

第20回日本エイズ学会シンポジウム記録

シンポジウム7 HIV感染症「治療の手引き」第10版 Symposium 7 “Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Individuals in Japan”

司会のことば

東京通信病院 木村 哲
Satoshi KIMURA
熊本大学 満屋 裕明
Hiroaki MITSUYA

昨年11月に開催された日本エイズ学会学術集会・総会は、第20回という節目の総会であった。我々HIV感染症治療研究会が日本エイズ学会学術集会・総会で毎年開催している、HIV感染症「治療の手引き」シンポジウムも、図らずも第10版を紹介するという、記念すべき機会となった。参加者（聴講者）数も約390名と過去最大であり、学術集会・総会参加者（登録者）の3人に一人が参加いただいたということになり、進歩し続けるHIV感染症治療に関する関心が高いことの表れだと思われる。第10版紹介のシンポジウムの記念として、当日は会場入り口付近に、初版から最新版までの冊子が展示され、ご覧いただいた先生方からは、非常に懐かしいという感慨の声が聞かれた。

初版は、1999年発行の第1版に先立ち、1998年に発行された“暫定版”であるが、これはわずか6ページの冊子であった。治療薬として紹介されているのは、NRTI 5剤、PI 4剤の計9剤である。1998年は、日本に3剤併用療法のHAARTが本格的に導入された翌年にあたり、治療経験や情報量の施設間格差を解消することを目的として、HIV感染症治療研究会が組織されたわけである。暫定版発行の1998年の日本エイズ学会学術集会・総会で、記念すべき第1回目の「治療の手引き」シンポジウムが開催され、治療ガイドラインの細部について討議が行われ、それを受けて翌年1999年に、第1版HIV感染症「治療の手引き」が発行された。HAARTと呼ばれる多剤併用療法による強力な抗ウイルス療法という基本的な治療方針は変わっていないものの、アドヒアランスが耐性変異や、ひいては長期の治療効果にもたらす影響についての知見、長期副作用の知見、また新規の治療薬の登場など、抗HIV療法は現在でも発



写真 1

展途上であり、毎年ガイドラインが改訂され続けている。「治療の手引き」も、欧米のガイドラインの改訂を受け、初版発行以来、毎年改訂を続け、昨年、第10版を迎えるに至った（写真1）。

本冊子は、米国DHHSのHIV感染症治療ガイドラインを基に、日本でのHIV感染症治療に必要な基本的な医療情報を、HIV感染症治療経験の浅い医療者にもわかりやすく平易にまとめたものであるが、それでも最新版は47ページにもわたるものとなっている。これは治療に関する情報が集積されたことと、医師のみならず、薬剤師、看護師、カウンセラー、ソーシャルワーカーなど、各職種の重要性が明らかとなり、カバーの範囲が広がったことにもよる。掲載されている抗HIV薬も、第10版ではNRTI 11剤、NNRTI 3剤、PI 7剤の計21剤に上る。第10版の主な改訂箇所は、(1) 抗HIV療法をどう行うか、特に「初回療法として推奨される多剤併用療法」の表、(2) 日本では2006年4月より保険適応になった薬剤耐性検査をいつ行うか、(3) 抗HIV療法に関わる「医療費助成制度」の追記、の3点であるが、予防カウンセリングの必要性の追記、STI（計画的治療中断）の位置づけ、「HBV重複感染症」の解説の改訂のほか、随所でより日本の現状にあった内容へと改訂が行われた。

著者連絡先：木村 哲（〒102-8798 東京都千代田区富士見 2-14-23 東京通信病院）

2007年5月25日受付

毎年、日本エイズ学会学術集会・総会におけるシンポジウムでは、最新の「治療の手引き」の改訂点の紹介のほか、医療現場で話題や問題となっていることをいくつか取り上げ、特別講演を行ってきた。昨年は第10版を記念して「抗HIV薬の現在と今後の臨床への展開」という演題を司会の1人、満屋が講演、また、慢性疾患として位置づけられるようになったHIV感染症の治療戦略について「長期化を考慮に入れた治療戦略」という演題で国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター センター長 岡 慎一先生に、また今回新たに追記された「HIV感染症治療と社会保障制度」について、兵庫医科大学病院 地域医療・総合相談センター ソーシャルワーカー 伊賀 陽子先生に、それぞれご講演いただいた。以下に、講演の概要を紹介する。

本シンポジウムを共催し、また本稿の取りまとめにご尽力賜ったグラクソ・スミスクライン(株)に深謝する。

1. 「抗HIV薬の現在と今後の臨床への展望」

熊本大学大学院 医学薬学研究部
血液内科・膠原病科・感染免疫診療部
教授 満屋 裕明 先生

AIDS治療薬開発は25年の歴史を持つ。1979年にトリパノソーマ治療薬のスラミンが逆転写酵素活性を阻害することが報告されたが、1984年に満屋らが、このスラミンが試験管内でHIV-1感染と増殖を抑制することを確認し、翌年にはAZT, ddI, ddCも同様の作用を示すことを確認し、それ以降臨床に用いられるようになった。AIDS治療薬は当初より、逆転写酵素、プロテアーゼ、侵入の過程を選択的に狙って開発が始められたわけであり、いわば分子標的治療薬のさきがけと言える。これからの新薬開発の基本的アプローチとして、次のような項目が挙げられる。①標的分子の選定、②High throughputのオートマティックな評価システムの確立、③リード化合物の探索・同定、④最適化(optimization)、そして⑤前臨床/臨床試験実施。

直近の開発パイプラインには、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、侵入阻害剤などがある。特にバイオアベイラビリティが高く抗ウイルス効果の高いTMC125(NNRTI)、インテグラーゼ阻害剤のMK-0518、成熟阻害剤(Maturation Inhibitor)のPA457などに期待が寄せられている。

満屋らが本邦の製薬企業と共同で開発した侵入阻害剤apavirocは、ケモカインレセプターであるCCR-5を標的とした薬剤である。2000年に共同開発が開始されてからわずか2年後にPhase I Studyが開始された。これほど開発スピードが速かった理由は、分子標的アプローチによるものであった事が要因の1つとしてあげられる。コアとなる

分子にライブラリーにある様々なコンポーネントをつけて数多くの候補分子を作り、Ca流入やMIP-1 α 結合ブロックなどの評価ポイントを設定することにより、迅速な絞込みを行った。残念ながら2005年夏に臨床試験において予期せぬ肝障害が発現し、この薬剤の臨床開発は中止となったが、CCR-5とCCR-5阻害剤の相互作用の分子構造的解析を利用して、より強力で安全性の高い、よりHIVに特異的なCCR-5阻害剤の再デザイン化が可能であると考えられる。このように、分子構造解析は合理的な薬剤デザインの最適化に資するものである。

もうひとつ紹介するのは、2006年に迅速審査でFDAより認可が得られた新規PI, ダルナビルである。この薬剤は側鎖にbis-THFを有し、それがプロテアーゼ活性に重要な二つのアミノ酸の主鎖に結合し、強力な抗ウイルス効果を発揮する。多剤耐性株にも強力な効果を発揮することが明らかになっているが、高度PI耐性のHIV8株の混合存在下でダルナビル高度耐性が誘導されることがすでに判明しており、臨床使用でやがては耐性株が出現することが予測されるが、分子構造がはっきりとわかっていることから、耐性克服のためのアプローチも可能と考えられる。

進展を続ける構造学的・分子的アプローチを用いたデザインを続けることによって、AIDSに対する治療法がこれからの10年で更に飛躍的に発展すると期待される。

2. 「長期化を考慮に入れた治療戦略」

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター
センター長 岡 慎一 先生

HAART導入により、HIV感染症はもはや死の病ではなくなり、近年では慢性疾患と捉えられるようになってきた。それとともに、アドヒアランス維持や長期的な副作用のケア、日和見疾患以外の合併症コントロール、耐性ウイルスコントロールなど、新たな課題が明らかとなり、それらを考慮した長期の治療戦略を立てることが重要となってきた。

飲み疲れ、薬剤の慢性毒性、予期せぬ副作用の出現への対処として、計画的休薬(STI)の有用性を確認することが大きな課題とされ、世界で6,000人を対象とする最大規模の臨床試験が2003年に開始された。7.5年間の経過観察を行うという計画で、多くの研究者は休薬の有用性が証明されるだろうと予測した。しかし試験開始2年後の中間解析で、予想に反し休薬群で予後が有意に悪いという結果が得られ、この時点で試験中止という結論が下された。つまり、現時点ではHAARTの継続が不可欠である。DHHSガイドラインの最新の改訂(2006年10月)では、初回治療に推奨される薬剤の表が大幅に改訂され、服用しやすい薬剤が中心となった。QD処方患者さんが服薬を継続しやすい

ため、ACCでは数年前よりすでに初回治療の中心となっており、ガイドラインがその現状に追いついてきたという感がある。ACCで初回治療に選択された薬剤の変遷を見ると、キードラッグではかつてはEFVが主流であったが、中枢神経系副作用が強いために、最近ではBoosted PIが主流となっている。AIDS発症患者ではより強い抗ウイルス効果を期待してLPV/rが、経過観察してそろそろ治療を始めようという患者にはATV/rが選択されることが多い。ACCにおいてLPV/rが主流となりなじめた2002年に脱落例が比較的多いことが問題となったが、その主要な原因は免疫再構築（IRS）の発現であった。CD4<50でMACの予防なしにLPV/rを投与すると高率にIRSを発症することが明らかとなり、現在では日和見疾患の予防投与を行いつつ投与し、またIRSを起こす可能性が高いと判断した患者では他のキードラッグを選択しており、IRSの発現は激減した。一方のバックボーンでは、かつてはd4Tが主流であったが、リポアトロフィーや乳酸アシドーシスの問題から2002年以降処方減少し、現在はABC中心のQD処方が主流となっている。TDFもQD処方が可能であるが、頻度は低いものの腎障害の発現が報告されている。ACCで尿中 β 2MGとの相関因子を検討したところ、LPVとの併用および低体重が挙げられた。今後PIとの併用が増えれば、相互作用により腎障害の発現が増えるかもしれない。ACCではこういった安全性の面を考慮して、TDFはまだ第一選択とはなっていない。d4Tは導入時の副作用が少なく、強力な抗ウイルス効果を有するため、現在でもAIDS発症患者には短期間限定で第一選択となっており、1年以内にABC/3TCに切り替えるケースが多い。

今後は遺伝子多型の面からのテーラーメイドの薬剤選択・投与量調節の可能性もある。EFVの血中濃度とCYP2B6遺伝子型との相関を2年前に報告し、その後500例以上を対象とした多施設共同を行い、その相関性が確認された。米国でもアフリカ系アメリカ人を対象とした同様の研究があり、ACCではザンビアとの共同研究を行った。その結果、ザンビア人では他のジェノタイプも関連していることが明らかとなり、日本人よりも複雑であることが判明し、4人に一人の割合でEFVの血中濃度が高くなる可能性が示唆され、注意が必要である。

最後に、耐性検査をいつ行うべきかということも、重要な課題である。米国では耐性検査は治療中に実施することが推奨されているが、これは治療中断後に耐性株が野生株に置き換わるため、治療を中断してから耐性検査を行っても正しい評価ができないことがあるためである。当院での研究では、治療中断後、血漿では6カ月後に、PBMCでは9カ月後に約半分の人で耐性株から野生株への逆転が認められた。耐性検査は保険適用となったが、高価であり、適

切な時期に行うよう注意すべきである。

3. 「HIV感染症治療と社会保障制度」

兵庫医科大学病院 地域医療・総合相談センター
ソーシャルワーカー 伊賀 陽子 先生

「治療の手引き」は、HIV感染症治療に関わるメディカル情報を集約したものであるが、第10版で初めて、社会保障制度についての記載を追加することとした。患者個人のQOLの面からは言うまでもなく、また二次感染拡大を防ぐ上でも、HIV治療の基本は継続的な服薬であるが、抗HIV薬は高価であり、健康保険だけでは患者負担が大きく治療の継続が困難となる場合も多い。幸い、社会保障制度を利用することにより、患者の治療費負担を軽減することが出来る。利用できる社会保障制度が存在することを、HIV感染症治療に携わる医療者は知っておく必要がある。しかしながらその仕組みは単純ではなく、自治体によっても利用条件が異なる。そのため、基礎知識の部分をソーシャルワーカーである伊賀先生に解説いただいた。

HIV陽性者が利用できる社会保障制度は、医療保険の制度である高額療養費と身体障害者に関する保障の大きく二つが挙げられる。まず高額療養費であるが、これは健康保険に加入している人が医療費を支払うと、所得に応じて決められた限度額を超えた分が後日返金されるという制度であり、初診時から利用可能である。対象になればいつでも利用可能であるが、実際は、(1) AIDS発症で来院し、他の医療助成が間に合わない、(2) AIDS以外の疾患があり治療が必要だが、通常の助成が使えない、(3) 他の制度を利用したくない、というような場合に限られている。次に身体障害に伴う保障制度であるが、これを利用するにはまず身体障害者手帳を取得する必要がある。HIV感染症の場合、免疫機能障害に基づいて身体障害者手帳を申請することが出来るが、申請のための診断書を書くことが出来るのは身体障害者指定医のみである。免疫機能の程度により、1～4級の等級に分けられている。AIDS発症が確認できればほぼいつでも申請できるが、AIDS未発症であれば、1ヶ月以上の間隔をあけて行う2回の検査値が必要であることに留意する必要がある。身体障害者手帳を取得すれば、障害者自立支援医療（旧更生医療・育成医療）、重度心身障害者医療費助成制度、その他の障害者福祉サービスを利用することが出来る。この中でも、障害者自立支援医療の利用が、HIV患者では重要な位置を占める。これは、身体障害者手帳を持っている人（18歳未満は不要）が、障害を軽くしたり除去したり進行を防いだりするために受ける特定の医療に対し、医療費の自己負担を原則として1割にする制度である。HIV感染症の場合は重度継続治療者と見なされるため、所得に応じた上限額が設定されている。抗HIV療

法、免疫調整療法等、HIV 感染症に対する医療に限定するものであることと、障害者自立支援医療の指定を受けた医療機関・調剤薬局・訪問看護ステーションのうち、あらかじめ受給者（患者）が届け出た機関でのみ利用可能である。旧法から障害者自立支援医療になり、受給証の管理や制度の更新などが患者自身にゆだねられるようになっていることにも留意が必要である。各種制度利用に当たっては、プライバシーに十分配慮することが重要である。自治体による利用条件の違い、適切な利用方法や書類記載方法など、知識やテクニックが必要とされる部分があり、医療者はその詳細まで知る必要はないが、利用可能な制度があることを患者に情報提供することと、利用にあたりその地域の制

度に詳しいソーシャルワーカーや地方自治体などと連携することが必須である。

.....

さて、HIV 感染症治療が進歩する限り、この HIV 感染症「治療の手引き」も改訂を続けていくことになる。単に欧米のガイドラインの翻訳版にとどまらず、日本の医療の実情に合ったガイドラインとすべく、HIV 感染症研究会会員一同、討議を続けていきたいと考えているとともに、HIV 感染症治療・ケアに関連する諸賢からの忌憚のない意見を頂戴したい。