

## 総 説

# 抗 HIV 療法を受けている患者における薬剤耐性 HIV の現状と問題点

## Drug Resistant HIV in Anti-Retroviral Treated Population, Recent Status and Confronting Issues

宮崎菜穂子<sup>1,2,3</sup>, 松下 修三<sup>4</sup>, 藤井 毅<sup>3</sup>, 杉浦 互<sup>1,5</sup>

Naoko MIYAZAKI, Shuzo MATSUSITA, Takeshi FUJII and Wataru SUGIURA

<sup>1</sup>国立感染症研究所エイズ研究センター, <sup>2</sup>エイズ予防財団, <sup>3</sup>東京大学医科学研究所, <sup>4</sup>熊本大学エイズ学研究センター, <sup>5</sup>国立病院機構名古屋医療センター臨床研究部

### はじめに

近年の抗 HIV 薬の開発の進歩は、標準的な治療法として多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy : HAART) を可能にし、先進諸国では 1997 年以降 AIDS による死亡率を劇的に低下させ、患者の生命予後は格段に改善されている<sup>1,2</sup>。しかし、薬剤耐性変異の蓄積によりウイルス学的治療失敗 (virological failure : VF) を重ねた患者においては、いまだに予後は厳しいものとなっている<sup>3</sup>。

我が国では、2009 年現在、5 クラス 22 成分の抗 HIV 薬が認可・発売されている。このうち 2007 年以降に承認された新成分を含む抗 HIV 薬はすべて、既存の薬剤では効果が不十分となった患者のための治療、いわゆる“サルベージ治療”を目的とした薬剤である (表 1)。これは、抗 HIV 薬の進歩により HIV 感染者集団全体の予後は改善しているものの、本疾病の歴史が長くなるにつれ、個々の症例においては薬剤耐性ウイルスによる問題が、より深刻化していることを意味する。我々、厚生労働省科学研究費エイズ対策研究事業「薬剤耐性 HIV の動向把握のための調査体制確立及びその対策に関する研究」班 (研究代表者: 杉浦互) では、わが国の現状把握と対策検討を目的として 2007 年度より「治療患者における薬剤耐性サーベイランス」を進めている。本項ではこれまでに我々が行ってきた調査結果に基づき抗 HIV 療法治療患者における薬剤耐性の現状と課題に記す。

### 抗 HIV 療法を受けている症例における薬剤耐性の現状調査

これまでの国立感染症研究所エイズ研究センターでの研究により、新たな抗 HIV 薬が登場するとその新薬に対し

著者連絡先: 杉浦 互 (〒460-0001 名古屋市中央区三の丸 4-1-1 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究部)

2009 年 5 月 12 日受付

て薬剤耐性変異を獲得した症例が速やかに出現することがわかっている<sup>4</sup>。すなわち、「薬剤に暴露された患者数の増加に伴い薬剤耐性変異が増える」という事実は、「多くの薬に暴露されれば、多くの薬に耐性を持った患者 (多剤耐性 Multi-Drug resistance : MDR) が生み出される」という事実につながる。

VF を予測する因子は一様ではなく、服薬率、処方メニュー、治療変更の回数、日和見疾患合併の有無、治療開始時のウイルス量など様々な要因が混在する<sup>5,6</sup>。なかでも HAART における服薬率は、抗 HIV 療法のウイルス学的成否を左右する最も強力な予測因子であり、Paterson らは投薬量の 90-95% より低い服薬率ではその後の抗 HIV 治療が無効になる確率が高くなると報告している。しかし HAART には、薬剤自体の特性 (服用数の多さ、高い副作用発現率) に加え、HIV 感染症から AIDS を発症するまでは自覚症状がないこと、自己否定概念、未告知により周囲の支援が得にくいなど、薬剤以外の理由においても服薬の継続を妨げる要素が多い<sup>7</sup>。これまで、欧米においては、治療経験者における薬剤耐性の状況や、VF と背景因子との相関を検証した報告が複数なされてきたが<sup>8-11</sup>、わが国の状況を把握した報告はなされてこなかった。しかし、わが国においても治療経験者における VF は、いまや治療を進める上で深刻な障害となっており現状を把握することは急務である。我々は今後の至適治療選択に役立てることを目的に、既治療 HIV 感染者における薬剤耐性変異の状況と背景因子を把握するために複数の調査を行った (図 1)。以下実施した調査の結果について紹介する。

a. スクリーニング調査……HIV/AIDS 診療に携わる医療機関における薬剤耐性の現状調査

2007 年 9 月時点において日本国内で承認されている抗 HIV 薬の使用では、HIV の増殖抑制が不十分であるコントロールが不良症例の HIV 感染者の数を調査した。全国

表 1 2007 年以降承認された新成分を含む抗 HIV 薬 (2009 年 5 月現在)

分類/商品名/一般名	適応症	使用条件
<b>プロテアーゼ阻害剤</b> プリジスタ錠 300mg ダルナビル (DRV) 2007 年 11 月承認	HIV 感染症	他の抗 HIV 薬にて十分な効果が期待できない場合、忍容性に問題があると考えられる場合に限り使用すること。
		初回治療の成人 HIV 感染症及び小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性が確立していない。
		本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査 (遺伝子型解析及び表現型解析) を参考にすること。
<b>インテグラーゼ阻害剤</b> アイセントレス錠 400mg ラルテグラビル (RAL) 2008 年 6 月承認	HIV 感染症	他の抗 HIV 薬にて十分な効果が期待できない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
		抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症及び小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性が確立していない。
		本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び薬剤耐性検査結果を参考にすること。
<b>非核酸系逆転写酵素阻害剤</b> インテレンス錠 100mg エトラビルン (ETV) 2009 年 1 月承認	HIV-1 感染症	本剤は、NNRTI を含む他の抗 HIV 薬に耐性が認められる場合等に使用すること。
		NNRTI 及び NRTI を含む併用療法によりウイルス学的効果不十分となった患者には、本剤と NRTI のみの併用はしないこと。
		本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査 (遺伝子型解析あるいは表現型解析) を参考にすること。
		抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症及び小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性は確立していない。
<b>CCR-5 阻害剤</b> シーエルセントリ錠 150mg マラビロック (MVC) 2009 年 1 月承認	CCR5 指向性 HIV-1 感染症	他の抗 HIV 薬にて十分な効果が期待できない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に限り使用すること。
		本剤による治療にあたっては、指向性検査を実施すること。
		CXCR4 指向性 HIV-1 感染患者、CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性 HIV-1 感染患者には、投与しないこと。なお、急性期及び無症候期の患者では主に CCR5 指向性ウイルスが検出されるが、進行した HIV-1 感染症では CXCR4 指向性及び二重/混合指向性ウイルスが検出される患者の割合が増加することが知られている。
		抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症及び小児 HIV-1 感染症に対する有効性及び安全性は確立していない。

60 施設を対象とし、最終的に 43 施設より回答を得た (回答率 71.7%)。その結果、既承認薬のみでは HIV の増殖抑制が不十分な症例、いわゆる多剤耐性症例は 51 症例 (25 施設) であり、現在の服薬者数 2715 症例 (27 施設) で割ると 1.9% 以下であることが推察された。この数値は欧米諸国からの報告に比べ極端に少ないが<sup>8)</sup>、これは本邦における現在までの患者数が諸外国よりも少なく、個々の患者に対するケア、すなわち医療スタッフによる服薬指導をはじめ

めとした医療体制が十分に整備され、かつ効率よく機能していることが一因と思われる。したがって今後の HIV 感染者数の増加に伴い数値が高くなる可能性が危惧される。

b. 多剤耐性症例の現状・臨床背景調査……スクリーニング調査で把握された薬剤耐性症例の背景因子の解析  
スクリーニング調査に基づき、患者が集中している全国 25 施設を対象として多剤耐性症例の詳細を調査し、22 施

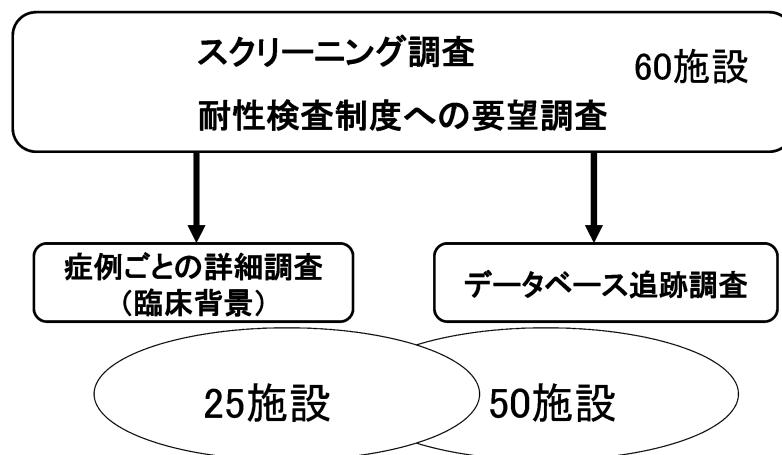


図 1 調査概要

設より回答を得た (回答率 88.0%)。結果を以下に示す。多剤耐性症例の背景としては、全員が国内感染、全員が男性であった。また半数は 1990 年代の HAART 導入以前より治療が開始されており、他の報告と一致していた<sup>10)</sup>。多剤耐性に対するサルベージ療法として追加される新薬は、ダルナビルとラルテグラビルの 2 剤を同時追加した組み合わせが多かった。

c. データベース (DB) 追跡調査……過去に薬剤耐性と診断された症例のその後

薬剤耐性検査が保険収載されるまでの 1996 年から 2006 年まで薬剤耐性検査を担当してきた国立感染症研究所エイズ研究センターで、2006 年以前に多剤耐性と判定された症例について、その後の耐性検査実施状況および、転帰を全国 50 施設で調査した。尚、多剤耐性症例の抽出にあたっては、1) The French ANRS (National Agency for AIDS Research) の判定基準で 2 クラス以上に耐性 (RR) もしくは耐性の可能性 (PR) と判定されたもの、2) 複数回送られている症例では最終サンプルでの判定、とした。調査内容は、① 2006 年度 (保険収載年) 以降の耐性調査回数、② 転帰、③ 現在の HAART メニュー、④ 直近の CD4 陽性 T リンパ球数、⑤ 直近の血中 HIVRNA コピー数 (viral load : VL) とした。耐性と判定された症例 195 症例に対し、160 症例の回答が得られた。

① 耐性検査実施状況

回答 160 症例のうち、2006 年以降耐性検査を必要としたのは 25% であった。これらの症例について、2006 年度以降の耐性検査の受検率を調べたところ、以下の結果が得られた。耐性クラス別では、3 クラス耐性であっても再検率は 30% 程度であった。VL 別でも、50 コピー/mL 以下の群では約 30% であったが、それ以外の群ではさらに低く

20% 程度であった (表 2)。

② 転帰

薬剤耐性クラス別の転帰を、不明症例を除いた 120 症例で集計した。1 クラス耐性群と 2 クラス耐性群間では、明らかな差は見られないが、3 クラス耐性群では、VL が 400 コピー/mL 以下のコントロール良好群が 26% まで減っている一方、死亡率は 26% まで増加していた。多剤耐性になると、予後不良となることが示唆される結果となった (図 2)。

③ 現在の HAART メニュー

現在の治療メニューを 5 群 (標準治療<sup>注1)</sup>、旧標準治療<sup>注2)</sup>、サルベージ<sup>注3)</sup>、2 剤治療、治療なし) に分類し解析した (表 2)。その結果、耐性クラス別では、1 クラス・2 クラス群では「標準治療」が多く、3 クラス群ではサルベージが多かった。現在の VL 別では、標準治療で VL < 50 コピー/mL が 45 症例 (37.8%)、サルベージで VL < 50 コピー/mL となった症例が 17 症例 (14.3%) であった。

現在の薬剤耐性検査の検査体制への要望

日本においては、2006 年まで薬剤耐性検査は主として国立感染症研究所が担当してきたが<sup>注4)</sup>、2006 年度より保険収載され一般の外注検査へ移行が実現し、よりアクセスしやすい状況となった。この制度における、耐性検査実施状況、及び要望を調査した。保険収載後の耐性検査依頼先は、

注 1) 2008 年 2 月時点の DHHS ガイドラインで、初回治療で第一推奨・第二推奨となっている組み合わせ。

注 2) 以前は推奨されていたが、現在は推奨されていないメニュー。例として d4T+3TC+NFV や IDV を含む組み合わせなど。

注 3) 新規承認薬剤のほか、ダブルプロテアーゼや、3 クラス投与などを含む組み合わせなど。

注 4) 現在も保険適用が難しい症例などにおいては、当研究班を通じて国立感染症研究所で引き続き耐性検査を実施している。詳細は当研究班ホームページ <http://www.hiv-resistance.jp/> を参照されたい。

表 2 現在の治療メニュー及び再検査実施率 (元の VL, 耐性クラス別)

	n	標準治療	旧標準	サルベージ	2 剤治療	治療なし	再検査実施率
VL ≤ 50	68	45	6	17	0	0	33.3%
50 < VL ≤ 400	15	8	2	4	0	1	13.6%
400 < VL < 1000	10	2	2	2	2	2	16.7%
3 log	9	4	3	1	0	1	22.9%
4 log	15	1	1	3	1	9	16.3%
VL ≥ 5 log	2	0	0	2	0	0	19.0%

	n	標準治療	旧標準	サルベージ	2 剤治療	治療なし	再検査実施率
NRTI	17	9	2	4	1	1	28.6%
NNRTI	33	22	3	2	0	6	25.0%
PI	9	4	1	1	0	3	30.8%
NRTI+NNRTI	28	15	5	6	0	2	15.8%
NRTI+PI	18	5	3	8	1	1	21.7%
NRTI+NNRTI+PI	14	5	0	8	1	0	28.6%

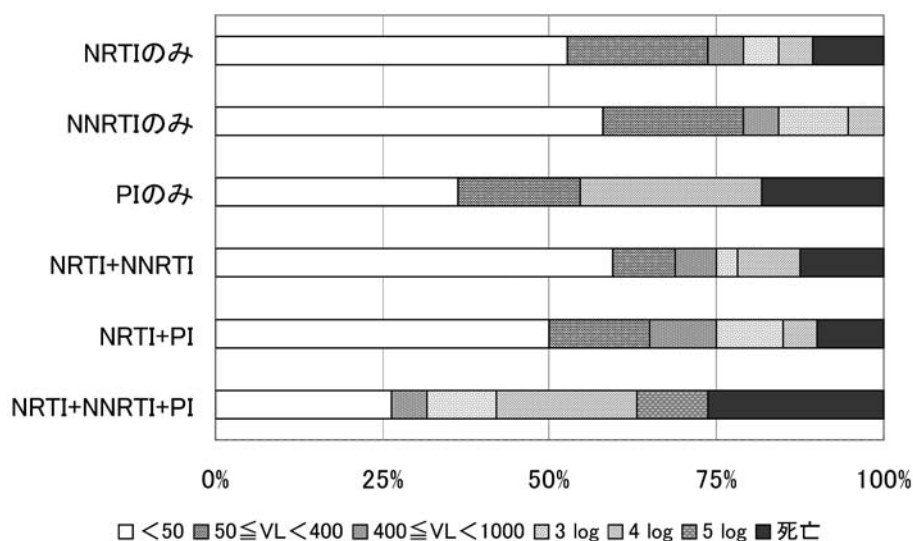


図 2 データベース追跡調査の結果  
耐性クラス別転帰

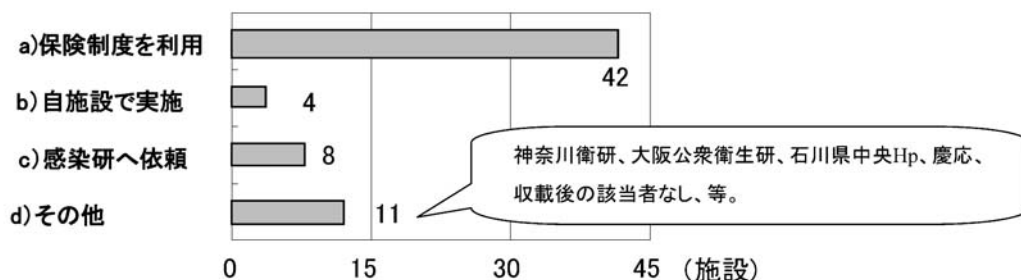
保険制度を利用した施設が最も多く、自施設・感染研・その他の検査機関（公立衛生研究所等）は少なくなっている。一方、アクセスの向上により期待された検査数の増加は、新規患者・治療中患者とも、大きな増加は見られない（図 3）。また、保険収載になったことによる意見・今後の要望を質問したところ、「手続きがスムーズになり便利になった」という肯定的意見がある一方「患者負担が高すぎる」「高額のため、社会資源取得前（治療前）の患者には検査しづらい」という意見や「phenotype も行ってほしい」「評価

の解釈が難しい」「コメント・解説をつけてほしい」など改善を望む声も多数寄せられた。このような意見を現場から集約し、改善を働きかけていくことは耐性検査制度をより充実したものにするために非常に重要であると思われる。

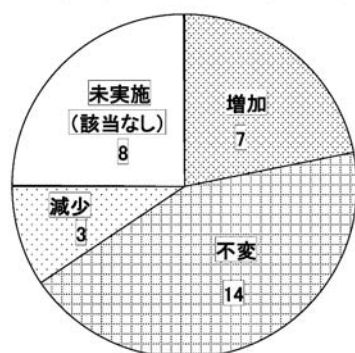
また、疫学調査の視点からは民間検査会社に依頼された薬剤耐性検査の情報入手法に制約があるため、薬剤耐性 HIV の現状把握が以前より困難になっており、これは薬剤耐性 HIV への対応や発生予防対策立案に大きく影響を及ぼしている。尚、これに関しては HIV/AIDS 診療に携わる



## 保険収載後の耐性検査の依頼先(複数回答)



## 保険収載後の新規患者への検査実施数



## 保険収載後の治療中患者への検査実施数

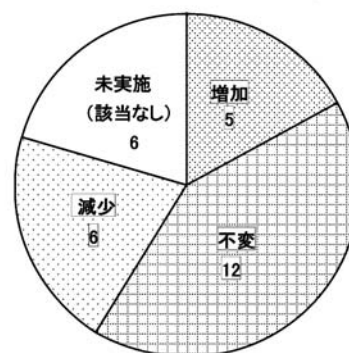


図 3 薬剤耐性検査状況に関する調査結果

医療機関の関係者の方々のご協力をお願いする次第である。

### おわりに

以上、今回の我々の調査より薬剤耐性の獲得が抗 HIV 療法の失敗の大きな要因であることが改めて確認された。本邦では薬剤耐性による難治症例の頻度は他国と比して低いものの、HAART 以前に治療を開始した感染者において多剤耐性が深刻な状況にあり、これらの症例の救済が大きな課題となっている。

耐性度の低い耐性変異が集積した症例は、近年登場した強力な抗 HIV 薬で抑え込むことが可能となっている。これは心強い事実である一方で、このような症例でも水面下で耐性変異の集積が進行する危険があり、いずれ多剤耐性が顕在化してくる可能性は否定できない。このような事態を想定し、また VF を回避するためにも、早い段階で薬剤耐性検査により薬剤耐性の状況を正確に把握しておくことが重要と考えられる。

また、前述 a) のスクリーニング調査及び、c) のデータベース (DB) 追跡調査からも、多剤耐性に陥りながらも、サルベージ療法が適用できず予後の改善が出来ない症例が一定数存在することが確認されている。これは、長年の闘病からくる本人の服薬意欲の低下、副作用の重積などに起

因するものと考えられるが、いずれも深刻な問題である。

抗 HIV 薬の状況は新薬の承認により刻々と変わってきている。そのため更に大規模な調査体制を確立し、運営していく必要があると考えられる。

### 謝辞

本調査の実施にご協力賜りました、全国 60 施設の医療機関の先生方に厚く御礼申し上げます。

本調査は国立感染研究所研究倫理委員会の承認をうけており、個人情報保護法、臨床研究に関する倫理指針の原則ならびに疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施した。

### 文 献

- 1) The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration ; Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries. *The Lancet* 372 : 293-299, 2008.
- 2) Cooper DA : Life and death in the cART era. *The Lancet* 372 : 266-267, 2008.
- 3) Zaccarelli M, Tozzi V, Lorenzini P, et al : Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients.

- AIDS 19 : 1081-1089, 2005.
- 4) 杉浦 互 : 日本における薬剤耐性 HIV-1 の現状. 臨床とウイルス 31 : 272-282, 2003.
  - 5) Glass, TR, Sabina W, et al : Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 41 (3) : 385-392, 2006.
  - 6) Phillips AN, Leen C, Wilson A, et al : Risk of extensive virological failure to the three original antiretroviral drug classes over long-term follow-up from the start of therapy in patients with HIV infection : An observational cohort study. The Lancet 370 : 1923-1928, 2007.
  - 7) Department of Health and Human Services : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. November 3, 1-139, 2008.
  - 8) Richman DD, Morton SC, Wrin T, et al : The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. AIDS 18 : 1393-1402, 2004.
  - 9) Phillips AN, Dunn D, Sabin C, et al : Long term probability of detection of HIV-1 drug resistance after starting antiretroviral therapy in routine clinical practice. AIDS 19 : 487-494, 2005.
  - 10) Lampe FC, Gatell J, Staszewski S, et al : Trends over time in initial virological failure of first HAART : 12th conference on retroviruses and opportunistic Infections. abstract #593, 2005.
  - 11) Petersen ML, Laan MJ, Napravnik S et al : Long-term consequences of the delay between virologic failure of highly active antiretroviral therapy and regimen modification. AIDS 22 : 2097-2106, 2008.