

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

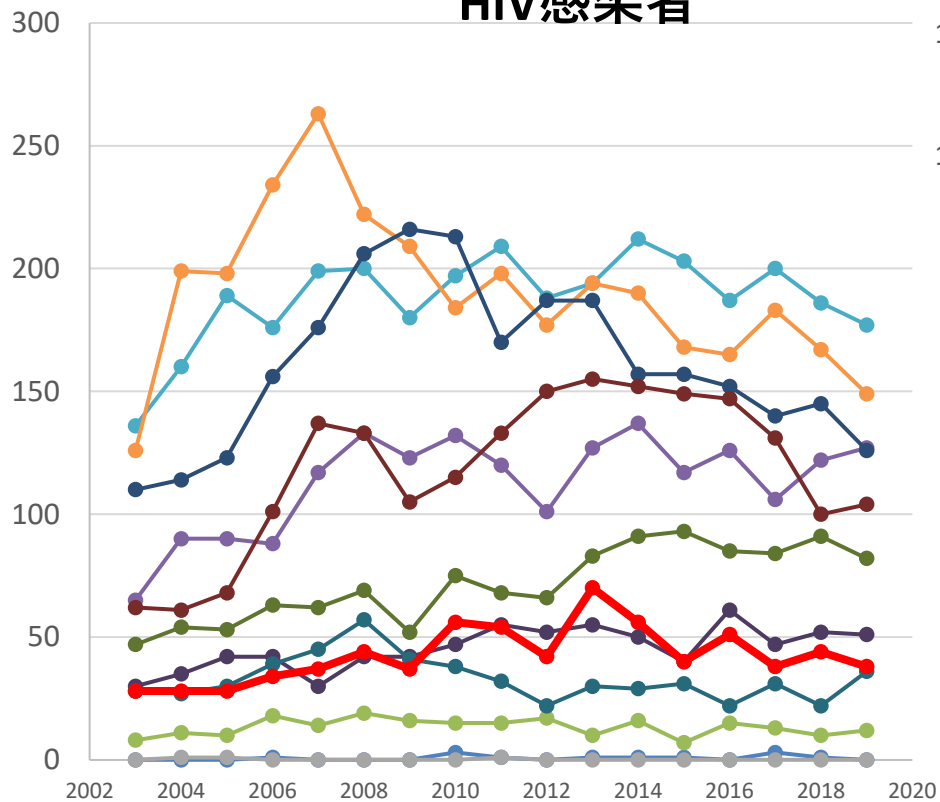
高齢PLWHの対策

- 地域で生活するために

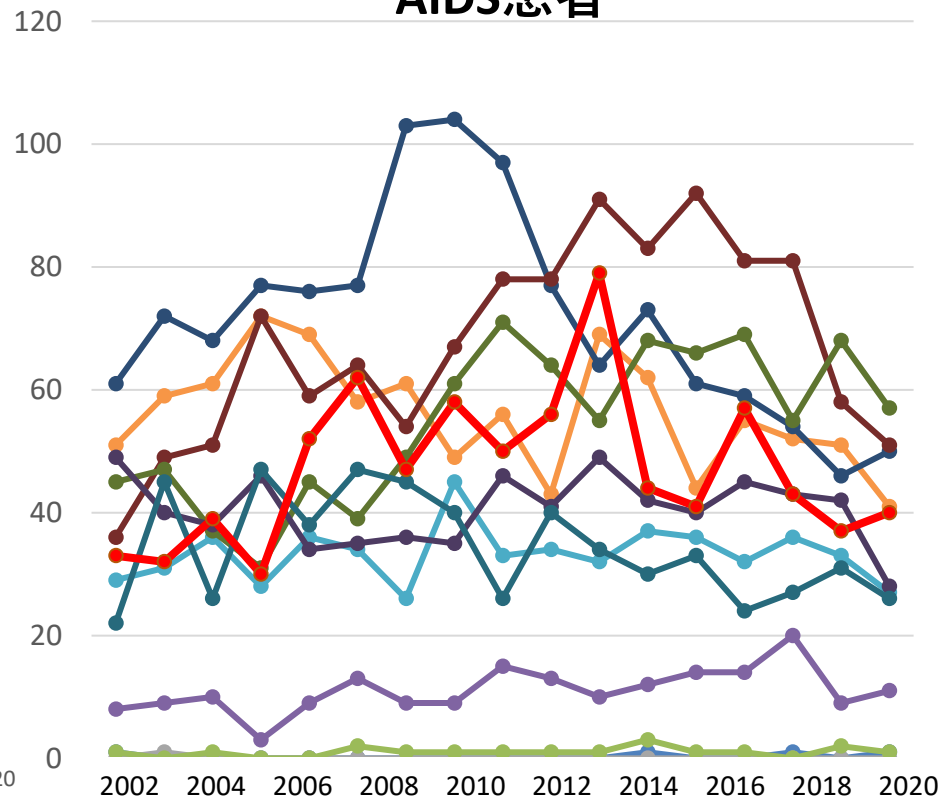
HIV感染者及びAIDS患者の年代別年次推移

高齢の HIV 陽性者、特にAIDS 患者が増加している

HIV感染者



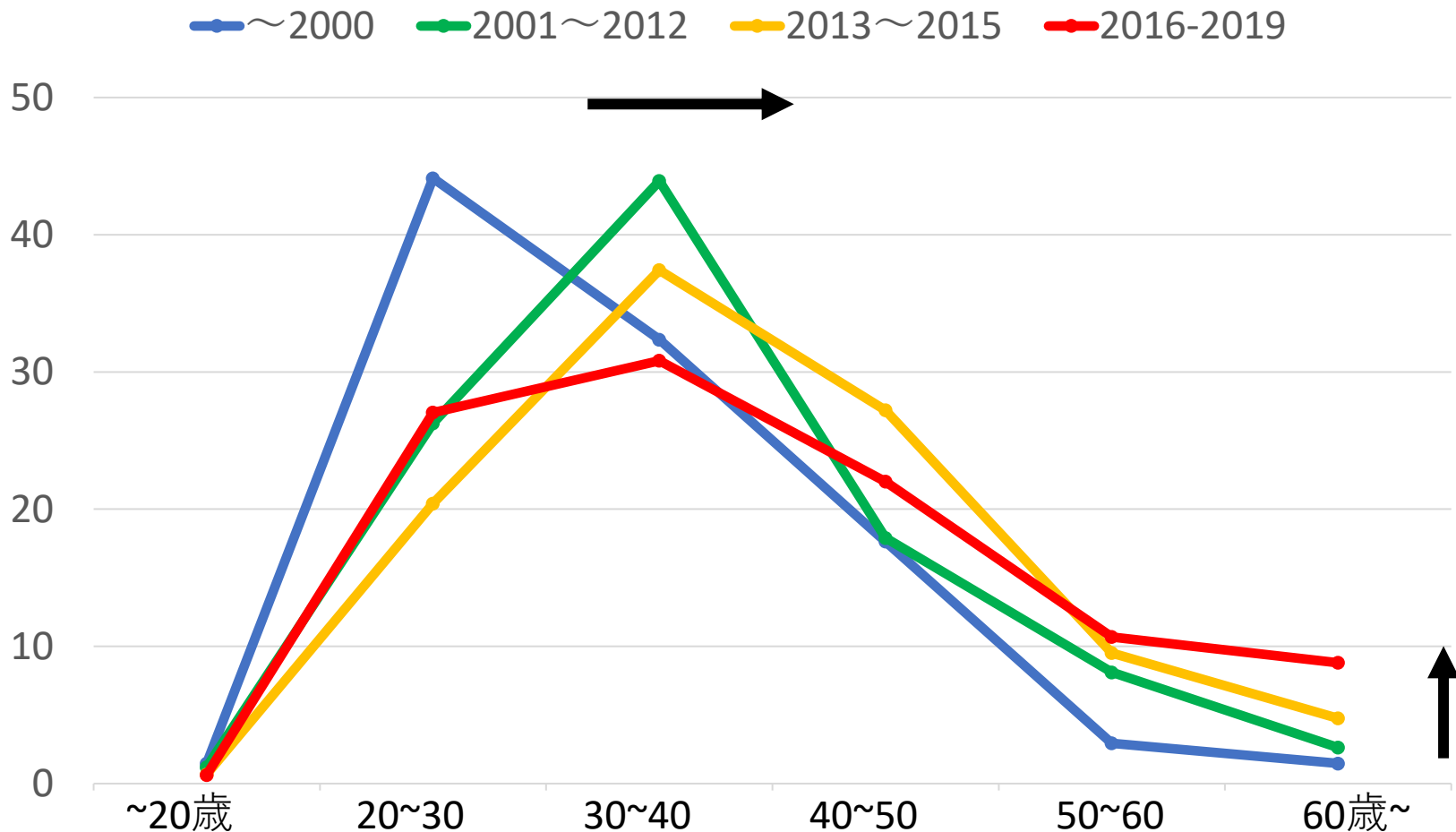
AIDS患者



- 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

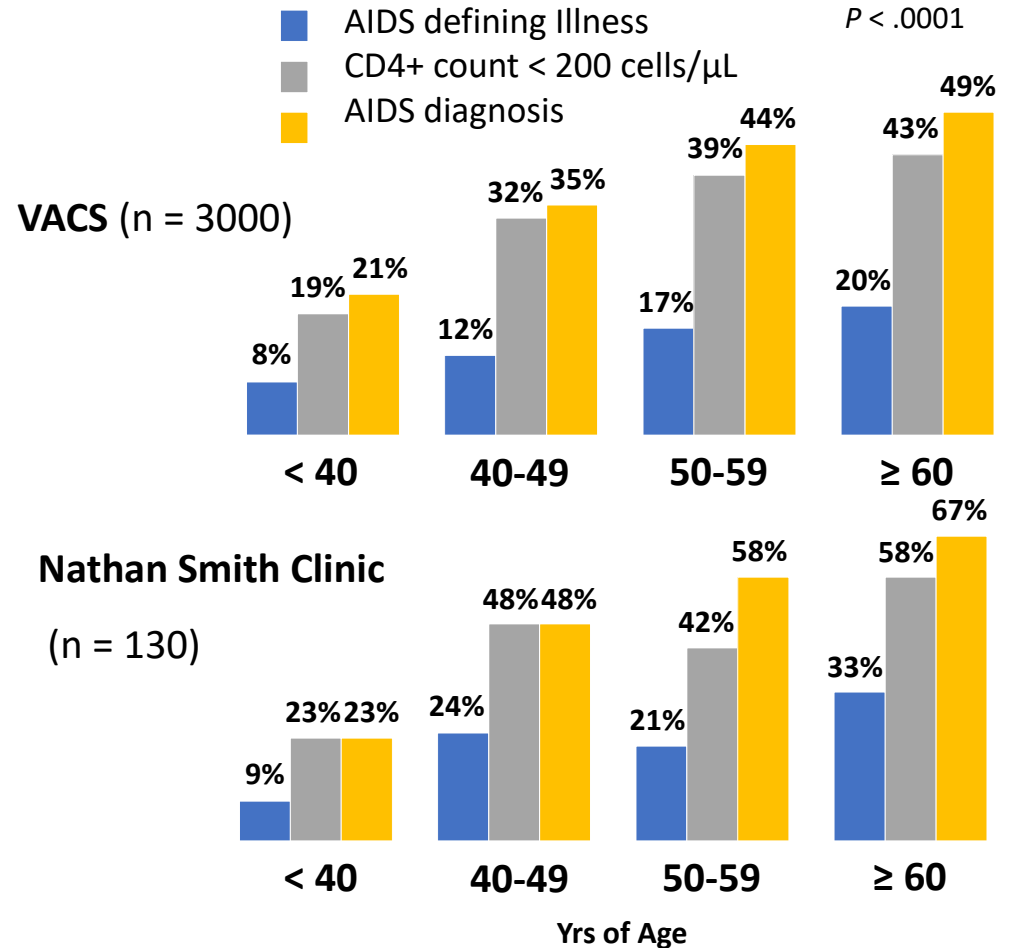
患者要因

- 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)

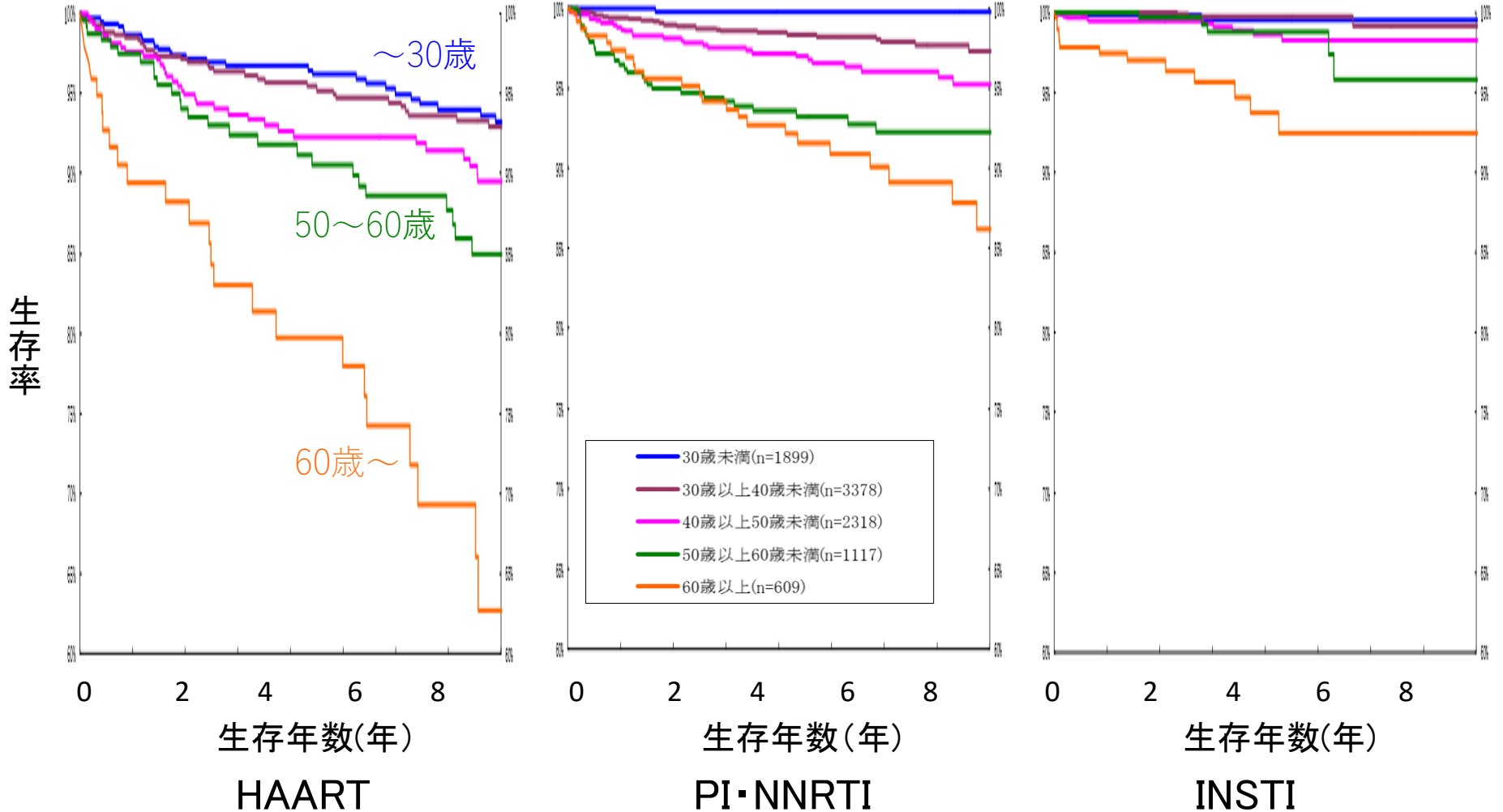


治療開始時の年齢別生存率

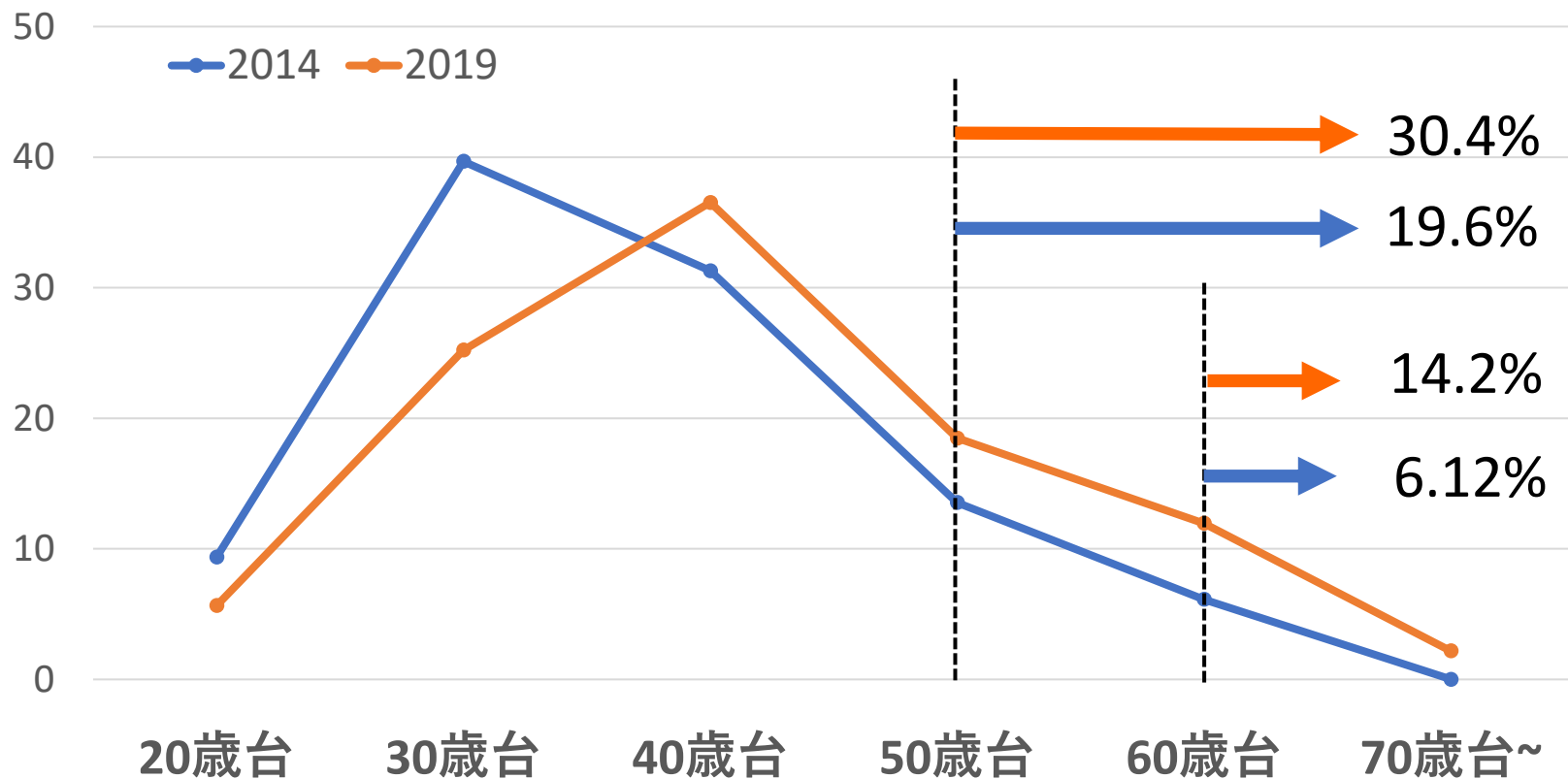
2001.3月までに開始

2001.4月～2010.3月

2010.4月以降に開始



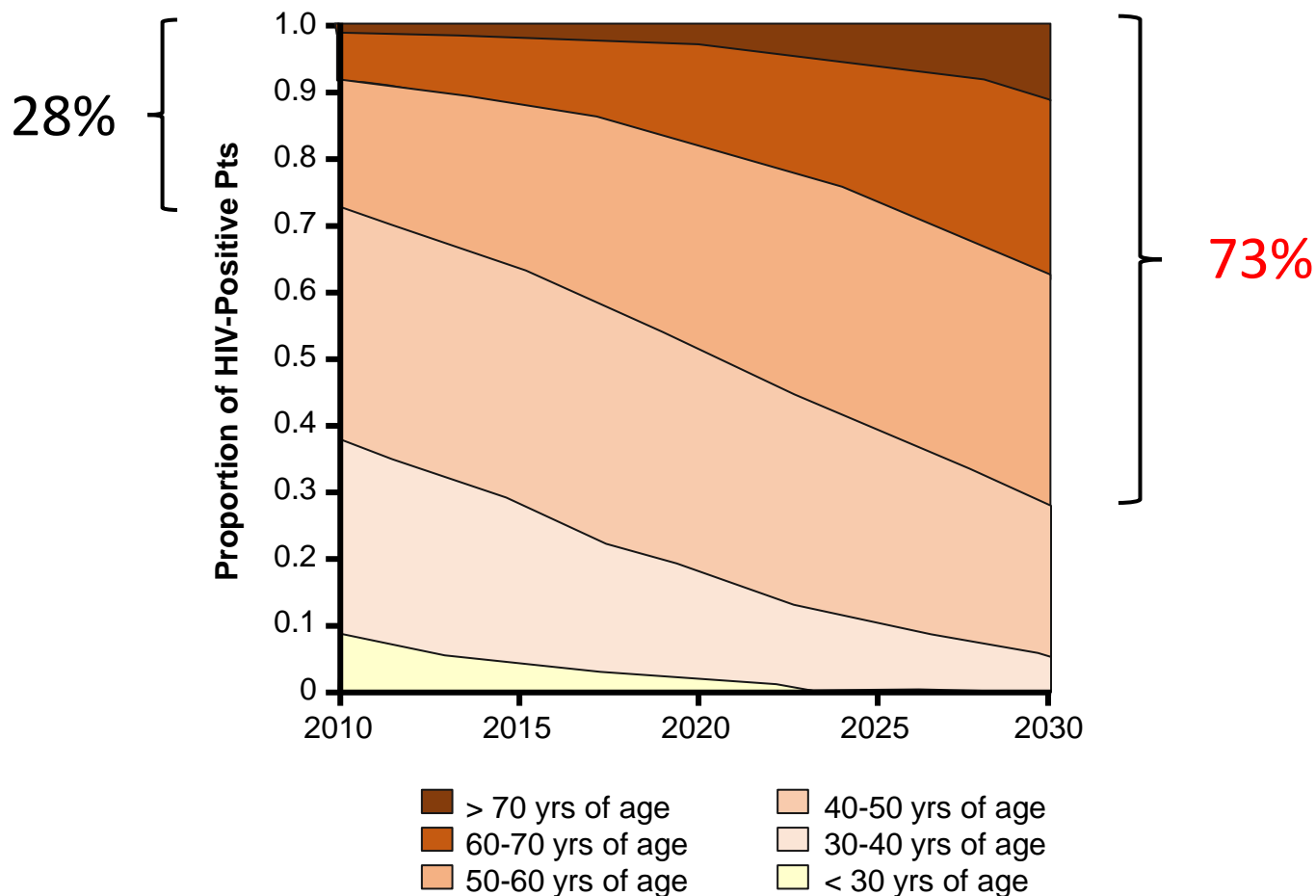
九州医療センター通院HIV患者年齢比率



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……

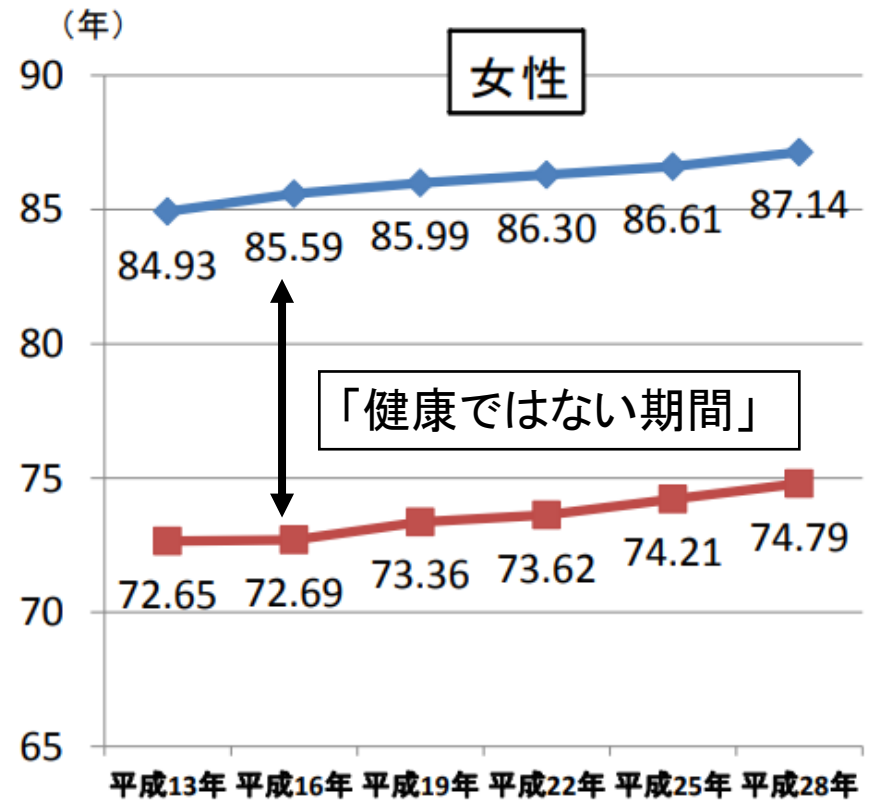
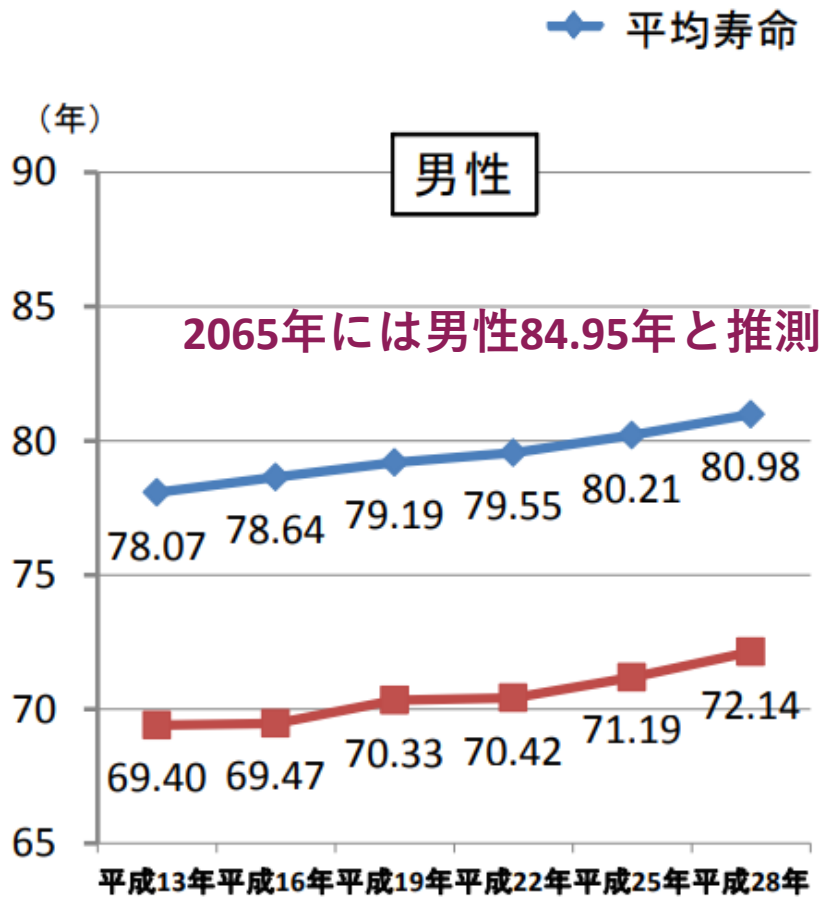
- Aging →いわゆる高齢化
- Premature aging →実年齢より老けている……

- 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

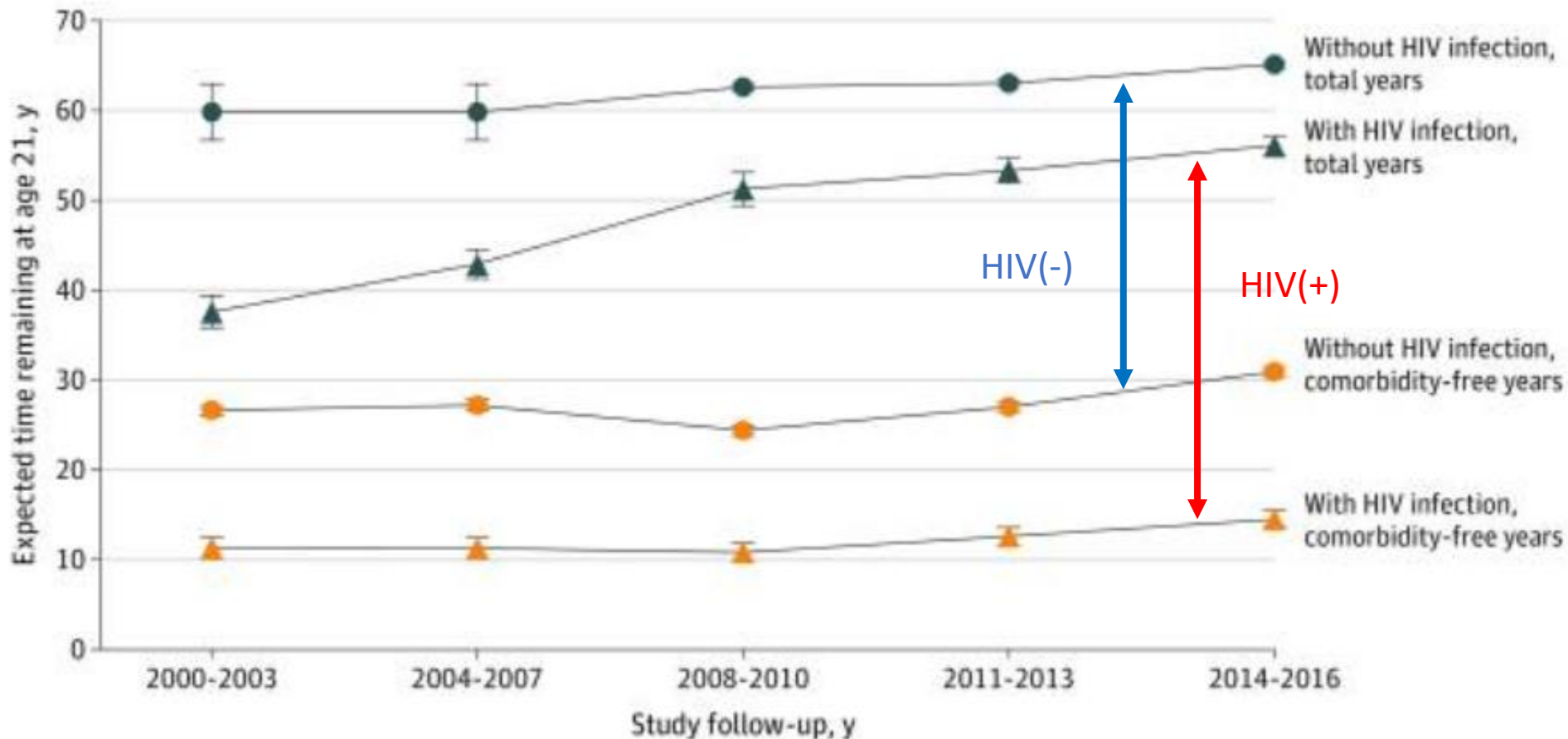
健康寿命 「健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間」



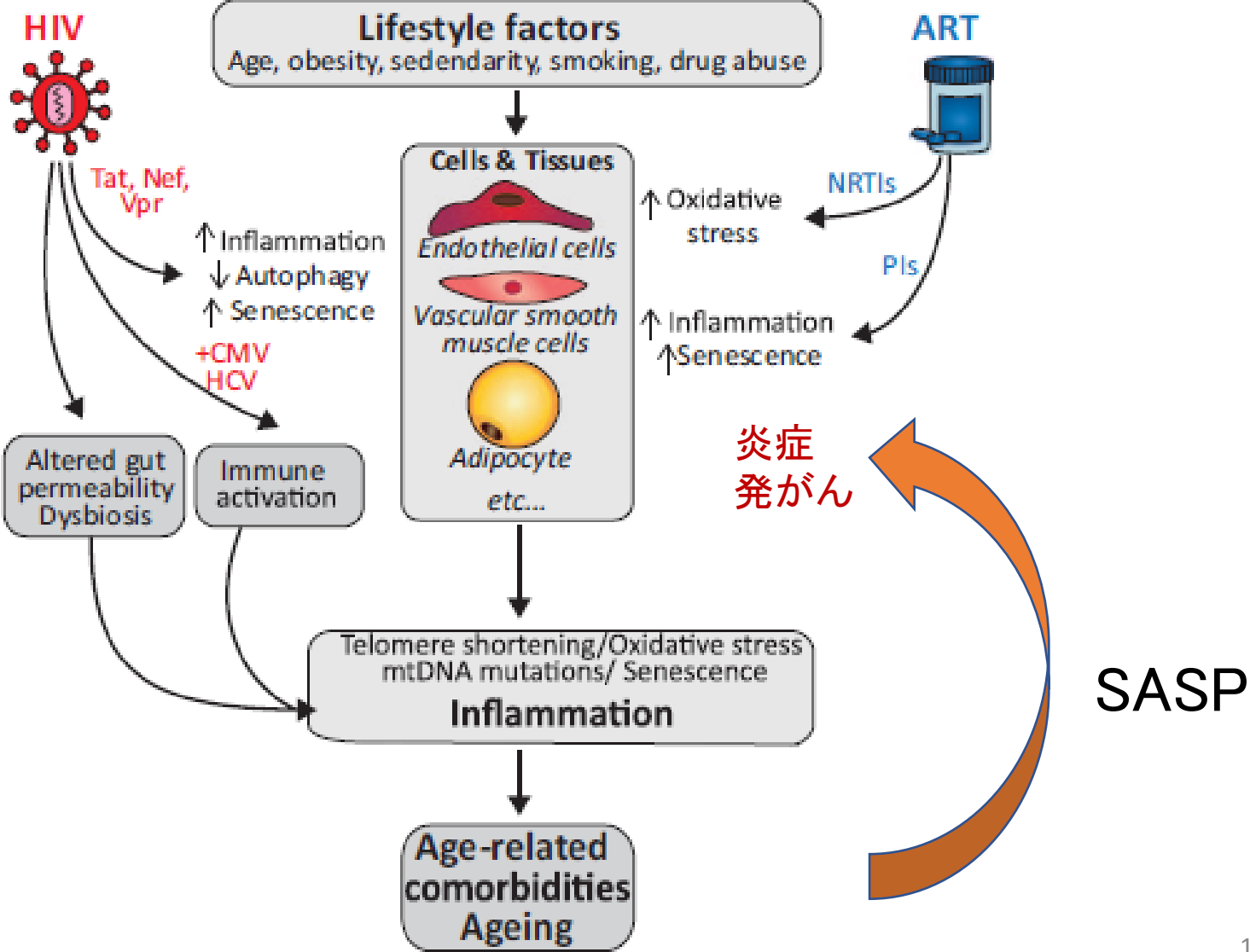
HIV感染者はいわゆる

「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,

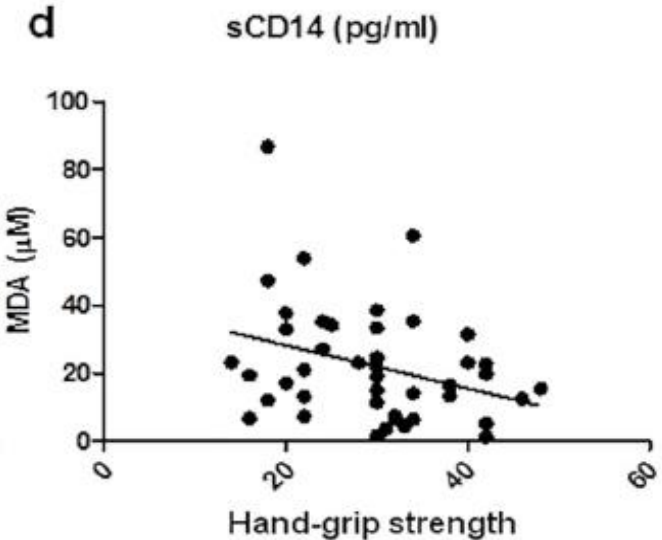
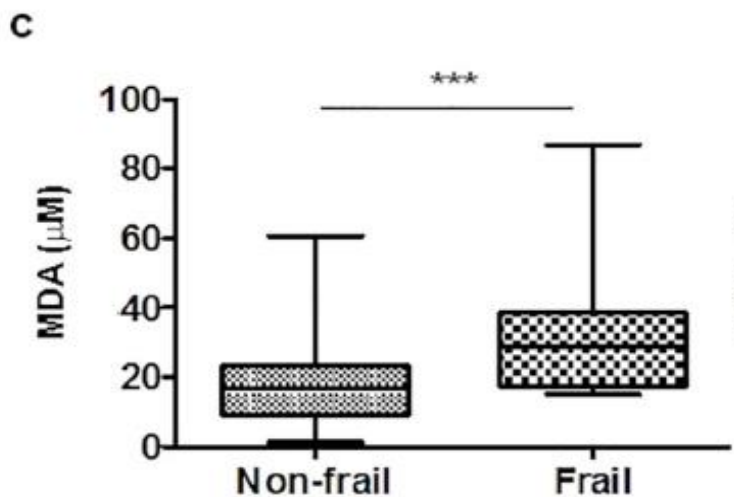
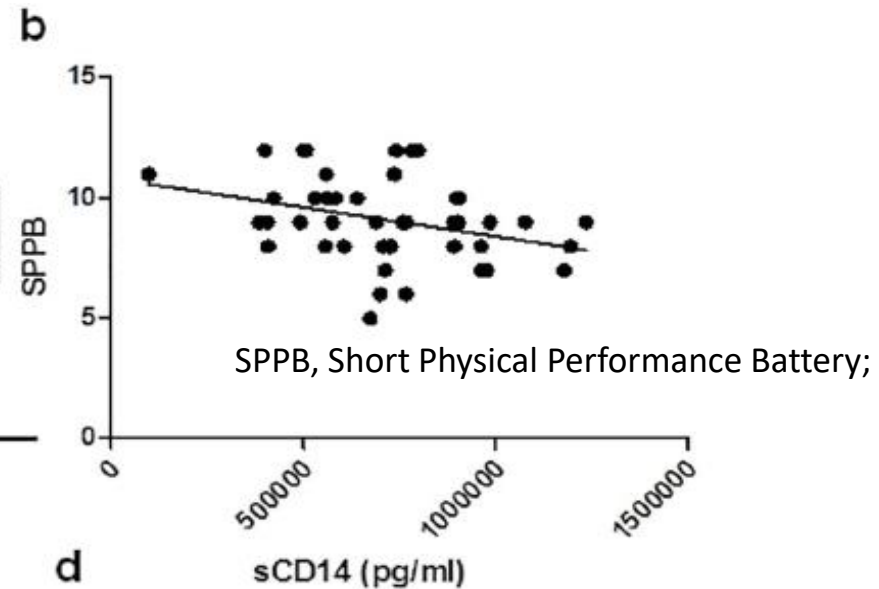
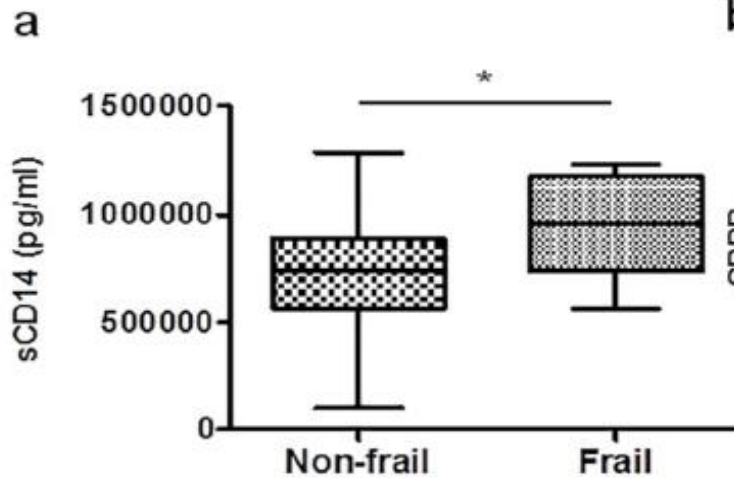


Molecular and cellular mechanisms of ageing in HIV-infected patients



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

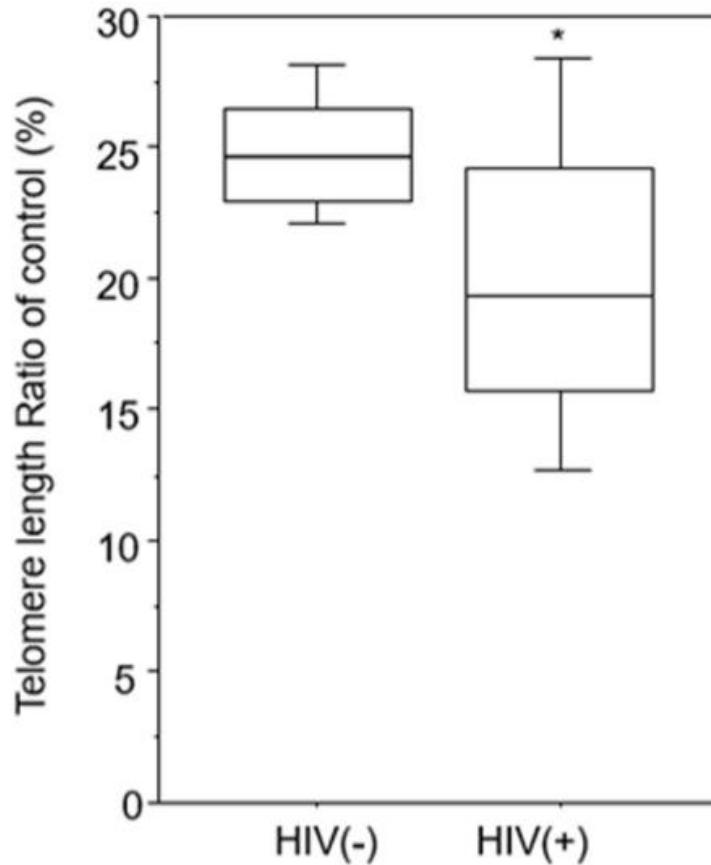
- テロメア長
- ミトコンドリア
- DNA メチル化

組織・臓器の老化

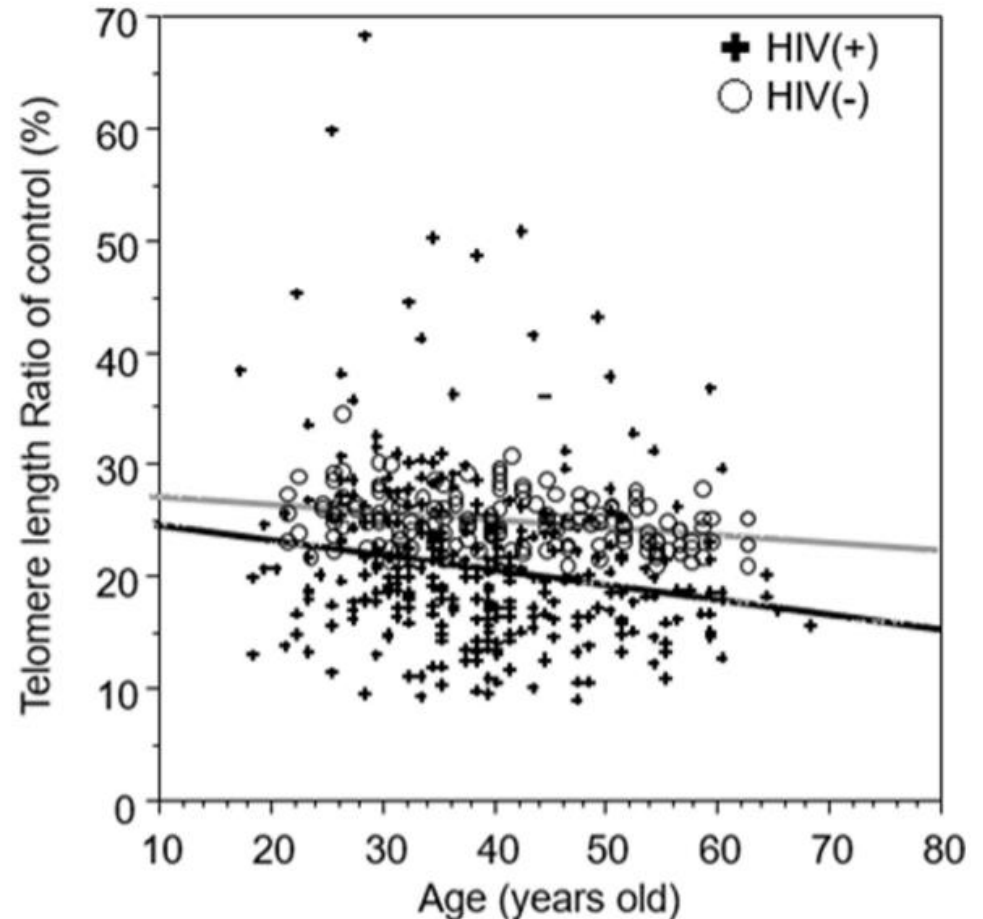
- 免疫機能
- 動脈硬化
- 脳・心血管
- 消化管
- 腎機能
- 筋・骨
- 内分泌機能・性腺機能
- 悪性腫瘍
- 脳・認知機能
- ……

末梢血単核球テロメア長の短縮

(a) HIV感染とテロメア長

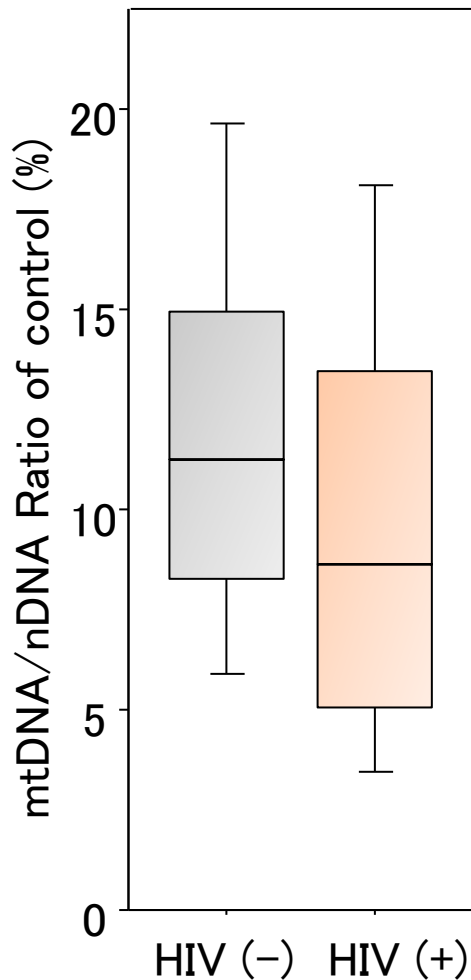


(b) 年齢によるテロメア長の変化



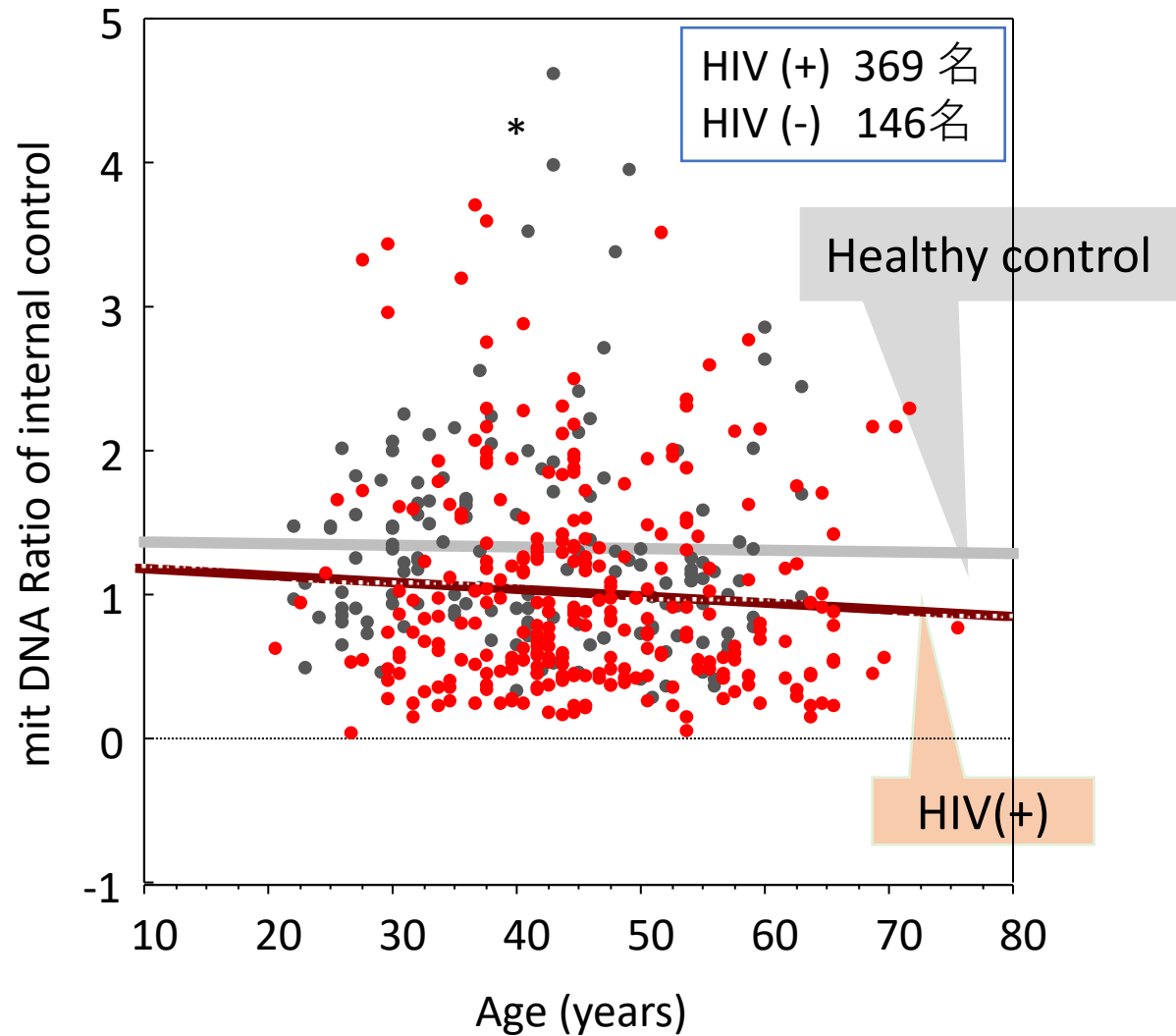
末梢血単核球mtDNAの減少

HIV感染とmtDNA量



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

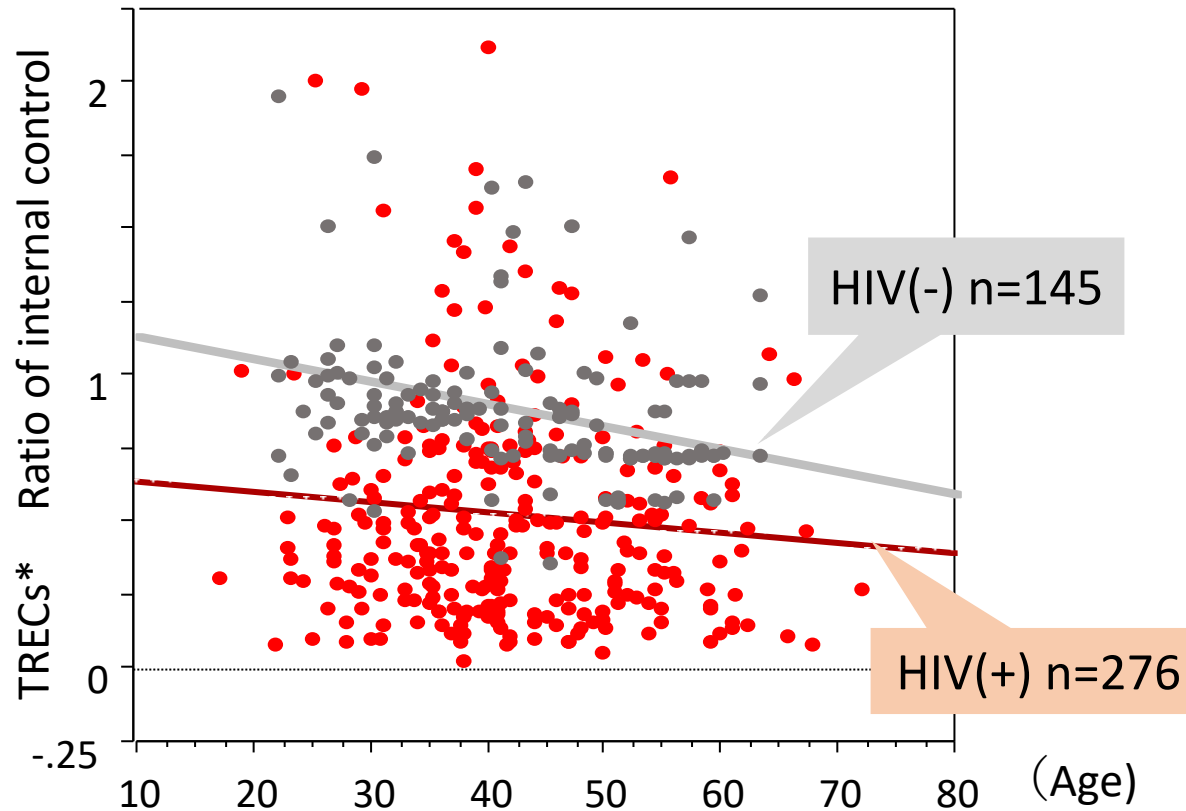
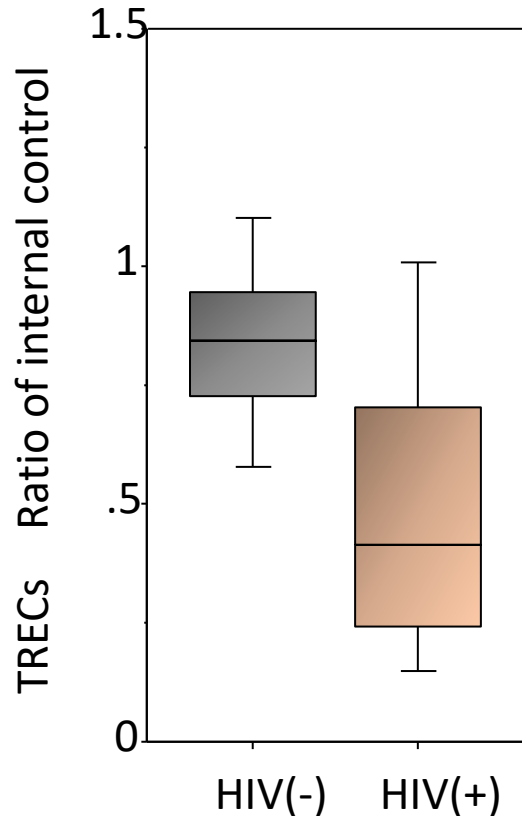
年齢によるmtDNAの量の変化



(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

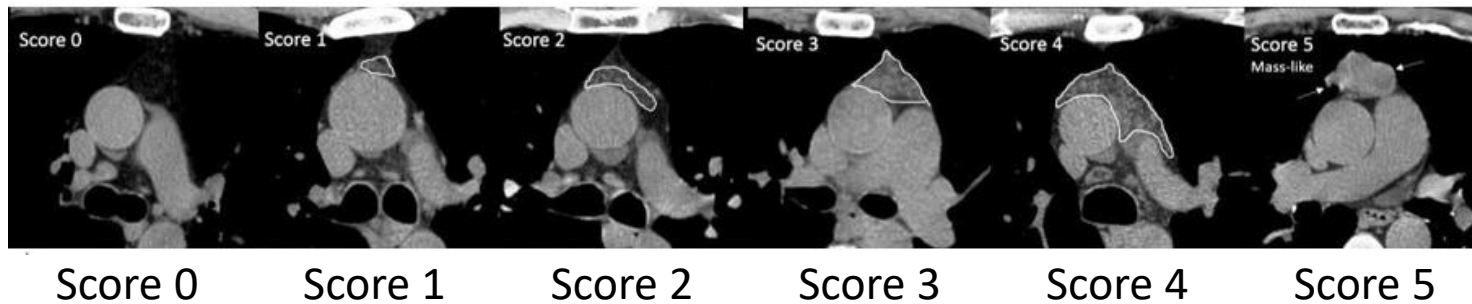
高齢PLWHの対策

- 地域で生活するために

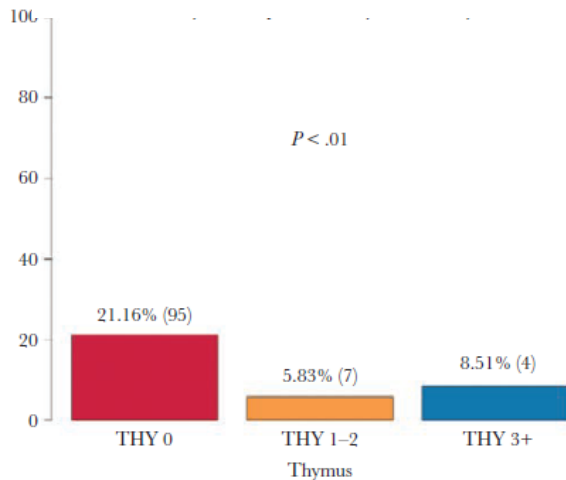
HIV感染者における胸腺サイズと合併症の関係

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/ μ L).

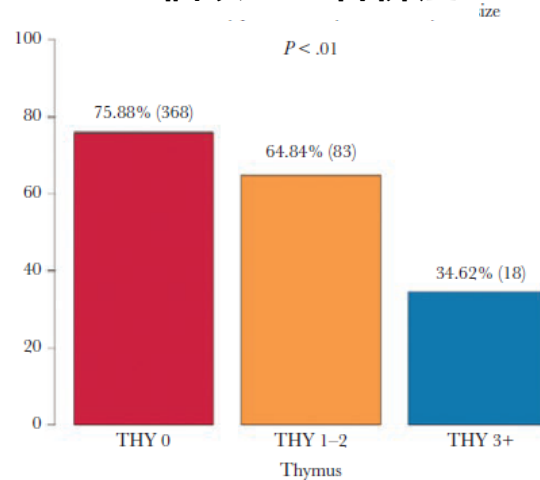
胸腺サイズスコアリング



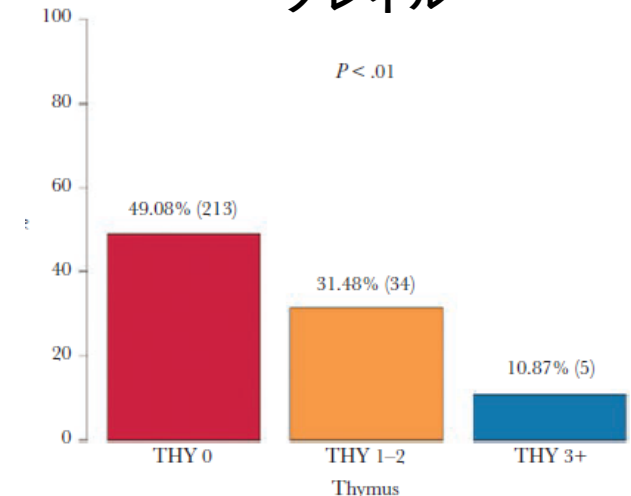
メタボリックシンドローム



3個以上の合併症



フレイル



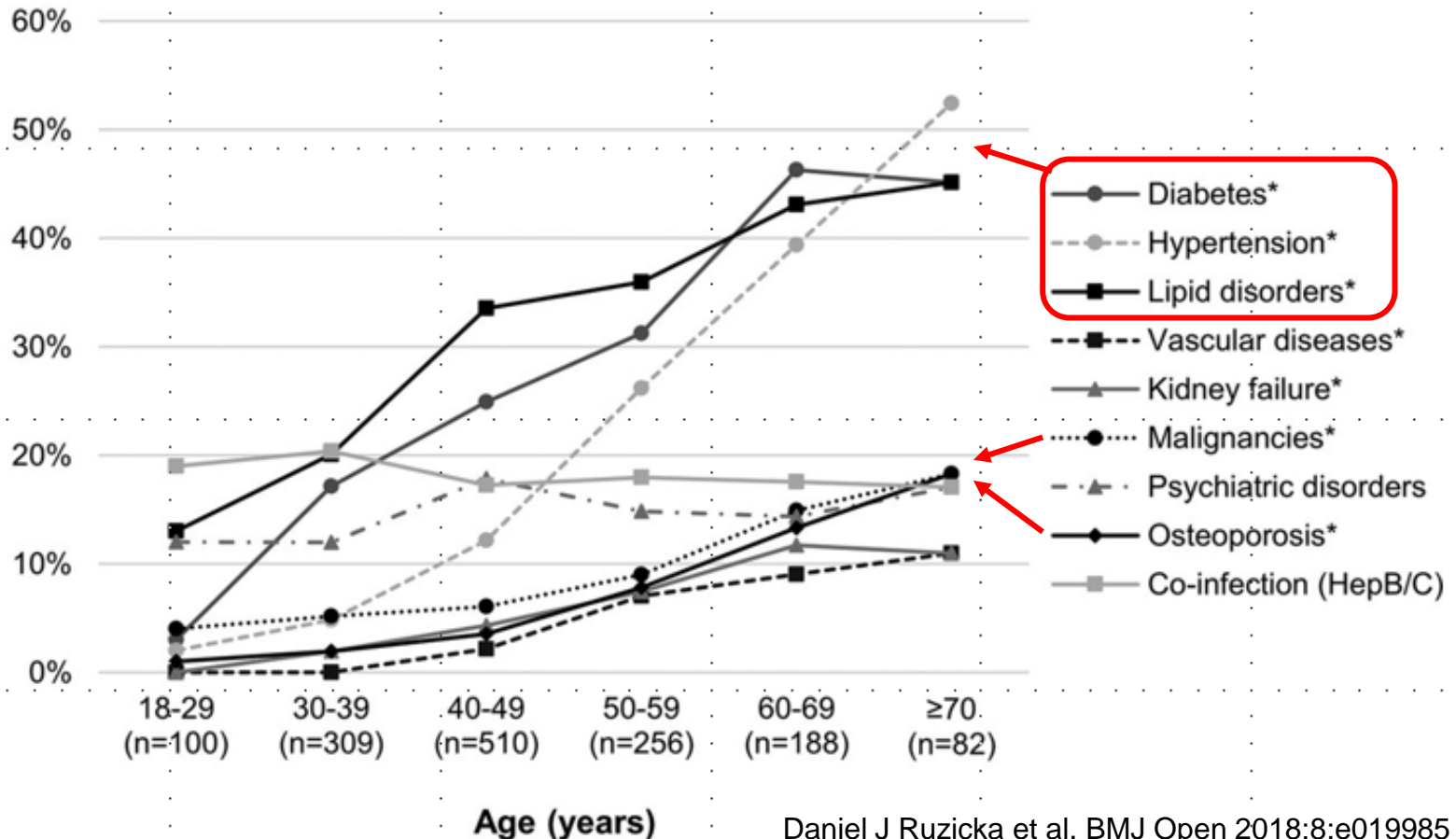
HIV感染者に合併する疾患の種類

高齢になるにつれて生活習慣病の合併が増加

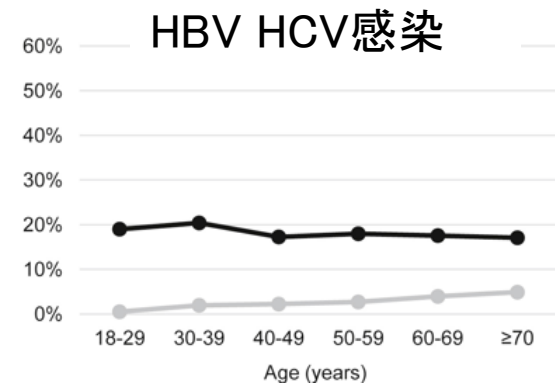
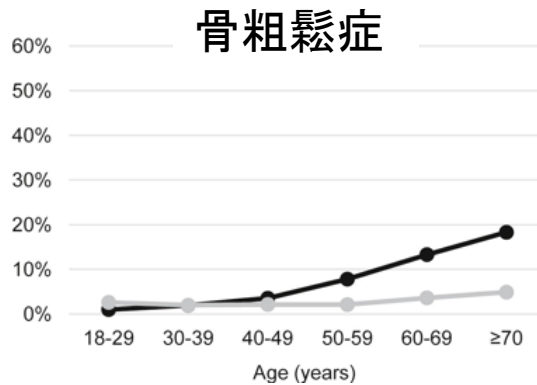
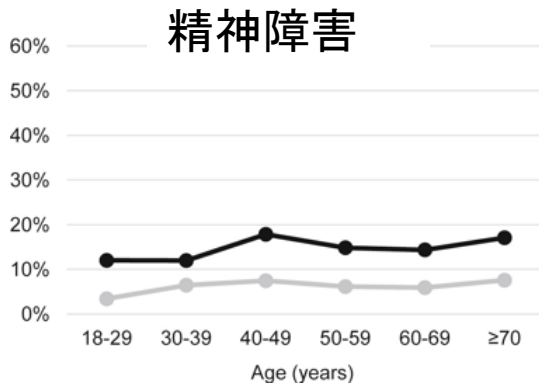
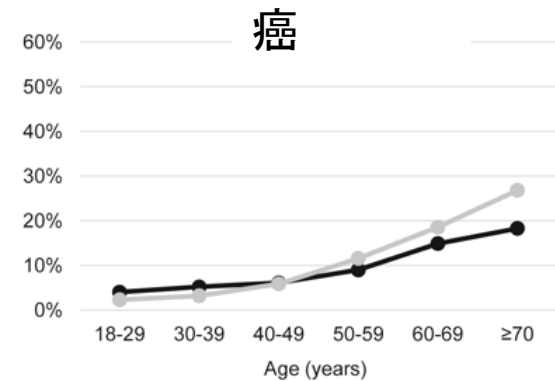
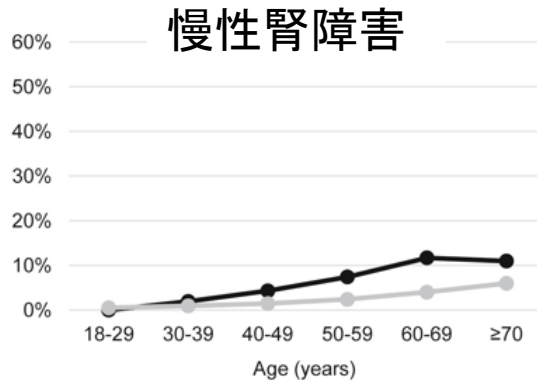
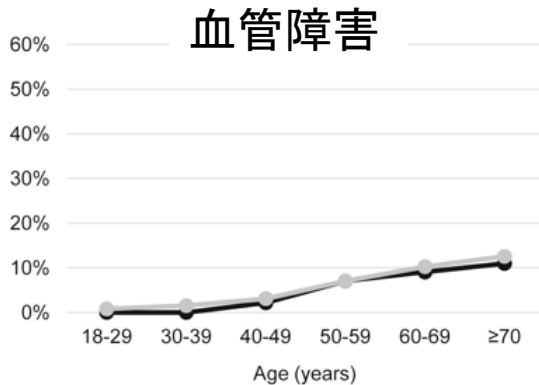
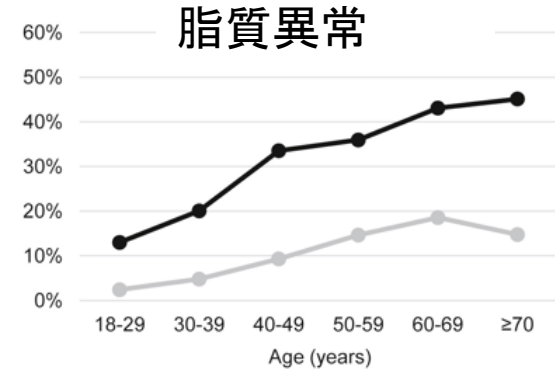
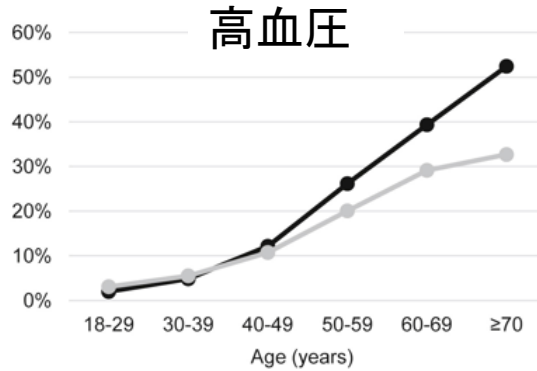
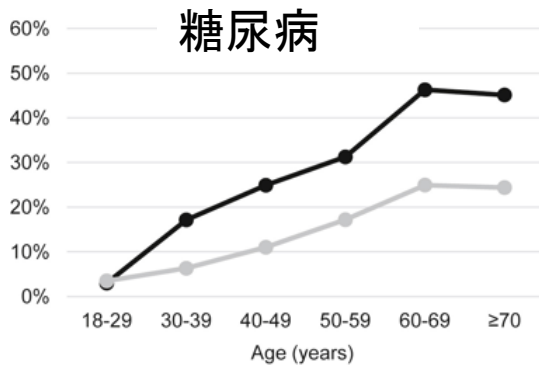
高血圧、糖尿病、脂質異常症は70歳以上で半数近くが罹患

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



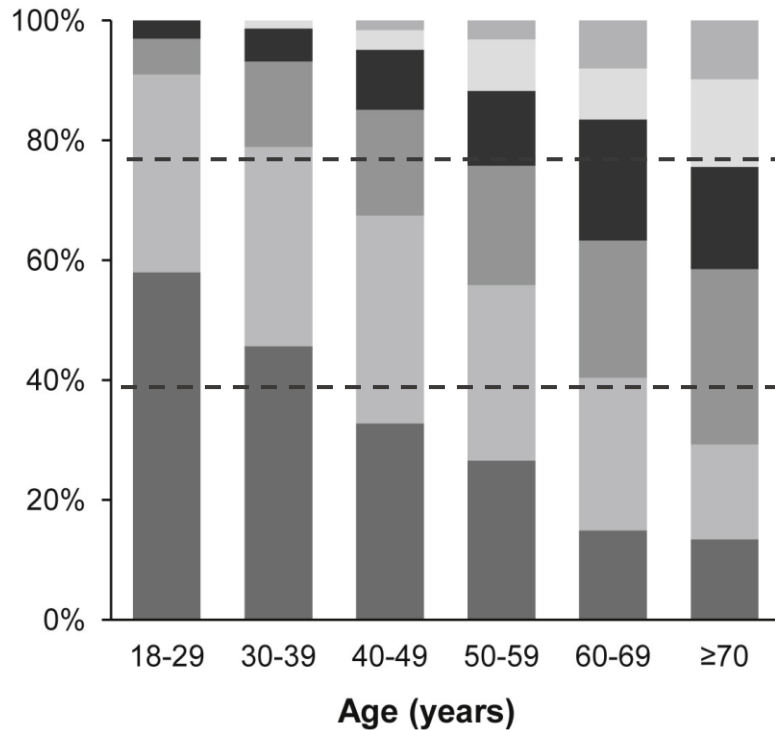
各合併症の年齢別頻度(HIV/non HIV)



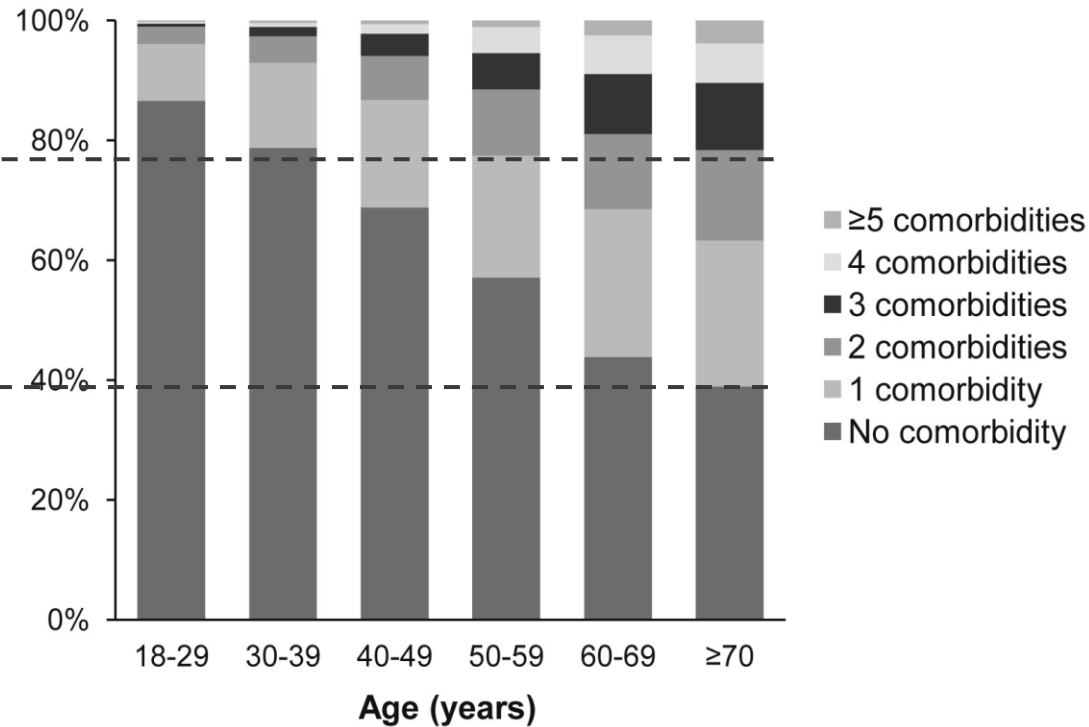
年齢層別の併存疾患数（日本）

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

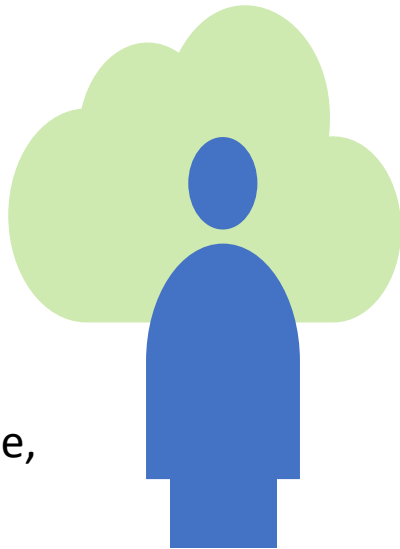
- Survey data from 831 PWH aged 50 yrs or older

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%

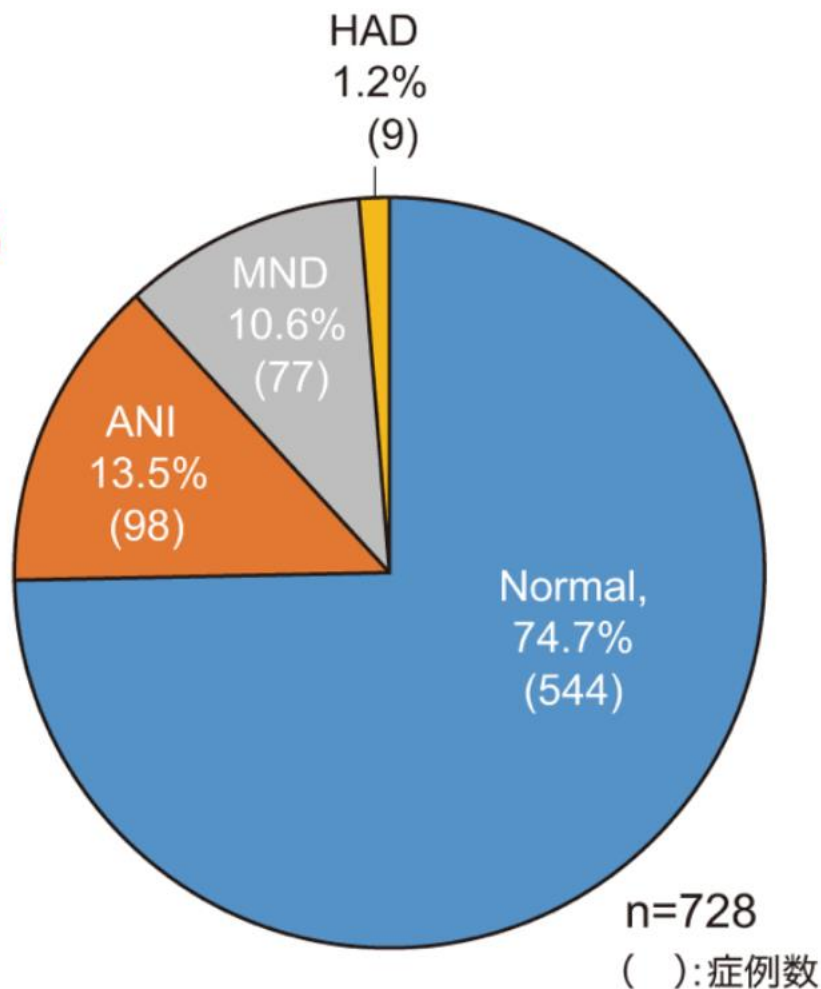
went 24 hrs without interacting with another person

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

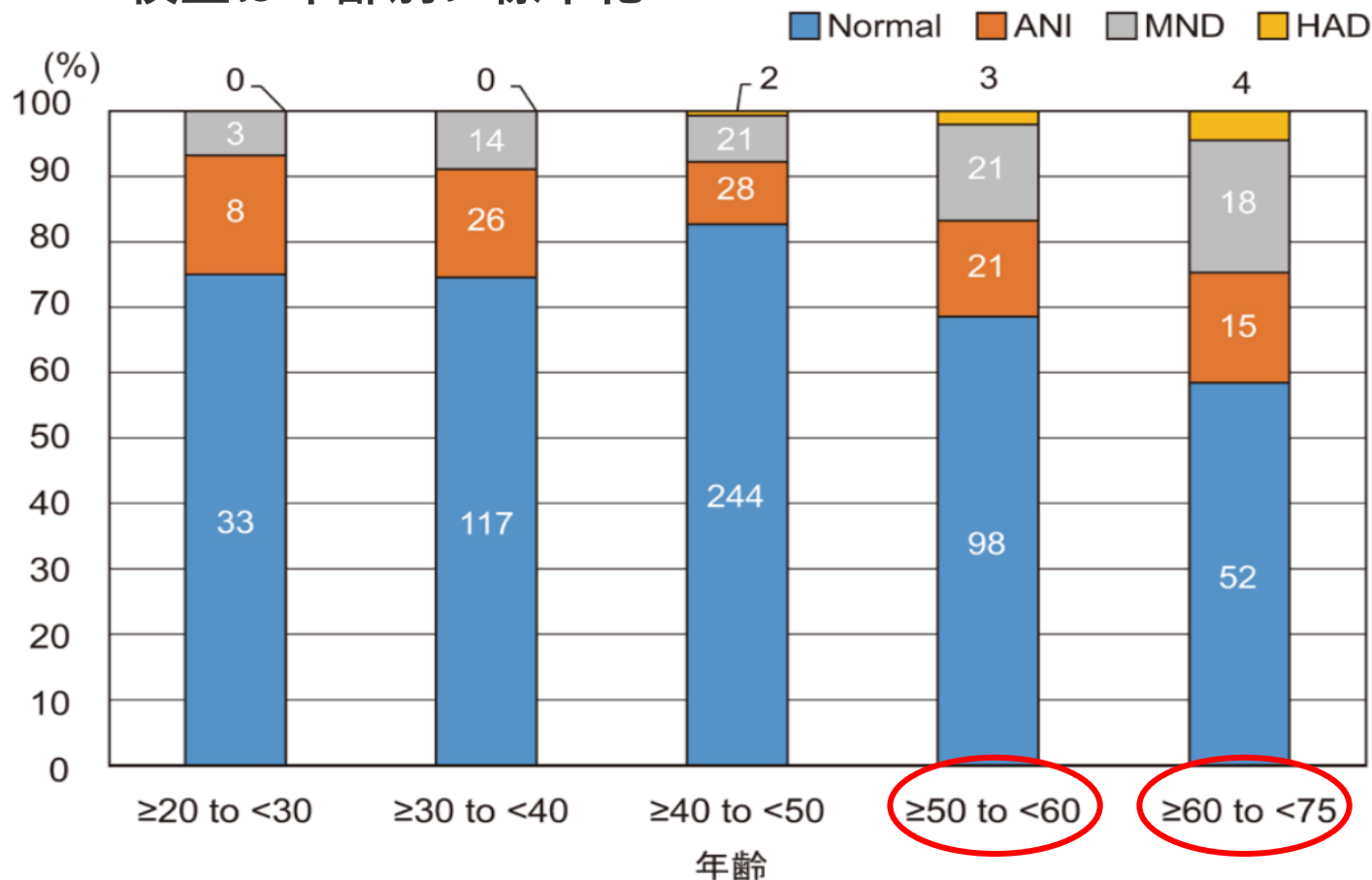
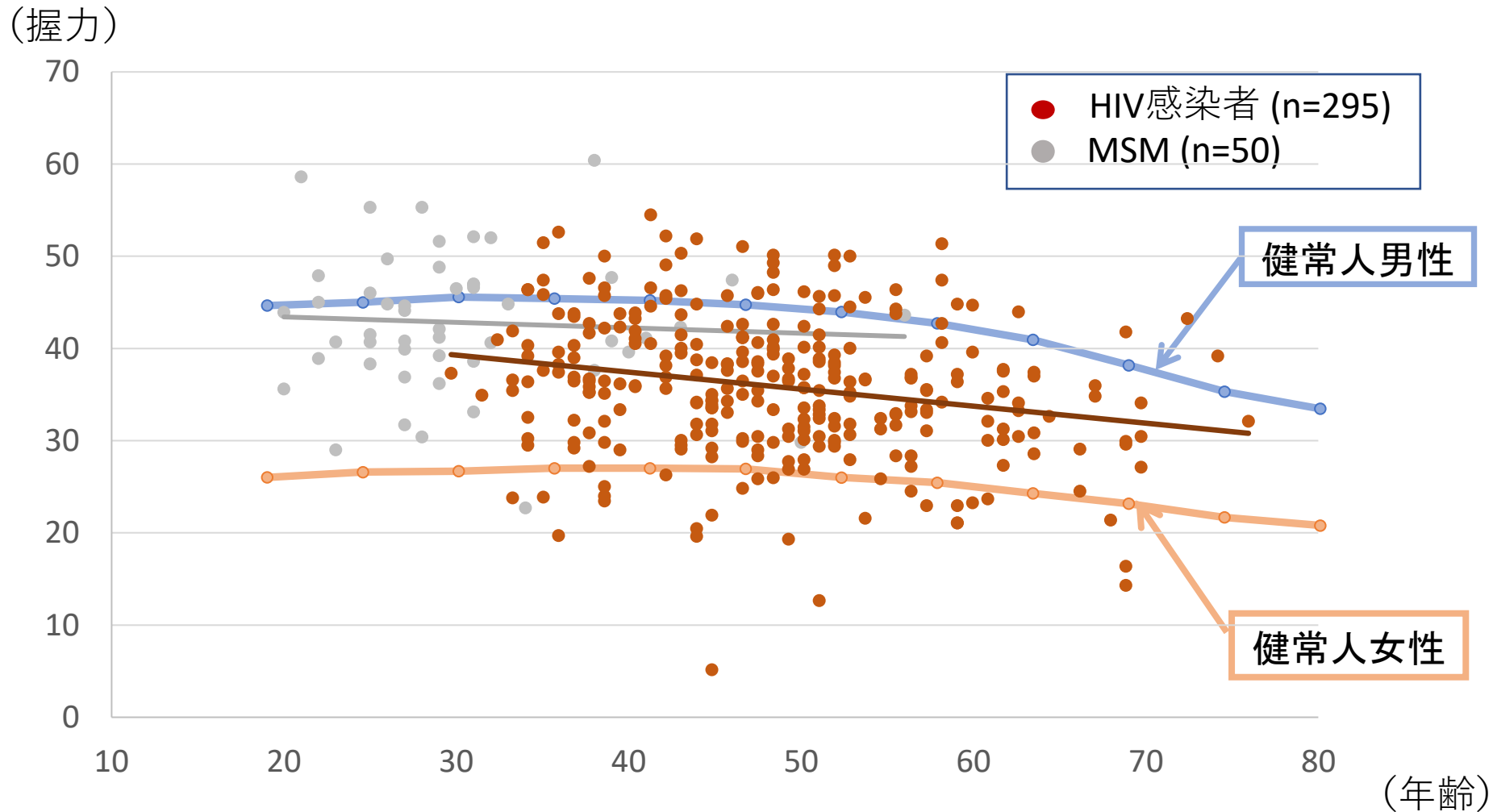


図2. 年齢別のHAND有病率



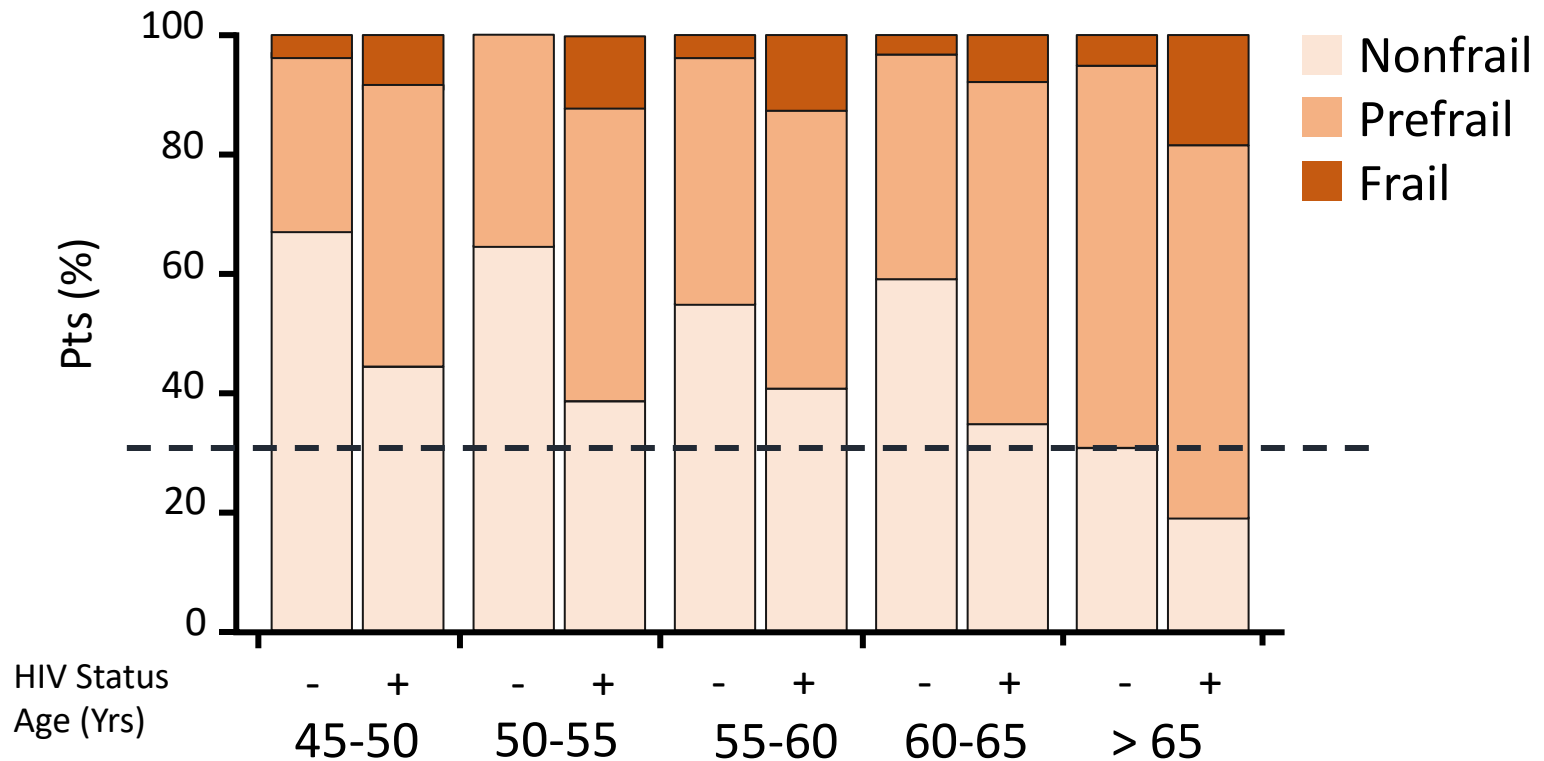
HIV患者は握力が低下している？



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)



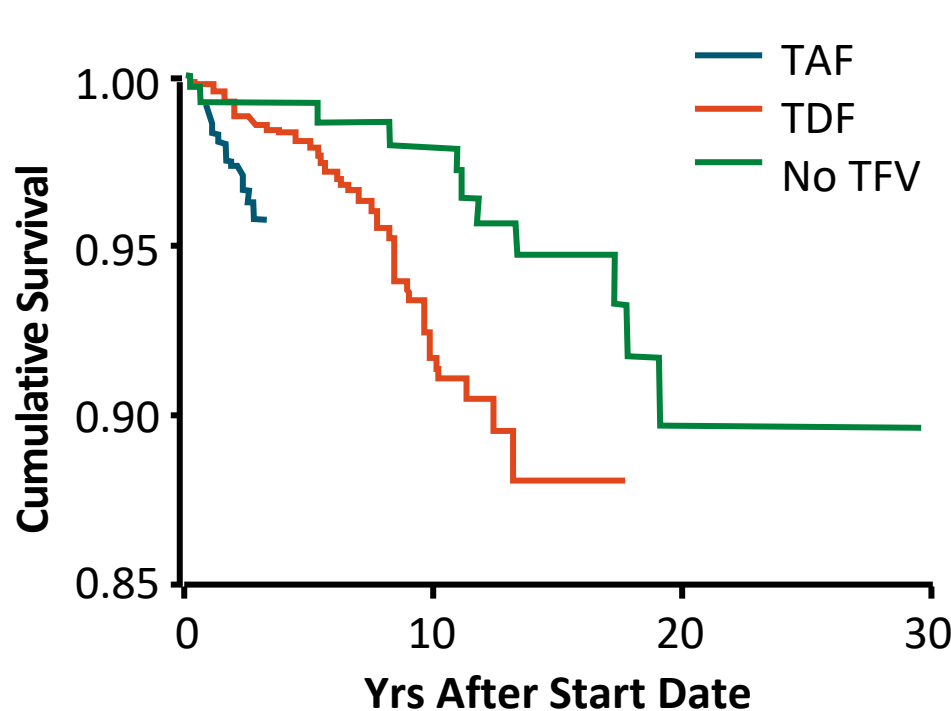
*Using Fried frailty phenotype. †In HIV-infected patients only.

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



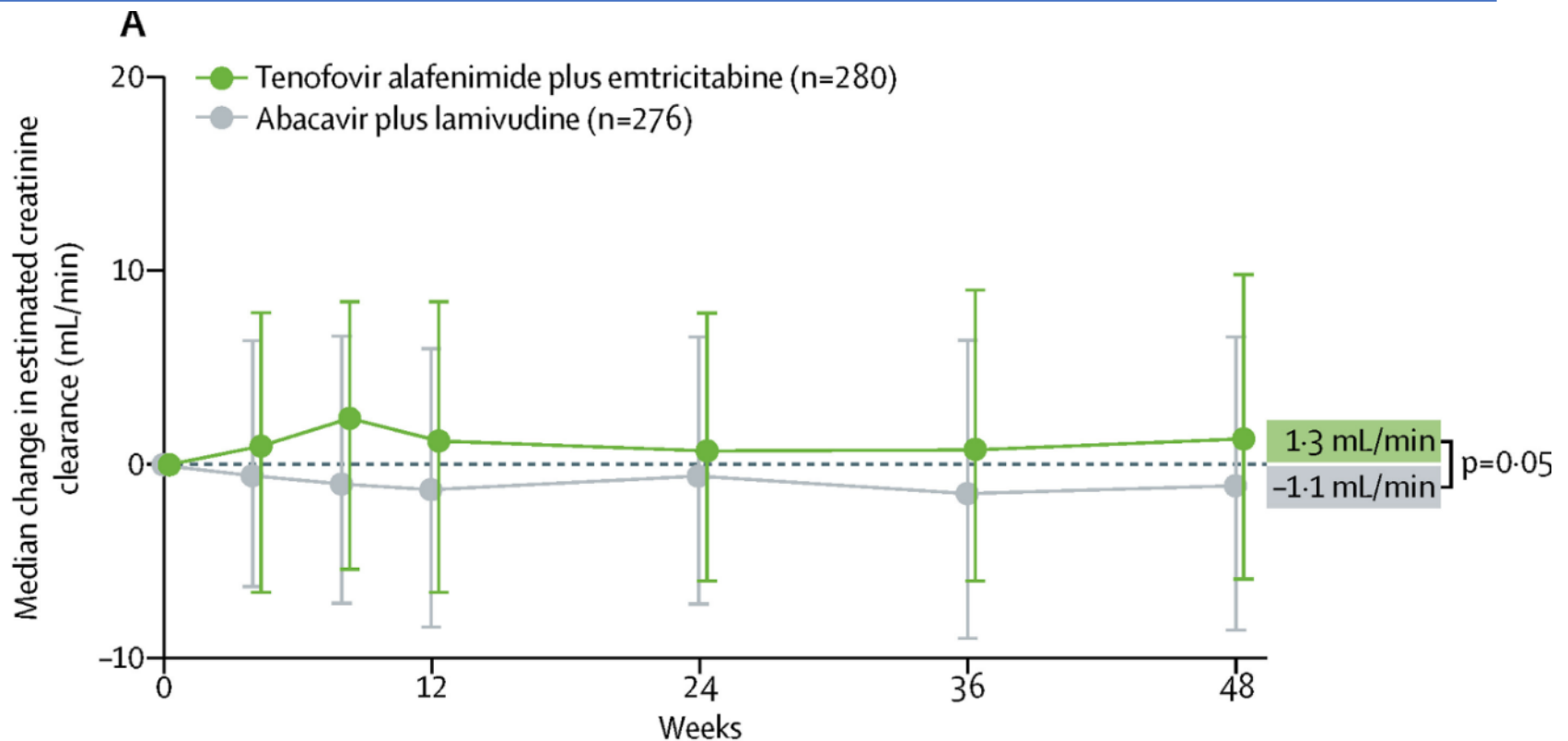
Cardiac Event, n	TAF (n = 1537)	TDF (n = 1170)	No TFV (n = 278)
MI	8	23	4
Angina pectoris	13	15	5
Cardiomyopathy	6	3	1
Arrhythmia	16	17	1
Total	43	58	11

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

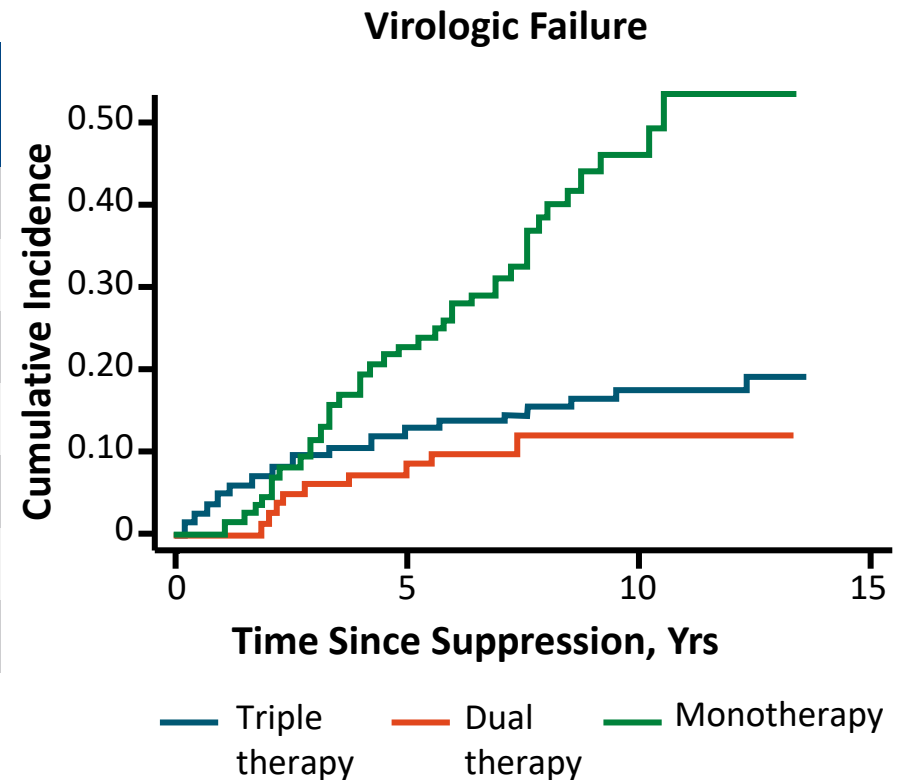


抗ウイルス効果：3-drug ART vs. 2-drug ART

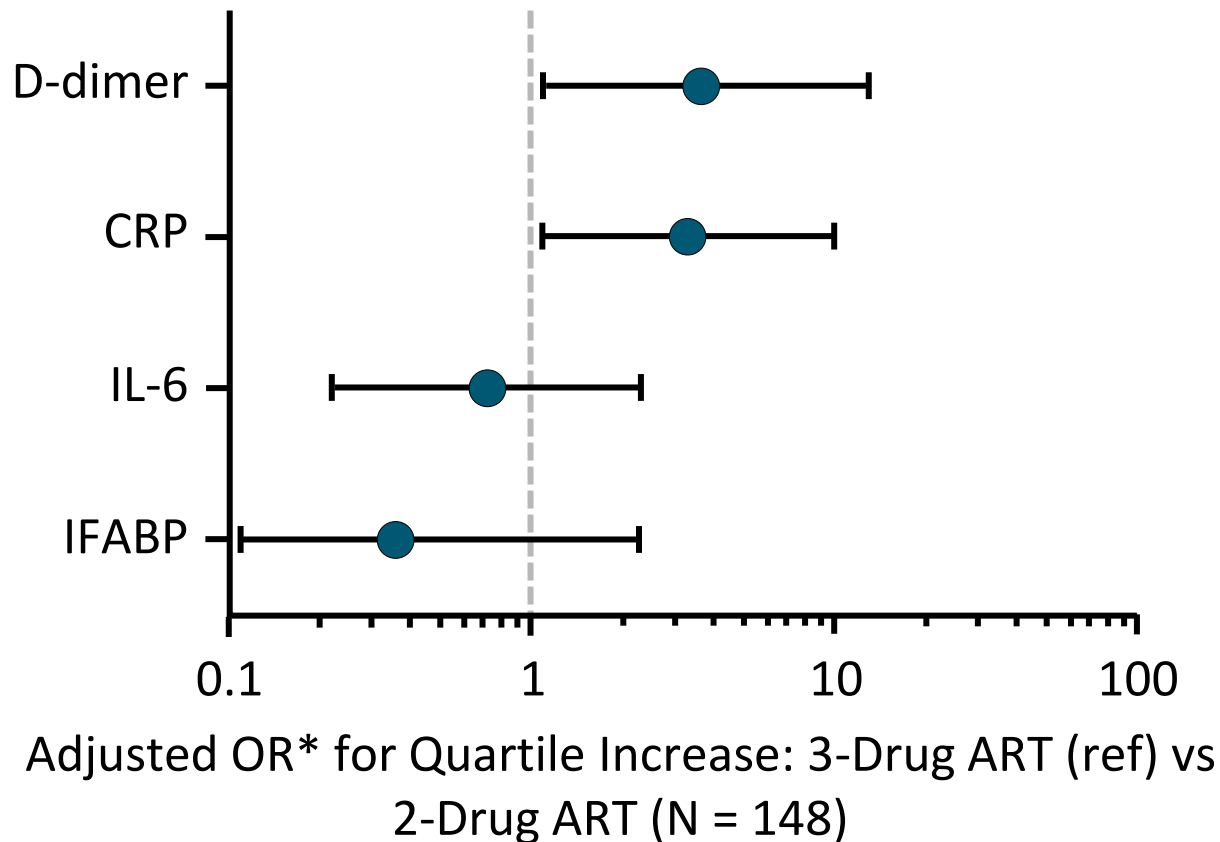
CoRIS cohort (N = 8416)

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) ^a	Visit to Baseline Ratio (95% CI) ^b	Treatment Ratio (95% CI) ^c	P Value ^d
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.

^aGeometric mean is calculated by exponentiating the mean of log_e-transformed baselines values.

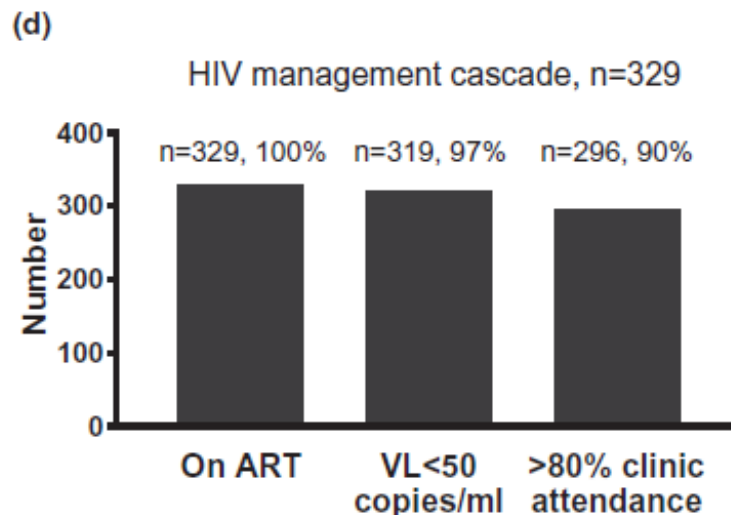
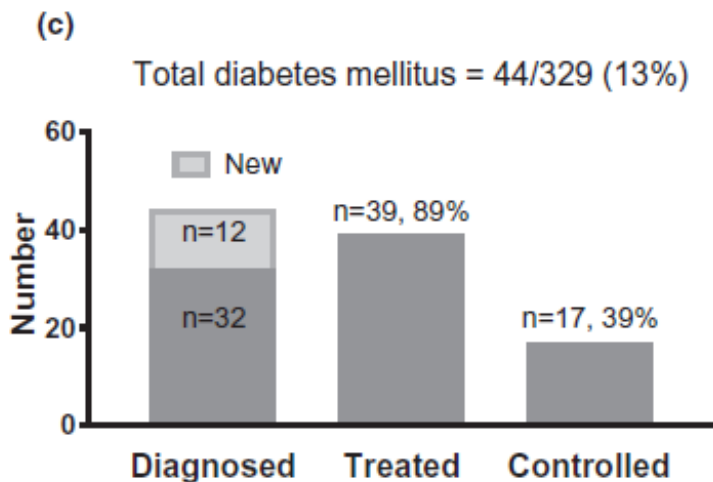
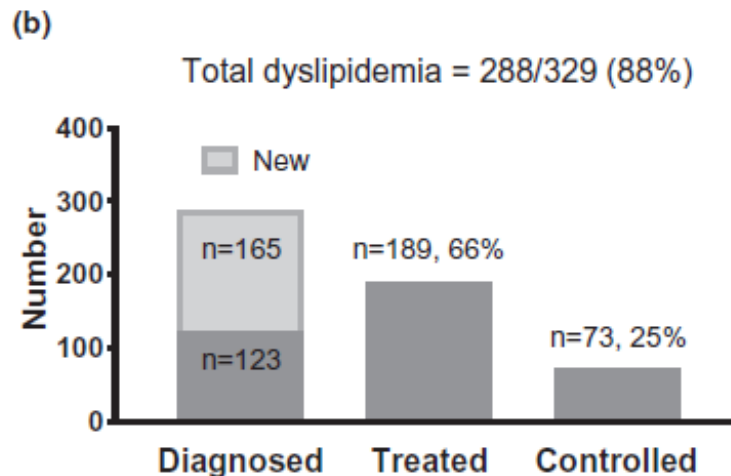
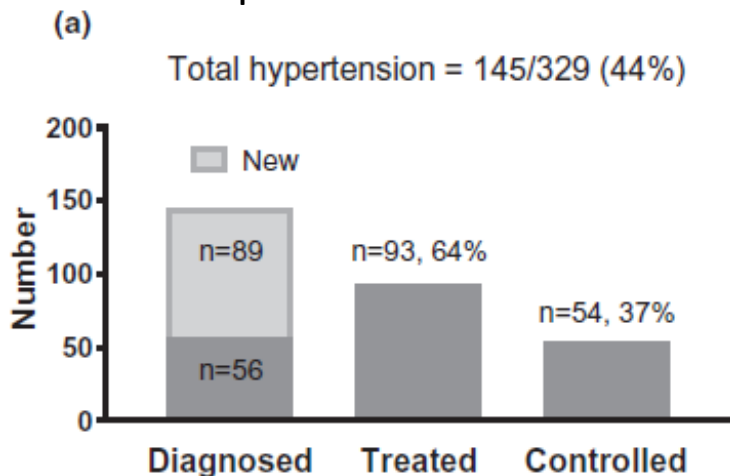
^bRatio is the estimated adjusted ratio (Week 48 to baseline) in each group calculated using MMRM applied to change from baseline in log_e-transformed data adjusting for the following: treatment, visit, baseline third agent class, CD4+ cell count (continuous), age (continuous), sex, race, body mass index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

^cTreatment ratio is DTG/3TC to TAF-based regimen.

^dP value for treatment comparison.

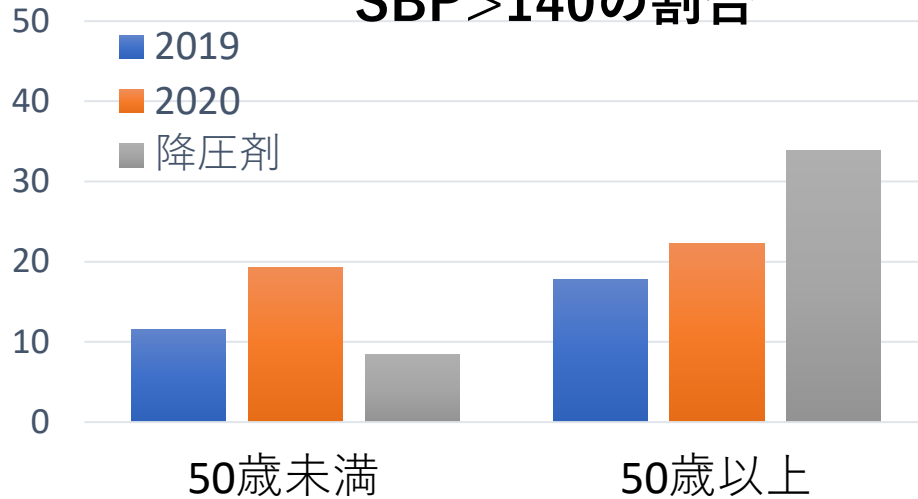
Treatment cascades for non-communicable diseases and HIV disease among PLWH (n = 329)

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

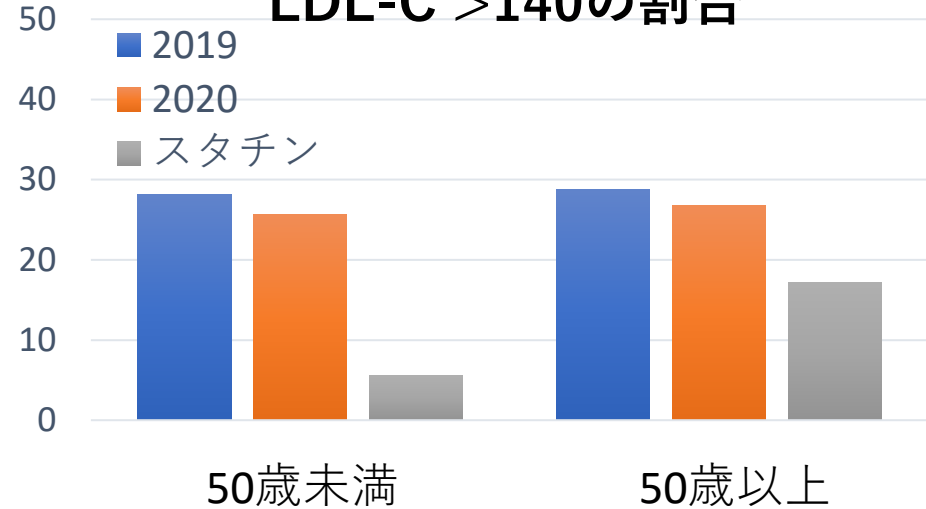


高齢PLWHのnon-communicable diseasesは コントロール不十分である。

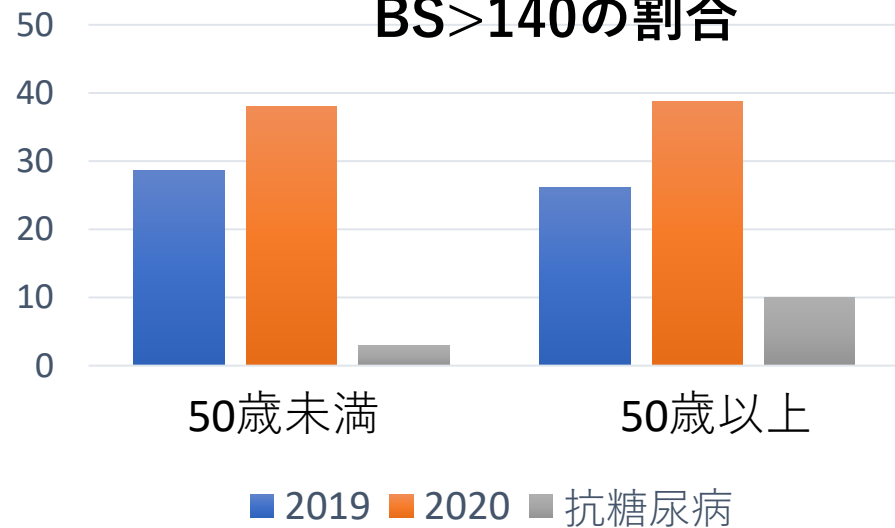
SBP>140の割合



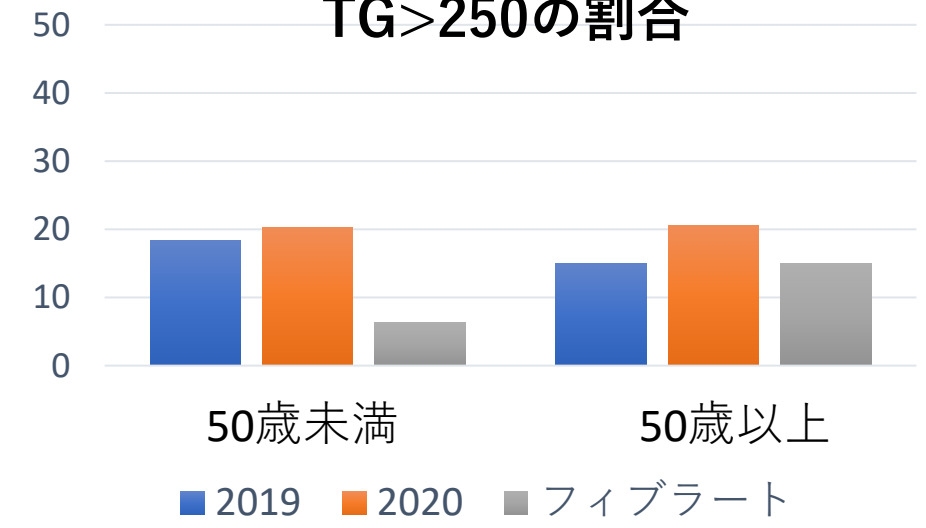
LDL-C >140の割合



BS>140の割合



TG>250の割合



(九州医療センターデータ)

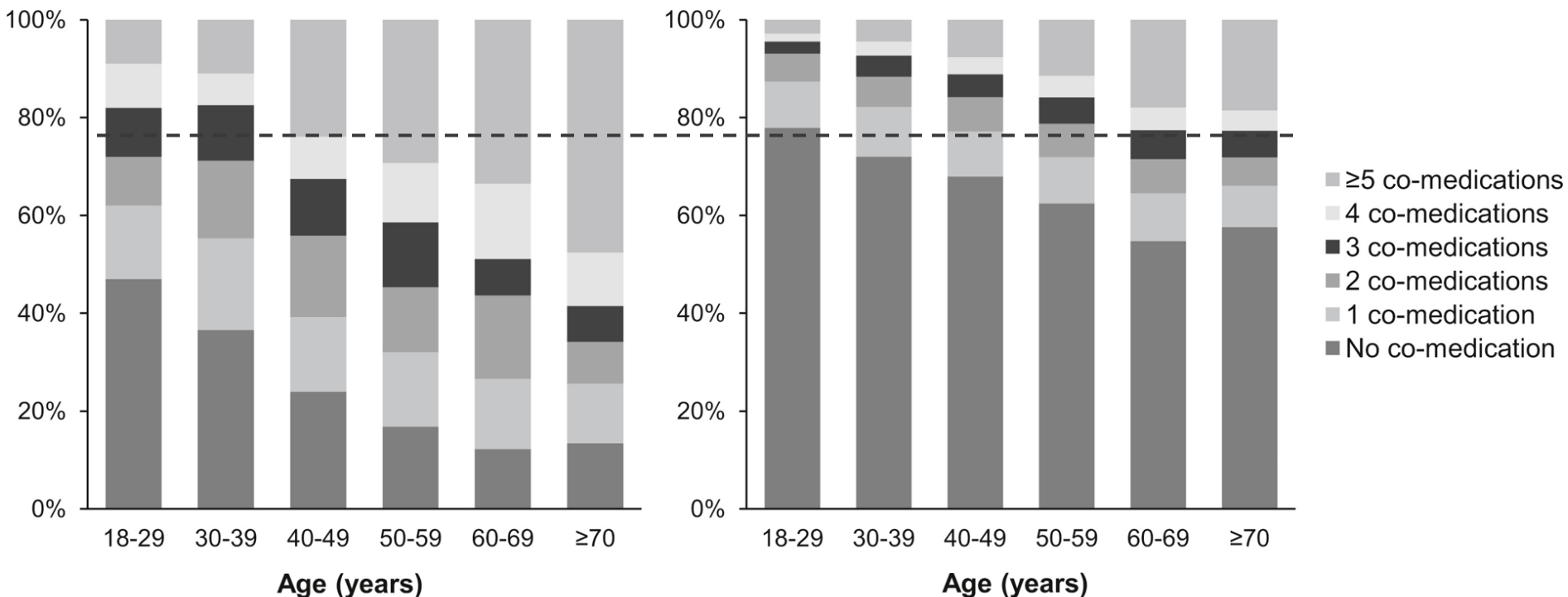
年齢層別の併用薬数（日本）

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

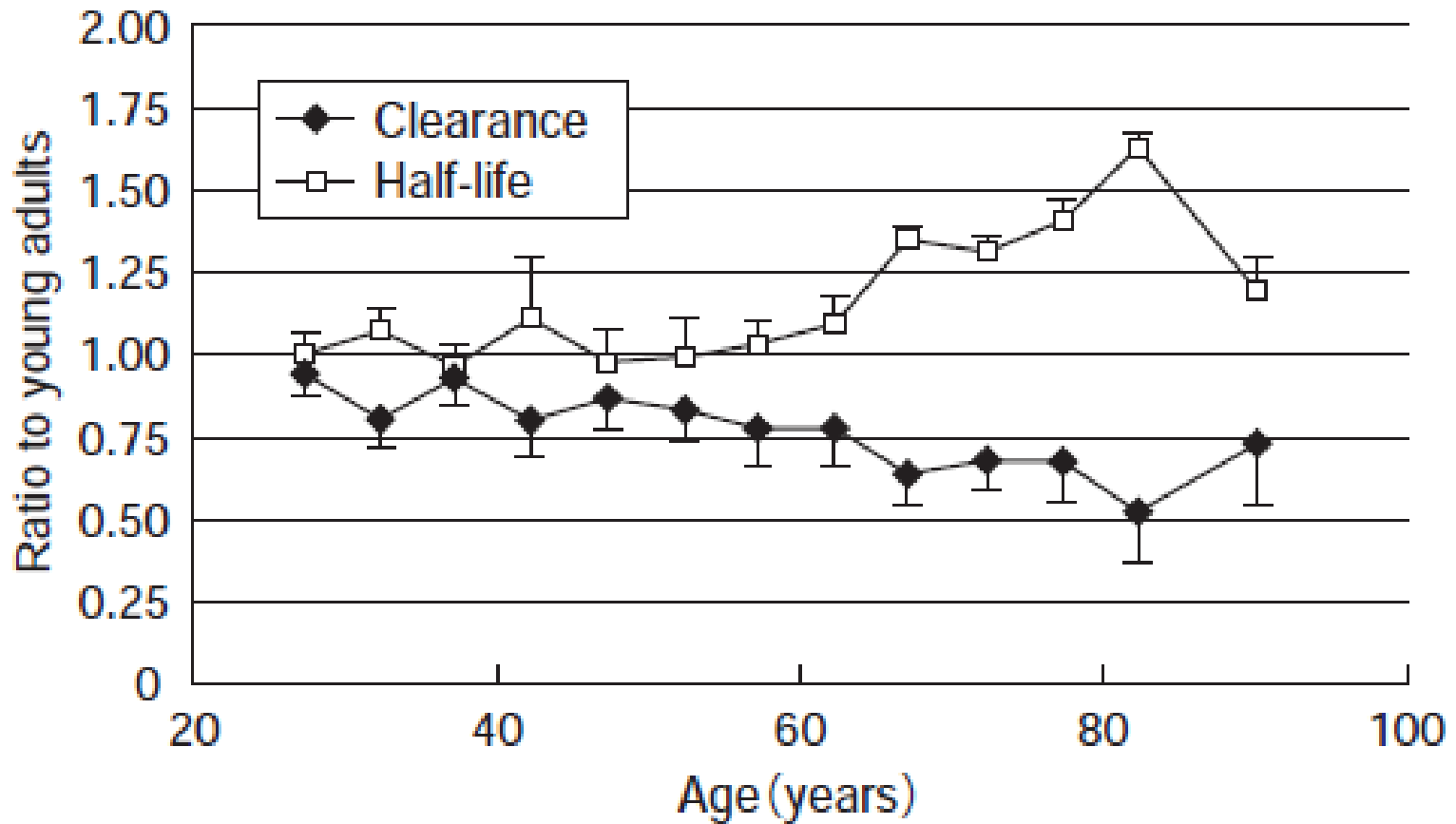


高齢者における生理機能変化と薬物動態変化

	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

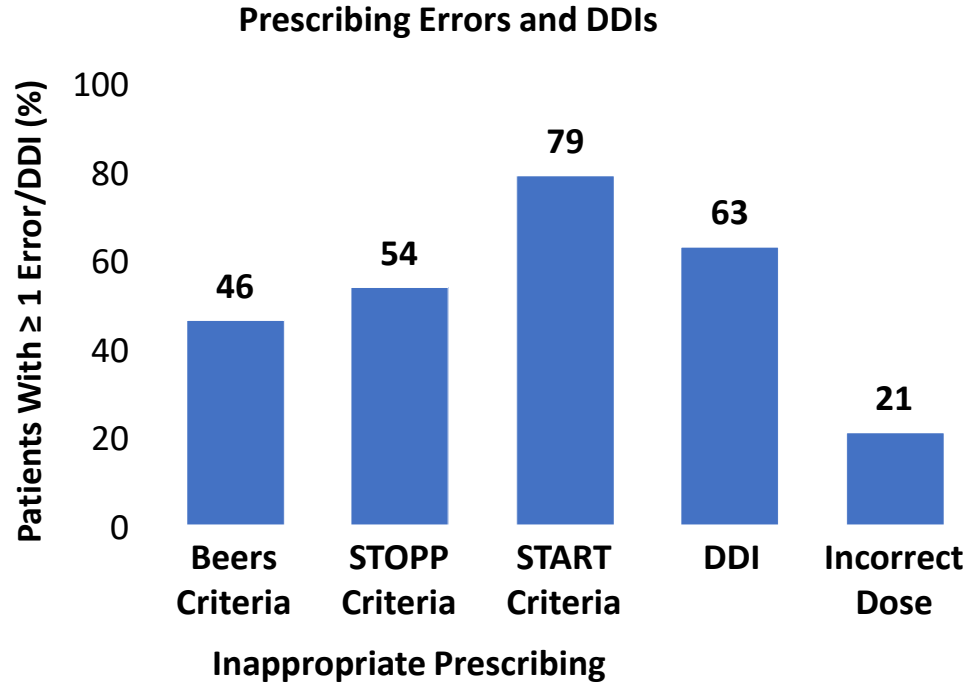
60歳以降で薬物クリアランスは徐々に低下。
80-84歳ではクリアランスは50%低下、半減期は60%上昇。



高齢のPWHではPolypharmacyと不適切な処方頻度が高い

- US PWH ≥ 65 yrs of age from Jan 2015 – Aug 2018 (N = 112)
 - 87% with HIV-1 RNA < 20 copies/mL
- Polypharmacy: ≥ 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

罹患率の推計 (2018年)

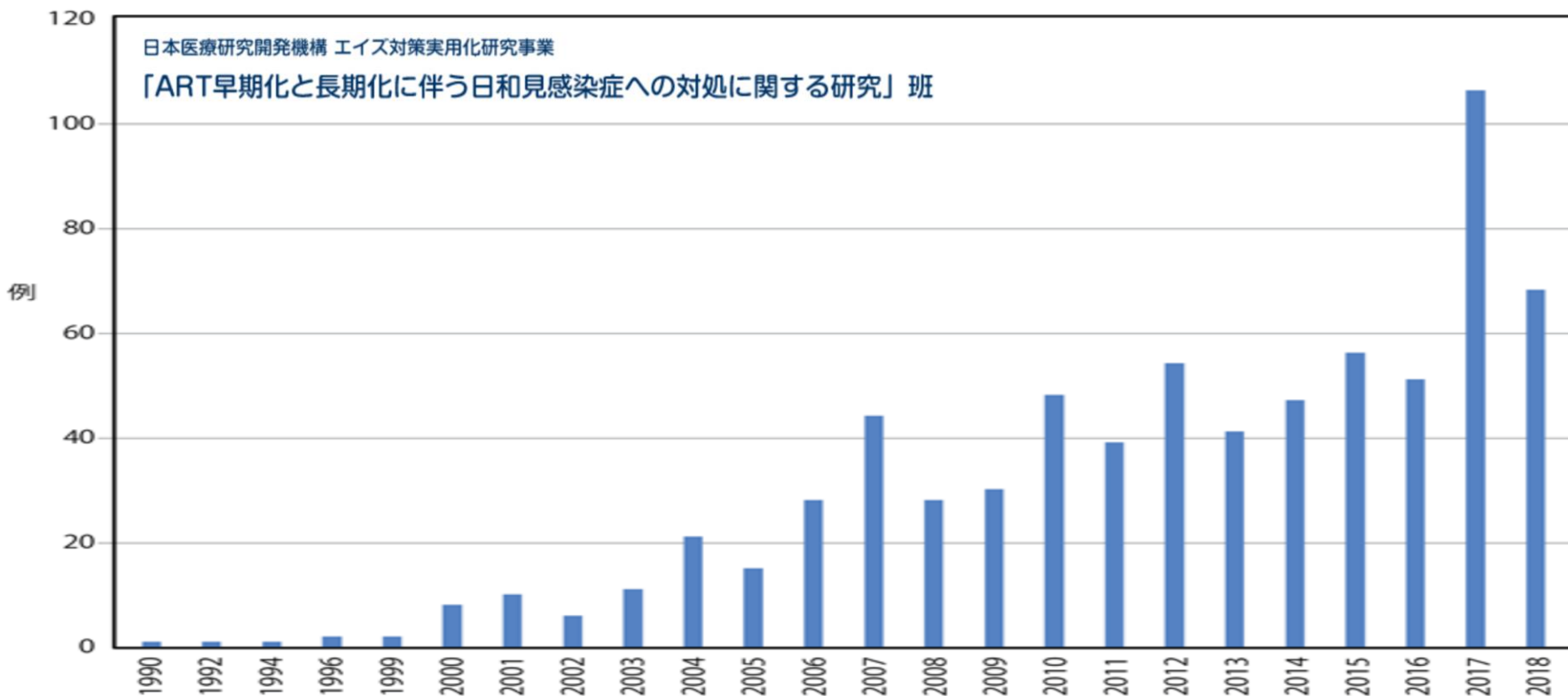
- 2017-18年報告数 …………… 悪性腫瘍 174例 (87例/年)
日和見合併症 621例
- 2017-18年エイズ動向調査 …… エイズ報告例 790例
これまでのHIV感染例 約3.01万人
(生存を2.90万と仮定)
- 2017年 全部位悪性腫瘍 (上皮内がん含む) (国立がんセンター)
年齢調整罹患率 388.9 / 10万

補足率78.6%

$$85.0 \div \frac{621}{790} \times \frac{10}{2.90} \div 372.9$$

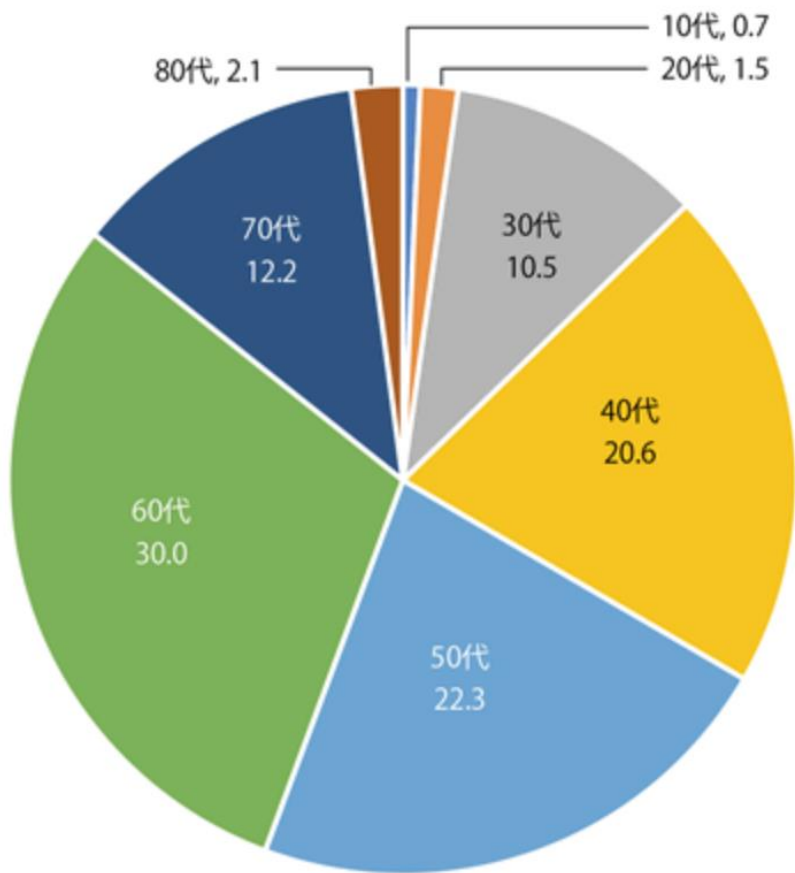
2017-18年 HIV感染者報告の年齢構成を用いた
昭和60年モデル人口での年齢調整罹患率 = 592.54 / 10万

1.52倍

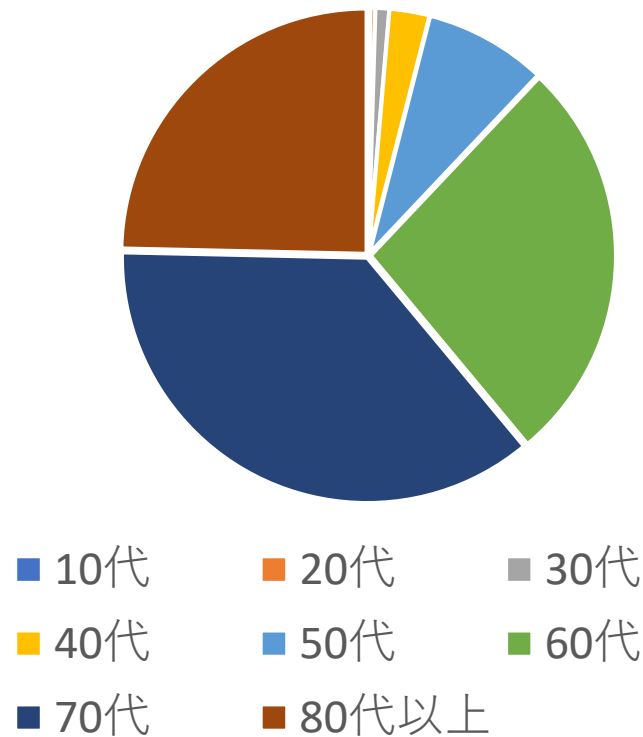


腫瘍発生時の年齢分布

PLWH



日本人男性(2015)



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)

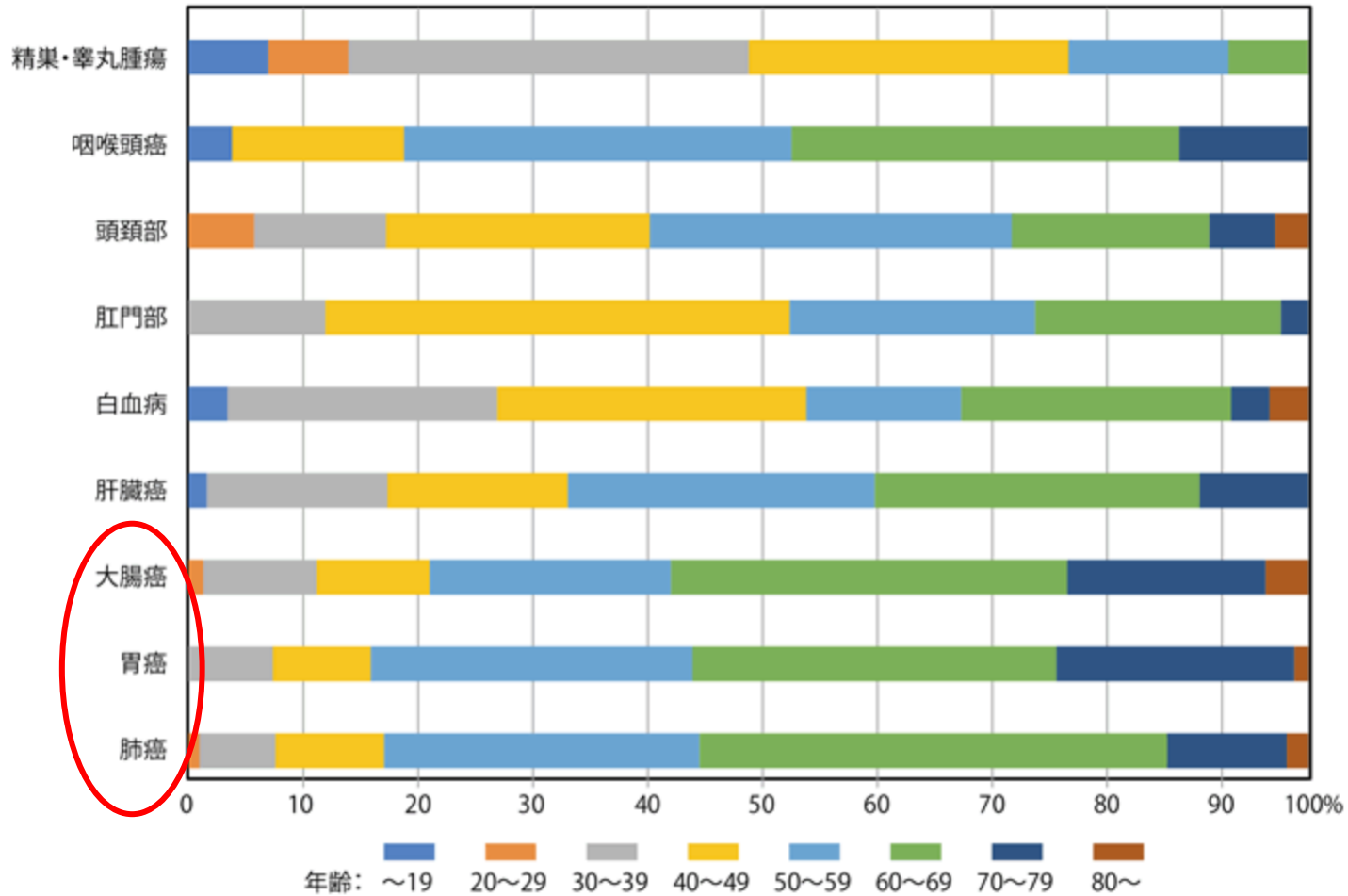


図11 腫瘍発症時年齢 -腫瘍別-

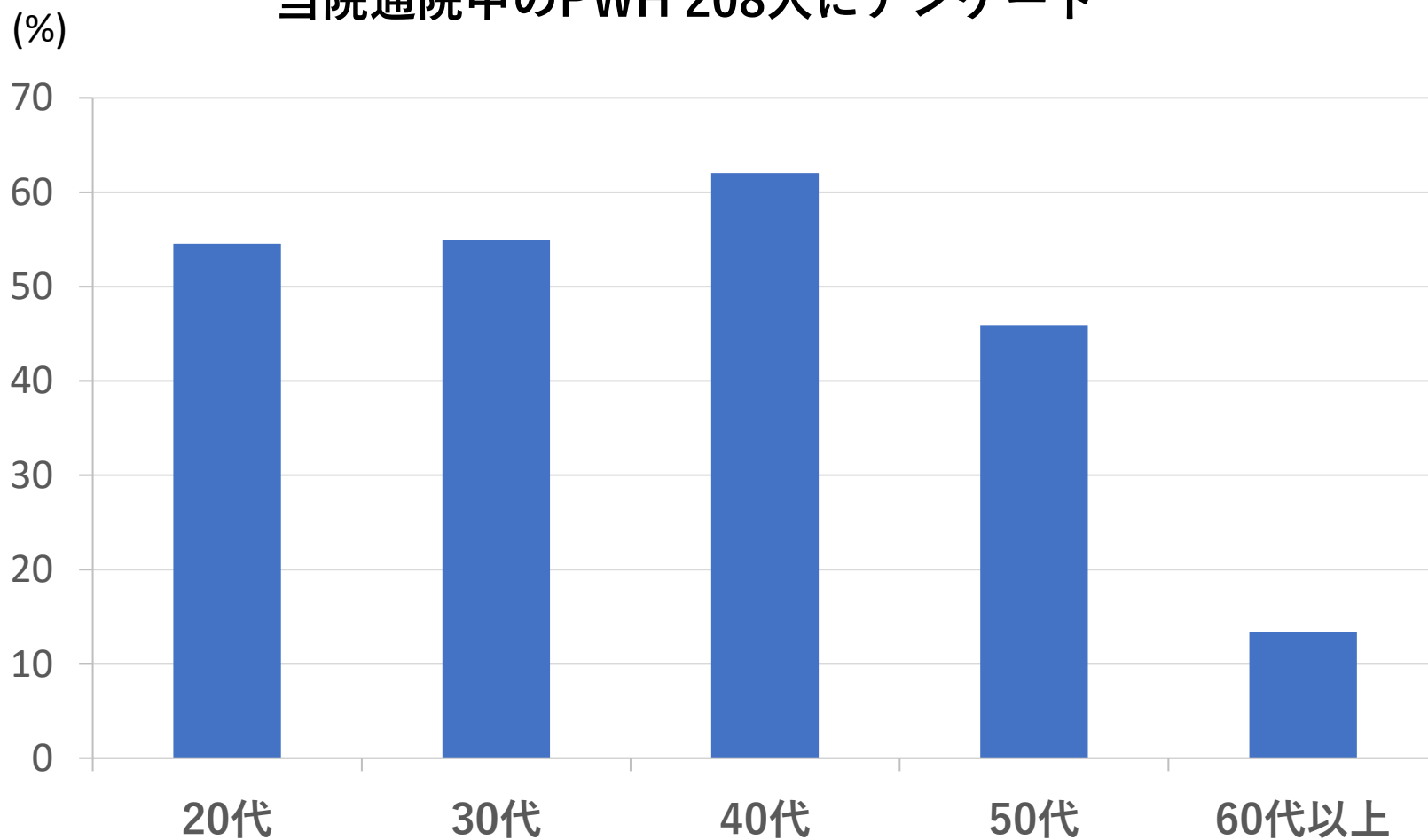
日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業

「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

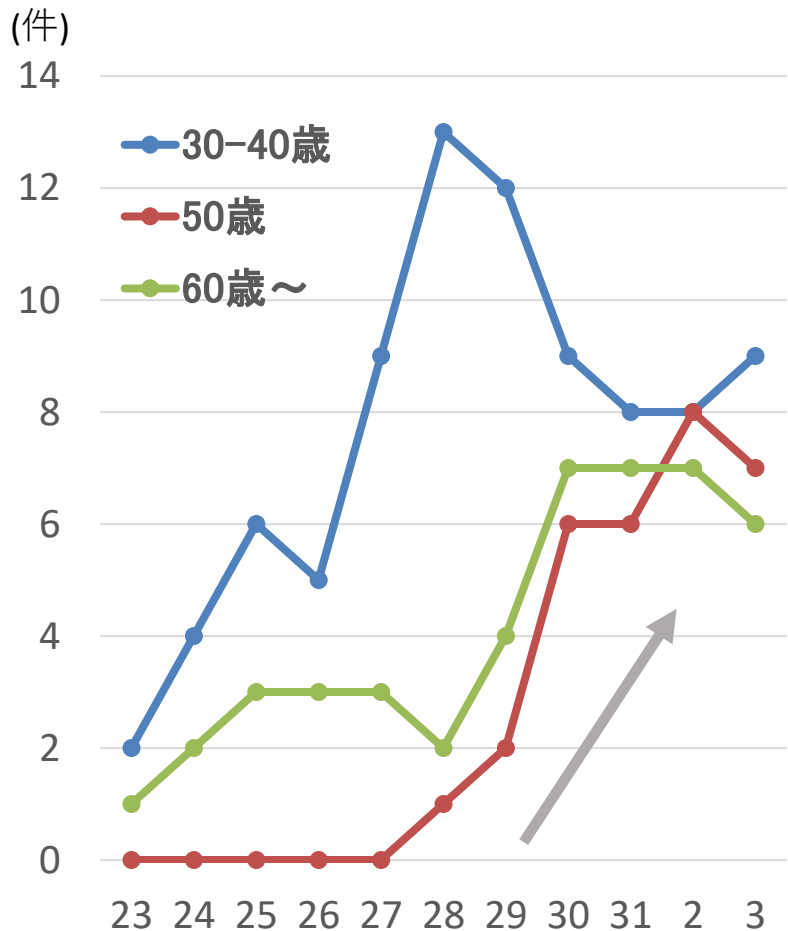
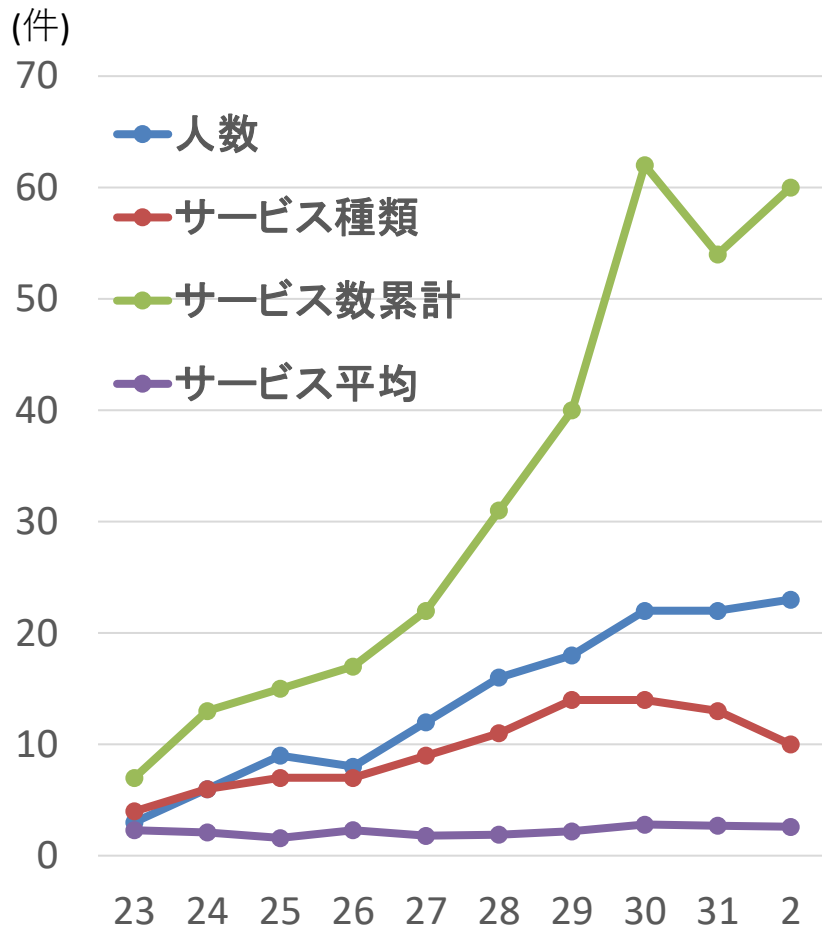
地域包括ケアシステム



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労している

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