

Part 3

Global Expert Meeting

Complication Management in HIV Treatment

Chairman



座長：
順天堂大学医学部附属順天堂医院
総合診療科 准教授
内藤 俊夫先生



座長：
国立国際医療センター戸山病院
エイズ治療・研究開発センター外来医長
本田 美和子先生



Part 3 Contents

HIV患者における心血管リスク管理： データから何がわかるか？

Managing cardiovascular risk in our HIV patients
What do the data tell us?

Giovanni Guaraldi
Metabolic Clinic, University of Modena and Reggio Emilia - Italy

Time: 4 July, 2009

Venue: The PENINSULA Tokyo





HIV患者における心血管リスク管理： データから何がわかるか？



Giovanni Guaraldi

Metabolic Clinic, University of Modena and Reggio Emilia - Italy

HIV患者における集学的治療

リポジトロフィーは、抗HIV療法に特徴的な副作用で、容姿の変化という意味で無視できない副作用ととらえられてきたが、近年の研究で種々の代謝異常などとの関連が明らかとなり、HIV疾患の臨床スペクトルをより広範囲に含む非感染性合併症(non infectious co-morbidities ;NICM)の用語に置き換えるのが望ましいと考えられている。そこで、われわれは、HIV専門医、外科医、心臓専門医、腎臓専門医、栄養士などからなる集学的医療チームを作り、患者を中心とした対応を行っている。

NICMにおいて、年齢は非常に重要なファクターである。当院を受診したHIV患者2,127例において、糖尿病、肥満、心血管系疾患(CVD)、高血圧、肝疾患、腎疾患、骨粗鬆症、甲状腺機能低下などの合併症の数を年齢別に検討した成績では、加齢とともに合併症数が増加することが示されており、こうした高齢HIV患者では集学的ケアが必要と考えられる(図1)。

D:A:D試験では、HIV患者におけるCVDのリスクファクターは加齢とともに増加していることが報告されており(図2)、また、我々の研究では、HIV感染者の血管は非感染者よりも高齢化していることが示唆されている。これらのことから、CVD対策はHIV感染症マネージメントに必須と考えられている。

CVDの疫学

HIV患者の死亡原因の検討では、CVDは、AIDS、肝疾患、非AIDS関連悪性腫瘍に次いで死因の第4位であった(図3)。

HIV陽性者とHIV陰性者における心筋梗塞を検討した成績では、HIV陽性者における心筋梗塞の発現率は年間3.0/1000人である(図4)。HIV陽性者における心筋梗塞入院リスクはHIV陰性者と比べて高いものの、近年減少傾向にあり、2006年～2008年には、陰性者との間の差は有意ではなくなった。

この低下傾向は、①より脂質にやさしい脳卒中抑制効果のある抗ウイルス療法への移行、②脂質降薬使用の増加、③既知のCVDリスクファクターの効果的管理などと一致して

図1 HIV患者における年代別合併症数

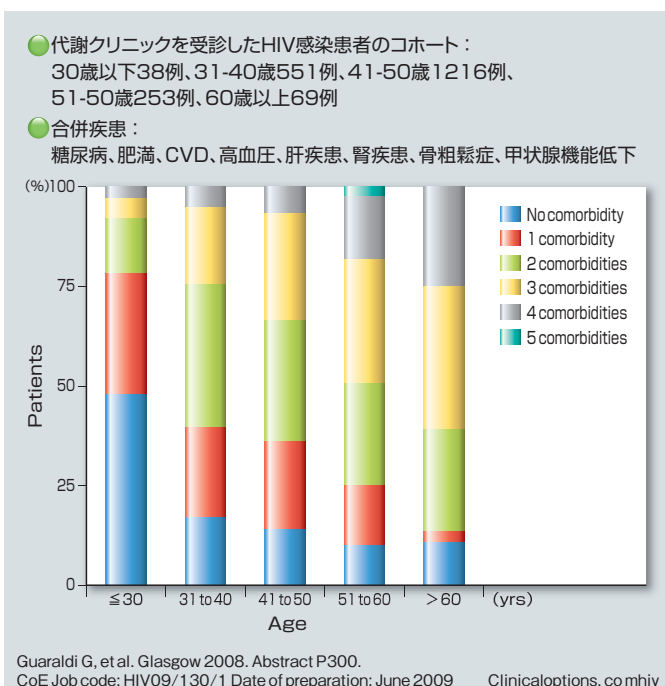
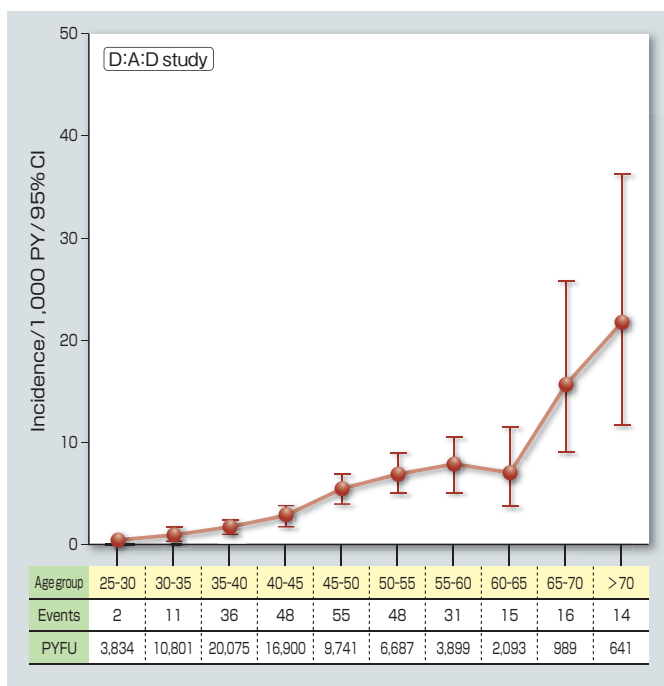


図2 D:A:D試験：年代別にみたCVDリスク



おり、これらの寄与が示唆されている。

動脈硬化のモニタリングにおいては、単に脂質のみをモニタリングするだけでは不十分であり、炎症マーカーモニタリングなども重要と考えられる。われわれは、PWV(脈波伝播速度)、FMD(血流依存性血管拡張反応)などの内皮機能検査、IMT(内膜中膜厚)、CAC(冠動脈カルシウムスコア)などの解剖学的検査を実施している。FMDは、内皮機能を測定する非侵襲的な方法であり、ハイリスク患者におけるCVDの独立した予測因子であるとされる。

CVDの疫学について重要な点は、①CVDはHIV感染者の一般的な死亡原因ではないが、②CVDリスクは加齢とともに増加し、長期生存で高齢化するHIV患者にとっては重要課題のひとつであり、③CVD発現率は、適切なライフスタイル改善、脂

質降下薬および抗凝固薬の使用および賢明なHAARTの選択によって低下させることができる、とまとめられる。

CVDのリスクファクター ① 宿主要因

CVDリスクの決定要因は、宿主、ウイルス、抗HIV療法の3つがあげられる。

まず宿主に関しては、①非感染者と比べて高いHIV感染者の喫煙率、②脂質代謝異常、インスリン抵抗性など高い代謝異常有病率、③薬物(コカインほか)やアルコールの高い使用頻度、④脂質代謝異常およびインスリン抵抗性と関連する体脂肪変化(リポアトロフィーと内臓脂肪蓄積)、⑤免疫不全の程度(CD4低値など)、⑥代謝異常、アテローム性動脈硬化、体脂肪変化についての遺伝学的因子などの関与が示唆されている。世界的に、HIV患者の喫煙率は一般人口の喫煙率より高い傾向にある。また、リポジストロフィー、HIV関連免疫不全なども、CVDリスクとして関与している可能性が考えられている。

心筋梗塞を発症したHIV患者では、CVリスクファクターの有病率が高かったことが報告されている(表1:次ページ)。また、D:A:D試験、Frenchコホートのいずれにおいても、心筋梗塞を起こした患者は、非心筋梗塞患者と比べて、現在の喫煙率が高かったことが指摘されている。喫煙状況別にCVD死亡を検討した成績では、現喫煙者、過去喫煙者において、CVD死亡率が高かったとされている。

われわれは、抗HIV薬の投与を受けている372例のHIV患者を対象としてアテローム性動脈硬化のリスク因子を検討したところ、リポアトロフィーのオッズ比は4.29、リポハイパートロフィーのオッズ比は9.51と高かったことが示されている。

図3 HIV患者における死因分類 (D:A:D cohort)

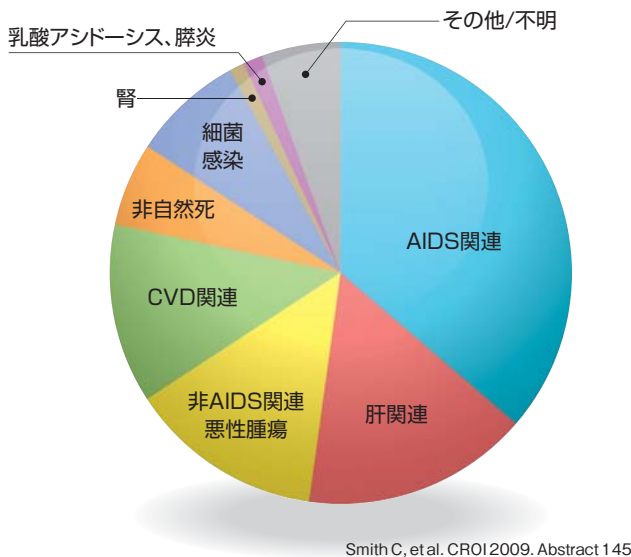


図4 カリフォルニアでのHIV感染者・非感染者における心血管系および脳血管系イベント発現率の調査:1996-2008

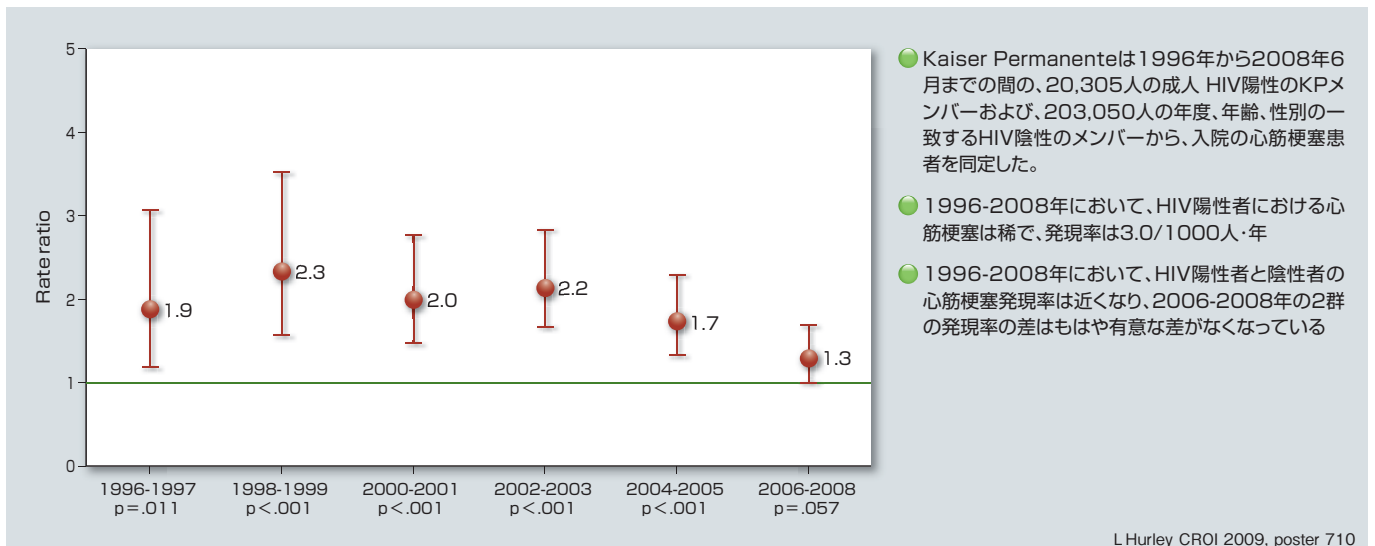


表 1 D:A:D French コホート：心筋梗塞の有無別にみたHIV患者のCVリスクファクター有病率

	DAD		French Cohort	
	MI (n=580)	No MI (n=32728)	MI (n=289)	No MI (n=884)
年齢 (years) (median)	49	44	47	46 (matched)
性別、男性 (%)	91	74	89	89 (matched)
現在喫煙 (%)	45	29	73	44
CVD既往歴 (%)	20	3	0 (defined)	0
CVD家族歴 (%)	14	8	19	7
糖尿病 (%)	17	5	16	10
高血圧 (%)	44	19	21	12
何らかの脂質代謝異常 (%)	75	44	—	—
高コレステロール血症 (%)	—	—	52	33
フラミンガムスコア(10年間のリスク予測)				
中等度 (10-20%) (%)	30	15	—	—
高度 (≥ 20%) (%)	18	4	—	—
CV risk factorの数				
0 (%)	—	—	1	18
≥3 (%)	—	—	39	19

Lundgren, J & DAD Study Group et al CROI 2009 abstract 44LB + oral presentation Lang et al, CROI 2009, abstract 43LB + oral presentation

CVDのリスクファクター ② ウイルス要因

HIV感染症は、それ自身がリスクを高めることが知られ、治療の重要性が指摘されている。

ACTG 5152試験では、HIV未治療患者に抗HIV療法を行うことにより、治療レジメンの如何に関わらずFMD、すなわち内皮機能が改善した(図5)。抗HIV療法を受けているHIV患者において、検出限界以上のウイルス量は、年齢・インスリン抵抗性とともなメタボリックシンドロームの予測因子であることが明らかにされており、メタボリックシンドローム関連疾患予防のために抗HIV療法によってウイルス複製をしっかりと抑制す

ることが必須であると結論されている。

抗HIV療法の継続投与群と間欠投与群を比較したSMART試験では、中断群で死亡リスクが高かったことが報告されており、この中断群における悪影響は、HIV複製がコントロールできなかった期間と相関していたことが指摘されている。

CVDのリスクファクター ③ 抗HIV療法

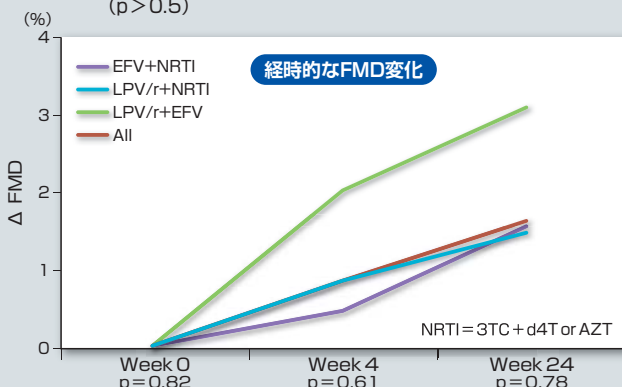
HAART時代初期の1998年にはすでに、PI使用とCVDリスクとの関連が報告されている。また、心筋梗塞と抗HIV薬との関連について検討した最も大規模な観察研究D:A:D試験では、抗HIV療法の期間が長いほど、心筋梗塞の頻度が高くな

図 5 ACTG 5152試験：LPV、EFV、±AZT/3TC投与を受けたHIV未治療患者における内皮機能の改善

次の治療を受けたHIV患者82例の内皮細胞機能を上腕動脈血流依存性血管拡張反応(FMD)を用いて測定

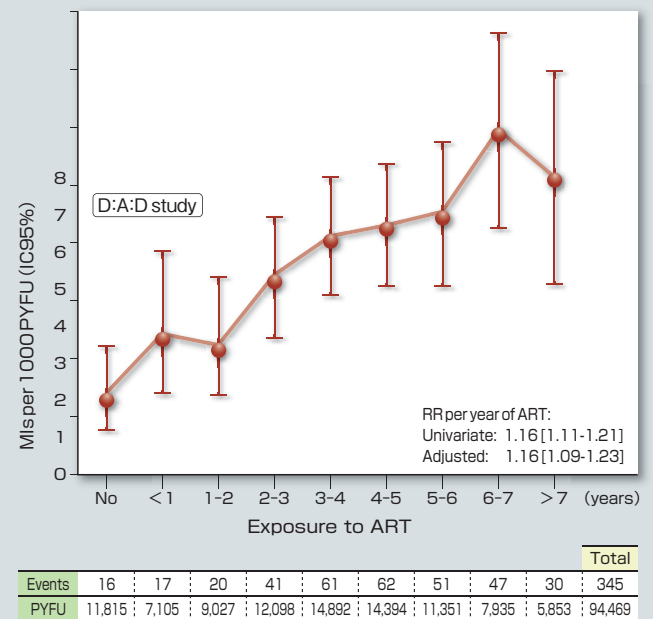
治療 PIなし(EFV + NRTI)、NNRTIなし(LPVR/r + NRTI)、NRTIなし(LPVR/r + EFV)

- 結論
- 抗HIV薬投与前のFMDは低下(正常より4.0%低下が7%以上)
 - 抗HIV薬投与開始4.24週で、FMDの増加は1.1% (p=0.003) および1.9%(p<0.001)
 - 効果は3種のレジメンいずれでも投与開始4.24週で同等だった (p>0.5)



Torriani FJ et al. Antiviral Therapy 2007; 12 (Suppl. 2) L15 (abstract no. O-18), J Am Coll Cardiol 2008; 52: 569-576

図 6 D:A:D：ART年数と心筋梗塞発症との関連



	No	<1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	>7	Total
Events	16	17	20	41	61	62	51	47	30	345
PYFU	11,815	7,105	9,027	12,098	14,892	14,394	11,351	7,935	5,853	94,469

D:A:D study group. NEJM 2003; 349: 1993-2003

ることが報告されている(図6)。心筋梗塞のリスクは、PI投与により高まったものの、NNRTI投与ではリスク増加が示されなかった(図7)。個々の薬剤の検討では、IDVとLPVに心筋梗塞との関連性が認められている。一方、NFV、SQV、NNRTIでは関連性は認められず、クラス特異的影響ではなく、薬剤特異的影響である可能性が示唆されている。また、D:A:Dの最新解析では、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、リポアトロフィーがみられるチミジンNRTIでは心筋梗塞リスクの増加はみられず、ddI、ABCの最近の使用が心筋梗塞のリスクを高めたことが報告されている。しかし、このリスク増加は、投与中止により消失し、ABC累積投与と心筋梗塞リスクとの関連性はみられなかった。

NNRTIをキードラッグとする抗HIV療法を受けているHIV患者において、TDF/FTCとABC/3TCの有効性・安全性を検討したSTEAL試験では、ABC/3TC群で虚血性CVDが多かったものの、同時に同群で喫煙者が多かったなど患者背景に差が認められている。一方、3207例について検討したACTG A5001試験(ALLRTコホート)では、ABC投与とCVDに関連は認められず、またBICOMBO試験では、TDF/FTCとABC/3TCのCVD頻度に差はなかったことが報告されており、ABCとCVDとの関連性については結論は出していない。

PIのリスクは、代謝への悪影響では十分に説明できず、脂質改善後も相対リスクが1.1であったことが報告されている。またD:A:D試験では、RTVブーストは個々のPIのリスクを上昇させなかった。

血管炎症は、動脈硬化形成、プラーク不安定化、血栓などに関与しており、抗HIV薬のCVDリスク増加への関与も推察されている。未治療患者では、炎症マーカーとCVイベントとの関連が示唆されている。HIV患者では、血小板機能障害がみられ、多変量解析でHIV陽性と血小板凝集能低下との相関が認められている。PI投与で脂質代謝異常を呈した患者のPIをATVに変更した群とPI継続群とを比較したSEBAR試験では、内皮機能および心血管系炎症マーカーに有意な変化がなかったことが報告されている。また、ウイルス量検出限界以下の抗HIV薬治療患者において、ABC使用は内皮機能低下と関連していたことが報告されている。しかし、本試験の規模は小さく、われわれの経験では同様の所見は認められておらず、ABCを投与中止し、ウイルス量検出限界以下を維持している8例と、ABCを継続し、ウイルス量検出限界以下を維持している37例とで、内皮機能の差はなかったという成績も報告されている(図8:次ページ)。

まとめると、HIV患者においても、喫煙、高血圧といった既知のリスクファクターの影響は非常に大きい。検出限界以上のウイルス量が持続することによりCVDリスクが高まることから、早期から継続的な抗HIV療法が必要である。CVDリスク増加の程度は個々の抗HIV薬により異なるが、コホートと臨床試験では結果の不一致がみられるなど、抗HIV薬の毒性メカニズムは十分に解明されていない。内皮機能試験は、抗HIV薬による毒性を十分に評価できない可能性がある。

臨床的管理

HIV患者における代謝疾患の予防・管理に関するEACSガイドラインでは、CVDの予防は個々の虚血性心疾患の絶対リスクに依存しており、度々CVDリスク評価をすべきとされている。D:A:D試験では、心筋梗塞の実際の発症率、予測値はともに、抗HIV療法の長期化に伴い増加したものの、実際の発症率はフラミンガムの予測値より高く、年齢、性、血圧などのリスクファクター以外の関与が示唆されている(図9:次ページ)。

プラーク、血液、心筋の脆弱性から急性冠症候群や急性心臓死を生じやすい心血管系の脆弱な患者が存在し、近年、その評価が重要と考えられている。脂質異常やフラミンガムのリスクファクターはCVDリスクの一部に過ぎず、最近われわれは、リスク評価から脆弱性評価に移行すべきと考えている。そのためには、内皮機能検査とともに、炎症や血栓症のバイオマーカーを探る必要がある。フラミンガムとFMD、フラミンガムとCACを組み合わせたリスク層別化も有用な可能性がある(表2:次ページ)。

図7 PI、NNRTIと心筋梗塞発症との関連

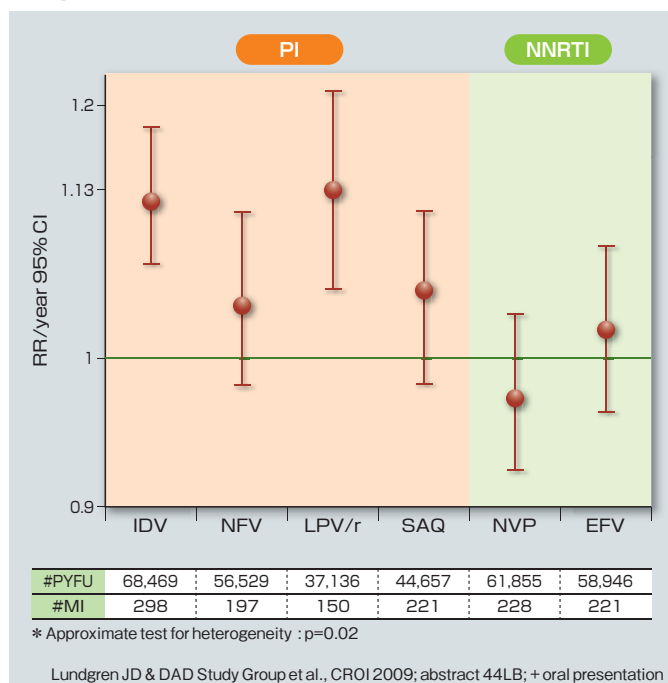


図8 ABC中止例とABC継続例における内皮機能の比較

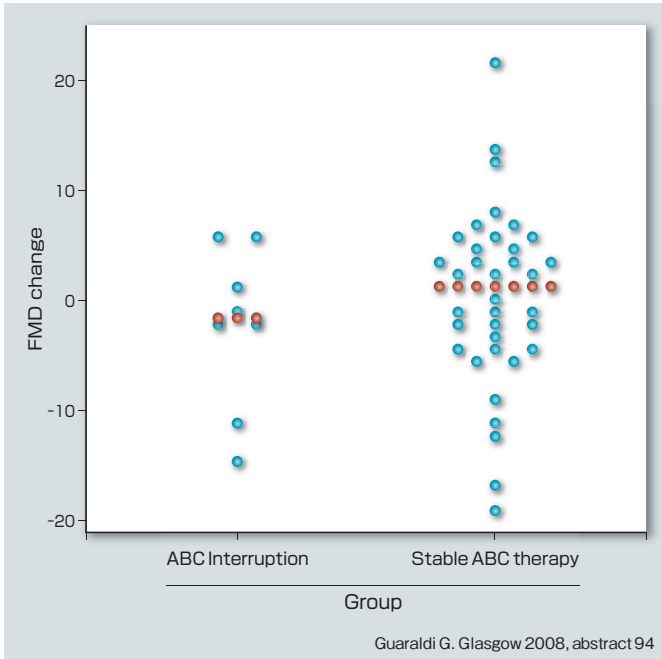


図9 D:A:D試験：ARTにより実際発現した心筋梗塞発症率および予測された心筋梗塞発症率

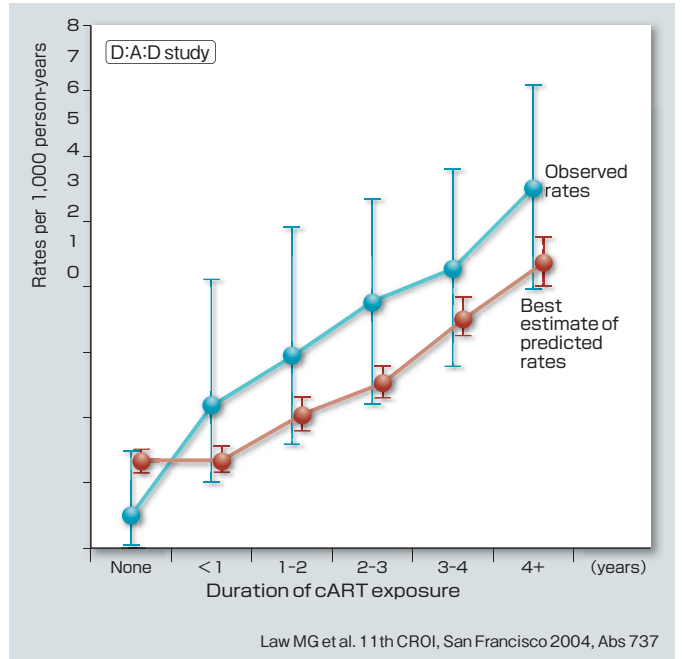


表2 ハイリスク定義の統計学的取り決め (Cohen's Kappa)

	フラミンガムリスク 10~20 かつ FMD < 10	p-value
フラミンガムリスク 10~20 かつ CAC > 0	0.59 (93.26%)	<0.0001

ACCF/AHA (2007)では、中等度のCHD(冠動脈性心疾患)リスク(10~20%)の無症候性患者では、同患者群でリスク増加が予測されていることから、CAC測定値の使用を考慮することは合理的であると結論されている。この結論は、CACスコアが高値の場合、患者は高リスクに再分類されるという可能性に基づいており、その後、患者管理は修正されると考えられる。

以上、臨床的管理のポイントは、次のように要約される。臨

床的に重大な疾患の存在を感知するのに十分な単一のバイオマーカーは存在しない。HIV患者において、ARTによるウイルス抑制はきわめて重要であり、ARTは個別化治療とされなければならない。CVDリスク増加と個々の抗HIV薬、クラスとの関連メカニズムは、十分に解明されていない。ARTの関与は、既知のリスクファクターや、不十分な感染管理より少ないと推察される。CVリスクに応じてARTを選択することは適切である。今日、高リスクのHIV患者におけるCVD予防の主な方法は、HAART薬剤の適切な選択、適正なライフスタイル修正、脂質降下療法薬、抗凝固薬の使用などと考えられる。

特に高齢患者が増加し、またHIV感染者では血管の老化が進んでいることが示唆されている現状では、これらを考慮したマネージメントが重要である。





Global Expert Meeting



〈日本症例プレゼンター〉

心血管障害：吉村幸浩先生
(横浜市立市民病院 感染症科)

腎障害・神経障害：
加藤哲朗先生
(東京慈恵会医科大学 感染制御部)

新薬：松田直人先生
(順天堂大学医学部附属順天堂医院
総合診療科)



Global Expert Meeting
Pieces of the Puzzle:
New perspectives in personalised medicine
Tokyo, 04 July 2009

Global Expert Meeting

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
TEL : 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日および当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047(24時間受付)
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

03CM0064-D1002N
作成年月 2010年2月(M)