

Guideline

抗HIV治療ガイドライン



2021年3月



令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業
HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班

研究分担者：四本美保子（東京医科大学）

研究代表者：白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター）

抗HIV治療ガイドラインは、わが国におけるHIV診療を世界の標準レベルに維持することを目的に平成10年度に初めて発行された。その作成は、厚生労働科学研究（旧厚生科学研究）の一環として下記の研究班が担当し、年1回のアップデートを実施してきた。

平成10年度：「我が国におけるHIV診療ガイドラインの開発に関する研究」班
（岩本愛吉班長）

平成11年度：「日本におけるHIV診療支援ネットワークの確立に関する研究」班
（秋山昌範班長）

平成12～14年度：「HIV感染症の治療に関する研究」班（岡愼一班長）

平成15～17年度：「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班（木村哲班長）

平成18～20年度：「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究」班（白阪琢磨班長）

平成21年度からは厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班（白阪琢磨班長）が本ガイドラインのアップデートを担当している。同研究班では、現場での具体的手順を提示する「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」の作成も行っており、最新のエビデンスに基づいて科学的に適切な治療指針を提示する本ガイドラインと補完しあって、国内のHIV診療に役立ててもらえるよう意図した。

国内のHIV感染者数は年々増加しており、もはや少数のエキスパートだけで治療を担える時代ではなくなってきている。一方、HIV感染症の治療は日進月歩であり、診療経験の少ない医師が個別にその進歩をフォローすることは容易ではない。本ガイドラインは、現場でHIV診療に当たられる先生方が熟読することにより治療方針の意思決定が出来るように配慮した。最新のエビデンスに基づくとともに、わが国の実状にも合った的確な指針を作成するというガイドラインの目的を達成するために、ご尽力いただいた改訂委員の先生方に感謝申し上げる。監修いただいた白阪琢磨班長にもあらためて深謝の意を表したい。

本ガイドラインが、わが国におけるHIV感染症診療の一助となるよう、委員一同で願っている。

<ガイドライン改訂委員（敬称略、アイウエオ順）>

今村 顕史（がん・感染症センター都立駒込病院）

遠藤 知之（北海道大学）

鯉淵 智彦（三菱UFJ銀行健康センター）

古西 満（奈良県立医科大学）

立川 夏夫（横浜市立市民病院）

田中 瑞恵（国立国際医療研究センター病院）

塚田 訓久（国立国際医療研究センター病院）

永井 英明（国立病院機構東京病院）

萩原 剛（東京医科大学）

増田 純一（国立国際医療研究センター病院）

四本美保子（東京医科大学）

四柳 宏（東京大学医科学研究所）

渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター）

2021年3月

研究分担者 四本 美保子

I はじめに

II 2021年3月版の主な変更点

III 抗HIV治療の基礎知識

1. HIV感染症の自然経過	6
2. HIV感染症の病状を把握するためのパラメーター	8
(1) CD4陽性Tリンパ球数	8
(2) 血中HIV RNA量	8
3. 血中HIV RNA量（ウイルス量）が検出限界未満（あるいは200コピー/mL未満）の臨床的意義について	9
4. HIV感染症治療の目的	9

IV 抗HIV治療の開始時期（成人、慢性期）

1. 治療開始時期と治療成績	12
(1) 治療開始時期の参考となるパラメーター	12
(2) 未治療で経過観察した場合のHIV感染者のエイズ発症率	13
(3) ARTを開始した場合のHIV感染者の生命予後	13
(4) 予防としての治療	15
2. 本ガイドラインが提唱する治療開始時期基準と日本における状況	16

V 初回治療に用いる抗HIV薬の選び方

1. 抗HIV薬選択の基本	20
2. 初回治療として選択すべき薬剤の組み合わせ	22
(1) 推奨薬	22
(2) 代替薬	27
3. 副作用に関する配慮	30
4. 薬物相互作用に関する配慮	30
5. 内服しやすさ（服薬率の維持）への配慮	30
6. わが国で実際に使用されている抗HIV薬とARTの組み合わせ	32
7. 妊娠の可能性のある女性及び妊婦に対する抗HIV薬の選択について	32
8. 薬剤耐性検査について	33
9. COVID-19について	33

VI ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者での薬剤変更

1. 治療の変更の目的とその意義	38
2. 「ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者」の定義	38
3. 対象患者の絞り込み	39
4. 旧来の薬剤を長期内服している患者での治療変更	39
5. 具体的な薬剤変更の方法	39
6. どの組み合わせに変更するのか	40
(1) 3剤療法への変更	40

(2) 2剤療法への変更	41
(3) 単剤療法への変更	42
7. 治療変更に関する補足事項	43
(1) HBV感染	43
(2) 1クラス以上の薬剤耐性を保有する場合やウイルス学的治療失敗歴がある場合	43
(3) ウイルス学的抑制の期間	43

VII 治療失敗時の薬剤変更

1. 「治療失敗」の定義	46
2. 「治療失敗」の原因	48
(1) 薬剤耐性ウイルスによる感染	48
(2) 服薬率	49
(3) 血中薬物動態	50
3. 薬剤耐性検査（遺伝子型）の解釈と治療薬の変更	50
(1) 薬剤耐性検査（遺伝子型）の基礎知識	50
(2) 薬剤耐性検査（遺伝子型）の結果に基づく抗HIV療法の変更	50
4. 多剤耐性症例に対するSalvage療法	54

VIII 抗HIV薬の作用機序と薬物動態

1. 抗HIV薬の作用機序	60
(1) HIVの増殖サイクル	60
(2) 核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）	60
(3) 非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）	61
(4) プロテアーゼ阻害剤（PI）	62
(5) インテグラーゼ阻害剤（INSTI）	62
(6) 侵入阻害剤（CCR5阻害剤）	63
2. 抗HIV薬の投与量・投与方法	63
3. 抗HIV薬の代謝と薬物相互作用	72
(1) 核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）	72
(2) 非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）	73
(3) プロテアーゼ阻害剤（PI）	73
(4) インテグラーゼ阻害剤（INSTI）	73
(5) 侵入阻害剤（CCR5阻害剤）	74
4. 抗HIV薬の血中薬物濃度測定（TDM）	74
(1) 血中濃度測定方法	74
(2) 血中濃度測定が可能な抗HIV薬	75
(3) 核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）	75
(4) 非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）	75
(5) プロテアーゼ阻害剤（PI）	76
(6) インテグラーゼ阻害剤（INSTI）	76
(7) 侵入阻害剤（CCR5阻害剤）	76
(8) 目標（参考）とする血中濃度	77

IX 抗HIV薬の副作用

1. 代謝異常と動脈硬化性疾患	80
2. 肝機能障害	83
3. 腎障害	83
4. 薬疹	84
5. 骨壊死、骨減少症	85
6. 中枢神経症状・精神症状	86
7. 抗HIV薬と他剤の併用について	86

8. 乳酸アシドーシス	87
9. リポアトロフィー	88
10. 体重増加	89
11. その他注意すべき薬剤について	91

X 免疫再構築症候群

1. 概念・診断	96
2. リスク評価	97
3. 主な免疫再構築症候群の病態	99
(1) 帯状疱疹	101
(2) 非結核性抗酸菌症	101
(3) サイトメガロウイルス感染症	101
(4) ニューモシスチス肺炎	102
(5) 結核症	102
4. 対応方法	102
(1) 抗HIV治療開始前の対応	102
(2) 免疫再構築症候群への対処	105

XI 結核合併症例での抗HIV療法

1. 疫学	110
2. ARTがきわめて有効な時代におけるAIDSと結核	110
3. HIV感染症合併結核の治療上の問題点	110
4. HIV感染症合併結核の治療	113
5. ARTの開始時期	113
6. 結核の予防	114

XII HIV/HBV共感染者での抗HIV療法

1. 疫学	116
2. HIV/HBV共感染におけるHBV Genotype A (Ae) の役割	117
3. HIV感染がHBV肝炎に与える影響	117
4. スクリーニング検査	117
5. 抗HBV薬の種類	118
6. HIV未確認者におけるHBV単剤治療は不可	118
7. HIV/HBV共感染におけるB型慢性肝炎の治療適応と 治療薬の選択	119
8. HIV/HBV共感染におけるB型慢性肝炎治療時の問題点と対応	120
9. HIV感染者におけるHBVワクチン、HAVワクチンの推奨	121
10. HBV 再活性化	122

XIII HIV/HCV共感染者での抗HIV療法

1. 疫学	126
2. 自然経過	127
(1) 急性肝炎	127
(2) 慢性肝炎	127
3. HIV/HCV共感染症と肝細胞の脂肪化	127
4. HIV感染症がHCV感染症の自然経過に及ぼす影響	128
5. HCV感染症がHIV感染症の自然経過に及ぼす影響	129
6. HIV/HCV共感染症における肝線維化の評価	129
7. ALT値が正常の場合の考え方	130
8. ARTのHCV感染症に対する影響	130
9. ARTと薬剤性肝障害	130

10. HIV/HCV共感染症の抗HCV療法にあたっての原則	131
11. HIV/HCV共感染症の抗HCV療法	131
(1) インターフェロンフリー治療	131
(2) Genotype 3の治療	132
12. 抗HIV薬の肝臓に及ぼす影響	133
13. 免疫再構築症候群	134
14. DAA投与中のHBV再活性化	134
15. DAAによるウイルス排除後のフォローアップ	134
16. DAAによるウイルス排除の肝臓以外への影響	135

XIV 急性HIV感染症とその治療

1. 病態	142
2. 臨床経過	142
3. 治療	143

XV 小児、青少年期における抗HIV療法

1. 小児の抗HIV治療において考慮すべき重要項目	148
2. 小児におけるHIV感染症の診断	149
3. 小児におけるHIV感染症のモニタリング	150
4. 抗HIV療法の開始時期	151
5. 治療薬の選択	152
6. 抗HIV療法の変更	159
7. 変更する治療薬の内容	159
8. 思春期における抗HIV療法	160

XVI 医療従事者におけるHIVの曝露対策

1. 職業上曝露によるHIV感染のリスク	162
2. 血液・体液曝露の防止	163
3. 血液・体液曝露時の直後の対応	164
4. 抗HIV薬の予防内服開始について	164
5. 曝露事象から予防内服開始までの時間的猶予	165
6. 曝露後の抗HIV薬内服	166
7. 曝露後の抗HIV薬の内服期間	168
8. 曝露後の抗HIV薬予防内服の効果	168
9. 曝露後の予防内服に関する説明	169
10. HIV曝露後予防の経過観察	170
11. 各医療機関での確認事項	171
12. 参考資料	171

XVII 薬剤の添付文書ほか治療に際して参考となるwebサイトの紹介

.....	174
-------	-----

前年度版から変更した主要な箇所には黄色のマーカーを付してある。以下に、2021年3月版で変更・追記した主要なポイントを挙げる：

- ▶ 初回治療として選択すべき抗HIV薬の組み合わせを改訂した（第V章）。「大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ」と「状況によって推奨される組み合わせ」に分けて記載した。「大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ」は海外のガイドライン改訂およびエビデンスを根拠とし、今回は全て INSTI ベースの組み合わせのみとした。各組み合わせにおいて推奨の強さなどの見直しも行った。
- ▶ 受胎時にDTGを内服している場合の出生異常の頻度について、やや頻度が高いものの統計学的有意差はないという結論となったことと TAF の妊婦での使用のエビデンスをふまえ、V章の中に「妊娠の可能性のある女性及び妊婦に対する抗HIV薬の選択について」という項目を設け、各ガイドラインにおける推奨を示した。
- ▶ これを受けて、医療従事者におけるHIVの曝露後対策(第XVI章)においても、被曝露者が妊娠の可能性のある女性及び妊婦である場合の TAF およびDTGの扱いについて見直しを行った。
- ▶ 小児、青少年期における抗HIV療法について開始時期の見直しを行った。年齢や診断時の CD4 数に関わらず、HIV感染症と診断された小児は直ちに治療を開始することを推奨する。（第XV章）。その他の章にも適宜加筆・修正を行ない、内容をアップデートしている。

<付>「推奨の強さ」と「推奨のエビデンスの質」をそれぞれA～C、I～IIIの三段階に分け、推奨評価の基準を記載した。

推奨の強さ	推奨のエビデンスの質
A:強く推奨	I： 臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が1件以上
B:中程度の推奨	II： 適切にデザインされた非無作為化試験、長期の臨床成績を追跡した観察コホート研究、相対的生物学的利用能・同等性試験、もしくは無作為化された薬剤変更比較試験からのデータ
C:任意	III： 専門家の見解

XV章の「小児、青少年期における抗HIV療法」における推奨評価基準の内容は成人と異なる（下表）。

推奨の強さ	推奨のエビデンスの質
A:強く推奨	I： <u>小児</u> で臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が1件以上 I*： <u>成人</u> で臨床エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が1件以上あり、小児でも無作為化比較試験、またはコホート研究が1つ以上
B:中程度の推奨	II： <u>小児</u> で長期的な臨床エンドポイントを設定した、適切にデザインされた非無作為化臨床試験または観察コホート研究が1件以上
C:任意	II*： <u>成人</u> で長期的な臨床エンドポイントを設定した、適切にデザインされた非無作為化臨床試験または観察コホート研究が1件以上あり、 <u>小児</u> でも（小規模の）非無作為化比較試験、またはコホート研究が1つ以上 III： 専門家の見解

ガイドライン使用上の注意

抗HIV治療ガイドラインは2021年3月現在の情報に基づいて記載されている。本ガイドラインは、医療者がHIV感染症の診療を行う場合の指針であり、最終的に診療をどのように行うかは個別の症例で病態を把握し、患者への利益を考えた上での判断が優先される。

追訴されるべき法的論拠を本ガイドラインが提供するものでは決していない。

<付>本ガイドラインで頻繁に用いられる略語

ART	: antiretroviral therapy、抗レトロウイルス療法
NRTI	: <u>n</u> ucleoside/ <u>n</u> ucleotide reverse transcriptase inhibitor、 核酸系（ヌクレオシド/ヌクレオチド）逆転写酵素阻害剤
NNRTI	: <u>n</u> on- <u>n</u> ucleoside reverse transcriptase inhibitor、非核酸系逆転写酵素阻害剤
PI	: <u>p</u> rotease inhibitor、プロテアーゼ阻害剤
unboosted PI	: rtv（リトナビル）を併用しないPI
boosted PI	: rtvもしくはcobiを併用するPI
INSTI	: <u>i</u> ntegrase <u>s</u> trand transfer inhibitor、インテグラーゼ阻害剤

薬剤名は原則としてアルファベット3文字略称で示した（表V-1）参照。

利益相反の申告

各改訂委員には、下記の基準で利益相反状況の申告を得た（内科系14学会によって作成された「臨床研究の利益相反（COI）に関する共通指針」による）。

1. 臨床研究に関連する企業・組織や団体の役員、顧問職については、1つの企業・組織や団体からの報酬額が年間100万円以上とする。
2. 株式の保有については、1つの企業についての1年間の株式による利益が100万円以上の場合、あるいは当該全株式の5%以上を所有する場合とする。
3. 企業・組織や団体からの特許権使用料については、1つの権利使用料が年間100万円以上とする。
4. 企業・組織や団体から、会議の出席（発表）に対して支払われた日当（講演料など）については、一つの企業・団体からの年間の講演料が合計50万円以上とする。
5. 企業・組織や団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料については、1つの企業・組織や団体からの年間の原稿料が合計50万円以上とする。
6. 企業・組織や団体が提供する研究費については、一つの企業・団体から臨床研究（受託研究費、共同研究費など）に対して支払われた総額が年間200万円以上とする。
7. 企業・組織や団体が提供する奨学（奨励）寄付金については、1つの企業・組織や団体から、申告者個人または申告者が所属する部局（講座・分野）あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間200万円以上の場合とする。
8. 企業・組織や団体が提供する寄付講座に申告者らが所属している場合とする。
9. その他、研究とは直接無関係な旅行、贈答品などの提供については、1つの企業・組織や団体から受けた総額が年間5万円以上とする。但し、6、7については、筆頭発表者個人か、筆頭発表者が所属する部局（講座、分野）あるいは研究室などへ研究成果の発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業や団体などからの研究経費、奨学寄付金などの提供があった場合に申告する必要がある。

上記の基準に基づいて得た申告内容は以下の通りである。

白阪琢磨はヴィーブヘルスケア株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、MSD株式会社から講演料を受けている。シミック株式会社から研究費を受けている。

永井英明は塩野義製薬株式会社、サノフィ株式会社から講演料を受けている。

萩原剛はシミック株式会社から研究費を受けている。

四本美保子はシミック株式会社から研究費を受けている。

四柳 宏はヴィーブヘルスケア株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社から講演料を受けている。

今村顕史、遠藤知之、鯉渕智彦、古西 満、立川夏夫、田中瑞恵、塚田訓久、

増田純一、渡邊 大は申告すべきものなし。

要約

- HIV感染症は大きく3つの病期（急性感染期、無症候期、AIDS期）に分けることができる。AIDS期には日和見疾患に罹患する危険が生じるが、初感染からAIDS期に至るまでの時間は症例により異なる。
- HIV感染症をモニターする上では、免疫状態の指標となるCD4陽性Tリンパ球数および抗ウイルス療法の治療効果の指標となる血中HIV RNA量が重要なパラメーターである。
- 現在、標準的に行われている抗レトロウイルス療法（ART）は、HIVの増殖を効果的に抑制し感染者のAIDS進行を防止することができる。しかし、ARTにより体内からウイルスを駆逐するためには少なくとも数十年間の治療が必要と考えられており、事実上治療は困難である。
- 効果的なARTにより血中HIV RNA量を200コピー/mL未満に持続的に抑制することにより性的パートナーへのHIVの感染を防止できる。(Undetectable = Untransmittable; U=U)。

1. HIV感染症の自然経過

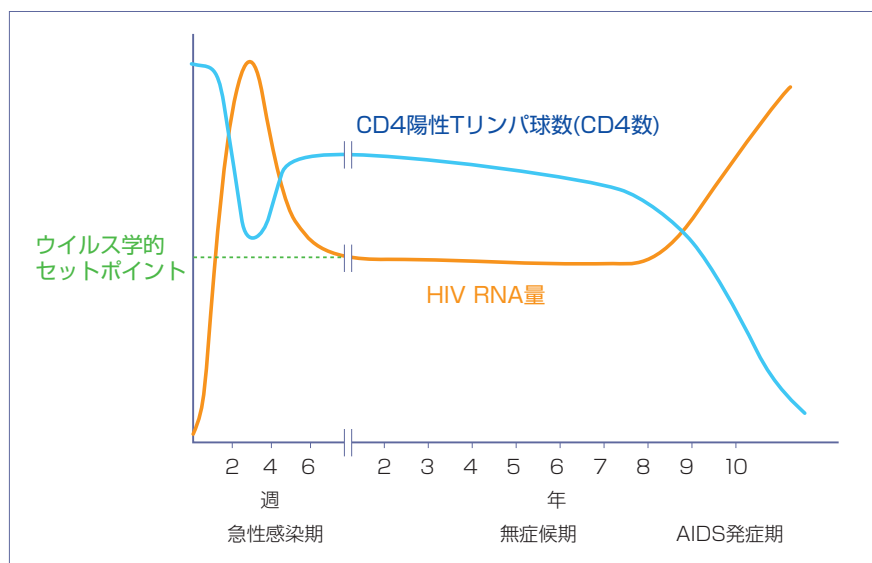
HIVは主としてCD4陽性Tリンパ球とマクロファージ系の細胞に感染するレトロウイルスである。感染したHIVはリンパ組織の中で急速に増殖し、感染後1～2週の間には100万（ 1×10^6 ）コピー/mLを越えるウイルス血症を呈する。約半数の患者は、この時期に発熱、発疹、リンパ節腫脹などの急性感染症状を呈する。HIVに対する特異的な免疫反応が立ち上がってくるとウイルスは減少するが、完全には排除されない。やがて活発に増殖するウイルスとそれを抑え込もうとする免疫系が拮抗し、慢性感染状態へと移行する。慢性感染状態における血中のHIV RNA量は個々人で比較的安定した値に保たれ、この値をウイルス学的「セットポイント」と呼ぶ（図III-1）。血中HIV RNA量とHIV感染症の進行速度（CD4陽性Tリンパ球の減少速度）との間には緩やかな逆相関関係があるが、患者ごとで大きなばらつきがあることに注意する必要がある^{1,2)}。

患者の免疫機構とHIVが拮抗した状態は、これまで平均10年くらい持続するといわれてきた。この間、感染者は、ほとんど症状なく経過する（無症候期）。近年、米国では新たに感染した患者のうち36%が1年以内に後天性免疫不全症候群（AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome）を発症したという³⁾。この要因として以前に比べてウイルス学的「セットポイント」が上昇している⁴⁾、CD4陽性Tリンパ球数（以下、CD4数）の減少が早い⁵⁾、といった報告があり、HIVの病原性が変化した可能性が示唆されている。しかしその一方で、これらの臨床的指標は変化しておらずHIVの病原性変化を示唆する所見はないとする報告もあり^{6,7)}、一定の見解は得られていない。いずれにせよ、無症候期の間もHIVは増殖し続け、HIVの主要な標的細胞であるCD4陽性Tリンパ球はほとんどの感染者で減少していくが、減少の速度は個人差が大きい。CD4陽性Tリンパ球は、正常な免疫能を維持するために必要な細胞であり、

その数が200/μLを下回るようになると細胞性免疫不全の状態を呈し、表III-1に示すような種々の日和見感染症、日和見腫瘍（AIDS指標疾患）を併発しやすくなる。この状態が、後天性免疫不全症候群（AIDS:Acquired Immunodeficiency Syndrome）である。抗HIV療法が行われない場合、AIDS発症後死亡にいたるまでの期間は約2年程度であるとされている。

以上のように、HIV感染症は大きく3つの病期（急性感染期、無症候期、AIDS期）に分けることができる。急性感染期とAIDS期の長さには比較的個体差が少なく、無症候期の長さに大きな個体差がある。無症候期をいかにコントロールするかということがHIV感染症の予後と密接に関係する。

図III-1 HIV感染症の臨床経過



表III-1 AIDS指標疾患

A. 真菌症	1. カンジタ症（食道、気管、気管支、肺） 2. クリプトコッカス症（肺以外） 3. コクシジオイデス症 ¹⁾ 4. ヒストプラズマ症 ¹⁾ 5. ニューモシスチス肺炎
B. 原虫感染症	6. トキソプラズマ脳症（生後1ヶ月以後） 7. クリプトスポリジウム症（1ヶ月以上続く下痢を伴ったもの） 8. イソスポラ症（1ヶ月以上続く下痢を伴ったもの）
C. 細菌感染症	9. 化膿性細菌感染症 ²⁾ 10. サルモネラ菌血症（再発を繰り返すもので、チフス菌によるものを除く） 11. 活動性結核（肺結核又は肺外結核） ^{1), 3)} 12. 非結核性抗酸菌症 ¹⁾
D. ウイルス感染症	13. サイトメガロウイルス感染症（生後1ヶ月以後で、肝、脾、リンパ節以外） 14. 単純ヘルペスウイルス感染症 ⁴⁾ 15. 進行性多巣性白質脳症
E. 腫瘍	16. カポジ肉腫 17. 原発性脳リンパ腫 18. 非ホジキンリンパ腫（a. 大細胞型・免疫芽球型、b. Burkitt 型） 19. 浸潤性子宮頸癌 ³⁾
F. その他	20. 反復性肺炎 21. リンパ性間質性肺炎／肺リンパ過形成：LIP/PLH complex（13歳未満） 22. HIV脳症（痴呆又は亜急性脳炎） 23. HIV消耗性症候群（全身衰弱又はスリム病）

¹⁾ a: 全身に播種したもの、b: 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの

²⁾ 13歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌等の化膿性細菌により以下のいずれかが2年以内に、2つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの
a: 敗血症、b: 肺炎、c: 髄膜炎、d: 骨関節炎、e: 中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍

³⁾ C11活動性結核のうち肺結核、およびE19浸潤性子宮頸癌については、HIVによる免疫不全を示唆する症状又は所見がみられる場合に限る

⁴⁾ a: 1ヶ月以上持続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの

b: 生後1ヶ月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの

2. HIV感染症の病状を把握するためのパラメーター

(1) CD4陽性Tリンパ球数

CD4数は、HIV感染症により障害をうけた患者の免疫力を反映する重要な指標となる。健常者のCD4数は500～1,000/ μ Lで、感染者において200/ μ L未満となると日和見疾患のリスクが高まる。測定ごとの変動が大きいので、複数回（通常は2～3回）の検査での判定が必要となる。有効なARTによりCD4数が正常値まで回復した場合でも数か月の休薬が生じた場合にはCD4数は再び低値となるため、治療の継続が必須である。

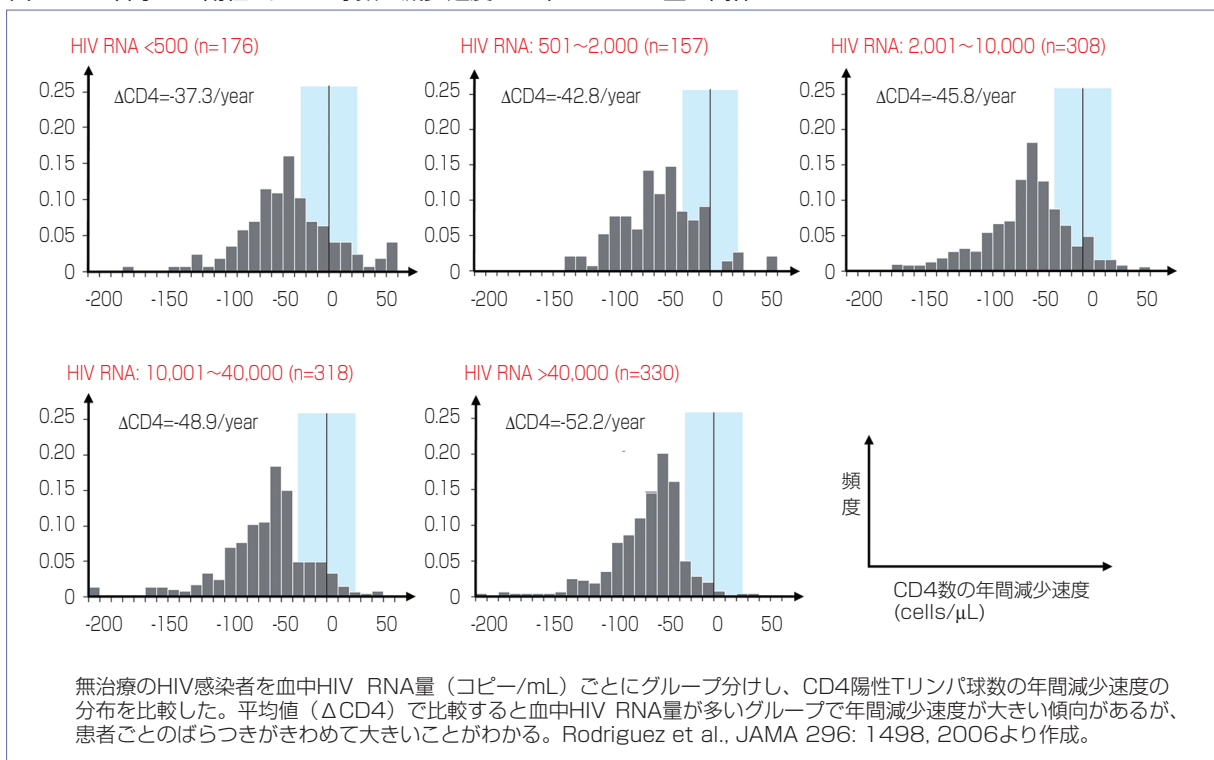
(2) 血中HIV RNA量

わが国では血中HIV RNA量の測定は2008年以降、一般的にリアルタイムPCR法（TaqMan PCR法）が用いられており、主要な外注検査会社で実施することができる。リアルタイムPCR法の導入直後は、2007年以前に用いられてきたアンプリコ法との相関が（特に低RNA量の場合に）問題となった時期もあったが、適切な検体処理を行うことにより相関性の認められる測定結果が得られるようになった。さらに2011年9月からは、プライマーやDNAプローブのミスマッチなどが原因で生じる低反応性を解決するためにコバスTaqManHIV-1「オート」v2.0法への移行が開始された。従来のv1.0はgag領域のみに対するプライマーやDNAプローブを使用していたが、v2.0はgagに加えLTR領域内も標的配列としており、検出感度も20コピー/mLへと改良されている。

血中HIV RNA量が検出限界以下となっても、体内からウイルスが消失したことにはならない。中断すればHIVは再増殖し治療前の状態に戻ってしまう。測定ごとのばらつきの大きな検査で3倍（0.5 log）以下の違いは有意な変化と考えないので、複数回の検査で判断する必要がある。なお、治療後にHIV RNA量をどの程度まで低下させればよいのか、薬剤耐性ウイルスの出現を抑制できる血中HIV RNA量の閾値はいくつか、などについてはまだ明確な結論が出ていない。血中HIV RNA量が200コピー/mLを超える状態が続くと薬剤耐性ウイルスが生じやすくなるという報告⁸⁻¹⁰⁾ などから、DHHSガイドラインではウイルス学的失敗（virologic failure）を「血中HIV RNA量が200コピー/mL未満を維持できない状態」と定義している¹¹⁾。

抗HIV療法を行なう際には、血中HIV RNA量が治療効果判定のための最も重要な指標となる。また、血中HIV RNA量はHIV感染症の進行の早さ、すなわちCD4数の減少速度とある程度の相関傾向があることがわかっているが、この相関には患者ごとのばらつきが非常に大きいことに注意が必要である。図III-2は、無治療のHIV感染者を血中HIV RNA量ごとにグループ分けし、CD4数の年間減少速度の分布を比較したものである²⁾。平均値（グラフ中の Δ CD4）で比較すると血中HIV RNA量が多いグループで減少が速い傾向があるのは確かであるが、患者ごとのばらつきがきわめて大きいことがわかる。例えば、血中HIV RNA量が500コピー/mL未満のグループではCD4陽性Tリンパ球の減少がほとんど見られない患者がいる一方で、年間100/ μ L以上減少する患者もいる。未治療患者における血中HIV RNA量はあくまでもHIV感染症の進行の速さ予測するための因子の一つにすぎず、定期的にCD4数を測定して個々の症例ごとに評価をすることが重要である。

図 III-2 年間CD4陽性Tリンパ球数の減少速度と血中HIV RNA量の関係



3. 血中HIV RNA量（ウイルス量）が検出限界未満（あるいは200コピー/mL未満）の臨床的意義について

効果的なARTにより血中HIV RNA量を200コピー/mL未満に持続的に抑制することにより性的パートナーへのHIVの感染を防止できる（Undetectable = Untransmittable; U=U）¹¹⁻¹⁴）ことが臨床試験により示されている^{15,16}）。これは従来より「予防としての治療」（Treatment as prevention; TasP）と呼ばれていた考え方をさらに一歩進めたものと言える。該当する治療状況のHIV陽性者から性行為によってHIV陰性の性的パートナーへの感染リスクは「ゼロである」とCDCは宣言した。

- ・ 医師はHIV陽性者に『良好な服薬アドヒアランスを維持することにより血中HIV RNA量を200コピー/mL未満に持続的に抑制することによって性的パートナーへのHIVの感染リスクはゼロである（AII）』というメッセージを伝える必要がある。
- ・ 予防のためには高い服薬アドヒアランスを維持することが必要である（AIII）。服薬アドヒアランスの低下している期間や治療中断の間には性感染がありうる（AIII）ことをHIV陽性者に知らせなければならない。
- ・ ARTにより血中HIV RNA量を200コピー/mL未満に持続的に抑制しても、他の性感染症の感染は防げない（AII）ことも併せてHIV陽性者に伝える必要がある¹¹）。

4. HIV感染症治療の目的

無症候期においてもHIVは活発に増殖し、CD4陽性Tリンパ球をはじめとする免疫系を破壊し続けている^{17,18}）。抗HIV療法によりHIVの増殖を十分に抑制すると、胸腺から新たにナイーブTリンパ球が供給されCD4数が増加し、日和見感染症の減少およびAIDSによる死亡者数の減少につながる。現在用いられている抗HIV薬は、HIV

の増殖サイクルを阻害する薬剤であり、その効果判定は血中HIV RNA量を測定することにより行われる。一方、HIVの増殖阻害によってどの程度免疫力が回復したかは、CD4数が指標となる。

現在標準的に行われる抗レトロウイルス療法（ART）は、強力にHIVの増殖を抑制し患者の免疫能を回復させることが出来る。そのおかげでHIV感染者の生命予後は著しく改善されたが、ARTをもってしてもHIVを感染者の体内から駆逐することは容易ではない。その主な理由は、HIVの一部がメモリーTリンパ球と呼ばれる寿命の長い細胞に潜伏感染していることにある¹⁹⁾。HIVの駆逐のためにはこの感染細胞が消滅するまでARTを継続する必要がある、そのために要する期間は平均73.4年と推定されている（表III-2）。このことは、ARTを開始したHIV感染者は事実上生涯治療を継続する必要があることを意味する。100%に近い内服率を守りながら長期間の薬剤の内服を続けることは、患者のQOLの低下、経済的負担、長期毒性の危険性など様々な問題を惹起する。現行の抗HIV治療でHIVを駆逐する（治癒させる）ことが事実上困難であるという背景のもと、ARTの開始は、それ以上ART開始を遅らせると患者の生命予後に影響を与える時期まで待つのが2000年代前半の流れであった。しかし近年になって、治療開始がHIVの2次感染の予防にもなること、HIV感染者自身に対しても早期の治療がAIDSや非AIDS悪性腫瘍の発生を抑制することが明確に示された。そのため、CD4数にかかわらず早期にARTを開始することが現在の世界の流れである（次章で詳説する）。

表III-2 HIVが潜伏感染している細胞を排除するのに要する期間 文献¹⁹⁾

患者	症例数	ARTの期間	潜伏感染細胞の半減期	潜伏感染細胞の排除に要する期間 ¹⁾
全症例	59人	45.4ヶ月	44.2ヶ月	73.4年
Blip (+) ²⁾	21人	53.0ヶ月	57.7ヶ月	95.8年
Blip (-) ²⁾	18人	62.1ヶ月	30.8ヶ月	51.2年

1) HIVの潜伏感染細胞はおおよそ 10^6 個存在すると考えられる。これが1未満になるまでの期間

2) 10回の連続した測定で測定感度（50コピー/mL）以上のウイルス量が検出された症例をBlip (+)、検出されなかった症例をBlip (-)とする

文献

1. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167-70. 1996.
2. Rodriguez B, Sethi AK, Cheruvu VK, et al. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *JAMA* 296:1498-506. 2006.
3. CDC; Cases of HIV Infection and AIDS in the United States and Dependent Areas, 2007. (<https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2007-vol-19.pdf>)
4. Gras L, Jurriaans S, Bakker M, et al. Viral load levels measured at set-point have risen over the last decade of the HIV epidemic in the Netherlands. *PLoS One* 4:e7365. 2009.
5. Crum-Cianflone N, Eberly L, Zhang Y, et al. Is HIV becoming more virulent? Initial CD4 cell counts among HIV seroconverters during the course of the HIV epidemic: 1985-2007. *Clin Infect Dis* 48:1285-92. 2009.
6. Herbeck JT, Gottlieb GS, Li X, et al. Lack of evidence for changing virulence of HIV-1 in North America. *PLoS One* 3:e1525. 2008.
7. Troude P, Chaix ML, Tran L, et al. No evidence of a change in HIV-1 virulence since 1996 in France. *AIDS* 23:1261-7. 2009.
8. Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 16:1039-44. 2002.
9. Boillat-Blanco N, Darling KE, Schoni-Affolter F, et al. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2014.
10. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *AIDS* 29:373-83. 2015.

11. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (米国DHHS、Feb 24, 2021). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
12. NIH; <https://www.nih.gov/news-events/news-release/science-clear-hiv-undetectable-equals-undetectable>
13. NIAIDS; <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/treatment-prevention>
14. Executive director of the Prevention Access Campaign Bruce Richman ; <https://www.youtube.com/watch?v=PmBLCFDvmts>
15. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. ; PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. JAMA. 2016 Jul 12;316(2):171-81.
16. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. Lancet HIV. 2018 Aug;5(8):e438-e447.
17. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 373:117-22. 1995.
18. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 373:123-6. 1995.
19. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4⁺ T cells. Nat Med 9:727-8. 2003

本章は、慢性期の成人 HIV 感染者に対する初回治療の開始時期について記述している。急性 HIV 感染症については第 XIV 章を参照されたい。

要約

- CD4数に関わらずすべてのHIV感染者に抗HIV治療の開始を推奨する（AI）。
- 治療開始にあたっては、服薬遵守の重要性を教育することや医療費減免のための社会資源の活用方法などについても詳しく説明しておかなければならない。早期の治療開始が推奨される近年においてはこれらの点への対応が以前にも増して重要となっている。

1. 治療開始時期と治療成績

前章で述べたように、現在の抗HIV薬による治療ではHIVを駆逐するためには数十年間治療を継続する必要があると考えられており（表III-2）、それ以前に治療を中断すればHIVは再増殖し治療前の状態に戻ってしまう。このことは、患者はほぼ生涯にわたって治療を継続する必要があることを意味し、それに伴うQOLの低下、経済的負担、治療薬による副作用など様々な問題が生じる。したがって、いつ治療を開始すべきかについては、“治療効果”という正の側面と“副作用”などの負の側面とのバランスをどのように考えるかにより決定されねばならない。“治療効果”の指標となるのは、AIDS発症阻止と生命予後の改善である。以下にこの2点に関して、過去の臨床統計から明らかとなったエビデンスを示す。

（1）治療開始時期の参考となるパラメーター

慢性期の無症候性HIV感染症患者に対して治療開始時期を決める重要なパラメーターは、CD4陽性Tリンパ球数（以下、CD4数）と血中HIV RNA量であった。前章で解説したように、血中HIV RNA量とCD4数の減少速度はある程度の相関はあるが、患者ごとのばらつきが大きい（図III-2）。

HIV感染症の病態が「CD4陽性Tリンパ球を中心とする免疫の破綻」であることから、開始基準としてはCD4数がより重要視されてきた。海外のガイドライン（DHHSガイドライン¹⁾、European AIDS Clinical Society（EACS）ガイドライン²⁾、International AIDS Society（IAS）-USA Panelガイドライン³⁾）でも第一のパラメーターとしてはCD4数が指標となってきた。

治療開始時の血中HIV RNA量について、10万コピー/mL以上の群は10万コピー/mL未満の群に比較して治療後の生命予後が低下することが3つのグループから報告されている^{4,6)}。しかしながら、患者を治療開始時のCD4数によって200/μL以上の群に限定すれば、血中HIV RNA量が10万コピー/mL以上と未満の群の生命予後に統計学的な有意差は得られていない⁷⁾。この報告では、血中HIV RNA量を5万コピー/mLおよび20万コピー/mLでも分けて解析しているが、いずれも生命予後に有意差は認められていない。

(2) 未治療で経過観察した場合のHIV感染者のエイズ発症率

Mellorsらは、抗HIV療法を行っていないHIV感染者が3年後にAIDSを発症（AIDS指標疾患発症、表III-1参照）する頻度を、フォローアップ開始時のCD4数と血中HIV RNA量ごとに分けて解析している⁸⁾。表IV-1に示すように、3年後のAIDS発症リスクはCD4数が少ないほど高く、血中HIV RNA量が多いほど高い。3年後のAIDS発症リスクが30%を越えるのは、CD4数が350/μL以下、あるいは血中HIV RNA量55,000コピー/mL以上の患者群である。

表IV-1 未治療患者が3年後にAIDSを発症する頻度（%）

		CD4陽性Tリンパ球数(/μL)				
		>750	750-501	500-351	350-201	<200
ウイルス量	<1.5K	ND	3.7	ND	ND	ND
	1.5K-7K	2	2	2	ND	ND
	7K-20K	3.2	8.1	8.1	8.1	ND
	20K-55K	9.5	16.1	16.1	40.1	40.1
	>55K	32.6	32.6	42.9	64.4	85.5

Mellors et al. Science 272: 1167, 1996より作成
 ND:データなし、ウイルス量:RT-PCR法(10³コピー/mL)
 ピンクの欄はAIDS発症率が30%以上の組み合わせを示す

(3) ARTを開始した場合のHIV感染者の生命予後

治療開始後の生命予後を左右する要因の一つとして、ART後のCD4数の回復の程度が挙げられる。Mooreらによれば、治療開始後のCD4数の回復は、開始前のCD4数が350/μL以上と未満の群とで明確な差異があり、CD4数が349/μL以下で治療を開始した症例では、CD4数が正常域まで回復することは期待できない（図IV-1）⁹⁾。7年間のARTを行った患者を対象としたデータでも、治療前のCD4数がその後のCD4数の回復に大きく影響することが示されている¹⁰⁾。

治療開始基準となるCD4数を決めるための初の無作為比較試験の結果は2010年に発表された¹¹⁾。しかし、CD4数200/μL未満群と200～350/μL群との比較試験であったため、現在の開始基準に大きな影響を与えることはなかった。200/μL未満で治療開始した群では死亡率が有意に高く（ハザード比4.0、p=0.0011）、この試験は予定していた観察期間を待たずに中止されている。

この点に関する日本のデータとしては、毎年HRD共同調査が行っているデータがある（HRD共同調査 2020年報告書、シミックPMS株式会社）¹²⁾。2010年4月以降に治療開始した3,888名における治療開始時のCD4数別生存率をみると（図IV-2）、CD4数が200/μL以上で治療を開始した群は、200/μL未満で開始した群に比べ有意に生存率が高かった。

無作為化された比較研究ではないものの、対照群を設定した国際共同コホート研究（NA-ACCORD）の解析が2009年に報告され¹³⁾、CD4数が351～500/μLの時点で治療開始した群と、CD4数が350/μL以下になるまで治療開始を遅らせた群とを比較したところ、後者のほうが死亡率が高かった（相対危険度：1.69、95%CI：1.26 - 2.26）。別のコホート研究（ART-CC）を解析した報告でも¹⁴⁾、治療開始をCD4数が251～350/μLになるまで遅らせた群は、351-450/μLで治療開始した群よりもAIDS発症率および死亡率が高かった（相対危険度：1.28、95%CI：1.04-1.57）。より高いCD4数を持つ患者を対象としたコホート研究（CASCADE, 対象患者はCD4数800/μL未満）によると¹⁵⁾、CD4数が500/μL以上の場合では治療開始のメリットは認められなかった。

が、CD4数が350-499/ μ Lでは、治療を開始する方が遅らせるよりもAIDS発症および死亡のリスクが低下することが示された（調整ハザード比は0.75、95%CI：0.49-1.14）。

図 IV-1 ART開始時のCD4数と治療後のCD4数の推移

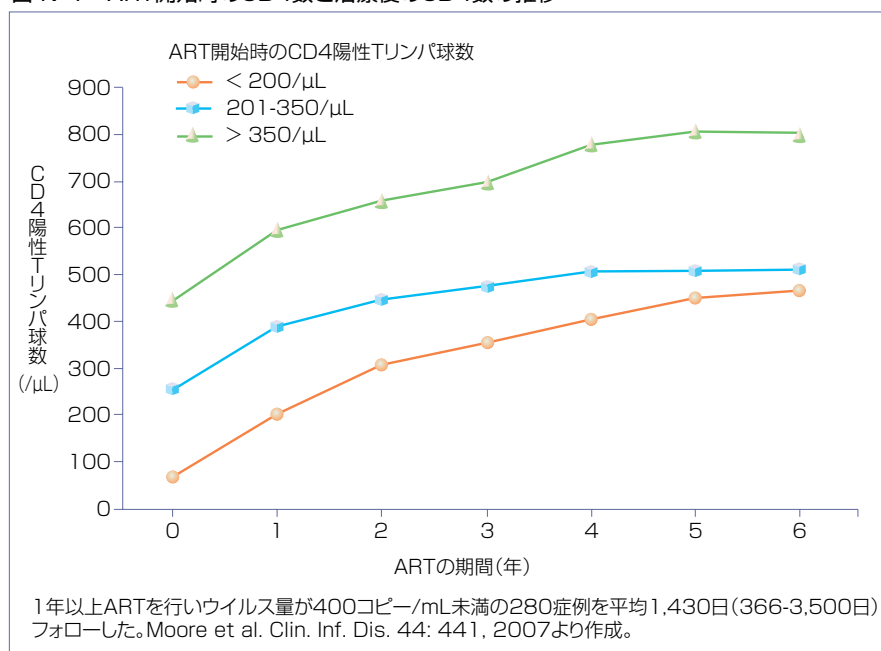
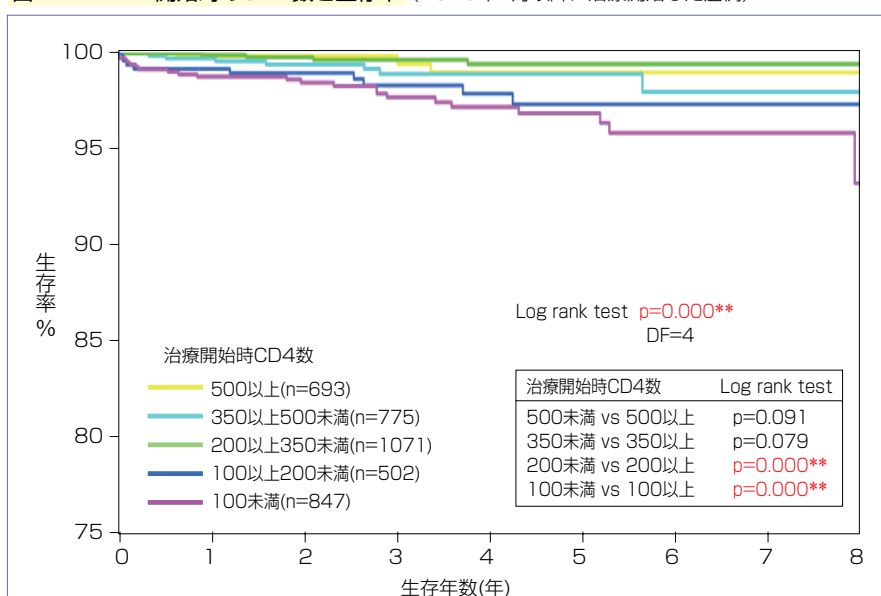


図 IV-2 ART開始時のCD4数と生存率（2010年4月以降に治療開始した症例）



治療開始時のCD4数が不明の症例は除外した。
本解析では、群毎の患者背景（前治療歴の有無など）や治療内容（2剤以下の抗HIV療法の構成比など）による影響は考慮していない。治療開始時のCD4数500前後において群間に有意な差を認めなくなっているが、観察期間後期では、打ち切り（転院等による追跡不能例、生存しているが調査終了により追跡ができない例など）により各群の症例数が少なくなったこと等が要因として考えられる。
下記の表は9年以降の生存者数も表記した。

治療開始時CD4数別の生存者数

治療開始時 CD4数	生存者数										
	0年	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	(9年)	(10年)
<100	847	724	610	451	323	212	108	59	33	3	0
<200	502	443	363	266	190	121	65	38	19	2	0
<350	1071	944	784	579	404	263	133	68	41	3	0
<500	775	670	479	340	221	149	70	31	20	2	0
500 $\leq$	693	598	394	260	168	100	44	19	12	3	0

注目すべきことは、上述の海外のコホート研究から明らかになった死亡原因の大部分が、肝疾患、腎疾患、心疾患やAIDS指標疾患ではない悪性腫瘍など、いわゆる非AIDS関連疾患であったことである。この結果は、HIV感染者の生命予後を改善するためにはAIDS発症を阻止するだけでは不十分であることを示唆する。これを支持する証拠としてこれまでAIDSとの関連が明らかでなかった悪性腫瘍の発生がHIV感染者で健常人より多く発生し、比較的高いCD4数においてもこれが当てはまることを示す報告がある¹⁶⁻¹⁸⁾。その中には肛門癌や肝癌のようにウイルス感染が病態に密接に関連する腫瘍ばかりでなく、ウイルス感染とは無関係と考えられている肺癌、胃癌、腎癌、メラノーマ、白血病、ホジキン病なども含まれていた。さらに、HIV感染者では肝疾患、虚血性心疾患、腎疾患の合併またはそれに起因する死亡が健常人よりも多く見られ、その頻度がCD4数200~350/ μ Lの患者ではCD4数350/ μ L以上の患者よりも有意に高いことが4つの大規模なコホートにおいて証明されている¹⁹⁻²⁴⁾。なかでも、SMART試験¹⁹⁾は、無作為割付の前向き臨床試験だったことから、有意な差が証明されたことが重視されている。これらの事実から、ARTは以前よりは早期に（多いCD4数で）開始し、より高いCD4数を保つことやHIVの増殖を抑えておくことが患者の長期予後にとって好ましいであろうと考えられるようになってきた^{25,26)}。

2015年に大規模な無作為比較試験の結果が発表された（START試験、TEMPRANO試験）。START試験はCD4数が500/ μ Lを越える未治療患者4,685人を対象とし、観察期間（中央値）は3年、試験参加国は35か国に及ぶ²⁷⁾。直ちに治療を行う群（早期開始群）とCD4数が350/ μ L未満になるまで治療を行わない群（治療待機群）に分けて比較したところ、主要評価項目である「重篤なAIDSまたは非AIDS疾患の発症、または死亡」は、早期開始群で42人（1.8%、0.6件/100人・年）であったのに対し、治療待機群では96人（4.1%、1.38件/100人・年）であり（ハザード比：0.43、95%CI：0.30-0.62、 $P<0.001$ ）、早期治療の利点を裏付ける結果となった。

TEMPRANO試験はコートジボアールで行われた無作為比較試験で、CD4数が800/ μ L未満の未治療患者を対象としている²⁸⁾。すぐに治療を開始する群（早期開始群；CD4数の中央値は651/ μ L）とWHOの基準に従って治療する群（治療待機群；治療開始時のCD4数の中央値は408/ μ L）に分け、さらにそれぞれの群をイソニアジド（INH）予防内服の有無で2群に分けた。合計2000人以上の患者が対象となり、観察期間の中央値は30ヶ月であった。主要評価項目は「死亡、AIDS発症、非AIDS悪性腫瘍、非AIDS関連の浸潤性細菌感染症」である。その結果、これら臨床的イベントの発生リスクは早期開始群で低かった（ハザード比：0.56、95%CI：0.33-0.94）。

（4）予防としての治療

2011年に2次感染予防のための大規模な無作為比較試験（HPTN052）の結果が報告された²⁹⁾。対象者は「CD4数350~550/ μ LのHIV陽性者と、陰性者のカップル」であった。総数1763組を、直ちに抗HIV治療を行う群と、CD4数が250/ μ L以下もしくはAIDS発症するまで治療を行わない群に分けて比較したところ、すぐに治療を開始した群ではパートナーへの感染が96%減少していた。この試験によって「抗HIV治療は感染拡大の予防にもなる」ことが明確に示された。2014年には血中HIV RNA量200コピー/mL未満のHIV陽性者と陰性者のカップル（ヘテロセクシャル548組、MSM 340組）におけるコンドーム不使用の性行動でカップル間での感染が認められなかったという前向き観察研究（PARTNER試験）の結果が報告された³⁰⁾。2017年には、HIV陽性者の血中HIVが抑制されておりHIV陰性者がPrEP（曝露前予防：pre-exposure prophylaxis）を用いない状況下においてコンドーム不使用のMSMの間に関連するHIV感染は認められなかったことが報告された（Opposite Attract試験）³¹⁾。

2. 本ガイドラインが提唱する治療開始時期基準と日本における状況

上記のこれまでのエビデンスとDHHSのガイドライン¹⁾、EACSガイドライン²⁾、WHOガイドライン³²⁾を参考にして、表IV-2に本ガイドラインが提唱する抗HIV治療の開始の目安を示す。CD4数に関わらずすべてのHIV感染者に治療開始を推奨する(AI)。

DHHSのガイドライン¹⁾では、ARTの内服率の向上、ケアへのつながりの向上、ウイルス抑制までの期間の短縮、ウイルス学的抑制を達成するHIV陽性者の比率の向上のために、HIV感染症診断後、即時（もしくは可及的速やかな）治療開始を推奨している(AII)。

日本においては身体障害者手帳や自立支援医療などの利用に関して一定の条件を満たした上で申請可能となり、HIV陽性の診断から制度の利用が可能となるまでも1か月以上の期間を要する。長期的な治療の継続のためには制度の取得は必要であり、開始前には十分に検討することを忘れてはならず、注意を促す文章を記した（表IV-2）。

（参考：HIVによる免疫の機能の障害に係る身体障害認定基準は、厚生労働省HP内(<http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s1216-3.html>)からも参照できる。）

HIV感染症の診断時にAIDSを発症している症例でも抗HIV治療を開始する（AI）。しかしながらニューモシスチス肺炎やクリプトコックス髄膜炎など重篤なエイズ指標疾患を合併する症例では、その治療を優先させる必要がある。急性の日和見感染症合併例についてもできるだけ早期の治療開始が好ましいとする報告もあり³³⁾、この点の判断は専門医の意見を参考にすることが望ましい。免疫再構築症候群については第X章を参照。

治療開始に際しては、服薬遵守の重要性を教育することや医療費減免のための社会資源の活用方法などについても詳しく説明しておく必要がある。早期の治療開始が推奨されようになった近年はこれらへの配慮が以前にも増して重要となっている。この点に関する情報は、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班が作成した「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」³⁴⁾、関東甲信越HIV/AIDS情報ネットが作成している「制度のてびき」³⁵⁾が参考になる。ともにホームページからダウンロード可能であるので参照されたい。

表IV-2 抗HIV薬治療の開始時期の目安

<p>CD4数に関わらず、すべてのHIV感染者に治療開始を推奨する(AI)</p> <p>注1:抗HIV療法は健康保険の適応のみでは自己負担は高額であり、医療費助成制度（身体障害者手帳）を利用する人が多い。主治医は医療費助成制度（身体障害者手帳）の適応を念頭に置き、必要であれば治療開始前にソーシャルワーカー等に相談するなど、十分な準備を行うことが求められる。</p> <p>注2:エイズ指標疾患が重篤な場合は、その治療を優先する場合がある。</p> <p>注3:免疫再構築症候群が危惧される場合は、エイズ指標疾患の治療を優先させる。</p>

文献

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (米国DHHS, Feb 24, 2021). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
2. The European Guidelines for Treatment of HIV Infected Adults in Europe (European AIDS Clinical Society, version 10.1 - October 2020). <https://eacs.sanfordguide.com>
3. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al; Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 Recommendations of the international antiretroviral society-USA panel. JAMA. 324(16):1651-1669. 2020.
4. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet 360:119-29. 2002.
5. Sterling TR, Chaisson RE, J. Keruly J, et al. Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study. J Infect Dis 188:1659-65. 2003.
6. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, et al. Low mortality in HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a comparison with the general population. AIDS 18:89-97. 2004.
7. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. JAMA 286:2568-77. 2001.
8. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 272:1167-70. 1996.
9. Moore RD and Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. Clin Infect Dis 44:441-6. 2007.
10. Lok J, Bosch R, Benson C, et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. AIDS 24: 1867-76. 2010.
11. Severe P, Juste MAJ, Ambroise A, et al. Early versus Standard Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Adults in Haiti. N Engl J Med 363:257-65. 2010.
12. HIV 感染症治療薬共同使用成績調査 2020報告書、シミックPMS社 <http://www.hrd.gr.jp/common/kyoudou/index.html> からダウンロード可能
13. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med 360:1815-26. 2009.
14. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet 373:1352-63. 2009.
15. Funk MJ, Fusco JS, Cole SR et al. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in HIV-1 seroconverters. Arch Intern Med 171 (17): 1560-9. 2011.
16. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet 370:59-67. 2007.
17. Long JL, Engels EA, Moore RD, et al. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. AIDS 22:489-96. 2008.
18. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. Ann Intern Med 148:728-36. 2008.
19. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 355:2283-96. 2006.
20. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med 166:1632-41. 2006.
21. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 356:1723-35. 2007.
22. Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, et al. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. J Infect Dis 197:1145-55. 2008.
23. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. J Infect Dis 197:1133-44. 2008.
24. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 23:1743-53. 2009.
25. Lewden C, Chene G, Morlat P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm3 on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. J Acquir Immune Defic Syndr 46:72-7. 2007.

26. Jaen A, Esteve A, Miro JM, et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr* 47:212-20. 2008.
27. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 373: 795-807. 2015.
28. TEMPRANO ANRS Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 373: 808-22. 2015.
29. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 365:493-505. 2011.
30. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. ; PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):171-81.
31. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV*. 2018 Aug;5(8):e438-e447.
32. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. World Health Organization. September 2015.
33. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 4:e5575. 2009.
34. HIV診療における外来チーム医療マニュアル改訂第2版（厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班）：<https://www.haart-support.jp/manual/index.htm>
35. 制度のてびき（関東甲信越HIV/AIDS情報ネット）：<https://www.med.niigata-u.ac.jp/ifc/tebiki.html>

IV

抗HIV治療の開始時期（成人、慢性期）

本章は、慢性期の成人 HIV 陽性者に対する初回治療について記述している。ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者での薬剤変更については VI 章、治療失敗例については第 VII 章を、急性 HIV 感染症については第 XIV 章を参照されたい。

要約

- NRTI 2剤+INSTI 1剤、NRTI 1剤(3TC)+INSTI 1剤(DTG)の2剤療法、NRTI 2剤+PI 1剤(少量のrtvもしくはコビススタット(cobi)併用)、NRTI 2剤+NNRTI 1剤のいずれかの組み合わせを選択する。併存疾患、副作用、薬物相互作用、アドヒアランスの予測、食事との関連、錠剤数、薬剤の大きさ、患者のライフスタイル・希望などの点から患者に最も適したものを選び、服薬率100%を目指す。
- 服薬率を維持するためには1日1回投与の処方が有利であり、積極的に選択すべきである。
- 本章では、日本のHIV感染症の専門医たちが実際にどのような抗HIV薬およびその組み合わせを選択しているかについて最新の情報を記載した。診療経験の少ない医師は、専門医がどのような薬剤を選択しているかを理解し、自身での選択の参考にさせていただきたい。
- HIV陽性の全ての妊婦は可及的速やかに抗HIV薬を開始すべきである。受胎時にDTGを内服している場合の出生異常の頻度について、やや頻度が高いものの統計学的有意差はないという結論となったこととTAFの妊婦での使用のエビデンスをふまえ、「妊娠の可能性のある女性及び妊婦に対する抗HIV薬の選択について」という項目を設け、各ガイドラインにおける推奨を示した。

1. 抗HIV薬選択の基本

2021年3月の時点で、日本で使用可能な抗HIV薬を表V-1に示す。作用機序により核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤 (PI)、インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)、侵入阻害剤に分類される。これらの抗ウイルス薬を組み合わせる治療する抗レトロウイルス療法 (ART) が治療の標準である。抗HIV薬の中でHIVを抑制する効果がより強力な薬剤を「キードラッグ」、キードラッグを補足しウイルス抑制効果を高める役割をもつ薬剤を「バックボーン」と呼ぶ。現在は、バックボーンをNRTI2剤とし、キードラッグを1剤 (薬剤によってはrtvもしくはcobiを併用) とする組み合わせが一般的である。具体的にどの薬剤を選ぶかについては以下に示すように抗ウイルス効果、副作用、内服しやすさを考慮して決定する。

Bartlettらは、1994～2004年に結果が公開されたARTの臨床試験で、参加者が初回治療患者に限定され、1つの治療レジメンに30名以上が参加し、24週以上フォローアップが行われたものの治療成績を集計した¹⁾。ART開始後48週目の血中HIV RNA量が50コピー/mL未満となる患者の割合が高かったのは、キードラッグがNNRTIか、rtvを併用したPI (boosted PI) を含むARTであった。その後、新たに登場したキードラッグであるINSTIもNNRTIやPIとの比較試験の結果、優れた抗ウイルス効果が証明されている (後述)。

また、NRTIを使用せずに、キードラッグであるLPV/rとEFVの2剤のみを投与した臨床試験が報告されている²⁾。これによれば「LPV/r+EFVの2剤」群のウイルス抑制効果は「NRTI 2剤+EFV」群と同等であったが薬剤耐性ウイルスの出現率が高く、結果としてキードラッグ2剤併用をもってしても、従来の「NRTI2剤+キードラッグ1剤」群を凌駕することはできなかった。しかしその後、長期療養時代に入った現在のHIV感染症診療では医療費抑制の観点からも2剤併用療法は選択肢の一つと考えられるようになり、海外のガイドラインでも初回治療としていくつかの条件つきではあるもののDTG/3TCが推奨されている^{3,4)}。

表V-1 日本で承認されている抗HIV薬 (2021年3月現在)

一般名	商品名	略称	承認時期
ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)			
ジドブジン	レトロビルカプセル	AZT(またはZDV)	1987年11月
ラミブジン	エビビル錠	3TC	1997年 2月
ジドブジンとラミブジンの合剤	コンビル錠	AZT/3TC (またはCBV)	1999年 6月
アバカビル	ザイアジェン錠	ABC	1999年 9月
テノホビル	ビリアード錠	TDF	2004年 4月
アバカビルとラミブジンの合剤	エプジコム錠	ABC/3TC (またはEPZ)	2005年 1月
エムトリシタビン	エムトリバカプセル	FTC	2005年 4月
エムトリシタビンとテノホビルの合剤	ツルバダ錠	TDF/FTC (またはTVD)	2005年 4月
エムトリシタビンと テノホビルアラフェナミドの合剤	デシコビ配合錠LT-HT	TAF/FTC (またはDVY)	2016年12月
非ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)			
ネビラピン	ビラミューン錠	NVP	1998年12月
エファビレンツ	ストックリンカプセル/錠	EFV	1999年 9月
エトラビルン	インテレンス錠	ETR	2009年 1月
リルピビルン	エジュラント錠	RPV	2012年 5月
リルピビルン、エムトリシタビン、 テノホビルアラフェナミドの合剤	オデフシイ配合錠	RPV/TAF/FTC (またはODF)	2018年 8月
ドラビリン	ビフェルトロ錠	DOR	2020年1月
プロテアーゼ阻害剤(PI)			
リトナビル	ノービアソフトカプセル/リキッド	rtv	1999年 9月
ロピナビル(少量リトナビル含有)	カレトラ錠/リキッド	LPV/rtv	2000年12月
アタザナビル	レイアタツカプセル	ATV	2004年 1月
ホスアンブレナビル	レクシヴァ錠	FPV	2005年 1月
ダルナビル	ブリジスタナイブ錠(800mg)、 ブリジスタ錠(600mg)	DRV	2013年11月 2015年 5月
ダルナビルとコビススタットの合剤	ブレジコビックス配合錠	DRV/cobi(またはPCX)	2016年11月
ダルナビル、コビススタット、エムトリシタ ビン、テノホビルアラフェナミドの合剤	シムツーザ配合錠	DRV/cobi/TAF/FTC (またはSMT)	2019年 6月
インテグラーゼ阻害剤(INSTI)			
ラルテグラビル	アイセントレス400mg錠、 アイセントレス600mg錠	RAL	2008年 6月 2018年 5月
エルビテグラビル、エムトリシタビン、 テノホビル、コビススタットの合剤	スタリビルド配合錠	EVG/cobi/TDF/FTC (またはSTB)	2013年 5月
エルビテグラビル、エムトリシタビン、テノホ ビルアラフェナミド、コビススタットの合剤	ゲンボイヤ配合錠	EVG/cobi/TAF/FTC (またはGEN)	2016年 6月
ドルテグラビル	デビケイ錠	DTG	2014年 3月
ドルテグラビル、アバカビル、ラミブジン の合剤	トリメク配合錠	DTG/ABC/3TC (またはTRI)	2015年 3月
ドルテグラビル、リルピビルンの合剤	ジャルカ配合錠	DTG/RPV	2018年11月
ビクテグラビル、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミドの合剤	ビクタルビ配合錠	BIC/TAF/FTC (またはBVY)	2019年 3月
ドルテグラビルとラミブジンの合剤	ドウベイト配合錠	DTG/3TC	2020年 1月
侵入阻害剤			
マラビロク	シーエルセントリ錠	MVC	2009年 1月

注:抗HIV薬既治療患者に使用

V

初回治療に用いる抗HIV薬の選び方

2. 初回治療として選択すべき薬剤の組み合わせ

(1) 推奨薬

現時点の初回治療として推奨されるARTは「NRTI 2剤 + INSTI 1剤」、「NRTI 1剤 (3TC) + INSTI 1剤 (DTG) の2剤療法」、「NRTI 2剤 + rtv(cobi)を併用したPI 1剤」、「NRTI 2剤 + NNRTI 1剤」のいずれかとなる。表V-2に本ガイドラインが提唱する初回治療として選択すべき抗HIV薬の組み合わせを示す。「大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ」と「状況によって推奨される組み合わせ」に分けて記載した。後者は、臨床試験でのエビデンスはあるものの海外を含め実臨床での実績の少ないもの、および効果や薬物相互作用の点から「大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ」と比較した場合やや劣るものである。しかし併存疾患、副作用、薬物相互作用、アドヒアランスの予測、患者のライフスタイル・希望などの何らかの理由で、「大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ」が使用できない(または使用が好ましくない)状況では治療の個別化が重要であり、安心して投与して良い。推奨の根拠となる各臨床試験の要約は「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班のホームページ (<https://www.haart-support.jp/>) の「推奨処方エビデンスとなる臨床試験」で見ることができる。初回治療において大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせのイメージを表V-3に示す。

表V-2 初回治療として選択すべき抗HIV薬の組み合わせ

大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ	状況によって推奨される組み合わせ
INSTI	INSTI
BIC/TAF/FTC (AI)	DTG/3TC ^{*4} (BI)
DTG/ABC ^{*1} /3TC ^{*2} (AI)	PI
DTG + TAF/FTC (HT) (AI)	DRV/cobi/TAF/FTC(AI) DRV+rtv+TAF/FTC(LT) ^{*5} (AI)
RAL ^{*3} + TAF/FTC (HT) (BII)	NNRTI
	DOR+TAF/FTC(HT)(BIII)
	RPV ^{*6} /TAF/FTC (BI)

☆キードラッグが同じクラス内では推奨順とし、推奨レベルが同じ場合は、アルファベット順とした。

☆薬剤の略称は表V-1を参照。

- 注1) RAL 400mg錠以外はすべてQD(1日1回)。RAL 600mg錠は、1200mgを1日1回。
- 注2) cobiやrtvはCYP阻害作用を有するので、薬物相互作用に注意が必要(詳細は添付文書を参照)。rtvはブースターとして少量を併用。
- 注3) 配合剤が入手困難な場合は個別の薬剤の組み合わせでもよい。
- *1 HLA-B*5701を有する患者(日本人では稀)ではABCの過敏症に注意を要する。ABC投与により心筋梗塞の発症リスクが高まるという報告がある。
- *2 DTG/ABC/3TCはB型肝炎の合併がない患者にのみ推奨。
- *3 RALはRAL 600mg錠の2錠(1200mg)を1日1回内服か、RAL400mg1錠を1日2回内服が可能。
- *4 DTG/3TCはB型肝炎の合併がなく、血中HIV-RNA量が50万コピー/mL未満、薬剤耐性検査で3TC耐性のない患者にのみ推奨。
- *5 ブースター(cobi,あるいはrtv)を併用する組合せであるため。
- *6 RPVは血中HIV-RNA量が10万コピー/mL未満の患者にのみ推奨。RPVはプロトンポンプ阻害剤内服者には使用しない。

表V-3 初回治療において大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせのイメージ

組み合わせ	服薬回数	服薬のタイミング	1日の錠剤数	1日に内服する錠剤
BIC/TAF/FTC	1	制限なし	1	
DTG/ABC/3TC	1	制限なし	1	
DTG + TAF/FTC	1	制限なし	2	 (HT)
RAL(600mg錠) + TAF/FTC	1	制限なし	3	 (HT)
RAL(400mg錠) + TAF/FTC	2	制限なし	3	 (HT)

V

初回治療に用いる抗HIV薬の選び方

INSTI（インテグラーゼ阻害剤）

推奨されるINSTIはRAL、DTG、BICである。

RAL（ラルテグラビル、アイセントレス®）は最初に開発されたINSTIであり、CYP3A4による代謝を受けず薬物相互作用がINSTIの中で最も少ないことが大きな特徴であり、食事と関係なく内服できる。EFV群との5年間の比較試験の結果、EFV群よりも有意に優れたウイルス抑制効果を示した⁵⁾。またRAL群、ATV+rtv群、DRV+rtv群の96週の無作為化比較試験（ACTG A5257試験）⁶⁾では、ウイルス抑制効果と忍容性の複合解析においてPI群より有意に優れていた。1日1回内服（QD）でよい600mg錠は2018年5月に承認された。海外での未治療患者に対する比較臨床試験（ONCEMRK試験）では、1200mg（600mg×2）1日1回投与のウイルス学的有効性は400mg1日2回投与に対して劣らなかった⁷⁾。48週時点でのHIV-RNA 40コピー/mL未満の達成率は、1200mg1日1回投与群が88.9%、400mg1日2回投与群が88.3%であった。薬剤に関連する有害事象の総数は両群とも同等で（1200mg1日1回投与群が24%、400mg1日2回投与群が26%）、有害事象の内訳も同様であった。その後に発表された96週の結果でも、48週の結果と同様の結論であった⁸⁾。

DTG（ドルテグラビル、テビケイ錠®50mg）は、2014年3月末に日本で承認された。2NRTIs + RAL群との無作為化比較試験（Phase III）ではRAL群に対する非劣性が示され⁹⁾、TDF/FTC/EFV群および2NRTIs + DRV rtv群との無作為化比較試験（Phase III）においては、それぞれの群に対する優越性が示されている^{10,11)}。主にUGT1A1の基質であり、CYP3A4でもわずかに代謝される。食事とは関係なく服用可能である。耐性変異は生じにくい（ジェネティックバリアは高い）。未治療患者およびインテグラーゼ阻害剤以外の治療経験のある患者に対しては50mgを1日1回投与であるが、インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を有する患者には、50mgを1日2回投与する点に注意が必要である。2015年3月には、合剤であるDTG/ABC/3TC（トリメク配合錠®）が承認された。

DTG/3TC（ドウベイト配合錠®）は日本では2020年1月に承認された。未治療患者におけるDTG+TDF/FTCとの比較試験において48週時点での50コピー/mL未満の割合はDTG/3TC群で91%、DTG+TDF/FTC群で93%であり、ウイルス学的有効性はDTG+TDF/FTC群に対して劣らなかった。腎および骨への有害事象はDTG/3TC群の方が少なかった¹²⁾。96週時点での血中HIV RNA量50コピー/mL未満達成率はDTG/3TC群が86.0%とDTG+TDF/FTC群が89.5%¹³⁾、144週ではDTG/3TC群が82%と

DTG+TDF/FTC 群が84%¹⁴⁾でそれぞれ非劣性が証明された。また、48週データのアドヒアランス別サブ解析が行われ、アドヒアランス90%未満の群ではDTG/3TC群かDTG+TDF/FTC 群にかかわらず48週時点での50コピー/mL未満達成率が低いことが示された¹⁵⁾。この試験ではHIV-RNA量 50万コピー/mL以上・関連する薬剤耐性変異あり・HBV感染合併を除外している。そのためDHHS³⁾では「HIV-RNA量 50万コピー/mL未満・HBV共感染なし・治療開始前に逆転写酵素阻害剤の耐性検査結果やHBV関連検査結果が得られている場合」にのみ限定した推奨（AI）となっている。EACS⁴⁾においても「HBs抗原陰性・HIV-RNA量 50万コピー/mL未満」の場合に限定した推奨となっている。なお、DTG/3TCとDTG+TAF/FTCとの比較試験は行われていない。海外において実臨床での成績が報告され始めたが、日本人における初回治療としての使用経験が乏しいため現時点では「状況によって推奨される組み合わせ」（BI）とし、B型肝炎の合併がなく、血中HIV-RNA量が50万コピー/mL未満、薬剤耐性検査で3TC耐性のない患者にのみ推奨とした。

BIC（ビクテグラビル）は最も新しいインテグラーゼ阻害剤で、BIC/TAF/FTCの合剤（ビクタルビ配合錠[®]）として2019年3月に日本で承認された。未治療患者に対して二つの大規模な無作為化比較試験（Phase III）の結果が発表されている。DTG+TAF/FTC群との比較試験（GS-US-380-1490）において、48週時点での50コピー/mL未満達成率はBIC群で89%、DTG群で93%であり、ウイルス学的有効性はDTG群に対して劣らなかった（ $P=0.12$ ）¹⁶⁾。DTG/ABC/3TC群との比較試験（GS-US-380-1489）でも非劣性が示され¹⁷⁾、48週時点での50コピー/mL未満達成率はBIC/TAF/FTC群で92.4%、DTG/ABC/3TC群で93%であった（ $P=0.78$ ）。有害事象の頻度と重症度は、いずれの試験においても対象群と同様であった（1489試験におけるnauseaの頻度はBIC群の方が少ない）。1489試験と1490試験の144週までのウイルス学的有効性はDTG群に対して非劣性が示され、胃腸系有害事象はBIC群の方が少なかった^{18, 19, 20)}。本ガイドラインでは「大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ」（AI）とした（表V-2）。BIC/TAF/FTC合剤は食事と関係なく服用可能である。耐性変異は生じにくい（ジェネティックバリアは高い）。

INSTIを含む初回治療ではNNRTIやPIを含むレジメンよりも体重増加が大きいと報告されている²¹⁻²³⁾。詳細は第IX章を参照。

PI（プロテアーゼ阻害剤）

推奨されるPIはDRVである。CYP3A4阻害薬と併用して血中濃度を上昇させる方法（boosted PI）が推奨される。初回治療患者に対するウイルス抑制効果は、LPV/r群との無作為化比較試験の結果、LPV/r群に対する非劣性が報告されている（ARTEMIS試験）²⁴⁾。1日1回の内服（QD）で良いが、食中・食直後の内服が必要である。ただし、抗HIV薬の治療歴があり少なくとも1つのDRV耐性関連変異がある感染者には、600mg錠を1日2回投与する。DRVの血中濃度を上昇させる方法（boosted PI）としてはrtv 100mg錠との併用に加えて、2016年11月にCYP3A阻害作用を持つcobi 150mgを含む合剤（プレジコビックス配合錠[®]）が承認された。大規模な無作為化比較試験は発表されていないが、約300人を対象としたsingle-armの試験結果が報告されている²⁵⁾。併用NRTIの96%がTDF/FTC、対象患者の94%が初回治療という状況下で、48週時点でのHIV-RNA量 50コピー/mL未満達成率は81%であった。最も多い有害事象は下痢（27%）、次いで吐気（23%）であった。DRV rtv からDRV/cに変更した場合に中性脂肪が有意に低下したという報告がある²⁶⁾。2019年6月にはDRV/cobi/TAF/FTCの合剤（シムツーザ[®]配合錠）が承認された。未治療患者に対する比較臨床試験では、DRV/cobi/TAF/FTCのウイルス学的有効性はDRV/cobi配合剤とTDF/FTC 配合剤との併用に対して劣らなかった²⁷⁾。主要評価項目である48週時点でのHIV-RNA 50コピー/mL未満の達成率は、DRV/cobi/TAF/FTC 投与群が91.4%、

DRV/cobi配合剤とTDF/FTC配合剤との併用群で88.4 %でDRV/cobi/TAF/FTC は非劣性であり、腎および骨への安全性は上回っていた。プロテアーゼ阻害剤/ブースター及びTDF/FTC 配合剤の併用投与によりウイルス学的抑制が得られている既治療患者を対象に治療継続と本剤に割り付けた比較臨床試験では、主要評価項目を48週までのウイルス学的リバウンド（HIV-RNA 50コピー/mL以上）の割合とし、DRV/cobi/TAF/FTC 群で2.5 %、治療継続群で2.1 %でDRV/cobi/TAF/FTC は非劣性であった²⁸⁾。DRVは耐性変異が最も生じにくい（ジェネティックバリアが最も高い）ことが大きな特徴であるが、CYP3Aの阻害薬であるrtvやcobiの併用が必要であるため薬物相互作用に注意が必要であること、食中・食直後の内服が必要であることなどから当ガイドラインでは、DRV/cobi/TAF/FTC を「状況によって推奨される組み合わせ」（AI）とした。アドヒアランス不良と予測される場合にはよい選択肢である。

NNRTI（非核酸系逆転写酵素阻害剤）

推奨されるNNRTIはRPV、DORである。1日1回1錠のRPV/TAF/FTC（オデフシイ®配合錠2018年8月承認）が使用できる。未治療患者に対するEFVとの無作為化比較試験においてEFVに対する非劣性が示され^{29,30)}、ふらつきなどの中枢神経系の副作用は有意にRPV群の方が少なかった。1日1回投与（QD）だが、食中・食直後の内服が必要である。前述の比較試験では治療前のウイルス量が10万コピー/mLを越える症例ではウイルス学的失敗率が高いことが報告されている。プロトンポンプ阻害剤（PPI）との併用は禁忌である。また、QT延長を来す可能性が示唆され、その恐れのある薬剤と併用する場合には注意を払わねばならない。また、RPVは半減期が長いいためアドヒアランス不良の患者においては耐性ウイルスが誘導されるリスクが高いことに注意が必要である。

2020年1月に承認されたDOR（ドラビリン、ピフェルトロ®）は既存のNNRTIに対する耐性をもつ場合にも有効で薬物相互作用や中枢神経系への副作用が少ないという特徴を持つ。未治療患者に対するDRVrとの無作為化比較試験において48週時点での50コピー/mL未満の割合はDOR群84%、DRVr群80%であり、DORのDRVrに対する非劣性が示された³¹⁾。96週時点での50コピー/mL未満の割合はDOR群73%、DRVr群66%とDOR群の方が高い割合であった³²⁾。また、未治療患者に対するEFVとの無作為化比較試験において48週時点での50コピー/mL未満の割合はDOR群84%、EFV群81%であり、DORのEFVに対する非劣性が示された³³⁾。96週時点でも非劣性であった³⁴⁾。INSTIとの比較試験は行われていないため、現時点ではDOR+TAF/FTCを「状況によって推奨される組み合わせ」（BIII）とした。

NRTI（核酸系逆転写酵素阻害剤）

キードラッグと併用するNRTIはTAF/FTC（デシコビ配合錠®）、ABC/3TC（エプジコム配合錠®、ラバミコム配合錠®）を推奨する。ABC/3TC、TAF/FTC、TDF/FTC（ツルバダ配合錠®）それぞれの特徴について表V-4に示す。選択を左右する最も重要な要素はHBV共感染の有無である。詳細は第XII章を参照。

TDF/FTCは尿細管障害などの腎機能障害が生じることがある^{35,36)}。TDF投与と腎機能障害に関する報告では、GallantらがTDF投与群と他のNRTI服用群を24ヶ月まで比較し、GFRの減少には有意差がなかった³⁷⁾。一方で、別のほぼ同期間の観察においては、TDF投与群の方が有意にGFRが低下したと報告されている³⁸⁾。日本人63人を対象とした報告では、96週の観察でTDF投与群ではGFRが17mL/min/1.73m²減少し、他のNRTI使用群との差は有意であった³⁹⁾。また、日本人のTDF使用では特に低体重の者で腎障害が見られやすい⁴⁰⁾。もともと腎機能障害を有する患者、腎機能障害をもたらす薬剤を併用しなければならない患者、腎機能障害を生じうる合併疾患を有する

場合には、TDFの投与に関して十分な注意が必要である。骨への影響に関しては、TDF/FTCとABC/3TCを比較した2つの試験においてTDF/FTC群ではABC/3TC群と比較して有意に骨密度の低下がみられた^{41,42)}。

テノホビルのプロドラッグであるTAF (tenofovir alafenamide) は、TDFのこれらの副作用を軽減する。EVG/cobi/TDF/FTC (スタリビルド配合錠[®]) とEVG/cobi/TAF/FTC (ゲンボイヤ配合錠[®]) との比較試験では^{43,44)}、骨密度やeGFRの低下はTAF使用群の方が軽微であった。TDFを含む抗HIV薬を内服していた患者をEVG/cobi/TAF/FTC合剤へ変更した臨床試験においても良好な抗ウイルス効果を維持し、かつ骨密度と腎機能は改善したことが報告されている⁴⁵⁾。TAF/FTC合剤の日本人に対する使用実績が蓄積し効果や安全性が確立したため、本ガイドラインではTDF/FTCを推奨薬剤表からは削除している (表V-2)。なお、TAF/FTC合剤はTAFの含有量によって2製剤がある。TAF 10mgを含むLT製剤と、25mgを含むHT製剤である。cobiまたはrtvと併用する際にはTAF含有量の少ないLT製剤を用い、それ以外ではHT製剤を使用する (表V-3)。その他、TAF/FTCとTDF/FTCの相違点としては脂質に及ぼす影響が挙げられる。TDF/FTCからTAF/FTCへの変更に、LDL-Cなどの脂質マーカーが上昇する場合があります、テノホビルの持つ脂質低下作用の関与が示唆されているが、総コレステロール/HDL-C比に変化はなく、臨床的意義は明らかではない⁴⁶⁾。TAFが使用できない状況でTDFが使用できるのは

- TAFで消化器症状などの副作用が出現する場合
- 薬物相互作用 (リファマイシン系 [(リファンピシン: RFP、リファブチン: RBT) との併用は、DHHSの日和見感染症ガイドライン⁴⁷⁾ では「推奨できない」と記載されている]、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン)
- 妊娠14週未満^{4,48)} については後述
- 透析症例 (海外ではTAFの投与は可)

また、TAFを用いたレジメンではTDFを用いたレジメンよりも体重増加が大きいという報告がある^{21,49)}。詳細は第IX章を参照。

DHHSやEACSなど海外のガイドラインでは、ABC (を含む合剤) が推奨薬から外れていた時期があり、その主な理由は以下の3つである。(1) TDF/FTCと比較して抗ウイルス効果が劣る可能性 (特に治療前のウイルス量が10万コピー/mL以上の場合)、(2) 虚血性心疾患が増加する可能性、(3) 重篤な過敏症が生じる可能性、である。

表V-4 NRTIの合剤の比較

ABC/3TC	TAF/FTC	TDF/FTC
抗HBV効果を有するのは3TCのみ	TAF、FTCどちらも抗HBV効果を有する	TDF、FTCどちらも抗HBV効果を有する
虚血性心疾患が増加する可能性	腎障害、尿細管障害 (TDFよりまれ) 骨密度低下 (TDFよりまれ、ABCと同程度) TDF/FTC使用時と比較してLDL-C上昇がみられる場合あり (臨床的意義は不明) 体重増加の可能性	腎障害、尿細管障害 骨密度低下 (特に低体重で)
10万コピー/mL以上で抗ウイルス効果が劣る可能性 ABCによる過敏症の可能性 (特にHLA B*5701保有者)	RFP・RBTと併用は推奨されない 妊婦14週未満では推奨されない	
Ccr 50mL/分未満では推奨しない	Ccr 30mL/分未満では投与不可	Ccr 30-49mL/分未満では48時間ごと、30mL/分未満では推奨しない

米国DHHSガイドラインより一部改変

ABC/3TC群とTDF/FTC群を比較したACTG 5202試験では、治療前のウイルス量10万コピー/mL以上の患者ではABC/3TC群の方がTDF/FTC群よりもウイルス学的治療失敗に至るまでの期間が有意に短いことが報告された⁵⁰⁾。同試験において治療前のウイルス量10万コピー/mL未満の患者では、ウイルス学的治療失敗に至るまでの期間は同等であった⁵¹⁾。別の報告（HEAT試験）では、治療前のウイルス量10万コピー/mL以上と未満の患者群間で96週時点でのウイルス量50コピー/mL未満達成率に有意差はなかった⁵²⁾。しかし、別な報告（ASSERT試験）によると⁵³⁾、48週時点でウイルス量が50コピー/mL未満達成率はABC/3TC群では59%であったのに対し、TDF/FTC群では71%であった。これらの結果の解釈にあたっては、各試験の主要評価項目が異なること、併用薬が異なること（ACTG 5202試験ではEFVまたはATV rtf、HEAT試験ではLPV/r、ASSERT試験ではEFV）、などを勘案する必要がある。日本からは、ウイルス量10万コピー/mL以上の患者80名を対象としてTDF/FTC + DRV rtf + 群とABC/3TC + DRV rtf群とを比較した48週までの観察研究があり、ウイルス学的失敗までの期間には差がなかったことが示されている⁵⁴⁾。

一方、ABCの使用により虚血性心疾患が増加する可能性については、2008年に発表されたD:A:D試験で心筋梗塞との関連が指摘され⁵⁵⁾、より長期にわたる解析でも増加することが報告された⁵⁶⁾が、ACTG 5202試験やHEAT試験では、TDF/FTCとの比較において明らかな虚血性心疾患の増加は指摘されておらず、FDA（The US Food and Drug Administration）が行ったメタ解析の結果においても、心筋梗塞とABCの使用との間には有意な相関はみられていない⁵⁷⁾。

欧米ではABC内服患者の数%に過敏症がみられ、このABC過敏症とHLA B*5701の間に強い相関関係があるため、米国DHHSガイドラインにおいては、ABC/3TC合剤の使用に当たってはあらかじめ患者のHLAを調べ、HLA B*5701陽性者にはこれを使用しないことを推奨している。しかし、この相関は白人、ヒスパニック、タイ人において統計学的に有意であるが黒人においては有意差がなく、ABC過敏症を規定する因子が他にも存在することが推測されている⁵⁸⁾。HLA B*5701のアレル頻度は欧米において2~8%と高いが、東アジアでは1%以下（日本人は0.1%⁵⁹⁾）と頻度が低い。そのため、現時点では日本人を含む東アジア人において両者の相関関係は不明と言わざるを得ない。日本人を含む東アジア人では、過去に報告されたABC過敏症は全てHLA B*5701陰性と報告されており⁶⁰⁻⁶²⁾、あらかじめHLA B*5701の有無を調べておいてもABC過敏症の頻度を減らすことは困難と推測される。以上の事実から、本ガイドラインでは人種として東アジア人に属する日本人の場合はABC過敏症の危険が低いと判断する。外国人患者の場合にはHLA B*5701の有無の結果に基づいて薬剤を選択する。

(2) 代替薬

抗HIV薬の服用は長期間にわたることから、長期内服の副作用や薬剤の飲みやすさという点も薬剤選択の際に重要な要素となる。以前に「初回治療として選択すべき組み合わせ」であったEFVを含む組み合わせ、ATV+rtvを含む組み合わせ、DRV+rtv + ABC/3TC、DRV/c + ABC/3TC、RAL + ABC/3TCは、2018年3月版以降のガイドラインでは選択すべき薬剤の組み合わせに入れていない。EFVは中枢神経系の副作用への懸念⁶³⁾、ATVは黄疸や尿路結石のリスク^{6, 64)}、DRV+rtv + ABC/3TC、DRV/c + ABC/3TC、RAL + ABC/3TCは十分な臨床データの蓄積がないことなどがその理由である。しかし、TAF/FTCとTDF/FTCのどちらも使用できない状況では考慮する組み合わせとなる。さらにABC、TAF、TDFのいずれも使用できない場合は、DTG/3TCまたはDRV rtf + RAL は検討してよい^{3, 4)}。DRV rtf + RAL は、CD4数が200/μL未満またはHIV-RNA量が10万コピー/mL以上ではウイルス学的失敗率が高

まとめ

いことが報告されている⁶⁵⁻⁶⁷⁾。TAF/FTCはTDF/FTCと比較して抗ウイルス効果は劣らず腎機能や骨密度に対する影響が少ないことが示されており¹⁰⁻¹²⁾日本人に対する効果や安全性が確立したため、2020年3月より本ガイドラインではTDF/FTCを選択すべき薬剤の組み合わせに入れていない。また、EVG（エルビテグラビル）はcobiとTDF/FTCとの合剤（スタリビルド配合錠[®]）、TDFの代わりにテノホビルのプロドラッグであるTAF（tenofovir alafenamide）を加えた合剤EVG/cobi/TAF/FTC（ゲンボイヤ配合錠[®]）が使用可能であるが、CYP3Aの阻害薬であるcobiを含むため薬物相互作用に注意が必要であること、食中・食直後の内服が必要であること、比較的耐性変異が生じやすく（ジェネティックバリアが低く）他のINSTIと交叉耐性がある。このため、今回は選択すべき薬剤の組み合わせに入れていない。

侵入阻害剤（CCR5阻害剤）のマラビロクは、2011年8月に日本国内でも初回治療薬として使用可能となった。MERIT study⁶⁸⁾（併用薬はAZT/3TC）では、EFV群に対して非劣性が証明されている。患者がCCR5指向性ウイルスを有する場合にのみ有効であるため、使用時には指向性検査を行うことが必要である。初回治療に使用する意義は少ないと考えられる。

処方経験の少ない医師は、初回治療として表V-2の中の「大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ」のいずれかの組み合わせを処方するのがよい。表V-3は「大部分のHIV感染者に推奨される組み合わせ」を、合剤の使用を前提とし実際に患者が1日に何個の錠剤を内服することになるかが理解しやすいようにして列挙したものである。服薬回数と食事制限の有無も含めて処方選択の参考にしていただきたい。副作用に関して表V-6を、服薬率の維持に関して表V-7を参照の上、患者に最適と思われるものを選択することになる。もし、表V-2以外の組み合わせを選択せざるを得ない場合でも、少なくとも表V-5に示す治療は行ってはならない。

表V-5 行ってはならない抗HIV療法

推奨できない抗HIV治療	
治 療	理 由
単剤治療、NRTI2剤または3剤による治療	抗ウイルス作用が劣る
処方の一部に含めるべきでない抗HIV薬の組み合わせ	
治 療	理 由
Cobicistatとrtvの併用、NNRTI2剤、FTC+3TC、ETR+ブーストしないPI、ETR+ブーストしたFPV、CD4数>250/ μ LのART未経験の女性またはCD4数>400/ μ LのART未経験の男性へのNVP投与、ブーストなしのDRV、TAFとTDFの併用	毒性の発現率が高い、他剤の血中濃度が低下(または上昇)する、作用機序が類似しており併用効果がない、など

米国DHHSガイドラインより一部改変

表V-6 主な抗HIV薬の副作用

抗HIV薬	比較的頻度の多い副作用 (注1) 目安として5%以上。詳細は添付文書を参照。 (注2) 悪心・嘔気は徐々に軽減することが多い。	稀(または頻度不明)だが 重篤な副作用
3TC	下痢、脂質異常、肝機能障害	乳酸アシドーシス
ABC	脂質異常、悪心、皮疹	過敏症、乳酸アシドーシス
AZT	嘔気、頭痛、食欲不振、骨髄抑制	乳酸アシドーシス
FTC	下痢、悪心、めまい	乳酸アシドーシス
TDF	悪心、下痢、頭痛、CPK上昇、脂質異常	乳酸アシドーシス、腎障害、骨粗鬆症
TAF/FTC	悪心、下痢、頭痛	乳酸アシドーシス
EFV	めまい、頭痛、不眠、皮疹、脂質異常	
NVP	皮疹、嘔気、血圧上昇	肝障害
ETR	下痢、悪心、皮疹	
RPV	頭痛、悪心、不眠、めまい、皮疹	肝障害、QT延長
DOR	頭痛、悪心、下痢、めまい	
ATV	高ビリルビン血症、悪心	尿路結石
FPV	下痢、脂質異常	
LPV/r	高脂血症、下痢、悪心	
DRV	下痢、悪心、頭痛、皮疹、脂質異常	
DRV/c	下痢、悪心、頭痛、皮疹、アミラーゼ上昇、脂質異常	
RAL		CPK上昇
EVG/cobi/TAF(TDF)/FTC	悪心、下痢、頭痛	
DTG	悪心、下痢、頭痛	過敏症
BIC	悪心、下痢、頭痛	
MVC	悪心、頭痛	

米国DHHSガイドラインや添付文書などを参考にした。

表V-7 服薬率を保つための工夫

<服薬開始前～開始後1ヶ月>

1. 無症候であっても早期に治療開始することの重要性、服薬率の重要性、通院・服薬中断のリスクを説明する
2. 1日に内服する薬剤の実物を見せ、錠剤数・服用回数・食事制限を考慮して本人と一緒に薬剤を選択する
3. 予測される副作用の種類、出現時期、経過を説明する
4. 体調がおかしければいつでも電話で相談可能であることを教える

<服薬開始後1ヶ月以上してから>

1. 受診ごとに何回飲み忘れ、あるいは時間のずれがどのくらいあったかを聞く
by 医師、看護師、薬剤師
2. 副作用に関する問診
QOLに影響するようなら他剤への変更を考える
3. 飲み忘れる原因を分析し、工夫を考える
 - ・外出時薬を持って行くのを忘れる
 - ・飲酒して帰宅すると、内服するのを忘れて寝てしまう
 - ・内服したかどうかわからなくなる
 - ・休日昼まで寝ていて朝の薬が飲めない、など
4. どうしても薬が手に入らない場合(震災など)には通常通りの内服後、一定期間中断した方が1日おきに内服して長持ちさせるよりも薬剤耐性ウイルスを誘導しにくいことを伝える

3. 副作用に関する配慮

以前の抗HIV薬に比べ、近年に開発された薬剤は副作用の頻度は格段に減少した。しかし、軽微なものも含めると「どの組み合わせを選んでも何らかの副作用が生じる」というのが実際のところである。したがって、どの組み合わせを選択しても何らかの副作用が生じうるということを前提のもとに、個々の患者の臨床症状、検査所見、性格、職業、体質を考慮し、それらが予想される副作用とバッティングしない組み合わせを選ぶのがポイントである。表V-6は主な抗HIV薬について、発生頻度の比較的高い副作用と稀だが重篤な副作用に分けてまとめたもので、治療開始時に必ず説明をしておく必要のあるものである。個々の薬剤の副作用の詳細については、各薬剤の添付文書を参照していただきたい。

予期せぬ（説明を受けていない）副作用が出現すると、患者は不安になり服薬を中断しがちである。副作用が生じた場合に外来で頻繁に相談できる体制をとった上でARTを開始することが望ましい。開始後早期に強くても徐々に軽減する副作用もあることを説明しておく。それでも副作用が軽減しない場合は積極的に他の薬剤への変更を考慮し、服薬率の低下を防ぐことも必要である。

4. 薬物相互作用に関する配慮

cobiやrtvはCYP3A阻害作用を有するので、薬物相互作用に注意が必要である。特に併用薬の多い高齢者のレジメンを選択する場合には留意されたい。INSTI共通の薬物相互作用として2価金属イオンとのキレートがある。詳細は第VIII章を参照。また、リファマイシン系薬剤との併用に関しては第XI章 表XI-1を参照。

5. 内服しやすさ（服薬率の維持）への配慮

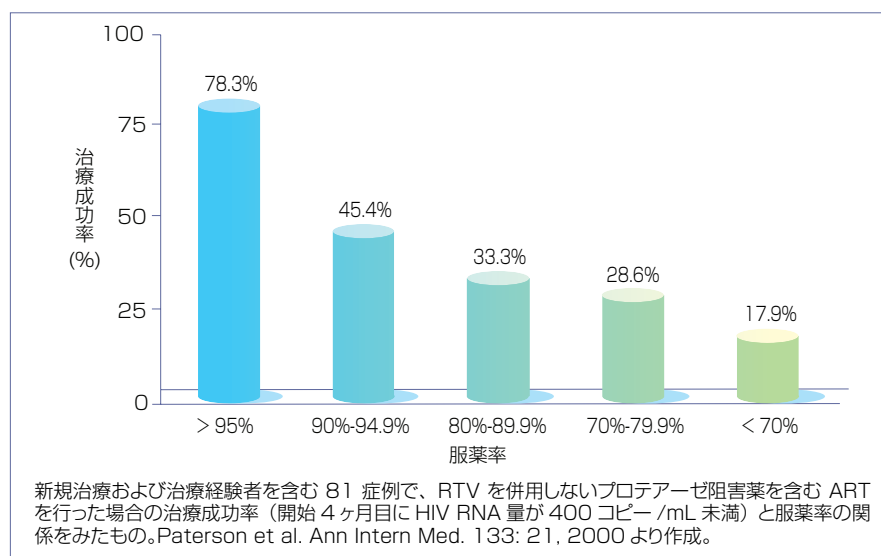
治療成功のために何%の服薬率が要求されるかについては、これまで種々の報告がされている。PatersonらはARTを開始した症例で、血中HIV RNA量が400コピー/mL未満を達成できたか否かを服薬率ごとに検討した結果で、服薬率が95%を下回ると十分な治療成績が得られないことを示している（図V-1-1）⁶⁹⁾。しかし、この報告の対象者は新規に治療を開始した者ばかりではなく、また現在では標準的でないrtvを併用しないPI（unboosted PI）を含む組み合わせに限定されている。より最近のARTにおいては血中HIV RNA量が200コピー/mL未満の達成率は、服薬率が90%以上で98.9%、服薬率80~90%では96.5%であったと報告されている（図V-1-2）⁷⁰⁾。もちろん、個々の症例において100%の服薬率を目指すべきことは言うまでもない。

服薬率を維持するためのポイントは、患者のライフスタイルに合わせた薬を一緒に選ぶことである。関連する要素としては錠剤数、内服回数、食事の制限がある。いかに強力な抗HIV作用をもつ薬剤でも内服する錠剤数が増えると服薬率が低下し、治療成績の悪化につながる。食事時間がまちまちな場合には食事の制限のない薬剤のほうがアドヒアランスを保ちやすい。服薬回数に関しては、少ないほど服薬率の維持に有利と考えられる。メタ解析では、1日の内服錠剤数が少ないほどアドヒアランス遵守率とウイルス抑制率が高いことが示された⁷¹⁾。しかし、この解析には1日1回1錠（Single tablet regimen）は含まれていない。この報告では1日1回内服と2回内服の比較においては、ウイルス抑制率に差は見られなかった。また、一定の期間に1日1

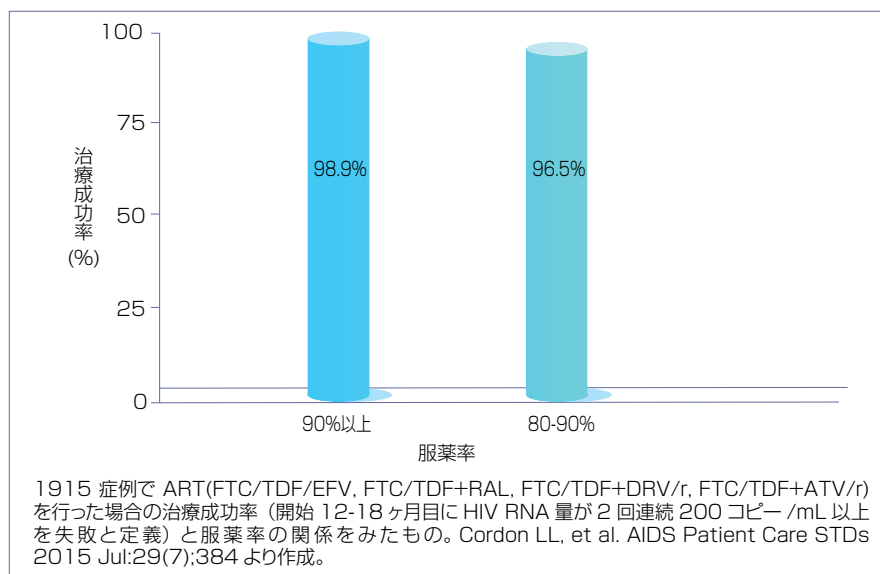
回内服の処方をして1回飲み忘れるのと、1日2回内服の処方をして（連続してではなく）2回飲み忘れるのでは、服薬率は同じ計算になるが薬物動態に与える影響が前者の方が大きくなることを危惧する向きもある⁷²⁾。

ART開始にあたっては、患者に無症状でも治療することの意義、服薬率の維持の重要性をよく説明し、実際に内服する薬剤の数、大きさ、服薬回数、食事との関連などに十分納得して頂いた上でARTを開始しなければならない。服薬率を維持するために重要と思われるポイントを、ART開始前後の早い時期と1ヶ月以上経過してからの時期に分けて表V-7に箇条書きにした。服薬率の維持のためには通院の維持が必須である。病院とつながっていること（通院のアドヒアランス）の重要性について必ず伝える必要がある。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」班では、「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」を作成して服薬率維持のために医療従事者に必要なポイントを提供している⁷³⁾。

図V-1-1 服薬率と抗HIV療法の成功率の関係



図V-1-2 服薬率と抗HIV療法の成功率の関係



6. わが国で実際に使用されている抗HIV薬とARTの組み合わせ

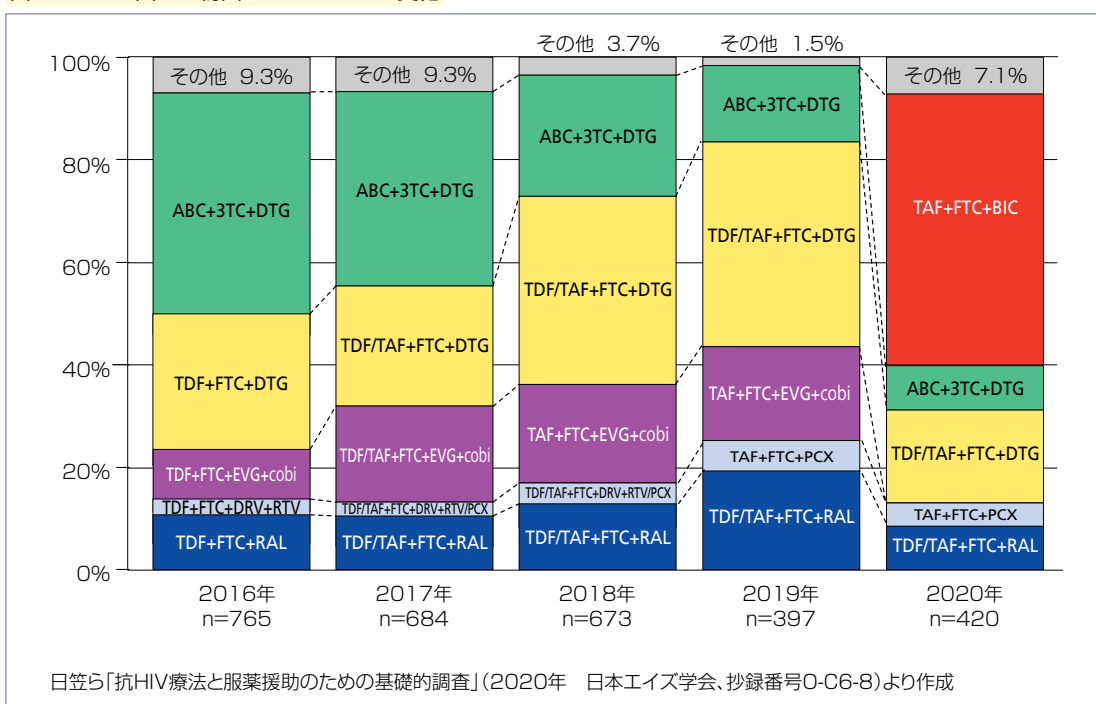
HIV診療の経験のある医師が実際にどのような薬剤を選択しているのかについて、わが国の実態を紹介する。

図V-2は、日笠らが毎年行っている「服薬援助のための基礎的調査」からのデータで、初回治療に処方された抗HIV薬の組み合わせを示している⁷⁴⁾。好んで使われる薬剤の組み合わせが、時代とともに変化していることがわかる。ある程度まとまった症例数の処方状況として提示できる最新のものであるがこれすらも2020年3月までのデータであり、既に過去であることを認識して頂きたい。

「ガイドライン」とは今わかっている範囲で最も良いと思われる治療方針を示すもので、明日以降も最も良いかどうかはわからない。もっと良い治療法が開発されれば、すぐに改訂される。抗HIV薬は今後もより効果が強く、より飲みやすく、より副作用が少ない薬剤の開発が予想される。さらに、どの薬剤を組み合わせるのが良いのかに関しても新しいデータが蓄積されていく。したがって、推奨薬剤は頻繁に変更されており、処方薬剤は時代によって図V-2に示すとおり大きな変動がある。

一方において、ガイドラインにおける初回治療推奨薬が変わったとしても患者のアドヒアランスが良好でHIV-RNAが抑制されており問題となる副作用も生じておらず患者が変更を希望しない場合には今までの治療を当面継続することは間違いではない。

図V-2 わが国での初回ARTレジメンの変化



7. 妊娠の可能性のある女性及び妊婦に対する抗HIV薬の選択について

女性で抗HIV薬を開始する前には、妊娠の有無について確認する。抗HIV薬開始前には、本人が決定できるようにカウンセリングが適切に提供されるべきである⁷⁵⁾。

HIV陽性の全ての妊婦は可及的速やかに抗HIV薬を開始すべきである³⁾。

• DTGについて

受胎時にDTGを内服していた女性において出生異常（神経管欠損）のリスクが高まる可能性⁷⁶⁾が2018年に報告され、最終的にはDTG以外の抗HIV薬を内服していた

場合と比較してやや高率であるものの統計学的有意差がないという結論に達した^{77,78)}。DHHSでは学児希望のある場合を含んだすべての時期の妊婦にDTGを推奨している⁷⁵⁾。EACSでは妊娠8週以降で推奨している^{4,48)}。

- TAFについて

DHHSではTAFを代替薬として位置付けている⁷⁵⁾。EACSでは妊娠14週以降でTAFの投与を推奨している^{4,48)}。

- 妊婦において推奨されるのはABC/3TC、TDF/FTC、TAF/FTC(上記参照)、3TC+TDF+RAL (400mg1日2回投与)、DTG(上記参照)、DRV+rtv (1日2回投与)、ATV+rtvである⁷⁵⁾。

8. 薬剤耐性検査について

抗HIV薬開始前には薬剤耐性検査を行うことが推奨される (AII)。日本ではRT領域、PI領域、IN領域の薬剤耐性検査 (遺伝子型) を同時に依頼することが可能である。検査を依頼してから結果が得られるまでには4週程度を要するため、診療の早いタイミングで検査を依頼することが望ましい。

9. COVID-19について

いくつかの抗HIV薬についてCOVID-19に対するRCTが進行中である。現時点ではいかなる抗HIV薬もRCTによるCOVID-19への有効性が証明されていないためこの予防の目的で抗HIV薬の選択が左右されることはない⁷⁹⁾。予定通りの受診ができなくなることも想定して手持ちの抗HIV薬に余裕をもつように受診タイミングを調整することが勧められる。

文献

1. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS* 20:2051-64. 2006.
2. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 358:2095-106. 2008.
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (米国DHHS、Feb. 24, 2021) <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
4. The European Guidelines for Treatment of HIV Infected Adults in Europe (European AIDS Clinical Society, version 10.1 – October, 2020). <https://eacs.sanfordguide.com>
5. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 63(1):77-85.2013.
6. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 161(7):461-471.2014.
7. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 4: e486-e494. 2017.
8. Cahn P, Sax PE, Squires K, et al. Raltegravir 1200 mg once daily vs 400 mg twice daily, with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, for previously untreated HIV-1 infection: Week 96 results from ONCEMRK, a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*.78(5): 589-98. 2018.

9. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.*13:927-35.2013.
10. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med.*369:1807-18. 2013.
11. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet.* 383: 2222-31.2014.
12. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection(GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicenter, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet.* 2019; 393(10167):143-155.
13. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection: 96-week results from the GEMINI-1 and GEMINI-2 randomized clinical trials. *J Acquir Immune defic Syndr.* 83(3):310-318. 2020.
14. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection 3-year results from the GEMINI studies. *HIV Glasow 2020.* Abstr P018
15. Ait-Khaled, Madero JS, Perez VE, et al. Impact of treatment adherence on efficacy of DTG+3TC and DTG+TDF/FTC:pooled analysis of the GEMINI-1 and -2 clinical studies. *IDWeek 2020; Virtual.* Poster 1024.
16. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 390: 2073-82.2017.
17. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet.* 390: 2063-72.2017.
18. Wohl D, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV;*6:e355-63. 2019.
19. Stellbrink HJ, Arribas J, Stephens JL, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir infection: week 96 results from a randomized, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV;* 6:e364-72.2019.
20. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomized, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV;* 7:e389-400.2020.
21. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2019.
22. Bourgi K, Jenkins C, Rebeiro PF, et al. Weight gain among treatment-naïve 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(4): e25484. 2020.
23. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight gain following Initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis.* 71(6):1379.2020.
24. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 23:1679-88. 2009.
25. Tashima K, Crofoot G, Tomaka F, et al. Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. *AIDS Research and Therapy;* 11:39.2014.
26. Echeverría P, Bonjoch A, Puig J, et al. Significant improvement in triglyceride levels after switching from ritonavir to cobicistat in suppressed HIV-1-infected subjects with dyslipidaemia. *HIV Med.*18(10):782-786.2017.
27. Eron JJ, Orkin C, Molina JM, Negredo E, Antinori A, Mills A, Reynes J, Van Landuyt E, Lathouwers E, Hufkens V, Vanveggel S, Opsomer M; AMBER study group. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naïve hiv-1 patients. *AIDS* 2018 Jul 17, 32(11):1431-1442
28. Orkin C, Molina JM, Negredo E, Arribas JR, Gathe J, Eron JJ, Van Landuyt E, Lathouwers E, Hufkens V, Petrovic R, Vavggel S, Opsomer M; EMERALD study group. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1(EMERALD): a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018 Jan; 5(1):323-e34.
29. Cohen C, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet;* 378: 229-237.2011

30. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*; 378: 238-246.2011
31. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1(DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 5(5):e211-e220. 2018.
32. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1(DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 7:e16-e26.2020.
33. Orkin C, Squire KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(4):535-544.
34. Orkin C, Squire KE, Molina JM, et al. Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate(TDF) versus efavirenz/emtricitabine/TDF in Treatment-naïve adults with human immunodeficiency virus-type1 infection: Week 96 results of the DRIVE-AHEAD noninferiority trial. *Clin Infect Dis*. Dec 18:ciaa822. doi: 10.1093/cid/ciaa822. Online ahead of print.2020.
35. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 36:1070-3. 2003.
36. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 42:283-90. 2006.
37. Gallant JE, and Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 23:1971-5. 2009.
38. Horberg M, Tang B, Towner W, et al. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 53:62-9. 2010.
39. Kinai E, and Hanabusa H. Progressive renal tubular dysfunction associated with longterm use of tenofovir DF. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25:387-94. 2009.
40. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One*. 2011;6(7):e22661.
41. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010;51(8):963-972.
42. MacComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trial Group A5224s, a substudy of ACTG 5202. *J Infect Dis*. 2011; 203(12):1791-1801.
43. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 385: 2606-15.2015.
44. Wohl D, Oka S, Climeck N, et al. Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*.72:58-64.2016.
45. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*.16: 43-52.2016.
46. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*.75(2):211-8. 2017.
47. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents (米国DHHS, Aug. 18, 2020). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines>
48. Chinula L, Brummel SS, Ziemba L, et al. Safety and efficacy of DTG vs EFV and TDF vs TAF in pregnancy: IMPAACT 2010 trial. *CROI 2020*. Abstr 130LB.
49. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med*. 2019; 381(9):803-815.
50. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 361:2230-40. 2009.
51. Daar E, Tierney C, Fischl M, et al. ACTG 5202: Final Results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in Treatment-naïve HIV-infected Patients. 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco. February 16-19, 2010. Abstract 59LB.
52. Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 23:1547-56. 2009.

53. Post F, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir/ Emtricitabine, administered with Efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1 infected adults: 48-week results from ASSERT study. *JAIDS* 55:49-57. 2010.
54. Nishijima T, Komatsu H, Teruya K, et al. Once-daily darunavir/ritonavir and abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve patients with a baseline viral load of more than 100 000 copies/ml. *AIDS*.27:839-48.2013
55. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multicohort collaboration. *Lancet* 371:1417-26. 2008.
56. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 201;318-30. 2010.
57. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No Association of Abacavir Use with Myocardial Infarction : Findings of an FDA Metaanalysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*.61:441-7. 2012.
58. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 5:203-11. 2004.
59. Tanaka H, Akaza T, Juji T. Report of the Japanese Central Bone Marrow Data Center. *Clin Transpl*:139-44. 1996.
60. Sun HY, Hung CC, Lin PH, et al. Incidence of abacavir hypersensitivity and its relationship with HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 60:599-604. 2007.
61. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359:727-32. 2002.
62. Yoshino M, Nagai S, Kuwahara T, et al. The clinical experience of abacavir in HIV-infected Japanese. 7th International Congress on AIDS in Asia, abstract # MoPB0088.
63. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al. Association Between Efavirenz as Initial Therapy for HIV-1 Infection and Increased Risk for Suicidal Ideation or Attempted or Completed Suicide. *Ann Intern Med*.161:1-10.2014.
64. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, et al. High Incidence of Renal Stones Among HIV-Infected Patients on Ritonavir-Boosted Atazanavir Than in Those Receiving Other Protease Inhibitor-Containing Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 55(9):1262-19, 2012.
65. Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised noninferiority trial. *Lancet.* 384(9958):1942-51.2014.
66. Taiwo B, Zheng L, Gallien S, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS.* 25(17):2113-2122. 2011
67. Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M, et al. The RADAR study: week 48 safety and efficacy of RALtegravir combined with boosted DARunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviralnaïve patients. Impact on bone health. *PloS one.* 9(8):e106221. 2014.
68. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis.*201:803-13. 2010.
69. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 133:21-30. 2000.
70. Gordon LL, Gharibian D, Chong K, Chun H. Comparison of HIV virologic failure rate between patients with variable adherence to three antiretroviral regimen types. *AIDS Patient Care STDS.* 29(7):384-8. 2015.
71. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 58(9):1297-1307.2014.
72. Vrijens B, Tousset E, Rode R, et al. Successful projection of the time course of drug concentration in plasma during a 1-year period from electronically compiled dosing-time data used as input to individually parameterized pharmacokinetic models. *J Clin Pharmacol* 45:461-467.2005.
73. HIV診療における外来チーム医療マニュアル改訂第2版（厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班）：<https://www.haart-support.jp/manual/index.htm>
74. 日笠 聡、小島賢一、増田純一、関根祐介. 抗HIV療法と服薬援助のための基礎的調査-治療開始時の抗HIV 薬処方動向調査（2020年）-2020年 第34回日本エイズ学会学術集会・総会（熊本）、抄録番号O-C6-8
75. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.
(米国DHHS、Feb. 10, 2021) . <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines>
76. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med.* 379(10):979-981. 2018.

77. Zash R, Holmes L, Jacobson DL, et al. Neural-Tube Defects by Antiretroviral Treatment in Botswana. *N Engl J Med*. 381(9):827-840. 2019.
78. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 23rd International AIDS Conference 2020. #OAXLB0102.
79. Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV. (米国DHHS、Feb. 26, 2021).
<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/covid-19-1nd-persons-hiv-interim-guidance/interim-guidance-covid-19-and-persons-hiv>

ウイルス学的抑制が長期に 安定して得られている患者での薬剤変更

要約

- 薬剤変更の原則は、将来の治療の選択肢を狭めることなくウイルス抑制を維持しながらクオリティオブライフの向上をもたらすことである。薬剤変更による利益が不利益を上回る時に、薬剤変更が推奨される。
- ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者とは、変更前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制(血中HIV RNA量が50コピー/mL未満)が得られている患者である。
- 変更の理由として、1日の服用回数や内服する錠剤数を減らすことによる利便性の向上、食事の条件の排除、毒性の軽減や副作用の回避、薬物相互作用の予防もしくは回避などがあげられる。
- 変更前には、過去に投与した抗HIV薬の薬歴、血中HIV RNA量の推移や抗ウイルス効果の評価、過去の薬剤耐性検査結果、過去の抗HIV薬の副作用などを十分に評価する(AI)。特に、ウイルス学的治療失敗歴の有無と新たに処方を考えている抗HIV薬に対する耐性関連変異の有無について注意する。
- 薬剤耐性変異の獲得がある症例や、ウイルス学的治療失敗歴があり薬剤耐性獲得の可能性のある症例を除外すると、初回抗HIV治療として推奨されている3剤もしくは2剤療法への変更については変更後のウイルス学的治療失敗の危険性は極めて少ない(AI)。推奨される組み合わせに含まれていない2剤療法への変更は、適切な症例と抗HIV薬の組み合わせを選択すれば治療変更の選択肢として十分考慮できる(BI)。

1. 治療の変更の目的とその意義

抗HIV治療の進歩に伴い、国内の多くのHIV感染者ではウイルス学的抑制を維持できるようになった。日本で抗HIV治療をうけている人の90%以上はウイルス学的抑制を達成している^{1,2)}。長期療養を考慮すると、ウイルス学的抑制のみでは不十分であり、副作用の軽減や内服の利便性の改善などによるクオリティオブライフの向上にも注意を払う³⁾。1日1回1錠の製剤の登場や、副作用が軽微である近年の薬剤の開発、抗HIV薬の薬剤変更に関する第Ⅲ相臨床試験のエビデンスの蓄積などもあり、薬剤変更による利益が不利益を上回る時は薬剤変更が推奨されるようになった。薬剤変更には種々の理由が存在するが、切り替えの原則は、将来の治療の選択肢を狭めることなくウイルス抑制を維持しながらクオリティオブライフの向上をもたらすことである。治療失敗に伴い薬剤耐性変異が出現すれば、治療はより複雑になる。

2. 「ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者」の定義

本ガイドラインでは「ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者」は、「血中HIV RNA量が50コピー/mL未満で6ヶ月以上に渡って持続している患者」と定義する。薬剤変更の主たる対象は、DTG/ABC/3TC・EVG/cobi/TAF/FTC・RPV/TAF/FTCの添付文書の記載のように、ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替

え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（血中HIV RNA量が50コピー/mL未満）が得られており、有効成分に対する耐性関連変異を持たず、切り替えが適切であると判断される患者である。変更前の患者背景や、変更する新規組み合わせによっては、BIC/TAF/FTCへの変更のように短期間（3ヶ月以上）のウイルス学的抑制で変更できることもある。

3. 対象患者の絞り込み

抗HIV治療の変更によりどのような恩恵が得られるのかを考慮して、対象患者を絞り込む。薬剤変更の理由として、1日の服用回数や内服する錠剤数を減らすことによる利便性の向上、食事の条件の排除、毒性の軽減や副作用の回避、薬物相互作用の予防もしくは回避、妊娠への影響、コストの軽減、薬剤耐性に対するジェネティクバリアの強化などがあげられる。患者や医師が、現在起こっている副作用に気付かないか、それを過小評価している可能性にも注意する。この場合は、治療変更後に副作用があったことを自覚することもある。変更に伴う利益が、新規の薬剤による新たな副作用の出現やウイルス学的治療失敗に伴う薬剤耐性獲得といった不利益を上回るかどうかを慎重に判断する。

4. 旧来の薬剤を長期内服している患者での治療変更

旧来の薬剤の中には、近年の薬剤と比較して副作用が多いものや、抗ウイルス効果が劣るものもある。たとえば以下の薬剤は、副作用の有無や患者背景（薬剤耐性ウイルスの有無、併用薬との相互作用など）を確認の上、状況によっては薬剤変更も検討する。

- AZT: ミトコンドリア障害のリスクがある。貧血を来すことがある。
- EFV: 中枢神経系症状（不眠、うつ、異夢など）を来すことがある。
- LPV/rvtv: 脂質代謝異常を生じることがある。内服錠剤数が多い（4錠/日）。薬剤相互作用。
- ATV+rtv: 尿路結石・腎機能障害のリスクがある。ビリルビンの上昇はほぼ必発である。

なお、抗HIV薬の副作用の詳細については第IX章を参照。

5. 具体的な薬剤変更の方法

薬剤変更前には、過去に投与した抗HIV薬の薬歴、血中HIV RNA量の推移や抗ウイルス効果の評価、過去の薬剤耐性検査、過去の抗HIV薬の副作用、服薬アドヒアランス、合併症、併用薬剤との薬物相互作用、妊娠の有無や可能性などを確認する(AI)。特に、ウイルス学的治療失敗歴の有無と新たに処方を考えている抗HIV薬に対する耐性関連変異の有無について注意する。変更する薬剤によっては、HBV感染の状態や指向性検査とHLA B*5701の有無の確認も必要になる。

6. どの組み合わせに変更するのか

これまでの初回抗HIV治療として推奨されている基本的な組み合わせは、核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)2剤にキードラッグを1剤追加した3剤療法の標準治療であった。この数年で、HIVに対して抗HIV効果が優れた薬剤を含む2剤療法のエビデンスが蓄積してきている。ここでは、3剤療法・2剤療法・単剤療法に分類して概説する。

(1) 3剤療法への変更

薬剤耐性変異の獲得がある症例や、ウイルス学的治療失敗歴があり薬剤耐性獲得の可能性のある症例を除外すると、初回抗HIV治療として推奨されている3剤療法への変更については変更後のウイルス学的治療失敗の危険性は極めて少ない(AI)。ウイルス学的に抑制された症例を対象としたスイッチ試験の多くでは、前治療に対する被験薬(現在の初回治療の推奨の組み合わせ)の非劣性が証明されている。以下にエビデンスとなった第III相臨床試験の結果を紹介する。

DTG/ABC/3TCを被験薬としたスイッチ試験(STRIIVING試験)では、NRTI 2剤とキードラッグとして非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)・インテグラーゼ阻害剤(INSTI)・プロテアーゼ阻害剤(PI)のいずれかを内服し、6ヶ月以上のウイルス学的抑制が得られた症例が対象となった⁴⁾。主要評価項目は投与24週時点のFDA Snapshot解析によるウイルス学的効果であった。ウイルス学的治療成功率はDTG/ABC/3TC群84%、前治療継続群で88%であり、非劣性が示された。

BIC/TAF/FTCについては、複数のスイッチ試験が行われた。ブーストしたATVまたはDRVを含む前治療からBIC/TAF/FTCへのスイッチ試験(1878試験)では、6ヶ月以上のウイルス学的抑制が得られた患者が対象になった⁵⁾。主要評価項目である48週における血中HIV RNA量が50コピー/mL以上の症例の割合はBIC/TAF/FTC群が2%、前治療継続群が2%であり、非劣性が証明された。1961試験は、EVG/cobi/TAF/FTC・EVG/cobi/TDF/FTC・ATV+rtv+TDF/FTCのいずれかの治療により12週以上のウイルス学的抑制が得られた女性患者が対象となった⁶⁾。主要評価項目である48週における血中HIV RNA量が50コピー/mL以上の症例の割合は、BIC/TAF/FTC群が2%、前治療継続群が2%であり、非劣性が示された。1844試験は、DTG/ABC/3TCからのスイッチ試験である⁷⁾。3ヶ月以上のウイルス学的抑制が得られた患者が対象になった。この試験は、他の多くのスイッチ試験と異なり、二重盲検試験として実施された。スイッチ(BIC/TAF/FTC)群と前治療を継続する(DTG/ABC/3TC)群に1:1で無作為に割り付けられた。主要評価項目はFDA snapshot解析による投与48週における血中HIV RNA量が50コピー/mL以上の症例の割合であった。血中HIV RNA量が50コピー/mL以上の症例の割合はBIC/TAF/FTC群で1%、DTG/ABC/3TC群で1%未満であり、BIC/TAF/FTCの非劣性が示された。患者報告アウトカムを検討した報告では、悪心・嘔吐やめまい・ふらつきといった不快な症状の頻度がDTG/ABC/3TC群と比較するとBIC/TAF/FTC群で有意に少なかった⁸⁾。これらの結果に基づき、BIC/TAF/FTCは切り替え前3ヶ月以上のウイルス学的抑制が得られている症例において国内でも承認が得られた。

RAL(400mg錠・1日2回)を被験薬とした第III相臨床試験にはSWITCHMRK試験がある⁹⁾。LPVベースの治療によりウイルス学的抑制が3ヶ月以上観察された症例が対象となった。RALの非劣性を証明するための二重盲検化試験として計画された。24週におけるウイルス学的治療成功率は、RAL群で84.4%、前治療継続群で90.6%であった。その差(-6.2%)の95%信頼区間(-11.2から-1.3)の上限が0を下回ったため、LPVに対するRALの劣性が示された。過去のウイルス学的治療失敗歴がある症例で、RALにスイッチ後の治療失敗のリスクが高いことが示された。この試験の結果

は、薬剤耐性に対するジェネティックバリアの低い薬剤に変更する時には、過去の治療失敗歴や薬剤耐性獲得の確認の必要性を意味している。RAL（600mg錠・1日1回）については薬剤変更に関する第Ⅲ相臨床試験が実施されていない。添付文書の効能又は効果に関連する使用上の注意では、「ラルテグラビル400mg 1日2回と他の抗HIV薬でウイルス学的抑制が得られているHIV感染患者に使用すること」とされている。変更前のウイルス学的抑制の期間は定められていない。

RPV/TAF/FTCを被験薬とした第Ⅲ相臨床試験は、RPV/TDF/FTCおよびEFV/TDF/FTCからの2つのスイッチ試験（1216試験と1160試験）がある^{10, 11)}。DRV/cobi/TAF/FTCを被験薬とした第Ⅲ相臨床試験は、ブーストしたPIとTDF/FTC配合錠の組み合わせからのスイッチ試験がある¹²⁾。いずれも同一のクラス内スイッチであり、前治療継続群との比較が行われ、非劣性が証明された。

DOR/TDF/3TCを被験薬とした第Ⅲ相臨床試験にはDRIVE-SHIFT試験がある¹³⁾。6ヶ月以上ウイルス学的抑制（血中HIV RNA量が40コピー/mL未満）が維持されている症例が対象となった。前治療としては、ブーストしたPI、もしくはEVG/cobi、またはNNRTIにNRTIを2剤併用した組み合わせが含まれた。無作為割り付け後にDOR/TDF/3TCにスイッチする群（早期スイッチ群）と、24週まで前治療を継続し、24週時にDOR/TDF/3TCにスイッチする群（対照群）に割り付けられた。主要評価項目は、早期スイッチ群の48週および対照群の24週における血中HIV RNA量が50コピー/mL未満の患者の割合であり、両群の治療期間は異なっていた。早期スイッチ群の主要評価項目は90.8%、対照群の主要評価項目は94.6%であり、前治療に対するDOR/TDF/3TCの非劣性が示された。

(2) 2剤療法への変更

薬剤の改善などにより長期にわたって良好な状態を維持できる患者の増加に伴い、NRTIによる長期的な有害事象の軽減や医療費の抑制といった観点から、抗HIV治療を導入と維持の2相に分けるという考え方もでてきている。生涯にわたって3剤併用療法が必要か否かは、現時点では結論は出ていないが重要な検討課題である。2剤療法には、キードラッグ1剤とNRTI 1剤の組み合わせと、キードラッグ2剤の組み合わせがある。初回抗HIV治療として推奨されているDTG/3TCや第Ⅲ相臨床試験でのエビデンスがあるDTG/RPVへの変更は、適切な症例を選択すれば、治療変更の選択肢として十分考慮できる。DTG+3TCについては12の実臨床データの報告を解析したメタアナリシスが発表されている¹⁴⁾ものの、それ以外の2剤療法の実臨床データは限られており¹⁵⁾、特に服薬アドヒアランス不良の症例への有効性は明らかでない。

キードラッグ1剤とNRTI 1剤の組み合わせ

NRTI 1剤とINSTIを併用した組み合わせとしては、DTG/3TCが挙げられる。3剤療法からDTG/3TCにスイッチした第Ⅲ相臨床試験には、現在進行中のTANGO試験がある¹⁶⁾。この試験は、TAFベースの3剤療法により6ヶ月以上ウイルス学的抑制となった症例が対象となり、前治療を継続する群とDTG/3TCの合剤にスイッチする群に1:1に無作為に割り付けられた。ウイルス学的治療失敗歴のある症例や、薬剤耐性の症例、B型肝炎を合併した症例（HBs抗原陽性・血中HBV DNA陽性のいずれかを満たす症例）が除外された。48週後のFDA snapshot解析による血中HIV RNA量50コピー/mL以上の割合は、DTG/3TC群で0.3%、3剤治療継続群で0.5%であり、3剤療法に対するDTG/3TCの非劣性が示された。また、DTG/3TC群で薬剤耐性を獲得した症例は報告されなかった。この結果から、DTG/3TCへの変更はウイルス学的治療失敗歴がなく、DTGと3TCに対して耐性を認めず、B型肝炎合併がない症例については考慮

すべき選択肢である（AI）。DTGと3TCの合剤であるドゥペイト®配合錠が2020年1月に国内で承認され、2020年6月には既治療患者への適応が追加された。適応条件は「ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6か月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA量が50copies/mL未満）が得られており、本剤の有効成分に対する耐性関連変異をもたず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者」である。

NRTI 1剤とPIを併用した組み合わせとしては、ATV+rtv+3TC、DRV+rtv+3TC、LPV/rtv+3TCなどのスイッチ試験の報告がある¹⁷⁻²⁰⁾。TDF、TAF、ABCが使用できない場合など、DRV+rtv+3TCが妥当な選択肢になる可能性がある（CI）。

キードラッグ2剤の組み合わせ

キードラッグ2剤の組み合わせは、臨床試験でエビデンスが示されたものは少ないものの、さまざまな組み合わせが存在する。Ccr30mL/分未満の腎機能低下がある場合、NRTIは用量調整が必要となり、NRTI含有の配合錠は使用できない。臨床の現場では、腎機能低下の他にもさまざまな理由でキードラッグ2剤の組み合わせが選択肢になる可能性がある。

第III相臨床試験が行われたものとして、DTG+RPVへのスイッチ試験（SWORD-1/2試験）がある²¹⁾。この試験は、6か月以上のウイルス学的抑制が得られた患者を対象に、これまでの治療を継続する群とDTG+RPVに変更する群に無作為に割り付けて、48週時点でのウイルス学的治療成功率を比較したものである。48週時点でのウイルス学的治療成功率はどちらの群でも95%であった。これらの結果に基づき、2018年11月に抗HIV薬既治療患者に対して、DTGとRPVの合剤（ジャルカ®配合錠）が日本で承認された。使用上の注意として「ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6か月間以上においてウイルス学的抑制（ヒト免疫不全ウイルス[HIV]-1 RNA量が50copies/mL未満）が得られており、本剤の有効成分に対する耐性変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者に使用すること」と記載されている。この条件に合致する患者では、DTG/RPVへの変更も考慮すべき選択肢の一つである（BI）。なお、RPV単剤（エジュラント®錠）の添付文書の効能または効果に関連する注意では治療経験のないHIV感染患者に使用することと記載されている。

(3) 単剤療法への変更

単剤療法は第2世代INSTIであるDTGや薬物動態学的ブースター併用のPIのいずれにおいても推奨できない（AI）。DTGの単剤療法の評価を目的とした複数のスイッチ試験が報告されている²²⁻²⁸⁾。スイッチした多くの症例でウイルス抑制は持続したものの、治療失敗に伴いインテグラーゼ領域の薬剤耐性変異が容易に出現していた。これらの結果からDTGの単剤療法は推奨できない。薬物動態学的ブースター併用のPIによる単剤療法も、複数のスイッチ試験の報告がある²⁹⁻³³⁾。2016年に報告された13の無作為化比較試験のメタアナリシスでは、3剤療法と比較するとPIの単剤療法で血中HIV RNA量が50コピー/mL以上となるリスクが高かった³⁴⁾。本ガイドラインとしてはPIの単剤療法は推奨しない。

7. 治療変更に関する補足事項

(1) HBV感染

B型肝炎を合併するHIV感染者の場合の抗HIV治療の変更は、初回治療と同様にHIVとHBV双方に抗ウイルス効果のあるテノホビル（TAFもしくはTDF）と、FTCもしくは3TCを含めた組み合わせが原則である（AII）。そのため、B型肝炎を合併する患者（HBs抗原もしくは血中HBV DNA陽性）ではDTG/RPVやDTG/3TC、DRV+rtv+RALなどの2剤療法は使用すべきではない。TAFとTDFの使い分けに関しては第V章を参照。HIV/HBV共感染者での抗HIV療法に関しては第XII章を参照。

キードラッグ2剤による2剤療法は抗HBV活性に欠け、B型肝炎感染の予防効果がない³⁵⁾。これらの組み合わせに変更する場合は、変更前にB型肝炎の抗体価（HBs抗体とHBc抗体）を確認し、B型肝炎急性化のリスクの評価を行い、必要に応じてB型肝炎ワクチンを接種する。

(2) 1クラス以上の薬剤耐性を保有する場合やウイルス学的治療失敗歴がある場合

薬剤耐性変異を保有する症例やウイルス学的治療失敗歴がある症例では、治療変更に後には治療失敗となるリスクが高くなる可能性がある⁹⁾。最近の多くの薬剤変更に関する第III相臨床試験では、このような症例は除外されている。ジェネティックバリアの高いキードラッグを使用した時にNRTIの薬剤耐性変異の保有を許容したスイッチ試験の報告も存在するが^{36, 37)}、このような症例での薬剤変更は慎重に判断し、経験のある専門家に相談することも検討すべきである（BIII）。

(3) ウイルス学的抑制の期間

治療薬変更前のウイルス学的抑制の期間は3～6ヶ月以上とされているが、第III相臨床試験に組み込まれた症例ではより長期の治療が行われていた。例えば、BIC/TAF/FTCを被験薬とした1844試験では切り替え前の抗HIV薬が約1.1年、1878試験では約5.5年投与されていた^{5, 7)}。

ウイルス学的抑制の期間が6ヶ月で十分なのかというクリニカルクエスチョンが存在するが、国内で承認済みの抗HIV薬を被験薬とした第III相臨床試験のうち、切り替え前の抗HIV療法の期間を厳密に規定した試験の報告はない。

文献

1. Iwamoto A, Taira R, Yokomaku Y et al. The HIV care cascade: Japanese perspectives. PLoS One. 12:e0174360. 2017.
2. Miyazaki N, Sugiura W, Gatanaga H et al. The Prevalence of High Antiretroviral Coverage and Viral Suppression in Japan: an Excellent Profile for a Downstream Human Immunodeficiency Virus Care Spectrum. Jpn J Infect Dis. 70:158-60. 2017.
3. Lazarus JV, Safford-Harmon K, Barton SE et al. Beyond viral suppression of HIV - the new quality of life frontier. BMC Med. 14:94. 2016.
4. Trottier B, Lake JE, Logue K et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. Antivir Ther. 22:295-305. 2017.
5. Daar ES, DeJesus E, Ruane P et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 5:e347-56. 2018.
6. Kityo C, Hagins D, Koenig E et al. Switching to Fixed-Dose Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Active-Controlled, Phase 3, Noninferiority Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 82:321-28. 2019.

7. Molina JM, Ward D, Brar I et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 5:e357-65. 2018.
8. Wohl D, Clarke A, Maggiolo F et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Lamivudine. *Patient*. 11:561-73. 2018.
9. Eron JJ, Young B, Cooper DA et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 375:396-407. 2010.
10. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*. 4:e195-204. 2017.
11. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*. 4:e205-13. 2017.
12. Orkin C, Molina JM, Negredo E et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 5:e23-34. 2018.
13. Johnson M, Kumar P, Molina JM et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 81:463-72. 2019.
14. Puneekar Y, Parks D, van Wyk J et al. IS DTG+3TC EFFECTIVE AND SAFE IN CLINICAL PRACTICE? EVIDENCE FROM REAL WORLD DATA. 23rd International AIDS Conference; July 6-10, 2020; Virtual.
15. Greenberg L, Ryom L, Neesgaard B et al. Clinical outcomes of two-drug regimens vs. three-drug regimens in antiretroviral treatment-experienced people living with HIV. *Clin Infect Dis*. 2020. Online ahead of print.
16. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis*. 71:1920-29. 2020.
17. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 15:775-84. 2015.
18. Arribas JR, Girard PM, Landman R et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 15:785-92. 2015.
19. Pulido F, Ribera E, Lagarde M et al. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clin Infect Dis*. 65:2112-18. 2017.
20. Fabbiani M, Gagliardini R, Ciccarelli N et al. Atazanavir/ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother*. 73:1955-64. 2018.
21. Llibre JM, Hung CC, Brinson C et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 391:839-49. 2018.
22. Katlama C, Soulié C, Caby F et al. Dolutegravir as monotherapy in HIV-1-infected individuals with suppressed HIV viraemia. *J Antimicrob Chemother*. 71:2646-50. 2016.
23. Wijting I, Rokx C, Boucher C et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 4:e547-54. 2017.
24. Oldenbuettel C, Wolf E, Ritter A et al. Dolutegravir monotherapy as treatment de-escalation in HIV-infected adults with virological control: DoluMono cohort results. *Antivir Ther*. 22:169-72. 2017.
25. Blanco JL, Rojas J, Paredes R et al. Dolutegravir-based maintenance monotherapy versus dual therapy with lamivudine: a planned 24 week analysis of the DOLAM randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 73:1965-71. 2018.
26. Wijting IEA, Lungu C, Rijnders BJA et al. HIV-1 Resistance Dynamics in Patients With Virologic Failure to Dolutegravir Maintenance Monotherapy. *J Infect Dis*. 218:688-97. 2018.
27. Hocqueloux L, Raffi F, Prazuck T et al. Dolutegravir Monotherapy Versus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine for Virologically

Suppressed People Living With Chronic Human Immunodeficiency Virus Infection: The Randomized Noninferiority MONotherapy of TiviCAY Trial. *Clin Infect Dis*. 69:1498-505. 2019.

28. Braun DL, Turk T, Tschumi F et al. Noninferiority of Simplified Dolutegravir Monotherapy Compared to Continued Combination Antiretroviral Therapy That Was Initiated During Primary Human Immunodeficiency Virus Infection: A Randomized, Controlled, Multisite, Open-label, Noninferiority Trial. *Clin Infect Dis*. 69:1489-97. 2019.
29. Arribas JR, Pulido F, Delgado R et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 40:280-87. 2005.
30. Pulido F, Arribas JR, Delgado R et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 22:F1-9. 2008.
31. Nunes EP, Santini de Oliveira M, Merçon M et al. Monotherapy with Lopinavir/Ritonavir as maintenance after HIV-1 viral suppression: results of a 96-week randomized, controlled, open-label, pilot trial (KalMo study). *HIV Clin Trials*. 10:368-74. 2009.
32. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS*. 24:2365-74. 2010.
33. Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D et al. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother*. 66:1878-85. 2011.
34. Arribas JR, Girard PM, Paton N et al. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. *HIV Med*. 17:358-67. 2016.
35. Gatanaga H, Hayashida T, Tanuma J et al. Prophylactic effect of antiretroviral therapy on hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis*. 56:1812-19. 2013.
36. Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF et al. Switching to bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV. *Clin Infect Dis*. 2020. Online ahead of print.
37. Acosta RK, Willkom M, Andreatta K et al. Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) From Dolutegravir (DTG)+F/TAF or DTG+F/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in the Presence of Pre-existing NRTI Resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 85:363-71. 2020.

VI

ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者での薬剤変更

要約

- 抗HIV療法の効果が十分かどうかを判断する際に最も重要な指標は血中HIV RNA量である。
- ART開始後に血中HIV RNA量が十分に低下しない場合や再上昇する場合には治療失敗である可能性がある。ただし、間欠的な低レベル（20～1,000コピー/mL）の増加（Blip）が観察される場合に、それが治療失敗であるか否かについては結論がでない。
- 血中HIV RNA量のコントロールが不十分な場合（十分に低下しない場合や再上昇する場合）は、薬剤耐性検査を実施する（AII）。同時に、服薬状況を丁寧に問診し正確に把握することが重要である。
- 薬剤耐性検査の結果が薬剤耐性変異による治療失敗と判断される症例では、薬剤耐性検査の結果をもとに治療変更（Salvage治療）を考慮する（AI）。その際には、服薬の実態の把握が重要である。服薬が適切でなかった症例では、その原因を明らかにし、変更薬剤の選択でも考慮に入れる。
- 多剤耐性症例に対してSalvage療法を導入する場合は、有効と考えられる抗HIV薬をできれば3剤、少なくとも2剤用いることが強く望まれる（AI）。

1. 「治療失敗」の定義

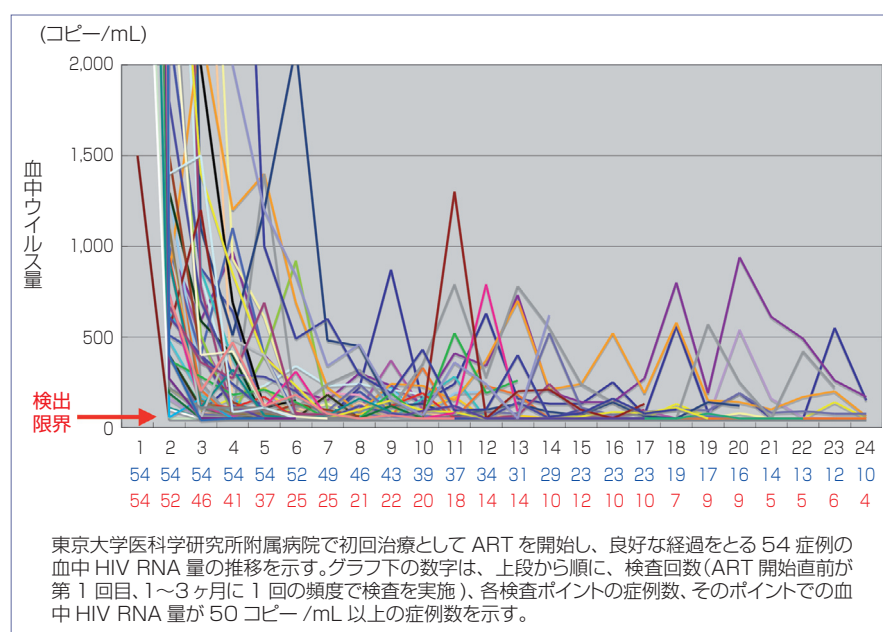
抗HIV療法の効果が不十分かどうかは、ウイルス学的指標（血中HIV RNA量）と免疫学的指標（CD4陽性Tリンパ球数）に基づいて判断する¹⁾。特に重要なのはウイルス学的指標すなわち血中HIV RNA量であり、この値の低下が十分に認められない場合や再上昇する場合には、血中HIV RNA量の変化を2～3回確かめた上で治療薬の変更を考慮する（再上昇の程度によっては1か月後など間隔を狭めての再検査も検討する）。

ARTの治療目標は、一般的には血中HIV RNA量を測定感度（現時点の商業ベースの血中HIV RNA量では20コピー/mL）未満に維持することとされてきた。しかし、図VII-1に示すように、実際のART施行例では毎回の検査において常に20コピー/mL未満を維持する症例ばかりとは限らず、間欠的な低レベルの血中HIV RNA量の増加が少なからず見られる。このような測定感度以上で1,000コピー/mL未満のHIV RNA量の増加は「Blip」と呼ばれている。Blipは血中HIV RNA量のさらなる増加や薬剤耐性変異の出現に結びつくとする報告²⁻⁵⁾と、関連がないとする報告⁶⁻⁸⁾が混在している。これらの報告を総括すると、明確な治療失敗に到る可能性は、Blipの頻度が多い場合か、500～1,000コピー/mLの比較的大きなBlipの場合に高くなる傾向が読み取れる。したがって、Blipの存在は必ずしも「治療失敗」を意味するわけではなく、20～500コピー/mLの比較的小さなBlipが時々みられる程度であれば、服薬率を確認しながら同じ治療の続行を選択して良いと考えられる（このレベルのHIV RNA量では、ウイルスの遺伝子増幅が困難なため薬剤耐性検査が行えないという検査技術上の現実的な問題もある）。しかし、500～1,000コピー/mLの大きなBlipは要注意であり、時に薬剤耐性検査を行い耐性変異の有無を確認する必要がある（図VII-2）。1,000コピー/mL以上の場合は治療失敗である可能性が高いため、早急に薬剤耐性検査を実施

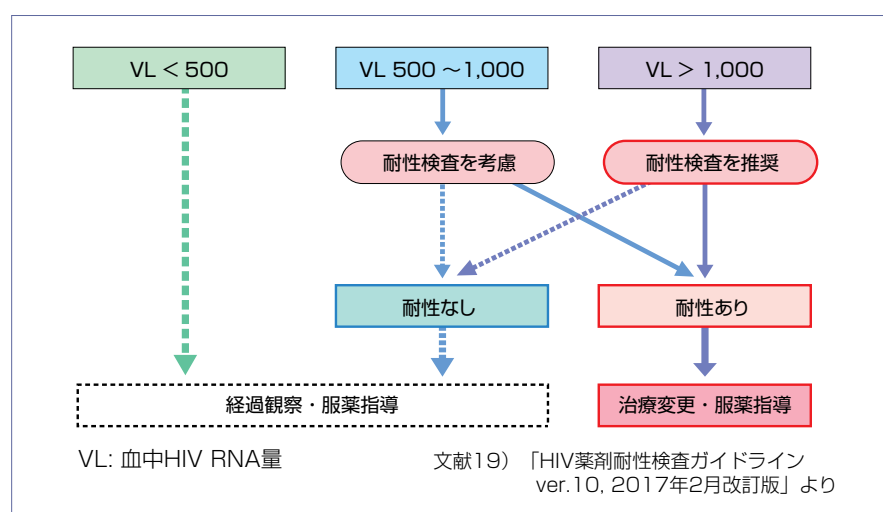
すべきである。薬剤耐性検査（遺伝子型）は保険収載されており外注検査として実施できるが、保険点数が6,000点（60,000円）と高額である点に注意が必要である。なお、2011年版以降のDHHSガイドラインではウイルス学的失敗（virologic failure）を「血中HIV RNA量が200コピー/mL未満を維持できない状態」と定義している⁹⁾。一方、耐性検査に関しては血中HIV RNA量が500コピー/mLを越えた場合に推奨しており、本ガイドラインもそれに準拠した（図VII-2）。

CD4陽性Tリンパ球数（以下、CD4数）は抗HIV療法の開始後、最初の1年間で平均約150/ μ L増加するとされるが、個人差が大きく高齢者ほど増加速度は緩やかである¹⁾。患者によっては治療の早期にCD4数が増加するものの、その後の上昇が鈍化する場合もあるが、その場合、血中HIV RNA量が十分にコントロールされていれば同じ治療を継続して良い。

図VII-1 初回治療「成功」例の血中HIV RNA量の推移



図VII-2 血中HIV RNA量が検出感度以上の時の対応の目安



2. 「治療失敗」の原因

初回治療例で、服薬開始後6ヶ月以上経過しても血中HIV RNA量が200コピー/mL未満にまで低下しない場合や、一旦測定感度付近まで低下した血中HIV RNA量が再び増加する場合、その原因として以下の3点について考慮する必要がある。

(1) 薬剤耐性ウイルスによる感染

細菌と抗菌薬の関係と同様に、抗HIV薬の使用が拡大するにつれて薬剤耐性HIVの増加が懸念されている。耐性HIVに感染した症例に対して、その情報を考慮せずに抗HIV薬を選択しその薬剤に耐性であった場合、十分な抗ウイルス効果は期待できず治療失敗に結びつく。米国で1998年から2004年に診断された感染早期の未治療症例の調査では、19.7%の症例で何らかの薬剤耐性変異を有していたと報告された¹⁰⁾。同様に、ヨーロッパで1996年から2001年に診断されたもののうち、感染早期の症例の13.5%、慢性感染期の症例の8.7%に耐性変異が見られた（ともに未治療症例）¹¹⁾。薬剤耐性HIV株は野生株に比べ増殖スピードが遅く、感染後時間を経るにつれて血中での割合が相対的に低下する。ヨーロッパの報告で慢性感染期の変異率が低いのは、現在の薬剤耐性検査では主要な株しか検出できないため頻度の低下した変異株が検出されなくなるためと考えられる。したがって、感染早期の症例の耐性HIV保有率が、その時点で流行しているHIVのより正確な耐性頻度と言える。わが国の薬剤耐性HIVの頻度に関しては、厚生労働科学研究「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」班で杉浦互研究代表者が行った調査があり、2003年1月～2008年12月の間に診断された未治療2573例の薬剤耐性遺伝子変異保有率は6年間平均すると7.7%である（表VII-1）¹²⁾。薬剤のクラス別では、NRTI関連が5.5%と最も多く、NNRTI関連が0.8%、PI関連が2.5%であった。この調査は感染早期と慢性感染期の症例を併せたものであり、感染早期に限れば耐性変異保有者は数%に達する可能性がある。このような症例では初回ARTに失敗する危険が高くなる。日本国内の全国調査において新規未治療症例における薬剤耐性症例は2018年は4.9%¹³⁾と減少傾向である。

表VII-1 日本の新規感染者における薬剤耐性遺伝子変異保有率（%）*

NRTI		NNRTI		PI	
Any	5.5	Any	0.8	Any	2.5
M41L	0.4	L100I	0.0	L24I	0.0
K65R	0.0	K101E	0.1	D30N	0.2
D67NGE	0.3	K103N	0.6	V32I	0.1
69ins	0.0	V106AM	0.0	M46IL	0.1
K70RE	0.1	V108I	0.0	I47VA	0.1
V75AM	0.1	Y181CIV	0.1	V82AL	0.1
Y115F	0.1	P225H	0.0	I85V	0.2
M184VI	0.5	P236L	0.0	N88DS	0.3
L210W	0.2			L90M	0.2
T215X	3.2				
K219QENR	0.2			総計	7.7%

* 2003年1月～2008年12月の間に日本でHIV感染症と診断された未治療2573例の薬剤耐性遺伝子変異保有率(%)を示す。厚生労働科学研究「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」班のデータ。Hattori et al Antiviral Res. 88: 72, 2010より。

(2) 服薬率

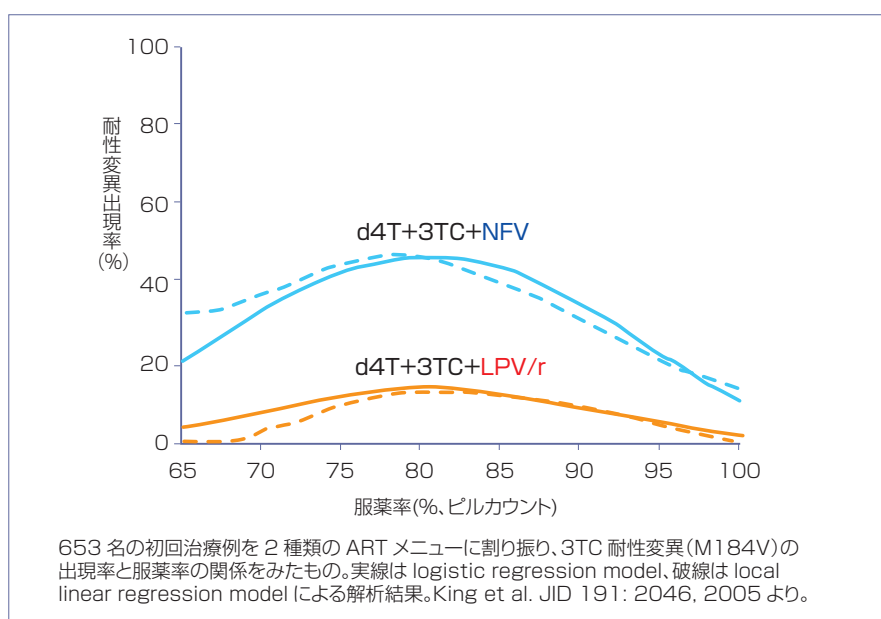
ARTにおける服薬率は、抗HIV治療の成否を分けるきわめて重要な因子であると同時に、その正確な把握がなかなか困難な因子でもある。患者は医師に「服薬忘れ」があることを告げるのに躊躇する場合が多いので、他の職種の医療従事者（看護師、薬剤師、カウンセラーなど）の関与により正確な服薬率の把握に努めなくてはならない。

服薬率が低下し血中薬物濃度が標的トラフ値を下回れば、HIVが再増殖し治療失敗につながるが、同じ治療失敗にも薬剤耐性HIVを伴う場合とそうでない場合の2つのパターンがある。服薬率が軽度低下し抗HIV薬の血中濃度が低下するとHIVが再増殖し、その中に薬剤耐性HIVがある頻度で出現する。この条件下では、不十分ながらも程度抗HIV薬の血中濃度が保たれるので、野生株HIVは増殖できず耐性HIVが選択的に増殖し、患者体内の野生株HIVが耐性HIVに置き換わっていく。一方、服薬率が高度に低下している場合は薬物選択圧がかからないため野生株HIVも増殖が可能で、しかもその増殖スピードは耐性HIVよりも早い。患者体内では野生株HIVが増殖し、耐性HIVはほとんど出現しない。すなわち、軽度の服薬率の低下は耐性HIVの増殖を許し治療失敗となるのに対し、服薬がほとんどできていない場合には野生株HIVの増殖が続き治療無効となる（図VII-3）¹⁴⁾。いずれも治療失敗に見えるが、前者の場合は、服薬指導をして服薬率を向上させても同じ薬剤では耐性HIVのコントロールは困難で、多くは治療変更を余儀なくされるだろう。この場合でも、服薬状況の改善が出来れば、処方変更後に治療効果が期待できる。一方、後者の場合は服薬率の改善が重要であり、服薬率が改善すれば同じ処方のARTで理論的にはコントロールできる。しかし現実には、ART開始前から服薬率の重要性を説明しているにも関わらず、結果として高度に服薬率が低下している症例では、その服薬行動を阻止する要因の解明がなされない限り有効な治療効果は得られないだろう。この服薬率の維持に関しては、厚生労働科研「HIV感染症およびその合併症の課題を克服する研究」班による「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」が参考になる¹⁵⁾。

VII

治療失敗時の薬剤変更

図VII-3 服薬率と薬剤耐性変異出現率との関係



(3) 血中薬物動態

耐性変異がなく服薬率も良好と思われるにもかかわらず血中HIV RNA量のコントロールが不良な症例では、何らかの原因により抗HIV薬の血中濃度が治療目標に達していない可能性について考慮する必要がある。併用している薬剤(抗HIV薬およびその他の薬剤)との相互作用、吸収に影響を与える因子(食事と服用時間の関係、特定の食品、制酸剤)、抗HIV薬の代謝に影響を与える遺伝的背景などがある。詳細は第VIII章の3「抗HIV薬の代謝と薬物相互作用」を参照のこと。

3. 薬剤耐性検査(遺伝子型)の解釈と治療薬の変更

薬剤耐性検査には、ウイルス遺伝子の塩基配列を調べて変異アミノ酸を見つける遺伝子型解析(genotypic assay)と抗ウイルス薬の存在下でウイルスの増殖をみる表現型解析(phenotypic assay)がある。現在日本で保険収載されている耐性検査(HIV-1ジェノタイプ薬剤耐性検査)は遺伝子型解析であり、本ガイドラインでは遺伝子型の耐性検査についてのみ言及する。

(1) 薬剤耐性検査(遺伝子型)の基礎知識

抗HIV薬を内服している(はずの)患者において血中HIV RNA量のコントロールが不良な場合は、薬剤耐性HIVの出現の可能性を念頭におき薬剤耐性検査を行う必要がある。耐性検査により治療失敗の原因を明らかにすることが出来るし、ARTレジメンを変更する際の重要な情報となる。薬剤耐性検査を行う際には、以下の2点を念頭におく必要がある。

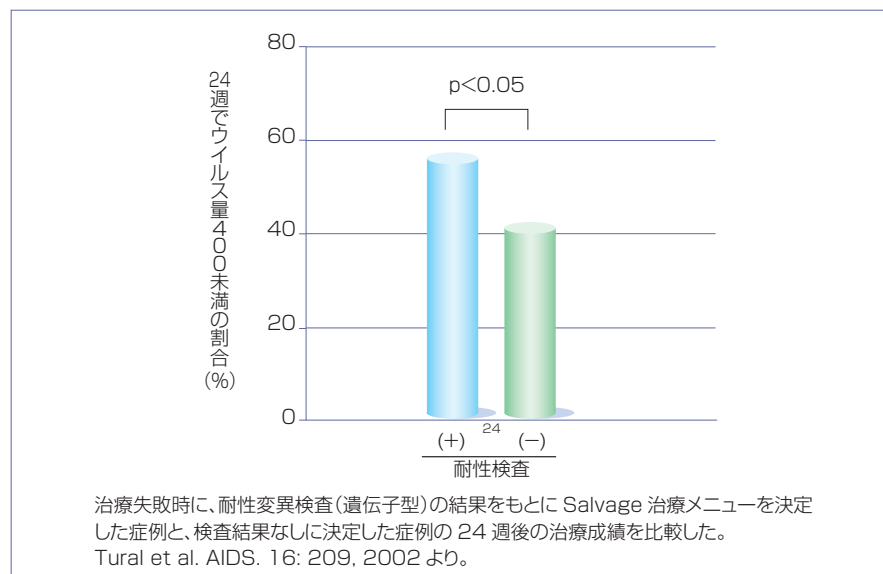
- ・耐性検査は原則として薬剤服用中に実施しなくてはならない
- ・耐性HIVが患者体内のHIVの30%程度以上を占めないと検出されない

耐性HIVを有する患者体内には野生型HIVも共存している。ウイルスの増殖スピードの点から見ると、薬剤の作用部分に変異が生じている耐性株の増殖スピードは、野生型のそれより劣ることが多いため、薬剤中断後には野生型HIVが耐性HIVを凌駕して増殖する。そのため、治療中断後は耐性HIVの頻度は次第に低下していくことになる。耐性検査(遺伝子型)では野生株も耐性株もまとめて遺伝子配列を決定するため、患者体内のHIVのうち耐性HIV株が約30%以上にならないと耐性変異株を検出することができない。そのため、治療中止後、つまり抗HIV薬の血中濃度が低下し野生型の増殖が回復した状態で耐性検査を行い耐性変異が検出されなくとも、本当に耐性を生じていなかったのか、耐性HIVの比率が減少したため検出されなかったのかは判断できない。逆に、血中HIV RNA量がコントロールできていない症例の治療中の検体で耐性変異が検出されない場合は、その患者が薬剤を内服していなかったことが強く疑われる。

(2) 薬剤耐性検査(遺伝子型)の結果に基づく抗HIV療法の変更

治療失敗時に、薬剤耐性検査の結果を参考にして薬剤変更した群と過去の治療歴の情報のみを参考にして薬剤変更した群との比較では、前者で有意に良好な成績が得られており¹⁶⁾(図VII-4)、治療変更を考える際に耐性検査は必須である(AI)。

図VII-4 Salvage治療の効果と耐性検査



耐性検査（遺伝子型）では、HIV逆転写酵素、プロテアーゼ、およびインテグラーゼのどのアミノ酸部位に変異が起きているかという結果が表示される（図VII-5-1）。また、これまでの耐性HIV株の薬剤感受性のデータの蓄積から、これらのアミノ酸変異と各薬剤の耐性の程度の間には図VII-5-2に示すような関係が明らかになっており¹⁷⁾、この情報から耐性検査結果を解釈することになる。以下に耐性変異とその解釈の例をあげる。

- ＜例1＞逆転写酵素の41番のアミノ酸がL（ロイシン）に変異
→ AZTに軽度の耐性、ABC、3TC、TDF、FTCは影響を受けない
- ＜例2＞逆転写酵素の184番のアミノ酸がV（バリン）に変異
→ 3TCとFTCに対しては高度の耐性となるが、AZTとTDFに対してはむしろ感受性が増強する
- ＜例3＞逆転写酵素の103番のアミノ酸がN（アスパラギン）に変異
→ EFVに対して高度耐性、ETR、RPV、DORは影響を受けない
- ＜例4＞プロテアーゼの50番のアミノ酸がL（ロイシン）に変異
→ ATVに高度耐性となるが、LPV/rとDRVに対してはむしろ感受性が増強する

遺伝子型耐性検査のやっかいな点は、アミノ酸変異が蓄積するにつれて個々の変異の耐性を表示した図VII-5-2からだけでは各薬剤の耐性の程度を読み取ることが次第に難しくなることである。特に、NRTI耐性に関連した変異の中には、ある薬剤に対する耐性変異が他の薬剤に対する感受性を増加させるものがあり、その解釈をさらに複雑にさせている。簡便な方法として、種々のアミノ酸変異をもつ臨床分離HIV株の表現型耐性検査の結果がデータベース上で公開されており、それを参照することで遺伝子型耐性検査の結果を表現型（IC₅₀）に置き換えることが出来る（IC₅₀とは、HIVの増殖を50%抑制するのに必要な抗HIV薬の濃度である）。図VII-6に、変異が蓄積すると耐性の程度がどのように変化するかについての一例を示す。図中の数字は、野生株のIC₅₀を1とした場合の患者由来HIV株のIC₅₀の相対比（IC₅₀比）である。したがって1未満であれば感受性が増強していることを示し、1を超えてIC₅₀比が増加するほど薬剤耐性が増すことになる。ただし、NRTIの場合薬物血中濃度よりも細胞内濃度の方が抗ウイルス活性に重要であると考えられ、表現型検査で得られる

■ Major mutation

薬剤投与後最初に出現することが多い変異であり、かつ薬剤感受性に大きく影響を及ぼすもの。

それ以外の耐性変異はminor mutationと呼ばれ、major mutationと組み合わさることにより、耐性レベルを上げる。

RT 領域																																			
codon No			41	62	65	67	69	70	74	75	77	90	98	100	101	103	106	108	115	116	138	151	179	181	184	188	190	210	215	219	221	225	227	230	234
Wild type A.A			M	A	K	D	T	K	L	V	F	V	A	L	K	K	V	V	Y	F	E	Q	V	Y	M	Y	G	L	T	K	H	P	F	M	L
Multi-mRTI	69 insertion complex	L	V			Ins	R																						W	YF	QE				
	151 Complex		V							I	L									Y		M							W	YF	QE				
	TAMs	L				N		R																					W	YF	QE				
NRTIs	ABC			REN					V										F																
	FTC			REN																						V									
	3TC			REN																						VI									
	TDF			REN				E																		VI									
	AZT	L				N		R																					W	YF	QE				
NNRTIs	EFV													I	P	NS	M	I							CI		L	SA					H		L
	ETR											I	G	I	EH	P		I				AGKQ		DFT	CIV			SA							L
	RPV													I	EP							AGKQR		L	CIV			L				Y		C	IL
	DOR																		AIMT								CLH	E					H	CLR	L

PI領域																														
codon No	10	11	16	20	24	32	33	34	36	46	47	48	50	53	54	60	62	63	64	71	73	74	76	82	84	85	88	89	90	93
Wild type A.A	L	V	G	K	L	V	L	E	M	M	I	G	I	F	I	D	I	L	I	A	G	T	L	V	I	I	N	L	L	I
ATV±rtv	IFVC		E	RMI TV	I	I	IFV	Q	ILV	IL		V	L	LY	LVM TA	E	V		LMV	VITL	CSTA			ATFI	V	V	S		M	LM
DRV±rtv		I				I	F				V		V		ML							P	V		V			V		
LPV±rtv	FIRV			MR	I	I	F			IL	VA	V	V	L	VL M TS			P		VT	S		V	AFTS	V				M	
FPV±rtv	FIRV					I				IL	V		V		LVM						S		V	AFST	V				M	

INSTI領域														
codon No	66	74	92	97	118	121	138	140	143	147	148	155	263	
Wild type A.A	T	L	E	T	G	F	E	G	Y	S	Q	N	R	
RAL		M	Q	A		Y	AK	AS	RHC		HKR	H	K	
EVG	IAK		QG	A		Y				G	HKR	H	K	
DTG					R	Y	AKT	AS			HKR	H	K	
BIC					R		K	S			H		K	

2019 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. Top Antivir Med 2019.27(3)をもとに作成。

図VII-5-2 各抗HIV薬における耐性変異の影響の大きさ

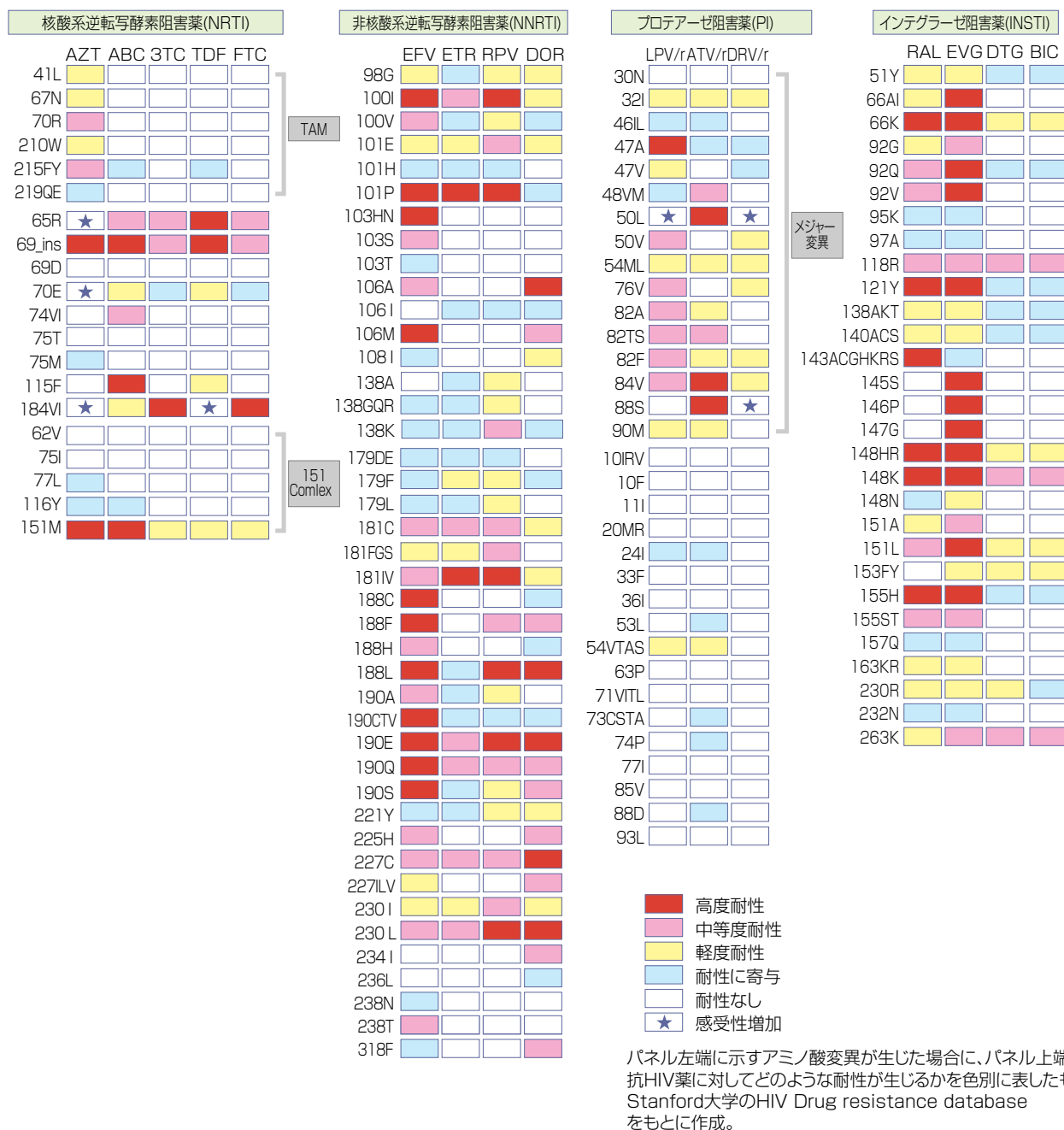


図 VII-6 変異の蓄積による表現型耐性検査結果(IC₅₀ 比)の変化の例

NRTI

	AZT	TDF	ABC	3TC
184V	0.5	0.5	3.1	200
65R	0.5	1.8	2.4	8.7
65R, 184V	0.4	1.2	8.4	200
41L, 215Y	12	1.3	2.0	2.0
41L, 215Y, 184V	6.0	1.1	5.1	200
41L, 215Y, 210W	164	3.1	3.1	2.8
41L, 215Y, 210W, 184V	18	1.6	6.5	200

Stanford大学のHIV Drug resistance databaseをもとに作成(<https://hivdb.stanford.edu/>)。

獲得した変異のパターンから薬剤耐性のレベルを評価する方法に関しては、いくつかの研究グループが独自のアルゴリズムを公開している。

1. スタンフォード薬剤耐性データベース (<https://hivdb.stanford.edu/>)
2. The Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) 薬剤耐性評価 (<http://www.hivfrenchresistance.org/2020/Algo-dec-2020-HIV1.pdf>)
3. Rega Institute in Leuven, Belgium の研究グループが開発したものなどである。これらの中で、比較的簡便で広く用いられているスタンフォード薬剤耐性データベースの使い方について述べる。

- 手順1 <https://hivdb.stanford.edu/>にアクセスする。トップページ右上の「HIVdb Program」をクリックすると、薬剤耐性解析のページに切り替わる。
- 手順2 アミノ酸配列のプルダウンメニューを操作して、どのアミノ酸がどのように変化したかを入力する。
- 手順3 画面右下にある「Analyze」をクリックすると、どの薬剤に耐性でどの薬剤に感受性があるかを表示する結果画面が現れる。

(薬剤耐性検査の詳細については、日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業「国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究」班による「HIV薬剤耐性検査ガイドライン ver.10」¹⁹⁾も参照していただくとよい。
<https://www.hiv-resistance.jp/resistance04.htm>からダウンロード可能)

以上のことを参考に、耐性検査の結果から効果が期待できる複数の抗HIV薬を選択しSalvage治療を行うことになる。抗ウイルス効果を優先させた選択になるので、Salvage治療で選択されるARTレジメンは、同時代における推奨初回レジメンに比べ飲みにくい組み合わせにならざるを得ない。耐性HIVが出現する背景には服薬率の低下が密接に関連しているので、高い服薬率が得られる確信がなければ安易にSalvage治療に変更すべきでない。ただし、新しい世代の薬剤は、有害事象や錠剤数・大きさの観点で服用がより容易となっているものが多いことから、適切な組み合わせを選択することにより服薬率の向上につながられる可能性もある。その判断にはある程度の経験と知識が必要であり、自信を持った選択が出来ない場合は経験豊富な医師と相談しつつ決定するのがよい。

4. 多剤耐性症例に対する Salvage 療法

多剤併用抗HIV療法の臨床導入以前に単剤投与の治療歴がある症例や、度重なる治療失敗によって多剤耐性となった症例には、新規薬剤による治療が必要となる。既存の抗HIV薬に対し多剤耐性を獲得したHIVに対しては、新薬を取り入れたSalvage療法が唯一の治療法であるが、このようなSalvage療法においても複数の有効な薬剤を組み合わせることが肝要で、有効な薬剤を一剤だけ加えた治療を行ってしまうと、薬剤耐性の出現を招いて治療の選択肢を狭める結果となりかねないことに注意を要する。感受性を維持している抗HIV薬の選択肢がほとんどない多剤耐性症例においては、専門医療機関に相談することが望ましい。

DRVは、HIVプロテアーゼの活性中心近傍のアミノ酸主鎖に結合するため、強力な抗HIV作用を示し、耐性発現もしにくいことが明らかになっている^{20, 21)}。更にDRVは他のPIと異なり、HIVプロテアーゼの二量体化を妨げるという作用があることも報告されている²²⁾。試験管内のウイルス実験のみならず、PIに対する主要な耐性変異を獲得した症例に対する臨床試験 (POWER study) においても²³⁾、LPV/r未使用で他

剤による治療経験のある症例に対する臨床試験 (TITAN study) においても²⁴⁾、LPV/r を有意に上回る成績が得られている。しかし、注意しなくてはならないのは、DRV を使った抗HIV療法においても、HIV RNA量をコントロールできない症例が数多く存在するということである。POWER studyの治療成績に影響する因子の解析において、DRV耐性変異の数が増えると、HIV RNA量を検出限界以下にコントロールできる割合が減ってくることが示されている (表VII-2)。DRV耐性変異が1個以下であれば56%の症例で検出限界以下に至っているが、DRV耐性変異が3個以上であれば26%の症例でしか検出限界以下に至っていない。このことはすなわち、効かなくなったPIを漫然と継続投与していると、プロテアーゼ領域に耐性変異が蓄積していき、その後にDRVによるSalvage療法を導入しても、十分な効果をもたらさない可能性を示唆している。また、バックグラウンドの治療薬のうち、有効なものが二つ以上あれば56%の症例で検出限界以下に至っているが、有効なものが一つもない場合、20%の症例でしか検出限界以下に至っていない。このことは、ウイルス学的に失敗した際に、有効な薬剤を一剤だけ加えても十分な効果が得られないことを示しており、Salvage療法には少なくとも二剤以上の有効な薬剤が必要ということである (AI)。従って、既存の治療薬全てが無効になったと考えられる症例に対しては、DRVのみを既存の治療薬と組み合わせるのではなく、ETRやRALも積極的に加え、複数の有効な治療薬を組み合わせないと、DRVの耐性変異の数を増やすだけといった益々選択肢を狭めるだけの治療になりかねない。

ETRは、EFVとNVPに対し高度耐性を賦与する逆転写酵素のK103N変異を持つHIV-1に対しても有効性が期待できるNNRTIで、多剤耐性症例に対する臨床試験 (DUET-1, 2 study) においてもその有用性が確認されている^{25, 26)}。DUET studyの治療成績に影響する因子の解析においては、バックグラウンドの治療薬のうち有効なものがないか一つの場合、ETRの有無が大きく影響し、バックグラウンドの有効薬が二つまでは、有効薬が多い方が治療成績が良いが、バックグラウンドの有効薬が三つ以上あっても治療成績はあまり変わらなかった (図VII-7)。ただし、NNRTI耐性を持つ患者を、ETRと2剤のNRTI、PIと2剤のNRTI、の2群に分けた臨床試験では、ETR群の治療成績が劣っており、NNRTI耐性を持つ患者にはETRと2剤のNRTIだけでは

表VII-2 VL <50コピー/mLに至った割合 (POWER study)

	DRV/r		Control PI		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Enfuvirtide使用の有無					
有, naïve	36	21 (58%)	35	4 (11%)	<0.0001
有,non-naïve	13	2 (15%)	15	1 (7%)	0.5
無	61	27 (44%)	70	7 (10%)	<0.0001
Primary PI mutations at Base Line					
≤1	9	6 (67%)	16	3 (19%)	0.02
2	46	20 (44%)	31	5 (17%)	0.02
≥3	55	24 (44%)	74	4 (5%)	<0.0001
DRV-associated mutations* at Base Line					
≤1	50	28 (56%)	53	9 (17%)	<0.0001
2	33	15 (46%)	30	2 (7%)	0.0004
≥3	27	7 (26%)	36	1 (3%)	0.006
Active ARVs in Optimised Background Regimen					
0	25	5 (20%)	18	0 (0%)	0.04
1	34	17 (50%)	40	1 (3%)	<0.0001
≥2	48	27 (56%)	60	10 (17%)	<0.0001

(*DRV耐性変異: 11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 54L/M, 73S, 76V, 84V, 89V)
Clotet et al. Lancet. 369: 1169-1178, 2007より。

なく、更に有効な治療薬が必要と考えられる²⁷⁾。RALは、初めて承認されたインテグラーゼ阻害剤であるが、その耐性症例に対する有用性はBENCHMRK studyで確認されている^{28,29)}。治療成績に影響する因子の解析では、DRV・ENFとの併用、特に両方併用すると治療効果が著しくあがっていた(図VII-8)。これらの解析結果は、Salvage療法においては、新規薬剤を一剤ずつ加えるのではなく、少なくとも二剤、できれば三剤を同時に導入すべきことを示している。実際に、多剤耐性症例に対して、DRV・ETR・RALを同時に併用したTRIO studyでは、90%の患者でVLが検出限界以下になっており、未治療患者にARTを導入した際とほぼ変わらない治療成績が得られている³⁰⁾。

DTGは、未治療患者に対して強力な抗HIV-1効果を示すが^{31,32)}、そのみならず、既治療患者に対しても有効性が示されている^{33,35)}。特に、VIKING-3 study³⁴⁾において、インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者に対しても、投与量を倍にすること(50mg 1日1回投与 → 50mg 1日2回投与)により有効性が示されており、今後の多剤耐性症例における治療への応用にも有望である。

MVCは初めて承認されたCCR5阻害剤であるが、そのメカニズムからCCR5指向性HIV-1にのみ有効でCXCR4指向性HIV-1には無効であるため、tropism assay等によりCCR5指向性HIV-1にのみ感染していることを確認のうえ、使用すべき薬剤である³⁵⁾。

図 VII-7 VL <50 コピー /mL に至った割合(DUET-1&2 study)

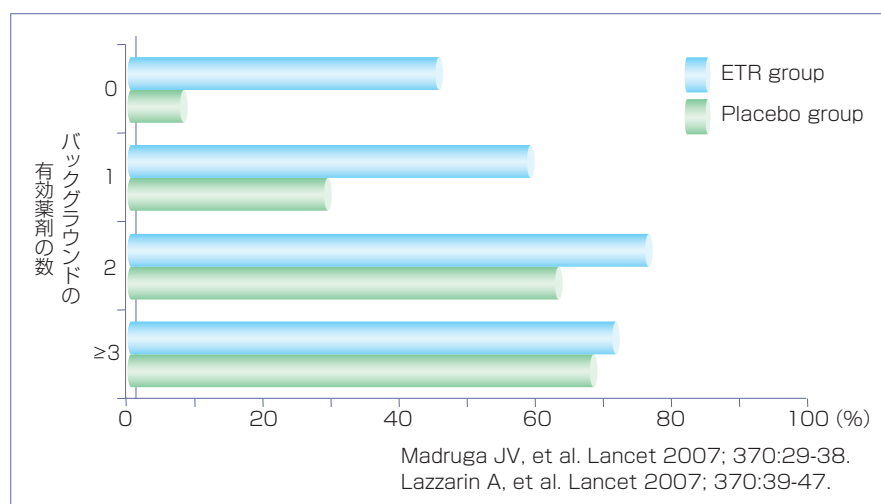
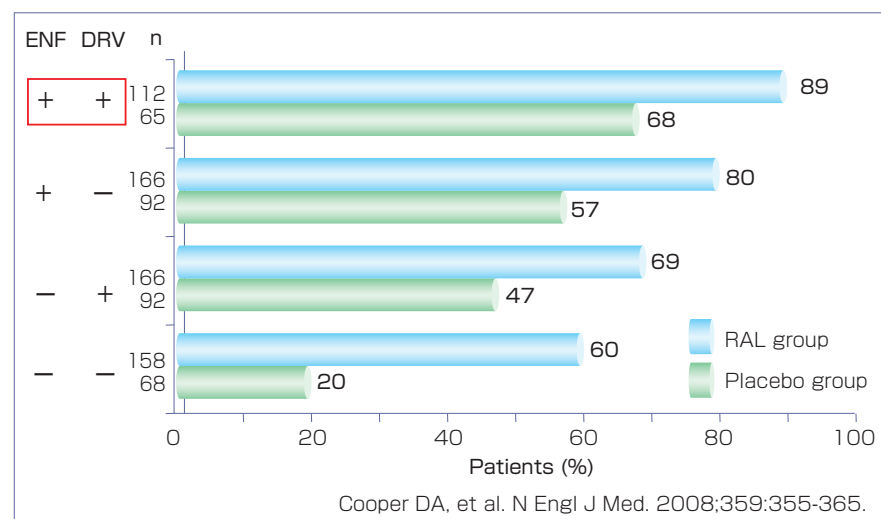


図 VII-8 VL<50 コピー /mL に至った割合(BENCHMRK-1&2 study)



日本国内でHIV薬剤耐性遺伝子検査を行っている一部の施設で、指向性遺伝子検査が可能である。指向性検査の詳細については、「国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究」班による「HIV薬剤耐性検査ガイドラインver.10」¹⁹⁾も参照して頂きたい。

文献

1. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS*. 15:1369-77.2001.
2. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 293: 817-29, 2005
3. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS*. 16: 2035-41, 2002.
4. Martinez V, Marcelin AG, Morini JP, et al. HIV-1 intermittent viraemia in patients treated by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS*. 19: 1065-9, 2005.
5. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA*. 286: 171-9, 2001.
6. Karlsson AC, Younger SR, Martin JN, et al. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS*. 18: 981-9, 2004.
7. Hermankova M, Ray SC, Ruff C, et al. HIV-1 drug resistance profiles in children and adults with viral load of <50 copies/ml receiving combination therapy. *JAMA*. 286: 196-20, 2001.
8. Masquelier B, Pereira E, Peytavin G, et al. Intermittent viremia during first-line, protease inhibitors-containing therapy: significance and relationship with drug resistance. *J Clin Virol*. 33: 75-8, 2005.
9. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (米国DHHS、Feb. 24, 2021)
<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
10. Charles H, Eron J., Fiscus S., et al. Transmitted HIV Resistance among Patients with Acute and Recent HIV Infection in North Carolina: Report of 102 Cases. 12th CROI abstract #673, 2005.
11. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G. et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis*. 192: 958-66, 2005.
12. Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, et al. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res*. 88: 72-9, 2010.
13. 蜂谷敦子、佐藤おおり、豊嶋崇徳ら. 国内新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIV-1の動向. *日本エイズ学会誌*. 21:465, 2019.
14. King MS, Bernstein BM, Walmsley SL, et al. Baseline HIV-1 RNA level and CD4 cell count predict time to loss of virologic response to nelfinavir, but not lopinavir/ritonavir, in antiretroviral therapy-naïve patients. *J Infect Dis*. 190: 280-4, 2004.
15. HIV診療における外来チーム医療マニュアル改訂第2版（厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班）：<http://www.haart-support.jp/manual/index.htm>
16. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*. 16: 209-18, 2002.
17. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database (<https://hivdb.stanford.edu/>)
18. R. Stryker, S. Brun, M. King, et al. Kaletra (ABT-378/ritonavir) in Antiretroviral-naïve HIV+ Patients: Follow-up Beyond Two Years and Viral Load Suppression Below 3 Copies/m. 5TH INTERNATIONAL CONGRESS ON DRUG THERAPY IN HIV INFECTION, 2000.
19. HIV薬剤耐性検査ガイドラインver.10（日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業「国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究」班）：<http://www.hiv-resistance.jp/resistance04.htm>
20. Koh Y, Nakata H, Maeda K, et al. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 47; 3123-9, 2003.
21. Meyer SD, Azijn H, Surleraux D, et al. TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother*. 49; 2314-21, 2005.
22. Koh Y, Matsumi S, Das D, et al. Potent inhibition of HIV-1 replication by novel non-peptidyl small molecule inhibitors of protease dimerization. *J. Biol. Chem*. 39; 28709-20, 2007.

23. Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomized trials. *Lancet* 369; 1169-78, 2007.
24. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomized controlled phase III trial. *Lancet* 370; 49-58, 2007.
25. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 370; 29-38, 2007.
26. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, J et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 370; 39-48, 2007.
27. Woodfall B, Vingerhoets J, Peeters M, et al. Impact of NNRTI and NRTI resistance on the response to the regimen of TMC125 plus two NRTIs in Study TMC125-C227. *Int Cong Drug Therapy*, Nov. 12-16, 2006. Vol.8. Abstract PL5.6.
28. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized Background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 359;339-54, 2008.
29. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analysis of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 359;355-65, 2008.
30. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis.* 49;1441-9. 2009
31. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomized, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 381;735-43, 2013.
32. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 369;1807-18, 2013.
33. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomized, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.* 382;700-8, 2014.
34. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in antiretroviral experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis.* 210;354-62, 2014.
35. Mayer H, van der Ryst E, Saag M, et al. Safety and efficacy of maraviroc, a novel CCR5 antagonist, when used in combination with optimized background therapy for the treatment of antiretroviral-experienced subjects infected with dual/mixed-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b exploratory trial. 16th IAC Abstract THLB0215, 2006.

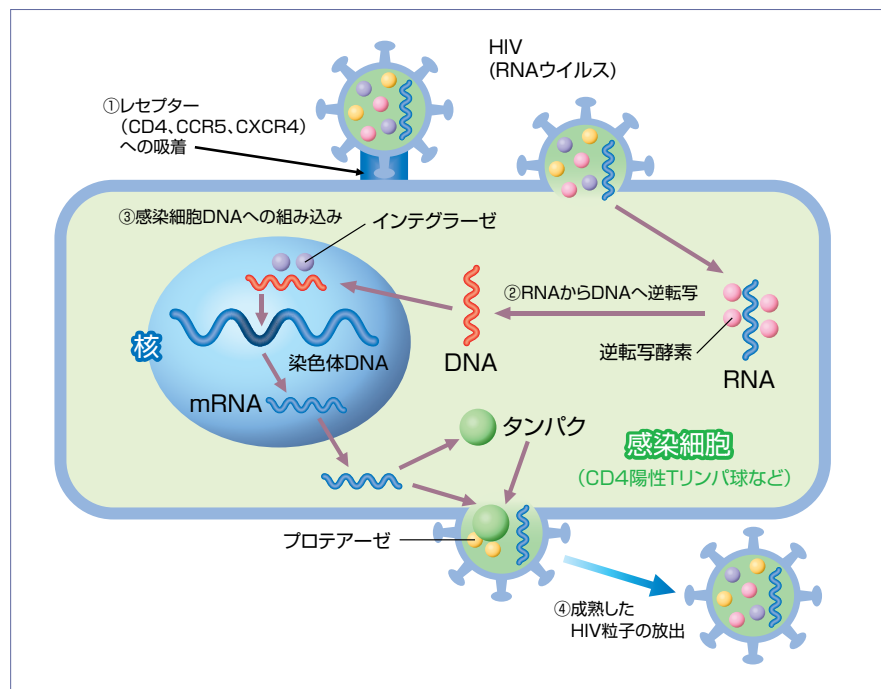
1. 抗HIV薬の作用機序

(1) HIVの増殖サイクル

HIVはRNAウイルスである。HIV粒子はレセプターを介して宿主細胞（主にCD4陽性Tリンパ球とマクロファージ）に侵入し、宿主細胞内でHIV自身の逆転写酵素によってRNAからDNAに逆転写される。逆転写されたDNAは宿主細胞の核内でHIV自身のインテグラーゼによって宿主DNAに組み込まれる。転写・翻訳を経て複合タンパクが形成され、最後にこの複合タンパクがHIV自身のプロテアーゼ（タンパク分解酵素）により切断されてHIVの機能的タンパクが完成する。HIVのRNAとタンパクが合わさってウイルスを構成し宿主細胞膜から出芽することにより新たなHIV粒子が形成される（図VIII-1）。

HIVの増殖サイクルを中断させる薬剤はすべて抗HIV作用を持つことになるが、正常細胞の増殖に必須のステップ（転写・翻訳など）に影響を与える薬剤は治療薬として使用することはできない。前述の増殖サイクル中で、阻害しても正常の細胞増殖に理論上影響を与えないステップとしては、①HIV粒子と細胞表面レセプターとの結合・膜融合、②逆転写、③逆転写産物の宿主DNAへの組み込み、④プロテアーゼによる切断が挙げられる。②のステップを阻害する逆転写酵素阻害剤は、さらに核酸系逆転写酵素阻害剤と非核酸系逆転写酵素阻害剤に大別される。

図VIII-1 HIVの増殖サイクル



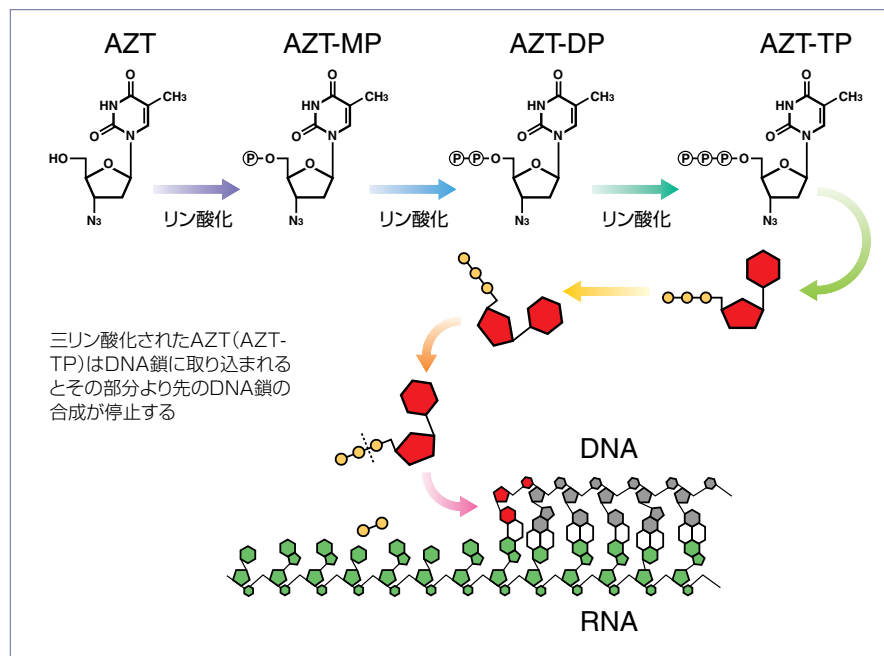
(2) 核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤は、五炭糖の3'部分の水酸基を欠いた修飾ヌクレオシドである。本系統の薬剤は細胞内でリン酸化酵素によりリン酸基が付加され活性型であるヌクレオチド型となる。これが逆転写酵素により伸張しつつあるHIV

のDNA鎖内に正常のヌクレオチドの代わりに組み込まれるが、五炭糖の3'部分の水酸基を欠いているため、次に結合すべきヌクレオチドが結合できなくなり、ウイルスDNAはそれ以上伸長することができなくなる。ジドブジン（AZT）を例として作用機序の模式図を示す（図VIII-2）¹⁾。2021年3月現在、ジドブジン（Zidovudine: AZT (ZDV)、商品名レトロビル®）、ラミブジン（Lamivudine: 3TC、商品名エピビル®）、アバカビル（Abacavir: ABC、商品名ザイアジェン®）、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（Tenofovir disoproxil fumarate: TDF、商品名ビリアード®）、エムトリシタビン（Emtricitabine: FTC、商品名エムトリバ®）が国内において承認されている。核酸系逆転写酵素阻害剤の配合剤としては、ジドブジン／ラミブジンの合剤（商品名コンビビル®）、アバカビル／ラミブジンの合剤（商品名 先発品エブジコム®、後発品 ラバミコム®）、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩／エムトリシタビンの合剤（商品名 ツルバダ®）、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩（Tenofovir alafenamide fumarate: TAF）／エムトリシタビンの合剤（商品名 デシコビ®）が承認されている。TDF、TAF共にテノホビル（Tenofovir: TFV）のプロドラッグではあるが、TAFはTDFと比較して効率的に標的細胞内に移行するため、低用量でTDFと同等の抗HIV活性を示す。

宿主のミトコンドリアDNA合成を担当するDNAポリメラーゼ γ は、核酸系逆転写酵素阻害剤を基質として取り込む傾向を持つので、本薬剤によりミトコンドリアの増殖が障害されることがある。核酸系逆転写酵素阻害剤の副作用である貧血や末梢神経障害・乳酸アシドーシスは、ミトコンドリア障害によるものと考えられている。なお、TDFおよびTAFは、ヌクレオシドがすでに1リン酸化された修飾ヌクレオチド構造を持ち、同様に逆転写酵素阻害作用を有する。構造から厳密にはヌクレオチド系に属するが便宜上、本薬剤も核酸系逆転写酵素阻害剤に分類されている。

図VIII-2 ジドブジン(AZT)の作用機序



(3) 非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)

自然界に存在する物質や合成化合物の中には、上記とは異なるメカニズムで逆転写酵素阻害活性を持つものがある。化学構造や作用機序に共通点があり、一括して非核酸系逆転写酵素阻害剤と呼ばれている。本系統の薬剤はヌクレオシドの基本骨格を持たず、逆転写酵素の活性中心の近傍に結合してアロステリックに酵素活性を

阻害するという共通の特徴がある。2021年3月現在、ネビラピン (Nevirapine: NVP, 商品名ビラミューン®)、エファビレンツ (Efavirenz: EFV, 商品名ストックリン®)、エトラビリン (Etravirine: ETR, 商品名インテレンス®)、リルピビリン (Rilpivirine: RPV, 商品名エジュラント®)、ドラビリン (Doravirine: DOR, 商品名ピフェルトロ®) が承認されている。2018年8月にリルピビリン／テノホビルアラフェナミドフマル酸塩／エムトリシタビンの合剤 (商品名オデフシィ®) が承認された。NVP, EFVの化学構造は異なるが、逆転写酵素に結合する部位はほぼ同じである。そのため1つの薬剤に対して耐性を獲得したHIVは、他の薬剤に対しても交叉耐性を示すことが多い。一方、ETRは既存の非核酸系逆転写酵素阻害剤と交叉耐性が少ない。これはETRの構造がflexibilityを有しているために、HIV-1の逆転写酵素に複数箇所では結合し、その活性を阻害するためであるとされている²⁾。RPVは、ETRと同様にジアリルピリジン誘導体である。2020年1月に承認されたDORは、既知の非核酸系逆転写酵素阻害剤の主な耐性変異部位であるK103およびY181における変異の影響を受けにくい構造を有している。そのため、非核酸系逆転写酵素阻害剤耐性ウイルスに対して高い活性を示す新規非核酸系逆転写酵素阻害剤であり、核酸系逆転写酵素阻害剤2剤と併用して、1日1回の経口投与で食事の有無に関わらず使用できる。

(4) プロテアーゼ阻害剤 (PI)

HIVの機能タンパクは、まず複合タンパクとして産生され、HIV自身のプロテアーゼによって特定の部位で切断されてはじめて機能を発揮する。プロテアーゼ阻害剤は、プロテアーゼの酵素活性部位に結合し、その活性を消失させる。その結果ウイルスは完成型となれず、感染力を失う。2021年3月現在、リトナビル (Ritonavir: rtv, 商品名ノービア®)、ロピナビル／リトナビル配合剤 (Lopinavir/Ritonavir: LPV/rtv, 商品名カレトラ®)、アタザナビル (Atazanavir: ATV, 商品名レイアタッツ®)、ホスアンブレナビル (Fosamprenavir: FPV, 商品名レクシヴァ®)、ダルナビル (Darunavir: DRV, 商品名プリジスタ®, プリジスタナイーブ®) およびダルナビルとブースターであるコビススタット (Cobicistat: cobi) との合剤 (Darunavir/Cobicistat: PCX, 商品名プレジコビックス®) が承認されている。2019年6月にはダルナビル／コビススタット／テノホビルアラフェナミドフマル酸塩／エムトリシタビンの合剤 (商品名シムツーザ®) が承認された。

プロテアーゼ阻害剤には吸収の悪い薬剤や、溶解性や溶出性を高めるために比較的多めの添加物を使用した薬剤がある。服用すべき錠剤の数が多いものもあるが、近年発売された薬剤の1回服用量は比較的小さいものが多く、1回の総服用量も減少傾向にある。プロテアーゼ阻害剤の多くは肝臓や小腸粘膜にあるCYP3A4などの代謝酵素の活性を抑制し、他の薬剤の血中濃度に大きな影響を及ぼす。このため、プロテアーゼ阻害剤を含むARTを行う際には、患者の服用しているすべての薬剤を (健康食品を含め) 把握する必要がある。

(5) インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)

HIVインテグラーゼは、HIV遺伝子にコードされたウイルス複製に必要な酵素であり、インテグラーゼ阻害剤は、HIVインテグラーゼの触媒活性を阻害する³⁾。インテグラーゼはHIVの複製に欠かせない酵素の一つとされ、HIV遺伝子断端を組み込み反応の基質として活性化処理する3'プロセッシング活性と組み込み酵素活性の、少なくとも2つの酵素活性があるとされている⁴⁾。2021年3月現在、ラルテグラビル (Raltegravir: RAL, 商品名アイセントレス®)、エルビテグラビル (Elvitegravir: EVG)、

ドルテグラビル (Dolutegravir: DTG)、ビクテグラビル (Bictegravir: BIC) が使用可能である。EVGはTDF、FTCならびにEVGの血中濃度を上昇させる働きを持つコビシスタット (Cobicistat: cobi) の4剤による合剤 (商品名スタリビルド®) が承認されていたが、2016年6月にTDFをTAFに変更した合剤 (商品名ゲンボイヤ®) が承認された。2019年3月には新規化合物であるBICとTAFおよびFTCの合剤 (商品名ビクタルビ®) が承認された。

DTGはドルテグラビル単剤 (商品名テビケイ®)、ドルテグラビル／アバカビル／ラミブジンの合剤 (商品名トリメク®) に加え、2018年11月にドルテグラビル／リルピビリンの合剤 (商品名ジャルカ®) が承認された。また、2020年1月に長期服用に伴う副作用軽減等の回避として、2剤併用療法のドルテグラビルとラミブジンの合剤 (商品名ドウベイト®) が承認された。

(6) 侵入阻害剤 (CCR5阻害剤)

CCR5阻害剤は、HIVが細胞に侵入する際に利用する補受容体のC-Cケモカイン受容体5 (C-C chemokine receptor 5: CCR5) を阻害する薬剤である。HIV-1がCD4陽性細胞に侵入する際、まずHIV-1エンベロープ糖蛋白のgp120がCD4と結合する。続いて、gp120-CD4複合体がCD4陽性細胞の細胞膜上にあるヒトケモカイン受容体のCCR5またはCXCR4に選択的に結合し、それによってHIV-1エンベロープ糖蛋白のgp41の反応を引き起こす。その結果、HIV-1エンベロープとCD4陽性細胞の細胞膜が融合し、HIV-1内容物がCD4陽性細胞に侵入する。CCR5阻害剤はCCR5に選択的に結合してその立体構造を変化させ、gp120-CD4複合体とCCR5の結合を阻害することで、CCR5指向性HIV-1の細胞内への侵入を阻害する。2021年3月現在、マラビロク (Maraviroc: MVC, 商品名シーエルセントリ®) が承認されている。MVCはCXCR4指向性およびCCR5/CXCR4二重指向性HIV-1の細胞内への侵入は阻害しない⁵⁾。従って、患者の持つウイルスの指向性を検査したうえで使用する必要がある。

2. 抗HIV薬の投与量・投与方法

抗HIV薬は単剤投与を行わず、3剤以上の併用療法が原則である (例外：母子感染予防の際のジドブジン投与など)。表VIII-1-1からVIII-1-5に示した用法・用量は成人に併用療法を行う際の標準的なものであるが、腎機能障害・肝機能障害のある場合には減量が必要となる場合がある。PI2剤あるいはPIとNNRTIの併用を行う場合、組合せによっては相互作用のため投与量の調節が必要となる。特にrtvは他のPIの代謝を遅らせる作用が強く、rtvを併用する事によりPIの1日1回または2回投与が可能となる。標準的な経口剤以外に、薬剤によっては液状製剤があり、小児への投与の際や意識障害時の経管投与にも有用である。本邦で承認されている液剤はLPV/rtv合剤のみである。治療上、国内承認薬以外の剤形の製剤が必要な場合には、ジドブジン注射薬およびシロップ、ラミブジン液剤、アバカビル液剤、ネビラピン液剤、ラルテグラビルチュアブルが、厚生労働省エイズ治療薬研究班 (<https://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhlw/portal>) から入手可能である。

表VIII-1-1 抗HIV薬の用法・用量(NRTI)

逆転写酵素阻害剤

商品名	一般名	略名		含有量	用法・用量	食事の影響
レトロビル	ジドブジン	AZT (ZDV)		100mg	500～600mgを 2～6回に分けて投与	なし
エピビル	ラミブジン	3TC		150mg 300mg	300mg/分1または 300mg/分2	なし
エムトリバ	エムトリシタビン	FTC		200mg	200mg/分1	なし
ザイアジェン	アバカビル 硫酸塩	ABC		300mg	600mg/分2	なし
コンビビル	ジドブジン +ラミブジン	AZT/3TC (CBV)		AZT 300mg/ 3TC 150mg	2錠/分2	なし
エプジコム	アバカビル +ラミブジン	EPZ		ABC 600mg/ 3TC 300mg	1錠/分1	なし
ラバミコム	アバカビル +ラミブジン	EPZ		ABC 600mg/ 3TC 300mg	1錠/分1	なし
ビリアード	テノホビル ジプロキシル フマル酸塩	TDF		300mg	300mg/分1	なし
ツルバダ	テノホビルジプロ キシルフマル酸塩 +エムトリシタビン	TVD		TDF 300mg/ FTC 200mg	1錠/分1	なし
デシコビ	テノホビルアラフェ ナミドフマル酸塩 +エムトリシタビン	DVY	 	TAF 10mg/ FTC 200mg TAF 25mg/ FTC 200mg	1錠/分1	なし

表VIII-1-2 抗HIV薬の用法・用量(NNRTI)

逆転写酵素阻害剤

商品名	一般名	略名		含有量	用法・用量	食事の影響
ピラミューン	ネビラピン	NVP		200mg	400mg/分2	なし
ストックリン	エファビレンツ	EFV		200mg(錠) 600mg(錠)	600mg/分1	なし
インテレンス	エトラビルン	ETR		100mg	400mg/分2	食後
エジュラント	リルピビルン 塩酸塩	RPV		25mg	25mg/分1	食中・食直後
ピフェルトロ	ドラビルン	DOR		100mg	100mg/分1	なし

生物学的利用率	血漿中半減期	細胞内半減期	CYPへの影響	備考
60%	1.1h	7h	なし	「重度」腎障害(Ccr<15mL/min)の場合、または透析実施後に投与する場合:100mg1日3回または300mg1日1回
86%	5-7h	18-22h	なし	Ccr(mL/min)30-49:150mg24時間ごと、15-29:150mgを1回その後100mgを24時間ごと、5-14:150mgを1回その後50mgを24時間ごと、<5:50mgを1回その後25mgを24時間ごと、透析日に投与する場合は透析後投与
92%	10h	>20h	なし	Ccr(mL/min)30-49:200mgを2日に1回、15-29:200mgを3日に1回、<15:200mgを4日に1回、透析日に投与する場合は透析後投与
83%	1.5h	12-26h	なし	腎機能障害の場合:用量調節は不要
—	—	—	なし	Ccr<50mL/min:推奨しない
—	—	—	なし	Ccr<50mL/min:推奨しない
—	—	—	なし	Ccr<50mL/min:推奨しない。エプジコム®の後発医薬品
空腹時25% 高脂肪食 摂取時39%	17h	>60h	なし	Ccr(mL/min)30-49:300mg48時間ごと、10-29:300mg週2回、末期腎疾患:300mg7日ごと、透析日に投与する場合は透析後投与
—	—	—	なし	Ccr(mL/min)30-49:1錠48時間ごと、<30:推奨しない
—	—	—	CYP3Aの基質	リトナビル又はコビスタットと併用する場合(LT錠):TAF 10mg/FTC 200mg リトナビル又はコビスタットと併用しない場合(HT錠):TAF 25mg/FTC 200mg 投与開始時:Ccr≥30mL/min以上であることを確認

生物学的利用率	血漿中半減期	細胞内半減期	CYPへの影響	備考
>90%	25-30h	—	CYP450の基質、3A誘導	中等度の肝障害患者(Child-Pugh分類B)、重度の肝障害患者(Child-Pugh分類C)には本剤を投与しない
No Data	40-55h	—	CYP2B6、3A4で代謝 CYP3A4の誘導、阻害 CYP2B6・2C19の誘導	高脂肪食摂取後、本剤1200mgを単回投与したとき、bioavailabilityは50%上昇 肝機能障害患者に対する推奨用量なし。慎重に投与
—	41±20h	—	CYP3A4、2C9、2C19の基質 3A4の誘導 2C9、2C19の阻害	本剤100mgを空腹時に経口投与したときの曝露量(AUC _{last})は食後投与に比較して51%減少。軽食後と標準食後の服用に薬剤の吸収の差はない Child-Pugh分類AまたはBの場合、用量調節不要。Child-Pugh分類Cの患者に関する検討は行われていない
—	50h	—	CYP3A4の基質	胃内のpH上昇により吸収が低下するため、プロトンポンプインヒビターは併用禁忌、H ₂ 受容体拮抗剤は併用注意 Child-Pugh分類AまたはBの場合、用量調節不要 Child-Pugh分類Cの患者に関する検討は行われていない
64%	15h	—	CYP3Aの基質	リファブチンと併用投与する場合は、100mgを約12時間の間隔を空けて1日2回に増量する。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、100mgを1日1回に減量する。 Child-Pugh分類AまたはBの場合、用量調節不要 Child-Pugh分類Cの患者に関する検討は行われていない

表VIII-1-3 抗HIV薬の用法・用量(PI)

プロテアーゼ阻害剤

商品名	一般名	略名		含有量	用法・用量	食事の影響
ノービア	リトナビル	RTV		100mg	1200mg/分2	食後
レクシヴァ	ホスアンプレナビルカルシウム水和物	FPV		700mg	FPV1400mg+ RTV200mg/分2* FPV1400mg+ RTV200mg/分1 FPV1400mg+ RTV100mg/分1 FPV2800mg/分2	なし
カレトラ	ロピナビル+リトナビル	LPV/ RTV		LPV 200mg/ RTV 50mg	4錠/分2 4錠/分1	なし
レイアタツツ	硫酸アタザナビル	ATV		200mg(Cap) 150mg(Cap)	ATV300mg+ RTV100mg/分1 ATV400mg/分1	食中 食直後
ブリジスタ	ダルナビル エタノール付加物	DRV		600mg	DRV1200mg +RTV200mg/分2	食中 食直後
ブリジスタナイーブ				800mg	DRV800mg +RTV100mg/分1	
ブレジコビックス	ダルナビルエタノール付加物+コビスタット	PCX		DRV 800mg/ cobi 150mg	1錠/分1	食中 食直後

VIII

生物学的利用率	血漿中半減期	代謝・排泄	CYPへの影響	備考
No Data	3-5h	糞中:86.4% 尿中:11.3%	CYP3A4>2D6の基質 強力な3A4、2D6の阻害作用あり	平均的な食事(857kcal、カロリーの37%が脂肪由来)や高脂肪食(907kcal、カロリーの52%が脂肪由来)の摂取後にリトナビル錠剤100mgを単回投与したところ、空腹時投与と比較してリトナビルのAUCとC _{max} は平均20~23%低下した 副作用を軽減するため、食後の服薬が望ましい 肝機能障害患者に対する投与については他のPIの項を参照
No Data	7.7h(APV)	糞中:75% 尿中:14.3% (APV)	APVはCYP3A4の基質、阻害、誘導	*:PIの投与経験がある患者はFPV1400mg+RTV200mg/分2のみ適応 PIの投与経験がない患者 Child-Pugh分類の合計点数:5~9の場合は1400mg/分2 Child-Pugh分類の合計点数:10~15の場合は700mg/分2に減量し、注意して投与すること PIの投与経験がない患者、若しくはPIの投与経験がある患者 Child-Pugh分類の合計点数:5~6の場合は1400mg/分2+RTV100mg/分1 Child-Pugh分類の合計点数:7~8の場合は900mg/分2+RTV100mg/分1 Child-Pugh分類の合計点数:10~15の場合は600mg/分2+RTV100mg/分1
No Data	5-6h	糞中:82.6% 尿中:10.4%	CYP3A4の阻害、基質	本剤の単回投与における薬物動態を食後投与(高脂肪食、872kcal、56%が脂肪由来)と空腹時投与とで比較したところ、C _{max} およびAUC _∞ で有意差は認められなかった 肝機能障害患者に対する推奨用量なし 慎重に投与
No Data	7h	糞中:79% 尿中:13%	CYP3A4の阻害、基質	高脂肪食でAUCは35%増加 軽度~中等度の肝障害のある患者には、慎重投与。中等度の肝障害患者(Child-Pugh分類B)には、本剤の投与量を300mg/分1に減量を考慮 重度の肝障害患者(Child-Pugh分類C)には本剤を投与しない 肝機能障害のある患者にはRTVの併用を避けること
DRV600mg: 37% DRV600mg+RTV100mg: 82%	15h (RTV併用時)	糞中:79.5% 尿中:13.9%	CYP3A4の阻害、基質	DRV/RTV:400/100mgを食事と共に投与したときのDRVのC _{max} 及びAUCは、空腹時投与と比較して約30%増加 検討した食事の範囲内(総カロリーは240~928Kcal)では、食事の内容によるDRVのC _{max} 及びAUCに差はみられなかった 軽度から中等度の肝機能障害がある場合は用量調節不要 高度な肝機能障害がある場合は投与しない
No Data	6.7h(DRV、単回投与時)	DRV;同上 cobi: 糞中:86.2% 尿中:8.2%	DRV; CYP3A4の阻害、基質 cobi:3A 2D6の基質、阻害作用	高脂肪食の食事と共に投与した結果、ダルナビルの曝露量(AUC _∞)は、空腹時投与と比較して1.7倍増加し、コビシスタットの曝露量(AUC _∞)は、空腹時投与と同程度であった なお、ダルナビルの曝露量(AUC _∞)には食事の内容による影響は認められなかった 軽度及び中等度肝障害患者に本剤を投与するときには本剤の用量を調整する必要はないが、重度肝障害患者には慎重に投与

表VIII-1-4 抗HIV薬の用法・用量(INSTI、CCR5阻害剤)

インテグラーゼ阻害剤

商品名	一般名	略名		含有量	用法・用量	食事の影響
アイセントレス	ラルテグラビル カリウム	RAL		400mg 600mg	800mg/分2 1200mg/分1	なし
デビケイ	ドルテグラビル ナトリウム	DTG		50mg	50mg/分1 100mg/分2	なし

侵入阻害剤(CCR5阻害剤)

商品名	一般名	略名		含有量	用法・用量	食事の影響
シーエルセントリ	マラビロク	MVC		150mg	600mg/分2	なし

VIII

生物学的利用率	血漿中半減期	代謝・排泄	CYPへの影響	備考
No Data	～9h	糞中:51% 尿中:32%	なし	本剤400mgを高脂肪食摂取後に単回投与したところ、空腹時投与に比べて本剤のAUCは約19%増加した。高脂肪食摂取により吸収速度は遅くなり、 C_{max} は約34%減少したが、 C_{12hr} は8.5倍増加し、 T_{max} は遅延した 肝・腎機能障害のある患者に投与する場合、用量調節不要 リファンピシンを併用する場合、日本の添付文書では併用注意 (参考:DHHSガイドラインでは本剤を1600mg/分2に増量することが推奨されている)
No Data	14～15h	UGT1A1 (僅かに CYP3A) 糞中:53.1% 尿中:31.6%	影響なし、 僅かに CYP3Aで 代謝される	低、中及び高脂肪食(それぞれ7%脂肪/300kcal、30%脂肪/600kcal 及び53%脂肪/870kcal)を摂取後に本剤50mgを単回経口投与した場合、血漿中ドルテグラビルのAUC _{0-inf} は絶食下と比較してそれぞれ33、41 及び66%増加し、 C_{max} はそれぞれ46、52 及び67%増加した 未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者:50mg/分1 インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者:100mg/分2 Child-Pugh分類AまたはBの場合、用量調節不要。Child-Pugh分類Cの患者に関する検討は行われていない

生物学的利用率	血漿中半減期	代謝・排泄	CYPへの影響	備考
23-33%	14-18h	糞中:76% 尿中:20%	CYP3A4の基質	MVCはCYP3A4とPgPの基質であり、併用する薬剤によって本剤の薬物動態が変化する可能性がある。CYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合、MVCの用量調整を行う 本剤は <i>in vitro</i> において、CYP3A4の活性を阻害・誘導せず、PgPを阻害する 本剤300mgを高脂肪食と共に投与したとき、 C_{max} 及びAUCは33%低下した $C_{cr}<80\text{mL/min}$ の場合 強力なCYP3A4阻害剤を併用しない場合:600mg分2 FPV/rtv併用時:300mg分2 強力なCYP3A4阻害剤を併用時:150mgを24時間毎

表VIII-1-5 抗HIV薬の用法・用量(STR)

1日1回1錠剤

商品名	一般名	略名		含有量	用法・用量	食事の影響
スタリビルド	エルビテグラビル +コビスタット +テノホビルジノプロ キシル fumarate +エムトリシタビン	STB		EVG 150mg/ cobi 150mg/ TDF 300mg/ FTC 200mg	1錠/分1	食後
トリーメク	ドルテグラビル ナトリウム +アバカビル硫酸塩 +ラミブジン	TRI		DTG 50mg/ ABC 600mg/ 3TC 300mg	1錠/分1	なし
ゲンボイヤ	エルビテグラビル +コビスタット +テノホビルアラフェ ナミド fumarate +エムトリシタビン	GEN		EVG 150mg/ cobi 150mg/ TAF 10mg/ FTC 200mg	1錠/分1	食後
オデフシィ	リルピビルン塩酸塩 +テノホビルアラフェ ナミド fumarate +エムトリシタビン	ODF		RPV 25mg/ TAF 25mg/ FTC 200mg	1錠/分1	食後
ジャルカ	ドルテグラビルナト リウム +リルピビルン塩酸塩	DTG/RPV		DTG 50mg/ RPV 25mg	1錠/分1	食後
ビクタルビ	ビクテグラビル +テノホビルアラフェ ナミド fumarate +エムトリシタビン	BVY		BIC 50mg/ TAF 25mg/ FTC 200mg	1錠/分1	なし
シムツーザ	ダルナビルエタノ ール付加物 +コビスタット +テノホビルアラ フェナミド fumarate +エムトリシタビン	SMT		DRV 800mg/ cobi 150mg/ TAF 10mg/ FTC 200mg	1錠/分1	食中 食直後
ドウベイト	ドルテグラビルナト リウム +ラミブジン	DTG/3TC		DTG 50mg/ 3TC 300mg	1錠/分1	なし

VIII

抗HIV薬の作用機序と薬物動態

生物学的 利用率	血漿中半減期	代謝・排泄	CYPへの 影響	備考
—	—	—	EVG:CYP3A の基質、2C9に 対する弱い誘導 作用 cobi:3A 2D6の基質、 阻害作用	投与開始時:Ccr $\geq$ 70mL/minであることを確認 投与開始後:Ccr<50mL/minに低下した場合は投与中止
各薬剤を参照	各薬剤を参照	各薬剤を参照	CYP3Aの基質 (僅か)	Ccr<50mL/minの場合は個別の製剤を用いる エファビレンツ、ホスアンプレナビル/リトナビル、 リファンピシンを併用する場合はドルテグラビル製剤を 本剤投与12時間後に1回50mg1日1回を併用
—	—	—	TAF:CYP3Aの 基質 EVG:CYP3Aの 基質、2C9に対す る弱い誘導作用 cobi:3A 2D6の 基質、阻害作用	投与開始時:Ccr $\geq$ 30mL/minであることを確認 投与開始後:Ccr<30mL/minに低下した場合は投与の中止を考 慮
各薬剤を参照	各薬剤を参照	各薬剤を参照	RPV:CYP3A4 の基質	投与開始時:Ccr $\geq$ 30mL/minであることを確認 投与開始後:Ccr<30mL/minに低下した場合は投与中止
各薬剤を参照	各薬剤を参照	各薬剤を参照	RPV:CYP3A 4の基質 DTG:CYP3A の基質(僅か)	リファブチン併用時を除き他の抗HIV薬と併用しない リファブチン併用時にはリルピビルン製剤を併用する
—	—	—	BIC:CYP3A および UGT1A1の基質	投与開始時:Ccr $\geq$ 30mL/minであることを確認 投与開始後:Ccr<30mL/minに低下した場合は投与中止
各薬剤を参照	各薬剤を参照	各薬剤を参照	DRV:CYP3A4 の阻害、基質 cobi:3A、2D6 の基質、阻害作 用	投与開始時:Ccr $\geq$ 30mL/minであることを確認 投与開始後:Ccr<30mL/minに低下した場合は投与中止
各薬剤を参照	各薬剤を参照	各薬剤を参照	3TC影響なし DTG僅かに CYP3Aで代謝 される	Ccr<50mL/min:推奨しない

3. 抗HIV薬の代謝と薬物相互作用

PIやNNRTIは、チトクロームP450 (CYP) の基質であると同時にその活性を抑制 (時に促進) する作用がある。従って、CYPで代謝される他の薬剤との相互作用が生じる (抗HIV薬同士の相互作用については前述)。そのため、PIおよびNNRTIと併用禁忌または注意とされる薬剤には、抗癌薬、抗不整脈薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、ワルファリンカリウム、ベンゾジアゼピン系薬など多くのものがある。リファマイシン系薬剤との併用に関しては第XI章 表XI-1を参照。

抗HIV薬の相互作用の確認は、最新の添付文書とともに海外薬物相互作用データベース (HIV InSite, HIV/HCV Medication Guide, The University of Liverpool hiv-druginteractions など) の活用が有用である (表VIII-2)。

また、抗HIV薬に関しては、血中濃度測定が可能なものは適宜測定して薬剤濃度が治療域にあることを確認することが望ましい (4. 抗HIV薬のTDMを参照)。健康食品や漢方薬として市販されているものの中にも相互作用を有するものがあり (セイヨウオトギリソウSt. Johns's Wartが代表的)、注意を要する。

表VIII-2 HIV治療で有用な薬物相互作用情報

国内	添付文書(PMDA)	https://www.pmda.go.jp/index.html
	中四国エイズセンター 飲み合わせチェック! HIV関連薬の相互作用Ver.6.2	http://www.aids-chushi.or.jp/index.html
	国立国際医療研究センター薬剤部 NCGM薬物相互作用検索(肝炎治療薬) NDIC	http://www.ddi.ncgm.go.jp/
海外	DHHSガイドライン	https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines
	The University of Liverpool	http://www.hiv-druginteractions.org/
	HIV/HCV Medication Guide	https://www.hivmedicationguide.com/
	HIVInSite(University of California San Francisco)	http://hivinsite.ucsf.edu/insite?page=ar-00-02
	University Health Network	https://hivclinic.ca/wp-content/plugins/php/app.php
	The Body Pro	https://www.thebodypro.com/article/anti-hiv-drug-interactions

(1) 核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)

本剤の代謝物あるいは未変化体は主に腎臓より排泄されるため、腎機能の低下している高齢者や糖尿病患者では、高い血中濃度が持続する可能性がある。特に、腎機能障害を有する患者には注意が必要である。表VIII-1-1に各薬剤の特徴と、成人の腎機能障害時に対する各NRTIの減量の標準的目安を示す。NRTIの中で他の抗HIV薬との併用による相互作用に注意しなければならない薬剤はTDFおよびTAFである。TDFとATVを併用すると、ATVのAUCが25%、 C_{min} が40%減少するため、併用する場合はATV300mgをrtv100mgと共に投与することが望ましいとされている⁶⁾。また、用量調節の必要はないとされているが、TDFとLPV/rtvを併用すると、LPVのAUCが15%減少し、TDFのAUCは34%増加するため、腎機能障害のある患者やその既往のある患者に投与する場合は注意を要する⁶⁾。TAFについては、カテプシンA、CYP3A、P糖蛋白の基質であるため、rtvやcobiを併用する際は低用量の製剤 (デシコビ®LT) を選択する必要がある⁷⁾。同様にP糖蛋白およびCYP3Aを阻害または誘導する薬剤と併用する場合には、注意を払う必要がある。TAFとリファンピシン (RFP) やリファブチン (RBT) との併用では、これらのP-gp誘導作用により、TAFの血中濃度が低下する可能性があり、DHHSガイドラインでは併用を避けるとしている⁷⁾。

(2) 非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)

NNRTIはいずれもCYPにより代謝を受ける。このうちNVP、EFV、ETRはCYP3A4を誘導する。またEFVはCYP2B6・2C19も誘導するが、CYP3A4阻害作用を有する。ETRはCYP2C9・2C19を阻害し、RPVはCYP3A4の基質とされ、主にCYP3A4で代謝される。DORはCYP3A4で代謝されるため、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、RFPなどのCYP3A4の誘導剤との併用により血中濃度が著しく低下するため併用禁忌である。また、DORとRBTを併用投与する場合は、DOR100mgを約12時間の間隔を空けて1日2回に増量し、RBTの併用を中止した場合は、DOR100mgを1日1回に減量する⁸⁾ (表VIII-1-2)。後述するPI等CYPによって代謝される薬剤と併用した場合、薬剤によっては組み合わせた相手の薬剤の血中濃度を低下もしくは上昇させる可能性があるため注意が必要である。RPVは胃内のpH上昇により吸収が低下するため、プロトンポンプインヒビターは併用禁忌である。また、H₂受容体拮抗剤や制酸剤 (乾燥水酸化アルミニウムゲル、沈降炭酸カルシウム等) の併用も血中濃度が低下するため、これらの薬剤と併用する際は服用時間を空けるなど投与間隔の調整が必要となる。

(3) プロテアーゼ阻害剤 (PI)

PIは主にCYPを阻害する働きを持ち、その主な対象となる分子種はCYP3A4である。PIの中で最も強くCYP3A4を阻害する働きを持つ薬剤はrtvである。主なPIの半減期はAPVが7.7時間、LPVが5～6時間と短いため、rtvの強力なCYP3A4阻害作用を利用し、長時間高い血中濃度を保つことで、1日1回投与を可能としている (boosted PI)。また、CYP3A4はイトラコナゾール、クラリスロマイシン、ニフェジピン、カルバマゼピン、ジアゼパムなど多くの薬剤の酸化的代謝に関与する酵素である。PIを使用した場合、同じ分子種で代謝される併用薬の血中濃度が上昇する可能性があるため注意を要する。rtvは現在国内で使用されている医薬品の中で、CYP3A4に対する阻害作用が最も強い薬剤と考えられることから、その相互作用には、特に注意を払う必要がある。また、PIは血漿蛋白結合率も高く、P糖蛋白の基質にもなることから注意が必要である。STB (スタリビルド[®])、GEN (ゲンボイヤ[®]) およびPCX (プレジコビックス[®]) に含まれるcobiはCYP3A4を選択的に阻害する作用を有していることから、rtv同様、相互作用には注意を払う必要がある。

(4) インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)

RALはCYPにより代謝を受ける可能性は低く (*in vitro*)、主にUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A1により代謝を受ける (*in vitro, in vivo*)⁹⁾。PIやNNRTIとは異なり薬物相互作用の問題は少ない。EVGは主にCYP3A4で代謝される¹⁰⁾。CYP3A4を選択的に阻害するcobiを含む配合剤のため、CYP3A4を阻害または誘導する薬剤と併用する場合には、注意を払う必要がある。また、DTGは主にUGT1A1で代謝されるが一部はCYP3A4を介し代謝される。DTGはCYP3A4及びUGT1A1を誘導する薬剤 (ETR、EFV、NVP、抗てんかん薬など) と併用する場合は、DTGを50mg1日2回に増量する。BICはCYP3A4とUGT1Aの両方で代謝される⁷⁾。

INSTIはHIVウイルスDNAの宿主ゲノムへの酵素的挿入に必要なMg²⁺イオンをキレートすることにより、抗ウイルス活性を発揮する¹¹⁾。そのため、INSTIは2価金属 (Mg, Al, Fe, Ca, Zn) などの多価陽イオンを含む薬物、食品、またはサプリ

メントと相互作用を引き起こしてINSTIの吸収が低下する可能性がある。多価陽イオンとの併用は、INSTIの食後服用の確認や服用間隔を空けるなどの注意が必要である。

(5) 侵入阻害剤 (CCR5阻害剤)

MVCはCYP3A4及びP糖蛋白の基質であり、*in vitro*でP糖蛋白を阻害する (IC_{50} : 183M)。ヒトにおける試験及びヒト肝ミクロソームと発現酵素系ミクロソームにおける*in vitro*試験から、MVCは主にCYPを介し、HIV-1に対する効果を持たない代謝物に変換されることが示されている。また、*in vitro*試験から、MVCの主な代謝酵素はCYP3A4であり、遺伝的多型を示すCYP2C9、CYP2D6、及びCYP2C19の代謝への寄与は小さいことが示されている。本剤はCYP3A4及びP糖蛋白の基質であり、これらの酵素もしくはトランスポーターを阻害する薬剤及び誘導する薬剤の併用によりMVCの薬物動態が変化する可能性がある。CYP3A4又は、CYP3A4及びP糖蛋白を阻害する薬剤のケトコナゾール、rtv、LPV/rtv、ATV、及びDRVは、いずれもMVCの C_{max} 及びAUCを増大させた。CYP3A4誘導薬剤のEFV、ETR及びRFPはMVCの C_{max} 及びAUCを低下させた。MVCをCYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合には、用量調整の必要があるため注意が必要である⁵⁾。

4. 抗HIV薬の血中薬物濃度測定 (TDM)

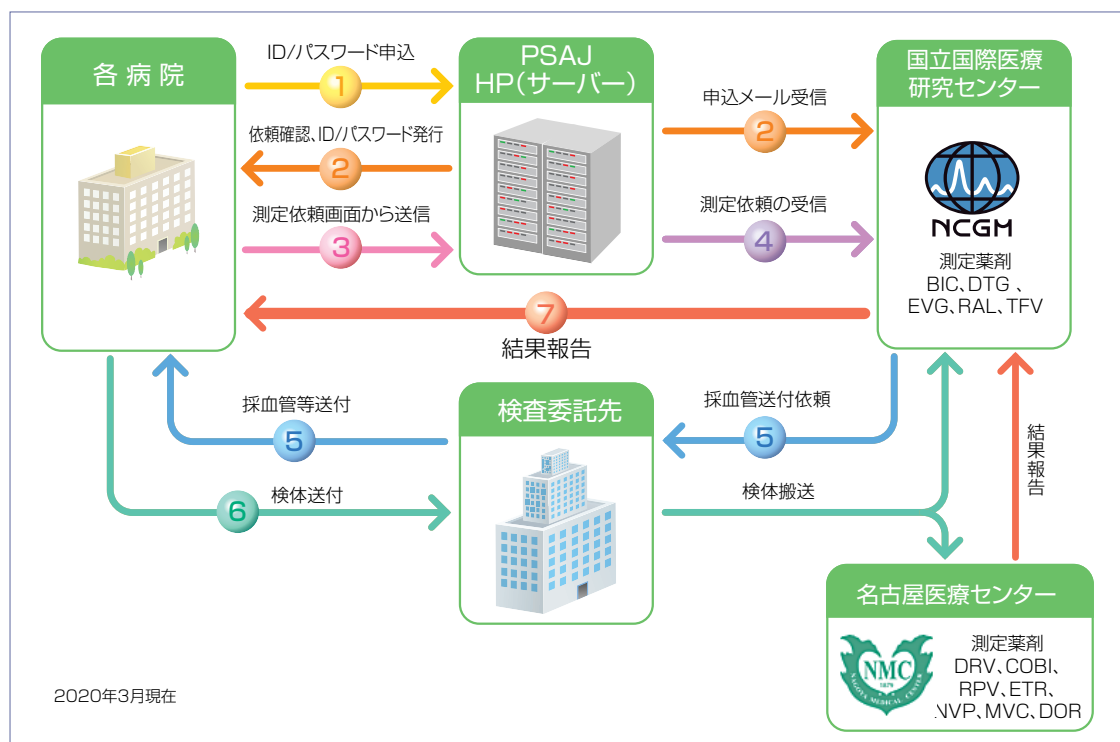
近年、第一選択薬として使用される抗HIV薬は、いくつかの組み合わせに集約される傾向にあるものの、抗HIV療法と日和見感染症治療を同時に施行する場合や、サルベージ治療に用いられる抗HIV薬の組み合わせは多様である。抗HIV薬の中でもNNRTIとPIはその薬物動態が相反しており、相互作用の強さは薬剤の組み合わせだけでなく、個体間によってもその動態が大きく変動する可能性がある。血中濃度測定の第一番目の意義は、治療効果の確認である。服薬アドヒアランスが十分であるにも関わらず血中HIV RNA量の再上昇があった場合、服薬開始後に血中HIV RNA量の十分な低下や低下速度に問題がある場合等があげられる。副作用等の有害事象が出現した場合も血中薬物濃度測定の対象となる。

抗HIV療法では多剤併用療法が行われることに加え、他の薬剤を併用する機会も数多く見られることから、治療効果はもちろんのこと、安全性の面からも、個々の薬物動態を十分に把握し、相互作用を理解しておくことが重要である。治療の失敗が許されないARTの特性を考えあわせると、治療は慎重に行われるべきであり、治療をより確実なものとするためにも、血中濃度測定を治療の選択肢として考慮すべき場合がある。

(1) 血中濃度測定方法

抗HIV薬の血中濃度測定については、日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「抗HIV薬の使用動向が薬剤耐性動向に与える影響についての研究 (<http://www.psaj.com/>)」研究班を経由して費用の負担なしで測定を依頼することができる。ホームページにアクセスし、ID・パスワードを取得後、必要事項と測定希望薬剤を入力する (図VIII-3)。

図VIII-3 依頼から検査結果報告までの流れ



(2) 血中濃度測定が可能な抗HIV薬

2021年3月現在、NRTIのTFV、PIのDRV、EVGやDRVのブースターとして用いられるcobi、NNRTIのNVP、ETR、RPV、DOR、INSTIのRAL、EVG、DTG、BIC、CCR5阻害剤のMVCの血中薬物濃度測定が可能である。

(3) 核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)

NRTIの治療効果は活性型の細胞内濃度と相関する事が明らかであるが、治療効果と血中濃度との関連については、未だ明らかではない。NRTIは細胞内に入ってリン酸化された後に効果を発揮する一種のプロドラッグである。細胞側のリン酸化酵素によって三リン酸化体に変換され抗ウイルス効果を示すため、細胞内リン酸化酵素活性によってその効果が左右されることになる。治療効果を考えたとき細胞内における三リン酸化体の細胞内濃度が問題となるため、血中濃度をコントロールし臨床的に応用する試みは行われていない。TDFおよびTAFは腸管から吸収後、TDFは殆どが、TAFはその一部がテノホビル (TFV) として血漿中に存在する。TFVは腎臓の尿細管において細胞障害を引き起こすことがあり、尿細管の機能障害を来している場合、尿細管の機能が正常な場合と比較して、TFV濃度が高値を示すことが示唆されている¹²⁾。

(4) 非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)

EFVは服用後数時間が血中濃度も高く、ふらつきなどの精神神経系副作用が高頻度に発現するため眠前に投与することが推奨されている。薬剤の有効性を予測するためには、薬剤の投与前血中濃度 (トラフ値) での評価が有用であるが、EFVの場合、特に外来患者における服用前すなわち眠前の採血は困難である。EFVの血中濃

度を評価する場合は、投与12時間前後で採血を行うことが推奨されている。EFV血中濃度と精神神経系副作用との関係については、4,000 ng/mL (12,700 nM) を超えると精神神経系副作用の発現頻度が有意に上昇することが報告されているが¹³⁾、必ずしも相関しないとする報告もあり¹⁴⁾、その評価は分かれている。

EFVの血中濃度はCYP2B6の遺伝子多型と関係することが示されており、*6*6の多型を持つ患者の血中濃度はNon-*6,*6 heterozygoteと比較して2〜3倍高値であったことも報告されている¹⁵⁾。

(5) プロテアーゼ阻害剤 (PI)

現在の抗HIV療法では、rtvおよびcobiのCYP3A4およびp糖タンパクに対する強力な阻害作用を積極的に利用し、併用するPIの血中濃度を高め、しかも長く持続させるためのブースターとして、少量のrtv (100 mg程度) もしくはcobi (150 mg) を併用する方法が用いられている。ブースターを用いることで、併用するPIの治療効果を高め、血中濃度を長く維持できるので、投与量や服用回数を減らすことが可能となる。

あらかじめrtvが配合されている薬剤にカレトラ® (LPV/rtv)、cobiが配合されている薬剤にプレジコビックス® (PCX)、シムツーザ® (SMT) がある。PIの血中濃度と薬剤耐性との関連については、血中濃度と抗ウイルス効果によって規定されるIQ (Inhibitory Quotient = $C_{\text{trough}} / IC_{50}$) 値が大きいくほど抗ウイルス効果は強く、長期に渡って効果が持続するとされている。しかし、血中濃度が高いと副作用の問題も発生するため、すべてのPIの血中濃度を高く保つことは不可能である。LPVはrtvと併用することによって血中濃度を比較的高く保っても副作用が発現しにくいとされ、IQ値を一定のレベル以上で保つことが出来る薬剤である。ATVは胃内のpHにより溶出が大きく変化する。血中濃度には個人差があることも報告されている¹⁶⁾ ことから、ATVは血中濃度モニタリングを行いながら、慎重に治療を進める必要がある薬剤である。強力に胃酸分泌を抑えるプロトンポンプインヒビターとの併用は禁忌である。

(6) インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)

RALの臨床試験 (フェーズII、III) において、RALの血中濃度が治療効果に及ぼす影響は少なかったとされているが¹⁷⁾、*in vitro*において濃度相関を示したとする報告もある¹⁸⁾。また、DTGについては実臨床において、血中濃度高値と精神神経系の有害事象の関連が示唆されており¹⁹⁾、今後の研究結果が待たれる。

(7) 侵入阻害剤 (CCR5阻害剤)

MVCをCYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合は、用量調整が必要とされている。例えばPI、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等の強力なCYP3A阻害剤と併用する場合、MVCの用量は150mgを1日2回へ減量する。NVPやNRTIと併用する場合MVCの用量は300mgを1日2回とする。EFV、ETR、RFP等の強力なCYP3A誘導剤と併用する場合MVCの用量は600mgを1日2回へ増量することとされている。MVCは併用薬の影響を大きく受ける薬剤であり、日本人での薬物動態は不明である。本剤を投与する場合は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。

(8) 目標（参考）とする血中濃度

以前のDHHSガイドラインに示されていた、HIV-1野生株に対する目標トラフ濃度を表VIII-3-1に、DRV（1200mg/分2）、ETRおよびRALについては、過去の臨床試験で測定されたトラフ濃度の中央値を表VIII-3-2に示す。また、RPV、DRV（800mg/分1）、RAL、EVG、DTG（50mg/分1）およびBICについては、報告されている日本人HIV-1感染者を対象としたトラフ濃度の中央値²⁰⁻²⁵⁾を表VIII-3-3に示す。

表VIII-3-1 HIV-1野生株に対する目標トラフ濃度

薬剤名	濃度(ng/mL)
APV(FPV)	400
IDV	100 (130nM)
LPV	1,000
NFV	800
RTV	2,100
SQV	100-250
ATV	150
EFV	1,000 (3,170nM)
NVP	3,000
MVC	>50

表VIII-3-2 過去の臨床試験で測定されたトラフ濃度の中央値(範囲)

薬剤名	濃度(ng/mL)
DRV(1200mg/分2)	3,300(1,255 - 7,368)
ETR	275 (81-2,980)
RAL	72(29-118)

表VIII-3-3 日本人を対象とした検討で報告されているトラフ値の中央値

薬剤名	症例数	中央値(ng/mL)
RPV	33	66
DRV(800mg/分1)	70	1,587
RAL	114	170
EVG	50	410
DTG(50mg/分1)	107	1,060
BIC	44	3,750

VIII

文献

1. Clerq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. Int J Antimicrob Agents. 33: 307-20. 2009.
2. Das K, Clark AD Jr, Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. J. Med. Chem. 47: 2550-60. 2004.
3. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. Nat. Rev. Drug Discov. 4:236-48.2005.
4. Engelman A, Mizuuchi K, Craigie R. HIV-1 DNA integration: mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer. Cell. 67:1211-21. 1991.
5. シーエルセントリ®錠インタビューフォーム（2015年1月作成第6版），ヴィーブヘルスケア株式会社。
6. Kearney BP, Mittan A, Sayre J, et al. Pharmacokinetic drug interaction and long term safety profile of tenofovir DF and lopinavir/ritonavir [abstract #A-1617]. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003 September 14-17; Chicago, Illinois.
7. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (米国DHHS、Feb 24, 2021). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
8. Khalilieh SG, Yee KL, Sanchez RI, et al. Multiple Doses of Rifabutin Reduce Exposure of Doravirine in Healthy Subjects. J Clin Pharmacol. 58(8):1044-52. 2018.
9. Kassahun K, McIntosh I, Cui D, et al. Metabolism and disposition in humans of raltegravir (MK-0518), an anti-AIDS drug targeting the human immunodeficiency virus 1 integrase enzyme. Drug Metab. Dispos. 35: 1657-63. 2007.
10. Ramanathan S, Mathias AA, German P, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV integrase inhibitor elvitegravir. Journal Clin Pharmacokinet. 50:229-44. 2011.

11. Hazuda D, Iwamoto M, Wenning L. Emerging pharmacology: inhibitors of human immunodeficiency virus integration. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 49:377-394. 2009.
12. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Pablo D, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS.* 24:1064-6, 2010.
13. Marzolini C, Telenti A, Decosterd L, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1 infected patients. *AIDS.* 15:71-5, 2001.
14. Read TR, Carey D, Mallon P, et al. Efavirenz plasma concentrations did not predict cessation of therapy due to neuropsychiatric symptoms in a large randomized trial. *AIDS.* 16: 2222-3. 2009.
15. Tsuchiya, K, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. Homozygous CYP2B6 *6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz-concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens. *Biochem Biophys Res Commun.*, 319: 1322-6.2004.
16. Gibbons S, Robinson L, Dickinson L et al. Therapeutic drug monitoring of atazanavir in routine clinical settings in the UK. 7th ICDTHI, 14-18 Nov, 2004, Glasgow. Abstract P274.
17. Wenning L, Hwangl E, Nguyenl B-Y, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analyses for Raltegravir (RAL) in Phase III Studies in Treatment Experienced HIV-Infected Patients Following 48 Weeks of Treatment [abstract #H-4054]. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; 2008 October 25-28. Washington DC, USA.
18. Hluhanich R, Kinkade A, Margot NA, et al. HIV integrase inhibitors do not exert a post-antibiotic effect despite slow dissociation from IN-DNA complexes in vitro [abstract H930]. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2009 September 12-15; San Francisco, California.
19. Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, et al. Effect of dolutegravir plasma concentration on central nervous system side effects. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2017 February 13-16. Seattle, USA.
20. 矢倉裕輝, 櫛田宏幸, 富島公介ら. 当院におけるリルピビルン塩酸塩の使用成績 第2報. 2014年 第28回日本エイズ学会学術集会・総会 (大阪), 抄録番号O4-022
21. 吉野宗宏, 矢倉裕輝, 櫛田宏幸ら. 当院における1日1回投与ダルナビル/リトナビルの使用成績, 日本エイズ学会誌, 14: 141-5, 2012.
22. Yagura H, Watanabe D, Ashida M, et al. Correlation between UGT1A1 polymorphisms and raltegravir plasma trough concentrations in Japanese HIV-1-infected patients. *J Infect Chemother.* 21: 713-7. 2015.
23. 矢倉裕輝, 中内崇夫, 富島公介ら. 日本人HIV-1感染症症例におけるエルビテグラビルおよびコビスタットの血漿トラフ濃度に関する検討, 第30回日本エイズ学会学術集会・総会 (鹿児島), 抄録番号P-038.
24. Yagura H, Watanabe D, Kushida H, et al. Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuropsychiatric adverse events in Japanese individuals infected with HIV-1. *BMC Infect Dis.* 17:622. 2017.
25. 矢倉裕輝, 中内崇夫, 櫛田宏幸ら. 日本人HIV-1感染者におけるビクテグラビルの血漿中濃度に関する検討 第1報. 2020年 第34回日本エイズ学会学術集会・総会 (WEB), 抄録番号O-C7-1.

要約

- HIV感染症に対する治療として多剤併用療法が行われるようになり、HIV感染症の予後は劇的に改善した。しかし、一部の抗HIV薬には副作用や薬物相互作用の強いものがあり、その使用にあたっては細心の注意が必要である。
- スイスにおける抗HIV療法を受けた1,000例以上の報告では臨床症状の出現が45%で、検査値の異常が23%あったと報告されている¹⁾。本報告がなされたのは2007年であり、その後もより副作用の少ない薬剤の開発承認がすすめられてきている。しかし、一方では抗HIV薬の長期内服に伴う副作用が後になって分かってくることもあり、現在でも治療開始および経過観察にあたっては慎重な観察が必要である。
- 抗HIV療法によって予後が改善してきた一方で、様々な長期合併症が新たな問題となってきた。心血管疾患、慢性腎臓病、骨関連疾患などは、抗HIV薬による副作用の影響を受ける可能性があり、必要に応じて薬剤変更なども考慮しなければならない。
- 抗HIV薬を初めて使用する場合には各薬剤の添付文書に必ず目を通していただきたい。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA；Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）のホームページにアクセスすることで（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）、その時点での最新バージョンの添付文書を見ることができる。実際には各薬剤は併用して投与するので、選択した薬剤の副作用頻度について第V章表V-6を参照されたい。

1. 代謝異常と動脈硬化性疾患

表IX-1に示すように、NNRTIまたはPIを含むARTを施行中の患者では、高コレステロール血症および高中性脂肪血症の頻度が増加する。NNRTIの中では初回治療におけるEFVとDORの比較においてDORはEFVよりも脂質に関する有害事象が少なかった²⁾。PIは一般的に脂質代謝異常を起しやすいが、ATVは脂質代謝への影響が少ない。また、LPV/rvtvおよびFPV+rtvは、DRV+rtvまたはATV+rtvと比べ、血清中性脂肪値の増加が報告されている³⁻⁵⁾。INSTIはPIに比べ、脂質代謝異常を起しにくいことが知られている⁶⁾。INSTIの中ではEVG/cobiでTG増加、LDL増加、HDL増加が認められる。一方、NRTIは脂質代謝異常の副作用は少ない。特にTDFは、AZTやABC、TAFと比べ、脂質代謝異常が少なくむしろ脂質を低下させることが報告されている⁷⁻⁹⁾。抗HIV薬が脂質代謝異常を起こす分子生物学的機序は不明であるが、現象としてはapolipoprotein B、apolipoprotein C-III、apolipoprotein E、VLDLの増加がみられることが知られている¹⁰⁾。

ART施行中の患者では、インスリン抵抗性の増大に伴い糖代謝異常の頻度が増加することも知られている（表IX-1）。これは、脂肪細胞のPPAR γ 発現量がNRTIにより低下することや、glucose transporter 4を介した糖の膜輸送がPIにより障害されることなどが関与していると考えられている¹⁰⁾。これらのインスリン抵抗性においてはPIとの関連が指摘されており、ART開始後の経過中に耐糖能異常が進行し糖尿病を発

症することも多い。すでに糖尿病を合併している例などでは、PIを避け、NNRTIまたはINSTIを基本とする組み合わせを考慮するのも一法である。しかしながら、最近の報告ではINSTI使用(初回治療および治療変更) 34,398例のデータベースの解析においてINSTIの使用ではINSTI以外と比較して糖尿病および高血糖の発生が多く、INSTIの中ではDTGで最も顕著でRALでは関連が認められなかった¹¹⁾。

また、TAFベースレジメンからDTG/3TCの2剤療法への変更ではrtvまたはcobiでブーストしたレジメン(EVG/cobi/TAF/FTC、ブーストしたDRV+TAF/FTC)からの変更の場合に限って脂質とHOMA-IRによるインスリン抵抗性の改善が認められた¹²⁾。

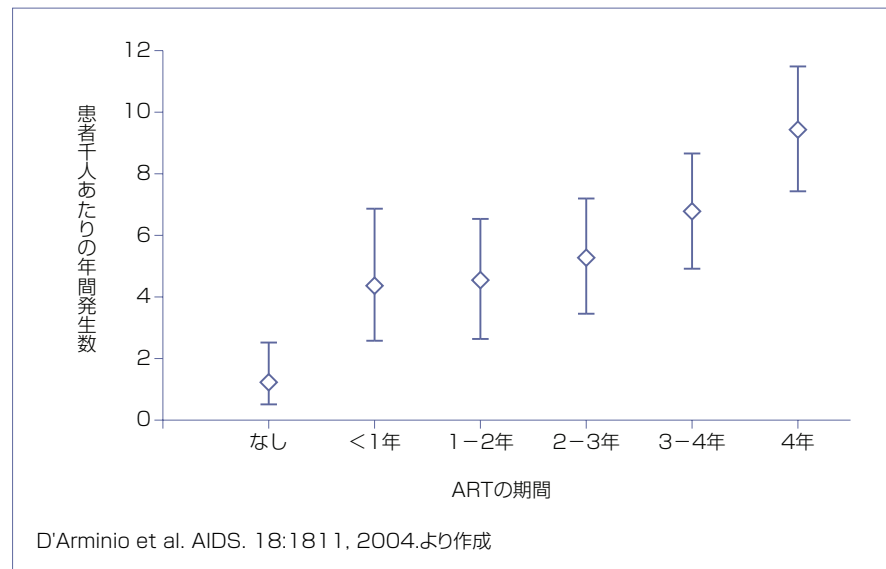
ARTをほぼ生涯にわたって継続しなくてはならない現状を考えると、これらの代謝異常症の合併は虚血性心疾患や脳血管障害などの動脈硬化を基盤とする生活習慣病の増加を危惧させる。D:A:D (Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs) 調査グループの報告では、ARTの施行期間が長いほど虚血性心疾患と脳血管障害の頻度が増加し、1年のARTへの曝露で年間発生率が26%増加することを示している^{13, 14)} (図IX-1)。また、NNRTIに比べPIにおいて、心筋梗塞の発生率が高いことも示している^{15, 16)} (図IX-2)。DRV+rtvとATV+rtvを比較したコホート試験においては、DRV+rtvの累積使用でわずかではあるが、5年間で59%と徐々に心血管疾患(CVD)リスクを高めることが報告された¹⁷⁾。さらに、心筋梗塞とNRTIとの関連性について

表IX-1 脂質代謝などにおよぼすARTの影響

リスクファクター	各治療群におけるリスクファクター陽性の%			
	無治療 1,082人	抗HIV治療施行者		
		NRTIのみ 1,898人	+ NNRTI 3,493人	+ PI 7,749人
総コレステロール (240mg/dl以上)	9.5	9.8	22.8	27.0
HDL-コレステロール (35mg/dl以下)	35.0	24.8	19.1	27.1
中性脂肪 (200mg/dl以上)	25.9	22.7	31.8	40.0
糖尿病	1.1	2.4	3.5	2.3
高血圧 (150/100以上)	8.7	7.0	9.6	8.9

Grinspoon et al. N Engl J Med. 352: 48, 2005より作成

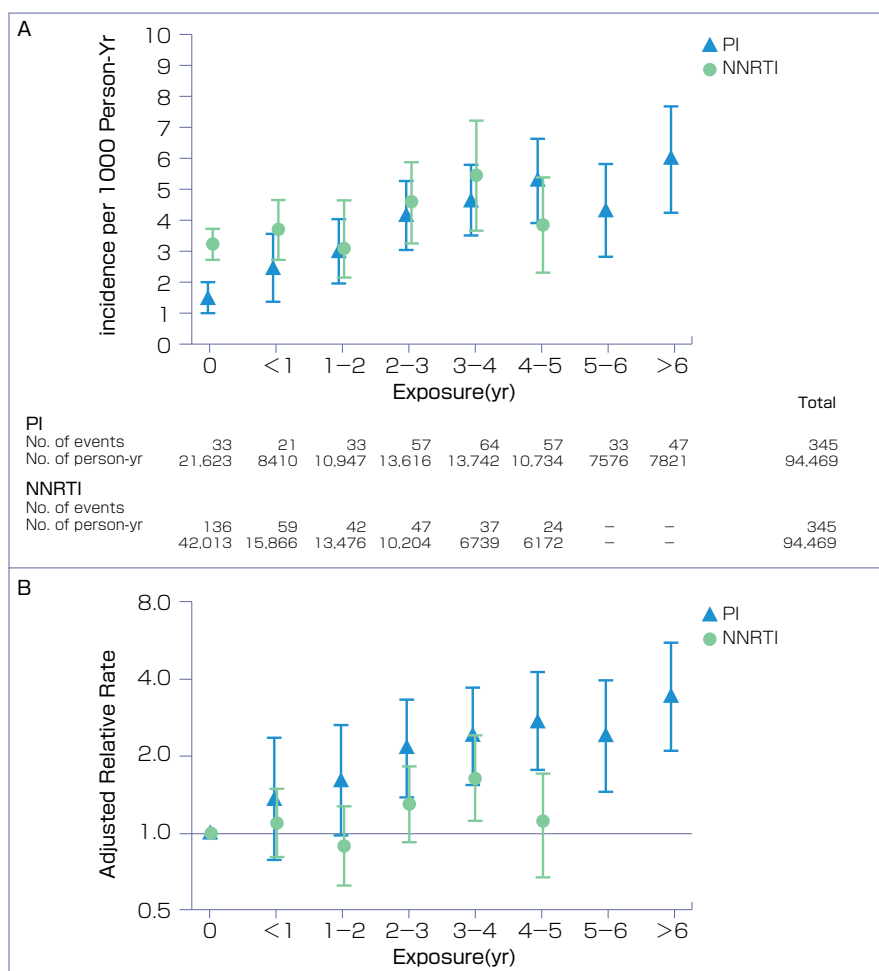
図IX-1 ARTの期間と心・脳血管障害の発生頻度



は、D:A:D調査グループ及びSMART/INSIGHT調査グループで検討されており^{18, 19)}、ABCがリスクを増大する可能性が示唆された。一方で、52の臨床試験における14,174例についての解析ではABCによる心筋梗塞リスク増加が認められなかったこと²⁰⁾や、U.S. FDAによる26の無作為化比較試験のメタ解析では、ABCの使用と心筋梗塞のリスク上昇に相関を認めなかったことが報告されている²¹⁾。D:A:D調査グループは、その後もより長期にわたり大規模コホートの解析を継続し、ART全体によるリスクとともにABC使用による心筋梗塞の関連性を再び指摘した²²⁾。HIV感染者においては、HIV感染またはHIVそのものが脂質代謝や血管内皮機能に影響を与えているとする報告もあり²³⁻²⁶⁾、心血管系に影響を及ぼす因子は非常に多いことから、現時点では特定の薬剤が原因となる確定的な結論は出ていない状況である。これに関しては、さらなる大規模調査による検討が必要であるが、HIV感染症における長期治療経過において発症するリスクの高い合併症のひとつとして、背景に存在する高脂血症、高血圧、糖尿病、肥満、そして喫煙などの危険因子をコントロールしていくことも重要となっているといえよう。

ART開始にあたっては代謝異常のリスクファクターを評価し、禁煙や肥満の是正などの適切な生活指導を行うとともに、PIの中では代謝異常を起こす頻度の少ないATVやDRVなどを選択することや、RALやDTG、BICなどのINSTIの使用、あるいはNNRTIの中ではEFVを避けRPVやDORを選択するなどの工夫が必要である⁶⁾。これらの工夫によっても改善がみられない場合は、スタチン系またはフィbrate系の薬剤の投与が必要である。しかし、スタチン系薬剤は、CYP3A4によって代謝されるので、PIやcobiを含むレジメンとの併用には注意が必要であり、一部のスタチン系薬

図IX-2 NNRTI及びPI投与期間と心筋梗塞の発生頻度



N Engl J Med. 356:1723-35, 2007

剤は、これらの薬剤と併用禁忌となっているので実際に使用する際は添付文書で確認する。NNRTIとの併用時には、スタチン系薬剤の増量が必要な場合がある。一方、フィブレート系薬剤は、CYP3A4ではなくCYP4Aによって代謝されるので、抗HIV薬との相互作用は問題とならない。なお、高脂血症を含むHIV感染症に合併する疾患のプライマリケアについては、米国においてIDSAのガイドラインが出されており、その対応について理解する上での参考となるであろう²⁷⁾。

2. 肝機能障害

すべての抗HIV薬において肝機能障害を起こす可能性がある。無症候性の場合には投与継続しても自然に改善することがあるが、トランスアミナーゼが上昇してきた初期には注意観察をすべきである。

AZTではミトコンドリア毒性にともない肝臓の脂肪変性を伴う肝機能障害を生じる可能性があり注意が必要である。また、B型肝炎を合併するHIV感染者に、HBVに対する治療薬としても有効な3TC、FTC、TDFあるいはTAFなどの投与を開始した後、これらの薬剤を中止した場合に重篤な肝障害を引き起こしてしまう場合がある。ATVにおいては、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ（UGT）阻害により無症候性の非抱合型ビリルビン上昇が高頻度に認められるが、軽度の上昇であれば投与継続が可能である。しかし、黄疸や眼球黄染が出現し、症状が持続する場合には薬剤変更を考慮する。また、NVPでは、女性患者において肝障害を起す率が高いという報告がある²⁸⁾。DHHSガイドラインでは、EFVとNVPは肝機能不全（Child-Pugh分類BまたはC）の患者には推奨されないと記されており、EFVでは移植または死亡に至る肝不全に進行する劇症肝炎が報告されているとしている²⁹⁾。さらにddI（現在は発売中止）の長期曝露が食道静脈瘤を伴う非肝硬変性門脈圧亢進症と関連することが報告されており、長期投与を受けていた例には注意が必要である³⁰⁾。

3. 腎障害

IDV（現在は発売中止）においては腎結石の出現頻度が高く、十分な水分補給をすることで発生を予防する必要がある。また、ATVの使用による尿路結石の報告³¹⁾もあり、ATV+rtv使用下における腎結石のリスクはDRV+rtvに比べおよそ20倍高まることも報告されている³²⁾。腎結石は慢性腎臓病（CKD）の危険因子の一つとされており³³⁾、同時にATVの使用がCKDの進行に関連を示す報告もある^{34, 35)}。長期治療における腎保護の観点からも、ATV使用により腎結石の症状が認められた場合には投与を中止し、DRVやINSTI、NNRTIへの変更を検討する。

TDFでは尿細管障害が問題となり、Fanconi症候群や腎性尿崩症の報告もある。リスク因子には、血清クレアチニン高値、腎毒性のある薬剤の使用、低体重、高齢、CD4陽性リンパ球数（以下、CD4数）低値および糖尿病などが報告されている^{36, 37)}。また一部の報告では、PIと組み合わせて使用した場合に腎機能障害のリスクが高くなることが示唆されている^{38, 39)}。TDFの腎障害を観察する指標としては、血清クレアチニンやリン酸塩、尿糖、尿蛋白に加え、尿中のβ2ミクログロブリンの有用性があげられている^{40, 41)}が、現時点では治療中止などの明確な基準はわかっていない。テノホビル（TFV）の新たなプロドラッグであるTAFを含む配合剤が2016年以降本邦で承認された（EVG/cobi/TAF/FTC、TAF/FTC、RPV/TAF/FTC、BIC/TAF/FTC、DRV/cobi/TAF/FTC）。TAFは、TDFと比較して血漿中での安定性が高く、HIV標的細

胞内に移行したあとにTFVに代謝され抗HIV効果を発揮する⁴²⁾。そのため、抗HIV効果はTDF同様に維持しつつ、血漿中TFV濃度を低く保てることから、TDFで問題となっていた尿細管障害や骨密度低下を軽減できる可能性がある」と期待されている。第III相臨床試験では、TDFを含有するレジメンからの切り替えにおいて、 $\beta 2$ ミクログロブリンやレチノール結合蛋白といった尿細管マーカーの改善が示された^{43,44)}。腎機能低下例(eGFR_{CG} 30~69mL/min)を対象にした臨床試験においても、同様の傾向が認められている⁴⁵⁾。また、ART未経験者においてもTDFを含有するレジメンと比較して、上記マーカーの変化が軽微であることや血清クレアチニン値の上昇が小さいことが示された^{46,47)}。今後日本人における使用経験の蓄積が必要ではあるが、腎機能低下例への新たな選択肢となることが期待される。なお、DHHSガイドラインでは、TDFからTAFへの切り替えが、尿蛋白や腎のバイオマーカーの改善に関連するものの、近位尿細管障害を含む腎疾患の既往がある患者への長期的な影響は明らかではないため、注意深いモニタリングが推奨されると記載されている²⁹⁾。なんらかの理由でTDFやTAFが継続使用できない場合にはABCに変更することが望ましい。ただし、HLA B*5701陽性者や心血管系リスクを有しABCの選択が困難な症例には、免疫状態が良くウイルスコントロールが良好な場合に限ってNRTI-sparingレジメンも考慮できる。HIV腎症などで腎機能障害がすでに指摘されている場合、合併疾患にて腎毒性のある他の薬剤を使用している場合、あるいは糖尿病などで腎障害の進行が予想されるような場合には、TDFの投与を避けるほうがよく、やむをえず投与する際にはより注意深く経過観察をすべきである。

また、長期的な治療に伴う慢性期合併症の一つとして、HIV感染者のCKDが問題視される。日本人のHIV感染者におけるCKD有病率は12.9~15.4%と一般人に比べ高いことが報告された^{48,49)}。また、HIV感染者におけるCKD関連因子としては、一般的に言われている加齢、糖尿病、高血圧以外にもCD4数低値や血中HIV-RNA量高値、TDFやIDVの使用などが報告されている^{50,51)}。Euro SIDA調査グループによる大規模観察試験の報告では、TDF、IDV、ATVおよびLPV/rtvの使用がCKD発症に関連していた³⁴⁾。また、欧米人に比べ体格の小さい日本人では、TDF長期使用による経時的な腎機能の低下も確認されている⁵²⁾。CKDを合併しているHIV感染者においては、様々なリスクを念頭においた上で長期予後改善を得ることが重要となる。

cobi、rtv、RPV、DTG、BICは、尿細管からのクレアチニン分泌を阻害するため、投与直後に血清クレアチニンの上昇とクレアチニンクリアランスの低下が認められることがある。cobiおよびDTGでは真の糸球体濾過率(aGFR)に変化を与えないことが確認されている^{53,54)}。これらの薬剤とTDF、TAFを併用する場合は、TDF、TAFの腎障害と鑑別するために腎機能のモニタリングが重要である。TAF含有製剤ではクレアチニンクリアランスが30mL/min未満では投与中止を考慮する。

4. 薬疹

NVP、EFV、ETR、RPV、ABC、NFV（現在は発売中止）、FPV、ATV、DRVなどでの報告が多い。軽度から中等度の皮疹で悪化傾向が急速でなければ、原因となる抗HIV薬を継続し、必要に応じて抗ヒスタミン薬などの対症療法を行うことで軽快することも多い。特にNFVやEFVでの発疹は、重症でなければ継続投与可能であり、経過観察のみで自然軽快することが多いことがわかっている。

しかし、発疹が熱を伴い重篤な場合、粘膜疹を伴っている場合には、原因と思われる薬剤を即座に中止し、中止後も注意観察を続ける必要がある。NVPは特に重篤な皮膚粘膜反応であるスティーブンス・ジョンソン症候群や過敏反応の発生頻度が高く、投与開始時14日間は200mgを1日1回投与する導入期間をおき、その後に通常

量の200mg1日2回投与に増量することとなっている。さらに、RALでも重症の皮膚反応として、スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症が稀に報告されており、発疹を伴う全身性HSRと肝炎を伴う全身症状も報告されている。稀ではあるが、DTGにも薬剤性過敏症症候群として遅発性の重篤な過敏症状の報告がある⁵⁵⁾。

ABCは過敏反応が問題となり、ときに重篤で致死的となる可能性もあるため、投与開始後の副作用症状には十分に気をつける必要がある。本剤で過敏反応が強く疑われた場合（過敏反応を疑う基準は添付文書を必ず参照すること）には投与を中止すべきである。過敏反応が出現した例への再投与例において、数時間以内に致死的な反応を起こす可能性も指摘されているため、過敏反応での中止後の再投与は行っていない。このABCにおける過敏反応についてはHLA B*5701と高い相関があり、このHLA B*5701の発現率に人種差があるため⁵⁶⁾、欧米人と比較して日本人では過敏反応の出現率が低いことがわかっている。（日本人でのABCによる過敏症発現率は1.3%であったとの報告がある⁵⁷⁾。）

5. 骨壊死、骨減少症

骨壊死は、特にプロテアーゼ阻害剤との関連性について近年問題となってきている長期投与による副作用であるが、初期に承認されたPIとの関連がいられているものの詳細についてはまだ不明な点が多い。部位については大腿骨頭に発生する頻度が高い。

HIV感染症患者では、一般人に比べ骨密度低下の発現が高いといわれており、その発現率は患者集団にも大きく影響するが、骨減少症で20～54%、骨粗鬆症で2～27%と報告されている^{58,59)}。一般的には、年齢、性別、人種、低体重、喫煙・飲酒および副腎皮質ホルモン薬の使用などがリスク因子としてあげられるが、HIV感染者に特有の要因としてCD4数低値、HIV感染期間および抗HIV薬との関連についての報告もある（TDF、EFVおよびLPV/rtv）⁶⁰⁾。

骨密度低下を検討したメタ解析によると、抗HIV治療群は未治療群に比べ骨密度低下リスクが2.5倍であった⁵⁸⁾。またSMART試験にて、抗HIV治療をCD4数に応じて中断または延期した場合に比べ、治療を継続した場合で骨密度低下との有意な関連性が報告された⁶¹⁾。

TDFの使用と骨密度低下の関連が報告されているが、TDFでは尿細管障害による血清アルカリホスファターゼ上昇、尿中カルシウム排泄の増加および尿細管リン再吸収率低下が認められており^{62,63)}、これらの要因が他のNRTIに比べTDFでは骨代謝に影響を与えることが示唆されている。一方で、HIV感染自体が骨密度を低下させるとの報告もあり⁶⁴⁾、複合的な要因に起因していることも考えられるため、TDFの使用においては、尿細管障害による影響を回避する意味でも臨床検査値を注意深く観察する必要がある。TAFは尿細管障害との関連が軽微であり、骨密度低下についても軽減できる可能性が示唆されている。第III相臨床試験においては、TDFを含むレジメンからの切り替えにより、腰椎及び大腿骨頸部ともに骨密度の改善が認められた^{43,44)}。腎機能低下例（eGFR_{CG} 30～69mL/min）を対象にした臨床試験においても、同様の傾向が認められており⁴⁵⁾、また、ART未経験者においてもTDFを含むレジメンと比較して骨密度低下が軽微であることが示された^{46,47)}。なお、DHHSガイドラインでは、TAFはTDFより骨密度の低下が少なく、TDFからの切り替えでは骨密度（BMD）の改善がみられるが、骨減少症や骨粗鬆症の既往のある患者への長期的な影響については明らかではないため、注意深いモニタリングが推奨されると記載されている²⁹⁾。EACSガイドラインには、TDFからnon-tenofovir drugまたはTAFに切り替えるべき

具体的な指標として、 $eGFR \leq 60 \text{ mL/min}$ 、 UP/C （尿蛋白/クレアチニン比） $>50 \text{ mg/mmL}$ 、腎毒性のある薬剤との併用、TDF毒性の既往（近位尿細管障害）をあげている⁶⁵⁾。

6. 中枢神経症状・精神症状

EFVでは中枢神経系の症状、精神症状が重要である。めまい、ふらつきは投与開始早期に出現するが、軽度であれば2～4週以内に自然軽快することが多い。この副作用の対応のために本剤の開始時には眠前投与が推奨されている。また、このような副作用の出現する可能性のある薬の内服開始後は、運転や高所での仕事などは避けておくほうがよい。内服開始後に夢が変化したことを自覚することも多く、はっきりした夢、悪夢などと表現されることが多い。また長期経過の中で抑うつ症状が出現することがあり、自殺念慮との関連も認められている⁶⁶⁾ことから、投与開始前に精神科受診の既往なども確認しておくことも必要である。EFVは、肝酵素であるチトクロームP450 CYP3A4及びCYP2B6で代謝される。特にCYP2B6には516G>Tの一塩基多型が認められており、516TTの保因者では、516GT及び516GGの保因者と比べてEFVの血中濃度が上昇し、中枢神経系の副作用がより出現しやすくなる可能性がある⁶⁷⁾。

DHHSガイドラインでは、精神疾患系の既往のある患者においてINSTIを使用した際に、稀ではあるが不眠や鬱、自殺企図といった報告があると記載されている²⁹⁾。特にDTGは使用実績の蓄積に伴い、国内外で中枢神経系の副作用が報告されている。Boerらによると、ABCとの併用時に特にDTGの継続率が低かったことが示されており⁶⁸⁾、Hoffmannらの報告では、DTG投与時の中枢神経系副作用による中止率は、特に女性や高齢者（ >60 歳）で高かったという結果が得られている⁶⁹⁾。また、国内では矢倉らにより、代謝酵素であるUGT1A1における遺伝子多型とDTGの血中濃度の相関が示されている^{70,71)}。いずれも限られた範囲内での報告であり、明確な要因もわかっていないためDTGと中枢神経系の副作用の関連については、今後さらなるデータの蓄積が必要である。

7. 抗HIV薬と他剤の併用について

AIDS合併疾患の治療を行っている状況で、抗HIV薬を開始せざるを得ない場合には、両者の相互作用とともに、副作用の重複についても注意が必要である。例えば、ガンシクロビルやST合剤をAZTと併用した場合の骨髄抑制、ホスカルネットやペンタミジン、そしてアムホテリシンBなどにTDFを投与した場合の腎障害などは毒性の重複する代表的な組み合わせである。このような場合には、必要に応じて選択薬の変更を考慮したり、投与後により注意深い経過観察が必要とされる。

また、抗HIV薬、なかでもrtvあるいはLPV/rtvなどのPI、EVG/cobi/TDF/FTC やEVG/cobi/TAF/FTC、DRV/cobi、DRV/cobi/TAF/FTCといったcobiを含有する配合剤はCYP3A4の阻害作用により他剤の血中濃度を上昇させ副作用を惹起する可能性が指摘されており、併用禁忌や併用注意薬が多く、投与時にチェックが必要である。

8. 乳酸アシドーシス

乳酸アシドーシスは時に致死的となる代謝障害で、NRTIがミトコンドリアのDNAポリメラーゼ γ 活性を阻害するために発症すると考えられる。図IX-3に示すようにddC、ddI、d4Tの3剤（いずれも現在は発売中止）が比較的強いミトコンドリア障害を起こすことが知られている⁷²⁾。しかし、AZT単剤使用者にも乳酸アシドーシスの報告がみられる。乳酸アシドーシスは1000患者・年あたり1.3人程度とまれな合併症である。しかし、無症状の高乳酸血症はART施行中の患者には比較的多く、John MらはART施行中のHIV感染者の18.3%で乳酸値が2.5～5.0mmol/L（正常値0.3～1.9mmol/L）であったと報告している⁷³⁾。

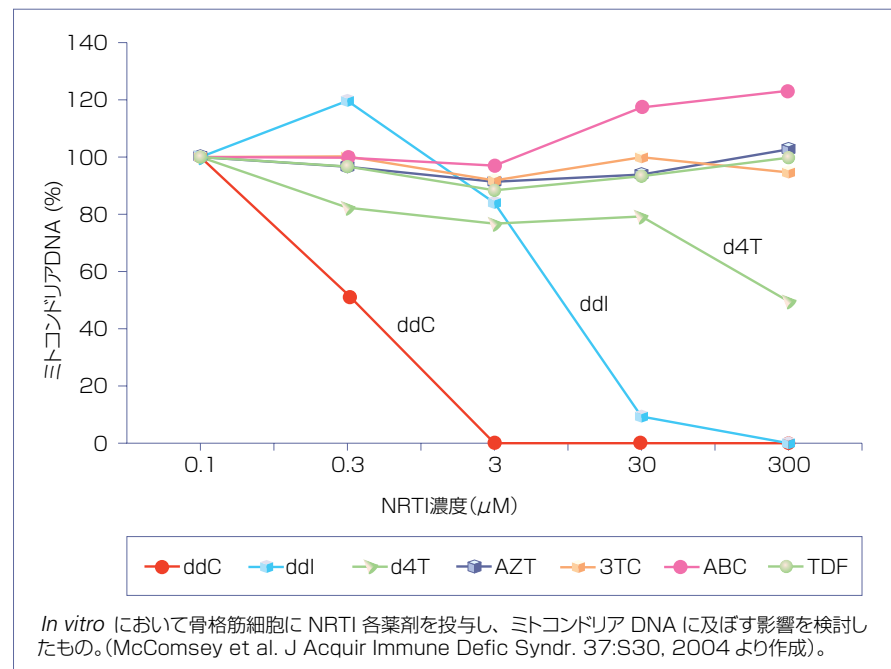
表IX-2に、文献的に報告された90例の乳酸アシドーシスの臨床症状を示す⁷⁴⁾。これからわかるように、主な症状は悪心、嘔吐、腹痛などの非特異的なものが多く、軽～中等度の肝機能障害を高率に認める。乳酸値の上昇が軽度の場合、「無症状高乳酸血症」のHIV感染者が感冒等の他の原因で体調不良を訴えているのか、本当に乳酸アシドーシスなのかの判断に苦慮する場合がある。乳酸値が軽度上昇であれば（5mmol/L未満）、ARTを継続しながら慎重に経過観察することも可能であるが、乳酸値が高度に上昇していれば（5mmol/L以上）直ちにARTを中止することも考慮する。ただし、乳酸値が5mmol/L未満でも乳酸アシドーシスの発症はあり得る。その他、急速に進行するGuillain-Barre症候群様の末梢神経障害（しびれ、筋力低下）を伴う乳酸アシドーシスの報告もある⁷⁵⁾。

治療は、ARTの中断と対症療法である。thiamine、riboflavin、coenzyme Q10、vitamins C、L-carnitineなどの投与を行ったとする報告があるが、有効性は明確でない⁷⁶⁾。回復後にARTを再開する場合は、比較的ミトコンドリア障害が少ないNRTIとされるABC、TDF、TAF、3TC、FTCなどを選択し慎重に経過を観察するか、あるいはNRTIを含まない多剤併用療法を検討する。

IX

抗HIV薬の副作用

図IX-3 NRTIのミトコンドリアに対する影響



表IX-2 乳酸アシドーシス患者90例の臨床所見

	中央値	範囲	正常値
乳酸(mmol/L)	10.5	2.4–168.5	0.7–1.2
pH	7.2	6.67–7.42	7.35–7.45
Bicarbonate (mmol/L)	8	1.2–26	24–29
Anion gap (mEq/L)	25.5	10.0–42.0	8.0–12.0

症 状	人 数 (%)
吐き気	45 (53%)
嘔 吐	44 (52%)
腹 痛	38 (45%)
体重減少	19 (22%)
脱力感	19 (22%)
不 眠	19 (22%)
食欲不振	16 (19%)
多呼吸	13 (15%)
下 痢	8 (9%)
倦怠感	7 (8%)
腹部膨満感	5 (6%)
意識障害	2 (2%)
その他	8 (9%)
軽～中等度の肝障害	65%(UNL 1.5–10.7)

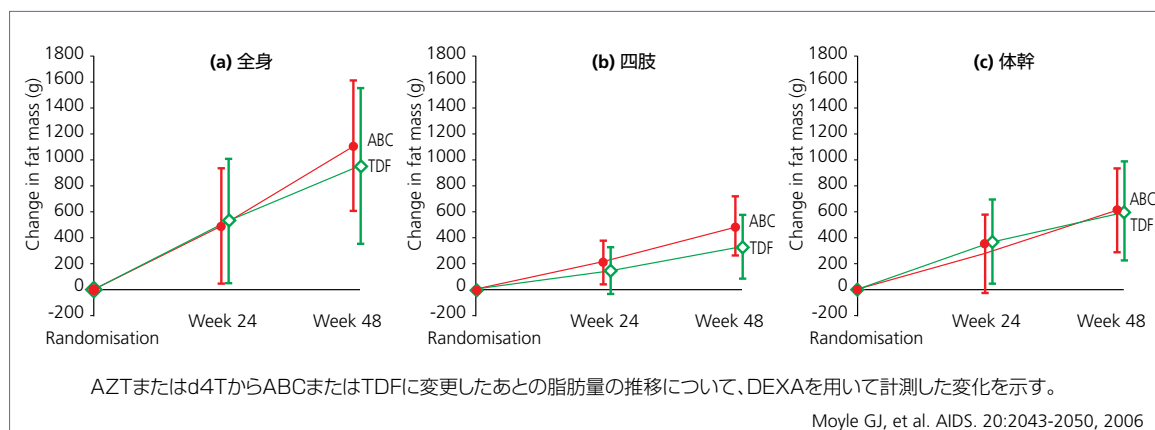
Arenas-Pinto et al. Sex Transm Infect. 79:340, 2003より作成

9. リポアトロフィー

抗HIV薬を長期間内服している患者で、リポアトロフィーと呼ばれる体脂肪の分布異常（腹部内臓脂肪の増加と、手足・顔面の皮下脂肪の減少）が生ずることが報告されている^{77,78)}。明確な原因は不明であるが、脂肪細胞のミトコンドリアDNA量の減少が認められることからNRTIのミトコンドリアDNAポリメラーゼγ活性阻害が一因と推測されている。d4T（現在は発売中止）の使用者でリポアトロフィーの頻度が高いことはこの仮説と符合するが、PIの使用との関連も示唆されている。ART開始後数ヶ月ほど経てから徐々に明らかとなり、報告・定義により異なるが25～75%の症例に発症するとされる⁷⁹⁾。高度のリポアトロフィー例は頬のやせた特有の顔貌になり、美容上の観点から患者には苦痛となる。

リポアトロフィーは、QOLの低下、服薬アドヒアランスに影響をもたらす有害事象であり、その予防・対応については、チミジンアナログを回避し、ABCもしくはTDFやTAFの使用がすすめられている²⁹⁾（図IX-4）。McComseyらはART未経験者におけるABCまたはTDFを含むART開始後の脂肪量の増加及びリポアトロフィー（四肢における10%以上の脂肪量の減少）の発症率が16.3%と報告している⁸⁰⁾。

図IX-4 チミジンアナログ(AZT, d4T)から変更後の脂肪量の推移

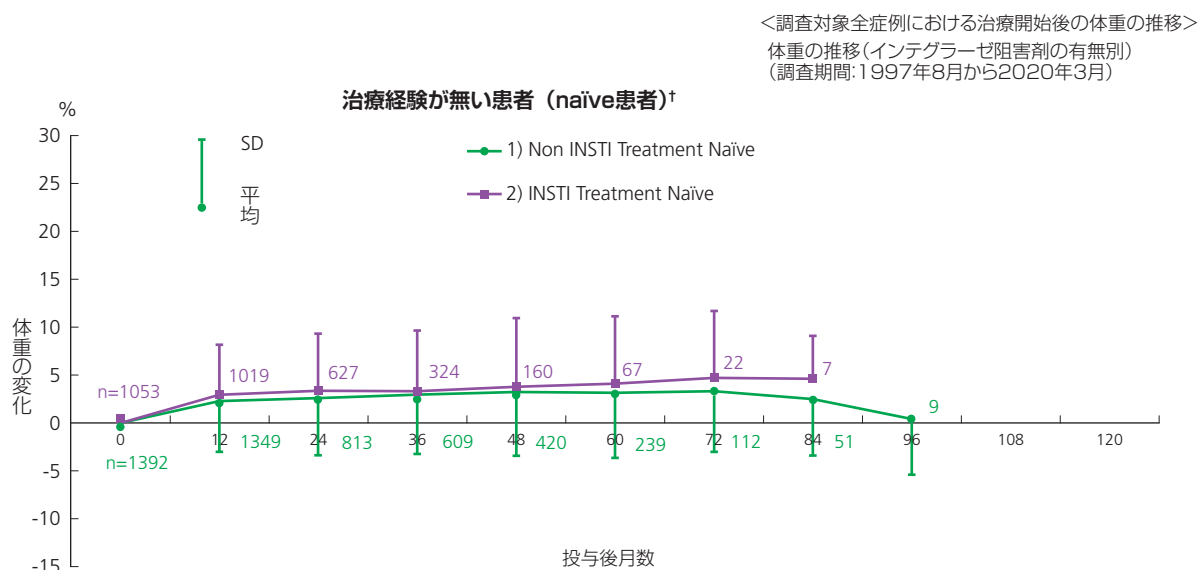


10. 体重増加

INSTIを含む初回治療ではNNRTIやPIを含むレジメンよりも体重増加が大きいと報告されている^{81, 82, 83, 84, 85, 86}。INSTI間の比較では初回治療の無作為化臨床試験において、ベースラインからの平均体重増加はBICとDTGでは同等でEVG/cobiよりは大きかった⁸¹。しかしながら、臨床コホートにおいて体重増加にはINSTI間の差は認められなかったという報告も出ている⁸⁷。NRTIでは、TAFを用いた初回治療ではTDFを用いたレジメンよりも体重増加が大きいという報告がある^{81, 82}。TDFからTAFに変更した場合にも特にINSTIとの組み合わせの場合に体重増加が大き⁸⁸、また、変更後9か月間に体重増加が大きいという報告がある⁸⁹。INSTIとTAFの両方を含むレジメンへ変更した場合の解析で、INSTIへの変更とTAFへの変更は個別に体重増加に関連しており、変更後8か月間の大きな体重増加はINSTIに関連していて、その後の緩徐な体重増加はINSTIとTAFの併用に関連していたという別の報告がある⁹⁰。HIV非感染MSM（白人84%、黒人9%、アジア人4%）を対象としたPrEP（曝露前予防:pre-exposure prophylaxis）に関する研究において、48週後の体重はTDFではベースラインと変化なかったが、TAFでは1.1kgの体重増加が認められた⁹¹。これについてはTDFで体重増加抑制効果が認められるのに比較してTAFでは一般人口の体重増加に近い体重増加を示すとする論文もある⁸¹。NNRTIの中ではRPVの方がEFVよりも体重増加が大きい⁸¹。DORベースの3つの初回治療の臨床試験の解析（男性85%、白人63%、黒人20%）では96週での体重増加の平均値はDORベース治療、DRV+rtvベース治療、EFVベース治療でそれぞれ2.4kg、1.8kg、1.6kgと類似の結果であった⁹²。抗HIV薬関連の体重増加は、治療開始時のCD4数が低値の場合に大きく、女性、黒人とヒスパニックで特に増加が大きい^{81, 82, 86, 93}）ようだがメカニズムはまだ不明であり可逆的であるかどうか不明である。HRD共同調査による日本人における治療開始後の体重の推移を図IX-5に示す⁹⁴。

ADVANCE試験（年齢中央値31歳）で最も体重増加の大きかったTAF/FTC+DTG群ではQDIABETESを用いた概算による10年後の糖尿病発症リスクは上昇すると予測され、QRISKを用いた概算では心血管リスクは上昇しないと予測された⁹⁵。D:A:D試験においてBMIの影響について検討したものでは、BMI増加に伴い糖尿病は増加したが心血管疾患は増加しなかった。INSTIを含むレジメンは含まれないデータであり、現代のレジメンにこの結果を適用することの可否は明らかでない⁹⁶。

図IX-5 日本人における治療開始後の体重の推移

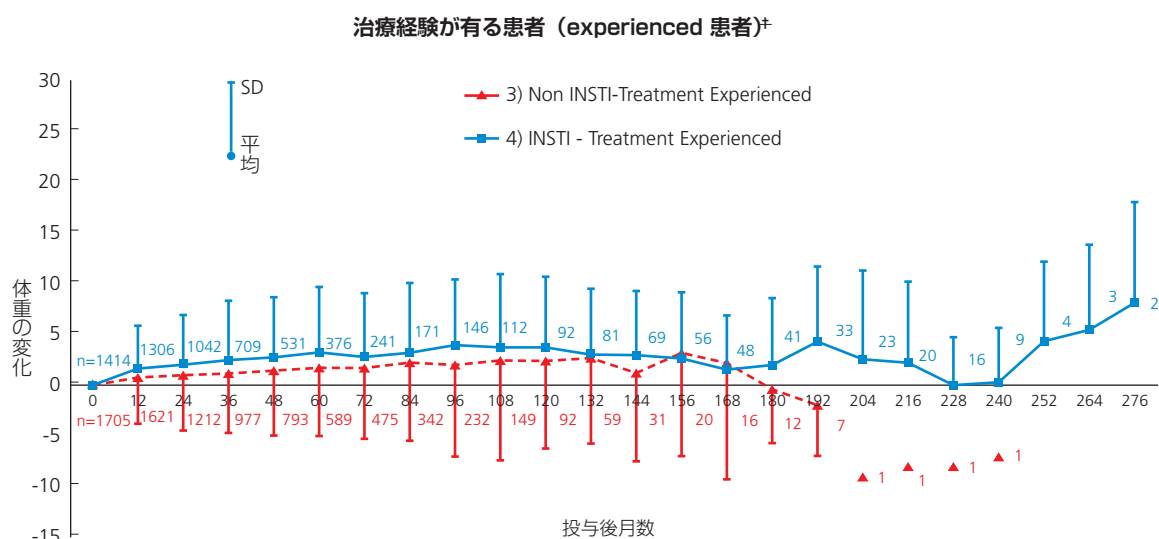


1) 治療経験が無く(naïve)かつINSTIの投与がない患者

2) 治療経験が無く(naïve)かつINSTIの投与がある患者

† 本調査の登録時に抗HIV薬処方歴が無の症例(抗HIV薬併用療法の薬剤うち1剤でも変更された時点で脱落とし、experiencedに移行)

※0ヶ月のベースラインはINSTIを問わず抗HIV薬の治療開始時点とした。



3) 治療経験が有り(experienced)かつ本調査前及び本調査期間中においてINSTIの投与がない患者

4) 治療経験が有り(experienced)かつ本調査前及び本調査期間中においてINSTIの投与がある患者

† 本調査の登録時に抗HIV薬処方歴が有の症例または、naïveの患者において抗HIV薬併用療法の薬剤が1剤でも変更された症例

※0ヶ月のベースラインはINSTIを問わず抗HIV薬の治療開始時点または、初めて併用療法の薬剤が1剤でも変更された時点

HRD共同調査2020年報告書、シミックPMS株式会社より

11. その他注意すべき薬剤について

LPV/rtvは、頻度不明であるが、徐脈性不整脈（洞徐脈、洞停止、房室ブロック）が発現することが報告されている⁹⁷⁾。

スルホンアミド基を有するDRVの使用においては、スルホンアミド系薬剤（例えばST合剤等）に過敏症の既往歴のある患者で交叉過敏症があらわれる可能性があり注意が必要である。

RAL、DTG投与例では、クレアチニンキナーゼ上昇、ミオパチー、横紋筋融解症が報告されている^{29,98,99)}。急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止することが必要となる。

ATV投与では胆石症の報告もあり、腎結石との関連が報告されている^{100,101)}。

ボツワナにおける観察研究から得られたデータにより受胎時にDTGを内服していた女性において出生異常（神経管欠損）のリスクが高まる可能性¹⁰²⁾が2018年に報告され、最終的にはDTG以外の抗HIV薬を内服していた場合と比較してやや高率であるものの統計学的有意差がないという結論に達した¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾。DHHSでは挙児希望のある場合を含んだすべての時期の妊婦にDTGを推奨している¹⁰⁶⁾。EACSでは妊娠8週以降で推奨している⁶⁵⁾。

* ご協力いただきましたがん・感染症センター都立駒込病院 田中勝先生に深謝致します。

文献

1. Keiser O, Fellay J, Opravil M, et al. Adverse events to antiretrovirals in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 12(8):1157-64. 2007.
2. Orkin C, Squire KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-I Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(4):535-544.
3. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet.* 372:646-55, 2008.
4. Smith KY, Weinberg WG, Dejesus E, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection. *AIDS Res Ther.* 5:5, 2008.
5. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS.* 23:1679-88, 2009.
6. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis.* 17(1):551. 2017.
7. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and Safety of Tenofovir DF vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naïve Patients. *JAMA.* 292:191-201, 2004.
8. Moyle GJ, Stellbrink HJ, Compston J, et al. 96-Week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: ASSERT study. *Antivir Ther.* 18:905-13, 2013.
9. Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, et al. Metabolic effects of preexposure prophylaxis with coformulated tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. *Clin Infect Dis.* 2018 Jul 18;67(3):411-419.
10. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 352:48-62, 2005.
11. O'Halloran J, Sahrman J, Olsen M, et al. Incident diabetes associated with integrase strand transfer inhibitor initiation. Presented at: virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2021 Absr 516.
12. Van Wyk, Ait-Khald M, Santos J, et al. Improved metabolic parameters after switching from TAF-based 3-or 4-drug regimen to the 2-drug regimen of DTG/3TC (dolutegravir/lamivudine): the TANGO study. 23rd International AIDS Conference 2020 Absr OAB0606.

13. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 349:1993-2003, 2003.
14. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS*. 18:1811-17, 2004.
15. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 356:1723-35, 2007.
16. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 201(3):318-30, 2010
17. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr WM, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV*. 5(6):e291-e300, 2018
18. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multicohort collaboration. *Lancet*. 371:1417-26, 2008.
19. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT; DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*. 22:F17-F24, 2008.
20. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 51:20-28, 2009.
21. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 61:441-47, 2012.
22. D:A:D Study Group, Friis-Møller N, Ryom R, Smith C, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Cardiol* 23: 214-23, 2016.
23. Isezuo SA, Makusidi MA. Metabolic dysfunctions in non-antiretroviral treated HIV/AIDS patients. *Niger J Clin Pract*. 12:375-78, 2009.
24. Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F, et al. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J Immunol*. 150:4601-9, 1993.
25. Gutierrez J, Albuquerque ALA, Falzon L. HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS One*. 12(5):e0176686, 2017.
26. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis*. 17(1):551, 2017.
27. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al; Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 58(1):1-10, 2014.
28. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 35:538-9, 2004.
29. DHHS: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV (Feb. 24, 2021). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
30. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis*. 49:626-35, 2009.
31. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, et al. High Incidence of Renal Stones Among HIV-Infected Patients on Ritonavir-Boosted Atazanavir Than in Those Receiving Other Protease Inhibitor-Containing Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 55(9):1262-9, 2012.
32. Nishijima T, Hamada Y, Watanabe K, et al. Ritonavir-boosted darunavir is rarely associated with nephrolithiasis compared with ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *PLoS One*. 8:e77268, 2013.
33. Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ 3rd, et al. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 4:804-11, 2009.
34. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 24:1667-78, 2010.
35. Young J, Schäfer J, Fux CA, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS*. 26:567-75, 2012.
36. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS*. 21:1273-81, 2007.
37. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One*. 6:e22661, 2011.
38. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS*. 23:1971-75, 2009.

39. Goicoechea M, Liu S, Best B, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse- transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis.* 197;102-8, 2008.
40. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, et al. Urinary beta-2 microglobulin and alpha-1 microglobulin are useful screening markers for tenofovir-induced kidney tubulopathy in patients with HIV-1 infection: a diagnostic accuracy study. *J Infect Chemother.* 19:850-7, 2013.
41. Gatanaga H, Nishijima T, Tsukada K, et al. Clinical importance of hyperbeta-2-microglobulinuria in patients with HIV-1 infection on tenofovir-containing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 65:e155-7, 2014.
42. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 63(4):449-55.2013.
43. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 16(1):43-52. 2016.
44. Raffi F, Orkin C, Clarke A, et al. Brief Report: Long-Term (96-Week) Efficacy and Safety After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in HIV-Infected, Virologically Suppressed Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 75(2):226-31. 2017.
45. Post FA, Tebas P, Clarke A, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 74(2):180-4. 2017.
46. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 72(1):58-64. 2016.
47. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 75(2):211-218. 2017.
48. Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A, et al. Clinical Characteristics of Kidney Disease in Japanese HIV-Infected Patients. *Nephron Clin Pract.* 118:c285-c291, 2011.
49. 村松 崇, 柳澤 如樹, 近澤 悠志, 他. 本邦のHIV感染者における慢性腎臓病の有病率 2施設での調査結果. *感染症学雑誌* 87 : 14-21, 2013
50. Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci.* 335:89-94, 2008.
51. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS.* 21:1119-27, 2007.
52. Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, et al. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. *AIDS,* 28:1903-10, 2014.
53. German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 61(1):32-40, 2012.
54. Koteff J, Borland J, Chen S, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iothexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol,* 75:990-6, 2013.
55. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis.* 210(3):354-62. 2014.
56. 宮崎有紀, 楠木靖史, 小島裕人, 他. 日本人を含む世界のHLA-B*57:01分布について—アバカビル過敏症に対する考察—*日本エイズ学会誌* 19 : 24-28, 2017.
57. Honda H, Tsukada K, Yazaki H, et al. Low incidence of abacavir-associated hypersensitivity reactions in Japanese HIV-1-infected patients. 4th IAS Conference 2007, Sydney, MOPEB005
58. Brown TT, Qaquis RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS.* 20:2165-74, 2006.
59. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS.* 22:395-402, 2008.
60. Brown TT, McComsey GA, King MS, et al. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 51:554-61, 2009.
61. Grund B, Peng G, Gibert CL, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS.* 23:1519-29, 2009.
62. Fux CA, Rauch A, Simcock M, et al. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 13:1077-82, 2008.
63. Kinai E, Hanabusa H. Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 25:387-94, 2009.
64. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS.* 23:1297-1310, 2009.
65. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 10.1 – October, 2020.

<http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/>よりダウンロード可能

66. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med*, 161:1-10, 2014.
67. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, et al. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis*. 45:1230-7, 2007.
68. de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS*. 30(18):2831-4, 2016.
69. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med*. 18(1):56-63, 2017.
70. Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, et al. EFFECT OF DOLUTEGRAVIR PLASMA CONCENTRATION ON CENTRAL NERVOUS SYSTEM SIDE EFFECTS. CROI2017 Abstract 426.
71. Yagura H, Watanabe D, Kushida H, et al. Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuropsychiatric adverse events in Japanese individuals infected with HIV-1. *BMC Infect Dis*. 17(1):622, 2017.
72. McComsey G. and Loneragan JT. Mitochondrial Dysfunction: Patient Monitoring and Toxicity Management. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 37:S30-S35, 2004.
73. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS*. 15:717-23, 2001.
74. A Arenas-Pinto, AD Grant, S Edwards, et al. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases. *Sex Transm Infect*. 79:340-3, 2003.
75. HIV Neuromuscular Syndrome Study Group. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *AIDS*. 18:1403-12, 2004.
76. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al; International AIDS Society-USA. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 31:257-75, 2002.
77. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, et al. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance. *Lancet*. 351:1881-3, 1998.
78. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet*. 351:871-5, 1998.
79. McComsey GA, Ward DJ, Hesselthaler SM, et al. Improvement in lipoatrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the TARHEEL study. *Clin Infect Dis*. 38: 263-70, 2004.
80. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis*. 53(2):185-96, 2011.
81. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(6):1379-1389.
82. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med*. 2019; 381(9):803-815.
83. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M et al. Greater weight gain in treatment naive persons starting dolutegravir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(7):1267-1274.
84. Bourgi K, Jenkins C, Rebeiro PF, et al. Weight gain among treatment-naïve 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*. 2020 Apr;23(4):e25484.
85. Bedimo R, Li X, Adam-Huet B, et al. Different BMI changes following PI-and InSTI-based ART initiation by sex and race. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2019; Seattle, WA.
86. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2020 Oct;7(10):e666-e676.
87. McComsey GA, Sax P, Althoff KN, et al. Weight gain after switching different integrase strand transfer inhibitors(InSTIs). Presented at: virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2021 Absr 503.
88. Gomez M, Seybold U, Roider J, et al. 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*. 2019; 47(1): 95-102.
89. Mallon. 23rd International AIDS Conference 2020 Abstr OAB0604.
90. Palella F, Hou Q, Li J, et al. Weight gain among PWH who switch to ART-containing InSTIs or TAF. Presented at: virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2021 Absr 504.
91. Hare CB, Coll J, Ruane P, et al. The phase 3 DISCOVER study: daily F/TAF or F/TDF for HIV preexposure prophylaxis. *Lancet* 2020; 396:236-54.

92. Orkin C, Elion R, Thompson M, et al. Changes in weight and BMI with first-line doravirine-based therapy. *AIDS*. 2021 Jan 1;35(1):91-99.
93. Bedimo R, Adams-Huet B, Taylor BS, et al. Integrase inhibitor-based HAART is associated with greater BMI gains in blacks, Hispanics and women. Presented at: IDWeek; 2018; San Francisco, CA.
94. HIV 感染症治療薬共同使用成績調査 2020報告書、シミックPMS社 <http://www.hrd.gr.jp/common/kyoudou/index.html> からダウンロード可能.
95. Hill A, Mac Cann KM, Polkington V, et al. Risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in Advance trial. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020; Boston, abstract 81.
96. Petoumenos K, Kuwanda L, Ryom L, et al. Effect of changes in body mass index on the risk of cardiovascular disease and diabetes mellitus in HIV-positive individuals: results from the D: A: D study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Dec 17.
97. Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A. et al. Serious Bradyarrhythmia That Was Possibly Induced by Lopinavir-Ritonavir in 2 Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis*. 35(4), 488-90, 2002.
98. Zembower TR, Gerzenshtein L, Coleman K, et al. Severe rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS*. 22(11):1382-4, 2008.
99. Madeddu G, De Socio GV, Ricci E, et al. Muscle symptoms and creatine phosphokinase elevations in patients receiving raltegravir in clinical practice: Results from the SCOLTA project long-term surveillance. *Int J Antimicrob Agents*. 45(3):289-94, 2015.
100. Rakotondravelo S, Poinsignon Y, Borsa-Lebas F, et al. Complicated atazanavir-associated cholelithiasis: a report of 14 cases. *Clin Infect Dis*. 55(9):1270-2, 2012.
101. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, et al. Cumulative exposure to ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis in patients with HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother*. 69(5):1385-9, 2014.
102. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med*. 379(10):979-81. 2018.
103. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381(9):827-840.
104. Raesima MM, Ogbuabo CM, Thomas V, et al. Dolutegravir use at conception - additional surveillance data from Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381(9):885-887.
105. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 23rd International AIDS Conference 2020. #OAXLB0102.
106. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. (米国DHHS、Feb. 10, 2021). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines>

要約

1. 免疫再構築症候群に関するエビデンスは、集積しつつあるが、ガイドラインとして推奨できる項目は未だ限られている。
2. 免疫不全のあるHIV感染者に対して有効な抗HIV治療を開始後、数カ月以内に日和見感染症などの疾患が発症、再発、再増悪した場合には免疫再構築症候群と考えて対応する。この期間は、特に免疫不全が進行した症例では免疫再構築症候群を意識した経過観察が必要である。
3. CD4陽性Tリンパ球数が50/μL以下、血中HIV RNA量が10万コピー/mL以上の症例では抗HIV治療時に免疫再構築症候群の発症に注意すべきである。
4. わが国における免疫再構築症候群の発症頻度は、抗HIV治療例全体で8.0%前後であるが、施設によって異なる。わが国で頻度の高い疾患は、带状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症、カポジ肉腫などであり、最近ではB型肝炎、進行性多巣性白質脳症が増加傾向である。
5. 免疫不全の進行した症例に抗HIV治療開始前には、日和見合併症の有無を評価し、必要な日和見感染症の予防を開始しておく。
6. 海外から日和見感染症治療開始後早期に抗HIV治療を開始することの意義が報告されている。特に結核症については、DHHSガイドラインでCD4陽性Tリンパ球数が50/μL未満の場合には抗結核治療開始2週以内、50/μL以上の場合も8週以内に抗HIV治療を始めることを推奨している。しかし、実際は症例の状況に応じて抗HIV治療導入時期を判断するが、導入時期が遅くなり過ぎないように注意することが重要である。
7. 抗HIV治療開始時にプレドニゾロンを併用することで、結核によるparadoxical IRISの発症率を低下させる可能性がある。
8. 免疫再構築症候群への対処方法には、抗微生物薬の継続・開始・追加・変更、NSAIDsや副腎皮質ステロイド薬の投与がある。生命を脅かす場合や副腎皮質ステロイド薬が無効な場合などには、抗HIV治療の中止を考慮する。

1. 概念・診断

免疫不全が進行した状態で抗HIV治療を開始した後に、日和見感染症などが発症、再発、再増悪することを経験する¹⁾。抗HIV治療を行なうと急速にHIV RNA量が減少し、HIV感染症により機能不全に陥っていた単球・マクロファージ・NK細胞などの機能が回復することやCD4陽性Tリンパ球が増加してくることなどで患者の免疫能が改善するが、制御性T細胞活性の低下は持続している。そのため、体内に存在する病原微生物などに対する免疫応答が過剰に誘導されるために起こると考えられている²⁾。このような機序が想定されていることから、抗HIV治療開始後に認める日和見感染症などの発症、再発、再増悪は「免疫再構築症候群（immune reconstitution syndrome：IRSやimmune reconstitution inflammatory syndrome：IRISなど）」と呼ばれている。過剰な免疫応答を起こす対象抗原によって免疫再構築症候群の分類が行なわれている（表X-1）³⁾。感染性（unmasking）とは無治療の感染症が抗HIV治療後に

顕在化してくる場合であり、感染性（paradoxical）とは治療によって改善・治癒していた感染症が抗HIV治療後に再増悪してくる場合である。

しかし、免疫再構築症候群の確定した診断基準は未だ存在しない。表X-2には、Shelburneら⁴⁾が提案した免疫再構築症候群の診断基準を示すが、これも免疫再構築症候群の概念を理解する上では役立つが、4番目の「新たな感染症、既に認識されている感染症の予測される臨床経過や治療の副作用では説明できない」という項目を臨床的に確定することは意外に難しいこともあると考える。また、日和見感染症に限定されたものではなく、自己免疫疾患などさまざまなものが免疫再構築症候群と関連づけて報告されており⁵⁾（表X-3）、今後は免疫再構築症候群の診断基準を確立することが重要な課題である。

現時点では、免疫不全のあるHIV感染者に対して新規に抗HIV治療を開始後、もしくは効果不十分な治療を有効な抗HIV治療に変更後、数カ月以内に日和見感染症などの疾患が発症、再発、再増悪した場合には免疫再構築症候群と考えて対応するのが妥当である。この際も、抗HIV治療が有効であることを確認すること（血中HIV RNA量の低下）や抗HIV薬などの副作用を除外することが必要である。しかし免疫再構築症候群としてのグレーブス病（甲状腺機能亢進症）は、抗HIV治療開始12～36ヵ月後と遅れて発症する⁶⁾ことを知っておく必要がある。

表X-1 免疫再構築症候群の病態に関わる分類

分 類	対象となる抗原	実 例
感染性(unmasking)	増殖している微生物	クリプトコックス髄膜炎の顕在化
感染性(paradoxical)	死滅している微生物	治療中の結核症の悪化
自己免疫	宿主の抗原	グレーブス病
悪性腫瘍	腫瘍/発癌病原体	カポジ肉腫
その他の炎症	さまざま	刺青の過敏症、サルコイドーシス

Dhasmana et al. Drugs 68: 191, 2008より引用

表X-2 免疫再構築症候群の診断基準

1) HIV感染	
2) ARTを実施	
	● 治療前値よりもHIV-1 RNA量の減少
	● 治療前値よりもCD4数の増加
3) 炎症反応に矛盾しない症候	
4) 臨床経過が以下のことで説明できないこと	
	● 既に診断されている日和見感染症の予測される経過
	● 新たに診断された日和見感染症の予測される経過
	● 薬剤の副反応

Shelburne et al. J Antimicrob Chemother 57: 167, 2006より引用

2. リスク評価

抗HIV治療を開始する前に免疫再構築症候群の発症リスクを把握できることは、抗HIV治療中の経過管理にとって有益な情報の一つとなる。Frenchら⁷⁾は、免疫再構築症候群を起こした症例は起こしていない症例に比べ、抗HIV治療開始時のCD4陽性Tリンパ球数（以下、CD4数）が低く（88 vs 237/ μ L、 $P=0.0001$ ）、血中HIV RNA量が高い（5.36 vs 4.88 log₁₀コピー/mL、 $P=0.007$ ）と報告している。厚生労働省「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班（主任研究者：安岡 彰）もCD4数が50/ μ L以下で、血中HIV RNA量が10万コピー/mL以上の症例では抗HIV治療時に免疫再構築症候群の発症に注意すべきである⁸⁾としている。

表X-4には、Walkerら⁹⁾の総説に記載されている免疫再構築症候群の危険因子を示す。今後のさらなるデータ集積が求められるが、表に掲げたような因子をもつ症例に抗HIV治療を始める場合には、免疫再構築症候群の発症に注意しながら経過をみていく必要がある。また、Dutertreら¹⁰⁾はインテグラーゼ阻害剤をベースとする抗HIV治療では入院を要する重篤なIRISを発症するリスクが高いと報告している。Wijtingら¹¹⁾はATHENA (AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands) コホートを後方視的に解析し、インテグラーゼ阻害剤を含む抗HIV治療は免疫再構築症候群の発症リスク (オッズ比 2.43、95%CI: 1.45-4.07) であるが、入院率や死亡率を増やすことはなかったと報告している。一方でKityoら¹²⁾は、キードラッグをラルテグラビルと非核酸系逆転写酵素阻害剤の2群に分け比較した無作為試験では免疫再構築症候群の発症率に有意差を認めなかったと報告している。したがって、ラルテグラビル以

表X-3 免疫再構築症候群として報告されている疾患

■ 抗酸菌	■ 皮膚疾患
結核症	疣贅
非結核性抗酸菌症	好酸球性毛嚢炎
■ ヘルペスウイルス	■ 腹腔内感染症
サイトメガロウイルス感染症	虫垂炎
単純ヘルペス	胆嚢炎
帯状疱疹	脾臓炎
EBウイルス感染症	■ ギラン-バレー症候群
カポジ肉腫	■ 自己免疫疾患
■ 肝炎ウイルス	SLE
B型肝炎	血管炎
C型肝炎	ライター症候群
■ 進行性多巣性白質脳症	関節リウマチ
■ その他のウイルス	多発性筋炎
パピローマウイルス	グレーブス病
パルボウイルスB19	全身性脱毛症
BKウイルス	■ アレルギー反応
■ 原虫・真菌感染	刺青の過敏症
トクソプラズマ症	■ 新生物
ミクロスポリジウム症	カポジ肉腫
リーシュマニア症	悪性リンパ腫
クリプトコックス症	非定型リンパ増殖性疾患
ニューモシスチス肺炎	■ その他
ヒストプラズマ症	無菌性骨壊死(?)
■ その他の感染症	女性化乳房(?)
バルトネラ・ヘンゼレ	サルコイドーシス
クラミジア・トラコマチス	動脈硬化(?)

Stoll et al. Curr Infect Dis Rep 5: 266, 2003を改変

表X-4 免疫再構築症候群の発症に関連した危険因子

宿主要因	<ul style="list-style-type: none"> ● 抗HIV治療開始時の低CD4数(<50/μL) ● 抗HIV治療開始前に日和見感染症の発症 ● 遺伝的素因(HLA-B44,HLA-DR4,TNF-α-308*1, IL-6-174*G など) ● 日和見感染症診断時の乏しい免疫反応
病原体要因	<ul style="list-style-type: none"> ● 病原体抗原量(播種性感染、くすぶり感染) ● 高HIV-RNA量(≥ 10万コピー/mL)
治療要因	<ul style="list-style-type: none"> ● 日和見感染症治療後短期間での抗HIV治療開始 ● 抗HIV治療後のHIV-RNA量の急速な減少

Walker NF et al: HIV/AIDS(Auckl) 7: 49-64, 2015 一部改変

外のインテグラーゼ阻害剤も含めて免疫再構築症候群の発症率に影響するのかわかば、今後もエビデンスを集積していく必要がある。

3. 主な免疫再構築症候群の病態

Müllerら¹³⁾は54のコホート研究をメタ解析した結果、抗HIV治療を開始した患者13,103名中1,699名(13.0%)に免疫再構築症候群を発症したと報告している。免疫再構築症候群の疾患別の発症率も解析しており、表X-5に示す通りである。Seretiら¹⁴⁾はCD4数が100/μL未満のHIV感染者における免疫再構築症候群の発症率を米国、タイ、ケニアの3か国で前方視的に調査した。全体では506名中97名(19.2%)で免疫再構築症候群を発症し、3か国の発症率に差はなかったが発症疾患には違いがあったと報告している。

わが国では、1997～2003年、2007～2011年および2012～2016年に抗HIV治療を受けた症例における免疫再構築症候群の発症率に関する調査が行われ、それぞれ8.7%、7.6%、7.1%と徐々に発症率の低下傾向がみられている¹⁵⁾(表X-6)。2012～2016年に抗HIV治療を受けた症例での発症率は施設によって1.9～18.4%と差があり(図X-1)、

表X-5 免疫再構築症候群の発症率に関するメタ解析結果

IRISの種類	報告の発症率	観察症例数	IRIS発症率(95%CrI*)
結核症	2～43%	17～1731例	15.7%(9.7-24.5)
クリプトコックス髄膜炎	2～50%	10～412例	19.5%(6.7-44.8)
サイトメガロウイルス網膜炎	18～63%	10～43例	37.7%(26.6-49.4)
帯状疱疹	12%	115例	12.2%(6.8-19.6)
カポジ肉腫	7%	29～150例	6.4%(1.2-24.7)
進行性多巣性白質脳症	8～23%	12～53例	16.7%(2.3-50.7)
何らかのIRIS	4～39%	23～2330例	16.1%(11.1-22.9)

Mülle M et al: Lancet Infect Dis 10: 251 2010 改変

*95%CrI:95%信用区間

表X-6 わが国における免疫再構築症候群の発症率

	1997～2003年調査 (安岡班)	2007～2011年調査 (照屋班)	2012～2016年調査 (照屋班)
調査施設数	8施設	12施設	15施設
ART症例数	2,018件	3,216件	3,866件
IRIS症例数	176件	246件	276件
IRIS発症率	8.7% (2.0～15.4)	7.6% (0～21.3)	7.1% (1.9～18.4)

() :施設毎の発症率の最小～最大

表X-7 各国での免疫再構築症候群の発症率

調査国	調査機関	対象患者数	発症率(%)	備考
アメリカ	1996-2008年	196名	11%	paradoxical IRISのみ
アメリカ	1996-2007年	2,610名	10.6%	unmasking IRISのみ
スペイン	1998-2014年	611名	8%	自国生まれ(5%)<移民(18%)
インド	2000-2005年	97名	35.1%	前向き調査
インド	2012-2014年	599名	31.4%	IRIS死亡率が1.3%
メキシコ	2001-2007年	390名	27%	unmasking IRISが81%
モザンビーク	2006-2008年	136名	26.5%	unmasking IRISが69.4%
南アフリカ	2006-2007年	498名	22.9%	unmasking IRISが64%

Walker NF, et al. HIV/AIDS-Research and Palliative Care 7: 49, 2015 改変

X

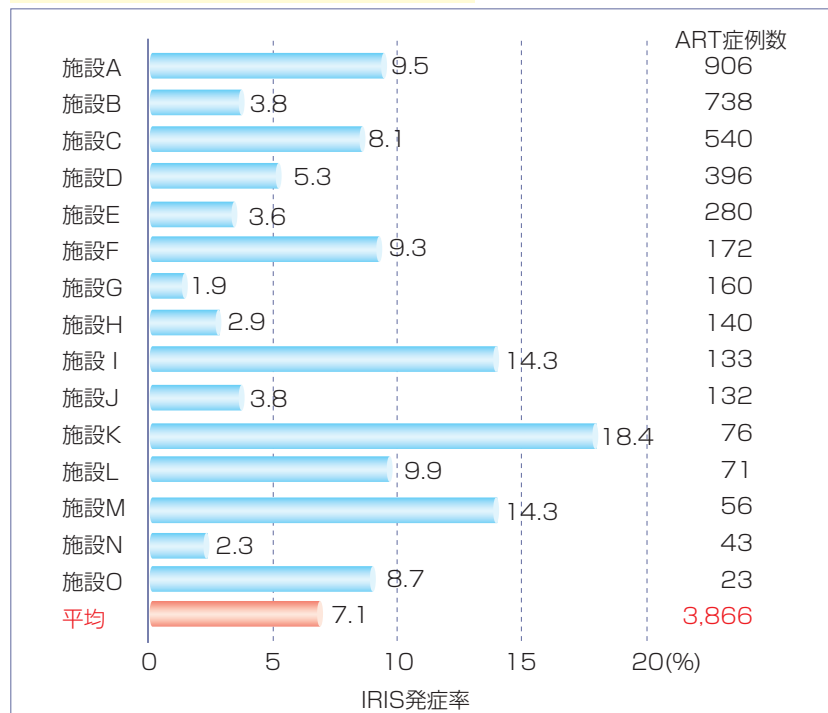
免疫再構築症候群

診療している症例背景の違いなどが影響する可能性がある。例えば、日和見感染症を起こした症例に限って免疫再構築症候群の発症率をみると、2～63%と高率になる^{13, 16-22)}。また、抗HIV治療を受けた症例全体における免疫再構築症候群の発症率には国によって差があり（表X-7）^{9, 23, 24)}、わが国の発症率は先進国に近いものである。

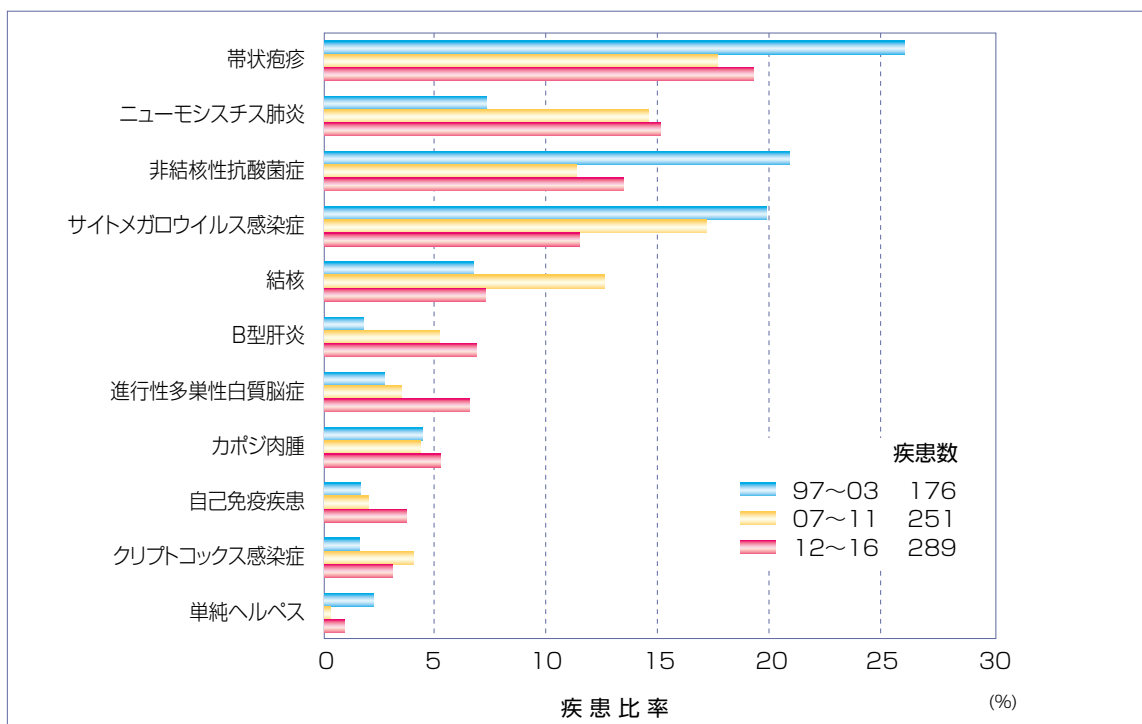
わが国で頻度の高い免疫再構築症候群としての疾患は、带状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症、カポジ肉腫などであり、最近ではB型肝炎や進行性多巣性白質脳症が増加傾向を示している（図X-2）。

以下には、厚生労働省「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班（主任研究者：安岡 彰）の調査結果から得られた主な疾患の臨床像⁸⁾ について紹介する。

図X-1 施設別にみた免疫再構築症候群の発症率



図X-2 わが国で免疫再構築症候群としてみられた疾患比率の変化



(1) 帯状疱疹

帯状疱疹は、他の疾患に比べてCD4数が比較的高い症例でも発症することがある。病型は、59例中56例が限局型であるが、2例が汎発型、1例が限局型に髄膜炎を合併しており、時に重症型の帯状疱疹となることがある。臨床症状は、一般の帯状疱疹と類似しているが、限局型の20%の症例で38℃以上の発熱を伴っている点は免疫再構築症候群の特徴かもしれない。帯状疱疹後神経痛は、6例に認めている。

(2) 非結核性抗酸菌症

非結核性抗酸菌症の病型は、播種型、リンパ節炎型、肺感染症型がほぼ同頻度で認められる。肺感染症型の頻度も高いことは、注意する必要がある。

播種型・リンパ節炎型では、38℃以上の発熱があり、播種型の1/3の症例で消化器症状、リンパ節炎型の半数の症例で疼痛を伴っている。肺感染症型の1/2の症例では自覚症状が乏しく、胸部画像検査が重要である（表X-8）。

菌種が同定できた症例では、1例が*Mycobacterium kansasii*、他の症例は*Mycobacterium avium complex*（MAC）であった。

表X-8 免疫再構築症候群としての非結核性抗酸菌症の病型・症状

症状 \ 病型	播種型 (14例)	リンパ節炎 (13例)	肺感染症 (13例)
発熱 38℃未満	1例	2例	3例
38℃以上	13例	9例	2例
盗汗	4例	1例	0例
疼痛	4例	6例	1例
消化器症状	5例	1例	1例
呼吸器症状	0例	0例	6例

「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班平成16年度報告書から引用

(3) サイトメガロウイルス感染症

サイトメガロウイルス感染症の病型は、33例中26例が眼病変であるが、網膜炎だけでなく、硝子体炎なども認める。半数の症例では視覚障害を自覚しているが、自覚症状がないことも多く、抗HIV治療開始後にも定期的な眼科フォローが必要である。

眼病変以外に、腸炎（3例）、肝炎（2例）、肺炎（2例）の病型もあり、注意が必要である（表X-9）。

表X-9 免疫再構築症候群としてのサイトメガロウイルス感染症の病型・症状

症状 \ 病型	眼疾患 (26例)	腸炎 (3例)	肝炎 (2例)	肺炎 (2例)
発熱 38℃未満	3例	0例	2例	1例
38℃以上	1例	2例	0例	1例
視覚障害	13例	0例	0例	0例
疼痛	1例	1例	0例	0例
消化器症状	1例	3例	1例	0例
呼吸器症状	0例	0例	0例	2例

網膜炎:19例/硝子体炎:7例/網膜浮腫:3例/ぶどう膜炎:1例

「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班平成16年度報告書から引用

(4) ニューモシスチス肺炎

ニューモシスチス肺炎の病型は、全例が肺炎である。38℃以上の発熱があり、咳嗽、呼吸困難などの呼吸器症状を伴っている。

気管支肺胞洗浄（BAL）を実施した症例では、グロコット染色で*Pneumocystis jirovecii*のシストを認めたり、PCR法でDNAを検出したりすることができたが、免疫再構築症候群では病原体を証明できないこともある。血清β-Dグルカン値は上昇することが多く、補助診断に有用である。

(5) 結核症

結核症の病型は、肺感染症型、リンパ節炎型、播種型、胸膜炎型が同頻度で見られる。いずれの病型でも38℃以上の発熱を認めることが多く、リンパ節炎型では疼痛を伴うことが多い（表X-10）。

培養検査、PCR法、生検組織診断、ツベルクリン反応を用いて診断する。免疫再構築症候群の診断におけるインターフェロンγ放出試験（QuantiFERON Gold、T-SPOT）の有用性については未だ明らかになっていない。

表X-10 免疫再構築症候群としての結核症の病型・症状

症状 \ 病型	肺感染症 (3例)	リンパ節炎 (3例)	胸膜炎 (2例)	播種型 (2例)
発熱 38℃未満	0例	0例	0例	0例
38℃以上	2例	2例	2例	2例
盗汗	0例	0例	0例	1例
疼痛	0例	2例	0例	1例
消化器症状	0例	1例	0例	0例
呼吸器症状	2例	0例	0例	1例
倦怠感	0例	0例	0例	1例

「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班平成16年度報告書から引用

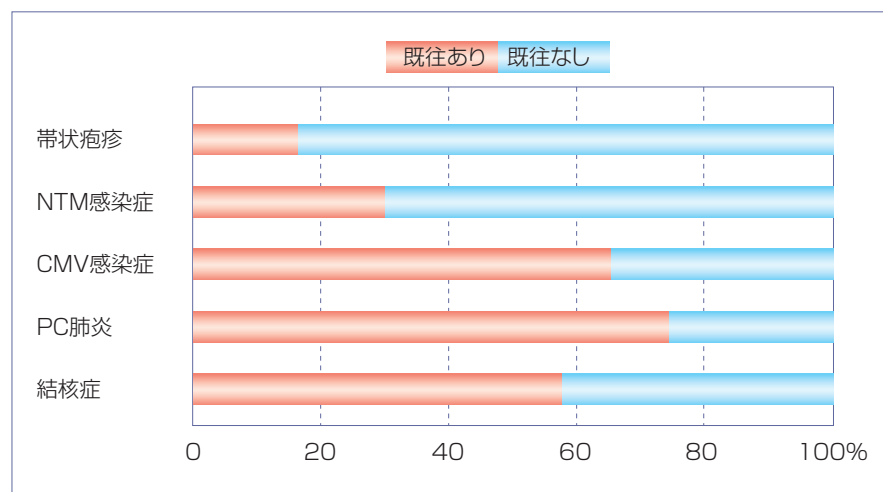
4. 対応方法

免疫再構築症候群を回避するための方法や免疫再構築症候群の発症時の対処方法は、未だに全てが確立したものとはなっていない。したがって、以下にはこれまでのエビデンスや経験から考えられる対応方法について述べる。

(1) 抗HIV治療開始前の対応

抗HIV治療開始前には、日和見合併症の有無を評価しておくことが重要である。有症状時には見逃すことは少ないと思われるが、免疫再構築症候群として認める疾患は必ずしも事前に把握できていないこともあり⁸⁾（図X-3）、注意が必要である。胸部画像でみられた結節影が肺非結核性抗酸菌症や肺クリプトコックス症だと後日判明する症例を時に経験する。したがって、免疫不全の進行した症例、特にCD4数が50/μL未満の症例に抗HIV治療を開始する前には、眼底検査、胸部レントゲン写真、脳MRI、血清診断としてβ-Dグルカン、クリプトコックス抗原およびサイトメガロウイルス抗原は検査しておくが良い。

図X-3 免疫再構築症候群を起こした疾患の既往の有無



「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班平成16年度報告書から引用

また、日和見感染症を未発症の場合でもCD4数が50/μL未満で抗HIV治療を開始していない症例には非結核性抗酸菌 (*Mycobacterium avium complex*) 症²⁵⁾、200/μL未満の症例にはニューモシスチス肺炎の予防をすることで、病原体抗原量を減少させ、免疫再構築症候群の発症リスクを減らすことができる可能性がある。

抗HIV治療開始前に発症した日和見合併症の治療後、いつから抗HIV治療を始めるかについてもはっきりした結論は出ていない。免疫再構築症候群を回避するためには、体内の病原体の抗原量を十分に減らしてから抗HIV治療を開始することが望ましいが、免疫不全の進行した症例で抗HIV治療開始をいたずらに遅らせることは、日和見合併症の発症リスクがあり、悩ましい問題である²⁾。現時点では、ケースバイケースとなる。わが国においては現在のところ抗HIV治療開始が待てそうな症例では、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症の場合は3週間の治療終了後、非結核性抗酸菌症、結核症の場合は、1～2カ月間の治療後に抗HIV治療を始める傾向にある。一方、進行性多巣性白質脳症やカポジ肉腫などでは、早期に抗HIV治療を導入する。しかし、進行性多巣性白質脳症ではIRISが起り易いので、副腎皮質ステロイド薬を併用しながら抗HIV治療を開始する試みが始められている²⁶⁾。Tanら²⁷⁾は進行性多巣性白質脳症の免疫再構築症候群症例では副腎皮質ステロイド薬を早期に開始し、緩徐に減量することが有用であると報告している。中枢気道にカポジ肉腫病変が存在する症例では、免疫再構築症候群を発症した場合致死的な危険性を生じる可能性もあり、慎重な判断が求められる²⁸⁾。

海外からは日和見感染症を発症した症例においても早期に抗HIV治療を開始することの意義が報告され始めている。Zolopaら²⁹⁾は、日和見感染症治療開始後14日以内に抗HIV治療を開始する早期導入群の方が抗HIV治療を遅らせて始める群に比べ新たなAIDS指標疾患の発症や死亡が有意に少なく、IRISの発症率に差がないことを報告している (ACTG A5164 study)。Abayら³⁰⁾は、結核合併AIDS症例の抗HIV治療開始時期に関する6つの臨床試験をメタ解析し、抗結核治療開始後早期に抗HIV治療を始めることでIRISの発症率は高くなるが、全死亡を有意に減少させ、特にその傾向はCD4数が50/μL未満症例で顕著であることを報告している (表X-11)。クリプトコックス髄膜炎合併AIDS症例では、Makadzangeら³¹⁾が早期に抗HIV療法を導入すると死亡率が高く、生存期間が短いと報告し、その原因としてIRIS発症の関与を考察している。Boulwareら³²⁾は抗HIV治療早期群と待機群でIRISの発症率には有意差はないが、26週までの死亡率は早期群の方が有意に高いと報告している。クリプトコックス髄膜炎症例における抗HIV治療導入時期についてのシステマティックレビューでは、診断後4週以内の抗HIV治療導入群では死亡リスクが高いが、IRISがその要因であるかは明確にはなっていない³³⁾。これらの結果をもとにDHHSガイドライン³⁴⁾

では、結核症でCD4数が50/μL未満の場合は結核治療後2週以内に抗HIV治療を開始することを強く推奨し（AI）、50/μL以上の場合は8週以内に抗HIV治療を開始することを勧めている（AI）。また、IAS-USA Panelガイドラインでも日和見感染症合併症例では出来れば2週以内の早期に抗HIV治療を導入することを勧め（AI）、結核合併症例についてはDHHSガイドラインとはほぼ同様の内容となっている（AI）。ただし、クリプトコックス髄膜炎、結核性髄膜炎の症例では慎重に対応することが記載されている³⁵⁾。実臨床では推奨期間に抗HIV治療を開始することが困難なことも多い。渡邊ら³⁶⁾はCD4数が50/μL未満のHIV感染症合併結核患者18例で2週以内に抗HIV治療を開始できた症例は3例（16%）であったが、抗HIV治療が遅れても予後への影響は少なかったと報告している。また抗HIV治療が遅れる原因は抗結核薬の副作用が最も多かったと指摘している。2019年にはトキソプラズマ症とニューモシスチス肺炎発症例を対象にした無作為・前向き研究が報告され、日和見感染症治療開始後7日以内に抗HIV治療を開始する早期導入群と日和見感染症治療終了後に抗HIV治療を開始する待機群では免疫再構築症候群や他の合併症の発症率、免疫学的およびウイルス学的治療効果に有意差はないと記されている³⁷⁾。また、TEMPRANO試験³⁸⁾やSTART試験³⁹⁾ではCD4数が500/μL超のHIV感染者で抗HIV治療を早期実施群と待機群に分け活動性結核の発症を比較したところ、早期実施群が待機群より結核発症が抑制されたことを報告している。早期の抗HIV治療導入は、CD4数が高くても起こる合併症の発症を予防する効果があることを示唆するもので、免疫再構築症候群の予防にも有利にはたらくと思われる。表X-12には、米国の日和見感染症ガイドライン⁴⁰⁾に記載されている主な合併症発症時の抗HIV治療開始時期を示すが、まだ推奨レベルの低いものもあるので今後のエビデンスの集積が待たれる。

表X-11 結核治療とART開始時期に関する比較試験のメタ解析結果

結 果	早期治療群	待機治療群	リスク比	95%信頼区間
全死亡	117 / 1153	145 / 1119	0.78	0.63-0.98
結核の治療	396 / 634	376 / 606	0.99	0.92-1.08
TB-IRIS*の発症	231 / 1153	103 / 1119	2.19	1.77-2.70
TB-IRISによる死亡	9 / 1153	0 / 1119	6.94	1.26-38.22
薬物の副反応	575 / 1153	571 / 1119	1.00	0.93-1.08
新たなAIDS疾患の発症	54 / 707	64 / 678	0.84	0.60-1.18

*TB-IRIS: 結核による免疫再構築症候群

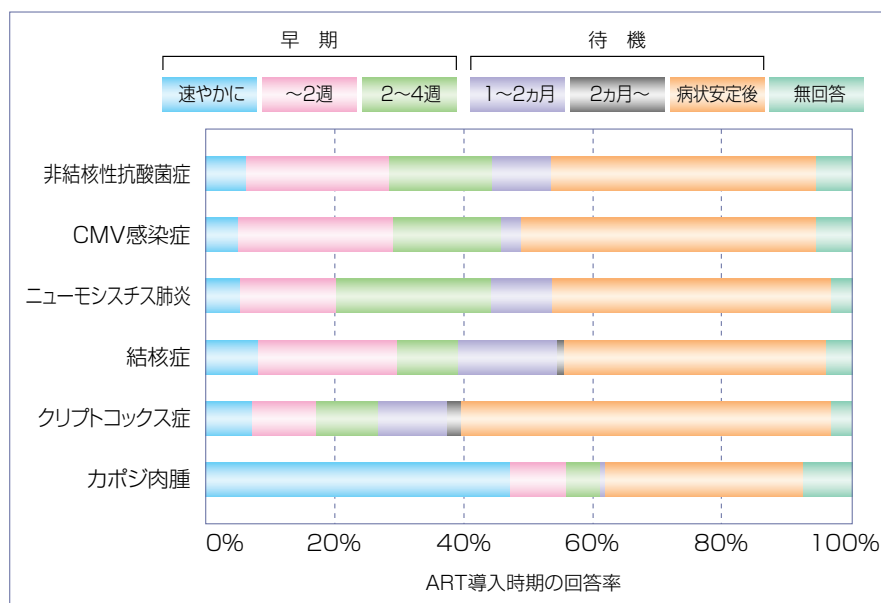
Abay SM et al: J Int Assoc Provid AIDS Care 14: 560-570, 2015 改変

表X-12 日和見感染症発症時の抗HIV治療開始時期

日和見感染症	抗HIV治療開始時期	推奨レベル	備 考
ニューモシスチス肺炎	2週以内	AI	•呼吸不全例のデータは不足
結核症	CD4<50/μL:2週以内 CD4≥50/μL:8週以内	AI	•低CD4数の髄膜炎症例では慎重に •薬物相互作用に注意
播種性MAC症	早期(可能なら同時に開始)	CIII	•薬物相互作用に注意
CMV感染症	2週以内	CIII	•早期開始ではIRISのリスクは上昇
クリプトコックス髄膜炎	2～10週	BIII	•高髄液圧、低細胞数の症例は慎重に •開始時の培養陰性でIRISのリスク低下
他のクリプトコックス症	2～4週以内	BIII	•最適な開始時期は不明
トキソプラズマ脳炎	2～3週以内	CIII	•データ不足
進行性多巣性白質脳症	できるだけ早期に	AII	•IRISにはステロイド治療を行うが、 最適な投与量・投与期間は未確立
カポジ肉腫	早期に	AII	•データ不足

「Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-1-infected Adults and Adolescents」から抜粋

図X-4 HIV診療医93名の抗HIV治療導入時期に関する考え方



「ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」班 平成29年度調査結果から

わが国のHIV診療医は日和見感染症の病状が安定した後に抗HIV治療を開始する傾向にあるが、2週以内を治療開始時期であると考える者も増えてきている（図X-4）。現時点では日和見感染症の感染臓器、重症度、免疫不全の程度、治療による副作用の有無、薬物相互作用やアドヒアランスなどを勘案し、可能な範囲で早期に抗HIV治療を導入することが望ましい（BIII）。

Meintjesら⁴¹⁾は、結核によるparadoxical IRISに対するプレドニゾロンの予防効果を実験的無作為二重盲検試験（対照はプラセボ）で評価している。CD4数が100/ μ L以下で、有効な抗結核治療開始後30日以内に抗HIV治療を開始するナীব症例を対象としている。プレドニゾロンは抗HIV治療開始48時間以内に始め、40mg/日を14日、20mg/日を14日投与する。IRISの累積発生率はプレドニゾロン群が32.5%、プラセボ群が46.7%で、相対リスクは0.70（95% CI：0.51-0.96、 $p=0.03$ ）と予防効果を認め、重篤な副反応や感染症発症もみられなかったと報告している。ただし、神経系および心膜炎症例は除外している。このようにparadoxical IRISの予防法にかかわる試みが始まっている。

（2）免疫再構築症候群への対処

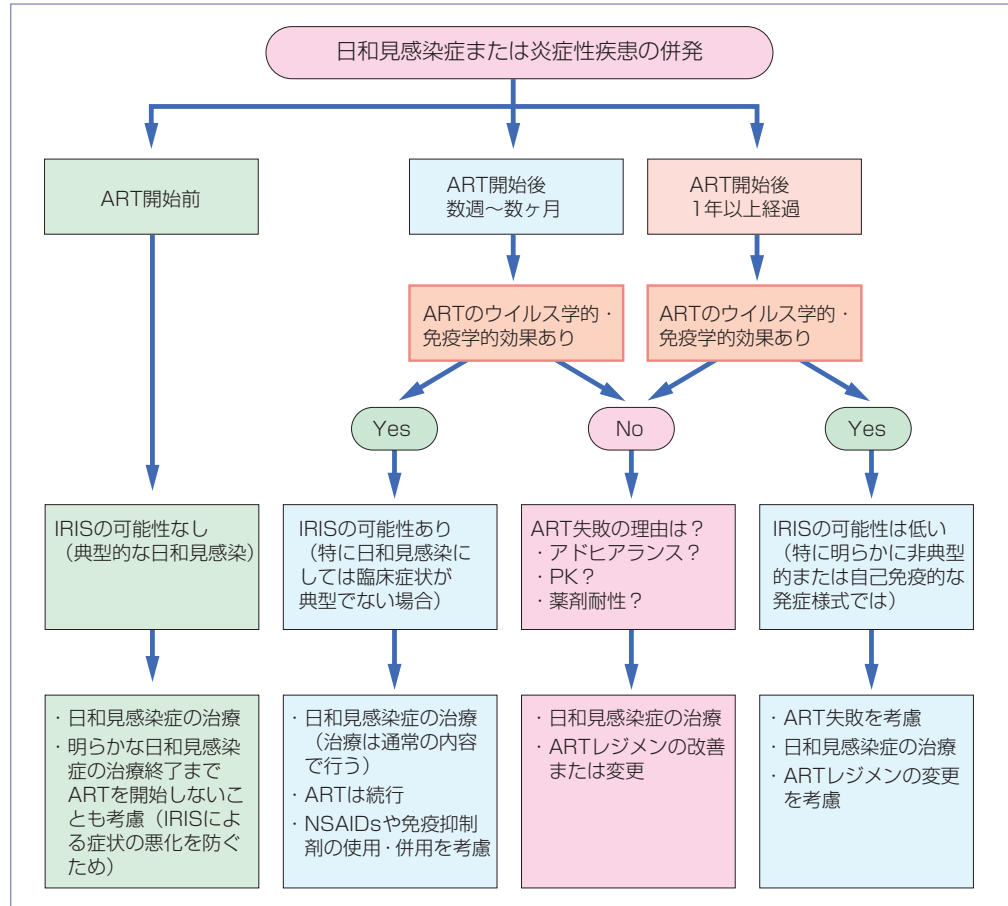
免疫再構築症候群を発症した場合も、有効な抗HIV治療をできる限り継続するように対応することが基本である。図X-5には、HIV感染者に炎症性病態の増悪をみた場合の考え方、対応をフローチャートで示す⁵⁾。

免疫再構築症候群への対処方法には、その疾患自身に対する治療と過剰な炎症のコントロールとがある。疾患が感染症である場合には、病原体の増殖がなければ、抗微生物薬の投与は不要とする考え方もある⁴²⁾。しかし、臨床的に病原体の増殖がないことを証明することは難しく、免疫再構築症候群の病態が軽症で経過をみることができる場合を除けば、抗微生物薬の継続や開始が必要であり、治療経過によっては抗微生物薬の追加・変更を考慮する場合もある。炎症のコントロールの方法には、NSAIDsや副腎皮質ステロイド薬の投与がある。副腎皮質ステロイド薬は、臓器の機能障害が重篤な場合、生命の危機がある場合、他の方法が無

効な場合などに考慮する。副腎皮質ステロイド薬の投与方法も決まったものはないが、プレドニゾロン1～2mg/kg/日相当で1～2週継続後に週から月単位で減量する方法などがある（BII）^{43,44}。

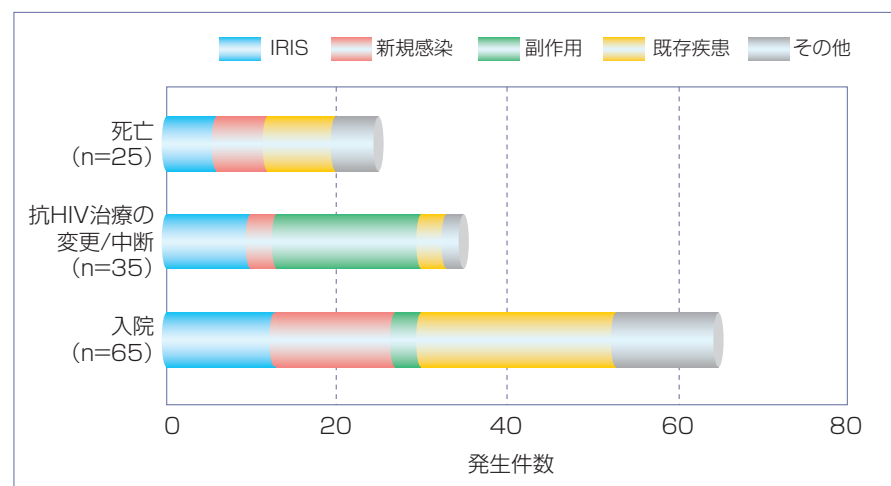
免疫再構築症候群のために抗HIV治療を中止せざる得ないこともあるが、その基準も決まっていない。現時点では、抗HIV治療を継続することで免疫再構築症候群の病態が生命を脅かす場合や副腎皮質ステロイド薬が無効な場合などに、抗HIV治療の中止を考慮する（BIII）。

図X-5 免疫再構築症候群に関連した対応のアルゴリズム



Stoll et al. Curr Infect Dis Rep 5: 266, 2003から引用

図X-6 抗HIV治療後24週以内にみられた有害事象とその原因



Haddow et al. PLOS ONE 7, 2012から引用

Haddowら⁴⁵⁾は抗HIV治療を開始した成人498名を24週間フォローする前向き調査を実施したところ、114名(22.9%)でIRISを発症した。フォロー期間の死亡例25名中6名(24%)、抗HIV治療薬の変更・中断例35名中10名(29%)、入院例65名中13名(20%)はIRISが原因であった(図X-6)。

免疫再構築症候群は、患者にとっては苦痛であり、医療者にとっては治療計画の妨げとなることから、避けるべき問題と認識してきた。しかし、Parkら⁴⁶⁾は日和見感染症を発症し、かつ免疫再構築症候群を発症した症例の長期予後が免疫再構築症候群を発症しなかった症例に比べ、良好であることを報告した。

したがって、免疫再構築症候群を単純に抗HIV治療の副作用と位置付けてしまうと免疫再構築症候群の真の病態を見誤る可能性もあり、今後の研究成果が注目される。

文献

- French MA, Mallal SA, Dawkins RL. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS*. 6: 1293-1297, 1992.
- Lawn SD, Meintjes G. Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9: 415-430, 2011.
- Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, Wilkinson RJ, Meintjes G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Drugs*. 68:191-208, 2008.
- Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother*. 57: 167-170, 2006.
- Stoll M, Schmidt RE. Immune restoration inflammatory syndromes: The dark side of successful antiretroviral treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 5: 266-276, 2003.
- Hoffmann CJ, Brown TT. Thyroid function abnormalities in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 47: 488-494, 2007.
- French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, Price P, Flexman JP, Tay-Kearney M-L. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*. 1: 107-115, 2000.
- 古西 満, 源河いくみ, 中村哲也, 善本英一郎, 今村顕史, 山元泰之, 上平朝子, 濱口元洋. 免疫再構築症候群の臨床像に関する調査. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業HAART時代の日和見合併症に関する研究平成16年度総括・分担研究報告書. 84-92, 2005.
- Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV/AIDS-Research and Palliative Care*. 7: 49-64, 2015
- Dutertre M, Cuzin L, Demonchy E, Pugliese P, Joly V, Valantin MA, Cotte L, Huleux T, Delobel P, Martin-Blondel G. Initiation of antiretroviral therapy containing integrase inhibitors increases the risk of IRIS requiring hospitalization. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 76: e23-e26, 2017.
- Wijting IEA, Wit FWNM, Rokx C, Leyten EMS, Lowe SH, Brinkman K, Bierman WFW, Kasterren MEE, Postma AM, Bloemen VCM, Bouchtoubi G, Hoeoelman AIM, van der Ende ME, Reiss P, Rijnders BJA. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected late presenters starting integrase inhibitor containing antiretroviral therapy. *EClinical Medicine* 17, 2019. Doi: 10.1016/j.eclinm. 2019. 11. 003.
- Kityo C, Szubert AJ, Siika A, et al. Raltegravir-intensified initial antiretroviral therapy in advanced HIV disease in Africa: A randomized controlled trial. *PLoS Med* 15, 2018. doi: 10.1371/journal.pmed.1002706.
- Müller M, Wandel S, Colubunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 10: 251-261, 2010.
- Sereti I, Sheikh V, Shaffer D, Phanuphak N, Gabriel E, Wang J, Nason MC, Roby G, Ngeno H, Kirui F, Pau A, Mican JM, Rupert A, Bishop R, Agan B, Chomchey N, Teeratakulpisarn N, Tansuphaswadikul S, Langat D, Kosgei J, French M, Ananworanich J, Sawe F. Prospective international study of incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and death in people living with human immunodeficiency virus and severe lymphopenia. *Clin Infect Dis* 2019. Doi: 10. 1093/cid/ciz877.
- 古西 満, 照屋勝治, 宇野健司, 菱矢直邦, 小川 拓, 笠原 敬, 三笠桂一. 免疫再構築症候群の発症率・発症疾患に関する調査結果. 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会プログラム・抄録集. 218, 2019.

