

7

HIV感染症に伴う慢性合併症

7-1

HIV感染症と肝炎

ウイルス性肝炎は、輸血後肝炎(血清肝炎)と流行性肝炎(伝染性肝炎)に大別できる。前者には、B型肝炎・C型肝炎が含まれるが、これらはHIVの感染経路と重複する可能性が少なからず存在する。わが国の献血では、1972年からB型肝炎ウイルス(HBV)、1986年からHIVに対するスクリーニングが開始されたが、C型肝炎ウイルス(HCV)が発見され、わが国での献血スクリーニングが導入されたのは1989年である。したがって、1980年前後から濃縮製剤を使用されているわが国の血友病患者などではHIVとHCVの重感染を起こす可能性が高率にある。さらに、HCV感染例では慢性化するものが多いため、HIVコントロールの進歩に伴って、特にC型慢性肝障害への対策がクローズアップされてきている。また、HBV重複感染例では、抗HBV作用/抗HIV作用を合わせ持った薬剤があり、その有効性以外に耐性出現に関する注意が必要となっている。

わが国では、厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業として、「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班により、「HIV・HBV重複感染時の診療ガイドライン」(2009年)、「HIV・HCV重複感染時の診療ガイドライン」(2005年)が著されている。また、HIV感染症治療研究会から「HIV治療の手引き」が毎年改訂されて発行されている。

1 慢性肝障害の診断・症候

(1) 慢性肝炎

6か月以上の肝機能障害とウイルス感染が持続する状態である。さらに、組織学的には、門脈域はリンパ球を中心とした炎症細胞浸潤や線維増生による拡大がみられる。全身倦怠感・食欲不振、肝腫大を認める場合もあるが、一般的には自他覚所見に乏しい。

(2) 肝硬変

病理学的に、慢性の肝細胞障害とそれに引き続く結合組織の増生および肝細胞再生の結果、線維性隔壁で囲まれた再生結節(偽小葉)が肝全体にびまん性に形成された状態である。自他覚所見としては、全身倦怠感・食欲不振・腹部膨満感・腹水・浮腫・黄疸・肝性脳症・手掌紅斑・クモ状血管腫などを認める。

2 慢性肝炎の診断のためのウイルスマーカー検査

(1) B型肝炎ウイルスマーカー

1) HBV関連抗原抗体系

- (a) HBs抗原：HBV感染状態を表わす。
- (b) HBs抗体：過去のHBV感染を示す中和(防御)抗体。
- (c) HBe抗原：HBV量や感染力の高い状態を表わす。

- (d) HBe 抗体：HBV 量や感染力の低い状態を表わす。
 - (e) HBc 抗体：HBV の感染の事実（継続あるいは既往）を表わす。キャリアでは、CLIA 法で cut off index 10 以上のことが多い。
 - (f) IgM HBc 抗体：急性肝炎あるいは慢性肝炎の急性増悪時に陽性となる。CLIA 法では 10 以上の高力価の場合、急性肝炎と考えられる。
 - (g) HBV コア関連抗原：HBV のプレコア・コア遺伝子から転写翻訳される HBe 抗原や HBc 抗原などをまとめて定量的に測定したもの。肝細胞内の HBV cccDNA を反映すると考えられている。
- 2) HBV 核酸検査
- (a) HBV-DNA 量（real-time PCR 法）：測定感度 2.1 log copies/mL
測定感度以下の場合は、HBV-DNA「検出」あるいは「検出せず」と表示される。
 - (b) HBV 遺伝子型：わが国では、genotype C が最も多く、次いで genotype B が多い（測定は、2011 年 5 月から保健適応となった）。
 - (c) HBV プレコア、コアプロモーター変異：それぞれの領域の変異の有無を測定する。
- 3) 抗ウイルス薬の耐性遺伝子検出
- (a) HBV ポリメラーゼ領域変異：ラミブジン、エンテカビル、アデホビルなどの核酸アナログ製剤に対する耐性変異の測定系があるが、現在は、まだ保険適応外である。

(2) C 型肝炎ウイルスマーカー

- 1) HCV 関連抗原抗体系
- (a) HCV 抗体（第 2 あるいは第 3 世代）：HCV 感染の事実（継続あるいは既往）を表わす。
 - (b) HCV 群別判定（グルーピング）：抗体測定系を応用したタイプの判別法。
[判定] グループ 1：本邦では、通常は type 1b と考えられる。
グループ 2：本邦では、type 2a と type 2b の両者の可能性がある。
判定保留：グループ 1 およびグループ 2 に対する抗体が共に陽性（mixed type）の可能性が考えられる。
判定不能：抗体反応が陰性の場合が考えられる。
 - (c) HCV コア抗原定量：HCV のコア蛋白質量の測定系、測定感度 20 fmol/L
- 2) HCV 核酸検査
- (a) HCV-RNA 量（real-time PCR 法）：測定感度 1.2 log IU/ml
測定感度以下の場合は、HCV-RNA「検出」あるいは「検出せず」と表示される。
 - (b) HCV 遺伝子型：わが国では、genotype 1b が最も多く、次いで 2a、2b の順となる。
- 3) 抗ウイルス薬の効果と関連した遺伝子変異（現時点では保険適応外）
- NS3/NS5A/NS5B 阻害剤耐性変異 各種阻害剤耐性となるの有無を測定。

3 HIVおよび肝炎ウイルスの重複感染における臨床的問題点

非加熱血液製剤を投与された血友病患者の多くやSTDに伴うHIV陽性者では、肝炎ウイルスとHIVの重複感染がみられる。なかでも、HIVとHCVとの重複感染が多い。

(1) HBV感染症とHIV感染症の相互の関連

それぞれの重複感染における影響の有無は、現段階では明らかではないが、重複感染者におけるHBVの増殖や抗ウイルス薬による副作用発現などはHIV感染症治療に影響を及ぼす。

(2) HCVのHIV感染症に対する影響の有無

C型肝炎はHIV感染の悪化に影響しないとの報告が当初多かったが、最近の報告ではHCVとの共感染がHIVの進展を進める事が報告されている。

(3) HIVのC型肝炎の進行に対する影響の有無

HIVの重複感染例の方が進行は早く、肝硬変・肝不全への進展率が高い。

(4) HIV/HCV重複感染に対する抗ウイルス療法時の問題点

1) 抗ウイルス剤の他方への影響・効果

HIVプロテアーゼインヒビターはHCVプロテアーゼへの直接効果は有さない。

2) 抗ウイルス療法による肝機能障害

特にHIVプロテアーゼインヒビターでは肝機能障害が高率に認められる。薬物自体の肝細胞への障害のほかに、肝病変の進展例では薬物血中濃度の上昇も考慮する必要がある。

3) HCVに対するDAAs (Direct Acting Antivirals) と抗HIV薬のdrug-drug interactionには注意が必要であり各専門家へのコンサルトのうえで治療を進める必要がある。

4 ウイルス性肝炎に対する治療の考え方

B型あるいはC型肝炎に対する治療目標は、①～③である。

①ウイルスの排除

②肝炎の鎮静化

③長期予後の改善、肝病変進展（肝硬変・肝癌）の抑制

基本的にはウイルス感染症であり、ウイルスの排除が達成されれば肝炎の治癒が期待できる。C型肝炎の場合、HCVウイルス蛋白を直接ターゲットとしたDAAs治療によりウイルス学的治癒が多く症例で得られるようになった。ウイルスの排除が困難な場合には、肝機能の正常化を目指す。B型肝炎の場合には、短期的にウイルスが消失することは困難であるが、HBe抗原／HBe抗体の＋／－から－／＋への変化（seroconversion）が、臨床的には肝炎鎮静化に関連する指標となりうる。さらに、最終的には、HBs抗原の陰性化も目標となる。結果として、長期的に肝硬変への進展や肝癌発生を抑制することが最終的な目標となる。

①に関しては、インターフェロン製剤、DAAs、核酸アナログなどが使用される。インターフェロンは主にB型肝炎に使用される。B型に対しては6-12か月まで投与も可能となっている。B型肝炎に対しては、2000年に逆転写酵素阻害薬のラミブジン（ゼフィックス[®]）が保険適応となり、2004年にラミブジンに耐性例に対するアデホビル（ヘプセラ[®]）の併用が使用可能となった。さらに2006年からエンテカビル（バラクルード[®]）も投与可能となった。またテノホビルのプロドラッグに関して、2014年、テノホビルジソプロキシル（TDF）；（テノゼット[®]）が2016年、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩錠（TAF）（ベムリディ）が使用可能となった。

C型肝炎に対しては、2015年には、NS5A阻害剤レディパスビルとNS5B阻害剤ソフォスブビルの合剤（ハーボニー錠[®]）、グラゾプレビル（グラジナ[®]）/エルバスビル（エレルサ[®]）併用療法、マヴィレット[®]が使用可能となった。更に、2015年よりゲノタイプ2型に対してポリメラーゼ阻害剤のソフォスブビル（ソバルディ-[®]）+リバビリン（コペガス[®]レベトール[®]）+マヴィレットとなった。ゲノタイプ3型に対しては、ポリメラーゼ阻害剤のソフォスブビル（ソバルディ-[®]）+リバビリン（コペガス[®]レベトール[®]）併用療法（24週間）、マヴィレット（12週間）が使用可能である。

②に関しては、グリチルリチン製剤・ウルソデオキシコール酸などの肝底護薬が投与される。

5 ウイルス肝炎の治療の実際

ウイルス性慢性肝炎・肝硬変に対する治療に関しては、厚生労働省の「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班によりガイドラインが作成され、毎年更新されている。ガイドラインは、日本肝臓学会のウェブサイト（<http://www.jsh.or.jp/medical/index.html>）などから参照可能である。

(1) インターフェロン（IFN）

ウイルス性肝炎の治療に使用されるIFNは、IFN- α またはIFN- β である。IFN- α には天然型と遺伝子組換え（2aまたは2b）型がある。IFN- β は天然型である。現在は、B型肝炎にはPEG-IFN（ α 2a）が投与可能となった。

1) B型肝炎に対するIFN治療、PEG-IFN治療

現在では、PEG-IFN α 2aの12か月間投与、またはIFNの1日300万～900万単位（製剤・症例により異なる）の6か月-12か月間の投与が標準である。

2) C型肝炎・肝硬変に対するDAA治療

現在の治療の主流となる治療法である。2014年からは、ゲノタイプ1型症例においてインターフェロンを使用しないNS5A阻害剤ダクラタスビル（ダクルインザ[®]）・プロテアーゼ阻害剤アスナプレビル（スンペプラ[®]）併用療法が使用可能となった。現在、主に使用される薬剤としては2015年以降に発売となった、NS5A阻害剤レディパスビルとNS5B阻害剤ソフォスブビルの合剤（ハーボニー錠[®]）、ソフォスブビル（ソバルディ-[®]）+リバビリン（コペガス[®]レベトール[®]）、グラゾプレビル（グラジナ[®]）/エルバスビル（エレルサ[®]）併用療法、グレカプレビル/ピブレンタスビル 配合錠（マヴィレット[®]）、ソフォスブビル/ベルパタスビル配合錠（エプクルーサ[®]）が使用可能となっている。各薬剤選択は、ゲノタイプ、腎機能障害の有無、肝硬変・肝炎の有無、DAA治療歴により決定される為、肝臓専門医による治療が望ましい。

さらに、非代償性肝硬変症例に対してはソフォスブビル/ベルパタスビル配合錠のみが保険適応となっている。

(2) 核酸アナログ製剤

1) ラミブジン

ラミブジンは、B型慢性肝炎・肝硬変に対してはゼフィックス 100mg 錠の1日1回の経口投与を行う。抗ウイルス効果に優れているが、投与期間が長くなると耐性株の出現率も高くなるため、HBe抗原陽性例に対する投与でのseroconversion率は経時的には必ずし

も上昇しない。腎機能障害および乳酸アシドーシスの出現に注意が必要であり、腎機能により投与間隔を調節する必要がある。抗 HIV 薬としてのラミブジンには、エピビル錠とコンビビル（AZT/3TC）、エプジコム（ABC/3TC）などの合剤がある。HBV および HIV のそれぞれの耐性出現の可能性を考慮して治療選択をする必要がある。

2) アデホビル

ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能異常が確認された B 型慢性肝炎および B 型肝炎硬変に対して、ラミブジンと併用する。アデホビル（ヘプセラ[®]）は、1 日 1 回 10mg の経口投与を行う。腎機能障害および乳酸アシドーシスの出現に注意が必要であり、腎機能により投与間隔を調節する必要がある。

3) エンテカビル

B 型慢性肝炎および B 型肝炎硬変に対して、1 日 1 回 0.5mg の経口投与を行う。抗ウイルス効果はラミブジンよりも強く、少なくとも開始 2 年までの耐性発現率もラミブジンより低率である。ラミブジン耐性症例に対する治療では、1 回 1 回 1mg を投与する（後述するように、HIV/HBV 重複感染者への単独投与は行わない）。

4) テノホビル

B 型肝炎より肝硬変に対して、1 日 1 回の投与を行う。エンテカビルと同様にラミブジンと比較して耐性変異出現率が極めて低く、各種治療前因子に関わらず高率に HBV DNA 陰性化と ALT 正常化が得られる。また強い抗 HIV 作用が認められる為に HIV 重複感染者には単剤投与とならないようにしなければならない。テノホビルのプロドラッグとして 2014 年、テノホビルジソプロキシル（TDF）；（テノゼット[®]）が、更に腎障害や骨塩減少に対する副作用が軽減されたテノホビル アラフェナミド フマル酸塩錠（TAF）（ベムリディ）が 2016 年より使用可能となった。

(3) 肝底護剤

1) グリチルリチン（強力ネオミノファーゲン C：SNMC）

慢性肝炎では、通常 40ml/ 日を静脈内投与する。反応が不十分な場合は 100mL まで増量可能である。高血圧・低カリウム血症など、アルドステロン様の副作用に注意が必要。

2) ウルソデオキシコール酸（ウルソ：UDCA）

慢性肝炎には、通常 300mg ～ 600mg / 日の経口投与とする（C 型肝炎は 900mg / 日まで増量可）。

6 HIV陽性者に対するウイルス性肝炎治療の実際

(1) HCV 重複感染例への治療

1) C 型肝炎に関連して

HIV との重複感染者では若年から肝病変の進展をきたす例が多いため、HIV 感染症の状況や合併症の有無、肝予備能の評価のうえで、基本的には積極的治療の可能性を考慮すべきである。ウイルス学的検査成績や肝線維化の程度、副作用の見通しなどを考慮して、治療計画を策定する。治療効果は、単に抗ウイルス効果のみならず、生化学的有用性（ALT の改善など）も評価すべきである。また、長期予後における治療の意義も勘案すべきである。HCV-RNA 陽性で、ALT 異常が 3 か月以上持続している場合に治療を考慮する。

2) HIV 感染に関連して

CD4 陽性細胞数の減少が必発であり、十分な CD4 細胞数が保持されていることが望ましい。ART 導入前の患者では 350/μL 以上、ART 開始後の患者では 200/μL 以上に安定していることが望ましい。

3) C 型慢性肝炎に対する IFN-free DAA 治療法

現在、NS5A 阻害剤レディパスビルと NS5B 阻害剤ソフォスブビルの合剤(ハーボニー錠[®])、ソフォスブビル(ソバルディ[®]) + リバビリン(コペガス[®] レベトール[®])、グラゾプレビル(グラジナ[®]) / エルバスビル(エレルサ[®]) 併用療法、グレカプレビル / ピブレンタスビル 配合錠(マヴィレット[®])、ソフォスブビル / ベルパタスビル配合錠(エプクルーサ[®]) が使用可能となっている。各薬剤選択・治療期間は、HCV ゲノタイプ、腎機能障害の有無、肝硬変・肝炎の有無、DAA 治療歴により決定される為、肝臓専門医による治療が望ましい。加えて、HIV 治療薬との薬剤相互作用を考慮した治療薬選択が必要な為、肝臓専門医、HIV 専門医との連携のうえ治療が行われる必要がある。

さらに、非代償性肝硬変症例に対してはソフォスブビル / ベルパタスビル配合錠のみが保険適応となっている。治療終了後 6 か月間、血液中の HCV-RNA が陰性を維持していた場合、ウイルス学的著効 (SVR:sustained virological response) と判定し、ウイルスは排除されたものと判断する。

腎障害のないゲノタイプ 3 型症例にはソフォスブビル + RBV 療法 24 週間治療が行われる。

4) 重複感染例に対する抗ウイルス治療の際の注意点

- (a) リバビリンと ddI などの併用によりミトコンドリア中毒を起こし乳酸アシドーシスを起こすことがある。事前に ART 内容を変更するか、併用を避ける必要がある。
- (b) 一部の逆転写酵素阻害剤や蛋白分解酵素阻害剤には肝毒性の危険があり、肝炎による肝障害との鑑別が必要となる。
- (c) AZT とリバビリンは貧血が増強するため、併用は避ける。

(2) HBV 重複感染例への抗ウイルス治療

1) 治療適応の判断

HIV と HBV の重複感染者に対する治療の必要性については、以下の場合がある。

- ①抗 HIV 療法が必要だが、抗 HBV 療法は不要
- ②抗 HIV 療法の適用がないもしくは治療を希望しないが、抗 HBV 療法は必要
(HIV と HBV の重複感染者の場合は原則として抗 HIV 療法を開始する)
- ③抗 HIV 療法、抗 HBV 療法ともに必要

同じ薬剤が、抗 HIV 療法、抗 HBV 療法に使用される場合があること、それぞれのウイルスに対して耐性出現の可能性を有していること、などの問題点がある。

- 2) ラミブジン (3TC)、エムトリシタビン (FTC)、テノホビル - ジソプロキシル (TDF)、テノホビル - アラフェナミド (TAF) には抗 HBV 作用も認める。B 型肝炎の治療薬である阿德ホビル (ADV) は TDF と類似構造を有するため、TDF 交叉耐性発現のリスクもある。
- 3) さらに、現在の抗 HBV 療法の第一選択薬であるエンテカビルにも、抗 HIV 活性を有することが明らかとなり、重複患者への単独投与は行わない。
- 4) 免疫再構築が起こった症例では B 型肝炎の悪化を認める場合があり、注意が必要である。
- 5) 近年の HBV 急性感染例において、genotype A によるものが増加傾向にある。このタイプでは、成人の急性感染にも拘わらず HBV が排除されずに持続感染化する可能性がある。この場合には、HBV 排除を目的とした抗ウイルス治療の検討も必要である。

- 6) 重複感染者で HIV の治療の適用がないもしくは治療を希望しない場合に、インターフェロン投与が可能であれば、インターフェロン（保険認可後は PEG-IFN）投与を行う。
- 7) ART を行う場合には、TDF(TAF)+3TC あるいは TDF(TAF)+FTC の 2 剤を組み入れる。
- 8) 厚生労働省「HIV 感染症に合併する各種疾病に関する研究」班により、「HIV・HBV 重複感染時の診療ガイドライン」が 2009 年春に報告されたので、以下に示す。
- (TDF; tenofovir disoproxil fumarate, TAF; tenofovir alafenamide, 3TC; lamivudine, FTC;

抗HIV療法	血中 HBV 量 肝炎活動性 (血清 ALT 値)	治療法の選択
行う	HBV DNA 高値 ($\geq 5 \log \text{ copies/mL}$)	TDF(TAF)+3TC（または TDF(TAF)+FTC）両者を含む ART を行う。 ART のレジメンの変更時には注意が必要（抗 HBV 作用薬を併用する）。
	HBV DNA 低値 ($< 5 \log \text{ copies/mL}$)	TDF(TAF)+3TC（または TDF(TAF)+FTC）両者を含む ART を行う。肝予備能によっては両者を含まない ART も可能。 TDF(TAF)+3TC（または TDF(TAF)+FTC）を含む ART のレジメンの変更時には注意が必要（抗 HBV 作用薬を併用する）。
行わない	B 型肝炎治療 必要 (血清 ALT 値異常が持続)	IFN (PegIFN) (非 ART 下では、原則的に B 型肝炎の治療に 3TC、ADV、ETV を使用しない)。 B 型肝炎による肝不全の危険性が高い場合は、TDF(TAF)+3TC（または TDF(TAF)+FTC）を含む ART の開始も検討する。
	B 型肝炎治療 不要 (血清 ALT 値正常)	経過観察

emtricitabine, ADV; adefovir, ETV; entecavir)

(消化器内科 須田 剛生 2020.12)