

学会印象記

第19回国際 AIDS 会議 (International AIDS Conference) 学会レポート*

松下 修三

Shuzo MATSUSHITA

熊本大学エイズ学研究センター

はじめに

ワシントンで第3回国際 AIDS 学会 (International AIDS Conference) が開催された 1987 年、私は中和単クローン抗体について発表した。国際 AIDS 学会は、その後の 10 年余りは、基礎ウイルス学、免疫学、日和見感染や腫瘍の病態と治療の開発に関して多くの発表と討論がなされた。1996 年に抗ウイルス薬の併用療法 (combination antiretroviral therapy : cART) の効果が報告され、cART が世界に拡大するにつれ、薬剤のアクセスの国家間格差や AIDS/HIV に関わる国際的な人権問題などの社会的問題が重視されるようになった。今回、25 年ぶりにワシントンで行われた第 19 回国際 AIDS 会議ではこれまで以上に政界・財界、官僚が主役となったものであった。昨年、ローマで開催された IAS2012 で NIAID の A.S. Fauci 所長が述べたことが思い出された。「HIV 感染防御の研究、“Prevention Medicine” はもはや研究の領域ではない。具体的に実行 (implementation) しなくてはならない。少々の予算がかかっても、今、決断し、これをやらなかったら将来の国の出費は莫大なものになるだろう。しかも、この間に数えきれないくらいの命を助けることができる。」というものであった¹⁾。この強力なメッセージはオバマ大統領、クリントン長官などを動かし、PEPFAR (US President's Emergency Plan for AIDS Relief) への多額の財政的支援という政策変更へと導いた。

AIDS free generation

ヒラリークリントン長官は、参加者への予告なしに、1 日目のプレナリーに現れた。その演説は、参加者のみならず、米国民を意識したものであり、圧巻であった。「私はここに“AIDS から解放された世代”という目標を定めにきました。」と宣言した後、これまでの行政の対応に関してまとめた。米国は州によっては、HIV 感染者に差別的な法律が存在し、これに反対して、国際 AIDS 学会は米国では開催されなかった。最後に開催された 1990 年のサンフランシスコの学会では、Dr. Eric Goosby は“トリアージセンター”を運営していた。これは、学会中に体調を崩す HIV

* 22-27 July 2012, Washington DC, USA

感染者に対応するためだった。実際、脱水に対する点滴や肺炎に対する抗生剤投与がなされた。体調を壊した人々の多くは入院となり、そのうち何人かは亡くなった。22 年前には、有効な治療はなかった。しかし、最近の抗ウイルス療法の進歩により、AIDS は死に至る病ではなくなったのである。米国は 1990 代、クリントン政権の時代から抗ウイルス薬による治療を多くの人々が受けられるように努力してきたし、2003 年にはブッシュ大統領が PEPFAR を立ち上げ、数百万人の人々を治療できるようにしてきた。今日、オバマ政権において、PEPFAR は、長期にわたって継続可能な医療システムの構築によって、AIDS から解放された世代 (AIDS-free generation) をもたらすために動き出した。昨年の国際エイズデイにオバマ大統領は、「米国は世界中の 600 万人の人々が抗ウイルス療法を受けられるようにする。」とアナウンスした。これはアメリカが AIDS-free generation を達成する強い意志を持っていることを示している。PEPFAR の活動は、米国にとどまらず、アフリカ諸国における抗ウイルス薬の供給、さらに“Combination prevention”の実践に至っている。この米国のコミットメントは政府サイドに限られたものではない。学会会期中を通じて、多くの政治家、財界や芸能界から著名人が次々と登壇し、AIDS 対策に対する支援を表明した。

臨床研究の進歩

新薬の領域

今最も注目されているインテグラーゼ阻害剤である dolutegravir (DTG) の一日一回療法 (50 mg QD) の効果に関して、初回治療例を対象として、Raltegravir (RAL) 一日 2 回 (400 mg BID) と比較した臨床試験 (SPRING-2) の 48 週における結果が報告された。それぞれ 88%、85% と高い有効率を示し、また副作用も耐性も少なく、DTG の RAL に対する非劣性が示された (THLBB04)。わが国で最近認可された rilpivirine (RPV) は、米国では TDF/FTC (tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine) との 3 剤の合剤 (FDC : fixed dose combination) としても使用可能である。EFV からのスイッチに関しては昨年 ICACC で報告され、本学会では、ritonavir (rtv) でブーストされたプロテアーゼ阻害剤 (pro-



図 1

本学会では、通常のプレゼンテーションではなくラウンドテーブルディスカッション形式のものが多く見受けられた。マイクロソフトのビルゲイツや世界銀行の代表などもこのようなスタイルの討論に参加した。

tease inhibitor : PI) からのスイッチが報告された。Boosted PI で 6 カ月以上治療され、ウイルス量が 50 コピー未満の症例をリクルートし、そこから RPV/TDF/FTC にスイッチする患者群と PI を継続した群を比較した。スイッチ後 24 週の治療効果に差はなく、脂質代謝などの臨床検査は、スイッチ例のほうに改善がみられた (SPIRIT study, TUAB0104)。Elvitegravir (EVG)/cobicistat (COBI)/emtricitabine (FTC)/tenofovir DF (TDF) を含む一日一回一錠の合剤 (single-tablet regimen : STR) “Quad” は、本年 8 月に米国で認可された。Quad の有効性は、二つの第 3 相試験で示され、EFV/FTC/TDF を対象としたものは (Study 102 ; TUPE028), RTV-boosted atazanavir (ATV) + TDF/FTC と 48 週で比較したものは (Study 103 ; TUAB043) それぞれ Lancet 誌に掲載されている^{2,3)}。

GS-7340 は tenofovir (TFV) のプロドラッグで、末梢血やリンパ節内の細胞内で活性化する。TDF に比較して血漿中での安定性がよく Phase Ib の単剤、一日一回投与では、TDF が 300 mg なのに比べて、GS-7340 は 25 mg で十分であった。Cathepsin A (CatA) が GS-7340 の細胞内での活性化に必須であることが明らかとなったため、宿主ごとの個人差に関する研究が行われたが、個人差はほとんど認められなかった (TUPE016)。現在、TFV を GS-7340 に変更した製剤が作製され、臨床試験が行われている。投与量が減り、錠剤が小さくなるばかりでなく、よりリンパ球で活性化されることにより、長期の副作用の頻度が低下す

ることも期待される。

長期治療の安全性と有効性

初回治療患者を対象とした EFV に対して RAL の非劣性を 48 週の時点で示した第 III 相試験 (STARTMRK) の 5 年間 (240 週) のデータが発表された。この時点でもそれぞれ 279 名の症例がフォローされており、VL<50 で判定する有効性は EFV の 61% に対して RAL は 71% と高く、一方、薬剤耐性は RAL では 7 例、EFV では 12 例、さらに、副作用も RAL 群が少なく、240 週の観察では、初回療法として RAL の使用が有意に勝っているという結果となった (LBPE19)。一方、Maraviroc を初回投与症例で EFV と比較した MOTIVATE 試験の 240 週 (5 年間) のデータも示された。それぞれ、ZDV/3TC との併用で行われ、5 年の有効率は差がなかった。両者とも VL<50 コピーは、約 60% であり、最近の臨床試験のなかでは低いほうだが、NRTI に ZDV/3TC を用いたのが理由の一つと考えられる (TUPE026)。重要なことは、特別な副作用が認められなかった点である。宿主因子を標的とする CCR5 阻害剤は、予想できない副作用の可能性が言われてきた。5 年間の観察期間は十分とはいえないが、EFV と有意差がなかったことには一定の意義がある。62 例の死亡例が報告された。その内訳は、24% が悪性腫瘍、15% が心臓血管障害、肺炎・肺臓炎が 14%、エイズへの進行は PML を含めて 8% であった (TUPE029)。

HIV と Aging

長期治療継続が最も重要なテーマとなるなかで、老化に関連したさまざまな慢性合併症の問題が大きくなっている。ここでは comorbidity とは言わずに non-communicable diseases : NCD という言葉が使われていた。2020 年には、米国の感染症例の >50% が 50 歳以上になると言われている。老化が促進される要因は、ウイルス側の因子、宿主因子、抗ウイルス薬に分けられる。宿主因子のなかでも、喫煙はさまざまなリスクに関与する。心臓血管病や癌というまでもなく、骨粗鬆症や、認知機能障害と関連する。高脂肪食の摂取が、高脂血症のみならず IL6 の上昇や endotoxin 血漿 (LPS の上昇) と関連するとの報告もある。これに対応するためには早期診断、早期の治療開始が最も重要である。もちろん、それぞれの症例のリスクを勘案した、治療薬の選択が重要なことはいまでもないが、生活習慣の改善はもっと重要である。禁煙指導はいまでもないが、食事指導をして、一日のカロリーや塩分に関する指導をする。有酸素運動の習慣をつけるのも重要である。適切な運動は、メタボリック症候群や高血圧を予防するばかりでなく、骨粗鬆症予防、うつ病の予防にも役立つ。一方、HIV 関連認知機能障害に関して、18 歳以上で PI または NNRTI により ART を受けウイルス学的に安定している患者を対象に HADS (不安と鬱)、BNCS (簡易神経心理テスト)、MOS-HIV (HIV 健康状態調査) によるスクリーニングを行った研究が発表された (CRANIum study, TUPE155)。全体で 41.5% が陽性となった。スクリーニング陽性率は女性、黒人、nadir CD4 が 200 以下、飲酒と正の相関が認められた。

おわりに

CART によって長期生存が当たり前になったばかりでなく、「早期診断早期治療がすべての感染者に可能なら、HIV-AIDS は克服することができる。」という、数学モデルの予想は、これをやらなかった場合の莫大な医療費の増大とともに、政財界にも受け入れられた。米国政府が、AIDS 対策を国家的ミッションとしてとらえている一方で、CDC の報告によると、米国のすべての感染者のうち継続的に治療しているのは 41% にとどまり、ウイルス量が 200 コピー未満の症例に至っては、28% とたいへん低いという現実がある。

文 献

- 1) Fauci AS : AIDS : Let science inform policy. *Science* 333 : 13, 2011.
- 2) Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, Gallant JE, Liu HC, Zhong L, Yale K, White K, Kearney BP, Szwarcberg J, Quirk E, Cheng AK : Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection : A randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 379 : 2439-2448, 2012.
- 3) DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Yale K, Szwarcberg J, White K, Cheng AK, Kearney BP : Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection : A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 379 : 2429-2438, 2012.