

のとした。

- | |
|---|
| <p>(1) 膝, 肘, 足関節のいずれかの出血</p> <p>(2) 直近の7日間に, 同一関節に薬剤治療を必要とする出血が起きていない</p> <p>(3) 直近の5日間に薬剤治療を必要とする出血症状がいずれの部位にも起きていない</p> <p>(4) rFVIIaの初回投与から9時間の経過観察が可能と考えられる</p> |
|---|

主要有効性評価項目の解析については, まず, 疼痛および関節可動性のデータを Table 1 および Table 2 の基準で, スコアリング化し, スコアの合計が6点以上の場合に, 治療に対する有効性を「有効」, 5点以下の場合を「無効」と定義した. rFVIIaの初回投与から9時間以内に関節出血を止めるために, 救済的治療を行った場合も「無効」とした. 有効性を適正に評価するため, 抗線溶剤や他の血液凝固因子製剤を併用したものは解析から除外した.

最終薬剤投与後7日以内に来院した被験者に対して, バイタルサインを含む身体所見を評価するとともに, 採血を行い, これをもって最終検査とした.

事前検査実施以降, 第II相試験における最終投与後7日以内の最終検査までの研究期間中に, 被験者に発現したあらゆる好ましくない医学的事象を, rFVIIa投与との因果関係の有無に関わらず, 「有害事象」と定義した. また, 第II相試験では, 投与方法間における安全性の差異を検討するため, rFVIIa 90 μ g/kg \times 3回投与終了後7日以内, あるいはrFVIIa 270 μ g/kg単回投与後7日以内に観察された有害事象を比較した.

7. 統計学的解析

有効性の評価においては, 270 μ g/kg単回投与が90 μ g/kg \times 3回投与と比較して, 少なくとも同等以上の効果があるかを検討した. すなわち, どちらか一方の投与法が「有効」でもう一

方の投与法が「無効」の場合を, 「選好性あり (Preference)」と定義し, 帰無仮説は「両投与群の間で選好性に差がない」とした. 投与群別の総合効果 (有効 / 無効) を, 直接 McNemar 検定 (Exact MacNemar's test) により比較検証し, もし帰無仮説が棄却されれば, 270 μ g/kg単回投与が90 μ g/kg \times 3回投与と比較して, 有意に優れているといえる.

有意水準5%の片側検定のもと, 有効率の差が30%で, いずれかの投与法に「選好性」がある症例割合が33%だと仮定すれば, 80%の検出率を得るためには24症例が必要になる. よって評価可能な症例の目標数を24名とした.

8. 症例報告書の扱い

臨床開発モニターは, 各施設から症例報告書を回収し, 原資料との整合性を確認後データベースに固定した.

9. 倫理

本研究はヘルシンキ宣言ならびに臨床研究に関する倫理指針 (平成15年7月30日厚生労働省) を遵守して実施した. また, 本研究開始前に研究分担医師は, 各施設における倫理審査委員会から研究承認書を取得した.

結 果

1. 登録状況および患者背景

22名の患者が第I相試験に参加し, 270 μ g/kg単回投与における安全性と凝血学的薬理作用を検証した. 合計28名の患者が第II相試験に割り付けられた. そのうち, 実際に製剤投与がなされたのは17名であったが, うち2名は270 μ g/kg単回投与あるいは90 μ g/kg \times 3回投与の, いずれか一方しか製剤投与がなされなかったため, 両治療法の投与を受けたのは15名であり, この15名をもって, Intention To Treat (ITT) 解析をおこなった. また, (1) 有効性の評価に影響を与える可能性のある鎮痛剤

Table 3 Patient physical characteristics

	90×3/270 μg/kg n = 7	270/90×3 μg/kg n = 10	Total n = 17
Age (years)			
Mean ± S.D.	23.9±11.9	21.7±14.0	22.6±12.8
Range	7.0-38.0	5.0-44.0	5.0-44.0
Height (cm)			
Mean ± S.D.	157.3±16.2	152.0±23.0	154.2±20.0
Range	122.6-169.0	110.0-177.0	110.0-177.0
Weight (kg)			
Mean ± S.D.	50.4±12.6	53.0±21.7	51.9±18.1
Range	24.9-62.0	17.0-85.0	17.0-85.0
BMI (kg/m ²)			
Mean ± S.D.	20.0±2.3	21.9±5.4	21.1±4.4
Range	16.6-23.0	14.1-30.3	14.1-30.3

Table 4 Patient clinical characteristics

		90×3 / 270 μg/kg n = 7	270 / 90×3 μg/kg n = 10	Total n = 17
Type of Hemophilia	A	5 (71.4%)	8 (80.0%)	13 (76.5%)
	B	2 (28.6%)	2 (20.0%)	4 (23.5%)
Have any target joint(s) ?	No	1 (14.3%)	4 (40.0%)	5 (29.4%)
	Yes	6 (85.7%)	6 (60.0%)	12 (70.6%)
Target Joint				
	Right elbow	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6 (50.0%)
	Left elbow	4 (66.7%)	0 (0.0%)	4 (33.3%)
	Right knee	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (25.0%)
	Left knee	3 (50.0%)	2 (33.3%)	5 (41.7%)
	Right ankle	2 (33.3%)	4 (66.7%)	6 (50.0%)
	Left ankle	4 (66.7%)	4 (66.7%)	8 (66.7%)
Inhibitor titer (BU/mL)				
	Mean ± S.D.	46.7±46.4	30.3±30.5	37.1±37.4
	Range	4.0-122.0	4.0-105.0	4.0-122.0

使用例, (2) 有効性の評価項目のひとつである「疼痛」がみられなかった症例, (3) プロトコールで規定した薬剤投与量から±10%の範囲

を逸脱した症例を除外した10名を対象として, Per Protocol (PP) 解析を実施した。

90 μg/kg×3 回投与 → 270 μg/kg 単回投与群

Table 5 Involvements of target joint bleedings

	90×3/270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ n = 7	270/90×3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ n = 10	Total n = 17
90×3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	7 (100.0%)	9 (100.0%)	16 (100.0%)
Target joint	4 (57.1%)	4 (44.4%)	8 (50.0%)
Other joint	3 (42.9%)	5 (55.6%)	8 (50.0%)
270 $\mu\text{g}/\text{kg}$	6 (100.0%)	10 (100.0%)	16 (100.0%)
Target joint	4 (66.7%)	4 (40.0%)	8 (50.0%)
Other joint	2 (33.3%)	6 (60.0%)	8 (50.0%)

Table 6 Global treatment response (effective/ineffective) and "preference": ITT (intention to treat)

	90×3/270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ n = 6	270/90×3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ n = 9	Total n = 15
90×3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	6 (100.0%)	9 (100.0%)	15 (100.0%)
Effective	1 (16.7%)	8 (88.9%)	9 (60.0%)
Ineffective	5 (83.3%)	1 (11.1%)	6 (40.0%)
270 $\mu\text{g}/\text{kg}$	6 (100.0%)	9 (100.0%)	15 (100.0%)
Effective	4 (66.7%)	8 (88.9%)	12 (80.0%)
Ineffective	2 (33.3%)	1 (11.1%)	3 (20.0%)
Preference			
90×3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.7%)
No preference	3 (50.0%)	7 (77.8%)	10 (66.6%)
270 $\mu\text{g}/\text{kg}$	3 (50.0%)	1 (11.1%)	4 (26.7%)

Exact McNemar's Test (one-sided)

P = 0.1875

と 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与→90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 3回投与群における患者背景を比較した結果, 年齢, 身長, 体重, Body Mass Index (BMI) の分布において, 両群は均等に分布していた (Table 3). また, 血友病 A あるいは B の病型の分布, 標的関節の内訳ならびにインヒビター力価については Table 4 に示した. なお, 本研究では個人差によるデータの変動を回避するため, クロスオーバー方式が選ばれた.

270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与あるいは 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ×3 回投与における標的関節の出血比率は, いずれも 50%であった (Table 5).

2. 有効性

第 I 相試験における, 出血時または非出血時における, rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の静脈内単回投与時の凝血的薬理作用を, 凝固波形解析およびトロンビン生成試験 (TGT) を用いて検討した成績については, 既に報告したように, 凝固速度および凝固加速度の増大, Peak th (ピークトロンビン) 値の増大および tt-Peak 値 (ピーク到達時間) の短縮が認められた⁶⁾. 具体的には rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の単回投与により凝固速度は出血時 0.40 → 0.76 (% T/sec), 非出血時 0.43 → 0.75 (% T/sec) に増大, 凝固加速度は出血時 0.024 → 0.069 (% T/sec²), 非出血時 0.025 → 0.064 (% T/sec²) に増大した. また

Table 7 Global treatment response (effective/ineffective) and "preference": PP (per protocol)

	90×3/270 μg/kg n = 4	270/90×3 μg/kg n = 6	Total n = 10
90×3 μg/kg	4 (100.0%)	6 (100.0%)	10 (100.0%)
Effective	1 (25.0%)	5 (83.3%)	6 (60.0%)
Ineffective	3 (75.0%)	1 (16.7%)	4 (40.0%)
270 μg/kg	4 (100.0%)	6 (100.0%)	10 (100.0%)
Effective	3 (75.0%)	5 (83.3%)	8 (80.0%)
Ineffective	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (20.0%)
Preference			
90×3 μg/kg	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (10.0%)
No preference	2 (50.0%)	4 (66.6%)	6 (60.0%)
270 μg/kg	2 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (30.0%)

Exact McNemar's Test (one-sided) P = 0.3125

rFVIIa 270 μg/kg の単回投与によりに Peak th 値は特に大きな変化を示し, 出血時 5.7 → 74.4 (nM), 非出血時 1.9 → 44.8 (nM) と増大した. その時の tt-Peak 値は出血時 58 → 36 (min), 非出血時 54 → 35 (min) に短縮された.

第 II 相試験における有効性の評価については, 15 名に対して ITT 解析を行なったところ, 90 μg/kg×3 回投与群で「有効」と判定されたのは 9 名 (60%), 270 μg/kg 単回投与群では 12 名 (80%) であった (Table 6). 90 μg/kg×3 回投与と 270 μg/kg 単回投与のどちらも「有効」もしくは「無効」と判定され, 「選好なし」と判定された症例は 10 名 (66.6%) であった. 一方, 90 μg/kg×3 回投与が「有効」, 270 μg/kg 単回投与が「無効」で「90 μg/kg×3 回投与に選好あり」と判断された患者は 1 名 (6.7%) であった. 逆に, 270 μg/kg 単回投与法が「有効」で, 90 μg/kg×3 回投与が「無効」で, 「270 μg/kg 単回投与に選好あり」と判断された患者は 4 名 (26.7%) であった. 270 μg/kg 単回投与法の方が, 選好性が高い傾向を示したものの, 両群間で選好性に統計学的有意差は認められなかった (p=0.185).

10 名の PP 解析では, 90 μg/kg×3 回投与群で 6 名 (60%), 270 μg/kg 単回投与群で 8 名 (80

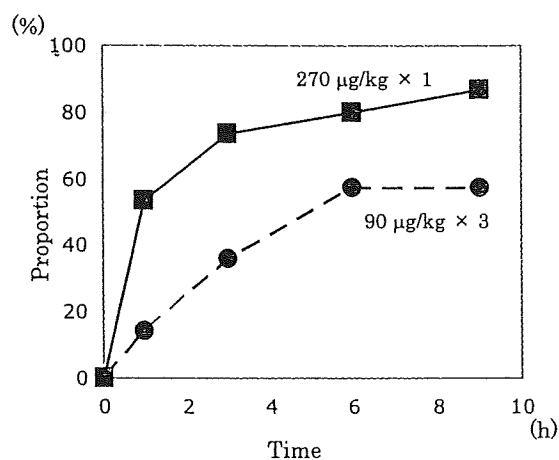


Fig. 1 The pain improvement comes faster for 270 μg/kg × 1 group compared to 90 μg/kg × 3 group. The proportions of patients who showed improvement of the pain were plotted as a time course. The improvement of the pain was defined as ≥10% difference of the visual analogue scale.

%) が「有効」と判定された (Table 7). 両者の選好性の評価では選好なし判定された症例は 6 名 (60%) で, 90 μg/kg×3 回投与に選好ありと判断された患者は 1 名 (10%) であった. 逆に 270 μg/kg 単回投与に選好ありと判断された患者は 3 名 (30%) であった. したがって 10 名の PP 解析でも, ITT 解析と同様に 270 μg/kg 単回投与法において, 選好性が高い

Table 8 Comparison of adverse events

(n = 17)

Adverse events	Severity*		
	Mild	Moderate	Severe
90×3 μg/kg			
Upper respiratory tract infection	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatic dysfunction	2 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
270 μg/kg			
Sense of choking	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

* Severity

Mild : Adverse event (AE) that is temporal and does not harm patient's daily life

Moderate : AE that can harm patient's daily life, however, not categorized as Severe

Severe : AE that is fatal, life-threatening, or severely disabling, or that results in new or prolonged hospitalization

傾向を示したものの、統計学的有意差は認められなかった ($p=0.313$).

一方、副次的解析として、疼痛が Visual Analogue Scale で 10% 以上改善した症例の割合を経時的に比較した結果、270 μg/kg 単回投与群では投与後早期から疼痛が改善され (Fig. 1), 投与 1 時間後あるいは 3 時間後の解析では、270 μg/kg 単回投与群は 90 μg/kg×3 回投与群に比べ、選好性が有意に高かった (いずれの時間も $p=0.0313$: Exact McNemar's Test). すなわち 270 μg/kg 単回投与群では投与後有意に早期から疼痛が改善された。

3. 安全性

第 I 相試験においてバイタルサイン (血圧, 脈拍, 体温) を含む身体所見 (眼・耳・鼻・咽喉および頸, 胸部, 呼吸器系, 心血管系, 消化器系, 泌尿生殖器系, 筋骨格系, 中枢および末梢神経系, 皮膚) に関しては, rFVIIa 270 μg/kg 単回投与による影響は認められなかった。また, 血球系および生化学的臨床検査値にも, 影響は認められなかった (既報⁶⁾). 一方, 第 II 相試験実施中を含む 2007 年 9 月までの間に合計 14 件 (10 名) の有害事象が報告された (13 件は既報参照⁶⁾). しかし, これらの有害事象

はいずれも rFVIIa 投与との因果関係は否定された。また, DIC, 急性心筋梗塞, 深部静脈血栓症, 脳梗塞などの血栓性有害事象は認められなかった。

さらに, 第 II 相試験期間中における rFVIIa 90 μg/kg×3 回終了後 7 日以内, あるいは 270 μg/kg 単回投与後 7 日以内に観察された有害事象の比較検討をおこなった (Table 8). 90 μg/kg×3 回投与群では, 2 名 3 件の有害事象が報告された。1 名で投与 5 日後に AST および γ GTP の軽度上昇を認めたが, この患者は慢性 C 型肝炎に罹患しており, 以前から観察される変動範囲内であった。もう 1 名は投与 7 日後に上気道炎に罹患した。これらの有害事象は, いずれも研究分担医師により, rFVIIa との関連性は否定された。また, 270 μg/kg 単回投与群では 1 名 1 件で, 投与直後に息苦しさを訴えた患者がいた。症状は 1 分程度で自然消失した。研究分担医師により, 本有害事象は心因性である可能性が高く, 本製剤との関連性はないと判断された。第 II 相試験終了後の臨床検査値は, 有意な変動を示さなかった (Table 9).

Table 9 Comparison of laboratory tests

Test item	Unit	Pre-dosing n = 17	Final-test* n = 16
RBC	$\times 10^6/\mu\text{L}$	4.79 \pm 0.61	4.89 \pm 0.47
WBC	/ μL	5657.1 \pm 1475.6	5666.3 \pm 2381.6
Hemoglobin	g/dL	14.2 \pm 1.8	14.4 \pm 1.8
Hematocrit	%	42.2 \pm 5.4	42.5 \pm 4.8
Platelet	$\times 10^3/\mu\text{L}$	242 \pm 63	217 \pm 71
GOT (AST)	U/L	39.1 \pm 28.3	27.8 \pm 8.9
GPT (ALT)	U/L	53.4 \pm 54.1	30.5 \pm 20.6
γ -GTP	U/L	44.5 \pm 49.2	42.0 \pm 38.0
ALP	U/L	415.2 \pm 242.6	408.3 \pm 208.2
Total bilirubin	mg/dL	0.639 \pm 0.253	0.573 \pm 0.164
Albumin	g/dL	4.5 \pm 0.3	4.5 \pm 0.3
Total cholesterol	mg/dL	155.3 \pm 28.9	151.1 \pm 25.4
Triglyceride	mg/dL	93.0 \pm 49.0	109.1 \pm 49.0
BUN	mg/dL	12.4 \pm 2.7	12.3 \pm 2.8
Creatinine	mg/dL	0.521 \pm 0.172	0.549 \pm 0.183
Blood sugar	mg/dL	98.7 \pm 35.3	100.1 \pm 16.1
Na	mEq/L	141.0 \pm 2.5	140.7 \pm 2.0
K	mEq/L	3.93 \pm 0.31	3.86 \pm 0.25
Ca	mg/dL	9.37 \pm 0.36	9.43 \pm 0.49
Urine pH		6.47 \pm 0.81	6.25 \pm 0.82

Mean \pm S.D.

* Seven days later after the last rFVIIa infusion

考 察

現在, 我が国で保険診療上承認されている rFVIIa の用法用量は「初回は 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で, その後止血が得られ, 臨床的改善が得られるまで 60~120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 2~3 時間毎に投与する」というものであるが, この投与方法では複数回の輸注を必要とすることが多く, 患者・家族の負担が大きい. 一方, 患者・家族の負担を軽減するため, EU では 2007 年に 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の複数回投与だけでなく, 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回投与する用法・用量がインヒビター患者の軽度から中等度

の出血に対する正式な投与方法として承認された. 我が国でも高用量 (270 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の単回投与が可能になるように, 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会 (委員長 嶋 緑倫) の委員が中心となり, 医師主導の臨床研究 (研究責任医師 白幡 聡) が計画された. 本研究の目的は以下の通りであった.

- (1) インヒビターを保有する日本人血友病患者において, 高用量単回投与の安全性を検証すること.
- (2) 高用量単回投与時に, rFVIIa の薬理作用

と考えられているトロンビン産生能の増加が十分に認められることを検証すること。

- (3) 同患者において、高用量単回投与が現在の我が国における標準的投与方法である90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、3時間毎3回投与と比べて少なくとも同等以上の有効性があるか検討すること。

まず、第I相試験を実施し、rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与に対する安全性を検討した。併せて、rFVIIa 投与前と30分後に採血し、血小板数、可溶性フィブリンモノマー、Dダイマー、フィブリノゲンなどのDICマーカーに加えて、MDA[®] II法による凝固波形、凝固速度および凝固加速度、トロンビンジェネレーションパターンを測定し、rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与の凝血的薬理作用を詳細に検討した。これらの成績については、すでに速報として報告したごとく⁶⁾、本治療法に起因する有害事象は認められなかった。また、一般的なDICマーカーの異常変動のみならず凝固波形においてDICの早期に観察されることがある2相性パターンも観察されず、rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与による過凝固状態の惹起は認められなかった。一方、rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後に凝固速度、凝固加速度の増加、tt Peak値の短縮、Peak th値の増大など、トロンビン産生能の増加を示す薬理作用が観察された。また、今回の第I相試験では、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与時の薬物動態試験は行わなかったが、クマリン系の抗凝固剤を投与された健常人における、高用量単回投与時の薬物動態試験は過去に海外で行われている⁷⁾。それによると、標準用量に近い80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の単回投与では、第VII因子の最高血中濃度は23 U/mlで、最小有効濃度である10 U/ml以上の血中濃度は、2時間程度持続していた。一方、その3倍量を投与した240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の高用量単回投与時には、最高血中濃度が70 U/mlまで上昇し、10 U/ml以上の血中濃度の持続時間は6時間に延長していた。

第II相試験では、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与が90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回投与と比べて同等以上の有効性を示すことを立証するために、標準用量である90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を3時間毎に3回投与する方法と3倍量の270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回投与する方法の無作為化非盲検比較対照クロスオーバー試験をおこなった。当初は28名の患者をエントリーして投与順序を無作為に割りつけた。しかし、有効性の判定をできるだけ明確にする目的で(1) 研究対象とする出血は膝、肘、足関節の軽度～中等度の出血に限定したこと、(2) 出血発現からrFVIIa投与までの時間を1時間以内としたこと、(3) 直前の5日間に薬剤治療を必要とするあらゆる部位の出血症状がない場合としたこと、など厳しい条件をつけたために、登録後1年半という制限期間内に、90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回と270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回の両方法で投与された症例は15例にとどまった。さらに、90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回と270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回の両投与方法が本研究のプロトコールで許容される方法で投与された症例は10例であった。その結果、主要評価項目については、検出力不足により統計学的に有意であるとはいえなかったが、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与方法の方が、90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回投与方法に比べて有効性が高い傾向を示した。一方、副次的解析では、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与群では有意に投与後早期から疼痛が改善された。しかし、この副次的評価は主観的要素が強く、被験者の心理的側面に影響を受けやすい。そのため、関節可動域を含めて評価する主要評価項目での判定方法が、より客観性には優れている。海外で実施された3つの前方視的比較対照試験では、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与方法と90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回投与方法の有効率は、ほぼ同等であったと報告されている⁸⁾⁻¹⁰⁾。本試験では270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の高用量単回投与方法が、90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回投与方法に比べて少なくとも同等以上の効果があり、海外での臨床研究で示された90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回投与に対する270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与方法の有用性が、日本人の血友病患者でも示された。また、安全性においても、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単

回投与で新たに問題となる事象は認められなかった,

rFVIIa 高用量 (270 µg/kg) 単回投与は,

- (1) 小児など血管確保が難しい患者でも在宅注射を導入しやすくなり, 早期治療を可能にすることにより関節症の発症予防やその進展を遅らせることができる.
- (2) 標準用量複数回投与方法では効果の乏しい出血でも, 高用量単回投与方法が効くことがある.
- (3) 医療施設に受診する際も, 当該施設での滞在時間が短くなり, 患者・家族の QOL が向上する.

など, 多くのメリットが期待できることから, 我が国でも 270 µg/kg の高用量単回投与方法が正式に承認されることが望まれる.

文 献

- 1) Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, Gilchrist GS, Gill JC, Glader B, Hoots WK, Kisker CT, Lusher JM, Rosenfield CG, Shapiro AD, Smith H, Taft E : Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* **80** : 912-918, 1998.
- 2) 白幡 聡, 岡 敏明, 福武勝幸, 新井盛大, 花房秀次, 瀧 正志, 長尾 大, 三間屋純一, 芳賀信彦, 高松純樹, 神谷 忠, 嶋 緑倫, 垣下榮三, 竹谷英之, 高田 昇, 小林正夫, 内田立身, 小野織江, 吉岡 章 : インヒビター保有血友病患者における遺伝子組換え活性化型血液凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン®) の長期的安全性および有効性 : 5 年間の市販後調査中間解析報告 血栓止血誌 **17** : 331-344, 2006.
- 3) Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E, Auerswald G, Thomsen HF, Erhardttsen E, Giangrande PL : Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia* **10** : 352-359, 2004.
- 4) Cooper HA, Jones CP, Campion E, Roberts HR, Hedner U : Rationale for the use of high dose rFVIIa in a high-titre inhibitor patient with haemophilia B during major orthopaedic procedures. *Haemophilia* **7** : 517-522, 2001.
- 5) 白幡 聡 : 海外における遺伝子組換え活性化型凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン®) の高用量単回投与に関する臨床研究. 血栓止血誌 **18** : 255-264, 2007.
- 6) 白幡 聡, 嶋 緑倫, 岡 敏明, 天野景裕, 花房秀次, 瀧 正志, 三間屋純一, 松下 正, 高松純樹, 日笠 聡, 小坂嘉之, 須賀健一, 酒井道生, 梶原真清恵, 高田 昇, 吉岡 章 : 国内における遺伝子組換え活性化型凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン®) の高用量単回投与に関する臨床研究, 第 1 相試験結果—安全性についての報告. 血栓止血誌 **18** : 614-618, 2007.
- 7) Girard P, Nony P, Erhardttsen E, Delair S, Ffrench P, Dechavanne M, Boissel JP : Population pharmacokinetics of recombinant factor VIIa in volunteers anticoagulated with acenocoumarol. *Thromb Haemost*. **80** : 109-113, 1998.
- 8) Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM : A prospective randomized trial of high and standard doses of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* **4** : 367-373, 2006.
- 9) Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardttsen E, Abrams ZS, Kenet G : NovoSeven® trial (F7HAEM-1510) investigators. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost* **95** : 600-605, 2006.
- 10) Young G, Shafer FE, Rojas P, Sererñetis S : Single 270 µg/kg⁻¹-dose rFVIIa vs. standard 90 µg/kg⁻¹-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors : a randomized comparison. *Haemophilia* **14** : 287-294, 2008.

Japanese clinical study of single/high dose treatment by recombinant activated factor VII for haemophilia patients with inhibitors

Akira SHIRAHATA^{*1}, Midori SHIMA^{*2}, Toshiaki OKA^{*3}, Kagehiro AMANO^{*4}, Hideji HANABUSA^{*5},
Masashi TAKI^{*6}, Junichi MIMAYA^{*7}, Tadashi MATSUSHITA^{*8}, Junki TAKAMATSU^{*9},
Satoshi HIGASA^{*10}, Yoshiyuki KOSAKA^{*11}, Kenichi SUGA^{*12}, Michio SAKAI^{*1},
Masue KAJIWARA^{*13}, Noboru TAKATA^{*14}, Akira YOSHIOKA^{*2}

Key words: rFVIIa, hemophilia, inhibitor, single dose, high dose

Recombinant activated factor VII (rFVIIa: NovoSeven[®]) is a recombinant bypassing agent developed for the use of bleeding episodes in patients with hemophilia A or B with inhibitors. Some clinical studies of single/high dose with rFVIIa were conducted in foreign countries, and a single dose regimen with 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ was approved in the EU in 2007. We performed an investigator led clinical trial for the single dose regimen of 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ with rFVIIa. The phase I of this trial evaluated the safety and pharmacological effects of the 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ single dose regimen. The phase II of this trial compared the efficacy and safety of the 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ single dose regimen with a 90 $\mu\text{g}/\text{kg}\times 3$ regimen by a multi-center, randomized, open, cross-over trial. The single dose regimen with 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tended to have an equal to or higher efficacy than the conventional regimen of 90 $\mu\text{g}/\text{kg}\times 3$. No safety issues were identified regarding the single dose regimen with 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$. To ease the burden of haemophilia patients with inhibitor and their families, and to improve their quality of life, we expect that the single dose regimen with 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ should be widely used in Japan like foreign countries.

特集：我が国における HIV 感染血友病患者の現状と課題

本邦の HIV 感染血友病における HIV/AIDS 関連の集計数

Statistics on HIV/AIDS among Japanese Hemophiliacs Infected with HIV-1

立浪 忍^{1*}, 三間屋 純^{2*}, 白幡 聡^{3*}, 花井 十伍^{4*}, 仁科 豊^{5*},
 大平 勝美^{6*}, 桑原 理恵⁷, 浅原 美恵子⁸, 瀧 正志^{9*}

*Shinobu TATSUNAMI¹, Junichi MIMAYA², Akira SHIRAHATA³,
 Jugo HANAI⁴, Yutaka NISHINA⁵, Katsumi OHIRA⁶,
 Rie KUWABARA⁷, Mieko ASAHARA⁸, Masashi TAKI⁹*

¹ 聖マリアンナ医科大学医学統計学分野, ² 静岡県立こども病院血液腫瘍科, ³ 産業医科大学小児科,

⁴ ネットワーク医療と人権, ⁵ 仁科・深道法律事務所, ⁶ 社会福祉法人はばたき福祉事業団,

⁷ 聖マリアンナ医科大学大学院アイソトープ研究施設, ⁸ 聖マリアンナ医科大学小児科,

⁹ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

* 血液凝固異常症全国調査運営委員会

¹ Unit of Medical Statistics, Faculty of Medical Education and Culture,
 St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan 216-8511

² Division of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Shizuoka,
 Shizuoka, Japan 420-8660

³ Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, Japan,
 School of Medicine, Kitakyushu, Japan 807-8555

⁴ Medical Care and Human Rights Network, Osaka, Japan 530-0047

⁵ Nishina and Fukado Law Office, Tokyo, Japan 102-0094

⁶ Social Welfare Corporation HABATAKI Welfare Project, Tokyo, Japan 162-0814

⁷ Institute of Radioisotope Research, St. Marianna University Graduate
 School of Medicine, Kawasaki, Japan 216-8511

⁸ Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine,
 Kawasaki, Japan 216-8511

⁹ Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine
 Yokohama City Seibu Hospital, Kanagawa, Japan 241-0811

1. はじめに

血友病を中心とする血液凝固異常症における HIV 感染とエイズに関する全国的な調査は、血液凝固異常症全国調査¹⁾ (厚生労働省委託事業), エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究²⁾ (財団法人友愛福祉財団委託事業), 薬害 HIV 感染被害者 (患者・家族) 生活実態調査³⁾ などの形態として行われている。これらの中で、血液凝固異常症全国調査は、対象となる症例の総数や、累積の死亡数を報告する役割を担っている。本稿では 2007 年度に実施された血液凝固異常症全国調査の結果をもとに、特集のテーマである血友病とエイズに関する集計を中心に述べる。

2. 方法

2007 年度の血液凝固異常症全国調査に関しては、2007 年 6 月に調査のための用紙を送付し、各施設における担当医に 2007 年 5 月 31 日時点、あるいはそれ以前の最も近い時点の状況を報告して頂いた。

調査用紙は、2006 年度までの調査と同様に様式 1~様式 4 により構成した。各様式の対象は、HIV 感染がある血液凝固異常症 (血友病, von Willebrand 病 (以下 VWD とする), 類縁疾患), HIV 感染後天性凝固異常症 (いわゆる第 4 ルート) および 2 次・3 次感染の患者で通院中の症例 (様式 1) と死亡症例 (様式 2), HIV 非感染の血液凝固異常症の患者で通院中の症例 (様式 3) と死亡症例 (様式 4) となっている。

調査用紙の回収と、記載内容の点検作業は聖マリアンナ医科大学小児科において行い、データの集計および解析は、同大学の医学統計学分野と大学院附属研究施設において行った。

著者連絡先: 立浪 忍 (〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1
 聖マリアンナ医科大学医学統計学分野 s2tatsu@
 marianna-u.ac.jp)

2008 年 8 月 4 日受付

3. 結 果

(1) 2007年5月31日時点におけるHIV感染血液凝固異常症の総数、AIDS発症数および累積死亡数

HIV感染血液凝固異常症の総数は、生存例数と累積死亡例数を合わせ1,431例（男性1,417例、女性14例）であった。その内訳は表1に示したように、血友病A 1,086例、血友病B 325例、VWD 8例、類縁疾患12例となっている。

この内、2007年5月31日現在で生存中のHIV感染血液凝固異常症は合計809例で、その内訳は血友病A 609例、血友病B 189例、VWD 7例、類縁疾患4例であった。

2007年度の調査期間（2006年6月1日から2007年5月31日まで）に新たにAIDSを発症した報告は1例であったが、当該期間以前の過去の時点で、既にAIDSを発症していたとする例数と総合すると、生存中のAIDS発症例数は、血液凝固異常症において164名（男162例、女2例）（表1）となっている。

ただし、この数は治療によって症状が消失したり、検査所見が改善した例を含めた合計数で、殆どの症例において現在のAIDS指標疾患の罹患は報告されていない。

2006年6月1日から2007年5月31日までのHIV感染血液凝固異常症における死亡報告数は18例（血友病A 15例、血友病B 3例）で、累積死亡数は622例となった。その内訳は、血友病A 477例、血友病B 136例、VWD 1例、類縁疾患8例である（表1）。

(2) 年次死亡数の推移と死亡時のAIDS指標疾患の有無 HIV感染の血液凝固異常症の累積死亡総数は前述の通

り622例（表1）であるが、その年次死亡数の推移を図1に示した。622例の中で、死亡時にAIDS指標疾患の報告があった症例（肝疾患および出血等との併記報告例を含む）の累積数は402例（67%）であった。図1では、死亡時にAIDS指標疾患の報告があった症例をグレーで表示し、AIDS指標疾患の報告とともに肝硬変、肝癌、肝不全など、重篤な肝疾患も報告されていた例を斜線で表示した。

AIDS指標疾患を有する年間死亡報告数は、1997年からの全体的な死亡報告数の減少とともに顕著に減少し、2000年では2例となった。2001年は僅かに再上昇し6例であったが、2002年については、AIDS指標疾患を有する死亡報告はなかった。その後、2003年は3例、2004年から2006年はそれぞれ1例であったが、2007年については5月末までの期間で既に4例の報告があった。

(3) 累積死亡報告における肝疾患

2007年までのHIV感染血液凝固異常症の死亡報告中で、死因として肝疾患の記載があった報告（AIDS指標疾患あるいは出血との併記報告を含む）の累積数は161例であった。

年次死亡数の顕著な減少が観察された1997年以後と、1996年までに区分して、死因として肝疾患の記載があった報告と、その他の報告とを分割表にまとめると、表2の通りになった。1997年以後は、それ以前と比べると死因として肝疾患が報告されている割合が22%から48%に増加しており、この間には統計学的な有意差が認められた（ $P < 0.01$ ）。

なお、死因として肝疾患の記載があった161例の累積報告中で、当該肝疾患の原因がHCV感染によるものと考え

表1 日本におけるHIV感染血液凝固異常症の症例数（2007年5月31日現在）

	血友病A	血友病B	VWD	類縁疾患	小計
HIV感染生存	609	189	7	4	809
(男性)	609	189	2	1	801
(女性)	0	0	5	3	8
AIDS発症(生存)	120	42	2	0	164
(男性)	120	42	0	0	162
(女性)	0	0	2	0	2
HIV感染死亡(累積)	477	136	1	8	622
(男性)	475	134	1	6	616
(女性)	2	2	0	2	6
HIV感染総数(生存および累積死亡)	1086	325	8	12	1431
(男性)	1084	323	3	7	1417
(女性)	2	2	5	5	14

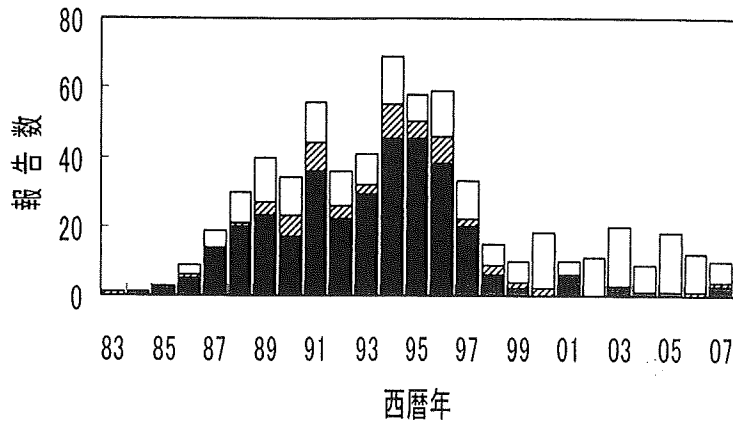


図 1 HIV 感染血液凝固異常症における 1983 年から 2007 年までの年次死亡数。死亡時に AIDS 指標疾患があった例をグレイ、AIDS 指標疾患とともに、死因として他の疾患も報告されていた例を斜線で分別した。2007 年の死亡数は 5 月 31 日までの集計値。

表 2 累積死亡報告における死因としての肝疾患の有無

死亡期間	死因に肝疾患を含む*	死因に肝疾患を含まない
1983 年から 1996 年まで	81 (18%)	375 (82%)
1997 年から 2007 年 5 月まで	80 (48%)	86 (52%)

* AIDS 指標疾患も報告されていた例を含む p < 0.001 (χ^2 -test)

られるものが 134 例、それ以外であるものが 9 例、不明なものが 18 例であった。

(4) 抗 HIV 薬による治療の状況

2007 年度の調査では、HIV 感染血液凝固異常症における抗 HIV 薬の使用状況について、506 例の報告が得られた。

報告があった症例中で、3 剤以上の薬剤の併用で治療されていたのは 367 例 (72.5%)、単剤あるいは 2 剤併用で治療されていたのは 38 例 (7.5%) であった。休薬中のものは合計 25 例 (4.9%) で、この内耐性ウイルスの出現によるものが 1 例 (0.2%)、副作用によるものが 8 例 (1.6%)、別の理由によるものが 16 例 (3.2%) であった。

これまでに抗 HIV 薬が投与されたことがない症例は 70 例 (13.8%) であった。一方、抗 HIV 薬の使用状況に関する詳細が不明であった症例は 6 例 (1.2%) であった。

(5) HIV RNA コピー数

2007 年度に報告された RNA コピー数 (copies/mL) の分布は、測定感度未満が 327 例、測定感度~999 が 100 例、1,000~4,999 が 29 例、5,000~9,999 が 10 例、10,000~49,999

表 3 血液凝固異常症における抗 HIV 薬による治療状況：2006 年 5 月~2007 年 6 月

使用の状況	報告数	(%)
3 剤以上の併用	367	72.5%
単剤、あるいは 2 剤併用	38	7.5%
耐性ウイルス出現のため休薬中	1	0.2%
副作用のために休薬中	8	1.6%
別の理由で休薬中	16	3.2%
他施設も含め、これまで抗 HIV 薬は未投与	70	13.8%
詳細不明	6	1.2%

が 19 例、50,000 以上が 16 例であった。なお、報告された RNA の測定方法は高感度 RT-PCR 法が 418 例と最も多かったが、アンプリコア法による報告も 58 例あり、また、42 例については測定方法が不明であった。上記測定感度未満の 327 例は、全ての方法による報告数の合計である。400 (copies/mL) 以下でまとめると、396 例 (79%) が該当していた。

(6) CD4 陽性細胞数の長期推移

血液凝固異常症における CD4 陽性リンパ球数について、2007 年度調査に報告があった 501 例における平均値、中央値および標準偏差は、それぞれ 438.4、389.0、および 239.4 (μ L) であった。

過去の研究班のデータ^{4,5)}も総括し、1985 年から 2007 年までの CD4 陽性リンパ球数の 1 年毎の経時的変化を図 2 に示した。HIV 感染血液凝固異常症における CD4 陽性リ

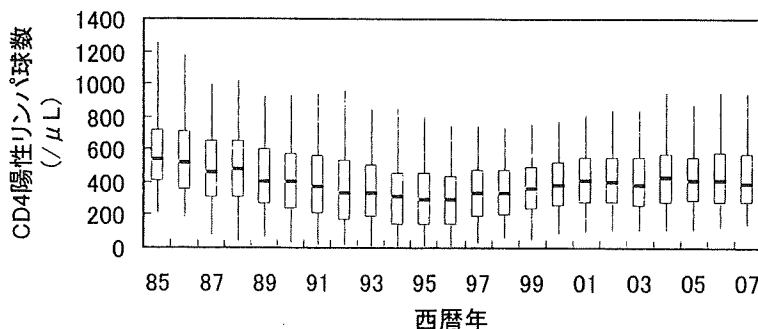


図 2 CD4 陽性リンパ球数 (μL) の統計量の経時変化。箱の領域が 25%~75% 値、直線の
 上端および下端がそれぞれ 95% および 5% 値に対応。箱中の横線は中央値を示す。

ンパ球数の中央値は、1985 年当初は 500 (μL) 以上であったが、1996 年までに 300 (μL) 未満に減少した。しかし、その後 1997 年から 2001 年の期間については上昇傾向に転じ、2001 年以後の集計値については大きな変動はみられていない。

4. 考 察

本邦の HIV 感染血液凝固異常症の総数と、累積の死亡報告数は、表 1 に示した通りそれぞれ 1,431 人および 622 人で、総数に占める死亡報告数の割合は 43.5% となる。

血友病の患者について、暦年を横軸とした HIV 感染後の生存率については、カナダ⁶⁾およびスペイン⁷⁾からも報告がある。スペインの血友病の報告では、総数 383 例の内 252 例 (66%) が 2001 年 12 月までに死亡しており、総数を 660 例とするカナダの報告では、2003 年の 1 月までに 60% が死亡している。

本邦の HIV 感染血友病においては、推定される感染期間における患者の年齢層は 20 歳以下である例が多いため、HIV 感染後の平均的な生存期間や無症候期間は、感染時期に中高年であった集団における平均値よりも長期になることは推測できる^{8,9)}。しかし、年齢区分別に描かれているカナダの報告における生存曲線と比較しても、本邦の生存率の方が高いように見られる。

Shioda and Nakayama¹⁰⁾によれば、日本人の症例においては CCR2 64I^{11,12)}、RANTES-28G¹³⁾、IL4-589T¹⁴⁾などの遺伝的多様性が、HIV 感染後の病状の進行を遅らせるように働いている可能性がある。血液凝固異常症全国調査に集計されている全症例を対象にした場合、そのような有利な polymorphism が実際に高頻度で検出されるか否かについては、現在のところ調査できないが、Shioda らのグループによる研究結果と、総数に占める累積死亡数の割合が 2007 年 5 月時点で 50% 未満であることとの関連性には、今後

も注目していくべきであろう。

HIV 感染症例においては、新たなエイズ指標疾患の発症は少数例で、かつ、死亡時にエイズ指標疾患を有する例も少なくなっている。さらに、CD4 陽性細胞数の平均値、中央値はそれぞれ 438/ μL および 389/ μL であり、また、HIV の RNA コピー数は 400 (copies/mL) 以下が 79% であることと合わせると、HIV に関しては比較的良好な状態が保たれているといえよう。

この背景として、抗 HIV 薬による適切な管理が功を奏しているものと考えられる。実際、抗 HIV 薬の使用状況に関しては、3 剤以上の併用療法が 70% 以上の症例で実施されている (表 3)。一方、抗 HIV 薬による重篤な副作用による休薬の割合は、2007 年度の調査では大きな割合を占めていなかった。

