HIV感染症 「治療の手引き」 HIV感染症治療委員会 http://www.hivjp.org/

日本エイズ学会

http://www.hivjp.org/



利用される 皆様へ

この「治療の手引き」は、欧米で公表されたガイドラインや2014年11月までに 得られた臨床知見をもとに、国内のHIV診療医師がそれぞれの経験を加えて まとめたものです。HIV感染症の治療は確立されたものではなく、治療成績 や新しい知見とともに今後さらに変わっていくと考えられるため、本手引きの 内容も順次改訂する予定です。

HIV感染症治療の理解のために

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

現在使用可能な抗HIV薬は20種類を越え、服薬が簡便 な薬剤(1日1回服用、少ない剤数、配合剤、食事の影響なし 等)や耐性ウイルスにも有効な新薬の開発など、さまざまな改 善が行われているが、いずれもHIV複製を抑制するものの HIVの排除は出来ない。他方で、早期(CD4陽性リンパ球 数>350/mm³)の治療開始が予後の改善につながり、さら に二次感染予防にも寄与することから、近年になって治療 は早期化・長期化している。また新しいクラスの治療薬が ARTに加わるなどして、最適と考えられるHIV感染症の治

療の方針はいまだに年々変化しており、かつ流動的である。

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

今回の第18版は、米国DHHSのHIV感染症治療ガイド ライン¹⁾ (2014年5月1日発行) などを踏まえ更新した。

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

> 2014年12月 日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会

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

1) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents: May 1, 2014 (http://aidsinfo.nih.gov/)

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

日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会

RESEARCH GROUP for THERAPY of HIV INFECTION

●代表幹事

木村 哲 東京医療保健大学·大学院 学長

満屋裕明 熊本大学大学院 生命科学研究部 血液内科 · 膠原病内科 · 感染免疫診療部 教授

国立国際医療研究センター 理事・臨床研究センター センター長

白阪琢磨 国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS先端医療開発センター センター長

●会員(50音順)

味 澤 篤 東京都保健医療公社 豊島病院 副院長

今村顕史 がん・感染症センター都立駒込病院 感染症科 部長

上平朝子 国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS先端医療開発センター 感染症内科

内海 眞 国立病院機構東名古屋病院 院長

遠藤知之 北海道大学病院 血液内科 講師

慎一 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター センター長

潟 永 博 之 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 治療開発室長

菊池 嘉 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 臨床研究開発部長

杉浦 亙 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 部長 名古屋大学大学院 医学系研究科 免疫不全統御学講座 教授

高田 昇 広島文化学園大学大学院 看護学研究科 教授 高松純樹 日本赤十字社 東海北陸ブロック血液センター 所長

田邊嘉也 新潟大学 医歯学総合病院 感染管理部 副部長

根岸昌功 ねぎし内科診療所 院長

日笠 聡 兵庫医科大学 血液内科 講師

福武勝幸 東京医科大学 臨床検査医学講座 教授

藤井 毅 東京医科大学 八王子医療センター 感染症科 教授

松下修三 能本大学エイズ学研究センター 教授

安岡 大村市民病院 副院長

山本直樹 国立シンガポール大学 医学部 微生物学講座 教授

山本政弘 国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV総合治療センター 部長

山元泰之 東京医科大学 臨床検査医学講座 臨床准教授

横幕能行 国立病院機構名古屋医療センター エイズ診療科 医長

●編集協力(50音順)

伊賀陽子 兵庫医科大学病院 精神科神経科

外川正生 大阪市立総合医療センター 医務監

小児医療センター 小児総合診療科部長・小児救急科部長

永井英明 国立病院機構東京病院 外来診療部長

宮澤 東京医科大学 産科婦人科学講座客員教授

東京都立大塚病院 メディカルアドバイザー

● HIV感染症治療の原則 ●

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

● HIV感染症治療の留意点 ●

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

CONTENTS

	HIV感染症治療の埋解のために
	HIV感染症治療の原則
	HIV感染症治療の留意点
	HIV感染症 「治療の手引き」第18版 What's new ··········
	HIV感染症の経過、指標とその検査 ·······
	HIV感染症の経過(病期)
	HIV感染症の病態把握の指標
	HIV感染症の診断
	妊婦検査などのスクリーニング検査
	急性HIV感染症/HIV感染早期の診断
	早期診断の重要性
	ARTによる二次感染予防: HPTN 052について
	感染予防カウンセリングの必要性
	抗HIV療法の目標・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	多剤併用療法(ART)
	治療戦略のあらまし
	抗HIV療法をいつ開始するか
	治療開始基準
	急性HIV感染症/HIV感染早期の治療開始
	日和見感染症合併時の抗HIV療法開始時期
	免疫再構築症候群
	抗HIV療法をどう行うか12
	3剤以上を併用する多剤併用療法(ART)
	1日1回療法
	薬物相互作用
	抗HIV薬の主な副作用
	副作用による治療変更
_	効果が不十分な場合 ····································
	治療失敗の定義
	治療失敗時の評価

治療失敗への対処
」アドヒアランスが治療の決め手22
薬剤耐性とは何か
薬剤耐性検査の種類
薬剤耐性検査をいつ行うか
既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異
□ HIV指向性検査
治療に注意すべき患者グループ
TI T
結核合併例
悪性腫瘍合併例
50歳を超える患者
思春期・青年期
□妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防 ·······31
妊産婦に対する治療の基本
妊婦に対して使用する抗HIV薬および注意点
母子感染予防のための分娩時の母体へのAZT投与プロトコール
計画的帝王切開
□ HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理 ···········33
母子感染予防のための分娩時の新生児への抗HIV薬投与プロトコール
出生児の感染の有無の検査
HIV感染児のモニター
HIV感染児の治療
□HIV感染症に伴う長期の非感染性合併症の予防と管理 ·······35
HIV感染症と長期非感染性合併症
HIV感染者の非感染性合併症の原因と抗HIV療法
主な非感染性合併症とそのモニタリング
医療費助成制度····································
2 7 R 1 7

HIV感染症「治療の手引き」第18版 What's new

~第17版からの主な改訂箇所~

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

全ての改訂・修正箇所を赤字で示したPDFを、当委員会WEB http://www.hivjp.org/ で公開します (2015年1月公開予定)。

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

6ページ

血中ウイルス量とともに、HIV感染症の病態の程度や経過を把握するための指標となるCD4陽性リンパ球数について、適応・測定の頻度 に関する推奨を追記し、血中ウイルス量の適応・測定の頻度についても、内容を改訂した。

急性HIV感染症/HIV感染早期の診断

フページ

米国疾病管理予防センター(CDC)の病期分類の改訂に伴い、感染早期をさす病期0に関する注記を追加した。

表4:未治療患者に対する抗HIV療法の開始基準

10ページ

神経学的合併症を追加した。

表5:初回療法として推奨されるARTと1日投与剤数

12ページ

分類を「推奨される組合せ」、「代替の組合せ」に変更し、一部の組合せについて推奨度合いの見直しを行った。薬剤としてDTGを追 加し、INSTI共通、RPV、DRV+RTV、RALおよびTDF/FTCについて注意点を追加した。

キードラッグに関する新しい知見

13ページ

DTGについて記載した。

TDFおよびABCが禁忌である場合

腎疾患患者や心血管系のリスクが高い患者などに対する、バックボーンの組合せについて記載した。

バックボーンについて

ABC/3TCに関する記載を短縮した。

表6:日本で承認されている抗HIV薬

13ページ

DTGを追加、DLVを削除した。

表7:初回療法に推奨されている抗HIV薬の利点と欠点

14~15ページ

NRTI、NNRTI、PI、INSTI、INSTI/NRTIの記載順を変更、各分類について全般を削除、各薬剤について利点および欠点の追記およ び変更を行った。また、薬剤としてDTGを追加した。

表8:原則として推奨されない抗HIV療法

16ページ

ZDV/3TC、ブーストしないATV、ブーストしないFPVまたはFPV+RTV、SQV+RTV、NPV、MVCを追加した。

表9:1日1回投与が可能な抗HIV薬

17ページ

DTGを追加した。

副作用による治療変更

19ページ

治療法を切り替えるにあたっての注意点を記載した。

治療失敗への対処

21ページ

「(1)ウイルス学的失敗への対処」の方法に、「7)承認薬剤ではレジメンが組めない場合」を追加した。

表10:アドヒアランスの維持

22ページ

医療者が行うべき項目に、問題が生じた際の対応について追加した。

表12:抗HIV薬の使用時にみられる標的酵素のアミノ酸変異部位

24ページ

DTGの標的酵素のアミノ酸変異部位を追加したほか、RPV、EVGおよびRALの標的酵素のアミノ酸変異部位についても改訂を行った。

表13:抗HIV薬とHCVプロテアーゼ阻害薬テラプレビルの併用可否

27ページ

「併用できる抗HIV薬」にDTGを追加した。

表14:抗HIV薬と抗結核薬(RFP、RBT)の併用可否と投与量

28ページ

DTGにおける併用可否を追加した。

表17:妊婦に対する抗HIV薬の推奨度

32ページ

DTGおよびEVG/COB/TDF/FTCを追加し、一部の抗HIV薬の組合せについて推奨度を改訂した。

HIV感染児のモニター

33ページ

組合せARTを受けていない小児および受けている小児に対する、モニター頻度について追記した。

表19:HIV感染児の初回治療に推奨されるART

34ページ

キードラッグにDTGを追加したほか、一部の抗HIV薬の組合せについて年齢条件を改訂した。

HIV感染症の経過、指標とその検査

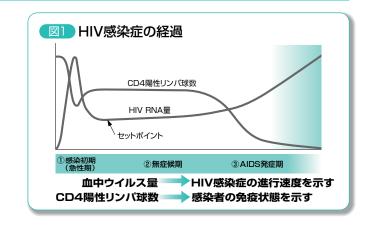
●HIV感染症の経過(病期)●

HIV感染症は、HIVが免疫担当細胞(主としてCD4陽 性リンパ球)に感染し、免疫系が徐々に破壊されていく進 行性の伝染性疾患である。無治療例では、①感染初期(急 性期)、②無症候期、③AIDS発症期の経過をたどる(図1)。

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

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

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



● HIV感染症の病態把握の指標 ●

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

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

CD4陽性リンパ球数

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

血中ウイルス量(HIV RNA量)

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

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

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

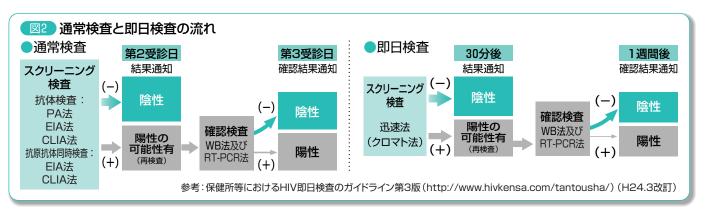
● HIV感染症の診断 ●

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

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

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

- 1)山本直樹, 宮澤幸: 診療におけるHIV-1/2感染症の診断ガイドライン2008. 日本エイズ学会誌11(1), 70-72. 2009
- 2) HIV検査・相談マップ (http://www.hivkensa.com/) 「HIV検査相談体制の充実と活用に関する研究」(研究代表者 加藤真吾)



妊婦検査などのスクリーニング検査で陽性となった被験者では十分な配慮が必要

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

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

1) 山田里佳6:日本性感染症学会誌 19(1), 122-126, 2008

● 急性HIV感染症/HIV感染早期*の診断 ●

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

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

"HIV感染早期"とは

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

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

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

表2 急性HIV感染症の症状

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

以下の兆候・症状・臨床検査所見が単独あるいは複合してみられる

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

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

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

1) Ann Intern Med 2002;137:381

早期診断の重要性

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

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

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

- *"opt-out"検査:"opt-out"は「選択的離脱」の意味。CDCは、施設でのスクリーニング目的のHIV検査での陽性率が0.1%未満である事が示されない限り、13歳から64歳 の患者にHIV検査を実施すべきとしていた。ただ、1,000人実施して陽性者が1人未満であれば強く勧めないともしていた。しかし、2012年にこの制限は撤廃され、15歳~ 65歳の全てに"opt-out"検査が認められる方向が示された。(NEJM 368 (10), 881, 2013.) なお、国立病院機構大阪医療センターでこれまで1,000人以上に行った術 前検査での陽性率は0.1%未満であった。
- **AIDS指標疾患:現在23疾患が規定されている。
- サーベイランスのためのHIV感染症/AIDS診断基準等における疾患名等について http://api-net.jfap.or.jp/library/MeaReIDoc/03/images/070808_02.pdf

ARTによる二次感染予防:HPTN 052について¹⁾

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

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

1) Cohen et al.,: Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy, NEJM 365(6), 493-505, 2011.

感染予防カウンセリングの必要性

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

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

パートナーへの影響

HIVの二次感染

自己の健康への影響

異なったHIV株による重複感染(治療失敗 のリスク)、別のSTIに罹患(免疫機能へ の悪影響、STIの重症化・難治化のリスク)

抗HIV療法の目標

●多剤併用療法(ART)●

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

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

この目標を達成するには、抗HIV療法に対する服薬アドヒアラン スを良好に維持することが重要である(22ページ参照)。アドヒアラン スが不良になると薬剤の血中濃度が維持できず、ウイルス増殖が 十分に抑制されなくなり、耐性ウイルス出現が加速されることとなる (図3)。そのほか、表3に示したような点に注意を払う必要がある。

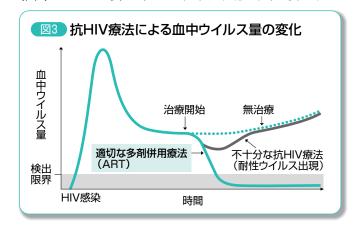


表3 抗HIV療法の目標

抗HIV療法の目標

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

目標達成のために

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

● 治療戦略のあらまし ●

●治療開始時期

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

●治療開始前の薬剤耐性検査

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

●初回治療レジメンの選択

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

●アドヒアランスの維持

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

●長期継続可能な治療法の選択

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

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

抗HIV療法をいつ開始するか

抗HIV療法(ART)が始まった当初は、可能な限り早期 の治療開始が推奨されたが、その後煩雑な服薬や副作用 がアドヒアランスの障害となることが明らかとなり、2001年以 降は治療開始を遅らせる傾向となった。しかし近年、大規 模長期間観察コホート試験で①CD4陽性リンパ球数を高 く維持できる、②HIV増殖により発症・増悪する可能性のあ る心血管疾患や腎・肝疾患のリスクを減らせる、③CD4陽 性リンパ球数が高くても発症する可能性のあるHIV関連疾 患のリスクを減らせるなど、早期治療が予後をより改善する との知見が示され、飲みやすく、副作用も少ない薬剤が増 えたことなどの理由から、年々治療開始が早期化されている。 一方、治療効果はアドヒアランスに大きく影響を受ける(22 ページ参照)。したがって、治療に伴う副作用その他のリス ク、QOLなどについて医療者と患者が十分に検討し、十分

な服薬準備を行った上で治療を開始する必要がある。

治療開始基準●

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

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

治療開始の早期化による一定のリスク(副作用による QOL低下、薬剤耐性出現など)が懸念されるが、治療開始 を遅らせることによる予後の悪化がより強く懸念される。ま た近年のARTは安全性、効果に優れ、アドヒアランス維持 が容易となり、早期からのウイルス抑制でHIV感染による合 併症を減らし、生命予後などを改善できることなどから、治 療延期と比して早期の治療開始で得られる利益がデメリッ ト(逸失利益)を上回ると考えられてきている。また近年、治 療によるウイルス抑制で、HIVの二次感染が抑えられると の報告(8ページHPTN 052参照)があったが、ART中で

表4 未治療患者に対する抗HIV療法の開始基準

(CD4陽性リンパ球数の単位:/mm3)

	(〇〇十陽江ランバ外数の羊位:/川川)
状態	抗HIV療法開始の推奨度
AIDS発症(HIV関連認知症を含む) CD4<350	直ちに治療開始 ⁵⁾
神経学的合併症	直ちに治療開始
CD4が350~500	治療開始を強く推奨5)
CD4>500	治療開始を推奨
妊婦 ¹⁾ 、HIV腎症、HBV重複感染者 ²⁾	治療開始を強く推奨
急速なCD4数減少(例えば年間100を超えるCD4数減少)	治療開始を強く推奨
HCV重複感染者 ³⁾	治療開始を推奨
高ウイルス量(例えばHIV RNA 100,000コピー/mLを超える患者)	治療開始を推奨
急性HIV感染症/HIV感染早期 ⁴⁾	治療開始を推奨
性的パートナーへのHIVの 二次感染(伝播)リスクを有する患者	効果的な抗HIV療法はHIV感染者から性的パートナーへのHIV 感染を予防することが示されているので、なんらかの二次感染 リスクを有する患者には抗HIV療法が勧められるべきである

- 1) 妊婦に対する抗HIV療法については、31~32ページを参照。
- 2) HBV重複感染患者に対する抗HIV療法については、26ページを参照。
- 3) HCV重複感染患者に対する抗HIV療法については、27ページを参照。
- 4) 急性HIV感染症/HIV感染早期の抗HIV療法については、11ページを参照。
- 5) 日和見感染症合併時については11ページ参照。
- 注)HIV患者の治療における経済的負担軽減のための社会資源として「重度心身障害者医療費助成制度」と「障害者自立支援医療制度」とがある。これらの制度の利 用のためには身体障害者手帳(免疫機能障害)を取得する必要があり、その手帳の等級により助成の範囲や受けられるサービスの内容が異なる。また、治療開始時 のCD4陽性リンパ球数の値によっては助成制度が適用されない場合もある。医療費助成制度については37ページを参照。

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

なお、ARTは、治療を受ける意思と能力を有する患者 に対して開始すべきである。治療開始の時期については 上記の原則を踏まえたうえで、臨床・心理・社会的要因に 基づき個々に判断すべきである。

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

● 急性HIV感染症/HIV感染早期の治療開始 ●

急性HIV感染症の治療開始は、理論的には急性期症 状の緩和、ウイルスセットポイントを下げることによる疾患進行 の遅延化、ウイルスリザーバーのサイズ縮小、ウイルス増殖 の抑制による薬剤耐性変異株出現の抑制、免疫機能の温 存などのベネフィットが示されている。また、感染早期はウイ ルス量が多いので、治療をすることによりこの期間における 二次感染リスクを大きく減少させることが期待される。一方で薬物毒性、耐性の発現、厳格なアドヒアランスによる治療継続というストレス、QOLに影響する副作用などのリスクも存在する。急性HIV感染症を診断した場合に直ちに治療を開始すべきか否かについては、まだデータが少なく明確ではないが、専門家に相談しながら治療することが望ましい。

● 日和見感染症合併時の抗HIV療法開始時期 ●

●どちらの治療から開始するか

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

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

治療法がない場合は、抗HIV療法によりアウトカム改善が見込めるので可能な限り早く抗HIV療法を開始すべきである。

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

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

● 免疫再構築症候群 ●

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

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

抗HIV療法をどう行うか

●3剤以上を併用する多剤併用療法(ART)●

HIV感染症の治療では、抗HIV薬3剤以上を併用した強 力な多剤併用療法 (ART)を行う。初回治療では、NNRTI +NRTI、PI+NRTIあるいはINSTI+NRTIのいずれかの 組合せを選択する。初回治療患者に推奨されるARTの組 合せを表5に、日本で現在承認されている抗HIV薬を表6に 示す。

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

表5 初回療法として推奨されるARTと1日投与剤数

- ●キードラッグ(NNRTI、PIもしくはINSTI)とバックボーン(2-NRTI)から1つずつ選択する。 各薬剤の() 内の数字は標準的な1日投与剤数(配合剤がある場合はそれを用いた数を記載)であり、必要に応じて増減を検討する。 ABC/3TCについてはエブジコム®(1日1錠)、TDF/FTCについてはツルバダ®(1日1錠)といった配合剤を用いると、服薬剤数を減らすことができる。
- ●治療開始に関する患者の考え、アドヒアランス、服薬剤数・服薬頻度・食事などの条件、HIV感染症の重症度、副 作用、合併症、妊娠、薬物相互作用、コストなどを考慮し、個々の患者に応じて選択する。
- ●妊産婦に対する抗HIV療法については31ページ参照。

QD:1日1回投与、BID:1日2回投与 アルファベット順、/(スラッシュ):配合剤 ()内は1日服用剤数

推奨される組合せ

1)治療前の血中ウイルス量やCD4陽性リンパ球数に拘わらず 推奨されるレジメン

ベース	キードラッグ	バックボーン	服薬回数(錠数)
NNRTIベース	EFV ¹⁾	+TDF/FTC*	[QD] (2 or 4)
PIベース	ATV ²⁾ +RTV	+TDF/FTC*	[QD] (4)
PIN-X	DRV ³⁾ +RTV	+TDF/FTC*	[QD] (3)
	DTG	+ABC/3TC*	[QD] (2)
INICTIAL 7	DTG	+TDF/FTC*	[QD] (2)
INSTIベース	EVG/COBI	/TDF/FTC	[QD] (1)
	RAL	+TDF/FTC*	[BID] (3)

2) 治療前の血中ウイルス量<100.000コピー/mLの場合のみに 推奨されるレジメン

NINIDTI & 7	EFV	+ABC/3TC*	[QD] (2 or 4)
NNRTIベース	RPV	+TDF/FTC*	[QD] (2)
PIベース	ATV ²⁾ +RTV	+ABC/3TC*	[QD] (4)

代替の組合せ

1) 臨床試験データが少ない組合せ

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

PIベース	DRV ³⁾ +RTV	+ABC/3TC*	[QD] (3)
INSTIベース	RAL	+ABC/3TC*	[BID] (3)

2) 劣る可能性のある組合せ

効果的で忍容性はあるが、推奨される組合せに比較して劣る可能性があるレジメン。 しかし、ある患者群では好ましい組合せとなる可能性がある。

PIベース	LPV/RTV	+ABC/3TC*	[QD or BID] (5)
PINEX	LP V/HIV	+TDF/FTC*	[QD or BID] (5)

(NNRTI)

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

·2NRTIと組合せた場合、HIVRNA>100.000コピー/mL またはCD4<200の患者においてはEFVよりもウイルス学 的失敗が多いため、HIV RNA<100.000コピー/mLおよ びCD4>200の患者にのみ推奨される

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

(PI)

ATV+RTV:

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

DRV+RTV:

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

I PV/RTV:

妊婦では[QD]は推奨されない。

(INSTI)

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

・血清クレアチニンが上昇し、クレアチニンクリアランスが低 下することがある。

EVG/COBI/TDF/FTC:

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

・COBIはCYP3A4阻害薬である。したがって、CYP3Aによる 代謝を受ける薬剤と併用した場合にはそれらの血中濃度を上 昇させる可能性がある。

・他の抗HIV薬や腎毒性を有する薬剤とは併用すべきではない。

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

(NRTI)

ABC:

・HLA-B*5701を有する患者には使用すべきでない。

・心血管系疾患のリスクの高い患者では注意して使用する。 ・HIV RNA≥100,000コピー/mLの患者では、ABC/3TC よりもTDF/FTCの方が、ATV+RTVまたはEFVとの組合 せでウイルス抑制効果が高いとの報告がある。

TDF:

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

TDF/FTC:

・慢性B型肝炎(HBV)を合併している患者に効果がある。

1) EFV: 600mg錠の場合は1T、200mg錠の場合は3T 2) ATV: RTV併用時は150mgカプセル2C

3) DRV: QDで投与する場合は、800mg錠1T * FTCと3TCは互いに変更可能

●キードラッグに関する新しい知見

<DTG>

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

●TDFおよびABCが禁忌である場合

例えば、腎疾患患者でHLAB*5701を有するか心血管系 のリスクが高いなど、バックボーンのTDFおよびABCの両剤 が禁忌である場合に限り、PIとNNRTIまたはINSTIによる 組合せ(LPV+RTV+EFV、DRV+RTV+RAL、LPV +RTV+RAL、ブーストしないATV+RAL)、PIとCCR5 阻害薬による組合せ(DRV+RTV+MVC)、あるいはPIと 1-NRTIの組合せも推奨される。

●バックボーンについて

<ABC/3TC>

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

<TDF/FTC>

TDFでは長期投与で腎機能が悪化する場合や骨密度が 低下する場合があり、特に腎障害リスクの高い合併症(糖尿 病等)や併用薬のある患者、高齢者では注意が必要である。

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

表6 日本で承認されている抗HIV薬(2014年11月現在)

一般名	略号	製品名		
NRTI				
ジドブジン	AZT (ZDV)	レトロビル		
ジダノシン	ddl	ヴァイデックス/ ヴァイデックスEC		
ラミブジン	зтс	エピビル		
サニルブジン	d4T	ゼリット		
ジドブジン・ ラミブジン配合剤	AZT/3TC	コンビビル		
アバカビル	ABC	ザイアジェン		
アバカビル・ ラミブジン配合剤	ABC/3TC	エプジコム		
テノホビル	TDF	ビリアード		
エムトリシタビン	FTC	エムトリバ		
テノホビル・ エムトリシタビン配合剤	TDF/FTC	ツルバダ		
	NNRTI			
ネビラピン	NVP	ビラミューン		
エファビレンツ	EFV	ストックリン		
エトラビリン	ETR	インテレンス		
リルピビリン	RPV	エジュラント		

一般名	略号	製品名		
Pl				
インジナビル	IDV	クリキシバン		
サキナビル	sqv	インビラーゼ		
リトナビル	RTV	ノービア		
ネルフィナビル	NFV	ビラセプト		
ロピナビル・ リトナビル配合剤	LPV/RTV	カレトラ		
アタザナビル	ATV	レイアタッツ		
ホスアンプレナビル	FPV	レクシヴァ		
ダルナビル	DRV	プリジスタ プリジスタナイーブ		
インテグラーゼ阻害薬(INSTI)				
ドルテグラビル	DTG	テビケイ		
ラルテグラビル	RAL	アイセントレス		
II	NSTI/NRTI配合剤			
エルビテグラビル・ コビシスタット・ テノホビル・ エムトリシタビン配合剤	EVG/COBI/ TDF/FTC	スタリビルド配合錠		
侵入阻害薬(CCR5阻害薬)				
マラビロク	MVC	シーエルセントリ*		
*木刻の適応はCCR5指向性HIV.1属染症であり、選択にあたっては指向性				

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

表7 初回療法に推奨されている抗HIV薬の利点と欠点

系 統	抗HIV薬	利 点	欠 点
	ABC/3TC (エブジコム錠)	●1日1回投与●食事に関係なく服用できる●腎毒性がない	 ●血中ウイルス量>100,000コピー/mLの患者に対し、EFVまたはATV+RTVと併用においてTDF/FTCと比較しウイルス学的効果が劣った(ACTG5202)。この違いはDTGとの併用ではみられなかった ●使用前にHLAB*5701の検査が必要である ●HLAB*5701を有する患者では過敏反応が発現する可能性がある ● ABCの使用と心血管系イベントの発現との関連が認められた試験があるが、すべての試験においてではない
NRTI	TDF/FTC (ツルバダ錠) または TDF+3TC	●血中ウイルス量>100,000コピー/mLの患者に対し、EFVまたはATV +RTVとの組合せでABC/3TCと 比較しウイルス学的効果が高かった ●HBVに対する活性があり、HIV/HBVの 重複感染患者に対して推奨されている ●食事に関係なく服用できる ●TDF/FTCは配合剤である ●1日1回投与	 ●腎障害を発現する可能性がある ●骨密度が低下する可能性がある ●相互作用: LPV/RTV、ATV、DRV+RTVによりTDFの血中濃度・AUCが上昇する(腎障害等のTDF副作用の増強に注意が必要)
	EFV	治療前の血中ウイルス量に拘らず ウイルス学的効果が保たれる1日1回投与長期の臨床使用実績がある	 短期および長期の精神神経系の副作用(うつ病および自殺傾向など)がある ヒト以外の霊長類で催奇形が認められているので、妊娠の予定がある、および避妊をしていない女性では使用を避ける 脂質異常症 Plよりも治療失敗時の薬剤耐性リスクが高い 発疹 CYP450による薬物相互作用の可能性がある 空腹時に服用すべきである(食物は薬物の吸収および中枢神経系毒性を増加させるため)
NNRTI	RPV	●1日1回投与 ●EFVと比較して、 ・精神神経系の副作用による投与中止が少ない ・脂質への影響や発疹が少ない ・錠剤が小さい	 ●血中ウイルス量>100,000コピー/mLまたはCD4<200の患者では、ウイルス学的失敗率が高いため、推奨されない ●EFV+NRTI 2剤のレジメンと比較して、ウイルス学的失敗時におけるNNRTI、TDF、3TCに関連する変異が多くみられる ●CYP450による薬物相互作用の可能性がある ●服用は食事中または食直後 ●十分な吸収のために酸が必要である ●PPIとの併用は禁忌 ●H₂受容体拮抗薬または制酸薬との併用には注意が必要である ●RPVに関連したうつ病が報告されている ● Torsades de Pointesのリスクが知られている薬剤と併用する際には注意が必要
PI	ATV + RTV	● 1日1回投与● NNRTI、EVGおよびRALよりも薬剤耐性を獲得しにくい● RTVでブーストしたPIでは治療失敗の場合でも耐性変異の発現頻度が比較的少ない	●よく間接高ビリルビン血症を引き起こし、それによって黄疸が発現することがある ●服用は食事中または食直後 ●吸収は食事や胃内酸度に影響を受ける ●腎結石、胆石症、腎毒性 ●消化器症状がある ●CYP3A4阻害薬および基質—薬物相互作用の可能性がある
	DRV* + RTV	 ● 1日1回投与 ● NNRTI、EVGおよびRALよりも薬剤耐性を獲得しにくい ● RTVでブーストしたPIでは治療失敗の場合でも耐性変異の発現は比較的頻度が少ない 	●発疹●服薬は食事中または食直後●消化器症状がある●CYP3A4阻害薬および基質—薬物相互作用の可能性がある

* プリジスタナイーブ錠

系 統	抗HIV薬	利 点	欠 点
ΡI	LPV/RTV (カレトラ錠)	●RTVとの配合剤である唯一のPI RTVの摂取し忘れを防止できる●食事に関係なく服用できる● 1日1回または2回投与	 ●1日あたりRTVの投与量が200mg ●妊婦では1日1回投与は推奨されない ●累積使用によって心筋梗塞のリスクが高くなる ●PRおよびQT間隔の延長が報告されているため、心臓伝導障害のリスクのある患者または同様の作用がある他の薬剤を投与している患者に対しては、注意のうえ使用する ●腎毒性の可能性がある ●CYP3A4阻害薬および基質—薬物相互作用の可能性がある
DTG		●1日1回投与 ●DTGを含む療法は、主に薬剤の中止が少ないため、EFVまたはDRV+RTVを含むレジメンよりもウイルス学的抑制率が高い ●EVGまたはRALよりも薬剤耐性を獲得しにくい可能性がある ●TDF/FTCまたはABC/3TCのいずれとの併用でも、血中ウイルス量に拘らずウイルス学的効果を示した ●RALおよびEVG耐性ウイルスに対しては倍量(1日50mg2回)が効果的である ●食事に関係なく服用できる ●CYP3A4相互作用がない	 ●クレアチニンの尿細管分泌を阻害し、クレアチニンクリアランスを低下させる ●多価カチオンを含む製剤(AI+++、Ca++またはMg++を含む制酸薬または補助食品、あるいはミネラルを含む総合ビタミン錠剤など)と同時投与すると、DTGの血中濃度が低下する可能性がある ●UGT基質—薬物相互作用の可能性がある
	RAL	● INSTIのなかで市販後実績が最も長い● 食事に関係なく服用できる● CYP3A4相互作用がない	 ● 1日2回投与 ● ブーストしたPIまたはDTGを含むレジメンよりも薬剤耐性を獲得しやすい可能性がある ● クレアチンキナーゼ上昇、横紋筋融解症およびミオパチーが報告されている ● まれではあるが、重篤な皮膚反応 (スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症を含む)、発疹を伴う全身性過敏反応、全身症状が報告されている ● 金属を含む制酸薬はRALの血中濃度を低下させる可能性がある。RALは、AI+++および/またはMg++を含む制酸薬との同時投与は推奨されず、CaCO3を含む制酸薬との同時投与は推奨されず、CaCO3を含む制酸薬との同時投与は可能である。 ● UGT基質 — 薬物相互作用の可能性がある
INSTI/ NRTI	EVG/COBI/ TDF/FTC (スタリビルド 配合錠)	●1日1回1錠投与 ●EFV/TDF/FTCおよびATV/r+ TDF/FTCに対して非劣性である	●治療前のクレアチニンクリアランス70mL/min以上の患者のみに推奨され、クレアチニンクリアランスが50mL/min未満に低下した場合には治療を中止すべきである。 ●COBIはCYP3A4阻害薬であるので、CYP3Aで代謝される薬剤と相互作用を起こす ●多価カチオン(Al+++、Ca++またはMg++など)を含む制酸薬を同時投与すると、EVGの血中濃度を低下させる可能性がある ●COBIはクレアチニンの尿細管分泌活性を阻害し、クレアチニンクリアランスを低下させる可能性がある ●腎障害を発症または悪化させる可能性がある ●ブーストしたPIまたはDTGを含むレジメンよりも薬剤耐性を獲得しやすい可能性がある ●服用は食事中または食直後

表8 原則として推奨されない抗HIV療法

	推奨されない理由
推奨されない抗HIV療法	
NRTIの単剤または2剤併用療法	●急速な耐性獲得 ●3剤以上の抗HIV薬併用と比べて抗HIV活性が劣る
ABC+AZT+3TCまたは場合によりTDF+AZT/ 3TCを除く3-NRTI	●TDF+ABC/3TCまたはTDF+ddl+3TCを含む3-NRTIを未治療患者に初回治療として使用した場合、ウイルス学的効果が早期に失われる率が高い ●他の3-NRTIは評価されていない
抗HIV療法の一部として推奨されない薬剤または組合せ	
d4T+ddl (19ページ参照)	●副作用の発現頻度が高い一末梢神経障害、膵炎、高乳酸血症●妊婦で、脂肪肝、場合によっては膵炎を伴い、致命的となる重篤な乳酸アシドーシスが報告されている
TDF+ddI	●血中ddl濃度上昇による重篤なddl関連毒性●免疫学的失敗および/またはCD4数減少の可能性●高頻度の早期ウイルス学的失敗とその際の早期の耐性変異出現
EVG/COBI/TDF/FTC+その他の抗HIV薬	●NNRTI、PI、MVCとの薬物相互作用の可能性あるが、それらの併用薬の至適 投与量は確立されていない
AZT+d4T	●代謝経路が拮抗しあう
FTC+3TC	●耐性プロフィールが近似●併用効果なし
ZDV/3TC	●骨髄抑制、胃腸毒性およびミトコンドリア毒性(脂肪組織萎縮、乳酸性アシトーシスおよび肝脂肪症など)、骨格筋疾患および心筋症が強い
ブーストしないATV	●ブーストしたATVよりも効果が低い
RTVを併用しないDRV、SQV	●経口バイオアベイラビリティが低い
ブーストしない FPV または FPV+RTV	●ブーストしないFPVベースのレジメンでウイルス学的失敗が生じた場合、 DRVに対する薬剤耐性をもたらす変異を生じる可能性がある●ブーストしたFPVは、他のPIと比較して臨床試験データが少ない
SQV+RTV	●錠剤の負荷 ●QTおよびPR延長を引き起こす可能性があるため、治療前後に心電図による 観察が必要である
ATV+IDV	●高ビリルビン血症
妊娠第一期および妊娠可能な女性に対するEFV*	●ヒト以外の霊長類で催奇形性が認められている
CD4>250/mm ³ の成人女性またはCD4>400/mm ³ の成人男性におけるNVPによる治療開始	●症候性の肝障害の発現率が高い
NNRTI 2剤併用	●EFVとNVPを併用すると、併用しない場合に比べ副作用の発現頻度が高い ●EFV、NVPはETRの血中濃度を下げる可能性がある
(RTVを併用しないPI) + ETR	●ETRはPIの代謝を促進する可能性があり、至適投与量はまだ確立されていない
NVP	●重大かつ致命的になる可能性のある毒性(肝イベント、重篤な発疹、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN))と関連する●EFVとの比較試験で非劣性基準を満たさなかった
ATV+RTV + ETR FPV+RTV + ETR	●ETRはこれらのPIの代謝を促進する可能性があり、至適投与量はまだ確立されていない
MVC	●治療開始前にCCR5指向性を検査する必要がある ●他の推奨レジメンと比較してウイルス学的利点がない ●1日2回投与が必要である

● 1日1回療法●

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

1日1回投与が可能な薬剤の増加に伴い、1日1回投与 のARTの組合せも増えた。また、合剤の開発が服薬剤数 の軽減に貢献している。1日1回1錠のレジメンである EVG/COBI/TDF/FTC配合剤や、1日1回1錠のNRTI配 合剤(ABC/3TC、TDF/FTC)と1日1回のキードラッグ(EFV、 ATV+RTV、DRV+RTV、DTG、RPV、LPV/RTV)との 組合せは、1日の服薬剤数が1~5剤と少なく、服薬が容易で ある。これらの1日1回投与ARTは、アドヒアランスを向上させ るだけでなく、患者のQOLにも好影響を与えることが予想さ

なお、1日1回の服薬を完全に忘れた場合、次の服薬までの 時間が長く、抗ウイルス効果が失われ、耐性が発現するなど のリスクが懸念されるため、服薬指導は従来以上に重要となる。

表9 1日1回投与が可能な抗HIV薬(2014年11月現在)

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

^{*} 錠剤は1日2回投与

● 薬物相互作用●

抗HIV薬の選択に当たっては、起こりうる薬物相互作用 について考慮する必要がある。相互作用(併用禁忌、併用 注意)に関しては、各薬剤の添付文書を参照のうえ、相互 作用を起こす可能性の最も低い組合せを選ぶ。PI、NNRTI、 CCR5阻害薬は、肝でチトクロームP450(CYP)による代謝 を受け、INSTI配合剤のEVGもCYP3A酵素による代謝を 受ける。よって、CYPで代謝される抗HIV薬やその他の薬 剤との相互作用に注意が必要である。

一方、NRTI、DTG、RAL、融合阻害薬(FI)は、CYPによ

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

薬物相互作用については、以下のホームページが詳しい。

- ●抗HIV薬の血中濃度に関する臨床研究(厚生労働科学研究「薬物耐性HIV発生動向のための検査方法・調査確立に関する研究」 分担研究者 桒原 健: 国立病院機構南京都病院薬剤科) "抗HIV薬の相互作用" http://www.psaj.com/interaction.php
- ●中四国エイズセンター "飲み合わせチェック" http://www.aids-chushi.or.jp/care/press/index.html

● 抗HIV薬の主な副作用 ●

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

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

■肝機能障害

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

■ 腎機能障害

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

■心血管疾患

心血管疾患はHIV感染患者の主要な死亡原因の一つであ る。ウイルス血症と血管内皮機能不全や炎症との関連を示す データ、SMART試験で示された治療中断に伴う心血管イベン トリスク上昇、心血管疾患とCD4陽性リンパ球減少との関連性 などから考えて、ARTによるHIV増殖の早期コントロールは心 血管疾患リスクを抑制する戦略として有用と考えられている。

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

■ 精神神経系症状

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

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

RPVはEFVと比べると、うつによる投与中止に関しては 同等であるものの、めまいや異常な夢による投与中止が少 ない。

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

■ 高血糖・糖尿病(PI)

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

■脂肪代謝異常

(1)脂質異常症

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

(2)リポジストロフィー

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

■ 骨壊死・骨減少症・骨粗鬆症

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

■ 乳酸アシドーシス・脂肪肝・ギラン-バレー症候群様症状(NRTI)

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

■ 発疹

発疹(薬疹)はNNRTIで最も多くみられる。ほとんどは 軽度から中等度で、投与開始後2~3週間以内に起きる。

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

NRTIではABCによる過敏反応の一症状として発疹が出現 する。ABCによる過敏反応はヒト組織適合抗原HLAB*5701 と関連があることが報告されている。HLAB*5701陽性率には 人種差があることが知られており(米国白人:~8%1)、日本人: 0.1%²⁾)、ABCによる過敏反応の発現率も人種によって異なる(米 国白人主体の臨床試験:約8% $(2\sim9\%)^3$ 、日本人:1.3% 4)。 インテグラーゼ阻害薬のRALでは、海外の市販後調査で

スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症を含む 重篤な皮膚反応が報告されている。

■横紋筋融解症、ミオパチー

インテグラーゼ阻害薬のRALでは、横紋筋融解症、ミオパ チーがみられることがあるが因果関係は明らかでない。クレア チンキナーゼ上昇に注意が必要である。

■ 出血傾向(PI)

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

- 1) Nolan D et al.: J HIV Ther 8(2), 36-41, 2003
- 2) Tanaka H et al.: Clini Transpl, 139-144, 1996
- 3) ABC, 3TC/ABC 米国添付文書
- 4) Gatanaga H et al.: Pharmacogenomics 9(2), 207-214, 2008
- 注) 血清乳酸値2~5 mmol/L (18~45 mg/dL) なら慎重に観察も可、 >5mmol/L(>45mg/dL)ならすべての抗HIV薬の投与中止を考慮する。

●副作用による治療変更 ●

効果の得られている治療法を代替療法に変更するには 慎重を要し、変更によって得られる利益が不利益(代替療 法による副作用、抗ウイルス作用の低下等)を上回る可能性 がある場合にのみ行うべきである。治療法を切り替える際の 基本的な原則は、ウイルス抑制を維持することである。治療 法切り替えの前には、その患者の治療歴のすべて―過去 のウイルス学的反応、薬剤耐性検査の結果一ウイルス指向 性(MVCを検討する場合)、HLAB*5701の状態(ABCを 検討する場合)、共存疾患、過去のアドヒアランス、併用薬 剤/補助食品およびそれらの薬物相互作用、ならびに過去 の薬剤不耐容性をチェックすることが重要である。

効果が不十分な場合

● 治療失敗の定義 ●

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

(1)ウイルス学的失敗

ウイルス増殖の抑制(血中ウイルス量<200コピー/mL)に 到達・維持できない状態を指す注)。ウイルス学的失敗には、 以下の2つがある。

- ●不完全なウイルス学的反応:治療開始後24週経っても定 常的に測定感度以下にならず、2回連続して血中ウイルス 量>200コピー/mLが検出された場合。
- ●ウイルス学的リバウンド:ウイルス血症抑制後に血中ウイ ルス量が検出された場合(>200 コピー/mL、2回連続)。

(2)免疫学的失敗

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

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

● 治療失敗時の評価 ●

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

●過去の治療歴・背景の評価項目: HIV RNA量、CD4陽 性リンパ球数の経時変化、HIV関連の臨床イベントの発現、 それまでの抗HIV療法(ART)の内容、過去の薬剤耐性 検査結果、服薬行動(アドヒアランス、服薬回数、食事の影 響)、治療に対する忍容性、併用治療(薬物相互作用の問 題)、併存疾患(薬物依存を含む)

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

● 治療失敗への対処 ●

(1) ウイルス学的失敗への対処

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

注意が必要である。連続しないブリップ(多くの場合<400コ ピー/mL)は測定誤差の可能性があり、また通常はウイルス 学的失敗に関連しない。しかし高レベルのウイルスリバウンド や頻回なウイルス血症はウイルス学的失敗の可能性が高い。 ウイルス学的失敗の状況に応じ、以下のような対処が考 えられるが、専門医に助言を求めるべきである。

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

を考慮すべきである。

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

- 3)繰り返しウイルスが検出され(>1,000コピー/mL)現 治療薬に耐性がある場合: 治療のゴールは検出限界以 下までのウイルス再抑制と更なる耐性変異出現の防止 であり、早期に治療変更を検討し、耐性変異誘導のリス クを最小化する。新しいレジメンには薬剤投与歴、耐性 検査結果に基づき、高い感受性を示す薬剤を2つ以上 含むARTに変更するべきである。新規作用機序の薬剤 も考慮する。
- 4)多数のレジメンによる治療歴があり薬剤耐性がある場合: 治療のゴールはウイルス量を検出限界以下に抑制し、更 なる耐性獲得を防ぐことである。新規作用機序を含むレ ジメンを考慮する。ウイルス血症の検出限界以下への 減少が達成できない場合は、ゴールは免疫機能の保持 と臨床的進行の抑制となる。部分的なウイルス抑制で も臨床的ベネフィットはあり得るが、更なる耐性変異を 引き起こさないよう注意が必要である。
- 5) 多数のレジメンによる治療歴および多彩な薬剤耐性が ある場合:高い抑制活性を有する2~3の薬剤を含むし ジメンを組むことは困難で、状況によってはレジメンを 変更せずに経過観察するのが適切なこともある。ウイル ス血症が持続しCD4陽性リンパ球数上昇がみられなく ても治療継続により疾患の進行リスクを減弱できる可 能性や、HIV RNA<1~2万コピー/mLの維持により免

- 疫学的、臨床的ベネフィットが得られる可能性もある。一 般的に、感受性を示す薬剤を一つだけ追加することは、 短期間で耐性が発現するリスクを有するため推奨され ない。しかし病態が進展しており(CD4陽性リンパ球数 <100/mm³)薬剤選択肢が限られた患者では、一時的 なウイルス量減少やCD4陽性リンパ球数増加であって も急激な臨床的進行を抑制する可能性がある。このよう な患者の治療の際には、専門家への相談が勧められる。
- 6) 前治療があり耐性が疑われるが限られた情報しかない 場合:一つの戦略として、直近のレジメンを再開し、次 のレジメンの選択のために2~4週以内に薬剤耐性を 評価するという方法もある。治療歴から考えて効果が期 待される2、3種類の薬剤の併用を開始しても良い。
- 7) 承認薬剤ではレジメンが組めない場合:複数の薬剤耐 性があるため効果的なウイルス抑制レジメンが組めな い場合は、患者を治験薬の臨床試験に組み込むことを 検討するか、使用可能な治験薬をもっている可能性の ある製薬会社に連絡することを検討すべきである。

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

(2)免疫学的失敗への対処

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

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

薬物血中濃度モニタリング(TDM) [参考]

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

アドヒアランスが治療の決め手

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

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

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

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

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

表10 アドヒアランスの維持

1. 処方に関して

予想される副作用と対処をあらかじめ説明し、副作用が出現した場合は適切に対処する

服薬と食事の条件を単純なものにする(例えば食前服用や食後服用が混在しないようにする)

薬物相互作用に注意する

可能な限り、服薬回数、錠数の少ない処方にする

2. 患者に対して

患者が理解し、受け入れられる服薬計画をたてる

治療の意義・目標とアドヒアランスの重要性を説明し理解を得る

最初の処方箋を書く前に、患者が服薬のできる環境を整える時間を設ける

家族や友人の支援を求める

患者の食事時間、日々のスケジュール、予想される副作用を考慮して処方する

3. 医療者に関して

患者との信頼関係を確立する

患者にとって良い相談相手、教育者、情報源となり、継続的な援助と観察を行う

医療者が休暇中などにも患者の問題に対して対応できるよう連絡体制を整える

アドヒアランスの状況を観察し、維持が困難な場合は、来院回数を増やす、家族・友人の支援を求める 医療者チームの中の専門職を紹介するなどの対策をとる

新たな疾患(うつ状態、肝臓病、衰弱、薬物依存など)が出現した場合にアドヒアランスへの影響を考慮し、 対処する

医師、看護師、薬剤師、カウンセラー、ソーシャルワーカーなどがチームとなり、アドヒアランスを維持 するための対策を考え、互いに患者と密接に連絡を取りながら支援を行う

アドヒアランスの維持について定期的に系統的な評価を行い、問題が生じた際には改善策を講ずる

抗HIV薬に対する耐性と薬剤耐性検査

●薬剤耐性とは何か ●

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

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

● 薬剤耐性検査の種類●

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

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

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

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

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

●薬剤耐性検査をいつ行うか ●

● DHHSガイドラインにおける薬剤耐性検査の実施の推奨 DHHSガイドラインでは、表11に示す時期に薬剤耐性検 査の実施を推奨している。ART開始や治療変更を考慮す るときのみならず、急性HIV感染症で治療を延期する場合も、 早期の検査実施を推奨している。これは治療待機中に野 生株が優勢となり、感染した耐性株が検出限界以下に減少 する可能性があるので、耐性ウイルスが検出可能なできるだ け早期に耐性検査を実施し、その結果をその後の治療開 始に活用すべきとの考えである。妊婦では全例に対し治療 開始前の耐性検査実施が推奨されている。なお、我が国で は抗HIV薬の選択および再選択の目的で行った場合に、3ヶ 月に1度を限度に保険適応が認められている。

表11)推奨される薬剤耐性検査のタイミング(DHHSガイドライン)

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

(DHHSガイドライン. Jun. 12, 2014)

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

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

● 既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異 ●

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

薬品名										这	英転写	酵素に	こ起	こる変	異部位	ή								
ABC		65			74							1	15			184								
ddl		65			74																			
FTC		65														184								
ЗТС		65														184					_			
d4T	41	65	67	70															210 21	5 219				
TDF		65		70																	_			
AZT	41		67	70															210 21	5 219				
EFV								100	101	103	106	108			181		188	190				225		230
ETR						90	98	100	101		106		1	138 179	181			190						230
NVP								100	101	103	106	108			181		188	190						230
RPV								100	101				1	138 179	181		188				221		227	230

薬品名													プロ	テァ	7—†	ぜに	起こ	る 変	異語	邹位												
ATV±RTV	10		16	20	24		32	33	34	36	46		48	50	53	54	60	62		64	71	73				82	84	85	88		90	93
DRV+RTV		11				•	32	33				47		50		54							74	76			84			89		
FPV+RTV	10		-				32				46	47		50		54						73		76		82	84				90	
IDV+RTV	10			20	24		32			36	46					54					71	73		76	77	82	84				90	
LPV/RTV	10			20	24		32	33			46	47		50	53	54			63		71	73		76		82	84				90	
NFV	10					30				36	46										71				77	82	84		88		90	
SQV+RTV	10				24								48			54		62			71	73			77	82	84				90	

薬品名	エンベロープに起こる変異部位
MVC	コンセンサスなし

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

数字:主要変異 major mutation (最初に選択されやすい部位)

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

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

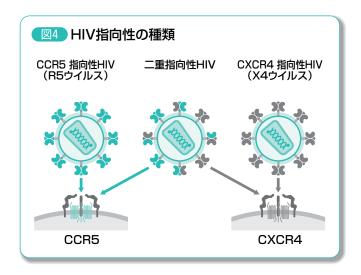
Wensing AM et al.: 2014 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: June/July 2014: Topics in HIV Medicine 22(3), 642-650, 2014 (https://www.iasusa.org/sites/default/files/tam/22-3-642.pdf)

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

HIV指向性検査

●HIVの指向性とは

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



●指向性検査の必要性

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

指向性検査の種類

指向性検査では、薬剤耐性検査と同様にphenotype検 査とgenotype検査の2種が実施されている。両検査の比 較では、X4ウイルスに対して特異性は同等であるが、感度 はgenotype検査の方が劣る。しかし、MVCの効果判定 予測では、両検査の有用性は同等であるという。 Genotype検査については、「HIV薬剤耐性検査ガイドライ ン」(http://www.hiv-resistance.jp/research04.htm) などを参照されたい。

治療に注意すべき患者グループ

● 肝炎ウイルス重複感染 ●

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

NRTI、NNRTIおよびPIによる治療では肝毒性発現の 危険性があるので、ART開始1ヶ月後と、その後3ヶ月ごとに 血清トランスアミナーゼのモニタリングを行うべきである。肝 酵素の軽~中等度の変動は慢性HCV感染患者でしばし ばみられるので、明らかな肝疾患進行の兆候がなければ治 療を中断する必要はない。著明な肝酵素上昇(基準値上 限の5倍以上)を認めた場合は、直ちに肝機能異常の状況 を注意深く評価し、他の原因(急性HAVまたはHBV感染症、 肝胆汁性疾患あるいはアルコール性肝炎など)の評価を併 せて行う。この場合、短期間のARTの中断が必要とされる

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

(1) HBV重複感染¹⁾

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

●HIV感染症とHBV感染症の相互作用

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

●重複感染患者の治療

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

重複感染者のHIV感染症の治療:

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

●重複感染患者の治療における抗ウイルス薬の選択に おける注意点

- 抗HBV薬を含むART導入の際は、抗HBV作用のある薬 の投与歴を確認する。
- 重複感染者に対しては、3TC、FTC、TDF及びエンテカビ ル(ETV)、アデホビル(ADV)のいずれについても単独投 与は行わない。これらの薬剤はHIV、HBV両者に抗ウイル ス効果を有するため、単独投与ではHIVあるいはHBVの 耐性を誘導する可能性がある。重複感染患者にB型慢性 肝炎の治療で3TC単独投与を行った場合のHBV耐性化 率は、投与開始2年後で約50%と報告されている²⁾。また、 ARTを受けていない重複感染患者にB型慢性肝炎の治 療でETVを投与した症例で、3TCおよびFTC耐性HIV (M184V)が誘導されたとの報告がある。

- HBVの治療が必要であるがTDFが使用できない場合は、 代替療法として望ましいARTにETVを併用する。それ以 外のレジメンとして3TCまたはFTCを含むARTにペグ化 インターフェロンアルファ(IFNα)またはADVを併用する。
- 3TC、FTC、TDFの投与中止・変更には注意が必要で ある。これらの抗HIV薬は抗HBV活性をも有するため、 投与中止によってHBVの再増殖が起こって重篤な肝細 胞障害を来たす可能性がある。上述の薬剤の投与中止 あるいは他剤への変更時には肝機能を注意深く観察す る必要がある。
- ・中止後も2種類の抗HBV薬が投与されることが望ましい。 必要に応じてETV、ADVの併用も検討すべきである。 ETVの投与を考慮する前に3TCに対するHBVの耐性 の有無を検討する。
- HBVの治療には成功しているが、HIV治療に失敗した場 合は、HBV治療に有効な薬剤は継続したまま他の抗HIV 薬を変更・追加する。

●重複感染者の治療における肝機能検査値異常

- 抗HBV薬を含んだARTを導入する前に、肝機能を評価 する。
- CD4陽性リンパ球数が大きく低下している症例にARTを 導入した場合、免疫再構築によりトランスアミナーゼが上昇 することがある。これは免疫応答能が改善して、HBV感染 肝細胞の破壊がHIV感染症治療前に比べてより強く起こ るからと考えられている。免疫再構築症候群は多くの場合 一過性である。トランスアミナーゼが基準値の5~10倍を超 える場合は治療の中止を考慮するとされているが、可能で あればARTを中止せずに対処する。
- 多くの抗HIV薬は肝毒性があるためトランスアミナーゼ上 昇が認められ、重複感染の治療時にはさらに頻度が高ま る。一般にALTが正常上限の5~10倍となれば被疑薬 を中止するが、トランスアミナーゼ上昇がHBeセロコンバ ージョンの予兆であることがあるので、投与中止決定の際 は十分検討する必要がある。

(2) HCV重複感染

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

●HIV感染とHCV感染の相互作用

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

重複感染者の治療

1) 重複感染者のHIV感染症の治療:

DHHSガイドラインでは、CD4陽性リンパ球数に拘らず、ま た肝硬変を有する患者も含め、HCV重複感染患者に対 して原則的にHIV感染症治療を直ちに開始することを 推奨している。ARTによる免疫能回復・保持、HIVによる 免疫活性化・炎症の抑制により肝疾患の進行を遅らせる 可能性があり、このようなメリットは抗HIV薬によって起こ るかも知れない肝毒性というデメリットを上回る。

なお、CD4陽性リンパ球数が500/mm³を超えるHIV感染症 未治療例に対しては、HCV感染症治療を完了後に、HIV感 染症の治療を開始することも考慮され得る。(HCV NS3/4A

表13 抗HIV薬とHCVプロテアーゼ阻害薬の併用可否

	テラプレ ビル	シメプレ ビル	ダクラス タスビル	アスナ プレビル	バニプレ ビル
TDF	Δ				
EFV	Δ	×	Δ		Δ
ETR	\triangle	\triangle			Δ
RPV	Δ				
NVP		\triangle			
ATV+RTV	Δ	△*	Δ	×*	×*
DRV+RTV	\triangle	\triangle	\triangle	×*	×*
FPV+RTV	Δ	△*	Δ	×*	×*
LPV/RTV	\triangle	△*	\triangle	×	×
IDV		Δ	Δ	×	×
SQV		\triangle	\triangle	×	×
NFV		Δ	Δ	×	×
RAL	Δ				

- ×:併用禁忌、△:併用注意(各抗HCV薬の添付文書より作表)
- *:当該HIVプロテアーゼ阻害薬またはRTVの少なくとも一方で×または△
- 注)詳細は各抗HCV薬の添付文書を参照し、必要に応じ専門家に相談すること

プロテアーゼ阻害薬のテラプレビル(TVR)は、genotype I型・ 高ウイルス量[5.0LogIU/mL以上]のC型慢性肝炎の治療 に対してPEG-IFN・リバビリン(RBV)との併用療法として 2011年9月、日本で承認された。また、HCVプロテアーゼ阳害 薬のシメプレビルが2013年9月に承認されその後ダクラスタス ビル、アスナプレビル、バニプレビルが承認されている。)

ARTの内容は12ページ表5に準ずるが、抗HIV薬による 肝毒性等副作用や薬物相互作用に注意が必要である(表 13参照)。肝疾患進行例(肝硬変または末期肝疾患)で はART開始に伴う肝毒性が強く現れる可能性が高い。

2) 重複感染者のHCV感染症の治療:

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

HCV重複感染例におけるHCV治療は、HCV単独感染の 標準ガイドライン3)に従って行われる。現在のHCV感染症の 治療の基本はPEG-IFN・リバビリン(RBV)併用療法であっ たが、PEG-IFNを含まない治療法も可能となった。PEG-IFNが 使えなかった症例や無効であった症例に試みる価値があるが、 まだ経験が少ないので慎重に行う。

●重複感染者の治療における注意点

- AZTとRBVの併用は貧血を起こすことが多いため、で きるだけ避ける。
- HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬とPEG-IFN・RBV の併用により貧血のリスクがさらに増大する可能性が あるため、AZTの併用療法との使用は避けること。
- PEG-IFNによる好中球減少やRBVによる貧血に対しては、 G-CSFやエリスロポエチン(保険適応外)の投与を考慮する。
- RBVはddIと併用するとddIの細胞内濃度を増大させて 膵炎や乳酸アシドーシスを起こす危険があるので、併用し てはならない。他のNRTIとの併用でもNRTIの細胞内濃 度が高くなることがあるので、同様の注意が必要である。
- 一部のNRTI及び全てのNNRTI、PIには肝毒性の危険性が あり、血清トランスアミナーゼのモニタリングが特に重要である。
- IFNとEFV、RPVの併用は精神神経系症状の増悪を きたすことがあるので、できれば避ける。
- TVRはCYP3A4を介して代謝される薬物との相互作 用に注意が必要であり、EVG/COBI/TDF/FTC、DRV/r、 FPV/r、LPV/rなどとの併用は勧められない。
- TVR·PEG-IFN·RBV併用療法では重篤な皮膚症状 が生じうるため、TVR・PEG-IFN・RBV併用療法を行 う際には皮膚科専門医と連携すること。

- 2) Marina N et al.: Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. Lancet Infect Dis 5, 374-382, 2005
- 3) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編「C型肝炎治療ガイドライン(第3.1版)2014年10月」日本肝臓学会ホームページ http://www.jsh.or.jp/

¹⁾ 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編「B型肝炎治療ガイドライン(第2版) 2014年6月」 日本肝臓学会ホームページ http://www.jsh.or.jp/

● 結核合併例 ●

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

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

●HIV感染者における結核治療

活動性結核があれば、直ちに治療を開始する必要がある。 HIV感染症に合併した結核の治療も、標準的な結核治療法 に準ずるが、治療期間が長くなることがある。標準的には、リ ファマイシン(リファンピシン[RFP]またはリファブチン[RBT])/ イソニコチン酸ヒドラジド(INH)/ピラジナミド(PZA)/エサン ブトール (EB) またはストレプトマイシン (SM) の4剤で2ヶ月治 療後、リファマイシン/INHで4ヶ月治療する。あるいはリファマ イシン/INH/EB(またはSM)の3剤で2ヶ月治療後、リファマイ シン/INHで7ヶ月治療する。

●薬物相互作用

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

●結核合併例に対する抗HIV療法の開始時期

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

●結核の免疫再構築症候群*(IRIS)

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

- *免疫再構築症候群については11ページ参照
- **RFP使用時はプレドニゾロン1.5mg/kgから、RFB使用時はプレドニゾロン 1.0mg/kg/dayから開始し、症状に合わせて漸減する。

表14 抗HIV薬と抗結核薬(RFP、RBT)の併用可否と投与量

抗HIV薬								NN	RTI		INS	STI	INSTI/ NRTI	CCR-5I		
抗結核薬 一般名	商品名	IDV	SQV +RTV	NFV	LPV/r	ATV+RTV ATV	FPV +RTV	DRV +RTV	EFV	NVP	ETR	RPV	DTG	RAL	EVG/COBI /TDF/FTC	MVC
リファンピシン (RFP)	リファジン ほか	×	×	×	×	×	×	×	△1)	△*	×	×	△12)**	△2)	×	△9),10)
リファブチン (RBT)	ミコブティン カプセル	△3)▲4)	_ 5)	△6) ▲4)	▲ 5)	▲5)	▲ 4)	_ 7)	▲8)	0	0	×	0	0	×	O ¹¹⁾

- 〇:併用可
- △:併用可だが、抗HIV薬の用量調整が必要

通常投与用量 RFP 450mg 連日

▲:併用可だが、抗結核薬の用量調整が必要

RBT 300mg 連日

×:併用不可

- 1) 体重60kg以上では800mg 連日
- 2) RAL 800mg 1日2回 (日本の添付文書には用量調整の記載なし。 DHHSガイドラインの記載を転記)
- 3)IDV 1,000mg 8時間毎
- 4) RBT 150mg 連日または 300mg 週3回
- 5) RBT 150mg 隔日または週3回
- 6)NFV 1,250mg 1日2回
- 7) RBT 150mg 隔日

