

学会印象記

第19回日本エイズ学会印象記

照屋 勝治

Katsuji TERUYA

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

第19回日本エイズ学会は2005年12月1日から3日間に渡り、熊本大学の原田信志先生を会長として、熊本市市民会館と国際交流会館で開催された。

例年よりも多い318題にも及ぶ一般演題と、4つのシンポジウム、6つのランチョンセミナーがあり、私が見る限りフロアからも活発な意見が交換され、盛會な学会であったように思う。シンポジウムではHIVの臨床はもちろん、基礎研究の分野、検査体制や薬害エイズ問題が取り上げられ、いずれも個人的には非常に興味深いトピックが扱われていたが、3つのシンポジウムが初日に集中しており、2日目からしか参加できなかった私は結局一つも参加することが出来ずとても残念であった。ランチョンセミナーに至っては、6つのセミナーが1日に3つずつ全く同じ時間帯（当然！）で開催されているため、物理的に見たい内容をカバーすることができなかった。取り上げられた内容はいずれも、臨床に携わる医師にとって非常に興味深いトピックであったと思う。日程上どうしてもないことではあるだろうが、他の多くの参加者もどこへ出席すべきか悩み、多少の欲求不満を覚えているのではないかと思った。逆に言えば、それだけ内容が充実していたと言えるのかもしれない。

HAARTについてのトピックは、今後のHAARTの行く末を暗示する多方面にわたった充実したものであったというのが著者の印象である。治療法については1日1回投与法が新規治療患者はもちろん、治療に一度成功した患者に対しても、服薬アドヒアランスの維持を目的に徐々に置き換えられてきている傾向がはっきりうかがえた。今後1日1回投与は治療の主流となっていくであろう。

次第に問題になりつつある医療体制に関しても、いくつかの関連した報告がなされ、活発な議論が行われた。これまでも問題となってきたHIVの診断の遅れに関し、医師サイドの見落としを防ぐことによる早期発見を促す演題が複数見られたことは、著者にとっては印象深かった。急速に増加しつつあるHIV感染症に対して、全国的に危機感が出ていることの裏返しであるかもしれない。

以下は、著者が聞くことの出来た、あるいは他の医師から情報を入手することが出来た限られた演題についての印

象になる。当然ながら臨床分野にひどく偏ったものになっているが、ご容赦いただきたい。以下（ ）内は抄録での演題番号と所属施設を示している。

1. 抗HIV療法

抗HIV療法のセッションでは、1日1回処方へのトレンドがはっきりと示され、それに関連して1日1回治療で使用頻度の高まっているATVに関連した演題が5題も取り上げられていた。治療戦略という観点からは、急性HIV感染者に対するStructured treatment interruptions (STI) 試験の結果と、HAARTを断続的に行う休薬戦略のSMART studyの中間成績が報告された。

1) ATV

ATVは1日1回内服でOKであり、脂質代謝の副作用が少ないという理想的なプロファイルを持つが、胃内の酸性度により吸収が異なる可能性があることと、抗ウイルス力の弱さ？が臨床的に懸念されるところだろう。吉野らは(152, 大阪医療センター)、38例の患者のATV血中濃度測定を行い、血中濃度と総ビリルビン値の間に相関があることを示す一方、2例では臨床的なターゲットトラフとされている150 ng/mlを下回っていたと報告した。平野らも(153, 名古屋医療センター)、アドヒアランス良好の高齢者(73歳)でATVの血中濃度トラフが検出限界以下であったため、酸性の飲料で薬剤を服用させることで血中濃度を改善させた症例を報告し、加齢に伴う胃酸分泌量の減少が薬剤吸収に関連した可能性を考察しており、興味深かった。これに関連して今村らは(157, 駒込病院)、ATV内服中の患者の胃内pHを測定し、血中濃度が低い症例では胃液pHが高かったと報告した。抗ウイルス効果についての検討の多くは初回治療例、あるいは副作用軽減のためのスイッチ例に関するものであったが、概ね良好な成績が報告されていた。しかしながら症例数は少ないものの源河ら(165, ACC)の検討では、サルベージ例6例中2例でしかウイルス学的成功が得られず、スイッチ例の一部でもウイルスのリバウンドを経験するなど、抗ウイルス効果については今ひとつ強力ではない印象がある。今回の学会での報

告を見る限り、ATVは認容性に優れているが、血中濃度の個人間のばらつきや、抗ウイルス効果に問題のある可能性があり、血中濃度の観点からは必ずRTVを併用する形で使用されるべきであろうという考えを強くした。胃液pHにより大きく血中濃度が変動してしまうのは臨床的に問題が大きいかも知れない。H₂ブロッカーは現在、市中の薬局で簡単に入手できる時代である。適切な患者教育と、定期的血中濃度モニタリング等を積極的に考えなければならぬ薬剤なのかもしれない。

2) 治療戦略の模索

一時期、有望な治療戦略として注目された急性HIV感染者に対するStructured treatment interruptionsに関し、田沼らより(169, ACC)エイズ治療・研究開発センター(ACC)での26例の経過報告がなされた。感染後6カ月以内の患者を対象にd4T/3TC/IDV/RTVで治療を導入し、ウイルス量が50 copies/ml未満となった後、3週間の休薬を行ってウイルス量をリバウンドさせたあと、再び治療を導入して検出限界以下にするというサイクルを5回実施し、その後治療を完全に中止して経過観察を行うというプロトコルで行われたものである。最終的に26例中5回の休薬を完遂できたのは15例であった。理論的には、HIV特異的CD4細胞をrescueすることにより、ウイルス量のセットポイントを下げることが期待されたわけだが、完遂例の15例は治療終了1年後には平均4 log copies/mlとなり、慢性無治療患者279名の平均ウイルス量である4.42 log copies/mlとの間に有意差を認めないという残念な結果に終わっていた。しかしながら、本プロトコルに導入された急性HIV感染者のほとんどは、急性期の症状が激烈であった症例であり、もともと予後不良群がエントリーされている可能性がある。その点でSTI後のウイルス量を慢性無治療患者のそれと比較することに問題がないわけではない。本戦略がこれで見込みがないものと見なされるべきなのかについては、今後の展開を注意深く見守る必要があるだろう。

学会発表時点で継続中であったSMART試験について、ACCの本田ら(170, ACC)により中間成績が報告された。2005年11月現在で全世界で4,288例が登録していた。本試験はCD4数が250/μl以下まで治療せず、250/μl以下になった時点で350/μl以上になるまで治療し、350/μl以上になった時点でまた休薬する休薬群と、治療を継続し続ける治療継続群の2群に無作為に分け、6-9年の経過で臨床事象と死亡件数の差異等を検討する大規模な国際試験であった。報告時点では休薬群は治療再開まで平均17カ月の休薬ができており、60%が現在も休薬を継続出来ているという有望な成績であったが、本稿を執筆している2006

年2月時点で、休薬群で高い有害事象から、試験が途中中断となるという失望的な結果となっている。

これに関連して、自分が行った報告について述べるのをお許し願いたい。ACCにおける慢性HIV感染例におけるHAART中断後の臨床経過の解析を行った(173, ACC)。HAART治療によりウイルス学的に治療成功となった後、CD4>350/μlの時点で治療を中断した38例を対象としたが、この基準は先述のSMART studyを意識して設定したものである。解析はretrospectiveに行ったが、結果はある意味予想通りであった。治療中断後のCD4数の減少速度は治療開始前のnadir CD4値と最も相関しており、nadir CD4が低い場合には、急速にCD4数の減少が起こり、CD4>250/μl以上をほとんど維持できないという結果であった。

恐らくしばらくは治癒が期待できない抗HIV治療において、休薬という戦略の模索は今後も継続していかなければならないだろうと思われる。SMART studyは失敗に終わったわけだが、ACCにおけるretrospectiveなデータでは、開始時のCD4値が低くなりすぎると休薬というオプションが難しくなることを意味しているとも考えられる。薬剤の副作用が改善してきている現在、休薬というオプションも念頭においたHit HIV early and hardという戦略が再度見直されるべきではないかという印象を持った。長期毒性の問題や、患者の服薬疲れの問題を解決する方法として、休薬戦略は形を変えて模索し続けて行かなければならないと思う。

3) 副作用

1日1回処方トレンドはさきほども述べた通りだが、TDFの腎機能障害に着目した演題が3題も出されていたのが注目点であった。

毎年問題となっている脂質代謝も含めたHAARTの血管系に対する副作用については、今年も複数の報告があったが、d4Tと高TG血症(238, 東京大学)、HIV感染者の動脈硬化とレムナントリポ蛋白(240, 奈良県立医科大学)、抗HIV療法と脂質代謝(241, 北海道大学)、ATVと各種代謝マーカー(242, 東金病院)など測定の見点が多彩であり、抗HIV療法における脂質代謝異常という問題点を改めて浮き彫りにしているとはいえ、個々の報告では症例数が少ないこと、それに関連してPI間の違いはもちろん、各種NRTIではどうか、あるいは脂質降下剤の効果はどうかなど、重要なポイントは現時点でも何一つ明確となっていない感があるのが残念である。今後もっとも重要な問題となり続けるであろう副作用であることを考えると、今後は多施設共同で症例数を増やし、統一した解析方法で臨床的に有意なデータが導けるような展開が望ましいのではないかと考えられた。

TDF の腎機能障害についても興味深い報告がなされた。渦永らは (246, ACC), TDF 投与中の患者で尿中 β 2-MG が非投与群の患者に比べ有意に高いこと, LPV/r と併用した場合は他剤との併用に比べ有意に高いこと, 低体重でも有意に高いことを見だし, 低体重と LPV/r の併用が TDF による腎機能障害の risk factor であろうと報告した。永井らも (247, 大阪医療センター), TDF 投与により血清 Cre 値が平均で 0.09 mg/dl 増加すること, LPV/r との併用群と ATV との併用群では前者で有意に Cre 値の上昇が見られたこと, Cre の上昇は TDF のトラフ値と関連していることを示し, TDF 血中濃度測定的重要性を示唆した。木内らは (248, 荻窪病院), 尿細管機能障害の評価を行うため, ALP, %TRP, β 2MG の測定を行い, 約 6 割の症例で β 2MG の増加を認め, %TRP の有意な低下を認めたとし, 尿 β MG は変動要因が多いため %TRP の低下 (<80%) と組み合わせ, さらに ALP の上昇, 血清 P の低下の時点で TDF の中止を検討すべきであり, 変化の遅い Cre のみでのフォローアップは非可逆の腎機能障害発生が懸念されるという報告をした。TDF はガイドラインでも第一選択に位置づけられる薬剤であり, 1日1回処方への移行も相まって急速に処方頻度が高まっているが, 臨床現場での TDF による腎機能障害への懸念が高まっていることを感じさせるものだった。ACC の矢崎 (252, ACC) らは, センターにおける抗 HIV 薬の変遷について報告したが, TDF の腎機能障害の懸念や, B 型肝炎合併例の問題, LPV/r との相互作用等から使用頻度はいまだ 10% 未満にとどまり, ABC が 1日1回処方の back bone drug として頻用されているという処方状況が報告された。

NNRTI の EFV も 1日1回投与であり, ガイドラインで第一選択に位置づけられる薬剤であるが, 中枢神経系の副作用 (めまい, ふらつき, 悪夢) があり, 一部の患者では開始早期に脱落する例が見られる。林田らは (199, ACC), EFV の代謝酵素であるシトクロム P450 (CYP) 2B6 の *6/*6 の遺伝子系を持つ患者は EFV の濃度が現在まで例外なく通常の 2-4 倍高いことを見いだした。同内容はシンポジウムで渦永 (S1-4) から報告され, 感染者 350 例の検討では国内で 4-5% の頻度で *6/*6 の遺伝子が見つかり, この遺伝子の保有者は 400-200 mg/日への減量でも適正な薬剤濃度が維持できることを示していた。

EFV による精神神経系副作用は広く知られるようになった副作用である。工藤らは (290, 順天堂大学), 自己記入式抑鬱評価尺度 (SDS) を同意が得られた 40 人に実施し, 合計点数が 40 点以上の場合に精神疾患簡易構造化面接法 5.00 の「大うつ病エピソード」を用いて面接を行った興味深い報告を行った。対象としては年齢と性別をマッチさせた 32 例の非 HIV 患者を用いた。最終的に対象患者の

10% が鬱病と診断され, EFV 内服群は非内服群と比べ有意に鬱病患者が多かったとした ($p=0.02$)。重要なポイントは鬱病と診断された患者のほとんどが主治医により事前に鬱病であることが認識されていなかったと言及した点であった。EFV は現在も広く用いられている抗 HIV 薬であるが, 外来の面談による副作用の認識は困難である可能性があり, 工藤らが用いた SDS 等の客観化できる指標でのモニタリングによる管理法も今後検討していく必要があるかもしれないと考えた。

2. 肝炎の問題

以前より, 特に血友病患者における HCV/HIV 合併例の肝疾患進行が問題となってきたが, 最近になりこれに加えて特に MSM 間における B 型肝炎の流行と高率な慢性化が指摘されるようになり, 抗 HIV 薬の選択や治療中の肝機能障害などの問題が出てきている。

ガイドライン等では肝炎抗体陰性例に対して予防のためのワクチン接種が推奨されている。今回の学会では, A 型肝炎ワクチンと B 型肝炎ワクチンの接種効果についての報告が 2 つ (054, 東京医科大学および 055, 東京大学医科研) なされたが, いずれも A 型肝炎では良好な抗体獲得率が得られたものの, B 型肝炎ワクチンでは抗体獲得率が低いという成績であった。いずれも症例数が少ないため, 今後多数の検討による結果が待たれるところである。

HBV 合併例の治療では, 抗 HBV 効果のある TDF や 3TC を使用した HAART を用いることで, HAART 後の肝機能障害の悪化の頻度を抑え, 良好な HBV のコントロールが得られることを示唆した報告が見られたが, 何らかの結論を見いだすには症例数があまりにも少なかった。今後大きくなっていく問題であるため, 今後, 正しく計画された多症例での解析結果が求められてくるだろう。

HIV/HCV 合併例も今後, 我々が取り組まなければならない難問である。塚田らは (062, 東京大学) は東京大学で 2001 年 4 月~2004 年までに実施した 6 例の生体部分肝移植の成績を報告し, 現時点で 4 例が生存しこれら長期生存者では生命予後の改善はもちろん, QOL の劇的な改善が見られていると報告した。瀧らの (060, 聖マリアンナ) 報告では, 2004 年度に実施した血液凝固異常症全国調査の解析から, HIV/HCV 合併例のうち 6.9% がすでに肝硬変以上の進行した肝疾患に罹患しており, IFN/RBV 併用療法の治療も HCV 単独例に比べ悪かったと報告している。全国にはいまだ肝炎の治療にアクセスできていない患者が多数存在している可能性があり, 適切な治療プログラムへの導入, そして症例を選んで肝移植というオプションを含んだ総括的な HCV 治療体制を早急に確立する必要がある。

3. その他

薬剤耐性 HIV による初感染は我が国でも増加が懸念されている。杉浦らは (098, 国立感染症研究所), 新規 HIV 感染者の薬剤耐性頻度に関する全国調査の結果を報告した。調査は 2003-4 年に新規に感染が確認された HIV 感染者 575 例を対象に実施し, 主要な薬剤標的である逆転写酵素とプロテアーゼの薬剤耐性変異の有無を検討した。特筆すべきは同時期にエイズ動向委員会に報告された 1,375 例の実に 42% をカバーしていること, 平均年齢や男女比, リスク因子等で母集団と差がなく, 偏りないサンプリングが出来ていると思われる点である。解析の結果, 1 カ所以上の薬剤耐性変異は 31 例 (5.4%) で同定され, 薬剤の系統別では核酸系逆転写酵素阻害薬が最多の 20 例 (3.5%), 次いで非核酸系逆転写酵素阻害薬が 7 例 (1.2%), プロテアーゼ阻害薬が 5 例 (0.9%) であった。

HIV 検査については嶋ら (280, 神奈川県立衛生研究所) が, 妊婦 HIV スクリーニングの偽陽性について報告した。産婦人科 2 施設の 2,564 件中, 8 件の陽性があり, 確認検査では全例陰性であったとのことである。日本では妊婦の HIV 陽性率が低いため, 検査により無用な精神的重圧を与えているケースが多数あり, それを軽減するための検査法

(システム) の工夫が必要であると痛感させられた。

早期診断の方法を意識した報告もいくつか見られた。高山らは (291, 佐久総合病院) は, 新規患者 22 名の過去の病歴を調査し, そのうちの 7 例が複数回 HIV 関連疾患で同病院を受診していたにもかかわらず HIV 診断に至っていなかったとし, HIV の早期診断のためには市民への啓発活動も重要だが, 医師サイドでの見逃しが多く, それを改善するためのすべての医療従事者への教育が必要である, との重要な提言を述べた。味澤らは (293, 駒込病院) は, 急性 HIV 感染症の自験例 41 例の解析を行い, 無菌性髄膜炎が 22% で見られること, 血清梅毒反応が 6 割近くで陽性であったことから, 伝染性単核球症類似の症例で, 無菌性髄膜炎症状や梅毒陽性例では, 積極的に HIV-RNA 検査を行うべきではないかとした。また山本らは (281, 東京医科大学), WB 法で判定保留のまま数カ月が経過し, 確認試験の判定を誤りかねない症例を報告している。症例は同性愛男性患者であり, 急性感染を示唆する症状を呈していたため, HIV-RNA の測定で確定診断はついていたが, このような急性期の症状を疑い積極的に PCR 検査を行うような医療従事者に向けての啓発活動も今後重要になってくるだろうと思われた。