

# 新しい診断・治療法開発のための臨床研究

NCGM エイズ治療・研究開発センター

1

エイズ治療・研究開発センター（ACC）は設立以来、国内外の HIV 感染症治療・研究機関との連携のもと数多くの臨床研究・基礎研究を行い、HIV 感染症に対する新たな診断・治療法の開発に取り組んでいます。研究の成果は、学術誌での論文発表や学会での報告を通じて、国内外に広く発信しています。

## テララーメード治療をめざした研究と重篤な副作用の解明

2000 年前後の抗 HIV 薬は、治療効果はあるものの患者により重篤な副作用が出現しました。その一つが efavirenz (EFV) による精神神経症状。ACC は、EFV の代謝酵素の single nucleoside polymorphism (SNP) 解析を行い、CYP2B6 に原因の SNP が存在することを世界で初めて報告しました<sup>1</sup>。その後、事前に SNP を調べることで EFV の投与量を 1/3 まで減量しても安全かつ有効に治療できることを国内の多施設共同研究で証明しました<sup>2</sup>。テララーメード治療の草分けといえる業績でした。

2010 年にかけて世界中で最も多く使用された薬剤は、stavudine (d4T) と tenofovir (TFV) を含む Truvada (TVD)。d4T によって引き起こされるミトコンドリア障害による

乳酸アシドーシスはその重篤性から世界中で注目されていました。ACC では、ミトコンドリア DNA 合成に関連する polymerase- $\gamma$  の遺伝子解析を行い、d4T のミトコンドリア障害に関連する SNP を世界で初めて発見しました<sup>3</sup>。d4T は重篤な副作用から WHO によって使用が禁止されましたが、TVD は現在でも世界中で幅広く使用されています。

TFV は用量依存性に腎障害を併発することが知られており、ACC は平均体重 88kg の欧米人と平均体重 68kg の日本人との比較から、体重が少ないほどその頻度が高くなることを世界で初めて証明しました<sup>4</sup>。

TVD に関する腎障害に関しては、コホートによる 10 年間の観察により腎機能の低下は継

続すること<sup>5</sup>、TVD を中止しても回復しないことを確認し、漫然とした TVD 使用に対し警鐘を鳴らしました<sup>6</sup>。また、腎障害の早期発見には尿中  $\beta$ 2-MG が感度良く簡便であることを報告し<sup>7</sup>、現在では TVD 使用中の腎機能のスクリーニングとして一般的なマーカーとなっています。

副作用の解明には質の高い綿密な臨床解析が必須です。ACC では、lopinavir による完全房室ブロック<sup>8</sup>や、AZT のミトコンドリア障害による拡張型心筋症<sup>9</sup>など、重篤な副作用に対して的確な症例報告を行ってきました。また、1 日 1 回で治療可能なプロテアーゼ阻害薬として頻用された atazanavir (ATV) による腎結石の発生頻度も豊富な臨床経験より世界に先駆けて報告しました<sup>10</sup>。

1. Biochem Biophys Res Commun; 2004 / 2. Clin Infect Dis; 2007 / 3. J Infect Dis; 2007 / 4. PLOS ONE; 2011 / 5. AIDS; 2014 / 6. AIDS; 2018 / 7. AIDS; 2016 / 8. Clin Infect Dis; 2002 / 9. Clin Infect Dis; 2003 / 10. Clin Infect Dis; 2012

## 国内エイズ研究施設との共同研究

設立当時、エイズを称した国内研究施設は ACC、国立感染症研究所のエイズ研究センター (ARC)、熊本大学エイズ学術研究センター (CAR) の 3 カ所。ARC とは頻回に共同カンファレンスを実施し、特に薬剤耐性に関して多くの共同研究を実施してきました<sup>11</sup>。熊本大学とは、ACC の患者サンプルを用いたヒ

ト免疫に関する共同研究を数多く行ってきました。HLA による細胞性免疫から HIV は逃避を続け、免疫からの逃避ウイルスが特定の国や地域に蓄積していく事実を、熊本大学、Oxford 大学と共に明らかにしました<sup>12</sup>。これにより今まで病状の進行に抵抗性であった HLA が、むしろ進行を早めていることも明らか

になりました<sup>13</sup>。この研究は、その後免疫逃避ウイルスが特定の薬剤の耐性部位をも誘導し、未治療にも関わらず薬剤耐性ウイルスを生み出していることを証明<sup>14</sup>。また、耐性変異により特定の地域では HIV の予防投与 (PrEP) の効果にも影響を及ぼす可能性があることを警鐘を鳴らしました<sup>15</sup>。

11. Antimicrob Agent Chemothera; 2001 / 12. Nature; 2009 / 13. J Virol; 2010 / 14. AIDS; 2010 / 15. AIDS; 2017

## アジア諸国とのコホート研究

アジアとの共同研究で特記すべきは、モンゴルにおける男性同性愛者 (MSM) コホート研究とベトナムにおける HIV 患者コホート研究。

モンゴルでは HIV 感染者数が 2009 年以降急増。感染者の molecular epidemiology を実施し、特定の MSM 間で急速に感染が広がっていることを発見し<sup>16</sup>、いち早く現地の NGO と共同で感染対策に乗り出すと共に、モンゴル政府に対し MSM に対する全例治療実施の提言を行いました。モンゴル政府は、

MSM への全例治療を 2013 年末に開始。ACC は、2014 年にモンゴルにおける約 750 名の MSM コホートを形成し 4 年間追跡しました。HIV に関して一定の効果が確認<sup>17</sup> できましたが、MSM 以外への感染拡大や梅毒などの拡大もあり、更なる予防対策を提言しました<sup>18</sup>。

ベトナムでは、2007 年より HIV 患者で治療中の患者 2,000 名のハノイコホートを形成、ベトナム人における治療の有効性、安全性に

ついて検証してきました。2010 年から WHO 治療ガイドラインに沿って TVD に切り替えられましたが、ベトナム人の平均体重 (58kg) は日本人より 10kg 少なく、腎障害が危惧されました。ACC ではハノイコホートから、実際に腎障害の頻度が高くなっていることを報告しました<sup>19</sup>。一方で、Global Fund など外部ドナーからの補助によるベトナムの HIV 治療成績は、極めて良好であることも確認しました<sup>20</sup>。

16. (AIDS Res Hum Retroviro; 2011) / 17. (PLOS ONE; 2017) / 18. Global Health & Medicine; 2020 / 19. PLOS ONE; 2013 / 20. PLOS ONE; 2015, 2016, Int J AIDS; 2017

## 先進国の国際臨床試験・治験への参加

1996年の血友病裁判の和解にて、抗 HIV 薬の迅速審査が確約されました。ACC は、最新の医療情報の入手や国際貢献のために日本も国際共同臨床研究や治験に参加すべきと考え、米国 NIH が主導する多国間共同臨床研究や、企業治験にも日本で唯一の施設として参加してきました。

NIH 研究の成果は、Lipodystrophy の診断基準作成<sup>1</sup>、治療中断が可能かどうかを検討した SMART 試験<sup>2</sup>、IL-2 による

CD4 増加による治療効果を検討した ESPRIT 試験<sup>3</sup> など。企業治験では TAF の新薬治験<sup>4</sup>。この治験以降、日本でも企業治験が定着し、月 1 回の注射による治療の治験<sup>5</sup>では、国内の数施設が治験に参加可能となりました。現在、複数の国際臨床試験において国内数施設が参加しています。先進国との国際臨床治験の日本への導入の門戸を開いたことも ACC の業績といえます。

1. Lancet; 2003 / 2. N Engl J Med; 2006 / 3. N Engl J Med; 2009 / 4. Lancet; 2015 / 5. N Engl J Med; 2020

## HIV に合併する感染症に関する研究

HIV 感染症には、多くの日和見感染症が併発する。その最も重要なものが Pneumocystis jirovecii Pneumonia (PCP; かつてのカリニ肺炎)。ACC では、PCP の DNA 診断法を既に確立していましたが、β-D-glucan が臨床的に有用な血液マーカーになることを証明<sup>10</sup>。また、遺伝子解析技術を活かし、他院腎移植センター外来で起こった PCP のアウトブレイクを解析、PCP が臓器移植患者に対して極めてうつりやすいことを証明、その対策を腎移植学会のガイドラインとするよう提言しました<sup>11</sup>。

HIV 感染症には A 型、B 型、C 型肝炎も問題でした。2000 年頃、都内で A 型肝炎が流行した際、HIV 感染者の A 型肝炎の特徴とアウトブレイクが遷延する原因を viral decay の解析から証明しました<sup>12</sup>。また、HIV 治療薬が B 型肝炎の予防につながっていることを世

界で初めて報告<sup>13</sup>。その後、世界中からこの研究の追試がなされています。

最近では、HIV 治療による免疫再構築で B 型肝炎が一旦はフレアを起こしますが、その後改善することも報告しました<sup>14</sup>。さらに、血友病 HIV 感染者が合併する C 型肝炎が予後不良の原因でしたが、抗 HCV 治療により全員治療できたことを報告<sup>15</sup>。また、HIV 感染者における C 型肝炎の全塩基配列を解析し、molecular epidemiology を実施しました<sup>16</sup>。B 型および C 型肝炎の仕事は、国府台の肝炎免疫センターとの共同研究も少なくありません。

男性同性愛者には、肝炎同様、赤痢アメーバも流行していますが、都内における赤痢アメーバの実態を明らか<sup>17</sup>にし、その病態解明へと研究は進んでいます<sup>18</sup>。

6. Intern Med; 2011 / 7. Intern Med; 2013 / 8. PLOS ONE; 2013 / 9. J Neurovirol; 2017 / 10. Clin Infect Dis; 2009 / 11. Transplantation; 2009, Transplant Direct; 2017 / 12. Clin Infect Dis; 2002 / 13. Clin Infect Dis; 2013 / 14. J Infect Dis; in press / 15. PLOS ONE; 2017 / 16. JAIDS; 2019 / 17. J Infect Dis; 2014 / 18. Clin Infect Dis; 2020

## 次の時代に向けた取り組み

現在の HIV 医療の問題点は、検査と予防にあります。ACC では、数年前より NGO と共同で郵送検査による HIV 検査の研究を実施し、有効性を報告してきました<sup>19</sup>。厚生労働省は、郵送検査の承認に向け動き出していますが、承認されれば ACC の貢献は大きいといえます。

世界では抗 HIV 薬の予防投与 (PrEP) が広く行われていますが、日本では PrEP 導入に対する動きは遅く、ACC ではいち早く PrEP の導入に向けた臨床研究を開始しています。こ

の研究では、若手チームが中心となり、HIV 感染リスクの高い方を対象にした「Sexual Health 外来」(SH 外来)を立ち上げ、PrEP の実施と共に、非 HIV 感染者コホートを形成、定期的な性感染症フォローを行っています。1,500 名に達しつつあるコホートからは、クラミジアや淋菌の診断法や治療法など次々と新しいデータが生まれつつあり<sup>20</sup>、今後の日本の性感染症診療の中心となることが期待されています。

19. BMC Infect Dis; 2019 / 20. PLOS ONE; 2019, J Antimicrob Chemother; 2020, Sex Trans Infect; 2020

## 日本での多施設臨床試験の実施

ACC は、米国の臨床試験への参加経験を活かし、日本国内でも医師主導での多施設共同ランダム化臨床試験 (RCT) の実施を 2006 年から計画。日本人に適した 1 日 1 回治療を検討するため Epzicom を固定し EFV と Atazanavir (ATV) を比較した QD 試験<sup>6</sup>でした。QD 試験の結果を受け、1 日 1 回の ATV を固定し、日本人に適したバックボーンとして Epzicom と TVD を RCT で検討した ET 試験を実施しました<sup>7</sup>。これらの試験では、米国の臨床試験に準拠し、site visit によるカルテ照合まですべて実施しました。その後、日本人に腎障害が多かった TVD を使用しない SPARE 試験<sup>8</sup>も多施設共同 RCT として実施しました。組み入れが予想以上に進まず苦戦しましたが、プロトコールに則って臨床試験が実施できたことの収穫は大きく、次の大規模な J-HAND 研究につながりました。

2010 年、HIV に関連した認知障害 (HAND) が米国より報告され、HIV 感染者だけでなく医療者にも大きな衝撃を与えました。日本での実態を検証するため、ACC は 2013 年から HAND を診断するための日本の共通バッテリーを作成、実際に検査を行う全国の臨床心理士のトレーニングを実施した後、2014 年に全国 17 施設の参加による J-HAND 研究を実施しました。この研究では、患者のリクルートを厳格にランダム化し、全国で 700 名以上の HIV 感染者の参加を得て、日本における HAND の陽性率は、25.3% であることを検証しました<sup>9</sup>。



2017 年 1 月、性感染症の検査と治療を行う研究ベースの専門外来「SH 外来」がオープン。症状がなくても定期的な検査と必要な治療を受けて Sexual Health を維持しようとする方々を応援する新しい発想の外来です。