

ランチョンセミナー 1

12月9日(木) 第2会場(会議ホール 風) 12:20~13:20

Hemophilia with HIV and HCV

■座 長：瀧 正志(聖マリアンナ医科大学小児科学教室)

■演 者：William Keith Hoots M.D. (Houston Medical Director, The Division Head/Pediatric Hematology Department of Pediatrics University of Texas Medical School Gulf Sate Hemophilia & Thrombophilia Center)

Before the mid-1980s, hemophilia was treated with contaminated plasma products, resulting in extraordinarily high prevalence rates of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), hepatitis C virus (HCV (HIV-1)), and hepatitis B virus (HBV (HIV-1)). Among 2069 HCV seropositive participants enrolled in the Second Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS-II) during 2001–2003, 30% had HIV-1 and 4.6% were HBV surface antigen carriers.

Although 80% of the HIV-1-positives in the MHCS-II had at least 200 CD4⁺ cells/ μ L, only 59% were on highly active antiretroviral therapy. HIV-1 RNA was detected in 77% of those not taking antiretroviral medications. HIV-1-positives and older participants were more likely to have clinical and subclinical manifestations of liver disease. Among HIV-1-positive participants over age 41, prevalence rates were 5% for persistent jaundice, 7% for ascites, 9% for hepatomegaly, and 19% for splenomegaly. Hepatocellular carcinoma was diagnosed in four participants and or non-Hodgkin lymphoma in seven.

HAART therapy has radically altered the clinical phenotype for hemophilic individuals co-infected with HIV and HCV. Whereas opportunistic infections predominated previously in this population, now liver failure and hemophilia bleeding complicated by decreased hepatic synthesis of other clotting factors, thrombocytopenia secondary to hypersplenism and hemorrhage from esophageal varices confer the major morbidities and mortalities. In addition, HAART therapy itself may contribute to bleeding and other co-morbidities.

Of the first 721 HCV positive MHCS-II participants who had never been treated with interferon, HCV RNA was not detected in plasma (implying spontaneous clearance of HCV infection) in 25% of those with and 12% of those without HIV co-infection. Without HIV, spontaneous clearance was strongly related to early age at infection and particularly to recent birth cohort. Stratified analysis suggested that clearance rates increased in the late 1970s or early 1980s. Severity of hemophilia and treatment variables such as type of factor exposure (non-heat treated factor concentrate vs. cryoprecipitate) did not significantly affect HCV clearance rates.

Combination therapy with pegylated interferons plus ribavirin, which is the current standard of care, has yielded sustained clearance of HCV in more than 50% of patients. Data on treatment of HCV in hemophilic populations, especially those with HIV co-infection, are very limited. In MHCS-II, HCV RNA was detected less frequently (59%) among participants treated with standard interferon plus ribavirin and more frequently among HIV-1-positive than HIV-1-negative participants (85% vs. 70% (HIV-1)). However, most (72%) MHCS-II participants had received no anti-HCV therapy.

These data reveal the scale of hepatic and hematologic disease that is likely to manifest in the adult hemophilic population during the coming years unless most of them are successfully treated for HIV-1, HCV or both.

■共 催：バクスター（株）

ランチョンセミナー 2

12月9日(木) 第3会場(交流ホール) 12:20~13:20

HAARTにおける推奨薬 EFV の副作用と対策

■座長：高田 昇 (広島大学エイズ医療対策室室長)

■演者：白阪琢磨 (国立病院大阪医療センター免疫感染症科部長)

HIV 感染症治療の進歩には著しいものがある。世界最初の抗 AIDS 薬 AZT が承認されて 17 年が経過し、その間におよそ 20 剤の抗 HIV 薬が世に出た。それらは、AZT と同じヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)、HIV のプロテアーゼ阻害薬 (PI)、NRTI とは化学式などが異なる非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) に大別でき、最近、海外では HIV の融合阻害薬が加わった。これらの抗 HIV 薬を複数組み合わせる多剤併用療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy: HAART) は HIV 感染症の予後を改善でき、HIV 感染症に対する標準的治療となった。

