

P1-7.

非血友病 HIV 感染者における C 型肝炎合併例の検討

(社会人大学院 1 年臨床検査医学)

○村松 崇

(臨床検査医学)

近澤 悠志、清田 育男、四本美保子
大瀧 学、尾形 享一、萩原 剛
鈴木 隆史、天野 景裕、山元 泰之
福武 勝幸

【背景】 HIV 感染症において C 型肝炎は感染経路が共通な点が多く、合併する頻度が高いことが知られている。近年になり、初診時は HCV 抗体陰性であったが、経過中に抗体が陽転化する症例を認めている。欧米でも、HIV 感染者における急性 C 型肝炎の報告が 2000 年代頃より増加している。HIV と HCV の共感染では肝炎の進行が早く、肝硬変や肝細胞癌が大きな問題となっている。

【対象・方法】 2005 年 1 月から 2011 年 1 月までの期間に C 型肝炎合併が指摘された HIV 感染者を対象とした。診療録を参照し後方視的に分析した。

【結果】 13 例が該当した。症例はすべて男性であり、年齢の平均は 38.7 (22-52) 歳であった。CD4 数の中央値は 355/μL であり、9 例で HIV に対する抗ウイルス療法が行われていた。HCV genotype としては 1b が 9 例 (69%)、1a が 1 例 (8%)、2a が 1 例 (8%) であった。2 例は genotype 検査時に HCV を検出しなかった。診断時に HCV-RNA を検出した 10 例の中央値は 5.8 logIU/mL であり、ALT 値の中央値は 196 U/L であった。7 例でペグインターフェロンとリバビリンによる治療を行った。SVR (sustained virologic response) を達成した症例は 4 例あり、他の 3 例は治療中であるが EVR (early virologic response) が得られている。自然軽快と考えられた症例は 3 例あり、4 例は治療希望せず経過観察中である。

【考察】 当科においても経過中に C 型肝炎を発症する患者を認めた。診断後早期に治療を行った症例でもあり、治療への反応は良好であった。急性 C 型肝炎では慢性 C 型肝炎よりもインターフェロン治療に対する反応が良好であるとする報告が多く、早期診断および治療が必要であると考えられる。

P1-8.

慢性骨髄性白血病細胞の Nilotinib 耐性化の機序

(内科学第一)

○岡部 聖一、田内 哲三、片桐誠一郎

田中 裕子、大屋敷一馬

Nilotinib は、慢性骨髄性白血病 (CML) の発症と増悪の主な原因である、BCR-ABL チロシンキナーゼに対して、高い選択性と強い阻害活性を併せもつ新規の分子標的薬であり、imatinib と比較し、約 30 倍強力に BCR-ABL を阻害する。ENESTnd 臨床試験の結果により、慢性期 CML 症例 (CML-CP) 症例に対して、nilotinib の初回投与の有効性が示され、nilotinib が CML に対する初回治療として使用されている。しかし、nilotinib の耐性化の機序、それに対する治療戦略は、現時点で不明である。今回我々は、nilotinib 耐性の CML 細胞株 (K562NR) を樹立し、細胞増殖アッセイ法、イムノプロット法による検討を行った。K562NR 細胞は、親株の K562 と比較し、nilotinib 2 μM に耐性を示した。BCR-ABL の遺伝子増幅や点突然変異はみられなかった。イムノプロットによる検討では、Src ファミリーキナーゼの一つである、Lyn の活性化がみられた。Src ファミリーキナーゼ阻害薬である、PP2 と nilotinib の併用投与により、細胞増殖の抑制や PARP の活性化が観察された。また BCR-ABL/Src 阻害薬である、dasatinib の効果を検討した。dasatinib 投与により、細胞増殖の抑制がみられた。また BCR-ABL のリン酸化、Crk-L のリン酸化の抑制、Lyn の活性化の抑制と Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) の活性化が確認された。さらにマルチターゲットキナーゼ阻害薬である、ponatinib による効果を検討した。ponatinib 投与により、細胞増殖の抑制がみられ、BCR-ABL のリン酸化、Crk-L のリン酸化の抑制、Lyn の活性化の抑制と PARP の活性化がみられた。以上の結果より、nilotinib の耐性化は Lyn の活性化が関与し、BCR-ABL と Lyn の阻害により抗腫瘍効果がみられることを明らかにし、CML の分子レベルでの耐性のメカニズムの解明と今後の治療戦略に重要と考えられた。