



抗 HIV 療法のガイドラインに関する研究

研究分担者：鯉渕 智彦（東京大学医科学研究所付属病院感染免疫内科）
 研究協力者：今村 順史（がん・感染症センター都立駒込病院感染症科）
 渥永 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）
 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）
 萩原 剛（東京医科大学臨床検査医学講座）
 藤井 納（品川イーストクリニック）
 村松 崇（東京医科大学臨床検査医学講座）
 吉野 宗宏（国立病院機構宇多野病院薬剤部）
 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 療法ガイドライン」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ガイドラインを作成した。研究班 HP の「推奨処方のエビデンスとなる臨床試験」には、新たな薬剤 DRV/c (プレジコビックス)、TAF/FTC(デシコビ)に関する合計 3 つの臨床試験データを加え、情報提供源として充実を図った。

研究目的

「抗 HIV 療法ガイドライン」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してきた。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」が現場の実際的な手順を解説・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 療法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 療法ガイドライン」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。今年度も昨年度と同様に 12 人の委員で改訂作業を行った。毎年 2 ~ 3 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最大の役割は、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示すことである。近年、早期の治療開始を支持する複数の論文が発表され、世界的に CD4 数に関わらず治療開始が推奨されている。昨年度までの本ガイドラインでは、この世界の流れを十分に理解しながらも、国内の医療費助成制度等の事情を勘案し、CD4 数が 500/ μL より多い場合と以下との場合に分けて、推奨の強さを変えていた (500/ μL より多い場合は中等度の推奨 : B、500/ μL 以下の場合は強い推奨 : A)。しかし今年度は、エビデンスをより重視し、また 2017 年度に発表された海外のガイドラインも参考にしながら CD4 数に関する文言を削除した。つまり、すべての HIV 感染者に CD4 数に関わらず強く治療開始を推奨する内容とした (図 1)。ただし、開始の際に医療費助成に対する十分な理解をしておくことは極めて重要であり、注意を促す文章を注 1) として記載している (第 4 章)。助成制度への理解は、治療継続のための重要な要素である点には変わりはない。また、エイズ指標疾患の重篤な場合や免疫再構築が懸念される場合には、開始時期を慎重に検討する必要があることも記載している。

| 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(AI) |
|---|
| 注1: 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）を利用する場合が多い。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。 |
| 注2: エイズ指標疾患が重篤な場合は、その治療を優先する場合がある。 |
| 注3: 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

また、今年度は初回治療の推奨薬においても大きな改訂を行った。まず、従来の「推奨」と「代替」の区別をやめ、「大部分の HIV 感染者に推奨できる組み合わせ」と「状況によって推奨できる組み合わせ」という記載に変更した (第 5 章)。これは 2017 年に発表された DHHS ガイドラインを参考にした改訂であり、「推奨される組み合わせ」の中で層別化したほうがより適切と考えたためである。優れた薬剤の開発により、以前のような「推奨」と「代替」という明確な区別はし難くなっている。各組合せの推奨レベルについても治療成績などの基づき再検討を行った。例えば、2016 年 11 月に承認された DRV/c (プレジコビックス® 配合錠) は昨年時点では日本人の十分な使用経験がなかったため、前年度版では推奨

レベル B (中等度の推奨) であったが、今年度版では、日本人への使用例の蓄積に伴い推奨レベル A とした。2016 年 12 月に承認された TAF/FTC(デシコビ® 配合錠) の推奨レベルは、日本人使用例の蓄積に伴い、TDF/FTC よりも副作用の軽減が期待できるため、TAF/FTC のみを「大部分の HIV 感染者に推奨できる組み合わせ」とした (図 2)。

| 大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ | 状況によって推奨される組み合わせ |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| EVG/cobi/TAF/FTC ^{1,2} (AI) | EVG/cobi/TDF/FTC ^{2,4} (AI) |
| DTG/ABC/3TC ^{2,3} (AI) | RAL + TDF/FTC (AI) |
| DTG + TAF/FTC ¹ (AI) | DTG + TDF/FTC (AI) |
| RAL + TAF/FTC ¹ (AI) | DRV+rtv + TDF/FTC (AI) |
| DRV+rtv + TAF/FTC ¹ (AI) | DRV/c + TDF/FTC (AI) |
| DRV/c + TAF/FTC ¹ (AI) | RPV/TDF/FTC ^{2,5} (BII) |
| | RPV + TAF/TDF ⁵ (BII) |

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 (1 日 1 回内服)。
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 2017): TDF/FTC, ABC/3TC, DRV+rtv, RAL。

図 2 初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組み合わせ

推奨される組み合わせの写真は以下である (図 3)。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/TAF/FTC | 1 | 食後 | 1 |  |
| DTG/ABC/3TC | 1 | 制限なし | 1 |  |
| DTG + TAF/FTC | 1 | 制限なし | 2 |  (HT錠) |
| RAL + TAF/FTC | 2 | 制限なし | 3 |  (HT錠) |
| DRV+rtv + TAF/FTC | 1 | 食直後 | 3 |  (LT錠) |
| DRV/c + TAF/FTC | 1 | 食直後 | 2 |  (LT錠) |

図 3 推奨される ART のイメージ

なお、これら以外にも必要な改訂を行った。HCV 治療に対する DAA (Direct-Acting Antivirals) の治療成績の提示 (第 12 章)、小児に対する治療推奨薬の改訂 (第 14 章) などである。

また、研究班 HP の「推奨処方のエビデンスとなる臨床試験」には、DRV/c と TAF/FTC に関する情報提供として、

合計 3 つの臨床試験データを新たに加えた (DRV/c の NCT01440569 試験、および TAF/FTC の GS104 試験と GS111 試験)。

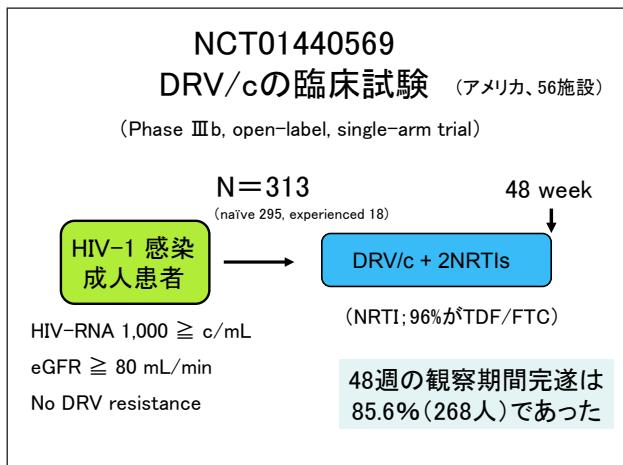


図 4 DRV/c の臨床試験（タイトルページ）

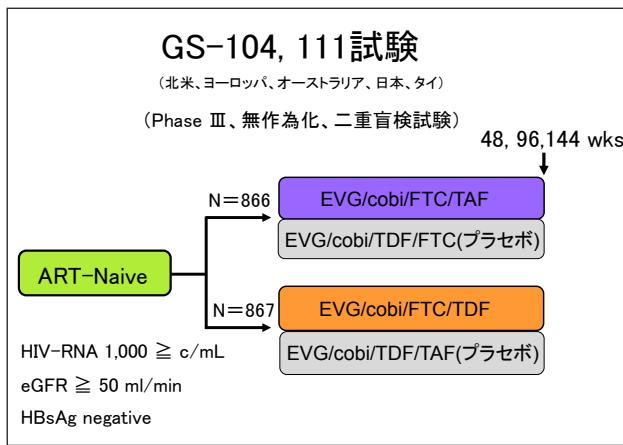


図 5 TAF/FTC の臨床試験（タイトルページ）

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旧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。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。

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

Iwamoto A, Taira R, Yokomaku Y, Koibuchi T, Rahman M, Izumi Y, Tadokoro K. The HIV care cascade: Japanese perspectives. PLoS One. 2017 Mar 20;12(3):e0174360.

2. 学会発表

安達英輔、城戸康年、佐藤秀憲、松澤幸正、菊地正、古賀道子、鯉渕智彦、四柳宏：HIV 感染者における *Helicobacter pylori* 感染。第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会、東京、2017 年 4 月

四柳宏、遠藤知之、塚田訓久、渴永博之、三田英治、菊地正、鯉渕智彦、木村哲：HIV/HCV 重複感染者に対するソホスブビルを投与（他施設共同研究）。第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会、東京、2017 年 4 月

鯉渕智彦：HIV 感染症治療の現状。第 66 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2017 年 10 月

鯉渕智彦：シンポジウム「治療の手引き」 暴露後 HIV 感染予防対策。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月

古賀道子、菊地正、佐藤秀憲、安達英輔、鯉渕智彦、四柳宏：AIDS 指標疾患と非 AIDS 指標疾患の後方視的研究。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月

安達英輔、佐藤秀憲、菊地正、古賀道子、鯉渕智彦、堤武也、四柳宏：EVG/cobi/FTC/TAF 使用症例における臨床所見の変化。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月

菊地正、小林路世、渡辺直子、福田あかり、白井みゆき、佐藤秀憲、安達英輔、古賀道子、堤武也、鯉渕智彦、

四柳宏：早期 HIV 療法開始時代の HIV 検査から抗 HIV 治療開始までの期間の現実。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月

菊地正、佐藤秀憲、安達英輔、古賀道子、堤武也、鯉渕智彦、四柳宏：HIV 感染者における高尿酸血症の有病率と関連する因子。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月

安達英輔、佐藤秀憲、菊地正、古賀道子、鯉渕智彦、四柳宏：DRV/rtv から DRV/cobi へのブースター変更症例における臨床所見の変化。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月

佐藤秀憲、安達英輔、菊地正、古賀道子、鯉渕智彦、堤武也、四柳宏：HIV 感染者における C 型急性肝炎の検討。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月

松澤幸正、菊地正、佐藤秀憲、安達英輔、古賀道子、堤武也、藤野雄次郎、鯉渕智彦、四柳宏：CD 4 数 200/ μ L 前後で CMV 網膜炎再燃を繰り返し、前房水からガンシクロビル耐性 CMV が検出された一例。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月

知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし