

与を必要とする薬剤であることから患者への負担が大きい。瀉血に関しては、HCV・HIV 重複感染者は原疾患あるいは薬剤による骨髄機能障害を高率に合併しており、適応となる症例は多くない。

肝障害がさらに進行した症例を対象に本邦では生体肝移植が広く行われているが、HCV/HIV 重複感染者の大多数を占める血友病症例の集団が高齢化しており、ドナーの問題から多くの例において選択肢となりえない。また当然ながら生体肝移植自体は C 型肝炎の根治療法ではなく、術後の C 型肝炎再発が大きな問題となる。

ペグインターフェロン+リバビリン療法を導入したが有害事象のためインターフェロンを減量せざるを得なかった症例の一部で、減量（最も減量した例では常用量の 10 分の 1 以下）にも関わらず肝逸脱酵素値の正常化を維持している例が経験されている。この低用量インターフェロン療法は C 型肝炎の根治療法ではないが、瀉血や生体肝移植のような制約が少なく、また週 1 回の皮下投与でよいという点で極めて魅力的な選択肢である。このような症例を参考に、通常のペグインターフェロン+リバビリン併用療法により HCV の排除に至らなかった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パイロットスタディを計画し、当センターの倫理委員会へ申請を行った。承認され次第症例登録を開始する予定である。

これまでの我々の経験では、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法により SVR を達成した例では全例で治療開始後 12 週以内に血中 HCV-RNA が陰性化している。この期間に血中 HCV-RNA が陰性化しなかった例においては、副作用の軽減を目的に早期にペグインターフェロン少量長期投与に切り替えることも有力な選択肢となりうると考える。

以下に、ペグインターフェロン少量長期投与のプロトコル概略を示す。

-----  
研究課題：インターフェロン療法が奏功しなかった HCV・HIV 重複感染者に対するペグインターフェロン  $\alpha$ -2a 少量長期投与の有効性と安全性の検討

対象：血中 HCV-RNA が陽性である HCV・HIV 重複感染者で、過去に C 型肝炎に対するガイドラインに沿ったインターフェロン療法を受けたことがある症例。登録の時点でインターフェロンを 12 週以上投与中であるがウイルス学的効果が得られていない症例も含む。

実施場所：対象患者が通院中の施設の外来または病棟

研究期間：3 年間（登録期間 2 年間、経過観察期間 1 年間）

研究における医学的倫理的配慮：

① 研究の対象とする個人の人権の擁護

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針（平成 15 年 7 月 30 日）」（平成 16 年 12 月 28 日全部改正）に基づいて行う。対象者に対して、本研究の目的、方法、予想される結果、および予想される副作用について事前に十分な説明を行い、患者本人の理解と自由意志による同意を得るものとする。

患者が本研究への参加に同意した後、それを撤回した場合は、ただちに本研究への参加を中止するものとする。

患者が本研究への参加に同意しない場合や同意を撤回した場合にも、その後の該当施設における診療においてはいかなる不利益も受けることがないものとする。

研究成果の発表にあたっては、患者個人の氏名等、身元が特定できる情報は一切公表せず、個人の人権は確実に守られるものとする。

② 被験者に理解を求め同意を得る方法

被験者に対し、下記の事項について文書および口頭で十分に説明し理解を得て、被験者の自由意志による同意を文書で得る。

- 1) 研究の目的
- 2) 予想される結果
- 3) 予想される副作用
- 4) 本研究以外の治療方法の有無とそ

の内容

5) 本研究に同意しない場合にも不利益を受けないこと

6) 同意後、いつでも同意を撤回できること

7) 個人情報保護と病歴の閲覧

8) 質問の自由

患者選択基準：

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

<主な適格性基準>

① 選択基準

研究対象者は HCV・HIV 重複感染者で、以下を満たす入院または外来症例とする。

(1) 血中 HCV-RNA が陽性である HCV・HIV 重複感染者で、過去に C 型肝炎に対するガイドラインに沿ったインターフェロン療法を受けたことがある症例。本試験参加の時点でインターフェロン療法を 12 週以上継続しておりウイルス学的効果が得られていない症例に関しては、主治医の判断により参加可能とする。

(2) インフォームドコンセントを取得可能で、試験参加の意思を有する症例

② 除外基準

下記のいずれかに該当する症例は対象から除外する。

1) 臨床的に非代償性の肝硬変の状態にあると考えられる症例

2) 腹部超音波検査上 肝細胞癌を有する症例

- 3) 登録時の血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満の症例
- 4) 登録時の好中球数が 750/ $\mu$ L 未満の症例
- 5) 活動性の日和見疾患を有する症例
- 6) コントロールされていない活動性出血（眼底出血を含む）を有する症例
- 7) インターフェロンによる重篤な副作用（血球減少を除く）の既往を有する症例
- 8) 他のペグ化製剤による重篤なアレルギーの既往を有する症例
- 9) コントロール不良の自己免疫疾患・甲状腺疾患を有する症例
- 10) コントロール不良の高血圧・糖尿病を有する症例
- 11) コントロール不良の精神疾患を有する症例
- 12) その他担当医が不相当と判断した症例

#### ペグインターフェロン投与方法：

市販されているペグインターフェロン $\alpha$ :2a を使用する。本薬剤の標準投与量は 1 回 180 $\mu$ g を週 1 回であるが、今回の試験では減量投与を行う。1 回投与量は、90  $\mu$ g / 63  $\mu$ g / 45  $\mu$ g / 36  $\mu$ g / 27  $\mu$ g / 18  $\mu$ g から選択する。試験開始時の 1 回投与量は 45  $\mu$ g とし、ALT 値と有害事象を指標に投与量を増量する。

