

[展望]

HIVおよびB型肝炎ウイルス：共感染管理における選択肢^{**}*Douglas T. Dieterich, *M.D.*

要 旨：本稿は、2002年の10月に、ニューヨーク市で開催されたInternational AIDS Society (国際AIDS学会) - USA courseの席上、HIVとB型肝炎ウイルス (HBV) に共感染した患者の case historyとして発表されたものである。HIV患者のHBV感染は、HIVに罹患していない患者のそれよりも重篤な予後を伴うことが多く、両疾患の管理を複雑化させている。しかしながら、慢性HBV感染に関するより新しい治療選択肢が、管理成功の潜在性を高めている。

Key words : HIV-1感染症, 抗レトロウイルス療法, HBV, 共感染, 管理

Case History : HIV/HBV共感染

症例提示

慢性HIV感染およびB型肝炎ウイルス (HBV) 感染の44歳の男性が、1999年に治療のため紹介されて来た。患者の以前の肝生検は、肝硬変 (グレード3 - 4) への移行の診断をもたらす門脈または門脈周囲壊死性炎症活性、心房中隔線維症、および構造変形を伴う慢性肝炎を示した。患者は、紹介前に3カ月間1日当たり500万単位のインターフェロンでの治療を受けていたが、不耐性、無効化する副作用によって中止されていた。患者は、アバカビル/スタブジン (サンルブジン) / ネビラピンの普通でない抗レトロウイルス治療処方を受けていた。

当初の検査室検査結果は、ALT 164U/LおよびAST 136U/Lの肝酵素値上昇、アルブミン3.8g/dL、および血小板数69,000を示し、高めのALTと低めのアルブミンおよび血小板数は、すべて肝硬変を示唆するものであった。INRは1.5、

HBV DNA濃度は4,600万コピー/mLの比較的低い濃度で、患者はHBV e抗原陽性で活性なウイルス複製の徴候を示し、e抗体は陰性であった。血漿中HIV-1 RNA濃度は150コピー/mL、またCD4+ 細胞数352/μLで、HIV感染は現在の抗レトロウイルス治療処方の継続で十分管理された。HBV関連の診断は、肝硬変を伴う慢性HBV感染であった。

考察：HIV-HBV共感染におけるHBV疾患の特徴

世界中では、約4,000万人がHIVに感染しており、また、約4億人がHBVに感染している。米国における約100万人と125万人が、各々これに含まれている。HIV感染患者の10%がHBV表面抗原陽性で¹²⁾、HIV感染患者はHIV未感染患者よりも3~6倍慢性HBV感染を発現しやすいと見積もられている⁵⁾。HIVはRNAウイルスで、HBVはDNAウイルスであるが、一次標的は各々CD4+細胞および肝細胞で、両方とも宿主細胞ゲノムに組み込む。両方とも複製に際して逆転写酵素を利用

Dieterich, Douglas T., M.D.: HIV and hepatitis B virus: options for managing coinfection.

*Vice-Chair and Chief Medical Officer at the Mt Sinai School of Medicine in New York, U.S.A.

**当論文は、International AIDS Society-USA (IAS-USA)が発行する機関誌に掲載された論文を本誌掲載に際して内容を改訂したものである。IAS-USAの承諾を得て、翻訳のうえ転載した。Dieterich, DT: HIV and hepatitis B virus: options for managing coinfection. Topics in HIV Medicine 2003;11(1):16-19.

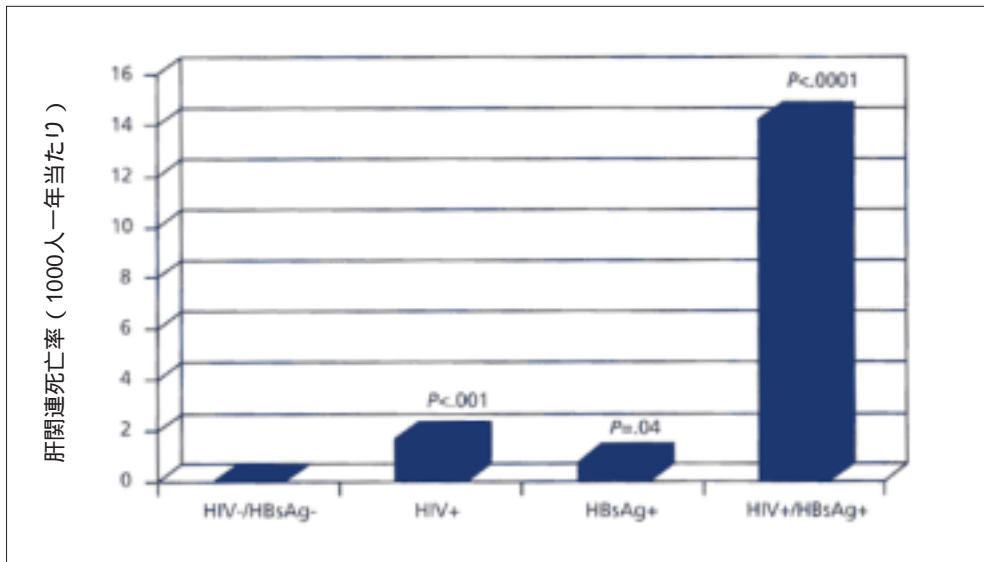


図1 HIV未感染B型肝炎ウイルス (HBV) 表面抗原陰性 (HIV-/HBsAg-), HIV感染HBsAg- (HIV+), HBV表面抗原陽性HIV- (HBsAg+), およびHIV+/HBsAg+の多施設AIDSコホート研究被験者における肝関連死亡率 (Thio et al, 9th CROI, 2002)。

しており,ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 (nRTI)およびヌクレオチド逆転写酵素 (ntRTI) に対して感受性があり, nRTI類に対する耐性を与える変異を示す。

肝関連死亡率に対するHIV/ HBV共感染の影響は,多施設AIDSコホート研究で最近報告されたデータによって示されている¹⁴⁾。図1に示されているように,14年以上にわたる約5,000名の患者のフォローアップは,HIV/ HBV共感染患者が,HIV未感染HBV表面抗原陰性の患者におけるよりも14倍大きい肝死亡率のリスクを有することを示している。そのリスクはまた,HIV感染/ HBV表面抗原陰性患者もしくはHIV未感染/ HBV表面抗原陽性患者のそれよりも著しく大きい。HIV/ HBV共感染は,HBV感染のみの場合よりも高い肝硬変発症率とも関連している⁸⁾。

臨床経過:初期治療

米国食品医薬品局 (FDA) により承認された慢性HBV感染に対する治療は,現在インターフェロン 500万単位 (1日1回) または1,000万単位 (週3回) 少なくとも16週,ラミブジン100mg (1日1回) 少なくとも12カ月,および2002年9

月の時点ではadefovir 10mg (1日1回) から構成されている。1999年の患者の受診時点では,下記の何れかの治療が患者にとって合理的なものであったろうか。

- ・ラミブジン100mg / 日の追加
- ・PEG化インターフェロン 1.5 μ g / kg / 週 + ribavirin 11.5mg / kgの開始
- ・ラミブジン150mg \times 1日2回 + famciclovir 500mg \times 1日2回の追加
- ・境界値非代償性肝硬変と関連した高リスクによりいかなる治療も開始しない

考察:ラミブジン耐性

HIV感染治療に対する準至適用量におけるラミブジンは,薬剤に対するHIV耐性の発生のリスクがあるので,この設定では適用すべきではない。いかなるHBV治療も差し控えることは,患者が治療からの利益を得られなくなるため,推奨されない。PEG化インターフェロン + ribavirinは,C型肝炎感染における適用について示唆されており,この併用におけるPEG化インターフェロンはたぶんHBVに対して良好な活性を有するが

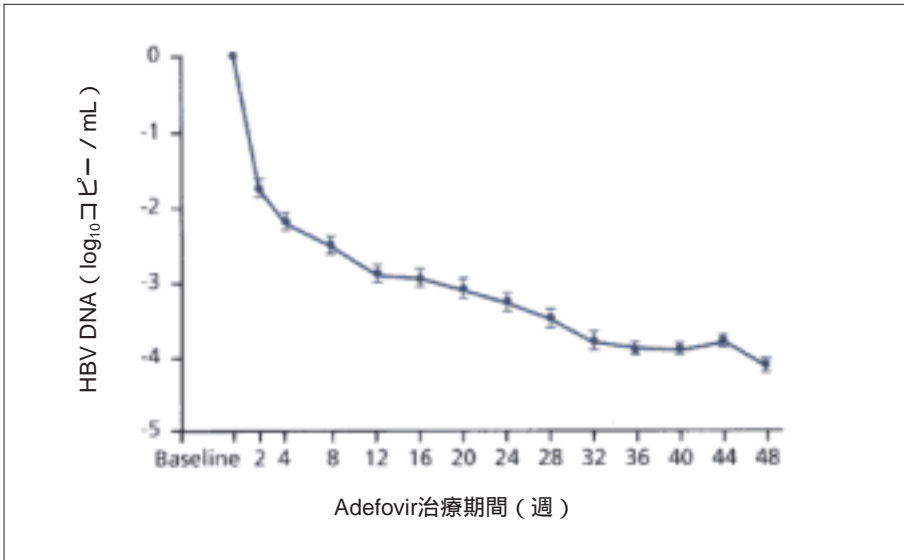


図2 a ラミブジン耐性HBVを保有するHIV/HBV共感染患者31名におけるB型肝炎ウイルス (HBV) に対するadefovirの効果 (Benhamou et al, Lancet, 2001)

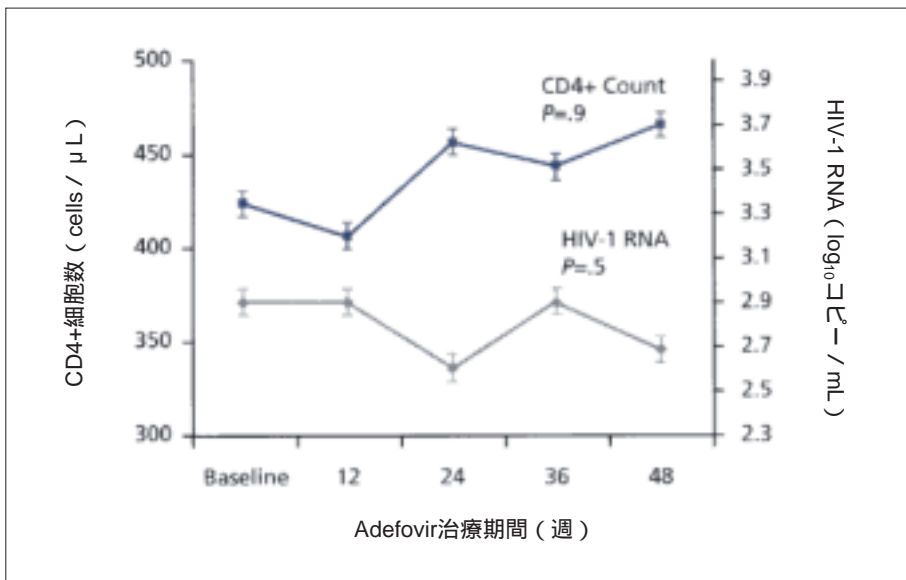


図2 b 血中HIV-1 RNA濃度およびCD4+ 細胞数に対する治療の効果 (Benhamou et al, Lancet, 2001)

(HIVに対するある程度の活性と同様に), この併用法はHBVに対する適用に関しては未だFDAの承認を受けていない。患者は, HIV感染における適用で推奨されている150mg × 1日2回のラミブジンと, famciclovir 500mg × 1日2回の, *in vitro* および*in vivo*である程度の相乗活性を有する併用法での治療が開始された。患者のアパカビル/スタブジン(サニルブジン)/ネビラピン治療処方では継続された。

治療に応答して, HBVウイルス量は約3カ月の治療後の1999年12月に検出限界以下に減少した(ポリメラーゼ連鎖反応法(PCR)により<200コピー/mL)。しかしながら, 2000年6月になってHBVウイルス量は5億コピー/mLに上昇した。ラミブジンに対するHBV耐性は予測可能であり, HIV/HBV共感染患者においてより急速に発生し, 2年後にはこの群のほとんど半数, 4年後には90%に現れる^{1,11)}。

患者のHIV感染状態に関しては, 2000年2月, 血漿中HIV-1RNA濃度が56,000コピー/mLに上昇し, CD4+細胞数は, 320/μLであった。2000年3月, 治療はジダノシン/スタブジン(サニルブジン)/ロピナビル/リトナビルに変更されて, HBVに対するラミブジン/famciclovirは継続された。患者のCD4+細胞数は562/μLに増加し, 血漿中HIV-1 RNA濃度は150~900コピー/mLの一時的急上昇が散在したものの長期にわたり50コピー/mL以下に抑制された。

HBV再発の時点で, この患者における適用は不可能であったが, adefovirは現在ラミブジン耐性HBVの症例における1つの選択肢である。この薬剤は, HBV感染に対して適用されるよりも高い用量でHIV感染において適用されるよう開発されたものであり, このような高い用量での腎毒性の受容しがたいリスクと関連している。しかしながら, より低い用量では, adefovirはM204I, M204V, L180M + M204I, またはL180M + M204V変異の発現の結果として, ラミブジンに対するHBV耐性への活性を維持することが見出されている。Benhamouらによって報告された, ラミブジン耐性HBVを保有するHIV/HBV共感染患者におけるadefovirの非盲検試験研究では, 1日当たり10mgのadefovirが治療48週でHBV DNA 4

log₁₀コピー/mLの減少を実現した(図2)⁹⁾。血漿中HIV-1 RNA濃度の変化は観察されず, この用量でのadefovirは, 抗HIV効果の可能性がわずかで, 耐性を与えることはありそうにないことを示唆している。CD4+細胞数の実質的ではあるが統計的には有意でない増加が観察されており, 何らかの抗HIV効果よりはむしろHBV複製の抑制と関連しているようである。この研究において, 血清クレアチニン濃度における可逆的グレード1の上昇が2名の患者で観察されており, いずれの症例もadefovirによる治療と関連しているとは考えられず, 血清リン酸濃度異常も観察されなかった。

臨床経過: 有害事象

2000年10月, 患者は依然として抗HIV療法として, ジダノシン/スタブジン(サニルブジン)/ロピナビル/リトナビルを, 抗HBV療法としてラミブジン/famciclovirの投与を受けていたが, 足にしびれ感とうずき感を認めた。患者はニューロパシーと診断され, 血清乳酸濃度は5.6 mmol/Lであった。adefovirは, コンパッションエート・ユース・プログラム(compassionate-use program)を通じて入手可能となっていた。治療法をどのように変更すべきであろうか。

- HBV治療にadefovir 10mgを追加して, 抗レトロウイルス治療処方のスタブジン(サニルブジン)をザルシタピンに置き換える
- ラミブジン/famciclovir治療処方をadefovirに置き換える
- tenofovirの追加
- すべての治療の中断

考察: 症候性高乳酸血症とtenofovir活性

この症例では, 患者が症候性高乳酸血症を来しているため, すべての治療を中断することが最良の選択である。この選択肢は, 患者の肝疾患状態によりさらに支持された。肝は, 乳酸代謝における主要臓器であり, 血清乳酸濃度は肝機能の指標として有用である。Bernalらによって報告されたパラセタモール起因性急性肝不全210症例のデータは, 動脈乳酸濃度が肝不全による死亡の効果的

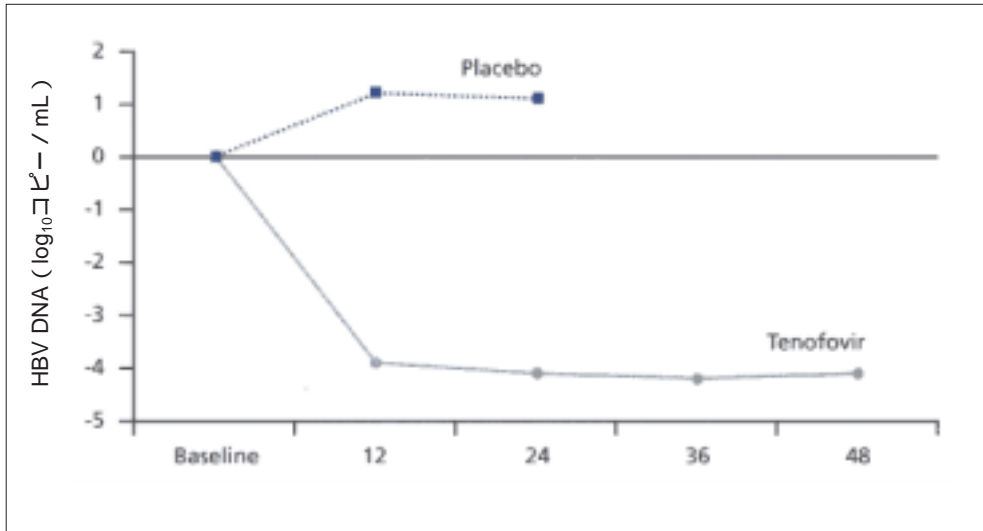


図3 HBV感染患者12名（半数はラミブジン耐性HBV保有患者）におけるtenofovirでの治療48週またはプラセボ24週にわたるB型肝炎ウイルス（HBV）の変化。（Cooper et al, 14th Int AIDS Conf, 2002.）

予測子であることを指摘しており、死亡した患者における平均乳酸濃度は8.5mmol/L、生存した患者では1.4mmol/Lであった³⁾。症候性高乳酸血症の発症は、通常血清乳酸濃度が3mmol/Lまたはそれ以上の場合に起こり、5mmol/L以上までの上昇は、しばしばアシドーシスと関係しており、死亡率はアシドーシス性患者において極めて高い。症候性高乳酸血症のリスクファクターには、女性、肥満、およびC型肝炎ウイルス感染、HBV感染、またはその他の肝疾患が含まれている。

乳酸アシドーシスおよびその他の代謝異常は、nRTI使用によるミトコンドリア毒性と関連している。CihlarとChenは、細胞ポリメラーゼ 酵素による、nRTI類およびntRTIであるtenofovirの活性型の導入を経由してのミトコンドリア毒性を引き起こす可能性を研究した⁷⁾。彼らの結果は、スタブジン（サニルブジン）、ジダノシン、およびザルシタピンが比較的高い導入率を示し、tenofovir、ラミブジン、およびジドブジンが低い導入率を示すことを指摘している。最近報告された、HIV疾患の入院患者を48週にわたってtenofovir/ラミブジン/エファビレンツ（n=299）とスタブジン（サニルブジン）/ラミブジン/エファビレンツ（n=301）を比較した研究では、nRTIおよびntRTI関連毒性は前者の治療

処方投与を受けた患者の3%に、後者の投与を受けた患者の11%に発現した。末梢神経炎またはニューロパシーは2%対7%、脂肪ジストロフィーは1%対4%、乳酸アシドーシスは0%対1%以下（3症例）、膵炎の発症は両群において0%であった¹³⁾。

tenofovirは、現在HIV感染の治療に対してのみFDAによって承認されている。この薬剤はラミブジン感受性およびラミブジン耐性HBVの両方に対して活性が示されており、50%抑制濃度に差がない。HIV感染患者における研究は、tenofovir単独療法が血漿中HIV-1 RNA濃度の0.6-log₁₀コピー/mLの減少を引き起こしたことを指摘している。半数の患者がラミブジン耐性ウイルスを保有するHBV感染患者の大規模研究では、tenofovir 300mg（1日1回）が、48週で基線値から4log₁₀コピー/mLのHBV DNA濃度の減少を、プラセボと比較して5-log₁₀コピー/mLの減少をもたらした（図3）⁹⁾。血漿中HIV-1 RNA濃度は抑制されたがHBV複製未管理のHIV/HBV共感染患者12名の小規模研究では、ラミブジン 150mg × 1日2回にtenofovir 300mg（1日1回）の追加は、24週でHBV DNA濃度のほとんど4-log₁₀コピー/mLの減少と、CD4+細胞数の約70/μLの増加をもたらした。adefovirの研究に

