

トピックス

VI. HIV感染症の合併症
2. HIVと肝炎ウイルスとの重複感染症

四柳 宏 小池 和彦

要 旨

HIVに感染した症例の6%がHBVに、20%がHCVに感染している。肝炎の治療方針はHBVあるいはHCVの単独感染でも、HIVとの重感染でも同様である。HBVとの重複感染では、抗HBV作用を有する核酸アナログに抗HIV作用があるため、核酸アナログの単独療法が難しいことが最大の問題点である。HCVとの重複感染では、肝線維化の進展がHCV単独感染よりも速いにもかかわらず、抗ウイルス療法の効果が低いことが最大の問題点である。HIV感染症の予後は、抗レトロウイルス療法や日和見感染に対する治療の進歩により、合併するウイルス肝炎のコントロールに左右されるようになってきた。HIV感染症に合併するウイルス肝炎は通常のウイルス肝炎と異なる点がいくつかあり、その点を理解しておくことが大切である。

〔日内会誌 98:2822~2826, 2009〕

Key words : B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルス, 核酸アナログ, インターフェロン

1. HIV・HBV重複感染症

1) 疫学

HIV非合併例におけるHBV感染はその大部分が性交渉に伴って起きる。本邦のHIV合併例におけるHBV感染の合併率は約6%である¹⁾。HIV感染症の感染の原因としてはMSM (men who have sex with men) が最も多い。本邦では一般に成人のHBV感染症の慢性化は稀とされてきたが、HIVに感染したMSM症例の8%はHBs抗原が陽性である¹⁾。これらの大部分は性交渉によってHIVに感染した症例である。また、MSMの症例の大多数はHBs抗原が陽性でなくともHBs抗体あるいはHBc抗体が陽性であり、過去にHBV

に感染していたことがわかる。

高い慢性化率の原因の一つはHBV遺伝子型にある。本邦のHBVキャリアは、従来遺伝子型B及びCの症例が大多数であった。これらの遺伝子型を有するHBVキャリアからの水平感染では、慢性化は稀である。しかしながら、日本に欧米などから移住したHBVキャリアの多くは遺伝子型Aに感染している。遺伝子型AのHBVキャリアからの水平感染では、慢性化が約1割の例で起きる²⁾。

MSMのHBVキャリアの多くは遺伝子型Aに感染しており、MSM間での感染は専ら遺伝子型Aである。このことがMSMでの高いHBVキャリア率に反映されているものとおもわれる。

2) 病態

HIV非合併例でのB型慢性肝炎の症例の多くは周産期及び乳幼児期に感染している。これに対

よつやなぎ ひろし：東京大学感染症内科

こいけ かずひこ：同 消化器内科

してHIV合併例におけるB型慢性肝炎の多くは前述の通り成人になってからの感染例である。従って進展した慢性肝疾患を有する例は比較的少ない。

海外の文献によれば、HIVに重複感染したB型慢性肝炎例はHBV単独感染例に比べてウイルス量は多いものの、線維化の進行速度には差がないとされている。

しかしながら、今後HIV・HBV重感染例の高齢化に伴い、肝硬変及び肝細胞癌への進展が起るものと推定される。

3) 治療にあたっての注意点

HIV感染により、B型慢性肝炎の進展が速くなる事実は現在のところ認められていない。従って重複感染例のB型肝炎の治療にあたっては、HBV単独感染例と同様に考える。

HBV単独感染例におけるB型肝炎をどのような場合に治療するかに関しては、いくつかの原則がある。

(1) 肝硬変例以外はALTが正常であれば治療しない。

(2) 抗ウイルス治療は、ALTの異常が持続し、自然経過では肝炎の沈静化が望めない場合に行う。ただし肝硬変の場合はすぐに治療を行う。

(3) 若年者の治療はインターフェロンが第一選択である。肝線維化の進んだ症例や急性増悪の症例は核酸アナログの投与が行われる。

(4) 中高年者の治療は核酸アナログが第一選択である。

このような原則をHIV・HBV重感染例にも適応することになる。なお、HBV単独感染に対する治療に関しては文献をあたって確認して頂きたい²⁾。

4) 治療の実際

HIV・HBV重複感染症の治療にあたって最も問題なのは、「現在抗HBV薬として用いられている核酸アナログはすべて抗HIV作用を持っている」点である。これは、HBVの治療に核酸アナログを使う際には、期せずしてHIV感染に影響を

及ぼしてしまうことを意味する。(従ってHBV単独感染と考えられる症例であっても核酸アナログの投与前にはHIVの検査を行うべきである。)また、HIV感染症の治療を単剤で行うことは決して行ってはいけないことである。

以上の原則を考えると、HIV・HBV感染症においてHBV治療を行う際には、次のいずれかを選択すべきであることがわかる。

①インターフェロンを用いて治療を行う。

②抗HBV作用を有する核酸アナログを複数(TDF/FTCが選択されることが多い)用いたHAARTを行う。

インターフェロンは宿主の免疫応答を高めるため、投与中あるいは投与後にALTが上昇することがしばしばある。従って非代償性肝硬変の症例や肝炎の急性増悪の症例には使用することができないので、注意が必要である。

HBV感染症の実際の治療にあたっては、多くの場合にHAARTを導入することになる。この際に気をつけておかなければいけないのが、以下に述べる抗HIV薬の肝臓に対する副作用と免疫再構築症候群である。

5) 抗HIV薬の肝臓に及ぼす影響

プロテアーゼ阻害薬(PI)と非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)はトランスアミナーゼ上昇をきたす確率が高い。とはいえ現在のHAARTは、PIかNNRTIを必ず1剤は選択することが原則であり、HAARTを行う際には常に肝機能障害が起り得ることを念頭に置く必要がある。

一般に、ALTが正常上限の5~10倍を示した場合は、被疑薬を中止する。ただし、トランスアミナーゼの上昇はHBeセロコンバージョンの予兆でもあり、投与中止前に肝機能検査値上昇の原因を探る必要がある。次項の免疫再構築症候群の場合は、薬剤を中止せずに投与を続けることが望ましいからである。

6) 免疫再構築症候群

免疫再構築症候群とは、抗HIV療法開始後から16週程度までにみられる炎症を主体とした病態

表 1. HIV・HBV 重複感染症の治療ガイドライン

HIV 感染症治療の必要性	血中 HBV 量 肝炎活動性 (血清 ALT 値)	治療法の選択
HIV 感染症治療 必要	HBV DNA 高値 (≥ 5 LGE/ml, Log copies/ml)	TDF + 3TC (または TDF + FTC) 両者を含む HAART を行う。 HAART のレジメンの変更時には注意が必要 (抗 HBV 作用薬を併用する ^{注1)} 。
	HBV DNA 低値 (< 5 LGE/ml, Log copies/ml)	TDF + 3TC (または TDF + FTC) 両者を含む HAART を行う肝予備能によっては両者を含ま ない HAART も可能 ^{注2)} 。 TDF + 3TC (または TDF + FTC) を含む HAART のレジメンの変更時には注意が必要 (抗 HBV 作用 薬を併用する ^{注1)})
HIV 感染症治療 不要	B 型肝炎治療 必要 (血清 ALT 値異常が持続)	IFN (PegIFN ^{注3)}) (非 HAART 下では、原則的 に B 型肝炎の治療に LAM, ADV, Entecavir を使用 しない)。 B 型肝炎による肝不全の危険性が高い場合は、TDF + 3TC (または TDF + FTC) を含む HAART の 開始も検討する。
	B 型肝炎治療 不要 (血清 ALT 値正常)	経過観察

^{注1} ラミブジン (LAM) 単独では HBV に対する耐性が出やすい。エンテカビル (ETV) は HIV に対する耐性 (M184V) 誘導のため使用が困難である (49)。アデフォビル (ADV) は 10 mg/day の用量では HIV に対する耐性誘導の危険性は少ないが、HBV に対する ADV 単独使用は避けるべきである (50)。注 4 も参照されたい。

HIV が TDF + 3TC (FTC) に耐性をもっていない場合は、TDF, 3TC, FTC いずれか単独での HBV に対する使用は避けるべきであり、TDF + 3TC (FTC) をそのまま残すという選択肢がある。HIV が 3TC (FTC) に既に耐性をもっている場合に、LAM と ADV の併用を始めるという選択肢がある。

^{注2} 肝予備能が良好な場合は、TDF + 3TC (FTC) を含まない HAART も考慮されるが、2009 年 1 月時点では、その様な HAART の組合せは限られている。

^{注3} ペグ・インターフェロン (PegIFN) は、2009 年 1 月時点で B 型肝炎治療には我が国では未認可である。

^{注4} 緊急避難的な ETV の使用はやむを得ず行われる場合がある。例えば、重症ニューモシスティス肺炎 (PCP) でステロイドパルス治療を施行した場合に免疫再構築症候群 (IRS) による B 型肝炎の重症化を避ける時、重症 B 型肝炎の合併時など。しかし、M184V 変異誘導を避けるため、肝炎の劇症化が懸念される場合に限り、かつ可能な限り短期間の使用に留めるべきである。

である。CD4 陽性リンパ数の増加に伴うことが多く、免疫応答の改善に関連していると考えられる。肝炎の増悪症状を伴うことがあり、ウイルス肝炎の合併例に関しては診断に迷う場合があるが、HBV DNA 量が低下していればウイルス肝炎の急性増悪とは考えにくい。抗 HIV 療法は極力継続すべきであるが、場合によっては中止を必要とすることもある。

2. HIV・HCV 重複感染症

1) 疫学

HCV の感染力は HBV より弱く、性交渉での感

染は容易には起こらない。従って血液製剤の使用例や麻薬の静注例において HIV・HCV 重複感染症が多く見られる。本邦の場合は、血友病の症例が多数を占める。全体としては本邦の HIV 感染者の 20% 弱に HCV 感染が認められる⁴⁾。

2) 病態

HCV 単独感染症は HBV 感染症とは異なり、周産期や乳幼児期には感染しない。従って HIV・HCV 合併例と余り変わらない時期に HCV が感染したものと推測される。

C 型肝炎ウイルスに感染した場合、20~40% は自然治癒するが、残りは慢性肝炎となる。慢性 HCV 感染患者は単独感染の場合に比べて重複感

染の方が線維化の進行が速いことが知られている。Benhamouらによれば、HCV単独感染例の肝線維化速度はHCV単独感染例では0.106/年であり、計算上38年で肝硬変となるのに対して、重複感染例では0.153/年であり、計算上26年で肝硬変になるとしており、HIVの重複感染があると約1.5倍の速度で線維化が進展するとしている。また、メタアナリシスによると、重複感染例の肝硬変への進行率は、HIV非感染患者の約3倍に達する。CD4陽性リンパ球数が少ない患者では、進行率はさらに高くなる。

また、重複感染例では単独感染例に対してウイルス量が多い。平均0.5 logから1 log程度高いと考えられる。重複感染例が単独感染例に比べて抗ウイルス療法に対する反応性が悪い原因の一つがここにあると考えられる。

一方HCV感染がHIV感染症の進行に与える影響は、まだ明らかではない。

3) 治療にあたって考慮すべき点

HIV・HCV重複感染症の場合、抗ウイルス療法によってHCVを排除できない症例もまだ多く存在する。こうした症例に関しては、HAARTの導入を積極的に行うべきである。HAARTを導入してもHCV RNA量をコントロールできるわけではないが、CD4数がきちんとコントロールされれば、肝線維化は抑えられる。

HIV感染症が直接HCV感染症の経過に影響を及ぼすというエビデンスはない。従ってHIV・HCV重複感染症におけるC型肝炎の治療の原則は、単独感染症と同じである。現在のHCV単独感染症に対する考え方を要約すると以下のようになる。

(1) HCV RNAが陽性の症例はALT \leq 30 IU/Lかつ血小板150,000/mm³の場合は経過を観察してよいが、それ以外の場合は治療を行うことを考慮する。

(2) 低ウイルス量(RT-リアルタイムPCR法で5.0 log IU/ml未満)の症例に対する初回治療は通常型のインターフェロン、あるいはペグ・イン

ターフェロンの単独療法が第一選択である。

(3) 高ウイルス量の症例に対する初回治療、すべての症例に対する再治療はペグ・インターフェロンとリバビリンの併用療法が第一選択である。

(4) リバビリンが使用できない症例あるいはペグ・インターフェロン/リバビリンの無反応例では、インターフェロンの長期投与が望ましい。

4) 治療の実際

前述のインターフェロン療法は、CD4陽性リンパ球数が200/mm³以上の患者には推奨されるが、それより少ない患者にはまずHIVの治療を先行し、その後HCVの治療を開始することが望ましい。同時治療も可能だが、服薬剤数や薬剤の毒性、相互作用の点から複雑になることがある。

具体的な治療方法は2005年に厚生労働省から出されたガイドラインがある(表2-1)がある。これを現在のC型肝炎に対する治療ガイドラインを考慮して変更を加えたものが(表2-2)である。

また、初回治療が失敗し、再治療を行う場合、初回治療での無効の要因を検討し、十分な治療が行われていない場合はリバビリンを含んだ治療目的の治療を行う。また、初回治療が十分にもかかわらず、治癒しなかった場合もしくはリバビリンが使用できない場合(貧血、心疾患、腎不全などの合併例)では、進展予防(発癌予防)を目指したALT値とAFPの正常化あるいは安定化のためにIFNの長期投与を選択すべきである。

リバビリンを投与するにあたってはHAARTとの併用上いくつかの注意が必要である。

①AZTとリバビリンの併用は貧血のリスクが著しく高くなるため、原則として避けるべきである。

②リバビリンはddIなどのd-drugと併用するとd-drugの細胞内濃度を増大させて膀胱炎や乳酸アシドーシスを起こす危険があるので併用してはならない。他のNNRTIとの併用でも同様の注意が

表 2-1. HIV 重複感染 C 型慢性肝炎の治療ガイドライン (2005 年案)

(H17.3 厚生労働組合エイズ対策事業研究班)

初回投与	低ウイルス量 (1 Meq/ml/100 KIU/ml 未満)	高ウイルス量 (1 Meq/ml/100 KIU/ml 以上)
遺伝子型 (セログループ) 1 遺伝子型 (セログループ) 1 を含まない混合型	Peg-IFN α -2a (24 ~ 48 週間) INF (24 ~ 48 週)	Peg-IFN α -2b + RBV (48 週間) + Peg-IFN α -2a (48 週間) あるいは INF (48 週間)*
遺伝子型 (セログループ) 2 遺伝子型 (セログループ) 1 を含まない混合型	Peg-IFN α -2a (24 ~ 48 週間) INF (24 ~ 48 週)	IFN α -2b + RBV (24 週間) + Peg-IFN α -2a (48 週間) あるいは INF (48 週間)*

* HCV 単独感染例に比較して効果が期待しにくいいため、通常の治療よりも長期投与が望ましい。健康保険適応の範囲内での望ましい治療法が記載してある。

表 2-2. HIV 重複感染 C 型慢性肝炎の治療に関する私案 (2009)

初回投与	低ウイルス量 (リアルタイム PCR で 5.0 logcopies/mL 未満)	高ウイルス量 (リアルタイム PCR で 5.0 logcopies/mL 以上)
遺伝子型 1 遺伝子型 1 を含む混合型	Peg-IFN α -2a (24 ~ 48 週間) INF (24 ~ 48 週間)	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (48 ~ 72 週間) + Peg-IFN α -2a (48 週間) あるいは INF (48 週間) Peg-IFN α 2a + Ribavirin (48 ~ 72 週間) + Peg-IFN α -2a (48 週間) あるいは INF (48 週間)
遺伝子型 2 遺伝子型 2 を含む混合型	Peg-IFN α -2a (24 ~ 48 週間) INF (24 ~ 48 週間)	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (24 週間) + Peg-IFN α -2a (48 週間) あるいは INF (48 週間) Peg-IFN α 2a + Ribavirin (24 週間) + Peg-IFN α -2a (48 週間) あるいは INF (48 週間)

必要である。

③インターフェロン・リバビリン併用療法では精神神経症状の出現がしばしば見られるため、抗HIV薬にEFVを含めることは極力避けるべきである。

以上のような注意を払ってCD4陽性リンパ球数 $\geq 200/\text{mm}^3$ の症例に対してペグ・インターフェロン/リバビリン併用療法を行っても、genotype 2/3型のHCVには60~70%の持続性ウイルス学的著効率が認められたが、genotype 1型では15~28%と低い。特にgenotype 1の症例では、表2-1、表2-2の通り投与期間を72週に延長する必要があると考えられる。

薬剤性肝障害や免疫再構築症候群に対する注意が必要なのはB型肝炎の項で述べた通りである。

文 献

- 1) 小池和彦：HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成19年度総括・分担研究報告書。
- 2) Suzuki Y, et al: Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. J Med Virol 76: 33-39, 2005.
- 3) 熊田博光：肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班 平成19年度報告書。
- 4) 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」研究班 (小池和彦班長) 平成15年度報告書。