ALT が投与開始後 8 週以上正常化せず、自覚症状および検査所見から増量に耐えられると判断されれば投与量を増量する。ALT が正常範囲となれば

同量での投与を継続する。ALT が 4 週間以上にわたり正常範囲で推移すれば投与量の減量を試みるが、減量により ALT が再上昇するようなら投与量を元に戻す。

有害事象出現時には、耐容可能となる量まで投与量を漸減する（この場合 ALT の正常化より有害事象の回避を優先する）。本研究の対象となる患者群の多くが HIV 感染症や慢性肝疾患に関連した骨髄機能障害を有しており、血球減少に関しては通常用いられるグレードでは判定できないと考えられるため、好中球数および血小板数に関しては以下の基準で判定する。

好中球数に関しては、投与直前の値が 750/ $\mu$ L 未満であれば、投与量を減量する。500/ $\mu$ L 未満の場合には少なくとも 1 週毎に再検査を行い、750/ $\mu$ L 以上に回復するまで投与は一時中断する。この場合、再開の際には投与量を減量する。好中球減少に対しては、適宜 G-CSF 製剤を併用することは許容される。

血小板数に関しては、投与直前の値が 25,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満であれば、投与量を減量する。血小板数が 25,000/ $\mu$ L 未満の場合には、少なくとも 1 週毎に再検査を行い、25,000/ $\mu$ L 以上に回復するまで投与は中断し、再開の際には投与量を減量する。

投与量の調節は基本的に 1 段階毎とするが、危険回避のため担当医の判断によりこれ以上の幅で変化させることは妨げない。今回の研究で設定されて

いる最小の1回投与量である18 µgでも血球減少のため4週以内の再投与が不可能である場合、以後の投与は中止とする。

常用量のペグインターフェロンα-2a投与によりALTが上昇する例が存在することが知られている。ペグインターフェロン投与中にALTが正常基準値の5倍以上に上昇し、ペグインターフェロン投与との因果関係が疑われる場合には、ペガシス投与は中止する。血球減少およびALT上昇以外の有害事象に関しては、投与量の減量の必要性は臨床的に判断する。原則として、投与中にグレード3以上の有害事象（有害事象共通用語基準 Ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSOG 版による）が出現した際には投与を一時中断する。回復後の投与再開に関しては主治医の判断により可能とするが、この場合再開時には投与量を減量する。再開により再度グレード3以上の有害事象が出現した場合には、以後の投与は中止する。グレード4の有害事象が出現した際には投与は中止し、以後の再投与は行わない。投与量の調節は基本的に1段階毎とするが、危険回避のため担当医の判断によりこれ以上の幅で変化させることは妨げない。

検査スケジュールと評価項目：

ペグインターフェロンα-2a投与開始日を第0週とし、第1週、第2週、第4週以降は4週毎に第48週まで評価を行う。第1週ならびに第2週の検査

は予定受診日より前後1日、第4週以降の調査に関しては予定受診日より前後1週間の幅は許容される。体重・体温測定ならびに自覚症状に関する問診は毎回行う。有害事象による試験中止例では、回復するまで少なくとも4週毎に追跡する。

臨床検査スケジュールは以下のとおりとする。

登録時

HCV-RNA量、HCVジェノタイプ、甲状腺刺激ホルモン、胸部X線検査、眼底検査、腹部超音波検査

投与開始時（0週）

全血球算定 CBC・好中球分画測定、AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間、アルファフェトプロテイン、α2-マクログロブリン、ハプトグロビン、アポリポ蛋白 A-I、IV型コラーゲン・7S、ヒアルロン酸、尿定性検査

投与開始後1週目および2週目

CBC・好中球分画測定、AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン、アルブミン

4週目以降、4週毎

CBC、好中球分画測定、AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間、アルファフェトプロテイン、CD4、HIV-RNA量、尿定性検査

24 週目には上記に加え以下

$\alpha$ 2-マクログロブリン、ハプトグロビン、アポリポ蛋白 A-I、IV型コラーゲン・7S、ヒアルロン酸、HCV-RNA 量、腹部超音波検査

投与終了時（48 週目）

CBC・好中球分画測定、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間、アルファフェトプロテイン、 $\alpha$ 2-マクログロブリン、ハプトグロビン、アポリポ蛋白 A-I、IV型コラーゲン・7S、ヒアルロン酸、HCV-RNA 量、尿定性検査、腹部超音波検査

効果判定とエンドポイント：

効果判定は、ALT 値により行う。ALT が最終的に正常化した例を「有効」例とする。ALT が最終的に正常化しなかった例を「無効」例とする。ここで「正常化」とは、4 週間隔の検査で 2 回以上連続して基準値内の値が得られた場合をいう。基準値は、患者が所属する各施設の基準値とする。

主たるエンドポイントの判定は、患者登録後 48 週目の ITT 解析による ALT 値をサロゲートマーカーとして行い、予後をエンドポイントとはしない。2 次的なエンドポイントとして、肝線維化の指標としての Fibrotest 値を採用する。

今回の検討では中間解析は行わない。ただし、予期せぬ副作用が多数含まれ、本試験の参加により不利益が出ると

推定される場合には、試験を早期に中止する必要がある。さらに、本試験の対象群に適用でき、かつ効果が証明された新しい治療手段が出現した場合、あるいは他の臨床試験において低用量ペグインターフェロン療法が無効性が証明された場合には、この臨床試験を中断することがあり得る。

有害事象への対応：

「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局・研究代表者に報告する。有害事象のグレードに関しては、「有害事象共通用語基準 Ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSOG 版」の有害事象表を参考とする。有害事象のレポートが効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。重篤な有害事象のレポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされ場合、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する

.....

## E. 結論

ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の著効率は約 3 割と決して高くないが、過去に本療法を行っていない例に対しては引き続き本療法を積極的に導入してゆく。

ペグインターフェロン+リバビリン併用療法が奏功しなかった例を対象に、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、当センターの倫理委員会に提出した。

肝不全例に対する生体肝移植に関しては、適応となる症例があれば、東京大学人工臓器移植外科と共同で引き続き行ってゆく。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Teruya K, Genka Y, Honda M, Tanuma J, Yazaki H, Ueda A, Kimura S, Oka S.

Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22:744-748.

2. Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, Oka S. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatol Res*. 2006;35:135-139

### 2. 学会発表

1. 阿部泰尚、上田晃弘、矢崎博久、田沼順子、照屋勝治、立川夏夫、菊池嘉、岡 慎一、木村 哲 HIV 感

染者に合併したサイクロスポーラ症の1例 第534回日本内科学会関東地方会、東京 2006

2. 立川夏夫、菊池 嘉、照屋勝治、源河いくみ、瀧永博之、本田美和子、矢崎博久、田沼順子、上田晃弘、井田節子、岡 慎一、木村 哲 AIDS に伴う悪性リンパ腫に対して免疫療法を試みた1例 第80回日本感染症学会、東京、2006

3. 瀧永博之、菊池 嘉、立川夏夫、照屋勝治、源河いくみ、本田美和子、田沼順子、矢崎博久、上田晃弘、阿部泰尚、横田恭子、恩田順子、木村 哲、岡 慎一 2003-2005年に新規に診断された未治療 HIV-1 薬剤耐性変異、及び B・C 型肝炎マーカー 第80回日本感染症学会、東京、2006

4. 矢崎博久、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、田沼順子、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 当院での新規抗 HIV 薬の変遷と d4T 投与者の経過について 第20回日本エイズ学会学術集会、東京、2006

5. 神村麻穂子、渡辺恒二、中村匡宏、近江恭子、松村次郎、渡辺珠代、本田元人、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 Atazanavir を key drug とした HAART の2年間の治

- 療効果について 第20回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
6. 安岡 彰、鳴河宗聡、源河いくみ、照屋勝治、菊池 嘉、岡 慎一、木村 哲 HIV日和見感染症の動向—全国拠点病院アンケート調査—第20回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
  7. 渡辺珠代、安岡 彰、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 当院におけるHIV日和見合併症の動向 第20回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
  8. 源河いくみ、田沼順子、阿部泰尚、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、近江恭子、松村次郎、本田元人、中村匡宏、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 自家末梢血幹細胞移植術を施行した難治性 HIV 関連悪性リンパ腫の2例 第20回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
  9. 阿部泰尚、神村麻穂子、近江恭子、渡辺恒二、松村次郎、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 当センターの HIV 感染者における脳トキソプラズマ症の検討 第20回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
  10. 本田元人、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、中村匡宏、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 AIDSに合併した進行性多巣性白質脳症11例の臨床的検討 第20回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
  11. 林田庸総、瀧永博之、菊池 嘉、岡 慎一 Efavirenzの血中濃度に関わる cytochrome P450 2B6 の遺伝子多型についての日本人とザンビア人の比較 第20回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
  12. 本田美和子、近江恭子、松村次郎、渡辺恒二、神村麻穂子、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 Predictors for the initial CD4 decline after antiretroviral treatment interruption in the SMART study 第20回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
  13. 照屋勝治、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 Lopinavir(LPV/r)を含んだ HAART の長期成績に関する検討 第20回日本エイズ学会学術集会、東京、2006

14. 渡辺恒二、神村麻穂子、中村匡宏、近江恭子、松村次郎、渡辺珠代、本田元人、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 結核性胸膜炎に結核性脊椎炎・流注膿瘍を合併したH I V感染者の一例 第20回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
15. 田沼順子、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、矢崎博久、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 当センターのHIV感染者における非定型抗酸菌症例の検討 第20回日本エイズ学会学術集会、東京、2006

G. 知的所有権の取得状況

なし



## 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

## 生体部分肝移植後のC型肝炎に対する治療に関する研究

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

東京大学では、C型肝炎陽性患者の生体部分肝移植後、予防的インターフェロン+リバビリン投与を施行している。1998年6月-2006年6月に生体部分肝移植を施行した患者のうちC型肝炎陽性の92例の治療成績を評価した。年齢は $55 \pm 9.5$  (平均±標準偏差)歳、男性68人女性24人。術前のMELDスコアは平均で18、肝細胞癌合併症例が51例(55%)、HBVとの混合感染が2例、HIVとの混合感染が6例、genotype 1bが71例(77%)であった。術後平均29病日で治療開始した。副作用による中止は28例であった。2006年12月現在、RNA陰性を得られているのは17例、sustained viral response (SVR)症例は15例(38%)である。免疫抑制は、ステロイド早期離脱をしない、通常のコクシリン+ステロイドで行なった。胆汁鬱滞性肝炎によると考えられる死亡症例は6例であった。予防的抗ウイルス療法がC型肝炎の肝移植後の予後を改善するか否かを明らかにするにはさらに症例の蓄積を待つ必要がある。

## A. 研究目的

肝移植後のC型肝炎再燃は10%の割合で胆汁鬱滞性肝炎を引き起こし、グラフトロスにつながる。また、これに対する再移植の成績も不良とされている。現在、C型肝炎ウイルスに対する治療はインターフェロン+リバビリンが代表的なものであり、東京大学においては、C型肝炎陽性の肝移植患者全例を対象として、術後、予防的抗ウイルス療法を施行している。その効果と安全性について検討した。

## B. 研究対象と方法

東京大学で1998年6月-2006年6月に生体部分肝移植を施行した患者のうちC型肝炎

陽性の92例の治療成績を評価した。92例の性別は男性:女性が68:24と男性優位であった。年齢は平均±標準偏差で、 $55 \pm 9.5$ 歳、術前MELDスコアは $18 \pm 11$ 、肝細胞癌合併症例が51例(55%)、B型肝炎の合併感染が1例、HIV合併感染が5例、C型肝炎ウイルスのgenotypeは、1bが71例(77%)であった。インターフェロン開始後の血球減少を抑制する目的で、2003年12月以降は、C型肝炎陽性症例全例で、移植手術中に脾摘を施行した。

術後の免疫抑制は、HCV陰性症例と全く同様のプロトコールで、コクシリン+ステロイドの2剤を基本とし、後者は、 $3.0 \text{ mg/kg}$ から、半年間で $0.05 \text{ mg/kg}$ まで減量し、以後この量で継続した。早期離脱は行なつて

いない。急性拒絶反応の治療は、  
①ステロイドリサイクル療法、  
②Mycophenolate mophetil 追加、  
③OKT3  
の順に追加免疫抑制を行った。

インターフェロン+リバビリン療法は、全身状態の改善、血算の改善(白血球 $>4000\text{mm}^3$ , ヘモグロビン $>10\text{g/dl}$ , 血小板 $>10$ 万/ $\text{mm}^3$ )をもって、開始基準とした。投与期間は、HCV-RNA 陰性化後1年間を目標とし、1年間の陰性を得た後、投与終了し、半年間陰性維持をもって、sustained viral response と定義した。陰性化の得られない場合は、副作用の発現が見られない限り、投与を継続した。

投与方法は、インターフェロン $\alpha$ 2bを1M単位 $\rightarrow$ 2M単位 $\rightarrow$ 3M単位と隔日に増量していき、リバビリンは400mgで開始した。インターフェロン $\alpha$ 2b 3MU $\times$ 3/week+RBV400mg2 $\times$ を初期投与量とし、副作用の発現を見ながら、最大用量インターフェロン $\alpha$ 2b 6M単位 $\times$ 3/week+リバビリン800mgまで増量、もしくは、pegインターフェロン1.0-1.5 $\mu\text{g/kg}$  $\times$ 1/week + リバビリン400-800mg/dayへの変更を行い、維持した。

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)に加え、C型肝炎の再燃にてグラフト不全に陥る危険が10%程度あり、C型肝炎陰性症

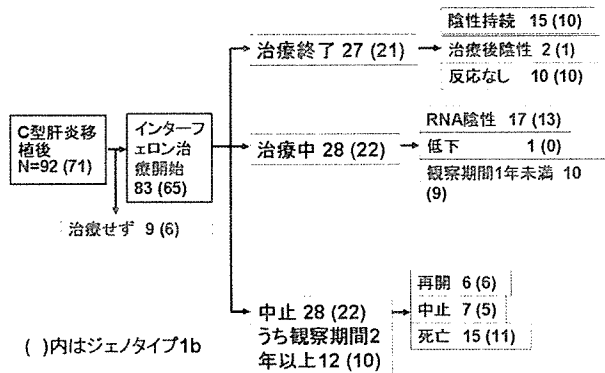
例と比べると、術死の危険が高いことも説明、同意を得た上で、生体肝移植を施行し、予防的インターフェロン+リバビリン療法を施行した。

### C. 研究結果

予防投与開始は、 $29\pm 24$ 病日であった。2ヶ月以上経過して開始したのは7例(63-130病日)で、投与が遅れた理由は、腎障害3例、敗血症1例、腹腔内膿瘍1例、心不全1例、血栓性微小血管障害1例であった。

術後経過観察期間は $29\pm 18$ ヶ月であった。28例で、副作用による治療中止がなされ、その内訳は、拒絶反応やHCV再燃によるグラフト不全が11例、腎障害8例、Depression 4例、血栓性微小血管障害3例、肝癌再発死亡3例、Virus associated hemophagocytotic syndrome 2例、血小板減少2例、網膜症1例であった。このうち、Depressionで中止の3例は、うち1例は、ウイルス陰性化後に中止し、その後sustained viral responseとなった。2例は、後に治療再開し、1例ではsustained viral responseを得ている。RNAの陰性化が得られたのは、genotype1b 71例中11例、うち10例がsustained viral responseであった。

特殊な症例として、C型肝炎ウイルスRNA陰性化が早期に得られたにも関わらず、肝硬変を発症した症例が1例見られた。65歳



男性、genotype 1b、46 病日より予防投与開始、3 ヶ月で RNA が陰性化し、ペグインターフェロン 1.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  + リバビリジン 400 mg/day にて陰性維持されていた。11 ヶ月経過したところで、腹水貯留と認められるようになり、TB も上昇、肝生検を施行したところ、A2F4 の所見であった。

#### D. 考察

C 型肝炎陽性患者に対する肝移植後の肝炎再燃対策としての、予防的インターフェロン+リバビリジン療法は、過去にまとまった報告も少なく、さらに肯定的な報告は当科からの報告を含め、2 報告ほどしか認めていない。本研究でも、約 1/4 の症例で、副作用による中止を余儀なくされ、全体として、胆汁鬱滞性肝炎にて死亡した症例は 6 例であった。移植時の同時脾摘を行なうことで、血球減少からの回復が早期に得られ、術後 1 ヶ月前後で、投与可能になる、また、治療開始後、血球減少を理由とした治療中止を最小限に抑えることができた。本研究での血小板減少により中止した症例は、同時脾摘を行っていなかった。術後免疫抑制としてのステロイドは、通常通り使用することで、急性拒絶反応の頻度は 21%と、低