おけるように、患者の血漿中HIV-1 RNA濃度は研究の全期間を通して検出限界以下に抑制されていたので、CD4+細胞数の増加はHBV複製の管理によるように見える。

臨床経過：治療再開

患者の投薬はすべて3カ月間中断され、その間血清乳酸濃度は1.8mmol/Lに減少した。治療は、tenofovir / アバカビル / ロピナビル / リトナビルで再開された。治療3カ月後、患者はHBV e抗原陰性およびe抗体陽性で、HBV DNA濃度は、200コピー/mL以下に減少した。血漿中HIV-1 RNA濃度は50コピー/mL以下、CD4+細胞数は676 / μ Lに増加した。

将来の治療選択肢

ラミブジンとtenofovirは、同じ薬剤でのHIVおよびHBV感染治療の期待を与え、adefovirとtenofovirはラミブジン耐性HBVの設定における選択肢を与えるが、前述のようにHBV感染治療を目的としたtenofovirは、FDA未認可である。研究者らは、現在HBV感染に対する併用療法の適用を研究中であり、適用を支持するデータはまもなく利用可能となるに違いない。HIVのように、HBVは頻繁に変異して、HBV感染に対する単独nRTI療法は薬剤耐性を引き起こすことが示されており、HBVに対して活性な少なくとも2種類の薬剤の適用が説得力のある主張を形成している。tenofovirおよびadefovirのようなntRTI類と関連したHBV耐性に関しては、ほとんどデータが存在しない。

HBV感染治療に対する多数の新薬も開発中である。ヒトのHBV保菌者状態の正確な模倣であるHBVウッドチャック病態モデルにおけるLd-チミジン (LdT) およびLd-シチジン (LdC) の評価は、HBVウイルス量低減におけるLdT 10mg/kgの明確な効果と、1mg/kg用量でのLdTとLdCの相乗効果を示している。LdTは、慢性HBV感染患者105名における第2B相試験で研究されている。12週の安全および抗ウイルス結果はFDAに提出されており、第3相試験の開始を支持している。12週および24週のデータは、近い将来入手

可能となるであろう。元の化合物と比較して長い半減期を示すLdTバリンエステル (val-LdT) は、抗HIV薬剤として開発中であり、抗HBV活性も示している。HBV感染患者における50mgから400mgまでの至適用量を検討する進行中の第1 / 2相試験では、val-LdT 200mgおよび400mgの両用量とも4週間で血漿中HBV DNA濃度の2 - log₁₀コピー/mLの減少をもたらした。

entecavirは、3種類のHBVポリメラーゼ機能 (初回抗原刺激、負鎖形成、および陽鎖合成) をすべて阻害する治験中のグアニンアナログ製剤である。第2相試験において、2 log₁₀と3 log₁₀コピー/mLの間の血漿中HBV DNAの減少が、entecavir 0.5mgおよび1.0mg (1日1回) の用量で達成された¹⁰⁾。進行中のentecavir第3相計画は、世界中の2,000名以上のHBV感染患者が48週間から96週間0.5mgまたは1.0mg (ラミブジンでウイルス学的失敗の患者) の投与を受けて、24週の治療後フォローアップを伴う治療を受けるべく、登録が予定されている。1次エンドポイントは、肝の組織学的所見と、HBV DNAが検出限界以下の患者の比率である。

その他のHBV活性を持つ新規治験薬には、emtricitabine (FTC), diaminopurine dioxolane (DAPD), およびclevudine (L-FMAU) がある。HIVに対して活性なemtricitabineは、ラミブジン耐性HBVに対する効果はないが、1日1回投与という潜在的利点を提供している。DAPDも、HIVの多数の薬剤耐性株を含む、HBVとHIVに対して活性である。L-FMAUはフッ化ウラシル化合物で、重篤なミトコンドリア毒性を引き起こすフッ素化ウラシルであるfialuridineとは異なり、L-FMAUはD-異性体への転換を受けず、ミトコンドリア毒性との関連もない。L-FMAUの使用は、4週の短期治療後に2 log₁₀ないし3 log₁₀コピー/mLの間のHBV DNAの長期にわたる減少を引き起こす。このような所見は、患者が慢性感染における免疫学的抑制を獲得することを可能にする併用療法の短期強化治療単位の適用に関する可能性を示唆している。

