2

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。平成 30 年 11 月以降、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、年度ごとに 11 ～ 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平成29年度以降明記している（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。

推奨される組み合わせはこの3年間で5度の改訂を行った。(図2～6)。

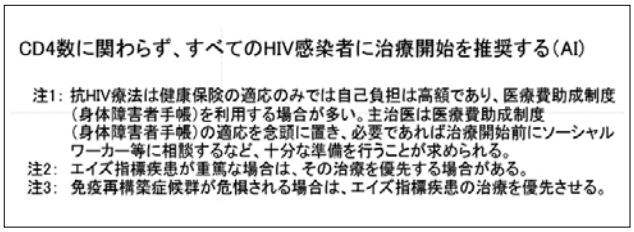

図1. 平成29年度(2018年3月)以降
抗HIV薬治療の開始時期の目安

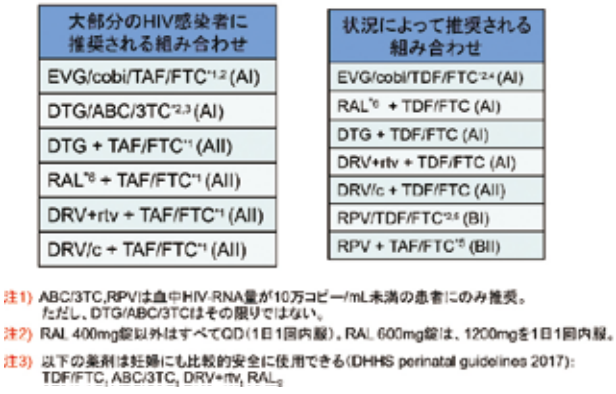

図2.　平成30年6月臨時改訂
初回治療として選択すべき抗HIV薬の組み合わせ

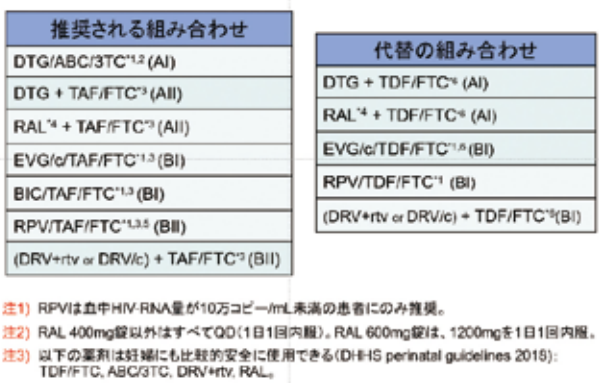

図3. 平成30年度ガイドライン
初回治療として選択すべき抗HIV薬の組み合わせ

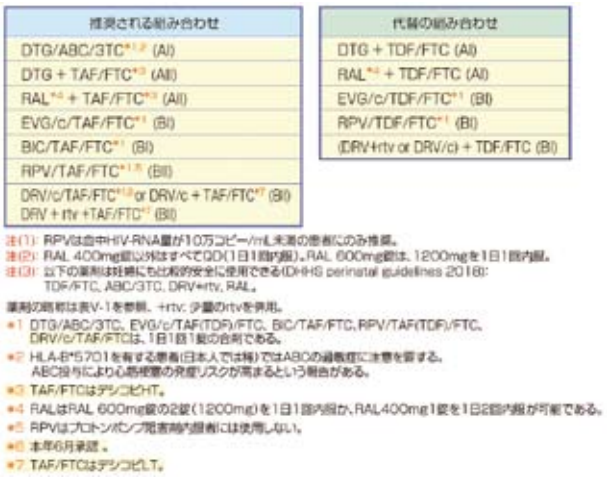

図4. 平成30年度　臨時改訂ガイドライン
初回治療として選択すべき抗HIV薬の組み合わせ

また、この臨時改訂において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「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」と追記した。

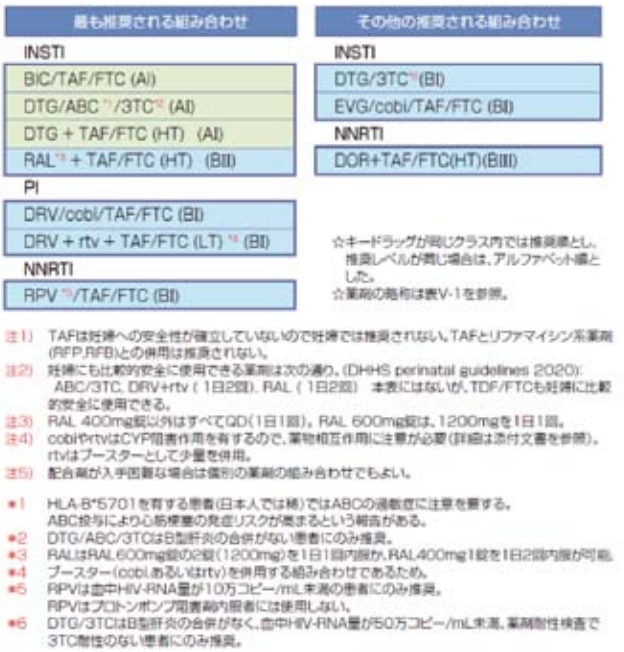

図5. 令和元年度ガイドライン
初回治療として選択すべき抗HIV薬の組み合わせ

図 6. 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

この 3 年の間に RAL600mg 錠、DTG/RPV(抗 HIV 薬既治療患者に使用)、BIC/TAF/FTC、DRV/cobi/TAF/FTC、DOR、DTG/3TC が新たに使用可能となり、新しい治療戦略が次々と開発された。1 日 1 回療法、合剤化、副作用軽減が進み、過去に大きな実績を持って使用されてきた TDF/FTC は令和元年度ガイドラインでは推奨薬ではなくなっている。治療の枠組みを変える大きな変化として DTG/RPV および DTG/3TC の 2 剤療法が登場した。今後も新たな製剤の開発、承認が予想され、推奨される組み合わせは変化していく可能性が高い。また、令和元年度ガイドラインから「ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者での薬剤変更」の章を新設した。

令和元年度ガイドラインでは「効果的な ART により血中 HIV RAN 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 の感染リスクはゼロである」(Undetectable=Untransmittable; U=U) ことについて記載した。医師はこれを HIV 陽性者に伝える必要があること、HIV 感染予防のためには高い服薬アドヒアランスが必要であること、ART では他の性感染症の感染は防げないことも併せて HIV 陽性者に伝える必要があることも記載した。HCV 治療の進歩に伴い DAA 併用療法が標準療法として定着したことにより HIV/HCV 共感染者での抗 HIV 療法の章が令和元年度ガイドラインで大きく書き変えられた。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を平成 30 月 11 月に新設し、臨時改訂時にも即時更新している。(図 7)。

図 7 スマートフォン版ページ

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。令和元年度には RAL、BIC/TAF/FTC、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 7 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。

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

必要に応じて年度途中に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

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・帯状疱疹ウィ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 peglated liposoma 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

Yotsumoto M, Ito Y, Hagiwara S, Terui Y, Nagai H, Ota Y, Ajisawa A, Uehira T, Tanuma J, Ohyashii K, Okaa S: HIV positivity may not have a negative impact on survival in Epstein-Barr-virus-positive Hodgkin lymphoma: A Japanese nation wide retrospective survey. Oncol Lett Sep;16(3): ページ 3923-3028. 2018

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

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.Muramatsu1, K.Yokota1, M.Yotsumoto1,M. Kaneko1, T.Hagiwara1, K.Amano1, K.Fukutake1, 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 marneffei 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

四本美保子、品田雄市：顕在化した抗 HIV 療法開始時期の海外とのギャップ　第 67 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、東京、2018 年 10 月

知的財産権の出願・取得状況　（予定を含む）

該当なし