

## 原 著

北海道内の HIV 感染症患者における HBV・HCV 重複感染の現状  
— 拠点病院・診療施設アンケート調査結果 —

藤本 勝也<sup>1)</sup>, 遠藤 知之<sup>1)</sup>, 吉田 美穂<sup>1,8)</sup>, 竹村 龍<sup>1,8)</sup>, 近藤 健<sup>1)</sup>, 橋野 聡<sup>4)</sup>,  
須田 剛生<sup>2)</sup>, 中馬 誠<sup>2)</sup>, 後藤 了一<sup>3)</sup>, センテノ田村恵子<sup>5,8)</sup>, 渡部 恵子<sup>6)</sup>,  
大野 稔子<sup>6)</sup>, 石田 禎夫<sup>9)</sup>, 大竹 孝明<sup>10)</sup>, 宮城島拓人<sup>11)</sup>, 小林 一<sup>12)</sup>,  
堤 豊<sup>13)</sup>, 三宅 高義<sup>14)</sup>, 北川 浩彦<sup>15)</sup>, 佐藤 典宏<sup>7)</sup>, 豊嶋 崇徳<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野, <sup>2)</sup> 同 消化器内科学分野, <sup>3)</sup> 同 消化器外科 I,  
<sup>4)</sup> 北海道大学保健センター, <sup>5)</sup> 北海道大学病院, <sup>6)</sup> 同 看護部, <sup>7)</sup> 同 高度先進医療支援センター,  
<sup>8)</sup> 公益財団法人エイズ予防財団, <sup>9)</sup> 札幌医科大学消化器・免疫・リウマチ内科学講座,  
<sup>10)</sup> 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野, <sup>11)</sup> 釧路労災病院内科,  
<sup>12)</sup> 帯広厚生病院第 4 内科, <sup>13)</sup> 市立函館病院血液内科, <sup>14)</sup> 市立旭川病院内科, <sup>15)</sup> 釧路赤十字病院内科

**目的:** HIV 感染症の予後は飛躍的に改善してきたが、一方で肝疾患による死亡率が増加している。HIV 患者の合併肝疾患管理がきわめて重要となっているため、北海道内の HIV 感染者のウイルス性肝疾患の罹患・治療状況を把握するためにアンケート調査を実施した。

**方法:** 2011 年 11 月から 2012 年 1 月の期間に北海道内のエイズ診療拠点病院と診療施設を対象とした HBV および HCV 重複感染症に関するアンケート調査を実施した。

**結果:** 調査対象となった HIV 感染症患者総数は 295 人で、このうち HBV 重複感染例は 22 人 (8%)、HCV 重複感染例は 34 人 (12%) であった。HBV 重複感染例では全例がテノフォビルあるいはラミブジンを含む抗 HIV 療法を継続中で、86% が非活動性肝炎の状態を維持していた。HCV 重複感染例では 56% が抗 HCV 療法を実施され、そのうち 32% が持続的ウイルス陰性化を達成していたが、41% が肝硬変に進行していた。重複感染例の 71% が何らかの肝疾患以外の慢性合併症を有し、38% が 2 つ以上の合併症を有し、50% が何らかの投薬治療を受けていた。また、HBV 重複者に比し、HCV 重複者で高血圧の合併率が有意に高かった。

**結論:** 本アンケート調査の結果から、より有効で安全な抗 HCV 療法の導入、肝硬変例に対する肝移植を視野に入れた診療体制の整備、肝臓以外の慢性合併症の管理の重要性が改めて認識された。

**キーワード:** HBV 重複感染, HCV 重複感染, 肝硬変, 慢性合併症

日本エイズ学会誌 16: 18-27, 2014

## 序 文

近年、北米やヨーロッパでは HIV 感染者の約 5~10% が HBV に、さらに少なくとも 25% が HCV に重複感染していると報告されている<sup>1,2)</sup>。わが国においても、約 6% が HBV に、約 20% が HCV に重複感染しており、特に血液製剤由来の HIV 感染者ではその 97~98% が HCV に重複感染していると報告されている<sup>3~5)</sup>。Data collection on adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group の報告では、ART が確立されて以降は、HIV 感染者の死因の約 2/3 は非 AIDS 関連疾患となっており、その中でも肝疾患が原因のものが 15% と最多を占めていた。さらにこの肝疾患による死亡の、66% に HCV が、17% に HBV が関連していたと報告されており<sup>6)</sup>、HIV 感染症患者においては合併するウイルス

性肝疾患の管理がきわめて重要になっている。加えて、心血管系疾患や非 AIDS 関連悪性疾患による死亡も増加しており、肝臓以外の合併症の管理の必要性も高まっている。われわれは、北海道における HIV 感染症患者の HBV および HCV の罹患および治療状況と肝臓以外の非 AIDS 関連疾患の合併状況を把握し、今後の診療の向上につなげるために道内の HIV 診療施設を対象としたアンケート調査を実施した。

## 方 法

北海道内の 19 の HIV/エイズ診療拠点病院と、拠点病院以外の HIV 患者診療医療機関 6 施設を対象として、郵送によるアンケート調査を実施した。本研究の実施に際して、北海道大学病院の倫理委員会の承認と、各施設への文書による了承を取得した。調査期間は 2011 年 11 月から 2012 年 1 月までの 3 カ月間で実施した。各施設での現在診療中の HIV 患者総数、そのなかで先天性血液凝固因子欠乏症

著者連絡先: 藤本勝也 (〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野)

2013 年 8 月 27 日受付; 2013 年 12 月 1 日受理

の患者数, HBV または HCV に重複感染している患者数を調査した。重複感染者には既感染例は含めず, 治療による排除例と follow-up 中の自然排除例は含めた。そして上記のいずれかに該当する患者の年齢, 性別, HIV の感染状況および治療状況, 直近の CD4 リンパ球数, HIV-RNA 量, 肝臓の状態, 肝臓合併症, 直近の血小板数, プロトロンビン時間, 血清アルブミン値, 総ビリルビン, AST, ALT, HBV および HCV の感染状況と治療状況, ウイルスの genotype, 直近のウイルス量, 肝臓以外の慢性合併症についての詳細を調査した。感染経路については, バイセクシャルの場合は同性間性交渉に分類した。6 カ月以上の抗 HIV 療法 (ART) 継続下で HIV-RNA が 200 コピー/mL を超えるものを HIV-RNA 抑制不良と判断した。また, 24 カ月以上の ART 継続下で, HIV-RNA は抑制されているが, CD4 リンパ球数が 200/ $\mu$ L 未満の場合を CD4 回復不良と判断した。肝臓の状態については, 肝硬変の所見を認めず, AST, ALT が正常化しているか, 肝炎ウイルスが陰性化している場合を非活動性肝炎, それ以外を活動性肝炎と定義し

た。統計学的解析は, 連続変数と名義変数に対してそれぞれ Mann-Whitney 検定,  $\chi^2$  検定を用いて施行し,  $p < 0.05$  を統計学的有意と判定した。

## 結 果

アンケートの回収率は 84% であったが, 対象となった HIV 患者総数は 295 人であり, ほぼ道内の全患者が網羅されていると考えられた。そのうち, HBV の重複感染者 (HBV 重複者) は 22 人 (全体の 8%), HCV の重複感染者 (HCV 重複者) は 34 人 (全体の 12%) で, すべて男性であった。HBV, HCV とともに重複感染している患者は認められなかった。先天性血液凝固因子欠乏症の患者数は 36 人 (全体の 12%) であり, 疾患タイプは, 血友病 A が 86%, 血友病 B が 14% であった。このうち, HCV 重複者が 86% と大多数を占め, HBV 重複者は 8%, 重複感染のない者はわずか 6% であった。

HBV と HCV 重複者の特徴を表 1 に示した。患者分布については HBV, HCV 重複者ともに約 80% の患者が札幌市

表 1 北海道内 HIV 感染症患者における HBV 重複感染者と HCV 重複感染者の特徴

	HBV 重複感染	HCV 重複感染	<i>p</i>
患者数 (全 HIV 患者に占める %)	22 (8)	34 (12)	NS
男性	22 (100)	34 (100)	NS
年齢	28~49 (37)	30~62 (44)	<0.001
診療施設			
拠点病院	22 (100)	32 (94)	NS
札幌市内	17 (77)	28 (82)	NS
感染経路			
血液製剤/同性間/異性間/不明	3/15/2/2	31/2/1/0	<0.001
AIDS 発症	8 (36)	6 (18)	NS
ART 施行中	22 (100)	32 (94)	NS
ART 期間 (月)	0~216 (27.5)	34~264 (180)	<0.001
Key drug			
PI/NNRTI/INI/その他 (複合)	15/3/3/1	12/9/4/7	NS
CD4 リンパ球数 (/ $\mu$ L)	98~786 (369)	25~1,340 (439)	<0.001
HIV-RNA 抑制不良	2 (9)	2 (6)	NS
CD4 回復不良	1 (5)	4 (13)	NS
肝臓状態			<0.001
非活動性肝炎	19 (86)	6 (18)	
活動性肝炎	2 (9)	14 (41)	
肝硬変	0 (0)	14 (41)	
Child-Pugh A/B/C		10/4/0	
肝臓癌	1 (5)	0 (0)	

数字は患者数, 括弧内は % を示す。連続変数の場合には範囲, 括弧内に中央値を示す。ART: 抗 HIV 療法, PI: プロテアーゼ阻害薬, NNRTI: 非核酸系逆転写酵素阻害薬, INI: インテグラーゼ阻害薬, NS: 有意差なし。

内の拠点病院で、残りの約 20% の患者が地方都市の拠点病院で診療を受けており、非拠点病院で診療を受けていたのは HCV 重複者の 2 例のみであった。年齢は中央値でそれぞれ 37 歳と 44 歳であり、HCV 重複者で有意に高かった。感染経路については、HBV 重複者では同性間での性感染が主体であったが、HCV 重複者では 91% が血液製剤由来の感染であった。HIV の状態については、HCV 重複者の 2 例を除いた全例で ART が施行されており、ART の期間については、HCV 重複者で有意に長期であった。HIV のコントロールはともに多くの症例で良好と判断されたが、CD4 リンパ球数は治療期間の長さを反映してか、HCV 重複者で有意に高値であった。肝臓の状態については、HBV 重複者の 86% が非活動性と判断されたが、1 例で肝臓癌の合併を認めた。一方、HCV 重複者で非活動性と考えられたのは 18% のみで、41% は慢性活動性肝炎の状態、41% が肝硬変に進行しており、Child-Pugh 分類では 71% が A、29% が B と考えられた。肝硬変の合併症として 57%

に食道静脈瘤を、21% に腹水貯留を認めたが、肝性脳症、肝臓癌の合併例は認めなかった。

HBV と HCV 重複者の治療状況とウイルス学的特徴について表 2 に示した。抗 HBV 治療については、インターフェロン (IFN) の治療歴があったのは 1 例のみで、82% が ART としてのテノフォビル/エムトリシタビン (TDF/FTC) の内服継続のみで加療されていた。エンテカビル (ETV) あるいはアデフォビル (ADV) の併用治療例と、テノフォビル (TDF) あるいはラミブジン (3TC) の単剤治療例がそれぞれ 1 例ずつ認められた。HBV のウイルス量が感度未満に抑制されていたのは 45% であった。HBV の抗原については、未検査の症例が多かったが、18% で HBe 抗原が陰性化、インターフェロン治療歴のある 1 例のみで HBs 抗原が陰性化していた。HBV の遺伝子型についても未検査の症例が多かったが、日本型の B、C は少なく、A をはじめとする欧米型が多い傾向であった。

HCV 重複者においては、HCV-RNA が測定感度未満の症

表 2 HBV・HCV 重複者の治療状況とウイルス学的特徴

HBV 重複感染		HCV 重複感染	
抗 HBV 治療		抗 HCV 治療 (最終治療)	
IFN 既往歴	1 (5)	Peg-IFN + RBV	13 (38)
TDF/FTC 単独	18 (82)	Peg-IFN 単独	1 (3)
TDF/FTC + ETV or ADV	2 (9)	Peg-IFN + RBV 再治療	3 (9)
TDF or 3TC 単独	2 (9)	IFN + RBV	1 (3)
HBV serostatus		IFN 単独	1 (3)
HBe 抗原陽性	7 (32)	治療なし	15 (44)
HBe 抗原陰性	4 (18)	HCV-DNA	
HBs 抗原陰性	1 (5)	測定感度未満	8 (23)
不明	10 (45)	5 log コピー/mL 未満	4 (12)
HBV-DNA		5 log コピー/mL 以上	16 (47)
測定感度未満	10 (45)	不明	6 (18)
5 log コピー/mL 未満	4 (18)	HCV genotype	
5 log コピー/mL 以上	3 (14)	Group 1	15 (59)
不明	5 (23)	1a	1 (3)
HBV genotype		1b	5 (15)
A	3 (14)	1a + 1b	6 (17)
C	2 (9)	1b + 2 or 3	3 (9)
G	1 (5)	2a	1 (3)
H	2 (9)	2a + 3	2 (6)
不明	14 (64)	3a	6 (17)
		4a	1 (3)
		不明	4 (15)

数字は患者数、括弧内は % を示す。TDF : テノホビルジソプロキシルフマル酸塩, FTC : エムトリシタビン, ETV : エンテカビル, ADV : アデフォビル, 3TC : ラミブジン, Peg-IFN : ペグインターフェロン, RBV : リバビリン, IFN : インターフェロン。

例はわずか23%で、5 log以上の高ウイルス量の症例が約半数を占めていた。遺伝子型については、国内で多い1b単独は15%に留まり、欧米型の1aや3型単独、または複合感染例が多く、輸入血液製剤由来の感染を反映した結果と考えられた。治療については56%の症例でインターフェロンを含む抗HCV治療が行われており、そのうち、32%で持続的ウイルス学的陰性化(SVR)が達成されていた。ペグインターフェロン(Peg-IFN)とリバビリン(RBV)の2剤併用療法施行例の治療効果を表3に示す。全16例中、初回治療が13例、再治療が3例であった。治療効果は6例(初回5例、再治療1例)でSVRが得られ、3例で治療終了時陰性化(ETR)が得られていた。Genotype 1型でも4週以内の早期にHCV-RNAが陰性化した例では、48週の治療期間でSVRを達成していたが、8週以降で陰性化した群では、88週、96週と治療期間を延長した症例でのみSVRが達成されていた。初回治療例、再治療例のSVR達成率はそれぞれ46%、33%であった。

HBV、HCV重複者の肝疾患以外の合併症について表4に示した。全体で最も頻度の高かった合併症は高血圧(23%)であり、ついで消化性潰瘍(20%)、高尿酸血症(18%)、高脂血症(14%)、骨減少症(14%)であった。HBV重複者に比べて、HCV重複者では高血圧の合併率は有意に上昇していた。また慢性腎疾患はHCV重複者のみに合併が認められ(15%)、そのうち2例で慢性維持透析が導入されていた。慢性合併症数と投薬治療を受けている合併

症数について図1に示した。全体の71%が何らかの肝疾患以外の合併症を有し、38%が2つ以上の合併症を有し、50%が何らかの投薬治療を受けていた。HBV重複者では55%が、HCV重複者では82%が何らかの合併症を有しており、2つ以上の合併症を有する頻度は、それぞれ32%、41%であった。投薬治療を受けている合併症についてみると、HBV重複者の36%、HCV重複者の59%が何らかの投薬治療を受けており、2つ以上の投薬治療を受けている合併症を有する頻度は、それぞれ23%、26%であった。

表4 重複感染者の肝疾患以外の慢性合併症

合併症	全体 (n=56)	HBV重複者 (n=22)	HCV重複者 (n=34)	p
高血圧	13 (23)	1 (5)	12 (35)	<0.01
糖尿病	5 (9)	1 (5)	4 (12)	NS
高脂血症	8 (14)	1 (5)	7 (21)	NS
慢性腎疾患	5 (9)	0 (0)	5 (15)	NS
高尿酸血症	10 (18)	5 (23)	5 (15)	NS
骨減少症	8 (14)	3 (14)	5 (15)	NS
消化性潰瘍	11 (20)	5 (23)	6 (18)	NS
泌尿器科疾患	4 (7)	1 (4.5)	3 (9)	NS
精神科疾患	5 (9)	2 (9)	3 (9)	NS
悪性腫瘍	3 (5)	2 (9)	1 (3)	NS

NS：有意差なし。

表3 ペグインターフェロンとリバビリン2剤併用療法の治療効果

症例	遺伝子型	治療時期	治療期間(週)	HCV-RNA陰性化時期(週)	治療効果
1	1b+3a	初回	96	8	SVR
2	1a+1b	初回	88	12	SVR
3	3a	初回	48	2	SVR
4	1a+1b	初回	48	4	SVR
5	Group 1	初回	15	2	SVR
6	3a	再治療	24	7	SVR
7	2a+3a	初回	32	不明	ETR
8	1b+2a+3a	初回	48	8	ETR
9	3a	初回	12	8	ETR
10	不明	初回	14	なし	NR
11	1a+1b	初回	36	なし	NR
12	1b	初回	20	なし	NR
13	1a	初回	不明	なし	NR
14	Group 1	初回	不明	なし	NR
15	1a+1b	再治療	30	なし	NR
16	2a+3b	再治療	長期継続	なし	NR

SVR：持続的ウイルス学的陰性化，ETR：治療終了時陰性化，NR：無効。

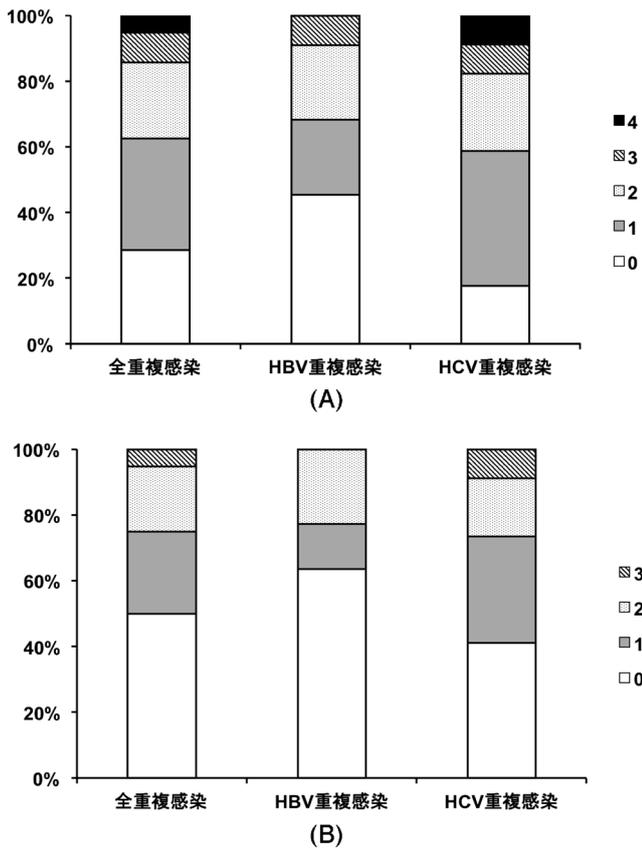


図 1 HBV および HCV 重複感染者の肝疾患以外の慢性合併症数頻度

(A) HBV および HCV 重複感染者の肝疾患以外の慢性合併症数頻度。(B) HBV および HCV 重複感染者の肝疾患以外の投薬を受けている慢性合併症数頻度。

棒グラフの塗り分けは患者の有す合併症の数を示す。グラフの縦軸は全重複感染者、HBV 重複感染者、HCV 重複感染者それぞれを 100% としたときの各合併症数の割合を示す。

## 考 察

国内の HBV および HCV 重複感染の動向調査は、HBV に関しては 2007 年に<sup>3,7)</sup>、HCV に関しては 2004 年に全国のエイズ拠点病院を対象に行われている<sup>4)</sup>。今回われわれは、対象が北海道内の HIV 感染症患者と小規模ではあるが、HBV および HCV 重複感染の動向調査を改めて行い、過去の調査結果と比較して、より最新の HBV および HCV 重複感染の罹患および治療状況を把握することができた。

本アンケート調査の結果から、HBV 重複者の頻度は、2007 年のアンケート調査の結果 (6.3%) とほぼ同様であり、men who have sex with men (MSM) が主体である点も全国と同様の結果であった<sup>3)</sup>。一方、HCV 重複者の頻度は、2004 年に行われた全国のエイズ拠点病院へのアンケート調査の

結果 (19%) と比較して少ない傾向にあったが、血液製剤由来の感染が主体である点は同様であった (84%)<sup>4)</sup>。北海道でも 2004 年と比較して、2011 年の累積 HIV 感染者数は倍増しており、新規感染者の多くが MSM であることを考慮すると、HCV 重複者の頻度は相対的に低下してきていると考えられる<sup>8)</sup>。しかしその一方で、MSMの間では性感染症として HCV 感染のリスクが高まっていると報告されており注意が必要である<sup>9)</sup>。また一部の MSM では静注薬物使用による HCV 感染にも留意する必要がある<sup>10)</sup>。

HBV の遺伝子型については、国内では従来大多数を占めていた C 型に代わり、欧米型の A 型が増加していることが報告されている<sup>11)</sup>。Fujisaki らは、本邦の HBV 重複者の MSM の HBV 遺伝子型を解析し、A 型が 81% を占めていると報告しており<sup>12)</sup>、全国のエイズ拠点病院を対象とした HBV 重複者の追跡調査でも、A 型が 75% と最多であり<sup>7)</sup>、MSM の間で性交渉による HBV 感染が拡大していることがうかがえる。本調査でも、報告されたなかでは、欧米型の遺伝子型が多数を占めており、同様の傾向がうかがえた。現在国内では、母子感染予防目的の HBV ワクチン接種のみが保険診療で認められているが、このような MSM における HBV 感染拡大を阻止するためにも、諸外国のような、積極的な HBV ワクチン接種による水平感染予防策の導入が望まれる。

抗 HBV 治療については、全例が TDF または 3TC を含む ART 施行中であり、86% が、肝機能が正常化した非活動性肝炎の状態を維持していた。2006 年の全国アンケート調査では、対象となった 252 人の HBV 重複者での ART 施行率は 64% と低い結果であった<sup>7)</sup>。本調査での ART 施行率上昇は、治療ガイドラインの改訂により、特に HBV 重複者において、ART の早期導入が推奨された結果と推測された<sup>13)</sup>。一方、抗 HBV 効果については、本調査では HBV 重複者の ART 治療期間は中央値で 27.5 カ月と短かったために、HBV-DNA の陰性化は 45% に、HBe 抗原の陰性化は 18% に、HBs 抗原の陰性化は 5% にのみ認められた。HBV 重複者への TDF の治療効果に関するメタ解析の結果では、TDF 投与 1, 2, 3 年後の HBV-DNA 陰性化率はそれぞれ 57%, 79%, 86% であり、FTC や 3TC 併用の影響はなく、TDF 治療中のウイルスリバウンドは 2.4% と、きわめて稀であったと報告されている<sup>14)</sup>。HBV 抗原の変化については、オーストリアの報告では、5 年間の TDF/FTC 内服継続により、57% で HBe 抗原が消失、31% で HBs 抗原の消失が得られている<sup>15)</sup>。オランダの報告では、6 年間の TDF 内服により、47% で HBe 抗原が消失し、HBe 抗原陽性例では 2.2 log IU/mL の HBs 抗原の低下が観察されている<sup>16)</sup>。さらに長期的な観察が必要であるが、本調査の HBV 重複者においても、今後 TDF の内服を安定して長期

継続できれば、HBV-DNA、HBe 抗原、HBs 抗原の陰性化率の上昇が期待できると考えられる。一方で、頻度は少ないが、TDF で HBV が抑制されず、肝炎が持続する例や長期の TDF 使用による腎障害で内服継続が困難となる例に対する ETV や IFN による治療法の確立が今後必要と考えられる<sup>17)</sup>。

IFN または PEG を含んだ抗 HCV 療法は本調査では HCV 重複者の 56% に導入され、そのうち、SVR に到達したのは 32% であった。2004 年の国内アンケート調査の追跡調査では、抗 HCV 治療導入率は 38% に留まってお<sup>18)</sup>、本調査での治療導入率の上昇は、その後も PEG と RBV による抗 HCV 療法が積極的に導入された結果と推測された。PEG と RBV 併用療法の SVR 達成率は、初回治療例、再治療例でそれぞれ 46%、33% であり、欧米の重複感染の治療成績とほぼ同等と考えられた<sup>19~22)</sup>。注目すべきは、Genotype 1 型でも 4 週以内の早期に HCV-RNA が陰性化 (RVR) した例では、48 週の治療期間で SVR を達成していたが、8 週以降で陰性化した群では、治療期間を延長した症例でのみ SVR が達成されていた点である。HCV 単独感染者と同様に HCV 重複者においても、RVR の有無が SVR 達成率に強く影響することが報告されており<sup>23)</sup>、また PRESCO trial では、genotype 1/4 型では治療期間を 72 週まで延長することにより、SVR が向上することが示され<sup>24)</sup>、HCV 重複者においても、治療反応性に応じて治療の継続や期間を決定する response-guided therapy が推奨されるようになった<sup>25)</sup>。さらに、治療開始 4 週から 12 週後の間にウイルスが陰性化した genotype 1/4 型では、48 週治療後に 46% が再発したとする報告もあり<sup>26)</sup>、本調査の結果からも、genotype 1/4 型の HCV 重複者においては、RVR が得られなければ、72 週までの治療延長が強く推奨される。

本調査では調査時期の関係もあり、経口の HCV プロテアーゼ阻害薬であるテラプレビルを加えた 3 剤併用療法を施行した HCV 重複者の報告はなかったが、海外の臨床試験では、HCV 重複者においても 2 剤併用療法と比較してもより高い SVR 達成率が報告されている<sup>27)</sup>。しかしその一方で、テラプレビルを加えた 3 剤併用療法では皮膚障害や腎障害などの重篤な有害事象が高率に発症することも報告されており<sup>28)</sup>、今後積極的にテラプレビルを導入すべきか、より副作用の少ない次世代の新規薬剤の導入を待つかは、肝臓専門医を交えて十分議論されるべき問題である。

HCV 重複者においては、HCV 単独感染者に比較して、肝線維化の進行が早く<sup>29)</sup>、メタ解析では肝硬変と非代償性肝不全への進行リスクはそれぞれ、HCV 単独感染者の 2.07 倍、6.14 倍と報告されている<sup>30)</sup>。平成 24 年度の血液凝固異常症全国調査によれば、血液凝固異常症かつ HCV 重複者のうち、肝硬変、肝癌、肝不全と診断されたものは

全体の 9.8% を占めていた。また、HIV 感染血液凝固異常症の累積死亡例 679 例中、肝疾患による死亡例は 187 例であり、過去 10 年でみると 57.6% (72/125 例) を占めるに至っている<sup>31)</sup>。本調査では HCV 重複者の 41% が肝硬変と診断され、そのうち、29% が非代償性の肝硬変と判断された。北海道エリアで HCV 重複者の肝硬変の頻度が全国に比して高い理由は明らかではないが、全国調査では既感染と考えられる症例が 14% ほど含まれていること、慢性肝炎と報告されている群に代償性肝硬変が含まれている可能性、北海道エリアの HIV 感染血液凝固異常症患者の死亡率が低いこと (北海道 35%、全国 47%) などがその要因として考えられた。

Peg-IFN による維持療法による肝線維化の進行抑制効果は、HCV 重複者を対象とした二つのランダム化比較試験では証明されておらず<sup>32,33)</sup>、現状では肝線維化を抑制する有効な手段はなく、合併症としての腹水や食道静脈瘤などの管理が重要となる。唯一有効な治療法である肝移植は、米国やスペインで HCV 重複者に対しても積極的に行われているが、その長期予後は、HCV 単独感染者での移植に比べて不良と報告されている<sup>34,35)</sup>。また、HCV 重複者の移植においては、血友病患者のほうが、非血友病患者よりも移植後死亡率が高いとも報告されている<sup>36)</sup>。国内では平成 24 年までに 10 例の血友病の HCV 重複者に肝臓移植が施行され、そのうち 3 例が生存していると報告されている<sup>31)</sup>。本調査の結果からも、今後、道内では肝移植の適応患者が増加することが予想され、遅滞なく肝移植を実施するためにも、内科医だけでなく、移植外科とも連携を深め、チーム医療体制を整備することの重要性が示された。

効果的な ART の確立により、HIV 患者の生命予後は改善される一方で、高齢化や HIV による慢性炎症の持続、長期の ART 暴露などの影響で、非エイズ関連のさまざまな合併症の増加とそれらによる死亡率の増加が新たな問題として浮上している<sup>37)</sup>。イタリアのケースコントロール研究の結果では、ART 施行中の HIV 感染者においては心血管疾患、高血圧、腎不全、骨折、糖尿病の合併率が非 HIV 感染者に比し有意に高く、特に 2 つ以上の合併症を有す頻度は、非 HIV 感染者の 10~15 歳高齢者での頻度と同程度であった<sup>38)</sup>。本調査でも重複感染者の 71% が何らかの肝疾患以外の合併症を有し、38% が 2 つ以上の合併症を有し、50% が何らかの投薬治療を受けていた。また、本調査では HBV 重複者に比し、HCV 重複者で高血圧の合併率が有意に高かった。これは、HCV 重複者で有意に年齢が高く、ART 施行期間が長かったことに加えて、血友病患者における高血圧リスクの増大も影響している可能性がある<sup>39)</sup>。また慢性腎疾患は HCV 重複者のみに合併が認められたが (HCV 重複者の 15%)、そのうち 2 例で慢性維持透析が導

入されていた。透析を要する終末期腎不全の発症にHCVの重複感染は有意なリスク因子であり<sup>40)</sup>、今後は透析ネットワークの整備も重要と考えられた。

今回の北海道内のHBVおよびHCV重複者を対象としたアンケート調査の結果から、特にMSMを対象としたHBVワクチン接種の普及、より有効で安全な抗HCV療法の開発、肝硬変例に対する肝移植を視野に入れた診療体制の整備、肝臓以外の慢性合併症の管理の重要性が改めて認識された。また、引き続き北海道内の拠点病院を含めた診療施設同士の連携を深め、情報を共有することで、HIV感染者の診療体制の向上に努める必要がある。

## 謝辞

アンケート調査にご協力いただいたHIV/エイズ診療拠点病院およびその他の診療施設の関係者の方々に深謝いたします。また、本論文の要旨は、第26回日本エイズ学会学術集会・総会（横浜）で発表しました。

