

	$\geq 7 \log \text{ copies / mL}$	$< 7 \log \text{ copies / mL}$
e抗原陽性	② IFN長期投与(3か月以上) ② Entecavir	① IFN長期投与(3ヶ月以上)
e抗原陰性	① 経過観察 ② IFN長期投与(3か月以上) あるいはEntecavir	経過観察 (F2以上の進行例にはIFN、 Entecavir)

## 35歳以上 B型慢性肝炎ガイドライン

	$\geq 7 \log \text{ copies / mL}$	$< 7 \log \text{ copies / mL}$
e抗原陽性	① Entecavir ② Entecavir+IFN継続療法(3か月以上)	① Entecavir ② IFN長期投与(3ヶ月以上)
e抗原陰性	Entecavir	Entecavir

## B型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足①)

1. 抗ウイルス療法は、ALT値が $\text{ALT} \geq 30 \text{ IU/L}$ の場合に考慮する。しかし高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例で肝庇護療法(SNMC、UDCA等)で経過をみることも可能である。
2. 若年(35歳未満)症例では、インターフェロン(IFN)長期投与(3か月以上)あるいはEntecavir投与が原則。尚、ステロイド、IFN、核酸アナログの短期併用療法も考慮すること。ただし組織像の軽い症例では自然経過でのHBe抗原のseroconversionを期待しfollow upすることもある。(IFN在宅自己注射可能な症例はQOLを考慮して在宅自己注射を推奨する。)
3. 中高年(35歳以上)症例では、核酸アナログ未使用症例は、Entecavirが第一選択になる。

4. 母子感染例はIFN抵抗性のことが多く、Entecavir単独あるいはEntecavir+IFN連続療法も適応になる。
5. Lamivudine耐性ウイルスによる肝炎に対しては、Adefovirが第一選択になる。組織学的進行例ではHBVDNA量が上昇した時点でAdefovirを開始する。
6. 肝硬変例および肝細胞癌治癒後の症例も、核酸アナログの治療を行う。

#### B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足②）

##### 注意

1. HIVを合併している症例では、Entecavirの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるためEntecavirは使用できない。
2. HBVDNA量が低値でALT値が正常の例であっても免疫抑制作用のある薬剤や抗がん剤投与時にはHBVDNA量が上昇して高度の肝障害をきたすことがあるため注意が必要である。（免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎に対する診療ガイドライン参照）

（肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班 平成19年度報告書より）

実際の治療方針の決定にあたっては、この他に、HBV遺伝子マーカー（ウイルスゲノタイプ、プレコア遺伝子変異、コアプロモーター遺伝子変異）なども考慮される。このため消化器科医、ことに肝臓専門医との連携が望ましい。

治療方針の決定にあたっては肝病変の進展度を評価することが重要であるが、血液検査のみでは困難である。現在肝線維化進展度の評価として最も有望なのは、超音波検査（Fibroscan）による線維化進展度評価法（46）であるが、線維化が軽度の症例に関しては正確に判断できないとされており、さらに検討が必要であると考えられる。

#### b) HIV・HBV合併例の治療にあたっての一般的な注意

##### ポイント

- 重複感染者は、禁酒、HAVワクチン接種、HBV伝播予防、HBV感染状態のモニターを行うべきである。
- HIV感染症とHBV感染症のどちらを治療する必要があるのか、あるいはどちらとも治療する必要があるのかを確認する。

- しかる後に治療薬の選択を慎重に行う。
- 肝予備能の評価を十分に行う必要がある。

HIV感染により、B型慢性肝炎の進展が速くなる事実は現在のところ認められていない。従って重複感染患者のB型肝炎の治療にあたっては、HBV単独感染患者と同様に考える。

肝機能を増悪させる因子は取り除くべきであり、禁酒を指導する必要がある。また、HAVワクチン接種によるA型肝炎の予防が望ましい。薬剤や健康食品など肝機能を増悪させる可能性のあるものの服用は最小限にするべきである。

HBV及びHIVが同時感染する患者の多くは前述のように性交渉によりHIVに感染した患者であり、HBVも同様に水平感染した可能性が高い。従ってパートナーへのHBV伝播予防に関して指導する必要がある。

HBVの感染状態はウイルス増殖の変化などにより大きく変動する場合がある。また、感染状態によって治療法が異なってくる。従ってHBVの感染状態を定期的にモニターすべきである。

HIV・HBV重複感染症の治療に関しては、DHHSのガイドラインの中で触れられている。また、我が国のHIV治療研究会から出されている「治療の手引き」も定期的に更新されている。

2007年12月にDHHSから出された“成人および青少年HIV-1感染患者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン”を見ると、治療の項が、HIV及びHBVそれぞれの治療が必要かどうかによって分けられている(47)。現在使用されている抗HBV薬の多くに抗HIV作用がある。また、現在HIV治療薬として使用されている薬の中には抗HIV作用を持つものがあり、両者は同一ではない。従ってHIV、HBVそれぞれの治療が必要かどうか慎重に判断して治療を決める必要がある。

HBVの治療が必要かどうかの判断基準に関しては前述の通りである。HIVの治療の必要性に関しては年々変化しており、最新のガイドラインを確認する必要がある。

#### c) HIV・HBV重複感染例のHBV治療の実際

#### ポイント



○HBe抗原が消失する（セロコンバージョン）の際には、肝機能の増悪を認める場合が多い。ただし、抗HBV作用のある薬剤がHAARTに含まれる場合はこの限りではない。

○自然経過でHBVの沈静化が得られない場合、HBVに対する抗ウイルス療法を行う。その目標はALTの持続正常化、HBe抗原の陰性化である。

○HIVの治療が不要な場合、インターフェロンの投与が可能であればインターフェロン療法（保険認可後はPegIFN）を行う。

○インターフェロン投与が難しい場合は、テノフォビル+ラミブジン、あるいはテノフォビル+エムトリシタピンを含むHAARTを行う。HBVの治療にテノフォビル、ラミブジン、エムトリシタピンを単剤で使用してはいけない。

○副作用で薬剤を変更する際に、ウイルスに対する影響が最小限になるように留意する必要がある。

○HAART後に肝障害が起こった場合、免疫再構築症候群と薬剤性肝障害の鑑別が重要である。薬剤の変更は慎重に行う必要がある。

HIV・HBV感染症におけるHBV感染症の治療はHBV単独感染症に準じて考えると前述した。治療にあたっては核酸アナログ製剤の使い方に注意する必要がある。

B型慢性肝炎は自然経過で沈静化する傾向のある疾病である。HBe抗原陽性の症例の場合、HBe抗原陰転化、HBe抗体陽転化（セロコンバージョン）に先立ち、ALTの大きな上昇（急性増悪）を伴うことがしばしばある。急性増悪の際に起こる強い免疫応答により、その後のウイルス増殖が抑制され、肝機能の正常化及びセロコンバージョンがもたらされると考えられている。自然経過でHBVの沈静化が得られれば抗ウイルス療法は不要であるため、急性増悪に対して治療するかどうかは消化器科医、ことに肝臓専門医による慎重な判断が必要である。

自然経過でHBVの沈静化が得られない場合、HBVに対する抗ウイルス療法を行うことになる。この場合の目標はALTの持続正常化、HBe抗原の陰性化である。HBV DNAの陰性化を含める場合もある。

HIV感染症の治療の必要がなく、インターフェロンの治療が可能な場合はインターフェロン療法が選択される場合がある。HBe抗原陽性のB型慢性活動性肝炎におけるインターフェロン療法は本邦の場合24週間が上限であるが、治療終了

6か月後のHBe抗原陰性化は3割前後の症例で得られるにすぎない。また、HIV感染症の合併があった場合の効果はさらに悪いと考えられる。

従ってHIV感染症の治療が不要の場合のHBV感染症に対する治療として多くの場合核酸アナログが選択される。

抗HBV治療に用いられる核酸アナログにはラミブジン、アデフォビル、エンテカビルがある。このうちラミブジンはHAARTのキードラッグである。アデフォビルは大量に使用すると、またエンテカビルは常用量であってもHIV作用を有する。

従って抗HIV作用を有さない核酸アナログでHBV感染症を治療することは困難であり、HIV・HBV合併感染症におけるHBVの治療を行う場合には抗HIV作用のある薬剤を用いることになる。そしてHIV、HBV双方の耐性を避けるために、抗HBV作用のある核酸系逆転写酵素阻害薬を複数用いたHAARTを行う。(抗HIV・抗HIV作用を有する薬剤を単独で抗HBVの治療に使用してはならない。仮にHBV/HIV重複感染患者にB型慢性肝炎の治療で3TC単独投与を行った場合、HBVの耐性化率は投与開始2年後で約50%、4年後で約90%である(48)。

HAARTに用いられる核酸アナログ製剤の中で抗HBV活性を有する薬剤は、エムトリシタピン(FTC)、ラミブジン(3TC)、テノフォビル(TDF)、TDF/FTC(商品名ツルバダ)である。これらの薬剤のうち2剤以上を(TDF/FTCであれば1剤)用いたHAARTを行うことになる。

以上の考え方は基本的にHIV感染症の治療が必要な場合も同じである。この場合、HAARTの構成薬に抗HBV作用のある薬剤を入れるべきかどうかということが問題となる。HBV DNAの量が多い場合、仮にHAART導入時点でHBV感染症の治療が必要なくとも、免疫再構築症候群による重症肝炎を惹起する可能性があり、抗HBV作用を持つ薬剤をHAARTの構成薬に入れておくべきである。この場合、前述の通り、抗HBV作用を有する薬は複数使う必要がある。HBV DNA量が少ない(5 log copies/mL未満)場合、抗HBV作用のない薬のみでHAARTを構成することも可能であるが、肝予備能が十分保たれている場合に限定すべきである。

抗HBV作用を有する薬がHAARTに用いられている際に、これらの薬剤の中止はHBVの再増殖により重篤な肝細胞障害を起こす可能性がある。従って副作用で薬剤を変更する際には他の抗HBV作用のある薬剤への変更が望ましいが、常用量では抗HIV作用がないとされるアデフォビルなどの投与下でHAARTを継続せざるを得ない場合もある。



HBV単独感染においてHBe抗原の消失及びHBe抗体の出現（セロコンバージョン）が起こる際には、通常ALTが上昇すると前述したが、HAARTが行われ、宿主の免疫が回復した際に同様の現象が起きることがある。この場合は免疫再構築症候群による肝機能の悪化と薬剤性肝障害の鑑別が問題になる。薬剤性肝障害の原因となる薬剤としてはプロテアーゼ阻害薬や非核酸性逆転写酵素阻害薬が問題となることが多く、抗HBV作用のあるラミブジン（3TC）、エムトリシタピン（FTC）、テノフォビル（TDF）やTDF/FTCが原因となることは少ないこと、抗HBV治療により、ウイルス量が減れば免疫再構築は起こりにくいということを念頭におけば鑑別が可能であることが多い。

免疫再構築による肝細胞障害はウイルス量が減少すれば自然に軽快するので、薬剤の変更は原則不要である。薬剤性肝障害が疑われた場合被疑薬を中止するかどうかの判断は難しいが、一般に、ALTが正常上限の5～10倍を示した場合は、被疑薬を中止する。

いずれにしても、副作用で薬剤を変更する場合に、抗HBV活性のある薬剤を中止し、他の抗HBV薬を入れないということは避けなければいけない。

以上をまとめると以下の表となる。

## d) HIV・HBV重複感染症の治療ガイドライン

HIV 感染症治療 の必要性	血中 HBV 量 肝炎活動性 (血清 ALT 値)	治療法の選択
HIV 感染症治療 必要	HBV DNA 高値 ( $\geq 5$ LGE/ml, Log copies/ml)	TDF+3TC (または TDF+FTC) 両者を含む HAART を行なう。 HAART のレジメンの変更時には注意 が必要 (抗 HBV 作用薬を併用する <sup>31)</sup> )。
	HBV DNA 低値 ( $< 5$ LGE/ml, Log copies/ml)	TDF+3TC (または TDF+FTC) 両者を含む HAART を行なう肝予備能によっては 両者を含まない HAART も可能 <sup>32)</sup> 。 TDF+3TC (または TDF+FTC) を含む HAART のレジメンの変更時には注意 が必要 (抗 HBV 作用薬を併用する <sup>31)</sup> )
HIV 感染症治療 不要	B 型肝炎治療 必要 (血清 ALT 値異常が持続)	IFN (PegIFN <sup>33)</sup> ) (非 HAART 下では、 原則的に B 型肝炎の治療に LAM, ADV, Entecavir を使用しない)。 B 型肝炎による肝不全の危険性が高 い場合は、TDF+3TC (または TDF+FTC) を含む HAART の開始も検討する。
	B 型肝炎治療 不要 (血清 ALT 値正常)	経過観察

<sup>31)</sup> ラミブジン (LAM) 単独では HBV に対する耐性が出やすい。エンテカビル (ETV) は HIV に対する耐性 (M184V) 誘導のため使用が困難である (49)。アデフォビル (ADV) は 10 mg/day の用量では HIV に対する耐性誘導の危険性は少ないが、HBV に対する ADV 単独使用は避けるべきである (50)。注 4 も参照されたい。

HIV が TDF+3TC (FTC) に耐性をもっていない場合は、TDF, 3TC, FTC いずれか単独での HBV に対する使用は避けるべきであり、TDF+3TC (FTC) をそのまま残すという選択肢がある。HIV が 3TC (FTC) に既に耐性をもっている場合に、LAM と ADV の併用を始めるという選択肢がある。

<sup>32)</sup> 肝予備能が良好な場合は、TDF+3TC (FTC) を含まない HAART も考慮されるが、2009 年 1 月時点では、その様な HAART の組合せは限られている。

<sup>33)</sup> ペグ・インターフェロン (PegIFN) は、2009年1月時点でB型肝炎治療には我が国では未認可である。

<sup>34)</sup> 緊急避難的なETVの使用はやむを得ず行なわれる場合がある。例えば、重症ニューモシスティス肺炎 (PCP) でステロイドパルス治療を施行した場合に免疫再構築症候群 (IRS) によるB型肝炎の重症化を避ける時、重症B型肝炎の合併時など。しかし、M184V変異誘導を避けるため、肝炎の劇症化が懸念される場合に限り、かつ可能な限り短期間の使用に留めるべきである。

e) HIV感染症にB型肝炎を合併した場合の対応

### ポイント

OB型肝炎の治療に抗ウイルス療法が必要な場合にはHIV感染症の合併をチェックする必要がある。抗ウイルス療法の時期、方法に関しては肝臓専門医への相談が望ましい。

最近HIV感染症の症例にB型肝炎を合併した症例の報告が増えてきている。特にB型肝炎が重症化あるいは慢性化するのを阻止する目的で核酸アナログの投与を始めようとする症例にHIV抗体検査を行い、陽性と判明する場合はこれに相当する。

こうした場合の抗HBV治療に関しては現時点では海外を含めて明確な指針はない。HAARTを導入するのが一つの方法であるが、急性B型肝炎に対する核酸アナログの投与は数ヶ月間で済むため、HAART導入後の離脱を考慮しなければいけない。従ってHAARTまで導入するかどうかは慎重に判断すべきであろう。いずれにしてもこうした場合の判断はHIVの治療にあたる者と肝臓専門医との間で十分に相談することが望ましい。

## 15 HIV・HBV 重複感染症における肝細胞癌、肝移植

### ポイント

○ HIV・HBV 重複感染症の予後はHIV単独感染症より悪い可能性がある。



- HIV・HBV重複感染症の患者の肝細胞癌発症のリスクに関しては現時点では不明である。
- 現在までのところ、HIV・HBV 重複感染例における肝細胞癌の報告はほとんど見られないが、今後増加してくるものと推定される。
- HIV・HBV 重複感染例に対する肝移植はHBVのコントロールが可能であれば HIV・HCV 重複感染例に対するよりも良好であると思われる。

HIV・HBV 重複感染症の予後に関しては十分なデータがそろっていないが、2002年に米国で行われたMSMの患者を対象とした検討によれば、HIV・HBV重複感染症の患者の死亡率はHIV単独感染症の患者の死亡率の約8倍であった(51)という。

HIV・HBV重複感染症の患者の肝細胞癌発症のリスクについても詳細は不明である。カナダからの報告によれば、HIV感染のある肝細胞癌の患者はHIV感染のない肝細胞癌の患者に比較して、肝炎ウイルスの関与している率が高く、治療回数が多かったが、予後は同等であったと報告されている(52)。しかしこの検討には長期生存例の割合が少なく、本邦の肝細胞癌診療の実情とはやや異なるように思われる。

本邦におけるHIV・HBV 重複感染症のHIV感染の経路はMSMが多い。またHBV Genotypeはこれまで本邦のHBVキャリアに多かったGenotype BあるいはCはほとんどなく、Genotype Aの症例が大部分である。従って本邦のHIV・HBV 重複感染例において、HBV感染は成人期の水平感染がキャリア化したものが主体であると考えられる。現在までのところ、HBVの感染が長期にわたっている症例の割合が少ないためか、HIV・HBV 重複感染例における肝細胞癌の報告はほとんど見られないが、今後増加してくるものと推定される。

HIV・HBV 重複感染例に対する肝移植に関しては現在までのところ、外国における脳死ドナーからの報告が行われているだけであるが(53, 54)、HBV感染症はHCVに比較して予後がよい。これはHAARTの薬剤を抗HBV作用のあるものによりHBVによる肝炎がコントロールしやすいためと思われる。

## 16. おわりに

HIV・HBV重複感染症の疫学、診断、病態、治療について、特に我が国の現在における状況を中心としてガイドラインを作成した。日本におけるHIV・HBV重

複感染症の現状、特に肝疾患の進行状況が明らかとなり、それに対する治療法も着実に進歩してきている。HIV感染症に合併するB型肝炎によって苦しめられている患者さん達の、より良い治療への道標となれば幸いである。

## 17. 文献

- 1 Yoshikawa A, Gotanda Y, Minegishi K, Taira R, Hino S, Tadokoro K, Ohnuma H, Miyakawa K, Tachibana K, Mizoguchi H: Japanese Red Cross NAT Screening Research Group. Lengths of hepatitis B viremia and antigenemia in blood donors: preliminary evidence of occult (hepatitis B surface antigen-negative) infection in the acute stage. *Transfusion*. 2007;47:1162-71.
- 2 Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, Yagi S, Tanaka E, Kiyosawa K, Maki N. Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load. *J Clin Microbiol*. 2002;40:439-45.
- 3 Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, Kumada H. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol*. 2009;81:27-33.
- 4 Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology*. 2003;46:329-38.
- 5 Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, Michitaka K, Ishikawa K, Ichida T, Okanoue T, Yotsuyanagi H, Iino S. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology*. 2001;33:218-23.
- 6 Orito E, Mizokami M. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Intervirology*. 2003;46:408-12.
- 7 Akuta N, Kumada H. Influence of hepatitis B virus genotypes on the response to antiviral therapies. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:139-42.
- 8 Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2006;44:326-34.
- 9 Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Orito E, Nishiguchi S, Toyoda J, Tomita



- E, Hino K, Okita K, Murashima S, Sata M, Hoshino H, Miyakawa Y, Iino S: Japanese Acute Hepatitis B Group. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol*. 2005;77:39-46.
- 10 Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, Suzuki F, Arfase Y, Akuta N, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Matsuda M, Sato J, Watabiki S, Miyakawa Y, Kumada H. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol*. 2005;76:33-9.
- 11 Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:29-60.
- 12 Rehermann B, Fowler P, Sidney J, Person J, Redeker A, Brown M, Moss B, Sette A, Chisari FV. The cytotoxic T lymphocyte response to multiple hepatitis B virus polymerase epitopes during and after acute viral hepatitis. *J Exp Med*. 1995 Mar 1;181(3):1047-58.
- 13 Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science*. 1999;284:825-9.
- 14 Rehermann B, Pasquinelli C, Mosier SM, Chisari FV. Hepatitis B virus (HBV) sequence variation of cytotoxic T lymphocyte epitopes is not common in patients with chronic HBV infection. *J Clin Invest*. 1995;96:1527-34.
- 15 Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S173-81.
- 16 飯野四郎. 遺伝子工学によるヒト・リコンビナントサイトカインの臨床応用適応, 臨床効果, 問題点 ウイルスの肝炎のサイトカイン療法 インターフェロン療法 日本臨床. 1992;50:1978-83.
- 17 Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Kobayashi M, Tsubota A, Hashimoto M, Miyano Y, Koike H, Kobayashi M, Koida I, Arase Y, Saitoh S, Murashima N, Ikeda K, Kumada H. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology*. 1998;27:1711-6.

- 18 Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44:6-9.
- 19 Kellerman SE, Hanson DL, McNaughten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 2003; 188:571-7.
- 20 Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to HAART and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19:2117-2125.
- 21 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.
- 22 Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166:1632-41.
- 23 小池和彦 HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成19年度総括・分担研究報告書
- 24 Mills CT, Lee E, Perrillo R. Relationship between histology, aminotransferase levels, and viral replication in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1990;99:519-24.
- 25 Housset C, Pol S, Carnot F, Dubois F, Nalpas B, Housset B, Berthelot P, Brechot C. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992 Apr;15(4):578-83.
- 26 Puoti, M, Torti, C, Bruno, R, et al. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44:S65 -70.
- 27 McDonald, JA, Harris, S, Waters, JA, Thomas, HC. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on chronic hepatitis B hepatic viral antigen display. *J Hepatol* 1987; 4:337-42.
- 28 Bodsworth N, Donovan B, Nightingale BN. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *Infect Dis* 1989;160:577-82.



- 29 Thio, CL, Seaberg, EC, Skolasky, R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360:1921-6.
- 30 Di Martino, V, Thevenot, T, Colin, J, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002; 123:1812-22.
- 31 Puoti, M, Spinetti, A, Ghezzi, A, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:211-7.
- 32 Eskild, A, Magnus, P, Petersen, G, et al. Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS. *AIDS* 1992; 6:571-4.
- 33 Twu, SJ, Detels, R, Nelson, K, et al. Relationship of hepatitis B virus infection to human immunodeficiency virus type I infection. *J Infect Dis* 1993; 167:299.
- 34 Scharschmidt, BF, Held, MJ, Hollander, HH, et al. Hepatitis B in patients with HIV infection: Relationship to AIDS and patient survival. *Ann Intern Med* 1992; 117:837-8.
- 35 Carr, A, Cooper, DA. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. *Lancet* 1997; 349:995.
- 36 Lascar, RM, Gilson, RJ, Lopes, AR, et al. Reconstitution of hepatitis B virus (HBV)-specific T cell responses with treatment of human immunodeficiency virus/HBV coinfection. *J Infect Dis* 2003; 188:1815.
- 37 den Brinker, M, Wit, F, Wertheim-van Dillen P, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14:2895.
- 38 Drake, A, Mijch, A, Sasadeusz, J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clin Infect Dis* 2004; 39:129.



- 39 Sulkowski, MS, Mehta, SH, Chaisson, RE, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18:2277-84.
- 40 Sulkowski, MS, Thomas, DL, Mehta, SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35:182.
- 41 Kontorinis N, Dieterich DT. Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis.* 2003;23:173-82.
- 42 Núñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S132-9.
- 43 Kontorinis N, Dieterich D. Hepatotoxicity of antiretroviral therapy. *AIDS Rev.* 2003;5:36-43.
- 44 Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45: 508-539.
- 45 熊田博光. 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班 平成19年度報告書
- 46 Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2008 (in press).
- 47 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-139.
- 48 McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, Xing S, Bhat S, Hale B, Hegarty R, Chong CR, Liu JO, Siliciano RF, Thio CL. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med.* 2007 ;356:2614-21
- 49 Sheldon JA, Corral A, Rodés B, Mauss S, Rockstroh J, Berger F, Schwarze-Zander C, Soriano V. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naïve HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. *AIDS.* 2005;19:2036-8.

50 Marina N et al.: Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis* 5, 374-382, 2005.

51 Chloe L Thio, Eric C Seaberg, Richard Skolasky Jr, John Phair, Barbara Visscher, Alvaro Muñoz, David L Thomas. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360: 1921-26.

52 Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, Trikha A, Sherman M, Sulkowski MS, Dieterich DT, Rigsby MO, Wright TL, Hernandez MD, Jain MK, Khatri GK, Sterling RK, Bonacini M, Martyn CA, Aytaman A, Llovet JM, Brown ST, Bini EJ: North American Liver Cancer in HIV Study Group. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol*. 2007;47:527-37.

53 Roland ME, Barin B, Carlson L, Frassetto LA, Terrault NA, Hirose R, Freise CE, Benet LZ, Ascher NL, Roberts JP, Murphy B, Keller MJ, Olthoff KM, Blumberg EA, Brayman KL, Bartlett ST, Davis CE, McCune JM, Bredt BM, Stablein DM, Stock PG. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant*. 2008;8:355-65.

54 Di Benedetto F, De Ruvo N, Berretta M, Masetti M, Montalti R, Di Sandro S, Ballarin R, Codeluppi M, Guaraldi G, Gerunda GE. Hepatocellular carcinoma in HIV patients treated by liver transplantation. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:422-7.



## HIV陽性C型慢性肝炎に対する治療とHIV陽性B型慢性肝炎における HBVウイルス変異に関する研究

研究分担者 **高松 純樹** 名古屋大学医学部附属病院・教授  
 研究協力者 **林 和彦** 名古屋大学附属病院 消化器内科  
**本多 隆** 名古屋大学附属病院 消化器内科  
**片野 義明** 名古屋大学附属病院 消化器内科

研究要旨：HIVは、HBVやHCVと感染経路を共有しているためB型慢性肝炎やC型慢性肝炎に重複感染しやすい。重感染者は、B型肝炎とC型肝炎単独感染者と比較して病態が複雑であり、多彩な問題点がある。このため病態に応じた個別の対策が必要である。HAART療法が向上し、HIV陽性者の予後は改善され、B型肝炎やC型肝炎に関連した合併症に対する健康問題の比重が大きくなっている。そのためHIV陽性C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果とHIV陽性B型慢性肝炎におけるHBV変異について検討した。HIV重感染の頻度の高い凝固障害患者におけるC型慢性肝炎では、通常のC型肝炎単独感染者と同等のインターフェロン治療効果が確認された。しかしHIV重複合併患者では、SVRは低い傾向があり難治性と思われるが、ALT持続正常例、 $\gamma$ GTP低値、CD4 500  $\mu$ /L以上の症例ではインターフェロンが効果的であることが判明した。B型急性肝炎と急性肝炎の慢性化症例にHIV重感染を認め、subgenotypeはAeであった。HIV重複感染症例のsubgenotype Aeも含め、Aeは変異が少なく相同性が高いため特有の変異は明らかにできなかった。HIV重複合併C型慢性肝炎は、インターフェロン治療効果が低く新たな対策が必要である。HIV陽性B型慢性肝炎では、長期にわたるHIV重感染のHBVに対する影響の評価が必要である。

### A. 研究目的

凝固障害患者では、1980年代中頃までに使用されていた非加熱凝固製剤により、HCVとHIVの重複感染が引き起こった。HIV+HCV重感染者においてHIV感染は、HAART療法によりコントロールできるようになり、C型肝炎に関連した合併症が問題となってきた。C型肝炎に対してペグインターフ

ェロン+リバビリン併用治療が標準治療として普及した。C型肝炎に対するインターフェロン療法の治療効果、特にHIV重感染の関与について明らかにして、血友病を含む凝固障害患者におけるHIV陽性C型肝炎に対する標準治療方法を確立することは重要である。HBVとHIVも、感染経路は共通しており重複感染する頻度が高く、



HIV 感染者における HBV subgenotype とウイルス変異を解析することは、重複感染者の病態を正確に把握して適切な治療戦略を計画し、実行する上で重要である。そこで、血友病を含む凝固障害患者における C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の治療効果における HIV 重感染の関与と HBV+HIV 重感染者の HBV subgenotype と HBV 変異を解析したので報告する。

## B. 研究方法

1) C 型肝炎 ; 名古屋大学附属病院と大垣市民病院においてインターフェロン療法を施行した 226 名において、23 例の凝固障害患者 (HIV 陽性患者 4 例) と C 型肝炎単独感染者である非凝固障害患者 203 例とを比較検討した。凝固障害患者は血友病 A 17 例、血友病 B 4 例、von Willebrand 病 2 例であった。インターフェロン治療法は PegIFN $\alpha$  2b : 1.5  $\mu$ g/Kg 皮下投与 + リバビリン : 600~1000mg 分 2/日経口投与を行った (genotype 1, 4 型では 48 週投与、genotype 2, 3 型では 24 週投与を基本)。投与終了後 6 ヶ月でウイルスの陰性化が認められた場合を著効 (SVR) と定義した。検討項目は、非凝固障害患者と凝固障害患者の背景及び治療効果の違い及び、SVR 例と非 SVR 例を比較検討した。また HIV 陽性凝固障害患者における C 型肝炎の検討では、SVR 症例と非 SVR 症例を比較検討し、多変量解析にてインターフェロン療法の治療効果を調べた。

2) B 型肝炎 ; B 型肝炎に関しては、380 例の B 型肝炎関連疾患を対象とし、その内訳は慢性肝炎 217 例と急性肝炎 163 例である。

HBV subgenotype は preS 領域に対して nested PCR を施行し、増幅された PCR 産物をダイレクトシーケンスして、neighbor-joining 法を用いた分子系統樹で解析し決定した。また 16 症例に対して nested PCR を施行し、ダイレクトシーケンスにて HBV の全塩基配列を解析した。

上記治療に関して治療の効果および予想される副作用につき十分な説明を行い同意の得られた患者においてのみ施行した、またプライバシーの保護に関しては、匿名化、ロック機構付きのメディアなどを使用し細心の注意を払った。

## C. 研究結果

### C 型肝炎

#### 1. C 型肝炎単独感染者における非凝固障害患者と凝固障害患者の比較

凝固障害患者において単変量解析で有意に非凝固障害患者と背景の違いの見られた因子は、凝固障害患者は全例男性であること、平均年齢が 41.5  $\pm$  9.8 歳と非凝固障害患者の 56.3  $\pm$  10.9 歳より 15 歳ほど若年であった。また凝固障害患者では BMI 値が 21.5  $\pm$  2.5 と凝固障害患者の 23.1  $\pm$  3.1 と比較して有意に低値であった。また genotype は凝固障害患者で 1a 7 例、3a 3 例、4a 1 例と海外由来のものがみられた。

SVR 例と非 SVR 例を比較検討したところ、単変量解析においては SVR 例で平均年齢 52.1  $\pm$  12.7 歳と非 SVR 例の 57.4  $\pm$  9.8 歳より有意に若年であった。また血小板値が 18.9  $\pm$  5.6 万/ $\mu$ L と非 SVR 例の 16.8  $\pm$  4.6 万/ $\mu$ L と比較して有意に高値であった。また SVR 例で genotype 2a, 2b, 3a の

割合が SVR 例の割合と比較して有意に高率であった。また、凝固障害患者であるかそうでないかは有意な因子では無かった。

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

## 2. HIV 合併患者を含む凝固障害患者における検討

凝固異常患者 35 名において単変量解析では非 SVR 例で  $\gamma$  GTP は  $149.9 \pm 111.31$  IU/L と SVR 例の  $61.5 \pm 64.2$  IU/L と比較して有意に高値であった ( $P=0.0052$ )。また、非 SVR 例で Genotype 1 型の症例の割合が SVR 例と比較して有意に高かった ( $P=0.0201$ )。多変量解析でも非 SVR に寄与する因子は genotype 1, 4 型であることと  $\gamma$  GTP が高値であることであった。HIV 陽性患者の SVR 率は ITT 解析で 44.4% と低値であった。HIV 陰性患者の SVR 率は 69.2% であり、特に 2, 3 型では 100% であり 1, 4 型の 55.6% と比較して有意に高値であった ( $P<0.05$ )。PegIFN+リバビリン治療を施行した 5 例の HIV 陽性患者において HIV 陽性患者で ALT 正常、 $\gamma$  GTP 低値の症例は 2 例とも SVR であった、また CD4 が  $500 \mu$ /L 以上の症例は 2 例とも SVR が得られていた。

## B 型肝炎

B 型慢性肝炎での subgenotype 分布は、A1/Aa ( $N=1$ )、A2/Ae ( $N=13$ )、B1/Bj ( $N=22$ )、B2/Ba ( $N=4$ )、C1/Cs ( $N=1$ )、C2/Ce ( $N=175$ )、D3 ( $N=1$ ) であった。B 型急性肝炎では、A1/Aa ( $N=3$ )、A2/Ae ( $N=35$ )、B1/Bj ( $N=5$ )、B2/Ba ( $N=11$ )、B3/Ba ( $N=2$ )、C1/Cs ( $N=7$ )、C2/Ce ( $N=95$ )、D ( $N=2$ )、H ( $N=2$ ) であった。HIV 重感染に関しては、慢性肝炎で 2 例、急性肝炎で 1 例認めた。3 例とも MSM であり、その HBV subgenotype は、A2/Ae であった。慢性肝炎は成人初回感染からの慢性化症例と感染経路不明の 2 群あり、前者が HBe 抗原陽性で後者が HBe 抗体陽性の傾向があった。HBV subgenotype Ae に関しては、慢性肝炎と急性肝炎と HIV 陽性慢性肝炎の 3 つのグループに分類でき、このグループ間における subgenotype Ae を検討するために、full-length sequence 解析を行った。リコンビナントはなく、感染経路不明の慢性肝炎に deletion を認めた。HIV 陽性慢性肝炎は、急性肝炎と MSM の慢性肝炎とウイルス学的に相同性を認め、この 3 グループと感染源不明の慢性肝炎とは異なっていた。HIV 陽性慢性肝炎は急性肝炎と MSM の慢性肝炎と比較したが特有な変異を認めなかった。

## D. 考案

凝固障害患者と通常の C 型慢性肝炎患者における SVR 率は ITT 解析で有意な差はみられなかった。SVR に寄与する因子は若年、血小板数、genotype であり凝固障害の有無では関係はなかった。治療効果には有意な違いはみられなかったが、併用療法中止



率は凝固障害患者で有意に高かったが HIV を含む症例でウイルス陰性化が得られず中止する症例が多かったためであった。このため凝固障害患者は同等の治療効果が得られると思われた。一方 HIV 重複合併患者では 4 例中 2 例が 24 週の時点でウイルスの低下が認められず中止し、SVR 率は 25%(1/4) と悪かった。HIV 陽性患者の SVR 率は ITT 解析で低値であったが、HIV 陽性患者のうち ALT 正常、 $\gamma$  GTP 低値で治療を開始した症例は 2 例ともに SVR であった、また CD4 500 以上の症例では 2 例とも SVR であった。このことから HIV 重複感染患者においては ALT 正常、 $\gamma$  GTP 正常、CD4 数 500  $\mu$ /L 以上であれば、著効が得られる事が示唆された。B 型慢性肝炎の subgenotype は、Ce と Bj が多数を占めていたが、一部に慢性化した Ae の存在が確認された。また HIV 重複感染も 2 例認め、subgenotype の分布が変化していると推定された。急性肝炎においては、既報のごとく海外型の subgenotype Ae、D、H などが、主流になっている。急性肝炎において海外型の HBV subgenotype に起因する症例に置き換わりつつあり、その対策が必要であると思われた。HIV 重複感染症例は、急性肝炎の慢性化症例であり、急性肝炎と臨床的、ウイルス学的な特徴を共有していた。HIV 重複感染症例の subgenotype Ae も含め、Ae は変異が少なく相同性が高いため、特異的な変異を今回の検討では明らかにできなかった。今後長期にわたる HIV 重複感染の HBV に対する影響の評価が必要である。

#### E. 結論

凝固障害患者における C 型慢性肝炎では、通常の C 型肝炎単独感染者と同等の治療効果が確認された。HIV 重複合併患者では、SVR が低く、対策が必要であるが ALT 持続正常例、 $\gamma$  GTP 低値、CD4 500  $\mu$ /L 以上の症例ではインターフェロンが効果的であることが判明した。B 型急性肝炎と急性肝炎の慢性化症例に HIV 重感染を認め、subgenotype は Ae であった。HIV 重感染の特徴的な HBV 変異は確認できなかった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamamoto K, Honda T, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J. Anti-HCV agent, ribavirin, elevates the activity of clotting factor VII in patients with hemophilia: a possible mechanism of decreased events of bleeding in patients with hemophilia by ribavirin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4:469-470
- 2) Yamamoto K, Honda T, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J. Anti-HCV agent, ribavirin, elevates the activity of clotting factor VII in patients with hemophilia: a possible mechanism of decreased events of bleeding in patients with hemophilia by ribavirin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4:469-470
- 3) 本多 隆、片野 義明、後藤 秀実、高松 純樹. 血友病における HCV 感染症の実態と新しい治療. *血液フロンティア*. 2006;16:61-68