

総 説

HIV 感染症治療のガイドラインの変遷

Alterations of Guidelines for Antiretroviral Therapy in Patients with HIV Infection

日 笠 聰

Satoshi HIGASA

兵庫医科大学総合内科

Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

キーワード：抗レトロウイルス療法、ガイドライン、HIV 治療、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤

日本エイズ学会誌 6 : 145-151, 2004

はじめに

本格的な抗 HIV 治療は 1995 年プロテアーゼインヒビター (PI) の登場と David Ho の “Hit HIV early and hard”¹⁾ の標語と共に幕を開け、核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) と PI の併用による Highly active antiretroviral therapy (HAART) はそれまでにない著明な抗ウイルス効果をもたらした。

これに伴い、成人 HIV 感染者における抗レトロウイルス療法の委員会勧告が米国の International AIDS Society—USA (IAS-USA)²⁻⁷⁾ から、ガイドラインが Department of health and human services (DHHS)⁸⁻¹⁷⁾ から発表され、標準的治療の指針として活用されている。IAS-USA の勧告は、ほぼ 2 年ごとに改訂され、その間に得られた新しい知見を中心に執筆されているのに対し、DHHS のガイドラインは、不定期ながら頻繁に改訂され、抗レトロウイルス療法に関する知見をできるだけ幅広く網羅する内容となっている。記載されている内容を比較すると、IAS-USA の勧告はより先鋭的に、DHHS のガイドラインは比較的保守的に執筆されているように見受けられる。

また、英国¹⁸⁾ や本邦¹⁹⁾においても、それぞれ独自のガイドラインが発表されているが、ここでは 1996 年以降の IAS-USA の勧告、および DHHS のガイドラインの変遷と、その根拠について述べる。

治療開始基準

1996~1997 年

1995 年以降、HIV の増殖様式の解明、HIV-RNA 量の測

著者連絡先：〒663-8501 西宮市武庫川町 1-1 兵庫医科大学総合内科
Fax : 0798-45-6593

2004 年 8 月 2 日受付

定方法、PI の開発、併用療法の有効性など、HIV 感染症の病態、治療の理解は大きく発展した。

この発展により、HIV 感染症の治療方針は大きく転換することになり、1996 年 7 月、IAS-USA からの勧告が The Journal of the American Medical Association (JAMA) に発表された²⁾。当時の臨床試験データでは、CD4 細胞数が 500/ μ l 以下の患者に治療を開始することが支持されており、これを受けてこの勧告でも、無症候性 HIV 感染者の治療開始基準は CD4 細胞数 < 500/ μ l、または CD4 細胞数 > 500/ μ l でも HIV-RNA 量 > 30,000~50,000 copies/ml の場合とされていた（図 1, 左上）。

無症候性 HIV 感染者において抗 HIV 療法を早期に開始した場合、表 1 に示す利点がある上、当時 HIV の増殖を完全に抑制できた場合には、約 3 年で体内から HIV を駆逐できる可能性があると考えられていたことが、早期からの治療を推奨する根拠となっていた。

しかしながらこの勧告においては、当時まだ PI の治療効果に関するエビデンスの集積が不十分であったため、治療開始薬剤は NRTI 2 剂（または dDI 単剤）から選択し、これに PI を加えるかどうかを主治医と患者との相談で決定する、とされていた。

その後、PI を加えた HAART は、それまでの治療では得られなかった素晴らしい効果をもたらし、これらの有益性ばかりが目立つ結果となった。このため、1997 年 6 月の IAS-USA の勧告³⁾ では治療開始基準がさらに早まり、HIV-RNA 量が 5,000~10,000 copies/ml を超える場合は CD4 細胞数に関係なく治療開始が推奨されることとなった（図 1, 右上）。この勧告に従えば、ごく一部を除き、HIV 感染者のほとんどが治療適応になる。

一方、DHHS のガイドラインは 1997 年 11 月に初めて発表され⁸⁾、治療開始基準は CD4 細胞数 500/ μ l 未満、または HIV-RNA 量が 20,000 copies/ml 以上の場合には治療を推

