

## HIV-1 感染症と C 型肝炎

小 池 和 彦

**要旨** 多剤併用抗レトロウイルス療法 HAART (highly active anti-retroviral therapy) の登場以降, HIV 感染例の予後は著しく改善してきている. その結果, HIV 感染者の死因は大きく変化してきている. 従来の日和見感染症が死因として減少し, C型肝炎による肝疾患による死亡が増加してきているのである. この HIV・HCV 重複感染症の疫学, 病態を理解して, HIV 感染症のみならず合併する C型肝炎を治療して行くことが必要である. 治療法としては, C型肝炎に対する抗ウイルス療法, 肝移植があるが, これらに関する十分な理解が重要である.

(キーワード: HIV感染症, C型肝炎, リバビリン併用ペグ・インターフェロン, 生体肝移植)

## HIV AND HEPATITIS C VIRUS CO-INFECTION

Kazuhiko KOIKE

(Key Words: HIV/AIDS care, self care, adherence, case management)

human immunodeficiency virus: HIV 感染者の予後は, 近年著しく変化してきている. 中でも, 減少してきた死亡例の死因の変化には著しいものがある. 従来の日和見感染症が死因として減少し, C型肝炎による肝疾患による死亡が増加してきているのである. わが国においても肝疾患, とくに C型慢性肝炎とその合併症による死亡が増加してきており, 血友病患者のサーベイランス結果によれば, 1997年以前と1997年以降では肝疾患による死亡率は倍増していることが報告されている. この背景には, むろん, 多剤併用抗レトロウイルス療法 (highly active anti-retroviral therapy: HAART) による HIV 感染症の予後の改善がある. 最近, やや停滞傾向はあるものの, 1995年以降, 少なくとも HAART を享受できる先進国においては, HIV 感染者の死亡数は次第に減少してきている. その結果, HIV 感染者における死因は, 従来に比べて大きく変化してきている. 例えば, 欧州からの報告では, HIV 感染症患者の死因のうち末期肝疾患が占める割合は, 1991年には11.5%であったが, 1996年には13.9%, 1999年には50.0%と急増し, そのうち93.8%が HCV 抗体陽性であった<sup>1)</sup>. また, 米国の Collaborations in HIV Outcomes Research-United States (CHORUS) databaseによると, 1997年8月か

ら2000年12月までに135人の HIV (+) 患者が死亡したが, AIDS 関連死 (例えば, 非定型抗酸菌症, カリニ肺炎, サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染症による死亡) は約半数に留まり, 非 AIDS 関連死が約半数であった. そして, そのうちの約90%が肝疾患関連であり, 多くは慢性 C型肝炎ウイルス (HCV) 感染症による死と報告されている.

したがって, HCV に重複感染している HIV 感染例をどう治療するか, いいかえると, HIV 感染例に重複感染している HCV 感染症を, いかにして治療していくかが大きな問題であり, その対策を立てることが急務となっているといえる.

## C型肝炎ウイルス (HCV) 感染症とは

HCV キャリア, すなわち HCV 慢性感染例は, 世界中におよそ1億7千万人, 日本中におよそ180万人存在すると推定されている. HCV は, HBV と同じく血液が直接体内に入ることによって感染する. その経路は, 昔の輸血, HCV の混入した血液製剤, 覚醒剤の注射, 鍼治療, 入れ墨, などである. HCV 感染の問題点は, 60-80%という非常に高い慢性化率にある.

HCV 感染症の診断は, HCV 抗体と HCV-RNA で行

東京大学大学院 内科学専攻 生体防御感染症学 教授  
別刷請求先: 小池和彦 東京大学大学院 内科学専攻 生体防御感染症学 教授  
〒113-8655 文京区本郷 7-3-1  
(平成17年10月25日受付)  
(平成17年11月18日受理)

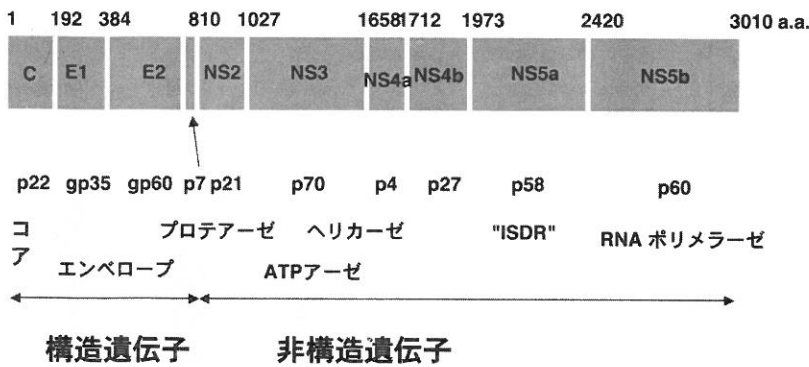


図1 C型肝炎ウイルス  
フラビウイルス  
(一本鎖RNAウイルス)

