



## 大学—関連病院関係を核とする医療・福祉資源の限られた地域におけるHIV感染症診療支援体制構築 —HIV感染症の医療体制の整備に関する研究—

研究分担者 内藤 俊夫  
順天堂大学医学部 教授

### 研究要旨

我々は多施設のレセプトデータベースを用いた研究により合併症や内服治療と年齢との関係を検討した。270病院の105万名の患者データから、抗HIV薬を投与されていた1,455名と14,450名の非HIV感染者を抽出し解析を行った。また、抗HIV薬を投与されていた1,613名のHIV感染者を抽出し、各種抗HIV薬の処方割合と変更までの継続期間を検討した。

患者年齢が上がるごとに合併症の数の上昇が認められ、特に糖尿病、高血圧、脂質異常症の3疾患が増加していた。抗HIV薬を除いても、HIV感染者では非感染者に比較し多くの内服薬を内服しており、HIV感染者のポリファーマシーの問題が明らかになった。バックボーンについては、処方割合の年次変化は小さく、TDFが約60%を維持していた。キードラックに関しては変動が大きく、2010年よりINSTIの処方割合が急激に増加し、2016年には約80%を占めていた。処方薬が変更される割合はNNRTIやPIが高く、INSTIでは10%以下であった。さらに、Single Tablet Regimens (STR) と Multiple Tablet Regimens (MTR) を比較したところ、STR群では有意に12ヶ月後の継続率が高いことがわかった (81.7% vs 63.5%,  $P < 0.001$ )。

高齢化するHIV感染者の治療において、INSTIが長期継続可能なキードラックであることが明らかになった。また、STRは継続率が高く、長期管理において有用な薬剤であることが確認された。本研究から得られたデータは、今後の診療において重要な指針になると考えられた。

#### A. 研究目的

AIDS 指標疾患などのHIVに関連する病態の他に、加齢に伴う疾患もHIV感染者の予後には多大な影響を及ぼす。我々は本邦のHIV感染者の多施設コホート研究を行い、合併症や内服治療と年齢との関係を検討した。この結果により、HIV感染者は多くの併存症を持ち、ポリファーマシーの状況にあることが明らかになった。

このような状況のもとで安全に持続可能な抗HIV薬を知ることは大変重要である。しかしながら、日本のHIV感染者の抗HIV薬の処方割合、継続率についての多施設データ解析研究は行われていない。また、STRの有用性についても評価された論文はな

い。このため、我々は本邦のHIV感染者の多施設レセプトを用い、データベース研究を行った。

#### B. 研究方法

Medical Data Vision Co., Ltd. (MDV; Tokyo, Japan) による270病院のデータベースを用い、横断的後ろ向き観察研究を行った。患者は2011年1月から2016年12月までの期間に抗HIV薬の投与を受けた18歳以上のHIV感染者1,613名を解析した。HIV感染症や合併症の有無はICD-10コードを元に決定した。最終の受診日を基準にして、年齢を6グループに分類した (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69,  $\geq 70$ )。患者の性別、合併症の数や種類、ART とその他の内

服薬、AIDS 指標疾患の有無について記述的に調査した。

さらに、INSTIを内服していた487名の患者をSTR群(220名)とMTR群(267名)に分け、それぞれの継続率を検討した。

### C. 研究成果

対象 HIV感染者の年齢の平均値(標準偏差)は47.0(12.7)歳、90.4%が男性であった。

抗HIV薬以外に2剤以上の内服薬が処方されている率はHIV感染者59.4%、非感染者24.2%であった。年齢毎に比較しても、非HIV感染者に比べHIV感染者では多くの内服薬を飲んでいることが明らかになった(図1)。

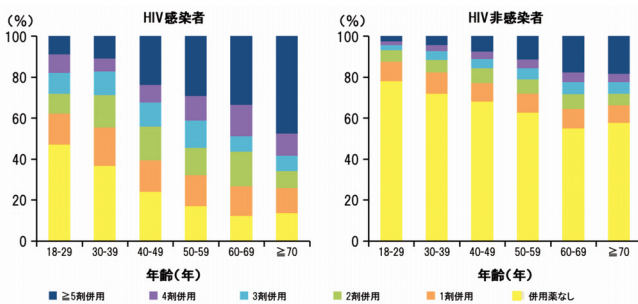


図1

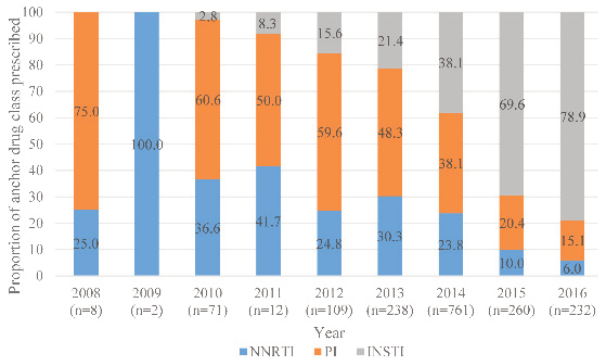


図2

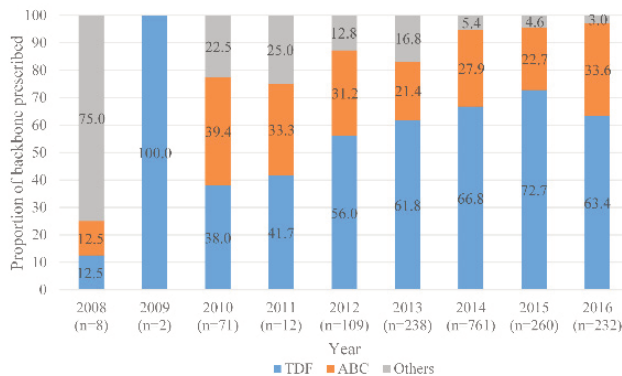


図3

1,613名の対象患者のうちキードラックはNNRTI325名(19.8%)、PI564名(35.0%)、INSTI723名(44.8%)の処方割合であった(図2)。

バックボーンに関しては、TDFは増加傾向にあり、2016年では63.4%を占めている。ABCは約30%のまま推移している(図3)。

計268名(16.7%)のキードラック変更があった。薬剤変更の率はNNRTI(95%CI: 17.8%–45.2%)とPI(16.2%–47.6%)では4年間増加が続いたが、INSTIでは低い割合で維持された(2.3%–7.6%)(図4)。

INSTIに対するバックボーンとしては、FTC/TDF群(182.0日)に比較してFTC/TAF群(365.1日, P<0.001)とABC/3TC群(364.2日, P<0.001)の継続率は有意に高かった。FTC/TDF群とABC/3TC群の間には有意差は認めなかった(P=0.955)(図5)。

12ヶ月の継続率でもFTC/TDF群(15.0%)はFTC/TAF群(80.6%, P<0.001)やABC/3TC群(76.3%, P<0.001)に比較して有意に低かったが、FTC/TAF群とABC/3TC群では有意差を認めなかった(P=0.371)。

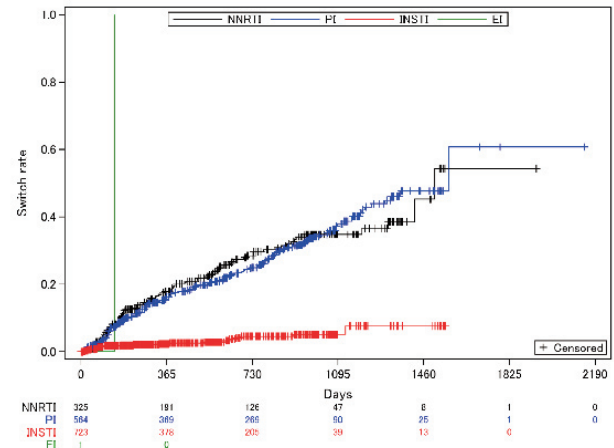


図4

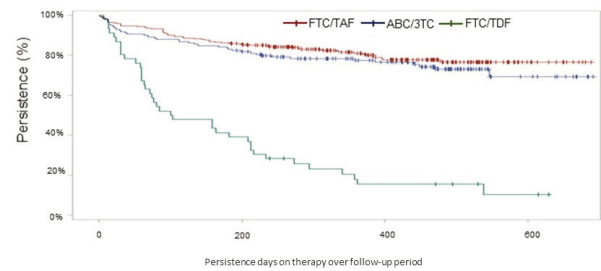


図5

INSTIを内服中の患者487名ではSTR内服が220名、MTR内服が267名であった。STR群ではDTG/ABC/3TCとEVG/c/FTC/TAFが約半数を占めていた（図6）。

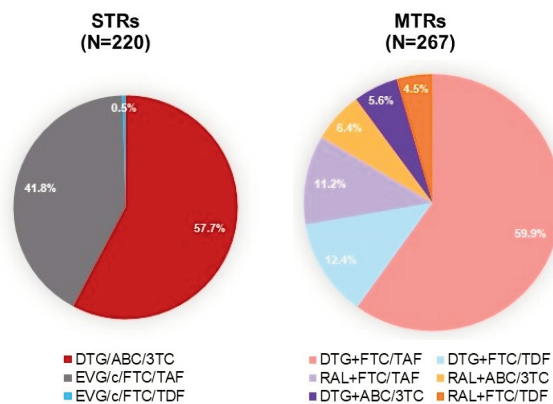


図6

STR群ではMTR群より長期間内服が継続されていた（384.2 vs 317.3日,  $P < 0.001$ ）。そして、12ヶ月の継続率は有意にSTR群で高かった（81.7% vs 63.5%,  $P < 0.001$ ）（図7）。

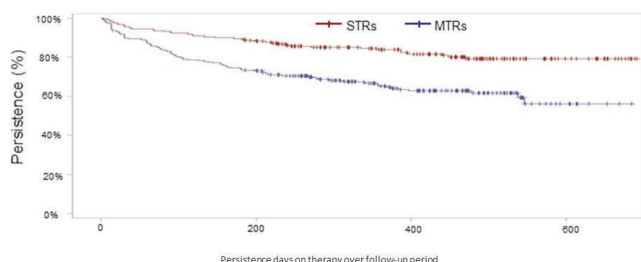


図7

#### D. 考察

非HIV感染者のデータと比較することにより、HIV感染者では加齢に伴い特に多くの内服薬が処方されていることが明らかになった。長期療養時代におけるHIV感染者の管理において、医療費の問題も含め、重要なデータを示すことができた。

今回の多施設レセプトデータ解析により、INSTIが抗ウイルス薬のキードラックの中で、最も長い期間変更されにくいものと明らかになった。この結果は、AIDS指標疾患やバックボンドラックの違いに関わらず同じ結果であった。また、変更の内訳としてはNNRTIやPIからINSTIへという症例が最も多かった。

バックボーンとしてはFTC/TAFまたはABC/3TCのどちらかが利用されることが多いが、これらの継

続率には差がなかった。FTC/TDFを継続する症例数は急激に減少しており、切り替え進んでいることが示された。

STRはその簡便性から高い継続率が予測されたが、今回本邦で初めて多施設のデータベース研究で有用性が証明された。

#### E. 結論

HIV感染者は非感染者に比較してART以外に多くの内服薬を服薬している。今回の多施設データベース研究により、STRはMTRよりも有意に内服継続率が高いことが明らかになった。ポリファーマシーの対策において、STRの導入は患者の内服の負担や医療費軽減に役立つことが期待される。

また、キードラックとしてはINSTIが最も継続しやすい抗HIV薬であると示された。HIV感染者数の増加や高齢化により併存症が増えることにより、今後日本ではHIV診療専門医だけでなく総合診療/プライマリケア医が処方する機会が増えることが予想される。今回の研究により、総合診療/プライマリケア医が利用しやすい抗HIV薬についての有用な情報が得られた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) [Naito T](#), Endo K, Fukushima S, Suzuki M, Fukui Y, Saita M, Yokokawa H. A preliminary analysis of the performance of a targeted HIV electronic medical records alert system: A single hospital experience. *J Infect Chemother.* 27: 123-125, 2021
- 2) Miyagami T, Harada T, Terukina H, Komori A, Watari T, Shimizu T, [Naito T](#). Diagnostic Difficulties in Treating a Typical Case of a Patient Being a Doctor. *Am J Med* 134: 52-53, 2021
- 3) Miyagami T, Uehara Y, Harada T, Watari T, Shimizu T, Nakamura A, Ogura N, Kushiro S, Masuyama K, Kanai Y, Yang KS, [Naito T](#). Delayed treatment of bacteremia during the COVID-19 pandemic. *Diagnosis (Berl).* 2021
- 4) [Naito T](#), Suzuki M, Fujibayashi K, Kanazawa A, Takahashi H, Yokokawa H, Watanabe A. The estimated impact of the 5-year national vaccination program on the trend of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine vaccination rates in the

- elderly in Japan, 2009-2018. *J Infect Chemother* 26: 407-410, 2020
- 5) [Naito T](#), Suzuki M, Kanazawa A, Takahashi H, Fujibayashi K, Yokokawa H, Kuwatsuru R, Watanabe A. Pneumococcal vaccination reduces in-hospital mortality, length of stay and medical expenditure in hospitalized elderly patients. *J Infect Chemother* 26: 715-721, 2020
  - 6) Hosoda T, Uehara Y, Kasuga T, [Naito T](#). An HIV-infected patient with acute retinal necrosis as immune reconstitution inflammatory syndrome due to varicella-zoster virus. *AIDS*. 34: 795-796, 2020
  - 7) Hosoda T, Uehara Y, [Naito T](#). Were Additional Treatments Affecting Pharmacokinetics Administered after Raltegravir Overdosing? *Intern Med*. 59: 1343, 2020
  - 8) Miyagami T, Suyama Y, Takahashi Y, Yang KS, [Naito T](#). Man with thigh pain. *Ann Emerg Med*. 75: 305-308, 2020
  - 9) Miyagami T, Suyama Y, Takahashi Y, Yahagi Y, Harada M, Sugisaki N, Matsudaira R, Kanai Y, Yang KS, [Naito T](#). Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 dermatomyositis and Lung Disease. *QJM*. hcaa084, 2020
  - 10) Miyagami T, Harada T, Terukina H, Komori A, Watari T, Shimizu T, [Naito T](#). Diagnostic Difficulties in Treating a Typical Case of a Patient Being a Doctor. *Am J Med*. 2020
  - 11) Miyagami T, Takahashi T, Murai K, Deshpande GA, [Naito T](#). PET/CT, a useful approach to improving the diagnosis of large vessel vasculitis when conventional imaging fails. *Journal of Hospital General Medicine* 2: 78-84, 2020
  - 12) Miyagami T, Yokokawa H, Fujibayashi K, Fukuda H, Hisaoka T, [Naito T](#). Assessing lifestyle-related diseases with body and muscle mass using bioelectrical impedance analysis. *Sarcopenia*. 6: 27-32, 2020.
  - 13) Komori A, Abe T, Yamakawa K, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, Otomo Y, Kotani J, Sakamoto Y, Sasaki J, Shiino Y, Takeyama N, Tarui T, Tsuruta R, Nakada TA, Hifumi T, Iriyama H, [Naito T](#), Gando S; JAAM SPICE Study Group. Characteristics and outcomes of frail patients with suspected infection in intensive care units: a descriptive analysis from a multicenter cohort study. *BMC Geriatr*. 20: 485, 2020.
  - 14) Komori A, Abe T, Kushimoto S, Ogura H, Shiraishi A, Saitoh D, Fujishima S, Mayumi T, [Naito T](#), Hifumi T, Shiino Y, Nakada TA, Tarui T, Otomo Y, Okamoto K, Umemura Y, Kotani J, Sakamoto Y, Sasaki J, Shiraishi SI, Takuma K, Tsuruta R, Hagiwara A, Yamakawa K, Masuno T, Takeyama N, Yamashita N, Ikeda H, Ueyama M, Fujimi S, Gando S. Characteristics and outcomes of bacteremia among ICU-admitted patients with severe sepsis. *JAAM FORECAST group*. *Sci Rep* 10: 2983, 2020
  - 15) Ishiguro M, Ueno Y, Ishiguro Y, Takanashi M, Murai K, Taieb G, Daida K, Suda A, Yokoyama K, [Naito T](#), Hattori N. CD8+ T-cell encephalitis mimicking PRES in AIDS: a case report. *BMC Neurol* 20: 179, 2020
  - 16) Takahashi H, Yokomaku K, Tsukada K, Otsuka F, Morita H, [Naito T](#). Educational program for general physicians to promote early diagnosis and initiation of treatment of human immune deficiency virus infection. *Journal of AIDS research* 22: 46-50, 2020
  - 17) Iriyama H, Abe T, Kushimoto S, Fujishima S, Ogura H, Shiraishi A, Saitoh D, Mayumi T, [Naito T](#), Komori A, Hifumi T, Shiino Y, Nakada TA, Tarui T, Otomo Y, Okamoto K, Umemura Y, Kotani J, Sakamoto Y, Sasaki J, Shiraishi SI, Takuma K, Tsuruta R, Hagiwara A, Yamakawa K, Masuno T, Takeyama N, Yamashita N, Ikeda H, Ueyama M, Fujimi S, Gando S; JAAM FORECAST group. Risk modifiers of acute respiratory distress syndrome in patients with non-pulmonary sepsis: a retrospective analysis of the FORECAST study. *J Intensive Care*. 8: 7, 2020
  - 18) Kainoh T, Iriyama H, Komori A, Saitoh D, [Naito T](#), Abe T. Risk factors of fat embolism syndrome after trauma: a nested case-control study using a nationwide trauma registry in Japan. *Chest*. 2020 Oct 12.
  - 19) Habu Y, Yano S, Akizuki H, Hashimoto T, [Naito T](#), Hashiguchi N. Boerhaave syndrome due to excessive alcohol consumption: two case reports. *Int J Emerg Med* 13: 56, 2020
  - 20) Yokokawa H, Fukuda H, Saita M, Miyagami T, Takahashi Y, Hisaoka T, [Naito T](#). Serum zinc concentrations and characteristics of zinc deficiency/marginal deficiency among Japanese subjects. *J Gen Fam Med* 21: 248-255, 2020
  - 21) Komori A, Mori H, Kojima Y, Tabe Y, [Naito T](#). Preoperative universal SARS-CoV-2 screening for asymptomatic patients: A report from Tokyo, Japan. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020
  - 22) Kaito S, Taniguchi Y, Kitamura A, Seino S, Amano H, Yokoyama Y, Fukuda H, Yokokawa H, Fujiwara Y, Shinkai S, [Naito T](#). Trajectories of kidney function and associated factors among community-dwelling older Japanese: a 16-year longitudinal study. *Clin Exp Nephrol* 24: 330-338, 2020

- 23) Suzuki M, Fukui Y, Saita M, Tanei M, Inui A, Naito T. Trend and cause of death of HIV-infected patients in Japan: A descriptive study using hospital admission records. Journal of Hospital General Medicine 2: 56-61, 2020

## 2. 学会発表

- 1) 入山大希、福島真一、高橋宏瑞、齋田瑞恵、横幕能行、塚田訓久、内藤俊夫. 総合診療医に向けたHIV感染症に関するオンラインレクチャーの効果. 第34回日本エイズ学会学術集会・総会. 2020年. 2020.11.27～12.25 (Web)

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし