

- 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007.
23. 田沼順子、斉藤可奈、後藤耕治、柳澤邦雄、仲村秀太、渡辺恒二、神村麻穂子、渡辺珠代、本田元人、矢崎博久、塚田訓久、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一。初回治療としての TDF/3TC を含む抗レトロウイルス療法を実施した HBe 抗原陽性 HIV 患者の臨床経過 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007.
24. 塚田訓久、立川夏夫、渡辺珠代、神村麻穂子、渡辺恒二、後藤耕治、斉藤可奈、仲村秀太、柳澤邦雄、本田元人、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、菊池 嘉、岡 慎一。新規抗 HIV 薬の使用経験 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007.
25. 照屋勝治、田沼順子、仲村秀太、後藤耕治、柳澤邦雄、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、塚田訓久、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一。非定型抗酸菌菌症 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007.
26. 正木尚彦、酒匂赤人、今村雅俊、菊池 嘉、岡 慎一。ウイルス肝炎の病態に及ぼす HIV 重複感染の影響 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007.
27. 照屋勝治、菊池 嘉、岡 慎一。拠点病院の医療スタッフへの教育・研修の実態 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007.
28. 正木尚彦、今村雅俊、野崎雄一、長沖祐子、岩下亮子、櫻井俊之、矢郷祐三、永田尚義、林 裕子、大嶋隆夫、酒匂赤人、小早川雅男、柳瀬幹雄、秋山純一、為我井芳郎、上村直実、菊池 嘉、岡 慎一。HCV/HIV 重複感染者の肝線維化進展におよぼす HAART の影響。第 93 回日本消化器病学会総会、青森、2007.
29. A. Sako, N. Masaki, N. Shibukawa, N. Akazawa, T. Yoshida, H. Utagawa, Y. Nozaki, R. Iwashita, Y. Nagaoki, T. Sakurai, Y. Yago, N. Nagata, nY. Hayashi, T. Oshima, M. Kobayakawa, J. Akiyama, M. Yanase, R. Shoda, N. Uemura, Y. Kikuchi, S. Oka. Comparisons of acute hepatitis B between patients with HIV and those without HIV. Asian Pacific Digestive Week 2007, Kobe, Japan, October 15-18, 2007.
30. 正木尚彦、酒匂赤人、今村雅俊、菊池 嘉、岡 慎一。ウイルス肝炎の病態に及ぼす HIV 重複感染の影響。第 21 回日本エイズ学会学術集会シンポジウム 06 HIV/HBV・HCV の重複感染について、広島、2007.
31. Shoichi Takahashi, Kiminori Uka, Daiki Miki, Michio Imamura, Hiroshi Aikata, Yoshiiku Kawakami, Kazuaki Chayama Hideki Ohdan, Hirotaka Tashiro, Toshimasa Asahara. Relationship between platelet cell counts and IFN treatment on liver transplant patients with HCV. Asia-Pacific Association for the Study of the Liver Diseases (APASL), Kyoto, March 27-30, 2007.
32. Shoichi Takahashi, Akira Hiroamatsu, Hiroshi Aikata, Takahiro Azakami, Tomokazu Kawaoka, Kiminori Uka, Hiromi Saneto, Shintaro Takaki, Soo Cheol Jeong, Michio Imamura, Yoshiiku Kawakami, Kazuaki

