

- 感染者に見られた悪性腫瘍の頻度. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11月, 2008.
- 4) 田里大輔, 中村春香, 西嶋 健, 青木孝弘, 柳沢邦雄, 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, 田沼順子, 本田美和子, 照屋勝治, 湯永博之, 菊池 嘉, 岡 慎一. 当センターで経験したHAART時代のAIDS関連カポジ肉腫90例の検討. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11月, 2008.
- 5) 渡辺珠代, 安岡 彰, 中村春香, 青木孝弘, 西嶋 健, 田里大輔, 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, 湯永博之, 照屋勝治, 菊池 嘉, 岡 慎一. 当院におけるHAART時代の日和見感染症の動向. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11月, 2008.
- 6) 神村麻穂子, 中村春香, 西嶋 健, 青木孝弘, 田里大輔, 渡辺恒二, 渡辺珠代, 本田元人, 矢崎博久, 塚田訓久, 田沼順子, 本田美和子, 湯永博之, 照屋勝治, 菊池 嘉, 岡 慎一. HBs抗原陽性HIV患者に導入したTDF/3TC(FTC)を含む抗HIV療法の効果. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11月, 2008.
- 7) 塚田訓久, 青木孝弘, 田里大輔, 中村春香, 西嶋 健, 神村麻穂子, 柳沢邦雄, 渡辺恒二, 渡辺珠代, 田沼順子, 本田元人, 矢崎博久, 本田美和子, 湯永博之, 照屋勝治, 立川夏夫, 菊池 嘉, 岡 慎一. 新規抗HIV薬の使用経験と有害事象. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11月, 2008.
- 8) 渡辺恒二, 中村春香, 青木孝弘, 西嶋 健, 田里大輔, 柳沢邦雄, 神村麻穂子, 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, 湯永博之, 照屋勝治, 菊池 嘉, 岡 慎一. 当院におけるアタザナビ
- ル使用473症例の検討. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11月, 2008.
- 9) 矢崎博久, 中村春香, 青木孝弘, 西嶋 健, 田里大輔, 柳沢邦雄, 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, 湯永博之, 照屋勝治, 菊池 嘉, 岡 慎一. 当院での新規抗HIV薬の変遷とFPV投与者の経過について(続報). 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11月, 2008.
- 10) 松村次郎, 大脇敦子, 清水真澄, 近江恭子, 秋山純一, 本田元人, 菊池 嘉, 新谷英滋, 岡 慎一, 高橋秀実. HIV患者の腸管粘膜における感染細胞とプロウイルスDNAの検索. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11月, 2008.
- 11) 照屋勝治, 西嶋 健, 中村春香, 田里大輔, 青木孝弘, 渡辺恒二, 柳沢邦雄, 神村麻穂子, 渡辺珠代, 塚田訓久, 本田元人, 矢崎博久, 田沼順子, 本田美和子, 湯永博之, 菊池 嘉, 岡 慎一. HIV合併結核における抗結核薬の有害事象についての検討. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11月, 2008.
- 12) 千田昌之, 増田純一, 渡辺恒二, 菊池 嘉, 岡 慎一, 三上二郎. 薬剤師による相互作用を回避した症例ーリファンピシンとAtovaquoneの相互作用ー. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11月, 2008.
- 13) 高野 操, 岡田昌史, 菊池 嘉, 岡 慎一, 我妻ゆき子. HIV感染者における性的指向別, 年代別HIV検査パターンの比較. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11月, 2008.
- 14) 林田庸総, 湯永博之, 菊池 嘉, 岡 慎一. 当センターにおけるBEDアッセイを用いた2003年と2007年以降の新規患者の解析. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪,

11月, 2008.

- 15) 柳沢邦雄, 菊池 嘉, 岡 慎一, 堀場昌英. 血球貪食症候群 (HPS) を合併し、ステロイドが奏功した急性 HIV 感染症の一例. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11 月, 2008.

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

HIV/HBV重複感染に対する治療—HIV合併HBV:治療に難渋した症例—

研究分担者	正木 尚彦	国立国際医療センター戸山病院	第二消化器科医長
研究協力者	田沼 順子	国立国際医療センター戸山病院	エイズ治療・研究開発センター
	岡 慎一	国立国際医療センター戸山病院	エイズ治療・研究開発センター
	酒匂 赤人	国立国際医療センター戸山病院	消化器内科

研究要旨

HIV/HBV 重複感染のさまざまな病態について3症例を対象として検討した。まず、B型急性肝炎に遭遇した場合には常に HIV 重複感染の可能性があることを念頭において診療すべきであり、抗 HBV 剤には多かれ少なかれ抗 HIV 作用もあることも熟知せねばならない。また、HIV に合併した B 型慢性肝炎で、まず HIV 治療を必要とする場合には、安易な HAART 導入は免疫再構築現象を惹起し、その結果肝炎増悪をきたす可能性があるため、TDF+FTC ないし TDF+3TC を含むレジメンが望ましい。一方、HIV よりも HBV 治療を優先すべき場合には、比較的速やかな抗 HBV 作用発現を期待できる Entecavir から開始するものの、同薬剤による HIV 耐性株出現のリスクを軽減するため、短期間のうちに TDF+FTC ないし TDF+3TC を含むレジメンへ切り替えるべきであろう。

A. 研究の背景と目的

分担研究者らは、当院 ACC の初診 HIV 患者における HBs 抗原陽性率が 8.2% (168/2,050) であり、うち詳細を検討しえた HIV/HBV 重複感染者 142 例 (男性:女性 = 139 例:3 例) における HIV 感染経路の内訳が MSM 88%、Hetero 6.3%、血友病 3.5% と性交渉関連が大半であること、ゲノタイプ Ae が 60%以上を占めることなどを見出している。さて、抗 HBV 作用を有する核酸アナログの臨床応用を振り返ると、2000 年 11 月の Lamivudine (3TC) から 2004 年 4 月の Tenofovir まで 3 年以上の時間差があっ

たために、その間に施行された HAART において抗 HBV 治療を 3TC 単剤に頼らざるを得なかったという現実がある。その結果、HIV/HBV 重複感染者の 60%以上がすでに YMDD 変異を獲得していることを確認している。現在、抗 HBV 剤として、Lamivudine, Emtricitabine, Adefovir, Tenofovir, Entecavir の 5 剤があるが (但し、Emtricitabine と Tenofovir の 2 剤には HIV 非合併 HBV への保険適用なし)、このいずれもが抗 HIV 作用を大なり小なり有しており、HIV 薬剤耐性誘導のリスクを孕んでいるというジレンマがある。従って、HIV に重複

感染した HBV に対する治療方針は、まさに case by case で決定せざるを得ないのが現状である。今年度は、ACC で経験した HIV/HBV 重複感染例を検討することにより、今後の診療方針決定において参考になるいくつかの知見を得たので報告する。

B. 症例提示

症例 1 : HIV 診断が遅れた急性 B 型肝炎

30 歳代男性で他院で急性 B 型肝炎と診断された。2 週間後においても肝機能の改善が乏しいため、Lamivudine 100mg を開始された。その 1 ヶ月後に HIV 陽性と判明したため、ACC へ紹介。この時点ですでに HIV RNA の M184I 変異を認めた (CD4 数 $400/\mu\text{l}$; HIV 量 1.3×10^3 copy/ml)。Entecavir へ変更し、HBV 治療のみを継続したところ、その 3 ヶ月後には、HBV DNA 3 logcopy/ml、HIV RNA 300 copy/ml と両ウイルス量の低下を認めた。本症例のように、HIV 感染が全く気付かれずに、HBV 単独感染例として、Lamivudine や Entecavir の単剤投与が行われている事例が後を絶たない。急性 B 型肝炎は STD であることを再認識し、HIV 重複感染の可能性についても常に考慮すべきである。

症例 2 : HIV/HBV 重複感染者に対する ART 導入後の肝機能障害 (図 1) 当センター ACC で HIV/HBV 重複感染者として 2 年前からフォローされていたが、CD4 数が $99/\mu\text{l}$ に低下したため、TDF/FTC/LPVr にて HIV 治療を開始したところ、CD4 数の改善とともに、ALT 値の上昇を認めた。HBV DNA 量も 3.3 log 低下していたが、免疫再構築現象の可能性が示唆された。本例では ART をそ

のまま継続したところ、さらに HBV DNA 量が検出感度以下に低下するとともに、肝機能障害も自然に改善した。治療開始 2 年後には HBe seroconversion をきたし、さらに、1 年半後には HBs seroconversion も得られた。このように、母子感染に因らない B 型肝炎ウイルスキャリアの場合には、抗 HBV 治療の継続により完全なウイルス排除まで期待できる症例が少なからず存在することを経験している。

症例 3 : ステロイドパルス後の肝炎増悪

(図 2) 当センター ACC で HIV/HBV 重複感染者としてフォローされていたが、肝機能は正常であった。今回、CD4 数が $20/\mu\text{l}$ に低下し、カリニ肺炎 (PCP) による呼吸不全のため入院。ステロイドパルス療法を施行したところ、HBV DNA >7.6 logcopy/ml と著増し、AST 1,900 IU/L、ALT 1,800 IU/L とリバウンドをきたした。そのため、抗 HBV 剤として速効性のある Entecavir を急遽開始し、その後、HBV DNA 量の低下を確認した上で、TDF/FTC/LPVr による ART を併用した。その結果、2 ヶ月後には HBe seroconversion をきたし、7 ヶ月後には HBs seroconversion も得られた。本例では近日中に Entecavir の中止も可能であると考えている。

C. 考察

これら 3 症例での経験から、HIV/HBV 重複感染者の診療におけるいくつかの問題点を指摘しておきたい。まず、HIV の重複感染が全く認識されないまま、HBV 単独感染として、Lamivudine や Entecavir の単独療法が開始されてしまっている症例が少な

らず散見されることである。抗 HIV 作用と抗 HBV 作用の両方を有する Lamivudine (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 耐性出現を招きかねない。かつ、HBV についても YMDD 変異が高率に出現することも周知の事実である。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

Entecavir 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。分担研究者らもその可能性を示唆する症例を経験し、昨年度の本研究班で報告し、かつ、論文投稿中である。さらに、急性肝炎または急性増悪の際に、免疫再構築症候群誘発のリスクを考えると、「HBV の治療時には即 HAART」という原則をとりづらい現状もある。結果的に抗 HBV 作用の点で即効性の期待できる Entecavir 単剤に頼らざるを得ない症例があるのも事実であろう。症例 3 では、CD4 数が著減しているにもかかわらず、ステロイドパルス後に著明な肝炎増悪をきたしているが、HIV 非専門の肝臓専門医には予想外の臨床経過であった。かつ、PCP があるからと云って、安易に HAART を開始すると免疫再構築現象を誘発し、反って肺病変を悪化せしめるというジレンマもある。この

ような症例では、ステロイドパルスと同時に、比較的抗 HIV 作用の弱いとされる Entecavir 投与を開始することにより HBV 増殖を抑制し、肝炎増悪を回避すること、PCP の極期を乗り切ってから、抗 HBV 作用をも有する TDF+FTC ないし TDF+3TC を含む HAART を開始し、いずれは Entecavir を中止するといった細心の注意が必須であろう。

D. 結論

HIV/HBV 重複感染者に対する HBV の治療指針の公表が待たれるが、個々の症例に応じて十分な検討を行ない、時宜を得た、かつ長期的にも安全な治療方針を立てることがきわめて重要である。

E. 研究発表

1. 論文発表、学会発表
該当なし

F. 知的所有権の取得状況

なし

ART導入後に肝障害をきたした1例

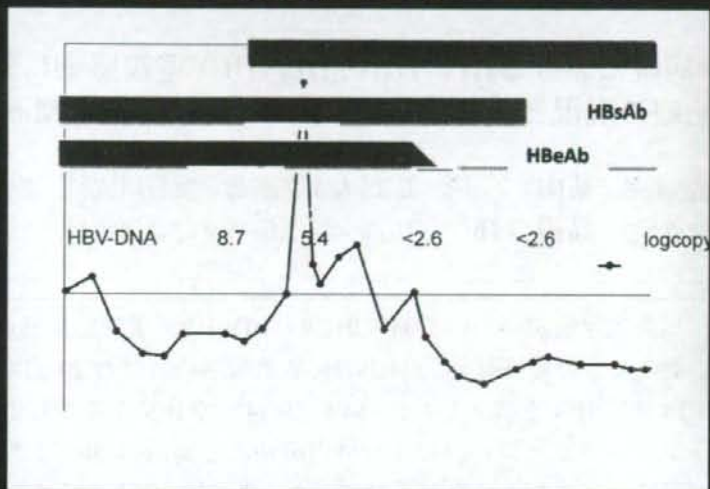


図1 ART導入後に免疫再構築症候群による肝機能障害をきたした1例

ステロイドパルス後に肝炎増悪をきたした1例

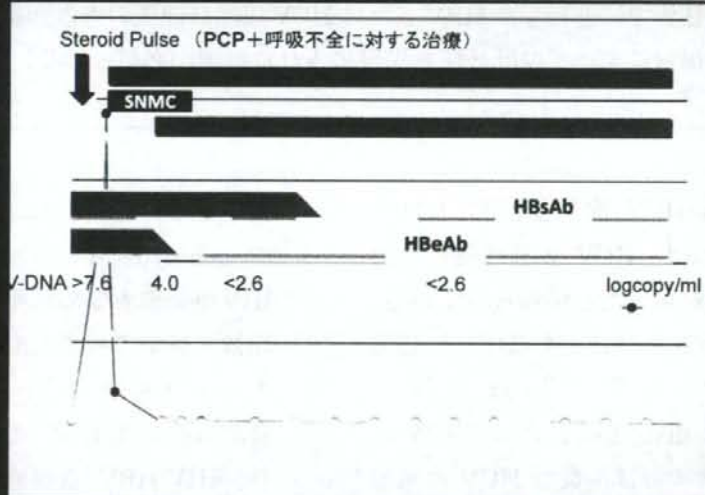


図2 ステロイドパルス後にB型肝炎増悪をきたしたカリニ肺炎の1例

広島大学病院におけるHIV/HBV, HIV/HCV重複感染に対する治療の現況と重複感染者の非AIDS関連死の検討

研究分担者 茶山 一彰 広島大学医歯薬学総合研究科 教授

研究協力者 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, HIV/HBV 重複感染者の肝炎の状態、治療介入、予後について検討した。HIV/HCV 重複感染者は計 24 例で、治療が必要な 19 例中 14 例に IFN を導入した。64% (9/14) で IFN が奏功し、Genotype1 型でも、ペグインターフェロンリバビリン併用療法にて奏効率 50%であった。比較的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べきである。HIV/HBV 重複感染者は、これまで当院では少なかったが、今後増加する可能性がある。今後新規に発見される HIV/肝炎ウイルス重複感染例は HBV なら逆転写酵素阻害剤か IFN, HCV なら PegIFN/ribavirin 併用療法を早期に導入することにより、肝硬変・肝細胞癌へ進行する症例は多くないものと予想される。従って現在すでに進行した HBV または HCV 陽性肝硬変の患者の厳重な follow が重要で、場合によっては肝移植も視野に入れた診療が必要となる。

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。また非加熱血液製剤により 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 の重複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。

また HIV/HBV 重複感染もしばしば見られ、特に MSM での HIV 感染者の間では、元々日本土着ではない genotype A

型の HBV 感染がしばしば見られ、この genotype A 型の感染は成人の非 HIV 感染患者間の水平感染であっても比較的高率に持続感染を引き起こすことより、免疫能の低下した HIV 感染患者では高率に HBV の持続感染が起こり、HIV/HBV 重複感染がしばしば認められる。

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、肝がんなどの肝疾患関連死である。従って HIV/HCV あるいは HIV/HBV 重複感染者の予後の改善には肝炎ウイルスに対するマネジメントが不可欠である。今回当院で診療した HIV/HCV、HIV/HBV 重複感染患者の治療状況と重複感染者で非 HIV 関連死した患者の死因等について検討した。

B. 研究方法

①HIV/HCV: 対象は当院血液内科と消化器内科に受診した HIV/HCV 重複感染患者 24 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、homosexual 2 名、heterosexual 3 名、bisexual 1 名で、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 HCVRNA 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 に重複感染していた患者は 19 例であった。

②HIV/HBV: HIV/HBV 重複感染者は 6 例、全員男性であった。感染ルートは血友病 2 例、homosexual 4 例であった。このうち 3 例は 2008 年度の新規患者であった。

C. 結果

①HIV/HCV 重複感染: 24 例の HCV の genotype は、1a 6 例、3a 5 例、1b 4 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(5 LogIU/ml)以上の高ウイルス量を示し、1000 KIU/ml (6 LogIU/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 重複感染していた 19 例中、14 例に IFN 治療を行った。IFN 導入しなかった 5 例中 2 例は挙児希望でリバビリンの併用療法ができず待機中の症例、1 例は HIV のコントロールが不良、2 例は肝硬変、肝細胞癌のため IFN 治療の導入が困難な症例であった。IFN 治療を行った 14 例の肝炎の進行度は F1 3 例、F2 4 例、F3 3 例、生検未施行 4 例、HIV に対しては 12 例で HAART 導入されており、14 例中 11 例で HIV のウイルス量は測定感度以下と比較的コントロール良好な症例が多かった。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 例中 9 例で、早期に HCV が測定感度以下になる EVR(early viral response)が認められ、14 例中 9 例 65% で著効(SVR: sustained viral response)を認めた。このうち難治例である genotype1 型/高ウイルス量症例でも 50%の SVR 率、genotype2,3 では 83%と高い SVR 率を認めた。

②HIV/HBV: 重複感染 6 例のうち、HBV の genotype が検討されたのは 2006 年の 1 例と 2008 年の 3 例でいずれも MSM の症例だが、結果が判定できた症例はいずれも genotype は A で

あった(最近の症例は結果未). 初診時の HIV 量は 2,800-300,000 コピー/ μ l で, 2008 年の新規患者を除いた 3 例ではいずれも HAART が開始されている. レジメンはプロテアーゼ阻害剤 1 剤と核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤で, 最初の症例ではまだ TDF が発売されていなかったため AZT/3TC, 2 例目は TDF /FTC, 3 例目は当院初診時 AIDS を発症していた症例で AZT/ABC が投与された. 治療開始後最新の HIVRNA は 2 例で測定感度以下, 1 例で 130 コピー/ μ l で HIV のコントロールは良好である. HBV の治療は前述の 3 例と 2008 年の新規患者 1 例であった. HBVDNA 量は, 1 例目では測定感度以下, 2 例目で 3.3 LGE/ml, 3 例目では 7.2 LGE/ml, 4 例目は 8.0 LogIU/ml と 3, 4 例目で高ウイルス量であった. HBV の治療は 1 例目では HAART に含まれる 3TC, 2 例目は HAART に含まれる TDF/FTC, 3 例目はエンテカビル(ETV)を HAART 開始と同時に投与した. 4 例目は CD4 が 400/ μ l 以上あり, HIV の治療は始める必要がなかったため, IFN 投与を行った. 最新の HBVDNA は最初の 2 例では検出感度以下, 3 例目で 2.5 LogIU/ml, 4 例目は IFN 投与中だが, HBV4.0 LogIU/ml まで改善している.

③当院の重複感染における死亡例: 当院での死亡例は 5 例でいずれも HIV/HCV 重複感染者であった. 3 例は肝疾患関連死で, 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. 2008 年度に 2 例死亡例があったが, いずれも IFN 治療中であった. 1 例は慢性糸球体腎炎に対する血液透析中の症例で, インターフェロン開始後 EVR が得られていたためウイルス排除が見込まれていたが, IFN 投与開始後 24 週目に自宅で突然死した. 死因は不明であったが, IFN 開始後頻回に赤血球, 血小板輸血を必要としており, 血液透析中であったことが何らかの原因になった可能性がある. もう 1 例はカリニ肺炎, サイトメガロウイルス肺炎で AIDS 発症し, 初診で当院高度救命救急センターに搬送された症例である. その後食道カンジダ症, HIV 関連非定型抗酸菌症, 胃カポジ肉腫, 進行性多巣性白質脳症など発症するも改善し, C 型慢性肝炎が肝生検で F2 と中等度の肝炎の進行を認めたため, PegIFN/Ribavirin 併用療法を開始した. 当院消化器内科医師, 血液内科医師, 血液内科看護師, カウンセラー等が厳重にケアし, 経過を観察していたが, 治療開始 3 ヶ月の時点で突然自殺した. 非 HIV 関連死 5 例のうち, 3 例は肝疾患関連死であり, 2 例は IFN 中であったが, 非肝疾患関連死であった.

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者において, 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た一方で, HCV 感染とそれに伴う慢

性肝疾患、肝細胞癌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19例中、2003年でのIFN導入者は2例のみであったが、2008年末までのIFN導入は14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14例中ウイルス消失したのは9例でSVR率は64%と比較的良好であった。元々IFNが奏功しやすいgenotype2,3ではSVR率が83%と良好なSVR率を示したが、genotype1であっても、SVR率は50%と他の報告に比べて良好な結果であった。これは我々の症例のほとんどは20才代から40才代前半の比較的若い男性であったこと、肝の線維化があまり進行していない症例が多かったこと、HIVのコントロールがよかったことなどが、その理由と考えられた。

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。

HIV/HBV重複感染者は当院ではこれまで非常に少なく、わずかに3症例であったが、2008年に新規で3症例の受診があった。いずれの症例もMSMであり、うち1例はHIVもHBVも初感染であった。MSM間でのgenotype AのHBVの感染が近年増加しており、今後HIV/HBV重複感染者の数が増えることが予想される。

HIV/HBV重複感染者のHBVに対する治療は難しく、HBVに対する逆転写酵素阻害剤の多くはHIVに対しても有効であること、HIVに対して単剤の逆転写酵素阻害剤の投与は1-2ヶ月の短期間の投与でもアミノ酸変異による耐性株の出現を誘発する可能性があることより、一般にHBVの治療が必要な場合はHIVの治療の有無にかかわらずHAARTを開始し、その際の逆転写酵素阻害剤は抗HBV活性を持つTDF+3TCかFTCのいずれかの2剤での治療が推奨されている。しかし一生HIVの治療をすることを考えると、他の選択肢があれば、HIVの治療の必要が無い段階でのHAART開始はできる限りべきであると思われる。我々の症例の4例目は上記のシチュエーションであったため、逆転写酵素阻害剤の投与は控え、IFNを投与した。このように肝線維化の程度が比較的軽度の症例ではIFN治療も選択肢の一つになりうる考えた。

