

特集：我が国における HIV 感染血友病患者の現状と課題

血友病 HIV 感染者の特徴と今後求められる医療

The Clinical Characteristics of Japanese Hemophiliacs with HIV Infection and Desired Health Care for Them

花房 秀次

Hideji HANABUSA

荻窪病院 副院長

Vice Director of Ogikubo Hospital

我が国では 1985 年に加熱濃縮製剤が導入されるまでに血友病患者の約 40% に及ぶ 1431 名が非加熱製剤により HIV に感染した。血友病 HIV 感染者の 95% 以上が C 型肝炎ウイルスにも重複感染している。全国調査によると 1985～2007 年までに血友病 HIV 感染者の 43.5% (622 名/1431 名) が死亡した¹⁾。欧米諸国の先進国において薬害エイズ患者の死亡率は 2006 年までに軒並み 60% を超えており、我が国の薬害エイズ患者の死亡率は有意に低く、その要因について検討中である²⁾。

1996 年から HIV protease 阻害剤を加えた多剤併用療法の導入によりエイズによる死亡率は激減した³⁾。一方、抗 HIV 剤の副作用に伴う死亡者の増加が報告されている⁴⁾。抗 HIV 剤の治療をいつから開始するかは、効果と副作用を比較し、長期予後を検討して決定すべきである。我々は Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) 導入初期のころ、血中 HIV RNA 量が検出限界以下になっても血中 HIV DNA 量の減少は少なく、治療開始後数年で体内から HIV の完全除去が期待されると信じられていた当時の見解を否定するデータや、HAART による重篤な副作用を報告し、治療開始時期に慎重であるべきと学会などで報告してきた⁵⁻⁷⁾。その後の追跡調査により、海外でも重篤な副作用が次々と報告され、薬剤耐性問題、数学モデルの不備などが明らかになり、治療ガイドラインでの治療開始時期が次々と改定されて我々の主張した開始基準に一致した。しかし、今後は新薬の効果と長期の安全性との比較により治療開始基準が変更されていくべきである。薬剤必要量や毒性は人種や民族によって異なる可能性があり、各国での詳細な追跡調査が必要であるが、我が国では正確で大規模な調査は実施されていない。

HIV/C 型肝炎

血友病 HIV 感染者のほとんどが HCV に重複感染している。通常、C 型肝炎は、感染後 20 年経過すると約 20% が肝硬変となり、肝硬変になると肝臓癌が年間 5～7% の割合で発生する。血友病患者が HCV に感染したのも非加熱濃縮製剤が普及し始めた 1980 年代前半であり、多くの感染者が感染後 20 年以上を経過している。さらに、HIV 感染は C 型肝炎の進行を早め、肝硬変を悪化させることも明らかとなっている⁸⁾。また、HAART の副作用により、糖尿病や脂質代謝異常が高率に合併する。HCV は肝臓細胞の脂肪を利用して増殖し、脂肪肝を合併すると C 型肝炎が悪化すると懸念されている。C 型肝炎悪化の危険因子として、HIV/HCV 感染者、HAART、脂肪肝、糖尿病、40 歳以上、飲酒、血中 HCV RNA 量が多い、血友病などが挙げられている⁹⁾。

我々は HCV/HIV 重複感染者の C 型肝炎悪化が HIV 陰性群より深刻であることを 1995 年の学会で報告した¹⁰⁾。C 型肝炎の治療には、IFN が有用である。荻窪病院では IFN 治療を 1992 年から積極的に開始し、有効性を報告してきたが、当時は IFN 治療で免疫が低下するなどの反対意見が多く治療に消極的であった。我が国での IFN 導入が遅れているのは肝炎に詳しい研究者との連携が十分でなかったことも一因である。血友病患者の C 型肝炎の治療が遅れて肝硬変や肝臓癌となり死亡者が増加すると薬害として 2 重の不幸になりかねない。

最近では、IFN 治療も次第に進化し、PEG IFN + ribavirin 併用療法で治療成績が向上している。しかし、血友病の HIV/HCV 感染者の多くが米国からの輸入濃縮製剤によって HCV にも感染しており、米国での 1a 型など IFN が効きにくいタイプが多い。さらに、HIV/HCV 感染者では、HCV の増殖速度が速くなり年々 HCV RNA 量が急速に増加している¹¹⁾。血中 HCV RNA 量が多いと IFN の治療成

績が低下する。早期に IFN 治療を行わないと、年々治療成績が低くなる可能性が高い。また、血友病患者は濃縮製剤によって多数の異なる HCV clone に感染しており、治療を困難にしている。

IFN は早期治療が有用であるが、現在の PEG IFN+ribavirin でも 1 型 HCV に感染した血友病患者の治療成績は、非血友病患者に比較して極めて低く深刻な問題となっている。他の先進国では血友病 HIV 感染者の多くがすでに死亡しており、我が国とは異なった状況である。我が国では血友病 HIV/HCV 感染者の生存率が高く、そのため C 型肝炎の悪化が最も深刻な状況となっており、早期の対応が求められている。IFN の治療効果が乏しい場合に、PEG IFN の投与量や投与期間の変更が必要である。IFN 治療では早期に HCV RNA が消失 (early viral response : EVR) するほどウィルス消失 (sustained viral response : SVR) が得られることがわかっている。治療開始後 12 週までに EVR が認められれば SVR の可能性が高くなる。HIV 感染血友病の場合は 1 型以外でも IFN 治療期間を 1 年、あるいはさらに延長するかどうかの検討も必要となる。投与開始 12 週後に、血中 HCVRNA 量が投与前値の 1/100 以下に低下するが HCVRNA が陽性で、36 週までに陰性化した例では 24 週追加 (トータル 72 週間) の治療期間延長が望ましいとされている^{12,13)}。逆に、EVR が得られず SVR の期待が低く、IFN や ribavirin の副作用が深刻な場合は治療を中止し、後述する次世代の治療法を検討すべきである。

最近、1 型 HCV に対し、HCV protease 阻害剤 (PI) の有効性が報告され、海外では第 III 相試験に入っており¹⁴⁾、我が国でも治療実験が開始された。現段階では HCV PI 内服に PEG IFN+ribavirin を併用することが必要だが、従来よりも短期間で治療成績が向上している。HCV PI も複数の新薬が治療実験の段階にあり、PI 以外にも多くの新薬が開発されている。今後、血友病 HIV/HCV 感染者への早期の検討が求められている。

血友病 HIV/HCV 感染者は C 型肝炎ウィルスに感染して 20 年以上が経過し、肝硬変になっている場合も多い。しかし、血友病患者では肝生検を簡単に行うことができず、さらに HIV 感染により脾腫を伴うため肝硬変の診断が困難である。肝硬変の診断としては、血小板減少 (15 万以下)、繊維化マーカー (ヒアルロン酸など) の上昇、超音波診断などを総合して行う必要がある。肝硬変に進行した場合、食道静脈瘤の管理が必要となる。血友病 HIV/HCV 患者で食道静脈瘤が破裂して出血が続き、地元の病院で緊急の止血管理ができず遠方から搬送された場合もある。C 型肝炎が進行した場合は、定期的な内視鏡検査を行い、必要であれば内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL) や内視鏡的静脈瘤硬化療法 (EIS) を行うべきである。さらに肝硬変が進行し

て肝不全になった場合には、アミノレバンや食事療法により、高アンモニア血症の治療なども必要になるが、HIV/HCV 患者ではインスリン抵抗性糖尿病などの合併も多くカロリー摂取に注意を要する。

肝硬変となった場合、肝臓癌の定期健診が必要である。AFP (L3) や PIVKA-II などの癌マーカー検査や超音波・CT での画像診断を年数回行う。肝臓癌が発見されても、早期であればラジオ波や TAE などにより治療可能である。肝臓癌の発生予防治療として IFN の少量長期投与が報告されているが、健康保険の適応がなく、PEG IFN の自己注射も認められていないなどの問題もある。

肝硬変が進行して肝不全となった場合、我が国では生体肝移植が実施されており、一定の成果を挙げている。しかし、HCV/HIV 感染者の肝移植では移植後の免疫抑制剤により急激に悪化する危険があり、免疫抑制剤の管理が困難となる。今後、HCV PI などによる HCV SVR が向上すれば予後の改善が期待される。

HIV 感染者の生殖補助医療

我が国の血友病 HIV 感染生存者の年齢の中央値は 30 歳後半であり、結婚して子どもを望む場合も増えている。夫が HIV 陽性で妻が陰性の場合、我々は精液から HIV RNA, DNA を完全に除去した精子を回収し、体外受精を行うことによって安全に子どもを持つことに成功している¹⁵⁾。現在までに国内外から約 160 組が受診し、98 組で実施し 65 名の児が出生し、全員 HIV 陰性を確認している。

夫が陰性で妻が陽性の場合には人工授精で妊娠、出産している。

夫も妻も陽性の場合、判断が難しく、superinfection や耐性ウィルスの感染防止が必要となる。夫婦個々の免疫状態や予後、精子障害などの男性不妊の合併、卵巣機能障害や性感染症による卵管閉塞など女性の不妊問題などによって複雑で高度の判断を必要とする¹⁶⁾。

現在、HIV 感染者の精液処理を行っている施設は慶應大学や新潟大学しかなく、需要に比べて実施機関が極めて少ない。2001 年以後、米国 CDC も HIV 感染男性の精液処理の有用性を認めるようになり、現在では EU 各国をはじめとして HIV 感染者の人工授精や体外受精が積極的に行われつつある。それにも拘らず、わが国では産婦人科の協力が増えない理由や背景を検討し、今後改善する必要がある。

C 型肝炎の治療に使用される ribavirin の精巣機能障害も深刻で、中止後半年では精子の障害も回復しない場合もあり、子どもを持ちたいと考えている場合は IFN 治療開始前に相談することが重要である。

血友病医療ネットワーク形成の必要性 (図)

血友病医療は、単に止血管理のみでなく、HIV/HCV/ HBVなどの輸血感染症への対応、整形外科、リハビリ、遺伝問題など多くの専門医療を必要とする。その上で、患者個々の抱えている問題を的確に判断し、包括的に診療するトータルケアが重要である。しかし、実際には血友病専門医は大変少なく、感染症専門医や血友病関節症に詳しい整形外科医やリハビリスタッフも少ない。さらに、血液内科を目指す若い医師も減少しており、ましてや血友病医療を志す医師は世界的にも極めて少なく、絶滅危惧種になりつつある。また、小児から高齢者までの血友病患者の診療をするには小児科と内科の連携も必要である。しかし、人材も施設も少なく、血友病が診療できるのは内科か小児科一方だけの地域や、あるいは血友病治療経験のある医師がいない地域すらある。このような状況では、地域の血友病医療に携わる施設と専門施設や血栓止血学会血友病標準化委員会などの間でネットワークを形成する必要がある¹⁷⁾。

また、血友病の専門ナースの育成も大変重要な問題である。我が国では、看護部のローテーションがあり、一箇所に長くいることが難しい。しかし、血友病診療において専門ナースの果たす役割は大変大きい。血友病診療の経験を重ねることで患者毎に抱える問題を把握すると共に、患者からの信頼を得て、患者との相談や支援・教育、指示、包括医療における必要診療科との調整など、医師にはできな

い専門性が求められている¹⁸⁾。我が国では数名の血友病専門ナースが懸命に活動しているが、日本看護協会による専門認定や地位の確保が今後必要である。数少ない貴重な人材をいかに確保して、守り、発展させていくかを共に考える必要がある。

さらに、我が国では、国民医療費を抑制するために医療経営に対する大変厳しい政策が実施されており、不採算部門は撤退や縮小を迫られている。血友病医療は、薬価差益が大幅に減少する反面、診療技術の評価は低いままで、高額な製剤を健康保険で査定されたり、在庫製品の有効期限が切れたりすると赤字が大きくなる。このままでは血友病医療は high risk, no return どころか病院経営的には不採算部門となり、血友病医療を続ける医療機関は急速に減少すると懸念される。血友病患者会も現状を認識し、我が国の血友病医療をどのように運営すべきか、医療機関や行政を巻き込んで議論する必要がある。

血友病医療が進歩している中で、医療機関の格差も広がっているが、血友病患者の得ている情報量にも大きな格差が認められる。薬害エイズを契機に患者会が崩壊したところも多く、世代交代も進み、患者会が機能せず、最新情報が届いていない患者も多くいる。我が国では最近、患者会にも全国規模のネットワークが立ち上がりつつある。是非とも、全国規模での医療機関と患者の血友病ネットワークが整備され必要な情報が迅速に全員に届くことが期待される。

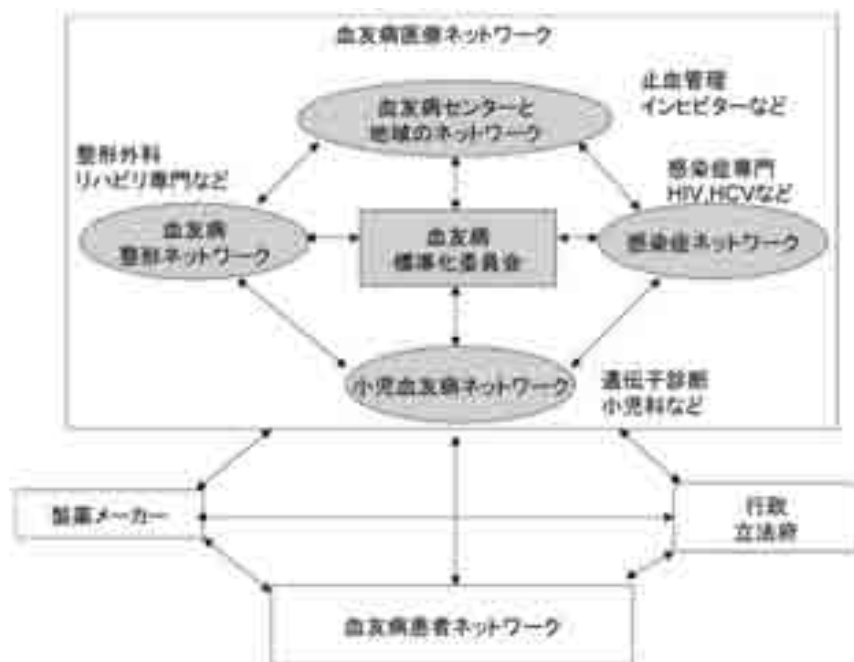


図 今後求められる血友病診療ネットワーク

行政や立法府との連携

我々は、1990年代半ばに薬害エイズの診療に取り組んでいたとき、HIV感染者数が少ない我が国では新薬の治療実験は不可能で、海外で開発された薬剤がすぐに使用できず、薬剤耐性やエイズ発症への治療に間に合わず制度の変更が必要であることを行政と話し合った。その結果、治験制度が変更され、早期に新薬が承認され、エイズ死亡者の減少につながった。また、高価な薬剤費も性感染者には大きな負担であり、内服を続けて耐性ウィルスを防ぐと共に、感染爆発を抑止するためにもHIV感染者に身体障害者認定や更生医療導入を行い薬剤費の負担を軽減するように行政へ提言し改善された。エイズ診療には薬事行政との連携も不可欠である。

また、エイズ診療においてはソーシャルワーカー(MSW)やカウンセラーも不可欠である。しかし、我が国ではMSWやカウンセラーの診療報酬が認められておらず、過去には公的病院でも配置されている施設は少なく、医師の理解も不足していた。そのため、エイズ予防財団を中心に、カウンセリング講習会を重ねて開催し、看護師などにカウンセリングマインドを指導する必要がある。その後、一部の公的病院でもカウンセラーが配置されるようになったが、需要に対して極めて少なく、今後、カウンセラーの認定資格制度や医療保険適応の検討などが必要である。我が国では、心のケアに対する医学的認識が低く、組織としてカウンセリング体制を構築するには国会で制度を検討する必要がある。文部科学省が推進するスクールカウンセラーと厚生労働省が推進する精神保健福祉士などがあるが、縦割り行政を超えて超党派で我が国に必要な制度を構築することが求められている。

最後に

薬害エイズ後、我が国ではエイズ診療として拠点病院、中核拠点病院、ブロック拠点病院、ACCなどの医療体制が整備されてきた。しかし、残念ながら現状では血友病診療との連携は十分ではなく、今後、図に示すようなネットワーク化などにより相互の協力を進める必要がある。数少ない専門医同士の連携をスムーズにして、最新情報を共有し、最新医療を患者に提供することが求められている。

文 献

- 1) 瀧正志, 他: 血液凝固異常症全国調査 平成19年度報告書.
- 2) 花房秀次: 日本人血友病患者のHIV/AIDS進行が遅い要因の研究. アジア・大平洋地域におけるHIV・エイズの流行・対策状況と日本への波及に関する研究

主任研究者 武部豊 平成19年度報告書.

- 3) Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD : Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 338 (13) : 853-860, 1998.
- 4) DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, Thiébaud R, De Wit S, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD : Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 356 (17) : 1723-1735, 2007.
- 5) 花房秀次, 田上尚道, 杉田哲佳, 加藤真吾: HIV感染症ガイドラインにおける問題と我が国の課題. エイズ学会, 1998.
- 6) 花房秀次, 田上尚道, 杉田哲佳, 加藤真吾: 1999年における抗HIV療法の評価と課題. 日本エイズ学会誌1(4) : 304, 1999.
- 7) 花房秀次, 田上尚道, 杉田哲佳, 加藤真吾: 抗HIV療法の評価と課題. エイズ学会, 2000.
- 8) Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, Lee CA, Ludlam CA, Preston FE : Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. Lancet* 350 (9089) : 1425-1431, 1997.
- 9) Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, Afdhal NH, Mirel L, Moore RD, Thomas DL : Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 19 (6) : 585-592, 2005.
- 10) 花房秀次: HIVとHCVの重複感染血友病患者における肝障害の悪化. 第9回日本エイズ学会, 1995.
- 11) Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ : Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs : relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. *Multicenter Hemophilia Cohort Study. Blood* 84 (4) : 1020-1023, 1994.
- 12) 「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」主任研究者: 熊田博光 B・C型慢性肝炎治療ガイドライン. 厚生労働省治療標準化研究班 平成19年度厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業.
- 13) Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB ; American Association for the Study of Liver Diseases : Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*

- 39 (4) : 1147-1171, 2004.
- 14) Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Chu HM, Purdy S, Jansen PL, Zeuzem S : Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 46 (3) : 640-648, 2007.
- 15) Kato S, Hanabusa H, Kaneko S, *et al.* : Complete removal of HIV-1 RNA and proviral DNA from semen by the swim-up method : Assisted reproduction technique using spermatozoa free from HIV-1. *AIDS* 20 (7) : 967-973, 2006.
- 16) 花房秀次 : HIV 感染夫婦の生殖補助医療. *日本エイズ学会誌* 9 (3) : 223-230, 2007.
- 17) Colvin BT, *et al.* : European association for Haemophilia and associated disorders (EHAD). *Haemophilia* 361-374, 2008.
- 18) 白幡聡, 小野織江 : *Nurse Cordinator 血友病ナースコーディネーター その役割と活動* 第2版. メディカルレビュー社, 2005.