

ビッグデータを用いた、日本における HIV 感染症 2 剤療法（dolutegravir/ lamivudine）
の処方割合と継続率に関するデータベース研究

内藤俊夫

順天堂大学医学部総合診療科教授

研究要旨

抗 HIV2 剤療法の使用状況と継続性について、詳細な解析は世界的にも発表されていない。我々は多施設コホート研究により 2 剤療法の対象患者と治療の継続期間を検討した。日本の 460 病院の 3,850 万名の患者データから、抗 HIV 薬を投与されていた 5,088 名の HIV 感染者を抽出し解析を行った。

当該患者のうち、DTG/3TC に 249 名、BIC/FTC/TAF に 1,280 名が処方変更されていた。処方変更された患者の平均年齢は DTG/3TC 群で有意に高かった（DTG/3TC: 49 ± 12.5 歳、BIC/FTC/TAF: 45 ± 11.4 歳、 $P=0.005$ ）。性別には有意差を認めなかった。また、脂質異常症（ $P=0.002$ ）や糖尿病（ $P=0.011$ ）を有する患者で、有意に 2 剤療法が選択されていた。AIDS 指標疾患の有無は 2 剤療法の選択率に影響していなかった。処方開始後 700 日の時点で、DTG/3TC 群と BIC/FTC/TAF 群で継続率の有意差はなかった。

高齢化し多疾患併存や多剤併用（ポリファーマシー）となっている HIV 感染者に対して、DTG/3TC による 2 剤療法が優先的に行われていることが明らかになった。2 剤療法の継続率は従来の 3 剤療法の継続率と有意差がなく、安全に継続できることが明らかになった。本研究から得られたデータは、特に多疾患併存の HIV 感染者を非専任医が診る状況等において、診療の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。本邦でも 2020 年より DTG/3TC による 2 剤療法が処方可能となり、安全性や薬剤負荷軽減を鑑み、多疾患併存や多剤併用（ポリファーマシー）の患者への使用が期待されている。

安全に持続可能な抗 HIV 薬を知ることには大変重要である。しかしながら、日本の HIV 感染者の抗 HIV 薬 2 剤療法の処方割

合、継続率についての報告はない。我々は本邦の HIV 感染者の多施設のレセプトを用い、データベース研究を行った。

B. 研究方法

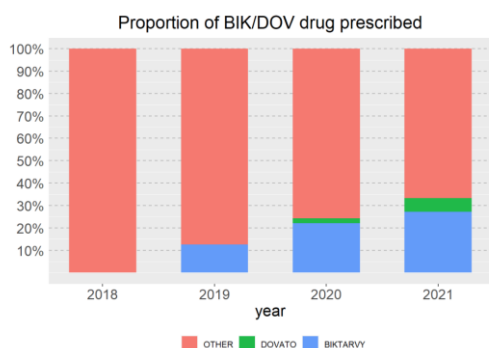
Medical Data Vision Co., Ltd. (MDV; Tokyo, Japan) に登録されているレセプトデータベースを用い、横断的後ろ向き観察研究を行った。このデータベースには、2021 年 12 月時点で、日本の病院の 26% にあたる 460 病院から 3,850 万名の患者情

報が含まれていた。この中で、2018年1月1日から2021年12月31日までの期間に抗HIV薬を2回以上処方されたHIV感染者5,088名を対象として解析した。

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, ≥70)。患者の性別、合併症の数や種類、抗HIV薬とその他の内服薬、AIDS指標疾患の有無について記述的に調査した。

C. 研究成果

対象患者のうち、該当期間中にDTG/3TCに249名、BIC/FTC/TAFに1,280名が処方変更されていた。処方割合の年次変化を図1に示す。



(図1. DTG/3TC と BIC/FTC/TAF の処方割合)

スイッチされた患者の平均年齢は、DTG/3TC群 49 ± 12.5 歳、BIC/FTC/TAF群 45 ± 11.4 歳であり、2剤療法群で有意に高かった ($P=0.005$)。性別では有意差を認めなかった。

併存症については、脂質異常症 ($P=0.002$) または糖尿病 ($P=0.011$) を

有する患者で、有意に BIC/FTC/TAF よりも DTG/3TC にスイッチされていた。

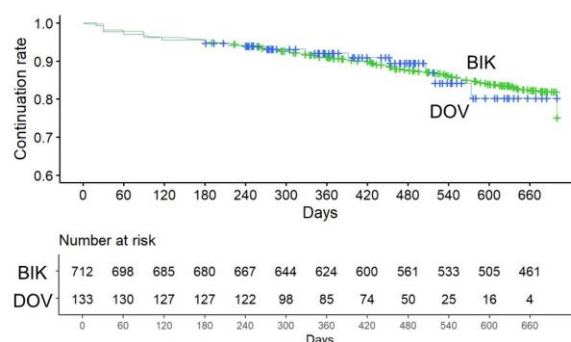
AIDS 指標疾患の有無では2剤療法の選択率に有意差は認めなかった。

スイッチ後の薬剤継続率 Kaplan-Meier 解析を図2で示す。処方開始後700日の時点で、DTG/3TC群と BIC/FTC/TAF群で継続率の有意差を認めなかった。

併存症については、脂質異常症 ($P=0.002$) または糖尿病 ($P=0.011$) を有する患者で、有意に BIC/FTC/TAF よりも DTG/3TC にスイッチされていた。

AIDS 指標疾患の有無では2剤療法の選択率に有意差は認めなかった。

スイッチ後の薬剤継続率 Kaplan-Meier 解析を図2で示す。処方開始後700日の時点で、DTG/3TC群と BIC/FTC/TAF群で継続率の有意差を認めなかった。



(図2. 3剤療法と2剤療法の継続率比較)

D. 考察

我々は現在までに「高齢化するHIV感染者の診療において、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病が重要であること」を示している(Ruzicka DJ, *BMJ Open*, 2018. Ruzicka DJ, *J Infect*

Chemother, 2019. Naito T, *HIV Medicine*, 2022)。HIV 診療医はこれらの生活習慣病の診療に関する正しい知識を持つとともに、この状況下でも継続可能な抗 HIV 薬について理解する必要がある。

また、16,069 名を対象としたビッグデータ解析により、インテグラーゼ阻害剤が抗 HIV 薬のキードラッグの中で、最も長い期間変更されにくいことを報告している (Naito T, *Scientific Reports*, 2022)。さらには、BIC/FTC/TAF に代表される Single-tablet regimens (STR) が従前の Multi-tablet regimens (MTR) より継続率が優れていることも示した (Wang X, *J Infect Chemother*, 2022)。これらの研究成果に加え、今回の解析から 2 剤療法の処方状況、継続率が明らかとなったのは大変有意義である。

本邦では 2020 年より DTG/3TC による 2 剤療法が使用可能となり、安全性や経済性の意味から注目されている。今回の研究により、同年から使用が増加しているものの、2019 年に適応となった 3 剤療法の BIC/FTC/TAF に比較すると少数の患者にのみ処方されていることが示された。2 剤のみの内服による安全性のメリットが重視されたためか、高年齢の患者、高血圧症や糖尿病を有する患者、に優先的に投与されていることも明らかになった。本邦で「2 剤療法がどのような対象に処方されているか」の報告はなく、今後の薬剤選択のための貴重な基盤データとなりうる。

2 剤療法による治療の失敗・中断が危惧されていたが、本データベース研究では治療開始後 700 日においても、従来の 3 剤療法の継続率と差を認めなかった。これらの

結果から、2 剤療法は薬剤負荷を減らしつつも、安全に継続できる薬剤であることが推測できる。

本データベースには CD4 陽性細胞数や HIV-RNA 量等の検査データを含まないため、2 剤療法にスイッチ後の免疫学的/ウイルス学的影響を評価することは困難である。今後、スイッチした後に入院した患者の情報を詳細に解析し、薬剤変更の影響を評価する予定である。

E. 結論

このデータベース研究の結果から、2 剤療法が高年齢患者や生活習慣病を有する患者に積極的に用いられていることが明らかになった。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。今回の研究の結果は、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ビッグデータ解析の情報である。

研究発表

1. 論文発表

1. Yokokawa H, Suzuki M, Aoki N, et al. Association between serum uric acid levels and achievement of target blood pressure among Japanese community residents with hypertension. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2023;25(3):295-303.
2. Yano S, Miyagami T, Furusaka T, Kano N, Naito T. Concurrent hypereosinophilic syndrome and deep

- vein thrombosis after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination: A case report. *Clin Case Rep.* 2023;11(3):e7001.
3. Yamashita S, Tago M, Tokushima Y, et al. Evaluation of a Previously Developed Predictive Model for Infective Endocarditis in 320 Patients Presenting with Fever at 4 Centers in Japan Between January 2018 and December 2020. *Med Sci Monit.* 2023;29:e939640.
 4. Watanabe J, Ihara H, Takei S, et al. The synergetic effect of sitafloxacin-arbekacin combination in the *Mycobacterium abscessus* species. *Sci Rep.* 2023;13(1):2027.
 5. Ukishima S, Miyagami T, Arikawa M, Kushiro S, Takaku T, [Naito T](#). Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma post-mRNA-1273 COVID-19 vaccination. *Clin Case Rep.* 2023;11(4):e7143.
 6. Takahashi M, Saito K, Ai T, et al. Performance evaluation of the Ortho VITROS SARS-CoV-2 Spike-Specific Quantitative IgG test by comparison with the surrogate virus neutralizing antibody test and clinical assessment. *PLoS One.* 2023;18(1):e0279779.
 7. Suzuki M, Yamanaka K, Fukushima S, Ogawa M, Nagaiwa Y, [Naito T](#). The user experience of a mobile medication support application and its impact on medication compliance for people living with HIV: Results of a 12-week pilot study. *JMIR Form Res.* 2023.
 8. Nojiri S, Irie Y, Kanamori R, [Naito T](#), Nishizaki Y. Mortality Prediction of COVID-19 in Hospitalized Patients Using the 2020 Diagnosis Procedure Combination Administrative Database of Japan. *Intern Med.* 2023;62(2):201-213.
 9. [Naito T](#). Will the Introduction of the Hospitalist System Save Japan? *Intern Med.* 2023;62(8):1105-1106.
 10. Miyagami T, Watari T, Yano S, et al. Dietary Intake in Older Patients with Dementia Prior to and After the Onset of Coronavirus Disease 2019. *Hosp Top.* 2023:1-7.
 11. Miyagami T, Watari T, Harada T, [Naito T](#). Medical Malpractice and Diagnostic Errors in Japanese Emergency Departments. *West J Emerg Med.* 2023;24(2):340-347.
 12. Kushiro S, Fukui S, Inui A, Kobayashi D, Saita M, [Naito T](#). Clinical prediction rule for bacterial arthritis: Chi-squared automatic interaction detector decision tree analysis model. *SAGE Open Med.* 2023;11:20503121231160962.
 13. Koishi N, Sasano H, Yoshizawa T, et al. Successful Treatment of a Case of Metallo-Beta-Lactamase-Producing *Raoultella ornithinolytica* Bacteremia by Antimicrobial Stewardship Team Intervention and Therapeutic Drug Monitoring-Based Amikacin

- Treatment. *Case Rep Infect Dis.* 2023;2023:5574769.
14. Kanamori R, Yan Y, Ito K, et al. Increased SARS-CoV-2 seroprevalence and spread of infection without awareness among healthcare workers through 2020-2022 in a Japanese medical center. *Sci Rep.* 2023;13(1):4941.
 15. Hosaka Y, Yan Y, Naito T, et al. SARS-CoV-2 evolution among patients with immunosuppression in a nosocomial cluster of a Japanese medical center during the Delta (AY.29 sublineage) surge. *Front Microbiol.* 2023;14:944369.
 16. Haba Y, Naito T. Acrocyanosis Secondary to Esophageal Cancer. *J Gen Intern Med.* 2023;38(2):530-531.
 17. Yokokawa H, Suzuki M, Aoki N, Sato Y, Naito T. Achievement of target blood pressure among community residents with hypertension and factors associated with therapeutic failure in the northern territory of Japan. *J Int Med Res.* 2022;50(10):3000605221126878.
 18. Yan Y, Tomooka K, Naito T, Tanigawa T. Decreased number of inpatients with community-acquired pneumonia during the COVID-19 pandemic: A large multicenter study in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(5):709-713.
 19. Yan Y, Naito T, Tabe Y, et al. Increased delta variant SARS-CoV-2 infections in a highly vaccinated medical center in Japan. *Vaccine.* 2022;40(23):3103-3108.
 20. Wang X, Schmerold L, Naito T. Real-world medication persistence among HIV-1 patients initiating integrase inhibitor-based antiretroviral therapy in Japan. *J Infect Chemother.* 2022.
 21. Wang QS, Edahiro R, Namkoong H, et al. The whole blood transcriptional regulation landscape in 465 COVID-19 infected samples from Japan COVID-19 Task Force. *Nat Commun.* 2022;13(1):4830.
 22. Tsuchiya K, Yamamoto N, Hosaka Y, et al. Molecular characterization of SARS-CoV-2 detected in Tokyo, Japan during five waves: Identification of the amino acid substitutions associated with transmissibility and severity. *Front Microbiol.* 2022;13:912061.
 23. Tsuchiya K, Hosaka Y, Takahashi T, et al. Meals and Room Temperature Storage do not Significantly Affect Feasibility of Direct RT-PCR Tests for SARS-CoV-2 Using Saliva. *Clin Lab.* 2022;68(6).
 24. Takei S, Ai T, Yamamoto T, et al. Performance evaluation of the Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 immunoassays by comparison with neutralizing antibodies and clinical assessment. *PLoS One.* 2022;17(9):e0274181.
 25. Takahashi M, Ai T, Sinozuka K, et al. Activation of SARS-CoV-2

- neutralizing antibody is slower than elevation of spike-specific IgG, IgM, and nucleocapsid-specific IgG antibodies. *Sci Rep.* 2022;12(1):14909.
26. Takahashi M, Ai T, Sinozuka K, et al. Activation of SARS-CoV-2 neutralizing antibody is slower than elevation of spike-specific IgG, IgM, and nucleocapsid-specific IgG antibodies. *Sci Rep.* 2022;12(1):14909.
 27. Sasano H, Yoshizawa T, Suzuki M, et al. A Case of Persistent *Bacillus cereus* Bacteremia Responding to a Combination of Vancomycin and Gentamicin. *Case Rep Infect Dis.* 2022;2022:8725102.
 28. Saita M, Yan Y, Ito K, Sasano H, Seyama K, Naito T. Reactogenicity following two doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: Real-world evidence from healthcare workers in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(1):116-119.
 29. Prasertbun R, Mori H, Mahittikorn A, Siri S, Naito T. Pneumonia, influenza, and dengue cases decreased after the COVID-19 pandemic in Thailand. *Trop Med Health.* 2022;50(1):27.
 30. Nojiri S, Irie Y, Kanamori R, Naito T, Nishizaki Y. Mortality Prediction of COVID-19 in Hospitalized Patients Using the 2020 Diagnosis Procedure Combination Administrative Database of Japan. *Intern Med.* 2022.
 31. Nishiyama M, Osawa K, Nakamura A, et al. The 24-h reporting of Gram stains from positive blood cultures contributes to physician's use of appropriate antimicrobials: Experience at a university hospital. *J Infect Chemother.* 2022;28(6):836-839.
 32. Nishida Y, Mita T, Hiki M, Matsushita Y, Naito T, Watada H. Retrospective Study on the Effects of Glucose Abnormality on COVID-19 Outcomes in Japan. *Diabetes Ther.* 2022;13(2):325-339.
 33. Niimi N, Taga K, Miyagami T, Naito T, Mitaka C. Rhabdomyolysis secondary to hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection: A case report. *Clin Case Rep.* 2022;10(12):e6764.
 34. Namkoong H, Edahiro R, Takano T, et al. DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. *Nature.* 2022.
 35. Naito T, Yan Y, Tabe Y, Seyama K, Deshpande GA. Real-world evidence for the effectiveness and breakthrough of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine at a medical center in Japan. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):1-2.
 36. Naito T, Tsuchida N, Kusunoki S, et al. Reactogenicity and immunogenicity of BNT162b2 or mRNA-1273 COVID-19 booster vaccinations after two doses of BNT162b2 among healthcare workers in Japan: a prospective observational study. *Expert Rev Vaccines.* 2022:1-11.

37. [Naito T](#), Suzuki M, Fukushima S, et al. Comorbidities and co-mediations among 28 089 people living with HIV: A nationwide cohort study from 2009 to 2019 in Japan. *HIV Med.* 2022;23(5):485-493.
38. [Naito T](#), Mori H, Fujibayashi K, et al. Analysis of antiretroviral therapy switch rate and switching pattern for people living with HIV from a national database in Japan. *Sci Rep.* 2022;12(1):1732.
39. [Naito T](#), Mori H, Fujibayashi K, et al. Syphilis in people living with HIV does not account for the syphilis resurgence in Japan. *J Infect Chemother.* 2022.
40. [Naito T](#), Fujibayashi K, Mori H, et al. Delayed diagnosis of human immunodeficiency virus infection in people diagnosed with syphilis: A nationwide cohort study from 2011 to 2018 in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(2):333-335.
41. [Naito T](#). Will the Introduction of the Hospitalist System Save Japan? *Intern Med.* 2022.
42. Mori H, [Naito T](#). A rapid increase in the COVID-19 vaccination rate during the Olympic and Paralympic Games 2021 in Japan. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):2010440.
43. Miyagami T, Yamada T, Kanzawa Y, et al. Large-Scale Observational Study on the Current Status and Challenges of General Medicine in Japan: Job Description and Required Skills. *Int J Gen Med.* 2022;15:975-984.
44. Miyagami T, Nakayama I, [Naito T](#). What Causes Diagnostic Errors? Referred Patients and Our Own Cognitive Biases: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2022;23:e935163.
45. Miyagami T, Kushihiro S, Arikawa M, Murakami K, [Naito T](#). A Case of Infective Endocarditis Associated With Patent Ductus Arteriosus in Which PET/CT Was Useful for Diagnosis. *Clin Nucl Med.* 2022;47(9):832-833.
46. Mine Y, Miyagami T, Furuya S, Kondo Y, [Naito T](#). Aseptic Meningitis With an Isolated Positive Ocular Globe Compression Sign Diagnosed by Repeat Lumbar Puncture. *Cureus.* 2022;14(11):e32036.
47. Mine Y, Miyagami T, Furuya S, Kondo Y, [Naito T](#). Aseptic Meningitis With an Isolated Positive Ocular Globe Compression Sign Diagnosed by Repeat Lumbar Puncture. *Cureus.* 2022;14(11):e32036.
48. Lee H, Chubachi S, Namkoong H, et al. Characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during the first to fifth waves of infection: a report from the Japan COVID-19 Task Force. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):935.
49. Komori A, Mori H, [Naito T](#). The impact of the COVID-19 pandemic on

- other infections differs by their route of transmission: A retrospective, observational study in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(12):1700-1703.
50. Kano N, Fukui S, Kushiro S, et al. Basophilic stippling in red blood cells in the bone marrow: indication for lead poisoning diagnosis. *J Int Med Res.* 2022;50(2):3000605221078405.
 51. Kagiya N, Komatsu T, Nishikawa M, et al. Impact of a telemedicine system on work burden and mental health of healthcare providers working with COVID-19: a multicenter pre-post prospective study. *JAMIA Open.* 2022;5(2):ooac037.
 52. Jimbo H, Horimoto Y, Hiki M, et al. Successful treatment with steroid pulse therapy for a COVID-19 case with progressive respiratory failure during treatment for pleural metastasis of breast cancer. *Surg Case Rep.* 2022;8(1):96.
 53. Igawa G, Ai T, Yamamoto T, et al. Antibody response and seroprevalence in healthcare workers after the BNT162b2 vaccination in a University Hospital at Tokyo. *Sci Rep.* 2022;12(1):8707.
 54. Honjo S, Miyagami T, Suzuki M, Ito A, [Naito T](#). Rare presentation of emphysematous pyelonephritis due to faulty catheter insertion. *Clin Case Rep.* 2022;10(8):e6251.
 55. Hisamatsu D, Ikeda A, Ito L, et al. Longitudinal Analyses after COVID-19 Recovery or Prolonged Infection Reveal Unique Immunological Signatures after Repeated Vaccinations. *Vaccines (Basel).* 2022;10(11).
 56. Heissig B, Salama Y, Iakoubov R, et al. COVID-19 Severity and Thrombo-Inflammatory Response Linked to Ethnicity. *Biomedicines.* 2022;10(10).
 57. Hasegawa T, Hato T, Okayama T, et al. Th1 cytokine endotype discriminates and predicts severe complications in COVID-19. *Eur Cytokine Netw.* 2022;33(2):25-36.
 58. Haba Y, [Naito T](#). Acrocyanosis Secondary to Esophageal Cancer. *J Gen Intern Med.* 2022.
 59. Haba Y, [Naito T](#). Pneumomediastinum in a cheerleading student. *Clin Case Rep.* 2022;10(7):e6053.
 60. Haba Y, [Naito T](#). Psittacosis with a reversed halo sign. *Indian J Med Res.* 2022.
 61. Haba Y, Akizuki H, Hashiguchi N, [Naito T](#). Hypoprothrombinemia During Cefmetazole Treatment: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2022;23:e936712.
 62. Gohda T, Murakoshi M, Suzuki Y, et al. Circulating tumor necrosis factor receptors are associated with mortality and disease severity in COVID-19 patients. *PLoS One.* 2022;17(10):e0275745.

63. Furuya S, Fukui S, Maekawa Y, Aoki N, Inui A, Naito T. Paragonimus westermani as a cause of Löeffler's syndrome. *IDCases*. 2022;27:e01427.
64. Furusaka T, Miyagami T, Suzuki M, Naito T. Uncommon presentation of Kikuchi disease. *Clin Case Rep*. 2022;10(4):e05673.
65. Fukushima T, Chubachi S, Namkoong H, et al. Clinical significance of pre-diabetes, undiagnosed diabetes, and diagnosed diabetes on clinical outcomes in COVID-19: Integrative analysis from the Japan COVID-19 Task Force. *Diabetes Obes Metab*. 2022.
66. Fukui S, Kushiro S, Kano N, et al. *Streptococcus bovis* as a cause of uncontrollable colon bleeding. *IDCases*. 2022;29:e01547.
67. Fukui S, Kobayashi D, Inui A, et al. Clinical prediction rules for COVID-19: Using a Chi-squared automatic interaction detector (CHAID) decision tree analysis model. *J Hosp Gen Med*. 2022;4(3):125-143.
68. Fukui S, Inui A, Saita M, Kobayashi D, Naito T. Clinical prediction rule for bacteremia with pyelonephritis and hospitalization judgment: chi-square automatic interaction detector (CHAID) decision tree analysis model. *J Int Med Res*. 2022;50(1):3000605211065658.
69. Fukui S, Inui A, Saita M, Kobayashi D, Naito T. Comparison of the clinical parameters of patients with COVID-19 and influenza using blood test data: a retrospective cross-sectional survey. *J Int Med Res*. 2022;50(2):3000605221083751.
70. Fujisawa T, Fukuda H, Sakamoto N, et al. Relief Effect of Carbon Dioxide Insufflation in Transnasal Endoscopy for Health Checks-A Prospective, Double-Blind, Case-Control Trial. *J Clin Med*. 2022;11(5).
71. Arikawa M, Takahashi Y, Kano N, et al. Bilateral Adrenal Primary Malignant Lymphoma with Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *J Hosp Gen Med*. 2022;4(4):178-183.