

Combination with Interferon in Patients with Hepatitis C, on the Bleeding Risk Associated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. The Journal of Clinical Psychiatry In Press.

2. 学会発表

- 1) T. Honda, Y. Katano, H. Toyoda, T. Kumada, K. Hayashi, M. Ishigami, I. Nakano, K. Yamamoto, J. Takamatsu, H. Goto. Additional effect of Ribavirin during Peginterferon and Ribavirin combination therapy. Hepatitis Single Topic Conference of the American Association for the Study of Liver Diseases, Chicago, 2007.

- 2) 本多 隆、片野義明、中野 功、石上雅敏、林 和彦、竹田泰史、森井正哉、後藤新太郎、西野正路、舘 佳彦、葛谷貞二、岩田浩史、土居崎正雄、後藤秀実、豊田秀徳、熊田 卓、山本晃士、高松純樹。凝固障害患者（主に血友病）における C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法の効果。第 37 回日本肝臓学会西部会、長崎、2007.

ペグインターフェロン+リバビリン標準療法が無効な HIV/HCV重複感染者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。

HIV に対する治療法は、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多剤併用療法 (HAART) が主流となり、現在では感染後 20 数年を経て HIV 感染に合併する日和見感染症などから逃れ、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集団の中には、C 型肝炎に関連した肝疾患で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、過去 3 年間に亡くなった 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。今年度は実際に、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 α -2a 少量長期投与の有効性と安全性の検討 (Version 1.1) と題する研究課題を開始し、長期コントロールの初年

度と位置づけ検討を開始した。

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

現在の HCV に対する標準療法を実施しながらも SVR がえられない HIV/HCV に重複感染患者に対して、

低用量ペグインターフェロン療法を導入する。

国立国際医療センターの倫理審査 2007 年 2 月承認。同年 9 月プロトコール修正 (Version 1.1) を経て、下記か題名で実施した。

【研究課題名】 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 a-2a の少量長期投与の有効性と安全性の検討

【対象】 HCV・HIV 重複感染者で、以下の(1) - (3)のすべてを満たす症例

(1) 日本国内で抗 HIV 多剤併用療法を受け安定した状態にある症例

(2) 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り、最新の HCV-RNA が陽性である症例

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 HCV-RNA が消失していない症例、およびインターフェロン療法を開始したがインターフェロンの副作用のため通常量での投与継続が不可能とされた症例に関しては、主治医の判断により参加可能とする

(3) 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

【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/ μ L 未満の症例

4) 登録時の好中球数が 750/ μ 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

【endpoint】 <Primary Endpoint> 48 週目の ALT 値の正常化

<Secondary Endpoint> 非侵襲的肝線維化マーカー

: Fibrotest, SHASTA index, FIB-4, Forns score, APRI, HA

【投与方法】 PEG-IFN a2a の 1 回投与量は 90/93/45/36/27/18 mg から選択

試験開始時の 1 回投与量は 45 mg とする。RBV は併用しない

ALT 値と有害事象を指標に各回の投与量を決定する

有害事象が耐容可能な場合：ALT 正常化まで投与量を増量する

有害事象が強い場合：耐容可能となるまで投与量を減量する

好中球数 <750/mL あるいは血小板数 50,000/mL の場合減量

好中球数 <500/mL あるいは血小板数 25,000/mL の場合休薬

最小量まで減量しても 4 週以内の再投与が不可能な場合中止

(G-CSF の併用は可とする)

C. 研究結果

【登録状況】国立国際医療センターのほか本班研究の分担研究者である北海道大学にても倫理委員会の承認を経て、参加が可能になっている。国立国際医療センターの 2 例と北海道大学からの 1 例、計 3 例が倫理審査終了後のエントリーとなっている。

【進行状況】3 例のうち 2 例は期待通りの ALT の安定化を認めている。1 例はエントリー 12 週時点で ALT が上昇したため脱落となっている。

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、高ウイ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、ウイルス量や 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思う。

E. 結論

今年度のエントリー症例は 3 例とまだ少ないが、2 例は肝機能の安定化が期待でき、次年度に向けて継続実施をしていく。

F. 研究発表

イ) 論文発表

- 1) Honda M, Yogi A, Ishizuka N, Genka I, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. Effectiveness of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipoatrophy. Intern Med. 2007;46(7):359-62.
- 2) 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 Jan;37(1):2-5.
- 3) Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to

nevirapine. AIDS. 2007 Jan
11;21(2):264-5.

ロ) 学会発表

- 1) 阿部 泰尚, 渡邊 珠代, 本田元人, 瀧永 博之, 立川 夏夫, 菊池 嘉, 岡 慎一. 1年間続く間欠熱を主訴とし、診断に苦慮した肺外結核(結核性脊椎炎、肝結核、腹部リンパ節結核)の1例 第543回日本内科学会関東地方会 東京、2007
- 2) 瀧永博之、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、白阪琢磨、木村 哲、岡 慎一。日本人とザンビア人におけるcytochromeP450 2B6の遺伝子型と抗 HIV-1 薬 efavirenz の血中濃度の比較、およびその減量投与 第81回日本感染症学会総会 京都、2007.
- 3) 渡辺珠代、安岡 彰、阿部泰尚、神村麻穂子、渡辺恒二、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、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。HIV 合併ニューモシスチス肺炎における β -D-glucan 値の臨床的意義に関する検討。第81回日本感染症学会総会 京都、2007
- 4) 阿部泰尚、本田元人、渡辺珠代、神村麻穂子、渡辺恒二、矢崎博久、塚田訓久、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、立川夏夫、菊池 嘉、片野晴隆、岡 慎一。HIV に合併した Multicentric Castleman Disease (MCD) 3例 第81回日本感染症学会総会 京都、2007.
- 5) 立川夏夫、柳澤邦雄、後藤耕治、神村麻穂子、渡辺珠代、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、菊池 嘉、仲村秀太、塚田訓久、岡 慎一。AIDS リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma) 18例の臨床的特徴の検討 第21回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007.
- 6) 渡辺珠代、安岡 彰、後藤耕治、柳澤邦雄、仲村秀太、神村麻穂子、渡辺恒二、本田元人、塚田訓久、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一。当院における HAART 時代の HIV 日和見合併症の動向 第21回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007.
- 7) 神村麻穂子、後藤耕治、柳澤邦雄、仲村秀太、渡辺珠代、本田元人。塚田訓久、田沼順子、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。抗 HIV 療法 naïve 患者 124例における Atazanavir の治療成績 第21

- 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007.
- 8) 矢崎博久、後藤耕治、仲村秀太、柳澤邦雄、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、田沼順子、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。 当院での初回療法で使用された抗 HIV 薬の変遷と FPV 投与者の経過について 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007.
- 9) 林田庸総、瀧永博之、菊池 嘉、岡 慎一。 Efavirenz の血中濃度に関わる CYP2B6 の遺伝子多型についての解析 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007.
- 1 0) 島谷倫次、矢野邦夫、菊池 嘉、高山義浩、白阪琢磨、中野真人、鈴木謙二、岡 慎一。 エプジコム錠 (ラミブジン/硫酸アバカビル) の日本人 HIV 感染症患者を対象とした薬物動態試験 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007.
- 1 1) 仲村秀太、後藤耕治、柳澤邦雄、渡辺珠代、神村麻穂子、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、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。 当センターにおける急性 HIV 感染症 96 例の臨床検討 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、
- 広島、2007.
- 1 2) 本田美和子、仲村秀太、後藤耕治、柳澤邦雄、渡辺恒二、神村麻穂子、渡辺珠代、本田元人、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一。 高齢者 HIV 感染者に高率に起こった lopinavir/ritonavir との関連を疑う不整脈の検討 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007
- 1 3) 本田元人、後藤耕治、仲村秀太、柳澤邦雄、神村麻穂子、渡辺珠代、塚田訓久、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一。 日本人 HIV 患者における abacavir 関連 Hypersensitivity Reaction の発症頻度 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007.
- 1 4) 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.
- 1 5) 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.

16) 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.

17) 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.

18) 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.

G. 知的所有権の取得状況

なし

B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の効果 —HIV感染者と非感染者との比較—

分担研究者 正木 尚彦 国立国際医療センター 第二消化器科医長

協力研究者 酒匂 赤人 国立国際医療センター 消化器科

田沼 順子 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

B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の効果を、HIV非感染者とHIV感染者の2群で比較した。B型肝炎感染が主として母子感染に起因するHIV非感染者では、初回ラミブジン(LMV)投与例(38例)において、YMDD変異出現などの理由で半数が他のDNAポリメラーゼ阻害薬への変更が必要であった。YMDD変異累積出現率は開始5年後には約60%であった。特に、35歳未満の若年者を対象としたLMV-IFN sequential therapyの長期成績として、ALT正常化、HBe抗原セロコンバージョン、HBVDNA量低値(5.0 logcopy/ml未満)のすべてを満たす奏効率が37.5%とほぼ満足すべき結果をえた。一方、B型肝炎感染が主としてMSMにおけるゲノタイプAの水平感染に起因するHIV感染者では、抗HBV薬剤開始5年後のHBe抗原セロコンバージョン率は、LMV単独群の20%以下に比べてTDF+FTCないしTDF+3TC投与群において60%と良好であった。また、3TC(LMV)によるYMDD変異累積出現率は開始3年後で65%ときわめて高率であった。さらに、HIV感染者への重症型B型急性肝炎合併例に対してエンテカビル(ETV)を使用したところ、開始1ヶ月後にHIV RNA量が1 log低下し、CD4数も有意に上昇したことから、ETVには抗HIV作用があることが示唆された。以上から、HIV/HBV重複感染者において肝障害への対策が必要な場合には、TDFないしFTCを優先し、ETVの使用は避けるべきと考えられた。

A. 研究目的

分担研究者らは、平成18年度分担研究として、B型急性肝炎の病態をHIV感染者と非感染者とで対比し、ゲノタイプ分布、肝炎重症度、慢性化率などにおける相違点を明らかにした。また、HIVに対するラミブジン投与に伴い、HBVキャリアにYMDD変異を惹起した結果、MSM間でYMDD変異の初感

染例と考えられる急性肝炎症例を経験しており、その病態をさらに複雑化していることを見出した(論文準備中)。

ところで、HIV非感染B型慢性肝炎患者に対しては、年齢が35歳以上の場合にはエンテカビルが第一選択薬とされているが、本薬剤はHIVの増殖を抑制し、さらに、HIV耐性を誘導しうることが報告されたことから(N Engl J Med 356:2614-21, 2007; J Biol

Chem 2007 Oct 25, Epub)、重複感染者に対する使用については注意が喚起されているところである。本年度はB型慢性肝炎の病態をHIV感染者と非感染者とで対比することによって得られる知見をもとにして、重複感染者のB型肝炎に対する抗ウイルス療法に関するガイドラインを作成することを目的とする。

B. 研究方法

国立国際医療センター消化器科に通院中のHIV非感染B型慢性肝炎患者のうち、ラミブジン(LMV)、アデホビル(ADF)、エンテカビル(ETV)などのHBV DNAポリメラーゼ阻害薬ないしインターフェロン(IFN)投与を行った58例、および、エイズ治療・研究開発センターを1996年以降受診したHIV陽性者2,050例のうち、初診時あるいは経過中にB型肝炎と診断された142例を対象とし、各種抗ウイルス療法の施行状況、治療成績、YMDD変異出現率などを比較した。尚、本研究は日常診療の枠内で実施可能なもので、治療開始に際しては薬剤の副作用、期待される効果などについて口頭で十分説明し、必要に応じてパンフレット等も配布している。また、データの解析、公表に際しても、患者個人が特定されないように匿名化するとともに、セキュリティのかかったメディア、パソコンを使用するなどの注意を払っており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

I) HIV非感染者における検討：58例における治療レジメンについて表1にまとめた。消化器科では、2001年3月以降LMVを導入し、YMDD変異出現例には2003年9月以降ADFを併用している。また、2006年11月以降、ETVをファーストライン治療薬として

いる。尚、35歳以下の若年者には、IFN治療効果を高めるためにLMV-IFN sequential therapy (LIST)を積極的に施行している(計13例)。表1に示すように、初回治療としてLMVを選択した38例中、19例(50%)ではそのままLMVを継続中であるが、10例においてADF併用ないしETVへの切り替えが行われている。YMDD変異累積出現率は開始5年後には約60%に達していた(図1)。表2にLISTによる長期成績を評価しえた9例をまとめた。治療前HBe抗原陽性8例中3例(37.5%)においてALT値正常化、HBeAgセロコンバージョン、HBV DNA量5.0 logcopy/ml未満のすべてを満たす効果を得た。

II) HIV感染者(エイズ治療・研究開発センターに通院したHIV/HBV重複感染者142例)における検討：

1) 臨床像

①診断時年齢：平均35歳、②性別：男性139例、女性3例、③HCV重複感染：7.9%(11/139)、④HBe抗原陽性：73.2%(104/141)、⑤HIV感染経路：MSM88%/heterosexual 6.3%/血友病3.5%/IVDU 0.7%、⑥HBVゲノタイプ：Ae/Aa/A他/Bj/Ba/C/G/H=60%/5%/6.9%/6.9%/1.0%/17%/2.0%/2.0%

2) 初回HAARTによるHBe抗原累積セロコンバージョン(SC)率(図2)：HAARTのレジメンに含まれている抗HBV薬剤の種類によりSC率は著明に異なっていた。すなわち、3TC単独群では5年投与でも20%に満たず、抗HBV薬を含まない治療群との有意差を認めなかった。一方、抗HIV作用/抗HBV作用を同時に有するレジメンであるTDF+FTCないしTDF+3TC投与群では5年投与で60%

で SC を得られた。

3) YMDD 変異累積出現率: 3TC を含む HAART (TDF を含まないレジメン) 治療例のうち LMV 耐性株を検索しえた 20 例中 13 例 (65%) において YMDD 変異が出現していた (平均観察期間 2.6 年)。

Ⅲ) エンテカビルの抗 HIV 作用に関する検討: B 型急性肝炎を合併した HIV 感染者に ETV を投与した 1 例を経験した (図 3: 論文準備中)。症例は 45 歳男性 (MSM) で、ゲノタイプ Ae による B 型急性肝炎を発症して入院。ALT 高値および高度黄疸が遷延し肝不全への進展が強く危惧されたため、ETV 0.5mg/日を開始したところ、急速に肝機能は改善し、HBV DNA 量の低下、HBeAg セロコンバージョン、HBsAg 陰性化が得られた。しかし、投与 1 ヶ月後に HIV RNA 量が 1 log 以上低下し、CD4 数も 500/ μ l から 700/ μ l へ増加したことから、ETV による抗 HIV 作用の存在が強く示唆されたため、2 ヶ月目には投与中止とした。その後の経過は順調である。

D. 考察

C 型慢性肝炎の場合には IFN 治療の進歩によりウイルスの完全排除がかなり期待できる状況にあるが、HIV 非感染者における B 型慢性肝炎の場合には、その大部分が母子感染に起因するため、残念ながら根治はほとんど望めない。従って、その治療目標は ①ALT 値正常化、②HBe 抗原陰性化、セロコンバージョン、③HBV DNA 量低値 (5.0 logcopy/ml 未満) の 3 つを達成することと考えられている。しかし、現在健康保険の適用となっている IFN α (6 ヶ月間) 投与では 15~20%程度と決して満足できるものではなく、また、ラミブジン長期投与で 35

~40%と良好ではあるものの高率な YMDD 変異出現という課題がある (図 1)。さらに、欧米から近年報告されたペグインターフェロン α 2a (12 ヶ月間) 投与の治験成績では ~40%とかなり期待できる奏効率ではあるものの、本邦においては現在治験進行中の段階であり、保険承認までには数年を要するものと考えられる。われわれは、特に若年者での奏効率を高めるべく、LMV-IFN sequential therapy などの試みを積極的に行っており、表 2 に示したように、37.5% (3/8) と現時点でほぼ満足すべき奏効率を得ている。さて、HIV/HBV 重複感染者、特に CD4 数が比較的保たれており、HAART 導入が当面必要ではないが、肝機能障害が看過できない患者において、どのような治療法が選択されるべきかという課題である。

抗 HIV 作用と抗 HBV 作用の両方を有する 3TC は、今日においても HIV 治療のキードラッグとして位置づけられており、抗 HBV 作用を期待した安易な使用は HIV 耐性出現を招くというジレンマがある。かと言って、HIV 非感染者に対するファーストライン治療薬とされているエンテカビルについても、抗 HIV 作用や HIV 耐性出現のリスクが 2007 年 6 月以降指摘されたことから、最新のガイドラインでは HIV/HBV 重複感染者に対しては使用されるべきでないとされている。われわれもその可能性を示唆する症例を経験したところである (図 3)。さらに、エイズ治療・研究開発センターの田沼らの詳細な検討の結果、性交渉 (MSM) による、しかも本邦ではこれまで稀とされていたゲノタイプ A の水平感染に起因する HIV/HBV 重複感染では、適切な抗ウイルス療法を選択することにより HBs 抗原陰性化に持ち込める

症例も少数例存在するという（私信）。今回の検討でも、抗 HIV 作用と抗 HBV 作用の両方を有する TDF+FTC ないし TDF+3TC 投与によりほぼ満足すべき HBe 抗原セロコンバージョン率が確認されている（図 2）。ペグインターフェロン α 2a が使用できない現状において、CD4 数が保たれている段階の患者にこれらのレジメンを開始することが許容されるか否かについての判断の根拠として、本邦における HIV/HBV 重複感染者の長期予後に関する今後の知見の集積が重要と考えられる。

E. 結論

HIV/HBV 重複感染者において肝障害への対策が必要な場合には、TDF ないし FTC を優先し、ETV の使用は避けるべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 正木尚彦. HIV 感染者における急性 B 型肝炎の転帰—非 HIV 感染者との対比—. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究. 平成 18 年度総括・分担研究報告書, 2007. 60-64

2. 学会発表

1) 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.

2) 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.

3) 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.

G. 知的所有権の取得状況

なし

表 1 B型慢性肝炎に対する各種抗ウイルス療法 (HIV非感染者)

抗ウイルス療法	N	終了	継続中	不明
LMV alone	28	8	19 (68%)	1
LMV → LMV+ADF	7	1	5	1
LMV → ADF → ADF+ETV	1		1	
LMV → ETV切り替え	2		2	

LMV/IFN alone	9	9 (100%)		
LMV/IFN → LMV → LMV+ADF	1		1	
LMV/IFN → ETV	3		3	

ETV	5		5 (100%)	

IFN	2	2 (100%)		

合 計	58	20	36	2

Division of Gastroenterology, IMCJ, 2007. 11.

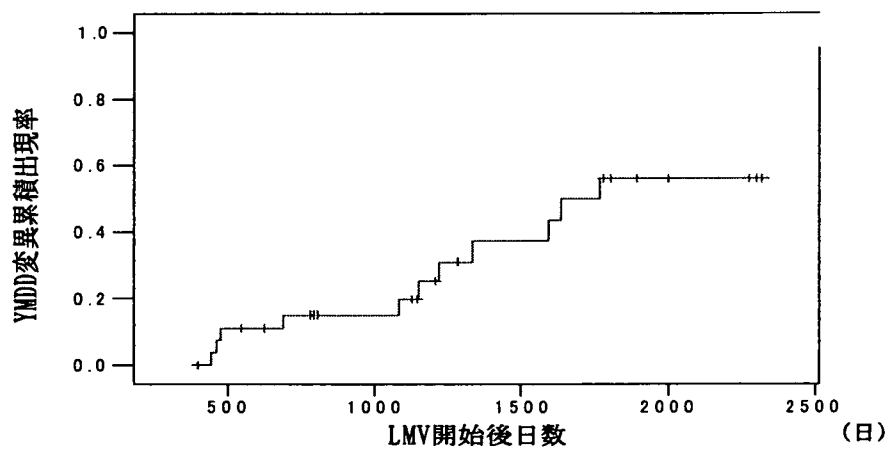
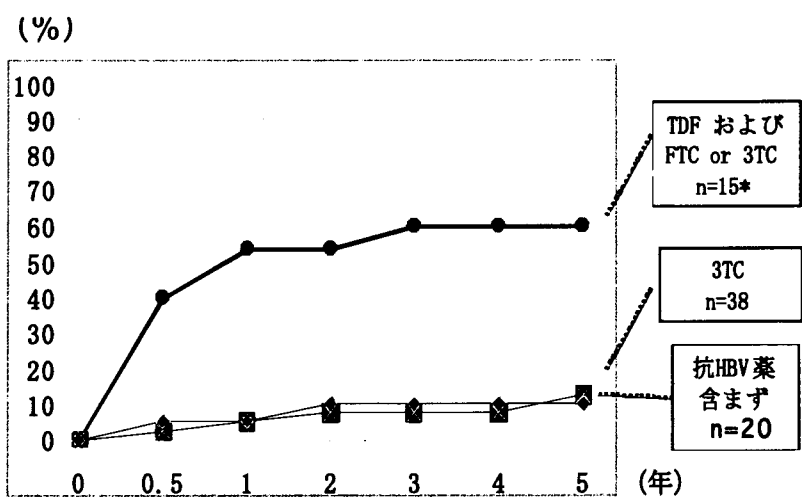


図 1 HIV 非感染者における YMDD 変異累積出現率
(初回 LMV 単独投与 38 例のみで検討)

表 2 若年者B型慢性肝炎に対するLMV-IFN sequential therapy の長期成績 (HIV非感染者)

No.	Age/Sex	Tx No	ALT	HBeAg	HBe SC	HBV DNA	After IFN ends
1	34/F	1	49	+	-	5.9 logcopy /ml	7m
2	30/M	2	49	+	-	4.0 logcopy /ml	8m
3	30/M	2	37	-	+	4.3 logcopy /ml	1y9m
4	33/F	1	27	-	+	3.3 logcopy /ml	1y5m
5	24/F	1	55	+	-	7.5 logcopy /ml	2y1m
6	20/F	1	175	+	-	8.5 LGE/ml	1y1m
7	29/M	1	26	-	+	<2.6 logcopy /ml	4m
8	29/M	1	55	+	-	7.5 logcopy /ml	4y
9	24/M	1	45	N. A.	N. A.	3.3 logcopy /ml	4y

