

II. 分担研究報告

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

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 颯史（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）
古西 満（奈良県立医科大学 感染症センター）
田中 瑞恵（国立国際医療研究センター病院 小児科）
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）
照屋 勝治（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）
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）
南 留美（国立病院機構九州医療センター 免疫感染症内科）
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。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。

A. 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りに改訂されており、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 人で推移してきたが、新型コロナウイルス感染症流行の影響により検査数が減少し報告数の減少が見られている。真の減少傾向にはなく、診断の遅れによる今後の AIDS 患者報告数の増加も危惧される

ところである。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。

B. 研究方法

上記の目的を達成するために、改訂委員会には、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。2 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。

C. 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、CD4 数に関わらず早期に治療を開始することが現在の世界の標準となっている。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. 2022 年 3 月版
抗 HIV 薬治療の開始時期の目安

2022 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 ART 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	状況によって推奨される組み合わせ
INSTI BIC/TAF/FTC (AI) DTG/ABC*/3TC* (AI) DTG + TAF/FTC (HT) (AI) DTG/3TC*(BI)	INSTI RAL ¹⁾ + TAF/FTC (HT) (BI)
	PI DRV/cobi/TAF/FTC(AI) DRV+rtv+TAF/FTC(LT) ²⁾ (AI)
	NNRTI DOR+TAF/FTC(HT)(BIII) RPV ³⁾ /TAF/FTC (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。
☆薬別の略称は表 V-1 を参照。

*1 HLA B*57:01 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増え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 DTG/3TC は B 型肝炎の合併がなく、血中 cAMP-RNA 量が 50 万コピー/mL 未満、薬剤耐性検査で 3TC/DTG に耐性のない患者にのみ推奨。
*4 RAL は RAL 600mg 錠の 2 錠 (1200mg) を 1 日 1 回内服か、RAL 400mg 1 錠を 1 日 2 回内服が可能。
*5 プースター (cobi) あるいは rtv を併用する組合せであるため。
*6 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。

注1) RAL 400mg 錠以外すべて 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別の組み合わせでもよい。

図 2. 2022 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

「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、全て INSTI ベースの組み合わせのみとした。大部分の HIV 感染者に推奨される組み合わせの写真は以下に示す (図 3)。うち、1 日 1 回 1 錠の合剤 (STR) が 3 処方となり全てが 1 日 1 回で食事の制限のない組み合わせとなった。

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
BI/2FTC	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)
DTG/3TC	1	制限なし	1	

図 3. 2022 年 3 月版 大部分の HIV 感染者に推奨される組み合わせのイメージ

DTG/3TC の 2 剤療法を今回は「大部分の HIV 感染者に推奨される組み合わせ」(BI) とした。RAL+TAF/FTC を「状況によって推奨される組み合わせ」(BII)とした。

DTG と TAF の受胎時や妊娠初期での使用のエビデンスと海外のガイドライン改訂をふまえ、「妊娠の可能性のある女性及び妊婦に対する抗 HIV 薬の選択について」(第 V 章)を改訂した。

医療従事者における HIV の曝露後対策(第 XVI 章)において、夜間・休日に HIV 専門医が不在の状況でも対応できる体制の確立が望ましいこと、予防内服開始が遅れないよう状況により 1 回目の内服を曝露者の判断で決定して良いことを記載した。標準的な曝露後予防として推奨される薬剤は RAL (アイセントレス®) + TAF/FTC (デシコビ®) HT or TDF/FTC (ツルバダ®) とした。

研究班 HP(<https://osaka-hiv.jp/>)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。

D. 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。

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。

E. 結論

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っていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

Muramatsu T, Amano K, Chikasawa Y, Bingo M, Yotsumoto M, Otaki M, Hagiwara T, Fukutake K. 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

2. 学会発表

四本美保子、HIV 陽性者の生活習慣について。第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、東京ドームホテル、2021 年 10 月(第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会合同学会プログラム・抄録集,pp139,2021)

上久保淑子、原田侑子、宮下竜伊、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、木内英、当院で経験したアルコール依存症により HIV 診療に影響を与えた症例についての検討。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、グランドプリンスホテル高輪、2021 年 11 月(日本エイズ学会誌 23(4),419,2021)

一木昭人、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、村松崇、四本美保子、萩原剛、天野景裕、福武勝幸、木

内英、当院における通院中断歴のある患者の検討。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、グランドプリンスホテル高輪、2021 年 11 月(日本エイズ学会誌 23(4),pp434,2021)

原田侑子、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、中村造、四本美保子、萩原剛、天野景裕、木内英、当院での HIV 感染者における COVID-19 発症例。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、グランドプリンスホテル高輪、2021 年 11 月(日本エイズ学会誌 23(4),pp439,2021)

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、大瀧学、萩原剛、天野景裕、木内英、当科における ART 開始後ウイルス抑制の評価。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、グランドプリンスホテル高輪、2021 年 11 月(日本エイズ学会誌 23(4),pp479,2021)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし