

- dergast A, Matthews P, Payne R, Rolland M, Raugi DN, Maust BS, Learn GH, Nickle DC, Coovadia H, Ndung'u T, Frahm N, Brander C, Walker BD, Goulder PJ, Bhattacharya T, Heckerman DE, Korber BT, Mullins JI. 2008. HLA class I-driven evolution of human immunodeficiency virus type 1 subtype C proteome: immune escape and viral load. *J. Virol.* 82:6434–6446.
22. Crawford H, Lumm W, Leslie A, Schaefer M, Boeras D, Prado JG, Tang J, Farmer P, Ndung'u T, Lakhi S, Gilmour J, Goepfert P, Walker BD, Kaslow R, Mulenga J, Allen S, Goulder PJ, Hunter E. 2009. Evolution of HLA-B*5703 HIV-1 escape mutations in HLA-B*5703-positive individuals and their transmission recipients. *J. Exp. Med.* 206:909–921.
23. Honeyborne I, Prendergast A, Pereyra F, Leslie A, Crawford H, Payne R, Reddy S, Bishop K, Moodley E, Nair K, van der Stok M, McCarthy N, Rousseau CM, Addo M, Mullins JI, Brander C, Kiepiela P, Walker BD, Goulder PJ. 2007. Control of human immunodeficiency virus type 1 is associated with HLA-B*13 and targeting of multiple gag-specific CD8⁺ T-cell epitopes. *J. Virol.* 81:3667–3672.
24. Naruto T, Murakoshi H, Chikata T, Koyanagi M, Kawashima Y, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. 2011. Selection of HLA-B57-associated Gag A146P mutant by HLA-B*48:01-restricted Gag140-147-specific CTLs in chronically HIV-1-infected Japanese. *Microbes Infect.* 13:766–770.
25. Goulder PJ, Bunce M, Krausa P, McIntyre K, Crowley S, Morgan B, Edwards A, Giangrande P, Phillips RE, McMichael AJ. 1996. Novel, cross-restricted, conserved, and immunodominant cytotoxic T lymphocyte epitopes in slow progressors in HIV type 1 infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 12:1691–1698.
26. Leslie AJ, Pfafferott KJ, Chetty P, Draenert R, Addo MM, Feeney M, Tang Y, Holmes EC, Allen T, Prado JG, Altfeld M, Brander C, Dixon C, Ramduth D, Jeena P, Thomas SA, St John A, Roach TA, Kupfer B, Luzzi G, Edwards A, Taylor G, Lyall H, Tudor-Williams G, Novelli V, Martinez-Picado J, Kiepiela P, Walker BD, Goulder PJ. 2004. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat. Med.* 10:282–289.
27. Miura T, Brockman MA, Schneidewind A, Lobritz M, Pereyra F, Rathod A, Block BL, Brumme ZL, Brumme CJ, Baker B, Rothchild AC, Li B, Trocha A, Cutrell E, Frahm N, Brander C, Toth I, Arts EJ, Allen TM, Walker BD. 2009. HLA-B57/B*5801 human immunodeficiency virus type 1 elite controllers select for rare gag variants associated with reduced viral replication capacity and strong cytotoxic T-lymphocyte recognition. *J. Virol.* 83:2743–2755.
28. Kawashima Y, Kuse N, Gatanaga H, Naruto T, Fujiwara M, Dohki S, Akahoshi T, Maenaka K, Goulder P, Oka S, Takiguchi M. 2010. Long-term control of HIV-1 in hemophiliacs carrying slow-progressing allele HLA-B*5101. *J. Virol.* 84:7151–7160.
29. Akari H, Arold S, Fukumori T, Okazaki T, Strebel K, Adachi A. 2000. Nef-induced major histocompatibility complex class I down-regulation is functionally dissociated from its virion incorporation, enhancement of viral infectivity, and CD4 down-regulation. *J. Virol.* 74:2907–2912.
30. Falk K, Rotzschke O, Takiguchi M, Gnau V, Stevanovic S, Jung G, Rammensee HG. 1995. Peptide motifs of HLA-B51, -B52 and -B78 molecules, and implications for Behcet's disease. *Int. Immunol.* 7:223–228.
31. Tomiyama H, Fujiwara M, Oka S, Takiguchi M. 2005. Cutting edge: epitope-dependent effect of Nef-mediated HLA class I down-regulation on ability of HIV-1-specific CTLs to suppress HIV-1 replication. *J. Immunol.* 174:36–40.
32. Tomiyama H, Akari H, Adachi A, Takiguchi M. 2002. Different effects of Nef-mediated HLA class I down-regulation on human immunodeficiency virus type 1-specific CD8(+) T-cell cytolytic activity and cytokine production. *J. Virol.* 76:7535–7543.
33. Takamiya Y, Schonbach C, Nokihara K, Yamaguchi M, Ferrone S, Kano K, Egawa K, Takiguchi M. 1994. HLA-B*3501-peptide interactions: role of anchor residues of peptides in their binding to HLA-B*3501 molecules. *Int. Immunol.* 6:255–261.
34. Huang KH, Goedhals D, Carlson JM, Brockman MA, Mishra S, Brumme ZL, Hickling S, Tang CS, Miura T, Seebregts C, Heckerman D, Ndung'u T, Walker B, Klenerman P, Steyn D, Goulder P, Phillips R, Bloemfontein-Oxford Collaborative Group, van Vuuren C, Frater J. 2011. Progression to AIDS in South Africa is associated with both reverting and compensatory viral mutations. *PLoS One* 6:e19018. doi:10.1371/journal.pone.0019018.
35. Altman JD, Moss PA, Goulder PJ, Barouch DH, McHeyzer-Williams MG, Bell JI, McMichael AJ, Davis MM. 1996. Phenotypic analysis of antigen-specific T lymphocytes. *Science* 274:94–96.
36. Kabsch W. 2010. XDS. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 66(Pt 2):125–132.
37. Evans PR. 1993. Proceedings of the CCP4 Study Weekend on Data Collection & Processing. Daresbury Laboratory, Warrington, United Kingdom.
38. Matthews BW. 1968. Solvent content of protein crystals. *J. Mol. Biol.* 33:491–497.
39. Vagin A, Teplyakov A. 1997. MOLREP: an automated program for molecular replacement. *J. Appl. Crystallogr.* 30:1022–1025.
40. Murshudov GN, Vagin AA, Dodson EJ. 1997. Refinement of macromolecular structures by the maximum-likelihood method. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 53:240–255.
41. Adams PD, Afonine PV, Bunkoczi G, Chen VB, Davis IW, Echols N, Headd JJ, Hung LW, Kapral GJ, Grosse-Kunstleve RW, McCoy AJ, Moriarty NW, Oeffner R, Read RJ, Richardson DC, Richardson JS, Terwilliger TC, Zwart PH. 2010. PHENIX: a comprehensive Python-based system for macromolecular structure solution. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 66:213–221.
42. Laskowski RA, MacArthur MW, Moss DS, Thornton JM. 1993. PROCHECK: a program to check the stereochemical quality of protein structures. *J. Appl. Crystallogr.* 26:283–291.
43. Emsley P, Lohkamp B, Scott WG, Cowtan K. 2010. Features and development of Coot. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 66:486–501.
44. Sakaguchi T, Ibe M, Miwa K, Yokota S, Tanaka K, Schonbach C, Takiguchi M. 1997. Predominant role of N-terminal residue of nonamer peptides in their binding to HLA-B* 5101 molecules. *Immunogenetics* 46:245–248.
45. Maenaka K, Maenaka T, Tomiyama H, Takiguchi M, Stuart DI, Jones EY. 2000. Nonstandard peptide binding revealed by crystal structures of HLA-B*5101 complexed with HIV immunodominant epitopes. *J. Immunol.* 165:3260–3267.
46. Sakaguchi T, Ibe M, Miwa K, Kaneko Y, Yokota S, Tanaka K, Takiguchi M. 1997. Binding of 8-mer to 11-mer peptides carrying the anchor residues to slow assembling HLA class I molecules (HLA-B*5101). *Immunogenetics* 45:259–265.
47. Hiraiwa M, Yamamoto J, Matsumoto K, Karaki S, Nagao T, Kano K, Takiguchi M. 1991. T cell can recognize the allospecificities formed by the substitution of amino acids associated with HLA-Bw4/Bw6 public epitopes. *Hum. Immunol.* 32:41–45.
48. Yamamoto J, Hiraiwa M, Hayashi H, Tanabe M, Kano K, Takiguchi M. 1991. Two amino acid substitutions at residues 63 and 67 between HLA-B51 and HLA-Bw52 form multiple epitopes recognized by allogeneic T cells. *Immunogenetics* 33:286–289.
49. Tomiyama H, Sakaguchi T, Miwa K, Oka S, Iwamoto A, Kaneko Y, Takiguchi M. 1999. Identification of multiple HIV-1 CTL epitopes presented by HLA-B*5101 molecules. *Hum. Immunol.* 60:177–186.
50. Zhang Y, Peng Y, Yan H, Xu K, Saito M, Wu H, Chen X, Ranasinghe S, Kuse N, Powell T, Zhao Y, Li W, Zhang X, Feng X, Li N, Leligdowicz A, Xu X, John M, Takiguchi M, McMichael A, Rowland-Jones S, Dong T. 2011. Multilayered defense in HLA-B51-associated HIV control. *J. Immunol.* 187:684–691.

Raltegravir can be used safely in HIV-1-infected patients treated with warfarin

H Honda MD PhD, **H Gatanaga** MD PhD, **T Aoki** MD PhD, **K Watanabe** MD PhD, **H Yazaki** MD PhD, **J Tanuma** MD PhD, **K Tsukada** MD PhD, **M Honda** MD PhD, **K Teruya** MD PhD, **Y Kikuchi** MD PhD and **S Oka** MD PhD

AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku Tokyo 162-8655, Japan

Summary: Drug co-administration often affects the patient response to warfarin through various mechanisms. We describe here five HIV-1-infected patients on treatment with warfarin in whom the use of raltegravir was associated with a favourable outcome.