No. 1~8 は治療前 HBe 抗原陽性例、No. 9 は HBe 抗原陰性例、網掛けした症例が奏効例。



* Entecavir 併用2例を含む

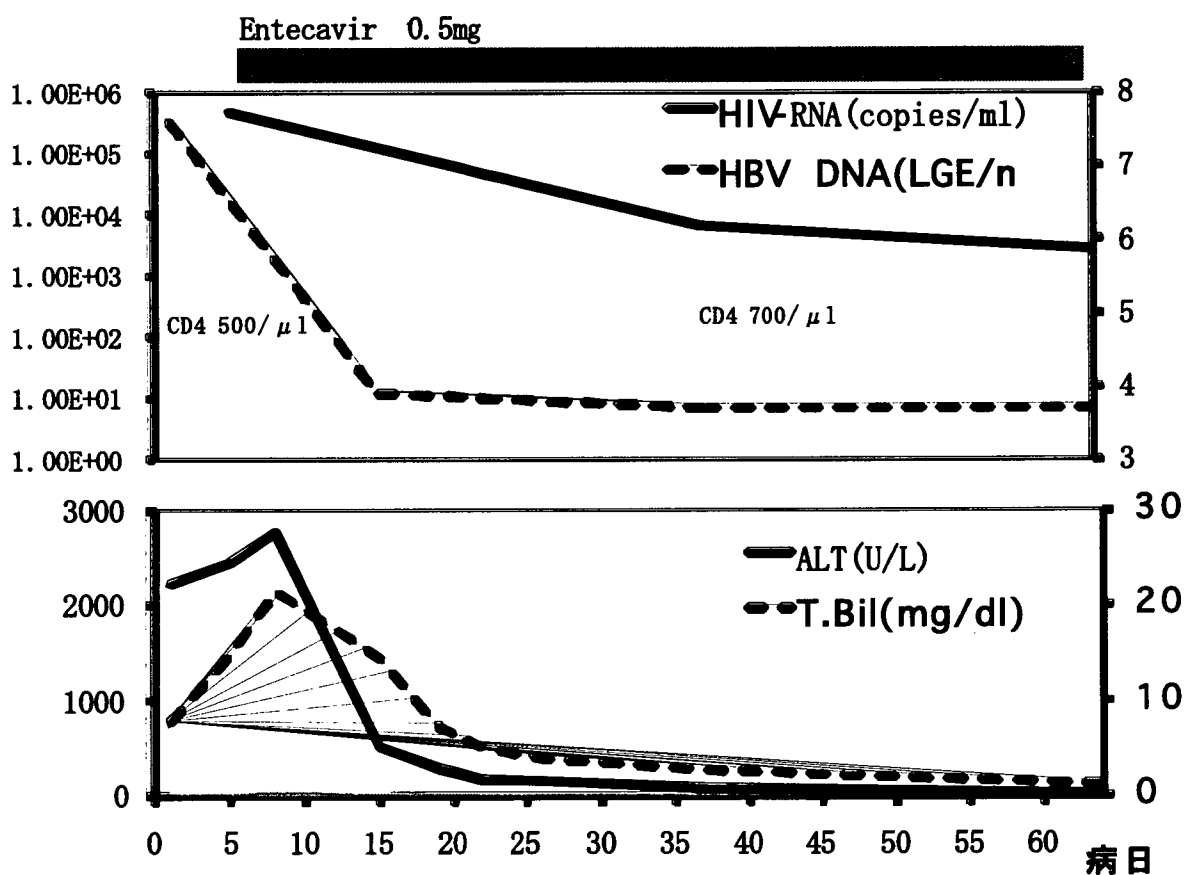
図 2 初回 HAART による HBe 抗原セロコンバージョン率

(SC 登録人数/治療総数・エイズ治療・研究開発センター田)

図3 HIV感染者に合併した重症型B型急性肝炎に対してエンテカビルを投与

した1例

症例は45歳男性。MSMによるHIVにゲノタイプAeのB型肝炎ウイルスが重複感染し、肝炎の重症化・遷延化をきたしたため、エンテカビルを投与したところ、肝炎は急速に改善したが、1ヶ月目にHIV RNA量が1 log低下し、CD4数も増加した。



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

広島大学病院におけるHIV/HCV重感染者に対する マネージメントに関する研究

分担研究者 茶山 一彰 広島大学医歯薬学総合研究科

共同研究者 高橋 祥一 広島大学医歯薬学総合研究科

研究要旨：広島大学病院における HIV/HCV 重感染者の C 型慢性肝炎の状態，治療介入，予後について検討した。HIV/HCV 重複感染者は計 23 例で，HCV 自然消失 5 例を除いた 18 例を検討の対象とした。2003 年には IFN 治療された症例数はわずか 2 例であったが，2007 年には 13 例が IFN 投与を受け，56% (5/9) で IFN が奏功し，死亡例 3 例を除き残りの症例もほぼ全例 IFN 治療中か，治療予定であった。Genotype1 型，肝生検にて肝線維化の進行症例に対しても，ペグインターフェロン?リバビリン併用療法にてある程度高い効果が見込まれるため，今後も積極的に IFN 療法による治療介入を勧める一方で，IFN 無効例に対する今後のフォローアップが重要になる。