NNRTI に属するエファビレンツ (Efavirenz: EFV) は、PI と同等な強い抗 HIV 効果を有し、しかも、一日一回の服用でよく、服用時に食物摂取の必要が無く、室温でも安定など、他の薬剤に比べてアドヒアランス維持にも優れていた。これらの点から本薬は HAART の中心的役割を担う薬として汎用されてきた。しかし、HAART を長らく実施してきた経験から、その成功の鍵は抗ウイルス効果やアドヒアランスの良さだけではなく、短期、長期に出現する副作用にある事もわかってきた。これらの副作用の出現に注意を払い、出現すれば適切な対策を講じることが主治医の診療上重要なポイントである。抗 HIV 薬の副作用の中で注意すべきものとして、NRTI の乳酸アシドーシス、PI のリポジストロフィ、脂質あるいは糖代謝異常、血友病患者の出血傾向などと並んで、EFV では精神神経系副作用の出現をあげる事ができる。EFV の精神神経系副作用には、浮動性めまい、不眠症、傾眠、集中力障害、異夢、うつ傾向などがある。海外では、EFV の中断率が 46% で、その半数が精神神経症状により中断し、うつの既往者では中断率が高かったという報告もある。EFV の血中濃度と精神神経系副作用出現との相関は必ずしも、まだ明らかではないが、EFV の肝代謝酵素 CYP2B6 の遺伝子多型 (CYP2B6*6/*6 genotype) では EFV の血中濃度が高い事が明らかにされた (Tsuchiya K et al. BBRC. 319: 1322-1326, 2004)。本セミナーでは国立病院機構大阪医療センターにおける EFV の使用経験から副作用をまとめ、対策につき述べることとする。

■共催：万有製薬 (株)

ランチョンセミナー 3

12月10日（金）第2会場（会議ホール・風）12:40～13:40

HIV 感染症の治療の現状—治療継続のメリットとデメリット

■座 長：岡 慎一（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター部長）

■演 者：松下修三（熊本大学エイズ学研究センター病態制御分野教授）

抗ウイルス薬の多剤併用療法（HAART）によって、HIVに感染しても免疫不全の進行を阻止することが可能となりました。HAARTの継続により、CD4+細胞数も増加し、良好な経過をとる患者さんも多数存在します。しかし、その一方で、大量の抗ウイルス薬を併用しても、HIVはリザーバー細胞に残存しつづけると考えられ、現在使用可能な抗ウイルス薬では、HIVを完全に排除することは困難と考えられるようになりました。さらに、抗ウイルス薬の継続により、「リポジストロフィー」と呼ばれる脂質分布異常、脂質・糖質の代謝異常や脂肪肝、さらにミトコンドリア障害による神経筋肉障害などの長期毒性があきらかとなってきました。最新の治療の目標が「長期に亘る有効なウイルスの抑制を得ること」となり、治療開始をできるだけ遅らせるようにしているのはこのためです。このような現状の中、HAART療法によって、長期間ウイルスの増殖が抑えられ、CD4+細胞数の改善が見られた症例に関しては、良好なQOLを保ちながら、社会で生活していくうえで、治療継続か中断かの選択を迫られることが多くなると考えられます。海外での取り組みとしては、CD4+細胞数を指標にした治療中断・開始の臨床試験が行われています。本セミナーでは、実際の症例の経過を提示し、治療継続または中断のメリットとデメリットをどのように患者さんに説明し、その結果どのような臨床経過をたどったかをお話したいと思います。これまで我々は、長期に亘りHAARTを継続することによって、残存ウイルスを長期非進行症例（LTNP）レベルまで減少させることが可能であることを報告してきました。このような症例の中に、LTNP症例に見られるような効果的な抗ウイルス免疫応答が誘導できれば、HAART療法を中断しても、HIVの増殖を長期に亘って抑制できる可能性があります。このような研究の取り組みについてもご紹介いたします。

■共 催：アボット ジャパン（株）

ランチョンセミナー 4

12月10日（金）（第3会場 交流ホール）12:40~13:40

Atazanavir による新たな治療戦略

■座 長：根岸昌功（東京都立駒込病院感染症科部長）

■演 者：花房秀次（荻窪病院血液科部長）

■趣 旨

新規プロテアーゼ阻害薬の硫酸アタザナビル（商品名：レイアタツ）が本邦で使用可能となってから1年がたとうとしている。多くの抗HIV剤の中からどれを選択して組み合わせるかが問題で、効果が優れて副作用が少ない上に、飲みやすく、生活に支障ない組み合わせの提供が医療従事者に求められている。

1996年にプロテアーゼ阻害剤が使用可能となり、逆転写酵素阻害剤を加えたカクテル療法によりエイズ死亡率は激減した。当時の数学モデルでは数年間内服すると体内からHIVを駆逐できると期待されたが、誤りが明らかになった。そのためHAARTをいったん開始すると内服し続ける必要がある。抗HIV剤の長期内服に伴う副作用が次々と報告され、長期に飲み続けることが困難と考えられるようになった。STIなどにより投与量を減らす試みも効果を得られなかった。

一方、かつてはHIV感染症が進行し、CD4が低くなると免疫の回復が不可能になるため早期治療が必要といわれたが、CD4細胞は治療により数も機能も十分回復することが明らかになった。さらに新薬の開発により血中VLを高率に抑制できるようになった。そこで、治療開始基準が年々見直され、最近ではCD4が200以下になって治療を開始するように改訂された。

また一方では薬剤への耐性ウイルスの変異も激しく、新しく開発される薬剤との戦いになっている。耐性抑制にはアドヒアランスが重要であり、副作用が少なく、1日1回の組み合わせで生活に支障が少なく、効果も優れた組み合わせを求めように変化してきている。

HAARTの副作用としてlipodystrophy、インスリン抵抗性糖尿病、脂質代謝異常なども深刻になっている。特にHAARTを開始すると年々26%ずつ心筋梗塞が増加し、時間がたつほど心筋梗塞の危険が高まることが報告された。脳卒中の増加も懸念されている。HIV/HCV重複感染者ではC型肝炎の悪化が深刻だが、そこにHAARTの副作用に伴う脂肪肝が合併した場合の影響も懸念される。

一方ではatazanavirやtenofovirなどミトコンドリア障害が少ないと期待される新薬も登場した。Atazanavirは従来のPIに比較して脂質代謝への影響が少なく、1日1回の組み合わせも可能になった。しかし、以下の点が検討課題と考えられる。

- 1) 初回治療としてどの組み合わせが適切か？ LPV/r, ATV, ATV/r, EFV, NFVの比較
- 2) 短期および長期の効果と副作用比較
- 3) 耐性変異への対応
- 4) salvage therapy: ATV+LPV/rの併用療法

欧米ではATVからATV/r使用に移行しつつあり、96週の試験で効果はカレトラと同等で副作用が少ないことが報告された。しかし、欧米人に比較して体重が少ない日本人に適した投与法の検討はされておらず、今後の長期試験の結果が待たれる。

■共 催：ブリストル・マイヤーズ（株）

ランチョンセミナー 5

12月11日(土) 第2会場(会議ホール・風) 12:40~14:40

HIV感染症「治療の手引き」第8版

■座長：木村 哲(国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターセンター長)
満屋裕明(熊本大学医学部感染免疫診療部免疫病態学・内科学第二教授)

■趣 旨

米国におけるDHHSガイドラインは本年3月23日に改訂され、新たに登場した薬剤の情報が加わりました。これを受け、HIV感染症治療研究会では、本年度4月に、初回治療に推奨される薬剤にこれらの新薬を盛り込んだ第7版追補版を発行しました。本学会で発表する第8版では、さらに1日1回処方可能な薬剤の情報や、HIV抗体検査の情報を盛り込むなど、いくつかの点でガイドラインの充実を図りました。

本年度は、今後新薬の登場で選択肢が広がるであろうHAARTの課題や、昨年引き続き免疫再構築症候群、さらにHIV検査体制への提言など、「治療の手引き」第8版に集約されている内容だけでは包括しきれない様々な検討項目や問題点をディスカッションすべく、拡大ランチョンセミナーを企画しました。