Keywords: HIV/AIDS, warfarin, raltegravir, etravirine, cytochrome P450, drug interaction, antiretroviral therapy

Drug co-administration often affects the patient response to warfarin through various mechanisms. For example, some drugs induce or inhibit liver enzymes, such as cytochrome P450 (CYP) isozymes responsible for warfarin metabolism;^{1,2} others alter warfarin sensitivity by changing vitamin K synthesis or absorption, alter warfarin distribution or metabolism by increasing its affinity for receptor sites, or change the synthesis of functional coagulation factors. As the life expectancy of HIV-infected individuals is becoming longer, co-administration of warfarin with antiretrovirals needs to be assessed carefully. Nevirapine and lopinavir-ritonavir reduce serum concentrations of warfarin,^{3,4} while efavirenz increases the concentration,⁴ probably by the induction and inhibition of CYP2C9,^{1,2} the main enzyme in warfarin metabolism. We reported previously the favourable effects of non-boosted fosamprenavir in patients treated with warfarin.⁵ The clinical use of warfarin co-administered with raltegravir has not been described so far, though raltegravir seems to be a safe choice because it does not inhibit or induce CYP isoenzymes.⁶ We describe here five HIV-1-infected patients on treatment with warfarin in whom the use of raltegravir was associated with a favourable outcome (Table 1). Cases 1–3 were Japanese men who had been treated with a stable dose of warfarin (mean daily dose, 3–4 mg) for underlying diseases, and their international normalized ratios (INR) were maintained within the optimal ranges (1.5–2.5 or 2.0–3.0) before the introduction of antiretroviral therapy (ART). Dose modification of warfarin was not necessary after starting ART containing raltegravir, as INRs remained within the optimal ranges. Case 4 was a 62-year-old Japanese man who had been treated with abacavir, lamivudine and non-boosted fosamprenavir (1400 mg twice daily). Based on his request, ART was switched to abacavir, lamivudine and raltegravir, and INR was maintained within the optimal range (1.5–2.5). Therefore, warfarin dose

modification was not necessary. Case 5 was a 57-year-old Japanese man who had been treated with abacavir, lamivudine and lopinavir/ritonavir. He developed chronic atrial flutter. The initial dose of warfarin was 1 mg/day to maintain INR within the optimal range (1.5–2.5). Three months later, INR control became difficult at 4 mg/day of warfarin (INR; 0.70–0.91) and warfarin was terminated because it seemed ineffective. Non-boosted fosamprenavir could not be used because genotypic analysis showed resistance of HIV-1 to fosamprenavir. When raltegravir became available in Japan (9 months after discontinuation of warfarin), treatment was switched to ART comprising abacavir, lamivudine, raltegravir and etravirine, as well as warfarin (at initial dose of 1 mg/day). Three months later, INR was controlled within 1.46–2.49 at 3.5 mg of warfarin. The new regimen allowed maintenance of INR within the optimal range.

Cardiovascular events are increasing with the long-term use of ART. For patients treated with warfarin, raltegravir is a safe and clinically effective ART agent. Etravirine can potentially interact with warfarin by inducing CYP3A and mild inhibition of CYP2C9 and CYP2C19.⁷ However, in Case 5, it was used successfully in combination with raltegravir. Such combinations may be helpful for the control of drug-resistant HIV-1 in warfarin-treated patients. Genetic polymorphisms in CYP2C9 may affect the response to warfarin,⁸ though such data were not available in our five patients. The clinical introduction of raltegravir has expanded the ART options, though further clinical evidence is necessary in warfarin-treated patients.

Conflict of interest: None declared.

REFERENCES

- 1 Majerus PW, Broze GJ Jr, Miletich JP, Tollefsen DM. Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al., eds. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edn. New York: McGraw-Hill, 1996;1341–59

Correspondence to: H Honda
Email: hhonda@acc.ncgm.go.jp

Table 1 HIV-1 infected patients with favourable outcome following treatment with raltegravir and warfarin

No.	Age (years)	Sex	Underlying disease	ART regimen	Dose of warfarin (mean daily dose) (mg)	Maintained INR	Follow-up period (months)	Remarks
1	55	M	Chronic atrial flutter, cerebral embolism	RAL TDF FTC	3.5–4	1.69–2.64	15	–
2	57	M	Portal vein thrombosis	RAL ABC 3TC	3	1.68–2.31	2	–
3	59	M	Chronic atrial flutter, cerebral embolism	RAL ABC 3TC	3	2.03–2.94	3	–
4	62	M	Chronic atrial flutter	RAL ABC 3TC	2.0–2.5	1.46–2.49	5	Switched non-boosted FPV to RAL.
5	57	M	Chronic atrial flutter	RAL ETV ABC 3TC	3.5	1.60–1.71	5	Switched LPV/RTV to RAL/ETV

RAL = raltegravir 800 mg/day; ETV = etravirine 400 mg/day; TDF = tenofovir 300 mg/day; FTC = emtricitabine 200 mg/day; ABC = abacavir 600 mg/day; 3TC = lamivudine 300 mg/day; FPV = fosamprenavir 2800 mg/day; LPV/RTV = lopinavir 800 mg/day and ritonavir 200 mg/day

- Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717–9
- Dionisio D, Mininni S, Bartolozzi D, Esperti F, Vivarelli A, Leoncini F. Need for increased dose of warfarin in HIV patients taking nevirapine. *AIDS* 2001;15:277–8
- Bonora S, Lanzafame M, D'Avolio A, et al. Drug interactions between warfarin and efavirenz or lopinavir-ritonavir in clinical treatment. *Clin Infect Dis* 2008;46:146–7
- Honda H, Gatanaga H, Matsumura J, et al. Favorable use of non-boosted fosamprenavir in patients treated with warfarin. *Int J STD AIDS* 2009;20:441
- Iwamoto M, Kassahun K, Troyer MD, et al. Lack of a pharmacokinetic effect of raltegravir on midazolam: in vitro/in vivo correlation. *J Clin Pharmacol* 2008;48:209–14
- Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Raof A, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:561–74
- He SM, Zhou ZW, Li XT, Zhou SF. Clinical drugs undergoing polymorphic metabolism by human cytochrome P450 2C9 and the implication in drug development. *Curr Med Chem* 2011;18:667–713

(Accepted 12 May 2012)

Idiopathic Oropharyngeal and Esophageal Ulcers Related to HIV Infection Successfully Treated with Antiretroviral Therapy Alone

Yohei Hamada¹, Naoyoshi Nagata², Haruhito Honda¹, Katsuji Teruya¹, Hiroyuki Gatanaga¹, Yoshimi Kikuchi¹ and Shinichi Oka¹

Abstract

We herein report the case of an HIV-positive man who was diagnosed with idiopathic esophageal and oropharyngeal ulceration. The esophageal and oropharyngeal ulcers were considered to be idiopathic and related to HIV infection after excluding the possibility of infection with known pathogens. Both the esophageal and oropharyngeal ulcers showed significant improvements following antiretroviral therapy alone. Idiopathic esophageal ulcers are a well-known complication of late-stage HIV infection. However, involvement of both the esophagus and pharynx is rare. Furthermore, antiretroviral therapy without concomitant steroids is effective against idiopathic esophageal and oropharyngeal ulcers related to HIV infection.

Key words: HIV infection, idiopathic esophageal ulcer, pharyngeal ulcer, antiretroviral therapy, gastrointestinal diseases

(Intern Med 52: 393-395, 2013)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.52.8709)

Introduction

Esophageal ulceration is a common complication in patients with human immunodeficiency virus-1 (HIV) infection, especially in the late stage. Although esophageal ulcerations can be caused by various infectious agents, such as *Candida* species, cytomegalovirus (CMV) and herpes simplex virus (HSV), a large proportion of patients are diagnosed with idiopathic esophageal ulcerations (1, 2) with no detectable etiology. Oropharyngeal ulcers are also an important comorbidity that can become progressive in HIV-infected patients (3, 4). The common infectious agents of esophageal ulcerations are known to also cause oropharyngeal ulcerations, although some cases are considered idiopathic with no identifiable etiology (5, 6). However, simultaneous involvement of the esophagus and oropharynx is uncommon outside of HSV esophagitis (5). We herein report a case of unusual discrete ulcers of the oropharynx and esophagus in a patient with HIV infection that showed a

rapid improvement following treatment with antiretroviral therapy alone.

Case Report

A previously healthy 60-year-old Japanese homosexual man presented with severe odynophagia. He was diagnosed with oral candidiasis and HIV infection and therefore had been referred to our hospital (day-1). Laboratory tests showed a low CD4+ cell count (49/ μ L), a high HIV-RNA titer (1.0×10^6 copies/mL) and a low serum albumin level (Alb 2.9 g/dL). Whole-blood polymerase chain reaction (PCR) was negative for both CMV and HSV. The patient was treated with fluconazole for seven days for suspected esophageal candidiasis. Despite this treatment, the odynophagia did not improve. Since oral ulcers were noticed, treatment with oral valaciclovir at a dose of 1,000 mg/day was initiated based on a presumptive diagnosis of HSV infection. However, the odynophagia persisted, and the oral ulcers did not show any improvement despite a 3-week

¹AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Japan and ²Department of Gastroenterology, National Center for Global Health and Medicine, Japan

Received for publication July 30, 2012; Accepted for publication October 30, 2012

Correspondence to Dr. Naoyoshi Nagata, nnagata_necgm@yahoo.co.jp

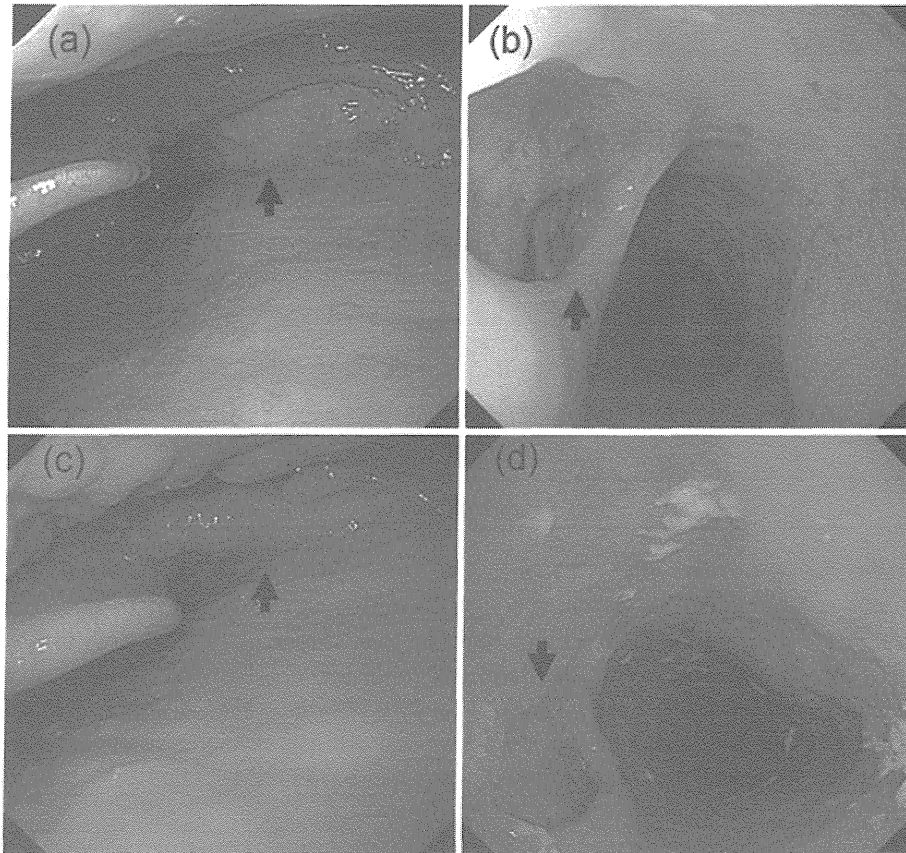


Figure. Endoscopic findings of the pharynx and esophagus. The pharyngeal (a) and esophageal (b) ulcers before the administration of antiretroviral therapy. The endoscopic appearance of the pharynx (c) and esophagus (d) on day 22 of antiretroviral therapy. Black arrows: ulcers.

course of anti-HSV therapy; thus, upper gastrointestinal endoscopy was performed. Endoscopy showed large, discrete and well-circumscribed esophageal and pharyngeal ulcers (Figure a, b). Because a diagnosis of CMV esophagitis was suspected based on the endoscopic appearance of the ulcers, treatment with intravenous ganciclovir at a dose of 5 mg/kg every 12 hours was initiated and the valaciclovir was discontinued. However, a histopathological examination of the biopsy specimen obtained from the base and edge of an ulcer before the initiation of ganciclovir therapy revealed lymphocytic infiltration without intranuclear or intracytoplasmic inclusion bodies. Immunohistochemical staining for CMV and HSV was negative. PCR assays of both pharyngeal and esophageal biopsies were negative for CMV-DNA and HSV-DNA (≤ 40 copies/ μg DNA). Furthermore, repeat endoscopy performed after two weeks of ganciclovir therapy showed exacerbation of the ulcers. Based on these findings, we administered antiretroviral therapy consisting of ritonavir-boosted darunavir with abacavir/lamivudine. The ganciclovir therapy was discontinued after the completion of a 3-week course of treatment. The odynophagia gradually improved and ultimately disappeared two weeks later, while the CD4 count increased to 91/ μL and the HIV-RNA titer decreased to 4×10^4 copies/mL. Endoscopy performed on day 22 of antiretroviral therapy demonstrated significant reductions in the size and depth of the pharyngeal and esophageal ulcers (Fig-

ure c, d). Additionally, resolution of the oral ulcers was noticed.

Discussion

To our knowledge, this is the first report of idiopathic esophageal and oropharyngeal ulcers successfully treated with antiretroviral therapy alone in a patient with late-stage HIV infection. Steroids are commonly used as the standard treatment for idiopathic esophageal ulcers (2, 7). However, steroids can lead to serious opportunistic infections due to their immunosuppressive effects. The efficacy of steroids is mostly based on reports from the pre-highly active antiretroviral therapy era, and the efficacy of antiretroviral therapy has not been examined. As described above, steroid therapy may not be necessary when a potent combination of antiretroviral therapy is administered. The etiology of idiopathic esophageal ulcers is still not fully understood. Although such ulcers are considered to be associated with HIV infection, they have been referred to as idiopathic when no identifiable etiologic agent other than HIV infection is present (8, 9). The potential pathogenesis of these ulcers includes apoptosis of the esophageal mucosa induced by HIV infection (10). Based on this probable pathogenesis, it is therefore considered to be rational to administer antiretroviral therapy to treat idiopathic esophageal ulcers.

The diagnosis of idiopathic oropharyngeal and esophageal ulcers is established by excluding other infectious agents known to cause esophageal ulceration, including CMV, HSV and *Candida* sp, by performing histopathological and immunological examinations of biopsy specimens (1, 2, 5, 6). In our case, the histopathological findings showed no evidence of any infectious pathogens, and CMV and HSV infection were also excluded by PCR assays, which have a high sensitivity (11, 12). Furthermore, the oropharyngeal and esophageal ulcers were refractory to anti-CMV and anti-HSV therapy. In addition, the ulcers showed significant improvement following the administration of antiretroviral therapy alone. Therefore, the final diagnosis was idiopathic oropharyngeal and esophageal ulcers related to HIV infection.

Involvement of both the oropharynx and esophagus in HSV-related ulcers is not uncommon (5). However, in our patient, the esophageal and oropharyngeal ulcers were considered idiopathic, which is extremely rare. In this case, the ulcers in both regions were examined endoscopically. Therefore, performing careful endoscopic examinations of not only the esophagus, but also the pharynx, is considered to be important for establishing the cause of odynophagia in HIV-infected patients.

In conclusion, a pharyngeal and esophageal biopsy obtained using upper gastrointestinal endoscopy was useful for establishing the diagnosis in this case. Furthermore, antiretroviral therapy alone resulted in a significant improvement of the idiopathic ulcers in our HIV-infected patient. The initiation of antiretroviral therapy without steroids is therefore a reasonable option for treating idiopathic oropharyngeal and esophageal ulcers in HIV-infected patients.

The authors state that they have no Conflict of Interest (COI).

Acknowledgement

The authors thank Toru Igari for valuable help in performing the histopathological examination and the entire clinical staff at

the AIDS Clinical Center. We also thank the staff of the endoscopy unit.

References

1. Bonacini M, Young T, Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. A prospective study of 110 patients. *Arch Intern Med* **151**: 1567-1572, 1991.
2. Wilcox CM, Schwartz DA, Clark WS. Esophageal ulceration in human immunodeficiency virus infection. Causes, response to therapy, and long-term outcome. *Ann Intern Med* **123**: 143-149, 1995.
3. Gorin I, Vilette B, Gehanno P, Escande JP. Thalidomide in hyperalgesic pharyngeal ulceration of AIDS. *Lancet* **335**: 1343, 1990.
4. MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, Lennette ET, Greenspan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **71**: 678-683, 1991.
5. Wilcox CM, Straub RF, Clark WS. Prospective evaluation of oropharyngeal findings in human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal ulceration. *Am J Gastroenterol* **90**: 1938-1941, 1995.
6. Liang GS, Daikos GL, Serfling U, et al. An evaluation of oral ulcers in patients with AIDS and AIDS-related complex. *J Am Acad Dermatol* **29**: 563-568, 1993.
7. Wilcox CM, Schwartz DA. Comparison of two corticosteroid regimens for the treatment of HIV-associated idiopathic esophageal ulcer. *Am J Gastroenterol* **89**: 2163-2167, 1994.
8. Bhaijee F, Subramony C, Tang SJ, Pepper DJ. Human immunodeficiency virus-associated gastrointestinal disease: common endoscopic biopsy diagnoses. *Patholog Res Int* **2011**: 247923, 2011.
9. Nishijima T, Tsukada K, Nagata N, et al. Antiretroviral therapy alone resulted in successful resolution of large idiopathic esophageal ulcers in a patient with acute retroviral syndrome. *AIDS* **25**: 1677-1679, 2011.
10. Houghton JM, Korah RM, Kim KH, Small MB. A role for apoptosis in the pathogenesis of AIDS-related idiopathic esophageal ulcers. *J Infect Dis* **175**: 1216-1219, 1997.
11. Jazeron JF, Barbe C, Frobert E, et al. Virological diagnosis of herpes simplex virus 1 esophagitis by quantitative real-time PCR assay. *J Clin Microbiol* **50**: 948-952, 2012.
12. Reddy N, Wilcox CM. Diagnosis & management of cytomegalovirus infections in the GI tract. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* **1**: 287-294, 2007.



北陸地方におけるHIV感染の動向と現状

石川県立中央病院 免疫感染症科診療部長

上田 幹夫

1. はじめに

近年、日本では日本人男性にHIV感染者、AIDS患者の増加が続いている。とくに男性同性間の性的接触によるHIV感染の拡大が指摘されており、検査体制や治療体制の是正が求められている。首都圏、関西圏、東海地域に加えて、中国・四国や九州でも増加傾向にあり、本邦のHIV感染は地域拡散の傾向にあるという。

ここでは、北陸における感染者の動向や検査の現状を把握し、今後の方向性を検討したい。

2. 北陸におけるHIV感染者/AIDS患者の動向と保健所等におけるHIV検査の状況

2010年エイズ発生動向年報(2011年5月23日報告)¹⁾によると、北陸3県においては毎年数人(0~8人)の新規HIV感染者が報告されている。富山県の報告数は1~3人で大きな年次変化は見られない。石川県では2005年の5人から増加傾向が見られ、2008年の8人をピークとし、2009年以降は半分以下に減少している。福井県では2009年までは0~3人と少なかったが、2010年は7人に急増した。以上が北陸3県におけるHIV感染者報告数の動向であ

るが、その傾向はまちまちである。2010年末におけるHIV感染者の累積数は富山県25人、石川県46人、福井県35人となっている(図1)。

また、新規AIDS患者数を見ると、富山県では1999年、2005年、2009年に3~4人の報告があり、その他は2人以下で一定の傾向は見られない。石川県では2007年まで0~1人を維持していたが、2008年以降は毎年3~4人報告されており近年の増加が見られる。福井県では2007年の3人のピークがあり、それまで少し増加傾向が見られたが2008年以降は0~1人に減少している。新規AIDS患者報告数においても、それぞれの県において傾向は異なり一定ではない。2010年末におけるAIDS患者の累積数は富山県22人、石川県21人、福井県17人となっている(図2)。

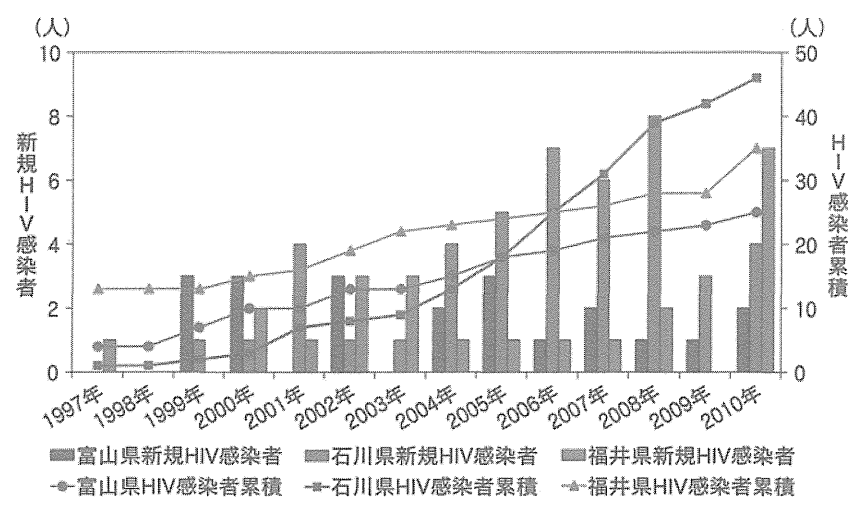


図1 新規HIV感染者とその累積数(北陸)

図1と図2を合わせて考えれば、石川県では2008年まで新規HIV感染者数の増加が顕著であったがそれ以降は減少し、一方、低値だった新規AIDS患者数は2008年以降急増した。

福井県では2007年まで新規AIDS患者数が漸増していたが、2008年以降は減少に転ずる一方で、2010年には新規HIV感染者数が急増した。富山県においては、新規HIV感染者や新規AIDS患者の報告数の動向に増減の傾向は見られない(図1, 2)。

新規HIV感染者累積数を人口10万人当たりで見ると、全国9.88人、富山県2.29人、石川県5.70人、福井県2.99人で、北陸3県は低い傾向にある(図3)。

また、新規AIDS患者累積数を人口10万人当たりで見ると、全国4.53人、富山県2.01人、石川県2.60人、福井県1.45人で、新規HIV感染者と同様に低値である(図4)。

2011年9月25日に集計したエイズ動向委員会報告(API-net)²⁾によると、本邦におけるHIV感染者数とAIDS患者数を合わせた人数は2万人近くで、北陸3県の合計は180人余りである。北陸3県におけるHIV感染者とAIDS患者を合計した累積人数の増加率は、全国のそれとほぼ同じ傾向にある。エイズ治療北陸ブロック拠点病院である石川県立中央病院におけるHIV感染者数とAIDS患者数を合計した累積人数は、2011年9月現在114人で北陸3県の累積人数の6割を超えている(図5)。

HIV感染者やAIDS患者を拠点病院で診療する政策のために感染者/患者は限

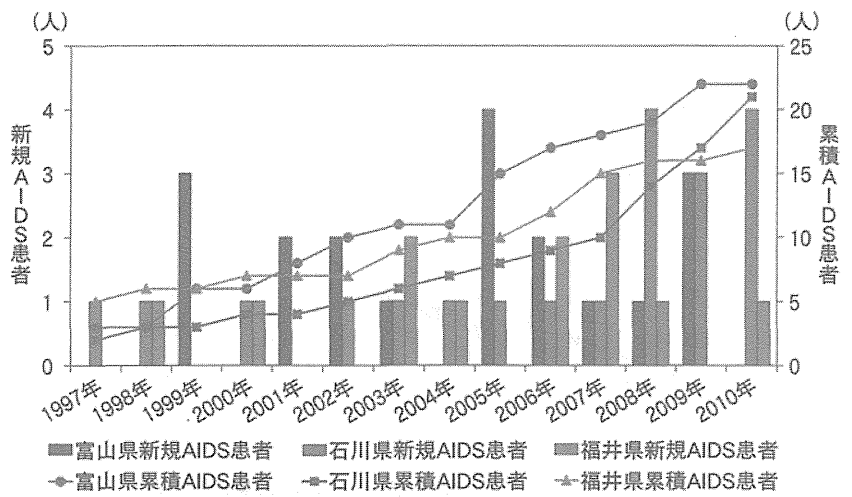


図2 新規AIDS患者とその累積数(北陸)

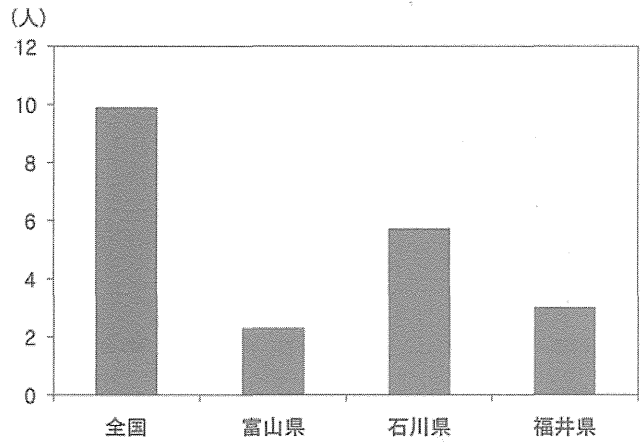


図3 新規HIV感染者累積数(人口10万人当たり)

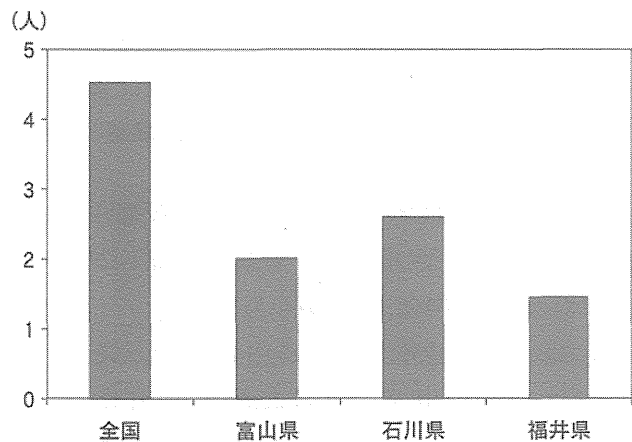
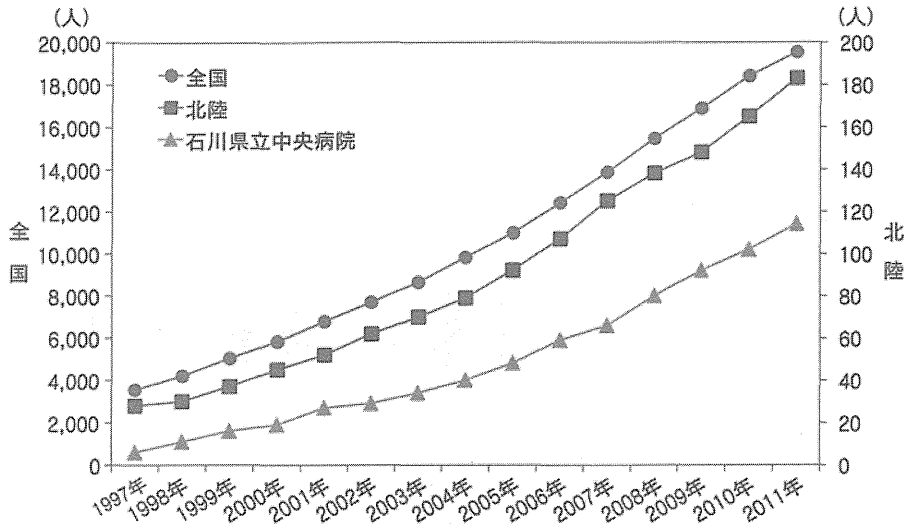
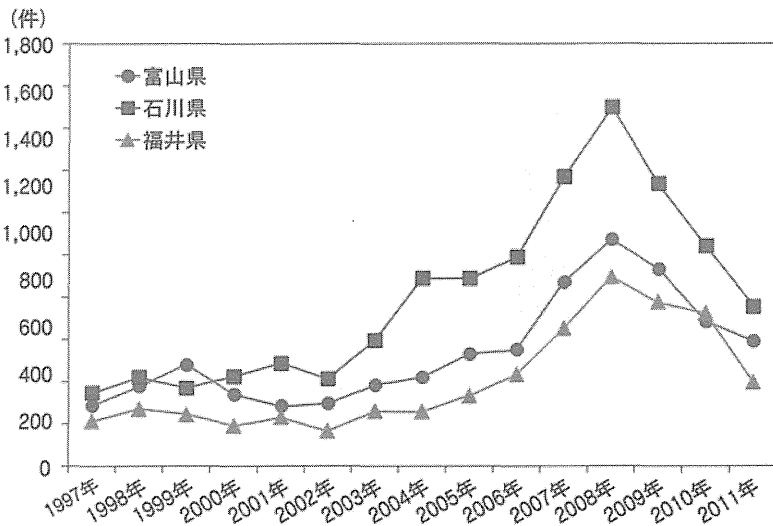


図4 新規AIDS患者累積数(人口10万人当たり)



2011.9.25 エイズ動向委員会報告

図5 HIV感染者+AIDS患者累積数の推移



2011.9.25 エイズ動向委員会報告

図6 保健所等におけるHIV抗体検査件数の推移 (北陸)

られた施設に偏る結果となっているが、HIV感染症が慢性疾患の一つとなった現在、感染者/患者の需要に合う医療の体制を整備する必要がある。

先のエイズ動向委員会報告(API-net)によると、保健所等におけるHIV抗体検査件数は北陸3県共に2008年まで増加傾向にあったが、2009年以降は大きく落ち込んでいる。その落ち込み方は石川県に顕著で、2010年の検査件数は2008年のその61%となってい

る。同じく、富山県では64%に、福井県では81%に減少している。2011年の検査件数も、9月25日時点の集計ではあるが、さらに減少する様相である(図6)。

石川県では2008年まで新規HIV感染者数が多く報告されたが、2009年以降は新規HIV感染者数が落ち込む一方、新規AIDS患者の報告数増加が目立つ。このことは保健所等におけるHIV抗体検査数の推移と関係があるのかも知れない。富山県、福井県ではこのような動向は見られず石川県での動向は偶然かも知れないが、保健所等での自発的HIV抗体検査が減少すると、新規HIV感染者の診断が減少し、したがって新規AIDS患者の増加につながる事が予想される。

3. 北陸のAIDS治療拠点病院等におけるHIV感染者/AIDS患者診療の現状

北陸3県のエイズ診療拠点病院等にアンケート調査³⁾をしたところ、発生動向年報と同様に通院してい

るHIV感染者とAIDS患者の合計人数も増加し続け、2011年9月時点で147人となっている。2001年は合計46人であり、ここ10年で3.2倍に増加したことになる。

感染経路別に見ると、2011年では男性同性間感染、異性間感染がそれぞれ77人(53%)、47人(32%)であった。両者を合わせると85%となり、性行為による感染者が大部分を占めている。増加の割合を見ると、

2007年から2011年の4年間で男性同性間感染は29人から77人(2.7倍)に増え、異性間感染は35人から47人(1.3倍)に増加しており、近年は男性同性間感染の増加が著しい(図7)。感染予防に向けては、感染者の増加が著しい男性同性愛者の感染予防につながるような情報を的確に伝えることが重要である。そのためには、医療者、保健行政者、教育者、NPOなどが効率的かつ持続的に取り組むことが重要と思われる。

北陸の拠点病院等では2011年時点で147人のHIV感染者/AIDS患者を診療していたが、そのうち120人(82%)が抗HIV治療を受けていた。抗HIV治療を受けている人の割合は2009年以降80%台が続くが、2005～2006年頃は58%であり、ここ数年で大幅に増加した。このことは、治療ガイドラインの改訂や治療薬の進歩が大きく関与している(図8)。

抗HIV薬を服用している人数が大幅に増えていることになり、薬剤耐性HIVの出現や蔓延が懸念される。耐性HIV出現の防止には服薬率を可能な限り100%に近づける必要があり、患者、パートナー、家族、医療者らによる服薬維持に向けた努力や支援の継続が必要である。