A. 研究目的

一般に HIV/HCV 重複感染者における肝疾患の進行は，HCV 単独感染者に比べ，その進行が早いことが知られている。また非加熱血液瀦在により HIV に感染した血友病患者のほぼ全例，intravenous drug use によって HIV に感染した患者のほぼ半数で HCV の重感染があることが知られており，性的接触によっても一部の患者では HIV と HCV に重感染している。

一方で，HIV 感染者の予後は，1990 年代中頃から導入された多剤併用抗レトロウイルス療法 (Highly active anti-retroviral therapy: HAART) の登場により大幅に改善している。現在の HIV 感染者の死因は半数は日和見感染などの HIV 関連死だが，半数は非 HIV 関連死が占め，そのうちの約 9 割は肝硬変，肝がんなどの HCV 関連死である。従って HIV/HCV 重感染者の予後の改善には HCV のマネージメントが不可欠である。今回我々が積極

的に HIV/HCV 重感染者に対するマネージメントを開始した 2003 年から現在までの当院における治療状況を検討した。

B. 研究方法

対象は当院血液内科と消化器内科に受診した

HIV/HCV 重感染患者 23 例で全員男性であった。感染ルートは血友病 A 12 例，血友病 B 6 例，性的接触 5 例で，年齢は 25 才から 61 才，中央値 41 才であった。このうち HCV に対する治療無しに，HCV 抗体陽性で HCV RNA 陰性の HCV 既往感染者は 5 例で，このうちの 1 例は実際に当院で経過観察中に HCV は自然消失している。従って実際に HIV/HCV に重感染していた患者は 18 例であった。

C. 結果

23 例の HCV の genotype は，1a 6 例，3a 5 例，1b 3 例，2a 2 例，1b+3a 1 例，不明 6 例。ウイルス量は測定できたものは全例 100 KIU/ml の高ウイルス量を示し，1000

KIU/ml 以上の特にウイルス量の多い症例が2/3以上を占めた。実際に HIV/HCV 重感染していた18例中、13例（のべ14回）に IFN 治療を行った。IFN の種類は、PegIFN α 2b+Ribavirin 併用療法が10例、PegIFN α 2a 単独療法1例、IFN 単独療法3例であった。14回の治療のうち治療完遂は6例で、うち著効（IFN 投与終了6ヶ月後の HCV が陰性）5例、無効1例であった。一方治療中止は6例で4例は無効であったが、残りの2例は投与終了4ヶ月後で HCV RNA 陰性を維持している。残りの3例は現在 IFN 投与中であり、このうち2例は IFN 開始12週での HCV RNA が陰性化した EVR (early viral responder) で最終的な HCV 消失が期待できる。

症例をさらに詳細に検討すると、著効例のうち genotype は3例で3a、1例で1b(1例不明)、肝組織は得られた2例ではいずれも A1/FI だった。3例で PegIFN/RBV、2例で IFN 単独療法が行われ、3例で投与開始後4週間で HCV が陰転化する RVR (rapid viral responder) であった。無効例の内訳は genotype3a 2例、1a 2例で肝生検では4例中3例が A3/F3、残り1例は A2/F2 であった。2例で PegIFN α -2b/RBV、1例で PegIFN α -2a 単独、1例で IFN β 単独投与が行われた。1例のみ治療完遂し、ほかの3例は血小板減少等、副作用で中止した。投与終了後4ヶ月 HCV RNA 陰性化持続している2例は、genotype1b 1例、3a 1例で、A2/F2 1例、A3/F3 1例であった。いずれも PegIFN/RBV 併用療法を行ったものの、副作用で40週、11週投与で中止している。現在 IFN 治療中の3例は genotype は1a 1例、1b 1例、1b+3a 1例で、肝生検では A1/F2、A2/F2、A3/F3 がそれぞれ得られた。全例 PegIFN/RBV 併用療法が施行されてお

り、2例が EVR (early viral response: 開始12週以内の HCV RNA 陰性化) が得られている。

HIV/HCV 重感染者の対する IFN 治療導入は2003年時点で18例中2例にのみ行われていたが、その後徐々に増え、2004年2例(計4例)、2006年4例(計8例)、2007年5例(計13例)導入された。現在 IFN 未治療例は3例であるが、うち1例は悪性リンパ腫治療後で、治療開始は未定であるが、他の2例は近日 IFN 導入予定である。

