

判定できた症例はいずれも genotype は A であった。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。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。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。

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、1 例は慢性糸球体腎炎に対する血液透析中の症例で、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。もう 1 例は 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、カウンセラー等が嚴重にケアし、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 中であつたが、非肝疾患関連死であつた。

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

①3TC の薬効評価

HBV 野生株, M204V, M204V+S202G+L269I に対して 3TC を投与したが、3TC は野生株のみ感受性を示し、IC₅₀ はそれぞれ 0.09 μ M, >100 μ M, >100 μ M で野生株に対し変異株は 1100 倍以上の耐性を示した。

②ETV の薬効評価

HBV 野生株, S202G, M204V, M204V+L269I, M204V+S202G, M204V+S202G+L269I に対する IC₅₀ はそれぞれ 0.00062 μ M, 0.00039 μ M, 0.0077 μ M, 0.011 μ M, 0.047 μ M, 0.05 μ M で野生株を 1 とした時の各変異株に対する ETV の薬効はそれぞれ 0.63, 12, 17, 76, 81 であつた。すなわち 1) S202G 単独では ETV 耐性を示さない。2) M204V (3TC 耐性株)は ETV 耐性を

示し、さらに S202G が加わるとより強い ETV 耐性を示す。3) L269I は ETV 耐性に関与していない、ことが示された。

③ADV の薬効評価

HBV 野生株, M204V+S202G+L269I に対する IC50 はそれぞれ 0.3uM, 0.3uM であり, ADV は ETV 耐性株に対しても野生株と同等の抗ウイルス効果を認めた。

④TDF の薬効評価

HBV 野生株, M204V, M204V+S202G に対する IC50 はそれぞれ 1.23uM, 1.82uM, 1.37uM であり, 野生株に対する効果を 1 としたときの各変異株に対する TDF の薬効はそれぞれ 1.47, 1.11 であり, TDF は 3TC 耐性株, ETV 耐性株に対しても同等の抗ウイルス効果を認めた。

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 genotype 2,3 では SVR 率が 83% と良好な SVR 率を示したが, genotype 1 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。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は非常に少なく, 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と考えた。

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。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。今後はさらに細心の注意を払い必要があるが、やはり必要時には積極的にIFN治療を推し進め

るべきであろう。

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

in vitro における 3TC に対する M204V の耐性獲得、ETV に対する M204V の耐性獲得、さらに M204V+S202G のより高度の耐性獲得は、これまでの報告、治験結果の内容に合致した結果であった。ETV 耐性株に対する ADV の有用性に関する報告はこれまでに数例の症例報告があり、今回の検討はやはりその結果に合致したものであった。一方で TDF の HBV に対する効果は HIV/HBV 重感染者に対する報告でしばしば見られ、野生株に対する抗 HBV 活性については知られていたが、3TC 耐性株や ETV 耐性株に対する TDF の抗 HBV 活性についてはこれまでに報告がなく、今後の治療の選択肢を増やしたものと考えられる。

臨床では 3TC 投与により M204V/I 変異が出現した症例に対し、ETV の治験が行われ、2年間で約 10%の症例に ETV 耐性株が出現したと報告されている。これらの症例に対しては ADV が投与され、ウイルス量がコントロールされているが、TDF も選択肢の一つとして使用可能と思われる(現在は TDF は HBV に対する保険適応はない)。また ETV が弱い抗 HIV 活性を持つことがわかり、現段階では HIV/HBV 重複感染に対しては TDF/3TC あるいは TDF/FTC の使用

が推奨されている。仮に HBV に M204V/I 変異出現していても TDF は使用可能と判明し、臨床上有用な情報が得られたものと考えられた。

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 投与中は嚴重に患者の肉体的、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。

HIV/HBV 重複感染例に対する逆転写酵素阻害剤の使用は、HIV 耐性、HBV 耐性の両面から投与方法を検討しなければならないが、今回 TDF の有用性が示された。本研究のように培養細胞を用いて、交叉耐性を作らないような薬剤評価が今後さらに必要になると思われた。

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. *Intervirology* 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) Yatsuji H, Hiraga N, Mori N, Hatakeyama T, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Suzuki F, Kumada H, Chayama K Successful treatment of an entecavir-resistant hepatitis B virus variant *J Med Virol*. 2007 Dec;79(12):1811-7
- 10) Jeong S, Aikata H, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Saneto H, Uka K, Mori N, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Shirakawa H, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Low-dose intermittent interferon-alpha therapy for HCV-related liver cirrhosis after curative treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007 Oct 21;13(39):5188-95..
- 11) Hatakeyama T, Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Kawakami Y, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Kawakami H, Yatsuji H, Aisaka Y, Kohno H, Aimitsu S, Chayama K. Serum HBV RNA is a predictor of early emergence of the YMDD mutant in patients treated with lamivudine. *Hepatology*. 2007 May;45(5):1179-86.
- 12) Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Yatsuji H, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Chayama K. Dual effect of APOBEC3G on Hepatitis B virus. *J Gen Virol*. 2007;88:432-40.
- 13) Ohishi W, Fujiwara S, Suzuki G, Kishi T, Sora M, Matsuura S, Hakoda M, Tatsukawa Y, Yamada M, Chayama K. Feasibility of freeze-dried sera for serological and

- molecular biological detection of hepatitis B and C viruses. *J Clin Microbiol.* 2006;44:4593-5.
- 14) Yatsuji H, Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K, Suzuki F, Kumada H, Chayama K. Emergence of a novel lamivudine-resistant hepatitis B virus variant with a substitution outside the YMDD motif. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3867-74.
- 15) Kohno H, Aimitsu S, Kitamoto M, Aisaka Y, Kawakami H, Chayama K. Prolonged negative HCV-RNA status led to a good outcome in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and super-high viral load. *Intervirology.* 2006;49:362-9.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 高橋祥一, 茶山一彰. C型肝炎治療の進歩. *総合臨床*. 永井書店. 2007;56:3099-100
- 20) 高橋祥一, 茶山一彰. B型肝炎. *消化器薬の使い方Update. medicina.* 医学書院. 2007;44:1707-10.
- 21) 高橋祥一, 茶山一彰. 2. B型肝炎. IV. 性感染症. 注目される感染症: 診断と治療の進歩. *日本内科学会雑誌*. 日本内科学会. 2007;96:2450-55.
- 22) 茶山一彰. 名医のわかりやすい肝臓の病気. B型・C型肝炎から肝がんまで. 2006. 同文書院
- 23) 高橋祥一, 茶山一彰. 肝疾患. 特集 内科診療最前線2007・この1年の動向を踏まえて. *内科*. 南江堂. 2006;98:967-74.
- 24) 高橋祥一, 茶山一彰. 薬の知識 パラクルード0.5mg錠 (エンテカビル). *臨床消化器内科*. 日本メディカルセンター. 2007;22:134-36.
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/Rivbavirin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/リパビルン療法 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
- 7) Shoichi Takahashi, Kiminori Uka, Daiki Miki, Michio Imamura, Hiroshi Aikata, Yoshiiku Kawakami, Kazuaki Chayama Hideki Ohdan, Hirotaka Tashiro, Toshimasa Asahara. Relationship between platelet cell counts and IFN treatment on liver transplant patients with HCV. Asia-Pacific Association for the Study of the Liver Diseases (APASL), Kyoto, 2007.
- 8) Shoichi Takahashi, Akira Hiramatsu, Hiroshi Aikata, Takahiro Azakami, Tomokazu Kawaoka, Kiminori Uka, Hiromi Saneto, Shintaro Takaki, Soo Cheol Jeong, Michio Imamura, Yoshiiku Kawakami, Kazuaki Chayama. Etiology and outcome of fulminant hepatic failure: Retrospective analysis of 50 patients treated in a single center. The 6th JSH Single Topic Conference. Iwate, 2007
- 9) 高橋祥一, 阿座上隆広, 片村嘉男, 河岡友和, 木村俊之, 宇賀公宣, 三木大樹, 高木慎太郎, 柘植雅貴, 平賀伸彦, 森 奈美, 山科敬太郎, 児玉英章, 平松 憲, 丁 守哲, 今村道雄, 川上由育, 相方 浩, 茶山一彰 当院における HIV/HCV 重複感染の現況. 第 43 回日本肝臓学会総会 2007、東京
- 10) 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. C 型肝硬変肝移植後のインターフェロン療法の現況. 第 25 回日本肝移植研究会. 2007、東京.
- 11) 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 C 型肝硬変肝移植後の抗ウイルス療法の現況と問題点 第 37 回日本肝臓学会西部会 2007、長崎
- 12) 野口千笑, 国広華奈, 秋山理恵, 阿部弘美, 八辻寛美, 森 奈美, 平賀信彦, 柘植雅貴, 藤本佳史, 越智秀典, 今村道雄, 高橋祥一, 茶山一彰. HBV の G to A hypermutation の

- APOBEC3G発現による増加. 第40回
日本肝臓学会総会 2006、京都
- 13) 今村道雄, 平賀信彦, 茶山一彰.
モデルマウスを用いた肝炎ウイルス
の分子生物学的検討. 第40回日本肝臓
学会総会 2006、京都
- 14) 高橋祥一, 木村俊之, 宇賀公宣,
実藤宏美, 八辻寛美, 高木慎太郎, 平
賀信彦, 森 奈美, 児玉英章, 平松 憲,
脇 浩司, 丁 守哲, 今村道雄, 白川
寛夫, 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40回日
本肝臓学会総会 2006、京都
- 15) 茶山一彰, 進藤道子, 豊田成司,
藤原研司, 杉原潤一, 林 紀夫, 芹生
卓, 小俣政男. 成人B型慢性肝炎患者
におけるEntecavirおよびラミブジン
経口投与の比較検討—有効性および
安全性に関する臨床第2相試験. 第40
回日本肝臓学会総会 2006、京都
- 16) 八辻寛美, 野口千笑, 平賀信彦,
森 奈美, 柘植雅貴, 藤本佳史, 今村
道雄, 高橋祥一, 茶山一彰. YMDD
motifに変異のないlamivudine耐性
HBVgenomeの解析. 第40回日本肝臓
学会総会 2006、京都
- 17) 平松 憲, 高橋祥一, 茶山一彰. B
型慢性肝炎重症化例に対するラミブ
ジン, サイクロスポリン併用療法の有
用性. 第10回肝臓総会大会. 2006、札
幌
- 18) 今村道雄, 平賀信彦, 茶山一彰.
モデルマウスを用いた肝炎ウイルス
の分子生物学的検討. 第10回肝臓総会
大会. 2006、札幌
- 19) 高橋祥一, 相方 浩, 茶山一彰. C
型肝硬変肝移植後の肝炎再発に対す
るインターフェロン療法の再検討. 第
10回肝臓総会大会. 2006、札幌
- 20) 森 奈美, 高橋祥一, 茶山一彰. B
型慢性肝炎に対する治療と新たな問
題点. 第10回肝臓総会大会. 2006、札
幌
- 21) 川上由育, 高橋祥一, 茶山一彰.
高齢者における2型高ウイルス量の
C型慢性肝炎に対するIFN療法の適応.
第10回肝臓総会大会. 2006、札幌
- 22) 宇賀公宣, 相方 浩, 茶山一彰. B
型肝細胞癌根治後のラミブジン治療.
第10回肝臓総会大会. 2006、札幌
- G. 知的財産権の出願・登録情報
なし

HIVと肝炎ウイルスの重複感染者における抗HBV/HCV治療の実態

研究分担者 髭 修平 北海道大学病院第三内科・講師

研究要旨

HIVとB型あるいはC型肝炎ウイルスとの重複感染を認める例においては、肝病変の進行が懸念されているが、肝炎ウイルスの種類によって、感染経路、病態、治療方法や効果は異なる。近年、ウイルス性肝炎治療の進歩は著しいが、HIVとの重複感染者においては、種々の臨床的問題点がある。本研究では、当院における重複感染者の実態と、ウイルス肝炎に対する治療成績・問題点などについて検討する。

B型肝炎との重複では、性感染症としてのHIV/HBV重複感染者の増加が注目される。抗HBV治療の実施においては、抗HIV治療の必要性の有無、HAART内容との整合性などについて、総合的な判断を必要とする。C型肝炎との重複例に対する抗HCV治療は、ペグ・インターフェロンを主体として施行されているが、特に血友病合併者では十分な治療が困難な例が多い。現在可能な治療上の工夫を取り入れて、積極的な治療を検討する必要がある。

A. 研究目的

これまでに当院で診療したHIV感染者のなかで、B型肝炎ウイルス(HBV)、あるいは、C型肝炎ウイルス(HCV)の重複感染を認める例について、その実態と、肝炎ウイルスに対する治療の効果・問題点を検討する。

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HBVあるいはHCVとの重複感染例について、感染経

路、病態、抗HBV/HCV治療の有無・内容について解析する。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/HBV 重複感染者の病態と治療

a. HIV/HBV 重複感染者の特徴

HIV の感染経路は、血液製剤由来と性感染症由来に大別される。HBV については、①性感染、②母子感染、③その他（血液製剤由来など）の経路が想定される。①は性行為で HIV/HBV がともに感染した例が含まれ、HBV genotype が Ae の例が多い。また、わが国では、一定の頻度で②がみられることも理解しておく必要がある。この場合は、成人期では既に無症候性 HBV キャリアーの状態になり、肝障害のリスクが低下している例もある。

b. HIV/HBV 重複感染者の抗 HBV 治療

抗 HBV 作用薬を投与した例の多くは、HIV 治療目的として HAART の中に含まれていた。当院の HIV/HBV 重複感染症例のうち、抗 HIV 治療が施行されたのは 11 例であり、その中で抗 HBV 作用薬を含む薬剤の使用者は 9 例であった。6 例には、抗 HBV 作用を有する薬剤が 2 剤使用され（FTC/TDF が 5 例、3TC/TDF が 1 例）、他の 3 例は単剤投与（3TC が 2 例、TDF が 1 例）であった。2 種類の抗 HBV 作用薬を含む HAART 治療例のうち、1 例のみ、HBV-DNA 量の低下が不良であったが、遺伝子学的検索では耐性遺伝子の出現は認めず、不耐性と考えられた。他の 5 例においては、治療開始後の HBV-DNA 量の低下は良好であった。前医で抗 HBV 作用薬が 3TC のみの HAART で治療を受けていた 1 例で、YMDD 領域の耐性変異を認めた。

最近の HIV/HBV 重複感染例では、性感染症として同時期に感染し、B 型肝炎も急性肝炎として発見される例がある。その場合には、HBV の genotype は Ae であることが多く、さらに HIV を重複して保持しているため、B 型肝炎が遷延化する可能性もある。当科では、このような 3 症例に対して、HBV 感染の遷延化阻止の目的で、感染早期にインターフェロンの 24 週間投与を行った。1 例では、最終的に HBS 抗原陰性化を得た。

3) HIV/HCV 重複感染者の病態と治療

a. 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。

b. 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。治療効果判定は、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%）の結果であった。

c. 抗 HCV 治療例に行った治療上の工夫

重複感染者の多くは、肝病変の進行、血友病の合併、などが影響し、治療困難な場合が多いため、種々の工夫が必要であった。

具体的には、①投与期間延長による総投与量の確保、②抗 HCV 治療のための HAART 内容の計画的変更、③好中球減少に対する G-CSF 製剤の使用、などにより SVR を獲得できた例を認めた。また、非著効例に対しても、①IFN 製剤の少量長期投与、②リバビリンによる肝庇護作用などを行った。

d. 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、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ため、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) の持続投与は有効であると思われた。

D. 考察

HIV と HBV あるいは HCV の重複感染者については、遺伝子学的検査の進歩や治療方法の改良により、近年、病態の把握や積極的な治療導入が進められてきた。

HIV/HBV の重複感染者における臨床上的の問題点は、

- ① 肝障害を有する症例が少なくないが、B 型肝炎以外の原因 (薬剤、アルコール、重複する HCV、HIV など) によることも多く、B 型肝炎としての治療の必要性の判断が難しい。
- ② 早期の B 型肝炎例でも、組織学的に線維化が進んでいる例もみられる。
- ③ 治療における薬剤選択に注意が必要である。

などが挙げられる。特に、③に関しては、HIV/HBV 双方に作用する薬剤が複数含まれ、かつ、耐性が出現しやすい点で、注意が必要である。どちらのウイルス感染も排除が困難で、長期的な治療が必要であることから、耐性出現が症例の長期予後に関与する可能性があり、慎重な判断と薬剤選択が重要である。

HIV/HCV の重複感染者における臨床上的の問題点は、

- ① 若年から肝病変の進行例 (肝硬変、肝癌合併) が多く、治療困難例が多い。
- ② 血友病の合併者も多く、治療困難の一因となる。
- ③ HAART 施行例で、特にリバビリン併用治療の場合には、乳酸アシドーシスを起こす可能性にも注意が必要である。
- ④ 上記の病態から、現在の標準治療であるペグ・インターフェロンとリバビリンの併用治療が遂行できない例が大部分を占める。

などがある。長期予後を考慮した場合には、可能な限り積極的な抗 HCV 治療が望まれ、種々の工夫を加えて治療継続を図るべきであると思われた。

E. 結論

HIV と HBV あるいは HCV との重複感染者については、それぞれの病態を把握し、肝炎ウイルスの特徴を理解した上で、現実的治療方法を決定することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Yatsunami 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;44:326-334.
- 2) 髭修平. ペグ化インターフェロン. 肝臓病の最新治療 先端医療技術研究所 2006 : 34-39.
- 3) Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, Sata M, Hige S, Tomita E, Mochida S. The Virus Reduction Therapy Study Group. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatology* 2007 ;37:701-710.
- 4) Higashiyama H, Harabayashi T, Shinohara N, Chuma M, Hige S, Nonomura K. Reactivation of Hepatitis in a Bladder Cancer Patient Receiving Chemotherapy. *Int Urol Nephrol*. 2007;39:461-463.
- 5) Taguchi H, Sakuhara Y, Hige S, Kitamura K, Osaka Y, Abo D, Uchida D, Sawada A, Kamiyama T, Shimizu T, Shirato H, Miyasaka K. Intercepting radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system for highly selected patients with hepatocellular carcinoma unresectable with other modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 ;69:376-380.
- 6) 髭修平. A型・B型急性肝炎. 消化器疾患最新の治療 2007-2008 南光堂 2007 : 271-274.
- 7) 髭修平. 腹水大量排液時のアルブミン点滴は意味があるのか?腎機能温存への寄与、また、その至適補充量は? 臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス 文光堂 2007 : 75-77.
- 8) 髭修平. 肝細胞癌患者の肝移植適応評価と起因ウイルス. 肝細胞癌と肝移植 アークメディア 2007 : 97-104.
- 9) 髭修平, 荏拓也, 山本洋一, 中西満, 中馬誠, 浅香正博. ラミブジン投与 B型慢性肝炎症例の耐性株出現予測におけるウイルスマーカーの評価. 臨床消化器内科 2007;22:607-611.
- 10) 髭修平. E型肝炎について知っておくべきこと. *Medicina* 2007;44:923-925.
- 11) 中馬誠, 髭修平. 肝炎ウイルスキャリアにおける化学療法や分子標的薬は安全か? *Medical Practice* 2007;24:657-660.
- 12) 髭修平, 中西満, 中馬誠, 山本義也, 永坂敦, 浅香正博. C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療とHCV抗体価の変動. 臨床消化器内科 2007;22:1401-1404.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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 東京 62-65.
2. 学会発表
- 1) 髭修平、中馬誠、浅香正博. HBe 抗原陽性慢性肝炎の C P/PreC 変異と抗ウイルス療法. 第 92 回日本消化器病学会総会、北九州、2006
- 2) Hige S, Yamamoto Y, Sho T, Natsuizaka 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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、館山美樹、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
- 6) 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、館山美樹、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
- 7) 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 2008
- 8) 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
- 9) 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 回日本エイズ学会 大阪、2008

G. 知的所有権の取得状況

なし

当院におけるHBV / HIV重複感染例に対する核酸アナログ治療に関する研究 (HIV感染者におけるB型急性肝炎に対する対応も含めて)

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：HIV 感染患者に対する抗 HIV 療法 (HAART) は、感染患者の予後を著しく改善している。しかし、B 型肝炎ウイルス感染を伴っている場合は、HAART 治療導入の際、免疫再構築のため、重度の肝障害が生じる可能性がある。当院における HIV / HBV 重複感染例で HAART を導入した症例における B 型肝炎治療経過について検討したところ、HIV / HBV 重複感染例では抗 HBV 薬 2 剤 (3TC : ラミブジン、TDF : テノホビル) を含むレジメンが現在のところ、HAART 導入時の肝障害に対して有効であると考えられた。しかし、症例数も少なく観察期間も短いため、さらなる経過観察および検討が必要である。また、成人の B 型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。

HIV 感染のない B 型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ビルの使用は禁忌だが、重症肝炎には一時的にエンテカビ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可能性が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

1) HIV/HBV 重複感染例では、急速な肝疾患進行がみられ、さらに HAART 開始後の肝毒性発現リスクは、基礎に

慢性肝炎のある患者の方が、HIV 単独感染患者よりも高いとされている。現在の HIV/HBV 重複感染例の治療ガイドラインは、抗 HIV 療法を要するが B 型

肝炎の治療が必要でない場合、抗 HBV 薬を温存することを勧めている。しかし重複感染例では、抗 HIV 療法により肝障害を認める傾向があり、アドヒアランス、副作用の面から抗 HBV 薬を含むレジメンを選択する場合もある。そこで、当院の HIV/HBV 重複感染例で HAART を導入した症例における B 型肝炎治療経過について報告する。

2) 近年欧米型 genotype A による B 型肝炎が増加し、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。HCV 感染者における、B 型肝炎に対する対応について検討する。

B. 研究方法

1) 平成 11 年 6 月から平成 17 年 7 月末までの期間に当院を受診した HIV/HBV 重複感染・HBsAg 陽性の B 型肝炎患者のうち HAART を開始した 13 例について、抗ウイルス薬の種類、HBV-DNA 量の推移、HBV のウイルスマーカー、HBV 変異株の有無、CD4 値、HIV-RNA 量、臨床症状、治療効果などについて検討した。

2) 当院で 2005 年 7 月から 2008 年 9 月までに HIV 感染者で B 型肝炎を発症した 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

1) HAART 開始時の選択薬として、抗 HBV 薬 1 剤 (3TC: ラミブジン) を含んでいたのが 4 例、抗 HBV 薬 2 剤 (3TC: ラミブジン+TDF: テノホビル) を含んでいたのが 7 例、抗 HBV 薬を含まないレジメンは 2 例であった。このうち 11 例で、HAART 開始後に肝障害を認めた。3TC+TDF を含む例では、HBV-DNA 量はすみやかに減少した。垂直感染で HBV が変異型であった症例でも、TDF+3TC を含む HAART を開始した際、肝炎の増悪は認めなかった。また、抗 HBV 薬を含まない HAART を開始した 2 例中 1 例で、肝炎の活動性が高くなり、抗 HIV 薬の副作用も認めため、AZT + ddI から TDF+ FTC へ変更した。抗 HBV 薬として 3TC のみを含むレジメン 2 例では、HBV-DNA 量が再上昇し、その後肝障害を認め、1 例で TDF+3TC へ変更した。

2) B 型肝炎 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

1) TDF の承認後、当院の HIV/HBV 重複感染では、抗 HBV 薬 2 剤を含む HAART を選択するようにしている。現時点では著明な肝障害や副作用は認めていないが、症例数も少なく、観察期間も短期であるため、引き続き注意深い経過観察が必要である。平成 18 年 9 月からは、B 型慢性肝疾患に対して、エンテカビルが保険適応になり、この薬剤は HIV に対する干渉作用がないことから、今後エンテカビル投与後 HAART 治療といったオプションも加わると考えられ、さらにこれらの治療効果についても確認、検討していく必要がある。

2) 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。

HIV感染症に合併するB型肝炎に関する研究

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：

HIV/HBV重感染例の問題点として①免疫再構築症候群、自然経過に伴う肝炎の急性増悪、②AIDSに随伴するニューモシスティス肺炎の治療に副腎皮質ステロイドの投与が行われ、肝炎の増悪につながる可能性があること、③肝細胞癌を随伴する危険性があること、が挙げられる。①に関しては複数の抗HBV薬を含むHAARTを行うことにより、HBVによる肝炎の増悪を防止することが大切である。②に関してはニューモシスティス肺炎の治療時にエンテカビル投与することが許容される。③に関してはHBV感染症の多くが水平感染によるため、現在は問題になっていないが今後は注意が必要である。

A. 研究目的

HIV感染症は、HBVやHCVと感染経路が同一であるため、HIV感染症にHBV及びHCV感染症を合併する頻度は高いと考えられる。HIV感染症に合併するHBV感染症には、HBV単独感染症とは異なる特徴がある。本研究ではそのうち、①免疫再構築症候群及び自然経過に伴う肝炎の急性増悪、②AIDSに随伴するニューモシスティス肺炎の治療に副腎皮質ステロイドの投与が行われ、肝炎を増悪させる可能性があること、③肝細胞癌を随伴する危険性があること、の3点に関して検討を行うこととした。

B. 免疫再構築症候群及び自然経過に伴う肝炎の急性増悪に関して

6ヶ月以上経過観察可能であり、経過中にALT 300IU/L以上の急性増悪を認めたB型慢性肝炎の14症例（男性11例/女性3例 平均年齢32歳）を対象とした。

検討した14例中、沈静化例は5例（36%）、肝炎持続例は9例（64%）であった。

ALTのピーク数の平均には、両群で差は認められなかった。ALT値にも観測開始時、ピーク時に差はなく、最終観察時に差を認めるのみであった。

HBs抗原は沈静化例5例中3例で陽性であり、一方肝炎持続例では全

例がHBs抗原陽性であった。

HBV DNAの観察開始時／ピーク時／最終観察時における値は、沈静化例で6.3／7.0／3.8、肝炎持続例では8.3／8.5／6.2であり、観察開始時／ピーク時／最終観察時のp値は、0.10／0.12／0.01であった。

従って、単独感染症においては、急性増悪当初のHBV DNA量が予後に影響する可能性があると考えられた。

本邦におけるHIV／HBVの合併感染例は、単独感染例に比べて①ウイルス量が多い、②遺伝子型Aの症例が多い、という特徴がある。①から考え、自然経過で肝炎の沈静化を得ることは、単独感染例に比べて難しいと思われ、抗ウイルス療法を適切な時期に導入するべきであると考えられた。

C. AIDSに随伴するニューモシスティス肺炎の治療時に副腎皮質ステロイドホルモンが併用されることに関して

一昨年の全国調査においてHIV感染者の6%はHBVに感染していることが確認された。また、AIDSの初発疾患の4割はニューモシスティス肺炎である。

今回経験した症例は20歳代の男性である。呼吸困難を主訴に受診し、両肺野にスリガラス様陰影を認め、ニューモシスティス肺炎、引き続きAIDSと診断された。

ニューモシスティス肺炎に副腎皮質ステロイドを使用する基準である $pAO_2 < 70 \text{ mmHg}$ に達したため、プレドニゾロンの投与が開始され、開始2週間後にはALTの上昇が認められた。

この症例は副腎皮質ステロイド開始3週間後には抗HBV作用を有する薬を2剤(TDF、FTC)を含むHAARTが導入され、肝機能の沈静化が速やかに得られたため、HBVの再活性化よりはニューモシスティス肺炎の治療に用いられた薬剤の副作用の可能性の方が高いと思われたが、肝障害発生時のHBV量は非常に多く、肝障害の原因がHBVである場合は、重症化につながる症例であると思われた。

HIV非合併例においては中等量以上の副腎皮質ステロイドホルモンが使用される場合は、エンテカビルの予防投与が行われる。エンテカビルには弱い抗HIV作用があるため、HIV／HBV重感染例に対しエンテカビルを単独使用することは禁忌とされるが、現在、抗HIV作用がなく、抗HBV作用を持つ核酸アナログ製剤はないため、重症肝炎から肝不全に至る危険性がある場合には、エンテカビルの使用が許容されるものと考えられた。エンテカビルの使用はHAARTの導入と同時に中止することになる。

エンテカビルの使用でHIVに薬剤耐性が生じないかどうか嚴重に経

過観察する必要があることは言うまでもない。

D. HIV/HBV重感染例における肝細胞癌の合併に関して

HBV持続感染例の2-3%には肝細胞癌を合併する。その多くは肝線維化の進展が認められる。HIVとの重感染例は単独感染例以上の速度で線維化が進展すると報告されており、HBVの感染が持続した場合、肝細胞癌を合併する危険性がある。

今回経験したのは39歳の男性例で、母子感染によりB型慢性肝炎に罹患していた。スクリーニング検査で肝右葉に径3cmの肝細胞癌が発見された。術前検査でHIV感染症が発見された。HIV-RNA量は低かったものの、CD4数が170/ μ Lであり、HAARTの導入を行ってから肝切除術を行うこととなり、発見から手術まで5か月を要した。この間腫瘍径は3cmから7cmまで増大した。手術の組織所見は中分化癌、背景肝はF2A1であった。

本研究班の班員に対するアンケート結果では、現在までのところ、班員の施設で経過観察されているHIV/HBV重感染例中、肝細胞癌を発症したのは本症例のみであった。本例は母子感染例であったが、本邦の重感染例の多くは遺伝子型AのHBVに感染しており、水平感染型AのHBVに感染しており、水平感染によりHBVに感染したものと思われる。従って感

染からの年数が経っていない。このことが本邦の重感染例にHBVによる肝細胞癌が少ない理由であると思われる。

本例の背景肝は肝硬変ではなく、中程度の線維化が存在するのみであった。B型肝炎の発癌は必ずしも肝硬変を基礎にして発生するわけではない。しかも本例のように若年者に発生した肝細胞癌の進行は速い。HIV/HBV重感染例においても、HBV単独感染症同様、あるいはそれ以上に頻繁に肝細胞癌スクリーニングを行う必要があるといえる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山田典栄, 四柳宏. ウイルス感染症 UPDATE 肝炎ウイルス わが国におけるB型急性肝炎の現状. 医学のあゆみ 2006;218:895-898.
- 2) Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda Y, Koike K, Iino S, Suzuki M, Itoh F. Risk Factors for Retinopathy Associated with Interferon Alpha-2b and Ribavirin Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. World J Gastroenterol 2006;12:3756-3759.
- 3) Takahashi H, Yotsuyanagi H,