

教育講演 1

12月9日(木) 第1会場(中ホール・大地) 14:40~15:40 同時通訳

Current social situation of hemophilia with HIV in USA

William Keith Hoots

Houston Medical Director, The Division Head/Pediatric Hematology Department of Pediatrics University of Texas Medical School Gulf Sate Hemophilia & Thrombophilia Center, USA

Approximately 50% of all individuals with hemophilia treated with clotting factor concentrates (CFCs) between the years 1979–1984 in the U. S. were infected with HIV. By 1989 more than 150 hemophilic individuals per year died from HIV/AIDS until HAART therapy was introduced in 1996. Fortunately, the rate of new infections was arrested with viral attenuation of CFCs which was initially introduced in 1983 and evolved until the introduction of recombinant factor VIII concentrates in 1989. Thanks to the advent of HAART therapy approximately half of these estimated 9,200 HIV-infected individuals are alive with HIV in 2004. However, nearly half of them are co-infected with HCV and liver failure has now surpassed AIDS-related cases as the leading cause of death. Matched for age, genotype and infection duration, progression to cirrhosis and chronic liver failure is greater in co-infected individuals. In addition, the greater hepatic damage in co-infected individuals has led to greater morbidity from complications such as GI bleeding, lactic acidosis, diabetes and anemia. Long-term survivors from hemophilia in the U. S. have been demonstrated to have some genotypic survival characteristics such as chemokine or receptive polymorphism/mutations or HLA polymorphisms that may have conferred a survival advantage that slowed progression to AIDS, and perhaps, allowed them to remain relatively asymptomatic until HAART therapy was available to reduce their HIV viral load. Nonetheless, the personal and economic costs of HIV to the hemophilia population in the U. S. has been staggering and, as elsewhere in the world, continues to present clinical challenges: Therapeutic interventions for HIV, HCV and the collective complications offer prospects for transforming a mortal disease into a chronic one (HIV) or for eliminating a chronic one (HCV) altogether. A collection of clinical studies that recapitulate this transformation will comprise the focus for this discussion of HIV among the U. S. Hemophilia population.

米国における HIV 感染血友病患者の最近の状況

米国で 1979 年～1984 年の間に凝固因子製剤 (CFCs) を投与された血友病患者の約半数

が HIV に感染した。1996 年に HAART が導入される前は、1989 年までに年間 150 例以上の血友病患者が、HIV/AIDS により死亡した。幸いにも、1983 年に初めて導入されたウイルス不活化処理された凝固因子製剤では新たな感染の報告はほとんどなく、また 1989 年に組換え第 VIII III 因子製剤が導入されるまで継続している。HAART 療法が出現したおかげで、これら推定 9,200 例の HIV 感染患者の内約半数は、2004 年時点においても HIV 保有状態で生存している。しかし、これら生存患者の約半数は HCV に重感染しており、現在では主な死亡原因として肝不全が AIDS 関連疾患を上回っている。年齢、HCV 遺伝子型および感染期間をマッチさせ検討すると、重感染のある患者群において肝硬変および慢性肝不全への進展が早い。さらに、重感染のある患者では、肝臓の障害が大きいことにより消化管出血、乳酸性アシドーシス、糖尿病および貧血などの合併症の発生率が高くなっている。米国の血友病患者の長期生存例は、ケモカインまたは受容体多型、/突然変異あるいは HLA 多型などの何らかの遺伝子型の特性があり、これが AIDS への進展を遅らせる生存上の利点につながっていると考えられ、この事は HIV のウイルス負荷を減少させる HAART が導入されるまで、比較的無症状の状態であった事実により証明されている。にもかかわらず、米国における血友病患者に対する HIV の人的および経済的費用は莫大であり、世界各地域と同様に、継続的な臨床上の課題でとなっている。HIV、HCV およびこれら重感染合併症への治療介入は、HIV/AIDS を致命的疾患から慢性疾患へ変貌させ、且つ HCV を完全に除去しうる可能性をもたらす。こうした変化を再現させるための臨床研究の集積は米国の血友病患者群での HIV 感染の議論をもとに成されるべきである。

教育講演 2

12月9日(木) 第1会場(中ホール・大地) 15:50~16:50

日本における血友病と HIV 感染に関する全国的な調査の経緯と調査結果の現状

立浪 忍

(聖マリアンナ医科大学医学統計学)

1. 調査の歴史

全国の血友病を中心とした HIV 感染血液凝固異常症に関する調査は、1986 年度(昭和 61 年度)の後半に(旧)厚生省の研究班(班長:山田兼雄聖マリアンナ医大教授)により開始された。この研究班は 1987 年(昭和 62 年)4 月以後「HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班」となり、収集したデータの分析は同班の「Natural History」委員会により進められた。研究の進行にともない、調査用紙の発送・記入・回収および集計に関する業務を実行するために、血液凝固異常症の治療に当たっている医師を中心に、全国的なネットワークが構築されてきた。

1997 年度(平成 9 年度)に上記研究班は大きく改変され(班長:東京医大福武勝幸教授)、それまで包括されていた分野の一部は別の班となって独立した。全国的な調査に関する部分が改変後の主たる研究分野となり、それまで代表的な施設を介して集計していた日本における HIV 感染血液凝固異常症の総数を、直接把握する体制に変更した。

1999 年度(平成 11 年度)末をもって「HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班」は終了したが、AIDS 発症数や死亡数を含めた調査を行っている組織は他になかったため、2001 年度(平成 13 年度)以降の調査は厚生労働省によって事業化され、(財)エイズ予防財団に委託された。なお、事業化前の 1 年間の空白を回避するため、2000 年度(平成 12 年度)には、「HIV 研究の評価に関する研究班」の分担研究として、単年度の全国調査が実施された(分担研究者:聖マリアンナ医大瀧正志助教授)。

2. 調査の結果

2001 年度(平成 13 年度)以後の調査では、全国 1,300 以上の施設に調査用紙を送付し、常に 835 以上の施設から回答を得ている。

2003 年 5 月 31 日付で 1,427 例の HIV 感染血液凝固異常症と、41 例の HIV 感染後天性凝固異常症(所謂第 4 ルート)および 2 次・3 次感染の症例が把握されている。

1,427 例の HIV 感染血液凝固異常症における累積死亡数は 562 例で、2003 年 5 月 31 日における Kaplan-Meier 法による生存率は $59.3 \pm 1.3\%$ となっている。

累積死亡数の内、死因として AIDS 指標疾患が報告されていた例は 393 例、また、肝疾患が報告されていたものは 120 例で、62 例については双方が報告されている。

平成 15 年度調査期間（平成 14 年 6 月 1 日～平成 15 年 5 月 31 日）における死亡例 17 例中に、肝疾患を死因に含むものが 10 例含まれていた。このようなことから、HCV による肝疾患に対する早急な対策が必要であるが、インターフェロンによる肝疾患の治療は未だ広く普及しているとは言い難い。また、リバビリンを併用した場合の治療効果と、インターフェロン単独による治療効果との統計学的な有意差についても、現在のところは検出されていない。報告症例数の増加にともない、さらに解析的な検討を継続する必要があるだろう。

3. 今後の課題

2004 年度（平成 16 年度）も調査は継続され、調査用紙の回収作業が進行している。調査用紙は肝疾患に関する項目に重点をおいた。また、当年度より個人情報保護の観点から、調査対象者からの同意を取得して頂くこととなった。

同意の取得も含め、調査に協力して頂く方々の負担ができるだけ少なく、また、他の調査研究組織による調査・研究の目的と重複する事項を、できるだけ少ないような方向にして行く必要があるだろう。