年次死亡数に関しては、HCV の感染が原因と考えられる重篤な肝疾患の報告が増加している¹⁵⁾。HCV の重複感染がある血友病における HIV と HCV の相互作用に関する Makris らの研究では、HIV・HCV 重複感染患者では HCV 単独感染者の場合よりも HCV 関連肝疾患から肝硬変への進行が速いと報告されている¹⁶⁾。Darby らによる 4,865 例の英国人血友病患者登録を対象としたレトロスペクティブな研究では、HIV・HCV 重複感染患者における HCV 初回曝露以降の累積死亡率は、HIV 非感染患者の 4 倍以上であった¹⁷⁾。また、血友病 134 例を対象とした Lesens らの集計¹⁸⁾では、HIV・HCV 重複感染患者における重篤な肝疾患の発症率は HCV 単独感染群に比べて 7.4 倍高い値であった。

血液凝固異常症全国調査では、HIV 非感染の場合の HCV 感染率や、死亡数、および死因についても調査しているが、データの収集は 1998 年度以後に開始されたので、以上のような正確な研究結果は未だ報告されていない。

しかし、調査時点の生存症例において、肝硬変、肝癌、

肝不全などの重篤な肝疾患を有している例の割合を比較すると、本邦の血友病においても重複感染例における重篤な肝疾患への進行が、HIV 非感染例に比べて速いことが推察されている¹⁹⁾。

このような状況に対応して、Peg-インターフェロンによる治療が徐々に増加し、2007年度の血液凝固異常症全国調査には HIV 感染例と非感染例合わせて 149 例における治療の効果の集計が報告されている¹⁾。この集計の結果では、HCV の RNA が消失し、かつ、肝機能が正常化した割合は、これまでの集計結果よりも高いものであった。HCV 感染に対する治療は今後も積極的に進められて行く必要がある。

まとめとして、プロテアーゼインヒビターが HIV 感染症の治療に使用されるようになった後、本邦の血友病を中心とする HIV 感染血液凝固異常症においては、HIV 感染症の制御はほぼ順調に行われており、焦眉の急は HCV の重複感染による肝疾患の進行を予防することであろう。

もちろん、HIV を完全には体内から排除することができない現状においては、既知の作用機序に基づく新薬の持続的な開発に加え、新しいアイデアに基づく治療薬や、治療法の開発が今後も追求されていかねばならない。

本稿は、第 21 回日本エイズ学会 (2007 年 11 月、広島市) のシンポジウム 14「我が国における HIV 感染血友病患者の医学的・社会的現状と今後の課題」において口演発表した内容を特集記事としたものであるが、集計数値は 2008 年に出版された血液凝固異常症全国調査報告書によるものに改めた。

謝辞

血液凝固異常症全国調査の調査用紙への御記入と御返送を頂いている全国の皆様に深謝致します。

本研究は (財)エイズ予防財団の御支援を受けました。

文 献

- 1) エイズ予防財団：血液凝固異常症全国調査 平成 19 年度報告書。東京、(財)エイズ予防財団、2008。
- 2) エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究班：エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究 平成 18 年度報告書、エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究班事務局、2008。
- 3) 薬害 HIV 感染被害者 (患者・家族) 生活実態調査委員会：薬害 HIV 感染患者とその家族への質問紙調査報告書—薬害 HIV 感染被害を受けた患者とその家族のいま、薬害 HIV 感染被害者 (患者・家族) 生活実態調査委員会、2006。
- 4) 福武勝幸, 上田良弘, 立浪忍, 味澤篤, 岡慎一, 高松純樹, 龍正志, 白幡聡：血液凝固因子製剤によるヒト免疫不全ウイルス感染者の死亡数の年次推移と死因の解析 (1983-1997)—厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班調査報告書。臨床血液 40 : 550-555, 1999。
- 5) Tatsunami S, Taki M, Shirahata A, Mimaya J, Yamada K : The number of people in Japan with coagulation disorders : 2001 Update. Int J Hematol 77 : 96-98, 2003。
- 6) Arnold DM, Julian JA, Walker IR : Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. Blood 108 : 460-464, 2006。
- 7) Quintana M, Del Amo J, Barrasa A, Perez-hoyos S, Ferreros I, Hernández F, *et al.* : Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. Haemophilia 9 : 605-612, 2003。
- 8) Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, Biggar RJ, Andes WA, White GC, *et al.* : A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. N Engl J Med 321 : 1141-1148, 1989。
- 9) Muñoz A, Xu J : Models for the incubation of AIDS and variations according to age and period. Stat Med 15 : 2459-2473, 1996。
- 10) Shioda T, Nayayama EE : Human genetic polymorphisms affecting HIV-1 diseases. Int J Hematol 84 : 12-17, 2006。
- 11) Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttelery GA, Lomb DA *et al.* : Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. Science 277 : 959-965, 1997。
- 12) Liu H, Nakayama EE, Theodorou I, Nagai Y, Likanosakui S, Wasi C *et al.* : Polymorphisms in CCR5 chemokine receptor gene in Japan. Int J Immunogenet 34 : 325-335, 2007。
- 13) Liu H, Chao D, Nakayama EE, Taguchi H, Goto M, Xin X, *et al.* : Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression. Proc Natl Acad Sci USA 96 : 4581-4585, 1999。
- 14) Nakayama EE : Protective effect of interleukin-4-589T polymorphism on Human Immunodeficiency Virus type 1 disease progression : Relationship with virus load. J Infect Dis 185 : 1183-1186, 2002。
- 15) Tatsunami S, Taki M, Shirahata A, Mimaya J, Yamada K : Increasing incidence of critical liver disease among

- causes of death in Japanese hemophiliacs with HIV-1. *Acta Haematologica* 111 : 181-184, 2004.
- 16) Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, Underwood JCE, Rice KM, Triger DR : The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol* 94 : 746-752, 1996.
- 17) Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJD, Rizza CR, Dusheiko GM, Lee CA, Ludlam CA, Preston FE, for the UK Haemophilia Centre Director's Organisation : Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *The Lancet* 350 : 1425-1431, 1997.
- 18) Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belaanger G, Tsoukas CM : Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in HIV-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 179 : 1254-1258, 1999.
- 19) 立浪忍, 龍正志, 三間屋純一, 白幡聡, 桑原理恵, 浅原美恵子, 山田兼雄 : HIV 感染血液凝固異常症における肝疾患の病期と年齢分布について. *日本エイズ学会誌* 6 : 415, 2004.

Current status of Japanese HIV-infected patients with coagulation disorders: coinfection with both HIV and HCV

Shinobu Tatsunami · Junichi Mimaya · Akira Shirahata ·
Jiří Zelinka · Ivana Horová · Jugo Hanai ·
Yutaka Nishina · Katsumi Ohira · Masashi Taki

Received: 21 December 2007 / Revised: 2 June 2008 / Accepted: 24 June 2008 / Published online: 2 August 2008
© The Japanese Society of Hematology 2008

Abstract We herein report on the current status of Japanese HIV-positive patients with coagulation disorders, primarily hemophilia, based on the national survey of 31 May 2006. The total number of registered patients was 1,431 (Hemophilia A 1,086; Hemophilia B 325; von Willebrand disease 8; others 12), and 604 of these patients were deceased by 31 May 2006. The survival rate after the beginning of 1983 was evaluated by the Kaplan–Meier method. The total number of surviving patients was 827, and the survival rate on 31 May 2006 was $55.7 \pm 1.4\%$. Among the 827 surviving patients, HCV antibody was observed in 740, was negative in 16, and was not reported in 71 patients. Thus, the prevalence of HCV infection was 98% in the surviving patients based on the presence of HCV antibody. Among the 604 deceased patients, liver disease was reported as a cause of death in 149 cases (25%), and infection with HCV was reported as the possible cause of liver disease in 120 cases (20%). After 1997,

63 cases among the subtotal of 148 deaths had critical hepatic disease that originated from HCV infection, which accounted for 43% of the subtotal. The cumulative rate of patients who received interferon therapy was 32%. Interferon therapy should be prescribed more frequently to HIV-positive patients with coagulation disorders in order to realize the survival benefits, although clinicians should be aware of side effects and toxicities.

Keywords Hemophiliacs · Coagulation disorders · HIV · HCV · Survival · Surveillance

1 Introduction

Before protease inhibitors became available in 1996, the prognoses of patients with diseases that developed after infection with HIV-1 were major topics in AIDS research

S. Tatsunami (✉)
Unit of Medical Statistics, Faculty of Medical Education
and Culture, St. Marianna University School of Medicine,
2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511, Japan
e-mail: s2tatsu@marianna-u.ac.jp

J. Mimaya
Division of Hematology and Oncology,
Children's Hospital of Shizuoka, Shizuoka 420-8660, Japan

A. Shirahata
Department of Pediatrics, School of Medicine,
University of Occupational and Environmental Health, Japan,
Kitakyushu 807-8555, Japan

J. Zelinka · I. Horová
Department of Mathematics and Statistics,
Masaryk University, Kotlarska 2, 61137 Brno, Czech Republic
e-mail: zelinka@math.muni.cz

I. Horová
e-mail: horova@math.muni.cz

J. Hanai
Medical Care and Human Rights Network,
Osaka 530-0047, Japan

Y. Nishina
Nishina and Fukado Law Office, Tokyo 102-0094, Japan

K. Ohira
Social Welfare Corporation HABATAKI Welfare Project,
Tokyo 162-0814, Japan

M. Taki
Department of Pediatrics, St. Marianna University School
of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital, Yokohama,
Kanagawa 241-0811, Japan

[1–3]. Since individuals infected with HIV-1 in resource-rich countries are living longer due to highly active anti-retroviral therapy (HAART) [4, 5], HCV-related liver disease is becoming an increasingly important cause of mortality among those patients [6, 7].

Reports concerning HIV-positive hemophiliacs are now appearing less frequently because a large proportion of this group is now deceased. However, the longest history of observing patients with HIV is found in the registries of hemophiliacs, and an increase in HCV-related deaths is clearly observed among hemophiliacs [8, 9].

The rate of patients with blood coagulation disorders, mainly hemophilia, among the entire population of HIV-infected individuals remains at approximately 10% in Japan [10, 11]. A total of 10 years have passed since the official approval of protease inhibitors in Japan, and, therefore, we chose to examine the current status of Japanese HIV-positive patients with coagulation disorders. Currently, a major cause of death among Japanese HIV-positive patients is HCV-related critical liver disease. This report on the present status of Japanese patients will provide useful information to physicians and health workers who are concerned with HIV and HCV infections as well as blood coagulation disorders.

2 Patients and methods

2.1 Historical background of the national registry of patients with coagulation disorders

The registry of HIV-infected patients in Japan began in 1985 [12]. Surveillance was first conducted by a study group sponsored by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. The group collected medical data, such as demographic information and clinical markers, from patients recorded after the beginning of 1985, as well as all past postmortem reports relating to HIV infection before and after 1985. The study group was reorganized in 1997 [13] and terminated in 1999. Regarding the survey dated 31 May 2006 [11], which was conducted by a novel group [14] organized by the Japanese foundation for AIDS prevention, investigation charts were distributed to a total of 1,381 enrolled hospitals, clinics, and other health-care institutions throughout Japan. The investigation chart was composed of questionnaires regarding the status of HIV infection as well as liver disease. The criteria for HIV and HCV positivity were detections of antibodies. The charts were completed by the physicians in charge, and sent to the Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine. Data processing was performed in the Unit of Medical Statistics, Faculty of Medical Education and Culture, St. Marianna University School of Medicine.

2.2 Ethical issue

The admittance to the 2006 survey was discussed in the committee of life ethics affiliated with St. Marianna University School of Medicine. Admittance was obtained with the identification number 844.

2.3 Statistical analysis

We have summarized the results of survey on coagulation disorders in Japan, dated 31 May 2006. Regarding mortality and survival, we analyzed postmortem data of the HIV-positive patients for the time period from the beginning of 1983 to 31 May 2006. The initial time point for the analysis was set at the beginning of 1983, when the first report of death associated with HIV was published. The exact date of HIV infection was not known in all cases. The total number of registered patients was 1,431, and 604 of those patients were deceased.

Survival was evaluated by the Kaplan–Meier method using calendar years starting at the beginning of 1983. Drop-out cases were censored using the final date of follow-up. Hazard of death was computed on the same time scale. In the smoothing procedure used to compute the hazard [15], the smoothing bandwidth was optimized by the method proposed by Harová and Zelinka [16].

3 Results

3.1 Number of patients on 31 May 2006

The number of registered patients and the cumulative number of deaths are summarized in Table 1. The total

Table 1 Number of coagulation disorders with HIV infection in Japan

HCV infection	Hemophilia A	Hemophilia B	VWD ^a	Others	Total
Living ^b patients					
With	555	176	5	4	740
Without	11	4	1	0	16
Unknown	58	12	1	0	71
Subtotal	624	192	7	4	827
Deceased patients					
With	90	26	0	1	117
Without	0	1	0	0	1
Unknown	372	106	1	7	486
Subtotal	462	133	1	8	604
Total	1,086	325	8	12	1,431

^a von Willebrand disease

^b Dated 31 May 2006

Table 2 Antiretroviral drug usage and status of lipodystrophy and lactic acidosis on the nearest date to 31 May 2006 among 827 living patients

Antiretroviral therapy	Number of patients	Lipodystrophy			Lactic acidosis		
		With	Without	Unknown	With	Without	Unknown
Three or more drugs	354	139	207	8	5	338	11
Two drugs	44	9	33	2	1	42	1
Interrupted	33	5	27	1	2	30	1
Never received drugs	82	0	72	10	0	70	12
Unknown	314	0	11	303	0	11	303
Total	827	153	350	324	8	491	328

number of surviving patients was 827 (Hemophilia A 624; Hemophilia B 192; von Willebrand disease (VWD) 7; other coagulation disorders 4), and the cumulative number of deceased patients was 604 (Hemophilia A 462; Hemophilia B 133; VWD 1; other coagulation disorders 8).

The majority of registered patients were male; however, 14 females [Hemophilia A 2 (surviving 0; deceased 2); Hemophilia B 2 (surviving 0; deceased 2); VWD 5 (surviving 5; deceased 0); other coagulation disorders 5 (surviving 3; deceased 2)] were included among the total of 1,431 patients.

3.2 Number of CD4+ cells and HIV viral load

The number of CD4+ cells, measured on the nearest date to 31 May 2006, was determined in 518 surviving patients. The mean, median, and standard deviations were 452, 406, and 253 (per μL), respectively. The number of patients with values less than 200 (per μL) was 58 (11%), while 193 patients (37%) had values higher than 500 (per μL).

The HIV viral load on the nearest date to 31 May 2006 was available in 517 patients. The number of patients with an HIV viral load under 400 copies/mL was 392 (76%). An HIV viral load greater than 10^4 copies (per mL) was observed in 44 patients (8.5%).

3.3 Antiretroviral therapy

Responses to the questionnaire regarding antiretroviral drug usage on the nearest date to 31 May 2006 were obtained from 513 living patients. The results are summarized in Table 2. The use of HAART, with the administration of more than three drugs simultaneously, was reported in 354 patients (69%). Antiretroviral drugs were never prescribed for 82 patients (16%) before 31 May 2006.

Regarding the adverse effects of antiretroviral drugs as of 31 May 2006, 153 of 503 reported patients (30.4%) showed lipodystrophy. Lactic acidosis was found in eight living patients among the total of 499 reported cases (1.6%).

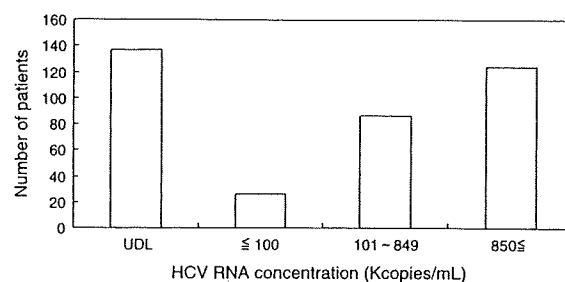


Fig. 1 Copy numbers of HCV RNA (Kcopies/mL) from the 373 reported patients measured on the nearest date to 31 May 2006. UDL means concentration under the detectable limit

3.4 Prevalence of HCV and HCV RNA viral load in 2006

Coinfection with HCV was common in this population. Among the total of 827 living patients, information on infection with HCV was available for 756, with the situation in the remaining 71 patients being unreported. Coinfection with HCV was reported in 740 patients, while infection with HCV was not detected in 16 patients, as summarized in Table 1. Thus, if we eliminate the cases without information, the prevalence of HCV infection was 98% in this population.

The HCV RNA concentration on the nearest date to 31 May 2006 was determined in 373 patients. The distribution of concentrations is illustrated in Fig. 1. In 163 patients (44%), the copy number of HCV RNA was less than 100 (Kcopies/mL) (26 patients), or under the detectable limit (137 patients). However, the copy number of HCV RNA was greater than 850 (Kcopies/mL), or higher than the upper limit of measurement in 124 patients (33%).

3.5 Status of liver function in 2006

The status of liver disease among 740 living patients who were both HCV- and HIV-positive as of 31 May 2006 is summarized in Table 3. A total of 55 patients were suffering from critical liver disease, such as liver cirrhosis (46), hepatocellular carcinoma (6), and liver failure (3). On the

Table 3 Status of liver function among 740 surviving patients that were both HCV- and HIV-positive dated 31 May 2006

Type of coagulation disorder	Without hepatitis			Chronic hepatitis	Liver cirrhosis	Liver failure	Hepatocellular carcinoma	After liver transplantation	Unknown	Total
	Without onset	Recovered by therapy	Recovered spontaneously							
Hemophilia A	50	37	13	399	34	3	2	2	15	555
Hemophilia B	21	12	7	116	12	0	4	2	2	176
VWD	1	0	0	3	0	0	0	0	1	5
Hemophilia-related disorders	3	0	0	1	0	0	0	0	0	4
Total	75	49	20	519	46	3	6	4	18	740

other hand, 144 patients were free of hepatitis, with 75 having no history of hepatitis, 20 recovering spontaneously, and 49 recovering after interferon therapy. A total of 519 patients were classified as having chronic hepatitis. As of 31 May 2006, four patients (Hemophilia A 2; Hemophilia B 2) were alive after undergoing liver transplantation.

Infection with HBV was reported as one of the causes of liver disease in a total of 20 patients (18 with chronic hepatitis and 2 with liver cirrhosis) among the 740 patients in Table 3.

3.6 Survival after 1983 and age in 1983

The survival curve of the total of 1,431 patients after 1983 is shown in Fig. 2 and indicated by the dotted line. The survival fraction, dated 31 May 2006, was $55.7 \pm 1.4\%$. The estimated mean survival period for all of the patients was 18.3 ± 0.17 years.

A comparison of the survival curves for three age groups is also illustrated in Fig. 2, where the patients are divided into the following groups according to their ages at the beginning of 1983: Children and adolescents (CA 0–17 years old; 803 patients), young adults (YA 18–34 years old; 472 patients), and older adults (OA 35 years and older; 138 patients). The year of birth was not known in 18 patients. Thus, the biggest group, CA, comprises 56.8% of all patients with known years of birth. The survival rates, dated 31 May 2006, in the three age groups were 65.7 ± 1.7 , 50.2 ± 2.4 , and $13.7 \pm 3.3\%$ for CA, YA, and OA, respectively. The means \pm SD of the age in the three groups at the beginning of 1983 were 10.2 ± 4.6 (CA), 25.2 ± 5.1 (YA), and 44.5 ± 7.9 (OA), respectively. A clear significant difference in the three survival curves was detected by the log-rank test ($P < 0.001$).

3.7 Annual number of deaths and changes in the hazard for death

Changes in the annual number of reported deaths among HIV-positive patients with coagulation disorders are

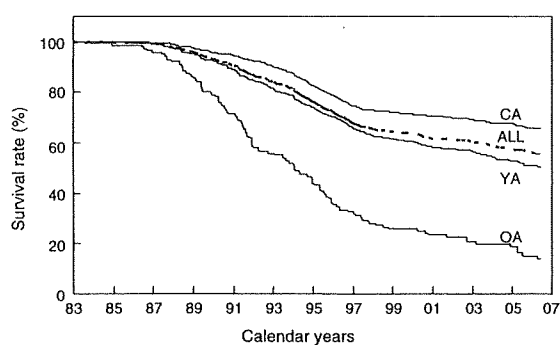


Fig. 2 Survival curves of patients after 1 January 1983. Survival among the total 1,431 patients is illustrated by the dotted line. CA, YA, and OA indicate the three age groups according to their ages in 1983: children and adolescents (0–17 years old), young adults (18–34 years old), and older adults (over 35 years old, respectively). The number of patients in CA, YA, and OA is 803, 472, and 138, respectively; the remaining 18 patients had an unknown year of birth

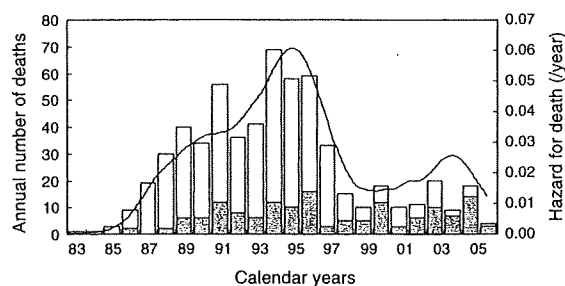


Fig. 3 Changes in the annual number of deaths among Japanese HIV-positive patients with coagulation disorders. Cases with a report of liver disease as one of the causes of death are indicated in gray. The curve shows the time-dependent hazard for death computed in the time period from 1 January 1983 to 31 May 2006

illustrated in Fig. 3. The number of deaths rose between 1983 (1/year) and 1994 (69/year), declined slightly between 1994 and 1996, and then decreased markedly in 1997 (33/year). Liver disease was reported in 149 cases and was one of the causes of death. Those cases are indicated in Fig. 3.

Table 4 Classification of 149 deceased patients with liver disease as one of the causes of death

Concurrent disease	Diseases originating from HCV (specification of disease)				Diseases from other factors	Without precise description concerning origin	Total
	Liver cirrhosis	Liver failure	Hepatocellular carcinoma	Others			
Without	29	18	19	0	2	8	76
AIDS	41	3	2	3	7	12	68
Others	2	1	2	0	0	0	5
Total	72	22	23	3	9	20	149

The changes in the hazard for death are illustrated in Fig. 3. The hazard function rose in the period from 1983 to 1995. A marked decline occurred in 1997, and reached a local minimum in 1999. However, the change was not continuous and the values still remain noteworthy.

3.8 Deaths associated with hepatic disease

Table 4 summarizes the possible causes of liver disease and concurrent diseases in the 149 cases with liver disease recorded as one of the causes of death. Infection with HCV was reported as the possible cause of serious liver disease in 120 cases. A cause of disease other than HCV was evident in nine cases that consisted of patients with acute or fulminant hepatitis, which was thought to be an adverse effect of antiretroviral drugs (4: with AIDS, 2; without AIDS, 2), cirrhosis resulting from hepatitis B virus (1), liver failure originating from hepatitis B virus (1), hepatitis caused by atypical mycobacteria (1), malignant lymphoma (1), and hepatic cell necrosis by *Pneumocystis carinii* (1). Regarding the remaining 20 cases (with AIDS 12; without AIDS 8), the origin of the disease was not clear. These included three cases of cirrhosis without verification of HCV. Liver disease was the sole cause of death in 76 cases, while 68 showed a concurrent onset of AIDS-defining syndromes. Five cases (liver cirrhosis 2; liver failure 1; hepatocellular carcinoma 2) were reported to have accompanying serious diseases such as cerebral bleeding, sepsis, and lactic acidosis. In summary, 120 cases of critical liver diseases originated from HCV. Of these, 72 had liver cirrhosis, 22 liver failure, 23 hepatocellular carcinoma, and 3 had other conditions (2 chronic active hepatitis; 1 fulminant hepatitis).

After 1997, when the annual number of deaths decreased markedly, 63 cases (43%) among the 148 subtotal deaths had critical hepatic disease that originated from HCV.

3.9 Therapy for HCV

If we examine the reports regarding therapy with interferon in the time period from 2001 to 2006, of the 740 living

HCV-positive patients, a total of 266 patients (36%) had received (232) or were receiving therapy (34) using interferon. The use of PEGylated interferon [17] was not reported before the survey dated 31 May 2005. The total number of reports regarding PEGylated interferon was 90 (62 completed, 28 under therapy) in the present survey.

A total of 176 patients (170 completed, 6 under therapy) had been treated with interferon other than PEGylated interferon by 31 May 2006.

As a whole, both HCV RNA elimination and the improvement of liver function were observed in 78 patients (34%) among the 232 treated patients.

A report of liver transplantation was found in four living patients (Hemophilia A 2; Hemophilia B 2). In addition, five cases of liver transplantation were recorded in deceased patients (Hemophilia A 3; Hemophilia B 2).

4 Discussion

Regarding the present status of Japanese HIV-positive patients with coagulation disorders, the mean and median CD4+ counts were 452 and 406 (per μL), respectively, and the HIV viral load was maintained under 400 copies (per mL) in 76% of reported cases. In this context, the care for these patients appears appropriate. These results were possible due to the introduction of protease inhibitors in 1997 in Japan [18]. In addition, 69% of patients who received drugs were being administered more than three drugs on the nearest date to 31 May 2006. However, in contrast, 16% of the reported patients never received antiretroviral therapy before 31 May 2006. Those patients are, at least, long-term survivors, and some may be long-term non-progressors [19]. These observations may have contributed to the slow decline of the survival curve in Fig. 1.

Since the present subjects were not members of a cohort that was strictly registered at the beginning of the study period, simple comparisons of survival with other reports from cohort studies are difficult. However, there are some studies that deal with a gross population and use calendar