

日本における HIV 感染症 2 剤療法（DTG/3TC）と 3 剤療法（BIC/FTC/TAF）の
処方割合と継続率の比較：レセプトデータを用いたビッグデータ研究

内藤俊夫

順天堂大学医学部総合診療科学講座 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 390 病院の 4,400 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 980 名の患者のうち、DTG/3TC に 122 名、BIC/FTC/TAF に 858 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、高血圧症（ $P=0.013$ ）、脂質異常症（ $P<0.001$ ）、糖尿病（ $P=0.02$ ）を有する患者で 2 剤療法が選択される傾向があった。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（log-rank test $p=0.82$ ）。

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

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

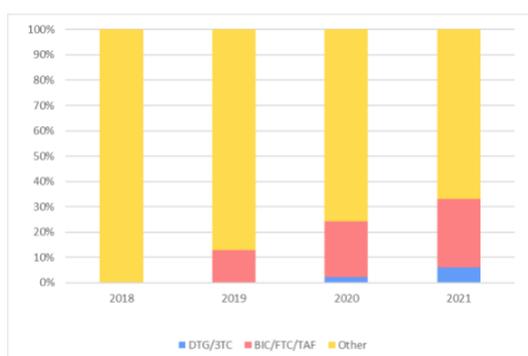
Medical Data Vision Co., Ltd. (MDV; Tokyo, Japan) に登録されているレセプト

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390病院の4,400万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

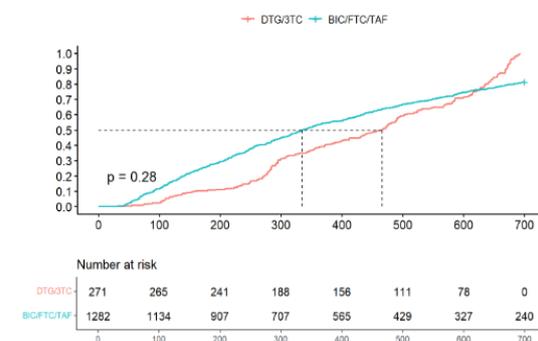
を認めなかった。

併存症については、高血圧症(P=0.013)、脂質異常症(P<0.001)、糖尿病(P=0.02)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。

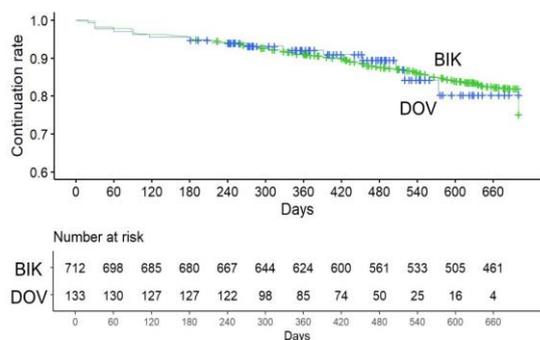
併存症については、脂質異常症(P=0.002)または糖尿病(P=0.011)を有する患者で、有意にBIC/FTC/TAFよりもDTG/3TCにスイッチされていた。AIDS指標疾患の有無では2剤療法の選択率に有意差は認めなかった。

日本で薬剤が使用可能になってから処方されるまでの期間については、両群間で差を認めなかった(p=0.28)。



(図2. 発売開始からの処方数)

スイッチ後の薬剤継続率Kaplan-Meier解析を図3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 3. 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「高年齢化する 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。このため、スイッチした後に入院した患者の情報を詳細に解析したが、2 群ともに明らかな薬剤変更による AIDS 発症や副作用による入院を認めなかった。

E. 結論

今回の全国レセプトデータベース研究結果から、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。本研究成果は、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. Yamashita S., Tago M., Tokushima Y., Harada Y., Suzuki Y., Aizawa Y., Miyagami T., Sano F., Sasaki Y., Komatsu F., Shimizu T., Naito T., Urita Y., Yamashita S.I. 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.
2. Takahashi T., Ai T., Saito K., Nojiri S., Takahashi M., Igawa G., Yamamoto T., Khasawneh A., Paran F.J., Takei S., Horiuchi Y., Kanno T., Tobiume M., Hiki M., Wakita M., Miida T., Okuzawa A., Suzuki T., Takahashi K., Naito T., Tabe Y. Assessment of antibody dynamics and neutralizing activity using serological assay after SARS-CoV-2 infection and vaccination. *PLoS One* 2023;18(9):e0291670.
3. Tago M., Hirata R., Katsuki N.E., Otsuka Y., Shimizu T., Sasaki Y., Shikino K., Watari T., Takahashi H., Une K., Naito T., Otsuka F.,

Thompson R., Tazuma S.
Contributions of Japanese Hospitalists During the COVID-19 Pandemic and the Need for Infectious Disease Crisis Management Education for Hospitalists: An Online Cross-Sectional Study. *Risk Manag Healthc Policy* 2023;16:1645-1651.

4. Suzuki M., Yamanaka K., Fukushima S., Ogawa M., Nagaiwa Y., Naito T. A Mobile Medication Support App and Its Impact on People Living With HIV: 12-Week User Experience and Medication Compliance Pilot Study. *JMIR Form Res* 2023;7:e43527.
5. 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.
6. Nakanishi Y., Fukui S., Inui A., Kobayashi D., Saita M., Naito T. Predictive Rule for Mortality of Inpatients With Escherichia coli Bacteremia: Chi-Square Automatic Interaction Detector Decision Tree Analysis Model. *Cureus* 2023;15(10):e46804.
7. Naito T. Will the Introduction of the Hospitalist System Save Japan? *Intern Med* 2023;62(8):1105-1106.
8. Nagai M., Moriyama M., Ishii C., Mori H., Watanabe H., Nakahara T.,

- Yamada T., Ishikawa D., Ishikawa T., Hirayama A., Kimura I., Nagahara A., Naito T., Fukuda S., Ichinohe T. High body temperature increases gut microbiota-dependent host resistance to influenza A virus and SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2023;14(1):3863.
9. Miyagami T., Shimizu T., Kosugi S., Kanzawa Y., Nagasaki K., Nagano H., Yamada T., Fujibayashi K., Deshpande G.A., Flora K., Tazuma S., Naito T. Roles considered important for hospitalist and non-hospitalist generalist practice in Japan: a survey study. *BMC Prim Care* 2023;24(1):139.
 10. Kubota S., Sasano H., Suzuki M., Fukui Y., Chonan M., Kawakami T., Tabe Y., Miida T., Kimura T., Naito T. Impact of the COVID-19 Pandemic on Initiation of Antibiotic Treatment After Performing a Blood Culture and Intervention by the Antimicrobial Stewardship Team. *Int J Gen Med* 2023;16:3713-3719.
 11. Kobayashi T., Tomoi H., Nishina Y., Harada K., Tanaka K., Sasaki S., Inaba K., Mitaka H., Takahashi H., Passanante A., Lau E.H.Y., Naito T., Larson H., Wu J., Lin L., Yamada Y. Effect of a mobile app chatbot and an interactive small-group webinar on COVID-19 vaccine intention and confidence in Japan: a randomised controlled trial. *BMJ Glob Health* 2023;8(5).
 12. Kanazawa A., Yan Y., Yuda M., Fukui N., Saita M., Mori H., Naito T. Risk factors for progressing to severe COVID-19 among people living with HIV in Japan: A hospital claims database study. *J Infect Chemother* 2023.
 13. Kanazawa A., Fujibayashi K., Watanabe Y., Kushiro S., Yanagisawa N., Fukataki Y., Kitamura S., Hayashi W., Nagao M., Nishizaki Y., Inomata T., Arikawa-Hirasawa E., Naito T. Evaluation of a Medical Interview-Assistance System Using Artificial Intelligence for Resident Physicians Interviewing Simulated Patients: A Crossover, Randomized, Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(12).
 14. Jin B., Oyama R., Tabe Y., Tsuchiya K., Hando T., Wakita M., Yan Y., Saita M., Takei S., Horiuchi Y., Miida T., Naito T., Takahashi K., Ogawa H. Investigation of the individual genetic evolution of SARS-CoV-2 in a small cluster during the rapid spread of the BF.5 lineage in Tokyo, Japan. *Front Microbiol* 2023;14:1229234.
 15. Ito A., Miyagami T., Suzuki M., Nishina T., Naito T. A Case of Group A Streptococcus Bacteremia and Infective Endocarditis Caused by Right Ovarian Tube Endometriosis Where the Patient's Perspective Was Key to the Diagnostic Process.

- Cureus 2023;15(12):e50081.
16. Ishizuka K., Miyagami T., Tsuchida T., Saita M., Ohira Y., Naito T. Online search interest in long-term symptoms of coronavirus disease 2019 during the COVID-19 pandemic in Japan: Infodemiology study using the most visited search engine in Japan. *PLoS One* 2023;18(11):e0294261.
 17. Fukui S., Inui A., Komatsu T., Ogura K., Ozaki Y., Sugita M., Saita M., Kobayashi D., Naito T. A Predictive Rule for COVID-19 Pneumonia Among COVID-19 Patients: A Classification and Regression Tree (CART) Analysis Model. *Cureus* 2023;15(9):e45199.
 18. Yatsenko T., Rios R., Nogueira T., Salama Y., Takahashi S., Tabe Y., Naito T., Takahashi K., Hattori K., Heissig B. Corrigendum: Urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 complex as a serum biomarker for COVID-19. *Front Immunol* 2024;15:1390698.
 19. Takei S., Teramoto K., Fujimura J., Fujiwara M., Suzuki M., Fukui Y., Sekiguchi Y., Kawakami T., Chonan M., Wakita M., Horiuchi Y., Miida T., Naito T., Kirikae T., Tada T., Tabe Y. Isolation and identification of *Wickerhamiella tropicalis* from blood culture by MALDI-MS. *Front Cell Infect Microbiol* 2024;14:1361432.
 20. Komori A., Mori H., Xie W., Valenti S., Naito T. Rapid resurgence of syphilis in Japan after the COVID-19 pandemic: A descriptive study. *PLoS One* 2024;19(3):e0298288.
 21. Aoki N., Miyagami T., Saita M., Naito T. AI Analysis of General Medicine in Japan: Present and Future Considerations. *JMIR Form Res* 2024;8:e52566.
 22. Yan Y., Saito K., Naito T., Ito K., Nojiri S., Horiuchi Y., Deshpande G.A., Yokokawa H., Tabe Y. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among Japanese healthcare workers from 2020 to 2022 as assayed by two commercial kits. *Sci Rep* 2024;14(1):3102.
 23. Yamamoto R., Miyagami T., Nishizaki Y., Nishimura H., Tsumura Y., Naito T. Sudden-Onset Severe Back Pain Caused by Acute Gastric Anisakiasis. *Cureus* 2024;16(1):e52124.
 24. Yamaguchi K., Miyagami T., Imada R., Kushiro S., Yanagida R., Morikawa T., Nakagawa K., Yoshimi K., Naito T., Tohara H. Effect of poor oral health status at hospital admission on in-hospital outcomes of older patients with aspiration pneumonia. *Eur Geriatr Med* 2024.
 25. Miyagami T., Nishizaki Y., Imada R., Yamaguchi K., Nojima M., Kataoka K., Sakairi M., Aoki N., Furusaka T., Kushiro S., Yang K.S., Morikawa T., Tohara H., Naito T. Dental Care to

- Reduce Aspiration Pneumonia Recurrence: A Prospective Cohort Study. *Int Dent J* 2024.
26. Kanamori R., Umemura F., Uemura K., Miyagami T., Valenti S., Fukui N., Yuda M., Saita M., Mori H., Naito T. Web-Based Search Volume for HIV Tests and HIV-Testing Preferences During the COVID-19 Pandemic in Japan: Infodemiology Study. *JMIR Form Res* 2024;8:e52306.
 27. Miyazawa Y., Katsuta N., Nara T., Nojiri S., Naito T., Hiki M., Ichikawa M., Takeshita Y., Kato T., Okumura M., Tobita M. Identification of risk factors for the onset of delirium associated with COVID-19 by mining nursing records. *PLoS One* 2024;19(1):e0296760.
 28. Matsubara Y., Kiyohara H., Mikami Y., Nanki K., Namkoong H., Chubachi S., Tanaka H., Azekawa S., Sugimoto S., Yoshimatsu Y., Sujino T., Takabayashi K., Hosoe N., Sato T., Ishii M., Hasegawa N., Okada Y., Koike R., Kitagawa Y., Kimura A., Imoto S., Miyano S., Ogawa S., Fukunaga K., Kanai T. Gastrointestinal symptoms in COVID-19 and disease severity: a Japanese registry-based retrospective cohort study. *J Gastroenterol* 2024.
 29. Yokokawa H., Morita Y., Hamada I., Ohta Y., Fukui N., Makino N., Ohata E., Naito T. Demographic and clinical characteristics of patients with zinc deficiency: analysis of a nationwide Japanese medical claims database. *Sci Rep* 2024;14(1):2791.
 30. Abosi O.J., Trannel A., Schwartzhoff P., Ackman M., Zilles B., Marra A.R., Dains A., Naito T., Salinas J.L., Diekema D.J., Hanna B., Murphy J.P., Wellington M., Brust K., Kobayashi T. A review of extended coronavirus disease 2019 (COVID-19) isolation duration among inpatients in a tertiary-care hospital-Iowa, 2020-2022. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2023:1-4.
 31. Abosi O.J., Trannel A., Schwartzhoff P., Ackman M., Zilles B., Marra A.R., Dains A., Naito T., Salinas J.L., Diekema D.J., Hanna B., Murphy J.P., Wellington M., Brust K., Kobayashi T. A review of extended coronavirus disease 2019 (COVID-19) isolation duration among inpatients in a tertiary-care hospital-Iowa, 2020-2022. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2024;45(1):110-113..
 32. 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.
 33. Takahashi Y., Deshpande G.A., Kanai Y., Seok Yan K., Naito T. RS3PE Syndrome with Subsequent PMR Caused by Long-Term DPP-4 Inhibitor Use. *Eur J Case Rep Intern*

- Med 2023;10(7):003914.
34. Praben P., Kido H., Terao Y., Takagi T., Hayashi T., Naito T., Kato S.
Long-term effect of letrozole on metastatic uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: A case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2023.
 35. Mine Y., Miyagami T., Furuya S., Kondo Y., Furusaka T., Naito T.
Navigating Complex Diagnostics During COVID-19: Repeated Testing Unveils Infective Endocarditis in a 61-Year-Old Woman. *Am J Case Rep* 2023;24:e939793.
 36. Koishi N., Sasano H., Yoshizawa T., Shikuri M., Matsumoto H., Suzuki M., Fukui Y., Chonan M., Kimura T., Ichida H., Saiura A., Naito T.
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.
 37. Miyagami T., Nojiri H., Okada S., Mitsumoto K., Uemura K., Naito T.
Atypical presentation of tight filum terminale with thoracic disc herniation: a case report. *J Med Case Rep* 2024;18(1):69.