

- 4) Honda T, Katano Y, Toyoda H, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Goto H, Yamamoto K, Takamatsu J. 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* 2008;69:679-80.
- 5) Yamamoto K, Takamatsu J, Saito H. Intravenous immunoglobulin therapy for acquired coagulation inhibitors: a critical review. *Int J Hematol*. 2007;85:287-93.
- 6) Kashiwagi T, Matsushita T, Ito Y, Hirashima K, Sanda N, Fujimori Y, Yamada T, Okumura K, Takagi A, Murate T, Katsumi A, Takamatsu J, Yamamoto K, Naoe T, Kojima T. L1503R is a member of group I mutation and has dominant-negative effect on secretion of full-length VWF multimers: an analysis of two patients with type 2A von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2008;14:556-63.
- 7) Toyoda H, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Kumada T, Takahashi K, Abe N, Mishiro S, Takamatsu J. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibody in Japanese patients with hemophilia. *Intervirology*. 2008;51:21-5.
- 8) 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* 38 : 310-314, 2008
2. 学会発表
- 1) Honda T, Katano Y, Toyoda H, Kumada T, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Yamamoto K, Takamatsu J, Goto H. Additional effect of Ribavirin during Peginterferon and Ribavirin combination therapy. Hepatitis Single Topic Conference of the American Association for the Study of Liver Diseases, Chicago, 2007.
- 2) 本多 隆、片野義明、中野 功、石上雅敏、林 和彦、竹田泰史、森井正哉、後藤新太郎、西野正路、舘 佳彦、葛谷貞二、岩田浩史、土居崎正雄、後藤秀実、豊田秀徳、熊田 卓、山本晃士、高松純樹。凝固障害患者（主に血友病）におけるC型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法の効果。第37回日本肝臓学会西部会、長崎、2007。
- 3) 大藏照子、今井順子、森下芳孝、高松純樹。コバス TaqMan HCV「オート」を用いたHCV-RNA 定量検査の有用性。第55回日本臨床検査医学会学術集会、名古屋、2008
- 4) 松本裕之、森下芳孝、高松純樹。検体検査室の業務改善-24時間リアルタイム測定と病棟回診前検査の実施-。第55回日本臨床検査医学会学術集会、名古屋、2008
- G. 知的所有権の取得状況
なし

血友病HIV/HCV重複感染におけるFibroscanの検討

研究分担者	菊池 嘉	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	臨床研究開発部長
研究協力者	塚田 訓久	国立国際医療センター戸山病院	技官
	田沼 順子	国立国際医療センター戸山病院	技官

研究要旨

先行研究から HIV/HCV 重複感染者への治療の導入に力を注いできた。特に治療適応のある血液製剤から HIV/HCV に重複感染した血友病をベースにもつ患者については、特に積極的に治療を導入してきたところである。PEG-IFN+RBV が一般的になった現在でも、治療効果のない集団も残念ながら存在している。IFN を含んだ治療に反応しなかった、難治例に対する治療継続も重要であり、少量インターフェロンの導入などを含めて、総合的に治療を行ってきた。近年、病期の進展を抑えられない報告が多いが、少量の長期投与によりトランスアミナーゼが低値に抑えられ、また肝機能上昇にともなうだるさなどの自覚症状が軽減され、患者の QOL が上がる症例も経験され、IFN 製剤が無効であった症例に対する投入価値はあると考えられた。

非観血的な手技で、肝臓の線維化を予測する Fibroscan は、従来からある超音波検査や血清学的な検査と合わせることで、線維化の予測が立てられ有用であると考えられた。超音波検査同様に、非侵襲性であり、被検者には好評であった。

総じて、全国のエイズブロック拠点病院や拠点病院から参加された施設でも、近年積極的に HIV/HCV 重複感染にもインターフェロン治療が行われるようになり、HIV 感染があるから治療を躊躇するような傾向がなくなり、大きな前進が見られたと考えられる。

A. 研究目的

HIV、HCV はいずれも血液や体液を介して感染するため、重複感染が起こりうる。HIV

感染経路別の HCV の重複感染率は、男性同性間性交渉のリスクファクターで感染者の 4~8% に対して、静注薬物乱用者では 52~

90%、血液製剤使用者では60~80%とされる。本邦では、非加熱製剤を使用した血友病例のうち9割がHCVに感染し、うち4割がHIVにも重複感染している。実際に、2000年9月の段階で当センターを受診した血友病例の97.7%がHCV抗体陽性であった。

重複感染により慢性C型肝炎の進行が早まることは広く知られており、感染後数年で肝硬変または肝細胞癌を発症した症例も報告されている。HIV/HCV重複感染例ではHIV非感染例と比較して血中HCV-RNA量が多く、インターフェロン療法の効果が低い。抗HIV療法に伴う肝障害の頻度もHCV合併例で高く、肝障害の進行のため十分な抗HIV療法を行うことができない例も存在する。特に非加熱製剤によりHIV/HCV重複感染血友病においては感染から20年以上が経過しており、HIV感染症がコントロール可能な疾患となった今、HCVに関連した肝疾患が生命を脅かす最大の要因となっている。

当センターでは1997年センター設立当初より、HIV/HCV重複感染血友病例に対して、各年代で最善と思われる治療を導入してきた。具体的には2000年頃までインターフェロン(IFN)単独療法、2002年頃までインターフェロンとリバビリンの併用療法、以後現在までペグインターフェロンとリバビリンの併用療法を行ってきた。HIV/HCV重複感染者では血球減少をはじめとするインターフェロン関連の有害事象が高率に発生するが、インターフェロンの減量に加えて血球増殖因子の投与など強力な補助療法を用いて治療完遂を目指し、これまでのところ各治療法において対象症例の約4割に

HCVの排除(Sustained Viral Response; SVR)を達成してきた。しかしHCVの排除に至らなかった例、あるいは副作用のため治療を完遂できずHCVが残存した例においては、肝の線維化の進行は避けられず、放置しておけない現状がある。

今回の研究においては、HIV/HCV重複感染における肝線維化の進行阻止を目的とし、過去にペグインターフェロン+リバビリン併用療法を行っていない症例においては同療法を、同療法が無効であった例において、少量のPEG-IFNを導入した。

また、継時的な肝線維化を低周波低出力の剪断波を肝臓に当てて、肝臓での歪みを測定することから硬度を導き出すFibroscanという装置を、主に血友病HIV/HCV重複感染者に用いて、線維化の程度を計測した。ほとんどの症例では2年間(一部症例では、先行研究から4年程度の期間を経て実施)の経過を追った。

B. 研究方法

HCVに対する標準療法を実施しながらもSVRがえられないHIV/HCVに重複感染患者に対して、低用量ペグインターフェロン療法を導入した。

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

【研究課題名】インターフェロン療法が奏功しなかったHCV・HIV重複感染者に対するペグインターフェロン a-2a の少量長期投与の有効性と安全性の検討

【対象】HCV・HIV 重複感染者で、以下の(1)

(3) のすべてを満たす症例

(1) 日本国内で抗 HIV 多剤併用療法を受け安定した状態にある症例

(2) 過去に C 型肝炎に対するガイドラインに沿ったインターフェロン療法を受けたことがあり、最新の HCV-RNA が陽性である症例

本試験参加の時点でインターフェロン療法を 12 週以上継続しており HCV-RNA が消失していない症例、およびインターフェロン療法を開始したがインターフェロンの副作用のため通常量での投与継続が不可能とされた症例に関しては、主治医の判断により参加可能とする

(3) インフォームドコンセントを取得可能で、試験参加の意思を有する症例

【除外基準】下記のいずれかに該当する症例は対象から除外する。

- ① 臨床的に非代償性の肝硬変の状態にあると考えられる症例
- ② 腹部超音波検査上 肝細胞癌を有する症例
- ③ 登録時の血小板数が 50,000/ μ L 未満の症例
- ④ 登録時の好中球数が 750/ μ L 未満の症例
- ⑤ 活動性の日和見疾患を有する症例
- ⑥ コントロールされていない活動性出血（眼底出血を含む）を有する症例
- ⑦ インターフェロンによる重篤な副作用（血球減少を除く）の既往を有する症例

⑧ 他のペグ化製剤による重篤なアレルギーの既往を有する症例

⑨ コントロール不良の自己免疫疾患・甲状腺疾患を有する症例

⑩ コントロール不良の高血圧・糖尿病を有する症例

⑪ コントロール不良の精神疾患を有する症例

⑫ その他担当医が不適当と判断した症例

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

試験開始時の 1 回投与量は 45 mg とする。RBV は併用しない

ALT 値と有害事象を指標に各回の投与量を決定する

有害事象が耐容可能な場合：ALT 正常化まで投与量を増量する

有害事象が強い場合：耐容可能となるまで投与量を減量する

好中球数 <750/mL あるいは血小板数 50,000/mL の場合減量

好中球数 <500/mL あるいは血小板数 25,000/mL の場合休薬

最小量まで減量しても 4 週以内の再投与が不可能な場合中止

(G-CSF の併用は可とする)

【血友病 HIV/HCV 重複感染における Fibroscan の検討】

通常の超音波検査時に、検査科の担当技師により、Fibroscan を用いて、肝臓の硬度を測定した。特に除外基準は設けず、口頭で説明を行い、同意を得て実施した。

検査日と同一もしくは検査日に近い日に P-III-P、IV型コラーゲン、ヒアルロン酸な

どの血清マーカーと血小板、PTなどを測定し、総合判定を行った。

(倫理面への配慮)

少量PEG-IFNを導入に当たっては、倫理審査に承認に則って、十分な説明を実施した後に文書で同意を得た。

Fibroscanについては、装置の原理・概略を口頭で説明し実施した。

C. 研究結果

【少量PEG-IFN療法】

典型的な症例は、提示した図の様に、各種治療に対して反応が乏しかったトランスアミナーゼが、12.5 μ gのPEG-IFN α 2a(ペガシス)で抑えることができ、トランスアミナーゼが3桁台で慢性のだるさを訴えていた患者さんから、だるさの訴えがなくなり、QOLの著しい向上を認めた。トランスアミナーゼが2桁後半から3桁前半で推移する症例も見られたり、中には全く不応性の症例もあり、症例によってIFNの感受性に差があり、効果を認められない症例もあった。

【Fibroscanによる肝線維化の検討】

非侵襲的、無出血であり、検査は簡便である。HIV感染者、かつHCV重複感染のある血友病患者が多く、肝生検を実施しえず測定値から一律に線維化の程度を推定できなかったが、10を超えると確実な線維化が進行していると推測できた。出血傾向のある場合には有用な検査である。

D. 考察

PEG-IFNを導入しても、HCVが排除されない症例は、半数以上に上り、難治性の症例に対する支持療法の確立は急務である。しかしながら、有効な手立てはほとんど無い状況であり、各症例に最適な肝庇護をとる必要がある。少量インターフェロンは、トランスアミナーゼの安定化と、自覚症状の改善をみた有効例も経験されたが、効果が不十分なものもあり、すべての症例に導入できないことが示された。その他の肝庇護を行いながら、HCVのプロテアーゼ阻害剤の本邦への導入を待ちたい。

肝の線維化は、本来は肝生検で診断すべきであるが、血友病では出血のリスクもあり導入しづらい。Fibroscanによる予測はある程度の指標となった。脂肪肝の時などには高めに出ることがあり、判断はこれのみでは行えない。他の血清マーカーなどを利用して、総合的な判断が必要である。非観血的であり、安全であるので、血友病症例においては導入すべき検査の一つであり、早期の保険適応が切望される。

E. 結論

小池班長のもと、当施設や、国内でHIV診療を担う施設が一丸となって、HIVと合併する肝疾患へ立ち向かった。控えめに言っても、10年前には達成できなかったことであり、それを実践した班長の功績は大きい物と断言できる。そのデータ之源をなしたのは、当センターの患者さんたちの献身的な、データ提供であり、それに対して感謝と尊敬の気持ちをここで改めて申し上げます。また、先行研究の流れを汲んで、たゆまぬ努力を続けてくださった、分担の

先生方の底力に驚嘆しました。

また、最終となった班会議で、期せずして分担の先生方から、HIV 関連の肝疾患の治療に対して前向きになれたこと、そして今後もその思いを貫いて、拠点病院、ブロック拠点病院の使命を果たすべく、今後とも患者中心の医療を行いたい旨のご挨拶を聞かせていただいたことに、感動し、この班の存在意義を強く感じたところでありました。肝臓が専門の(参画された頃は HIV に関する知識が無かった)先生方から HIV 合併であっても注意深く治療を行うことで、薬害被害の患者さんに対しても明るく前向きに接することができるようになったという、感想を伺い、当研究班に参画できたことに新ためて感謝申し上げたい。

IFN 無効であっても、たゆまぬ努力を続け、肝底護により医療行為を続け、患者さんの QOL が少しでも向上し、少しでも長く楽しい時間を共有できることを願ってやみません。

Fibroscan をレンタルしてくださった企業のお気持ちにも感謝し、データの的には簡単にはカットオフを提示できなるところですが、非観血的な手法で、肝臓の線維化を予測できるシステムを実践できたことは、大きな意義があると確信した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Gatanaga H, Tsukada K, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Watanabe T, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients

with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor. *Clin Infect Dis*. 2008; 48(2):260-2

- 2) Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H. Clinical and radiological features of *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and *Pneumocystis pneumonia* in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. *Intern Med*. 2008;47(10):915-23.
- 3) Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K, Matsuoka S, Yamanaka H, Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Takiguchi M, Oka S. HLA-A*2402-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after ART with structured treatment interruptions. *Microbes Infect*. 2008;10(6):689-98.
- 4) 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(3):310-4.
- 5) Honda M, Yogi A, Ishizuka N, Genka I, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. Effectiveness of

- subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipoatrophy. *Intern Med.* 2007;46(7):359-62.
- 6) Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S. Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. *Hepatol Res.* 2007 ;37(1):2-5.
- 7) Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS.* 2007 11;21(2):264-265.
- 8) Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Teruya K, Genka Y, Honda M, Tanuma J, Yazaki H, Ueda A, Kimura S, Oka S. Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006;22:744-748.
- 9) Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, Oka S. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatol Res.* 2006;35:135-139
- 10) 菊池 嘉. HIV・HCV 合併例の抗ウイルス療法, *肝胆膵* 57(5):997-1004, 2008.
- 11) 菊池 嘉. 悪性腫瘍を合併した3例, *治療学* 42(5):135-139, 2008
2. 学会発表
- 1) 本田元人, 湯永博之, 西嶋 健, 青木孝弘, 中村春香, 田里大輔, 柳沢邦雄, 渡辺恒二, 神村麻穂子, 渡辺珠代, 塚田訓久, 矢崎博久, 田沼順子, 本田美和子, 照屋勝治, 菊池 嘉, 岡 慎一. Warfarin と抗 HIV 薬併用症例の検討. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 2008.
- 2) 増田純一, 千田昌之, 菊池 嘉, 岡 慎一, 三上二郎. 簡易懸濁法を用いた抗 HIV 薬投与の有用性について. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 2008.
- 3) 安岡 彰, 栗原慎太郎, 本田章子, 渡辺珠代, 菊池 嘉, 岡 慎一. HIV 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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 検査パターンとの比較. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 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, 2008.
- 16) 島谷倫次, 矢野邦夫, 菊池 嘉, 高山義浩, 白阪琢磨, 中野真人, 鈴木謙二, 岡慎一. エブジコム錠 (ラミブジン/硫酸アバカビル) の日本人 HIV 感染症患者を対象とした薬物動態調査. 第 21 回日本エイズ学会. 広島, 2007.
- 17) 湯永博之, 矢崎博久, 田沼順子, 本田美和子, 源河いくみ, 立川夏夫, 菊池 嘉, 岡慎一, 木村哲. 過去 5 年間に新規に診断された未治療 HIV-1 感染者の HIV-1 サブタイプと薬剤耐性変異. 日本内科学会総会 2007.
- 18) 湯永博之, 田沼順子, 矢崎博久, 本田美和子, 源河いくみ, 照屋勝治, 立川夏夫, 菊池 嘉, 白阪琢磨, 木村哲, 岡慎一. 日本人とザンビア人における cytochrome P450 2B6 の遺伝子型と抗 HIV-1 薬 efavirenz の血中濃度の比較, およびその減量投与. 日本感染症学会総会 2007.
- 19) 本田美和子, 仲村秀太, 後藤耕司, 柳沢邦雄, 渡辺恒二, 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, 湯永博之, 照屋勝治, 立川夏夫, 菊池 嘉, 岡慎一. 高齢 HIV 感染者に高率に起こった lopinavir/ritonavir との関連を疑う不整脈の検討. 第 21 回日本エイズ学会総会, 広島, 2007.
- 20) 田沼順子, 齊藤可奈, 後藤耕司, 柳沢邦雄, 仲村秀太, 神村麻穂子, 渡辺恒

- 二、渡邊珠代、本田元人、塚田訓久、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡慎一。初回治療として TDF/3TC を含む抗レトロウイルス療法を実施した HBe 抗原陽性 HIV 患者の臨床経過。第 21 回日本エイズ学会学術集会、広島、2007
- 21) 阿部泰尚、上田晃弘、矢崎博久、田沼順子、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡慎一、木村 哲 HIV 感染者に合併したサイクロスポーラ症の 1 例 第 534 回日本内科学会関東地方会、東京 2006
- 22) 立川夏夫、菊池 嘉、照屋勝治、源河いくみ、瀧永博之、本田美和子、矢崎博久、田沼順子、上田晃弘、井田節子、岡慎一、木村 哲 AIDS に伴う悪性リンパ腫に対して免疫療法を試みた 1 例 第 80 回日本感染症学会、東京、2006
- 23) 瀧永博之、菊池 嘉、立川夏夫、照屋勝治、源河いくみ、本田美和子、田沼順子、矢崎博久、上田晃弘、阿部泰尚、横田恭子、恩田順子、木村 哲、岡 慎一 2003-2005 年に新規に診断された未治療 HIV-1 薬剤耐性変異、及び B・C 型肝炎マーカー 第 80 回日本感染症学会、東京、2006
- 24) 矢崎博久、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、田沼順子、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 当院での新規抗 HIV 薬の変遷と d4T 投与者の経過について 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 25) 神村麻穂子、渡辺恒二、中村匡宏、近江恭子、松村次郎、渡辺珠代、本田元人、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 Atazanavir を key drug とした HAART の 2 年間の治療効果について 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 26) 安岡 彰、鳴河宗聡、源河いくみ、照屋勝治、菊池 嘉、岡 慎一、木村 哲 HIV 日和見感染症の動向—全国拠点病院アンケート調査— 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 27) 渡辺珠代、安岡 彰、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 当院における HIV 日和見合併症の動向 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 28) 源河いくみ、田沼順子、阿部泰尚、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、近江恭子、松村次郎、本田元人、中村匡宏、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 自家末梢血幹細胞移植術を施行した難治性 HIV 関連悪性リンパ腫の 2 例 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 29) 阿部泰尚、神村麻穂子、近江恭子、渡辺恒二、松村次郎、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 当センターの HIV 感染者における脳トキソプラズマ症の検討 第 20 回日本エイズ学会

学術集会、東京、2006

- 30) 本田元人、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、中村匡宏、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、源河いくみ、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 AIDS に合併した進行性多巣性白質脳症 11 例の臨床的検討 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006

- 31) 林田庸総、湯永博之、菊池 嘉、岡 慎一 Efavirenz の血中濃度に関わる cytochrome P450 2B6 の遺伝子多型についての日本人とザンビア人の比較 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006

- 32) 本田美和子、近江恭子、松村次郎、渡辺恒二、神村麻穂子、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、源河いくみ、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 Predictors for the initial CD4 decline after antiretroviral treatment interruption in the SMART study 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006

- 33) 照屋勝治、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、湯永博之、源河いくみ、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 Lopinavir(LPV/r)を含んだ HAART の長期成績に関する検討 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006

- 34) 渡辺恒二、神村麻穂子、中村匡宏、近江恭子、松村次郎、渡辺珠代、本田元人、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、湯永博之、源河いくみ、照屋勝治、

立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 結核性胸膜炎に結核性脊椎炎・流注膿瘍を合併した HIV 感染者の一例 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006

- 35) 田沼順子、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、矢崎博久、本田美和子、源河いくみ、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 当センターの HIV 感染者における非定型抗酸菌症例の検討 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006

G. 知的所有権の取得状況

なし

HIV/HBV重複感染者の病態に関する検討—HBV単独感染者との対比—

研究分担者	正木 尚彦	国立国際医療センター戸山病院	第2消化器科医長
研究協力者	酒匂 赤人	国立国際医療センター戸山病院	消化器内科
	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

研究要旨：HIV/HBV 重複感染者と HBV 単独感染者との対比をすることにより、HIV 感染者における B 型急性肝炎、B 型慢性肝炎の病態に関する検討を行なった。1) HIV 感染の有無にかかわらず、2002 年以降の B 型急性肝炎ではゲノタイプ A が最も高頻度で、HIV 感染者では 83%、非感染者では 44% を占めた。HIV 感染者では CD4 数は $323 \pm 141/\mu\text{l}$ と比較的保たれてはいたが、ALT と総ビリルビンの最高値は非感染者に比べてより低値を示した。一方、HBeAg 量、HBV DNA 量はともに高値であり、前者では免疫能低下のため HBV 増殖がむしろ活発であることが判明した。慢性化率は HIV 感染者で 22% (ゲノタイプ A と H)、非感染者では 0% (26 例中 0 例) と前者で有意に高率であった。2) B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の効果を、HIV 非感染者と HIV 感染者の 2 群で比較した。B 型肝炎感染が主として母子感染に起因する HIV 非感染者では、初回ラミブジン (LMV) 投与例 (38 例) において、YMDD 変異出現などの理由で半数が他の DNA ポリメラーゼ阻害薬への変更が必要であった。YMDD 変異累積出現率は開始 5 年後には約 60% であった。一方、B 型肝炎感染が主として MSM におけるゲノタイプ A の水平感染に起因する HIV 感染者では、抗 HBV 薬剤開始 5 年後の HBe 抗原セロコンバージョン率は、LMV 単独群の 20% 以下に比べて TDF+FTC ないし TDF+3TC 投与群において 60% と良好であった。また、3TC (LMV) による YMDD 変異累積出現率は開始 3 年後で 65% ときわめて高率であった。3) HIV/HBV 重複感染自験例の検討に基づき、抗ウイルス療法施行上の留意点について考察した。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ので念頭において診療すべきであり、かつ、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エンテカビル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. 研究目的

B 型急性・慢性肝炎の病態が HIV 重複感染の有無によりどのように修飾されるかについて検討し、HIV/HBV 重複感染に対する抗ウイルス療法のあり方を提言することを目的に 3 年間の分担研究を行なった。

B. 研究方法

国立国際医療センター戸山病院消化器内科およびエイズ治療・研究開発センターを受診した B 型急性肝炎、慢性肝炎症例を対象として、背景因子、臨床経過、検査データの推移等に関して retrospective に検討した。

C. 研究結果ならびに考察

1) B 型急性肝炎に関する検討：背景因子については、平均年齢は両群とも 30 歳代前半で差はなかった。性別は HIV 群では全例男性で、非 HIV 群においても大多数が男性であった。感染経路は非 HIV 群の 8 例(その他 2 例、不明 6 例)を除いて、すべて性交渉関連であった。しかし、その内訳は、HIV 群ではホモセクシュアルが 85%であったのに対して、

非 HIV 群ではヘテロセクシュアルが 56%を占め、性交渉パターンに大差がみられた。尚、HIV 群における急性 B 型肝炎発症時の CD4 数の平均値は 323/ μ l と軽度の低下例が多く、そのため HAART 内服患者は 5 例(38%)と少なかった。また、B 型肝炎ウイルスの増殖に影響を与えうるラミブジン(LMV: 3TC)内服については、過去の内服歴を 3 例、および肝炎発症時の内服を 2 例に認めた。入院時検査データを比較すると(表 1)、HIV 群では非 HIV 群に比べて、入院時の HBV DNA 量が多い傾向(10 倍以上)を認め、HBeAg 量も明らかに高値であった。一方、経過中の ALT・T-Bil の最高値は非 HIV 群の方がより高値であった。尚、劇症化例は HIV 群にはなく、非 HIV 群において 1 例のみ(2.8%)存在した。これらの結果は、HIV/HBV 重複感染者においては、細胞性免疫能の低下のために HBV がより活発に増殖するにもかかわらず、宿主の免疫応答が不十分であるために急性肝炎の程度としてはむしろ軽くなることを示唆する。尚、HBV ゲノタイプは HIV 群 6 例、非 HIV 群 34 例で検索しえ

た。HIV 群ではゲノタイプ A5 例 (83%)、H1 例、非 HIV 群ではゲノタイプ A15 例 (44%)、B7 例、C11 例、E1 例と両群ともにゲノタイプ A が最も多かった。感染経路とゲノタイプの関連をみると、ホモセクシュアルでは HIV 群 11 例のうち検索しえた 6 例中 5 例がゲノタイプ A、非 HIV 群 7 例のうち検索しえた 6 例全例がゲノタイプ A であった。両群をまとめるとホモセクシュアル 18 例のうち検索しえた 12 例中 11 例 (92%) がゲノタイプ A に感染したことになる。一方、ヘテロセクシュアル 21 例 (HIV 群 1 例、非 HIV 群 20 例) のうち検索しえた 19 例におけるゲノタイプの内訳は A6 例、B5 例、C8 例となり、性交渉のパターンでゲノタイプの内訳が全く異なっていることが明らかとなった。

患者転帰に関して、定期的な追跡調査が可能な症例に限って検討すると、入院日数を含めて各種検査値の正常化までの日数に両群間で差は認められなかった。しかし、HIV 群では追跡可能症例 9 例中 2 例 (22% : ゲノタイプ A と H) が慢性化したのに対して、非 HIV 群では追跡可能症例 26 例中慢性化例を認めなかった。

2) B 型慢性肝炎に関する検討 :

1) HIV 非感染者 58 例における検討 : 消化器内科では、2001 年 3 月以降 LMV を導入し、YMDD 変異出現例には 2003 年 9 月以降アデホビル (ADF) を併用している。また、

2006 年 11 月以降、エンテカビル (ETV) をファーストライン治療薬としている。尚、35 歳以下の若年者には IFN 治療効果を高めるために LMV-IFN sequential therapy (LIST) を積極的に施行している (計 13 例)。初回治療として LMV を選択した 38 例中、19 例 (50%) ではそのまま LMV を継続中であるが、10 例において ADF 併用ないし ETV への切り替えが行われている。YMDD 変異累積出現率は開始 5 年後には約 60% に達していた。LIST による長期成績を評価しえた 9 例では、治療前 HBe 抗原陽性 8 例中 3 例 (37.5%) において ALT 値正常化、HBeAg セロコンバージョン、HBV DNA 量低値 (5.0 logcopy/ml 未満) のすべてを満たす効果を得た。

II) HIV 感染者 142 例における検討 :

a) 臨床像 : ① 診断時年齢 : 平均 35 歳、② 性別 : 男性 139 例、女性 3 例、③ HCV 重複感染 : 7.9% (11/139)、④ HBe 抗原陽性 : 73.2% (104/141)、⑤ HIV 感染経路 : MSM 88% / heterosexual 6.3% / 血友病 3.5% / IVDU 0.7%、⑥ HBV ゲノタイプ : Ae/Aa/A 他/Bj/ Ba/C/G/H=60%/5%/6.9%/6.9%/1.0%/17%/2.0%/2.0%

b) 初回 HAART による HBe 抗原累積セロコンバージョン (SC) 率 (図 1) : HAART のレジメンに含まれている抗 HBV 薬剤の種類により SC 率は著明に異なっていた。すなわち、

3TC単独群では5年投与でも20%に満たず、抗HBV薬を含まない治療群との有意差を認めなかった。一方、抗HIV作用/抗HBV作用を同時に有するレジメンであるテノホビル（TDF）+エムトリシタピン（FTC）ないしTDF+3TC投与群では5年投与で60%でSCを得られた。

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

3）HIV/HBV重複感染自験例における抗ウイルス療法の検討：平成20年度はHIV/HBV重複感染例に対する治療介入の実態を詳細に検討し、そこから明らかとなった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、LMVやETVの単独療法が開始されてしまっている症例が少なか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LMV（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に関しても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ETV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、平成19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ETV単剤に頼らざるを得ない症例があるのも事実であろう。CD4数が著減しているにもかかわらず、重症カリニ肺炎（PCP）に対するステロイドパルス後に著明なB型肝炎増悪をきたすなど、HIV非専門の肝臓専門医には予想外の臨床経過を呈する症例もみられた。しかし、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ETV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ETVを中止するといった細心の注意が必須であろう。

D. 結論

B型肝炎の病態は HIV 重複感染の存在によりかなり修飾されることを再認識すべきである。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うことにより、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

- 1) Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, Oka S. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatology Res* 2006;35:135-139.

2. 学会発表

- 1) 正木尚彦、今村雅俊ほか。HIV/HCV 重複感染血友病患者における肝線維化進展に及ぼす HAART の影響 - FibroScan を用いた検討 -。第 92 回日本消化器病学会総会、小倉、2006。
- 2) 正木尚彦、今村雅俊ほか。C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンの早期ウイルス学的効果予測因子。第 42 回日本肝臓学会総会、京都、2006。
- 3) 正木尚彦、今村雅俊ほか。C 型

慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩によるウイルス学的効果予測因子の変遷。DDW-JAPAN 2006 第 10 回日本肝臓学会大会、札幌、2006。

- 4) 正木尚彦、今村雅俊、野崎雄一、長沖祐子、岩下亮子、櫻井俊之、矢郷祐三、永田尚義、林 裕子、大嶋隆夫、酒匂赤人、小早川雅男、柳瀬幹雄、秋山純一、為我井芳郎、上村直実、菊池 嘉、岡 慎一。HCV/HIV 重複感染者の肝線維化進展におよぼす HAART の影響。第 93 回日本消化器病学会総会、青森、2007。A. Sako, N. Masaki, N. Shibukawa, N. Akazawa, T. Yoshida, H. Utagawa, Y. Nozaki, R. Iwashita, Y. Nagaoki, T. Sakurai, Y. Yago, N. Nagata, N. Hayashi, T. Oshima, M. Kobayakawa, J. Akiyama, M. Yanase, R. Shoda, N. Uemura, Y. Kikuchi, S. Oka. Comparisons of acute hepatitis B between patients with HIV and those without HIV. *Asian Pacific Digestive Week 2007, Kobe, Japan, October 15-18, 2007.*
- 5) 正木尚彦、酒匂赤人、今村雅俊、菊池 嘉、岡 慎一。ウイルス肝炎の病態に及ぼす HIV 重複感染の影響。第 21 回日本エイズ学会学術集会シンポジウム 06 HIV/HBV・HCV の重複感染について、広島、2007。

F. 知的財産権の出願・登録状況

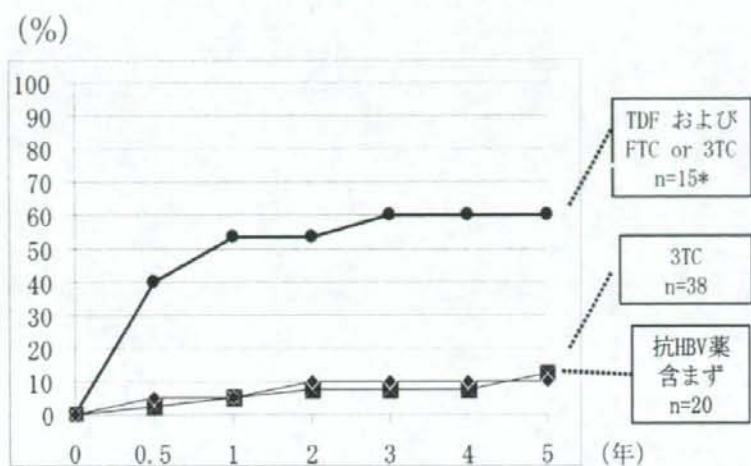
なし

表 1 肝機能検査値と入院時ウイルス学的検査値 (B型急性肝炎)

	HIV 群 (13 例)	非 HIV 群 (36 例)	p-value
max ALT(U/L)	1,894±1,078	2,604±1,526	0.067
max T-Bil(mg/dl)	5.4±5.5	8.3±5.9	0.098
min PT 活性(%)	73.1±12.2	65.0±18.7	0.213
PT 活性 60% 以下の症例	2 例	9 例	0.386*
劇症化	0 例	1 例	
入院時 HBVDNA(logcopy/ml)	7.0±1.4	5.9±1.7	0.066
入院時 HBsAg	1,850±540	1,538±808	0.13
入院時 HBeAg	216±156	147±325	0.012
入院時 HBsAb	0.2±0.3	30.1±120.6	0.749
入院時 HBeAb	24.4±39.8	48.6±44.6	0.143
入院時 HBcAb-IgG	50.8±30.2	64.2±27.8	0.317
入院時 HBcAb-IgM	3.2±0.9	4.2±2.7	0.646

有意差検定は Mann Whitney U-test

(*Fisher's exact test)



* Entecavir 併用2例を含む

図 1 初回 HAART による HBe 抗原セロコンバージョン率

(SC 累積人数/治療総数：エイズ治療・研究開発センター田

HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究

分担研究報告書

広島大学病院におけるHIV/HBV, HIV/HCV重複感染に対する治療の現況と
HIV, HBVに関する基礎的研究

研究分担者 茶山 一彰 広島大学医歯薬学総合研究科 教授
共同研究者 高橋 祥一 広島大学医歯薬学総合研究科

研究要旨：広島大学病院における HIV/HCV, 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、Genotype 1 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成功率 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嚴重な 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。HIV/HBV 重複感染例に対する逆転写酵素阻害剤の不適当な使用は、いずれのウイルスに対しても薬剤耐性株を誘導する可能性があり、適切な併用薬剤の選択が重要である。HBV 産生培養細胞株を用いた逆転写酵素阻害剤の薬効評価の検討により、テノホビル (TDF) が、HBV 野生株のみならず、3TC 耐性 HBV に対しても有効であることが判明し、今後の治療方針の決定に有用なデータであると思われた。

A. 研究目的

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 の重複感染を認めるが、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 HIV/HBV 重複感染もしばしば見られ、特に MSM での HIV 感染者の間での genotype A 型の HBV 感染による持続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た一方で、かんしゃかんがもんだいとなり、現在の HIV 感染者の死因の半数近くは肝硬変、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。

また HBV 感染症においては HIV/HBV 双方に有効な核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)がある一方で、各々のウイルスに耐性株出現の可能性があり、耐性株の発現を起こしにくいレジメンの検討が重要である。

これまでに本邦で HBV に対して使用可能な NRTI としてはラミブジン(3TC)とアデホビル(ADV)のみであり、3TC は高率に耐性株が出現することが大きな問題点であったが、2006 年になりエンテカビル(ETV)が発売となり、3TC と同等の抗ウイルス効果と変異株の出現率の低さから今後 ETV が HBV 単独感染の naïve 症例に対しては第一選択になると考えられている。

しかしながら、すでに 3TC 耐性を有する HBV に対して ETV を投与した場合は、比較的容易に ETV に

対しても耐性を獲得すること、さらに ETV が弱い HIV 活性を持つため、HIV/HBV 重複感染症例に ETV 単剤の投与を行うと、容易に M184V のアミノ酸変異が生じて高度の交叉耐性を示すことより ETV の使用を容易に行えない状況にある。

このため HIV/HBV 重複感染者に対しては、ADV やテノホビル(TDF)の有効性など、使用可能な薬剤の選択肢を増やしておく必要がある。このため今回我々は既存の抗 HIV 剤の抗 HBV 活性を野生株、薬剤耐性株について、培養細胞を用いて検討した。

B. 研究方法

1. HIV/HCV, HIV/HBV 重複感染患者の治療状況に関する研究

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。

2. HBV 核酸アナログ耐性株に対する抗 HIV 核酸アナログの有効性に関する研究

①HBV 産生株の作製 (エンテカビル耐性株の作製): Entecavir 耐性ウイルス出現後の患者血清より cDNA を抽出し、Direct sequence 法にて HBV full sequence を確認後 pTRE2 vector に 1.4 倍長の HBV-DNA を挿入した (M204V, S202G, L269I の triple mutation あり)。②この ETV 耐性株を鋳型にして point mutation 法でアミノ酸変異を修復し、M204V+L269I および M204V+S202G の double mutation, S202G および M204V の single mutation, mutation のない野生株をそれぞれ作製した。③HBV 産生株の細胞への遺伝子導入: HepG2 細胞に対し②で作製した plasmid vector を Transit を用いた transient transfection 法で導入し、培養上清中に HBV ウイルスを産生させた。④薬効評価: HBV 発現 plasmid vector の transfection と同時に 3TC, ADV, ETV, Tenofovir (TDF) のいずれかを各種濃度で添加した。添加5日後に細胞を回収し、細胞内の HBVDNA を抗 HBc 抗体で免疫沈降後 real time PCR で定量した。

C. 結果

1. HIV/HCV, HIV/HBV 重複感染患者の治療状況に関する研究

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例であった。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。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 genotype 1 型/高ウイルス量症例でも 50% の SVR 率、genotype 2,3 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