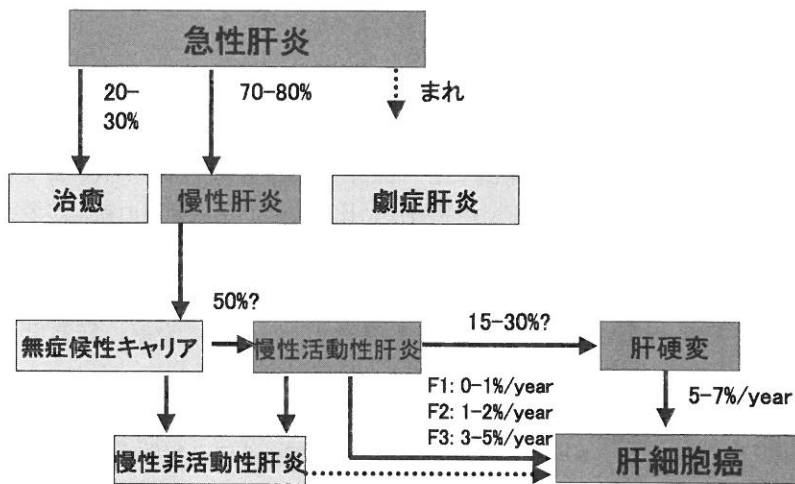


図2 C型肝炎の自然経過

なわれる(図1)。確認のためHCV-RNA測定が必要となる。HCV急性感染後、20-40%は自然に治癒する。残りは持続感染をおこす。非活動期を経て、いったん肝炎の活動期に入ると、自然な沈静化は期待しにくい。肝硬変へ進展する例も多い(図2)。肝硬変になると、肝癌発生の危険性が高くなる。その可能性は、年率5-7%とされている<sup>2)</sup>。すなわち、ひとたびC型肝炎硬変と診断されると、15年間で約90%の人が肝癌を合併するということになる。したがって、理想的にはC型肝炎慢性肝炎の非活動期に診断を受け、活動期に移行したら、すぐにHCV駆除のための治療(抗HCV療法)を始めることが最善といえる。

HIV・HCV重複感染症の臨床経過

a) HIV・HCV重複感染症の疫学

HIVとHCVはともに血液を介して感染する感染症であるため、重複感染をおこす可能性は高い。過去の血

液製剤や輸血による感染が、HCV・HIV重複感染症を引き起こす最大の感染経路であるが、ほかに、麻薬常習者、men who have sex with men (MSM)においても重複感染をおこしうる。その正確な数はつかめていないが、米国では約30万人すなわち、HIV感染例の約30%がHCVに重複感染していると推定されている。日本では、厚生省科学研究エイズ対策研究事業「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班(小池和彦班長)が平成15年度に行った全国拠点病院アンケート調査によると、HIV感染例の約20%がHCVとの重複感染をおこしていることがあきらかとなっている<sup>3)</sup>。感染経路別にみると、血液製剤によってHIVに感染した例のうちの約97%がHIV・HCV重複感染例である。MSMのHIV感染例でもその約4%がHIV・HCVに重複感染しており、同年代の一般人口におけるHCV感染率に比して高率である。

b) HIV感染とHCV感染の相互作用(表1)

HCV単独感染例に比べ、HIVに重複感染したC型肝炎慢性肝炎例は進行が速い。HIV感染に合併したC型肝炎慢性肝炎は、HCV単独感染に比べ慢性C型肝炎の進行が速い。Benhamouらによれば<sup>4)</sup>、肝線維化速度を年率で表現すると、重複感染例では0.153/年であり、計算上26年で肝硬変となるのに対して、HCV単独感染例では0.106/年であり、計算上38年で肝硬変になる。C型慢

表1 HIV感染のC型肝炎慢性肝炎に対する影響

- 慢性C型肝炎の進行が速い
- HCV-RNA量が多い
- 肝線維化速度を年率で表現すると、重複感染例では0.153/年であり、計算上26年で肝硬変となるのに対して、HCV単独感染例では0.106/年であり、計算上38年で肝硬変になる。

性肝炎の線維化に関連した因子を多変量解析すると、HIV 陽性であること、アルコール1日50g以上の摂取、HCV感染時の年齢が25歳以下であること、免疫不全の進行（CD4陽性Tリンパ球 $<200\mu\text{l}$ ）、が線維化を進行させる有意な因子として挙げられている。

これに対して、HCV感染のHIV感染症に対する影響は明らかではない。HCV感染がHIV感染症の進行を速めるとする報告が認められるのに対して、HCV感染はHIV感染症の進行に対し

て影響を与えないとする報告も同様に認められる。これらの報告は、それぞれの例数も少なく、また後ろ向き調査であることもあり、十分に信頼できるデータとなっていない。

#### c) HAARTのHCV感染症に対する影響

HAARTが慢性肝炎の自然経過におよぼす影響は、HCV・HIV重感染患者の予後を考える上で重要な問題である。HAARTの導入以降、肝線維化の進行を遅らせることができることが報告されている<sup>4)</sup>。ただし、HAARTによってHIV感染症、とくにCD4数が良好にコントロールされることが条件である。さらに、HAARTを継続することにより、肝疾患による死亡を減らすことができるという報告もあるが、反論もある。しかしながら、一般にはHAARTはC型肝炎における肝線維化を悪化はさせない、とする報告が多いようである。

#### d) HAARTと薬剤性肝障害

HIV・HCV重複感染例では、HAART施行時に薬剤性肝障害の頻度が高い。とくに、プロテアーゼ阻害剤の投与時に多く見られる<sup>5)</sup>。

### HIV・HCV重複感染症の治療

#### a) HIV・HCV重複感染時の抗HCV療法

HIV・HCV重複感染例に対するC型肝炎治療は、HCV単独感染例に準じて行われてきたが、概して単独感染例に比して効果がやや低いという結果となってきた。

##### 1) インターフェロン単独療法（～2000年）

CD4数が $>350/\mu\text{l}$ 程度で安定ならHCV単独感染例と同等に近い効果が得られるが、前述のごとくHIV・HCV重複感染例においてはHCV一般にウイルス量が多いためか、SVR率はHCV単独感染例に比しやや低

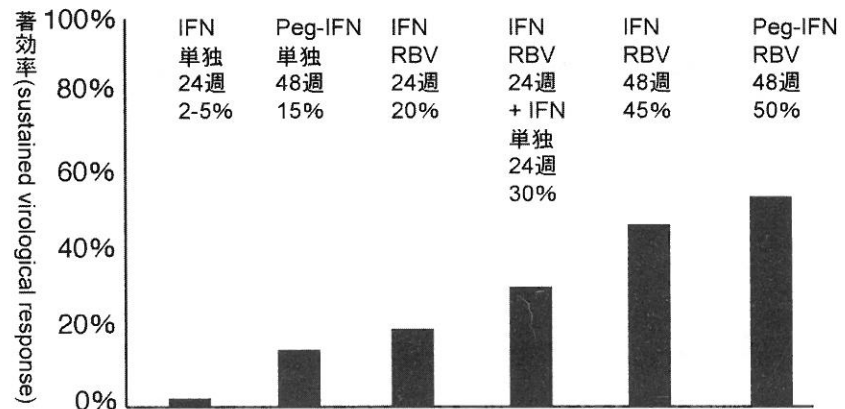


図3 HIV非感染の難治性のC型肝炎（1b型高ウイルス量）に対するインターフェロン療法

い結果に終わっている<sup>6)</sup>。

##### 2) リバビリン併用インターフェロン療法（1999年～）

IFN単独療法に比べると効果は明らかに高いが、HCV単独感染例に比べると、やはり著効率はやや低いようである。IFN単独療法に比べて高い治療効果の報告が多いが、IFN単独療法とさほど変わらないとする報告もある<sup>7)</sup>。CD4数が安定していること、HIV-RNA量が少ないか陰性であることが、HCV治療の好結果のための条件である。問題点として、nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)との併用で乳酸アシドーシスの報告が散見されていることが挙げられる<sup>8)</sup>。

##### 3) リバビリン併用ペグ・インターフェロン療法

2004年には多数のHIV・HCV重複感染例を対象とした3つの臨床試験の結果が発表された<sup>9)~11)</sup>。いずれもペグ・インターフェロンとリバビリンの48週併用が行われており、従来型インターフェロンとリバビリンの48週併用との比較対照がされている。リバビリンの量は800mgであり、通常欧米人に用いられる量より少なく設定されている。sustained virological response (SVR)は27~40%で得られており、従来型の12~20%に比べて高い治療効果が得られることが判明した。遺伝子型1の症例におけるSVRは17~29%であった。多重ロジスティック解析により得られた効果予測因子のうち、すべての臨床試験で共通していたものはHCV遺伝子型が1以外であることであった。

副作用はHIV非合併例に対する臨床試験と比較して大きな差は見られない。しかしながら好中球減少による減量・休薬がペグ製剤投与群の3割弱に行われており、うち4割にG-CSFの投与が行われている。その比率はHIV非合併例より高く、注意が必要である。また治療関連死が2例（呼吸不全1例、自殺1例）報告されてい

る。HAART に用いられる核酸アナログによるミトコンドリア障害（膵炎・高乳酸血症）が、リバビリン併用 Peg-インターフェロン療法で増える可能性がパイロット・スタディの段階で提起されていたが、APRICOT 試験では膵炎は1%の症例に認められるのみであり、リバビリン併用により合併率が上がることもなかった。将来的には、このリバビリン併用 Peg-IFN 療法が治療の主役になっていくと考えられ、副作用についてはなお十分な検討が必要である。

#### b) HIV 感染例に対する肝移植

HIV 感染例に対する肝移植<sup>12) 13)</sup>も選択肢のひとつになってきている。肝予備能、HIV 感染症の双方からの評価が必要である。

##### 1) 適応の考え方

HIV・HCV 重複感染例に対する（生体）肝移植の適応には、おおまかにいって2つあると考えられる。

i) C型肝硬変が進行して慢性肝不全の状態となり、予後が1-2年程度と推定される場合。あるいは肝癌を合併している。

ii) 肝不全には至っていないが、HAARTによる（C型慢性肝炎をベースとした）肝障害が高度で、HAARTの中断・中止を余儀なくされる場合。ただし、このような薬剤性肝障害のケースでは、移植後も同様な高度の薬剤性肝障害が惹起された例があり、適応には慎重な検討が必要と思われる。

ただし、生体肝移植というのは、あくまでドナーが存在して初めて成立するものである。家族内に強い葛藤をもたらすこともしばしば見受けられる。医療サイドから、生体肝移植をオプションとして持ち出すべきかどうかについては、慎重に考慮されたい。

##### 2) 日本における HIV 感染例に対する生体肝移植

2005年10月の段階では、国内での HIV・HCV 重複感染例に対する肝移植は、東京大学人工臓器移植外科・感染症内科チームで6例<sup>3)</sup>、広島大学で1例が施行されている。肝予備能、HIV 感染症の状況の双方からの適応検討が必要であるが、まだ、適応については明らかでない点も多い。現在のところ、CD4数が250/ $\mu$ l以上であること、エイズを発症していないこと、HAARTによって血中 HIV 量が測定感度以下であることを条件としているが、今後の検討によって変更されていくものである。

#### おわりに

最近問題となっている HIV・HCV 重複感染症の現状と対処を解説した。なお今後も速やかに改訂されていく

ものであることを最後に付け加えておく。

#### 文 献

- 1) Bica I, McGovern B, Dhar R et al : Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* **32** : 492-497, 2001
- 2) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y et al : Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis : a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* **28** : 930-938, 1998
- 3) 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究」班平成15年度報告書
- 4) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V et al : Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* **30** : 1054-1058, 1999
- 5) Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE et al : Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* **283** : 74-80, 2000
- 6) Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I et al : Poor response to interferon treatment for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected haemophiliacs. *Haemophilia* **6** : 677-681, 2000
- 7) Nasti G, Di Gennaro G, Tavio M et al : Chronic hepatitis C in HIV infection : feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and ribavirin. *AIDS* **15** : 1783-1787, 2001
- 8) Lefeuvre A, Hittinger G, Chadapaud S : Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV co-infection. *Lancet* **357** : 280-281, 2001
- 9) Torriani FJ, Odriguez-Torres M, Rockstroh JK et al : for the APRICOT Study Group : Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* **351** : 438-450, 2004
- 10) Chung RT, Anderson J, Volberding P et al : for the AIDS Clinical Trials Group A5071

- Study Team. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* **351** : 451-459, 2004
- 11) Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al : for the ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. A randomized controlled trial. *JAMA* **292** : 2839-2848, 2004
- 12) Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H et al : Living donor liver transplantation in adults : recent advances and results. *Surgery* **132** : 348-352, 2002
- 13) 小池和彦, 森澤雄司, 新谷良澄ほか : HIV 感染血友病合併C型肝硬変患者に対する成人間生体肝移植. 第21回犬山シンポジウム. B型・C型肝炎治療の新たな展開. アークメディア, 東京, p.174-177, 2002