

特別講演



HIV と血友病をとりまく環境の変化 Recent progress and new issues in medical care for HIV and hemophilia

木内 英
Ei KINAI

東京医科大学臨床検査医学分野
Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University

はじめに

東京医科大学の臨床検査医学科は、血液凝固異常症と血栓性素因、HIV、臨床検査、輸血と幅広い領域を専門とする、全国でもユニークな診療科である。今回は当科のメイン診療疾患である、HIV と血友病についての医療の進歩と、それに伴う環境の変化や新たな課題について概観したい。

HIV の治療の進歩

1981 年に後天性免疫不全症候群 (AIDS) が初めて報告され、1987 年に初の抗 HIV 治療薬 (ART) であるジドブジンが登場、その後核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) が開発された。1996 年にプロテアーゼ阻害薬 (PI)、非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) が開発され (図 1)、2 種類の NRTI と併用する 3 剤併用療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy : HAART) によって HIV を持続的に抑制することが可能となり、エイズ死亡が劇的に減少した。しかし当時の HAART は錠数が多く、わずかな怠薬でウイルスが薬剤耐性を獲得しやすいなど、効果も不安定であった。また、NRTI による乳酸アシドーシスや腎機能低下、心血管障害、PI による脂質代謝異常、糖代謝異常、NNRTI による中枢神経症状などの副

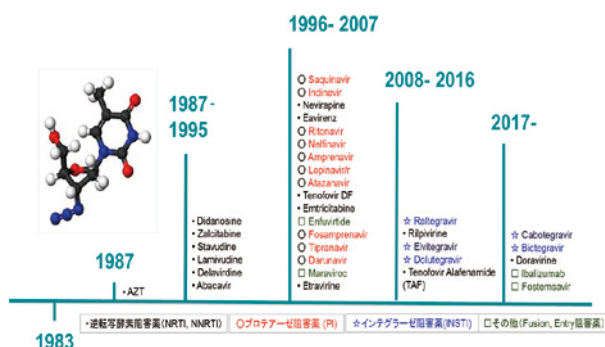


図 1 抗 HIV 薬の進歩

作用・長期合併症が深刻な問題であった。2008 年にインテグラーゼ阻害薬が開発され、抗 HIV 薬の副作用や合併症、薬物相互作用が大幅に改善されただけでなく、薬剤耐性の問題も改善された。現在は多くの患者が副作用に苦しむことなく安定してウイルスを抑制することが可能となった。

HIV 患者の高齢化と合併症の増加

治療の進歩により HIV は慢性疾患となったが、これに伴い HIV 感染者の急速な高齢化が進行している。国立国際医療研究センター、エイズ治療研究開発センターの集計では、2002 年では 50 歳以上の患者は 10% 程度であったが、2017 年には 34% にまで増加し (図 2)、加齢に伴う多様な合併症が顕在

令和 3 年 1 月 21 日受付 第 186 回医学会総会

キーワード: 血友病、HIV、AIDS

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区新宿 6-7-1 東京医科大学臨床検査医学分野)

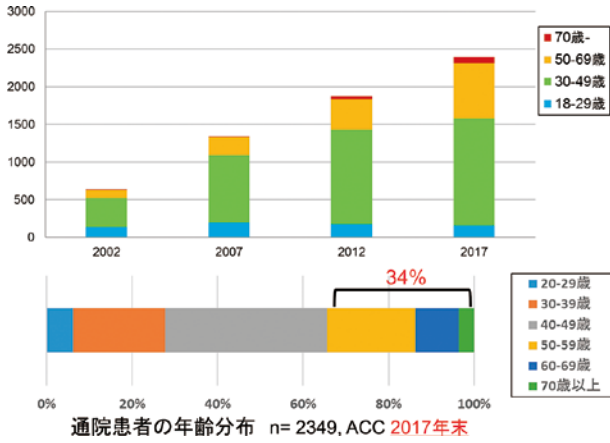


図2 HIV感染者の高齢化

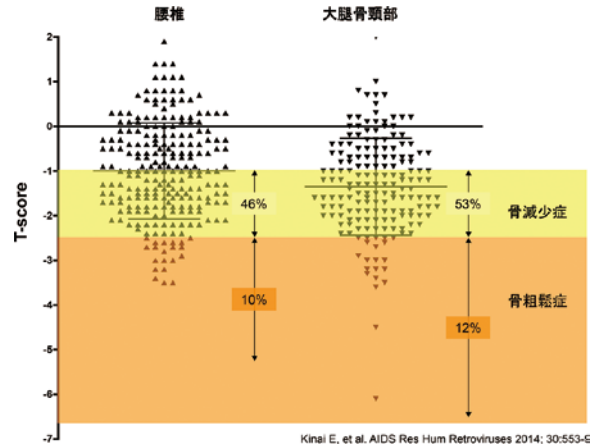


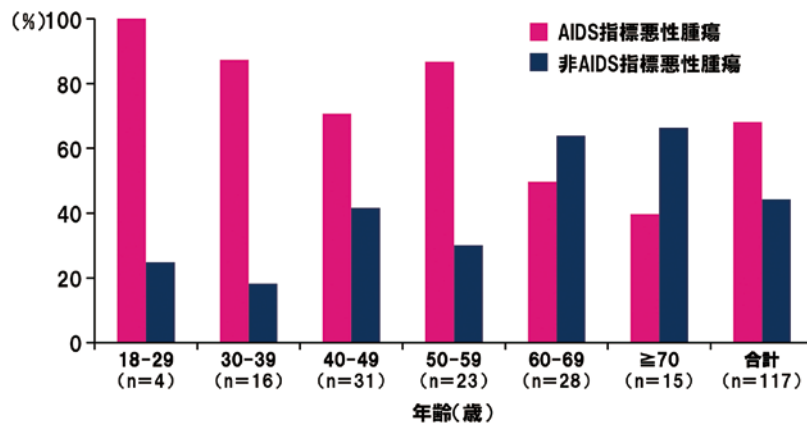
図3 日本人 HIV 感染者の骨密度分布

化している。特に HIV 感染者では、慢性感染持続による炎症の蓄積、治療薬長期暴露に伴う副作用の蓄積により、合併症が非 HIV 感染者よりも高率に発生している。例えば、腎機能は HIV 感染者では低下傾向が強く、慢性腎疾患 (CKD) の有病率も高い。CKD 有病率は、国際的研究の D.A.D study で 2.1%¹⁾、米国で 3%²⁾、ヨーロッパで 3.5%³⁾、アジアで 4.2%、日本で 3%⁴⁾ と報告されている。私は HIV 感染者の腎疾患と抗 HIV 治療薬であるテノフォビルとの関連に着目し、テノフォビルが近医尿細管障害を中心とした腎機能低下を起し、リンの腎性漏出を介して骨軟化症を引き起こすことを報告した⁵⁾。一連の論文で、テノフォビルによる腎機能を評価する検査指標を見出し報告したことから、日本ではテノフォビル関連腎障害のモニタリングが普及した。

2010 年に HIV 感染者における骨折率が非感染者の 3 倍にのぼるという報告が出され⁶⁾、医療者の間

で不安が高まったことをうけ、筆者は日本人 HIV 感染者における骨密度とその低下要因について調査した⁷⁾。この結果、日本人では腰椎の 56%、大腿骨頸部の 65% に骨密度低下がみられた (図 3)。特に PI の使用が骨密度低下と関連しており、服用期間が長いほど骨密度が低下する一方、PI を中止した患者では継続者より骨密度が優位に高く、PI による骨密度低下は可逆的であることが示唆された。

発がんも問題となりつつある。2000 年時点では AIDS 関連悪性腫瘍が圧倒的多数だったが、最近では非 AIDS 関連悪性腫瘍が増え、その罹患率はフランスで非感染者の 6.88 倍⁸⁾、米国で 5.91 倍、特に肺がんは 14.71 倍、肝臓がんは 31.26 倍と推計されている⁹⁾。日本では MDV データベースを用いた報告が出ており、50 歳台までは AIDS 関連悪性腫瘍、60 歳以降は非 AIDS 悪性腫瘍が多くなっていた (図 4)¹⁰⁾。今後は部位別リスクなどを解明し、効果的



【対象】2010年1月～2015年12月の間に抗HIV薬の処方レコードのある18歳以上のHIV感染者1,445例
 【方法】MDVデータベース(急性期病態を中心とした病態診療データベース)を用いて、ICD-10(国際疾病分類第10版)で定義したHIV診断レコードのある患者を抽出し年齢別に集計した。
 【利益相反】本研究はMSD株式会社スポンサーの研究である。Ruzicka DJ, Imai K, Takahashi KはMSD株式会社の社員であり、Naito TはMSD株式会社からの講演料の授受がある。
 RTG19S0017-0521 Reproduced from *BMJ Open*. Ruzicka DJ et al. 8 (6). e019985. 2018 with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

図4 HIV感染者の年齢別のAIDS指標悪性腫瘍・非AIDS指標悪性腫瘍の割合

なスクリーニング手法や治療法の開発が焦点となる。

HIV 関連神経認知障害

かつて HIV は深刻な HIV 脳症を起こし、これに罹患した患者さんは急速に麻痺が進行し、ほぼ全例が半年程度で亡くなった。しかし現在では治療薬の進歩により HIV 脳症は激減、多くの HIV 脳症が治療薬で改善している。しかし、2010 年にアメリカの CHARTER group が HIV 感染者の 47% が認知障害を有していると報告し¹¹⁾、軽症例も含めた包括的な疾患概念「HIV 関連神経認知障害 (HAND)」を提唱した。一方で、この研究は多くの研究者から懐疑的な目で見られた。HIV 感染ではトキソプラズマ脳炎、クリプトコッカス髄膜炎などの中枢神経系日和見感染が多い。また同性愛者が多く、精神疾患の併発が高率に見られるうえ、覚せい剤や幻覚剤などの薬物使用者も多いことが背景にある。筆者は日本人における HAND 疫学研究 (J-HAND 研究) を行い、全国 17 施設で 728 人を対象に神経心理検査を行った。この結果、184 人 (25.3%) に何らかの認知機能低下を認め、うち 86 人 (11.8%) では日常生活に何らかの支障が出ていることが判明した (図 5)。さらに認知機能低下は 50 歳以上、および感染後 5 年以後に増加し、多変量解析の結果 ART が唯一の改善方法であることが判明し、HIV が中枢神経機能を低下させることが疫学的に強く示唆された¹²⁾。認知機能のうち、視空間把握機能と、複数の機能を組

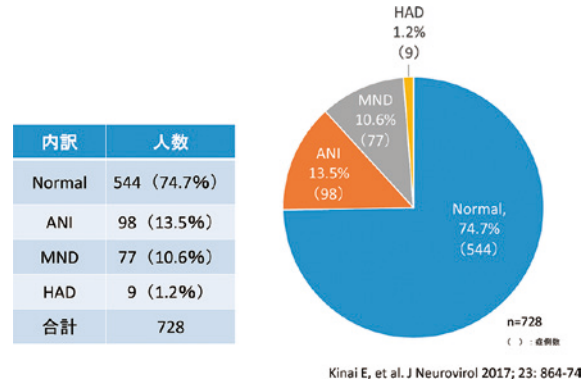
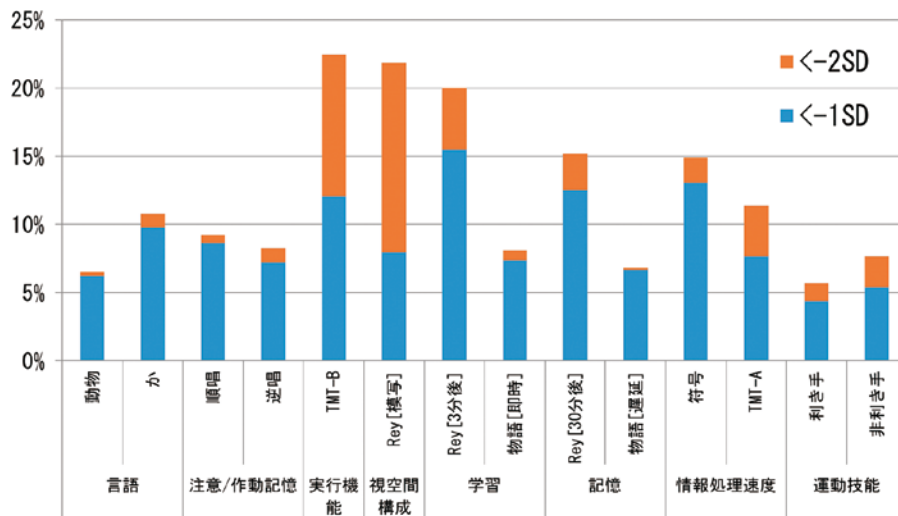


図 5 日本人 HIV 感染者の認知機能低下 (Frascati criteria)

み合わせる遂行機能が著しく低下することがわかり (図 6)、これらの機能は ART を継続していても高齢者を中心に徐々に低下することが示唆された。一方、言語関係は若年者を中心に感染初期に低下するが、ART を継続していくうちに改善し、高齢者でも機能が保たれることが判明した¹³⁾。これらの結果から、HIV 関連認知脳障害には二つの機序が想定された。第一には言語などのように HIV に直接傷害される機能で、治療とともに改善することが期待される。第二は視覚機能や遂行機能のように HIV 自体ではなく神経炎症により間接的に障害される機序で、視覚機能や遂行機能は ART を継続していても徐々に進行していくと考えられる。視覚機能と遂行機能が障害されることで、もっとも懸念されるのは車の運転である。運転は視覚による情報を迅速にとらえ、それを整理して迅速に必要な行動に結び付ける作業が求められる。HIV の経過が長く高齢の患者



Kinai E, et al. J Neurovirol 2017; 23: 864-74

図 6 認知機能別神経心理テスト結果

では、車の運転をしなくてもすむようなサポートが必要になるかもしれない。神経炎症による機能低下をどのように改善していくかが今後に残された課題と考えられる。

HIV 流行終息に向けた試み

HIV の現状と課題から、将来にむけた動きについて概観したい。HIV の死亡率が激減した一方、新規感染者は高レベルで推移している。ワクチンが有効性を示せない現在、ART を予防的に用いるアプローチが試みられている。2014 年パリ宣言では、2030 年エイズ流行終息に向けて、2020 年達成目標として 90-90-90 というスローガンが掲げられた。これは感染者の 90% が検査で感染を知り、そのうち 90% が ART を受け、その 90% が HIV を未検出に抑制する、というものである。現在多くの国々で 90-90-90 の評価が行われている。日本では感染者の 85.6% が捕捉され、このうち 82.8% が ART で治療を受け、うち 99.1% がウイルス学的抑制を達成したと考えられている (図 7)¹⁴⁾。さらに治療によっ

てウイルスが 6 ヶ月以上検出感度未満ではパートナーへの HIV 感染がほぼゼロと報告された¹⁵⁾¹⁶⁾。この結果 U-U (Undetectable = Untransmittable) という概念が生まれ、HIV の早期治療は免疫再構築のみならず HIV 新規感染の抑制につながる事が明らかとなった。さらに非感染者の予防として、ART を性行為の前に投与する暴露前予防 (Pre-exposure prophylaxis ; PrEP) が試みられ、大きな成果を挙げている。

このように HIV 治療薬は 30 年間で飛躍的な進歩を遂げたが、その一方で慢性感染持続と加齢による合併症が課題となっている。今後は HIV 終息に向けた予防の試みや、より便利で効果的な治療の研究が加速していくと思われる。

血友病治療イノベーション

次に血友病における治療の進歩について概観したい (図 8)。血友病は第 VIII あるいは第 IX 因子の先天性欠乏・異常による先天性凝固異常症であり、現在日本に約 5,500 人の患者がいる¹⁷⁾。血友病の治療は欠乏している凝固因子を静脈注射によって補充する (補充療法) のが基本的治療法である。しかし血液製剤が HIV や HCV に汚染されていたために、1980 年代前半を中心にいわゆる薬害エイズが起り、日本では当時の患者の約 30% に相当する 1,400 人が HIV に、70% に相当する 3,500 人が C 型肝炎ウイルスに感染した。薬害後約 30 年間、世界的に血友病業界は安全な製剤を作ることに注力、具体的には、非加熱製剤から加熱製剤、さらにはモノクローナル

