALT を 3 回以上測定し各施設の基準値以下を持続したものとした。この対象において以下の 3 つの項目を検討しどのような症例が無効例となりやすいかを調べた。

①12 週で HCVRNA が陰性化した症例 (EVR) と陰性化しなかった症例 (非 EVR) を比較検討し、多変量解析で非 EVR に関与する因子を検討した。

②24 週の時点で HCVRNA が陰性でない症例 (NVR) とそれ以前に陰性化した症例 (非 NVR) を比較検討し、多変量解析で NVR に関与する因子を検討した。

③上記①②で得られた非 EVR および NVR に関与する因子毎に検討した。

また HIV 合併患者を含む凝固障害患者における C 型慢性肝炎の検討ではリバビリン併用療法が行われた 32 例につき SVR 症例と非 SVR 症例を比較検討し、多変量解析にて ITT ベースでの非 SVR 症例に関与する因子を検討し、ITT 解析での凝固障害患者に対するリバビリン併用療法の効果を調べた。また、HIV を重複感染している C 型慢性肝炎患者で現在治療が終了した患者についてその治療効果につき検討をした。上記治療に関して治療の効果および予想される副作用につき十分な説明を行い同意の得られた患者においてのみ施行した、またプライバシーの保護に関して説明し同意を得

た。

C. 結果

1. C 型慢性肝炎単独感染者での検討

①全体における EVR と非 EVR の比較

臨床開発試験の成績では EVR となった場合には完遂例で 75.7%(109/144) の SVR 率が得られている。すなわち非 EVR となった場合には SVR が得られにくい。そこで EVR と非 EVR となった症例の特徴を明らかにするため治療前の 2 群の背景を比較した。単変量解析において、女性の割合は非 EVR 例で 50.6%(89/176) であり、EVR 例の 38.9%(89/229) の比率と比較して有意に高かった ($P=0.0187$)。年齢は非 EVR 例で 56.1 ± 10.1 歳であり、EVR 例の 53.4 ± 11.8 歳と比較して有意に高かった ($P=0.0144$)。 γ GTP は非 EVR 例で 64.4 ± 56.7 IU/L であり、EVR 例の 49.5 ± 48.7 IU/L と比較して有意に高かった ($P=0.0057$)。肝線維化は非 EVR 例で肝組織の線維化は (F0/F1/F2/F3/F4) で 3/50/35/24/4 例であり、EVR 例の 10/86/52/14/1 例と比較して有意に線維化の進行した症例が多かった ($P=0.009$)。次に検討独立変数を性別、年齢、 γ GTP、ウイルス量、検討別 (ATL vs ALT 上昇)、Plt、BMI として変数増加法による多重ロジスティック回帰解析を行ったところ、女性であること、高齢であること、 γ GTP が高値であることが非 EVR に寄与する有意な因子であった。

②全体における NVR と非 NVR の比較

臨床開発試験の成績では NVR となった場合には完遂例で 0%(0/15) と SVR 例はみられなかった。すなわち NVR となった場

合には48週の治療ではSVRがほぼ期待されないことが示されている。そこでNVRと非NVRとなった症例の特徴を明らかにするため治療前の2群の背景を比較した。単変量解析において、治療前にALT正常例の割合はNVR例で7.4%(5/68)であり、非NVR例の20.2%(64/317)の比率と比較して有意に低かった($P=0.0123$)。 γ GTPはNVR例で 76.6 ± 61.6 IU/Lであり、非NVR例の 50.6 ± 49.2 IU/Lと比較して有意に高かった($P=0.0002$)。血小板値はNVR例で 15.8 ± 5.2 万/ μ Lであり、非NVR例の 17.6 ± 5.2 万/ μ Lと比較して有意に低かった($P=0.0105$)。肝線維化はNVR例で肝組織の線維化は(F0/F1/F2/F3/F4)で0/18/13/14/1例であり、非NVR例の11/113/68/21/2例と比較して有意に線維化の進行した症例が多かった($P=0.0025$)。次に検討独立変数を性別、年齢、 γ GTP、ウイルス量、検討別(ATL vs ALT上昇)、Plt、BMIとして変数増加法による多重ロジステック回帰解析を行ったところ、女性であること、 γ GTPが高値であること、血小板値が低いことがNVRに寄与する有意な因子であった。

③因子毎の非EVRとNVRの比率

上記EVRと非EVRの比較およびNVRと非NVRの比較における単変量解析、多重ロジステック回帰解析で有意差の認められた因子毎にどのぐらいの値で非EVRとNVRの割合がどのくらいになるかをみるために、因子毎に階層に分けて非EVRとNVRの比率を調べた。まず年齢別に非EVR、NVRの比率を示した。40歳未満では非EVR率は25.0%、NVR率は12.5%と低値でありSVRの可能性が高い。一方、70歳以上では非EVR率は64.3%、

NVR率は28.6%と48週の治療であるとSVRが得られる可能性が低かった。すなわち70歳以上の高齢者ではウイルスの陰性化時期が遅く、SVRを向上するには治療期間を48週より延長する必要があると考えられる。次に γ GTP値別に非EVR、NVRの比率を示した。20ずつに層別化したところ γ GTPが高値なほど非EVR、NVRの比率も高くなった。肝生検がなされた症例において肝線維化F因子別に非EVR、NVRの比率を示した。F0の症例では非EVRは9.1%、NVRは0%であり、線維化のない症例ではSVRの可能性が高い。一方、F3-4の症例では非EVRは59.5%、NVRは40.5%であり、F2の症例の非EVR37.8%、NVR15.9%と比較してともに有意に高値であった($P<0.05$)。すなわち肝線維化が進行した症例ほどウイルスの陰性化も遅くなり、SVR率も低下する可能性が高いと考えられる。血小板値別に非EVR、NVRの比率を示した。血小板値10万未満では非EVRは56.2%、NVRは31.3%であり、血小板低値の症例ではSVRの可能性が低い。次に性別によるウイルスの陰性化時期を調べた。HCVRNAが投与開始後4週目まで陰性化したEVR例は男性で16.7%、女性で5.1%と男性で早期に陰性化しており、投与開始後24週で陰性化のみられないNVR例の比率は女性の方が多かった。次にALT正常例とALT上昇例別によるウイルスの陰性化時期を調べた。投与開始後24週で陰性化のみられないNVR例はALT正常例のほうがALT上昇例と比較して有意に低率であった($P<0.05$)。すなわち、ALT正常例のほうがALT上昇例と比較して48週間の治療の場合SVR率は高いことが予測される。

2. HIV 合併患者を含む凝固障害患者 における検討

凝固異常患者において単変量解析では非 SVR 例で γ GTP は SVR 例と比較して有意に高値であった ($P=0.0037$)。また、非 SVR 例で Genotype1 型の症例の割合が SVR 例と比較して有意に高かった ($P=0.0095$)。多変量解析でも非 SVR に寄与する因子は genotype1, 4 型であることと γ GTP が高値であることであった。HIV 陽性患者の SVR 率は ITT 解析で 37.5%と低値であった。HIV 陰性患者の SVR 率は 62.5%であり、特に 2, 3 型では 100%であり 1, 4 型の 47.1%と比較して有意に高値であった ($P<0.05$)。HIV 陽性患者で ALT 正常、 γ GTP 低値の症例は 2 例とも SVR であった。

D. 考案

12 週で HCVRNA が陰性化した症例 (EVR) と陰性化しなかった症例 (非 EVR) を比較検討し、多変量解析で非 EVR に関与する因子を検討したところ女性、高齢、 γ GTP 高値であった。また 24 週の時点で HCVRNA が陰性でない症例 (NVR) とそれ以前に陰性化した症例 (非 NVR) を比較検討し、多変量解析で NVR に関与する因子を検討したところ女性、 γ GTP 高値、血小板低値であった。すなわち女性、高齢、 γ GTP 高値、血小板低値 (すなわち肝線繊維化の進んだ症例) の症例では最終的に著効になる可能性が低いと考えられた。また HIV 合併患者を含む凝固障害患者に対してリバビリン併用療法を行った患者では、非 SVR (ITT) に関与する因子は genotype1, 4 型であることと γ GTP が高値であることであった。また HIV 陽性患者の

SVR 率は ITT 解析で低値であったが、HIV 陽性患者のうち ALT 正常、 γ GTP 低値で治療を開始した症例は 2 例とも SVR であった。このことから HIV 重複感染患者においては ALT 正常、 γ GTP 正常の早期のうちに治療を開始することで著効率が向上する可能性があると思われた。この際、HIV 重複感染例では血小板値は参考にならないと推測される。

E. 結論

今後、最終的なウイルス学的効果に関する検討が必要であるが、女性、高齢、血小板低値 (F 因子高値)、 γ GTP 高値、ALT 正常例でないものが無効例となる可能性が高く、対応が必要であると考えられた。HIV 感染患者では著効率がまだ低く、特に 1 型で高 γ GTP の症例では著効が得られにくいいため投与法の工夫が必要である。HIV 重複感染患者では ALT 持続正常例では効果が高いことが予測され、早期から治療すべきである。

F. 研究発表

論文発表

- 1) 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

HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究

分担研究報告書

HCV/HIV重複感染—インターフェロン無効例への対策に関する研究

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
臨床研究開発部長

協力研究者 塚田 訓久 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター

研究要旨：

HCV と HIV は感染経路を共有するため、しばしば重複感染する。本邦では HCV/HIV 重複感染者の大部分を非加熱凝固因子製剤による感染例が占めており、HIV 感染から 20 年以上の長期間が経過した現在、HCV に関連した肝疾患が大きな問題となっている。当センターでは設立当初 1997 年より、HCV/HIV 重複感染血友病例に対するインターフェロン療法を積極的に行ってきた。インターフェロン単独投与時代から、リバビリンとの併用に移行し、現在ではペグインターフェロン+リバビリン併用療法を標準的治療として行っている。平成 8 年以降プロテアーゼ阻害剤・非核酸系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) が主流となり、感染後 10 数年を経て HIV に感染しながらも生きながらえた HIV 感染血友病患者の多くは西暦 2000 年頃までには、HIV 自体のコントロールが可能となり、CD4 が増加し、HIV-RNA が検出限界未満ないし低量に抑制されることが多くなった。ところが、HIV 感染自体による死亡から逃れられた患者の一部が、HCV 感染に伴う非代償性の肝硬変を発症して、命の危険にさらされている。社会福祉法人はばたき福祉事業団の非公開資料では、平成 17 年および 18 年に亡くなった HIV 感染血友病患者の死因のほとんどは、慢性 C 型肝炎関連死亡であった。本研究の前身の班研究である「HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究」においても、当センターでも積極的に HCV の治療を推奨してきたところではあるが、インターフェロン治療の著効率は総じて約 3 割であった。当センターでは引き続き、HCV/HIV 重複感染血友病例に対する積極的なインターフェロン治療を推進するとともに、現在の標準治療であるペグインターフェロン+リバビリン併用療法に対する無効例に対しても対策を講ずる必要性に迫られている。即ち、ペグインターフェロン+リバビリン無効例に対するサルベージ療法の確立が急務である。これまでに、瀉血療法や低用量ペグインターフェロン療法が有効であった症例を経験しており、今年度ペグインターフェロン+リバビリン併用療法で HCV の排除に至らなかった症例を対象

としたペグインターフェロン少量長期投与の多施設共同臨床試験を計画し、次年度以降の実施を目指し当センターの倫理委員会に提出した。また、瀉血療法や低用量インターフェロンでも肝機能が抑えられない症例に対しては、最終手段である肝移植が検討されてきた。2004年を最後に当センターに通院するHCV/HIV重複感染血友病例での生体肝移植が途絶えているが、適応症例があれば生体肝移植も積極的にすすめていく。

A. 研究目的

HIV、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の重複感染率は、男性同性間性交渉を行う者の4~8%に対して、静注薬物乱用者では52~90%、血液製剤使用者では60~80%とされる。本邦では、非加熱製剤を使用した血友病例のうち9割がHCVに感染し、うち4割がHIVにも重複感染しているという。

実際に、2000年9月の段階で当センターを受診した血友病例の97.7%がHCV抗体陽性であった。

重複感染により慢性C型肝炎の進行が速くなることは広く知られており、感染後数年で肝硬変または肝細胞癌を発症した症例も報告されている。HCV/HIV重複感染例ではHIV非感染例と比較して血中HCV-RNA量が多く、インターフェロン療法の効果が低い。抗HIV療法に伴う肝障害の頻度もHCV合併例で高く、肝障害の進行のため十分な抗HIV療法を行うことができない例も存在する。特に非加熱製剤によりHCV/HIVに重複感染した血友病例においては感染から20年以上が経過しており、HIV感染症がコント

ロール可能な疾患となった今、HCVに関連した肝疾患が生命を脅かす最大の要因となっている。

当センターでは設立当初より、HCV/HIV重複感染血友病例に対して、各時点で最善と思われる治療、具体的には2000年頃までインターフェロン(IFN)単独療法、2002年頃までインターフェロンとリバビリンの併用療法、以後現在までペグインターフェロンとリバビリンの併用療法を行ってきた。HCV/HIV重複感染者では血球減少をはじめとするインターフェロン関連の有害事象が高率に発生するが、インターフェロンの減量に加えて血球増殖因子の投与など強力な補助療法を用いて治療完遂を目指し、これまでのところ各治療法において対象症例の約3割にHCVの排除(Sustained Viral Response; SVR)を達成している。しかしHCVの排除に至らなかった例、あるいは副作用のため治療を完遂できずHCVが残存した例においては、肝の線維化はいずれ進行する。

今回の研究においては、HCV/HIV重複感染者における肝線維化の進行阻止を目的とし、過去にペグインター

フェロン＋リバビリン併用療法を行っていない症例においては同療法を、同療法が無効であった例においては適切と考えられるサルベージ療法を行った。

B. 研究方法

1. ペグインターフェロン未導入例への対応

過去にペグインターフェロン＋リバビリン併用療法を行ったことがない症例を対象に、同療法を導入する。適応基準は厚生労働省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」の平成17年度報告書に準拠する。

2. インターフェロン無効例への対応

過去に通常量のインターフェロン療法を行いHCVの排除に至らなかった例、およびインターフェロン療法に不耐であった例を対象に、以下のうち適切と考えられる治療法を行う。

2a. 瀉血療法

ALT値が正常範囲以上で推移するインターフェロン無効例のうち、ヘモグロビン値が高値の症例を対象に、1回200～400 mLの瀉血を試みる。瀉血による重篤な合併症がなくALT値が低下した症例においては、フェリチン値10 ng/mLを目標に適宜瀉血を行う。

2b. 低用量ペグインターフェロン療法

通常のパグインターフェロン＋リバビリン併用療法を導入した症例のうち、HCVの排除には至らないもののALT値が改善した症例を対象に、インターフェロンを減量し長期間の投与を行う。減量の程度は症例毎に判断し、血球増殖因子投与などの補助療法を適切に行う。

2c. 生体肝移植

肝不全の状態にあり適切なドナーが存在する症例に対して、東京大学人工臓器移植外科と共同で生体肝移植を行う。原則としてCD4陽性Tリンパ球数が200/ μ L以上であり、移植後に有効な抗HIV療法を行うことができると考えられる例を対象とする。その他の適応判断はHIV感染非合併例における通常生体肝移植の際の基準に従い、症例ごとに東京大学医学部附属病院の移植適応委員会の承認を受けるものとする。

C. 研究結果

1. ペグインターフェロン＋リバビリン併用療法

当センターでは現在、HCV/HIV重複感染者における標準的治療法としてペグインターフェロン＋リバビリン併用療法を行っている。本研究期間中に新規に本療法を導入したのは4例であり、通算で28例が本療法を行っている。うち24週間の治療を完了し評価可能であったのは22例、SVRを達成したのは8例(36%)であった(こ

れに加え現在進行中の 4 例で血中 HCV-RNA が陰性化している)。

SVR を達成した 8 例の全例で、治療開始後 12 週以内に血中 HCV-RNA が陰性化していた。

2a. 瀉血療法

今回の研究期間中に新規に瀉血療法を導入した例はなかった。過去に瀉血を導入した症例のうち 2 例では、重篤な合併症を生ずることなく良好な効果を維持しており、定期的な瀉血を継続した。

2b. 低用量ペグインターフェロン療法

ペグインターフェロン+リバビリン併用療法を導入した例の多くで、血球増殖因子の併用によっても血球減少が高度となり、ペグインターフェロンの減量を必要とした。うち 3 例においては、リバビリン投与中断後も少量(常用量の 7.5%~10%)のペグイントロンの投与のみで良好な肝逸脱酵素値を維持している。

2c. 生体肝移植

今回の研究期間中には新規移植症例はなかった。過去の移植例 6 例のうち、生存例の内科的管理を行った。

2 例では術後のインターフェロン+リバビリン併用療法によっても HCV を排除することができていない。うち 1 例では肝機能障害が徐々に進行しており、ペグインターフェロンの長期投与を計画中である。また他の 1 例が急

性白血病を発症したが、化学療法により寛解を得た。

D. 考察

当センターでは、HCV/HIV 重複感染者に対して各時点で最善と考えられるインターフェロン療法を行ってきた。現在は標準的治療としてペグインターフェロン+リバビリン併用療法を行っており、一般的に効果が期待できないとされている genotype 1b、高ウィルス量の症例においても SVR を達成した症例が経験されている。現時点では新規抗 HCV 剤が使用可能となる目処が立っておらず、HCV 排除を期待できる治療手段はインターフェロン療法のみであることから、ウィルス量や genotype に関わらず過去にインターフェロン療法を試みたことのない例においてはペグインターフェロン+リバビリン併用療法を試みる価値があると考えられる。

ただし本療法によって HCV の排除に至るのは約 3 割にすぎない。インターフェロン無効例に対するサルベージ療法の確立は急務である。サルベージ療法の目的は肝炎の沈静化、さらに肝繊維化進行の抑制および肝細胞癌発生の阻止である。

インターフェロン不応例に対しては一般にグリチルリチン製剤やウルソデオキシコール酸の投与、一部の症例では瀉血が行われている。しかし前者の効果は必ずしも十分ではなく、さらにグリチルリチン製剤は静脈内投