非HIV関連死は5例(全例HCV重複感染例)であり、以前経験した3例はいずれも肝疾患関連死であったが、今年度経験した2例はいずれもIFN投与中の突然死(非肝疾

患関連死)であった。おそらく今後新規に発見されるHIV/肝炎ウイルス重複感染例はHBVなら逆転写酵素阻害剤かIFN, HCVならPegIFN/ribavirin併用療法を早期に導入することにより、肝硬変・肝細胞癌へ進行する症例は多くないものと予想される。従って現在すでに進行したHBVまたはHCV陽性肝硬変の患者の厳重なfollowが重要で、場合によっては肝移植も視野に入れた診療が必要となる。最後にC型慢性肝炎に対して多数例にIFNを導入したが、残念なことに自殺で1例を失った。今回我々は非常に注意深く診察、カウンセラーを行っており、自殺の1週間前も通常通りIFNの投薬を行ったが、いわゆるうつ状態であるようには誰も気づかなかった。やはりHIV感染者は、他の慢性肝炎患者とは異なる精神状態にある可能性もある。今後はさらに細心の注意を払いながら、必要時には積極的にIFN治療を推し進めるべきであろう。

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投与中は厳重に患者の肉体的、精神的ケアをするべきである

HIV/HBV重複感染者はこれまでは少なかったが、今後増える可能性があり、治療の介入に際しては、十分に血液内科の医師と相談の上、決定すべきと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawaoka T, Takahashi S, Aikata H, Azakami T, Saneto H, Takaki S, Jeong SC, Asahara T, Ito K, Chayama K. Beneficial effects of living-donor liver transplantation on esophageal varices. *J Gastroenterol.* 2008;43(12):982-9.
- 2) Kawaoka T, Kawakami Y, Tsuji K, Ito H, Kitamoto M, Aimitsu S, Kawakami H, Jeong SC, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. Dose comparison study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: A randomized clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 in press.
- 3) Kimura T, Imamura M, Hiraga N, Hatakeyama T, Miki D, Noguchi C, Mori N, Tsuge M, Takahashi S, Fujimoto Y, Iwao E, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Arataki K, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, Okamoto T, Matsuura Y, Chayama K. Establishment of an infectious genotype 1b hepatitis C virus clone in human hepatocyte chimeric mice. *J Gen Virol.* 2008 Sep;89(Pt 9):2108-13
- 4) Miki D, Aikata H, Uka K, Saneto H, Kawaoka T, Azakami T, Takaki S, Jeong SC, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Itamoto T, Asahara T, Arihiro K, Chayama K. Clinicopathological features of elderly patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2008;43(7):550-7.
- 5) Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Takahashi I, Chayama K. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese

- population: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Apr;17(4):846-54.
- 6) Jeong S, Kawakami Y, Kitamoto M, Ishihara H, Tsuji K, Aimitsu S, Kawakami H, Uka K, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. Prospective study of short-term peginterferon-alpha-2a monotherapy in patients who had a virological response at 2 weeks after initiation of interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Apr;23(4):541-5.
- 7) Takaki S, Kawakami Y, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Ishihara H, Tsuji K, Aimitsu S, Kawakami H, Nakanishi T, Kitamoto M, Moriya T, Satoh K, Chayama K. Eicosapentaenoic acid could permit maintenance of the original ribavirin dose in chronic hepatitis C virus patients during the first 12 weeks of combination therapy with pegylated interferon-alpha and ribavirin. A prospective randomized controlled trial. *Intervirolgy* 2007;50(6):439-46.
- 8) Utoh R, Tateno C, Yamasaki C, Hiraga N, Kataoka M, Shimada T, Chayama K, Yoshizato K. Susceptibility of chimeric mice with livers repopulated by serially subcultured human hepatocytes to hepatitis B virus. *Hepatology* 2008; 47(2):435-46
- 9) 高橋祥一, 茶山一彰. ウイルス性肝炎: B型肝炎2 インターフェロン療法. *治療学* 2008;42(1):19-23.
- 10) 高橋祥一, 茶山一彰. 我が国における最新の治療ガイドライン. *Modern Physician* 2008;28(1):8-10.
- 11) 高橋祥一, 茶山一彰. 肝臓病の原因とメカニズム. *からだの科学* 2008;258:15-18.
2. 学会発表
- 1) 高橋祥一, 川上由育, 茶山一彰. 高齢者(70歳以上)C型慢性肝炎におけるPEG-IFN α -2b/Ribavirin併用療法の治療成績. 第94回日本消化器病学会総会. 2008, 福岡
- 2) 高橋祥一, 河岡友和, 茶山一彰. 生体肝移植後のウイルス肝炎に対する治療. 第94回日本消化器病学会総会 2007, 福岡
- 3) 高橋祥一, 河岡友和, 高木慎太郎, 今村道雄, 川上由育, 相方 浩, 田原裕之, 大段秀樹, 田代裕尊, 板本敏行, 浅原利正, 茶山一彰. B型肝炎ワクチン投与による生体肝移植後のB型肝炎再発予防. 第44回日本肝臓学会総会. 2008, 松山.
- 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. 肝移植後C型肝炎に対するペグインターフェロン/リバビリン療法10ヶ月でSVRが得られるも, 肝不全を来し死亡した症例. 第26回日本肝移植研究会 2008, 東京
- 5) 高橋祥一, 川上由育, 茶山一彰. C型慢性肝炎に対するPEG-IFN α -2b/Ribavirin併用療法の治療成績 - 広島肝臓 study group - による多施設共

同研究. 第 50 回日本消化器病学会大会
2007、東京

- 6) 長沖祐子, 高橋祥一, 木村友希, 阿座上
隆広, 片村嘉男, 河岡友和, 高木慎太郎,
柘植雅貴, 平松 憲, 脇 浩司, 今村道雄,
兵庫秀幸, 川上由育, 相方 浩, 茶山一彰,
藤井輝久, 高田 昇 当院における
HIV/HCV 重複感染の現況. 第 90 回日本
消化器病学会中国地方会 2008、米子

- G. 知的財産権の出願・登録情報
なし

HIV/HCV重複感染者に対するC型肝炎治療の工夫

研究分担者 髙 修平 北海道大学病院第三内科・講師

研究要旨

HIV/HCV 重複感染者では肝病変の進行が早いことが知られており、積極的な抗 HCV 治療の必要性は高い。その中で、血友病を合併した症例では、C 型肝炎の罹病期間も長く、既に肝疾患が進行している例も多く、治療抵抗性の一因となる。さらに、実際の抗 HCV 治療に際しては、進行した肝病変に合併した脾機能亢進による白血球や血小板の減少、出血傾向に対する配慮、併用する HAART の内容による治療薬剤の制限、など、標準的な治療が行えない例も多い。したがって、ウイルス学的な有効性を獲得するためには、個々の症例の病態に応じた治療の工夫が必要であり、症例の集積を図ることが重要である。

本研究では、当院における HIV 非重複例における治療成績を解析し、有効例に対して臨床的に施行可能な治療上の工夫をまとめた。

A. 研究目的

当院で抗 HCV 治療を施行した HIV/HCV 重複感染者の治療成績を検討し、有効性向上のために、非 HIV 感染例の治療上の工夫から応用可能であった具体的な工夫とその結果を解析する。

B. 研究方法

当院にて診療を受けた HIV 感染者に関して、感染経路、肝炎ウイルス重複感染の有無、などの調査を行い、その中で HIV/HCV 重複感染例については、予後、抗 HCV 治療の有無・内容について解析する。実際にインターフェロン治療を施行した症例については、抗ウイルス治療の成績と治療上の工

夫を評価した。HIV と肝炎ウイルスの重複感染例に関しては個人が特定できないよう配慮した。

C. 研究結果

1) 当院の HIV 感染者

2008 年 12 月までに当院の診療を受けた HIV 感染者は 184 例で、その感染経路は、血液製剤が 40 例、性的接触が 136 例、その他（二次感染など）が 8 例であった。HBs 抗原陽性例は 22 例（12.0%）、HCV 抗体陽性例は 42 例（22.8%）で、その中で HBs 抗原/HCV 抗体両者陽性例を 3 例（1.6%）認めた。血液製剤にて HIV が感染した 40 例では、HBs 抗原陽性例は 4 例、HCV 抗体陽性例は 36 例（そのなかで HBs 抗原/HCV 抗

体両者陽性は2例)であった。

2) HIV/HCV 重複感染者の経過

HIV/HCV 重複 42 症例のうち、現在も当院に通院中の症例は 28 例、他院通院例が 5 例で、死亡症例は 9 例である。死亡例のうち、3 例は肝硬変合併例で、うち 1 例は肝癌も合併していた。現在も当院に通院中の 28 例中 24 例では血友病を合併し、うち 6 例の肝病変は肝硬変と診断されている。2 例は、抗 HCV 治療を施行せずに経過中に HCV-RNA 陰性化を認めた。

3) HIV/HCV 重複感染者に対する抗 HCV 治療

これらの HIV/HCV 重複感染者のうち、11 例に対して抗 HCV 治療を施行した。全例男性で、開始時の年齢は 29 歳から 47 歳、平均で 37.9 歳である。前治療歴を有する例は 3 例 (のべ 5 回) で、最終治療の開始時期は、2002 年から 2007 年である。治療内容は、PEG-IFN α 製剤とリバビリン併用が 7 例、PEG-IFN α 製剤単剤が 2 例、IFN α 製剤とリバビリン併用が 2 例であった。また、HIV 感染に対して HAART 施行例が 9 例であった。

治療効果は、ウイルス学的著効 (SVR) が 2 例 (18.2%)、再燃例 5 例 (45.4%)、無効例 4 例 (36.4%) であった。

4) 抗 HCV 治療著効例への治療上の工夫

① 投与期間延長による総投与量の確保

当科で得られた SVR 例 2 例では、ともに治療期間を標準の 48 週間から 96 週間に延長した。1 例は肝硬変症例で、開始時血小板数は 10 万/ μ l 未満であるため、PEG-IFN 投与量を標準量の半量で開始した。他の 1 例は、PEG-IFN、リバビリンともに標準量で治療を開始したが、HCV-RNA 陰性化が治療

開始 16 週目であった。両者ともに、従来の標準期間内の治療では著効確率が低下するため、合計 96 週間の延長治療として SVR を得た。

② 抗 HCV 治療のための HAART 内容の計画的変更

難治とされる 1 型高ウイルス量症例に対しては、インターフェロン製剤単独治療での有効性は限られており、リバビリンの併用が望ましい。しかし、HIV 治療薬の一部には乳酸アシドーシス発症のリスクが高まる可能性があり、PEG-IFN 製剤とリバビリンの併用前に HAART 内容の確認が必要である。自験例のうち、1 例は、d4T+3TC+EFV の 3 剤による治療を行っていたが、抗 HCV 治療計画時に、d4T を TDV に変更し、乳酸アシドーシス発症の予防策をとった。

③ 好中球減少に対する G-CSF 製剤の使用

SVR 例のうちの 1 例では、G-CSF 製剤の定期投与を継続した。本症例では、治療開始時には、白血球 4100/ μ l、好中球 1361/ μ l であったが、PEG-IFN α 2b を 80 μ g 皮下投与して 1 週間後には、白血球 2100/ μ l、好中球 315/ μ l まで減少した。2 回目の PEG-IFN α 2b 投与は延期し、G-CSF 製剤投与後に白血球数の上昇を確認後、半量の 40 μ g を投与した。3 回目からは、G-CSF 製剤投与後に PEG-IFN α 2b を 80 μ g に戻して継続した。G-CSF 製剤の投与も毎週継続した。7 週目からは、G-CSF 製剤と PEG-IFN α 2b の投与は同一日に施行し、外来通院の簡素化を図った。

5) 抗 HCV 治療非著効例の長期予後改善を意図した肝底護治療

① IFN 製剤の少量長期投与

副作用や合併症への懸念から、通常量の投与が困難な症例に PEG-IFN α 2a 単独の少量長期投与を施行した。当初は 45 μ l (0.5ml) を週 1 回投与し、途中からは 36 μ l (0.4ml) に減量しているが、血清 ALT 値は 30 (IU/l) 前後を維持している。自覚的な副作用は軽度で、治療の継続が容易となっている。

② リバビリンによる肝庇護作用

症例によっては、リバビリン単剤でも ALT の改善効果を示す例がある。これまでの治療経過からリバビリンに ALT 改善効果が予想された症例を認め、IFN 製剤を中止してリバビリンのみで治療を継続したところ、ALT を低値で維持可能な例を認めた。

6) HAART 施行例に対する UDCA 投与の意義

HIV/HCV 重複感染例において、上述の抗 HCV 治療は有用であるが、IFN 治療著効例でも血清 ALT 値が正常化しない例を認める。特に、HAART 施行例においては、HAART による薬剤性肝障害を認める例も少なくない。このような症例に対して、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) は、良好な肝庇護作用を示す。当科のインターフェロン著効例においても、HAART 継続下では UDCA 投与中止で ALT の再上昇を認め、UDCA の継続を要した。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者における積極的な治療の必要性に関する啓発は進んできたが、臨床の場面では、治療が容易ではない例も少なくない。その理由のひとつには、重複感染者の多くが血友病を合併しており、感染期間の長期化にともない、既に肝病変が進行し治療困難な状態に陥っていることが

考えられる。さらに、肝疾患の進行や血友病に関連して、出血傾向への懸念などから十分な治療が遂行できないことも多い。

本研究では、実際の治療における成績と工夫を解析したが、当院の HIV/HCV 重複例へのインターフェロン治療で、通常の用法・用量に準じた方法で著効を得た例は認めず、治療期間の長期化などの工夫を加えた例で有効な結果を獲得できた。

本稿に示したように、個々の症例毎に、病態、病期、抗 HCV 治療の有効性などを評価し、現実的な治療の工夫を施すことが重要と考えられた。また、抗 HCV 治療効果が不十分な症例に対しても、長期予後を改善するための肝庇護の工夫を継続することが必要である。HIV 感染者においては、HAART の影響で肝機能障害を生ずる例も少なからず存在しており、C 型肝炎以外の要因も含めてウルソデオキシコール酸の有用性が示された。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染者に対する抗 HCV 治療は、可能な限り積極的に施行することが望ましいが、そのために、個々の症例の評価を行い、治療上の工夫を加えていくことが有用であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshida S, Hige S, Yoshida M, Yamashita N, Fujisawa S, Sato K, Kitamura T, Nishimura M, Chuma M, Asaka M, Chiba H. Quantification of lamivudine-resistant HBV mutants by a type-specific TaqMan minor groove binder probe assay in patients with

- chronic hepatitis B. *Ann Clin Bio* 2008; 45: 59-64.
- 2) Chuma M, Hige S, Nakanishi M, Ogawa K, Natsuzaka M, Yamamoto Y, Asaka M. 8-OHdG is a Risk Factor for Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1431-1436.
- 3) 髭修平、中馬誠、山本桂子、山本洋一、中西満、浅香正博. 血液中にて測定される HCV-RNA 定量値の意味. *臨床消化器内科* 2008;23:132-136.
- 4) 髭修平. ウイルス肝炎(壊死炎症の繰り返し)の線維進展. *肝胆膵* 2008; 57: 241-247.
- 5) 髭修平、中西満、中馬誠、浅香正博. 肝硬変の成因別実態 2008. 「肝硬変の成因別実態 2008」恩地森一監修 中外医学社 62-65.
2. 学会発表
- 1) Hige S, Yamamoto Y, Sho T, Natsuzaka M, Ogawa K, Nakanishi M, Chuma M, Yoshida S, Asaka M. Quantification of hepatitis B virus mutants resistant to lamivudine by peptide nucleic acid clamping. Conference Hepatitis B & C Virus Resistance to Antiviral Therapies. Paris France 2008
- 2) Hige S, Ogawa K, Horimoto H, Kohara T, Nakanishi M, Chuma M, Nagasaka A, Asaka M. Apoptotic effects and ALT decrease by ribavirin for patients with chronic hepatitis C. 59th Annual meeting of the American association for the study of liver diseases. San Francisco USA 2008
- 3) 髭修平、中馬誠、浅香正博. HBe 抗原陽性肝炎に対する抗ウイルス療法. 第 94 回日本消化器病学会総会、福岡、2008
- 4) 髭修平、永坂敦、山本義也、成瀬宏仁、西研、工藤峰生、露口雅子佐賀啓良、大原行雄、舘山美樹、熊谷研一、紺野潤、高木智史、高柳俊明、川西輝明、宮城島拓人、武藤修一、山城雅明、中西満、中馬誠、浅香正博. B 型慢性肝疾患に対するエンテカビル投与の検討. 第 102 回日本消化器病学会北海道地方会札幌 2008
- 5) 髭修平、狩野吉康、永坂敦、山本義也、大村卓味、佐賀啓良、宮城島拓人、小西康平、目黒高志、西研、國枝保幸、渡辺豊、工藤峰生、紺野潤、渡辺雅男、常松泉、岡本宗則、舘山美樹、武藤修一、中馬誠、浅香正博. C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用治療の成績. 第 102 回日本消化器病学会北海道地方会札幌 2008
- 6) 髭修平、中西満、中馬誠、浅香正博. 肝硬変の成因別検討. 第 44 回日本肝臓学会総会 松山市 2008
- 7) 髭修平、中馬誠、浅香正博. HBe 抗原陽性肝炎症例に対する年齢と抗 HBV 治療効果の検討. 第 44 回日本肝臓学会総会 松山 2008
- 8) 髭修平、中西満、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、遠藤知之、佐藤典宏、小池隆夫. 血友病合併の HIV/HCV 重複感染者に対する C 型肝炎治療. 第 22 回日

