

## 第23回日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞受賞研究

# アジア人 HIV 感染者における初回抗 HIV 薬治療開始後の体重増加

## Weight Gain after Initiating Combination Antiretroviral Therapy in Treatment-Naïve Asian People with HIV

安藤 尚克

Naokatsu ANDO

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine

日本エイズ学会誌 25: 68-75, 2023

### はじめに

1980年代に HIV 感染症に対する抗 HIV 薬が開発されその後 1990年代に HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) 療法が導入されて以来, HIV 感染患者 (PWH) の予後は著明に改善した<sup>1,2)</sup>。そのため近年は特に HIV 感染症や抗 HIV 薬 (ART) による長期合併症に注目が集まるようになった。PWH は, ART 開始後に「return to health」効果により体重増加が起きることが知られている<sup>3,4)</sup>。このような体重増加は PLW が過体重 (BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上), 肥満 (30 kg/m<sup>2</sup> 以上) になるリスクを高め, 心血管疾患, 糖尿病や神経認知障害などの合併症を引き起こすことが示唆されている<sup>5-8)</sup>。近年の HIV 治療に関するガイドラインでは初回治療における治療はインテグラーゼ阻害薬 (INSTI) が中心である<sup>9-12)</sup>。欧米では ART 未治療の PWH において ART 開始後の体重増加が報告され, INSTI を使用したレジメの中で特にドルテグラビル (DTG) やビクテグラビル (BIC) は, 他の INSTI, プロテアーゼ阻害薬 (PI), 非逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) よりも有意に体重が増加することが報告された<sup>13-15)</sup>。これらの研究の中では, 体重増加と関連がある因子としてバックボーン薬の中ではテノフォビルアラフェナミド (TAF) の使用, CD4 数低値, HIV-1 ウィルス量 (VL) 高値, 静注薬の非使用, 女性, 黒人が報告されている。しかし, 同研究ではアジア人に関するデータは限られているため, 本研究ではアジア人の初回治療の PWH を対象に ART 開始後の体重増加について検証した。

### 研究結果

国立国際医療研究センターにおける単施設の後方視的研

著者連絡先: 安藤尚克 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター)

2023年3月31日受付

究である。対象症例は 2005 年 1 月 1 日から 2019 年 2 月 30 日の間に治療を開始したアジア人の未治療 PWH とし, 2019 年 10 月までのデータを解析対象とした。以下 1 から 5 に該当する対象者は解析から除外した。1. ART 開始時の年齢が 20 歳未満, 2. 初回 ART はキードラッグと 2 種類の逆転写酵素阻害薬で, キードラッグは NNRTI, PI または INSTI と定義し, この定義に該当しない症例。3. 治療開始後 6 カ月以内に ART を中止またはキードラッグを変更した症例, 4. アジア人以外, 5. ART 開始時に体重が測定されていない症例。また解析対象者は, ART 開始時から 3 カ月ごとに ART 処方内容, 体重, CD4 数や VL の追跡調査が行われた。体重測定については同一の機械式体重計で各受診時に測定を行った。追跡調査中に対象者の通院中断や死亡, 30 日以上 of ART 中断, キードラッグの変更, または観察終了日 (2019 年 9 月 30 日) のいずれかを満たした場合はデータを打ち切りとした。その他に年齢, 性別, BMI, 感染経路, 併存疾患 (糖尿病, 高血圧, 脂質異常症, 精神疾患) の有無を調べた。

混合効果モデルを用いて, 3 カ月ごとの体重を解析し, 年齢, 性別, ART 開始時期, ART 開始時の体重, VL, CD4 数で調整した。体重の予測変化は, ART クラスごと, キードラッグごと, バックボーン薬ごと, キードラッグと TAF/FTC の組み合わせについて ART 開始から 5 年後までの変化を算出した。すべての統計解析は, STATA V.16 (Stata-Corp, College Station, TX, USA) および SAS V.9.4 (SAS Institute, North Carolina, USA) を用いて行われた。

### 患者の基本特性

観察期間中, 2,047 人の PWH が ART を開始し, そのうち 1,579 人の PLWH が解析対象となった (表 1)。これらの PWH のうち, 1,505 人 (95.1%) が男性で, 1,346 人 (85.2%) が同性間性交渉のある男性 (MSM) だった。ART 開始時の年齢は 37 歳 (四分位範囲 (IQR) 31~44 歳) で, 555 人

表 1 クラスごとの基本特性

Factor	All ART	INSTI-based ART	PI-based ART	NNRTI-based ART	<i>p</i> -Value
Total, <i>n</i> (%)	1,579 (100)	610 (38.6)	929 (58.8)	40 (2.5)	
Age at the time of ART initiation (years), median (IQR)	37 (31–44)	37 (30–44)	37 (31–43)	35 (31–40)	0.56
Male sex, <i>n</i> (%)	1,505 (95.1)	584 (95.7)	881 (94.8)	40 (100)	0.42
ART initiation (year), median (IQR)	2011 (2008–2015)	2015 (2014–2017)	2009 (2007–2011)	2007 (2006–2009)	0.01
Baseline CD4 T-cell count (cells/ $\mu$ L), median (IQR)	218 (87–332)	292 (134–424)	189 (69–279)	211 (153–235)	0.01
Baseline log HIV RNA (copies/mL), median (IQR)	4.8 (4.4–5.4)	4.9 (4.4–5.4)	4.8 (4.3–5.3)	4.6 (4.3–5.6)	0.58
Baseline weight (kg), median (IQR)	63.8 (57.6–71.0)	65 (58.0–72.0)	62.7 (57.1–70.0)	67.4 (58.7–75.3)	0.01
Baseline height (cm), median (IQR)	170 (165–174)	170 (165–174)	170 (165–174)	170 (165–176)	0.83
Baseline BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), median (IQR)	22.1 (20.2–24.6)	22.3 (20.5–25.0)	21.9 (20.1–24.2)	23.2 (21.3–25.7)	0.01
Overweight and obese (BMI $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), <i>n</i> (%)	327/1,559 (21.0)	149/605 (24.6)	160/916 (17.5)	12/38 (31.6)	0.01
Weight gain > 10%, <i>n</i> (%)	552/1,579 (34.9)	226/610 (37.0)	320/929 (34.4)	6/40 (15.0)	0.01
Route of transmission (MSM), <i>n</i> (%)	1,346 (85.2)	521 (85.4)	791 (85.1)	34 (85.0)	0.95
Hypertension at the time of ART initiation, <i>n</i> (%)	120 (7.6)	28 (4.6)	88 (9.5)	4 (10.0)	0.01
Dyslipidemia at the time of ART initiation, <i>n</i> (%)	52 (3.3)	15 (2.5)	32 (3.4)	3 (7.5)	0.27
Diabetes mellitus at the time of ART initiation, <i>n</i> (%)	44 (2.8)	14 (2.3)	30 (3.2)	0 (0.0)	0.28
AIDS, <i>n</i> (%)	557 (35.3)	129 (21.1)	419 (45.1)	9 (22.5)	0.01
Psychiatric disease at the time of ART initiation, <i>n</i> (%)	83 (5.3)	40 (6.6)	42 (4.5)	0 (0.0)	0.08
Follow-up duration (days), median (IQR)	1,267 (644–2,030)				

\**p*-Values were calculated for comparison between INSTI-based ART and PI-based ART using Pearson's  $\chi^2$ , or the Mann-Whitney *U* test as appropriate. NNRTI-based ART was excluded from the analysis because the number of patients who started the regimen was small. ART, antiretroviral therapy; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; INSTI, integrase strand transfer inhibitor; PI, protease inhibitor; AIDS, acquired immune deficiency syndrome; BMI, body mass index; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range; MSM, men who have sex with men; RNA, ribonucleic acid; CD4, Cluster of Differentiation.

(35.1%) が診断時に AIDS 発症だった。ART 開始時の CD4 数と VL の中央値は、218/ $\mu$ L (IQR 87–332/ $\mu$ L), 4.8 log<sub>10</sub> copies/mL (IQR 4.4–5.4 log<sub>10</sub> copies/mL) だった。ART 開始時の体重と BMI の中央値は、63.8 kg および 22.1 kg/m<sup>2</sup> (IQR 20.2–24.6 kg/m<sup>2</sup>) だった。全体では 327 名 (21.0%) の対象者が BMI  $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  であり、552 名 (34.9%) の対象者が体重を 10% 以上増加させていた。ART 開始時、111 名 (7.0%), 34 名 (2.1%), 41 名 (2.6%), 88 名 (5.3%) の患者がそれぞれ高血圧、脂質異常症、糖尿病、精神疾患を有していた。初回投与薬は、INSTI 含有 ART が 610 人 (38.6%),

PI 含有 ART が 929 人 (58.8%), NNRTI 含有 ART が 40 人 (2.5%) だった (表 1)。PI 含有 ART を開始した PWH の中でダルナビル (DRV) 含有 ART が 407 人 (43.8%), ロピナビル (LPV) 含有 ART が 245 人 (26.4%), アタザナビル (ATV) 含有 ART が 211 人 (22.7%) だった。INSTI 含有 ART で最も処方されていたのは DTG 含有 ART (399, 65.4%), その次はエルビテグラビル (EVG) 含有 ART (108, 17.7%), ラルテグラビル (RAL) 含有 ART (103, 16.9%) だった (表 2)。初回 ART 治療のバックボーン薬のうち、TAF 含有 ART を開始した対象者は 462 人 (29.3%), アバ

カビル (ABC) 含有 ART を開始した対象者は 560 人 (35.5%), テノホビル ジソプロキシルマル酸 (TDF) 含有 ART を開始した対象者は 489 人 (31.0%) だった (表 3)。DTG 含有 ART で開始した PWH の中で, 185 人 (46.4%) が TAF/FTC を, 201 人 (50.4%) が ABC/ラミブジン (3TC) を処方された (表 4)。DRV 含有 ART が処方された対象者

表 2 キードラッグごとの基本特性

Factor	DTG-based ART	EVG-based ART	RAL-based ART	DRV-based ART	ATV-based ART	LPV-based ART	<i>p</i> -Value
Total, <i>n</i> (%)	399	108	103	407	211	245	
Age at the time of ART initiation (years), median (IQR)	36 (29-43)	35 (28-44)	44 (36-51)	38 (31-43)	36 (30-42)	37 (32-45)	0.01
Male sex, <i>n</i> (%)	383 (96.0)	103 (95.7)	98 (95.1)	388 (95.3)	200 (94.8)	233 (95.1)	0.98
ART initiation (year), median (IQR)	2016 (2015-2017)	2014 (2013-2017)	2012 (2010-2014)	2011 (2008-2015)	2008 (2007-2008)	2007 (2006-2008)	0.01
Baseline CD4 T-cell count (cells/ $\mu$ L), median (IQR)	288 (99-418)	367 (250-487)	236 (137-369)	211 (66-326)	233 (180-283)	70 (32-170)	0.01
Baseline weight (kg), median (IQR)	65.3 (58-73.9)	63.6 (57.9-70.0)	65.5 (58.6-72.8)	64.6 (57.0-70.0)	64.8 (59.0-73.2)	61.1 (55.4-68.0)	0.01
Baseline height (cm), median (IQR)	170 (166.0-175.0)	170 (165.0-174.0)	169 (164.3-172.0)	170 (166.0-174.0)	170 (167.0-174.6)	179 (165.0-173.2)	0.01
Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> ), median (IQR)	22.3 (20.4-24.9)	22.1 (20.5-24.1)	23.2 (20.7-26.1)	22.3 (19.8-24.3)	22.3 (20.5-24.9)	21.4 (19.8-23.1)	0.01
Weight gain >10%, <i>n</i> (%)	41.1 (164/399)	33.3 (36/108)	25.2 (26/103)	39.6 (161/407)	23.7 (50/211)	39.1 (96/245)	0.02
Overweight and obese (BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> ), <i>n</i> (%)	98/395 (24.8)	20/107 (18.7)	31/103 (30.1)	78/407 (19.2)	48/205 (23.4)	30/240 (12.5)	0.02

\**p*-Values were calculated for comparison between each key-drug-based regimens using Pearson's  $\chi^2$ , or the Kruskal-Wallis test as appropriate. ART, antiretroviral therapy; ATV, atazanavir; DTG, dolutegravir; DRV, darunavir; EVG, elvitegravir; LPV, lopinavir; RAL, raltegravir; IQR, interquartile range; BMI, body mass index; CD4, Cluster of Differentiation.

表 3 バックボーン薬ごとの基本特性

Factor	TAF-based ART	ABC-based ART	TDF-based ART	<i>p</i> -Value
Total, <i>n</i> (%)	462	560	489	
Age at the time of ART initiation (years), median (IQR)	37 (30-43)	37 (31-44)	36 (31-43)	0.17
Male sex, <i>n</i> (%)	445 (96.3)	523 (93.4)	478 (97.8)	0.01
ART initiation (year), median (IQR)	2014 (2012-2017)	2010 (2007-2015)	2007 (2006-2008)	0.01
Baseline CD4 T-cell count (cells/ $\mu$ L), median (IQR)	254 (83-407)	217.5 (102-322.5)	70 (32-170)	0.01
Baseline weight (kg), median (IQR)	63.7 (57-71.4)	64.4 (58.4-72.1)	63.1 (57.6-70.0)	0.23
Baseline height (cm), median (IQR)	170 (166.0-174.0)	170 (165.0-174.0)	170 (165.0-174.0)	0.94
Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> ), median (IQR)	21.9 (19.9-24.6)	22.3 (20.5-24.9)	22.1 (20.1-24.3)	0.12
Weight gain >10%, <i>n</i> (%)	193/462 (41.8)	179/560 (32)	150/489 (30.7)	0.01
Overweight and obese (BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> ), <i>n</i> (%)	98/459 (21.4)	131/553 (23.7)	92/480 (19.2)	0.59

ART, antiretroviral therapy; ABC, abacavir; FTC, emtricitabine; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; 3TC, lamivudine; IQR, interquartile range; BMI, body mass index; CD4, Cluster of Differentiation.

\**p*-Values were calculated for comparison between each backbone-drug-based regimens using Pearson's  $\chi^2$ , or the Kruskal-Wallis test as appropriate.

表 4 DTG と DRV における TAF 使用の有無での基本特性

Factor	DTG-based ART			DRV-based ART			
	TAF/FTC	ABC/3TC	<i>p</i> -Value	TAF	TDF/FTC	ABC/3TC	<i>p</i> -Value
Total, <i>n</i> (%)	185 (46.4)	201 (50.4)		120 (29.5)	222 (54.5)	65 (16.0)	
Age at the time of ART initiation (years), median (IQR)	35 (30-42)	37 (29-44)	0.14	38 (33-43)	37 (31-43)	37 (31-47)	0.64
Male sex, <i>n</i> (%)	180 (97.3)	203 (94.9)	0.17	114 (95.0)	218 (98.2)	56 (86.2)	0.01
Baseline CD4 T-cell count (cells/ $\mu$ L), median (IQR)	220 (60-392)	322 (187-433)	0.01	191 (59-347)	202.5 (78-327)	180 (47-291)	0.31
Baseline weight (kg), median (IQR)	63.6 (56.5-71.0)	67.0 (59.6-75.5)	0.01	63.5 (56.8-70.4)	63.0 (57.8-71.8)	62.4 (54.6-67.4)	0.18
Baseline height (cm), median (IQR)	170.0 (166.0-175.0)	171.0 (166.0-175.0)	0.32	171.0 (166.0-174.0)	171.0 (166.0-174.6)	169.5 (165.0-173.0)	0.41
Baseline body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), median (IQR)	21.7 (19.8-24.4)	22.7 (20.8-25.5)	0.01	21.8 (19.9-24.3)	22.1 (19.8-24.7)	21.3 (19.8-23.4)	0.28
Weight gain > 10%, <i>n</i> (%)	95/185 (51.4)	61/201 (30.3)	0.01	49/120 (40.8)	82/222 (36.9)	30/65 (46.2)	0.39
Overweight and obese (BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> ), <i>n</i> (%)	33/183 (18.0)	45/212 (21.2)	0.03	22/120 (18.3)	56/287 (19.5)	48/222 (21.6)	0.41

ART, antiretroviral therapy; DTG, dolutegravir; DRV, darunavir; ABC, abacavir; FTC, emtricitabine; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; 3TC, lamivudine ;IQR, interquartile range; BMI, body mass index; CD4, Cluster of Differentiation.

\**p*-Values were calculated for comparison between each regimen using Pearson's  $\chi^2$ , the Mann-Whitney *U* test or the Kruskal-Wallis test as appropriate.

のうち、120人(29.5%)がTAF/FTCを、222人(54.5%)がTDF/FTCを、65人(16.0%)がABC/3TCを処方された。EVGを開始したPWHのうち、97人(89.8%)はTAF/FTCだった。

## 体重増加

PWHは治療開始後3年間および5年間で、有意に体重が増加した(図1)。クラスごとにみると、INSTI, PI, NNRTIは3年後に2.7kg [95%信頼区間(CI) 2.0~3.4], 2.9kg (95% CI 2.2~3.5), 3.0kg (95% CI 1~4.8), 5年後に3.8kg (95% CI 3.0~4.7), 3.5kg (95% CI 2.8~4.1), 3.7kg (95% CI 1.8~5.5)と体重増加がみられた。3年後および5年後の体重増加についてはINSTIとPIの間に有意差はなかった。キードラッグごとにみると、DTG, DRV, EVG, RAL, LPV, ATVは、3年後に3.9kg (95% CI 2.9~4.9), 3.1kg (95% CI 2.2~4.0), 2.4kg (95% CI 1.1~3.7), 1.9kg (95% CI 0.6~3.1), 1.8kg (95% CI 0.7~3.0) および2.3kg (95% CI 1.2~3.5)の体重増加がみられた。5年後には5.3kg (95% CI 3.9~6.8), 4.1kg (95% CI 3.1~5.0), 4.6kg (95% CI 3.3~6.0), 1.9kg (95% CI 0.6~3.3), 2.1kg (95% CI 0.6~3.3), 2.3 (95% CI 1.0~3.5)の体重増加がみられた(図1)。

ART開始後3年と5年の両時点で、DTG含有ARTが最も体重増加が大きく、RAL含有レジメは最も体重増加が小さかった。6種類のキードラッグのいずれかを開始したPWHのうち、DTGまたはDRV含有ARTを開始したPWHは、RAL含有ARTを開始した者よりも3年後の体重増加が有意に高かった( $p=0.01$ ,  $p=0.04$ )。DTG含有ARTを開始したPWHは、LPV含有ARTを開始したPWHよりも3年後の体重増加が有意に高かった( $p=0.02$ )。さらに、DTG, DRV, EVG含有ARTを開始したPWHは、RAL含有ARTを開始したPWHよりも5年後の体重増加が有意に高かった( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.03$ )。DTG含有ARTを開始したPWHは、LPVまたはATV含有ARTを開始したPWHよりも5年後の体重増加が有意に高かった( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ )。DTG含有ARTを開始したPWHのうち、DTGとTAF/FTCを開始したPWH(4.8kg, 6.4kg)は、3年後と5年後においてDTGとABC/3TCを開始したPWH(1.8kg, 2.6kg)よりも有意に高い体重増加を示した( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ) (図2)。しかし、DRVのバックボーン薬としてTAF/FTC, ABC/3TC, TDF/FTCのいずれかを開始したPWHの間では、3年後と5年後の体重増加にそれぞれ有意差は認めなかった(図2)。異なるバックボーン薬を開始したPWHでは、バックボーン薬ごとで3年後

の体重増加に有意差はなかった (図3)。しかし、バックボーン薬として TAF 含有 ART を開始した PWH は、TDF 含有 ART を開始した PWH よりも 5 年後の体重増加が有意に高く ( $p=0.05$ )、ABC 含有 ART を開始した PWH よりも 5 年後の体重増加が高い傾向にあった ( $p=0.06$ )。

さらに DTG と TAF/FTC を開始した PWH は、DTG と TAF を含まない ART ( $p<0.01$  および  $p<0.01$ )、DRV と TAF/FTC ( $p=0.01$  および  $p<0.01$ )、EVG と TAF/FTC ( $p<$

0.01 および  $p<0.01$ ) を開始した PWH よりも 3 年後と 5 年後に体重増加が有意に大きかった (図4)。なお、EVG 含有 ART を開始した PWH の場合はほとんどの対象者が TAF 含有 ART だったため TAF の有無による比較は行わなかった。

考 察

人種の多様性は PWH の体重変化に影響を与えるが、ア

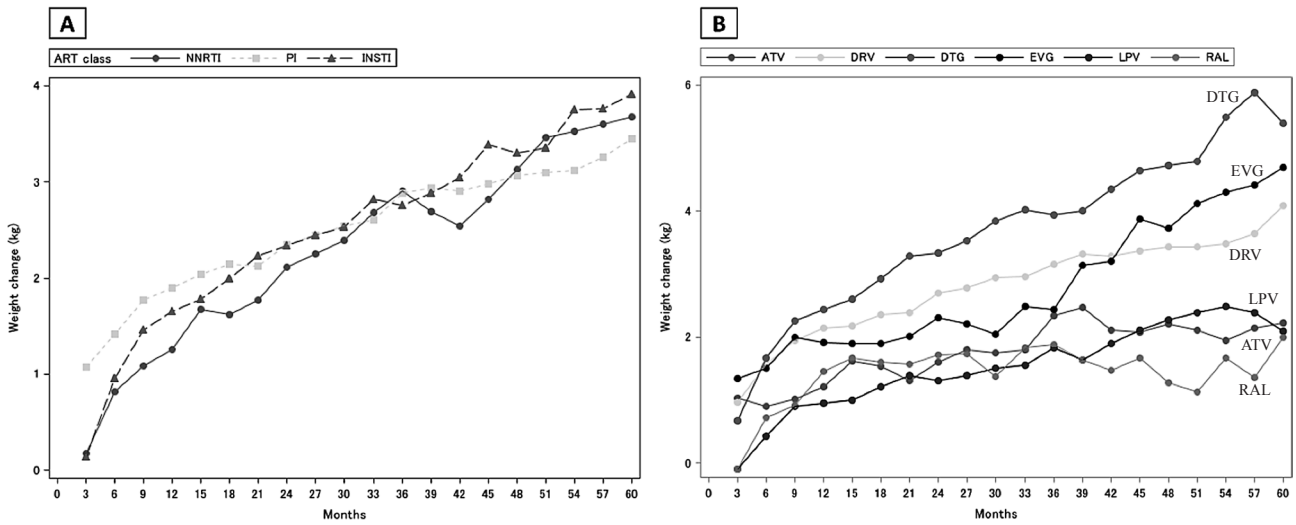


図 1 5 年間の ART 開始後の体重変化の推移。(A) ART クラスごと、(B) キードラッグごと

Least squares mean weight change stratified by each ART class (A) or each key drug (B) at 3-month intervals, adjusting for age, sex, ART initiation year, body weight, VL, and CD4 T-cell count.

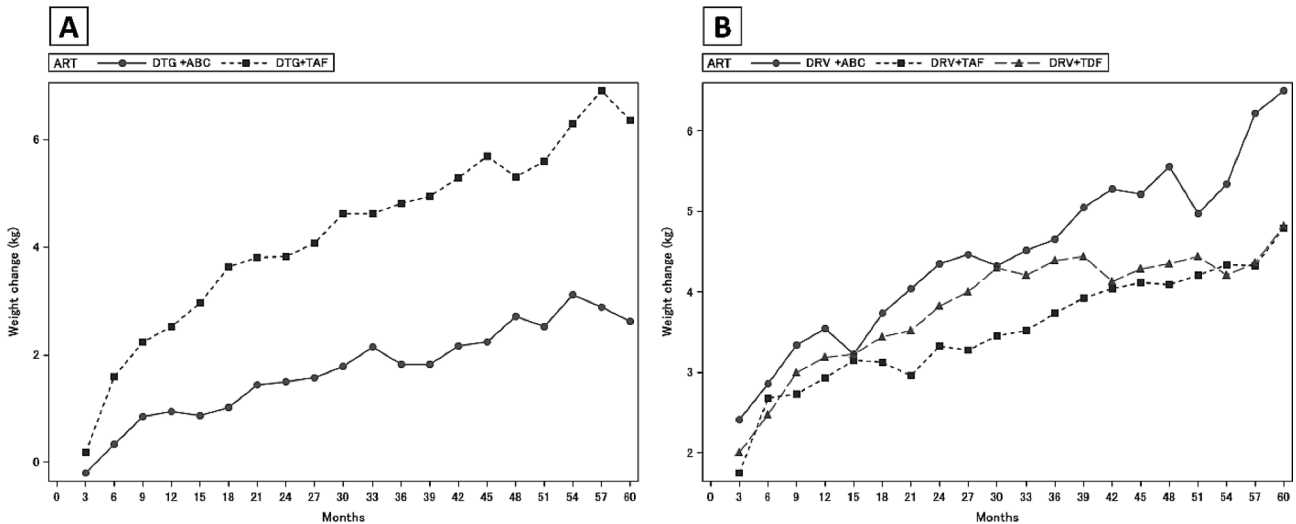


図 2 DTG 含有 ART (A) と DRV 含有 ART (B) でのバックボーン薬ごとの体重変化の推移

Least squares mean weight change in participants taking DTG-based regimens (A) or taking DRV-based regimens (B), stratified by backbone used at 3-month intervals, adjusting for age, sex, ART initiation year, body weight, VL, and CD4 T-cell count.

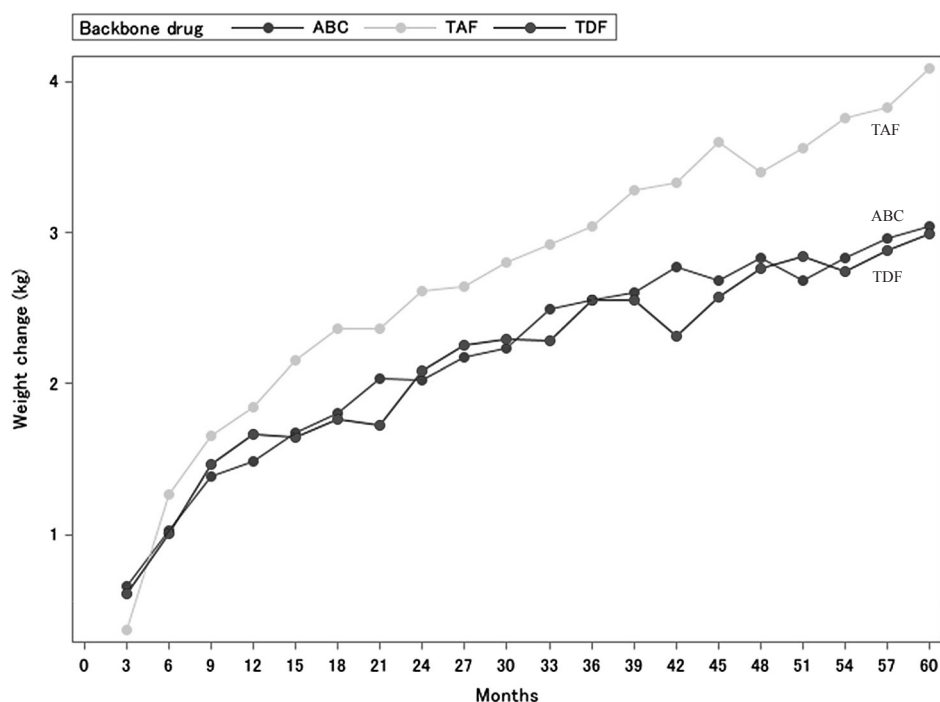


図3 バックボーン薬ごとの体重変化の推移

Least squares mean weight change stratified by each backbone class at 3-month intervals, adjusting for age, sex, ART initiation year, body weight, VL, and CD4 T-cell count. ART, antiretroviral therapy; ABC, abacavir; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; CD4, Cluster of Differentiation; VL, viral load.

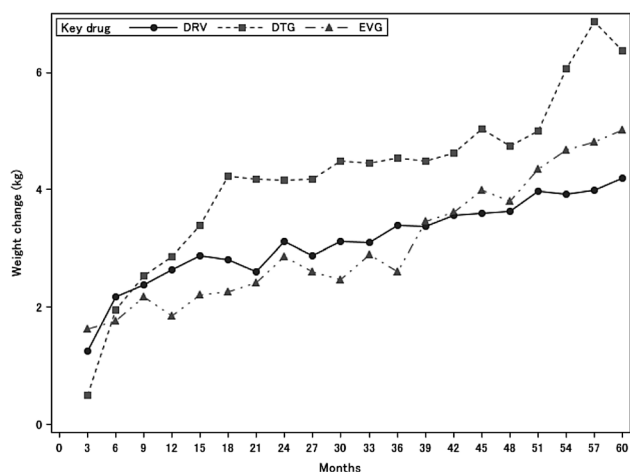


図4 キードラッグと TAF/FTC の有無ごとの体重変化の推移

Least squares mean weight change stratified by each key drug plus tenofovir alafenamide at 3-month intervals, adjusting for age, sex, ART initiation year, body weight, VL, and CD4 T-cell count. ART, antiretroviral therapy; DRV, darunavir; DTG, dolutegravir; EVG, elvitegravir; CD4, Cluster of Differentiation; VL, viral load.

アジア人の PWH での ART 開始後の体重増加に関する長期的なデータは十分ではない。本研究では、アジア人を対象としており、その中で DTG と TAF/FTC を開始した PWH は、3 年後と 5 年後の両方で最も体重が増加していた。これらの結果は、DTG 含有 ART が DTG 以外の INSTI または PI 含有 ART よりも体重増加が有意に大きいこと、DTG と TAF 含有 ART で開始した PWH はそれ以外の ART よりも体重増加が大きいことやバックボーン薬の中で TAF 含有 ART は、ABC または TDF 含有 ART よりも体重増加と関連していることが先行研究の結果と一致していた<sup>13~20</sup>。また EVG および DRV 含有 ART を開始した PWH は、RAL 含有 ART を開始した PWH よりも体重が増加した。この結果は、RAL 含有 ART が EVG 含有 ART よりも体重増加と関連していたという先行研究の結果とは異なっていた<sup>13~15</sup>。しかし、本研究で RAL 含有 ART を開始した PWH の体重増加が先行研究の結果と異なっていた理由としては、人種による差、サンプルサイズが小さかったこと、治療開始時に RAL 開始群で BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> の人が多かったことが影響しているかもしれない。治療開始時の BMI が低いことは、ART 開始後の BMI の上昇と相関があると報告されている<sup>21</sup>。バックボーン薬の種類により体重

増加は異なると報告されているが<sup>15,17,19,20</sup>、本研究では、DRV をキードラッグとした場合に TAF/FTC, TDF/FTC, ABC/3TC のいずれと併用しても体重増加に有意な差は認めなかった。特に DRV とそれぞれ TAF/FTC 群と TDF/FTC 群との間でも有意な差は見られなかった。

DRV 含有 ART は TAF の血中濃度を上昇させるため、TAF の用量を 10 mg へと減量させている<sup>22</sup>。一方 TDF を使用する場合はこのような減量はしないため、減量の有無の違いは本研究の DRV における結果と関連している可能性はある。

著者らの知るかぎり、本研究は、治療歴のないアジア人 PWH の体重増加に対する ART の効果を調査した最初の研究である。その結果として、アジア人の PWH は ART 開始後も 5 年後まで体重が増加し続けていた。これは他の人種における結果と同様である<sup>15</sup>。また先行研究の多くは、ART 開始から 144 週間未満での体重推移に関する報告である<sup>13~15,23,24</sup>。本研究は、体重増加に対するキードラッグの長期効果（最長 5 年；240 週間）について報告しており、3 カ月ごとに体重と検査データの測定による追跡調査を実施した。本研究は後方視的な研究であるが、3 カ月ごとの体重測定データは 96% (26,177/27,267 人) が入手可能であった。米国とカナダで行われた最大のコホートデータは、約 90% の非アジア人（黒人 40%、白人 40%、ヒスパニック 8%）を含み、INSTI と PI を開始した患者は 5 年後にそれぞれ 5.9 kg と 5.5 kg 増加し、DTG-, RAL-, EVG 含有 ART を開始した PWH は 2 年後にそれぞれ 7.2 kg, 5.8 kg と 4.1 kg の体重増加を認めた<sup>13</sup>。一方、98% が非アジア系 PLWH（黒人 36%、白人 58%）の前向きコホートでは、DTG と TAF/FTC および DTG と ABC/3TC で治療した患者は 3 年後にそれぞれ 5.0 kg および 3.5 kg の増加がみられた<sup>23</sup>。これらの結果を参考にすると本研究では、INSTI と PI 含有 ART を開始した患者は 5 年後にそれぞれ 3.8 kg と 3.5 kg の体重増加を認め、DTG, EVG, RAL 含有 ART を開始した患者は 2 年後にそれぞれ 3.2 kg, 2.2 kg, 1.5 kg, DTG と TAF/FTC を始めた患者は 3 年後に 5.2 kg の体重増加を認めたことが示された。先行研究との直接の比較は困難だが DTG と TAF/FTC の組み合わせを除き、体重増加はやや少ない可能性が示唆される。

なお、この研究の解釈にはいくつか注意をしなければならない。まず単施設で行われた研究であり、選択バイアスを考慮する必要がある。キードラッグの種類は ART 開始時期により異なっており、これらは混合効果モデルで調整を行っている。また解析対象者の約 95% が男性である。女性は、男性よりも有意に体重増加と関連していることが示されている。第 3 に、本研究は主に体重増加に焦点を当てているが、日常活動、食事などの他の体重と関連する指

標は評価されていない。また体重増加の結果として、心血管系のイベント、新規の糖尿病や脂質異常症となることは評価できていない。今後はこのような疾患との関連や研究を行った時期にはまだ評価が困難だった新規の INSTI や 2 剤療法などについても評価する必要がある。

## 結 論

アジア人の PWH では、ART 開始後 5 年間は体重増加がみられ、DTG と TAF/FTC の組み合わせは、最も体重増加と関連していた。治療歴のないアジア人の PWH は、非アジア人の PWH と比較して、ART 開始後の体重増加は少ないかもしれない。

## 謝 辞

2022 年度日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞受賞にあたり、ご指導いただきました、国立国際医療研究センター病院エイズ治療研究開発センター岡慎一センター長に深く御礼申し上げます。また、エイズ治療研究開発センターで臨床・研究両面で多大なご協力をいただいたスタッフの皆様に深く感謝申し上げます。

**利益相反**：本研究における利益相反に相当する事項はない。

## 文 献

- 1) Teeraananchai S, Kerr JS, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG : Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy : a meta-analysis. *HIV Med* 18 : 256-266, 2017.
- 2) Gueler A, Moser A, Calmy A, Günthard HF, Bernasconi E, Furrer H, *et al* ; Swiss HIV Cohort Study, Swiss National Cohort : Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland : matched comparison with general population. *AIDS* 31 : 427-436, 2017.
- 3) Tate T, Willig AL, Willig JH, Raper JL, Moneyham L, Kempf M-C, *et al* : HIV infection and obesity : Where did all the wasting go ? *Antivir Ther* 17 : 1281-1289, 2012.
- 4) Kumar S, Samaras K : The impact of weight gain during HIV treatment on risk of pre-diabetes, diabetes mellitus, cardiovascular disease, and mortality. *Front Endocrinol* 2018 ; 9 : 705.
- 5) Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Simberkoff M, Goetz MB, *et al* : Veterans Aging Cohort Study. HIV infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS* 2009 ; 23 : 1227-1234.
- 6) Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, *et al* ; ANRS CO8 APROCO-COPILOTE

- Cohort Study Group : Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS* 26 : 303-314, 2012.
- 7) Sattler FR, He J, Letendre S, Wilson C, Sanders C, Heaton R ; CHARTER Group : Abdominal obesity contributes to neurocognitive impairment in HIV-infected patients with increased inflammation and immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 68 : 281-288, 2015.
  - 8) Herrin M, Tate JP, Akgün KM, Butt AA, Crothers K, Freiberg MS, *et al* : Weight gain and incident diabetes among HIV-infected veterans initiating antiretroviral therapy compared with uninfected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 73 : 228-236, 2016.
  - 9) United States Department of Health and Human Services Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV : 2023. Available at : <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new> (Accessed March 29, 2023).
  - 10) The European AIDS Clinical Society : EACS produces Guidelines for the management of people living with HIV (PLWH) in Europe. 2022. Available at : <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/> (Accessed March 29, 2023).
  - 11) 抗 HIV 治療ガイドライン. <https://hiv-guidelines.jp/index.htm> (Accessed March 29, 2023)
  - 12) HIV 感染症「治療の手引き」第 26 版. (Accessed March 29, 2023)
  - 13) Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, Castilho JL, Hulgán T, Raffanti SP, *et al* : Greater weight gain in treatment-naive persons starting dolutegravir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 70 : 1267-1274, 2020b.
  - 14) Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, Palella F, Moore RD ; AltoffKN North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) : Weight gain among treatment-naive persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *J Int AIDS Soc* 23 : e25484, 2020a.
  - 15) Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, *et al* : Weight gain following initiation of antiretroviral therapy : risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis* 71 : 1379-1389, 2020.
  - 16) Calza L, Colangeli V, Borderi M, Bon I, Borioni A, Volpato F, *et al* : Weight gain in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients starting a regimen including an integrase strand transfer inhibitor or darunavir/ritonavir. *Infection* 48 : 213-221, 2020.
  - 17) Gomez M, Seybold U, Roeder J, Härter G, Bogner JR : A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015-2017. *Infection* 47 : 95-102, 2019.
  - 18) Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, *et al* : Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 381 : 803-815, 2019.
  - 19) Mallon PW, Brunet L, Hsu RK, Fusco JS, Mounzer KC, Prajapati G, *et al* : Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U.S. cohort study. *J Int AIDS Soc* 24 : e25702, 2021.
  - 20) Kanda N, Okamoto K, Okumura H, Mieno M, Sakashita K, Sasahara T, *et al* : Outcomes associated with treatment change from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in HIV-1-infected patients : a real-world study in Japan. *HIV Med* 22 : 457-466, 2021.
  - 21) Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, Orofino G, Passerini S, Madeddu G, *et al* ; CISAI Study Group : Weight gain : a possible side effect of all antiretrovirals. *Open Forum Infect Dis* 4 : ofx239, 2017.
  - 22) Begley R, Das M, Zhong L, Ling J, Kearney BP, Custodio JM : Pharmacokinetics of tenofovir alafenamide when co-administered with other HIV antiretrovirals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 78 : 465-472, 2018.
  - 23) Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C ; GS-US-380-1489, GS-US-380-1490 Study Investigators : Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection : week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV* 7 : e389-400, 2020.
  - 24) Calza L, Colangeli V, Borderi M, Bon I, Borioni A, Volpato F, *et al* : Weight gain in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients starting a regimen including an integrase strand transfer inhibitor or darunavir/ritonavir. *Infection* 48 : 213-221, 2020.