

Original Article – Full Translation

抗レトロウイルスプロテアーゼ阻害剤によって治療されているHIV陽性血友病患者における出血増加

Increased bleeding in HIV-positive haemophiliacs treated with antiretroviral protease inhibitors

S. J. Stanworth, M. J. Bolton, C. R. M. Hay and C. R. Shiach

Manchester Thrombosis and Haemostasis Centre, University Department of Haematology, Manchester Royal Infirmary

要約: HIV陽性の先天性血友病患者17人, フォン・ヴィレブランド病患者1人, 寛解期の後天性血友病患者1人に抗レトロウイルスプロテアーゼ阻害剤が投与された。HIVプロテアーゼ阻害剤を服用した10人の患者で出血頻度の明らかな増加あるいは出血パターンの変化が認められた。重症血友病患者8人ではHIVプロテアーゼ阻害剤の投与を開始してから6カ月間の血液製剤の必要量が増加した。出血症状の増加が著明であった患者2人でHIVプロテアーゼ阻

害剤の投与が中止された。出血傾向増強に関する凝血学的原因は確認されなかった。出血障害を呈している患者に対しHIVプロテアーゼ療法を実施する場合はこのような合併症を伴う危険性があることを知らせるべきである。また嚴重なモニタリングも必要である。

Key words : HIV, フォン・ヴィレブランド病, プロテアーゼ阻害剤, 出血頻度

英国では1,200人以上の出血性疾患を有する患者が血液製剤を介してHIVに感染したが、生存しているのは50%以下である⁽¹⁾。抗レトロウイルス薬の1群であるHIVプロテアーゼ阻害剤は、1996年に許可されて以来その他の抗レトロウイルス薬と併用して使われることが多くなってきている^(2,3)。プロテアーゼ阻害剤を含む抗HIV薬併用療法による臨床試験の結果では、ウイルス複製が有意に低下し、疾患の進行が抑えられることが示された⁽⁴⁾。しかし、最近のCSMレポートによって強調されたように、これらの薬剤の副作用に対する理解は十分とはいえない⁽⁵⁾。

HIVに感染しHIVプロテアーゼ阻害薬によって治療されている血友病患者で出血頻度が増加するとの報告がいくつか出されている⁽⁶⁻⁸⁾。このような異常

出血は、皮下組織などの通常出現しない部位で生じると報告されている。HIVに感染した出血性疾患患者に対しHIVプロテアーゼ阻害剤を含む標準的な3剤併用抗レトロウイルス療法を適用するようになって、異常な出血が予測した以上に頻繁に生じることを発見した。そこで我々はHIV陽性患者を対象にHIVプロテアーゼ阻害剤の投与を開始する6カ月前と6カ月後の出血歴および血液製剤の必要量について検討した。

患者および方法

出血性疾患を有する患者19人に対し抗レトロウイルス療法の一環としてHIVプロテアーゼ阻害剤の投与を開始した。全例が1985年以前に使用された血液製剤からHIVに感染していた。また全例がC型肝炎にも感染していた。被験者の出血歴および血液製剤の必要量をHIVプロテアーゼ阻害剤の投与開始前後

のそれぞれ6カ月間について比較した。これらの阻害剤は3剤併用療法の一つとして処方されたが、通常 lamivudine (150 mg bd; Glaxo) および stavudine (40 mg bd; Squibb) が含まれていた。大半の患者は以前に AZT (250 mg bd; Glaxo), didanosine (200 mg bd; Squibb) を服用していたが、HIVプロテアーゼ阻害剤療法を開始する際 lamivudine と stavudine に変更された。

自宅治療中の患者は投与用紙に、出血の詳細および血液製剤の使用量をプロスペクティブに記録するようにした。これらの記録は診療簿の治療記録と照らし合わされた。試験期間中に生じた症状や薬物療法の変更についても記録された。投与中すべての患者について血小板数および肝機能に関する生化学的検査がモニタされた。

異常出血を生じた患者1例について詳細を記し臨床上の問題の実例とした。患者3例、および寛解期の女性後天性血友病患者1例については、止血障害に関して検討した。これらの検査は、血小板数、出血時間、トロンビン時間、APPTに基づく血漿混合検査およびインヒビターアッセイ、凝固因子アッセイ (II, V, VII, VIII, IX, X, XI), 尿素凝血塊安定性アッセイ (FXIII) および血小板凝集 (3濃度のアドレナリン, リストセチン, コラーゲン, アラキドン酸およびADPを用いた) 等であった。これらはすべて標準的な検査法を用いて実施された。患者1例 (症例試験) で、第VIII因子の半減期が12時間以上であったが、これは正常であった。