このセミナーはご出席の先生方に積極的に討議に加わって戴くパネルディスカッション形式の公開セミナーです。HIV感染症診療に携わる、そしてこれから携わろうとされている医師をはじめとする多くの医療者の方々にこのセミナーにご参加頂き、活発なご質問・ご意見をいただければ幸いです。

■シンポジスト

- ・1日1回処方薬剤の登場
岡 慎一(国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター部長)
- ・HAART~いつ治療を開始するか：REVISIT
山本政弘(国立病院機構九州医療センター感染症対策室室長)
- ・免疫再構築症候群 現在の問題・今後の課題(200 Update)
安岡 彰(富山医科薬科大学感染予防医学/感染症治療部助教授)
- ・HIV検査体制とその課題
今井光信(神奈川県衛生研究所所長)
(内容は変更される場合がございますので、あらかじめご了承ください)

■共 催：第18回日本エイズ学会学術集会・総会
HIV感染症治療研究会
グラクソ・スミスクライン(株)

ランチョンセミナー 6

12月11日(土) 第6会場(会議室 910) 12:40~13:40

血液製剤の安全性と不活化法

■座 長：矢野邦夫(県西部浜松医療センター感染症科科长)

■講 師：佐竹正博(東京都赤十字血液センター副所長)

アルブミン、免疫グロブリン、血液凝固因子製剤などの血漿分画製剤は、多人数の献血者の血漿をプールして作られるため、いったん病原因子が紛れ込むと、そこから製造された製剤を投与された患者に広く感染がひろがるおそれがある。このため、ウイルスの嚴重な不活化或いは除去が必要とされている。製剤の種類によって適用できる不活化法は異なるが、HBV、HCV、HIVなどの不活化/除去は、加熱処理、有機溶媒/界面活性剤(S/D)処理や各種クロマトグラフィーの導入等によって成し遂げられた。しかしながらノンエンヴェロップウイルスであるHAV、HEV、ヒトパルボウイルスB19などの不活化は一般に困難である。また、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の病原因子である異常プリオンの検出除去も、輸血によるその伝播の可能性がほぼ確実となった現在、緊急の課題である。

赤血球製剤、血小板製剤などの細胞成分を含む、いわゆる輸血用血液製剤への病原因子不活化法の応用は、ここ7~8年の間に研究が急速に進み一部で臨床応用も始まった。血漿分画製剤に比べて研究が遅れたのは、加熱、低pH処理、S/D処理などの物理化学的に激しい処理では、細胞の生理学的機能が容易に損なわれるためである。これまでに開発された不活化剤は、基本的に核酸を修飾してその複製を阻止するものである。これは、ウイルス・細菌などは、血液製剤中で増殖しなければ輸血患者に有害な副作用を及ぼすことはなく、いっぽう赤血球や血小板、凝固因子の機能は、核酸の複製がなくても問題がないことをうまく利用している。

ソラレン誘導体の1つであるアモトサレンは、血小板・血漿製剤用の不活化剤で、紫外線照射を必要とする。ウイルスや細菌、白血球に対する優れた不活化能が証明されている。すでにEUの認可(CEマーク)を受けており、ノルウェー・イタリア・ポルトガル・ベルギー・スペイン等の国内の一部の血液センターで導入されている。また、イギリス・フランス・ドイツ・アメリカなどでも審査、評価などの段階にある。リボフラビン(ビタミンB2)も同様に照射を必要とする不活化剤で、まだ臨床治験第1相の段階にあるが、元来生体内にあるものなので副作用の懸念がないことが特徴とされている。赤血球製剤用の不活化剤は、赤血球抗原への影響、新たな抗原の形成等の問題があり、研究開発は難渋している。

これらの不活化剤は、核酸を修飾するものであるだけに、製剤に残存したその化学物質が、生体内の細胞に遺伝子変異原性、発癌性、催奇形性などの悪影響を与えないかどうか大きな問題となっている。開発メーカーは当然ながらできる限りの毒性試験を行っており、安全であるとの結論を得ているが、現在可能な試験法が、感受性の高いヒトに大量・持続的に投与された場合の副作用を的確に予見するものではないため、最終的には大規模な臨床治験による評価が必要となる。

■共 催：日本赤十字社