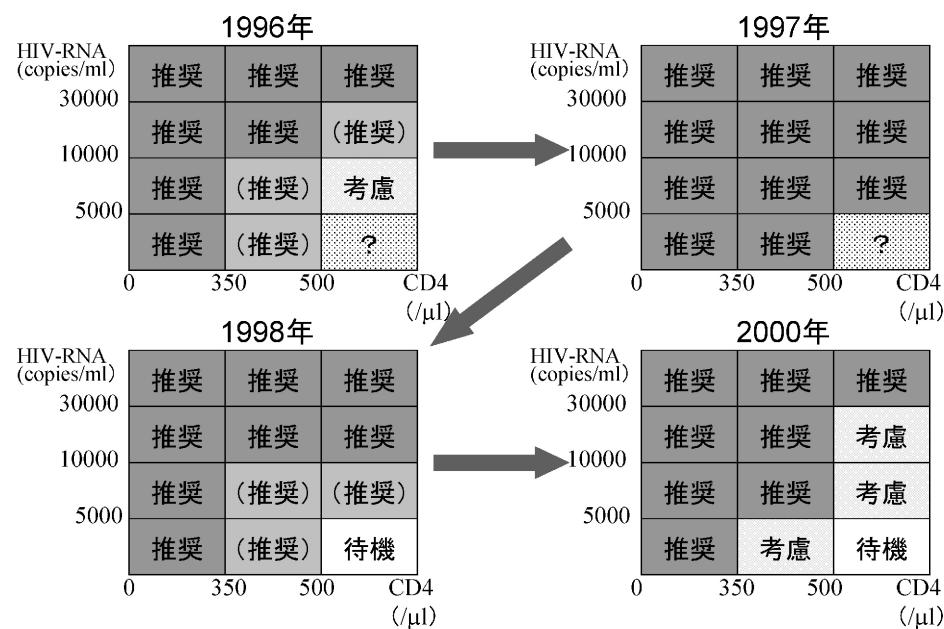


図 1 無症候性 HIV 感染者に対する治療開始基準 (IAS-USA) の変遷 (2000 年 1 月以前)

表 1 無症候性 HIV 感染者に対する治療の延期と早期開始のリスクおよび利点

治療開始延期の利点

- ・QOL を損なう影響の回避（服薬の不便さ等）
- ・薬剤による有害事象の回避
- ・薬剤耐性ウイルス発現時期の遅延
- ・将来、HIV 疾患のリスクが最大になった時点で選択可能な薬剤を最大限温存

治療開始延期のリスク

- ・不可逆的な免疫系の消耗
- ・ウイルス複製の抑制がより困難になる可能性
- ・HIV 伝播のリスクが増大する可能性

早期治療開始の利点

- ・ウイルス複製の制御及びその維持が容易
- ・免疫系の機能低下の遅延又は予防
- ・完全なウイルス抑制による薬剤耐性ウイルス発現リスクの低下
- ・HIV 伝播のリスクを減少させる可能性

早期治療開始のリスク

- ・薬剤の服用による QOL の低下
- ・薬剤による有害事象の累積的增加
- ・ウイルス抑制が不十分な場合の薬剤耐性ウイルスの早期発現
- ・将来選択可能な薬剤の制限

奨するとしていた。この基準は 1996 年の IAS-USA の勧告に近いものであったが、このガイドラインでは 350~500/ μl で HIV-RNA 量が 20,000 copies/ml 以下の場合には、一部の専門家は治療延期を勧めていると併記されている。

すなわち、1996 年から 1998 年までは、まさしく “Hit HIV early and hard” の理論通りに治療を行うことが推奨された時代であった。

1998~2000 年

しかし、その後 HAART を継続している症例が増加するにつれ、無症候 HIV 感染者における抗 HIV 療法早期開始のリスク¹⁴⁾ (表 1) が表面化し、“Hit HIV early and hard” の “early” について疑問符が付き始めた。

この頃から、①耐性ウイルスの出現を防止するためには 95% 以上の服薬が不可欠であるが、それを実行し続けることは多くの患者にとって困難であり、耐性ウイルス発現症例が増加した、②様々な中長期的副作用が深刻化してきた、③当初約 2 週間と考えられていた長期生存型の HIV 感染細胞の寿命が 43 カ月以上あり、HIV 増殖を完全に抑制できたとしても 60 年以上 HIV は体内から排除不可能であることが判明した、④ HAART によっても HIV 増殖を完全に抑制することは不可能と判明した、⑤免疫システムがある程度障害されても、治療によって再構築することが可能となってきた、⑥さらに優れた薬剤の選択肢が増加しつづけている、などの知見が次第に明らかとなり、IAS-USA の勧告では、治療開始基準が次第に後退を始めたこととなった (図 1, 左下, 右下)。

2001年以降

2001年以降は先に述べた理由により、治療開始基準はさらに後退し、DHHSのガイドラインでも2001年4月の改訂¹³⁾から、CD4細胞数350～200/ μ l以下の場合となった。(図2)

一方のIAS-USAの勧告は、2002年⁶⁾から治療開始基準がCD4細胞数200/ μ l以下となり、いっそう治療を遅らせるようになった(図3)。この改訂では、CD4細胞数が200/ μ l以上の場合は、個々の患者ごとにCD4細胞数と減少速度、HIV-RNA量、患者の治療に対する姿勢、アドヒアラנסの維持が可能か、個別化された治療のリスク、薬物相互作用、を参考に決定するとされていたが、2004年に再び

改訂され、CD4細胞数が200～350/ μ lの場合は治療開始を個別に考慮、350/ μ l以上の場合は治療延期となっている⁷⁾。

このように治療開始基準はここ数年後退の方向に進んでいるが、「Hit HIV early and hard」は現在もHIV感染症治療の基本理論である。ただ、「現在の治療薬をもって、人間がこの理論を実践し続けるのはとても難しい」ことが治療開始時期を遅らせているにすぎない。今後、耐性ができず、認容性が高く、長期的副作用のない効果的な薬剤が開発されれば、治療開始時期は再び早期へと変更されていくと考えられる。

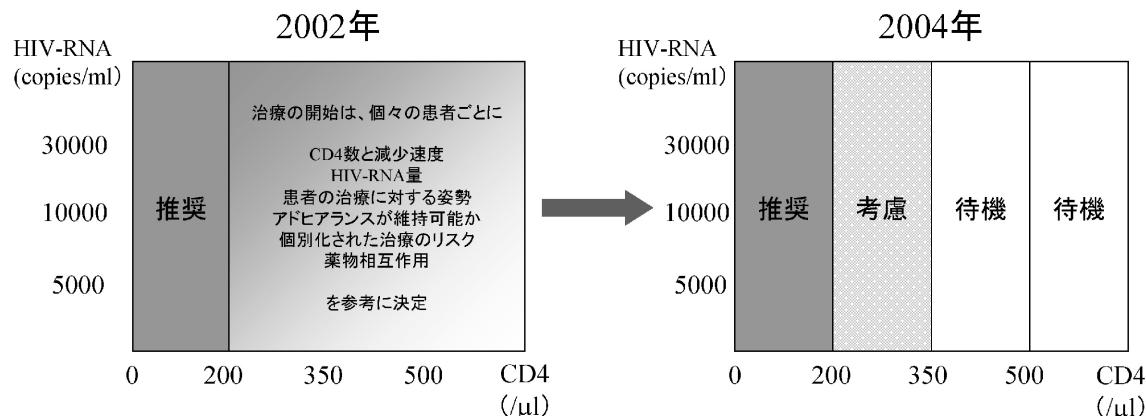


図2 無症候性HIV感染者に対する治療開始基準(IAS-USA)の変遷(2002年7月以降)

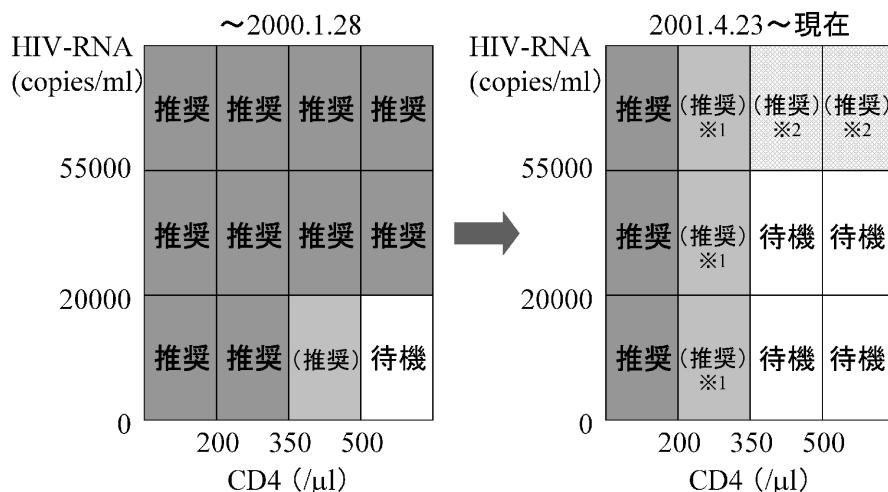


図3 無症候性HIV感染者に対する治療開始基準(DHHS)の変遷

治療開始薬剤

先に記したとおり、1996年のIAS-USAの勧告では、治療開始薬剤をZidovudine (AZT)+didanosine (ddI), AZT+zalcitabine (ddC), AZT+lamivudine (3TC),あるいはddI単剤にPIを主治医の判断で加えるとされていた。1997年以降はNRTI2剤とPIまたは非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)1剤を含めた3剤治療が推奨となり、IAS-USAの勧告は、具体的薬剤名を挙げた表を掲載しなくなった。

これに対し、DHHSのガイドラインは、1997年から現在まで、治療開始薬剤を個々の薬剤名を具体的に記載した上で、その組み合わせを優先的推奨、選択的推奨、一般的に推奨されない、推奨されない、の4つに分類した表を掲載している。

DHHSのガイドラインは1997年から2002年まで、治療開始薬剤をPIあるいはNRTIを中心とするColumn Aと、NRTI2剤を列挙したColumn Bに分け、このColumn A・Bそれぞれから1つの選択肢を選ぶ形式で組み合わせを記載していた(図4)。しかし、優先的推奨とされていた選択肢は、Column A・Bともに4~6通りもあったため、推奨される組み合わせは合計16~36通りとなっていた。また、より治療効果や認容性の高い薬剤が登場するたびに選択肢が追加されたり、逆に治療効果や認容性が低い古い選択肢の一部が削除されたりした。このため、数多い優先的推奨の選択肢のどれが良いのかが、専門家以外にはわかりにくいという欠点もあった。

DHHSのガイドラインは2003年7月に大幅に改訂され、治療開始薬剤の組み合わせを、NNRTIを基本とする組み合わせ、PIを基本とする組み合わせ、NRTI3剤の組

み合わせの3通りに大きく整理し直し、現在に至っている(図5)。これは、Column A・Bの多数の選択肢からそれぞれ1つを選ぶ形式は、Tenofovir (TDF)やAtazanavir (ATV)のような、Column A・B間で相互作用を持つ薬剤の登場により、これまでの整理方法に限界が生じてきたことに基づくと考えられる。

さらにこの改訂では、数多くあった優先的推奨の選択肢は一気に5通りへと絞り込まれており、より使いやすいものへと変化している。これは、Efavirenz (EFV)やLopinavir-Ritonavir (LPV/r)が、それまでの他の薬剤に比べて有意に治療効果・認容性が高いとの知見が集積したためと考えられる。

一方のIAS-USAの勧告も、2004年から再び推奨する薬剤名を表にまとめるようになり、現在に至っている(図5)。

このように、治療開始薬剤の選択は治療開始基準よりもさらに頻繁に改訂されており、今後も新薬の登場、様々な長期的副作用の出現などによって、推奨薬剤は変更され続けるであろうと考えられる。

治療変更基準

治療の変更理由には、治療効果が不十分な場合(治療失敗)と、服薬の不便さや副作用による場合がある。治療失敗とする基準は、DHHSのガイドラインでは、1997年から2002年まで①HIV-RNA量が治療開始4~8週で1/10以下にならない、②HIV-RNA量が治療開始4~6カ月後に検出限界以下にならない、③HIV-RNA量が一旦検出限界以下になったが、再び増加、④HIV-RNA量が最下点の3倍以上に増加、⑤NRTI2剤による治療によってHIV-

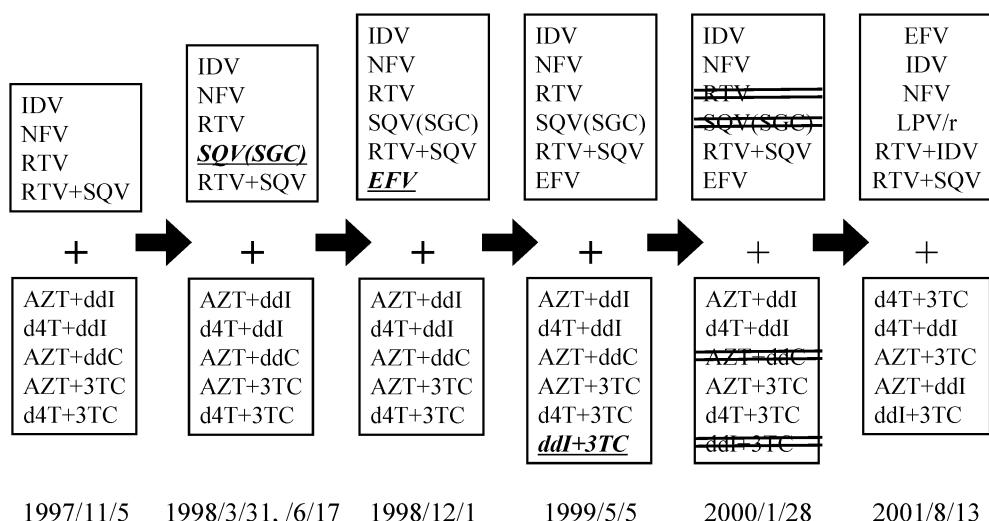


図4 初回治療推奨薬剤(DHHS)の変遷(強く推奨されるもの)

RNA量が検出限界以下、⑥CD4細胞数の減少が2回以上の検査で確認、⑦臨床的に悪化、とされていた。この基準は2003年7月¹⁵⁾の改訂で変更され、変更後の基準は、ウイルス学的失敗：①治療開始後24週でHIV-RNA量>400copies/ml、②治療開始後48週でHIV-RNA量>50copies/ml、③HIV-RNA量が一旦検出限界以下になったが再び>400copies/mlへ増加、免疫学的失敗：①治療開始1年後のCD4細胞数が治療開始前より25~50/ μ l以上増加しない、②CD4細胞数が治療開始前より減少、臨床的失敗：治療開始3カ月以後のHIV関連事象の出現(ただし、免疫再構築症候群を除く)、とされ、それまで¹⁴⁾と比較して、より長期的な視野で薬剤の変更を考えるようになった。さらにこの改訂では、治療失敗の原因をアセスメントし、アドヒアランス、薬剤の認容性、あるいは薬物体内動態の問題が原因となっている場合には、その対応を考慮することを以前よりも強調している。

一方のIAS-USAの勧告では、これまで治療失敗の基準について、DHHSのガイドラインほど数値を明確には定めていない。

治療変更薬剤

IAS-USAの勧告では1997年³⁾まで、治療失敗時の薬剤変更について具体的薬剤名を記載した表を掲載していた。しかし、この表は主にHAART以前のNRTI単剤、あるいは2剤からの変更に主眼をおいたものであった。HAARTが一般化した1998年⁴⁾には、具体的薬剤名を記載した表はなくなり、薬剤のクラスを記載した表が掲載された。同様に、DHHSのガイドラインでも、1999年5月¹¹⁾までは具体的薬剤名を記載した表を掲載していたが、2000年1月¹²⁾

から掲載されなくなっている。当時は薬剤変更に関するデータが少なく、変更後の治療効果も不十分であったこと、新たな抗HIV薬が多数承認され、具体的に記載することが困難になったこと、などがその理由と考えられる。

その後、薬剤耐性検査が確立されるに伴い、耐性検査の結果を参考にした薬剤変更が推奨されるようになった。2000年1月¹²⁾からDHHSのガイドラインには「薬剤耐性検査の活用に関する勧告」が掲載されており、2003年7月¹⁵⁾から、それまでの治療変更が限られている場合と、何度も変更を受けている場合、および薬剤耐性の検出数をもとにした薬剤変更の考え方を表にまとめている。一方のIAS-USAの勧告も2002年⁶⁾に、治療失敗時の薬剤変更について、薬剤耐性検査の結果を一部に取り入れた表を掲載している。

治療失敗時の薬剤変更については、知見の集積とともに徐々に整理され始めた段階ではあるが、未だに試行錯誤の状態が続いている。その効果も十分とは言えない。従って、変更を考慮する際には、経験豊富な専門医へのコンサルトが勧められている。

その他

その他、DHHSのガイドラインは、改訂を積み重ねるにつれて、「アドヒアランス」、「抗HIV薬およびHAARTに関する有害事象」、「女性における抗レトロウイルス療法に関する検討事項」、「HIV感染患者に対する感染防止カウンセリング」、「1日1回投与の治療」「薬剤血中濃度モニタ」などが追記されるようになり、内容は増加する一方である。これらを全て紹介することはできないため、詳細は原文を参照されたい。

| DHHS Guideline 2003年7月～現在 | IAS-USA Recommendation 2004年7月～現在 |
|------------------------------|--------------------------------------|
| NNRTI-Based Regimens | |
| AZT + 3TC + EFV | EFV |
| d4T + 3TC + EFV | LPV/r |
| TDF + 3TC + EFV | ATV + low dose RTV |
| PI-Based Regimens | SQV + low dose RTV |
| AZT + 3TC + LPV/r | IDV + low dose RTV |
| d4T + 3TC + LPV/r | |
| | + |
| | AZT + 3TC |
| | AZT + FTC |
| | TDF + FTC |
| | TDF + 3TC |
| | ddI + FTC |

図5 2004年現在優先的推奨とされる治療開始薬剤

終わりに

HIV 感染症は治療の進歩により「不治の病」から「コントロール可能な慢性疾患」へと変わってきた。しかしながら、現在まで行われてきた HAART は、まだまだ発展途上の治療であり、その長期的な効果や副作用も未確定の部分が多い。また、新たな治療薬・治療法の開発、および臨床治験も多数進行中である。したがってこれらのガイドラインは今後も頻繁に改訂が行われていくのは避けられない。我々は常に新しいガイドラインを参考にしつつ、HIV 感染症治療は常に流動的であることもふまえた上で、患者と十分に話し合い、治療方針を決定していくことが重要である。

文 献

- 1) Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M : Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373 : 123-126, 1995.
- 2) Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA : Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *JAMA* 276 : 146-154, 1996.
- 3) Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA : Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 277 : 1962-1969, 1997.
- 4) Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA : Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998 : Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 280 : 78-86, 1998.
- 5) Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA : Antiretroviral therapy in adults : Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 283 : 381-390, 2000.
- 6) Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA : Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002 : Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 288 : 222-235, 2002.
- 7) Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CC, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA : Treatment for Adult HIV Infection. 2004 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 292 : 251-265, 2004.
- 8) The panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agent in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS) Nov 11, 1997. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
- 9) The panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agent in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS) Mar 31, 1998. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
- 10) The panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agent in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS) Dec 1, 1998. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
- 11) The panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agent in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS) May 5, 1999. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
- 12) The panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agent in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS) Jan 28, 2000. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
- 13) The panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agent in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS) Apr 23, 2001. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>

- 14) The panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agent in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS) Feb 4. 2002.
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
- 15) The panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agent in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS) July 14. 2003.
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
- 16) The panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agent in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS) Nov 10. 2003.
- 17) The panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agent in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS) Mar 23. 2004.
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
- 18) 中村哲也, 太田康男, 岡 慎一 : 抗 HIV 治療ガイドライン. 平成 14 年度厚生労働省科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「HIV 感染症の治療に関する研究」班, 2003.
- 19) Pozniak A, et al : British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. HIV Med Suppl 1 : 1-41, 2003.