症例報告

Darunavir と Raltegravir を含む多剤併用療法が長期間にわたり奏効した多剤耐性 HIV 感染症の 1 例

森　尚義[1)]，谷口　晴記[2)]
[1)] 三重県立総合医療センター薬剤部，[2)] 同 産婦人科

目的：初回治療ガイドラインの第 1 推奨薬とされている Darunavir と Raltegravir を含む多剤併用療法により，長期的な有効性と安全性が確認できた多剤耐性 HIV 感染症患者の事例を報告する。

症例：48 歳女性。1997 年 7 月から多剤併用療法を開始し，その後 5 度の薬剤変更を実施したがウイルスコントロール不良であった。Phenotype および Genotype 耐性検査で既存の NNRTI と PI のすべてに耐性を示した。MK-0518（Raltegravir）Expanded Access Program に参加し，Raltegravir の国内承認前である 2008 年 2 月から Darunavir＋Ritonavir＋Raltegravir＋Tenofovir/Emtricitabine に多剤併用療法を変更した。血中 HIV-RNA 量は Blip と検出感度未満を繰り返す状況にあるが，$CD4^+$T リンパ球数は 200/μL 以上を維持できており，良好な状態を 240 週以上保つことができている。脂質代謝は薬剤変更後約 2 年を経過した時点から改善傾向を示し，これまで治療を中断すべき有害事象は生じていない。

結果：治療に難渋した多剤耐性 HIV 感染症患者に対して Darunavir と Raltegravir を含む多剤併用療法を施行し，その後 240 週以上にわたりウイルスコントロールが保たれ，有害事象もなく経過している。多剤耐性 HIV 感染症患者に Darunavir と Raltegravir を含む多剤併用療法を行うことは，長期的な有効性と安全性の観点から期待される。

キーワード：多剤耐性 HIV，Darunavir，Raltegravir

日本エイズ学会誌 **15** : 174-178，2013

序　　文

Human immunodeficiency virus（以下，HIV）感染症の薬物療法は，核酸系逆転写酵素阻害薬（Nucleoside reverse transcriptase inhibitor：以下，NRTI），非核酸系逆転写酵素阻害薬（Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor：以下，NNRTI），プロテアーゼ阻害薬（Protease inhibitor：以下，PI）の中から 3 種類以上の薬剤を組み合せる多剤併用療法（Combination anti-retroviral therapy：以下，cART）の導入以降，強力な治療効果と良好な予後が得られるようになった。さらに，新たな作用機序を有するインテグラーゼ阻害薬（Integrase inhibitor：以下，INSTI）や，CCR5 阻害薬が開発され，従来の薬剤に耐性を示す患者に福音をもたらすようになった。

PI の Darunavir（以下，DRV）は，従来の PI を比較対照とした試験のほか[1)]，NNRTI の Etravirine（以下，ETR）や INSTI の Raltegravir（以下，RAL）と併用することで，多剤耐性を示す患者集団において優れた臨床効果を示したことが報告されている[2)]。また，RAL は慢性毒性を惹起する危険性が低いと考えられており，DRV と RAL はともに初回治療ガイドラインの第 1 推奨薬とされている[3~5)]。DRV と RAL は，日本で発売されてそれぞれ 5 年程度であり，長期の使用成績は十分であるとはいえない状況にある[6)]。今回，治療に難渋していた多剤耐性 HIV 感染症患者に DRV と RAL を含む cART を実施し[7)]，長期的な有効性と安全性が確認できた事例について報告する。

著者連絡先：森　尚義（〒510-8561　四日市市大字日永 5450-132　三重県立総合医療センター薬剤部）

2013 年 2 月 4 日受付；2013 年 7 月 21 日受理
本論文の要旨は第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会（2012 年 11 月，横浜）にて発表した.

症　　例

症例：48 歳，女性，南米出身（メスティーソ）。

既往歴：自然分娩 2 回。1997 年 7 月に当院にて選択的帝王切開術実施。

合併症：なし。

治療経過：1997 年 3 月に妊娠検査で HIV 陽性と判明（血中 HIV-RNA 量 1.0×10^5 copies/mL，$CD4^+$T リンパ球数 104/μL）。母子感染予防のために Didovudine（以下，AZT：400 mg）単剤を使用し，帝王切開術後から Indinavir（IDV：2,400 mg）＋AZT（600 mg）＋Lamivudine（以下，3TC：300 mg）で cART を開始したが，当時行われていた治験（詳細不明）に参加し，cART を治験薬に変更した。2000 年 12 月から Nelfinavir（以下，NFV：2,250 mg）＋Sanilvudine（d4T：80 mg）＋Didanosine（以下，ddI：400 mg）で cART を実施したが，効果不十分となり 2001 年 3 月から

NFV を Lopinavir（以下，LPV：800 mg）/Ritonavir（以下，RTV：200 mg）に変更した。2002 年 4 月に薬剤耐性のため，LPV/RTV を Amprenavir（APV：600 mg）＋RTV（400 mg）に変更した。以降，cART を継続するも，血中 HIV-RNA 量が減少することはなかったが，CD4$^+$T リンパ球数は 200/μL 以上を維持していた。

2004 年 8 月にリポジストロフィーを疑う徴候が出現し，同年 10 月に中性脂肪 445 mg/dL，乳酸値 22.8 mg/mL と脂質代謝異常を示した。同時に実施した Phenotype 耐性検査で既存の NNRTI および PI のすべてに耐性を示しており，同年 12 月から Atazanavir（以下，ATV：300 mg）＋RTV＋ddI＋3TC に cART を変更したところ，症状の改善が見られたものの，2005 年 4 月には CD4$^+$T リンパ球数が減少を始め，2007 年 1 月には 63/μL まで低下した。同時に実施した Genotype 耐性検査では NRTI，NNRTI，PI のすべての領域に多数の変異が認められ（表 1），本邦では珍しいとされる，ATV に耐性を示す 50 wt/L の変異が PI 領域に確認された。DRV が国内で承認されるまでの Salvage 療法として，2007 年 2 月から LPV/RTV＋AZT/3TC に cART を変更したが，CD4$^+$T リンパ球数はさらに減少を続け，2007 年 11 月には 47/μL まで低下した。

MK-0518（RAL）の Expanded Access Program（EAP）に参加して，RAL を国内の承認に先行して使用することが可能となり，2008 年 2 月の Phenotype 耐性検査で DRV に感受性があることが認められたため，同月より DRV（1,200 mg）＋RTV（200 mg）＋RAL（400 mg）＋Tenofovir（以下，TDF：300 mg）/Emtricitabine（以下，FTC：200 mg）に cART を変更した。変更 1 カ月後には，血中 HIV-RNA 量は 910 copies/mL，CD4$^+$T リンパ球数は 265/μL に改善した。このとき，免疫再構築症候群と考えられる毛包一致丘疹が頸部から上に散在したが，洗顔と外用薬の投与により軽快した。同年 10 月には血中 HIV-RNA 量が検出限界以下に達し，CD4$^+$T リンパ球数は 200/μL 以上を維持できるようになった。以降，治療を中止すべき有害事象もなく 5 年間が経過し，血中 HIV-RNA 量は Blip と検出感度未満を繰り返す状況にあるが，ウイルス学的失敗を疑う経過は確認されていない（図 1）。脂質代謝異常は薬剤変更後 2 年を経過した時点から改善傾向を示し，その後は安定した経過を辿っており（図 2），これまで腎機能障害等を含め

表 1 薬剤耐性変異の結果（genotype）

NRTI :	20R, 39A, <u>41L</u>, 43E, <u>44wt/D</u>, <u>67N</u>, 69wt/A/D/N, 75M, <u>118I</u>, 181C, <u>184V</u>, <u>210W</u>, 211K, <u>215Y</u>, 218E, <u>219Q</u>, 228H
NNRTI :	98G, 135wt/V, 179E, <u>181C</u>
PI :	<u>10I</u>, 13wt/V, <u>20R</u>, 33F, 35D/N, <u>36I</u>, 48V, 50wt/L, <u>54V</u>, 60E, 63wt/P, 74wt/P, <u>82A</u>, 83wt/D, 85V, 89I, <u>90wt/M</u>

