

論文の内容の要旨

論文題目 HIV-1 感染者におけるウイルス性肝炎の研究

氏名 鯉 渕 智 彦

1. 序論

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (human immunodeficiency virus type 1: HIV-1) 感染者に対する多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART) の導入以後、HIV-1 感染者の予後は劇的に改善した。日和見感染症の発症は減少し、長期にわたって良好な状態を保つことが可能となった。それに伴い、合併した肝炎ウイルスの活動性が、予後や QOL を大きく左右する一因となってきている。このような状態を鑑み、HIV-1 感染者におけるウイルス性肝炎に関して研究した。

2. HIV-1 感染者と A 型肝炎

A 型肝炎ウイルス (HAV) は、経口感染する RNA ウイルスである。急性肝炎を生じさせた後、慢性化することなく排除され、予後は比較的よい。性交渉で感染することは稀であり、HIV-1 感染者において重要視される機会は少なかった。我々は 1998 年夏頃から男性同性愛者 (以下 MSM: men who had sex with men) における急性 A 型肝炎の流行を経験した。口-肛門間性行為が集団発生した主な要因と考えられる。MSM での急性 A 型肝炎の集団発生は海外での報告はあるが、我が国では過去に報告はない。この集団発生における HIV-1 感染者を対象として急性 A 型肝炎について検討した。

1998 年 7 月から 1999 年 11 月までに、都内 3 病院で経験した MSM の急性 A 型肝炎 22 例を対象とした。22 例中、HIV-1 感染者は 16 例であった。HIV-1 感染者の臨床症状は発熱、

全身倦怠感などで HIV-1 非感染者と同様であった。AST、ALT、総ビリルビンの最高値は HIV-1 感染者と非感染者とで有意差を認めなかった。全員がほぼ 1 ヶ月以内に軽快し、予後は良好であった。しかし、抗 HIV 薬を内服していた 9 例中、4 例は肝障害が高度であったため HAART を中断せざるを得なかった。10 例の血清から HAV-RNA を抽出し、VP1/2A 領域：168 塩基対の塩基配列を比較したところ、全例がまったく同一で genotype は IA であった。したがって、原因ウイルスはきわめて近縁の HAV であることが示唆された。

近年、抗 HAV 抗体 (Ig-G 抗体) の保有率は若年者になるにつれて低下している。つまり若年層では今後もこのような集団発生が生じる可能性がある。HIV-1 感染者に対しても A 型肝炎ウイルスワクチンは効果的で安全であることが示されている。MSM に対しては、A 型肝炎ワクチンの接種を積極的に考慮すべきである。

3. HIV-1 感染者と B 型肝炎

B 型肝炎ウイルス (HBV) の主な感染経路は母子感染、性交渉、血液である。HBV 感染後の転帰は宿主の免疫状態に左右される。HIV-1 感染者のような細胞性免疫が低下している状態では、HBV 急性感染後のキャリア化率が高いと予想される。当院に通院歴のある HIV-1 感染者 276 名を調べたところ、HBs 抗原陽性者は 24 名 (8.7%) で、一般人口 (HIV-1 非感染者) よりも高率であった。

24 例中の日本人 (23 例) を対象として HBV genotype を調べた。S 領域の塩基配列を比較し、系統樹を作成することにより genotype を決定した。23 例中、genotype を決定できたのは 18 例であったが、その内訳は 13 例が genotype A (MSM12 例、血友病 1 例)、3 例が genotype B (異性間性行為 2 例、血友病 1 例)、2 例が genotype C (MSM および異性間性行為各 1 例) であった。MSM13 例中、12 例 (92%) という高い確率で genotype A を示したことが大きな特徴であった。過去の報告では、日本の B 型慢性肝炎患者 (HIV-1 非感染者) においては genotype A は 1.7%にすぎず、genotype C が 84.7%を占めている。世界的な分布を見ると、HBV genotype A は欧米に多い。今回の結果から HIV-1 感染者における HBV は欧米から由来したものであることが推測された。これを検証するため HIV-1 subtype を調べたところ、HBV genotype A を有していた 12 例中、9 例が HIV-1 subtype B であった。HIV-1 subtype B は北米に多く分布している。したがって、日本の MSM における HBV が HIV-1 と同様に北米に由来することはほぼ確実と思われる。

HBV genotype によって肝病態の進行に相違があることが示唆されている。Genotype A に関する解析は少ないものの、genotype D よりも慢性化しやすいとする報告がある。したがって、genotype A が優位であった HIV-1 抗体陽性 HBV キャリアにおいては、HIV-1 非感染者における B 型慢性肝炎とは異なる臨床経過を示す可能性があり、今後の経過観察が重要で

ある。

4. HIV-1 感染者と C 型肝炎

非加熱血液製剤によって HIV-1 に感染した者は、ほぼ全例が HCV 抗体陽性である。当院での患者を調べたところ、107 人中、104 人 (97.2%) であった。抗 HIV-1 療法が進歩するにつれて、血友病の HIV-1 感染者にとって、C 型慢性肝炎の活動度が予後を大きく左右するようになってきている。最近、C 型慢性肝炎に対してインターフェロン (IFN) とリバビリンの併用療法が認められたが、HIV-1 感染者に対しての効果と安全性は十分解明されていない。少数例ではあるが、HIV-1 抗体陽性 C 型慢性肝炎患者に対して IFN とリバビリンの併用療法を行い、安全性と効果を検討した。

症例 1 : 39 才、男性。血友病 B。1998 年に IFN 単独療法を 6 ヶ月間施行した。治療直後は HCV-RNA は陰性化した。半年後に再増加した。1999 年 5 月から IFN とリバビリンの併用療法を行った。HCV genotype は 2a。併用療法開始前の CD4 は $311/\mu\text{l}$ 、HCV-RNA 量は 110K コピー/ml 相当であった。リバビリンは 800mg/日とし、IFN α -2b 1000 万単位を 2 週連日、その後 600 万単位を週 3 回を継続した。重篤な副作用はなく、6 ヶ月間を終了した。治療後、HCV-RNA は陰性を持続し、肝機能も正常化した。

症例 2 : 48 才、男性。血友病 A。1995 年 5 月から IFN 単独療法を 6 ヶ月間施行した。HCV-RNA は陰性化せず、肝機能障害が持続した。画像評価上、慢性肝炎～肝硬変移行期と考えられたが、強い希望により、1999 年 2 月から IFN とリバビリンの併用療法を行った。HCV genotype は 1a。併用療法開始前の CD4 は $205/\mu\text{l}$ 、HCV-RNA 量は 2900K コピー/ml 相当であった。リバビリンは 600mg/日とし、IFN α -2b 600 万単位を 2 週間連日、その後 600 万単位を週 3 回投与したが、咳嗽がひどくなり、2 ヶ月後に IFN を週 2 回へ減量した。その後は重篤な副作用はなく、リバビリンは 1 年間継続した。IFN は現在も継続中である。HCV-RNA は陰性化しなかったが、ALT はリバビリン併用療法時の方が、IFN 単独時よりも低値であった (有意差なし)。

これらより、HIV-1 感染者に対しても、IFN とリバビリンの併用療法は安全に施行でき、効果的であることが示唆された。今後症例数を増やし、さらなる安全性と効果の評価が望まれる。