結 果

患者は1人を除き全員が男性で、平均年齢が36歳 (23~51歳) であった。重症の血友病A患者は15人で、その他に軽度血友病A患者1人、高力価インヒビターを有する血友病B患者1人、およびフォン・ヴィレブランド病1人であった。女性は妊娠と関連した後天性血友病の症例で試験時には寛解期にあった。

16人の患者が indinavir (800 mg tds; Merck), 2人が ritonavir (600 mg bd; Abbot), 1人が saquinavir (600 mg tds; Roche) の服用をそれぞれ開始した。Table 1 および2には、個々の患者が服用したHIVプロテアーゼ阻害剤の種類と、HIVプロテアーゼ阻害剤を投与する前と6カ月間の治療中の出血パターンの変化が総因子使用量のスコアと共にまとめられている。5人の患者で投与用紙への記入が適切ではなかったが、総因子使用量を診療科の治療記録から推定した。

ritonavirを服用した患者は2人とも副作用のため、6カ月の治療期間中に saquinavir へ変更された。このうち1例は saquinavir 服用中にウイルス量が減少しなかったため indinavir に変更された。indinavir を服用した血友病患者2人および saquinavir を服用した1人は発疹のため一時的にHIVプロテアーゼ阻害剤を中止したが、両症例とも数週後に同じ薬剤を再開しても再発はみられなかった。

患者すべての出血症状をHIVプロテアーゼ阻害剤

Table 1. Details of nine patients, who experienced no major change in factor usage or bleeding history after starting an HIV protease inhibitor. The table shows the results of total factor usage before and during HIV protease inhibitor treatment and the patterns of bleeding.

Patient no.	Coagulation defect (%)	HIV protease inhibitor	Factor VIII usage		Bleeding pattern
			(pre)	(post)	
2	FVIII < 1	indinavir	36 770	34 900	haematuria
3	FVIII < 1	indinavir	19 470	20 990	occasional nose-bleeds
5	FVIII < 1	ritonavir, saquinavir	59 250	38 580	on prophylaxis throughout nose-bleeds
8	FVIII = 1	indinavir	33 920	27 225	
11	FVIII < 1	indinavir	12 340	10 690	
12	FVIII < 1	indinavir	*20 000	*20 000	
13	FVIII < 1	indinavir	*10 000	*20 000	
14	FVIII < 1	saquinavir	*10 000	*10 000	
18	von Willebrand's	indinavir	0	0	

*No home treatment sheets returned; data collected from treatment issues.

Table 2. Details of 10 patients, who experienced a change in bleeding events after starting the HIV protease inhibitor. The table shows the results of total factor usage before and during HIV protease inhibitor treatment and the patterns of bleeding.

Patient no.	Coagulation defect	HIV protease inhibitor	Factor VIII usage		Bleeding pattern
			(pre)	(post)	
1	FVIII < 1	indinavir	50 000*	100 000*	bleeds at unusual sites, e.g. knuckles, wrist, anterior shin, toe joints; prophylaxis introduced after 5 months on indinavir, and successfully prevented further bleeds.
4	FIX <1, with inhibitors	indinavir	22 000 FEIBA	42 000 FEIBA	bleeds at multiple sites (joints and muscles) simultaneously; after stopping indinavir, bleeding episodes became severe and frequent.
6	FVIII = 1,	indinavir	12 020	20 530	target joints more frequently, also gum and throat
7	FVIII < 1	indinavir	10 600	54 775 (13 285 due to assault)	target joints more frequently, haematuria (×2)
9	FVIII < 1	indinavir	50 033	71 810	no spontaneous joint bleeds in first 6 months on prophylaxis; then breakthrough joint bleeds despite continued prophylaxis; also haematuria (×3) and haematemesis in next 6 months
10	FVIII < 1	indinavir	9200*	40 000*	enlarging pseudotumour, and severe post-operative haemorrhage
15	FVIII = 1	indinavir	0	34 075	muscle and joint bleeds, intraorbital muscle bleed, haematuria
16	FVIII < 1	indinavir	10 070	22 030	multiple joints
17	FVIII 15	ritonavir, saquinavir, indinavir	0	0	nose bleeds, easy bruising and bleeding piles on ritonavir
19	acquired haemophilia in remission	indinavir	0	0	menorrhagia, nose and gum bleeds, and prolonged bleeding from skin wounds

*No home treatment sheets returned; data collected from treatment issues.

の服用前後で比較した結果、2つのグループに患者が分けられた。第1のグループには9人の患者が含まれたが、HIVプロテアーゼ阻害剤投与中に出血パターンが変化しと感じなかったグループであった (Table 1)。第2のグループは9人の血友病患者と後天性血友病の女性患者1人からなり、HIVプロテアーゼ阻害剤投与により出血エピソードの頻度またはパターンが変化しと感じたグループであった (Table 2)。この群の重症血友病患者8人は6カ月の試験期間中に血液製剤投与の総必要量が増加したと

報告していた。2つのグループの患者が使用した総因子量の増加についてMann-Whitney *U*-testを用いて比較したところ、統計学的に差があることが確認された ($p < 0.01$)。HIVプロテアーゼ阻害剤投与以前のより長い期間 (18カ月まで) について投与再開者を解析した結果、6カ月の対照期間で得られた数値が典型的なものであることが示された。出血エピソード数の解析によって、2つのグループ間には明らかな差が認められた (データは示されていない)。

HIVプロテアーゼ阻害剤の使用期間中に出血エピソード

ソードの報告があった10人のうち、5人の患者が普段からよく生じる関節内の出血頻度が増加したとのことであった。残りの5人では、出血パターンの変化、例えば通常起らない部位（異常部位）での出血（中手指節関節、眼内筋肉、鼻出血）がみられた。このグループ内では、もともと血液製剤の使用が必要なかった患者が2人いた。このうち、臨床的に軽症の血友病患者1人がritonavir服用中に鼻出血および痔出血の頻度が増したと報告した。しかし、saquinavirまたはindinavirに変更されてからはこのような症状は生じなかった。寛解期の後天性血友病女性患者は月経が重くなったと感じた。この患者はまたindinavirを開始してから歯肉および鼻出血を生じる頻度が増したとも感じた。同グループでHIVプロテアーゼ阻害剤の服用を続けた患者2人は増加した出血傾向が時間と共にいくらか改善したと感じていた。

このグループの患者では1人を除いて $100 \times 10^9/l$ 以上の血小板が維持された。残りの1人は $75 \times 10^9/l$ であったが、3剤療法を開始する前の値と比較し増加していた。生化学的な肝機能検査では大きな変化はみられなかった。血清ビリルビン値の上昇が3人の患者で認められ、最高値は $47 \mu\text{mol/l}$ であった。過剰な出血のない対照群9人のうち3人のビリルビン値が上昇し、同期間で $80 \mu\text{mol/l}$ まで到達した。indinavirを開始する前後で実施された止血検査（方法論で概説された）の結果からは、出血傾向の変化に関係するような差を明らかにすることはできなかった。

HIVプロテアーゼ阻害剤を服用している患者の異常出血との関連性を明らかにするために、1症例の詳細を紹介したい。

患者 10

これは36歳のアフリカーカリブ系の重症血友病の症例である。この患者は $CD4$ 数が $10 \times 10^6/l$ 未満の状態が3年続いており、3剤抗レトロウイルス療法が開始された。indinavirの開始前、患者には関節出血の経験はほとんどなかった。8年前、右ふくらはぎに小さな偽腫瘍を生じ、切除されたことがあった。1995年に偽腫瘍が再発したが、予防的第八因

子療法によって治療され当初は抑えられていた。しかし、静脈へのアクセスが不良なため中止され、全身状態が悪いことから外科的手段も適切とは考えられなかった。偽腫瘍の大きさは徐々に増す程度であったが、indinavirを含む3剤療法を開始してから非常に大きくなり、4カ月間にわたって適切に第八因子が補充されたにもかかわらず効果はみられなかった。患者の全身状態が改善したため、外科的切除が考慮された。しかし、偽腫瘍がグレープフルーツ大（ $10 \times 10 \times 5 \text{ cm}$ ）となり自然に破裂したため、外科的手術が緊急に実施された。術後の局所止血は当初は良好であったが、24時間後切除部位からの血液滲出が持続するようになった。切除部位を調べバックしたが、出血している血管を確認することはできなかった。しかし重度の局所出血が再発し、3つの血腫を吸引し2週間パッキングしたにもかかわらず、持続した。この間、十分量の第八因子製剤を投与した。合計濃厚赤血球15単位、第八因子122,120単位が投与された。トラネキサム酸を開始しindinavirを中止した結果、出血は最終的には抑えられた。

考 察

HIVプロテアーゼ阻害剤は、翻訳後のgagおよびgag-pol遺伝子のポリペプチド産物をウイルス機能を有するコア蛋白および酵素へプロセッシングするウイルスプロテイナーゼに特異的な作用をもっている⁽³⁾。HIVプロテアーゼは2つの同一99ポリペプチド鎖からなるホモダイマー蛋白である。この構造はレニンおよびペプシンなどのヒトの関連アスパラギン酸プロテアーゼ酵素とは明らかに異なり、ウイルス酵素に特異性の高い阻害物質の開発が可能となった。最近の臨床試験およびNational Steering Committeesからの勧告では、ヌクレオシド同族体とHIVプロテアーゼ阻害剤との併用は標準的な抗レトロウイルス療法として選択される可能性があり、臨床成績およびウイルス量試験によって確認されたように有効性が期待されることが示されている^(4,9,10)。

HIVプロテアーゼ阻害剤が肝酵素チトクロームP₄₅₀によって代謝され、そのためこの系に影響する薬

剤と相互に作用することはよく理解されている^(3,5)。しかしその他の副作用についてはそれほど明らかにされていない。いくつかの HIV 陽性血友病患者に関する症例報告で、HIV プロテアーゼ阻害剤を服用している患者で出血エピソードが増加し、また異常部位に出血が起こることが示唆された⁽⁶⁻⁸⁾。出血性疾患を有する患者に限定した本調査の結果では、HIV プロテアーゼ阻害剤の投与を開始してから半数以上の患者が、出血エピソードの増加または出血症状の変化もしくは両者を経験したと報告した。この結果は出血を治療するために使用された総因子量の増加に反映された。大半の患者では、出血の頻度は増加したが、HIV プロテアーゼ阻害剤投与前と同じ部位で生じた。その他の患者では、出血パターンの変化がより明らかで、手足の小関節や眼内筋肉など通常では生じないような部位で出血が生じた。鼻、咽頭部出血など“粘膜”型の出血が多くなったと感じる患者も何人かいた。このうちいくつかの症例では別の局所的な原因も考えた。同様に血尿に関する報告数も増加し、投与前では2エピソードであったのに対し投与期間中は7エピソードが報告された。寛解期の女性後天性血友病患者では、現在の凝血能は正常であったにもかかわらず鼻および歯肉出血が生じた。しかし、非血友病患者を対象にした HIV プロテアーゼ阻害剤の第 I/II 相試験では出血症状は報告されていない。したがって、現時点では1人のみの患者で生じたこのような変化の意味は不明である。

本研究では直接的な原因となる作用は明らかにされなかったが、出血パターンの変化と HIV プロテアーゼ阻害剤との明らかな関係はこれらの薬剤、特に処方されることが最も多い indinavir にも及ぶと考えられる。その他の症例報告により、ritonavir および saquinavir が異常出血と関連していることが示唆されている⁽⁶⁻⁸⁾。これらを総合すると、このクラスの薬剤に特異的な作用であることが示唆される。また、HIV プロテアーゼ阻害剤はその他の抗レトロウイルス剤と同時に開始されたにもかかわらず、ヌクレオシド同族体が出血パターンの変化に関与しているとの報告はない。

