

表 1 抗 HIV 薬の開発状況 (2010 年 5 月現在)

核酸系逆転写酵素阻害薬では AZT/3TC, ABC/3TC, TDF/FTC などの配合剤がある。

| 逆転写酵素阻害薬 | | プロテアーゼ 阻害薬 | インテグラーゼ 阻害薬 | 侵入阻害薬 (CCR5 阻害) |
|----------|-------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|
| 核酸系 | 非核酸系 | | | |
| AZT, ZDV | Nevirapine (NVP) | Saquinavir (SQV) | Raltegravir (RAL) | Maraviroc (MVC) |
| ddI | Delavirdine (DLV) | Ritonavir (RTV) | | |
| [ddC] | Efavirenz (EFV) | Indinavir (IDV) | | |
| d4T | Etravirin (ETR) | Nelfinavir (NFV) | | |
| 3TC | | [Amprenavir] (APV) | | |
| ABC | | Lopinavir/RTV (LPV/r) | | |
| TDF | | Atazanavir (ATV) | | |
| FTC | | Fosamprenavir (FPV) | | |
| | | Darunavir (DRV) | | |

() 内は略号, [] 内は現在, 発売中止中

HIV: human immunodeficiency virus, AZT: アジドチミジン, ZDV: ジドブジン

ddI: ジダノシン, ddC: ジデオキシシチジン, d4T: サニルブジン, 3TC: ラミブジン

ABC: アバカビル, TDF: テノホビル, FTC: エムトリシタピン, RTV: リトナビル

(筆者作成)

テグラビルは HIV の増殖抑制作用が強く、血中 HIV-RNA の低下速度は他の抗 HIV 薬より急速である。しかも、プロテアーゼ阻害薬と異なり脂質代謝や糖代謝に対する副作用がなく、薬物相互作用もリファンピシン以外は認められず、この場合も用量の変更を要しない程度である。他の副作用も少ないため極めて使いやすい抗 HIV 薬である。良好な服薬アドヒアランスが必要であることは、他の薬と変わらない。

現在日本で承認されている抗 HIV 薬は表 1 に示すように 20 種類を超えるようになった。この中には新しいクラスの薬として最近承認された HIV 侵入阻害薬も含まれているが、適応症例の選択に特殊な検査が必要なため、余り普及していない。

4. 初回 HAART の組み合わせ

HIV は服薬アドヒアランスが低下すると容易に変異し、薬剤耐性を獲得する。しかも、同じクラスの薬剤に対し交差耐性が生じやすいので、いったん耐性ができてしまうと同一系統の薬が使えなくなる場合が多い。このことから、初回治療にはできるだけ効果が確実で、副作用も少なく継続しやすい組み合わせを選択し、長期にアドヒアランスが維持できるものとする必要がある。初回治療

をいかに長く保たせられるかが治療成功の秘訣である。

最新の米国 DHHS のガイドライン⁹⁾では、初回治療として選ぶべき HAART を、①推奨される組み合わせ (優先処方)、②代替 (次善) の組み合わせ、③容認できる組み合わせ、④容認できるがデータがまだ十分でない組み合わせ、⑤容認できるが慎重に使用すべき組み合わせ、の 5 段階に分け、それぞれをレジメとして示した点が、これまでのガイドラインと大きく異なる点である。表 2 には推奨される組み合わせ (優先処方) と代替 (次善) の組み合わせ、容認できる組み合わせを示す。

表 2 の核酸系逆転写酵素阻害薬 2 剤の組み合わせが AZT を除き QD 処方であることもあり、新しく使われるのは QD 処方が中心となっている。ラルテグラビルは 1 日 2 回の服薬が必要であるが、それを上回る利点があることから、優先処方に選ばれている。

5. HAART の開始時期

現在の HAART では HIV の増殖を強力に抑えることはできるものの、HIV を体内から完全に除去することができないため、薬を中断するとたちまち HIV が増殖し、治療前の状態に戻ってしまう。HIV はリンパ球の DNA に取り込まれ、長期間潜

—■小特集1・HIV感染とインテグラーゼ阻害薬の位置づけ

表2 最新のHAART組み合わせ

DHHSのガイドラインによるHAARTのレジメのうち、推奨度が高いものを示した。

| |
|--|
| 1. 推奨される組み合わせ (優先処方) |
| EFV + TDF/FTC |
| ATV/r + TDF/FTC |
| DRV/r + TDF/FTC |
| RAL + TDF/FTC |
| 妊婦の場合：LPV/r + AZT/3TC |
| 2. 代替 (次善) の組み合わせ |
| EFV + (ABC or AZT)/3TC |
| NVP + AZT/3TC |
| ATV/r + (ABC or AZT)/3TC |
| FPV/r + (ABC or AZT)/3TC または FPV/r + TDF/FTC |
| LPV/r + (ABC or AZT)/3TC または LPV/r + TDF/FTC |
| SQV/r + TDF/FTC |
| 3. 容認できる組み合わせ |
| EFV + ddi + (3TC or FTC) |
| ATV + (ABC or AZT)/3TC |

注) /r はブースターとしてのRTV併用。ただし、LPV/r は配合剤である。

DHHS：米国保健福祉省

HAART：highly active antiretroviral therapy

EFV：エファビレンツ、TDF：テノホビル

FTC：エムトリシタピン、ATV：アタザナビル

DRV：ダルナビル、RAL：ラルテグラビル

LPV：ロピナビル、AZT：アジドチミジン

3TC：ラミブジン、ABC：アバカビル

NVP：ネビラピン、FPV：ホスアンプレナビル

SQV：サキナビル、ddI：ジダノシン

RTV：リトナビル

(文献5より)

伏するため、HAARTは70年以上続けなければならない⁶⁾とされており、実質的には一生服薬することになる。余り早くからHAARTを開始すると耐性ウイルスの出現を許してしまう心配があることから、これまで、CD4陽性リンパ球が200～350/ μ Lになるまで(多くの医師は200/ μ L近くになるまで)治療を見合わせていた。

しかし、長期にわたり服薬しやすい1日1回もしくは2回で済むレジメが可能となり、副作用の少ない薬ができてきたことから、アドヒアランス

の維持に対する懸念が少なくなり、これまでより早い時期からHAARTを始めても長期にわたって耐性ウイルスの出現を抑えられる見通しとなってきた。そのことを反映し、DHHSのガイドラインはCD4陽性リンパ球が350/ μ Lになったら治療を開始するよう改訂された。CD4陽性リンパ球が下がり過ぎないうちに治療を開始する方が、免疫力の回復が良好であることは事実で、DHHSガイドライン作成の委員全員がCD4陽性リンパ球が350～500/ μ Lでの治療を、強く、あるいは中程度に推奨している。さらに、CD4陽性リンパ球が500/ μ Lを超える患者に対する治療にも委員の半数が前向きな姿勢を示しており、残る半数の委員もオプションとしての治療開始を認めている。次の改訂版でどのような基準が示されるか興味が持たれる。

文 献

- 1) 橋本修二, 川戸美由紀: エイズ発生動向調査の報告・本報告のHIV感染者数とAIDS患者数における近未来予測の試み. 日本エイズ学会誌 11:152-157, 2009.
- 2) Gulick RM, et al: Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 337: 734-739, 1997.
- 3) 木村 哲, 山田兼雄, 浅香正博ほか: HIV感染症に対するindinavir sulfate ethanolate (MK-639: IDV)の臨床試験成績. 化学療法の領域 14 (10): 1821-1834, 1998.
- 4) Kimura S, et al: A randomized trial of reduced doses of azidothymidine in Japanese patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. Intern Med 31: 871-876, 1992.
- 5) DHHS: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. December 1, 2009. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentsGL.pdf>
- 6) Sciliciano JD, et al: Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. Nature Med 9: 727-728, 2003.

Open-Label Randomized Multicenter Selection Study of Once Daily Antiretroviral Treatment Regimen Comparing Ritonavir-Boosted Atazanavir to Efavirenz with Fixed-Dose Abacavir and Lamivudine

Miwako Honda¹, Michiyo Ishisaka¹, Naoki Ishizuka², Satoshi Kimura³, Shinichi Oka¹ and behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group

Abstract

Background The side-effects of anti-retroviral drugs are different between Japanese and Caucasian patients. Severe central nerve system (CNS) side-effects to efavirenz and low rate of hypersensitivity against abacavir characterize the Japanese.

Objective The objective of this study was to select a once daily regimen for further non-inferior study comparing the virological efficacy and safety of the first line once daily antiretroviral treatment regimens in the current HIV/AIDS guideline.

Methods The study design was a randomized, open label, multicenter, selection study. One arm was treated with efavirenz and the other with ritonavir-boosted atazanavir. A fixed-dose lamivudine plus abacavir were used in both arms. The primary endpoint was virologic success (viral load less than 50 copies/mL) rate at 48 weeks. Patients were followed-up to 96 weeks with safety as the secondary endpoint. Clinicaltrials.gov (NCT 00280969) and the University hospital Medical Information Network (UMIN000000243).

Results A total of 71 participants were enrolled. Virologic success rates in both arms were similar at week 48 [efavirenz arm 28/36 (77.8%); atazanavir arm 27/35 (77.1%)], but were decreased at week 96 to 55.6% in the efavirenz arm and 68.8% in the atazanavir arm ($p=0.33$). At the 96-week follow-up, 52.8% of the EFV arm and 34.3% of the ATV/r arm reached total cholesterol more than 220 mg/dL and required treatment. None of the patients developed cardiovascular complications in this study by week 96.

Conclusion There was no significant difference in the efficacy of efavirenz and ritonavir-boosted atazanavir combined with lamivudine plus abacavir at 48 weeks. The evaluation of safety was extended to 96 weeks, which also showed no significant difference in both arms.

Key words: HIV, antiretroviral treatment, efavirenz, atazanavir, abacavir, lamivudine

(Intern Med 50: 699-705, 2011)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4572)

Introduction

The use of a non-nucleoside transcriptase inhibitor (NNRTI) or ritonavir-boosted protease inhibitor as the key drug, combined with two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTI), as the backbone drugs, is recommended as an initial therapy in human immunodeficiency virus type 1

(HIV-1) infection. For the key drug, when efavirenz (EFV) or ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) is selected, once daily therapy is possible. EFV is a widely used NNRTI, however, in some clinical studies conducted in Asia, a higher rate of adverse events, especially central nervous system-related symptoms, has been noted (1-3).

In terms of backbone drugs, didanosine (ddI), stavudine (d4T) and zidovudine (ZDV) were widely used NRTIs.

¹AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Japan, ²Division of Preventive Medicine, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine, Japan and ³Tokyo Teishin Hospital, Japan

Received for publication September 22, 2010; Accepted for publication December 6, 2010

Correspondence to Dr. Miwako Honda, honda-1@umin.ac.jp

However, their mitochondrial toxicity made long-term use difficult (4-7). Due to HLA-B*5701-related hypersensitivity, abacavir (ABC) is listed as the second line drug under the United States Department of Health and Human Services (DHHS) guidelines. However, HLA-B*5701 is quite rare among Japanese, and thus the incidence of hypersensitivity to ABC in Japanese patients is lower than that of Caucasians (8-10). Although tenofovir (TDF) is widely used as the first line drug, the dose-dependent nephrotoxicity is a major concern in Japanese because Japanese body weight is lighter than that of Caucasians (11, 12).

The present study was designed in 2006, when the combination of TDF, lamivudine (3TC) or entricitabine (FTC), and EFV was the first line regimen of antiretroviral treatment (13). To explore the optimal antiretroviral combination for the best clinical outcome among Japanese HIV-1 patients (14), a selection study was designed to compare the efficacy and safety of once daily treatment with EFV or ATV/r combined with a fixed-dose ABC and 3TC (ABC/3TC).

Objective

The objective of this study was to select a once daily regimen for further non-inferior study comparing the virological efficacy and safety of the first line once daily antiretroviral treatment regimens in the current HIV/AIDS guideline.

Subjects and Methods

Study design

The study was designed as a randomized, open label, multicenter selection study, which means the superior regimen at the end point is to be selected as alternate arm to compare with the current first line regimen in the next step. Therefore, this study was not to compare superiority or non-inferiority of both arms. As the selection study, the main objective is to select a treatment regimen for further pivotal study and the secondary objective is safety. The primary endpoint was the proportion of patients in each arm who achieved virologic success (HIV-1 RNA less than 50 copies/mL in plasma) at week 48. The secondary endpoints were death, AIDS and serious non-AIDS events, non-AIDS defining cancer, treatment-related serious or grade 3 to 4 adverse events, and discontinuation of antiretroviral treatment before week 96.

The inclusion criteria of this study were those who were treatment-naïve, HIV-1 positive Japanese men with a CD4+ count ranging from 100 to 300 cell/mm³. The exclusion criteria included current active AIDS, acute retroviral syndrome and persistent active hepatitis B infection (HBs-Ag positive). Patients with a history of 3TC treatment for hepatitis B infection were also excluded. After obtaining informed consent, eligible participants were randomized into once daily

600 mg EFV or 100 mg RTV and 300 mg ATV (EFV arm vs ATV/r arm). All participants received a fixed dose of 600 mg of ABC and 300 mg 3TC (ABC/3TC).

At baseline, the demographic characteristics and a complete medical history were recorded, physical examination was performed, and various laboratory tests were obtained (CD4+ count, HIV-1 RNA, complete blood count, biochemistry, liver and renal function tests, and total cholesterol). Participants were examined at baseline, then every 4 weeks until week 96. Careful clinical examination was provided at each visit, including history taking of any adverse event, adherence to treatment, and physical examination. Furthermore, blood tests were obtained including complete blood count, biochemistry, liver and renal function tests, CD4+ count and HIV-1 RNA. When HIV-1 RNA became less than 50 copies/mL, participants were rescheduled to be seen every 4 to 12 weeks. All participants underwent clinical examination at week 48 as the primary endpoint, then every 12 weeks until week 96 as the secondary follow-up period for evaluation of safety.

The study recruitment period was started on September 1st of 2005 for 2 years. The study protocol was originally designed to follow patients for 48 weeks, however, during the study period, cardiovascular adverse events of ABC-containing regimen were reported (15, 16). Considering the importance of adherence to safety, the follow-up period was extended to 96 weeks.

Independent data and safety monitoring board reviewed virology and safety data by treatment allocation were obtained when all participants had completed 24 weeks of the study. A total of 18 academic medical institutions in Japan participated in this study. The study protocol was approved by the ethics committee of each site and was registered at Clinicaltrials.gov (NCT00280969) and the University Hospital Medical Information Network (UMIN000000243).

Statistical analyses

The estimated proportion of virologic failure, representing HIV-1 RNA of more than 50 copies/mL at 48 weeks of treatment, was 30% over one year. To choose one treatment group with a probability of 0.90, if it is superior to another treatment by >10%, if any, a sample size of 40 participants per group was necessary according to the selection design (17).

To assess differences in proportions, we used Fisher's exact test and calculated exact confidence intervals (CIs). We conducted intent-to-treat analysis and used the T test to compare the efavirenz arm and the ritonavir boosted atazanavir arm, unless the data showed skewed distribution, in which case the Wilcoxon's test was used. All analyses used a two-sided alpha of 0.05. No adjustment for each test was made for multiple comparisons due to the fact that we have several tests to compare the efficacies and safeties of two groups. All analyses, unless otherwise specified, were determined a priori and were hypothesis driven. Statistical analyses were performed using SAS version 9.1.

Table 1. Baseline Characteristics of Participants

| Variable | efavirenz | atazanavir/r | p |
|---------------------------------------|-----------|--------------|----|
| Number of patients | 36 | 35 | NS |
| Age (yrs) median | 35 | 36 | NS |
| HIV-RNA (log ₁₀ copies/mL) | | | |
| median | 4.6 | 4.4 | NS |
| range | 2.8–5.4 | 3.0–5.3 | |
| CD4 count (cells/mm ³) | | | |
| median | 220 | 226 | NS |
| range | 121–323 | 103–324 | |
| Total Cholesterol (mg/dL) | | | |
| median | 155.5 | 159.5 | NS |
| range | 122–208 | 112–215 | |
| Total bilirubin (mg/dL) | | | |
| median | 0.6 | 0.5 | NS |
| range | 0.3–1.7 | 0.3–1.5 | |
| ALT (IU/L) | | | |
| median | 24 | 20 | NS |
| range | 8–71 | 8–78 | |
| Creatinine (mg/dL) | | | |
| median | 0.80 | 0.75 | NS |
| range | 0.6–1.03 | 0.6–1.02 | |

Results

Participants

In the study recruitment period, 71 participants were randomly assigned to two groups (36 in EFV arm and 35 in ATV/r arm). The baseline characteristics of the subjects are listed in Table 1. Among the 71 participants, 62 (87.3%) for the primary endpoint and 58 (80.6%) for the secondary endpoint completed the study protocol. By week 96, 9 participants had withdrawn due to clinical events, 2 declined to continue the study for personal reasons, one died by accident and 3 were transferred to other non-participating institutions.

Primary endpoint

At week 48, by intent-to-treat, missing-equals-failure analysis, 28 of 36 participants (77.8%, 95% CI: 60.9–89.9) in the EFV arm and 27 of 35 (77.1%, 95% CI: 59.9–89.9) in the ATV/r arm achieved the goal of HIV-1 RNA less than 50 copies/mL. There was no significant difference between the two arms ($p=0.95$).

Virologic success over time

Figure 1 shows the intent-to-treat analysis of participants who reached virologic success. At week 96, the rates of virologic success in the EFV arm were 55.6% (20 of 36) and 68.6% (24 of 35) in the ATV/r arm ($p=0.33$). The number of participants with a baseline HIV-1 RNA level of more than 100,000 copies/mL was 5 in the EFV arm and 2 in the ATV/r arm. One participant in each arm withdrew from the study at week 4 due to skin rash. The rest of the participants achieved virologic success in the EFV arm (4 out of 4) and in ATV/r arm (1 out of 1).

Secondary endpoints

In the EFV arm, 7 of 36 participants did not complete the study; 5 of the 7 developed psychiatric symptoms, including suicidal idealization, insomnia and irritation, 2 developed skin rashes and the remaining 2 were lost to follow-up because they were transferred to non-affiliated hospitals. In the ATV/r arm, 6 of 35 patients could not complete the study; one died by accident for unknown reason (the cause of death according to the coroner's report was not related to the cardiovascular system), 2 participants required treatment change (this was due to suicidal idealization in one and to skin rash in the other), one participant withdrew by own wish, one enrolled into another study, and one was transferred to another non-affiliated medical care facility.

Figure 2 shows the change of total cholesterol, liver function and total bilirubin from the baseline. At enrollment in the study, the median total cholesterol in the EFV arm was 155.5 mg/dL (range: 122–208) and in the ATV/r arm was 159.5 mg/dL (range: 112–215). The total cholesterol was not more than 220 mg/dL in any of the participants of both arms at baseline, and there was no significant difference between the two arms. During the study period, the total cholesterol increased to more than 220 mg/dL and required treatment with hypolipidemic agents in 52.8% of the EFV arm and 34.3% of the ATV/r arm. There was a significant increase in total cholesterol from the baseline in both arms ($p < 0.05$). There was no significant change in liver function tests during the study. New onset grade 3 hyperbilirubinemia was noted in 27 of 35 (77.1%) of the ATV/r arm but in none of the EFV arm. None of the hyperbilirubinemia in the ATV/r arm was associated with altered liver function, altered renal function, nephrolithiasis, or cholelithiasis.

Discussion

This study was designed as selection study, which means the superior regimen at the endpoint is to be selected as an alternate arm to compare with the current first line treatment in the next step. By definition of the selection study, the superior arm does not require statistical significance (17). At week 48, 77.8% of ATV/r arm and 77.1% of EFV arm reached HIV-VL of less than 50 copies/mL. Based on the definition of the selection study, the combination ABC/3TC/EFV was selected to compare the current first line treatment while the efficacy of each arm was almost even in this study.

In this clinical trial of 71 participants over a period of 96 weeks, no cardiovascular events or severe hypersensitivity reaction against ABC was observed. In this study, the efficacy of EFV combined with ABC/3TC and ATV/r combined with ABC/3TC was similar. Therefore, ABC based regimen can be selected as a safe combination to compare the efficacy of the first line combinations, such as EFV plus TDF/FTC or ATV/r plus TDF/FTC (18–20), in the next step for the best clinical benefits in Japanese patients.

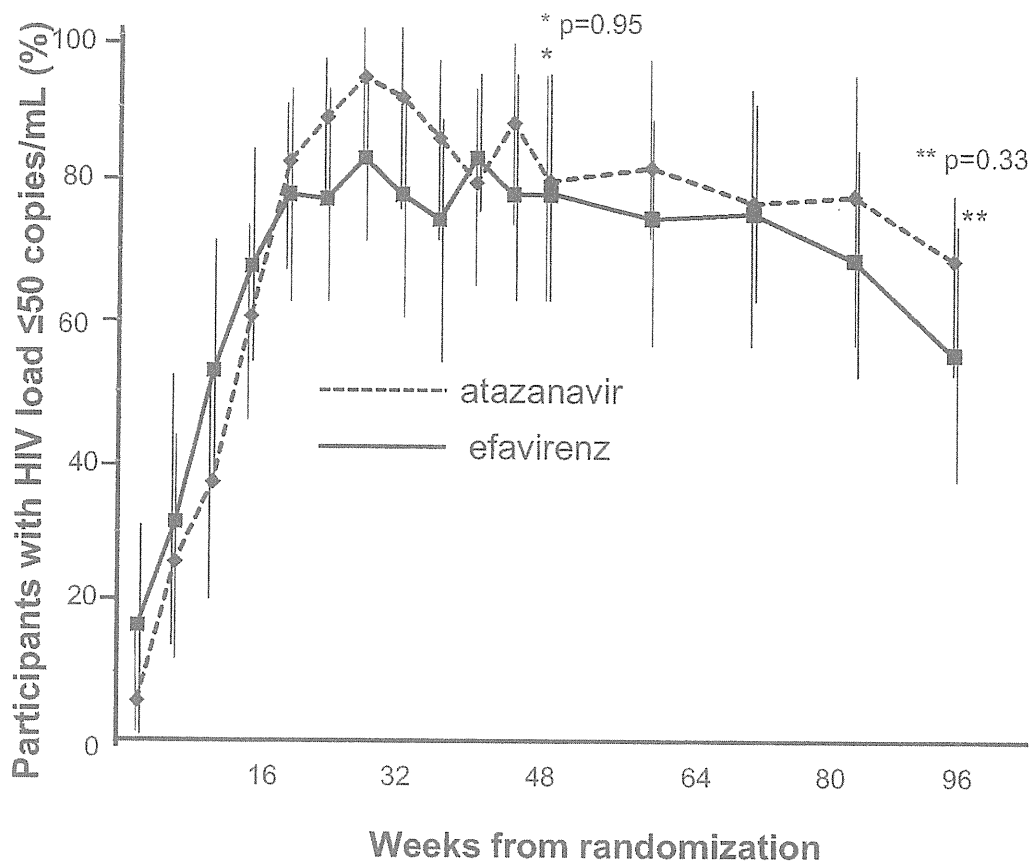


Figure 1. Proportions of participants with HIV-RNA less than 50 copies/mL. The efficacies of the efavirenz arm and ritonavir-boosted atazanavir arm were compared with intent-to-treat analysis. There were no significant difference between arms at both week 48 ($p=0.95$) and week 96 ($p=0.33$).

In February 2008, the United States National Institution of Allergy and Infectious Disease announced that the data and safety monitoring board of ACTG 5202 recommended a modification of the study design because they found that among participants with high viral loads (100,000 or more copies/mL) at the time of screening, treatment combinations that included ABC/3TC were not as effective in controlling the virus as those of regimens containing TDF/FTC (19, 21). At that point, all of the present 71 participants were already enrolled in the study and the baseline HIV-1 RNA of 7 participants was more than 100,000 copies/mL. Of these 7 participants, 2 had already withdrawn from the study by week 4, and the rest of participants had reached HIV-1 RNA of less than 50 copies/mL. The safety monitor board made no recommendation to amend the protocol.

As a primary endpoint, 77.8% of the EFV arm and 77.1% of the ATV/r had reached virological success, however, total cholesterol in 58.1% of the EFV arm and 46.9% of the ATV/r arm increased to more than 220 mg/dL, which required treatment. Thus, the overall proportion of participants with good viral suppression and without severe adverse events or treatment modification was 39.6% for the EFV arm and 62.3% for the ATV/r arm. Considering the reasons

for treatment modification, the neuro-psychiatric side effects required a regimen change in the EFV arm. Although several studies concluded that the neuro-psychiatric side effects are transient in nature, one study reported that treatment had to be changed in 16% of patients on EFV due to neuro-psychiatric side effects (22-24). Although there was no significant difference even with the small sample size, 5 out of 36 (13.9%) participants on EFV in our study required treatment change, compared with only 1 out of 35 (2.9%) of the ATV/r arm. This aspect of our study was similar to that reported in the Euro SIDA study (24). In the Swiss Cohort study, the treatment-limiting CNS adverse events was 3.8 (95% CI 2.7-5.2) per 100 person-years and it was clearly related to EFV (25). Considered together, these results emphasize the need for close observation of patients treated with EFV.

The incidence of hyperbilirubinemia in the present study was 77.1% in the ATV/r arm but none of these patients was above grade 4. Furthermore, none of the patients in this study developed liver function abnormality, altered renal function, renal stones, or cholelithiasis. As reported by Torti et al and Josephson et al, such clinical outcome can be used as a marker of adherence to ATV therapy (26, 27).

Limitations of this study include a small sample size.

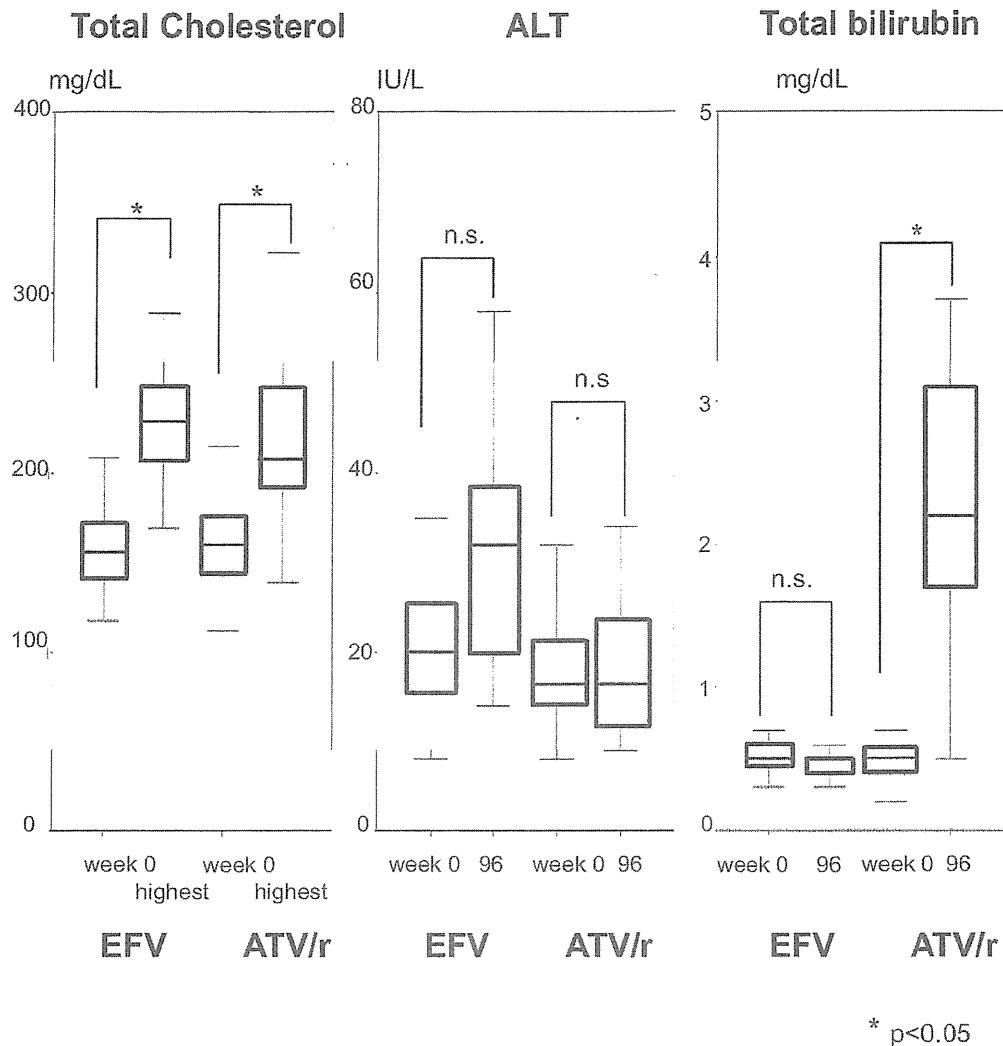


Figure 2. Changes from baseline in total cholesterol, ALT and total bilirubin.

ALT and total cholesterol at week 96 were compared with the baseline values. Since participants who developed hyperlipidemia were treated with lipid-lowering agents during the study period, the highest levels registered in each participant during the follow-up were collected for analysis. There were no significant differences in total cholesterol and ALT between the two arms, while hyperbilirubinemia was significantly higher in the ATV/r arm. Modification of treatment due to hyperbilirubinemia was not required in any of the patients of the ATV/r arm. In these box-and-whisker plots, the lines within the boxes represent median values; the upper and lower lines of the boxes represent the 25th and 75th percentiles, respectively; and the upper and lower bars outside the boxes represent the 90th and 10th percentiles, respectively.

Considering many studies on HIV treatment held in western countries that enrolled few Asian HIV-1 patients, it is important to collect data from Asian population. The current United States Department of Health and Human Services guidelines recommend TDF/FTC as the first line regimen, while the European AIDS Clinical Society recommends 3TC and ABC addition to TDF and FTC alone (28, 29). TDF/FTC is a known potent antiretroviral agent, however, its long-term efficacy and safety remain unclear (11, 12). Considering that the combinations of NRTI are limited, the efficacy and safety of ABC in the low HLA-B*5701 population need to be evaluated for wider treatment options for HIV-1

patients (9, 10).

Conclusion

This study was designed as a selection study to compare the virologic efficacy and treatment safety of EFV and ATV/r, both with ABC/3TC, in Japanese patients. The results showed no significant differences in efficacy between the two regimens at week 48. The evaluation of safety was extended to 96 weeks, which also showed no significant difference in both arms. The results of the present study have already been applied as the basis of a follow-up study that is

currently being conducted in Japan to compare NRTI combinations of ABC/3TC and TDF/FTC with ATV/r as key drugs.

The authors state that they have no Conflict of Interest (COI).

Members of the Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study

Group: Koji Watanabe¹, Tamayo Watanabe¹, Yasuhisa Abe¹, Ikumi Genka¹, Haruhito Honda¹, Hirohisa Yazaki¹, Junko Tanuma¹, Kuniyoshi Tsukada¹, Hiroyuki Gatanaga¹, Katsuji Teruya¹, Yoshimi Kikuchi¹, Misao Takano¹, Mikiko Ogata¹, Mizue Saida², Toshio Naito², Yoshiyuki Yokomaku³, Motohiro Hamaguchi³, Keiko Ido⁴, Kiyonori Takada⁴, Toshikazu Miyagawa⁵, Shuzo Matsushita⁵, Takeyuki Sato⁶, Masaki Yoshida⁷, Takafumi Tezuka⁸, Yoshiya Tanabe⁸, Isao Sato⁹, Toshihiro Ito⁹, Masahide Horiba¹⁰, Mieko Yamada¹¹, Mikio Ueda¹¹, Kazufumi Matsumoto¹², Takeshi Fujii¹², Mariko Sano¹³, Shin Kawai¹³, Munehiro Yoshino¹⁴, Takuma Shirasaka¹⁴, Satoshi Higasa¹⁵, Tomoyuki Endo¹⁶, Norihiro Sato¹⁶, Katsuya Fujimoto¹⁶, Rumi Minami¹⁷, Masahiro Yamamoto¹⁷, Yukiko Nakajima¹⁸

¹National Center for Global Health and Medicine, ²Jun-tendo University, ³National Hospital Organization, Nagoya Medical Center, ⁴Ehime University, ⁵Kumamoto University, ⁶Chiba University, ⁷The Jikei University, ⁸Niigata University, ⁹National Hospital Organization, Sendai Medical Center ¹⁰East Saitama National Hospital, ¹¹Ishikawa Prefectural Hospital, ¹²Institute of Medical Science, The University of Tokyo, ¹³Kyorin University, ¹⁴National Hospital Organization, Osaka Medical Center, ¹⁵Hyogo College of Medicine, ¹⁶Hokkaido University, ¹⁷National Hospital Organization, Kyushu Medical Center, ¹⁸Kawasaki City Hospital

Acknowledgement

This study was supported in part by a grant from the Japanese Foundation for the Promotion of International Medical Research Cooperation and National Center for Global Health and Medicine.

References

- Lapphra K, Vanprapar N, Chearskul S, et al. Efficacy and tolerability of nevirapine-versus efavirenz-containing regimens in HIV-infected Thai Children. *Int J Infect Dis* 12: e33-e38, 2008.
- Laureillard D, Prak N, Fernandez M, et al. Efavirenz replacement by immediate full-dose nevirapine is safe in HIV-1-infected patients in Cambodia. *HIV Med* 9: 514-518, 2008.
- Ananworanich J, Moor Z, Siangphoe U, et al. Incidence and risk factors for rash in Thai patients randomized to regimens with nevirapine, efavirenz or both drugs. *AIDS* 19: 185-192, 2005.
- Côté HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 346: 811-820, 2002.
- Chowers M, Gottesman BS, Leibovici L, Schapiro JM, Paul M. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29: 779-786, 2010.
- Maggiolo F, Roat E, Pinti M, et al. Mitochondrial changes during D-drug-containing once-daily therapy in HIV-positive treatment-naïve patients. *Antivir Ther* 15: 51-59, 2010.
- Tanuma J, Gatanaga H, Oka S, et al. Dilated cardiomyopathy in an adult human immunodeficiency virus type 1-positive patient treated with a zidovudine-containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 37: e109-e111, 2003.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359: 727-732, 2002.
- Sun HY, Hung CC, Lin PH, et al. Incidence of abacavir hypersensitivity and its relationship with HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 60: 599-604, 2007.
- Park WB, Choe PG, Song KH, et al. Should HLA-B*5701 screening be performed in every ethnic group before starting abacavir? *Clin Infect Dis* 48: 365-367, 2009.
- Rodriguez-Nóvoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf* 9: 545-559, 2010.
- Wever K, van Agtmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Feb 19 (Epub), DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181d05579
- United States Department of Health and Human Services. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. May 2006. .
- Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y. Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Hum Retroviruses* 22: 744-748, 2006.
- Friis-Møller Nina, Reiss P, El-Sadr W, et al; D:A:D Study Group. Exposure to PI and NNRTI and risk of myocardial infarction: Results from the D:A:D Study, 13th conference on retrovirus and opportunistic infections. 2006 abstract 144.
- Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al; D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 371: 1417-1426, 2008.
- Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treatment Reports* 69: 1375-1381, 1985.
- Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. ESS30009 Study. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *J Infect Dis* 192: 1921-1930, 2005.
- Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 361: 2230-2240, 2009.
- Smith KY, Patel P, Fine D, et al. HEAT Study Team. 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.
- BULLETIN NIAID Modifies HIV Antiretroviral treatment study combination therapy that includes ABC/3TC found less effective in subgroup of antiretroviral-naïve individuals. <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2008/Pages/actg5202bulletin.aspx> (accessed on July 15 2010).
- Clifford DB, Evans S, Yang Y, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med* 43: 714-721, 2005.
- Hawkins T, Geist C, Young B, et al. Comparison of neuropsychiatric side effects in an observational cohort of efavirenz and protease inhibitor-treated patients. *HIV Clin Trials* 6: 187-196, 2005.
- van Luin M, Bannister WP, Mocroft A, et al; EuroSIDA Study Group. Absence of a relation between efavirenz plasma concentrations and toxicity-driven efavirenz discontinuations in the

- EuroSIDA study. *Antivir Ther* **14**: 75-83, 2009.
25. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, et al; Swiss HIV Cohort Study. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med* **170**: 57-65, 2010.
 26. Torti C, Lapadula G, Antinori A, et al. Hyperbilirubinemia during Atazanavir Treatment in 2,404 Patients in the Italian Atazanavir Expanded Access Program and MASTER Cohorts. *Infection* **37**: 244-249, 2009.
 27. Josephson F, Andersson MC, Flamholz L, et al. The relation between treatment outcome and efavirenz, atazanavir or lopinavir exposure in the NORTHIV trial of treatment-naïve HIV-1 infected patients. *Eur J Clin Pharmacol* **66**: 349-357, 2010.
 28. United States Department of Health and Human Services. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents-December 1, 2009. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL001419.pdf> accessed on Jan 17 2011.
 29. European AIDS Clinical Society. Guidelines of Clinical Management and Treatment of HIV infected adult in Europe. Version 5, 2009. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelinespdf/EACS-EuroGuidelines2009FullVersion.pdf> accessed on Jan 17 2011.

© 2011 The Japanese Society of Internal Medicine
<http://www.naika.or.jp/imindex.html>

(共催：鳥居薬品株式会社)



岡 慎一氏

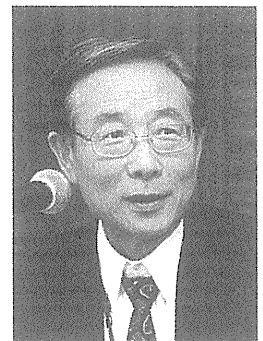
HIV 感染者における 早期治療介入の重要性 ～ウイルスの変異を見据えて～

演者・岡 慎一氏

(Oka Shinichi, 独立行政法人国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター長)

座長・木村 哲氏

(Kimura Satoshi, 東京通信病院 病院長)



木村 哲氏

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者は、多剤併用療法 (HAART) の登場や新規治療薬の開発により、長期生存が可能となった。その一方で、ウイルスが変異し、免疫逃避ウイルスが蓄積されることで、病状の進行が大幅に早くなっているという新たな問題が指摘されている。このような現状を踏まえ、早期診断と早期治療の重要性を改めて示すランチオンセミナーが 2011 年 4 月 22 日、第 85 回日本感染症学会総会・学術講演会 (東京) で開催された。

国立国際医療研究センターの岡 慎一氏はその中で、HIV 感染者の予後が良くなったとはいえ、それにはエイズの発症前に発見し適切な時期に適切な治療を行ったという条件がつくことを指摘し、一方、ウイルスの免疫逃避を背景に最近の患者の病状進行は早まっていると報告した。早期診断、早期治療介入の重要性から、保健所だけでなく医療機関における HIV 検査の敷居を下げる必要があるとの見解を示した。

■従来のエイズの常識は本当か？

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症の治療は年々進歩し、今ではエイズで死亡することは殆どなくなったと言われる。また、HIV の感染からエイズを発症するまでには約 10 年の無症候期があるとされてきた。しかし、近年これらは一概には常識と言えなくなっている。実際の症例や最近の動向を示しながら、早期診断と早期治療が患

者個人はもとより、より広い視野からも重要であることを報告する。

■発症前に感染が発見されれば、エイズで死亡する人は殆どいなくなった

はじめに、治療法の進歩によって HIV 感染者の予後が良くなったことを初めて明確に示したのは、2007 年に発表されたデンマークのコホート

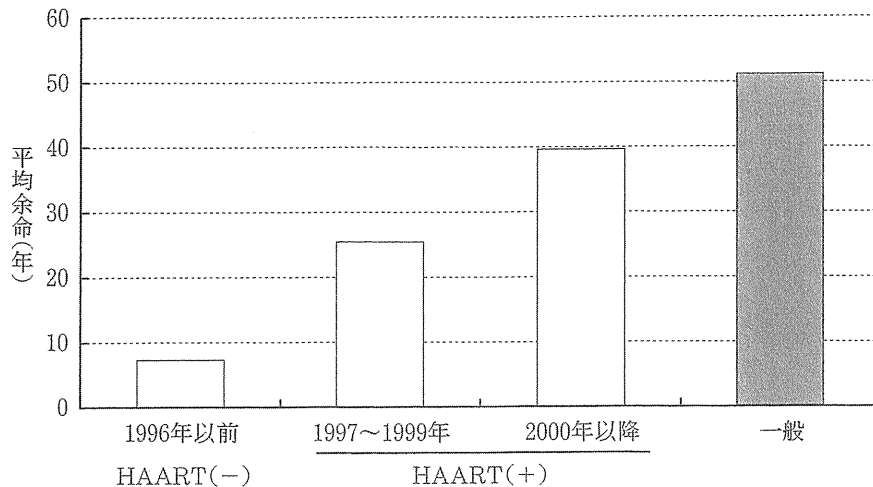


図1 25歳で発見されたHIV感染者の平均余命

HAARTの登場によりHIV感染者の予後は大きく改善された。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス，HAART：多剤併用療法

(文献1より)

試験の結果である。(図1)¹⁾。それによると、25歳で発見されたHIV感染者の平均余命は、多剤併用療法(HAART)がなかった1996年以前は約7年であった。しかし、2000年以降のHAARTを受けている人の平均余命は約40年に伸び、健康人と比べて10年程度の差までに改善されたことが示されている。

わが国においても、2001年以降に治療を開始した2,200例の調査結果から、5年の生存率が98%、8年でも95%に達している。年齢別に見た場合、30歳未満の患者の生存率は8年でほぼ100%であり、若いうちに早期にHIV感染が発見され、適切な治療を受ければ、死亡することはないことが分かる。また、高齢になれば生存率は下がるものの、60歳以上でも80%を超える生存率であることから、日本国内でもHIV感染者の予後は良好であることが分かる²⁾。

しかし、実際の診療においては、診断が遅れた場合は現在でも命を落とすことがある。以下、2例について紹介していきたい。

1) 症例1

44歳の男性で、既往は梅毒、A型肝炎、带状疱疹。もともとヘビースモーカー(40本/日)で、

ある日息苦しさを自覚してから、2カ月後には仕事を続けられなくなり、体重の急激な減少とともに、咳嗽、呼吸困難、発熱を認め、3カ月後に近医を受診した。

HIV専門医であれば既往歴からHIV感染を疑うところであるが、近医では診断に結びつかなかった。胸部X線では両側性すりガラス様陰影が見られ、抗生剤・抗真菌剤を投与しても改善されず、重篤な特発性間質性肺炎と診断され、ステロイドパルス療法が行われた。パルス療法後、臨床症状は一時的に改善するも、すぐに再燃し2度目のパルス療法を受けた。その後、HIV感染とニューモシスチス肺炎(PCP)が判明したが、2度目のパルスは効果がなく、病状が悪化し死亡した。

2) 症例2

37歳の男性で、外来受診が不定期であり、半年間受診がなく無治療なうえ、CD4数も低値(10/ μ L)であった。発熱と呼吸困難を主訴に、ある金曜日の夕方に受診。胸部X線では異常が認められなかったが、息苦しいということで入院し、週明けに検査を予定していたものの、翌日呼吸不全で死亡した。病理診断の結果、播種性クリプトコッカス症が判明した。これは、免疫不全のために炎

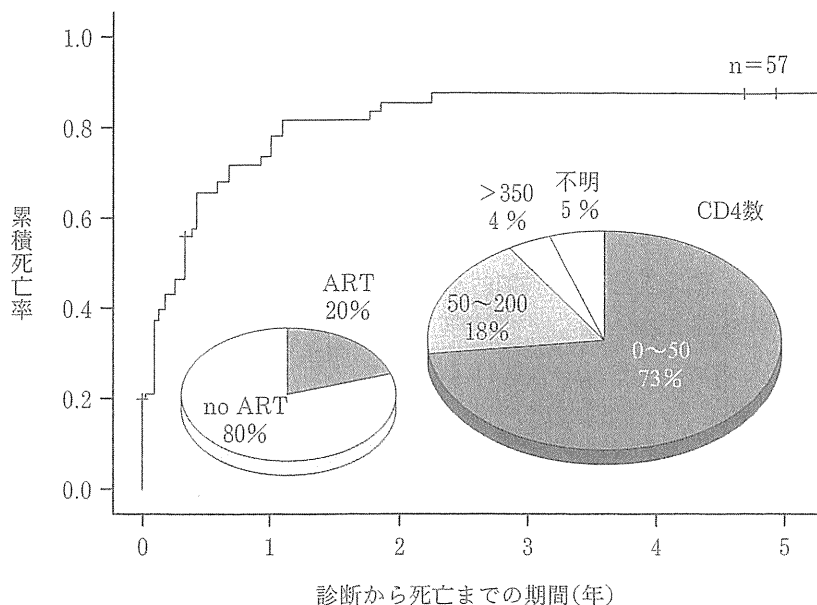


図2 HIV-1 診断から死亡までの期間

独立行政法人国立国際医療研究センターエイズ治療・開発研究センターで、エイズで死亡した患者の大多数が重度の免疫不全で発見されており、エイズ発症前に感染者を発見することが重要である。

HIV-1：ヒト免疫不全ウイルス1型，ART：抗レトロウイルス薬

(独立行政法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター)

症細胞の浸潤がなく，X線像では異常がないように見えたからである。

■エイズを発症する前に

HIV 感染を発見することが重要

独立行政法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター（以下，ACC）で、エイズで死亡した57例のHIV診断から死亡までの期間を見ると，約8割が診断から1年以内の死亡であり（図2），重篤な日和見感染症を併発して，救命できなかった症例が殆どである。

死亡例の多くは治療を受けておらず，CD4数200/ μ L以下の重度の免疫不全で発見された症例が殆どであった。

治療法が進歩し，エイズで死亡することはあまりなくなったが，エイズを発症する前に発見され，適切な時期に治療が開始されることが前提となる。エイズ発症後では，現在でも治療が難しい場合があり，いかにエイズを発症する前にHIV感染を発見するかが重要である。

■感染からエイズ発症までの期間は短くなってきた

従来の常識では，HIVに感染すると，ウイルス量が急激に増加する1カ月程度の感染初期を経て，無症候期が約10年続き，その後免疫が一定レベル以下に低下すると，ウイルス量が増加して，エイズを発症するとされてきた。

しかし，最近，患者の病状進行は早まっていると思われる。ACCにおいて，PCPで受診した患者で，CD4数は50/ μ L以下と低いが，3年前のHIV抗体検査では陰性であったという症例を経験した。感染して3年以内にも関わらず，CD4数が大きく低下し，PCPを発症したことになる。同様の症例が近年頻繁に見られ，感染からエイズ発症までの期間が短くなってきているのではないかとと思われる。

そこで，1997年から2007年までにACCで急性HIV感染が確認された108例のうち，解析可能であった82例を対象に病状の進行について検討した。（図3）³⁾。急性HIV感染は6カ月以内の

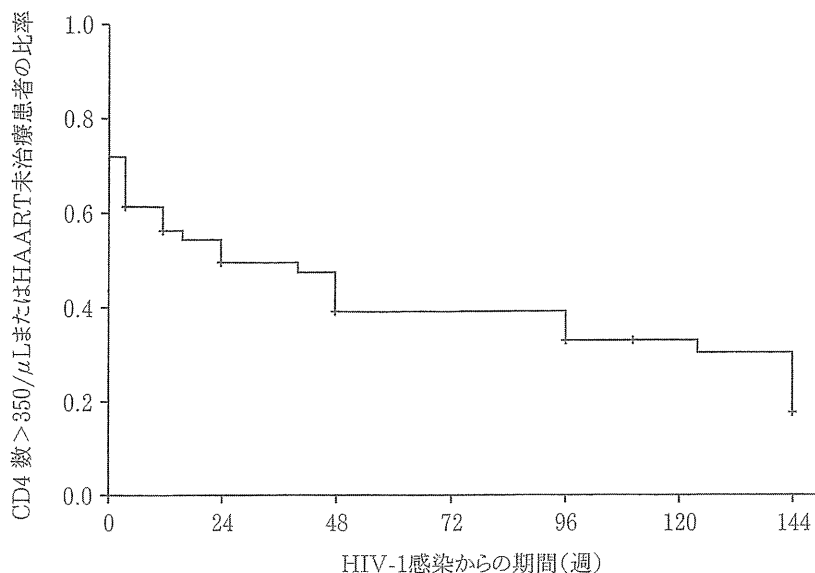


図3 急性感染者 CD4 数の推移 (1997 ~ 2008 年コホート)

急性感染者の CD4 数の低下率を見ると約半数は半年以内に 350/ μ L を下回り、3 年後には約 8 割が 350/ μ L を下回る。

HIV-1：ヒト免疫不全ウイルス 1 型，HAART：多剤併用療法

(文献 3 より)

感染が明らかな場合とし、CD4 数が 350/ μ L 以下に低下、または HAART を開始した場合を病状の進行とした。急性期に見られた主な臨床症状・所見は、発熱 (91%)、リンパ節腫脹 (63%)、咽頭炎 (53%)、多様な発疹 (50%) の他、下痢 (37%)、全身倦怠感 (32%)、頭痛 (26%)、筋肉痛 (20%) などだった。解析の結果、わずか半年で半数の患者に病状の進行が見られたことが分かる。3 年後には約 8 割で病状が進行していた。この解析における病状進行の定義はエイズの発症ではないが、10 年の潜伏期間という従来の常識とはあまりに差がある。

さらに、最近の HIV 感染者と血友病患者において、感染から 3 年後の CD4 数の低下を比較した。血友病患者は 1983 年頃に感染したと思われ、非加熱血液製剤が使われなくなった 1985 年以降は感染がないと思われる。少なくとも 3 年以上経過した 1988 年の血友病患者で、CD4 数 350/ μ L 以上を維持している患者比率は約 47% であった。これに対して、最近の HIV 感染者は感染して

から 3 年後に CD4 数 350/ μ L 以上を維持している患者比率は約 13% しかおらず、血友病患者に比べて有意に低いことが分かった。(p < 0.001)。(図 4)³⁾。

この解析は全例の解析とはいえ、施設による偏りを否定できないため、現在、多施設での確認を検討している。

■免疫逃避ウイルスの蓄積

患者の病状進行が早くなっている背景として最近注目されているのが、HIV の変異である。病状の進行に関与する因子として、ヒト白血球型抗原 (HLA) が重要とされる。日本の血友病患者のウイルス量と CD4 数を比較すると、血友病患者の病気の進行は比較的遅く、特に HLA-B*51 を有する患者では病状の進行に抵抗性を示すことが分かった⁴⁾。

これは、HLA-B*51 が免疫系に提示する HIV 蛋白 (エピトープ) に強力な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 誘導能があるためである。HIV の逆転写酵素の

128～135番のアミノ酸残基に当たるエピトープである。

しかし、このエピトープは、特に135番のイソロイシン(I)が他のアミノ酸に変異すると、HIVが

CTLに認識されなくなり、免疫逃避が起きてくる。

ACCの256例について検討したところ、HLA-B*51を持たない患者では201例中72例で野生型のIが残っていたが、トレオニン(T)のみならず他のアミノ酸への変異も多く見られた。HLA-B*51を持つ患者では、55例のうちIのままの野生型は1例もなく、Tへの変異(38例)を中心に他のアミノ酸への変異が認められた。

同様の検討は、全世界2,000例以上で行われている⁵⁾。世界的にも、HLA-B*51を持つ患者では135番のIが他のアミノ酸(X)に変わる免疫逃避変異(I135X)が96%にものぼり、HLA-B*51を持たない患者でも29%を数える。変異はI135Tが多いが、このI135Tの変異を持つウイルスは野生型とほぼ同じ増殖能を持つため、野生型に置き換わることなく蓄積していくことが考えられる。

ACCで、HLA-B*51を持たない1980年代の血友病患者と最近の患者でI135Xの保有率を比べたところ、20%だったI135Xの変異が70%に上昇しており、HLA-B*51を持たない患者にも免疫逃避ウイルスが蓄積してきていることを示している。(図5)⁵⁾。最近では、HLA-B*51を持つ患者はHLA-B*51を持たない患者に比べて、病状

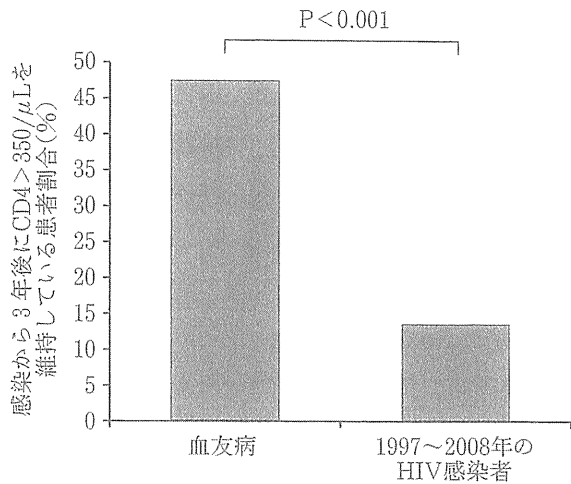


図4 感染から3年後にCD4 > 350/μLを維持している患者割合

血友病患者と1997～2008年のHIV感染者における、感染から3年後にCD4 > 350/μLを維持している患者割合の比較を示す。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

(文献3より)

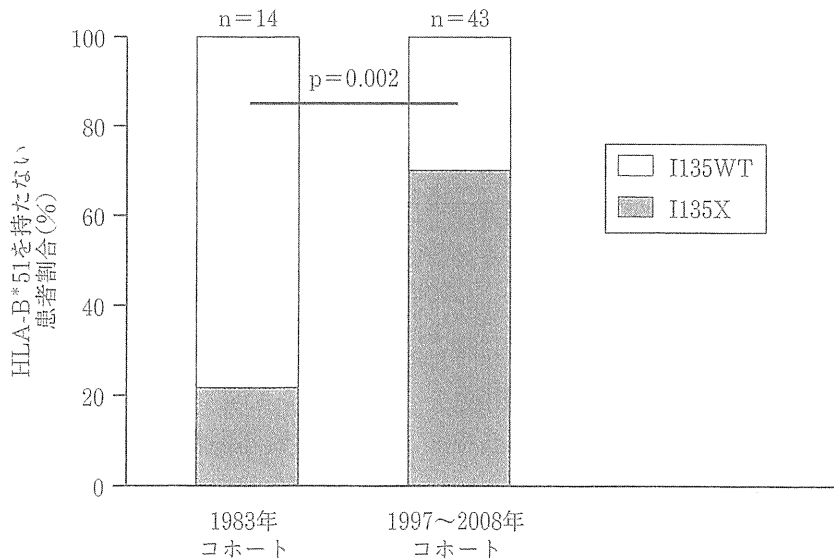


図5 免疫逃避変異 I135X の頻度

HLA-B*51を持たない患者にも、免疫逃避ウイルスが蓄積してきている。

HLA：ヒト白血球型抗原，WT：野性型

(文献5より)

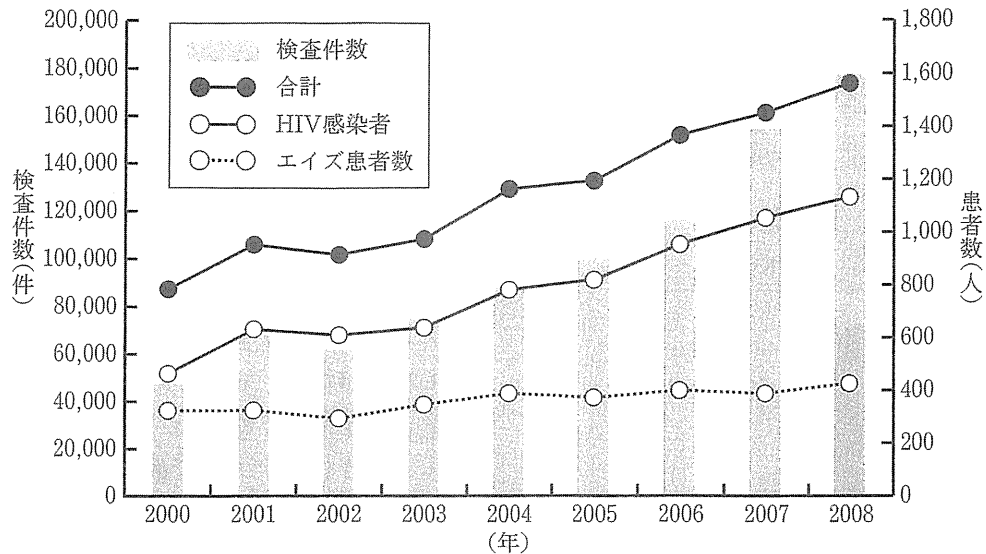


図6 保健所等における検査件数と HIV 感染者 / エイズ患者数の年次推移

HIV の検査件数は 2005 年以降増加し、HIV 感染で発見される患者が増える一方、エイズで発見される患者は増えていない。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

(厚生労働科学研究エイズ対策研究事業より)

の進行が逆に早くなっている事例も認められている。

以上まとめると、血友病患者は HIV が日本に初めて入ってきた時の患者で、その時点では HLA-B*51 が病状の進行に抵抗できていた。しかし、最近では日本人から日本人へ HIV が感染して継代され、HLA-B*51 の免疫から逃避するウイルスが国内で蓄積し、HLA-B*51 は既に HIV に抵抗できなくなっている。それどころか、HLA-B*51 があると、病状の進行が逆に早くなっている。他の HLA でも同様の変異が起きていると考えられ、最近の病気の進行が非常に早いことの裏付けになるものと思われる。

このことは、エイズ発症前に HIV 感染を発見するための猶予期間が、かつての 10 年から現在は数年程度しかないことを意味し、この点からもやはり HIV 検査の重要性が増している。

■医療機関での HIV 検査の敷居を下げる必要がある

HIV の抗体検査は現在、無料匿名で保健所にお

いて受けることができるが、検査を保健所だけに任せておいて良いであろうか。次にこの点について考えてみたい。

図6は、2008年までの年間の保健所などにおける検査件数と HIV 感染で発見された患者数、エイズで発見された患者数の推移である。検査件数は 2005 年以降増加し、それに伴い、HIV 感染者が増える一方、エイズ患者は増えていない。これは好ましいことで、今後、HIV 感染で発見される患者が増え、エイズで発見される患者が減ることが理想である。

しかし、ACC では、このような保健所などでの自発検査 (VCT) で発見される患者は全体の 33% に過ぎない。疾患精査中の発見が 46% と最も多く、術前・入院スクリーニングによる発見が 18% で、早期発見のためには VCT を増やす必要がある。(図7)。

日本での最近 1 年間の新規 HIV/ エイズ感染者数は約 1,500 例、うちエイズ発症後の発見が約 400 例ある。また、VCT での発見は約 500 例であり、残り約 1,000 例が医療機関で見つかつて

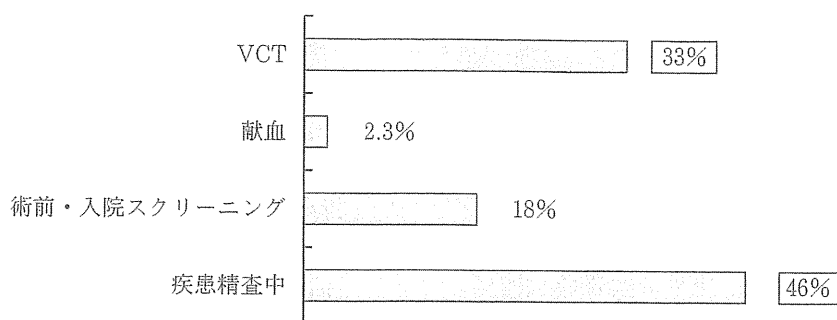


図7 HIV感染診断の契機

自発検査 (VCT) で発見される患者は全体の33%に過ぎず、早期発見のためには、医療機関での HIV 検査に対する敷居を下げる必要がある。

HIV: ヒト免疫不全ウイルス

(独立行政法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター)

いることになる。では VCT をさらに増やすためには、保健所での検査を3倍に増やせば良いかという、そう単純ではない。保健所の検査件数は既に上限に近づいているのが現状である。

2009年には新型インフルエンザが流行し、保健所では HIV 検査まで手が回らず、HIV 感染での発見数が落ち込む事態も起きている。そのしわ寄せが2010～2011年に来て、エイズで発見される患者数が増えることも懸念される。

一方、医療機関での検査も進んでいない。我々が全国のエイズ拠点病院に対して毎年行っているアンケート調査によると、性感染症 (STI) の既往のある人を見た時、HIV のスクリーニング検査を行っているのは、2003年の20%から上昇してきたとはいえ、2008年でも35%に過ぎない。

STI で受診して、HIV 検査を行い、早期に診断、治療を行うことで、良好な経過を辿れる症例は多い。梅毒、淋病・クラミジア症、アメーバ赤痢・肝膿瘍、A型・B型肝炎、性器ヘルペス、尖圭コンジローマといった STI を見たときは100% HIV 検査を行いたい。

一般の医療機関で“いきなりエイズ”になって来る人をなくすには、HIV の早期発見はその患者の命を救うことであるという意識を強く持ち、HIV

検査に対する敷居を下げなくてはならない。抗体検査の保険適応に関しても、STI の既往例が対象になるのかどうか不明確であるなど、今後の検討が望まれる。

■治療は個人の病状進行だけでなく、地域の HIV 感染の蔓延を抑える

HIV 感染症に対する治療は、患者個人の病状の進行を抑えるだけではない。カナダの研究によると、地域における治療のカバー率が増えると新規感染者が減少することが示されており、治療によってその地域における HIV 感染の蔓延が抑えられることも、最近よく指摘されている⁹⁾。

HIV 感染症の現状を把握し、確実な早期診断と早期治療を行うことにより、患者はそれまでの生活をそのまま継続していくことが可能である。

■ Take Home Message

HAART の登場により、HIV 感染者の予後は劇的に改善され、今ではエイズを発症する前に発見されれば、死ぬことは殆どなくなった。今後も新薬の開発は順調に進んでおり、治療法がさらに改良されていくことは間違いない。

しかし、最近ではウイルスの変異により、免疫逃

避ウイルスが蓄積したため、自然経過における病状の進行が早まっていると考えられる。従来、HIVの潜伏期間は約10年とされたが、最近は感染から数年で発症する患者が増えており、猶予期間が短くなってきた。これまで以上に早期発見、早期治療介入が重要となる。

現状では、HIV感染者の発見が一番多いのは、保健所の抗体検査ではなく医療機関での検査だが、まだまだ見過ごされたり、発見が遅れるケースは跡を絶たない。医療機関でのHIV抗体検査の敷居を下げ、より積極的に抗体検査を勧める必要がある。

HIV感染を見つけてあげることは、患者の命を救うことなのである。

文 献

- 1) Lohse N, Hansen ABE, Pedersen G, et al: Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* **146**: 87-95, 2007.
- 2) HIV感染症治療薬共同使用成績調査 13年次報告書 (HRD 共同調査) : <http://www.hrd.gr.jp/>
- 3) Nakamura H, Teruya K, Takano M, et al: Clinical symptoms and courses of primary HIV-1 infection in recent years in Japan. *Intern Med* **50**: 95-101, 2011.
- 4) Kawashima Y, Kuse N, Gatanaga H, et al: Long-term control of HIV-1 hemophiliacs carrying slow-progressing allele HLA-B*5101. *J Virol* **84**: 7151-7160, 2010.
- 5) Kawashima Y, Pfafferott K, Frater J, et al: Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature* **458**: 641-645, 2009.
- 6) Montaner JS, Lima VD, Barrios R, et al: Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet* **376**: 532-539, 2010.



シリーズを始めるにあたって —日本における HIV/AIDS 診療の変遷—

東京逓信病院 病院長

木村 哲

1. はじめに

この度、「日本における HIV 感染症の動向と現状」シリーズを10回にわたり連載することになりました。全国ブロックごとにそれぞれの地域における動向や現状、取り組みなどを紹介していただく予定ですが、このシリーズを始めるにあたって、日本全体の状況や治療法の現状とその変遷について、概観したいと思います。

AIDSの流行が初めて確認されたのは1981年で^{1, 2)}、それまで健康であった若者が免疫不全に陥り、ニューモシスティス肺炎やカポジ肉腫などを発症する原因不明の疾患として注目されることとなりました。翌1982年にAcquired Immunodeficiency Syndrome(後天性免疫不全症候群, AIDS)と呼ぶことに統一され、1983年にはフランス パスツール研究所のモンタニエ博士のグループのバレンヌシ博士らにより、その原因が新種のレトロウイルス LAV(Lymphadenopathy-associated Virus; 1986年にHuman Immunodeficiency Virus, HIVと命名された)によるものであることが明らかにされました³⁾。この発見によりモンタニエ博士とバレンヌシ博士は2008年にノーベル医学生理学賞を授賞されました。バレンヌシ博士は2009年6月に来日され、東京で講演されましたが、筆者はその時のシンポジウムでシンポジストとして、彼女とディスカッションする機会に恵まれました。

世界でこれまでに7,000万人程度がHIVに感染したと考えられ、その約半数が既に亡くなっているなど、

新興感染症の中では最大の広がりを示しています。サハラ砂漠以南のアフリカを中心に、今や世界各国で蔓延していますが、ようやく流行の勢いが収まり始め、世界全体では新規の感染者数は1996年前後で、また、新規AIDS発症者数は2005年前後でそれぞれ頭打ちとなり、いずれもその後、減少傾向がみられています(UNAIDS: AIDS epidemic update, Dec, 2009)。

2. 日本における HIV 感染症の現状

世界の動向に反し、日本では感染者・発症者が増加の一途をたどっています。血液製剤による感染を除く動向調査によれば、2008年1年間のHIV感染者報告数は1,126名、AIDS発症状態でHIV感染が確認された症例が431名で、これらの数字は1985年の動向調査以来、ほぼ毎年記録を更新してきました(図1)。これに対し、2009年にはHIV感染者の報告数が珍しく減少しました。その理由としては、新型インフルエンザ流行の影響でHIV/AIDS啓発イベントが中止されたり、保健所での検査が制約を受けたこと、AC(日本公共広告機構)による検査普及のポスター掲示やテレビ広告が2009年6月で終了したことなどにより、抗体検査を受けた人が減ったため発見数も減ってしまったと考えられます。2010年になっても検査件数は回復せず、HIV感染者の報告は1,075名でした。検査の低迷を反映し、AIDS発症でHIV感染が分かった方は469名に増加しました。

問題は、これらの数字がHIVの抗体検査を受けて陽性と判明し報告された人数であり、感染しているものの検査を受けていない人も多いと推測されている点です。橋本らの推計⁴⁾によれば2007年の未報告(未検査)の日本人HIV感染者(AIDS未発症)は6,400人と推計され、実際の報告数(967人)は全体の13%でしかない。すなわち、感染者の13%程度しか検査を受けていないと推定されるのです。周知のように、適切な抗HIV療法(ART)を継続していればAIDSを発症することはないのに、検査を受けていないためAIDSを発症するまで放置する結果となっています(表1)。発症してからではARTも十分な効果が発揮できない場合が多く、免疫再構築症候群で苦勞することも多くなります。感染予防と共に、早期発見(抗体検査)とこれに連動した時宜を得たARTの開始が重要です(治療開始時期に関する最近の動きは後述)。

日本人で感染経路別に見た場合、感染経路が不明なものを除くと性的接触による感染がほとんどで、特に男性同性間の性的接触が全体の約7割(HIV感染者で約8割、AIDS発症者で約6割)を占めています。他のSTDを合併していることも少なくありません。既往も含めSTDがある時はHIV感染症がないか、確認する必要があります。

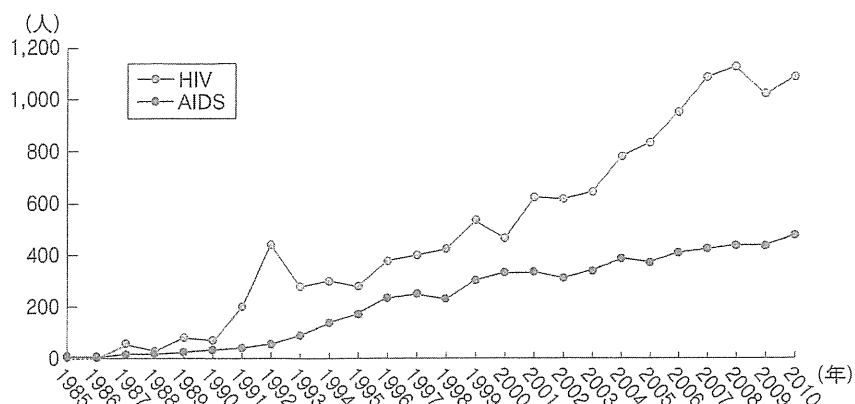


図1 日本における新規HIV感染者と新規AIDS発症者*の報告数
(*HIV感染者として報告されていた者からのAIDS発症は含まれない)

表1 厚生労働省サーベイランス委員会によるAIDS診断のための指標疾患(2007年改訂)

- 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. コクシオイトセス症(全身に播種または肺, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位)
 - 4. ヒストプラズマ症(全身に播種または肺, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位)
 - 5. ニューモシスティス肺炎
- B. 原虫症
 - 6. トキソプラズマ脳症(生後1ヵ月以後)
 - 7. クリトスポリジウム症(1ヵ月以上続く下痢を伴ったもの)
 - 8. イソスポラ症(1ヵ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(13歳未満で, ヘモフィルス, 連鎖球菌など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)
 - 1) 敗血症 2) 肺炎 3) 髄膜炎 4) 骨関節炎
 - 5) 中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍
 - 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* または肺外結核)
 - *肺結核については, HIVによる免疫不全を示唆する症状または所見が見られる場合に限る
 - 12. 非結核性抗酸菌症(全身に播種または肺, 皮膚, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位)
- 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ヵ月以上で, 肝, 脾, リンパ節以外)
 - 14. 単純ヘルペスウイルス感染症(1ヵ月以上継続する粘膜, 皮膚の潰瘍を呈するもの, 生後1ヵ月以後で気管支炎, 肺炎, 食道炎を併発するもの)
 - 15. 進行性多巣性白質脳症
- E. 悪性腫瘍
 - 16. カボシ肉腫
 - 17. 原発性脳リンパ腫
 - 18. 非ホジキンリンパ腫: LSG分類により 1) 大細胞型, 免疫芽球型 2) Burkitt型
 - 19. 浸潤性子宮頸癌(HIVによる免疫不全を示唆する症状または所見が見られる場合に限る)
- 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(認知症または亜急性脳炎)
 - 23. HIV消耗性症候群(全身衰弱またはスリム病)



3. HIV感染症の経過が速くなっている可能性も

感染後、平均約10年の無症状期が続くと言われてきました。この時期は表面上、無症状であっても、CD4陽性リンパ球への感染が広まり、このリンパ球サブセットが次第に枯渇して行きます。末梢血中のCD4陽性リンパ球数が絶対数で200/ μ L(成人正常値:700~1,300/ μ L)、あるいはリンパ球の中に占める割合が14%以下にまで下がると、免疫力の低下のためにさまざまな日和見感染症やリンパ腫などが生じやすくなります。

最近の熊本大学エイズ学研究センター、国立国際医療研究センターACCを含む国際研究では、進行を抑えるHLAからエスケープする変異を遂げたHIVが、そのHLA頻度の高い地域で流行していることが示され⁵⁾、そのようなエスケープ株による感染の場合は、HLAによる抑制力が弱いので病態の進行が速いことが示唆される⁶⁾ようになりました。このことはHIVが一層ヒトの体内で増殖しやすくなってきていることを示しており、その場合は発症までの期間が短いので、早期に抗体検査を受けるよう勧める必要性が高まっていると言えます。

4. 抗HIV療法(ART)の歩み

抗HIV薬の最初の薬は核酸系逆転写酵素阻害薬のAZT(Azidothymidine, Zidovudine)で1987年にアメリカで上市され、日本でも同年末に承認されました。HIV診療を始めていた私たちには待ちに待った治療薬でしたが、1日1,200mg、分6は副作用が強く、服薬を続けられる患者さんは一人もいませんでした。そこで、用量比較試験を実施し、日本人には400mg、分4が適していることを立証しました⁷⁾。しかし、AZT単独療法では耐性ウイルスが出現するため、効果は数ヶ月程度しか持続しませんでした。

数年経って同じ核酸系の逆転写酵素阻害薬であるddI(1992年承認)が使用可能となりましたが、やはり

単剤では効果が数ヶ月しか持続せず、2剤を同時併用したり、交互に投与する多施設協同の臨床試験を試みましたが、いずれも良い結果は得られませんでした。

長期にわたり血中HIVを抑制できるようになったのはプロテアーゼ阻害薬が開発され、かつ核酸系逆転写酵素阻害薬2剤とプロテアーゼ阻害薬1剤、計3剤を同時併用するレジメが考案⁸⁾されてからのことです。これがいわゆるHAART(Highly Active Antiretroviral Therapy)の始まりで、アメリカでは1995年から、日本では1997年から可能となりました⁹⁾。併用療法が始められた当初はその著しい効果が印象的であったため、Antiretroviral Therapyの前にHighly Activeと言う修飾語が付き、HAARTと名づけられましたが、最近ではHighly Activeであることが必要条件であり常識となったため、単にARTと呼ばれるようになってきました。

初期のプロテアーゼ阻害薬(サキナビル、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビルなど)は、いずれも副作用や服用個数、服用回数が多く、服用を継続するにはかなりの努力が必要でした。その後、副作用、服用個数、服用回数の少ないもの、耐性が出来にくいものなどが次々開発され、核酸系逆転写酵素阻害薬にも新薬が追加されました。また、非核酸系逆転写酵素阻害薬、インテグラーゼ阻害薬、侵入阻害薬も開発され、治療の選択肢が多彩になってきました。これらの進歩により、1日1回(quaque die; QD)の服用で済む組み合わせも可能となり、HIV感染症の疾患特性が「コントロール可能な慢性感染症」として定着しました。

現在日本で承認されている抗HIV薬は表2に示すように20種類を越え、この他に2成分の配合剤もあります。

5. 初回ARTの組み合わせ

HIVは服薬アドヒアランスが低下すると容易に変異し、薬剤耐性を獲得します。しかも、同じクラスの薬剤に対し交差耐性が生じやすいので、一旦耐性ができ