
第4章 肝移植の適応

I	はじめに	38
II	C型肝硬変	38
III	非硬変性門脈圧亢進症 (Noncirrhotic portal hypertension, NCPH)	38
IV	肝細胞癌	40
V	CD4陽性T細胞数・CD4/CD8比	40
VI	感染症	40

第5章 肝移植の術前HIV管理

I	術前の抗HIV薬(ART)療法	42
II	術前ウイルス検査	43

第6章 肝移植の血友病管理

(血液内科の視点からみた凝固因子の使用)

I	血友病の重症度と出血管理	48
II	血友病を基礎疾患とする重症肝障害患者における止血異常とその制御	49
III	血友病関連の周術期臨床検査	49
	(1) 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT).....	49
	(2) 第Ⅶまたは第Ⅸ凝固因子活性レベル測定	49
	(3) 補正(混合)試験	49
	(4) インヒビター検査	50
	(5) トロンボエラストメトリー(Thromboelastometry; TEM)	50
IV	凝固因子製剤補充のための目標設定; 術前準備	50
V	凝固因子の術前・術中投与	50
VI	術後の凝固因子投与	52
VII	インヒビター保有症例への対応	52
VIII	結語	52

第7章 肝移植術中管理(麻酔科の視点から)

I	術前評価	54
	1)肝移植患者術前チェック項目	54
	2)血友病患者術前チェック項目	55
	3)HIV/AIDS 感染症患者の術前チェック項目	55
II	術中管理	55
	1)麻酔薬の選択	55
	2)ラインの確保とモニター	55
	3)体温管理	56
	4)輸液管理	56
	5)術中使用薬剤	57
III	肝不全患者の止血凝固系	57
	1)凝固因子	58
	2)抗凝固因子	58
	3)線溶系	59
	4)血小板数の低下と機能の変化	59
	5)フィブリノーゲンの低下	59
IV	凝固因子補充の指標(輸血などを含む)	59
	1)輸血製剤の投与基準について	60
	2)第Ⅷ、Ⅸ因子製剤の補充方法について	60
	3)インヒビターを保有する患者への凝固因子補充について	61
	4)抗線溶薬について	62
	5)ATⅢについて	62
V	新たなエビデンスの確立に向けて	62
	1)生体肝移植患者における凝固因子活性の推移について	63
	2)健康成人希釈血液への第Ⅷ因子製剤補充による血液凝固能の変化： TEMによる検討	63

第8章 移植後の免疫抑制療法 68

第9章 肝移植術後のヒト免疫不全ウイルス(HIV)の管理と治療

I	抗 HIV 治療(ART)の目的	72
II	肝移植周術期の ART 中止、開始時期	72

III	ART再開に伴う検査計画	73
	1)ARTの効果およびHIV感染症の評価の指標	74
	2)薬剤耐性検査	74
	3)指向性検査	74
	4)薬剤血中濃度測定	74
	①薬剤血中濃度測定	74
	②血中濃度測定の時期	75
	③血中濃度の目標値	75
	5)副作用の評価	75
	6)HCV感染との相互作用	76
IV	薬物相互作用	77

第10章 肝移植後のHCV再感染例に対する インターフェロン治療の現況と、 HIV/HCV重複感染患者に対するの課題

I	はじめに	82
II	当院におけるHCV関連肝移植の抗HCV療法	83
III	これからの肝移植後の抗HCV療法の課題	84
IV	まとめ	84

第11章 HIV/HCV重複感染患者に対する 肝移植の報告例 - 生体肝移植 -

I	はじめに	88
II	研究対象と方法	88
III	結果	90
IV	考察	91
V	結論	91

第12章 HIV/HCV重複感染患者に対する 肝移植の報告例 - 脳死肝移植 -

I	HIV陽性患者に対する肝移植成績	94
---	------------------	----

II	単一施設(マイアミ大学)での肝移植成績	96
	①患者と移植適応	96
	②肝移植成績	96
III	考察	98

第13章 HIV患者の腎移植の報告例

I	症例	102
II	考察	105
III	結論	105

略語一覧

AIDS	: acquired immune deficiency syndrome, 後天性免疫不全症候群
ALT	: alanine aminotransferase, アラニントランスアミナーゼ
aPCC	: activated prothrombin complex concentrates, 活性化型プロトロンビン複合体製剤
APTT	: activated partial thromboplastin time, 活性化部分トロンボプラスチン時間
ART	: antiretroviral therapy, 抗レトロウイルス療法
ATIII	: antithrombinIII, アンチトロンビンIII
BIS	: bispectral index score, 鎮静レベルスケール
CNI	: calcineurin inhibitor, カルシニューリン阻害薬
CO	: cardiac output, 心拍出量
CVP	: central venouse pressure, 中心静脈圧
FDP	: fibrin degradation product, フィブリン代謝産物
FFP	: fresh frozen plasma, 新鮮凍結血漿
Fib	: fibrinogen, フィブリノーゲン
GWAS	: genome-wide association study, ゲノムワイド関連研究
HAART	: highly active anti-retroviral therapy, 高活性抗レトロウイルス療法
HBV	: hepatitis B virus, B型肝炎ウイルス
HCC	: hepatocellular carcinoma, 肝細胞癌
HCV	: hepatitis C virus, C型肝炎ウイルス
HIV	: human immunodeficiency virus, ヒト免疫不全ウイルス
IFN	: interferon, インターフェロン
INSTI	: integrase strand transfer inhibitor, インテグラーゼ阻害薬
MELD score	: model for end-stage liver disease score, 末期肝不全評価スコア
MMF	: mycophenolate mofetil, ミコフェノール酸モフェチル
m-TOR	: mammalian target-of-rapamycin, 哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
NCPH	: noncirrhotic portal hypertension, 非硬変性門脈圧亢進症
NNRTI	: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, 非核酸系逆転写酵素阻害薬
NPP	: normal pooled plasma, 正常プール血漿
NRTI	: nucleoside reverse transcriptase inhibitor, 核酸系逆転写酵素阻害薬
PA	: pulmonary artery, 肺動脈圧
PC	: platelet concentrate, 濃厚血小板
PCWP	: pulmonary capillary wedge pressure, 肺動脈楔入圧
Peg-IFN	: pegylated interferon, ペグインターフェロン
PI	: protease inhibitor, プロテアーゼ阻害薬
PIVKA	: protein induced by vitamin K absence, ビタミン K 依存性凝固因子前駆体
POCT	: point of care testing, ポイントオブケア検査
PT	: prothrombin time, プロトロンビン時間

rFVIIa	: recombinant activated factor VII, 遺伝子組換え活性化型凝固第Ⅶ因子
SG	: Swan-Ganz catheter, スワン・ガンツカテーテル
SNP	: single nucleotide polymorphism, 一塩基多型
SOS	: sinusoidal obstruction syndrome, 類洞閉塞症候群
STAT-C	: specially targeted anti-viral therapy for hepatitis C, 特異的標的抗ウイルス C 型肝炎療法
STI	: strategic treatment interruption, (HIV 感染症に対する)戦略的治療中断
SvO2	: venous oxygen saturation, 中心静脈酸素飽和度
SVR	: somatic vascular resistance, 体血管抵抗
SVV	: stroke volume variation, 一回拍出量変化量
TEG	: thromboelastograph, トロンボエラストグラフ
TEM	: thromboelastometry, トロンボエラストメトリー
TMA	: thrombotic microangiopathy, 血栓性微小血管症
VOD	: veno-occlusive disease, 肝中心静脈閉塞症
VWF	: von Willebrand factor, フォンウィルブランド因子

巻 頭 言

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者さんの治療、とくに肝移植に照準を合わせた場合の治療の難しさは、いくつかの病態に複合的に対処しなければならないことにあります。

ほとんどの患者さんは血液凝固障害を素因に持ち、そこに HIV と HCV ウイルスがかかわってきます。これらの患者さんは初期には血液専門の医師の診療を受け、HIV の感染が判明してからは HIV 専門医に治療をゆだねることが多くなります。血液製剤による HIV 感染者の約 90% に HCV にも感染していると報告されていますが、HIV 治療成績が飛躍的に向上した昨近、新たに問題となってきたのが HCV による慢性肝疾患の進行です。そして、末期肝疾患となれば、いまや肝移植が選択肢の一つとなっています。

ところが、専門領域の細分化が進んでいる今日、これらの経過のなかで HIV 専門医は必ずしも肝疾患について最新の情報や診療技能を持ち合わせているわけではありません。また、肝疾患が進行したため肝臓内科医に紹介されたとしても、逆に肝臓内科医は HIV の治療の最前線のことには疎いということが懸念されます。また、それが肝移植にまつわる事項となると、さらに複雑化してきます。

このことは、対象疾患への適切な対応のためには、いくつかの領域の専門医がチームを組んで治療にあたる必要があります。

私たちは平成 21 年から厚生労働科学研究補助金エイズ対策事業に参画する機会を得、「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」というテーマの臨床と研究に携わってまいりました。この研究班には、HIV 関連の研究者と臨床医、肝臓内科医、血液内科医、臨床検査学の専門医、麻酔科医、そして肝移植外科医等とで班を構成し、肝移植を実施するための組織作りに微力を注いでまいりました。その業績の一つとして作成したのが、このガイドラインです。各専門領域の医師にそれぞれの立場で現在の最善の治療法についてまとめてもらいました。また、各領域間の隙間を埋めるために討論を重ね、意見を戦わせてきた集大成でもあります。

このような志で上梓された本ガイドラインが臨床の場において少しでもお役に立つならば、編纂にかかわった者の一人として、これに優る喜びはありません。どうぞ、よろしくご活用ください。心から望む次第です。

平成 24 年 2 月吉日

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業
「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に
対する肝移植のための組織構築」
研究代表者 兼松 隆之

緒 言

薬物療法の進歩により、HIV 感染者は重症感染症などいわゆる免疫不全を克服することが容易となり長期生存が可能になってきた。その一方で、血液製剤治療中の HCV 感染が HIV 患者の予後を左右する重要な合併症であることがこの班会議に出席して初めて分かった。

この会に出席する前に、自身の外来で HIV と HCV 重複感染者で画像的にも血液学的にも肝硬変に進展していない若い患者が吐血で入院してきて、この門脈圧亢進症は何によるものか教室員と考えたことがあった。

見かけ以上に門脈圧亢進症が進展し、見かけ以上に肝予備力が低下していることが示唆された。しかし、この見かけ以上という表現は一般的で学問的でない。なぜ、HCV 陽性の HIV 患者が肝不全で若くして不幸な転帰をとるのか。この機序を解明するとともにいかに適切な治療を施して救命するかが最大の命題で、そのための適切な抗ウイルス療法の選択と肝不全に陥った時期の肝移植適応基準が臨床家に課せられた命題であり、それを解明しての肝臓専門医でもある。

HIV 治療に用いたある種の薬剤が門脈圧亢進症を惹起するのか、HIV に HCV が重複感染すると肝星細胞を活性化させて肝の線維化進展速度が加速されるのか、抗ウイルス療法はなぜ効果が低いのか。解明されなければならない問題が山積している。一方、すでに進行している病態に対する肝移植に関して従来の非代償性肝不全に対する適応基準で HIV と HCV の重複感染者をいかに効率よく救命するか、さらなる解析と検討が必要であるが、時間をかけないで早急に結論を導きだしたい。当方に課せられた使命はこの点で、現行の肝移植の適応基準にどのように万人が納得できるように応用できるか、Evidence Based Medicine で行おうと考えています。

この班会議に出席して、初めて勉強したことが多い。このような機会を与えて頂いた兼松隆之班長に御礼申し上げます。

順天堂大学医学部附属静岡病院
消化器内科
市田隆文

緒 言

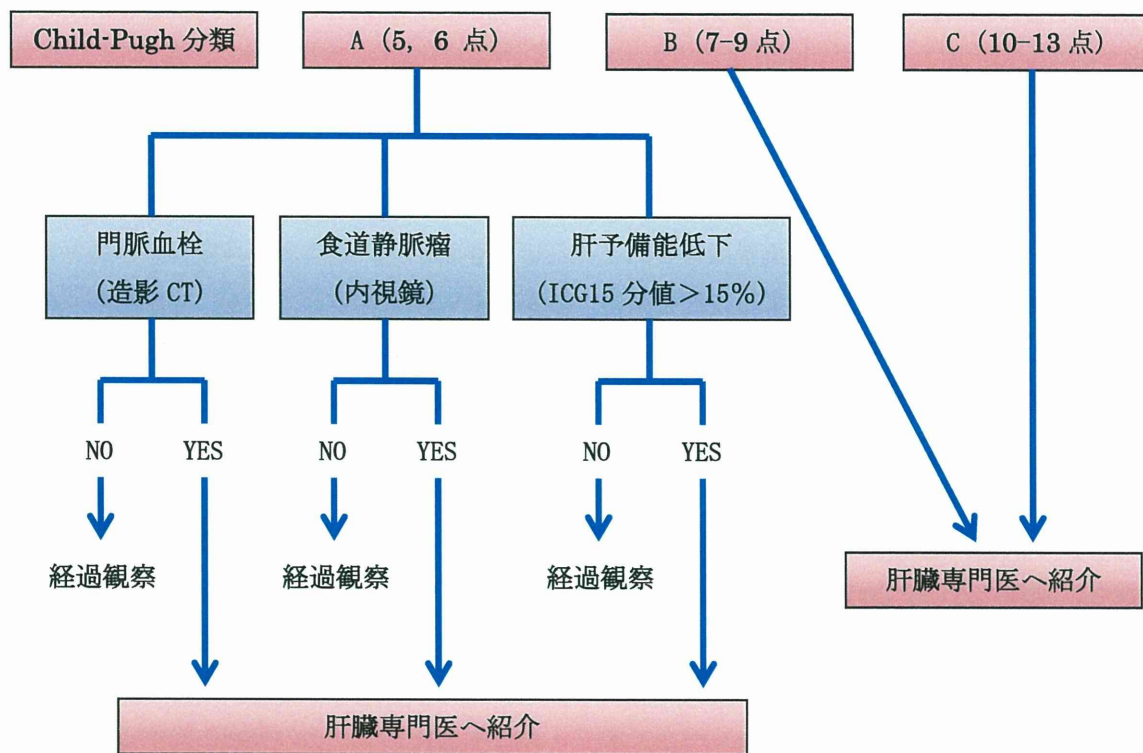
1980年代前半、汚染された非加熱の濃縮凝固因子製剤を介して、日本の血友病患者の4割にあたる約2000人の方々がHIVに感染されました。その後、衝撃的な「エイズ」報道が続き、感染者は社会的に差別され、感染の事実を隠して生活することを余儀なくされました。更に追い打ちをかけたのは、医療機関による診療拒否の横行でした。「HIV感染者は診ない」という明らかに差別的な方針を掲げる医療機関が後を絶たず、薬害エイズの被害者は、「医療の被害者でありながら、医療を受けられない」という、矛盾に満ちた窮地に追いやられました。その結果として、多くの方々が、十分な医療を受けることなく悲惨な死を迎えました。このような不条理な状況は、本来は医療と行政が連携して対応していくべきですが、実際には、薬害被害者ご本人たちの身を削ったご努力が大きな役割を果たし、改善してきました。

HIV そのものの治療については、1996年のプロテアーゼ阻害薬の登場を皮切りに、非核酸系逆転写酵素阻害薬、インテグラーゼ阻害薬などの新規メカニズムによる薬剤が臨床導入され、感染者の予後は飛躍的に改善しました。しかしそれでも、以前の不完全な治療による薬剤耐性ウイルスの出現により、少なからずの薬害被害者がエイズを発病して亡くなりました。近年では、抗HIV療法の飛躍的な進歩に

より、ようやく長期にわたるHIVのコントロールが現実的なものになってきましたが、それとは裏腹に、今度は、C型肝炎ウイルス(HCV)の問題が頭をもたげてきました。薬害エイズ被害者のほとんどの方々がHCVにも感染しており、しかも多くの方々がインターフェロン難治症例です。更に、HIVとHCVの重複感染は肝臓の線維化を早め、30歳代で肝硬変・肝不全で亡くなる被害者も少なくありません。進行した肝不全に対して唯一有効な治療法である肝移植は、HCV単独感染患者では多数行われてきましたが、HIVとの重複感染症例に対しては、まだ国内では数えるほどしか実施されていません。しかし、肝臓外科・移植外科の先生方、肝臓専門医の先生方のご尽力により、その実施に対するハードルは下げられてきており、術後の予後も、今後著しい改善が期待されております。このガイドラインによって、「HIV感染者だからできない」という差別的医療が終わったことの証として、肝移植が、必要としている薬害被害者へ滞りなく実施されることを願います。

国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター
潟永 博之

HIV/HCV 重複感染患者における 肝疾患サーベイランスアルゴリズム



Child-Pugh 分類

	1 点	2 点	3 点
肝性脳症	なし	軽度 (I・II)	昏睡 (III以上)
腹水	なし	軽度	中程度以上
血清アルブミン値	3.5g/dl 超	2.8~3.5g/dl	2.8g/dl 未満
プロトロンビン時間	70%超	40~70%	40%未満
血清総ビリルビン値	2.0mg/dl 未満	2.0~3.0mg/dl	3.0mg/dl 超

Child A : 5-6 点、 Child B : 7-9 点、 Child C : 10-15 点

本邦での脳死肝移植レシピエント選択基準

優先順位

(1) 医学的緊急性

予測余命が1か月以内	10点	移植後肝不全、 劇症肝炎など
予測余命が1ヶ月～3ヶ月以内	8点	Child C
予測余命が3ヶ月～6ヶ月以内	6点	
予測余命が6ヶ月～1年以内	3点	Child B

ただし、先天性肝・胆道疾患及び先天性代謝異常症については、肝臓移植が治療的意義を持つ時期、患者の日常生活に障害が発生している状態及び成長障害である状態を考慮の上、上表に規定する点数のいずれかを用いることがある。

(2) ABO式血液型

ABO式血液型が一致	1.5点
ABO式血液型が適合	1.0点

ただし、選択時に2歳（生後24ヶ月）未満かつ医学的緊急性10点の待機者は、血液型を問わず、1.5点を加点する。

(3) 臓器提供者（ドナー）が18歳未満の場合には、選択時に18歳未満の移植希望者（レシピエント）に限り、1点を加点する。

1

（血液製剤による） HIV/HCV 重複感染の実態 感染者数、死因、肝機能検査の結果

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 名誉教授

兼松 隆之

<研究協力者> 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 助教

曾山 明彦

- 過去の血液製剤使用による HIV 感染者の 95%以上が、HCV に重複感染している。
- 1990 年代半ばの Antiretroviral therapy (ART) の導入により、HIV のコントロールが改善し、HIV/HCV 重複感染者の死因において、肝疾患の占める割合が高くなってきている。
- 一般肝機能検査結果は、比較的良好に保たれていても、肝予備能低下や門脈圧亢進症を来している症例が存在する。
- 門脈血栓を来す症例があり、HCV による肝障害の他、ART 薬剤による非硬変性の門脈圧亢進症の関与が考えられる。

I. はじめに

本邦における血液凝固異常症に対する過去の血液製剤使用による HIV 感染者の 95%以上が、HCV に重複感染していると報告されている¹⁾。

Antiretroviral therapy (ART)の登場により、HIV のコントロールが改善し、HIV/HCV 重複感染者における死因の中で、主に HCV による慢性肝炎を背景とした末期肝疾患の占める割合が高くなってきている²⁾。

II. 感染者数と死因

ART が導入された 1995 年以降、HIV 感染者の死亡数は減少するとともに、死因に大きな変化がみられた。米国で 1997-2000 年に死亡した 135 人の HIV 患者のうち、AIDS 関連死（日和見感染による死亡）は約 50%、残りの約半数のうち、約 90%は肝疾患関連であり、多くは HCV 感染症による死亡であった³⁾。

平成 22 年度の血液凝固異常症全国調査（エイズ予防財団施行）²⁾によると血液凝固異常症患者で HIV に感染し生存中であるのは、775 名（血友病 A 590 名、血友病 B 175 名、Von Willebrand 病 7 名、他類縁疾患 3 名）であった。調査期間における HIV 感染の死亡報告は 11 例であり、このうち HCV の感染が原因と考えられる重篤な肝疾患が死因である報告は 5 例であった。このように近年、主に HCV を原因とした重篤な肝疾患を死因とする例が増えており、過去 10 年間でみるとその割合は 56% (70/124 死亡例) に及ぶ。(図 1)

HIV/HCV 重複感染血液凝固異常症患者における肝疾患の病期は、慢性肝炎 414 名、肝硬変 51 名、肝癌 14 名、肝不全 1 名、急性肝炎 3 名、肝炎なし 53 名であり、今後も同患者群における肝疾患による死亡例の発生が予測される。

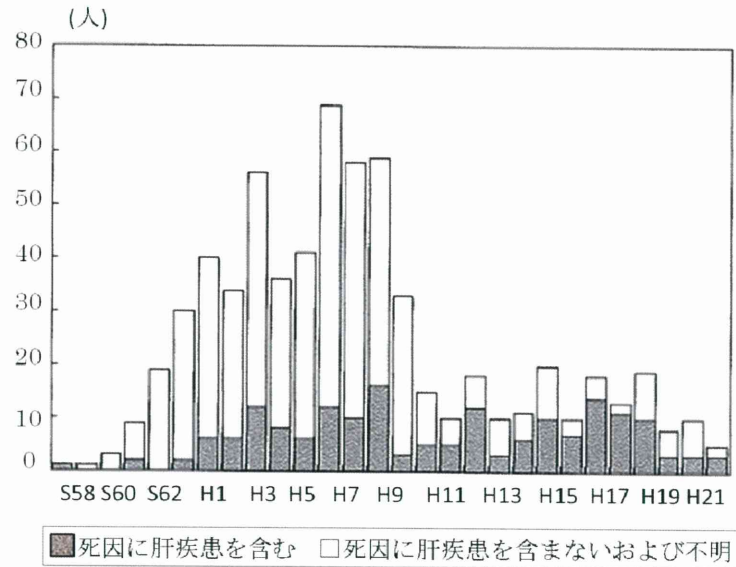


図 1. HIV 感染血液凝固異常症における年間死亡数の変化と死因中の肝疾患の有無
(文献 3 より抜粋)

III. 検査プログラム

本研究では血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者群における肝疾患の現状を把握する為に、検査プログラムを設立し実施した。

2009 年 9 月より、日本全国より HIV/HCV 重複感染患者を受け入れ、肝機能検査 (血算、凝固因子・凝固能、生化学検査や種々の線維化マーカー)、肝予備能評価 (ICG15 分値、アシアロ肝シンチ)、腫瘍マーカー (AFP、PIVKA-II) を測定、また腹部造影 CT、エコー、骨塩定量、上部消化管内視鏡を施行した。

結果

2010 年 7 月までに、30 名に検査を施行。全例 HIV 抗体・HCV 抗体陽性の血友病男性、年齢 39 (30-68) 歳 (以下、中央値と範囲) であった。ART による HIV のコントロールにより HIV-RNA が検出されたのは 3 例のみであった。残りの症例では検出感度以下であった。血液検査では、血小板数 $17 \times 10^4/\mu\text{l}$ (4.9-34.8) であり、 $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 未満を 6 例認めた。一般肝機能検査項目は、総ビリルビン値 0.9 (0.4-4.3) mg/dl、PT 85 (43-116) %、血清アルブミン値 4.5 (3.1-5.5) g/dl、ALT 49 (11-127) IU/l と肝機能が保たれている症例の割合が多かった。腫瘍マーカーは AFP 3.3 (2-654) ng/ml、PIVKA-II 21 (8-128) AU/ml と多くは正常範囲内であった。(表 1)

	中央値	範囲
年齢	36	30 - 60
HIV-RNA 検出感度以下	90% (27/30)	
HCV-RNA 陽性率	47% (14/30)	
PT (%)	85	43 - 116
総ビリルビン (mg/dl)	0.9	0.4 - 4.3
アルブミン (g/dl)	4.5	3.1 - 5.5
血小板 (x10 ⁴ /μl)	17	4.9 - 24.6
ALT (IU/l)	49	11 - 127

表 1. 検査プログラム結果

上記結果を基に重症度分類を行うと、Child-Pugh 分類におけるスコアは 5 (5-10)点、A 27 例、B 1 例、C 2 例と重症度 A の症例が殆どであった(図.2-1)。

一方、Child-Pugh 分類の脳症の項目を除き、他の 4 項目と ICG15 分排泄値で評価される肝障害度では、ICG15 分排泄値を反映し、肝障害度 A 23 例、B 6 例、

C 1 例と中等度以上の肝機能障害を認める例の割合が増加した (図.2-2)。PT、総ビリルビン値、クレアチニン値、透析導入の有無にて評価される Model for End-stage Liver Disease (MELD) スコアは 8 (6-15)であった。

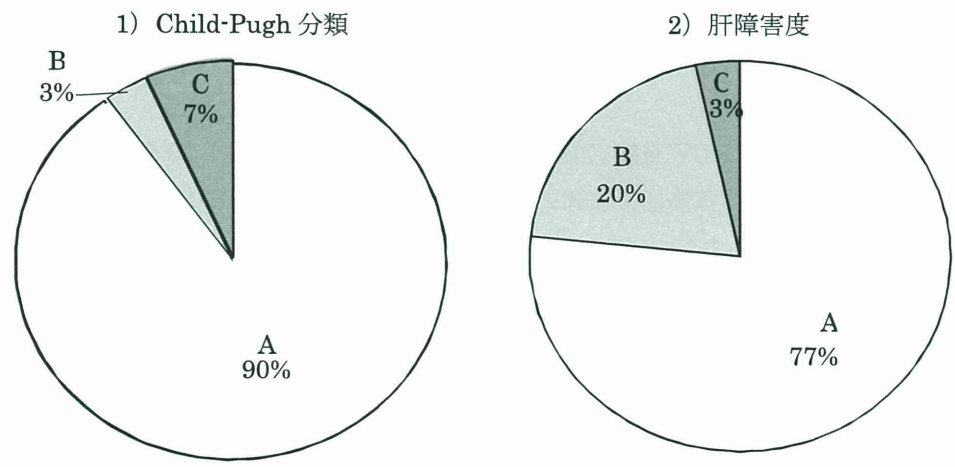


図 2. Child-Pugh 分類と肝障害度

肝予備能評価では、ICG15 > 10%の症例が 40%、またアシアロ肝シンチ LHL15 (99mTc-GSA を静注 15 分後の心臓と肝臓の放射活性のカウントの和に対する肝臓のカウントの比より算出される肝集積率)

< 0.90 の症例が 37%であり、一般肝機能検査では正常範囲内のデータを示す症例の中にも予備能は低下している症例を認めた (図 3)。

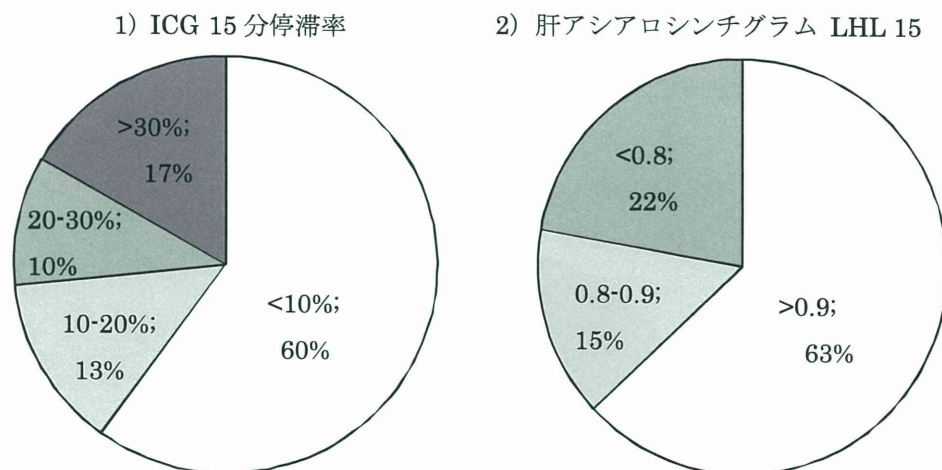


図 3. 肝予備能評価

腹部 CT では、肝硬変が 11 例、慢性肝炎 11 例、正常肝 8 例であり、脾腫を 17 例 (57%) に認めた (図 4)。ミラノ基準外の肝細胞癌を 1 例に認め、また胆

管細胞癌を 1 例に認めた。また門脈血栓を 2 例に認めた。2 例ともに門脈本幹から肝内までに達する広汎な門脈血栓であった (図 5)。

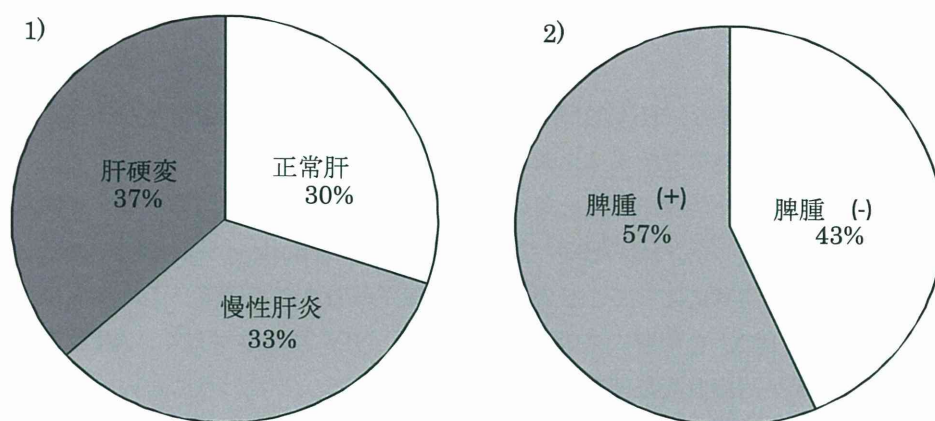
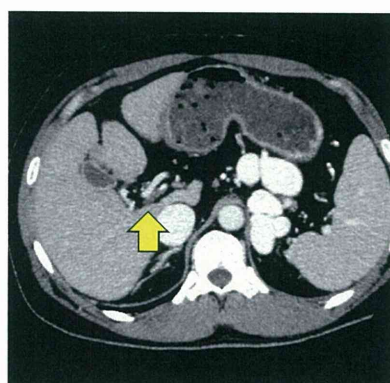
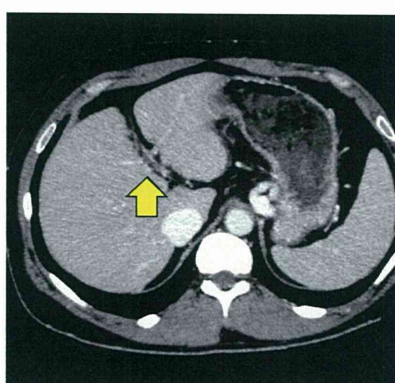


図 4. 腹部造影 CT

1)



2)



3)

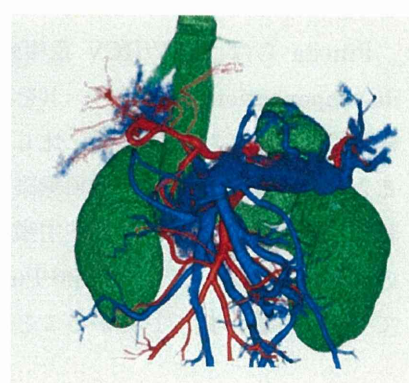


図 5. 門脈血栓症例

上部消化管内視鏡では、8例に食道静脈瘤を認めた。食道静脈瘤の程度としては全例F1であったが、

3例ではRC陽性であり、治療の適応と考えられた（図6）。

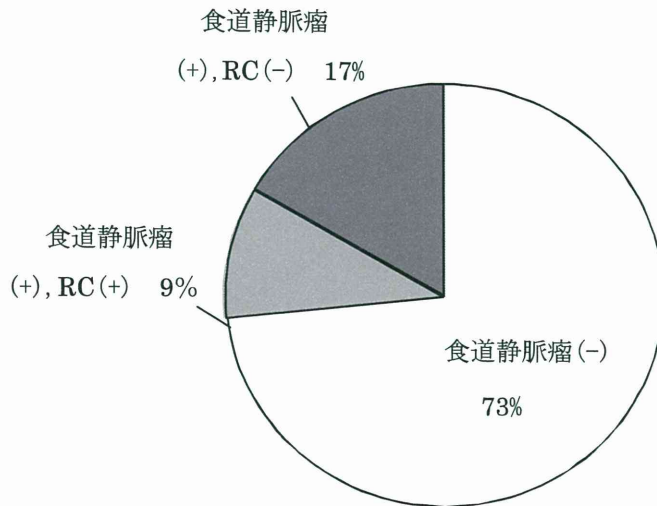


図6. 食道静脈瘤の有無（上部消化管内視鏡による評価）

IV. 考 察

肝疾患検査プログラムの結果より、HIV/HCV 重複感染患者の中には、一般肝機能検査結果は比較的良好でも、実は肝予備能の低下や門脈圧亢進を認める症例が含まれている事が判明した。HIV/HCV 重複感染者は HCV 重複単独感染者に比して、肝の線維化の進行が早く⁴⁾、また HCC を早期に発症する事が報告されている⁵⁾。HCV 汚染血液製剤を投与された血友病患者の肝疾患による死亡率に関するイギリスからの報告では、HCV 単独感染者に比べて、肝疾患による死亡率が 16.7 倍高く、肝細胞癌による死亡率が 5.6 倍とされている⁶⁾。

Pineda らは、HIV/HCV 重複感染者が、hepatic decompensation のエピソードを認めた後の予後が、同条件の HCV 単独感染者に比し、著明に不良であるという結果から、HCV 単独感染者とは異なった肝移植適応を設定するべきだと主張している。本研究の対象患者においても、Child-Pugh 分類 A であっても肝予備能は低下していることから、消化管出血

や肝性脳症などのエピソードが生じた後は、Pineda らの報告のような経過をたどる可能性が十分考えられる⁷⁾。

近年、HIV 感染者における非肝硬変性門脈圧亢進症（non cirrhotic portal hypertension, NCPH）の発症が報告されている。これらの患者に共通することは、HIV 感染歴が長く、ART 服用歴が長いという事である。この二点において、本邦の汚染血液製剤による HIV 感染者は発症のリスクを有していると考えられる。また ART 療法の中でも、Didanosine と NCPH が関連するとの報告がされている⁸⁾。

今回の検査プログラムにて 2 例の門脈血栓を認めしたが、どちらも Didanosine の服用歴を認め、1 例は Child-Pugh 分類は A と肝機能は保たれていた。HIV/HCV 重複感染者における門脈血栓の成因として、慢性 C 型肝炎による肝線維化、門脈圧亢進症に加えて、ART に伴う非硬変性門脈圧亢進症の関与の可能性が考えられる。

〔文献〕

- 1) HIV・HCV重複感染時の診療ガイドライン. 平成16年度厚生労働省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」班編 2005.
- 2) 血液凝固異常症全国調査厚生労働省委託事業：平成22年度報告書 財団法人エイズ予防財団.
- 3) Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, et al. Changing spectrum of mortality due to human immunodeficiency virus: analysis of 260 deaths during 1995-1999. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1487-93.
- 4) 血液凝固異常症全国調査厚生労働省委託事業：平成22年度報告書 財団法人エイズ予防財団.
- 5) 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*. 1999;30:1054-8.
- 6) García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:179-83.
- 7) Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet*. 1997;350:1425-31.
- 8) Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:779-89.
- 9) Vispo E, Morello J, Rodriguez-Novoa S, et al. Noncirrhotic portal hypertension in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24:12-8.

2

HIV/HCV 重複感染者に対する治療の現況 HIV 感染症に対する抗 HIV 療法 (ART)

独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 臨床研究センター エイズ先端医療研究部長

白阪 琢磨

- ・ 抗 HIV 療法による HIV 複製の抑制によって、免疫能の回復に加え、非 AIDS 関連疾患の発生を抑えることが期待される。
- ・ 抗 HIV 療法は有効な抗 HIV 薬を複数組み合わせる多剤併用療法である。
- ・ 抗 HIV 療法によって HIV 感染症/AIDS の予後は大幅に改善し、HIV 感染症は慢性疾患の位置づけとなった。
- ・ 治療のガイドラインで抗 HIV 療法の開始時期は早まる傾向にある。
- ・ 開始に当たっては患者の服薬の準備が整っていることが重要である。
- ・ 服薬アドヒアランスの維持が治療の決め手である。

HIV 感染症の治療は、AIDS などの日和見疾患（日和見感染症や日和見悪性腫瘍）に対する治療と HIV 感染症そのものに対する抗 HIV 療法に大別される。前者にはニューモシスティス肺炎、食道カンジダ症、サイトメガロ網膜炎、カポジ肉腫などがあり、個々に優れた治療法が確立しているので、他書を参考にされたい。本項では抗 HIV 療法につき記載する。その概要を表 1 にまとめた。以下、簡単に説明する。現在の抗 HIV 療法は抗 HIV 薬を 3 剤以上投与する多剤併用療法 (Highly active antiretroviral therapy:HAART あるいは antiretroviral

therapy :ART) であり、HIV が血液中に検出されないレベルにまで HIV の複製を抑制し続け、免疫能の回復を図るものである。抗 HIV 療法の開始時期は、毎年様に変更されている。ART が登場した当時は CD4 値で 500/ μ l 未満で開始が勧められたが、副作用、服薬の困難さ等のために開始時期は遅らされ、新薬開発あるいは製剤の工夫、臨床知見の蓄積によって、再び早期開始が勧められてきた。今後も改訂されると予想されるので、治療のガイドラインについては、最新情報を入手されることを勧める ^{1),2),3)}。

1. 開始時期の目安

1) AIDS 発症していない場合（注 1, 2）

（ア）CD4 陽性 T リンパ球数が 500/ μ l より多い

結論が出て居らず、個々の患者毎に判断。患者が積極的な治療を希望すれば、開始を考慮する。

（イ）CD4 陽性 T リンパ球数が 351~500/ μ l

経過観察しても良いが、積極的な治療開始が勧められる。経過観察をする場合は治療開始のプラス要素とマイナス要素を十分に検討する。

（ウ）CD4 陽性 T リンパ球数が 350/ μ l 以下

治療を開始する。

ただし、妊婦、HIV 関連腎症患者、B型肝炎の治療を開始する患者では CD4 数に関わらず抗 HIV 治療を開始する。C型肝炎を合併する患者、心血管疾患のリスクの高い患者も早期の抗 HIV 治療開始を考慮する。

2) AIDS 発症している場合

治療を開始する（注 3, 4）

注 1 治療開始にあたっては、服薬アドヒアランスの確保が重要である。

注 2 感染早期で CD4 陽性 T リンパ球数の回復が期待できる場合は、経過観察しても良い。

注 3 エイズ指標疾患が重篤な場合は、その治療を優先する必要がある場合がある。

注 4 免疫再構築症候群が危惧される場合は、エイズ指標疾患の治療を先行させる。

2. CD4 数が 350/ μ l より多い無症候性患者に対する治療開始の是非を判断する要素

1) プラス要素

- ・以前よりも飲みやすく、効果も安定した薬剤の組み合わせが存在する。
- ・CD4 数が低下してから治療を開始する場合よりも、十分な CD4 数の増加が期待でき、免疫機能の維持/改善が図れる。
- ・悪性リンパ腫や結核、带状疱疹などの CD4 数が比較的高い状態でも発症する日和見疾患や HIV 関連疾患の発症を抑制できる可能性がある。
- ・体内での HIV 増殖を放置しておく、総死亡率が上昇したり非 AIDS 指標疾患（心疾患、肝疾患、腎疾患など）の発症率が増加したりするという報告がある。
- ・性行為等による HIV の二次感染（他者への感染）のリスクを減少させられる。

2) マイナス要素

- ・抗 HIV 薬の長期毒性が不明である。
- ・アドヒアランスが悪い場合は薬剤耐性ウイルスを生じさせる可能性がある。
- ・生涯にわたる服薬での飲み疲れが生じる可能性がある。

表 1. 未治療患者に対する抗 HIV 療法の開始における考え方

I. 抗 HIV 療法の意義

HIV 感染症の病態の1つは免疫不全に伴う日和見疾患（日和見感染症、日和見悪性腫瘍）などの出現であるが、近年、HIV 増殖に伴う直接的病像や、間接的炎症による病状も明らかにされて来た。複製するウイルスと免疫賦活化は慢性的炎症を引き起こし、結果として重要臓器の障害や病的状態を招く事が指摘されている。抗 HIV 療法によって HIV 複製を抑制し血中ウイルス量を検出限界未満に抑え続ける事によって、免疫能の回復のみならず、非 AIDS 関連疾患（心血管疾患や悪性腫瘍等）の発生に関わると考えられる炎症や免疫賦活化も抑える事が期待されている。いくつかの研究で、HIV 感染症患者の寿命は CD4 値が高値でも、まだ、平均よりも短いとされている理由に、慢性的免疫賦活や遷延した免疫機能の消耗に伴い潜在的で永久的な免疫損傷に伴う重篤な AIDS 非関連症状の出現が上げられる。従って、近年の抗 HIV 療法において、免疫能の回復・維持に加えて炎症の抑制という観点からも、血中のウイルス量を早期から長期にわたって抑制続けるのが治療の目標となった。

II. HIV 感染症治療のガイドライン

抗 HIV 療法をいつ開始するか、治療薬に何を選択するかについてまとめた。治療は長期におよび、さらに有効血中濃度を維持できなければ HIV が複製を開始し、薬剤に耐性な変異株が誕生する可能性があるため、服用アドヒアランスの維持が治療の決め手となる。そのため、服薬前に患者が治療の準備が来ているかどうかを見極める事は重要である。次に開始時期の考え方と推奨治療薬について簡単に述べる。

1) 開始時期の考え方

抗 HIV 療法を開始するかどうかは、治療のメリットと治療のリスクである毒性、薬剤耐性、薬剤相互作用、医療費、長期治療の不都合さなどの両者を比較検討して決定する。血中ウイルス量の抑制を維持す

る事で免疫能を回復・維持でき、日和見疾患の発生や死亡を減少できる。患者は生涯に及ぶ服薬の開始にあたり、準備を整え自分の意志で踏み切ることが重要である。抗ウイルス効果、毒性、忍容性、服用の回数や剤数は、ずいぶんと改善されているので、服用は以前ほど難しくない。最近、未治療による長期ウイルス血症が健康を損なうリスクがある事が懸念されている。すなわち複製するウイルスと免疫賦活化は慢性的な炎症の状態を引き起こし、結果として重要臓器の障害や病的状態を招く事が指摘されている。実際、有効な抗 HIV 療法を受けている患者の死因では AIDS 指標疾患以外の合併症が多い。一般に CD4 値が低値であるほど、治療を開始する必要性を支持する根拠は多くある。CD4 値では 350/μL 未満では開始が推奨され、350~500 でも開始の意見が多い。開始に当たり留意すべき病状や合併として HBV 感染症、HCV 感染症、腎疾患、心血管合併症、日和見感染症などの有無があげられる。さらに最近ではパートナーへの HIV 伝搬の予防も加えられた。

2) 選択薬の推奨

処方可能な抗 HIV 薬は、核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）、非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）、プロテアーゼ阻害薬（PI）、融合阻害薬、CCR5 拮抗薬、インテグラーゼ阻害薬（INSTI）の 6 クラスに分類され、合計で 20 剤以上ある。米国 DHHS ガイドラインでは、①好ましい（preferred）、②代替え（alternative）、③選択可能（acceptable）、④選択可能だが、さらに確かなデータが必要（regimens that may be acceptable but more definitive data are needed）、⑤選択可能だが、注意して使用すべき（regimens that may be acceptable but should be used with caution）の 5 つのレベルに推奨度と根拠を持って分類されている。今回の改訂ガイドラインで提唱された「好ましい」推奨レジメンを表 2 に示した。「好ましい」推奨レジメンは、いずれも、NRTI（合剤の EZC（ABC/3TC）あるいは TVD（TDF/FTC））に、NNRTI、PI（リトナビルでプー