

HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究

分担研究報告書

我が国におけるHIV感染症に合併するHBV感染症の実態

研究代表者 小池 和彦 東京大学感染症内科 教授
研究分担者 四柳 宏、菊池 嘉、加藤 道夫、髭 修平、
茶山 一彰、高松 純樹、正木 尚彦

研究要旨

エイズ拠点病院のうち、HIV・HBV 重複感染例の比較的多い当研究班員の施設において、重複感染症例における肝疾患進展度の実態調査を行なった。発見当初はHBe 抗原陽性で高ウイルス量の症例が多いが、約4年間の経過でHBe 抗原から抗体へのセロコンバージョン、HBVDNA量の減少を示す例も少なからず存在することが明らかとなった。HIV・HBV 重複感染例の約80%が遺伝子AのHBVに感染している点も重要である。今後のHIV・HBV 重複感染例への治療方針を立てる上で、非常に意義のある事実が明らかにされたと考えられる。

当班では、平成18年12月に、我が国におけるHIV・HBV 重複感染症の現状を把握するため、全国エイズ拠点病院372施設に対してアンケート調査を行なった。その結果、我が国のHIV感染症例の約6%がHBVに重複感染していることが判明した(表1)。この結果を受けて、エイズ拠点病院である当班員の施設においてHIV・HBV 重複感染症例の肝疾患進展度の実態調査を行なった。

A. 方法

本研究班の班員施設である以下の病院に、平成19年(2007年)6月までに受診したHIV・HBV 重複感染症をもつ症例について、班員による肝疾患の進行度調査を施行した。一時的に来院し、その後他の班員の医療施設へ戻っている例は後者の医療施設での検討例とした。調査に当たっては、各施設の倫理委員会に申請を行ない、調査対象者からはインフォームドコンセントを得た。調査対象施設は以下の通りである。

国立大学法人北海道大学医学部附属病院
国立大学法人東京大学医学部附属病院
国立病院機構国立国際医療センター
国立大学法人名古屋大学医学部附属病院
国立病院機構大阪医療センター
国立大学法人広島大学医学部附属病院

各班員にエクセルを用いた記入シートを配布して、HIV・HBV重複感染例について、主としてHBV検査結果、肝予備能、治療歴について記入をしていただいた。HIV感染症に関しては、これまでの治療歴等について記入いただいた。質問の詳細については割愛する。

B. 結果

1) 6施設から252例(男性243例、女性9例)について報告があった。平均年齢は 39.5 ± 5.6 歳であった。

HIV感染症についての感染経路別では、血液製剤によるもの14例(6.1%)、性行為によるもののうち同性間性行為186例(80.9%)、異性間性行為24例(10.4%)、麻薬使用者2例(0.9%)、その他4例(1.7%)であった。常習飲酒「あり」と吉舎があったのは2例全例であった(表2)。

2) HBV陽性判明時の年齢は 44.0 ± 9.7 (歳)、平均観察期間は 3.9 ± 4.1 (年)であった。また、急性肝炎での発見例は21例(8.3%)であった。

3) HBe抗原陽性が142例(71%)、HBVDNA ≥ 6 LGE/mlが112例(67%)と発見時にHBV量の多い例が多数であった。観察期間中にHBe抗原-HBe抗体へセロコンバージョンしたものは32例(22.2%)、HBVDNA量が6 LGE/ml以上から6 LGE/ml未満へと減少した例が61例(42%)であった(表3、4、5)。

4) 初診時の血清アルブミン値は平均 3.9 ± 0.7 (g/dL)、最終観察時には平均 4.1 ± 0.6 (g/dL)と有意な変化を認めなかった。

5) 初診時の血清ビリルビン値は平均 1.0 ± 2.2 (mg/dL)、最終観察時には平均 1.2 ± 1.1 (mg/dL)と有意な変化を認めなかった。

6) HBV感染判明時の血清ALT値(252例)は、平均 203 ± 583 (IU/L)、中央値36 (IU/L)であった。平均観察期間 3.9 ± 4.1 (年)を経た後の血清ALT値(252例)は、平均 48 ± 84 (IU/L)、中央値30 (IU/L)であった。30 (IU/L)未満の症例は107例(50%)、30 (IU/L)以上40 (IU/L)未満の症例は33例(16%)、40 (IU/L)以上80 (IU/L)未満の症例は52例(24%)、80 (IU/L)以上200 (IU/L)未満の症例は16例(8%)、200 (IU/L)の症例は5 (2%)であった。なお、145例中(57%)にHAARTが導入されていた。

7) CD4陽性T細胞数が $200/\mu\text{l}$ 未満の例は初診時には221例中82例(37%)、最終観察時には211例中37例(17%)であった(表6)。

8) HBVの遺伝子型では、測定された73例のうち、Aが58例(79%)、Bが6例(4.1%)、Cが7例(9.6%)、Dが1例、A/Gが1例、Hが3例(4.1%)であり、非HIV感染例においてB、Cが多いことは著明な違いを見せた。近年の我が国におけるB型急性肝炎においては、遺伝子AのHBVによるものが増加しているが、それに比べても遥かに高率であった(表7)。

9) HAARTについては、記載のあった252例中172例(68%)で施行されていた。レジメンの特徴は表8に示す。

10) 平均3.9年の経過観察中に3例で肝不全(腹水、脳症の出現)を発症した。肝細胞癌の合併は1例で、肝移植を受けた例は存在しなかった。

C. 考察

HIV 感染症に重複感染している HBV による肝疾患については、感染からの年数がまだ短いためか、進行肝硬変、肝癌へ進行している例は、現在のところまだ少数であった。しかしながら、肝発癌例も認められてきており、今後は進行肝疾患が増加してよくことが懸念される。

注目すべきは、4年弱の経過で、HAART 治療を受けた例も含むが、HBe 抗原から抗体へのセロコンバージョン、HBVDNA の減少を呈する例が少なくなかった点である。また、HIV・HBV 重複感染例の約80%が遺伝子型 A の HBV に感染している点も重要である。欧米の非 HIV 感染例の報告では、成人で感染後に持続

感染した例では遺伝子 A の HBV が多く、その後の抗 HBV 治療で HBs 抗原もクリアされる例のあることが知られている。また、preliminary ではあるが、tenofovir と lamivudine (あるいは FTC) を含んだ HAART を受けている HIV・HBV 重複感染例での HBV 感染症の経過が比較的良好であることから、HIV・HBV 重複感染例には積極的に tenofovir と lamivudine (あるいは FTC) を含んだ HAART を行なっていくのも選択肢の一つであると考えられる。

今回の共同班研究によって、今後の HIV・HBV 重複感染例への治療方針を立てる上で、非常に意義のある事実が明らかにされたと考えられる。今後、更に詳細な検討・解析を進めていく必要がある。

表1

日本のHIV感染症におけるHBV重複感染

推定感染経路	HIV感染者 受診数 (全体に占める割合)	血清HBs抗原 陽性者数 (経路別HIV感染者 受診者数中の割合)	肝障害合併 症例数 (経路別血清HBs抗原 陽性者数中の割合)
血液製剤	508 (8.5%)	30 (5.9%)	12 (40.0%)
麻薬・ 覚醒剤注射	23 (0.4%)	3 (13.0%)	2 (66.7%)
同性間 性交渉	3213 (53.6%)	267 (8.3%)	86 (32.2%)
その他・ 異性間性交渉	2254 (37.5%)	77 (3.4%)	22 (28.6%)
総計	5998 (100%)	377 (6.3%)	122 (32.4%)

対象症例

◆各施設から報告のあった252例

- 男性 243例 女性 9例
- 初診時平均年齢 39.5±5.6(歳)
- HIV推定感染経路

血液製剤	14	(6.1%)
MSM	186	(80.9%)
Heterosexual	24	(10.4%)
IVDU	2	(0.9%)
その他	4	(1.7%)
- 常習飲酒 なし 24例、あり 2例

HBV判明時検査

◆ 対象252例

・判明時平均	44.0±9.7(歳)
・平均観察期間	3.9±4.1(年)
・急性肝炎での発見	21例 (8.3%)

◆HBVマーカー

・HBe抗原	陽性	142例(71%)
	陰性	58例(29%)
・HBV DNA	≥6 LGE/mL	112例 (67%)
	<6 LGE/mL	55例(33%)

HBVマーカーの変化

◆HBe抗原

陽性→陽性:77(53.5%)	on HAART	52
	on ETV (HAARTなし)	1
陽性→陰性:32(22.2%)	on HAART	21
	on ETV (HAARTなし)	1
陰性→陽性:3(2.1%)	on HAART	0
陰性→陰性:32(22.2%)	on HAART	23

(HAARTは抗HBV作用のある薬を含むもののみを数えた。)

HBVマーカーの変化

◆HBV DNA		
High→High	41例 (27%)	on HAART 20 (49%)
High→Low	61例 (42%)	on HAART 53 (87%) on ETV (HAARTなし) 2
Low→High	2例 (1%)	on HAART 1 (50%)
Low→Low	44例 (30%)	on HAART 31 (70%)

HAARTは抗HBV作用のある薬を含むもののみを数えた。

CD4陽性T細胞数

◆HBV陽性判明時

	平均	287±199	(/μL)
≥350		81	(37%)
≥20		58	(26%)
<200		82	(37%)

◆最終観察時点

	平均	401±199	(/μL)
≥350	122	(58%)	HAART導入92(75%)
≥20	52	(25%)	HAART導入40(77%)
<200	37	(17%)	HAART導入34(92%)

表7

HBV Genotype

	Total	血液製劑	MSM	Hetero sexual	IVDU	Others
A	58 (79%)		57 (98%)	1		
B	3		3			
C	7		7			
D	1	1				
F			1			1
A/G	1	1				
H	3		3			
Total	73	2	70 (96%)			1

HAART

- ◆ 252例中172例(68%)に施行されている。
- ◆ 多く使われた薬剤
 3TC 84例、FTC/TDF 57例、RTV 50例、LPV/r 40例
 ATV 39例、ABC 38例、EFV 34例
- ◆ 多く採用されたレジメン

TDF FTC ATV RTV	22例
TDF 3TC LPV/r	8例
TDF FTC LPV/r	7例
TDF FTC EFV	6例
TDF 3TC ATV RTV	5例

HIV・HBV 重複感染時の診療ガイドライン

(2008年度版)

平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

「HIV 感染症に合併する各種疾病に関する研究」班

班長 小池 和彦 (東京大学)

(2009 年 3 月)

目次

1. はじめに
2. B型肝炎ウイルス(HBV)感染症とは？
3. HBVの感染経路
4. HBVの感染性
5. HBV感染症のウイルスマーカー
 - a) エンベロープ蛋白に関連するマーカー
 - b) デーン粒子内部に存在する蛋白に関連するマーカー
 - c) ウイルス遺伝子検査
6. HBVによる肝障害の機序
7. HBV感染後の経過
8. HBV治療薬
9. HIV・HBV重複感染症の疫学
10. 我が国におけるHIV・HBV重複感染例の臨床像
11. HIV感染とHBV感染の相互作用
 - a) HIV感染のB型慢性肝炎に対する影響
 - b) HBV感染のHIV感染症に対する影響
12. HAARTのHBV感染症に対する影響
13. HAARTと薬剤性肝障害
14. HIV・HBV重複感染症の治療
 - a) HBV単独感染症の治療に関する考え方(HBV単独感染症の治療ガイドライン)
 - b) HIV・HBV重複感染例の治療にあたっての一般的な注意
 - c) HIV・HBV重複感染例のHBV治療の実際
 - d) HIV・HBV重複感染症の治療ガイドライン
 - e) HIV感染症にB型急性肝炎を合併した場合の対応
15. HIV・HBV重複感染症における肝細胞癌、肝移植
16. おわりに
17. 文献

1. はじめに

HIV感染者の死因は、従来に比べて大きく変化してきている。多剤併用抗レトロウイルス療法 HAARTの導入後、HIV感染例の生命予後は大幅に改善し、その死因もAIDS関連死は約半数にとどまり、非AIDS関連死が約半数であり、その90%が肝疾患関連の死である。C型肝炎ウイルス（HCV）感染症による肝硬変による死が多いが、B型肝炎ウイルス（HBV）感染症についても同様の傾向がある。HIV感染症においてはHBV感染症が持続感染化しやすいため、HBVキャリア率は6～10%と健常人に比して5～10倍高率となっているとされている。HIV・HBV重複感染例では、B型慢性肝炎の進行が速い可能性、薬剤性肝障害の頻度が高い、いくつかの抗HIV key drugがHIVとHBVの両方に抗ウイルス活性をもつという問題があり、HBV合併HIV感染症の治療に際し重大な問題を引き起こしている。したがって、HIV感染者に合併したHBV感染症およびHCV感染症をいかに管理・治療して行くかは最大の懸案事項であり、治療法を確立することが重要であるといえる。

本研究班は、以上のような事実を踏まえ、HIV・HCV重複感染症に加えてHIV・HBV重複感染症に対する有効な治療法を確立して、その予後を改善することを目的として発足したものである。本班の前身である「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班（平成15～17年度）では、主としてHIV・HCV重複感染症の我が国における実態を検討し、治療ガイドラインを作成した。本班では、今年度は3年計画の最終年であったが、班員の先生方の御努力によって大きな進歩が得られた。HIV感染症におけるHBV感染症の頻度を正確に知ることは、患者治療上の基本的な大前提といえる。また、B型急性肝炎の予後がHIV感染例と非感染例でどの様に異なるのかを知ることも極めて重要である。HIV・HBV重複感染例における抗HIV薬、特に抗HBV活性も併せ持つ薬の使用法は難しく議論の多い所である。一方、HIV感染症に合併する進行肝疾患に対する生体肝移植治療については、当班において、世界的に先駆けて、適応基準に近いものが得られてきたことは特筆される。

本ガイドラインでは、HIV・HBV重複感染例を診療して行く上で必要な、HBV感染症の病態、診断、治療に関する事実について、最近の進歩を踏まえて詳述し、まずHBV感染症に対する理解を図った。更に、HIV・HBV重複感染症の病態について、特に我が国における現状を分析した。その上で、HIV・HBV重複感染症の病態、疾患管理、治療に関して説明を行なった。総体的に、HCV感染症に比してHBV単独感染症に関するデータにはエビデンスの不充分なものが多く、肝臓専門医

でもB型慢性肝炎を診られる医師は少ないという現実にも、正直なところ、ガイドラインの作成に困難を感じたこともあった。HIV・HBV重複感染症に関するエビデンスは、最近増加してきているもののデータは比較的少なく、まだ充分とはいえないといわざるをえない。したがって、本ガイドラインにまとめられた記述は、現時点における診療のための指標であるが、当然のことながら、今後得られていく新たなエビデンスによって、更に更新されて行くべきものである。その意味で、今後、ガイドラインは今後も再改訂され、アップグレードされて行くべきものであると考えられる。

本ガイドラインがHIV・HBV重複感染症の治療においてお役にたてば幸いである。

本研究に貢献いただいた班員ならびに研究協力者の方々、また外からこの研究を支えて下さった多くの方々に篤く御礼を申し上げたい。最後に、本改訂において御尽力いただいた東京大学医学部感染症内科の四柳宏准教授に篤く御礼を申し上げる。

2009年3月

東京大学医学部感染症内科 小池和彦

2 B型肝炎ウイルス（HBV）感染症とは

ポイント

- B型肝炎ウイルス（HBV）は慢性肝疾患の最大の原因である。
- 本邦のHBVキャリアは100万人以上である。

B型肝炎ウイルス（HBV）はC型肝炎ウイルス（HCV）とともにウイルス性慢性肝疾患の主たる原因である。両者とも肝病変が進行して肝硬変、さらには肝細胞癌に至る可能性があるため、適切な対応をとることが重要である。

HCVに持続感染している人（キャリア）は世界中におよそ1億7千万人、日本ではおよそ200万人である。これに対してHBVキャリアの感染者数は世界中におよそ3億5千万人、日本中におよそ140万人いると推定されている。日本のHBVキャリア数は1985年からHBワクチンとHBIGによる母子感染防止事業が開始されたため、急速に減少した。しかし、母子感染以外の経路（成人が性交渉により感染する場合が最も多い）による感染が慢性化することにより、今後HBVキャリアが増える危険性がある。

Geographic Pattern of Hepatitis B Prevalence



(WHOのホームページより：2008年)

注：このHPにおいては日本のHBVキャリア率はIntermediate (2~8%)に分類されているが、日赤の献血データを基にした広島大学の吉澤浩司らによれば、我が国におけるHBVキャリア率は0.8~1.0%である。

B型肝炎ウイルスは1964年にアメリカのブランバークがオーストラリア原住民の血液中に存在する抗原（オーストラリア抗原）として発見したものである。これを輸血後肝炎と結びつけたのは、我が国の大河内一雄らである。1970年にはHBVの粒子も発見されている。日本では、大河内の研究に基づきオーストラリア抗原のスクリーニング検査を世界に先駆けて1972年から実施したことにより、輸血後肝炎の発生を大きく減らすことができた。

HBVの構造は（図1）に示す通りである。完全なウイルス粒子であるデーン（Dane）粒子は、外側をエンベロープ（外被）に包まれている。エンベロープはHBs抗原活性を持っている。内部には遺伝子（HBV DNA）を含んだ核がある。HBs抗原、HBV DNAなどのウイルスマーカーについては後述する。

HBVキャリアの血中には、デーン粒子の他にエンベロープだけからなる粒子があり、小型球形粒子／桿状粒子と呼ばれている。小型球形粒子／桿状粒子の数はデーン粒子の約1000倍である。小型球形粒子／桿状粒子の表面にはデーン粒子同様HBs抗原が存在している。

小型球形粒子／桿状粒子が多数血液中に存在することは、B型肝炎対策上二つの大きな意義があった。一つは献血スクリーニングを可能にしたことである。感染性のない小型球形粒子／桿状粒子の表面にもHBs抗原が存在するため、オーストラリア抗原のスクリーニング検査のみでも十分な効果を挙げることができたといえる。もう一つはHBワクチンの製造を可能にしたことである。1980年には、小型球形粒子を集めて加熱消毒した後精製した血漿由来ワクチンが製造され、B型肝炎の予防が可能になった。



図1 B型肝炎ウイルス (HBV) の構造

3 HBVの感染経路

ポイント

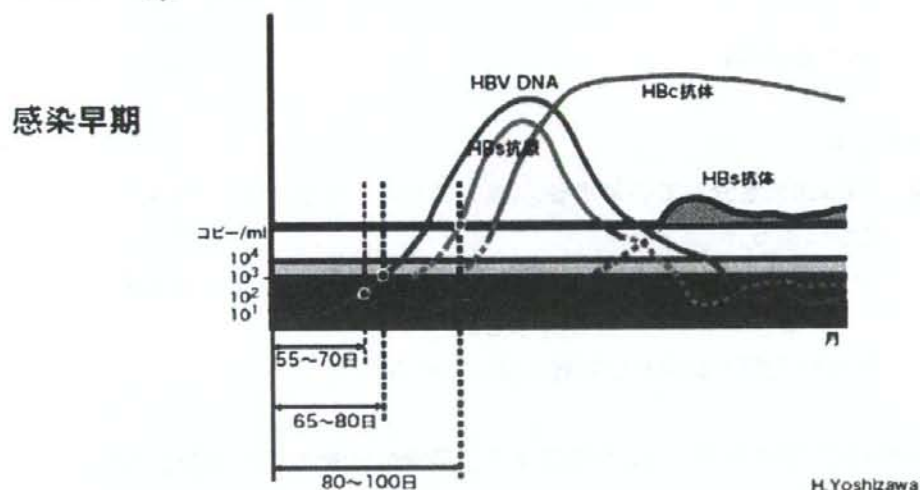
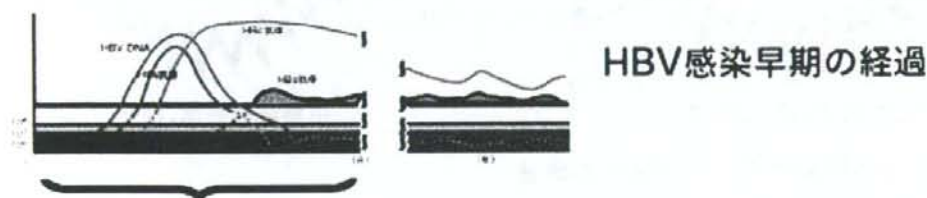
- HBVは血液を介して感染する。成人における感染は主にHBVキャリアとの性交渉による。
- パートナーがHBVキャリアの場合、あらかじめHBワクチンを接種することにより感染を防御することが望ましい。
- 輸血後B型肝炎の根絶は困難と考えられる。

