

特集：HIV と HCV の重感染

HIV 感染血友病における HCV 感染について

立浪 忍¹⁾, 瀧 正 志²⁾¹⁾ 聖マリアンナ医科大学医学統計学分野, ²⁾ 小児科

緒 言

プロテアーゼ・インヒビターの導入に始まる HAART の普及により、HIV 感染がある血友病における AIDS の発症や死亡は著しい低下を見たが、最近では C 型肝炎ウイルス (HCV) に起因する肝硬変、肝癌、肝不全などの重篤な肝疾患がクローズアップされることとなった^{1,2)}。1970 年代以後の凝固因子製剤の普及時期に広範な HCV の感染が起こったものと考え、血友病患者においては HIV 感染と同時に、あるいは HIV 感染に先だてて HCV 感染が成立していた可能性が高い。そこで、HIV 感染がある血友病においては、HCV に感染した後 20 年以上の期間が経過していることになり、HCV に起因する重篤な肝疾患が顕在化してきたものと考えられる。したがって、重篤な肝疾患による死亡を防ぎ、死亡率の低下を図る事が、現状においては最も重要な課題であろう。

本稿では、血友病における HIV および HCV 重複感染の状況について、諸外国からの報告を紹介すると同時に、本邦における血友病に関する全国規模の調査である血液凝固異常症全国調査³⁾ (以後、全国調査と略す) の結果を合わせて報告する。

血友病における HCV の感染率

HIV の感染がある血友病における HCV 感染率に関しては、いずれの報告もかなり高い値となっている。米国の複数の血友病センターにおいて 1987 年から 1988 年に登録された HIV 感染血友病 382 例を対象とした調査では、HCV の感染率は 98% であった⁴⁾。Lee らが長年観察および報告をしている 111 例の英国コホートでは 100%⁵⁾、383 例を対象としたスペインの報告ではほとんど全例⁶⁾ (既に死亡した症例については未確認)、カナダの血友病登録の集計⁷⁾ においても 97% (HCV 感染不明例を除いた割合) となっている。

2004 年 5 月 31 日付で生存中の本邦の HIV 感染血液凝固異常症では、表 1 に示すように、血友病 A、血友病 B に

ついてそれぞれ 99%、98% となっている。また、少数例ではあるが VWD および類縁疾患については全例 HCV の感染が報告されていた。一方、HIV に感染していない血友病については、HCV 感染率は出生年代に依存しているが⁸⁾、全体としての感染率は 54.5% となっている。

HIV と HCV の相互作用

HIV・HCV の重複感染がある血友病における HIV と HCV の相互作用に関しては、HCV 感染のある血友病症例を HIV 感染の有無によって 2 群に分け、これらと比較した研究結果が報告されている。英国の血友病患者を対象とした Makris らの研究では、HIV・HCV 重複感染患者では HCV 関連肝疾患から肝硬変への進行が速いことが報告されている⁹⁾。Darby らによる 4865 例の英国人血友病患者登録を対象とした後方視的な研究では、HIV・HCV 重複感染患者における HCV 初回曝露以降の累積死亡率は、HIV 非感染患者の 4.6 倍であったと報告されている¹⁰⁾。血友病 147 例を対象とした Lesens らの研究¹¹⁾ では、HIV・HCV 重複感染患者における重篤な肝疾患の発症率は HCV 単独感染群に比べて 7.4 倍高かったことに加え、AIDS に進行した患者群ではさらに高率であった。

本邦の全国調査では、HIV に感染していない血液凝固異常症についての HCV 感染や死亡についての調査は 1998 年度以後に開始されたので、以上のような研究は現在のところ報告されていない。調査がされている 1997 年以後の死亡報告について、HCV の感染があり、死亡時に重篤な肝疾患が報告されていた血友病の例数を図 1 に示す。HIV 非感染例についても重篤な肝疾患による死亡数が無視できない数となってきているが、表 1 に示される患者数の差を考慮すると、本邦においても重複感染例における重篤な肝疾患への進行が、HIV 非感染例に比べて速いことが推察される。

HIV が、HCV 慢性肝疾患の進行を加速させる機序は未だ不明である。HIV 自体が肝炎を直接引き起こすことは考えられず、この作用はおそらく HCV に対する免疫応答の抑制を介していると考えられる。一方、HCV 感染が HIV 感染者において病態の進行を速めるか否かについては未だ明らかではない。しかし、重複感染のある 207 例の血友病を 7 年間観察し、HCV の viral load によって群別した比較

著者連絡先：立浪 忍 (〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1 聖マリアンナ医科大学医学統計学分野)

2005 年 2 月 3 日受付

表 1 日本の血液凝固異常症における HCV 感染率 (2003 年 5 月 31 日付で生存中の症例)

	血友病 A	血友病 B	VWD	類縁疾患	合計
HCV 感染例					
HIV 感染あり	586 (98.7%)	179 (98.4%)	6 (100%)	5 (100%)	776 (98.6%)
HIV 感染なし	1511 (60.3%)	275 (55.8%)	126 (30.2%)	61 (29.9%)	1973 (54.5%)
小計	2097 (53.9%)	454 (53.1%)	132 (17.6%)	66 (19.3%)	2749 (47.1%)
HCV 非感染例					
HIV 感染あり	8	3	0	0	11
HIV 感染なし	996	218	291	143	1648
小計	1004	221	291	143	1659
HCV 感染不明例					
HIV 感染あり	63	14	1	0	78
HIV 感染なし	729	166	324	133	1352
小計	792	180	325	133	1430
合計	3893	855	748	342	5838

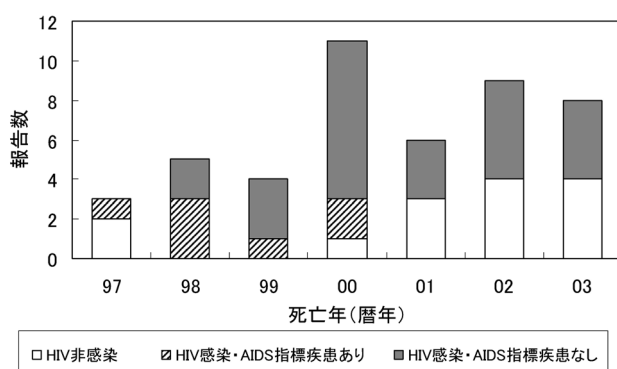


図 1 HIV 感染がある血友病 (血友病 A および血友病 B) の死亡報告において、死亡時に重篤な肝疾患が報告された例数の推移。2003 年については 5 月 31 日までの集計。HIV 感染例については AIDS 指標疾患の有無によってストライプまたはグレーで表示。

($6.7 \text{ Log } 10 \text{ copies/mL}$ で区分) においては、HCV の RNA 濃度の高い群が、AIDS の発症あるいは死亡までの期間が有意に短かったことが報告されており¹²⁾、HCV の HIV におよぼす影響の存在を示唆している。

HIV 非感染症例と同様に、HIV・HCV 重複感染血友病症例においても 1 型 HCV は、他の遺伝子型をもつ HCV よりも、より急速な肝硬変への進展に関連していることが報告されている^{13,14)}。Yee らの報告では、死亡のハザードを比較すると、1 型に感染している場合は、それ以外のサブタイプに感染している場合の 2.7 倍 (95% CI : 1.36-5.15) と算出されている¹⁴⁾。

本邦の HCV 感染血液凝固異常症における肝疾患の状況

平成 15 年 5 月 31 日現在で生存中の HCV 感染血液凝固異常症 (血友病 A、血友病 B、VWD および血友病類縁疾患) について、平成 15 年度の全国調査による肝疾患の病期を図 2 に示した。なお、肝不全とともに肝硬変あるいは肝臓が重複して回答されていた例については、それぞれ肝硬変あるいは肝臓の欄に集計してある。

肝疾患の病期が進行した症例は、HIV・HCV 重複感染のある血液凝固異常症では肝硬変 41 例、肝不全 2 例、肝臓 6 例で、全体 (肝疾患の病期不明例を除く) の 6.4% を占めている。また、HIV 非感染血液凝固異常症では合計で肝硬変 46 例、肝臓 36 例となり全体 (肝疾患の病期不明例を除く) の 4.3% を占めており、HIV 感染例・非感染例ともに重篤な肝疾患の増加が懸念される状況となっている。

HIV・HCV 重複感染血友病における HCV の治療

HCV 除去治療は HIV 感染が制御され、CD4 陽性 T 細胞数が $200/\mu\text{L}$ を超える安定した患者を対象とすべきであると考えられている^{15,16)}。AIDS に掲載された review¹⁵⁾ では、HIV・HCV 重複感染症例を対象とした 7 編の論文をまとめ、IFN とリバビリンの併用療法で HCV RNA のクリアランスでみた合計 198 例における有効率を 17~40% (平均すると 25%) と紹介している。

本邦における IFN とリバビリン併用療法の治療成績を全国調査の報告から見ると、表 2 に示すように、HCV RNA のクリアランスかつ肝機能の正常化でみた場合の有効率は HIV・HCV 重複感染例では有効率 33%、HIV 非感

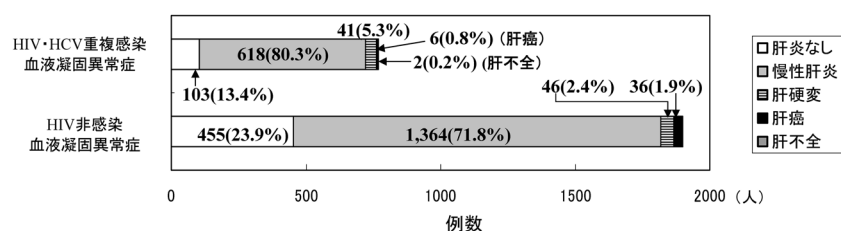


図 2 2003年5月31日現在で生存中のHCV感染のある血液凝固異常症（血友病A、血友病B、VWDおよび血友病類縁疾患）における肝疾患の状況。

表 2 日本の血液凝固異常症におけるIFN・リバビリン併用療法の治療効果*

感染状況	有効例数	無効例数	有効率 (95% CI)
HIV・HCV重複感染	16	32	33% (20~48%)
HIV非感染	26	25	51% (37~65%)

*血液凝固異常症全国調査平成15年度報告書³⁾より、併用療法を1回行った場合の結果を集計

染例では51%であった。なお、表2では、現在治療中あるいは効果不明であった報告は除いて集計してある。HIV感染の有無により有効率を比較すると、表2の状況では統計学的な有意差は見られない。

HCVに対する最新の治療選択肢としてペグインターフェロン (Peg-IFN) とリバビリンの併用療法がある。Peg-IFNはIFNにポリエチレングリコール (Peg) を結合させた製剤である。この製剤は皮下投与され、治療レベルの血中IFNレベルが持続的に維持されるため、週1回の投与で十分であり、治療の苦痛が軽減されると期待される。本邦では2004年12月にPeg-IFNが保険適用となり、今後リバビリンとの併用効果が期待される。

インターフェロンおよびリバビリンの副作用および抗HIV薬との相互作用

IFNの主な副作用は、インフルエンザ様症状、睡眠、抑うつおよび血球減少などである。Peg-IFNの副作用もほぼ同様である。IFNによるHCV除去治療における副作用の存在は、HCV感染のある血友病において、治療を開始できない理由の一つとなっている。

HIV感染例においては、IFNによってCD4陽性T細胞数の減少が起きることがある。通常は一過性であるが、時にはCD4陽性T細胞数の減少が重度で、IFN治療の中止を余儀なくされることもある。

リバビリンはヌクレオシドの1つであるグアノシンのアナログで、薬物相互作用が生じやすく、膵炎および乳酸アシドーシスに至る可能性が指摘されている。このため、抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン (2004年10月29日版)¹⁶⁾においては、リバビリンをジダノシンと

ともに投与すべきではないと記されている。両薬を服用している患者ではミトコンドリア毒性の発生頻度が高いこと、また症状として体重減少、膵炎、高乳酸血症、さらに乳酸アシドーシスがみられることが報告されている^{17,18)}。したがって、ジダノシンを服用している患者については他剤への変更を考慮する必要があると考えられる。さらに、ジドブジンとリバビリンの併用は、貧血の高発生率と関連付けられることから、この組み合わせにも注意が必要であろう。

全国調査によって集計された2002年6月1日から2003年5月31日までの1年間における抗HIV治療薬の使用状況では、上位10種類の組み合わせの中でジドブジンは6通り、ジダノシンは2通りの組み合わせで使用されている³⁾。また、全組み合わせの中で集計すると、ジドブジンは187例、ジダノシンは125例において使用されている。したがって、HIV・HCV重複感染の血友病におけるIFNとリバビリンの併用療法の開始に当たっては、HIV感染の状況が安定している場合にも、HIV治療薬の処方について考慮する必要がある。

肝移植

HIVおよびHCVの重複感染がある血友病においても、HIV感染の状態が安定している場合には、HCVによる肝不全、あるいは局所肝細胞癌治療の選択肢として、肝移植が選択されるようになってきている。Wildeらは移植後4年、あるいは1年が経過した時点で良好な状態を保っている血友病の症例について報告している¹⁹⁾。

本邦においても、血友病における肝移植が試みられているが、全国的な実態は明らかでない。肝移植を行う段階で

他の施設に移送されると、その後の追跡が中断されてしまうことがある。今後、このような例についても継続的な調査ができるように検討する必要がある。

文 献

- 1) Ragni MV, Belle SH : Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 183 : 1112-1115, 2001.
- 2) Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, Mandalaki T, Moerlose P, White GC, Angiolillo AL, Luban NLC, Sherman KE, Johnson MM, Preiss L, Leissing C, Kessler CM, Cohen AR, DiMichele D, Hilgartner MW, Aledort LM, Kroner BL, Rosenberg PS, Hatzakis A : End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion-associated infectious. *Blood*, 100 : 1584-1589, 2002.
- 3) エイズ予防財団 : 血液凝固異常症全国調査 平成 15 年度報告書. 東京, (財)エイズ予防財団, 2004.
- 4) Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, Contant C, Gill J, Ragni M, Parmley R, Sexauer C, Gomperts E, Buchanan G, Schwartz B, Adair S, Fields H : A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. *Blood*, 81 : 412-418, 1993.
- 5) Sabin CA, Yee TT, Devereux H, Griffioen A, Loveday C, Phillips AN, Lee CA : Two decades of HIV infection in a cohort of haemophilic individuals : clinical outcomes and response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 14 : 1001-1007, 2000.
- 6) Quintana M, Amo JD, Barrasa A, Hoyos SP, Ferreros I, Hernandez F, Villar A, Jimenez V, Bolumar F : Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. *Haemophilia*, 9 : 605-612, 2003.
- 7) Walker IR, Arnold DM, Julian JA : Survival of HIV infected individuals with hemophilia after 20 years : From the Canadian Hemophilia Registry. Poster presentation at the American Society of Hematology 46th Annual Meeting and Exposition, 2004.
- 8) Taki M, Tatsunami S, Shirahata A, Fukutake K, Mimaya J, Yamada, K : Prevalence of hepatitis C virus infection in coagulation disorders in Japan. *Int J Hematol*, 77 : 528-529, 2003.
- 9) Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, Underwood JCE, Rice KM, Triger DR : The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol*, 94 : 746-752, 1996.
- 10) Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJD, Rizaa CR, Dusheiko GM, Lee CA, Ludlam CA, Preston FE, for the UK Haemophilia Centre Director's Organisation. : Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *The Lancet*, 350 : 1425-1431, 1997.
- 11) Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belaanger G, Tsoukas CM : Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in HIV-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis*, 179 : 1254-1258, 1999.
- 12) Daar ES, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, O'Brien SJ, Hilgartner MW, Hoots WK, Chernoff D, Arkin S, Wong WY, Winkler CA, and the Hemophilia Growth and Development Study : Hepatitis C virus load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis*, 183 : 589-595, 2001.
- 13) Delladetsima J, Katsarou O, Touloumi G, Vgenopoulou S, Hatzakis A, Karafoulidou A : Significance of immune status, genotype and viral load in the severity of chronic hepatitis C in HIV infected haemophilia patients. *Haemophilia*, 8 : 668-673, 2002.
- 14) Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA : The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut*, 47 : 845-851, 2000.
- 15) Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, Cargnel A, Mauss S, Dieterich D, Moreno S, Ferrari C, Poynard T, Rockstroh J : Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection : recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS*, 16 : 813-828, 2002.
- 16) Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. October 29, 2004. ([http : // AIDSinfo. nih. gov / guidelines / adult / AA_102904.html](http://AIDSinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_102904.html))
- 17) Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S : Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet*, 357 : 280-281, 2001.
- 18) Kakuda T, Brinkman K : Mitochondrial toxic effects of ribavirin. *Lancet*, 357 : 1802-1803, 2001.
- 19) Wilde JT : HIV and HCV coinfection in haemophilia. *Haemophilia*, 10 : 1-8, 2004.