

HIV感染症 「治療の手引き」

〈第19版〉

2015年12月発行

日本エイズ学会
HIV感染症治療委員会

<http://www.hivjp.org/>

利用される
皆様へ

この「治療の手引き」は、欧米で公表されたガイドラインや2015年11月までに得られた臨床知見をもとに、国内のHIV診療医師がそれぞれの経験を加えてまとめたものです。HIV感染症の治療は確立されたものではなく、治療成績や新しい知見とともに今後さらに変わっていくと考えられるため、本手引きの内容も順次改訂する予定です。

HIV感染症治療の理解のために

HIV (human immunodeficiency virus) 感染症の治療は、抗HIV薬の開発、そしてそれらの薬剤を用いた抗HIV療法 (ART: antiretroviral therapy) によって、大きな進歩を遂げた。また、ウイルスの増殖と免疫細胞 (CD4陽性リンパ球) の破壊を抑制することにより、AIDS (acquired immune deficiency syndrome) による死亡数とAIDS関連疾患の発現頻度は著しく減少した。

現在使用可能な抗HIV薬は20種類を超え、服薬が簡便な薬剤 (1日1回投与、少ない剤数、配合剤、食事の影響なし等) や耐性ウイルスにも有効な新薬の開発など、さまざまな改善が行われているが、いずれもHIV複製を抑制するもののHIVの排除はできない。他方で、早期 (CD4陽性リンパ球数 $>350/\text{mm}^3$) の治療開始が予後の改善につながり、さらに二次感染予防にも寄与することから、近年になって治療は早期化・長期化している。また新しいクラスの治療薬がARTに加わるなどして、最適と考えられるHIV感染症の治

療の方針はいまだに年々変化しており、かつ流動的である。

そうしたなかであって、この「治療の手引き」は、HIV診療の経験が少ない、もしくは経験のない医療者が、HIV感染症治療の原則となる事項の全体像を把握できるように編集されている。実際のHIV診療を行う場合には、その時点における最良の治療方針や情報を医療者と患者が共有する必要がある。診療経験豊富な医療者の助言を求めるとも決して忘れてはならない。巻末 (38ページ) に参考資料として、主要文献とダウンロード可能なホームページアドレスを示した。

今回の第19版は、米国DHHSのHIV感染症治療ガイドライン¹⁾ (2015年4月8日発行) などを踏まえ更新した。

この「治療の手引き」が日本におけるHIV感染症治療について理解を深める一助となれば幸いである。

2015年12月

日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会

※本治療の手引きに記載されている“HIV”とは、断りのない限りHIV-1を指す。

1) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents: April 8, 2015 (<http://aidsinfo.nih.gov/>)

下記ホームページで、HIV感染症「治療の手引き」を無料で閲覧・ダウンロードいただけます。

<http://www.hivjp.org/>

日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会 RESEARCH GROUP for THERAPY of HIV INFECTION

●代表幹事

木村 哲 東京医療保健大学・大学院 学長
満屋 裕明 熊本大学大学院 生命科学部 血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部 教授
国立国際医療研究センター 理事・臨床研究センター センター長
白阪 琢磨 国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS先端医療開発センター センター長

●会員 (50音順)

味澤 篤 東京都保健医療公社 豊島病院 副院長
今村 顕史 がん・感染症センター都立駒込病院 感染症科 部長
上平 朝子 国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS先端医療開発センター 感染症内科
内海 眞 国立病院機構東名古屋病院 院長
遠藤 知之 北海道大学病院 血液内科 講師
岡 慎一 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 センター長
淵 永博之 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 治療開発室長
菊池 嘉 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 臨床研究開発部長
鯉 渕 智彦 東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科 診療科長・講師
高田 昇 広島文化学園大学大学院 看護学研究科 教授
高松 純樹 日本赤十字社 東海北陸ブロック血液センター 所長

立川 夏夫 横浜市立市民病院 感染症内科長
田邊 嘉也 新潟大学 医歯学総合病院 感染管理部 副部長
根岸 昌功 ねぎし内科診療所 院長
日笠 聡 兵庫医科大学 血液内科 講師
福武 勝幸 東京医科大学 臨床検査医学講座 教授
藤井 毅 東京医科大学 八王子医療センター 感染症科 教授
松下 修三 熊本大学エイズ学研究センター センター長
安岡 彰 大村市民病院 副院長
山本 政弘 国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV総合治療センター 部長
山元 泰之 東京医科大学 臨床検査医学分野 臨床准教授
横幕 能行 国立病院機構名古屋医療センター エイズ診療科 医長

●編集協力 (50音順)

伊賀 陽子 兵庫医科大学病院 精神科神経科
外川 正生 大阪市立総合医療センター
小児医療センター 小児総合診療科・小児救急科部長
永井 英明 国立病院機構東京病院 外来診療部長
宮澤 豊 東京医科大学 産科婦人科学講座客員教授
東京都立大塚病院 メディカルアドバイザー

● HIV感染症治療の原則 ●

- 治療目標は血中ウイルス量 (HIV RNA量) を検出限界以下に抑え続けることである
- 治療は原則として3剤以上からなるARTで開始すべきである
- 治療により免疫能のいくつかの指標が改善しても治療を中止してはならない

● HIV感染症治療の留意点 ●

- 患者個々の状態や環境に応じた治療戦略をたてる
- ARTの効果維持にはアドヒアランスが重要である
- 現在のARTはHIVの増殖を強力に抑制するが、体内から排除するものではない
- 患者にその時点での最新・最良の治療情報を提供する
- 効果的なARTは二次感染の予防にもなる
- 治療開始にあたっては医療費助成制度の活用を図る

CONTENTS

■ HIV感染症治療の理解のために..... 2	■ アドヒアランスが治療の決め手 22
HIV感染症治療の原則	■ 抗HIV薬に対する耐性と薬剤耐性検査 23
HIV感染症治療の留意点	薬剤耐性とは何か
■ HIV感染症「治療の手引き」第19版 What's new 4	薬剤耐性検査の種類
■ HIV感染症の経過、指標とその検査 6	薬剤耐性検査をいつ行うか
HIV感染症の経過 (病期)	既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異
HIV感染症の病態把握の指標	■ HIV指向性検査 25
HIV感染症の診断	■ 治療に注意すべき患者グループ 26
妊婦検査などのスクリーニング検査	肝炎ウイルス重複感染
急性HIV感染症/HIV感染早期の診断	結核合併例
早期診断の重要性	悪性腫瘍合併例
ARTによる二次感染予防：HPTN 052について	50歳を超える患者
感染予防カウンセリングの必要性	思春期・青年期
■ 抗HIV療法の目標 9	■ 妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防 31
抗HIV療法 (ART)	妊産婦に対する治療の基本
治療戦略のあらまし	妊婦に対して使用する抗HIV薬および注意点
■ 抗HIV療法をいつ開始するか 10	母子感染予防のための分娩時の母体へのAZT投与とプロトコル
治療開始基準	計画的帝王切開
急性HIV感染症/HIV感染早期の治療開始	■ HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理 33
日和見感染症合併時のART開始時期	母子感染予防のための分娩時の新生児への抗HIV薬投与とプロトコル
免疫再構築症候群	出生児の感染の有無の検査
■ 抗HIV療法をどう行うか 12	HIV感染児のモニター
3剤以上を併用する抗HIV療法 (ART)	HIV感染児の治療
1日1回療法	■ HIV感染症に伴う長期の非感染性合併症の予防と管理 35
薬物相互作用	HIV感染症と長期非感染性合併症
抗HIV薬の主な副作用	HIV感染者の非感染性合併症の原因と抗HIV療法
副作用による治療変更	主な非感染性合併症とそのモニタリング
■ 効果が不十分な場合 20	医療費助成制度 37
治療失敗の定義	参考資料 38
治療失敗時の評価	
治療失敗への対処	

HIV感染症「治療の手引き」第19版 What's new

～第18版からの主な改訂箇所～

主な改訂箇所と理由を、ページの若い順に以下に紹介します（重要な順ではないことに留意）。

全ての改訂・修正箇所を赤字で示したPDFを、当委員会WEB <http://www.hivjp.org/> で公開します（2016年1月公開予定）。

表5:初回療法として推奨されるARTと1日投与剤数

12ページ

DHHSガイドラインの推奨されるARTの改訂に伴い、「推奨される組合せ」「代替の組合せ」「その他の組合せ」の変更を行った。また、EFV、TDFについての注意点を追加した。

TDFおよびABCが使用できない場合

13ページ

「禁忌である場合」を「使用できない場合」と表現を改めた。また、使用できる薬剤の組合せをDHHSガイドラインに合わせて変更した。

表6:日本で承認されている抗HIV薬

13ページ

新規配合剤の記載を追記し、記載順を見直した。

表7:初回療法に推奨されている抗HIV薬の利点と欠点

14～15ページ

配合剤の記載を追加し、記載順を見直した。

1日1回療法

17ページ

新規配合剤の記載を追加した。

表9:1日1回投与が可能な抗HIV薬

17ページ

新規配合剤の記載を追記し、記載順を見直した。

薬物相互作用

18ページ

薬理学的観点からみた薬物相互作用のメカニズムの記載を追加した。

重複感染者のHCV感染症の治療	27ページ
新規抗HCV薬の記載を追加した。	
表13:抗HIV薬と抗HCV薬の併用可否	27ページ
DTG、SOF、SOF/LDVにおける併用可否を追加した。	
表14:抗HIV薬と抗結核薬（RFP、RBT）の併用可否と投与量	28ページ
DHHSガイドラインに合わせて変更した。	
妊婦に対して使用する抗HIV薬および注意点	32ページ
DHHSガイドラインの改訂に伴い、NVPに対する記載を削除した。	
表17:妊婦に対する抗HIV薬の推奨度	32ページ
DHHSガイドラインの改訂に伴い、各薬剤における推奨度の変更を行った。	
表18:HIV感染児のART開始の推奨基準	34ページ
DHHSガイドラインの改訂に伴い、抗HIV療法の開始基準と推奨度の変更を行った。	
表19:HIV感染児の初回治療に推奨されるART	34ページ
DHHSガイドラインの改訂に伴い削除し、「米国DHHSガイドラインを参照のこと」との記載を追加した。	

HIV感染症の経過、指標とその検査

● HIV感染症の経過（病期）●

HIV感染症は、HIVが免疫担当細胞（主としてCD4陽性リンパ球）に感染し、免疫系が徐々に破壊されていく進

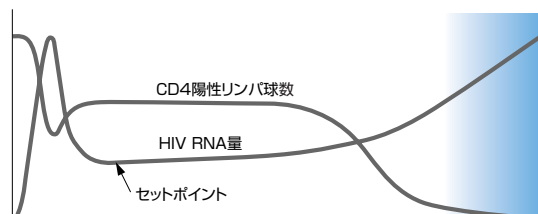
行性の伝染性疾患である。無治療例では、①感染初期（急性期）、②無症候期、③AIDS発症期の経過をたどる（図1）。

感染初期（急性期）：初感染したHIVは、急激に増殖する。患者には発熱、倦怠感、筋肉痛、リンパ節腫脹、発疹といったインフルエンザ様の症状がみられることがあるが、数週間で消失する。

無症候期：急性期症状の消失後もウイルスは増殖を続けるが、宿主の免疫応答により症状のない平衡状態が長期間続くことが多い。この無症候期でもHIVは著しい速度（毎日100億個前後のウイルスが産生される）で増殖しており、骨髄からリクルートされてくるCD4陽性リンパ球は次々とHIVに感染して、平均2.2日で死滅するとされている。

AIDS発症期：ウイルスの増殖と宿主の免疫応答による平衡状態がやがて破綻し、血中ウイルス量（HIV RNA量）が増加、CD4陽性リンパ球数も減少、免疫不全状態となって、感染者はAIDSを発症する。

図1 HIV感染症の経過



①感染初期（急性期） ②無症候期 ③AIDS発症期

HIV RNA量 → HIV感染症の進行速度を示す
CD4陽性リンパ球数 → 感染者の免疫状態を示す

● HIV感染症の病態把握の指標 ●

HIV感染症では、血中ウイルス量（HIV RNA量）とCD4陽性リンパ球数が病態の程度や経過を把握する指標となる

（表1）。治療の開始や変更の際に参考となる検査や他の感染症を確認する検査なども重要である。

CD4陽性リンパ球数

CD4陽性リンパ球数は、HIVによって破壊された宿主の免疫応答能の残存量を示し、その時点における病態の程度を把握する指標となる。健康成人では700～1,300/mm³であり、HIVに感染し200/mm³未満になると免疫不全状態となり、種々の日和見疾患を発症しやすくなる。CD4陽性リンパ球数は抗HIV療法（ART）開始を考慮する際の最も重要な指標である。測定値は変動があるため、複数回の検査による判定が必要である。

血中ウイルス量（HIV RNA量）

血中ウイルス量はHIV感染症の進行予測の指標となる。感染成立後急激に増加した後、宿主の免疫応答が発動すると減少し、感染約6ヶ月後にはある一定レベルに保たれる。このウイルス量をセットポイントと呼び、高値であるほど病気の進行が早い。男性に比べ女性のほうが低値との報告がある。血中ウイルス量は、血中のHIV RNAコピー数で表され、治療開始の判断や抗HIV薬の効果判定、治療変更の判断などに利用される。測定誤差があり、その変動を考慮したうえで評価すべきである。

表1 血中ウイルス量測定およびCD4陽性リンパ球数測定の適応・頻度に関する推奨（目安）

治療の段階	血中ウイルス量測定	CD4陽性リンパ球数測定
ART開始前	・初診時 ・ARTの開始が延期される場合、ART開始前に繰り返し測定 ・ART開始前における繰り返し測定は適宜	・初診時 ・ARTの開始が延期される場合、3～6ヶ月ごと
ART開始後	ART開始後2～4週間以内（8週を超えない）の測定が望ましく、その後、ウイルス量が抑制されるまで4～8週間ごとに測定	ART開始から3ヶ月後、その後3～6ヶ月ごと
ウイルスが抑制されている患者において副作用またはレジメン単純化のためにARTを変更した場合	ART変更後4～8週間に測定し、新しいレジメンの有効性を確認	3～6ヶ月ごと
ウイルス学的失敗のためにARTを変更した場合	新ART開始後2～4週間以内（8週を超えない）の測定が望ましく、その後、ウイルス量が抑制されるまで4～8週間ごとに測定。ウイルス抑制ができない場合は、繰り返し測定を3ヶ月ごと、または必要であればより頻繁に行う。	3～6ヶ月ごと
ART中で検出可能なウイルス血症（繰り返しHIV RNA量>200コピー/mL）がみられる場合	3ヶ月ごと、または臨床的に必要であればより頻繁に行う。	3～6ヶ月ごと

● HIV感染症の診断 ●

HIV感染症の診断には、血清中の抗HIV抗体やHIV（抗原や遺伝子）の検査が行われる。まず高感度のスクリーニング検査を行う。その際、急性感染の可能性を否定できない場合は、必ず抗原抗体同時測定が可能なスクリーニング検査を行う。診断は日本エイズ学会と臨床検査医学会が作成したガイドラインに従って行う¹⁾。スクリーニング検査には偽陽性が約0.3%に認められるため、陽性の場合にはウエスタンブロット（WB）法とHIV RNA量の確認の検査を同時に行い、診断を確定する。イムノクロマトグラフ法を用いた15分で結

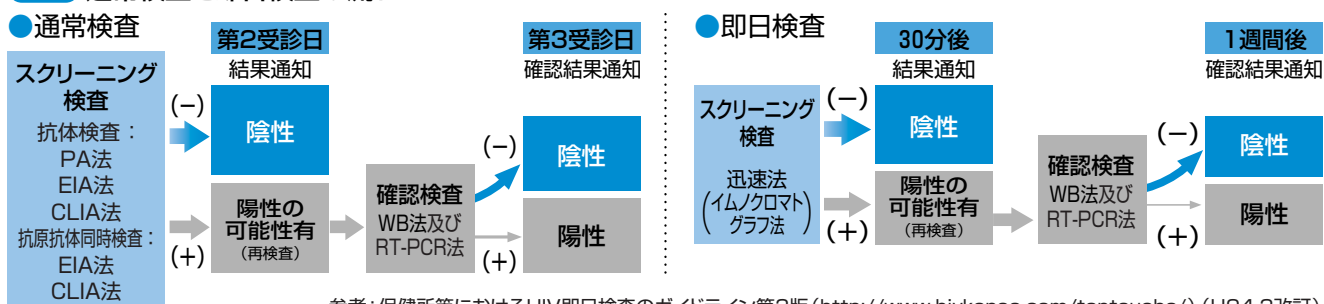
果が得られる簡易迅速抗体検査キット（ダイナスクリーン[®]・HIV-1/2、エスプライン[®] HIV Ag/Ab）によるスクリーニング検査もあり、一部の保健所や医療機関で即日検査が行われている（図2）。即日検査導入により検査の利便性が高まり、自発的検査の増加を促し、感染者の早期発見に寄与する可能性が大きいと期待されるが、この検査の偽陽性率は約1%である。

保健所などのHIV検査については、「HIV検査・相談マップ」²⁾で検索できる。

1) 山本直樹, 宮澤幸: 診療におけるHIV-1/2感染症の診断ガイドライン2008. 日本エイズ学会誌11 (1), 70-72, 2009

2) HIV検査・相談マップ (<http://www.hivkensa.com/>) 「HIV検査相談体制の充実と利用機会の促進に関する研究」(研究代表者 加藤真吾)

図2 通常検査と即日検査の流れ



参考：保健所等におけるHIV即日検査のガイドライン第3版 (<http://www.hivkensa.com/tantousha/>) (H24.3改訂)

妊婦検査などのスクリーニング検査で陽性となった受検者では十分な配慮が必要

上述の通りスクリーニング検査には偽陽性が認められるため、検査実施前にこの点を十分説明することが大切である。特に妊婦では本人のみならず家族やパートナーへの影響が大きく、慎重な対応が望まれる。国

内の調査¹⁾によると、妊婦における真のHIV陽性率は0.0085%、スクリーニング検査陽性の妊婦のうちの真の陽性は約8.3% (7/84) であった。

1) 山田里佳ら：日本性感染症学会誌 19 (1), 122-126, 2008

● 急性HIV感染症/HIV感染早期*の診断 ●

HIV感染後2～6週間（急性期）に、50～90%の感染者に何らかの症状がみられる。いずれもHIV感染に特異的な症状ではないが、表2に示す感染を疑わせるエピソードが最近あった患者では、早期発見のためにHIV検査を行うこ

とが望ましい。急性感染を疑えば、抗原・抗体同時測定法（第4世代）に加えHIV-1のウイルス量測定（RT-PCR法）を考慮する。いずれの場合もその後の抗体検査で感染の有無を最終的に確認すべきである。

* “HIV感染早期”とは

“HIV感染早期”とは、HIV感染症の急性期（HIV感染直後およびセロコンバージョン前）ならびに最近（6ヶ月以内）のHIV感染をさす。なお、米国疾病管理予防センター（CDC）の病期分類（2014年4月改訂）¹⁾には、CD4陽性リンパ球数を基準に分類される病期1～3とは別に、感染早期をさす病期0が加えられた。病期0はHIV確認検査で陽性となる前6ヶ月以内の症例で、病原検査ま

たは抗体検査陰性、あるいは判定保留の場合、もしくは病原検査陽性で抗体検査陰性あるいは判定保留の場合と定義される。病期0を設けたことで、感染から数ヶ月以内に診断された患者数を日常的にモニタリングすることが可能となった。病期0の患者は、最も感染性が高い（ウイルス量が極端に多く、感染拡大防止策が最も有効と考えられる）ため、その管理は重要である。

1) MMWR Recomm Rep: Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection-United States, 2014: April 11, 2014

早期診断の重要性

早期の治療開始は、免疫力の低下を予防し、また新たな感染を阻止することが示されていることから、感染の早期発見の重要性が強調されている(10ページ参照)。早期治療による患者の予後改善を示した大規模試験が複数発表され、またHIVの二次感染も予防できることを示す大規模試験も発表されている(下記 HPTN 052 参照)。そのため、早期診断の重要性がこれまで以上に増しており、HIV検査機会の拡大に今まで以上の努力を傾注すべきである。

HIV検査には、受検者が自ら希望して行う自発検査と、医療者が受診者に勧める検査がある。自発検査は保健所等での無料・匿名検査、保健所やクリニックでの即日検査、無料検査イベントなどとして行われている。全ての医療者が検査に積極的に取り組むべきで、受診者の症状やリスクに注意を払い、早期発見に

努める必要がある。米国では検査をさらに積極的に進めるため、"opt-out"検査*(感染リスクを問わず全ての受診者に検査を勧め、検査を希望しない時にのみ署名をもらう)が推奨されている。感染初期の急性HIV感染症の症状については表2を参照。感染初期以降の患者の発見について、AIDS指標疾患**以外では、次のような症状がHIV感染症発見の契機となることが多い；性感染症(STI)の現病・既往歴、反復性帯状疱疹、A型肝炎、B型肝炎、赤痢アメーバ症、脂漏性皮膚炎、口腔内カンジダ症、乾癬、掻痒性丘疹、不明熱・下痢等。なお、間質性肺炎等のAIDS関連疾患と鑑別が難しい症状がある場合やSTIが認められる(既往を含む)か疑われる場合でHIV感染症を疑う場合、HIV検査は保険適応となる。陽性診断後に陽性者が確実に医療機関を受診するよう、十分な説明を行うことが重要である。

*"opt-out"検査："opt-out"は「選択的離脱」の意味。CDCは、施設でのスクリーニング目的のHIV検査での陽性率が0.1%未満である事が示されない限り、13～64歳の患者にHIV検査を実施すべきとしていた。ただ、1,000人実施して陽性者が1人未満であれば強く勧めないともしていた。しかし、2012年にこの制限は撤廃され、15～65歳の全てに"opt-out"検査が認められる方向が示された(Bayer R et al.; NEJM 368(10): 881-884, 2013.)。なお、国立病院機構大阪医療センターにおいてこれまで1,000人以上に行った術前検査での陽性率は0.1%未満であった。

**AIDS指標疾患：現在23疾患が規定されている。

サーベイランスのためのHIV感染症/AIDS診断基準等における疾患名等について http://api-net.jfap.or.jp/library/MeaRelDoc/03/images/070808_03.pdf

表2 急性HIV感染症の症状

●急性HIV感染症を疑う：HIV曝露危険度の高い行動の2～6週後にみられる兆候あるいは症状

以下の兆候・症状・臨床検査所見が単独あるいは複合してみられる

発熱(96%)、リンパ節腫脹(74%)、咽頭炎(70%)、皮疹(70%)、筋肉痛/関節痛(54%)、頭痛(32%)、下痢(32%)、嘔気・嘔吐(27%)など¹⁾

HIV曝露危険度の高い行動とは、HIV感染者あるいはHIV感染のリスクを有する人との性的接触、麻薬静注などにおける注射器などの共有、HIVが含まれる可能性のある体液への粘膜などの曝露が挙げられる

●鑑別診断：EBウイルス(EBV)および非EBV(サイトメガロウイルスなど)感染による伝染性単核球症、インフルエンザ、ウイルス性肝炎、連鎖球菌感染症、梅毒など

1) Dybul M et al.; Ann Intern Med 137(5 Pt 2): 381-433, 2002

ARTによる二次感染予防：HPTN 052について¹⁾

HPTN 052 は、the HIV Prevention Trials Network (HPTN) が、カップルの片方のみがHIVに感染しておりCD4陽性リンパ球数が350～550/mm³である感染者を対象として実施した第Ⅲ相無作為化臨床試験で、HIV感染者に対するARTが非感染パートナーへの二次感染を防ぐか否かを検討した試験である。本試験には9ヶ国、13施設の1,763組が参加したが、97%がヘ

テロセクシャルであった。CD4陽性リンパ球数が250/mm³未満まで減少またはAIDS指標疾患を発症してからARTを開始したグループに対して、ARTを直ちに開始したグループではパートナーへの感染が96%減少していた。この結果は、ARTは感染者のHIV増殖を抑制するだけではなく、パートナーへのHIV二次感染を強力に阻止することを示している。

1) Cohen MS et al.; NEJM 365(6), 493-505, 2011

感染予防カウンセリングの必要性

HIV患者への予防カウンセリングは、治療中であっても必ず行わなければならない。ARTによりHIV RNA量が検出限界以下に抑えられていても、二次感染の危険性があるからである。パートナーへの二次感染の予防、またパートナーからの異なったHIV株感染やSTI感染の予防の必要性やセーフセックスについて十分な理解を得るために、患者やパートナーと繰り返し話し合う必要があ

る。感染予防カウンセリングや挙児希望への対応などについては、医師、看護師、カウンセラーなど多職種連携が必要となる。

パートナーへの影響	HIVの二次感染
自己の健康への影響	異なったHIV株による重複感染(治療失敗のリスク)、別のSTIに罹患(免疫機能への悪影響、STIの重症化・難治化のリスク)

抗HIV療法の目標

● 抗HIV療法 (ART) ●

HIV感染症に対して治療開始を決定したら、原則として、HIV RNA量を検出限界以下に抑え続けることを目標に、強力な抗HIV療法 (ART) を行う。それにより、HIV感染症の進行を抑え免疫能を回復/維持し、QOLとHIV感染に関連した臨床症状を改善し、死亡を減らすことを目指す。またARTによるウイルス抑制により、炎症や免疫活性化を減弱させることで、非感染者に比べて高頻度と報告されている心血管系等の合併症を抑制できる可能性がある。

さらに、ウイルス量を低下させることにより感染者から非感染者への二次感染の減少も期待できる (8ページ「HPTN 052について」参照)。

この目標を達成するには、抗HIV療法に対する服薬アドヒアランスを良好に維持することが重要である (22ページ参照)。アドヒアランスが不良になると薬剤の血中濃度が維持できず、ウイルス増殖が

十分に抑制されなくなり、耐性ウイルス出現が加速されることとなる (図3)。そのほか、表3に示したような点に注意を払う必要がある。

図3 ARTによるHIV RNA量の変化

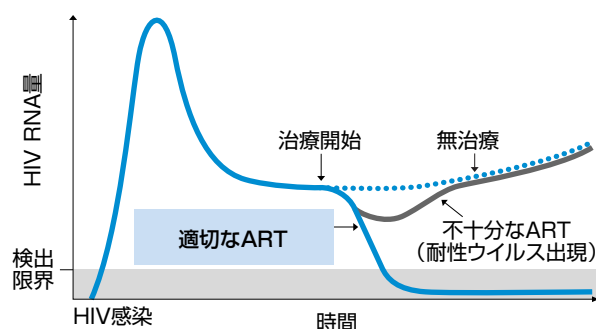


表3 ARTの目標

ARTの目標

- 血中ウイルス量を長期にわたって検出限界以下に抑え続ける
- 免疫能を回復/維持する
- HIVの二次感染の可能性を減少させる
- HIV関連疾患および死亡を減らし生存期間を延長させる
- QOLを改善する

目標達成のために

- 抗HIV薬の服薬アドヒアランスを最大限維持する
- 最も適切な治療戦略をたてる
- CD4陽性リンパ球数が低下しすぎる前に治療を開始する (10ページ参照)
- 将来の治療の選択肢 (抗HIV薬) を考慮する
- 必要に応じて、薬剤耐性検査を実施する (23ページ参照)

● 治療戦略のあらまし ●

● 治療開始時期

ARTによって、AIDS発症および非AIDS合併症の罹患率および死亡率を低下させることができる。抗HIV薬の利便性、安全性が高まったこともあり、これまでより治療開始時期が早まってきている (詳細は10ページ参照)。アドヒアランスは治療効果に大きな影響を与えるため、アドヒアランスを意識しつつ、その時期に最適・最良と考えられるレジメンでの治療開始が重要である。

● 治療開始前の薬剤耐性検査

我が国でも未治療患者の10%程度に薬剤耐性変異が認められている。耐性変異は薬剤の効果に関連するので、治療開始前に耐性検査を行い、適切な治療薬を選択することが重要である (23ページ参照)。

● 初回治療レジメンの選択

12ページに初回治療に推奨されるARTを示した。より利便性の高い薬剤や新薬の登場、安全性の問題などから、初回治療に推奨されるARTの内容は年々変化している。医療者は必ず最新のガイドラインを参照し、その時点で最適・最良と考えられる抗HIV薬を用いて、ARTのレジメンを決定する必要がある。

● アドヒアランスの維持

アドヒアランス低下は治療効果の低下を引き起こす。複雑な服薬レジメンやその患者のライフスタイルに合っていない服薬スケジュール、薬物依存・うつといった患者の要因、受診の中断、疾患・治療の教育やサポートの不足などによりアドヒアランス低下が起こる。治療を開始する前に、最良のアドヒアランスを維持できるように準備・教育する必要がある。

● 長期継続可能な治療法の選択

治療を一時的であれ中断することで予後が悪化し治療を再開しても元のレベルには戻らないことが、大規模試験で明らかとなっている (SMART試験¹⁾)。このことから、長期継続可能な治療法の必要性がこれまで以上に求められるようになった。長期継続可能な治療法の条件としては、1日1回療法など服薬回数や剤数が少ないこと、ライフスタイルに合わせやすいこと、副作用 (特に長期投与による副作用) が少ないことが挙げられる。近年、製剤学的工夫などによる配合剤や服薬剤数・回数の少ない薬剤、食事の影響を受けない薬剤などが登場してきた。医療者は、患者のライフスタイルなどを十分に吟味し、服薬負担がより少ない組合せを提案していく必要がある。

1) SMART Study Group.: NEJM 355 (22), 2283-2296, 2006

抗HIV療法をいつ開始するか

抗HIV療法（ART）が始まった当初は、可能な限り早期の治療開始が推奨されたが、その後煩雑な服薬や副作用がアドヒアランスの障害となることが明らかとなり、2001年以降は治療開始を遅らせる傾向となった。しかし近年、大規模長期間観察コホート試験で①CD4陽性リンパ球数を高く維持できる、②HIV増殖により発症・増悪する可能性のある心血管疾患や腎・肝疾患のリスクを減らせる、③CD4陽性リンパ球数が高くても発症する可能性のあるHIV関連疾

患のリスクを減らせるなど、早期治療が予後をより改善するとの知見が示され、飲みやすく、副作用も少ない薬剤が増えたことなどの理由から、年々治療開始が早期化されている。

一方、治療効果はアドヒアランスに大きく影響を受ける（22ページ参照）。したがって、治療に伴う副作用その他のリスク、QOLなどについて医療者と患者が十分に検討し、十分な服薬準備を行ったうえで治療を開始する必要がある。

● 治療開始基準 ●

ARTは全てのHIV感染者に推奨される。特にAIDS発症患者（HIV関連認知症を含む）、CD4陽性リンパ球数<350/mm³の患者、および神経学的合併症をもつ患者にあっては直ちに治療を開始すべきである。CD4陽性リンパ球数<500/mm³の患者には治療開始が強く推奨され、妊婦、HIV腎症、HBV重複感染のある患者、急速なCD4陽性リンパ球数の減少が認められる患者では、CD4陽性リンパ球数の値に拘らず治療開始が強く推奨される（表4）。また、効果的なARTはHIV感染者からの性的パートナーへのHIV感染を予防することが示されていることから、なんらかの二次感染リスクを有する患者には治療が勧められるべきである。更に、急性日和見感染症患者、特別な治療法がなく抗HIV療法により改善する可能性のある感染症（クリプトスポリジウム症、ミクロスポリジウム症、進行性多巣性白質脳症など）を

有する患者の場合にも、早急な治療開始が推奨される。また、C型肝炎ウイルス（HCV）重複感染者においても治療開始が推奨されるが、HIV感染症治療とHCV感染症治療のいずれを先行するかについて検討する必要がある（27ページ「HCV重複感染」参照）。

治療開始の早期化による一定のリスク（副作用によるQOL低下、薬剤耐性出現など）が懸念されるが、治療開始を遅らせることによる予後の悪化がより強く懸念される。また近年のARTは安全性、効果に優れ、アドヒアランス維持が容易となり、早期からのウイルス抑制でHIV感染による合併症を減らし、生命予後などを改善できることなどから、治療延期と比して早期の治療開始で得られる利益がデメリット（逸失利益）を上回ると考えられてきている。また近年、治療によるウイルス抑制で、HIVの二次感染が抑えられると

表4 未治療患者に対するARTの開始基準

（CD4陽性リンパ球数の単位：/mm³）

状態	ART開始の推奨度
AIDS発症（HIV関連認知症を含む） CD4<350	直ちに治療開始 ⁵⁾
神経学的合併症	直ちに治療開始
CD4が350～500	治療開始を強く推奨 ⁵⁾
CD4>500	治療開始を推奨
妊婦 ¹⁾ 、HIV腎症、HBV重複感染者 ²⁾	治療開始を強く推奨
急速なCD4数減少（例えば年間100を超えるCD4数減少）	治療開始を強く推奨
HCV重複感染者 ³⁾	治療開始を推奨
高ウイルス量（例えばHIV RNA 100,000コピー/mLを超える患者）	治療開始を推奨
急性HIV感染症/HIV感染早期 ⁴⁾	治療開始を推奨
性的パートナーへのHIVの 二次感染（伝播）リスクを有する患者	効果的なARTはHIV感染者から性的パートナーへのHIV感染を予防することが示されているので、なんらかの二次感染リスクを有する患者にはARTが勧められるべきである

1) 妊婦に対するARTについては、31～32ページを参照。

2) HBV重複感染患者に対するARTについては、26ページを参照。

3) HCV重複感染患者に対するARTについては、27ページを参照。

4) 急性HIV感染症/HIV感染早期のARTについては、11ページを参照。

5) 日和見感染症合併時については11ページ参照。

注) HIV患者の治療における経済的負担軽減のための社会資源として「重度心身障害者医療費助成制度」と「障害者自立支援医療制度」とがある。これらの制度の利用のためには身体障害者手帳（免疫機能障害）を取得する必要がある、その手帳の等級により助成の範囲や受けられるサービスの内容が異なる。また、治療開始時のCD4陽性リンパ球数の値によっては助成制度が適用されない場合もある。医療費助成制度については37ページを参照。

の報告(8ページHPTN 052参照)があったが、ART中であつても、コンドームの使用および行動改善の努力を継続しなければならないことを十分に認識させる必要がある。さらに、治療開始前にはアドヒアランスに影響を及ぼしうる問題行動をスクリーニング・治療し、最良のアドヒアランスを維持できるための指導や環境作りが重要である。

なお、ARTは、治療を受ける意思と能力を有する患者

に対して開始すべきである。治療開始の時期については上記の原則を踏まえ、臨床・心理・社会的要因に基づき個々に判断すべきである。

治療開始早期化の重要性が明らかになったことに伴い、早期診断の重要性がより高まったといえる(8ページ参照)。また陽性と判明した患者がHIV診療を受けるようになり、それを継続できるような工夫も重要である。

● 急性HIV感染症/HIV感染早期の治療開始 ●

急性HIV感染症の治療開始は、理論的には急性期症状の緩和、ウイルスセットポイントを下げることによる疾患進行の遅延化、ウイルスリザーバーのサイズ縮小、ウイルス増殖の抑制による薬剤耐性変異株出現の抑制、免疫機能の温存などのベネフィットが示されている。また、感染早期はウイルス量が多いので、治療をすることによりこの期間における

二次感染リスクを大きく減少させることが期待される。一方で薬物毒性、耐性の発現、厳格なアドヒアランスによる治療継続というストレス、QOLに影響する副作用などのリスクも存在する。急性HIV感染症を診断した場合に直ちに治療を開始すべきか否かについては、まだデータが少なく明確ではないが、専門家に相談しながら治療することが望ましい。

● 日和見感染症合併時のART開始時期 ●

● どちらの治療から開始するか

日和見感染症(OI)を合併している場合は、それに対する治療とARTのどちらを先に開始するかを、患者の状態によって決定する。合併症の経過が急性の場合、通常、合併症の治療を優先する。

OIに対する治療から始めたときは、その症状の改善のほか、薬剤の副作用や相互作用、臨床検査値、アドヒアランスの維持が可能かどうかなどを考慮したうえでARTの開始時期を決定する必要がある(結核合併例については28ページ参照)。日和見感染症に対する有効な治療法がない場合は、抗HIV

療法によりアウトカム改善が見込めるので可能な限り早くARTを開始すべきである。

早期ART開始(OI治療開始から14日以内に開始)群では、治療延期(OI治療終了後抗HIV療法開始)群と比較してAIDS進展・死亡が少なく、CD4陽性リンパ球数の回復も早かったとの報告がある¹⁾。免疫再構築症候群等を恐れるあまり必要以上に治療開始を延期することのないよう、適切な抗HIV療法開始時期について、症例ごとに十分な検討を行うべきである。

1) Zolopa A R et al.: PLoS ONE 4 (5), e5575, 2009

● 免疫再構築症候群 ●

ART開始から16週程度までにみられる炎症を主体とした病態。OI、あるいはAIDS関連悪性腫瘍、肝炎などの増悪症状を示すが、症状は非典型的であることが多い。HIV RNA量の著減とCD4陽性リンパ球数の増加に伴うことが多く、免疫応答能の改善に関連していると思われる。

ARTを続行して軽快することもあるが、ステロイドや抗炎症薬、抗菌薬、抗ウイルス薬の投与を必要とすることもある。ARTは極力継続すべきであるが、場合によっては中止を必要とすることもある。

抗HIV療法をどう行うか

● 3剤以上を併用する抗HIV療法 (ART) ●

HIV感染症の治療では、抗HIV薬3剤以上を併用した強力なARTを行う。初回治療では、NNRTI+NRTI、PI+NRTIあるいはINSTI+NRTIのいずれかの組合せを選択

する。初回治療患者に推奨されるARTの組合せを表5に、日本で現在承認されている抗HIV薬を表6に示す。

INSTI：インテグラーゼ阻害薬、PI：プロテアーゼ阻害薬、NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害薬、NRTI：核酸系逆転写酵素阻害薬

表5 初回療法として推奨されるARTと1日投与剤数

- キードラッグ (INSTI、NNRTI、もしくはブーストPI) とバックボーン (TDF/FTCあるいはABC/3TCのいずれか) から1つを選択する。

各薬剤の () 内の数字は標準的な1日投与剤数 (配合剤がある場合はそれを用いた数を記載) であり、必要に応じて増減を検討する。
ABC/3TCについてはエブリコム® (1日1錠)、TDF/FTCについてはツルバダ® (1日1錠) といった配合剤を用いると、服薬剤数を減らすことができる。

- 治療開始に関する患者の考え、アドヒアランス、服薬剤数・服薬頻度・食事などの条件、HIV感染症の重症度、副作用、合併症、妊娠、薬物相互作用、コストなどを考慮し、個々の患者に応じて選択する。
- 妊産婦に対するARTについては31ページ参照。

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、アルファベット順 (同ベース内)、/(スラッシュ)：配合剤、() 内は1日投与剤数

推奨される組合せ

ベース	キードラッグ	バックボーン	投与回数 (剤数)
INSTIベース	DTG	/ABC/3TC*	[QD] (1)
	DTG	+TDF/FTC*	[QD] (2)
	EVG/COBI	/TDF/FTC	[QD] (1)
	RAL	+TDF/FTC*	[BID] (3)
PIベース	DRV ¹⁾ +RTV	+TDF/FTC*	[QD] (3)

代替の組合せ

効果的で忍容性はあるが、推奨される組合せと比較して臨床試験のデータが少ないレジメン。しかし、ある患者群では好ましい組合せとなる可能性がある。

PIベース	ATV ²⁾ +RTV	+TDF/FTC*	[QD] (4)
	DRV ¹⁾ +RTV	+ABC/3TC*	[QD] (3)
NNRTIベース	EFV ³⁾	+TDF/FTC*	[QD] (2)
	RPV	/TDF/FTC	[QD] (1)

その他の組合せ

推奨される代替の組合せと比較してウイルス学的活性が低下している可能性がある。臨床試験のデータが少ないレジメン。しかし、ある患者群では好ましい組合せとなる可能性がある。

INSTIベース	RAL	+ABC/3TC*	[BID] (3)
PIベース	ATV ²⁾ +RTV	+ABC/3TC*	[QD] (4)
	LPV/r	+ABC/3TC*	[QD or BID] (5)
	LPV/r	+TDF/FTC*	[QD or BID] (5)
NNRTIベース	EFV ³⁾	+ABC/3TC*	[QD] (2 or 4)
TDFおよびABC 使用不可時	RAL+DRV ¹⁾ +RTV		[BID] (3)
	LPV/r+3TC*		[QD or BID] (6)

1) DRV：QDで投与する場合は、800mg錠1T
2) ATV：RTV併用時は150mgカプセル2C
3) EFV：600mg錠の場合は1T、200mg錠の場合は3T
* FTCと3TCは互いに変更可能

<INSTI>

・多価カチオンを含む製剤と同時に投与すると、INSTIの血中濃度が低下する可能性がある。

DTG：

・血清クレアチニンが上昇し、クレアチニンクリアランスが低下することがある。

EVG/COBI/TDF/FTC：

・クレアチニンクリアランス70mL/min未満の患者では開始すべきではない。また、投与中にクレアチニンクリアランスが50mL/min未満に低下した場合には、他のレジメンに変更すべきである。

・COBIはCYP3A4阻害薬である。したがって、CYP3A4による代謝を受ける薬剤と併用した場合にはそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある。

・他の抗HIV薬や腎毒性を有する薬剤とは併用すべきではない。

RAL：

・ブーストしたPI、EVG/COBI/TDF/FTCおよびEFVを含むレジメンと比較して薬物相互作用が少ないため、併用薬の多い患者でも使いやすい。

<PI>

ATV+RTV：

・オメプラゾール相当で20mg/日を超える量のプロトンポンプ阻害薬を投与中の患者では使用しない。

DRV+RTV：

・ATV+RTVと異なり高ビリルビン血症、腎結石症、腎毒性または胆石症を引き起こさず、制酸薬と併用できる。

LPV/r：

・妊婦では[QD]は推奨されない。

<NNRTI>

EFV：

・催奇形性の可能性があるため、妊娠の予定や可能性のある女性ではEFVを含まないレジメンを考慮すべきである。

・自殺願望および自殺企図などの関連が報告されており、精神疾患患者への使用は注意を要する。

RPV：

・2NRTIと組合せた場合、HIV RNA量 > 100,000コピー/mLまたはCD4 < 200の患者においてはEFVよりもウイルス学的失敗が多いため、HIV RNA量 < 100,000コピー/mLおよびCD4 > 200の患者にのみ推奨される。

・食事中または食直後に服用する。吸収に胃酸を要するためプロトンポンプ阻害薬との併用は禁忌であり、H₂遮断薬および制酸剤との併用には注意を要する。

<NRTI>

ABC：

・HLA-B*5701を有する患者には使用すべきでない。

・心血管系疾患のリスクの高い患者では注意して使用する。

・HIV RNA量 ≥ 100,000コピー/mLの患者では、ABC/3TCよりもTDF/FTCの方が、ATV+RTVまたはEFVとの組合せでウイルス抑制効果が高いとの報告がある。

TDF：

・腎機能障害リスクの高い合併症・併用薬のある患者、および高齢者では腎機能に注意して使用する。

・骨粗鬆症患者では観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する。

TDF/FTC：

・慢性B型肝炎 (HBV) を合併している患者に効果がある。

●キードラッグに関する新しい知見

<DTG>

新たに承認されたINSTIであるDTGは、主に有害事象その他の理由により中止に至った症例が少なく、未治療患者を対象とした臨床試験成績はRALを含むレジメンに劣らず、またDRV+RTVおよびEFVを含むレジメンよりも優れていた。初回治療では1日1回投与を行う。NNRTI、PI+RTVおよびEVG/COBI/TDF/FTCよりも薬剤相互作用が少ないため、これらの薬剤と相互作用する可能性のある薬物療法を受けている患者において、利点があると考えられる。DTGは、臨床試験での全体的な忍容性は高かったが、クレアチニンの尿細管分泌を減少させるため、本剤の開始直後から、血清クレアチニンがわずかに上昇することもある。なお、臨床試験ではDTGを投与した未治療患者において治療による薬剤耐性の出現はみられず、RALまたはEVGよりも薬剤耐性を獲得しにくいことが示唆された。

●TDFおよびABCが使用できない場合

例えば、腎疾患患者でHLAB*5701を有するか心血管系のリスクが高いなど、バックボーンのTDFおよびABCの

両剤が使用できない場合に限り、DRV+RTV+RAL、LPV/r+3TCの組合せが推奨される。

●バックボーンについて

<ABC/3TC>

ABC/3TCは、外国人ではHLAB*5701保有率が高いこと、心血管系障害との関連性を示唆する報告があることなどから、注意が必要である。しかし日本人では、HLAB*5701保有率が極めて低く、また欧米人と比べ心血管系リスクが低いため、従来から推奨されている。

<TDF/FTC>

TDFでは長期投与で腎機能が悪化する場合や骨密度が低下する場合があり、特に腎障害リスクの高い合併症（糖尿病等）や併用薬のある患者、高齢者では注意が必要である。HBVキャリアまたはHBV被感受性者には投与が強く推奨される。

初回療法に推奨されている抗HIV薬の利点と欠点を表7に、原則として推奨されない抗HIV療法を表8に示した。

表6 日本で承認されている抗HIV薬（2015年11月現在）

アルファベット順（同系統薬内）

一般名	略号	製品名	一般名	略号	製品名
INSTI			NNRTI		
ドルテグラビル	DTG	デビケイ	エファビレンツ	EFV	ストックリン
ラルテグラビル	RAL	アイセントレス	エトラビルン	ETR	インテレンス
INSTI/NRTI			ネビラピン	NVP	ピラミューン
ドルテグラビルナトリウム/ アバカビル/ ラミブジン配合剤	DTG/ABC/3TC	トリーメック配合錠	リルビリン	RPV	エジュラント
エルビテグラビル/ コビスタット/ テノホビル/ エムトリシタピン配合剤	EVG/COBI/ TDF/FTC	スタリビルド配合錠	NNRTI/NRTI		
PI			リルビリン/ テノホビル/ エムトリシタピン配合剤	RPV/TDF/FTC	コムブレラ配合錠
アタザナビル	ATV	レイアタツツ	NRTI		
ダルナビル	DRV	プリジスタ プリジスタナイーブ	ラミブジン	3TC	エビビル
ホスアンブレナビル	FPV	レクシヴァ	アバカビル	ABC	ザイアジェン
インジナビル	IDV	クリキシバン	アバカビル/ ラミブジン配合剤	ABC/3TC	エブジコム
ロピナビル/ リトナビル配合剤	LPV/r	カレトラ	ジドブジン	AZT (ZDV)	レトロビル
ネルフィナビル	NFV	ピラセプト	ジドブジン/ ラミブジン配合剤	AZT/3TC	コンビビル
リトナビル	RTV	ノービア	サニルブジン	d4T	ゼリット
サキナビル	SQV	インビラーゼ	ジダノシン	ddI	ヴァイデックスEC
			エムトリシタピン	FTC	エムトリバ
			テノホビル	TDF	ピリアード
			テノホビル/ エムトリシタピン配合剤	TDF/FTC	ツルバダ
			侵入阻害薬（CCR5阻害薬）		
			マラビロク	MVC	シーエルセントリ*

*本剤の適応はCCR5指向性HIV-1感染症であり、選択にあたっては指向性検査を実施すること（25ページ参照）。

表7 初回療法に推奨されている抗HIV薬の利点と欠点

アルファベット順 (同系統薬内)

系 統	抗HIV薬	利 点	欠 点
INSTI	DTG	●1日1回投与 ●DTGを含む療法は、主に薬剤の中止が少ないため、EFVまたはDRV+RTVを含むレジメンよりもウイルス学的抑制率が高い ●EVGまたはRALよりも薬剤耐性を獲得しにくい可能性がある ●TDF/FTCまたはABC/3TCのいずれとの併用でも、血中ウイルス量に拘らずウイルス学的効果を示した ●RALおよびEVG耐性ウイルスに対しては倍量(1日50mg2回)が効果的である ●食事に関係なく服用できる ●CYP3A4相互作用がない	●クレアチニンの尿細管分泌を阻害し、クレアチニンクリアランスを低下させる ●多価カチオンを含む製剤 (Al^{+++}、Ca^{++}またはMg^{++}を含む制酸薬または補助食品、あるいはミネラルを含む総合ビタミン錠剤など) と同時投与すると、DTGの血中濃度が低下する可能性がある ●UGT基質—薬物相互作用の可能性はある
	RAL	●INSTIのなかで市販後実績が最も長い ●食事に関係なく服用できる ●CYP3A4相互作用がない	●1日2回投与 ●ブーストしたPIまたはDTGを含むレジメンよりも薬剤耐性を獲得しやすい可能性がある ●クレアチンキナーゼ上昇、横紋筋融解症およびミオパチーが報告されている ●まれではあるが、重篤な皮膚反応(スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症を含む)、発疹を伴う全身性過敏反応、全身症状が報告されている ●多価カチオンを含む製剤 (Al^{+++}またはMg^{++}を含む制酸薬または補助食品、あるいはミネラルを含む総合ビタミン剤など) と同時投与すると、RALの血中濃度が低下する可能性がある。しかし、$CaCO_3$を含む制酸薬との同時投与は可能である。 ●UGT基質—薬物相互作用の可能性はある
INSTI/ NRTI	DTG/ABC/ 3TC (トリメク配合錠)	●1日1回1錠投与 ●EFV+TDF/FTCレジメンよりもウイルス学的抑制率が高い ●食事に関係なく服用できる	●クレアチニンの尿細管分泌を阻害し、クレアチニンクリアランスを低下させる ●多価カチオンを含む製剤 (Al^{+++}、Ca^{++}またはMg^{++}を含む制酸薬または補助食品、あるいはミネラルを含む総合ビタミン錠剤など) と同時投与すると、DTGの血中濃度が低下する可能性がある
	EVG/COBI/ TDF/FTC (スタリビルド 配合錠)	●1日1回1錠投与 ●EFV/TDF/FTCおよびATV/r+TDF/FTCに対して非劣性である	●治療前のクレアチニンクリアランス70mL/min以上の患者のみに推奨され、クレアチニンクリアランスが50mL/min未満に低下した場合には治療を中止すべきである。 ●COBIはCYP3A4阻害薬であるので、CYP3Aで代謝される薬剤と相互作用を起こす ●多価カチオンを含む製剤 (Al^{+++}、Ca^{++}またはMg^{++}を含む制酸薬または補助食品、あるいはミネラルを含む総合ビタミン剤など) と同時投与すると、EVGの血中濃度が低下する可能性がある ●COBIはクレアチニンの尿細管分泌活性を阻害し、クレアチニンクリアランスを低下させる ●腎障害を発症または悪化させる可能性がある ●ブーストしたPIまたはDTGを含むレジメンよりも薬剤耐性を獲得しやすい可能性がある ●服用は食事中または食直後
PI	ATV + RTV	●1日1回投与 ●NNRTI、EVGおよびRALよりも薬剤耐性を獲得しにくい ●RTVでブーストしたPIでは治療失敗の場合でも耐性変異の発現頻度が比較的小さい	●よく間接高ビリルビン血症を引き起こし、それによって黄疸が発現することがある ●服用は食事中または食直後 ●吸収は食事や胃内酸度に影響を受ける ●腎結石、胆石症、腎毒性 ●消化器症状がある ●CYP3A4阻害薬および基質—薬物相互作用の可能性はある
	DRV* + RTV	●1日1回投与 ●NNRTI、EVGおよびRALよりも薬剤耐性を獲得しにくい ●RTVでブーストしたPIでは治療失敗の場合でも耐性変異の発現は比較的小さい	●発疹 ●服用は食事中または食直後 ●消化器症状がある ●CYP3A4阻害薬および基質—薬物相互作用の可能性はある

系 統	抗HIV薬	利 点	欠 点
PI	LPV/r (カレトラ錠)	●RTVとの配合剤である唯一のPI ●RTVの摂取し忘れを防止できる ●食事に関係なく服用できる ●1日1回または2回投与	●1日あたりRTVの投与量が200mg ●妊婦では1日1回投与は推奨されない ●累積使用によって心筋梗塞のリスクが高くなる ●PRおよびQT間隔の延長が報告されているため、心臓伝導障害のリスクのある患者または同様の作用がある他の薬剤を投与している患者に対しては、注意のうえ使用する ●腎毒性の可能性がある ●CYP3A4阻害薬および基質-薬物相互作用の可能性がある
NNRTI	EFV	●治療前の血中ウイルス量に拘らずウイルス学的効果が保たれる ●1日1回投与 ●長期の臨床使用実績がある	●短期および長期の精神神経系の副作用(うつ病および自殺傾向など)がある ●ヒト以外の霊長類で催奇形が認められているので、妊娠の予定がある、および避妊をしていない女性では使用を避ける ●脂質異常症 ●PIよりも治療失敗時の薬剤耐性リスクが高い ●発疹 ●CYP450による薬物相互作用の可能性がある ●空腹時に服用すべきである(食物は薬物の吸収および中枢神経系毒性を増加させるため)
	RPV	●1日1回投与 ●EFVと比較して、 ・精神神経系の副作用による投与中止が少ない ・脂質への影響や発疹が少ない ・錠剤が小さい ●RPV/TDF/FTCの配合剤がある	●HIV RNA量>100,000コピー/mLまたはCD4<200の患者では、ウイルス学的失敗率が高いため、推奨されない ●EFV+NNRTI 2剤のレジメンと比較して、ウイルス学的失敗時におけるNNRTI、TDF、3TCに関連する変異が多くみられる ●CYP450による薬物相互作用の可能性がある ●服用は食事中または食直後 ●十分な吸収のために酸が必要である ●PPIとの併用は禁忌 ●H₂受容体拮抗薬または制酸薬との併用には注意が必要である ●RPVに関連したうつ病が報告されている ●Torsades de Pointesのリスクが知られている薬剤と併用する際には注意が必要
NNRTI/ NRTI	RPV/TDF/ FTC (コムブレア配合錠)	●1日1回1錠投与 ●EFV+TDF/FTCに対して非劣性である	●CD4<200の患者では、ウイルス学的失敗率が高くなる可能性がある ●CYP450による薬物相互作用の可能性がある ●服用は食事中または食直後 ●十分な吸収のために酸が必要である ●PPIとの併用は禁忌 ●H₂受容体拮抗薬または制酸薬との併用には注意が必要である ●腎障害を発現する可能性がある ●骨密度が低下する可能性がある ●投与中断によりB型慢性肝炎が再燃するおそれがある
NRTI	ABC/3TC (エブリコ錠)	●1日1回投与 ●食事に関係なく服用できる ●腎毒性がない ●DTG/ABC/3TCの配合剤がある	●HIV RNA量>100,000コピー/mLの患者に対し、EFVまたはATV+RTVと併用においてTDF/FTCと比較しウイルス学的効果が劣った(CTG5202)。この違いはDTGとの併用ではみられなかった ●使用前にHLAB*5701の検査が必要である ●HLAB*5701を有する患者では過敏反応が発現する可能性がある ●ABCの使用と心血管系イベントの発現との関連が認められた試験があるが、すべての試験においてではない
	TDF/FTC (ツルバダ錠) または TDF+3TC	●HIV RNA量>100,000コピー/mLの患者に対し、EFVまたはATV+RTVとの組合せでABC/3TCと比較しウイルス学的効果が高かった ●HBVに対する活性があり、HIV/HBVの重複感染患者に対して推奨されている ●食事に関係なく服用できる ●TDF/FTCは配合剤である ●1日1回1錠投与 ●EVG/COBI/TDF/FTCの配合剤がある ●RPV/TDF/FTCの配合剤がある	●腎障害を発現する可能性がある ●骨密度が低下する可能性がある ●相互作用: LPV/r、ATV、DRV+RTVによりTDFの血中濃度・AUCが上昇する(腎障害等のTDF副作用の増強に注意が必要)

* プリジスタナタイプ錠

表8 原則として推奨されないART

	推奨されない理由
推奨されない抗HIV療法	
NRTIの単剤または2剤併用療法	●急速な耐性獲得 ●3剤以上の抗HIV薬併用と比べて抗HIV活性が劣る
ABC+AZT+3TCまたは場合によりTDF+AZT/3TCを除く3-NRTI	●TDF+ABC/3TCまたはTDF+ddI+3TCを含む3-NRTIを未治療患者に初回治療として使用した場合、ウイルス学的効果が早期に失われる率が高い ●他の3-NRTIは評価されていない
抗HIV療法の一部として推奨されない薬剤または組合せ	
d4T+ddI (19ページ参照)	●副作用の発現頻度が高い—末梢神経障害、肺炎、高乳酸血症 ●妊婦で、脂肪肝、場合によっては肺炎を伴い、致命的となる重篤な乳酸アシドーシスが報告されている
TDF+ddI	●血中ddI濃度上昇による重篤なddI関連毒性 ●免疫学的失敗および/またはCD4数減少の可能性 ●高頻度の早期ウイルス学的失敗とその際の早期の耐性変異出現
EVG/COBI/TDF/FTC+その他の抗HIV薬	●NNRTI、PI、MVCとの薬物相互作用の可能性あるが、それらの併用薬の至適投与量は確立されていない
AZT+d4T	●代謝経路が拮抗しあう
FTC+3TC	●耐性プロフィールが近似 ●併用効果なし
AZT/3TC	●骨髄抑制、胃腸毒性およびミトコンドリア毒性（脂肪組織萎縮、乳酸性アシドーシスおよび肝脂肪症など）、骨格筋疾患および心筋症がある
ブーストしないATV	●ブーストしたATVよりも効果が低い
RTVを併用しないDRV、SQV	●経口バイオアベイラビリティが低い
ブーストしないFPV または FPV+RTV	●ブーストしないFPVベースのレジメンでウイルス学的失敗が生じた場合、DRVに対する薬剤耐性をもたらす変異を生じる可能性がある ●ブーストしたFPVは、他のPIと比較して臨床試験データが少ない
SQV+RTV	●錠剤の負荷 ●QTおよびPR延長を引き起こす可能性があるため、治療前後に心電図による観察が必要である
ATV+IDV	●高ビリルビン血症
妊娠第一期および妊娠可能な女性に対するEFV*	●ヒト以外の霊長類で催奇形性が認められている
CD4>250/mm ³ の成人女性またはCD4>400/mm ³ の成人男性におけるNVPによる治療開始	●症候性の肝障害の発現率が高い
NNRTI 2剤併用	●EFVとNVPを併用すると、併用しない場合に比べ副作用の発現頻度が高い ●EFV、NVPはETRの血中濃度を下げる可能性がある
(RTVを併用しないPI) + ETR	●ETRはPIの代謝を促進する可能性があり、至適投与量はまだ確立されていない
NVP	●重大かつ致命的になる可能性のある毒性〔肝イベント、重篤な発疹、スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (TEN)〕と関連する ●EFVとの比較試験で非劣性基準を満たさなかった
ATV+RTV + ETR FPV+RTV + ETR	●ETRはこれらのPIの代謝を促進する可能性があり、至適投与量はまだ確立されていない
MVC	●治療開始前にCCR5指向性を検査する必要がある ●他の推奨レジメンと比較してウイルス学的利点がない ●1日2回投与が必要である

* EFVの妊産婦に対する抗HIV療法については、31～32ページを参照。

● 1日1回療法 ●

ARTの成功には、良好なアドヒアランスの維持が重要である。近年では、アドヒアランスの向上を目的とした1日1回投与（QD）の可能な薬剤が多数登場した（表9）。これらの薬剤は、血中あるいは細胞内半減期が長いという優れた薬物動態学的特徴を有している。

1日1回投与が可能な薬剤の増加に伴い、1日1回投与のARTの組合せも増えた。また、合剤の開発が服薬剤数の軽減に貢献している。1日1回1錠のレジメンを可能とした配合剤（EVG/COBI/TDF/FTC、RPV/TDF/FTC、DTG/ABC/3TC）、1日1回1錠のNRTI配合剤（ABC/3TC、

TDF/FTC）と1日1回のキードラッグ（EFV、ATV+RTV、DRV+RTV、DTG、RPV、LPV/r）との組合せは、1日の服薬剤数が1～5剤と少なく、服薬が容易である。これらの1日1回投与ARTは、アドヒアランスを向上させるだけでなく、患者のQOLにも好影響を与えることが期待される。

1日1回の服薬を忘れた場合、次の服薬までの時間が長く、抗ウイルス効果が失われ、耐性が発現するなどのリスクが増大するため、アドヒアランスに関わる服薬指導は従来以上に重要となる。

表9 1日1回投与が可能な抗HIV薬（2015年11月現在）

アルファベット順（同系統薬内）

一般名	略 号	商品名
INSTI		
ドルテグラビル	DTG	デビケイ
INSTI/NRTI		
エルビテグラビル/コビスタット/ テノホビル/エムトリシタビン配合剤	EVG/COBI/TDF/FTC	スタリビルド配合錠
ドルテグラビル/ アバカビル/ラミブジン配合剤	DTG/ABC/3TC	トリーメク配合錠
PI		
アタザナビル	ATV	レイアタッツ
ダルナビル	DRV	プリジスタナイーブ
ホスアンブレナビル	FPV	レクシヴァ
ロピナビル/リトナビル配合剤	LPV/r	カレトラ
NNRTI		
エファビレンツ	EFV	ストックリン
リルビピリン	RPV	エジュラント
NNRTI/NRTI		
リルビピリン/テノホビル/ エムトリシタビン配合剤	RPV/TDF/FTC	コムプレラ配合錠
NRTI		
ラミブジン	3TC	エビビル
アバカビル	ABC	ザイアジェン
アバカビル/ラミブジン配合剤	ABC/3TC	エブジコム
ジダノシン	ddl	ヴァイデックスEC
エムトリシタビン	FTC	エムトリバ
テノホビル	TDF	ピリアード
テノホビル/エムトリシタビン配合剤	TDF/FTC	ツルバダ

● 薬物相互作用 ●

抗HIV薬の選択にあたっては、薬物動態学(PK)的な観点から起こりうる薬物相互作用を考慮する必要がある。相互作用に関しては、各薬剤の添付文書を参照のうえ、相互作用を起こす可能性の最も低い組合せを選ぶ。ATV、RPVでは制酸剤、INSTIでは多価カチオンを含む製剤と併用すると、抗HIV薬の吸収が低下する。またP糖蛋白を阻害する薬剤と併用すると抗HIV薬の細胞外排出が阻害され、結果的には細胞内濃度が高くなる。PI、NNRTI、CCR5阻害薬は、肝でチトクロームP450(CYP)による代謝を受け、INSTI配合剤のEVGもCYP3A酵素による代謝を受ける。また、PKブースターであるRTV、COBIはCYP3A4を阻害するため、CYPで代謝される抗HIV薬やその他の薬剤との相互作用に注意が必要である。

一方、NRTI、DTG、RAL、融合阻害薬(FI)は、CYPによる代謝を受けないが、DTG、RALはUGT酵素による代謝を受けるため、UGT1A1酵素を誘導または阻害する薬剤との相互作用に注意する。ただし、NRTIについてはddIとリバビリン、AZTとガンシクロビルとの併用による毒性の増強が知られている。機序は明らかでないものの、ガンシクロビルやTDFとの併用でddIの濃度上昇、TDFとの併用でATVの濃度低下、ATVやLPV/rTV、DRVとの併用でTDFの濃度、AUCの上昇がみられるとの報告があり、注意が必要である。また薬剤だけでなく、セントジョーンズワート(CYP3A4を誘導してARTの効果の減弱を招く)などのハーブや種々の市販のサプリメントとの相互作用についても、注意すべきである。

薬物相互作用については、以下のホームページが詳しい。

- 抗HIV薬の血中濃度に関する臨床研究(厚生労働科学研究「国内で流行するHIVとその薬剤耐性株の動向把握に関する研究」主任研究者 杉浦 互:国立病院機構名古屋医療センター)「抗HIV薬の相互作用」<http://www.psaj.com/interaction.php>
- 中四国エイズセンター「飲み合わせチェック」<http://www.aids-chushi.or.jp/care/press/index.html>

● 抗HIV薬の主な副作用 ●

抗HIV薬はさまざまな副作用をきたすことが多く、そのために薬剤の変更を余儀なくされることが少なくない。副作用発現によるアドヒアランスの低下を防ぐためにも、抗HIV薬の副作用について、患者に十分に説明することが重要である。

重大な副作用については以下に解説した(各薬剤の副作用の詳細については添付文書を参照)。

■ 肝機能障害

ARTを受けている患者では、肝炎症状の有無に拘らず、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPなどが施設基準値上限の3~5倍以上を示す肝機能障害を起こすことがある。現在のNNRTIおよびPIでは、すべての薬剤に肝機能障害の報告がみられるものの、無症候性の場合が多く、中止や変更をせずに解消することが多い。NRTIでは、まれだが重篤な乳酸アシドーシスを伴う脂肪肝を起こすことがある。NNRTIではNVPで肝炎症状を起こす危険性が高く、致死的となる場合もある。PIではRTVやSQV+RTVで検査値異常が多い。HCVの重複感染などは危険因子である。

■ 腎機能障害

TDF服用で腎機能検査値異常が認められることがある。TDF投与前に腎障害の既往歴や腎毒性のある薬剤の併用などのリスクを評価し、治療開始後も定期的に腎機能をモニタリングする必要がある。また腎機能の低下に応じて用量を調節する必要があるため、添付文書<用法・用量に関連する使用上の注意>を参照すること。IDVの長期服用で腎結石が高頻度で起こることが知られていたがATVでも報告されており、注意が必要である。COBIおよびDTGでも血清クレアチニン濃度が上昇することがあるが、糸球体濾過率に影響は与えない。

■ 心血管疾患

心血管疾患はHIV感染患者の主要な死亡原因の一つであ

る。ウイルス血症と血管内皮機能不全や炎症との関連を示すデータ、SMART試験で示された治療中断に伴う心血管イベントリスク上昇、心血管疾患とCD4陽性リンパ球減少との関連性などから考えて、ARTによるHIV増殖の早期コントロールは心血管疾患リスクを抑制する戦略として有用と考えられている。

抗HIV薬の副作用にNNRTIを含まないPIの使用による心筋梗塞および脳血管発作がある。また、心筋梗塞に関して、観察コホート研究でABCおよびddIとの間に関連が認められたが、ABCの無作為化試験およびFDAによる無作為化比較試験メタ解析では関連性が確認されなかった。早期診断、生活習慣の改善および薬物療法による他の心血管危険因子(脂質異常、高血圧、インスリン抵抗性・糖尿病など)の予防または管理、生活習慣危険因子(喫煙、食事、運動)の改善が管理のうえで必要であり、特にリスクの高い患者では、心血管危険因子を増大させる可能性の低い薬剤に切り替えることが重要である。

■ 精神神経系症状

EFV投与では初期から50%以上の症例で何らかの精神神経系症状がみられる。症状としては、眠気、傾眠、不眠、異夢、めまい、集中力低下、うつ、幻覚、精神障害・精神病の悪化、自殺念慮などが挙げられる。そのため、就寝前の投与が勧められる。多くは投与開始後2~4週で減弱するが、長期にわたる場合もある。

RPV投与についても、外国臨床試験で精神障害関連の有害事象発生が27.7%に認められている。主な症状は不眠症、異常な夢、うつで、これらは精神疾患の既往歴のある患者において、既往歴のない患者よりも多くみられた。このほか、頭痛、浮動性めまい、傾眠などの神経系障害も海外の臨床試験で28.4%に認められており、神経系疾患または精神疾患の既往歴のある患者では更に多くみられた。

RPVはEFVと比べると、うつによる投与中止に関しては同

等であるものの、めまいや異常な夢による投与中止が少ない。

EFVとRPVは、精神疾患の既往歴や不安定な精神状態を有する患者、中枢神経系に作用する薬剤を併用している患者への処方には注意が必要である。

■ 高血糖・糖尿病

ARTを受けている患者で、高血糖、糖尿病の新規発症、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病の悪化が報告されている。これらの副作用は、PIとの関連が強い。糖尿病の有無に拘らず、血糖値上昇は3～17%に報告されている。糖尿病の悪化や新規発症があっても、重篤でなければ、ARTの継続を推奨する専門医が多い。

■ 脂肪代謝異常

(1) 脂質異常症

総コレステロールおよび低比重リポ蛋白(LDL)、空腹時トリグリセリドの上昇も報告されている。脂質異常症は主としてPIでみられ、RTVで頻度が増大するが、影響の認められない薬剤もある。動脈硬化や心血管障害を促す恐れがある。

(2) リポジストロフィー

ARTの導入に伴って、リポジストロフィーといわれる体脂肪分布異常が起こる(頻度22～75%)。脂肪萎縮または蓄積がみられ、インスリン抵抗性、高血糖や脂質異常症のような代謝異常と併せて、リポジストロフィー症候群と呼ばれる。PIとの関連性が指摘されているが、NRTIの長期投与でも増加するとの報告がある。d4Tは他のNRTIに比べ脂肪組織萎縮症や後天性リポジストロフィーの発現が多く、その発現と重症度は投与期間に相関しているとの報告から、他に適切な治療法がない場合のみ使用し、できる限り短期間の投与とすることが推奨されている。

■ 骨壊死・骨減少症・骨粗鬆症

HIV自体が骨に影響を及ぼすことが知られており、HIV感染者における骨粗鬆症有病率は非感染者の3倍高値と報告されている。ARTによってHIVがもたらす骨異常の改善が期待される一方、ART自体が阻血性骨壊死や骨減少症・骨粗鬆症を起こすとの報告がある。大腿骨の壊死など、無症候性の骨異常がHIV患者の5%にあるとされる。PI使用群で50%、非使用群で20%に骨異常がみられるとの報告もある。NRTIでみられる骨密度の低下は、AZT、d4TおよびABCよりもTDF投与で多く、近位腎尿細管機能障害に関連した骨軟化が報告されている。ARTによる影響のほか、脂質異常による間接的な影響やステロイド使用との関係も考えられる。

■ 乳酸アシドーシス・脂肪肝・ギラン・バレー症候群様症状

NRTIでは、慢性代償性高乳酸血症がみられることがある。肝腫脹や脂肪肝を伴う重度の非代償性乳酸アシドーシスを

起こすことはまれ(1.3件/1,000例・年:DHHSガイドラインによる)であるが、一旦発症すると死亡率は高い。妊娠後期または分娩後にd4T+ddIを含む抗HIV療法を行った妊婦で、死亡例3例を含む重度の乳酸アシドーシスの報告がある。そのほか、女性、肥満、NRTIの長期使用が危険因子とされている。機序としては、ミトコンドリア障害によるものと考えられている。乳酸アシドーシスを疑わせる臨床症状(胃腸症状、疲労感、呼吸困難、ギラン・バレー症候群様症状など)や臨床検査値異常(高乳酸血症^{注)}、アニオンギャップ>16など)があれば、急激に病態が進行することがあるので、観察を十分にに行い、タイミングを逃さず抗HIV療法を中止すべきである。

■ 発疹

発疹(薬疹)はNNRTIで最も多くみられる。ほとんどは軽度から中等度で、投与開始後2～3週間以内に起きる。重度の場合は直ちに投与を中止すべきである。全身症状が現れる場合もある。NVPでは頻度・重症度とも高く、女性ではグレード3～4の発疹を起こす危険性が男性の7倍とされている。ステロイドによる予防効果は認められず、推奨されない。発疹はPIでも報告されているが、ほとんどが軽度から中等度である。ATVやFPVで発現頻度が比較的高い。

NRTIではABCによる過敏反応の一症状として発疹が出現する。ABCによる過敏反応はヒト組織適合抗原HLA-B*5701と関連があることが報告されている。HLA-B*5701陽性率には人種差があることが知られており(米国人白人:～8%¹⁾、日本人:0.1%²⁾)、ABCによる過敏反応の発現率も人種によって異なる(米国人白人主体の臨床試験:約8%(2～9%)³⁾、日本人:1.3%⁴⁾)。

INSTIのRALでは、海外の市販後調査でステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症を含む重篤な皮膚反応が報告されている。

■ 横紋筋融解症、ミオパチー

INSTIのRALでは、横紋筋融解症、ミオパチーがみられることがあるが因果関係は明らかでない。クレアチンキナーゼ上昇に注意が必要である。

■ 出血傾向

PI投与により、血友病患者の出血傾向が亢進することがある。関節内や軟組織の出血がほとんどであるが、頭蓋内や消化管の重篤な出血の報告もみられる。

1) Nolan D et al.: J HIV Ther 8 (2), 36-41, 2003

2) Tanaka H et al.: Clin Transpl, 139-144, 1996

3) ABC, 3TC/ABC 米国添付文書

4) Gatanaga H et al.: Pharmacogenomics 9 (2), 207-214, 2008

注) 血清乳酸値2～5mmol/L (18～45mg/dL) なら慎重に観察も可、>5mmol/L (>45mg/dL) なら全ての抗HIV薬の投与中止を考慮する。

● 副作用による治療変更 ●

効果の得られている治療法を代替療法に変更するには慎重を要し、変更によって得られる利益が不利益(代替療法による副作用、抗ウイルス作用の低下等)を上回る可能性がある場合にのみ行うべきである。治療法を切り替える際の基本的な原則は、ウイルス抑制を維持することである。治療法切り替えの前には、その患者の治療歴のすべて一過去

のウイルス学的反応、薬剤耐性検査の結果—ウイルス指向性(MVCを検討する場合)、HLA-B*5701の状態(ABCを検討する場合)、共存疾患、過去のアドヒアランス、併用薬剤/補助食品およびそれらの薬物相互作用、ならびに過去の薬剤不耐容性をチェックすることが重要である。

効果が不十分な場合

● 治療失敗の定義 ●

治療失敗とは、治療に対する反応が不十分な状態と定義され、通常ウイルス学的失敗に引き続いてCD4陽性リンパ球数が低下し、次いで臨床的進展がみられることが多い。

(1) ウイルス学的失敗

ウイルス増殖の抑制 (HIV RNA量 < 200コピー/mL) に到達・維持できない状態を指す^{注)}。ウイルス学的失敗には、以下の2つがある。

● **不完全なウイルス学的反応**: 治療開始後24週経っても定期的に測定感度以下にならず、2回連続してHIV RNA量 ≥ 200 コピー/mLが検出された場合。

● **ウイルス学的リバウンド**: ウイルス血症抑制後に血中ウイルス量が検出された場合 (≥ 200 コピー/mL、2回連続)。

(2) 免疫学的失敗

ウイルス増殖が抑制されているにも拘らず十分なCD4陽性リンパ球数まで到達・維持できない状態を指すが、明確な定義はない。臨床試験ではある期間 (4~7年など) にCD4陽性リンパ球数がある値 (350あるいは500/mm³以上など) まで増加しなかった場合、特定の期間で治療前よりある値 (50あるいは100/mm³以上など) まで増加しなかった場合などと定義されることがある。

注) ウイルス量の測定誤差などによって低レベルのウイルスが検出される場合がある (通常は < 200コピー/mL)。このことからDHHSガイドラインでは、ウイルス学的失敗をウイルス量が200コピー/mLを超えていることが確認された場合と定義した。この定義により、単発的なブリップ (blip) や検査値のバラツキによってウイルス血症と判定される患者のほとんどを除外することができる。

● 治療失敗時の評価 ●

治療失敗には様々な関連因子が認められるが、まず患者の過去の治療歴・背景について評価をし、次に原因を明らかにするための評価を行う。

● **過去の治療歴・背景の評価項目**: HIV RNA量、CD4陽性リンパ球数の経時変化、HIV関連の臨床イベントの発現、それまでの抗HIV療法 (ART) の内容、過去の薬剤耐性

検査結果、服薬行動 (アドヒアランス、服薬回数、食事の影響)、治療に対する忍容性、併用治療 (薬物相互作用の問題)、併存疾患 (薬物依存を含む)

● **治療失敗の原因究明のための評価項目**: アドヒアランス、治療に対する忍容性、薬物動態、薬剤耐性変異

● 治療失敗への対処 ●

(1) ウイルス学的失敗への対処

まずアドヒアランスを評価し、不良であれば改善を図る。治療変更時期については、結論が得られていない。最も積極的な例では、治療でウイルス量が検出限界以下に抑制された後、2回以上連続して200コピー/mL以上のウイルスが検出されたときに治療変更を考慮する。一定のレベル (例えば1,000~5,000コピー/mL) まで許容する場合もあるが、抗HIV薬存在下での持続的なウイルス複製は薬剤耐性選択を誘導し、将来の治療選択肢を狭める可能性があるので、

注意が必要である。連続しないブリップ (多くの場合 < 400コピー/mL) は測定誤差の可能性があり、また通常はウイルス学的失敗に関連しない。しかし高レベルのウイルスリバウンドや頻回なウイルス血症はウイルス学的失敗の可能性が高い。

ウイルス学的失敗の状況に応じ、以下のような対処が考えられるが、専門医に助言を求めるべきである。

1) 治療中に低レベル (< 1,000コピー/mL) のウイルス血症が認められた場合: アドヒアランスを評価し、ウイルス量の測定誤差を考慮。ブリップでは治療変更は不要。 > 200コピー/mLが検出された場合、複数回ウイルス量をフォローする。連続して200~1,000コピー/mLの場合は、ウイルス学的失敗の可能性が考えられるので > 500コピー/mLならば耐性検査を行い、治療変更

を考慮すべきである。

2) 繰り返しウイルスが検出され (> 1,000コピー/mL)、現治療薬に耐性変異がない場合: アドヒアランスの評価とその耐性検査が適切な時期に行われたかどうか (服薬中断から4週以上経っていないか) を検討。同一もしくは新規レジメンを開始し、治療開始後早期 (2~4週後) に genotype検査を複数回施行し、耐性の有無を確認する。

3) 繰り返しウイルスが検出され(>1,000コピー/mL) 現治療薬に耐性がある場合: 治療のゴールは検出限界以下までのウイルス再抑制と更なる耐性変異出現の防止であり、早期に治療変更を検討し、耐性変異誘導のリスクを最小化する。新しいレジメンには薬剤投与歴、耐性検査結果に基づき、高い感受性を示す薬剤を2つ以上含むARTに変更するべきである。新規作用機序の薬剤も考慮する。

4) 多数のレジメンによる治療歴があり薬剤耐性がある場合: 治療のゴールはウイルス量を検出限界以下に抑制し、更なる耐性獲得を防ぐことである。新規作用機序を含むレジメンを考慮する。ウイルス血症の検出限界以下への減少が達成できない場合は、ゴールは免疫機能の保持と臨床的進行の抑制となる。部分的なウイルス抑制でも臨床的ベネフィットはありうるが、更なる耐性変異を引き起こさないよう注意が必要である。

5) 多数のレジメンによる治療歴および多彩な薬剤耐性がある場合: 高い抑制活性を有する2~3の薬剤を含むレジメンを組むことは困難で、状況によってはレジメンを変更せずに経過観察するのが適切なこともある。ウイルス血症が持続しCD4陽性リンパ球数上昇がみられなくても治療継続により疾患の進行リスクを減弱できる可能性や、HIV RNA量<1~2万コピー/mLの維持により

免疫学的、臨床的ベネフィットが得られる可能性もある。一般的に、感受性を示す薬剤を一つだけ追加することは、短期間で耐性が発現するリスクを有するため推奨されない。しかし病態が進展しており(CD4陽性リンパ球数<100/mm³) 薬剤選択肢が限られた患者では、一時的なウイルス量減少やCD4陽性リンパ球数増加であっても急激な臨床的進行を抑制する可能性がある。このような患者の治療の際には、専門家への相談が勧められる。

6) 前治療があり耐性が疑われるが限られた情報しかない場合: 1つの戦略として、直近のレジメンを再開し、次のレジメンの選択のために2~4週以内に薬剤耐性を評価するという方法もある。治療歴から考えて効果が期待される2、3種類の薬剤の併用を開始しても良い。

7) 承認薬剤ではレジメンが組めない場合: 複数の薬剤耐性があるため効果的なウイルス抑制レジメンが組めない場合は、患者を治験薬の臨床試験に組み込むことを検討するか、使用可能な治験薬をもっている可能性のある製薬会社に連絡することを検討すべきである。

治療の中止あるいは一時的な中断は推奨されない。急激なウイルス量の増加及びCD4陽性リンパ球数の減少を引き起こす可能性があり、病期進行のリスクを高めるからである。

(2) 免疫学的失敗への対処

免疫学的失敗は、AIDSおよび非AIDS関連疾患罹患率および死亡率と関連しており、また、治療開始時のCD4陽性リンパ球数<200/mm³、高齢、重複感染症(HCV、HIV-2、HTLV-1、HTLV-2など)、薬物治療(抗HIV薬および他の薬物療法)、持続的な免疫活性化、免疫システムの再生能の欠如、他の病状などが関連因子として挙げられる。

免疫学的失敗への対処についてはコンセンサスがない。ウイルス学的に抑制されている状態での免疫学的失敗に際して、ARTを変更すべきかどうかは明らかではない。それまでの治療に1剤追加したり、更に強力な治療に変更したり、NNRTIベースのレジメンをPI、INSTI、CCR5阻害薬ベースのレジメンへの変更が行われることもあるがその効果は明らかではない。

【参考】 薬物血中濃度モニタリング(TDM)

抗HIV薬のTDMは今のところ、ルーチンに行う検査としては推奨されていない。ARTにおいて薬物相互作用、薬物動態に悪影響を及ぼす病態(妊娠などでも悪影響がある)、薬剤耐性、有効性と安全性が確認されていない代替療法の併用、薬物濃度に依存する副作用、薬物動態の個人差、初回治療患者で期待した効果が得られないなどの問題がある場合に限りTDMを行う。TDMによる臨床的な改善を示すプロスペクティブ試験はなく、検査方法や検査結果の解釈の難しさもある。治療効果判定はTDMのデータだけではなく、他の情報と合わせて行う必要がある。抗HIV薬の血中濃度測定については、厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「抗HIV薬の血中濃度に関する臨床研究」班(ホームページ <http://www.psa-j.com>)を参照。

アドヒアランスが治療の決め手

抗HIV療法（ART）では、その開始を決定したら、強力なARTによって、血中ウイルス量をできる限り長期に検出限界以下に抑え続けることが目標となる。この目標は、患者が規則正しい服薬を続けることによってはじめて達成することができる。ARTの決め手は、服薬アドヒアランス*であるといっても過言ではない。

臨床症状がないHIV感染者では、治療による症状改善が自覚されないにも拘らずしばしば副作用だけが現れると感染者に感じられることが多い。また、感染の事実を知らない他

人の前で服薬しにくい、経済的負担が大きい、定期通院がしにくいといった問題もある。そのため、服薬を続ける意志を維持するのが難しい。

定期的な服薬の維持ができなければ、治療効果が損なわれるだけでなく、薬剤耐性ウイルスの出現を招き、交叉耐性により将来の治療の選択肢を減らすことにもなりかねない。患者が積極的に治療方針の決定に参加し、自らの意志で服薬を続けることが求められる。現在のARTでは、アドヒアランスの維持こそ、治療成功の鍵といって良い（表10）。

* 同じ「服薬遵守」を意味する用語でも、従来用いられてきた「コンプライアンス」には、患者が医療提供者の決定に従って服薬するとの印象がある。これに対し、「アドヒアランス」は、患者が積極的に治療方針の決定に参加し、自らの決定に従って治療を実行（服薬）し、それを続けていく姿勢を重視した用語であるとする考えがある。

表10 アドヒアランスの維持

1. 処方に関して

- 予想される副作用と対処をあらかじめ説明し、副作用が出現した場合は適切に対処する
- 服薬と食事の条件を単純なものにする（例えば食前服用や食後服用が混在しないようにする）
- 薬物相互作用に注意する
- 可能な限り、服薬回数、錠数の少ない処方にする

2. 患者に対して

- 患者が理解し、受け入れられる服薬計画をたてる
- 治療の意義・目標とアドヒアランスの重要性を説明し理解を得る
- 最初の処方箋を書く前に、患者が服薬のできる環境を整える時間を設ける
- 家族や友人の支援を求める
- 患者の食事時間、日々のスケジュール、予想される副作用を考慮して処方する

3. 医療者に関して

- 患者との信頼関係を確立する
- 患者にとって良い相談相手、教育者、情報源となり、継続的な援助と観察を行う
- 医療者が休暇中などにも患者の問題に対して対応できるよう連絡体制を整える
- アドヒアランスの状況を観察し、維持が困難な場合は、来院回数を増やす、家族・友人の支援を求める、医療者チームの中の専門職を紹介するなどの対策をとる
- 新たな疾患（うつ状態、肝臓病、衰弱、薬物依存など）が出現した場合にアドヒアランスへの影響を考慮し、対処する
- 医師、看護師、薬剤師、カウンセラー、ソーシャルワーカーなどがチームとなり、アドヒアランスを維持するための対策を考え、互いに患者と密接に連絡を取りながら支援を行う
- アドヒアランスの維持について定期的に系統的な評価を行い、問題が生じた際には改善策を講ずる

抗HIV薬に対する耐性と薬剤耐性検査

● 薬剤耐性とは何か ●

HIVは増殖速度が非常に早く、高頻度に変異を起こすウイルスである。そのため、十分な抗HIV療法（ART）が行われなければ、薬剤耐性ウイルスが出現する危険性が高い。抗HIV薬の標的酵素（逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ）に対する作用機序が同じ薬剤（NRTI間、NNRTI間、PI間、INSTI間）では、交叉耐性を示すことが多い。こうした点を考え

ると、実際の抗HIV薬の組合せの選択肢は決して多くない。さらに近年何らかの薬剤耐性を獲得したウイルスによる新たな感染が10%程度であると報告されており、このことから初回治療開始時に、将来の薬剤耐性ウイルス出現を視野に入れ、アドヒアランスの維持や効果の持続性、将来の治療選択肢などについて熟慮したうえで、適切な選択をすることが重要である。

● 薬剤耐性検査の種類 ●

未治療患者および初回あるいは2回目の治療でウイルス学的効果不十分またはウイルス学的失敗を呈した患者で治療内容を検討する場合はgenotype検査が推奨される。Genotype検査の評価についてはStanford大学の薬剤耐性データベース（<http://hivdb.stanford.edu/>）あるいはANRS（<http://www.hivfrenchresistance.org/>）などの評価基準を参考にするとよい。

米国など一部の国においては薬剤耐性の診断にgenotype検査と併せてphenotype検査（感受性検査）が実施されるが、我が国においては現在商業ベースでのphenotype検査は行われていない。しかし上記遺伝子検査評価基準は過去に実施された多くの感受性検査の結果を基に構築されており、実用的な精度の高い基準に仕上がっている。今日遺伝子検査の

みでは耐性の評価が困難な薬剤はCCR5阻害薬マラビロクに対する耐性のみである。

検査の限界として、血漿などの検体を採取した時点で検体中に多く（優勢に）存在しているHIV株しか検出できないことが挙げられる。そのため、抗HIV薬投与中止後に時間が経過し、野生株が増殖した時点で検査を実施すると、薬剤耐性HIV株の割合が減少しているため、正確な結果が得られない。また、治療継続中であってもかつて投与したことがある抗HIV薬に対する耐性株は検出できないことがあるので、注意が必要である。

薬剤耐性検査を臨床で使用する際には、その限界を念頭において、抗HIV薬の処方変更や選択を判断しなくてはならない。実際には、専門医に助言を求めるべきである。

● 薬剤耐性検査をいつ行うか ●

● DHHSガイドラインにおける薬剤耐性検査の実施の推奨

DHHSガイドラインでは、表11に示す時期に薬剤耐性検査の実施を推奨している。ART開始や治療変更を考慮するときのみならず、急性HIV感染症で治療を延期する場合も、早期の検査実施を推奨している。これは治療待機中に野生株が優勢となり、感染した耐性株が検出限界以下に減少

する可能性があるため、耐性ウイルスが検出可能なできるだけ早期に耐性検査を実施し、その結果をその後の治療開始に活用すべきとの考えである。妊婦では全例に対し治療開始前の耐性検査実施が推奨されている。なお、我が国では抗HIV薬の選択および再選択の目的で行った場合に、3ヶ月に1度を限度に保険適応が認められている。

表11 推奨される薬剤耐性検査のタイミング（DHHSガイドライン）

- 急性HIV感染症：治療開始如何に拘らず耐性検査が推奨される。一般にgenotype検査が推奨される。治療を延期する場合は、抗ウイルス薬を開始するときに再度耐性検査を行うべきである。
- 未治療の慢性HIV感染症：治療開始如何に拘らず、HIV診療開始時に耐性検査が推奨される。一般にgenotype検査が好ましい。治療を延期する場合は、抗ウイルス薬を開始するときに再度耐性検査を行うべきである。
- 抗HIV療法中にウイルス学的効果が失われた場合（HIV RNA量＞200コピー/mL、2回連続）。HIV RNA量が1,000コピー/mL未満の場合は結果が得られない可能性はあるが、実施を考慮すべきである。
- 治療開始後のウイルス抑制が不十分な場合。
- HIV感染妊婦：治療開始前および治療中にHIV RNA量が検出限界以上で妊娠した女性にはgenotype検査が推奨される。

（DHHSガイドライン、April 8, 2015）

我が国におけるHIV薬剤耐性検査ガイドラインについては、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「国内で流行するHIV遺伝子型および薬剤耐性株の

動向把握と治療方法の確立に関する研究」（ホームページ <http://www.hiv-resistance.jp/research02.htm>）を参照。

● 既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異 ●

表12 抗HIV薬の使用時にみられる標的酵素のアミノ酸変異部位^{1), 2)}

薬品名	逆転写酵素に起こる変異部位																				
ABC		65		74						115								184			
ddI		65		74																	
FTC		65																184			
3TC		65																184			
d4T	41	65	67	70														210	215	219	
TDF		65		70																	
AZT	41		67	70														210	215	219	
EFV						100	101	103	106	108			181		188	190			225	230	
ETR					90	98	100	101		106		138	179	181		190				230	
NVP						100	101	103	106	108			181		188	190				230	
RPV						100	101					138	179	181		188			221	227	230

薬品名	プロテアーゼに起こる変異部位																														
ATV±RTV	10		16	20	24		32	33	34	36	46		48	50	53	54	60	62		64	71	73			82	84	85	88		90	93
DRV+RTV		11					32	33				47		50		54							74	76		84			89		
FPV+RTV	10						32				46	47		50		54						73		76		82	84			90	
IDV+RTV	10			20	24		32			36	46					54					71	73		76	77	82	84			90	
LPV/RTV	10			20	24		32	33			46	47		50	53	54		63			71	73		76		82	84			90	
NFV	10					30				36	46										71				77	82	84		88	90	
SQV+RTV	10			24									48			54		62			71	73			77	82	84			90	

薬品名	エンベロープに起こる変異部位																			
MVC	コンセンサスなし																			

薬品名	インテグラーゼに起こる変異部位																
DTG						121	138		140				148				
EVG	66		92			97	121					147	148		155		
RAL	74		92			97	121	138		140		143			148		155

数字 : 主要変異 major mutation (最初に選択されやすい部位)

数字 : 副次変異 minor mutation (主要変異より影響は少ないが薬剤耐性とみなすべき部位)

- HIVで最初に出現する一群のアミノ酸置換は、投与された阻害薬に特異的なものが多い。そうしたアミノ酸の置換は「主要変異」と呼ばれる。主要変異はウイルス酵素の構造を変えて阻害薬と酵素の結合が起こらないようにするなどしてウイルスに耐性を付与すると思われるが、その構造変化のために酵素本来の活性が低下して増殖能などが損なわれることがある。この構造変化を修復、補正するために起こってくる一連のアミノ酸置換が「副次変異」と呼ばれる。複数の副次変異が加わってくると、HIVは増殖能を取り戻し、また高度の交叉耐性を獲得するようになる。多くの副次変異は単独ではウイルスに耐性を付与せず、主要変異と共存して初めて耐性発現に関与する。
- NRTI多剤耐性を発現する変異として62/75/77/116/151変異の組合せや69近傍へのアミノ酸挿入が知られている。
 - 41/67/70/210/215/219の複数の箇所での置換の蓄積はAZTとd4Tの投与で起こるが、一旦これらの置換が揃うと、そのような変異株は他のNRTIについても耐性を示す。
 - NNRTIは耐性変異部位の重複が多く、薬剤間の交叉耐性が著しい。
 - PIに対する耐性発現では、主要変異は薬剤に特異的であるが、副次変異まで含めると変異部位の重複が多く、交叉耐性となることが多い。

Wensing AM et al.: 2014 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: June/July 2014: Topics in HIV Medicine 22 (3), 642-650, 2014 (<https://www.iasusa.org/sites/default/files/tam/22-3-642.pdf>)

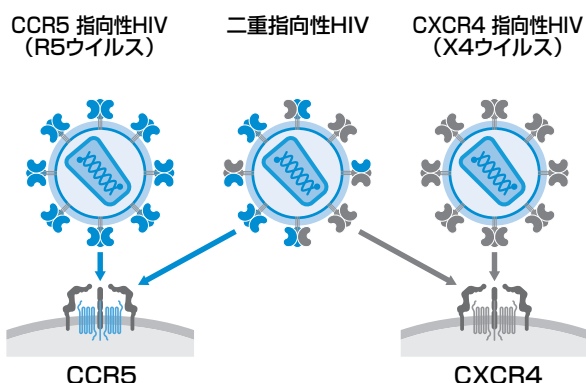
耐性変異の解釈については、Stanford大学のWEB"HIV Drug Resistance Database"が詳しい (<http://hivdb.stanford.edu/>)。

HIV指向性検査

●HIVの指向性とは

HIVがCD4陽性リンパ球などの宿主細胞に侵入する時に、HIVはまず宿主細胞のCD4分子に結合し、続いてケモカイン受容体と結合する。HIVがケモカイン受容体と結合すると、HIVのエンベロープ部分と宿主細胞の細胞膜が融合を起こし、HIVは宿主細胞に侵入する。この時、HIVが使用するケモカイン受容体には、C-Cケモカイン受容体5 (CCR5) とC-X-Cケモカイン受容体4 (CXCR4) の2種類がある。どちらのケモカイン受容体を使用するかはウイルスごとに決まっており、CCR5のみを使用するCCR5指向性HIV (R5ウイルス)、CXCR4のみを使用するCXCR4指向性HIV (X4ウイルス)、両方を使用することができる二重指向性HIVがある。また、患者の血液中に複数の指向性HIVが混在している状態を、混合指向性HIVと呼ぶ。

図4 HIV指向性の種類



●指向性検査の必要性

マラビロク (MVC) は、HIVと宿主細胞のCCR5との結合を阻害することでHIVの侵入を阻害する薬剤である。そのため、X4または二重指向性HIVが存在していると、R5ウイルスの宿主細胞への侵入は阻害できても、X4および二重指向性ウイルスの侵入は阻害しないため十分な治療効果が得られない。したがって、MVCによる治療を開始する前、およびMVCによる治療効果が十分でない場合などには、指向性検査によって末梢血中のHIVの指向性を確認する必要がある。

●指向性検査の種類

指向性検査では、薬剤耐性検査と同様にphenotype検査とgenotype検査の2種が実施されている。両検査の比較では、X4ウイルスに対して特異性は同等であるが、感度はgenotype検査の方が劣る。しかし、MVCの効果判定予測では、両検査の有用性は同等であるという。Genotype検査については、「HIV薬剤耐性検査ガイドライン」(<http://www.hiv-resistance.jp/resistance04.htm>)などを参照されたい。

治療に注意すべき患者グループ

● 肝炎ウイルス重複感染 ●

HIV感染はB型肝炎ウイルス(HBV)感染症の慢性化をきたしやすく、HCV感染症の進行を早めるので、重複感染症例ではなるべく早く抗HIV療法(ART)を開始すべきである。最新のウイルス性肝炎の治療に精通した専門医に相談することが望ましい。

NRTI、NNRTIおよびPIによる治療では肝毒性発現の危険性があるので、ART開始1ヶ月後と、その後3ヶ月ごとに血清トランスアミナーゼのモニタリングを行うべきである。肝酵素の軽～中等度の変動は慢性HCV感染患者でしばし

ばみられるので、明らかな肝疾患進行の兆候がなければ治療を中断する必要はない。著明な肝酵素上昇(基準値上限の5倍以上)を認めた場合は、直ちに肝機能異常の状況に注意深く評価し、他の原因〔急性A型肝炎ウイルス(HAV)またはHBV感染症、肝胆汁性疾患あるいはアルコール性肝炎など〕の評価を併せて行う。この場合、短期間のARTの中断が必要とされる場合がある。

HBVに感染していないHIV感染症患者には、HBVワクチンの接種が推奨される。

(1) HBV重複感染¹⁾

わが国でのHBV感染は、母子感染を除くと性的接触を介した感染が多く、HIV感染例での合併例がしばしばみられるので消化器科などの連携が欠かせない。また、HBV感染症治療薬がHIV感染症治療に影響を及ぼすことがあるため、HBV感染患者ではHIV重複感染の有無確認が推奨される。

● HIV感染症とHBV感染症の相互作用

重複感染者におけるHBVの増殖や抗ウイルス薬による副作用発現などはHIV感染症治療に影響を及ぼす。HIV感染症があるとHBV感染症が慢性化しやすく、肝疾患関連死亡率が上昇するという臨床知見の蓄積がある。

● 重複感染患者の治療

HBs抗原陽性患者は、ARTを開始する前にHBV DNA定量検査を実施し、HBVの増殖レベルを調べるべきである。

重複感染者のHIV感染症の治療：

HBVとの重複感染者の場合は、原則としてCD4陽性リンパ球数に拘らずHIV感染症の治療を開始する(10ページ表4参照)。治療レジメンは、TDF/FTCまたはTDF+3TCをバックボーンにし、残りの1剤をINSTI、NNRTI、PIから選んでキードラッグとする。また、禁酒、HAVワクチン接種、HBV伝播予防、HBV感染状態のモニタリングも行うべきである。

● 重複感染患者の治療における抗ウイルス薬の選択における注意点

- 抗HBV薬を含むART導入の際は、抗HBV作用のある薬の投与歴を確認する。
- 重複感染者に対しては、3TC、FTC、TDF及びエンテカビル(ETV)、アデホビル(ADV)のいずれについても単独投与は行わない。これらの薬剤はHIV、HBV両者に抗ウイルス効果を有するため、単独投与ではHIVあるいはHBVの耐性を誘導する可能性がある。重複感染患者にB型慢性肝炎の治療で3TC単独投与を行った場合のHBV耐性化率は、投与開始2年後で約50%と報告されている²⁾。また、ARTを受けていない重複感染患者にB型慢性肝炎の治療でETVを投与した症例で、3TCおよびFTC耐性HIV

(M184V)が誘導されたとの報告がある。

- HBVの治療が必要であるがTDFが使用できない場合は、代替療法として望ましいARTにETVを併用する。それ以外のレジメンとして3TCまたはFTCを含むARTにペグ化インターフェロンアルファ(PEG-IFN α)またはADVを併用する。
- 3TC、FTC、TDFの投与中止・変更には注意が必要である。これらの抗HIV薬は抗HBV活性をも有するため、投与中止によってHBVの再増殖が起こって重篤な肝細胞障害をきたす可能性がある。上述の薬剤の投与中止あるいは他剤への変更時には肝機能を注意深く観察する必要がある。
- 中止後も2種類の抗HBV薬が投与されることが望ましい。必要に応じてETV、ADVの併用も検討すべきである。ETVの投与を考慮する前に3TCに対するHBVの耐性の有無を検討する。
- HBVの治療には成功しているが、HIV治療に失敗した場合は、HBV治療に有効な薬剤は継続したまま他の抗HIV薬を変更・追加する。
- 重複感染者の治療における肝機能検査値異常
 - 抗HBV薬を含んだARTを導入する前に、肝機能を評価する。
 - CD4陽性リンパ球数が大きく低下している症例にARTを導入した場合、免疫再構築によりトランスアミナーゼが上昇することがある。これは免疫応答能が改善して、HBV感染肝細胞の破壊がHIV感染症治療前に比べてより強く起こるからと考えられている。免疫再構築症候群は多くの場合一過性である。トランスアミナーゼが基準値の5～10倍を超える場合は治療の中止を考慮するとされているが、可能であればARTを中止せずに対処する。
 - 多くの抗HIV薬は肝毒性があるためトランスアミナーゼ上昇が認められ、重複感染の治療時にはさらに頻度が高まる。一般にALTが正常上限の5～10倍となれば被疑薬を中止するが、トランスアミナーゼ上昇がHBeセロコンバージョンの予兆であることがあるので、投与中止決定の際は十分検討する必要がある。

(2) HCV重複感染

HCV感染症は急性感染後、20～40%は自然治癒するが、残りは慢性肝炎となる。慢性HCV感染者は2～20%が活動期を経て約20年で肝硬変を発症し、その多くが肝癌を合併する。米国のデータベース解析によると、ART導入後のHIV・HCV重複感染者の死亡原因は、AIDS関連と非AIDS関連が半々で、非AIDS関連死の約9割が慢性HCV感染症によると報告されている。HIVとHCVの主な感染経路は血液を介するもので、静注薬物使用者や血液製剤による感染例で重複感染が多い。他科との連携、HCV感染症治療のHIV感染症治療への影響を考慮すべきであることはHBV重複感染症と同様である。

●HIV感染とHCV感染の相互作用

HIV感染はHCV感染症の進行を早める。メタアナリシスによると、重複感染例の肝硬変への進行率は、HIV非感染患者の約3倍に達する。CD4陽性リンパ球数が少ない患者では、進行率は更に高くなる。HCV感染がHIV感染症の進行に与える影響はまだ明らかではない。

●重複感染者の治療

1) 重複感染者のHIV感染症の治療：

DHHSガイドラインでは、CD4陽性リンパ球数に拘らず、また肝硬変を有する患者も含め、HCV重複感染患者に対して原則的にARTを直ちに開始することを推奨している。ARTによる免疫能回復・保持、HIVによる免疫活性化・炎症の抑制により肝疾患の進行を遅らせる可能性があり、

このようなメリットは抗HIV薬によって起こるかも知れない肝毒性というデメリットを上回る。

なお、CD4陽性リンパ球数が500/mm³を超えるHIV感染症未治療例に対しては、HCV感染症治療を完了後に、HIV感染症の治療を開始することも考慮され得る。

ARTの内容は12ページ表5に準ずるが、抗HIV薬による肝毒性等副作用や薬物相互作用に注意が必要で、ある種の抗HCV薬は抗HIV薬と併用禁忌又は併用注意とされている事に留意する(表13参照)。肝疾患進行例(肝硬変または末期肝疾患)ではART開始に伴う肝毒性が強く現れる可能性が高い。

2) 重複感染者のHCV感染症の治療：

HIV陰性者と同様、HCV感染症治療の標準ガイドライン³⁾に準じる。ALT値はHCV感染の進行(重症度)を反映するが、HIV感染症合併の場合は必ずしも反映しない。CD4陽性リンパ球数が200/mm³未満の患者には、まずHIV感染症の治療を先行し、CD4陽性リンパ球数が増加するまでHCV感染症の治療を延期することが望ましい。同時治療も可能だが、服薬剤数や薬剤の毒性、相互作用の点から複雑になることがある。

HCV重複感染例におけるHCV治療は、HCV単独感染の標準ガイドライン³⁾に従って行われる。従来のHCV感染症の治療の基本はPEG-IFN+RBV併用療法であったが、2011年9月に HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬

表13 抗HIV薬と抗HCV薬の併用可否

抗HIV薬	抗HCV薬	TPV	SMV	DCV	ASV	VAN	SOF*5	SOF/LDV
INSTI	DTG*1							
	EVG/COBI/TDF/FTC	△*2	△*3	△*3	×*3	×*3		△*2
	RAL	△						
PI	ATV+RTV	△	△*4	△	×*4	×*4		
	DRV+RTV	△	△	△	×*4	×*4		
	FPV+RTV	△	△*4	△	×*4	×*4		
	IDV		△	△	×	×		
	LPV/r	△	△*4	△	×	×		
	NFV		△	△	×	×		
	SQV		△	△	×	×		
NNRTI	EFV	△	×		×	△		
	ETR	△	△		×	△		
	NVP		△		×			
	RPV	△						
NRTI	TDF	△						△

抗HIV薬はアルファベット順(同系統薬内)、×:併用禁忌、△:併用注意(各抗HCV薬の添付文書より作表)

*1:DTGは何れの抗HCV薬とも臨床問題となる相互作用を起こさないとされている *2:TDFに対する△ *3:COBIに対する×または△

*4:当該HIV PIまたはRTVの少なくとも一方で×または△ *5:SOFは何れの抗HIV薬とも臨床問題となる相互作用を起こさないとされている
注) 詳細は各抗HCV薬の添付文書を参照し、必要に応じ専門家に相談すること

1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編「B型肝炎治療ガイドライン(第2.1版) 2015年5月」 日本肝臓学会ホームページ <http://www.jsh.or.jp/>

2) Marina N et al.: Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. Lancet Infect Dis 5, 374-382, 2005

3) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編「C型肝炎治療ガイドライン(第4版) 2015年9月」 日本肝臓学会ホームページ <http://www.jsh.or.jp/>

のテラプレビル (TPV) がgenotype I型・高ウイルス量 [5.0LogIU/mL以上] のC型慢性肝炎の治療に対するPEG-IFN+RBVとの併用療法として、日本で承認された。さらに、2013年以降からHCVプロテアーゼ阻害薬のシメプレビル (SMV)、アスナプレビル (ASV)、パニプレビル (VAN)、NS5A阻害薬のダクラタスビル (DCV)、NS5B阻害薬のソホスブビル (SOF) が次々と承認され、2015年7月にはSOF/レジパスビル (LDV) 配合剤も承認され、PEG-IFNを含まない治療法も可能となった。PEG-IFNが使えなかった症例や無効であった症例に試みる価値があるが、まだ経験が少ないので慎重に行う。

●重複感染者の治療における注意点

- AZTとRBVの併用は貧血を起こすことが多いため、できるだけ避ける。
- HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬とPEG-IFN+RBVの併用により貧血のリスクがさらに増大する可能性があるため、AZTの併用療法との使用は避けること。

- PEG-IFNによる好中球減少やRBVによる貧血に対しては、G-CSFやエリスロポエチン (保険適応外) の投与を考慮する。
- RBVはddIと併用するとddIの細胞内濃度を増大させて膵炎や乳酸アシドーシスを起こす危険があるので、併用してはならない。他のNRTIとの併用でもNRTIの細胞内濃度が高くなることがあるので、同様の注意が必要である。
- 一部のNRTI及び全てのNNRTI、PIには肝毒性の危険性があり、血清トランスアミナーゼのモニタリングが特に重要である。
- IFNとEFV、RPVの併用は精神神経系症状の増悪をきたすことがあるので、できれば避ける。
- TPV、SMVはCYP3A4を介して代謝される薬物との相互作用に注意が必要であり、EVG/COBI/TDF/FTC、DRV+RTV、FPV+RTV、LPV/rなどの併用は勧められない。
- TPV+PEG-IFN+RBV併用療法では重篤な皮膚症状が生じうるため、TPV+PEG-IFN+RBV併用療法を行う際には皮膚科専門医と連携すること。

●結核合併例●

HIV感染と結核は相互に悪影響を及ぼす。HIV感染により、潜伏結核が活動性結核に進行するリスクは約100倍増加する。また結核も、HIV RNA量増加と疾患進行の加速に関与する。結核合併例にARTを行う場合は、治療の順序や薬物相互作用、副反応、免疫再構築による結核の発症 (顕在化) や症状の増悪に注意をする必要がある。肺結核発症

例では、HIV感染の有無の評価が必要である。CD4陽性リンパ球数<200/mm³でまだARTを受けていない時に結核菌感染が陰性とされた患者では、治療によりCD4陽性リンパ球数>200/mm³に改善した後、結核菌潜伏感染の有無を決定するために全血IFN- γ 測定法 (クオンティフェロン®) などの検査が推奨される。

●HIV感染者における結核治療

活動性結核があれば、直ちに治療を開始する必要がある。HIV感染症に合併した結核の治療も、標準的な結核治療法に準ずるが、治療期間が長くなることがある。標準的には、リ

ファマイシン (リファンピシン [RFP] またはリファブチン [RBT]) /イソニコチン酸ヒドラジド (INH) /ピラジナミド (PZA) /エサンブトール (EB) またはストレプトマイシン (SM) の4剤で2ヶ月治療後、リファマイシン/INHで4ヶ月治療する。あるいはリファマ

表14 抗HIV薬と抗結核薬 (RFP、RBT) の併用可否と投与量

抗結核薬 一般名 商品名		抗HIV薬		INSTI		INSTI/ NRTI	P I						NNRTI				CCR-5i
		DTG	RAL	EVG/COBI /TDF/FTC	IDV	SQV +RTV	NFV	LPV/r	ATV+RTV ATV	FPV +RTV	DRV +RTV	EFV	NVP	ETR	RPV	MVC	
RFP	リファジン ほか	△ ¹⁰⁾ **	△ ²⁾	×	×	×	×	×	×	×	×	△ ¹⁾	△*	×	×	△ ⁷⁾ 、 ⁸⁾	
RBT	ミコブティン カプセル	○	○	×	△ ³⁾ ▲ ⁴⁾ ★	▲ ⁴⁾	△ ⁵⁾ ▲ ⁴⁾	▲ ⁴⁾	▲ ⁴⁾	▲ ⁴⁾	▲ ⁴⁾	▲ ⁶⁾	○	○	△ ¹¹⁾	○ ⁹⁾	

○: 併用可

△: 併用可だが、抗HIV薬の用量調整が必要

▲: 併用可だが、抗結核薬の用量調整が必要

×: 併用不可

1) 体重60kg以上ではEFV 800mg 連日

2) RAL 800mg 1日2回

(日本の添付文書には用量調整の記載なし。
DHHSガイドラインの記載を転記)

3) IDV 1,000mg 8時間ごと

4) RBT 150mg 連日または 300mg 週3回

5) NFV 1,250mg 1日2回

6) RBT 450~600mg 連日または
600mg 週3回

7) MVCにEFV併用時はRFP併用は推奨されない

8) MVCにCYP3A4阻害薬を併用しない場合、
MVCを600mgに増量

9) MVCとPIを併用する場合、MVCを150mg
1日2回に減量

10) DTG 50mg 1日2回

11) RPV 50mg 1日2回

★RTVブーストならRBT 150mg 隔日または週3回

* 日本の添付文書では併用注意、DHHSガイドラインでは併用不可。 ** 日本の添付文書では併用注意、DHHSガイドラインでは記載なし。

イシン/INH/EB(またはSM)の3剤で2ヶ月治療後、リファマイシン/INHで7ヶ月治療する。

●薬物相互作用

RFPはPI、NNRTIの血中濃度を下げるので、一部を除き併用禁忌とされている。RBTは日本でも結核症に対する適応が承認され、RFPより薬物相互作用が軽いためRFPの代替としてARTとの併用が容易となった。ただし、RBTの血中濃度はPI、NNRTI併用によって変化するので用量調整を要する(表14)。薬物相互作用があるとはいえ、リファマイシン系薬は結核治療に欠かせない薬剤であり、ARTを受けている患者では、抗結核薬の投与量の調節や抗HIV薬の変更を考慮する。また、抗HIV薬、抗結核薬はともに副反応があるため、併用の際は特に注意が必要である。

●結核合併例に対するARTの開始時期

抗結核療法開始後、早期のART開始は免疫再構築症候群を合併しやすく、HIV感染症では抗結核薬による副作用

の発現も多いので、HIVと結核に対する治療の同時開始は勧められない。活動性結核を有する未治療患者での早期のART開始で、生存率が改善し、臨床的にも有益であることが最近の臨床試験で示されているが、症例ごとの慎重な判断が必要である。抗結核療法開始後のARTの開始時期についての最新のDHHSガイドラインの内容を表15に紹介する。

●結核の免疫再構築症候群*(IRIS)

結核は免疫再構築症候群として発症・増悪しやすい疾患のひとつであり、特に結核治療中にARTを開始した場合に多くみられる。重篤でなければ、非ステロイド系抗炎症薬の併用で対処できることがあるが、重篤な場合は高用量プレドニゾン(1~1.5mg/kg)**の併用を考慮する。このような処置でもコントロールが困難な場合は、ARTの一時中断もやむを得ない。

* 免疫再構築症候群については11ページ参照

** RFP使用時はプレドニゾン1.5mg/kgから、RBT使用時はプレドニゾン1.0mg/kg/dayから開始し、症状に合わせて漸減する。

表15 結核合併例に対するARTの開始時期(DHHSガイドライン)

状 況	抗結核治療開始からART開始までの期間
CD4<50/mm ³	2週以内
CD4≥50/mm ³ (臨床状態 重症*)	2~4週以内
CD4≥50/mm ³ (臨床状態 重症でない)	少なくとも8~12週以内
活動性結核のHIV感染妊婦	できるだけ早期
多剤耐性および超多剤耐性結核が判明	薬剤耐性結核菌の確認およびセカンドラインの結核治療開始から2~4週以内

* Karnofskyスコア低値、BMI低値、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、臓器機能不全または疾患の進展など

●悪性腫瘍合併例●

HIV感染症では非感染者と比較して、AIDS指標疾患であるカポジ肉腫(KS)、脳原発リンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、子宮頸癌以外の非AIDS関連悪性腫瘍、例えば直腸癌(肛門癌を含む)、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、肺癌、口唇・口腔・咽頭癌、肝癌などの発症率が高い。これらの悪性腫瘍の多くはHHV-8やEBV、HPV、HBV、HCVなどのウイルスのHIVとの重複感染が関与して

いると考えられている。ART導入でKSやNHLは減少したが、ホジキンリンパ腫や皮膚癌、肛門癌は増加しているとの報告があり、この傾向は今後も続く懸念される。悪性腫瘍に対する抗癌化学療法の際は抗HIV薬との相互作用や副作用の重複に注意する必要がある。悪性腫瘍合併例での抗癌化学療法、ARTについては、専門家に意見を求めるのが望ましい。

●50歳を超える患者●

50歳を超える患者には、CD4陽性リンパ球数に拘らず、ARTが強く推奨される。これは、年齢の高いHIV感染患者では免疫回復能が低下し、非AIDS関連合併症のリスクが高まる可能性があるためである。高齢者でのARTの臨床的効果が若年患者と異なることを示すエビデンスはないが、年齢が高くなるとART開始後のCD4陽性リンパ球数の回復は

若年者に比べ概して遅い。

一般に高齢者では肝、腎または心機能が低下し、合併症を有している場合や他の薬剤を併用している場合が多いため、副作用を発現しやすいことから注意して投与する必要がある。

●思春期・青年期●

●治療以外の介入の必要性

近年我が国でもSTIの増加に伴い、青年期のHIV感染症の増加が懸念されている。青年期は性的に活発な時期であり、また青年期のHIV感染患者は感染の早期にあるため、単に治療だけでなく、STI全般を含めた感染予防カウンセリングや正しい知識の啓発等の早期介入が非常に重要である。

●STIとHIV感染症

STIに罹患しているとHIVの感染を受けやすくなり、特に潰瘍病変がある場合は、HIVの感染リスクが男性では10～50倍、女性では50～300倍に高まる。また逆にHIV感染症／AIDSがあるとSTIによってはその進行が早く、重症・難治化する傾向を示すものがある。

特に性的に活発な青年期においては複数のSTIとHIV感染症を合併するリスクが高いと予想されるので、総合的な検査を考慮すべきである。

●思春期・青年期におけるART

思春期・青年期におけるARTでは、年齢ではなく思春期発達度(Tanner stage)で判断すべきで、早期思春期(Tanner stage1、2)には小児のガイドライン、それ以降の青少年には成人のガイドラインに従った治療を行う。急成長期や移行期には、効果や毒性のモニタリングを十分に行う必要がある。場合によってはTDMを考慮する。周産期感染の児では思

春期到来が遅れることがある。

思春期以降は成人と同様の臨床経過をたどるので、通常成人のガイドラインに従ってARTを行う。

●青年期におけるアドヒアランスの問題

青年期HIV感染患者は自己のHIV感染に対する拒絶と恐怖、誤解、医療制度に対する不信、治療効果への不信、自尊心の低さ、未確立のライフスタイル、気分障害および他の精神疾患、家族や社会的サポートの不足などの特有な問題を抱えており、アドヒアランスの維持を図るため医学的側面のみならず心理社会的側面も含めた総合的なケアが必要である。青年期は特にアドヒアランスが不良になることがあり、将来の治療の選択肢を狭めることにもなりかねず、治療開始の決定は特に注意深く検討すべきである。場合によっては治療開始の延期やプラセボを使った服薬テスト、耐性が発現しにくい治療法の選択を考慮する。

●青年期女性に対する注意点

我が国ではまだ患者数は少ないが、今後増加が懸念されている。青年期は性的に活発であり、女性の場合はさらに避妊と感染予防について十分に話し合う必要がある。抗HIV薬と経口避妊薬との相互作用についても、情報提供が必要である。また、EFVなどの催奇形性のある薬剤についても注意が必要である(31～32ページ参照)。

妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防

● 妊産婦に対する治療の基本 ●

妊娠・出産前のカウンセリングやHIV検査、抗HIV薬による母子感染予防、計画的帝王切開、母乳の禁止などにより、母子感染は劇的に減少した。妊娠可能な年齢のHIV感染女性には、避妊および計画的妊娠についてのカウンセリングが重要である。母子感染予防のためには、妊娠期間、出産時および新生児に適切な予防措置をとる必要がある。母体に対する治療と母子感染予防の観点から、CD4陽性リンパ球数に拘らず全てのHIV感染妊婦に抗HIV療法(ART)が推奨される。標準的なARTが基本であるが、治療薬選択にあたっては母子に対するリスクとベネフィットを考慮する

ことが必要である。またARTを行う際は、リスクやベネフィットを十分に説明したうえで、妊産婦やその配偶者、家族の意思を尊重しなくてはならない。妊娠可能あるいは妊娠しているHIV感染女性に対するARTの基本的な考え方を表16に示す。

ただし、次ページに詳述するように、ARTのバックボーン薬剤としてはAZTを含むレジメンが好ましい。また、キードラッグではEFVやDLVは妊婦には推奨されず、特に妊娠第1期での使用は避けるべきである。

表16 妊娠可能あるいは妊娠しているHIV感染女性に対するARTの基本的な考え方

妊娠第1期はEFVを避ける。胎盤通過性の高いNRTIを1剤以上含むレジメンを考慮する(表17参照)。

対 象	推 奨
妊娠していないが妊娠可能年齢で治療適応のあるHIV感染女性	成人ガイドラインに準じたARTを行う。避妊が困難な場合はEFVを使用しない。
ART中に妊娠したHIV感染女性	一般的に妊娠第1期でもARTを中止すべきではない。十分な効果が得られていればそれまでのARTを継続する。ウイルス抑制が不十分なら、耐性検査を行う。分娩中や出産後もARTを継続する。
未治療のHIV感染妊婦	妊娠第1期も含めてできる限り早く開始する。母体にはARTが不要と思われる場合であっても、母子感染予防の観点からARTは必要である。治療開始は妊娠第1期が終わるまで延期を考慮してもよいが、より早期のART開始が母子感染予防に有効と考えられる。分娩時はARTを継続するが、出産後は継続の必要性を再検討する。
既治療だが治療を行っていないHIV感染妊婦の場合	過去の治療歴、耐性検査の結果に基づき選択したARTを開始する。ARTが必要と判断された場合は妊娠第1期も含めてできる限り早く開始する。分娩時はARTを継続するが、出産後は継続の必要性を再検討する。

なお、分娩前や分娩中にHIV感染妊婦に抗HIV療法が行われなかった場合の母子への対応については、専門家に相談すること。EFVを含むレジメンで治療中に妊娠が判明した時、既に妊娠6週を過ぎていた場合には、そのままEFVを続けて良いとの意見がある。

● 妊婦に対して使用する抗HIV薬および注意点 ●

未治療のHIV感染妊婦に対するARTとしては、バックボーン(2-NRTI)とキードラッグ RAL、ATV+RTV、DRV+RTV またはEFVの組合せが推奨されるが、LPV/rのQDやリキッドは推奨されない。抗HIV薬の妊婦に対する推奨度を表17に示す。AZTは試験データおよび臨床経験が豊富であり、可能な限り妊婦に対するARTに加えるべきである。ATV+RTVは妊娠中に血中濃度が低くなるとの報告があり、妊娠第2期・第3期や、TDF、EFVのいずれかと併用する場合は、増量を検討する。なお、ATVの妊婦への使用は「原則禁忌」となっているが、動物実験では、催奇形性は認められていない。LPV/rは妊娠第2期・第3期で血中濃度が低くなることが報告されており、増量が必要とされている。TDFによる胎児での骨代謝異常の報告がある。TDFを使用する場合には腎機能をモニタリングすべきである。EFVについては、催奇形性が報告されているので、妊娠第1期には使用すべきではない。それ以降の使用についても、代替薬が使用できない場合にのみ使用する。

なお、厚労科研研究班作成のHIV母子感染予防マニュアル(<http://api-net.jfap.or.jp/library/guideLine/boshi/index.html>)も参照されたい。

表17 妊婦に対する抗HIV薬の推奨度

推奨度	INSTI	PI	NNRTI	NRTI
第一選択	RAL	ATV+RTV DRV+RTV	EFV	ABC/3TC TDF/FTC TDF/3TC AZT/3TC
第二選択		LPV/r	RPV	
データ不十分	DTG EVG/COBI /TDF/FTC MVC			

● 母子感染予防のための分娩時の母体へのAZT*投与プロトコール ●

HIV RNA量>1,000コピー/mLのHIV感染患者の分娩時には、周産期感染予防の目的でAZTの持続静注を行う。2mg/kgを分娩開始から1時間かけて投与し、出産まで1mg/kg/hrの持続静注を続ける。ただしARTが行われており、妊娠末期および分娩直前に一貫してHIV RNA量≤

1,000コピー/mLであり、かつレジメンへのアドヒアランスが問題ない患者の場合は、AZTの持続静注は不要である(ただし、わが国ではAZTの持続静注を推奨している)¹⁾。また、新生児にも分娩後速やかなAZTの投与が推奨される。プロトコールについては33ページ参照。

1) 平成25年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

* AZT注射剤はエイズ治療薬研究班(研究代表者 東京医科大学臨床検査医学分野 福武勝幸、<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/pub/portal/top/top.jsp/>)より入手可能

● 計画的帝王切開 ●

陣痛(子宮収縮)によって母体血が胎児へ移行しやすくなり、また児は分娩中に産道でHIV曝露を受けやすい。米国では妊娠後期に母体のHIV RNA量>1,000コピー/mLの場合は38週での計画的帝王切開を行うとされるが、我が

国ではウイルス量に拘らずほぼ全例で帝王切開が行われている。AZT投与と計画的帝王切開施行での母子感染率は、血中ウイルス量に拘らず1~2%との報告がある。

HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理

● 母子感染予防のための分娩時の新生児への抗HIV薬投与プロトコル ●

母子感染予防の目的で、新生児にAZT投与が行われる*。投与法は出生時の週齢によって35週齢以上では4mg/kgの経口投与あるいは3mg/kgの静注を出生後速やかに(6~12時間以内に)投与し、その後12時間ごとに投与する。30~35週齢では2mg/kgの経口投与あるいは1.5mg/kgの静注を12時間ごととし、出生2週後には3mg/kgの経口投与あるいは2.3mg/kgの静注を12時間ごとに増量する。30週齢未満では2mg/kgの経口投与あるいは1.5mg/kgの静注を12時間ごととし、出生4週後には3mg/kgの経口投与あるいは2.3mg/kgの静注を12時間ごとに増量する。いずれも6週まで継続する。貧血や顆粒球減少などの副作用への注意が必要である。我が国で2000年以降HIV感染妊婦と新生児の両者に予防投与を実施した

場合の母子感染は、198分娩中1例(0.5%)である(平成24年度HIV母子感染全国調査)。

なお、分娩前に抗HIV療法(ART)の予防投与が行われていない妊婦から生まれた児には、NVPを追加投与する。出生後1週間以内に3回の経口投与を行う(出生後48時間以内に1回目を投与し、1回目の投与から48時間以内に2回目、2回目の投与から96時間以内に3回目を投与)。投与量は出生時の体重によって異なり、1.5~2kgでは1回8mg、2kgを超える場合は1回12mgを経口投与する。

■ 母乳の禁止

母乳にはウイルスやウイルス感染細胞が含まれており、母乳を介した感染の可能性があるため、母乳哺育は行っていない。

* AZTシロップ、注射剤はエイズ治療薬研究班(研究代表者 東京医科大学臨床検査医学分野 福武勝幸、<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/pub/portal/top/top.jsp/>)より入手可能

● 出生児の感染の有無の検査 ●

生後18ヶ月までは、HIV感染母体由来の移行抗体が児に認められることがあるため、HIV感染の診断にはウイルス学的検査(HIV DNA PCRまたはHIV RNAアッセイ)を行う。HIV感染母体から生まれた児には、出生直後、生後14~21日、1~2ヶ月および4~6ヶ月の4ポイントでウイルス学的検査を行うことが推奨される。乳児が抗HIV薬の組合せによる予防投与を受けており、その間のウイルス検査結果

が陰性であった場合は、予防投与を停止してから2~4週後にウイルス学的検査を行うべきである。陽性の際は、できるだけ早い時期に2回目の検査を行い、2回連続陽性であれば感染ありと確定できる。生後1ヶ月以降と4ヶ月以降の少なくとも2回ウイルスが検出されないか、生後6ヶ月以降の少なくとも2回抗体検査が陰性であれば、感染がないと診断される。

● HIV感染児のモニター ●

5歳以下ではCD4陽性リンパ球数が成人と異なるので注意が必要である。通常、CD4陽性リンパ球数またはCD4の比率(%)が病期分類に使用されるが、CD4陽性リンパ球数が優先される。組合せARTを受けていない小児においては、CD4陽性リンパ球数、CD4比率(%)およびHIV RNAを、HIV診断時およびその後少なくとも3~4ヶ月ごとに測定すべきである。また、小児ではART開始後(またはARTレジメン変更後)から1~2週以内に副作用を評価して治療アドヒアランスのサポートを行うべきであり、治療開始から2~4週後に臨床検査および血中ウイルス量の測定を

行うことが推奨される。ARTを受けている小児は、治療アドヒアランス、効果(CD4陽性リンパ球数とCD4比率および血中ウイルス量による)および毒性(既往歴、身体検査と選択された臨床検査による)の評価を、常に3~4ヶ月ごとに評価しなければならない。ただし、アドヒアランスがよく、CD4陽性リンパ球に関する値が日和見感染リスクの閾値を十分に上回り、ウイルス抑制が持続しており、臨床状態が2~3年以上安定している場合には、CD4陽性リンパ球数/CD4比率のモニターの頻度は6~12ヶ月ごとに減らしてもよい。

HIV感染児の治療

HIV感染児への治療開始に際し、年齢に応じた疾患の重症度の判断や剤形、年齢に応じた薬物動態、効果、服用しやすさ、短期・長期副作用、将来の治療選択肢、合併症、薬物相互作用、そして養育者および患児のアドヒアランス

など、成人以上に考慮すべきことが多いため、専門医に相談することが望ましい。HIV感染児に対する治療開始基準を表18に示す。

表18 HIV感染児のART開始の推奨基準 (DHHS 2015 F-7)

(CD4陽性リンパ球数の単位:/mm³)

年 齢	基 準	推奨度
生後12週未満	臨床所見、CD4の%、ウイルス量を問わず	直ちに治療開始 (AI)
生後12週～生後12ヶ月未満	臨床所見、CD4の%、ウイルス量を問わず	直ちに治療開始 (AII)
1歳～6歳未満	日和見疾患	直ちに治療開始 (AI*)
	CD4数<500	直ちに治療開始 (AI*)
	中等度のHIV関連症状	治療 (AII)
	HIV RNA>100,000コピー/mL	治療 (AII)
	CD4数500～999	治療 (AII)
	無症候性または軽微な症状およびCD4数≥1,000	治療を考慮 (BIII)
6歳以上	日和見疾患	直ちに治療開始 (AI*)
	CD4数<200	直ちに治療開始 (AI*)
	中等度のHIV関連症状	治療 (AII)
	HIV RNA>100,000コピー/mL	治療 (AII)
	CD4数200～349	治療 (AI*)
	CD4数350～499	治療 (AII*)
	無症候性または軽微な症状およびCD4数≥500	治療を考慮 (BIII)

A: 強く推奨、B: 中等度推奨

I: 小児を対象とした無作為比較試験の成績がある

I*: 成人の無作為比較試験での成績に付随して、小児の非無作為試験またはコホート観察試験の長期成績がある

II: よく計画された小児の非無作為試験またはコホート観察試験の長期成績がある

II*: よく計画された成人の非無作為試験またはコホート観察試験の長期成績に付随して、小児の小規模非無作為試験またはコホート試験の長期成績がある

III: 専門家の意見

注1) 治療開始前に養育者とアドヒアランスに関して十分な評価と話し合いをすること (AIII)

注2) 米国疾病管理予防センター (CDC) の病期分類 (2014年4月改訂)¹⁾ には、病期分類は基本的にCD4陽性リンパ球数に基づき診断され、CD4陽性リンパ球数が得られない場合は使用されると記載されている。

1) MMWR Recomm Rep: Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection-United States, 2014: April 11, 2014.

ARTとしては、NNRTIまたはPIから1剤とNRTI2剤を組合わせたARTが推奨される。HIV感染児の初回治療に推奨されるARTについては、米国DHHSガイドラインを参照のこと。

周産期感染予防のためにAZTを投与したにも拘らず生後6週までにHIV感染が認められた場合は、AZTを中止し、

耐性検査結果およびアドヒアランスを考慮したうえで3剤以上のARTを行うべきである。小児での使用経験・データの少ない薬剤もあり、専門医に相談することが望ましい。なお感染が判明した乳児は、1ヶ月からニューモシスチス肺炎予防としてST合剤 (バクタ) を服用する。6ヶ月でCD4陽性リンパ球数が正常範囲なら中止も可能である。

HIV感染症に伴う長期の非感染性合併症の予防と管理

● HIV感染症と長期非感染性合併症 ●

HIV感染者は非感染者と比較し、合併症有病率が高いことが明らかとなっており、HIV感染者は非感染者より10歳以上老化が早いと考えられる。抗HIV薬の進歩によりHIV感染者の平均余命は延長し、中高年の患者数は蓄積的

に増加している。合併症有病率は年齢とともに高くなることから、HIV感染者の非感染性合併症の予防・管理は、今後さらに重要性を増していくと考えられる。

● HIV感染者の非感染性合併症の原因と抗HIV療法 ●

HIV感染者における非感染性合併症は、HIVの増殖による免疫活性化や炎症、血液凝固、肝炎などの重複感染などにより引き起こされている可能性が示唆されており、早期からHIV増殖を的確にコントロールすることが、長期の合併症の予防に重要と考えられている。しかしながら、抗HIV薬には種々の副作用が認められ、腎障害や肝障害、心血管

障害などの長期の合併症を引き起こす薬剤もあるため、治療開始・変更時には患者のリスク因子を評価し、個々の患者にとって適切な薬剤を選択することも重要である。さらに抗HIV療法（ART）を受けている患者には、定期的に臨床検査値等のモニタリングを行い、合併症の予防、早期発見・対処に努める必要がある。

● 主な非感染性合併症とそのモニタリング ●

HIV感染者に多くみられる主な長期非感染性合併症には、心血管障害や高血圧、脂質代謝異常、糖尿病、肝疾患、腎疾患、骨疾患、神経認知障害、うつ、悪性腫瘍などが挙げら

れる。以下に参考としてEACS（欧州エイズ学会）がまとめた非感染性合併症のスクリーニングをかける（表19）¹⁾。

1) EACS Guidelines Version 7.1: November 2014 (<http://www.eacsociety.org/>)

表19 HIV感染症に伴う非感染性合併症の評価

項目	評価	HIV 診断時	ART 開始前	フォローアップ 頻度	コメント
血液所見	●CBC	+	+	3～12ヶ月ごと	
	●ヘモグロビン異常症	+			リスク患者を選別
	●G6PD	+			リスク患者を選別
肥満	●肥満度指数 (BMI)	+	+	年1回	
心血管疾患	●リスク評価 (Framinghamスコア) ¹⁾	+	+		CVDがなくても高齢患者では実施 (男性>40歳、女性>50歳)
	●心電図	+	+/-	年1回	伝導障害と関連のあるPIの開始前にベースラインの心電図検査を考慮
高血圧	●血圧	+	+	年1回	
脂質	●TC、HDL-c、LDL-c、TG ²⁾	+	+	年1回	医学的介入のために使用する場合は空腹時(8時間以上カロリー摂取がない状態)で繰り返す
グルコース	●血糖	+	+	6～12ヶ月ごと	空腹時血糖値100～125mg/dLの場合は経口ブドウ糖負荷試験/HbA1cを検討
肺疾患	●胸部単純X線写真 (CXR)	+/-		適応があれば	肺疾患歴がある場合はCXRを検討
	●スパイロメトリー			適応があれば	COPDのリスク患者を選別
肝疾患	●リスク評価 ³⁾	+	+	年1回	
	●ALT/AST、ALP、Bil	+	+	3～12ヶ月ごと	肝毒性を有する薬剤による治療を開始前および治療中はより頻繁にモニタリングを行う
腎疾患	●リスク評価 ⁴⁾	+	+	年1回	
	●eGFR (aMDRD) ⁵⁾	+	+	3～12ヶ月ごと	CKDリスクが存在する場合や腎毒性を有する薬剤による治療を開始前および治療中は、より頻回にモニタリングを行う ⁶⁾
	●尿検査 ⁷⁾	+	+	年1回	eGFR<60mL/minの場合は6ヶ月毎;蛋白尿 $\geq 1+$ および/またはeGFR<60mL/minの場合はUP/CrまたはUA/Crを実施 ⁷⁾
骨疾患	●骨の状態:カルシウム、リン、ALP	+	+	6～12ヶ月ごと	
	●リスク評価 ⁸⁾ 、40歳超の患者においてはFRAX ^{®9)}	+	+	2年ごと	特定の患者ではDXAを検討 ¹⁰⁾
ビタミンD	●25-OHビタミンD	+		適応があれば	リスク患者を選別
神経認知障害	●質問票	+	+	2年ごと	精神認知機能に強く影響する他因子のない患者全てに実施。異常や兆候があればEACSガイドライン掲載のアルゴリズムを参照
うつ病	●質問票	+	+	1～2年ごと	リスク患者を選別
がん	●マンモグラフィー			1～3年ごと	50～70歳の女性
	●子宮頸部PAP			1～3年ごと	性的にアクティブな女性
	●肛門鏡検査およびPAP (MSMの場合)			1～3年ごと	有益性は明らかではない
	●超音波およびAFP			6ヶ月ごと	肝硬変を有する患者で実施

1) HIV感染者集団をもとに作成したリスク計算式が使用できる<http://www.hivpv.org/Home/Tools/tabid/91/ctl/ExamView/mid/500/eid/0/lid/0/Default.aspx>を参照)。個々の患者が脂質代謝異常や高血圧をコントロールするための薬物療法を受けている場合、リスク推定を慎重に解釈する必要がある点に留意すること。

2) TGが高くない症例のLDLコレステロールの計算表は<http://www.hivpv.org/Home/Tools/tabid/91/ctl/ExamView/mid/500/eid/0/lid/0/Default.aspx>を参照。

3) 慢性肝疾患のリスクファクター:アルコール、ウイルス性肝炎、肥満、糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、肝毒性を有する薬剤。

4) 慢性腎疾患 (CKD) のリスクファクター:高血圧、糖尿病、CVD、家族歴、アフリカ黒人、ウイルス性肝炎、CD4 リンパ球細胞数低値、喫煙、高齢、腎毒性を有する薬剤の併用。

5) eGFR: 血清クレアチニン、性別、年齢、人種に基づくaMDRDを使用 (参照: <http://www.hivpv.org/Home/Tools/tabid/91/ctl/ExamView/mid/500/eid/0/lid/0/Default.aspx>)。日本慢性腎臓病対策協議会では、血清クレアチニンと、年齢、性別 (体表面積が考慮される) (参照: <http://j-ckd.jp/ckd/check.html>)

6) TDFの投与を受けており、ATVおよびLPV/RTVなどのPIを投与されている可能性のある患者には追加のスクリーニングが必要である。

7) 全患者の蛋白尿のスクリーニング検査としてUA/CrまたはUP/Crも推奨されている。UA/Cr:尿中アルブミン/クレアチニン比 (mg/mmol) は主に糸球体疾患を検出する。糖尿病を有する患者に使用すること。UP/Cr:尿中総蛋白/クレアチニン比 (mg/mmol) は糸球体疾患および尿管疾患に伴う総蛋白を検出する。

8) 古典的リスクファクター:高齢、女性、性腺機能低下、大腿骨頸部骨折の家族歴、BMI低値 ($\leq 19\text{kg/m}^2$)、ビタミンD欠乏症、喫煙、身体不活動、弱い衝撃による骨折 (low impact fracture) の既往歴、過度のアルコール摂取 (>3単位/日)、ステロイド曝露 (プレドニゾン最低5mgを3ヶ月以上)。

9) WHOの骨折リスク評価ツール (<www.shef.ac.uk/FRAX> 参照)。

10) Dual X-ray absorptiometry (DXA): 骨をスキャンして骨のミネラル濃度 (BMD) を決定する方法。

EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines ver.7.1 (2014年11月)「HIV患者のアセスメント」表より該当部分を抜粋。
<http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf>

医療費助成制度

HIVの治療の基本は、継続的に服薬を続けることであるが、抗HIV薬は高価であり、健康保険だけでは患者負担が大きく、治療の継続が困難となる場合も多い。社会保障制度を積極的に活用することで患者の経済的負担を軽減することができるので、医療者としてはそのような制度があることを患者に説明する必要がある。概ね以下のような制度が存在するが、自治体によって利用条件が異なる。

身体障害者手帳、高額療養費制度、重度心身障害者医療費助成制度、自立支援医療（更生医療）等

詳しい利用法等については、各制度の申請窓口、施設内・地域・近くの拠点病院のソーシャルワーカーや医療相談担当者に相談するのが良い。

参考サイト：

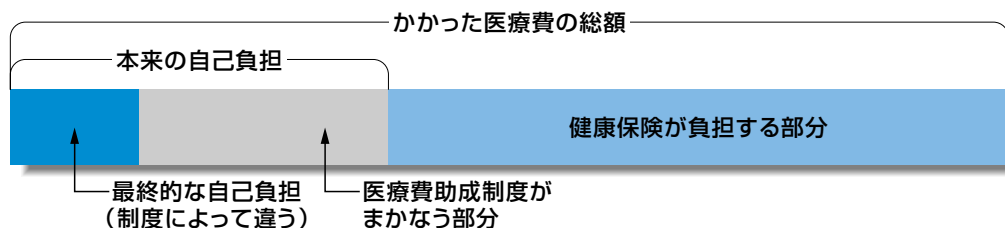
「制度のてびき」HIV感染症の医療体制の整備に関する研究班（研究分担者 田邊嘉也）

<http://kkse-net.jp>（関東甲信越HIV／AIDS情報ネット）

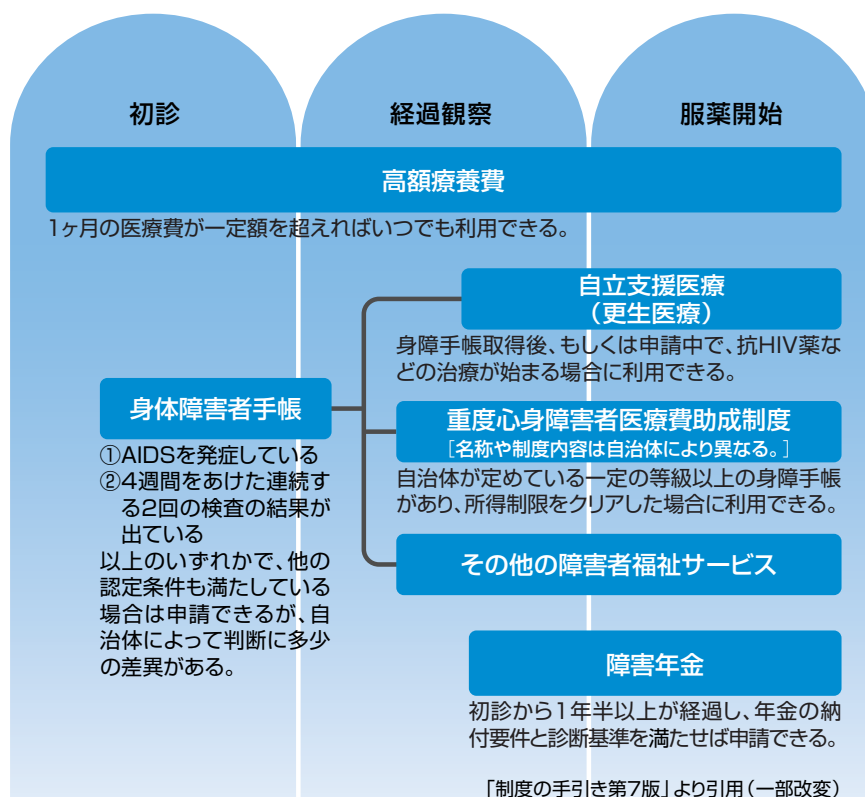
「ワムネット」（福祉・保健・医療の総合情報サイト）独立行政法人福祉医療機構

<http://www.wam.go.jp/>

医療費を助成するしくみ



利用できる制度と申請時期



〈参考資料〉

〔治療ガイドライン〕

- 1) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents: April 8, 2015 (<http://aidsinfo.nih.gov/>)
- 2) Günthard HF et al: Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 312(4), 410-425, 2014 (<http://www.iasusa.org/>)
- 3) BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy: 2012 (<http://www.bhiva.org/>)
- 4) 抗HIV治療ガイドライン(2015年3月) 平成26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 (<http://www.haart-support.jp/>)
- 5) Recommendation on Integrase Inhibitor Use in Antiretroviral Treatment-Naive HIV-Infected Individuals from the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents : October 30, 2013. (<http://aidsinfo.nih.gov/news/1392/hhs-panel-on-antiretroviral-guidelines-for-adults-and-adolescents-updates-recommendations-on-preferred-insti-based-regimens-for-art-naive-individuals>)

〔小児の治療〕

- 6) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection: March 5, 2015 (<http://aidsinfo.nih.gov/>)

〔妊婦の治療〕

- 7) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States: August 6, 2015 (<http://aidsinfo.nih.gov/>)

〔薬剤耐性〕

- 8) Johnson VA et al: Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: March 2013: Topics in HIV Medicine 21(1), 6-14, 2013 (<https://www.iasusa.org/sites/default/files/tam/21-1-6.pdf>)

※本治療の手引きに記載されている各薬剤に関する情報は、各薬剤の添付文書をご参照ください。

RESEARCH GROUP FOR
THERAPY OF HIV INFECTION

HIV感染症「治療の手引き」は、
HIV感染症治療に関する理
解の普及を目的に、1998年10月、「暫定版」
として発行されました。そして日本エイズ学会
学術集会における公開シンポジウムや最新
の知見に基づいて1999年春以降順次改訂
を重ね、今回、第19版を発行する運びとなり
ました。

日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会で

は、HIV感染症の治療に関する新しい知見に
基づいた有益な情報を提供するため、本手引
きを順次改訂する予定です。ご利用いただい
ております皆様のご意見は、何より貴重なも
のとなります。皆様の率直なご意見をお待ちし
ております。

なお、個々の症例に関するお問い合わせに
はお答え致しかねますので、ご了承いただきま
すようお願い申し上げます。

日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会事務局
〒107-0062 東京都港区南青山1-1-1 新青山ビル東館
(株式会社マクキャンヘルスケアワールドワイドジャパン内)
FAX: 03-3746-9147
<http://www.hivjp.org/>

定価2,000円(税抜)

2015年12月作成