

# Guideline

## 抗HIV治療ガイドライン

2016年3月



**I はじめに**

**II 2016年3月版の主な変更点**

.....4

**III 抗HIV治療の基礎知識**

- 1. HIV感染症の自然経過 .....6
- 2. HIV感染症の病状を把握するためのパラメーター .....8
  - (1) CD4陽性Tリンパ球数 .....8
  - (2) 血中HIV RNA量 .....8
- 3. HIV感染症治療の目的 .....9

**IV 抗HIV治療の開始時期（成人、慢性期）**

- 1. 治療開始時期と治療成績 .....12
  - (1) 治療開始時期の参考となるパラメーター .....12
  - (2) 未治療で経過観察した場合のHIV感染者のエイズ発症率 .....13
  - (3) ARTを開始した場合のHIV感染者の生命予後 .....13
- 2. 本ガイドラインが提唱する治療開始時期基準 .....16

**V 初回治療に用いる抗HIV薬の選び方**

- 1. 抗HIV薬選択の基本 .....20
- 2. 初回治療として選択すべき薬剤の組み合わせ .....22
  - (1) 推奨薬 .....22
  - (2) 代替薬およびその他の薬剤 .....25
- 3. 副作用に関する配慮 .....26
- 4. 内服しやすさ（服薬率の維持）への配慮 .....28
- 5. わが国で実際に使用されている  
抗HIV薬とARTの組み合わせ .....29

**VI 治療失敗時の薬剤変更**

- 1. 「治療失敗」の定義 .....36
- 2. 「治療失敗」の原因 .....38
  - (1) 薬剤耐性ウイルスによる感染 .....38
  - (2) 服薬率 .....39
  - (3) 血中薬物動態 .....40
- 3. 耐性検査（遺伝子型）の解釈と治療薬の変更 .....40
  - (1) 耐性検査の基礎知識 .....40
  - (2) 耐性検査（遺伝子型）の結果に基づく抗HIV療法の変更 .....41
- 4. 多剤耐性症例に対するSalvage療法 .....45

**VII 抗HIV薬の作用機序と薬物動態**

- 1. 抗HIV薬の作用機序 .....52
  - (1) HIVの増殖サイクル .....52
  - (2) ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤: NRTI .....53
  - (3) 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤: NNRTI .....54
  - (4) プロテアーゼ阻害剤: PI .....62
  - (5) インテグラーゼ阻害剤: INSTI .....62
  - (6) CCR5阻害剤 .....62
- 2. 抗HIV薬の投与量・投与方法 .....63
- 3. 抗HIV薬の代謝と薬物相互作用 .....63
  - (1) ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI） .....63
  - (2) 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI） .....64
  - (3) プロテアーゼ阻害剤（PI） .....64
  - (4) インテグラーゼ阻害剤（INSTI） .....64
  - (5) CCR5阻害剤 .....64
- 4. 抗HIV薬のTDM .....65
  - (1) 血中濃度測定方法 .....65
  - (2) 血中濃度測定が可能な抗HIV薬 .....66
  - (3) ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI） .....66
  - (4) 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI） .....66
  - (5) プロテアーゼ阻害剤（PI） .....67
  - (6) インテグラーゼ阻害剤（INSTI） .....68
  - (7) CCR5阻害剤 .....68

**VIII 抗HIV薬の副作用**

- 1. 代謝異常と動脈硬化性疾患 .....70
- 2. 肝機能障害 .....73
- 3. 腎障害 .....73
- 4. 薬疹 .....74
- 5. 骨壊死、骨減少症 .....75
- 6. 中枢神経症状・精神症状 .....75
- 7. 抗HIV薬と他剤の併用について .....76
- 8. 乳酸アシドーシス .....76
- 9. リポアτροφイー .....78
- 10. その他注意すべき薬剤について .....78

**IX 免疫再構築症候群**

- 1. 概念・診断 .....84
- 2. リスク評価 .....87
- 3. 主な免疫再構築症候群の病態 .....87
  - (1) 带状疱疹 .....89
  - (2) 非結核性抗酸菌症 .....89
  - (3) サイトメガロウイルス感染症 .....89
  - (4) ニューモシスチス肺炎 .....90
  - (5) 結核症 .....90
- 4. 対応方法 .....91
  - (1) 抗HIV治療開始前の対応 .....91
  - (2) 免疫再構築症候群への対処 .....93

X 結核合併症例での抗HIV療法

- 1. 疫学 .....98
- 2. ART (antiretroviral therapy) がきわめて有効な時代におけるAIDSと結核.....98
- 3. HIV感染症合併結核の治療上の問題点.....98
- 4. HIV感染症合併結核の治療 .....101
- 5. ARTの開始時期.....101
- 6. 結核の予防.....103

XI HIV/HBV共感染者での抗HIV療法

- 1. 疫学 .....106
- 2. HIV/HBV共感染におけるHBV Genotype A (Ae) の役割 .106
- 3. HIV感染がHBV肝炎に与える影響.....107
- 4. 抗HBV薬の種類 .....107
- 5. HIV/HBV共感染におけるB型慢性肝炎の治療適応と治療薬の選択.....108
- 6. HIV感染者におけるHBVワクチン、HAVワクチンの推奨 ...111

XII HIV/HCV共感染者での抗HIV療法

- 1. 疫学 .....114
- 2. 自然経過.....114
  - (1) 急性肝炎.....114
  - (2) 慢性肝炎.....115
- 3. HIV・HCV重複感染症と肝細胞の脂肪化.....115
- 4. HIV感染症がHCV感染症の自然経過に及ぼす影響.....116
- 5. HCV感染症がHIV感染症の自然に及ぼす影響 .....116
- 6. HIV・HCV感染症肝線維化の評価.....116
- 7. ALT値が正常の場合の考え方.....117
- 8. ARTのHCV感染症に対する影響 .....117
- 9. ARTと薬剤性肝障害 .....118
- 10. HIV/HCV共感染症の抗HCV療法にあたっての原則 .....118
- 11. HIV/HCV共感染症の抗HCV療法の効果
  - プロテアーゼ阻害薬の発売前まで - .....119
- 12. HIV/HCV共感染症の抗HCV療法の効果
  - プロテアーゼ阻害薬を用いた治療 - .....119
  - (1) テラプレビルtelaprevir .....119
  - (2) シメプレビルsimeprevir.....120
  - (3) 国内で行うことのできるインターフェロンフリーの治療..121
  - (4) 海外で行うことのできるインターフェロンフリーの治療..121
- 13. 抗HIV薬の肝臓に及ぼす影響 .....122
- 14. 免疫再構築症候群.....123
- 15. ウイルス排除後の発癌 .....123

XIII 急性HIV感染症とその治療

- 1. 病態 .....132
- 2. 臨床経過.....132
- 3. 治療 .....133

XIV 小児、青少年期における抗HIV療法

- 1. 小児の抗HIV治療において考慮すべき重要項目.....136
- 2. 小児におけるHIV感染症の診断.....137
- 3. 小児におけるHIV感染症のモニタリング.....138
- 4. 抗HIV療法の開始時期.....139
- 5. 治療薬の選択 .....141
- 6. 抗レトロウイルス療法の変更 .....147
- 7. 変更する治療薬の内容 .....148
- 8. 思春期における抗HIV療法 .....148

XV 医療従事者におけるHIVの曝露対策

- 1. 職業上曝露によるHIV感染のリスク .....152
- 2. 血液・体液曝露の防止 .....153
- 3. 血液・体液曝露時の対応.....153
- 4. 曝露後抗HIV薬内服 .....155
- 5. HIV 曝露後予防の経過観察.....159
- 6. 各医療機関での確認事項 .....159
- 7. 参考資料.....160

XVI 薬剤の添付文書ほか治療に際して参考となるwebサイトの紹介

- .....164

抗HIV治療ガイドラインは、わが国におけるHIV診療を世界の標準レベルに維持することを目的に平成10年度に初めて発行された。その作成は、厚生労働科学研究（旧厚生科学研究）の一環として下記の研究班が担当し、年1回のアップデートを実施してきた。

平成10年度：「我が国におけるHIV診療ガイドラインの開発に関する研究」班  
（岩本愛吉班長）

平成11年度：「日本におけるHIV診療支援ネットワークの確立に関する研究」班  
（秋山昌範班長）

平成12～14年度：「HIV感染症の治療に関する研究」班（岡慎一班長）

平成15～17年度：「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班（木村哲班長）

平成18～20年度：「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究」班（白阪琢磨班長）

平成21年度からは厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班（白阪琢磨班長）が本ガイドラインのアップデートを担当している。同研究班では、現場での具体的手順を提示する「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」の作成も行っており、最新のエビデンスに基づいて科学的に適切な治療指針を提示する本ガイドラインと補完しあって、国内のHIV診療に役立ててもらえるよう意図した。

国内のHIV感染者数は年々増加しており、もはや少数のエキスパートだけで治療を担える時代ではなくなってきている。一方、HIV感染症の治療は日進月歩であり、診療経験の少ない医師が個別にその進歩をフォローすることは容易ではない。本ガイドラインは、現場でHIV診療に当たられる先生方が熟読することにより治療方針の意思決定が出来るように配慮した。最新のエビデンスに基づくとともに、わが国の実状にも合った的確な指針を作成するというガイドラインの目的を達成するために、ご尽力いただいた改訂委員の先生方に感謝申し上げる。監修いただいた白阪琢磨班長にもあらためて深謝の意を表したい。

本ガイドラインが、わが国におけるHIV感染症診療の一助となるよう、委員一同で願っている。

<ガイドライン改訂委員（敬称略、アイウエオ順）>

今村 顕史（がん・感染症センター都立駒込病院）

潟永 博之（国立国際医療研究センター）

鯉淵 智彦（東京大学医科学研究所附属病院）

古西 満（奈良県立医科大学）

立川 夏夫（横浜市立市民病院）

外川 正生（大阪市立総合医療センター）

永井 英明（国立病院機構東京病院）

藤井 毅（東京医科大学八王子医療センター）

村松 崇（東京医科大学）

山元 泰之（東京医科大学）

吉野 宗宏（国立病院機構姫路医療センター）

四柳 宏（東京大学）

2016年3月

研究分担者 鯉淵 智彦



前年度版から変更した主要な箇所には黄色のマーカ―を付してある。以下に、2016年3月版で変更・追記した主要なポイントを挙げる：

- ▶ 2015年に発表された大規模比較試験の結果に基づき治療開始基準を改訂した（第IV章）。原則としてCD4数に関わらずすべてのHIV感染者に治療開始を推奨する。推奨の強さはCD4数が500/μL以下の場合強い推奨（AI）、500/μLより多い場合は中等度の推奨（BI）である。ただしAIDSを発症している場合および妊婦では、CD4数に関わらず治療開始を強く推奨する（AI）。
- ▶ 初回治療に推奨される組み合わせを改訂した（第V章）。長期使用に伴う有害事象の頻度やウイルス抑制効果の十分なエビデンスの有無などを考慮して、推奨薬を6通りとした。EFVおよびATV+rtvを含む組み合わせは代替薬となった。
- ▶ C型慢性肝炎に対するDAA（Direct-Acting Antivirals）治療に関し、Sofosbuvir+Ledipasvirの成績など最近の知見を追加し、抗HIV療法との併用時の注意点を記した（第XII章）。
- ▶ 小児、青少年期における治療に関し、最新のガイドラインに基づき推奨開始基準を改訂した（第XIV章）。

その他の章にも適宜加筆・修正を行ない、内容をアップデートしている。

<付>「推奨の強さ」と「推奨のエビデンスの質」をそれぞれA～C、I～IIIの三段階に分け、推奨評価の基準を記載した。

推奨の強さ	推奨のエビデンスの質
A:強く推奨	I: 臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が1件以上
B:中程度の推奨	II: 長期的な臨床的エンドポイントを設定した、適切にデザインされた非無作為化臨床試験または観察コホート研究が1件以上
C:任意	III: 専門家の見解

XIV章の「小児、青少年期における抗HIV療法」における推奨評価基準の内容は成人と異なる（下表）。

推奨の強さ	推奨のエビデンスの質
A:強く推奨	I: <u>小児</u> で臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が1件以上。 I*: <u>成人</u> で臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が1件以上あり、 <u>小児</u> でも非無作為化比較試験、またはコホート研究が1つ以上。
B:中程度の推奨	II: <u>小児</u> で長期的な臨床的エンドポイントを設定した、適切にデザインされた非無作為化臨床試験または観察コホート研究が1件以上
C:任意	II*: <u>成人</u> で長期的な臨床的エンドポイントを設定した、適切にデザインされた非無作為化臨床試験または観察コホート研究が1件以上あり、 <u>小児</u> でも（小規模の）非無作為化比較試験、またはコホート研究が1つ以上 III: 専門家の見解

## <付>本ガイドラインで頻繁に用いられる略語

ART	: anti-retroviral therapy、抗レトロウイルス療法
NRTI	: nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor、 核酸系（ヌクレオシド/ヌクレオチド）逆転写酵素阻害剤
NNRTI	: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor、非核酸系逆転写酵素阻害剤
PI	: protease inhibitor、プロテアーゼ阻害剤
unboosted PI	: rtv（リトナビル）を併用しないPI
boosted PI	: rtvを併用するPI
INSTI	: integrase strand transfer inhibitor、インテグラーゼ阻害薬 薬剤名は原則としてアルファベット3文字略称で示した（表V-1）参照。

## 利益相反の申告

各改訂委員には、下記の基準で利益相反状況の申告を得た（内科系14学会によって作成された「臨床研究の利益相反（COI）に関する共通指針」による）。

1. 臨床研究に関連する企業・組織や団体の役員、顧問職については、1つの企業・組織や団体からの報酬額が年間100万円以上とする。
2. 株式の保有については、1つの企業についての1年間の株式による利益が100万円以上の場合、あるいは当該全株式の5%以上を所有する場合とする。
3. 企業・組織や団体からの特許権使用料については、1つの権利使用料が年間100万円以上とする。
4. 企業・組織や団体から、会議の出席（発表）に対して支払われた日当（講演料など）については、一つの企業・団体からの年間の講演料が合計50万円以上とする。
5. 企業・組織や団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料については、1つの企業・組織や団体からの年間の原稿料が合計50万円以上とする。
6. 企業・組織や団体が提供する研究費については、一つの企業・団体から臨床研究（受託研究費、共同研究費など）に対して支払われた総額が年間200万円以上とする。
7. 企業・組織や団体が提供する奨学（奨励）寄付金については、1つの企業・組織や団体から、申告者個人または申告者が所属する部局（講座・分野）あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間200万円以上の場合とする。
8. 企業・組織や団体が提供する寄付講座に申告者らが所属している場合とする。
9. その他、研究とは直接無関係な旅行、贈答品などの提供については、1つの企業・組織や団体から受けた総額が年間5万円以上とする。但し、6、7については、筆頭発表者個人か、筆頭発表者が所属する部局（講座、分野）あるいは研究室などへ研究成果の発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業や団体などからの研究経費、奨学寄付金などの提供があった場合に申告する必要がある。

上記の基準に基づいて得た申告内容は以下の通りである。

委員へ講演料を支払っている企業・団体

ヤンセンファーマ株式会社、ファイザー株式会社

委員の所属部門へ研究費を支払っている企業・団体 シミック PMS 株式会社

### ガイドライン使用上の注意

抗HIV治療ガイドラインは2016年3月現在の情報に基づいて記載されている。本ガイドラインは、医療者がHIV感染症の診療を行う場合の指針であり、最終的に診療をどのように行うかは個別の症例で病態を把握し、患者への利益を考えた上での判断が優先される。

追訴されるべき法的論拠を本ガイドラインが提供するものではない。

## 要約

- HIV感染症は大きく3つの病期（急性感染期、無症候期、AIDS期）に分けることができる。AIDS期には日和見疾患に罹患する危険が生じるが、初感染からAIDS期に至るまでの時間は症例により異なる。
- HIV感染症をモニターする上では、免疫状態の指標となるCD4陽性Tリンパ球数および抗ウイルス療法の治療効果の指標となる血中HIV RNA量が重要なパラメーターである。
- 現在、標準的に行われている抗レトロウイルス療法（ART）は、HIVの増殖を効果的に抑制し感染者のAIDS進行を防止することができる。しかし、ARTにより体内からウイルスを駆逐するためには少なくとも数十年間の治療が必要と考えられており、事実上治癒は困難である。

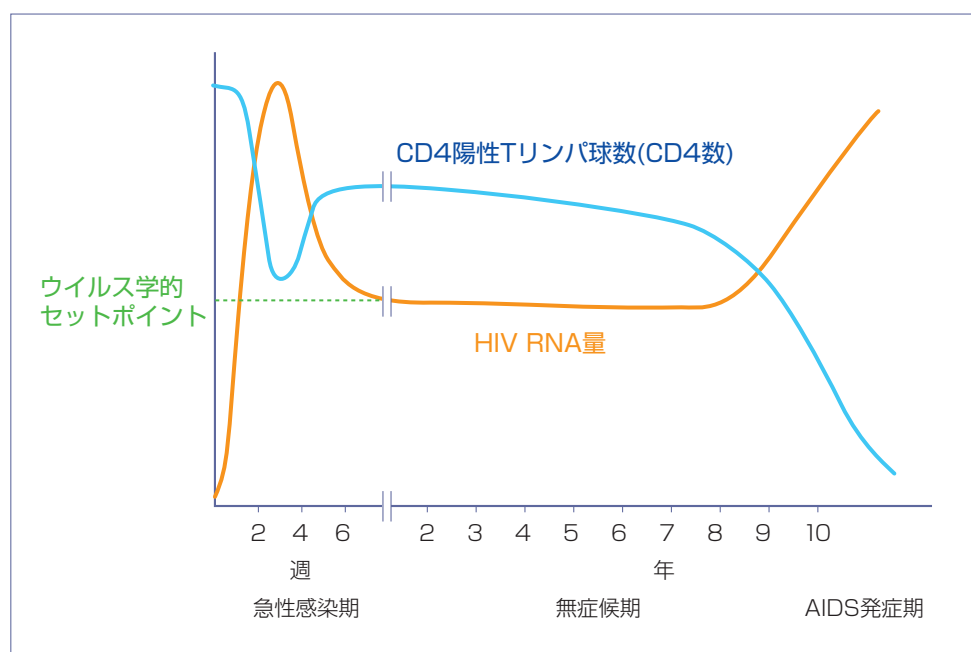
## 1. HIV感染症の自然経過

HIVは主としてCD4陽性Tリンパ球とマクロファージ系の細胞に感染するレトロウイルスである。感染したHIVはリンパ組織の中で急速に増殖し、感染後1～2週の間100万（ $1 \times 10^6$ ）コピー/mLを越えるウイルス血症を呈する。約半数の患者は、この時期に発熱、発疹、リンパ節腫脹などの急性感染症状を呈する。HIVに対する特異的な免疫反応が立ち上がってくるとウイルスは減少するが、完全には排除されない。やがて活発に増殖するウイルスとそれを抑え込もうとする免疫系が拮抗し、慢性感染状態へと移行する。慢性感染状態における血中のHIV RNA量は個人で比較的安定した値に保たれ、この値をウイルス学的「セットポイント」と呼ぶ（図III-1）。血中HIV RNA量とHIV感染症の進行速度（CD4陽性Tリンパ球の減少速度）との間には緩やかな逆相関関係があるが、患者ごとで大きなばらつきがあることに注意する必要がある<sup>1,2)</sup>。

患者の免疫機構とHIVが拮抗した状態は、これまで平均10年くらい持続するといわれてきた。この間、感染者は、ほとんど症状なく経過する（無症候期）。近年、米国では新たに感染した患者のうち36%が1年以内に後天性免疫不全症候群（AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome）を発症したという<sup>3)</sup>。この要因として以前に比べてウイルス学的「セットポイント」が上昇している<sup>4)</sup>、CD4陽性Tリンパ球数（以下、CD4数）の減少が早い<sup>5)</sup>、といった報告があり、HIVの病原性が変化した可能性が示唆されている。しかしその一方で、これらの臨床的指標は変化しておらずHIVの病原性変化を示唆する所見はないとする報告もあり<sup>6,7)</sup>、一定の見解は得られていない。いずれにせよ、無症候期の間もHIVは増殖し続け、HIVの主要な標的細胞であるCD4陽性Tリンパ球はほとんどの感染者で減少していくが、減少の速度は個人差が大きい。CD4陽性Tリンパ球は、正常な免疫能を維持するために必要な細胞であり、その数が200/ $\mu$ Lを下回るようになると細胞性免疫不全の状態を呈し、表III-1に示すような種々の日和見感染症、日和見腫瘍（AIDS指標疾患）を併発しやすくなる。この状態が、後天性免疫不全症候群（AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome）である。抗HIV療法が行われない場合、AIDS発症後死亡にいたるまでの期間は約2年程度であるとされている。

以上のように、HIV感染症は大きく3つの病期（急性感染期、無症候期、AIDS

図III-1 HIV感染症の臨床経過



III

表III-1 AIDS指標疾患

A. 真菌症	1. カンジタ症（食道、気管、気管支、肺） 2. クリプトコッカス症（肺以外） 3. コクシジオイデス症 <sup>1)</sup> 4. ヒストプラズマ症 <sup>1)</sup> 5. ニューモシスチス肺炎
B. 原虫感染症	6. トキソプラズマ脳症（生後1ヶ月以後） 7. クリプトスポリジウム症（1ヶ月以上続く下痢を伴ったもの） 8. イソスポラ症（1ヶ月以上続く下痢を伴ったもの）
C. 細菌感染症	9. 化膿性細菌感染症 <sup>2)</sup> 10. サルモネラ菌血症（再発を繰り返すもので、チフス菌によるものを除く） 11. 活動性結核（肺結核又は肺外結核） <sup>1,3)</sup> 12. 非結核性抗酸菌症 <sup>1)</sup>
D. ウイルス感染症	13. サイトメガロウイルス感染症（生後1ヶ月以後で、肝、脾、リンパ節以外） 14. 単純ヘルペスウイルス感染症 <sup>4)</sup> 15. 進行性多巣性白質脳症
E. 腫瘍	16. カポジ肉腫 17. 原発性脳リンパ腫 18. 非ホジキンリンパ腫（a. 大細胞型・免疫芽球型、b. Burkitt型） 19. 浸潤性子宮頸癌 <sup>3)</sup>
F. その他	20. 反復性肺炎 21. リンパ性間質性肺炎／肺リンパ過形成：LIP/PLH complex（13歳未満） 22. HIV脳症（痴呆又は亜急性脳炎） 23. HIV消耗性症候群（全身衰弱又はスリム病）

<sup>1)</sup> a: 全身に播種したもの、b: 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの  
<sup>2)</sup> 13歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌等の化膿性細菌により以下のいずれかが2年以内に、2つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの  
     a: 敗血症、b: 肺炎、c: 髄膜炎、d: 骨関節炎、e: 中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍  
<sup>3)</sup> C11活動性結核のうち肺結核、およびE19浸潤性子宮頸癌については、HIVによる免疫不全を示唆する症状又は所見がみられる場合に限る  
<sup>4)</sup> a: 1ヶ月以上持続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの  
     b: 生後1ヶ月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの



期)に分けることができる。急性感染期とAIDS期の長さには比較的個体差が少なく、無症候期の長さに大きな個体差がある。無症候期をいかにコントロールするかということがHIV感染症の予後と密接に関係する。

## 2. HIV感染症の病状を把握するためのパラメーター

### (1) CD4陽性Tリンパ球数

CD4数は、HIV感染症により障害をうけた患者の免疫力を反映する重要な指標となる。健常者のCD4数は500~1,000/ $\mu$ Lで、感染者において200/ $\mu$ L未満となると日和見疾患のリスクが高まる。測定ごとの変動が大きいので、複数回(通常は2,3回)の検査での判定が必要となる。

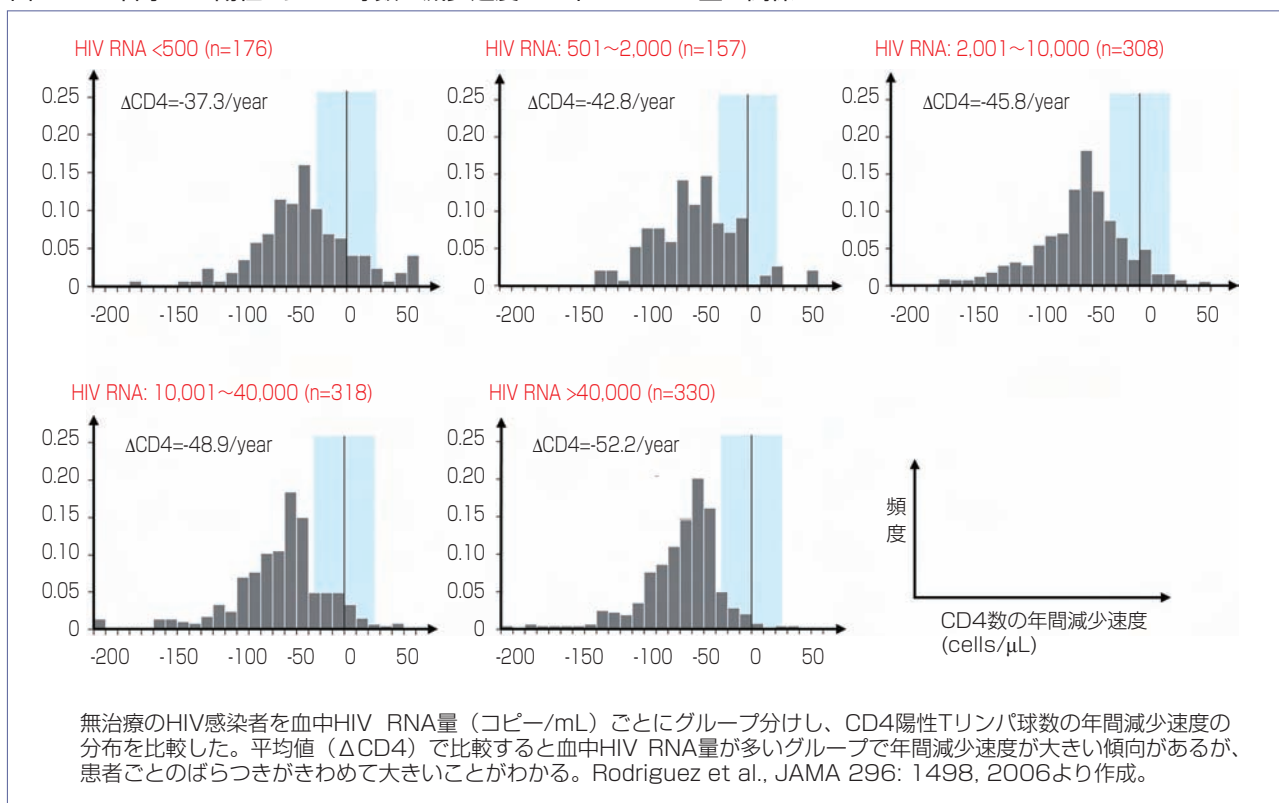
### (2) 血中HIV RNA量

わが国では血中HIV RNA量の測定は2008年以降、一般的にリアルタイムPCR法(TaqMan PCR法)が用いられており、主要な外注検査会社で実施することができる。リアルタイムPCR法の導入直後は、2007年以前に用いられてきたアンプリコア法との相関が(特に低RNA量の場合に)問題となった時期もあったが、適切な検体処理を行うことにより正しい測定結果が得られるようになった。さらに2011年9月からは、プライマーやDNAプローブのミスマッチなどが原因で生じる低反応性を解決するためにコバスTaqManHIV-1「オート」v2.0法への移行が開始された。従来のv1.0はgag領域のみに対するプライマーやDNAプローブを使用していたが、v2.0はgagに加えLTR領域内も標的配列としており、検出感度も20コピー/mLへと改良されている。

血中HIV RNA量が検出限界以下となっても、体内からウイルスが消失したことにはならない。また測定ごとのばらつきの大きな検査で3倍(0.5 log)以下の違いは有意な変化と考えないので、複数回の検査で判断する必要がある。なお、治療後にHIV RNA量をどの程度まで低下させればよいのか、薬剤耐性ウイルスの出現を抑制できる血中HIV RNA量の閾値はいくつか、などについてはまだ明確な結論が出ていない。血中HIV RNA量が200コピー/mLを超える状態が続くと薬剤耐性ウイルスが生じやすくなるという報告<sup>8,9,10)</sup>などから、DHHSガイドラインではウイルス学的失敗(virologic failure)を「血中HIV RNA量が200コピー/mL未満を維持できない状態」と定義している<sup>11)</sup>。

抗HIV療法を行なう際には、血中HIV RNA量が治療効果判定のための最も重要な指標となる。また、血中HIV RNA量はHIV感染症の進行の早さ、すなわちCD4数の減少速度とある程度の相関傾向があることがわかっている。しかし注意しなくてはならないのは、この相関には患者ごとのばらつきが非常に大きいことである。図III-2は、無治療のHIV感染者を血中HIV RNA量ごとにグループ分けし、CD4数の年間減少速度の分布を比較したものである<sup>2)</sup>。平均値(グラフ中の $\Delta$ CD4)で比較すると血中HIV RNA量が多いグループで減少が速い傾向があるのは確かであるが、患者ごとのばらつきがきわめて大きいことがわかる。例えば、血中HIV RNA量が500コピー/mL未満のグループではCD4陽性Tリンパ球の減少がほとんど見られない患者がいる一方で、年間100/ $\mu$ L以上減少する患者もいる。未治療患者における血中HIV RNA量はあくまでもHIV感染症の進行の速さ予測するための因子の一つにすぎず、定期的にCD4数を測定して個々の症例ごとに評価をすることが重要である。

図 III-2 年間CD4陽性Tリンパ球数の減少速度と血中HIV RNA量の関係



### 3. HIV感染症治療の目的

無症候期においてもHIVは活発に増殖し、CD4陽性Tリンパ球をはじめとする免疫系を破壊し続けている。抗HIV療法によりHIVの増殖を十分に抑制すると、胸腺から新たにナイーブTリンパ球が供給されCD4数が増加し、日和見感染症の減少およびAIDSによる死亡者数の減少につながる。現在用いられている抗HIV薬は、HIVの増殖サイクルを阻害する薬剤であり、その効果判定は血中HIV RNA量を測定することにより行われる。一方、HIVの増殖阻害によってどの程度免疫力が回復したかは、CD4数が指標となる。

現在標準的に行われる抗レトロウイルス療法 (ART) は、強力にHIVの増殖を抑制し患者の免疫能を回復させることが出来る。そのおかげでHIV感染者の生命予後は著しく改善されたが、ARTをもってしてもHIVを感染者の体内から駆逐することは容易ではない。その主な理由は、HIVの一部がメモリーTリンパ球と呼ばれる寿命の長い細胞に潜伏感染していることにある<sup>12)</sup>。HIVの駆逐のためにはこの感染細胞が消滅するまでARTを継続する必要がある、そのために要する期間は平均73.4年と推定されている (表III-2)。このことは、ARTを開始したHIV感染者は事実上生涯治療を継続する必要があることを意味する。100%に近い内服率を守りながら長期間の薬剤の内服を続けることは、患者のQOLの低下、経済的負担、長期毒性の危険性など様々な問題を惹起する。現行の抗HIV治療でHIVを駆逐する (治癒させる) ことが事実上困難であるという背景のもと、ARTの開始は、それ以上ART開始を遅らせると患者の生命予後に影響を与える時期まで待つのが2000年代前半の流れであった。しかし、最近になって、HIVの増殖を許しておくことが非AIDS合併症 (心血管疾患や肝疾患、腎疾患) のリスクを上昇させると考えられるようになってきたことや、治療薬が以前より進歩したこともあり、ARTの開始は再び早まる方向にある (次章で詳説する)。

表III-2 HIVが潜伏感染している細胞を排除するのに要する期間<sup>文献1,2)</sup>

患者	症例数	ARTの期間	潜伏感染細胞の半減期	潜伏感染細胞の排除に要する期間 <sup>1)</sup>
全症例	59人	45.4ヶ月	44.2ヶ月	73.4年
Blip (+) <sup>2)</sup>	21人	53.0ヶ月	57.7ヶ月	95.8年
Blip (-) <sup>2)</sup>	18人	62.1ヶ月	30.8ヶ月	51.2年

1) HIVの潜伏感染細胞はおおよそ $10^6$ 個存在すると考えられる。これが1未満になるまでの期間

2) 10回の連続した測定で測定感度 (50コピー/mL) 以上のウイルス量が検出された症例をblip (+)、検出されなかった症例をblip (-)とする

## 文献

- Mellors, J. W., C. R. Rinaldo, Jr., P. Gupta, R. M. White, J. A. Todd, and L. A. Kingsley. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167-70. 1996.
- Rodriguez, B., A. K. Sethi, V. K. Cheruvu, W. Mackay, R. J. Bosch, M. Kitahata, S. L. Boswell, W. C. Mathews, D. R. Bangsberg, J. Martin, C. C. Whalen, S. Sieg, S. Yadavalli, S. G. Deeks, and M. M. Lederman. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *JAMA* 296:1498-506. 2006.
- CDC; Cases of HIV Infection and AIDS in the United States and Dependent Areas, 2007. (<http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/2007report/table2.htm>)
- Gras, L., S. Jurriaans, M. Bakker, A. van Sighem, D. Bezemer, C. Fraser, J. Lange, J. M. Prins, B. Berkhout, and F. de Wolf. Viral load levels measured at set-point have risen over the last decade of the HIV epidemic in the Netherlands. *PLoS One* 4:e7365. 2009.
- Crum-Cianflone, N., L. Eberly, Y. Zhang, A. Ganesan, A. Weintrob, V. Marconi, R. V. Barthel, S. Fraser, B. K. Agan, and S. Wegner. Is HIV becoming more virulent? Initial CD4 cell counts among HIV seroconverters during the course of the HIV epidemic: 1985-2007. *Clin Infect Dis* 48:1285-92. 2009.
- Herbeck, J. T., G. S. Gottlieb, X. Li, Z. Hu, R. Detels, J. Phair, C. Rinaldo, L. P. Jacobson, J. B. Margolick, and J. I. Mullins. Lack of evidence for changing virulence of HIV-1 in North America. *PLoS One* 3:e1525. 2008.
- Troude, P., M. L. Chaix, L. Tran, C. Deveau, R. Seng, J. F. Delfraissy, C. Rouzioux, C. Goujard, and L. Meyer. No evidence of a change in HIV-1 virulence since 1996 in France. *AIDS* 23:1261-7. 2009.
- Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 16:1039-44. 2002.
- Boillat-Blanco N, Darling KE, Schoni-Affolter F, Vuichard D, Rougemont M, Bernasconi E, Aouri M, Clerc O, Furrer H, Gunthard HF, Cavassini M. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2014.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *AIDS* 29:373-83.2015.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (米国DHHS、January 28, 2016). <http://www.aidsinfo.nih.gov/>よりダウンロード可能

12. Wei, X., S. K. Ghosh, M. E. Taylor, V. A. Johnson, E. A. Emini, P. Deutsch, J. D. Lifson, S. Bonhoeffer, M. A. Nowak, B. H. Hahn, and et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 373:117-22. 1995.
13. Ho, D. D., A. U. Neumann, A. S. Perelson, W. Chen, J. M. Leonard, and M. Markowitz. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373:123-26. 1995.
14. Siliciano, J. D., J. Kajdas, D. Finzi, T. C. Quinn, K. Chadwick, J. B. Margolick, C. Kovacs, S. J. Gange, and R. F. Siliciano. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4<sup>+</sup> T cells. *Nat Med* 9:727-28.2003.

本章は、慢性期の成人 HIV 感染者に対する初回治療について記述している。治療失敗例については第 VI 章を、急性 HIV 感染症については第 XIII 章を参照されたい。

### 要約

- CD4数に関わらずすべてのHIV感染者に抗HIV治療の開始を推奨する。推奨の強さはCD4数が500/ $\mu$ L以下の場合強い推奨（AI）、500/ $\mu$ Lより多い場合は中等度の推奨（BI）である。ただしAIDS発症している場合および妊婦では、CD4数に関わらず治療の開始を強く推奨する（AI）。
- 治療開始にあたっては、服薬遵守の重要性を教育することや医療費減免のための社会資源の活用方法などについても詳しく説明しておかなければならない。早期の治療開始が推奨される近年においてはこれらの点への対応が以前にも増して重要となっている。

## 1. 治療開始時期と治療成績

前章で述べたように、現在の抗HIV薬による治療ではHIVを駆逐するためには数十年間治療を継続する必要があると考えられており（表III-2）、それ以前に治療を中断すればHIVは再増殖し治療前の状態に戻ってしまう。このことは、治療開始が必要な段階に到達した場合、患者はほぼ生涯にわたって治療を継続する必要があることを意味し、それに伴うQOLの低下、経済的負担、治療薬による副作用など様々な問題が生じる。したがって、いつ治療を開始すべきかについては、“治療効果”という正の側面と“副作用”などの負の側面とのバランスをどのように考えるかにより決定されねばならない。“治療効果”の指標となるのは、AIDS発症阻止と生命予後の改善である。以下にこの2点に関して、過去の臨床統計から明らかとなったエビデンスを示す。

### (1) 治療開始時期の参考となるパラメーター

慢性期の無症候性HIV感染症患者に対して治療開始時期を決める重要なパラメーターは、CD4陽性Tリンパ球数（以下、CD4数）とHIV RNA量である。前章で解説したように、HIV RNA量とCD4数の減少速度はある程度の相関はあるが、患者ごとのばらつきが大きい（図III-2）。

治療開始時の血中HIV RNA量について、10万コピー/mL以上の群は10万コピー/mL未満の群に比較して治療後の生命予後が低下することが3つのグループから報告されている<sup>1-3</sup>。しかしながら、患者を治療開始時のCD4数によって200/ $\mu$ L以上の群に限定すれば、血中HIV RNA量が10万コピー/mL以上と未満の群の生命予後に統計学的な有意差は得られていない<sup>4</sup>。この報告では、血中HIV RNA量を5万コピー/mLおよび20万コピー/mLでも分けて解析しているが、いずれも生命予後に有意差は認められていない。

HIV感染症の病態が「CD4陽性Tリンパ球を中心とする免疫の破綻」であることから、開始基準としてはCD4数がより重要視されてきた。海外のガイドライン（DHHSガイドライン<sup>5</sup>、European AIDS Clinical Society（EACS）ガイドライン<sup>6</sup>、



International AIDS Society (IAS)-USA Panelガイドライン<sup>7)</sup>でも第一のパラメーターはCD4数である。

## (2) 未治療で経過観察した場合のHIV感染者のエイズ発症率

Mellorsらは、抗HIV療法を行っていないHIV感染者が3年後にAIDSを発症（AIDS指標疾患発症、表III-1参照）する頻度を、フォローアップ開始時のCD4数と血中HIV RNA量ごとに分けて解析している<sup>8)</sup>。表IV-1に示すように、3年後のAIDS発症リスクはCD4数が少ないほど高く、血中HIV RNA量が多いほど高い。3年後のAIDS発症リスクが30%を越えるのは、CD4数が350/ $\mu$ L以下、あるいは血中HIV RNA量55,000コピー/mL以上の患者群である。

表IV-1 未治療患者が3年後にAIDSを発症する頻度 (%)

		CD4陽性Tリンパ球数(/ $\mu$ L)				
		>750	750-501	500-351	350-201	<200
ウイルス量	<1.5K	ND	3.7	ND	ND	ND
	1.5K-7K	2	2	2	ND	ND
	7K-20K	3.2	8.1	8.1	8.1	ND
	20K-55K	9.5	16.1	16.1	40.1	40.1
	>55K	32.6	32.6	42.9	64.4	85.5

Mellors et al. Science 272: 1167, 1996より作成  
 ND:データなし、ウイルス量:RT-PCR法(10<sup>3</sup>コピー/mL)  
 ピンクの欄はAIDS発症率が30%以上の組み合わせを示す

## (3) ARTを開始した場合のHIV感染者の生命予後

治療開始後の生命予後を左右する要因の一つとして、ART後のCD4数の回復の程度が挙げられる。Mooreらによれば、治療開始後のCD4数の回復は、開始前のCD4数が350/ $\mu$ L以上と未満の群とで明確な差異があり、CD4数が200~349/ $\mu$ Lで治療を開始した症例では、CD4数が正常域まで回復することは期待できない(図IV-1)<sup>9)</sup>。7年間のARTを行った患者を対象としたデータでも、治療前のCD4数がその後のCD4数の回復に大きく影響することが示されている<sup>10)</sup>。

治療開始基準となるCD4数を定めるための初の無作為比較試験の結果は2010年に発表された<sup>11)</sup>。しかし、CD4数200/ $\mu$ L未満群と200~350/ $\mu$ L群との比較試験であったため、現在の開始基準に大きな影響を与えることはなかった。200/ $\mu$ L未満で治療開始した群では死亡率が有意に高く(ハザード比4.0、 $p=0.0011$ )、この試験は予定していた観察期間を待たずに中止されている。

無作為化された比較研究ではないものの、対照群を設定した国際共同コホート研究(NA-ACCORD)の解析が2009年に報告され<sup>12)</sup>、CD4数が351~500/ $\mu$ Lの時点で治療開始した群と、CD4数が350/ $\mu$ L以下になるまで治療開始を遅らせた群とを比較したところ、後者のほうが死亡率が高かった(相対危険度:1.69、95%CI:1.26-2.26)。別のコホート研究(ART-CC)を解析した報告でも<sup>13)</sup>、治療開始をCD4数が251~350/ $\mu$ Lになるまで遅らせた群は、351-450/ $\mu$ Lで治療開始した群よりもAIDS発症率および死亡率が高かった(相対危険度:1.28、95%CI:1.04-1.57)。より高いCD4数を持つ患者を対象としたコホート研究(CASCADE,対象患者はCD4数800/ $\mu$ L未満)によると<sup>14)</sup>、CD4数が500/ $\mu$ L以上の場合では治療開始のメリットは認

められなかったが、CD4数が350-499/ $\mu$ Lでは、治療を開始する方が遅らせるよりもAIDS発症および死亡のリスクが低下することが示された（調整ハザード比は0.75、95%CI：0.49-1.14）。

この点に関する日本のデータとしては、毎年HRD共同調査が行っているデータがある（図IV-2、HRD共同調査 18年次報告書、シミックPMS株式会社）<sup>15)</sup>。CD4数が200/ $\mu$ L未満と200/ $\mu$ L以上群とでは生存率に有意差が認められる。350/ $\mu$ L未満と350/ $\mu$ L以上の群とで有意差は認めないが、本調査の6,210名は前治療のある症例および2剤以下の抗HIV療法を含むこと、追跡不能例などにより年次ごとに症例数が少なくなっていることに留意をする必要がある。

注目すべきことは、上述の海外のコホート研究から明らかになった死亡原因の大部分が、肝疾患、腎疾患、心疾患やAIDS指標疾患ではない悪性腫瘍など、いわゆる非AIDS関連疾患であったことである。この結果は、HIV感染者の生命予後を改善するためにはAIDS発症を阻止するだけでは不十分であることを示唆する。これを指示する証拠としてこれまでAIDSとの関連が明らかでなかった悪性腫瘍の発生がHIV感染者で健常人より多く発生し、比較的高いCD4数においてもこれが当てはまることを示す報告がある<sup>16-18)</sup>。その中には肛門癌や肝癌のようにウイルス感染が病態に密接に関連する腫瘍ばかりでなく、ウイルス感染とは無関係と考えられている肺癌、胃癌、腎癌、メラノーマ、白血病、ホジキン病なども含まれていた。さらに、HIV感染者では肝疾患、虚血性心疾患、腎疾患の合併またはそれに起因する死亡が健常人よりも多く見られ、その頻度がCD4数200~350/ $\mu$ Lの患者ではCD4数350/ $\mu$ L以上の患者よりも有意に高いことが4つの大規模なコホートにおいて証明されている<sup>19-24)</sup>。なかでも、SMART試験<sup>19)</sup>は、無作為割付の前向き臨床試験だったことから、有意な差が証明されたことが重視されている。これらの事実から、ARTは以前よりは早期に（多いCD4数で）開始し、より高いCD4数を保つことやHIVの増殖を抑えておくことが患者の長期予後にとって好ましいであろうと考えられるようになってきた<sup>25,26)</sup>。

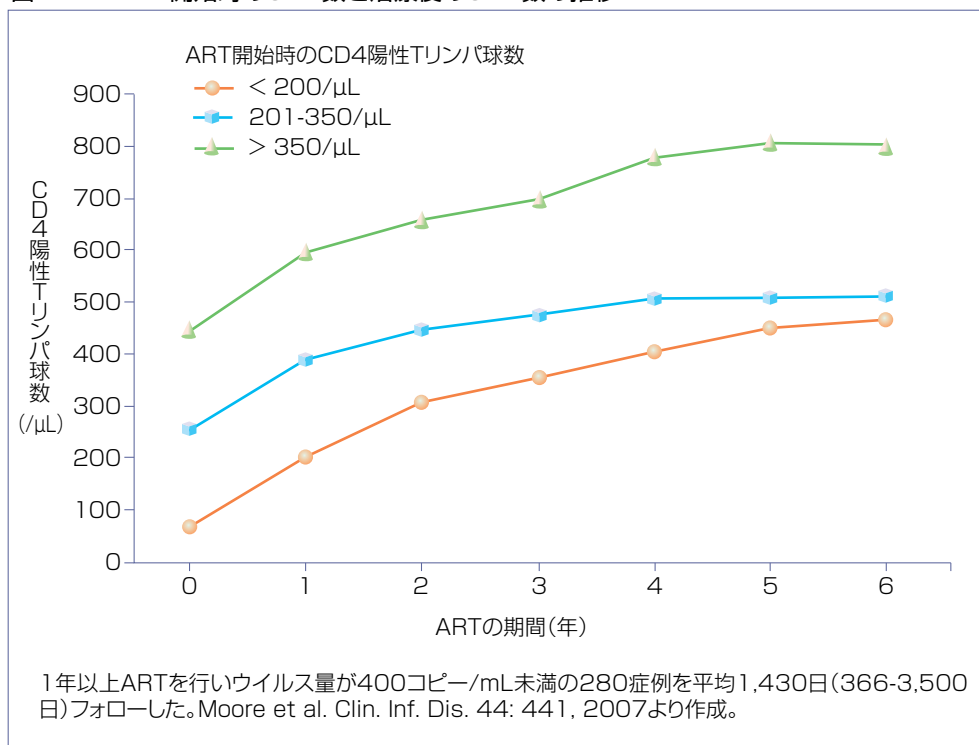
2011年には、2次感染予防のための大規模な無作為比較試験（HPTN052）の結果が報告された<sup>27)</sup>。対象者は「CD4数350~550/ $\mu$ LのHIV-1感染者と、非感染者のカップル」であった。総数1763組を、直ちに抗HIV治療を行う群と、CD4数が250/ $\mu$ L以下もしくはAIDS発症するまで治療を行わない群に分けて比較したところ、すぐに治療を開始した群ではパートナーへの感染が96%減少していた。この試験によって「抗HIV治療は感染拡大の予防にもなる」ことが明確に示された。

このような早期の治療開始を支持するデータが蓄積する中、2015年に大規模な無作為比較試験の結果が発表された（START試験、TEMPRANO試験）。START試験はCD4数が500/ $\mu$ Lを越える未治療患者4,685人を対象とし、観察期間（中央値）は3年、試験参加国は35か国に及ぶ<sup>28)</sup>。直ちに治療を行う群（早期開始群；CD4数の中央値は651/ $\mu$ L）と、CD4数が350/ $\mu$ L未満になるまでまたはAIDS発症やその他のART開始が必要となる事態まで治療を行わない群（待機群；治療開始時のCD4数の中央値は408/ $\mu$ L）に分けて比較した。主要評価項目である「重篤なAIDSまたは非AIDS疾患の発症、または死亡」は、早期開始群で42人（1.8%、0.6件/100人・年）であったのに対し、治療待機群では96人（4.1%、1.38件/100人・年）であった（ハザード比：0.43、95%CI：0.30-0.62、 $P<0.001$ ）。その上、治療待機群で発生した重篤な臨床イベントのうち59%は、CD4数が500/ $\mu$ Lを越えた状態で発生しており、早期治療の利点を裏付ける結果となった。

TEMPRANO試験はコートジボアールで行われた無作為比較試験で、CD4数が800/ $\mu$ L未満の未治療患者を対象としている<sup>29)</sup>。すぐに治療を開始する群（早期開始群）とWHOの基準に従って治療する群（治療待機群）に分け、さらにそれぞれの群をイソニアジド（INH）予防内服の有無で2群に分けた。合計2000人以上の患者が対象となり、観察期間の中央値は30ヶ月であった。主要評価項目は「死亡、

AIDS発症、非AIDS悪性腫瘍、非AIDS関連の浸潤性細菌感染症」のいずれかである。これら臨床的イベントの発生リスクは、割り付け時のCD4数が500/ $\mu$ L以上の患者の解析でも早期開始群で低かった（ハザード比：0.56、95%CI：0.33-0.94）。

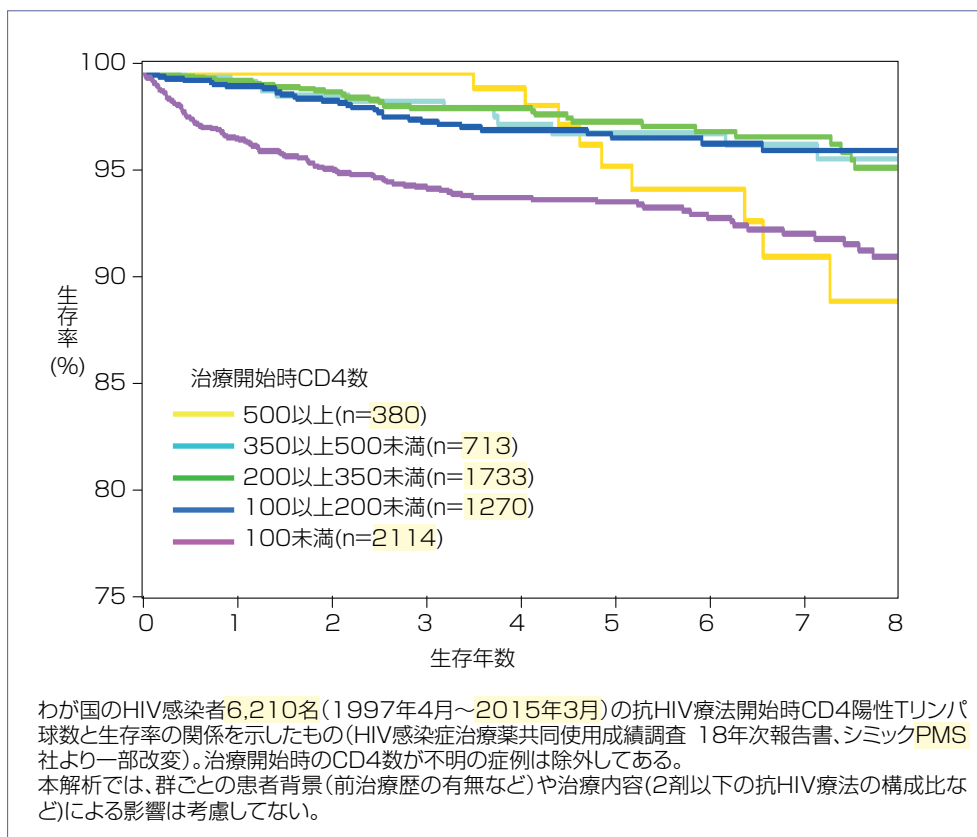
図 IV-1 ART開始時のCD4数と治療後のCD4数の推移



IV

抗HIV治療の開始時期（成人、慢性期）

図 IV-2 ART開始時のCD4数と生存率



## 2. 本ガイドラインが提唱する治療開始時期基準

上記のこれまでのエビデンスとDHHSのガイドライン<sup>5)</sup>、EACSガイドライン<sup>6)</sup>、WHOガイドライン<sup>30)</sup>を参考にして、表IV-2に本ガイドラインが提唱する抗HIV治療の開始の目安を示す。CD4数に関わらずすべてのHIV感染者に治療開始を推奨する。エビデンスの蓄積や医療費助成制度などを総合的に勘案して、500/ $\mu$ L以下の場合に強い推奨 (AI)、500/ $\mu$ Lより多い場合は中等度の推奨 (BI) とした。ただし、妊婦では500/ $\mu$ Lを越えていても治療開始を強く推奨する (AI)。CD4 数が500/ $\mu$ Lより多い状態で治療を開始する際には、身体障害者手帳や自立支援医療などの利用に関して十分に検討することを忘れてはならず、注意を促す文章を記した (表IV-2)。

HIV感染症の診断時にAIDSを発症している症例は抗HIV治療を開始する (AI)。しかしながらニューモシスチス肺炎やクリプトコッカス髄膜炎など重篤なエイズ指標疾患を合併する症例では、その治療を優先させる必要がある。抗HIV治療を開始して細胞性免疫の回復が得られるまでには少なくとも1~2ヶ月を要する。その間に抗HIV治療の副作用が出現し、日和見感染症の治療の障害となるようでは本末転倒の結果となる。AIDS指標疾患のうち非結核性抗酸菌症やCMV感染症は抗HIV治療を開始後に免疫再構築症候群を合併する頻度が高いので (IX章参照)、状況が許せば1ヶ月程度日和見疾患の治療を先行させた方が抗HIV療法を順調に開始できる場合もある。しかし、急性の日和見感染症合併例についてもできるだけ早期の治療開始が好ましいとする報告もあり<sup>31)</sup>、この点の判断は専門医の意見を参考にすることが望ましい。

治療開始に際しては、服薬遵守の重要性を教育することや医療費減免のための社会資源の活用方法などについても詳しく説明しておく必要がある。早期の治療開始が推奨されようになった近年はこれらへの配慮が以前にも増して重要となっている。この点に関する情報は、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究」班が作成した「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」、関東甲信越HIV/AIDS情報ネットが作成している「制度の手引き」が参考になる。ともにホームページからダウンロード可能であるので参照されたい<sup>32, 33)</sup>。

表IV-2 抗HIV薬治療の開始時期の目安

### 1. AIDS発症していない場合

- (1) CD4陽性Tリンパ球数が500/ $\mu$ Lより多い  
治療を開始してよい (BI)。ただし次の点に注意する。  
抗HIV療法は健康保険の適応のみでは自己負担は高額であり、医療費助成制度 (身体障害者手帳) を利用する機会が多い。主治医は医療費助成制度 (身体障害者手帳) の適応を念頭に置き、必要であれば治療開始前にソーシャルワーカー等に相談するなど、十分な準備を行うことが求められる。
- (2) CD4陽性Tリンパ球数が500/ $\mu$ L以下  
治療を開始する (AI)

### 2. AIDS発症している場合 (注1, 2)

治療を開始する (AI)

注1: エイズ指標疾患が重篤な場合は、その治療を優先する必要がある場合がある。

注2: 免疫再構築症候群が危惧される場合は、エイズ指標疾患の治療を優先させる。

## IV



## 文献

1. Egger, M., M. May, G. Chene, A. N. Phillips, B. Ledergerber, F. Dabis, D. Costagliola, A. D'Arminio Monforte, F. de Wolf, P. Reiss, J. D. Lundgren, A. C. Justice, S. Staszewski, C. Leport, R. S. Hogg, C. A. Sabin, M. J. Gill, B. Salzberger, and J. A. Sterne. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 360:119-29. 2002.
2. Sterling, T. R., R. E. Chaisson, J. Keruly, and R. D. Moore. Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study. *J Infect Dis* 188:1659-65. 2003.
3. Jensen-Fangel, S., L. Pedersen, C. Pedersen, C. S. Larsen, P. Tauris, A. Moller, H. T. Sorensen, and N. Obel. Low mortality in HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a comparison with the general population. *AIDS* 18:89-97. 2004.
4. Hogg, R. S., B. Yip, K. J. Chan, E. Wood, K. J. Craib, M. V. O'Shaughnessy, and J. S. Montaner. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 286:2568-77. 2001.
5. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (米国DHHS, January 28, 2016). <http://www.aidsinfo.nih.gov/>よりダウンロード可能
6. The European Guidelines for Treatment of HIV Infected Adults in Europe (European AIDS Clinical Society, version 8.0 - October 2015). <http://www.eacsociety.org/>よりダウンロード可能
7. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, Burger DM, Cahn P, Gallant JE, Glesby MJ, Reiss P, Saag MS, Thomas D, Jacobsen DM, Volberding PA; International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 Recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 312: 410-25, 2014.
8. Mellors, J. W., C. R. Rinaldo, Jr., P. Gupta, R. M. White, J. A. Todd, and L. A. Kingsley. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167-70. 1996.
9. Moore, R. D., and J. C. Keruly. CD4<sup>+</sup> cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 44:441-46. 2007.
10. Lok J, Bosch R, Benson C, Collier A, Robbins G, Shafer R, Hughes M. Long-term increase in CD4<sup>+</sup> T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS* 24: 1867-76. 2010.
11. Severe P, Juste MAJ, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, Edwards A, Bang H, Nicotera J, Godfrey C, Gulick RM, Johnson WD, Pape JW, Fitzgerald DW. Early versus Standard Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Adults in Haiti. *N Engl J Med* 363:257-65. 2010.
12. Kitahata, M. M., S. J. Gange, A. G. Abraham, B. Merriman, M. S. Saag, A. C. Justice, R. S. Hogg, S. G. Deeks, J. J. Eron, J. T. Brooks, S. B. Rourke, M. J. Gill, R. J. Bosch, J. N. Martin, M. B. Klein, L. P. Jacobson, B. Rodriguez, T. R. Sterling, G. D. Kirk, S. Napravnik, A. R. Rachlis, L. M. Calzavara, M. A. Horberg, M. J. Silverberg, K. A. Gebo, J. J. Goedert, C. A. Benson, A. C. Collier, S. E. Van Rompaey, H. M. Crane, R. G. McKaig, B. Lau, A. M. Freeman, and R. D. Moore. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 360:1815-26. 2009.
13. Sterne, J. A., M. May, D. Costagliola, F. de Wolf, A. N. Phillips, R. Harris, M. J. Funk, R. B. Geskus, J. Gill, F. Dabis, J. M. Miro, A. C. Justice, B. Ledergerber, G.



Fatkenheuer, R. S. Hogg, A. D. Monforte, M. Saag, C. Smith, S. Staszewski, M. Egger, and S. R. Cole. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 373:1352-63. 2009.

14. Funk MJ, Fusco JS, Cole Sr, Thomas JC, Porter K, Kaufman JS, Davidian M, White AD, Hartman KE, Eron JJ. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in HIV-1 seroconverters. *Arch Intern Med* 171 (17): 1560-69. 2011.
15. HIV 感染症治療薬共同使用成績調査 18年次報告書、シミックPMS社 <http://www.hrd.gr.jp/common/kyoudou/index.html> からダウンロード可能
16. Grulich, A. E., M. T. van Leeuwen, M. O. Falster, and C. M. Vajdic. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 370:59-67. 2007.
17. Long, J. L., E. A. Engels, R. D. Moore, and K. A. Gebo. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS* 22:489-96. 2008.
18. Patel, P., D. L. Hanson, P. S. Sullivan, R. M. Novak, A. C. Moorman, T. C. Tong, S. D. Holmberg, and J. T. Brooks. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 148:728-36. 2008.
19. El-Sadr, W. M., J. D. Lundgren, J. D. Neaton, F. Gordin, D. Abrams, R. C. Arduino, A. Babiker, W. Burman, N. Clumeck, C. J. Cohen, D. Cohn, D. Cooper, J. Darbyshire, S. Emery, G. Fatkenheuer, B. Gazzard, B. Grund, J. Hoy, K. Klingman, M. Losso, N. Markowitz, J. Neuhaus, A. Phillips, and C. Rappoport. CD4<sup>+</sup> count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 355:2283-96. 2006.
20. Weber, R., C. A. Sabin, N. Friis-Moller, P. Reiss, W. M. El-Sadr, O. Kirk, F. Dabis, M. G. Law, C. Pradier, S. De Wit, B. Akerlund, G. Calvo, A. Monforte, M. Rickenbach, B. Ledergerber, A. N. Phillips, and J. D. Lundgren. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 166:1632-41. 2006.
21. Friis-Moller, N., P. Reiss, C. A. Sabin, R. Weber, A. Monforte, W. El-Sadr, R. Thiebaut, S. De Wit, O. Kirk, E. Fontas, M. G. Law, A. Phillips, and J. D. Lundgren. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 356:1723-35. 2007.
22. Lundgren, J. D., A. Babiker, W. El-Sadr, S. Emery, B. Grund, J. D. Neaton, J. Neuhaus, and A. N. Phillips. Inferior clinical outcome of the CD4<sup>+</sup> cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4<sup>+</sup> Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 197:1145-55. 2008.
23. Emery, S., J. A. Neuhaus, A. N. Phillips, A. Babiker, C. J. Cohen, J. M. Gatell, P. M. Girard, B. Grund, M. Law, M. H. Losso, A. Palfreeman, and R. Wood. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 197:1133-44. 2008.
24. Marin, B., R. Thiebaut, H. C. Bucher, V. Rondeau, D. Costagliola, M. Dorrucchi, O. Hamouda, M. Prins, S. Walker, K. Porter, C. Sabin, and G. Chene. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 23:1743-53. 2009.
25. Lewden, C., G. Chene, P. Morlat, F. Raffi, M. Dupon, P. Dellamonica, J. L. Pellegrin, C. Katlama, F. Dabis, and C. Leport. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 46:72-77. 2007.
26. Jaen, A., A. Esteve, J. M. Miro, C. Tural, A. Montoliu, E. Ferrer, M. Riera, F. Segura,

## IV

- L. Force, O. Sued, J. Vilaro, I. Garcia, A. Masabeu, J. Altes, B. Coltet, D. Podzamczar, J. Murillas, G. Navarro, J. M. Gatell, and J. Casabona. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr* 47:212-20. 2008.
27. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto J, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Lisa A. Mills LA, Bruyn G, Ian Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaud H, Elharrar V, Burns D, Taha T, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming T, for the HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 365:493-505. 2011.
28. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 373: 795-807. 2015.
29. TEMPRANO ANRS Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 373: 808-822. 2015.
30. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. World Health Organization. September 2015.
31. Zolopa, A., J. Andersen, W. Powderly, A. Sanchez, I. Sanne, C. Suckow, E. Hogg, and L. Komarow. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 4:e5575. 2009.
32. 制度の手引き（関東甲信越HIV/AIDS情報ネット）：<http://kkse-net.jp/tebiki.html>
33. HIV診療における外来チーム医療マニュアル改訂第2版（厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究」班）：<http://www.haart-support.jp/manual/index.htm>

## 要約

- 十分な抗ウイルス効果を得るには、NRTI 2剤+INSTI 1剤、NRTI 2剤+PI 1剤 (rtv併用)、NRTI 2剤+NNRTI 1剤、いずれかの組み合わせを選択する。具体的な薬剤の選択に際しては、副作用、食事との関連、錠剤数、薬剤の大きさなどの点から患者に最も適したものを選び、服薬率100%を目指す。
- 服薬率を維持するためには、1日1回投与の処方有利であり、今後新規に治療を開始する症例には積極的に選択すべきである。
- 本章では、日本のHIV感染症の専門医たちが実際にどのような抗HIV薬およびその組み合わせを選択しているかについて最新の情報を記載した。診療経験の少ない医師は、専門医がどのような薬剤を選択しているかを理解し、自身での選択の参考にしていただきたい。

## 1. 抗HIV薬選択の基本

2016年3月の時点で、日本では7種類のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、4種類の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、8種類のプロテアーゼ阻害剤 (PI)、3種類のインテグラーゼ阻害剤 (INSTI)、1種類の侵入阻害剤が承認されている (表V-1)。現在では、これらの抗ウイルス薬を3~4剤組み合わせ併用する抗レトロウイルス療法 (ART) が治療の標準となっている。抗HIV薬の中でHIVを抑制する効果がより強力な薬剤を「キードラッグ」、キードラッグを補足しウイルス抑制効果を高める役割をもつ薬剤を「バックボーン」と呼ぶが、それぞれの分類に関して明確な定義はない。現在は、バックボーンをNRTI2剤とし、キードラッグを1剤 (薬剤によってはrtvを併用) とする組み合わせが一般的である。しかし、今後新たな作用機序を有する薬剤が開発されたり、既存薬剤の新たな組み合わせの効果が認められれば、このような分類が変化する可能性がある。具体的にどの薬剤を選ぶかについては以下に示すように抗ウイルス効果、副作用、内服しやすさを考慮して決定する。

Bartlettらは、1994~2004年に結果が公開されたARTの臨床試験で、参加者が初回治療患者に限定され、1つの治療メニュー (arm) に30名以上が参加し、24週以上フォローアップが行われたものの治療成績の集計した<sup>1)</sup>。図V-1に示すように、ART開始後48週目の血中HIV RNA量が50コピー/mL未満となる患者の割合が高かったのは、キードラッグがNNRTIか、少量RTVを併用したPI (boosted PI) を含むARTであった。その後、新たに登場したキードラッグであるINSTIもNNRTIやPIとの比較試験の結果、優れた抗ウイルス効果が証明されている (後述)。

また、NRTIを使用せずに、キードラッグであるLPV/rとEFVの2剤のみを投与した臨床試験が報告されている<sup>2)</sup>。これによれば「LPV/r+EFVの2剤」群のウイルス抑制効果は「NRTI 2剤+EFV」群と同等であったが薬剤耐性ウイルスの出現率が高く、結果としてキードラッグ2剤併用をもってしても、従来の「NRTI2剤+キードラッグ1剤」群を凌駕することはできなかった。しかし近年、ミトコンドリア障害に代表されるNRTIによる副作用を軽減するために、NRTIを使用しないNRTI-sparing regimenが再評価されつつある。まだ初回治療として推奨できるようなエビデンスは乏しいが、現状のARTで良好なウイルスコントロールが得られている患者にNRTI-sparing regimenへの変更は考慮してもよい可能性がある。現在、国内外でいくつかのNRTI-sparing regimenを用いた無作為割付比較試験が進行している。最新

の海外のガイドラインでは、代替レジメンなどとしていくつかの2剤治療が初回治療として挙げられている<sup>3,4,5</sup>。

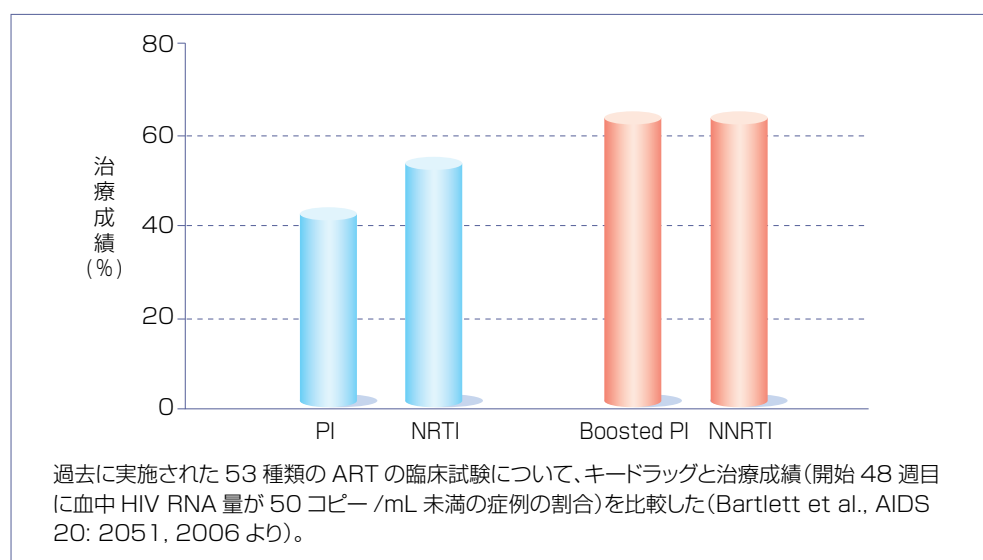
表V-1 日本で承認されている抗HIV薬（2016年3月現在）

一般名	商品名	略称	承認時期
<b>ヌクレオシド／ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)</b>			
ジドブジン	レトロビルカプセル <sup>®</sup>	AZTまたはZDV	1987年 11月
ジダノシン	ヴァイデックスECカプセル／錠 <sup>®</sup>	dl	1992年 7月
ラミブジン	エピビル錠 <sup>®</sup>	3TC	1997年 2月
サニルブジン	ゼリットカプセル <sup>®</sup>	d4T	1997年 7月
ジドブジンとラミブジンの合剤	コンビビル錠 <sup>®</sup>	AZT+3TCまたはCBV	1999年 6月
アバカビル	ザイアジェン錠 <sup>®</sup>	ABC	1999年 9月
テノホビル	ビリアード錠 <sup>®</sup>	TDF	2004年 4月
アバカビルとラミブジンの合剤	エプジコム錠 <sup>®</sup>	ABC+3TCまたはEPZ	2005年 1月
エムトリシタビン	エムトリバカプセル <sup>®</sup>	FTC	2005年 4月
エムトリシタビンとテノホビルの合剤	ツルバダ錠 <sup>®</sup>	TDF+FTCまたはTVD	2005年 4月
<b>非ヌクレオシド／ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)</b>			
ネビラピン	ビラミューン錠 <sup>®</sup>	NVP	1998年 12月
エファビレンツ	ストックリンカプセル／錠 <sup>®</sup>	EFV	1999年 9月
エトラビリン	インテレンス錠 <sup>®</sup>	ETR	2009年 1月
リルピビリン	エジュラント錠 <sup>®</sup>	RPV	2012年 5月
リルピビリン、エムトリシタビン、 テノホビルの合剤	コムプレラ配合錠 <sup>®</sup>	CMP(RPV/TDF/FTC)	2014年 12月
<b>プロテアーゼ阻害剤(PI)</b>			
インジナビル	クリキシバンカプセル <sup>®</sup>	IDV	1997年 4月
サキナビル	インビラーゼカプセル／錠 <sup>®</sup>	SQV-HGC	1997年 9月
ネルフィナビル	ビラセプト錠 <sup>®</sup>	NFV	1998年 3月
リトナビル	ノービアソフトカプセル／リキッド <sup>®</sup>	RTV	1999年 9月
ロピナビル(少量リトナビル含有)	カレトラ錠／リキッド <sup>®</sup>	LPV/r	2000年 12月
アタザナビル	レイアタツカプセル <sup>®</sup>	ATV	2004年 1月
ホスアンブレナビル	レクシヴァ錠 <sup>®</sup>	FPV	2005年 1月
ダルナビル	プリジスタ錠(300mg) <sup>®</sup>	DRV	2007年 11月
	プリジスタナイーブ錠(400mg) <sup>®</sup>	DRV	2009年 8月
	プリジスタナイーブ錠(800mg) <sup>®</sup>	DRV	2013年 11月
<b>インテグラーゼ阻害剤(INSTI)</b>			
ラルテグラビル	アイセントレス錠 <sup>®</sup>	RAL	2008年 6月
エルビテグラビル、エムトリシタビン、 テノホビル、コビススタットの合剤	スタリビルド配合錠 <sup>®</sup>	STB(EVG/cobi/TDF/FTC)	2013年 5月
ドルテグラビル	テビケイ錠 <sup>®</sup>	DTG	2014年 3月
ドルテグラビル、アバカビル、 ラミブジンの合剤	トリーメク配合錠 <sup>®</sup>	TRI (DTG/ABC/3TC)	2015年 3月
<b>侵入阻止薬</b>			
マラビロク	シーエルセントリ錠 <sup>®</sup>	MVC	2009年 1月

V

初回治療に用いる抗HIV薬の選び方

図V-1 ARTのキードラッグと治療成績



## 2. 初回治療として選択すべき薬剤の組み合わせ

### (1) 推奨薬

このような背景から、現時点の初回治療として推奨されるARTは「NRTI 2剤 + INSTI 1剤」、「NRTI 2剤 + rtvを併用したPI 1剤」、「NRTI 2剤 + NNRTI 1剤」のいずれかとなる。表V-2に本ガイドラインが提唱する「初回治療として選択すべき抗HIV薬の組み合わせを示す。推奨の根拠となる各臨床試験の要約は「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班のホームページ (<http://www.haart-support.jp/>)の「初回治療の推奨処方のエビデンスとなる臨床試験」で見ることができる。

表V-2 初回治療として選択すべき抗HIV薬の組合せ

推奨される組み合わせ	代替の組み合わせ
EVG/cobi/TDF/FTC (AI)*1,2	EFV + TDF/FTC (BI)*5
DTG/ABC/3TC (AI)*2,3	EFV + ABC/3TC (BI)*3,5
DTG + TDF/FTC (AI)	ATV+rtv + TDF/FTC (BI)*4
DRV+rtv + TDF/FTC (AI)	ATV+rtv + ABC/3TC (BI)*3,4
RAL + TDF/FTC (AI)	DRV+rtv + ABC/3TC (BII)*3
RPV/TDF/FTC (BI)*2,4	RAL + ABC/3TC (BII)*3

注(1): ABC/3TC,RPVは血中HIV-RNA量が10万コピー/mL未満の患者にのみ推奨。ただし、DTG/ABC/3TCはその限りではない。

注(2): RAL以外はすべてQD。

注(3): 以下の薬剤は妊婦にも比較的安全に使用できる(DHHS perinatal guidelines 2015):TDF/FTC, ABC/3TC,DRV+rtv,RAL, ATV+rtv。

薬剤の略称は表V-1を参照、+rtv: 少量のrtvを併用  
 BID; 1日2回内服。QD; 1日1回内服。

\*1 EVG/cobi/TDF/FTCはクレアチニンクリアランスが70 mL/min未満の患者には開始すべきではない。

\*2 EVG/cobi/TDF/FTC, DTG/ABC/3TC, RPV/TDF/FTCは1日1回1錠の合剤である。

(なお、DTG/ABC/3TCとRPV/TDF/FTCはそれぞれ、DTG+ABC/3TC, RPV+TDF/FTCへの2剤に分けることも可能)

\*3 HLA-B\*5701を有する患者(日本人では稀)ではABCの過敏症に注意を要する。ABC投与により心筋梗塞の発症リスクが高まるという報告がある。

\*4 RPV, ATVはプロトンポンプ阻害剤内服者には使用しない。

\*5 EFVは妊娠初期又は妊娠する可能性が高い女性には使用を避ける。

表V-3 推奨療法のARTのイメージ

組み合わせ	服薬回数	服薬の タイミング	1日の錠剤数	1日に内服する錠剤
EVG/cobi/TDF/FTC	1	食直後	1	
DTG/ABC/3TC	1	制限なし	1	
DTG + TDF/FTC	1	制限なし	2	
DRV rtv + TDF/FTC	1	食直後	3	
RAL + TDF/FTC	2	制限なし	3	
RPV/TDF/FTC	1	食直後	1	



## INSTI

推奨されるINSTIはRAL、EVG、DTGである。RALは最初に開発されたINSTIであり、推奨されるキードラッグの中では唯一1日2回の内服（**BID**）だが、**CYP3A4**による代謝を受けず、薬物相互作用が少ないことが大きな特徴である。食事と関係なく内服できる。EFV群との5年間の比較試験の結果、EFV群よりも有意に優れたウイルス抑制効果を示した<sup>6)</sup>。またRAL群、ATV+rtv群、DRV+rtv群の96週の無作為比較試験（ACTG A5257試験<sup>7)</sup>では、ウイルス抑制効果と忍容性の複合解析においてPI群より有意に優れていた。

EVGは、**CYP3A4**活性を阻害することによってEVGの血中濃度を上昇させる**コビシタット**（Cobicistat）とTDF/FTCとの合剤として2013年5月から使用可能となった（**スタリビルド配合錠**®）。TDF/FTC+EFV群やTDF/FTC+ATV rtv群との無作為比較試験（Phase III）で、それぞれの群に対する非劣性が示されている<sup>8,9)</sup>。食直後の内服が必要であること、**CYP3A**の阻害薬である**コビシタット**を含むため薬物相互作用に注意が必要であること、腎障害への懸念が残ることなど、薬剤の特徴を十分に理解してから使用する必要がある。2015年11月には、TDFの代わりに**テノホビルのプロドラッグ**である**TAF**（tenofovir alafenamide）を加えた合剤**EVG/cobi/TAF/FTC**が米国で承認された。EVG/cobi/TDF/FTCとの比較では、抗ウイルス効果は劣らず腎機能や骨密度に対する影響が少ないことが示され<sup>10)</sup>、最新の**DHHSガイドライン**では**推奨薬**に挙げられている<sup>3)</sup>。日本でも近い将来承認される可能性が高い。

最も新しい**インテグラーゼ阻害薬**である**ドルテグラビル**（DTG）は、2014年3月末に日本で承認された（**テビケイ錠**®50mg）。2NRTIs+RAL群との無作為比較試験（Phase III）ではRAL群に対する非劣性が示され<sup>11)</sup>、TDF/FTC/EFV群および2NRTIs+DRV rtv群との無作為比較試験（Phase III）においては、それぞれの群に対する優越性が示されている<sup>12,13)</sup>。主に**UGT1A1**の基質であり、**CYP3A4**でもわずかに代謝される。食事とは関係なく服用可能である。未治療患者および**インテグラーゼ阻害薬**以外の治療経験のある患者に対しては50mgを1日1回投与であるが、**インテグラーゼ阻害薬**に対する耐性を有する患者には、50mgを1日2回投与する点に注意が必要である。ただし、使用後に**クレアチン**の上昇する例が報告されているため、開始後の慎重な観察が必要である。2015年3月には、合剤である**DTG/ABC/3TC**（**トリーメク**®配合錠）が承認され、国内で使用可能な1日1回1錠の抗HIV薬は合計3剤となった。2015年12月には**DTG+ABC/3TC**の長期成績が発表された<sup>14)</sup>。144週時点での**50コピー/mL未満達成率**は**DTG+ABC/3TC**群で71%、**EFV/TDF/FTC**群は63%であった（ $P=0.01$ ）。

## PI

推奨されるPIは**DRV**である。100mgのrtvと併用して血中濃度を上昇させる方法（**boosted PI**）が推奨される。初回治療患者に対するウイルス抑制効果は、**LPV/r**群との無作為比較試験の結果、**LPV/r**群に対する非劣性が報告されている（**ARTEMIS**試験<sup>15)</sup>）。800mgを1日1回の内服（**QD**）で良いが、食直後の内服が必要である。ただし、抗HIV薬の治療歴があり少なくとも1つの**DRV耐性関連変異**がある感染者には、600mg錠を1日2回投与する。耐性変異の生じにくさ（**genetic barrier**の高さ）も大きな特徴の一つである。なお、ATV+rtvは**長期内服時の忍容性の問題**などから今年度からは**代替薬**となった（詳細は後述）。

## NNRTI

推奨されるNNRTIは**RPV**である。1日1回1錠の**RPV/TDF/FTC**（**コムプレラ配合錠**®）が使用できる。RPVは2012年5月に日本で承認された比較的新しいNNRTIで、未治

## V

療患者に対するEFVとの無作為比較試験においてEFVに対する非劣性が示され<sup>16, 17)</sup>、ふらつきなどの中枢神経系の副作用は有意にRPV群の方が少なかった。1日1回投与（QD）だが、食直後の内服が必要である。前述の比較試験では治療前のウイルス量が10万コピー/mLを越える症例ではウイルス学的失敗率が高いことが報告されており、推奨のレベルはBとした。プロトンポンプ阻害剤（PPI）との併用は禁忌である。また、QT延長を来す可能性が示唆され、その恐れのある薬剤と併用する場合には注意を払わねばならない。なお、昨年まで推奨薬であったEFVは中枢神経系への副作用への懸念などから今年度からは代替薬となった（詳細は後述）。

## NRTIの選択について

キードラッグと併用するNRTIはTDF/FTCまたはABC/3TCを推奨するが、それぞれの特徴を理解しておく必要がある。DHHSやEACSなど海外のガイドラインでは、ABC（を含む合剤）が推奨薬から外れていた時期があり、その主な理由は以下の3つである。(1) TDF/FTCと比較して抗ウイルス効果が劣る可能性（特に治療前のウイルス量が10万コピー/mL以上の場合）、(2) 虚血性心疾患が増加する可能性、(3) 重篤な過敏症が生じうる可能性、である。

ABC/3TC群とTDF/FTC群を比較したACTG 5202試験では、治療前のウイルス量10万コピー/mL以上の患者ではABC/3TC群の方がTDF/FTC群よりもウイルス学的治療失敗に至るまでの期間が有意に短いことが報告された<sup>18)</sup>。同試験において治療前のウイルス量10万コピー/mL未満の患者では、ウイルス学的治療失敗に至るまでの期間は同等であった<sup>19)</sup>。別の報告（HEAT試験）では、治療前のウイルス量10万コピー/mL以上と未満の患者群間で96週時点でのウイルス量50コピー/mL未満達成率に有意差はなかった<sup>20)</sup>。しかし、別な報告（ASSERT試験）によると<sup>21)</sup>、48週時点でウイルス量が50コピー/mL未満達成率はABC/3TC群では59%であったのに対し、TDF/FTC群では71%であった。これらの結果の解釈にあたっては、各試験の主要評価項目が異なること、併用薬が異なること（ACTG 5202試験ではEFVまたはATV rlv、HEAT試験ではLPV/r、ASSERT試験ではEFV）、などを勘案する必要がある。日本からは、ウイルス量10万コピー/mL以上の患者80名を対象としてTDF/FTC + DRV rlv+群とABC/3TC + DRV rlv群とを比較した48週までの観察研究があり、ウイルス学的失敗までの期間には差がなかったことが示されている<sup>22)</sup>。

一方、ABCの使用により虚血性心疾患が増加する可能性については、2008年に発表されたD:A:D試験で心筋梗塞との関連が指摘され<sup>23)</sup>、より長期にわたる解析でも増加することが報告された<sup>24)</sup>。だが、ACTG 5202試験やHEAT試験では、TDF/FTCとの比較において明らかな虚血性心疾患の増加は指摘されていない。FDA（The US Food and Drug Administration）が行ったメタ解析の結果においても、心筋梗塞とABCの使用との間には有意な相関はみられていない<sup>25)</sup>。

欧米ではABC内服患者の数%に過敏症がみられ、このABC過敏症とHLA B\*5701の間に強い相関関係があるため、米国DHHSガイドラインにおいては、ABC/3TC合剤の使用に当たってはあらかじめ患者のHLAを調べ、HLA B\*5701陽性者にはこれを使用しないことを推奨している。しかし、この相関は白人、ヒスパニック、タイ人において統計学的に有意であるが黒人においては有意差がなく、ABC過敏症を規定する因子が他にも存在することが推測されている<sup>26)</sup>。HLA B\*5701のアレル頻度は欧米において2~8%と高いが、東アジアでは1%以下（日本人は0.1%<sup>27)</sup>）と頻度が低い。そのため、東アジア人においてHLA B\*5701アレルの有無とABC過敏症の発症頻度の関係を統計学的に検定した報告はなく<sup>28)</sup>、現時点では日本人を含む東アジア人において両者の相関関係は不明と言わざるを得ない。参考になる情報としては、SunらがABCを投与した台湾人337名を調査し、ABC過敏症の診断基準に合致する3症例は全例がHLA B\*5701陰性であったと報告している<sup>29, 30)</sup>。また、ABCを投

与された337症例中1例がHLA B\*5701陽性で、この症例はEFVによると思われる皮疹を発症したが、診断基準上はABC過敏症の診断基準に合致しなかった（「ABC過敏症を除外できず」に該当）。一方、YoshinoらはABCを処方した88症例（86名が日本人）を調査し、ABC過敏症が疑われた症例は4名であったが全例HLA B\*5701陰性であったと報告している<sup>31)</sup>。したがって、日本人を含む東アジア人では、過去に報告されたABC過敏症は全てHLA B\*5701陰性ということになり、あらかじめHLA B\*5701の有無を調べておいてもABC過敏症の頻度を減らすことは困難と推測される。以上の事実から、本ガイドラインでは人種として東アジア人に属する日本人の場合はABC過敏症の危険が低いと判断する。

一方、TDF/FTCは尿細管障害などの腎機能障害が生じることがある<sup>32,33)</sup>。TDF投与と腎機能障害に関する最近の報告では、GallantらがTDF投与群と他のNRTI服用群を24ヶ月まで比較し、GFRの減少には有意差がなかった<sup>34)</sup>。一方で、別なほぼ同期間の観察においては、TDF投与群の方が有意にGFRが低下したと報告されている<sup>35)</sup>。日本人63人を対象とした木内らの報告では、96週の観察でTDF投与群ではGFRが17mL/min/1.73mm<sup>2</sup>減少し、他のNRTI使用群との差は有意であった<sup>36)</sup>。西島らも日本人のTDF使用では特に低体重の者で腎障害が見られやすいことを指摘している<sup>37)</sup>。抗HIV薬の中でTDFのみが腎機能障害をもたらすわけではないが、もともと腎機能障害を有する患者、腎機能障害をもたらす薬剤を併用しなければならない患者、腎機能障害を生じうる合併疾患を有する場合には、TDFの投与に関して十分な注意が必要である。

DRVとRALに組み合わせるNRTIは、これまでの臨床試験（ARTEMIS<sup>9)</sup>、STARTMRK<sup>10)</sup>）の結果に基づき、TDF/FTCを推奨する。現時点では、DRV rtv + ABC/3TC、RAL + ABC/3TCという組み合わせは十分なデータが少ないためである。バックボーンとしてABC/3TCを選択する場合には、十分な併用データの蓄積がある他のキードラッグを用いることが望ましい。RAL + ABC/3TCに関して参考になるデータとしては、症例数が35例と少ないながら、48週時点で35例中32例（91%）がHIV RNA量が50コピー/mL未満に達したという報告がある<sup>38)</sup>。日本人に対するDRV rtv + ABC/3TCの初回治療については2012年に発表されたデータがある<sup>39)</sup>。対象患者22名の中で、薬剤中断や変更なく48週まで継続できたのは18名で、そのうち48週時点のHIV RNA量が50コピー/mL未満であったのは66.7%（12名）であった。

## (2) 代替薬およびその他の薬剤

抗HIV薬の服用は長期間にわたることから、長期内服の副作用や薬剤の飲みやすさという点も薬剤選択の際に重要な要素となる。本ガイドラインでは海外のガイドラインを参考に国内の使用経験なども勘案して、EFVを含む組み合わせ、ATV+rtvを含む組み合わせ、DRV+rtv + ABC/3TC、RAL + ABC/3TCを代替薬とした（表V-2）。EFVに関しては以前より中枢神経系の副作用が指摘されており、2014年に長期使用と自死との関連を示唆するデータが示された<sup>40)</sup>。他の二つの大規模な観察研究ではこのような関連は指摘されていないものの<sup>41,42)</sup>、逆転写酵素の一つのアミノ酸変異（103番が典型的）により高度耐性が生じる点も考慮して代替薬とした。しかし食事と関係なく1日1回（QD）の内服で良いため初回治療としての選択肢も十分に考えられる。ATV+rtvは前述のACTG A5257試験<sup>7)</sup>において、他の組み合わせ（DRV群、RAL群）よりも有害事象で中断する率が高かったため代替薬とした。最も多かった中断要因は高ビリルビン血症、次いで吐き気や下痢などの消化器症状であった。DRV+rtv + ABC/3TCおよびRAL + ABC/3TCは前項で説明したようにABC/3TCと併用時の十分な臨床データの蓄積がなく、代替薬とした。

昨年度版まで代替薬であったLPV/rを含む組み合わせ、およびRPV + ABC/3TCは



今年度版からは初回治療の代替薬とはしていない。LPV/rは脂質代謝異常等の副作用が生じやすく内服錠数が多いこと（LPV/rは4錠/日）、RPV + ABC/3TCは抗ウイルス効果に懸念が残るためである。

侵入阻害薬（CCR5阻害薬）のマラビロクは、2011年8月に日本国内でも初回治療薬として使用可能となった。MERIT study<sup>43)</sup>（併用薬はAZT/3TC）では、EFV群に対して非劣性が証明されている。患者がCCR5指向性ウイルスを有する場合にのみ有効であるため、使用時には指向性検査を行うことが必要である。標準的な投与量は4錠分2であることなどを考慮すると、初回治療に使用する意義は少ないと考えられる。

なお、これらは初回治療薬としての考え方である。治療失敗時の薬剤使用については第VI章を参照。

## まとめ

処方経験の少ない医師は、初回治療として表V-2の中のいずれかの組み合わせを処方するのがよい。表V-3は、「推奨療法」から選択できる6通りのARTメニューを、合剤の使用を前提とし実際に患者が1日に何個の錠剤（カプセル）を内服することになるかが理解しやすいようにして列挙したものである。服薬回数と食事制限の有無も含めて処方選択の参考にしていただきたい。副作用に関して次項表V-5を、服薬率の維持に関して次項表V-6を参照の上、患者に最適と思われるものを選択することになる。もし、表V-2以外の組み合わせを選択せざるを得ない場合でも、少なくとも表V-4に示す治療は行ってはならない。

## 3. 副作用に関する配慮

以前の抗HIV薬に比べ、近年に開発された薬剤は副作用の頻度は格段に減少した。しかし、軽微なものも含めると「どの組み合わせを選んでも何らかの副作用が生じる」というのが実際のところである。したがって、どの組み合わせを選択しても何らかの副作用が生じうるということを前提のもとに、個々の患者の臨床症状、検査所見、性格、職業、体質を考慮し、それらが予想される副作用とバッティングしない組み合わせを選ぶのがポイントである。例えば、EFVはめまいなどの精神神経症状が強いため、精神疾患の病歴のある患者や職業上危険な作業を行う患者などには慎重に投与する、などの配慮が必要である。表V-5は主な抗HIV薬について、発生頻度の高い副作用と稀だが重篤な副作用を発生時期順にまとめたもので、治療開始時に必ず説明をしておく必要のあるものである。個々の薬剤の副作用の詳細については、各薬剤の添付文書を参照していただきたい。

これらの副作用はその出現時期に特徴があり、開始直後から生じる消化器系の副作用や開始1～2週でみられる一過性の皮膚症状は、多くの場合服薬を継続しても軽快ないしは消失する（ABCの過敏症は例外）。表V-5では、副作用ごとにその点に関するおおよその時間的目安を記載した。予期せぬ（説明を受けていない）副作用が出現すると、患者は不安になり服薬を中断しがちである。予想される副作用、その出現時期と持続時間について事前に十分に説明を行えば、多くの副作用を克服しARTにうまく「のせる」ことができる。また、副作用が生じた場合に外来で頻繁に相談できる体制をとった上でARTを開始することが望ましい。仕事に差し支えが生じないように休みの日から服薬を開始することや、仕事の比較的忙しくない時期に開始する工夫も大切である。また、副作用が軽減しない場合は積極的に他の薬剤への変更を考慮し、服薬率の低下を防ぐことも必要である。

表V-4 行ってはならない抗HIV療法

推奨できない抗HIV治療	
治療	理由
NRTI単剤または2剤による治療	すぐに薬剤耐性が生じる、3剤以上の抗HIV治療と比べて抗ウイルス作用が劣る
NRTI 3剤による治療(ABC+AZT+3TC, TDF+AZT+3TCを除く)	早期のウイルス学的無効例の発生率が高い
処方の一部に含めるべきでない抗HIV薬の組み合わせ	
治療	理由
ATV+IDV, ddl+d4T, ddl+TDF, NNRTI 2剤、妊娠第1期妊婦または妊娠の可能性が高い女性でのEFV, FTC+3TC, ETR+ブーストしないPI, ETR+ブーストしたATVまたはFPV, CD4数>250/μLのART未経験の女性またはCD4数>400/μLのART未経験の男性へのNVP投与、d4T+AZT、ブーストなしのDRVとSQV	毒性の発現率が高い、他剤の血中濃度が低下する、催奇形性がある、など

米国DHHSガイドラインより一部改変

表V-5 主な抗HIV薬の副作用の特徴

抗HIV薬	しばしばみられる副作用の出現時期と持続時間			稀だが重篤な副作用
	直後から生じ、徐々に軽減していく*	開始後1～3週に一過性に生じる	開始後1ヶ月以上してから生じ、持続する	
3TC				乳酸アシドーシス
ABC				過敏症、乳酸アシドーシス
AZT	胃腸症状、頭痛		骨髄抑制	乳酸アシドーシス
d4T			高脂血症、リポアτροφイー、末梢神経障害	乳酸アシドーシス
ddl	胃腸症状、特に下痢		末梢神経障害	乳酸アシドーシス
FTC				乳酸アシドーシス
TDF				乳酸アシドーシス、腎障害、骨粗鬆症
EFV	精神神経症状	皮疹(26%)	高脂血症	
NVP		皮疹(14.8%)		肝障害
ETR	胃腸症状	皮疹(16.9%)		
RPV	頭痛、悪心、不眠			肝障害
ATV	胃腸症状 高Bil血症(持続)	皮疹(21%)	高脂血症、リポアτροφイー	尿路結石
FPV	胃腸症状	皮疹(20-27%)	高脂血症、リポアτροφイー	
LPV/r	胃腸症状、特に下痢		高脂血症、リポアτροφイー	
NFV	胃腸症状、特に下痢		高脂血症、リポアτροφイー	
DRV	胃腸症状	皮疹(約10%)	高脂血症、リポアτροφイー	
RAL	頭痛			肝障害、過敏症
EVG/cobi/ TDF/FTC	胃腸症状			
DTG	詳細な頻度は不明だがクレアチニンが上昇することあり			過敏症
MVC	胃腸症状、頭痛			

米国DHHSガイドラインや添付文書などを参考にした。

\*多くは2～3週で軽減する、ATVの高Bil血症は持続する



表V-6 服薬率を保つための工夫

＜服薬開始前～開始後1ヶ月＞
1. 初回治療を成功させることの重要性、服薬率の重要性を説明する 2. 1日に内服する薬剤の実物を見せ、錠剤数・回数・食事制限について納得して頂く 3. 予測される副作用の種類、出現時期、経過を説明する 4. 体調がおかしければいつでも電話で相談可能であることを教える
＜服薬後1ヶ月以上してから＞
1. 受診ごとに何回飲み忘れ、あるいは時間のずれがどのぐらいあったかを聞く by 医師、看護師、薬剤師 2. 副作用に関する問診 QOLに影響するようなら他剤への変更を考える 3. 飲み忘れる原因を分析し、工夫を考える ・ 外出時薬を持って行くのを忘れる ・ 飲酒して帰宅すると、内服するのを忘れて寝てしまう ・ 内服したかどうかわからなくなる ・ 休日昼まで寝ていて朝の薬が飲めない、など

## 4. 内服しやすさ（服薬率の維持）への配慮

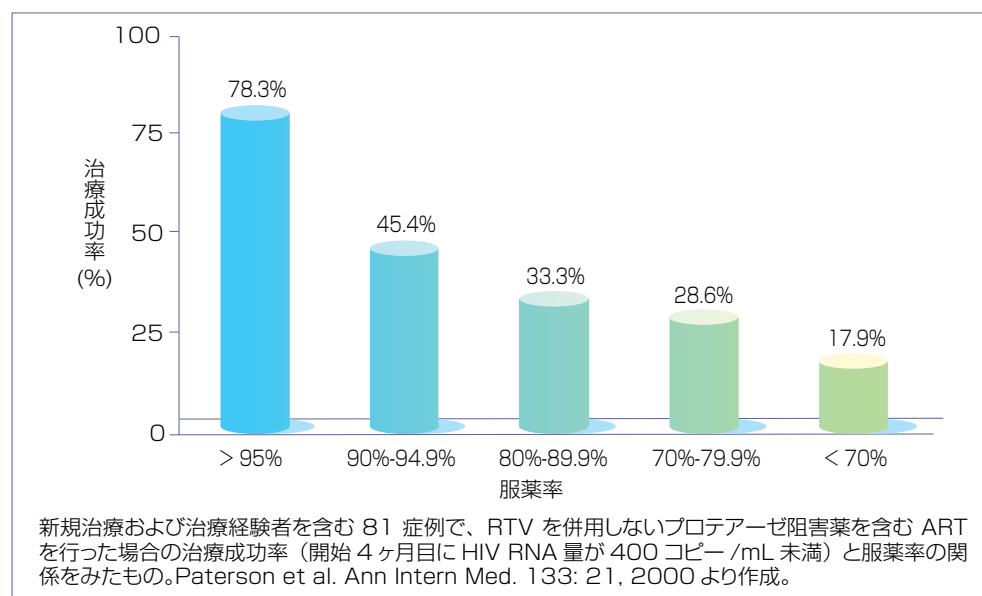
治療成功のために何%の服薬率が要求されるかについては、これまで種々の報告がされている。PatersonらはARTを開始した症例で、血中HIV RNA量が400コピー/mL未満を達成できたか否かを服薬率ごとに検討した結果で、服薬率が95%を下回ると十分な治療成績が得られないことを示している（図V-2）<sup>44)</sup>。しかし、この報告の対象者は新規に治療を開始した者ばかりではなく、またARTメニューはrtvを併用しないPI（unboosted PI）を含む組み合わせに限定されていることに注意する必要がある。現在では、特別な事情がない限り、unboosted PIで治療することはない。もちろん、個々の症例・ARTメニューにおいてベストの結果を得るためには、100%の服薬率を目指すべきことは言うまでもない。

服薬率を維持するためのポイントは、用量・用法すなわち錠剤数、内服回数、食事の制限である。いかに強力な抗HIV作用をもつ薬剤でも内服する錠剤数が増えると服薬率が低下し、治療成績の悪化につながる。また、服薬に際し食事の制限を受ける薬剤も、服薬率の低下につながる。食後に服用しなければならない薬剤を選択する場合は、患者が規則正しい日常生活を送っているかどうかを確かめておく必要がある。食事時間がまちまちであると、内服率を維持することがしばしば困難である。服薬回数に関しては、少ないほど服薬率の維持に有利と考えられる。実際、1日の服薬回数についての患者の意識調査では、多くのHIV感染者が1日1回内服に興味を示していることが示されている<sup>45)</sup>。患者のQOLの維持のためには1日1回投与のARTが望ましいと思われる。ただし、現時点で1日1回内服のARTが同じ薬剤の1日2回内服のARTよりも治療成績が良いというエビデンスは乏しい。1日1回内服と2回内服での服薬率の差を調査した4つの後ろ向き解析では、1回内服の方が服薬率が悪い傾向にあるという報告<sup>46)</sup>、逆に良い傾向にあるという報告<sup>47)</sup>、差がないという報告<sup>48,49)</sup>が入り乱れている。服薬不良者が1日1回投与のARTをより多く望んだ可能性などがあり、明確な結論を得るためには前向きの比較試験の結果を待つ必要があるが、注意を要する報告である。最近発表されたメタ解析では、1日の内服錠剤数が少ないほどアドヒアランス遵守率とウイルス抑制率が高いことが示された<sup>50)</sup>。しかし、この解析には1日1回1錠（Single tablet regimen）は含まれていない。この報告では1日1回内服と2回内服の比較においては、ウイルス抑制率に差

は見られなかった。また、一定の期間に1日1回内服の処方と1回飲み忘れるのと、1日2回内服の処方（連続してではなく）2回飲み忘れるのでは、服薬率は同じ計算になるが薬物動態に与える影響が前者の方が大きくなることを危惧する向きもある<sup>51)</sup>。1日の内服回数に関わらず服薬率100%を目指すことが基本である。

ART開始にあたっては、患者に服薬率の維持の重要性をよく説明し、実際に内服する薬剤の数、大きさ、服薬回数、食事との関連などに十分納得して頂いた上でARTを開始しなければならない。初回治療に失敗しウイルスが耐性化すれば、次に選択するARTは初回のものより飲みづらい組み合わせとならざるを得ない。服薬率を維持するために重要と思われるポイントを、ART開始前後の早い時期と1ヶ月以上経過してからの時期に分けて表V-6に箇条書きにした。厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究」班では、「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」を作成して服薬率維持のために医療従事者に必要なポイントを提供している<sup>52)</sup>。また、班ホームページでは、患者の服薬支援のためのメールサービス「忘れちゃだメール」というユニークなサービスを行っており、服薬遵守が困難な症例にお勧めいただくのも良い方法である。

図V-2 服薬率と抗HIV療法の成功率の関係（1）



## 5. わが国で実際に使用されている抗HIV薬とARTの組み合わせ

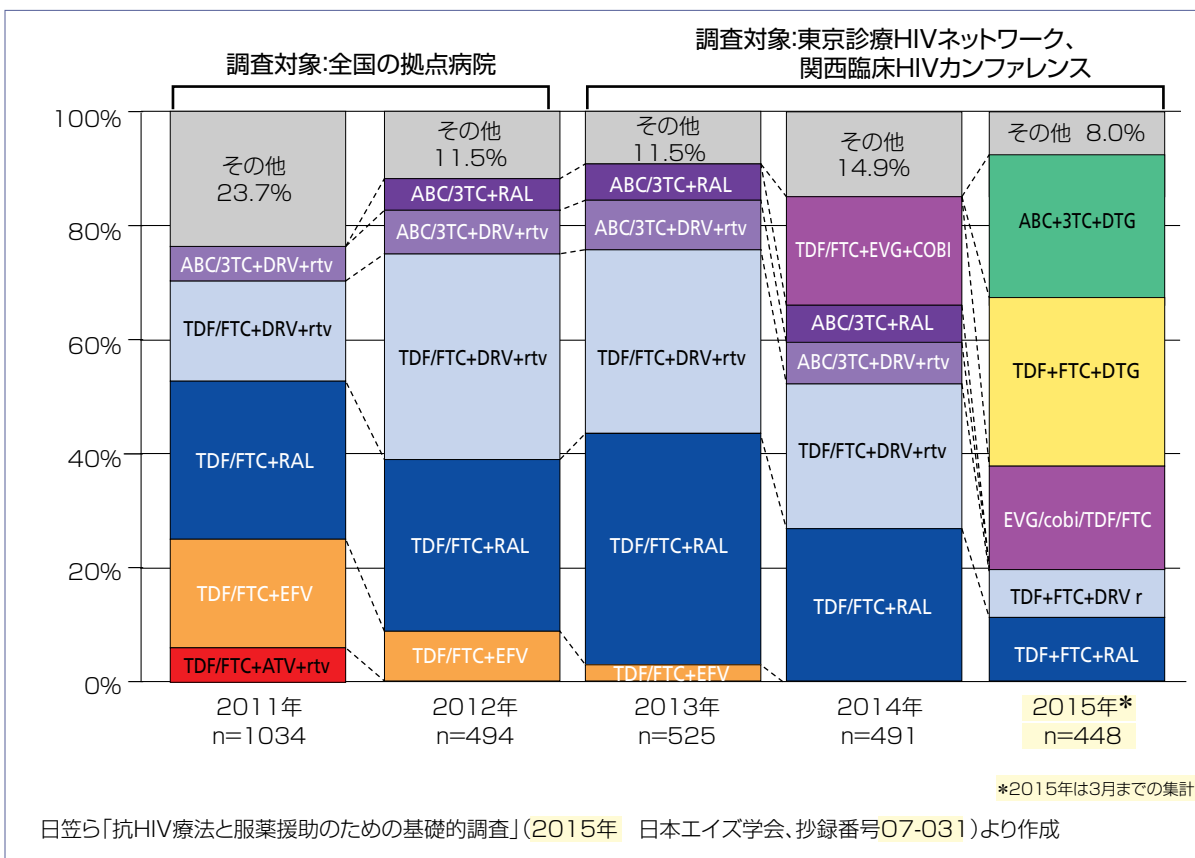
前項で抗HIV薬の選択に関する基本原則を説明したが、最終的には複数の組み合わせの中からどれかを選択することになるので、経験の少ない医師にとってはその意思決定に常に不安を伴う。そこで本項では、HIV診療の経験のある医師が実際にどのような薬剤を選択しているかについて、わが国の実態を紹介する。

図V-3は、日笠らが毎年行っている「服薬援助のための基礎的調査」からのデータで、初回治療に処方されたARTメニューの抗HIV薬の組み合わせを示している<sup>53)</sup>。好んで使われる薬剤の組み合わせが、時代とともに変化していることがわかる。2015年3月までの新規処方を見ると（図V-3）、まずバックボーンではABC/3TCの割合が増加した。キードラッグはDTGが増加し、EVGはほぼ変化なく、DRVとRALは減少した。しかし、2015年の集計は3月までのデータであり、今後変化する

可能性がある点に注意して頂きたい。

「ガイドライン」とは今わかっている範囲で最も良いと思われる治療方針を示すもので、明日以降も最も良いかどうかはわからない。もっと良い治療法が開発されれば、すぐに改訂される。抗HIV薬は今後もより効果が強く、より飲みやすく、より副作用が少ない薬剤の開発が予想される。さらに、どの薬剤を組み合わせるのが良いのかについても新しいデータが蓄積されていく。したがって、推奨薬剤は頻繁に変更されており、処方薬剤は時代によって図V-3に示すとおり大きな変動がある。この中の2015年のデータもある程度まとまった症例数の処方状況として提示できる最新のものであるが、これすらも集計時の定点観測であって既に過去であることを認識して頂きたい。

図V-3 わが国での初回ARTメニューの変化



## 文献

1. Bartlett, J. A., M. J. Fath, R. Demasi, A. Hermes, J. Quinn, E. Mondou, and F. Rousseau. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS* 20:2051-2064. 2006.
2. Riddler, S. A., R. Haubrich, A. G. DiRienzo, L. Peeples, W. G. Powderly, K. L. Klingman, K. W. Garren, T. George, J. F. Rooney, B. Brizz, U. G. Lalloo, R. L. Murphy, S. Swindells, D. Havlir, and J. W. Mellors. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 358:2095-2106. 2008.
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (米国DHHS、January 28, 2016). <http://www.aidsinfo.nih.gov/>よりダウンロード可能

4. The European Guidelines for Treatment of HIV Infected Adults in Europe (European AIDS Clinical Society、[version 8.0 - October 2015](http://www.eacsociety.org/)). <http://www.eacsociety.org/>よりダウンロード可能
5. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, Burger DM, Cahn P, Gallant JE, Glesby MJ, Reiss P, Saag MS, Thomas D, Jacobsen DM, Volberding PA; International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 Recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 312: 410-425. 2014.
6. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, Rodgers AJ, Walker ML, Miller M, DiNubile MJ, Nguyen BY, Teppler H, Leavitt R, Sklar P. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 63(1):77-85.2013.
7. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud H, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, Kuritzkes DR, Sagar M, Brown TT, Cohn SE, McComsey GA, Aweeka F, Fichtenbaum CJ, Presti RM, Koletar SL, Haas DW, Patterson KB, Benson CA, Baugh BP, Leavitt RY, Rooney JF, Seekins D, Currier JS; ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 161(7):461-471.2014.
8. Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, Gallant JE, Liu HC, Plummer A, White KL, Cheng AK, Rhee MS, Szwarcberg J. A randomized doubleblind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 63:96-100. 2013.
9. Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Plummer A, Abram M, Cheng AK, Fordyce MW, Szwarcberg J. A randomized, doubleblind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 62:483-486. 2013.
10. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, Pozniak A, Thompson M, Podzamczak D, Molina JM, Oka S, Koenig E, Trottier B, Andrade-Villanueva J, Crofoot G, Custodio JM, Plummer A, Zhong L, Cao H, Martin H, Callebaut C, Cheng AK, Fordyce MW, McCallister S. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 385: 2606-2015.2015.
11. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, Baril JG, Domingo P, Brennan C, Almond S, Min S. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*.13:927-935.2013.
12. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, Hocqueloux L, Maggiolo F, Sandkovsky U, Granier C, Pappa K, Wynne B, Min S, Nichols G. Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med*.369:1807-1818. 2013.
13. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, Pokrovskiy V, Fehr J, Ortiz R, Saag M, Harris J, Brennan C, Fujiwara T, Min S;

ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 383: 2222-2231.2014.

14. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, Kilby JM, Lutz T, Podzamczar D, Portilla J, Roth N, Wong D, Granier C, Wynne B, Pappa K. Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients:Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*.70:515-519. 2015.
15. Mills, A. M., M. Nelson, D. Jayaweera, K. Ruxrungtham, I. Casseti, P. M. Girard, C. Workman, I. Dierynck, V. Sekar, C. V. Abeele, and L. Lavreys. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 23:1679-1688. 2009.
16. Cohen C, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson M, Ruxrungtham K, Wu H, Zorrilla C, Crauwels H, Rimsky L, Vanveggel S, Boven K; THRIVE study group. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*; 378: 229-237.2011
17. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, Supparatpinyo K, Walmsley S, Crauwels H, Rimsky LT, Vanveggel S, Boven K; ECHO study group. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*; 378: 238-246.2011
18. Sax, P. E., C. Tierney, A. C. Collier, M. A. Fischl, K. Mollan, L. Peeples, C. Godfrey, N. C. Jahed, L. Myers, D. Katzenstein, A. Farajallah, J. F. Rooney, B. Ha, W. C. Woodward, S. L. Koletar, V. A. Johnson, P. J. Geiseler, and E. S. Daar. Abacavir/lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 361:2230-2240. 2009.
19. Daar E, Tierney C, Fischl, M, et al. ACTG 5202: Final Results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in Treatment- naïve HIV-infected Patients. 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco. February 16-19, 2010. Abstract 59LB.
20. Smith, K. Y., P. Patel, D. Fine, N. Bellos, L. Sloan, P. Lackey, P. N. Kumar, D. H. Sutherland-Phillips, C. Vavro, L. Yau, P. Wannamaker, and M. S. Shaefer. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 23:1547-1556. 2009.
21. Post F, Moyle G, Stellbrink HJ, Doming P, Podzamczar D, Fisher M, Norden A, Cavassini M, Rieger A, Khuong Josses MA, Branco T, Pearce H, Givens N, Vavro C, Lim M. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily Abcavir/Lamivudine versus Tenofovir/ Emtricitabine, administered with Efavirenz, in antiretroviral- naïve, HIV-1infected adults: 48-week results from ASSERT study. *JAIDS* 55 49-57. 2010.
22. Nishijima T, Komatsu H, Teruya K, Tanuma J, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Once-daily darunavir/ritonavir and abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve patients with a baseline viral load of more than 100 000 copies/ml. *AIDS*.27:839-848.2013
23. Sabin, C. A., S. W. Worm, R. Weber, P. Reiss, W. El-Sadr, F. Dabis, S. De Wit, M. Law, A. D'Arminio Monforte, N. Friis-Møller, O. Kirk, C. Pradier, I. Weller, A. N. Phillips, and J. D. Lundgren. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a



- multicohort collaboration. *Lancet* 371:1417-1426. 2008.
24. Worm, S. W., C. Sabin, R. Weber, P. Reiss, W. El-Sadr, F. Dabis, S. De Wit, M. Law, A. D. Monforte, N. Friis-Moller, O. Kirk, E. Fontas, I. Weller, A. Phillips, and J. Lundgren. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 201:318-330. 2010.
  25. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, Marcus K: No Association of Abacavir Use with Myocardial Infarction : Findings of an FDA Metaanalysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*.61:441-1447. 2012.
  26. Hughes, A. R., M. Mosteller, A. T. Bansal, K. Davies, S. A. Haneline, E. H. Lai, K. Nangle, T. Scott, W. R. Spreen, L. L. Warren, and A. D. Roses. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 5:203-211. 2004.
  27. Tanaka, H., T. Akaza, and T. Juji. Report of the Japanese Central Bone Marrow Data Center. *Clin Transpl*:139-144. 1996.
  28. Eron, J., Jr., P. Yeni, J. Gathe, Jr., V. Estrada, E. DeJesus, S. Staszewski, P. Lackey, C. Katlama, B. Young, L. Yau, D. Sutherland-Phillips, P. Wannamaker, C. Vavro, L. Patel, J. Yeo, and M. Shaefer. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavirritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368:476-482. 2006.
  29. Sun, H. Y., C. C. Hung, P. H. Lin, S. F. Chang, C. Y. Yang, S. Y. Chang, and S. C. Chang. Incidence of abacavir hypersensitivity and its relationship with HLA-B\*5701 in HIV-infected patients in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 60:599-604. 2007.
  30. Mallal, S., D. Nolan, C. Witt, G. Masel, A. M. Martin, C. Moore, D. Sayer, A. Castley, C. Mamotte, D. Maxwell, I. James, and F. T. Christiansen. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359:727-32. 2002.
  31. Yoshino M, Nagai S, Kuwahara T, Oda S, Uehara T and Sirasaka T. The clinical experience of abacavir in HIV-infected Japanese. 7th International Congress on AIDS in Asia, abstract # MoPB0088.
  32. Karras, A., M. Lafaurie, A. Furco, A. Bourgarit, D. Droz, D. Sereni, C. Legendre, F. Martinez, and J. M. Molina. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 36:1070-73. 2003.
  33. Zimmermann, A. E., T. Pizzoferrato, J. Bedford, A. Morris, R. Hoffman, and G. Braden. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 42:283-290. 2006.
  34. Gallant, J. E., and R. D. Moore. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 23:1971-75. 2009.
  35. Horberg, M., B. Tang, W. Towner, M. Silverberg, S. Bersoff-Matcha, L. Hurley, J. Chang, J. Blank, C. Quesenberry, Jr., and D. Klein. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 53:62-69. 2010.
  36. Kinai, E., and H. Hanabusa. Progressive renal tubular dysfunction associated with longterm use of tenofovir DF. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25:387-94. 2009.
  37. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One*. 2011;6(7):e22661.

38. Young B, Vanig T, DeJesus E, Hawkins T, St Clair M, Yau L, Ha B; for the SHIELD Study Team. A pilot study of Abacavir/Lamivudine and Raltegravir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48-week results of SHIELD trial. *HIV Clin Trials* 11:260-69.2010.
39. Nishijima T, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Efficacy and safety of once-daily ritonavir-boosted darunavir plus abacavir/lamivudine for treatment-naïve patients: A pilot study. *AIDS*. 26(5): 649-651.2012.
40. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, Gulick RM, Na L, O'Keefe L, Robertson KR, Tierney C. Association Between Efavirenz as Initial Therapy for HIV-1 Infection and Increased Risk for Suicidal Ideation or Attempted or Completed Suicide. *Ann Intern Med*.161:1-10.2014.
41. Smith C, Ryom L, Monforte A, Reiss P, Mocroft A, El-Sadr W, Weber R, Law M, Sabin C, Lundgren J. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc*. 17(4 Suppl 3):19512. 2014.
42. Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc*. 17:19214.2014.
43. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, Goodrich J, Tawadrous M, Saag M, DeJesus E, Clumeck N, Walmsley S, Ting N, Coakley E, Reeves JR, Rayes-Teran G, Westby M, Van Der Ryst E, Ive P, Mohapi L, Mingrone H, Horban A, Hackman F, Sullivan, Mayer H. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis*.201:803-813. 2010.
44. Paterson, D. L., S. Swindells, J. Mohr, M. Brester, E. N. Vergis, C. Squier, M. M. Wagener, and N. Singh. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 133:21-30. 2000.
45. Graeme Moyle. The APPT-1 study: assessing patients' preferred treatments. Sixth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (2002). Abstract #9
46. Vrijens B, Comte L, Tousset E, Urquhart J. Once-daily versus twice-daily regimens: which is best for HIV infected patients? The 6<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Abstract #3, 2005.
47. Glass T. R., Geest S, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, Bernasconi E, Cavassini M, Hirschel B, Battegay M, Bucher HC. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: The Swiss HIV Cohort Study. *JAIDS* 41: 385-392, 2006.
48. Carrieri M, Leport C, Protopopescu C, Cassuto JP, Bouvet E, Peyramond D, Raffi F, Moatti J, Cheê G, Spire B. Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy: A 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *JAIDS* 41: 477-485. 2006.
49. Murri, R., S. Marcotullio, P. Lupoli, and F. von Schloesser. Is "once-daily" regimen a key strategy for improving adherence to antiretroviral regimens? *J Acquir Immune Defic Syndr* 42:259-260. 2006.
50. Nachege JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, Gallant JE, Mugavero MJ, Mills EJ, Giordano TP. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 58(9):1297-1307.2014.
51. Vrijens, B., E. Tousset, R. Rode, R. Bertz, S. Mayer, and J. Urquhart. Successful projection of the time course of drug concentration in plasma during a 1-year period from electronically compiled dosing-time data used as input to individually parameterized pharmacokinetic models. *J Clin Pharmacol* 45:461-467. 2005.

52. HIV診療における外来チーム医療マニュアル第2版（厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究」班）：  
<http://www.haart-support.jp/manual/index.htm>
53. 日笠 聡、小島賢一、榎原 健、山元泰之. 抗HIV療法と服薬援助のための基礎的調査 –治療開始時の抗HIV薬処方動向調査(2015年)–. 2015年日本エイズ学会（東京）、抄録番号O7-031.

## 要約

- 抗HIV療法の効果が十分かどうかを判断する際に最も重要な指標は血中HIV RNA量である。
- ART開始後に血中HIV RNA量が十分に低下しない場合や再上昇する場合には治療失敗である可能性がある。ただし、間欠的な低レベル（20～1,000コピー/mL）の増加（Blip）が観察される場合に、それが治療失敗であるか否かについては結論がでない。
- 血中HIV RNA量のコントロールが不十分な場合（十分に低下しない場合や再上昇する場合）は、薬剤耐性検査を実施する（AII）。同時に、服薬状況を丁寧に問診し正確に把握することが重要である。
- 薬剤耐性検査の結果が薬剤耐性変異による治療失敗と判断される症例では、薬剤耐性検査の結果をもとに治療変更（Salvage治療）を考慮する（AI）。その際には、服薬の実態の把握が重要である。服薬が適切でなかった症例では、その原因を明らかにし、変更薬剤の選択でも考慮に入れる。治療開始には患者が適切に服薬を維持できるかを見極めることが重要であり、開始は患者自身が服薬継続の見通しと自信が持ててからとする。
- 多剤耐性症例に対してSalvage療法を導入する場合は、有効と考えられる抗HIV薬をできれば3剤、少なくとも2剤用いることが強く望まれる（AI）。

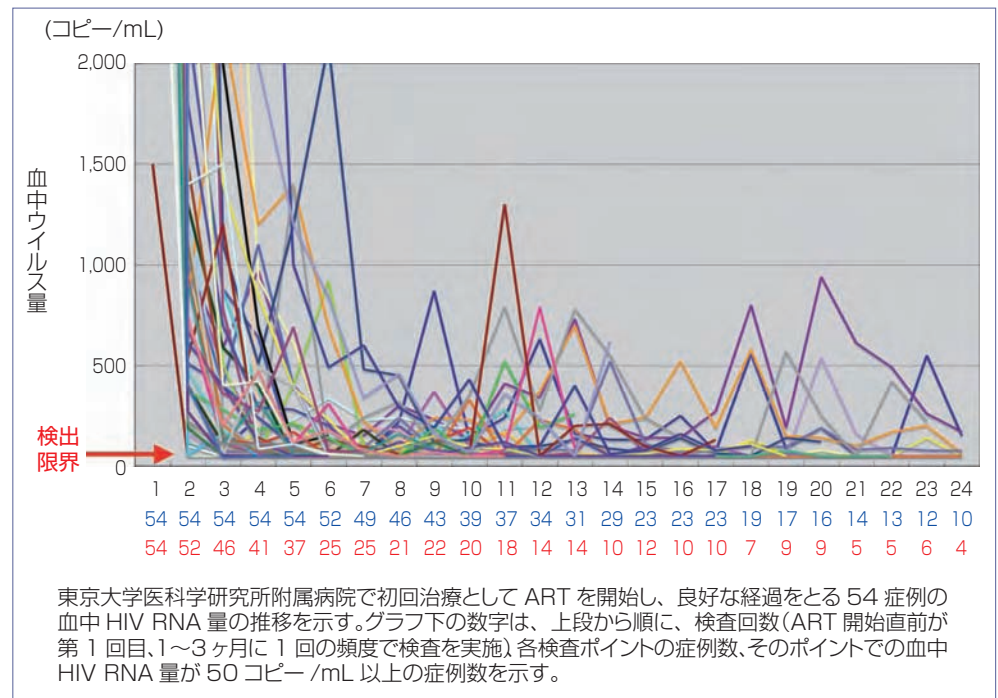
## 1. 「治療失敗」の定義

抗HIV療法の効果が不十分かどうかは、ウイルス学的指標（血中HIV RNA量）と免疫学的指標（CD4陽性Tリンパ球数）に基づいて判断する<sup>1)</sup>。特に重要なのはウイルス学的指標すなわち血中HIV RNA量であり、この値の低下が十分に認められない場合や再上昇する場合には、血中HIV RNA量の変化を2～3回確かめた上で治療薬の変更を考慮する。

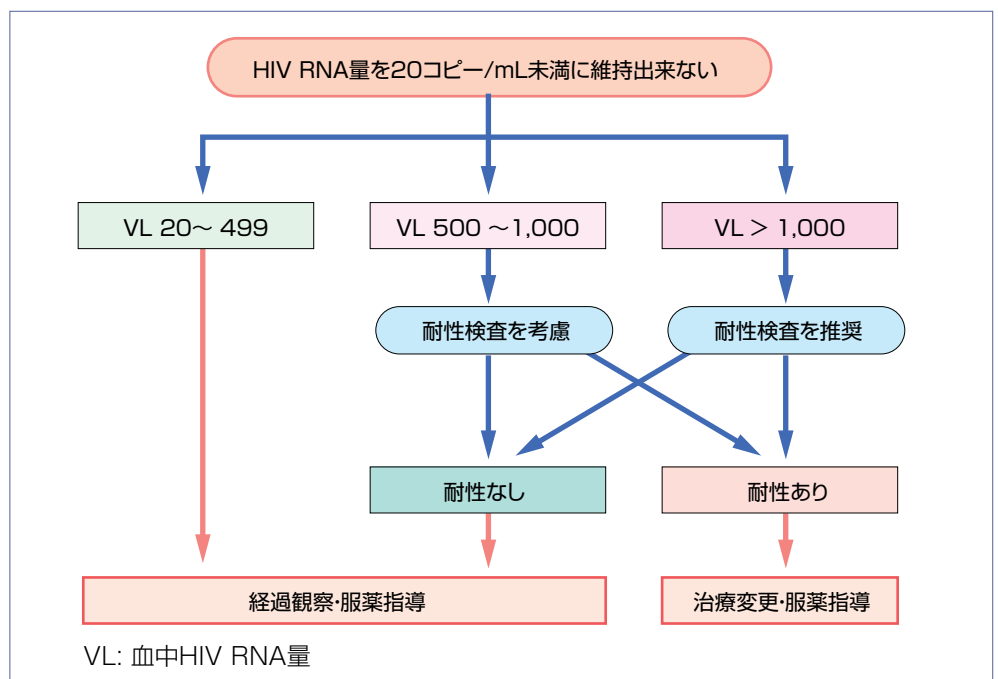
ARTの治療目標は、一般的には血中HIV RNA量を測定感度（現時点の商業ベースの血中HIV RNA量では20コピー/mL）未満に維持することとされてきた。しかし、図VI-1に示すように、実際のART施行例では毎回の検査において常に20コピー/mL未満を維持する症例ばかりとは限らず、間欠的な低レベルの血中HIV RNA量の増加が少なからず見られる。このような測定感度以上で1,000コピー/mL未満のHIV RNA量の増加は「Blip」と呼ばれている。Blipは血中HIV RNA量のさらなる増加や薬剤耐性変異の出現に結びつくとする報告<sup>2-5)</sup>と、関連がないとする報告<sup>6-8)</sup>が混在している。これらの報告を総括すると、明確な治療失敗に到る可能性は、Blipの頻度が多い場合か、500～1,000コピー/mLの比較的大きなBlipの場合に高くなる傾向が読み取れる。したがって、Blipの存在は必ずしも「治療失敗」を意味するわけではなく、20～500コピー/mLの比較的小さなBlipが時々みられる程度であれば、服薬率を確認しながら同じ治療の続行を選択して良いと考えられる（このレベルのHIV RNA量では、ウイルス増幅が困難なため薬剤耐性検査が行えないという検査技術上の現

実的な問題もある)。しかし、500~1,000コピー/mLの大きなBlipは要注意であり、時に薬剤耐性検査を行い耐性変異の有無を確認する必要がある(図VI-2)。1,000コピー/mL以上の場合は治療失敗である可能性が高いため、早急に薬剤耐性検査を実施すべきである。薬剤耐性検査(ジェノタイプ)は保険収載されており外注検査として実施できるが、保険点数が6,000点(60,000円)と高額である点に注意が必要である。なお、2011年版以降のDHHSガイドラインではウイルス学的失敗(virologic failure)を「血中HIV RNA量が200コピー/mL未満を維持できない状態」と定義している<sup>9)</sup>。一方、耐性検査に関しては血中HIV RNA量が500コピー/mLを越えた場合に推奨しており、本ガイドラインもそれに準拠した(図VI-2)。

図VI-1 初回治療「成功」例の血中HIV RNA量の推移



図VI-2 血中HIV RNA量が検出感度以上の時の対応の目安





CD4陽性Tリンパ球数（以下、CD4数）は抗HIV療法の開始後、最初の1年間で平均約150/ $\mu$ L増加するとされるが、個人差が大きく高齢者ほど増加速度は緩やかである<sup>1)</sup>。患者によっては治療の早期にCD4数が増加するものの、その後の上昇が鈍化する場合もあるが、その場合、血中HIV RNA量が十分にコントロールされていれば同じ治療を継続して良い。

## 2. 「治療失敗」の原因

初回治療例で、服薬開始後6ヶ月以上経過しても血中HIV RNA量が200コピー/mL未満にまで低下しない場合や、一旦測定感度付近まで低下した血中HIV RNA量が再び増加する場合、その原因として以下の3点について考慮する必要がある。

### (1) 薬剤耐性ウイルスによる感染

細菌と抗菌薬の関係と同様に、抗HIV薬の使用が拡大するにつれて薬剤耐性HIVの増加が懸念されている。耐性HIVに感染した症例に対して、その情報を考慮せずに抗HIV薬を選択しその薬剤に耐性であった場合、十分な抗ウイルス効果は期待できず治療失敗に結びつく。米国で1998年から2004年に診断された感染早期の未治療症例の調査では、19.7%の症例で何らかの薬剤耐性変異を有していたと報告された<sup>10)</sup>。同様に、ヨーロッパで1996年から2001年に診断されたもののうち、感染早期の症例の13.5%、慢性感染期の症例の8.7%に耐性変異が見られた（ともに未治療症例）<sup>11)</sup>。薬剤耐性HIV株は野生株に比べ増殖スピードが遅く、感染後時間を経るにつれて血中での割合が相対的に低下する。ヨーロッパの報告で慢性感染期の変異率が低いのは、現在の薬剤耐性検査では主要な株しか検出できないため頻度の低下した変異株が検出されなくなるためと考えられる。したがって、感染早期の症例の耐性HIV保有率が、その時点で流行しているHIVのより正確な耐性頻度と言える。わが国の薬剤耐性HIVの頻度に関しては、厚生労働科学研究「国内で流行するHIV遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究」班で杉浦互研究代表者が行った調査があり、2003年1月～2008年12月の間に診断された未治療2573例の薬剤耐性変異保有率は6年間平均すると7.7%であるが、徐々に増加

表VI-1 日本の新規感染者における薬剤耐性遺伝子変異保有率 (%) \*

NRTI		NNRTI		PI	
Any	5.5	Any	0.8	Any	2.5
M41L	0.4	L100I	0.0	L24I	0.0
K65R	0.0	K101E	0.1	D30N	0.2
D67NGE	0.3	K103N	0.6	V32I	0.1
69ins	0.0	V106AM	0.0	M46IL	0.1
K70RE	0.1	V108I	0.0	I47VA	0.1
V75AM	0.1	Y181CIV	0.1	V82AL	0.1
Y115F	0.1	P225H	0.0	I85V	0.2
M184VI	0.5	P236L	0.0	N88DS	0.3
L210W	0.2			L90M	0.2
T215X	3.2				
K219QENR	0.2			総計	7.7%

\* 2003年1月～2008年12月の間に日本でHIV感染症と診断された未治療2573例の薬剤耐性遺伝子変異保有率(%)を示す。厚生労働科学研究「国内で流行するHIV遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究」班のデータ。Hattori et al Antiviral Res. 88: 72, 2010より。

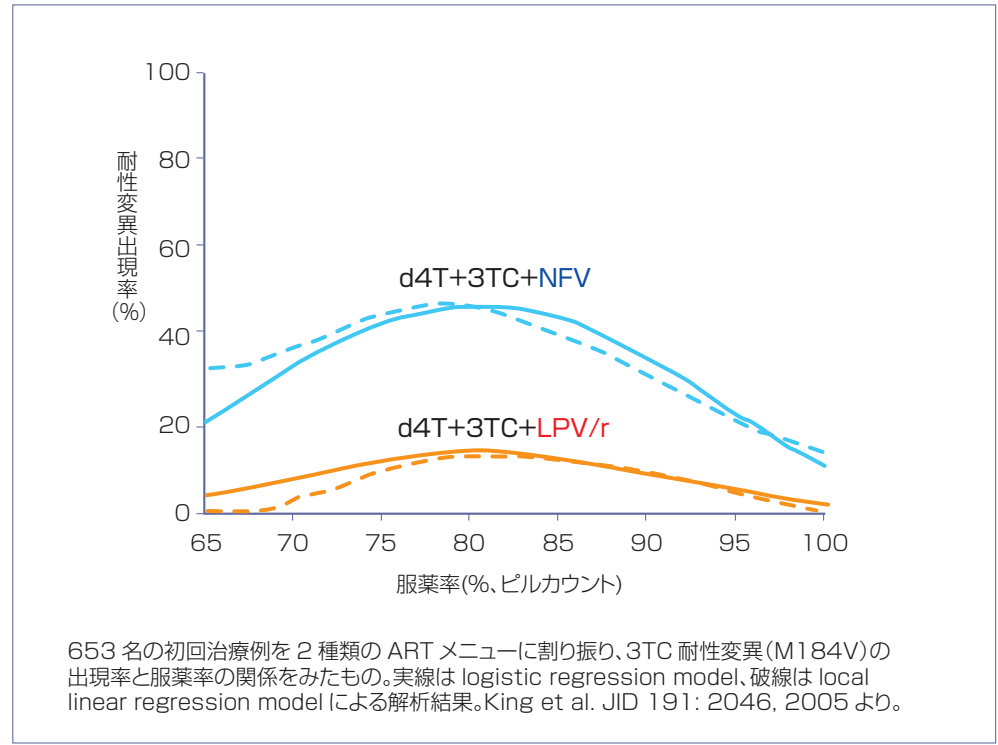
傾向にあると報告されている（表VI-1）<sup>12)</sup>。薬剤のクラス別では、NRTI関連が5.5%と最も多く、次いでNNRTI関連が0.8%、PI関連が2.5%であった。この調査は感染早期と慢性感染期の症例を併せたものであり、感染早期に限れば耐性変異保有者は数%に達する可能性がある。このような症例では初回ARTに失敗する危険が高くなるわけで、今後日本での耐性頻度が高くなるにつれて新規治療者のART開始前の耐性検査の必要性が増してくると思われる。

## (2) 服薬率

ARTにおける服薬率は、抗HIV治療の成否を分けるきわめて重要な因子であると同時に、その正確な把握がなかなか困難な因子でもある。患者は医師に「服薬忘れ」があることを告げるのに躊躇する場合が多いので、他の職種の医療従事者（看護師、薬剤師、カウンセラーなど）が関与しより正確な服薬率の把握に努めなくてはならない。

服薬率が低下し血中薬物濃度が標的トラフ値を下回れば、HIVが再増殖し治療失敗につながるが、同じ治療失敗にも薬剤耐性HIVを伴う場合とそうでない場合の2つのパターンがある。服薬率が軽度低下し抗HIV薬の血中濃度が低下するとHIVが再増殖し、その中に薬剤耐性HIVがある頻度で出現する。この条件下では、不十分ながらある程度抗HIV薬の血中濃度が保たれるので、野生株HIVは増殖できず耐性HIVが選択的に増殖し、患者体内の野生株HIVが耐性HIVに置き換わっていく。一方、服薬率が高度に低下している場合は薬物選択圧がかからないため野生株HIVも増殖が可能で、しかもその増殖スピードは耐性HIVよりも早いため患者体内では野生株HIVが増殖し、耐性HIVはほとんど出現しない。すなわち、軽度の服薬率の低下は耐性HIVの増殖を許し治療失敗となるのに対し、服薬がほとんどできていない場合には野生株HIVの増殖が続き治療無効となる（図VI-3）<sup>13)</sup>。いずれも治療失敗に見えるが、前者の場合は、服薬指導をして服薬率を向上させても同じ薬剤では耐性HIVのコントロールは困難で、多くは治療変更を余儀なくされるだろう。この

図VI-3 服薬率と薬剤耐性変異出現率との関係



場合でも、服薬状況の改善が出来れば、処方変更後に治療効果が期待できる。一方、後者の場合は服薬率の改善が重要であり、服薬率が改善すれば同じ処方のARTで理論的にはコントロールできる。しかし現実には、ART開始前から服薬率の重要性を説明しているにも関わらず、結果として高度に服薬率が低下している症例では、その服薬行動を阻止する要因の解明がなされない限り有効な治療効果は得られないだろう。この服薬率の維持に関しては、厚生労働科研「HIV感染症およびその合併症の課題を克服する研究」班による「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」が参考になる<sup>14)</sup>。

### (3) 血中薬物動態

耐性変異がなく服薬率も良好と思われるにもかかわらず血中HIV RNA量のコントロールが不良な症例では、何らかの原因により抗HIV薬の血中濃度が治療目標に達していない可能性について考慮する必要がある。併用している薬剤（抗HIV薬およびその他の薬剤）との相互作用、吸収に影響を与える因子（食事と服用時間の関係、特定の食品、制酸剤）、抗HIV薬の代謝に影響を与える遺伝的背景などがある。詳細は第VII章の3「抗HIV薬の代謝と薬物相互作用」を参照のこと。

## 3. 耐性検査（遺伝子型）の解釈と治療薬の変更

薬剤耐性検査には、ウイルス遺伝子の塩基配列を調べて変異アミノ酸を見つける遺伝子型解析（genotypic assay）と抗ウイルス薬の存在下でウイルスの増殖をみる表現型解析（phenotypic assay）がある。現在日本で保険収載されている耐性検査（HIV-1ジェノタイプ薬剤耐性検査）は遺伝子型解析であり、本ガイドラインでは遺伝子型の耐性検査についてのみ言及する。

### (1) 耐性検査の基礎知識

抗ウイルス薬を内服している（はずの）患者において血中HIV RNA量のコントロールが不良な場合は、薬剤耐性HIVの出現の可能性を念頭におき薬剤耐性検査を行う必要がある。耐性検査により治療失敗の原因を明らかにすることが出来るし、ARTメニューを変更する際の重要な情報となる。薬剤耐性検査を行う際には、以下の2点を念頭におく必要がある。

- ・耐性検査は原則として薬剤服用中に実施しなくてはならない
- ・耐性HIVが患者体内のHIVの30%程度以上を占めないと検出されない

耐性HIVを有する患者体内には野生型HIVも共存している。ウイルスの増殖スピードの点から見ると、薬剤の作用部分に変異が生じている耐性株の増殖スピードは、野生型のそれより劣ることが多いため、薬剤中断後には野生型HIVが耐性HIVを凌駕して増殖する。そのため、治療中断後は耐性HIVの頻度は次第に低下していくことになる。一方、通常の耐性検査（遺伝子型）では野生株も耐性株もまとめて遺伝子配列を決定するため、患者体内のHIVのうち耐性HIV株が約30%以上にならなければ耐性変異株を検出することができない。そのため、治療中止後、つまり抗ウイルス薬の血中濃度が低下し野生型の増殖が回復した状態で耐性検査を行い耐性変異が検出されなくとも、本当に耐性を生じていなかったのか、耐性HIVの比率が減少したため検出されなかったのかは判断できない。逆に、HIV RNA量がコ

ントロールできていない症例の治療中の検体で耐性変異が検出されない場合は、その患者が薬剤を内服していなかったことが強く疑われる。

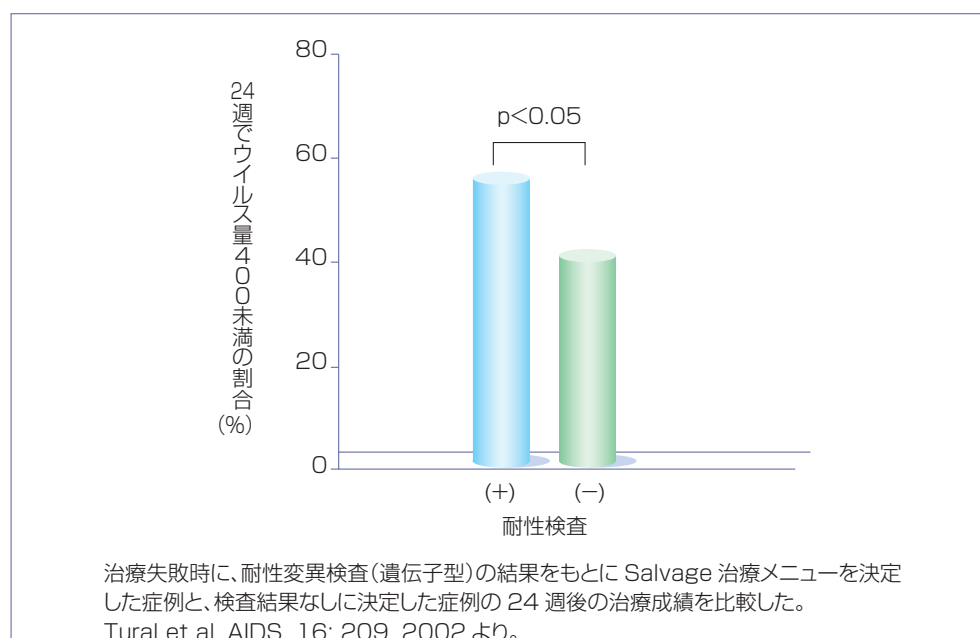
## (2) 耐性検査（遺伝子型）の結果に基づく抗HIV療法の変更

治療失敗時に、薬剤耐性検査の結果を参考にして薬剤変更した群と過去の治療歴の情報のみを参考にして薬剤変更した群との比較では、前者で有意に良好な成績が得られており<sup>15)</sup> (図VI-4)、治療変更を考える際に耐性検査は必須である(AI)。

耐性検査（遺伝子型）では、HIV逆転写酵素、プロテアーゼ、およびインテグラーゼのどのアミノ酸部位に変異が起きているかという結果が表示される (図VI-5-1)。また、これまでの耐性HIV株の薬剤感受性のデータの蓄積から、これらのアミノ酸変異と各薬剤の耐性の程度の間には図VI-5-2に示すような関係が明らかになっており<sup>16)</sup>、この情報から耐性検査結果を解釈することになる。以下に耐性変異とその解釈の例をあげる (なお、例2と例4については図VI-6のデータも参照)。

- <例1>逆転写酵素の41番のアミノ酸がL (ロイシン) に変異  
→ AZTとd4Tに軽度の耐性、TDFとABCとddIに耐性に寄与、3TCとFTCは影響を受けない
- <例2>逆転写酵素の184番のアミノ酸がV (バリン) に変異  
→ 3TCとFTCに対しては高度の耐性となるが、AZTとd4TとTDFに対してはむしろ感受性が増強する
- <例3>逆転写酵素の103番のアミノ酸がN (アスパラギン) に変異  
→ NNRTIであるNVPとEFVに共通して高度耐性、NRTIは影響を受けない
- <例4>プロテアーゼの30番のアミノ酸がN (アスパラギン) に変異  
→ NFVに高度耐性となるが、その他のPIはほとんど影響を受けない

図VI-4 Salvage治療の効果と耐性検査



遺伝子型耐性検査のやっかいな点は、アミノ酸変異が蓄積するにつれて個々の変異の耐性を表示した図VI-5-2からだけでは各薬剤の耐性の程度を読み取ることが次第に難しくなることである。特に、NRTI耐性に関連した変異の中には、ある薬剤に対する耐性変異が他の薬剤に対する感受性を増加させるものがあり、その解釈をさらに複雑にさせている。簡便な方法として、種々のアミノ酸変異をもつ臨床分離HIV株の表現型耐性検査の結果がデータベース上で公開されており、それを参照することで遺伝子型耐性検査の結果を表現型 (IC<sub>50</sub>) に置き換えることが出来る (IC<sub>50</sub>とは、HIVの増殖を50%抑制するのに必要な抗ウイルス薬の濃度である)。図VI-6に、変異が蓄積すると耐性の程度がどのように変化するかについての一例を示す。図中の数字は、野生株のIC<sub>50</sub>を1とした場合の患者由来HIV株のIC<sub>50</sub>の相対比 (IC<sub>50</sub>比) である。したがって1未満であれば感受性が增強していることを示し、1を超えてIC<sub>50</sub>比が増加するほど薬剤耐性が増すことになる。ただし、NRTIの場合薬物血中濃度よりも細胞内濃度の方が抗ウイルス活性に重要であると考えられ、表

図VI-5-1 薬剤耐性変異とその読み方

RT領域薬剤耐性結果判定表		codon No	41	62	65	67	69	70	74	75	77	90	98	100	101	103	106	108	115	116	138	151	179	181	184	188	190	210	215	219	221	225	227	230	
	Wild type A.A	M	A	K	D	T	K	L	V	F	V	A	L	K	K	V	V	Y	F	E	Q	V	Y	M	Y	G	L	T	K	H	P	F	M		
Multi-NRTI	69 insertion complex	L	V			Ins	R																				W	YF	QE						
	151 Complex		V							I	L									Y			M												
	TAMs	L			N		R														F					V		W	YF	QE					
NRTIs	ABC			REN				V													F				V										
	ddl			REN				V																	VI										
	FTC			REN																					VI										
	3TC			REN																						VI									
	d4T	L		REN	N		R																					W	YF	QE					
	TDF			REN				E																											
	AZT	L			N		R																						W	YF	QE				
NNRTIs	EFV													I	P	NS	M	I						CI		L	SA						H	L	
	ETR												I	G	I	EHP						AGKQ		DFT	CIV		SA							L	
	NVP														I	P	NS	AM	I						CI		CLH	A						L	
	RPV														I	EP						AGKQS		L	CIV		L					Y		C	IL

K65RはAZT以外のすべてのNRTIに対して耐性を呈する。AZTに対してはむしろ感受性を高める。

AZTを使用したときに出現する薬剤耐性変異の一群でTAMと呼ばれる。1つの変異では高度耐性を示さないが変異の集積で高度耐性を獲得する。  
TAM:thymidine analogue-associated mutations

K103NはEFVとNVPに対して高度耐性を呈する。

M184Vは単一で3TCとFTCに対して高度耐性を呈する。

Protease領域薬剤耐性結果判定表		codon No	10	11	13	16	20	23	24	30	32	33	34	35	36	43	46	47	48	50	53	54	58	60	62	63	64	69	71	73	74	76	77	82	83	84	85	88	89	90	93
	Wild type A.A	L	V	I	G	K	L	L	D	V	L	E	E	M	K	M	I	G	I	F	I	Q	D	I	L	I	H	A	G	T	L	V	V	N	I	I	N	L	L	I	
	ATV+/-RTV	IFVC			E	RMI TV		I		I	IFV	Q		ILV	IL		V		V	L	LY	LVM TA		E	V		LMV	VTL		CST A				ATRI		V	V	S		M	LM
	DRV/RTV		I							I	F						V		V			ML									P	V				V				V	
	FPV/RTV	FIRV								I						IL	V		V			LVM							S		V			AFST		V				M	
	IDV/RTV	IRV				MR		I		I						IL						V						VT	SA		V	I	AFT		V					M	
	LPV/RTV	FIRV				MR		I		I	F					IL	VA		V	L	VLA MTS					P		VT	S		V		AFTS		V					M	
	NFV	FI						N								IL												VT				I	AFTS		V		DS			M	
	SQV/RTV	IRV						I											V			VL			V			VT	S			I	AFTS		V					M	
	TPV/RTV	V	(V)									F	(G)	ILV	T	L	V				AMV	E					KR				P		LT	D	V				IMV		

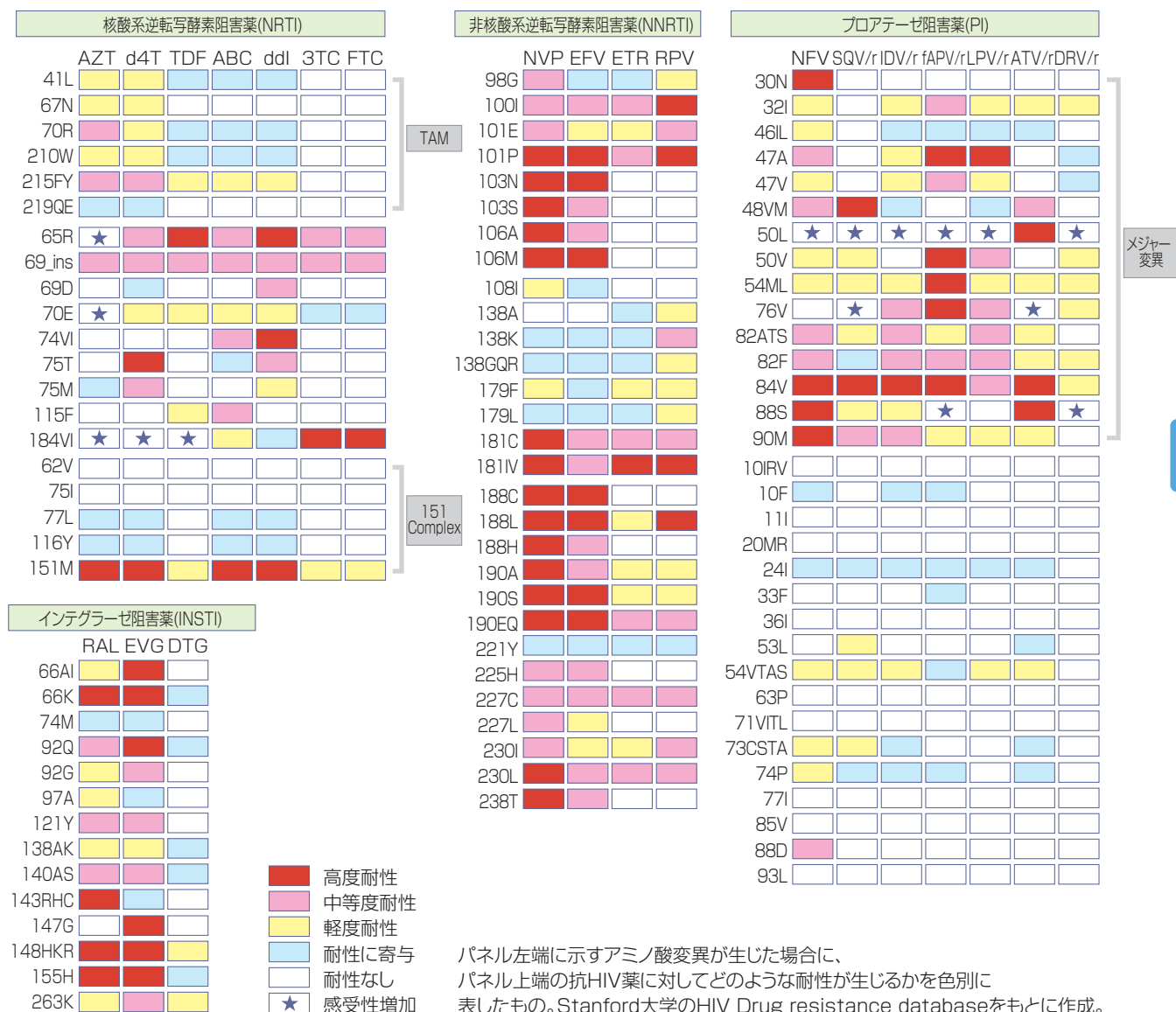
Integrase領域薬剤耐性結果判定表		codon No	66	74	92	97	121	138	140	143	145	147	148	151	153	155	157	163	232
	Wild type A.A	T	L	E	T	F	E	G	Y	P	S	Q	V	S	N	E	G	D	
	RAL		M	Q	A	Y	AK	AS	RHC			HKR			H				
	EVG	IAK		Q	G	A	Y				G	RHK			H				
	DTG					Y	AK	SA				H							

M46I/Lは近年新規診断症例において観察されることがある変異である(文献19)。この変異は単独では高い耐性を呈することはないため、この変異の有無で治療を変えることは不要とされている。

Major mutation:薬剤投与後最初に出現することが多い変異であり、かつ薬剤感受性に大きく影響を及ぼすもの。それ以外の耐性変異はminor mutationと呼ばれ、major mutationと組み合わせることにより、耐性レベルを上げる。



図VI-5-2 各抗HIV薬の標的酵素のアミノ酸変異部位



VI

治療失敗時の薬剤変更

図 VI-6 変異の蓄積による表現型耐性検査結果(IC<sub>50</sub> 比)の変化の一例

NRTI

	AZT	d4T	TDF	ABC	ddl	3TC
184V	0.5	0.7	0.5	3.1	1.4	200
65R	0.5	1.6	1.8	2.5	2.0	8.9
65R, 184V	0.4	1.1	1.2	8.4	2.9	200
41L, 215Y	12	1.7	1.3	2.0	1.1	2.0
41L, 215Y, 184V	6.0	1.5	1.1	5.1	1.6	200
41L, 215Y, 210W	164	2.5	3.1	3.1	1.4	2.8
41L, 215Y, 210W, 184V	18	2.0	1.6	6.5	1.7	200

PI

	NFV	SQV	IDV	RTV	APV	LPV	ATV
30N	40	1.3	1.3	1.1	0.8	1.0	2.5
30N, 90M	74	6.0	2.8	3.8	1.3	1.8	4.8
30N, 46I	25	0.6	1.2	0.8	0.8	0.8	1.5
30N, 46I, 90M	121	15	6.0	2.0	2.5	2.4	6.6

Stanford大学のHIV Drug resistance databaseをもとに作成(<http://hivdb.stanford.edu/>)。

現型検査で得られるIC<sub>50</sub>比が必ずしも *in vivo* の効果を反映しない可能性がある。また、PIの場合は少量RTVをチトクロームP450阻害剤として用い高いトラフ値を得ることができるため（いわゆるboosted PI）、IC<sub>50</sub>比が上昇しても臨床的に抗ウイルス効果が持続する。この傾向はLPV/rで最も顕著で、LPV/rのトラフ値はLPV単剤のIC<sub>50</sub>の70倍以上にも達する<sup>17)</sup>。そのため、LPV耐性変異の中でIC<sub>50</sub>比が70倍までの変異を持つHIVにはLPV/rの抗ウイルス効果が期待できることになる。一方、NNRTIに対する耐性変異の多くは1つのアミノ酸置換で高度耐性となることが多く、その解釈は比較的容易である。

獲得した変異のパターンから薬剤耐性のレベルを評価する方法に関しては、いくつかの研究グループが独自のアルゴリズムを公開している。

1. スタンフォード薬剤耐性データベース (<http://hivdb.stanford.edu/>)
2. The Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) 薬剤耐性評価 (<http://www.hivfrenchresistance.org/tab2011-10.html>)
3. Rega Institute in Leuven, Belgium の研究グループが開発したものなどである。これらの中で、比較的簡便で広く用いられているスタンフォード薬剤耐性データベースの使い方について述べる。

- 手順1 <http://hivdb.stanford.edu/>にアクセスする。トップページ右上の「HIVdbPROGRAM」をクリックすると、薬剤耐性解析のページに切り替わる。
- 手順2 薬剤耐性アミノ酸変異の情報を用いる場合には、画面右上の「ANALYSIS MUTATION LIST」をクリックする。すると、アミノ酸解析画面に切り替わる。
- 手順3 アミノ酸配列のプルダウンメニューを操作して、どのアミノ酸がどのように変化したかを入力する。
- 手順4 画面右下にある「ANALYZE」をクリックすると、どの薬剤に耐性でどの薬剤に感受性があるかを表示する結果画面が現れる。

（詳細は、厚生労働科学研究費「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班による「HIV薬剤耐性検査ガイドライン」<sup>18)</sup>も参照していただくとよい。

[http://www.hiv-resistance.jp/pdf/hiv\\_resistance\\_guideline\\_v9.pdf](http://www.hiv-resistance.jp/pdf/hiv_resistance_guideline_v9.pdf)よりダウンロード可能)

以上のことを参考に、耐性検査の結果から効果が期待できる3つ以上の抗HIV薬を選択しSalvage治療を行うことになる。その判断にはある程度の経験と知識が必要であり、自信を持った選択が出来ない場合は経験豊富な医師と相談しつつ決定するのがよい。また、抗ウイルス効果を優先させた選択になるので、Salvage治療で選択されるARTメニューは初回治療に比べ飲みにくい組み合わせにならざるを得ない。耐性HIVが出現する背景には服薬率の低下が密接に関連しているので、100%近い服薬率が得られる確信がなければ安易にSalvage治療に変更すべきでない。

## 4. 多剤耐性症例に対する Salvage 療法

多剤を併用する抗HIV療法の臨床導入以前に単剤投与の治療歴がある症例や、度重なる治療失敗によって多剤耐性となった症例には、新規薬剤による治療が必要となる。新規のPIであるDarunavir (DRV; プリジスタ®) やTiplranavir (TPV)、新規のNNRTIであるEtravirine (ETR; インテレンス®)、インテグラーゼ阻害薬であるRaltegravir (RAL; アイセントレス®) やDolutegravir (DTG; テビケイ®)、融合阻害薬であるEnfuvirtide (ENF; T-20)、CCR5阻害薬であるMaraviroc (MVC; シーエルセントリ®) などの投与が考えられる。日本においては、DRV・ETR・RAL・DTG・MVCが承認済みで、ENFが研究班(厚生労働省「エイズ治療薬研究班」研究代表者: 東京医科大学 福武勝幸教授)を通じて入手可能、TPVは公的な入手ルートがないという現状である。既存の抗HIV薬に対し多剤耐性を獲得したHIVに対しては、これらの新薬を取り入れたSalvage療法が唯一の治療法であるが、このようなSalvage療法においても複数の有効な薬剤を組み合わせることが肝要で、有効な薬剤を一剤だけ加えた治療を行ってしまうと、薬剤耐性の出現を招いて治療の選択肢を狭める結果となりかねないことに注意を要する。

DRVは、HIVプロテアーゼの活性中心近傍のアミノ酸主鎖に結合するため、強力な抗HIV作用を示し、耐性発現もしにくいことが明らかになっている<sup>20,21</sup>)。更にDRVは、他のPIと異なり、HIVプロテアーゼの二量体化を妨げるという新たな作用があることも報告されている<sup>22</sup>)。試験管内のウイルス実験のみならず、PIに対する主要な耐性変異を獲得した症例に対する臨床試験(POWER study)においても<sup>23</sup>)、LPV/r未使用で他剤による治療経験のある症例に対する臨床試験(TITAN study)においても<sup>24</sup>)、LPV/rを有意に上回る成績が得られている。しかし、注意しなくてはならないのは、DRVを使った抗HIV療法においても、HIV RNA量をコントロールできない症例が数多く存在するという点である。POWER studyの治療成績に影響する因子の解析において、DRV耐性変異の数が増えると、HIV RNA量を検出限界以下

表VI-2 VL <50コピー/mLに至った割合 (POWER study)

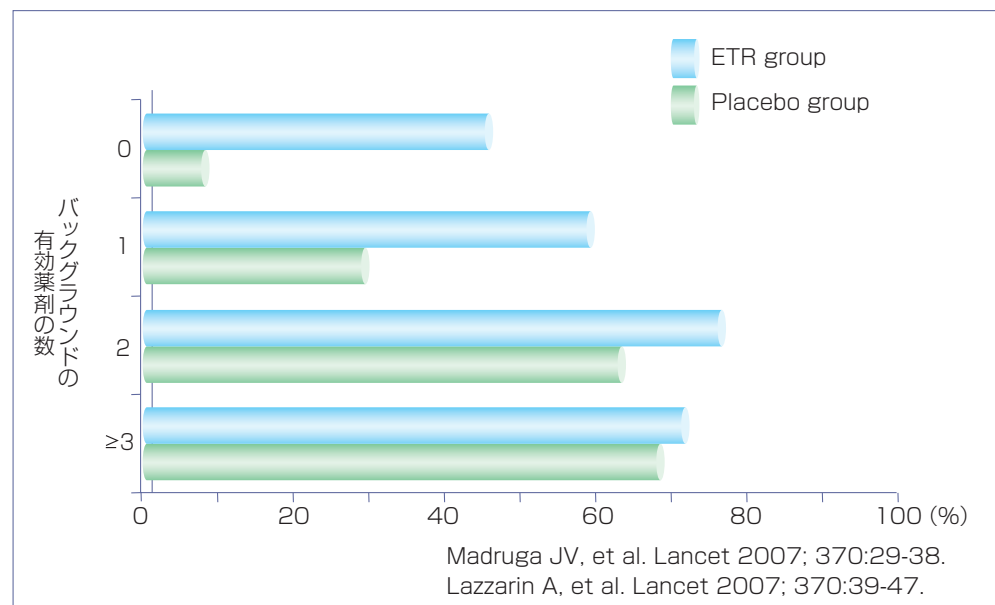
	DRV/r		Control PI		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Enfuvirtide使用の有無					
有, naïve	36	21 (58%)	35	4 (11%)	<0.0001
有, non-naïve	13	2 (15%)	15	1 (7%)	0.5
無	61	27 (44%)	70	7 (10%)	<0.0001
Primary PI mutations at Base Line					
≤1	9	6 (67%)	16	3 (19%)	0.02
2	46	20 (44%)	31	5 (17%)	0.02
≥3	55	24 (44%)	74	4 (5%)	<0.0001
DRV-associated mutations* at Base Line					
≤1	50	28 (56%)	53	9 (17%)	<0.0001
2	33	15 (46%)	30	2 (7%)	0.0004
≥3	27	7 (26%)	36	1 (3%)	0.006
Active ARVs in Optimised Background Regimen					
0	25	5 (20%)	18	0 (0%)	0.04
1	34	17 (50%)	40	1 (3%)	<0.0001
≥2	48	27 (56%)	60	10 (17%)	<0.0001

(\*DRV耐性変異: 11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 54L/M, 73S, 76V, 84V, 89V)  
Clotet et al. Lancet. 369: 1169-1178, 2007より。

にコントロールできる割合が減ってくることを示されている（表VI-2）。DRV耐性変異が1個以下であれば56%の症例で検出限界以下に至っているが、DRV耐性変異が3個以上であれば26%の症例でしか検出限界以下に至っていない。このことはすなわち、効かなくなったPIをダラダラと継続投与していると、プロテアーゼ領域に耐性変異が蓄積していき、その後にDRVによるSalvage療法を導入しても、十分な効果をもたらさない可能性を示唆している。また、バックグラウンドの治療薬のうち、有効なものがある場合、56%の症例で検出限界以下に至っているが、有効なものがない場合、20%の症例でしか検出限界以下に至っていない。このことは、ウイルス学的に失敗した際に、有効な薬剤を一剤だけ加えても十分な効果が得られないことを示しており、Salvage療法には少なくとも二剤以上の有効な薬剤が必要ということである（AI）。従って、既存の治療薬全てが無効になったと考えられる症例に対しては、DRVのみを既存の治療薬と組み合わせるのではなく、ETRやRALも積極的に加え、複数の有効な治療薬を組み合わせないと、DRVの耐性変異の数を増やすだけといった益々選択肢を狭めるだけの治療になりかねない。

ETRは、EFVとNVPに対し高度耐性を賦与する逆転写酵素のK103N変異を持つHIV-1に対しても有効性が期待できる新たなNNRTIで、多剤耐性症例に対する臨床試験（DUET-1, 2 study）においてもその有用性が確認されている<sup>25, 26</sup>。DUET studyの治療成績に影響する因子の解析においては、バックグラウンドの治療薬のうち有効なものがないか一つの場合、ETRの有無が大きく影響し、バックグラウンドの有効薬が二つまでは、有効薬が多い方が治療成績が良いが、バックグラウンドの有効薬が三つ以上あっても治療成績はあまり変わらなかった（図VI-7）。ただし、NNRTI耐性を持つ患者を、ETRと2剤のNRTI、PIと2剤のNRTI、の2群に分けた臨床試験では、ETR群の治療成績が劣っており、NNRTI耐性を持つ患者にはETRと2剤のNRTIだけではなく、更に有効な治療薬が必要と考えられる<sup>27</sup>。RALは、初めて承認されたインテグラーゼ阻害薬であるが、その耐性症例に対する有用性はBENCHMRK studyで確認されている<sup>28, 29</sup>。治療成績に影響する因子の解析では、

図 VI-7 VL <50 コピー /mL に至った割合(DUET-1&2 study)

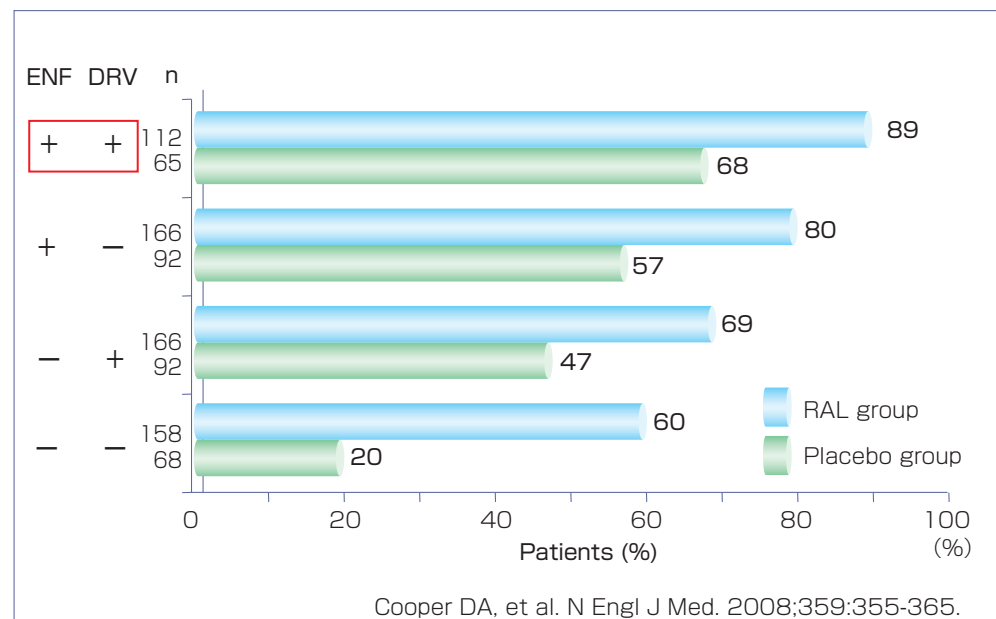


DRV・ENFとの併用、特に両方併用すると治療効果が著しくあがっていた（図VI-8）。これらの解析結果は、Salvage療法においては、新規薬剤を一剤ずつ加えるのではなく、少なくとも二剤、できれば三剤を同時に導入すべきことを示している。実際に、多剤耐性症例に対して、DRV・ETR・RALを同時に併用したTRIO studyでは、90%の患者でVLが検出限界以下になっており、未治療患者にARTを導入した際とほぼ変わらない治療成績が得られている<sup>30</sup>。一方、RAL登場後、ウイルス学的失敗ではなく副作用の少なさや服用のしやすさという理由での治療変更例も目立っているが、LPV/r+2NRTI療法からRAL+2NRTIに切り替えたSWITCHMARK 1 & 2 studyでは、RALに切り替えることにより24週目の脂質パラメータの改善は認められたものの、HIV RNA量<50コピー/mLを維持できたのはLPV/r+2NRTI療法を継続した群が94.4%に対してRAL+2NRTIに切り替えた群では89.6%と、ウイルス学的効果の非劣性を証明できなかったと報告されている<sup>31</sup>。既治療例に、副作用等の理由で薬剤変更する際には、他の薬剤との組合せが十分に強力な組合せとなっているかに細心の注意を払う必要があると考えられる。

DTGは、未治療患者に対して強力な抗HIV-1効果を示すが<sup>32,33</sup>、そのみならず、既治療患者に対しても有効性が示されている<sup>34,35</sup>。特に、VIKING-3 study<sup>34</sup>において、インテグラーゼ阻害薬に耐性を有する患者に対しても、投与量を倍にすること（50mg 1日1回投与→50mg 1日2回投与）により有効性が示されており、今後の多剤耐性症例における治療への応用にも有望である。

MVCは初めて承認されたCCR5阻害薬であるが、そのメカニズムからCCR5指向性HIV-1にのみ有効でCXCR4指向性HIV-1には無効であるため、tropism assay等によりCCR5指向性HIV-1にのみ感染していることを確認のうえ、使用するべき薬剤である<sup>36</sup>。日本国内でHIV薬剤耐性遺伝子検査を行っている一部の施設で、指向性遺伝子検査が可能である。指向性検査の詳細については、「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班（伊藤俊広班長）で杉浦互分担研究者らが作成している「HIV薬剤耐性検査ガイドライン」<sup>18</sup>も参照して頂きたい。

図 VI-8 VL<50 コピー /mL に至った割合(BENCHMRK-1&2 study)





## 文献

1. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral- naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001; 15:1369-77.
2. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, Cofrancesco J Jr, Gallant JE, Quinn TC, Jackson B, Flexner C, Carson K, Ray S, Persaud D, Siliciano RF. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 293: 817-29, 2005
3. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, Wood KC, Gafoor Z, Alzola CF, Moorman AC, Holmberg SD; HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS*. 16: 2035-41, 2002.
4. Martinez V, Marcelin AG, Morini JP, Deleuze J, Krivine A, Gorin I, Yerly S, Perrin L, Peytavin G, Calvez V, Dupin N. HIV-1 intermittent viraemia in patients treated by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS*. 19: 1065-9, 2005.
5. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC, Hirsch MS, Ignacio C, Condra J, Gunthard HF, Richman DD, Wong JK. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA*. 286: 171-9, 2001.
6. Karlsson AC, Younger SR, Martin JN, Grossman Z, Sinclair E, Hunt PW, Hagos E, Nixon DF, Deeks SG. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS*. 18: 981-9, 2004.
7. Hermankova M, Ray SC, Ruff C, Powell-Davis M, Ingersoll R, D'Aquila RT, Quinn TC, Siliciano JD, Siliciano RF, Persaud D. HIV-1 drug resistance profiles in children and adults with viral load of <50 copies/ml receiving combination therapy. *JAMA*. 286: 196-20, 2001.
8. Masquelier B, Pereira E, Peytavin G, Descamps D, Reynes J, Verdon R, Fleury H, Garraffo R, Chene G, Raffi F, Brun-Vezinet F; APROCO/COPILOTE Study Group. Intermittent viremia during first-line, protease inhibitors-containing therapy: significance and relationship with drug resistance. *J Clin Virol*. 33: 75-8, 2005.
9. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (米国DHHS、January 28, 2016). <http://www.aidsinfo.nih.gov/>よりダウンロード可能
10. Charles H, Eron J., Fiscus S., Petch L., Nguyen T., Menezes P., Giner J, Leone P., Cachafeiro A., Stalzer B., Williams D., McPherson T., Sebastian J., and Pilcher C. Transmitted HIV Resistance among Patients with Acute and Recent HIV Infection in North Carolina: Report of 102 Cases. 12th CROI abstract #673, 2005.
11. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G. et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis*. 192: 958-66, 2005.
12. Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito H, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res*. 88: 72-79, 2010.
13. King MS, Bernstein BM, Walmsley SL, Sherer R, Feinberg J, Sanne I, Cernohous P, Montaner JS, Brun SC, Sun E. Baseline HIV-1 RNA level and CD4 cell count predict time to loss of virologic response to nelfinavir, but not lopinavir/ritonavir, in

- antiretroviral therapy- naïve patients. *J Infect Dis.* 191: 2046, 2005.
14. HIV診療における外来チーム医療マニュアル第2版（厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症およびその合併症の課題を克服する研究」班）：<http://www.haart-support.jp/manual/index.htm>
  15. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, Gonzalez J, Domingo P, Boucher C, Rey-Joly C, Clotet B; Havana Study Group. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS.* 16: 209-18, 2002.
  16. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database (<http://HIVdb.stanford.edu/>)
  17. R. Stryker, S. Brun, M. King, T. Marsh, R. Murphy, C. Hicks, J. Eron, J. Thommes, R. Guilick, M. Glesby, M. Thompson, C. White, C. Benson, M. Albrecht, H. Kessler, K. Real, A. Japour, L. Perrin, and E. Sun. R. S. Kaletra (ABT-378/ritonavir) in Antiretroviral- naïve HIV+ Patients: Follow-up Beyond Two Years and Viral Load Suppression Below 3 Copies/m. 5TH INTERNATIONAL CONGRESS ON DRUG THERAPY IN HIV INFECTION, 2000.
  18. HIV薬剤耐性検査ガイドラインver 9（厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班）：  
[http://www.hivresistance.jp/pdf/hiv\\_resistance\\_guideline\\_v9.pdf](http://www.hivresistance.jp/pdf/hiv_resistance_guideline_v9.pdf)
  19. Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Mori H, Minami R, Uchida K, Sadamasu K, Kondo M, Sugiura W; Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Characteristics of Transmitted Drug-Resistant HIV-1 in Recently Infected Treatment-Naïve Patients in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 71; 367-373, 2016
  20. Koh Y, Nakata H, Maeda K, Ogata H, Bilcer G, Devasamudram T, Kincaid JF, Boross P, Wang YF, Tie Y, Volarath P, Gaddis L, Harrison RW, Weber IT, Ghosh AK, Mitsuya H. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47; 3123-3129, 2003.
  21. Meyer SD, Azijn H, Surleraux D, Jochmans D, Tahri A, Pauwels R, Wigerinck P, Bethune MP. TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49; 2314-2321, 2005.
  22. Koh Y, Matsumi S, Das D, Amano M, Davis DA, Li J, Leschenko S, Baldrige A, Shioda T, Yarchon R, Ghosh AK, Mitsuya H. Potent inhibition of HIV-1 replication by novel non-peptidyl small molecule inhibitors of protease dimerization. *J. Biol. Chem.* 39; 28709-28720, 2007.
  23. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, Wohrmann A, Katkama C, Wilkin T, Haubrich R, Cohen C, Farthing C, Jayaweera D, Markowitz M, Ruane P, Spinosa-Guzman S, Lefebvre E, POWER 1 and 2 study groups. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomized trials. *Lancet* 369; 1169-1178, 2007.
  24. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, Norris D, Lefebvre E, de Bethune MP, Tomaka F, De Pauw M, Vangeneugden T, Spinosa-Guzman S, TITAN study group. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-1-infected patients in TITAN: a randomized controlled phase III trial. *Lancet* 370; 49-58, 2007.
  25. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, Pialoux G, Wilkin T, Peeters M, Vingerhoets J, de Smedt G, Leopold L, Trefiglio R, Woodfall B, DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomized, double-blind,

placebo-controlled trial. *Lancet* 370; 29-38, 2007.

26. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katkama C, Moll A, Towner W, Trottier B, Peeters M, Vingerhoets J, de Smedt G, Baeten B, Beets G, Sinha R, Woodfall B, DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 370; 39-48, 2007.
27. Woodfall B, Vingerhoets J, Peeters M, et al. Impact of NNRTI and NRTI resistance on the response to the regimen of TMC125 plus two NRTIs in Study TMC125-C227. *Int Cong Drug Therapy*, Nov. 12-16, 2006. Vol.8. Abstract PL5.6.
28. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, Loutfy MR, Lennox JL, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, Clotet B, Zhao J, Chen J, Ryan DM, Rhodes RR, Killar JA, Gilde LR, Strohmaier KM, Meibohm AR, Miller MD, Hazuda DJ, Nessly ML, DiNubile MJ, Issacs RD, Nguyen B, Tepler H, BENCHMRK Study Teams. Raltegravir with optimized Background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 359;339-354, 2008.
29. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, Clotet B, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, Loutfy MR, Lennox JL, Zhao J, Chen J, Ryan DM, Rhodes RR, Killar JA, Gilde LR, Strohmaier KM, Meibohm AR, Miller MD, Hazuda DJ, Nessly ML, DiNubile MJ, Issacs RD, Tepler H, Nguyen B, BENCHMRK Study Teams. Subgroup and resistance analysis of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 359;355-365, 2008.
30. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis.* 49;1441-1449. 2009.
31. Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, Workman C, Zajdenverg R, Fätkenheuer G, Berger DS, Kumar PN, Rodgers AJ, Shaughnessy MA, Walker ML, Barnard RJ, Miller MD, Dinubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Xu X, Sklar P. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir/ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet.*375;396-407, 2010.
32. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzamczar D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S; SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomized, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 381;735-743, 2013.
33. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, Hocqueloux L, Maggiolo F, Sandkovsky U, Granier C, Pappa K, Wynne B, Min S, Nichols G; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 369;1807-1818, 2013.
34. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, Richmond G, Buendia CB, Fourie J, Ramgopal M, Hagins D, Felizarta F, Madruga J, Reuter T, Newman T, Small CB, Lombaard J, Grinsztejn B, Dorey D, Underwood M, Griffith S, Min S; extended SAILING Study Team. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomized, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.* 382:700-708, 2014.
35. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, Molina JM, Chas J, Durant J, Moreno S, Doroana M, Ait-Khaled M, Huang J, Min S, Song I, Vavro C,

Nichols G, Yeo JM; VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis.* 210:354-362, 2014.

36. Mayer H, van der Ryst E, Saag M, et al. Safety and efficacy of maraviroc, a novel CCR5 antagonist, when used in combination with optimized background therapy for the treatment of antiretroviral-experienced subjects infected with dual/mixed-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b exploratory trial. 16th IAC Abstract THLB0215, 2006.

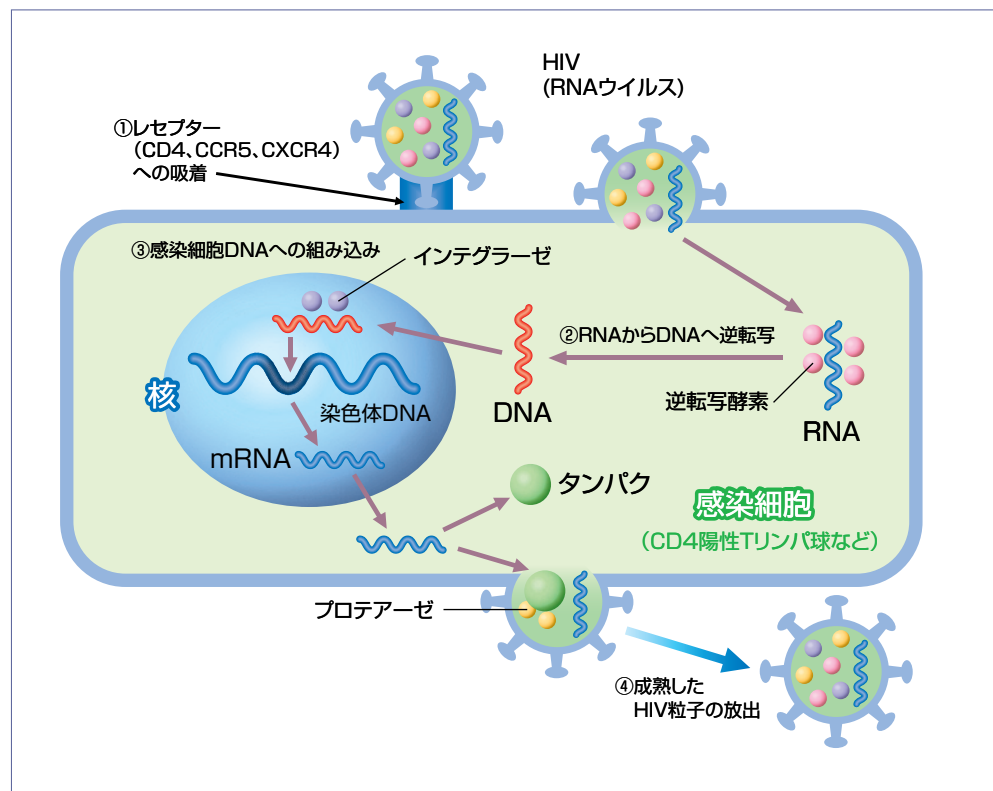
## 1. 抗HIV薬の作用機序

## (1) HIVの増殖サイクル

HIVはRNAウイルスである。HIV粒子はレセプターを介して宿主細胞（主にCD4陽性Tリンパ球とマクロファージ）に侵入し、宿主細胞内でHIV自身の逆転写酵素によってRNAからDNAに逆転写される。逆転写されたDNAは宿主細胞の核内でHIV自身のインテグラーゼによって宿主DNAに組み込まれる。転写・翻訳を経て複合タンパクが形成され、最後にこの複合タンパクがHIV自身のプロテアーゼ（タンパク分解酵素）により切断されてHIVの機能的タンパクが完成する。HIVのRNAとタンパクが合わさってウイルスを構成し宿主細胞膜から出芽することにより新たなHIV粒子が形成される（図VII-1）。

HIVの増殖サイクルを中断させる薬剤はすべて抗HIV作用を持つことになるが、正常細胞の増殖に必須のステップ（転写・翻訳など）に影響を与える薬剤は治療薬として使用することはできない。前述の増殖サイクル中で、阻害しても正常の細胞増殖に理論上影響を与えないステップとしては、①HIV粒子と細胞表面レセプターとの結合・膜融合、②逆転写、③逆転写産物の宿主DNAへの組み込み、④プロテアーゼによる切断が挙げられる。②のステップを阻害する逆転写酵素阻害剤は、さらにヌクレオシド系と非ヌクレオシド系に大別される。

図VII-1 HIVの増殖サイクル



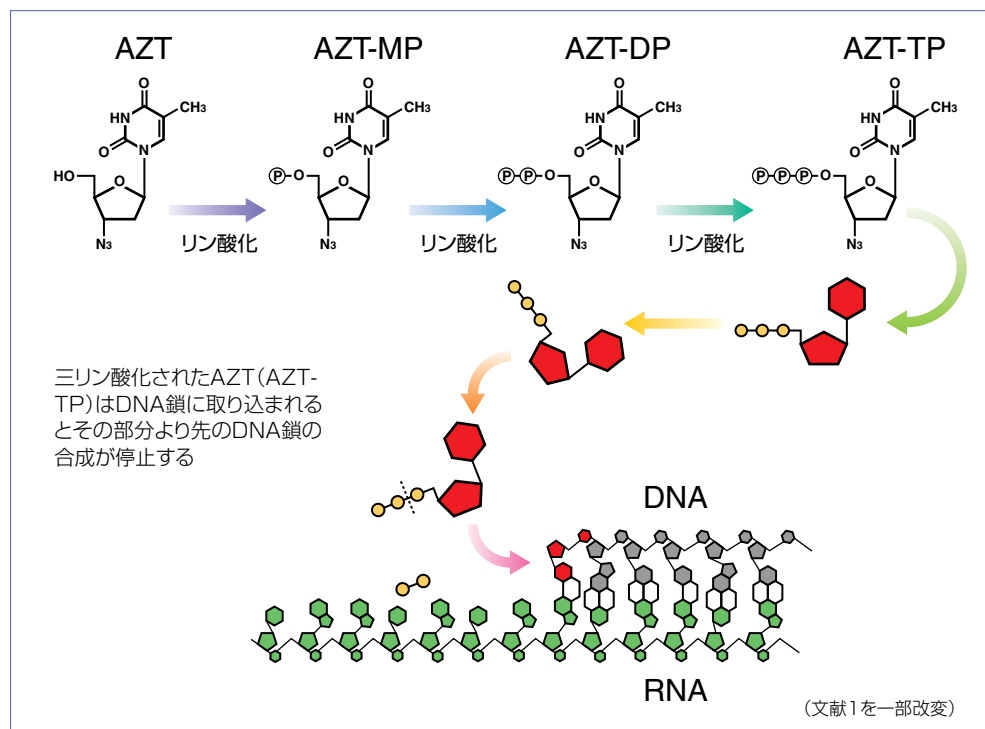


## (2) ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤: NRTI

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤は、五炭糖の3'部分の水酸基を欠いた修飾ヌクレオシドである。本系統の薬剤は細胞内でリン酸化酵素によりリン酸基が付加され活性型であるヌクレオチド型となる。これが逆転写酵素により伸張しつつあるHIVのDNA鎖内に正常のヌクレオチドの代わりに組み込まれるが、五炭糖の3'部分の水酸基を欠いているため、次に結合すべきヌクレオチドが結合できなくなり、ウイルスDNAはそれ以上伸長することができなくなる。AZTを例として作用機序の模式図を示す(図VII-2)<sup>1)</sup>。2016年3月現在、ジドブジン(Zidovudine: AZT (ZDV), 商品名レトロビル®)、ラミブジン(Lamivudine: 3TC, 商品名エピビル®)、サニルブジン(Sanilvudine: d4T, 商品名ゼリット®)、ジダノシン(Didanosine: ddI, 商品名ヴァイデックス®)、アバカビル(Abacavir: ABC, 商品名ザイアジェン®)、テノホビル(Tenofovir disoproxil fumarate: TDF, 商品名ベリアード®)、エムトリシタピン(Emtricitabine: FTC, 商品名エムトリバ®)、の7剤が国内において承認されている。また、ジドブジン/ラミブジンの合剤(商品名コンビビル®)、アバカビル/ラミブジンの合剤(商品名エプジコム®)、テノホビル/エムトリシタピンの合剤(商品名ツルバダ®)、も承認されている。宿主のミトコンドリアDNA合成を担当するDNAポリメラーゼは、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤を基質として取り込む傾向を持つので、本薬剤によりミトコンドリアの増殖が障害されることがある。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の副作用である貧血や末梢神経障害・乳酸アシドーシスは、ミトコンドリア障害によるものと考えられている。なお、TDFは、ヌクレオシドがすでに1リン酸化された修飾ヌクレオチド構造を持ち、同様に逆転写酵素阻害作用を有する。構造から厳密にはヌクレオチド系に属するが便宜上、本薬剤もNRTIに分類されている。

## VII

図VII-2 AZTの作用機序



### (3) 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤: NNRTI

自然界に存在する物質や合成化合物の中には、上記とは異なるメカニズムで逆転写酵素阻害活性を持つものがある。化学構造や作用機序に共通点があり、一括して非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤と呼ばれている。本系統の薬剤はヌクレオシドの基本骨格を持たず、逆転写酵素の活性中心の近傍に結合してアロステリックに酵素活性を阻害するという共通の特徴がある。2016年3月現在、ネビラピン (Nevirapine: NVP, 商品名ビラミューン®)、エファビレンツ (Efavirenz: EFV, 商品名ストックリン®)、エトラビリン (Etravirine: ETR, 商品名インテレンス®)、リルピビリ

表VII-1-1 抗HIV薬の用法・用量 (NRTI)

#### 逆転写酵素阻害剤

商品名	一般名	略名		含有量	用法・用量	食事の影響
レトロビル	ジドブジン	ZDV AZT		100mg	500~600mgを2~6回に分けて投与	なし
ゼリット	サニルブジン	d4T		15mg 20mg	80mg/分2 (体重60Kg未満の場合60mg/分2)	なし
エピビル	ラミブジン	3TC		150mg 300mg	300mg/分1または300mg/分2	なし
エムトリバ	エムトリシタビン	FTC		200mg	200mg/分1	なし
ヌクレオシド系 ヴァイデックスEC	ジダノシン	ddl		125mg 200mg	400mg/分1 (体重60Kg未満の場合250mg/分1)	食間
ザイアジェン	アバカビル硫酸塩	ABC		300mg	600mg/分2	なし
コンビビル	ジドブジン +ラミブジン	COM		ZDV 300mg 3TC 150mg	2錠/分2	なし
エブジコム	アバカビル +ラミブジン	EZC		ABC 600mg 3TC 300mg	1錠/分1	なし
ヌクレオチド系 ビリアード	テノホビルジシプロキシルフマル酸塩	TDF		300mg	300mg/分1	なし
ツルバダ	テノホビルジシプロキシルフマル酸塩 +エムトリシタビン	TVD		TDF 300mg FTC 200mg	1錠/分1	なし

## VII





ン (Rilpivirine: RPV, 商品名エジュラント®) の4剤が承認されている。また、リルピ  
 ビリン/テノホビル/エムトリシタピンの合剤 (商品名コムプレラ配合錠®) も承  
 認されている。NVP, EFVの化学構造は異なるが、逆転写酵素に結合する部位はほぼ  
 同じである。そのため1つの薬剤に対して耐性を獲得したHIVは、他の薬剤に対  
 しても交叉耐性を示すことが多い。一方、ETRは既存のNNRTIと交叉耐性が少ない。  
 これはETRがflexibilityを有しているために、HIV-1の逆転写酵素に複数箇所  
 で結合し、その活性を阻害するためであるとされている<sup>2)</sup>。RPVは、ETRと同様にジアル  
 ルピリジン誘導体である。

生物学的 利用率	血漿中半減期	細胞内半減期	CYPへの 影響	備考
60%	1.1h	7h	なし	「重度」腎障害(Ccr<15mL/min)の場合、または透析実施後に 投与する場合:100mg 1日3回または300mg 1日1回
86%	1.0h	7.5h	なし	体重60Kg以上(1日投与量):Ccr(mL/min)26-50:20mgを 12時間ごと、10-25:20mgを24時間ごと 体重60Kg未満(1日投与量):Ccr(mL/min)26-50:15mgを 12時間ごと、10-25:15mgを24時間ごと、透析日に投与する 場合は透析後
86%	5-7h	18-22h	なし	Ccr(mL/min)30-49:150mgを24時間ごと、15-29: 150mgを1回その後100mgを24時間ごと、5-14:150mg を1回その後50mgを24時間ごと、<5:50mgを1回その後 25mgを24時間ごと、透析日に投与する場合は透析後投与
92%	10h	>20h	なし	Ccr(mL/min)30-49:200mgを2日に1回、15-29:200mg を3日に1回、<15:200mgを4日に1回、透析日に投与する場 合は透析後投与
30-40%	1.5h	>20h	なし	体重60Kg以上(1日投与量):Ccr(mL/min)30-59:200mg、 10-29:125mg、<10:125mg 体重60Kg未満(1日投与量):Ccr(mL/min)30-59:125mg、 10-29:100mg、<10:75mg 長期外来腹膜透析患者または血液透析患者:Ccr<10mL/min の場合と同量を投与
83%	1.5h	12-26h	なし	腎機能障害の場合:用量調節は不要
—	—	—	なし	Ccr<50mL/min:推奨しない
—	—	—	なし	Ccr<50mL/min:推奨しない
空腹時25% 高脂肪食摂 取時39%	17h	>60h	なし	Ccr(mL/min)30-49:300mg48時間ごと、10-29:300mg 週2回、末期腎疾患:300mg7日ごと、透析日に投与する場合は 透析後投与
—	—	—	なし	Ccr(mL/min)30-49:1錠48時間ごと、<30:推奨しない

## VII

表VII-1-2 抗HIV薬の用法・用量 (NNRTI)

逆転写酵素阻害剤

商品名	一般名	略名		含有量	用法・用量	食事の影響
ビラミューン	ネビラピン	NVP		200mg	400mg/分2	なし
ストックリン	エファビレンツ	EFV		200mg(錠) 600mg(錠)	600mg/分1	なし
インテレンス	エトラビルン	ETR		100mg	400mg/分2	食後
エジュラント	リルピビルン 塩酸塩	RPV		25mg	25mg/分1	食中・食直後

非  
ヌ  
クレ  
オ  
シ  
ド  
系

VII

抗HIV薬の作用機序と薬物動態

生物学的利用率	血漿中半減期	細胞内半減期	CYPへの影響	備考
>90%	25-30h	—	CYP450の基質、3A誘導	中等度の肝障害患者 (Child-Pugh分類B)、重度の肝障害患者 (Child-Pugh分類C) には本剤を投与しない。
No Data	40-55h	—	CYP2B6、3A4で代謝 CYP3A4の誘導、阻害	高脂肪食摂取後、本剤1200mgを単回投与したとき、bioavailabilityは50%上昇。 肝機能障害患者に対する推奨用量なし。慎重に投与。
—	41±20h	—	CYP3A4、2C9、2C19の基質 3A4の誘導 2C9、2C19の阻害	本剤100mgを空腹時に経口投与したときの暴露量(AUC <sub>last</sub> )は食後投与に比較して51%減少。軽食後と標準食後の服用に薬剤の吸収の差はない。 Child-Pugh分類AまたはBの場合、用量調節不要。Child-Pugh分類Cの患者に関する検討は行われていない。
—	50h	—	CYP3A4の基質	Child-Pugh分類AまたはBの場合、用量調節不要。Child-Pugh分類Cの患者に関する検討は行われていない。

## VII



表VII-1-3 抗HIV薬の用法・用量 (PI)

プロテアーゼ阻害剤

商品名	一般名	略名		含有量	用法・用量	食事の影響
クリキシバン	インジナビル硫酸塩 エタノール付加物	IDV		200mg	2400mg/分3	食間
インビラーゼ カプセル 錠	サキナビル メシル酸塩	SQV		200mg 500mg	SQV2000mg+ RTV200mg/分2	食後
ノービア	リトナビル	RTV		100mg	1200mg/分2	食後
ビラセプト	ネルフィナビル メシル酸塩	NFV		250mg	2500mg/分2 2250mg/分3	食後
レクシヴァ	ホスアンプレナ ビルカルシウム 水和物	FPV		700mg	FPV1400mg+ RTV200mg/分2* FPV1400mg+ RTV200mg/分1 FPV1400mg+ RTV100mg/分1 FPV2800mg/分2	なし
カレトラ	ロピナビル/ リトナビル	LPV/ RTV		200mg/ 50mg	4錠/分2 4錠/分1	なし
レイアタツツ	硫酸アタザナビル	ATV		200mg 150mg	ATV300mg+ RTV100mg/分1 ATV400mg/分1	食中 食直後
プリジスタ	ダルナビル エタノール付加物	DRV		300mg 600mg 800mg	DRV1200mg +RTV200mg /分2 DRV800mg +RTV100mg /分1	食中 食直後
プリジスタ ナイーブ						

VII



抗HIV薬の作用機序と薬物動態

生物学的利用率	血漿中半減期	代謝・排泄	CYPへの影響	備考
65%	1.5-2h	糞中:83±1% 尿中:19±3%	CYP3A4の 阻害、基質	食事摂取後の800mg単回投与では空腹時と比べCmaxが43%、AUCが24%減少 <sup>3)</sup> 肝硬変による軽度～中等度の肝機能障害がある場合は、1800mg/分 38時間ごとに投与。
4%(SQV 単剤使用時)	1-2h	糞中:88% 尿中:1%	CYP3A4の 阻害、基質	軽度から中等度の肝機能障害がある場合は慎重に投与。高度な肝機能障害がある場合は投与しない。
No Data	3-5h	糞中:86.4% 尿中:11.3%	CYP3A4> 2D6の基質 強力な3A4、 2D6の阻害 作用あり	平均的な食事(857kcal、カロリーの37%が脂肪由来)や高脂肪食(907kcal、カロリーの52%が脂肪由来)の摂取後にリトナビル錠剤100mgを単回投与したところ、空腹時投与と比較してリトナビルのAUCとCmaxは平均20～23%低下した。 副作用を軽減するため、食後の服薬が望ましい。 肝機能障害患者に対する投与については他のPIの項を参照。
20-80%	3.5-5h	糞中:78.2% 尿中:1.6%	CYP2C19、 3A4の基質	500mg空腹単回投与結果を食後単回投与と比較:Cmax51%に減少、AUC41%に減少。 軽度の肝機能障害がある場合は用量調節不要。中等度～高度な肝機能障害がある場合は投与しない。
No Data	7.7h(APV)	糞中:75% 尿中:14.3% (APV)	APVはCYP 3A4の基質、 阻害、誘導	*:PIの投与経験がある患者は FPV1400mg+RTV200mg/分2のみ適応 PIの投与経験がない患者 Child-Pugh分類の合計点数:5～9の場合は1400mg/分2 Child-Pugh分類の合計点数:10～15の場合は700mg/分2 に減量し、注意して投与すること。 PIの投与経験がない患者、若しくはPIの投与経験がある患者 Child-Pugh分類の合計点数:5～6の場合は1400mg/分2+RTV100mg/分1 Child-Pugh分類の合計点数:7～8の場合は900mg/分2+RTV100mg/分1 Child-Pugh分類の合計点数:10～15の場合は600mg/分2+RTV100mg/分1
No Data	5-6h	糞中:82.6% 尿中:10.4%	CYP3A4の 阻害、基質	本剤の単回投与における薬物動態を食後投与(高脂肪食、872kcal、56%が脂肪由来)と空腹時投与とで比較したところ、CmaxおよびAUC <sub>∞</sub> で有意差は認められなかった。 肝機能障害患者に対する推奨用量なし。慎重に投与。
No Data	7h	糞中:79% 尿中:13%	CYP3A4の 阻害、基質	高脂肪食でAUCは35%増加 軽度～中等度の肝障害のある患者には、慎重投与。中等度の肝障害患者(Child-Pugh分類B)には、本剤の投与量を300mg/分1に減量を考慮。 重度の肝障害患者(Child-Pugh分類C)には本剤を投与しない。 肝機能障害のある患者にはRTVの併用を避けること。
DRV600mg: 37% DRV600mg +RTV100mg: 82%	15h (RTV 併用時)	糞中:79.5% 尿中:13.93%	CYP3A4の 阻害、基質	DRV/RTV:400/100mgを食事と共に投与したときのDRVのCmax及びAUCは、空腹時投与と比較して約30%増加。検討した食事の範囲内(総カロリーは240～928Kcal)では、食事の内容によるDRVのCmax及びAUCに差はみられなかった。 軽度から中等度の肝機能障害がある場合は用量調節不要。高度な肝機能障害がある場合は投与しない。

## VII

表VII-1-4 抗HIV薬の用法・用量(INSTI、CCR5阻害剤)

インテグラーゼ阻害剤




商品名	一般名	略名		含有量	用法・用量	食事の影響
アイセントレス	ラルテグラビル カリウム	RAL		400mg	800mg/分2	なし
テビケイ	ドルテグラビル ナトリウム	DTG		50mg	50mg/分1 100mg/分2	なし

CCR5阻害剤

商品名	一般名	略名		含有量	用法・用量	食事の影響
シーエルセントリ	マラビロク	MVC		150mg	600mg/分2	なし

表VII-1-5 抗HIV薬の用法・用量(STR)

1日1回1錠剤

商品名	一般名	略名		含有量	用法・用量	食事の影響
スタリビルド	コビスタット +エルビテグラビル +エムトリシタピン +テノホビルジシプロ キシル fumarate	STB		COBI 150mg EVG 150mg FTC 200mg TDF 300mg	1錠/分1	食後
コムプレラ	リルピビルリン塩酸塩 +エムトリシタピン +テノホビルジシプロ キシル fumarate	CMP		RPV 25mg TDF 300mg FTC 200mg	1錠/分1	食後
トリーメク	ドルテグラビル ナトリウム +アバカビル硫酸塩 +ラミブジン	TRI		ABC 600mg 3TC 300mg DTG 50mg	1錠/分1	なし

VII

生物学的利用率	血漿中半減期	代謝・排泄	CYPへの影響	備考
No Data	～9h	糞中:51% 尿中:32%	なし	本剤400mgを高脂肪食摂取後に単回投与したところ、空腹時投与に比べて本剤のAUCは約19%増加した。高脂肪食摂取により吸収速度は遅くなり、 $C_{max}$ は約34%減少したが、 $C_{12hr}$ は8.5倍増加し、 $T_{max}$ は遅延した。 肝・腎機能障害のある患者に投与する場合、用量調節不要。 リファンピシンを併用する場合、日本の添付文書では併用注意。 (参考:DHHSガイドラインでは本剤を1600mg/分2に増量することが推奨されている)
No Data	14～15h	UGT1A1 (僅かに CYP3A) 糞中:53.1% 尿中:31.6%	影響なし、 僅かに CYP3Aで 代謝される	低、中及び高脂肪食(それぞれ7%脂肪/300kcal、30%脂肪/600kcal 及び53%脂肪/870kcal)を摂取後に本剤50mgを単回経口投与した場合、血漿中ドルテグラビルのAUC <sub>0-inf</sub> は絶食下と比較してそれぞれ33、41 及び66%増加し、 $C_{max}$ はそれぞれ46、52 及び67%増加した。 未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者 50mg/分1 インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者 100mg/分2 Child-Pugh分類AまたはBの場合、用量調節不要。Child-Pugh分類Cの患者に関する検討は行われていない。

生物学的利用率	血漿中半減期	代謝・排泄	CYPへの影響	備考
23-33%	14-18h	糞中:76% 尿中:20%	CYP3A4の基質	MVCはCYP3A4とPgPの基質であり、併用する薬剤によって本剤の薬物動態が変化する可能性がある。CYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合、MVCの用量調整を行う。 本剤は <i>in vitro</i> において、CYP3A4の活性を阻害・誘導せず、PgPを阻害する。 本剤300mgを高脂肪食と共に投与したとき、 $C_{max}$ 及びAUCは33%低下した。 Ccr<80mL/minの場合 強力なCYP3A4阻害剤を併用しない場合:600mg分2 ホスアンプレナビル/リトナビル併用時:300mg分2 強力なCYP3A4阻害剤を併用時:150mgを24時間毎

生物学的利用率	血漿中半減期	代謝・排泄	CYPへの影響	備考
—	—	—	EVG CYP3Aの基質、2C9に対する弱い誘導作用 COBI 3A 2D6の基質、阻害作用	投与開始時:Ccr>70 mL/min以上であることを確認。 投与開始後:Ccr<50 mL/min未満に低下した場合は投与中止
各薬剤を参照	各薬剤を参照	各薬剤を参照	RPV CYP3A4の基質	Ccr<50 mL/min未満の場合は個別の製材を用いる リファブチンを併用する場合はリルピビルン製剤を1回25mg 1日1回を併用
各薬剤を参照	各薬剤を参照	各薬剤を参照	CYP3Aの基質(僅か)	Ccr<50 mL/min未満の場合は個別の製材を用いる エファビレンツ、ホスアンプレナビル/リトナビル、 リファンピシンを併用する場合はドルテグラビル製剤を本剤投与12時間後に1回50mg 1日1回を併用

#### (4) プロテアーゼ阻害剤: PI

HIVの機能タンパクは、まず複合タンパクとして産生され、HIV自身のプロテアーゼによって特定の部位で切断されてはじめて機能を発揮する。プロテアーゼ阻害剤は、プロテアーゼの酵素活性部位に結合しその活性を消失させる。その結果ウイルスは完成型となれず、感染力を失う。2016年3月現在、サキナビル (Saquinavir: SQV, 商品名インビラーゼ®)、リトナビル (Ritonavir: RTV, 商品名ノービア®)、インジナビル (Indinavir: IDV, 商品名クリキシバン®)、ネルフィナビル (Nelfinavir: NFV, 商品名ピラセプト®)、ロピナビル／リトナビル配合剤 (Lopinavir/Ritonavir: LPV/r, 商品名カレトラ®)、アタザナビル (Atazanavir: ATV, 商品名レイアタッツ®)、ホスアンプレナビル (Fosamprenavir: FPV, 商品名レクシヴァ®)、ダルナビル (Darunavir: DRV, 商品名プリジスタ®、プリジスタナインブ®) の8剤が承認されている。プロテアーゼ阻害剤には吸収の悪い薬剤や、溶解性や溶出性を高めるために比較的多めの添加物を使用した薬剤がある。服用すべき錠剤の数が多いものもあるが、近年発売された薬剤の1回服用量は比較的少ないものが多く、1回の総服用量も減少傾向にある。PIの多くは肝臓や小腸粘膜にあるCYP3A4などの代謝酵素の活性を抑制し、他の薬剤の血中濃度に大きな影響を及ぼす。このため、プロテアーゼ阻害剤を含むARTを行う際には、患者の服用しているすべての薬剤を（健康食品を含め）把握する必要がある。

#### (5) インテグラーゼ阻害剤: INSTI

HIVインテグラーゼは、HIV遺伝子にコードされたウイルス複製に必要な酵素であり、インテグラーゼ阻害剤は、HIVインテグラーゼの触媒活性を阻害する<sup>4)</sup>。インテグラーゼはHIVの複製に欠かせない酵素の一つとされ、HIV遺伝子断端を組み込み反応の基質として活性化処理する3'プロセッシング活性と組み込み酵素活性の、少なくとも2つの酵素活性があるとされている<sup>5)</sup>。2016年3月現在、ラルテグラビル (Raltegravir: RAL, 商品名アイセントレス®)、エルビテグラビル (Elvitegravir: EVG)、ドルテグラビル (Dolutegravir: DTG) が承認されている。EVGはTDF、FTCならびにEVGの血中濃度を上昇させる働きを持つコビスタット (Cobicistat: cobi) の4剤による合剤 (商品名スタリビルド配合錠®) に含まれる。ドルテグラビルは、単剤 (商品名テビケイ®) とドルテグラビル／アバカビル／ラミブジンの合剤 (商品名トリーメク®) とが承認されている。

#### (6) CCR5阻害剤

CCR5阻害剤は、HIVが細胞に侵入する際に利用する補受容体のC-Cケモカイン受容体5 (C-C chemokine receptor 5: CCR5) を阻害する薬剤である。HIV-1がCD4陽性細胞に侵入する際、まずHIV-1エンベロープ糖蛋白のgp120がCD4と結合する。続いて、gp120-CD4複合体がCD4陽性細胞の細胞膜上にあるヒトケモカイン受容体のCCR5またはCXCR4に選択的に結合し、それによってHIV-1エンベロープ糖蛋白のgp41の反応を引き起こす。その結果、HIV-1エンベロープとCD4陽性細胞の細胞膜が融合し、HIV-1内容物がCD4陽性細胞に侵入する。CCR5阻害剤はCCR5に選択的に結合してその立体構造を変化させ、gp120-CD4複合体とCCR5の結合を阻害することで、CCR5指向性HIV-1の細胞内への侵入を阻害する。2016年3月現在、マラビロク (Maraviroc: MVC, 商品名シーエルセントリ®) が承認されている。MVCはCXCR4指向性およびCCR5/CXCR4二重指向性HIV-1の細胞内への侵入は阻害しない<sup>6)</sup>。従って、患者の持つウイルスの指向性を検査したうえで使用する必要がある。



## 2. 抗HIV薬の投与量・投与方法

抗HIV薬は単剤投与を行わず、3剤以上の併用療法が原則である（例外：母子感染予防の際のジドブジン投与など）。表VII-1-1からVII-1-5に示した用法・用量は成人に併用療法を行う際の標準的なものであるが、腎機能障害・肝機能障害のある場合には減量が必要となる場合がある。プロテアーゼ阻害剤2剤あるいはプロテアーゼ阻害剤と非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤の併用を行う場合、組合せによっては相互作用のため投与量の調節が必要となる。特にリトナビルは他のプロテアーゼ阻害剤の代謝を遅らせる作用が強く、リトナビルを併用する事によりプロテアーゼ阻害剤の1日1回または2回投与が可能となる。標準的な経口剤以外に、薬剤によっては液状製剤があり、小児への投与の際や意識障害時の経管投与にも有用である。本邦で承認されている液剤はリトナビル、ロピナビル／リトナビル合剤の2剤である。治療上これ以外の液状製剤が必要な場合には、ジドブジン注射薬およびシロップ、ラミブジン液剤、アバカビル液剤、ネビラピン液剤が、厚生労働省エイズ治療薬研究班（主任研究者：東京医科大学臨床検査医学講座 福武勝幸、<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/mokuji.htm>）から入手可能である。

## 3. 抗HIV薬の代謝と薬物相互作用

プロテアーゼ阻害剤や非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤は、チトクロームP450（CYP）の基質であると同時にその活性を抑制（時に促進）する作用がある。したがって、CYPで代謝される他の薬剤との相互作用が生じる（抗HIV薬同士の相互作用については前述）。そのため、プロテアーゼ阻害剤および非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤と併用禁忌または注意とされる薬剤には、抗癌薬、抗不整脈薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、ワルファリンカリウム、ベンゾジアゼピン系薬など多くのものがあり、使用にあたっては最新の添付文書を熟読する必要がある。抗HIV薬に関しては、血中濃度測定が可能なのは適宜測定して薬剤濃度が治療にあることを確認することが望ましい（4. 抗HIV薬のTDMを参照）。健康食品や漢方薬として市販されているものの中にも相互作用を有するものがあり（セイヨウオトギリソウSt. Johns's Wartが代表的）、注意を要する。

### (1) ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）

NRTIはCYPの影響を受けない。本剤は主に肝臓で代謝され、その代謝物あるいは未変化体は腎臓より排泄されるため、肝機能又は腎機能の低下している患者では、高い血中濃度が持続する可能性がある。特に、腎機能障害を有する患者には注意が必要である。表VII-1-1に各薬剤の特徴と、成人の腎機能障害時に対する各NRTIの減量の標準的目安を示す。

NRTIの中で抗HIV薬との併用による相互作用に注意しなければならない薬剤はTDFである。TDFとATVを併用すると、ATVのAUCが25%、 $C_{min}$ が40%減少するため、併用する場合はATV300mgをRTV100mgと共に投与することが望ましいとされている<sup>6)</sup>。また、用量調節の必要はないとされているが、TDFとLPV/rを併用すると、LPVのAUCが15%減少し、TDFのAUCは34%増加するため、腎機能障害のある患者やその既往のある患者に投与する場合は注意を要する<sup>7,8)</sup>。

## (2) 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)

NNRTIはいずれもCYPにより代謝を受ける。このうちNVP, EFV, ETRはCYP3A4を誘導する。またEFVはCYP3A4を阻害し、ETRはCYP2C9・2C19を阻害し、RPVはCYP3A4の基質とされ、主にCYP3A4で代謝される(表VII-1-2)。本剤を後述するPI等CYPによって代謝される薬剤と併用した場合、薬剤によっては組み合わせた相手の薬剤の血中濃度を低下もしくは上昇させる可能性がある。

## (3) プロテアーゼ阻害剤 (PI)

PIは主にCYPを阻害する働きを持ち、その主な対象となる分子種はCYP3A4である。PIの中で最も強くCYP3A4を阻害する働きを持つ薬剤はRTVである。主なPIの半減期はAPVが7.7時間、LPVが5~6時間と短いため、RTVの強力なCYP3A4阻害作用を利用し、長時間高い血中濃度を保つことで、一日一回投与を可能としている(boosted PI)。また、CYP3A4はイトラコナゾール、クラリスロマイシン、ニフェジピン、カルバマゼピン、ジアゼパムなど多くの薬剤の酸化的代謝に関与する酵素である。PIを使用した場合、同じ分子種で代謝される併用薬の血中濃度が上昇する可能性があるため注意を要する。RTVは現在国内で使用されている医薬品の中で、CYP3A4に対する阻害作用が最も強い薬剤と考えられることから、その相互作用には、特に注意を払う必要がある。また、PIは血漿蛋白結合率も高く、P糖蛋白の基質にもなることから注意が必要である。STBに含まれるcobicistatにはCYP3A4を選択的に阻害する作用を有していることから、RTV同様、相互作用には注意を払う必要がある。

## (4) インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)

RALはCYPにより代謝を受ける可能性は低く(*in vitro*)、主にUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)1A1により代謝を受ける(*in vitro*, *in vivo*)<sup>9)</sup>。PIやNNRTIとは異なり薬物相互作用の問題は少ない。ATVはUGT1A1阻害剤であるが、本剤と併用する場合、用量調節の必要はない。EVGは主にCYP3A4で代謝される<sup>10)</sup>。CYP3A4を選択的に阻害するcobicistatを含む配合剤のため、CYP3A4を阻害または誘導する薬剤と併用する場合には、注意を払う必要がある。また、DTGは主にUGT1A1で代謝されるが一部はCYP3Aを介し代謝される。

## (5) CCR5阻害剤

MVCはCYP3A4及びP糖蛋白の基質であり、*in vitro*でP糖蛋白を阻害する(IC<sub>50</sub>: 183μM)。ヒトにおける試験及びヒト肝ミクロソームと発現酵素系ミクロソームにおける*in vitro*試験から、MVCは主にCYPを介し、HIV-1に対する効果を持たない代謝物に変換されることが示されている。また、*in vitro*試験から、MVCの主な代謝酵素はCYP3A4であり、遺伝的多型を示すCYP2C9、CYP2D6、及びCYP2C19の代謝への寄与は小さいことが示されている。併用薬がMVCの薬物動態に及ぼす影響本剤はCYP3A4及びP糖蛋白の基質であり、これらの酵素もしくはトランスポーターを阻害する薬剤及び誘導する薬剤によりMVCの薬物動態が変化する可能性がある。CYP3A4又は、CYP3A4及びP糖蛋白を阻害する薬剤のケトコナゾール、RTV, SQV, LPV/r, ATV、及びDRVは、いずれもMVCのC<sub>max</sub>及びAUCを増大させた。CYP3A4誘導

薬剤のEFV、ETR及びRFPはMVCの $C_{max}$ 及びAUCを低下させた。MVCをCYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合には、用量調整の必要があるため注意が必要である<sup>6)</sup>。

## 4. 抗HIV薬のTDM

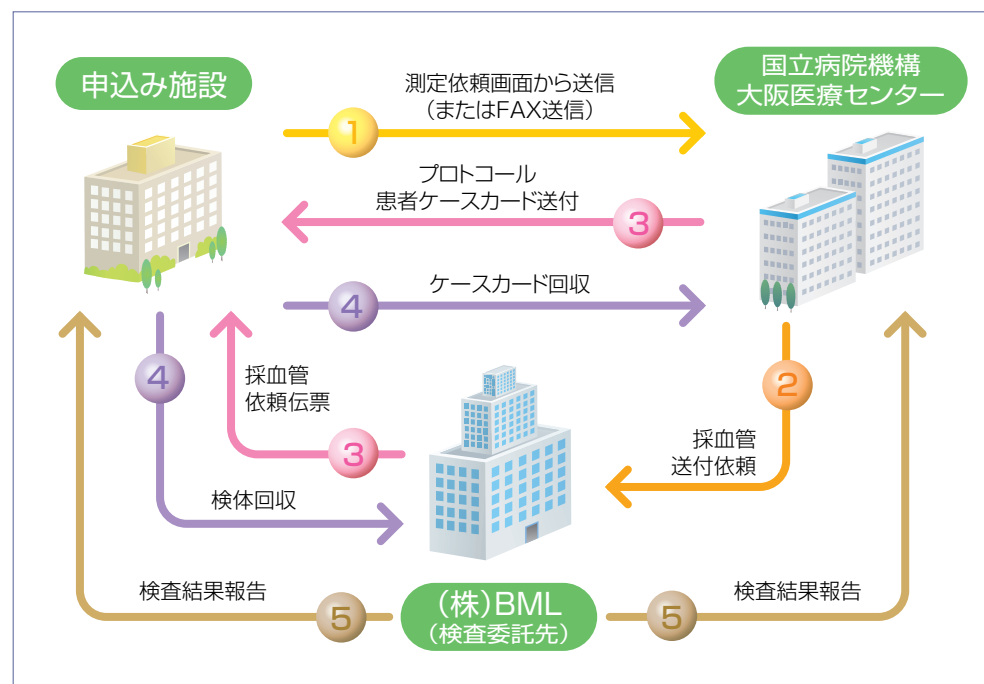
近年、第一選択薬として使用される抗HIV薬は、いくつかの組み合わせに集約される傾向にあるものの、抗HIV療法と日和見感染症治療を同時に施行する場合や、サルベージ治療に用いられる抗HIV薬の組み合わせは多様である。抗HIV薬の中でもNNRTIとPIはその薬物動態が相反しており、相互作用の強さは薬剤の組み合わせだけでなく、個人間によってもその動態が大きく変動する可能性がある。血中濃度測定 of 第一番目の意義は、治療効果の確認である。服薬アドヒアランスが十分であるにも関わらずHIV RNA量の再上昇があった場合、服薬開始後にHIV RNA量の十分な低下や低下速度に問題がある場合等があげられる。副作用等の有害事象が出現した場合もTDMの対象となる。

抗HIV療法では多剤併用療法が行われることに加え、他の薬剤を併用する機会も数多く見られることから、治療効果はもちろんのこと、安全性の面からも、個々の薬物動態を十分に把握し、相互作用を理解しておくことが重要である。治療の失敗が許されないARTの特性を考えあわせると、治療は慎重に行われるべきであり、治療をより確実なものとするためにも、血中濃度測定を治療の選択肢として考慮すべき場合がある。

### (1) 血中濃度測定方法

抗HIV薬の血中濃度測定については、日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「抗HIV薬の薬物動態に関する臨床研究 (<http://www.psj.com/>)」研究班を経由して費用の負担なしで測定を依頼することができる。

図VII-3 依頼から検査結果報告までの流れ



ホームページにアクセスし、ID・パスワードを取得後、必要事項と測定希望薬剤を入力する。採血管は各施設宛送付される。同時に血中濃度測定に関するプロトコール、報告用ケースカードが自動送付される（図VII-3）。

## (2) 血中濃度測定が可能な抗HIV薬

2016年3月現在、測定可能な薬剤は、PIではDRV, ATV, LPV, FPV, RTV, NFV, NNRTIではEFV, NVP, ETR, RPV, NRTIではTDF, INSTIではRAL, EVG, DTG, CCR5阻害剤ではMVC, またEVGのブースターとして用いられるcobicistatの測定が可能である。

## (3) ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）

NRTIの治療効果は活性型の細胞内濃度と相関する事が明らかであるが、治療効果と血中濃度との関連については、未だ明らかではない。NRTIは細胞内に入ってリン酸化された後に効果を発揮する一種のプロドラッグである。細胞側のリン酸化酵素によって三リン酸化体に変換され抗ウイルス効果を示すため、細胞内リン酸化酵素活性によってその効果が左右されることになる。治療効果を考えたとき細胞内における三リン酸化体の細胞内濃度が問題となるため、血中濃度をコントロールし臨床的に応用する試みは行われていない。

## (4) 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）

EFVは服用後数時間が血中濃度も高く、ふらつきなどの精神神経系副作用が高頻度に発現するため眠前に投与することが推奨されている。薬剤の有効性を予測するためには、薬剤の投与前血中濃度（トラフ値）での評価が有用であるが、EFVの場合、特に外来患者における服用前すなわち眠前の採血は困難である。EFVの血中濃度を評価する場合は、投与12時間前後で採血を行うことが推奨されている。DHHSガイドラインでは、EFV投与14時間後の推奨有効血中濃度を1,000ng/mL (3,170nM) 以上としている（表VII-2）。EFV血中濃度と精神神経系副作用との関係については、4,000ng/mL (12,700nM) を超えると精神神経系副作用の発現頻度が有意に上昇することが報告されているが<sup>11)</sup>、必ずしも相関しないとする報告もあり<sup>12)</sup>、その評価は分かれている。

表VII-2 HIV-1野生株に対する目標トラフ濃度

薬剤名	濃度(ng/mL)
APV(FPV)	400
IDV	100 (130nM)
LPV	1,000
NFV	800
RTV	2,100
SQV	100-250
ATV	150
EFV	1,000 (3,170nM)
NVP	3,000
MVC	>50



EFVの血中濃度はCYP2B6の遺伝子多型と関係することが示されており、\*6\*6の多型を持つ患者の血中濃度はNon-\*6,\*6 heterozygoteと比較して2~3倍高値であったことも報告されている<sup>13)</sup>。日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「抗HIV薬の薬物動態に関する臨床研究 (<http://www.psaj.com/>)」班を經由し、CYP2B6の遺伝子多型検査を依頼することができる。

RPVは胃内のpH上昇により、吸収が低下するため、強力に胃酸分泌を抑えるプロトンポンプインヒビターとの併用は禁忌である。H<sub>2</sub>遮断剤の投与はRPV投与の12時間以上前または4時間以上後に投与することが推奨されている。

DHHSガイドラインではETRの血中濃度は目標トラフ濃度ではなく、過去の臨床試験で測定されたトラフ濃度の中央値とその範囲が、275 (81-2,980) ng/mLと示されている (表VII-3)。

表VII-3 過去の臨床試験で測定されたトラフ濃度の中央値(範囲)

薬剤名	濃度(ng/mL)
DRV(1200mg/分2)	3,300(1,255 - 7,368)
ETR	275 (81-2,980)
RAL	72(29-118)

## (5) プロテアーゼ阻害剤 (PI)

現在の抗HIV療法では、RTVのCYP3A4に対する強力な阻害作用を積極的に利用し、併用するPIの血中濃度を高め、しかも長く持続させるためのブースターとして、少量のRTV (100 mg程度) を併用する方法が用いられている。RTVと併用するPIの治療効果を高め、血中濃度を長く維持できるので、投与量や服用回数を減らすことが可能となる。

あらかじめRTVが配合されている薬剤に、カレトラ® (LPV/r) がある。PIの血中濃度と薬剤耐性との間には、IQ (Inhibitory Quotient =  $C_{\text{trough}} / IC_{50}$ ) 値が血中濃度と抗ウイルス効果に影響するとされ、IQ値が大きいほど抗ウイルス効果は強く、長期に渡って効果が持続するとされている。しかし、血中濃度が高いと副作用の問題も発生するため、すべてのPIの血中濃度を高く保つことは不可能である。LPVはRTVを併用することによって血中濃度を比較的高く保っても副作用が発現しにくいとされ、IQ値を一定のレベル以上で保つことが出来る薬剤である。ATVは胃内のpHにより溶出が大きく変化する。血中濃度には個人差があることも報告されている<sup>14)</sup> ことから、ATVは血中濃度モニタリングを行いながら、慎重に治療を進める必要がある薬剤である。強力に胃酸分泌を抑えるプロトンポンプインヒビターとの併用は禁忌である。2016年3月現在、日本の添付文書に記載はないが、米国の添付文書では初回治療の患者でATV300mg + RTV100mg投与の場合、オメプラゾール20mgの投与による影響は少ないことが記載されている。2008年1月29日改訂以後のDHHSガイドラインでは、初回治療の患者の場合、ATV300mg + RTV100mg服用の12時間以上前であれば、オメプラゾール20mg以下の投与は可能とされている。オメプラゾールはCYP2C19で代謝を受ける。日本人には約20%の割合でCYP2C19のpoor metabolizerが存在し、poor metabolizer群では有意に制酸効果が高いことや<sup>15)</sup>、*H. pylori*の除菌率が有意に高いことが報告されている<sup>16)</sup>。米国ガイドラインでは条件付ながらオメプラゾール20mgの併用に問題ないとされているが、日本人では併用を避けることが望ましいと思われる。

DHHSガイドラインではDRVの血中濃度は目標トラフ濃度ではなく、過去の臨床試験で測定されたトラフ濃度の中央値とその範囲が、3,300 (1,255-7,368) ng/mLと示されている (表VII-3)。



## (6) インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)

RALの臨床試験（フェーズII、III）において、RALの血中濃度が治療効果に及ぼす影響は少なかったとされているが<sup>17)</sup>、*in vitro*において濃度相関を示したとする報告<sup>18)</sup>もあることから、今後の研究結果が待たれる。DHHSガイドラインではRALの血中濃度は目標トラフ濃度ではなく、過去の臨床試験で測定されたトラフ濃度の中央値とその範囲が、72 (29-118) ng/mLと示されている（表VII-3）。

## (7) CCR5阻害剤

MVCの血中濃度測定に関する臨床試験は限定的であるが、DHHSガイドラインでは、薬剤耐性を持つ既治療患者に対する推奨として、MVCの推奨トラフ濃度を>50ng/mLとしている。

MVCをCYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合は、用量調整が必要とされている。例えばPI、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等の強力なCYP3A阻害剤と併用する場合、MVCの用量は150mgを1日2回へ減量する。NVPやNRTIと併用する場合MVCの用量は300mgを1日2回とする。EFV、ETR、RFP等の強力なCYP3A誘導剤と併用する場合MVCの用量は600mgを1日2回へ増量することとされている。MVCは併用薬の影響を大きく受ける薬剤であり、日本人での薬物動態は不明である。本剤を投与する場合は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。

### 文献

1. Clerq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int J Antimicrob Agents*. 33: 307-20. 2009.
2. Das K, Clark AD Jr, Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *J. Med. Chem.*, 47: 2550-60. 2004.
3. Flaherty J, Kearney B, Wolf J, et al. A multiple-dose, randomized, cross-over, drug-interaction study between tenofovir DF and efavirenz, indinavir lopinavir/ritonavir [abstract #336]. 1st International AIDS Society Conference on HIV Treatment and Pathogenesis; 2001 July 8-11th; Buenos Aires, Argentina.
4. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C, Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 4:236-48.2005.
5. Engelman A, Mizuuchi K, Craigie R. HIV-1 DNA integration: mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer. *Cell*, 67:1211-21. 1991.
6. シーエルセントリ®錠インタビューフォーム（2009年1月作成第1版）、ヴィーブヘルスケア株式会社.
7. Kaul S, Bassi K, Damle B, et al. Pharmacokinetic evaluation of the combination of atazanavir (ATV), enteric coated didanosine (ddI-EC), and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for a once-daily antiretroviral regimen [abstract #A-1616]. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2003 September 14-17; Chicago, Illinois.
8. Kearney BP, Mittan A, Sayre J, et al. Pharmacokinetic drug interaction and long term safety profile of tenofovir DF and lopinavir/ritonavir [abstract #A-1617]. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2003 September

- 14-17; Chicago, Illinois.
9. Kassahun K, McIntosh I, Cui D, et al. Metabolism and disposition in humans of raltegravir (MK-0518), an anti-AIDS drug targeting the human immunodeficiency virus 1 integrase enzyme. *Drug Metab. Dispos.*, 35: 1657-63. 2007.
  10. Ramanathan S, Mathias AA, German P, Kearney BP. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV integrase inhibitor elvitegravir. *Journal Clin Pharmacokinet.* 50:229-44. 2011.
  11. Marzolini C, Telenti A., et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1 infected patients. *AIDS*, 15:71-75, 2001.
  12. Read TR, et al. Efavirenz plasma concentrations did not predict cessation of therapy due to neuropsychiatric symptoms in a large randomized trial. *AIDS*. 16: 2222-23. 2009.
  13. Tsuchiya, K, et al. Homozygous CYP2B6 \*6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz-concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens, *Biochem Biophys Res Commun.*, 319: 1322-26. 2004.
  14. Gibbons S, Robinson L, Dickinson L et al. Therapeutic drug monitoring of atazanavir in routine clinical settings in the UK. 7th ICDTHI, 14-18 Nov, 2004, Glasgow. Abstract P274.
  15. Furuta T, et al. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 65:552-61. 1999.
  16. Furuta T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer, *Ann. Intern. Med.*, 129:1027-30. 1998.
  17. Wenning L, Hwang I E, Nguyen B-Y, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analyses for Raltegravir (RAL) in Phase III Studies in Treatment Experienced HIV-Infected Patients Following 48 Weeks of Treatment [abstract #H-4054]. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; 2008 October 25-28. Washington DC, USA.
  18. Hlujanich R, et al. HIV integrase inhibitors do not exert a post-antibiotic effect despite slow dissociation from IN-DNA complexes *in vitro* [abstract H930]. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2009 September 12-15; San Francisco, California.

## 要約

- HIV感染症に対する治療として多剤併用療法が行われるようになり、HIV感染症の予後は劇的に改善した。しかし、抗HIV薬には副作用や薬物相互作用の強いものも多く、その使用にあたっては細心の注意が必要である。
- スイスにおける抗HIV療法を受けた1,000例以上の報告では臨床症状の出現が45%で、検査値の異常が23%あったと報告されている<sup>1)</sup>。本報告がなされたのは2007年であり、その後もより副作用の少ない薬剤の開発承認がすすめられてきている。しかし、一方では抗HIV薬の長期内服に伴う副作用が後になってわかってくることもあり、現在でも治療開始および経過観察にあたっては慎重な観察が必要である。
- 抗HIV療法によって予後が改善してきた一方で、様々な長期合併症が新たな問題となってきた。心血管疾患、慢性腎臓病、骨関連疾患などは、抗HIV薬による副作用の影響を受ける可能性があり、必要に応じて薬剤変更なども考慮しなければならない。
- 抗HIV薬を初めて使用する場合には各薬剤の添付文書に必ず目を通していただきたい。医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（医薬品機構）のホームページにアクセスすることで（巻末参照）、その時点での最新バージョンの添付文書を見ることができる。実際には各薬剤は併用して投与するので、選択した薬剤の組み合わせの副作用頻度について表V-5を参照されたい。

## 1. 代謝異常と動脈硬化性疾患

表VIII-1に示すように、NNRTIまたはPIを含むARTを施行中の患者では、高コレステロール血症および高中性脂肪血症の頻度が増加する。PIは一般的に脂質代謝異常を起こしやすいが、ATVは脂質代謝への影響が少ない。また、LPV/rおよびFPV/rは、DRV/rまたはATV/rと比べ、血清中性脂肪値の増加が報告されている<sup>2-4)</sup>。一方、NRTIは脂質代謝異常の副作用は少ないが、d4Tは比較的高頻度に脂質代謝異常をおこす<sup>5)</sup>。抗HIV薬が脂質代謝異常を起こす分子生物学的機序は不明であるが、現象としてはapolipoprotein B、apolipoprotein C-III、apolipoprotein E、VLDLの増加がみられることが知られている<sup>5)</sup>。また、ART施行中の患者では、インスリン抵抗性の増大に伴い糖代謝異常の頻度が増加することも知られている（表VIII-1）。これは、脂肪細胞のPPAR $\gamma$ 発現量がNRTIにより低下することや、glucose transporter 4を介した糖の膜輸送がPIにより障害されることなどが関与していると考えられている<sup>5)</sup>。

これらのインスリン抵抗性においてはPIとの関連が指摘されており、ARTの開始後の経過中に耐糖能異常が進行し糖尿病を発症することも多い。すでに糖尿病を合併している例などでは、PIを避け、NNRTIまたはINSTIを基本とする組み合わせを考慮すべきである。また、PIを使用せざるを得ない場合には、耐糖能障害の出現が比較的少ないとされるATVを選択してもよいであろう。

ARTをほぼ生涯にわたって継続しなくてはならない現状を考えると、これらの代謝異常症の合併は虚血性心疾患や脳血管障害などの動脈硬化を基盤とする生活習慣病の増加を危惧させる。DAD（Data collection on Adverse event of anti-HIV

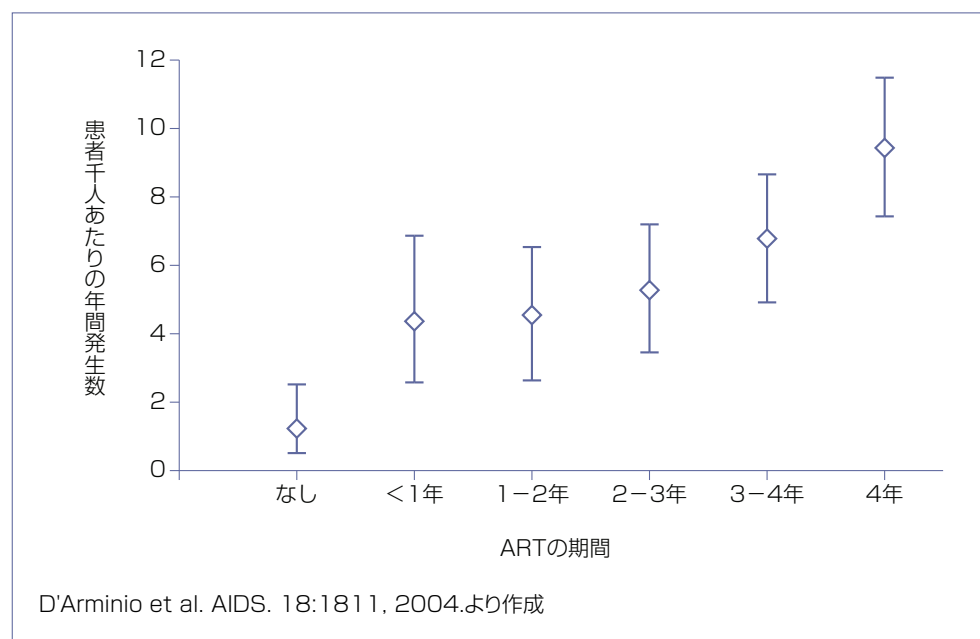
Drugs) 調査グループの報告では、ARTの施行期間が長いほど虚血性心疾患と脳血管障害の頻度が増加し、1年のARTへの曝露で年間発生率が26%増加することを示している<sup>6,7)</sup> (図VIII-1)。また、NNRTIに比べPIにおいて、心筋梗塞の発生率が高いことも示している<sup>8)</sup> (図VIII-2)。さらに、心筋梗塞とNRTIとの関連性については、DAD調査グループ及びSMART/INSIGHT調査グループで検討されており<sup>9,10)</sup>、ABCがリスクを増大する可能性が示唆された。一方で、52の臨床試験における14,174例についての解析ではABCによる心筋梗塞リスク増加が認められなかったこと<sup>11)</sup> や、U.S. FDAによる26の無作為比較試験のメタ解析では、ABCの使用と心筋梗塞のリスク上昇に相関を認めなかったことが報告されている<sup>12)</sup>。DAD調査グループは、その後もより長期にわたり大規模コホートの解析を継続し、ART全体によるリスクとともにABC使用による心筋梗塞の関連性を再び指摘した<sup>13)</sup>。HIV感染者においては、HIV感染またはHIVそのものが脂質代謝や血管内皮機能に影響を与えていると

表VIII-1 脂質代謝などにおよぼすARTの影響

リスクファクター	各治療群におけるリスクファクター陽性の%			
	無治療 1,082人	抗HIV治療施行者		
		NRTIのみ 1,898人	+ NNRTI 3,493人	+ PI 7,749人
総コレステロール (240mg/dl以上)	9.5	9.8	22.8	27.0
HDL-コレステロール (35mg/dl以下)	35.0	24.8	19.1	27.1
中性脂肪 (200mg/dl以上)	25.9	22.7	31.8	40.0
糖尿病	1.1	2.4	3.5	2.3
高血圧 (150/100以上)	8.7	7.0	9.6	8.9

Grinspoon et al. N Engl J Med. 352: 48, 2005より作成

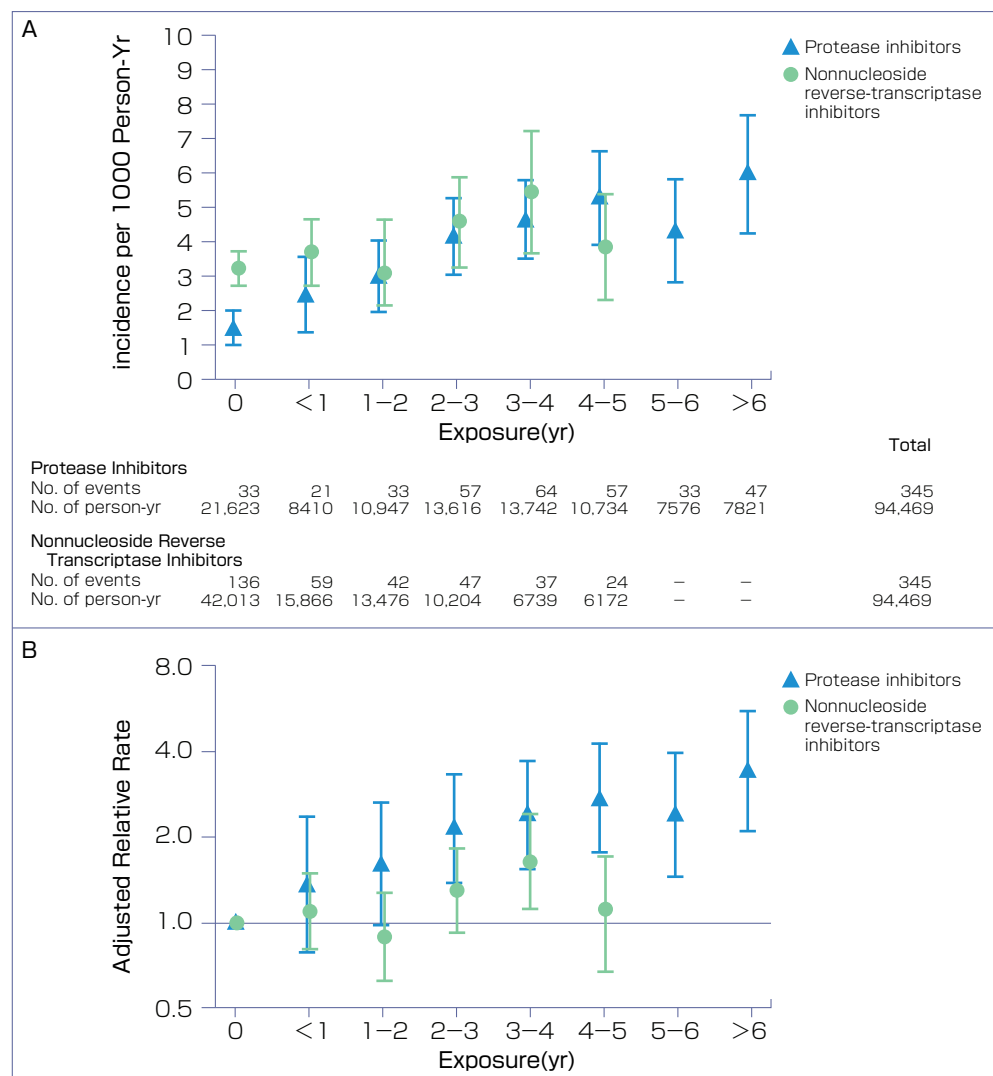
図VIII-1 ARTの期間と心・脳血管障害の発生頻度



する報告もあり<sup>14,15)</sup>、心血管系に影響を及ぼす因子は非常に多いことから、現時点では特定の薬剤が原因となる確定的な結論は出ていない状況である。これに関しては、さらなる大規模調査による検討が必要であるが、HIV感染症における長期治療経過において発症するリスクの高い合併症のひとつとして、背景に存在する高脂血症、高血圧、糖尿病、肥満、そして喫煙などの危険因子をコントロールしていくことも重要となっているといえよう。

ART開始にあたっては代謝異常のリスクファクターを評価し、禁煙や肥満の是正などの適切な生活指導を行うとともに、NRTIの中では代謝異常を起こす頻度の高いd4Tを避け、PIの中では頻度の少ないATVを選択することや、RALやDTGなどのINSTIの使用、あるいはNNRTIの中ではEFVを避けRPVを選択するなどの工夫が必要である。RTVのブーストをしないATV単独使用では、NFV、EFV、LPV/rに比べ明らかに脂質代謝異常が少ないことが報告されている。また、TDFは、AZTやd4T、ABCと比べ、脂質代謝異常が少ないことが報告されている<sup>16,17)</sup>。これらの工夫によっても改善がみられない場合は、スタチン系またはフィブラート系の薬剤の投与が必要である。しかし、スタチン系薬剤は、CYP3A4によって代謝されるので、PIやEVG/cobi/TDF/FTCとの併用には注意が必要であり、一部のスタチン系薬剤は、これらの薬剤と併用禁忌となっているので実際に使用する際は添付文書で確認する。NNRTIとの併用時には、スタチン系薬剤の増量が必要な場合がある。一方、フィブラート系薬剤は、CYP3A4ではなくCYP4Aによって代謝されるので、

図VIII-2 NNRTI及びPI投与期間と心筋梗塞の発生頻度



N Engl J Med. 356:1723-35, 2007



抗HIV薬との相互作用は問題とならない。なお、HIV感染症に合併する高脂血症については、米国においてACTGのガイドラインが出されており、それまでに集められた情報をまとめ、その対応について理解する上での参考となるであろう<sup>18)</sup>。

## 2. 肝機能障害

すべての抗HIV薬において肝機能障害を起こす可能性がある。無症候性の場合には投与継続しても自然に改善することがあるが、トランスアミナーゼが上昇してきた初期には注意観察をすべきである。

AZT、ddIおよびd4Tではミトコンドリア毒性にともない肝臓の脂肪変性を伴う肝機能障害を生じる可能性があり注意が必要である。また、B型肝炎を合併するHIV感染者に、HBVに対する治療薬としても有効な3TC、FTC、あるいはTDFなどの投与を開始した後に、これらの薬剤を中止した場合に重篤な肝障害を引き起こしてしまう場合がある。ATVにおいては、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)阻害により無症候性の非抱合型ビリルビン上昇が高頻度に認められるが、軽度の上昇であれば投与継続が可能である。しかし、黄疸や眼球黄染が出現し、症状が持続する場合には薬剤変更を考慮する。また、NVPでは、女性患者において肝障害を起こす率が高いという報告がある<sup>19)</sup>。さらにddIの長期曝露が食道静脈瘤を伴う非肝硬変性門脈圧亢進症と関連することが報告されており、長期投与時には注意が必要である<sup>20)</sup>。

## 3. 腎障害

IDVにおいては腎結石の出現頻度が高く、十分な水分補給をすることで発生を予防する必要がある。また、ATVの使用による尿路結石の報告<sup>21)</sup>もあり、ATV/r使用下における腎結石のリスクはDRV/rに比べおよそ20倍高まることも報告されている<sup>22)</sup>。腎結石はCKDの危険因子の一つとされており<sup>23)</sup>、同時にATVの使用がCKDの進行に関連を示す報告もある<sup>24,25)</sup>。長期治療における腎保護の観点からも、ATV使用により腎結石の症状が認められた場合には一時的な休薬や投与を中止し、DRV/rやINSTI、NNRTIへの変更を検討する。

TDFでは尿細管障害が問題となり、Fanconi症候群や腎性尿崩症の報告もある。リスク因子には、血清クレアチニン高値、腎毒性のある薬剤の使用、低体重、高齢、CD4陽性リンパ球数(以下、CD4数)低値および糖尿病などが報告されている<sup>26,27)</sup>。また一部の報告では、PIと組み合わせて使用した場合に腎機能障害のリスクが高くなることが示唆されている<sup>28,29)</sup>。TDFの腎障害を観察する指標としては、血清クレアチニンやリン酸塩、尿糖、尿蛋白に加え、尿中のβ2ミクログロブリンの有用性があげられている<sup>30,31)</sup>が、現時点では治療中止などの明確な基準はわかっていない。尿細管障害を認めた場合にはABCに変更することが望ましい。ただし、HLA-B\*5701陽性者や心血管系リスクを有しABCの選択が困難な症例には、免疫状態が良くウイルスコントロールが良好な場合に限りNRTI-sparingレジメンも考慮できる。HIV腎症などで腎機能障害がすでに指摘されている場合、合併疾患にて腎毒性のある他の薬剤を使用している場合、あるいは糖尿病などで腎障害の進行が予想されるような場合には、TDFの投与を避けるほうがよく、やむをえず投与する際にはより注意深く経過観察をすべきである。

また、長期的な治療に伴う慢性期合併症の一つとして、HIV感染者の慢性腎臓病（CKD）が問題視される。日本人のHIV感染者におけるCKD有病率は15.4%と一般人に比べ高いことが報告された<sup>32)</sup>。また、HIV感染者におけるCKD関連因子としては、一般的に言われている加齢、糖尿病、高血圧以外にもCD4数低値やHIV-RNA量高値、TDFやIDVの使用などが報告されている<sup>33,34)</sup>。Euro SIDA調査グループによる大規模観察試験の報告では、TDF、IDV、ATVおよびLPV/rの使用がCKD発症に関連していた<sup>24)</sup>。また、欧米人に比べ体格の小さい日本人では、TDF長期使用による経時的な腎機能の低下も確認されている<sup>35)</sup>。CKDを合併しているHIV感染者においては、様々なリスクを念頭においた上で長期予後改善を得ることが重要となる。

cobi、RTV、RPV、DTGは、尿細管からのクレアチニン分泌を阻害するため、投与直後に血清クレアチニンの上昇とクレアチンクリアランスの低下が認められることがある。cobiおよびDTGでは真の糸球体濾過率（GFR）に変化を与えないことが確認されている<sup>36,37)</sup>。これらの薬剤とTDFを併用する場合は、TDFの腎障害と鑑別するために腎機能のモニタリングが重要である。なお、TDFおよびFTCとの配合剤であるEVG/cobi/TDF/FTCおよびRPV/TDF/FTCは、クレアチンクリアランスが50mL/min未満ではTDFおよびFTCの個別の用量調整が必要となるため、配合剤として使用する場合の中止基準としたい。

## 4. 薬疹

NVP、EFV、ETR、RPV、ABC、NFV、FPV、ATV、DRVなどでの報告が多い。軽度から中等度の皮疹で悪化傾向が急速でなければ、原因となる抗HIV薬を継続し、必要に応じて抗ヒスタミン薬などの対症療法を行うことで軽快することも多い。特にNFVやEFVでの発疹は、重症でなければ継続投与可能であり、経過観察のみで自然軽快することが多いことがわかっている。

しかし、発疹が熱を伴い重篤な場合、粘膜疹を伴っている場合には、原因と思われる薬剤を即座に中止し、中止後も注意観察を続ける必要がある。NVPは特に重篤な皮膚粘膜反応であるスティーブンス・ジョンソン症候群や過敏反応の発生頻度が高く、投与開始時14日間は200mgを1日1回投与する導入期間をおき、その後通常量の200mg1日2回投与に増量することとなっている。さらに、RALでも重症の皮膚反応として、スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症が稀に報告されており、発疹を伴う全身性HSRと肝炎を伴う全身症状も報告されている。稀ではあるが、DTGにも薬剤性過敏症症候群として遅発性の重篤な過敏症状の報告がある。

ABCは過敏反応が問題となり、ときに重篤で致命的となる可能性もあるため、投与開始後の副作用症状には十分に気をつける必要がある。本剤で過敏反応が強く疑われた場合（過敏反応を疑う基準は添付文書を必ず参照すること）には投与を中止すべきである。過敏反応が出現した例への再投与例において、数時間以内に致命的な反応を起こす可能性も指摘されているため、過敏反応での中止後の再投与は行ってはならない。このABCにおける過敏反応についてはHLA-B\*5701と高い相関があり、このHLA-B\*5701の発現率に人種差があるため、欧米人と比較して日本人では過敏反応の出現率が低いことがわかっている。（日本人でのABCによる過敏症発現率は1.3%であったとの報告がある<sup>38)</sup>。）

## 5. 骨壊死、骨減少症

骨壊死は、特にプロテアーゼ阻害薬との関連性について近年問題となってきている長期投与による副作用であるが、初期に承認されたPI剤との関連がいわれているものの詳細についてはまだ不明な点が多い。部位については大腿骨頭に発生する頻度が高い。

HIV感染症患者では、一般人に比べ骨密度低下の発現が高いといわれており、その発現率は患者集団にも大きく影響するが、骨減少症で20～54%、骨粗鬆症で2～27%と報告されている<sup>39,40</sup>。一般的には、年齢、性別、人種、低体重、喫煙・飲酒および副腎皮質ホルモン薬の使用などがリスク因子としてあげられるが、HIV感染者に特有の要因としてCD4数低値、HIV感染期間および抗レトロウイルス薬との関連についての報告もある（TDF、d4T、EFVおよびLPV/r）<sup>41</sup>。まだ評価は必要であるが、米国のDHHSガイドラインでは、他のNRTIsに比べTDFでは骨密度の低下が大きいという記載もある<sup>42</sup>。

骨密度低下を検討したメタ解析によると、抗レトロウイルス治療群は未治療群に比べ骨密度低下リスクが2.5倍であった<sup>39</sup>。またSMART試験にて、抗レトロウイルス療法を中断または延期した場合に比べ、治療を継続した場合で骨密度低下との有意な関連性が報告された<sup>43</sup>。

TDFの使用と骨密度低下の関連が報告されているが、TDFでは尿細管障害による血清アルカリホスファターゼ上昇、尿中カルシウム排泄の増加および尿細管リン再吸収率低下が認められており<sup>44,45</sup>、これらの要因が骨代謝に影響を与えることが示唆されている。一方で、HIV感染自体が骨密度を低下させるとの報告もあり<sup>46</sup>、複合的な要因に起因していることも考えられるため、TDFの使用においては、尿細管機能障害による影響を回避する意味でも臨床検査値を注意深く観察する必要がある。

## 6. 中枢神経症状・精神症状

EFVでは中枢神経系の症状、精神症状が重要である。めまい、ふらつきは投与開始早期に出現するが、軽度であれば2～4週以内に自然軽快することが多い。この副作用の対応のために本剤の開始時には眠前投与が推奨されている。また、このような副作用の出現する可能性のある内服開始後は、運転や高所での仕事などは避けておくほうがよい。内服開始後に夢が変化したことを自覚することも多く、はっきりした夢、悪夢などと表現されることが多い。また長期経過の中で抑うつ症状が出現することがあり、自殺念慮との関連も認められている<sup>47</sup>ことから、投与開始前に精神科受診の既往なども確認しておくことも必要である。

EFVは、肝酵素であるチトクロムP450 CYP3A4及びCYP2B6で代謝される。特にCYP2B6には516G>Tの一塩基多型が認められており、516TTの保因者では、516GT及び516GGの保因者と比べてEFVの血中濃度が上昇し、中枢神経系の副作用がより出現しやすくなる可能性がある<sup>48</sup>。

## 7. 抗HIV薬と他剤の併用について

AIDS合併疾患の治療を行っている状況で、抗HIV薬を開始せざるを得ない場合には、両者の相互作用とともに、副作用の重複についても注意が必要である。例えば、ガンシクロビルやST合剤をAZTと併用した場合の骨髄抑制、イソニアジドにddIやd4Tを併用した場合の末梢神経障害、あるいはホスカルネットやペンタミジン、そしてアムホテリシンBなどにTDFを投与した場合の腎障害などは毒性の重複する代表的な組み合わせである。このような場合には、必要に応じて選択薬の変更を考慮したり、投与後により注意深い経過観察が必要とされる。

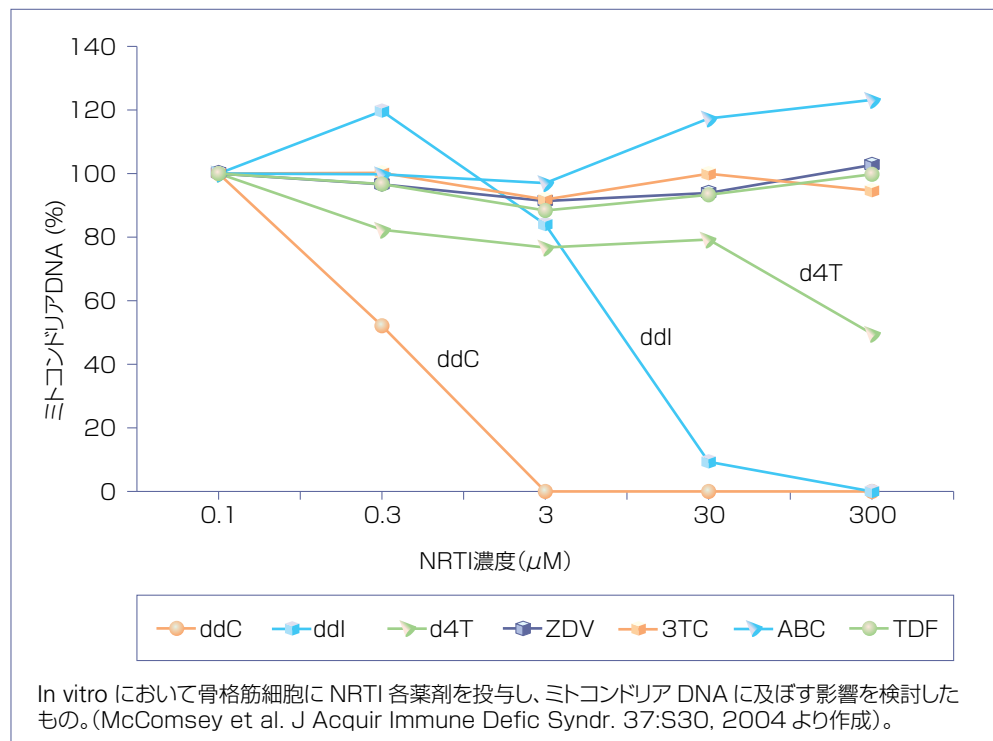
また、抗HIV薬、なかでもRTVあるいはLPV/rなどのプロテアーゼ阻害薬、cobiを含有する配合剤であるEVG/cobi/TDF/FTCはCYP450の阻害効果により他剤の血中濃度を上昇させ副作用を惹起する可能性が指摘されており、併用禁忌や併用注意薬が多く、投与時にチェックが必要である。

## VIII

## 8. 乳酸アシドーシス

乳酸アシドーシスは時に致死的となる代謝障害で、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤がミトコンドリアのDNAポリメラーゼγ活性を阻害するために発症すると考えられる。図VIII-3に示すようにddC、ddI、d4Tの3剤が比較的強いミトコンドリア障害を起こすことが知られている<sup>49)</sup>。しかし、AZT単剤使用者にも乳酸アシドーシスの報告がみられることから、これら「d」で始まる3剤以外の逆転写酵素阻害剤にも注意が必要である。乳酸アシドーシスは1000患者・年あたり1.3人程度とまれな合併症である。しかし、無症状の高乳酸血症はART施行中の患者には比較的多く、John MらはART施行中のHIV感染者の18.3%で乳酸値が2.5～5.0mmol/L（正常値0.3～1.9mmol/L）であったと報告している<sup>50)</sup>。

図VIII-3 ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤のミトコンドリアに対する影響



表VIII-2に、文献的に報告された90例の乳酸アシドーシスの臨床症状を示す<sup>51)</sup>。これからわかるように、主な症状は悪心、嘔吐、腹痛などの非特異的なものが多く、軽～中等度の肝機能障害を高率に認める。乳酸値の上昇が軽度の場合、「無症状高乳酸血症」のHIV感染者が感冒等の他の原因で体調不良を訴えているのか、本当に乳酸アシドーシスなのかの判断に苦慮する場合がある。乳酸値が軽度上昇であれば（5mmol/L未満）、ARTを継続しながら慎重に経過観察することも可能であるが、乳酸値が高度に上昇していれば（5mmol/L以上）直ちにARTを中止することも考慮する。ただし、乳酸値が5mmol/L未満でも乳酸アシドーシスの発症はあり得る。その他、急速に進行するGuillain-Barre症候群様の末梢神経障害（しびれ、筋力低下）を伴う乳酸アシドーシスの報告もある<sup>52)</sup>。

治療は、ARTの中断と対症療法である。thiamine、riboflavin、coenzyme Q10、vitamins C、L-carnitineなどの投与を行ったとする報告があるが、有効性は明確でない<sup>53)</sup>。回復後にARTを再開する場合は、比較的ミトコンドリア障害が少ないとされる逆転写酵素阻害剤であるABC、TDF、3TC、FTCなどを選択し慎重に経過を観察するか、あるいは逆転写酵素阻害剤を含まない多剤併用療法を検討する。

表VIII-2 乳酸アシドーシス患者90例の臨床所見

	中央値	範囲	正常値
乳酸(mmol/L)	10.5	2.4-168.5	0.7-1.2
pH	7.2	6.67-7.42	7.35-7.45
Bicarbonate (mmol/L)	8	1.2-26	24-29
Anion gap (mEq/L)	25.5	10.0-42.0	8.0-12.0

症 状	人 数 (%)
吐き気	45 (53%)
嘔 吐	44 (52%)
腹 痛	38 (45%)
体重減少	19 (22%)
脱力感	19 (22%)
不 眠	19 (22%)
食欲不振	16 (19%)
多呼吸	13 (15%)
下 痢	8 ( 9%)
倦怠感	7 ( 8%)
腹部膨満感	5 ( 6%)
意識障害	2 ( 2%)
その他	8 ( 9%)
軽～中等度の肝障害	65%(UNL 1.5-10.7)

Arenas-Pinto et al. Sex Transm Infect. 79:340, 2003より作成

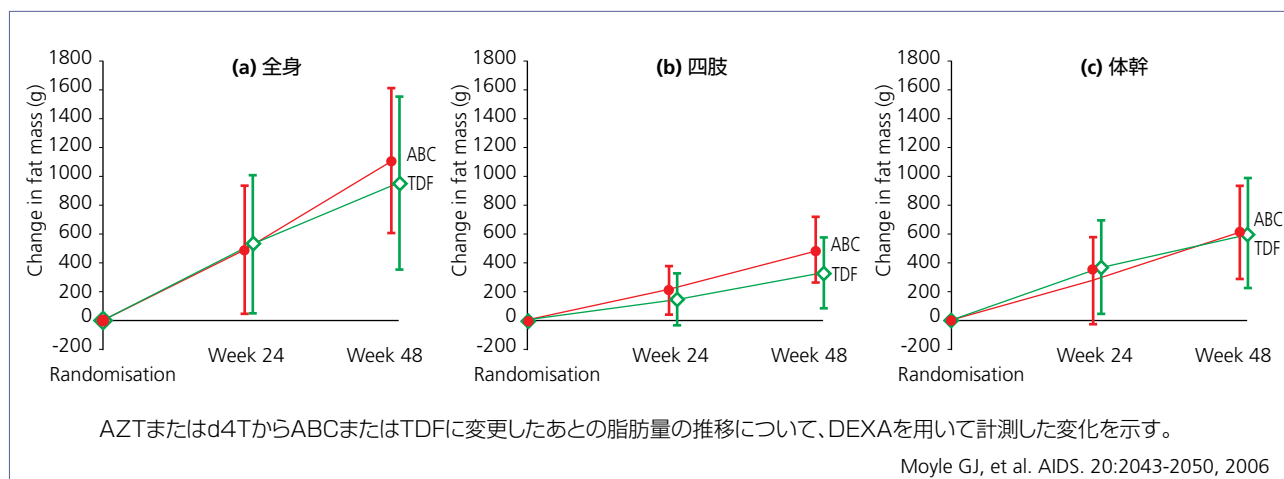


## 9. リポアトロフィー

抗HIV薬を長期間内服している患者で、リポアトロフィーと呼ばれる体脂肪の分布異常（腹部内臓脂肪の増加と、手足・顔面の皮下脂肪の減少）が生ずることが報告されている<sup>54,55</sup>。明確な原因は不明であるが、脂肪細胞のミトコンドリアDNA量の減少が認められることからNRTIのミトコンドリアDNAポリメラーゼγ活性阻害が一因と推測されている。d4Tの使用者でリポアトロフィーの頻度が高いことはこの仮説と符合するが、PIの使用との関連も示唆されている。ART開始後数ヶ月ほど経てから徐々に明らかとなり、報告・定義により異なるが25～75%の症例に発症するとされる<sup>56</sup>。高度のリポアトロフィー例は頬のやせた特有の顔貌になり、美容上の観点から患者には苦痛となる。

リポアトロフィーは、QOLの低下、服薬アドヒアランスに影響をもたらす有害事象であり、その予防・対応については、チミジンアナログの回避、またはAZTもしくはd4TからABCもしくはTDFへの変更がすすめられている。MoyleらはAZTまたはd4TからABCまたはTDFに変更することで、脂肪量が有意に改善することを報告している<sup>57</sup>。（図VIII-4）

図VIII-4 チミジンアナログ(AZT, d4T)から変更後の脂肪量の推移



## 10. その他注意すべき薬剤について

LPV/rは、頻度不明であるが、徐脈性不整脈（洞徐脈、洞停止、房室ブロック）が発現することが報告されている<sup>58</sup>。

スルホンアミド基を有するDRVの使用においては、スルホンアミド系薬剤（例えばST合剤等）に過敏症の既往歴のある患者で交叉過敏症があらわれる可能性があり注意が必要である。

RAL投与例では、クレアチニンキナーゼ上昇、ミオパチー、横紋筋融解症が報告されている<sup>59,60</sup>。急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止することが必要となる。

ATV投与では胆石症の報告もあり、腎結石との関連も示唆されている<sup>61,62</sup>。

## 文献

1. Keiser O, Fellay J, Opravil M, et al. ; Adverse events to antiretrovirals in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 12(8):1157-1164.2007.
2. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, Moyle G, Mancini M, Percival L, Yang R, Thiry A, McGrath D; CASTLE Study Team. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet.* 372:646-655, 2008.
3. Smith KY, Weinberg WG, Dejesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross LL, Pakes GE, Pappa KA, Lancaster CT; ALERT (COL103952) Study Team. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabone, for the initial treatment of HIV infection. *AIDS Res Ther.* 5:5, 2008.
4. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, Workman C, Dierynck I, Sekar V, Abeele CV, Lavreys L. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS.* 23:1679-1688, 2009.
5. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 352:48-62, 2005.
6. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, Thiébaud R, Morfeldt L, De Wit S, Pradier C, Calvo G, Law MG, Kirk O, Phillips AN, Lundgren JD; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 349:1993-2003, 2003.
7. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, El-Sadr W, De Wit S, Mateu S, Petoumenos K, Dabis F, Pradier C, Morfeldt L, Lundgren JD, Friis-Møller N; Writing Committee of the D:A:D Study Group. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS.* 18:1811-1817, 2004.
8. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, Thiébaud R, De Wit S, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 356:1723-1735, 2007.
9. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, Law M, D'Arminio Monforte A, Friis-Møller N, Kirk O, Pradier C, Weller I, Phillips AN, Lundgren JD. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: amulticohort collaboration. *Lancet.* 371:1417-1426, 2008.
10. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT; DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS.* 22:F17-F24, 2008.
11. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, Curtis L, Ait-Khaled M, Bowlin SJ, Hughes SH, Yeo JM, Lapierre DH. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 51:20-28, 2009.
12. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, Marcus KA. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 61:441-447, 2012.
13. D:A:D Study Group., Friis-Møller N, Ryom R, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F , De Wit S, D'Arminio Monforte A, Kirk O, Fontas E, Sabin CA, Phillips AN, Jens

- Lundgren JD, Law M. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Cardiol* 23: 214-223, 2016.
14. Isezuo SA, Makusidi MA. Metabolic dysfunctions in non-antiretroviral treated HIV/AIDS patients. *Niger J Clin Pract.* 12:375-378, 2009.
  15. Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F, Weih KA, Arthur LO, Goebel FD, Burd PR, Coligan JE, Clouse KA. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J Immunol.* 150:4601-4609, 1993.
  16. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK; 903 Study Group. Efficacy and Safety of Tenofovir DF vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naïve Patients. *JAMA*, 292:191-201, 2004.
  17. Moyle GJ, Stellbrink HJ, Compston J, Orkin C, Arribas JR, Domingo P, Granier C, Pearce H, Sedani S, Gartland M; ASSERT Team. 96-Week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: ASSERT study. *Antivir Ther.* 18:905-913, 2013.
  18. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, Henry WK, Currier JS, Sprecher D, Glesby MJ; Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 37:613-627, 2003.
  19. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 35:538-539, 2004.
  20. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, Calmy A, Mueller NJ, Muellhaupt B, Weber R; Swiss HIV Cohort Study. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis.* 49:626-635, 2009.
  21. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. High Incidence of Renal Stones Among HIV-Infected Patients on Ritonavir-Boosted Atazanavir Than in Those Receiving Other Protease Inhibitor-Containing Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 55(9):1262-1269, 2012.
  22. Nishijima T, Hamada Y, Watanabe K, Komatsu H, Kinai E, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Ritonavir-boosted darunavir is rarely associated with nephrolithiasis compared with ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *PLoS One*, 8:e77268, 2013.
  23. Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ 3rd, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4:804-11, 2009.
  24. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, Gatell J, Phillips AN, Ledergerber B, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS.* 24:1667-1678, 2010.
  25. Young J, Schäfer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P, Calmy A, Cavassini M, Weber R, Battegay M, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS*, 26:567-575, 2012.
  26. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, Lazzarin A, Schewe K, Lange J, Wyatt C, Curtis S, Chen SS, Smith S, Bischofberger N, Rooney JF. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults:

- the first 4 years. *AIDS*. 21:1273-1281, 2007.
27. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One*. 6:e22661, 2011.
  28. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS*. 23:1971-1975, 2009.
  29. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, Witt M, Diamond C, Haubrich R, Louie S; California Collaborative Treatment Group 578 Team. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis*. 197:102-108, 2008.
  30. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Takano M, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Urinary beta-2 microglobulin and alpha-1 microglobulin are useful screening markers for tenofovir-induced kidney tubulopathy in patients with HIV-1 infection: a diagnostic accuracy study. *J Infect Chemother*, 19:850-857, 2013.
  31. Gatanaga H, Nishijima T, Tsukada K, Kikuchi Y, Oka S. Clinical importance of hyperbeta-2-microglobulinuria in patients with HIV-1 infection on tenofovir-containing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 65:e155-7, 2014.
  32. Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A, Imamura A, Suganuma A, Tsuchiya K, Nitta K. Clinical Characteristics of Kidney Disease in Japanese HIV-Infected Patients. *Nephron Clin Pract*. 118:c285-c291, 2011.
  33. Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci*. 335:89-94, 2008.
  34. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, Beniowski M, Viard JP, Staszewski S, Lundgren JD. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS*. 21:1119-1127, 2007.
  35. Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. *AIDS*, 28:1903-1910, 2014.
  36. German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney BP, Mathias A. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 61(1):32-40, 2012.
  37. Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, Cannon C, Muster H, Piscitelli SC. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 75:990-996, 2013.
  38. Honda H, Tsukada K, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. Low incidence of abacavir-associated hypersensitivity reactions in Japanese HIV-1-infected patients. 4th IAS Conference 2007, Sydney, MOPEB005
  39. Brown TT, Qaquish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 20:2165-2174, 2006.
  40. Cazanova C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehse N, Mercié P, Morlat P, Thiébaud R, Dabis F; Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS*. 22:395-402, 2008.

41. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 51:554-561, 2009.
42. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. **January 28, 2016. Table 14.**
43. Grund B, Peng G, Gibert CL, Hoy JF, Isaksson RL, Shlay JC, Martinez E, Reiss P, Visnegarwala F, Carr AD; INSIGHT SMART Body Composition Substudy Group. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS.* 23:1519-1529, 2009.
44. Fux CA, Rauch A, Simcock M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, Vernazza P, Cavassini M, Bernasconi E, Elzi L, Furrer H; Swiss HIV Cohort Study. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 13:1077-1082, 2008.
45. Kinai E, Hanabusa H. Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 25:387-994, 2009.
46. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, De Crignis E, Cimatti L, Biagetti C, Tampellini L, Re MC. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS.* 23:1297-1310, 2009.
47. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, Gulick RM, Na L, O'Keefe L, Robertson KR, Tierney C. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med.* 161:1-10, 2014.
48. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horiba M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Matsushita S, Shirasaka T, Kimura S, Oka S. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 \*6 and \*26. *Clin Infect Dis.* 45:1230-1237, 2007.
49. McComsey G. and Lonergan JT. Mitochondrial Dysfunction: Patient Monitoring and Toxicity Management. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 37:S30-S35, 2004.
50. John M, Moore CB, James IR, Nolan D, Upton RP, McKinnon EJ, Mallal SA. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS.* 15:717-723, 2001.
51. A Arenas-Pinto, A D Grant, S Edwards, I V D Weller. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases. *Sex Transm Infect.* 79:340-3, 2003.
52. HIV Neuromuscular Syndrome Study Group. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *AIDS.* 18:1403-1412, 2004.
53. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dubé MP, Gerber JG, Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Mulligan K, Powderly WG, Saag MS; International AIDS Society-USA. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 31:257-275, 2002.
54. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance. *Lancet.* 351:1881-1883, 1998.
55. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet.* 351:871-875, 1998.
56. McComsey, G. A., Ward, D. J., Heshenthaler, S. M., Sension, M. G., Shalit, P., Lonergan, J. T., Fisher, R. L., Williams, V. C. and Hernandez, J. E. Improvement in lipoatrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or



- zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis.* 38: 263-270, 2004.
57. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, Hay P, Fakoya A, Murphy M, Scullard G, Leen C, Reilly G; RAVE (Randomized Abacavir versus Viread Evaluation) Group UK. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS.* 20:2043-2050, 2006.
58. Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, Oka S. Serious Bradyarrhythmia That Was Possibly Induced by Lopinavir-Ritonavir in 2 Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis.* 35(4), 488-490, 2002.
59. Zembower TR, Gerzentshtein L, Coleman K, Palella FJ Jr. Severe rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS.* 22(11):1382-1384, 2008.
60. Madeddu G, De Socio GV, Ricci E, Quirino T, Orofino G, Carezzi L, Franzetti M, Parruti G, Martinelli C, Vichi F, Penco G, Dentone C, Celesia BM, Maggi P, Libertone R, Bagella P, Di Biagio A, Bonfanti P; C.I.S.A.I. Group, Italy. Muscle symptoms and creatine phosphokinase elevations in patients receiving raltegravir in clinical practice: Results from the SCOLTA project long-term surveillance. *Int J Antimicrob Agents.* 45(3):289-294, 2015.
51. Rakotondravelo S, Poinignon Y, Borsa-Lebas F, de la Blanchardière A, Michau C, Jantzen H, Massy N, Polard E, Giroux F, Kerspern H, Meskar A, Hue G, Tribut O, Arvieux C, Tattevin P. Complicated atazanavir-associated cholelithiasis: a report of 14 cases. *Clin Infect Dis.* 55(9):1270-1272, 2012.
62. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Cumulative exposure to ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis in patients with HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother.* 69(5):1385-9, 2014.

## 要約

1. 免疫再構築症候群に関するエビデンスは、集積しつつあるが、ガイドラインとして推奨できる項目は未だ限られている。
2. 免疫不全のあるHIV感染者に対して有効な抗HIV治療を開始後、数カ月以内に日和見感染症などの疾患が発症、再発、再増悪した場合には免疫再構築症候群と考慮して対応する。この期間は、特に免疫不全が進行した症例では免疫再構築症候群を意識した経過観察が必要である。
3. CD4陽性Tリンパ球数が50/ $\mu$ L以下、HIV RNA量が10万コピー/mL以上の症例では抗HIV治療時に免疫再構築症候群の発症に注意すべきである。
4. 免疫再構築症候群の発症頻度は、抗HIV治療例全体で13.0%とされている。わが国で頻度の高い疾患は、帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症、カポジ肉腫などである。
5. 抗HIV治療開始前には、日和見合併症の有無を評価し、必要な日和見感染症の予防を開始しておく。
6. 海外から日和見感染症治療開始後早期に抗HIV治療を開始することの意義が報告されている。特に結核症については、DHHSガイドラインでCD4陽性Tリンパ球数が50/ $\mu$ L未満の場合には抗結核治療開始2週以内に抗HIV治療を始めることを推奨している。しかし、実際は症例の状況に応じて抗HIV治療導入時期を判断するが、導入時期が遅くなり過ぎないように注意することが重要である。
7. 免疫再構築症候群への対処方法には、抗微生物薬の開始・追加・変更、NSAIDsや副腎皮質ステロイド薬の投与がある。生命を脅かす場合や副腎皮質ステロイド薬が無効な場合などには、抗HIV治療の中止を考慮する。

## 1. 概念・診断

免疫不全が進行した状態で抗HIV治療を開始した後に、日和見感染症などが発症、再発、再増悪することを経験する<sup>1)</sup>。これは、抗HIV治療を行なうと急速にHIV RNA量が減少し、HIV感染症により機能不全に陥っていた単球・マクロファージ・NK細胞などの機能が回復することやCD4陽性Tリンパ球数が増加してくることなどで患者の免疫能が改善するが、制御性T細胞活性の低下は持続している。そのため、体内に存在する病原微生物などに対する免疫応答が過剰に誘導されるために起こると考えられている<sup>2)</sup>。このような機序が想定されていることから、抗HIV治療開始後に認める日和見感染症などの発症、再発、再増悪は「免疫再構築症候群（immune reconstitution syndrome：IRSやimmune reconstitution inflammatory syndrome：IRISなど）」と呼ばれている。過剰な免疫応答を起こす対象抗原によって免疫再構築症候群の分類が行なわれている（表IX-1）<sup>3)</sup>。感染性（unmasking）とは無治療の感染症が抗HIV治療後に顕在化してくる場合であり、感染性

(paradoxical) とは治療によって改善・治癒していた感染症が抗HIV治療後に再増悪してくる場合である。

しかし、免疫再構築症候群の確定した診断基準は未だ存在しない。表IX-2には、Shelburneら<sup>4)</sup>が提案した免疫再構築症候群の診断基準を示すが、これも免疫再構築症候群の概念を理解する上では役立つが、4番目の「上記症候は新たな感染症、既に認識されている感染症の予測される臨床経過や治療の副作用では説明できない」という項目を臨床的に確定することは意外に難しいこともあると考える。また、免疫再構築症候群として認識されている疾患は日和見感染症に限定されたものではなく、自己免疫疾患などさまざまなものが免疫再構築症候群と関連づけて報告されており<sup>5)</sup> (表IX-3)、今後は免疫再構築症候群の診断基準を確立することが重要な課題である。

現時点では、免疫不全のあるHIV感染者に対して新規に抗HIV治療を開始、もしくは効果不十分な治療を有効な抗HIV治療に変更後、数カ月以内に日和見感染症などの疾患が発症、再発、再増悪した場合には免疫再構築症候群と考えて対応するのが妥当である。この際も、抗HIV治療が有効であることを確認すること（血中HIV RNA量の低下）や抗HIV薬などの副作用を除外することが必要である。

しかし免疫再構築症候群としてのグレーヴス病（甲状腺機能亢進症）は、抗HIV治療開始12～36ヵ月後と遅れて発症する<sup>6)</sup> ことを知っておくが必要である。

表IX-1 免疫再構築症候群の病態に関わる分類

分類	対象となる抗原	実 例
感染性(unmasking)	増殖している微生物	クリプトコックス髄膜炎の顕在化
感染性(paradoxical)	死滅している微生物	治療中の結核症の悪化
自己免疫	宿主の抗原	グレーヴス病
悪性腫瘍	腫瘍/発癌病原体	カポジ肉腫
その他の炎症	さまざま	刺青の過敏症、サルコイドーシス

Dhasmana et al. Drugs 68: 191, 2008より引用

表IX-2 免疫再構築症候群の診断基準

1) HIV感染
2) ARTを実施
● 治療前値よりもHIV-1 RNA量の減少
● 治療前値よりもCD4 <sup>+</sup> 細胞数の増加
3) 炎症反応に矛盾しない症候
4) 臨床経過が以下のことで説明できないこと
● 既に診断されている日和見感染症の予測される経過
● 新たに診断された日和見感染症の予測される経過
● 薬剤の副反応

Shelburne et al. J Antimicrob Chemother 57: 167, 2006より引用

表IX-3 免疫再構築症候群として報告されている疾患

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>抗酸菌</b></li> <li>結核症</li> <li>非結核性抗酸菌症</li> <li>■ <b>ヘルペスウイルス</b></li> <li>サイトメガロウイルス感染症</li> <li>単純ヘルペス</li> <li>带状疱疹</li> <li>EBウイルス感染症</li> <li>カポジ肉腫</li> <li>■ <b>肝炎ウイルス</b></li> <li>B型肝炎</li> <li>C型肝炎</li> <li>■ <b>進行性多巣性白質脳症</b></li> <li>■ <b>その他のウイルス</b></li> <li>パピローマウイルス</li> <li>パルボウイルスB19</li> <li>BKウイルス</li> <li>■ <b>原虫・真菌感染</b></li> <li>トキソプラズマ症</li> <li>ミクロスポリジウム症</li> <li>リーシュマニア症</li> <li>クリプトコックス症</li> <li>ニューモシスチス肺炎</li> <li>ヒストプラズマ症</li> <li>■ <b>その他の感染症</b></li> <li>バルトネラ・ヘンゼレ</li> <li>クラミジア・トラコマチス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>皮膚疾患</b></li> <li>疣贅</li> <li>好酸球性毛嚢炎</li> <li>■ <b>腹腔内感染症</b></li> <li>虫垂炎</li> <li>胆嚢炎</li> <li>脾臓炎</li> <li>■ <b>ギラン・バレー症候群</b></li> <li>■ <b>自己免疫疾患</b></li> <li>SLE</li> <li>血管炎</li> <li>ライター症候群</li> <li>関節リウマチ</li> <li>多発性筋炎</li> <li>グレーブス病</li> <li>全身性脱毛症</li> <li>■ <b>アレルギー反応</b></li> <li>刺青の過敏症</li> <li>■ <b>新生物</b></li> <li>カポジ肉腫</li> <li>悪性リンパ腫</li> <li>非定型リンパ増殖性疾患</li> <li>■ <b>その他</b></li> <li>無菌性骨壊死(?)</li> <li>女性化乳房(?)</li> <li>サルコイドーシス</li> <li>動脈硬化(?)</li> </ul>
--	--

Stoll et al. Curr Infect Dis Rep 5: 266, 2003を改変

## 2. リスク評価

抗HIV治療を開始する前に免疫再構築症候群の発症リスクを把握できることは、抗HIV治療中の経過管理にとって有益な情報の一つとなる。Frenchら<sup>7)</sup>は、免疫再構築症候群を起こした症例は起こしていない症例に比べ、抗HIV治療開始時のCD4陽性Tリンパ球数（以下、CD4数）が低く（88 vs 237/ $\mu$ L、 $P=0.0001$ ）、HIV RNA量が高い（5.36 vs 4.88  $\log_{10}$ コピー/mL、 $P=0.007$ ）と報告している。厚生労働省「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班（主任研究者：安岡 彰）もCD4数が50/ $\mu$ L以下で、HIV RNA量が10万コピー/mL以上の症例では抗HIV治療時に免疫再構築症候群の発症に注意すべきである<sup>8)</sup>としている。

表IX-4には、Walkerら<sup>9)</sup>の総説に記載されている免疫再構築症候群の危険因子を示す。今後のさらなるデータ集積が求められるが、表に掲げたような因子をもつ症例に抗HIV治療を始める場合には、免疫再構築症候群の発症に注意しながら経過をみていく必要がある。

表IX-4 免疫再構築症候群の発症に関連した危険因子

宿主要因	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗HIV治療開始時の低CD4数(&lt;50/<math>\mu</math>L)</li> <li>● 抗HIV治療開始前に日和見感染症の発症</li> <li>● 遺伝的素因(HLA-B44,HLA-DR4,TNF-<math>\alpha</math>-308*I, IL-6-174*G など)</li> <li>● 日和見感染症診断時の乏しい免疫反応</li> </ul>
病原体要因	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 病原体抗原量(播種性感染、くすぶり感染)</li> <li>● 高HIV-RNA量(<math>\geq 10</math>万コピー/mL)</li> </ul>
治療要因	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 日和見感染症治療後短期間での抗HIV治療開始</li> <li>● 抗HIV治療後のHIV-RNA量の急速な減少</li> </ul>

Walker NF et al: HIV/AIDS(Auckl) 7: 49-64, 2015 一部改変

## 3. 主な免疫再構築症候群の病態

Müllerら<sup>10)</sup>は54のコホート研究をメタ解析した結果、抗HIV治療を開始した患者13,103名中1,699名（13.0%）に免疫再構築症候群を発症したと報告している。免疫再構築症候群の疾患別の発症率も解析しており、表IX-5に示す通りである。わが国では、抗HIV治療を受けた2,018例中176例（8.7%）に免疫再構築症候群を発症していたが、施設によってその発症率には差があり（図IX-1）、診療している症例背景の違いなどが影響する可能性がある<sup>11)</sup>。例えば、日和見感染症を起こした症例に限って免疫再構築症候群の発症率をみると、2~63%と高率になる<sup>10,12-18)</sup>。

わが国で頻度の高い免疫再構築症候群としての疾患は、帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症、カポジ肉腫などである（図IX-2）。以下には、厚生労働省「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班（主任研究者：安岡 彰）の調査結果から得られた主な疾患の臨床像<sup>8)</sup>について紹介する。



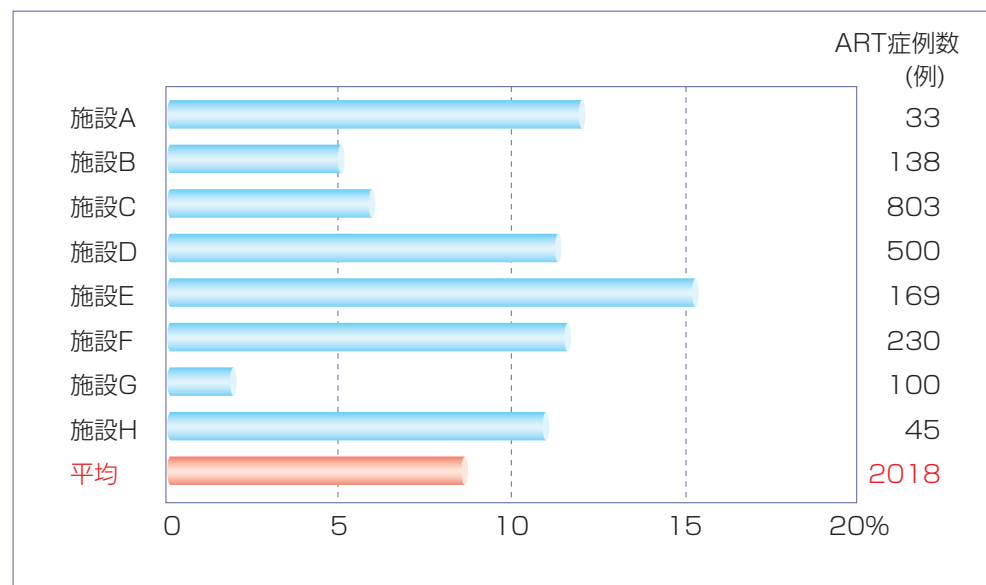
表IX-5 免疫再構築症候群の発症率に関するメタ解析結果表

IRISの種類	報告の発症率	観察症例数	IRIS発症率(95%CrI*)
結核症	2~43%	17~1731例	15.7%( 9.7-24.5)
クリプトコックス髄膜炎	2~50%	10~412例	19.5%( 6.7-44.8)
サイトメガロウイルス網膜炎	18~63%	10~43例	37.7%(26.6-49.4)
带状疱疹	12%	115例	12.2%( 6.8-19.6)
カポジ肉腫	7%	29~150例	6.4%( 1.2-24.7)
進行性多巣性白質脳症	8~23%	12~53例	16.7%( 2.3-50.7)
何らかのIRIS	4~39%	23~2330例	16.1%(11.1-22.9)

Müller M et al: Lancet Infect Dis 10: 251 2010 改変

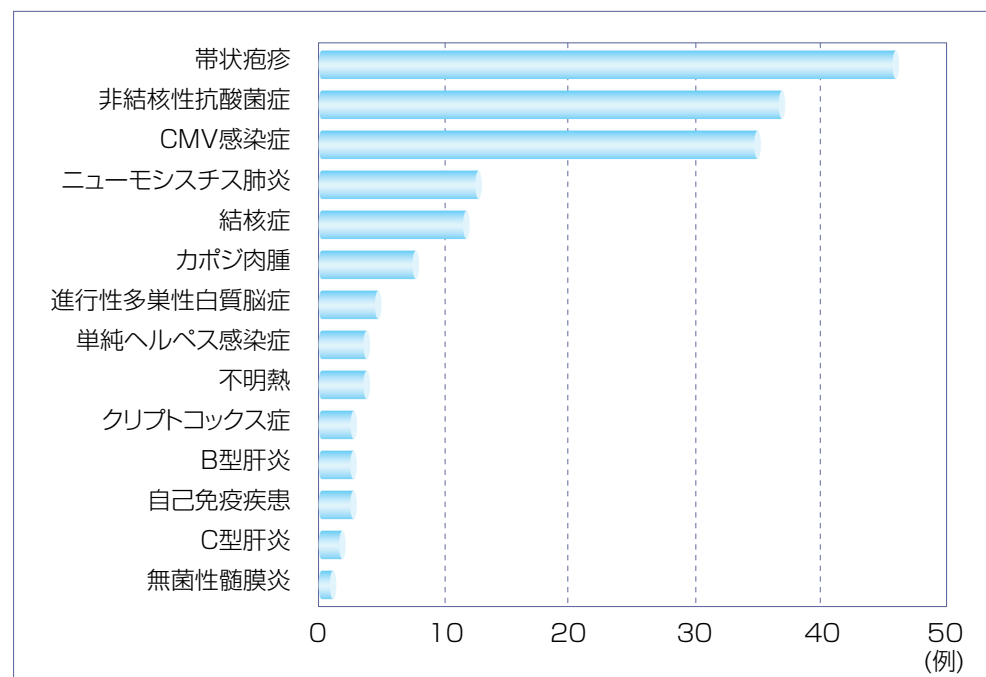
\*95%CrI:95%信用区間

図IX-1 わが国における免疫再構築症候群の発症率



「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班平成15年度報告書から引用

図IX-2 わが国で免疫再構築症候群としてみられた疾患



「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班平成15年度報告書から引用

## (1) 带状疱疹

带状疱疹は、他の疾患に比べてCD4数が比較的高い症例でも発症することがある。病型は、59例中56例が限局型であるが、2例が汎発型、1例が限局型に髄膜炎を合併しており、時に重症型の带状疱疹となることがある。臨床症状は、一般の带状疱疹と類似しているが、限局型の20%の症例で38℃以上の発熱を伴っている点は免疫再構築症候群の特徴かもしれない。带状疱疹後神経痛は、6例に認めている。

## (2) 非結核性抗酸菌症

非結核性抗酸菌症の病型は、播種型、リンパ節炎型、肺感染症型がほぼ同頻度で認められる。肺感染症型の頻度も高いことは、注意する必要がある。

播種型・リンパ節炎型では、38℃以上の発熱があり、播種型の1/3の症例で消化器症状、リンパ節炎型の半数の症例で疼痛を伴っている。肺感染症型の1/2の症例では自覚症状が乏しく、胸部画像検査が重要である（表IX-6）。

菌種が同定できた症例では、1例が*Mycobacterium kansasii*、他の症例は*Mycobacterium avium complex*（MAC）であった。

表IX-6 免疫再構築症候群としての非結核性抗酸菌症の病型・症状

症状	病型	播種型 (14例)	リンパ節炎 (13例)	肺感染症 (13例)
発熱	38℃未満	1例	2例	3例
	38℃以上	13例	9例	2例
盗汗		4例	1例	0例
疼痛		4例	6例	1例
消化器症状		5例	1例	1例
呼吸器症状		0例	0例	6例

〔HAART時代の日和見合併症に関する研究〕班平成16年度報告書から引用

## (3) サイトメガロウイルス感染症

サイトメガロウイルス感染症の病型は、33例中26例が眼病変であるが、網膜炎だけでなく、硝子体炎なども認める。半数の症例では視覚障害を自覚しているが、自覚症状がないことも多く、抗HIV治療開始後にも定期的な眼科フォローが必要である。

眼病変以外に、腸炎（3例）、肝炎（2例）、肺炎（2例）の病型もあり、注意が必要である（表IX-7）。

表IX-7 免疫再構築症候群としてのサイトメガロウイルス感染症の病型・症状

病型 症状	眼疾患 (26例)	腸炎 (3例)	肝炎 (2例)	肺炎 (2例)
発熱 38℃未満	3例	0例	2例	1例
38℃以上	1例	2例	0例	1例
視覚障害	13例	0例	0例	0例
疼痛	1例	1例	0例	0例
消化器症状	1例	3例	1例	0例
呼吸器症状	0例	0例	0例	2例
	網膜炎 19例 硝子体炎 7例 網膜浮腫 3例 ぶどう膜炎 1例			

「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班平成16年度報告書から引用

#### (4) ニューモシスチス肺炎

ニューモシスチス肺炎の病型は、全例が肺炎である。38℃以上の発熱があり、咳嗽、呼吸困難などの呼吸器症状を伴っている。

気管支肺胞洗浄（BAL）を実施した症例では、グロコット染色で*Pneumocystis jirovecii*のシストを認めたり、PCR法でDNAを検出したりすることができたが、免疫再構築症候群では病原体を証明できないこともある。血清β-Dグルカン値は上昇することが多く、補助診断に有用である。

#### (5) 結核症

結核症の病型は、肺感染症型、リンパ節炎型、播種型、胸膜炎型が同頻度で見られる。いずれの病型でも38℃以上の発熱を認めることが多く、リンパ節炎型では疼痛を伴うことが多い（表IX-8）。

培養検査、PCR法、生検組織診断、ツベルクリン反応を用いて診断する。免疫再構築症候群の診断におけるインターフェロンγ放出試験（QuantiFERON 3-G、T-SPOT）の有用性については未だ明らかになっていない。

表IX-8 免疫再構築症候群としての結核症の病型・症状

病型 症状	肺感染症 (3例)	リンパ節炎 (3例)	胸膜炎 (2例)	播種型 (2例)
発熱 38℃未満	0例	0例	0例	0例
38℃以上	2例	2例	2例	2例
盗汗	0例	0例	0例	1例
疼痛	0例	2例	0例	1例
消化器症状	0例	1例	0例	0例
呼吸器症状	2例	0例	0例	1例
倦怠感	0例	0例	0例	1例

「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班平成16年度報告書から引用

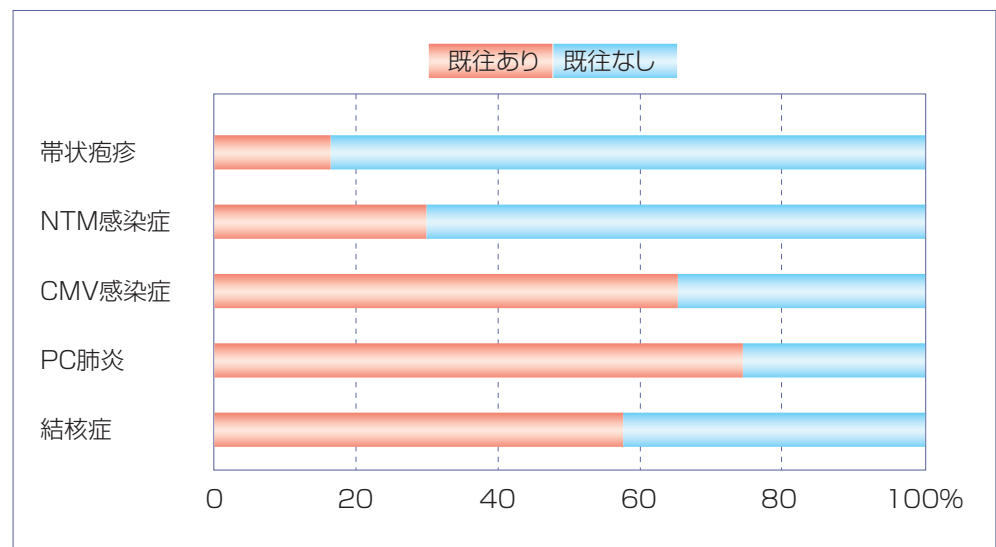
## 4. 対応方法

免疫再構築症候群を回避するための方法や免疫再構築症候群の発症時の対処方法として、エビデンスに基づいたものは確立していない。したがって、以下にはこれまでの経験から考えられる対応方法について述べる。

### (1) 抗HIV治療開始前の対応

抗HIV治療開始前には、日和見合併症の有無を評価しておくことが重要である。有症状時には見逃すことは少ないと思われるが、免疫再構築症候群として認める疾患は必ずしも事前に把握できていないこともあり<sup>8)</sup> (図IX-3)、注意が必要である。胸部画像でみられた結節影が肺非結核性抗酸菌症や肺クリプトコックス症だと後日判明する症例を時に経験する。したがって、免疫不全の進行した症例、特にCD4数が50/ $\mu$ L未満の症例に抗HIV治療を開始する前には、眼底検査、胸部レントゲン写真、脳MRI、血清診断として $\beta$ -Dグルカン、クリプトコックス抗原およびサイトメガロウイルス抗原は検査しておくとの良い。

図IX-3 免疫再構築症候群を起こした疾患の既往の有無



〔HAART時代の日和見合併症に関する研究〕班平成16年度報告書から引用

また、日和見感染症を未発症の場合でもCD4数が50/ $\mu$ L未満の症例には非結核性抗酸菌症<sup>19)</sup>、200/ $\mu$ L未満の症例にはニューモシスチス肺炎の予防をすることで、病原体抗原量を減少させ、免疫再構築症候群の発症リスクを減らすことができる可能性がある。

抗HIV治療開始前に発症した日和見合併症の治療後、いつから抗HIV治療を始めるかについてもはっきりした結論は出ていない。免疫再構築症候群を回避するためには、体内の病原体の抗原量を十分に減らしてから抗HIV治療を開始することが望ましいが、免疫不全の進行した症例で抗HIV治療開始をいたずらに遅らせることは、日和見合併症の発症リスクがあり、悩ましい問題である<sup>2)</sup>。現時点では、ケースバイケースとなる。しかし、わが国において現在のところ抗HIV治療開始が待てそうな症例では、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症の場合は3週間の治療終了後、非結核性抗酸菌症、結核症の場合は、1~2カ月間の治療後に抗HIV治療を始める傾向にある。一方、進行性多巣性白質脳症やカポジ肉腫などで

は、早期に抗HIV治療を導入する。しかし、進行性多巣性白質脳症ではIRISが起り易いので、副腎皮質ステロイド薬を併用しながら抗HIV治療を開始する試みが始められている<sup>20)</sup>。また、Tanら<sup>21)</sup>は進行性多巣性白質脳症のIRIS症例では副腎皮質ステロイド薬を早期に開始し、緩徐に減量することが有用であると報告している。

海外からは日和見感染症発症後も早期に抗HIV治療を開始することの意義が報告され始めている。Zolopaら<sup>22)</sup>は、日和見感染症治療開始後14日以内に抗HIV治療を開始する早期導入群の方が抗HIV治療を遅らせて始める群に比べ新たなAIDS指標疾患の発症や死亡が有意に少なく、IRISの発症率に差がないことを報告している（ACTG A5164 study）。Abayら<sup>23)</sup>は、結核合併AIDS症例の抗HIV治療開始時期に関する6つの臨床試験をメタ解析し、抗結核治療開始後早期に抗HIV治療を始めることでIRISの発症率は高くなるが、全死亡を有意に減少させ、特にその傾向はCD4数が50/μL未満症例で顕著であることを報告している（表IX-9）。クリプトコックス髄膜炎合併AIDS症例では、Makadzangeら<sup>24)</sup>が早期に抗HIV療法を導入すると死亡率が高く、生存期間が短いと報告し、その原因としてIRIS発症の関与を考察している。Boulwareら<sup>25)</sup>は抗HIV治療早期群と待機群でIRISの発症率には有意差はない

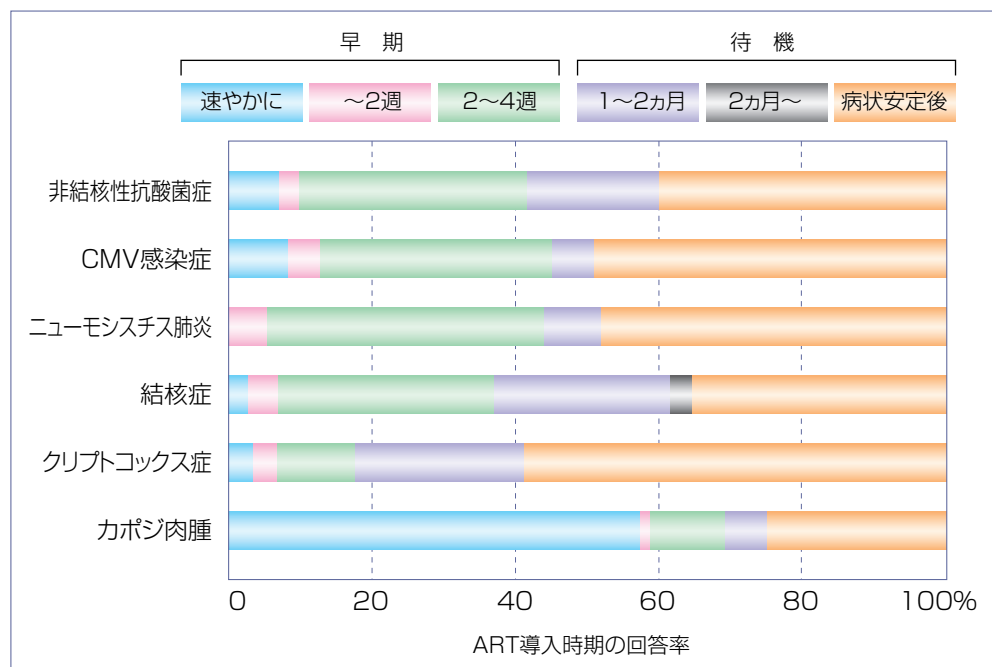
表IX-9 結核治療とART開始時期に関する比較試験のメタ解析結果

結果	早期治療群	待機治療群	リスク比	95%信頼区間
全死亡	117 / 1153	145 / 1119	0.78	0.63-0.98
結核の治癒	396 / 634	376 / 606	0.99	0.92-1.08
TB-IRIS*の発症	231 / 1153	103 / 1119	2.19	1.77-2.70
TB-IRISによる死亡	9 / 1153	0 / 1119	6.94	1.26-38.22
薬物の副反応	575 / 1153	571 / 1119	1.00	0.93-1.08
新たなAIDS疾患の発症	54 / 707	64 / 678	0.84	0.60-1.18

\*TB-IRIS: 結核による免疫再構築症候群

Abay SM et al: J Int Assoc Provid AIDS Care 14: 560-570, 2015 改変

図IX-4 HIV診療医76名の抗HIV治療導入時期に関する考え方



「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  
平成26年度報告書から引用



が、26週までの死亡率は早期群の方が有意に高いと報告している。これらの結果をもとにDHHSガイドライン<sup>26)</sup>では、結核症でCD4数が50/ $\mu$ L未満の場合は結核治療後2週以内に抗HIV治療を開始することを強く推奨し（AI）、50/ $\mu$ L以上の場合は重症の臨床疾患を示す時には2～4週以内に、重症の臨床疾患を示さない時でも8～12週までに抗HIV治療を開始することを勧めている。また、IAS-USA Panelガイドラインでも日和見感染症合併症例では出来れば2週以内の早期に抗HIV治療を導入することを勧め（AI）、結核合併症例についてはDHHSガイドラインとほぼ同様の内容となっている（AI）。ただし、クリプトコックス髄膜炎、結核性髄膜炎の症例では慎重に対応することが記載されている<sup>27)</sup>。

一方、わが国のHIV診療医の過半数は日和見感染症症例で早期の抗HIV治療導入に慎重な対応を示している<sup>28)</sup>（図IX-4）。したがって、わが国の現状では日和見感染症の重症度、免疫不全の程度、治療による副作用の有無、薬物相互作用やアドヒアランスなどを勘案し、可能な範囲で早期に抗HIV治療を導入することが望ましい（BIII）。

## (2) 免疫再構築症候群への対処

免疫再構築症候群を発症した場合も、有効な抗HIV治療をできる限り継続するように対応することが基本である。図IX-5には、HIV感染者に炎症性病態の増悪をみた場合の考え方、対応をフローチャートで示す<sup>5)</sup>。

免疫再構築症候群への対処方法には、その疾患自身に対する治療と過剰な炎症のコントロールとがある。疾患が感染症である場合には、病原体の増殖がなければ、抗微生物薬の投与は不要とする考え方もある<sup>29)</sup>。しかし、臨床的に病原体の増殖がないことを証明することは難しく、免疫再構築症候群の病態が軽症で経過をみることができる場合を除けば、抗微生物薬の開始・追加・変更が必要である。炎症のコントロールの方法には、NSAIDsや副腎皮質ステロイド薬の投与がある。副腎皮質ステロイド薬は、臓器の機能障害が重篤な場合、生命の危機がある場合、他の方法が無効な場合などに考慮する。副腎皮質ステロイド薬の投与方法も決まったものはないが、プレドニゾン1～2mg/kg/日相当で1～2週継続後に月単位で減量する方法などがある（BII）<sup>30-32)</sup>。

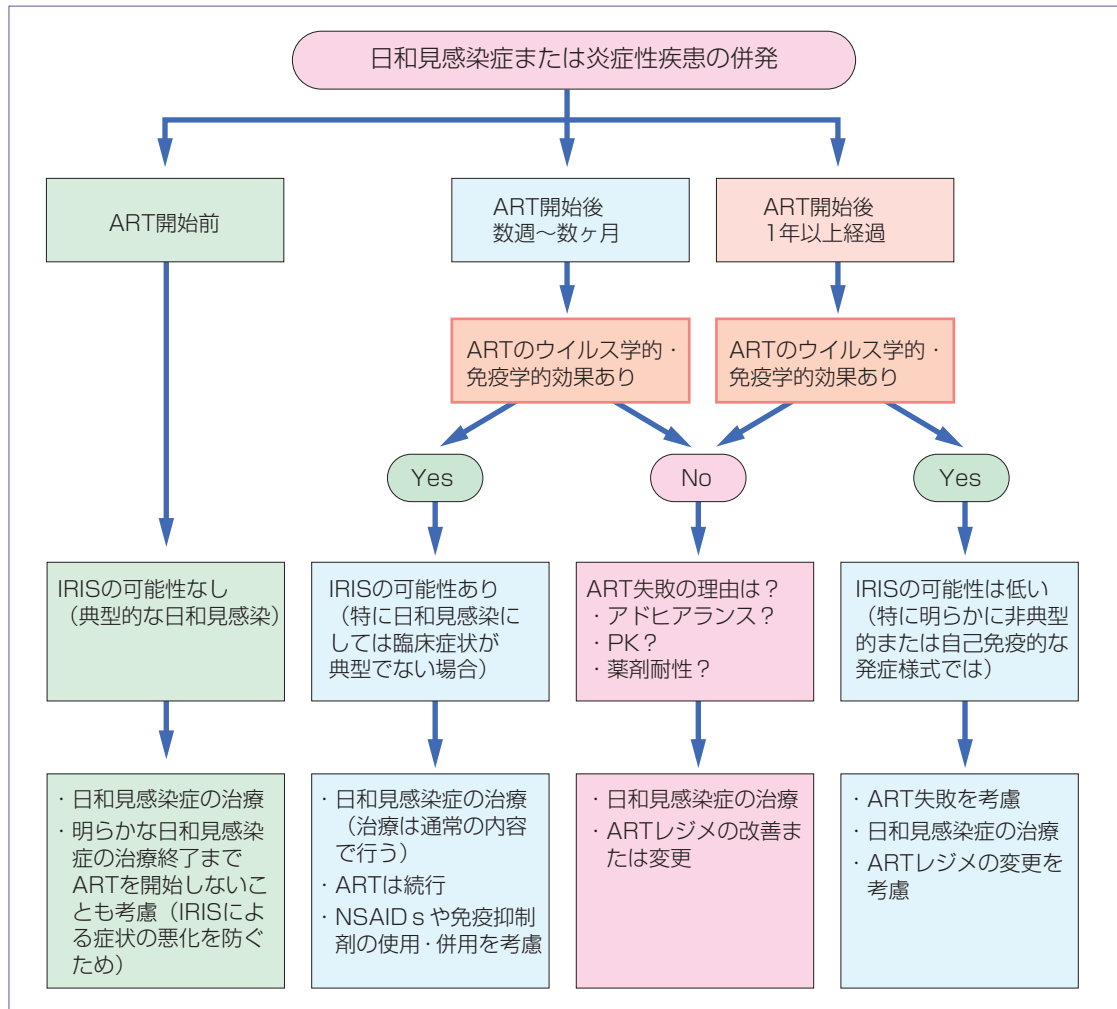
免疫再構築症候群のために抗HIV治療を中止することもあるが、その基準も決まっていない。現時点では、抗HIV治療を継続することで免疫再構築症候群の病態が生命を脅かす場合や副腎皮質ステロイド薬が無効な場合などに、抗HIV治療の中止を考慮する（BIII）。

Haddowら<sup>33)</sup>は抗HIV治療を開始した成人498名を24週間フォローする前向き調査を実施したところ、114名（22.9%）でIRISを発症した。フォロー期間の死亡例25名中6名（24%）、抗HIV治療薬の変更・中断例35名中10名（29%）、入院例65名中13名（20%）はIRISが原因であった（図IX-6）。

免疫再構築症候群は、患者にとっては苦痛であり、医療者にとっては治療計画の妨げとなることから、避けるべき問題と認識してきた。しかし、Parkら<sup>34)</sup>は日和見感染症を発症し、かつ免疫再構築症候群を発症した症例の長期予後が免疫再構築症候群を発症しなかった症例に比べ、良好であることを報告した。

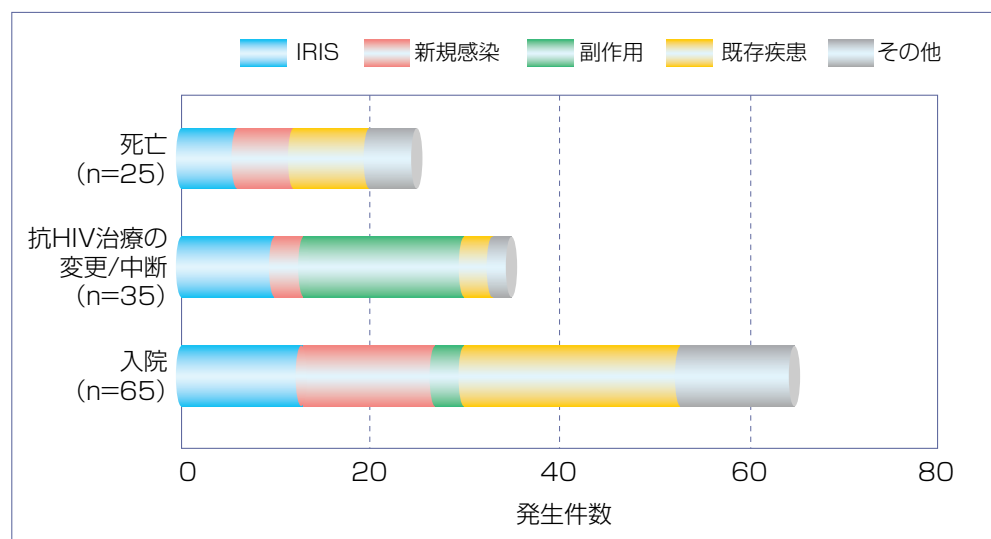
したがって、免疫再構築症候群を単純に抗HIV治療の副作用と位置付けてしまうと免疫再構築症候群の真の病態を見誤る可能性もあり、今後の研究成果が注目される。

図IX-5 免疫再構築症候群に関連した対応のアルゴリズム



Stoll et al. Curr Infect Dis Rep 5: 266, 2003から引用

図IX-6 抗HIV治療後24週以内にみられた有害事象とその原因



Haddow et al. PLOS ONE 7, 2012から引用

## 文献

1. French MA, Mallal SA, Dawkins RL. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS*. 6: 1293-1297, 1992.
2. Lawn SD, Meintjes G. Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9: 415-430, 2011.
3. Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, Wilkinson RJ, Meintjes G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Drugs*. 68:191-208, 2008.
4. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother*. 57: 167-170, 2006.
5. Stoll M, Schmidt RE. Immune restoration inflammatory syndromes: The dark side of successful antiretroviral treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 5: 266-276, 2003.
6. Hoffmann CJ, Brown TT. Thyroid function abnormalities in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 47: 488-494, 2007.
7. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, Price P, Flexman JP, Tay-Kearney M-L. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*. 1: 107-115, 2000.
8. 古西 満, 源河いくみ, 中村哲也, 善本英一郎, 今村顕史, 山元泰之, 上平朝子, 濱口元洋. 免疫再構築症候群の臨床像に関する調査. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業HAART時代の日和見合併症に関する研究平成16年度総括・分担研究報告書. 84-92, 2005.
9. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV/AIDS(Auckl)*. 7: 49-64, 2015
10. Müller M, Wandel S, Colubunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 10: 251-261, 2010.
11. 古西 満, 源河いくみ, 中村哲也, 善本英一郎, 今村顕史, 山元泰之, 上平朝子, 山中克郎, 永井英明. 免疫再構築症候群の発症状況調査. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業HAART時代の日和見合併症に関する研究平成15年度総括・分担研究報告書. 82-87, 2004.
12. Murdoch DM, Venter WDF, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 4: 9, 2007.
13. Lawn SD, Bekker L-G, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*. 5: 361-373, 2005.
14. 小河原光正, 坂谷光則, 木村 剛. 日和見疾患合併HIV感染症の多剤併用療法に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業多剤併用療法服薬の精神的、身体的負担軽減のための研究班平成17年度研究報告書. 69-77, 2006.
15. Feller L, Wood NH, Lemmer J. Herpes zoster infection as an immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-seropositive subjects: a review. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 104: 455-460, 2007.
16. 中村哲也, 岡 慎一, 永田洋一, 蕪城俊克. CMV感染症における免疫再構築症候群の臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業HAART時代の日和見合併症に関する研究平成16年度総括・分担研究報告書. 40-42, 2005.

17. Sungkanuparph S, Jongwutiwes U, Kiertiburanakul S. Timing of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 45: 595-596, 2007.
18. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, Cosín J, López JC, Padilla B, Muñoz L, García-de-Viedma D. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 15: 1900-1902, 2001.
19. 照屋勝治, 田沼順子, 立川夏夫. HIV感染者における免疫再構築症候群（サイトメガロウイルス網膜炎）発症予防に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究平成19年度総括・分担研究報告書. 34-38, 2008.
20. 照屋勝治, 岡 慎一, 田沼順子, 塚田訓久, 佐野和美, 青木孝弘. HIV感染者における免疫再構築症候群（サイトメガロウイルス網膜炎）発症予防に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究平成20年度総括・分担研究報告書. 34-39, 2009.
21. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 72: 1458-1464, 2009.
22. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, Sanne, Sanchez A, Hogg E, Suckow C, Powderly W. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: A multicenter randomized strategy trial. *PLOS ONE*. 4: e5575, 2009.
23. Abay SM, Deribe K, Reda AA, Biadgilign S, Datiko D, Assefa T, Todd M, Deribew A. The effect of early initiation of antiretroviral therapy in TB/HIV-coinfected patients: A systematic review and meta-analysis. *J Int Assoc Provid AIDS care*. 14: 560-570, 2015.
24. Makadzange AT, Ndhovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, Hakim JG. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 50: 1532-1538, 2010.
25. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Hullsiek KH, Musubire A, Taseera K, Nabeta HW, Schutz C, Williams DA, Rajasingham R, Rhein J, Thienemann F, Lo MW, Nielsen K, Bergemann TL, Kambugu A, Manabe YC, Janoff EN, Bohjanen PR, Meintjes G. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 370: 2487-2498, 2014.
26. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents (米国DHHS, January 28, 2016). <http://www.aidsinfo.nih.gov/>よりダウンロード可能
27. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Burger DM, Gallant JE, Glesby MJ, Reiss P, Saag MS, Thomas DL, Jacobsen DM, Volberding PA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-UAS Panel. *JAMA*. 312: 410-425, 2014.
28. 古西 満, 宇野健司. 免疫再構築症候群（IRIS）に関する臨床的検討と冊子作成. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業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平成26年度総括・分担研究報告書. 2015.
29. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 38: 1159-1166, 2004.
30. Sexton DJ, Pien BC. Immune reconstitution inflammatory syndrome. UpToDate® Topic 3762 Version 13.0, Dec 02, 2014.
31. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, Oni T, Maartens G. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 24:

2381-2390, 2010.

32. Murthy AR, Marulappa R, Hegde U, Kappadi D, Ambikathanaya UK, Nair P. Treatment guidelines and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome patients: A review. *J Int Oral Health*. 7: 92-95, 2015.
33. Haddow LJ, Moosa M-YS, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, Easterbrook PJ: Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. *PLOS ONE* : e40623, 2012.
34. Park WB, Choe PG, Jo JH, Kim S-H, Bang JH, Kim HB, Kim NJ, Oh M-d, Choe KW. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART: influence on long-term clinical outcome. *AIDS*. 20: 2390-2392, 2006.



## 要約

- HIV感染症では結核の合併リスクが高い。結核患者ではHIV検査は必須である。
- 結核合併例の治療では、
  - (1) 薬剤の副反応
  - (2) rifamycin系薬剤と抗HIV薬の相互作用
  - (3) 免疫再構築症候群の合併
 の3点に注意が必要である。
- 結核の治療開始後、早期にARTを開始することにより、死亡が減少するとの報告から、ARTの開始時期は早まっている。

## 1. 疫学

細胞性免疫は結核の感染防御を担っており、この機能が著しく低下するHIV感染症では結核の感染・発病のリスクは極めて高い。

日本の結核の罹患率は人口10万対15.4（2014年）まで低下したが、欧米先進国の中には罹患率が4前後の国もあり、日本は結核については中まん延国である。また、HIV感染者数の減少はみられない。このような状況下では、HIV感染症合併結核の症例に遭遇する機会は常にある。

結核患者におけるHIV感染症の合併頻度については、抗HIV抗体陽性率が結核患者全体では3.2%、HIV感染症が疑われなかった症例では1.0%、粟粒結核では28.6%という報告がある<sup>1)</sup>が、このデータは結核患者もHIV感染者も多い東京地区のデータである。2007-2013年の間の結核病床を多く抱える国立病院機構病院においては、結核患者の年間のHIV陽性率は、0.29-0.46%（平均0.38%）とほぼ一定であった（H26年厚生労働科学研究）。

## 2. ART (antiretroviral therapy) がきわめて有効な時代における AIDS と結核

ARTが導入されてからHIV感染症の予後は著明に改善し、AIDS関連疾患の減少とHIV感染者の死亡率の減少が認められている。ARTはHIV感染症における活動性結核の合併リスクを著明に減少させたという報告が多いが、一般人口と同じレベルの結核罹患率までは低下していない<sup>2-4)</sup>。

## 3. HIV感染症合併結核の治療上の問題点

HIV感染症合併結核の治療を行う上で注意すべき点としては、主に以下の3点が挙げられるが、両者の治療を並行して行う場合の薬剤の多さが患者の負担になる場合もある。

## (1) 薬剤の副作用が起こりやすい

HIV感染症では薬剤の副作用が起こりやすく、細心の注意を払う必要がある。特に、抗結核薬では皮疹と肝障害の副作用が多い。抗結核薬と抗HIV薬を同時に内服する場合は両者の副作用を生じる可能性が高く、原因薬剤の同定が困難となるだけでなく、すべての治療を中断せざるを得ない状況に追い込まれることがある。

## (2) rifamycin系薬剤と抗HIV薬との間に薬剤相互作用がある

rifamycin系薬剤（rifampicin(RFP)、rifabutin(RBT)、rifapentine）は肝臓と腸管においてcytochrome P450（特にCYP3A4）の誘導作用が強い。CYP3A4により代謝されるプロテアーゼ阻害薬や非核酸系逆転写酵素阻害薬の血中濃度は、rifamycin系薬剤と併用することにより著しく低下し、抗HIV作用は低下する。したがって、プロテアーゼ阻害薬（PI）および非核酸系逆転写酵素阻害薬とrifamycin系薬剤との併用は注意が必要である。

結核の治療中に上記2系統の抗HIV薬を開始する場合は、RFPよりもCYP3A4の誘導が弱いRBTを用いるほうが抗HIV薬の選択肢は多い。efavirenz（EFV）はRFPとの併用が可能である<sup>4)</sup>。RFPをベースにした結核治療にEFVをベースにしたARTを行った場合、副作用も少なく、HIVの十分な抑制が可能である<sup>5)</sup>。EFVの投与量は600mg/日でよいが、体重が60kg以上では800mg/日に増量すべきであるという意見がある<sup>5)</sup>。

RFPをPIと併用するとPIの血中濃度は90%以上低下してしまうので、両者の併用は禁忌である。RBTをPIと併用した場合、ritonavirブーストPIではPIの血中濃度はほとんど影響受けないが、RBTの血中濃度が上昇し、RBTの副作用（ぶどう膜炎、好中球減少、肝機能障害）が起こりやすくなる。そこでRBTを150mg/日あるいは300mg/週3回に減量する<sup>5)</sup>。しかし、RBTの副作用については注意深い経過観察を行わなければならない。

インテグラーゼ阻害薬であるraltegravir（RAL）は主にUDP-glucuronosyl transferase 1A1（UGT1A1）によるグルクロン酸抱合によって代謝される。RFPは強力なUGT1A1誘導剤であり、併用するとRALの血漿中濃度が低下する可能性がある。RFPと併用する場合、RALを倍量すなわち800mg 1日2回投与にするとAUC、C<sub>max</sub>は維持されるので併用禁忌とはならないが、トラフ値が低値となる可能性があることを知っておかなければならない。RBTとRALの併用は可能であり、RALは常用量でよい。同様にdolutegravir（DTG）もRFPと併用の際には、50mg 1日2回投与に増量し、RBTとの併用時には常用量である50mg 1日1回投与である。RFPおよびRBTはelvitegravirの血中濃度を低下させてしまうので、併用禁忌である。

Rifamycin系薬と抗HIV薬の併用方法については、表X-1を参照されたい<sup>5)</sup>。

X

結核合併症例での抗HIV療法

表X-1 抗HIV薬とrifamycin系薬剤との併用

	抗HIV薬	Rifabutin(RBT)との併用	Rifampicin(RFP)との併用
プロテアーゼ阻害薬(PI)	RTVブーストあり		
	ATV+RTV	RBT 150mg 1日1回 または 300mg 週3回	不可
	DRV+RTV		不可
	FPV+RTV		不可
	LPV/r		不可
	SQV+RTV		不可
	TPV+RTV		不可
	RTVブーストなし		
ATV	RBT 150mg 1日1回,または 300mg 週3回	不可	
非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)	EFV	RBT 450mg-600mg 1日1回 または600mg 週3回	EFV 600mg 1日1回。体重>60kgではEFV 800mgという意見あり
	ETR	ETRおよびRBT(300mg)の投与量調整する必要なし。 ETRをRTVブーストPIと併用するときは併用は禁忌	不可
	NVP	NVPおよびRBTの投与量調整する必要なし	不可
	RPV	RPV 50mg 1日1回	不可
インテグラーゼ阻害薬	RAL	RALおよびRBTの投与量調整する必要なし	RAL 800mg1日2回
	EVG	不可	不可
	DTG	DTGおよびRBTの投与量調整する必要なし	DTG 50mg 1日2回に増量
CCR5受容体拮抗薬	MVC	CYP3A4 inducerやinhibitorとの併用が無いときは、MVC 300mg 1日2回。 CYP3A4 inhibitorとの併用時は、MVC 150mg 1日2回。	原則不可。やむをえず使用する場合はMVC 600mg 1日2回。 CYP3A4 inhibitorとの併用時は、MVC 300mg 1日2回

(文献5より引用)

### (3) 免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) が起こることがある

結核治療中に早期にARTを開始した場合、結核の一時的悪化をみることがある<sup>6)</sup>。症状・所見としては高熱、リンパ節腫脹、胸部X線所見の悪化（肺野病変および胸水の増悪）などが見られる。この反応は細胞性免疫能が回復し、生体側の反応が強くなったために引き起こされると考えられている。IRISはCD4陽性リンパ球数（以下、CD4数）が低いほど、ARTの開始が早いほど発症しやすく、結核の治療を開始後、2カ月以内にARTを始めた場合に高率に見られる<sup>7)</sup>。

IRISと診断された場合は抗結核薬の変更は必要ないが、症状が強い場合は抗炎症剤や短期の副腎皮質ステロイドの投与を行い、重症例では抗HIV薬の中止が必要になることがある。

## 4. HIV感染症合併結核の治療

感受性菌であれば、非HIV感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する。治療法としては、isoniazid (INH)、RFP、pyrazinamide (PZA)、ethambutol (EB) (あるいはstreptomycin) の4剤を2カ月間投与し、その後INH、RFPの2剤を4カ月継続して、全治療期間を6カ月とする、いわゆる短期療法でよいとされている<sup>8)</sup>。しかし、6カ月治療では再発率が高く、治療期間を延長した方がよいという報告があり<sup>9)</sup>、適切な治療期間については議論がある。臨床的に効果の遅い症例や3カ月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では治療期間を3カ月間延長すべきである。

多剤耐性菌の場合は予後不良であるが、感受性の残った薬剤とニューキノロン製剤などを用い、長期の治療が必要となる。

## 5. ARTの開始時期

結核の診断がついたときに、すでに以前よりARTを行っている患者では、ARTがウイルス学的に有効であれば抗HIV薬はそのまま継続し、結核の治療を開始する。ただし、ARTの内容により、rifamycin系薬との相互作用に注意する。ARTがウイルス学的に有効でなければ中止し、結核の治療を優先する。

結核の診断がついた時点で抗HIV薬の投与を行っていない症例については、結核の治療を優先する。結核の治療を失敗した場合、死に至る可能性があるためだけでなく、周囲への二次感染を引き起こし、多剤耐性結核菌の出現をもたらす可能性があるからである。

結核の治療開始後に新たにARTを開始する場合は、【3. HIV感染症合併結核の治療上の問題点】で示した3点についての配慮が必要であり、いつからARTを開始すべきか悩む症例が多い。

2011年10月にARTの開始時期について3つの論文 (randomized controlled trial) <sup>10-12)</sup> が発表された。各論文でARTの開始時期については多少の差異があるが、結核の治療開始後2週～4週以内にARTを開始する早期群と8週～12週に開始する遅延群について死亡あるいはAIDS指標疾患の合併をend pointとして比較している (表X-2)。Blancらによれば<sup>10)</sup> (対象はCD4<200/μL)、早期群は遅延群に比較して有意に死亡を減らした。しかし、Havlirら<sup>11)</sup> (対象はCD4<250/μL) およびAbdool Karimら<sup>12)</sup> (対象はCD4<500/μL) の論文では、両群において死亡あるいはAIDS指標疾患の合併に差がなかった。ただし、CD4<50/μLの免疫不全進行例では早期群の方が予後が良好であった (CD4≥50/μLでは差が無かった) <sup>11,12)</sup>。いずれの論文でも早期群でIRISの合併頻度が高率であった。

以上の論文から考えると、CD4<50/μLの免疫不全進行例では結核の治療開始後2週目にARTを開始し、CD4≥50/μLでは結核の治療開始後8週～12週にARTを治療開始することが勧められ、DHHSガイドライン (2012年3月版以降) は以下のようなART開始時期についての指針を出した<sup>5)</sup>。

(1) CD4<50/μL：結核治療開始後2週間以内にARTを開始する (AI)。

(2) CD4≥50/μL：

- 1) 臨床的に重症例 (Karnofsky score低値、BMI低値、Hb低値、アルブミン低値、臓器障害、広範な結核病変)：結核治療開始後2～4週間以内にARTを開始する。(BI：CD4 50-200/μL, BIII：CD4 >200/μL)

表X-2 ART開始時期についての3論文<sup>10-12)</sup>

著者	Blanc et al <sup>10)</sup> CAMELIA Study	Havlr et al <sup>11)</sup> ACTG Study A5221	Abdool Karim et al <sup>12)</sup> SAPIT
研究方法	randomized, open-label trial	randomized, open-label trial	randomized, open-label trial
研究地域	Cambodia	Africa 69% South America 20% Asia 6% North America 5%	South Africa
結核診断	塗抹陽性例	46%:結核菌確認 54%:臨床診断	塗抹陽性例
結核の治療	2HREZ4HR	ガイドラインに従う	2HREZ4HR
ART	d4T, 3TC, EFV(1年後にd4Tを AZTに変更、EFVをNVPiに変更)	TVD, EFV	ddl, 3TC, EFV
その他の治療	CD4<100ではST, fluconazole	94%がST内服	
症例数	661	809	429
対象者CD4数(/ $\mu$ l)	<200	<250	<500
CD4中央値(/ $\mu$ l)	25	77	150
BMI(中央値)	16.7	19.2	
観察期間(中央値)	25ヵ月	48週	17.7ヵ月
ART開始時期 ①群	TB治療開始2週後(±4日)	TB治療開始後2週以内	TB治療開始後4週以内
ART開始時期 ②群	TB治療開始8週後(±4日)	8~12週	8~12週にART開始
end point	50週での生存	AIDS指標疾患or死亡	AIDS指標疾患or死亡
結果	死亡①18% ②27% (hazard ratio 0.62 P=0.006)	①12.9% ②16.1%(P=0.45)	①6.9* ②7.8*(P=0.73)
CD4<50	CD4<50と51-200で 死亡に差無し	①15.5% ②26.6%(P=0.02) CD4>50では差は無し	①8.5* ②26.3*(P=0.06) CD4>50では差は無し
IRIS	①3.76*(6名死亡) ②1.53* (hazard ratio 2.51 P<0.001)	①11% ②5% (P=0.002) IRIS発症時期の中央値 ①21日 ②15日	①20.1* ②7.7*(P<0.001) IRIS発症時期の中央値 ①15日 ②15.5日
副反応	差は無し	grade 3 or 4では差は無し。 好中球減少と血小板減少は ②の方が多かった。	grade 3 or 4では差は無し。 副反応のためART変更 ①10名 ②1名(P=0.006)
全死亡率	16%	6.6%	7.0%
結核の治療成績	差は無し		差は無し
ART成績 (CD4、ウイルス量)	差は無し	差は無し	CD4の12、18ヵ月後は ①の方が増加。
結論	早期開始は予後がよい。 IRISは早期開始に多い。	差はなかった。ただし、CD4<50 では早期開始は予後がよい。 IRISは早期開始に多い。	差はなかった。ただし、CD4<50 では早期開始は予後がよい。 IRISおよび副反応によるART 変更は早期開始に多い。 CD4 $\geq$ 50では、2ヵ月待ってから 治療開始を勧める。しかし、結核 終了後に開始することは勧めない (死亡率が56%高くなるから)。



- 2) 臨床的に重症でない：結核治療開始後8～12週間以内にARTを開始する。  
(AI : CD4 50-500/ $\mu$ L, BIII : CD4 >500/ $\mu$ L)

しかし、CD4 < 50/ $\mu$ LではIRISを高率に合併する。髄膜炎、心膜炎、呼吸不全などの重症結核ではIRISを起こした場合、致命的になる可能性の高いので、ARTの早期開始は勧められないだろう<sup>13)</sup>。早期群では副反応によりARTの薬剤変更を行った例が有意に多かったという指摘もあり<sup>12)</sup>、結核薬4剤、ART3剤、日和見感染症予防薬等の多剤を服薬せざるを得ない状況ではやはり副反応には注意が必要である。多剤耐性結核菌や耐性HIVの場合は、薬剤の選択がさらに複雑になり、慎重な判断が求められる。

## 6. 結核の予防

米国ではHIV感染者に対してはツベルクリン反応（ツ反）を行ない、硬結が5mm以上を陽性とし、結核の感染ありとした。これらの患者では活動性結核を合併しているかどうかの精査を行ない、活動性結核がない場合はINHの予防投与（300mg/日を9カ月間）を行なうとしている<sup>8)</sup>。本邦ではBCGの施行例も多く、HIV感染者におけるツ反の評価は難しい。

結核感染診断法としてはインターフェロン $\gamma$ 遊離測定法（Interferon-Gamma Release Assays : IGRAs）が普及し、ツ反よりも感度および特異度が高い。HIV感染症合併結核例での有用性が示唆されている。現在、クオンティロン-TB<sup>®</sup>ゴールドとT-スポット<sup>®</sup>TBが使用できる。免疫機能が著しく低下した症例では陽性コントロールにも反応しなくなり判定不可例が出る可能性があるが、後者のほうが感度が高いという報告が多い。

### 文献

1. 永井英明, 川辺芳子, 長山直弘ほか: 結核患者における抗HIV抗体陽性率の検討. 結核76: 679-684, 2001
2. del Amo J, Moreno S, Bucher HC, et al. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries. Clin Infect Dis . 54:1364. 2012.
3. Gupta A, Wood R, Kaplan R, et al. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. PLoS One. 7:e34156. 2012.
4. Saito S, Mpofo P, Carter EJ, Declining Tuberculosis Incidence among People Receiving HIV Care and Treatment Services in East Africa, 2007-2012. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 Nov 11. [Epub ahead of print]
5. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (updated January 28, 2016). Available at <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
6. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al: Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med 158:157-161 1998
7. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al: Tuberculosis-associated immune reconstitution

disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 21:335-41, 2007.

8. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents (updated December 17, 2015). Available at <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/0>
9. Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al: Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 175:1199-1206, 2007.
10. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 365: 1471-1481. 2011.
11. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 365: 1482-1491. 2011.
12. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 365: 1492-1501. 2011.
13. Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 52:1374-1383. 2011.



## 要約

1. HIV感染者がHBVに共感染した場合、HBV感染症の病期進展は速やかとなり、肝硬変、肝癌への進展が早いことが判明している。このためHBV単独感染よりも早期のHBV治療が求められる。
2. HIVとHBVに対する抗ウイルス療法薬には、双方に対して抗ウイルス効果を示す薬剤がある。そのため双方の疾患の病態を把握せず、不用意にそれぞれの疾患に対する単一薬剤による治療を開始すると、HIVあるいはHBVの耐性株を招来する可能性がある。HIV感染症が判明し、抗HIV療法を開始する際には、必ずHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体をチェックしB型肝炎の合併の有無・既往を確かめる必要がある（AIII）。また、HBc抗体のみが陽性の場合には、HBV DNA量を測定しoccult HBV感染の可能性を否定しておくことが必要である（BIII）。
3. HBV治療の適応がある場合にはHBV、HIV双方に効果を有する2剤を含む3剤以上の薬剤による抗HIV療法を開始することを推奨する（AI）。

## 1. 疫学

世界的には、HIV/HBVの共感染者はHIV感染者の10%存在すると推定されている<sup>1)</sup>。国内では、かつては、2001年に大阪で行われたMSM (men who have sex with men) 向けイベントで、受験者401名中、単独HIV感染率が3.3%で単独HBsAg陽性率は1.5%に過ぎなかった<sup>2)</sup>。ところが、同じ大阪での2006年の調査で、小島らは大阪府下のHIV抗体陽性者97例のうち9例（9.2%）がHBs抗原陽性であり、その全例がgenotype Aeと報告している<sup>3)</sup>。西田らは、2006年時においてHIV感染者中のHBsAg陽性率を6.5%と報告している<sup>4)</sup>。また小池らによる2007年の全国調査では、HIV感染者のHBV感染合併率は6.3%であり、MSMの13%がHBVに共感染しているとされている<sup>5)</sup>。これらのことから、国内においても（特に都市部では）HIV/HBV共感染者は少なくとも6～10%前後であろうと推定され、HIV感染者の増加に伴ってその総数は増え続けていると考えられる。我が国では、HIV感染者におけるHBVワクチンの接種率は非常に低いため、今後も増加し続ける可能性が高い。

## 2. HIV/HBV共感染におけるHBV Genotype A (Ae) の役割

HBVは、HBV遺伝子の全塩基配列の8%以上の相違に基づいてgenotypeが規定され、A-Jまでの9種類が報告されている。HBVのgenotypeにより病態に違いがあり、その国際的・国内的分布に地域差が認められる。本邦では従来genotype BとCによる垂直感染、水平感染が主体であった。折戸らによる1999～2000年の調査では、B型慢性肝炎におけるHBVのGenotype A, B, Cの割合はそれぞれ1.7%, 12.2%, 84.7%でありそれを裏付けていた<sup>6)</sup>。ところが近年になってHBV感染の水平感染はgenotype Aが主体となってきている。山田らは、首都圏におけるB型急性肝炎でのgenotype Aの比率は、1998年から2001年では35.3%、2002年から2005年では41.5%で

あったのに対し、2006年から2008年では73.0%と急増していることを報告している<sup>7)</sup>。元来、HBVのgenotype Aでは、B型急性肝炎の肝障害の程度はgenotype Cと比較して軽い<sup>8)</sup>が、HBs抗原の消失までの期間は長く、慢性化率はgenotype Cと比較して高くなる傾向にあることが知られてきた。加えて、HIVによる免疫異常は、HIV/HBV共感染者での慢性化率を23%にまで高めるとも報告されている<sup>8)</sup>。本邦におけるHIV/HBV共感染者のHBV genotypeはAが主体であることは、2001年に鯉淵らが報告しており<sup>9)</sup>、前述の小島らの報告<sup>3)</sup>もこれを裏付けるものである。HBVのgenotype A~Dについては、2010年11月よりEIA法を用いた判定法が保険収載されたので参考指標となり得るであろう。

MSMでのB型急性肝炎罹患は、HIV感染後にも頻繁におきる可能性があり、水平感染であっても慢性化する可能性が十分あることを念頭に置くことが重要である。

### 3. HIV感染がHBV肝炎に与える影響

HIV感染は、HBV肝炎の病期に著しい影響を与えることが知られている。すなわちHIV/HBV共感染者では、前項に述べたようにB型慢性肝炎への移行率が高く、HBVは高ウイルス血症となりやすく、肝硬変、肝癌への進展率が高い<sup>10, 11)</sup>。HIV/HBV共感染者における肝臓関連疾患での死亡率は、HIV単独感染者の約8倍、HBV単独感染者の約19倍高いとの報告もある<sup>12)</sup>。こうした背景を踏まえ米国DHHSの抗HIV療法ガイドラインにおいても、HIV/HBV共感染者に対しては、HBV、HIV双方に効果のある2剤を含む抗HIV療法を開始すべきであると推奨している<sup>13)</sup>。

### 4. 抗HBV薬の種類

現在、本邦で使用可能なHBVに対する核酸系抗ウイルス薬は5剤あり（表XI-1）<sup>14)</sup>、うち抗HIV薬としても使用されている薬剤は3剤、抗HIV活性を有する薬剤は4剤である。共感染者に対し不用意に単剤による治療を行うと、HIV、HBV双方が薬剤耐性を獲得するおそれがあるため、両疾患の治療開始適応を見極めながら慎重な薬剤選択が必要となる。

表XI-1 HBV治療に有用な核酸系抗ウイルス薬

Drugs	Wild-type Hepatitis B Virus	YMDD Mutation	HIV治療での使用
ラミブジン(3TC)	有効	無効	あり
アデホビル(ADV)	有効	有効	なし
エンテカビル(ETV)	有効 (0.5mg)	有効 (1mg)	なし
エムトリシタピン(FTC)	有効	無効	あり
テノホビル(TDF)	有効	有効	あり
Telbivudine	有効	無効	なし

Peters MG, *Top HIV Med.* 2007 ;15(5):163-165 より



## HIV未確認者におけるHBV単剤治療は不可； エンテカビルを含む全ての核酸系抗ウイルス薬は単独使用できない（AII）

国内におけるHBV治療薬の承認は、2000年にラミブジン（ゼフィックス®）に始まり、2004年にアデホビル（ヘプセラ®）、2006年にはエンテカビル（バラクルード®）が使用可能となった。2011年9月にはペグインターフェロン $\alpha$ 2aが慢性B型肝炎治療薬として効能・効果が追加承認された。2014年3月にはテノホビル（テノゼット®）も慢性B型肝炎に対する使用が承認された。

単独HBV慢性肝炎の場合には「慢性肝炎に対する初回治療では、HBe抗原陽性・陰性やHBVゲノタイプにかかわらず、原則としてPeg-IFN単独治療を第一に検討する。慢性肝炎に対する再治療では、従来型IFN・Peg-IFNによる前回治療に対する再燃例に対してはPeg-IFN治療による再治療を考慮する。前回治療において効果がみられなかったIFN不応例では核酸アナログによる治療を行う。核酸アナログ治療を中止したものの再燃した症例においても核酸アナログによる再治療を考慮する。肝硬変に対しては初回治療より核酸アナログの長期継続治療を行う。」（一部簡略化）というガイドラインが公表されている<sup>15)</sup>。とはいえ、Peg-IFNの認可は2011年であり、2000年～2006年にラミブジン、アデホビル、エンテカビルが認可されたため、忍容性の高い経口剤による治療が選択される機会が多かった。すなわち2006年以前には、HIVへの共感染を見落としたまま、ラミブジンを単独投与してしまうという事例が数多くみられた。そのため、HIVのラミブジン耐性変異であるM184Vを多く生じさせ、HIV治療の大きな柱を失うこととなった。HBV耐性変異（YMDD変異）もラミブジン2年間の使用で40%、4年間の使用で90%に生じると予測されている<sup>16,17)</sup>。このため新規にHIV感染者を診療する場合には、過去のHBV治療歴を詳しく聴取する必要がある。また2007年には、B型慢性肝炎治療に最も使用頻度が高いエンテカビルで、抗HIV効果を有しHIVの耐性変異を生じ得ることが報告されており<sup>18)</sup>、HIV感染の有無を未確認下でエンテカビルを単独使用することはあってはならないことである。アデホビルも理論的には抗HIV薬であるテノホビルに対する薬剤耐性（K65R）を誘導する可能性があり、同様に単独使用は控えるべきである<sup>19)</sup>。

また近年、アジア、アフリカなどでの比較的安価な抗HIV薬の合剤（d4T/3TC/NVP、AZT/3TC/EFV）などの投与により、共感染しているHBVの耐性化例が報告されており、これらの地域からのHBV耐性株の蔓延が危惧される<sup>20)</sup>。

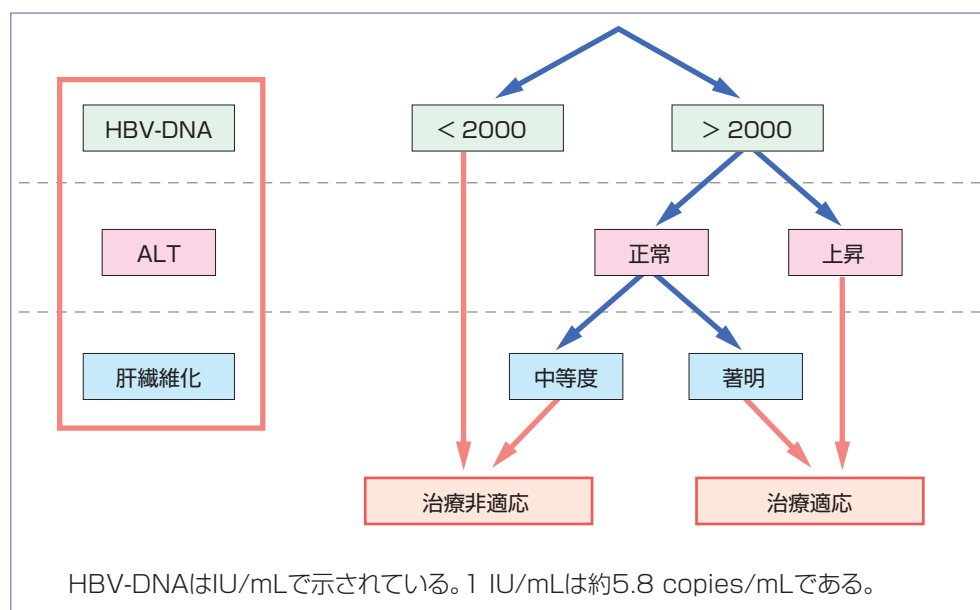
## 5. HIV/HBV共感染におけるB型慢性肝炎の治療適応と治療薬の選択

HIV/HBV共感染者でのHBV治療適応基準は図XI-1の如くであり<sup>1)</sup>、HBV単独感染に比べ早期に治療することが推奨されている（AIII）。HIVまたはHBV感染症に対する治療適応がある場合には2剤以上の抗HBV活性を有する多剤併用抗HIV療法を始めることとなる（表XI-2）<sup>13)</sup>。すなわちテノホビル（TDF）/エムトリシタピン（FTC）あるいはテノホビル（TDF）+ラミブジン（3TC）をバックボーンにしたARTを施行する（AI）。

B型肝炎のみに治療適応があり、「HIV感染症に治療適応がない・あるいは治療を望まない」という状況は、2009年以降の抗HIV治療ガイドライン上は非常に稀であるものの、このような場合には、ペグインターフェロン $\alpha$ 2aの使用が考慮される（AIII）。HIV/HBV共感染者に多いHBV genotype Aは他の遺伝子型に比べてインター

フェロン製剤の効果が高いことが知られている。アデホビルの使用も考慮に値するが、前述したようにテノホビルに対する耐性変異をHIVが獲得する可能性があるため積極的な推奨はできない。

図XI-1 HIV/HBV共感染者における慢性B型肝炎に対する抗HBV治療適用基準



Vincent Soriano et al, AIDS 2008, 22:1399-1410 より

表XI-2 HIV/HBV共感染患者に対するHIV治療の考え方

	治療薬
推奨	<ul style="list-style-type: none"> <li>● NRTIとしてTDF/FTCまたはTDF+3TCを使用(AI)。</li> <li>● HBVの薬剤耐性化を防ぐために、3TC、TDF、FTCを単一の抗HBV薬として使用しない。</li> </ul>
代替	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TDFの使用が好ましくない場合は、ETVを抗HBV薬として使用し、同時に十分なHIV抑制作用を持つ抗HIV治療を併用する(BI)。</li> <li>● 3TC耐性のHBVを有する(または疑われる)患者では、ETVを0.5mg/日から1.0mg/日へ増量する。</li> <li>● あるいは、十分なHIV抑制作用を持つ抗HIV治療とともに、「3TCまたはFTC」+「ペグインターフェロン<math>\alpha</math>またはADV」を行う。しかし、HIV/HBV共感染者において、この組み合わせには十分なデータがない(BII)。</li> </ul>

TDF:テノホビル、FTC:エムトリシタビン、3TC:ラミブジン、ETV:エンテカビル、ADV:アデホビル  
 Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents  
 January 28, 2016を一部改変

## HIV/HBV共感染におけるB型慢性肝炎治療時の問題点と対応

### ①HBV治療を兼ねたART開始による免疫再構築

HBV感染による肝障害の機序は主に細胞性免疫を介したものであるため、ART開始後に免疫再構築の結果として一過性のアミノトランスフェラーゼ上昇がみられることがある。アミノトランスフェラーゼが基準値の5~10倍を越える場合には、治療の中止も考慮するとされている。しかしこの一過性の肝障害は、HBe抗原からHBe抗体へのセロコンバージョン期にあたっている場合もあり、トランスアミナーゼ値が1000を越えずT-bil値の上昇やPTの延長が見られなければ、諸種肝炎マーカーを慎重にモニターしながら、治療を継続する方が望ましいと思われる(BIII)。

### ②ラミブジン、テノホビル、エムトリシタピンを中止せざるを得ないとき

これらの薬剤を中止後に肝炎の再燃・重症化が報告されている。中止の際には、1~2週毎に肝機能をモニターし、肝機能の悪化が著しいときにはアデホビルあるいはエンテカビルの使用を検討する(BIII)。

### ③治療のゴール時期が不明確である

HBV療法の当初の目標は、HBV DNA量を検出感度未満に低下させること、次いでHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのセロコンバージョン、更にHBs抗原陽性からHBs抗体陽性へのセロクリアランスである。しかしながら最も強力な組み合わせの一つであるテノホビル+ラミブジンを用いたARTを129週施行した研究においても、HBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのセロコンバージョン率は36%、HBs抗原陽性からHBs抗体陽性へのセロクリアランス率は4%にすぎず<sup>21)</sup>、HBVは肝細胞核内に共有結合性閉環状DNA (Hepatitis B virus covalently closed circular DNA (HBV cccDNA)) という形で遺伝子情報を残すため、現状では核酸アナログによる抗HBV療法は長期間を要し途中で終了することはできないと考えられる(AIII)。抗HBV療法の最終的なゴールをHBs抗原の陰性化とすべきであるというコンセンサスが拡がっており、ヌクレオシド(ヌクレオチド)系逆転写酵素阻害剤の投与に加えてペグインターフェロンを追加投与すべきであるとする専門家も増えており症例毎に考慮されるべき問題であると思われる(BIII)。

HIV/HBVの共感染者においてはHIV、HBV双方に対して多剤併用療法を行うべきであるということは世界的なコンセンサスとなっている。しかし核酸アナログによる抗HBV療法に関する経験は抗HIV療法に比べ歴史が浅く、治療法の推奨は新たな薬剤の出現とともに今後も変更が加わっていくと思われる<sup>22)</sup>。

### ④HIV/HBV共感染者でテノホビルを使用する際・使用前時に腎障害があるときの対応

HIV/HBV共感染者における抗HIV/HBV療法を施行する際にはTDF/3TCあるいはTDF/FTCをバックボーンとした治療を選択する<sup>13)</sup>。テノホビルを長期使用する際に注意を要する点は、腎障害である。Reijnders JGらは、テノホビルをバックボーンにした抗HIV/HBV療法を5年間使用した症例において、ウイルス学的な経過は良好であるものの腎障害が問題となることを指摘している<sup>23)</sup>。テノホビルによる腎障害は不可逆性になることも経験されているため<sup>24)</sup>、推計糸球体ろ過率(eGFR)が60未満となる以前、あるいはリン再吸収率(%TRP)が70%未満となる以前に薬剤変更を考慮すべきであろう(BIII)。

HIV/HBV感染者で抗HIV治療を開始する際に、軽度の腎機能障害が既に合併している場合には、TDF+FTCをバックボーンにラルテグラビルを併用するのが現実

的である。Boosted PIを使用するとテノホビルの血中濃度が増加し、腎障害をより一層招来し易いからである（CIII）。

一方で、腎障害によりテノホビルの継続使用が困難になった場合には、エンテカビルをHBVのために併用し、テノホビルをアバカビルに置換、キードラッグをリトナビルブーストしたダルナビルに変更するという方法が現実的であるように思われる（CIII）。キードラッグそのものがバックボンドラッグの効果が減弱していても十分な抗HIV効果が期待できるからである<sup>25)</sup>。更に、エンテカビル使用時には、腎機能障害の程度によって用量の調整が必要であることにも留意したい。

また、既にラミブジンをHIV感染に気付かずに長期使用してしまった症例では、YMDD motifでの変異の存在に加えて1塩基置換が加わるだけでエンテカビルに対しても耐性化してしまう可能性がある<sup>26)</sup>。こうした症例でテノホビルを使用し腎障害を招来してしまった場合には、テノホビルをエンテカビルへ直ちに置換せず隔日投与を試みる、あるいはペグインターフェロン $\alpha$ 2aの併用を考慮するなどの工夫が必要となるであろう。

ドグテグラビルが2013年10月の抗HIV療法ガイドライン（DHHS）でABC/3TCとの組み合わせにおいてもPreferred Regimenに追加されたこと、および本ガイドラインでも推奨される組み合わせ（AI）になったことは、HIV/HBV共感染者の治療においては注意が必要な点である。同Regimenでは抗HBV活性を示す薬剤が3TCのみとなることから、DTG+ABC/3TCのRegimenを選択する場合には、HBVの共感染の有無を慎重に検討した上で使用しなければならない。

## 6. HIV感染者におけるHBVワクチン、HAVワクチンの推奨

HBV感染の拡がり深刻となりつつある現在、HIV感染者で、HBV感染の既往がない場合あるいは既往があってもHBs抗体が低値の場合には、HBVワクチンの投与が推奨される（AIII）。ただし、西田らの報告<sup>4)</sup>では、HIV感染者でのHBVワクチン標準投与（0, 1, 6カ月の3回投与）におけるHBs抗体獲得率は約40%に過ぎない。なお、同グループのHBs抗体未獲得者にHBVワクチンの2倍量投与を3回施行することにより約70%程度の症例で抗体獲得が得られるため<sup>27)</sup>、費用面で問題がなければHBVワクチン投与を積極的に施行すべきであろう。またHIV/HBV共感染者でHAV感染の既往が無い場合にはHAVワクチンの投与も強く推奨される（AIII）。

## 文献

1. Vincent Soriano, Massimo Paoati, Marion Peters, et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS* 22:1399-1410, 2008
2. 鬼塚哲朗他：大阪地域におけるHIV/STD 感染予防啓発の推進に関する研究 (MASH大阪) 大阪地域におけるHIV/STD感染の予防介入, 厚生労働科学研究費エイズ対策研究事業 平成13年度HIV感染症の疫学研究研究報告書
3. 小島洋子, 川畑拓也, 森治代：大阪府のHIV/HBV重感染例におけるHBV遺伝子型別. 日本エイズ学会誌 (抄録) Vol.10 No4, 2008
4. 西田恭治, 山元泰之, 香川和彦他. HIV感染症におけるウイルス性肝炎感染状況とA・B型肝炎ワクチンの効果に関する研究. 日本エイズ学会誌9: 30-35, 2007
5. Koike, K et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatology* 38:310-314, 2008
6. Orito E, Ichida I, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34: 590-594, 2001
7. 山田典栄, 四柳宏, 小板橋優, 他. 首都圏におけるB型急性肝炎の実態と変遷：- Genotype A に焦点をあてて - . 肝臓49 : 553-559, 2008
8. Bodsworth NJ, Cooper D, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis*. 163:1138-40, 1991
9. Koibuchi T, et al, Predominance of Genotype A HBV in an HBV-HIV-1 Dually Positive Population Compared With an HIV-1-Negative Counterpart in Japan. *J Med Virol* 64:435-440, 2001
10. Puoti M, Torti C, Bruno R. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 44:65-70, 2006
11. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta G, Quinzan G, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 18:2285-2293, 2004
12. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter cohort Study (MACS), *Lancet* 360: 1921-26, 2002
13. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, January 28, 2016, DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.
14. Marion G. Peters, Diagnosis and Management of Hepatitis B Virus and HIV Coinfection, *Top HIV Med*. 15:163-166, 2007
15. 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会：B型肝炎治療ガイドライン (第2.1版) 2015年5月
16. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 30:1302-6, 1999
17. Thio C, Locarnini S. Treatment of HIV-HBV co-infection: clinical and virological issues. *AIDS Rev* 9:40-53, 2007
18. Moira A. McMahon, Benjamin L. Jilek, Timothy P. Brennan, et al. The HBV Drug Entecavir - Effects on HIV-1 Replication and Resistance, *N Engl J Med* 356:2614-21, 2007
19. Sheldon J, Corral A, Rodes B, Soriano V. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naïve HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. *AIDS* 19:2036-



- 2038, 2005
20. 土屋菜穂ら, 北タイ政府系病院HIV外来通院B型肝炎重複感染者におけるラミブジン耐性ウイルスの出現状況について. 日本エイズ学会誌 (抄録) Vol.13 No 4, 2011
  21. Schmutz G, Nelson M, Lutz T, et al. Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection, *AIDS* 20:1951-1954, 2006
  22. Sulkowski M. Viral hepatitis and HIV coinfection, *J Hepatol* 48:353-367, 2008
  23. Reijnders JG, de Vries-Sluijs T, Hansen BE, et al. Five year tenofovir therapy is associated with maintained virologic response, but significant decline in renal function in HIV/HBV coinfecting patients. Program and abstracts of the 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 30-November 1, 2009; Boston, Massachusetts. Abstract 425.
  24. Wever, Karen et al. Incomplete Reversibility of Tenofovir-Related Renal Toxicity in J Acquir Immune Defic Syndr. 55(1) :78-81, 2010.
  25. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS*. 24:223-230, 2010.
  26. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol*. 52:493-500, 2010.
  27. 大滝学ら, B型肝炎ワクチン無効HIV感染者に対するワクチン倍量接種の効能について. 日本エイズ学会誌 (抄録) Vol.11 No4, 2009

## 要約

HCV単独感染症の治療はペグインターフェロン（Peg-IFN）＋リバビリン（Ribavirin）併用療法が標準治療であったが、プロテアーゼ阻害薬をはじめとするDAA（Direct-Acting Antivirals）の登場により“ペグインターフェロン＋リバビリン＋DAA併用療法”を経て“DAA併用療法”が標準療法となりつつある。HIV合併例に関しても少しずつ新たなエビデンスが明らかにされてきている。

## 1. 疫学

HIV感染症は非経口的に感染する。中でも性交渉による感染が多い。これに対してHCVは性交渉での感染は起りにくい。従ってこの二つの合併が起こるのはHIV、HCVに汚染された血液製剤（輸血を含む）を使用した場合が多い。他に、麻薬常習者、MSM（men who have sex with men）においても重複感染を起しうる。MSMにおけるHCV感染は、ハイリスクの性交渉が大きな要因と考えられる<sup>1)</sup>。日本においてもMSMにおけるC型肝炎が問題になっている<sup>2)</sup>。

2006年に厚生労働省の研究班が行った全国調査によれば4877人のHIV感染者のうち930名（19.2%）がHCV抗体陽性でそのうち780名（83.9%）がHCV RNA陽性であった。従ってHCV感染の合併が約2割の症例に起こり、その15%が治癒し、残り85%は持続感染に移行していると考えられる<sup>3)</sup>。

上述の通り、HIV感染者におけるHCV感染の合併率は感染経路により差が大きい。血液製剤によってHIVに感染した例のうちの約97%がHIV/HCV共感染例である。一方、MSMのHIV感染例でHCVに共感染しているのは約4%にすぎない。しかしながら、同年代の一般人口におけるHCV感染率（1%弱と推定される）に比べて高率である<sup>4)</sup>。血液凝固異常の患者におけるHIV感染症の合併の実態に関しては別の研究班でもまとめられており、HIV感染例の98%がHCVに合併感染していると報告されている<sup>5)</sup>。

C型肝炎はウイルス表面のエンベロープ領域が多様性に富むため、急性肝炎の治療後に中和抗体ができてウイルスの再感染を防げないことが多い。欧米ではIV drug userやMSMにおける再感染が問題となっている<sup>6,7)</sup>。

## 2. 自然経過

## (1) 急性肝炎

C型肝炎ウイルスに感染した場合、20～40%（平均25%）は自然治癒するが、残りは慢性肝炎となる<sup>8)</sup>。HIV感染症にC型急性肝炎を合併した場合のウイルス排除率は4～26%と報告による差が大きいだが、HIV非合併例に比べて低率である<sup>9,10)</sup>。細胞性免疫不全がその大きな原因と考えられている<sup>11)</sup>。急性肝炎後のHCV排除にはNK細胞のIFN- $\gamma$ 産生能が影響を及ぼすことが報告されている<sup>12)</sup>。

## (2) 慢性肝炎

慢性HCV感染者の臨床経過は個人差が大きいですが、16%が活動期を経て平均20年で肝硬変を発症し、その多くが肝癌を合併するとされている<sup>13)</sup>。一方少ないながら自然経過でHCVを排除できる症例もある。こういう症例はIL28B (IFN-λ3：肝細胞におけるInterferon Stimulated Geneの転写に大きな影響を及ぼす) のプロモーター領域にあるSNPが野生型であり、IL28Bの産生量が多い<sup>14)</sup>。ARTの導入例でも同様の報告がある<sup>15)</sup>。

米国のCHORUS (Collaborations in HIV Outcomes Research-United States) database, 2001によれば、平均39歳のHIV感染例の予後は、CD4数 $\geq 200/\mu\text{L}$ である場合には予測生存は32年、CD4数 $< 200/\mu\text{L}$ の場合は10年と計算されている。また、1997年8月から2000年12月までに135人のHIV感染例が死亡しているが、その死因は約半数がAIDS関連（例えば、非結核性抗酸菌症、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染症）であったが、残りの半数は非AIDS関連の死因であった（その約90%が肝疾患関連で、多くは慢性C型肝炎であった）<sup>16)</sup>。欧州からも同様の報告がある<sup>17)</sup>。即ち、少なくともARTが普遍的に享受可能な先進国においてはHIV感染例の死因の変化が起こり、HCV感染症が死因の多くを占めるようになってきたことがわかる。

我が国においてもHIV感染例の死因は、日和見感染症から非AIDS関連疾患、特にC型慢性肝炎とその合併症へと変化してきている。本邦の血友病患者のサーベイランス結果によれば、1997年以前の肝疾患による死亡率は14%であるが、1997年以降では肝疾患による死亡率は29%に増えていることが報告されている。また、2006年の調査ではHIVとHCVが共感染した血液凝固異常患者の死因はその9割以上（120/129）が肝硬変、肝細胞癌であることが確認されている<sup>5)</sup>。

## 3. HIV・HCV重複感染症と肝細胞の脂肪化

C型肝炎の特徴に肝細胞の脂肪化 (steatosis) が挙げられる。Genotype 3の場合に多く認められるが、本邦に多いGenotype 1bを含めた他のGenotypeでも脂肪化は認められる。脂肪化のメカニズムとしてHCVコア蛋白によるミトコンドリア電子伝達系の障害と引き続いて起こる脂肪酸のβ酸化の障害が重要な役割を果たしていると考えられている<sup>18)</sup>。HCV単独感染の場合、脂肪化の存在は肝線維化の進展、発癌と密接な関係があることが知られているが、重複感染症の場合も脂肪化の存在は進展した線維化と密接な関連があることがわかってきた<sup>19,20)</sup>。CD4の数が少ない場合、HCV特異的CD8陽性リンパ球の割合が少なく、ウイルス増殖を抑制できない<sup>21)</sup> ために、肝組織中でのウイルス量が多く、肝細胞の脂肪化や炎症を経て線維化が進展することが一つの理由だと考えられる。

HIV/HCV共感染者における肝脂肪化のリスク因子としては飲酒、肥満があげられる。また、d4Tのようにミトコンドリア機能を阻害する薬剤により、肝脂肪化が進展する危険性がある。その一方、ARTによりCD4数が十分増えた症例では脂肪化が軽減することが示されており、注目される<sup>22)</sup>。

## 4. HIV感染症がHCV感染症の自然経過に及ぼす影響

慢性HCV感染患者は単独感染の場合に比べて重複感染の方が線維化の進行が速いことが知られている。Benhamouらによれば、HIVの重複感染があると約1.5倍の速度で線維化が進展するとしている<sup>23)</sup>。また、平均2.9年間隔で2度の肝生検を行ったSulkowskiらによれば、24%に明らかな線維化の進展が観察されたという<sup>24)</sup>。線維化進展の危険因子としてはアルコール摂取、年齢、CD4が $\geq 200/\mu\text{L}$ であること<sup>25)</sup>、ビタミン25(OH)D<sub>3</sub>の血清濃度が線維化進展の危険因子であることが報告されている<sup>26)</sup>。線維化亢進のメカニズムは複雑であるが、HIVがHCVの複製を亢進させ、この際にTGF- $\beta$ の活性化を伴うこと<sup>27)</sup>、HIVが肝臓の星細胞に感染してコラーゲンなどの合成を亢進させること<sup>28)</sup>、腸管のCD4陽性T細胞の枯渇により吸収されやすくなったLipopolysaccharide (LPS) が肝臓のKupffer細胞からのTGF- $\beta$ 等の分泌を亢進させること<sup>29)</sup>などが明らかにされている。

また、共感染例では、HCV単独感染に比べHCV-RNA量が、平均して0.5~1 log高いことも知られている<sup>22)</sup>。ただし、共感染例におけるC型慢性肝炎の進行が速いことと、HCV-RNA量が多いことの間に関連性が存在するかどうかは明らかではない。

HCV感染症で最も大きい問題は肝細胞癌の合併である。肝細胞癌に関しても重複感染例は単独感染例に比べて感染から発癌までの時間が短く、より若年齢で発症することが確認されている<sup>30)</sup>。肝硬変合併例では、インスリン抵抗性を有する場合に発癌リスクが高い<sup>31)</sup>。

ARTの肝線維化に及ぼす影響に関してはこれまでは弱い肝線維化抑制効果しかないとする報告が多かったが<sup>13, 32)</sup>、HIV RNA量とCD4数が十分にコントロールされている場合、肝線維化の進展はHIV非合併例と同様であるという報告が複数あり<sup>33-35)</sup>、ARTが肝線維化の進展を遅らせることは間違いなさそうである。

## 5. HCV感染症がHIV感染症の自然に及ぼす影響

HCV感染がHIV感染症の進行を速めるとする報告が認められるのに対して<sup>1, 36-39)</sup>、HCV感染はHIV感染症の進行に対して影響を与えないとする報告も同様に認められる<sup>40-43)</sup>。これらの報告は、それぞれの例数も少なく、また後ろ向き調査であることもあり、十分に信頼できるデータとなっていない。HCV感染症のHIV感染症に対する影響については、はっきり結論は出ていないといえるが、少なくとも大きな影響はなさそうである。

## 6. HIV・HCV感染症肝線維化の評価

肝線維化の評価には肝生検が必要だが、侵襲的な検査であり、血液凝固異常の合併例や進展した肝疾患を有する例では合併症の可能性が高い。このため、非侵襲的な検査による肝線維化の評価が試みられてきた。APRI (aspartate transaminase to platelets ratio index) は肝硬変を除外するには有用だが、肝硬変の診断には不十分である<sup>44)</sup>。これを改善したのがFIB-4 (年齢 \* AST値 / 血小板数 \* ALT値<sup>1/2</sup>) である。FibrotestやFibroSUREなどの検査を行うとさらに正診率は上がるものの、スクリーニング検査では測定しない $\alpha$ 2-マクログロブリンやハプトグロビンなどが入ってく

るため、利便性に問題がある。FIB-4は肝生検よりも肝疾患の予後に有用だという報告もなされており<sup>45)</sup>、有用なツールである。

画像で肝線維化の評価を行う方法として評価が定まりつつあるのがTransient Elastography（商品名Fibroscan）と呼ばれる超音波検査である。線維化のある組織では超音波の伝導速度が速いことを利用して行う検査であり、C型慢性肝炎では肝組織の線維化を反映するとされ、特に進展した肝線維化の診断には有用である。Transient ElastographyはHIV/HCV共感染症においても有用な検査と考えられる。検査が導入された当初は、約80%の確率で進展した線維化が予測できると報告されていた<sup>46)</sup>。

最近の報告では、APRIやFIB-4を含めた4つの指標をTransient Elastographyと比較している<sup>47)</sup>。この中ではTransient Elastographyが最も優れており、HIV/HCV共感染症で進展した肝線維化を95%以上の確率で除外できると報告されている。非侵襲的検査のみで肝線維化を診断することには限界があるものの、信頼に足る成績が得られつつあると言えよう。また、HIV/HCV共感染症では非肝硬変状態でも門脈圧亢進症が認められることがしばしばあるが、この診断にもTransient Elastographyが有用であることが示された<sup>48)</sup>。

## 7. ALT値が正常の場合の考え方

HIV非合併例でALT正常例においては、ほとんどの症例の肝組織において肝炎が認められ、血小板数が15万未満の症例では進展した肝線維化が認められることがある<sup>49)</sup>。HIV/HCVの共感染例でもその7-9%はALT正常であるが<sup>50,51)</sup>、そのほぼすべての症例に肝線維化があり、3割の症例に中程度以上の線維化、5%の症例では肝硬変を合併していた。HIV感染症は年齢とともに進展した肝線維化の独立した危険因子であった。

## 8. ARTのHCV感染症に対する影響

C型慢性肝炎患者に対しARTを12ヶ月継続することにより、HCV-RNAが約10分の1に減少したとする報告もある<sup>52)</sup>が、最近の報告ではART施行後にHCV-RNA量は増加するとする報告が多い<sup>53-55)</sup>。

ARTが慢性肝炎の自然経過に及ぼす影響は、HIV/HCV共染患者の予後を考える上で重要な問題である。ARTの導入以降、肝線維化の進行を遅らせることができることが報告されている<sup>56-58)</sup>。ただし、ARTによってHIV感染症、特にCD4数が良好にコントロールされることが条件である。また、ARTを継続することにより、肝疾患による死亡を減らすことができるという報告もある<sup>59)</sup>。

一方、HCV共感染症があっても、ARTの継続期間が生命予後と関連のあること<sup>60,61)</sup>も報告されており、HCV感染症があってもARTが優先することに間違いはない。Mehtaらの報告によれば、HIV/HCV共感染症においては、50歳以上・女性・アルコール多飲歴・ALTが正常上限の2.5倍以上を持続すること・肝組織の壊死炎症及び脂肪化が強いことがF3以上の線維化の独立した危険因子として挙げられており、ARTは少なくとも悪化因子ではないとしている<sup>62)</sup>。C型肝炎に対する抗ウイルス療法が重要であることが改めて示されているといえる。



## 9. ARTと薬剤性肝障害

HIV/HCV共感染例では、ART施行時に薬剤性肝障害の頻度が高い。特に、プロテアーゼ阻害剤（PI）の投与時に多く見られる。

抗HIV薬使用時の肝障害はHCV共感染例で増加することも明らかにされている。例えば、肝障害発生率は、HIV/HCV共感染例では54%であったのに対して、HIV感染のみの例では39%であった<sup>63</sup>。一般にはritonavirを含む処方では肝障害が多いが、重複感染例ではritonavir以外のPIプロテアーゼ阻害剤を含むARTで重症肝障害が多いという矛盾したデータも出ている（共感染例では9.4%であったのに対して、HIV感染のみの例では2.7%であった）。NNRTIは一般に肝障害が比較的少ないが、nevirapineで最大20%の共感染例でGPT上昇（5～10倍）の報告があり<sup>64</sup>、HCVあるいはHBVの共感染例やプロテアーゼ阻害剤PIの同時使用で頻度が多いとされている<sup>65</sup>。ARTにおいてNNRTI、さらにインテグラーゼ阻害薬が多用されるようになって薬剤性肝障害の頻度は減少してきている。

ART施行後肝障害が出現・増悪した場合でも、ARTを必ずしも中断する必要はない。肝障害はART継続下でも軽快する場合も多いとされているからである<sup>66</sup>。しかしながら、ART施行後の肝障害は肝線維化の進展した症例ほど高頻度に出現するため<sup>67</sup>、特に肝硬変の症例に対してARTを行う際には肝機能のモニタリングを頻繁に行い、肝障害の出現・増悪時にはARTの中断・薬剤の変更を行う必要がある。

## 10. HIV/HCV共感染症の抗HCV療法にあたっての原則

HIV/HCV合併感染症の抗HCV療法にあたっては以下のことに注意する必要がある。

- (1) CD4数が低い場合はHCVに対する免疫応答が不良であり、HCVに対する抗ウイルス療法の効果も低い<sup>68</sup>。従ってCD4数が200/ $\mu$ L未満の場合は抗HCV療法に先立ってARTの導入を行うことが現在DHHS（United States Department of Health and Human Services）から出されているガイドラインにおいても推奨されている。
- (2) 抗ウイルス療法によってHCVを排除できない症例もまだ多く存在する。こうした症例に関しても、ARTの導入を積極的に行うべきである。ARTを導入してもHCV RNA量をコントロールできるわけではないが、CD4数がきちんとコントロールされれば、肝線維化は抑えられるとする報告が多い。
- (3) 共感染症における抗HCV療法の原則はHCV単独感染症と同じである。
- (4) インターフェロン・リバビリン併用療法では以下の薬剤との併用をARTに含めることは原則として避けるべきである。
  - (I) AZT（貧血のリスクが著しく高くなるため）
  - (II) ddIなどの“d-drug”（ddIの細胞内濃度を増大させて膵炎や乳酸アシドーシスを起こす危険がある。他のNRTIの使用に際しても注意すべきである。）
  - (III) EFV（精神神経症状が強くなる危険性があるため）

## 11. HIV/HCV共感染症の抗HCV療法の効果 - プロテアーゼ阻害薬の発売前まで -

C型急性肝炎はHCV単独感染の場合、約70%が慢性化する疾患であり、慢性化が予想される場合にインターフェロン（IFN）療法を導入する。最近の検討では早期に治療を開始した方が効果が高いことが示されている<sup>69</sup>。HIVとの共感染に関しても抗HCV療法を急性肝炎の時期に導入した方が効果が高いことが知られている<sup>70</sup>。なお、治療レジメンであるが、HCV単独感染ではIFN- $\alpha$ 単剤でも十分な効果があるとされていたが、HIVとの重複感染例ではSVRは60%台に留まるという報告が出された<sup>71</sup>。一方、Peg-IFN $\alpha$ とRibavirin併用療法では80%以上のSVRが得られている<sup>72</sup>。

CD4数 $\geq 200/\mu\text{L}$ の症例に対してPeg-IFN+Ribavirin併用療法を行った場合、Genotype 2/3型のHCVには60~70%の持続性ウイルス学的著効が認められるが、Genotype 1型では15~28%と低い。これはHCV単独感染症に比べて半分程度の著効率である。HIV感染の合併により著効率が低下する理由としては樹状細胞機能<sup>73</sup>、IP-10<sup>74</sup>、IL28BのSNP(single nucleotide polymorphism)<sup>75-77</sup>などが発表されているが、HIV感染症の合併そのものの影響は現在も十分にはわかっていない。

## 12. HIV/HCV共感染症の抗HCV療法の効果 - プロテアーゼ阻害薬を用いた治療 -

### (1) テラプレビルtelaprevir

HCV単独感染例のうちHCV Genotype 1の症例に対しては、プロテアーゼ阻害薬であるtelaprevirの使用が2011年に欧米、さらに本邦でも使用が可能になった。この場合のプロテアーゼはHCV由来のセリンプロテアーゼであり、HCV RNAの翻訳によって生じたpolyproteinを切断する役割を果たす。初回治療例、再治療例のいずれもこれまでの標準療法であるPeg-IFN+Ribavirin併用療法に比べて10%以上高い治癒率が得られる<sup>78,79</sup>。本邦ではGenotype 1高ウイルス量のC型慢性肝炎の第一選択薬と位置づけられていたが、第二世代のプロテアーゼ阻害薬（simeprevir）、さらにはDAAs併用療法の上市により、現在はGenotype 2の症例のうち難治例のみが、Peg-IFN+Ribavirin+telaprevirの3者併用療法の適応になっている。

HIV/HCV共感染例に対するPeg-IFN+ Ribavirin+telaprevirの3者併用療法の成績によれば、治療終了24週後にHCV RNAが陰性（SVR12）の割合は74%で、ART非導入例、導入例間で差は認められなかった<sup>80,81</sup>。別のコホートでも高いSVR率が得られている。またPeg-IFN+ Ribavirinの再燃例、Breakthrough例に対するPeg-IFN+Ribavirin+telaprevirの治療効果はSVR12が80%と高い成績である<sup>82</sup>。

Peg-IFN+Ribavirin+telaprevirの3者併用療法でHIV/HCV共感染例を治療するにあたっては、telaprevirと抗HIV薬との相互作用に注意しなければいけない。健常人に対する薬物動態試験から、HIVプロテアーゼ阻害薬の多くは、telaprevirとの併用で両者の血中濃度を下げることがわかっている。また、NNRTIとの併用はtelaprevirの血中濃度を下げることが報告されている<sup>83</sup>。また、3者併用療法では、皮疹や貧血などの副反応が高率かつ強く出現することも報告されている。

Telaprevirを単剤でC型肝炎の治療に用いた場合、短期間でHCV耐性となってしまう。Telaprevir耐性となった場合、次世代以降のHCVプロテアーゼ阻害薬に対しても耐性となることが危惧されるため、使用にあたっては十分注意しなければならない<sup>84</sup>。Telaprevirの耐性変異として最も重要なものはNS3領域155番目（Genotype 1aのみ）及び156番目（Genotype 1a, 1b両方）のアミノ酸変異である。これらの変異を持つ場合、simeprevirの感受性を低下させる可能性がある<sup>84</sup>。

## (2) シメプレビルsimeprevir

直鎖状構造を有する telaprevir に対し、simeprevir は大環状構造を持ち、asunaprevir, vaniprevir, faldaprevir と共に第二世代のプロテアーゼ阻害薬に分類される。Telaprevir 同様 Peg-IFN+リバビリンとの併用療法で投与され、治療期間も同じ (Genotype 1 の場合 3 者併用で 12 週間、その後 PEG-IFN+Ribavirin の 2 者併用で 12~36 週間) である。現在までのところ Genotype 1 にのみ有効性が示されている。2013 年 12 月に Genotype 1 の C 型慢性肝炎症例に対して健康保険の適応が認可された。

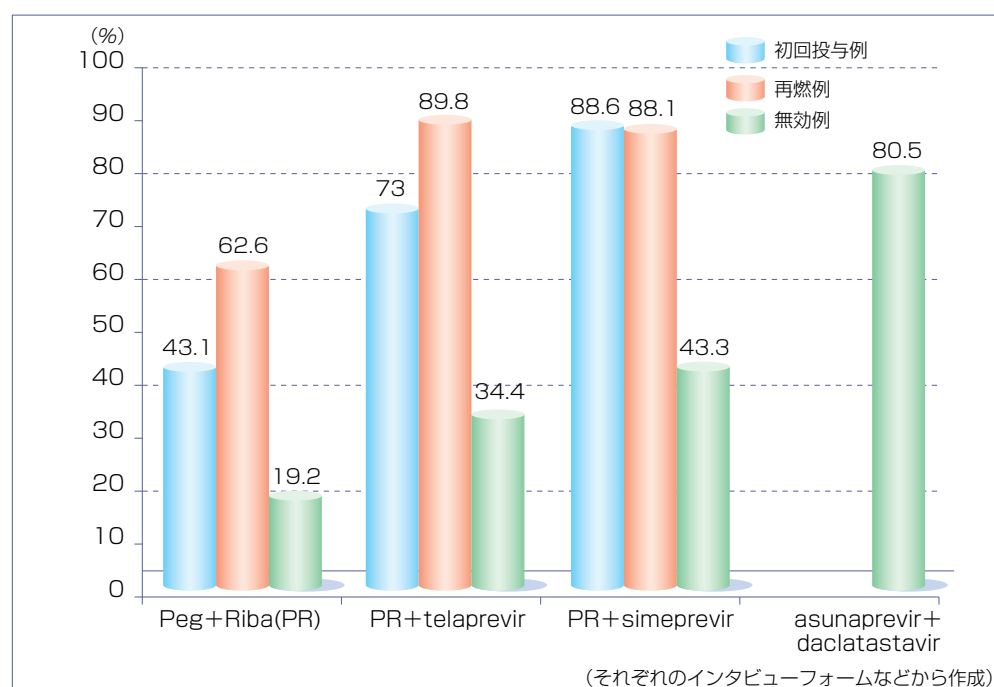
Simeprevir の最大の利点は副反応の軽さである。特有の副反応として黄疸が数%に認められるが、肝細胞におけるビリルビン代謝の変化に起因する一過性の変化である。副反応が軽いため治療完遂率が高い。

C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN+Ribavirin +telaprevir 併用療法の臨床試験は国内と海外でほぼ同時に進行した。日本の臨床試験は CONCERTO-1 試験 (初回治療例)、CONCERTO-2 試験 (前治療無効例)、CONCERTO-3 試験 (前治療再燃例)、CONCERTO-4 試験 (初回治療例、前治療再燃例、前治療無効例)、に対して行われた。すべての臨床試験の成績を簡単にまとめたものが [図XII-1](#) である。なお、日本における臨床試験は telaprevir は 65 歳以下、simeprevir は 70 歳以下が対象であり、肝硬変は除外されている。telaprevir と simeprevir の治療効果の間に大きな差は認められない<sup>85)</sup>。

HIV/HCV 重複感染に対する PEG-IFN+Ribavirin+simeprevir 併用療法の臨床試験 (C212 study) の SVR12 は、初回投与例 79%、再燃例 87%、前治療部分反応例 (Partial Response: 治療開始 12 週後の HCV RNA が前値の 1/100 未満) 70%、前治療無効例 57% といった成績が得られており、HIV 非感染例とはほぼ同じであった<sup>86)</sup>。

simeprevir は telaprevir 同様 CYP3A で代謝されるが、telaprevir ほど CYP3A に対する作用が強くない。このため、併用禁忌となる薬剤も少ない。抗 HIV 薬としてはエファビレンツ (エファビレンツが simeprevir の血中濃度を低下させる) のみである。ただし、HIV プロテアーゼ阻害薬に関しては simeprevir の血中濃度に影響を及ぼす可能性があり、現時点での併用は推奨されない。

図XII-1 プロテアーゼ阻害薬の治療効果 (HCV Genotype 1 単独感染例)



Simeprevirに対する薬剤耐性としてはNS3領域の168番目のアミノ酸の変異(D168V/A/T/H)が最も重要である。Genotype 1a、1bともこの部位の変異によりsimeprevirに耐性となる。また、Genotype 1aの症例に関しては80番目のアミノ酸変異(Q80K)も治療効果を低下させることがわかっており、Genotype 1aの多い米国では80番目のアミノ酸配列を治療前に調べるのが推奨されている。

### (3) 国内で行うことのできるインターフェロンフリーの治療

本邦でも2014年9月にインターフェロンを使わないDAAのみによる治療(asunaprevir + daclatastvir)が認可された。simeprevirと同じ大環状型のプロテアーゼ阻害薬であるasunaprevirとNS5Aの阻害薬であるdaclatastvirを24週間併用する治療で、対象はGenotype 1bの患者である。抗HIV薬との併用に関してはエファビレンツ以外にすべてのPIとNNRTIが併用禁忌に挙げられている。またGenotype 1aの患者には効果がない。このためHIVとの共感染例に使用するには十分な注意が必要である。

2015年5月にはGenotype 2の症例に対するsofosbuvir (NS5B阻害薬)とribavirin併用療法が保険認可された。90%以上の治療効果に加え、副反応も軽い<sup>87)</sup>。同じような高い奏功率が海外からも報告されており<sup>88-90)</sup>、Genotype 2に対する第一選択は世界的に”sofosbuvir+ribavirinの12週間併用療法”となっている。HIVとの重複感染に対してもsofosbuvir + ribavirinとの12週間併用で単独療法と差のないSVRが報告されている<sup>91,92)</sup>。

Genotype 1の場合はNS5A阻害薬であるLedipasvirとの12週間併用療法が国内でも臨床試験として行われており、100%に近いウイルス排除率が得られている<sup>93)</sup>。同様の高い奏功率が海外でも報告されており<sup>94-96)</sup>、“sofosbuvir+ledipasvir 12週間併用療法”は世界的に標準療法となっている。HIVとの併用においても95%以上の高いウイルス排除率が報告されている<sup>97,98)</sup>。

### (4) 海外で行うことのできるインターフェロンフリーの治療

Genotype 1, Genotype 2は以上のように90%を超えるウイルス排除が可能になった。現在残された最大の問題はGenotype 3の治療である<sup>99)</sup>。Genotype 3はヨーロッパや南アジアで高頻度に見られる。日本では輸入血液製剤の使用歴のある血液凝固異常の患者を中心に2000~3000人程度の患者がいると推定されるが、これまではGenotype 2と同様の治療が主として行われてきた。

Genotype 3 HCVの症例は高率に脂肪肝を伴い<sup>100,101)</sup>、線維化の進展も速い<sup>102,103)</sup>ため肝細胞癌のリスクも高い<sup>104,105)</sup>。それにもかかわらずペグインターフェロン・リバビリン併用療法に対する反応も悪い<sup>106,107)</sup>。インターフェロンフリー治療の役割が他のGenotype以上に期待される。

Genotype 3 HCVに対する臨床試験はGenotype 2と同様のプロトコール(sofosbuvir + ribavirin 12週間)で行われたが、12週間の治療でのSVR12は治療歴のない症例であっても60%前後であり<sup>89)</sup>、治療期間を24週に伸ばすことで治療歴に関わらず80%台のSVR12を得ることができた<sup>90)</sup>。従って現在Genotype 3に対する標準用法は”sofosbuvir + ribavirin 24週間併用療法”である。本邦ではこの治療は行うことができない。Genotype 1に対する標準療法である”sofosbuvir + ledipasvir 12週間併用療法”の成績も最近公表されたが<sup>108)</sup>、初回投与例でのSVR12は64%であった。Genotype 3に対してはsofosbuvir + daclatasvir (ledipasvir同様NS5A阻害薬)による治療が行われ、こちらは初回投与例で90%、再治療例で86%と高いSVR12が得られている。しかしな



がら肝硬変例に対するSVR12は60%台である<sup>109)</sup>。

HIVとの共感染例に対する成績も公表されている。HCV単独感染同様24週間の投与が行われた場合は90%近いSVR12が得られている<sup>91,92)</sup>。また、少数例ではあるがsofosbuvir + daclatasvir併用療法も行われており、良好な効果が得られている<sup>110)</sup>。

以上の成績からはDAAs併用療法はHIV感染の有無によってSVRに差がないことを示しており、今後はHIV共感染例に対しての独立した臨床試験は不要との議論も出てきている<sup>111)</sup>。

今後も耐性バリアが高く、Genotypeに関係なく効果を示す抗HCV薬が登場する。第二世代プロテアーゼ阻害薬である grazoprevir と第二世代NS5A阻害薬である elbasvir の併用療法は単独感染では極めて高いSVR12が得られる治療であるが、HIVとの共感染例に対するC-worthy試験（12週間）でもリバビリン併用下でのSVR12が98%である<sup>112)</sup>。同様の治療を多数のHCVの初回治療例（Genotype 1, 4, 6）を対象に行ったのがC-Edge coinfection studyである。どの群でも94%以上の高いSVR12が報告されている<sup>113)</sup>。

DAAsによる抗HCV治療を行う際の最も重要な注意点は、併用薬剤とDAAsとの薬物相互作用である。いずれのDAAsも多くの併用禁忌薬、併用注意薬を有しており、多くの抗HIV薬がその中に含まれている。

HIV重複感染例では、使用されている抗HIV薬との薬物相互作用を確認し、場合によって抗HIV薬を変更したうえで、HCV治療を行う必要がある。また各治療法によりその特徴が異なるため各薬剤の特色を把握したうえで治療薬を選択する必要がある。

また、ソホスブビルは腎代謝であるため、高度腎機能障害（eGFR<30ml/min/1.73m<sup>2</sup>）や透析患者では禁忌となっている。抗HIV薬のなかではテノホビルの血中濃度が上昇する可能性があるため併用注意となっている。

また、Genotype 1bの症例に対してはオムビタスビル・パリタプレビル/リトナビル併用療法が可能である。One pillの製剤であるが、NS5A阻害薬であるオムビタスビルとNS3プロテアーゼ阻害薬であるパリタプレビルが有効成分でパリタプレビルの血中濃度を高めるためリトナビルが併用されている。抗HIV薬のプロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写阻害薬の一部が併用注意、併用禁忌薬となっている。またリトナビルが含まれており、未治療のHIV患者では、HIVに対するプロテアーゼ阻害薬の耐性が生じてしまう可能性があり、ART施行例のみが対象となる。

## 13. 抗HIV薬の肝臓に及ぼす影響

プロテアーゼ阻害薬（PI）と非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）はトランスアミナーゼ上昇をきたす確率が高い。とはいえ現在のARTは、PIかNNRTIを含む組合せを選択することが多く、ARTを行う際には常に肝機能障害が起り得ることを念頭に置く必要がある。

一般に、ALTが正常上限の5～10倍を示した場合は、被疑薬を中止する。ただし、投与中止前に肝機能検査値上昇の原因を探る必要がある。次項の免疫再構築症候群の場合は、薬剤を中止せずに投与を続けることが望ましいからである。



## 14. 免疫再構築症候群

免疫再構築症候群とは、抗HIV療法開始後から16週程度までにみられる炎症を主体とした病態である。CD4数の増加に伴うことが多く、免疫応答の改善に関連していると考えられる。肝炎の増悪症状を伴うことがあり、ウイルス肝炎の合併例に関しては診断に迷う場合があるが、C型肝炎の場合ウイルス肝炎の急性増悪とは考えにくい。抗HIV療法は極力継続すべきであるが、場合によっては中止を必要とすることもある。

## 15. ウイルス排除後の発癌

DAAsによってHCVの排除が得られる症例が増える今後特に問題となるのはSVR後の発癌である。HCV単独感染では肝線維化進展例、高齢者など発癌リスクの高い症例ではインターフェロンによるウイルス排除後も発癌のリスクは残存することがわかっており<sup>114-117</sup>、ウイルス排除後も定期的にフォローアップを行う必要がある。インターフェロン治療後のフォローアップ期間については、未だ一定の見解はないが、症例毎の発癌リスク要因に応じて、SVR後5～10年間は肝臓のスクリーニングを行うべきと考えられる。

さらに、DAAsによるHCVの排除後にIFNと同程度の発癌抑制が得られるかどうかに関しては現時点ではエビデンスがない。従って、DAAによるHCV排除後は、さらに注意深い肝発癌スクリーニングが必要である。ことに、高発癌リスクである高齢かつ線維化進展例においては嚴重にフォローアップを行うことが推奨される<sup>118</sup>。

### 文献

1. Centers for Disease Control and Prevention. Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among HIV-Infected Men Who Have Sex with Men - New York City, 2005-2010. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:945-50.
2. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Oka S. Incidence and risk factors for incident hepatitis C infection among men who have sex with men with HIV-1 infection in a large urban HIV clinic in Tokyo. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(2):213-7
3. 小池和彦 HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成19年度総括・分担研究報告書.
4. Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S. Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. *Hepatology Res.* 2007;37:2-5.
5. Tatsunami S, Mimaya J, Shirahata A, Zelinka J, Horová I, Hanai J, Nishina Y, Ohira K, Taki M. Current status of Japanese HIV-infected patients with coagulation disorders: coinfection with both HIV and HCV. *Int J Hematol.* 2008;88:304-10.
6. Marco A, Esteban JI, Solé C, et al. Hepatitis C virus reinfection among prisoners with sustained virological response after treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59:45-51.
7. Lambers FA, Prins M, Thomas X, Molenkamp R, Kwa D, Brinkman K, van der Meer JT, Schinkel J; MOSAIC (MSM Observational Study of Acute Infection with hepatitis

- C) study group. Alarming incidence of HCV re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV MSM. *AIDS*. 2011;25:F21-7.
8. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006;13:34-41.
  9. Danta M, Semmo N, Fabris P, Brown D, Pybus OG, Sabin CA, Bhagani S, Emery VC, Dusheiko GM, Klenerman P. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2008;197:1558-66.
  10. Dionne-Odom J, Osborn MK, Radziewicz H, Grakoui A, Workowski K. Acute hepatitis C and HIV coinfection. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:775-83.
  11. Kim AY, Schulze zur Wiesch J, Kuntzen T, Timm J, Kaufmann DE, Duncan JE, Jones AM, Wurcel AG, Davis BT, Gandhi RT, Robbins GK, Allen TM, Chung RT, Lauer GM, Walker BD. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med*. 2006;3:e492.
  12. Kokordelis P, Krämer B, Körner C, Boesecke C, Voigt E, Ingiliz P, Glässner A, Eisenhardt M, Wolter F, Kaczmarek D, Nischalke HD, Rockstroh JK, Spengler U, Nattermann J. An effective interferon-gamma mediated inhibition of hepatitis C virus replication by natural killer cells is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-positive patients. *Hepatology*. 2014;59:814-27.
  13. Thein, HH, Yi, Q, Dore, GJ, Krahn, MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48:418-31.
  14. Stenkvist J, Nyström J, Falconer K, Sönnerborg A, Weiland O. Occasional spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus in HIV-infected individuals. *J Hepatol* 2014 ;61:957-61.
  15. Vispo E, Barreiro P, Plaza Z, Fernández- Montero JV, Labarga P, de Mendoza C, Sierra-Enguita R, Treviño A, Lopez M, Soriano V. Spontaneous hepatitis C virus clearance in HIV patients with chronic hepatitis C bearing IL28B-CC alleles using antiretroviral therapy. *AIDS* 2014;28:1473-8.
  16. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-7.
  17. HCV in HIV: Challenges and Opportunities. The PRN NOTEBOOK 2001;6:14-18. <http://www.prn.org>
  18. Fujinaga H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, et al. Hepatocarcinogenesis in Hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. *Oncology* 2011; 81(suppl 1): 11-17.
  19. McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, Gandhi RT, Christopoulos KA, Chapman S, Schwartzapfel B, Rindler E, Fiorino AM, Zaman MT, Sax PE, Graeme-Cook F, Hibberd PL. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis*. 2006;43:365-72.
  20. Gaslightwala I, Bini EJ. Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2006;44:1026-32.
  21. Kim, AY, Lauer, GM, Ouchi, K, et al. The magnitude and breadth of hepatitis C virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells depend on absolute CD4<sup>+</sup> T-cell count in individuals coinfecting with HIV-1. *Blood* 2005; 105:1170-8.
  22. Woreta TA, Sutcliffe CG, Mehta SH, Brown TT, Higgins Y, Thomas DL, Torbenson MS, Moore RD, Sulkowski MS. Incidence and Risk Factors for Steatosis Progression in

- Adults Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus. *Gastroenterology*. 2011;140:809-17.
23. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-8.
  24. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS*. 2007;21:2209-16.
  25. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E, Girón-González JA. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2003;36:491-8.
  26. Terrier B, Carrat F, Geri G, Pol S, Piroth L, Halfon P, Poynard T, Souberbielle JC, Cacoub P. Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. *J Hepatol*. 2011;55:756-61.
  27. Lin, W. et al. HIV increases HCV replication in a TGF- $\beta$ 1-dependent manner. *Gastroenterology* 2008; 134: 803–811.
  28. Tuyama AC, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/ hepatitis C virus-induced liver fibrosis. *Hepatology* 2010; 52: 612–622.
  29. Seki, E. et al. TLR4 enhances TGF- $\beta$  signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007; 13: 1324–1332.
  30. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, Trikha A, Sherman M, Sulkowski MS, Dieterich DT, Rigsby MO, Wright TL, Hernandez MD, Jain MK, Khatri GK, Sterling RK, Bonacini M, Martyn CA, Aytaman A, Llovet JM, Brown ST, Bini EJ. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol*. 2007;47:527-37.
  31. Salmon D, Bani-Sadr F, Loko MA, Stitou H, Gervais A, Durant J, Rosenthal E, Quertainmont Y, Barange K, Vittecoq D, Shoai-Tehrani M, Alvarez M, Winnock M, Trinchet JC, Dabis F, Sogni P. Insulin resistance is associated with a higher risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HIV/HCV-co-infected patients: Results from ANRS CO13 HEPAVIH. *J Hepatol* 2012; 56(4):862-8.
  32. HH Thein, Q Yi, GJ Dore, and MD Krahn. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: A meta-analysis. *AIDS* 2008;22:1979-1991.
  33. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006; 44: 47–55.
  34. Sherman KE, Andersen JW, Butt AA, et al. Sustained long-term antiviral maintenance therapy in HCV/HIV- Coinfecting patients (SLAM-C). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 15: 597–605.
  35. Sterling RK, Wegelin JA, Smith PG, et al. Similar progression of fibrosis between HIV/HCV-infected and HCV- infected patients: analysis of paired liver biopsy samples. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 1070–6.
  36. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Velez M, Yoffe B. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;33:240-247.
  37. Yoo TW, Donfield S, Lail A, Lynn HS, Daar ES; Hemophilia Growth and Development Study. Effect of hepatitis C virus (HCV) genotype on HCV and HIV-1 disease. *J Infect*

- Dis. 2005;191:4-10.
38. Daar ES, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, O'Brien SJ, Hilgartner MW, Hoots WK, Chernoff D, Arkin S, Wong WY, Winkler CA; Hemophilia Growth and Development Study. Hepatitis C virus load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis.* 2001;183:589-95.
39. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furhrer J, McCabe RE, Wood KC, Holmberg SD; HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2003;36:363-7.
40. Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E, Perronne C, Veyssier P, Raguin G. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine/Infectious Diseases, in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis* 2001;32:1207-1214.
41. Haydon GH, Flegg PJ, Blair CS, Brettle RP, Burns SM, Hayes PC. The impact of chronic hepatitis C virus infection on HIV disease and progression in intravenous drug users. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:485-9.
42. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA.* 2002;288:199-206.
43. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, Kirk O, Phillips A, Ledergerber B, Lundgren J; EuroSIDA Study Group. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;192:992-1002.
44. H Al-Mohri, T Murphy, Y Lu, and others. Evaluating Liver Fibrosis Progression and the Impact of Antiretroviral Therapy in HIV and Hepatitis C Coinfection Using a Noninvasive Marker. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:463-9.
45. Berenguer J, Zamora FX, Aldamiz-Echevarria T, et al. Comparison of the prognostic value of liver biopsy and FIB-4 index in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2015;60:950-8.
46. Macías J, Girón-González JA, González-Serrano M, Merino D, Cano P, Mira JA, Arizcorreta-Yarza A, Ruíz-Morales J, Lomas-Cabeza JM, García-García JA, Corzo JE, Pineda JA. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut.* 2006;55:409-14.
47. Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, Castro Alvarez JM, Bellón JM, Ramírez M, Arribas JR, Gutiérrez I, López JC, Cosín J, Alvarez E, González J, Berenguer J. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat.* 2010;17:280-6
48. Sánchez-Conde M, Miralles P, Bellón JM, Rincon D, Ramírez M, Gutiérrez I, Ripoll C, López JC, Cosín J, Clemente G, Iacono Lo, Banares R, Berenguer J. Use of transient elastography (FibroScan) for the noninvasive assessment of portal hypertension in HIV/HCV-coinfecting patients. *J Viral Hepat.* 2011;18:685-91.
49. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res.* 2008;38:27-36.
50. Maida I, Soriano V, Barreiro P, Rivas P, Labarga P, Nuñez M. Liver fibrosis stage and HCV genotype distribution in HIV-HCV co-infected patients with persistently normal transaminases. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23:801-4.
51. Uberti-Foppa C, De Bona A, Galli L, Sitia G, Gallotta G, Sagnelli C, et al. Liver fibrosis in HIV-positive patients with hepatitis C virus: role of persistently normal

- alanine aminotransferase levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:63–67.
52. Perez-Olmeda M, Garcia-Samaniego J, Soriano V, et al. Hepatitis C viremia in HIV/HCV-coinfected patients having immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:212.
  53. Asmuth DM, Busch MP, Laycock ME, Mohr BA, Kalish LA, van der Horst CM; Viral Activation Transfusion Study (VATS) Group. Hepatitis B and C viral load changes following initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with advanced HIV infection. *Antiviral Res* 2004;63:123-31.
  54. Kottlilil S, Jagannatha S, Lu A, Liu S, McLaughlin M, Metcalf JA, Dewar R, Campbell C, Koratich C, Maldarelli F, Masur H, Polis MA. Changes in hepatitis C viral response after initiation of highly active antiretroviral therapy and control of HIV viremia in chronically co-infected individuals. *HIV Clin Trials* 2004;5:25-32.
  55. Chung RT, Evans SR, Yang Y, Theodore D, Valdez H, Clark R, Shikuma C, Nevin T, Sherman KE; AIDS Clinical Trials Group 383 Study Team. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. *AIDS* 2002;16:1915-23.
  56. Benhamou Y, DeMartino V, Bochet M, et al. factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:283-287.
  57. Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, Richardson P, Hwang LY, El-Srag HB. The effect of HIV co-infection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In U.S. veterans with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100:5663.
  58. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, Rodríguez-Torres M. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol.* 2006;44:47-55.
  59. Qurishi N, Kleuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-13.
  60. Ragni MV, Nalesnik MA, Schillo R, Dang Q. Highly active antiretroviral therapy improves ESLD-free survival in HIV-HCV co-infection. *Haemophilia.* 2009;15:552-8.
  61. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furhrer J, McCabe RE, Wood KC, Holmberg SD, and the HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 363-67.
  62. Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M, Brinkley S, Mirel L, Chaisson RE, Moore RD, Sulkowski MS. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. *Hepatology* 2005; 41: 123-31.
  63. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
  64. Montaner JS, Hogg R, Raboud J, Harrigan R, O'Shaughnessy M. Antiretroviral treatment in 1998. *Lancet* 1998;352:1919-22.
  65. Martinez E, Gatell J. Metabolic abnormalities and use of HIV-1 protease inhibitors. *Lancet* 1998;352:821-2.
  66. Bonacini M. Liver injury during highly active antiretroviral therapy: the effect of hepatitis C co-infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38(suppl 2): S104-S108.
  67. Atranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, Moreno L, Antela A, Perez-Elias MJ, Dronda F, Marin A, Hernandez-Ranz F, Moreno A, Moreno S.



- Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 588-93.
68. Avidan NU, Goldstein D, Rozenberg L, et al. Hepatitis C Viral Kinetics During Treatment With Peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV Coinfected Patients as a Function of Baseline CD4<sup>+</sup> T-Cell Counts. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52: 452-8.
  69. Deterding K, Grüner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, Hinrichsen H, Berg T, Potthoff A, Malek N, Großhennig A, Koch A, Diepolder H, Lüth S, Feyerabend S, Jung MC, Rogalska-Taranta M, Schlaphoff V, Cornberg M, Manns MP, Wedemeyer H; Hep-Net Acute HCV-III Study Group. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:497-506.
  70. Boesecke C, Rockstroh J. Acute hepatitis C in patients with HIV. *Semin Liver Dis*. 2012;32:130-7.
  71. Boesecke C, van Assen S, Stellbrink HJ, Baumgarten A, Ingiliz P, Strassburg CP, Schwarze-Zander C, Wasmuth JC, Hoepelman AI, Rockstroh JK, Arends JE. Peginterferon-alfa mono-therapy in the treatment of acute hepatitis C in HIV-infection. *J Viral Hepat*. 2014;21:780-5.
  72. Ishikane M, Watanabe K, Tsukada K, Nozaki Y, Yanase M, Igari T, Masaki N, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. Acute Hepatitis C in HIV-1 Infected Japanese Cohort: Single Center Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9:e100517
  73. Sacchi A, Agrati C, D'Offizi G, Vlasi C, Rozera G, Abbate I, Capobianchi MR, Martini F. The basal activation state of DC subsets correlates with anti-HCV treatment outcome in HCV/HIV co-infected patients. *Clin Immunol*. 2011; 138(2): 178-86.
  74. Vargas A, Berenguer J, Ryan P, Catalán P, López JC, Cosín J, Miralles P, Resino S. Plasma interferon-gamma-inducible protein-10 can predict virologic response to hepatitis C virus therapy in HIV/HCV-coinfected patients with HCV genotype 1. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54:219-20.
  75. Pineda JA, Caruz A, Rivero A, Neukam K, Salas I, Camacho A, Palomares JC, Mira JA, Martínez A, Roldán C, de la Torre J, Macías J. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2010;51:788-95.
  76. Aparicio E, Parera M, Franco S, Pérez-Alvarez N, Tural C, Clotet B, Martínez MA. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferon-a and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-1 coinfecting patients. *PLoS One*. 2010;5:e13771.
  77. Neukam K, Camacho A, Caruz A, Rallón N, Torres-Cornejo A, Rockstroh JK, Macías J, Rivero A, Benito JM, López-Cortés LF, Nattermann J, Gómez-Mateos J, Soriano V, Pineda JA. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfecting patients using HCV genotype, IL28B variations, and HCV-RNA load. *J Hepatol* 2012;56:788-94.
  78. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2405-16.
  79. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417-28.

80. Naggie S, Sulkowski MS. Management of Patients Coinfected With HCV and HIV: A Close Look at the Role for Direct-Acting Antivirals. *Gastroenterology* 2012;142:1324-34.
81. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, Gharakhanian S, McCallister S, Henshaw J, Girard PM, Adiwijaya B, Garg V, Rubin RA, Adda N, Soriano V. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:86-96.
82. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, Vincent C, Valantin MA, Sogni P, Lacombe K, Neau D, Aumaitre H, Batisse D, de Truchis P, Gervais A, Michelet C, Morlat P, Vittecoq D, Rosa I, Bertucci I, Chevaliez S, Aboulker JP, Molina JM; French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) HC26 Study Group. Telaprevir for HIV/Hepatitis C Virus Coinfected Patients Failing Treatment With Pegylated Interferon/Ribavirin (ANRS HC26TelapreVIH): An Open Label, Single-Arm, Phase 2 Trial. *Clin Infect Dis* 2014;59:1768-76.
83. Jennings CL, Sherman KE. Hepatitis C and HIV Co-Infection: New Drugs in Practice and in the Pipeline. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9:231-7.
84. Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol* 2011; 55:192-206.
85. Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines, the Japan Society of Hepatology. Special Report JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2014 Update for Genotype 1. *Hepatol Res* 2014; 44 (Suppl. 1): 59-70.
86. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfecting with HCV genotype 1 and HIV-1: A phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1579-87.
87. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsunami H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* 2014;21:762-8.
88. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368:1878-87.
89. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368:1867-77.
90. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370:1993-2001.
91. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, Asmuth D, Gaggar A, Ni L, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Rodriguez-Torres M, Dieterich D; PHOTON-1 Investigators. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*. 2014;312:353-61.
92. Molina J-M, Orkin C, Iser DM, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON- 2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* 2015; 385:1098-106.
93. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 645-53.
94. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV

- genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370: 1889-98.
95. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370:1879-88.
  96. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483-93.
  97. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, Bon D, Silk R, Gross C, Price A, Sajadi M, Sidharthan S, Sims Z, Herrmann E, Hogan J, Teferi G, Talwani R, Proschan M, Jenkins V, Kleiner DE, Wood BJ, Subramanian GM, Pang PS, McHutchison JG, Polis MA, Fauci AS, Masur H, Kottlilil S. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA.* 2015; 313: 1232-9.
  98. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, Marks K, Luetkemeyer A, Baden RP, Sax PE, Gane E, Santana-Bagur J, Stamm LM, Yang JC, German P, Dvory-Sobol H, Ni L, Pang PS, McHutchison JG, Stedman CA, Morales-Ramirez JO, Bräu N, Jayaweera D, Colson AE, Tebas P, Wong DK, Dieterich D, Sulkowski M; ION-4 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med.* 2015; 373: 705-13.
  99. Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology* 2014; 59: 2403-2412.
  100. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Male PJ, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000; 33: 106-115.
  101. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006;130:1636-1642.
  102. Bochud P-Y, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour J-F, Mullhaupt B, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 51: 655-666.
  103. Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud PY. Role of Hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression - a systematic review and metaanalysis. *J Viral Hepatitis* 2011; 18: 745-759.
  104. Nkontchou G, Zioli M, Aout M, Lhabadie M, Baazia Y, Mahmoudi A, et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepatitis* 2011; 18: e516-e522.
  105. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593.
  106. Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 397-404.
  107. Di Martino V, Richou C, Cervoni JP, Sanchez-Tapias JM, Jensen DM, Mangia A, et al. Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future. *Hepatology* 2011; 54: 789-800.
  108. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. Efficacy of Ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology* 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.063.
  109. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: Ally-3 phase III

- study. *Hepatology* 2015;61:1127-1135.
110. Wyles DL, Ruane P, Sulkowski MS, Dietrich D, Luetkemeyer AF, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1503153.
  111. Shafran SD. HIV coinfecteds have similar SVR rates as HCV monoinfected with DAAs: it's time to end segregation and integrate HIV patients into HCV trials. *Clinical infectious diseases* 2015; 61: 1127-34.
  112. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015; published online Nov 11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61793-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61793-1).
  113. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015; 2: e319-e327.
  114. Okanou T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. *J Hepatol*. 1999; 30: 653-9.
  115. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer*. 2000; 87: 741-9.
  116. Takimoto M, Ohkoshi S, Ichida T, et al. Interferon inhibits progression of liver fibrosis and reduces the risk of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective multicenter analysis of 652 patients. *Dig Dis Sci*. 2002; 47: 170-6.
  117. Enokimura N, Shiraki K, Kawakita T, et al. Hepatocellular carcinoma development in sustained viral responders to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Anticancer Res*. 2003; 23: 593-6.
  118. 日本肝臓学会. C型肝炎治療ガイドライン (第4.1版) ([http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidlines/hepatitis\\_c](http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c)) p4

## 要約

HIV感染症の急性期に抗HIV療法を導入することによる長期的な有益性についての明確な結論は出ていないが、すべてのHIV感染者に対して治療を開始することが推奨されるという観点から、急性期においても治療を開始することを推奨する（BII）。治療開始後は、原則として治療を中断することなく継続する（AIII）。

## 1. 病態

HIVの感染経路は、性行為、薬物静注や針刺し曝露、母子感染などであるが、多くは性行為により膣や直腸などの粘膜を介して起こる。粘膜面から侵入したウイルス粒子は、CD4陽性Tリンパ球（以下、CD4細胞）やランゲルハンス細胞、マクロファージなどに直接感染しうるが、多くは粘膜内の樹状細胞にトラップされて近隣のリンパ臓器に運ばれる。その後、数日のうちに主に消化管のリンパ網内系組織内のCD4細胞に感染・増殖し、それから全身に広がっていく。このリンパ系組織内で増幅される期間はエクリップス（日蝕）期と呼ばれ末梢血中からHIVは検出されない<sup>1)</sup>。なお、HIV初感染（primary）のうち、急性期（acute）とは感染後30日以内、早期（recent）とは感染後6ヶ月以内を指すのが一般的であるが、明確な定義はない。

## 2. 臨床経過

HIVに初感染してから、通常1～6週間（ピークは3週間）の潜伏期の後に、40%～90%の感染者は、表XIII-1に示すような非特異的な急性感染徴候を呈する<sup>2)</sup>。伝染性単核球症やインフルエンザなどと症状や一般検査所見から区別することは困難であるが、他の性感染症（梅毒、淋病、コンジローマなど）の既往歴やリスクの高い性交渉（同性間性交、HIV流行地での性行為など）、静注薬物使用の有無などは、HIV感染症を疑うポイントとして重要である。

急性HIV感染症が疑われる場合、HIV-1抗原（p24）とHIV-1/HIV-2抗体の同時測定系（第4世代試薬）を用いたHIVスクリーニング検査を実施する<sup>3)</sup>。本法はHIV感染成立後約2週間程度で検出可能であり、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR法）による血中HIV RNA検査とウィンドウピリオドはほとんど変わらない。ただし、スクリーニング検査では約0.1～0.3%で偽陽性反応がみられることがあるため、確定診断のためにはウエスタンブロット法による抗体検査やRT-PCR法によるHIV RNA検出などの確認検査が必要である。この時期のHIV RNA量は通常 $10^5 \sim 10^8$ コピー/mLと著明に増加していることが多い。抗体陰性（もしくは保留）でHIV RNAのみが検出された場合には、4～6週間後に抗体検査を再検し、3ヵ月間以上は抗体が陽転していることを確認する（AI）。

感染初期に血中のCD4細胞数およびCD8細胞数は共に減少するが、数週間後には両者ともに増加してくる。ただし、CD8細胞の増加率の方が大きいためCD4/CD8比は逆転する<sup>2)</sup>。



表XIII-1 急性HIV感染症の主要な臨床症状

	頻度(%)
発熱	96
リンパ節腫脹	74
咽頭炎	70
発疹	70
筋肉痛・関節痛	54
血小板減少	45
白血球減少	38
下痢	32
頭痛	32
吐気・嘔吐	27
トランスアミナーゼ上昇	21
肝脾腫	14
口腔カンジダ	12
神経障害	6
脳症	6

文献2)より引用

HIVの増殖をコントロールするための重要な因子は、HIVに対するCTL（細胞障害性Tリンパ球）活性である。CTLにより体内のHIV量が減少するが、この間にHIVはすでに中枢神経系やリンパ組織に広範に播種しており、特に消化管のリンパ組織はHIVの増殖および潜伏部位（reservoir）としての役割を果たす。通常感染後6ヶ月前後に血中HIV RNA量がほぼ一定となり、これを“セットポイント”と呼ぶ<sup>4)</sup>。この“セットポイント”における血中HIV RNA量がその後の患者の予後に強く関連する。

### 3. 治療

急性期の症状はまれに長期間持続したり重症化したりする場合もあるが、通常は2～4週間後に自然に軽快する<sup>5)</sup>。解熱鎮痛薬などを用いた対症療法が必要となる場合もあるが、ステロイドの有用性は証明されていない<sup>5)</sup>。

HIV感染症の急性期において、抗HIV療法を導入することによる長期的ウイルス学的、免疫学的、および、臨床的な有益性についての明確な結論は出ていない。しかしながら、最近のいくつかの臨床研究の結果では急性期の早期治療によってセットポイントを下げることが示唆されており、また、極めてウイルス量が高い急性期に治療することによって他人へのウイルス伝播が低下するという観点から、急性期における治療開始が推奨される（BII）<sup>3)</sup>。急性期の症状を軽減するというメリットもある。妊婦においては母子感染を予防するために、できるだけ速やかに抗HIV療法を開始することが推奨される（AI）<sup>3)</sup>。ただし、治療開始にあたっては患者自身がリスクとベネフィットを十分に理解した上で、良好なアドヒアランスが保てることが重要である。急性期に抗HIV療法を開始するリスクとしては、副作用や服薬自体によるQOLの低下、治療が失敗した場合に薬剤耐性ウイルスが出現して将来選択できる治療薬の選択肢を狭める可能性などが挙げられるが、近年における抗HIV薬の進化により、これらの懸念は以前よりは小さくなっている。なお、急性期に治療を開始した場合、免疫機能障害者申請の際に1～4級の等級基準を満たさなくなる可能性があることに注意が必要である。

米国保健福祉省 (DHHS) のガイドライン (2016年版)<sup>3)</sup>、IAS-USA (International Antiviral Society-USA) ガイドライン (2014年版)<sup>6)</sup>、British HIV Association (BHIVA) ガイドライン (2015年版)<sup>7)</sup> および、European AIDS Clinical Society (EACS) ガイドライン (2015年版)<sup>8)</sup> など海外の主要なHIV治療ガイドラインでは、基本的にすべての急性期 (初期) HIV感染症患者に対して治療を開始することが推奨されるようになっている (AI~BII)。さらに、START試験<sup>9)</sup> やTEMPRANO試験<sup>10)</sup> などの最新の臨床試験の結果を受けて、その推奨度は高まりつつある。一方、BHIVAガイドラインでは<sup>7)</sup>、① 神経障害合併例、② エイズ発症例、③ CD4数<350/μL、④ 12週間以内のHIV検査陰性の初期感染例については、早期治療をより強く推奨するとして区別している。また、EACSガイドライン<sup>8)</sup> においても、① 症状が重篤もしくは遷延している例、② 神経障害合併例、③ 50歳以上、④ CD4数<350/μLの初期感染例では治療開始を「強く推奨する」のに対し、無症候性で、かつ、CD4数>350/μLの初期感染例では「推奨する」に留められている。

本ガイドラインでは、上記の複数のガイドラインの内容から、急性期における治療開始を推奨する (BII)。

抗HIV療法の開始を決定した場合には、血中HIV RNA量を検出限度以下にもっていくことが重要である (AIII)。抗HIV薬に対して耐性変異を有するウイルスが伝播される確率は欧米では数%~24.1%程度に及ぶと報告されている。日本国内の全国調査においても新規未治療症例における薬剤耐性症例が10%前後に何らかの薬剤耐性変異が観察されるため、治療を開始する前に薬剤耐性検査をおこなうことが推奨される (AIII)<sup>11)</sup>。治療薬は、慢性HIV感染者と同様でよいと考えられている。ただし、治療開始時に耐性検査の結果が得られない場合には、プロテアーゼ阻害剤 (PI) に対する高度の耐性変異は非ヌクレオシド型逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) に対する耐性変異よりも少ないため、PIベースの組み合わせによる治療を選択する方がよいという意見もある (AIII)。治療薬を決定する際には、副作用、薬の数、医療費などを考慮し、さらにウイルス抑制効果が不十分な場合、将来薬剤耐性ウイルスが出現する可能性があることなどを十分理解しておく必要がある。

急性HIV感染症に対して抗HIV療法を開始した場合に、治療を中断できるかについて、これまで多くの臨床研究が行われてきた<sup>12-14)</sup>。しかしながら、すべての急性期患者に対する治療が推奨されるに到った現在、その意義はあまり大きくない。急性HIV感染症に対する大規模臨床試験の一つであるSPARTAC (Short Pulse Anti Retroviral Therapy at HIV Seroconversion) 試験の成績によると、急性期に治療48週で中断した群でprimary endpointであるCD4数350/μL未満になるまでの期間が無治療群より65週間延長し、36週後のHIV RNA量が0.44 log<sub>10</sub>コピー/mL低かったこと、および、AIDS発症や死亡、重篤な有害事象については特に違いはみられなかったことなどが示されている<sup>15,16)</sup>。急性期に一時的な抗HIV療法をおこなうことによってHIV感染症の進行を遅らせる可能性があることや、治療中断による不利益は少ないようであるが、現時点では急性期においても治療の中断は実施すべきではないと考えられる (AIII)。

## 文献

1. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, et al. Acute HIV-1 Infection. N Engl J Med. 19: 1943-54, 2011.
2. Principles and practice of Infectious Disease. Mandell, Douglas, and Bennett's 8th edition, 1548-49, 2014.
3. DHHS: Guideline for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (January 28, 2016). (<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>)

4. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167-1170, 1996.
5. Chu C and Selwyn PA. Diagnosis and initial management of acute HIV infection. *Am Fam Physician*. 81; 1239-44, 2010.
6. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 30; 312: 410-25, 2014.
7. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (<http://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines.aspx>).
8. European AIDS clinical society(EACS) guideline (Version 8.0, October 2015) (<http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>).
9. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 373, 795-807, 2015.
10. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 373, 808-22, 2015.
11. HIV薬剤耐性検査ガイドラインver,9 (平成26年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班) ([http://www.hiv-resistance.jp/pdf/hiv\\_resistance\\_guideline\\_v9.pdf](http://www.hiv-resistance.jp/pdf/hiv_resistance_guideline_v9.pdf))
12. Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 340: 1683-1684, 1999.
13. Lori F. and Lisziewicz J. Structured Treatment Interruption for the Management of HIV Infection. *JAMA* 286; 2981-2987, 2001.
14. Hecht FM, Wang L, Collier A, et al. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Infect Dis*. 194, 725-33, 2006.
15. SPARTAC Trial Investigators, Fidler S, Porter K, Ewings F, et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med*. 368: 207-17, 2013.
16. Stöhr W, Fidler S, McClure M, et al. Duration of HIV-1 Viral Suppression on Cessation of Antiretroviral Therapy in Primary Infection Correlates with Time on Therapy. *PLoS One*. 8: e78287, 2013.

## 要約

1. 生後12～18カ月までは母親からの移行抗体の影響を受けるので、新生児・乳児の感染スクリーニングは抗体検査ではなく核酸増幅法（NAT）を用い、連続して2回NAT陽性であれば感染と確定する。
2. 抗HIV療法の開始はCD4陽性Tリンパ球（CD4）の数あるいはパーセントと、臨床症状およびHIV RNA量を総合して判断する。小児のCD4数の正常値は年齢によって異なるので、米国疾病管理予防センター（CDC）が2014年に改訂した年齢別CD4数によるHIV感染症の免疫学的ステージを参照する。
3. 1歳未満では病期進行のリスクが高く、HIV RNA量やCD4数を用いても進行リスクを正確に判断することが難しいため、感染が判明すれば全員で直ちに治療を開始する。
4. 1歳以上6歳未満ではCD4数が1000/ $\mu$ L未満で、6歳以上では成人と同様CD4数500/ $\mu$ L未満で治療開始を推奨する。いずれの年齢でもHIV RNA量が10万コピー/mL以上で治療開始を推奨する。
5. 小児HIV感染症においても、抗HIV薬を3剤併用してウイルス量をしっかり抑え込む治療が基本である。治療開始に当たっては、genotypeによる薬剤耐性試験を行い、小児が服用可能な剤形かどうか、アドヒアランスが維持できるかどうかを、保護者も含めてよく検討しておくことが大切となる。

小児がHIVに感染する経路は、主として周産期の母子感染である。幸い現在までのわが国における母子感染例はきわめて少ないが、逆にそのため、わが国での小児HIV感染症の臨床研究は困難であるので、本ガイドラインは原則的に米国保健福祉省の最新ガイドライン（US-DHHS 2015）<sup>1)</sup> に準拠し、また、WHO 2015<sup>2)</sup> および欧州のPENTA 2015<sup>3)</sup> も参考にして作成した。

## 1. 小児の抗HIV治療において考慮すべき重要項目

小児においてもHIV感染の病態は成人と同様であり、抗HIV治療に際してもウイルス学的・免疫学的な原則は成人と同様と考えてよい。しかし、以下にあげるような、小児に特有ないくつかの点を考慮しておかねばならない。

- 小児の感染の大部分は周産期に起きる。妊娠女性がHIVに感染しているか否かを早期に発見することが、母子感染をできる限り予防するためにも、感染小児に対する治療を適切に開始するためにも重要である。
- 周産期感染児の多くは、子宮内や出産時/後にAZT（ZDV）等の抗ウイルス薬への曝露を受けている。
- 周産期の感染は免疫系の発達過程において起こるので、免疫・ウイルスマーカーの動きや臨床症状が成人とは異なる部分がある。また、小児のHIV感染症では、発育への影響や神経系の異常にも注意を払う必要がある。
- 新生児期から思春期にかけては、成長に応じて薬の体内動態（分布・代謝・排泄）に変化が生じるので、薬の用量や毒性を個々に評価する必要がある。

- 投薬の際には、治療薬の剤形が小児に適切かどうかも考慮する必要がある。
- アドヒアランスの維持には、保護者も含めて十分な教育が必要となる。また、小児の精神的成長がアドヒアランスの変動に影響しやすいことにも注意を要する。

## 2. 小児におけるHIV感染症の診断

小児のHIV感染はほとんどが周産期に起きるので、妊婦のHIV感染を発見することがまずもって重要である。これにより母子感染の予防を行うことが可能となり、感染児の早期診断・治療も可能になる。

HIVに感染した母から生まれた新生児には、ハイリスク状態（妊娠中の抗HIV薬投与がないか、あっても分娩近くでHIV RNA量が1,000コピー/mL以上）では生後48時間以内に、それ以外では生後14～21日目に核酸増幅法（NAT）を用いたウイルス学的検査を行うべきである。母体血混入の可能性があるため臍帯血を用いて検査を行ってはならない。新生児のウイルス学的検査の中では、サブタイプBを検出するDNA PCRのデータが確立されており、生後48時間以内に約40%の症例でDNA PCRが陽性となり（このため生後すぐに最初の検査を行うという専門家もいる）、1週目の検出率は同レベルにとどまるものの、2週目になると検出率が上昇して、生後14日目には90%以上、生後3から6か月には100%で母子感染の診断が可能となる<sup>4) 5)</sup>。（生後すぐに行った検査が陰性だった場合は、生後14～21日目にも検査を行うことが勧められる）。RT-PCRによるRNA検査もDNA PCR検査に近い感度があることが示されているので、HIV RNA PCR検査を行ってもよい。いずれのウイルス学的検査を行うにしても、本ガイドラインでは、生後48時間以内、生後14日～21日、1～2か月、4～6か月の4ポイントで実施することを推奨する。

ウイルス学的検査が陽性の結果となった場合は、速やかに2度目の検査を行って確認する必要がある。HIV感染の可能性が疑われる場合にはニューモシスチス肺炎（PCP）の予防が必要となる（生後4～6週よりST合剤を開始し、1歳まではCD4数のいかに関わらず続ける）が、生後14～21日目および1か月以降の2回以上の検査が陰性であれば、HIV感染症の可能性はかなり低いと考えて、PCP予防を行わなくてもよい<sup>6)</sup>。さらに1か月目以降と4か月目以降の2回の検査が陰性ならば、HIV母子感染を否定できるが、多くの専門家は、生後12～18か月の抗体検査で陰性を再確認するようにしている。

血清学的検査は、母親からの移行抗体（子宮内で）があるため、乳児の感染スクリーニングには使えないが、生後6か月以降で1か月以上間隔をおいた2回以上のHIV IgG抗体検査が陰性であり、臨床的にもウイルス学的にも感染の証拠がなければ、HIV感染症はほぼ否定できる。抗体陰性を確認できない場合は、母親からの移行抗体が消失する生後12か月以降に検査を行うことが勧められ、12か月でも陽性が出る場合には、さらに15から18か月での検査が勧められている。周産期の母子感染が予防できても、カウンセリング不十分などにより、母乳や口移しの離乳食で水平感染することがまれに報告されるので、18か月以降の抗HIV抗体陽性はHIV感染を示唆し、**NATでの確認検査が必要である<sup>1)</sup>**。



### 3. 小児におけるHIV感染症のモニタリング

小児のCD4数の正常値は年齢によって異なるので、これまで6歳未満では年齢によるばらつきの少ないCD4パーセントを免疫学的マーカーとして用いることが勧められてきた。しかし短期的な病勢予測には6歳以上と同様にCD4数が有用であるとする研究結果が示されたことから<sup>7)</sup>、1歳以上の小児で治療の開始にあたってCD4の数とパーセントが乖離する場合、免疫学的マーカーとしてより低値のものが重視される。HIV感染小児のケアにおいても、免疫状態の把握が必須であるので、感染が確認されたら直ちにCD4数（パーセント）を測定し、その後も3～4カ月おきに測定することが勧められる（1歳未満ではステージの進行が早い傾向にあるため、1～2カ月おきの測定を勧める専門家もいる）。米国CDCが2014年に改訂した年齢別CD4数によるHIV感染症の免疫学的ステージ<sup>8)</sup>を表XIV-1に示した。また、同じくCDCによる小児HIV感染症の臨床分類を表XIV-2に示した。

HIV RNA量も成人と同様にモニターするが、小児は成人に比して一般にHIV RNA量が高い。周産期に感染した場合には、通常、出生時は低い（＜10,000コピー/mL）、その後生後2カ月目まで急速に増加して（多くが10万コピー/mL以上となる）、1歳以後の数年間でゆっくりと低下しセットポイントに落ち着くことが知られている<sup>8)</sup>。HIV RNA量が高い患児のほうが病期の進行が速い傾向にあるが、12カ月未満では病期進行リスクを示唆するRNA量の閾値を決めることは難しく、12カ月以降では10万コピー/mL以上が高リスクと考えられている<sup>10) 11)</sup>。

表XIV-1 年齢別CD4数\*によるHIV感染症の免疫学的ステージ（CDC, 2014）

免疫学的ステージ	CD4数（/μL） （%）		
	1歳未満	1～5歳	6歳以上
1	≥1,500 (≥34)	≥1,000 (≥30)	≥500 (≥26)
2	750-1,499 (26-33)	500-999 (22-29)	200-499 (14-25)
3(AIDS) <sup>§</sup>	<750 (<26)	<500 (<22)	<200 (<14)

\* 絶対数が得られない場合は%で判断する

§ AIDSの指標となる日和見感染症が診断されたらCD4数によらずステージ3に分類する

表XIV-2 小児(13歳未満) HIV感染症の臨床分類（CDC, 1994）

N 群(無症候)	HIV感染症によると考えられる症候がない、またはA群の症状の1つがある
A 群(軽症)	B群またはC群の症状が無く、以下の症状のうちの2つ以上がある リンパ節腫脹(対称性を1つに数え、0.5cm以上の2カ所)、肝腫大、脾腫大、皮膚炎、耳下腺炎、反復性または持続性の上気道炎・副鼻腔炎・中耳炎
B 群(中等症)	A群またはC群の症状の他に、以下の例を含むHIV感染症による症状がある 30日超の貧血(<8g/dl)・好中球減少(<1000/μL)・血小板減少(<10万/μL)、細菌性の髄膜炎・肺炎・敗血症、生後6カ月以降で2カ月超のカンジダ症・驚口瘡、心筋症、新生児サイトメガロウイルス感染症、慢性下痢、肝炎、反復性単純ヘルペス口内炎、新生児単純ヘルペス性気管支炎・肺炎・食道炎、2回以上または1皮節以上の帯状疱疹、平滑筋肉腫、リンパ球性間質性肺炎(LIP)、腎症、ノカルジア症、1カ月以上続く発熱、新生児トキソプラズマ症、播種性水痘
C 群(重症)	AIDS指標疾患(LIPを除く)の症状がある

## 4. 抗HIV療法の開始時期

小児においても、多剤併用治療は効果的であり、ウイルス増殖を抑制し免疫系の破壊を食い止めて、日和見感染や臓器障害のリスクを減少させられる<sup>12)</sup>。また生後3ヵ月までに抗HIV療法を開始した64例と待機した26例の比較では、開始群で運動および神経学的発達が優れていたとの報告がある<sup>13)</sup>。しかしながら、抗ウイルス薬には短期的あるいは長期的な副作用の問題があり、さらに小児に対する投与量や安全性に関する十分なデータがあるとはいえない。また、治療に当たってはアドヒアランスの維持が確保できることが絶対条件であり、治療薬に対して耐性のウイルスがひとたび出現すれば、将来の治療法の選択が制限されることも認識しておく必要がある。

ヨーロッパと米国の8つのコホートと9つの臨床試験（HPPMCS）によるメタアナリシスが報告され<sup>14)</sup>、4,000人近い小児無治療患者の1年以内のAIDS発症リスクがまとめられている（表XIV-3）。この報告によれば、1歳を越えてからは、CD4パーセントが25%以上であれば1年以内のAIDS発症は10%未満にとどまり、死亡率も2%未満となっている。しかし、1歳以下の乳児のAIDS発症・死亡のリスクは、CD4パーセントが25%以上あってもかなり高い。また、すべての年齢層で、CD4パーセントが15~20%以下となると、AIDS発症リスクが高まることが分かる。1年以内のAIDS発症リスクが10%を越えるというのは、治療開始を考慮する妥当な線だと考えられる。

1歳未満の乳児では病期の進行が速く、また、検査値から病期進行のリスクを明確に予測できないことから、1歳未満では検査値にかかわらず診断から1ないし2週間以内に直ちに治療を開始することが推奨される<sup>15)</sup>が、1歳以上の児では、年齢層によって治療開始判断の根拠となる検査値がいくらか異なってくる。

表 XIV-3 無治療あるいは AZT 単剤治療を受けた小児が 1 年以内に AIDS を発症するリスクの予測値

CD4 パーセント							
年 齢	5%	10%	15%	20%	25%	30%	40%
6ヶ月	65	51	40	31	25	20	16
1歳	56	40	29	21	16	13	9.9
2歳	46	29	18	12	8.8	7.2	5.9
5歳	31	15	7.6	4.7	3.6	3.1	2.9
10歳	20	7.4	3.4	2.2	1.9	1.8	1.7

HIV RNA量(コピー/mL)			
年 齢	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>4</sup>
6ヶ月	24	14	11
1歳	21	11	7.8
2歳	19	8.1	5.3
5歳	17	6.0	3.2
10歳	16	5.1	2.2

青色は10%以上のAIDS発症率を示す  
Dunn D et al. Lancet. 362:1605, 2003より作成

## < 1歳未満の乳児に対する抗HIV治療 >

病期進行のリスクは1歳以下の乳児で明らかに高いことが分かっているものの、この年代の乳児の病期進行リスクを判断するための信頼性のある検査値がないのが現状である。CD4数が低く、HIV RNA量が高いほど、進行が速い傾向はあるものの、進行群と非進行群との間にはかなりの重なりが見られることから、これらの検査値から一概にリスクを判断することはできない。

全体にAIDS発症や死亡のリスクが高いことを考慮して、**いずれのガイドライン<sup>13)</sup>も1歳未満の小児に対しては、臨床症状や免疫学的ステージ、HIV RNA量にかかわらず、診断がなされたら直ちに全員に抗HIV治療を開始すべきだとしている。**実際、生後3カ月未満の乳児では、CD4数が25%以上あって無症候であっても、ARTを開始することで死亡率を4分の1に低下させられるとの報告がある<sup>15-17)</sup>。

1歳未満で治療を開始し、リスクの高い乳児期を乗り切ったあとに、戦略的な治療中断 (STI) が可能かどうかに関しては、現時点ではデータが十分ではない<sup>17)</sup>。上述したメタアナリシス (表XIV-3) のデータでは、1歳以降では病期の進行リスクが減少してくるよう見えるが、これは乳児期を無治療でも乗り切れた患児についてのデータであり、このデータをもとに1歳以降にSTIを行った場合の予後を判断するわけにはいかない。

## < 1歳以上の小児に対する抗HIV治療 >

**1歳を越えるとAIDSの進行は1歳未満の乳児よりも遅くなっていくので、これまでは治療を遅らせるというオプションも示されてきたが、WHO 2015<sup>2)</sup> とUS-DHHS 2015<sup>1)</sup> では全ての感染児への治療開始を推奨ないし考慮すべきとしている。**臨床症状を伴う場合は、免疫学的・ウイルス学的パラメーターの如何にかかわらず治療を行うのが原則であるが、小児で、どの程度の症状が出現したら治療が必要かの明確な判断材料はない。**US-DHHS 2015では、臨床分類のBまたはC群か、年齢別CD4数によるHIV感染症の免疫学的ステージが2または3で治療開始を推奨している (表XIV-4)。**欧州のPENTA 2015<sup>3)</sup> では1歳から2歳では、CD4パーセント25%以下あるいはCD4数1,000/ $\mu$ L以下で、3歳から5歳ではCD4パーセント25%以下あるいはCD4数750/ $\mu$ L以下で、6歳以上ではCD4数350/ $\mu$ L以下で治療開始を推奨している。**ウイルス量 (HIV RNA量) に関しては、US-DHHS 2015、PENTA 2015ともに、CD4数に関わらず10万コピー/mL以上を治療の目安 (PENTA 2015は3歳以上について) としている。**しかし、臨床症状や免疫異常のない小児で治療開始を考慮すべきウイルス量の閾値に関しては議論があり、HIV RNA量が5万~10万コピー/mLでも治療を考慮するという専門家もいる。

小児に対する抗HIV療法では、服薬が遵守されているかどうか細心の注意を払う必要がある。幼小児の服薬は保護者に依存するので、処方内容をよく理解させるため、治療を決定するプロセスに保護者と患児をいっしょに参加させ、アドヒアランスの重要性をよく説明する。また、治療開始後も頻回に服薬状況を観察する必要がある。

表XIV-4 小児HIV感染症の治療開始（注1）基準（US-DHHS 2015より作成）  
（小児の推奨評価の基準は成人と異なる。P4を参照。）

年齢	基準	推奨度
12週未満	臨床症状や免疫・ウイルスマーカーの如何に関わらず	直ちに(注2)治療(AI)
12週以上1歳未満	臨床症状や免疫・ウイルスマーカーの如何に関わらず	直ちに治療(AII)
1歳以上 6歳未満	臨床分類C群または免疫学的ステージ3 臨床分類B群または免疫学的ステージ2 HIV VL>10万コピー/mL 無症状か軽微な症状(注3)で、CD4 ≥ 1000/μL	直ちに治療(AI*) 治療(AII) 治療(AII) 治療を考慮(BIII)
6歳以上	臨床分類C群または免疫学的ステージ3 臨床分類B群 免疫学的ステージ2のCD4<350 免疫学的ステージ2のCD4 350-499 HIV VL>10万コピー/mL 無症状か軽微な症状(注3)で、CD4 ≥ 500/μL	直ちに治療(AI*) 治療(AII) 治療(AI*) 治療(AII*) 治療(AII) 治療を考慮(BIII)

(注1)事前に服薬アドヒアランスについて保護者と十分に話し合ってから始める

(注2)診断から1ないし2週間以内

(注3)表XIV-2のA群、N群、あるいは、B群でも1回のみ重篤な細菌感染症

## 5. 治療薬の選択

小児HIV感染症においても抗HIV薬3剤以上の併用療法を行い、ウイルスの複製をできる限り抑え込むのが基本である。ウイルス量が成人よりも高い小児では、4剤併用のほうが3剤併用よりも効果が高い可能性を示唆する報告も以前は散見されたが<sup>12) 18)</sup>、いずれも症例数が少なく、臨床的な予後改善において現在の抗HIV薬による3剤併用が4剤併用より劣るというエビデンスはない。現在の初回治療の原則は、成人と同様、バックボーンの内NRTI 2剤に、NNRTIもしくはritonavirでブーストしたPIをキードラッグとして組み合わせる3剤併用療法である。キードラッグとしてのINSTI (RALとDTG)は小児の初回治療での安全性と有効性のデータが少ないことから現状では代替処方位置づけられる(表XIV-5)。

バックボーンとして推奨されるNRTIsは、3カ月以上ではABC+ (3TC or FTC) (AI)、思春期でTanner Stage 4以降ではTDF+ (3TC or FTC) (AI\*)、そしてどの年齢であってもAZT+ (3TC or FTC) (AI\*)である。

キードラッグとして推奨されるPIは、修正在胎期間42週以上かつ生後2週以上で3歳未満はLPV/r (AI)、3歳以上で6歳未満はLPV/r (AI\*)、6歳以上ではLPV/rかATV+low-dose RTV (AI\*)である。3歳以上で12歳未満は1日2回のDRV+low-dose RTVが、12歳以上は1日1回のDRV+low-dose RTVも使用可能(AI\*)とされる。

キードラッグとして推奨されるNNRTIは、3歳以上でEFV (AI\*)である。NVPはどの年齢にも使用可能とされるが、2カ月以上3歳未満でLPV/rと比較した場合の治療失敗率が高かったとする研究があり適応が限られる<sup>19)</sup>。

小児では成人以上にアドヒアランスが低下しやすいことを考慮して、キードラッグにはNNRTIよりもブーストしたPI(薬剤耐性の障壁が高い)を好む専門家もいる。治療開始に当たってはアドヒアランスと耐性の関係を患者と保護者にしっかり説明しておかねばならない。低年齢では薬剤の味(リトナビル含有シロップで問題となりやすい)と剤形(パウダー、シロップ、錠剤など)が忍容性に大きく影響する。

AZTの単剤投与は、HIV感染の有無が不明の生後6週未満の新生児感染予防に限るべきであり、ひとたび感染が確認された場合は、直ちに多剤併用治療を開始すべきである(治療を遅らせる場合でも、AZT単剤投与は中止すべきである)。米国では治療開始前の小児が薬剤耐性ウイルスを持っている頻度が上昇してきており、



その耐性パターンは母子感染予防のため母親に投与されていたレジメンから推定するのは困難とされる。現在では、初回治療を開始する前にgenotypeによる薬剤耐性検査を行うことが推奨されている。(ただし、薬剤耐性検査を行ってから治療するほうが、治療の成功率が高いという明確なデータはまだない)。

表XIV-5と図XIV-1, 2に現在推奨される年齢別の治療薬の組み合わせ、表XIV-6に各治療薬の小児用量と留意点をまとめた。小児でのRCTは限られていることから、推奨処方多くは、成人での臨床試験のデータと、小児でのphaseI/II試験における安全性・薬物動態データに基づいて提唱されている。表XIV-6は米国での薬剤の認可に基づいて作成したが、小児用量は成人におけるほど確立しておらず、新しいデータが出るたびにしばしば変更が加わるので、いつも最新の情報を確認していただくことをお勧めする。新生児・乳児ではとりわけ血中濃度の個人差が大きくなるので、薬剤血中濃度のモニター (TDM) も考慮される。

表XIV-5 小児HIV感染症の初期治療に推奨される組み合わせ (US-DHHS 2015)  
(小児の推奨評価の基準は成人と異なる。P4を参照。)

(a)

非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) を含む組み合わせ	
推奨処方	2NRTIs (下記bを参照・以下同様) + EFV (3歳以上) (AI*)
代替処方	2NRTIs + NVP (2週以上) (注1) (AI)
プロテアーゼ阻害薬 (PI) を含む組み合わせ	
推奨処方	2NRTIs + LPV/r (修正在胎期間42週以上、かつ生後2週以上で3歳未満) (AI) 2NRTIs + LPV/r (3歳以上、6歳未満) (AI*) 2NRTIs + rtvブーストのATV or LPV/r (6歳以上) (AI*)
代替処方	2NRTIs + rtvブーストのATV (体重10kg以上の3ヵ月以上、6歳未満) (AI*) 2NRTIs + 1日2回のrtvブーストのDRV (3歳以上、12歳未満) (AI*) 2NRTIs + 1日1回のrtvブーストのDRV (12歳以上) (注2) (AI*)
インテグラーゼ阻害薬 (INSTI) を含む組み合わせ	
代替処方	2NRTIs + RAL (2歳以上) 2NRTIs + DTG (体重40kg以上の12歳以上)
特別な事情でのみ選択される組み合わせ	
	2NRTIs + rtvブーストのFPV (6ヵ月以上) (AI*) 2NRTIs + NFV (2歳以上) (BI*) 2NRTIs + RAL (体重3kg以上の生後4週以上) 2NRTIs + DTG (12歳以上) 2NRTIs + ブーストなしのATV (13歳以上かつ39kg以上の未治療の青少年のみ) (BI*)

(注1) 思春期以降の女子でCD4>250、男子でCD4>400には禁忌

(注2) 以下の薬剤耐性変異例では1日2回で投与

(V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V)

(b)

核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)の組み合わせ方	
推奨	AZT+ (3TC or FTC) (13歳未満) (AI*) ABC+ (3TC or FTC) (3ヵ月以上) (AI) (注1) TDF+ (3TC or FTC) (Tanner Stage 4か5の思春期) (AI*)
代替処方	AZT+ (ABC or ddl) (BI) ddl+ (3TC or FTC) (BI*) AZT+ (3TC or FTC) (13歳以上) (AI*) TDF+ (3TC or FTC) (小児およびTanner Stage 3の思春期) (BI*)
特別な事情でのみ選択	d4T+ (3TC or FTC) (全年齢) TDF+ (3TC or FTC) (2歳以上とTanner Stage 1か2の前または早期思春期) (注2)

(注1) 米国ではABC使用開始前に HLA-B\*5701 対立遺伝子の有無確認が推奨され、陽性では用いない。(AI\*)

(注2) 他のNRTIに耐性・HBV感染合併・ABCが使えずに1日1回療法を希望する場合など



図 XIV-1 小児の初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組合せ (US-DHHS2015 より作成)

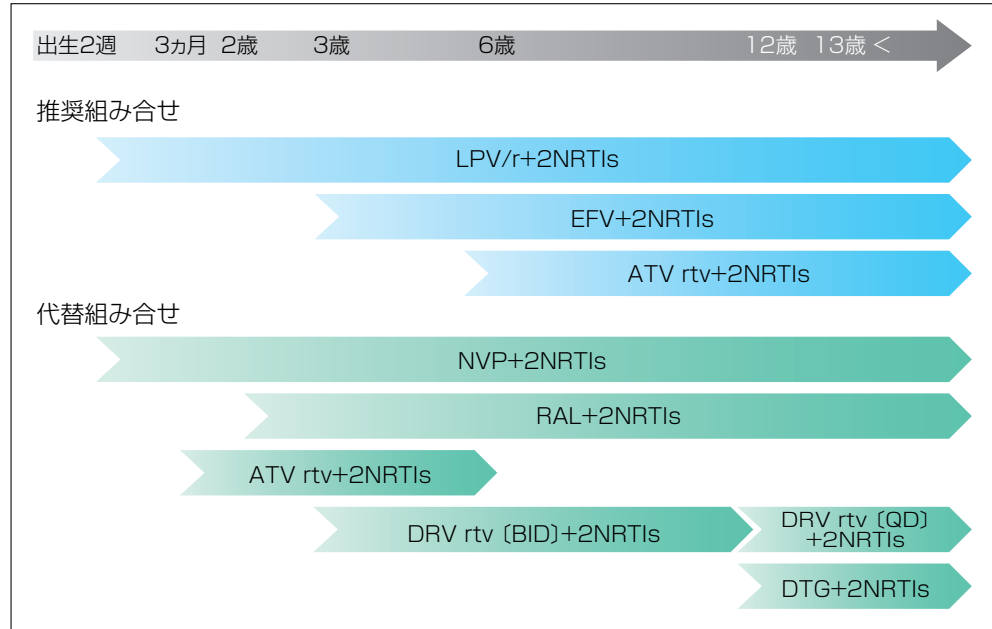
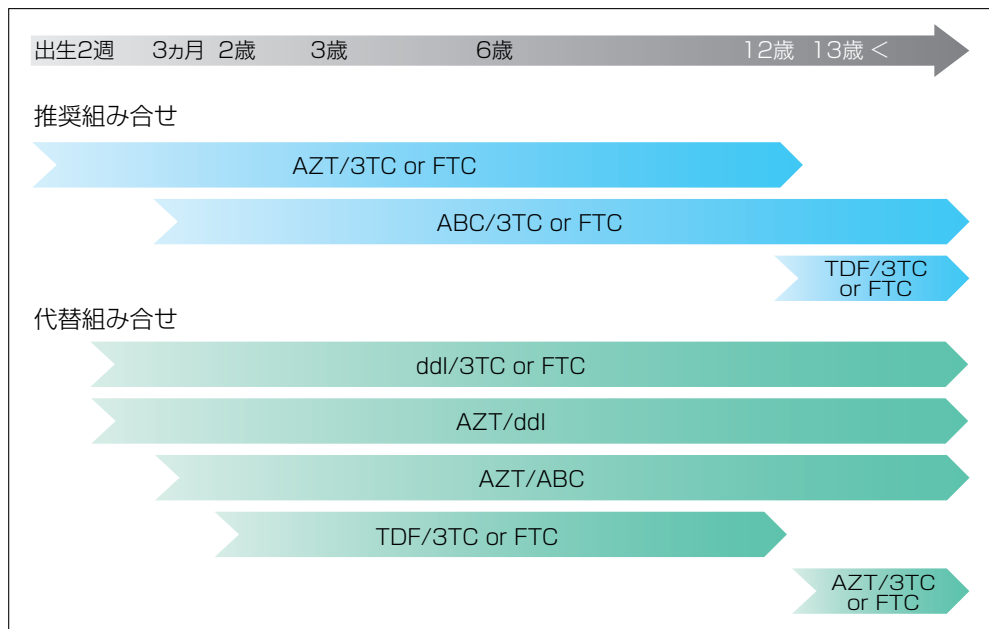


図 XIV-2 小児の初回治療として選択すべき 2NRTIs の組合せ (US-DHHS2015 より作成)



表XIV-6-1 小児の主な抗HIV治療薬 (NRTI)

薬 剤 名	国内で 利用出来る 小児用剤形	特記事項	小児への投与量
ジドブジン (レトロビル) AZT, ZDV	注射薬* シロップ*	6週から18歳までの小児では体重換算の用量調節も可 で、4-9kgでは12 mg/kg、9-30kgで は9mg/kg、30kg 以上は300mgを 1日2回POとする	母子感染予防(生後6週まで) (30週未満) 遅くとも生後6-12時間以内から、2mg/kg PO (1.5mg/kg IV)を 12時間毎。4週間経過後は3mg/kg PO (2.3mg/kg IV) (30週以後35週未満) 遅くとも生後6-12時間以内から、2mg/kg PO (1.5mg/kg IV)を 12時間毎。2週間経過後は3mg/kg PO (2.3mg/kg IV) (35週以後) 遅くとも生後6-12時間以内から、4mg/kg PO (3mg/kg IV)を 12時間毎。 小児(6週から18歳まで) 180- 240mg/m <sup>2</sup> PO を1日2回あるいは160mg/m <sup>2</sup> POを 1日3回
ジダノシン (ヴァイデックス) ddl			新生児/乳児(2週から8ヵ月まで) 100mg/m <sup>2</sup> を12時間毎と なっているが、4ヵ月以前については 50mg/m <sup>2</sup> を12時間毎でよい 小児(8ヵ月以降) 120mg/m <sup>2</sup> を12時間毎(最大1回200mg) *6~18歳の体重20kg以上の児でヴァイデックスECを飲める ようになつたら、体重20-25kgは200mgを1日1回、 体重25-60kgは250mgを1日1回、 体重60kg以上は400mgを1日1回でよい
ラミブジン (エビビル) 3TC	液 剤*		新生児(生後4週まで) 2mg/kgを1日2回 小児 4mg/kgを1日2回(体重14kg以上の児では150mg 錠を半割使用などでの投与量換算も可能)
エムトリシタピン (エムトリバ) FTC		米国では液剤あり	新生児/乳児(生後3ヵ月まで) 3mg/kgを1日1回 小児(3ヵ月から17歳) 6mg/kgを1日1回(最大240mgまで) 体重33kg以上では200mg cap.1日1回
スタブジン (ゼリット) d4T			新生児(生後13日まで)0.5mg/kgを1日2回 小児(14日以降) 体重30kg未満1mg/kgを1日2回 体重30kg以上60kg未満30mgを1日2回
アバカビル (ザイアジェン) ABC	液 剤*	HLA-B*5701の 検査をしてからの 使用を米国では推奨	生後3ヵ月未満の児への使用は現在認められていない 小児(3ヵ月以降) 8mg/kgを1日2回(最大300mgを1日2回まで)、 または16mg/kgを1日1回(最大600mgを1日1回) *思春期には300mgを1日2回(成人用量)でよい
テノホビル (ビリアード) TDF		事前にHBV感染の スクリーニング 他のARVとの合剤 (Truvada等)で 使われることが多い	2歳以上12歳未満 8mg/kg 1日1回 12歳以上かつ体重35kg以上 300mgを1日1回 開始前に血清Crと尿中の蛋白・糖で腎機能を確認し、 開始後も定期的検査が推奨される

\* は厚生労働省・AIDS治療薬研究班より入手可能

XIV

小児、  
青少年期における抗HIV療法

表XIV-6-2 小児の主な抗HIV治療薬 (NNRTI)

薬 剤 名	国内で 利用出来る 小児用剤形	特記事項	小児への投与量												
ネビラピン (ビラミューン) NVP	シロップ*	最初の2週間は半量、つまり1日1回で開始し、皮疹などの副作用がないことを確認後に1日2回のフルドーズに上げる	<p>新生児(14日以内) 母子感染予防でAZTに追加する場合、初回を生後48時間以内、2回目を初回2日後、3回目を2回目の4日後に投与 (体重1.5-2 kg:8 mg/dose、&gt;2 kg:12 mg/dose)</p> <p>生後15日以降8歳未満 200mg/m<sup>2</sup>(最大200mg)を1日2回</p> <p>8歳以上 120-150mg/m<sup>2</sup>(最大200mg)を1日2回</p>												
エファビレンツ (ストックリン) EFV		3歳未満での適切な投与量のデータはない 妊娠するかもしれない女性では潜在的な催奇形性のリスクがあるので投与計画は慎重に	<p>新生児/乳児 投与を認められていない</p> <p>小児(3歳以上)</p> <table border="0"> <tr> <td>10kg以上15kg未満</td> <td>200mgを1日1回</td> </tr> <tr> <td>15kg以上20kg未満</td> <td>250mgを1日1回</td> </tr> <tr> <td>20kg以上25kg未満</td> <td>300mgを1日1回</td> </tr> <tr> <td>25kg以上32.5kg未満</td> <td>350mgを1日1回</td> </tr> <tr> <td>32.5kg以上40kg未満</td> <td>400mgを1日1回</td> </tr> <tr> <td>40kg以上</td> <td>600mgを1日1回</td> </tr> </table>	10kg以上15kg未満	200mgを1日1回	15kg以上20kg未満	250mgを1日1回	20kg以上25kg未満	300mgを1日1回	25kg以上32.5kg未満	350mgを1日1回	32.5kg以上40kg未満	400mgを1日1回	40kg以上	600mgを1日1回
10kg以上15kg未満	200mgを1日1回														
15kg以上20kg未満	250mgを1日1回														
20kg以上25kg未満	300mgを1日1回														
25kg以上32.5kg未満	350mgを1日1回														
32.5kg以上40kg未満	400mgを1日1回														
40kg以上	600mgを1日1回														

\* は厚生労働省・AIDS治療薬研究班より入手可能

表XIV-6-3 小児の主な抗HIV治療薬 (PI)

薬 剤 名	国内で 利用出来る 小児用剤形	特記事項	小児への投与量
ネルフィナビル (ビラセプト) NFV			2歳未満では薬剤血中濃度に個人差が大きいため推奨されない 小児(2歳から13歳) 45~55mg/kgを1日2回(薬剤血中濃度の個人差が大き いことに注意)
ロピナビル・ リトナビル配合剤 (カレトラ) LPV/r	液 剤	/kg換算と/m <sup>2</sup> 換算 の投与量調節法が あるが、/m <sup>2</sup> 換算の 方式を示す。 米国には 100mgLPV/ 25mgRTVの小児 用錠もある	修正在胎期間42週未満、かつ生後14日未満では毒性が高く禁忌 乳児(14日以上12ヵ月未満) LPV/rで300mg/75mg/m <sup>2</sup> (または16mg/4mg/kg) を1日2回 小児(12ヵ月以上18歳以下) LPV/rで300mg/75mg/m <sup>2</sup> (最大400mg/100mg) を1日2回
アタザナビル (レイアタツ) ATV		6歳未満の小児への 適切な投与量のデ ータは不十分。また、 3ヶ月未満では高ビ リルビン血症のリス クのため使用するべ きでない。	新生児/乳児 使用を認められていない 小児(6歳以上18歳未満)では、下記を1日1回食事とともに 15kg以上20kg未満 ATV 150mg + RTV 100mg 20kg以上40kg未満 ATV 200mg + RTV 100mg 40kg以上 ATV 300mg + RTV 100mg (13歳以上かつ40kg以上の小児の初回治療では、RTVを服 用できない場合、ATV400mgも可だが、RTV併用を推奨す る)
ホスアンプレナビル (レクシヴァ) FPV		米国では液剤あり	小児(6ヵ月以上18歳未満)では、下記を1日2回食事とともに 11kg未満 FPV 45mg/kg + RTV 7mg/kg 11kg以上15kg未満 FPV 30mg/kg + RTV 3mg/kg 15kg以上20kg未満 FPV 23mg/kg + RTV 3mg/kg 20kg以上 FPV 18mg/kg + RTV 3mg/kg
ダルナビル (ブリジスタ) DRV		米国には75mg錠 と液剤あり 3歳未満の小児には 禁忌	小児(3歳以上かつ10kg以上、18歳未満)では、下記を1日2回食 事とともに 10kg以上11kg未満 DRV 200mg + RTV 32mg 11kg以上12kg未満 DRV 220mg + RTV 32mg 12kg以上13kg未満 DRV 240mg + RTV 40mg 13kg以上14kg未満 DRV 260mg + RTV 40mg 14kg以上15kg未満 DRV 280mg + RTV 48mg 15kg以上30kg未満 DRV 375mg + RTV 48mg 30kg以上40kg未満 DRV 450mg + RTV 100mg 40kg以上 DRV 600mg + RTV 100mg 思春期(12歳)以降では、下記を1日1回食事とともに 30kg以上40kg未満 DRV 675mg + RTV 100mg 40kg以上 DRV 800mg + RTV 100mg 18歳以上で治療経験あり、薬剤耐性変異陽性例では、下記を1日 2回食事とともに DRV 600mg + RTV 100mg

表XIV-6-4 小児の主な抗HIV治療薬 (INSTI)

薬 剤 名	国内で 利用出来る 小児用剤形	特記事項	小児への投与量
ドルテグラビア (デビケイ) DTG			12歳以上かつ体重40kg以上で、未治療あるいはインテ グラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験ありで 50mg、1日1回、食事に関係なく
ラルテグラビア (アイセントレス) RAL		米国では、 チュワブル錠と液剤 あり	生後4週以上かつ体重3kg以上で 6mg/kgの液剤を1日2回、食事に関係なく 2歳以上、12歳未満で 6mg/kgのチュワブル錠を1日2回、食事に関係なく 12歳以上で 400mg錠を1日2回、食事に関係なく

XIV

## 6. 抗レトロウイルス療法の変更

治療変更が考慮されるのは、治療の失敗、副作用や服薬困難、他のレジメンの方が現在のレジメンよりも優れているという新しいデータが示された場合、などである。

このうち治療の失敗は、ウイルス学的・免疫学的・臨床的の3つの指標から判断され、通常は、まずウイルス学的失敗が最初に起き、続いて免疫学的な指標の低下が起きて、最終的に臨床的な失敗へとつながる。しかし、小児では、ウイルス学的失敗の判断が成人以上に難しい。これは、小児（特に乳児）のHIV RNA量が成人と比べると高く、ウイルス量の減少に時間を要することと、強力な治療を行っていても血漿中HIV RNA量を検出感度以下にできないことがしばしばあることによる。HIV RNA量が1,000から50,000コピー/mLで検出され続けている治療児でも、高いCD4パーセントを保てて、臨床的によい経過をたどっていることもある。しかし、ウイルス複製を十分に抑えきれていなければ、耐性変異獲得のリスクは高まると考えられ、どの程度のウイルス量が持続して残存することまでを許容するかに関しては、専門家の間でもまだ議論がある。表XIV-7に、現在の米国のガイドラインが提唱する治療失敗の判断指標をまとめた。治療失敗の判断は慎重に行う必要があり、1回の検査値だけで判断することは戒めねばならない。

成人同様に小児でも治療の失敗と鑑別すべき病態として免疫再構築症候群 immune reconstitution inflammatory syndrome：IRISがある。小児では結核、BCG、水痘帯状疱疹によるIRIS報告が多く、他に非結核性抗酸菌症、単純ヘルペス、クリプトコッカス、肺炎球菌敗血症、重症脂漏性湿疹もあげられている<sup>20</sup>。IRISでは通常治療薬を変更・中止しないが、ステロイドを併用することが多い（IX章参照）。

## XIV

表XIV-7 小児HIV感染症において治療変更を考慮する場合

<p>ウイルス量による判断 (1週間以上の間隔を おいた2回以上の検査値 を見て判断する)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治療によるウイルス量の低下が不十分 治療開始8-12週後においてもウイルス量がベースラインから1.0 log<sub>10</sub>以上減少しないか、治療開始後6か月してもウイルス量が200コピー/mL未満にまで減少しない場合。</li> <li>● ウイルス量の再上昇 いったん検出感度以下にまで減少したHIV-RNAが、たびたび検出されるようになった場合。 ときに1000コピー/mL未満の低いウイルス量が検出されることはよくあるので、ウイルス学的失敗と考えなくてもよいが、1000コピー/mLを超えるウイルス量が続けて検出されたときはウイルス学的失敗を疑う。</li> </ul>
<p>免疫学的側面からの判断 (1週間以上の間隔を おいた2回以上の検査値 を見て判断する)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治療による免疫の改善が不十分 5歳未満でCD4&lt;15%の高度の免疫低下がある患児で、最初の1年間の治療でCD4が5%以上改善しない場合。 5歳以上ではCD4&lt;200/μLの高度の免疫低下がある患児で、絶対数で50/μL以上の改善が最初の1年で見られない場合。</li> <li>● 免疫低下の持続 5%以上のCD4陽性Tリンパ球の減少が持続する場合(5歳以上では、CD4陽性Tリンパ球の絶対数が治療前のベースラインよりも低下する場合)。</li> </ul>
<p>臨床的側面からの判断</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 進行性の神経発達遅延。</li> <li>● 栄養が十分なのに成長障害(体重増加速度の持続的低下)が認められる場合。</li> <li>● AIDS指標疾患の再燃・持続や、他の重大な感染症が見られる場合。</li> </ul>



## 7. 変更する治療薬の内容

治療が失敗した場合には、アドヒアランスの不良、体内の治療薬濃度が適切な値に達していない、使用している薬がウイルスを抑えられなくなっている（薬剤耐性ウイルスの出現）などの原因が考えられ、何が原因なのかをまず検討することが重要である。アドヒアランスの不良は、治療がうまく行かない場合に第一に検討すべき事項であり、最も多い原因でもある。薬の服用歴を詳細に検討し、小児の服薬アドヒアランスに影響しやすい家庭環境の社会心理的な分析が必要となることもある。場合によっては、DOT（directly observed therapy）を行って評価し直してみることも考慮される。また、小児では薬の体内レベルの個人差が大きいことも一因となり得るので、可能ならば、薬剤の血中濃度をモニターすること（TDM）も考慮したい。

副作用や服薬不良が原因で治療薬を変更する際には、異なる副作用の薬剤を選ぶ。

服薬が良好であるにもかかわらず治療効果が十分でないときは、効果が不十分な原因と今までに使われた薬の種類を検討し、薬剤耐性検査を行ったうえで、新たな治療薬を選択することになる。新たな処方も、できるかぎり有効な薬剤を併用することで、ウイルス量をしっかり抑えるようにすべきである。ウイルス量を十分に低下させる治療が困難なときは、将来に可能な薬剤選択肢を残すことを考えながら（VI章で解説したように、1剤のみが有効なレジメンではその薬剤に対する耐性を容易に誘導して、将来の治療選択肢を狭めることになる）、免疫学的・臨床の状態を維持できそうな治療を続けることがある。その際には、ウイルス量が抑えられている患児以上に頻回の状態観察が必要となるし、可能な限り早期にウイルス量をしっかり抑えられる治療に持っていけるよう意識しておくべきである。（場合によっては、小児での使用が承認されていない薬剤の使用を検討することもあり得るが、その際にはHIV感染症の専門家とよく相談する必要がある）。多剤耐性により治療が困難となり、臨床的な病期も進行している場合には、患児のQOLも考慮して治療内容を話し合うことも必要となる。

治療薬を変更する際には、再度、保護者も含めて処方内容の遵守についてよく話し合う必要がある。また、変更後も頻回に服薬状況を確認する必要がある。

## 8. 思春期における抗HIV療法

薬の投与量は、年齢によって決めるのではなく、Tannerのstaging（思春期進度）を考慮し<sup>21)</sup>、思春期早期（Tanner 1～2）では小児の用量に従い、それ以降の青少年（Tanner 3～5）は成人の用量に従う方式が従来用いられてきた。ただし、Tannerのstagingを用いても実年齢を用いても薬剤動態を正確に予測することは困難とされ、また、周産期に感染した児では思春期が遅延しやすいことにも注意を要する。小児用量から成人用量への移行期には、薬の効果や毒性について慎重に経過を観察する必要がある。必要に応じ、血中の薬剤濃度をモニターすること（TDM）も考慮される。

なお、薬剤の長期的な副作用として、成人と同様、リポジストロフィーや脂質代謝異常などが目立ってきており、ボディーイメージを気にしやすいティーンエージャーでは、リポジストロフィーによるアドヒアランスへの悪影響も懸念されている。小児から思春期にかけては、精神的な成長とともにアドヒアランスが急に変動しやすいことも指摘されており、成人以上にアドヒアランスの維持には配

慮が必要となる<sup>22)</sup>。

性的に活発で妊娠の可能性のある青年女性には、妊娠初期に胎児がEFVに曝露すると催奇形性の潜在的リスクがあるので、EFVを含まないレジメンを計画すべきであり（BIII）、この時期からEFVを含むARVが必要であるなら妊娠検査と胎児への影響や避妊が望ましい点について十分なカウンセリングが必要である（AIII）。

## 文献

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. March 5, 2015. From <http://aidsinfo.nih.gov/>
2. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. WHO 2015 From <http://who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>
3. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. From <http://penta-id.org/hiv/penta-trials-treatment-guidelines.html>
4. Dunn DT, Brandt CD, Kirvine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intrapartum transmission. *AIDS*. 1995; 9: F7-11.
5. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr*. Jan 2012;160(1):60-66 e61.
6. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. *MMWR*. 2009. 58[RR-11]:1-166.
7. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study, Boyd K, Dunn DT, et al. Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *AIDS*. May 15 2010;24(8):1213-17.
8. Centers for Disease Control and Prevention: Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection—United States, 2014. *MMWR* 2014;63(No. RR-3):1-10.
9. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med*. 1997. 336:1337-42.
10. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and longterm mortality risk in HIV-1-infected children. *J Infect Dis*. 1997. 175:1029-38.
11. Palumbo PE, Raskino C, Ficus S, et al. Predictive value of quantitative plasma RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA*. 1998. 279:756-61.
12. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, Britto P, Graham B, Sullivan JL; PACTG 356 Investigators. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med*. 2004. 350:2471-80.
13. Laughton B, et al.: Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS*. 2012. 26 :1685–1690.
14. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet*. 2003. 362:1605-11.
15. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al.; CHER Study Team. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008. 359:2233-44.
16. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS*. 2009. 23: 597-604.

17. Cotton MF, Violari A, Otwombe K, et al. ; CHER Study Team. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. *Lancet*. 2013. 382:1555-1563.
18. Wiznia A, Stanley K, Krogstad P, et al. Combination nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(s) plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: week 24 results of a randomized controlled trial--PACTG 377. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000. 16:1113-21.
19. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*. Jun 21 2012;366(25):2380-89.
20. Smith K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected South African infants initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009. 23:1097-1107.
21. Tanner JM : Growth at Adolescence. Ed 2. Oxford Blackwell Scientific Publications, 1962.
22. Simoni JM, Montgomery A, Martin E, et al. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. *Pediatrics*. 2007. 119:e1371-83.

## XIV

# XIV

小児、青少年期における抗HIV療法

## 要約

- 医療機関ごとに独自の職業上曝露（針刺し・切創）対策マニュアルを作成して、その実施も含めて、すべての職員に周知徹底する必要がある。曝露対策で最も重要なことは曝露しないための種々の準備をしておくことである。
- 曝露後予防内服は3剤（以上）の組み合わせに統一されている。
- 曝露事象が起こり感染のリスクが考えられる場合は、曝露後に抗HIV薬の服薬をすることが推奨される。服薬する場合には可及的速やかに（可能であれば2時間以内に）、内服を開始する。薬剤の選択には複数の要因を勘案し開始する必要がある。
- 予防投与をすべきかどうかについては最終的に被曝露者が判断すべきであるが、専門医によるカウンセリングと効果と副作用に関する十分な情報提供が確保されていなければならない。
- 標準的な曝露後予防として推奨される薬剤はraltegravir（アイセントレス®）＋truvada（ツルバダ®）の2剤である。
- 薬剤耐性HIVによる曝露後予防は専門医による事例ごとの個別の判断が必要である。
- 曝露後の経過観察期間は、例外を除いて、事象発生時、曝露後6週間目、12週目、6ヶ月目である。第4世代HIV抗原抗体検査を使用する場合は6ヶ月目を4ヶ月目まで短くすることも可能である。
- HIV専門医療機関は近隣の医療機関と事前に連携する必要がある。
- HIV診療に従事する医療従事者は、日頃からマニュアルを理解し、もし、曝露が起きたらどう対応するかを各自が考えて、すぐ対応できる様にしておくのが良い。
- 参考資料として米国SHEA (The Society for Healthcare Epidemiology of America) での「HIV感染者が医療者として勤務する場合の考え方」も記載した。

## 1. 職業上曝露によるHIV感染のリスク

医療従事者におけるHIV感染血液による針刺し・切創などの職業曝露からHIVの感染が成立するリスクは、経皮的曝露では約0.3%（95%信頼区間=0.2%～0.5%）<sup>1)</sup>、粘膜曝露では約0.09%（95%信頼区間=0.006%～0.5%）<sup>2)</sup>と報告されている。この感染危険率は、B型肝炎ウイルス（曝露源がHBe抗原陽性の場合で約40%、抗HBe抗体陽性の場合には約10%）やC型肝炎ウイルス（約2%）に比べると明らかに低いと考えてよい。

HIVに関する母子感染のデータでは母親のHIV RNA量が500コピー/mL未満では母子感染が成立しなかったとの報告もある<sup>3)</sup>。抗HIV療法を内服中でありHIV RNA量が連続して40コピー/mL未満である患者から曝露した場合には、多くの専門家は感染の可能性は限りなく少ないと考えている。しかしデータとして明確なものは存在しないことより、非常にわずかの感染可能性を考慮しなければならない場合も多い。



## 2. 血液・体液曝露の防止

曝露予防の基本は標準予防策の遵守である。典型的なパターンは以下の2つ（リキャップ時と翼状針使用時）である<sup>4)</sup>。

- リキャップ時（使用した注射針に再度キャップをつけようとするとき）：解決策の1つはリキャップを不必要とする体制作りである。持ち運び可能な針捨てボックスを携帯し、採血等処置後は直後にその中に針を捨てるようにする。
- 翼状針：翼状針は針先がフラフラするため非常に危険である。しかし血管確保の難しい患者においては重要な選択肢である。翼状針においても使用後は持ち運び可能な針捨てボックスに速やかに破棄することが重要である。針の露出を防ぐための安全装置のついた器材の導入で上記の針刺しのイベントは低下している。

新規器具等の導入にもかかわらず曝露対策が困難な場合として、手術時の曝露事象がある。無視できない頻度で「手術時の曝露事象」が存在する医療機関においては、術前のHIVスクリーニング検査は重要と考えられる。手術中の術者は血液・体液曝露後対応より手術の完遂を優先させる可能性が存在するためである。ただし、以下の2点に注意しなければならない。①術前のHIVスクリーニング検査は保険適応が認められていないため、医療機関がHIVスクリーニング検査の費用を負担しなければならない。②患者よりHIVスクリーニング検査の実施について同意を取得すること。

## 3. 血液・体液曝露時の対応

HIVの血液・体液曝露後に感染成立を完全に予防する方法は確立していない。米国・疾病管理予防センター（CDC: Centers for Disease Control and Prevention）が中心となり2013年にガイドラインを改訂しており<sup>5)</sup>、それに基づいて当ガイドラインも組み立てられている。

曝露後の最初の対応は局所洗浄である。血液または体液に曝露された創部または皮膚は石鹸と流水によって十分に洗浄する。ポビドンヨードや消毒用エタノールを使用してもよいが、その効果は確立されていない。粘膜は流水で十分に洗浄すべきである。口腔粘膜の汚染ではポビドンヨード含嗽水によるうがいを追加してもよい。

曝露後の次の対応は、HIV感染成立の可能性がほとんどなければ、抗HIV薬による予防内服は不要と判断される。HIV感染成立の可能性が考慮される場合には、抗HIV薬の予防内服開始が推奨される。2005年CDCガイドラインでは曝露事象の項目を整理することで「HIV感染成立の可能性」の程度を推定し、それに従い曝露後予防内服薬を2段階に分けていた。2005年ガイドライン以後の検討では、実際の曝露後予防のほとんどが3剤（以上）の組み合わせで実施され、HIV感染のリスクを分類することが現実的ではないことが判明した。そのため2013年ガイドラインでは曝露事象に対してHIV感染のリスクを分類するステップは廃止された。

曝露事象で感染の可能性が高いのは、AIDS、HIV RNA量1,500コピー/mL以上、針（器具）が中空（針）、血液・体液が肉眼的に見える、血管内に刺入された後の器具（針）、深い傷の場合であり、注意が必要である。Cochrane reviewにおいては、感染リスクとして①深い傷（オッズ比15）、②器具に目に見える血液付着（オッズ比6.2）、③AIDS末期（オッズ比5.6）、④血管内に挿入した後の器具（オッズ比4.3）が示された<sup>6)</sup>。

曝露由来患者のHIVに関する状態が不明な場合には、曝露後事象発生後は、事情を話してその患者にHIVスクリーニング検査を施行する。迅速検査が可能であれば、当然、迅速検査を実施する。

注：由来患者へのHIVスクリーニング検査の同意を取る場合も、最低限、「針刺し事故がおきましたのでHIVスクリーニング検査をさせていただきます。結果は判り次第お伝えします。スクリーニング検査には偽陽性の場合もあり、確定診断ができるまでは時間がかかります。万が一HIVに感染されている場合でも現在は良い治療法や社会の支援制度があるので心配いりません」という内容を、プライバシーが守れる環境で告げる。

注：曝露においてはHIVのみでなくHBVやHCVも考慮して対応する。

2013年のCDCガイドラインは、感染のリスクが高い場合には曝露後に抗HIV薬の多剤併用投与を開始し、4週間は予防内服を継続することを推奨している。HIV曝露後の抗HIV薬内服を実施すべきか否かについては、それぞれの事例について感染成立のリスクを勘案しつつ、専門医と相談の上で最終的には被曝露者が決定する権利を有する。

現在、曝露後の予防内服は労災保険の保険給付として認められるため<sup>7)</sup>、曝露の記録を文書で残すことは非常に重要である。院内感染対策マニュアルにはその流れも含まれていなければならない。

曝露後予防は時間外に発生する場合も多く、その場合には救急外来医師が曝露後予防の抗HIV薬を開始する場合も多い。各医療機関のマニュアルには時間外の対応も含まれていなければならない。特に重要な事項は、そのような場合にも曝露後予防内服開始に遅延がないよう準備しておくことである。

この章の対象は「HIV感染症の専門家が不在の医療機関」も含まれ、そのような機関においては、各医療機関での感染対策マニュアル整備とともに、近隣HIV専門家との連携が重要である。「HIV感染症の専門家が不在の医療機関」においては、抗HIV投与の選択は2段階で行うことも望まれる。第1段階は各医療機関でのマニ

#### 医療スタッフへの説明

以下の説明をすることで医療スタッフの過剰な心配を減らせることができる。

- (1) 針に含まれる血液量は1 $\mu$ L前後である（文献\*1\*2）。
- (2) 患者のHIV RNA量が10万コピー/mLでは1 $\mu$ Lに含まれるウイルス量は100個であり、HIV RNA量が20コピー/mLでは1 $\mu$ Lに含まれるウイルス量は0.02個である。
- (3) HIVウイルス粒子で感染が可能な粒子の頻度は1,000個に1個程度である。（文献\*3）。
- (4) 以上より針刺し事故時に医療者が曝露した感染性粒子の数は、患者のHIV RNA量が10万コピー/mLでは0.1個、20コピー/mLでは0.00002個と推定される。

\* 1. Bennett NT, Howard RJ. Quantity of blood inoculated in a needlestick injury from suture needles. J Am Coll Surg. 1994 Feb;178(2):107-10.

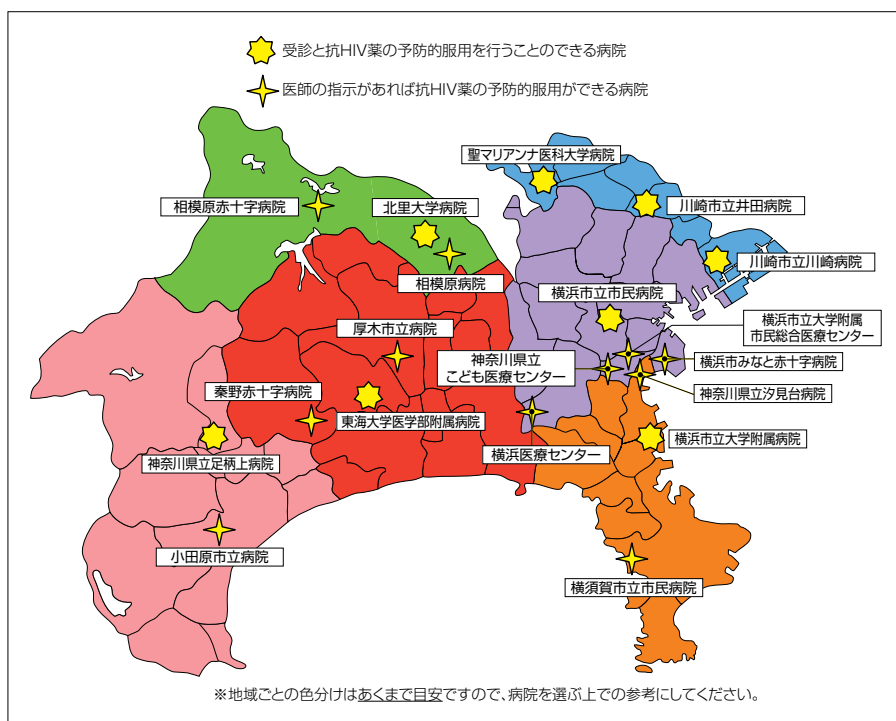
\* 2. Mast ST, Woolwine JD, Gerberding JL. Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during simulated needlestick injury. J Infect Dis. 1993 Dec;168(6):1589-92.

\* 3. Thomas JA, Ott DE, Gorelick RJ. Efficiency of human immunodeficiency virus type 1 postentry infection processes: evidence against disproportionate numbers of defective virions. J Virol. 2007 Apr;81(8):4367-70.

アルに従った抗HIV薬の開始であり、第2段階はHIV専門家と相談しその後の方針を確認することである。近隣HIV専門家との連携が、曝露者にとって合理的かつより副作用の少ない抗HIV薬の選択に繋がる可能性が存在する。特に重要な事項は、この状況においても曝露後予防内服開始に遅延がないよう準備しておくことである。

神奈川県ホームページ (<http://www.pref.kanagawa.jp/cnt/f6943/p22642.html>) には「針刺し事故発生時の対応病院について」を地図で記し、県下の医療機関・介護施設等での曝露事象に関する対応が時間外においても2時間以内に開始可能となる体制が分かりやすく示されている。

神奈川県における針刺し事故発生時の対応病院について



## 4. 曝露後抗HIV薬内服

HIV曝露後予防の具体的方法は、2013年のガイドラインでは第1推奨薬は以下の2剤に単純化されている（表XV-1参照）。

- (1) Raltegravir (アイセントレス®; RAL) 1錠400mg、1回1錠、1日2回
- (2) Truvada (ツルバダ®; TVD) 1錠、1回1錠、1日1回

注：ツルバダ® はTenofovir DF（ビリアード®; TDF）300 mg と Emtricitabine (Emtriva エムトリバ®; FTC) 200 mg の合剤である。

尚、米国ニューヨーク州ではDolutegravir (テビケイ®; DTG)+ Truvada (ツルバダ®; TVD) も第1推奨として提示されている(<http://www.hivguidelines.org/>)。

最適な予防効果を得るためには曝露から予防内服までの時間的間隔を出来るだけ短くすべきである。動物実験の結果では曝露後24時間から36時間以降に曝露後予防を開始すると有効性が劣るとされるが、ヒトについては曝露後36時間以降に開始した曝露後予防の効果を否定する報告もないため、曝露から長期間（たとえば1週間）が経過した場合であっても曝露後予防を検討してもよい。

表XV-1 HIV曝露後予防のレジメン

(1)第1推奨

(1) Raltegravir(アイセントレス®;RAL)	1錠400mg	1回1錠	1日2回
(2) Truvada(ツルバダ®;TVD)	1錠	1回1錠	1日1回

注:ツルバダ®はTenofovir DF (ビリアード®; TDF) 300 mg とEmtricitabine (Emtrivaエムトリバ®; FTC)200 mgの合剤である。  
 両薬剤とも内服において食事とは無関係に開始可能である。ツルバダ開始時には慢性B型肝炎関連事項と急性腎不全に注意する。

(2)第2推奨

第2推奨レジメンはA群から1剤または薬剤ペアを選びB群から1組のヌクレオシド/ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤を選び組み合わせる。尚、これらの組み合わせに詳しくない処方者はその薬剤と毒性に詳しい臨床医に相談しなければならない。A群からRaltegravir (アイセントレス®; RAL)が選ばれ、B群からTruvada(ツルバダ®;TVD)が選ばれた場合には第1推奨となる\*。  
 C群の薬剤は複数薬剤の合剤であり単独で第2推奨薬になりうる。

- A群** Raltegravir (アイセントレス®; RAL)\*  
 Darunavir (プリジスタ®; DRV)+ritonavir (ノービア®; RTV)  
 Etravirine (インテレンス®; ETR)  
 Rilpivirine (エジュラント®; RPV)  
 Atazanavir (レイアタッツ®; ATV)+ritonavir (ノービア®; RTV)  
 Lopinavir/ritonavir (カレトラ®; LPV/RTV)  
 Dolutegravir (デビケイ®; DTG)

- B群** Truvada(ツルバダ®;TVD) (Tenofovir DF (ビリアード®; TDF) +emtricitabine (エムトリバ®; FTC)の合剤\*  
 Tenofovir DF (ビリアード®; TDF)+lamivudine (エピビル®; 3TC)  
 コンビビル®(Zidovudine (レトロビル®; ZDV; AZT) +lamivudine (エピビル®; 3TC)の合剤)  
 Zidovudine (レトロビル®; ZDV; AZT)+emtricitabine (エムトリバ®; FTC)

- C群** 必要薬剤が全て含まれており単剤で使用可能である  
 スタリビルド®(elvitegravir+cobicistat+tenofovir DF+emtricitabineの合剤)

(3)専門家との相談があったときのみ使用して良い抗HIV薬

- Abacavir (ザイアジェン®; ABC)  
 Efavirenz (ストックリン®; EFV)  
 Enfuvirtide (Fuzeon®; T20)  
 Fosamprenavir (レクシヴァ®; FPV)  
 Maraviroc (シーエルセントリ®; MVC)  
 Saquinavir (インビラーゼ®; SQV)  
 Stavudine (ゼリット®; d4T)

(4)通常曝露後予防として推奨されない抗HIV薬

- Didanosine (ヴァイデックスEC®; ddl)  
 Nelfinavir (ビラセプト®; NFV)  
 Tipranavir (Aptivus®; TPV)

(5)曝露後予防として禁忌な抗HIV薬

- Nevirapine (ビラミューン®; NVP)

エビデンスは乏しいが、可能であれば2時間以内の開始が重要と考えられる。CDCガイドラインには「PEP should be initiated as soon as possible, preferably within hours of exposure」と記載され、時間としては「数時間」と記載されている<sup>5)</sup>。米国NYのガイドラインには「Occupational exposures require urgent medical evaluation. The Committee further emphasizes recommendations regarding the importance of initiating occupational PEP as soon as possible, ideally within 2 hours of exposure」と記載され、「2時間」の目安が示されている<sup>8)</sup>。また英国のガイドラインには「PEP should be



commenced as soon as possible after exposure, allowing for careful risk assessment, ideally within an hour」と記載され、「1時間」の目安が示されている<sup>9)</sup>。英国のデータとしてPEPの1時間以内の開始が38% (62/163)であったと記載されている<sup>9)</sup>。

72時間以降では内服を推奨しない場合が多いが、非常にHIV伝播のリスクが高い場合には1週間後でも内服開始を考慮してもよい<sup>5)</sup>。

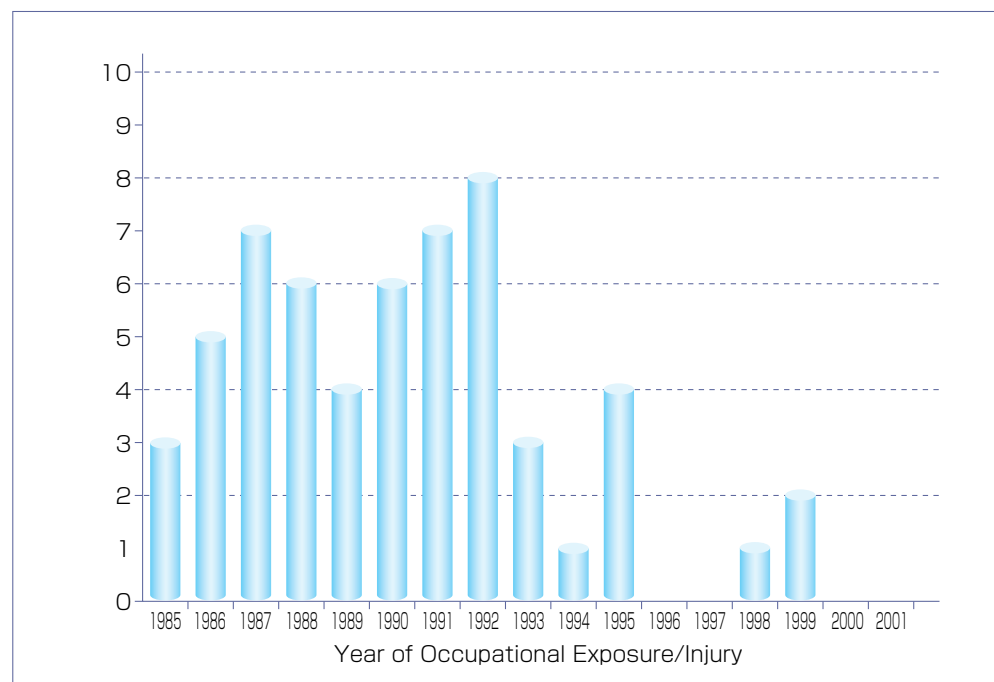
曝露後予防の至適服用期間は不明である。職業上<sup>10)</sup> および動物実験の結果からは4週間 (28日間) のAZT (ZDV) 投与が有効とされており、曝露者は (可能であれば) なるべく4週間の内服を継続する。

ヒトにおけるHIV曝露後予防の効果を評価した報告は極めて少ない。職業上曝露によるHIV感染成立の頻度は約0.3%と低く、曝露後予防の効果を確認するための統計学的に有意なデータを得るには数千人に及ぶ曝露事例を登録した前向き研究が必要となる。医療従事者の後ろ向き症例対照研究によると、曝露後予防としてAZT (ZDV) を投与すると、HIV感染成立のリスクは81% (95%信頼区間= 43%~94%) 減少したという報告が1997年になされている<sup>9)</sup>。Cochrane reviewにおいては、曝露後予防としてAZT使用の有用性は示されたが、2剤以上の有用性を示す研究は認められなかった<sup>6)</sup>。しかし、曝露後予防に3剤以上の多剤用療法が実施されるようになってからは、職業曝露によるHIV感染はほとんど報告されていない。CDCによる米国のデータでは2010年12月までに医療者の職業的HIV罹患として57例 (他に143例の可能性例) が確認されている (2015年1月31日現在確認)。しかしその殆どがART (強力な抗HIV療法) 導入以前であり、2000年以降には報告されていない (図XV-1)<sup>11)</sup>。歴史的には曝露後予防内服時のART (強力な抗HIV療法) の有効性が明示されていると考えられる。

しかし、例外的に4件の3剤併用療法による曝露後感染予防失敗が報告されている。その全例で曝露者に3剤併用療法が行われた。4例中3例では由来患者が薬剤耐性をもっていたことがわかっている<sup>5)</sup>。したがって、予防に使用する抗HIV薬を選択する際には、患者のHIVの薬剤感受性を考慮することが重要である。

また、処方する医師は出来るだけ飲みやすい薬剤を選び、考え得る副作用を説明できるようにしておくことが望ましい。曝露後の予防内服は可及的速やかに開始しないと理想的な効果が期待できないので、夜間や週末までも含めたすべての時間帯で対応可能とする必要がある。特に救急外来医師が対応することも多く、

図XV-1 2010年12月までの米国CDCでの職業的HIV罹患例の報告





救急外来部門と連携を確実にしておくことが重要である。

曝露後予防が必要となる場合は、曝露した医療従事者に対して、以下の事項が説明されなければならない<sup>5)</sup>。

- 曝露後予防の有効性は確立されていないこと
- HIV専門家の多くは多剤併用療法を推奨していること
- 抗HIV薬による副作用、とくに妊婦に投与した場合の胎児への安全性が確認されていないこと
- 短期間の抗HIV薬の投与による副作用は少ないが、曝露後予防を受けた医療従事者に重大な副作用（腎結石、薬疹、肝機能検査異常、汎血球減少、横紋筋融解、Stevens-Johnson 症候群、劇症肝炎、など）が報告されていること<sup>5)</sup>

対象者が女性の場合は妊娠の有無につき考慮が必要であり、予防内服の期間を含む一定期間の避妊についても指導されなければならない。

曝露後予防を実施する人には全員、副作用のチェックのために、少なくとも服用開始前と開始後2週間における血算、肝機能検査、腎機能検査、血糖値、尿検査が必須である。

● 以下の場合には、専門家との相談を必須とする。

専門医との相談はある状況では必須であるが（表XV-2）、そのために曝露後予防薬の開始に遅延があってはならない。

表XV-2 HIV曝露後予防時に専門家に相談することが推奨される状況

1	曝露の報告が遅延した場合 (例えば72時間以上)	遅延した場合には曝露後予防での有効性は不明である。
2	由来源不明の場合 (例えば針捨てボックス内や洗濯物内の針)	曝露後予防はケースバイケースで使用すること。曝露の重篤さとHIV曝露の疫学的起こりやすさを勘案して考えること。針や鋭利物に対してHIV検査を実施することは米国では推奨されていない。
3	曝露者に妊娠が明確または疑われる場合	専門家への相談のために曝露後予防が遅れてはならない。
4	曝露者における授乳	専門家への相談のために曝露後予防が遅れてはならない。
5	由来ウイルスの薬剤耐性が明確または疑われる場合	由来患者ウイルスが曝露後予防で使用される薬剤の1剤以上への耐性が明確であるまたは疑われる場合には、由来患者ウイルスが耐性がないであろう薬剤を選択することが推奨される。また、由来患者ウイルスの耐性検査を待つために曝露後予防が遅れてはならない。
6	初回曝露後予防開始後の毒性	症状(例えば消化器症状やその他症状)の多くは曝露後予防の薬剤を変更することなく対応可能である。症状はしばしば不安により悪化するため、副作用への対応に関するカウンセリングとサポートは非常に重要である。
7	曝露者における重篤な疾患	背景に重篤な疾患がある場合や曝露者が既に複数の薬剤を内服している場合には薬剤毒性や薬剤相互作用が増える可能性を考慮しなければならない。

## 5. HIV 曝露後予防の経過観察

HIV曝露後の検査は以下の4点、(1) 曝露時ベースラインの検査、(2) 曝露後6週目、(3) 曝露後12週目、(4) 曝露後6ヶ月目、が推奨される。検査の内容はHIVスクリーニング検査とともに、最低限CBC・腎機能検査・肝機能検査が含まなければならない。通常は血液媒介感染症を念頭に入れるため、B型肝炎関連（HBs抗体、HBs抗原）、HCV関連（HCV抗体）、梅毒関連（梅毒特異的抗体、RPR）、HTLV-1関連（HTLV-1抗体）まで含まれることが多いが、これらの項目は由来患者の状態や曝露医療スタッフの状態で取捨選択される。HIVとHCVに重複感染した由来患者から曝露後HCVに罹患した医療スタッフの場合にのみより長期の経過観察（例えば12ヶ月）が推奨される。HIV検査は、曝露からの時間に関係なく急性HIV感染症の症状が認められた場合にも施行されるべきである。

第4世代HIV抗原/抗体（Ag/Ab）検査はより早くHIV感染を検出することができる。HIVスクリーニング検査に第4世代HIV抗原/抗体（Ag/Ab）検査が使用されていることが確実であれば、2013年に改訂されたCDCガイドラインは以下の3点、(1) 曝露時ベースラインの検査、(2) 曝露後6週目、(3) 曝露後4ヶ月目、という選択肢も可能性として示されている。なお、米国ニューヨーク州の職業的HIV曝露後対応のガイドラインでは「曝露後の経過観察は12週までで6ヶ月後の検査は不必要」と記載されている<sup>8)</sup>。ただしHCV合併曝露時には12ヶ月後の検査が推奨されている<sup>5)</sup>。

HIVスクリーニング検査は、曝露後どのような期間を経ても、急性HIV感染症の症状に合致する症状を呈するどのような曝露者に対しても実施されなければならない。HIV感染が同定された人はHIV感染の専門家に紹介されなければならない。医学的対処に関するカウンセリングで紹介されなければならない。

## 6. 各医療機関での確認事項

HIV曝露後のマニュアルは各医療機関の院内感染マニュアルの一部に組み込まれるべきである。曝露後には該当医療従事者が速やかにそのマニュアルを見て、その後の対応に進めるようにする。医療機関ごとに確認しておきたい問題点は以下の3点である。

- 曝露を受けた医療従事者が「HIV感染症」を現実的な可能性として考慮するかどうか。その可能性を考慮しない場合には曝露イベントへの対策がとられない可能性がある。
- HIV専門家が院内に不在である可能性。
- 院内に抗HIV薬が存在しない可能性。

曝露医療従事者の対応に関する事項は各医療機関内で努力可能な問題である。しかしHIV専門家、抗HIV薬の問題は各医療機関のみの努力の範囲を超える。各医療機関の管理者は、曝露イベントが発生した場合に、迅速に院外のHIV専門家、院外の抗HIV薬と連携できる体制を準備しておかななければならない。しかし抗HIV薬に関しては、2時間以内に入手可能な方法が想定できない場合（特に時間外、休日）、最低限1回分を準備しておくことが望まれる。緊急避難として1回内服した場合には、その後の12時間または24時間の時間的余裕ができる。その時点でさらにベストな方法を考慮する。

なお、HIV感染症に慣れない医療機関では曝露事象は「一大事」であるが、**曝露者のプライバシーを保持することも非常に重要である**。医学的な対応に必要な範囲を超えて曝露事象を伝える必要はない。「不必要に多数の管理者が集まって相談する」ということがないように、マニュアルを整備しておく必要がある。患者のプライバシーのみではなく医療従事者のプライバシーも最大限守られなければならない。

## 7. 参考資料：米国SHEA (The Society for Healthcare Epidemiology of America) における「HIV感染者が医療者として勤務する場合の考え方」

世界ではHIV感染者が医療者として勤務することは普通に起こりうることである。本邦においてもHBV、HCV感染者が医療者として勤務することは普通のことであり、もちろんHIV感染者が医療者として勤務することもありうる。

これまで、世界ではHIV感染医療者3人（看護師、整形外科医、歯科医）から患者8例へのHIV伝播が報告されている<sup>12)</sup>。1992年時点では、HIV感染外科医から患者への手術時でのHIV伝播の頻度は100万回中2.4～24回と推定された<sup>13)</sup>。頻度が非常に少ないため、現時点まで本邦を含め世界的にはHIV感染者が行う医療行為の制限はされていない。

米国SHEAにおいてはHIV、HBV、HCV感染者が医療行為をする場合の考え方を整理し発表している<sup>14)</sup>。基本は「HIV、HBV、HCV感染医療者の各ウイルス量を判断基準として、HIV、HBV、HCV感染医療者が可能な観血的処置の程度が決定される」という考え方である。英国では今までの無考慮のままで良いのか？必要なのか？の検討が始まっている。米国SHEAの考え方は、「HIV感染医療者は、血漿HIV RNA量が500コピー/mL未満であれば、手術を含めた観血的処置が可能」とされている。医療機関はHIV感染医療者の医療行為の範囲を判定するためHIV感染医療者の血漿HIV RNA量を定期的に確認することが必要とされている（表XV-3）。

本邦においてはまだ整理されていないが、今後はこのようなアプローチも選択肢の1つになると考えられる。

表XV-3 米国SHEAガイドライン

表XV-3-1 米国SHEAガイドラインにおけるHIV感染医療者に推奨される医療行為の範囲

血中 HIV RNA 量	医療行為の範囲 (Category I、II、III)	制限	検査回数
500コピー/mL未満	全医療行為 (I、II、III)	制限無	年2回
500コピー/mL以上	リスクのない観血処置 (I、II)	制限無	特になし
500コピー/mL以上	リスクのある観血処置 (III)	制限有	特になし

表XV-3-2 米国SHEAガイドラインにおけるHBV感染医療者に推奨される医療行為の範囲

血中 HBV RNA 量	医療行為の範囲 (Category I、II、III)	制限	検査回数
1万コピー/mL未満	全医療行為 (I、II、III)	制限無	年2回
1万コピー/mL以上	リスクのない観血処置 (I、II)	制限無	特になし
1万コピー/mL以上	リスクのある観血処置 (III)	制限有	特になし

表XV-3-3 米国SHEAガイドラインにおけるHCV感染医療者に推奨される医療行為の範囲

血中 HCV RNA 量	医療行為の範囲 (Category I、II、III)	制限	検査回数
1万コピー/mL未満	全医療行為 (I、II、III)	制限無	年2回
1万コピー/mL以上	リスクのない観血処置 (I、II)	制限無	特になし
1万コピー/mL以上	リスクのある観血処置 (III)	制限有	特になし

**Category I: 血液媒介ウイルスが伝播する可能性がほとんどない (de minimis) 医療行為**

例) 病歴聴取、診察、直腸診察、腔診察、通常の歯科処置、簡単な皮膚縫合、末梢血採取、下部消化管内視鏡、手術の監視、精神的評価。

**Category II: 血液媒介ウイルスが伝播する可能性が理論的に存在するが稀な (unlikely) 医療行為**

例) 局所麻酔下眼科処置、局所麻酔下歯科処置、歯周囲スケールリングやルートプレーニング、口腔小処置、局所麻酔下処置 (皮膚切開、膿瘍ドレナージ、レーザー使用)、経皮的循環器処置、経皮的整形外科処置や整形外科小処置、経皮的ペースメーカー挿入、気管支鏡、硬膜外・脊椎麻酔ラインの挿入と維持、婦人科小処置、泌尿器科処置、上部消化管内視鏡、小血管処置、四肢を含む切断術、豊胸術等形成外科小処置、甲状腺摘出や生検、内視鏡的耳・鼻・咽頭手術、眼科手術、合併症のない経膈分娩の補助、腹腔鏡処置、胸腔鏡処置、鼻内視鏡処置、通常の関節鏡処置、動脈または中心静脈へのルート確保・維持・薬物投与、気管内挿管とラリンジアルマスクの使用、完全な消毒/ユニバーサルプレコーション/非鋭利物使用/手袋の交換を伴って実施する静脈または動脈アクセスの挿入と使用。

**Category III: 血液媒介ウイルスが伝播する可能性が存在する (definite risk) 医療行為**

例) 通常手術、通常の口腔手術。

文献

1. Bell DM: Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. Am J Med. 102 (Suppl. 5B): 9-15, 1997.
2. Ippolito G, et al.: The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Arch Intern Med 153: 1451-1458, 1993.
3. Mofenson LM, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med 341(6):385-93, 1999.
4. 小林寛伊・他: 医療従事者における刺傷事故について-日本の多施設実態調査より-. 環境感染11: 1-6, 1996.
5. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, Gomaa A, Panlilio AL; US Public Health Service Working Group. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. Infect Control Hosp Epidemiol. 34(9):875-92, 2013.

6. Young TN, Arens FJ, Kennedy GE, et al. Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD002835.
7. 厚生労働省通知：健疾発0909 第1号「労災保険におけるHIV感染症の取扱いについて」平成22年9月9日.
8. New York Department of Health. HIV Prophylaxis Following Occupational Exposure. <http://www.health.state.ny.us/>
9. HIV post-exposure prophylaxis. Guidance from the UK Chief Medical Officers' Expert Advisory Group on AIDS. <http://www.dhsspsni.gov.uk/hivpep>
10. Cardo DM, et al.: A case-control study of HIV seroconversion in healthcare workers after percutaneous exposure. *N. Engl. J. Med.* 337: 1485-90, 1997.
11. CDC: Surveillance of Occupationally Acquired HIV/AIDS in Healthcare Personnel, as of December 2010 (Updated: May, 2011) From <http://www.cdc.gov/HAI/organisms/hiv/Surveillance-Occupationally-Acquired-HIV-AIDS.html>
12. Reitsma AM, Cloosen ML, Cunningham M, et al. Infected physicians and invasive procedures: safe practice management. *Clin Infect Dis.* 40(11):1665-72, 2005.
13. Bell DM. Human immunodeficiency virus transmission in health care settings: risk and risk reduction. *Am J Med.*91(3B):294S-300S, 1991.
14. Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, et al. SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol.*31(3):203-32, 2010.



# XV

医療従事者におけるHIVの曝露対策

抗HIV薬を初めて使用する際には添付文書には必ず目を通していただきたい。医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（医薬品機構）がホームページ上に添付文書を公開しているの、その時点での最新バージョンを見ることができる：

[http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)

HIV感染症の診療に際して有用なサイトの情報は、次の「あれどこ便利帳」が詳しい

<http://www.aredoco.com/>

困ったときにはこの「あれどこ便利帳Web Edition」で検索してみるとよいが、以下に、本ガイドラインとの関連性の強いいくつかのサイト（治療に関連した科学的なエビデンスが見られるサイト）を紹介しておく。

本ガイドライン作成に際しても参照した各国のガイドラインは以下のページで参照でき、それぞれの頁からガイドライン以外の教育的な情報にもアクセスすることができる：

米国DHHS：<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>

米国IAS-USA：<http://www.iasusa.org/guidelines/index.html>

英国BHIVA：<http://www.bhiva.org/>

欧州EACS：<http://www.eacsociety.org/>

教育的な情報を提供してくれるサイトとしては、下記のようなものもある：

UCSF内のHIV InSite：<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite>

Clinical Care OptionsのHIV関連ページ：<http://www.clinicaloptions.com/hiv.aspx>

MedscapeのHIV関連ページ：<http://www.medscape.com/hiv>

国内で本ガイドライン以外に作られている治療ガイドラインとして

HIV感染症治療研究会によるHIV感染症「治療の手引き」：<http://www.hivjp.org/>

また、上記の米国DHHSガイドラインの日本語訳も公開されており

日本語版DHHS HIVガイドライン：<http://www.technomics.co.jp/company/print/hiv.html>

国内未承認薬の情報や入手には（また、検査法に関する最新情報も）

エイズ治療薬研究班ホームページ：

<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/mokuji.htm>

HIV感染症治療薬の日本での市販後の使用実態調査の情報は

HRD共同調査：<http://www.hrd.gr.jp/>

薬剤の血中濃度測定のほか、体内動態や相互作用の情報は

厚生労働科学研究「抗HIV薬の血中濃度に関する臨床研究」班：<http://www.psaj.com/>

各種薬剤の情報と薬剤相互作用の検索に有用なのは

HIV Medication Guide：<http://www.hivmedicationguide.com/>

HIV Drug Interactions（リバプール大）：<http://www.hiv-druginteractions.org/>

薬剤耐性についての情報が得られるサイトとしては下記がある

厚生労働科学研究「薬剤耐性HIVの動向把握のための調査体制確立及びその対策に関する研究」班・薬剤耐性HIVインフォメーションセンター：<http://www.hiv-resistance.jp/>

\* 「HIV薬剤耐性検査ガイドライン」：<http://www.hiv-resistance.jp/research04.htm>

STANFORD UNIVERSITY薬剤耐性データベース：<http://hivdb.stanford.edu/index.html>

The Agence Nationale de Recherche sur le SIDA（ANRS仏国）薬剤耐性評価：

<http://www.hivfrenchresistance.org/tab2003.html>

HIV resistance response database initiative（RDI英国）：<http://www.hivrdb.org/>

最後に本研究班のサイトには、本ガイドラインのほか、「チーム医療マニュアル」、各種薬剤の情報（「お薬情報コーナー」）や、患者さんに有用な資料なども用意されている

厚生労働省科学研究「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班：

<http://www.haart-support.jp/>