HBVはHCV同様血液を介して感染する。通常の日常生活では感染の危険性はないが、感染した血液の付着する可能性のある行為（感染者の使った歯ブラシや剃刀を使うことなど）は避けるべきである。

母子感染以外のHBVの感染経路としては、HBVキャリアとの性交渉が圧倒的に多い。HBVキャリアの血液・体液に含まれるウイルスが性交渉の際にパートナーの体内に入ることが原因である。従ってHBVキャリアがパートナーの場合、あらかじめHBワクチンを接種することにより感染を防御することが望ましい。HBVキャリアとの性交渉以外では、覚醒剤の注射、鍼治療、入れ墨などがHCV同様に感染の原因となる。

輸血後B型肝炎は2002年から開始されたNAT (nucleic acid amplification test)によりほとんど発生しなくなった。しかし、NATでも検出できない少量の

ウイルスの感染による輸血後B型肝炎の症例が、現在でも少数ではあるが見られる。現在日赤のNAT法によるスクリーニングは世界でも最も優れたシステムの一つであるが、検出感度を上げて100%安全な輸血は極めて難しいとされている。こうした血液は、HBs抗原が陰性化したHBVキャリア（多くは50歳以上）と感染から間もない「ウィンドウ・ピリオド」中の感染者の献血によるものである(1)。



ウイルス肝炎研究財団のホームページより

4 HBVの感染性

ポイント

- HBVはごく少量の血液の針刺しでも感染が成立する可能性がある。
- 医療従事者は極力HBワクチンを接種しておくことが望ましい。
- 日常生活の中でHBVの感染が起こる可能性は極めて低い。
- 配偶者がHBVキャリアであるなど感染の可能性の高い人には、HBs抗原・抗体を測定のうえHBワクチンの接種を推奨する。

まず、医療従事者における感染性について考える。血清1ml 当たりのウイルス量（ゲノムコピー数）は、HBV は 10^{7-9} のオーダー、HCV は 10^{5-7} のオーダー、HIV は 10^{3-5} のオーダーである。つまりHBVはHCVやHIVに比べて血液に含まれるウイルス量が多い。このため針刺し事故の際に感染が成立する可能性が高い。針刺し事故時のHCV の感染率は平均1.8 %、HIVは平均0.3 %とされるのに対し、HBV、特にHBe 抗原陽性の患者血液の経皮的暴露では少なくとも30%の感染の危険性があるとされている。チンパンジーを用いた検討で、HBe 抗原陽性の血液は 10^{-8} まで希釈しても感染が成立していることを考えると、ごく少量の血液の針刺しでも感染が成立する可能性がある。従って医療従事者は極力HBワクチンを接種しておくことが望ましい。

医療の場以外の日常生活において、HBVの感染性を評価することは難しいが、いくつか注意すべき点がある。まず、前述の通り、HBVキャリアの血液が付着する可能性があるもの（カミソリや歯ブラシなど）が身体に接触することを防ぐことである。また、HBV量が多い場合（HBe抗原陽性の場合など）には血液以外の体液（唾液、精液などの粘液）からの感染も問題となる。性交渉に伴うリスクは前述の通りであるが、乳幼児にHBVキャリアが口移しで食物を与えることも感染の危険がある。しかし、唾液や粘液に含まれるウイルスは一般に少量であり、直接血中に侵入しない限り感染の可能性は極めて低い。HBVキャリアの食器を別にする必要があるかどうかということがしばしば問題になるが、付着した唾液を流水で洗い流せばウイルスは十分希釈され、感染を起こすことはないと考えられるため、食器を別にする必要はない。

なお、HBVキャリアの配偶者など感染の可能性の高い人には、HBs抗原・抗体を測定のうえHBワクチンの接種を推奨することが望ましいが、HBVに対して過度の心配が起らないように、十分な説明と配慮が必要である。