下線は major mutation。

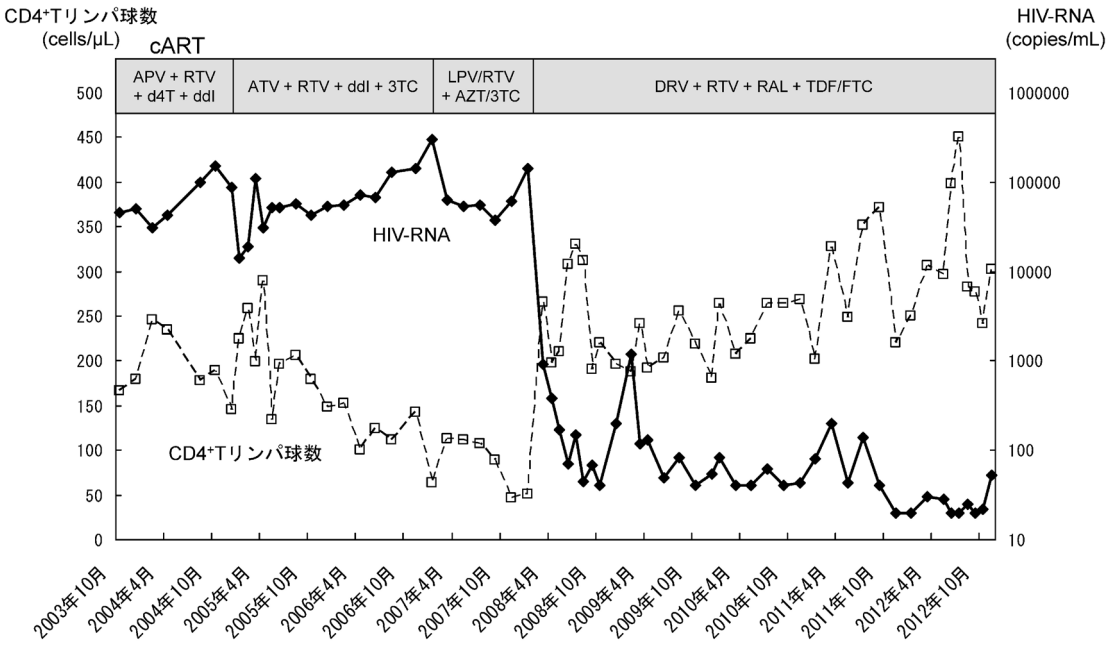

図 1 HIV 関連マーカーの推移

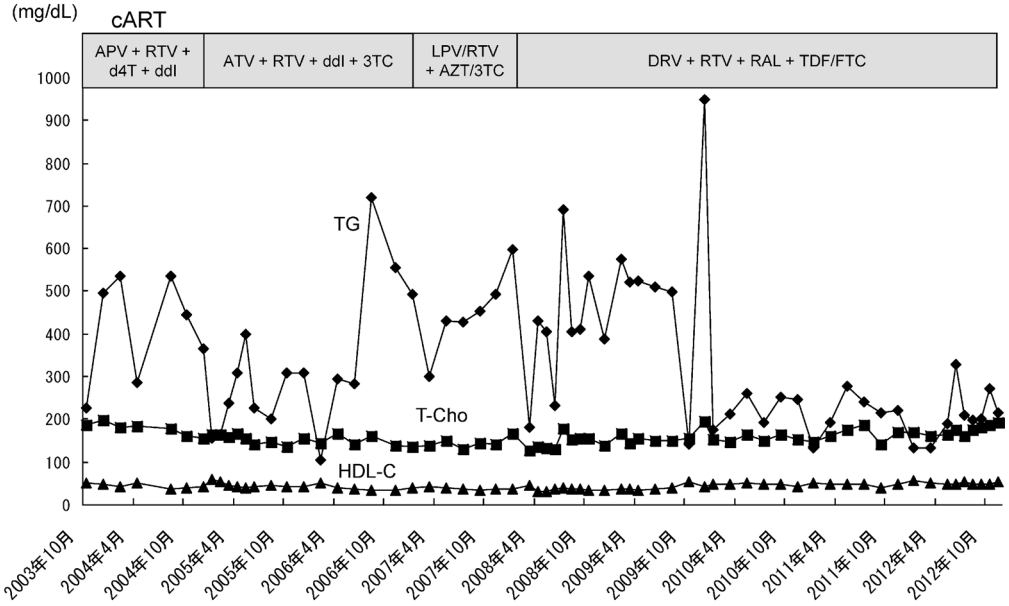

図 2　脂質関連マーカーの推移

て新たな副作用は生じていない。

考　　察

DRV による Salvage 療法を導入したとしても，有効な薬剤が他にない場合の治療成功率は約 20% であり，多剤耐性症例に対して Salvage 療法を行うには少なくとも 2 剤以上の有効な薬剤が必要とされている[1]。今回，RAL を国内承認に先行して使用できる環境が整ったことで，DRV と RAL を含む cART を早期に導入したことが，治療成功の最大の要因であったと考える。

DRV は，従来の PI を比較対照とした試験（POWER study）で，多剤耐性を示す患者集団において優れた臨床効果を示したことが報告されている[1]。DRV は野生株および既存の PI 耐性 HIV に対しても広範な活性を示し，野生株に対する耐性が他の PI と比較して発現しにくい[8]。RAL は，3 クラスの抗 HIV 薬（NRTI，NNRTI，PI）のうち 1 クラス以上に耐性がある HIV 感染症患者に対して，特に DRV との併用時に優れた治療効果が認められている（BENCHMRK study）[9]。

NRTI について，本症例で耐性変異が認められている 184 V は，FTC には高度耐性を示すが，TDF に対する感受性は増加することが知られている[10]。これまで，治療上有効な薬剤を加えるという観点から併用を続けており，長期服用による有害事象は確認されていない。現状では，DRV ＋RAL のみの NRTI-sparing regimen の有効性は確立されておらず[11]，本症例における TDF/FTC は必要であると考える。一方，多剤耐性症例に対する DRV，RAL，ETR の併用は，TRIO study において未治療患者と変わらない治療成績をあげている[12]。

本症例では脂質代謝異常が見られていたが，高脂血症治療薬の追加投与や，特段の食事指導などを行うことなく改善傾向を示した。DRV（800 mg）は，未治療患者を対象にした LPV との比較試験（ARTEMIS study）において脂質代謝異常の割合が少なかったことが[13]，また，他の PI からの変更による脂質代謝異常の改善も報告されていることから[14]，本症例においても，cART の変更自体が改善傾向に導いたことが示唆される。

治療奏効の一因として，服薬アドヒアランスの向上もあげられ，患者個人の感想ではあるが，「体調が良くなったから続けられる」との発言が聞かれている。服薬回数・錠剤の数・錠剤の大きさ・食事の影響など，服薬アドヒアランス向上の要因は複数あるが，自覚的副作用が少ないことで体調や気分が良好になることも，重要な要因と考えられた。海外のデータではあるが，DRV 投与による 48 週の FAHI スコア（HIV 感染症患者の QOL 評価尺度）[15] の検討では，身体的および感情的スコアの改善が報告されている[16]。忍容性に優れた薬剤を選択することは，患者の服薬アドヒアランスの向上に繋がるものと考えられる。

今回，多剤耐性 HIV 感染症患者に対して DRV と RAL を含む cART を実施し，240 週以上にわたってウイルスコントロールが保たれた症例を経験した。治療に難渋し，Salvage 療法として開始した DRV と RAL を含む cART が，

患者の経過のなかで最長の服薬期間に達し，この間にMaraviroc（MVC）やRilpivirine（RPV）など，次世代の薬剤が国内で承認される状況まで良好な状態を維持することができた。また，忍容性に優れた薬剤が，従来のcARTで見られた身体的負担を軽減し，結果として患者の服薬アドヒアランス向上にも繋がったと考える。本症例を通じて，多剤耐性HIV感染症患者に対するDRVとRALを含むcARTは，長期的な有効性と安全性の観点から期待できると考えられた。

文　献

1）Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, Wöhrmann A, Katlama C, Wilkin T, Haubrich R, Cohen C, Farthing C, Jayaweera D, Markowitz M, Runae P, Spinosa-Guzman S, Lefebvre E ; on behalf of the POWER 1 and 2 study groups : Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 in POWER 1 and 2 : A pooled subgroup analysis of data from two randomized trials. Lancet 369 : 1169−1178, 2007.

2）Imaz A, del Saz SV, Ribas MA, Curran A, Caballero E, Falcó V, Crespo M, Ocaña I, Diaz M, de Gopegui ER, Riera M, Ribera E : Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir : A safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr 52 : 382−386, 2009.

3）Department of Health and Human Services (DHHS) : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, March 27, 2012.

4）平成23年度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（研究代表者：白阪琢磨，研究分担者：鯉渕智彦編）抗HIV治療ガイドライン，2012年3月.

5）HIV感染症治療研究会編：HIV感染症「治療の手引き」第16版，2012年12月.

6）HRD共同調査協議会編：HIV感染症治療薬共同使用成績調査15年次報告書，2012年11月.

7）森尚義，谷口晴記：ダルナビルとラルテグラビルの併用が奏効した多剤耐性HIV感染症の1例．新薬と臨牀 58：1259−1262，2009（一部既報）.

8）閔康博，Ghosh AK，満屋裕明：*bis*-Tetrahydrofuranylurethane（*bis*-THF）を含む新規のプロテアーゼ阻害剤UIC-94107/TMC114の同定と抗HIV活性の検討. 日本エイズ学会誌 7 : 17−22，2005.

9）Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, Loutfy MR, Lennox JL, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, Clotet B, Zhao J, Chen J, Ryan DM, Rhodes RR, Killar JA, Gilde LR, Strohmaier KM, Meibohm AR, Miller MD, Hazuda DJ, Nessly ML, DiNubile MJ, Issacs RD, Nguyen B, Teppler H ; for the BENCHMRK Study Teams : Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. N Engl J Med 359 : 339−354, 2008.

10）Stanford HIV RT and Protease Sequence Database (http://HIVdb.stanford.edu/).

11）Taiwo B, Zheng L, Gallien S, Matining RM, Kuritzkes DR, Wilson CC, Berzins BI, Acosta EP, Bastow B, Kim PS, Eron Jr JJ ; ACTG A5262 Team : Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naive HIV-1-infected patients (ACTG A5262). AIDS 25 : 2113−2122, 2011.

12）Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, Katlama C, Pialoux G, Jacomet C, Piketty C, Bollens D, Molina JM, Chêne G ; ANRS 139 TRIO Trial Group : High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV : Results of the ANRS 139 TRIO trial. Clin Infect Dis 49 : 1441−1449, 2009.

13）Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrunqtham 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-infected patients : 96-week analysis. AIDS 23 : 1679−1688, 2009.

14）Ucciferri C, Falasca K, Vignale F, Di Nicola M, Pizzigallo E, Vecchiet J : Improved metabolic profile after switch to darunavir/ritonavir in HIV positive patients previously on protease inhibitor therapy. J Med Virol 85 : 755−759, 2013.

15）Peterman AH, Cella D, Mo F, McCain N : Psychometric validation of the revised functional assessment of human immunodeficiency virus infection (FAHI) quality of life instrument. Qual Life Res 6 : 572−584, 1997.

16）Fullerton DS, Smets, E, De La Rosa G, Mrus JM : Pharmacoeconomics of darunavir. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 11 : 27−39, 2011.

Long-Term Efficacy and Safety of Combination Anti-Retroviral Therapy Including Darunavir and Raltegravir in a Multidrug-Resistant HIV-Infected Patient

Naoyoshi Mori[1)] and Haruki Taniguchi[2)]

[1)] Department of Pharmacy, and [2)] Department of Obstetrics and Gynecology,
Mie Prefectural General Medical Center

Objectives : We evaluated the long-term efficacy and safety of a combination anti-retroviral therapy (cART) including darunavir and raltegravir in a multidrug-resistant HIV-infected patient.

Case : The patient was a 48-year-old woman who received cART in July 1997. Although we changed the anti-retroviral agents 5 times, the HIV load was poorly controlled, and HIV showed tolerance to all non-nucleoside reverse transcriptase and protease inhibitors. We participated in an MK-0518 (raltegravir) Expanded Access Program from February 2008 and changed the cART to include darunavir+ritonavir+raltegravir+tenofovir/emtricitabine. The CD4 (+) lymphocyte count and HIV load were well controlled for more than 240 weeks after the new therapy was initiated. Dyslipidemia began to improve 2 years after initiation. Drug-related adverse events that could lead to a termination of the treatment did not occur.

Conclusion : The multidrug-resistant HIV-infected patient has been stable with cART including darunavir and raltegravir for more than 240 weeks after initiation of therapy. Therefore, these agents have high tolerability, long-term efficacy, and safety and could be an effective treatment strategy for multidrug-resistant HIV.

Key words : multidrug-resistant HIV, darunavir, raltegravir