く抑えられ、また、インターフェロン開始が拒絶反応の危険因子にもならないことがわかった。

また、特に genotype 1b 症例では、1 年以上の長期投与にて始めて RNA 陰性化が得られるものも多く見られ、さらに、これらの症例の中に FCH を発症したものはなかったこと、また、viral response が得られた症例の予後は有意に良好であったことから、たとえ早期に viral response が得られなくとも、長期に投与を続けることが肝炎再燃対策として有効である可能性が示唆された。尤も、白血球数 2000-3000 / $\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン 8-10 g/dl 程度の血球減少に対しては、インターフェロン、リバビリジンの減量や、G-CSF 投与などで対応しており、こうした対応をしながらも、長期投与を続けることが安全かつ、有効か、さらに症例を重ねて検討する必要がある。

#### E. 結論

C 型肝炎ウイルス陽性患者に対する予防的抗ウイルス療法は、安全で、肝炎再燃の抑制に有効な治療といえる。副作用による中止を如何に抑えるか、陰性化が得られない症例に長期投与を続けるべきか、は今後さらに検討する必要がある。

#### F. 研究発表

英文

1. Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation to patients with hepatitis C virus cirrhosis. World J Gastroenterol

2006 Jul 28;12(28):4461-5.

2. Sugawara Y, Kaneko J, Makuuchi M.

Cyclosporin a for treatment of hepatitis C  
virus after liver transplantation.

Transplantation 2006 Aug 27;82(4):579-80.

G. 知的所有権の取得状況

なし

## B型慢性肝炎急性増悪例の臨床像

分担研究者 四柳 宏 東京大学医学部附属病院感染制御部特任講師

研究要旨：HAART 開始後の肝機能障害に対し、抗ウイルス療法が必要かどうかの指針の一助とすべく、HIV の感染を合併していない B 型慢性肝炎患者が急性増悪をきたした場合の検査成績の推移及び転帰について検討を行った。検討した 14 例中、沈静化例は 5 例（36%）、肝炎持続例は 9 例（64%）であった。ALT の推移に関しては、最終観察時で沈静化例が有意に低かった。血清ビリルビン値及び血小板数に関しては両群で差を認めなかった。B 型肝炎ウイルス関連マーカーに関しては、①HBe 抗原陰性例は沈静化群にのみ認められた。②最終観察時点での HBV-DNA 量は、沈静化群で低値であった。③観察開始時及びピーク時の HBV-DNA 量は沈静化例で低値傾向が認められた。

結論として、① B 型慢性肝炎の症例が沈静化するか否かは治療前及び治療中のウイルス量に影響を受けると考えられる。②急性増悪時のウイルスの増殖力が弱いことが、肝炎が沈静化するための必要条件である可能性がある。

### A. 研究目的

HIV 感染症に対して HAART (Highly Active Anti Retroviral Therapy) を行った際には、CD4 陽性 T 細胞の増加とともに、免疫能が回復することにより、潜伏していた感染症に対する免疫が活性化されることがある。これは、免疫再構築症候群 (Immune Reconstruction Syndrome: 以下 IRS) と呼ばれ、臓器の障害の原因となる。

ウイルス肝炎の本隊は肝臓に感染した肝炎ウイルスに対する宿主の免疫応答である。従って HAART 施行後には免疫応答が惹起され、大きな肝炎を起こす可能性がある。しかしな

がら、現在のところ、HAART 開始後の肝機能障害に関しては、診断・治療ともに一定の見解がない。

本検討では HAART 開始後の肝機能障害に対し、抗ウイルス療法が必要かどうかの指針の一助とすべく、HIV の感染を合併していない B 型慢性肝炎患者が急性増悪をきたした場合の転帰について検討を行った。

### B. 研究方法

6 ヶ月以上経過観察可能であり、経過中に ALT 300 IU/l 以上の急性増悪を認めた B 型慢性肝炎の 14 症例 (男性 11 例 / 女性 3 例 平均年齢

32歳)について検討した。

平均観察期間は2.8年、観察開始時にHBe抗原陽性の症例が12例、HBe抗原陰性の症例が2例であった。

肝炎鎮静化の定義はHBe seroconversion後3ヶ月以上ALT 40 IU/L未満、HBe抗原陰性が持続するものとした。

### C. 研究結果

#### (1) 臨床転帰

検討した14例中、沈静化例は5例(36%)、肝炎持続例は9例(64%)であった。沈静化例の平均観察期間は3.3年、肝炎持続例の平均観察期間は2.6年であり、差を認めなかった。

#### (2) ALTの推移に関して

ALTのピーク数の平均は、沈静化例2.0、肝炎持続例1.8で差を認めなかった。

観察開始時／ピーク時／最終観察時におけるALT値は、沈静化例で92.6／1035.2／29.6、肝炎持続例で149.3／751.2／176.7であり、最終観察時で差を認めた( $p=0.01$ )。

#### (3) 他の肝機能に関して

観察開始時／ピーク時／最終観察時におけるビリルビン値は、沈静化例で0.8／2.1／1.0、肝炎持続例で0.7／1.1／0.7であり、差を認めなかった。

また、血小板値は、観察開始時／ピーク時／最終観察時において、沈静化例で22.4／16.9／21.0、肝炎持続例で22.0／14.9／17.8であり、差

を認めなかった。

#### (4) HBV関連マーカーについて

HBe抗原陽性例は、沈静化5例中3例、肝炎持続例9例中9例であった。

HBV DNAの観察開始時／ピーク時／最終観察時における値は、沈静化例で6.3／7.0／3.8、肝炎持続例で8.3／8.5／6.2であり、観察開始時／ピーク時／最終観察時の $p$ 値は、0.10／0.12／0.01であった。

