

血友病における HIV と HCV の重複感染

HIV and HCV coinfection in haemophilia

J. T. Wilde

Department of Haematology, University Hospital, Birmingham NHS Trust, Edgbaston, Birmingham, B15 2TH, UK

要約: 極めて多数の血友病患者がヒト免疫不全ウイルス (HIV) と C 型肝炎ウイルス (HCV) の双方に感染している。HIV は HCV による慢性肝疾患の進行を加速させることが示されているとともに、HCV 感染は HIV 感染の予後を悪化させ得ることを示す証拠が得られている。多くの HIV 感染患者は高活性抗レトロウイルス療法 (HAART) により経過が安定化することから、HIV に重複感染した HCV 感染患者では積極的に HAART を使用するべきである。ペグインターフェロン (Peg-IFN) とリバビリンの併用療法は HCV 感染に対する第一選択療法であり、

CD4 陽性 T 細胞数が $200 \times 10^6/L$ を超え、HAART 施行中・非施行中にかかわらず HIV 感染の経過が安定している患者では、この治療法を考慮するべきである。HIV と HCV の重複感染に対するこの併用療法の効果については、現在試験が進行中である。また、末期肝疾患をもち HAART で安定している HIV・HCV 重複感染患者については肝移植を考慮するべきである。

Key words: ヒト免疫不全ウイルス (HIV), C 型肝炎ウイルス (HCV), 肝疾患, 血友病, 高活性抗レトロウイルス療法 (HAART), インターフェロン (IFN)

緒言

1980年代の半ばに凝固因子製剤の製造工程にウイルス不活化工程が導入される以前に、大量にプールされた血漿を用いて製造された凝固因子製剤の投与を受けたほぼすべての血友病患者が C 型肝炎ウイルス (HCV) に感染した。また、これらの患者のうち、極めて多数の患者がヒト免疫不全ウイルス (HIV) にも感染した。1990年代の半ばに高活性抗レトロウイルス療法 (HAART) が導入されるまで、両者に重複感染した患者における主要なウイルス感染は HIV 感染とされ、HCV 感染の重要性は軽視される

傾向にあった。しかしながら、HIV 感染は HAART によって極めて効果的にコントロール可能であることが明らかになるにつれ、重複感染患者における慢性 HCV 感染の致命的影響に関する認識が高まった。このため、現在ではこの患者群における HCV 感染のコントロールが強く求められている。本稿では、HIV と HCV の相互作用について考察を加えるとともに、この患者群における両ウイルスのコントロールに関して検討する。

HIV と HCV の相互作用

HIV が HCV に及ぼす影響

HIV が、HIV・HCV 重複感染患者において慢性肝疾患の進行を加速させ、肝不全さらには死に至らしめることは一般によく認識されている。また、この重複感染患者のうち、HAART で HIV 感染が安定している患者においては HCV 関連肝疾患が主な死因となっ

Correspondence: J. T. Wilde, Department of Haematology, University Hospital, Birmingham NHS Trust, Birmingham, UK. Tel.: 0121 627 2353; fax: 0121 697 8497; e-mail: jonathan.wilde@uhb.nhs.uk

ている⁽¹⁻³⁾。受血者および静注薬物使用者を対象にスペインで行われた大規模研究では、重複感染患者の14.9%がHCV感染後10年以内に肝硬変を発症しているのに対して、HCV単独感染患者ではわずか2.6%であった⁽⁴⁾。

英国人血友病患者を対象としたMakrisらの研究では、HIV・HCV重複感染患者ではHCV関連肝疾患から肝硬変への進行が速いことが報告されている⁽⁵⁾。Benhamouらはより多数のHIV・HCV重複感染患者を対象に検討しているが、この研究でも同様の結果が得られている⁽⁶⁾。また、同様の患者群を対象としたEysterらの研究では、HIVはHCV関連肝疾患の肝不全への進行を加速させることが報告されている⁽⁷⁾。Telferらの研究では、HIV・HCV重複感染血友病患者ではHCV単独感染患者に比べて非代償性肝不全を発症する確率が凝固因子製剤の初回投与から15年(中央値)で21倍高かった⁽⁸⁾。また、Darbyらは英国人血友病患者を対象とした後方視的研究を1997年に発表し、HIV・HCV重複感染患者におけるHCV初回曝露以降の累積死亡率は、HIV非感染患者の4倍であった(6.5% vs. 1.4%)⁽⁹⁾。血友病患者134例を対象としたLesensらの最近の研究では、HIV・HCV重複感染患者における肝疾患による死亡率はHCV単独感染群に比べて7倍高かったことに加え、後天性免疫不全症候群(AIDS)まで進行した患者群ではさらに高率であった⁽¹⁰⁾。また、肝細胞癌は慢性HCV感染の合併症であることが一般に認識されているが、HIV感染患者ではHCV感染後のより早期に発症するようである⁽¹¹⁾。

HIVが、HCV慢性肝疾患の進行を加速させる正確なメカニズムは未だ不明である。HIV自体が肝炎を直接引き起こすとは考えられず、この作用はおそらくHCVに対する免疫応答の抑制を介していると考えられる。血友病患者および非血友病患者を対象とした研究では、いずれの患者群においてもHIV・HCV重複感染患者ではHCV単独感染患者に比べて血中HCV量が高い傾向にあることが示されているが⁽¹²⁻¹⁴⁾、血中HCV量がHCV関連肝疾患の重症度と直接的に関係することを示す決定的証拠は未だ得られていない^(15, 16)。

HIV感染がより進行した患者では、HCV関連肝疾

患もより急速に進行することが示唆されている^(17, 18)。しかし、血中HIV量とHCV関連肝疾患の重症度との間に相関はみられていない⁽¹⁴⁾。Delladetsimaらは、ギリシャ人HIV・HCV重複感染血友病患者26例を対象に、HIV感染の進展と肝硬変の肝生検所見との関連を検討したが、両者の間に関連は認められなかった⁽¹⁹⁾。これらの研究者らは、肝炎の壊死炎症活性がHIV感染が早期の段階にある患者群に限定的に認められることを見だし、最終的に肝不全に至る肝硬変の発症は、免疫機能が比較的良好であるこの段階に始まると結論している。

HIV非感染症例と同様に、HIV・HCV重複感染症例においても1型HCVは、他の遺伝子型をもつHCVよりも、より急速な肝硬変への進展に関連していることが示されている⁽¹⁹⁻²¹⁾。

HCVがHIVに及ぼす影響

HCV感染がHIV感染のAIDSそして死への進行を速めるか否かについては未だ明らかではない。1990年代の初期に欧州および北米で行われた研究(欧州1編、北米2編)では、HCV感染はHIV感染患者の生存率に悪影響を及ぼさないと結論された⁽²²⁻²⁴⁾。また、後に行われた4編の研究(1編はHAARTの開発前、3編は開発後)では、HCV感染は免疫学的、臨床的にHIV疾患の進行を加速させないと結論された⁽²⁵⁻²⁸⁾。しかし、HIV・HCV重複感染患者119例およびHIV単独感染患者119例を対象にフランスで行われたPirothらの研究では、重複感染患者では単独感染患者に比べてHIVの臨床的進行がより急速であった⁽²⁹⁾。CD4陽性T細胞数の全体的な経時的減少という点では両患者群に有意差はなかったが、重複感染群において初期段階にCD4陽性T細胞数が $600 \times 10^6/L$ を超えていた患者では有意な減少が認められた。

2000年にGreubらは、HAART下にある3,000例以上のHIV感染症例を対象としたSwiss HIV Cohort Studyの結果を発表した⁽³⁰⁾。28か月(中央値)の追跡の結果、HIV単独感染群の6.6%がAIDSを発症したのに対して、HCV抗体陽性であった患者のうち過去に静注薬物を使用していた患者では9.7%、その時点で静注薬物を使用していた患者では15%で

あった。重複感染群の HCV 抗体陰性群に対する AIDS 関連疾患・死の相対危険率は 1.7 であった。また、HCV 感染は HIV 量を 400 コピー / mL 未満まで抑制できる患者の数を減少させる因子ではなかったが、重複感染患者では HIV 単独感染患者に比べて HAART 開始後の CD4 陽性 T 細胞数の回復に障害が認められた。一部の患者を対象に血中 HCV 量が CD4 陽性 T 細胞数の回復に及ぼす影響が検討されたが、両者の間に関連は認められなかった。この結果は、HAART 下にある英国人 HIV 感染血友病患者を対象とした類似の研究で追認されている⁽³¹⁾。Swiss HIV Cohort Study では、3 型 HCV は鈍い CD4 陽性 T 細胞数の回復と関連していることが示されている。しかし、英国で行われた Sabin らの研究では、1 型 HCV に重複感染した HIV 感染血友病患者では、他の遺伝子型の HCV に感染した症例に比べて予後が不良であることが示されている⁽³²⁾。

Greub らの研究が発表された後、HIV 感染症例約 2,000 例を対象に同様の期間（中央値）追跡を行った米国での研究では、HCV の重複感染は AIDS への進行や死亡、あるいは HAART に対する免疫応答の低下といったリスクの増大とは関連しないと報告されている⁽³³⁾。

スイスでの研究と米国での研究との間にみられるこのような違いは、患者背景の違いにより説明可能と考えられる⁽³³⁾。スイスでの研究では HCV 感染患者はより若年で白人が多くかつ女性が多い傾向がみられたが、米国での研究ではスイスでの研究に比べて患者がより高齢で、アフリカ系米国人が多い傾向にあった。

HCV 感染が HIV 感染の予後を悪化させると仮定しても、そのメカニズムは未だ明らかではない。仮説として、HCV を介した直接的な CD4 陽性 T 細胞産生の障害または CD4 陽性 T 細胞を感作してアポトーシスを誘導する、などのメカニズムがこれまでに挙げられている⁽³⁴⁾。

G 型肝炎ウイルス (HGV) に関する最近の 3 編の研究（うち 1 編は血友病患者を対象とした研究）では、HGV 感染は HIV 感染における生存率の改善に関連していることが示されている^(35, 36)。このことから、HCV が HIV 感染の経過に有害な影響を及ぼすの

であれば、HGV を持続的に感染させることによってこの影響をある程度軽減できる可能性もある。しかし、これについては未だ証明されていない。

HAART が HCV 感染に及ぼす影響

欧州で行われた 2 編の研究（うち 1 編は血友病患者を対象とした研究）では、HAART の初期段階では、血清トランスアミナーゼ値および血中 HCV 量の有意な増加は認められないと報告された^(37, 38)。しかし、他の研究では相反する結果が報告されている。HIV・HCV 重複感染血友病患者 21 例を対象とした Ragni & Bontempo の研究では、HAART 開始後の 96 週間に 17 例で血中 HCV 量の上昇が認められている⁽³⁹⁾。しかし、血中 HCV 量の増加は認められたが、HCV 関連肝疾患の進行を示すエビデンスは認められなかった（ただし、1 例は HAART 開始後 1 年以内に肝不全を引き起こした）。他の研究においても HAART 開始後に血中 HCV 量および血中トランスアミナーゼ値の上昇が観察されているが、これらは免疫再構築を介した HCV 関連肝疾患の再活性化を伴うものであった^(40~43)。また、HIV・HCV 重複感染患者 51 例を 9 か月にわたって追跡した Vento らの研究では、HAART 開始後、血中 HCV 量および血中トランスアミナーゼ値の一過性の上昇が認められ、ピークは 1 か月後であった。肝生検が施行された 31 例では、Knodell histological score の平均値が 8 (HAART 開始前) から 13 (HAART 中) へ増加した。これは、HAART により免疫再構築が誘導される結果、免疫を介した HCV に対する効果が再活性化され、それと一致して壊死炎症活性が増加したことによるものであった。7 例は研究期間中に非代償性肝疾患に進行したため、HAART が中止された⁽⁴²⁾。

肝臓に対する抗 HIV 薬の影響

HIV・HCV 重複感染症例において HAART 開始後に既存の血清酵素上昇の悪化が認められた場合、あるいは新たに血清酵素上昇の発生が認められた場合は、直接的な薬物関連毒性が原因である可能性を考慮しなければならず、免疫再構築を介した HCV 感染の悪化によるものと推測するべきではない。HAART 開始前に既に肝疾患が存在する場合は、抗 HIV 薬の

肝に対する毒性が発現しやすい^(44, 45)。認可されている核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTIs) は、すべて肝酵素値の上昇を誘発する可能性があるとともに、肝腫脹を伴う脂肪肝の発症と関連している⁽⁴⁶⁾。スタブジン (stavudine) とジダノシンは、脂肪肝およびそれに伴う高乳酸血症を引き起こす可能性が最も高い NRTIs であり、時に致命的である乳酸アシドーシスをも引き起こす危険性がある。アバカビルは、投与開始後の数日あるいは数週間以内に発症し得る多臓器過敏症反応の一部として肝機能障害を引き起こすことがある。これら以外の NRTIs に関連する肝機能検査値の異常は、直接的な薬物毒性によるものである。この影響の作用機序は、肝細胞ミトコンドリアの毒性によるものである可能性が高いと考えられる。

非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTIs) として認可されているエファビレンツおよびネビラピンも肝毒性との関連が報告されている。エファビレンツは、肝酵素値の上昇を伴いながら肝細胞に対する直接的障害を誘発する可能性があり、これは特に B 型または C 型肝炎患者でいえることである。ネビラピンは、投与開始後 2 か月以内に発生し得る全身免疫を介した過敏反応の一部として肝機能障害を誘発することがあり、場合によっては致命的疾患となり得る劇症肝炎に至る可能性がある⁽⁴⁷⁾。ネビラピンに伴う過敏症リスクは、免疫機能が低下するにつれて減少する CD4 陽性 T 細胞数と直接的に相関している⁽⁴⁸⁾。また、ネビラピンは特に C 型肝炎に重複感染した患者において、治療開始後 4 か月以上経過した後に用量依存性の直接的肝毒性を誘発する可能性がある⁽⁴⁵⁾。

初期のプロテアーゼ阻害薬 (PIs) であるインジナビル、リトナビルおよびサキナビルも肝毒性との関連が報告されているが^(42, 49)、より新しいアンブレナビル、ネルフィナビルおよびロピナビル・リトナビル配合剤は特にこれに関する問題はないようである。

HCV 関連の肝障害をもつ患者に抗 HIV 薬を用いる場合は、いずれの薬物であれ注意が必要であり、使用中は肝機能を定期的にモニタリングするべきである。NRTIs または NNRTIs を使用している患者では以下の項目を厳格にモニタリングしなければならない——脂肪肝、高乳酸血症および乳酸アシドーシス。肝機能が悪化した場合には投薬を一時中止する

か、永久に中止するべきである。

HIV 感染患者における HCV の管理

HIV に感染した血友病患者は、過去に HCV 抗体検査を用いた HCV 感染のスクリーニングを受けている場合が多い。過去に HCV に汚染された凝固因子製剤に曝露された患者は、実質的にすべての患者で陽性結果が得られるであろう。しかし、これらの患者の約 15% ではウイルスが自然に除去されるため、HCV RNA の有無を PCR 法により確認することが重要である。患者が HCV RNA 陽性であった場合は、ウイルス量を計測するとともに遺伝子型を判定するべきである。なお、抗体陰性の HIV 感染患者でも、免疫抑制が原因で抗体検査が偽陰性となっている可能性があるため、HCV RNA 検査によって確認するべきである⁽⁵⁰⁾。

間欠性あるいは持続性の血清酵素上昇が認められる HIV・HCV 重複感染患者では、HCV の除去療法を検討するべきである。HCV 感染の評価では肝生検もしばしば実施される。しかし、血友病患者では出血リスクが伴うため、この手法については安全性が懸念されてきた⁽⁵¹⁾。しかし、生検後に凝固因子製剤を用いた効果的な補充療法が実施されるのであれば、出血リスクが血液凝固異常症のない患者のリスクを上回ることはない^(52, 53)。HCV 感染は末期肝疾患に進行する可能性があるため、組織学的情報がなくとも HCV 治療を開始することはできる。しかし、組織学的所見は、臨床医そして患者に治療方針について知らせる際に極めて有用である。多くの場合は、HCV 感染が近い将来、肝硬変さらには肝不全に至る可能性の低いことを示唆する最小限度の肝組織所見が認められる。このような所見が得られた場合は、HCV 除去治療を行わないよう決定することは妥当である。同様に、既に肝硬変がかなり進展した患者では HCV を除去できる可能性が低いため、HCV 除去治療を見送るのは妥当であるかもしれない。

HCV RNA が陽性の患者では、肝トランスアミナーゼ値が継続的に正常であっても肝疾患が進行している可能性を排除できないため、肝生検の実施を検討するべきである。HCV 除去治療は、組織検査で有意な肝疾患が認められた症例にのみ実施するべき

である⁽⁵⁰⁾。

HIV 感染患者における HCV の治療

HIV 感染患者における HCV の治療戦略は正常免疫をもつ患者と同様である。HIV 感染が安定し、CD4 陽性 T 細胞数が良好に維持され、HAART 下でない患者には、HCV 除去治療を考慮するよう強く勧めるべきである。HCV による肝の壊死炎症過程は、免疫機能が比較的温存されている HIV 感染のこの病期に最も活発であるため、重大な線維化が発現する前にこの病期で HCV を除去するべきである。さらに、この段階で HCV を除去することにより、HIV 感染の進行過程に対する HCV の悪影響を排除できるとともに、将来的に HIV 感染の治療が必要になったとしても、HAART における薬物誘発性肝毒性のリスクを軽減することができる。

HAART 下で安定している HIV 感染患者は、個々の患者ベースで評価するべきである。HCV の除去治療は CD4 陽性 T 細胞数が $200 \times 10^6/L$ を超える安定した患者で考慮するべきである。一方、HIV 関連疾患が進行中で CD4 陽性 T 細胞数の低下した HIV・HCV 重複感染患者では、事前に HAART を開始するよう助言する。また、HCV 除去治療は、HIV 感染が安定しており、CD4 陽性 T 細胞数が改善する場合にのみ考慮するべきである。一方、HIV 感染が既に進展し、非代償性肝不全をきたした患者では HCV 除去治療を考慮してはならない。

HCV に対する治療選択肢としてペグインターフェロン (Peg-IFN) とリバビリンの併用療法がある。Peg-IFN はインターフェロン (IFN) にポリエチレングリコール (Peg) を結合させた製剤である。この製剤は皮下投与され、治療レベルの血中 IFN レベルが持続的に維持されるため、週 1 回の投与で十分である。現時点では次の 2 つのタイプの Peg-IFN が使用可能である。すなわち、Peg- α -2a IFN [Roche Products 社 (英国の Welwyn Garden City) 製の Pegasys] および Peg- α -2b IFN [Schering-Plough 社 (英国の Welwyn Garden City) 製の PEG-Intron] である。一方、グアノシン (DNA 塩基) のアナログであるリバビリンは 1 日 2 回経口投与する。リバビリンを使用する際は、治療を最適化するために体重に基

づいて用量を正確に決定することが重要である⁽⁵⁴⁾。また、併用療法を開始した患者には飲酒を控えるよう強く注意を促すべきである。

Peg-IFN とリバビリンの併用療法により HIV 陰性患者で得られる除去率は 1 型 HCV で 40% を若干上回る程度、2 型および 3 型 HCV で最大 80% である^(55, 56)。また、この併用療法により肝線維症も抑制される^(56, 57)。除去治療が不成功であった患者においてもこの併用療法により線維化の進行が遅延され、末期肝疾患および肝細胞癌の発症リスクを低減することができる⁽⁵⁸⁾。HIV・HCV 重複感染症例を対象とした 7 編の研究 (合計 198 例) の review では、従来型の IFN とリバビリンの併用療法で HCV RNA のクリアランスでみた総合的有効率は 25% (17 ~ 40%) であった⁽⁵⁴⁾。また、IFN 単独療法で奏効しなかった、あるいは再燃をきたした患者を対象とした 3 編の研究 (合計 63 例) では、従来型の IFN とリバビリンの併用療法による総合的有効率は前述の有効率よりやや低い 22% (14 ~ 35%) であった⁽⁵⁴⁾。

HIV・HCV 重複感染患者にこの併用療法を用いて HCV の除去が成功する予測因子として、① CD4 陽性 T 細胞数 $500 \times 10^6/L$ 以上、② 血漿中 HIV RNA レベル 10^4 コピー / mL 未満、が挙げられる^(59, 60)。CD4 陽性 T 細胞数が低下している患者で不良な結果が得られているが、この原因としてこれらの患者群では IFN への反応性の低さの予測因子として知られる線維化がより進行していることが挙げられる⁽⁶¹⁾。HCV 単独感染患者において共通してみられる良好な治療反応の予測因子は、HCV 遺伝子型が 1 型ではないこと、低 HCV 量 (3.5×10^6 コピー / mL 未満)、40 歳未満、飲酒習慣がないこと、である^(54, 62)。

HIV・HCV 重複感染患者に対する Peg-IFN とリバビリンの併用療法の効果を評価した最初の研究では、治療終了時の奏効率は 65% であった⁽⁵⁴⁾。効果の持続性に関するデータは未だ発表されていない。また、同様の研究が行われているが、この研究の中間報告では、24 週時における Peg-IFN・リバビリン併用療法の奏効率は 44% であった⁽⁶³⁾。現在、HIV・HCV 重複感染患者に対する Peg-IFN・リバビリン併用療法の効果を評価するためのより大規模な研究が多数進行中である。

Peg-IFN・リバビリン併用療法を開始した患者には、3か月後および6か月後にHCV RNA検査を実施しなければならない。奏効症例の半数以上は3か月以内にHCV RNAが陰性になるが、この時点で陰性化が認められなくても治療は継続すべきである。この理由は、これ以降の奏効も報告されているからである⁽⁶⁴⁾。6か月後の検査でも陽性であった場合は、これ以上治療を継続しても奏効する可能性が極めて低いため、治療を中止すべきである。しかし、最近の研究では、HIV・HCV重複感染患者における3か月後の検出可能なHCV RNAの持続は、治療不成功の強い予測因子であることが示唆されている⁽⁵⁵⁾。したがって、この時点における非奏効症例の中には、この時点で治療を中止した方が賢明である症例も含まれている。この時点で治療を中止することにより、不必要な薬物治療および薬物毒性のリスクを回避することができる。1型HCVの感染症例では、6か月までにHCV RNAの除去が確認されたとしても、効果を確実なものとするために、治療を12か月まで継続すべきである。HCV遺伝子型が1型以外の奏効症例では6か月で治療を中止することができる⁽⁵⁰⁾。治療を中止した奏効症例には定期的にHCV RNAのモニタリングを行い、再燃がみられた場合には併用療法を再検討するべきである。

IFNおよびリバビリンの副作用とHAART薬との相互作用

Peg-IFNの主な副作用は従来型IFNと類似しており、インフルエンザ様症状、嗜眠、抑うつおよび血球減少などである。また、IFNは一部の患者においてCD4陽性T細胞数の減少を引き起こすことがある。これはリンパ系組織の中にリンパ球がプールされるためと考えられ、通常は一過性である。時にCD4陽性T細胞数の減少は重度で、IFNの中止を余儀なくされることがあり、非可逆的であることもある⁽⁶⁵⁾。一方、リバビリンは用量依存性の溶血性貧血を引き起こし得る。また、血中ヘモグロビン値も最多で患者の35%で11 g/dL未満へ低下する可能性がある⁽⁶⁶⁾。貧血は、多くの場合、臨床的にそれほど重要な影響を及ぼさないが、重症である場合には症状を誘発する。また、ジドブジン服用中の患者では、リバビリン

のこうした作用がジドブジン誘発性貧血を悪化させることがある。症状のみられる患者は遺伝子組換え型ヒト・エリスロポエチンで効果的に治療することができ、これは、抗HCV作用を低下させる可能性があるリバビリンの減量より好ましい⁽⁶⁷⁾。

リバビリンと抗HIV薬との相互作用についてであるが、リバビリンは*in vitro*でジドブジン、スタブジンおよびザルシタピンの細胞内リン酸化作用を阻害することが知られている。このことは、リバビリン投与により*in vivo*においてこれらの薬剤の有効性が減弱する可能性があることを示唆しているが、この相互作用が臨床的に重要であることを示すエビデンスは得られていない⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾。一方、リバビリンはジダノシンのリン酸化作用を増強する⁽⁵⁴⁾。これはジダノシンの抗HIV作用を増強すると考えられるが、両薬を服用している患者ではミトコンドリア毒性の発生頻度が高いこと、そして症状として体重減少、膵炎、高乳酸血症、さらに乳酸アシドーシスがみられることが報告されている^(71, 72)。スタブジンおよび、これより程度は少ないが、他のNRTIsも、リバビリンと類似の相互作用をもつようである⁽⁷³⁾。このようなことから、抗HCV併用療法とNRTIsを使用したHAARTを受けている患者に対しては厳格なモニタリングが必要であるとともに、ジダノシンを服用している患者については他剤への変更を考慮する必要があると考えられる。

HCV関連肝疾患を生じたHIV・HCV重複感染患者における肝移植

HAART下にあるか否かにかかわらず、HIV・HCV重複感染患者がHCV関連肝不全または局所肝細胞癌を発症した場合は、HIV感染が安定している限り、肝移植を検討すべきである。HAARTが確立される以前は、この患者群の予後は極めて不良であった⁽⁷⁴⁾。1998年に発表されたGordonらの研究では、同所性肝移植を受けたHIV陽性血友病患者6例の1年および3年生存率はそれぞれ67%および23%であり、HIV陰性血友病患者19例（それぞれ90%および83%）に比べて有意に低値であった⁽⁷⁵⁾。しかし、HIV感染者の管理が大幅に改善されたことから、2003年に発表された研究ではこの患者群（HIV陽性

血友病患者)における肝移植後1年の生存率はほぼ80%となり、HIV陰性患者と大差はなくなった⁽⁷⁶⁾。英国のバーミンガムで肝移植を受けたHIV陽性血友病患者があり、本稿を執筆している現時点で移植後4年が経過しているが、良好な状態を保っている⁽⁷⁷⁾。また、2003年の早期に移植を受けた他の1例も良好な状態を維持している。したがって、HIV感染を肝移植の禁忌とするべきではない。

結 論

- HIV感染がHCV関連肝疾患の予後を悪化させることは明らかに確定している。
- HCVがHIV感染症の経過に悪影響を及ぼすことについてはエビデンスが得られている。
- 上記の観点から、HIV・HCV重複感染患者ではHCV感染を積極的に治療するべきである。
- HAART下にあるか否かにかかわらず、CD4陽性T細胞数が $200 \times 10^6/L$ 以上で、HIV感染症が安定しており、HCV感染の治療が必要とみなされた患者については、Peg-IFN・リバビリン併用療法を用いるべきである。
- 投薬による有害事象および薬物間相互作用を防止するために、厳格な臨床・検査モニタリングの実施が推奨される。
- 遺伝子型が1型のHCVに感染した症例において、正常免疫をもつ者と同等なまでにHCV除去治療が奏効した患者については、奏効が認められた後も治療を継続し、12か月の全治療期間を全うするべきである。遺伝子型が1型以外のHCVに感染した奏効患者については6か月で終了可能である。
- 末期肝疾患患者においてはHIV感染症が安定している限り、肝移植を検討するべきである。

References

- 1 Soriano V, Garcia-Samaniego J, Valencia E, Rodriguez-Rosado R, Munoz F, Gonzalez-Lahoz J. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 1-4.
- 2 Bica I, McGovern B, Dhar R *et al*. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 492-7.
- 3 Monga H, Rodriguez-Barradas M, Breaux K *et al*. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 240-7.
- 4 Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L *et al*. HIV infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.
- 5 Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, Underwood JCE, Rice KM, Triger DR. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1996; 94: 746-52.
- 6 Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
- 7 Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann C, Quan S, Goedert JJ for the Multicenter Hemophilia Cohort Study. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. *J AIDS* 1993; 6: 602-10.
- 8 Telfer P, Sabin C, Devereux H, Scott F, Dusheiko G, Lee C. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol* 1994; 87: 555-61.
- 9 Darby S, Ewart D, Giangrande P, Dolin PJ, Spooner RJD, Rizza CR. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997; 350: 1425-31.
- 10 Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belaanger G, Tsoukas CM. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in HIV-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999; 179: 1254-8.
- 11 Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J *et al*. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 179-83.
- 12 Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in haemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Blood* 1994; 84: 1020-3.
- 13 Telfer PT, Brown D, Devereux H, Lee CA, Dusheiko GM. HCV RNA levels and HIV infection: evidence for a viral interaction in haemophilic patients. *Br J Haematol* 1994; 88: 397-9.
- 14 Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn M, Stoll-Keller F. High hepatitis viremia and impaired antibody response in patients co-infected with HIV. *AIDS* 1995; 9: 1131-6.
- 15 Ghany MG, Leisinger C, Laiger R, Sanchez-Pescador K, Lok ASE. Effect of human immunodeficiency virus infection on hepatitis C virus infection in hemophiliacs. *Dig Dis Sci* 1996; 4: 1265-72.
- 16 Ahmed MM, Mutimer DJ, Martin B, Elias E, Wilde JT.

- Hepatitis C viral load, genotype and histological severity in patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 1999; 5: 49–55.
- 17 Rockstroh J, Spengler U, Sudhop T *et al.* Immunosuppression may lead to progression of hepatitis C virus-associated liver disease in hemophiliacs coinfecting with HIV. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2563–8.
 - 18 Puoti M, Bonacini M, Spinetti A *et al.* Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *J Infect Dis* 2001; 183: 134–7.
 - 19 Delladetsima J, Katsarou O, Touloumi G, Vgenopoulou S, Hatzakis A, Karafoulidou A. Significance of immune status, genotype and viral load in the severity of chronic hepatitis C in HIV infected haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8: 668–73.
 - 20 Garcia-Samaniego J, Soriano V, Castilla J *et al.* Influence of hepatitis C genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1130–4.
 - 21 Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000; 47: 845–51.
 - 22 Llibre JM, Garcia E, Aloy A, Valls J. Hepatitis C virus and progression of infection due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 182.
 - 23 Quan CM, Krajdien M, Grigoriew GA, Salit IE. Hepatitis C virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 117–9.
 - 24 Wright TL, Hollander H, Pu X *et al.* Hepatitis C in HIV infected patients with and without AIDS: prevalence and relationship to patient survival. *Hepatology* 1994; 20: 1152–5.
 - 25 Dorrucchi M, Pezzotti P, Phillips AN, Cozzi L, Rezza G. Coinfection of hepatitis C virus with immunodeficiency virus and progression to AIDS. *J Infect Dis* 1995; 172: 1254–8.
 - 26 Macias J, Pineda JA, Leal M *et al.* Influence of hepatitis C virus infection on the mortality of antiretroviral treated patients with HIV disease. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1998; 17: 167–70.
 - 27 Haydon GH, Flegg PJ, Blair CS, Brett RP, Burns SM, Hayes PC. The impact of chronic hepatitis C virus infection on HIV disease and progression in intravenous drug users. *Eur J Gastro Hepatol* 1998; 10: 485–9.
 - 28 Staples CT Jr, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV Atlanta VA (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 150–4.
 - 29 Piroth L, Duong M, Quantin C *et al.* Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 381–8.
 - 30 Greub G, Ledergerber B, Battegay M *et al.* for the Swiss HIV Cohort Study. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356: 1800–5.
 - 31 Wilde JT, Collins P, Sabin C, Lee CA. Relationship between hepatitis C viraemia and CD4 cell count recovery in HIV positive haemophilia patients on highly active antiretroviral therapy. *Haemophilia* 2002; 8: 534.
 - 32 Sabin CA, Telfer P, Phillips AN, Bhagani S, Lee CA. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis* 1997; 175: 164–8.
 - 33 Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288: 199–206.
 - 34 Graham CS, Koziel MJ. Why should hepatitis C affect immune reconstitution in HIV-1-infected patients? *Lancet* 2000; 356: 1865–6.
 - 35 Xiang J, Wunschmann S, Diekema DJ *et al.* Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 707–14.
 - 36 Tillman HL, Heiken H, Knapik-Botor A *et al.* Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 715–24.
 - 37 Zylberberg H, Chaise ML, Rubian C *et al.* Triple therapy for human immunodeficiency virus infection does not modify replication of hepatitis C virus in coinfecting subjects. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1104–6.
 - 38 Rockstroh JK, Theisen A, Kaiser R, Sauerbruch T, Spengler U. Antiretroviral triple therapy decreases HIV viral load but does not alter hepatitis C virus (HCV) serum levels in HIV-HCV-coinfecting hemophiliacs. *AIDS* 1998; 12: 829–30.
 - 39 Ragni MV, Bontempo FA. Increase in hepatitis C virus load in hemophiliacs during treatment with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 180: 2027–9.
 - 40 John M, Flexman J, French M. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998; 12: 2289–93.
 - 41 Rutschmann O, Negro F, Hirschel B, Hadengue A, Anwar D, Perrin L. Impact of antiretroviral treatment with HIV protease inhibitors on hepatitis C viraemia in patients coinfecting with HIV. *J Infect Dis* 1998; 177: 783–5.
 - 42 Vento S, Garofano T, Renzini C, Casali F, Ferraro T, Concia E. Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV co-infected patients on antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1998; 12: 116–7.
 - 43 Lovell R, Collins PW, Wilde JT. The influence of HAART on HCV infection in a cohort of haemophilic patients. *Haemophilia* 2000; 6: 338.
 - 44 Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 1256.

- 45 Nunez M, Lana R, Mendoza JL, Martin-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe liver toxicity following the introduction of HAART. *J AIDS* 2001; **27**: 426–31.
- 46 Powderly W. Long-term exposure to lifelong therapies. *J AIDS* 2002; **29**: S28–40.
- 47 Leitze Z, Nadeem A, Choudhary A, Saul Z, Roberts I, Manthous C. Nevirapine-induced hepatitis treated with corticosteroids? *AIDS* 1998; **12**: 1115–7.
- 48 Martinez E, Blanco JL, Arnaiz J *et al*. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; **15**: 1261–8.
- 49 Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis B or C virus infection. *JAMA* 2000; **283**: 74–80.
- 50 Makris M, Baglin T, Dusheiko G *et al*. Guidelines on the diagnosis, management and prevention of hepatitis in haemophilia. *Haemophilia* 2001; **7**: 339–45.
- 51 Aledort LM, Levine PH, Hilgartner M *et al*. A study of liver biopsies and liver disease amongst haemophiliacs. *Blood* 1985; **66**: 367–72.
- 52 Ahmed MM, Mutimer DJ, Elias E *et al*. A combined management protocol for patients with coagulation disorders infected with hepatitis C virus. *Br J Haematol* 1996; **95**: 383–8.
- 53 Evans GD, Woodall T, Lawrence K, Wight D, Baglin TP, Alexander G. Progression of liver disease in hepatitis C infected haemophiliacs assessed by serial liver biopsy. *Br J Haematol* 2003; **121**: 92.
- 54 Soriano V, Sulkowski M, Bergin C *et al*. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV coinfection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002; **16**: 813–28.
- 55 Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK *et al*. Peg interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; **347**: 975–82.
- 56 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al*. Peg-interferon alfa-2b in combination with ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: results of a randomised trial. *Lancet* 2001; **358**: 958–65.
- 57 Poynard T, McHutchison J, Davis GL *et al*. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; **32**: 1121–37.
- 58 Poynard T, Moussalli J, Ratziu V, Regimbeau C, Opolon P. Effect of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 1999; **3**: 869–81.
- 59 Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R *et al*. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 1996; **23**: 585–91.
- 60 Torriani F, Soriano F. Chronic hepatitis C in HIV-infected individuals. *AIDS Rev* 2000; **2**: 168–77.
- 61 Poynard T, Bedossa P, Opolon P *et al*. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; **349**: 825–32.
- 62 Poynard T, McHutchison J, Goodman Z for the ALGOVIRC Projects Group. Is an 'a la carte' combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000; **31**: 211–8.
- 63 Chung R, Anderson J, Alston B *et al*. A randomized, controlled trial of pegylated interferon alpha-2a with ribavirin vs. interferon alpha-2a with ribavirin for the treatment of chronic HCV in HIV co-infection: ACTG A5071. *Ninth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Seattle, WA, 2002: abstr LB-15.
- 64 EASL. International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; **30**: 956–61.
- 65 Soriano V, Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 1999; **13**: 539–46.
- 66 Jimenez-Nacher I, Soriano V. Interactions of antiretroviral drugs. *AIDS Rev* 2000; **1**: 116–23.
- 67 Poles M, Dieterich D. Hepatitis C/HIV coinfection: clinical management issues. *Clin Infect Dis* 2000; **31**: 154–61.
- 68 Landau A, Batisse D, Piketty C, Jian R, Kazatchkine M. Lack of interference between ribavirin and nucleoside analogues in HIV-HCV coinfecting individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. *AIDS* 2000; **14**: 1857–8.
- 69 Morsica G, De Bona A, Uberti C, Sitia G, Finazzi R, Lazzarin A. Ribavirin therapy for chronic hepatitis C does not modify HIV viral load in HIV-1 positive patients under antiretroviral treatment. *AIDS* 2000; **14**: 1656–8.
- 70 Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL *et al*. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000; **4**: 608–9.
- 71 Lefeuvre A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; **357**: 280–1.
- 72 Kakuda T, Brinkman K. Mitochondrial toxic effects of ribavirin. *Lancet* 2001; **357**: 1802–3.
- 73 Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1287–8.
- 74 Gow PJ, Pillay D, Mutimer D. Solid organ transplantation in patients with HIV infection. *Transplantation* 2001; **72**: 177–81.
- 75 Gordon FH, Mistry PK, Sabin CA, Lee CA. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with haemophilia. *Gut* 1998; **42**: 744–9.
- 76 Roland ME, Havlir DV. Responding to organ failure in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2279–81.
- 77 Wilde JT, Teixeira P, Bramhall SR, Gunson B, Mutimer D, Mirza DF. Liver transplantation in haemophilia. *Br J Haematol* 2002; **117**: 952–6.