

原 著

慢性期合併症対策としてのエトラビリン・ラルテグラビル2剤治療の試み

柳澤 邦雄¹⁾, 小川 孔幸¹⁾, 石崎 芳美²⁾, 兒玉 知子³⁾,
合田 史⁴⁾, 内海 英貴¹⁾, 野島 美久¹⁾, 半田 寛¹⁾

¹⁾ 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学, ²⁾ 群馬大学医学部附属病院看護部, ³⁾ 同 薬剤部,
⁴⁾ 国立病院機構高崎総合医療センター総合診療科

目的: 核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTIs) やプロテアーゼ阻害剤 (PIs) は, 抗 HIV 療法 (ART) の重要な構成薬剤であったが, 長期投与に伴うミトコンドリア障害や腎機能, 代謝症候群への影響が懸念される。慢性疾患管理対策として, NRTIs および PIs を回避したエトラビリン・ラルテグラビル2剤治療 (ETR/RAL 療法) の臨床的な意義を明らかにする目的で本研究を行った。

対象: 1991年1月1日から2015年12月31日までに当院に通院歴のある HIV 患者の中で, ETR/RAL 療法を選択した患者8名。診療録より関連データを抽出し後方視的に解析した。

結果: 選択理由は透析適応を含む腎障害, 糖尿病, 脂質異常症が多かった。平均観察期間は20.5カ月間で, 8名中7名がウイルス抑制に到達, ないし維持したが, ウイルス量感度以上が持続し, NRTIs 追加でウイルス抑制を得た症例も1名確認された。腎機能は有意に増悪傾向を示し, 糖・脂質マーカーの変化は確認できなかったが, 新規の心血管イベントは確認されなかった。また対象者全員が副作用なく ETR/RAL 療法を継続できた。

考察: 慢性期合併症の増悪阻止を期待して ETR/RAL 療法を選択したが, レジメン変更のみでは腎機能増悪は阻止できなかった。ETR/RAL 療法は, 副作用は少なく, おおむね良好な抗ウイルス効果を発揮するが, ウイルス量を慎重にモニターする必要があるものと考えられた。

キーワード: 慢性疾患管理, 2剤治療, エトラビリン, ラルテグラビル

日本エイズ学会誌 18: 213-217, 2016

序 文

HIV 感染者の予測余命は, 抗 HIV 療法 (antiretroviral therapy: ART) の確立により, 適切な治療効果と合併症管理が得られれば, 健常者と遜色ないものになりつつある¹⁾。ART は, 有効薬剤3剤以上を組み合わせることで自然耐性株を多段階的に防御し, 数十年にわたるウイルス抑制維持を可能にするという理論に基づいている。一方患者の高齢化と治療の長期化により, 慢性腎臓病 (CKD), 糖尿病 (DM)・脂質異常症 (HL) などの代謝症候群, 心血管合併症 (CVD) といった慢性疾患の合併が問題となっている。これらは患者の加齢, 生活習慣とともに, ART の構成薬剤である核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTIs) やプロテアーゼ阻害剤 (PIs) の副作用という側面も持つ。一方近年の ART 構成薬はおのおのが高いウイルス抑制効果をもつことから, レジメン決定は患者の基礎疾患・合併症, 1日当たりの錠剤数, 食後投与の要否など, 患者の生活背景と薬剤特性を勘案して柔軟に決定されるようになっている。

以上の背景を踏まえ, われわれは長期合併症対策の一環として, 非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTIs) のエトラ

ビリンとインテグラーゼ阻害剤 (INSTIs) のラルテグラビル2剤による ART レジメン (ETR/RAL 療法) を複数の症例に選択し, NRTIs や PIs の回避による副作用軽減を試みている。今回, 2015年12月までに当院を受診した HIV 感染者のうち, ETR/RAL 療法を選択した患者の臨床像と経過を後方視的に検討したので, 文献的考察を踏まえて報告する。

方 法

1991年1月1日から2015年12月31日までの15年間に当院を受診歴のある HIV 感染者計237名のうち, ETR/RAL 療法を選択された患者8名の経過および臨床データを診療録より後ろ向きに抽出した。レジメン選択理由は, 複数の担当医が診療録に記載した内容をそのまま採用した。ETR/RAL 療法へ変更後の検査データ推移は変更時点, 6カ月後, 12カ月後の各時点で集計し, フリードマン検定により, 欠損値を除いた中央値の変化を検定した。統計ソフトは IBM 社 SPSS Statistics 23.0 を使用した。各患者からは学会誌投稿にあたり文書による同意を得た。

結 果

ETR/RAL 療法選択時点での臨床情報を表1に示す。性別は男性が5名 (62.5%), 女性3名の合計8名, 7例が他

著者連絡先: 柳澤邦雄 (〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-22
群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学)

2016年2月26日受付; 2016年3月25日受理

レジメンからのスイッチ, 1例が新規導入症例であった。年齢中央値は60歳, AIDS発症既往は4名(50.0%), 平均ART投与期間108カ月, 1名を除いて治療失敗歴はなく, CD4数中央値は296/ μ L, HIV-RNAは6名(75.0%)が検出感度以下であった。

ETR/RAL療法の選択理由と変更前ARTレジメンを表2に示す。変更理由ごとの延べ人数は, 透析・慢性腎不全といった腎機能障害が4名(50.0%)と最多であり, 糖尿病が3名(37.5%), 脂質異常症が2名(25.0%), 重症薬疹による多剤回避と反復性心血管イベントがおのおの1名(おのおの12.5%)であった。

ETR/RAL療法導入時の合併症とCKD重症度分類²⁾, 変更後観察期間とCVD転帰を表3に示す。平均観察期間は20.5カ月(8~37カ月)であった。変更時点では8人中7人がCKD G2以上の腎機能異常を認めていた。1名が変更後に糖尿病の顕在化を認めていたが, 新規CVD発症は一

例も認められなかった。全員が明らかな副作用なく, ETR/RAL療法を継続できた。

ETR/RAL療法への変更時点, 6カ月後, 12カ月後までの臨床検査データ推移を表4に示す。CD4数に有意な変化はなく, 8例中7例で12カ月以内にウイルス量感度以下に到達していた。しかしETR/RAL療法のみではウイルス抑制が得られず, アバカビル(ABC)の追加により速やかにウイルス制御が得られた一例を認めた(患者番号6, 図1)。観察期間中の腎機能は悪化傾向にあり, eGFRの低下は統計学的に有意であった($p=0.006$)。血糖および脂質代謝マーカーの推移は, 明らかな変化を認めなかった。

考 察

ARTの投与にあたっては有効薬剤3剤以上を組み合わせ, それを生涯継続することが基本原則であった。しかし近年HIV感染者において増加しているCKD, DM, HL,

表1 ETR/RAL導入時データ

患者	年齢(歳)	性別	AIDS発症歴	前ART期間(月)	失敗歴	CD4(/ μ L)	VL(copies/mL)
1	51	M	なし	0	なし	279	570,000
2	65	F	なし	128	なし	416	UD
3	41	M	あり	2	なし	15	48,000
4	79	M	あり	127	なし	122	UD
5	60	M	あり	163	なし	753	UD
6	60	M	なし	41	なし	205	UD
7	49	F	なし	268	なし	313	UD
8	63	F	あり	135	あり	672	UD
				60*	108**	296*	

M, 男性; F, 女性; UD, 検出感度以下; *中央値; **平均値。

表2 ETR/RAL選択理由

患者	変更前ART	変更理由
1	—	血液透析, 糖尿病
2	ABC/EFV/RAL	慢性腎不全, 脂質異常, 動脈硬化
3	TDF/FTC/RAL	重症薬疹による他剤の回避, 糖尿病
4	3TC/ATV/RTV/RAL	慢性腎不全(血液透析), 高齢
5	ABC/3TC/RAL	脂質異常
6	ABC/3TC/RAL	反復性心血管イベント
7	ABC/3TC/EFV	血液透析
8	AZT/3TC/TDF/LPVr	糖尿病

ABC, アバカビル(abacavir); EFV, エファビレンツ(efavirenz); RAL, ラルテグラビル(raltegravir); TDF/FTC, テノホビル・エムトリシタビン合剤(tenofovir/emtricitabine); 3TC, ラミブジン(lamivudine); ATV, アタザナビル(atazanavir); RTV, リトナビル(ritonavir); AZT, ジドブジン(zidovudine); LPVr, ロピナビル・リトナビル合剤(lopinavir/ritonavir)。

表 3 ETR/RAL 変更時合併症, 観察期間, 合併症転帰

患者	DM	HL	HT	CKD 重症度	CVD	観察期間 (Mo)	変更後新規 CVD
1	+	-	+	G5D	cAf	19	-
2	-	+	+	G4A3	高度動脈硬化	22	-
3	+	+	+	G1A1	-	28	-
4	-	-	-	G4A3	腎動脈瘤	13	-
5	+	+	-	G2A3	-	22	-
6	-	-	+	G3a	脳梗塞・心筋梗塞	37	-
7	+	+	+	G5D	-	10	-
8	+	+	-	G2A1	-	8	-
5/8 (62.5%) 5/8 (62.5%) 5/8 (62.5%)						20.5	

DM, 糖尿病; HL, 脂質異常症; HT, 高血圧; CKD, 慢性腎臓病 (重症度分類は CKD ガイドライン 2013 に準拠); CVD, 心血管病。

表 4 ETR/RAL 変更後臨床検査データ推移

変更後 (Mo)	CD4 (μ L)	VL (c/mL)*	sCr (mg/dL)	eGFR	BS (mg/dL)	HbA1c	TG (mg/dL)	LDL (mg/dL)
0	264 (15~863)	0 (0~571,000)	1.38 (0.68~7.95)	40.5 (5.9~91.5)	126 (94~207)	6.2 (5~7.4)	186 (60~2,228)	117 (45~119)
6	258 (122~1,000)	0 (0~0)	1.75 (0.84~6.86)	34.4 (5.7~79.3)	111 (89~196)	7.2 (6~8.4)	192 (90~1,116)	104 (44~150)
12	241 (91~532)	0 (0~0)	2.99 (0.87~116.3)	15.3 (4.1~77.3)	101 (94~147)	6.4 (5.8~7.0)	227 (58~396)	114 (69~123)
<i>p</i> **	1.000	0.368	0.097	0.006***	0.097	0.368	0.607	1.000

各欄は欠損値を除く中央値 (最小値-最大値), * 検出感度 (20 copies/mL) 未満を 0 で換算, ** フリードマンの符号順位検定 (有意水準 $p < 0.05$), *** 統計学的有意。

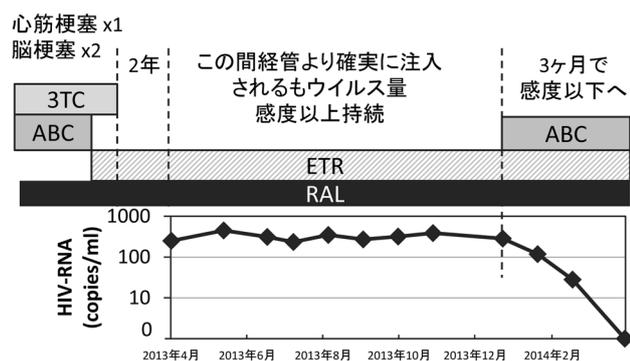


図 1 ETR/RAL ではウイルス抑制未到達, ABC 追加で到達した一例 (患者番号 6)

CVD などの慢性期合併症は, ART の長期毒性によっても生じるため, 慢性期合併症対策としての ART のあり方も問われるようになってきている。たとえば NRTIs の長期投与に伴うミトコンドリア機能障害, 腎尿細管障害 (特にテ

