

第16回日本エイズ学会シンポジウム記録

HIV と肝障害 (HCV)

林 和彦¹⁾, 本多 隆¹⁾, 横崎 正一¹⁾, 長野 健一¹⁾, 豊田 秀徳¹⁾, 片野 義明¹⁾,
中野 功¹⁾, 福田 吉秀¹⁾, 後藤 秀実¹⁾, 高松 純樹²⁾

¹⁾ 名古屋大学大学院病態修復内科学, ²⁾ 名古屋大学医学部附属病院輸血部

キーワード: HCV, HIV, 肝障害, HAART

日本エイズ学会誌 5: 101-106, 2003

はじめに

Human immunodeficiency virus (HIV) と hepatitis C virus (HCV) は感染経路が共通しているため、重感染をおこしやすいことが知られている。特に感染機会の頻度が高かった血友病症例や経静脈薬物乱用者に重感染症例が多く存在している。例えば米国の HIV 感染者の約 20% が、HCV と重感染していると推定されている。このため HIV 感染者は、ルーチンで HCV のスクリーニングを行うことを薦められており重要な問題になっている。本邦においては、経静脈薬物乱用者は海外に比べ少なく、血友病が HIV と HCV の重感染率の高いグループである。当初、HIV による免疫不全が生命予後を左右しており、ゆっくりと病期が進行する HCV による肝障害は大きな問題ではなかった。しかしながら highly active antiretroviral therapy (HAART) の登場により、HIV 感染が制御されるようになり、HIV 感染者が長期間生存可能になり HCV 感染による肝障害の問題が浮上してきた。このように近年、HIV 感染で引き起こる免疫不全に伴う合併症のみでなく、HCV 感染による肝不全が重要な死因となってきている¹⁾。1997 年に C 型肝炎の National Institutes of Health Consensus Development Conference が、開催された。これは多くの医療関係者に対して C 型肝炎の治療方針の指標となっていた。それから現在までに 5 年経過し、新たな事項が判明したり重要性が増したため 2002 年に改訂された。いくつかの変更点があり、そのうちのひとつが HCV・HIV 重感染の項目の追加である²⁾。また、多くの学術雑誌に最近 HCV・HIV 重感染についての総説があいついで掲載されており、その重要性がわかる³⁻⁷⁾。今回は HCV・HIV 重感染者に対する HAART による免疫動態の変化と HCV 感染に及ぼす影響を解説する⁸⁾。

対象と方法

対象は血友病患者 99 例で、HCV と HIV の感染の有無により HIV 単独感染群 (n=10)、HCV 単独感染群 (n=60)、HCV・HIV 重複感染群 (n=29) の 3 群に分類した。これらの症例に健常者群 (n=30) を含めた 4 群間において、HAART 施行前後における、HCV 量、HIV 量、GPT、IgM、IgA、IgG、B リンパ球数、CD4+T リンパ球数の動態を比較検討した。HIV ウイルス量は、Amplicor-HIV monitor assay (Roche Diagnostic Systems, Tokyo, Japan) を、HCV ウイルス量は、Quantiplex HCV RNA (Chiron, Emeryville, CA) を用いて測定した。

統計学的解析

検査値は平均値±標準誤差で表示した。統計学的解析については、Student *t* test 及び Wilcoxon test を用いた。2 群間の比較には、*t*-test を使用し、相関関係は Spearman rank test で解析した。P<0.05 をもって有意差ありと判定した。

結 果

HAART 前の HIV および HCV のウイルス量を図 1 に示す。HCV ウイルス量は、HCV 単独感染群と比較して有意に HCV・HIV 重複感染群でウイルス量が高値であった。一方、HIV ウイルス量に対しては、HCV の重複感染は影響を与えなかった。HAART 前の GPT、IgM、IgA、IgG、B リンパ球数、CD4+T リンパ球数値をそれぞれ 4 群間での比較を図 2 に表示した。GPT は HCV・HIV 重複感染群が最も高値で、次いで HCV 単独感染群であった。HCV 感染のみが GPT と関連があった。IgM と B リンパ球数も HCV・HIV 重複感染群、HCV 単独感染群の順高値であり、GPT と同様に HCV 感染との関連があった。CD4+T リンパ球数は、HCV・HIV 重複感染群が最も低値で、次いで HIV 単独感染群、HCV 単独感染群の順番であり、HIV 感染の影響が存在した。IgA も HIV 単独感染群が最も高値で、HCV・HIV 重複感染群も次いで高く、HIV 感染と

著者連絡先: 林 和彦 (〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65
名古屋大学大学院病態修復内科学)
Fax: 052-744-2178

2003 年 4 月 19 日受付

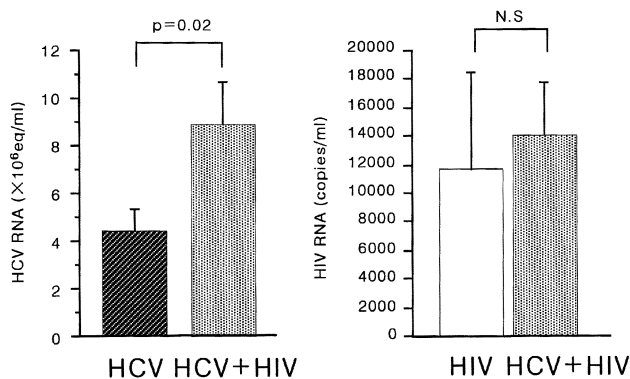


図 1 HAART 前の HCV 量, HIV 量

の関連が示唆される結果であった。IgG は非感染である健常群以外が異常を認め、HIV、HCV と特異的な関連はなかった。図 3 に HAART 前の HIV ウイルス量、HCV ウイルス量、B リンパ球数、CD4+T リンパ球数値の各々の相関関係を示した。HIV ウイルス量と CD4+T リンパ球数、HCV ウイルス量と B リンパ球数の 2 組に類似した逆相関の関係を認めた。HIV ウイルス量、HCV ウイルス量 GPT、IgM、IgA、IgG、B リンパ球数、CD4+T リンパ球数値に及ぼす HAART の経時的影響の変化を図 4、5 に示した。HAART により HCV・HIV 重複感染群と HIV 単独感染群の両群において HIV 量は減少し、CD4+T リンパ球数は増加した。また HCV ウイルス量も HAART により減少した。B リンパ球と IgM は、HCV 感染で有意差を認めていた。

考 案

免疫動態に関しては、HIV 量と CD4+T リンパ球数が逆相関を示し、同様に HCV 量と B リンパ球が逆相関を示していた。これは HIV が T リンパ球に感染・破壊し免疫不全を引き起こすように、HCV は B リンパ球に感染・破壊し、一種の免疫不全状態を引き起こすことを示唆していた。またビブリオ・バルニフィカスによる壊死性筋膜炎や特発性細菌性腹膜炎が免疫能の低下に附随して C 型慢性肝炎、肝硬変に合併することも合致する。このように HCV も広義の免疫不全ウイルスであるのではないかと考えられる。以前の報告同様に HCV ウイルス量は、HIV 重複感染例のほうが有意に高ウイルス量であった⁹⁾。しかし、重複感染例においては、HAART 療法により HIV ウイルス量の低下とともに免疫が改善し、HCV ウイルス量も低下した。さらに HAART のみで HCV 感染が自然治癒した症例も認められている。このように HAART 療法は、HIV 感染をコントロールするだけでなく、HCV 感染症にも好影響を及ぼし、従来から報告されている HIV 感染の悪影響は少なくなったと考えられた。一方で、HAART により免疫が再構築さ

れるとその結果逆に HCV のウイルス量が増加することが報告されている¹⁰⁾。また HAART により免疫能が改善すると肝障害が悪化するという意見もある¹¹⁾。免疫能回復と HCV ウイルス量や肝機能の関係については、まだ不明な点が多いが、HIV と HCV の重感染時における HCV の病態は、HIV が何らかの影響を及ぼし宿主の免疫状態に依存していると考えられる。この異なる結果については、我々の症例の多くは、1980 年代に HIV 感染したと推定されており、感染期間の違いが影響を与えていると思われるし、当然種差などが関連している可能性もある。現在長期経過を観察中でありどのような変化をきたしたか検討中である。HCV・HIV 重複感染者に対して HCV の IFN 治療と HIV の HAART をいつどの順番で開始すべきかが重要な問題となる。特に、IFN 治療前の HCV ウイルス量は治療効果に影響を及ぼす因子である^{12,13)}。高ウイルス量は IFN 無効の場合が多く、低ウイルス量は IFN 治療で著効する確率が高いので、我々の結果からすると HAART を行って免疫能を改善して HCV のウイルス量を減少させてから IFN 治療が望ましいと考えるが、Vento ら報告から推定すると HCV に対して IFN 治療を行ってから HAART を開始したほうが、理論上肝障害を避けることができると考えられる。今のところ HCV・HIV 重複感染者に対する IFN 治療は、どのタイミングで、どの症例に、どのプロトコルで行うのか明らかなコンセンサスが確立されていないのが現状である。また HCV の排除のみでなく長期予後を見据えた視点において、HCV 単独感染者に対しての IFN 治療は肝不全や肝細胞癌を予防して生命予後を改善すると報告された¹⁴⁾。これと同様に HCV・HIV 重複感染者に対しても IFN 治療が有用であると推定できるが、現在、IFN の長期効果は検証されておらず不明である。

ま と め

HCV と HIV 感染者における HAART による免疫動態の変化について検討した。HCV・HIV 重複感染者の病態に関してはまだ不明な点が多く、今後の詳細な検討が必要である。

文 献

- 1) Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR : Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 32 : 492-497, 2001.
- 2) Thomas DL : Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 36 : S201-209, 2002.
- 3) Pol S, Vallet-Pichard A, Fontaine H : Hepatitis C and

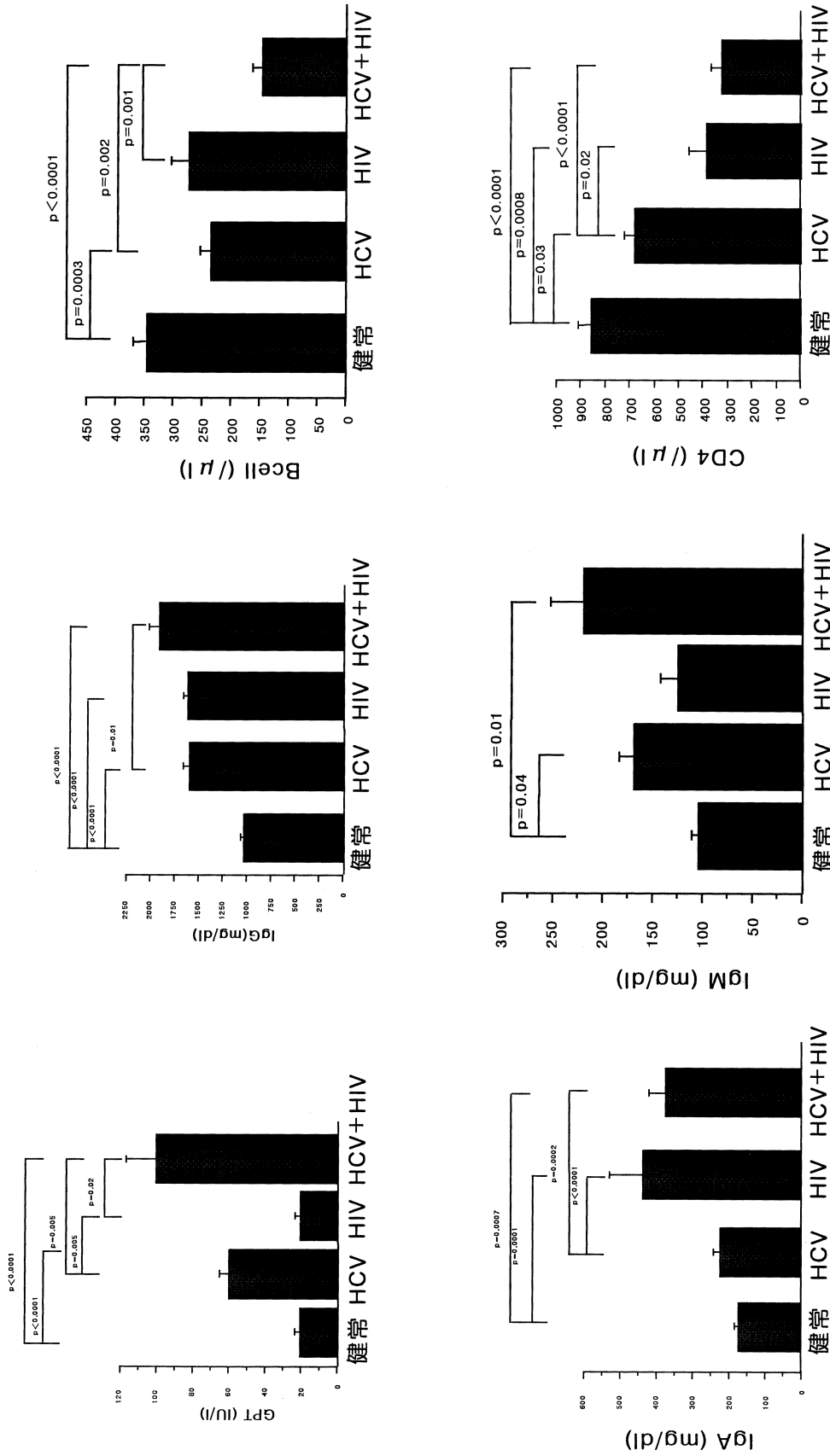


図 2 HAART 前の GPT, HCV 量, IgM, IgG, CD4, B cell, HIV 量, IgA の 4 群間における比較

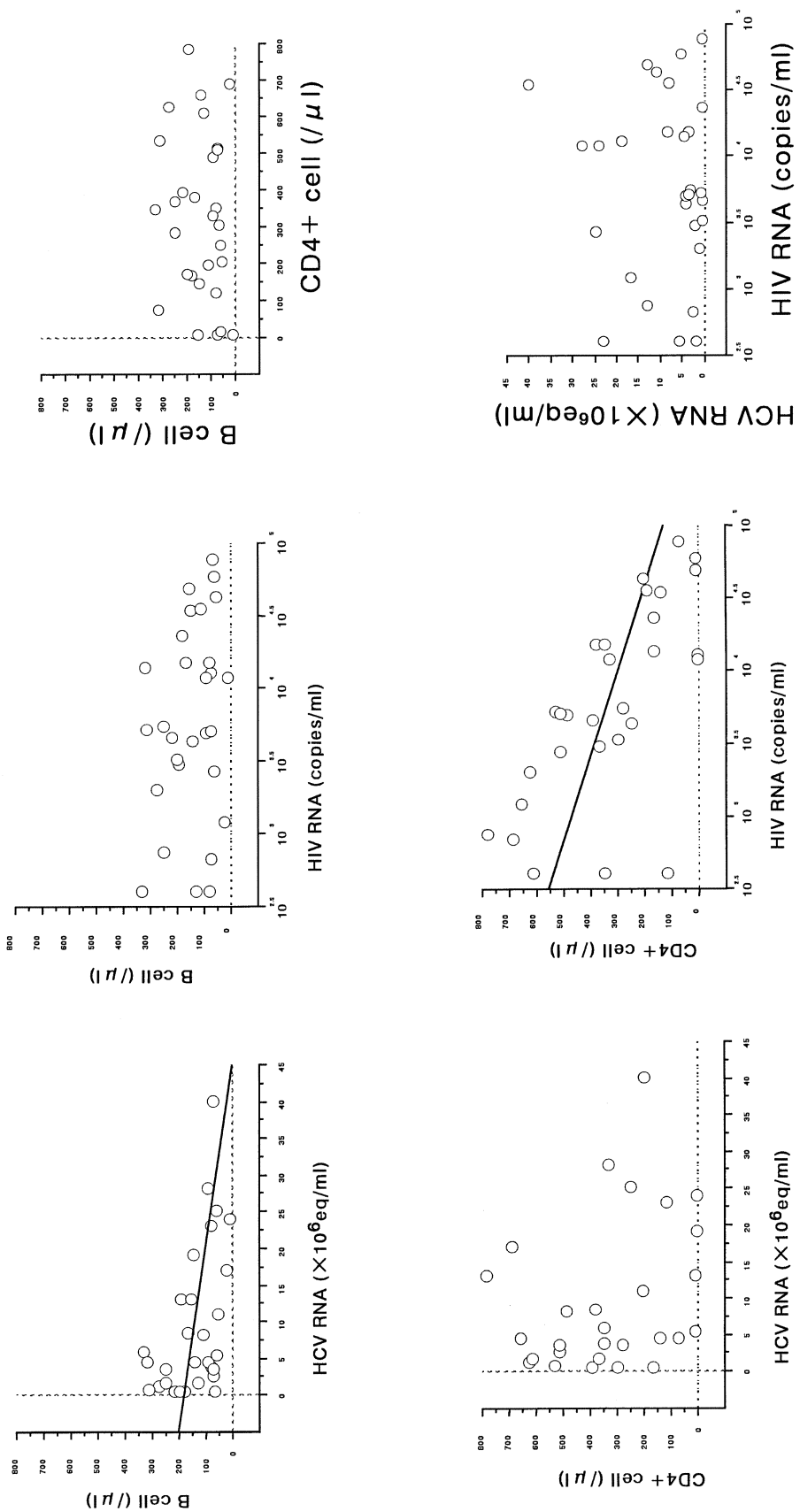


図 3 HAART 前の相関関係

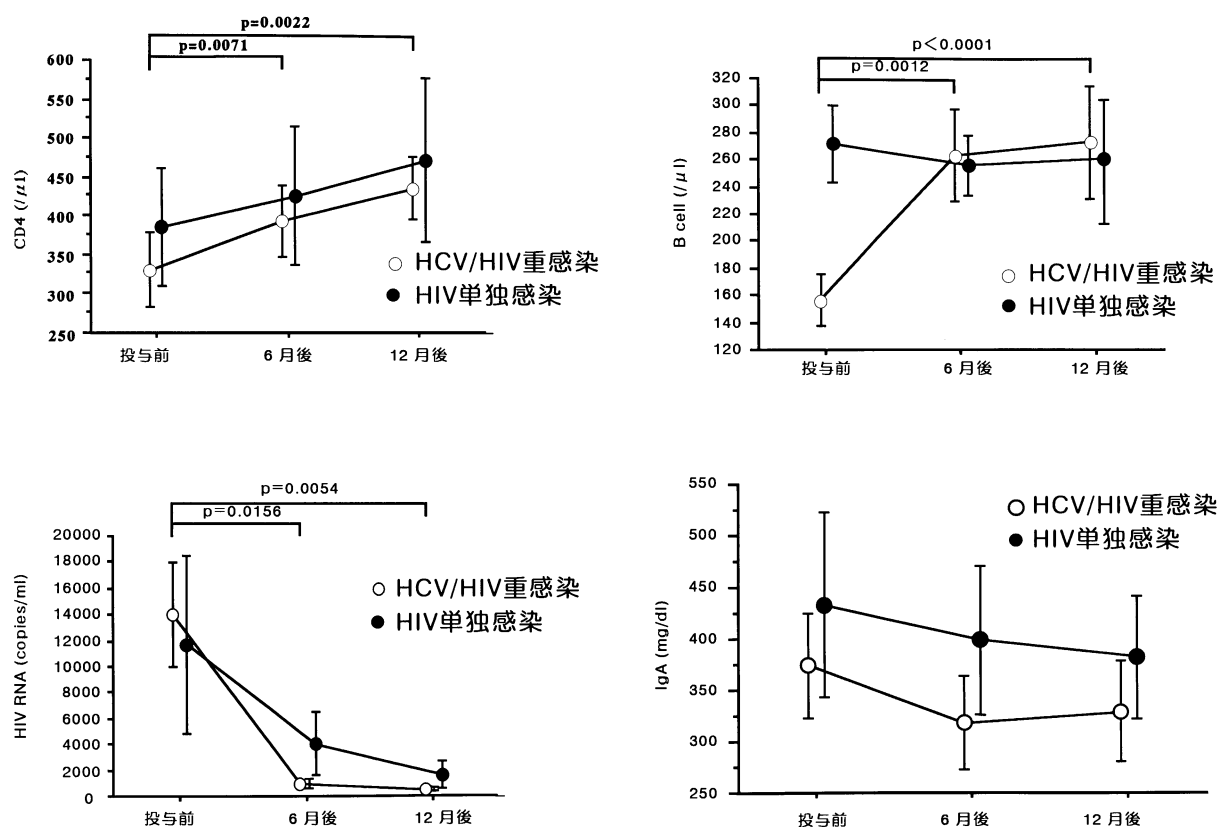


図 4 CD4, B cell, HIV RNA, IgA の推移

human immune deficiency coinfection at the era of highly active antiretroviral therapy. *J Viral Hepat* 9 : 1-8, 2002.

- 4) Bruno R, Sacchi P, Puoti M, Soriano V, Filice G : HCV chronic hepatitis in patients with HIV : clinical management issues. *Am J Gastroenterol* 97 : 1598-1606, 2002.
- 5) Maier I, Wu GY : Hepatitis C and HIV co-infection : a review. *World J Gastroenterol* 8 : 577-579, 2002.
- 6) Mohsen AH, Easterbrook P, Taylor CB, Norris S : Hepatitis C and HIV-1 coinfection. *Gut* 51 : 601-608, 2002.
- 7) Sulkowski MS, Thomas DL : Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med* 138 : 197-207, 2003.
- 8) Yokozaki S, Takamatsu J, Nakano I, Katano Y, Toyoda H, Hayashi K, Hayakawa T, Fukuda Y : Immunologic dynamics in hemophiliac patients infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus : influence of antiretroviral therapy. *Blood* 96 : 4293-4299, 2000.
- 9) Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ : Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs : Relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. *Blood* 84 : 1020-1023, 1994.
- 10) Rutschmann OT, Negro F, Hirschel B, Hadengue A, Anwar D, Perrin LH : Impact of treatment with human

immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients coinfecting with HIV. *J Infect Dis* 177 : 783-785, 1998.

- 11) Vento S, Garofano T, Renzini C, Casali F, Ferraro T, Concia E : Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV-coinfected patients on antiretroviral combination therapy. *AIDS* 12 : 116-117, 1998.
- 12) Toyoda H, Nakano S, Kumada T, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, Kiriyama S, Orito E, Mizokami M : Comparison of serum hepatitis C virus RNA concentration by branched DNA probe assay with competitive reverse transcription polymerase chain reaction as a predictor of response to interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C patients. *J Med Virol* 48 : 354-359, 1996.
- 13) Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH : Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology* 36 : S121-127, 2002.
- 14) Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, Yamada G, Yokosuka O, Shiratori Y, Omata M : Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 123 : 483-491, 2002.

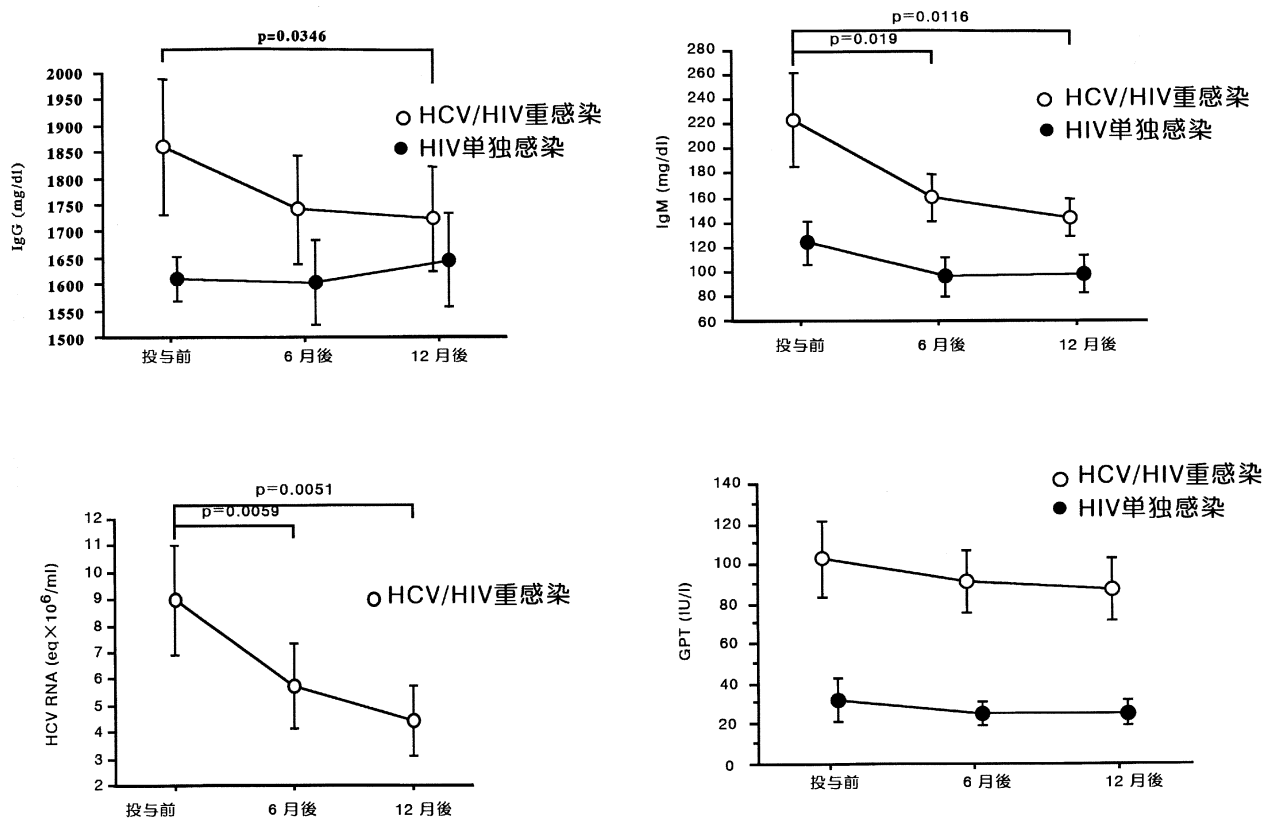


図 5 GPT, HCV RNA, IgM, IgG の推移