

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

HIV/HBV 重複感染者に対する抗レトロウイルス導入後の HBV の動態

研究分担者 四柳 宏 東京大学生体防御感染症学 准教授

研究要旨：テノホビル（TDF）投与により HBs 抗原が減少するかどうかの検討を HIV との重複感染者を対象として行った。B 型急性肝炎の合併・慢性化を機に抗レトロウイルス（cART）として TDF を導入した 1 例では投与開始 1 年 3 ヶ月後に HBs 抗原が消失した。また、HIV 感染症の診断時に既に B 型慢性肝炎の状態であった 7 症例に TDF を導入したところ、肝硬変・肝細胞癌以外の 5 例で HBs 抗原が陰性化していた。陰性化例 5 例中 4 例は Genotype A の症例であった。HBV Genotype、感染期間、肝病変の進展度などでテノホビルの HBs 抗原減少効果は影響を受けることが考えられた。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎の治療の選択肢に 2014 年からテノホビルが加わり、治療方針が大きな変革を迎えようとしている。現在の B 型慢性肝炎のエンドポイントは HBs 抗原消失による肝炎の治療・生命予後の改善であるが、テノホビルはこのエンドポイントを達成できる可能性があることが欧米から報告されている。

テノホビルは現在 HIV 感染症に対する抗レトロウイルス療法（cART）のバックボーンとして使われており、特に HBV 感染合併例では禁忌がない限り全例に使われている。従って HIV/HBV 重複感染症に対するテノホビルの効果を検討することは HBV 単独感染例における効果を考える上で大切であると考えられる。

今回、当科でテノホビルを含んだ cART を導入した HIV/HBV 重複感染症を対象に、テノホビルの抗ウイルス効果、特に HBs 抗原に対する効果を検証した。

B. 研究方法

当科に現在通院中の HIV 感染症の症例中、cART 導入時に HBs 抗原陽性であった 8 例を対象とした。8 例中 1 例のみが急性肝炎として HBV 感染症が発見されており、残り 7 例は慢性肝炎として HBV 感染症が発見されていた。

現在及び過去のカルテをもとに臨床経過の解析を行った。

（倫理面への配慮）

本検討にあたっては東京大学医学部倫理委員会の許可を得て行った（東京大学医学部倫理委員会承認番号 2305-(1)「肝炎ウイルス遺伝子・蛋白の多様性と病態との関連に関する検討」）。

C. 研究結果

急性肝炎として HBV 感染症が発見された 3 例の臨床情報を（表 1）に示す。いずれも遺伝子型（Genotype）A であった。3 例中 2 例は自然経過で HBs 抗原が陰性化した。1 例は肝炎発症 6 ヶ月時点で全くウイルス量の減少がなく、テノホビルとエムトリシタピン（FTC）を含んだ cART を開始した（症例 2）。

cART 開始直後から HBV DNA は減少し始めたものの、HBe 抗原は変動がなかった。しかしながら cART 開始 3 ヶ月後から HBe 抗原が急速に減少をはじめ、cART 開始 5 ヶ月後には陰性化した。引き続き cART 開始 1 年 3 ヶ月後には HBs 抗原も陰性化した（図 1）。

慢性肝炎として HBV 感染症が発見された 7 例の臨床情報を（表 1）に示す。7 例中遺伝子型（Genotype）は 4 例で決定されており、いずれも A（1 例は G との共感染）であった。すべての症例でテノホビルとエムトリシタピン（FTC）を含んだ cART が開始された。

7 例中肝硬変の 1 例、肝細胞癌の 1 例では HBs 抗原の消失は得られなかったが、残り 5 例では cART 開始 1 年 5 か月～9 年（中央値 3 年 2 ヶ月）で HBs 抗原まで消失した。

図 2 は症例 3 の経過である。cART 開始直後から HBV DNA が、開始 3 ヶ月後から HBs 抗原が減少し始める経過は図 1 と同じである。その後は HBV DNA、HBs 抗原ともに少しずつ減少を続け、最終的に消失している。

D. 考察

現在日本肝臓学会の B 型肝炎ガイドラインでは、“インターフェロンの治療を第一に考える”としており、その理由としては、“予後の surrogate marker である HBs 抗原消失を期待できる”ことが挙げられている。

テノホビルは、投与早期に HBs 抗原が減少する症例、さらに ALT flare の後に HBs 抗原が消失する症例があることが欧米から報告されている。しかしながら何故 HBs 抗原が減少するのか、どのような症例がそうした症例なのかなどはほとんどわかっていない。今回の検討はそうしたことを明らかにする一端として行われたものである。

HIV/HBV の重複感染例においては免疫応答の賦活化という意味では HBV 単独感染例よりも不利である。また、HBV Genotype A の症例は他の Genotype の症例に比べ、HBV DNA 量、HBe 抗原量とも多い。それにもかかわらず HBs 抗原の低下が比較的早い時期から開始される。

その理由として考えられることとしては、1) Genotype A の特性である、感染からの年月が短いため、抗 HBV 免疫応答が比較的保たれている、2) 免疫応答調節作用を持つ HBe 抗原量が重複感染例では多い、などが考えられるが、今後の検討が必要である。

E. 結論

HBV Genotype A に感染し HIV 重複感染例では抗 HBV 薬（テノホビル）に対する治療反応性が良好である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe Y, Yamamoto H, Oikawa R, Toyota M, Yamamoto M, Kokudo N, Tanaka S, Arii S, Yotsuyanagi H, Koike K, Itoh F. DNA methylation at hepatitis B viral integrants is associated with methylation at flanking human genomic sequences. *Genome Res.* 2015 Feb 4. pii: gr.175240.114. [Epub ahead of print]
- 2) Yamada N, Shigefuku R, Sugiyama R, Kobayashi M, Ikeda H, Takahashi H, Okuse C, Suzuki M, Itoh F, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Koike K, Wakita T, Kato T. Acute hepatitis B of genotype H resulting in persistent infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3044-9.
- 3) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H. Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using

multiple fibrotic markers. *Hepato Res.* 2014;44:1047-55.

- 4) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology.* 2014;59:89-97.

2. 学会発表

- 1) 大岸誠人, 四柳宏, 堤武也, 瀧永博之, 森屋恭爾, 小池和彦. HIV と HCV の重複感染を有する血友病患者における、複数の遺伝子型の HCV バリエーションの潜在的な混合感染に関する次世代シーケンサーを用いた検討. 第 28 回エイズ学会 2014 年 12 月 大阪府
- 2) 平石哲也, 池田裕喜, 北川紗里香, 田村知大, 黄世揚, 山田典栄, 小林稔, 福田安伸, 馬場哲, 松永光太郎, 松本伸行, 奥瀬千晃, 伊東文生, 四柳宏, 安田清美, 野崎昭人, 田中克明, 鈴木通博. 前治療無効かつ IL28B Minor の C 型慢性肝炎に対するプロテアーゼ阻害薬併用 3 剤治療の現状 第 50 回日本肝臓学会総会 2014 年 5 月 東京都

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
 - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
 - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
 - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. その他
 - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。