16. Murdoch DM, Venter WDF, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther.* 4: 9, 2007.
17. Lawn SD, Bekker L-G, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis.* 5: 361-373, 2005.
18. 小河原光正, 坂谷光則, 木村 剛. 日和見疾患合併HIV感染症の多剤併用療法に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業多剤併用療法服薬の精神的、身体的負担軽減のための研究班平成17年度研究報告書. 69-77, 2006.
19. Feller L, Wood NH, Lemmer J. Herpes zoster infection as an immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-seropositive subjects: a review. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 104: 455-460, 2007.
20. 中村哲也, 岡 慎一, 永田洋一, 蕪城俊克. CMV感染症における免疫再構築症候群の臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業HAART時代の日和見合併症に関する研究平成16年度総括・分担研究報告書. 40-42, 2005.
21. Sungkanuparph S, Jongwutiwes U, Kiertiburanakul S. Timing of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 45: 595-596, 2007.
22. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, Cosín J, López JC, Padilla B, Muñoz L, García-de-Viedma D. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 15: 1900-1902, 2001.
23. Pérez-Rueda M, Hernández-Cabrera M, Francés-Urmeneta A, Angel-Moreno A, Pisos-Álamo E, Jaén-Sánchez N, Carranza-Rodríguez C, Pérez-Arellano J-L. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected immigrants. *Am J Trop Med Hyg* 97: 1072-1077, 2017.
24. Thambuchetty N, Mehta K, Arumugam K, Shekarappa UG, Idiculla J, Shet A. The epidemiology of IRIS in Southern India: An observational cohort study. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 16: 475-480, 2017.
25. 照屋勝治, 田沼順子, 立川夏夫. HIV感染者における免疫再構築症候群（サイトメガロウイルス網膜炎）発症予防に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究平成19年度総括・分担研究報告書. 34-38, 2008.
26. 照屋勝治, 岡 慎一, 田沼順子, 塚田訓久, 佐野和美, 青木孝弘. HIV感染者における免疫再構築症候群（サイトメガロウイルス網膜炎）発症予防に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究平成20年度総括・分担研究報告書. 34-39, 2009.
27. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology.* 72: 1458-1464, 2009.
28. Kato H, Yanagisawa N, Morioka H, Sasaki S, Sekiya N, Suganuma A, Imamura A, Ajisawa A: laryngeal Kaposi sarcoma complicated by the immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected patient. *Intern Med.* 55: 1001-1005, 2016.
29. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, Sanne, Sanchez A, Hogg E, Suckow C, Powderly W. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: A multicenter randomized strategy trial. *PLOS ONE.* 4: e5575, 2009.
30. Abay SM, Deribe K, Reda AA, Biadgilign S, Datiko D, Assefa T, Todd M, Deribew A. The effect of early initiation of antiretroviral therapy in TB/HIV-coinfected patients: A systematic review and meta-analysis. *J Int Assoc Provid AIDS care.* 14: 560-570, 2015.
31. Makadzange AT, Ndhovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, Hakim JG. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 50: 1532-1538, 2010.
32. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Hullsiek KH, Musubire A, Taseera K, Nabeta HW, Schutz C, Williams DA, Rajasingham R, Rhein J, Thienemann F, Lo MW, Nielsen K, Bergemann TL, Kambugu A, Manabe YC, Janoff EN, Bohjanen PR, Meintjes G. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 370: 2487-2498, 2014.
33. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 7: CD009012. Doi: 10. 2018.
34. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents (米国DHHS, Feb.24, 2021). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
35. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al; Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 Recommendations of the international antiretroviral society-USA panel. *JAMA.* 324(16):1651-1669. 2020.
36. 渡邊かおる, 永井英明, 河野史歩, 加藤貴史, 渡邊直昭, 鈴木純子, 松井弘稔, 山根 章, 田村厚久, 赤川志のぶ, 太田 健. HIV感染症合併結核患者における抗レトロウイルス療法開始時期と予後の検討. *結核.* 92: 623-628, 2017.
37. Schäfer G, Hoffmann C, Arasteh K, Schürmann D, Stephan C, Jensen B, Stoll M, Bogner JR, Faetkenheuer G, Rockstroh J, Klinker H, Härter G, Stöhr A, Degen O, Freiwald E, Hüfner A, Jordan S, Wiesch JS, Addo M, Lohse AW, Lunzen J, Schmiedel S. Immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-infected patients presenting with acute AIDS-defining events (toxoplasmosis, Pneumocystis jirovecii-pneumonia): a prospective, randomized, open-label multicenter study (IDEAL-study). *AIDS Res Ther* 16, 2019. Doi: 10. 1186/s12981-019-0250-2.

38. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretroviral and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.*373: 808-822, 2015.
39. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.*373: 795-807, 2015.
40. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-1-infected Adults and Adolescents (美国CDC, NIH, IDSA/HIVMA, Aug. 18, 2020 updated, Aug. 18, 2020 review).
<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines>
41. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Schutz C, Buyze J, Ravinetto R, van Loen H, Nair A, Jackson A, Colebunders R, Maartens G, Wilkinson RJ, Lynen L. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med.* 379: 1915-1925, 2018.
42. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 38: 1159-1166, 2004.
43. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, Oni T, Maartens G. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 24: 2381-2390, 2010.
44. Murthy AR, Marulappa R, Hegde U, Kappadi D, Ambikathanaya UK, Nair P. Treatment guidelines and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome patients: A review. *J Int Oral Health.* 7: 92-95, 2015.
45. Haddow LJ, Moosa M-YS, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, Easterbrook PJ. Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. *PLoS ONE.* 12 Nov 2012. Doi: [org/10.1371/journal.pone.0040623](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040623).
46. Park WB, Choe PG, Jo JH, Kim S-H, Bang JH, Kim HB, Kim NJ, Oh M-d, Choe KW. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART: influence on long-term clinical outcome. *AIDS.* 20: 2390-2392, 2006.

要約

- HIV感染症では結核の合併リスクが高い。結核患者ではHIV検査は必須である。
- 結核合併例の治療では、
 - (1) 薬剤の副作用
 - (2) リファマイシン系薬剤と抗HIV薬の相互作用
 - (3) 免疫再構築症候群の合併
 の3点に注意が必要である。
- 結核の治療開始後、早期にARTを開始することにより、死亡が減少するとの報告から、ARTの開始時期は早まっている。

1. 疫学

細胞性免疫は結核の感染防御を担っており、この機能が著しく低下するHIV感染症では結核の感染・発病のリスクは極めて高い。日本の結核の罹患率は人口10万対11.5（2019年）まで低下したが、欧米先進国の中には罹患率が4前後の国もあり、日本は結核については中まん延国である。HIV感染者数は減少傾向が見られるが、HIV感染症合併結核の症例に遭遇する機会は常にある。

結核患者におけるHIV感染症の合併頻度についての全国レベルのデータはないが、2007～2018年の間の結核病床を多く抱える国立病院機構病院においては、結核患者の年間のHIV陽性率は、0.15～0.46%（平均0.34%）とほぼ一定であった¹⁾。AIDS拠点病院に対する泉川らの調査では、結核合併例の減少傾向が見られる²⁾。

2. ARTがきわめて有効な時代におけるAIDSと結核

ARTが導入されてからHIV感染症の予後は著明に改善し、AIDS関連疾患の減少とHIV感染者の死亡率の減少が認められている。ARTはHIV感染症における活動性結核の合併リスクを著明に減少させたという報告が多いが、一般人口と同じレベルの結核罹患率までは低下していない³⁻⁷⁾。

3. HIV感染症合併結核の治療上の問題点

HIV感染症合併結核の治療を行う上で注意すべき点としては、主に以下の3点が挙げられるが、両者の治療を並行して行う場合の薬剤の多さが患者の負担になる場合もある。

(1) 薬剤の副作用が起こりやすい

HIV感染症では薬剤の副作用が起こりやすく、細心の注意を払う必要がある。特に、抗結核薬では皮疹と肝障害の副作用が多い。抗結核薬と抗HIV薬を同時に内服する場合は両者の副作用を生じる可能性が高く、原因薬剤の同定が困難となるだけでなく、すべての治療を中断せざるを得ない状況に追い込まれることがある。

(2) リファマイシン系薬剤と抗HIV薬との間に薬剤相互作用がある

リファマイシン系薬剤（リファンピシン（RFP）、リファブチン（RBT）、リファペンチン）は肝臓においてチトクローム P450（CYP3A4）の誘導作用が強い。CYP3A4により代謝されるプロテアーゼ阻害剤（PI）や非核酸系逆転写酵素阻害剤の血中濃度は、リファマイシン系薬剤と併用することにより著しく低下し、抗HIV作用は低下する。したがって、抗HIV薬とリファマイシン系薬剤との併用は注意が必要である。

結核の治療中に抗HIV薬を開始する場合は、RFPよりもCYP3A4の誘導が弱いRBTを用いるほうが抗HIV薬の選択肢は多い。エファビレンツ（EFV）はRFPとの併用が可能であり⁸⁾、RFPをベースにした結核治療にEFVをベースにしたARTを行った場合、副作用も少なく、HIVの十分な抑制が可能である⁹⁾。体重が60kg以上ではEFVを800mg/日に増量すべきであるという意見があったが、最近の研究ではRFPの影響は見られずEFVの投与量は600mg/日でよいとされている^{9,10)}。

RFPをPIと併用するとPIの血中濃度は90%以上低下してしまうので、両者の併用は原則禁忌である。RBTをPIと併用した場合、リトナビルブーストPIではPIの血中濃度はほとんど影響を受けないが、RBTの血中濃度が上昇し、RBTの副作用（ぶどう膜炎、好中球減少、肝機能障害）が起こりやすくなる。そこでRBTを150mg/日に減量する⁹⁾。しかし、RBTの副作用については注意深い経過観察を行わなければならない。

インテグラーゼ阻害剤であるラルテグラビル（RAL）は主にUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1によるグルクロン酸抱合によって代謝される。RFPは強力なUGT1A1誘導剤であり、併用するとRALの血漿中濃度が低下する可能性がある。RFPと併用する場合、RALを倍量すなわち800mg 1日2回投与にするとAUC、C_{max}は維持されるので併用禁忌とはならないが、トラフ値が低値となる可能性があることを知っておかなければならない。RBTとRALの併用は可能であり、RALは常用量でよい。同様にドルテグラビル（DTG）もRFPと併用の際には、50mg 1日2回投与に増量し、RBTとの併用時には常用量である50mg 1日1回投与である。RFPおよびRBTはエルビテグラビルの血中濃度を低下させてしまうので、原則併用禁忌である。

テノホビルアラフェナミド（TAF）はP糖蛋白（P-gp）の基質であり、P-gpの誘導作用をもつ薬剤との併用により吸収が阻害されるので注意が必要である。TAFは米国保健福祉省（DHHS）ガイドラインではRFP、RBTとの併用を勧めていないが、B型肝炎治療薬としてのTAF（ベムリディ[®]錠）は添付文書上はRFPは併用禁忌、RBTは併用注意となっている。TAF/FTCは添付文書ではRFPもRBTも併用注意である。

リファマイシン系薬剤と抗HIV薬の併用については、表XI-1にまとめたが、DHHSの推奨と添付文書のコメントに相違が見られるので注意が必要である。

表XI-1 抗HIV薬とリファマイシン系薬剤との併用

	抗HIV薬	リファブチン (RBT) との併用	リファンピシン(RFP)との併用
プロテアーゼ 阻害剤 (PI)	ATV+rtv, ATV	DHHSではRBT 150mg 1日1回、 添付文書では併用注意 (150mg隔日あるいは週3回投与)	不可
	DRV+rtv	DHHSではRBT 150mg 1日1回、 添付文書では併用注意 (必要に応じてRBTの量を減量)	DHHSでは不可、 添付文書では併用注意(併用はなるべく避ける)
	LPV/rtv	DHHSではRBT 150mg 1日1回、 添付文書では併用注意 (RBTの副作用が発現しやすくなるおそれがある)	DHHSでは不可、 添付文書では併用注意(併用はなるべく避ける)
	FPV+rtv	DHHSでは記載なし、 添付文書では併用注意(RBTを1/4量とする)	不可
	DRV/cobi	DHHSでは不可、 添付文書では併用注意 (必要に応じて両者の量を調節)	不可
非核酸系 逆転写酵素 阻害剤 (NNRTI)	EFV	RBT 450mg-600mg 1日1回	EFV 600mg 1日1回、 添付文書では800mg
	ETR	ETRをRTVブーストPIと併用するときは禁忌、 併用しない時はETRおよびRBT(300mg)の 投与量調整する必要なし	DHHSでは不可、添付文書では併用注意 (併用はなるべく避ける)
	NVP	NVPおよびRBTの投与量調整する必要なし	DHHSでは不可、添付文書では併用注意 (併用はなるべく避ける)
	RPV	RPV 50mg 1日1回	不可
	DOR	DOR 100mg 1日2回	不可
インテグラーゼ 阻害剤	RAL	RALおよびRBTの投与量調整する必要なし	RAL 800mg 1日2回、添付文書では併用注意 RAL 1200mg(600mgx2) 1日1回は DHHSでは併用不可、添付文書では併用注意
	EVG/cobi	DHHSでは不可、 これを含む合剤の添付文書では併用注意	不可
	DTG	DTGおよびRBTの投与量調整する必要なし	DTG 50mg 1日2回
	BIC	不可 BIC/TAF/FTCの添付文書では併用注意	不可
侵入阻害剤 (CCR5 受容体拮抗剤)	MVC	強力なCYP3A4 阻害薬と併用しないときは、 MVC 300mg 1日2回、 併用時は、MVC 150mg 1日2回	強力なCYP3A4 阻害薬と併用しないときは、 MVC 600mg 1日2回 併用時は他の抗HIV薬か抗結核薬を検討
核酸系 逆転写酵素 阻害剤 (NRTI)	TAF	DHHSでは不可 TAF/FTCの添付文書では併用注意	DHHSではベネフィットがリスクを 上回らなければ不可 TAF/FTCの添付文書では併用注意

(文献9、10より引用、一部改変)

(3) 免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) が起こることがある

結核治療中に早期にARTを開始した場合、結核の一時的悪化をみることがある¹¹⁾。症状・所見としては高熱、リンパ節腫脹、胸部X線所見の悪化(肺野病変および胸水の増悪)などが見られる。この反応は細胞性免疫能が回復し、生体側の反応が強くなったために引き起こされると考えられている。IRISはCD4陽性リンパ球数(以下、CD4数)が低いほど、ARTの開始が早いほど発症しやすく、結核の治療を開始後、2カ月以内にARTを始めた場合に高率に見られる¹²⁾。

IRISと診断された場合は抗結核薬の変更は必要ないが、症状が強い場合は抗炎症剤や短期の副腎皮質ステロイドの投与を行い、重症例では抗HIV薬の中止が必要になることがある。

4. HIV感染症合併結核の治療

感受性菌であれば、非HIV感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する。治療法としては、イソニアジド (INH)、RFP、ピラジナミド (PZA)、エタンブトール (EB) (あるいはストレプトマイシン) の4剤を2カ月間投与し、その後INH、RFPの2剤を4カ月継続して、全治療期間を6カ月とする、いわゆる短期療法でよいとされている¹⁰⁾。しかし、6カ月治療では再発率が高く、治療期間を延長した方がよいという報告があり¹³⁾、適切な治療期間については議論がある。臨床的に効果の遅い症例や3カ月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では治療期間を3カ月間延長すべきである¹⁰⁾。

多剤耐性菌の場合は予後不良であるが、感受性の残った薬剤とフルオロキノロン製剤などを用い、長期の治療が必要となる。

5. ARTの開始時期

結核の診断がついたときに、すでに以前よりARTを行っている患者では、ARTがウイルス学的に有効であれば抗HIV薬はそのまま継続し、結核の治療を開始する。ただし、ARTの内容により、リファマイシン系薬との相互作用に注意する。ARTがウイルス学的に有効でなければ中止し、結核の治療を優先する。

結核の診断がついた時点で抗HIV薬の投与を行っていない症例については、結核の治療を優先する。結核の治療を失敗した場合、死に至る可能性があるためだけでなく、周囲への二次感染を引き起こし、多剤耐性結核菌の出現をもたらす可能性があるからである。

結核の治療開始後に新たにARTを開始する場合は、【3. HIV感染症合併結核の治療上の問題点】で示した3点についての配慮が必要であり、いつからARTを開始すべきか悩む症例が多い。

2011年10月にARTの開始時期について3つの論文 (randomized controlled trial) ¹⁴⁻¹⁶⁾ が発表された。各論文でARTの開始時期については多少の差異があるが、結核の治療開始後2週～4週以内にARTを開始する早期群と8週～12週に開始する遅延群について死亡あるいはAIDS指標疾患の合併をend pointとして比較している。Blancらによれば¹⁴⁾ (対象はCD4<200/ μ L)、早期群は遅延群に比較して有意に死亡を減らした。しかし、Havlirら¹⁵⁾ (対象はCD4<250/ μ L) およびAbdool Karimら¹⁶⁾ (対象はCD4<500/ μ L) の論文では、両群において死亡あるいはAIDS指標疾患の合併に差がなかった。ただし、両論文ともCD4<50/ μ Lの免疫不全進行例では早期群の方が予後が良好であった (CD4 $\geq$ 50/ μ Lでは差が無かった) ^{15,16)}。いずれの論文でも早期群でIRISの合併頻度が高率であった。

以上の論文等からDHHSは以下のようなART開始時期についての指針を出している⁹⁾。

- (1) CD4<50/ μ L：結核治療開始後2週間以内にARTを開始する (AI)。
- (2) CD4 $\geq$ 50/ μ L：結核治療開始後8週間以内にARTを開始する (AIII)。

しかし、CD4<50/ μ LではIRISを高率に合併する。髄膜炎、心膜炎、呼吸不全などの重症結核ではIRISを起こした場合、致命的になる可能性が高いので、ARTの早期開始は慎重に検討すべきである¹⁷⁾。早期群では副作用によりARTの薬剤変更を行った例が有意に多かったという指摘もあり¹⁶⁾、結核薬4剤、ART3剤、日和見感染症予防薬等の多剤を服薬せざるを得ない状況ではやはり副作用には注意が必要である。多剤

耐性結核菌や耐性HIVの場合は、薬剤の選択がさらに複雑になり、慎重な判断が求められる。ARTの開始時期については上記基準を一律に当てはめることはせずに、症例ごとにベネフィットとリスクを検討すべきである。

IRISの予防としてステロイドを先行投与する方法が提唱された¹⁸⁾。IRISのハイリスク患者（CD4数100/μL以下で、結核治療開始後30日以内にARTを開始する者）に対して、プレドニゾロン40mg/日を2週間、その後20mg/日を2週間投与する群とプラシーボ群で前向きに検討した。対象除外者はRFP耐性、神経系の結核、カポジ肉腫、HBs抗原陽性、結核の治療に反応の悪い者である。IRIS発症率はプラシーボ群47%、プレドニゾロン投与群33%（RR=0.70, 95% CI, 0.51-0.96）とプレドニゾロン投与群で有意に低率であった。副作用は特別無かった。すべての症例にこれを行うべきかは今後の検討課題である。

XI

6. 結核の予防

米国ではHIV感染者に対してはツベルクリン反応（ツ反）を行ない、硬結が5mm以上を陽性とし、結核の感染ありとした。これらの患者では活動性結核を合併しているかどうかの精査を行ない、活動性結核がない場合はINHの予防投与（300mg/日を9カ月間）を行なうとしている¹⁰⁾。本邦ではBCGの施行例も多く、HIV感染者におけるツ反の評価は難しい。

結核感染診断法としてはインターフェロンγ遊離測定法（Interferon-Gamma Release Assays：IGRAs）が普及し、ツ反よりも感度および特異度が高い。HIV感染症合併結核例での有用性が示唆されている。現在、クオンティフェロン®-TBゴールドプラスとT-スポット®TBが使用できる。免疫機能が著しく低下した症例では陽性コントロールにも反応しなくなり判定不可例が出る可能性があるが、後者のほうが感度が高いという報告が多い。

文献

1. 日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「多剤耐性結核の海外からの侵入・拡大阻止に向けての疫学・治療研究と診断法の開発」(服部班)「国立病院機構病院におけるHIV合併多剤耐性結核の実態調査（永井）」2019年
2. 日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」(照屋班)「HIV感染症に伴う日和見合併症の全国実態調査-全国HIV診療拠点病院アンケート調査 2018年-（泉川）」2019年 http://after-art.umin.jp/enq_hiyorimi.html
3. del Amo J, Moreno S, Bucher HC, et al. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries. Clin Infect Dis. 54:1364-72, 2012.
4. Gupta A, Wood R, Kaplan R, et al. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. PLoS One. 7:e34156. 2012.
5. Saito S, Mpofo P, Carter EJ, et al. Declining Tuberculosis Incidence among People Receiving HIV Care and Treatment Services in East Africa, 2007-2012. J Acquir Immune Defic Syndr. 71: e96-e106, 2016
6. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. N Engl J Med. 373(9):808-22, 2015.
7. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med. 373(9):795-807, 2015.
8. Center for Disease Control and Prevention: Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. June 2013. Available at https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/PDF/tbhiv.pdf

9. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV (updated Feb 24, 2021). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
10. The Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV (updated May 26, 2020). Available at https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
11. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 158:157-61 1998.
12. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 21:335-41, 2007.
13. Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al: Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175:1199-1206, 2007.
14. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med.* 365: 1471-81. 2011.
15. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med.* 365: 1482-91. 2011.
16. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med.* 365: 1492-1501. 2011.
17. Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis.* 52:1374-83. 2011.
18. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med.* 379:1915-1925, 2018.

2020年3月版からの変更点

本章の内容は、欧米のガイドラインや文献を元に記述している。最新のDHHSガイドライン(Feb 24, 2021)およびEACSガイドライン(ver 10.1 Oct. 2020)のHBVの項に新しい情報はない。また、American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)、European Association for the Study of the Liver (EASL)、日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドラインにおいてもHIV/HBV共感染において新しい情報はない。ただし免疫抑制・化学療法などによるHBV再活性化については十分な注意を払う必要があるため今回新たに掲載した。また抗HBV療法におけるペグインターフェロン(Peg-IFN)の役割とB型肝炎ワクチンについて一部加筆した。

要約

1. HIV感染者がHBVに共感染した場合、HBV感染症の病期進展は速やかとなり、肝硬変、肝癌への進展が早いことが判明している。このためHBV単独感染よりも早期のHBV治療が求められる。
2. HIVとHBVに対する抗ウイルス療法薬には、双方に対して抗ウイルス効果を示す薬剤がある。そのため双方の疾患の病態を把握せず、不用意にそれぞれの疾患に対する単一薬剤による治療を開始すると、HIVあるいはHBVの耐性株を招来する可能性がある。HIV感染症が判明し、抗HIV療法を開始する際には、必ずHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体をチェックしB型肝炎の合併の有無・既往を確かめる必要がある(AIII)。また、HBc抗体のみが陽性の場合には、血中HBV DNA量を測定しoccult HBV感染の確認をしておく(BIII)。
3. HIV/HBV共感染の場合のARTレジメンはHIVとHBV双方に効果のある2剤を含めた組み合わせを原則とする(AI)。

1. 疫学

世界的には、HIV/HBVの共感染者はHIV感染者の10%に存在すると推定されている¹⁾。国内では、かつては、2001年に大阪で行われたMSM(men who have sex with men)向けイベントで、受験者401名中、単独HIV感染率が3.3%で単独HBsAg陽性率は1.5%に過ぎなかった²⁾。ところが、同じ大阪での2006年の調査で、小島らは大阪府下のHIV抗体陽性者97例のうち9例(9.2%)がHBs抗原陽性であり、その全例がgenotype Aeと報告している³⁾。西田らは、2006年時においてHIV感染者中のHBsAg陽性率を6.5%と報告している⁴⁾。また小池らによる2007年の全国調査では、HIV感染者のHBV感染合併率は6.3%であり、そのうちMSMでは8.3%がHBVに共感染しているとされている⁵⁾。これらのことから、国内においても(特に都市部では)HIV/HBV共感染者は少なくとも6~10%前後であろうと推定され、HIV感染者の増加に伴ってその総数は増え続けていると考えられる。我が国では、HIV感染者におけるHBVワクチンの接種率は非常に低いため、今後も増加し続ける可能性が高い。

2. HIV/HBV共感染におけるHBV Genotype A (Ae) の役割

HBVは、HBV遺伝子の全塩基配列の8%以上の相違に基づいてgenotypeが規定され、A-Jまでの10種類が報告されている。HBVのgenotypeにより病態に違いがあり、その国際的・国内的分布に地域差が認められる。本邦では従来genotype BとCによる垂直感染、水平感染が主体であった。折戸らによる1999～2000年の調査では、B型慢性肝炎におけるHBVのGenotype A, B, Cの割合はそれぞれ1.7%, 12.2%, 84.7%でありそれを裏付けていた⁶⁾。ところが近年になってHBV感染の水平感染はgenotype A、特に欧米に多いA2 (Aeともよぶ) が主体となってきている。山田らは、首都圏におけるB型急性肝炎でのgenotype Aの比率は、1998年から2001年では35.3%、2002年から2005年では41.5%であったのに対し、2006年から2008年では73.0%と急増していることを報告している⁷⁾。元来、HBVのgenotype Aでは、B型急性肝炎の肝障害の程度はgenotype Cと比較して軽いが、HBs抗原の消失までの期間は長く、慢性化率はgenotype Cと比較して高くなる傾向にあることが知られてきた。加えて、HIVによる免疫異常は、HIV/HBV共感染者での慢性化率を23%にまで高めるとも報告されている⁸⁾。本邦におけるHIV/HBV共感染者のHBV genotypeはAが主体であることは、2001年に鯉渕らが報告しており⁹⁾、前述の小島らの報告³⁾ もこれを裏付けるものである。HBVのgenotype A～Dについては、2010年11月よりEIA法を用いた判定法が保険収載されたので参考指標となり得るであろう。

MSMでのB型急性肝炎罹患は、HIV感染後にも頻繁におきる可能性があり、水平感染であっても慢性化する可能性が十分あることを念頭に置くことが重要である。

3. HIV感染がHBV肝炎に与える影響

HIV感染は、HBV肝炎の病期に著しい影響を与えることが知られている。すなわちHIV/HBV共感染者では、前項に述べたようにB型慢性肝炎への移行率が高く、HBVは高ウイルス血症となりやすく、肝硬変、肝癌への進展率が高い^{10, 11)}。HIV/HBV共感染者における肝臓関連疾患での死亡率は、HIV単独感染者の約8倍、HBV単独感染者の約19倍高いとの報告もある¹²⁾。こうした背景を踏まえ米国DHHSの抗HIV療法ガイドラインにおいても、HIV/HBV共感染者に対しては、HBV、HIV双方に効果のある2剤を含む抗HIV療法を選択すべきであると推奨している¹³⁻¹⁷⁾。

4. スクリーニング検査

HIV感染症が判明し、抗HIV療法を開始する際には、必ずHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体をチェックしB型肝炎の合併の有無・既往を確かめる必要がある (AIII) ¹³⁻¹⁵⁾。また、HBc抗体のみが陽性の場合には、HBV DNA量を測定しoccult HBV感染の可能性を否定しておくことが必要である (BIII) ¹³⁻¹⁶⁾。

5. 抗HBV薬の種類

現在、本邦で使用可能な抗HBV活性を有する核酸系抗ウイルス薬は表XII-1に示すようにラミブジン（LAM、3TC）、阿德ホビル（ADV）、エンテカビル（ETV）、エムトリシタビン（FTC）、テノホビル（TDF、TAF）の7剤あり^{18,19)}、うち抗HIV薬としても使用されている薬剤は3TC、FTC、TDF、TAFの4剤、抗HIV活性を有する薬剤はLAMを加えて5剤である^{13-15,19)}。共感染者に対し不用意に単剤による治療を行うと、HIV、HBV双方が薬剤耐性を獲得するおそれがあるため、両疾患の治療開始適応を見極めながら慎重な薬剤選択が必要となる¹³⁻¹⁷⁾。

表XII-1 HBV治療に有用な核酸系抗ウイルス薬

Drugs	Wild-type Hepatitis B Virus	YMDD Mutation	HIV治療での 使用
ラミブジン(LAM,3TC)	有効	無効	あり
阿德ホビル(ADV)	有効	有効	なし
エンテカビル(ETV)	有効 (0.5mg)	有効 (1mg)	なし
エムトリシタビン(FTC)	有効	無効	あり
テノホビル(TDF,TAF)	有効	有効	あり
Telbivudine	有効	無効	なし

すべてのHBV治療薬において、十分なHIV抑制作用を持つ抗HIV治療を併用しないで単独で、抗HBV治療をするとHIVに薬剤耐性を誘導するリスクがある^{13,14)}。

Peters MG, *Top HIV Med.* 2007 ;15(5):163-165¹⁹⁾ より一部改変

6. HIV未確認者におけるHBV単剤治療は不可；エンテカビルを含む全ての核酸系抗ウイルス薬は単独使用できない（AII）

国内におけるHBV治療薬の承認は、2000年のラミブジン：LAM（ゼフィックス®）に始まり、2004年に阿德ホビル：ADV（ヘプセラ®）、2006年にはエンテカビル：ETV（バラクルード®）が使用可能となった。2011年にはペグインターフェロン（Peg-IFN）α-2a（ペガシス®）が慢性B型肝炎治療薬として効能・効果を追加承認された。2014年にテノホビル・ジソプロキシフマル酸塩：TDF（テノゼット®）、2017年2月にテノホビル・アラフェナミドフマル酸塩：TAF（ベムリディ®）が慢性B型肝炎に対する使用を承認された¹⁸⁾。

Peg-IFNと核酸アナログ製剤はその特性が大きく異なる治療薬であり、その優劣を単純に比較することはできない。HBe抗原陽性例・陰性例のいずれにおいても、長期目標であるHBs抗原陰性化率はPeg-IFNの方が優れているが、短期目標であるALT持続正常化率、HBV DNA増殖抑制率は核酸アナログ製剤の方が良好である。B型肝炎例の治療に当たっては、B型肝炎の自然経過、およびPeg-IFNと核酸アナログ製剤の薬剤特性をよく理解し、個々の症例の病態に応じた方針を決定する必要がある（BIII）¹⁸⁾。

日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドラインによると単独HBV慢性肝炎の場合には「慢性肝炎に対する初回治療では、HBe抗原陽性・陰性やHBVゲノタイプにかかわらず、原則としてPeg-IFN単独治療を第一に検討する。特に、若年者や拳児希望者など、核酸アナログ製剤の長期継続投与を回避したい症例ではPeg-IFNが第一選択となる（BIII）。一方、忍容性などによるPeg-IFN不適応症例、線維化が進展し肝硬変に至っている可能性が高い症例などでは、長期寛解維持を目的として初回から核酸アナロ

ゲ (ETV、TDF、TAF) による治療を行う。Peg-IFN 不適応症例には、忍容性により Peg-IFN 治療を施行し得ない症例に加え、薬剤特性を理解した上で同治療を希望しない症例も含まれる (BIII)。』としている¹⁸⁾。Peg-IFNの認可は2011年であり、2000年～2006年にすでにラミブジン、アデホビル、エンテカビルが認可されていたため、忍容性の高い経口剤による治療が選択される機会が多かった。すなわち2006年以前には、HIVへの共感染を見落としたまま、ラミブジンを単独投与してしまうという事例が数多くみられた。そのため、HIVのラミブジン耐性変異であるM184Vを多く生じさせ、HIV治療の大きな柱を失うこととなった。HBV耐性変異M204V/I (YMDD変異) もラミブジン2年間の使用で40%、4年間の使用で90%に生じると予測されている^{20,21)}。このため新規にHIV感染者を診療する場合には、過去のHBV治療歴を詳しく聴取する必要がある。また2007年には、B型慢性肝炎治療に最も使用頻度が高いエンテカビルで、抗HIV効果を有しHIVの耐性変異 (M184V) を生じ得ることが報告されており²²⁾、HIV感染の有無を未確認下でエンテカビルを単独使用することはあってはならないことである¹³⁻¹⁵⁾。アデホビルも理論的には抗HIV薬であるテノホビルに対する薬剤耐性 (K65R) を誘導する可能性があり、同様に単独使用は控えるべきである²³⁾。

ドルテグラビル (DTG) が2013年10月の抗HIV療法ガイドライン (DHHS) でABC/3TCとの組み合わせにされ、および本ガイドラインでも推奨される組み合わせ (AI) であることは、HIV/HBV共感染者の治療においては注意が必要な点である¹³⁾。最近のDHHSには、NRTIを3TCの1剤+キードラッグ1剤の組み合わせや、NRTIを含まないキードラッグ2剤の組み合わせが挙げられてきており、HBVの合併を十分確認して選択すべきである¹³⁾。また、アジア、アフリカなどでの比較的安価なHIV薬の合剤 (d4T/3TC/NVP、AZT/3TC/EFVなど) の投与により、共感染しているHBVの耐性化例が報告されており、これらの地域からのHBV耐性株の蔓延が危惧される場所である²⁴⁾。

7. HIV/HBV共感染におけるB型慢性肝炎の治療適応と治療薬の選択

HIVまたはHBV感染症に対する治療適応がある場合には2剤以上の抗HBV活性を有する多剤併用抗HIV療法を始めることとなる (表XII-2)¹³⁻¹⁵⁾。DHHSのガイドラインにおいてCD4数に限らずHIV治療開始を推奨することから、HIV/HBV共感染者に対する治療もCD4数 (AI) やHBV-DNA数に関係なくテノホビル (TDFもしくはTAF) と、エムトリシタピン (FTC) もしくはラミブジン (3TC) の2剤を含むARTレジメンで治療することが推奨される (AI)^{13,14)}。テノホビルはwild-typeのHBVやラミブジン耐性HBVに対しても有効である^{13,14)}。TAFはテノホビルのプロドラッグである

表XII-2 HIV/HBV共感染患者に対するHIV治療の考え方

	治療薬
推奨	<ul style="list-style-type: none"> ● NRTIとしてTDF/FTC、TAF/FTCまたはTDF+3TCを使用 (AI)。 ● HBVの薬剤耐性化を防ぐために、3TC、TDF、TAF、FTCを単一の抗HBV薬として使用しない。
代替	<ul style="list-style-type: none"> ● 「TDFまたはTAF」の使用が好ましくない場合は、ETVを抗HBV薬として使用し、同時に十分なHIV抑制作用を持つ抗HIV治療を併用する (AII)。 ● 3TC耐性のHBVを有する (または疑われる) 患者では、ETVを0.5mg/日から1.0mg/日へ増量する。 ● あるいは、十分なHIV抑制作用を持つ抗HIV治療とともに、「3TCまたはFTC」+ADVを行う。しかし、HIV/HBV共感染者において、この組み合わせには十分なデータがない (CII)。 ● HBVだけを治療する場合にはペグインターフェロンを検討する (CIII)。

TDF:テノホビル シンプロキシル fumarate、FTC:エムトリシタピン、TAF:テノホビル アラフェナミド fumarate

3TC:ラミブジン、ETV:エンテカビル、ADV:アデホビル

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents¹³⁾を一部改変

TDFよりも腎・骨への悪影響が少ない可能性がある。HIV/HBV共感染例のSwitch studyではTDFを含むレジメンからEVG/cobi/TAF/FTCに変更してもHBV抑制は維持・達成され推算糸球体濾過量（eGFR）や骨マーカーは改善した²⁵⁾。

「B型肝炎のみに治療適応がありHIV感染症に治療適応がない・あるいは治療を望まない」という状況は非常に稀であるものの、2009年以降の抗HIV治療ガイドライン上では、このような場合には、Peg-IFNの使用が考慮される（CIII）^{13,14)}。HIV/HBV共感染者に多いHBV genotype Aは他の遺伝子型に比べてインターフェロン製剤の効果が高いことが知られている。アデホビルの使用も考慮に値するが、前述したようにテノホビルに対する耐性変異をHIVが獲得する可能性があるので積極的な推奨はできない^{14,22)}。

8. HIV/HBV共感染におけるB型慢性肝炎治療時の問題点と対応

①HBV治療を兼ねたART開始による免疫再構築

HBV感染による肝障害の機序は主に細胞性免疫を介したものであるため、ART開始後に免疫再構築の結果として一過性のトランスアミナーゼ上昇がみられることがある。トランスアミナーゼが基準値の5～10倍を越える場合には、治療の中止も考慮するとされている。しかしこの一過性の肝障害は、HBe抗原からHBe抗体へのセロコンバージョン期にあたっている場合もあり、トランスアミナーゼ値が1000 IU/mLを越えずT-bil値の上昇やPTの延長が見られなければ、諸種肝炎マーカーを慎重にモニターしながら、治療を継続する方が望ましいと思われる（BIII）^{13,14)}。

②ARTレジメンとしてテノホビル（TDFまたはTAF）が使用できない場合

副作用やウイルス学的治療失敗の理由でテノホビルが使用できない場合には、テノホビルを含まないARTレジメンにエンテカビルを併用する（AII）¹³⁻¹⁵⁾。この際、ラミブジン耐性HBVの場合にはエンテカビルは通常量の0.5 mg/dayではなく、倍量の1 mg/dayで投与し、さらに3か月ごとにHBV-DNAを検査し、ブレイクスルーに注意する^{13,14)}。エンテカビルが使用できない場合にはPeg-IFNの投与を検討するが、非代償性肝硬変の状態では使用できない（CII）^{13,14)}。アデホビルは腎障害の副作用、terbivudine（本邦では承認されていない）はミオパチーやニューロパチーの副作用のリスクがあるため、一般的に推奨されない^{13,14)}。

③治療のゴール時期が不明確である

HBV療法の当初の目標は、血中HBV DNA量を検出感度未満に低下させること、次いでHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのセロコンバージョン、更にHBs抗原陽性からHBs抗体陽性へのセロクリアランスである。しかしながら最も強力な組み合わせの一つであるTDF+3TCを用いたARTを129週施行した研究においても、HBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのセロコンバージョン率は36%、HBs抗原陽性からHBs抗体陽性へのセロクリアランス率は4%にすぎず²⁶⁾、HBVは肝細胞核内に共有結合性閉環状DNA（Hepatitis B virus covalently closed circular DNA（HBV cccDNA））という形で遺伝子情報を残すため、現状では核酸アナログによる抗HBV療法は長期間を要し途中で終了することはできないと考えられる（AIII）^{16,17)}。

HIV/HBVの共感染者においてはHIV、HBV双方に対して多剤併用療法を行うべきであるということは世界的なコンセンサスとなっている。しかし核酸アナログによる抗HBV療法に関する経験は抗HIV療法に比べ歴史が浅く、治療法の推奨は新たな薬剤の出現とともに今後も変更が加わっていくと思われる²⁷⁾。

④ HIV/HBV共感染者で腎障害があるときの対応

クレアチニン・クリアランス (Ccr) が50mL/min以上であれば、TDF/FTCもしくはTAF/FTCの投与が可能であるが、Ccrが30から50mL/minまでの場合はTAF/FTCを選択することになる。しかしCcrが30mL/min未満の場合には腎障害調節量でのエンテカビルの使用を検討する (BIII) ^{13,14)}。エンテカビルは、Ccrが30mL/min以上50mL/min未満では通常用量0.5mgを2日に1回、ラミブジン不応患者では1mgを2日に1回、Ccrが10mL/min以上30mL/min未満では通常用量0.5mgを3日に1回、ラミブジン不応患者では1mgを3日に1回、Ccrが10mL/min未満では通常用量0.5mgを7日に1回、ラミブジン不応患者では1mgを7日に1回、血液透析又は持続携帯式腹膜透析 (CAPD) 患者に対しては通常用量0.5mgを7日に1回、ラミブジン不応患者では1mgを7日に1回 (血液透析日は透析後に投与) の投与である (バラクルード®添付文書より)。

Reijnders JGらは、TDFをバックボーンにした抗HIV/HBV療法を5年間使用した症例において、ウイルス学的な経過は良好であるものの腎障害が問題となることを指摘している²⁸⁾。TDFによる腎障害は不可逆性になることも経験されているため、eGFRが60未満となる以前、あるいはリン再吸収率 (%TRP) が70%未満となる以前に薬剤変更を考慮すべきであろう (BIII) ²⁹⁾。

⑤ そのほかの問題点

既にラミブジンをHIV感染に気付かずに長期使用してしまった症例では、YMDD motifでの変異の存在に加えて1塩基置換が加わるだけでエンテカビルに対しても耐性化してしまう可能性がある³⁰⁾。こうした症例でテノホビルを使用し腎障害を招来してしまった場合には、テノホビルをエンテカビルへ直ちに置換せずに隔日投与を試みる、あるいはペグインターフェロンの併用を考慮するなどの工夫が必要となるであろう。

9. HIV感染者におけるHBVワクチン、HAVワクチンの推奨

HBV感染の拡がり深刻となりつつある現在、HIV感染者で、HBV感染の既往がない場合あるいは既往があってもHBs抗体が低値 (< 10mIU/mL) の場合には、HBVワクチンの投与が推奨される (AII) ¹⁴⁾。

DHHSではHBs抗体陽性、HBc抗体陽性の場合にはワクチンの投与は必要ないが、HBc抗体のみ陽性でHBV-DNAが陰性の場合には、ワクチンを1回接種して1か月後に検査し、HBs抗体>100mIU/mLであれば追加接種せず、HBs抗体< 100mIU/mLであれば、通常のシリーズを完遂することが薦められている (BII) ¹⁴⁾。

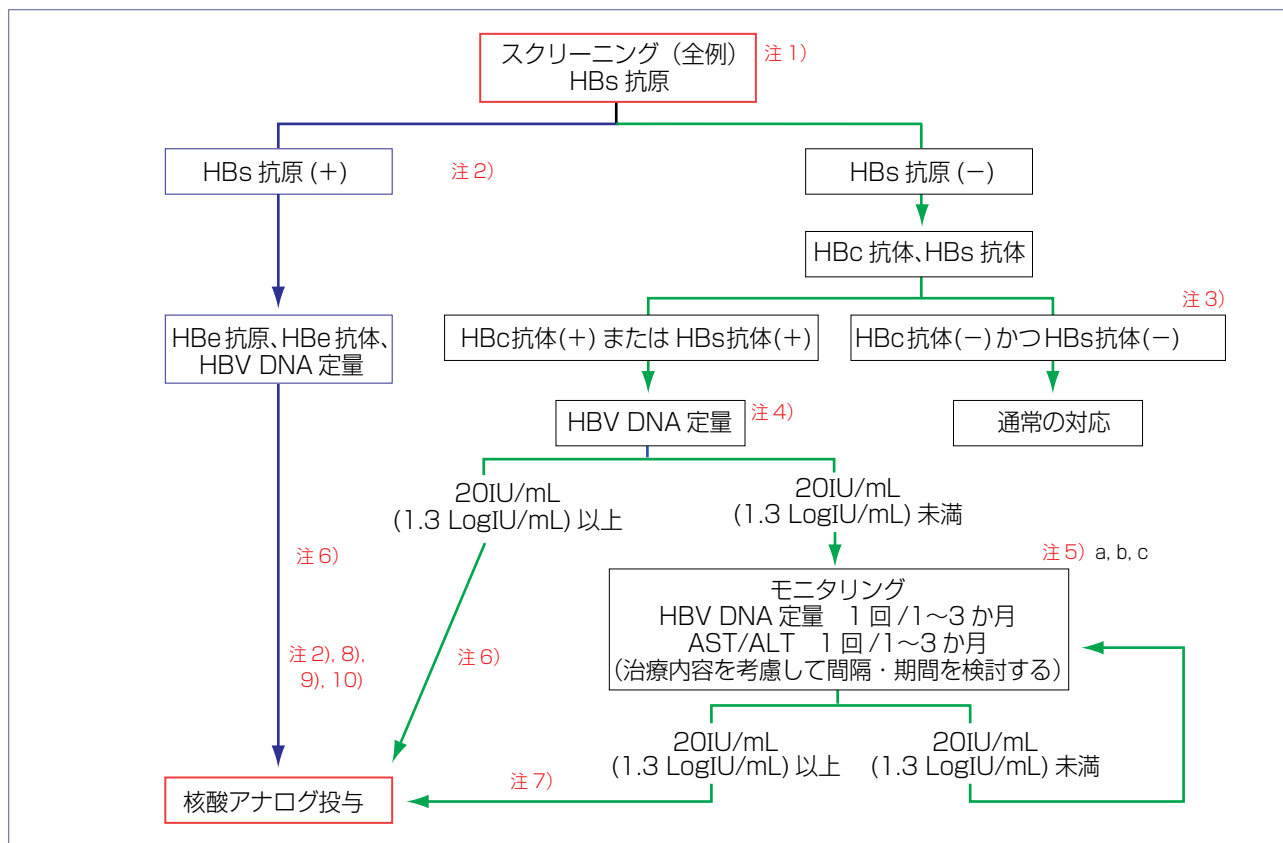
CD4数が低値の場合には、ワクチンによるHBs抗体獲得率が低くなるため、CD4数が350/μLを下回る前にワクチン接種することが望ましいとされているが (AII) ¹⁴⁾、CD4数が低い場合でも接種により免疫を獲得することもあるので、ART導入後にCD4数が350/μL以上になるまで接種を遅らせる必要はないという (AII) ¹⁴⁾。西田らの報告⁴⁾では、HIV感染者でのHBVワクチン標準投与 (0, 1, 6カ月の3回投与) におけるHBs抗体獲得率は約40%に過ぎなかった。なお、同グループのHBs抗体未獲得者にHBVワクチンの2倍量投与を3回施行することにより約70%程度の症例で抗体獲得が得られたため³¹⁾、費用面で問題がなければHBVワクチン投与を積極的に施行すべきであろう。またHIV/HBV共感染者でHAV感染の既往が無い場合にはHAVワクチンの投与も強く推奨される (AIII) ¹³⁻¹⁵⁾。

10. HBV 再活性化

HIV共感染に限らずHBV感染患者において免疫抑制・化学療法などによりHBVが再増殖することがある。これはHBV再活性化と称し、各肝臓疾患ガイドライン¹⁶⁻¹⁸⁾において重要事項と位置付けられており、日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドライン¹⁸⁾から引用して本章に掲載する。HBV再活性化はキャリアからの再活性化と既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性)からの再活性化に分類される。既往感染者からの再活性化による肝炎は、「de novo B型肝炎」と称される。HBV再活性化による肝炎は重症化しやすいだけでなく、肝炎の発症により原疾患の治療を困難にさせるため、発症そのものを阻止することが最も重要である。免疫抑制・化学療法を行う際には図XII-1にそった対策をとる必要がある。この対策は厚生労働省研究班による「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)」^{32, 33)}に基づいている¹⁸⁾。なお、DHHSガイドラインでは、免疫抑制・化学療法を開始する前にHBs抗原陽性であれば、TDFもしくはTAFと3TCもしくはFTCをバックボーンにしたARTを開始しておくとしている¹⁴⁾。また、HBs抗体陰性、HBc抗体陽性の場合には、エビデンスはないが同様にARTを開始しておくことが賢明であるとしている(BIII)¹⁴⁾。何らかの理由でTDFもしくはTAFが使用できない場合には、それらを含まないARTレジメンにエンテカビルを併用して開始しておくか、モニタリングでHBV-DNAが検出されるなどの再活性化の兆候が見られた時点でエンテカビルを併用する¹⁴⁾。日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドラインには対象薬剤が掲載されているが、新規薬剤に関するHBV再活性化に関する情報は、医薬品医療機器総合機構による副作用情報(http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html)などで確認していただきたい¹⁸⁾。

XII

図XII-1 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰例の一部において HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においても HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1) 免疫抑制・化学療法前に、HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs 抗原、HBc 抗体および HBs 抗体を測定し、HBs 抗原が陽性のキャリアか、HBs 抗原が陰性で HBs 抗体、HBc 抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs 抗原・HBc 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs 抗体単独陽性 HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性例においても、HBV 再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注 2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注 3) 初回化学療法開始時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定の場合は再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注 4) 既往感染者の場合は、リアルタイム PCR 法により HBV DNA をスクリーニングする。

注 5)

a. リツキシマブ・オビヌツマブ (± ステロイド)、フルダラビンをを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からの HBV 再活性化のリスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも 12 か月の間、HBV DNA を月 1 回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV 再活性化のリスクがある。HBV DNA 量のモニタリングは 13 か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV 再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後 (中止を含む) 少なくとも 6 か月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。なお、6 か月以降は 3 か月ごとの HBV DNA 量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度 HBs 抗原測定 (感度 0.005 IU/mL) で代用することを考慮する。

注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注 7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA 量が 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する (20 IU/mL 未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて 1 IU/mL 未満陽性 (低値陽性) の場合は、HBV DNA を追加測定して 20 IU/mL 以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注 8) 核酸アナログは 薬剤耐性の少ない ETV、TDF、TAF の使用を推奨する。

注 9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時に HBs 抗原陽性だった症例では、B 型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性だった症例では、(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 か月間は投与を継続すること。(2) この継続期間中に ALT (GPT) が正常化していること (ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)。(3) この継続期間中に HBV DNA が持続陰性化していること。(4) HBs 抗原および HB コア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注 10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも 12 か月間は、HBV DNA モニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV DNA 量が 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

日本肝臓学会 B 型肝炎治療ガイドライン¹⁸⁾より引用

文献

1. Soriano V, Puoati M, Peters M, et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS* 22:1399-1410, 2008.
2. 鬼塚哲朗他：大阪地域におけるHIV/STD感染予防啓発の推進に関する研究（MASH大阪）大阪地域におけるHIV/STD感染の予防介入，厚生労働科学研究費エイズ対策研究事業 平成13年度HIV感染症の疫学研究研究報告書
3. 小島洋子，川畑拓也，森治代：大阪府のHIV/HBV重感染例におけるHBV遺伝子型別. 日本エイズ学会誌（抄録）Vol.10, No4, 2008.
4. 西田恭治，山元泰之，香川和彦他. HIV感染症におけるウイルス性肝炎感染状況とA・B型肝炎ワクチンの効果に関する研究. 日本エイズ学会誌9: 30-35, 2007.
5. Koike K, Kikuchi Y, Kato M, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res* 38:310-314, 2008.
6. Orito E, Ichida I, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34: 590-594, 2001.
7. 山田典栄，四柳宏，小板橋優，他. 首都圏におけるB型肝炎の実態と変遷：－Genotype Aに焦点をあてて－. 肝臓 49：553-559, 2008.
8. Bodsworth NJ, Cooper D, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis*. 163:1138-40, 1991.
9. Koibuchi T, Hitani A, Nakamura T, et al. Predominance of genotype A HBV in an HBV-HIV-1 dually positive population compared with an HIV-1-negative counterpart in Japan. *J Med Virol* 64:435-440, 2001.
10. Puoti M, Torti C, Bruno R. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 44:65-70, 2006.
11. Puoti M, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 18:2285-2293, 2004.
12. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the multicenter cohort Study (MACS). *Lancet* 360: 1921-26, 2002.
13. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV, Feb.24,2021. Hepatitis B/HIV virus coinfection, last up dated Oct. 17, 2017; last reviewed Oct. 17, 2017.
<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
14. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV, Hepatitis B virus infection, last updated Nov. 13, 2018; last reviewed Jun. 26, 2019.
<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines>
15. EACS (European AIDS Clinical Society), guidelines version 10.1, October 2020. Treatment and monitoring of persons with HBV/HIV co-infection. <https://eacs.sanfordguide.com>
16. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 67: 1560-1599, 2018.
17. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 67:370-398, 2017.
18. 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会：B型肝炎治療ガイドライン（第3.2版）2020年7月
19. Peters MG. Diagnosis and management of hepatitis B virus and HIV coinfection, *Top HIV Med*. 15:163-166, 2007.
20. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 30:1302-6, 1999.
21. Thio C, Locarnini S. Treatment of HIV-HBV co-infection: clinical and virological issues. *AIDS Rev* 9:40-53, 2007.
22. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance, *N Engl J Med* 356:2614-21, 2007.
23. Sheldon J, Corral A, Rodes B, et al. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naïve HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. *AIDS* 19:2036-2038, 2005.
24. 土屋業穂ら，北タイ政府系病院HIV外来通院B型肝炎重複感染者におけるラミブジン耐性ウイルスの出現状況について . 日本エイズ学会誌（抄録）Vol.13 No 4, 2011.
25. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, et al. Brief report: efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1/hepatitis B-coinfected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 73: 294-298, 2016.
26. Schmutz G, Nelson M, Lutz T, et al. Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection, *AIDS* 20:1951-1954, 2006.
27. Sulkowski M. Viral hepatitis and HIV coinfection, *J Hepatol* 48:353-367, 2008.

28. Reijnders JG, de Vries-Sluijs T, Hansen BE, et al. Five year tenofovir therapy is associated with maintained virologic response, but significant decline in renal function in HIV/HBV coinfecting patients. Program and abstracts of the 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 30-November 1, 2009; Boston, Massachusetts. Abstract 425.
29. Wever K, van Aqmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men, J Acquir Immune Defic Syndr 55:78-81, 2010.
30. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. J Hepatol 52:493-500, 2010.
31. 大瀧学ら, B型肝炎ワクチン無効HIV感染者に対するワクチン倍量接種の効能について. 日本エイズ学会誌 (抄録) Vol.11 No4, 2009.
32. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策－厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告－. 肝臓 50: 38-42, 2009.
33. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン (改訂版): 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班. 2011.

要約

HCV単独感染症の治療は“DAA併用療法”が標準療法として定着した。HIV合併例に関してもHCV単独感染例同様高い治療効果が得られることが明らかにされている。HCV排除後の長期予後、再感染の予防が重要になっている。

1. 疫学

HIV感染症は非経口的に感染する。中でも性交渉による感染が多い。これに対してHCVは性交渉での感染は起こりにくい。従ってこの二つの合併が起こるのはHIV、HCVに汚染された血液製剤（輸血を含む）を使用した場合が多い。他に、麻薬常習者、MSM（men who have sex with men）においても重複感染を起こしうる¹⁾。MSMでのHCV感染はHIV陽性者に多いことが知られているが、HIV陽性者では直腸粘膜のラングハンス細胞がHCVに感染し、次いで肝臓への感染を起こす可能性が報告されている²⁾。

HIV陰性MSMを対象としたコホート研究がヨーロッパで行われ、対象350人中14人（100人年あたり2.3人）がHCVに感染しているという高い値が示された³⁾。この研究の対象はPrEP（pre exposure prophylaxis; 曝露前予防）を受けている人であり、コンドームなしの性交渉が高い感染率につながっていると考えられる。HIV陽性・陰性両方を含むHCV感染MSMを対象にした別のコホート研究によれば、Chemsex、粘膜損傷を伴う性行為によりHIV陽性者から陰性者への伝播が起きることが示唆されている⁴⁾。これはHIV/HCV共感染者を対象に行われたMolecular Network解析が示した、“多数のパートナーを有するMSM・麻薬静注者”がHCV感染の起点となっていること⁵⁾、MSMにおけるHCV感染は、ハイリスクの性交渉が大きな要因と考えられること⁶⁾とも合致する成績である。血清HCV RNAが 10^5 IU/mL以上の重複感染者の85%で精液中のHCV RNAが陽性で性交渉後の腸液中HCV RNAが陽性である⁷⁾。日本においてもMSMにおけるC型肝炎が問題になっているが⁸⁾、多数のパートナーを持つ重複感染者が起点となっている可能性が報告された⁹⁾。2020年の報告によればHPTN-078試験にリクルートされたMSMのうち、HIV感染者の20%、非感染者の17%がHCV抗体陽性であり、HCVの感染率に関しては今後も注意が必要である¹⁰⁾。

2006年に厚生労働省の研究班が行った全国調査によれば4877人のHIV感染者のうち930名（19.2%）がHCV抗体陽性でそのうち780名（83.9%）がHCV RNA陽性であった。血液製剤による感染者でのHCV抗体陽性率は96.9%、MSMでのHCV抗体陽性率は4.2%、IV Drug Userでは45%であった¹¹⁾。これはいずれも一般人口におけるHCV感染率（1%弱と推定される）に比べて高率である¹²⁾。血液凝固異常の患者におけるHIV感染症の合併の実態に関しては別の研究班でもまとめられており、HIV感染例の98%がHCVに合併感染していると報告されている¹³⁾。

C型肝炎はウイルス表面のエンベロープ領域が多様性に富むため、急性肝炎の治療後に中和抗体ができてウイルスの再感染を防げないことが多い。欧米ではIV drug userやMSMにおける再感染が問題となっている^{14,15)}。DAA併用療法後の再感染も最近の話題であり、sofosbuvirを含んだDAA併用療法を受けた3004人中7人が再感染、5人が再燃したと報告された¹⁶⁾。

2. 自然経過

(1) 急性肝炎

C型肝炎ウイルスに感染した場合、20～40%（平均25%）は自然治癒するが、残りは慢性肝炎となる¹⁷⁾。HIV感染症にC型急性肝炎を合併した場合のHCV排除率は4～26%と報告による差が大きい、HIV非合併例に比べて低率である^{18,19)}。細胞性免疫不全がその大きな原因と考えられている²⁰⁾。急性肝炎後のHCV排除にはNK細胞のIFN- γ 産生能が影響を及ぼすことが報告されている²¹⁾。

(2) 慢性肝炎

慢性HCV感染者の臨床経過は個人差が大きい、16%が活動期を経て平均20年で肝硬変を発症し、その多くが肝臓を合併するとされている²²⁾。一方少ないながら自然経過でHCVを排除できる症例もある。こういう症例はIL28B (IFN- λ 3：肝細胞におけるInterferon Stimulated Geneの転写に大きな影響を及ぼす) のプロモーター領域にあるSNPが野生型であり、IL28Bの産生量が多い²³⁾。ARTの導入例でも同様の報告がある²⁴⁾。

米国のCHORUS (Collaborations in HIV Outcomes Research-United States) database, 2001によれば、平均39歳のHIV感染例の予後は、CD4数 $\geq 200/\mu\text{L}$ である場合には予測生存は32年、CD4数 $< 200/\mu\text{L}$ の場合は10年と計算されている。また、1997年8月から2000年12月までに135人のHIV感染例が死亡しているが、その死因は約半数がAIDS関連（例えば、非結核性抗酸菌症、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染症）であったが、残りの半数は非AIDS関連の死因であった（その約90%が肝疾患関連で、多くは慢性C型肝炎であった）²⁵⁾。欧州からも同様の報告がある²⁶⁾。即ち、少なくともARTが普遍的に享受可能な先進国においてはHIV感染例の死因の変化が起こり、HCV感染症が死因の多くを占めるようになっていたことがわかる。

我が国においてもHIV感染例の死因は、日和見感染症から非AIDS関連疾患、特にC型慢性肝炎とその合併症へと変化してきた。本邦の血友病患者のサーベイランス結果によれば、1997年以前の肝疾患による死亡率は14%であるが、1997年以降では肝疾患による死亡率は29%に増えていることが報告されている。また、2006年の調査ではHIVとHCVが共感染した血液凝固異常患者の死因はその9割以上（120/129）が肝硬変、肝細胞癌であることが確認されている¹³⁾。

現在血液凝固異常患者の死因としては非AIDS指標悪性腫瘍、心血管疾患、自殺などが問題になってきているものの、現在も年間数名が肝硬変・肝細胞癌で亡くなっている。

3. HIV/HCV共感染症と肝細胞の脂肪化

C型肝炎の特徴に肝細胞の脂肪化 (steatosis) が挙げられる。Genotype 3の場合に多く認められるが、本邦に多いGenotype 1bを含めた他のGenotypeでも脂肪化は認められる。脂肪化のメカニズムとしてHCVコア蛋白によるミトコンドリア電子伝達系の障害と引き続いて起こる脂肪酸の β 酸化の障害が重要な役割を果たしていると考えられている²⁷⁾。HCV単独感染の場合、脂肪化の存在は肝線維化の進展、発癌と密接な関

係があることが知られているが、重複感染症の場合も脂肪化の存在は進展した線維化と密接な関連があることがわかってきた^{28, 29)}。CD4の数が少ない場合、HCV特異的CD8陽性リンパ球の割合が少なく、ウイルス増殖を抑制できない³⁰⁾ ために、肝組織中でのウイルス量が多く、肝細胞の脂肪化や炎症を経て線維化が進展することが一つの理由だと考えられる。また、HIVの感染そのものも肝細胞の脂肪化を促進することが最近報告された³¹⁾。

HIV/HCV共感染者における肝脂肪化のリスク因子としては飲酒、肥満があげられる。また、d4Tのようにミトコンドリア機能を阻害する薬剤により、肝脂肪化が進展する危険性がある。その一方、ARTによりCD4数が十分増えた症例では脂肪化が軽減することが示されており、注目される³²⁾。

XIII 4. HIV感染症がHCV感染症の自然経過に及ぼす影響

慢性HCV感染患者は単独感染の場合に比べて重複感染の方が線維化の進行が速いことが知られている。Benhamouらによれば、HIVの重複感染があると約1.5倍の速度で線維化が進展するとしている³³⁾。また、平均2.9年間隔で2度の肝生検を行ったSulkowskiらによれば、24%に明らかな線維化の進展が観察されたという³⁴⁾。線維化進展の危険因子としてはアルコール摂取、年齢、CD4が200/ μ L未満³⁵⁾、ビタミン25(OH)D3の血清濃度が線維化進展の危険因子であることが報告されている³⁶⁾。線維化亢進のメカニズムは複雑であるが、HIVがHCVの複製を亢進させ、この際にTGF- β の活性化を伴うこと³⁷⁾、HIVが肝臓の星細胞に感染してコラーゲンなどの合成を亢進させること³⁸⁾、腸管のCD4陽性T細胞の枯渇により吸収されやすくなったLipopolysaccharide (LPS) が肝臓のKupffer細胞からのTGF- β 等の分泌を亢進させること³⁹⁾ などが明らかにされている。末梢血のCD163がHIVの共感染があると活性化され、肝線維化進展に関与することも報告された⁴⁰⁾。また、血漿中のfibroblast growth factor 2 (FGF-basic)、sCD14も重複感染例における肝線維化と関連している可能性があると報告された⁴¹⁾。

また、共感染例では、HCV単独感染に比べHCV-RNA量が、平均して0.5～1 log高いことも知られている³²⁾。ただし、共感染例におけるC型慢性肝炎の進行が速いことと、HCV-RNA量が多いことの間に関連性が存在するかどうかは明らかではない。

HCV感染症で最も大きい問題は肝細胞癌の合併である。肝細胞癌に関しても重複感染例は単独感染例に比べて感染から発癌までの時間が短く、より若年齢で発症することが確認されている⁴²⁾。肝硬変合併例では、インスリン抵抗性を有する場合に発癌リスクが高い⁴³⁾。

ARTの肝線維化に及ぼす影響に関してはこれまでは弱い肝線維化抑制効果しかないとする報告が多かったが^{22, 44)}、HIV RNA量とCD4数が十分にコントロールされている場合、肝線維化の進展はHIV非合併例と同様であるという報告が複数あり⁴⁵⁻⁴⁷⁾、ARTが肝線維化の進展を遅らせることは間違いなさそうである。ただし最終的にEnd-Stage-Liver-Disease (ESLD) への進行を止めることはできないことも明らかにされている⁴⁸⁾。

5. HCV感染症がHIV感染症の自然経過に及ぼす影響

HCV感染がHIV感染症の進行を速めるとする報告が認められるのに対して⁴⁹⁻⁵²⁾、HCV感染はHIV感染症の進行に対して影響を与えないとする報告も同様に認められる⁵³⁻⁵⁶⁾。これらの報告は、それぞれの例数も少なく、また後ろ向き調査であることもあり、十分に信頼できるデータとなっていない。HCV感染症のHIV感染症に対する影響については、はっきり結論は出ていないといえるが、少なくとも大きな影響はなさそうである。

HIV単独感染者とHIV/HCV重複感染者とで合併症とを比較した研究結果が報告された⁵⁷⁾。HCVが感染することにより肝疾患によるイベント・死亡率が高まることは当然であるが、腎疾患によるイベントや骨粗鬆症の危険性も増す。またIFN療法によるHCV排除が不成功の場合、糖尿病の合併率が高くなる。また、AIDS指標疾患以外の悪性腫瘍や感染症の合併率⁵⁸⁾、死亡率⁵⁹⁾が高いという報告もある。さらにHCVの重複感染は動脈硬化の増加⁶⁰⁾、骨密度の減少⁶¹⁾とも関連がある。

6. HIV/HCV共感染症における肝線維化の評価

肝線維化の評価には肝生検が必要だが、侵襲的な検査であり、血液凝固異常の合併例や進展した肝疾患を有する例では合併症の可能性が高い。このため、非侵襲的な検査による肝線維化の評価が試みられてきた。APRI (aspartate transaminase to platelets ratio index) は肝硬変を除外するのには有用だが、肝硬変の診断には不十分である⁶²⁾。これを改善したのがFIB-4 (年齢*AST値/血小板数*ALT値1/2) である。FibrotestやFibroSUREなどの検査を行うとさらに正診率は上がるものの、スクリーニング検査では測定しないβ2-マクログロブリンやハプトグロビンなどが入ってくるため、利便性に問題がある。FIB-4は肝生検よりも肝疾患の予後に有用だという報告もなされており⁶³⁾、有用なツールである。

画像で肝線維化の評価を行う方法として広く行われているのがTransient Elastography (商品名Fibroscan) と呼ばれる超音波検査である。線維化のある組織では超音波の伝導速度が速いことを利用して行う検査であり、C型慢性肝炎では肝組織の線維化を反映するとされ、特に進展した肝線維化の診断には有用である。Transient ElastographyはHIV/HCV共感染症においても有用な検査と考えられる。検査が導入された当初は、約80%の確率で進展した線維化が予測できると報告されていた⁶⁴⁾。APRIやFIB-4を含めた4つの指標をTransient Elastographyと比較した結果でもTransient Elastographyが最も優れており、HIV/HCV共感染症で進展した肝線維化を95%以上の確率で除外できると報告されている⁶⁵⁾。非侵襲的検査のみで肝線維化を診断することには限界があるものの、信頼に足る成績が得られつつあると言えよう。また、HIV/HCV共感染症では非肝硬変状態でも門脈圧亢進症が認められることがしばしばあるが、この診断にもTransient Elastographyが有用であることが示されている⁶⁶⁾。

現在Transient Elastographyと並び肝硬度診断で大きな役割を果たすようになっているのがMRIを用いた肝硬度測定である。Magnetic Resonance Elastography (MRE) と呼ばれる検査は高感度で肝線維化の診断が可能であり⁶⁷⁾、同時に脂肪化の診断も可能である。HIV/HCV重複感染者においてもその有用性が報告されている⁶⁸⁾。

7. ALT値が正常の場合の考え方

HIV非合併例でALT正常例においては、ほとんどの症例の肝組織において肝炎が認められ、血小板数が15万未満の症例では進展した肝線維化が認められることがある⁶⁹⁾。HIV/HCVの共感染例でもその7～9%はALT正常であるが^{70, 71)}、そのほぼすべての症例に肝線維化があり、3割の症例に中程度以上の線維化、5%の症例では肝硬変を合併していた。HIV感染症は年齢とともに進展した肝線維化の独立した危険因子であった。