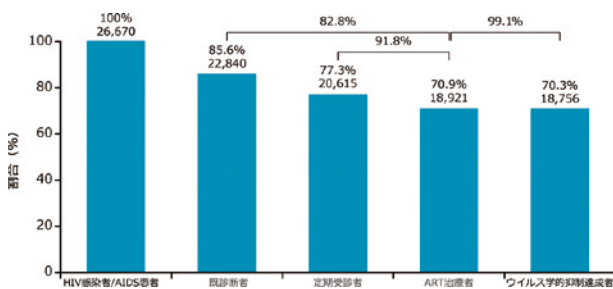


図 7 日本における 90-90-90

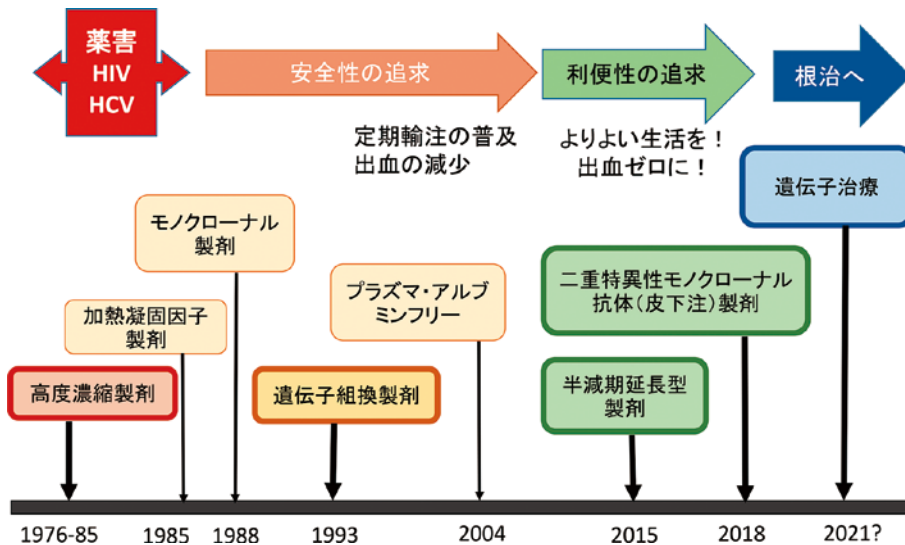


図 8 血液製剤イノベーションと血友病医療の流れ

製剤の開発、遺伝子組み換え製剤の開発、動物性タンパク除去製剤の開発などが行われてきた。安全な血液製剤の大量供給と普及に伴い、凝固因子を治療ではなく予防的に補充する方法（定期補充療法）が一般的となった。これによって血友病患者の出血は激減し、血友病患者がより高い生活レベルを送ることが可能となったばかりでなく、出血ゼロを目指して高い因子活性を維持しようとするニーズが高まった。高い因子活性を保つためにはより頻回に静脈注射をする必要があるため、2015年により少ない注射回数で因子レベルを維持することを可能とした、半減期延長型製剤が登場した¹⁸⁾。さらに2018年には週1回～月1回の皮下注射で高い因子活性を維持できる二重特異性モノクローナル抗体が登場した。現在は血友病の根治を目指した遺伝子治療が開発され、世界中で治験が行われている。

一連のイノベーションのうち、二重特異性抗体(BSAb)の開発と遺伝子治療について紹介したい。第VIII因子は第IX因子と第X因子を結合させて活性型第X因子を形成させる補酵素である。BSAbは片方の腕に第IX因子親和部位を、もう片方の腕に第X因子親和部位を持つことで、第IX因子と第X因子を接近させ第X因子を活性化させることのできる製剤である¹⁹⁾。血友病患者の中には補充第VIII因子に対する自己抗体(インヒビター)が生じている患者がおり、補充第VIII因子が奏功しないが、BSAbであれば自己抗体の攻撃を受けずに凝固カスケードを進めることができる。しかも、静脈注射ではなく皮下注射であること、従来の第VIII因子製剤が週2-3回の注射が必要であったのに対し、BSAbは2週に1回から月1回の注射で、しかも高いトラフ活性を維持できるなど、利便性が飛躍的に高められている。このため、本来BSAbはインヒビター患者向けに作られた製剤であったが、非インヒビター患者にも使用が急速に広まっている。

血友病遺伝子治療は、① 単一遺伝子異常が病態を決定すること、② 目標凝固因子レベルの範囲が広いこと、③ 凝固因子が循環血流に分泌されるため、細胞レベルの遺伝子導入が全体の病態を改善しうること、などから遺伝子治療のターゲットと考えられてきた。しかし、第VIII因子が180 kbpと巨大な遺伝子であり、ベクターウィルスの遺伝子をはるかに上回ること、第VIII因子の維持・活性化プロセスが複雑でわずかな遺伝子変異で機能が大きく損

なわれること、免疫バリアからの回避、発がんの危険性など、多くの課題が残されていた²⁰⁾。しかし、2017年に米国のメーカーが初めて第VIII因子活性を100%前後まで維持することに成功した²¹⁾ことで、遺伝子治療の方法論が確立し、追随するメーカーによる治験競争が進行している。血友病は稀少疾患であるにも関わらず、先天性疾患の中では際立って多くの治験が進行しているホットな領域となっている。

おわりに

臨床検査医学科の主要診療疾患である、HIVと血友病における治療の進歩と環境の変化を概観してきた。HIV治療は1987年のジドブジンの発明以降、急速な進歩を遂げ、死の病ではなくなったが、患者の増加・高齢化と合併症が問題となっている。より野心的な治療方法の研究が進められる一方で、HIV流行終息に向けた試みが世界中で進められている。血友病は定期輸注の普及と患者の生活レベルの向上に伴い、より活動的で便利な生活のニーズが高まり、2015年以降は半減期延長型製剤、二重特異性抗体、さらには遺伝子治療などが相次いで開発され、血友病治療イノベーションとも時代の変革期に入っている。こうした激しい変化のなかで、いたずらに流されることなく注意深く検証を行い、一方で時代の変化を的確にとらえて、必要な治療をいち早く提供するような体制を整えるべく努力していきたい。

文 献

- 1) Ryom L, et al: Renal Impairment and Cardiovascular Disease in HIV-Positive Individuals: The D: A: D Study. *J Infect Dis* **214**: 1212-1220, 2016
- 2) Bonjoch A, et al: AIDS Patient Care STDs 2010 High prevalence of signs of renal damage despite normal renal function in a cohort of HIV-infected patients: evaluation of associated factors. *AIDS Patient Care STDs* **28**: 524-529, 2014
- 3) Mocroft A, et al: Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* **21**: 1119-1127, 2007
- 4) Yanagisawa N, et al: Clinical characteristics of kidney disease in Japanese HIV-infected patients. *Nephron Clin Pract* **118**(3): c285-291, 2011
- 5) Kinai E, Hanabusa H: Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. *AIDS Res Hum Retroviruses* **25**(4): 387-394, 2009
- 6) Young B, et al: Increased rates of bone fracture

- among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000–2006. *Clin Infect Dis* **52** : 1061–1068, 2011
- 7) Kinai E, et al : Long-term use of protease inhibitors is associated with bone mineral density loss. *AIDS Res Hum Retroviruses* **30**(6) : 553–559, 2014
 - 8) Hasse B, et al : Morbidity and aging in HIV-infected persons : the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* **53**(11) : 1130–1139, 2011
 - 9) Engels EA, et al : Cancer-Attributable Mortality Among People With Treated Human Immunodeficiency Virus Infection in North America. *Clin Infect Dis* **65** : 636–643, 2017
 - 10) Ruzicka DJ, et al : Comorbidities and the use of comedications in people living with HIV on antiretroviral therapy in Japan : a cross-sectional study using a hospital claims database. *BMJ Open* **8** : e019985, 2018
 - 11) Heaton R, et al : HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy : CHARTER Study. *Neurology* **75** : 2087–2096, 2010
 - 12) Kinai E, et al for HIV-associated neurocognitive disorders in Japanese (J-HAND study group*) : Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders : A Japanese nationwide multicenter study. *J Neurovirol* **23** : 864–874, 2017
 - 13) Komatsu K, et al : HIV-Associated Neurocognitive Disorders in Japanese (J-HAND) Study Group (The J-HAND Study Group). Various associations of aging and long-term HIV infection with different neurocognitive functions : detailed analysis of a Japanese nationwide multicenter study. *J Neurovirol* **25** : 208–220, 2019
 - 14) Iwamoto A, et al : The HIV care cascade : Japanese perspectives. *PLoS One* **12** : e0174360, 2017
 - 15) Rodger A, et al. : Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* **316** : 171–181, 2016
 - 16) Rodger AJ, et al. : Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER) : final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* **393** : 2428–2438, 2019
 - 17) 瀧 正志 : 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 令和元年度報告書
 - 18) Mei B, et al : Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. *Blood* **116** : 270–279, 2010
 - 19) Kitazawa T, et al : Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost* **117** : 1348–1357, 2017
 - 20) Perrin GQ, et al : Update on clinical gene therapy for hemophilia. *Blood* **133** : 407–414, 2019
 - 21) Rangarajan S : AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med* **377** : 2519–2530, 2017