

特集：HIV と HCV の重感染

HCV 感染をめぐる諸問題

松田 重三

帝京大学医学部内科学講座

1. HIV/HCV 感染血友病患者の特殊性

HIV に感染した日本の血友病患者の 99% 近くが HCV に感染しているという調査結果がある。HIV と同様 HCV は血友病治療のための血液製剤補充療法により感染したもののだが、近年この HIV/HCV 重感染が大きな問題を提起している。重篤な肝障害への急速な進行である。

幸いにして HAART (highly active antiretroviral therapy) により、HIV 感染症はある程度コントロールされるようにはなってきたが、重感染した HCV による肝障害が進行し、肝硬変あるいは肝細胞癌を併発して命を落とす例が増えつつある。しかも HCV のみに感染した一般の症例と比較して、HIV/HCV 重感染例は、肝硬変への進行が早いことが示唆されていて、その重篤な肝障害への進行をできる限り抑制する対応策が求められている。

この HIV/HCV 重感染例が重篤な肝障害をより早期に生じるのは、HIV が免疫不全をもたらすことが大きな因子と推察される。さらに HIV に感染するはるか以前から、non-A, non-B と当時呼ばれていた HCV に感染していた可能性がある。20 数年以上にわたる HCV の感染が、重篤な肝障害をもたらす要因になっていることも否めないのである。

2. HCV 治療のストラテジー

non-A, non-B と称された時代から、グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸、あるいは小柴胡湯などによる HCV 感染症に対する対症療法が試みられてきた。これらの薬剤は現在でも臨床応用され肝障害の進行をある程度抑制する効果が期待されてはいるが、HCV そのものに対する効果は望めない。

1) インターフェロンの登場

しかしその後インターフェロン (interferon, IFN) 製剤が登場し、HCV に対するある程度の有効性が確認された。しかし喜びもつかの間、HIV/HCV 感染血友病患者には一般の患者と比べ、その臨床効果が制約されることがわかった。

IFN 製剤は HCV の genotype のうち 2a/2b で、より有効

で、1b には効き難いという事実である。血友病患者では圧倒的に 1b が多いからである。しかも多くの HCV 感染血友病患者の RNA 量は IFN の有効治療域とされる範囲をはるかに凌ぐことが多いことも不利な状況である。HCV-RNA 量が多いほど IFN の有効率が低いからである。HCV-RNA 測定に“ハイレンジ”法が導入され、これが確認された。

また HCV 単独感染血友病患者の有効率はある報告によると 40%-60% 前後であるのに対し、HIV/HCV 重感染血友病症例では、10% も下回ることが次第に明らかになった。

HIV/HCV 重感染血友病患者の IFN 治療に関するハンディはこれだけに留まらない。HIV 感染により白血球数、血小板数が減少していることが多い血友病患者は、IFN の副作用でさらにこれら血球の減少に拍車がかかり、IFN 投与の中止、あるいは減量のやむなきに至る例が多いのである。

2) ペグインターフェロン/リバビリン

リバビリンはプリンヌクレオシド類似物質で、DNA ウイルスだけではなく RNA ウイルスの増殖抑制作用を有する薬剤であるが、以前より IFN α -2a との併用療法が実施され、HCV に対する有効性が IFN 単独に比し格段によいことが判明している。このより強力な併用療法は HIV/HCV 重感染血友病患者への応用に期待されるところであるが、副作用として重篤な貧血が新たに見られ、ハンディのある血友病への使用は制限される。

最近ポリエチレングリコールで化学修飾した IFN 製剤のペグインターフェロン (pegylated interferon, PEG) α -2a (PEG- α 2a と PEG- α 2b が開発、発売された。PEG で化学修飾することにより半減期が前者で 77-100 時間、後者で 30-60 時間あり、よって週一回投与が可能になった製剤である。従来の IFN 注射のため週 2-3 回通院を余儀なくされていた患者にとっては大きな福音である。しかも PEG- α 2b はリバビリンとの併用が認可されたので、HCV 治療の選択肢がさらに増えたことになる。もっともリバビリンとの併用は先に述べた理由により、HIV/HCV 重感染血友病患者への使用は制約されよう。臨床試験において、特に体重が軽い群 (50-70 kg) では重い群 (70 kg) に比べ併用療法による血小板数の減少傾向が強く、また回復も悪いという。血友病では体重が軽い患者が多い傾向にあることか

著者連絡先：〒173-0003 東京都板橋区加賀 2-11-1
帝京大学医学部内科

2005 年 2 月 24 日受付

ら、この成績は気になるところである。

3) インターフェロン長期投与への道

過去において IFN 治療により HCV を完全に陰性化できなかった症例に対しては、肝細胞癌発症予防のために向後も IFN の長期投与が必要であろう。副作用がみられた症例には減量や投与回数の調整をしながら、従来の IFN の投与継続、あるいは PEG-IFN α 2a の単独投与などが考えられる。PEG-IFN α 2a は週一回投与ですむとはいえ、投与前副作用確認のために末梢血液検査が義務づけられていることが現時点での QOL 上の問題点であろう。2005 年初頭にはこのしぼりがなくなると期待した。しかし本剤を投与した患者で特発性血小板減少性紫斑病を発症したとの報告があったことが大きな問題となり、この“しぼり”はさらに延長されることになった。もっとも PEG-IFN2b とリバビリン併用でも投与開始後 8 週間は毎週 1 回、その後は 4 週間に 1 度は生化学検査を含めた末梢血液検査が不可欠である。

3. 今後の課題

HCV 感染による肝硬変、肝細胞癌への進行予防には、IFN 治療や、ウルソデオキシコール酸などによる対症療法のほか、最近瀉血療法、あるいは鉄摂取制限療法の有用性が証明されつつある。

肝臓では肝細胞中のミトコンドリアでフリーラジカルが発生するが、鉄などの金属によってもこのフリーラジカルを生じ、肝細胞障害をもたらすと考えられる。しかも鉄がフェリチンとして肝細胞内に蓄積され続けるとこの肝細胞障害は持続して、慢性の肝細胞障害、強いては肝細胞癌をもたらす可能性もある。

このような観点から、定期的に瀉血をして体内の鉄分を欠乏状態にする治療法が実際に実施されるようになり、その有効性が確認されつつある。血液学的検査でハンディがある HIV/HCV 重感染血友病患者への応用は制限されるが、食餌からの鉄摂取制限療法は簡便な治療のオプション

の一つとなる可能性がある。

しかし鉄摂取制限療法を実施すると、鉄分の多い食品を避ける結果として一般的にマグネシウム、亜鉛、銅、マンガ、ビタミン E、ビタミン B6 など欠乏しやすくなるので、実施に当たっては十分な工夫が必要である。また就寝前の糖分の多いスナックが肝硬変への進行や肝細胞障害抑制に有効との報告がある。

話がそれるが、B 型慢性肝炎に対しては IFN の効果は十分ではなかった。期待された抗ウイルス薬のラミブジンも 3-5 年間の投与で耐性ウイルスが患者の約 50%-70% に出現して治療の行き詰まり感があった。しかし最近ラミブジンと同じ逆転写酵素阻害薬の仲間であるアデホビルピボキシル（ヘプセラ）が発売され併用療法の効果が期待されている。HCV に対しても今後有効な薬剤が登場する可能性を期待させる。

肝硬変が進行し、また肝細胞癌を生じた症例では肝臓移植が最後の選択肢となろう。最近では生体肝移植が実施されるようになってきている。生体肝移植の場合、3 親等内でドナーを見つけることがまず必要である。ドナーの同意を得られても、ときに血液型が合わない場合は移植を断念せざるを得なかったが、血液型不適合の場合でも肝移植が実施され、成功例が報告されるようになった。

HIV/HCV 重感染血友病患者でも本邦で生体肝移植が試みられているが、症例は血液型適合移植であり、血友病での血液型不適合ドナー移植は調べた限りでは現時点まで実施されていない。

また肝移植以外には選択肢がなく、脳死肝移植も待てない重篤な肝障害血友病患者でも、血縁者がいないなどしてドナーを確保できないケースもあろう。今後このような症例に対する対応策を前向きに検討すべきであろう。

以上のような本邦における HIV と HCV 重感染血友病患者をめぐる多くの問題点を踏まえた上で、本特集を讀んでいただければ幸いである。