



抗 HIV 療法のガイドラインに関する研究

研究分担者： 四本美保子（東京医科大学 臨床検査医学講座）

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）

遠藤 知之（北海道大学 血液内科）

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）

鯉渕 智彦（三菱 UFJ 銀行）

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）

増田 純一（国立国際医療研究センター病院 薬剤部）

四柳 宏（東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科）

渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター 免疫感染症科）

研究要旨

エビデンスに基づき、かつ日本の現状に即した HIV 治療の指針作成を目指して、毎年度末までに抗 HIV 治療ガイドラインの改訂版を発行している。今年度も、改訂委員全員ですべての原稿を見直し、最新情報を加えた。令和元年5月には、より広くガイドラインを活用してもらうために、スマートフォン・タブレット端末での閲覧に適したページを研究班 HP 内に掲載し、閲覧利便性を充実させた。

研究目的

HIV 感染症の治療は、他の疾患に比べて治療法の進歩が著しく速い。1980 年代以降、この疾患が急速に世界で拡大したこと、当初は致死率が高かったことがその主な要因である。疾患の克服（病態の解明や新薬・ワクチンの開発）を目指し、多くの人材と労力、莫大な費用がかけられてきた。その成果により、抗ウイルス効果が高く、より有害事象の少ない薬剤が次々と開発されてきた。その恩恵をうけ、HIV 感染症はこの約 30 年間で致死的な感染症から、治療を継続することができればコントロール可能な慢性ウイルス感染症となり、患者の予後は著しく改善した。抗 HIV 治療ガイドラインはこのような治療法の進歩を反映して頻繁に改訂されており、その傾向は現在も続いている。少なくとも 1 年に 1 回程度の治療ガイドラインの改訂が必要な状態は当分の間続くと考えられる。

初期の日本の抗 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である。

国内の HIV 感染者・AIDS 患者の新規報告数は年間約 1400 人で推移し、明らかな減少傾向にはない。フォローアップの必要な HIV 陽性者総数は増加しており 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。

研究方法

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。今年度は上記の 13 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、主要英文誌や国内外の学会などから収集した。

(倫理面への配慮)

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

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。図1の緑で示した国・地域では、CD4 数によらずすべての感染者に治療開始が推奨されている。

本ガイドラインではこの世界の流れを十分に理解し、かつ国内の医療費助成制度等の事情を勘案したうえで、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ことを明記した (図2)。開始の際には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)として記載した。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た。

初回治療の推奨薬については、2019年6月にシムツーザ配合錠®(DRV/cobi/TAF/FTC)が承認され、これを推奨薬に加えて2019年7月に臨時改訂を行った(図3、図4)。これにより国内で3剤1錠の配合錠は5種類となり、患者の利便性が増すこととなった。また、妊娠の可能性のある女性でのドルテグラビルの扱いについて追記した(図5)。

2020年3月の改訂版では分類や推奨の強さなども含めて見直した。昨年度版では「推奨される組み合わせ」と「代替の組み合わせ」という分類であったが、「最も推奨される組み合わせ」と「その他の推奨される組み合わせ」として右のカラムも推奨であることを明記した。わかりやすいようにクラス別の記載とした(図6)。

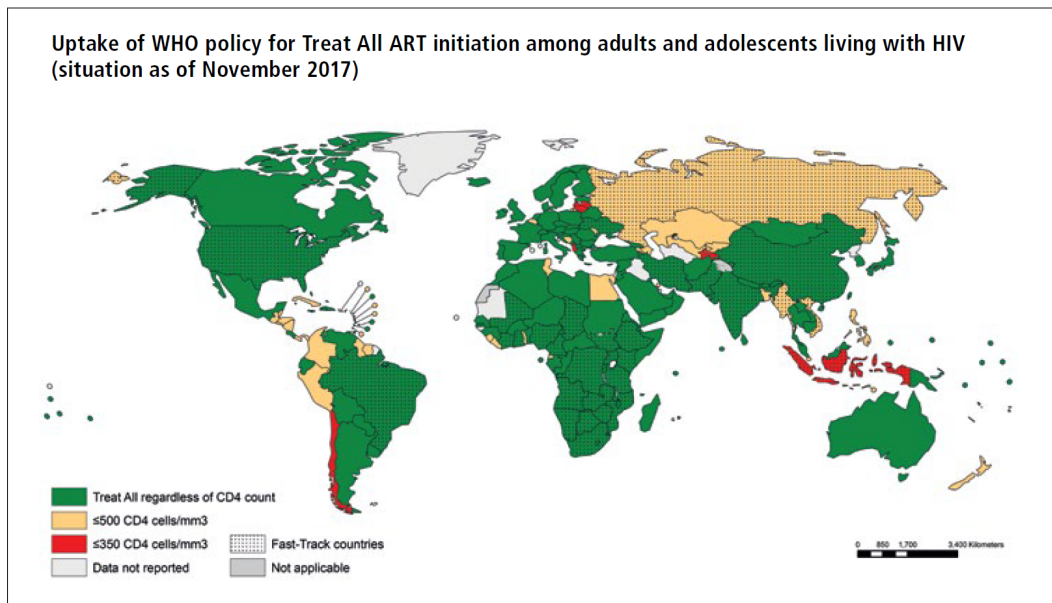


図1. 2017年末時点での世界の治療開始基準

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。
- 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2. 2020年3月抗HIV薬治療の開始時期の目安

推奨される組み合わせ	代替の組み合わせ
DTG/ABC/3TC*1,2 (AI)	DTG + TDF/FTC (AI)
DTG + TAF/FTC*3 (AI)	RAL*4 + TDF/FTC (AI)
RAL*4 + TAF/FTC*3 (AI)	EVG/c/TDF/FTC*1 (BI)
EVG/c/TAF/FTC*1 (BI)	RPV/TDF/FTC*1 (BI)
BIC/TAF/FTC*1 (BI)	(DRV+rtv or DRV/c) + TDF/FTC (BI)
RPV/TAF/FTC*1,5 (BII)	
DRV/c/TAF/FTC*1,6 or DRV/c + TAF/FTC*7 (BII)	
DRV + rtv + TAF/FTC*7 (BII)	

注(1): RPVは血中HIV-RNA量が10万コピー/mL未満の患者にのみ推奨。
 注(2): RAL 400mg錠以外はすべてQD(1日1回内服)。RAL 600mg錠は、1200mgを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 2018):
 TDF/FTC, ABC/3TC, DRV+rtv, RAL。
 薬剤の略称は表V-1を参照、+rtv: 少量のrtvを併用。
 *1 DTG/ABC/3TC, EVG/c/TAF(TDF)/FTC, BIC/TAF/FTC, RPV/TAF(TDF)/FTC, DRV/c/TAF/FTCは、1日1回1錠の合剤である。
 *2 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。
 *3 TAF/FTCはデシコビLT。
 *4 RALはRAL 600mg錠の2錠(1200mg)を1日1回内服か、RAL400mg1錠を1日2回内服が可能である。
 *5 RPVはプロトンポンプ阻害剤内服者には使用しない。
 *6 本年6月承認。
 *7 TAF/FTCはデシコビLT。

図 3. 2019年7月改訂 初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組み合わせ

組み合わせ	服薬回数	服薬のタイミング	1日の錠剤数	1日に服用する錠剤
DTG/ABC/3TC	1	制限なし	1	
DTG + TAF/FTC	1	制限なし	2	
RAL(600mg) + TAF/FTC	1	制限なし	3	
RAL(400mg) + TAF/FTC	2	制限なし	3	
EVG/cobi/TAF/FTC	1	食後	1	
BIC/TAF/FTC	1	制限なし	1	
RPV/TAF/FTC	1	食中・食直後	1	
DRV/c/TAF/FTC or DRV+rtv+TAF/FTC	1	食中・食直後	1または3	

図 4. 2019年7月改訂 推奨される組み合わせのイメージ

妊娠の可能性のある女性においてDTG開始前には、医療従事者と妊娠の可能性のある女性は神経管欠損の可能性を含めDTGのリスクとベネフィットについて議論すべきである。DTGの使用について本人が決定できるようにカウンセリングが適切に提供されるべきである。

図 5. 2019年7月改訂 妊娠の可能性のある女性での DTG の扱いについて

最も推奨される組み合わせ	その他の推奨される組み合わせ
INSTI	INSTI
BIC/TAF/FTC (AI)	DTG/3TC*6(BI)
DTG/ABC *1/3TC*2 (AI)	EVG/cobi/TAF/FTC (BI)
DTG + TAF/FTC (HT) (AI)	NNRTI
RAL*3 + TAF/FTC (HT) (BII)	DOR+TAF/FTC(HT) (BIII)
PI	
DRV/cobi/TAF/FTC (BI)	
DRV + rtv + TAF/FTC (LT) *4 (BI)	☆キードラッグが同じクラス内では推奨順とし、推奨レベルが同じ場合は、アルファベット順とした。 ☆薬剤の略称は表V-1を参照。
NNRTI	
RPV *5 /TAF/FTC (BI)	

注1) TAFは妊婦への安全性が確立していないので妊婦では推奨されない。TAFとリファマイシン(RFP, RBT)との併用は推奨されない。
 注2) 妊婦にも比較的安全に使用できる薬剤は次の通り。(DHHS perinatal guidelines 2020):
 ABC/3TC, DRV+rtv (1日2回), RAL (1日2回) 本表にはないが、TDF/FTCも妊婦に比較的安全に使用できる。
 注3) RAL 400mg錠以外はすべてQD(1日1回)。RAL 600mg錠は、1200mgを1日1回。
 注4) cobi+rtvはCYP阻害作用を有するので、薬物相互作用に注意が必要(詳細は添付文書を参照)。rtvはプースターとして少量を併用。
 注5) 配合剤が入手困難な場合は個別の薬剤の組み合わせでもよい。
 *1 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。
 *2 DTG/ABC/3TCはB型肝炎の合併がない患者にのみ推奨。
 *3 RALはRAL 600mg錠の2錠(1200mg)を1日1回内服か、RAL400mg1錠を1日2回内服が可能。
 *4 プースター(cobi,あるいはrtv)を併用する組合せであるため。
 *5 RPVは血中HIV-RNA量が10万コピー/mL未満の患者にのみ推奨。RPVはプロトンポンプ阻害剤内服者には使用しない。
 *6 DTG/3TCはB型肝炎の合併がなく、血中HIV-RNA量が50万コピー/mL未満、薬剤耐性検査で3TC耐性のない患者にのみ推奨。

図 6. 2020年3月版 初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組み合わせ

2020年1月に承認されたDTG/3TC(ドウベイト配合錠)の推奨の強さは、今年度版ではBとした。B型肝炎の合併の有無、ウイルス量の条件、薬剤耐性検査の結果が必要であることなどの条件があるだけでなく、DTG+TAF/FTCとの比較試験は行われておらずより毒性が低いかどうかの未治療でのエビデンスはないこと、アドヒアランスの評価が行われておらず海外での実臨床での実績も少ないことから「その他の推奨される組み合わせ」とした。2020年1月に承認されたDOR(ピフェルトロ)の推奨の強さは、今年度版ではBとした。海外での実臨床での実績も少ないことから「その他の推奨される組み合わせ」とした。EVG/cobi/TAF/FTCの推奨の強さは今年度版でもBとし「その他の推奨される組み合わせ」とした。薬物相互作用への懸念と一つのアミノ酸変異で高度耐性を生じやすいことがその理由である。

推奨される組み合わせの写真は以下に示す(図7)。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
BIC/TAF/FTC	1	制限なし	1	
DTG/ABC/3TC	1	制限なし	1	
DTG+TAF/FTC	1	制限なし	2	
RAL(600mg錠)+TAF/FTC	1	制限なし	3	
RAL(400mg錠)+TAF/FTC	2	制限なし	3	
DRV/cobi/TAF/FTC	1	食中・食後	1	
DRV+rtv+TAF/FTC	1	食中・食後	3	
RPV/TAF/FTC	1	食中・食後	1	

図7 2020年3月版
推奨される組み合わせのイメージ

これら以外の主な改訂点は以下である。

- 1) 抗HIV治療の基礎知識(第3章)では、効果的なARTにより血中HIV RNA量を200コピー/mL未満に持続的に抑制することにより性的パートナーへのHIVの感染を防止できる(Undetectable=Untransmittable; U=U)ことを記載した。
- 2) 第6章として「ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者への薬剤変更」という章を設けて治療失敗以外での薬剤変更に関する方針を示した。
- 3) HIV/HCV共感染者での抗HIV療法(第13章)では、インターフェロン併用療法に関する記述を削除しDAAのみについての記載とし最新の情報に合わせて内容を改訂した。

- 4) 急性HIV感染症とその治療(第14章)では、急性期(感染後6ヶ月以内の早期)においても免疫機能障害者申請の認定基準を満たしたら速やかに治療を開始することを推奨することを明記した。

ガイドラインをスマートフォンやタブレット端末で簡単に閲覧できるページはPDF版や冊子(紙媒体)の発行から時間をおかずに2019年5月に掲載され、7月改訂時にも同時に即時更新された。(図8)。

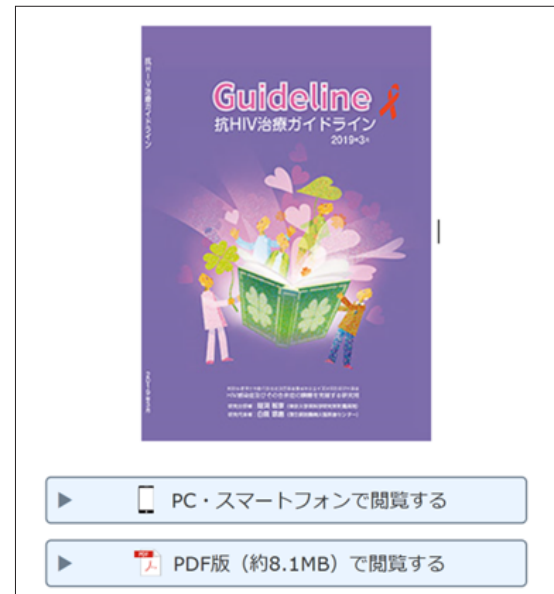


図8 スマートフォン版ページ

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。今年度は年度途中の臨時改訂を行い、スマートフォン版ページも含め、迅速な情報提供と閲覧利便性の向上の両面において十分な成果を上げることができた。国内のHIV陽性者総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

今年度は、年度途中で臨時改訂を行うなど、最新のエビデンスに基づいた迅速な情報提供を行うことができた。また、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. 学術論文

Takashi Muramatsu, Kagehiro Amano, Yushi Chikasawa, Masato Bingo, Mihoko Yotsumoto, Manabu Otaki, Takeshi Hagiwara, Katsuyuki Fukutake. Chronic kidney disease is related to femoral neck bone loss among HIV-1-infected patients: a retrospective study. 東京医科大学雑誌 77(1):11-22, 2019

関谷綾子、城川泰司郎、宮下竜伊、一木昭人、近澤悠志、備後真登、村松崇、横田和久、四本美保子、萩原剛、天野景裕、福武勝幸、水痘・帯状疱疹ウイルスによる免疫再構築症候群で多発脳神経麻痺を来した HIV 感染者の 1 例、感染症学雑誌 93(6):775-779, 2019

備後真登、金子誠、上久保淑子、一木昭人、近澤悠志、村松崇、四本美保子、萩原剛、天野景裕、深見真二郎、河野道宏、福武勝幸、化学発光免疫測定法で抗血小板第 4 因子/heparin 抗体が陰性であったヘパリン起因性血小板減少症、臨床血液 60(11): 1544-1549, 2019

Yokota K, Yotsumoto M, Muramatsu T, Saito M, Kamikubo Y, Ichiki A, Chikasawa Y, Bingo M, Hagiwara T, Amano K, Fukutake K. Long-term administration of pegylated liposomal doxorubicin at almost twice the recommended lifetime dose in 10 years without cardiotoxicity in a Japanese patient with HIV-associated Kaposi sarcoma. J Infect Chemother Sep 16, 2019 doi: 10.1016/j.jiac.2019.08.016

備後真登、上久保淑子、一木昭人、近澤悠志、村松崇、横田和久、四本美保子、萩原剛、天野景裕、福武勝幸、アタザナビルからドルテグラビルへ変更し約 1 年後にアタザナビルによる、尿路結石を再発し

た 1 例、日本エイズ学会誌 21(2): 90-94, 2019

2. 学会発表

横田和久、一木昭人、近澤悠志、備後真登、関谷綾子、村松崇、四本美保子、萩原剛、天野景裕、HIV-MAC 患者治療中に生じた、リファブチンによるぶどう膜炎の一例。第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会、愛知 2019 年 4 月

R.Sekiya, R. Miyashita, Y. Kamikubo, T. Yamashita, A. Ichiki, Y. Chikasawa, M. Bingo, T. Muramatsu, K. Yokota, M. Yotsumoto, M. Kaneko, T. Hagiwara, K. Amano, K. Fukutake, E. Kinai, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan, Examination of Japanese HIV-infected patients regarding weight gain while using integrase inhibitors, 17th European Aids Conference 2019

宮下竜伊、関谷綾子、上久保淑子、山口知子、三好和康、近澤悠志、一木昭人、備後真登、村松崇、横田和久、金子誠、四本美保子、篠澤圭子、萩原剛、稲葉浩、天野景裕、木内英、福武勝幸、カポジ肉腫に対するリポソーマルドキソルビシン投与中に *Talaromyces marneffe* と診断された日本人 HIV 感染者の 1 例。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月

一木昭人、四本美保子、蜂谷敦子、宮下竜伊、上久保淑子、近澤悠志、備後真登、関谷綾子、村松崇、横田和久、萩原剛、天野景裕、木内英、INSTI 多剤耐性変異を獲得した 1 例。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月

関谷綾子、宮下竜伊、上久保淑子、一木昭人、近澤悠志、備後真登、村松崇、横田和久、四本美保子、萩原剛、天野景裕、福武勝幸、木内英、インテグラーゼ阻害薬使用中の体重増加に関する HIV 感染者の検討。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月

萩原剛、宮下竜伊、上久保淑子、一木昭人、近澤悠志、備後真登、関谷綾子、村松崇、横田和久、四本美保子、金子誠、天野景裕、福武勝幸、木内英、HIV 合併もしくは非合併血友病患者における C 型慢性肝炎に対する IFN フリー DAA の治療成績。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月

村松崇、宮下竜伊、上久保淑子、一木昭人、近澤悠志、備後真登、関谷綾子、横田和久、四本美保子、萩原剛、天野景裕、福武勝幸、木内英、HIV/HBV 共感染例の長期経過。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月

四本美保子、関根 祐介、主要中核拠点病院での抗レトロウイルス治療の実際。第33回 日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月

知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし