

ニューモシスティス肺炎で発症したHIV/HBV重感染例

研究分担者 四柳 宏 東京大学医学部感染症内科 准教授

研究要旨：

ニューモシスティス肺炎で発症したHIV/HBV重感染例を経験した。症例は20歳代男性。呼吸困難を主訴に来院し、HIV/HBV重感染と診断された。HBV感染を合併していたものの、急速に呼吸機能が悪化したため、副腎皮質ステロイドの投与が行われ、肺炎の改善後に抗HBV薬2剤を含むHAARTの導入が行われた。HAART導入前に一過性の肝障害があり、HBVの再活性化が疑われた。このような症例では短期のエンテカビル投与を考慮する必要がある。

A.研究目的

HIV感染症に随伴する日和見感染症の治療は、抗HIV治療の前に行わなくてはならない。ニューモシスティス肺炎は、HIV感染症に最も高頻度に合併する日和見感染症の一つであるが、呼吸不全が急速に進行する場合があります、こうした場合には副腎皮質ステロイドホルモンの投与が行われる。ウイルス肝炎、殊にB型肝炎を合併した場合、ステロイドの投与はウイルスの増殖、さらには肝炎の増悪をもたらす可能性がある。こうした場合の治療方針を症例を通じ考察した。

B.症例

症例は20歳代男性。MSM(Men Sex with Men)。来院2週間前に感冒様症状及び発熱が出現した。近医で投薬及び点滴を受けたものの改善せず、来

院5日前からは体動時に呼吸困難が出現した。近医で胸部エックス線写真を撮ったところ、肺炎が疑われたため、都内の某病院に入院した。

入院時の体温は39度、呼吸促拍が認められた。来院時の胸部エックス線写真で両側の肺野にすりガラス様の浸潤影が認められ、胸部CTでその範囲の広さが確認された。

動脈血液ガス所見はPH 7.412, pCO₂ 37.4, pO₂ 74.7(同日遅くに60台に低下), HCO₃ 23.6であった。

胸部エックス線所見からニューモシスティス肺炎の合併を疑い、喀痰の検査と同時にHIV抗体検査が行われた。喀痰培養からは口腔内常在菌のみが検出された。喀痰のGomori-Grocott染色では原虫は検出されなかったが、PCR検査で

*Pneumocystis jirovecii*が検出された。 β -Dグルカンの上昇も認められた。

HIV抗体は強陽性であり、後日ウエスタンブロットでHIV感染が確認された。HIV-RNAは67000copies/mL、CD4陽性リンパ球数は152/ μ Lであった。

梅毒、トキソプラズマ感染症、サイトメガロウイルス感染症の合併はなかった。HBV DNAは8.8 logcopies/mLと高レベルのウイルス血症が認められた。

HBs抗原は陽性であったものの、呼吸機能が入院当日に pO_2 60mmHg台に低下したため、プレドニゾン80mgがトリメトプリム・スルファメトキサゾールと共に投与された。

呼吸困難は次第に改善し、プレドニゾンは減量された。それと共にALTが徐々に上昇し、投与開始2週間には177 IU/Lまで上昇した。その後ALTは自然に低下した。その後TDF/FTCとATZ/rによるHAARTが導入された。

HBV DNAはHAART導入2ヶ月後には5.6 logcopies/mL、5ヶ月後には4.3 logcopies/mL、へと低下した。HIVはHAARTの導入でコントロールされた。

C. 考察

AIDS患者の約40%は、ニューモシスティス肺炎で発症する。また、HIV感染例の6%はHBVに重感染している。従って、HBVとHIVに重感染した症例が

ニューモシスティス肺炎を発症する機会は比較的多いと思われる。

ニューモシスティス肺炎の治療の基本は、トリメトプリム・スルファメトキサゾール(15mg/kg/day)あるいはペンタミジン(3mg/kg/day)の投与であるが、 $PaO_2 < 70$ mmHgあるいは $A-aDO_2 > 35$ の場合は、ステロイドを併用することが一般的である。プレドニゾンの量は1日60mgから開始されることが多いが、本症例のように呼吸不全の進行が速い場合は、さらに多量のプレドニゾン、場合によってはメチルプレドニゾンによるステロイドパルス療法が選択される。

B型肝炎ウイルスにはプロモーター領域にCorticosteroid Responsive Elementが存在することが知られている。また、B型慢性肝炎の本態は、ウイルスに対する免疫応答であり、これはステロイドの減量時に賦活される可能性があり、治療(ステロイド離脱療法)に応用されている。

従って本例の治療経過はHBVの増殖、さらには肝炎の発症につながる可能性の高い経過である。無論本例の肝機能異常の原因は、トリメトプリム・スルファメトキサゾールの副作用の可能性もあるが、HIV感染症に合併したHBV感染症の多くは急性肝炎後の免疫応答が不十分であるために慢性化しており、免疫の賦活に伴って肝炎の増悪が見られる可能性は十分あると考えられる。

HIV感染を合併していないHBVキャリアに副腎皮質ステロイドを投与する場合

はラミブジンあるいはエンテカピルの投与を行い、ウイルスの活性化と肝炎の発症を予防することが行われる。ラミブジンはもちろんのこと、エンテカビルにも弱い抗HIV活性があり、長期にHIV合併例に用いることはできないが、ニューモシスティス肺炎の治療にステロイドを使用する2-3週間に限定してエンテカビルを使用することは、背景の肝病変が進展している場合や、既に慢性活動性肝炎が存在している場合など肝不全への進展が危惧される場合には許容されると考えられる。今後検証が必要である。

D. 結論

HBV感染症を合併したHIV感染症の症例がニューモシスティス肺炎を合併し、副腎皮質ステロイドホルモンの投与を行う場合、背景の肝病変の状況を考慮した上でエンテカピルの予防投与が許容されるかどうか、慎重に判断すべきである。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagase Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Kato T, Koike K, 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.* 2008;38:252-8.
- 2) Koike K, 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 Japanese patients with HIV. *Hepatol Res.* 2008;38:310-4.

- 3) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res.* 2008;38:27-36.
- 4) Koike K, Tsutsumi T, Shinzawa S, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K. Molecular basis for the synergy between alcohol and hepatitis C virus in hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23 Suppl 1:S87-91.
- 5) 奥瀬千晃, 池田裕喜, 長瀬良彦, 山田典栄, 岡本賢, 小林稔, 高橋秀明, 片倉芳樹, 松永光太郎, 松本伸行, 四柳宏, 小池和彦, 飯野四郎, 鈴木通博, 伊東文生. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法におけるインターフェロン網膜症の検討 *肝臓* 49:520-523:2008.
- 6) 奥瀬千晃, 公文大輔, 小林稔, 遠藤陽, 木下雄一, 野口陽平, 伊澤直樹, 小澤俊一郎, 中原一有, 山田典栄, 岡本賢, 高橋秀明, 片倉芳樹, 松永光太郎, 松本伸行, 石井俊哉, 四柳宏, 飯野四郎, 鈴木通博,

伊東文生, ペグインターフェロン・リバ
ピリン 72 週併用療法後の再燃に対し、イ
ンターフェロン単独療法の追加にて著効
を得た C 型慢性肝炎の 1 例 肝臓
49:495-500:2008.

- 7) 四柳宏 テノホビルの HBV 感染症に
対する効果(海外での最近の知見) 細胞
40:575-583:2008.
- 8) 四柳宏 肝炎シリーズ B 型急性肝炎
の現状 感染制御 4:271-274:2008.
- 9) 四柳宏 【核酸アナログ時代の B 型肝
炎治療】 核酸アナログをどう使う?
HIV との重感染に対して 肝・胆・膵
56:749-752:2008.
- 10) 四柳宏 テノホビルの HBV 感染症に
対する効果(海外での最近の知見) BIO
Clinica23:342-350:2008.
- 11) 四柳宏, 小池和彦 ウイルス性肝炎の
最新治療 B 型肝炎ウイルスの変異と治
療 日本消化器病学会雑誌
105:199-205:2008

2. 学会発表

- 1) 後藤耕司, 畠山修司, 岡本耕, 阿部克俊,
糸山智, 四柳宏, 細川雅孝, 渡辺卓郎,
市川幹, 坂谷貴司, 太田聡, 小池和彦. 中
枢神経原発 B 細胞性リンパ腫を合併した
HIV 関連末梢性 T 細胞リンパ腫の 1 例.
日本エイズ学会、2008 大阪
- 2) 四柳宏 新しい検査の登場はウイルス
肝炎の診療を変えるか 日本臨床検査
自動化学会、2008 東京
- 3) 鈴木通博, 池田裕樹, 山田典栄, 小林稔,
長瀬良彦, 松本伸行, 奥瀬千晃, 伊東文
生, 四柳宏, 安田清美, 飯野四郎 治療

成績向上を目指したペグインターフェ
ロン・リバピリン(Peg-IFN/R)のアコー
ディオ治療 第 12 回日本肝臓学会大
会、2008 東京

- 4) 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 HBe 抗原陽性 B 型肝炎ウ
イルスキャリアの肝炎発症に関連する
ウイルス因子 第 12 回日本肝臓学会大
会、2008 東京
- 5) 長瀬良彦, 伊澤直樹, 中澤緑, 福田安伸,
馬場哲, 高橋秀明, 奥瀬千晃, 四柳宏,
鈴木通博 Genotype A による B 型急性
肝炎の 3 例 エンテカビル投与例を中心
に 第 12 回日本肝臓学会大会、2008
東京
- 6) 四柳宏, 青野淳子, 三好秀征, 堤武也,
藤江肇, 新谷良澄, 森屋恭爾, 小池和彦
B 型肝炎ウイルスワクチンの今日的課題
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 44 回日本肝臓学会総
会、2008 松山.
- 7) 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 型肝炎ウイルスの治療
HBe 抗原陽性 B 型慢性肝疾患における
B 型肝炎ウイルス欠失変異 第 44 回日
本肝臓学会総会、2008 松山

生体部分肝移植後のC型肝炎に対する治療に関する研究

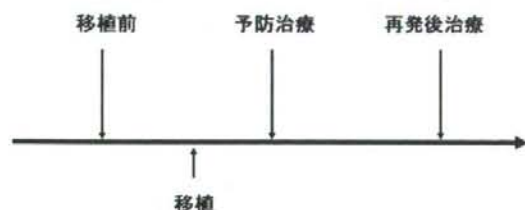
研究分担者 菅原 寧彦 東京大学肝胆膵外科, 人工臓器移植外科准教授

研究要旨

東京大学では、C型肝炎陽性患者の生体部分肝移植後、予防的インターフェロン+リバビリン投与を施行している。1998年6月-2008年5月に生体部分肝移植を施行した患者のうちC型肝炎陽性の105例の治療成績を評価した。年齢は中央値で55歳、男性76人女性29人。術前のMELDスコアは平均で18、肝細胞癌合併症例が60例(57%)、HBVとの混合感染が2例、HIVとの混合感染が6例、genotype 1bが84例(80%)であった。術後中央値で26病日に、95例の症例で治療開始した。2008年12月現在、2年以上治療を継続できている症例は65例であり、うちsustained viral response (SVR)症例は32例である。免疫抑制剤は、タクロリムス+ステロイドを使用した。C型肝炎陽性症例の5年生存率は79%であった。予防的抗ウイルス療法がC型肝炎の肝移植後の予後を改善するか、明らかにするにはさらに症例の蓄積を待つ必要がある。

A. 研究目的

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



B. 研究対象と方法

東京大学で1998年6月-2008年5月までに生体部分肝移植を施行した患者のうちC型肝炎陽性の105例の治療成績を評価した。

性別は男性：女性が76：29と男性優位であった。年齢は中央値で、55(23-66)歳、術前MELDスコアは14(2-18)、肝細胞癌合併症例が60例(57%)、B型肝炎の合併感染が2例、HIV合併感染が5例、C型肝炎ウイルスのgenotypeは、1bが71例(77%)であった。インターフェロン開始後の血球減少を抑制する目的で、2003年12月以降は、C型肝炎陽性症例全例で、移植手術中に脾摘を施行した。

術後の免疫抑制は、HCV陰性症例と同様

のプロトコールで、タクロリムス+ステロイドの2剤を基本とし、後者は、3.0 mg/kgから、半年間で0.05 mg/kgまで減量し、以後この量で継続した。早期離脱は行なっていない。急性拒絶反応の治療は、

- ①ステロイドリサイクル療法、
- ②Mycophenolate mophetil 追加
- ③Basiliximab (抗CD25モノクローナル抗体)追加
- ④OKT3

の順に追加免疫抑制を行った。

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

投与方法は、インターフェロン $\alpha 2b$ を1M単位 \rightarrow 2M単位 \rightarrow 3M単位と隔日に増量していき、リバビリンは400mgで開始した。インターフェロン $\alpha 2b$ 3MU \times 3/week+RBV400mg $2\times$ を初期投与量とし、副作用の発現を見ながら、最大用量インターフェロン $\alpha 2b$ 6M単位 \times 3/week+リバビリン800mg

まで増量、もしくは、ペグインターフェロン1.0-1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}\times$ 1/week + リバビリン400-800mg/dayへの変更を行い、維持した。

レシピエント、ドナー、及び家族には、通常のHCV陽性の移植手術のリスク(大量



出血、後出血、胆汁漏、胆管狭窄、拒絶反応、血栓症、感染症、免疫抑制剤の副作用)に加え、C型肝炎の再燃にてグラフト不全に陥る危険が10%程度あり、C型肝炎陰性症例と比べると、術死の危険が高いことも説明、同意を得た上で、生体肝移植を施行し、予防的インターフェロン+リバビリン療法を施行した。

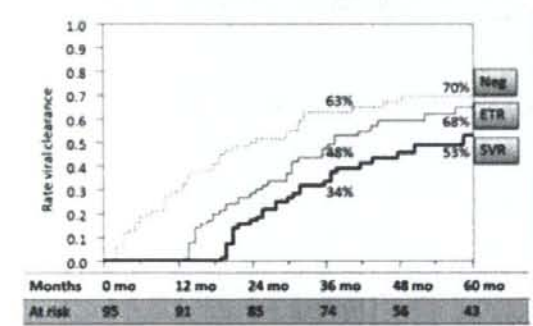
C. 研究結果

予防投与開始は、中央値で26病日であった。2ヶ月以上経過して開始したのは7例(63-130病日)で、投与が遅れた理由は、腎障害3例、敗血症1例、腹腔内膿瘍1例、心不全1例、血栓性微小血管障害1例であった。

術後経過観察期間は中央値で45ヶ月であった。10例では、術後早期の死亡などで治療不能であった。全体で60%以上の症例でいわゆるdose modificationを必要とした。2008年12月現在、2年以上治療を継続できている症例は65例であった。うち12ヶ月間の治療でRNAの陰性化が得られた(end of treat response, ETR)のは、43症

例で、さらに、sustained viral response (SVR) 症例は 32 例である。ETR や SVR までの術後期間は中央値で各々、25 (13-79)、28 (19-67) ヶ月であった。

Kaplan Meier 曲線では、5 年 ETR 率 SVR 率は各々、68%、53%であった。



D. 考察

C 型肝炎陽性患者に対する肝移植後の肝炎再燃対策としての予防的インターフェロン+リバビリン療法は、過去にまとまった報告も少なく、さらに肯定的な報告は当科からの報告を含め、2 報告しか認めてない。本研究でも、約 1/4 の症例で、副作用による中止を余儀なくされ、全体として、胆汁鬱滞性肝炎にて死亡した症例は 7 例であった。移植時の同時脾摘を行なうことで、血球減少からの回復が早期に得られ、術後 1 ヶ月前後で、投与可能になる、また、治療開始後、血球減少を理由とした治療中止を最小限に抑えることができた。本研究での血小板減少により中止した症例は、同時脾摘を行っていなかった。術後免疫抑制としてのステロイドは、通常通り使用するこ

とで、急性拒絶反応の頻度は 21%と、低く抑えられ、また、インターフェロン開始が拒絶反応の危険因子にもならないことがわかった。

また、特に genotype1b 症例では、1 年以上の長期投与にて始めて RNA 陰性化が得られるものも多く見られ、さらに、これらの症例の中に FCH を発症したものはなかったこと、また、viral response が得られた症例の予後は有意に良好であったことから、たとえ早期に viral response が得られなくとも、長期に投与を続けることが肝炎再燃対策として有効である可能性が示唆された。尤も、白血球数 2000-3000 /mm³、ヘモグロビン 8-10 g/dl 程度の血球減少に対しては、インターフェロン、リバビリンの減量や、G-CSF 投与などで対応しており、こうした対応をしながらも、長期投与を続けることが安全かつ、有効か、さらに症例を重ねて検討する必要がある。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, Makuuchi M. Spleen size of live donors for liver transplantation. Surg Radiol Anat 2008

Aug;30(6):515-8.

- 2) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Kokudo N, Omata M, Makuuchi M. Double-dose double-phase use of second generation hepatitis B virus vaccine in patients after living donor liver transplantation: Not an effective measure in transplant recipients. *Hepatol Res* 2008 Aug 28. [Epub ahead of print]

G. 知的所有権の取得状況
なし

HIV/HBV重複感染の症例検討

研究分担者 **服部 俊夫** 東北大学大学院医学系研究科 感染症態学分野 教授
研究協力者 **芦野 有悟** 東北大学病院 感染症科 講師

研究要旨: HIV/HBV の重感染症例において、AIDS 発症例、非 AIDS 例にて、治療上それぞれの問題が浮かびあがった。AIDS 発症例では、日和見感染加療に重点を置くが、このとき HBV の増悪が懸念された場合は、どう動くべきか、HBV 治療を優先すべきときはすでに薬の影響と思われる HIV の薬剤耐性株を発見したが、ではどのように HBV 治療を行なうべきか、実例を列挙する。

A. HIV・HBV 重複感染の AIDS 発症例症例 20 歳代の男性。

主訴、呼吸困難。既往、18 歳時に HBV、尿路感染を指摘される。24 歳時帯状疱疹。

家族歴、母、HCV 感染症

現病歴、H20 年 6 月下旬、発熱呼吸困難があり、近医を受診。CT にてスリガラス影があり、異型肺炎として抗生剤の投与をうける。しかし、軽快せず、血清中の β -D グルカンが高値のため、PCP(Pneumocystis jiroveci Pnermonia) を疑われ当院呼吸器内科受診。HIV 抗体陽性にて、感染症科転科となる。

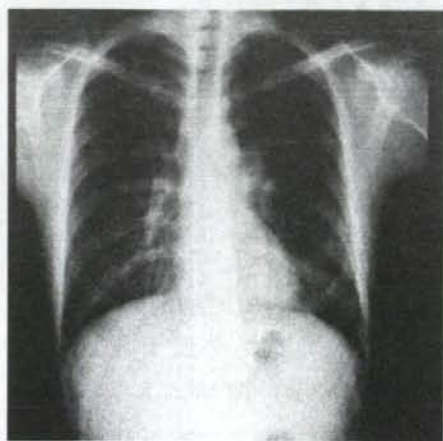
入院時現症、身長 162.5cm、体重 51.3kg、意識清明、体温 37.3 度、血圧 99/66mmHg、心拍 92/分、心雑音なし、呼吸音、終末に fine crackles あり。頸

部リンパ節腫脹なり腹部所見異常なし。

血液・生化学検査所見、

白血球 $4600/\text{mm}^3$ 、Seg 60%、Eosi2%、Baso%1%、Lymp30%、 CD_4 8.8% ($121/\text{mm}^3$)、 CD_8 68.8% ($949/\text{mm}^3$)、赤血球 $550 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン 14.5g/dL、ヘマトクット 43.5%、血小板 23.5 万、総ビリルビン 0.5mg/dL、ALP275IU/L、 γ -GTP21 IU/L、ALT41 IU/L、AST26 IU/L、Tcho116mg/dL、TG82116mg/dL、TP8.6g/dL、Alb2.6g/dL、UN13g/dL、Cr0.8 g/dL、Na140mEq/L、Cl102mEq/L、K4.1 mEq/L、CRP1.0mg/dL、KL-6 1436U/ml、 β -D グルカン 382pg/ml、HIV (VL) 441S/CO HBV (VL) 7.6LC/ml、HBe-Ag1458、HBe-Ab0.1、HBs-Ag250、HBs-Ab0.1。

喀痰 PCR 検査にて $PCP5 \times 10^3$ copy/ml。胸部 X-P 写真；両側下肺野にスリガラス陰影を認める。動脈血酸素分圧は、鼻カニューラ 3 L/min 酸素投与にて $PaO_2 108$ Torr、 $PaCO_2 36$ Torr、 $PH 7.46$ であった。

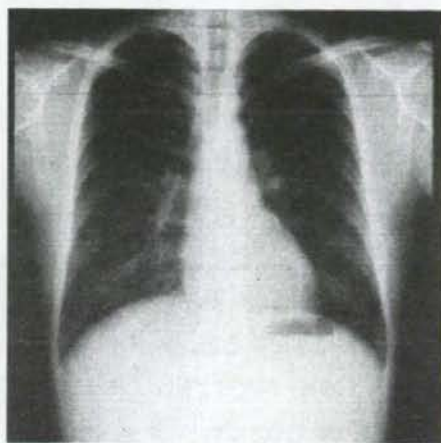


入院後経過；

sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 9g とプレドニン 40mg 投与。プレドニンは 1 週間で漸減した。ST 合剤投与一週間で全身発赤、発熱あり、pentamidine 200mg へ変更し、2 週間投与した。

治療後の胸部レントゲン写真；

両側びまん性陰影は消失し、酸素濃度も室内酸素濃度と $SpaO_2 98\%$ と改善した。



PCP 治療後 3 週間経過し HAART 治療開始した。治療は DHHS2006 ガイドラインに従い、HBV の治療の必要性はないと判断したが、HIV への治療上 TDF・FTC を含み、FPV を 1400mg+RT100mg にて加療をおこなう。尚、IRIS による、HAART 中断を考慮し ETV も併用した。3 ヶ月を経過し、HIV (VL) 10^2 copies/ml、 $CD_4 227$ /ml、HBV (VL) 4.9 LC/ml と良好である。

B. HIV・HBV 症例

症例 40 歳代の男性。主訴はなく、抗 HIV 治療の導入と抗 HBV 治療法の変更を目的とした入院。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、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 による治療を開始した (07.1.23.～)。

これにより HBV-DNA は 7.6LC/ml から 3.7 LC/ml に低下した (07.6.26.) (図 1)。

しかし、07.4.30.に HIV/HBV 重複感染患者に ETV 単独で治療を行うと、HIV M184V 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)

本症例でも ETV 開始前には見られなかった HIV の M184V 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。

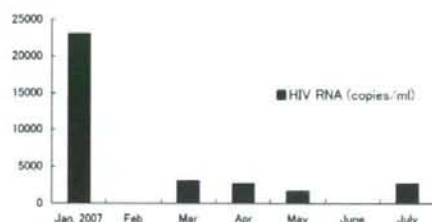
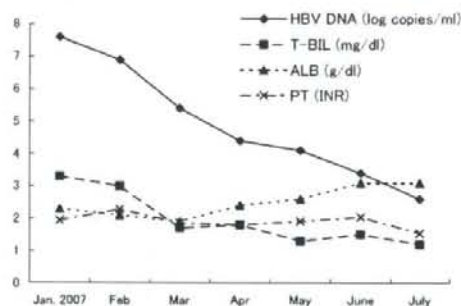


図 1: HAART 治療前 ETV のみ投与時の経過 ETV により HBV DNA 量が減少(上)するとともに、HIV RNA 量も減少(下)した。

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、GOT 117IU、GPT 59IU と肝機能の悪化が認められた。HBV の DNA 量は 10^{3.7} LC/ml、HIV の RNA 量は 2.6×10³ であった。慢性 B 型肝炎に対する評価では、ChildB 相当で肝炎治療も必要であったため、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、以下の基準により抗 HIV 治療薬の選択候補を検討した。

- ① 抗 HBV 作用を持つもの
- ② 肝機能障害への影響の少ないもの

ETV は継続、ATV(400mg)+TDF/FTC で HAART を開始した。

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。

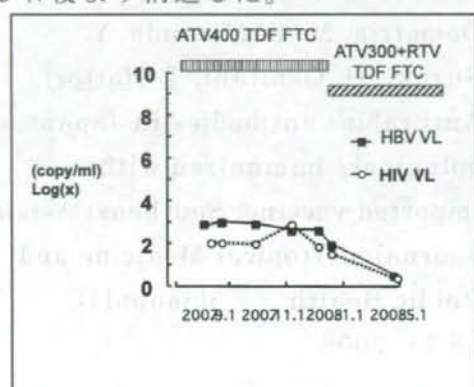


図 4: HAART 治療開始後の経過

ATV の血中濃度は、110、150ng/ml で DHHS ガイドラインによる target trough 値 150ng/ml にはやや低下の可能性が示唆された。H20 年 12 月の HIV (VL) が 10^3 と増加が見られ、trough 値が保たれていない可能性が示唆された。再度肝機能評価を行なうと、GOT68IU/L、GPT38IU/L Alb 4.0g/d、PT62%と脳症、腹水無く ChildA に相当すると考えられた。このため、ATV を 400mg から、300mg+RT100mg として加療をおこなった。HIV (VL) は検出限界となり、HBV も 2.6LC/L 未満で経過している。

D. 考察

HIV/HBV の重複感染症例は、しばしば治療に難渋する。症例 1 は、日和

見感染症を起こし、これを優先に加療した。治療中、HBV の増悪はなかったが、かりに肝機能の上昇が認められた場合は、HBV への加療をしなければならない。抗 HIV 薬の ETV は、HIV に M184/V の耐性遺伝子を誘導する恐れがあるが、症例 2 が示すように、HIV は 2 剤でのコントロールされることもあり、緊急処置としての選択の余地を残すべきと考える。症例 2 は DHHS ガイドライン変更時期と重なり薬剤選択に苦労した。国内のほかの HIV/HBV 重複感染で ETV 投与のなされた例が平成 19 年度班会議で報告されたが、HIV の耐性株をもたらし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。また、重度の肝機能障害者の HAART は薬の選択と投与量が問題となり、PI に限っては、深く検討されていない。今回も途中、肝機能改善があり、投与量の変更が必要と考えられた。しかし、逆の見方をすれば、M184/V の耐性遺伝子誘導の問題があるが、重度でも先に肝炎の治療を行い、待機的に HAART を行なうことも提言できると思われる。

E. 結論

HIV・HBV 重複感染の 2 例を報告した。治療は HIV と HBV 両者の重症度等の状態を考慮する点が重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Theo, T. Masebe, Y. Suzuki, H. Kikuchi, S. Wada, C. L. Obi, P. O. Bessong, M. Usuzawa, Y. Oshima, T. Hattori. *Peltophorum africanum*, a traditional South African medicinal plant that contains an anti HIV-1 constituent, betulinic acid, *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, In press.
 - 2) Jing Zhang; Osamu Yamada; Kenji Kawagishi; Hiromasa Araki; Shoji Yamaoka; Toshio Hattori; Kunitada Shimotohno. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax modulates interferon-alpha signal transduction through competitive usage of the coactivator CBP/p300. *Virology*, 379(2), 306-313, 2008.
 - 3) Peng Xiao, Osamu Usami, Yasuhiro Suzuki, Hong Ling, Nobuaki Shimizu, Hiroo Hoshino, Min Zhuang, Yugo Ashino, Hongxi Gu and Toshio Hattori. Characterization of a CD4-independent clinical HIV-1 that can efficiently infect human hepatocytes through CXCR4. *AIDS*, 22, 1749-1757, 2008.
 - 4) Masako Mizusawa, Mizuho Kawamura, Mikio Takamori, Tetsuya, Kashiyama, 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*, 15(3), 544-8, 2008.
 - 5) M. Usuzawa, Haorile Chagan Y, J. Imamura, J. Pyanoot, P. Warunya, P. Medina, C. S. Demetria, M. E. Miranda, Y. Suzuki, H. Oshitani, T. Hattori. Anti rabies antibodies in Japanese volunteers immunized with imported vaccine. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 39(suppl1), 68-71, 2008.
- 2.学会発表
- 1) Y Ashino, Chagan H-Y, T. Hattori. A case report of HIV and HBV coinfection administrated entecavir without ART(antiretroviral therapy), *7th Japan-China International Conference of Virology*, 2008.6.2, Tokyo.
 - 2) Haorile Y Chagan, 斎藤弘樹、芦野有悟, Shenwei Li, 有川智博, 平島光臣, 白澤基紀, 服部俊夫. HIV感染者の治療と血漿中のOPNの変動の関連 第8回オステオポンチン研究会, 2008.9.27. 札幌.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
四柳 宏	HBVキャリアの指 導・管理および院 内感染事故対策		今日の治療指 針2008年度版	医学書院	東京	2008	
髙修平、中西 満、中馬誠、浅 香正博	肝硬変の成因別実 態2008	恩地森一	肝硬変の成因 別実態2008	中外医学 社	東京	2008	62-65
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

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
Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Gonzalez FJ, Aoyama T.	PPAR-alpha is essential for severe hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma induced by HCV core protein.	J Clin Invest	118	683-694	2008
Newell P, Villanueva A, Friedman SL, Koike K, Llovet JM.	Experimental models of hepatocellular carcinoma.	J Hepatol	48	858-879	2008
Koike K, Tsutsumi T, Miyoshi H, Shinzawa S, Shintani Y, Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K.	Molecular Basis for the Synergy between Alcohol and Hepatitis C Virus in Hepatocarcinogenesis.	J Gastroenterol Hepatol	23	S87-91	2008
Ishizaka N, Ishizaka Y, Seki G, Nagai R, Yamakado M, Koike K.	Association between hepatitis B/C viral infection, chronic kidney disease and insulin resistance in individuals undergoing general health screening	Hepatol Res	38	775-783	2008
Nagase Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Kato T, Koike K, 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	252-258	2008

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 alpha in transgenic mice: Implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis.	Int J Cancer	122	124-131	2008
Ichibangase T, Moriya K, <u>Koike K</u> , Imai K.	Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics.	Biomed Chromatogr		Nov 27. [Epub ahead of print]	2008
Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Toda E, <u>Koike K</u> , Nagai R.	Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test.	Atherosclerosis		Oct 30. [Epub ahead of print]	2008
<u>Koike K</u> .	Steatosis, Liver Injury and Hepatocarcinogenesis in Hepatitis C Viral Infection.	J Gastroenterol	44	S82-88	2008
Yanagimoto S, Tatsuno K, Okugawa S, Kitazawa T, Tsukada K, <u>Koike K</u> , Kodama T, Kimura S, Shibasaki Y, Ota Y.	A single amino acid of toll-like receptor 4 that is pivotal for its signal transduction and subcellular localization.	J Biol Chem	284	3513-3520	2009
Hongo M, Ishizaka N, Furuta K, Yahagi N, Saito K, Sakurai R, Matsuzaki G, <u>Koike K</u> , Nagai R.	Administration of angiotensin II, but not catecholamines, induces accumulation of lipids in the rat heart.	Eur J Pharmacol		Dec 10. [Epub ahead of print]	2008
<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	2008
Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, <u>Koike K</u>	Chronic hepatitis C in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis	Hepatol Res		in press	2009
Murata M, Matsuzaki K, Yoshida K, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, Fujisawa J, Seki T, <u>Koike K</u> , Okazaki K	Hepatitis B virus X protein shifts hepatic Smad3-mediated signaling from tumor-suppression to oncogenesis in chronic hepatitis B	Hepatology		in press	2009
Togo M, Hashimoto Y, Iso-O N, Kurano M, Hara M, Kadowaki T, <u>Koike K</u> , Tsukamoto K.	Identification of a novel mutation for phytosterolemia. Genetic analysis of two cases	Clin Chim Acta	401	165-169	2009
Ishizaka N, Ishizaka Y,	Association between cigarette	Hypertens Res	31	485-92	2008

Toda E, Shimomura H, <u>Koike K</u> , Seki G, Nagai R, Yamakado M.	smoking and chronic kidney disease in Japanese men.				
Ishizaka Y, Ishizaka N, Tani M, Toda A, Toda EI, <u>Koike K</u> , Yamakado M	Relationship between Albuminuria, Low eGFR, and Carotid Atherosclerosis in Japanese Women. <i>Kidney</i>	Blood Press Res	31	164-170	2008
Okada H, Kitazawa T, Harada S, Itoyama S, Hatakeyama S, Ota Y, <u>Koike K</u> .	Combined treatment with oral kanamycin and parenteral antibiotics for a case of persistent bacteremia and intestinal carriage with <i>Campylobacter coli</i> .	Intern Med	47	1363-1366	2008
Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Moriya K, <u>Koike K</u> , Makuuchi M	Colonization and/or infection with methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> after living donor liver transplantation: a case control study.	BMC Infectious Diseases	8	155	2008
Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, <u>Koike K</u> , Makuuchi M.	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> infection after living-donor liver transplantation in adults.	Transpl Infect Dis	10	110-116	2008
Matsuzaki G, Ishizaka N, Furuta K, Hongo M, Saito K, Sakurai R, <u>Koike K</u> , Nagai R.	Comparison of vasculoprotective effects of benidipine and losartan in a rat model of metabolic syndrome.	Eur J Pharmacol	587	237-42	2008
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	Hepatol Res	38	310-314	2008
Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H.	Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts.	Hepatol Res	38	27-36	2008
Koike K, Tsutsumi T,	Molecular basis for the synergy	J Gastroenterol	23 Suppl 1	S87-S91	2008

Shinzawa S, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K	between alcohol and hepatitis C virus in hepatocarcinogenesis.	HepatoI			
奥瀬千晃, 池田裕喜, 長瀬良彦, 山田典栄, 岡本賢, 小林稔, 高橋秀明, 片倉芳樹, 松永光太郎, 松本伸行, 四柳宏, 小池和彦, 飯野四郎, 鈴木通博, 伊東文生	C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法におけるインターフェロン網膜症の検討	肝臓	49	520-523	2008
奥瀬千晃, 公文大輔, 小林稔, 遠藤陽, 木下雄一, 野口陽平, 伊澤直樹, 小澤俊一郎, 中原一有, 山田典栄, 岡本賢, 高橋秀明, 片倉芳樹, 松永光太郎, 松本伸行, 石井俊哉, 四柳宏, 飯野四郎, 鈴木通博, 伊東文生.	ペグインターフェロン・リバビリン72週併用療法後の再燃に対し、インターフェロン単独療法の追加にて著効を得たC型慢性肝炎の1例	肝臓	49	495-500	2008
四柳宏	テノホビルのHBV感染症に対する効果(海外での最近の知見)	細胞	40	575-583	2008
四柳宏	肝炎シリーズ B型急性肝炎の現状	感染制御	4	271-274	2008
四柳宏	【核酸アナログ時代のB型肝炎治療】 核酸アナログをどう使う? HIVとの重感染に対して	肝・胆・膵	56	749-752	2008
四柳宏	テノホビルのHBV感染症に対する効果(海外での最近の知見)	BIO Clinica	23	342-350	2008
四柳宏, 小池和彦	ウイルス性肝炎の最新治療 B型肝炎ウイルスの変異と治療	日本消化器病学会雑誌	105	199-205	2008
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	28(1)	8-10	2008
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	258	15-18	2008
Yoshida S, Hige S, Yoshida M, Yamashita N, Fujisawa S, Sato K,	Quantification of lamivudine-resistant HBV mutants by a type-specific TaqMan minor groove	Ann Clin Bio	45	59-64	2008

Kitamura T, Nishimura M, Chuma M, Asaka M, Chiba H	binder probe assay in patients with chronic hepatitis B				
Chuma M, <u>Hige S</u> , 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	23	1431-1436	2008
髙修平, 中馬誠, 山本桂子, 山本洋一, 中西満, 浅香正博	血液中測定されるHCV-RNA定量値の意味	臨床消化器内科	23	132-136	2008
髙修平	ウイルス肝炎（壊死炎症の繰り返し）の線維進展	肝胆膵	57	241-247	2008
Jing Zhang; Osamu Yamada; Kenji Kawagishi; Hiromasa Araki; Shoji Yamaoka; <u>Toshio Hattori</u> ; Kunitada Shimotohno.	Human T-cell leukemia virus type 1 Tax modulates interferon-alpha signal transduction through competitive usage of the coactivator CBP/p300.	Virology	379(2)	306-313	2008
Peng Xiao, Osamu Usami, Yasuhiro Suzuki, Hong Ling, Nobuaki Shimizu, Hiroo Hoshino, Min Zhuang, Yugo Ashino, Hongxi Gu and <u>Toshio Hattori</u>	Characterization of a CD4-independent clinical HIV-1 that can efficiently infect human hepatocytes through CXCR4.	AIDS	22	1749-1757	2008
A. Theo, T. Masebe, Y. Suzuki, H. Kikuchi, S. Wada, C. L. Obi, P. O. Bessong, M. Usuzawa, Y. Oshima, <u>T. Hattori</u> .	<i>Peltophorum africanum</i> , a traditional South African medicinal plant that contains an anti HIV-1 constituent, betulinic acid	<i>The Tohoku Journal of Experimental Medicine</i> ,	In press		
Masako Mizusawa, Mizuho Kawamura, Mikio Takamori, Tetsuya Kashiya, Akira Fujita, Motoki Usuzawa, Hiroki Saitoh, Yugo Ashino, Ikuya Yano and <u>Toshio Hattori</u>	Increased synthesis of anti-TBGL IgG and IgA with cavity formation in pulmonary tuberculosis.	Clinical Vaccine and Immunology	15(3)	544-8	2008

髭 修平 中西 満 中馬 誠 浅香正博

はじめに

肝硬変の成因に関しては、第一世代 HCV 抗体測定系による肝疾患の原因検索が可能となった 1991 年（第 27 回日本肝臓学会総会）、さらに第二世代 HCV 抗体による評価が確立したあとの 1998 年（第 2 回日本肝臓学会大会）に全国的な調査が行われ、それぞれ「肝硬変の成因別実態」としてまとめられてきた^{1,2)}。肝硬変の原因を他の地域と比較すると、北海道では B 型肝炎関連の比率が高いことが報告されてきたが、近年の傾向を調査した。さらに、近年の肝硬変あるいは肝癌における性差にも注目して検討した。

対象と方法

2003 年から 2007 年までの 5 年間に当科で診療を行った肝硬変患者 495 例を対象とした。肝硬変症の診断は、腹腔鏡・肝生検・剖検などの肉眼的・組織学的検査、超音波・CT・MRI などの画像検査、内視鏡検査による胃・食道静脈瘤の存在、腹水・肝性脳症などの臨床所見、血液生化学検査、などから行った。成因の診断は、今回行われた肝臓学会総会の全国調査における基準に準じて行った。

成績

対象 495 例中、男性は 289 例（58.4%）、女性 は 206 例（41.6%）であった。成因別には、B 型 163 例（32.9%）、C 型 231 例（46.6%）、B + C 型 4 例（0.8%）、アルコール性 43 例（8.7%）、

PBC 21 例（4.2%）、胆汁うっ滞性 5 例（1.0%）、自己免疫性 5 例（1.0%）、Wilson 病 3 例（0.6%）、うっ血性 4 例（0.8%）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）5 例（1.0%）、原因不明 11 例（2.2%）であった（表 1）。

全体の診断時あるいは初診時平均年齢は 55.7 ± 12.3 歳で、男女別では、男性 53.6 ± 12.1 歳、女性 59.8 ± 10.9 歳と女性で高齢の傾向を認めた（ $p < 0.05$ ）。主な原因別では、B 型では 51.3 歳（男 50.3 歳、女 53.6 歳； $p = 0.11$ ）、C 型では 60.4 歳（男 56.0 歳、女 64.8 歳； $p < 0.01$ ）と、B 型に比べて C 型の年齢は高く、さらに女性で高齢の傾向を認めた。

肝癌を合併した肝硬変症例は 239 例で、対象症例全体の 48.3% に合併を認めた。男性 159 例、女性 80 例で、当科診療経過中に発見された例が 130 例（54.4%）、紹介を含めて当科初診時に合併を認めたものが 109 例（45.6%）であった。成因別には、B 型 91 例（38.1%）、C 型 120 例（50.2%）、B + C 型 2 例（0.8%）、アルコール性 17 例（7.1%）、自己免疫性・うっ血性・NASH が各 1 例（0.4%）ずつ、原因不明 6 例（2.5%）であった。

肝癌診断時の平均年齢は、全体では 61.0 ± 10.4 歳で、男女別では、男性 56.3 ± 11.6 歳、女性 62.3 ± 9.4 歳であった。B 型では 55.9 歳（男 54.8 歳、女 58.9 歳）、C 型では 64.2 歳（男 60.5 歳、女 68.3 歳）と、肝硬変全体と同様に B 型に比べて C 型の年齢は高く、さらに女性で高齢の傾向を認めた。

肝硬変全体の成因を、1991 年、1998 年および今回で経時的に表すと、B 型、C 型、B + C 型を

北海道大学医学部消化器内科学

合わせたウイルス性肝炎が原因と考えられる症例は80%前後で、経時的には明らかな変化は認めなかった(図1)。肝硬変の原因で最も高率なのはC型で50%弱を占めているが、経時的に増加傾向は認めていない。B型は、1991年の25%から、1998年、2008年ともに30%強を示し、現時点でも比率の低下は認めなかった。同様に肝癌合併肝硬変症例における検討では、90%近くがウイルス性であった(図2)。1998年の調査では、C型由来の例が52.4%から59.1%に増加していたが、

今回は50.2%であった。逆に、B型は1998年の27.3%から38.1%に増加していた。

成因別に男女差の変化を、男性症例数を1とした場合の女性症例数の比率を指標として検討した(図3)。肝硬変症例全体では、男性症例数を1とした場合の女性症例数の比率は0.71で、1998年の0.61から上昇傾向を示していた。さらに、B型では0.32から0.42へ、C型も0.80から0.99へと上昇を認めた。肝癌合併肝硬変症例全体では0.28から0.50へと女性の占める比率が上昇を示

表1

	肝硬変					肝癌合併例							
	症例数	平均年齢 (%)	男 (歳)	女		症例数	平均年齢 (%)	男 (歳)	女	経過中 発癌率 (%)	経過中 発生	初診時 存在	
B型	163	32.9	51.3	115	48	91	38.1	55.9	68	23	55.8	47	44
C型	231	46.6	60.4	116	115	120	50.2	64.2	67	53	51.9	59	61
B+C型	4	0.8	52.5	3	1	2	0.8		2	0	50.0	2	0
アルコール性	43	8.7	56.8	38	5	17	7.1	67.1	17	0	39.5	17	0
PBC	21	4.2	49.1	3	18								
胆汁うっ滞	5	1.0	45.4	4	1								
AIH	5	1.0	57.3	0	5	1	0.4	58.0	1	20.0	0	1	
Wilson	3	0.6	25.0	2	1								
うっ血	4	0.8	69.0	1	3	1	0.4	75.0	1	25.0	0	1	
NASH	5	1.0	58.4	1	4	1	0.4	71.0	1	20.0	0	1	
原因不明	11	2.2	51.0	6	5	6	2.5	71.0	5	54.5	5	1	
合計	495	100	55.7	289	206	239	100	61.0	159	80	48.3	130	109

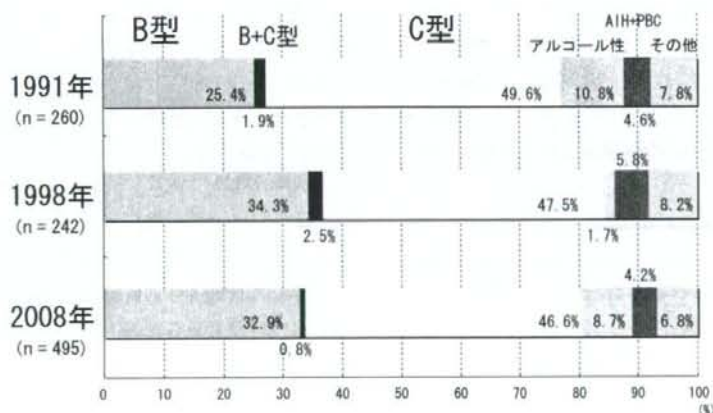


図1 肝硬変の成因 — 頻度の経時的変化