



2014年8月6日放送

## 「変わり行く HIV 治療－新規抗 HIV 薬の特徴と使い方」

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 病棟医長  
照屋 勝治

### はじめに

かつては治療法がなく、ひとたびエイズを発症すれば 1-2 年のうちに死亡する致死的疾患であった HIV 感染症は、その後の治療薬の進歩により患者の生命予後は劇的に改善しています。

本日は、これまでの HIV 感染症の治療の考え方の変遷について概観するとともに、HIV 治療の現状と、現在使用されている抗 HIV 薬の特徴と使い方について解説します。

### 抗 HIV 治療の開始時期の変遷

抗 HIV 治療は、多剤併用療法が行われるようになった 1996 年以降、約 20 年の歴史の中で、基本的な考え方が大きく変化してきました。今日までの流れを概観してみます。

まず 1996 年から 1999 年までの間は「Hit HIV early and hard」、すなわち「HIV を早期にかつ強力に治療せよ」というキャッチフレーズのもと、積極的に治療が導入された時期でした。この時期は、「抗 HIV 治療により、血中の HIV を検出限界未満まで抑制しつづければ HIV 感染症が治癒するのでは？」と考えられた時代でした。予想通り、多剤併用療法は HIV 感染者の生命予後を劇的に改善しました。ところが同時に、抗 HIV 治療を長期に継続しても、体内の潜伏感染細胞は残存し続けるため「根治は事実上不可能」であることも明らかになってきました。当時の抗 HIV 薬は 1 日の服薬回数が多く、副作用もかなり強かったため、長期間の服薬アドヒランスの維持は大変困難であり、その結果、薬剤耐性ウイルスの出現が問題となってきました。

抗 HIV 治療で HIV 感染症を根治できないことが明らかになったため、2000 年以降の抗 HIV 治療は「致死的な日和見疾患の発症を防ぐ」ことが目標となりました。HIV 感染症では CD4 陽性細胞数が 200/ $\mu$ l 未満となるまでは重大な免疫不全状態とはなりません。そこで、CD4 陽性細胞数が 350/ $\mu$ l 未満となった時点から、患者に対して HIV 治療に関する十分な教育を行い、治療へのモチベーションを高めた上で、CD4 陽性細胞数が 200/ $\mu$ l 未満となる前に治療を導

入ることが目標とされました。「Hit HIV wisely」というキャッチフレーズが唱えられたこの時期の治療の考え方の原則は、「治療開始前には十分な患者教育が必要であり、慌てて治療を導入すべきではない」というものでした。

ところが、2008年以降に、HIV感染症の病態理解に関するブレークスルーがありました。HIV感染症は従来考えられていた「細胞性免疫不全疾患」と同時に、虚血性心疾患などが重要な死因となる「慢性炎症性疾患」であり、CD4陽性細胞数だけを治療開始の指標にしていたこれまでの考え方を、大きく見直す必要があることが分かってきたのです。HIV感染症は、それ自体が血管内皮障害の原因となり、心血管疾患や脳血管疾患のリスクを上昇させます。さらに、中枢神経系に炎症を起こすことで認知機能の低下とも関連することや、骨代謝に影響を与え骨折のリスクを増大させることも分かってきました。これらの報告は、HIV感染者をCD4陽性細胞数にかかわらず治療を行うことにより、慢性炎症状態を改善することで臨床的メリットがある可能性があることを示唆していました。実際に、CD4陽性細胞数>350/ $\mu$ l以上、あるいはCD4陽性細胞数>500/ $\mu$ l以上という早期に抗HIV治療を導入することで、HIV感染者の生命予後がさらに改善するという報告も出てきています。以上の流れを受け、現在では「より早期からの治療開始」へと再びベクトルが大きく変化してきています。しかしながら、早期の治療導入は「長期的副作用の懸念」というマイナス面も存在しています。実際の治療開始に際しては、患者の年齢や基礎疾患などを勘案しながら、症例毎に判断していくことが重要です。

### 抗HIV治療の開始時期の変遷

#### 1) 1996～1999年(CD4<500/ $\mu$ lで開始すべき)

Hit HIV early and hard→長期にウイルスを抑制すれば根治か？

- 劇的な予後改善を認めたが、治癒は不可能であることが判明
- 副作用の問題、アドヒアランス低下、耐性出現が問題となった

#### 2) 2000～2007年(CD4 200～350/ $\mu$ lの間で開始すべき)

Hit HIV wisely→ギリギリまでひきつけて治療開始

- 副作用を最小限にし、日和見疾患を防ぐ

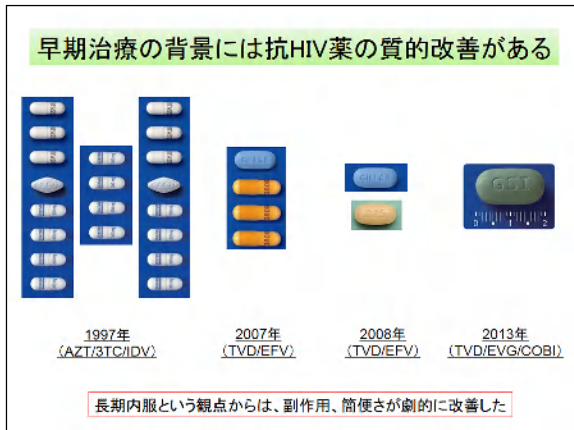
#### 3) 2008年以降(CD4 >350/ $\mu$ lで開始すべき)

再び、“Hit HIV early and hard”の方向へベクトルが変化

- 問題とすべきは日和見疾患だけではなく(心血管疾患のリスクなど)
- 抗HIV薬の進歩(副作用が少ない)

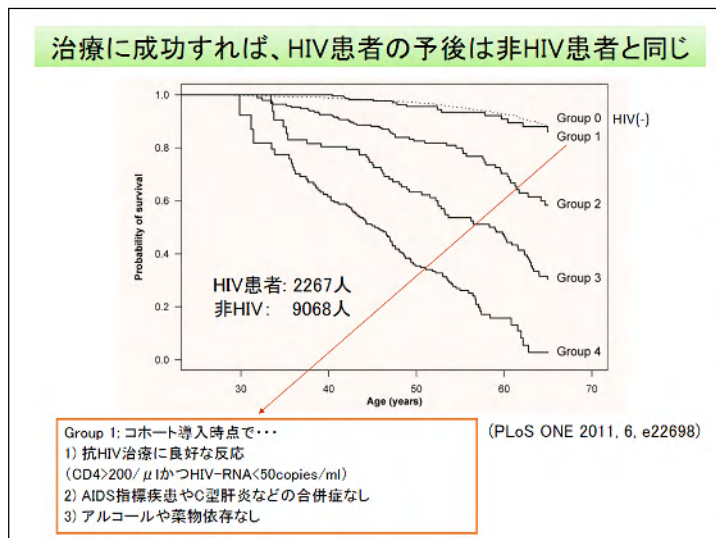
### 抗HIV薬の進歩と生命予後の改善

このように抗HIV治療は早期治療開始へとシフトしてきたわけですが、現実的にこれが可能となった背景には抗HIV薬の大きな改善があります。多剤併用治療が始まった当初は、1日に合計20個の薬剤を、一部は食間、一部は食後、と5回に分けて内服しなければならず、また嘔吐や下痢などの副作用も強かったため、内服継続には強い意志力を必要としていました。これが2007年には、1日1回4錠を食事に関係無く内服すれば良い組み合わせが登場し、2013年にはついに1日1回1錠で治療が可能な薬剤が登場するに到りました。嘔吐や下痢などの消化器系副作用はほぼ完全に解決しています。このように服薬錠数や副作用が大きく改善されたことで、患者の長期間の服薬アドヒアランスも問題なく維持できるようになってきました。



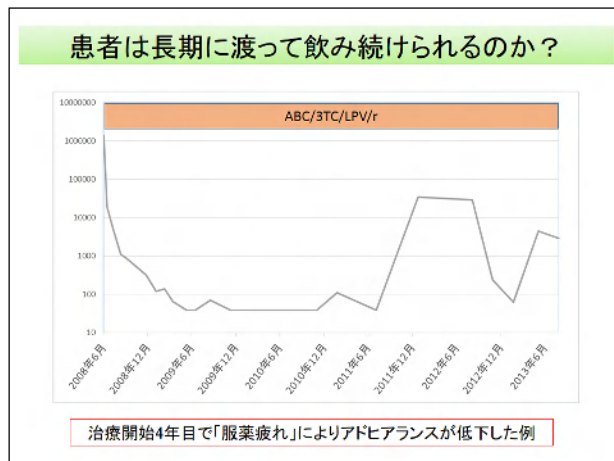
それに伴い、HIV 感染者の予後もさらに改善が進んでおり、非 HIV 感染者と同等のレベル

まで近づいてきています。リスク因子を層別化して生命予後を検討したデンマークのコホート研究では、「抗 HIV 治療に良好な反応を示しており、かつ C 型肝炎などの慢性合併症がなく、アルコールや薬物依存がない」群に限定すると、非 HIV 感染者と生命予後が全く同等であるという結果でした。HIV 感染症のコントロールという点では、現在の抗 HIV 薬はすでに完成の域に達し



ていると言えるでしょう。しかしながら、現在の抗 HIV 治療では「HIV 感染症を根治する」ことはできないため、生涯に渡って内服を継続する必要があります。そのため、現実的問題として、人間である患者が「本当に長期間飲み続けられるのか？」という点が重要な問題になってきて

います。実際の臨床現場でも、数年にわたって治療がうまくいっていた患者が、いわゆる「服薬疲れ」による服薬アドヒアランスの低下により、治療失敗に到るケースも経験するようになりました。これからの抗 HIV 治療は、長期的治療成功を念頭に置きながら、より副作用が少なく、より飲みやすい薬剤へさらなる進歩が求められるとともに、医療者も患者の長期的内服を、肉体的および精神的にサポートし



ていくことが求められています。

## **抗 HIV 治療の現状**

現時点で使用可能な、抗 HIV 薬は 5 クラス、20 種類以上が存在します。しかしながら、1 日の服薬錠数や、副作用プロフィール、治療効果などを考慮すると、初回治療に適した組合せはそれほど多くはありません。現在、主に用いられる組み合わせは、ドルテグラビル(DTG)、エルビテグラビル(EVG)、ラルテグラビル(RAL)、ダルナビル(DRV)の 4 つの中からどれか 1 つを key drug として選択し、これに 2 剤の核酸系逆転写酵素阻害薬を組み合わせた多剤併用療法になります。それぞれが長所と短所を持っており、どれを用いるかは、患者の性格や年齢、基礎疾患等を勘案して総合的に判断していくことになります。

DRV は非常に強力な抗ウイルス活性を持つと同時に、耐性になりにくい薬剤であり、多剤耐性ウイルスはもちろん、初回治療の患者に対しても積極的に使用可能な薬剤です。1 日 1 回投与が可能であり、服薬アドヒアランスの観点からも好ましい特性を持っています。ただし、吸収率の問題から食後内服が推奨されていること、さらに薬物代謝酵素である CYP3A4 で代謝されるため、他に併用薬剤がある場合には、相互作用により、予期せぬ副作用を生じるリスクがある点に注意が必要です。

RAL は非常に強力かつ迅速な抗ウイルス活性を示し、ウイルス量の減少速度が極めて速いことが特徴です。CYP3A4 による代謝を受けないため、薬物相互作用がほとんどなく、他の併用薬剤がある場合でも比較的 safely に治療を行えるという利点も有しています。しかしながら、点変異で高度耐性となるため、服薬アドヒアランスが不十分な場合には容易に耐性化してしまうリスクがあります。1 日 2 回内服が必要である点も服薬アドヒアランスの観点からは不利な特性と言えます。

EVG は 1 日 1 回 1 錠の治療が可能な、スタリビルドという合剤に含まれている成分です。1 日 1 回 1 錠で多剤併用療法が可能であるため、物理的にはもちろん、患者の心理面における負担軽減が大きいと考えられており、長期間の服薬アドヒアランスの点では極めて優れた特性を有していると考えられています。問題点として、CYP3A4 を介した薬物相互作用があるため他の併用薬剤が使いづらいこと、万一、服薬アドヒアランスが不良となった場合には比較的容易に耐性化してしまい、その場合には同系統薬剤である RAL にも耐性となってしまう点が挙げられます。また合剤として一緒に含まれているテノホビル(TDF)が腎障害の副作用を持つため、腎機能に問題を持つ患者には投与が難しく、また投与中に腎機能が悪化した場合には投与を中止しなければなりません。

DTG は、RAL や EVG に続く 3 剤目となるインテグラーゼ阻害薬です。非常に高い抗ウイルス活性を持っており、これまで最強とされていた DRV, RAL と同等もしくはそれ以上の効果を持っていると考えられています。また、これまでこのクラスの薬剤の欠点であった耐性獲得リスクの高さが、本薬剤においてはほぼ克服されています。各種の欠点が克服された新世代の薬剤として、今後期待されている薬剤ですが、懸念事項として、代謝の一部に CYP3A4 が絡んでい

るため、複数の薬剤と併用される場合の薬物動態に予測しがたい部分があること、また乳酸アシドーシスの問題で内分泌代謝領域では問題となっているメトホルミンとの相互作用が報告されており、本剤との併用によりメトホルミンの血中濃度が上昇する恐れがあります。日本では 2014 年 4 月より使用可能となったばかりであり、日本人における副作用を含めたデータはこれから蓄積されていくことになります。

今後主力となるkey drugの特徴				
	DTG	EVG *	RAL	DRV
HIV-RNA 減少	極めて速い	極めて速い	極めて速い	標準的
耐性獲得リスク	極めて低い	高い	高い	極めて低い
薬物相互作用	注意要	複雑	少ない	複雑
有害事象	少ない	少ない	少ない	比較的少ない
制限事項	1日1回 食事無関係	1日1回 食後	1日2回 食事無関係	1日1回 食後

DTG: ドルテグラビル、EVG: エルビテグラビル、RAL: ラルテグラビル、DRV: ダルナビル  
\*1日1回1錠の合剤(スタビルド®)としてのみ使用可能

## おわりに

以上述べてきたように、HIV 感染症の治療は、より強力かつ副作用の少ない治療へと飛躍的に進歩してきました。しかしながら、HIV の完全な排除、すなわち「根治」への道のりは、現時点ではまだはっきりとは見えていません。さらなるブレイクスルーが訪れ、HIV の根治療法へとつながっていくことを願ってやみません。