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

HIV重複B型急性肝炎に対する核酸アナログ治療に関する研究

研究分担者 加藤 道夫 国立病院機構大阪医療センター 消化器科

研究協力者 葛下 典由 国立病院機構大阪医療センター 消化器科

三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 消化器科

研究要旨:本邦におけるB型慢性肝炎の感染経路は母子感染であり、genotype Cが大半を占める。一方、成人のB型急性肝炎の多くは性感染によるものであり、以前は本邦にはほとんど存在しなかった genotype A の感染例が、近年急増している。

本邦でのHIV感染者は、年々増加傾向である。HIV感染のないB型急性肝炎に対して核酸アナログを使用し、慢性化を予防できるという報告は散見される。しかし、HIV感染がある場合のB型急性肝炎の治療は、HIVに全く影響を与えない核酸アナログが存在しない為、治療の選択が困難である。HIV/ HBV重複感染者に対して、原則的にはエンテカピルの使用は禁忌だが、重症肝炎には一時的にエンテカピルを使用することにより、肝障害を上手くコントロールできることもあることが示唆された。今後はHIV耐性株についても慎重な検討が必要であるとともに、インターフェロン、ペグインターフェロン(現在保険適応はないが)などのHIVに影響を与えない薬剤の使用についても検討する必要がある。

A. 研究目的

近年欧米型 genotype A によるB型急性肝炎が増加し、慢性化することが問題となっている。HIV感染のないB型急性肝炎に対して核酸アナログを使用し、慢性化を予防できるという報告は散見される。しかし、HIV感染がある場合のB型急性肝炎の治療は、HIVに全く影響を与えない核酸アナログが存在しない為、治療の選択が

困難である。

B. 研究方法

当院で2005年7月から2008年9月までにHIV感染者でB型急性肝炎を発症した13症例についてHAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) 導入予定の有無で分け、ETV導入の適応、治療の有用性、HIVに対する影響について検討を行っ

た。

C. 研究結果

B型急性肝炎 13例 (34.1±8.6歳、男性 13例) の内、genotype Aが 11例 (85%)、Cが 2例 (15%) と genotype Aが大半を占めていた。HAART導入予定の患者が 7例 (急性肝炎発症時 CD4: 283±39/mL)、HAART導入予定のない患者が 6例 (急性肝炎発症時 CD4: 410±113/mL) であった。HAART導入予定であれば原則、経過観察とし、HBV-DNAの減少、肝障害の沈静化が見られた時点でHAART導入する事とした。HAART導入予定であるが、肝炎の重症化、遷延化を認めた場合は、患者の同意を得た上でエンテカビル (以降 ETV) を使用し、肝障害が沈静化した時点でラミブジン (3TC)、エムトリシタピン (FTC)、フマル酸テノホビルジソプロキシル (TDF) を含む HAART に切り替えた。HAART導入予定のない場合は、肝障害が重症化、遷延化を認めた症例に対し ETV導入を行った。HAART導入予定 7症例中、ETV導入を行った症例は 4例であった。ETV導入から HAART導入までの期間は 54.7±15.6日と短期間で、ETV導入例では導入後、全例に HBV-DNA量の低下を認め、肝炎が鎮静化し、HAARTに切り替えた後、3例で HBV-DNAの陰性化を認めた。非導入例 3例では、HAART導入前では HBV-DNAの低下を認めず、HAART導入後に HBV-DNAの

低下を認めた。HAART導入予定のない 6症例中、ETV導入例は 3例であった。ETV導入例では全例で HBV-DNA量の低下を認め、1例で ETV中止後も HBV-DNAの陰性化を認め、他の 2例は現在投与中である。ETV非導入 3例中 2例で HBV-DNAの低下を認めたが 1例では再上昇を認め、最終的に全例慢性化した。ETVの HIVへの影響に関しては、ETV導入 7例中 4例検査し、M184の変異を生じた症例はなかった。

D. 考察

HIV感染者の B型急性肝炎の治療に関して、HAART導入予定であれば、原則、経過観察し、肝炎が鎮静化した時から HAART導入すべきだが、肝炎の重症化、遷延化を認める症例では短期間 ETVを使用し、ある程度肝炎が沈静化してから HAARTに切り替える治療法もあると思われた。一方、HAART導入予定がない場合、ETV非導入例で HBVの自然排除はなされず慢性化する危険性が高いと考えられるため、今後、B型肝炎治療薬の使用については、インターフェロン、ペグインターフェロンの適応も含めた更なる検討が必要である。