

## Abstract

## 血友病患者におけるヒト免疫不全ウイルス感染および肝炎ウイルス感染に関連する疾患の有病率：2001～2003年に収集したデータの解析

### Prevalence of conditions associated with human immunodeficiency and hepatitis virus infections among persons with haemophilia, 2001 – 2003

J. J. Goedert for The Second Multicenter Hemophilia Cohort Study

1980年代の半ば以前、血友病の治療に病原体により汚染された血漿由来凝固因子製剤がしばしば使用され、結果としてヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)感染やC型肝炎ウイルス(HCV)、B型肝炎ウイルス(HBV)感染が蔓延した。今回我々は、これらの影響を評価する目的で新たなコホートを設定して検討した。血友病包括医療センター52施設で治療を受けている血清HCV抗体陽性の全症例(13～88歳)を対象とした。2001年4月～2004年1月(中央値2002年6月)に収集された横断的データを解析した。PCR法により血漿中HIV-1 RNAおよびHCV RNAを定量した。高活性抗レトロウイルス療法(HAART)は、推奨されているレジメンにおいて3種以上の薬剤が使用されているものと定義した。検討対象となった2,069例のうち、620例(30%)はHIV-1感染陽性であった。HBV感染の有無が明らかであった1,955例のうち、814例(42%)では感染の解消が認められ、90例(4.6%)で感染の持続が認められた。HIV-1感染陽性症例の80%でCD4<sup>+</sup>細胞数が200個/μL以上であったが、HAARTを受けていたのは感染症例の59%にすぎなかった。抗レトロウイルス療法を受けていない症

例の23%ではHIV-1 RNAが検出されなかった。全参加症例の大多数(72%)は抗HCV療法を全く受けていなかった。HCV RNAの検出頻度は、HCV感染の治療を受けていない症例に比べて、標準的なインターフェロンとリバビリンによる併用療法を受けた症例で低く(59%)( $p = 0.0001$ )、またHIV-1感染陰性症例に比べて陽性症例で高かった(70% vs. 85%,  $p < 0.0001$ )。さらに、HIV-1感染陽性症例では汎血球減少症や無症候性肝機能異常、ならびに持続性黄疸、肝腫脹、巨脾腫および腹水を有する頻度が高かった。HAARTを受けている症例における腹水の有病率は、HIV感染陰性症例と同等であった。臨床的異常を有する割合は高齢であるほど高かったが、HBV感染の有無や飲酒習慣(自己報告)との関連はみられなかった。11例では肝細胞癌または非ホジキンリンパ腫の存在あるいは既往歴がみられた。前方視的検討が必要であるが、本研究のデータは成人血友病患者集団におけるHIV-1感染、HCV感染あるいはその両者を適切に治療しない場合、今後どの程度の規模でこれらの成人患者において肝疾患および血液疾患が発症するかを明らかにしている。

**Table 2.** Frequencies of viral status and treatments among participants in the Second Multicentre Haemophilia Cohort Study, by human immunodeficiency virus (HIV-1) infection status.

Parameter	Number (%) of participants		P-value
	HIV-1-negative	HIV-1-positive	
Anti-HIV-1 therapy			
None	NA	111 (23)	–
≥3 drugs (HAART)	NA	283 (59)	
Other	NA	89 (18)*	
HIV-1 viraemia (copies mL <sup>-1</sup> )			
Negative (<33)	NA	125 (52)	–
Positive (33–332)	NA	23 (10)	
Positive (≥333)	NA	91 (38)	
CD4 count (μL <sup>-1</sup> )			
<200	NA	107 (20)	–
200–499	NA	246 (46)	
≥500	NA	182 (34)	
CD4 proportion (%)			
<15	NA	101 (20)	–
15–29	NA	250 (50)	
≥30	NA	149 (30)	
Hepatitis B status†			
Current carrier	45 (3)	45 (8)	<0.0001
Former carrier	117 (9)	109 (19)	
Antibody positive	534 (38)	280 (48)	
Negative, vaccinated	520 (38)	89 (15)	
Negative, unvaccinated	84 (6)	36 (6)	
Negative, vaccination uncertain	69 (5)	27 (5)	
Anti-HCV therapy‡			
None	946 (70)	464 (79)	<0.0001§
Standard interferon (IFN)	91 (7)	25 (4)	
Pegylated (PEG) IFN	1 (<1)	3 (1)	
IFN + ribavirin (RBV)	172 (13)	25 (4)	
PEG IFN + RBV	139 (10)	70 (12)	
HCV viraemia			
History of any anti-HCV therapy			
Negative	98 (37)	13 (16)	0.0004
Positive (≥43 copies mL <sup>-1</sup> )	166 (63)	68 (84)	
No history of anti-HCV therapy			
Negative	191 (28)	53 (14)	<0.0001
Positive (≥43 copies mL <sup>-1</sup> )	502 (72)	317 (86)	
HCV genotype			
1	606 (72)	317 (68)	0.08§
2	107 (13)	52 (11)	
3	87 (10)	63 (14)	
4	17 (2)	19 (4)	
5	1 (<1)	1 (<1)	
Multiple	20 (2)	14 (3)	

HAART, highly active antiretroviral therapy.

\*Includes 71 participants on fewer than three drugs and 18 participants on non-recommended combination regimens (such as inclusion of zalcitabine, both zidovudine and stavudine or two non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors).

†Carriers separated into those who currently have or who formerly had detectable HBsAg for at least 6 months. Antibody positive includes those with anti-HBs without vaccination history, or anti-HBc.

‡Hierarchy, with participants categorized if they reported PEG IFN plus RBV, else if they reported standard IFN plus RBV, else if they reported PEG IFN, else if they reported standard IFN.

§Fisher's exact test; other P-values from chi-squared test.

**Table 4.** Frequencies of current laboratory abnormalities among participants in the Second Multicentre Haemophilia Cohort Study, by human immunodeficiency virus (HIV-1) infection status and anti-HIV-1 therapy.

Parameter	Number (%) of participants		Odds ratio*			
	HIV-1-negative	HIV-1-positive	All HIV-1	HIV-1 by anti-HIV-1 therapy		
				None	HAART	Other
Anaemia†						
None	1172 (84)	476 (78)	1.5**	1.1	1.1	2.1**
Mild	212 (15)	118 (19)				
Severe	14 (1)	18 (3)				
Platelet count ( $\mu\text{L}^{-1}$ )						
$\geq 100\ 000$	1385 (97)	542 (89)	4.4**	3.9**	4.0**	6.3**
$< 100\ 000$	39 (3)	68 (11)				
Lymphocyte count (cells $\mu\text{L}^{-1}$ )						
$< 1000$	92 (7)	91 (16)	2.4**	1.9*	2.1**	4.0**
1000–3999	1144 (92)	463 (82)				
$\geq 4000$	10 (1)	13 (2)				
Neutrophil count (cells $\mu\text{L}^{-1}$ )						
$< 3000$	393 (33)	327 (60)	3.1**	7.8**	3.1**	5.0**
3000–6999	731 (62)	206 (38)				
$\geq 7000$	61 (5)	9 (2)				
Serum albumin (g $\text{dL}^{-1}$ )						
$< 3.8$	129 (11)	110 (21)	2.2**	4.0**	1.3	3.4**
3.8–5.0	1004 (85)	390 (75)				
$\geq 5.01$	53 (4)	21 (4)				
Alanine aminotransferase (ALT)						
Normal	455 (32)	117 (19)	1.8**	2.1**	1.7**	1.7*
$< 2$ -fold elevated	541 (38)	228 (37)				
2- to $< 3$ -fold elevated	229 (16)	130 (21)				
$\geq 3$ -fold elevated	197 (14)	134 (22)				
Aspartate aminotransferase (AST)						
Normal	566 (41)	113 (19)	2.7**	2.8**	2.6**	3.3**
$< 2$ -fold elevated	582 (42)	277 (46)				
2- to $< 3$ -fold elevated	135 (10)	104 (17)				
$\geq 3$ -fold elevated	92 (7)	107 (18)				
AST/ALT ratio						
$< 0.68$	453 (33)	130 (22)	1.6**	1.7**	1.3	2.1**
0.68–0.99	480 (35)	215 (36)				
1.0–1.307	234 (17)	143 (24)				
$\geq 1.308$	199 (15)	109 (18)				
Total bilirubin (mg $\text{dL}^{-1}$ )‡						
$\geq 1.00$	1094 (83)	446 (76)	1.3*	0.9	1.1	1.6
1.01–2.00	184 (14)	103 (18)				
$> 2.00$	39 (3)	36 (6)				

\* $P \leq 0.05$ ; \*\* $P \leq 0.01$  by logistic regression for each HIV-1-treatment group compared with HIV-1-negative participants.

†Anaemia defined as: none (Hgb  $\geq 13$  and Hct  $\geq 39$ ), mild (Hgb 10–12.99 or Hct 30–38.9), severe (Hgb  $< 10$  or Hct  $< 30$ ).

‡Excludes 53 participants receiving indinavir or atazanavir. Conjugated and unconjugated bilirubin could not be evaluated because of missing data.