HIV プロテアーゼ阻害剤が血友病患者でさらに出血を生じさせる機序は不明である。我々の研究室で

凝固検査についてスクリーニングを行ったが、特定の変化を明らかにすることはできなかった。血小板減少の関与を示すような確証は得られなかった。HIV プロテアーゼ阻害剤は肝機能に影響することが知られているが、血友病患者では B 型肝炎および C 型肝炎のためさらに悪化する可能性がある⁽¹¹⁾。しかし、生化学的に重大な肝機能低下を示すような所見はみられなかった。大半の患者で全身状態が3剤抗レトロウイルス療法を開始してから明らかに改善した。したがって自宅または職場での活動が活発となった結果として HIV プロテアーゼ阻害剤服用中の出血頻度が増した可能性も考えられるが、異常部位の出血を生じた患者にはあてはまらないであろう。一方、状態の改善により HIV 関連症状が少なくなっている。この症状は入院や血液製剤の使用量増加と関係しているものであった。このような生活の質に関わる検討は本稿の主題ではないが、この分野についてはさらに考慮されるべきであると考えている。

出血症状が HIV プロテアーゼ阻害剤服用後に変化することが示唆された所見から、患者および医療スタッフは異常部位での重篤な出血について警戒しなければならないという重要な結論が導かれた。多くの血友病患者はパターン化した関節および軟部組織出血に順応しており、新たな合併症を認識しそれになれていくのは難しいと考えられる。本試験の2例の患者のように、この合併症のために HIV プロテアーゼ阻害剤を中止する必要性が生じる可能性がある。臨床試験では HIV プロテアーゼ阻害剤が抗 HIV 薬物療法の重要な要素であることが示されていることから、レトロウイルス疾患の治療に関する新たな問題を示唆する。このような合併症の可能性はあるが、HIV プロテアーゼ阻害剤を HIV 陽性血友病患者の治療から切り離すべきではないし、すべての患者に有効ではないにしても（症例1と症例9）、予防的投与により出血を防ぐことはできる。症例2で概略されたように、出血性疾患があり HIV プロテアーゼ阻害剤を服用している患者に手術を行うと、重度の出血を生じる危険性が高くなる場合がある。手術の前に抗レトロウイルス療法について再調査するのが望ましい。また場合によっては HIV プロテアーゼ阻害剤の中止を検討するべきであろう。

まとめると本研究は、HIVに感染した血友病患者にHIVプロテアーゼ阻害剤に使用した結果、高い割合で出血パターンの変化および出血量の増加を生じたことを示した。患者には治療を開始する前にこの点について知らせるべきである。また、異常な部位で重度の出血が生じないかどうか血友病治療部は厳重にモニタすべきである。担当医師が出血症状に対し注意を払わないと考えられる非血友病患者群でHIVプロテアーゼ阻害剤を使用後、鼻出血や月経過多などの出血事象の頻度が高くないかどうかを確認することが重要である。

謝 辞

A. Burns 氏の多大な技術的援助に対し感謝します。

References

- 1 UK Haemophilia Centre Directors Organisation. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Dolin PJ, Spooner RJ, Rizza CR. Mortality before and after HIV infection in the complete UK population of Haemophiliacs. *Nature* 1995; 377: 79–82.
- 2 Cohen JA. HIV infection-1. *BMJ* 1997; 314: 487–91.
- 3 Moyle G, Gazzard B. Current knowledge and future prospects for the use of HIV protease inhibitors. *Drugs* 1996; 51: 701–12.
- 4 BHIVA Guidelines Co-ordinating Committee. Gazzard BG, Moyle GJ, Weber J, *et al.* British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1997; 349: 1086–92.
- 5 Anonymous. Safety issues with anti-HIV drugs. CSM current problems. *Current Problems in Pharmacovigilance (Committee on Safety Medicines)* 1997; 23: 5–6.
- 6 Anonymous. Monitoring but no drug-regimen changes advised for hemophilia patients taking HIV protease inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1999.
- 7 Helal A. HIV protease inhibitors and increased bleeding in hemophilia? *Can Med Assoc J* 1997; 156: 90.
- 8 Ginsburg C, Salmon-Ceron D, Vassilief D, *et al.* Unusual occurrence of spontaneous haematomas in three asymptomatic HIV-infected Haemophilia patients a few days after the onset of ritonavir treatment. *AIDS* 1997; 11: 388–9.
- 9 Major advances in the treatment of HIV-1 infection. *Drug Therapeutics Bull* 1997; 35: 25–9.
- 10 De Cock KM. Guidelines for managing HIV infection. *BMJ* 1997; 315: 1–2.
- 11 Lee CA. Transfusion-transmitted disease. *Haemophilia Bailliere's Clin Haematol* 1996; 9: 369–94.