



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）

塚田 訓久（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 銀行健康センター）

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）

田中 瑞恵（国立国際医療研究センター病院 小児科）

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 2 年 6 月には、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ている。

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。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恩恵を受け、HIV 感染症はこの約 30 年間で致命的な感染症から、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 感染者数・AIDS 患者報告数は年間約 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。本ガイドラインは毎年改訂版を発行しており、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。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。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ている(図1)。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、注意を促す文章を記載した。

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1. 令和2年度抗HIV薬治療の開始時期の目安

2020年6月にDTG/3TC配合錠の添付文書改訂が行われて同薬の投与対象が既治療患者にも拡大されたためガイドラインの臨時改訂を行った。

2021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。現時点の初回治療として推奨される抗HIV薬は「NRTI 2剤 + INSTI 1剤」、「NRTI 1剤(3TC) + INSTI 1剤(DTG)」の2剤療法、「NRTI 2剤 + rtv(cobi)を併用したPI 1剤」、「NRTI 2剤 + NNRTI 1剤」のいずれかとなる。図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。「大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ」と「状況によって推奨される組み合わせ」に分けて記載した。「大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ」は海外のガイドライン改訂およびエビデンスを根拠とし、今回は全てINSTIベースの組み合わせのみとした。「状況によって推奨される組み合わせ」は、臨床試験でのエビデンスはあるものの海外を含め実臨床での実績の少ないもの、および効果や薬物相互作用の点から「大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ」と比較した場合やや劣るものである。しかし併存疾患、副作用、薬物相互作用、アドヒアランスの予測、患者のライフスタイル・希望などの何らかの理由で、「大

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
INSTI	INSTI
BIC/TAF/FTC (AI)	DTG/3TC [☆] (BI)
DTG/ABC ^{☆1} /3TC ^{☆2} (AI)	PI
DTG + TAF/FTC (HT) (AI)	DRV/cobi/TAF/FTC(AI) DRV+rtv+TAF/FTC(LT) ^{☆4} (AI)
RAL ^{☆3} + TAF/FTC (HT) (BII)	NNRTI
	DOR+TAF/FTC(HT)(BIII)
	RPV ^{☆5} /TAF/FTC (BI)

☆キードラッグが同じクラス内では推奨類とし、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。

注1) 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2) cobiや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はブースターとして少量を併用。
注3) 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 ブースター(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2. 令和2年度ガイドライン初回治療として選択すべき抗HIV薬の組み合わせ

部分の HIV 感染者に推奨される組み合わせ」が使用できない（または使用が好ましくない）状況では治療の個別化が重要であり、安心して投与して良い。DTG/3TC 配合錠は海外において実臨床での成績が報告され始めたが、日本人における初回治療としての使用経験が乏しいため現時点では「状況によって推奨される組み合わせ」（BI）とし、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とした。EVG は EVG /cobi/TDF/FTC と EVG/cobi/TAF/FTC が使用可能であるが、CYP3A の阻害薬である coBI を含むため薬物相互作用に注意が必要であること、食中・食直後の内服が必要であること、比較的耐性変異が生じやすく (genetic barrier が低く) 他の INSTI と交叉耐性がある。このため、今回は選択すべき薬剤の組み合わせに入れていない。

大部分の HIV 感染者に推奨される組み合わせの写真を以下に示す（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。

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臨時改訂時にも即時更新している。（図 4）。

研究班 HP にはこのガイドラインのみならず「推奨治療のエビデンスとなる臨床試験」という項目を設けており、各薬剤の臨床試験のデザイン、結果（抗ウイルス抑制効果や有害事象など）や結論を視覚的に見やすく掲載している。令和 2 年度には DRV/cobi/TAF/FTC、DTG/3TC、DOR に関する試験を掲載した。合計 4 つの試験の追加により、情報源としての役割をさらに高めることができた。

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。

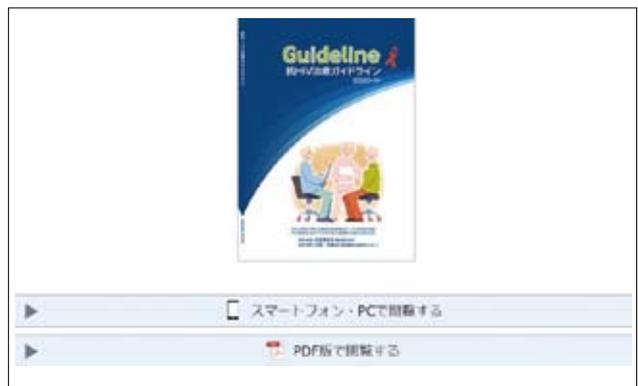


図 4 スマートフォン版ページ

表V-3 初回治療において大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせのイメージ

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
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	 (HT)
RAL(600mg錠) + TAF/FTC	1	制限なし	3	 (HT)
RAL(400mg錠) + TAF/FTC	2	制限なし	3	 (HT)

図 3. 大部分の HIV 感染者に推奨される組み合わせのイメージ

結論

必要に応じて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

Mihoko Yotsumoto, Atsuko Hachiya, Akito Ichiki, Kagehiro Amano, Ei Kinai: Second-generation integrase strand inhibitors can be effective against elvitegravir-derived multiple integrase gene substitutions AIDS 34(14):2155-2157, 2020

萩原剛、横田和久、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、金子誠、四本美保子、天野景裕、福武勝幸：HIV 感染者における 2018 年に日本でアウトブレイクした A 型急性肝炎の病態解析、日本エイズ学会誌 22(3):2 ページ 165-171、2020

2. 学会発表

四本美保子：教育講演 7 抗 HIV 治療の基礎知識（検査を含めて）第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、発表年 2020 年 11 月、場所 オンライン開催

四本美保子、蜂谷敦子、一木昭人、関谷綾子、近澤悠志、上久保淑子、備後真登、宮下竜伊、村松崇、萩原剛、福武勝幸、池谷健一、関根祐介、松田昌和、重見麗、岡崎玲子、天野景裕、木内英：第 2 世代インテグラーゼ阻害薬は遺伝子型薬剤耐性検査で高度耐性と解釈されるエルビテグラビル由来耐性複数変異に有効な可能性がある 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、2020 年 11 月、オンライン開催

萩原剛、村松崇、原田侑子、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、四本美保子、天野景裕、福武勝幸、木内英：HIV 感染者に対する A 型肝炎ワクチンの長期的効果と免疫機能の検討 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、2020 年 11 月、場所 オンライン開催

一木昭人、村松崇、原田侑子、宮下竜伊、上久保淑子、近澤悠志、備後真登、関谷綾子、四本美保子、萩原剛、天野景裕、福武勝幸、木内英：表題 当院における HIV 合併妊娠についての検討 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、2020 年 11 月、オンライン開催

関谷綾子、原田侑子、宮下竜伊、上久保淑子、一木昭人、近澤悠志、備後真登、村松崇、四本美保子、萩原剛、天野景裕、福武勝幸、木内英：当院 HIV 感染者でテノホビルジソプロキシシルフマル酸からテノホビルアラフェナミドフマル酸に変更した前後 2 年間の体重変化の検討 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、2020 年 11 月、オンライン開催

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、四本美保子、大瀧学、萩原剛、天野景裕、福武勝幸、木内英：ART 開始後 CD4/CD8 比の時間的経過 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、2020 年 11 月、オンライン開催

Takashi Muramatsu, Takeshi Hagiwara, Akito Ichiki, Yushi Chikasawa, Masato Bingo, Ryoko Sekiya, Kazuhisa Yokota, Mihoko Yotsumoto, Kagehiro Amano, and Ei Kinai : Serologic response to hepatitis A vaccination among HIV-infected individuals. 23rd International AIDS Conference (AIDS 2020)、2020 年 7 月、オンライン開催

知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし