

# 高齢化したHIV感染者のケア

～現状と課題～

九州医療センター  
免疫感染症内科 南 留美



# 高齢化したHIV感染者のケア ～現状と課題～

## 発表者のCOI開示

国立病院機構 九州医療センター 南 留美

演題発表に関連し、発表者に関示すべき  
COI関係にある企業などはありません。

# 本日の内容

## HIV陽性者(PLWH)の高齢化

- Aging
- Premature Aging

## 高齢PLWHの現状

- 合併症
- 悪性腫瘍

## 高齢PLWHの対策

- 地域で生活するために

# 本日の内容

## HIV陽性者(PLWH)の高齢化

- Aging
- Premature Aging

## 高齢PLWHの現状

- 合併症
- 悪性腫瘍

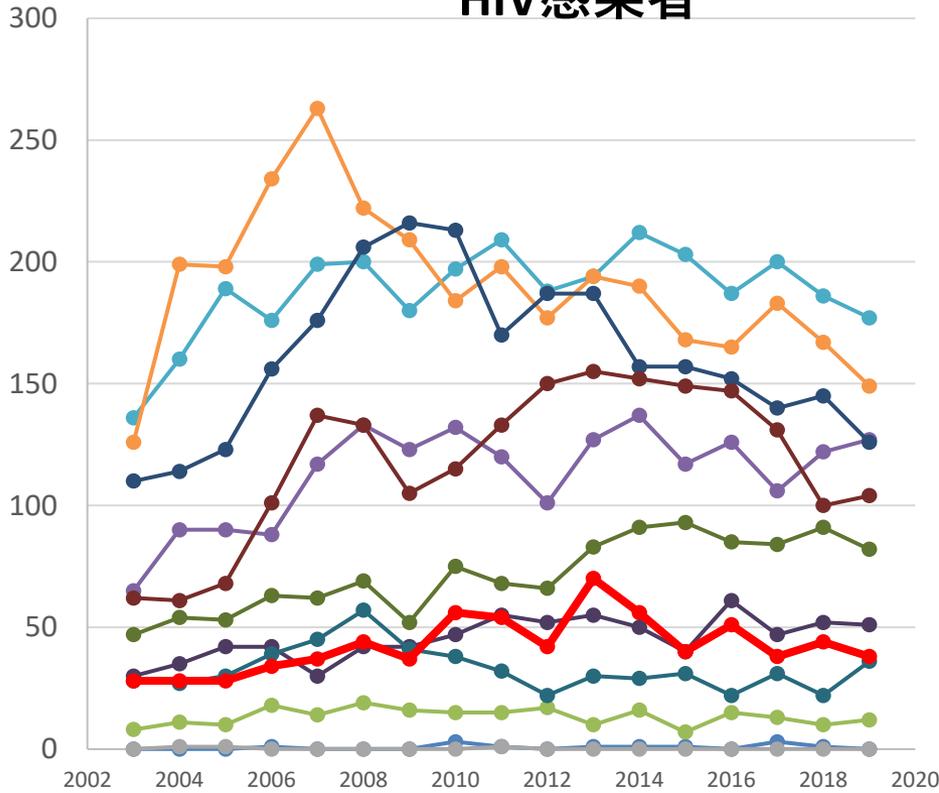
## 高齢PLWHの対策

- 地域で生活するために

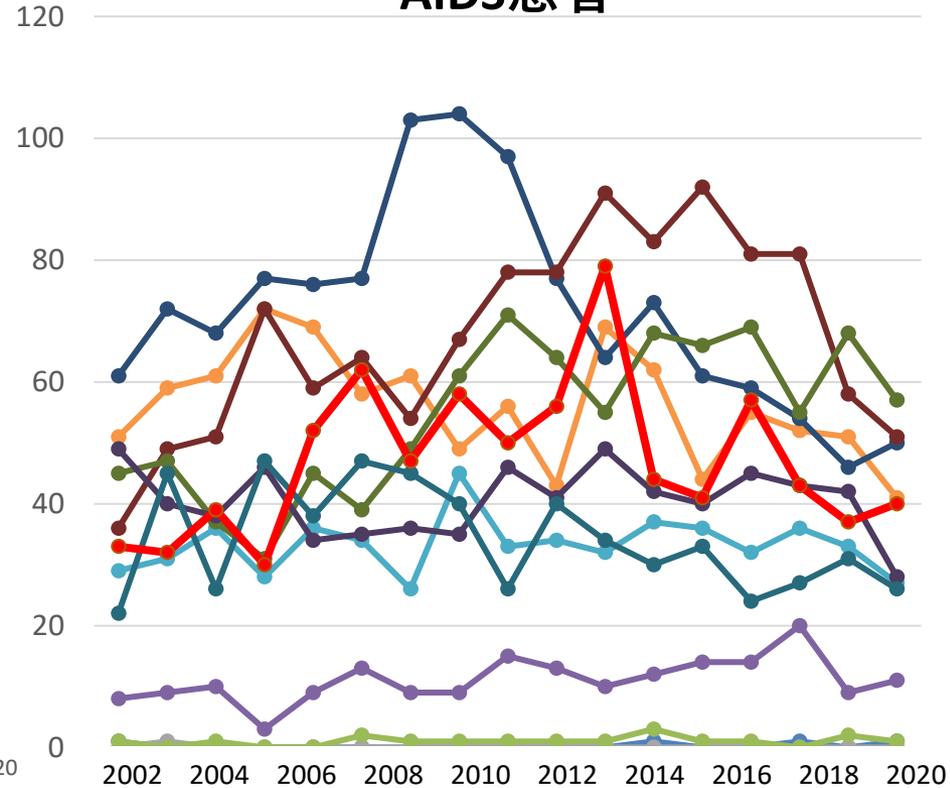
# HIV感染者及びAIDS患者の年代別年次推移

高齢の HIV 陽性者、特にAIDS 患者が増加している

## HIV感染者



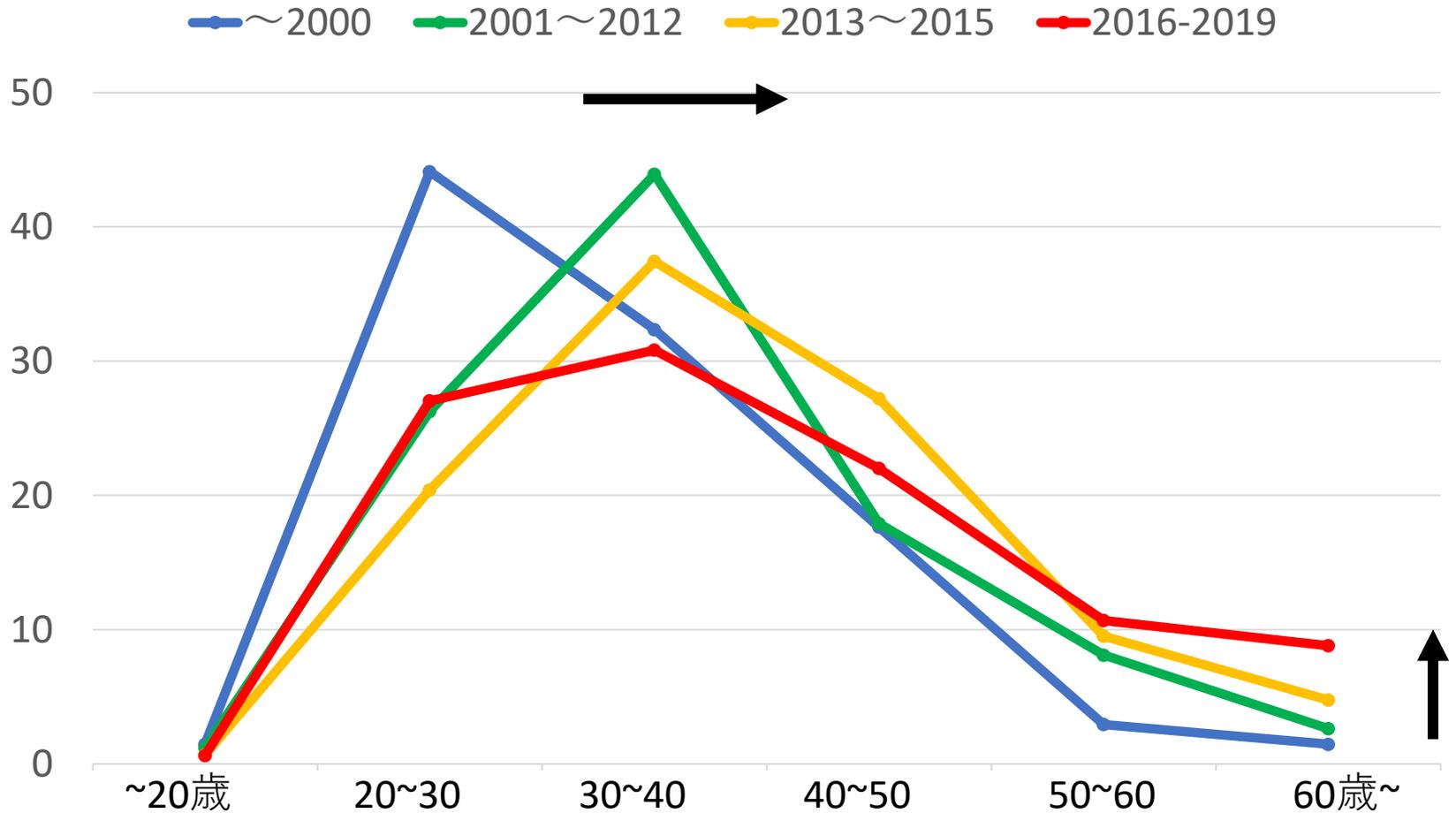
## AIDS患者



- 10歳未満    ● 10-14    ● 15-19
- 20-24    ● 25-29    ● 30-34
- 35-39    ● 40-44    ● 45-49
- 50-54    ● 55-59    ● 60歳以上

- 10歳未満    ● 10-14    ● 15-19
- 20-24    ● 25-29    ● 30-34
- 35-39    ● 40-44    ● 45-49
- 50-54    ● 55-59    ● 60歳以上

# 九州医療センター新規HIV患者年齢比率



# 高齢者はAIDS発症で見つかる割合が高い

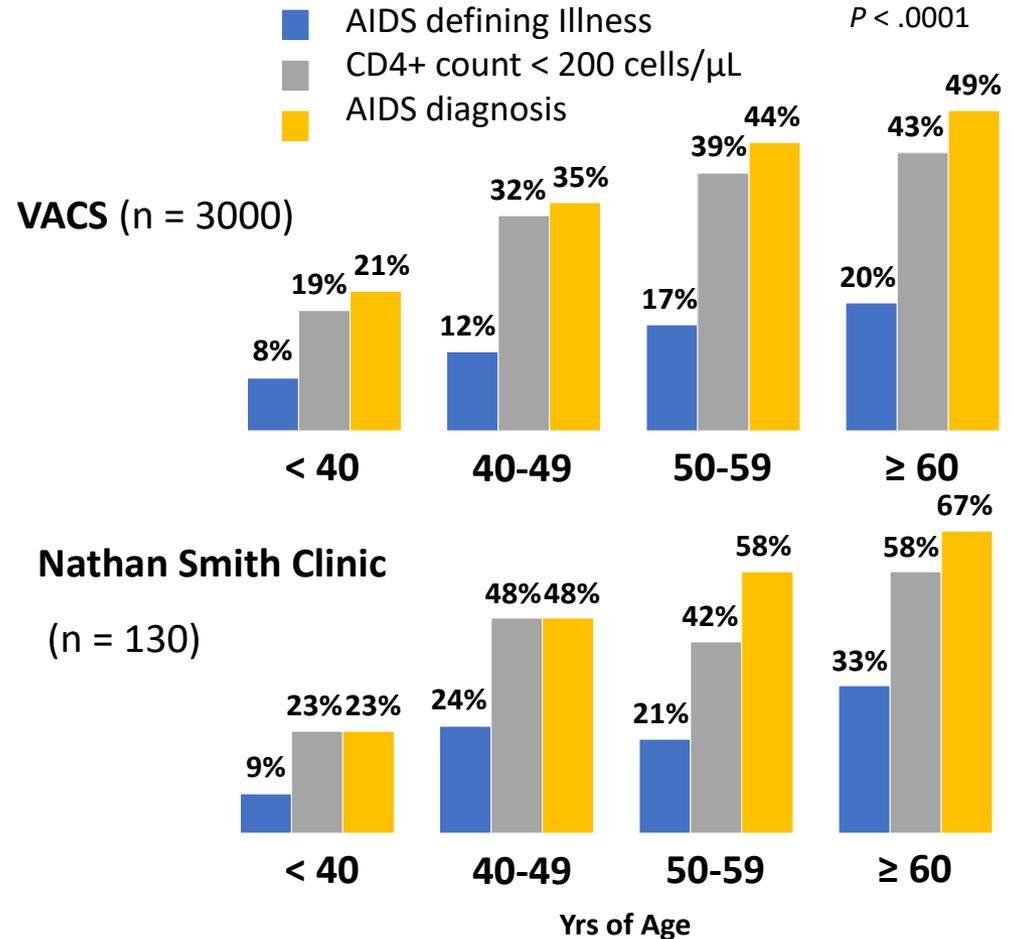
## 患者要因

- 免疫能の低下
- 受検機会が少ない

## 医療者要因

- HIVを疑わない
- HIVで見られる症状は高齢者ではcommon
  - 肺炎
  - 带状疱疹
  - カンジダ症
  - 血球減少
  - . . .

## Severity of HIV Disease at Diagnosis (2010-2015)

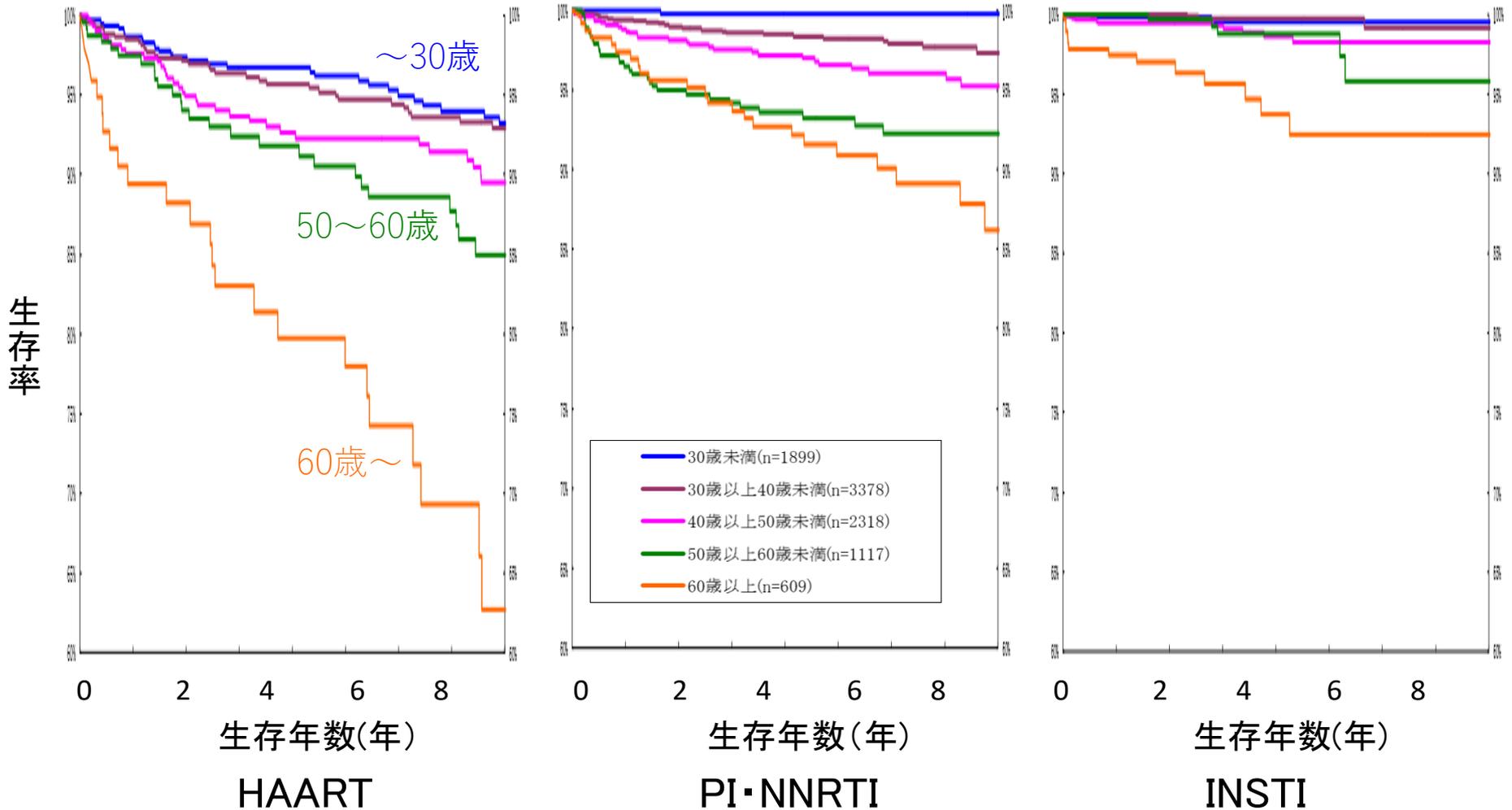


# 治療開始時の年齢別生存率

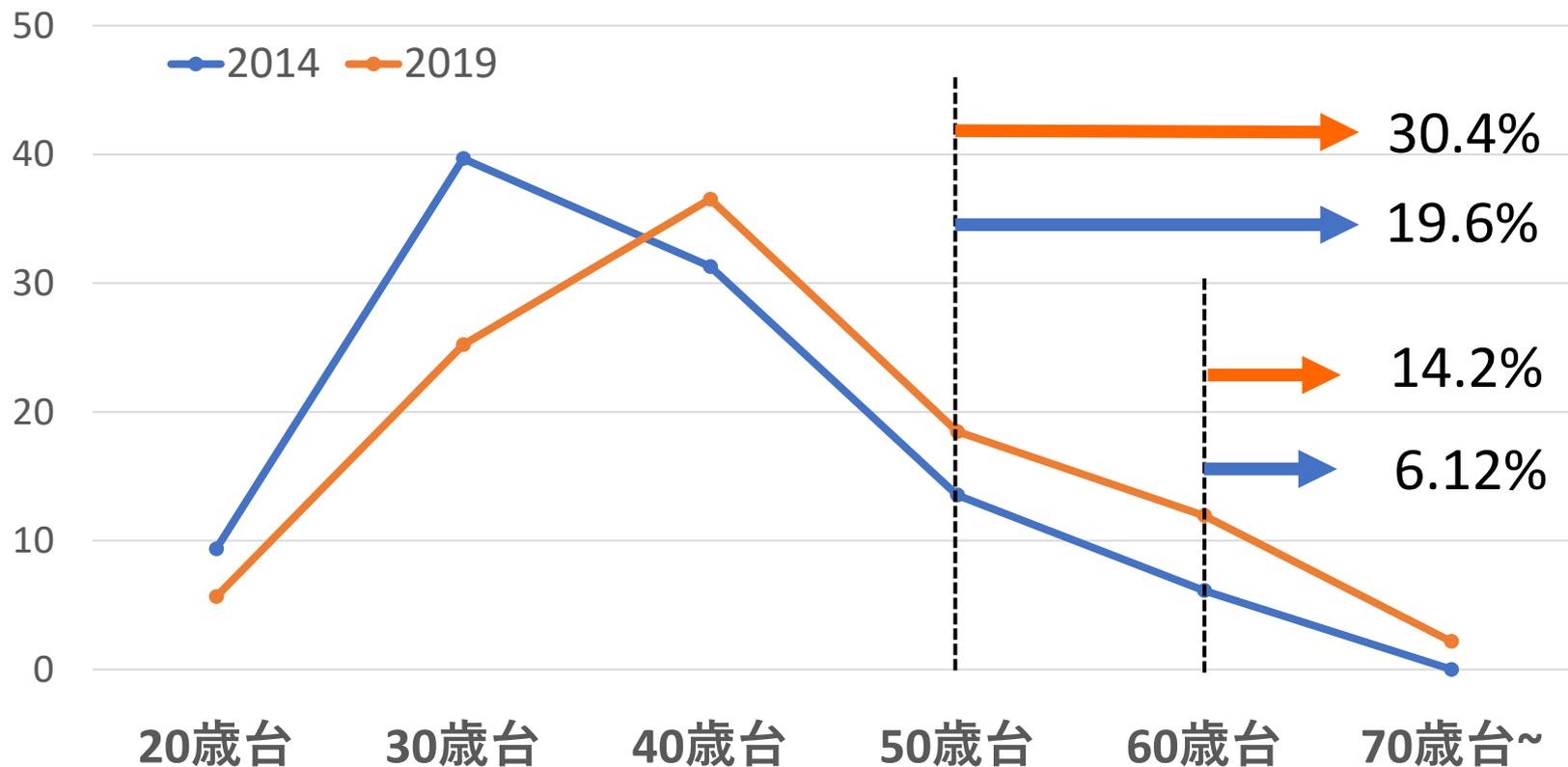
2001.3月までに開始

2001.4月～2010.3月

2010.4月以降に開始



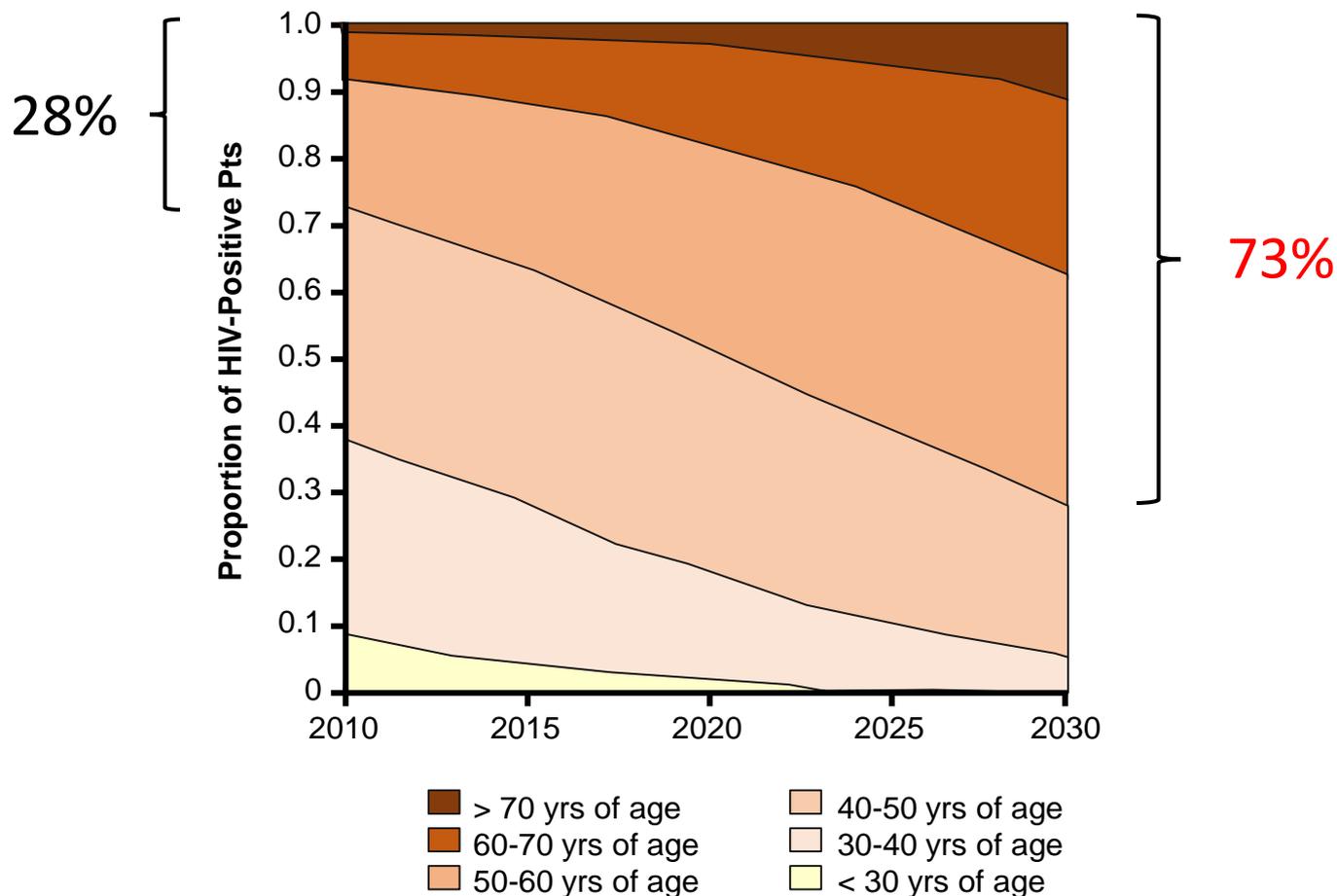
# 九州医療センター通院HIV患者年齢比率



年	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
受診者平均年齢	40.0	43.5	42.4	44.0	43.8	45.1	46.9

# ATHENA: HIV感染者における高齢者の割合は今後も増加する

- Observational cohort of 10,278 HIV-infected pts in the Netherlands
- Modeling study projections: Median age of HIV-positive pts on combination ART to increase from 43.9 yrs in 2010 to 56.6 yrs in 2030



# HIV感染者における高齢化……

- Aging →いわゆる高齢化
- Premature aging →実年齢より老けている……

- HIV感染があると老化は10-15年早く進むと報告されている。
- エイジングに伴う疾患において、HIV感染者の罹患率は10-15歳上の年齢層の罹患率と一致している。

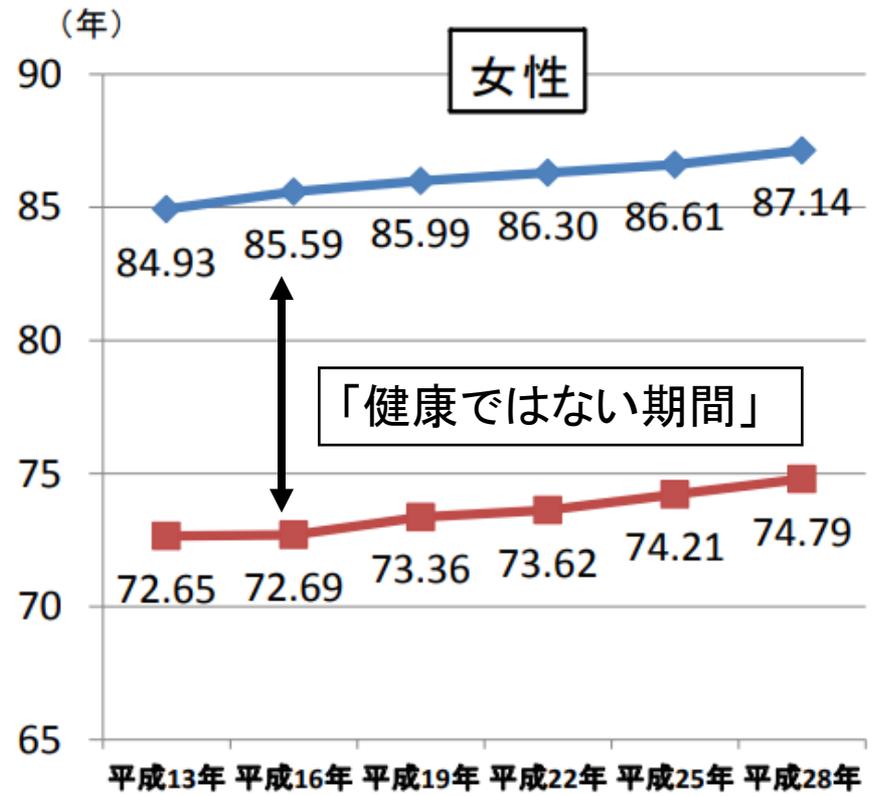
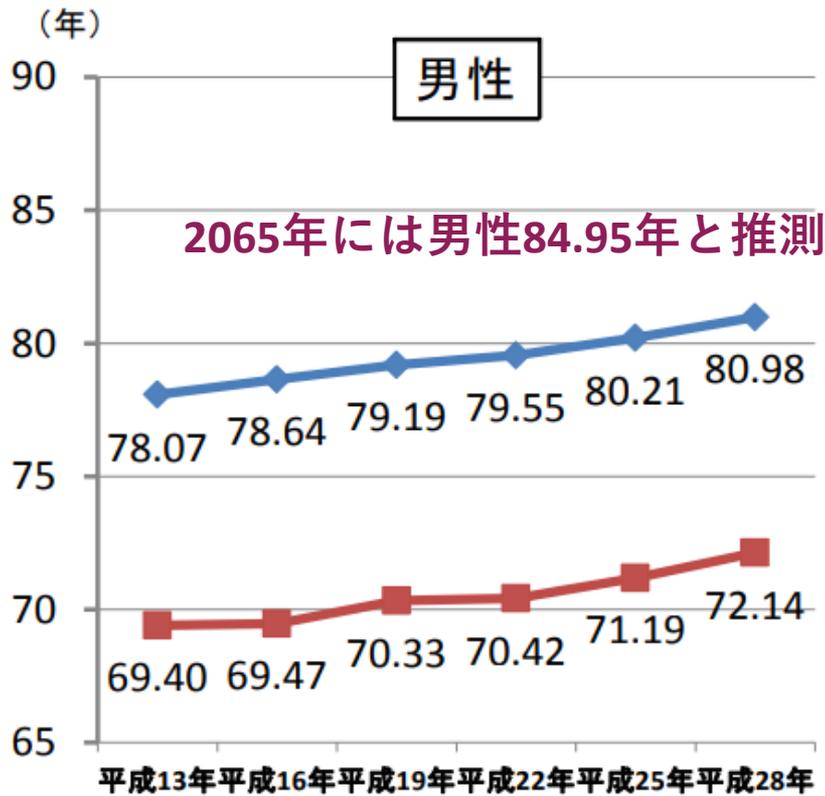


# 平均寿命と健康寿命

健康寿命 「健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間」

◆ 平均寿命

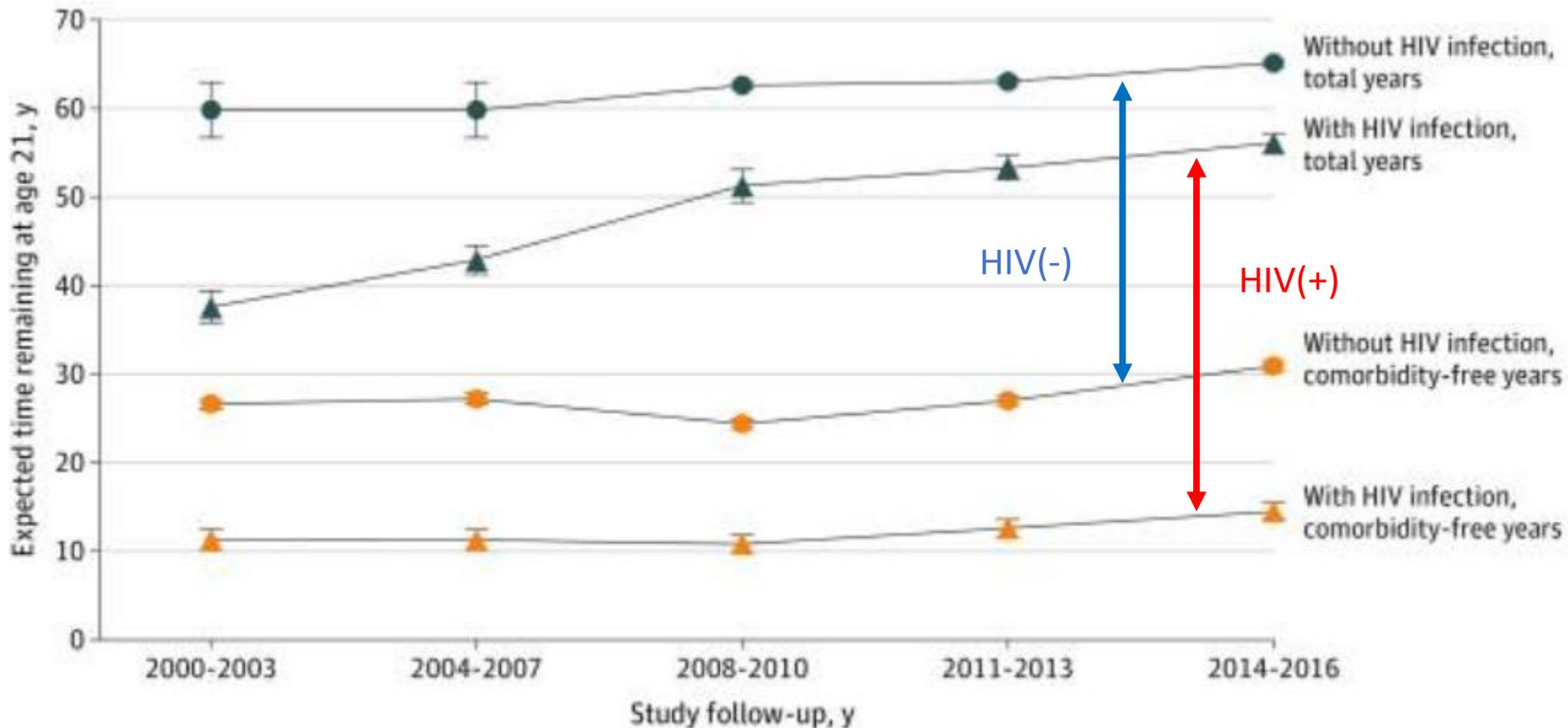
■ 健康寿命



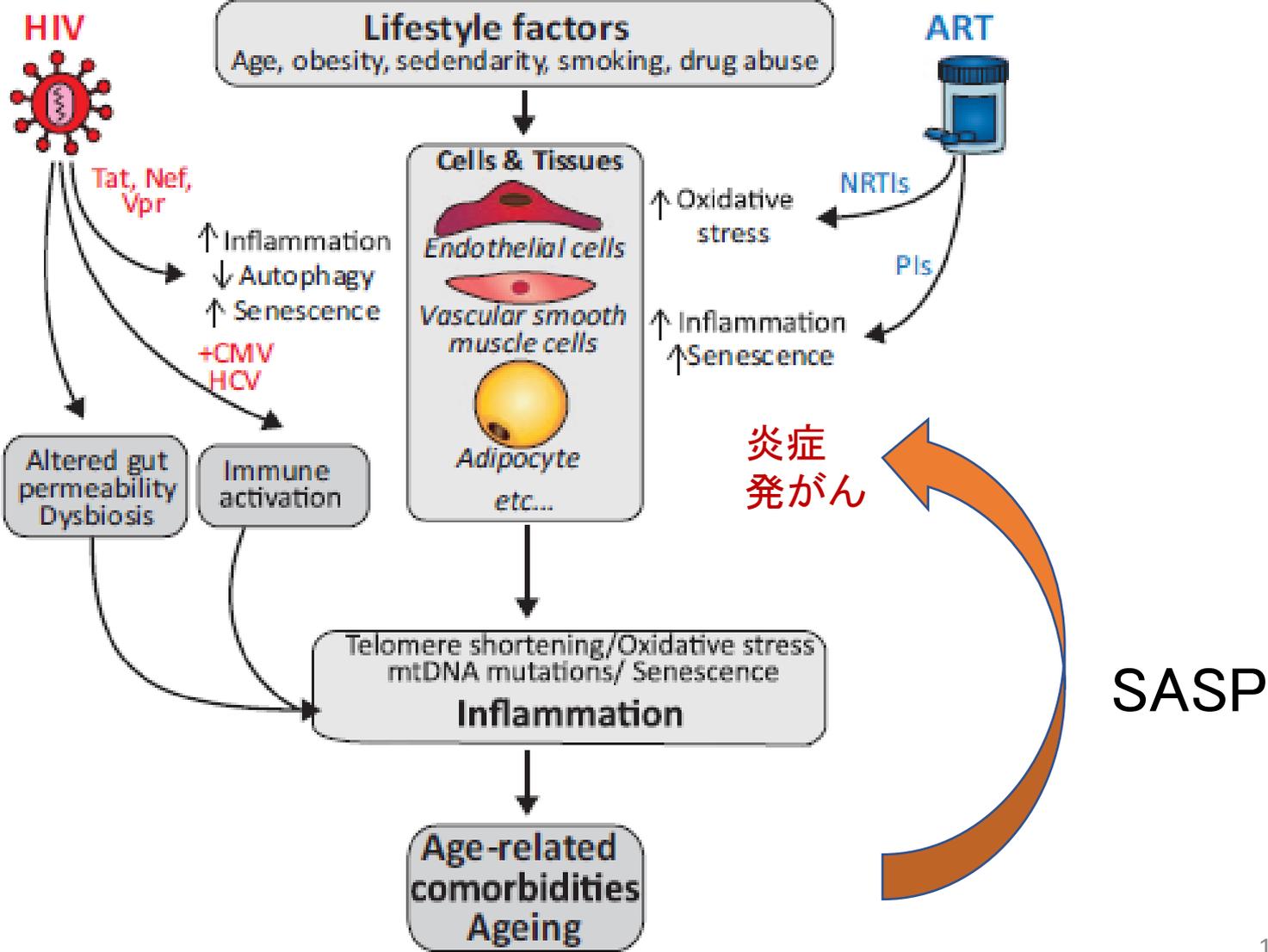
# HIV感染者はいわゆる

## 「健康ではない期間」が長くなっている（海外データ）

39 000 individuals with HIV infection and  
387 785 matched uninfected adults,

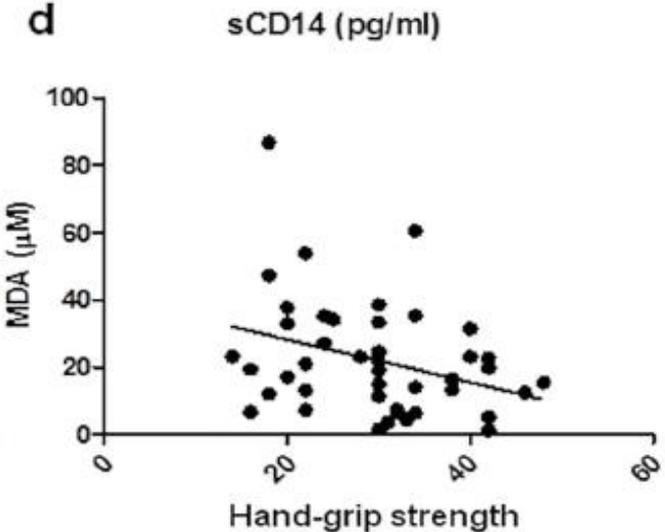
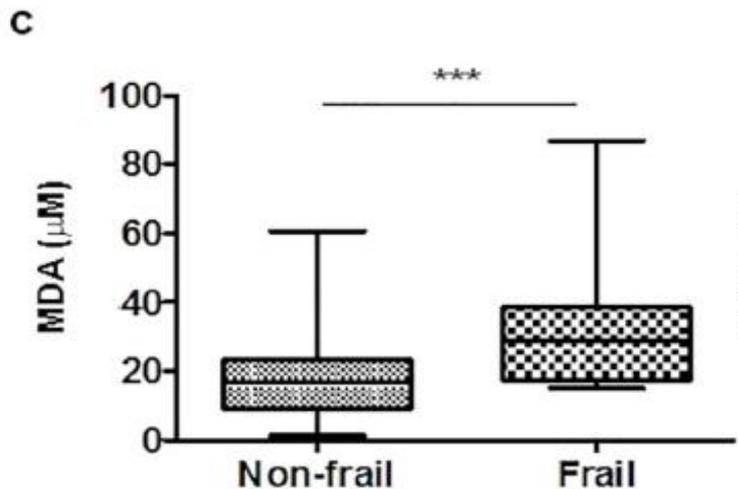
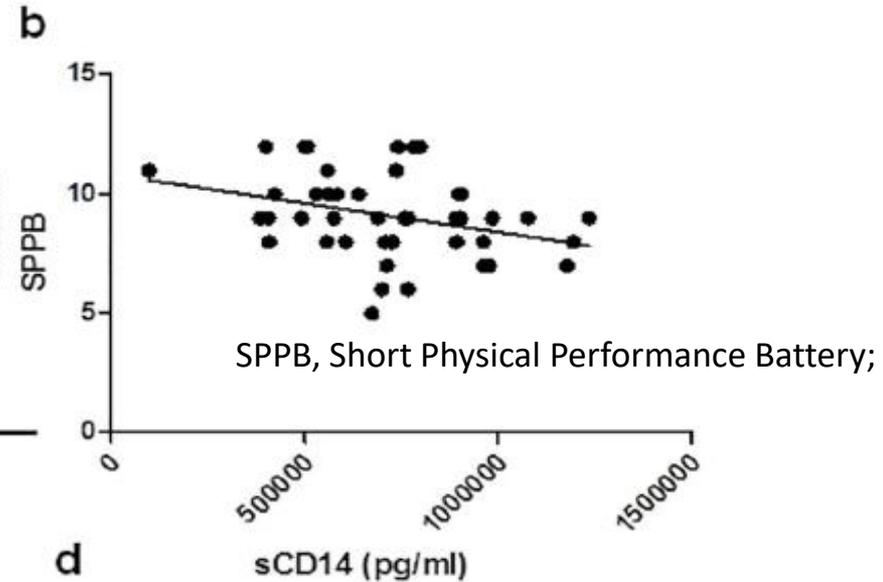
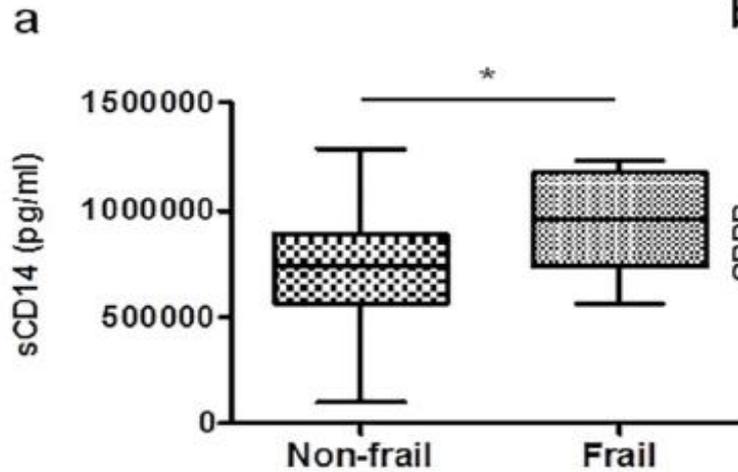


# Molecular and cellular mechanisms of ageing in HIV-infected patients



# 慢性炎症とフレイル

PLWH { Non-frail : n=35, age 61.0 (56-70)  
Frail : n=10, age 61.5(57.75-63)



# HIV感染者における早期老化とは……

## 細胞の老化

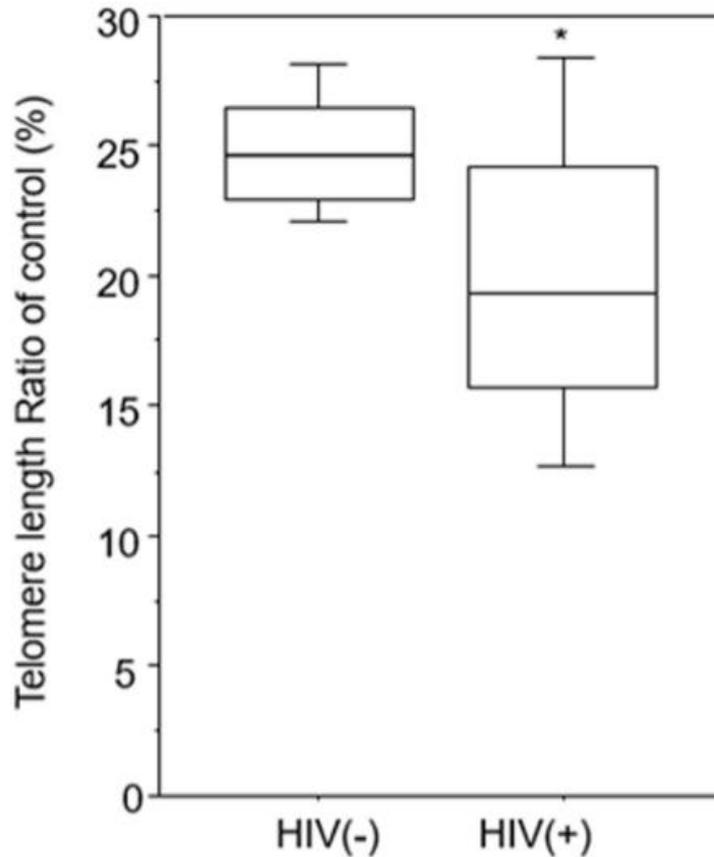
- テロメア長
- ミトコンドリア
- DNA メチル化

## 組織・臓器の老化

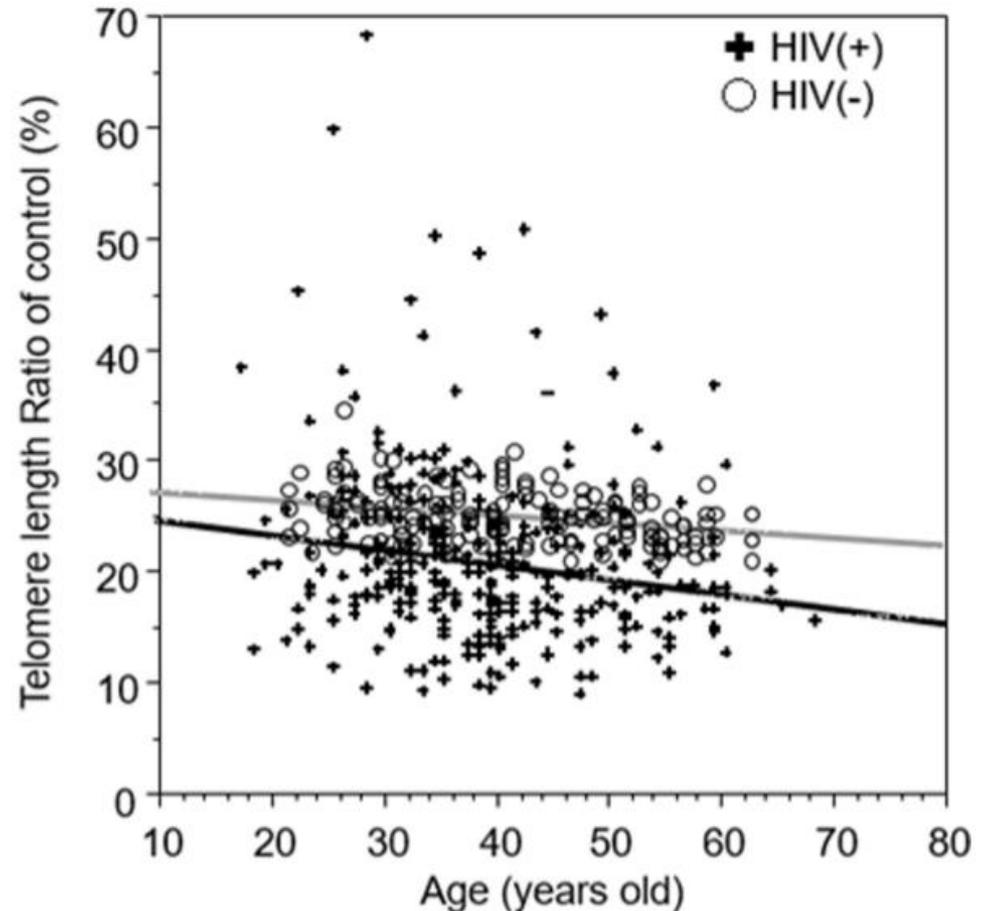
- 免疫機能
- 動脈硬化
- 脳・心血管
- 消化管
- 腎機能
- 筋・骨
- 内分泌機能・性腺機能
- 悪性腫瘍
- 脳・認知機能
- ……

# 末梢血単核球テロメア長の短縮

(a) HIV感染とテロメア長

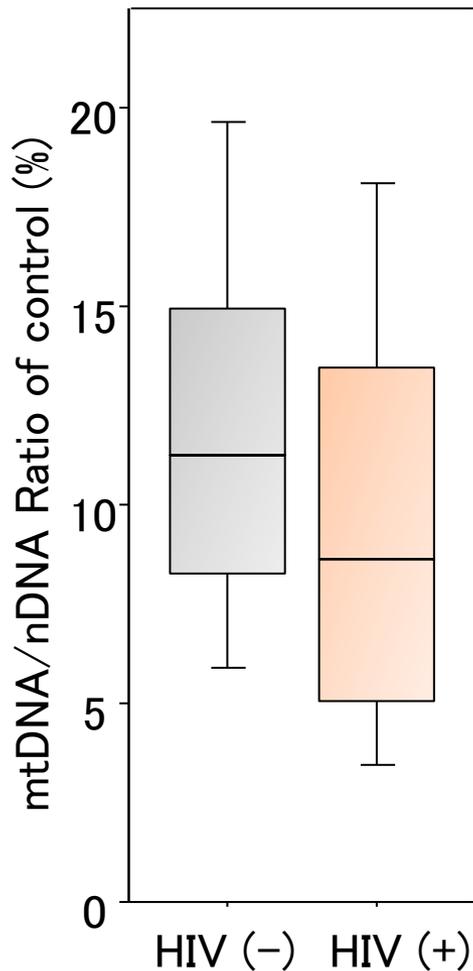


(b) 年齢によるテロメア長の変化



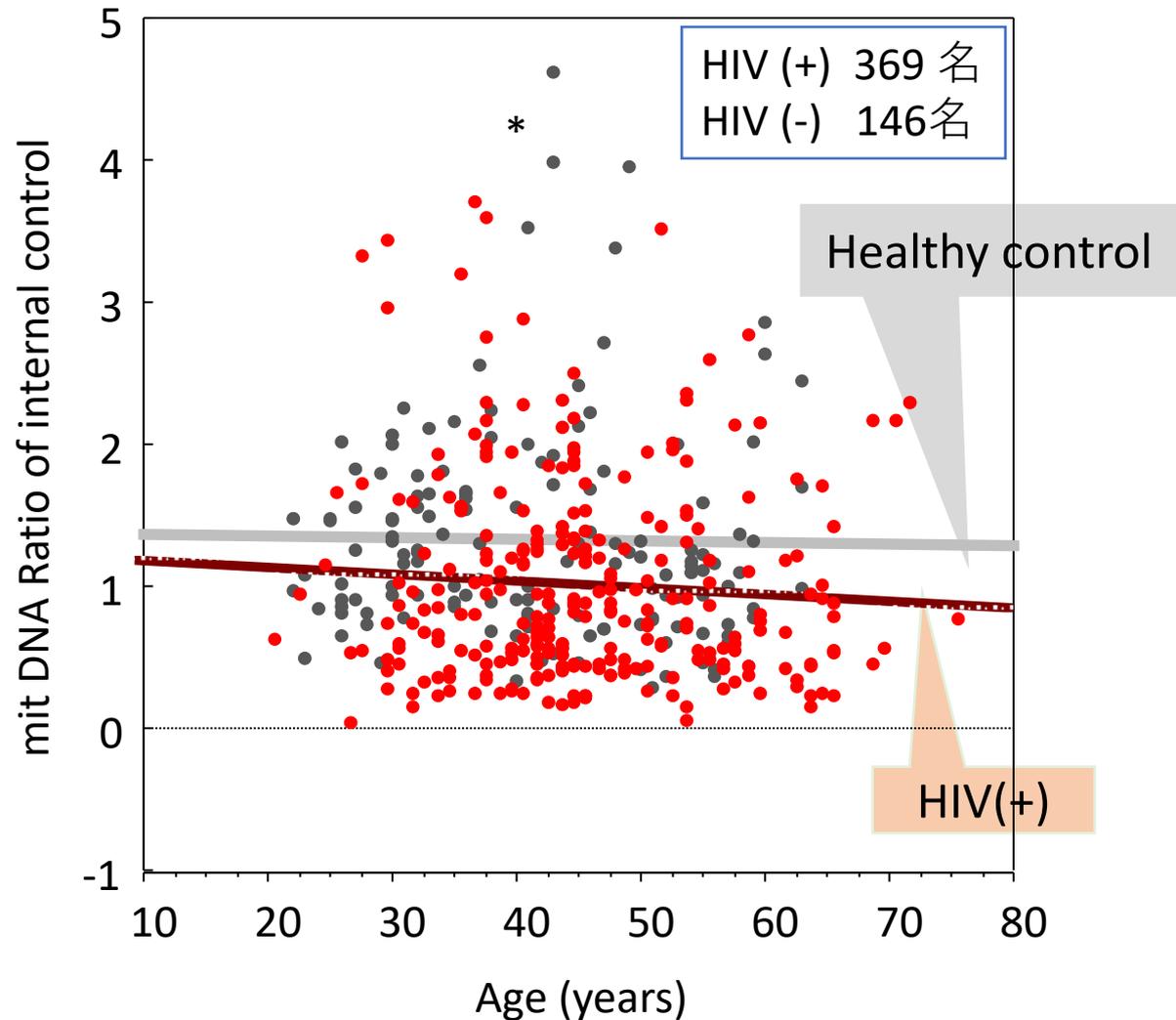
# 末梢血単核球mtDNAの減少

## HIV感染とmtDNA量



( $p=0.0014$  :Mann-Whitney U-test)

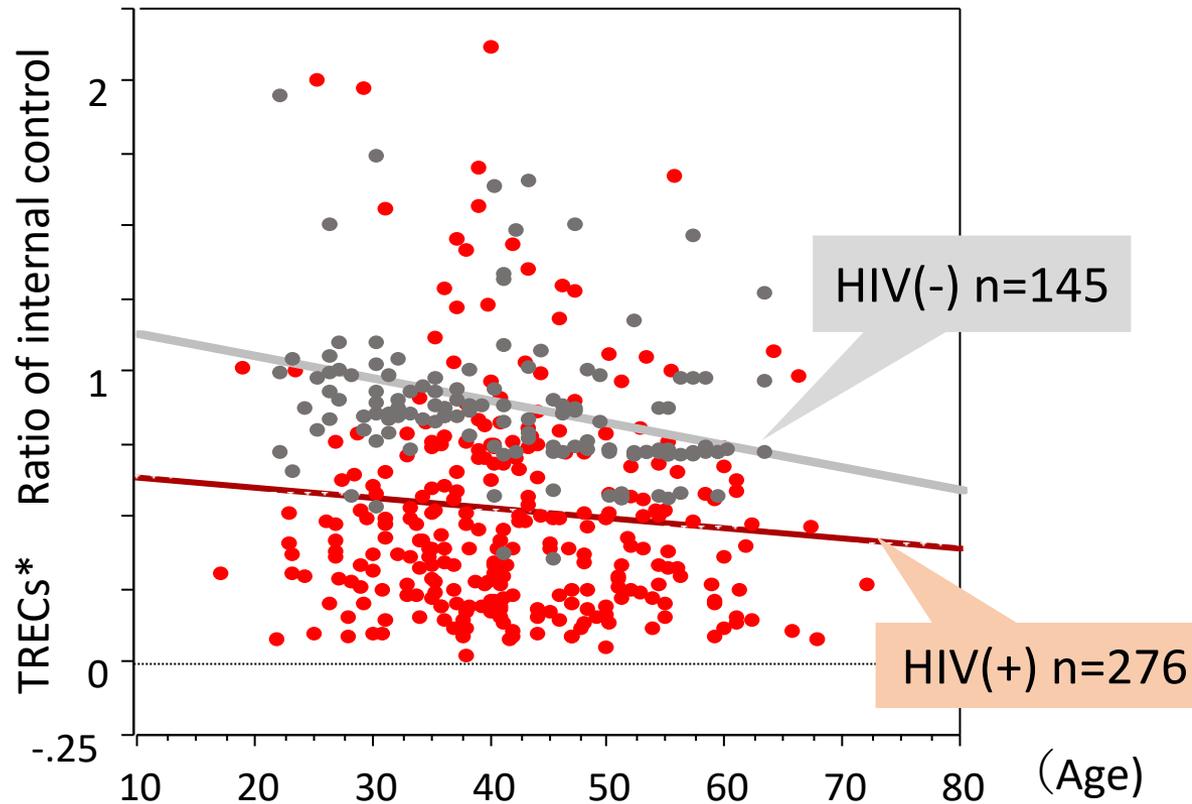
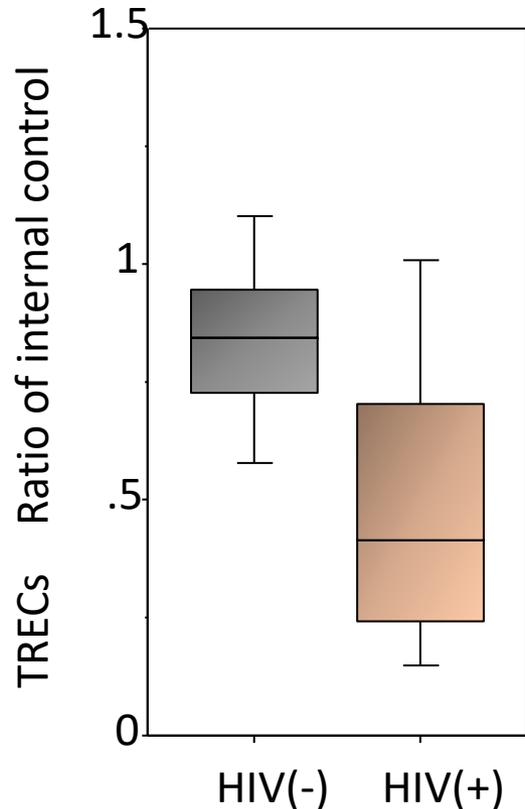
## 年齢によるmtDNAの量の変化



(九州医療センターdata)

# HIV感染者は非感染者に比べて胸腺機能が低下している

ART施行中のHIV患者277名とHIV非感染者147名



\*TRECs: T細胞新生能、胸腺の機能を反映する指標

# 本日の内容

## HIV陽性者(PLWH)の高齢化

- Aging
- Premature Aging

## 高齢PLWHの現状

- 合併症
- 悪性腫瘍

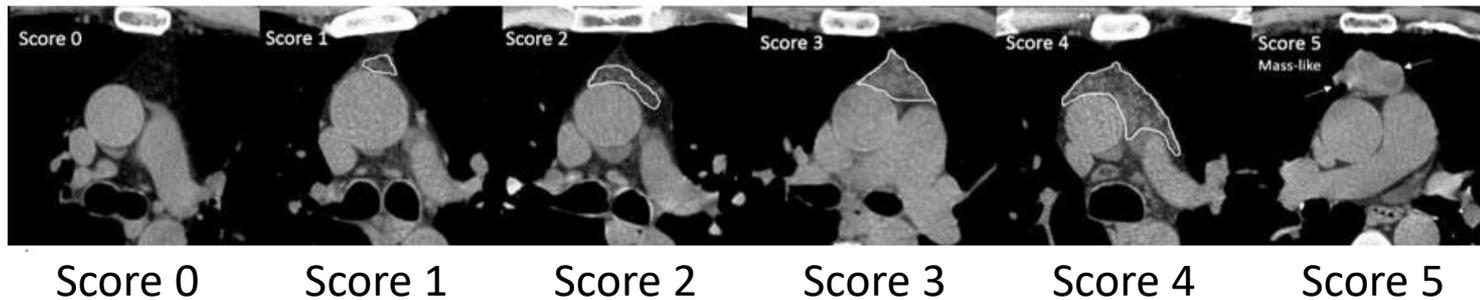
## 高齢PLWHの対策

- 地域で生活するために

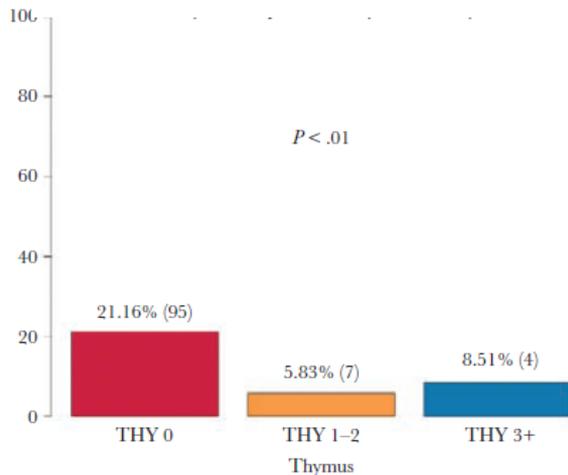
# HIV感染者における胸腺サイズと合併症の関係

A total 665 HIV patients undergoing ART for at least 2 years with a stable undetectable viral load (<40 copies/mL).(median age, 53 years; median CD4, 730/ $\mu$ L).

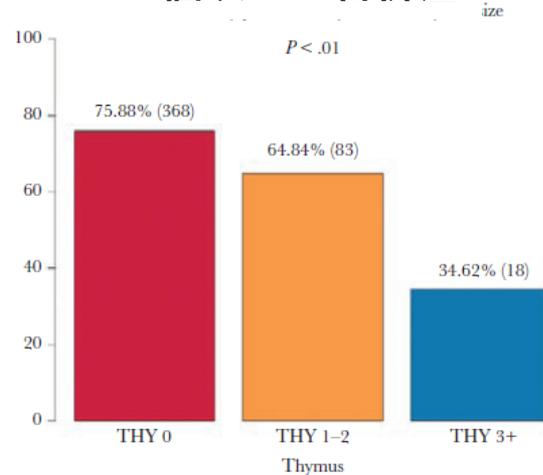
## 胸腺サイズスコアリング



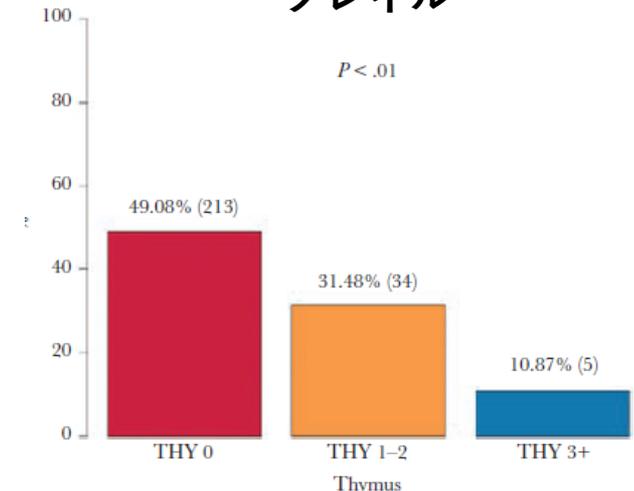
## メタボリックシンドローム



## 3個以上の合併症



## フレイル



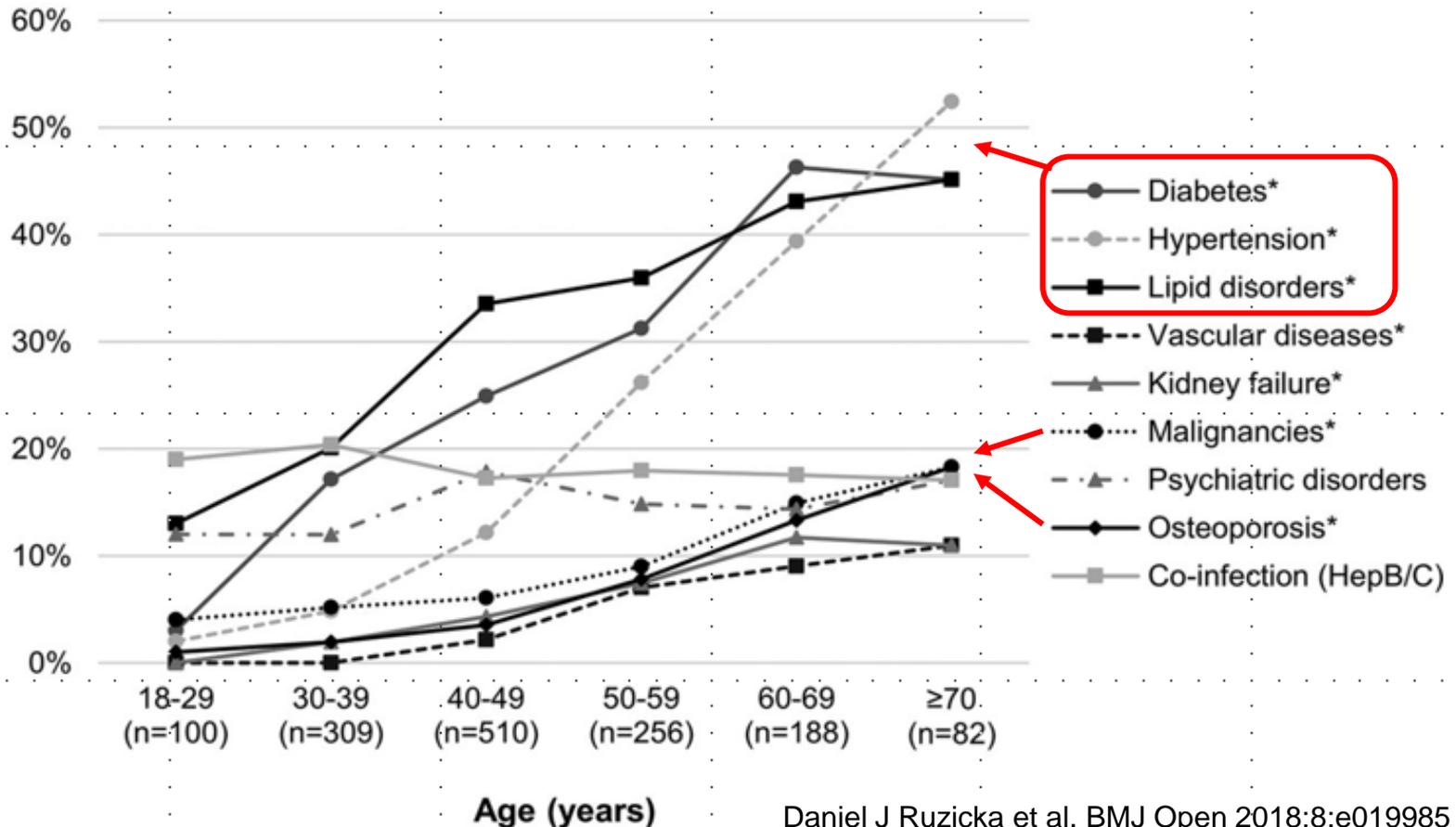
# HIV感染者に合併する疾患の種類

高齢になるにつれて生活習慣病の合併が増加

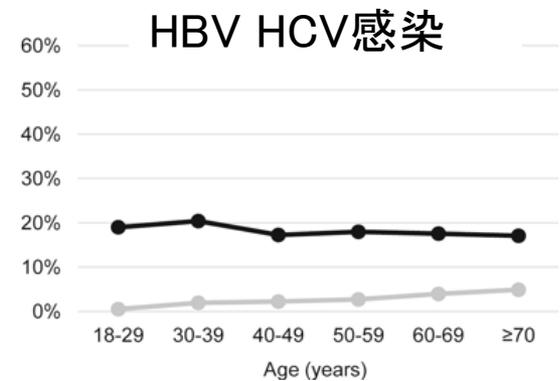
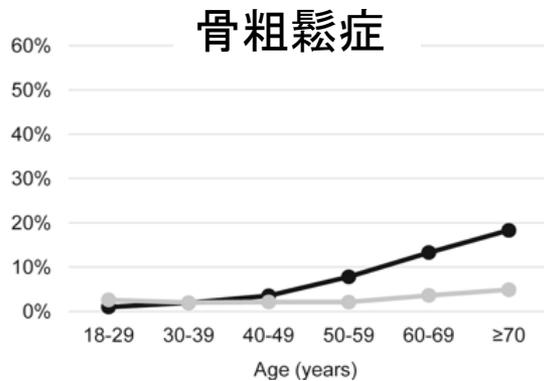
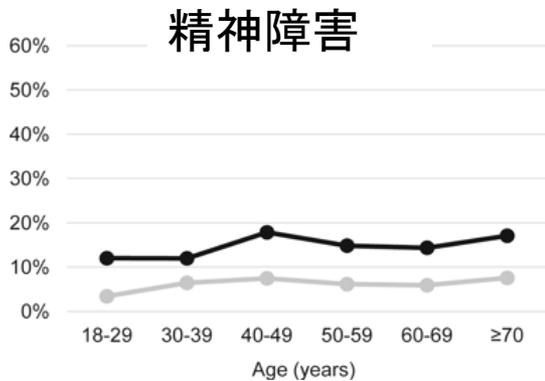
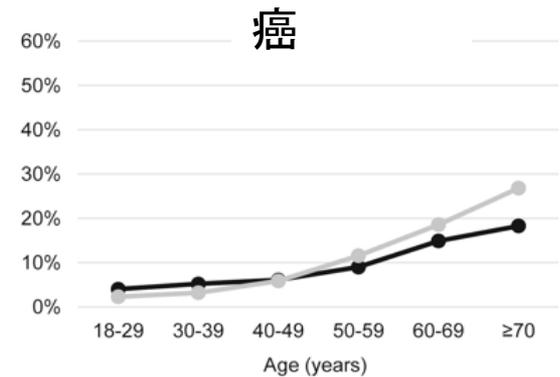
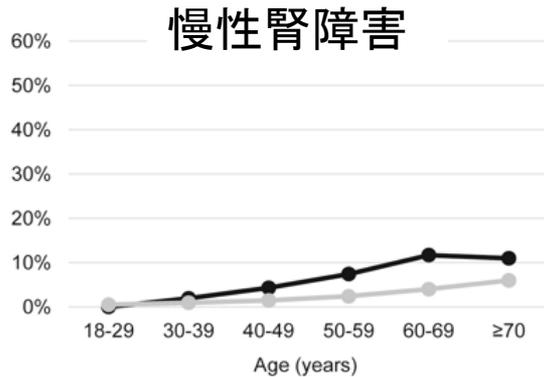
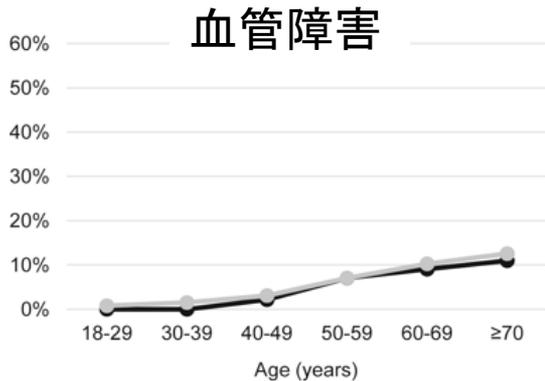
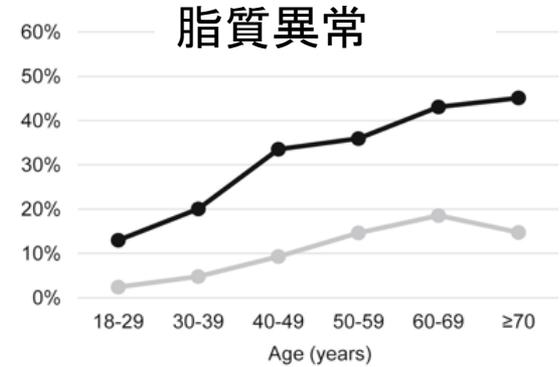
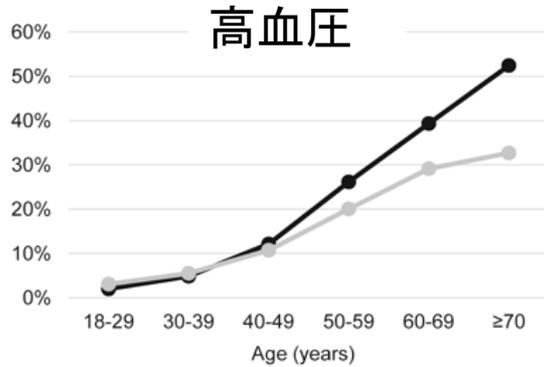
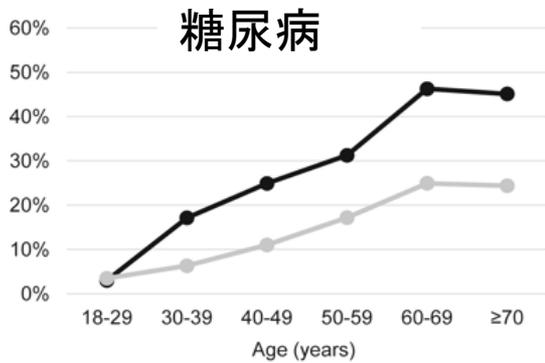
高血圧、糖尿病、脂質異常症は70歳以上で半数近くが罹患

## B) Type of chronic comorbidities by age group

2010.1～2015.12までに急性期病院を受診した1445人のHIV患者



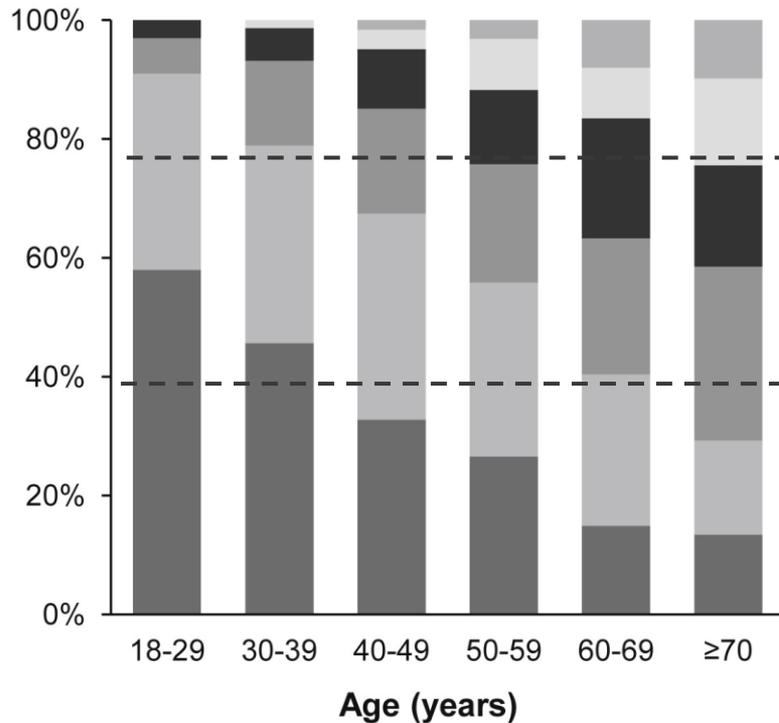
# 各合併症の年齢別頻度(HIV/non HIV)



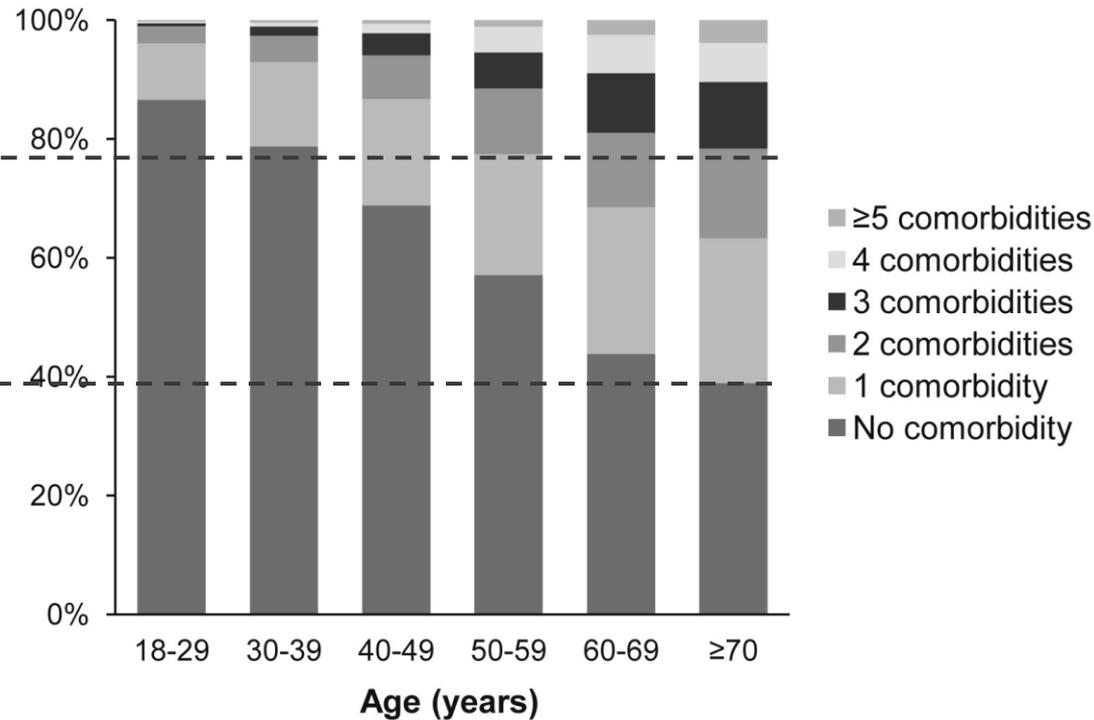
# 年齢層別の併存疾患数（日本）

2010.1～2015.12までに急性期病院を受診した1445人のHIV感染者  
および年齢、性をマッチさせた非HIV感染者14450名

a) People living with HIV (PLWH)



b) People without HIV



# 高齢者におけるメンタルヘルス

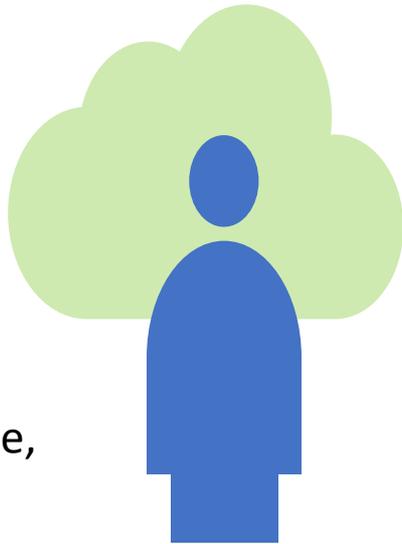
- Survey data from 831 PWH aged 50 yrs or older

**56%**

have been diagnosed with depression

**31%**

have been diagnosed with a mental health issue, other than depression



**27%**

have been diagnosed with posttraumatic stress disorder

**46%**

felt down or depressed

**39%**

felt lonely or isolated within 2 wks prior to taking the survey

**25%**

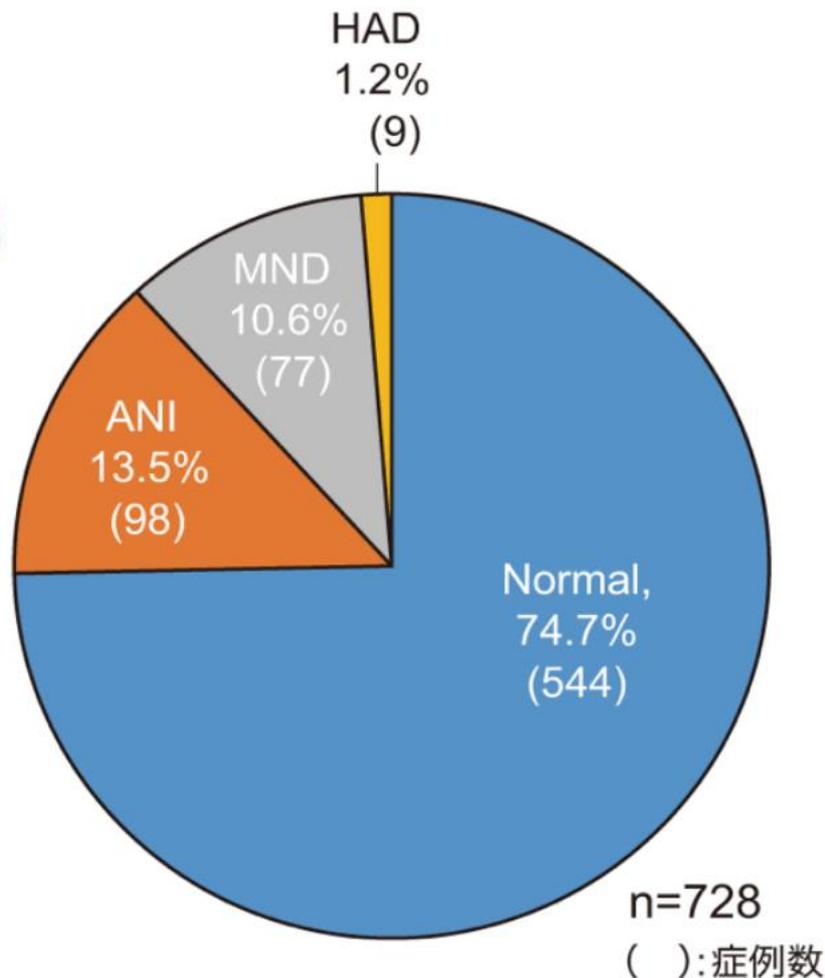
went 24 hrs without interacting with another person

# HIV関連神経認知障害（HAND）

2014年7月～2016年7月までの2年間にわたってデータが収集された。  
全17施設で1,399例がリクルートされ、うち研究参加への同意が得られ検査を終了したのは728例、

**HAND 25.3%**

内訳	人数
Normal	544 (74.7%)
ANI	98 (13.5%)
MND	77 (10.6%)
HAD	9 (1.2%)
合計	728



# HIV感染者は高齢者になるほど同年代に比べて 認知機能が低下

検査は年齢別に標準化

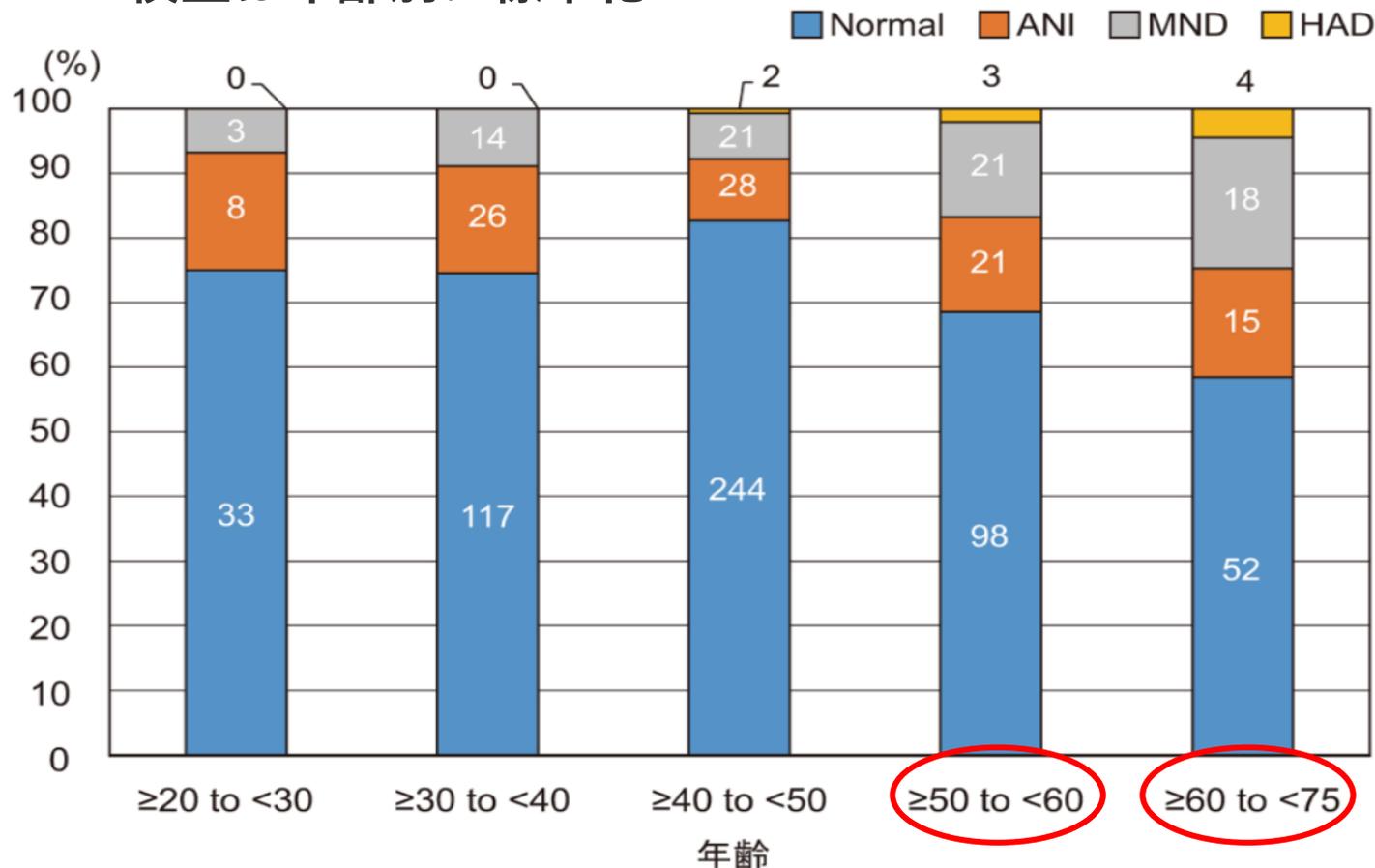
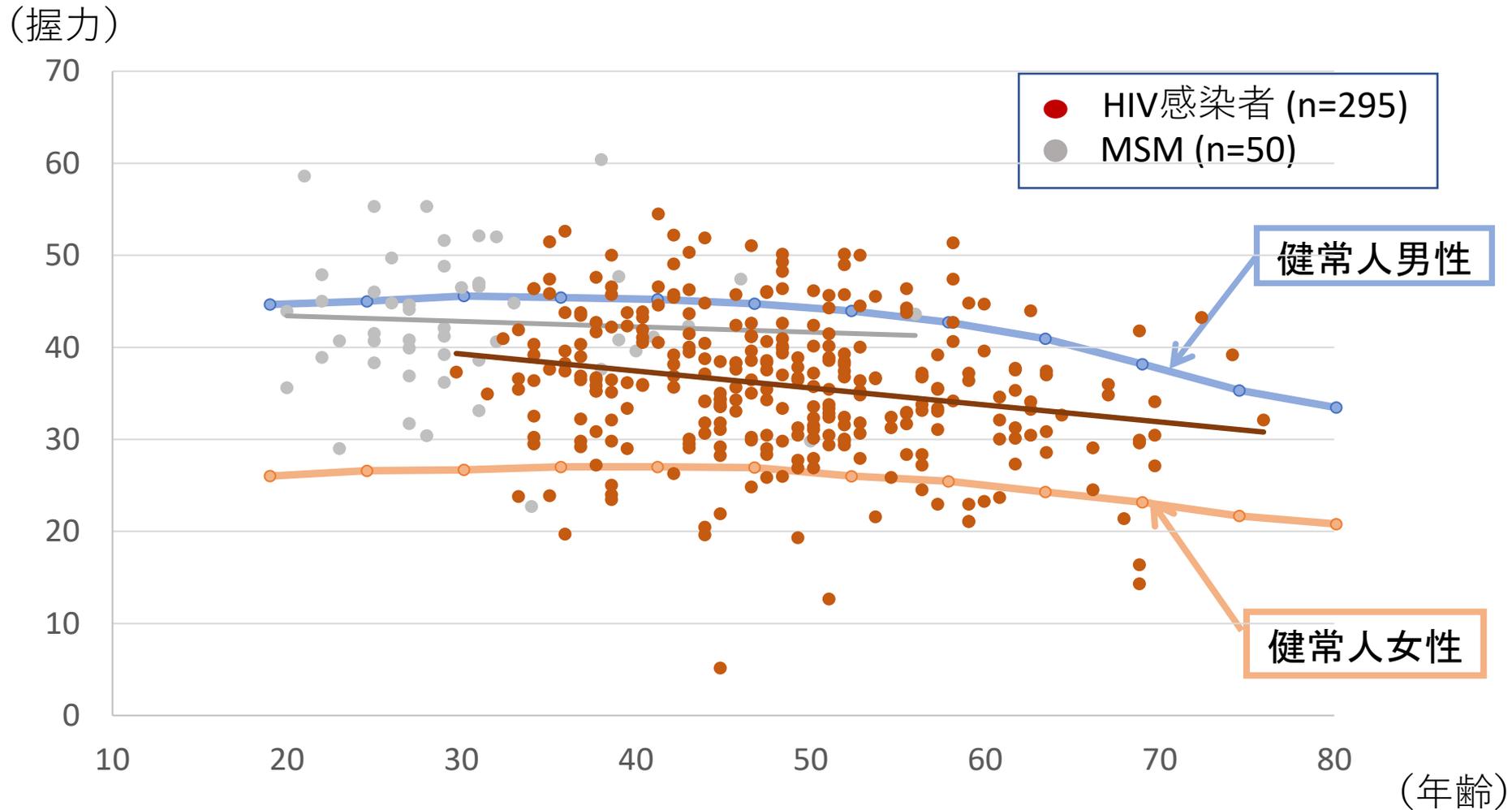


図2. 年齢別のHAND有病率



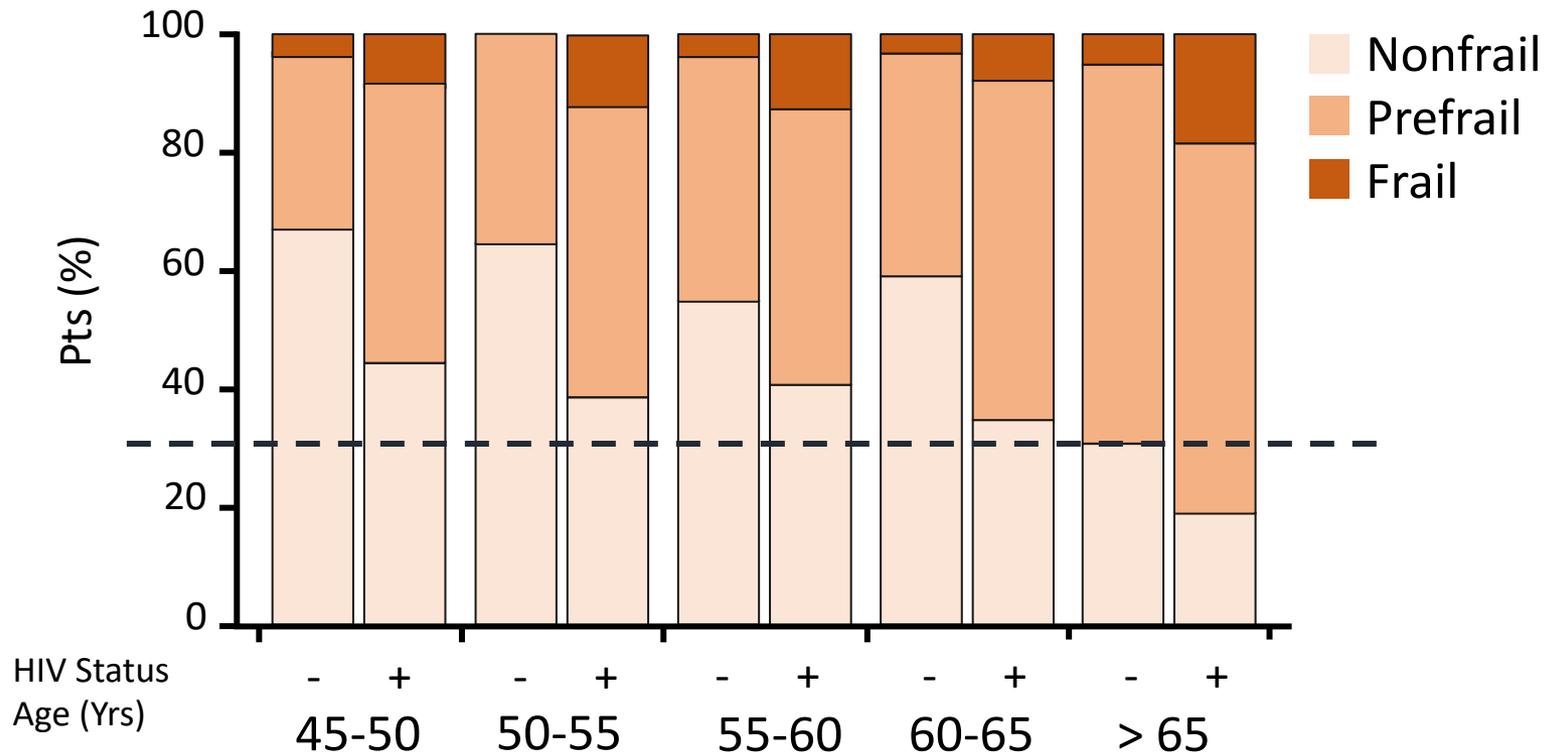
# HIV患者は握力が低下している？



健康人データ: 文部科学省平成26年度年齢別テスト結果  
HIV/MSM: 九州医療センターデータ

# Frailty の頻度はHIV感染者 > HIV非感染者

Assessment of frailty\* in HIV-infected (n=521) and -uninfected (n = 513) pts  
( AGEHIV cohort : 海外データ )



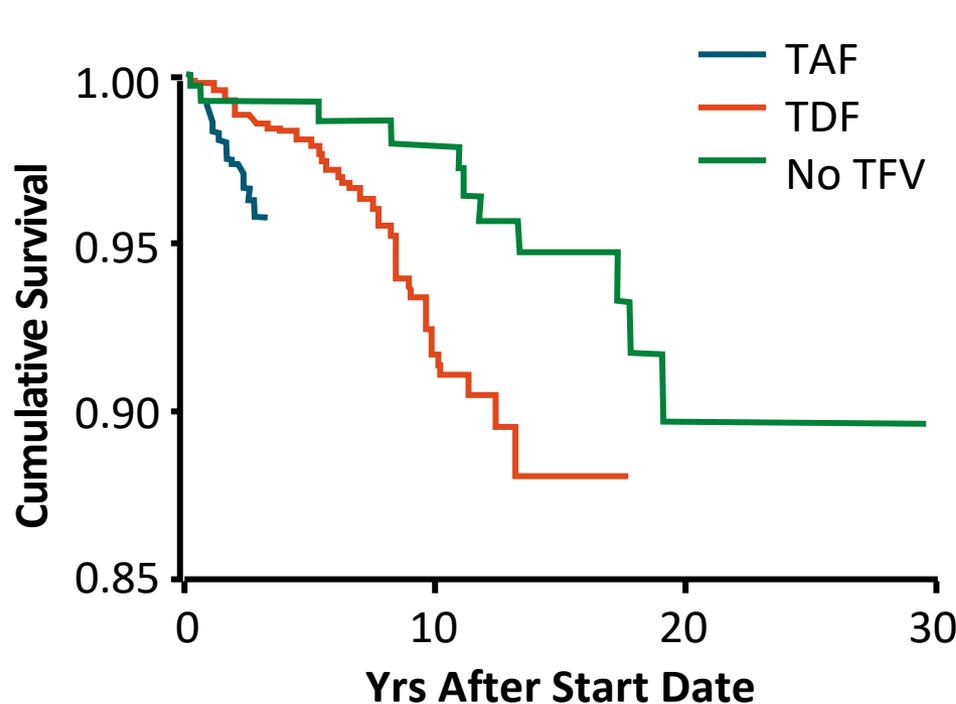
\*Using Fried frailty phenotype. †In HIV-infected patients only.

# 合併症への取り組み

- **ARTの選択**
- TDF (腎・骨代謝障害) → TAF (脂質異常・体重増)
- TAF vs. ABC
- INSTI ⇔ NNRTI
- 2DR vs 3DR
- 慢性炎症 ⇔ 抗ウイルス効果
  
- **合併症治療**

# Retrospective Cohort Study of Cardiac Events Among PWH Receiving TAF

## Unadjusted Kaplan-Meier Cardiac Event-Free Survival



Cardiac Event, n	TAF (n = 1537)	TDF (n = 1170)	No TFV (n = 278)
MI	8	23	4
Angina pectoris	13	15	5
Cardiomyopathy	6	3	1
Arrhythmia	16	17	1
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>58</b>	<b>11</b>

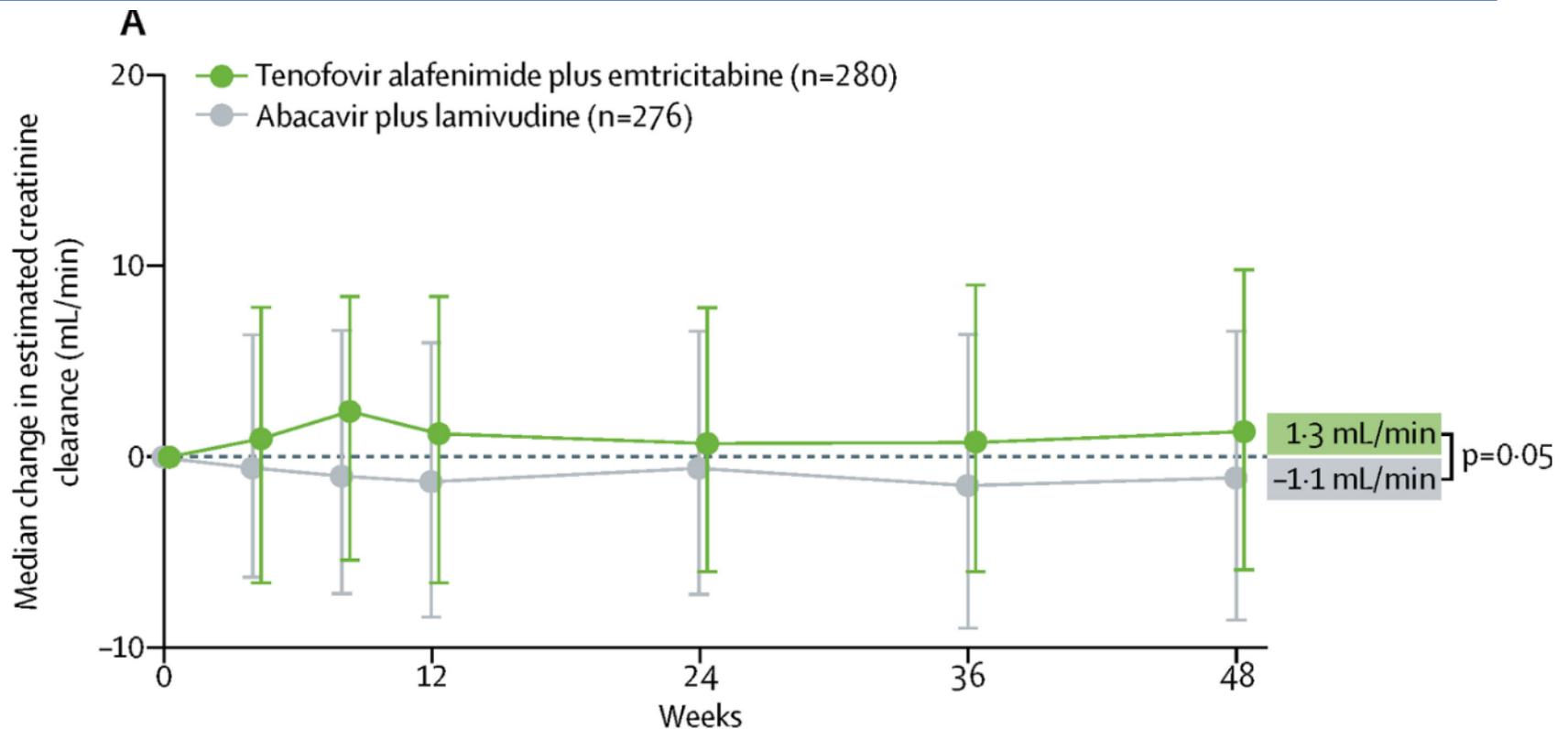
  

Risk of Cardiac Event	Adjusted HR (95% CI)	P Value
TAF vs no TFV	3.86 (1.51-9.82)	.005
TAF vs TDF	1.94 (1.05-3.57)	.034

# ARTと腎機能の関係(2)

## TAF/FTC vs ABC/3TC

ABC/3TCを含むARTにてHIV-RNA<50copies/mL>6months  
→TAF/FTC switch群とABC/3TC継続群に振り分け

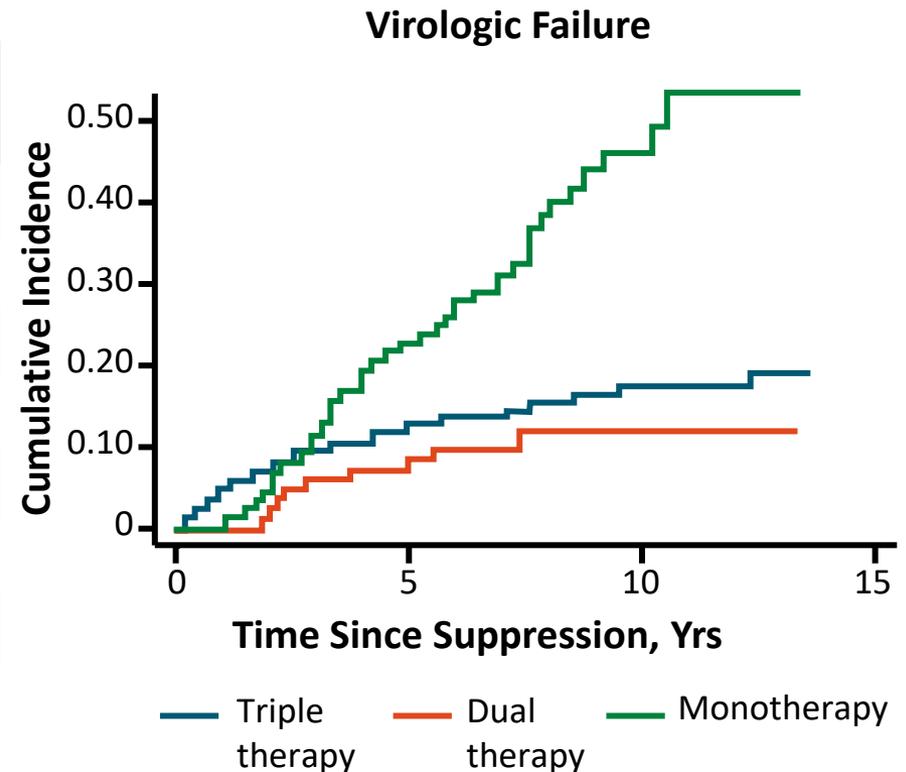


# 抗ウイルス効果：3-drug ART vs. 2-drug ART

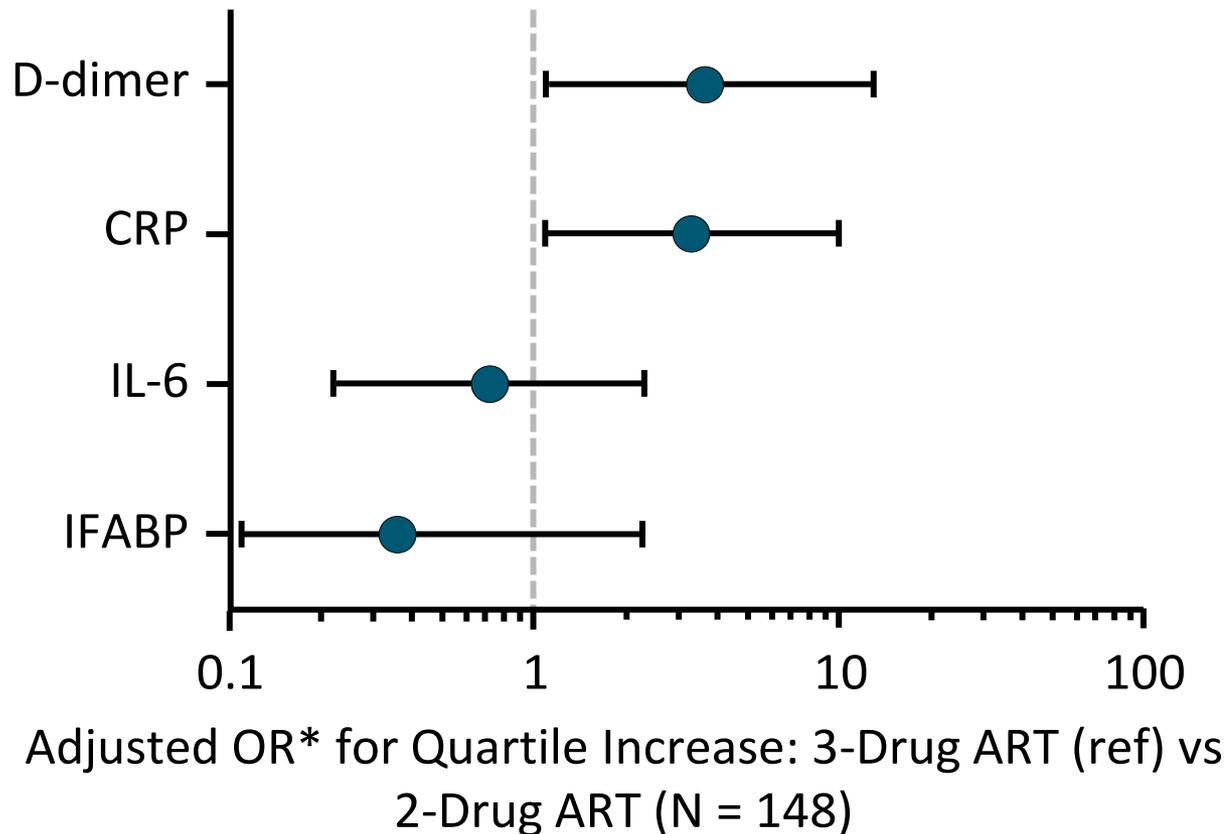
## CoRIS cohort (N = 8416)

2004-2017年に3-drug ARTにて治療を開始し48週以内にウイルスが抑制された後、3-drug ART 継続または 2-drug ART /monotherapyに変更 (retrospective study)

Simplified Regimen, n (%)	Dual Therapy (n = 339)	Monotherapy (n = 327)
DTG + RPV	143 (35.8)	--
3TC + bDRV	104 (26.1)	--
3TC + bATV	75 (18.8)	--
3TC + DTG	56 (14.0)	--
3TC + bLPV	21 (5.3)	--
bDRV	--	241 (73.7)
bLPV	--	86 (26.3)



# AIR Nested Study: Impact of ART Reduction on Inflammation 2DR vs. 3DR



\*Model adjusted for sex, age, risk group, education, AIDS, CD4+ nadir, maximum HIV-1 RNA, biomarker level at HIV-1 RNA suppression, yrs of follow-up.

# TANGO Study

## Change From Baseline to Week 48 in Inflammation Biomarkers

Switching to 2-DR( DTG/3TC) vs Continuing a TAF–Based 3- or 4-DR

Parameter	Treatment	n/N	Baseline Geometric Mean (95% CI) <sup>a</sup>	Visit to Baseline Ratio (95% CI) <sup>b</sup>	Treatment Ratio (95% CI) <sup>c</sup>	P Value <sup>d</sup>
Blood D-dimer, nmol/L FEU	DTG/3TC	334/369	1.69 (1.59, 1.79)	0.968 (.920, 1.019)	0.973 (.907, 1.044)	0.440
	TAF-based regimen	334/371	1.66 (1.58, 1.76)	0.995 (.948, 1.044)		
Serum hs-CRP, mg/L	DTG/3TC	342/369	1.37 (1.23, 1.53)	1.012 (.911, 1.124)	0.934 (.811, 1.075)	0.341
	TAF-based regimen	342/371	1.30 (1.16, 1.46)	1.083 (.986, 1.190)		
Serum IL-6, ng/L	DTG/3TC	343/369	1.64 (1.52, 1.78)	0.990 (.909, 1.078)	1.163 (1.045, 1.293)	0.006
	TAF-based regimen	340/371	1.67 (1.54, 1.80)	0.852 (.800, .907)		
Serum sCD14, ng/L	DTG/3TC	343/369	1606.5 (1573.1, 1640.6)	0.953 (.933, .973)	0.971 (.942, 1.000)	0.048
	TAF-based regimen	343/371	1578.6 (1546.4, 1611.4)	0.982 (.962, 1.002)		
Serum sCD163, µg/L	DTG/3TC	342/369	660.9 (630.5, 692.7)	0.916 (.889, .943)	1.013 (.974, 1.054)	0.508
	TAF-based regimen	342/371	642.0 (615.3, 670.0)	0.904 (.881, .927)		

Abbreviations: 3TC, lamivudine; DTG, dolutegravir; FEU, fibrinogen equivalent unit; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; MMRM, mixed model repeated measures; sCD14, soluble CD14; sCD163, soluble CD163; TAF, tenofovir alafenamide.

<sup>a</sup>Geometric mean is calculated by exponentiating the mean of log<sub>e</sub>-transformed baselines values.

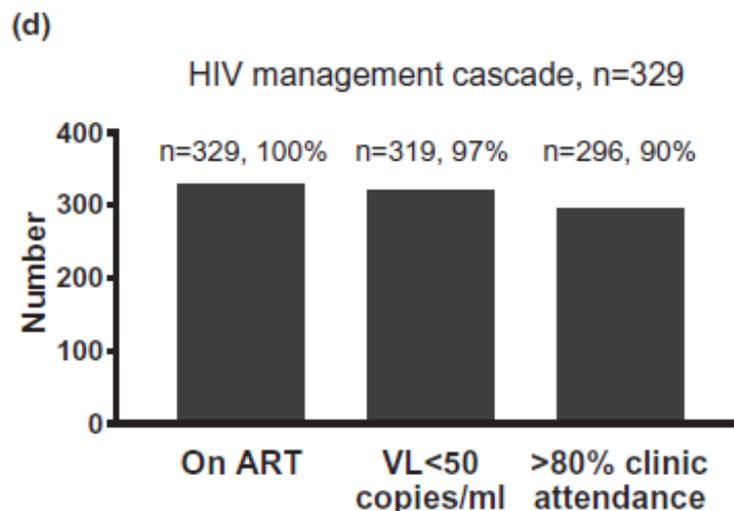
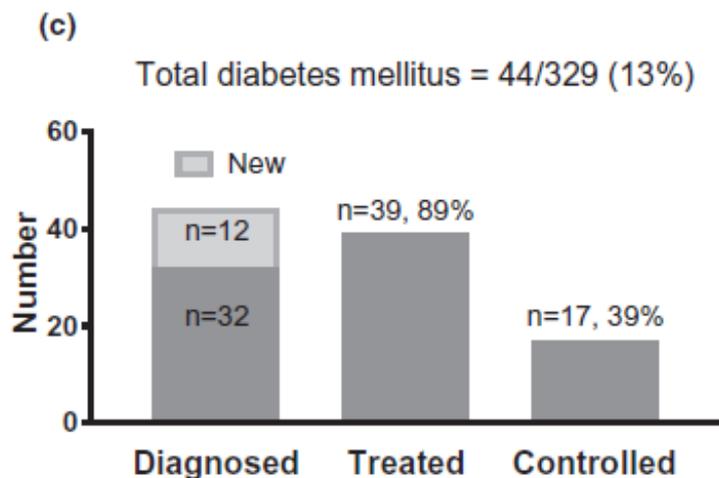
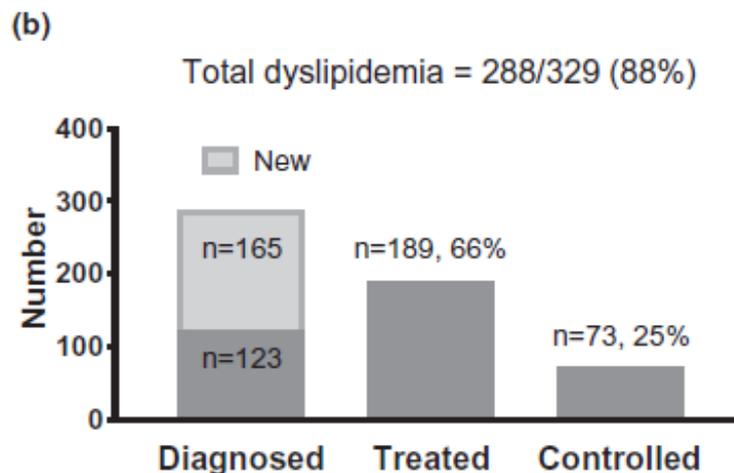
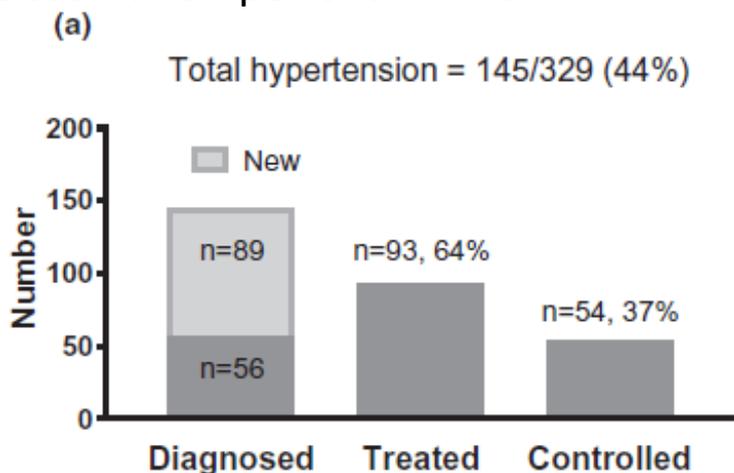
<sup>b</sup>Ratio is the estimated adjusted ratio (Week 48 to baseline) in each group calculated using MMRM applied to change from baseline in log<sub>e</sub>-transformed data adjusting for the following: treatment, visit, baseline third agent class, CD4+ cell count (continuous), age (continuous), sex, race, body mass index (continuous), smoking status, hepatitis C virus coinfection status, log<sub>e</sub>-transformed baseline biomarker (continuous), treatment-by-visit interaction, and baseline value-by-visit interaction, with visit as the repeated factor.

<sup>c</sup>Treatment ratio is DTG/3TC to TAF-based regimen.

<sup>d</sup>P value for treatment comparison.

# Treatment cascades for non-communicable diseases and HIV disease among PLWH (n = 329)

The inclusion criteria :age  $\geq 25$  years, HIV RNA < 50 copies/mL on ART for at least 12 months  
Observation periods: 24mo

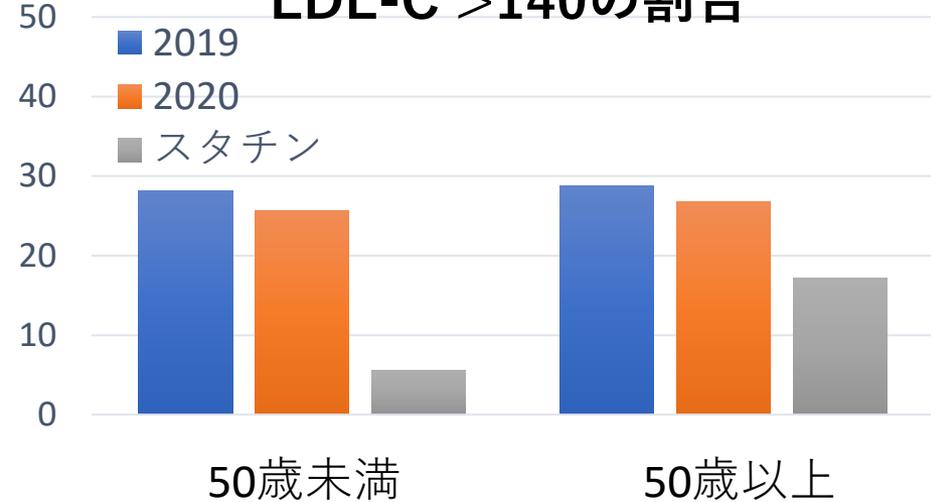


# 高齢PLWHのnon-communicable diseasesは コントロール不十分である。

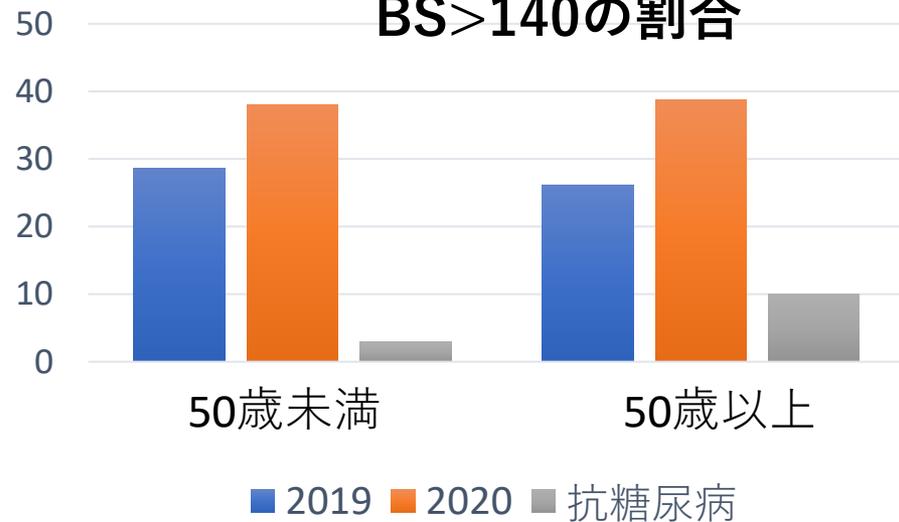
## SBP>140の割合



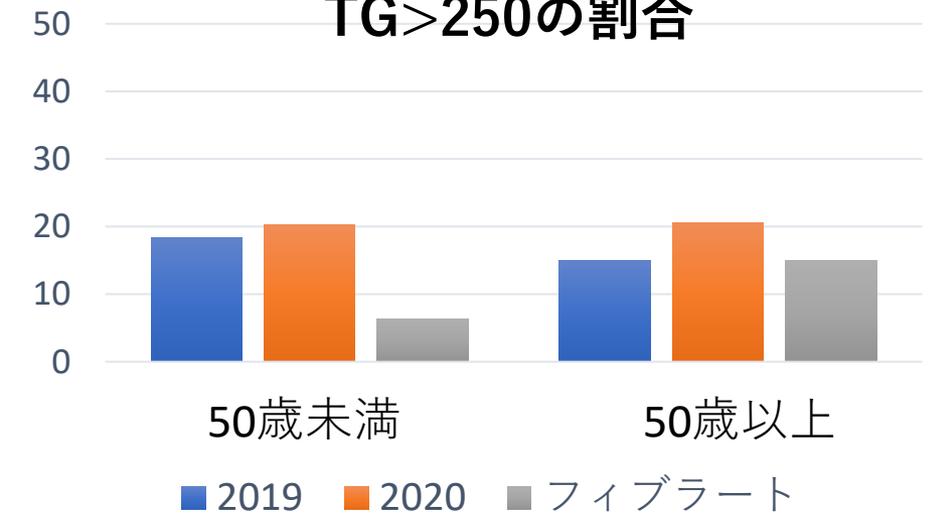
## LDL-C >140の割合



## BS>140の割合



## TG>250の割合



(九州医療センターデータ)

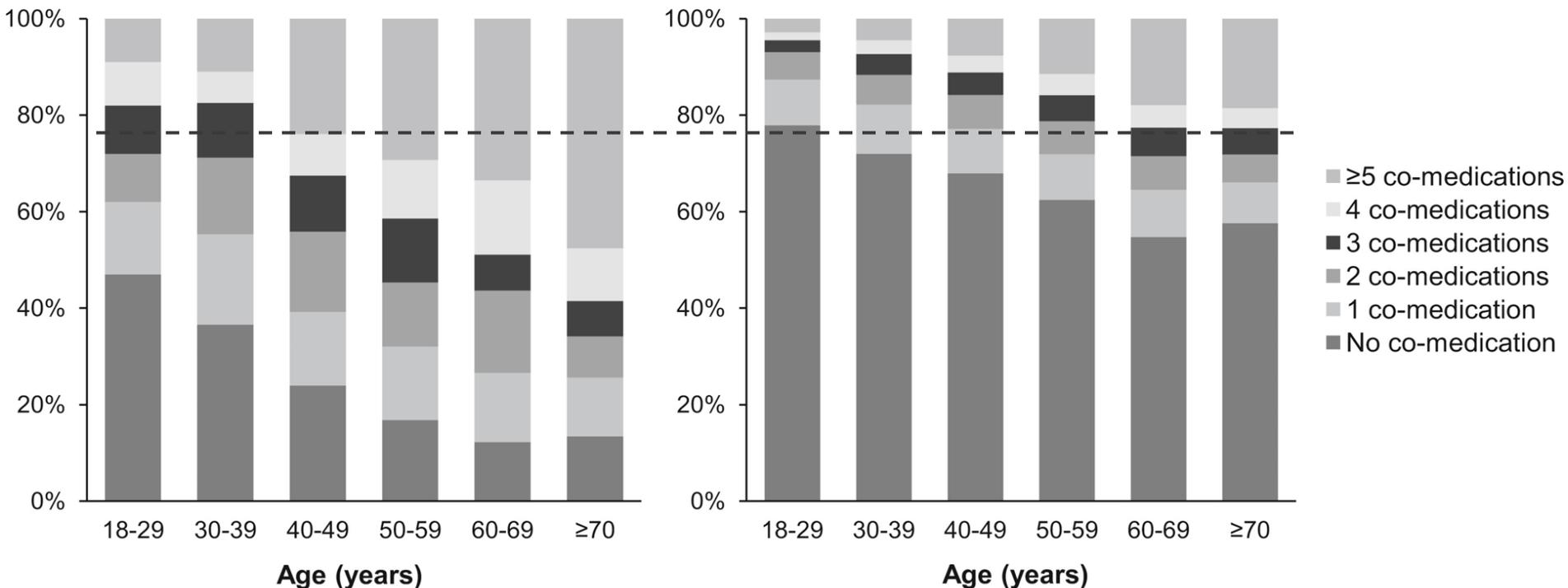
# 年齢層別の併用薬数（日本）

2010.1～2015.12までに急性期病院を受診した1445人のHIV感染者  
および年齢、性をマッチさせた非HIV感染者14450名

高齢のPLWHではpolypharmacyが問題である。

a) People living with HIV (PLWH)

b) People without HIV

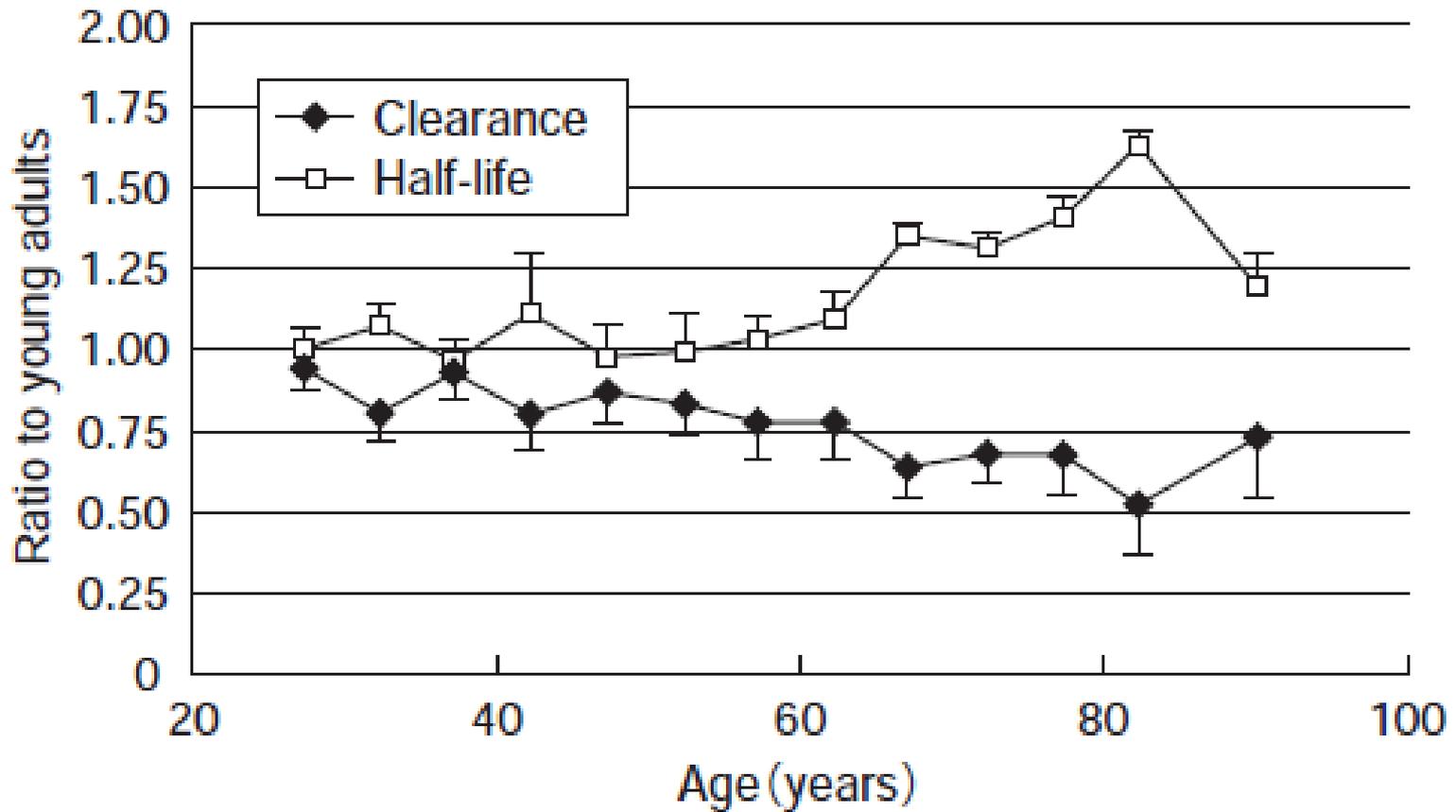


# 高齢者における生理機能変化と薬物動態変化

	生理機能の変化	薬物動態の変化
吸収	胃内pH ↑	経口薬物の吸収 ↓ (?)
	消化管運動 ↓	
	消化管血流量 ↓	
	消化管表面積 ↓	
分布	体脂肪率 ↑ 35%	脂溶性薬物の分布容積 ↑
	体内水分量 ↓ 17-25%	水溶性薬物の分布容積 ↓
	血清アルブミン ↓ 70%	遊離型が一時的に上昇
	心拍出量 ↓	
代謝	肝体積 ↓	肝クリアランス ↓
	肝血流 ↓	
	肝酵素活性 CYP1A2, 2C, 2D, 2E1, 3A4 抱合能は維持	
排泄	腎血流量 ↓	腎クリアランス ↓
	尿細管分泌 ↓	

# 年齢と薬物クリアランス/薬物血中半減期の変動

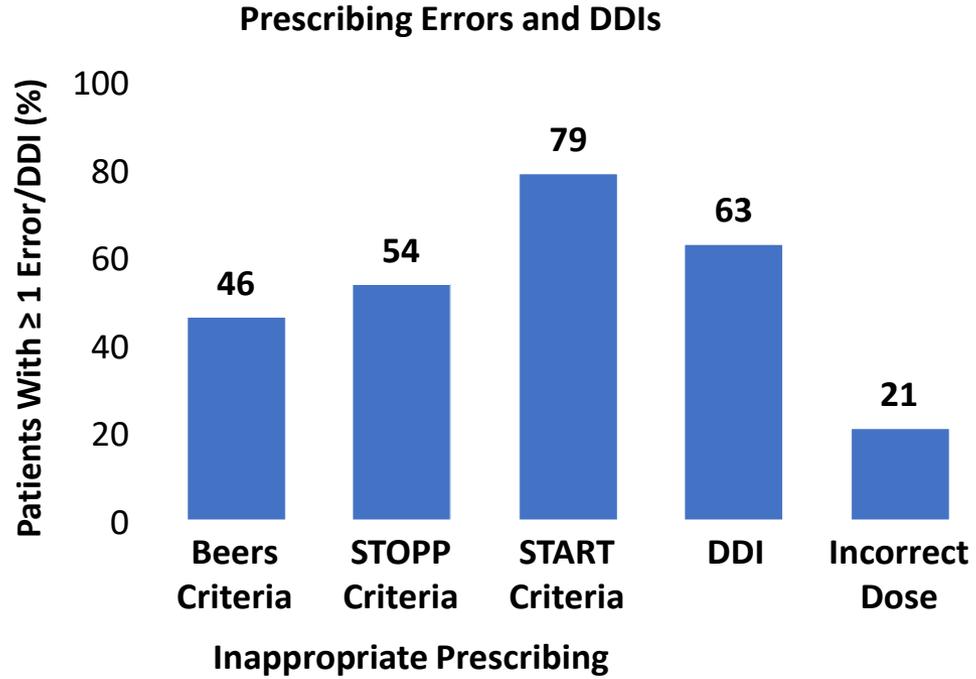
60歳以降で薬物クリアランスは徐々に低下。  
80-84歳ではクリアランスは50%低下、半減期は60%上昇。



# 高齢のPWHではPolypharmacyと不適切な処方頻度が高い

- US PWH  $\geq 65$  yrs of age from Jan 2015 – Aug 2018 (N = 112)
  - 87% with HIV-1 RNA  $< 20$  copies/mL
- Polypharmacy:  $\geq 5$  medications
  - 95% considering all drugs; 84% considering only non-HIV drugs
- Average number of medications: 12.3, including 9.0 non-HIV medications
- Inappropriate prescribing defined by 2012 Beers, 2011 STOPP, and 2011 START criteria
- DDIs assessed using University of Liverpool HIV Drug Interactions database

• Risk of serious DDI correlated with polypharmacy ( $P < .01$ ) and inappropriate prescribing ( $P < .01$ )



# HIV感染と悪性腫瘍

エイズ関連悪性腫瘍(ADM)と非エイズ関連悪性腫瘍(NADM)に分類される。

ADM:カポジ肉腫(KS)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、浸潤性子宮頸癌

NADM:肛門癌、ホジキンリンパ腫、原発性肺癌、肝細胞癌、精巣腫瘍、頭頸部癌など

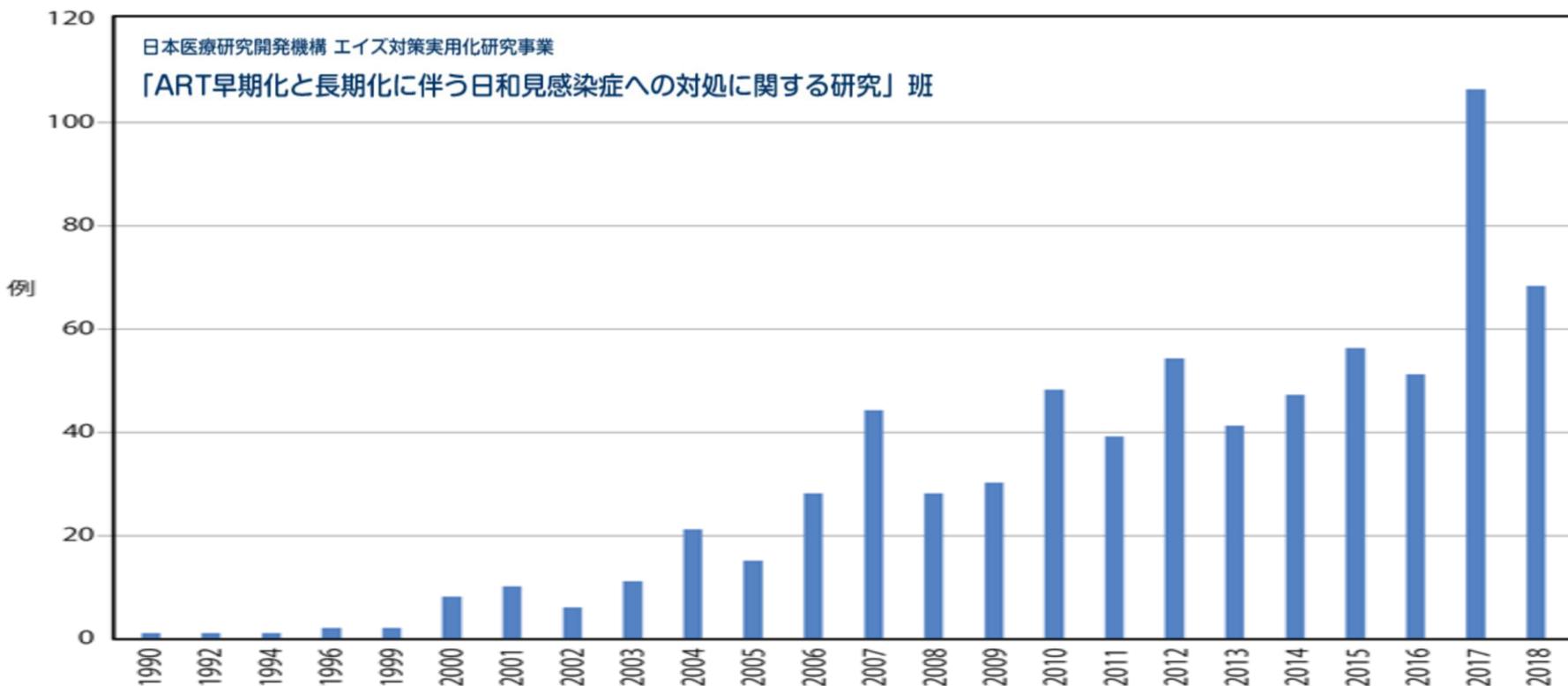
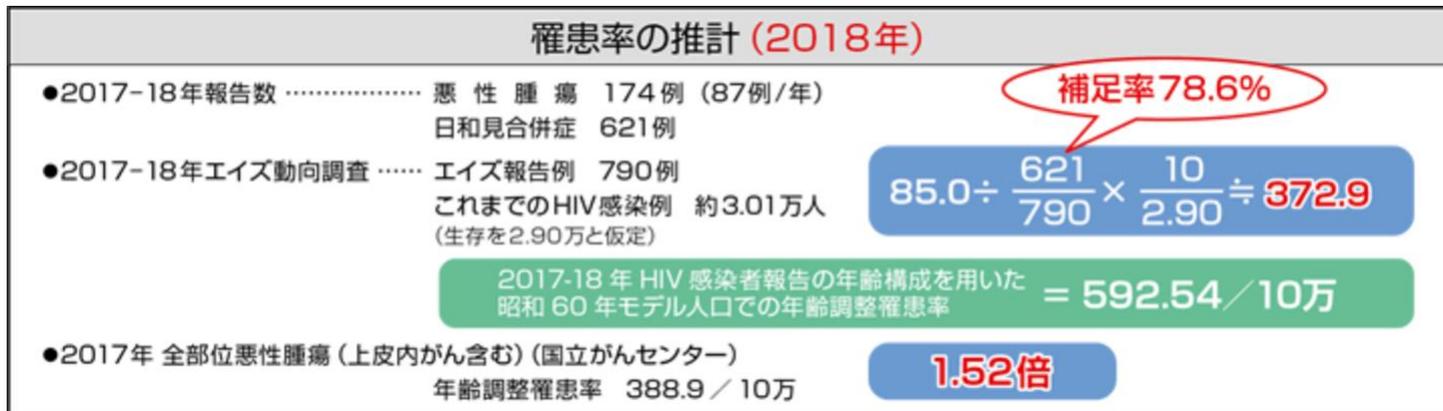
## 発生のメカニズム

- HIV (HIV-Tat)
- 発癌ウイルスの共感染 (EBV, HHV-8, HBV, HCV)
- サイトカイン、各種成長因子の乱れ
- 慢性炎症によるB細胞の刺激
- 免疫学的監視の低下
- 発癌物質(たばこ、酒)
- 加齢

## 臨床的特徴

- 進行が速い
- より若年で発症
- 化学療法による副作用頻度が高い
- 治療の際の日和見感染症が多い。
- 治療薬と抗HIV薬との相互作用が問題になる。

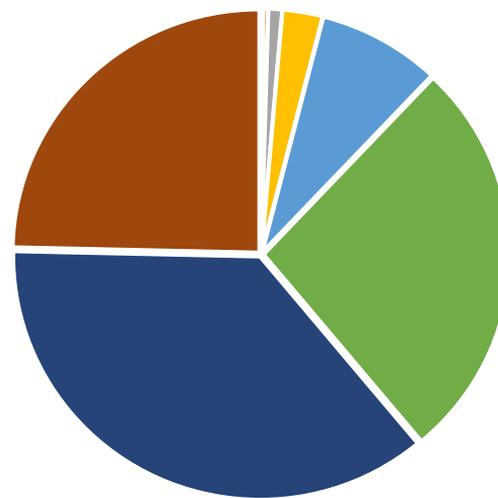
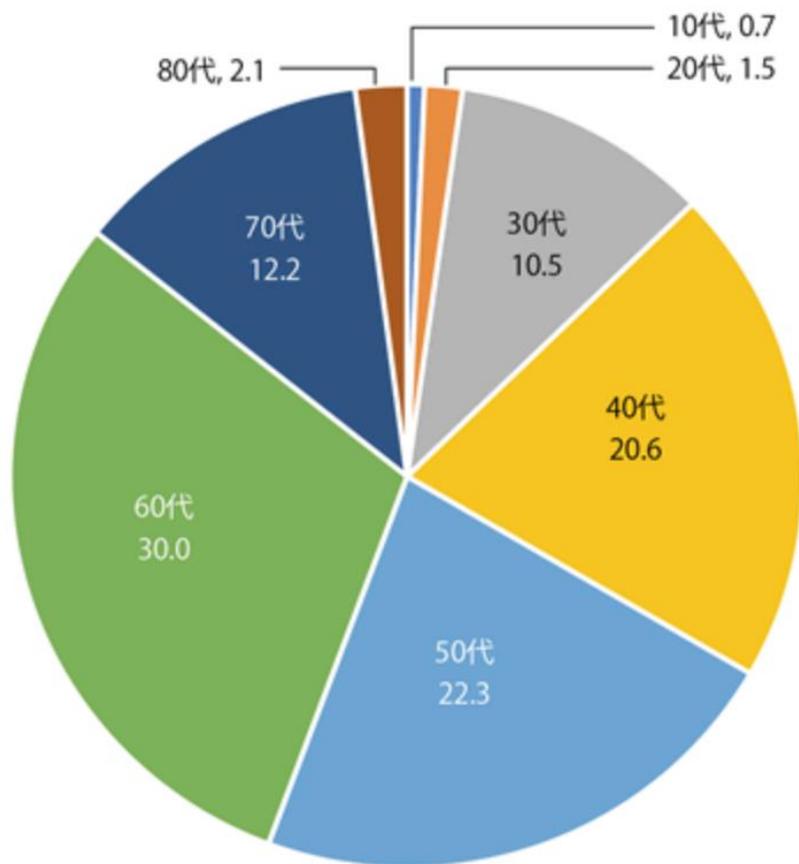
# 非指標悪性腫瘍発症例数の推移



# 腫瘍発生時の年齢分布

PLWH

日本人男性(2015)



- 10代
- 20代
- 30代
- 40代
- 50代
- 60代
- 70代
- 80代以上

日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業

「ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」班

(国立がん研究センターがん情報サービスHPより)

# 悪性腫瘍の累積報告数 (1996～2018年 計718例)

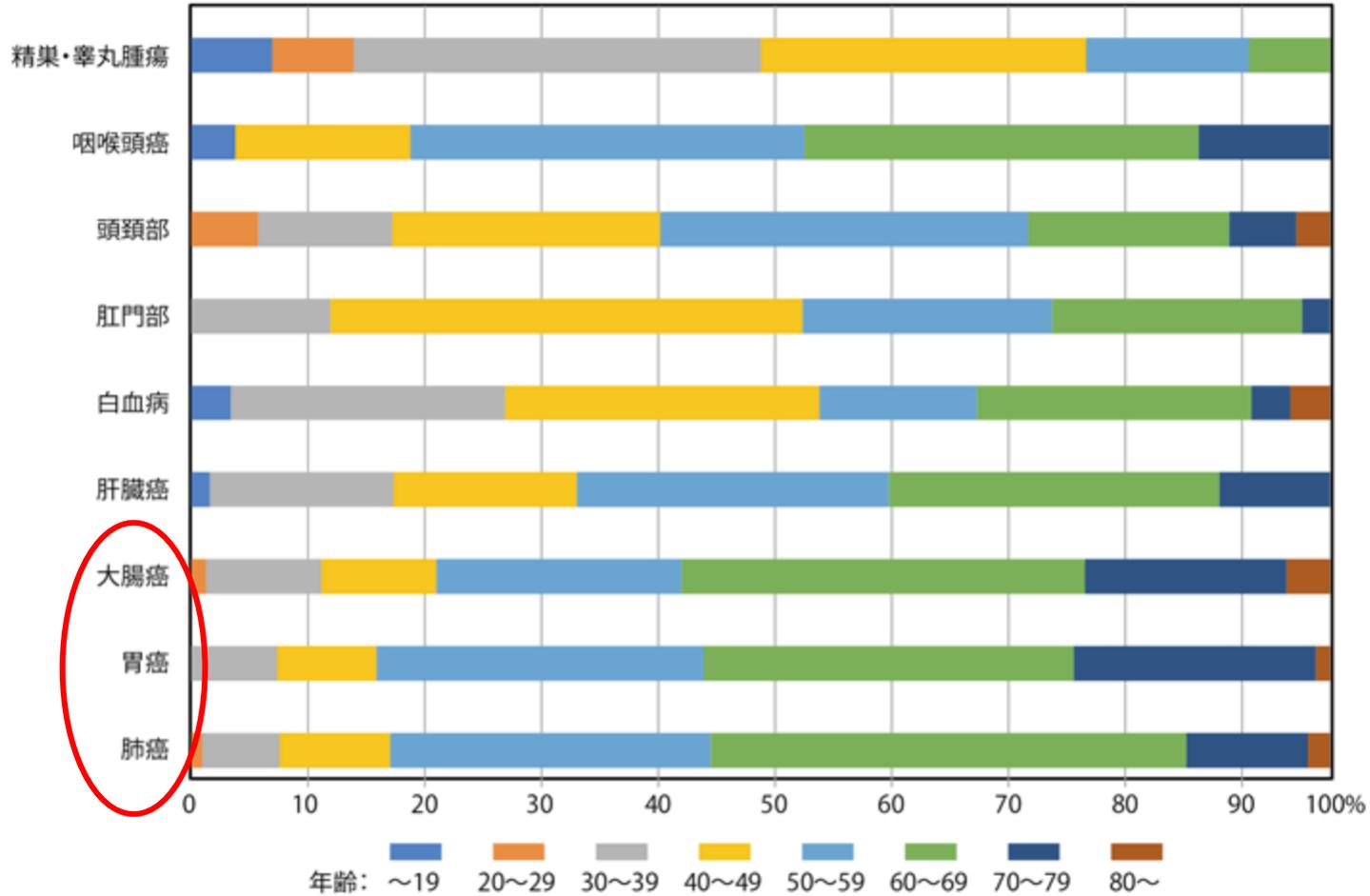


図11 腫瘍発症時年齢 -腫瘍別-

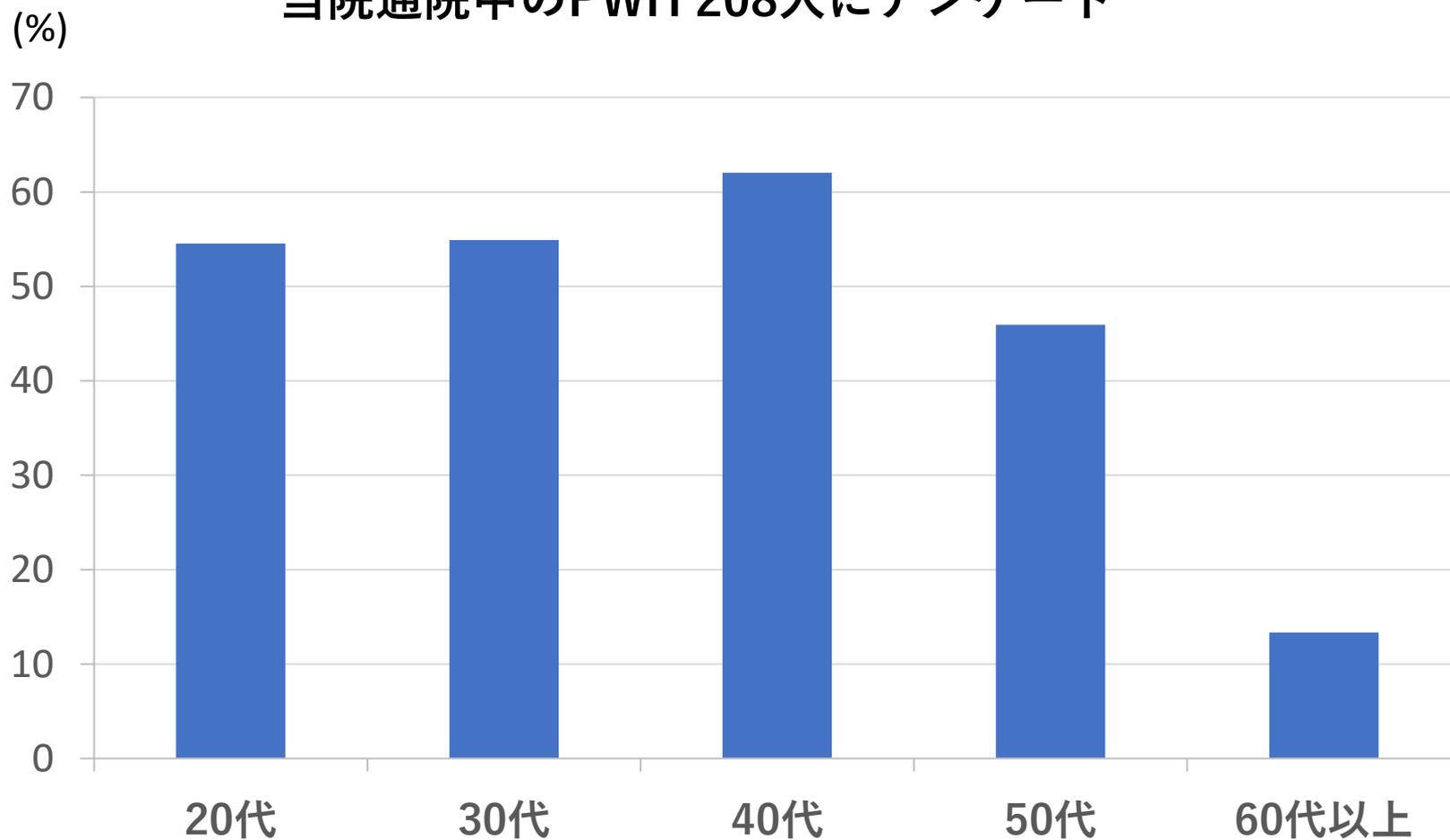
日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業

「ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」班

HIV感染症に伴う非エイズ指標疾患悪性腫瘍-全国HIV診療拠点病院アンケート調査 2018年

# 高齢PLWHは健診を受ける機会が少ない

2020年1月~12月に健診を受けた患者の割合  
当院通院中のPWH 208人にアンケート



# 本日の内容

## HIV陽性者(PLWH)の高齢化

- Aging
- Premature Aging

## 高齢PLWHの現状

- 合併症
- 悪性腫瘍

## 高齢PLWHの対策

- 地域で生活するために

# HIV陽性患者の介護療養場所が変化している

25年前

## 「死に至る病」

- ・ エイズの治療
- ・ 対症療法
- ・ 終末期ケア



抗HIV療法

現在

## 「慢性感染症」

- ・ 合併症や後遺症
- ・ HIV非関連疾患

透析、リハビリ、  
緩和ケア、精神科  
生活習慣病、がん



エイズ拠点  
病院だけで  
対応

エイズ拠点病院  
だけで対応でき  
なくなってきた

# 一般に拠点病院でできること、できないこと

	できること	できないこと
心血管系の障害 脳梗塞、心筋梗塞など	急性期医療	長期リハビリ、介護 日常生活介助
認知機能障害	診断、治療	長期リハビリ、介護 日常生活介助
腎不全	透析導入	維持透析
骨粗鬆症、骨折など	治療	長期リハビリ、介護 日常生活介助
悪性腫瘍	治療	ホスピスケア
精神科疾患	一般的精神科疾患加療	特殊(薬物依存など)精神疾 患の加療

## PWHは介護力・支援力が脆弱である

- HIV陽性者の9割が男性、半数以上が男性同性間の性的接触で感染
- 未婚・単身生活の人が多い
- 病気への差別、偏見をおそれ周囲に病気を伝えていない人も多い
- キーパーソン
  - 「親」（高齢が多い）
  - 「兄弟」（別世帯が多い）
  - 「パートナー」（法的つながりない）



# 地域の中でのチーム医療、ケア、支援の必要性

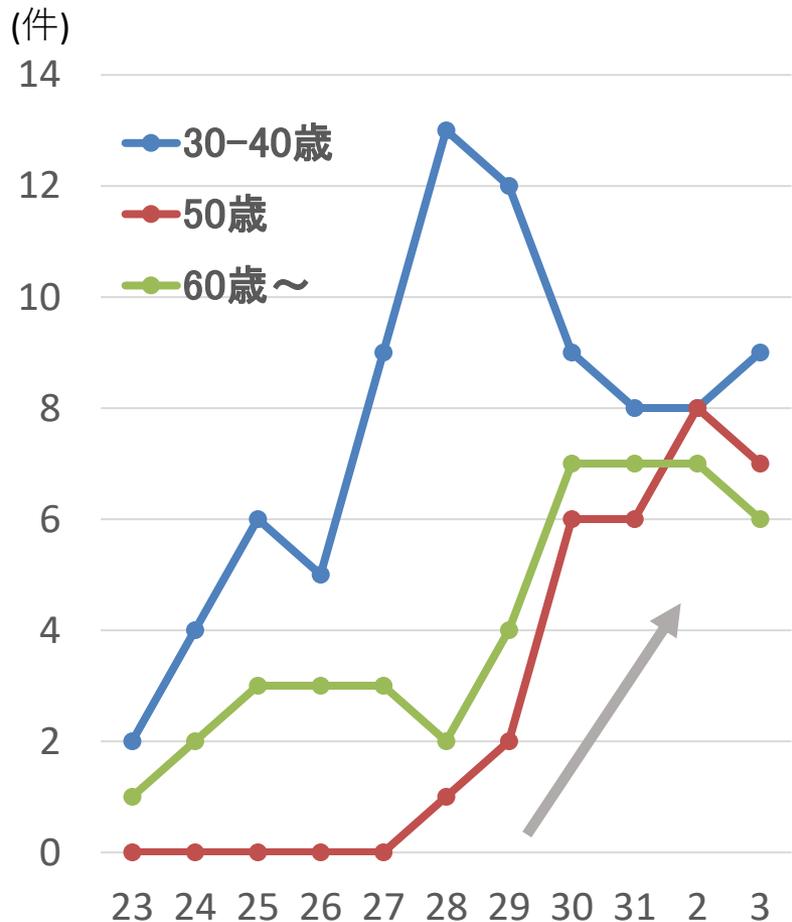
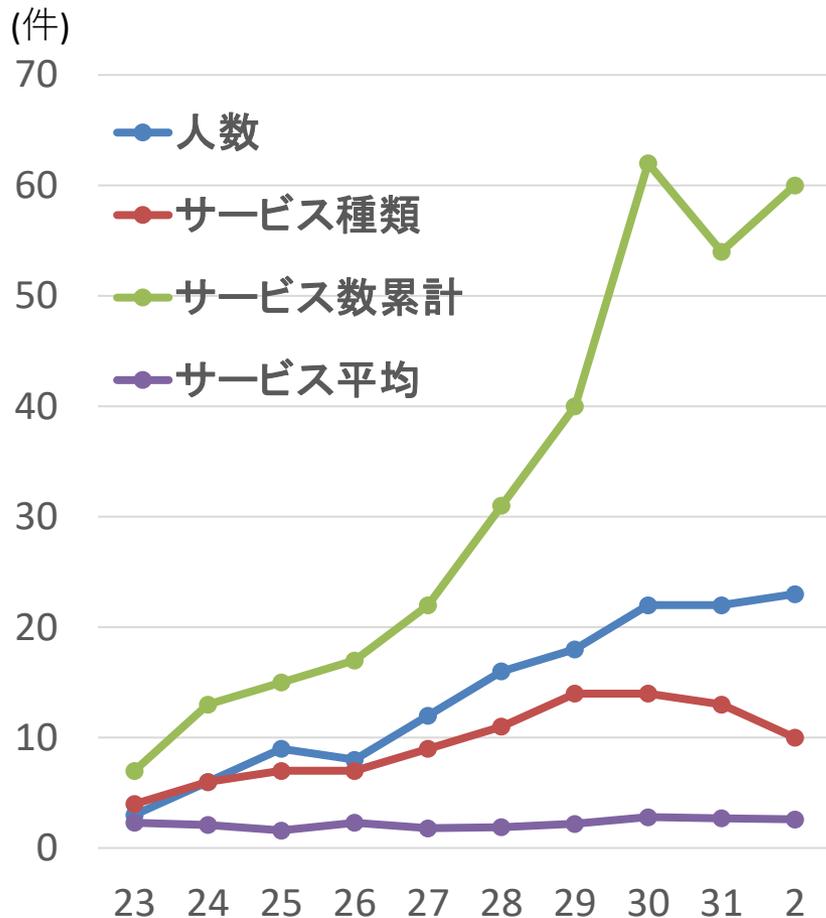
## 地域包括ケアシステム



# 拠点病院のHIV陽性者の現状

特に高齢者において介護サービス利用者が増加傾向にあるが、受け入れ先を探すことにいつも苦勞している

九州医療センター 在宅サービス利用状況の推移



(九州医療センターデータ)

# まとめ

## HIV陽性者(PLWH)の高齢化

- 高齢PLWHはAIDS発症が多い。
- Premature Aging：実年齢 + 10歳として対応する必要がある

## 高齢PLWHの現状

- 合併症が多い。Polypharmacyの問題。適切なARTに関しては様々な報告あり。個別に検討必要。
- 悪性腫瘍：早期発見、健診機会の促進

## 高齢PLWHの対策

- 地域で生活するために . . . .
- 拠点病院だけでは対応困難になっている。
- 行政とも協力していく必要あり。

**ご清聴ありがとうございました**