

第16回日本エイズ学会シンポジウム記録

HIV 感染症と肝障害

～HIV 感染者における A 型肝炎～

井田 節子

国立国際医療センター・エイズ治療・研究開発センター

キーワード：A 型肝炎, HIV 感染症, HAV viremia, 肝機能異常

日本エイズ学会誌 5 : 107-108, 2003

はじめに

A 型肝炎ウイルス (HAV) は、主として糞便中の HAV で汚染された食物や水の摂取によって経口感染するが¹⁾、男性同性愛者の間では STD としても流行することが報告されている²⁾。また静注薬物常用者の注射器や血液製剤からの感染も確認されている³⁾。HAV に感染すると約 2 週間から 2 カ月の潜伏期間を経て黄疸や強い肝機能異常等の症状が約 1 週間前後続き、通常 1, 2 カ月で症状が沈静化する。高齢者では重症化する傾向があるが慢性化することのない感染症である。HAV は胃や小腸から血流にはいり肝臓で増殖し、再度血液中に入ったり、また胆汁を通して腸管中に出て腸-肝臓を循環する。HAV は発症前から発症後までまた血液よりも糞便中により長期間、高濃度に検出される。HAV には肝細胞障害性がなく、A 型肝炎の肝障害の発症機序には細胞障害性 T リンパ球 (CTL) やナチュラルキラー細胞など宿主の免疫機構が関与している感染症である⁴⁾。

STD としての outbreak

病原微生物検出情報によると 1994 年の調査では 40 歳未満の日本人の抗 HAV 抗体保有率は 1% 以下である。HAV は感染力が強いため現在の日本の若年層では outbreak が起きやすいと考えられる。国立国際医療センター・エイズ治療・研究開発センター (ACC) においては 1998 年 8 月から 1999 年秋にかけて HIV 感染者のうち 23 名が A 型肝炎と診断された。患者はすべて同性愛者であった。HAV のシーケンスを調べ系統樹を作成し分子疫学的な解析を行うと、これらの患者の HAV は同一のクラスターを形成し、同一のクローンから発生したことが強く示唆された。この HAV は日本で一般的な 1A タイプであった。また同

時期の HIV 非感染者からもおなじクラスターに属する HAV が検出され、この A 型肝炎の outbreak は広く男性同性愛者間における STD としての outbreak であったことが明らかとなった。この outbreak の前後で HIV 感染同性愛者 138 名の IgG 抗体保有率を調べると、約 1 年間で不顕性感染者を含めて 34 人 (24.6%) が新たに A 型肝炎に感染しており、76% が 30 歳以下であった。男性同性愛者は HAV 感染にハイリスクであるため、ACC においては対象者に HAV ワクチンの接種が推奨されている。

HIV 感染が A 型肝炎に及ぼす影響

日本の男性 HIV 感染者の約 50% は同性間性交渉による感染者である。ACC においても 34 名の HIV 感染者が今回の outbreak により A 型肝炎に感染したが、HIV 感染が A 型肝炎に及ぼす影響については今まで明らかにされていなかった。筆者らが HIV 非感染者と今回の outbreak による HIV 感染者の A 型肝炎を比較し明らかにした点について述べる⁵⁾。HIV 非感染者の検体および臨床データは国立病院長崎医療センター・肝臓病センターの矢野右人博士、大黒学博士から供与いただいたものを使用した。

1) 肝機能異常の程度

A 型肝炎に感染した HIV 感染者において肝機能検査値・CD4 数・HIV ウイルス量の間に関連関係はなかった。A 型肝炎患者の経時的な臨床検査データのうちでもっとも異常な値を選択して HIV 感染者と HIV 非感染者を比較した。ALT 値は HIV 感染者と非感染者ではそれぞれ平均 $1,955 \pm 521$ と $2,918 \pm 1,098$, AST 値はそれぞれ平均 $1,339 \pm 474$ と $2,273 \pm 1,987$ であった。両群の検体で発症から肝機能検査を行うまでの日数に有意な差はなかったが、肝細胞壊死のマーカーである AST, ALT は HIV 感染者では HIV 非感染者よりも低く、ALT 値には有意差が認められた ($P < 0.01$)。また ALP 値は HIV 感染者と非感染者ではそれぞれ平均 807 ± 326 と 396 ± 124 , γ -GTP についてはそれぞれ 413 ± 251 と 216 ± 111 で逆に有意に HIV 感染者が高かった ($p < 0.0001$, $p < 0.01$)。TB については 5.1 mg/dl , 5.7

著者連絡先：井田節子 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1
国立国際医療センター)
Fax : 03-5273-5277

2003 年 5 月 14 日受付

mg/dl で両者に差は認められなかった。

2) viremia の期間

viremia の期間は HIV 感染者では 53 日 (median), HIV 非感染者では 22 日 (median) で HIV 感染者のほうが有意に長かった ($p < 0.05$)。viremia の期間は経時的に採血した患者のシリーズ血漿中の HAV を RT-nested PCR 法で増幅し寒天電気泳動で HAV の有無を調べ、発症日から数えて最後に HAV が検出された日までの日数で表した。

3) 血漿中の HAV 量

発症直後の血漿中の HAV 量を、抽出した HAV RNA を 4 倍段階希釈して RT-nested PCR 法で増幅し寒天電気泳動で HAV の有無を調べ半定量を行った。HAV 量を陽性を示した希釈倍率 1×4^{-n} であらわすと、HIV 感染者では $n = 7$ (median), HIV 非感染者では $n = 3$ (median) で有意に HIV 感染者で HAV 量が多いことが示された ($p < 0.001$)。

4) HAV の半減期

血液中の HAV の半減期は HIV 感染者は 6.4 日, HIV 非感染者は 3.7 日であった。半減期はシリーズ血清の HAV 量から計算した。HIV 感染者は非感染者よりも半減期が長い傾向にあったが、有意差は得られなかった ($p = 0.09$)。

5) ALT 異常と viremia

発症後 30 日までは HIV 感染者, 非感染者ともに ALT 値は異常値を示し, HIV 非感染者 1 名をのぞくすべての血漿から HAV が検出された。発症後 60 日以内に HAV が検出された患者のうち HIV 感染者では 1 名, HIV 非感染者では 2 名が ALT 値は正常値を示していた。発症後 61 日から 90 日の ALT 値が正常な血漿では HIV 感染者 3 名から HAV が検出された。

6) IgM 抗体

HIV 感染者では HAV 特異的 IgM の減衰速度は速い傾向にあったが, HAV RNA は HAV 特異的 IgM よりも早期に消失した。

ま と め

従来 HAV は発症後速やかに血中から消失し, 発症後の viremia の期間は非常に短いとされてきた⁶⁾。今回の検討では HIV 非感染者では viremia の期間は今まで考えられていたよりも長く, HIV 感染者では HIV 非感染者よりもさ

らに有意に長いことが明らかになった。また HIV 感染者では A 型肝炎極期の血液中 HAV 量は HIV 非感染者よりも有意に多い。しかし血清 ALT 値から判定すると肝細胞障害の程度は HIV 感染者では非感染者よりも軽いと考えられた。A 型肝炎では ALT 値が正常化した後も血中から HAV が検出される患者がいることが明らかになり, ALT 値よりも IgM 抗体が HAV 陰性化のマーカーとしてより信頼できると考えられた。ハイリスクグループにはワクチン投与が推奨される。

文 献

- 1) Hutin YJ, Pool V, Cramer EH, Nainan OV, Weth J, Williams IT, Goldstein ST, Gensheimer KF, Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, Margolis HS : A multi-state, foodborne outbreak of hepatitis A. National Hepatitis A Investigation Team. *N Engl J Med* 340 : 595-602, 1999.
- 2) Corey L, Holmes KK : Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men : incidence and mechanism. *N Engl J Med* 320 : 435-438, 1980.
- 3) Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, Colombo M, Mele A, Schinaia N, Ciavarella N, Emerson SU, Purcell RH : Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. The Italian Collaborative Group. *Ann Intern Med* 120 : 1-7, 1994.
- 4) Vallbracht A, Maier K, Stierhof YD, Wiedmann KH, Flehmig B, Fleischer B : Liver-derived cytotoxic T cells in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* 160 : 209-217, 1989.
- 5) Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, Yasuoka A, Kimura S, Oka S : Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis* 34 : 379-385, 2002.
- 6) Yotsuyanagi H, Iino S, Koike K, Yasuda K, Hino K, Kurokawa K : Duration of viremia in human hepatitis A viral infection as determined by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 40 : 35-38, 1993.