

ストするのが原則である)、あるいは INSTI の中から 1 剤を選び併用する。なお、実際の治療には、抗ウイルス効果、毒性、剤数、服用回数、薬剤相互作用

用、薬剤耐性検査結果、合併症から、患者個々に選択すべきとされている。

NNRTI のレジメン

EFV/TDF/FTC (AI)

PI のレジメン (アルファベット順)

ATV/r+TDF/FTC(AI)

DRV/r(QD)+TDF/FTC(AI)

INSTI のレジメン

RAL +TDF/FTC (AI)

妊婦への推奨薬

LPV/r(BID)+ZDV/3TC(AI)

コメント：

- 1) EFV 妊娠の第 1 期あるいは妊娠の可能性のある女性には使用しない。
- 2) TDF 腎機能障害の患者では注意して投与する。
- 3) ATV/r 日にオメプラゾール換算 20mg 以上では用いない。胃酸分泌低下剤との相互作用に注意する。
- 4) ABC 心血管疾患の高リスクの患者あるいは治療前ウイルス量が 10 万コピー/mL 以上では要注意。
- 5) LPV/r 妊婦への QD 投与は勧められない。

推奨度 A:強く、B:中等度、C:オプション

根拠の程度 I: 無作為コントロール臨床試験の結果 II: よくデザインされた非無作為試験、あるいは、長期間の臨床アウトカムを有する観察コホート研究 III: 専門家の意見

表 2. 選択推奨薬

- 1) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2011; 1–167.
Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- 2) Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2010 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel. Melanie A. Thompson et al. JAMA. 2010; 304: 321-333.
- 3) 抗 HIV 治療ガイドライン. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 (研究分担者 鯉渕智彦) <http://www.haart-support.jp/guideline.htm> 2011 年.

第2章

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）

3

HIV/HCV 重複感染者に対する治療の現況

HCV に対する治療

独立行政法人 国立病院機構 長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部長 八橋 弘

- HIV/HCV 重複感染患者での HCV 治療の適応は HCV 単独感染の場合と同様である¹⁾。(B2)
- ペグインターフェロンは HIV/HCV 重複感染においても HIV 非重複例と同様の投与量であるが、リバビリンは体重によって投与量を決定すべきである。(B2)
- HCV 単独感染に比べて、長期間の治療を必要とする場合がある。(ジェノタイプ 1 は 72 週間、ジェノタイプ 2・3 は 48 週) (B2)

I. C型肝炎とは？

1989年にアメリカの Chiron 社の研究グループによって非 A 型非 B 型肝炎患者から遺伝子断片が分離され、C 型肝炎ウイルス (HCV) と名付けられた²⁾。1989 年以後 HCV 関連抗体系の測定結果により、従来非 A 非 B 型肝炎とされていたものの多くが C 型肝炎であることが明らかとなった。

HCV は一本鎖 RNA ウィルスで、フラビウィルス科の中でフラビウィルス属やペスチウィルス属 と

は異なる第三のヘパシウィルス属に分類されている。電子顕微鏡での観察から、HCV は 直径 50~60nm の球状のウィルスで、外被 (エンベロープ) とコア蛋白の二重構造を有する。また、HCV はゲノムとして約 9.6kb のプラス鎖 RNA を持つ (図 1)。ウィルス粒子を形成する構造蛋白 (core、E1、E2、p7) とウィルス粒子に含まれない非構造蛋白 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B) が産生される³⁾。



図 1. C型肝炎ウイルスの遺伝子構造

C型肝炎ウイルスの遺伝子は、ウィルス粒子を形成する構造蛋白 (core、E1、E2、p7) とウィルス粒子に含まれない非構造蛋白 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B) から構成される。

HCV ゲノムには多くの遺伝子型が存在し、現在までに 10 種類以上の遺伝子型に分けられている。わが国の HCV 遺伝子型の頻度に関しては、HCV 感染者

の 70% は HCV1b 型で最も頻度が多く、残り 20% は HCV2a 型、10% が HCV2b 型である。

C型肝炎の感染経路に関して、輸血などの血液を

介して感染が成立することは明確となったが、輸血以外の感染経路に関しては明らかでない。母子感染や性交渉による感染はB型肝炎ほど頻度が高くなく、感染成立に要するウイルス量が血中でB型肝炎ウイルスほど多くないと考えられている。日赤では、輸血血液に対するスクリーニング法として、1989年から世界で初めてHCV抗体検査(C100-3)を導入し、さらに1992年からはより高感度である第2世代のHCV抗体診断試薬に変更するとともに、1997年からはNATという遺伝子検査を導入した。わが国では、これらの二重チェック方式によりHCV汚染血液の混入を防いできたことから、現在、輸血後C型肝炎感染は根絶状態に近づいている。

わが国の一般血液供血者におけるHCV抗体陽性率は1-2%の範囲であり、わが国には約150万人から200万人のHCVキャリアが存在すると言われている。一方、米国でも一般人口の1.6%、400万人が

HCV抗体陽性であり、世界には1億8千万人のHCV感染者が存在すると言われている。わが国の献血者のデータに基づいて、2000年時点の年齢に換算して集計したHCV抗体陽性率は16~19歳で0.13%、20~29歳で0.21%、30~39歳で0.77%、40~49歳で1.28%、50~59歳で1.80%、60~69歳で3.38%と報告されており、高齢者において高い陽性率を示している⁴⁾。

C型慢性肝炎の自然経過は、成人例では一度慢性化すると自然治癒例は極めて少なく、長期的には、肝硬変、肝臓へと進展する可能性を有する。C型肝炎の感染初期には、極軽度の炎症が持続し、十数年を経過した後次第に急速に活動性が強くなり、50歳前後で肝硬変に、60歳以後に肝臓へと進展する⁵⁾(図2)。わが国の肝臓の約70%はC型肝炎ウイルス感染に関連する。

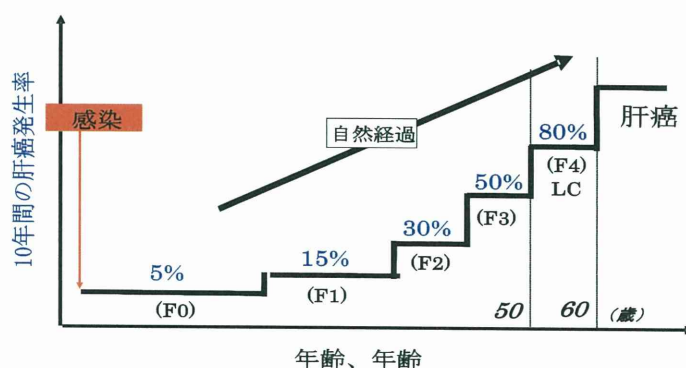


図2. C型慢性肝炎の自然経過

肝臓が硬くなる、肝線維化進展度 (F0-F4) が進行すると肝臓がでやすくなる。

肝臓の硬さ、肝線維化進行度(F0-F4)と肝臓発生率の間には相関関係が認められ、肝線維化進行度別の10年間の肝臓発生率は、F0(線維化なし):5%、F1(線維化軽度):15%、F2(線維化中等度):30%、F3(線維化高度):50%、F4(肝硬変):80%であり、肝線維化の進行とともに肝臓のリスクも上昇する⁵⁾(図2)。

一方、C型慢性肝炎から肝硬変への進展に寄与する

因子として以下の項目が報告されている⁶⁾。1.感染時年齢が40歳以上、2.男性、3.過剰なアルコール飲酒(エタノール換算で1日50g以上)、4.輸血による感染(薬物常用者と比較して)、5.HBV、HIVとの重複感染などである。C型慢性肝炎患者が、自然にウイルスが消失して治癒することは極めてまれではあるが、C型慢性肝炎患者が全員、肝硬変、肝臓に進展するのではないことも明らかとなっている。

Poynard ら⁶⁾によると、C型慢性肝炎患者の33%は20年以内に肝硬変に進展するも、31%は肝硬変に進展しないか進展するとしても50年以上の時間を要すると推定している。

II. HIV/HCV 重複感染者の特徴

2-1. 欧米の患者

世界中の約40-50万人のHIV陽性患者がHCV重複感染であり、米国ではHIV陽性患者のおよそ25%がHCV重複感染と報告されている⁷⁾。HCV重複感染による末期肝疾患は、ARTが広く行われている欧米においてHIV陽性患者の主な死因のひとつであり^{8),9)}、1995年以後はHIV陽性患者における肝癌発生数の増加が確認されている¹⁰⁾。その理由として、HIV重複感染は、HCV感染による肝硬変、肝不全、肝関連死のリスクが3倍高いこと¹¹⁾、抗HCV治療にかかわらずHIV陽性患者におけるHCVの進行は急速で、3年間で25%のHIV/HCV重複感染患者に著明な線維化が生じることなどがその理由として考えられている^{12),13),14)}。また、HIV陽性患者でHCV重複感染者では有病率が高く、肝炎が重症化しやすいにもかかわらず、重複感染患者はHCV単独感染例に比べて治療を受けていない場合が多いと報告されている^{15),16),17)}。その理由として、予後不良因子を多くかかえながらも、一般的に治療抵抗性であることに加え、身体的・精神的な合併症の多いことなどが、HCV抗ウイルス療法導入の妨げとなっている。

2-2. 日本の患者

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)において、平成16年度に行なった全国拠点病院アンケート調査の結果がまとめられ、わが国のHIV/HCV重複感染者203例(男性201例、女性2例)の実態が報告されている¹⁸⁾。

調査対象となった203例(男性201例、女性2例)の平均年齢は37.7 ± 9.5歳。HIV感染症の感染経路別は、血液製剤によるものは186例(91.6%)、性行為によるもの7例、その他1例であり、調査対象の91.6%

が血液製剤による薬害患者であった。最終観察時にHCV RNA量を測定した134例の検討では、そのうち88.8%の例は(>100 KIU/ml)の高ウイルス量。初診時に血清アルブミン値<3.0 g/dlあるいは総ビリルビン値≥3.0 mg/dlを示す進行肝疾患(ほぼChild Cの肝硬変に相当)は73例中1例に過ぎなかったが、最終観察時には119例中8例と増加していた。CD4陽性Tリンパ球数が200/μl未満の例は初診時には76例中22例(28.9%)、最終観察時では177例中27例(16.2%)であった。

HCVの遺伝子型は、日本人で通常70%を占める1b型は30%程度にとどまり、1a型、3a型、混合型といった日本では稀なタイプが目立っていた。ARTは記載のあった180例中149例で調査の時点において施行されていた。平均8.2年の経過観察中に5例で肝不全(腹水、脳症の出現)を発症し、肝細胞癌合併は4例、肝移植を受けた例は5例であった。

合併するC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法を受けた例は27例で、うち16例はリバビリン併用インターフェロン療法であった。

平均8.2年の経過観察中に、血清アルブミン値は平均0.17 g/dl低下し、総ビリルビンは平均0.16mg/dl上昇し、肝予備能は着実に低下していたと報告している。

III. HCV 単独感染者での C 型肝炎に対する治療

3-1. 標準治療

C型肝炎治療の基本薬剤は、インターフェロン(IFN)である。現在、週1回の投与でも治療効果の持続が可能な高分子物質であるペグを結合させたペグインターフェロン(Peg-IFN)と抗ウイルス剤であるリバビリン(RBV)を用いたPegIFN/RBV併用療法が主流となっている。HCV1b型のC型肝炎患者に対するPegIFN/RBV併用療法の48週間治療の治癒率は約50%、HCV2a、2b型のC型肝炎患者に対するPegIFN/RBV併用療法の24週間治療の治癒率は約80%である。

3-2. 遺伝子多型を用いた治療効果予測

近年、Genome-Wide Association Study (GWAS) と呼ばれるヒトの遺伝子全体に配置された 90 万箇所（日本人では 62 万箇所）の SNP（一塩基多型）を一括タイピングすることが可能となった。2009 年田中（名古屋市立大学）、溝上（国際医療センター国府台病院）らは、この GWAS を用いて日本の C 型慢性肝炎患者を対象に PegIFN/RBV 併用療法の治療効果に密接に関連する SNP s が染色体 19 に位置する IL28B 遺伝子近傍に存在すること、またその SNP (rs 8099917) が治療無応答と有意な関連を持つことを明らかにした¹⁹⁾。またほぼ同時期に、アメリカとオーストラリアの別々のグループからも同様の結果が報告されている^{20),21)}。

日本人で IL28B 遺伝子多型を調べると、PegIFN/RBV 併用療法が治療が効きやすい TT タイプの頻度は 75% であり、このタイプであれば、PegIFN/RBV 併用療法の 2 剤を用いた 48 週間治療で 65% の治癒率、新薬であるテラプレビルを用いた 3 剤を用いた 24 週間治療では 85% の治癒率、と報告されている。その一方で、効きにくい TG, GG タイプの日本人での頻度は 25% であり、2 剤を用いた治療法で 10% 以下、3 剤を用いた治療法でも 30% 以下の治癒率で、IL28B 遺伝子多型で治療成績が大きく異なる。

HIV/HCV 重複感染者での PegIFN/RBV 併用療法の治癒率も IL28B 遺伝子多型で大きく異なっていることが 2010 年以後報告されるようになった^{22),23),24),25),26)}。

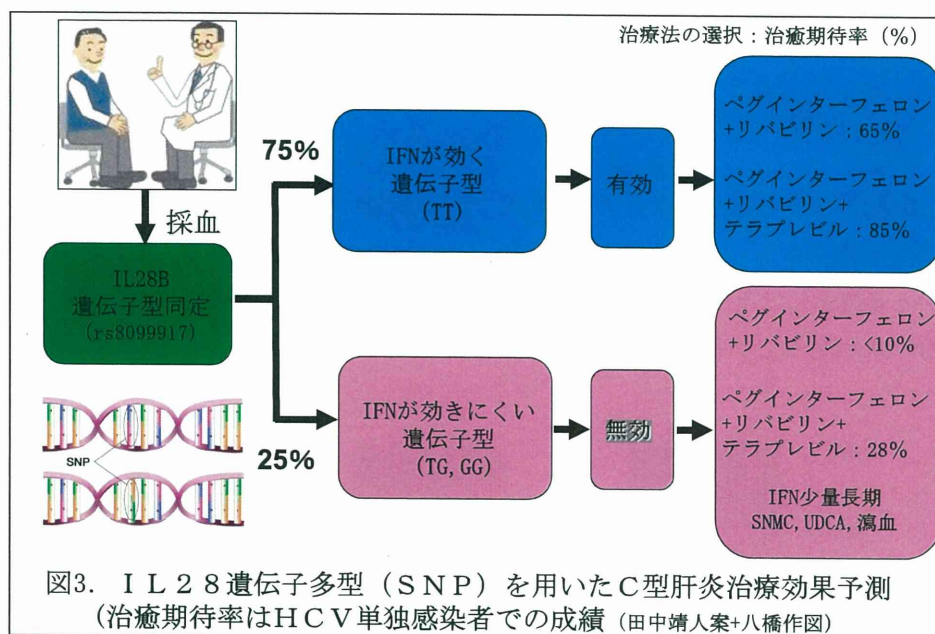


図3. IL28 遺伝子多型 (SNP) を用いた C 型肝炎治療効果予測 (治癒期待率は HCV 単独感染者での成績 (田中靖人案+八橋作図))

3-3. 新薬開発

最近、HCV の感染ライフサイクルやウイルスの構造的特徴が明らかとなったことから、これらの情報に基づいた C 型肝炎に対する新しい抗ウイルス剤の開発、すなわち specially targeted anti-viral therapy for hepatitis C:STAT-C と名称される HCV に対する新薬の開発が世界中でおこなわれるようになった。

これらの新薬の多くは、現在、開発 I 相から III 相試験の段階にあり、市販化された折には、HCV 治療は確実に変化すると期待されている。

それらの新薬の中で HCV NS3 プロテアーゼ阻害剤である telaprevir (テラプレビル) と boceprevir (ボセプレビル) の開発が最も進み、両薬剤とも 2011 年には欧米で承認され、テラプレビルはわが国でも

2011年に承認された。

未治療例に対するテラプレビルの国内試験成績を図4に提示する。治癒率は1型高ウイルス量で73%であり、コントロール群である現行のPegIFN/RBV併用療法48週の治癒率は49%であった。テラプレ

ビルを用いた3剤での治療では、治療期間は、48週間から24週間に短縮され、治癒率は20%以上改善することが期待されるも、貧血と皮膚症状などの副作用は、現行のPegIFN/RBV併用療法よりも重篤かつ高頻度であると報告されている。

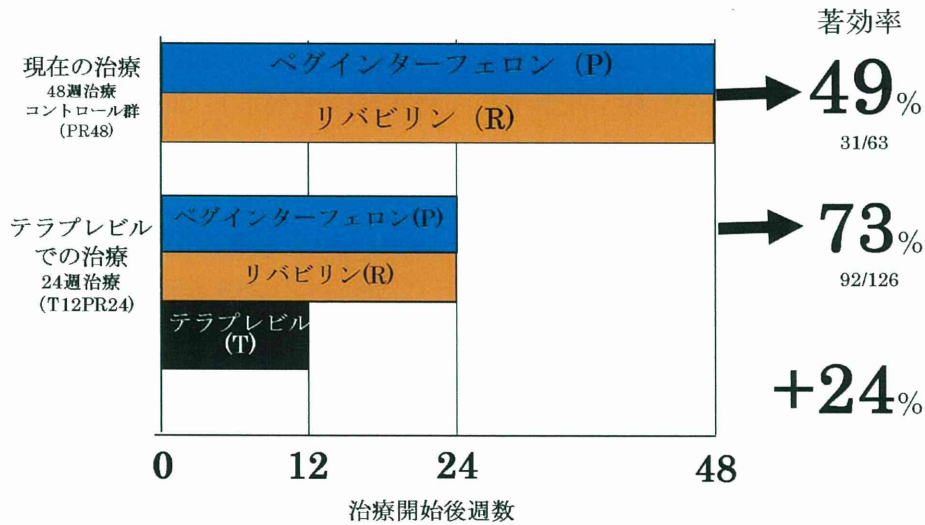


図4. 未治療例に対するテラプレビルの国内での治療

HCV新薬の中で、テラプレビルとボセプレビルは第1世代の新薬を位置づけられているが、それ以後に開発されている新薬としてTMC435、BI-201335、MK7009、BMS-790052などが挙げられる。これら

の新薬にはテラプレビルとボセプレビルに認められた貧血の副作用がなく、またさらに治癒率が高いことから第2世代の新薬と位置づけられている²⁷⁾。

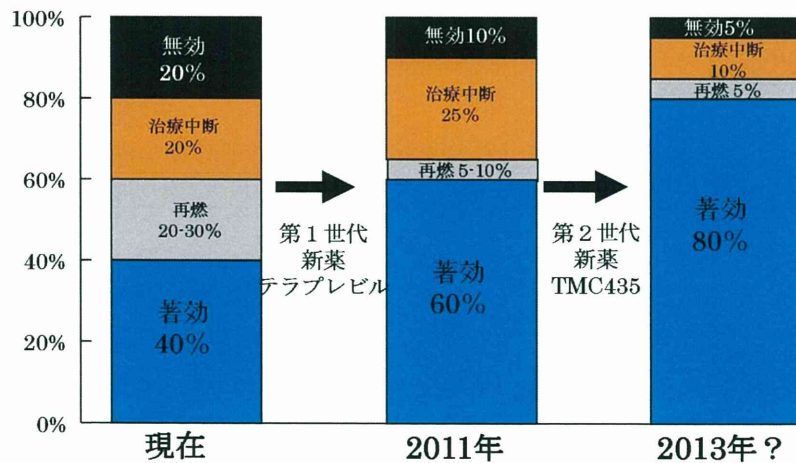


図5. 今後のC型肝炎治療の展望 (HCV1型; 難治例)

IV. HIV/HCV 重複感染患者での C 型肝炎に対する治療方針

4-1. 適応

HCV 治療の適応は、基本的には HCV 単独感染の場合と同様である²⁸⁾。HIV/HCV 重複感染患者、特に CD4 陽性リンパ球が減少し免疫能が低下した患者において、肝疾患の進行が助長される。それゆえ、HIV/HCV 重複感染においては早期に抗ウイルス療法が考慮されるべきである²⁹⁾。仮に CD4 陽性リンパ球数が 200 個/mm³ 未満という重度の免疫不全状態であれば、抗 HCV 治療に先だって抗 HIV 治療 (ART) を行い、CD4 陽性細胞数を改善させるべきである。

4-2. 治療方針

ペグインターフェロンは HIV 非重複例と同様のレジメに添って投与する。リバビリンは HCV 遺伝子型にかかわらず、体重によって投与量を決定する。(15mg/kg/日)³⁰⁾。

治療中は、HCVRNA 量の動きをモニタリングする必要があり、4 週、12 週の血中 HCVRNA の有無に従って治療されるべきである。

ウイルス駆除率は、HCV 単独感染に比較すると一般的に低く、各 HCV 遺伝子別の比較でも同様に低い³⁰⁾ (表 1)。

著者 報告年	治療	期間	症例数	著効率(%)		
				全体	ジ ^ε / タイプ ^ε 1	ジ ^ε / タイプ ^ε 2,3
Fried 2003	HCV Peg-IFN alfa-2a 180µg 1x 週 ÷1,000-1,200mg RBV/ 日	48 週	N=453	56%	44%	70% (ジ ^ε /タイプ ^ε 4,5,6 を含む)
Hadziyannis 2004	HCV Peg-IFN alfa-2a 180µg 1x 週 ÷1,000-1,200mg RBV/ 日	48 週	N=424	61%	51%	80%
Manns 2001	HCV Peg-IFN alfa-2b 1.5mg/kg 1x 週÷800mg RBV/ 日	48 週	N=511	54%	42%	82%
Chung 2004	HIV/HCV Peg-IFN alfa-2a 180µg 1x 週 ÷600 up to 1,000mg RBV/ 日*	48 週	N=66	27%	14%	73%
Perronne 2004	HIV/HCV Peg-IFN alfa-2b 1.5mg/kg 1x 週÷800mg RBV/ 日	48 週	N=205	27%	15%	44%
Torriar 2004	HIV/HCV Peg-IFN alfa-2a 180µg 1x 週 ÷800mg RBV/ 日	48 週	N=289	40%	29%	62%

<http://www.thebodypro.com/content/art33813.html>

表 1. HCV 単独感染者と HIV/HCV 重複感染者での PegIFN/RBV 併用療法の著効率の比較

HCVジェノタイプ2・3症例でHCV-RNA量が少なく(<400000IU/ml)、肝線維化の程度が軽く、治療4週目に血中HCV RNAが陰性した患者では、24週間で治療を終了してもよい。

その他の患者では48週の治療が必要であり、HCV遺伝子型にかかわらず治療12週目の時点でHCV-RNA陽性の場合には、72週にまで治療を延長すべきである。

4-3. 併用薬剤について

抗HIV薬と抗HCV薬の薬物相互作用は、HIV/HCV重複感染における治療を困難にしている。ある種の抗HIV薬はその副作用を増強させるため、

HCV治療中には併用を避けるべきである。

たとえば、リバビリンとジドブジン(AZT)は異なる機序で貧血を引き起こし^{31,32)}、また、抗HCV薬使用中にAZTを併用すると貧血を引き起こし重症化させ、さらにはHCV治療の継続を困難にすることが知られている^{33,34)}。リバビリンとジダノシン(ddl)の併用は、生命にかかわる薬物相互作用を引き起こす可能性があるため併用使用は推奨できない。また、HCV治療中にジダノシンとスタブジン(d4T)を併用すると肝線維化が悪化することが知られている^{35,36)}。また、エファビレンズとインターフェロンは精神的な副作用を引き起こし、併用により悪化させると報告されている³⁷⁾。

(文献)

- 1) Clinical Practice Guidelines / Issue 5 (released March 2011) - June update Management of Hepatitis C Virus Infection. J Hepatol. 2011.
- 2) QL Choo, G Kuo, AJ Weiner, LR Overby, DW Bradley, M Houghton : Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. 1989; 359-362.
- 3) Chevaliez S, Pawlotsky JM. HCV Genome and Life Cycle. In: Tan SL, editor. Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology. (ed by Tan SL,) Horizon Bioscience; Norfolk (UK): 2006.
- 4) Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, et al. Sex-and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3, 485, 648 first-time blood donors during 1995-2000. Intervirology. 2004; 47: 32-40.
- 5) H. Yatsushashi, M Yano. Natural history of chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol. 2000; Suppl: E111-6.
- 6) Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997; 349: 825-32.
- 7) Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol. 2006; 44: S6-9.
- 8) Nunez-Fernandez C, Martin-Carbonero L, Valencia ME, et al Liver complications have reached a plateau as cause of hospital admission and death in HIV patients in Madrid. AIDS Res Hum Retroviruses. 2009; 25: 383-5.
- 9) Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med. 2006; 166: 1632-41.
- 10) Daruich 2010 : Daruich J, Kikuchi L, Kaplan DE, et al. Increasing incidence of hepatocellular

- carcinoma in HIV-infected patients. A pilot study in 7 countries in north and south America and Europe. [abstract 1831] 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, 2010.
- 11) Deng LP, Gui XE, Zhang YX, Gao SC, Yang RR. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 996-100.
 - 12) Bonnard P, Lescure FX, Amiel C, et al. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfecting by HIV and HCV despite high CD4 cell count. *J Viral Hepat.* 2007; 14: 806-11.
 - 13) Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS.* 2007; 18(21): 2209-16.
 - 14) Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS.* 2008; 22: 1979-91.
 - 15) Butt AA, Khan UA, Shaikh OS, et al. Rates of HCV treatment eligibility among HCV-monoinfected and HCV/HIV-coinfected patients in tertiary care referral centers. *HIV Clin Trials.* 2009; 10: 25-32.
 - 16) Hall CS, Charlebois ED, Hahn JA, Moss AR, Bangsberg DR. Hepatitis C virus infection in San Francisco's HIV-infected urban poor. *J Gen Intern Med.* 2004; 19: 357-65.
 - 17) Mehta SH, Lucas GM, Mirel LB, et al. Limited effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C in an urban HIV clinic. *AIDS.* 2006; 28(20): 2361-9.
 - 18) HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドライン. 平成 16 年度厚労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)
 - 19) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105-1109.
 - 20) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461: 399-401.
 - 21) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet.* 2009; 41: 1100-1104.
 - 22) Aparicio E, Parera M, Franco S, et al. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-1 coinfecting patients. *PLoS One.* 2010; 5: e13771.
 - 23) Rallon NI, Naggie S, Benito JM, et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Aids.* 2010; 24: F23-F29.
 - 24) Medrano J, Neukam K, Rallon N, et al. Modeling the probability of sustained virological

- response to therapy with pegylated interferon plus ribavirin in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis.* 2010; 51: 1209-1216.
- 25) Nattermann J, Vogel M, Nischalke HD, et al. Genetic variation in IL28B and treatment-induced clearance of hepatitis C virus in HIVpositive patients with acute and chronic hepatitis C. *J Infect Dis.* 2011; 203: 595-601.
- 26) Pineda JA, Caruz A, Rivero A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis.* 2011; 51: 788-795.
- 27) Thompson A et al. Directly acting antivirals for the treatment of patients with hepatitis C infection: A clinical development update addressing key future challenges. *J Hepatol.* 2009; 50: 184-194.
- 28) Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Shortstatement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol.* 2005; 42: 615-624.
- 29) Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet.* 2003; 362: 1708-1713.
- 30) Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol.* 2008; 48: 353-367.
- 31) Moyle G, Sawyer W, Law M, Amin J, Hill A. Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies. *Clin Ther.* 2004; 26: 92-7.
- 32) Reau N, Hadziyannis SJ, Messinger D, Fried MW, Jensen DM. Early predictors of anemia in patients with hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 1981-8.
- 33) Brau N, Rodriguez-Torres M, Prokupek D, et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon alpha-2b+ fullcoursevs. 16-week delayed ribavirin. *Hepatology.* 2004; 39: 989-98.
- 34) Mira JA, Lopez-Cortes LF, Merino D, Arizcorreta-Yarza A, et al; Grupo para el Estudio de las Hepatitis Viricas de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Predictors of severe haematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV-HCVcoinfecting patients. *Antivir Ther.* 2007; 12: 1225-35.
- 35) Bani-Sadr F, Lapidus N, Bedossa P, et al; French National Agency for Research on AIDS; Viral Hepatitis-HC02-Ribavirin Study Team. Progression of fibrosis in HIV and hepatitis C virus-coinfecting patients treated with interferon plus ribavirin-based therapy: analysis of risk factors. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 768-74.
- 36) Bani-Sadr F, Lapidus N, Bedossa P, et al; French National Agency for Research on AIDS; Viral Hepatitis-HC02-Ribavirin Study Team. Progression of fibrosis in HIV and hepatitis C virus-coinfecting patients treated with interferon plus ribavirin-based therapy: analysis of risk

factors. Clin Infect Dis. 2008; 46: 768-74.

- 37) Quereda C, Corral I, Moreno A, et al. Effect of treatment with efavirenz on neuropsychiatric adverse events of interferon in HIV/HCV-coinfected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008; 49: 61-3.

4

肝移植の適応

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 講師

高槻 光寿

- HIV/HCV 重複感染患者では、C 型肝炎と ART による非硬変性門脈圧亢進症の 2 つの病態が混在する。
- Child 分類 B 以上の症例は絶対的肝移植適応である。
- 本研究での調査結果より Child 分類 A でも食道静脈瘤や血小板数減少 (15 万 $n/\mu\text{L}$ 以下) のみられる症例は肝移植適応と考えられる。
- 肝細胞癌はミラノ基準 (単発であれば 5 cm 以内、多発であれば 3 個までで最大腫瘍径 3 cm 以内で、脈管侵襲なし) を満たす症例を適応とする。
- CD4 陽性 T 細胞数は 100 個/ μL 以上 (日和見感染症の既往がある症例は 200 個/ μL 以上) ならば適応を考慮する。CD4/CD8 比も参考にし、CD4/CD8 >0.15 で適応とする。

I. はじめに

HIV/HCV 重複感染 (以下重複感染) に対する肝移植の適応は大きく 2 つの病態、C 型肝炎と非硬変性門脈圧亢進症を含む ART による薬剤性肝障害、に分けられる。実際には、ほぼ全例が ART を施行されているため、これらの病態が混在して肝移植の適応とタイミングを困難なものにしている。HIV-RNA は検出感度以下 (超高感度アンプリコア検出 PCR 使用で <50 copies/mL) を原則とする。

II. C 型肝炎

C 型肝炎は一般的にはいわゆる非代償期が適応となる。肝硬変の指標である Child-Pugh score では 7 点以上で Child 分類 B となり、移植適応としてよい。HCV が HIV 感染症に及ぼす影響は不明だが、HIV 重複感染により、C 型肝炎による線維化の進行は明らかに早いことが知られており¹⁾、以下に述べる NCPH と併せて、HCV 単独感染の場合よりも早めに肝移植を考慮すべきである。

III. 非硬変性門脈圧亢進症 (Noncirrhotic portal hypertension, NCPH)

重複感染者では Child 分類 A にも関わらず門脈圧亢進症による脾腫 (汎血球減少)、胃食道静脈瘤、肝性脳症が前面に現れる病態が存在し、非硬変性門脈圧亢進症と呼ばれる。ART によるもの、特に didanosine が原因薬剤として同定されている²⁾。薬剤性の、いわゆる veno-occlusive disease (VOD) や sinusoidal obstruction syndrome (SOS) といわれる病態と同様のものと思われるが^{3),4)}、HCV による肝障害にこれらの病態が加わることにより、一度でも消化管出血や脳症などのエピソードが出現すると極めて予後不良となることが報告されており^{5),6)}、通常の HCV 肝硬変よりも適応を早期に考慮する必要がある。当研究班では、門脈圧亢進症の所見 (内視鏡検査による食道静脈瘤、造影 CT 検査による門脈血栓) を項目に入れた modified Child-Pugh score を提案し、Child 分類 A でも門脈圧亢進症のある症例は移植適応とすべき、と主張した。また、エイズ

診療拠点病院である国立国際医療研究センター病院
エイズ治療・研究開発センター（ACC）、国立病院
機構大阪医療センター、横浜市立市民病院の3施設
より146例のデータを解析し、同様に門脈圧亢進症
の程度を簡便に知ることのできる血小板数で生存率
を比較したところ、15万/ μ lで有意差がみられた（図
1）。プロトロンビン時間を測定されていない症例が
多く Child 分類は不明だが、他の項目は大部分の症
例で良好に保たれており、ほとんどが Child 分類 A

と推測された。さらに、HIV/HCV 重複感染患者で
Child 分類 A かつ血小板数 15 万/ μ l 未満の症例と国
立病院機構長崎医療センターにおける HCV 単独感
染患者の同様の症例との間で予後を比較したところ、
HIV/HCV 重複感染患者の予後は有意に不良であつ
た（図 2）よって、HIV/HCV 重複感染患者は HCV
単独感染患者と同様の適応では救命は難しいと思わ
れ、門脈圧亢進症がみられれば Child 分類 A でもそ
の時点で肝移植を考慮すべきと思われる。

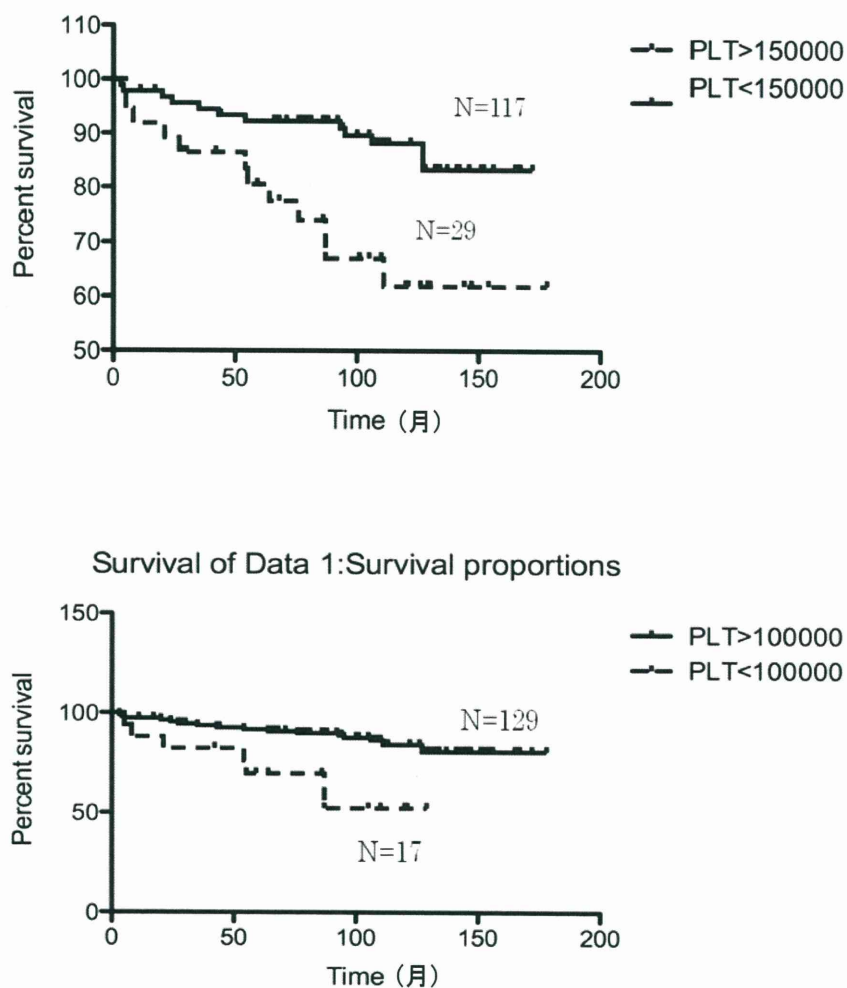


図 1. 血小板数による生存率

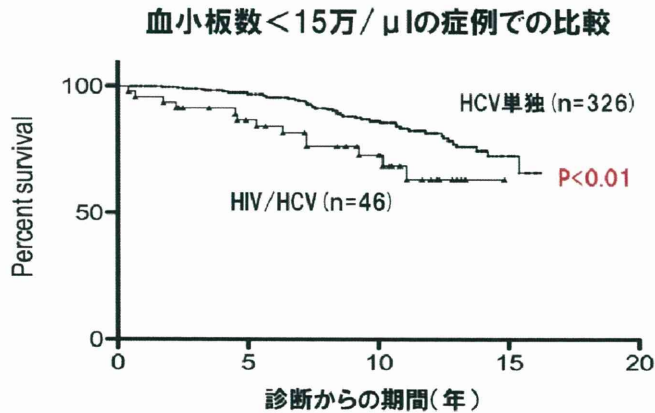


図 2. HIV/HCV 重複感染患者 vs HCV 単独感染患者

IV. 肝細胞癌

肝細胞癌を合併している場合、多臓器転移がなく、いわゆるミラノ基準（単発であれば 5 cm 以内、多発であれば 3 個までで最大腫瘍径 3 cm 以内で、脈管侵襲なし）⁷⁾を満たすことを条件とする。

V. CD4 陽性 T 細胞数・CD4/CD8 比

以前は CD4 陽性 T 細胞数 250 個/ μ l 以上とする、という厳しい条件が求められていたが、門脈圧亢進症による脾機能亢進症が存在する病態下では 100 個/ μ l 以上としても許容される、ということが現在では一般化されている⁸⁾。また、特に肝硬変の症例では脾機能亢進に伴い T 細胞の絶対数は減少するため、

CD4/CD8 比も参考にする。CD4/CD8<0.15 で腹部手術後合併症や日和見感染の発症が上昇するとするデータがあり^{9),10)}、これを基準とする。

VI. 感染症

活動性の感染症があれば絶対禁忌であるが、日和見感染症の既往に関しては、術後に対策可能な状況であれば適応としてよい。禁忌となるのは、ART で制御できない多剤耐性 HIV、慢性クリプトスポリジウム腸炎、進行性多巣性白質脳症、そしてリンパ腫である⁸⁾。最新の US National Institutes of Health における他施設共同研究による HIV 陽性患者に対する肝移植の適応ガイドラインを表に示す（表 2）。

- 一般的な肝移植の適応を満たしている
- CD4 陽性 T 細胞数 > 100 個/ μ l（日和見感染の既往がある場合は > 200 個/ μ l）
- HIV-RNA 検出感度以下（viral load < 50 copies/mL（超高感度 amplicor monitor PCR 使用））
- AIDS を発症していない
- 進行性多巣性白質脳症、慢性クリプトスポリジウム腸炎（1 か月以上）、原発性中枢神経リンパ腫の既往がない

表 2. US National Institutes of Health による HIV 陽性患者に対する肝移植の適応

- 1) Bonnard P, Lescure FX, Amiel C, Guiard-Schmid JB, Callard P, Gharakhanian S, Pialoux G. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfecting by HIV and HCV despite high CD4 cell count. *J Viral Hepat.* 2007; 14: 806-11.
- 2) Maida I, Núñez M, Ríos MJ, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, Rivas P, Barreiro P, Mura MS, Babudieri S, Garcia-Samaniego J, González-Lahoz J, Soriano V. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 42: 177-82.
- 3) Sandrine PF, Sylvie A, André E, Abdoulaye D, Bernard L, André C. Nodular regenerative hyperplasia: a new serious antiretroviral drugs side effect? *AIDS.* 2007; 21: 1498-9.
- 4) Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, Fiel MI. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2536-40.
- 5) Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, Ruiz-Morales J, Cano-Llitas P, Lozano F, Martínez-Sierra C, Macías J, Pineda JA; Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS.* 2006; 20: 49-57.
- 6) Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, Andrade RJ, González-Serrano M, Aguilar J, Aguilar-Guisado M, Navarro JM, Salmerón J, Caballero-Granado FJ, García-García JA; Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas; Grupo Andaluz para el Estudio del Hígado. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology.* 2005; 41: 779-89.
- 7) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996; 334: 693-9.
- 8) Joshi D, O'Grady J, Taylor C, Heaton N, Agarwal K. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *Liver Transpl.* 2011; 17: 881-90.
- 9) Xia XJ, Liu BC, Su JS, Pei H, Chen H, Li L, Liu YF. Preoperative CD4 Count or CD4/CD8 Ratio as a Useful Indicator for Postoperative Sepsis in HIV-Infected Patients Undergoing Abdominal Operations. *J Surg Res.* 2011 Oct 25.
- 10) Vento S, Di Perri G, Garofano T, Concia E, Bassetti D. *Pneumocystis carinii* pneumonia during primary HIV-1 infection. *Lancet.* 1993; 342: 24-5.

5

肝移植の術前 HIV 管理

長崎大学熱帯医学研究所 臨床感染症学 教授

有吉 紅也

長崎大学病院 感染症内科 助教

古本 朗嗣

- 抗 HIV 薬による肝毒性は、慢性 C 型肝炎患者においてより高頻度にみられる。
- 肝障害を来す可能性の高い抗 HIV 薬は避け、定期的なトランスアミナーゼの評価を行うべきである。
- 術後治療中断中の非核酸逆転写酵素阻害剤(NNRTI)単剤暴露のリスクを軽減させるため、生体肝移植の場合は移植数週間前(少なくとも2週間前)から NNRTI のみを中断するか、もしくは他のキッドラッグへ変更する必要がある。
- 術後のカルシニューリン阻害薬と抗 HIV 薬の投与調節を容易にするため、CYP450 酵素に影響するプロテアーゼ阻害薬(PI)もしくは NNRTI から、これらの代謝への影響の少ないインテグラーゼ阻害薬もしくは融合阻害薬に変更しておくことも選択肢になりうる。
- 高感度ウイルス量検査を用いて術前の HIV ウイルス血症の有無を確認するべきである。
- 術後 ART 療法中断中のリバウンドは注意深く検出するように努め、リバウンドが検出された症例については、積極的に薬剤耐性ジェノタイプ検査および CCR5 指向性検査を施行するべきである。

I. 術前の抗 HIV 薬(ART)療法

HIV/HCV 重複感染者における抗 HIV 療法の背景

メタアナリシスの結果より肝硬変への進行は HIV/HCV 重複感染群が HCV 単独群より約3倍高く、CD4 細胞数が低値ほど増強される¹⁾。ART は、HIV/HCV 重複感染において F3 以上の肝線維化の危険因子ではない²⁾。また ART の導入は肝線維化の進行を遅らせ^{3),4),5)}、肝疾患関連死亡を減らすことが報告されている^{6),7)}。したがって、HCV 重複感染者においても ART は優先されるべきである⁸⁾。

抗 HIV 薬による肝毒性は、慢性 C 型肝炎患者において、より高頻度に見られる^{9),10)}。このリスクは進行した肝病変(肝硬変、終末期肝疾患)の重複感染患者で特に見られる¹¹⁾。一方、HCV 感染

の制御が ART 関連肝障害のリスクを低下させるという報告もある¹²⁾。よって、HIV/HCV 重複感染者において抗 HIV 薬治療開始後は、毎月定期的なトランスアミナーゼの評価を行うべきである¹³⁾。

当然のことながら、HCV 重複感染者においては、肝障害を来す可能性の高い抗 HIV 薬は避けるべきである。Grade3,4 の肝酵素逸脱の高い頻度を示す抗 HIV 薬として、特に stavudine(d4T)、nevirapine(NVP)、プロテアーゼ阻害剤(治療レベル(高容量)の ritonavir(RTV)、tipranavir (TPV)が知られている¹⁴⁾。また、患者がインターフェロン・リバビリン治療中或いは治療予定の場合は、ddI、d4T などは膵炎、乳酸アシドーシスの危険性があること、ZDV は貧血のリスクが高

くなること、EFV は精神症状が強くなる危険性があるため、避けるべきである^{8),15)}。また、Child-Pugh class B,C の患者では肝代謝を受ける薬剤は投与量を調節する、あるいは投与を避ける必要も出てくるので、非代償性肝障害の徴候を注意深く評価しなければならない。

肝移植を想定した HIV/HCV 重複感染者における抗 HIV 薬レジメンについて

HIV 感染患者における肝移植適応の条件として、英国 HIV 協会のガイドラインによると、(a)CD4 陽性 T リンパ球数 >200/ μ L 或いは門脈圧亢進の場合は CD4 陽性 T リンパ球 >100/ μ L、(b)HIV ウイルス血症が見られないこと、(c)免疫再構築後の AIDS 関連疾患がないこと、(d)HIV 感染症が再燃した際に抗 HIV 薬が温存されていることが列挙されており¹⁶⁾、諸外国の肝移植施設はこれを参考に肝移植を行っている。したがって肝移植適応患者の HIV 感染は良好にコントロールされており、移植前に使用している抗 HIV 薬レジメンが移植後も引き続き継続投与されることが一般的である。しかし、移植を想定した場合以下の点を考慮すべきである。

移植後は移植肝が機能するまで抗 HIV 薬が一時的に中断される。もし、術前に使用していた ART レジメンの中に非核酸逆転写酵素阻害剤 (NNRTI: EFV, ETR, NVP) が含まれている場合は、これらの薬剤半減期が長いことより、患者は一時的に NNRTI 単剤に暴露され NNRTI 耐性ウイルスを誘導してしまうリスクが生じる¹⁵⁾。したがって、NNRTI 単剤暴露のリスクを軽減させるため、生体肝移植の場合は移植数週間前 (少なくとも 2 週間前) から NNRTI のみを中断するか、もしくは他のキイドラッグへ変更する必要がある。

肝移植後は免疫抑制剤であるカルシニューリン阻害剤としてタクロリムス、シクロスポリンが使用されるが、本剤は CYP450-3A4 酵素の基質であり、プロテアーゼ阻害薬 (PI) (但し tipranavir

を除く)はこの酵素の阻害作用を有し、一方 NNRTI は本酵素を誘導するため、免疫抑制剤と ART との相互作用による薬物投与量の調節が難しくなる。最近、インテグラーゼ阻害剤 (raltegravir) の本酵素による代謝を受けない性質を利用し、HIV 感染者の肝移植や腎移植後に ART のキイドラッグを PI もしくは NNRTI より変更し、早期にタクロリムスやシクロスポリンの示適投与量が得られ、HIV 感染コントロールも維持され、安全性と効果が示されたとの報告がある¹⁷⁾。また融合阻害薬である enfuvirtide についても CYP450 への影響が少ないことから、少数の症例検討ではあるものの、HIV/HBV 重複感染、HIV/HCV 重複感染の肝移植症例での免疫抑制剤の血中濃度の変動への影響が少なく、HIV 感染もコントロールされており、安全性、有効性が確認されている¹⁸⁾。これらの薬剤は移植後に導入された研究であるが、カルシニューリン阻害薬と抗 HIV 薬の投与調節を容易にするため、薬剤感受性が確認できていれば移植前に PI もしくは NNRTI から上記薬剤に変更しておくことも選択肢になりうる。

II. 術前ウイルス検査

ウイルス量検査

HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の一般的な適応条件として、「HIV ウイルス血症がないこと」がある¹⁶⁾。この場合の HIV ウイルス血症とは、ART 療法により HIV ウイルス量が、現在の照準的ウイルス量検査 (リアルタイム PCR 法を用いた Taq Man 法) による検出限界以下 (末梢血の血漿 1ml 中にウイルス RNA が 40 コピー未満) にコントロールされている状態を指す。しかし、末梢血中の HIV ウイルス量を標準ウイルス量検査にて検出限界未満に抑制できたとしても、HIV ウイルスが体内から排除されたわけではない。

計画的に抗 HIV 薬治療を中断する STI (Strategic Treatment Interruption) 療法の臨床

治験より、治療中断は長期予後を悪化させることが知られている¹⁹⁾。これらの治験に参加した患者群のウイルス量をモニターすることにより、第一回目の治療中断時よりリバウンドが検出され、症例によっては2週間以内にウイルスが出現する(図1)²⁰⁾。これらのリバウンド現象は、術後ART療法を中断した場合に憂うべき事態として認識するべきであろう。実際に、ART治療中で通常のHIVウイルス量が検出限界以下(検出限界50コピー/ml)の肝移植患者において、治療中断後ウイルス量が上昇し、薬剤耐性変異が出現したという報告がある²¹⁾

近年、ウイルスRNAの検出感度をさらに改善したウイルス量検査(Roche Amplicore version ; 血漿1ml中20コピーまで検出可能)が普及しつつある。また、1コピーまで検出できる超高感度HIVウイルス量検査も開発され、標準検査ではHIVウイルス血症が検出されなかった患者群において、50~77%に微小ウイルス血症が検出されることが判明した^{22),23)}。しかし、これら微小ウイルス血症の臨床的意義についてのコンセンサスは、まだ得られていない。微小ウイルス血症の検出と術後治療中断後の早期リバウンドとの関連についても、今後の検討課題である。

いずれにせよ、術後ART療法中断中のリバウンドは注意深く検出するように努め、リバウンドが検出された症例については、積極的に薬剤耐性ジェノタイプ検査を施行するべきである。同時に将来のサルベージ療法としてCCR5阻害剤(マラビロク)の使用を想定し、ウイルスのCCR5指向

性についても検査するべきである。

薬剤耐性検査

HIV/HCV重複感染において肝移植の適応となる患者は、ウイルス量は検出限界以下が条件であり、手術予定患者の術前の薬剤耐性検査は困難である。しかし、過去に実施した情報がある場合は積極的に入手するべきである。

薬剤耐性検査は、遺伝子配列を解析するジェノタイプ法が一般的に用いられる。これは、末梢血中に検出されるウイルスのプロテアーゼ領域、逆転写領域、インテグラーゼ領域をダイレクトシーケンスし、各ポジションにおいて頻度の高い塩基配列をもとにアミノ酸配列を決定し、データベースに蓄積された薬剤耐性関連変異と比較検討して患者内で優位に存在するウイルスの薬剤耐性を決める方法である。以前は、分離したウイルスを用い薬剤に対するMICを求める薬剤耐性感受性検査(フェノタイプ法)が試されたが、その煩雑性、低感受性、コスト面等により現在は一般的ではない。

近年、ウイルスシーケンス技術が飛躍的に進歩し、血中にクワシスピーシーズとして存在する数千種類のウイルスシーケンスを一度に短時間に検査することが可能となった。このultra-deep pyrosequencing (UDPS)法を用いると、0.1%以下の頻度で存在する耐性ウイルスを超高感度に検出することも可能になった^{24),25),26),27)}。このシステムによって得られた情報の臨床的意義については、現在も研究が進行中である。

肝移植を想定した抗HIV薬治療のポイント

- ① 指向性テストも含め薬剤耐性について確認しておく
- ② 副作用が懸念される抗HIV薬が使用されていないか？
⇒より副作用の少ない他の薬剤へ変更を考慮
- ③ 非核酸逆転写酵素阻害剤(NNRTI)が使用されていないか？
⇒移植の少なくとも2週間前にNNRTIのみを中断、もしくは他のキイドラッグへ変更
- ④ カルシニューリン阻害剤との相互作用が懸念される抗HIV薬が使用されていないか？
⇒影響が少ないインテグラーゼ阻害剤などへの変更を考慮