



抗 HIV 療法のガイドラインに関する研究

研究分担者： 鯉淵 智彦（東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科）
 研究協力者： 今村 顕史（がん・感染症センター都立駒込病院 感染症科）
 潟永 博之（国立国際医療研究センター病院 エイズ治療開発センター）
 吉野 宗宏（国立病院機構姫路医療センター 薬剤科）
 古西 満（奈良県立医科大学 感染症センター）
 立川 夏夫（横浜市立市民病院 感染症内科）
 外川 正生（大阪市立総合医療センター 小児救急科）
 永井 英明（国立病院機構東京病院 呼吸器科）
 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 臨床検査医学講座）
 山元 泰之（東京医科大学 臨床検査医学講座）
 四柳 宏（東京大学医科学研究所）

研究要旨

最新のエビデンスに基づいて「抗 HIV 治療ガイドライン」を改訂し、科学的に最も適切で、かつ日本の現状に即した治療指針を提示することを目的として研究を施行した。HIV 感染症の診療経験が豊富な国内の先生方に改訂委員に参画して頂き、治療開始基準や治療推奨薬の改訂を中心に国内の事情をも考慮して合理的な考え方を提示するガイドラインとして充実を図った。2016 年 4 月以降に承認された新たな薬剤：EVG/cobi/TAF/FTC（ゲンボイヤ[®] 配合錠）、DRV/c（プレジコビックス[®] 配合錠）、TAF/FTC（デシコビ[®] 配合錠）に関する最新知見を追加した。

研究目的

「抗 HIV 治療ガイドライン」は毎年、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ことを目的として作成されてきた。平成 10 年度に初めて発行された後、厚生労働科学研究の一環として年 1 回の改訂が行われてきたが、平成 21 年度から「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班のなかでガイドライン作成を行うこととなった。同研究班が別に作成する「HIV 診療における外来チーム医療マニュアル」が現場の実践的な手順を解説・提唱するのと相互に補完し合って、国内の HIV 診療に役立ててもらえるよう意図している。国内の HIV 感染者数・AIDS 患者報告数は年間約 1500 人で推移し、減少傾向にはない。HIV 診療を行う医師および医療機関の不足も懸念される中、診療経験の少ない医師でも本ガイドラインを熟読することで、治療方針の意思決定が出来るように考慮して作成した。

初期の抗 HIV 治療ガイドラインの作成は米国 DHHS (Department of Health and Human Services)

などの海外のガイドラインを日本語訳する作業が主であった。しかし、薬剤の代謝や副作用の発現には人種差があり、また、薬剤の供給体制も日本と諸外国では必ずしも同じではない。したがって、わが国の状況に沿った「抗 HIV 治療ガイドライン」を作成することは、きわめて重要で意義のあることと考えられる。

研究方法

- ① 上記の目的を達成するために、改訂委員には、国内の施設で HIV 診療を担っている経験豊富な先生方に参加していただく方針とした。今年度は昨年と同様に 12 人の委員で改訂作業を行った。毎年 2 月に開催される国際学会：Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) meeting までに発表される HIV 感染症の治療や病態に関する新たな知見を、主要英文誌や内外の学会などから収集した。
- ② 公表された情報のみを研究材料とするため、倫理面への特別な配慮は必要ない。

研究結果

① 治療ガイドラインの重要な役割は、最新のエビデンスに基づいた治療開始基準と治療推奨薬を提示することである。今年度は、海外・国内ともに治療開始基準に関する新たな知見の発表は限られ、開始基準は昨年版と同様とした(図1)。

1. AIDS発症していない場合
 (1) CD4陽性Tリンパ球が500/μL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リンパ球が500/μL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。

図1 抗HIV薬治療の開始時期の目安

一方で、初回治療の推奨薬においては大きな改訂を行った。2016年4月以降、日本で以下の3剤が承認されたためである: EVG/cobi/TAF/FTC(ゲンボイヤ®配合錠)、DRV/c(プレジコビックス®配合錠)、TAF/FTC(デシコビ®配合錠)。

まず、2016年6月に承認されたEVG/cobi/TAF/FTCについては、これまでのTDF製剤(スタリビルド®配合錠など)に比べ腎臓や骨に対する有害作用の軽減が期待されるため、臨時で年度内にガイドライン改訂を行いレベルAIの推奨薬として加え(2016年7月)、ホームページなどを介して広く周知した(図2)。しかしゲンボイヤ®配合錠は有用性が期待される薬剤ではあるものの、日本人での十分な臨床データの蓄積がないため、慎重な経過観察が必要であるとの文言を付けて公開した(下記)。

「新規薬剤であるため、長期の治療成績は今後のデータを待たなければならず、有害事象の発現にも注意を払う必要がある。使用の際には添付文書を十分に確認して頂きたい。」

さらに2016年11月にはDRV/c(プレジコビックス®配合錠)、ついで2016年12月にはTAF/FTC(デシコビ®配合錠)が承認され、いずれも推奨薬として十分な効果と安全性を有していると考えられた。臨床データの蓄積がないことはEVG/cobi/TAF/FTCと同様であるので、その点を考慮して推奨レベルを設定した。今年度版の初回治療推奨薬を示す(図3)。

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

- 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。

図2 初回治療として選択すべき抗HIV薬の組み合わせ(2016年7月発表の臨時改訂版)

推奨される組み合わせ	代替の組み合わせ
EVG/cobi/TDF/FTC (AI)	RAL + ABC/3TC (BII)
EVG/cobi/TAF/FTC (AI)	ATV+rtv+ [TDF/FTC(BI)またはTAF/FTC(BII)]
DTG/ABC/3TC (AI)	ATV+rtv+ ABC/3TC (BI)
DTG + [TDF/FTC(AI)またはTAF/FTC (AII)]	[DRV+rtv(BII)またはDRV/c(BII)] + ABC/3TC
RAL + [TDF/FTC(AI)またはTAF/FTC (AII)]	EFV + [TDF/FTC(BI)またはTAF/FTC (BII)]
DRV+rtv+[TDF/FTC(AI)またはTAF/FTC(AII)]	EFV + ABC/3TC (BI)
DRV/c + [TDF/FTCまたはTAF/FTC] (BII)	
RPV/TDF/FTC (BI)	

- 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 2016): TDF/FTC, ABC/3TC, DRV+rtv, RAL, ATV+rtv。

図3 初回治療として選択すべき抗HIV薬の組み合わせ(2017年3月)

ガイドラインに掲載した推奨される組み合わせの写真は以下である(図4)。視覚的に理解しやすく、患者への説明時に有用と思われる。

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	
EVG/cobi/TAF/FTC	1	食後	1	
DTG/ABC/3TC	1	制限なし	1	
DTG+[TDF/FTCまたはTAF/FTC]	1	制限なし	2	
RAL+[TDF/FTCまたはTAF/FTC]	2	制限なし	3	
DRV+rtv+[TDF/FTCまたはTAF/FTC]	1	食直後	3	
DRV/c+[TDF/FTCまたはTAF/FTC]	2	制限なし	3	
RPV/TDF/FTC	1	食直後	1	

図4 推奨されるARTのイメージ

なお使用時に注意すべきこととしては、デシコビ®配合錠は2剤型がある点である。TAF 25mgを含有するデシコビ®配合錠HTと、TAF 10mgを含有するデシコビ®配合錠LTの二つがある。リトナビルまたはコビシタットと併用する場合はTAF含有量の少ない(lowな)デシコビ配合錠®LTを使用

し、リトナビルまたはコピシタットと併用しない場合はデシコビ[®] 配合錠 HT を用いなければならない。やや複雑で、慣れないと誤処方が起こり得るため、ガイドライン本文には使用時の注意点を分かりやすく記載した。

その他、各項目で最新の情報を加えてアップデートしているが、特に変化が著しいのは HCV に対する治療の進歩である。国内からも HCV/HIV 重複感染者に対する臨床成績が報告され、90%以上という高い著効率が得られていることを記載した。

考察

「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、毎年アップデートがなされている。これは HIV 診療が日進月歩であり、1 年前のガイドラインはすでに古いという状況が続いていることによる。以前より HP 上から誰でも自由にダウンロードできるシステムを構築しており、実際に最新版のアップデート後はダウンロード数が増加している。年間のダウンロード総数は約 1 万 5 千を越えている。国内の HIV 感染者数は年々増加しており、HIV 診療を行う医師および医療機関の不足も懸念されるなか、診療経験の少ない医師が抗 HIV 治療の進歩を個別にフォローして行くことは困難が伴うと予想される。したがって、今後も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の改訂が毎年続けられ、国内の HIV 診療のレベルを維持するための指針となっていく必要があると考えられる。

結論

最新のエビデンスに基づいて「抗 HIV 治療ガイドライン」を改訂し、科学的にもっとも適切と考えられる治療指針を提示してきた。国内の多施設から経験豊富な先生方に改訂委員に参画していただき、国内の現状にも即したガイドラインとして充実を図ることができた。今後も HIV 感染症治療の内容は日々変化していくため、ガイドライン改訂が必要な状況が続くと考えられる。

健康危険情報

該当なし

研究発表

1. 論文発表

Ishizaka A, Sato H, Nakamura H, Koga M, Kikuchi T, Hosoya N, Koibuchi T, Nomoto A, Kawana-Tachikawa A, Mizutani T. Short intracellular HIV-1 transcripts as biomarkers of residual immune activation in patients on antiretroviral therapy. *J Virol.* 90 (12):5665-76, 2016.

Katoh J, Kawana-Tachikawa A, Shimizu A, Zhu D, Han C, Nakamura H, Koga M, Kikuchi T, Adachi E, Koibuchi T, Gao GF, Brumme ZL, Iwamoto A. Rapid HIV-1 Disease Progression in Individuals Infected with a Virus Adapted to Its Host Population. *PLoS One.* 11(3):e0150397. 2016.

Adachi E, Kido Y, Ota Y, Koibuchi T. Immunostaining of Cryptosporidiosis with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Intern Med.* 55(21):3229-3230. 2016.

Adachi E, Sugiyama M, Shimizu S, Kodama K, Kikuchi T, Koga M, Mizokami M, Koibuchi T. Human immunodeficiency virus and hepatitis B genotype G/A2 recombinant co-infection: a case study. *Springerplus.* 5(1):1502. 2016

2. 学会発表

安達英輔、城戸康年、福田直到、菊地正、古賀道子、鯉渕智彦：HIV 感染者における梅毒血清反応の試薬間の相関を検討する横断研究。第 90 回日本感染症学会、仙台、2016 年 4 月

福田直到、菊地正、城戸康年、安達英輔、古賀道子、鯉渕智彦：エイズ関連悪性リンパ腫治療後に左右対称性の中脳病変が先行する進行性多巣性白質脳症を発症した一例。第 90 回日本感染症学会、仙台、2016 年 4 月

鯉渕智彦：最新 HIV 感染症治療ガイドラインの解説。第 90 回日本感染症学会、仙台、2016 年 4 月

鯉渕智彦：HIV 感染症治療・予防のさらなるブレイクスルーを目指して - 「本邦での治療実績」。第 65 回日本感染症学会東日本地方会、新潟、2016 年 10 月

松澤幸正、安達英輔、菊地正、古賀道子、鯉渕智彦、四柳宏：抗 HIV 療法中断時の臨床所見の増悪に関する研究。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月

菊地正、松澤幸正、安達英輔、古賀道子、鯉渕智彦、
四柳宏：抗 HIV 療法を新規に開始した患者の臨床経過の検討。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、
鹿児島、2016 年 11 月

古賀道子、松澤幸正、菊地正、安達英輔、鯉渕智彦、
四柳宏：HIV 感染者における非アルコール性脂肪肝
(NAFLD)の検討。第 30 回日本エイズ学会学術集会・
総会、鹿児島、2016 年 11 月

石坂彩、佐藤秀憲、中村仁美、古賀道子、鯉渕智彦、
立川（川名）愛：Cell associated HIV-RNA (Short
Transcripts) と T 細胞活性化との関連。第 30 回日本
エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月

知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし