

SDA-1 が正常肝臓細胞に感染するか否かを検討した。(II. SDA-1 の感染実験)。

I. HBV 症例

I-B. 研究方法

症例 40 歳代の男性。主訴はなく、慢性 B 型肝炎/肝硬変 (HBV/LC) と HIV 感染症にて紹介された。既往は、平成 2 年に肝膿瘍でドレナージと開腹手術を行った。平成 7 年に交通外傷による頭部外傷により、前頭骨をプラスチック置換した。H15 と 17 にそれぞれ腸閉塞。輸血歴はない。

現病歴 慢性 B 型肝炎/肝硬変 (HBV/LC) で地元総合病院にてフォロー中、先天性耳瘻孔の治療目的に 06.10. に当院耳鼻科紹介。術前のスクリーニングで HIV 抗体陽性を指摘され、11 月に当科紹介、HIV 感染症/無症候性キャリア (HIV/AC) と診断された。CD4 465/mm³、HIV-viral load (VL) 2.4×10⁴ copies/ml。

HAART 治療開始までの経過 HIV/AC に対しては治療を必要としなかったが、HBV/LC に対する治療が必要であったため、平成 19 年 1 月 23 日にこの時点では他の抗 HIV 薬に耐性を誘導しないとされていた ETV (entecavir) による治療を開始した。

これにより HBV-DNA は 7.6LC(logcopy)/ml から 4log まで低下した (07.6.26.)。さらに HIV-RNA も低下した。(図 1)。

07.4.30. に HIV/HBV 重複感染患者に ETV 単独で治療を行うと、HIV コドン 184 (Met184-Val) に変異が誘導されること

が報告された (DHHS2006 ガイドライン変更)。

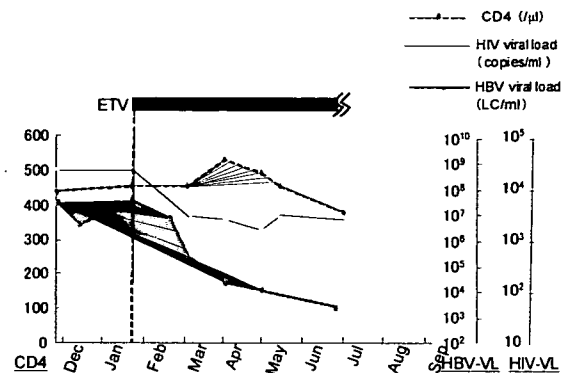


図 1: HAART 治療前 ETV のみ投与時の経過
ETV により HBV DNA 量が減少するとともに、HIV RNA 量も減少した。

本症例でも ETV 開始前には見られなかった HIV コドン 184 への変異が認められ (07.5.15.)、今後 ETV 単剤で治療を継続した場合、更に NRTI に耐性が入る可能性が否定できない状況となった。このため

- ① HBV VL のコントロール
- ② 抗 HIV 薬に対する耐性誘導の阻止
- ③ HIV VL のコントロール

を目的として HAART 導入を決定した。

HAART 導入時、B 型肝炎に対する免疫再構築症候群が発症する可能性を考慮し、HAART 開始は入院監視下に行った。

入院時所見 ALP459IU、g-GTP197IU、GOT117IU、GPT59IU と肝機能の悪化が認められた。HBV の DNA 量は 3.7LC/ml、であった。慢性 B 型肝炎に対する評価では、ChildB 相当で肝炎治療も継続必要であり、抗 HIV プロテアーゼ阻害剤の投与は必要であるが、減量を考慮しなければならない状況であった。

抗 HIV 薬の選択 以上をふまえ、抗 HIV 治療薬の選択候補を検討した。

肝機能障害への影響の少ないとされるが肝臓代謝減退を考慮して ATV400mg、と抗 HBV 作用を持つもの 2 剤 TDF/FTC で HAART を開始した。ETV は継続 TDF/FTC の濃度上昇まで継続した。

I-C. 結果

HAART 治療開始後、ウイルス量は HIV、HBV ともに 1log 以上減少し、治療の効果を得た。しかし、HAART 治療開始 15 日後、全身に皮疹が生じ体温も上昇したため、ステロイド投与を追加した。皮疹はステロイド投与開始 3 日後より消退した。

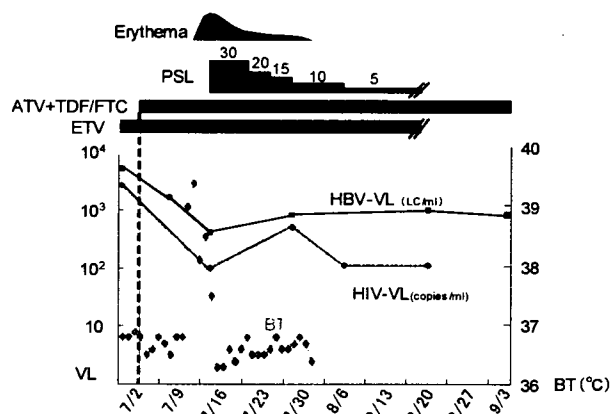


図 2 : HAART 治療開始後の経過

ATV の血中濃度は、110、150ng/ml であった。

I-D. 考察

HBV/HIV 症例は、初期に ETV は HIV に作用しない薬として HIV/HBV 重感染患者に推奨されていた。使用中に ETV 使用者の HIV 変異が報告され、また DHHS ガイドラインも変更されている。

HIV/HBV 重複感染で ETV 投与のなされた例で、HIV の耐性株が生じたという報告はなく、本症例がわが国初のものと思われる。今後の治療法の改善、およびウイルス分離が課題として残った。

