



2022年1月17日放送

「HIV 医療の現状と今後の方向性」

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター医長 照屋 勝治
はじめに

HIV 感染症は、1981年に米国で最初の症例が報告されて以来、当初は「致命的疾患」であった本疾患も、有効な治療薬が開発された事で現在では「治療可能な慢性疾患」に位置づけられるようになりましたが、現在でも他の感染症のような根治薬はまだなく、患者は生涯に渡って薬剤を飲み続けなければならないというのが現状です。

本日は「HIV 医療の現状と今後の方向性」というテーマで、現在までの到達点とこれからの課題について解説したいと思います。

抗 HIV 治療の到達点と今後の方向性

まず、現在の治療についてですが、日本で使用可能な薬剤は 5 クラス、20 種類が存在し、服薬錠数を減らすための配合錠も 12 種類が利用可能になっています。

最新のガイドラインでは、1日の服薬回数が少なく、有効性の高さと副作用の少なさから、初回治療としてビクテグラビル(BIC)、ドルテグラビル(DTG)、ラルテグラビル(RAL)といったインテグラーゼ阻害薬(INSTI)に、テノフォビル(TAF)、アバカビル(ABC)、ラミブジン(3TC)といった核酸系逆転写酵素阻害薬を2種類組み合わせた3剤併用治療が第一選択薬剤として推奨されています。

現在の初回治療推奨レジメン(2021/3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
抗HIV治療ガイドライン 2021年3月版 p22

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 (A I)	DTG/3TC(B I)
DTG/ABC/3TC (A I)	PI
DTG + TAF/FTC (HT) (A I)	DRV/cobi/TAF/FTC (A I) DRV+rvtv+TAF/FTC (LT)(A I)
RAL + TAF/FTC (HT) (B II)	NNRTI
★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。	DOR + TAF/FTC (HT) (B III)
	RPV/TAF/FTC (B I)

BIC:ビクテグラビル、TAF:テノホビルアラフェナミド、FTC:エムトリシタピン、DTG:ドルテグラビル、
ABC:アバカビル、3TC:ラミブジン、
RAL:ラルテグラビル、TAF/FTC (HT):TAF 25mg含有製剤、DRV:ダルナビル、cobi:コピシスタット、rvtv:リトナビル、
TAF/FTC (LT):TAF 10mg含有製剤、DOR:ドラビリン、RPV:リルピビリン

有効性の高さ、有害事象の少なさからインテグラーゼ阻害薬が治療の第一選択

最近の進歩としては、強力な抗ウイルス薬である DTG と 3TC の 2 剤併用治療が従来の 3 剤併用治療と同等の効果を持つ事が複数の臨床試験で示された事であり、状況によって推奨される組みあわせとしてリストアップされている点です。現時点ではウイルス量 50 万コピー/mL 未満でのみの限定された推奨となっていますが、エビデンスが蓄積されれば抗 HIV 薬は今後 2 剤治療へと向かう可能性があります。2 剤治療とする事で長期的有害事象のリスクが減少するだけでなく、薬物代謝での臓器負担を軽減し、同時に治療コストも削減できるというメリットが期待されています。

現在の抗 HIV 薬は消化器症状などの有害事象がほとんどなく、剤型も小さくなり、多くは 1 日 1 回内服で十分です。抗ウイルス薬作用も強力なため、ほぼ 100% の患者を治療成功させる事で出来るようになりました。この点で、抗 HIV 治療は HIV 治療という点ではほぼ完成型に到達していると考えられます。

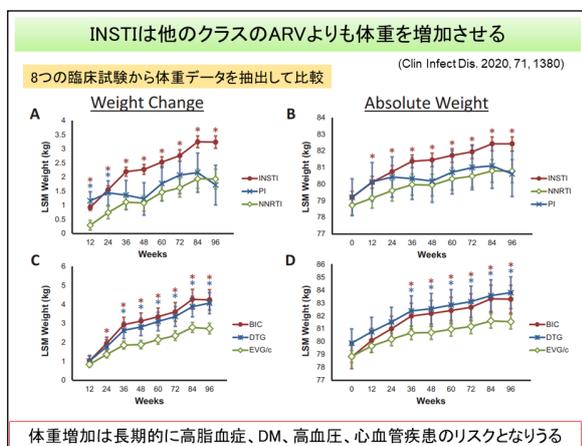
今後の方向性としてはより患者の服薬に関する負担を無くす事で、飲み忘れによる治療失敗のリスクを減らしたり、患者の QOL を改善させる方向性へと薬剤開発が進められています。HIV 感染症の予後が改善されたとは言え、患者さんは服薬の際に毎日薬のボトルを見て「自分が HIV 患者である」という事実と向き合わなければならず、これが精神的な負担となっています。連日の服薬がなくなれば、患者が HIV について考えなくとも良い時間が長くなる事を意味しており、メンタルヘルスの観点からも重要である事がすでに明らかになっています。米国では今年 1 月に cavenuva (カベヌバ) という 2 剤併用治療の注射剤が承認されました。これは月に 1 回外来で筋肉注射するのみで、毎日の服薬から解放されるというものです。これは近日中に日本でも使用が可能になる見込みです。その他にも複数の長時間作用型の注射剤が開発されており、将来的には 6 か月に 1 回の注射で良いという薬剤も出てくる可能性があります。

今後も当面は、患者の QOL、特にメンタルヘルスを重視したより簡便な抗 HIV 治療に向けて薬剤開発が進められると考えられます。

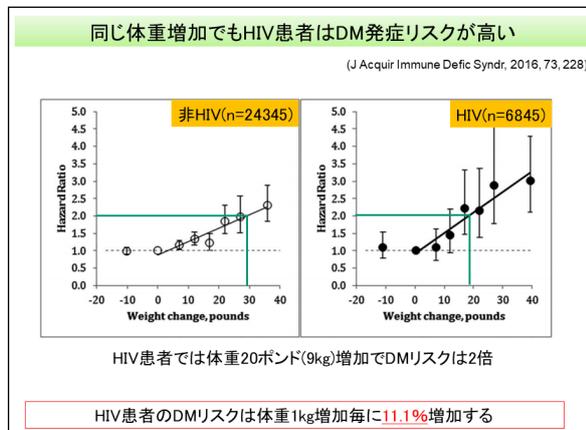
現在の抗 HIV 医療の問題点

さて、先述のように、現在の抗 HIV 薬は HIV 治療という点ではほぼ完成しておりますが、根治薬ではないため長期内服をしなければならないという点から、まだまだ克服すべき問題は残っています。

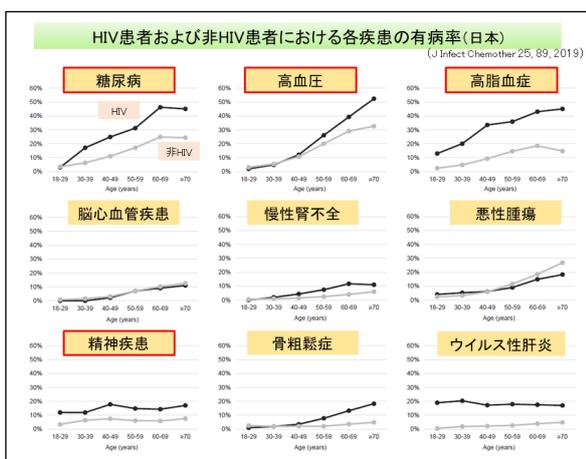
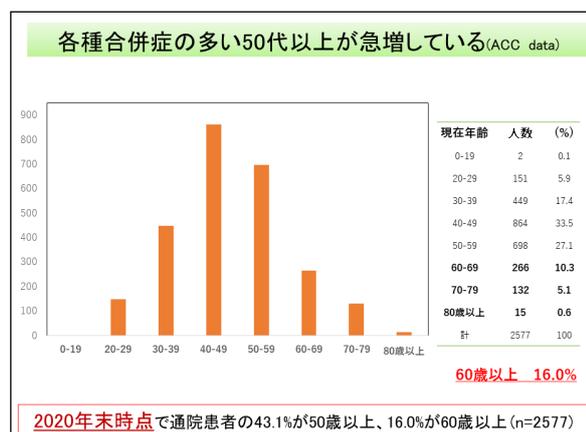
1 つは長期的副作用の懸念です。INSTI を用いた治療は、その強力な効果と副作用の少なさから、現在のガイドラインの第一選択薬になっていますが、最近になり従来のプロテアーゼ阻害薬 (PI) や非



核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)と比較して、有意に体重増加が起こりやすい事が分かってきました。しかも体重増加は INSTI の中でもより新世代の BIC や DTG で大きいことも判明しています。最近の検討では、TAF も体重増加に関連している事が分かってきました。体重増加は長期的には高血圧や糖尿病などの代謝性疾患と関連するため、健康管理上の問題点となってきます。HIV 患者では同じ体重増加でも非 HIV 患者に比べて糖尿病(DM)リスクが高まる事も分かっており、肥満対策も急務の課題ですが、これに抗 HIV 薬の選択が関連している可能性が出てくる点が問題になっているわけです。



2つめは予後の改善に伴う HIV 患者の急速な高齢化の問題です。当科では通院患者は 40 代および 50 代が主体となっており、43.1%が 50 歳以上、16%が 60 歳以上となっています。高齢化は加齢に伴う各種疾患の有病率を上昇させますが、日本のみでなく世界各国のデータから、同じ年齢でも HIV 患者では非 HIV 患者より各種疾患の有病率が高い事が分かっており、HIV 感染に伴う慢性炎症の持続や抗 HIV 薬の有害事象の可能性が想定されています。高齢化により HIV 患者の死因も劇的に変化しています。HIV 関連死亡は激減しており、2020 年には当科での 16 例の死亡例のうち、半数の 8 例が悪性腫瘍による死亡であり、HIV 関連死亡はゼロでした。残りの半数は自殺を含んだメンタルヘルスが関連している可能性が否定できない症例になっています。これからの HIV 医療は、抗 HIV 治療を成功させるだけではもはや不十分で、加齢に伴う各種疾患の治療に関して他の専門医と協力しながら行う必要があります。



特にメンタルヘルスについては精神科医との連携も重要になってきていると言えます。

急速に問題になりつつある疾患として慢性腎障害 (CKD) の問題を上げる事が出来ます。以前より、HIV 感染自体が腎機能を悪化させる要因であり、抗 HIV 薬の一部も腎機能を悪化させる事が指摘されていましたが、これに加齢による腎機能低下が加わり、最近になって透析導入例が急増しています。eGFR の低下した透析予備軍は急速に増加しており、腎臓内科医、透析関連の医療従事者がこれから HIV 患者の診療を行う機会が急増すると考えられています。

透析領域に限らず、高齢化は HIV 患者の心筋梗塞や脳梗塞発症例はもちろん、前述の癌患者も増加し、それぞれに専門的治療を要する例が増えてくる事は間違いありません。

今後は開業医や専門医はもちろんのこと、すべての医療関係者が HIV 患者の抱える各種疾患の治療に関わっていかなければならない時代になって来てますが、現実的には HIV 患者と判明した時点で「当院では診療できない」と転院を促され、精神的ショックを受けたという事例が多く存在するのが日本の現状です。HIV 患者の診療はエイズ診療拠点病院で行えば良いという時代はすでに終わりつつあり、医療界全体の意識改革が求められているのだという事をここで強調したいと思います。

経皮曝露(針刺し)による感染リスクについて

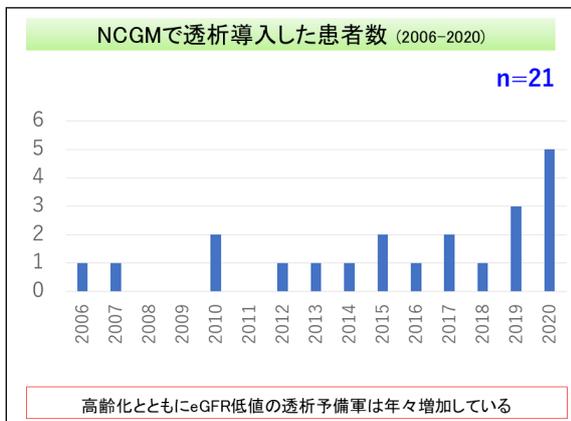
これまでの経皮曝露等による感染事例の解析から、HIV 患者の血液に曝露した際の感染リスクが明らかになっています(スライド 8)。未治療の HIV 患者では血液 1mL あたり数万から数十万コピーのウイルスが含まれていますが、針による経皮曝露では

悪性腫瘍がすでに主要な死因になっている(2020年ACC)

* ACC受診歴を有する。死亡が確認された症例に集計

性別	年代	感染経路	分類	死因	初診年	病期	死亡場所
1	M	30	MSM	詳細不明	不明	2012	AC 自宅
2	M	30	MSM	詳細不明	不明	2016	AC 院外
3	F	40	Hetero	非AIDS腫瘍	頭頸癌	2001	AIDS NCGM
4	M	40	MSM	自殺	不明	2006	AC 自宅
5	M	40	MSM	非AIDS腫瘍	結腸癌	2019	AC NCGM
6	M	50	MSM	詳細不明	事故の多臓器不全	2003	AC 他院
7	M	50	MSM	詳細不明	不明	2004	AIDS 自宅
8	M	50	薬害	非AIDS腫瘍	食道癌	2013	AIDS NCGM
9	M	60	Hetero	非AIDS腫瘍	結腸癌	2001	AIDS 自宅
10	M	60	MSM	非AIDS腫瘍	中咽頭癌	2002	AIDS 自宅
11	M	60	MSM	非AIDS腫瘍	肛門癌	2004	AC 他院
12	M	60	MSM	詳細不明	全身衰弱・ART中断後	2004	AIDS 施設
13	M	60	MSM	詳細不明	職場の人より連絡	2010	AC 院外
14	M	70	薬害	非AIDS腫瘍	膵臓癌	1996	AC 自宅
15	M	70	Hetero	非AIDS腫瘍	不明	2007	AIDS 施設
16	M	80	MSM	非AIDS腫瘍	前立腺癌	2010	AC NCGM

60代以上の死亡者8例中5例が悪性腫瘍になっている(2020年)



HIV患者の経皮曝露による感染事例は20年以上ゼロである

未治療の患者では血液中に1万~数十万個/mLでウイルスが存在
 ↓ HIV治療により1万~10万分の1になる
 HIVの治療に成功すると血液中に1個/mL程度までウイルスは減少している

曝露のタイプ	1回あたりの感染リスク(95%信頼区間)
針刺しによる経皮曝露	0.3% (0.2~0.5%)
粘膜への曝露	0.09% (0.006~0.5%)
健常皮膚への曝露	0% (0.0~0.11%)

(Am J Med. 1997;102:9)

治療成功患者の血液による経皮感染リスクは300~3000万分の1

参考: 飛行機が墜落する確率は0.0009% (10万回に1回)

1 回あたり 0.3%、結膜や口腔内への粘膜への曝露では 0.1%程度と感染率は非常に低い事が分かっています。

現在は HIV と診断がついた時点で速やかに治療が行われるようになっていますが、治療により数か月以内には検出限界未満、すなわち血液 1mL あたり 20 コピー未満まで低下します。超高感度の測定によると、1mL あたり 1 コピー程度に減少していると考えられています。

感染確率が血液に含まれるウイルス量に比例すると仮定すると、経皮曝露による感染確率は理論的には 30 万分の 1 以下となり、飛行機が墜落する確率とされている 10 万分の 1 よりも確率は低い計算になります。

実際に医療機関での経皮曝露による HIV 感染事例は 1999 年を最後に 20 年以上も発生事例が報告されていません。イギリスのガイドラインでは理論的な観点から、「ウイルス量が血液 1mL あたり 200 コピー以下なら予防内服も不要である」と結論しています。そして、現在の強力な抗 HIV 治療を行った場合、治療開始後 2 週間程度ではそれに近いレベルまでウイルスが減少する事が分かっています。

これから HIV 診療に携わる医療従事者に置かれましては、この事実を理解された上で、過剰に怖がる事なく診療にあたっていただきたいと切に願っています。

おわりに

最後に HIV の治癒の可能性についての話題について触れたいと思います。これまでに、The Berlin patient と The London patient の 2 人が HIV の治癒例として知られていました。しかし 2 人とも、癌罹患後に抗がん剤治療に加えて骨髄移植が行われた結果、体内の HIV 潜伏細胞が完全に除去されたと考えられており、治癒のための治療法としての一般化はそのリスクからは許容されないものでした。

ところが 2020 年に自然治癒が疑われる The San Francisco patient、2021 年には、短期間の抗 HIV 治療を受けたあとに中断し、以後自然治癒した可能性が疑われる The Esperanza patient が報告され、自己の免疫による感染細胞の完全除去が稀ではあるが起こり得る可能性がある事が話題になっています。本当に「治癒」しているのかは更なる検討を待つ必要がありますが、早期に抗 HIV 治療を行って免疫を温存、回復させ、何らかの手法で潜伏感染細胞を除去する細胞性免疫応答を誘導するという戦略が今後考えられるかもしれません。新型コロナウイルスによって我々が手に入れた mRNA ワクチンという強力な武器をこの戦略に用いる価値もあるかもしれないと個人的には想像しています。ブレークスルー的進歩は突如のごとく訪れると思っています。HIV 感染症が根治出来る日を一日でも早くこの目で目撃したいと願って止みません。

番組ホームページは <http://medical.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。

感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。