また死亡例が3例有り、すべて肝疾患関連死であった。1例は肝不全死、1例は肝癌死、もう一例は肝不全で2004年に生体肝移植施行、その後一旦 IFN 治療も導入されたが、1年4ヶ月後に肝炎再燃による肝不全で死亡した。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者において、以前は AIDS 発症による日和見感染またはそのほかの HIV 関連疾患でほとんどの患者が死亡していたが、近年 HIV のコントロールは HAART の導入で AIDS 発症することなく長期生存が可能になっている。その一方で HCV 感染とそれに伴う慢性肝炎の発症については、あまり注目されていなかった。しかしながら長期生存例が増えるにつれて、慢性肝炎から肝硬変へ進行し、時に肝細胞癌も発症して肝疾患で死亡するケースが増えてきた。このため HCV の根治のため、HIV/HCV 重複感染者に対して IFN 導入が急務となっている。

当院における HIV/HCV 重複感染者は HCV 抗体のみ陽性者を除いた18例中、2003年での IFN 導入者は2例のみであったが、2007年末までの IFN 導入は13例と明らかに導入症例が増加した。これはこの間に広島大学病院の肝臓

内科と血液内科との間で定期的にカンファレンスを開催し、お互いに情報を共有した結果、IFN導入が促進されたためと思われる。

IFN導入した13例中効果判定可能であった9例中ウイルス消失したのは5例でSVR率は56%と比較的良好であった。これは著効例5例中、比較的IFNが奏功しやすいgenotype 3aが3例あったことと肝生検でA1/F1が3例含まれていたことが関係していると思われる。IFNが奏功しにくいF2以上の症例での治療効果が注目されるが、現在投与終了4ヶ月を経過してRNA陰性の症例はいずれもF2であり。もしF2以上でもSVR得られることが確認できればさらに積極的にIFN導入を考えるべきである。

HCVはIFN治療が奏功すればHCVが完全排除される一方で、HIVは現段階では低値にコントロールすることは可能ではあるが、完全排除はできず、一生涯モニターする必要がある。またHIVのコントロールが悪く、CD4値が低いときはHCVに対するIFNは効きにくい一方でHIVRNA量が低くコントロールされ、CD4が十分に体内にある時にHCVに対する抗ウイルス療法を行えば、十分にSVRが得られるとの報告もある。従って、HIVのコントロールがよければ、IFN治療の効果が比較的高くHCV感染から経年していない、若年のうちにIFN治療を導入するのが適切であると考えられた。

E. 結論

2003年以降5年間で、当院follow up中のHIV/HCV重複感染者のほとんどはIFN導入された。今後残りの患者に対しても積極的にIFN導入するとともにIFN無効患者に対して肝炎に対するfollow upが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yatsuji H, Hiraga N, Mori N, Hatakeyama T, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Suzuki F, Kumada H, Chayama K Successful treatment of an entecavir-resistant hepatitis B virus variant J Med Virol. 2007 Dec;79(12):1811-7
2. Jeong SC, Aikata H, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Saneto H, Uka K, Mori N, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Shirakawa H, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K World J Gastroenterol. Effects of a 24-week course of interferon-alpha therapy after curative treatment of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma 2007 Oct 28;13(40):5343-50.
3. Jeong S, Aikata H, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Saneto H, Uka K, Mori N, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Shirakawa H, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Low-dose intermittent interferon-alpha therapy for HCV-related liver cirrhosis after curative treatment of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2007 Oct 21;13(39):5188-95..
4. Hiraga N, Imamura M, Tsuge M, Noguchi C, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Abe H, Maekawa T, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Sakai A, Sakai Y, Honda M, Kaneko S, Wakita T, Chayama K. Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis C virus and its susceptibility to interferon. FEBS Lett. 2007 May 15;581(10):1983-7.

5. Hatakeyama T, Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Kawakami Y, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Kawakami H, Yatsuji H, Aisaka Y, Kohno H, Aimitsu S, Chayama K. Serum HBV RNA is a predictor of early emergence of the YMDD mutant in patients treated with lamivudine. *Hepatology*. 2007 May;45(5):1179-86.
 6. 高橋祥一, 茶山一彰. C型肝炎治療の進歩. 総合臨床. 永井書店. 2007;56:3099-100
 7. 高橋祥一, 茶山一彰. B型肝炎. 消化器薬の使い方Update. medicina. 医学書院. 2007;44:1707-10.
 8. 高橋祥一, 茶山一彰. 2. B型肝炎. IV. 性感染症. 注目される感染症: 診断と治療の進歩. 日本内科学会雑誌. 日本内科学会. 2007;96:2450-55.
2. 学会発表
1. 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.
 2. 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
 3. 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
 4. 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型肝炎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.
 5. 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型肝炎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
- G. 知的財産権の出願・登録情報
今回の研究内容については特になし