## 文 献

- 1) Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K : Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 377 : 1198-1209, 2011.
- 2) Lacombe K, Rockstroh J : HIV and viral hepatitis coinfections : advances and challenges. *Gut* 61 (Suppl 1) : i47-58, 2012.
- 3) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H : Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatology* 38 : 310-314, 2008.
- 4) Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S : Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. *Hepatology* 37 : 2-5, 2007.
- 5) Tatsunami S, Mimaya J, Shirahata A, Zelinka J, Horova I, Hanai J, Nishina Y, Ohira K, Taki M : Current status of Japanese HIV-infected patients with coagulation disorders : coinfection with both HIV and HCV. *Int J Hematol* 88 : 304-310, 2008.
- 6) Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, Dabis F, Law MG, Pradier C, De Wit S, Akerlund B, Calvo G, Monforte A, Rickenbach M, Ledergerber B, Phillips AN, Lundgren JD : Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus : the D:A:D study. *Arch Intern Med* 166 : 1632-1641, 2006.
- 7) Yanagimoto S, Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Kato M, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K : Chronic hepatitis B in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan : a retrospective multicenter analysis. *J Infect Chemother* 18 : 883-890, 2012.
- 8) 厚生労働省エイズ動向委員会 : 平成23年エイズ発生動向年報, 2011.
- 9) Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, Gunthard HF, Clerc O, Calmy A, Stockle M, Bernasconi E, Furrer H, Rauch A : Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study : a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis* 55 : 1408-1416, 2012.
- 10) Centers for Disease Control and Prevention : Estimated percentages and characteristics of men who have sex with men and use injection drugs—United States, 1999-2011, 2013.
- 11) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, Okanoue T, Hino K, Hiasa Y, Sata M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M : Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol* 47 : 1476-1483, 2009.
- 12) Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W : Outbreak of infections by hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in patients coinfecting with HIV-1 in Japan. *J Clin Microbiol* 49 : 1017-1024, 2011.
- 13) United States Department of Health and Human Services : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, February 12, 2013.
- 14) Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, Kuzushita N, Mauss S, Nunez M, Nuesch R, Peters M, Reiberger T, Stephan C, Tan L, Gilson R : Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients : a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 8 : e68152, 2013.
- 15) Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A, Peck-Radosavljevic M : Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-, tenofovir- and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfecting patients. *J Viral Hepat* 19 : 801-810, 2012.
- 16) Zoutendijk R, Zaaijer HL, de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Mulder JW, Kroon FP, Richter C, van der Eijk AA, Sonneveld MJ, Hansen BE, de Man RA, van der Ende ME, Janssen HL : Hepatitis B surface antigen declines and clearance during long-term tenofovir therapy in patients

- coinfected with HBV and HIV. *J Infect Dis* 206 : 974–980, 2012.
- 17) Ratcliffe L, Beadsworth MB, Pennell A, Phillips M, Vilar FJ : Managing hepatitis B/HIV co-infected : adding entecavir to truvada (tenofovir disoproxil/emtricitabine) experienced patients. *AIDS* 25 : 1051–1056, 2011.
  - 18) Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K : Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. *Hepatol Res* 39 : 657–663, 2009.
  - 19) Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H, Jr., Passe S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT : Peginterferon  $\alpha$ -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 351 : 438–450, 2004.
  - 20) Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Koziel MJ, Bhan AK, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C : Peginterferon  $\alpha$ -2a plus ribavirin versus interferon  $\alpha$ -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 351 : 451–459, 2004.
  - 21) Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Ceron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C : Pegylated interferon  $\alpha$ -2b vs standard interferon  $\alpha$ -2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients : a randomized controlled trial. *JAMA* 292 : 2839–2848, 2004.
  - 22) Myers RP, Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Mehri D, Poynard T : Pegylated interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin in HIV/hepatitis C virus-co-infected non-responders and relapsers to IFN-based therapy. *AIDS* 18 : 75–79, 2004.
  - 23) Rodriguez-Torres M, Torriani F, Rockstroh J, Depamphilis J, Carosi G, Dieterich DT : Degree of viral decline early in treatment predicts sustained virological response in HCV-HIV coinfected patients treated with peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin. *HIV Clin Trials* 11 : 1–10, 2010.
  - 24) Nunez M, Miralles C, Berdun MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, Arazo P, Cervantes M, de Los Santos I, San Joaquin I, Echeverria S, Galindo MJ, Asensi V, Barreiro P, Sola J, Hernandez-Burruezo JJ, Guardiola JM, Romero M, Garcia-Samaniego J, Soriano V : Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients : the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23 : 972–982, 2007.
  - 25) Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Brau N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J : Care of patients coinfected with HIV and hepatitis C virus : 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *Aids* 21 : 1073–1089, 2007.
  - 26) Van den Eynde E, Crespo M, Esteban JI, Jardi R, Ribera E, Carbonell J, Rodriguez-Frias F, Falco V, Curran A, Imaz A, Villar del Saz S, Ocana I, Esteban R, Pahissa A : Response-guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfected with HIV : a pilot trial. *Clin Infect Dis* 48 : 1152–1159, 2009.
  - 27) Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, Gharakhanian S, McCallister S, Henshaw J, Girard PM, Adiwijaya B, Garg V, Rubin RA, Adda N, Soriano V : Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV : a randomized trial. *Ann Intern Med* 159 : 86–96, 2013.
  - 28) Cachay ER, Wyles DL, Torriani FJ, Ballard C, Colwell B, Lin JC, Hill L, Mathews WC : High incidence of serious adverse events in HIV-infected patients treated with a telaprevir-based hepatitis C virus treatment regimen. *AIDS* 27 : 2893–2897, 2013.
  - 29) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T : Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 30 : 1054–1058, 1999.
  - 30) Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ : Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection : a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 33 : 562–569, 2001.
  - 31) 血液凝固異常症全国調査運営委員会 : 平成 24 年度血液凝固異常症全国調査報告書, 2013.
  - 32) Sherman KE, Andersen JW, Butt AA, Umbleja T, Alston B, Koziel MJ, Peters MG, Sulkowski M, Goodman ZD, Chung RT : Sustained long-term antiviral maintenance therapy in HCV/HIV-coinfected patients (SLAM-C). *J Acquir Immune Defic Syndr* 55 : 597–605, 2010.
  - 33) Chapplain JM, Bellissant E, Guyader D, Molina JM, Poizot-Martin I, Perre P, Pialoux G, Turlin B, Mouchel C, Renault A, Michelet C : The effects of a maintenance therapy with peg-interferon  $\alpha$ -2a on liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients : a randomized controlled trial. *J Infect* 67 : 313–321, 2013.
  - 34) Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT,

- Poordad F, Ragni MV, Barin B, Simon D, Olthoff KM, Johnson L, Stosor V, Jayaweera D, Fung J, Sherman KE, Subramanian A, Millis JM, Slakey D, Berg CL, Carlson L, Ferrell L, Stablein DM, Odim J, Fox L, Stock PG : Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl* 18 : 716–726, 2012.
- 35) Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Agüero F, Abradelo M, Miralles P, Torre-Cisneros J, Pedreira JD, Cordero E, de la Rosa G, Moyano B, Moreno A, Perez I, Rimola A : Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant* 12 : 1866–1876, 2012.
- 36) Ragni MV, Devera ME, Roland ME, Wong M, Stosor V, Sherman KE, Hardy D, Blumberg E, Fung J, Barin B, Stablein D, Stock PG : Liver transplant outcomes in HIV+ haemophilic men. *Haemophilia* 19 : 134–140, 2013.
- 37) Deeks SG : HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 62 : 141–155, 2011.
- 38) Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, Berti A, Rossi E, Roverato A, Palella F : Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 53 : 1120–1126, 2011.
- 39) Fransen van de Putte DE, Fischer K, Makris M, Tait RC, Collins PW, Meijer K, Roosendaal G, Chowdary P, Schutgens RE, Mauser-Bunschoten EP : Increased prevalence of hypertension in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 108 : 750–755, 2012.
- 40) Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG : Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals : traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis* 59 : 628–635, 2012.

## HBV or HCV Coinfection among HIV-infected Patients in Hokkaido — Analysis of a Questionnaire Survey of Member and Non-member Hospitals of HIV/AIDS Network —

Katsuya FUJIMOTO<sup>1)</sup>, Tomoyuki ENDO<sup>1)</sup>, Miho YOSHIDA<sup>1,8)</sup>, Ryo TAKEMURA<sup>1,8)</sup>, Takeshi KONDO<sup>1)</sup>, Satoshi HASHINO<sup>4)</sup>, Goki SUDA<sup>2)</sup>, Makoto CHUMA<sup>2)</sup>, Ryoichi GOTO<sup>3)</sup>, Keiko CENTENOTAMURA<sup>5,8)</sup>, Keiko WATABE<sup>6)</sup>, Toshiko OHNO<sup>6)</sup>, Tadao ISHIDA<sup>9)</sup>, Takaaki OHTAKE<sup>10)</sup>, Takuto MIYAGISHIMA<sup>11)</sup>, Hajime KOBAYASHI<sup>12)</sup>, Yutaka TSUTUMI<sup>13)</sup>, Takayoshi MIYAKE<sup>14)</sup>, Hirohiko KITAKAWA<sup>15)</sup>, Norihiro SATO<sup>7)</sup> and Takanori TESHIMA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Hematology, Hokkaido University Graduate School of Medicine,

<sup>2)</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Hokkaido University Graduate School of Medicine,

<sup>3)</sup> Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Graduate School of Medicine,

<sup>4)</sup> Health Care Center, Hokkaido University,

<sup>5)</sup> Hokkaido University Hospital,

<sup>6)</sup> Department of Nursing, Hokkaido University Hospital,

<sup>7)</sup> Translational Research and Clinical Trial Center, Hokkaido University Hospital,

<sup>8)</sup> Japan Foundation for AIDS Prevention,

<sup>9)</sup> Department of Gastroenterology, Rheumatology and Clinical Immunology, Sapporo Medical University,

<sup>10)</sup> Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Department of Medicine, Asahikawa Medical University,

<sup>11)</sup> Department of Internal Medicine, Kushiro Rosai Hospital,

<sup>12)</sup> Fourth Department of Internal Medicine, Obihiro-Kosei General Hospital,

<sup>13)</sup> Department of Hematology, Hakodate Municipal Hospital,

<sup>14)</sup> Department of Internal Medicine, Asahikawa City Hospital,

<sup>15)</sup> Department of Internal Medicine, Kushiro Red Cross Hospital

**Objective** : While mortality from HIV infection has reduced dramatically, mortality associated with liver disease has increased and management of complicated liver disease has been very important for HIV-infected patients. To clarify the clinical features of hepatitis virus coinfection among HIV-infected patients in Hokkaido, we conducted a questionnaire survey.

**Methods** : The questionnaire regarding hepatitis B virus or hepatitis C virus coinfection was sent to member and non-member hospitals of HIV/AIDS network in Hokkaido between November in 2011 and January in 2012.

**Results** : Of 295 HIV-infected patients subjected to survey, 22 (8%) and 34 (12%) patients were identified to have HBV and HCV coinfection, respectively. All HBV-coinfected patients had been treated with tenofovir or lamivudine as a part of antiretroviral therapy and 86% had maintained the state of inactive hepatitis. Fifty-six percent of HCV-coinfected patients received anti-HCV treatment and 32% of the treated patients archived sustained virological response and 41% of all developed liver cirrhosis. Seventy-one percent of coinfecting patients had one comorbidity at least other than liver disease and 38% had more than 2 comorbidities and 50% had one comedication at least. Incidence rate of hypertension was significantly higher for HCV-coinfected patients than HBV-coinfected patients.

**Conclusions** : This survey documented the importance of establishment of more effective and safer anti-HCV therapy, development of the management system covering liver transplantation for the patients developing liver cirrhosis, and management of chronic comorbidities other than liver diseases.

**Key words** : HBV coinfection, HCV coinfection, liver cirrhosis, comorbidity