結 論

結論として、HBV感染はHIV未感染者におけるよりもHIV共感染患者において高率で肝疾患を引き起こす。HBVにおけるラミブジン耐性は、ますます一般的になりつつある。adefovirおよびいまやtenofovirは、ラミブジン耐性HBVに対する活性を与え、後者はさらに共感染患者における抗HIV活性も与えている。開発中の薬剤は、共感染患者におけるHIV感染と同様にHBV感染治療

の可能性を広げることを約束している。HIV感染患者のHBV感染の管理は今日、治療選択肢が、わずかしかなかった時代よりも複雑になっているが、より新しい治療選択肢のおかげで成功の可能性は高まっている。

謝 辞

本稿は、2002年10月に口演された内容を、Matthew Stengerが原稿として起こし、その後、2002年11月にDr. Dieterichによって加筆訂正が加えられたものである。

参 考 文 献

- 1) Benhamou, Y., Bochet, M., Thibault, V. et al.: Long term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*. 30 : 1302 - 1306, 1999 .
- 2) Benhamou, Y., Bochet, M., Thibault, V. et al.: Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet*. 358 : 718 - 723, 2001 .
- 3) Bernal, W., Donaldson, N., Wyncoll, D., Wendon, J.: Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet*. 359 : 558 - 563, 2002 .
- 4) Bochet, M., Tubiana, R., Benhamou, Y. et al.: Tenofovir disoproxil fumarate suppresses lamivudine resistant HBV replication in patients co-infected with HIV/HBV. [Abstract 675-M.] 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 24 - 28, 2002 ; Seattle, Wash.
- 5) Bodsworth, N.J., Cooper, D.A., Donovan, B.: The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis*. 163 : 1138 - 1140, 1991 ;
- 6) Chang, T.T., Lai, C.L., Liaw, Y.F. et al.: Incremental increases in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV(CHB) patients treated with lamivudine for four years. [Abstract 077.] *Antivir Ther*. 5 (suppl1) : 44, 2000 .
- 7) Cihlar, T., Chen, M.S.: Incorporation of selected nucleoside phosphonates and anti-human immunodeficiency virus nucleotide analogues into DNA by human DNA polymerases α , β and γ . *Antiviral Chem Chemother*. 8 : 187 - 195, 1997 .
- 8) Colin, J.F., Cazals-Hatem, D., Lioriot, M.A. et al.: Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 29 : 1306 - 1310, 1999 .
- 9) Cooper, D., Cheng, A., Coakley, D.F. et al.: Anti-hepatitis B virus (HBV) activity of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in lamivudine (LAM) experienced HIV/HBV co-infected patients. [Abstract WePeB 6015.] 14th International AIDS Conference. July 7 - 12, 2002 ; Barcelona, Spain.
- 10) de Man, R.A., Wolters, L.M., Nevens, F. et al.: Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 34 : 578 - 582, 2001 .
- 11) Lai, C.L., Chien, R.N., Leung, N.W. et al.: A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med*. 339 : 61 - 68, 1998 .
- 12) Rustgi, V.K., Hoofnagle, J.H., Gerin, J.L. et al.: Hepatitis B virus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 101 : 795 - 797, 1984 .
- 13) Staszewski, S., Gallant, J., Pozniak, A. et al.: Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy (ART): 48-week interim results. [Abstract LbOr17.] 14th International AIDS Conference. July 7 - 12,

2002 ; Barcelona, Spain.

[Abstract 656-M.] 9th Conference on Retroviruses

14) Thio, C.L., Seaberg, E.C., Skolasky, R. et al.: Liver
disease mortality in HIV-HBV co-infected persons.

and Opportunistic Infections. February 24 - 28 ,
2002 ; Seattle, Wash.

[本論文のオリジナル論文 (英文) のコピーを希望される方は , 本誌編集部までご請求ください]