

特集：HAART 治療の光と影

現在の抗 HIV 治療ガイドライン

Current Practice Guidelines for Treatment of HIV-infected Patients in Japan

鯉 淵 智 彦

Tomohiko KOIBUCHI

東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科

Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Research Hospital of

Institute of Medical Science, The University of Tokyo

はじめに

1996年頃から、先進国では3剤以上の抗HIV薬を組み合わせる強力な抗ウイルス療法（HAART：highly active anti-retroviral therapy）が導入され、HIV感染症患者の予後は著しく改善した。抗ウイルス薬の内服が100%できれば、ウイルスの増殖はほぼ確実に抑えられる時代となった。2008年に発表された欧米のコホート研究によれば、20歳のHIV感染者の平均余命は、非HIV感染者のおよそ2/3にまで延長している¹⁾。予後の改善とともに、必然的にQOL（Quality of life）重視の傾向が強まっている。合剤の開発により内服薬剤数が減少するなど飲みやすく改善されたとはいえ、ほぼすべての薬剤には何らかの副作用が存在し（ときには重篤な障害を起こすこともある）、これがHIV感染者を悩ませる大きな要因となっている。近年、特に問題視されているのは、中性脂肪（TG）やLDL-Cの上昇などの脂質代謝異常、糖代謝異常、腎機能障害、骨代謝異常などである。これらの有害事象を最小限にとどめるために、患者の既往歴や家族歴、生活習慣などを詳細に把握することが求められる。したがって、1. いつ抗HIV薬を開始するか 2. どのような抗HIV薬を組み合わせるか、という判断の重要性がますます高まってきていると言える。このような流れの中で、現在の抗HIV治療ガイドラインの最大の役割は、上記2つの問題点、「治療開始時期」と「治療推奨薬」を提示することである。米国で発行されるDHHSガイドライン（DHHS：Department of Health and Human Services, 米国保健福祉省²⁾）などの海外のガイドラインや、厚生労働省研究班作成のガイドライン³⁾では、これら2つの疑問に答えるためのエビデンスが示されている。それらを目安にしながらか患者個人の状況を把握した上で、個別に「開始

時期」と「薬剤の組み合わせ」を考えることが大切である。

1. 抗HIV療法の開始時期

AIDS発症患者であれば、条件が整い次第できるだけすみやかに抗HIV療法を開始することが望ましい。だが、無症状患者において治療の開始時期を決めるのは簡単ではない。現在の抗HIV薬では、ウイルスを完全に排除することはできず、生涯にわたって内服を続けなければならない可能性があるからである。治療開始基準となるCD4陽性Tリンパ球数（以下、CD4数）を決めるための理想的な方法は、あるCD4数の値を定めて、その数値より多い段階で治療を開始する群と、それを下回る段階まで治療しない群と分けた無作為化比較試験を行うことであるが、そのようなエビデンスはまだ十分ではない。したがって、医学的、社会的状況などを勘案して総合的に判断する。客観的な指標となるのは、HIVのウイルス量（以下、HIV RNAと表記）とCD4数である。なかでも免疫機能の指標であるCD4数が、現時点では抗ウイルス治療の開始時期を決める最も重要な因子となっている。

1) DHHSガイドラインにみる開始時期の変遷

DHHSガイドラインにみる、無症状HIV感染者に対する治療開始基準の変遷を示す。

① 2000年1月までのガイドラインでは、HIV RNA量が20,000コピー/ml以上、もしくはCD4数が500/μl未満のどちらかであれば、治療が推奨されていた。「なるべく早く強力に（Hit early, hit hard）」治療を行うことが勧められていた時代である。

② 2001年2月には、治療推奨基準はCD4数が200/μl未満の場合へ引き下げられた。200/μl以上350/μl未満の場合には、総じて治療が勧められるものの議論がある、として治療の是非について明確な表現はしていない。CD4数が350/μlを超え、かつHIV RNA量が55,000コピー/ml

著者連絡先：〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1
東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

2010年8月31日受付

未満の場合は、治療は行わず経過観察することが推奨されている。これらの数値を満たす患者は、3年以内に AIDS 発症する可能性が 30% 以下であることや、抗 HIV 薬の長期内服による副作用が問題になって来たことなどから、開始時期を遅らせた方がよいとする考えが主流になって来たためである。

③ 2001 年から 2006 年までのガイドラインでは、治療推奨基準の CD4 数については変更がない。2004 年 10 月には、経過観察する HIV RNA 量の基準値が 55,000 コピー/ml から 100,000 コピー/ml まで引き上げられた。

④ 2007 年と 2008 年のガイドラインでは、治療開始基準となる CD4 数が引き上げられた。350/μl 以下の場合に治療が推奨され、350/μl を超えている場合には個々の状況により判断するという内容である。さらに、妊婦、HIV 関連腎症患者、B 型肝炎の治療を必要とする患者では、CD4 数が 350/μl 以上であっても治療開始を検討することが記された。HIV RNA 量は、治療開始時期の基準に組み入れられていない (DHHS 以外の海外のガイドラインでは HIV RNA 量を基準値に入れているものもある)。

2) 最新の DHHS ガイドライン

最新の 2009 年 12 月のガイドライン²⁾では、より早期の治療開始を推奨する内容となっている。CD4 数が 350/μl を超えている場合は治療開始が推奨され、委員会メンバーの 55% が「強く推奨」、45% が「中等度の推奨」という意見であった。さらに、特筆すべきは CD4 数が 500/μl を超えている場合の対応も加えられたことであり、この段階で治療を開始すべきであるという意見と、経過を見てもよいという意見とが半々であった。このような早期の治療が推奨された背景には大規模コホート研究で、早期開始のメリットが示されたことによる。無作為化された比較研究ではないものの、対照群を設定した国際共同コホート研究 (NA-ACCORD) の解析によると⁴⁾、CD4 数が 351-500/μl の時点で治療開始した群と、CD4 数が 350/μl 以下になるまで治療開始を遅らせた群では、後者のほうが死亡率が高かった (相対危険度: 1.69, 95% 信頼区間: 1.26-2.26)。さらにこの報告では、CD4 数が 500/μl を基準値として同様の観察を行っている。CD4 数が 500/μl を超える状態で治療を開始した患者群と 500/μl 以下になるまで治療を遅らせた患者群との調整死亡率は、後者で有意に高かった (相対危険度: 1.94, 95% CI: 1.37-2.79)。別のコホート研究 (ART-CC) を解析した報告でも⁵⁾、治療開始を CD4 数が 251-350/μl になるまで遅らせた群は、351-450/μl で治療開始した群よりも AIDS 発症率および死亡率が高かった (相対危険度: 1.28, 95% 信頼区間: 1.04-1.57)。しかし、この報告では、CD4 数が 450/μl を超える患者では治療開始のメリットを示すことはできず、治療開始を CD4 数が 351-

450/μl になるまで遅らせた群と 451-550/μl で開始した群とでは AIDS 発症率・死亡率は同様であった (相対危険度 0.99, 95% CI: 0.76-1.29)。注目すべきことは、これらのコホート研究で明らかになった死亡原因の大部分が、肝疾患、腎疾患、心疾患や AIDS 指標疾患ではない悪性腫瘍など、いわゆる非 AIDS 関連疾患であったことである。この結果は、HIV 感染者の生命予後を改善するためには AIDS 発症を阻止するだけでは不十分であることを示唆する。現在、無作為国際臨床試験 (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START), NCT00867048) において、開始時の CD4 数が 500/μl 以上の群と、現時点のガイドラインの推奨基準群との比較試験が開始されており、結論が注目されている (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048>)。

3) 日本 (厚生労働省研究班作成) のガイドライン

我が国の抗 HIV 治療ガイドラインは、平成 10 年度以降毎年発行され、DHHS ガイドラインなどを参考にしつつも、日本の現状に即した内容となるよう意図されている。現在は、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班 (白阪琢磨班長) が作成を担当している。

表 1 に最新のガイドライン (2010 年 3 月発行) による治療開始基準を示す³⁾。CD4 数を基準として、350/μl 以下、351~500/μl、500/μl より多い場合の 3 つに分け、それぞれの段階での治療に対する考え方を記している。HIV 感染症の診断時にすでに CD4 数が 350/μl 以下の症例および AIDS 発症している症例は抗 HIV 治療を開始する。例外として、HIV 感染症の急性期で CD4 数が今後増加する可能性がある症例では、ニューモシスチス肺炎の予防等を行い抗 HIV 治療は行わず慎重に CD4 数の回復を待つことも可能である。また、ニューモシスチス肺炎やクリプトコッカス髄膜炎など重篤なエイズ指標疾患を合併する症例では、その治療を優先させる必要がある。抗 HIV 治療を開始して細胞性免疫の回復が得られるまでには少なくとも 1~2ヶ月を要する。その間に抗 HIV 治療の副作用が出現し、日和見感染症の治療の障害となるようでは本末転倒の結果となる。AIDS 指標疾患のうち結核や非定型抗酸菌症は抗 HIV 治療を開始後に免疫再構築症候群を合併する頻度が高いので、状況が許せば 1~2ヶ月日和見疾患の治療を先行させた方が抗 HIV 療法を順調に開始できる。しかし、急性の日和見感染症合併例についてもできるだけ早期の治療開始が好ましいとする報告もあり⁶⁾、この点の判断は専門医の意見を参考にすることが望ましい。

CD4 数が 351-500/μl の無症候性患者でも積極的に治療開始が勧められる。慎重に経過観察してもよいが、表 2 に示すように治療開始のプラス要素とマイナス要素を提示し、十分に相談した上で行うことが望ましい。CD4 数が

表 1 抗 HIV 治療の開始時期の目安

<p>1. AIDS 発症していない場合 (注 1, 2)</p> <p>(1) CD4 陽性 T リンパ球数が 500/μl より多い 結論が出ておらず、個々の患者ごとに判断。 患者が積極的な治療を希望すれば、開始を考慮する。</p> <p>(2) CD4 陽性 T リンパ球数が 351~500/μl 治療開始が勧められるが、慎重に経過観察しても良い。 経過観察する場合は治療開始のプラス要素とマイナス要素 (表 2) を十分に検討すること。</p> <p>(3) CD4 陽性 T リンパ球数が 350/μl 以下 治療を開始する。</p> <p>ただし、妊婦、HIV 関連腎症患者、B 型肝炎の治療を開始する患者では CD4 数に関わらず抗 HIV 治療を開始する。C 型肝炎を合併する患者、心血管疾患のリスクの高い患者も早期の抗 HIV 治療開始を考慮する。</p> <p>注 1: 治療開始にあたっては、服薬アドヒアランスの確保が重要である 注 2: 感染早期で CD4 陽性 T リンパ球数の回復が期待できる場合は、経過観察しても良い</p>
<p>2. AIDS 発症している場合 治療を開始する (注 1, 2)</p> <p>注 1: エイズ指標疾患が重篤な場合は、その治療を優先する必要がある場合がある 注 2: 免疫再構築症候群が危惧される場合は、エイズ指標疾患の治療を先行させる</p>

表 2 CD4 数が 350/ μ l より多い無症候性患者に対する治療開始の是非を判断する要素

<p>プラス要素</p> <ul style="list-style-type: none"> ・以前よりも飲みやすく、効果も安定した薬剤の組み合わせが存在する。 ・CD4 数が低下してから治療を開始する場合よりも、十分な CD4 数の増加が期待でき、免疫機能の維持/改善が図れる。 ・悪性リンパ腫や結核、帯状疱疹などの CD4 数が比較的高い状態でも発症する日和見疾患や HIV 関連疾患の発症を抑制できる可能性がある。 ・体内での HIV 増殖を放置しておく、総死亡率が上昇したり非 AIDS 指標疾患 (心疾患、肝疾患、腎疾患など) の発症率が増加したりするという報告がある。 ・性行為等による HIV の二次感染 (他者への感染) のリスクを減少させられる。
<p>マイナス要素</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗 HIV 薬の長期毒性が不明である。 ・アドヒアランスが悪い場合は薬剤耐性ウイルスを生じさせる可能性がある。 ・生涯に渡る服薬での飲み疲れが生じる可能性がある。

500/ μ l より多い患者では、前述した 2 つの大規模コホート研究の報告で結論が分かれており、個々の患者ごとに判断する。患者が積極的に治療を希望すれば開始を考慮する (ただし、500/ μ l より多い患者に治療を開始する場合には、医療費減免措置を受けられない可能性がある) ので留意する)。また、B 型肝炎合併例で B 型肝炎の抗ウイルス療法が必要な症例、HIV 関連腎症の合併例、妊婦では、CD4 数に関わらず抗 HIV 治療を開始する適応がある。さらに、C 型肝炎合併例や心血管系疾患リスクの高い例でも CD4 数に関わらず早期治療を考慮すべきだとしているガイドラ

インもある⁷⁾。これらの場合にも、患者が治療開始の準備ができていることが確認できれば、治療を開始してよい。

治療開始に際しては、服薬率遵守の重要性を教育することや医療費減免のための社会資源の活用方法などについても指導しておく必要がある。この点に関する情報は、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究」班が作成した「HIV 診療における外来チーム医療マニュアル」、関東甲信越 HIV/AIDS 情報ネットが作成している「制度の手引き」が参考になる。ともにホームページからダウンロード可能で

ある^{8,9)}。

2. 抗 HIV 薬の組み合わせ

治療開始時期の変遷と同じく、推奨される抗 HIV 薬の組み合わせについても変化が見られる。2010年8月現在、日本では7種類のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、4種類の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、8種類のプロテアーゼ阻害剤 (PI)、1種類のインテグラーゼ阻害剤 (INSTI)、1種類の侵入阻害剤が承認されている (表3)。

1) 初回治療の推奨薬

2010年3月発行の抗 HIV 治療ガイドラインによる初回

治療の推奨薬を表4に示す³⁾。「NRTI 2剤 + NNRTI 1剤」、 「NRTI 2剤 + 少量 RTV 併用した PI 1剤」、 「NRTI 2剤 + INSTI 1剤」のいずれかである。推奨薬の組み合わせは2段階に分類され、効果・安全性・認容性などのエビデンスがより明確な「推奨療法」と、それに準じる「代替療法」よりなる。

米国の DHHS ガイドラインでは、2008年11月版以降、推奨される「NRTI 2剤」は、TDF/FTC 合剤のみとなった。ABC (およびその合剤) が DHHS ガイドラインの推奨薬からはずれた理由は大きく分けて3つある。(1) TDF/FTC と比較して抗ウイルス効果が劣る可能性 (特に治療前のウイルス量が10万コピー/ml以上の場合)、(2) 虚血性心疾

表3 日本で承認されている抗 HIV 薬 (2010年8月現在、承認時期順)

一般名	商品名	略称	承認時期
ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)			
ジドブジン	レトロビルカプセル	AZT または ZDV	1987年11月
ジダノシン	ヴァイデックス EC カプセル/錠	ddI	1992年7月
ラミブジン	エビビル錠	3TC	1997年2月
サニルブジン	ゼリットカプセル	d4T	1997年7月
ジドブジンとラミブジンの合剤	コンビビル錠	AZT+3TC または CBV	1999年6月
アバカビル	ザイアジェン錠	ABC	1999年9月
テノホビル	ビリアード錠	TDF	2004年4月
アバカビルとラミブジンの合剤	エブジコム錠	ABC+3TC または EPZ	2005年1月
エムトリシタビン	エムトリバカプセル	FTC	2005年4月
エムトリシタビンとテノホビルの合剤	ツルバダ錠	TDF+FTC または TVD	2005年4月
非ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)			
ネビラピン	ビラミューン錠	NVP	1998年12月
エファビレンツ	ストックリンカプセル/錠	EFV	1999年9月
デラビルジン	レスクリプター錠	DLV	2000年5月
エトラピリン	インテレンス錠	ETR	2009年1月
プロテアーゼ阻害剤 (PI)			
インジナビル	クリキシバンカプセル	IDV	1997年4月
サキナビル	インビラーゼカプセル/錠	SQV-HGC	1997年9月
ネルフィナビル	ビラセプト錠	NFV	1998年3月
リトナビル	ノービア・ソフトカプセル/リキッド	RTV	1999年9月
ロピナビル (少量リトナビル含有)	カレトラ錠/リキッド	LPV/r	2000年12月
アタザナビル	レイアタッツカプセル	ATV	2004年1月
ホスアンプレナビル	レクシヴァ錠	FPV	2005年1月
ダルナビル	プリジスタ錠 (300mg)	DRV	2007年11月
	プリジスタナイーブ錠 (400mg)	DRV	2009年8月
インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)			
ラルテグラビル	アイセントレス錠	RAL	2008年6月
侵入阻止薬			
マラビロク	シーエルセントリ錠	MVC	2009年1月

表 4 初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組合せ

A 欄, B 欄から 1 つずつ選んで組み合わせる			
A 欄 (キードラッグ)		B 欄 (バックボーン)	
NNRTI か PI (rtv-boosted) か INSTI		NRTI 2 剤	
推奨	NNRTI	EFV* ¹	推奨 TDF/FTC* ³ ABC/3TC* ⁴ 注 1) 血中 HIV RNA 量が 10 万コピー/ml を超える症例では TDF/FTC をより強く推奨する。 注 2) DRV+rtv, RAL を用いる場合の併用薬として, 現時点では ABC/3TC は十分なデータがないため, TDF/FTC を推奨する。
	PI	ATV* ² +rtv DRV+rtv	
	INSTI	RAL (BID)	
代替	NNRTI	NVP* ⁵ (BID)	代替 AZT/3TC (BID) 注 3) DRV+rtv, RAL を用いる場合の併用薬として, 現時点では AZT/3TC は十分なデータがないことに注意する。
	PI	LPV/r (BID) FPV+rtv (QD または BID) SQV* ⁶ +rtv (BID)	

◎妊婦では, LPV/r+AZT/3TC が推奨される

薬剤の略称は表 3 を参照, +rtv : 少量の RTV を併用, /rtv : 少量 rtv を含む合剤。

BID ; 1 日 2 回内服。QD ; 1 日 1 回内服。BID と表記していないものは QD。

- *1 EFV は妊娠初期又は妊娠する可能性が高い女性には使用しない。
- *2 ATV はプロトンポンプ阻害剤内服者には使用しない。
- *3 TDF は腎機能障害のある患者や, 腎機能障害をもたらす薬剤を併用しなければならない患者, 腎機能障害をもたらす合併疾患を有する患者には注意を要する。
- *4 HLA-B*5701 を有する患者 (日本人では稀) では ABC の過敏症に注意を要する。
ABC 投与により心筋梗塞の発症リスクが高まるという報告がある。
- *5 NVP は, 中等度～高度の肝障害のある患者には使用しない。治療前の CD4 数 250/μl 以上の女性および CD4 数 400/μl 以上の男性に対しては避ける。
ABC との併用時には, 両方の薬剤が治療開始後数週以内に過敏症が生じる恐れがあることに注意する。
TDF/FTC との併用で, 早期のウイルス学的失敗の報告例があることに注意する。
- *6 SQV+rtv は, ABC/3TC または AZT/3TC との組合せでは十分なデータがない。

患が増加する可能性, (3) 重篤な過敏症が生じうる可能性, である。

ABC/3TC 群と TDF/FTC 群を比較した ACTG 5202 試験では, 治療前のウイルス量 10 万コピー/ml 以上の患者では ABC/3TC 群の方が TDF/FTC 群よりもウイルス学的治療失敗に至るまでの期間が有意に短いことが報告された¹⁰⁾。同試験において治療前のウイルス量 10 万コピー/ml 未満の患者では, ウイルス学的治療失敗に至るまでの期間は同等であった¹¹⁾。別の報告 (HEAT 試験) では, 治療前のウイルス量 10 万コピー/ml 以上と未満の患者群間で 96 週時点でのウイルス量 50 コピー/ml 未満達成率に有意差はなかった¹²⁾。これらの結果の解釈にあたっては, 両試験の主要評価項目が異なること, 併用薬が異なること (ACTG 5202 試験では EFV または ATV rtv であるが HEAT 試験では LPV/r), などを勘案する必要がある。一方, ABC の使用により虚血性心疾患が増加する可能性については, 2008

年に発表された D:A:D 試験で心筋梗塞との関連が指摘され¹³⁾, より長期にわたる解析でも増加することが報告された¹⁴⁾。だが, ACTG 5202 試験や HEAT 試験では, TDF/FTC との比較において明らかな虚血性心疾患の増加は指摘されていない。未だ明確な結論は得られておらず, 今後の結論を待つ必要がある。

欧米では ABC 内服患者の数%に過敏症がみられ, この ABC 過敏症と HLA B*5701 の間に強い相関関係があるため, 米国 DHHS ガイドラインにおいては, ABC/3TC 合剤の使用に当たってはあらかじめ患者の HLA を調べ, HLA B*5701 陽性者にはこれを使用しないことを推奨している。しかし, この相関は白人, ヒスパニック, タイ人において統計学的に有意であるが黒人においては有意差がなく, ABC 過敏症を規定する因子が他にも存在することが推測されている¹⁵⁾。HLA B*5701 のアレル頻度は欧米において 2~8% と高いが, 東アジアでは 1% 以下 (日本人は

0.1%¹⁶⁾)と頻度が低い。そのため、東アジア人において HLA B*5701 アレルの有無と ABC 過敏症の発症頻度の関係を統計学的に検定した報告はなく、現時点では日本人を含む東アジア人において両者の相関関係は不明と言わざるを得ない。参考になる情報としては、Sun らが ABC を投与した台湾人 337 名を調査し、ABC 過敏症の診断基準に合致する 3 症例は全例が HLA B*5701 陰性であったと報告している^{17,18)}。一方、Yoshino らは ABC を処方した 88 症例 (86 名が日本人) を調査し、ABC 過敏症が疑われた症例は 4 名であったが全例 HLA B*5701 陰性であったと報告している¹⁹⁾。したがって、日本人を含む東アジア人では、過去に報告された ABC 過敏症は全て HLA B*5701 陰性ということになり、あらかじめ HLA B*5701 の有無を調べておいても ABC 過敏症の頻度を減らすことは困難と推測される。以上の事実から、人種として東アジア人に属する日本人の場合は ABC 過敏症の危険が低いと考えられる。

一方、TDF/FTC は尿細管障害などの腎機能障害が生じることがある^{20,21)}。TDF 投与と腎機能障害に関する最近の報告では、Gallant らが TDF 投与群と他の NRTI 服用群を 24ヶ月まで比較し、GFR の減少には有意差がなかった²²⁾。一方で、別なほぼ同期間の観察においては、TDF 投与群の方が有意に GFR が低下したと報告されている²³⁾。日本人 63 人を対象とした Kinai らの報告では、96 週の観察で TDF 投与群では GFR が 17 ml/min/1.73 mm² 減少し、他の NRTI 使用群との差は有意であった²⁴⁾。上述した ACTG5202 試験では、併用薬が ATV+rtv の場合に、TDF/FTC 群では ABC/3TC 群より Ccr (クレアチニンクリアランス) が有意に低下したという¹¹⁾ (併用薬が EFV の場合には両群で差は認められていない)。抗 HIV 薬の中で TDF のみが腎機能障害をもたらすわけではないが、もともと腎機能障害を有する患者、腎機能障害をもたらす薬剤を併用しなければならない患者、腎機能障害を生じる合併疾患を有する場合には、TDF の投与に関して十分な注意が必要である。

これらの事実にもとづいて、2010 年 3 月に発行されたガイドラインにおいては推奨される NRTI として、TDF/FTC だけでなく ABC/3TC が加えられた (表 4)。

さらに、抗 HIV 薬の服用は長期間にわたることから、ウイルス抑制効果は同等であっても、長期内服の副作用や薬剤の飲みやすさという点が薬剤選択の際に重要な要素となる。この点を考慮し、これまで PI の推奨薬となっていた LPV/r と FPV+rtv が、最新のガイドラインでは代替薬となっている。その主な理由は、LPV/r は脂質代謝異常等の副作用が比較的多く、強い点であり、FPV+rtv はブーストする目的で用いられている rtv の内服量である。Rtv のブースト量 200 mg/日と 100 mg/日とを比較すると、前者の方が消化器系の副作用が多く、代謝異常をもたらす可能性が

高い。FPV は、rtv 200 mg/日併用だけでなく 100 mg/日併用でも使用は可能だが、100 mg/日併用の抗ウイルス効果を判断するための大規模な比較試験が現時点では存在しないため、代替薬となった。最も新しく承認された PI である DRV の初回治療患者に対するウイルス抑制効果は、LPV/r 群との第Ⅲ相の無作為比較試験の結果、LPV/r 群に対する非劣性が報告されており (ARTEMIS 試験)²⁵⁾、1 日 1 回の内服 (QD) でよいことと考え合わせ推奨薬となった。(なお、現時点では、初回治療患者に対する DRV の量は 1 日 800 mg (400 mg 錠を用いる) であり、治療経験者に対しては 1 日 1200 mg (300 mg 錠を用いる) であることに注意する。)

DRV と RAL に組み合わせるバックボーンは、これまでの臨床試験 (ARTEMIS²⁵⁾、STARTMRK²⁶⁾) の結果に基づき、TDF/FTC が推奨される。現時点では、DRV rtv+ABC/3TC、RAL+ABC/3TC という組み合わせは十分なデータがないためである (AZT/3TC との組み合わせに関しても同様。表 4 の注 2) と注 3) に記載)。腎機能障害がありバックボーンとして ABC/3TC を選択せざるを得ない場合には、十分な併用データの蓄積がある他のキードラッグを用いることが望ましい。表 5 に、初回療法に推奨される組み合わせのイメージを示す。

2) 初回治療の重要性

抗 HIV 薬の内服は 100% を目指すことが重要である。もし、抗 HIV 薬が 80~90% しか内服できず、血中の薬物濃度が目的トラフ値を下回った場合、ウイルスの増殖が起きることで「耐性ウイルス」が出現するリスクが高くなる。耐性ウイルスの出現で治療失敗に至った場合は、薬剤の変更をしなければならないが、効果のある組み合わせの数は限られているため、選択肢は狭められていく。このような状態を繰り返していくと、既存の抗 HIV 薬ではウイルスを抑制できないという最悪のシナリオに至ることもあり得る。さらに、耐性ウイルスが他者へ感染した場合、初回治療であっても抗 HIV 薬の選択肢が限られてしまう。

表 5 推奨療法の HAART のイメージ

組み合わせ	服薬回数	食事制限	1日の錠剤数	1日に内服する錠剤
EFV + TDF/FTC	1	なし	2	
EFV + ABC/3TC	1	なし	2	
ATV rtv + TDF/FTC	1	食直後	4	
ATV rtv + ABC/3TC	1	食直後	4	
DRV rtv + TDF/FTC	1	食直後	4	
RAL + FTC/TDF	2	なし	3	

本稿の冒頭で述べた「内服が100%できれば、ウイルスの増殖はほぼ確実に抑えられる」という前提が崩れる可能性がある。現実には、耐性ウイルスの頻度は増加傾向にあり、2003年1月から2004年12月にかけての国内調査では、未治療576例の薬剤耐性変異保有率は5.0%であったが、2007年には8.6%となった²⁷⁾。耐性ウイルスの出現および蔓延を防ぐためには、100%の内服を続けられるよう薬剤選択に十分注意すること、患者に内服継続の重要性をよく理解してもらうこと、そして他者への感染を防ぐために十分な教育をすることが大切である。

おわりに

多剤を併用する抗HIV治療が普及してから、HIV感染者の予後は著しく改善した。患者にとって光明であり、抗HIV治療のまさに「光」である。一方で、長期間にわたる服用による副作用（脂質代謝異常、糖代謝異常、腎機能障害、骨代謝異常）などが顕在化してきており、今後このような副作用がHIV感染者のQOLを大きく低下させる恐れがある。未知の副作用が出現する可能性もある。さらに医療費の負担（誰がどのように負担するのか）も大きな問題である。世界的な視野でみると多剤併用療法の恩恵を受けられるのは少数の患者であり、全世界に普及させるためには課題が山積している。これらは、今後解決しなければならない抗HIV治療の「影」の部分であろう。

文 献

- 1) Hogg R, Lima V, Sterne JA, Grabar S, Battegay M, Bonarek M, D'Arminio Monforte A, Esteve A, Gill MJ, Harris R, Justice A, Hayden A, Lampe F, Mocroft A, Mugavero MJ, Staszewski S, Wasmuth JC, van Sighem A, Kitahata M, Guest J, Egger M, May M : Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries : a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372 : 293-299, 2008.
- 2) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (December 1, 2009). <http://aidsinfo.nih.gov/> よりダウンロード可能.
- 3) 厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班による抗HIV治療ガイドライン：2010年3月。<http://www.haart-support.jp/index.html> よりダウンロード可能.
- 4) Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, Hogg RS, Deeks SG, Eron JJ, Brooks JT, Rourke SB, Gill MJ, Bosch RJ, Martin JN, Klein MB, Jacobson LP, Rodriguez B, Sterling TR, Kirk GD, Napravnik S, Rachlis AR, Calzavara LM, Horberg MA, Silverberg MJ, Gebo KA, Goedert JJ, Benson CA, Collier AC, Van Rompaey SE, Crane HM, McKaig RG, Lau B, Freeman AM, Moore RD : Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 360 : 1815-1826, 2009.
- 5) Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, Funk MJ, Geskus RB, Gill J, Dabis F, Miro JM, Justice AC, Ledergerber B, Fatkenheuer G, Hogg RS, Monforte AD, Saag M, Smith C, Staszewski S, Egger M, Cole SR : Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients : a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 373 : 1352-1363, 2009.
- 6) Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, Hogg E, Komarow L : Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections : a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 4 : e5575, 2009.
- 7) Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, Gatell JM, Günthard HF, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Reiss P, Richman DD, Volberding PA, Yeni P, Schooley RT : International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 304 : 321-333, 2010.
- 8) 制度の手引き（関東甲信越 HIV/AIDS 情報ネット）：<http://kkse-net.jp/tebiki.html>
- 9) HIV 診療における外来チーム医療マニュアル（厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班）：<http://www.haart-support.jp/manual/index.htm>
- 10) Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peoples L, Godfrey C, Jahed NC, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney JF, Ha B, Woodward WC, Koletar SL, Johnson VA, Geiseler PJ, Daar ES : Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 361 : 2230-2240, 2009.
- 11) Daar E, Tierney C, Fischl M, et al. : ACTG 5202 : Final results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in treatment-naive HIV-infected patients. 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco. February 16-19, 2010. Abstract 59LB.
- 12) Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, Kumar PN, Sutherland-Phillips DH, Vavro C, Yau L, Wannamaker P, Shaefer MS : Randomized, double-blind,

- placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 23 : 1547-1556, 2009.
- 13) Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, Law M, D'Arminio Monforte A, Friis-Moller N, Kirk O, Pradier C, Weller I, Phillips AN, Lundgren JD : Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 371 : 1417-1426, 2008.
- 14) Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, Law M, Monforte AD, Friis-Moller N, Kirk O, Fontas E, Weller I, Phillips A, Lundgren J : Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D : A : D) study. *J Infect Dis* 201 : 318-330, 2010.
- 15) Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, Nangle K, Scott T, Spreen WR, Warren LL, Roses AD : Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 5 : 203-211, 2004.
- 16) Tanaka H, Akaza T, Juji T : Report of the Japanese Central Bone Marrow Data Center. *Clin Transpl* : 139-144, 1996.
- 17) Sun HY, Hung CC, Lin PH, Chang SF, Yang CY, Chang SY, Chang SC : Incidence of abacavir hypersensitivity and its relationship with HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 60 : 599-604, 2007.
- 18) Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT : Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359 : 727-732, 2002.
- 19) Yoshino M, Nagai S, Kuwahara T, Oda S, Uehara T, Sirasaka T : The clinical experience of abacavir in HIV-infected Japanese. 7th International Congress on AIDS in Asia, abstract # MoPB0088.
- 20) Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C, Martinez F, Molina JM : Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients : three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 36 : 1070-1073, 2003.
- 21) Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G : Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease : a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 42 : 283-290, 2006.
- 22) Gallant JE, Moore RD : Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 23 : 1971-1975, 2009.
- 23) Horberg M, Tang B, Towner W, Silverberg M, Bersoff-Matcha S, Hurley L, Chang J, Blank J, Quesenberry C, Jr, Klein D : Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 53 : 62-69, 2010.
- 24) Kinai E, Hanabusa H : Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25 : 387-394, 2009.
- 25) Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, Workman C, Dierynck I, Sekar V, Abeele CV, Lavreys L : Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 23 : 1679-1688, 2009.
- 26) Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, Zhao J, Xu X, Williams-Diaz A, Rodgers AJ, Barnard RJ, Miller MD, DiNubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P : Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection : a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 374 : 796-806, 2009.
- 27) 杉浦互 : 2003-2007年の新規 HIV-1 感染者における薬剤耐性頻度の動向. 第22回日本エイズ学会総会 抄録番号 P-101, 2008.