先述の拠点病院等へのアンケートによると、北陸においては毎年1～3人のHIV感染者/AIDS患者が死亡しており、今までのところ死亡者数の減少は見られない。2004年から2010年の7年間に13人が死亡し、そのうち9人(69%)はAIDS指標疾患(日和見感染症など)が死因であった(図9)。この9人は、AIDS発症前にHIV感染症が診断され、適切な時期に抗HIV治療が開始されておれば、死亡は免れた可能性が高いと思われる。このことはHIV感染症を早期に診断することの重要性を物語っており、先にも述べた保健所等におけるHIV抗体検査体制の充実をはじめ医療施設における適切なHIV検査

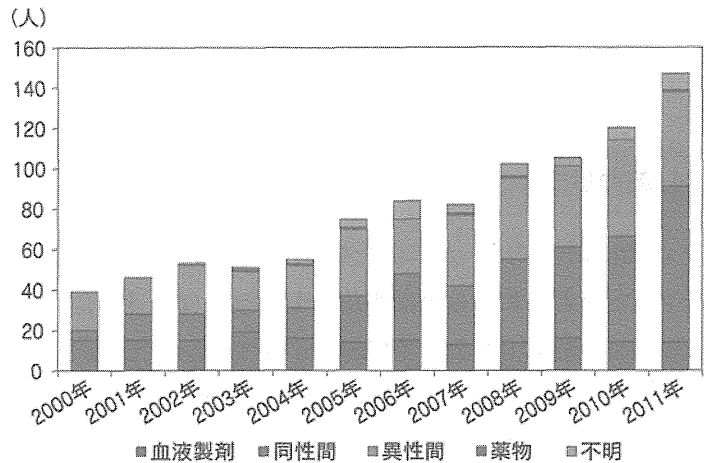


図7 感染経路別 HIV/AIDS 通院患者数の推移 (北陸)

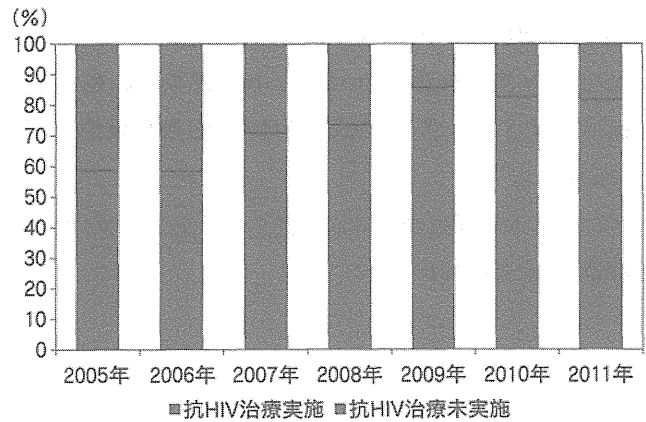


図8 抗HIV治療実施状況の推移(北陸)

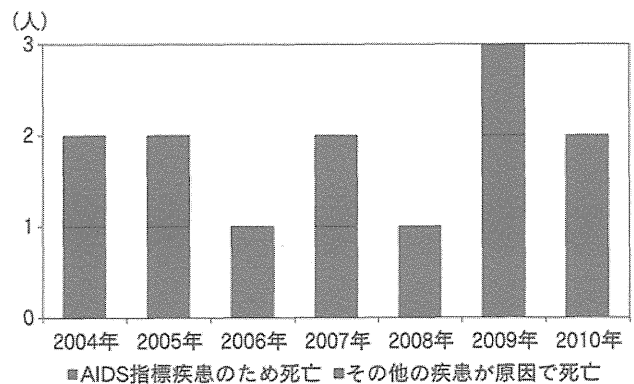


図9 HIV感染者の年次死亡者数と死因(北陸)

の推進や HIV 感染見落としの防止などが重要と思われる。

4. おわりに

北陸においては、人口当たりの HIV 感染者累積数や AIDS 患者累積数は全国平均よりも少ないが、年次ごとの増加率は国内全体の増加率にほぼ等しい。HIV 感染者数や AIDS 患者数の増減に関して北陸3県で一定の傾向は見られないが、石川県の動向は保健所等における HIV 抗体検査件数の動向との関連も否定できず、適切で効率のよい HIV 検査の推進が求められる。HIV の感染経路別では、同性間性行为による感染者が近年顕著に増加している。通院中の HIV 感染者の8割以上が抗 HIV 治療を受けているが、HIV 感染者の死亡数減少は見られず、死因の約7割は AIDS 指標疾患となっている。

今後も HIV 感染者の動向に注目し、迅速で適切な施策の実施が求められる。

文 献

- 1) 平成22年エイズ発生動向年報. 平成23年5月23日. 厚生労働省エイズ動向委員会.
- 2) エイズ動向委員会報告 (API-Net) <http://api-net.jfap.or.jp/status/index.html>
- 3) 厚生労働科学研究エイズ対策研究事業「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」平成22年度総括・分担研究報告書.

連絡先

石川県立中央病院
〒920-8530 石川県金沢市鞍月東2-1
TEL: 076-237-8211
FAX: 076-238-5253

症例報告

HIV/HBV 重複感染症例における HBV に対する治療経験とその考察

齊藤 誠司^{1,2)}, 鍵浦 文子²⁾, 喜花 伸子²⁾, 船附 祥子²⁾, 藤田 啓子³⁾,
畝井 浩子³⁾, 藤井 輝久^{1,2)}, 高田 昇⁴⁾, 木村 昭郎⁵⁾

¹⁾ 広島大学病院輸血部, ²⁾ 広島大学病院エイズ医療対策室, ³⁾ 広島大学病院薬剤部,

⁴⁾ 広島文化学園大学看護学部看護学科, ⁵⁾ 広島大学病院血液腫瘍内科

目的: HIV/HBV 重複感染例では CD4 数に関係なく抗 HIV 療法が推奨となったが, その場合 HBV に対する治療法, 開始時期の決定に議論の残るところである。われわれは少数例ではあるが, HIV/HBV 重複感染患者に治療を行い, それらの症例について考察したので報告する。

症例: 当院で経験した血中 HBV-DNA-PCR 陽性 HIV/HBV 重複感染者 5 例。全例同性間性行為感染で, HCV 重複感染なし。年齢の中央値は 29 歳 (21~49 歳), HBV 遺伝子型は A: 4 例, C: 1 例, HBV-DNA 量は <7 log copies/mL: 1 例, ≥7 log copies/mL: 4 例であった。IFN 療法を導入した症例は 2 例あり, 抗 HBV 効果のある薬剤を含んだ抗 HIV 療法を全例で施行した。

結論: IFN 療法を行った 2 例のうちトランスアミナーゼ高値が遅延した 1 例で, HBs 抗原のセロコンバージョンが得られた。重複感染例においても HBV 単独感染と同様に肝機能異常が持続する症例では IFN 療法の効果が期待できる。一方で抗 HBV 薬によるセロコンバージョン率は低いとされ, いったん抗 HIV 療法を開始すれば中途終了するのは難しく, 副作用などで薬剤変更を余儀なくされた場合には, その後の治療薬の選択が制限される。重複感染例においても B 型慢性肝炎に対する治療の標準化ガイドラインに従って, 年齢, ウイルス量, ジェノタイプを考慮したうえで, CD4 数が高値であれば, IFN 療法を積極的に行って HBV を排除することで, その後の抗 HIV 療法において薬剤選択の幅が広がる可能性があると思われる。

キーワード: HIV/HBV 重複感染, IFN 療法, 抗 HIV 療法, セロコンバージョン

日本エイズ学会誌 14: 111-117, 2012

はじめに

近年, 抗 HIV 療法により HIV 感染者の予後は改善したが, HBV の重複感染例では, 致死的な肝疾患に進行するケースがあり¹⁾, その治療方針を十分に検討する必要がある。Department of Health and Human Services (以下 DHHS: 米国保健福祉省) ガイドライン²⁾によると HBV 重複感染例において HBV の治療を要する場合には, CD4 数に関係なく TDF+FTC (3TC) を含む抗 HIV 療法が推奨となったが, その場合 HBV に対する治療法, 開始時期の決定には議論の残るところである。われわれは少数例ではあるが, HIV/HBV 重複感染患者に治療を行い, それらの症例について考察したので報告する。

症 例

2006 年 6 月から 2011 年 10 月までの観察期間中に当院を受診した HIV 感染患者 125 例のうち, 血中 HBV-DNA-PCR 陽性である HIV/HBV 重複感染者は 5 例であった (表 1)。HIV の感染経路は全例同性間性行為感染で, HCV 重複感

染はなかった。HBV の感染経路に関しては全例で問診にて母子感染は否定されており, 特に元来本邦に多い HBV 遺伝子型 C の症例においては母親の血液検査を行い, 母子感染を否定できている。年齢の中央値は 29 歳 (21~49 歳), 初診時に HIV 急性感染期であったと推測される症例が 3 例, ニューモシスチス肺炎 (以下 PCP) 発症例が 1 例あった。HBV 遺伝子型は A: 4 例, C: 1 例であり, HBV-DNA 量は <7 log copies/mL: 1 例, ≥7 log copies/mL: 4 例であった。HBe 抗原陽性例が 4 例あり, 1 例は初診時に IgM-HBc 抗体が陽性であり, B 型急性肝炎と診断した。これら 5 例のうち抗 HIV 療法に先行してインターフェロン α (以下 IFNα) 療法を導入した症例が 2 例あり, 抗 HBV 効果のある薬剤を含んだ抗 HIV 療法を全例で行った。

症例①: 21 歳男性。HIV の急性感染と思われる時期に血球貪食症候群の診断にて当科に入院し, 血球貪食症候群に対する免疫抑制療法の目的でステロイドを投与された症例であり, 初診から 24 週間後に HIV 感染が判明した。初診時には HBs 抗原陰性を確認していたが 24 週間後の検査では陽転化しており, HIV と同時感染か, その後の経過中に感染したものと推測された。経過中にトランスアミナーゼは正常化した。HBs および HBe 抗原は 6 カ月以上持続陽性であり, キャリア化した。CD4 数は 400 個/mm³ 以

著者連絡先: 齊藤誠司 (〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 広島大学病院輸血部/エイズ医療対策室)

2011 年 8 月 31 日受付: 2011 年 12 月 23 日受理

表 1 HIV/HBV 重複感染例一覧

年齢	Geno-type	HBV-DNA ^{注)} (log copy/mL)	HBe 抗原	ALT (IU/L)	CD4 (個/mm ³)	抗 HBV 療法	初診時状態/ 初回抗 HIV 療法
① 21	A	>8.8	1,487	284	620	TDF/FTC	急性 HIV 感染/ EFV+TDF/FTC
② 35	A	8	1,588	1,676	474	IFN 600 万 IU 週 3 回 24 週間 →TDF/FTC	急性 HIV 感染/ LPV/r+TDF/FTC
③ 26	A	>8.8	1,494	37	354	IFN 600 万 IU 週 3 回 24 週間 →TDF/FTC+ETV	急性 HIV 感染/ RAL+TDF/FTC
④ 29	C	7.2	1,520	29	74	TDF+3TC →TDF+ETV →ETV	AIDS 発症 (PCP)/ FPV/r+TDF +3TC+ddi
⑤ 49	A	4.6	(-)	20	366	TDF/FTC	無症候期/ LPV/r+TDF/FTC

注) HBV-DNA, HBe 抗原, ALT, CD4 は B 型肝炎診断時の検査値。

上を保っており、受診中断や内服アドヒアランス上の問題もあったため抗 HIV 療法導入は見合わせていた。初診から 72 週目の時点で CD4 数は 300 個/mm³を下回り、広範囲の帯状疱疹を合併したことをきっかけに抗 HIV 療法 (EFV+TDF/FTC) を導入した。現在治療経過は良好であり、HBV-DNA 量は漸減している。

症例② (図 1 に臨床経過を示す) : 35 歳男性。IgM-HBe 抗体陽性が確認できた急性肝炎例で、トランスアミナーゼ高値が遷延し総ビリルビンの上昇も認め、キャリア化の可能性が危惧された。そのため肝臓内科に入院し、初診から 16 週目に IFN α 療法 (スミフェロン[®] 600 万単位、週 3 回を 24 週間) を導入した。治療開始後 16 週で HBe、36 週で HBs のセロコンバージョンが得られた。HBV-DNA 量は感度以下まで低下、また IFN α 投与中の HIV-RNA 量の推移は $9.7 \times 10^2 \sim 1.36 \times 10^4$ copies/mL であり、治療中におよそ 2 log の低下を認めていた。IFN α の副作用として白血球減少があり、計算上 CD4 数の低下も危惧されたが CD4 数は 363~469 個/mm³ の範囲で推移し大きな変化はなく、日和見感染症の併発も認めなかった。初診から 60 週目に抗 HIV 療法 (LPV/r+TDF/FTC) を導入し、抗ウイルス効果は認めているが、経過とともに HBs 抗体価がゆっくりと低下していき、116 週目には陰転化を認めた。そのため 124 週目に HBV ワクチン (ビームゲン[®] 0.5 mL) 接種を行い、再度 HBs 抗体価の上昇を認めている。

症例③ (図 2 に臨床経過を示す) : 26 歳男性。初診時よりトランスアミナーゼの増減を繰り返しており (最大で

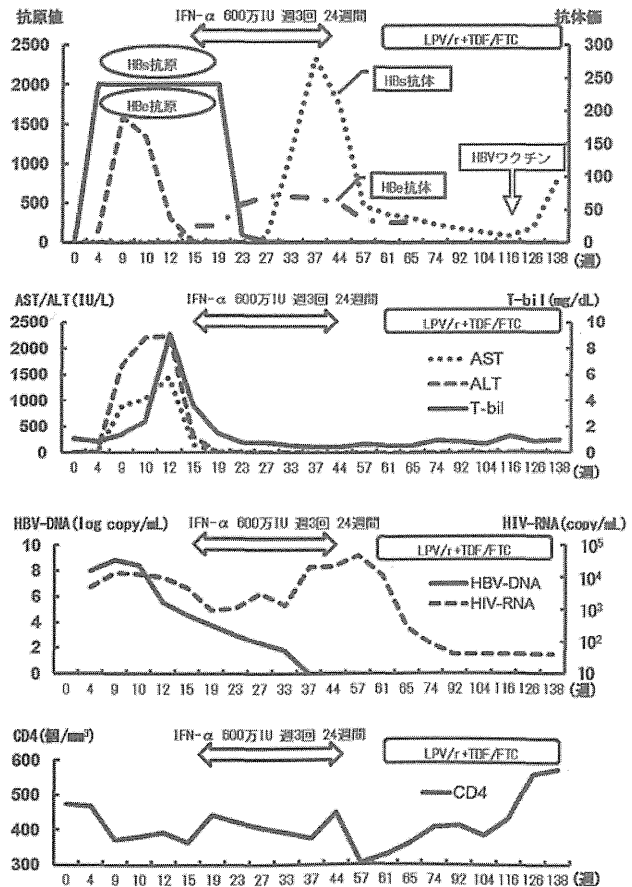


図 1 症例②臨床経過

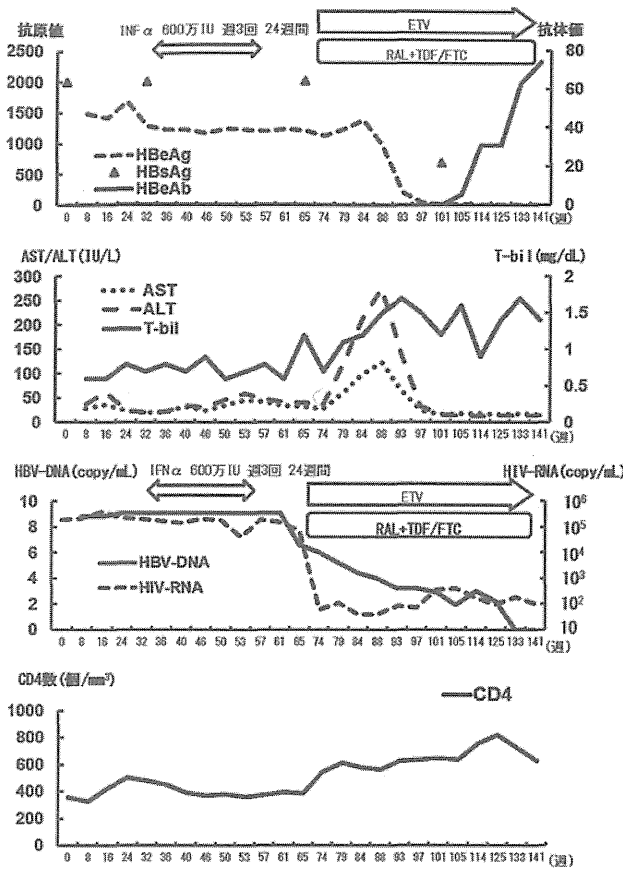


図 2 症例③臨床経過

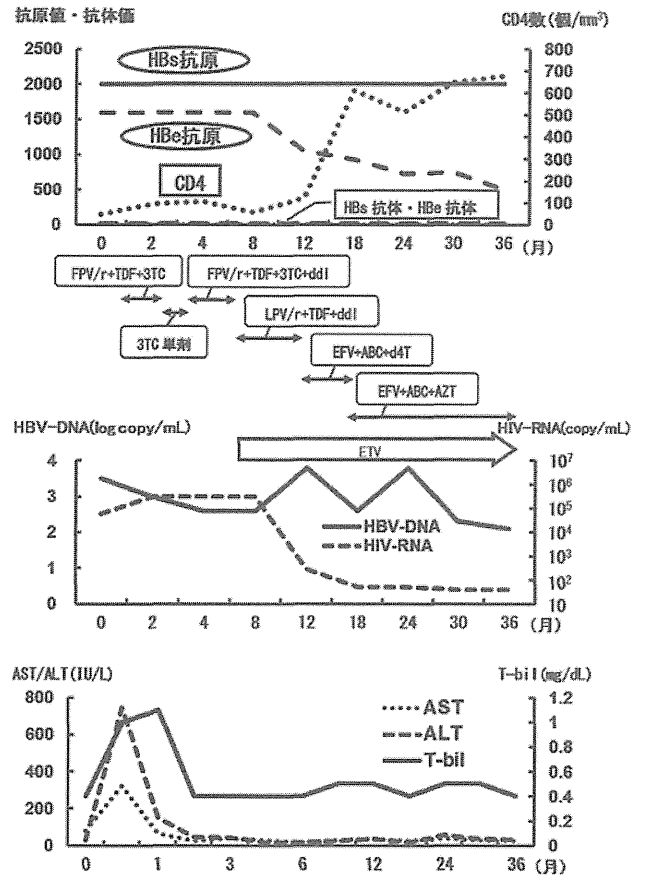


図 3 症例④臨床経過

AST 37 IU/L, ALT 62 IU/L), 肝生検を施行したところ新犬山分類で A2, F1 であった。IFN の効果を期待し、初診から 32 週目に IFN α 療法 (スミフェロン[®] 600 万単位、週 3 回を 24 週間) を導入した。しかし 24 週間の IFN α 療法終了時でも AST, ALT は上昇しており、HBV-DNA 量の低下は見られず、IFN α 療法は中止となった。その後、初診から 69 週目より抗 HIV 療法 (RAL+TDF/FTC) を導入した。速やかな HBV-DNA 量の低下と TDF/FTC への耐性株出現の抑制を期待し、同時に entecavir (以下 ETV, バラクルード[®]) 0.5 mg/日の併用も行った。抗 HIV 療法開始後 10 週目より AST, ALT および T-bil の上昇を認め (抗 HIV 療法開始後、最大で AST 123 IU/L, ALT 276 IU/L, T-bil 1.7 mg/dL), 免疫再構築症候群による肝障害と判断した。肝障害出現後は HBV-DNA 量とともに、HBs および HBe 抗原量も低下していった。肝炎の沈静化に伴い、抗 HIV 療法開始後 64 週目で HBe 抗原のセロコンバージョンを得ることができた。

症例④ (図 3 に臨床経過を示す): 29 歳男性。PCP 発症例であり、ICU にて呼吸管理を行い救命し得た症例で、初診時 CD4 数は 74 個/mm³ と低値であった。PCP の治療終了後、3TC, TDF を含んだ抗 HIV 療法 (FPV/r+TDF+3TC) を

導入した。治療早期に肝機能障害を認めたため薬剤性肝障害と判断し、3TC 以外の抗 HIV 薬が中止されていた時期があったために、耐性 HIV (M184V) が誘導され、3TC に耐性となった。肝機能改善後に抗 HIV 療法 (FPV/r+TDF+3TC+ddi) を再開するも抗 HIV 効果が認められなかったため、初診時より 24 週間目に感受性のあった LPV/r+TDF+ddi へ変更することとなった。同時に HBV に対する治療としては、HBV が 3TC へ耐性化していないことを確認し、ETV の追加投与を行った。HBe 抗原量は漸減しているが、3 年経過時点でセロコンバージョンは認めていない。

症例⑤: 49 歳男性。保健所のスクリーニング検査で HIV 感染が判明した症例であり、肝機能異常は認めていなかったが初診時の検査で HBs 抗原陽性であった。HBe はセロコンバージョンしており、HBV-DNA 量は低値であった。HIV の感染時期は不明であったが CD4 数は 354 個/mm³ と低下しており、初診から 24 週目に抗 HIV 療法 (LPV/r+TDF/FTC) を導入した。治療開始 2 年経過時点で HBV-DNA は感度以下となっているが、HBs のセロコンバージョンは認めていない。

考 察

本邦における HIV 感染者の 6% が HBs 抗原陽性者であり³⁾、新生児に対する HBV ワクチン接種率の低さ⁴⁾から、今後も感染者数の増加が懸念される。また本邦では元来、遺伝子型 B と C がほとんどであるが、首都圏を中心に欧米型 B 型肝炎ウイルスと呼ばれる遺伝子型 A の比率が増加してきており^{5,6)}、当院の感染者でもその比率が高いことがわかる。遺伝子型 A では初期のウイルス量が多いにもかかわらず肝細胞障害が軽く、ウイルスが排除されず慢性化する症例が約 1 割存在するとされている^{7,8)}。

HIV/HCV 重複感染例では C 型肝炎の進展が早くなるが、HIV/HBV 重複感染例では、HIV の存在により B 型慢性肝炎の進展が速くなるという一定した見解はない⁹⁾。しかしウイルス量は高値となりやすく、慢性 B 型肝炎への移行率は高く、肝硬変、肝癌への進展率が高いとも言われている^{10,11)}。

現在、HIV/HBV 重複感染例における国内の治療ガイドラインとしては「HIV 感染症に合併する各種疾病に関する研究」班（小池和彦班長）が作成した HIV/HBV 重複感染時の診療ガイドライン（2009 年 3 月）がある。これによると重複感染例において HIV 感染症の治療を行う場合には基本的に TDF+3TC (FTC) を含む抗 HIV 療法を行い、HIV 感染症の治療を行わない場合には血清 ALT 値異常が持続し B 型肝炎治療が必要な例で IFN 療法（ただし肝不

全の危険性が高い場合には TDF+3TC (FTC) を含む抗 HIV 療法を検討する）を行うとしている。自験例においては症例②および③は HIV 感染症の治療を行わない場合であったため、まずは IFN 療法を選択した。残りの症例では日和見感染発症や CD4 数低下のため HIV 感染症の治療が必要であり、TDF+3TC (FTC) を含む抗 HIV 療法を開始した。また HBV 単独感染の治療ガイドラインとして用いられている厚生労働省研究班（熊田博光班長）による「平成 23 年度 B 型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン」（平成 23 年 3 月）を示す（表 2）。これによると、HBV 単独感染例では 35 歳未満、HBe 抗原陽性例で、肝機能異常が持続する場合（ALT \geq 31 IU/L）に IFN 療法が第一選択となっている¹²⁾。自験例でもこれに従い、症例②において IFN 療法によりセロコンバージョンを得ることができた。ガイドラインでは HBV genotype を測定してから治療法を決定することを推奨しており、genotype A, B では、35 歳以上でも IFN の効果が高いことから第一選択とすべきとしている。また CD4 数と肝生検での壊死性炎症スコアが高いと IFN 療法への反応がよいとの報告もある¹³⁾。肝炎のマーカーと言える ALT 上昇は HBe セロコンバージョンの予兆とも考えられ、自験例でも ALT 高値が遷延した例で治療に成功しており、その報告を支持するものである。一方、セロコンバージョンが得られた症例でも経過とともに HBs 抗体力価が低下し陰転化が見られたことから、HIV 重複感染では HBV に特異的なメモリー T 細胞の誘導が抑えられ、獲

表 2 HBV 単独感染における B 型慢性肝炎の治療法

HBV-DNA (copies/mL)	35 歳未満		35 歳以上	
	$\geq 7 \log$	$< 7 \log$	$\geq 7 \log$	$< 7 \log$
e 抗原陽性	① IFN* 長期投与 (24~48 週) ② ETV**	① IFN 長期投与 (24~48 週) ② ETV	① ETV ② Sequential 療法 (ETV+IFN 連続療法)	① ETV ② IFN 長期投与 (24~48 週)
e 抗原陰性	① Sequential 療法 (ETV+IFN 連続療法) ② ETV	① 経過観察または ETV ② IFN 長期投与 (24 週)	ETV	① ETV ② IFN 長期投与 (24~48 週)

血小板 15 万/ μ L 未満または F2 以上の進行例では最初から ETV

ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班（平成 23 年 3 月）より引用。
治療対象は、ALT \geq 31 IU/L で：

HBe 抗原陽性例は、HBV-DNA 量 5 log copies/mL 以上。

HBe 抗原陰性例は、4 log copies/mL 以上。

肝硬変では、3 log copies/mL 以上。

* IFN α (スミフェロン®・イントロン®), ** Entecavir (バラクルード®)。

得免疫を維持できない可能性が考えられる。HBV ワクチン接種を行った HIV 感染者では CD4 数 < 200 個/mm³, HIV-RNA 量高値 ($> 1.0 \times 10^5$ copies/mL) では抗体を獲得できない例が有意に多い¹⁴⁾。この症例では IFN 治療後に HIV-RNA 量が高い期間を認めており、抗体価を維持できなかった原因の一つと思われた。同様の報告は見つけることはできなかったが、抗体価を維持できない症例では今後再感染も危惧されるため、HIV-RNA 量の低下を待った上で HBV ワクチンの接種が必要であると思われる。また IFN 治療後にセロコンバージョンが得られた症例でも早期に抗 HIV 療法を導入し、速やかに HIV-RNA 量を低下させることが重要である。

逆に ALT が中等度の上昇であった症例③では IFN の効果は見られなかった。肝細胞障害の起こりにくい症例では IFN を試してみる価値はあると思われるが、セロコンバージョンは起こりにくく、治療無効と判断した場合には副作用が問題となるため、早期に抗 HBV 効果のある 2 剤を含む抗 HIV 療法開始を考慮すべきである。症例③では IFN 療法を終了して 13 週間後に抗 HIV 療法を開始し、免疫再構築症候群による肝炎惹起の結果、HBe 抗原のセロコンバージョンを得ることができている。抗 HBV 療法の治療目標は、HBV-DNA 量を感度以下まで低下させ、最終的には HBs 抗原のセロコンバージョンを達成することである。しかしながら TDF, 3TC を含む抗 HIV 療法を長期間にわたり施行した例でも、HBe 抗原のセロコンバージョン率は 36%、HBs 抗原のセロコンバージョン率は 4% と低く¹⁵⁾、いったん抗 HBV 療法を開始すれば継続した治療が必要となり、中途終了するのは難しい。また副作用などで薬剤変更を余儀なくされた場合には、その後の治療薬の選択が制限される。

Vincent らは HIV/HBV 重複感染では HBV 単独感染より IFN 療法への反応性は低く、HBV の再活性化が多く見られ、CD4 数が 200 個/mm³ 以下では肝硬変への進展例が多いが、IFN 療法により肝硬変症への進展が減少すると報告している¹⁶⁾。IFN 施行例では CD4 数が低下する例もあり、一律に IFN 療法を行えない事情もあるかもしれない。しかし B 型慢性肝炎に対する治療の標準化ガイドラインに従って、年齢、ウイルス量、ジェノタイプを考慮したうえで、CD4 数が高値であれば、IFN 療法を積極的に行って HBV を排除することで、将来的に肝硬変症への進展を抑えることができ、その後の抗 HIV 療法において薬剤選択の幅が広がる可能性があると思われる。また B 型肝炎治療において本邦でも 2011 年 9 月に認可された Pegylated IFN (以下 PegIFN) は、HBV 単独感染例において IFN よりもその有効性が示されている¹⁷⁾。しかし重複感染例においては PegIFN と tenofovir の併用例でその有効性が示され

ている報告はある¹⁸⁾が、PegIFN 療法の大規模な臨床試験は行われていないため、今後の研究成果を期待する。

抗 HIV 療法開始例では免疫再構築症候群の結果、一過性のトランスアミナーゼの上昇が見られることがあり、薬剤性肝障害との鑑別も含めたうえで注意深い観察が必要である。この際は HBe 抗原のセロコンバージョンが起こるかどうかが肝炎マーカーを慎重にモニターしながら、可能な限り治療は継続すべきである。抗 HIV 療法を導入した HBe 抗原陽性 28 例中 10 例で、肝機能の増悪後に HBe 抗原が陰性化したとの報告¹⁹⁾がある。免疫再構築症候群が肝炎を惹起し、セロコンバージョンを誘導することで肝炎が沈静化すればよいが、肝予備能が乏しい例では肝不全となる可能性があるため、経過によっては抗 HIV 療法を中断せざるを得ない場合もある。

HIV/HBV 重複感染者に対して、3TC または ETV の単独投与を行うと耐性 HIV (M184V) の誘導をもたらすことがある。その結果として抗 HIV 療法の選択肢が制限されてしまうことが大きな問題となる。過去にわれわれは症例④においてそういった経験をし、その後の抗 HIV 療法の選択に苦慮した。抗 HIV 薬による薬剤性肝障害の原因として、抗 HBV 薬である 3TC, FTC, TDF が原因となる可能性は低く、プロテアーゼ阻害薬や非核酸系逆転写酵素阻害薬が問題となることが多い²⁰⁾。この症例では免疫再構築症候群による肝障害であった可能性もあり、3TC 単剤投与は避けるべきであった。耐性 HIV の誘導を避けるうえで最も重要なことは B 型肝炎感染者において抗 HBV 薬による治療適応がある場合に、HIV の重複感染を見逃さないことである。

HIV/HBV 重複感染において IFN 療法が行われた症例の報告は少ない。少数例ではあるが、今回われわれが経験した症例の臨床経過とその考察が、今後の重複感染例の治療において参考となることを期待する。

文 献

- 1) Bagaglio S, Albarello L, Biswas P, Uberti-Foppa C, Fortis C, Morsica G : Virological pattern of hepatitis B infection in an HIV-positive man with fatal fulminant hepatitis B : A case report. *J Med Case Rep* 3 : 110, 2009.
- 2) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) : January 10, 2011.
- 3) 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 pa-

- tients with HIV. *Hepato Res* 38 : 310-314, 2008.
- 4) WHO/UNICEF coverage estimates 1980-2007, 193 WHO member states, August 2008.
 - 5) Koibuchi T, Hitani A, Nakamura T, Nojiri N, Nakajima K, Jyuji T, Iwamoto A : Predominance of genotype A HBV in an HBV-HIV-1 dually positive population compared with an HIV-1-negative counterpart in Japan. *J Med Virol* 64 : 435-440, 2001.
 - 6) 山田典栄, 四柳宏, 小坂橋優, 長瀬良彦, 奥瀬千晃, 安田清美, 鈴木通博, 小池和彦, 飯野四郎, 伊東文生 : 首都圏における B 型急性肝炎の実態と変遷—Genotype A に焦点を当てて—. *肝臓* 49 : 553-559, 2008.
 - 7) 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* 77 : 39-46, 2005.
 - 8) 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* 76 : 33-39, 2005.
 - 9) 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* 15 : 578-583, 1992.
 - 10) Puoti M, Torti C, Bruno R : Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepato* 44 : 65-70, 2006.
 - 11) Puoti M, Burno R, Soriano V, Donato F, Gaeta G, Quinzan G : Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients : Epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 18 : 2285-2293, 2004.
 - 12) 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 21 年度報告書.
 - 13) Treatment and prevention of hepatitis B in the HIV-infected patient. Up To Date : 2009. 11. 20.
 - 14) Bailey CL, Smith V, Sands M : Hepatitis B vaccine : A seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. *Int J Infect Dis* 12 : e77-e83, 2008.
 - 15) Schmutz G, Nelson M, Lutz T : Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection. *AIDS* 20 : 1951-1954, 2006.
 - 16) Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, Boyer N, Martinot M, Degos F, Coulaud JP, Vilde JL, Vachon F, Degott C, Valla D, Marcellin P : Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 123 : 1812-1822, 2002.
 - 17) Cooksley W, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwadee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahm FE, Pluck N : Peginterferon α -2a (40 kDa) : An advance in the treatment of e antigen positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 10 : 298-305, 2003.
 - 18) Johnson R, Ristig M, Overton E, Lisker-Melman M, Cummings O, Aberg J : Safety and tolerability of sequential pegylated IFN- α 2a and tenofovir for hepatitis B infection in HIV+ individuals. *HIV Clin Trials* 8 : 173-181, 2007.
 - 19) Den Brinker M, Wit F, Wertheim-van Dillen P, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, Pakker NG, Reiss P, Danner SA, Weverling GJ, Lange JM : Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 14 : 2895, 2000.
 - 20) 小池和彦 : HIV/HBV 重複感染時の診療ガイドライン「HIV 感染症に合併する各種疾病に関する研究」班, 2009 年 3 月.

A Single Center Study of Treatment for HBV in HIV/HBV Co-infected Patients

Seiji SAITO^{1,2)}, Fumiko KAGIURA²⁾, Nobuko KIHANA²⁾, Shoko FUNATUKI²⁾, Keiko FUJITA³⁾,
Hiroko UNEI³⁾, Teruhisa FUJII^{1,2)}, Noboru TAKATA⁴⁾, and Akiro KIMURA⁵⁾

¹⁾ Division of Blood Transfusion, Hiroshima University Hospital,

²⁾ Division of AIDS Care Unit, Hiroshima University Hospital,

³⁾ Division of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital,

⁴⁾ Faculty of Nursing, Hiroshima Bunka Gakuen University,

⁵⁾ Department of Hematology and Oncology, Hiroshima University Hospital

Objectives : Antiretroviral therapy (ART) is recommended for patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B virus (HBV) regardless of their CD4+ cell counts ; however, the optimal therapy and the onset of treatment for HBV remain to be clarified. We have encountered this problem while treating several patients with HIV/HBV co-infection for the last 7 years.

Patients : The subjects were 5 patients co-infected with HIV/HBV ; PCR analysis of their plasma samples showed that the patients were positive for HBV-DNA. All patients were homosexual men without co-infection with HCV. Patient profiles were as follows: median age, 29 years (range, 21 to 49 years) ; HBV genotype A, 4 patients ; HBV genotype C, 1 patient ; and HBV viral loads (copies/mL), <7 log in 1 patient and ≥7 log in 4 patients. Interferon α (IFN α) therapy was initiated in 2 patients, and all patients were treated with ART including anti-HBV agents.

Conclusions : One of the 2 patients with persistently high levels of transaminase showed seroconversion of hepatitis B surface (HBs) antigen. IFN α treatment would be beneficial for patients coinfecting with HIV/HBV with simultaneous liver dysfunction and also for those with HBV infection alone. Further, the ratio of seroconversion achieved by anti-HBV agents is low ; however, it is difficult to discontinue treatment once ART is started. If patients could not help changing a first ART by adverse effects, alternative therapies would be limited afterward. The options of ART will increase if HBV is actively eliminated by IFN α administration according to the standard treatment guideline for HIV/HBV coinfecting patients with high CD4+ cell counts.

Key words : HIV/HBV coinfection, IFN α , ART, seroconversion

中国四国地方におけるHIV感染症の動向と現状

広島大学病院 輸血部長・エイズ医療対策室長

藤井 輝久

Summary

日本の新規HIV感染者・AIDS患者の報告数は頭打ちとなっているが、AIDS患者に限ると未だ右肩上がりに増加している。中国四国地方でも同様の傾向が見られる。また全国平均と比べ、診断時にすでにAIDS発病している、いわゆる“いきなりエイズ”例が多い。この原因としては、この地域の面積の広さや患者数に比しエイズ拠点病院の数が多いことなどにより、結果として患者が分散し、経験豊富な診療施設、医療スタッフが増えないことによると考えられる。広島大学病院は累計216人の症例経験があるが、それに続く施設は2病院程度に留まっている。今後は、患者の早期発見のために医療スタッフに対する研修を継続するとともに、患者の高齢化に伴い、地域の長期療養病床保有非拠点病院や訪問看護ステーション、介護施設に対しても、スムーズにHIV感染者・AIDS患者を受け入れられるよう働きかけを行う必要がある。

1. はじめに

多くの先進国では、新規HIV感染者・AIDS患者の報告数は近年頭打ちとなっている¹⁾。日本も2009年以降約1,500人/年と同様の動きを見せている。しかし内訳をよく見ると、AIDS患者の新規報告数は増加を続けており、いまだ潜在的な感染者数は多いことが推測される。中国四国地方の新規報告数も頭打ちではあるが、診断時にすでにAIDS発病している、いわゆる“いきなりエイズ”例が多い。

ここでは、中国四国地方におけるHIV感染者・AIDS患者の動向を紹介するとともに、今後の課題を考察したい。

2. 中国四国地方のHIV感染者・AIDS患者数および保健所等におけるHIV抗体検査件数の推移

厚生労働省エイズ動向委員会によるエイズ発生動向年報(2009年、2010年)および2012年2月の報告^{2~4)}を参考にした。

中国四国地方の2011年12月25日時点における報告数を表1に示す。中国四国地方の人口はおよそ1,200万人である。そのうちHIV感染者とAIDS患者(HIV/AIDS)の累計は691人と全体の3.4%で、それぞれ昨年より79人、0.1%の増加を認めた。HIV感染者の人口10万対比率は3.9%、AIDS患者では2.1%であった。2011年の新規報告数に限るとHIV感染者が52人、AIDS患者が27人であり、AIDS患者の比率が全国と比べて依然高い傾向にあった。しかし、岡山県では2010年11人から2011年は7人へと減少、2010

年報告例3人全員がAIDS患者として報告された鳥取県は2011年はHIV感染者1名のみとなっている。一方、高知県では2010年は全てHIV感染者として報告されていたが、2011年に報告された3人のうち2人はAIDS患者であった。また、2011年のHIV/AIDS報告総数におけるAIDS患者の割合を見ると(図1)、広島県は32.0%で全国平均31.6%とほぼ同率であった。全国平均を下回ったのは、島根県、鳥取県、徳島県であった。HIV感染者の人口10万対比率を2009年末と2010年末において全国都道府県で比較すると(表2, 3)、2009年は広島県が0.84と4位であったが、2010年は8位と低くなった。以上のことから、広島県はAIDS発病前に診断されるケースがかろうじて全国並であるが、他県においてはやはり早期発見が遅く、AIDS発病にて診断されるケースが多い。特に岡山県は、2010年に比べ人口10万人あたりの比率は減少しているものの、まだまだAIDS発病にて診断されるケースが多い。その理由として、岡山県の地理的な要因も関係していると思われる。つまり、岡山県のエイズ拠点病院は岡山市、倉敷市に集中しており、かつその医療圏は岡山県南部のみならず、西は同じ備後地方である広島県福山市、東は兵庫県相生市にまで及ぶ。さらに、四国や山陰への交通の便もよく、他県からの患者が当該県で診断されず、AIDS発病後に岡山県で診断・報告されている現状があると思われる。岡山市、倉敷市の拠点病院からの報告がほとんどで、県内3番目の人口を抱える津山市が医療圏であ

表1 中国四国地方のHIV感染者/AIDS患者累計数(2011年12月25日時点)

	HIV感染者		AIDS患者		累計報告数(人)
	報告数(人)	人口10万対(%)	報告数(人)	人口10万対(%)	
鳥取県	12	2.041	8	1.361	20
島根県	17	2.371	4	0.557	21
岡山県	77	3.968	54	2.706	131
広島県	157	5.489	62	2.167	219
山口県	48	3.308	15	0.973	63
徳島県	22	2.802	14	1.783	36
香川県	35	3.517	28	2.814	63
愛媛県	57	3.983	40	2.795	97
高知県	27	3.534	14	1.832	41
ブロック計	452	3.916	239	2.071	691
全国合計	13,667	10.723	6,266	4.916	19,933

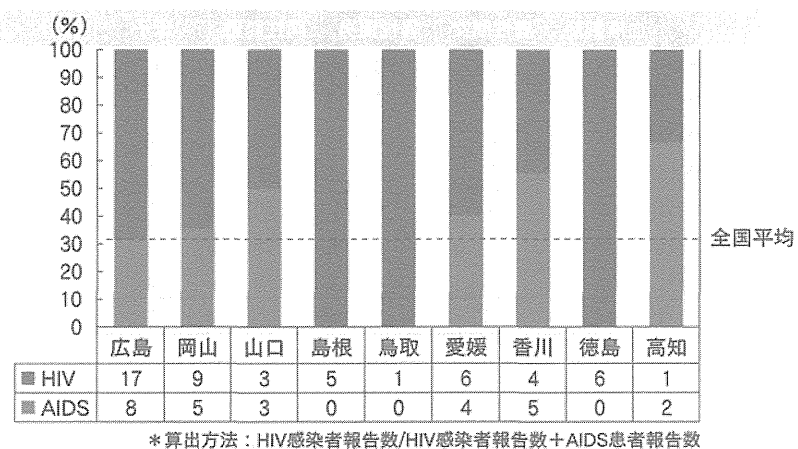


図1 2011年新規報告における県別HIV/AIDS比率の比較

表2 人口10万人あたりのHIV感染者報告数上位自治体2009年

順位	自治体	人口10万対
1	東京都	2.91
2	大阪府	1.94
3	沖縄県	1.09
4	広島県	0.84
5	山梨県	0.80
6	福岡県	0.75
7	愛知県	0.73
8	神奈川県	0.64
9	千葉県	0.56
10	兵庫県	0.55

表3 人口10万人あたりのHIV感染者報告数上位自治体2010年

順位	自治体	人口10万対
1	東京都	3.03
2	大阪府	2.23
3	愛知県	1.11
4	沖縄県	0.79
5	福岡県	0.69
6	静岡県	0.66
7	奈良県	0.64
8	広島県	0.63
9	福井県	0.60
10	千葉県	0.60