II. SDA-1 の感染実験

II-B. 研究方法

SDA-1 の Env を発現させた疑似ウイルスを用いた感染実験を行った。疑似ウイルス以外の条件は、昨年度報告したキメラウイルスを用いた実験と同じであった。

細胞株と細胞の培養

ヒト肝臓細胞は初代培養細胞を用いた。抗アルブミン抗体(Cedarlane Laboratories Ltd. Hornby, ON, Canada より入手)、抗サイトケラチン 18 フィコエリスリンおよび抗 α -フェト蛋白質 FITC 抗体(SANTA CRUZ Biotechnology 社 Santa Cruz, CA より入手)を測定し、培養細胞が正常肝細胞の表現系であることを確認した。

疑似ウイルス作成 HIV ウイルスを鋳型として、SDA-1env cDNA(2900bp)を Nested-PCR 法により増幅し、SDA-1env 発現プラスミド(pSM-SDA-1)を作成した。これを、GFP 発現プラスミッド pNL4-3-Luc-E-R-と 293T 細胞に共導入した。48 時間培養し上清を回収して SDA-1env 発現疑似ウイルスを得た。また昨年報告した NL432-SDA キメラウイルスも用いた。

ウイルスストックの生成 すべてのウイルスストックは Lipofectamine 2000 (Invitrogen)を用いて、293T 細胞へトランスフェクトで生成した。48 時間後に上清

を濾過し-80°C 保管した。ウイルス濃度は p24 抗原酵素免疫測定法により測定した (RETRO-TEK, ZeptoMetrix Corp.)。

感染実験 感染前日、細胞を 96-well plates に 6×10^3 cells/well 播種した。翌日培地を除去し、10 ng の p24 量に相当するウイルスをそれぞれのウェルに追加した。37°C で 1 時間静置し細胞洗浄を 3 回行い遊離しているウイルスを除去した。感染実験はそれぞれのウイルスについて少なくとも 2 回実施した。ウイルスの複製は、3 日後に p24 ELISA kit にて p24 抗原生成を測定することで確認した。

II-C. 結果

SDA-1 の感染実験 共焦点顕微鏡による観察で、GFP の発現が確認された(図 3)。

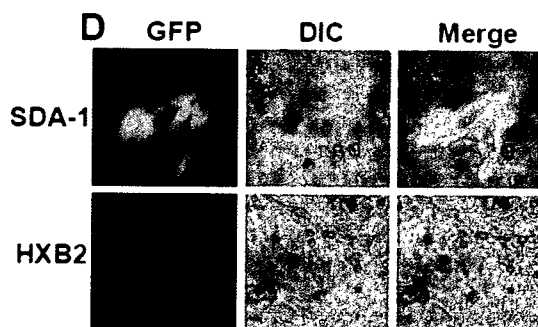


図 3 : SDA-1 の肝臓細胞への感染
SDA-1 で見られる GFP の発色部位が細胞と重なる(上右)

SDA-1 の Env を持つ疑似ウイルスは、これまでの検討で CD4 陰性の細胞には、CXCR4 あるいは CCR5 を介して感染することがわかっている。そこで、肝臓細胞への感染も同様の経路を利用しているかを明らかにするため、p24 の発現が AMD3100 で抑制されるかどうかを検討した。その結果、SDA-1 疑似ウイルスの感染は AMD3100 で濃度依存的に抑制された(図 4)。

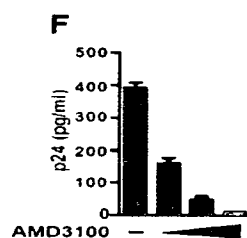


図 4:p24 の発現と AMD3100 濃度

II-D. 考察

SDA-1 は肝臓細胞に感染し増殖することが示された。しかし、HIV の肝臓細胞への感染がすなわち HIV による肝臓障害の原因であるとは言い切れない。

HIV と HCV の重感染例では肝硬変への進行が早いことが知られている。我々は *in vitro* で HTLV-1 の tax が HCV の増殖を促進することを見いだした (Zhang et al. *Virology*. 2007, 369(1): 198-205)。HIV の tat も HCV のレプリコンの増殖を弱いながら促進する。これらのことから、HIV が間接的にも肝臓機能障害に関与している可能性がある。08 年度は Rev, Nef などの遺伝子の影響を観察する必要がある。

E. 結論

SDA-1 を用いて HIV の正常肝臓細胞への感染を見るための系を確立した。来年度は HCV レプリコンの増殖系を立ち上げる。これらにより HIV/HCV の重感染における分子機構の解明に挑む。臨床においては、HIV に合併する肝炎の治療ガイドライン作成などに貢献するために、症例の検討を継続する。

F. 研究発表

査読あり論文

1. Inoue Y, Tanaka N, Tanaka Y, Inoue S, Morita K, Zhuang M, Hattori T, Sugamura, K. Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted. *J. Virol.* 2007. Aug;81(16):8722-9.

2. Zhang J, Yamada O, Kawagishi K, Yoshida H, Arakia H, Yamaoka S, Hattori T, and Shimotohno K. Up-regulation of hepatitis C virus replication by human T-cell leukemia virus type I-encoded Tax protein. *Virology*, 369(1): 198-205, 2007

3. Usami O, Ashino Y, Komaki Y, Tomaki M, Irokawa T, Tamada T, Hayashida T, Teruya K, Hattori T. Efavirenz-induced neurological symptoms in rare homozygote CYP2B6 *2/*2 (C64T). *Int. J. STD AIDS.* 2007 Aug;18(8):575-6.

4. Zhang J, Hattori T. Small RNA Molecules as Therapeutic Gents for Viral Infectious Diseases, *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2: 103-113, 2007

5. Tamada T, Nara M, Tomaki M, Ashino J, Hattori T. Secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with carbamazepine-induced hypogammaglobulinemia. *Thorax*, Jan. 62: 100, 2007

6. Tomaki M, Sugiura H, Koarai A, Komaki Y, Akita T, Matsumoto T, Nakanishi A, Ogawa H, Hattori T, Ichinose M. Decreased expression of antioxidant enzymes and increased expression of chemokines in COPD lung. *pulmonary pharmacology &*

Therapeutics. 20: 596-605, 2007

7. Shishido Y, Mitarai S, Otomo K, Seki M, Sato A, Yano I, Koyama A, Hattori T. Anti-tuberculosis drug susceptibility testing of *Mycobacterium bovis* BCG. *Int J Tuberc Lung Dis.* 11(12): 1334-8, 2007

8. Usami O, Nara M, Tamada T, Kitamuro T, Tomaki M, Ashino Y, Onodera K, Miyazaki S, Moriya T and Hattori T. Systemic Sarcoidosis Associated with Double Cancers of the Esophagus and Stomach. *Internal Medicine*, Vol.46 (2007) , No. 24. (case report)

9. Mizusawa M, Kawamura M, Takamori, M Kashiyama T Fujita A, Usuzawa M, Saitoh H, Ashino Y, Yano I, Hattori T. Increased synthesis of anti-TBGL IgG and IgA with cavity formation in pulmonary tuberculosis. *Clinical Vaccine and Immunology.* (in press)

書籍

1. 服部俊夫, AIDS とはどのような病気か, 井村裕夫(編), わかりやすい内科学 (第3版), 文光堂, 東京, 441-443, 2008.

2. 服部俊夫, 岡田信司. HIV 感染症. 佐藤徳太郎(編) 内部障害のリハビリテーション. 医歯薬出版株式会社 213-228, 2007

国際学会発表

1. Hattori T, Peng X, Usami O, Ling H, Zhuang M, Suzuki H. Isolation of CD4-independent HIV-1 from a patient with *Pneumocystis pneumonia* that can efficiently enter and replicate in primary cultured

human hepatocytes through CXCR4. Late breaker presentation. 4th IAS Conference on HIV pathogenesis, Treatment and Prevention., Sydney , Australia, 22-25 July 2007

2. T. Hattori, Y. Suzuki, O. Usami, H. Saitoh, Y. Ashino, A. Theo, H. Kikuchi, Y. Oshima, L. Obi. Towards the discovery of novel anti-HIV agents in South-African herbs Application of a novel CD4 independent isolate SDA-1 1st Tohoku University Innovation Forum, San Francisco, 招待講演, 2007.

3. Usuzawa M, Haorile, Imamura J, Pyanoot J, Warunya P, Medina P, Demetria CS, Miranda ME, Suzuki Y, Oshitani H, Hattori T. Anti-Rabies Antibodies in Japanese Volunteers Immunized with Imported Vaccine. Joint International Tropical Medicine Meeting. Bangkok, 29-30 November 2007,

国内学会

1. Theo Andros, 鈴木康弘, 菊地晴久, 今村淳治, 大島吉輝, 服部俊夫. 南アフリカの薬用植物からの抗 HIV 成分の単離. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会. 広島 2007. 11. 28,

2. 今村淳治, 鈴木康弘, 肖鵬, 宇佐美修, Warunya Promjunyakulkl, 服部俊夫. 初代培養正常ヒト肝細胞および B 細胞に感染増殖する CD4 非依存性 HIV-1 臨床株 SDA-1 の検討. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会. 広島, 2007. 11. 28.

3. 鈴木康弘, 横山勝, 佐藤祐徳, Warunya

Promjunyakulkl, 今村淳治, 服部俊夫. CD4 非依存性 HIV-1 臨床分離株 SDA-1 の責任領域のコンピューター及び分子生物学的な解析. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会, 広島, 2007. 11. 28.

4. Min Zhuang, Hiroyuki Suzuki, Toshio Hattori. Medicinal herb extract inhibits internalization of Transferrin receptor. Toward Advanced Use of African Resources in Plant Science, 横浜 2007.11.20.

5. 井上雄喜, 田中伸幸, 井上真吾, 森田公一, 庄 敏, 服部俊夫, 菅村和夫. ACE2 細胞内領域欠損受容体を介した SARS-CoV 感染機構. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会, 札幌 2007.10.21-23.

6. 庄 敏, 鈴木康弘, 蔣 虹, 張 連峰, 秦 川, 服部俊夫. 桂皮のブタノール画分とタンニン酸はトラスフェリンのエンドサイトーシスを阻害し、SARS ウイルスの感染も阻止する. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2007.10.21-23.

7. 服部俊夫. ウイルス感染とバイオディフェンス—注目される補中益気湯の可能性—. インフルエンザ ストラテジー 2007 ～漢方医学から考える～. 2007. 10. 20, 盛岡

8. 井上雄喜, 田中伸幸, 田中義乃, 井上真吾, 森田公一, 庄 敏, 服部俊夫, 菅村和夫. SARS-CoV 感染における受容体 ACE2 細胞内領域の役割. 第 61 回日本細菌学会東北支部総会, 仙台 2007. 8. 23-24.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者名	題名	編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
髭 修平	A型・B型急性 肝炎	菅野健太郎 上西紀夫 井廻通夫	消化器疾患 最新の治療 2007-2008	南江堂	東京都	2007	271-274
髭 修平	腹水大量排液時 のアルブミン点 滴は意味がある のか？腎機能温 存への寄与、ま た、その至適補 充量は？	跡見 裕 上村直実 白鳥敬子 正木尚彦	臨床に直結する 肝・胆・膵疾患治 療のエビデンス	文光堂	東京都	2007	75-77
髭 修平	肝細胞癌患者の 肝移植適応評価 と起因ウイルス	市田隆文	肝細胞癌と肝移植	アークメデ ィア	東京都	2007	97-104
服部俊夫	AIDSとはどう いう病気か	井村裕夫	わかりやすい内科 学（第3版）	文光堂	東京	2008	441-443
服部俊夫、 岡田信司	HIV感染症	佐藤徳太郎	内部障害のリハビ リテーション	医歯薬出版 株式会社	東京	2007	213-228

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	37	2-5	2007
Bi X, Gatanaga H, Koike K, Kimura S, Oka S.	Reversal periods and patterns from drug resistant to wild-type HIV-1 after cessation of anti-HIV therapy.	AIDS Res Hum Retro	23	43-50	2007
Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y	Hepatitis C Virus Core Protein Induces Insulin Resistance through a PA28γ-Dependent Pathway	J Virol	81	1727-1735	2007

Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, Miyamoto H, Mori Y, Abe T, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, <u>Koike K</u> , Matsuura Y	Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis	Proc Natl Acad Sci USA	104	1661-1666	2007
<u>Koike K</u>	Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways	J Gastroenterol Hepatol	22	S108-111	2007
<u>Koike K</u>	Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling	Hepatol Res	37	S38-43	2007
Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, <u>Koike K</u> .	Amino acid substitutions in S region of hepatitis B virus in the sera from patients with acute hepatitis.	Hepatol Res	37	731-739	2007
Ichibangase T, Moriya K, <u>Koike K</u> , Imai K	A novel proteomics method revealed disease-related proteins in the liver of hepatitis C mouse model.	J Proteome Res	6	2841-2849	2007
Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, <u>Koike K</u> , Aoyama T.	Hepatitis C virus core protein induces spontaneous and persistent activation of peroxisome proliferator-activated receptor α in transgenic mice: Implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis.	Int J Cancer	122	124-31	2007
<u>Koike K</u> , Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H.	Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus in Japan.	Hep Res	38	310-314	2007

Nagase Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Kato T, <u>Koike K</u> , Suzuki M, Nishioka K, Iino S, Itoh F.	Effect of treatment with interferon alpha-2b and ribavirin in patients infected with genotype 2 hepatitis C virus.	Hepatol Res	38		2007
Okuse C, Yotsuyanagi H, <u>Koike K</u> .	Hepatitis C as a Systemic Disease: Virus and Host Immunologic Responses Underlie Hepatic and Extrahepatic Manifestations.	J Gastroenterol	42	857-865	2007
Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, <u>Koike K</u> , Makuuchi M.	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection after living-donor liver transplantation in adults	Transpl Infect Dis		In press	2008
Kajiguchi M, Kondo T, Izawa H, Kobayashi M, Yamamoto K, Shintani S, Numaguchi Y, Naoe T, <u>Takamatsu J</u> , 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
Yamamoto K, Kojima T, Takeshita K, Matsushita T, <u>Takamatsu J</u> .	Pitavastatin attenuates the upregulation of tissue factor in restraint-stressed mice	Thrombosis Research	120	143-4	2007
Yamamoto K, <u>Takamatsu J</u> , Saito H.	Intravenous immunoglobulin therapy for acquired coagulation inhibitors: a critical review	International Journal of Hematology	85	287-93	2007
Honda T, Katano Y, Toyoda H, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Goto H, Yamamoto K, <u>Takamatsu J</u> .	Effect of Ribavirin, 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

Honda M, Yogi A, Ishizuka N, Genka I, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, <u>Kikuchi</u> <u>Y</u> , Oka S.	Effectiveness of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipotrophy.	Intern Med.	46(7)	359-362	2007
Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, <u>Kikuchi Y</u> , Oka S, Kimura S.	Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan.	Hepatol Res	37(1)	2-5	2007
Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, <u>Kikuchi</u> <u>Y</u> , Oka S.	HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine.	AIDS	21(2)	264-265	2007
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, <u>Chayama K</u>	Successful treatment of an entecavir-resistant hepatitis B virus variant.	J Med Virol.	79(12)	1811-7	2007
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, <u>Chayama</u> <u>K</u>	.Effects of a 24-week course of interferon-alpha therapy after curative treatment of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma	World J Gastroenterol.	J 13(40)	5343-50	2007
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.	J 13(39) ..	5188-95	2007
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, <u>Chayama K</u> ...	Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis C virus and its susceptibility to interferon.	FEBS Lett	581(1 0)	1983-7	2007

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.	45(5)	1179-86.	2007
高橋祥一, 茶山一彰.	C型肝炎治療の進歩.	総合臨床.	56	3099-100	2007
高橋祥一, 茶山一彰.	B型肝炎. 消化器薬の使い方 Update.	medicina	44	1707-10	2007
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	96	2450-55	2007
髭修平, 荘拓也, 山本洋一, 中西満, 中馬誠, 浅香正博	ラミブジン投与B型慢性肝炎症例の耐性株出現予測におけるウイルスマーカーの評価.	臨床消化器内科	22	607-611	2007
髭修平	E型肝炎について知っておくべきこと	Medicina	44	923-925	2007
中馬誠, 髭修平	肝炎ウイルスキャリアにおける化学療法や分子標的薬は安全か?	Medical Practice	24	657-660	2007
髭修平, 中西満, 中馬誠, 山本義也, 永坂敦, 浅香正博	C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療とHCV抗体価の変動	臨床消化器内科	22	1401-1404	2007
Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, Sata M, Hige S, Tomita E, Mochida S; The Virus Reduction Therapy Study Group	Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load	Hepatol Res.	37	701-710	2007

Higashiyama H, Harabayashi T, Shinohara N, Chuma M, <u>Hige S</u> , Nonomura K	Reactivation of Hepatitis in a Bladder Cancer Patient Receiving Chemotherapy.	Int Urol Nephrol.	39	461-463	2007
Taguchi H, Sakuhara Y, <u>Hige S</u> , Kitamura K, Osaka Y, Abo D, Uchida D, Sawada A, Kamiyama T, Shimizu T, Shirato H, Miyasaka K	Intercepting radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system for highly selected patients with hepatocellular carcinoma unresectable with other modalities.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	69	376-380	2007
<u>加藤道夫</u>	HBe 抗原陽性例に対する治療		12	10-13	2007
Itose I, Kanto T, Inoue M, Miyazaki M, Miyatake H, Sakakibara M, Yakushijin T, Oze T, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Katayama K, <u>Kato</u> <u>M</u> , Hayashi N.	Involvement of dendritic cell frequency and function in virological relapse in pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients.	J Med Virol.	79	511-521	2007
<u>加藤道夫</u>	診療の秘訣 ペグインターフ ェロン・リバビリン併用治療抵 抗性 C 型慢性肝炎の診療	Moderan Physician	27	1284-1291	2007
<u>加藤道夫</u>	私の処方 難治性 C 型慢性肝炎 に対する Two-step IFN rebound therapy (TIRT)	Moderan Physician	27	1284-1291	2007
<u>加藤道夫</u>	B 型慢性肝炎に対するインター フェロン治療 -現況と今後の 展望	医学のあゆみ	223	153-156	2007
Ito K, Tanaka Y, <u>Kato</u> <u>M</u> , Fujiwara K, Sugauchi F, Sakamoto T, Shinkai N, Orito E, Mizokami M.	Comparison of complete sequences of hepatitis B virus genotype C between inactive carriers and hepatocellular carcinoma patients before and after seroconversion.	J Gastroenterol.	42	837-844	2007

Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K, Oze T, Inoue Y, Kurokawa M, Yakushijin T, Igura T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Oshita M, Hijioka T, Katayama K, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, <u>Kato M</u> , Hayashi N.	Initial viral response is the most powerful predictor of the emergence of YMDD mutant virus in chronic hepatitis B patients treated with lamivudine.	Hepatol Res.		1-7	2007
Kanda A, Takehara T, Ohkawa K, <u>Kato M</u> , Tatsumi T, Miyagi T, Sakamori R, Yamaguchi S, Uemura A, Kohga K, Sasakawa A, Hikita H, Kawamura K, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N.	Early emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus in a patient with hepatitis B virus/human immunodeficiency virus coinfection.	Hepatol Res.		1-7	2007
熊田博光、豊田成司、泉並木、岡上武、伊藤義人、 <u>加藤道夫</u> 、飯野四郎	HCV RNA定量キットコバスタqManHCV「オート」の検討 コバスタqManHCV「オート」に関する共同研究：中間報告	医学と薬学	58	595-605	2007
Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Oshita M, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, <u>Kato M</u> , Kawata S, Tsubouchi H, Kumada H, Okanoue T, Kakumu S, Hayashi N.	Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res.	38	52-59	2008
Koike K, Kikuchi Y, <u>Kato M</u> , Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H.	Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV.	Hepatol Res.	38	310-314	2008
Koike K, Tsukada K, <u>Yotsuyanagi H</u> , Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S.	Prevalence of Coinfection with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus in Japan.	Hepatol Res	37	2-5	2007
Suzuki Y, <u>Yotsuyanagi H</u> , 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	13	964-969	2007

Aono J, <u>Yotsuyanagi H</u> , Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, Koike K.	Amino acid substitutions in the S region of hepatitis B virus in sera from patients with acute hepatitis.	HepatoI Res	37	731-739	2007
Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, Okanoue T, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Suzuki F, Kobayashi M, Chayama K, Imamura M, <u>Yotsuyanagi H</u> , Nakaoka S, Maki N, Kawata S, Kumada H, Iino S, Kiyosawa K.	Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy.	HepatoI Res	37	661-666	2007
Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, <u>Yotsuyanagi H</u> .	Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV.	HepatoI Res	38	310-314	2007
Kishi Y, <u>Sugawara Y</u> , Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M.	Histologic eosinophilia as an aid to diagnose acute cellular rejection after living donor liver transplantation.	Clin Transplant.	21(2)	214-218	2007
Kishi Y, <u>Sugawara Y</u> , Kaneko J, Tamura S, Matsui Y, Makuuchi M.	Blood eosinophilia after living donor liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis.	Transplant Proc	39(5)	1540-3	2007
Zhang J, <u>Hattori T</u>	Small RNA molecules as therapeutic genes for viral infectious diseases.	Journal of Pharmacology and Toxicology	2	103-113	2007
Y. Inoue, N. Tanaka, Y. Tanaka, S. Inoue, K. Morita, M. Z.huang, <u>T Hattori</u> , K. Sugamura	Clathrin-dependent Entry of SARS Coronavirus into Target Cells Expressing Cytoplasmic Tail-deleted ACE2	J. Virol	81(16)	8722-8729	2007
Jing Zhang, Osamu Yamada, Kenji Kawagishi, Hiroshi Yoshida, Hiromasa Arakia, Shoji Yamaoka,	Up-regulation of hepatitis C virus replication by human T-cell leukemia virus type I-encoded Tax protein	Virology	369(1)	198-205	2007

Toshio Hattori, and Kunitada Shimotohno					
Tamada T, Nara M, Tomaki M, Ashino J, Hattori T	Secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with carbamazepine-induced hypogammaglobulinemia.	horax Jan	62	100	2007
Tomaki M, Sugiura H, Koarai A, Komaki Y, Akita T, Matsumoto T, Nakanishi A, Ogawa H, Hattori T , Ichinose M	Decreased expression of antioxidant enzymes and increased expression of chemokines in COPD lung	pulmonary pharmacology & Therapeutics	20	596-605	2007
Shishido Y, Mitarai S, Otomo K, Seki M, Sato A, Yano I, Koyama A, Hattori T	Anti-tuberculosis drug susceptibility testing of Mycobacterium bovis BCG.	Int J Tuberc Lung Dis	11(12)	1334-8	2007
Masako Mizusawa, Mizuoho Kawamura, Mikio Takamori, Tetsuya Kashiya, Akira Fujita, Motoki Usuzawa, Hiroki Saitoh, Yugo Ashino, Ikuya Yano and Toshio Hattori	Increased synthesis of anti-TBGL IgG and IgA with cavity formation in pulmonary tuberculosis.	Clinical Vaccine and Immunology			In press
服部俊夫、巽浩一郎、岩垣博己、佐久間光江	ウイルス感染とバイオデフェンス	M e b i o 別冊	24	16-21	2007

1 A型・B型急性肝炎

髭 修平

I 疾患の解説

A型およびB型急性肝炎は、A型肝炎ウイルス(HAV)あるいはB型肝炎ウイルス(HBV)の急性感染に起因する急性肝障害で、基本的には一過性の肝障害を認めたあとに治癒するself-limited diseaseであることが多い。しかし一部の症例では重症化・劇症化をきたすことがあり、注意が必要である。最近、日本国内で発症するB型急性肝炎の起因ウイルス genotype の変化により、B型の急性感染からも遷延化・慢性化をきたす例が散見される。またこれらの肝炎ウイルスの感染には性感染症(STD)の可能性もあり、HIVあるいは梅毒などとの重複感染にも注意が必要である。

1 A型急性肝炎

A型肝炎ウイルスの経口感染により発症する。HAVは肝細胞で増殖し胆汁から腸管を経て体外に排泄されるが、そのHAVを糞口経路で感染、あるいはカキなどの魚介類の生食により感染する。わが国のHA抗体陽性率は、60歳以上は約90%であるが、40歳未満では1%以下と低率である。陽性者の分布は経年的にそのまま高齢化しておりHAVに対する感受性者が増加傾向にある。3月をピークに冬から春先にかけての感染が多いとされるが、近年、大規模な集団発生はみられなくなった。

慢性化せず、予後は良好である。高齢者、免疫不全患者の感染では重症化の可能性があり、C型慢性肝炎例へのHAV重複感染は劇症化の危険性が高まるとの報告もある¹⁾。

2 B型急性肝炎

B型肝炎ウイルスの血液を介した感染により発症するが、乳幼児期に母子間で感染する垂直感染と、その後の水平感染の可能性がある。乳幼児期のHBV感染は遷延化してキャリアの状態になるため、HBVによる急性肝炎は主に成人における感染時にみられる。最近の感染原因では性交渉に関連したものが多く、その他に刺青、薬物常用などの可能性も指摘されている。

汚染血液中のHBVがprecore変異株でHBe抗体陽性、かつ高ウイルス量の場合には重症化・劇症化の可能性が高くなる。また、近年のわが国の急性感染の原因となるHBVの genotype に関して、従来から高頻度にみられる genotype CやBのほか genotype Aによる症例の増加傾向を認めている。当初は外国人との性的接触などが想定されていたが、最近国内に広く蔓延してきていると考えられる。欧米型の genotype Aeの急性感染では約20%の成人が遷延化するとの報告もあり²⁾、感染経路の広がりや慢性化の可能性などから注意が必要である。

また、従来はHBV既感染と考えられていた状況からHBV再活性化が惹起されることが明らかにされてきており、注意を要する。これらはHBs抗体・HBc抗体陽性のドナーからの生体肝移植後ではレシピエントがB型肝炎を発症する可能性が高いこと³⁾や、HBs抗体・HBc抗体陽性者の骨髄移植後にHBs抗体価が低下しB型肝炎を起こす可能性があること⁴⁾などが報告されている。

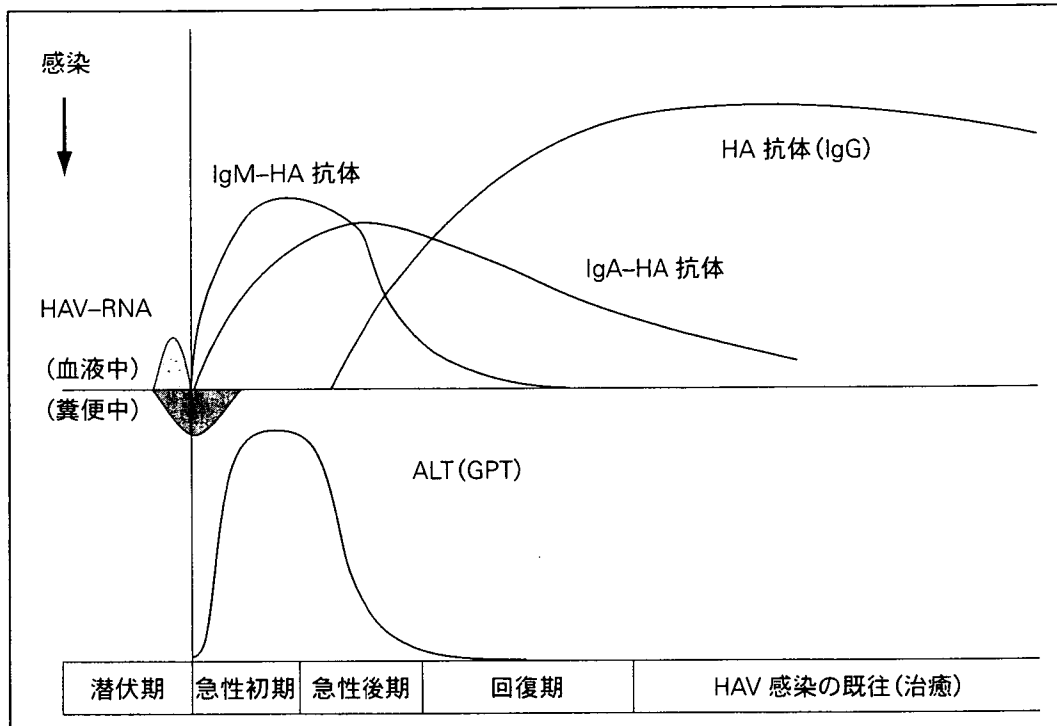


図1 A型急性肝炎の経過とウイルスマーカーの推移

II 診断と検査

急性肝炎の診断は、最終的にはウイルスマーカーの検査による。

1 A型急性肝炎

臨床所見としては、2～6週（平均4週間）の潜伏期を経て、発熱、腹痛、全身倦怠感、黄疸などが出現する。若年齢では症状が軽度で不顕性の症例も多い。肝外合併症として、急性腎不全や貧血などが知られている。診断に際しては、東南アジアなどへの旅行歴、家族や学校・保育園などでの肝炎発生の有無なども参考になる。

一般検査では、ALT, AST, ビリルビンなどの上昇を認める。さらに、チモール混濁反応 (TTT) やIgMの上昇も特徴的である。

ウイルス学的検査では、IgM型HA抗体が陽性であれば急性感染であることが確定し、治癒期には陰性化する。IgA型HA抗体も急性期に高値を示すが、回復期から治癒期にかけても陽性の値を示す。IgG型HA抗体は急性後期から出現し、以後、陽性が持続する。HAV-RNAの検出も有用であるが、血清中には発症前の潜伏期間中

に陽性になる。糞便中には、急性初期にもHAV-RNAは検出される(図1)。

2 B型急性肝炎

臨床所見としては、1～6ヵ月の潜伏期の後に全身倦怠感、食欲不振、黄疸などの症状が出現する。A型肝炎と同様にALT, AST, ビリルビンなどの上昇を認めるが、特徴的なものはない。

B型肝炎の場合には、HBs抗原が陽性で、IgM型HBc抗体が高値であることが多い(図2)。発症初期には、HBe抗原陽性、HBe抗体陰性、HBV-DNA量は測定可能であることが多いが、ピークを過ぎた場合や重症化・劇症化例では、すでにHBe抗原陰性、HBV-DNA量測定感度以下のこともある。IgM型HBc抗体は、キャリアの急性増悪の際にも陽性値をとることがあるが通常は低力価であり、高力価の場合には急性感染と判断できる。従来は、MRIA法やEIA法で測定されていたHBc抗体やIgM型HBc抗体は、最近化学発光免疫測定 (chemiluminescent immunoassay : CLIA) 法での測定が可能となった。IgM型HBc抗体は、急性感染以外に慢性肝炎の急性増悪時にも上昇することがあるが高力価

る。

トピックス

【わが国における genotype A による B 型急性肝炎発症後の抗ウイルス療法¹⁾】

Suzuki らは、31 例の genotype A による B 型急性肝炎症例に 7 例の遷延化例を認め、6 例に対してインターフェロン、ラミブジンによる抗ウイルス療法を施行した。HBs 抗原陰性化が得られた症例は 1 例のみで、2 例は HBe 抗原が陰性化、ほかの 3 例は HBe 抗原陽性を持続した。対象となった遷延例 7 例は全例、肝生検で F1 以上の線維化を認め、治療時期も発症数年後の例も含まれている。今後、遷延化の可能性予知、治療のタイミングなどの検討が望まれる。

1. Suzuki Y et al : Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* **76** : 33-39, 2005

◀ 文 献 ▶

- 1) Vento S et al : Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* **338** : 286-290, 1998
- 2) Suzuki Y et al : Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* **76** : 33-39, 2005
- 3) Uemoto S et al : Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* **65** : 494-499, 1998
- 4) Onozawa M et al : Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis virus infection. *Transplantation* **79** : 616-619, 2005

腹水

腹水大量排液時のアルブミン点滴は意味があるのか？ 腎機能温存への寄与，また，その至適補充量は？

髙 修平

腹水大量排液時のアルブミン点滴は意味があるのか？

腹水を有する肝硬変患者の治療の基本は，安静・Na制限・水制限・利尿剤投与，などである。しかし，進行した非代償性肝硬変のなかには反応の不良な例を認める。欧米においては，International Ascites Clubの診断基準により，「不応性腹水」および「不耐性腹水」を含めた「難治性腹水（refractory ascites）」が定義されている。

難治性腹水に対する治療として腹水穿刺が以前より行われていた。腹水の排液で腹圧が低下することにより，腹部膨満感・食欲低下・呼吸困難などの改善が期待されるほかに，腎血流の改善，腹腔内の循環改善などが得られる可能性がある。欧米では，1回の穿刺で5L前後の腹水を排出する

「大量腹水穿刺（large volume paracentesis）」や，ほぼ全量を一度に排出する「全量腹水穿刺（total volume paracentesis）」などが多く行われる。しかし，その一方で，大量排液時に血圧低下を招く問題点が指摘されている。腹水穿刺排液後の循環不全はPICD（paracentesis-induced circulatory dysfunction）と称され，腎不全や肝不全を悪化させる可能性もある。

アルブミンは，主に肝臓で合成される蛋白で，生体内の膠質浸透圧の維持に重要な役割を有する。本稿では，大量の腹水穿刺排液時におけるアルブミン補充の有用性について，従来の報告から検討した。

腹水大量排液時のアルブミン投与についてのrandomized controlled trial (RCT)

1980年代後半から，腹水排液後の循環不全を防ぐために腹水穿刺後のアルブミン補充が行われるようになったが，大量腹水排液時に投与するアルブミン補充自体の意義に関するRCTは少ない（表1）。1988年にGinèsらが，1回に4～6Lの腹水排液を貯留が消失するまで繰り返した肝硬変患者を，無作為にアルブミン補充群と非補充群に分けて術後評価を行い，腎機能，血漿レニン活性（PRA），アルドステロン濃度（PAC），血清Na濃度などの維持においてアルブミン補充の有効性を示した。排液量が少ない場合には他の補液でも代替可能であるとの報告もあるが，少なくとも4～6L以上の腹水排液時にはアルブミン補充の有効性が確立されている。

その後，アルブミン併用下の腹水大量排液とそ

の他の治療法との比較に関するRCTの結果が報告されてきている（表1）。有効性評価に関しては，有効循環血液量への影響に関するもの（心拍出量，平均動脈圧，PRA，PAC），腎機能（クレアチニン濃度，尿素窒素，糸球体濾過率），肝機能への影響（ビリルビン，肝性脳症），電解質異常，合併症の頻度（消化管出血，感染症），入院期間，再入院率，生存率，費用などの項目の中から検討されている。

最近では，大量排液後の循環不全予防効果としてnoradrenalineや合成バズプレッシン製剤であるterlipressin投与の有効性も報告されている。3.5% saline solution補充の検討では，6L以下の場合のPRA，PAC，Crなどの変化はアルブミンと同等で悪化は認めなかったとの報告もある。

●腹水大量排液+アルブミン補充に対する治療法のRCT (表1)

報告者	症例数 (例/総 患者数)	比較治療	治療内容	平均 排液量 (L)	アルブ ミン 補充量	結果	アルブミン併用 治療の評価
Ginès P ¹⁾ (1988)	105 (66%)	A : Alb.併用群 B : 腹水穿刺のみ	1回4~6Lの排液を消失まで 1回4~6Lの排液を消失まで	計11.9 計11.9	40g/回 —	A群 : GFR上昇 B群 : PRA・PAC・BUN 上昇, Na低下	有効
García-CD ²⁾ (1993)	35 (71%)	A : Alb.併用群 B : 腹水穿刺のみ	全量排出 全量排出	8.4 8.2	5g/ 腹水1L	B群 : PRA・PAC上昇, 心拍出量低下	有効
Ginès P ³⁾ (1987)	117 (71%)	A : Alb.併用群 B : 利尿剤のみ	1回4~6Lの排液を消失まで furosemide & spironolactone (40~200mg & 200~400mg/日)	1回4.2	40g/回 —	B群 : BUN・Cr上昇, Na低下, 脳症増加	有効
Salerno F ⁴⁾ (1987)	41 (49%)	A : Alb.併用群 B : 利尿剤のみ	1回4Lの排液を消失まで spironolactone 200mg/日か ら開始 反応不良時に増量+furosemide	計12.2	20~ 60g/回	A群 : 腹水消失期間短縮 両群 : PRA, PAC, MAP 変化率に差なし	有効
Runyon BA ⁵⁾ (1989)	19	A : Alb.併用群 B : 利尿剤のみ	1回5Lの排液を消失まで furosemide & spironolactone (40~240mg & 100~400mg/日)		50g/回 —	A群 : Na上昇 B群 : MAP低下	有効
Lenaerts A ⁶⁾ (2005)	20 (100%)	A : Alb.併用群 B : 利尿剤のみ	1回4~5Lの排液を消失まで (2日ごと) clonidine & spironolactone (0.15mg & 200~400mg/日)		7g/ 腹水1L	B群 : PRA・PAC・再 入院率低下, GFR 上昇	短期治療に有効 (長期コントロール には他法が有効)
Planas R ⁷⁾ (1990)	88 (67%)	A : Alb.併用群 B : 排液+ Dextran-70	全量排出 腹水1L当たり6%Dextran- 70を8g	9.5 9.4	8g/ 腹水1L	B群 : PRA・PAC上昇	有効
Fassio E ⁸⁾ (1992)	41 (83%)	A : Alb.併用群 B : 排液+ Dextran-70	1回5Lの排液を消失まで 腹水1L当たり6%Dextran- 70を6g	計10.9 計12.9	6g/ 腹水1L	B群 : Bil低下, 安価 両群 : PRA, BUN, Cr, Na変化率に差なし	他法の代替可
Salerno F ⁹⁾ (1991)	54 (46%)	A : Alb.併用群 B : 排液+ Hemaccel	全量排出 腹水1L当たり150mL	8.9 8.3	6g/ 腹水1L	A群 : BUN上昇 B群 : Na低下 両群 : PRA, PAC, GFR などに差なし	他法の代替可
Moreau R ¹⁰⁾ (2002)	20 (85%)	A : Alb.併用群 B : 排液+ Terlipressin	全量排出 術当日に合計3mg i.v.	4.9 6.0	8g/ 腹水1L	両群 : PRA, PAC, MAP 変化率に差なし	他法の代替可
Sola- Vera J ¹¹⁾ (2003)	72 (56%)	A : Alb.併用群 B : 排液+saline	全量排出 腹水1L当たり 3.5% saline170mL	6.4 6.4	8g/ 腹水1L	B群 : PRA・PAC・Cr・ PICD発生率上昇 (排液量が6L以下の場合 は同等)	有効 (6L以下では他法 の代替可)
Singh V ¹²⁾ (2006)	40 (65%)	A : Alb.併用群 B : 排液+ Noradrenaline	全量排出 MAPを術前より10mmHg上 昇させる	6.8 7.1	8g/ 腹水1L	両群 : PRA, PAC, Cr, MAP変化率に差なし B群 : 安価	他法の代替可

A : 腹水穿刺+アルブミン補充群, B : 比較治療群

GFR : glomerular filtration rate, PRA : plasma renin activity, PAC : plasma aldosterone concentration, MAP : mean arterial pressure, PICD : paracentesis-induced circulatory dysfunction