8. ARTのHCV感染症に対する影響

C型慢性肝炎患者に対しARTを12ヶ月継続することにより、HCV-RNAが約10分の1に減少したとする報告もある⁷²⁾が、最近の報告ではART施行後にHCV-RNA量は増加するとする報告が多い⁷³⁻⁷⁵⁾。

ARTが慢性肝炎の自然経過に及ぼす影響は、HIV/HCV共感染患者の予後を考える上で重要な問題である。ARTの導入以降、肝線維化の進行を遅らせることができることが報告されている⁷⁶⁻⁷⁸⁾。ただし、ARTによってHIV感染症、特にCD4数が良好にコントロールされることが条件である。また、ARTを継続することにより、肝疾患による死亡を減らすことができるという報告もある⁷⁹⁾。

一方、HCV共感染症があっても、ARTの継続期間が生命予後と関連のあること^{80, 81)}も報告されており、HCV感染症があってもARTが優先することに間違いはない。Mehtaらの報告によれば、HIV/HCV共感染症においては、50歳以上・女性・アルコール多飲歴・ALTが正常上限の2.5倍以上を持続すること・肝組織の壊死炎症及び脂肪化が強いことがF3以上の線維化の独立した危険因子として挙げられており、ARTは少なくとも悪化因子ではないとしている⁸²⁾。C型肝炎に対するARTが重要であることが改めて示されているといえる。

9. ARTと薬剤性肝障害

HIV/HCV共感染例では、ART施行時に薬剤性肝障害の頻度が高い。特に、プロテアーゼ阻害剤 (PI) の投与時に多く見られる。

抗HIV薬使用時の肝障害はHCV共感染例で増加することも明らかにされている。例えば、肝障害発生率は、HIV/HCV共感染例では54%であったのに対して、HIV感染のみの例では39%であった⁸³⁾。一般にはritonavirを含む処方では肝障害が多いが、重複感染例ではritonavir以外のPIを含むARTで重症肝障害が多いという矛盾したデータも出ている (共感染例では9.4%であったのに対して、HIV感染のみの例では2.7%であった)。NNRTIは一般に肝障害が比較的少ないが、nevirapineで最大20%の共感染例でGPT上昇 (5～10倍) の報告があり⁸⁴⁾、HCVあるいはHBVの共感染例やPIの同時使用で頻度が多いとされている⁸⁵⁾。ARTにおいてNNRTI、さらにインテグラーゼ阻害剤が多用されるようになって薬剤性肝障害の頻度は減少してきている。線維化の進展速度もバックボーンにNRTIを選択した方が緩やかであるという報告もされている⁸⁶⁾。

ART施行後肝障害が出現・増悪した場合でも、ARTを必ずしも中断する必要はない。肝障害はART継続下でも軽快する場合も多いとされているからである⁸⁷⁾。しかし

ながら、ART施行後の肝障害は肝線維化の進展した症例ほど高頻度に出現するため⁸⁸⁾、特に肝硬変の症例に対してARTを行う際には肝機能のモニタリングを頻繁に行い、肝障害の出現・増悪時にはARTの中断・薬剤の変更を行う必要がある。

10. HIV/HCV共感染症の抗HCV療法にあたっての原則

HIV/HCV合併感染症の抗HCV療法にあたっては以下のことに注意する必要がある。

- (1) CD4数が低い場合はHCVに対する免疫応答が不良であり、HCVに対するIFNを用いた抗ウイルス療法の効果も低い⁸⁹⁾。従ってCD4数が200/ μ L未満の場合は抗HCV療法に先立ってARTの導入を行うことが現在DHHS (United States Department of Health and Human Services) から出されているガイドラインにおいても推奨されている。DAA併用療法とARTのどちらを先に行うべきかに関してははっきりした指針はないが、DAAの投与によりPBMICのHIV DNAが増加する症例がある⁹⁰⁾こと、DAA併用療法の効果は線維化進展例でも良好であることを考えると、肝線維化進展例以外ではARTの導入を先に行うことが理にかなっていると思われる。
- (2) 抗ウイルス療法によってHCVを排除できない症例も少数ではあるが存在する。こうした症例に関しても、ARTの導入を積極的に行うべきである。ARTを導入してもHCV RNA量をコントロールできるわけではないが、CD4数がきちんとコントロールされれば、肝線維化は抑えられるとする報告が多い。
- (3) 共感染症における抗HCV療法の原則はHCV単独感染症と同じである。
- (4) C型急性肝炎の症例は健康保険でDAA併用療法が認可されていないこと、慢性肝炎進展後でもDAA併用療法の効果が極めて高いことを考慮して、慢性化の確認後（急性肝炎発症6ヶ月以降）にDAAを導入することを原則とする。ただしプロトンポンプ阻害剤の延長など重症化が危惧される場合は肝臓専門医に相談の上、DAA併用療法を考慮する。

XIII

11. HIV/HCV共感染症の抗HCV療法

HCV感染症の治療にIFNが使われることは現在基本的にはない。IFN治療に関することは2019年までのガイドラインを参照して頂きたい。また、経口薬のみを用いた治療についても現在行われない治療に関する記載は簡略化した。

(1) インターフェロンフリー治療

本邦でも2014年9月にインターフェロンを使わないDAAのみによる治療(asunaprevir + daclatastavir)が認可された。simeprevirと同じ大環状型のプロテアーゼ阻害薬であるasunaprevirと、NS5Aの阻害薬であるdaclatastavirを24週間併用する治療であったが、現在は治療期間が長いこと、薬剤耐性の問題から本邦では行われないことはない。

2015年5月にはGenotype 2の症例に対するsofosbuvir (NS5B阻害薬) と ribavirin併用療法が保険認可されたが、現在Genotype 2に対する第一選択は後述する“glecaprevir/pibrentasvir併用療法”であり、この治療が行われることは基本的にない。

Genotype 1の場合はNS5A阻害薬であるLedipasvirとの12週間併用療法が国内でも臨床試験として行われており、100%に近いウイルス排除率が得られている^{91, 109)}。同様の高い奏効率が海外でも報告されており^{92-94, 110-112)}、“sofosbuvir+ledipasvir 12週間併用療法”は世界的に標準療法となっている。

HIVとの併用においても95%以上の高いウイルス排除率が報告されている^{95, 96)}。国内からもHCV/HIV重複感染者に対する臨床成績が報告され、高い著効率が得られている^{97, 98)}。

第二世代プロテアーゼ阻害薬であるgrazoprevirと第二世代NS5A阻害薬であるelbasvirの併用療法も2016年から可能になった。HCV単独感染では極めて高いSVR12が得られる治療であるが、HIVとの共感染例に対するC-worthy試験(12週間)でもリバビリン併用下でのSVR12が98%である⁹⁹⁾。同様の治療を多数のHCVの初回治療例(Genotype 1, 4, 6)を対象に行ったのがC-Edge coinfection studyである。どの群でも94%以上の高いSVR12が報告されている¹⁰⁰⁾。Genotype 1または4に感染したMSMに対する市販後臨床試験の結果も報告され、122例中Genotype 4の1例を除いた121例でウイルス排除が可能であった¹⁰¹⁾。

Pan-genotypic DAAに関しては(2)で述べることにする。

(2) Genotype 3の治療

Genotype 1, Genotype 2は以上のように90%を超えるウイルス排除が可能になった。現在残された最大の問題はGenotype 3の治療である¹⁰²⁾。Genotype 3はヨーロッパや南アジアで高頻度に見られる。日本では輸入血液製剤の使用歴のある血液凝固異常の患者を中心に2000~3000人程度の患者がいると推定される。

Genotype 3 HCVの症例は高率に脂肪肝を伴い^{103, 104)}、線維化の進展も速い^{105, 106)}ため肝細胞癌のリスクも高い^{107, 108)}。それにもかかわらずペグインターフェロン・リバビリン併用療法に対する反応も悪い。インターフェロンフリー治療の役割が他のGenotype以上に期待される。

Genotype 3 HCVに対するインターフェロンフリー治療の臨床試験はGenotype 2と同様のプロトコル(sofosbuvir + ribavirin 12週間)で行われたが、治療効果が思わしくなかったため、治療期間を24週に伸ばすことで治療歴に関わらず80%台のSVR12を得ることができた。Genotype 3に対してはこの“sofosbuvir + ribavirin 24週間併用療法”が行われていたが、現在は第一選択は後述する“glecaprevir/pibrentasvir 12週間併用療法”になっている。Genotype 1に対する標準療法である“sofosbuvir + ledipasvir 12週間併用療法”の成績も最近公表されたが¹⁰⁹⁾、初回投与例でのSVR12は64%であった。Genotype 3に対してはsofosbuvir + daclatasvir (ledipasvir同様NS5A阻害薬)による治療が行われ、こちらは初回投与例で90%、再治療例で86%と高いSVR12が得られている。しかしながら肝硬変例に対するSVR12は60%台である¹¹⁰⁾。本邦では血液凝固因子製剤によるHIV/HCV重複感染例を対象としたsofosbuvir + daclatasvirによる医師主導臨床試験が行われ、高い効果が示されている¹¹¹⁾。

2017年秋にすべてのHCV genotypeに効果のある“pangenotypic”なレジメンとして第二世代のプロテアーゼ阻害薬であるglecaprevirと第二世代のNS5A阻害薬pibrentasvirとの合剤が発売された。PIを中心としたいくつかの抗HIV薬との併用には注意が必要だが、効果が高く安全な薬である。Genotype 3を含むGenotype 1-6に高い有効性が示されており^{112, 113, 115, 116)}、HIV重複感染例にも安全で有効であることが報告されている^{114, 117)}。また、これらのDAA併用療法でウイルスが排除できなかった場合¹¹⁸⁾、非代償性肝硬変の場合は同じく“pangenotypic”なレジメンであるsofosbuvir/velpatasvirによる治療も可能である¹¹⁹⁾。ただしこの治療を前治療不成功例に対して行う際には薬剤耐性の評価を始め肝臓専門医への相談が強く勧められる。

また、非代償性肝硬変の症例に対しても Sofosbuvir/Velpatasvir による12週間の治療を行う際には治療中の食道静脈瘤破裂、感染症の併発、治療後の発癌など細心の注意を払う必要があり、十分に経験のある肝臓専門医に相談の上行うことが強く勧められる。

いずれにしても以上の成績からはDAA併用療法はHIV感染の有無によってSVRに差がないことを示しており、それを支持する成績も出てきている¹²⁰⁾。今後はHIV共感染例に対しての独立した臨床試験は不要との議論も出てきている¹²¹⁾。

このような状況でDAAによる抗HCV治療を行う際の最も重要な注意点は、併用薬剤とDAAとの薬物相互作用である。いずれのDAAも多くの併用禁忌薬、併用注意薬を有しており、多くの抗HIV薬がその中に含まれている。

HIV重複感染例では、使用されている抗HIV薬との薬物相互作用を確認し、場合によって抗HIV薬を変更したうえで、HCV治療を行う必要がある。また各治療法によりその特徴が異なるため各薬剤の特色を把握したうえで治療薬を選択する必要がある。

なお、sofosbuvirは腎代謝であるため、高度腎機能障害 (eGFR<30ml/min/1.73m²) や透析患者では禁忌となっている。抗HIV薬のなかではテノホビルの血中濃度が上昇する場合があるため併用注意となっている。

現時点でのHIV/HCV重複感染症に関する治療を（表XIII-1）にまとめた。

表XIII-1 HIV/HCVに共感染例におけるHCV治療^{*1}

Genotype	第一選択	第二選択
1 (1a, 1b)	LDV/SOF ^{*2} EBR+GZR GLE/PIB	
2 (2a, 2b)	GLE/PIB LDV/SOF ^{*2}	SOF/RIB (12w)
3	GLE/PIB	SOF/RIB (24W)
上記以外	GLE/PIB	SOF/RIB (24W) LDV/SOF ^{*3}

※1 未治療例・既治療例とも原則は同じである。DAA治療不成功例においては薬剤耐性変異を調べた上で再治療(原則として sofosbuvir/velpatasvir)を行う。肝炎の専門家への相談が必要である。

※2 LDV/SOFはeGFR<30のCKDに対しては禁忌である。

※3 LDV/SOFはGenotype 1, 2以外には健康保険は通っていないが、Genotype 1, 4, 5, 6には有効であることが海外で示されている。

LDV: ledipasvir SOF: sofosbuvir EBR: elbasvir GZR: grazoprevir
GLE: glecaprevir PIB: pibrentasvir RIB: ribavirin

12. 抗HIV薬の肝臓に及ぼす影響

プロテアーゼ阻害剤 (PI) と非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) はトランスアミナーゼ上昇をきたす確率が高い。PIかNNRTIを含む組合せを選択する際には、常に肝機能障害が起こり得ることを念頭に置く必要がある。

一般に、ALTが正常上限の5～10倍を示した場合は、被疑薬を中止する。ただし、投与中止前に肝機能検査値上昇の原因を探る必要がある。次項の免疫再構築症候群の場合は、薬剤を中止せずに投与を続けることが望ましいからである。

13. 免疫再構築症候群

免疫再構築症候群とは、抗HIV療法開始後から16週程度までにみられる炎症を主体とした病態である。CD4数の増加に伴うことが多く、免疫応答の改善に関連していると考えられる。肝炎の増悪症状を伴うことがあり、ウイルス肝炎の合併例に関しては診断に迷う場合があるが、C型肝炎の場合ウイルス肝炎の急性増悪とは考えにくい。抗HIV療法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。

14. DAA投与中のHBV再活性化

HBs抗原陽性例ではDAA投与中にHBVの再活性化が見られることが知られている^{122, 123)}。従ってHBs抗原陽性例にDAAを投与する場合、抗HBV作用のある薬を2剤含むレジメンでARTを導入しておくことが望ましい。

15. DAAによるウイルス排除後のフォローアップ

DAAによってHCVの排除が得られると炎症および線維化の改善が期待される。進展した線維化を有するHIV/HCV重複感染例においても線維化が改善することが報告されている^{124, 125)}。

HCV排除例が増える今後特に問題となるのはSVR後の発癌である。HCV単独感染では肝線維化進展例、高齢者など発癌リスクの高い症例ではインターフェロンによるウイルス排除後にも発癌のリスクは残存することがわかっており¹²⁶⁻¹²⁹⁾、ウイルス排除後も定期的にフォローアップを行う必要がある。インターフェロン治療後のフォローアップ期間については、未だ一定の見解はないが、症例毎の発癌リスク要因に応じて、SVR後5～10年間は肝癌のスクリーニングを行うべきと考えられる。

さらに、DAAによるHCVの排除後にIFNと同程度の発癌抑制が得られるかどうかに関しては賛否両論がある¹³⁰⁾。現在のところDAAによるHCVの排除後の予後は肝線維化進展例においても改善されるという報告¹³¹⁾、HCV単独感染例と変わらないという報告¹³²⁾が出されているが発がん例はゼロではない。従って、DAAによるHCV排除後は、注意深い肝発癌スクリーニングが必要である。ことに、高発癌リスクである高齢かつ線維化進展例においては厳重にフォローアップを行うことが推奨される¹³³⁾。HIVとの重複感染例でもDAA併用療法後早期に発癌する症例があり、今後注意が必要である¹³⁴⁾。現在のところDAAによるHCV排除後の肝がんスクリーニングに関するレコメンデーションは出されていないが、治療前に行っていたスクリーニング（肝線維化進展例では4～6ヶ月毎の血液腫瘍マーカー検査＋腹部超音波検査、肝線維化非進展例では年1回の血液腫瘍マーカー検査＋腹部超音波検査）が行われることが多い。いずれにしてもHCV排除後の生活管理が重要であり、代謝異常の是正・コーヒーの摂取などによる酸化ストレスの軽減、禁煙などが肝臓病死を防ぐ上で重要である¹³⁵⁾。

HIV/HCV重複感染例でHCVの排除された後でも発癌リスクが残ることも報告されるようになってきた。脂肪肝の合併もリスクとなること¹³⁶⁾、生活習慣の改善（減量・節酒・節煙）が大切であること¹³⁷⁾など単独感染例同様の注意点が現在のところ挙げられている。

16. DAAによるウイルス排除の肝臓以外への影響

DAAによるHCV排除は炎症マーカー改善¹³⁸⁾、さらには骨密度の改善⁶¹⁾、血管の炎症の改善¹³⁹⁾などHCVの肝外徴候にも効果が認められる。ただしHCVの排除が容易に行えることで感染のハイリスク行為に手を出しやすいことも指摘されている。また、HCVが容易に排除可能になったことで生命予後を規定する因子がHCVから他部位の癌など肝臓以外に変化してきており、HCV単独感染者と同じ方向に変化してきている¹⁴⁰⁾。

文献

1. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV coinfection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 16: 797-808. 2106.
2. Nijmeijer BM, Sarrami-Forooshani R, Steba GS, et al. HIV-1 exposure and immune activation enhance sexual transmission of Hepatitis C virus by primary Langerhans cells *J Int AIDS Soc* 22:e25268, 2019.
3. Hoornenborg E, Coyer L, Boyd A, et al. High incidence of HCV in HIV-negative men who have sex with men using pre-exposure prophylaxis. *J Hepatol* 2019. Epub. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.022>
4. Ramière C, Charre C, Mialhes P, et al. Patterns of hepatitis C virus transmission in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-negative men who have sex with men. *C Infect Dis* 69; 2127-35, 2019.
5. Bartlett SR, Wertheim JO, Bull RA, et al. A molecular transmission network of recent hepatitis C infection in people with and without HIV: Implications for targeted treatment strategies. *J Viral Hepat.* 24:404-411. 2017.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among HIV-Infected Men Who Have Sex with Men - New York City, 2005-2010. *Morb Mortal Wkly Rep.* 60:945-50. 2011.
7. Foster AL, Gaisa MM, Hijdra RM, et al. Shedding of hepatitis C virus into the rectum of HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis.* 64:284-88. 2016.
8. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, et al. Incidence and risk factors for incident hepatitis C infection among men who have sex with men with HIV-1 infection in a large urban HIV clinic in Tokyo. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 65(2):213-7. 2014.
9. Nguyen T, Delaugerre C, Valantin MA, et al. Shared HCV transmission networks among HIV-1-positive and HIV-1-negative men having sex with men by ultradeep sequencing. *J AIDS* 82; 105-110, 2019.
10. Irvin R, Gamble T, Malone J, et al. HPTN 078: High Prevalence of HCV Antibodies Among Urban U.S. Men Who Have Sex with Men (MSM) Independent of HIV Status. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 21: ciae1869. doi: 10.1093/cid/ciae1869. Online ahead of print.
11. 小池和彦 HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成19年度総括・分担研究報告書.
12. Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, et al. Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. *Hepatol Res.* 37:2-5. 2007.
13. Tatsunami S, Mimaya J, Shirahata A, et al. Current status of Japanese HIV-infected patients with coagulation disorders: coinfection with both HIV and HCV. *Int J Hematol.* 88:304-10. 2008.
14. Marco A, Esteban JI, Solé C, et al. Hepatitis C virus reinfection among prisoners with sustained virological response after treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 59:45-51. 2013.
15. Lambers FA, Prins M, Thomas X, et al. Alarming incidence of HCV re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV MSM. *AIDS.* 25:F21-7. 2011.
16. Sarrazin C, Isakov V, Svarovskaia ES, et al. Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. *Clin Infect Dis.* 64:44-52. 2017.
17. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat.* 13:34-41. 2006.
18. Danta M, Semmo N, Fabris P, et al. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis.* 197:1558-66. 2008.
19. Dionne-Odom J, Osborn MK, Radziejewicz H, et al. Acute hepatitis C and HIV coinfection. *Lancet Infect Dis.* 9:775-83. 2009.
20. Kim AY, Schulze zur Wiesch J, Kuntzen T, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med.* 3:e492. 2006.
21. Kokordelis P, Krämer B, Körner C, et al. An effective interferon-gamma mediated inhibition of hepatitis C virus replication by natural killer cells is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-positive

patients. *Hepatology*. 59:814-27. 2014.

22. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 48:418-31. 2008.
23. Stenkvist J, Nyström J, Falconer K, et al. Occasional spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus in HIV-infected individuals. *J Hepatol*. 61:957-61. 2014.
24. Vispo E, Barreiro P, Plaza Z, et al. Spontaneous hepatitis C virus clearance in HIV patients with chronic hepatitis C bearing IL28B-CC alleles using antiretroviral therapy. *AIDS*. 28:1473-8. 2014.
25. Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 32:492-7. 2001.
26. HCV in HIV: Challenges and Opportunities. The PRN NOTEBOOK. 6:14-18. 2001.
27. Fujinaga H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, et al. Hepatocarcinogenesis in Hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. *Oncology*. 81(suppl 1): 11-17. 2011.
28. McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis*. 43:365-72. 2006.
29. Gaslightwala I, Bini EJ. Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 44:1026-32. 2006.
30. Kim AY, Lauer GM, Ouchi K, et al. The magnitude and breadth of hepatitis C virus-specific CD8⁺ T cells depend on absolute CD4⁺ T-cell count in individuals coinfecting with HIV-1. *Blood*. 105:1170-8. 2005.
31. Pembroke T, Deschenes M, Lebouché B, et al. Hepatic steatosis progresses faster in HIV mono-infected than HIV/HCV co-infected patients and is associated with liver fibrosis. *J Hepatol*. 67:801-8. 2017.
32. Woreta TA, Sutcliffe CG, Mehta SH, et al. Incidence and Risk Factors for Steatosis Progression in Adults Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus. *Gastroenterology*. 140:809-17. 2011.
33. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 30:1054-8. 1999.
34. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS*. 21:2209-16. 2007.
35. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 36:491-8. 2003.
36. Terrier B, Carrat F, Geri G, et al. Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. *J Hepatol*. 55:756-61. 2011.
37. Lin W, Weinberg EM, Tai AW, et al. HIV increases HCV replication in a TGF-β1-dependent manner. *Gastroenterology*. 134: 803-11. 2008.
38. Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/ hepatitis C virus-induced liver fibrosis. *Hepatology*. 52: 612-22. 2010.
39. Seki E, Minicis S, Österreicher C, et al. TLR4 enhances TGF-β signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med*. 13: 1324-32. 2007.
40. Lidofsky A, Holmes JA, Feeney ER, et al. Macrophage Activation Marker Soluble CD163 Is a Dynamic Marker of Liver Fibrogenesis in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection. *J Infect Dis*. 218:1394-1403. 2018.
41. Chen X, Liu X, Duan S, et al. Plasma Inflammatory Biomarkers Associated with Advanced Liver Fibrosis in HIV-HCV-Coinfected Individuals. *Int J Environ Res Public Health*. 17:9474. 2020.
42. Bräu N, Fox RK, Xiao P, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U. S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol*. 47:527-37. 2007.
43. Salmon D, Bani-Sadr F, Loko MA, et al. Insulin resistance is associated with a higher risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HIV/HCV-co-infected patients: Results from ANRS CO13 HEPACVIH. *J Hepatol*. 56:862-8. 2012.
44. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, and Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: A meta-analysis. *AIDS*. 22:1979-91. 2008.
45. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 44: 47-55. 2006.
46. Sherman KE, Andersen JW, Butt AA, et al. Sustained long-term antiviral maintenance therapy in HCV/HIV-Coinfected patients (SLAM-C). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 15: 597-605. 2010.
47. Sterling RK, Wegelin JA, Smith PG, et al. Similar progression of fibrosis between HIV/HCV-infected and HCV- infected patients: analysis of paired liver biopsy samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 8: 1070-6. 2010.
48. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, et al. Risk of end-stage liver disease in HIV-viral hepatitis coinfecting persons in North America from the early to modern antiretroviral therapy eras. *Clin Infect Dis*. 63: 1160-7. 2016.
49. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 33:240-7. 2001.

50. Yoo TW, Donfield S, Lail A, et al. Effect of hepatitis C virus (HCV) genotype on HCV and HIV-1 disease. *J Infect Dis.* 191:4-10. 2005.
51. Daar ES, Lynn H, Donfield S, et al. Hepatitis C virus load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis.* 183:589-95. 2001.
52. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 36:363-7. 2003.
53. Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E, et al. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine/Infectious Diseases, in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis.* 32:1207-14. 2001.
54. Haydon GH, Flegg PJ, Blair CS, et al. The impact of chronic hepatitis C virus infection on HIV disease and progression in intravenous drug users. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 10:485-9. 1998.
55. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, et al. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA.* 288:199-206. 2002.
56. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 192:992-1002. 2005.
57. Kovari H, Rauch A, Kouyos R, et al. Hepatitis C infection and the risk of non-liver-related morbidity and mortality in HIV-positive persons in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 64:490-7. 2016.
58. Meijide H, Pertega S, Rodríguez-Osorio I, et al. Increased incidence of cancer observed in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients versus HIV-monoinfected. *AIDS.* 31:1099-1107. 2017.
59. Alejos B, Hernando V, Iribarren J, et al. Overall and cause-specific excess mortality in HIV-positive persons compared with the general population: Role of HCV coinfection. *Medicine (Baltimore).* 95: e4727. 2016.
60. Tan BK, Chalouni M, Ceron DS, et al. Atherosclerotic Cardiovascular Events in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 20:ciaa1014. doi: 10.1093/cid/ciaa1014. Online ahead of print.
61. Carrero A, Berenguer J, Hontañón V, et al. Effects of HCV Eradication on Bone mineral density in HIV/HCV Coinfected Patients. *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 15:ciaa1396. doi: 10.1093/cid/ciaa1396. Online ahead of print.
62. H Al-Mohri, T Murphy, Y Lu, et al. Evaluating Liver Fibrosis Progression and the Impact of Antiretroviral Therapy in HIV and Hepatitis C Coinfection Using a Noninvasive Marker. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 44:463-9. 2007.
63. Berenguer J, Zamora FX, Aldamiz-Echevarria T, et al. Comparison of the prognostic value of liver biopsy and FIB-4 index in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis.* 60:950-8. 2015.
64. Macías J, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut.* 55:409-14. 2006.
65. Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat.* 17:280-6. 2010.
66. Sánchez-Conde M, Miralles P, Belleón JM, et al. Use of transient elastography (FibroScan) for the noninvasive assessment of portal hypertension in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat.* 18:685-91. 2011.
67. Ichikawa S, et al. Magnetic Resonance Elastography for Staging Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Magn Reson Med Sci.* 2013; 11: 291-97.
68. Sherman, KE, Abdel-Hameed, EA, Ehman, RL, Rouster, SD, Campa, A, Martinez, SS, Huang, Y, Zarini, GG, Hernandez, J, et al. Validation and Refinement of Noninvasive Methods to Assess Hepatic Fibrosis: Magnetic Resonance Elastography Versus Enhanced Liver Fibrosis Index. *Dig Dis Sci* 2019. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05815-z>
69. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res.* 38:27-36. 2008.
70. Maida I, Soriano V, Barreiro P, et al. Liver fibrosis stage and HCV genotype distribution in HIV-HCV co-infected patients with persistently normal transaminases. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 23:801-4. 2007.
71. Uberti-Foppa C, De Bona A, Galli L, et al. Liver fibrosis in HIV-positive patients with hepatitis C virus: role of persistently normal alanine aminotransferase levels. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 41:63-7. 2006.
72. Perez-Olmeda M, Garcia-Samaniego J, Soriano V, et al. Hepatitis C viremia in HIV/HCV-coinfected patients having immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 14:212. 2000.
73. Asmuth DM, Busch MP, Laycock ME, et al. Hepatitis B and C viral load changes following initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with advanced HIV infection. *Antiviral Res.* 63:123-31. 2004.
74. Kottitil S, Jagannatha S, Lu A, et al. Changes in hepatitis C viral response after initiation of highly active antiretroviral therapy and control of HIV viremia in chronically co-infected individuals. *HIV Clin Trials.* 5:25-32. 2004.
75. Chung RT, Evans SR, Yang Y, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. *AIDS.* 16:1915-23. 2002.
76. Benhamou Y, DeMartinio V, Bochet M, et al. factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C

virus co-infected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology*. 34:283-7. 2001.

77. Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, et al. The effect of HIV co-infection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In U.S. veterans with hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 100:56-63. 2005.
78. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 44:47-55. 2006.
79. Qurishi N, Kleuzberg C, Luchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 362:1708-13. 2003.
80. Ragni MV, Nalesnik MA, Schillo R, et al. Highly active antiretroviral therapy improves ESLD-free survival in HIV-HCV co-infection. *Haemophilia*. 15:552-8. 2009.
81. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 36: 363-7. 2003.
82. Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M, et al. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. *Hepatology*. 41: 123-31. 2005.
83. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 283:74-80. 2000.
84. Montaner JS, Hogg R, Raboud J, et al. Antiretroviral treatment in 1998. *Lancet*. 352:1919-22. 1998.
85. Martinez E, Gatell J. Metabolic abnormalities and use of HIV-1 protease inhibitors. *Lancet*. 352:821-2. 1998.
86. Brunet L, Moodie EE, Young J, et al. Progression of liver fibrosis and modern combination antiretroviral therapy regimens in HIV-hepatitis C-coinfected persons. *Clin Infect Dis*. 62: 242-9. 2016.
87. Bonacini M. Liver injury during highly active antiretroviral therapy: the effect of hepatitis C co-infection. *Clin Infect Dis*. 38(suppl 2): S104-S108. 2004.
88. Atranzabal L, Casado JL, Moya J, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 40: 588-93. 2005.
89. Avidan NU, Goldstein D, Rozenberg L, et al. Hepatitis C viral kinetics during treatment with Peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV coinfected patients as a function of baseline CD4+ T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 52: 452-8. 2009.
90. Rozera G, Fabbri G, Lorenzini P, et al. Peripheral blood HIV-1 DNA dynamics in antiretroviral-treated HIV/HCV co-infected patients receiving directly-acting antivirals. *Plos one*. 12(10):e0187095. 2017.
91. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 15: 645-53. 2015.
92. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 370: 1889-98. 2014.
93. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370:1879-88. 2014.
94. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 370: 1483-93. 2014.
95. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA*. 313: 1232-9. 2015.
96. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 373: 705-13. 2015.
97. Nagao A, Hanabusa H. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on HIV-positive and HIV-negative Japanese hemophilia patients with 1, 4, and mixed-genotype HCV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 74:418-22. 2016.
98. Uemura H, Tsukada K, Mizushima D, et al. Interferon-free therapy with direct acting antivirals for HCV/HIV-1 co-infected Japanese patients with inherited bleeding disorders. *Plos one*. 12 (10) e0186255. 2017.
99. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 385:1087-97. 2015.
100. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO -INFECTION): a non- randomised, open- label trial. *Lancet HIV*. 2: e319-27. 2015.
101. Braun DL, Hampel B, Kouyos R, et al. High Cure Rates With Grazoprevir-Elbasvir With or Without Ribavirin Guided by Genotypic Resistance Testing Among Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus-coinfected Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 13. doi: 10.1093/cid/ciy547.) .
102. Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology*. 59: 2403-12. 2014.
103. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol*. 33: 106-15. 2000.

104. Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 130:1636-1642. 2006.
105. Bochud P-Y, Cai T, Overbeck K, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 51: 655-6. 2009.
106. Probst A, Dang T, Bochud M, et al. Role of Hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression - a systematic review and metaanalysis. *J Viral Hepatitis*. 18: 745-59. 2011.
107. Nkontchou G, Zioli M, Aout M, et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepatitis*. 18: e516-e522. 2011.
108. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 308: 2584-93. 2012.
109. Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, et al. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 28: 397-404. 2008.
110. Di Martino V, Richou C, Cervoni JP, et al. Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future. *Hepatology*. 54: 789-800. 2011.
111. 萩原 剛、四柳 宏、藤井輝久ら. HIV合併を含む血友病患者におけるC型慢性肝炎のDAA治療において保険適応外となるHCVジェノタイプに対する治療の試み. *日本エイズ学会誌*. 19:462, 2017.
112. Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 17: 1062-8. 2017.
113. Wyles D, Poordad F, Wang S, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir for HCV Genotype 3 Patients with Cirrhosis and/or Prior Treatment Experience: A Partially Randomized Phase III Clinical Trial. *Hepatology*. 67: 514-23. 2018.
114. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis*. 67 :1010-7. 2018.
115. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 67:263-271, 2017.
116. Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 17:1062-1068, 2017.
117. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis*. 67:1010-1017, 2018.
118. Izumi N, Takehara T, Chayama K, et al. Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals. *Hepatol Int*. 12:356-367, 2018.
119. Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. *J Gastroenterol*. 54:87-95, 2019.
120. Montes ML, Oliveira A, Ahumada A, et al. Similar effectiveness of direct-acting antiviral against hepatitis C virus in patients with and without HIV infection. *AIDS*. 31:1253-60. 2014.
121. Shafran SD. HIV coinfecting have similar SVR rates as HCV mono-infected with DAAs: it's time to end segregation and integrate HIV patients into HCV trials. *Clinical infectious diseases*. 61: 1127-34. 2015.
122. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med*. 166:792-8. 2017.
123. Wang C, Ji D, Chen J, et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 15:132-6. 2017.
124. Schwabl P, Mandorfer M, Steiner S, et al. Interferon free regimens improve portal hypertension and histological necroinflammation in HIV/HCV patients with advanced liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 45: 139-49. 2017.
125. Rial-Crestelo D, Sepúlveda M, González-Gasca F, et al. Does fibrosis really regress in HIV/HCV co-infected patients after treatment with direct-antiviral agents? *AIDS*. 34(3): 427-432. 2020 epub DOI: 10.1097/QAD.0000000000002433.
126. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *Viral Hepatitis Therapy Study Group. J Hepatol*. 30: 653-9. 1999.
127. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer*. 87: 741-9. 2000.
128. Takimoto M, Ohkoshi S, Ichida T, et al. Interferon inhibits progression of liver fibrosis and reduces the risk of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective multicenter analysis of 652 patients. *Dig Dis Sci*. 47: 170-6. 2002.

129. Enokimura N, Shiraki K, Kawakita T, et al. Hepatocellular carcinoma development in sustained viral responders to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Anticancer Res.* 23: 593-6. 2003.
130. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol.* 67:1204-12. 2017.
131. Merchante N, Rivero-Juarez A, Telletz F, et al. Sustained virological response to direct-acting antiviral regimens reduces the risk of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV-coinfected patients with cirrhosis. *J Antimicrob Chemother.* 73 :2435-43. 2018.
132. Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, et al. HIV/HCV co-infected cirrhotic patients are no longer at higher risk for HCC or end-stage liver disease as compared to HCV mono-infected patients. *Hepatology.* 2018 Dec 19. doi: 10.1002/hep.30400. [Epub ahead of print] .
133. 日本肝臓学会. C型肝炎治療ガイドライン（第6版http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c） p4.
134. Hasson H, Merli M, Messina E, Bhoori S, Salpietro S, Morsica G, Regalia E, Bagaglio S, Lazzarin A, Uberti-Foppa C, Mazzaferro V. Occurrence of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV co-infected patients treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 67: 415-7. 2017.
135. Carrieri MP, Protopopescu C, Marcellin F, et al. Protective effect of coffee consumption on all-cause mortality of French HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol.* 67:1157-67. 2017.
136. Barre T, Protopopescu C, Bani-Sadr F, et al. Elevated fatty liver index as a risk factor for all-cause mortality in HIV-HCV co-infected patients (ANRS CO13 HEPAVIH cohort study). *Hepatology* epub. <https://doi.org/10.1002/hep.30914>
137. Santos ME, Protopopescu C, Sogni P, et al. HCV-related mortality among HIV/HCV co-infected patients: the importance of behaviors in the HCV cure era (ANRS CO13 HEPAVIH Cohort). *AIDS Behav* (2019). <https://doi.org/10.1007/s10461-019-02585-7>
138. Ghiglione Y, Polo ML, Urioste A, et al. Hepatitis C Virus (HCV) Clearance After Treatment With Direct-Acting Antivirals in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-HCV Coinfection Modulates Systemic Immune Activation and HIV Transcription on Antiretroviral Therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2020 2;7:ofaa115.
139. Carrero A, Berenguer J, Hontañón V, et al. Effects of Eradication of HCV on Cardiovascular Risk and Preclinical Atherosclerosis in HIV/HCV-Coinfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;83:292-300.
140. Chalouni M, Pol S, Sogni P, et al. Increased mortality in HIV/HCV-coinfected compared to HCV-monoinfected patients in the DAA era due to non-liver-related death. *J Hepatol.* 2021;74:37-47.

要約

HIV感染症の急性期（感染後6ヶ月以内の早期）に抗HIV療法を導入することによる長期的な有益性についての明確な結論は出ていないが、極めてウイルス量が高い急性期に治療することによって他人へのウイルス伝播が低下するという観点から、急性期においても免疫機能障害者申請の認定基準を満たしたら速やかに治療を開始することを推奨する（AI）。治療開始後は、原則として治療を中断することなく継続する（AIII）。

1. 病態

HIVの感染経路は、性行為、薬物静注や針刺し曝露、母子感染などであるが、多くは性行為により膣や直腸などの粘膜を介して起こる。粘膜面から侵入したウイルス粒子は、CD4陽性Tリンパ球（以下、CD4細胞）やランゲルハンス細胞、マクロファージなどに直接感染しうるが、多くは粘膜内の樹状細胞にトラップされて近隣のリンパ臓器に運ばれる。その後、数日のうちに主に消化管のリンパ網内系組織内のCD4細胞に感染・増殖し、それから全身に広がっていく。このリンパ系組織内で増幅される期間はエクリプス（日蝕）期と呼ばれ、感染曝露のおよそ11日目以前には末梢血中からHIV RNAは検出されない¹⁾。なお、諸外国のガイドラインでは、急性感染（acute）とはHIV p24抗原またはHIV RNAが陽性でHIV抗体が陰性である時期を、最近の感染（recent）とは感染後6ヶ月以内を指すのが一般的で、これらの時期をまとめて初感染（primary）ないしは感染早期（early）と定義されている²⁻⁵⁾。本項では、狭義の急性期を含めたHIV感染後6ヶ月以内の病態について記載する。

2. 臨床経過

HIVに初感染してから、通常1～6週間（ピークは3週間）の潜伏期の後に、40%～90%の感染者は、表XIV-1に示すような非特異的な急性感染徴候を呈する⁶⁾。伝染性単核球症やインフルエンザなどと症状や一般検査所見から区別することは困難であるが、他の性感染症（梅毒、淋病、コンジローマなど）の既往歴やリスクの高い性交渉（同性間性交、HIV流行地での性行為など）、静注薬物使用の有無などは、HIV感染症を疑うポイントとして重要である。

急性HIV感染症が疑われる場合、HIV-1抗原（p24）とHIV-1/HIV-2抗体（IgG/IgM）の同時測定系（第4世代試薬）を用いたHIVスクリーニング検査を実施する²⁾。本法はHIV感染成立後最短15日～17日間で検出可能であり⁷⁾、RT-PCR法による血中HIV-1 RNA検査のウィンドウピリオド（10～12日間）とさほど変わらない。HIV-1/HIV-2抗体（IgG/IgM）測定系（第3世代試薬）しか利用できない場合は、ウィンドウピリオドが約1週間程度延長する。HIVスクリーニング検査では約0.1～0.3%で偽陽性反応がみられることがあるため、確定診断のためには、**イムノクロマトグラフィー（IC）法による新規のHIV-1/2抗体確認検査、または従来のウエスタンブロット（WB）法によるHIV-1、HIV-2抗体検査、およびRT-PCR法によるHIV-1 RNA検出などの確認検査が必要である⁸⁾**。急性感染徴候を呈する時期の血中HIV RNA量は通常 $10^5 \sim 10^8$ コピ

一/mLと著明に増加していることが多い。急性期におけるHIV RNA量のバーストは、通常、感染後2ヶ月頃までには収まってくる²⁾。抗体陰性（もしくは保留）で比較的低量のHIV RNAが検出された場合には、4～6週間後に抗体検査を再検し、抗体が陽転していることを確認する。その時点で再度陰性（もしくは保留）であったとしても、3ヵ月以降には抗体が陽転していることを確認する（AI）。WB法が陽性の判定基準を満たすためには感染後6～8週間以上を要するため、急性期には陰性もしくは判定保留となる。通常、p24抗体のバンドが最初に出現し、判定には関与しないがp31抗体のバンドが最後（感染後90日頃）に出現するため感染時期を推定する上で有用である⁵⁾。IC法による新規のHIV-1/2抗体確認検査法は、従来のWB法と比べ感度、特異度共に高く、ウィンドウピリオドも短くなっている⁹⁾。

感染初期に血中のCD4細胞数およびCD8細胞数は共に減少するが、数週間後には両者ともに増加してくる。ただし、CD8細胞の増加率の方が大きいためCD4/CD8比は逆転する⁶⁾。

HIVの増殖をコントロールするための重要な因子は、HIVに対するCTL（細胞障害性Tリンパ球）活性である。CTLにより体内のHIV量が減少するが、この間にHIVはすでに中枢神経系やリンパ組織に広範に播種しており、特に消化管のリンパ組織はHIVの増殖および潜伏部位（reservoir）としての役割を果たす。通常感染後6ヶ月前後に血中HIV RNA量がほぼ一定となり、これを“セットポイント”と呼ぶ¹⁰⁾。この“セットポイント”における血中HIV RNA量がその後の患者の予後に関連する。

表XIV-1 急性HIV感染症の主要な臨床症状

	頻度(%)
発熱	96
リンパ節腫脹	74
咽頭炎	70
発疹	70
筋肉痛・関節痛	54
血小板減少	45
白血球減少	38
下痢	32
頭痛	32
嘔気・嘔吐	27
トランスアミナーゼ上昇	21
肝脾腫	14
口腔カンジダ	12
神経障害	6
脳症	6

文献6)より引用

3. 治療

急性期の症状はまれに長期間持続したり重症化したりする場合もあるが、通常は2～4週間後に自然に軽快する⁷⁾。解熱鎮痛薬などを用いた対症療法が必要となる場合もあるが、ステロイドの有用性は証明されていない⁷⁾。

HIV感染症の急性期において、抗HIV療法を導入することによる長期的なウイルス学的、免疫学的、および、臨床的な有益性についての明確な結論は出ていない。しかしながら、急性期における早期治療開始によってセットポイントを下げることやHIV潜伏感染リザーバー量を減少させること、CD4細胞の回復を助けること、HIVの変異率を低下させることなどが示唆されており、また、極めてウイルス量が高い急性期に治療することによって他人へのウイルス伝播が低下するという観点から、急性期における治療開始が強く推奨されている（AI）²⁾。急性感染症状を軽減するとい

うメリットもある。妊婦においては母子感染を予防するために、できるだけ速やかに抗HIV療法を開始することが推奨される（AI）²⁾。ただし、治療開始にあたっては患者自身がリスクとベネフィットを十分に理解した上で、良好なアドヒアランスが保てることが重要である。急性期に抗HIV療法を開始するリスクとしては、副作用や服薬自体によるQOLの低下、治療が失敗した場合に薬剤耐性ウイルスが出現して将来選択できる治療薬の選択肢を狭める可能性などが挙げられるが、近年における抗HIV薬の進化により、これらの懸念は以前よりは小さくなっている。なお、本邦において急性期に治療を開始した場合、免疫機能障害者申請の際に1～4級の等級基準を満たさなくなる可能性があることに注意が必要である。

米国保健福祉省（DHHS）のガイドライン（2021年2月版）²⁾、IAS-USA（International Antiviral Society-USA）ガイドライン（2020年10月版）³⁾、British HIV Association（BHIVA）ガイドライン（2016年8月暫定版）⁴⁾および、European AIDS Clinical Society（EACS）ガイドライン（2020年10月版）⁵⁾など海外の主要なHIV治療ガイドラインでは、基本的にすべての急性期（感染6ヶ月以内の早期）HIV感染症患者に対して治療を開始することが推奨されるようになっている（AI～BI）。さらに、START試験¹¹⁾やTEMPRANO試験¹²⁾、HPTN052試験¹³⁾、PARTNER試験¹⁴⁾などの臨床試験の結果から、CD4細胞数に関わらず治療を開始した方が予後良好であることや、即座に治療を開始することによってパートナーへの感染リスクが減ることが明らかとなり、急性期においても早期治療の推奨度は高まりつつある。BHIVAガイドラインでは⁴⁾、基本的には患者が治療に対する心構えが出来てから開始すべきであるとしながらも、神経障害合併例、エイズ発症例、CD4数<350/μL、および、12週間以内のHIV検査陰性の初期感染例については、できるだけ早く治療を開始することを強く推奨している。また、EACSガイドライン⁵⁾では、狭義の急性期（HIV p24抗原またはHIV RNAが陽性でHIV抗体が陰性である時期）の症例、および初期感染例のすべてにおいて治療開始が推奨されている。さらに、①症状が重篤もしくは遷延している例、②神経障害合併例、③50歳以上、④CD4数<350/μL、⑤妊婦、においては即座に治療を開始すると記載されている。なお、CD4数が保たれており、急性期で無症状の患者本人が治療開始を遅らせることを決めた場合には、慢性期と同様に定期的なフォローアップが必要である。

本ガイドラインでは、上記の複数のガイドラインに準じて、急性期（感染後6ヶ月以内の早期）における治療開始を推奨する（AI）が、免疫機能障害者申請の認定基準という国内独自の事情を考慮すると狭義の急性期に治療を開始することは現実的に困難なことが多いという問題がある。

抗HIV療法の開始を決定した場合には、血中HIV RNA量を検出限度以下にもっていくことが重要である（AIII）。抗HIV薬に対して耐性変異を有するウイルスが伝播される確率は欧米では数%～24.1%程度に及ぶと報告されている。日本国内の全国調査において新規未治療症例における薬剤耐性症例は、2019年は6.4%と、ここ数年は低めで推移しているが¹⁵⁾、治療を開始する前に薬剤耐性検査をおこなうことが推奨される（AIII）^{2,16)}。急性期において抗HIV薬を選択する際、耐性検査の結果がすでに得られている場合は、慢性HIV感染症の治療で推奨されているものと同様の組み合わせで治療を開始する（AIII）²⁾。治療開始時に耐性検査の結果が得られない場合には、TDFあるいはTAF（テノホビル-アラフェナミド）とFTCに、インテグラーゼ阻害剤のDTG, BICの組み合わせ（合剤も含む）^{2,5)}、もしくは、プロテアーゼ阻害剤のDRV（RTVもしくはCOBIでブースト）^{2,5)}が推奨される（AI～AIII）。DTG/ABC/3TCの合剤はHLA-B*5701保有者でのABCによる過敏症を考慮して米国DHHSガイドラインでは推奨から外されているが³²⁾、日本人ではその懸念は少ないため選択薬としても良いと思われる。また、妊娠可能な女性に急性HIV感染症の治療を行う際には、治療開始前に妊娠の有無を確認すべきである（AIII）²⁾。ボツワナでの臨床試験において、妊娠時にDTGを服用していた女性から生まれた乳児に神経管欠

損のリスクが高い(0.94%)という報告が2018年になされたが¹⁷⁾、2019年の同国からの追試報告では0.30%であり¹⁸⁾、2020年の報告では0.09%であった¹⁹⁾。DHHSでは拳児希望のある場合を含んだすべての時期の妊婦にDTGを推奨している²⁰⁾。EACSでは妊娠8週以降で推奨している⁵⁾。BICに関しては、妊娠初期に投与した際の安全性のデータが不足している²⁰⁾。治療薬を決定する際には、副作用、薬の数、医療費などを考慮し、さらにウイルス抑制効果が不十分な場合、将来薬剤耐性ウイルスが出現する可能性があることなどを十分理解しておく必要がある。

急性HIV感染症に対して抗HIV療法を開始した場合に、治療を中断できるかについて、これまで多くの臨床研究が行われてきた²¹⁻²³⁾。しかしながら、すべての急性期患者に対する治療が推奨されるに到った現在、その意義はあまり大きくない。急性HIV感染症に対する大規模臨床試験の一つであるSPARTAC (Short Pulse Anti Retroviral Therapy at HIV Seroconversion) 試験の成績によると、急性期に治療48週で中断した群でprimary endpointであるCD4数350/μL未満になるまでの期間が無治療群より65週間延長し、36週後のHIV RNA量が0.44 log₁₀コピー/mL低かったこと、および、AIDS発症や死亡、重篤な有害事象については特に違いはみられなかったことなどが示されている^{24,25)}。急性期に一時的な抗HIV療法をおこなうことによってHIV感染症の進行を遅らせる可能性があることや、治療中断による不利益は少ないようであるが、現時点では急性期においても治療の中断は実施すべきではないと考えられる(AIII)。

文献

1. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, et al. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 364: 1943-54, 2011.
2. DHHS: Guideline for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV (Feb 24, 2021). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
3. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for treatment and Prevention of HIV infection in Adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 324: 1651-1669, 2020.
4. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update) (<http://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines.aspx>).
5. European AIDS clinical society (EACS) guideline (Version 10.1, October 2020) (<http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>)
6. Principles and practice of Infectious Disease. Mandell, Douglas, and Bennett's 9th edition, 1659-60, 2019.
7. Chu C and Selwyn PA. Diagnosis and initial management of acute HIV infection. *Am Fam Physician*. 81: 1239-44, 2010.
8. 診療におけるHIV-1/2感染症診断ガイドライン2020版, 日本エイズ学会・日本臨床検査医学会 標準推奨法 (<https://jaids.jp/wpsystem/wp-content/uploads/2020/10/guidelines.pdf>)
9. Kondo M, Sudo K, Sano T, et al. Comparative evaluation of the Geenius HIV 1/2 Confirmatory Assay and the HIV-1 and HIV-2 Western blots in the Japanese population. *PLoS ONE* 13: e0198924, 2018.
10. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272: 1167-70, 1996.
11. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 373: 795-807, 2015.
12. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 373: 808-22, 2015.
13. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al.; HPTN 052 Study Team. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med*. 375: 830-9, 2016.
14. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 393: 2428-2438, 2019.
15. 菊地正、蜂谷敦子、西澤雅子ら. 国内新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIV-1の動向. *日本エイズ学会誌*. 22: 440, 2020.
16. HIV薬剤耐性検査ガイドライン ver. 10 (平成28年度 日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業「国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究」班) (<https://www.hiv-resistance.jp/resistance04.htm>)
17. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med*.

379: 979-81, 2018.

18. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 381: 827-40, 2019.
19. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 23rd International AIDS Conference 2020. #OAXLB0102.
20. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. (米国DHHS, Feb. 10, 2021). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines>
21. Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 340: 1683-4, 1999.
22. Lori F. and Lisziewicz J. Structured Treatment Interruption for the Management of HIV Infection. *JAMA* 286: 2981-7, 2001.
23. Hecht FM, Wang L, Collier A, et al. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Infect Dis*. 194: 725-33, 2006.
24. SPARTAC Trial Investigators, Fidler S, Porter K, Ewings F, et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med*. 368: 207-17, 2013.
25. Stöhr W, Fidler S, McClure M, et al. Duration of HIV-1 Viral Suppression on Cessation of Antiretroviral Therapy in Primary Infection Correlates with Time on Therapy. *PLoS One*. 8: e78287, 2013.

XIV

XIV

急性HIV感染症とその治療

本章は小児、青年期における抗HIV療法について記述している。母子感染予防に関しては「HIV感染妊娠に関する全国疫学調査と診療ガイドラインの策定ならびに診療体制の確立」班発行の「HIV感染妊娠に関する診療ガイドライン」(http://hivboshi.org/manual/guideline/2018_guideline.pdf) および「HIV感染者の妊娠・出産・予後に関する疫学的・コホートの調査研究と情報の普及啓発法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化に関する研究」班発行の「HIV母子感染予防対策マニュアル」(<http://hivboshi.org/manual/manual/manual8.pdf>) を参照されたい。

要約

1. 新生児・乳児のHIV感染スクリーニングは生後12～18カ月までは母親からの移行抗体の影響を受けるので、核酸増幅法（NAT）を用い、連続して2回NAT陽性であれば感染と確定する。
2. 小児のCD4数の正常値は年齢によって異なるので、米国疾病管理予防センター（CDC）が2014年に改訂した年齢別CD4数によるHIV感染症の免疫学的ステージを参照する。
3. 年齢や診断時のCD4数に関わらず、HIV感染症と診断された小児は直ちに治療を開始する。
4. 小児HIV感染症においても、抗HIV薬を3剤併用してウイルス量をしっかり抑え込む治療が基本である。治療開始に当たっては、genotypeによる薬剤耐性試験を行い、小児が服用可能な剤形かどうか、アドヒアランスが維持できるかどうかを、保護者も含めてよく検討しておくことが大切となる。

小児がHIVに感染する経路は、主として周産期の母子感染である。幸い現在までのわが国における母子感染例はきわめて少ないが、逆にそのため、わが国での小児HIV感染症の臨床研究は困難であるので、本ガイドラインは原則的に米国保健福祉省の最新ガイドライン（US-DHHS 2020）¹⁾ に準拠し、また欧州のPENTA^{2,3)} も参考にして作成した。

1. 小児の抗HIV治療において考慮すべき重要項目

小児においてもHIV感染の病態は成人と同様であり、抗HIV治療に際してもウイルス学的・免疫学的な原則は成人と同様と考えてよい。しかし、以下にあげるような、小児に特有ないくつかの点を考慮しておかねばならない。

- ・ 小児の感染の大部分は周産期に起きる。妊娠女性がHIVに感染しているか否かを早期に発見することが、母子感染をできる限り予防するためにも、感染小児に対する治療を適切に開始するためにも重要である。
- ・ 周産期感染児の多くは、子宮内や出産時/後にAZT（ZDV）等の抗ウイルス薬への曝露を受けている。

- ・ 周産期の感染は免疫系の発達過程において起こるので、免疫・ウイルスマーカーの動きや臨床症状が成人とは異なる部分がある。また、小児のHIV感染症では、発育への影響や神経系の異常にも注意を払う必要がある。
- ・ 新生児期から思春期にかけては、成長に応じて薬の体内動態（分布・代謝・排泄）に変化が生じるので、薬の用量や毒性を個々に評価する必要がある。
- ・ 投薬の際には、治療薬の剤形が小児に適切かどうかとも考慮する必要がある。
- ・ アドヒアランスの維持には、保護者も含めて十分な教育が必要となる。また、小児の精神的成長がアドヒアランスの変動に影響しやすいことにも注意を要する。

2. 小児におけるHIV感染症の診断

小児のHIV感染はほとんどが周産期に起きるので、妊婦のHIV感染を発見することがまずもって重要である。これにより母子感染の予防を行うことが可能となり、感染児の早期診断・治療も可能になる。

HIVに感染した母から生まれた新生児には、ハイリスク状態（妊娠中の抗HIV薬投与がないか、あっても分娩近くの血中HIV RNA量が1,000コピー/mL以上）では生後48時間以内に、それ以外では生後14～21日目に核酸増幅法（NAT）を用いたウイルス学的検査を行うべきである。母体血混入の可能性があるので臍帯血を用いて検査を行ってはならない。新生児のウイルス学的検査の中では、サブタイプBを検出するDNA PCRのデータが確立されており、生後48時間以内に約40%の症例でDNA PCRが陽性となり（このため生後すぐに最初の検査を行うという専門家もいる）、1週目の検出率は同レベルにとどまるものの、2週目になると検出率が上昇して、生後14日目には90%以上、生後3から6カ月には100%で母子感染の診断が可能となる^{4,5)}。（生後すぐに行った検査が陰性だった場合は、生後14～21日目にも検査を行うことが勧められる）。RT-PCRによるRNA検査もDNA PCR検査に近い感度があることが示されているので、HIV RNA PCR検査を行ってもよい。いずれのウイルス学的検査を行うにしても、本ガイドラインでは、生後48時間以内、生後14日～21日、1～2カ月、4～6カ月の4ポイントで実施することを推奨する。

ウイルス学的検査が陽性となった場合は、速やかに2度目の検査を行って確認する必要がある。HIV感染の可能性が疑われる場合にはニューモシスチス肺炎（PCP）の予防が必要となる（生後4～6週よりST合剤を開始し、1歳まではCD4数のいかに関わらず続ける）が、生後14～21日目および1カ月以降の2回以上の検査が陰性であれば、HIV感染症の可能性はかなり低いと考えて、PCP予防を行わなくてもよい⁶⁾。さらに1カ月目以降と4カ月目以降の2回の検査が陰性ならば、HIV母子感染を否定できるが、多くの専門家は、生後12～18カ月の抗体検査で陰性を再確認するようにしている。

血清学的検査は、母親からの移行抗体（子宮内で）があるため、乳児の感染スクリーニングには使えないが、生後6カ月以降で1カ月以上間隔をおいた2回以上のHIV IgG抗体検査が陰性であり、臨床的にもウイルス学的にも感染の証拠がなければ、HIV感染症はほぼ否定できる。抗体陰性を確認できない場合は、母親からの移行抗体が消失する生後12カ月以降に検査を行うことが勧められ、12カ月でも陽性とする場合には、さらに15から18カ月での検査が勧められている。周産期の母子感染が予防できても、カウンセリング不十分などにより、母乳や口移しの離乳食で水平感染することがまれに報告されるので、18カ月以降の抗HIV抗体陽性はHIV感染を示唆し、NATでの確認検査が必要である¹⁾。

3. 小児におけるHIV感染症のモニタリング

小児のCD4数の正常値は年齢によって異なるので、これまで6歳未満では年齢によるばらつきの少ないCD4パーセントを免疫学的マーカーとして用いることが勧められてきた。しかし短期的な病勢予測には6歳以上と同様にCD4数が有用であるとする研究結果が示されたことから⁷⁾、1歳以上の小児で治療の開始にあたってCD4の数とパーセントが乖離する場合、免疫学的マーカーとしてより低値のものが重視される。HIV感染小児のケアにおいても、免疫状態の把握が必須であるので、感染が確認されたら直ちにCD4数・パーセントを測定し、その後も3～4カ月おきに測定することが勧められる(1歳未満ではステージの進行が早い傾向にあるため、1～2カ月おきの測定を勧める専門家もいる)。米国CDCが2014年に改訂した年齢別CD4数によるHIV感染症の免疫学的ステージ⁸⁾を表XV-1に示した。また、同じくCDCによる小児HIV感染症の臨床分類を表XV-2に示した。

血中HIV RNA量も成人と同様にモニターするが、小児は成人に比して一般に血中HIV RNA量が高い。周産期に感染した場合には、通常、出生時は低い(<10,000コピー/mL)、その後生後2カ月目まで急速に増加して(多くが10万コピー/mL以上となる)、1歳以後の数年間でゆっくりと低下しセットポイントに落ち着くことが知られている⁹⁾。血中HIV RNA量が高い患児のほうが病期の進行が速い傾向にあるが、12カ月未満では病期進行リスクを示唆するRNA量の閾値を決めることは難しく、12カ月以降では10万コピー/mL以上が高リスクと考えられている^{10,11)}。

表XV-1 年齢別CD4数*によるHIV感染症の免疫学的ステージ(CDC, 2014)

免疫学的 ステージ	CD4数 (/μL) (%)		
	1歳未満	1～5歳	6歳以上
1	≥1,500 (≥34)	≥1,000 (≥30)	≥500 (≥26)
2	750–1,499 (26–33)	500–999 (22–29)	200–499 (14–25)
3(AIDS) [§]	<750 (<26)	<500 (<22)	<200 (<14)

* 絶対数が得られない場合にのみ%で判断する

§ AIDSの指標となる日和見感染症が診断されたらCD4数によらずステージ3に分類する

表XV-2 小児(13歳未満) HIV感染症の臨床分類(CDC, 1994)

N 群(無症候)	HIV感染症によると考えられる症候がない、またはA群の症状の1つがある
A 群(軽 症)	B群またはC群の症状が無く、以下の症状のうちの2つ以上がある リンパ節腫脹(対称性を1つに数え、0.5cm以上の2カ所)、肝腫大、脾腫大、皮膚炎、耳下腺炎、反復性または持続性の上気道炎・副鼻腔炎・中耳炎
B 群(中等症)	A群またはC群の症状の他に、以下の例を含むHIV感染症による症状がある 30日超の貧血(<8g/dl)・好中球減少(<1000/μL)・血小板減少(<10万/μL)、細菌性の髄膜炎・肺炎・敗血症、生後6カ月以降で2カ月超のカンジダ症・驚口瘡、心筋症、新生児サイトメガロウイルス感染症、慢性下痢、肝炎、反復性単純ヘルペス口内炎、新生児単純ヘルペス性気管支炎・肺炎・食道炎、2回以上または1皮節以上の帯状疱疹、平滑筋肉腫、リンパ球性間質性肺炎(LIP)、腎症、ノカルジア症、1カ月以上続く発熱、新生児トキソプラズマ症、播種性水痘
C 群(重 症)	AIDS指標疾患(LIPを除く)の症状がある

4. 抗HIV療法の開始時期

小児においても、多剤併用治療は効果的であり、ウイルス増殖を抑制し免疫系の破壊を食い止めて、日和見感染や臓器障害のリスクを減少させられる¹²⁾。

2020年の本ガイドラインでは1歳未満では感染が判明すれば直ちに治療を開始し、1歳以上ではHIV感染症による症状が認められるかCD4数が低下している場合は直ちに治療を開始、CD4数が正常域にあって、かつHIV感染症による症状が無いが軽微であっても十分な服薬指導の上で治療を開始する、としていた。今回のガイドラインでは、年齢や診断時のCD4数に関わらず、HIV感染症と診断された小児は直ちにもしくは、診断から数日以内に治療を開始することを推奨するに変更した。これは、多くの臨床研究で、早期治療が免疫学的、成長、神経学的発達に有用であることが示されたためである。

ただし、正期産で生後2週未満の新生児や生後4週未満の早産児については、薬物動態的に適切な薬物用量の検討が困難なため、研究的治療となる¹³⁾。また、結核等の日和見感染症がある場合は、抗HIV療法の開始時期は専門家に相談し検討する。

早期治療介入の必要の根拠として、生後3ヵ月までに抗HIV療法を開始した64例と待機した26例の比較では、開始群で運動および神経学的発達が優れていたとの報告がある¹⁴⁾。しかしながら、抗ウイルス薬には短期的あるいは長期的な副作用の問題があり、さらに小児に対する投与量や安全性に関する十分なデータがあるとはいえない。また、治療に当たってはアドヒアランスの維持が確保できることが絶対条件であり、治療薬に対して耐性のウイルスがひとたび出現すれば、将来の治療法の選択が制限されることも認識しておく必要がある。

ヨーロッパと米国の8つのコホートと9つの臨床試験（HPPMCS）によるメタアナリシスが報告され¹⁵⁾、4,000人近い小児無治療患者の1年以内のAIDS発症リスクがまとめられている（表XV-3）。この報告によれば、2歳以上では、CD4パーセントが25%以上であれば1年以内のAIDS発症は10%未満にとどまり、死亡率も2%未満となっている。しかし、2歳未満の乳児のAIDS発症・死亡のリスクは、CD4パーセントが25%以上あってもかなり高い。また、すべての年齢層で、CD4パーセントが15～20%以下となると、AIDS発症リスクが高まることが分かる。

表 XV-3 無治療あるいは AZT 単剤治療を受けた小児が 1 年以内に AIDS を発症するリスクの予測値

CD4 パーセント

年 齢	5%	10%	15%	20%	25%	30%	40%
6ヶ月	65	51	40	31	25	20	16
1歳	56	40	29	21	16	13	9.9
2歳	46	29	18	12	8.8	7.2	5.9
5歳	31	15	7.6	4.7	3.6	3.1	2.9
10歳	20	7.4	3.4	2.2	1.9	1.8	1.7

HIV RNA量(コピー/mL)

年 齢	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴
6ヶ月	24	14	11
1歳	21	11	7.8
2歳	19	8.1	5.3
5歳	17	6.0	3.2
10歳	16	5.1	2.2

青色は10%以上のAIDS発症率を示す

Dunn D et al. Lancet. 362:1605, 2003より作成

<1歳未満の乳児に対する抗HIV治療>

病期進行のリスクは1歳以下の乳児で明らかに高いことが分かっているものの、この年代の乳児の病期進行リスクを判断するための信頼性のある検査値がないのが現状である。CD4数が低く、血中HIV RNA量が高いほど、進行が速い傾向はあるものの、進行群と非進行群との間にはかなりの重なりが見られることから、これらの検査値から一概にリスクを判断することはできない。

全体にAIDS発症や死亡のリスクが高いことを考慮して、いずれのガイドライン¹⁻³⁾も1歳未満の小児に対しては、臨床症状や免疫学的ステージ、血中HIV RNA量にかかわらず、診断がなされたら直ちに（診断から数日以内に）治療を開始することを強く推奨するとしている。実際、生後3カ月未満の乳児では、CD4パーセントが25%以上あって無症候であっても、ARTを開始することで死亡率を4分の1に低下させられるとの報告がある¹⁶⁻¹⁸⁾。

1歳未満で治療を開始し、リスクの高い乳児期を乗り切ったあとに、戦略的な治療中断（STI）が可能かどうかに関しては、現時点ではデータが十分ではない¹⁸⁾。上述したメタアナリシス（表XV-3）のデータでは、1歳以降では病期の進行リスクが減少してくるよう見えるが、これは乳児期を無治療でも乗り切れた患児についてのデータであり、このデータをもとに1歳以降にSTIを行った場合の予後を判断するわけにはいかず、現在は初期治療の中断は推奨していない。

<1歳以上の小児に対する抗HIV治療>

1歳を越えるとAIDSの進行は1歳未満の乳児よりも遅くなってくるが、HIV感染症による症状が認められるかCD4数が低下している場合は直ちに（診断から1～2週間以内）治療を開始することを強く推奨するとし、さらにCD4数が正常域にあって、かつHIV感染症による症状が無い軽微であっても、より低年齢かつより高いCD4数でARTを開始する方が免疫回復と発育正常化に益するとの報告から^{19,20)} 十分な服薬指導を行った上での治療開始を強く推奨していた。US-DHHS2020¹⁾ とPENTA^{2,3)} では1歳以上であっても上記のように早期抗HIV治療の開始が免疫回復、成長、神経学的発達等の正常化に有用であることが複数の研究で示されたことから、臨床症状や免疫学的ステージ、血中HIV RNA量にかかわらず、診断後直ちに（もしくは数日以内に）治療を開始することを推奨している。

小児に対する抗HIV療法開始後は、服薬が遵守されているかどうか細心の注意を払う必要がある。幼小児の服薬は保護者に依存するので、処方内容をよく理解させるため、治療を決定するプロセスに保護者と患児をいっしょに参加させ、アドヒアランスの重要性をよく説明する。また、治療開始後も頻回に服薬状況を観察する必要がある。

5. 治療薬の選択

小児HIV感染症においても抗HIV薬3剤以上の併用療法を行い、ウイルスの複製をできる限り抑え込むのが基本である。ウイルス量が成人よりも高い小児では、4剤併用のほうが3剤併用よりも効果が高い可能性を示唆する報告も以前は散見されたが^{12,21)}、いずれも症例数が少なく、臨床的な予後改善において現在の抗HIV薬による3剤併用が4剤併用より劣るというエビデンスはない。現在の初回治療の原則は、成人

と同様、バックボーンの核酸系逆転写酵素阻害剤（nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors：NRTI）2剤に、インテグラーゼ阻害剤（integrase strand transfer inhibitor：INSTI）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor：NNRTI）もしくはritonavirでブーストしたプロテアーゼ阻害剤（protease inhibitor：PI）をキードラッグとして組み合わせる3剤併用療法である（表XV-4、図XV-1, 2）。

バックボーンとして推奨される2NRTIsは、誕生から6歳未満はAZT + （3TC or FTC）（AI*）、3ヵ月以上はABC + （3TC or FTC）（AI）である。6歳以上は体重25kg以上でCcr推定値が30mL/min以上あれば、配合剤としてのTAF/FTC（デシコビHT®）がINSTIあるいはNNRTIとの組み合わせで推奨され、体重35kg以上になればCcr推定値が30mL/min以上でTAF/FTC（デシコビLT®）がPIとの組み合わせで推奨される（AI*）。

キードラッグの第一選択として推奨されるINSTIは、生直後から3歳未満は体重2kg以上で、3歳以上は体重25kg未満でRAL（米国FDAは生直後から使用できる乳幼児用製剤を認可）（AI*）である。3歳以上で体重が25kg以上はDTG（AI*）が推奨される。Ccr推定値が30mL/min以上かつ体重25kg以上の思春期を含む小児では配合錠EVG/cobi/TAF/FTC（ゲンボイヤ®）としてのEVG（AI*）および配合錠BIC/TAF/FTC（ビクトルビ®）としてのBIC（AI*）が推奨される。

キードラッグの第一選択として推奨されるNNRTIは、生後2週未満のNVPのみである。NVPは2週以上3歳未満では代替処方に位置付けられ（AI）、2ヵ月以上3歳未満でLPV/rtvと比較した場合の治療失敗率が高かったとする研究があり適応が限られる²²⁾。

キードラッグの第一選択として推奨されるPIは、修正在胎期間42週以上かつ生後2週以上から3歳未満はLPV/rtv（AI）、3歳以上で体重25kg未満はATV+rtv（AI*）である。同じく3歳以上から12歳未満は1日2回のDRV+rtv（AI*）である。12歳以上で体重40kg以上は薬剤耐性変異（V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V）が無ければ推奨されていた1日1回のDRV+rtvは代替処方となった（AI*）。

以下に推奨されるキードラッグを年齢順に再掲する。

- ・ 生後2週未満：NVPまたは体重2kg以上ならばRAL
- ・ 生後2週以上3歳未満：LPV/rtvまたはRAL
- ・ 3歳以上：
 - 体重25kg未満：ATV/rtv、1日2回のDRV/rtv、RAL
 - 体重25kg以上：DTG
 - 体重25kg以上：配合錠（EVG/cobi/TAF/FTC）としてのEVG
- ・ 12歳以上かつ体重25kg以上の思春期：配合錠（BIC/TAF/FTC）としてのBIC

治療開始に当たってはアドヒアランスと耐性の関係を患者と保護者にしっかり説明しておかねばならない。低年齢では薬剤の味（リトナビル含有シロップで問題となりやすい）と剤形（パウダー、シロップ、錠剤など）が忍容性に大きく影響する。

AZTの単剤投与は、HIV感染の有無が不明の生後6週未満の新生児感染予防に限るべきであり、ひとたび感染が確認された場合は、（表XV-4-1～4と表XV-4-1脚注を参照し）直ちに多剤併用治療を開始すべきである（治療を遅らせる場合でも、AZT単剤投与は中止すべきである）。米国では治療開始前の小児が薬剤耐性ウイルスを持っている頻度が上昇してきており、その耐性パターンは母子感染予防のため母親に投与されていたレジメンから推定するのは困難とされる。現在では、初回治療を開始する前にgenotypeによる薬剤耐性検査を行うことが推奨されている。（ただし、薬剤耐性検査を行ってから治療するほうが、治療の成功率が高いという明確なデータはまだない）。

図XV-1,2に現在推奨される年齢別の治療薬の組み合わせ、表XV-4-1～4に各治療薬の小児用量と留意点をまとめた。小児でのRCTは限られていることから、推奨処方の方多くは、成人での臨床試験のデータと、小児でのphase I/II試験における安全性・薬物動態データに基づいて提唱されている。表XV-4-1～4は米国での薬剤の認可に基づいて作成したが、小児用量は成人におけるほど確立しておらず、新しいデータが出るたびにしばしば変更が加わるので、いつも最新の情報を確認していただくことをお勧めする。新生児・乳児ではとりわけ血中濃度の個人差が大きくなるので、薬剤血中濃度のモニター（TDM）も考慮される。12歳以上で思春期後期（性成熟度 sexual maturity rating; SMR IV～V）の薬剤選択は成人のガイドラインに準拠する。

図 XV-1 小児の初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組み合わせ
(PENTA2019 および US-DHHS2020 より作成)

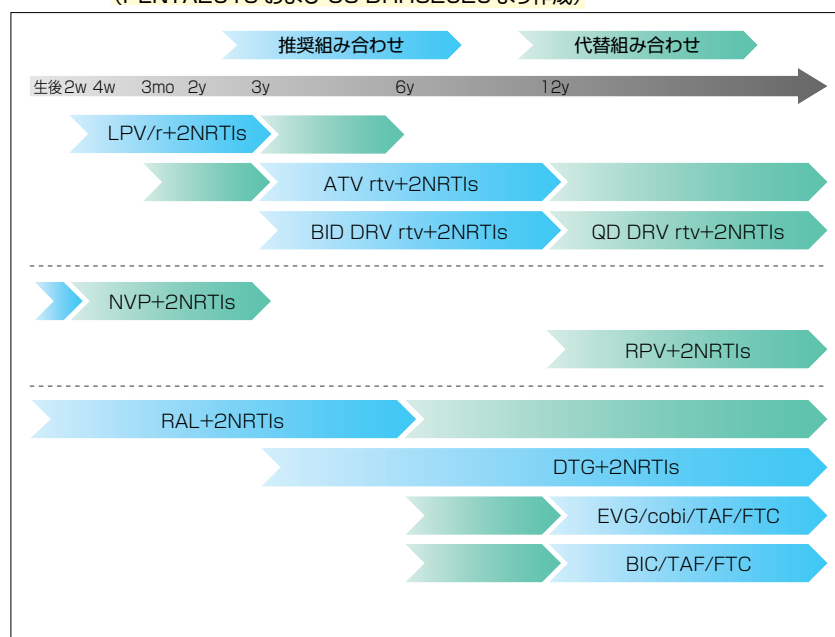
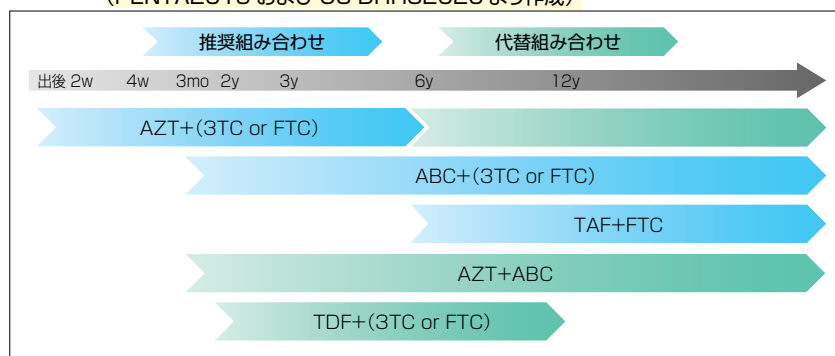


図 XV-2 小児の初回治療として選択すべき 2NRTIs の組み合わせ
(PENTA2019 および US-DHHS2020 より作成)



表XV-4-1 小児の主な抗HIV治療薬 (NRTI) (US-DHHS 2020より作成)

薬 剤 名	国内で 利用出来る 小児用剤形	特記事項	小児への投与量
ジドブジン (レトロビル) AZT, ZDV	注射薬* シロップ*	在胎37週未満の母子 感染ハイリスク**では AZT/3TC/NVPまたは AZT/3TC/RALの 投与が推奨される。 6週から18歳までの 小児では体重換算の 用量調節も可で、 4-9kgでは12mg/kg 9-30kgでは9mg/kg 30kg以上は 300mgを1日2回 POとする。 条件が整えばABCある いはTAFへ変更する。	生後6週まで(母子感染のリスクが低い場合***は生後4週ま で)母子感染予防量として、それ以降は治療量として用いる。 静脈投与では経口量の75%を用いる。在胎週数別に以下の量 を1日2回投与する。 いずれも服薬は生後6-12時間以内に開始する。 (在胎30週未満) 生後4週まで2mg/kg、以後生後8~10週まで3mg/kg、 それ以後12mg/kg。 (在胎30週以後35週未満) 生後2週まで2mg/kg、以後生後6~8週まで3mg/kg、 それ以後12mg/kg。 (在胎35週以後) 生後4週まで4mg/kg、それ以後12mg/kg。 小児(6週から18歳まで) 180- 240mg/m ² PO を1日2回。 体重30kg以上の小児および思春期 300mgを1日2回。
ラミブジン (エビビル) 3TC	液 剤*	抗HBV作用あり。	ハイリスク母子感染予防量、治療量ともに以下の量を1日2回投与する。 在胎週数32週以降の新生児期(生後4週まで) 2mg/kg 生後4週から3ヵ月まで 4mg/kg、 生後3ヵ月から3歳まで 5mg/kg(最大150mg)。 3歳以上は 5mg/kg(最大150mg)を1日2回か、 10mg/kg(最大300mg)を1日1回。
エムトリシタビン (エムトリバ) FTC		米国では液剤あり。 抗HBV作用あり。	新生児/乳児(生後3ヵ月まで) 3mg/kgを1日1回 小児(3ヵ月から17歳) 6mg/kgを1日1回(最大240mgまで) 体重33kg以上では200mg cap.1日1回
アバカビル (ザイアジェン) ABC	液 剤*	HLA-B*5701の 検査をしてからの 使用を米国では推奨	生後3ヵ月未満の児への使用は現在認められていない 小児(3ヵ月以降) 8mg/kg(最大300mg)を1日2回、 または16mg/kg(最大600mg)を1日1回 *思春期には300mgを1日2回または600mgを1日1回
フマル酸テノホビル ジシプロキシル (ビリアード) TDF		抗HBV作用あり。 他のARVとの合剤(ツル バダ®等)で使われること が多い。条件が整えば TAFへ変更する。	2歳以上12歳未満 8mg/kg 1日1回 12歳以上かつ体重35kg以上 300mgを1日1回 開始前に血清Crと尿中の蛋白・糖で腎機能を確認し、 開始後も定期的検査が推奨される
テノホビル アラフェナミド TAF		抗HBV作用あり。 テノホビルのプロドラッグ。 腎機能と骨密度への影 響が少なく、ゲンボイヤ®、 デシコビ®、ピクタルビ®、シ ムツーザ®等の合剤がある。	12歳以上かつ体重35kg以上の思春期から成人までEVG150mg/ cobi150mg/TAF10mg/FTC200mgとして1日1錠 (Ccr <30 mL/minでは使用を控える)

* は厚生労働省・AIDS治療薬研究班より入手可能

** 母子感染ハイリスクと考えるべき要件と治療

ハイリスクの要件

- 妊娠後期までに母体の血中HIV RNA量が十分に抑制されていなかった
- HIV 感染が分娩直前に判明し、母体が分娩中にAZT点滴投与のみ受けた
- HIV 感染が分娩直後に判明し、母体が抗HIV療法を受けていなかった
- 母体が薬剤耐性 HIV に感染している
- 母体が授乳中にHIVに初感染した

ハイリスクの予防的治療

- 2剤治療:AZT/NVP

ハイリスクの感染を想定した場合および感染が確定した場合の治療

- 3剤治療:AZT/3TC/NVPまたはAZT/3TC/RAL

*** 母子感染のリスクが低い場合の予防的治療

- 1剤治療:AZT

XV

小児、青少年期における抗HIV療法

表XV-4-2 小児の主な抗HIV治療薬 (NNRTI)

薬 剤 名	国内で 利用出来る 小児用剤形	特記事項	小児への投与量
ネビラピン (ビラミューン) NVP	シロップ*	2歳以上では、 最初の2週間は半 量、つまり1日1回で 開始し、皮疹などの 副作用がないことを 確認後に1日2回の フルドーズに上げる。	<p>(在胎32週以降) ハイリスク母子感染予防でAZT (+3TC)に追加する投与量として、 初回を生後48時間以内、2回目を初回2日後、3回目を2回目 の4日後に投与。 (出生体重 1.5~2kg) 8 mg/回。 (出生体重 >2 kg) 12 mg/回。</p> <p>よりハイリスク母子感染予防または治療量として、</p> <ul style="list-style-type: none"> • 生後1ヵ月未満 (在胎34週以上37週未満) 4mg/kgを1日2回で開始し、 生後1週から6mg/kgを1日2回に増量する。 (在胎37週以上) 6mg/kgを1日2回で開始。 • 生後1ヵ月以上8歳未満 200mg/m²(最大200mg)を1日2回。 • 8歳以上 120~150mg/m²(最大200mg)を1日2回。
リルピビルン (エジュラント) RPV		TDF/FTCとの合剤 あり(コンプレラ®配 合錠)。	血中HIV RNA量が100,000コピー/mL以下で12歳以上 かつ体重35kg以上の思春期から成人まで RPV25mg/TDF300mg/FTC200mgとして1日1錠。

* は厚生労働省・AIDS治療薬研究班より入手可能

表XV-4-3 小児の主な抗HIV治療薬 (PI)

薬 剤 名	国内で 利用出来る 小児用剤形	特記事項	小児への投与量
ロピナビル・ リトナビル配合剤 (カレトラ) LPV/rtv	液 剤	/kg換算と/m ² 換算 の投与量調節法があ るが、/m ² 換算の方 式を示す。米国には 100mgLPV/ 25mgRTVの小児 用錠もある	修正在胎期間42週未満、かつ生後14日未満では毒性が高く、 原則として禁忌 乳児(14日以上12ヵ月未満) LPV/rで300mg/75mg/m ² (または16mg/4mg/kg) を1日2回 小児(12ヵ月以上18歳以下) LPV/rで300mg/75mg/m ² (最大400mg/100mg) を1日2回
アタザナビル (レイアタツ) ATV		6歳未満の小児への適 切な投与量のデータ は不十分。また、3ヵ月 未満では高ビリルビン 血症のリスクのため使 用すべきでない。稀に 慢性腎障害。	新生児/乳児 使用を認められていない 米国には3ヵ月以上、体重5kg以上にパウダー製剤もある 小児(6歳以上18歳未満)では、カプセル製剤で下記を 1日1回食事とともに 15kg以上35kg未満 ATV 200mg + RTV 100mg 35kg以上 ATV 300mg + RTV 100mg
ダルナビル (プリジスタ) DRV		米国には75mg錠 と液剤あり。 3歳未満の小児には 禁忌。 COBIとの合剤: プレジコビックス®は 小児未適応。	小児(3歳以上かつ10kg以上、12歳未満)では、下記を 1日2回食事とともに 10kg以上11kg未満 DRV 200mg + RTV 32mg 11kg以上12kg未満 DRV 220mg + RTV 32mg 12kg以上13kg未満 DRV 240mg + RTV 40mg 13kg以上14kg未満 DRV 260mg + RTV 40mg 14kg以上15kg未満 DRV 280mg + RTV 48mg 15kg以上30kg未満 DRV 375mg + RTV 48mg 30kg以上40kg未満 DRV 450mg + RTV 100mg 40kg以上 DRV 600mg + RTV 100mg 思春期(12歳)以降では、薬剤耐性変異が無ければ、下記を1日 1回食事とともに 40kg以上 DRV 800mg + RTV 100mg 思春期以降で治療経験・薬剤耐性変異の有無に関わらず、下記 を1日2回食事とともに 30kg以上40kg未満 DRV 450mg + RTV 100mg 思春期以降で治療経験と1つ以上の薬剤耐性変異が有る場合、 下記を1日2回食事とともに 40kg以上 DRV 600mg + RTV 100mg

XV

小児、
青少年期における抗HIV療法

表XV-4-4 小児の主な抗HIV治療薬 (INSTI)

薬 剤 名	国内で 利用出来る 小児用剤形	特記事項	小児への投与量
ドルテグラビル (デビケイ) DTG		ABC/DTG/3TC の合剤トリメク® がある。 睡眠障害などの中 枢神経症状の出現 に注意。	未治療あるいはインテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による 治療経験があり、かつUGT1A1/CYP3A誘導薬剤を用いて いない場合で、 体重20kg以上かつ40kg未満で、 50mg、1日1回、食事に関係なく
ラルテグラビル (アイセントレス) RAL		米国では、チュワブ ル錠と液剤あり。 早産・低出生体重児 を除く母子感染ハイ リスク児に、NATで 感染否定されるま でか生後6週まで AZT/3TC/RALを 投与する選択肢も あり。	在胎37週以上かつ体重2kg以上の 母子感染ハイリスクの予防あるいは治療として、 生後1週まで1.5mg/kgの液剤を1日1回、食事に関係なく、 生後1-4週まで3mg/kgの液剤を1日2回、食事に関係なく、 生後4-6週まで6mg/kgの液剤を1日2回、食事に関係なく 生後4週以上、かつ体重3kg以上20kg未満では 6mg/kgの液剤を1日2回、食事に関係なく。 液剤以外の服用では、体重11kg以上から 6mg/kgのチュアブル錠か400mg錠を1日2回、食事に 関係なく 体重40kg以上で、 1200mg(600mg錠 2錠)1日1回
エルビテグラビル EVG		ゲンボイヤ®配合錠 として使われる。	6歳以上かつ体重25kg以上で、 EVG150mg/cobi150mg/TAF10mg/FTC200mg として1日1錠(Ccr<30mL/minでは使用を控える)
ビクテグラビル BIC		ビクタルビ®配合錠 として使われる。	6歳以上かつ体重25kg以上で、 BIC50mg/TAF25mg/FTC200mgとして1日1錠 (Ccr<30mL/minでは使用を控える)

表XV-5 小児HIV感染症において治療変更を考慮する場合

ウイルス量による判断 (1週間以上の間隔 をおいた2回以上の 検査値を見て判断す る)	<ul style="list-style-type: none"> ● 治療によるウイルス量の低下が不十分 治療開始8-12週後においてもウイルス量がベースラインから 1.0 log₁₀以上減少しないか、治療開始後6ヵ月してもウイルス量が 200コピー/mL未満にまで減少しない場合。 ● ウイルス量の再上昇 いったん検出感度以下にまで減少したHIV-RNAが、たびたび検出 されるようになった場合。 ときに1000コピー/mL未満の低いウイルス量が検出されること はよくあるので、ウイルス学的失敗と考えなくてもよいが、1000コ ピー/mLを超えるウイルス量が続けて検出されたときはウイルス学 的失敗を疑う。
免疫学的側面からの 判断 (1週間以上の間隔 をおいた2回以上の 検査値を見て判断す る)	<ul style="list-style-type: none"> ● 治療による免疫の改善が不十分 5歳未満でCD4<15%の高度の免疫低下がある患児で、最初の1 年間の治療でCD4が5%以上改善しない場合。 5歳以上ではCD4<200/μLの高度の免疫低下がある患児で、絶 対数で50/μL以上の改善が最初の1年で見られない場合。 ● 免疫低下の持続 5%以上のCD4陽性Tリンパ球の減少が持続する場合(5歳以上で は、CD4陽性Tリンパ球の絶対数が治療前のベースラインよりも低 下する場合)。
臨床的側面からの判断	<ul style="list-style-type: none"> ● 進行性の神経発達遅延。 ● 栄養が十分なのに成長障害(体重増加速度の持続的低下)が認めら れる場合。 ● AIDS指標疾患の再燃・持続や、他の重大な感染症が見られる場合。

6. 抗HIV療法の変更

治療変更が考慮されるのは、治療の失敗、副作用や服薬困難、他のレジメンの方が現在のレジメンよりも優れているという新しいデータが示された場合、などである。

このうち治療の失敗は、ウイルス学的・免疫学的・臨床的の3つの指標から判断され、通常は、まずウイルス学的失敗が最初に起き、続いて免疫学的な指標の低下が起きて、最終的に臨床的な失敗へとつながる。しかし、小児では、ウイルス学的失敗の判断が成人以上に難しい。これは、小児（特に乳児）の血中HIV RNA量が成人と比べると高く、ウイルス量の減少に時間を要することと、強力な治療を行っていても血中HIV RNA量を検出感度以下にできないことがしばしばあることによる。血中HIV RNA量が1,000から50,000コピー/mLで検出され続けている治療児でも、高いCD4数を保てて、臨床的によい経過をたどっていることもある。しかし、ウイルス複製を十分に抑えきれなければ、耐性変異獲得のリスクは高まると考えられ、どの程度のウイルス量が持続して残存することまでを許容するかに関しては、専門家の間でもまだ議論がある。表XV-5に、現在の米国のガイドラインが提唱する治療失敗の判断指標をまとめた。治療失敗の判断は慎重に行う必要があり、1回の検査値だけで判断することは戒めねばならない。

成人同様に小児でも治療の失敗と鑑別すべき病態として免疫再構築症候群 immune reconstitution inflammatory syndrome : IRISがある。小児では結核、BCG、水痘帯状疱疹によるIRIS報告が多く、他に非結核性抗酸菌症、単純ヘルペス、クリプトコックス、肺炎球菌敗血症、重症脂漏性湿疹もあげられている²³⁾。IRISでは通常治療薬を変更・中止しないが、ステロイドを併用することが多い（X章参照）。

7. 変更する治療薬の内容

治療が失敗した場合には、アドヒアランスの不良、体内の治療薬濃度が適切な値に達していない、使用している薬がウイルスを抑えられなくなっている（薬剤耐性ウイルスの出現）などの原因が考えられ、何が原因なのかをまず検討することが重要である。アドヒアランスの不良は、治療がうまくいかない場合に第一に検討すべき事項であり、最も多い原因でもある。薬の服用歴を詳細に検討し、小児の服薬アドヒアランスに影響しやすい家庭環境の社会心理的な分析が必要となることもある。場合によっては、DOT（directly observed therapy）を行って評価し直してみることも考慮される。また、小児では薬の体内レベルの個人差が大きいことも一因となり得るので、可能ならば、薬剤の血中濃度をモニターすること（TDM）も考慮したい。

副作用や服薬不良が原因で治療薬を変更する際には、異なる副作用の薬剤を選ぶ。

服薬が良好であるにもかかわらず治療効果が十分でないときは、効果が不十分な原因と今までに使われた薬の種類を検討し、薬剤耐性検査を行ったうえで、新たな治療薬を選択することになる。新たな処方も、できるかぎり有効な薬剤を併用することで、ウイルス量をしっかりと抑えるようにすべきである。ウイルス量を十分に低下させる治療が困難なときは、将来に可能な薬剤選択肢を残すことを考えながら（VII章で解説したように、1剤のみが有効なレジメンではその薬剤に対する耐性を容易に誘導して、将来の治療選択肢を狭めることになる）、免疫学的・臨床的状态を維持できそうな治療を続けることがある。その際には、ウイルス量が抑えられてい

XV

小児、
青少年期における抗HIV療法

る患児以上に頻回の状態観察が必要となるし、可能な限り早期にウイルス量をしっかり抑えられる治療に持っていけるよう意識しておくべきである。(場合によっては、小児での使用が承認されていない薬剤の使用を検討することもあり得るが、その際にはHIV感染症の専門家とよく相談する必要がある)。多剤耐性により治療が困難となり、臨床的な病期も進行している場合には、患児のQOLも考慮して治療内容を話し合うことも必要となる。

治療薬を変更する際には、再度、保護者も含めて処方内容の遵守についてよく話し合う必要がある。また、変更後も頻回に服薬状況を確認する必要がある。

8. 思春期における抗HIV療法

薬の投与量は、年齢によって決めるのではなく、SMRのstaging（思春期進度）を考慮し²⁴⁾、思春期早期（SMRI-III）では小児の用量に従い、それ以降の青少年（SMR IV-V）は成人の用量に従う方式が従来用いられてきた。ただし、SMRのstagingを用いても実年齢を用いても薬剤動態を正確に予測することは困難とされ、また、周産期に感染した児では思春期が遅延しやすいことにも注意を要する。小児用量から成人用量への移行期には、薬の効果や毒性について慎重に経過を観察する必要がある。必要に応じ、血中の薬剤濃度をモニターすること（TDM）も考慮される。

小児から思春期にかけては、精神的な成長とともにアドヒアランスが急に変動しやすいことも指摘されており、成人以上にアドヒアランスの維持には配慮が必要となる²⁵⁾。

文献

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. April 14, 2020. From <https://aidsinfo.nih.gov/>
2. PENTA HIV FIRST AND SECOND LINE ANTIRETROVIRAL TREATMENT GUIDELINES 2019
<https://penta-id.org/hiv/treatment-guidelines/>
3. Paediatric European Network for Treatment of AIDS Treatment Guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. From <http://penta-id.org/hiv/penta-trials-treatment-guidelines.html>
4. Dunn DT, Brandt CD, Kirvine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intrapartum transmission. AIDS. 9: F7-11. 1995.
5. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. J Pediatr. 160(1):60-6. 2012.
6. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. MMWR. 58[RR-11]:1-166. 2009.
7. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study, Boyd K, Dunn DT, et al. Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. AIDS. 24(8):1213-17. 2010.
8. Centers for Disease Control and Prevention: Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection-United States, 2014. MMWR 63(No. RR-3):1-10. 2014.
9. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med. 336:1337-42. 1997
10. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and longterm mortality risk in HIV-1-infected children. J Infect Dis. 175:1029-38. 1997.
11. Palumbo PE, Raskino C, Ficus S, et al. Predictive value of quantitative plasma RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. JAMA. 279:756-61. 1998.
12. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, et al. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. N Engl J Med. 350:2471-80. 2004.
13. Clarke DF, Penazzato M, Capparelli E, et al. Prevention and treatment of HIV infection in neonates: evidence base for existing WHO dosing recommendations and implementation considerations. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(1):83-93.

14. Laughton B, Cornell M, Grove D et al.: Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS*. 26:1685-90. 2012.
15. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet*. 362:1605-11. 2003.
16. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 359:2233-44. 2008.
17. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS*. 2009. 23: 597-604.
18. Cotton MF, Violari A, Otwombe K, et al. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. *Lancet*. 382:1555-63. 2013.
19. Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 12(12):933-41. 2012.
20. Szubert AJ, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, et al. Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy. *AIDS*. 29(5):609-18. 2015.
21. Wiznia A, Stanley K, Krogstad P, et al. Combination nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(s) plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: week 24 results of a randomized controlled trial-PACTG 377. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 16:1113-21. 2004.
22. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*. 366(25):2380-9. 2012.
23. Smith K, Kuhn L, Coovadia A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected South African infants initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 23:1097-107. 2009.
24. Tanner JM: Growth at Adolescence. Ed 2. Oxford Blackwell Scientific Publications, 1962.
25. Simoni JM, Montgomery A, Martin E, et al. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. *Pediatrics*. 119:e1371-83. 2007.

要約

- 医療機関ごとに独自の職業上曝露（針刺し・切創）対策マニュアルを作成して、その実施も含めて、すべての職員に周知徹底する必要がある。曝露対策で最も重要なことは、曝露しないための種々の準備をしておくことである。
- 曝露事象が起こりHIV感染のリスクが考えられる場合は、曝露後に抗HIV薬の服薬をすることが推奨される。服薬する場合には可及的速やかに（可能であれば2時間以内に）、内服を開始する。薬剤の選択には複数の要因を考慮し開始する必要がある。
- 予防内服をすべきかどうかについては最終的に被曝露者が判断すべきであるが、専門医によるカウンセリングと効果や副作用に関する十分な情報提供が確保されていなければならない。
- 標準的な曝露後予防として推奨される薬剤はRAL（アイセントレス®）+TDF/FTC（ツルバダ®）である。TAF/FTC（デシコビ®）は妊娠初期の妊婦での安全性がまだ確立していない。ただし妊婦や妊娠の可能性のある場合でも、TDF/FTCがすぐに入手できない場合にはTAF/FTCの使用も許容される。妊娠の可能性が否定できる場合は、TDF/FTCをTAF/FTCに変更してもよい。
- 薬剤耐性HIVによる曝露後予防は専門医による事例ごとの個別の判断が必要である。
- 曝露後の経過観察期間は、例外を除いて、事象発生時、曝露後6週間目、12週間目、6ヶ月目である。現在検査方法で頻用されている第4世代HIV抗原抗体検査を使用する場合は6ヶ月目を4ヶ月目まで短くすることも可能である。
- HIV専門医療機関は近隣の医療機関と事前に連携する必要がある。
- 患者予後の長期化・高齢化によりHIV患者の全医療部門での診療・入院が日常化している。HIV診療に従事する医療従事者には、他部門医療従事者に対して「血液・体液曝露時の現実的な対応」を確認・指導することが求められている。

1. 職業上曝露によるHIV感染のリスク

医療者におけるHIV感染血液による針刺し・切創などの職業上曝露からHIVの感染が成立するリスクは、経皮的曝露では約0.3%（95%信頼区間=0.2%～0.5%）¹⁾、粘膜曝露では約0.09%（95%信頼区間=0.006%～0.5%）²⁾と報告されている。この感染危険率は、B型肝炎ウイルス（曝露源がHBe抗原陽性の場合で約40%、抗HBe抗体陽性の場合では約10%）やC型肝炎ウイルス（約2%）に比べると明らかに低いと考えてよい。

強力な抗HIV療法の経験の蓄積により、HIV感染者の血漿HIV RNA量が他者への感染性の重要なマーカーになり得ることが複数の報告で示されている。血漿HIV RNA量が高い場合にはHIV伝播のリスクは高まり、血漿HIV RNA量が低い場合にはHIV伝播のリスクは低いと考えられている。HIVに関する母子感染のデータでは母親の血漿HIV RNA量が500コピー/mL未満では母子感染が成立しなかったとの報告もある³⁾。米国周産期DHHSガイドラインにおいては、母親がARTを受けていて血漿HIV RNA量が1,000 コピー/mL未満の場合には、出産時のAZT（レトロビル®）追加

点滴は不要であるとしている⁴⁾。HPTN052試験では、抗HIV療法を長期に継続し血漿HIV RNA量が検出感度未満に維持されている患者からは性行為による伝播のリスクは非常に低いことが報告されている⁵⁾。

抗HIV薬を内服中であり、血漿HIV RNA量が連続して50コピー/mL未満である患者から曝露した場合には、多くの専門家は感染の可能性は限りなく少ないと考えている。しかし複数の報告において血漿HIV RNA量が検出感度未満になった状態でも、細胞内にウイルス（インテグレートされたHIV DNA）が存在することが報告されている。そのため米国・疾病管理予防センター（米国CDC: Centers for Disease Control and Prevention）のガイドラインは、可能性がゼロではないことより、「由来患者の血漿HIV RNA量が検出感度未満に維持されている場合でも、曝露後予防を推奨する」ことを選択している⁶⁾。それに対して英国の職業的HIV曝露後予防のガイドライン（2008年版の一部を2013年に改訂）では「If the patient (source) is known to have undetectable HIV viral load (<200 copies HIV RNA/ml), PEP is not recommended」と書かれ、「由来患者の血漿HIV RNA量が200 コピー/mL未満では抗HIV薬の内服は推奨しない」との立場を2013年に表明し、2021年1月時点で取り下げられてはいない⁷⁾。

しかし、やはり考慮すべき事項は存在する。1) 由来患者が抗HIV療法導入数ヶ月以内の場合は血漿HIV RNA量の安定が乏しい可能性が存在すること、2) 抗HIV療法を長期に継続し、3か月前後の間隔で測定された数年来の血漿HIV RNA量が検出感度未満である患者では、かなりの確率で検出感度未満が維持されている可能性は高いが、100%ではないこと、3) 由来患者の血漿HIV RNA量に関する情報は多くの場合で曝露事象と時間差（数日～3か月前後）が存在すること（自施設で血漿HIV RNA量が測定可能であれば、数時間以内に曝露事象時の血漿HIV RNA量を知りうるが、日本のほとんどの医療機関では自施設で測定はできない）。

以上より、米国CDCガイドラインのように、血漿HIV RNA量が検出感度未満の（と推定される）場合でも、曝露後予防を考慮することは基本である。また米国CDCは2013年の英国推奨の変更を受けても、2021年1月時点で「血漿HIV RNA量が検出感度未満の場合の推奨」を変更してはいない。オーストラリアのガイドラインでは折衷案が提示され、「血漿HIV RNA量が検出感度（50コピー/mL）未満の場合の推奨」は「2剤療法を考慮」となっている⁸⁾。

しかし特別な状況はある。例えば、曝露医療者が患者に手術・救命処置をしている最中に血液・体液曝露し、かつ、直ちにその処置を中断して抗HIV薬を内服することが困難な状況や、曝露医療者が妊婦であり抗HIV薬の内服を希望しない場合などである。そのような特別な状況では「血漿HIV RNA量が検出感度未満である場合は、感染伝播率は非常に低い」ことは考慮すべき事項とも考えられ、曝露血液・体液量が極端に少ない（またはほぼ無い）状態での「安心のための曝露後予防内服は実施しない」ことも選択肢となりうる。

HIV感染者数からの推定では、日本での男性約3,000人に1人はHIV感染者であると計算される。特に都市圏では観血的処置前に患者のHIV罹患の有無とHIV RNA量の確認は、患者にも医療従事者にも安全な医療環境を保持することとなる。ただし、観血処置前HIV検査は、①患者の同意があること（これは通常検査と同様）とともに、②検査が病院負担であること（これは通常検査と異なる）というポイントがある。

2. 血液・体液曝露の防止

曝露予防の基本は標準予防策の遵守である。針リキャップ時と翼状針使用時は典型的なリスクであるが持ち運び可能な針捨てボックスの携帯により回避可能である。また針の露出を防ぐための安全装置のついた器材の導入も重要である。

3. 血液・体液曝露時の直後の対応

HIVの血液・体液曝露後に感染成立を完全に予防する方法は確立していない。米国CDCが中心となり2013年にガイドラインを改訂しており⁶⁾、基本的にはそれに基づいて当ガイドラインも組み立てられている。

曝露後の最初の対応は局所洗浄である。血液または体液に曝露された創部または皮膚は石鹸と流水によって十分に洗浄する。ポビドンヨードや消毒用エタノールを使用してもよいが、その効果は確立されていない。粘膜は流水で十分に洗浄すべきである。口腔粘膜の汚染ではポビドンヨード含嗽水によるうがいを追加してもよい。

曝露事象で感染の可能性が高いのは、AIDS、血漿HIV RNA量1,500コピー/mL以上、針（器具）が中空（針）、血液・体液が肉眼的に見える、血管内に刺入された後の器具（針）、深い傷の場合であり、注意が必要である。Cochrane reviewにおいては、感染リスクとして①深い傷（オッズ比15）、②器具に目に見える血液付着（オッズ比6.2）、③AIDS末期（オッズ比5.6）、④血管内に挿入した後の器具（オッズ比4.3）が示された⁹⁾。

由来患者のHIVに関する状態が不明な場合には、曝露後事象発生後は、事情を話してその患者にHIVスクリーニング検査を施行する。迅速検査が可能であれば、当然、迅速検査を実施する。

注：由来患者へのHIVスクリーニング検査の同意を取る場合も、最低限、「針刺し事故がおきましたのでHIVスクリーニング検査をさせていただきます。結果は判り次第お伝えします。スクリーニング検査には偽陽性の場合もあり、確定診断がでるまでは時間がかかります。万が一HIVに感染されている場合でも現在は良い治療法や社会の支援制度があるので心配いりません」という内容を、プライバシーが守れる環境で告げる。

注：職業上曝露においてはHIVのみでなくHBVやHCVも考慮して対応する。

4. 抗HIV薬の予防内服開始について

2013年の米国CDCガイドラインは、HIV感染のリスクが高い場合には曝露後に抗HIV薬の多剤併用投与を開始し、4週間（28日間）は予防内服を継続することを推奨している⁶⁾。HIV曝露後の抗HIV薬内服を実施すべきか否かについては、それぞれの事例について感染成立のリスクを考慮しつつ、専門医と相談の上で最終的には曝露医療者が決定する権利を有する。

現在、曝露後の予防内服は労災保険の保険給付として認められるため¹⁰⁾、曝露の記録を文書で残すことは非常に重要である。院内感染対策マニュアルにはその流れも含まれていなければならない。

曝露後予防は時間外に発生する場合も多く、その場合には救急外来医師が曝露後予防の抗HIV薬を開始する場合も多い。各医療機関のマニュアルには時間外の対応も含まれていなければならない。特に重要な事項は、そのような場合にも曝露後予防内服開始に遅延がないよう準備されておくことである。

医療スタッフへの説明

以下の説明をすることで医療スタッフの過剰な心配を減らすことができる。

- (1) 針に含まれる血液量は1 μ L前後である（文献*1*2）。
- (2) 患者の血漿HIV RNA量が10万コピー/mLでは1 μ Lに含まれるウイルス量は100個であり、血漿HIV RNA量が20コピー/mLでは1 μ Lに含まれるウイルス量は0.02個である。
- (3) HIVウイルス粒子で感染が可能な粒子の頻度は1,000個に1個程度である（文献*3）。
- (4) 以上より針刺し事故時に医療者が曝露した感染性粒子の数は、患者の血漿HIV RNA量が10万コピー/mLでは0.1個、20コピー/mLでは0.00002個と推定される。

- * 1. Bennett NT, Howard RJ. Quantity of blood inoculated in a needlestick injury from suture needles. J Am Coll Surg. 1994 Feb;178(2):107-10.
- * 2. Mast ST, Woolwine JD, Gerberding JL. Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during simulated needlestick injury. J Infect Dis. 1993 Dec;168(6):1589-92.
- * 3. Thomas JA, Ott DE, Gorelick RJ. Efficiency of human immunodeficiency virus type 1 postentry infection processes: evidence against disproportionate numbers of defective virions. J Virol. 2007 Apr;81(8):4367-70.

5. 曝露事象から予防内服開始までの時間的猶予

最適な予防効果を得るためには曝露から予防内服までの時間的間隔を出来るだけ短くすべきである。動物実験の結果では曝露後24時間から36時間以降に曝露後予防を開始すると有効性が劣るとされるが、ヒトについては曝露後36時間以降に開始した曝露後予防の効果を否定する報告もないため、曝露から長期間（たとえば1週間）が経過した場合であっても曝露後予防を検討してもよい。

エビデンスは乏しいが、可能であれば2時間以内の開始が重要と考えられる。米国CDCガイドラインには「PEP should be initiated as soon as possible, preferably within hours of exposure」と記載され、時間としては「数時間」と記載されている⁶⁾。米国ニューヨーク州のガイドライン（2020年）には「An HIV exposure is a medical emergency and rapid initiation of PEP—ideally within 2 hours and no later than 72 hours post exposure—is essential to prevent infection.」と記載され、「2時間」の目安が示されている¹¹⁾。また2008年の英国のガイドラインには「PEP should be commenced as soon as possible after exposure, allowing for careful risk assessment, ideally within an hour」と記載され、「1時間」の目安が示されている¹²⁾。つまり、曝露後、速やかな内服が推奨され「理想的には1時間あるいは2時間以内」を勧めるガイドラインがあるという現状である。なお、2014年の英国の調査では、HIVの予防内服をした者のうち89%（535/589）が24時間以内に内服を開始し、感染事例はなかったと報告されている¹³⁾。

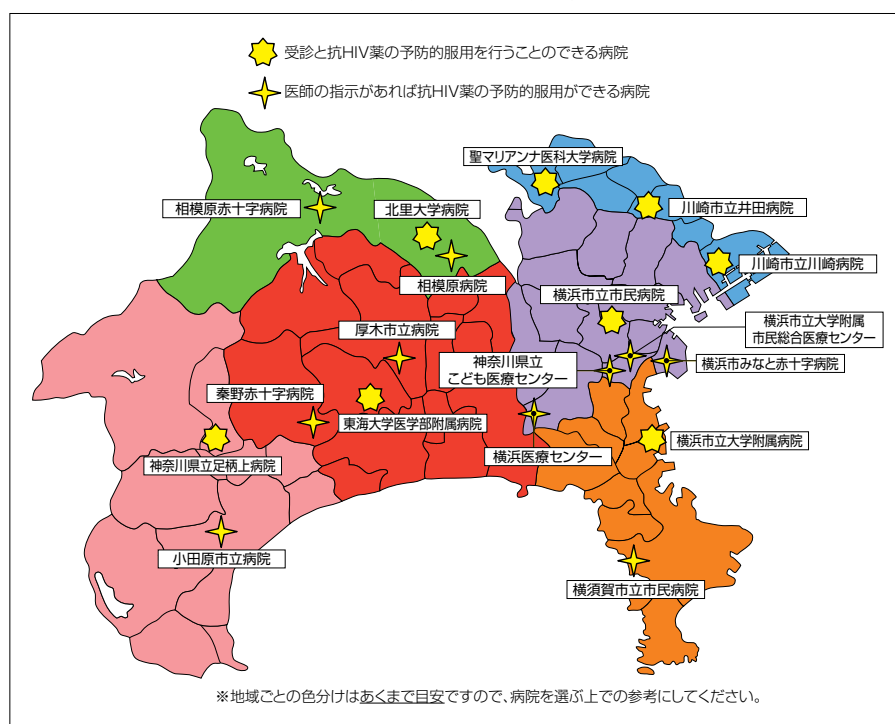
しかし、英国の職業的HIV曝露後予防のガイドラインでの「由来患者の血漿HIV RNA量が200コピー/mL未満では抗HIV薬の内服は推奨しない」との考え方を考慮すると、「由来患者の血漿HIV RNA量が200コピー/mL未満」の場合には曝露後から予防内服開始までの時間にはかなり自由度があると考えられる。

曝露事象から「2時間以内」という時間的猶予から考えると、夜間や週末までも含めたすべての時間帯で対応可能とする必要がある。特に救急外来医師が対応することも多く、救急外来部門と連携を確実にしておくことが重要である。HIV感染者への医療は全ての医療機関で実施される可能性があるが、多くの施設ではHIV感染症の専門家が不在と考えられるので、各地域において協力体制を確立することが必須である。例えば、神奈川県ホームページ <https://www.pref.kanagawa.jp/docs/ga4/cnt/f6943/p22642.html> には「HIV針刺し事故発生時の対応病院について」を地図で記し、県下の医療機関・介護施設等での曝露事象に関する対応が時間外においても2時間以内に開始可能となる体制が分かりやすく示されている。

尚、72時間以降では内服を推奨しない場合が多いが、非常にHIV伝播のリスクが高い場合には1週間後でも内服開始を考慮してもよい⁶⁾。

判断が困難な場合には、曝露医療者の同意後、1回目の内服を実施する方法もある。それにより（例えばアイセントレス®；RALを選択した場合には12時間の）専門家と相談する時間的余裕が確保される。

図XVI-1 神奈川県における針刺し事故発生時の対応病院について



6. 曝露後の抗HIV薬内服

内服開始前には、最低限以下の3項目は確認が必要である。

- (1) 女性医療者では妊娠かつ妊娠可能性の確認
- (2) 慢性B型肝炎のある医療者では、抗HIV薬の選択において注意が必要である
- (3) 腎機能に問題のある医療者では、抗HIV薬の選択において注意が必要である

HIV曝露後予防の具体的方法は、2013年のCDCガイドライン⁶⁾では第1推奨薬は以下の2剤に単純化されている（表XVI-1）。

- (1) アイセントレス®（Raltegravir：RAL）1錠400mg、1回1錠、1日2回
- (2) ツルバダ®配合錠（Truvada：TDF/FTC）1錠、1回1錠、1日1回

注：ツルバダ®配合錠はtenofovir；TDF（ピリアード®）300 mg と emtricitabine；FTC（Emtriva エムトリバ®）200 mg の合剤である。

HIV感染者への治療においては、ツルバダ® (TDF/FTC) は基本的にはデシコビ® (TAF/FTC) に代替可能と考えられている。しかし、2021年1月時点でも曝露後予防内服として米国CDCは「ツルバダ®の代替薬としてデシコビ®が使用可能である」との見解は示していない。現実には多くの医療機関では採用薬としてツルバダ®はデシコビ®に置き換えられている。「デシコビ®配合錠」の添付文書では「デシコビ®配合錠」の妊婦への使用は禁忌ではない。米国保健福祉省治療ガイドラインでは「デシコビ®配合錠」の妊婦への使用は代替薬とされている¹⁴⁾。デシコビ®の妊娠初期の妊婦への安全性が確立していない^{15, 16)} こともあり、現時点で第一選択として推奨する予防内服薬は、アイセントレス®+ツルバダ®の組み合わせである。ただし、妊婦や妊娠の可能性がある場合でも、ツルバダ® がすぐに入手できない場合にはかわりにデシコビ®の使用も許容される。妊娠（その可能性）が否定できる場合は、ツルバダ®をデシコビ®に変更してもよいと考えられる。デシコビ®配合錠 (TAF/FTC) はHTとLTの2種類がある点に注意する (HTはTAF 25 mg、LTはTAF 10 mgを含有)。アイセントレス®と併用する場合は「デシコビ®配合錠HT」を用いる。デシコビ®はツルバダ®と同じく1日1回1錠であり、食事と無関係に内服可能である。

ドルテグラビル (DTG、テビケイ®) は、多くの治療ガイドラインにおいて第1推奨薬として位置付けられ、治療薬としての効果は確立している。2013年の米国CDCの曝露後予防内服ガイドライン⁶⁾の発行時にはDTGは承認されていなかったため記載はないが、最新のヨーロッパの治療ガイドライン内には、TDF/FTC+DTGは代替薬として考慮しても良いと記載されている¹⁵⁾。女性が受胎時にDTGを使用した場合に新生児の神経管欠損症 (neural tube defects : NTD) が増える可能性が報告され、最終的にはDTG以外の抗HIV薬を内服していた場合と比較してやや高率であるものの統計学的有意差がないという結論に達した¹⁷⁻¹⁹⁾ (第V章参照)。飲みやすさ (1日1回1錠) や相互作用の少なさなどを考慮して、本ガイドラインにおいてはDTGを第2推奨薬

表XVI-1 HIV曝露後予防のレジメン

(1) 第1推奨

アイセントレス® (RAL)+ツルバダ®配合錠 (TDF/FTC)

≡ アイセントレス® (RAL)+デシコビ®配合錠HT (TAF/FTC) (※1 妊娠が否定できる場合、妊婦や妊娠の可能性がある場合でもTDF/FTCがすぐに入手できない場合)

- アイセントレス®は400mgを1日2回内服する (1日2錠)。なお、アイセントレス®は600mgの錠剤もあり、1日1回2錠 (1200mg) 内服という選択肢もあるが、基本は400mg錠の1日2回内服とする。
- ツルバダ®配合錠、デシコビ®配合錠HTは1日1回1錠を内服する。
- 上記薬剤は食事とは無関係に開始可能である。

(2) 第2推奨

テビケイ® (DTG) ※2+ツルバダ®配合錠 (TDF/FTC)

- ツルバダ®配合錠、デシコビ®配合錠HT (※1) は1日1回1錠を内服する。
- 上記薬剤は食事とは無関係に開始可能である。

※2 テビケイ®よりアイセントレス®が妊娠の可能性のある場合には望ましいが、アイセントレス®がすぐに入手できない場合にはテビケイ®も可能。

その他の第2推奨レジメンは、「第V章 初回治療に用いる抗HIV薬の選び方」に準じる。

(3) 専門家との相談があったときのみ使用して良い抗HIV薬

- ザイアジェン® (Abacavir; ABC)
注: トリーメク®配合錠内服の経験蓄積と日本人でのHLA-B*5701 対立遺伝子の保有率の低さから、以前より上位の選択肢になりうると考えられる。

(4) 以下の薬剤は、曝露後予防としては禁忌 (または推奨されない)。

- ビラミューン® (Nevirapine ; NVP)

として位置付けることとする。妊娠の可能性のある女性の場合にはアイセントレス[®]の方が望ましいが、アイセントレス[®]がすぐに入手できない場合にはDTGで開始することも考慮してよい。DTGはRALと比較し有害事象による中止例の多い可能性がある²⁰⁾。日本では、関根らの報告²¹⁾によると269例のDTG使用例において精神神経障害合併8.9%（頭痛3%、迷走神経障害2%、異夢2%、睡眠障害2%）・消化器障害合併7.8%（下痢3%、悪心2%）・肝機能障害合併3.3%であり、副作用による中断は8例=3%（肝機能障害3例、消化器障害2例）であった。しかしHRD共同調査協議会の報告では、「テビケイ[®]+ツルバダ[®]配合錠」940例での精神神経障害合併率は1.7%、「トリメク[®]」599例での精神神経障害合併率は1.33%と高頻度ではなかった²²⁾。

【被曝露者が慢性B型肝炎患者である場合】

被曝露者が慢性B型肝炎患者である場合、理論的には抗HBV効果のない薬剤が望ましいが（内服終了後にHBVのリバウンドを生じうるため）、それはガイドラインが推奨する「キードラック1剤+2剤のNRTI」の組み合わせにはならない。専門家との相談が必要である。

【腎障害がある場合】

腎障害がある場合には専門家との相談が必要である。

7. 曝露後の抗HIV薬の予防内服期間

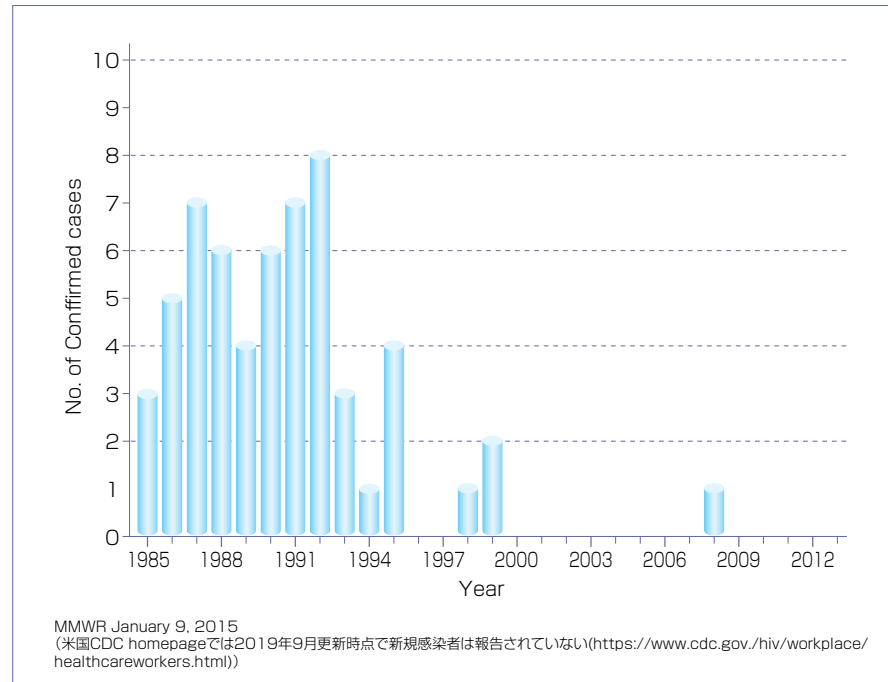
曝露後予防の至適服用期間は不明である。米国公衆衛生局の職業上曝露マネジメントガイドライン⁶⁾ および動物実験の結果からは4週間（28日間）のAZT（ZDV）投与が有効とされており、曝露者は4週間（28日間）の内服を継続する。

8. 曝露後の抗HIV薬予防内服の効果

ヒトにおけるHIV曝露後予防の効果を評価した報告は極めて少ない。職業上曝露によるHIV感染成立の頻度は約0.3%と低く、曝露後予防の効果を確認するための統計学的に有意なデータを得るには数千人に及ぶ曝露事例を登録した前向き研究が必要となる。医療従事者の後ろ向き症例対照研究によると、曝露後予防としてAZT（ZDV）を投与すると、HIV感染成立のリスクは81%（95%信頼区間=43%～94%）減少したという報告が1997年になされている²³⁾。Cochrane reviewにおいては、曝露後予防としてAZT使用の有用性は示されたが、2剤以上の有用性を示す研究は認められなかった⁹⁾。しかし、曝露後予防に3剤以上の多剤併用療法が実施されるようになってからは、職業上曝露によるHIV感染はほとんど報告されていない。

ガイドラインに示した曝露後予防対策が徹底されれば、職業的HIV罹患は「ゼロ」と言える可能性が高い。米国では毎年HIV罹患の経路が検討されているが、職業的HIV罹患は1999年以降報告されてはいない（図XVI-2）²⁴⁾（2008年の事例は研究室内におけるウイルス培養実験中の曝露事象）。ただし米国での報告は義務付けられてはいないため、その点には注意が必要である。欧州からもガイドラインの内容が浸透した後の職業的HIV罹患の報告はない。2000年以前の事象ではあるが、例外的に4件の3剤併用療法による曝露後感染予防失敗例が報告されている。尚、その4例中3例では由来患者が薬剤耐性をもっていたことが報告されている⁶⁾。したがって、予防に使用する抗HIV薬を選択する際には、患者のHIVの薬剤感受性を考慮することが重要である。

図XVI-2 1985年以降の米国CDCでの職業的HIV罹患例(58例)
(2008年の事例は研究室内におけるウイルス培養実験中の曝露事象)



9. 曝露後の予防内服に関する説明

曝露後予防が必要となる場合は、曝露した医療従事者に対して、以下の事項が説明されなければならない⁶⁾。

- 曝露後予防の有効性は確立されていないこと
- HIV専門家の多くは多剤併用療法を推奨していること
- 抗HIV薬による副作用、とくに妊婦に投与した場合の胎児への安全性が確認されていないこと
- 短期間の抗HIV薬の投与による副作用は少ないが、曝露後予防を受けた医療従事者に重大な副作用（腎結石、薬疹、肝機能検査値異常、汎血球減少、横紋筋融解、Stevens-Johnson 症候群、劇症肝炎、など）が報告されていること⁶⁾

対象者が女性の場合は妊娠の有無につき考慮が必要であり、予防内服の期間を含む一定期間の避妊についても指導されなければならない。

曝露後予防を実施する人には全員、副作用のチェックのために、少なくとも服用開始前と開始後2週間における血算、肝機能検査、腎機能検査、血糖値、尿検査が必須である。

● 以下の場合には、専門家との相談を推奨する。

専門医との相談が必須となる状況もあるが（表XVI-2）、そのために曝露後予防薬の開始に遅延があってはならない。

表XVI-2 曝露後の抗HIV薬予防内服時に専門家に相談することが推奨される状況

1	曝露の報告が遅延した場合 (例えば72時間以上)	遅延した場合には曝露後予防での有効性は不明である。
2	由来源不明の場合 (例えば針捨てボックス内や洗濯物内の針)	曝露後予防はケースバイケースで使用する。曝露の重篤さとHIV曝露の疫学的起こりやすさを勘案して考えること。針や鋭利物に対してHIV検査を実施することは米国では推奨されていない。
3	曝露者に妊娠が明確または疑われる場合	専門家への相談のために曝露後予防が遅れてはならない。
4	曝露者における授乳	専門家への相談のために曝露後予防が遅れてはならない。
5	由来ウイルスの薬剤耐性が明確または疑われる場合	由来患者ウイルスが曝露後予防で使用する薬剤の1剤以上への耐性が明確である、または疑われる場合には、由来患者ウイルスが耐性がないであろう薬剤を選択することが推奨される。また、由来患者ウイルスの耐性検査を待つために曝露後予防が遅れてはならない。
6	曝露後予防開始後の毒性	症状(例えば消化器症状やその他症状)の多くは曝露後予防の薬剤を変更することなく対応可能である。症状はしばしば不安により悪化するため、副作用への対応に関するカウンセリングとサポートは非常に重要である。
7	曝露者における重篤な疾患	背景に重篤な疾患がある場合や曝露者が既に複数の薬剤を内服している場合には、薬剤毒性や薬剤相互作用が増える可能性を考慮しなければならない。

10. HIV曝露後予防の経過観察

HIV曝露後の検査は以下の4点、(1) 曝露時ベースラインの検査、(2) 曝露後6週目、(3) 曝露後12週目、(4) 曝露後6ヶ月目、が推奨される。検査の内容はHIVスクリーニング検査とともに、最低限CBC・腎機能検査・肝機能検査が含まなければならない。通常は血液媒介感染症を念頭に入れるため、B型肝炎関連(HBs抗体、HBs抗原)、HCV関連(HCV抗体)、梅毒関連(梅毒特異的抗体、RPR)、HTLV-1関連(HTLV-1抗体)まで含まれることが多いが、これらの項目は由来患者の状態や曝露医療スタッフの状態で取捨選択される。HIV検査は、曝露からの時間に関係なく急性HIV感染症の症状が認められた場合にも施行されるべきである。

第4世代HIV抗原/抗体(Ag/Ab)検査はより早くHIV感染を検出することができる。HIVスクリーニング検査に第4世代HIV抗原/抗体(Ag/Ab)検査が使用されていることが確実であれば、2013年に改訂されたCDCガイドラインは以下の3点、(1) 曝露時ベースラインの検査、(2) 曝露後6週目、(3) 曝露後4ヶ月目、という選択肢も可能性として示されている。日本での多くの医療機関は第4世代検査を使用している。なお、米国ニューヨーク州の職業的HIV曝露後対応のガイドラインでは「曝露後の経過観察は12週までで6ヶ月後の検査は不必要」と記載されている¹¹⁾。ただし、HIVとHCVに重複感染した患者から曝露後HCVに罹患した医療スタッフの場合には、より長期の経過観察(例えば12ヶ月)が推奨される⁶⁾。

HIVスクリーニング検査は、曝露後どのような期間を経ても、急性HIV感染症の症状に合致する症状を呈する場合には実施されなければならない。HIV感染が同定された人はHIV診療の専門家に紹介されなければならない、医学的対処に関するカウンセリングに紹介されなければならない。

11. 各医療機関での確認事項

HIV曝露後のマニュアルは各医療機関の院内感染マニュアルの一部に組み込まれるべきである。曝露後には該当医療従事者が速やかにそのマニュアルを見て、その後の対応に進めるようにする。医療機関ごとに確認しておきたい問題点は以下の3点である。

- ・ 曝露を受けた医療従事者が「HIV感染症」を現実的な可能性として考慮するかどうか。その可能性を考慮しない場合には曝露事象への対策がとられない可能性がある。
- ・ HIV専門家が院内に不在である可能性。
- ・ 院内に抗HIV薬が存在しない可能性。

曝露医療従事者の対応に関する事項は、「曝露後対応が自施設内で可能な医療機関」と「曝露後対応が自施設内で不可能な医療機関」で異なることとなる。各医療機関の管理者は、曝露事象が発生した場合に、**迅速に院外のHIV専門家、院外の抗HIV薬と連携できる体制を準備**しておかなければならない。しかし抗HIV薬に関しては、2時間以内に入手可能な方法が想定できない場合（特に時間外、休日）、最低限1回分を準備しておくことが望まれる。緊急避難として1回内服した場合には、その後の12時間または24時間の時間的余裕ができる。その時点でさらにベストな方法を考慮する。

なお、HIV感染症に慣れない医療機関では曝露事象は「一大事」であるが、**曝露者のプライバシーを保持することも非常に重要である**。医学的な対応に必要な範囲を超えて曝露事象を伝える必要はない。「不必要に多数の管理者が集まって相談する」ということがないよう、マニュアルを整備しておく必要がある。患者のプライバシーのみではなく医療従事者のプライバシーも最大限守られなければならない。世界では15～49歳において約0.8%がHIVに罹患していると推定され、米国では18～59歳において約0.4%がHIVに罹患していると推定されている。日本では2015年までの累積数25,995人（死亡例は除かれていない）であり、概算では男性3,000人中1人、女性60,000人中1人の頻度となる（非診断数は含まれていない）。日本においてもHIV感染は現実的であり、HIV感染者が医療者であることも現実的である。曝露者のプライバシーを保持することの重要性の所以である。

12. 参考資料：米国SHEA（The Society for Healthcare Epidemiology of America）における「HIV感染者が医療者として勤務する場合の考え方」

世界ではHIV感染者が医療者として勤務することは普通に起こりうることである。本邦においてもHBV、HCV感染者が医療者として勤務することは普通のことであり、もちろんHIV感染者が医療者として勤務することもありうる。

これまで、世界ではHIV感染医療者3人（看護師、整形外科医、歯科医）から患者8例へのHIV伝播が報告されている²⁵⁾。1992年時点では、HIV感染外科医から患者への手術時のHIV伝播の頻度は100万回中2.4～24回と推定された²⁶⁾。頻度が非常に少ないため、現時点まで本邦を含め世界的にはHIV感染者が行う医療行為の制限はされていない。

米国SHEAにおいてはHIV、HBV、HCV感染者が医療行為をする場合の考え方を整理し発表している²⁷⁾。基本は「HIV、HBV、HCV感染医療者の各ウイルス量を判断基準として、HIV、HBV、HCV感染医療者が可能な観血的処置の程度が決定される」という考え方である。米国SHEAの考え方は、「HIV感染医療者は、血漿HIV RNA量が200コピー/mL未満であれば、手術を含めた観血的処置が可能」とされている。米国の考え方を受けて英国では「HIV感染医療者は、血漿HIV RNA量が200コピー/mL未満であれば、手術を含めた観血的処置が可能」との考え方が提示されている²⁸⁾。

文献

1. Bell DM: Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med.* 102 (Suppl. 5B): 9-15, 1997.
2. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. *Arch Intern Med.* 153: 1451-8, 1993.
3. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med.* 341(6):385-93.1999.
4. 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 (Last updated October 26, 2016). <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/perinatalgl.pdf>
5. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 365:493-505. 2011.
6. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 34(9):875-92. 2013.
7. Expert Advisory Group on AIDS. Providing expert scientific advice on HIV. Updated recommendation for HIV post-exposure prophylaxis (PEP) following occupational exposure to a source with undetectable HIV viral load. <https://www.gov.uk/government/publications/eaga-guidance-on-hiv-post-exposure-prophylaxis>
8. Post-exposure Prophylaxis for HIV: Australian National Guidelines. <https://www.ashm.org.au/products/product/978-1-920773-47-2>
9. Young TN, Arens FJ, Kennedy GE, et al. Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD002835. 2007.
10. 厚生労働省通知：健疾発0909 第1号「労災保険におけるHIV感染症の取扱いについて」平成22年9月9日。
11. New York State Department of Health AIDS Institute. Clinical guideline program. PEP to Prevent HIV infection. <https://www.hivguidelines.org/pep-for-hiv-prevention/pep/>
12. HIV post-exposure prophylaxis. Guidance from the UK Chief Medical Officers' Expert Advisory Group on AIDS. Department of Health, 2008. <https://www.gov.uk/government/publications/eaga-guidance-on-hiv-post-exposure-prophylaxis>
13. Eye of the Needle. United Kingdom Surveillance of Significant Occupational Exposures to Bloodborne Viruses in Healthcare Workers. Public Health England. December 2014.
14. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. (米国DHHS、Feb. 10, 2021). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines>
15. The European Guidelines for Treatment of HIV Infected Adults in Europe (European AIDS Clinical Society, version 10.1 - October 2020). <http://eacs.sanfordguide.com>
16. Chinula L, Brummel SS, Ziemba L, et al. Safety and efficacy of DTG vs EFV and TDF vs TAF in pregnancy: IMPAACT 2010 trial. CROI 2020. Abstr 130LB.
17. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med.* 379(10):979-81. 2018
18. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381:827-840.
19. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 23rd International AIDS Conference 2020. #OAXLB0102.

20. de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, et al. Intolerance of dolutegravir containing cART regimens in real life clinical practice. *AIDS*. 30(18):2831-4, 2016.
21. 関根祐介、平野智理、富樫英晶、他. 東京医科大学におけるドルテグラビルの使用状況と有害事象について. 2015年第29回日本エイズ学会学術集会（東京）、抄録番号O7-035.
22. HRD共同調査協議会. HIV感染症治療薬共同使用成績調査2018年報告書（1997年8月～2018年3月31日）. <http://www.nihs.go.jp/mhlw/jouhou/hrd/hrd-2018.pdf>.
23. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al.: A case-control study of HIV seroconversion in healthcare workers after percutaneous exposure. *N. Engl. J. Med.* 337: 1485-90, 1997.
24. Notes from the Field: Occupationally Acquired HIV Infection Among Health Care Workers-United States, 1985-2013. *MMWR* January 9, 2015.
25. Reitsma AM, Cloen ML, Cunningham M, et al. Infected physicians and invasive procedures: safe practice management. *Clin Infect Dis.* 40(11):1665-72. 2005.
26. Bell DM. Human immunodeficiency virus transmission in health care settings: risk and risk reduction. *Am J Med.* 91(3B):294S-300S. 1991.
27. Henderson DK, Dembry L, Sifri CD, et al. Management of healthcare personnel living with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus in US healthcare institutions. *Infect Control Hosp Epidemiol.* :1-9. Oct. 14, 2020.
28. The Management of HIV infected Healthcare Workers who perform exposure prone procedures: updated guidance, January 2014. Public Health England. https://www.bhiva.org/file/QoXBFbiaGuDpr/Management_of_HIV_infected_Healthcare_Workers_guidance_January_2014.pdf.

- ▶ 抗HIV薬を初めて使用する際には添付文書には必ず目を通していただきたい。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）がホームページ上に添付文書を公開しているので、その時点での最新バージョンを見ることができる：

https://www.info.pmda.go.jp/ysearch/html/menu_tenpu_base.html

- ▶ 以下に、本ガイドラインとの関連性の強いいくつかのサイト（治療に関連した科学的なエビデンスが見られるサイト）を紹介しておく。
- ▶ 本ガイドライン作成に際しても参照した各国のガイドラインは以下のページで参照でき、それぞれの頁からガイドライン以外の教育的な情報にもアクセスすることができる：

米国DHHS：<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>

米国IAS-USA：<https://www.iasusa.org/resources/guidelines/>

英国BHIVA：<http://www.bhiva.org/>

欧州EACS：<http://www.eacsociety.org/>

- ▶ 教育的な情報を提供してくれるサイトとしては、下記のようなものもある：
 - UCSF内のHIV InSite：<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite>
 - Clinical Care OptionsのHIV関連ページ：<https://www.clinicaloptions.com/hiv.aspx>
 - MedscapeのHIV関連ページ：<https://www.medscape.com/hiv>
- ▶ 国内で本ガイドライン以外に作られている治療ガイドラインとして
 - HIV感染症治療研究会によるHIV感染症「治療の手引き」：<http://www.hivjp.org/>
- ▶ 国内未承認薬の情報や入手には（また、検査法に関する最新情報も）
 - エイズ治療薬研究班ホームページ：<https://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhlw/portal>
- ▶ HIV感染症治療薬の日本での市販後の使用実態調査の情報は
 - HRD共同調査：<https://www.hrd.gr.jp/>
- ▶ 薬剤の血中濃度測定のほか、体内動態や相互作用の情報は
 - 日本医療研究開発機構「エイズ対策実用化研究事業」に基づく「国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究」班：<http://www.psaj.com/>
- ▶ 各種薬剤の情報と薬剤相互作用の検索に有用なのは
 - HIV/HCV Medication Guide：<https://www.hivmedicationguide.com>
 - HIV Drug Interactions（リバプール大）：<https://www.hiv-druginteractions.org>
- ▶ 薬剤耐性についての情報が得られるサイトとしては下記がある
 - 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED) 感染症実用化研究事業エイズ対策実用化研究事業『国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期動向把握に関する研究』班・薬剤耐性HIVインフォメーションセンター：<https://www.hiv-resistance.jp>
 - *「HIV薬剤耐性検査ガイドライン」：<https://www.hiv-resistance.jp/resistance04.htm>
 - STANFORD UNIVERSITY薬剤耐性データベース：<http://hivdb.stanford.edu/>
 - The Agence Nationale de Recherches sur le SIDA（ANRS仏国）薬剤耐性評価：
<http://www.hivfrenchresistance.org/tab2003.html>
 - HIV resistance response database initiative（RDI英国）：<https://www.hivrdr.org>
- ▶ 最後に本研究班のサイトには、本ガイドラインのほか、「チーム医療マニュアル」、各種薬剤の情報（「お薬情報コーナー」）や、患者さんに有用な資料なども用意されている
 - 厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班：<https://www.haart-support.jp>