ノホビル: TDF), 心血管毒性 (特に ABC), PIs による脂質代謝への悪影響や薬物代謝酵素 (CYP) 誘導作用による併用薬への影響などがしばしば問題となり, これらを回避する試みもされている³⁾。近年, INSTIs の強力かつ迅速なウイルス抑制効果と, 少ない副作用・薬物相互作用が明らかとなり, 推奨レジメンは INSTIs を中心としたものに変わりつつある^{4,5)}。INSTIs を中心に, 理解しやすい簡便なレジメンを策定することは, アドヒアランス維持と治療効果の維持上, ひいては合併症対策上も重要である。2015 年 4 月の米国保健福祉省ガイドライン⁴⁾でも, PIs であるロピナビル・リトナビル合剤 (LPVr) と NRTIs であるラミブジンの 2 剤, また同じく LPVr と RAL による 2 クラス治療が初めて明記され, 必ずしも 3 剤以上にこだわらないレジメンが治療選択肢として公式に登場するようになった⁴⁾。また後者のように, 合併症対策として NRTIs を回避した (NRTIs spare) レジメンの臨床的な意義も検討されるようになってきている⁶⁾。

本報告における8名の患者の検討からは、ETR/RAL療法がおおむね良好なウイルス制御を達成する一方、ウイルス抑制のために結局3剤療法を要した症例も確認された。今回の報告は平均20.5カ月の観察期間であり、このレジメンが十分なウイルス抑制効果の中長期的に維持できるかは、追加研究が必要である。また明らかな合併症マーカーの改善は認められなかった。腎機能、とりわけeGFRの有意な悪化は、ETR/RALレジメンが選択された患者背景（年齢の高さ、腎機能障害例の多さ）に由来するものと思われるが、一方でARTレジメンの変更のみでは腎機能の保護が達成できない可能性を示唆している。西島らの先行報告⁶⁾でも、NRTIs (TDF) の回避のみでは明らかな腎機能の改善は得られておらず、HIV患者においても基礎疾患・合併症の管理がなにより重要であることを改めて示している。

今回提起したETR/RAL療法は、いまだガイドラインには登場していないものの、レジメン変更により脂質代謝系に好影響をあたえること⁶⁾、ETRの併用はRALの血中濃度に悪影響を与えず⁷⁾、多くの症例で十分なウイルス抑制効果を維持できること^{7,8)}などが報告されている。市販標準投与法 (ETR 400mg/day・RAL 800mg/day) は、「1回ETR 2錠・RAL 1錠、1日2回、朝夕食後」という比較的単純な服用方法 (図2) になることで、アドヒアランス維持上重要な「わかりやすさ」も兼ね備えている。最近著者らは、ETR/RALにABCを加えた3剤治療を維持透析患者に試み、透析中も安定したRAL濃度を得ながら良好なウイルス抑制を維持できることを報告している⁹⁾。今回の報告で示した3名の透析経験HIV患者は、いずれもETR/RAL療法で良好なウイルス抑制を維持しており、本レジメンは近年増加している維持透析患者のHIV治療選択肢として

も検討に値するものと考えられる。

ARTは、数十年の長期にわたるウイルス抑制を期することで多くの若年患者の救命に貢献してきたが、複数の合併症を有する高齢HIV患者においては、その増悪因子を軽減しつつ、中期的なウイルス抑制を図るという治療戦略も現実的なものと考えられる。当施設においてはこのような認識から、慎重な検討の後にETR/RAL療法を選択してきた。今回提示した8症例すべてにおいて継続困難な副作用はなく、開始時のウイルス制御が良好であれば、おおむね問題なく治療が継続できた。ETR/RAL療法はやや服薬錠数が多いものの、過不足のないウイルス抑制効果を有しつつ、継続にあたって重要な「わかりやすさ」「飲みやすさ」を兼ね備え、合併症の多いHIV感染者の有力な治療選択肢と思われる。今後は症例数を増やしたうえで、長期間の治療効果や薬物血中濃度のモニターを計画し、ETR/RAL療法の長期的な妥当性を検証してゆくことが重要である。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) Obel N, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, Sørensen HT, Gerstoft J : Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART : a population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 6 : e22698, 2011.
- 2) 日本腎臓学会 編：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン。2013.
- 3) Achhra AC, Boyd MA, Law MG, Matthews GV, Kelleher AD, Cooper DA : Moving away from Ritonavir, Abaavir, Tenofovir, and Efavirenz (RATE)—agents that concern prescribers and patients : a feasibility study and call for a trial. *PLoS One* 9 : e99530, 2014.
- 4) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> (April 8, 2015)
- 5) Ryom L, Boesecke C, Gisler V, Manzardo C, Rockstroh JK, Puoti M, Furrer H, Miro JM, Gatell JM, Pozniak A, Behrens G, Battegay M, Lundgren JD ; EACS Governing Board : Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons. *HIV Med* 17 : 83-88, 2016.
- 6) Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Endo T, Horiba M, Koga M, Naito T, Itoda I, Tei M, Fujii T, Takada K, Yamamoto M, Miyakawa T, Tanabe Y, Mitsuya H, Oka



図2 ETR/RAL療法の内服イメージ
(写真提供：ヤンセンファーマ株式会社, MSD株式会社)

- S ; SPARE Study Team : Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression : a randomized multicenter trial. PLoS One 8 : e73639, 2013.
- 7) Bañón S, Moreno A, Quereda C, Gomez C, de Santiago AD, Perez-Eliás MJ, Moreno S, Casado JL : A clinical and pharmacokinetic study of the combination of etravirine plus raltegravir in HIV patients with expanded intolerance or resistance. J Int AIDS Soc 17 (4 Suppl 3) : 19804, 2014.
- 8) Monteiro P, Perez I, Laguno M, Martínez-Rebollar M, González-Cordon A, Lonca M, Mallolas J, Blanco JL, Gatell JM, Martínez E : Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients : a pilot study. J Antimicrob Chemother 69 : 742–748, 2014.
- 9) Yanagisawa K, Nagano D, Ogawa Y, Uchiumi H, Shigehara T, Saruki K, Handa H, Araki T, Yamamoto K, Nojima Y : Raltegravir is safely used with long-term viral suppression for HIV-infected patients on hemodialysis : a pharmacokinetic study. AIDS 30 : 970–972, 2016.

Dual Therapy with Etravirine and Raltegravir to Prevent the Long-Term Complications in HIV Infected Patients

Kunio YANAGISAWA¹⁾, Yoshiyuki OGAWA¹⁾, Yoshimi ISHIZAKI²⁾, Tomoko KODAMA³⁾, Fumito GOHDA⁴⁾, Hideki UCHIUMI¹⁾, Yoshihisa NOJIMA¹⁾ and Hiroshi HANDA¹⁾

¹⁾ Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine,

²⁾ Department of Nursing, and ³⁾ Department of Pharmacy, Gunma University Hospital,

⁴⁾ Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Takasaki General Medical Center

Objective : The nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and protease inhibitors (PIs) have been important components of antiretroviral therapy (ART). However, mitochondrial toxicity, renal dysfunction and metabolic syndrome have been arising as long-term complications along with the patient's longer survival and aging. To clarify the clinical benefit of dual therapy regimen with etravirine and raltegravir (ETR/RAL) avoiding NRTIs and PIs, we conducted this retrospective study.

Methods : We retrospectively analyzed the medical records of eight HIV-infected patients treated with ETR/RAL regimen from a total of 237 patients admitted to our hospital since 1991 to 2015.

Results : Renal dysfunction (including hemodialysis) and metabolic syndrome were majority of the reasons for choice of ETR/RAL regimen. Seven of eight patients achieved durable viral suppression. However, one needed the addition of NRTIs (abacavir) to suppress the viral load. Average observation time was 20.5 months. No new cardiovascular disease (CVD) observed although diabetes, dyslipidemia did not improve and renal dysfunction was exacerbated. All patient succeeded to continue ETR/RAL regimen without any side effect.

Conclusion : ETR/RAL regimen is effective and safe without any severe complication, however, long term monitoring of the viral load is necessary.

Key words : long-term complications, dual therapy, etravirine, raltegravir