



2016年6月1日放送

「抗 HIV 治療ガイドライン改訂のポイント」

東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科診療科長
鯉淵 智彦

はじめに

日本国内での HIV 感染症/AIDS の報告数はここ数年、年間 1500~1600 件で、高止まりの状態です。明らかな減少傾向にはなく、今後も引き続き注意が必要な感染症と言えます。HIV 感染症の分野は、新薬の開発などによって治療内容の変化が速いため、治療ガイドラインの改訂は他の分野よりも頻回になされています。厚労省の研究班は毎年 3 月に改訂版を発行しており、本日は 2016 年 3 月に発行された最新のガイドラインについてお話しさせていただきます。

ポイント 1：治療開始時期の目安

ガイドラインは全部で 15 章からなり、HIV 感染症の基礎知識から治療薬の解説、結核や C 型肝炎合併患者への治療、さらには暴露事故時の対応に至るまで、HIV 感染症に関する基本から最新情報まで広く網羅しています (<http://www.haart-support.jp/>)。このガイドラインを読んで頂ければ、HIV 感染症の概要はつかめると思います。

本日は、改訂のポイントとして 2 つの点を中心に解説いたします。

1 つ目のポイントは、無症候患者に対する治療開始時期の目安についてです。HIV 感染症は、ウイルスに感染後、すぐに免疫不全に陥るわけではありません。CD4 陽性 T リンパ球（以降、CD4 と呼びます）数が 200/ μ L 以下に低下して日和見感染症にかかりやすい状態になるには、通常 5-6 年程度を要します。この期間は無症候期と呼ばれます。AIDS を発症していれば条件が整い次第、早期に治療を開始するのが原則ですが、症状のない患者さんに対していつ治療を開始するのが良いのは様々な議論があり定まっていませんでした。CD4 数が十分に保たれていれば日和見感染症にかかる恐れは低いですし、薬剤を長期に内服することへの懸念があったためです。しかし、最近、この議論に決着をつけ、早期の治療開始が良いと結論付けるいくつかのデータが発表されたので、

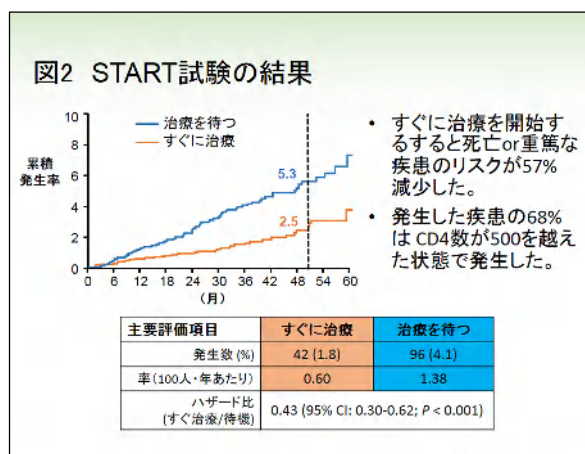
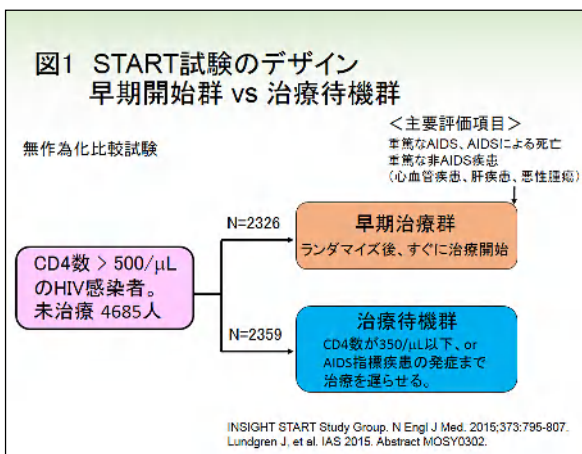
ご紹介します。

最初のエビデンスは、治療開始により血液中のウイルスを減少させると2次感染も防げるという明確なデータが発表されたことです。2011年のNew England Journal of Medicineに発表されたHPTN052試験というものです。これはアフリカを中心に行われた無作為比較試験で、対象となったのは1763組のカップルでした。このカップルは、一人がHIVに感染していて、パートナーはHIVにはかかっていない1763組です。HIVに感染している人のCD4数は350/μL以上でした。このHIV感染者を、すぐに治療する群と、CD4数が250/μL以下になるあるいはAIDSを発症するまで待つ群とに分けて、HIV陰性パートナーへ感染させるかどうかを評価しました。

すると、陰性パートナーへ感染した事例は全部で28例ありましたが、その内訳は、すぐに治療を受けた群からの感染はわずか1例で、残りの27例は治療を受けていない群から生じました。つまり、早期に抗HIV治療を開始することによってウイルスを抑制するとHIV伝播の抑制にも極めて有効であることが分かりました。直感的には血液中のウイルス量が少なければ他者へ感染させる可能性が減少するのは想像できますが、この試験の意義は、大規模な無作為比較試験によって明確に証明したという点にあります。HIVワクチンが開発されていない現状では、有効な感染拡大を防ぐ手段が限られていますので、この試験が発表されてからは感染者への早期治療を行ってHIV拡大予防につなげようという考え方が提唱されました。これはTreatment as Preventionと呼ばれています。

しかしながら、この試験では薬剤を内服した患者さん本人にどの程度ベネフィットがあるかは分かりません。薬剤を早期に内服すると有害事象の頻度が上がるなどの問題が生じる可能性は否定できていません。次にその懸念を明確に払拭したのが2015年夏に発表されたSTART試験です。

この試験ではCD4数が500/μL以上の患者さん4685人を対象とし、すぐに治療を開始する群と、CD4数が350/μL以下になるあるいはAIDS発症まで待つ群とに分けて、比較しました。評価項目はAIDSによる死亡、重篤な非AIDS疾患などです(図1)。すると、早期に治療を開始した群ではAIDSによる死亡などの重篤なイベントが57%減少してい

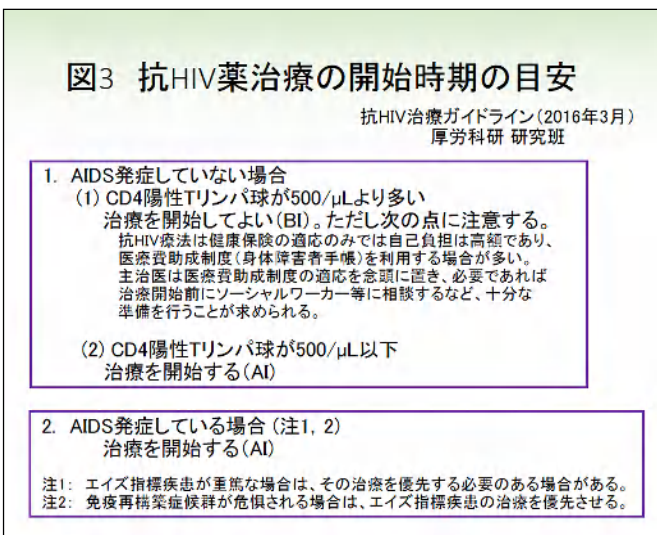


ました (図 2)。さらに悪性腫瘍の発生も減少しましたし、一方で、薬剤内服による有害事象の頻度は両群間で差がありませんでした。このことから、早期の治療開始が患者さん自身にとっても有益であることが明確に示されました。

これらの HPTN052 試験と START 試験の結果などに基づいて、近年は CD4 数に関わらずすべての HIV 患者さんに治療しましょう、という考えが世界的な傾向になっています。2015 年 9 月発表された WHO のガイドラインでもこのことが明記されています。

2016 年 3 月に発表した日本のガイドラインでもすべての HIV 患者さんに治療を推奨する方針を示しました (図 3)。ただし、医療費助成制度などを考慮して CD4 数 500/μL を境にして推奨の強さを変えています。CD4 数 500/μL 以下であれば治療開始を強く推奨、500 を超える場合は中等度の推奨としました。

薬剤内服の重要性を患者さん本人に分かってもらうことが大前提ですし、さらに医療費助成制度の活用についてもソーシャルワーカーなどとも相談したうえで、患者さんが長期に渡って治療を継続できるよう体制を整えてから、抗 HIV 薬を開始して下さい。

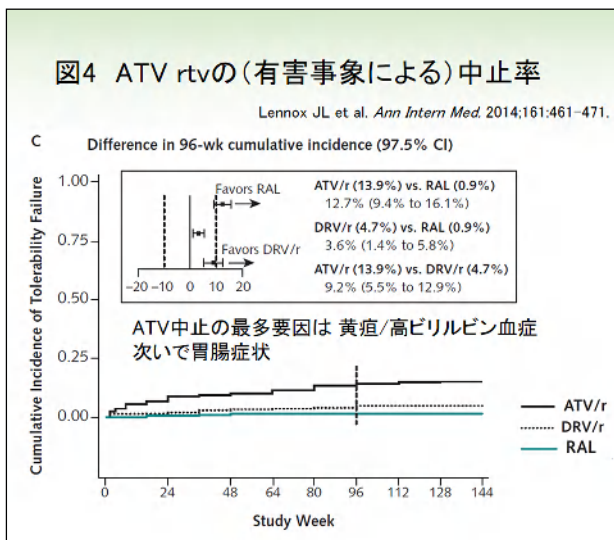


ポイント 2 : 初回治療の推奨薬

続いて、ガイドライン改訂の2つ目のポイントに移ります。初回治療の推奨薬についてです。昨年の 2015 年 3 月に発行した日本のガイドラインでは推奨される組み合わせは 12 通りでしたが、2016 年版では推奨薬は 6 通りになりました。現在、世界の主なガイドラインで推奨される組み合わせは 5-7 通りへ絞られる方向になっています。

その理由として、これまで推奨薬であった薬剤の中には、長期間内服すると中断に結びつく副作用が多いというデータが発表されたことです。

まず、プロテアーゼ阻害薬であるアタザナビル (ATV) のデータをご紹介します



します。2014年にアタザナビル群と、ダルナビル群、ラルテグラビル群の3群の比較試験144週の結果が発表されました。すると、アタザナビルを内服した群ではダルナビルまたはラルテグラビルを内服した群よりも副作用による中止率が高いことが分かりました(図4)。中止の原因となった有害事象の中で多かったのは黄疸・高ビリルビン血症と消化器症状でした。この比較試験結果によってアタザナビルが推奨薬から外れる方向となりました。

推奨薬から外れたもう一つの薬剤は非核酸系逆転写酵素阻害薬であるエファビレンツです。もともと中枢神経系の副作用、例えば不眠、抑うつなどが生じることは指摘されていましたが、144週の比較データが2014年に発表されました。するとエファビレンツを内服した人は、内服しなかった人に比べ自死(自殺)の頻度が高いことが示されました。しかしながら、他の二つの大規模コホートではこのような関連は指摘されておらず、なお様々な議論があります。明確な結論は出ていませんが、中枢神経系への副作用に注意すべきであるのは確かで、この点からエファビレンツが推奨薬から外れる流れにあります。

このような臨床試験結果を考慮して、日本のガイドラインでは推奨される組み合わせとして6通りを挙げました(図5)。キードラッグは、エルビテグラビル、ドルテグラビル、ダルナビル、ラルテグラビル、リルピピリンです。この6通りのうち、3つはsingle tablet regimenと呼ばれる1日1回1錠で良い薬剤です。1日1錠なので利便性は高いかと思いますが、合剤のデメリット:容量調節ができないなどもありますし、1剤と言っても剤型がやや大きいので患者さんの中には飲みにくいとおっしゃる方もおられます。よく検討した上でご処方下さい。なお、リルピピリンを含む合剤はウイルス量が10万コピーを越える場合は推奨できませんのでご注意下さい。この6通りの中には、食後の内服が必要である薬剤や、相互作用に注意すべきものなどがありますのでその

図5 初回治療として選択すべき抗HIV薬の組み合わせ

抗HIV治療ガイドライン(2016年3月)

推奨される組み合わせ	代替の組み合わせ
EVG/cobi/TDF/FTC (AI)	EFV + TDF/FTC (BI)
DTG/ABC/3TC (AI)	EFV + ABC/3TC (BI)
DRV+rtv + TDF/FTC (AI)	ATV+rtv + TDF/FTC (BI)
RAL + TDF/FTC (AI)	ATV+rtv + ABC/3TC (BI)
DTG + TDF/FTC (AI)	DRV+rtv + ABC/3TC (BII)
RPV/TDF/FTC (BI)	RAL + ABC/3TC (BII)

注1) ABC/3TC,RPVは血中HIV-RNA量が10万コピー/mL未満の患者にのみ推奨。ただし、DTG/ABC/3TCはその限りではない。

注2) RAL以外はすべてQD。

注3) 以下の薬剤は妊婦にも比較的安全に使用できる(DHHS perinatal guidelines 2015):TDF/FTC, ABC/3TC, DRV+rtv, RAL, ATV+rtv。

図6 推奨療法(6通り)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
EVG/cobi/TDF/FTC	1	食直後	1	
DTG/ABC/3TC	1	制限なし	1	
DTG + TDF/FTC	1	制限なし	2	
DRVrtv + TDF/FTC	1	食直後	3	
RAL + TDF/FTC	2	制限なし	3	
RPV/TDF/FTC	1	食直後	1	

- *1 EVG/cobi/TDF/FTCはCorが70 mL/min未満の患者には開始すべきではない。
- *2 EVG/cobi/TDF/FTC、DTG/ABC/3TC、RPV/TDF/FTCは1日1回1錠の合剤である。
- *3 HLA-B*57:01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。
- *4 RPVはプロトンポンプ阻害剤内服者には使用しない。

点もご確認するようお願いいたします（図6）。

おわりに

今回はガイドラインの改訂ポイントとして、治療開始時期の目安と、治療開始の推奨薬の二つの点に絞って解説いたしました。HIV感染症は新しいデータが次々に発表され、進歩が速い分野ですから、専門でない方には最新情報についていくのは難しいかと思えます。しかし、患者さんは年間約1500人ずつ増えており、あらゆる診療の場面でHIV感染症に遭遇する可能性があります。今回解説したガイドラインには最新の情報が紹介され、研究班のHPから無料でどなたでもダウンロードできます。ぜひご活用下さいませようをお願いいたします。