### D. 考察

今回の検討では、治療前の因子で予後に影響を及ぼす因子を見出すことはできなかった。しかしながら、HBe抗原陽性の症例、HBV-DNA量の多い症例は肝炎の沈静化が得られにくい傾向が認められた。今後症例数を増やして検討することで、こうした項目に関しては有意差が得られる可能性がある。

B型肝炎の予後に影響を及ぼす因子としては、HBV genotype、Precore遺伝子変異、Basic Core Promoter遺伝子変異がこれまでも検討されている。HBV GenotypeがCの症例、Precore遺伝子1896番に変異がなく、28番のアミノ酸がtryptophanの症例、Basic Core Promoter遺伝子1762/1764番が変異型である症例は、肝炎の沈静化が起こりにくいとされている。今回の検討ではこれらの因子に関しては未検討であり、今後の検討が必要である。

肝炎の自然経過・予後を検討する際に大切なのは、肝予備能である。今回の検討は急性増悪を自然経過で観察可能な肝機能の症例というバイアスがかかっており、進展慢性肝疾患例は含まれていないと想定される。進展慢性肝疾患例の急性増悪例に対しては、早期に抗ウイルス療法を開始する必要があると考えられる。

本邦における HIV・HBV の合併感染例は、単独感染例に比べて①ウイルス量が多い、②Genotype A の症例が多い、③インターフェロン療法に対する反応が悪い、といった特徴がある。従って自然経過で肝炎の沈静化を得ることは単独感染例に比べ、難しいことが想定される。今後合併感染例において抗ウイルス療法を導入する適切な時期について検討を行う必要がある。

#### E. 結論

B 型慢性肝炎の症例が沈静化するか否かは治療前及び治療中のウイルス量に影響を受けると考えられる。

急性増悪時のウイルスの増殖力が弱いことが、肝炎が沈静化するための必要条件である可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 山田典栄, 四柳宏. ウイルス感染症 UPDATE 肝炎ウイルス わが国における B 型急性肝炎の現状.

医学のあゆみ 2006;218;895-898.

- 2) Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda Y, Koike K, Iino S, Suzuki M, Itoh F. Risk Factors for Retinopathy Associated with Interferon Alpha-2b and Ribavirin Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. World J Gastroenterol 2006;12:3756-3759.
- 3) Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Koibuchi T, Suzuki M, Kato T, Nakamura T, Iwamoto A, Nishioka K, Iino S, Koike K, Itoh F. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan. J Gastroenterol 2006;41:981-986.
- 4) Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S. Prevalence of Coinfection with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus in Japan. Hepatol Res 2007;37:2-5.
- 5) Yotsuyanagi H, Koike K. Mechanisms underlying drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. J Gastroenterol 2007 in press.
- 6) Suzuki Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Nagase Y, Takahashi H, Moriya

K, Suzuki M, Koike K, Iino S, Itoh F. Fatal liver failure caused by reactivation of lamivudine-resistant hepatitis B virus: A case report. World J Gastroenterol 2007 in press.

## 2. 学会発表

- 1) 四柳宏, 鈴木由佳, 小池和彦. B型肝炎に対する抗ウイルス療法(年齢等の背景因子と治療選択) HBV-DNA塩基配列に基づいたインターフェロン(IFN)療法の効果予測に関する検討: 第92回日本消化器病学会、小倉、2006.
- 2) 四柳宏, 新谷良澄, 小池和彦. 若年者におけるB型急性肝炎の実態: 第80回日本感染症学会、東京、2006.
- 3) 四柳宏, 青野淳子, 三好秀征, 藤江肇, 新谷良澄, 森屋恭爾, 奥瀬千晃, 鈴木通博, 安田清美, 飯野四郎, 小池和彦. B型急性肝炎の症例におけるB型肝炎ウイルスS領域の変異に関する検討 第10回日本肝臓学会大会 2006年札幌
- 4) 高橋秀明, 鈴木通博, 池田裕喜, 小林稔, 長瀬良彦, 片倉芳樹, 石井俊哉, 奥瀬千晃, 四柳宏, 飯野四郎, 伊東文生. B型急性肝炎(AH-B)症例におけるHBVcrAgの臨床的意義 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006. 5) 奥瀬千晃, 四柳宏, 高橋秀明, 長瀬良

彦, 片倉芳樹, 石井俊哉, 松永光太郎, 高橋泰人, 鈴木通博, 小池和彦, 伊東文生. HBs抗原低力価陽性例の臨床像 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。



## HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究

分担研究報告書

## HIVに重複したHBV感染者の抗ウイルス治療

分担研究者 髙 修平 北海道大学病院第三内科・講師

## 研究要旨

当院を受診した HIV/HBV 重複感染者における臨床的特徴と抗ウイルス治療の現況、問題点を検討した。HIVに重複するHBVの感染経路はHIV感染原因別に検討が必要で、病態、ウイルス学的検査成績、治療の必要性・反応性などに差異が認められた。抗HBV治療の必要性を判断する際に、対象症例に認められる肝機能障害とHBVとの関連性については、他の原因も考慮する必要性が高く、組織学的所見の検討も有用であると思われた。急性のHBV感染例の中で、近年増加傾向を示し、感染の持続化の可能性のある genotype A 症例に対しては、急性期における抗HBV治療の有用な症例もみられた。HBV重複持続感染例の中で、3TC、FTC、TDFなどの抗HBV作用を有する薬剤を含むHAARTの施行例では、耐性出現例やHBV-DNA量再上昇例を認めており、薬剤の選択に配慮が必要であると考えられた。

## A. 研究目的

2006年12月までに当院を受診したHIV感染者141名を対象にして、HBV感染およびHCV感染の状況を調査した。今回は、HBs抗原陽性者について、感染推定経路、ウイルスマーカーの評価、肝機能障害と推定原因、抗ウイルス薬の選択状況などの現況を評価した。さらに、HBV感染者に対する治療反応性を、感染早期の症例と持続感染者に分けて評価した。これらの検討から、HBV感染者に対する抗ウイルス治療における問題点を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

HBV関連マーカーでは、HBs抗原を測定し、陽性例についてはHBe抗原、HBe抗体、

HBV-DNA量（PCR法、以前の症例では分岐プローブ法）を測定し、急性感染が疑われた例ではIgM-HBc抗体を測定した。測定可能例は、HBV genotype および precore 領域/core promoter 領域の変異（PC/CP 変異）を測定した。Genotype は、pre S1 領域 HBV 遺伝子の 479 塩基の配列を direct sequence 法により測定し、同定した。

（sense primer:

TCACCATATTCTTGGAACAAGA: nt 2823-2845、  
anti-sense primer :

TTCCTGAACTGGAGCCACCA: nt 80-61) 一部は、invader 法を用いた。PC/CP 変異測定に関しては、precore 変異は enzyme linked mini-sequence assay (ELMA)法で、core promoter 変異は enzyme linked specific

probe assay (ELSPA)法で測定した。核酸系逆転写酵素阻害剤投与による耐性出現が疑われた症例に対する変異の確認目的では、スマイテストによる YMDD 遺伝子変異測定検査、INNO-LiPA 法による変異測定を使用し、さらに、genotype H の症例の変異判定には direct sequence 法にて rt91 から rt343 の領域の検討を施行した。HIV と肝炎ウイルスの重複感染例に関しては同意を取得し、個人が特定できないよう配慮した。

### C. 研究結果

1) HIV に重複した HBV 感染者：対象とした 141 症例の HIV 感染経路は、血液製剤が 38 名、製剤以外の感染（性交渉関連感染、2 次感染など）が 103 名であった。そのうち、HIV/HBV 重複感染を認めたものは 15 例（11.8%）であった。HIV 感染経路別では、血液製剤で 4 例（11.1%）、製剤以外で 11 例（12.1%）であった（図 1）。一方、HIV/HCV の重複感染を認めたのは 38 例（28.1%）であった。HIV 感染経路別では、血液製剤で 34 例（94.4%）、製剤以外で 4 例（4.5%）であった。

HIV/HBV 重複感染を認めた 15 例のウイルス学的検査結果を示す（表 1）。該当例の HIV 感染経路は、4 例が血液製剤から、1 例が二次感染、10 例が性行為関連であった。

血液製剤からの HIV 感染例の HBV は乳幼児期の感染の可能性が予想されたが、製剤との関連は不明である。HBe 抗原は既に陰性化し HBV-DNA 量も低値である 2 例は、以前からキャリア化していた可能性が考えられる。Genotype の測定が可能であった検体は無かった。2 例では C 型肝炎ウイルスの

重複感染を認めた。性行為に関連した HIV 感染 10 例中 3 例では、経過初期の B 型急性肝炎合併を確認できた。同性間性行為由来と推定される 9 例は、全例、HBe 抗原陽性で HBV-DNA 量も高値であった。Genotype は type Ae が 6 例、type C が 1 例、type H が 2 例であった。HCV の重複感染者は認めなかった。異性間性行為由来と推定される 1 例は、HBe 抗原陰性、e 抗体陽性、HBV-DNA 量低値であり、乳幼児期からの HBV 感染者である可能性も考えられた。

2) HIV/HBV 重複感染者に対する抗ウイルス治療

対象症例中で抗 HIV 治療施行例は 10 例であった。既に死亡した 2 例では AZT 単独、あるいは AZT+ddI を投与されていた。現在治療中の 8 例における現時点での治療内容は、FTC/TDF+RTV+ATV が 4 例、ddI+TDF+RTV+ATV、3TC+TDF+RTV +ATV、3TC+ABC+RTV+FPV、AZT+ 3TC+EFV が各 1 例であった。

3) 肝機能障害と HBV の関連性

ALT 値の変動レベルにより、肝機能障害を、無し（正常範囲内：45IU/L 以下）、軽度（45-90IU/L）、中等度（90-200 IU/L）、高度（200IU/L 超）とした場合、軽度障害例が 6 例、軽度から中等度症例が 1 例、中等度症例が 2 例であった。しかし、肝機能障害の原因として、HBV 以外に、HCV、薬剤、アルコール、HIV 感染が影響する可能性のある症例も多く、薬剤に関しても、HAART 自体やそれ以外の薬剤の可能性が考えられた。肝機能障害が HBV によると考えられた

症例は 2 例で、それ以外では、HBV の可能性を除外できないものが 5 例、関連性が低いものが 2 例であった。

#### 4) 組織学的所見

対象症例で肝組織を検討できた例は 3 例で、2 例は急性 B 型肝炎の症例であった。2 例の急性 B 型肝炎併発例では肝障害発現後 3 か月後および 12 か月後の生検組織像で、ともに F2 の所見であった。他の 1 例は HIV 感染判明 5 年後の肝生検であったが、bridging fibrosis を伴った進行した所見であった。本例では、病理組織上、HIV の関与も示唆された。

#### 5) 急性 HBV 感染 (genotype Ae) 感染 HIV 重複例に対する HBV 排除目的の IFN 治療

HIV 感染症例に急性の HBV (genotype Ae) 感染を重複した 2 例に対して、HBV 排除を目的としたインターフェロン治療を施行した。2 例とも、HBe 抗原陽性、IgM-HBc 抗体陽性で、肝組織は上記のように 2 例とも F2A2 であった。

インターフェロンは IFN  $\beta$  を 1 回 300 万単位、静脈内投与し、4 週間は週 5-6 回、その後の 20 週間は週 3 回投与とした。1 例は肝障害発現後 2 か月後から治療を開始し、24 週間の抗 HBV 治療終了後に抗 HIV 治療 (FTC/TDF+RTV+ATV) を開始した。HBs 抗原は 24 週間の IFN 治療終了時に陰性化し、1 か月後に HBs 抗体が陽転した。2 例目は、治療開始時期が遅れ、GPT 正常化の 2 か月後からの IFN 投与となった。治療期間中は HBV-DNA 量、HBe 抗原価に著変を認めず、抗 HBV 治療の反応は見られなかった。

#### 6) HBV 持続感染例に対する抗ウイルス治療開始後の HBV-DNA の変化

HBV 持続感染者に、抗 HBV 作用を有する 3CT、FTC、TDF の少なくとも 1 種類以上の薬剤が使用された例は 8 例で、うち 1 例には前医で 3TC+ABC+RTV+FPV を投与され、当科受診時点では YVDD 変異が出現していた。他に genotype H の症例で、FTC/TDF+RTV+ATV 開始 16 か月後から HBV-DNA 量の再上昇傾向を認め、direct sequencing で I 252 V および Q 266 H のアミノ酸置換を認めた例を認めたが、治療前のアミノ酸配列との比較は未施行で、耐性変異の可能性に関しては不明である。

#### D. 考察

わが国の HBV 感染者の感染経路については、乳幼児期に母子感染などを原因として持続感染者になるものと、成人の水平感染から急性感染を起こし「治癒」するものとの大別されると考えられてきた。しかし、近年のわれわれの施設では HIV/HBV 重複感染者は 141 例中 15 例で明らかになり、血液製剤由来の HIV 感染者とその他の原因の HIV 感染者では、ほぼ同等の比率であった。これは感染経路別に重複感染率が大きく異なる HIV/HCV 重複感染者とは異なる感染様式であることを示している。ただし、HIV/HBV 重複感染例においては、推定される感染様式により留意すべき点が異なる。すなわち、血液製剤由来の HIV 感染者では、一定の確率で感染しうる母子感染の可能性に加えて、幼少時期の血液製剤あるいは輸血が関与している可能性が考えられる。性

行為感染を中心とする群では、HIV 感染に伴う免疫状態の低下や感染した HBV genotype に関連して HBV の持続感染化をきたす可能性が高い。この 2 群においては、HBe 抗原/e 抗体、HBV-DNA 量、HBV genotype、HCV 重複感染率などに差があり、病態や治療の必要性を検討する際に、感染経路を念頭に置くことが重要と考えられた。

HIV/HBV 重複感染者の抗 HBV 治療においては、HBV 感染初期の HBV 排除を目的とした治療と、持続感染者への肝障害改善を目的とした治療に大別して検討することが必要と考えられる。前者は、前述のように、重複する HIV 感染や genotype A による HBV 感染が、HBV 感染の遷延化に関連すると思われる、感染初期に HBV の排除を目的とした抗 HBV 治療は有用と思われる。しかし、遷延する症例の要因、治療の反応性などについては、明らかにされていない。今回、報告した HBV 急性感染例 2 例に対する IFN 治療では 1 例で HBs 抗体の陽転を獲得できた。しかし、他の 1 例においては、抗ウイルス効果を全く確認できなかった。今後、治療開始のタイミング、使用薬剤の評価が必要である。使用薬剤については、インターフェロンの他に、ADV の投与あるいは併用も検討すべき内容であると思われる。

HBV 持続感染者に対する抗 HBV 治療の検討に際して、ALT 上昇などの肝障害における HBV 関与の評価は、臨床的には困難な問題であると思われる。通常の HBV 単独持続感染者の場合には、ウイルス学的条件の他に ALT 値も考慮して治療方針を決定するが、重複感染症例にみられる肝機能障害の原因には、HBV 以外にも多くの原因があり、特

定が困難なことも多い。実際、抗 HIV 治療開始後に HBV-DNA 量が減少傾向を示したにも拘わらず ALT は逆に悪化した例も経験している。可能な例には肝生検による組織学的な評価も有用と考える。

HIV/HBV 重複感染者において抗 HIV 治療のみが必要な場合には、一般的には、3TC、FTC、TDF を使用しないでおくことを考慮するとされているが、コンプライアンスを考慮した最近の HAART の組合せの中では、これらの薬剤を含めたものが増えてきている。最近増加傾向にある性行為関連 HIV 感染に重複して感染した HBV の genotype は、キャリア化して HBV-DNA 高値にまま推移している例が多く、そのような「HBV キャリア」例に対する肝障害の原因評価や治療必要性は十分に検討する必要がある。そのような例の中には、HBV-DNA 量の再上昇傾向を認める例もあり、投与時には、上記の薬剤の単独投与は避け、他の HAART の組合せを選択肢にするのが望ましいと思われた。

## E. 結論

HIV 感染に重複する HBV 感染においては、感染経路（血液製剤、その他）別に病態や治療の必要性、治療方法を検討することが有用と思われた。HBV に関連した治療必要性の判定においては、HBV 以外の肝障害の原因が多数あることを念頭に置く必要があり、肝生検も有用と思われた。抗ウイルス治療における HBV-DNA 量の経時的変化では、一部に、薬剤耐性が出現しており、抗 HIV 治療の内容を決定する際に、抗 HBV 作用を有する薬剤の選択に配慮が必要と考えられ