- Chayama. Etiology and outcome of fulminant hepatic failure: Retrospective analysis of 50 patients treated in a single center. The 6th JSH Single Topic Conference. Iwate, Sep. 28-29, 2007
33. 高橋祥一, 阿座上隆広, 片村嘉男, 河岡友和, 木村俊之, 宇賀公宣, 三木大樹, 高木慎太郎, 柘植雅貴, 平賀伸彦, 森 奈美, 山科敬太郎, 児玉英章, 平松 憲, 丁 守哲, 今村道雄, 川上由育, 相方 浩, 茶山一彰 当院における HIV/HCV 重複感染の現況. 第 43 回日本肝臓学会総会 2007 年 5 月 31 日-6 月 1 日. 東京
34. 高橋祥一, 河岡友和, 相方 浩, 茶山一彰, 大段秀樹, 田代裕尊, 板本敏行, 浅原利正. C 型肝硬変肝移植後のインターフェロン療法の現況. 第 25 回日本肝移植研究会. 2007 年 7 月 5-6 日. 東京.
35. 高橋祥一, 河岡友和, 相方 浩, 茶山一彰, 大段秀樹, 田代裕尊, 板本敏行, 浅原利正 C 型肝硬変肝移植後の抗ウイルス療法の現況と問題点 第 37 回日本肝臓学会西部会 2007 年 12 月 7-8 日. 長崎
36. Yamamoto Y, Hige S, Sho T, Natsuizaka M, Nakanishi M, Yoshida S, Asaka M. The PNA-MGB method, a novel assay, could quantify each HBV mutant against lamivudine in one or more different strains. The 17th conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Kyoto, 2007.
37. Yamamoto Y, Hige S, Sho T, Natsuizaka M, Nakanishi M, Yoshida S, Asaka M. Quantification of HBV mutants against lamivudine by the PNA-MGB method during the course of breakthrough hepatitis. The 42th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Barcelona, 2007.
38. 山本洋一, 髭修平, 荘拓也, 夏井坂光輝, 中西満, 中馬誠, 吉田繁, 浅香正博. PNA-MGB 法による B 型肝炎再燃時におけるラミブジン耐性株の定量的検討. 第 93 回日本消化器病学会総会、青森、2007.
39. 中西満, 髭修平, 夏井坂光輝, 山本洋一, 中馬誠, 目黒高志, 佐賀啓良, 永坂敦, 宮城島拓人, 狩野吉康, 鈴木岳, 工藤峰生, 成瀬宏仁, 紺野潤, 浅香正博. C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2b+RBV 療法の治療延長の検討. 第 43 回日本肝臓学会総会、東京、2007.
40. 山本洋一, 髭修平, 荘拓也, 夏井坂光輝, 中西満, 中馬誠, 吉田繁, 浅香正博. PNA-MGB 法による B 型肝炎再燃とラミブジン耐性株の定量的・経時的検討. 第 43 回日本肝臓学会総会、東京、2007.
41. 荘拓也, 髭修平, 山本洋一, 夏井坂光輝, 中西満, 中馬誠, 浅香正博. ラミブジン投与 B 型慢性肝疾患症例の有効性および耐性出現の予測. 第 43 回日本肝臓学会総会、東京、2007.
42. 中馬誠, 山本義也, 髭修平. 高度進行肝癌に対する IFN 併用肝動注療法の病態別検討. 第 11 回日本肝臓学会大会、神戸、2007.
43. 中西満, 中馬誠, 髭修平. MRI 拡散強調画像による肝細胞癌の分化度評価と再発予測における有用性. 第 11 回日本肝臓学会大会、神戸、2007.
44. 山本洋一, 髭修平, 山本桂子, 中西満, 中馬誠, 吉田繁, 浅香正博. PNA-MGB 法によるラミブジン耐性株の定量と肝炎再燃

の経時的検討. 第 11 回日本肝臓学会大会、神戸、2007.

45. 山本桂子, 髭修平, 山本洋一, 中西満, 藤澤文絵, 小野澤真弘, 加畑馨, 中馬誠, 近藤健, 橋野聡, 渡部恵子, 大野稔子, 浅香正博, 田中淳司, 今村雅寛, 佐藤典宏, 小池隆夫. HIV/HBV 重複感染者に対する抗 HBV 作用薬投与の検討. 第 21 回日本エイズ学会、広島、2007.

46. 小瀬嗣子, 平松直樹, 倉繁奈緒, 薬師寺崇行, 井倉技, 木曾真一, 尾下正秀, 萩原秀紀, 三田英治, 肱岡泰三, 吉原治正, 今井康陽, 春日井博志, 加藤道夫, 南雄三, 考藤達哉, 竹原徹郎, 笠原彰紀, 田村信司, 林紀夫, Genotype1 型高ウイルス量以外の C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の治療成績—多施設 (OLF) 共同研究—: 第 43 回日本肝臓学会総会・東京・2007

47. 小瀬嗣子, 平松直樹, 倉繁奈緒, 薬師寺崇行, 宇山宏和, 井倉技, 尾下正秀, 萩原秀紀, 三田英治, 伊藤敏文, 福井弘幸, 吉原治正, 井上敦雄, 今井康陽, 春日井博志, 加藤道夫, 考藤達哉, 竹原徹郎, 笠原彰紀, 田村信司, 林紀夫, 難治性 C 型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法におけるウイルス陰性化に及ぼす薬剤 adherence の影響について—多施設 (OLF) 共同研究—: 第 43 回日本肝臓学会総会・東京・2007

48. 倉繁奈緒, 平松直樹, 小瀬嗣子, 薬師寺崇行, 井倉技, 木曾真一, 考藤達哉, 竹原徹郎, 田村信司, 尾下正秀, 萩原秀紀, 肱岡泰三, 片山和宏, 藪内以和夫, 吉原治正, 林英二郎, 今井康陽, 加藤道夫, 林紀夫, PegINF/Ribavirin 併用療法における血小板の推移についての検討—多施設 (OLF) 共同

研究—: 第 43 回日本肝臓学会総会・東京・2007

49. 黒川三佳, 平松直樹, 倉繁奈緒, 小瀬嗣子, 薬師寺崇行, 宇山宏和, 井倉技, 巽智秀, 大川和良, 竹原徹郎, 田村信司, 今中和穂, 尾下正秀, 片山和宏, 吉原治正, 今井康陽, 加藤道夫, 林紀夫, 肝細胞癌治療後 C 型肝炎に対する PegINF/Ribavirin 併用療法の治療効果と肝癌再発について: 第 43 回日本肝臓学会総会・東京・2007

50. 倉繁奈緒, 平松直樹, 大川和良, 小瀬嗣子, 黒川三佳, 薬師寺崇行, 宇山宏和, 井倉技, 木曾真一, 考藤達哉, 竹原徹郎, 田村信司, 尾下正秀, 肱岡泰三, 片山和宏, 藪内以和夫, 吉原治正, 林英二郎, 今井康陽, 加藤道夫, 林紀夫, ラミブジン耐性 B 型慢性肝疾患に対するアデホビル投与症例の臨床的検討: 第 43 回日本肝臓学会総会・東京・2007

51. 大川和良, 竹原徹郎, 加藤道夫, 巽智秀, 阪森亮太郎, 山口真二郎, 植村彰夫, 甲賀啓介, 笹川哲, 疋田隼人, 考藤達哉, 平松直樹, 林紀夫, ラミブジン耐性 B 型慢性肝疾患に対するアデホビル追加治療における治療効果を規定するウイルス変異の検討: 第 43 回日本肝臓学会総会・東京・2007

52. 結城暢一, 長岡貴幸, 加藤道夫, ウイルス感染史よりみた Occult HBV 感染の病態: 第 43 回日本肝臓学会総会・東京・2007

53. 池添世里子, 今井康陽, 田中英夫, 平松直樹, 薬師寺崇行, 井倉技, 尾下正秀, 肱岡泰三, 片山和宏, 藪内以和夫, 吉原治正, 井上敦雄, 春日井博志, 加藤道夫, 笠原彰紀, 竹原徹郎, 田村信司, 林紀夫, 大阪府における C 型肝炎に発生した肝細胞癌の罹

患数の動向と背景因子の検討：第 43 回日本肝臓学会総会・東京・2007

54. 三田英治、加藤道夫、葛下典由、西出憲史、藤田実、林典子、入江裕子、太田高志、山西村安司、戸高明子、白島伸宏、結城暢一、山本佳司、池田昌弘、Peg- $\text{INF } \alpha 2\text{b}$ ・リバビリン併用療法の著効率と 72 週治療の有効性について：第 43 回日本肝臓学会総会・東京・2007

55. 甲賀啓介、竹原徹郎、疋田隼人、笹川哲、植村彰夫、阪森亮太郎、山口真二郎、巽智秀、大川和良、考藤達哉、平松直樹、加藤道夫、林紀夫、肝癌に対する肝動脈塞栓術後の血清可溶性 MICA と NKG2D 発現の変化：第 43 回日本肝臓学会総会・東京・2007

56. 金子晃、山田涼子、川口司、山本守敏、巽信之、中間昭弘、石橋一伸、加藤道夫、久保光彦、黄疸を伴う進行した PBC および PSC 症例に対する bezafibrate 療法の試み：第 43 回日本肝臓学会総会・東京・2007

57. 葛下典由、三田英治、林典子、長谷川裕子、太田高志、西出憲史、藤田実、戸高明子、白島伸宏、結城暢一、山本佳司、加藤道夫、池田昌弘、HIV/HBV 重複感染例におけるラミブジン、テノホビル併用療法効果：第 11 回日本肝臓学会大会・神戸・2007

58. 四柳宏、小池和彦、HIV/HBV・HCV の重複感染について HIV・HBV/HCV の重複感染の本邦における実態：第 21 回日本エイズ学会、広島、2007.

59. 四柳宏、新谷良澄、小池和彦、諸

60. 感染症に対するワクチン B 型肝炎ウイルス S 領域のアミノ酸変異に関する検討：第 81 回日本感染症学会、京都、2007.

61. 山田典栄、四柳宏、三好秀征、堤武也、

藤江肇、新谷良澄、森屋恭爾、奥瀬千晃、安田清美、鈴木通博、伊東文生、飯野四郎、小池和彦、B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスコアプロモーター領域、プレコア領域およびコア領域の変異に関する検討第 43 回日本肝臓学会総会、東京、2007.

I. 知的所有権の出願・取得状況

なし

我が国におけるHIV感染症に合併するHBV感染症の実態

主任研究者 小池 和彦 東京大学感染症内科 教授
分担研究者 菊池 嘉、加藤 道夫、髙 修平、
四柳 宏、茶山 一彰、高松 純樹、
正木 尚彦

研究要旨

エイズ拠点病院のうち、HIV・HBV 重複感染例の比較的多い当研究班員の施設において、重複感染症例における肝疾患進展度の実態調査を行なった。発見当初は HBe 抗原陽性で高ウイルス量の症例が多いが、約4年間の経過でHBe 抗原から抗体へのセロコンバージョン、HBVDNA 量の減少を示す例も少なからず存在することが明らかとなった。HIV・HBV 重複感染例の約80%が遺伝子AのHBVに感染している点も重要である。今後のHIV・HBV 重複感染例への治療方針を立てる上で、非常に意義のある事実が明らかにされたと考えられる。

当班では、平成18年12月に、我が国におけるHIV・HCV 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施設に対してアンケート調査を行なった。その結果、我が国のHIV感染症例の約6%がHCVに重複感染していることが判明した(表1)。この結果を受けて、エイズ拠点病院である当班員の施設においてHIV・HBV 重複感染症例の肝疾患進展度の実態調査を行なった。

A. 方法

本研究班の班員施設である以下の病院に、平成19年(2007年)6月までに受診したHIV・HBV 重複感染症をもつ症例について、班員による肝疾患の進行度調査を施行した。一時的に来院し、その後他の班員の医療施設へ戻っている例は後者の医療施設での検討例とした。調査に当たっては、各施設の倫理委員会に申請を行ない、調査対象者からはインフ

フォームドコンセントを得た。調査対象施設は以下の通りである。

国立大学法人北海道大学医学部附属病院

国立大学法人東京大学医学部附属病院

国立病院機構国立国際医療センター

国立大学法人名古屋大学医学部附属病院

国立病院機構大阪医療センター

国立大学法人広島大学医学部附属病院

各班員にエクセルを用いた記入シートを配布して、HIV・HBV 重複感染例について、主としてHBV 検査結果、肝予備能、治療歴について記入をしていただいた。HIV 感染症に関しては、これまでの治療歴等について記入いただいた。質問の詳細については割愛する。

B. 結果

1) 6施設から252例(男性243例、女性9例)について報告があった。平均年齢は 39.5 ± 5.6 歳であった。

HIV 感染症についての感染経路別では、血液製剤によるもの14例(6.1%)、性行為によるもののうち同性間性行為186例(80.9%)、異性間性行為24例(10.4%)、麻薬使用者2例(0.9%)、その他4例(1.7%)であった。常習飲酒「あり」と吉舎があったのは2例全例であった(表2)。

2) HBV 陽性判明時の年齢は 44.0 ± 9.7 (歳)、平均観察期間は 3.9 ± 4.1 (年)であった。また、急性肝炎での発見例は21例(8.3%)であった。

3) HBe 抗原陽性が142例(71%)、HBVDNA ≥ 6 LGE/mlが112例(67%)と発見時にHBV 量の多い例が多数であった。観察期間中にHBe 抗原→HBe 抗体へセロコ

ンバージョンしたものは32例(22.2%)、HBVDNA 量が6 LGE/ml 以上から6 LGE/ml 未満へと減少した例が61例(42%)であった(表3、4、5)。

4) 初診時の血清アルブミン値は平均 3.9 ± 0.7 (g/dL)、最終観察時には平均 4.1 ± 0.6 (g/dL)と有意な変化を認めなかった。

5) 初診時の血清ビリルビン値は平均 1.0 ± 2.2 (mg/dL)、最終観察時には平均 1.2 ± 1.1 (mg/dL)と有意な変化を認めなかった。

6) HBV 感染判明時の血清ALT 値(252例)は、平均 203 ± 583 (IU/L)、中央値36 (IU/L)であった。平均観察期間 3.9 ± 4.1 (年)を経た後の血清ALT 値(252例)は、平均 48 ± 84 (IU/L)、中央値30 (IU/L)であった。30 (IU/L) 未満の症例は107例(50%)、30 (IU/L) 以上40 (IU/L) 未満の症例は33例(16%)、40 (IU/L) 以上80 (IU/L) 未満の症例は52例(24%)、80 (IU/L) 以上200 (IU/L) 未満の症例は16例(8%)、200 (IU/L) の症例は5 (2%)であった。なお、145例中(57%)にHAARTが導入されていた。

7) CD4 陽性T細胞数が $200/\mu\text{l}$ 未満の例は初診時には221例中82例(37%)、最終観察時では211例中37例(17%)であった(表6)。

