

HIV・HCV重複感染時の診療ガイドライン



平成16年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業
「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班

HIV

HCV

2005年3月

班 長：小池 和彦
(東京大学)

HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドライン

2005年版

平成16年度厚生労働省科学研究費補助金
エイズ対策研究事業「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班

班 長 小池和彦 (東京大学)

2005年3月

目 次

CHAPTER 01

はじめに.....	4
-----------	---

CHAPTER 02

C型肝炎ウイルス(HCV)感染症とは？

1. HCVの発見.....	6
2. HCVとは？.....	7
a) コアタンパク	
b) エンベロープ（外被）タンパク	
c) 非構造タンパク	
3. HCVの感染経路.....	9
4. HCVの感染性.....	10
5. HCV感染症のウイルスマーカー.....	10
a) HCV抗体	
b) HCV-RNA	
c) HCVコア抗原定量	
d) HCVセログループ・遺伝子型	
6. HCVによる肝障害の機序.....	12
7. HCV感染後の経過.....	13

CHAPTER 03

HIV・HCV重複感染症の臨床経過

1. HIV・HCV重複感染症の疫学.....	16
2. 我が国におけるHIV・HCV重複感染例の臨床像.....	17
3. HIV感染とHCV感染の相互作用.....	19
a) HIV感染のC型慢性肝炎に対する影響	
b) HCV感染のHIV感染症に対する影響	
c) HAARTのHCV感染症に対する影響	
4. HAARTと薬剤性肝障害.....	21

CHAPTER 04

HCV感染症の治療

1. インターフェロン単独療法.....	22
2. リバビリリン併用インターフェロン療法.....	26
3. ペグ・インターフェロン療法.....	28
4. リバビリリン併用ペグ・インターフェロン療法.....	30
5. インターフェロン長期療法.....	32
6. 肝庇護療法.....	32
7. 瀉血療法.....	33

CHAPTER 05 | HCV 感染例のフォローアップのポイント

1. HCV 感染例のフォローアップ34
2. HCV 感染症の治療によって、
慢性肝炎の進展・肝癌の発生は抑制されるか？35

CHAPTER 06 | HIV・HCV 重複感染症の治療

1. HIV・HCV 重複感染時の抗ウイルス（抗 HCV）療法36
 - a) インターフェロン 単独療法
 - b) リバビリン併用インターフェロン療法
 - c) リバビリン併用ペグ・インターフェロン療法
 - d) 日本における HIV・HCV 重複感染症に対する抗 HCV 療法の現状
2. 抗 HCV 療法の適応の考え方38
 - a) C 型慢性肝炎が治療すべき状態にあるか？
 - b) 抗 HCV 治療の除外事項の設定
 - c) 効果の予測
 - d) 治療法を選択
 - まとめ（提言）
3. HIV・HCV 重複感染時の抗 HIV 治療41

CHAPTER 07 | HIV 感染例に対する肝移植

1. 海外における肝移植例の文献的考察42
2. HIV・HCV 重複感染例に対する肝移植適応の考え方42
3. 日本における HIV 感染例に対する生体肝移植43
4. HIV・HCV 重複感染例への生体肝移植の問題点46

CHAPTER 08 | おわりに.....48

CHAPTER 09 | 文 献.....50

HIV (human immunodeficiency virus)感染者の予後は、近年著しく変化してきている。中でも、減少してきた死亡例の死因の変化には著しいものがある。従来の日和見感染症が死因として減少し、C型肝炎による肝疾患による死亡が増加してきているのである。我が国においても肝疾患、特にC型慢性肝炎とその合併症による死亡が増加してきており、血友病患者のサーベイランス結果によれば、1997年以前と1997年以降では肝疾患による死亡率は倍増していることが報告されている¹⁾。

この背景には、もちろん、多剤併用抗レトロウイルス療法（HAART； highly active anti-retroviral therapy）によるHIV感染症の予後の改善がある。最近、やや停滞傾向はあるものの、1995年以降、少なくともHAARTを享受できる先進国においては、HIV感染者の死亡数は次第に減少してきている。その結果、HIV感染者における死因は、従来に比べて大きく変化してきている。例えば、欧州からの報告では、HIV感染症患者の死因のうち末期肝疾患が占める割合は、1991年には11.5%であったが、1996年には13.9%、1999年には50.0%と急増し、そのうち93.8%がHCV抗体陽性であった²⁾。また、米国のCHORUS (Collaborations in HIV Outcomes Research-United States) databaseによると、1997年8月から2000年12月までに135人のHIV(+)患者が死亡したが、AIDS関連死（例えば、非定型抗酸菌症、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染症による死亡）は約半数に留まり、非AIDS関連死が約半数であった。そして、そのうちの約90%が肝疾患関連であり、多くは慢性C型肝炎ウイルス（HCV）感染症による死と報告されている³⁾。

したがって、HCVに重複感染しているHIV感染例（HIV・HCV重複感染例）をいかに治療していくか、言い換えれば、HIV感染例に重複感染しているHCV感染症に対して、いかにして治療を行なっていくかが極めて大きな問題となっている。HIV感染症に合併するC型肝炎に対する対策を立てることは、HIV感染症対策の中でも最も重要なことのひとつとなっているのである。HIV感染症、エイズそのものの治療については、既に優れた解説書、ガイドラインが存在している。それらの「HIV感染症に対する治療ガイドライン」を踏まえて、平成14年度厚生労働省科学研究費補助金・エイズ対策研究事業「日和見感染症の治療に関する研究」班において、HIV・HCV重複感染例への疾患管理・治療に関するガイドラインの「初版」を作成した⁴⁾。それ以来2年間が経過して、HCV感染症に対する治療法にも着実な進歩があり、また、HIV・HCV重複感染例に対する生体肝移植についても経験と新たな知見が得られてきている。本ガイドラインは、このような最近2年間の進歩を踏まえて、平成16年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班でとりまとめたものである。前回のガイドラインとは研究班が異なっていることを考慮すれば、新たな名前をつけるべきかもしれないが、同一の担当者がガイドラインを作成したということを鑑みて、あえて「2005年版」と副題をつけさせていただいた。「初版」同様、HIV・HCV重複感染について、臨床的および文献的に検討・考察を行ない、HIV・HCV重複感染例をいかにして指導・治療して行くべきか、という点についての提言をまとめたものである。

本ガイドラインでは、HIV・HCV重複感染例を診療して行く上で必要な、HCV感染症の病態、診断、治療に関する事実を、この2年間における進歩を踏まえて詳述し、まずHCV感染症に対する理解を図った。更に、HIV・HCV重複感染症の病態について、特に我が国における現状を分析した。その上で、HIV・HCV重複感染症の病態、疾患管理、治療に関して説明を行なった。総体的に、HCV単独感染症に関するデータには十分なエビデンスに支えられているものが多いが、HIV・HCV重複感染症に関するエビデンスは、最近増加してきているもののデータは比較的少なく、まだ充分とはいえないといわざるをえない。したがって、本ガイドラインにまとめられた記述は、現時点における診療のための指標であるが、当然のことながら、今後得られていく新たなエビデンスによって、更に更新されて行くべきものである。その意味で、今後、ガイドラインは今後も再改訂され、アップグレードされて行くべきものであると考えられる。

最後に、本改訂において御尽力いただいた東京大学医学部感染制御学の四柳宏講師に篤く御礼を申し上げる。

2005年3月
東京大学医学部感染症内科 小池 和彦

HCVキャリア、すなわちHCV慢性感染例は、世界中におよそ1億7千万人、日本中におよそ150万人存在すると推定されている。

1. HCVの発見

HCVは、現在知られている5つの肝炎ウイルスの最後として、1989年に発見された。

現在までにA、B、C、D、E型の5種類の肝炎ウイルスが発見・同定され、診療の対象となっている。A、E型は経口感染ウイルス、B、C、Dは血液感染ウイルスである。A、B、C、D、Eとアルファベット順にきれいに名付けられているが、この順に発見された訳ではない。発見年は表1の通りである。

1964年にBlumbergらが白血病患者の血中に新しい抗原（オーストラリア抗原、Au抗原）を発見した。これを肝炎と結びつけたのは、我が国の大河内らである。1970年にはHBVの粒子であるデーン(Dane)粒子も発見されている。これ以降は、HBVの血清疫学が急速に進歩していった。

この後1973年に、経口感染で急性肝炎を起す肝炎ウイルスとしてA型肝炎ウイルス(HAV)がFeinstoneらによって発見された。1977年には、主に地中海沿岸の国々でHBVキャリアに併発する肝炎の原因ウイルスとして、RizzettoらによってD型肝炎ウイルス(HDV)が発見されている。HDVはHBVと一緒にのみ感染するウイルスであり、B型肝炎を悪化させることが知られている。幸い、我が国における頻度は極めて低く、临床上は大きな問題にはなっていない。

HBVが発見されて、慢性肝炎の相当数がB型慢性肝炎であることが判明したが、しかし、B型肝炎でない慢性肝炎やあるいは急性肝炎も多く存在することも明らかになってきていた。これらの肝炎は、やはりウイルス性であろうとの仮定のもとに「非A非B型肝炎」（つまりA型肝炎でもなくB型肝炎でもない肝炎）として、原因ウイルス探しが開始された。

非A非B型肝炎の原因ウイルスとして、多くの候補が現れ、そして消えていった。多くは、ウイルスの構成蛋白の一部、すなわち抗原を見つけた、あるいは、それに対する抗体を見つけたとするものであった。しかし、詳しく調べてみると、B型肝炎患者でも見つかったり、健常人でも見つかったりして候補から脱落して行ったのである。

非A非B型肝炎には、経口感染するタイプと血液感染するタイプとの2種類があるらしいということが、疫学的なデータから推測されるようになっていたが、1989年、経口感染型の非A非B型肝炎の原因として、BradleyらによってE型肝炎ウイルス(HEV)が発見された。それと同じころに血液感染の非A非B型肝炎の原因としてC型肝炎ウイルス(HCV)がHoughtonらによって発見された⁵⁾。HCVの発見は、様々な点でこれまでの肝炎ウイルスの発見とは異なっていた。

表1 肝炎ウイルスの発見

B型肝炎ウイルス	(Blumbergら)	1964年	血液感染	慢性化 (+)
A型肝炎ウイルス	(Feinstoneら)	1973年	経口感染	慢性化 (-)
D型肝炎ウイルス	(Rizzettoら)	1977年	血液感染	慢性化 (+)
E型肝炎ウイルス	(Bradleyら)	1989年	経口感染	慢性化 (-)
C型肝炎ウイルス	(Houghtonら)	1989年	血液感染	慢性化 (+)

まず方法的な相違があった。これまでの肝炎ウイルスは、患者や感染モデル動物からのサンプルを使い、電子顕微鏡等の技術を用いてウイルス粒子の探索が行われてきた。しかし、HCVの場合には、発見されたのはウイルスそのものではなく、ウイルスゲノムのcDNAであった。つまり、時代は古典的なウイルス学から分子ウイルス学へと変貌を遂げていたのであり、それなくしてはHCVの発見も無かったといえよう。

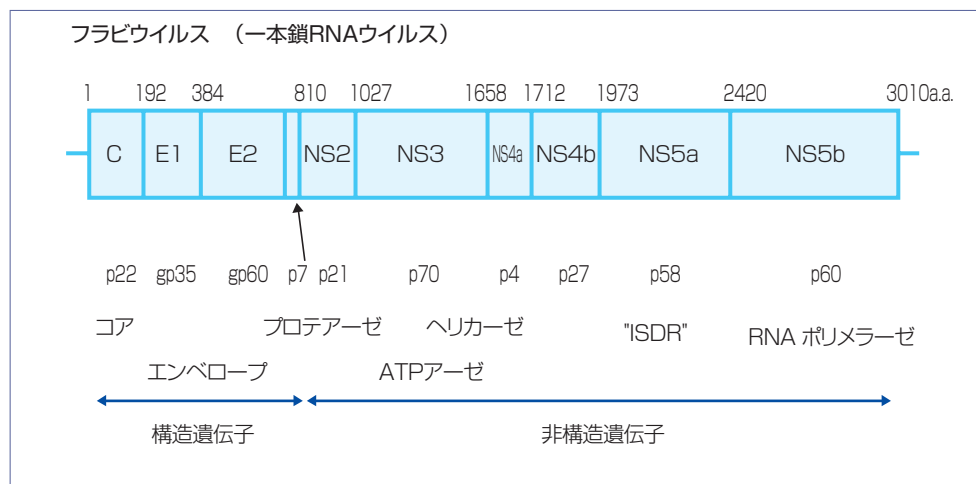
次の相違は、発見したのが大学や公共研究所などの学術研究機関ではなく、Chiron Corporationという（当時の）ベンチャー企業であった点である。このことは、その後、パテントがらみで、研究や診療上の多くの軋轢を引き起こした。しかし、その後の医生物学研究の流れをみると、研究面で企業が主導権を握るということは、今では珍しくなくなっている。

2. HCVとは？

HCVは約9,600塩基からなるプラス一本鎖RNAをゲノムとしてもつウイルスである。
ウイルス粒子はエンベロープをもち、ウイルス遺伝子に変異を起しやすいという特徴がある。

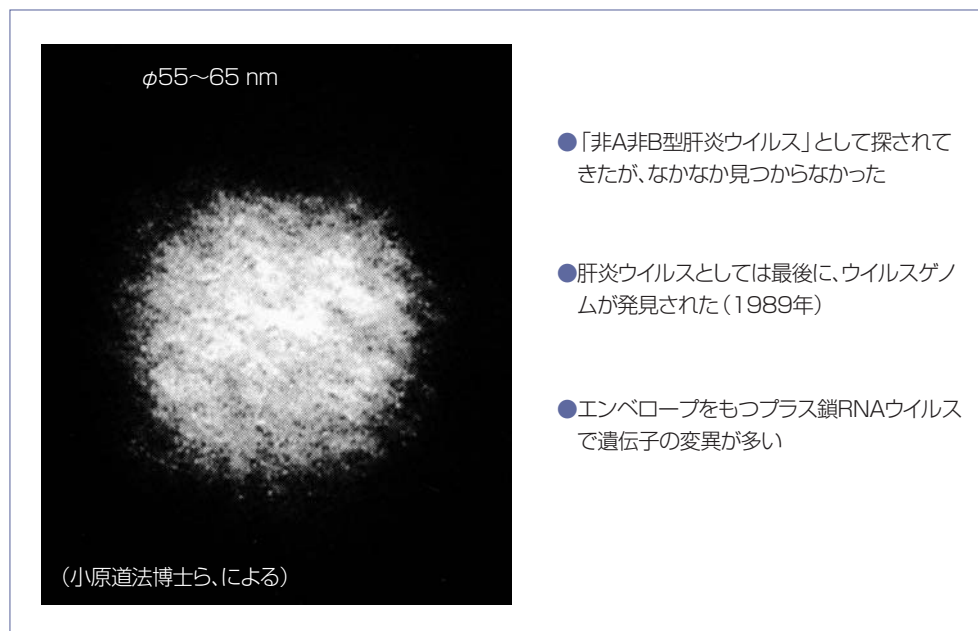
HCVは、フラビウイルス科 (Family *Flaviviridae*)、ヘパシウイルス属 (Genus *Hepacivirus*)に属し、約9,600塩基のプラス鎖である一本鎖RNAを遺伝子としてもつ。5'末端側に341塩基、3'末端側に130-150塩基の非翻訳領域が存在しており、翻訳領域より最初に3,010アミノ酸からなるポリプロテインが生成される(図1)。このポリプロテインは宿主細胞由来のシグナルペプチダーゼ（タンパク分解酵素）、あるいはウイルスのコードしているセリンプロテアーゼによって切断されて、それぞれの機能タンパクになっていく。HCV粒子はコア粒子とそれを包む外被タンパク（エンベロープタンパク）とからなり（図2）、コアタンパクによって構成されるコア粒子の内部にHCVのゲノムであるRNAが入っている。当初フラビウイルスやペステivirusとの比較によって推測されていた各タンパク質の機能は、次第に実証されてきている。5'末端よりウイルス粒子を形成する構造タンパク質であるコア（C）、エンベロープタンパク（E1、E2）がコードされ、続いて非構造タンパクNS（non-structural protein）であるNS2-NS5がコードされている。

図1 C型肝炎ウイルス



C型肝炎ウイルス(HCV)感染症とは？

図2 C型肝炎ウイルス(HCV)



a) コアタンパク

コアタンパクは191アミノ酸よりなり、N-末端の2/3は親水性、残りの1/3は疎水性である。このコアタンパクの領域は各HCV株間でアミノ酸配列がよく保存されている。コアタンパクについては、トランスジェニックマウスなどを用いた検討によって、コアタンパクは生体内で肝の脂肪化の後、肝細胞癌を誘発することが示されている⁶⁾。すなわち、ヒトC型慢性肝炎の病像を再現しており、HCVによる肝発癌のメカニズムをかなりの程度明らかにしているといえる。

b) エンベロープ(外被)タンパク

HCVはE1とE2の2種類のエンベロープタンパクをもつ。E1、E2ともに糖鎖が付加されており、そのサイズはE1が約35キロ・ダルトン、E2が55～70キロ・ダルトンとなっている。これら二つのタンパクは、互いに結合してヘテロダイマーを形成すると考えられている。E2のN-末端側には超可変領域(HVR-1, HVR-2)と呼ばれる変異の蓄積した領域があり、免疫系からの逃避機構として働いている可能性がある。HCVとの持続感染との関連性が考えられている。また、開発が試みられているC型肝炎ワクチンの候補タンパクである。最近、HCV感染時のレセプターの候補としてCD81やLDL受容体が検討されているが、その際のウイルス側のリガンドはE2あるいはE1タンパクである。

c) 非構造タンパク

非構造タンパク部分は、NS2、NS3、NS4a、NS4b、NS5a、NS5bの6つの部分へと切断される。NS2タンパクはC末端側にプロテアーゼ活性に関連した働きをもつ。NS3のN末端側には、セリンプロテアーゼ活性が証明されている。このタンパクにより、NS3/NS4a、NS4a/NS4b、NS4b/NS5a、NS5a/NS5bの間が切断される。NS3の中央部にはATPase活性が存在する。さらにC末端側にはヘリカーゼ活性が証明されている。NS3とNS4aは、いわゆる自然免疫の重要な因子であるIRF-3やTRIFを分解して、HCV感染時の免疫反応を阻害し、HCV持続感染の原因となっていると最近報告されている。NS5aはPKRというインターフェロン誘導性のタンパクと結合し、IFNの作用を阻害する働きをもつ。この部分のアミノ酸配列がHCVの増殖効率に関連している可能性がレプリコンを用いた実験から推測されている。また、NS5aにはISDR (IFN sensitivity-determining-region)が存在し、少なくとも日本におけるC型慢性肝炎に対してのIFNの治療効果と関連性をもっている。NS5bはRNAポリメラーゼ活性をもちHCVの増殖に関わっている。このように、各非構造タンパクの機能も次第に明らかにされてきている。

3. HCVの感染経路

HCVは血液を介して感染する。日常生活では感染の危険性はない。

HCVは、HBVと同じく、血液が直接体内に入ることによって感染する。その経路は、昔の輸血、HCVの混入した血液製剤、覚醒剤の注射、鍼治療、入れ墨、などである。各種民間療法や脱毛処置などでも、観血的な行為であって、使用器具（針など）が使い捨てでは無い場合には、感染の可能性があると考えべきである。厚生労働省の調査資料では、感染が疑われるケースとして、「1992年以前に輸血を受けた人」「輸入された非加熱血液製剤を投与されたことのある人」などが挙げられている。また、この中にあるフィブリノゲン製剤の投与が疑われるケースとして「妊娠中または出産時に大量の出血をされた人」などがあげられており、1994年以前にフィブリノゲン製剤の使用が疑われる人はHCV抗体検査が必要であると提言されている。（表2）⁷⁾。現在では、検査体制が十分整っているため、輸血や輸入血液製剤によるHCV感染の危険性はほとんど無いと言える。ただし、輸血においては、感染から間もない「ウィンドウ・ピリオド」中に献血された血液は、現在の日赤のNAT法によるスクリーニングによっても100%除外することができない。100%安全な輸血は理想であるが、達成は難しいものでもある。

また、「長期にわたって血液透析を受けている人」や、「かつて健康診断で肝機能の異常が指摘されているにもかかわらず、再検査を受けたことのない人」も、ウイルスに感染している可能性があるためHCV抗体の検査が必要であると提言されている。

表2

HCV感染が疑われるケース
a. 1992(平成4)年以前に輸血を受けた者 b. 長期に血液透析を受けている者 c. 輸入非加熱血液凝固因子製剤(平成8年調査対象製剤)を投与された者 d. cと同等のリスクを有する非加熱血液凝固因子製剤を投与された者 e. フィブリノゲン製剤(フィブリン糊としての使用を含む)を投与された者 f. 大きな手術を受けた者 g. 臓器移植を受けた者 h. 薬物濫用者、入れ墨をしている者 i. ボディピアスを施している者 j. その他(過去に健康診断等で肝機能検査の異常が指摘されているにもかかわらず、その後肝炎の検査を実施していない者、感染率の高い地域に住んでいる者等)
フィブリノゲン製剤の投与が疑われるケース
1994(平成6)年以前に公表医療機関で治療を受け、下記に該当された方 a. 妊娠中または出産時に大量の出血をされた方。 b. 大量に出血するような手術を受けた方。 c. 食道静脈瘤の破裂、消化器疾患、外傷などにより大量の出血をされた方。 d. がん、白血病、肝疾患などの病気で「血が止まりにくい」と指摘を受けた方 e. 特殊な腎結石・胆石除去(結石をフィブリン塊に包埋して取り除く方法)、気胸での胸膜接着、腱・骨折片などの接着、血が止まりにくい部分の止血などの治療を受けた方

C型肝炎ウイルス(HCV)感染症とは？

なお、HCVの場合、HBVに比べて感染力が弱い（ウイルスの濃度が低い）ことから、B型肝炎とは違って、母子感染や性行為による感染は存在するが比較的稀であると考えられている。しかし、今後新規のHCV感染が減少してくるにつれて、この二つの感染経路が残ってきて次第に問題となってくる可能性はある。そのほか、HCVの感染経路が特定できない人も多い。

HCV感染の問題点は、非常に高い慢性化率である。通常の感染で60～70%が慢性化する。輸血による感染では、ウイルス量が多いためか慢性化率は80%に達すると言われる。

我が国に何故HCVキャリアが多いかについては、以下の様に考えられている。HCVは太平洋戦争の前から日本に存在した。それが、最初に広がったのは戦後のヒロポンの流行（不衛生な注射器、針の使用）と推測される。次いで、売血制度がそれを二次拡散させ、最後にHCV発見以前の輸血が更に感染を拡大させたというものである（広島大、吉澤浩司教授らの説）。

4. HCVの感染性

針刺し事故時のHCVの感染率は平均1.8%（報告により0.3～10.0%）とされ、HBVより約10倍低く、HIVより約10倍高い。

まず、医療従事者の感染の危険性を考えてみる。HBVの病院感染は、医療従事者にとって重大な脅威である。ウイルス量の多い、HBe抗原陽性の患者血液の経皮的暴露では、少なくとも30%の感染の危険性がある⁸⁾。多いものでは1ml中に 10^{13} 個のHBV粒子が存在することから、ごく少量の血液の針刺しでも感染の成立することがある。チンパンジーを用いた検討では、HBe抗原陽性の血液は 10^{-8} まで希釈しても感染が成立している⁸⁾。

これに対して、HCV抗体陽性血で針刺し事故を起した場合の感染成立の危険性は、報告により0.3～10.0%で、平均1.8%である⁹⁾。HIV陽性血の場合は、針刺し事故を起した場合の感染成立の危険性は約0.3%と言われている¹⁰⁾。すなわち、HBV、HCV、HIVの順に感染性は1オーダーずつ低くなる。これは、それぞれの感染症における血中ウイルス量のオーダーの比とほぼ一致している。血清1ml当たりのウイルス量は、HBVは 10^{7-9} のオーダー、HCVは 10^{5-7} のオーダー、HIVは 10^{3-5} のオーダーである。

5. HCV感染症のウイルスマーカー

HCV感染の診断はHCV抗体とHCV-RNAで行なう。

検診のスクリーニングではHCVコア抗原が使われることもある。

HCVには以下に述べるごとく、いくつかのマーカーがある。これらを利用したHCV抗体陽性者の経過観察フローチャートを図3に示す。

a) HCV抗体

HCV抗体測定系には第一、二、三世代があるが、今では第一世代HCV抗体(C100-3抗体)の臨床的意義は失われている。日本では現在、HCV第二および第三世代抗体が使用されているが、実際は第二世代HCV抗体でキャリアは全て検出される。第三世代HCV抗体では低抗体価のものが多く捕捉されるが、それらのほとんどは過去の感染の既往である。したがって、HCV抗体検査で陽性と出ても、すぐに被検者に「C型肝炎ウイルスに感染していると」告げてはならない。まずHCV抗体価をみて、低値（キット

によって数値は異なるので、いくつとは言えないが、一般にはcut off indexが一桁)であれば、過去の感染の既往(現在は治癒)を考慮する。確認のため感度の高いHCV-RNA測定(PCR定性法)が必要となる。

また、感染初期(感染から2~3ヶ月の間)にはHCV抗体は陽性化しない(ウィンドウ・ピリオド)ので、急性C型肝炎の診断をHCV抗体測定でつけるのは一般に難しいといえる。次項のHCV-RNAの測定によって診断を行なう。

b) HCV-RNA

HCV存在の有無をみるには、RT-PCR法(アンプリコア法と、いわゆるin-house RT-PCR法がある)によるHCV-RNAの定性法を用いる。in-house RT-PCR法(nested PCR法)の方がアンプリコア法より10倍程度感度がよい。インターフェロン(IFN)治療の効果予測のためには、HCV-RNAの定量法を用いる。定量法にはbDNAプローブ法とアンプリコア-M法があり、前者は高ウイルス例の測定に有用であるが感度が低い。後者は比較的 lowウイルス例の定量的測定に有用であるが、高ウイルス量のレンジ域が狭いという欠点がある。加えてアンプリコア-M法は100 KIU/ml以上のサンプルでウイルス量が過少評価される。この欠点を補うために2004年4月からは、アンプリコア-M法を2段階に分け、100 KIU/ml未満のサンプルは従来同様(オリジナル法)に、100 KIU/ml以上のサンプルは10倍希釈した検体を用いてハイレンジ法として測定を行うようになっている。この他にTaqMan PCR法があるが商業的にはまだ使用されていない。これらの特徴を知って使い分ける必要がある(表3)。

図3 HCV抗体陽性者の経過観察フローチャート

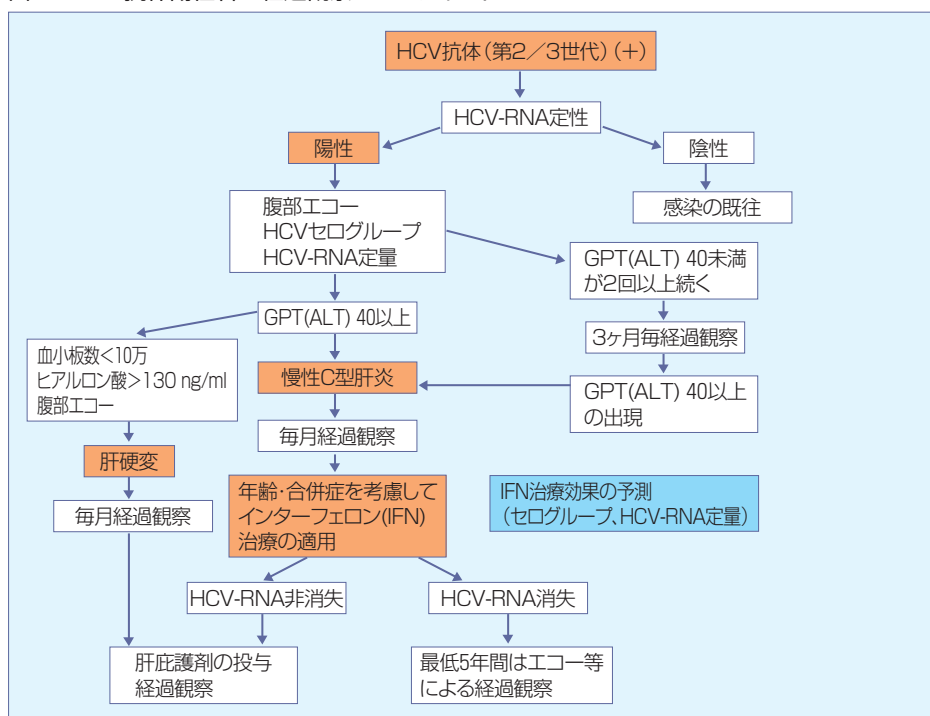


表3 HCV-RNA検出法

●RT-PCR法	
アンプリコア定性法	感度は高いが定量性なし
アンプリコア-M法	
オリジナル法	1~100 KIU/mlの定量性良好
ハイレンジ法	≥100 KIU/mlの測定用
●bDNA法	
感度が0.50 Meq/mlと鈍い	

C型肝炎ウイルス(HCV)感染症とは？

c) HCV コア抗原定量

血清を前処理し、HCV 粒子からエンベロープタンパクを外し、かつ抗コア抗体を失活させることで、血清中のコア抗原の測定を可能にしたものである¹¹⁾。高ウイルス量検体での優れた定量性、方法の簡便性、保存血清での安定性、そしてHCV-RNA 測定より安価であることから、今後のHCV 量測定（定量）の主役になっていくと考えられる。第一世代のキットは感度が鈍かったが、第二世代のキットはアンプリコア-M 法と同等の感度をもつ。ただし、現在のところPCR 定性法までの感度は無いので、ウイルスの有無を見るには適していない。

d) HCV セログループ・遺伝子型

慢性C型肝炎患者でのIFN 感受性を知るために、セログループ（SG）が有用である。SG は抗体の測定によって決定され、SG - 1（遺伝子型 1a、1b）、SG - 2（同 2a、2b）に分けられる（図4）¹²⁾。前者はIFN 抵抗性、後者は感受性である。遺伝子型の判定はPCR 法によってウイルスゲノムを増幅して行う。遺伝子型 2a と 2b ではIFN 感受性が異なるため、これら2つの区別に遺伝子型の判定が必要であるが、残念ながら健康保険は適用されていない。HCV セログループ抗体価の低い場合、アミノ酸の変異がある場合などに「判定不能」となることもある。また、複数の遺伝子型のウイルスが感染している場合には、セログループでは判定できないことが多く（特に血液製剤による感染例に時折見受けられる）、遺伝子型の判定をPCR 法で行なうが、時にはPCR 法でも通常の方法（RFLP 法）では判定できないこともある。

6. HCV による肝障害の機序

HCV に対する宿主の免疫反応によって肝障害が発生する。
ウイルス量の多寡と慢性肝炎進展の速度には相関が無いと考えられている。

HCV 自体には肝細胞傷害性は無く、HCV に対する宿主の免疫反応によって肝障害が発生すると考えられている。

HCV 感染に際しては、まず非特異的な innate immunity が働く。natural killer (NK) 細胞が活性化され、HCV 感染細胞を非特異的に認識し排除する。また、肝炎ウイルス感染細胞がインターフェロン(IFN)- α / β を産生し、樹状細胞の産生する IFN- α と共にウイルスの増殖を抑制する。ウイルス早期に肝炎ウイルス増殖を制御できない場合には、中和抗体および細胞傷害性T細胞 cytotoxic T cell (CTL) が誘導されてウイルス排除に向かう（図5）。ただし、HCV 感染症の場合には中和抗体は見つかっていない。これらの反応は後天性免疫に属する肝炎ウイルス特異的な反応である。中和抗体の役割は体液中の肝炎ウイルスの排除であり、CTL の役割は感染細胞内の肝炎ウイルスの排除である。

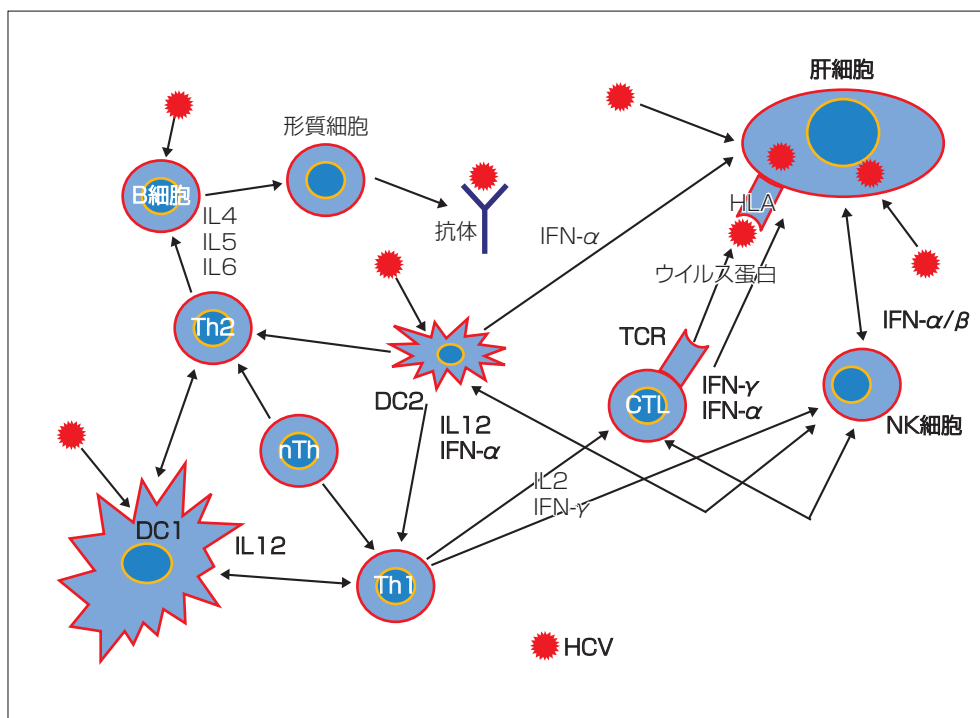
肝炎ウイルス・キャリアにおける肝障害、すなわちウイルス性慢性肝炎の発症に関与するのは、当然のことながらCTL を中心とする肝炎ウイルス特異的な後天性免疫反応である。肝炎ウイルス特異的CTL は、Fas リガンド/Fas、パーフォリン／グランザイム、TNF- α の3つの系を介して肝炎ウイルス感染肝細胞を傷害するとされている。この肝炎ウイルス特異的CTL における標的抗原に関しては、B型肝炎ではHBc（コア）抗原内のペプチドであると推定されているが、C型肝炎における標的抗原は、まだはっきりしていない。

さらにウイルス性慢性肝炎における肝組織の傷害においては、CTL だけでなく、種々の炎症細胞及びサイトカインが関与していることが示されてきている。

図4 日本におけるHCV遺伝子型とセログループの分布

セログループ	遺伝子型		頻度
	国際分類	岡本ら	
1	1a	I	0%
	1b	I	70%
2	2a	III	20%
	2b	IV	10%

図5



7. HCV 感染後の経過（図6）

HCV 急性感染後、約 30 %は自然に治癒する。残りは持続感染を起こす。非活動期を経て、いったん肝炎の活動期に入ると自然な沈静化は期待しにくい。肝硬変・肝細胞癌へ進展する例も多い。

一般に、HCV に感染してから 4 週～6 ヶ月のうちに「急性肝炎」を起こす。しかし、自覚症状は「体が少しだるい、食欲がない」という程度で、黄疸も出にくいいため、気がつかない人が大勢いる。自覚症状の強い人は医療機関を受診して肝炎の診断を受けるが、ウイルスマーカーのところで述べたように、この時期には HCV 抗体はまだ陽転していないことが多い。診断のためには HCV-RNA を測定する必要がある。

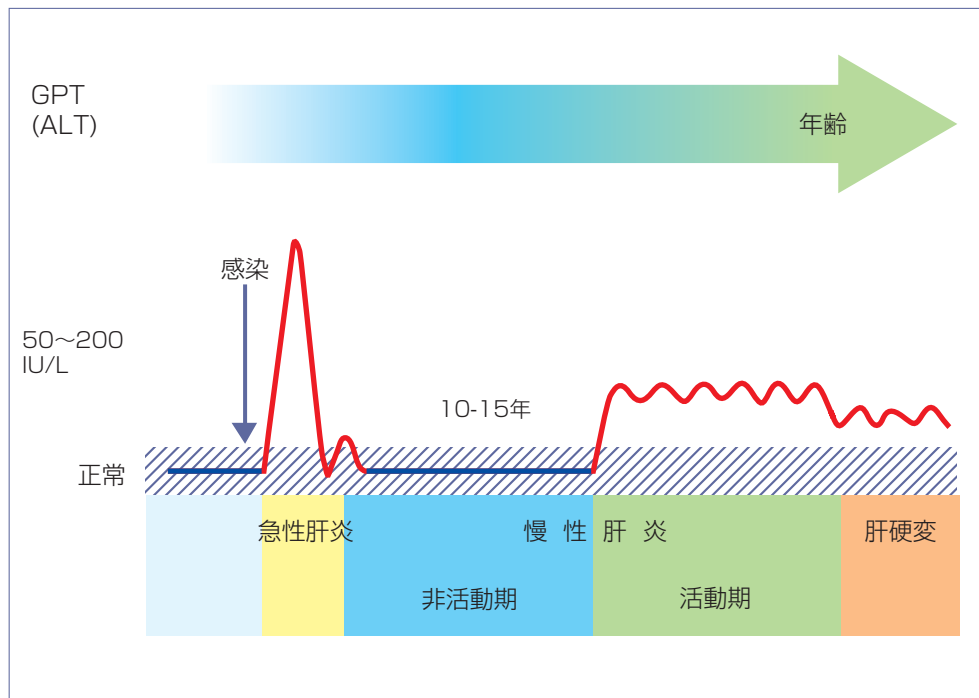
C型肝炎ウイルス(HCV)感染症とは？

急性肝炎を起こした人のうち、約30%の人は自然に治るが、残りの約70%の人は「慢性肝炎」となる（定義上は6ヶ月以上肝炎が継続した場合をいう）。そして、およそ10～15年にわたる「非活動期」に入る。非活動期には、肝機能を表す血清GPTを測っても正常値を示すが、その間にも、ウイルス増殖は続いている。この時期に人間ドック等を受けると、「肝機能は正常で異常なし」、という結果を受け取ることになるため、注意が必要である。

個人差は大きいが、10～15年を経過すると慢性肝炎が「活動期」に移行することが多い。「活動期」に入ると、GPTの値が正常範囲の2～3倍を上限として上昇することが多い。しかし、この場合も、自覚症状はほとんど現れないため、検査をしなければ肝炎の発症に気がつかない。C型慢性肝炎で問題となるのは、一旦、肝炎が活動期に入ると、自然には軽快しないことである。つまり、GPT高値の状態が持続的に続くこととなる。したがって、放置していると、慢性肝炎から肝硬変へと進行していく危険性が高まる。C型慢性肝炎の進行は、肝の線維化の進行という形で現れてくるが、短期間に急速に進行して肝硬変になることは、一般には無い。徐々に、しかし、確実に進行してゆくのがC型慢性肝炎の特徴であり、また怖いところである¹³⁾。

しかし、HCV感染症が全て肝臓へと進展していくのかというと、決してそうではない。まず、既往のごとく、急性C型肝炎の約30%は自然に治癒する。また、持続性HCV感染を起こした例のうち、約25%の症例はALTが正常のまま推移するとされている。昭和30年代の肺結核手術時に輸血を受けた例での後ろ向き調査結果からは、持続性HCV感染例のうち、肝硬変へと進展するのは約30%、肝臓まで進展するのは約20%に過ぎないとも言われる（図7）。ただし、残念ながら十分に信頼できるデータに裏付けられているわけではない。しかし、「C型慢性肝炎の大部分が肝臓を発生する」わけではないという事実は重要である。

図6 C型慢性肝炎の経過



肝硬変への進展速度は個体差が大きい、その要因はまだ不明である。ウイルスの違い、個体の免疫能の違い、などが想定されている。肝硬変になると、肝臓発生の危険性が高くなる。その可能性は、年率5～7%とされ、多くの報告で一致している¹⁴⁾ (図8)。すなわち、ひとたびC型肝炎硬変と診断されると、15年間で90%近くの人々が肝臓を合併するということになる。近年の補助療法(利尿剤、アミノ酸製剤、等)、内視鏡治療、等の進歩によって、肝不全(肝硬変)で死亡する例が少なくなったこともあり、肝臓発生がC型肝炎の予後を決する最大の因子となっている。

したがって、理想的にはC型肝炎慢性肝炎の非活動期に診断を受け、活動期に移行したら、すぐにHCV駆除のための治療(抗ウイルス療法)を始めることが最善といえる。

図7 C型肝炎の自然経過

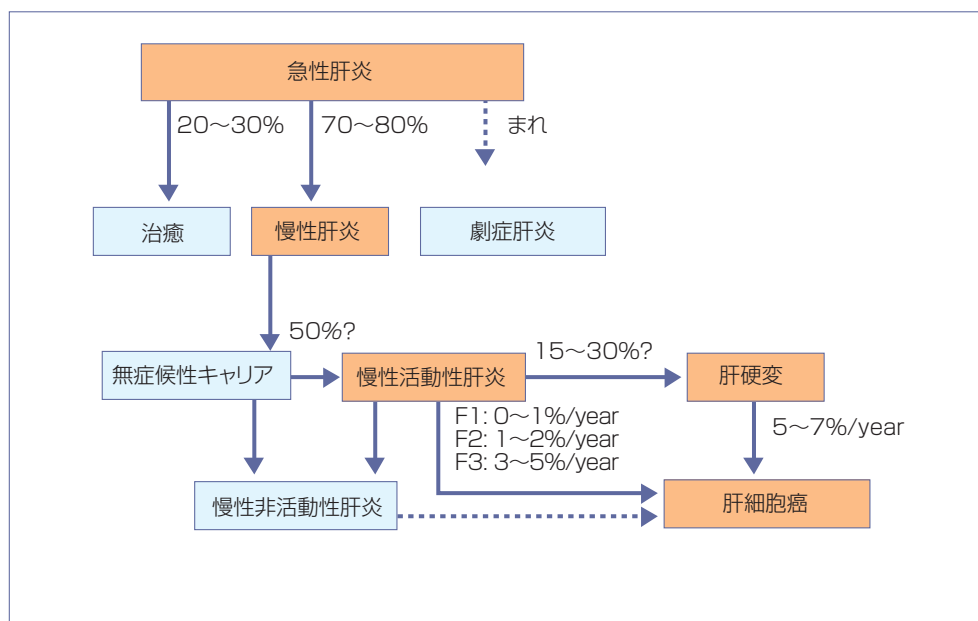
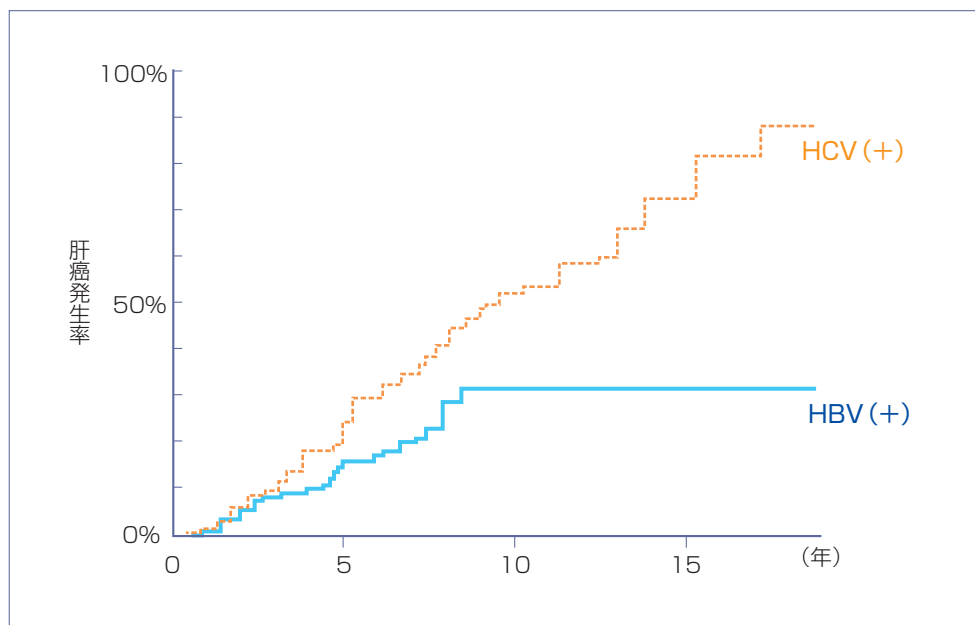


図8 B型肝炎硬変とC型肝炎硬変からの肝臓発生率 (池田健次らによる文献¹⁴⁾)



1. HIV・HCV 重複感染症の疫学

ともに血液媒介感染症であるため、HIV・HCV 重複感染例は多い。
特に、過去の血液製剤・輸血による感染例では重複感染の頻度が高い。

HIVとHCVはともに血液を介して感染する感染症であるため、重複感染を起す可能性は高い。過去の血液製剤や輸血による感染が、HCV・HIV 重複感染症を引き起こす最大の感染経路であるが、他に、麻薬常習者、MSM (men who have sex with men)においても重複感染を起しうる。その正確な数はつかめていないが、米国では約30万人すなわち、HIV感染例の約30%がHCVに重複感染していると推定されている。日本では、厚労省科学研究エイズ対策研究事業「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班（小池和彦班長）が平成15年度に行なった全国拠点病院アンケート調査によると、HIV感染例の約20%がHCVとの重複感染症を起こしていることがあきらかとなっている¹⁵⁾。感染経路別にみると、血液製剤によってHIVに感染した例のうちの約97%がHIV・HCV 重複感染例である。MSMのHIV感染例でもその約4%がHIV・HCVに重複感染しており、同年代の一般人口におけるHCV感染率に比して高率である（表4）。

HAARTの登場以降、HIV感染例の予後は著しく改善してきている。それに伴って、HIV感染例の死因は従来に比べて大きく変化してきている。米国のCHORUS (Collaborations in HIV Outcomes Research-United States) database, 2001によれば、平均39歳のHIV感染例の予後は、CD4数 $\geq 200/\mu\text{l}$ である場合には予測生存は32年、CD4数 $<200/\mu\text{l}$ の場合は10年と計算されている。また、1997年8月から2000年12月までに135人のHIV感染例が死亡しているが、その死因の約半数がAIDS関連（例えば、非定型抗酸菌症、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染症）であったが、残りの半数は非AIDS関連の死因であった（その約90%が肝疾患関連で、多くは慢性C型肝炎であった）²⁾。

また、欧州からの報告によっても、HIV感染症患者の死因の中に末期肝疾患の占める割合は、1991年には3/26 (11.5%)で、うち75%がHCV抗体陽性であったのに対し、1996年には5/36 (13.9%)で、うち57.7%がHCV抗体陽性、1998-9年には11/22 (50%)で、うち93.8%がHCV抗体陽性、というように大きく変化している¹⁾。すなわち、少なくともHAARTが普遍的に享受可能な先進国においてはHIV感染例の死因の変化が起こり、HCV感染症が死因の約半数を占めるようになってきたことがわかる。

我が国においても同様な傾向が見られ、日和見感染症による死亡が減少し、肝疾患、特にC型慢性肝炎とその合併症による死亡が増加してきている（むろん、HCV感染症も日和見感染症とも考えられるわけであるが）。本邦の血友病患者のサーベイランス結果によれば、1997年以前の肝疾患による死亡率は14%であるが、1997年以降では肝疾患による死亡率は29%に増えていることが報告されている。

表4 全国エイズ拠点病院HIV感染者におけるHCV感染状況

(2003年に1回以上受診した全症例の検討)

	患者数	HCV抗体 陽性	HCV-RNA 陽性
血液製剤	811	786 (96.9%)	667
MSM	2,730	114 (4.2%)	98
drug users	20	9 (45.0%)	8
その他	1,316	25 (2.0%)	7
合 計	4,877	930 (19.2%)	780

2. 我が国における HIV・HCV 重複感染例の臨床像

我が国における HIV・HCV 重複感染例でも、高 HCV 量例が多く、また進行肝疾患が次第に増加してきている。

我が国の HIV・HCV 重複感染例における肝疾患進展の状況を、厚労省科学研究エイズ対策研究事業「HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究」班（小池和彦班長）が平成 16 年度に行なった全国拠点病院アンケート調査の結果から以下に紹介する¹⁶⁾。

研究班の班員施設である以下の病院に、2004 年において継続通院中の HIV・HCV 重複感染症をもつ症例について、班員による肝疾患の進行度調査を施行した。一時的に来院し、その後他の班員の医療施設へ戻っている例は後者の医療施設での検討例とした。調査に当っては、各施設の倫理委員会に申請を行ない、調査対象者からはインフォームドコンセントを得た。2005 年 3 月の時点、で各施設の倫理委員会で承認され調査が行なわれた施設は以下の 6 施設である。国立大学法人北海道大学医学部附属病院、同東京大学医学部附属病院、同名古屋大学医学部附属病院、東京医科大学病院、国立病院機構大阪医療センター、国立大学法人広島大学医学部附属病院。

- ① 203 例（男性 201 例、女性 2 例）について報告があった。平均年齢は 37.7 ± 9.5 歳であった。HIV 感染症についての感染経路別では、血液製剤によるもの 186 例、性行為によるもの 7 例、その他 1 例であった。常習飲酒は、同質問に回答記入のあった 96 例全例で認められなかった（表 5）。
- ② 診断時に HCV-RNA が測定されている例は少数であったが、最終観察時には 134 例が測定されており、そのうちの 88.8 % が高 HCV 量 (>100 KIU/ml) であり、低 HCV 量の例は 11.2 % に過ぎなかった（表 6）。これは、HCV 単独感染症例における低 HCV 量例の比率 23 %（四柳宏らによる聖マリアンナ医大でのデータ）に比して有意に低率であった ($p < 0.05$)。
- ③ 初診時に血清アルブミン値 <3.0 g/dl あるいは総ビリルビン値 ≥ 3.0 mg/dl を示す進行肝疾患（ほぼ Child C の肝硬変に相当）は 73 例中 1 例に過ぎなかったが、最終観察時には 119 例中 8 例と増加していた（表 7）。また、総ビリルビン値が 2.0 以上 3.0 未満の進行例（肝移植を考慮し始める段階と考えられる）も 12 例認められた。
- ④ CD4 陽性 T リンパ球数が $200/\mu$ l 未満の例は初診時には 76 例中 22 例 (28.9%)、最終観察時では 177

表5 HIV・HCV重複感染症例での肝疾患進行度

- 対象：倫理委員会の承認の得られた 6 施設からの 203 例；（男性 201 例、女性 2 例）
- 平均年齢： 37.7 ± 9.5 歳
- 感染経路：血液製剤 186 例、同性愛 4 例、異性愛 3 例、その他 1 例
- 常習飲酒：記載のあった 96 例全例で認められず

表6 最終観察時ウイルス検査 （ ）内は例数を示す

- HCV-RNA
 <100 KIU/ml (15 例), ≥ 100 KIU/ml (119 例)
- HIV-RNA
 <55000 copy/ml (140 例), ≥ 55000 copy/ml (40 例)
- CD4 count
 $\geq 700/\mu$ l (18 例), $\geq 500/\mu$ l (42 例), $\geq 200/\mu$ l (90 例), $<200/\mu$ l (27 例)
(180 例中 149 例で HAART が導入されている。)

例中27例(16.2%)であった(表6)。

- ⑤ HCVの遺伝子型では、日本人で通常70%を占める1b型は30%程度にとどまり、1a型、3a型、混合型といった通常に日本では稀なタイプが目立っていた(表8)。これは、検討対象のHIV・HCV重複感染例の多くが(輸入)血液製剤を介して感染症したと推定されている事情を反映しているものと考えられた。
- ⑥ HAARTについては、記載のあった180例中149例で調査の時点において施行されている(表9)。
- ⑦ 平均8.2年の経過観察中に5例で肝不全(腹水、脳症の出現)を発症した。肝細胞癌の合併は4例で、肝移植を受けた例は5例存在した(その他に2003年以前に肝移植を受けたが現在は他の医療施設に通院中の例が2例存在した)(表10)。
- ⑧ 合併するC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法を受けた例は27例で、うち16例はリバビリン併用インターフェロン療法であった。
- ⑨ 平均8.2年の経過観察中に、血清アルブミン値は平均0.17 g/dl低下し、総ビリルビンは平均0.16 mg/dl上昇した。肝予備能は着実に低下してきている。一方、血小板値は平均2.6万/ μ l上昇していた(表11)。一般に、血小板値によってC型慢性肝炎の線維化の進行を、ある程度までは推測できることが多いが、例外も多い。HIV・HCV重複感染例は、この例外に入るものと考えられる。HIV感染症の種々の病態や治療によって血小板値は影響を受けるためである。HIV・HCV重複感染例での肝線維化の推測を血小板値で行なうことは困難といえるかもしれない。

以上のごとく、HCV感染症に関しては高ウイルス量の症例が多く、抗HCV療法も困難さが推測されること、また、肝移植を考慮しなくてはならない様な高度肝疾患進行例が、少なからず存在することが明らかとなった。今後のHIV・HCV重複感染例への治療方針を立てる上で、非常に意義のある事実が明らかにされたと考えられる。慢性肝疾患進行例において、状況は次第に困難となってきたといえる。

表7 最終観察時肝機能検査 ()内は例数を示す

● アルブミン	≥ 4 g/dl (84), ≥ 3.5 g/dl (21), ≥ 3.0 g/dl (6), <3.0 g/dl (8)
● ALT	<40 IU/l (76), <60 IU/l (45), <80 IU/l (22), ≥ 80 IU/l (48)
● ビリルビン	<1.0 mg/dl (131), <2.0 mg/dl (29), <3.0 mg/dl (12), ≥3.0 mg/dl (6)
● 血小板	≥ 200,000/ μ l (54), ≥ 150,000/ μ l (50), ≥ 100,000/ μ l (50), <100,000/ μ l (39)

表8 HCV遺伝子型 ()内は例数を示す

● 1型:	1a (23), 1b (25), SG1 (23)
● 2型:	2a (12), 2b (8), SG2 (2)
● 3型:	3a (30)
● 4型:	4a (2)
● 混合型:	1a+1b (8), 1a+2b (1), 1b+3a (3), 2a+3a (6), 1a+2a+3a (1)

注:SGとあるものは抗体によるセログループの検査のみ施行した例。a、bなどが付いているものは遺伝子型を検査した例。

表9 HIV感染症に対する治療 ()内は例数を示す

● 180例中149例でHAARTが施行されている。
● 開始後平均観察期間：8.4 ± 2.8年
● 使用薬剤
● 3TC (107), AZT (48), d4T (39), ddI (32), ABC (25)
● EFV (40)
● NFV (38), ATV (15), LPV (13), RTV (22), SQV (15), APV (3)

表10 HIV・HCV重複感染例における肝疾患の転帰

● 腹水・脳症の出現	なし	171	あり	5	(+1)
● 肝癌発生	なし	172	あり	4	
● 肝移植治療	なし	153	あり	5	(+2)

注：()内は調査施設で過去に肝移植を受け、調査時には他院に通院していた例

表11 肝予備能の変化

● 血清アルブミン値	平均0.17±0.52 g/dl低下
● 血清総ビリルビン値	平均0.16±0.7 mg/dl上昇
● 血小板数	平均2.6±6.4 ×10 ⁴ /μl上昇
(平均観察期間8.2年)	

3. HIV感染とHCV感染の相互作用

a) HIV感染のC型慢性肝炎に対する影響 (表12)

HCV単独感染例に比べ、HIVに重複感染したC型慢性肝炎例は進行が速い。

HIV感染に合併したC型慢性肝炎は、HCV単独感染に比べ慢性C型肝炎の進行が速い。Benhamouらによれば¹⁷⁾、肝線維化速度を年率で表現すると、HCV単独感染例では0.106/年であり、計算上38年で肝硬変となるのに対して、重複感染例では0.153/年であり、計算上26年で肝硬変になる。C型慢性肝炎の線維化に関連した因子を多変量解析すると、HIV陽性であること、アルコール一日50グラム以上の摂取、HCV感染時の年齢が25歳以下であること、免疫不全の進行(CD4<200/μl)、が線維化を進行させる有意な因子として挙げられている。同様の成績がMarsenらによっても報告されている¹⁸⁾。

また、重複感染例では、HCV単独感染に比べHCV-RNA量が、平均して0.5～1 log高いことも知られている^{17, 19)}。ただし、重複感染例におけるC型慢性肝炎の進行が速いことと、HCV-RNA量が多いこと

の間に関連性が存在するかどうかは明らかではない。なぜならば、HCV単独感染例においては、HCV-RNA量とC型慢性肝炎の進展速度との間には関連性がないとされているからである²⁰⁾。また、C型肝炎はHCV感染肝細胞に対する宿主の免疫反応によって起こるとされているため、HIV感染症のような免疫能の低下した状況においてC型肝炎の進行が速いことの説明は容易ではない。手がかりの一つに樹状細胞が挙げられる。C型肝炎では樹状細胞（dendritic cell）の機能異常があり、病態に影響を及ぼしていると報告されている²¹⁾。他方HIV感染患者では、mDC（myeloid dendritic cell）の機能不全が見られるという報告²²⁾やpDC（plasmacytoid dendritic cell）数の減少及びIFN- α 産生能の低下が認められるという報告²³⁾がある。HIV感染に伴う樹状細胞機能の低下がHCVの増殖や肝病変の進展に有利に作用する可能性があるが、現在のところ仮説に過ぎない。HIV・HCV重複感染例でC型肝炎の進行速度が速いのは、HCV量以外のファクターがあるためなのか、あるいはHIV感染症という状況ではHCV量の増加が慢性肝炎の進展へと働くのか、これからの検討を待つところである。

表12 HIV感染症がC型肝炎に及ぼす影響

- HCV単独感染に比べ慢性C型肝炎の進行が速い。

- HCV-RNA量が多い（約10倍高い）。

Benhamou Y, et al. 1999

Fibrosis progression rate

0.153/year in HIV+HCV（計算上26年で肝硬変）

0.106/year in HCV only（計算上38年で肝硬変）

C型肝炎の線維化に関連した因子

HIV(+), alcohol>50g/day,

HCV感染時の年齢(<25 y.o.), 免疫不全の進行(CD4<200ml)

b) HCV感染のHIV感染症に対する影響

HCV感染のHIV感染症に対する影響は明らかではない。

HCV感染がHIV感染症の進行を速めるとする報告が認められるのに対して^{24, 25)}、HCV感染はHIV感染症の進行に対して影響を与えないとする報告も同様に認められる^{26, 27)}。これらの報告は、それぞれの例数も少なく、また後ろ向き調査であることもあり、十分に信頼できるデータとなっていない。HCV感染症のHIV感染症に対する影響については、はっきり結論は出ていないといえるが、少なくとも著明な影響は無さそうである。

c) HAARTのHCV感染症に対する影響

HAART登場以降、HIV感染症のコントロールが良好な例では、そうでない例に比較して肝疾患の進行は遅くなるとする報告が多い。

C型肝炎患者に対しHAARTを12ヶ月継続することにより、HCV-RNAが約10分の1に減少したとする報告もある²⁸⁾が、最近の報告ではHAART施行後にHCV-RNA量は増加するとする報告が多い²⁹⁻³¹⁾。HAARTによる免疫再構築との関連性は不明である。

HAARTが慢性肝炎の自然経過に及ぼす影響は、HCV・HIV重感染患者の予後を考える上で重要な問題である。HAARTの導入以降、肝線維化の進行を遅らせることができることが報告されている^{32, 33)}。

ただし、HAARTによってHIV感染症、特にCD4陽性Tリンパ球数が良好にコントロールされることが条件である。さらに、HAARTを継続することにより、肝疾患による死亡を減らすことができるという報告もある³⁴⁾が反論もある。しかしながら、一般にはHAARTが順調に行なわれていればC型肝炎における肝線維化を悪化はさせない、とする報告が多い様である。ただし、次項の「HAARTによる薬剤性肝障害」との兼ね合いは、むろん存在する。

一方、HCV重複感染症があっても、HAARTの継続期間が生命予後と関連のあること³⁵⁾も報告されており、HCV感染症があってもHAARTが優先することに間違いはない。最近のMehtaらの報告によれば、HIV・HCV重複感染症においては、50歳以上・女性・アルコール多飲歴・ALTが正常上限の2.5倍以上を持続すること・肝組織の壊死炎症及び脂肪化が強いことがF3以上の線維化の独立した危険因子として挙げられており、HAARTは少なくとも悪化因子では無いとしている³⁶⁾。C型肝炎に対する抗ウイルス療法が重要であることが改めて示されているといえる。

4. HAARTと薬剤性肝障害（表13）

HIV・HCV重複感染例では、HAART施行時に薬剤性肝障害の頻度が高い。
特に、プロテアーゼ阻害剤の投与時に多く見られる。

抗レトロウイルス剤使用時の肝障害はHCV共感染例で増加することも明らかにされている。例えば、肝障害発生率は、HIV・HCV重複感染例では54%であったのに対して、HIV感染のみの例では39%であった³⁷⁾。一般にはritonavirを含む処方では肝障害が多いが、重複感染例ではritonavir以外のプロテアーゼ阻害剤を含むHAARTで重症肝障害が多いという矛盾したデータも出ている（重複感染例では9.4%であったのに対して、HIV感染のみの例では2.7%であった）。NNRTI(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor、非核酸性逆転写酵素阻害剤)は一般に肝障害が比較的少ないが、nevirapineで最大20%の重複感染例でGPT上昇(5～10倍)の報告があり³⁸⁾、HCVあるいはHBVの重複感染例やプロテアーゼ阻害剤の同時使用で頻度が多いとされている³⁹⁾。HAARTにおいてNNRTIが多用されるようになって薬剤性肝障害の頻度は減少してきている。

HAART施行後肝障害が出現・増悪した場合でも、HAARTを必ずしも中断する必要はない。肝障害はHAART継続下でも軽快する場合も多いとされているからである⁴⁰⁾。しかしながら、HAART施行後の肝障害は肝線維化の進展した症例ほど高頻度に出現するため⁴¹⁾、特に肝硬変の症例に対してHAARTを行う際には肝機能のモニタリングを頻繁に行い、肝障害の出現・増悪時にはHAARTの中断・薬剤の変更を行う必要がある。

表13 HAARTと薬剤性肝障害

抗レトロウイルス剤のC型肝炎への影響

1. HCV量へは影響を与えない。
 2. 抗レトロウイルス剤による肝障害は、HCV重複感染者で増加する。
- HCV重複感染者では、ritonavir以外のPIを含むHAARTで重症肝障害が多い。
 - NNRTIは一般に肝障害が比較的少ないが、nevirapineで最大20%の共感染者でALT上昇(5-10倍)の報告あり、HCV or HBV共感染、PIの同時使用で頻度が多い。
 - HIV・HCV共感染例での抗レトロウイルス治療は、基本的にはHIV感染症の治療を中心に考えて薬剤を選択
 - 慢性肝炎進行例では薬剤選択に配慮が必要

C型肝炎の治療は、インターフェロン(IFN)療法（表14）が中心になる。IFN療法には、「IFN単独療法（コンセンサスIFNを含む）」、「リバビリン併用IFN療法」、「ペグIFN療法」と「リバビリン併用ペグIFN療法」がある。歴史的には、IFN単独療法が最も古くから行なわれてきたため、この治療法から順に述べていくが、現在では、リバビリン併用（ペグ・）IFN療法が第一選択となる症例が最も多いことをまず述べておく。また、IFNが奏功しない場合には、「肝庇護療法」を行なって線維化の進行を防ぐように努める。

1. インターフェロン単独療法（表15）

HCV単独感染症では、IFN単独療法によって約3割にウイルス学的著効（SVR; sustained virological response）が得られる。ただし、1型高ウイルス量の例ではあまり効果は期待できない。

IFN単独療法では、従来、IFNは6ヶ月間投与されていた。ただし、一部のC型慢性肝炎では効果が不十分であったこともあり、2002年2月の厚生労働省通達により、6ヶ月間という健康保険上の制限はなくなっている。一般には、2ないし4週の間、IFN600～800万単位連日投与した後、週3回の投与を継続する（図9）。投与終了6ヶ月後に判定を行ない、HCV-RNAが陰性化していれば、ウイルス学的著効 sustained virological response (SVR)と呼ばれ、事実上のHCV駆除と考えられている。

1995年に行われた旧厚生省肝炎研究班の全国調査では、6ヶ月間のIFN単独療法（1回600～1,000万単位投与）によるSVR率は全体で約30％であり、この数字は日本国内の各施設ではほぼ一致していた⁴²⁾。遺伝子型（あるいはセログループ）2型で、かつHCV量が少ない（HCV-RNAがアンプリコア-M法で<100 KIU/mlのことを言う）場合に最もSVR率は高く、64％であった。一方、日本人患者の約70％を占める（図4）1型HCV、ことに高ウイルス量（HCV-RNA $\geq$ 100 KIU/ml）の患者では、約7％にしかSVRが得られず、それほど効果は高いとはいえない（表15）。この「遺伝子型1型かつ高ウイルス量」である患者を「難治性のC型肝炎」と呼ぶことが多いが、このような症例におけるSVRはIFN単独療法では一般に2～5％とされている。

表14 C型慢性肝炎の治療

インターフェロン療法	インターフェロン単独 リバビリン併用インターフェロン ペグ・インターフェロン リバビリン併用ペグ・インターフェロン
肝庇護療法	（グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸製剤）
瀉血療法	（健康保険未適用）

表15 C型慢性肝炎のインターフェロン単独療法

（1995年 旧厚生省班会議調査）

セログループ	HCV量	少ない < 100 KIU/ml	多い 100 KIU/ml $\leq$
1		39%	7%
2		64%	39%

（持続的ウイルス消失率（SVR））

なお、IFNには α 型と β 型の2種類があるが、効果には両者間でほとんど差はない。投与方法については、 α は筋注あるいは皮下注、 β は静注という違いがあるが、これは臨床治験の時の投与方法の違いによる。表16にインターフェロン製剤の種類と商品名を記す。また、図10に各製剤の剤型の写真を示す。

図9 従来型IFNの投与スケジュール

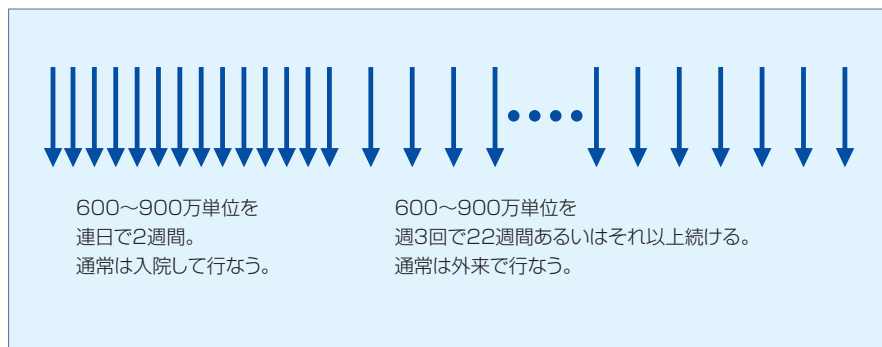


図10



表16 インターフェロンの種類

α 型インターフェロン	天然型インターフェロン	スミフェロン® オーアイエフ®
	遺伝子組替え型インターフェロン	α -2b型 コンセンサス・インターフェロン
		イントロンA® アドバフェロン®
β 型インターフェロン(天然型のみ)		フェロン® IFN β モチダ®
ペグ・インターフェロン	α -2a型 α -2b型	ペガシス® ペグイントロン®

これらのうち、コンセンサス IFN (Con-IFN)は、遺伝子組み換え型の、新しいタイプの IFN である。人間の体内では、10 数種類の IFN がつくられているが、Con-IFN は、それらの共通アミノ酸をもつように設計されている。作用も、従来の IFN 製剤に比して強力である。使用法は 24 週間以上の間、皮下注で用いる。Con-IFN を使った臨床試験では、「難治性の C 型肝炎」タイプに対しての SVR 率が 16.7 % と、対照の 3.3% に比べて高い SVR 率を示した⁴³⁾。ただし、>700 KIU/ml のより高ウイルスの例では効果は低い。Con-IFN の副作用は従来の IFN と同様であるが、同力価で比較すると副作用が軽いため、より大量である 1,200 ~ 1,800 万単位の IFN を使用できるという利点がある。

副作用 (表 17)

IFN の副作用としては、発熱は必発であり、筋肉痛、関節痛、倦怠感といった症状も多い。発熱は、治療初日は 38 ~ 39℃ となることが多いが、1 週間ほどで 37℃ 程度となる。ただし、週 3 回投与になった後は、中 2 日間があく（月、水、金投与の場合）月曜日に高目の熱が出る例が多い。血小板や白血球（顆粒球）数の減少も必発である。ただし、血小板数は 3 ヶ月目位からやや回復してくることが多い。そのほか、 α 型 IFN では脱毛が多く見られ、 β 型では尿蛋白の出現が多い。これらはいずれも IFN 投与を中止すれば元に戻る。まれにうつ症状、間質性肺炎、甲状腺機能障害、等が起こることもある（表 17、中期副作用）。注意深く観察して、出現した時にはすぐに IFN を中止する。中期副作用は、発症早期に対応すれば回復するが、気づかずに IFN 投与を継続すると危険なことがある。

表17 IFNの副作用

治療時期	症 状	出現頻度 [%]
初期(1-2週)	全身(インフルエンザ様)症状	発熱
		全身倦怠感
	神経・筋肉症状	頭痛
		筋肉痛
		関節痛
		神経痛
		腰痛
	消化器症状	食思不振
		悪心・嘔吐
		腹痛
		下痢
		血便
	皮膚症状	かゆみ
		発疹
		紅斑
	腎症状	蛋白尿
	血液障害	白血球著しく減少
		血小板著しく減少
中期(3週-3ヵ月)	消化器症状	食思不振
		下痢
	精神症状	不眠
		情緒不安定
		抑うつ気分
		うつ病
		インポテンス
	代謝・内分泌症状	高脂血症
		糖尿病の悪化
		甲状腺異常
		月経異常
	自己免疫性疾患	自己免疫性肝炎
		関節リウマチ
	呼吸器症状	間質性肺炎
	循環器症状	不整脈
		狭心症
		高血圧
	眼症状	眼底出血
後期(3ヵ月以後)	脱毛	～50(α 型に多い)
	貧血	～20

2. リバビリン併用インターフェロン療法

リバビリン併用 IFN 療法では、IFN 単独療法より高い SVR が得られる。
副作用がやや強く脱落例も増える。

リバビリン併用 IFN 療法は、IFN とリバビリンという抗ウイルス薬を併用する治療法である。IFN 注射を行っている期間、リバビリン 600～800mg を 1 日 2 回に分けて内服する。リバビリンは、欧米では 1972 年から用いられてきた抗ウイルス剤であり、合成された核酸誘導体である（図 11）。リバビリンは、広く抗 DNA ウイルス・RNA ウイルス剤として用いられてきたが、HCV に対しては単独では血清 GPT 値を低下させるが、ウイルス量は減らさないということが知られていた。しかるに、それを IFN と併用すると抗ウイルス作用が増強される。

日本におけるリバビリン（レベトール®）併用 IFN- α 2b（イントロン A®, 図 10）療法 24 週間の臨床試験では、IFN 単独療法で効果の低い「難治性の C 型肝炎」である 1 型高ウイルス量のタイプにおいても約 20 % の SVR を得ている。この臨床試験時、対照の IFN 単独療法では 2.3 % の SVR 率であったから、約 10 倍の併用効果があったことになる⁴⁴⁾。「難治性の C 型肝炎」はウイルス量から、100～700 KIU/ml の中等量と ≥ 700 KIU/ml の高ウイルス量の 2 つに分けられるが、リバビリン IFN 併用療法 24 週間ではいずれにおいても、ほぼ同等（～20 %）の SVR が得られていることが特徴と言える（図 12）。また、1 型でウイルスの少ないケースや 2 型のケースに対しては、より高い治療効果が期待される⁴⁴⁾。ただし、なぜリバビリンが C 型肝炎に効果があるのかについては、まだ不明である。抗ウイルス増殖作用のほかに免疫系への作用も言われている⁴⁵⁾。あるいは、ウイルスゲノムへの変異惹起作用も言われている。リバビリンの投与量は、患者の体重によって決定されるが、我が国では体重 60kg 未満では 600mg、体重 60kg 以上では 800mg とされている。リバビリンの血中濃度と SVR との関連性が指摘されているが、個体差があり、副作用との兼ね合いもあるので、やみくもに投与量を増やせばよいものでもない。

2001 年 12 月に日本の健康保険で認可されて以降の治療効果もほぼ同様である。しかし、副作用は、臨床治験当時に比して一般に強い様である。脱落例は 15～20 % に上り、これが intention-to-treat で計算される SVR を下げている。高度の倦怠感、食欲不振、味覚異常など QOL (quality of life) を下げる副作用が、特に高齢者で著明となる例が多い。65 歳以上ではリバビリン併用 IFN 療法の適応を慎重に考慮した方がよいと思われる。

図 11 リバビリン (1972)

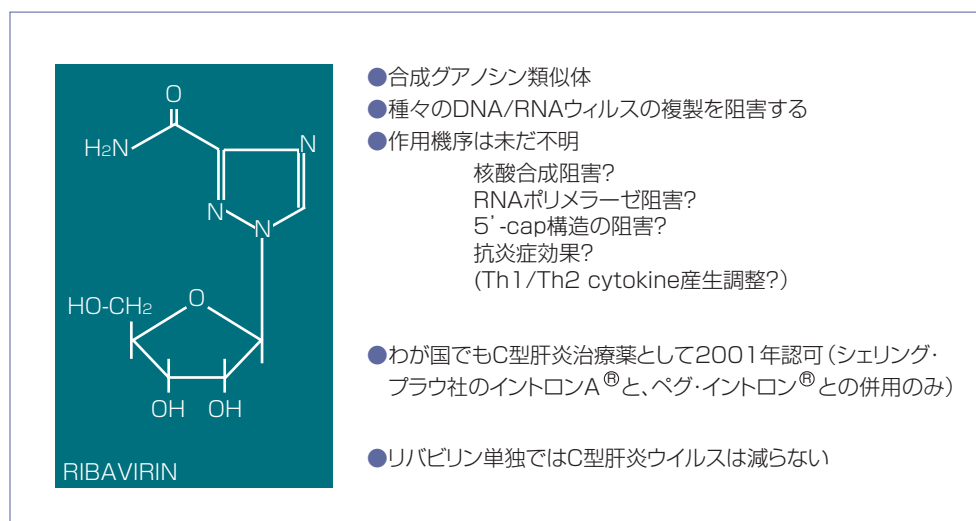
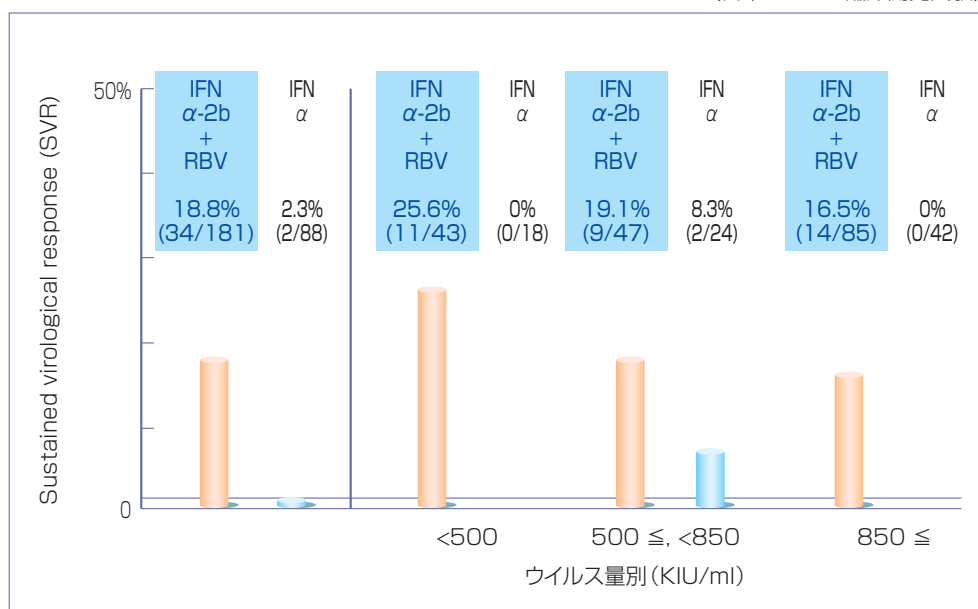


図12 遺伝子型1b、高ウイルス量症例へのリバビリン・インターフェロン併用療法
(日本における臨床開発試験)



副作用

前述のごとく、IFNの副作用として、発熱は必発であり、筋肉痛、関節痛、倦怠感といった症状も多い(表17)。そのほか、脱毛や、まれにうつ症状、間質性肺炎や甲状腺機能異常が起こることもある。血小板の減少は、IFN単独療法に比して、リバビリンIFN併用療法では、やや軽度のことが多いが、顆粒球減少の程度は逆に強くなることが多い。

リバビリンの副作用としては、溶血性貧血がある(表18)。リバビリンは細胞内に取り込まれて三リン酸化されるが、赤血球中にはこのリン酸の切断酵素が無いため、リバビリンが赤血球内に蓄積して溶血を起す。服用4週目位までに、血中ヘモグロビン濃度が3-4 g/dl程度低下する。リバビリンの服用をやめれば元に戻るが、10 g/dlを切ればリバビリンの減量が必要である。この貧血のためか、治療中の倦怠感等の副作用は、IFN単独療法に比しやや強い。また、リバビリン併用により、四肢や体幹の皮膚の痒み、発疹が半数近い患者で認められる。抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモンの外用で多くの場合症状は軽快する。抑うつ症状(活動性の低下、気分の落ち込み、不眠など)は約1割の患者で認められる。抑うつ状態と診断しても、初期であれば抗うつ剤の投与で症状が軽快し、リバビリンIFN併用療法の継続が可能であるが、症状が軽快しない場合あるいは診断が遅れた場合は、併用療法を中止する必要がある。従って診察の際によく患者の様子を観察し、話を聴く必要がある。注意が必要なのは、妊娠に関することである。胎児や精子に影響する可能性があるため、リバビリン服用中と終了後6ヶ月間は男女とも避妊が必要である。特に、男性の場合には、パートナーに妊娠をさせない様に、よく指導しなくてはならない。

表18 リバビリンの副作用

溶血性貧血を起こす(貧血の強い人には使いづらい) 貧血が強くなれば減量・中止が必要
妊娠中の胎児、男性の精子に影響 (投与中、投与後6ヶ月間は妊娠しない・させない)
ウイルス量の少ない初回治療の人は健康保険の適用外

3. ペグ・インターフェロン療法

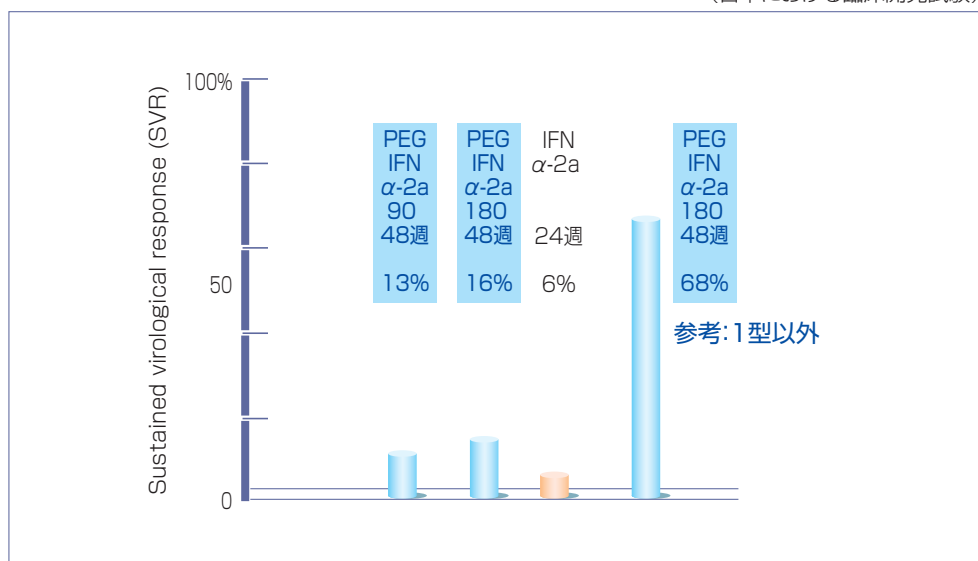
Peg-IFN 単独療法は、その効果の高さや投与の簡便性から、遺伝子型 1 型高ウイルス量以外の症例やリバビリンの適応のない症例において、C 型慢性肝炎治療の主役となっていくと考えられる。

ペグ・インターフェロン(Peg-IFN)は、ポリエチレン・グリコール (polyethylene glycol) に IFN 分子を共有結合させたものであり、徐放性の IFN 製剤である。従来型の IFN は週 3 回の投与が必要なのに比べ、治療開始当初から週 1 回の注射で済むところに特徴がある。わが国でも、その単独投与が 2003 年末に 48 週間を上限として認可された。

図 13



図 14 ペグ・インターフェロン α -2aの遺伝子型1型高ウイルス量症例での効果
(日本における臨床開発試験)



Peg-IFN α -2a（ペガシス[®]、図13）単独療法の国内臨床試験の結果によれば、180 μ g の48週間投与により、遺伝子型2型症例の約70%の症例でSVRが得られ、HCV-RNA量の多寡による差はなかったという（図14）。一方、遺伝子型1型症例ではウイルス量100 KIU/ml未満の症例では半数以上でSVRが得られたものの、100 KIU/ml以上の症例では約15%の症例でしかSVRは得られなかった⁴⁶⁾。海外での臨床成績もほぼ同様であり、IFN抵抗性の遺伝子型1型の症例ではPeg-IFN単独療法のSVRは12%であった（ただしこの臨床試験には線維化進展例が含まれている）⁴⁷⁾。従って遺伝子型1型、特に高ウイルス量の症例に対する抗ウイルス効果はリバビリン併用療法に及ばない。しかしながら遺伝子型2型の症例に対しては24週間のリバビリン併用IFN療法に近いSVRが得られる。従って遺伝子型2型の患者では第一選択の一つになる治療法である。また、高齢者（65歳以上）、腎不全・心疾患・貧血の合併などでリバビリンが使えない患者の場合第一選択となりうる治療法である。なお、Peg-IFN α -2aは、現在リバビリンとの併用療法も申請中である。

副作用については、従来型とほぼ同様であるが、自覚的な副作用は注射部位の発赤以外は従来型に比べて軽微な場合が多く、週1回の投与で済むことと併せて非常に投与中のQOLが良くなる。ただ、徐放製剤のため、体内への蓄積とそれによる副作用の増強がありうるので、注意深い観察が必要である。著しい好中球や血小板の減少が起こる場合があるため、投与直前に血液検査を行い、血球減少の確認を行った後、投与を行うことが義務付けられている。その基準は（表19）に示す通りである。

表19 ペガシス[®]の投与・減量規定

	投与開始	90 μ gに減量	中止
好中球	1,500/ μ l	750/ μ l	500/ μ l
血小板	90,000/ μ l	50,000/ μ l	25,000/ μ l
ヘモグロビン	10 g/dl		8.5 g/dl

（血液検査は毎週投与直前に行う）

4. リバビリン併用ペグ・インターフェロン療法

Peg-IFN とリバビリンの併用療法は、その効果の高さや投与の簡便性から、今後の C 型慢性肝炎治療の主役となっていくと考えられる。

ペグ・インターフェロン(Peg-IFN)は、単独で用いても従来型の IFN 単独療法に比して効果が高いが、さらにリバビリンとの併用で用いると、リバビリン併用従来型 IFN 療法に比し効果が高いことが、欧米の研究によって明らかになっている^{48, 49)} (図 15)。全体としては、55 % 程度の SVR が期待できると言われている。わが国における臨床試験は、Peg-IFN α -2b (ペグイントロン[®]、図 13) とリバビリン (レベトール[®]) (図 11) の併用で遺伝子型 1 型高ウイルス量患者を対象にした試験と、その他の患者を対象にした試験が行われたが、前者の成績が公表されている (図 16、17)。初回投与例の 43 %、初回再燃例の 63 %、初回無効例の 19 % と SVR が高い割合で得られている。2004 年 12 月に、遺伝子型 1 型高ウイルス量患者に対し 48 週間を上限として認可が下りた。その他の遺伝子型 2 型や低ウイルス量の症例に対しても現在申請中である。

厚生労働省肝炎研究班は H16 年度の研究報告として C 型慢性肝炎に対する治療のガイドラインを発表したが (表 20)、それによると遺伝子型 1 型高ウイルス量症例に対する第一選択はリバビリン併用 Peg-IFN 療法となっている。

リバビリン併用 Peg-IFN 療法の副作用は、ペグ化製剤の特徴である注射局所の発赤を除けばリバビリン併用 IFN 療法とほぼ同様である。自覚的な副作用は軽くなるが、Peg-IFN 単独療法に比べると強い。Peg-IFN 単独療法と同様に、著しい好中球や血小板の減少が起こる場合があるため、投与開始後 8 週間は、投与直前に血液検査を行い、血球減少の確認を行った後、投与を行うことが義務付けられている。その基準は (表 21) に示す通りである。

図 15 1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する ペグ・インターフェロン療法 (欧米のデータ)

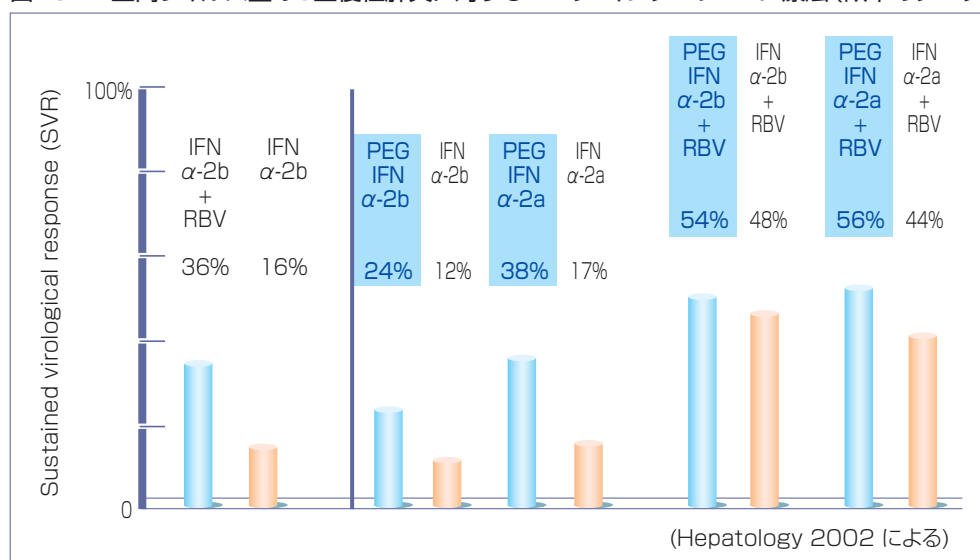


図16 遺伝子型1b・高ウイルス量症例に対する ペグ・インターフェロン療法
(日本における臨床開発試験)

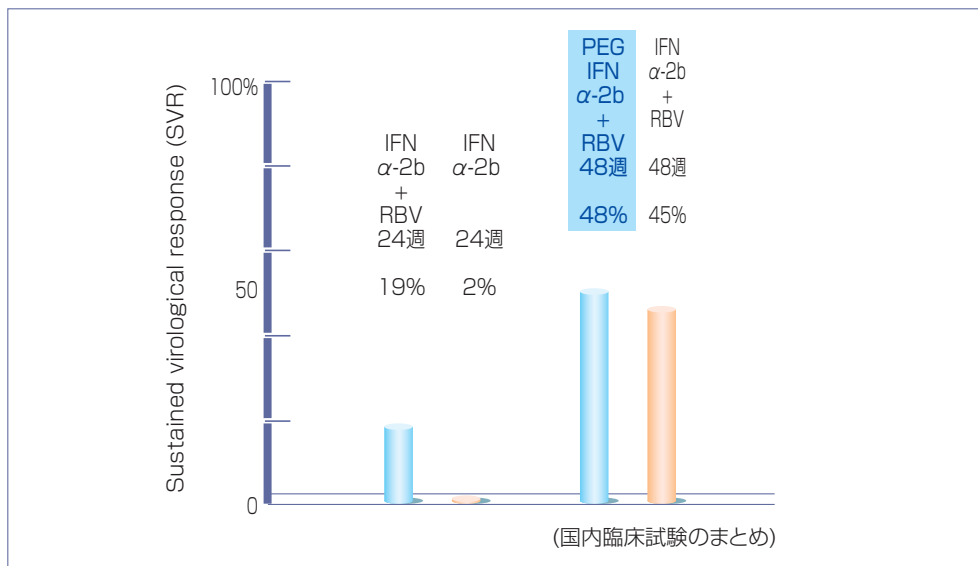


図17 難治性のC型慢性肝炎(1b型高ウイルス量)に対するインターフェロン療法(概要)

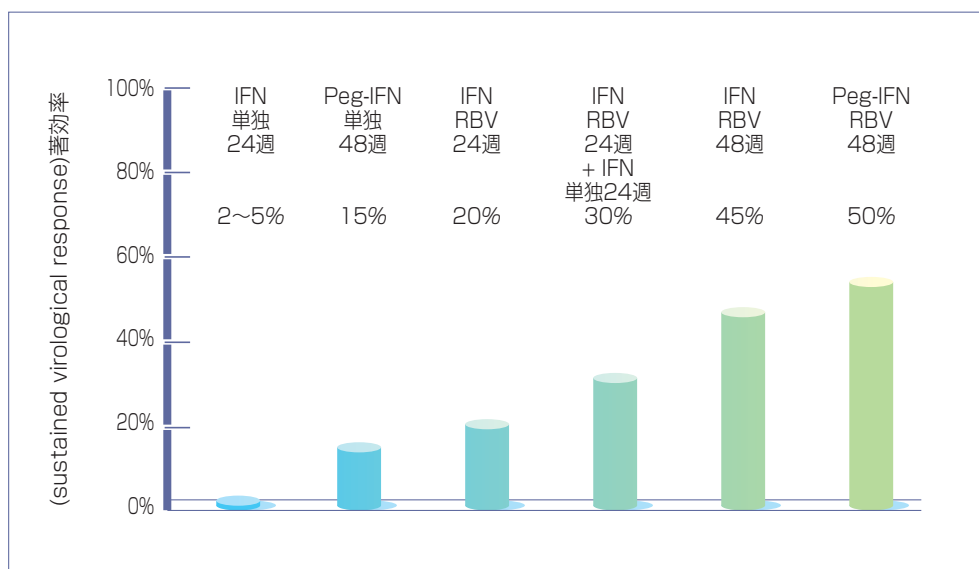


表20 H16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン (H17年2月 厚生労働省肝炎等緊急対策研究班)

初回投与	低ウイルス量 (1 Meq/ml/100 KIU/ml未満)	高ウイルス量 (1 Meq/ml/100 KIU/ml以上)
遺伝子型 (セログループ) 1	IFN (24週間) Peg-IFN α -2a(24~48週間)	Peg-IFN α -2b+RBV (48週間) *IFN長期(2年間) **Peg-IFN α -2a(48週間)
遺伝子型 (セログループ) 2	IFN (8 ~ 24週間) Peg-IFN α -2a(24~48週間)	IFN α -2b+RBV (24週) Peg-IFN α -2a (48週間) IFN (24 ~ 48週間)

*Peg-IFN α -2b+RBV非適応症例

**高ウイルス症例のうち中等度(100 ~ 500 KIU/ml)の症例

表21 ペグイントロン®の投与・減量規定

	投与開始	0.5μg/kgに減量	中止
白血球	4,000/μl	1,500/μl	1,000/μl
血小板	100,000/μl	80,000/μl	50,000/μl
好中球	1,500/μl	750/μl	500/μl

血液検査は投与開始から8週間は毎週、その後は4週間に1度行う。

5. インターフェロン長期療法

IFN 長期療法は、リバビリンが使用できない例では有望な治療法である。また、HCV 排除を狙わず GPT 値の低下を目的にも使用される。

C 型慢性肝炎に対する IFN 単独投与の健康保険の制限（6 ヶ月投与）が無くなったことに関連して、IFN を 1 年ないし 2 年、あるいはそれ以上の長期間にわたって投与するという試みも行われている⁵⁰⁾。リバビリンが副作用で使用できない例、リバビリン併用 IFN24 週間の治療でも SVR が得られなかった例において主に行われている。また、リバビリン併用 Peg-IFN 療法の無効例でも、今後、使用されていくものと考えられる。

IFN 長期治療法は、その目的から、実際の治療は 2 種類に分類される。ひとつは、通常の 600 万ないし 900 万単位の IFN を週 3 回で長期間継続して、SVR を目指すものである。もうひとつは、HCV の排除は難しい症例ではそれをあきらめて、300 万単位程度の副作用の少ない少量の IFN を週 2～3 回投与して、血清 GPT 値の正常化を目指すというものである。「肝発癌抑制」を目指すというのが主眼になると考えられる。本治療法は、現在行われている途中なので、残念ながら十分なデータは存在しないが、十分に考慮に値する治療法と思われる。

6. 肝庇護療法（表 14）

肝庇護療法は、HCV の排除ができない（かった）例で、炎症を抑制して慢性肝炎の進行を遅らせることを目的とする。

C 型肝炎の治療法には、従来から行われている「肝庇護療法」もある。肝庇護療法では、ウルソデオキシコール酸製剤（ウルソ®、ウルソサン®）、グリチルリチン製剤（強力ネオミノファーゲン C®）、などの薬を組み合わせる。これらの薬には、HCV 量を減らす作用はないが、肝臓の炎症を抑えて血清 GPT 値を低下させる作用をもつ。C 型慢性肝炎（線維化）の進行を遅らせる効果、特に肝癌発生を遅らせる効果が強力ネオミノファーゲン C®では報告されている⁵¹⁾。ウルソデオキシコール酸製剤については、まだ C 型慢性肝炎（線維化）の進行を遅らせる効果は明らかにされていない。

C 型肝炎は、一般に進行がゆるやかであり、B 型肝炎のような急激な重症化は少ない反面、進行は着実である。したがって、炎症の低下によって病気の進行を遅らせる肝庇護療法は、意義のある治療法といえる。主に、IFN が副作用で使えない場合や、IFN を含む治療を使っても十分な効果が得られなかった場合などに使用する。また、IFN を含む治療をするまでの「つなぎ」としての役割もある。

表14 C型慢性肝炎の治療

インターフェロン療法	インターフェロン単独 リバビリン併用インターフェロン ペグ・インターフェロン リバビリン併用ペグ・インターフェロン
肝庇護療法	(グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸製剤)
瀉血療法	(健康保険未適用)

P22 と同一表です

7. 瀉血療法

体内の鉄を不足させることで、C型慢性肝炎例のGPT値を低下させることができ、治療法のひとつとして使われるようになってきている。

体内の鉄を不足させることでGPT値が低下することが知られ、C型慢性肝炎の治療法として行われるようになってきている。これは、C型肝炎においては、活性酸素(reactive oxygen species, ROS)の産生が高まっており、これが肝細胞障害、ひいては肝発癌に結びついていくとの事実に基づいたものである。活性酸素の産生には肝内の鉄が重要な役割を果たしているため、この鉄を不足させることで、活性酸素の産生を抑えようというわけである。実際に、貯蔵鉄の指標である血清フェリチン値を10 ng/ml以下とすることで、血清GPT値の有意な低下が認められている⁵²⁾。ただ、この瀉血療法はまだ健康保険で認可されておらず、操作も煩雑であるため、広くは行われていないのが現実である。しかし、IFN療法が無効あるいは使用できず、前述の肝庇護療法も無効である例では、是非試みられるべき治療法である。

1. HCV 感染例のフォローアップ（表22）

C 型慢性肝炎では、血液検査とエコー等の画像検査で定期的に観察を行なうことが非常に重要である。

血清 GPT 値異常例では、1～2 ヶ月に一度の採血、GPT 値正常例では3 ヶ月に一度程度の採血を施行する。GOT、GPT、 γ -GTP、アルブミン、総コレステロール値、等を測定する。プロトロンビン時間（PT）も適宜測定して肝予備能を推定する。

HCV 遺伝子型（あるいはセログループ、SG）は、一度測定すればよい。セログループ検査で判定不能の返事が来た場合は、健康保険の適応はないが遺伝子型を調べるのが望ましい。HCV 量（ウイルス量）については、通常は間隔をあけて2回測定すれば充分である。肝癌の腫瘍マーカーには、アルファフェトプロテイン（AFP）と PIVKA-II があるが、健康保険では、月に一度いずれか一方の測定しか認められていないので、採血時に交互に測定することが多い。なお、AFP は肝細胞の再生時にも上昇するので、肝癌に特異的なレクチン分画（L3 分画）が測定できればその方が望ましい。特に AFP 値が正常を超えている場合は、AFP レクチン分画を測るようにする。

画像診断は、初診時には必ず施行するが、その後の頻度については、患者の C 型慢性肝炎の進行度に依存する。肝癌のスクリーニングが主たる目的となる。慢性肝炎（線維化）が軽度から中等度（新犬山分類での F1～2）の場合は4～6 ヶ月に一度程度のエコー検査を行う。線維化高度（F3）から肝硬変（F4）の場合は、3～4 ヶ月に一度のエコー検査を施行する（図 18）。いずれの場合も、造影ダイナミック CT や MRI 検査を適宜組み合わせで行なう。単純 CT では肝癌の診断は難しい。

これらの検査の組み合わせによって、慢性肝炎の進展度と評価、肝癌の早期発見が可能となる。定期的受診者では、肝癌が早期に発見される可能性が高いため、肝癌に対する十分な治療が可能となる。

表22 HCV感染例のフォローアップ法

1. 肝硬変(F4)および前肝硬変(F3)例

採血 1/月

(Alb, GOT, GPT, γ -GTP, Al-P, T.Chol, T.Bil, 血小板など。腫瘍マーカーは α FPLレクチン分画とPIVKAIIを交互に測定)

エコー 1/3～4ヶ月(適宜CT, MRIを組み合わせる)

2. 慢性肝炎(F1～2)例

採血 1/1～2月

(Alb, GOT, GPT, γ -GTP, Al-P, T.Chol, T.Bil, 血小板など。腫瘍マーカーは α FPLレクチン分画とPIVKAIIを交互に測定)

エコー 1/4～6ヶ月

3. GPT持続正常例

採血 1/3月(Alb, GOT, GPT, γ -GTP, Al-P, T.Chol, T.Bil, 血小板など。腫瘍マーカーは適宜測定)

エコー 1/12ヶ月

注) 慢性肝炎はF0(正常)、F1(軽度慢性肝炎)、F2(中等度慢性肝炎)、F3(前肝硬変)、F4(肝硬変)と分類される。

図18 エコー検査

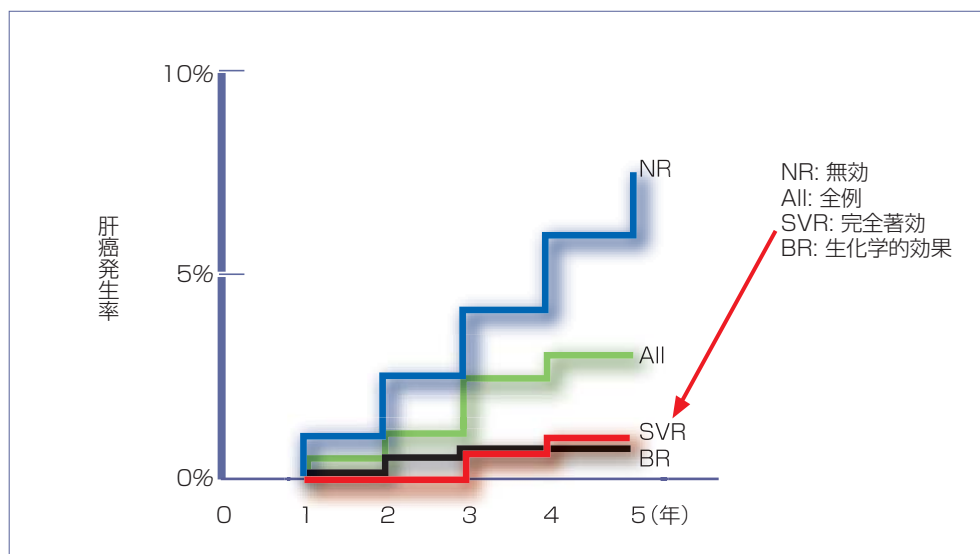


2. HCV感染症の治療によって、慢性肝炎の進展・肝癌の発生は抑制されるか？

HCVを排除できた例では、肝線維化の改善、肝発癌の抑制が認められる。

IFNによる抗HCV療法によってHCVが排除された例では、肝線維化が改善し⁵³⁾、肝癌の発生が抑制され⁵⁴⁾、生命予後も改善する⁵⁵⁾ことが報告されている。すなわち、HCV消失（SVR）まで持ち込めれば、C型慢性肝炎の予後を改善することが示されている（図19）。HCV消失までは至らないが、（一時的にせよ）GPTの正常化が得られた例（biochemical response, BRと呼ばれる）では、短期的には肝癌発生が遅くなることが報告されている⁵⁶⁾。しかし、線維化の改善は認められないことから、長期的には肝癌発生は阻止できない可能性が強い。

図19 インターフェロン治療後の慢性肝炎患者における肝癌累積発生率
(厚生省非A非B型肝炎研究班1997)



1. HIV・HCV重複感染時の抗ウイルス（抗HCV）療法

HIV重複感染時のC型慢性肝炎治療の方法は、HCV単独感染時と同様である。ただし、副作用には注意が必要であり、また、SVR率はHCV単独感染時に比し低目である。

HIV・HCV重複感染例に対するC型慢性肝炎治療は、HCV単独感染例に準じて行われてきたが、概して単独感染例に比して効果がやや低いという結果となってきた。主として欧米におけるこれまでのデータを以下に記す。

a) インターフェロン単独療法（～2000年）

主に欧米において、IFN300万単位を週3回、1年間投与という処方で行われてきた。CD4数が $>350/\mu\text{L}$ 程度で安定している場合は、HCV単独感染例と同等に近い効果が得られるが、HIV・HCV重複感染例においてはHCV-RNA量が多いためか、SVR率はHCV単独感染例に比しやや低い結果に終わっている。日本における結果も同様であった⁵⁷⁾。

b) リバビリン併用インターフェロン療法（1999年～）

IFN単独療法に比べると効果は明らかに高いが、HCV単独感染例に比べると、やはりSVR率はやや低い。Sauledaらによれば、20例の血友病のHIV・HCV重複感染症をリバビリン併用IFN療法で治療したところ、8例（40%）がSVRとなったという⁵⁸⁾。症例は、CD4数平均 $490 \pm 176/\mu\text{L}$ 、HIV-RNAは測定感度未満あるいは10,000 copies/ml未満であった。また、Landauらによれば、同じく20例のHIV・HCV重複感染症をリバビリン併用IFN療法で治療したところ、7人（35%）がSVRとなった。CD4数の平均は $350 \pm 153/\mu\text{L}$ であった⁵⁹⁾。このようにIFN単独療法に比べると高目の治療効果の報告が多いが、IFN単独療法とさほど変わらないとする報告もある⁶⁰⁾。CD4数が安定していること、HIV-RNA量が少ないか測定感度以下であることが、HCV治療の好結果のための条件である。問題点として、NRTI（核酸系逆転写酵素阻害剤）との併用で乳酸アシドーシスの報告が散見されていることが挙げられる^{61, 62)}。乳酸アシドーシスは、もともと高乳酸血症を起こす副作用が知られているddIやd4TなどのNRTIとリバビリンとの併用で頻度が高い。リバビリン自身がもつミトコンドリアに対する毒性も原因のひとつと考えられている⁶³⁾。また、HCV感染自体によるミトコンドリアへの影響も臨床的および実験的に示唆されている。HCV感染＋リバビリン＋NRTI(nucleoside reverse transcriptase inhibitor、核酸系逆転写酵素阻害剤)によって乳酸アシドーシスの危険性が増加すると考えるのが妥当である。しかし、乳酸アシドーシスの危険性の増加は、HIV・HCV重複感染例に対するリバビリン併用IFN療法を排除、躊躇させるべきものではない。むしろ、より安全な新薬が出てくれば別であるが、現時点では、慎重に観察しながらリバビリン併用IFN療法を施行していく他ないといえる。ただし、もし可能であればHAARTの処方を、高乳酸血症を起しにくいものへと変更することを考慮されたい。

また、HIV感染例へのリバビリン併用IFN療法では、リバビリンによる溶血性貧血と相まって、貧血がより高度となる可能性があり注意が必要である。特に、AZT併用例で貧血が急速に進行する例がある。また、IFN α 投与によってCD4陽性Tリンパ球数が減少することも報告されているが、CD4陽性Tリンパ球の%は不変であり、実際に臨床的に易感染性を生じた例は報告されていない。

c) リバビリン併用ペグ・インターフェロン療法

2004年には多数のHIV・HCV重複感染例を対象とした3つの臨床試験の結果が発表された⁶⁴⁻⁶⁶⁾。いずれもPeg-IFNとリバビリンの48週併用が行われており、従来型IFNとリバビリンの48週併用との比較対照がされている。リバビリンの投与量は800mgであり、通常欧米人に用いられる量より少なく設定されている。SVRは27～40%で得られており、従来型の12～20%に比べて高い治療効果が得られること

が判明した。遺伝子型1型の症例におけるSVRは17～29%であった。多重ロジスティック解析により得られた効果予測因子のうち、すべての臨床試験で共通していたものはHCV 遺伝子型が1型以外であることであった。3つの臨床試験の中で最も規模の大きいAPRICOT試験では治療法毎のEVR (early viral response、投与開始12週後の血清HCV-RNA量が投与前の100分の1未満になっていること) が比較されているが、リバビリン併用Peg-IFN α -2a療法の場合、EVRは71%の症例で得られ、その56%がSVRとなっており、リバビリンと従来型IFNの併用 (EVR38%のうち30%がSVR) に比べて優れていた。EVRが得られなかった場合にはPeg-IFN α -2a群の2%にSVRが得られたのみであった。

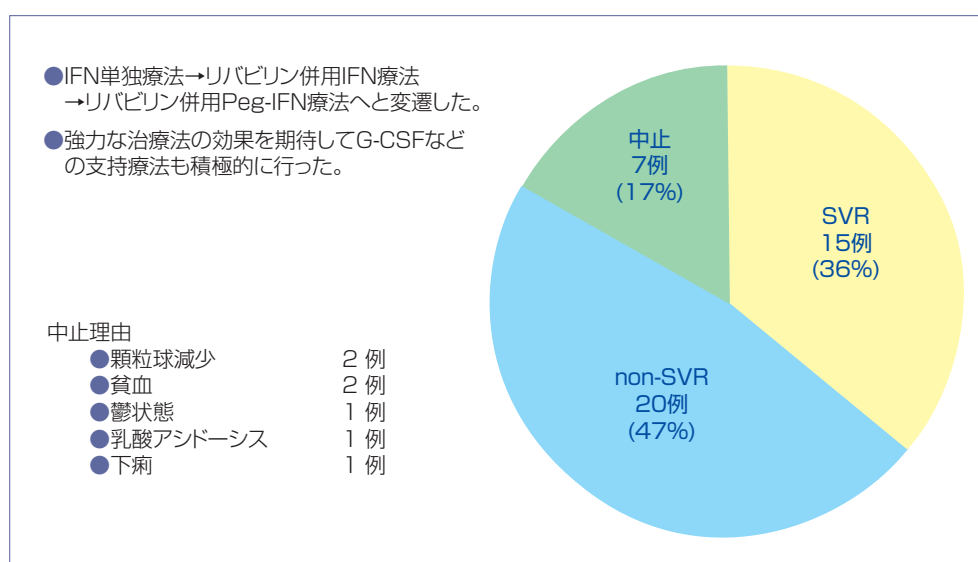
副作用については、HIV非合併例に対する臨床試験⁴⁸⁾と比較して大きな差は見られない。しかしながら好中球減少による減量・休薬がPeg-IFN製剤投与群の3割弱に行われており、うち4割にG-CSF (顆粒球増殖因子) の投与が行われている。その比率はHIV非合併例より高く、注意が必要である。また治療関連死が2例 (呼吸不全1例、自殺1例) 報告されている。HAARTに用いられる核酸アナログによるミトコンドリア障害 (腓炎・高乳酸血症) が、リバビリン併用Peg-IFN療法で増える可能性がパイロット・スタディの段階で提起されていたが⁶³⁾、APRICOT試験では腓炎は1%の症例に認められるのみであり、リバビリン併用により合併率が上がることもなかった。現在では、このリバビリン併用Peg-IFN療法が治療の主役になっていると考えられ、副作用についてはなお十分な検討が必要である。

d) 日本におけるHIV・HCV重複感染症に対する抗HCV療法の現状 (図20)

我が国においても、いくつかの施設において、HIV・HCV重複感染例に対する抗HCV療法が行われてきている。国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター(ACC)では、1998年頃よりIFN単独療法を行なっているが、SVR率は25% (16例中4例) であった。また、他の施設でのIFN単独療法の効果も良好ではなかった⁵⁷⁾。

続いて、2000年より、リバビリン併用IFN療法が開始されている。SVR率は41.7% (12例中5例) と比較的良好であった。このスタディーでの投与法は欧米式であったため、リバビリンの量が日本人にはやや多めであったと考えられる (75kg以上は1200 mg、75kg以下は1000 mg)。そのせいか、貧血が高度となる例が多かったようである⁶⁷⁾。

図20 HIV・HCV重複感染例へのIFN治療 エイズ治療研究開発センターでの42例の経過



さらに、2001年よりは、リバビリン併用 Peg-IFN 療法を、東京大学医学部感染症内科との共同で施行している。Peg-IFN- α 2a と Peg-IFN- α 2b の両方が使用されているが、現在までに治療効果判定に至っている症例での SVR 率は 28.6% (14 例中 4 例) とやや低めである。これは、HCV 量の高い症例が多かったこと、HIV 感染症の状態が悪く血球系等の副作用で投与を中止せざるを得なかった症例が 2 例あったことなどが原因と考えられる。現在投与中の患者も多い。欧米でのデータと同じく、効果はリバビリン併用 Peg-IFN 療法 > リバビリン併用従来型 IFN 療法 > IFN 単独療法と考えるべきであろう。ただ、Peg-IFN- α 2a に関しては、日本人に最適な投与量を今少し検討する必要があるように思われる。

2. 抗HCV療法の適応の考え方

以上のような考察から、2005年3月の時点における、HIV・HCV重複感染症症例への抗HCV療法の適応の考え方は以下になると考えられる。

まず、HCV 単独感染症の場合と同様に、

i) 「C 型慢性肝炎は治療すべき状態にあるか？」

ii) 「IFN 投与の禁忌がないか？」

iii) 「C 型慢性肝炎治療効果の予測はどうか？」

の 3 つのポイントを考慮して、治療するか否かを決定する。

しかし一方、HIV・HCV 重複感染症においては、HCV 単独感染例とは異なった状況も存在する。副作用、ことに HAART との相互作用を考慮すると、CD4 陽性 T リンパ球数が低下する前、HAART が開始される前に抗 HCV 療法を施行したい。しかし、その様な時期においては、HIV・HCV 重複感染例は正常範囲内の血清 GPT 値を示すことが多い、という現実がある。

a) C 型慢性肝炎が治療すべき状態にあるか？

HIV・HCV 重複感染例における C 型慢性肝炎の治療においては、GPT 正常値の定義を再考してみることが必要である。「完全な正常値でなければ HAART 開始前に抗 HCV 療法を考慮すべきである。

HCV 単独感染例においては、C 型慢性肝炎が活動状態にあれば（簡素化していえば、HCV-RNA が陽性でかつ血清 GPT 値が異常値を示していれば）、肝臓に関しては抗 HCV 療法を施行すべき状態にあるといえる。GPT 値が持続的に正常値の場合には、C 型慢性肝炎の進行がない、あるいは進行が極めて緩徐である。一方、その様な状態では、C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の効果が少なく、むしろ「寝た子を起す」ことになり悪化させる危険性さえもつことから、「治療禁忌」と考えられてきた⁶⁸⁾。経過を観察した上で、GPT 値が上昇してきてから抗 HCV 治療を施行するというのが米国 NIH の 1997 年の recommendation であり、日本でも共通の認識であった。

しかし、2002 年米国 NIH の HCV Consensus Meeting では、治療法の進歩につれて、GPT 正常値例でも IFN 治療の効果があるとする報告がなされており、状況がやや変わってきたとも言える。血清 GPT 値正常範囲内の例においても、それらのうちの、かなりの数の症例で肝組織上進行した慢性肝炎が存在しているため治療すべきであり、また、効果も GPT 値異常値例と同等にあるという報告である⁶⁹⁾。また、リバビリン併用 Peg-IFN 療法により GPT 正常例でも GPT 異常例同様の治療効果があがることが報告された⁷⁰⁾。この中には stage 2 以上の線維化が見られる症例が 3 割弱含まれており、日本の無症候性キャリアとは構成が異なる可能性があるが、GPT 正常例に対する抗ウイルス療法の有効性を考える上で大切な報

告である。

前述したごとく、HIV・HCV重複感染例においては、CD4陽性Tリンパ球数が低下する前で、かつHAARTが開始される前にIFNを含む抗HCV治療を施行したいが、その時期にはGPT値が正常範囲内のことが多い。HCV単独感染例では、肝生検によって、GPT値が「正常」でも肝炎の存在する症例と、肝炎の存在しない例とを鑑別することによって、IFN投与の適応を決定することが可能である。実際に、これまでの報告ではGPT値が正常でも肝組織上は活動性肝炎が存在する例も多いという事実が得られている。しかし、HIV・HCV重複感染例においては、特に我が国においては、血液凝固因子欠損症合併例が多いこともあり、肝生検が容易に実施できない状況にある。

先の、「GPT値正常例」への、IFNを含む抗HCV療法の適応と効果を評価する際に、考慮に入れなければならないことは、「GPT正常値」の定義であると思われる。GPT値の正常値（基準値）は、健康人での測定値の95%を含む範囲として規定されている。このため、正常値（基準値）内であっても、「真の正常値」と「正常範囲内にある異常値」とが存在すると考えられる⁷¹⁾。2002年米国NIHのHCV Consensus Meetingの報告においても、HCVキャリアで治療前42 U/Lの「正常範囲内GPT値」が、治療後は19 U/Lへと低下したことが記されている。このように、42 U/LもGPTの「正常値」なのであるが、肝炎という視点から見れば、真の正常値ではないといえる。

今後の検討が必要な点も多々残されており、また肝生検の重要性を軽視することはできないが、HIV・HCV重複感染例においては、GPT値が「真の正常値」（男性<30IU/L、女性<19 IU/L）⁷¹⁾ 内に入らない例では、C型慢性肝炎活動期の可能性を考えて、リバビリン併用 Peg-IFN療法を第一選択とする抗HCV療法の施行を検討すべきであると考えられる。

b) 抗HCV治療の除外事項の設定（表23）

除外事項と慎重投与すべき事項に分けられる。

除外事項は、IFN、リバビリン、HIV感染のそれぞれで生じてくる。活動性の膠原病、等のIFN投与の除外事項、ヘモグロビン8.5 g/dl以下の貧血、妊娠、等のリバビリン投与の除外事項、HCV以外の日和見感染症の合併、等のHIV感染除外事項、さらに高度の血小板数、白血球数減少、などである。うつ病等の精神疾患合併例ではIFNの慎重投与が必要であるが、禁忌にはならないとするのが現在の考え方である。場合によっては、向精神薬を併用しながらIFN投与を継続することもある。CD4陽性Tリンパ球数は、当然多いほうが望ましい訳であるが、あえて禁忌事項としては挙げないものの100/ μ l以下の例ではIFN投与は難しい。また、そのような例においてはHAARTの効果が不十分な状況にあるとも考えられ、AIDSの進行が危惧され、抗HCV療法の適応の点でも疑問があるといえよう。非活動性の膠原

表23 HIV・HCV重複感染例におけるインターフェロン(＋リバビリン)治療の除外および慎重投与の基準

[除外]	[慎重投与]
年齢15歳未満	非活動性の自己免疫疾患
妊娠・授乳中・育児希望	顕性・非顕性の甲状腺疾患
IFN過敏症	非活動性の日和見感染
活動性の自己免疫疾患	活動性・非活動性の網膜出血
活動性の日和見感染	AZT内服患者（継続可能）
高度の貧血(<Hb 8.5 g/dl)	小柴胡湯内服者（中止後に開始する）
高度の白血球減少(<1,500/ μ l)	中等度の貧血(<Hb 10.0 g/dl)
高度の血小板減少症(<5万/ μ l)	中等度の白血球減少(<2,500/ μ l)
溶血性貧血	中等度の血小板減少症(<8万/ μ l)
重篤な肝・腎・心疾患	精神病の既往
アルコール多飲者	

病、等の疾患の合併は、除外項目ではない。甲状腺機能異常の合併は、活動性であれ非活動性であれ除外事項とはしない。治療の有益性と副作用の害をよく考えて、慎重に治療の適応を検討すべきである。

HCV単独感染例でのPeg-IFN α -2bとリバビリンの併用療法においては除外事項が大幅に緩和され、製剤への過敏症のある患者、小柴胡湯投与中の患者、自己免疫性肝炎患者以外は投与禁忌から外された。しかしながらPeg-IFN α -2bとリバビリンの併用療法は副作用が多い治療であり、特にHIV合併例では治療中の慎重な経過観察が必要不可欠である。

c) 効果の予測

現時点では、HIV・HCV重複感染例での抗HCV療法のデータは、海外のものが主であり、解析症例数からみても充分とはいえない。そのため、HCV単独感染例での多数例でのデータをもとに予測するのが現実的である。すなわち、HCV遺伝子型（セログループ）、HCV量、慢性肝炎の進展度からSVR率を予測する。現時点では、日本で使用できる最も効果が高い治療はリバビルン併用Peg-IFN α -2b 48週間であるが、現在のところ健康保険の適応は遺伝子型1型の高ウイルス量症例に限られる。48週間のリバビルン併用Peg-IFN α -2bで約45%のSVRであるが、HIV感染例の場合はHCV量が極めて高値の場合がしばしばあるので、それよりやや低いと考えるべきである。2型高ウイルス量の場合には、リバビルン併用（従来型）IFN α -2bの24週間投与が健康保険で認可されている。遺伝子型1、2型ともに低ウイルス量（<100 KIU/ml）であれば、Peg-IFN α -2bや従来型のIFNで高いSVR率が期待される。やはり、HIV感染例の場合はHCV量が極めて高値の場合があるので、SVR率はこれらよりやや低いと考えるべきである。

d) 治療法の選択（表24）

HIV・HCV重複感染症例においては、HCV単独感染症例に比してHCV量は高値のことが多い。したがって、リバビルン併用Peg-IFN α -2b 48週間プラスPeg-IFN α -2a 48週間などのより長期の治療が推奨される。

遺伝子型1型かつ高ウイルス量の症例は、Peg-IFNとリバビリンの併用で48週間投与が第一選択である。その他の症例ではPeg-IFNとリバビリンの併用が認められていないため、2型高ウイルス量の症例や再治療の例では、保険適用の認められているリバビルン併用IFN α -2b 24週間投与が第一選択である。その他の場合は、Peg-IFN α -2bや従来型のIFNで高いSVR率が期待される。IFN単独療法は、また、副作用等のためリバビルンが使用できない例でも選択となる。その場合は、従来型のIFNよりもPeg-IFN（単独療法）48週間の方がやや効果が高い。従来型IFNの長期投与も当然、適応が考えられる。HCV単

表24 HIV重複感染C型慢性肝炎の治療ガイドライン（案）（H17.3 厚生労働省エイズ対策事業研究班）

初回投与	低ウイルス量 (1 Meq/ml/100 KIU/ml未満)	高ウイルス量 (1 Meq/ml/100 KIU/ml以上)
遺伝子型(セログループ)1 遺伝子型(セログループ)1を含む混合型	Peg-IFN α -2a (24~48週間) IFN (24~48週間)	Peg-IFN α -2b+RBV (48週間) + Peg-IFN α -2a (48週間) あるいはIFN (48週間)*
遺伝子型(セログループ)2 遺伝子型(セログループ)1を含まない混合型	Peg-IFN α -2a (24~48週間) IFN (24~48週間)	IFN α -2b+RBV (24週) +Peg-IFN α -2a (48週間) あるいはIFN (48週間)*

*HCV単独感染例に比較して効果が期待しにくいいため、通常の治療よりも長期投与が望ましい。健康保険適応の範囲内での望ましい治療法が記載してある。

独感染の治療のところで述べたごとく、HCV排除を目的とする治療と排除を狙わずに肝炎の沈静化のみを狙う治療が存在する。HIV・HCV重複感染例では十分な事前の検討が必要である。HCV排除(SVR達成)の効率という点からは、Peg-IFN+リバビリン>IFN+リバビリン>Peg-IFN単独>IFN単独の順と考えてよい。

また、ごく最近、HIV・HCV重複感染例へのIFN投与時におけるHCV量の動態を解析した結果が報告されている⁷²⁾。それによると、IFN投与時のHCV量の動態は、HCV単独感染例とHIV・HCV重複感染例の間に差異は無く、両者の間の違いは投与前のHCV量の多寡である。その報告によると、現在、効果が最強であるリバビリン併用Peg-IFN48週間によっても抗HCV効果は不十分であり、96週(2年間)程度の治療が必要であると考えられる。リバビリン併用で96週間治療が継続できればベストと思われるが、副作用の問題もあり、また現在の健康保険では、それは認められていない。現時点では、リバビリン併用Peg-IFN α -2bを48週間行なった後、Peg-IFN α -2a単独を48週間継続するという投与法が、現在の日本の健康保険を利用したHIV・HCV重複感染例の治療法としては最も効果が期待できるものと思われる。

まとめ(提言)

- ① HIV・HCV重複感染例においては、血清GPTが「真の正常値」(概ね、男性<30IU/L、女性<19 IU/L)を持続する例以外では、C型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療の適応を考慮すべきである。また、GPT値だけではなく、画像所見や肝予備能を総合的に評価して、C型慢性肝炎の活動性を慎重に検討する。もし可能であれば肝生検を施行し、肝炎の活動性、進展度を検討する。
- ② CD4陽性Tリンパ球数が保たれている(>350/ μ l)時期のうちに、HCVに対する抗ウイルス治療を考慮すべきである。リバビリンによる副作用との関連性を考慮し、特にddI等のNRTIとリバビリンによるミトコンドリア毒性の増強を避けるため、できる限りHAARTの開始前に抗HCV療法を施行するのが望ましい。その場合に①を考慮して適応を決定する。
- ③ 既にCD4数が低下しており、HAARTの速やかな導入が必要な場合は、HIV感染症の治療が優先されるべきである。HAART導入後のCD4陽性Tリンパ球数の経過を評価しつつ、続いてHCV感染症に対する抗ウイルス治療を検討する。この場合には、リバビリンとNRTIの併用による高乳酸血症、乳酸アシドーシス等の副作用の出現に十分な注意を払う。
- ④ 治療法としては保険適応のある例ではリバビリン併用(Peg)IFNが推奨される。遺伝子型1型高ウイルス量例ではリバビリン併用Peg-IFN α -2bの48週間投与を基本として、Peg-IFN α -2aや従来型IFNの追加投与を考慮する。

3. HIV・HCV重複感染時の抗HIV治療

HIV・HCV重複感染例でのHAARTの薬剤選択については、基本的にはHIV感染症の治療を中心に考えて薬剤を選択すべきであり、HCV感染症を考慮した薬剤選択は必要ないと考えられる。HIVに対するHAART治療ガイドラインに準拠して、HIVに対する治療開始が必要となった状況においては、HIV感染症の治療がHCV感染症治療に優先すると考えられるからである。しかしながら、慢性肝炎進行例、すなわち肝硬変への進展例などでは、もし状況が許されるのであれば薬剤選択に配慮することが望ましい。薬剤性肝障害のところで述べたごとく、HCV感染症を合併したHIV感染症では、肝障害の出現頻度が高く、血清GPT値の上昇、ビリルビンの上昇が起これば、HAARTの中断、中止を余儀なくされることがしばしば認められるからである。現在用いられている抗HIV薬の中では、プロテアーゼ阻害剤で肝障害の頻度が高いため、プロテアーゼ阻害剤を含まないHAARTをデザインする等である

HIV 感染例に対する肝移植も選択肢のひとつとして確立されてきている。肝予備能と HIV 感染症の状態の双方からの術前評価が、適応決定のために必要である。

1. 海外における肝移植例の文献的考察

欧米では、1980 年代から脳死ドナーの肝移植が、HIV 陽性患者に対しても行われてきた。初期の術後成績は決して芳しいものではなかったが、HAART の登場以降は移植後の成績は向上しつつある^{73, 74)}。HAART の登場以降の HIV 感染例の予後改善と死因の変化については、既に述べた通りである。一般の肝移植と異なる点は、術後の免疫抑制剤と HAART の薬剤との相互作用があり、免疫抑制剤の使用量に注意が必要であることである。主として、プロテアーゼ阻害剤によって免疫抑制剤 FK506 の血中濃度が上昇することが報告されている⁷⁵⁾。

HIV 感染例における死因の約半数を占める HCV 感染症を、いかにして治療して行くかが大きな問題となっており、既に述べてきたごとく、HCV 感染症に対する抗ウイルス療法が行われているが、抗 HCV 治療が無効のケース、また既に進行した肝硬変となっている、あるいは肝細胞癌を合併している症例に対しては、他の治療法の開発が急務である。

Fung らの 1996～2004 年の文献的検索⁷⁵⁾では、世界で 49 例（米国 21 例、欧州 27 例、台湾 1 例）の HIV 感染例に対して肝移植が施行されており、うち 68 % が HCV による肝障害を適応としていた。フォローアップ期間が異なるものの、報告時には 80 % の症例が生存していた。UNOS の集計⁷⁶⁾でも同様であり、19 例の肝移植が行われ、フォローアップ期間は平均 314 日、で生存率が 79 % であり、これは、HIV 陰性症例の 1 年生存率 88 % と有意差を認めなかった。単一施設としては Pittsburgh 大がもっとも症例数が多い。1997 年以降は 29 例の経験があり、うち HCV の重複感染例が 89 % であった。術前に HAART を施行していなかった症例は 28 例であるが、16 例では移植時に HAART が施行されていた。移植時には 12 例で HIV-RNA は検出感度以下であった。9 例が経過観察中死亡しており、1 年生存率は 76 % であった。死亡のうち 3 例は 30 日以内で HIV とは直接の関係のない原因で、4 例は HCV の再発、1 例は真菌感染症、残る 1 例は肝癌再発による死亡であった。2005 年に入ってから症例報告は 2 報みられた。Moreno ら⁷⁷⁾は 4 例（うち 2 例は生体肝移植）を行い、3 例生存、Fruhauf ら⁷⁸⁾は 5 例試行し、2 例生存と報告した。これらの症例はいずれも HCV との重複感染症例であった。

脳死ドナーからのグラフトは欧米においても不足しており、HIV 陽性の患者に対する肝移植に対しては、否定的な見方も存在する。一方、成人間生体肝移植は、主に日本において施行され、極めて良好な移植成績を残してきている⁷⁹⁾。したがって、このような症例に対して、生体肝移植を考慮することは、国内はもとより欧米でも、一つの選択肢となり得ると考えられる。

2. HIV・HCV 重複感染例に対する肝移植適応の考え方

HIV・HCV 重複感染例に対する（生体）肝移植の適応には、おおまかにいって二つあると考えられる。

- ① C 型肝炎が進行して慢性肝不全の状態となり、予後が 1～2 年程度と推定される場合。
- ② 肝不全には至っていないが、HAART による（C 型肝炎をベースとした）肝障害が高度で、HAART の中断・中止を余儀なくされる場合。

①に関連して、「慢性肝不全」の目安としては、肝予備能、画像所見等を総合して評価しなくてはならないが、アルブミン、血小板数、白血球数が低下し（Child 分類で C）、総ビリルビン値が 3.0 mg/dl を超えるような状況であるといえる。総ビリルビンが 3.0 mg/dl の段階では、合併症を起さない限り、まだ予後は数年あるとも考えられるが、C 型肝炎で肝移植を目指す場合には、総ビリルビン 5.0～8.0 mg/dl 等の高値になると、術後の経過に悪影響を及ぼすので、早めに専門施設にコンサルトする必要がある。

②に関連しては、肝硬変にはなっているが、まだ「肝不全」とはいえない状態でも、肝移植を考慮すべきケースも存在する。3-4)でも述べたごとく、HIV・HCV重複感染例においてはHAARTによる肝障害が起りやすい状況にある。ベースに肝硬変が存在する場合には、血清GOT、GPT値の上昇だけでなく、ビリルビン値の上昇をももたらし、HAARTの中止を余儀なくされることもある。そのようなケースでも、肝移植を選択肢の一つとして考慮すべきであると言える。ただし、最近の我が国におけるHIV・HCV重複感染例への生体肝移植の一例で、C型肝硬変+HAARTによる重症の薬剤性肝障害の症例に肝移植を行なったが、移植後も同様の重症肝障害が再発して不幸な転帰をとった例がある。薬剤性肝障害は免疫細胞が引き起こすものであるため、移植後も薬剤性肝障害が持続する可能性も考えられたが、このような症例の存在は②の適応について、より慎重に適応を考えるべきであると教示している様に思える。

また、生体肝移植というのは、あくまでドナーが存在して初めて成立するものである。生体肝移植のオプションを知ること、家族内に強い葛藤をもたらし、ことしばしば見受けられる。移植コーディネーター等と十分に協力して対応する必要がある。

3. 日本におけるHIV感染例に対する生体肝移植

レシipientのHIV感染症の状態が、移植予後へ影響することが推定されているが、まだ厳密な適応基準は樹立していない。

2005年3月の時点で、HIV・HCV重複感染例に対する肝移植は、東京大学人工臓器移植外科・感染症内科チームで6例¹⁶⁾、広島大学で1例が施行されている。

以下に、東京大学における症例を紹介する(表25)⁸⁰⁾。第1症例目は、血友病Bの患者である(表26、図21、22)。1997年抗HIV療法を開始し、HIVの陰性化を認めた。食道静脈瘤破裂、腹水貯留も高度と肝不全状態となった。2001年当院入院時、白血球 $2400/\mu\text{l}$ 、ヘモグロビン 7.7 g/dl 、血小板 $2.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ と汎血球減少を認めた。総ビリルビン値 3.8 mg/dl 、プロトロンビン時間 2.62 (INR) でModel for end staged liver disease (MELD) score 23点と、高度の肝腎機能の低下を認めた。ウイルスはHIV-RNA量 $<400\text{ copies/ml}$ 、HCV RNA量 9.5 KIU/ml (遺伝子型2a型)で、CD4陽性Tリンパ球数 $155/\mu\text{l}$ であった。

表25 東京大学で肝移植を受けた6例

症例	予後	術後期間 (ヶ月)	IFN+ リバビリン治療	現在のHCV- RNA (KIU/ml)	HAART	HIV-RNA (copies/ml)
1	生存中	48	副作用にて中止	(-)	-	530
2	死亡	3	投与できず	421	-	16,000
3	生存中	26	完了	(-)	投与中	100
4	生存中	12	投与中	5,000	投与中	<50
5	死亡	5	投与された	881	投与された	470
6	生存中	3	投与中	1,530	投与中	440

(年齢等はプライバシー保護のため省いた)

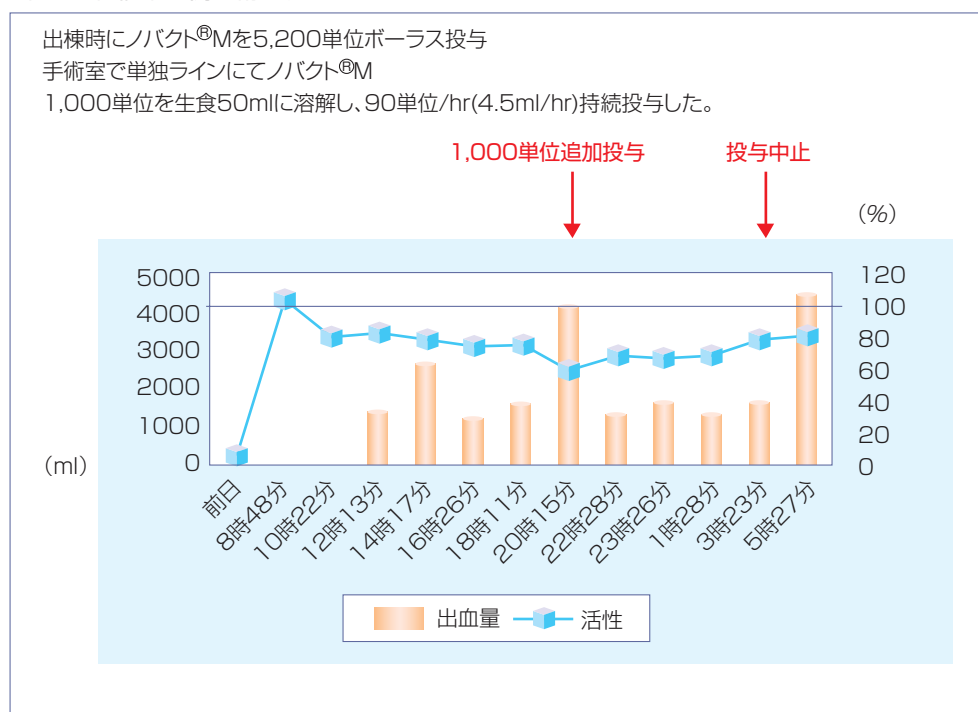
HIV 感染例に対する肝移植

兄を生体グラフトドナーとして肝移植が施行された。手術時間は18時間45分、出血量は22,158 mlであった。術中は第IX因子製剤を持続的に投与し、活性値を80%以上に保持した。術後4病日に原因不明の左心不全、19病日にけいれん発作、24病日に带状疱疹、29病日に肺炎を合併したが、いずれも集中治療により軽快した。左心不全の原因は不明であったが、まずタクロリムスによる副作用を考え、4病日にサイクロスポリンに変更した。心機能の低下により呼吸不全に至り、術後10日まで人工呼吸器管理を要した。以前よりあった腎機能不全は継続し、術後14日まで人工透析を必要とした。術後2ヶ月でインターフェロン+リバビリンによるHCVに対する治療を開始しHCV-RNAは陰性となった。HIV-RNAは低値で安定しているため、現在までHIVに対する治療は行っていない(表27)。また、第IX因子製剤については術後には一度も必要としていない。

表26 移植第一例の入院時検査所見

PT	19.3秒	WBC	2,400	GPT	74
PT(%)	25.5%	RBC	192	ALP	148
PT-INR	2.62	Hb	7.7	T.Bil	3.8
APTT	57.7秒	Ht	22.0	BUN	64.3
第IX因子活性	10%	Plt	2.1万	Cr	1.7
(プロブレックスST		T.P	7.0	HIV抗体	+
投与後約24時間)		Alb	3.7	HCV	+
				抗体	
		ChE	42	HBs抗原	-
		LDH	218	HBs抗体	+
		GOT	105		
CD4陽性T細胞数	155/μl				
HIV-RNA	<400 copies/ml				
HCV-RNA	9.5 KIU/ml				
HBV-DNA	検出されず				

図21 移植第一例の術中経過



第1例目が良好な結果であったため、以降、現在までこの症例を含め、6例の症例に対して生体肝移植が施行されている。概略は（表25、27）に示す通りである。2例を小腸出血（サイトメガロウイルス腸炎の疑い）とグラフト機能不全（胆汁鬱滞性肝炎の疑い）で各々失った。耐術例に関しては、長期にわたり、HIV/HCVの定量モニターをし、必要に応じ適切な抗ウイルス治療を行うことが必要である。

図22 移植第一例のC型肝炎の経過

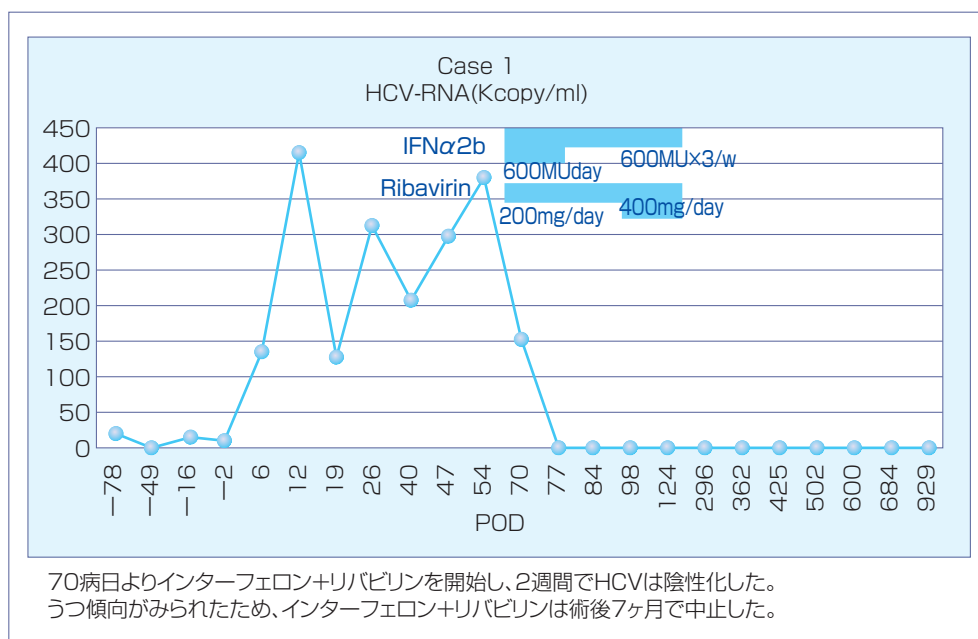


表27 肝移植術前のウイルスの状態

Case	HCV 遺伝子型	HCV-RNA (KIU/ml)	Child- Pughスコア	HIV-RNA (copies/ml)	CD4 ⁺ Tリンパ球(/μl)	診断時期 (移植前・年)
1	2a	2.8	11 (C)	<50	120	13
2	2a+2b	1,410	12 (C)	33,000	194	10
3	1b+3a	740	11 (C)	14,000	618	13
4	3a+1b	200	15 (C)	<50	422	19
5	1a	747	11 (C)	2,500	258	12
6	1a+1b	41	14 (C)	130	308	8

4. HIV・HCV 重複感染例への生体肝移植の問題点

以下に HIV・HCV 重複感染例への生体肝移植の現時点での問題点を挙げる。

- ① 術後管理のひとつの問題は、HAART 開始・中断に際しての免疫抑制剤の血中濃度モニタリングである。肝移植に広く使用されるタクロリムスと各種プロテアーゼ阻害剤との相互作用は良く知られている⁸¹⁾。HAART 開始に伴いタクロリムスの著明な血中濃度上昇をみるため、適正なトラフ値となるよう厳密に血中濃度を監視する必要がある。
- ② 適正な HAART 開始のタイミングが確立されていない。早期に開始すると薬剤性肝障害のリスクが高まり、適正なトラフ値が変動する時期であるため免疫抑制剤の血中濃度調節が困難となる。一方で、開始が遅れると日和見感染症を発症するリスクが高くなる。そもそも、免疫抑制状態をみる適切な指標として CD4 陽性 T リンパ球数は、周術期はあまり当てにならない可能性がある。脾摘を行った例では高目の値を示す場合があるし、併用薬による骨髄抑制やリンパ球減少の影響も無視できない。HIV 感染症例では免疫抑制剤投与に伴う免疫不全状態の増強が予想され、通常の症例より日和見感染症のリスクが高い。したがって、特に重複感染例では、細胞性免疫能を直接評価する簡便な手法の開発が望まれる。
- ③ 移植により肝機能が回復しても、重複感染は解決しない。HCV による胆汁鬱滞は予後不良であることを考慮すると⁸²⁾、HIV のみならず、HCV に対しても、単独感染よりは強力に治療していく必要があるかもしれない。免疫抑制剤は、ステロイド+カルシニューリン阻害剤と、他疾患と同様な処方でよいと思われる。*In vitro* でサイクロスポリンが HIV の増殖を抑制する可能性を示したデータもあるが、臨床的にはその有効性は確認されていない⁸³⁾。ステロイドの HIV あるいは CD4 陽性 T リンパ球への影響も評価が一致していない⁸⁴⁾。

まとめると、HIV 陽性患者に対する脳死ドナーからの肝移植は欧米においても、報告は未だ散発的で不明な点も多い。脳死ドナーからのグラフトは欧米においても不足しており、HIV 陽性の肝移植に対しては、相対的禁忌の状態が続くと思われる。移植後の長期予後がはっきりと評価が定まるまでの一時的な試みとして、生体肝移植を考慮するのが、国内はもとより、欧米でも、ひとつの選択肢となり得ると考えられる。肝予備能、HIV 感染症の状況の双方からの適応検討が必要であるが、まだ、適応については明らかでない点も多い。現在のところ、CD4 数が $250/\mu\text{l}$ 以上であること、エイズを発症していないこと、HAART によって血中 HIV 量が測定感度以下であることを条件としている（表 28）が、今後の検討によって変更されていくものである。肝移植を考慮する症例がある場合には、東京大学医学部感染症内科まで連絡をいただければ、適応検討を含めた対応が可能である。

表 28 肝移植のための HIV 感染症の条件

① エイズを発症していないこと
② CD4 陽性 T リンパ球数が $250/\mu\text{l}$ 以上であること
③ HAART によって血中 HIV 量が測定感度以下であること



HIV・HCV重複感染症の疫学、診断、病態、治療について、特に我が国の現在における状況を中心としてガイドラインを作成した。HCVとHIVはともに血液媒介の感染症であるため、重複感染を起こしている人は多い。HIV感染症の治療はHAARTの登場以降に劇的に改善してきているが、合併しているHCV感染症については同等の改善は見られていない。C型肝炎の治療も年を追う毎に改良されてきており、現在では慢性C型肝炎の約60%でウイルス学的な長期効果（＝HCVの体内からの排除）が得られるまでになってきている。しかし、C型肝炎自体の治療が過去には不十分だったこともあり、HIV・HCV重複感染症例でのC型慢性肝炎は進行している例が多いのが現状である。加えて、HIV・HCV重複感染例ではHCV量が一般的に多く、HCV単独感染例に比して抗HCV療法の効果がやや低いということも、重複感染例ではC型慢性肝炎の進行例が多いことの原因となっている。HIV・HCV重複感染例のHCV治療のためには、やはり、抗ウイルス効果のより強い、新規の抗HCV薬の登場が待たれるところである。

最初のHIV・HCV重複感染症診療のガイドラインが作られて以降、日本におけるHIV・HCV重複感染症の現状、特に肝疾患の進行状況が次第に明らかとなりつつある。それに対する治療法も着実に進歩してきている。本ガイドラインが、HIV感染症に合併するC型肝炎によって苦しめられている方々への、より良い治療への道標となれば幸いである。



- 1) Tatsunami S, Taki M, Shirahata A, Mimaya J, Yamada K. Increasing incidence of critical liver disease among causes of death in Japanese hemophiliacs with HIV-1.
Acta Haematol 2004;111:181-184.
- 2) 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 2001;32:492-497.
- 3) HCV in HIV: Challenges and Opportunities. The PRN NOTEBOOK 2001;6:14-18. <http://www.prn.org>
- 4) 小池和彦. HIV・HCV重複感染時の診療ガイドライン。平成14年度厚生労働省科学研究費補助金・エイズ対策研究事業「日和見感染症の治療に関する研究」班（木村哲班長）
- 5) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989;244:359-362.
- 6) Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Ishibashi K, Matsuura Y, Kimura S, Miyamura T, Koike K. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. Nat Med 1998;4:1065-1067.
- 7) 厚生労働省 肝炎対策に関する有識者会議報告書（平成13年3月30日）
- 8) Seeff LB, et al. A randomized, double blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis. A Veterans Administration cooperative study. Gastroenterology 1977;72:111-121.
- 9) Zuckerman J, et al. Prevalence of hepatitis C antibody in clinical health-care workers. Lancet 1994;343:1618-1620.
- 10) Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS, Bell DM. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. N Engl J Med 1997;337:1485-1490.
- 11) Tanaka E, Ohue C, Aoyagi K, Yamaguchi K, Yagi S, Kiyosawa K, Alter HJ. Evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. Hepatology 2000;32:388-393.
- 12) Tanaka T, Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, Yagi S, Tanaka S, Hasegawa A, Ohta Y, Hattori N, Kohara M. Significance of specific antibody assay for genotyping of hepatitis C virus. Hepatology 1994;19:1347-1353.
- 13) 小池和彦. B型肝炎及びC型肝炎に関する基本的知見。職場とウイルス肝炎。産業医学振興財団 2002、p13-66.
- 14) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. J Hepatol 1998;28:930-938.
- 15) 厚生労働省科学研究費補助金・エイズ対策研究事業「HIV感染症に合併する肝疾患」研究班班（小池和彦班長）平成15年度報告書
- 16) 厚生労働省科学研究費補助金・エイズ対策研究事業「HIV感染症に合併する肝疾患」研究班班（小池和彦班長）平成16年度報告書
- 17) 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 coinfecting patients. The Multivirc Group. Hepatology 1999;30:1054-1058.
- 18) Marsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, Wiselka M, Norris S. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. Gut 2003;52:1035-1040.
- 19) Picchio GR, Nakatsuno M, Boggiano C, Sabbe R, Corti M, Daruich J, Perez-Bianco R, Tezanos-Pinto M, Kokka R, Wilber J, Mosier D. Hepatitis C (HCV) genotype and viral titer distribution among Argentinean hemophilic patients in the presence or absence of human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. J Med Virol 1997;52:219-225.
- 20) Zeuzem S, Franka A, Lee JH, Herrmann G, Rüster B, Roth WK. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates and their correlation to viremia, liver function tests, and histology. Hepatology 1996;24:1003-1009.
- 21) Kanto T, Hayashi N, Takehara T, Tatsumi T, Kuzushita N, Ito A, Sasaki Y, Kasahara A, Hori M. Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals. J Immunol 1999 May 1;162(9):5584-5591.

- 22) Hsieh SM, Pan SC, Hung CC, et al. Differential impact of late-stage-HIV-1 infection on *in vitro* and *in vivo* maturation of myeloid dendritic cells. *J Acquired Immune Defic Syndr* 2003;3:413-419.
- 23) Chehimi J, Campbell DE, Azzoni L, et al. Persistent decreases in blood plasmacytoid dendritic cell number and function despite effective highly active antiretroviral therapy and increased blood myeloid dendritic cells in HIV-infected individuals. *J Immunol* 2002;168:4796-4801.
- 24) Staples CT Jr, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 1999;29:150-154.
- 25) Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Velez M, Yoffe B. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;33:240-247.
- 26) Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E, Perronne C, Veyssier P, Raguin G. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine/Infectious Diseases, in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis* 2001;32:1207-1214.
- 27) Haydon GH, Flegg PJ, Blair CS, Brettell RP, Burns SM, Hayes PC. The impact of chronic hepatitis C virus infection on HIV disease and progression in intravenous drug users. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:485-489.
- 28) Perez-Olmeda M, Garcia-Samaniego J, Soriano V, et al. Hepatitis C viremia in HIV/HCV-coinfected patients having immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 212.
- 29) Asmuth DM, Busch MP, Laycock ME, Mohr BA, Kalish LA, van der Horst CM; Viral Activation Transfusion Study (VATS) Group. Hepatitis B and C viral load changes following initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with advanced HIV infection. *Antiviral Res* 2004 Aug;63(2):123-131.
- 30) Kottlilil S, Jagannatha S, Lu A, Liu S, McLaughlin M, Metcalf JA, Dewar R, Campbell C, Koratich C, Maldarelli F, Masur H, Polis MA. Changes in hepatitis C viral response after initiation of highly active antiretroviral therapy and control of HIV viremia in chronically co-infected individuals. *HIV Clin Trials* 2004 Jan-Feb;5(1):25-32.
- 31) Chung RT, Evans SR, Yang Y, Theodore D, Valdez H, Clark R, Shikuma C, Nevin T, Sherman KE; AIDS Clinical Trials Group 383 Study Team. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. *AIDS* 2002 Sep 27;16(14):1915-1923.
- 32) Benhamou Y, DeMartinio V, Bochet M, et al. factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001; 34: 283-287.
- 33) Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, Richardson P, Hwang LY, El-Srag HB. The effect of HIV co-infection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In U.S. veterans with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 5663.
- 34) Qurishi N, Kleuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U. Effect of anti-retroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708-1713.
- 35) Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furhrer J, McCabe RE, Wood KC, Holmberg SD, and the HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 363-367.
- 36) Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M, Brinkley S, Mirel L, Chaisson RE, Moore RD, Sulkowski MS. The effect of anti-retroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. *Hepatology* 2005; 41: 123-131.
- 37) Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
- 38) Montaner JS, Hogg R, Raboud J, Harrigan R, O'Shaughnessy M. Antiretroviral treatment in 1998. *Lancet* 1998;352:1919-1922.
- 39) Martinez E, Gatell J. Metabolic abnormalities and use of HIV-1 protease inhibitors. *Lancet* 1998;352:821-822.
- 40) Bonacini M. Liver injury during highly active antiretroviral therapy: the effect of hepatitis C co-infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38(suppl 2): S104-S108.

- 41) Atranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, Moreno L, Antela A, Perez-Elias MJ, Dronda F, Marin A, Hernandez-Ranz F, Moreno A, Moreno S. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 588-593.
- 42) 飯野四郎。IFN投与後の肝細胞癌発生に関するアンケート調査。厚生省非A非B型肝炎研究班 平成8年度報告書、p49-52.
- 43) Suzuki H, Tango T. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of interferon alfacon-1 in comparison with lymphoblastoid interferon-alpha in patients with high-titer chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;22:1-12.
- 44) 豊田成司、妻神重彦、安田清美、泉並木、太田裕彦、佐藤譲、廣瀬雄一、市田隆文、富田栄一、西口修平、向坂彰太郎、楠正。インターフェロン無効または再燃したC型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2bとSCH18908（リバビリン）の併用投与とインターフェロン α -2b単独投与との比較。臨床医薬 2002;18:539-563.
- 45) Hultgren C, Milich DR, Weiland O, Sallberg M. The antiviral compound ribavirin modulates the T helper (Th)1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses. *J Gen Virol* 1998;79 :2381-2391.
- 46) 堺隆弘、他 医学と薬学 2003; 50: 655-672.
- 47) Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WGE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, Pamphilis JD. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-1680.
- 48) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
- 49) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
- 50) 平松直樹、林紀夫。EBMに基づいたC型慢性肝炎治療。臨床医 2003;29:621-626.
- 51) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Kumada H. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 1997;79:1494-1500.
- 52) Kato J, Kobune M, Nakamura T, Kuroiwa G, Takada K, Takimoto R, Sato Y, Fujikawa K, Takahashi M, Takayama T, Ikeda T, Niitsu Y. Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 2001;61:8697-8702.
- 53) Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, Moussalli J, Olivi M, Vidaud M, Ratzu V, Opolon P, Poynard T. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. The Multivirc Group. *Gastroenterology* 1999;116:3783-3786.
- 54) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, Seki S, Kobayashi K, Otani S. Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-1055.
- 55) Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, Hayashi N, Yoshihara H, Masuzawa M, Kanda T, Kashiwagi T, Inoue A, Kato M, Oshima A, Kinoshita Y, Kamada T. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000;87:741-749.
- 56) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Sakamoto S, Yasui K, Sakamoto M, Nishioji K, Murakami Y, Kashima K. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. *J Hepatology* 1999;30:653-659.
- 57) Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Yokozaki S, Toyoda H, Takamatsu J, Hayakawa T. Poor response to interferon treatment for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected haemophiliacs. *Haemophilia* 2000;6:677-681.
- 58) Sauleda S, Juarez A, Esteban JI, Altisent C, Ruiz I, Puig L, Esteban R, Guardia J. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology* 2001;34:1035-1040.
- 59) Landau A, Batisse D, Piketty C, Duong Van Huyen JP, Bloch F, Belec L, Bruneval P, Weiss L, Jian R, Kazatchkine MD. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2001;15:2149-2155.

- 60) Nasti G, Di Gennaro G, Tavio M, Cadorn L, Tedeschi RM, Talamini R, Carbone A, Tirelli U. Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and ribavirin. *AIDS* 2001;15:1783-1787.
- 61) Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV co-infection. *Lancet* 2001;357:280-281.
- 62) Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001;357:1803-1804.
- 63) Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, Gonzalez J, Castro A, Arribas JR, Pedreira J, Barreiro P, Garcia-Samaniego J, Martin-Carbonero L, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003;17:1023-1028.
- 64) Torriani FJ, odriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette Jr H, Passe S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT, for the APRICOT Study Group. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-450.
- 65) Chung RT, Anderson J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Koziel MJ, Bhan AK, Aiston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C, for the AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-459.
- 66) 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, for the ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839-2848.
- 67) 菊池嘉、矢崎博久、塚田訓久、照屋勝治、源河いくみ、立川夏夫、岡慎一、安岡彰、木村哲。HIV 合併 C 型慢性肝炎に対する interferon+ribavirin 治療厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成 13 年度報告書、p160-167.
- 68) Hoofnagle JH, DiBisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-356.
- 69) Bruce R. Bacon. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002;36:s179-s184.
- 70) Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy R, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'brien CB, Lamour F, Lardelli P, for the PEGASYS Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 Kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724-1732.
- 71) Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
- 72) Sherman KE, Shire NJ, Rouster SD, Peters MG, James Koziel M, Chung RT, Horn PS. Viral kinetics in hepatitis C or hepatitis C/human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterology* 2005 Feb;128(2):313-327.
- 73) Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, Ragni M, Jayaweera D, Schiff ER, Shakil O, Fung JJ. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2003;9:239-247.
- 74) Nowak P, Schvarcz R, Ericzon BG, Flamholz L, Sonnerborg A. Follow-up of antiretroviral treatment in liver transplant recipients with primary and chronic HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19:13-19.
- 75) Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom K, et al: Liver transplantation in patients with HIV infection. *Liver Transpl* 2004;10(10 Suppl 2):S39-S53.
- 76) Roland ME, Stock PG: Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 2003;75:425-429.
- 77) Moreno S, Fortun J, Quereda C, et al: Liver transplantation in HIV-infected recipients. *Liver Transpl* 2005;11: 76-81.
- 78) Radecke K, Fruhauf NR, Miller M, et al: Outcome after orthotopic liver transplantation in five HIV-infected patients with virus hepatitis-induced cirrhosis. *Liver Int* 2005 ;25: 101-108.
- 79) Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kaneko J, Ohkubo T, Matsui Y, Kokudo N. Living donor liver transplantation in adults: recent advances and results. *Surgery* 2002;132:348-352.

- 80) 小池和彦、森澤雄司、新谷良澄、木村哲、立川夏夫、菊池嘉、岡慎一、菅原寧彦、幕内雅敏。HIV感染血友病合併C型肝炎硬変患者に対する成人間生体肝移植。第21回犬山シンポジウム。B型・C型肝炎治療の新たな展開。アークメディア 2002、p174-177.
- 81) Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, et al: The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. Liver Transpl 2002;8:841-845.
- 82) Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, et al: Cholestatic hepatitis due to hepatitis C virus after a living donor liver transplantation. Hepatogastroenterol 2004; 51:243-244.
- 83) Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al: Placebo-controlled trial of cyclosporin-A in HIV-1 disease: implications for solid organ transplantation. J Acquir Immune Defic Syndr 2002;29:356-362.
- 84) McComsey GA, Whalen CC, Mawhorter SD, et al: Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. AIDS 2001 ;15:321-327.

平成 16 年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
「HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究」班
研究報告書

発行日 2005 年 3 月

発行者 班長 小池 和彦（東京大学医学部感染症内科）