8) HBV の遺伝子型では、測定された73例のうち、Aが58例(79%)、Bが6例(4.1%)、Cが7例(9.6%)、Dが1例、A/Gが1例、Hが3例(4.1%)であり、非HIV 感染例においてB、Cが多いことは著明な違いを見せた。近年の我が国におけるB型急性肝炎に

おいては、遺伝子AのHBVによるものが増加しているが、それに比べても遥かに高率であった(表7)。

9) HAARTについては、記載のあった252例中172例(68%)で施行されていた。レジメンの特徴は表8に示す。

10) 平均3.9年の経過観察中に3例で肝不全(腹水、脳症の出現)を発症した。肝細胞癌の合併は1例で、肝移植を受けた例は存在しなかった。

C. 考察

HIV感染症に重複感染しているHBVによる肝疾患については、感染からの年数がまだ短いためか、進行肝硬変、肝癌へ進行している例は、現在のところまだ少数であった。しかしながら、肝発癌例も認められてきており、今後は進行肝疾患が増加してよくことが懸念される。

注目すべきは、4年弱の経過で、HAART治療を受けた例も含むが、HBe抗原から抗体へのセロコンバージョン、HBVDNAの減少を呈する例が少なくなかった点である。また、

HIV・HBV重複感染例の約80%が遺伝子AのHBVに感染している点も重要である。欧米の非HIV感染例の報告では、成人で感染後に持続感染した例では遺伝子AのHBVが多く、その後の抗HBV治療でHBs抗原もクリアされる例のあることが知られている。Preliminaryではあるが、tenofovirとlamivudine(あるいはFTC)を含んだHAARTを受けているHIV・HBV重複感染例でのHBV感染症の経過が比較的良好であることから、HIV・HBV重複感染例には積極的にtenofovirとlamivudine(あるいはFTC)を含んだHAARTを行なって行くのも選択肢の一つであるかもしれない。

今回の共同班研究によって、今後のHIV・HBV重複感染例への治療方針を立てる上で、非常に意義のある事実が明らかにされたと考えられる。今後、更に詳細な検討・解析を進めていく必要がある。

表1

日本のHIV感染症におけるHBV重複感染

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・ 異性間性交渉	2254 (37.5%)	77 (3.4%)	22 (28.6%)
総計	5998 (100%)	377 (6.3%)	122 (32.4%)

対象症例

◆各施設から報告のあった252例

- 男性 243例 女性 9例
- 初診時平均年齢 39.5±5.6(歳)
- HIV推定感染経路

血液製剤	14	(6.1%)
MSM	186	(80.9%)
Heterosexual	24	(10.4%)
IVDU	2	(0.9%)
その他	4	(1.7%)
- 常習飲酒 なし 24例、あり 2例

HBV判明時検査

◆ 対象252例

・判明時平均	44.0±9.7(歳)
・平均観察期間	3.9±4.1(年)
・急性肝炎での発見	21例 (8.3%)

◆HBVマーカー

・HBe抗原	陽性	142例(71%)
	陰性	58例(29%)
・HBV DNA	≥6 LGE/mL	112例 (67%)
	<6 LGE/mL	55例(33%)

表4

HBVマーカーの変化

◆HBe抗原

陽性→陽性: 77 (53.5%)	on HAART	52
	on ETV (HAARTなし)	1
陽性→陰性: 32 (22.2%)	on HAART	21
	on ETV (HAARTなし)	1
陰性→陽性: 3 (2.1%)	on HAART	0
陰性→陰性: 32 (22.2%)	on HAART	23

(HAARTは抗HBV作用のある薬を含むもののみを数えた。)

HBVマーカーの変化

◆HBV DNA

High→High	41例 (27%)	on HAART 20 (49%)
High→Low	61例 (42%)	on HAART 53 (87%) on ETV (HAARTなし) 2
Low→High	2例 (1%)	on HAART 1 (50%)
Low→Low	44例 (30%)	on HAART 31 (70%)

HAARTは抗HBV作用のある薬を含むもののみを数えた。

CD4陽性T細胞数

◆HBV陽性判明時

	平均 287±199 (/μL)
≥350	81 (37%)
≥20	58 (26%)
<200	82 (37%)

◆最終観察時点

	平均 401±199 (/μL)	
≥350	122 (58%)	HAART導入92 (75%)
≥20	52 (25%)	HAART導入40 (77%)
<200	37 (17%)	HAART導入34 (92%)

表7

HBV Genotype

	Total	血液製劑	MSM	Hetero sexual	IVDU	Others
A	58 (79%)		57 (98%)	1		
B	3		3			
C	7		7			
D	1	1				
F			1			1
A/G	1	1				
H	3		3			
Total	73	2	70 (96%)			1

HAART

◆252例中172例(68%)に施行されている。

◆多く使われた薬剤

3TC 84例、FTC/TDF 57例、RTV 50例、LPV/r 40例

ATV 39例、ABC 38例、EFV 34例

◆多く採用されたレジメン

TDF FTC ATV RTV 22例

TDF 3TC LPV/r 8例

TDF FTC LPV/r 7例

TDF FTC EFV 6例

TDF 3TC ATV RTV 5例

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：血友病を含む凝固障害患者においては、1980年代中頃までに使用されていた非加熱凝固製剤により、大多数がHCVウイルスに持続感染しており肝硬変への進展及び発癌が問題となっている。また、HIVが重複感染している場合にはC型肝炎単独感染の場合と比較して進行が早く、HAART療法が向上した現在ではHIV陽性の患者の予後は改善され、C型肝炎に関連した合併症による死亡が増加しており問題となっている。そこで今回われわれは、血友病を含む凝固障害患者におけるC型肝炎（HIV陽性を含む）に対する併用療法の治療効果について検討した。

Genotype1型、男性の検討において患者背景の特徴は凝固障害患者で若年、低体重、BMI低値、Plt高値であることであった。SVR率はITT解析では凝固障害患者で65.2%、非凝固障害患者で47.8%と有意な差はみられなかったが、凝固障害患者の完遂例で87.5%と非凝固障害患者の55.1%と比較して有意に高かった。SVRに寄与する因子は多変量解析では若年、 γ GTP低値、ALT高値であることであり凝固障害の有無には関係はなかった。凝固障害患者で出血などに伴う副作用はみられなかった。Genotype1症例で年齢を調整した男性の検討では患者背景の特徴は凝固障害患者で有意に低体重、BMI低値、Hb低値であった。治療効果には有意な違いはみられなかったが、併用療法の中止率は凝固障害患者で有意に高かったがHIVを含む症例でウイルス陰性化が得られず中止する症例が多かったためであった。SVRに寄与する因子は多変量解析でBMI高値、 γ GTP低値であり凝固障害の有無には関係はなかった。HIV重複合併患者では4例中2例が24週の時点でウイルスの低下が認められず中止し、SVR率は25%(1/4)と悪かった。

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、またCD4 500 μ /L以上の症例では3例ともSVRであった。凝固障害患者におけるC型肝炎においても通常のC型肝炎単独感染者と同等の効果が認められた。しかしながらHIV重複合併患者特に1型で高 γ GTPの症例では現在のところ治療効果が低く投与法の工夫が必要である。ALT持続正常例、 γ GTP低値、CD4 500 μ /L以上の症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。

A. 研究目的

血友病を含む凝固障害患者においては、1980年代中頃までに使用されていた非加熱凝固製剤により、大多数がHCVウイルスに持続感染しており肝硬変への進展及び発癌が問題となっている。また、HIVが重複感染している場合にはC型肝炎単独感染の場合と比較して進行が早く、HAART療法が向上した現在ではHIV陽性の患者の予後は改善され、C型肝炎に関連した合併症による死亡が増加しており問題となっている。そこで今回われわれは、血友病を含む凝固障害患者におけるC型肝炎に対する併用療法の治療効果について検討した。

B. 研究方法

名古屋大学と大垣市民病院において併用療法を施行した連続する患者226名において、23例の凝固障害患者(HIV陽性患者4例)とC型肝炎単独感染者である非凝固障害患者203例とを比較検討した。凝固障害患者は血友病A17例、血友病B4例、von Willebrand病2例であった。

治療法はPegIFN α 2b:1.5 μ g/Kg皮下投与+リバビリン:600~1000mg分2/日経口投与を行った(genotype1,4型では48週投与、genotype2,3型では24週投与を基本)。投与終了後6ヶ月でウイルスの陰性化が認められた場合を著効(SVR)と定義した。

この対象において非凝固障害患者と凝固障害患者の背景及び治療効果の違い及び、SVR例と非SVR例を比較検討した。また同様の検討を凝固障害患者は全例女性であったこと、genotype、年齢はSVRに寄与する

影響が大きいため以下のグループにおいても検討を行った。

①全体での検討

②genotyp1、男性での検討

③genotype1型、年齢調整した男性での検討

またHIV合併患者を含む凝固障害患者におけるC型肝炎の検討では名古屋大学付属病院においてリバビリン併用療法が行われた35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型肝炎患者で現在治療が終了し効果判定ができた患者についてその治療効果につき検討をした(現在治療中の2例は今回検討から除外した。)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. 研究結果

1.C型肝炎単独感染者での検討

①全体における非凝固障害患者と凝固障害患者の比較

凝固障害患者において単変量解析で有意に非凝固障害患者と背景の違いの見られた因子は、凝固障害患者は全例男性であること、平均年齢が41.5 \pm 9.8歳と非凝固障害患者の56.3 \pm 10.9歳より15歳ほど若年であった。また凝固障害患者ではBMI値

が 21.5 ± 2.5 と凝固障害患者の 23.1 ± 3.1 と比較して有意に低値であった。また genotype は凝固障害患者で 1a 7 例、3a 3 例、4a 1 例と海外由来のものがみられた。血小板値や肝生検における F 因子には差を認めなかった。

SVR 例と非 SVR 例を比較検討したところ、単変量解析においては SVR 例で平均年齢 52.1 ± 12.7 歳と非 SVR 例の 57.4 ± 9.8 歳より有意に若年であった。また血小板値が 18.9 ± 5.6 万/ μ L と非 SVR 例の 16.8 ± 4.6 万/ μ L と比較して有意に高値であった。また SVR 例で genotype 2a, 2b, 3a の割合が SVR 例の割合と比較して有意に高率であった。また、凝固障害患者であるかそうでないかは有意な因子では無かった。

治療効果に関して PP 解析において凝固障害において SVR 率は 87.5% (14/16) と非凝固障害患者の 55.1% (97/176) と比較して有意に高率であった (P=0.0120)。ITT 解析では凝固障害患者において 65.2% (15/23) と非凝固障害患者の 47.8% (97/203) と比較して高率であったが有意差はみられなかった。併用療法中止率は凝固障害患者において 26.1% と非凝固障害患者の 12.3% と比較して高率であったが、治療開始 24 週の時点で HCVRNA 陽性であったため中止された患者を除外すると凝固障害患者、非凝固障害患者間の差は見られなかった。

②genotype1、男性での検討。

単変量解析により有意差のある背景の違いは凝固障害患者で年齢が 40.7 ± 9.3 歳と非凝固障害患者の年齢 56.8 ± 9.5 歳より有意に 15 歳程度若年であった。また、体重及び BMI は凝固障害患者で 60.4 ± 8.7 Kg、

21.4 ± 2.5 で非凝固障害患者の 66.6 ± 11.6 kg、 23.6 ± 3.2 と有意に低体重であった。また、凝固障害患者において血小板値が 19.8 ± 5.6 万/ μ L と非凝固障害患者の 16.7 ± 4.3 万/ μ L と比較して有意に高値であった。

治療効果に関して PP 解析において凝固障害において SVR 率は 81.8% (9/11) と非凝固障害患者の 44.8% (30/67) と比較して有意に高率であった (P=0.0228)。ITT 解析では凝固障害患者において 55.6% (10/18) と非凝固障害患者の 37.0% (30/81) と比較して高率であったが有意差はみられなかった。併用療法中止率は凝固障害患者において 33.3% (6/18) と非凝固障害患者の 17.3% (14/81) と比較して高率であったが、治療開始 24 週の時点で HCVRNA 陽性であったため中止された患者を除外すると凝固障害患者、非凝固障害患者間の差は見られなかった。

SVR 例と非 SVR 例を比較検討したところ、単変量解析においては SVR 例で平均年齢 49.7 ± 11.9 歳と非 SVR 例の 56.7 ± 10.0 歳より有意に若年であった。また、凝固障害患者であるかそうでないかは有意な因子では無かった。多重ロジスティック回帰分析による非 SVR に寄与する因子を解析したところ高齢、高 γ GTP 値、ALT 低値であり、凝固障害の有無は関係がなかった。また、中止例の内訳においても凝固障害患者で特に重篤な副作用がみられたものは無く、出血などにとまなう副作用もみられなかった。

③genotype1 型、年齢調整した男性での検

討

単変量解析により有意差のある背景の違いは体重及び BMI は凝固障害患者で $60.4 \pm 8.7\text{Kg}$ 、 21.4 ± 2.5 で非凝固障害患者の $73.4 \pm 9.3\text{kg}$ 、 24.3 ± 2.3 と有意に低体重であった。また、凝固障害患者において Hb 値が $14.4 \pm 1.2\text{g/dl}$ と非凝固障害患者の $15.4 \pm 1.0\text{g/dl}$ と比較して有意に低値であった。

治療効果に関して PP 解析において凝固障害において SVR 率は 75.0% (9/12) と非凝固障害患者の 64.7% (11/17) と比較して有意差は見られなかった。また ITT 解析では凝固障害患者において 55.6% (10/18) と非凝固障害患者の 61.1% (11/18) と比較して有意差はみられなかった。このことは男性、genotype、年齢を調整した症例において、凝固障害患者と非凝固障害患者とでは治療効果は変わらないということを示している。併用療法中止率は凝固障害患者において 33.3% (6/18) と非凝固障害患者の 5.6% (1/18) と比較して高率であったが、治療開始 24 週の時点で HCVRNA 陽性であったため中止された患者を除外すると凝固障害患者で 2 例みられたがともに HIV 陽性患者であった。

SVR 例と非 SVR 例を比較検討したところ、単変量解析においては有意な因子はみられず、また、凝固障害患者であるかそうでないかも有意な因子では無かった。多重ロジスティック回帰分析による SVR に寄与する因子を解析したところ BMI 高値、低 γGTP 値であることであり、凝固障害の有無は関係がなかった。

HIV 陽性患者の治療成績に関しては 35 歳、

4a 型、 1100KIU/mL の患者において SVR が得られたが 1a 型高ウイルス量の 2 例では 24 週治療時においてもウイルスの陰性化がみられず、ALT も上昇していたことから治療を中止した。また 1a 型 59KIU/ml の 1 例は治療終了後ウイルスが陽性化し、結果として 4 例中 1 例のみが SVR が得られた。

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 35 名において単変量解析では非 SVR 例で γGTP は $149.9 \pm 111.31\text{IU/L}$ と SVR 例の $61.5 \pm 64.2\text{IU/L}$ と比較して有意に高値であった ($P=0.0052$)。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 ($P=0.0201$)。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 γGTP 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 44.4% と低値であった。HIV 陰性患者の SVR 率は 69.2% であり、特に 2, 3 型では 100% であり 1, 4 型の 55.6% と比較して有意に高値であった ($P<0.05$)。IFN+リバビリン治療を施行した 4 例と PegIFN+リバビリン治療を施行した 5 例の HIV 陽性患者において HIV 陽性患者で ALT 正常、 γGTP 低値の症例は 2 例とも SVR であった、また CD4 が $500\mu\text{/L}$ 以上の症例は 3 例とも SVR が得られていた。

D. 考案

Genotype1 型, 男性の検討において患者背景の特徴は凝固障害患者で若年、低体重、

BMI 低値、Plt 高値であることであった。SVR 率は ITT 解析で有意な差はみられなかったが、凝固障害患者の完遂例で有意に高かった。SVR に寄与する因子は多変量解析では若年、 γ GTP 低値、ALT 高値であることであり凝固障害の有無では関係はなかった。凝固障害患者で出血などに伴う副作用はみられなかった。

Genotype1 症例で年齢を調整した男性の検討では患者背景の特徴は凝固障害患者で有意に低体重、BMI 低値、Hb 低値であった。治療効果には有意な違いはみられなかったが、併用療法の中止率は凝固障害患者で有意に高かったが HIV を含む症例でウイルス陰性化が得られず中止する症例が多かったためであった。SVR に寄与する因子は多変量解析で BMI 高値、 γ GTP 低値であり凝固障害の有無には関係はなかった。HIV 重複合併患者では4例中2例が24週の時点でウイルスの低下が認められず中止し、SVR 率は25%(1/4)と悪かった。

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、また CD4 500 以上の症例では3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、CD4 500 μ /L 以上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

凝固障害患者における C 型慢性肝炎においても通常の C 型肝炎単独感染者と同等の

効果が認められた。しかしながら HIV 重複合併患者特に 1 型で高 γ GTP の症例では現在のところ治療効果が低く投与法の工夫が必要である。ALT 持続正常例、 γ GTP 低値、CD4 500 μ /L 以上の症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

1. 論文発表

- 1) Kajiguchi M. Kondo T. Izawa H. Kobayashi M. Yamamoto K. Shintani S. Numaguchi Y. Naoe T. Takamatsu J. Komori K. Murohara T. Safety and efficacy of autologous progenitor cell transplantation for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. *Circulation Journal*. 71:196-201, 2007
- 2) Yamamoto K. Kojima T. Takeshita K. Matsushita T. Takamatsu J. Pitavastatin attenuates the upregulation of tissue factor in restraint-stressed mice. *Thrombosis Research*. 120:143-4, 2007.
- 3) Yamamoto K. Takamatsu J. Saito H. Intravenous immunoglobulin therapy for acquired coagulation inhibitors: a critical review. *International Journal of Hematology*. 85:287-93, 2007
- 4) Takashi Honda, Yoshiaki Katano, Hidenori Toyoda, Kazuhiko Hayashi, Masatoshi Ishigami, Isao Nakano, Hidemi Goto, Koji Yamamoto, Junki Takamatsu. Effect of Ribavirin,