- 8) RBT 450~600mg 連日または 600mg 週3回
- 9) MVCにEFV併用時はRFP併用は推奨されない
- 10) MVCにCYP3A4阻害薬を併用しない場合、 MVCを600mgに増量
- 11) MVCとPIを併用する場合、MVCを150mg 1日2回に減量
- 12) DTG 50mg 1 □ 2 回
- ★RTVブーストならRBT 150mg 隔日または週3回
- *日本の添付文書では併用注意、DHHSガイドラインでは併用不可。 **日本の添付文書では併用注意、DHHSガイドラインでは記載なし。

表15 結核合併例に対する抗HIV療法の開始時期(DHHSガイドライン)

状 況	抗結核治療開始から抗HIV治療開始までの期間
CD4<50/mm ³	2週以内
CD4≥50/mm³(臨床状態 重症*)	2~4週以内
CD4≥50/mm³(臨床状態 重症でない)	少なくとも8~12週以内
活動性結核のHIV感染妊婦	できるだけ早期
多剤耐性および超多剤耐性結核が判明	薬剤耐性結核菌の確認およびセカンドラインの結核治療開始から 2~4週以内

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

● 悪性腫瘍合併例 ●

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

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

● 50歳を超える患者 ●

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

復は若年者に比べ概して遅い。

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

● 思春期·青年期 ●

●治療以外の介入の必要性

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

●STIとHIV感染症

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

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

●思春期・青年期における抗HIV療法

思春期・青年期におけるARTでは、年齢ではなく思春期 発達度(Tanner stage)で判断すべきで、早期思春期(Tanner stage1、2)には小児のガイドライン、それ以降の青少年には 成人のガイドラインに従った治療を行う。急成長期や移行 期には、効果や毒性のモニタリングを十分に行う必要がある。 場合によっては薬剤血中濃度モニタリング(TDM)を考慮 する。周産期感染の児では思春期到来が遅れることがある。 思春期以降は成人と同様の臨床経過をたどるので、通常 成人のガイドラインに従って抗HIV療法を行う。

●青年期におけるアドヒアランスの問題

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

●青年期女性に対する注意点

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

妊産婦に対する抗川V療法と母子感染予防

● 妊産婦に対する治療の基本 ●

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

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

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

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

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

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

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

● 妊婦に対して使用する抗HIV薬および注意点 ●

未治療のHIV感染妊婦に対するARTとしては、バック ボーン(2-NRTI)とキードラッグ EFV、ATV+RTVまたは LPV/RTV(BID)の組合せが推奨されるが、LPV/RTVの QDやリキッドは推奨されない。抗HIV薬の妊婦に対する 推奨度を表17に示す。AZTは試験データおよび臨床経 験が豊富であり、可能な限り妊婦に対するARTに加える べきである。ATV+RTVは妊娠中に血中濃度が低くなる との報告があり、妊娠第2期・第3期や、TDF、EFVのいず れかと併用する場合は、増量を検討する。なお、ATVの妊 婦への使用は「原則禁忌」となっているが、動物実験では、 催奇形性は認められていない。LPV/RTVは妊娠第2期・ 第3期で血中濃度が低くなることが報告されており、増量 が必要とされている。TDFによる胎児での骨代謝異常の 報告がある。TDFを使用する場合には腎機能をモニタリ ングすべきである。EFVについては、催奇形性が報告され ているので、妊娠第1期には使用すべきではない。それ以 降の使用についても、代替薬が使用できない場合にのみ 使用する。DHHSの妊婦に対するARTのガイドラインでは、 NVPが第二選択に挙げられているが、副作用が多いこと から表17では削除した。

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

表17 妊婦に対する抗HIV薬の推奨度

推奨度	NRTI	NNRTI	PI	その他
第一選択	ABC/3TC TDF/FTC TDF/3TC AZT/3TC	EFV	ATV+RTV LPV/RTV (BID)	
第二選択			DRV+RTV SQV+RTV	RAL
データ不十分		RPV	FPV+RTV	DTG EVG/COB /TDF/FTC MVC

●母子感染予防のための分娩時の母体へのAZT*投与プロトコール ●

HIV RNA>1,000コピー/mLのHIV感染患者の分娩時 には、周産期感染予防の目的でAZTの持続静注を行う。 2mg/kgを分娩開始から1時間かけて投与し、出産まで 1mg/kg/hrの持続静注を続ける。ただし、抗HIV薬による 併用療法が行われており、妊娠末期および分娩直前に一貫 してHIV RNA≤1,000コピー/mLであり、かつレジメンへの アドヒアランスが問題ない患者の場合は、AZTの持続静注 は不要である(ただし、わが国ではAZTの持続静注を推奨 している)¹)。また、新生児にも分娩後速やかなAZTの投与 が推奨される。プロトコールについては33ページ参照。

1) 平成25年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

* AZT注射剤はエイズ治療薬研究班(研究代表者 東京医科大学臨床検査医学講座 福武勝幸、http://labo-med.tokvo-med.ac.ip/aidsdrugmhw/)より入手可能

●計画的帝王切開●

陣痛(子宮収縮)によって母体血が胎児へ移行しやすく なり、また児は分娩中に産道でHIV曝露を受けやすい。米 国では妊娠後期に母体のHIV RNA>1,000コピー/mLの 場合は38週での計画的帝王切開を行うとされるが、我が国 ではウイルス量に拘らずほぼ全例で帝王切開が行われて いる。AZT投与と計画的帝王切開施行での母子感染率は、 血中ウイルス量に拘らず1~2%との報告がある。

HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理

● 母子感染予防のための分娩時の新生児への抗HIV薬投与プロトコール ●

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

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

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

■母乳の禁止

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

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

● 出生児の感染の有無の検査 ●

生後18ヶ月までは、HIV感染母体由来の移行抗体が児 に認められることがあるため、HIV感染の診断にはウイルス 学的検査(HIV DNA PCR または HIV RNA アッセイ)を行 う。HIV感染母体から生まれた児には、出生直後、生後14 ~21日、1~2ヶ月および4~6ヶ月の4ポイントでウイルス学的 検査を行うことが推奨される。乳児が抗HIV薬の組合せ による予防投与を受けており、その間のウイルス検査結果 が陰性であった場合は、予防投与を停止してから2~4週 後にウイルス学的検査を行うべきである。陽性の際は、でき るだけ早い時期に2回目の検査を行い、2回連続陽性であ れば感染ありと確定できる。生後1ヶ月以降と4ヶ月以降の 少なくとも2回ウイルスが検出されないか、生後6ヶ月以降の 少なくとも2回抗体検査が陰性であれば、感染がないと診 断される。

●HIV感染児のモニター●

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

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

● HIV感染児の治療 ●

HIV感染児への治療開始に際し、年齢に応じた疾患の 重症度の判断や剤形、年齢に応じた薬物動態、効果、服 用しやすさ、短期・長期副作用、将来の治療選択肢、合併症、 薬物相互作用、そして養育者および患児のアドヒアランス など、成人以上に考慮すべきことが多いため、専門医に相 談することが望ましい。HIV感染児に対する治療開始基 準を表18に示す。

表18 HIV感染児に対する抗HIV療法開始基準(DHHS 2014)

	状態·年齢		推奨度					
エイズ発症または著明な症状	エイズ発症または著明な症状							
生後12週未満(臨床所見、CD4の%	生後12週未満(臨床所見、CD4の%、ウイルス量を問わず)							
生後12週~生後12ヶ月未満(臨床	生後12週~生後12ヶ月未満(臨床所見、CD4の%、ウイルス量を問わず)							
	CD4数<1000またはCD4<25% 1歳~3歳未満							
	「成、この成不過	CD4数≥1000またはCD4≥25%	治療(BⅢ)					
	3歳~5歳未満	CD4数<750またはCD4<25%	治療(AⅡ)					
1歳以上、無症候または症状が軽微	3歳、3歳不凋	CD4数≥750またはCD4≥25%	治療(BⅢ)					
		CD4数<350	治療(AI*)					
	5歳以上	CD4数350~500	治療(BⅡ*)					
	CD4数>500							
1歳以上、ウイルス量>100,000コ	1歳以上、ウイルス量>100,000コピー/mL							

A: 強<推奨、B: 中等度推奨

- I:1つ以上の対象に小児を含んだ無作為試験での成績あり
- I*: 1つ以上の成人の無作為試験での成績があり、さらに1つ以上の対象に小児を含んだよく計画された非無作為試験またはコホート観察試験での長期成績もあり
- Ⅱ:1つ以上の対象に小児を含んだよく計画された非無作為試験かコホート観察試験の長期成績あり
- II*: 1つ以上の成人のよく計画された非無作為試験か観察試験の長期成績があり、さらに1つ以上の対象に小児を含んだ同様の非無作為試験またはコホート試験の長期成績もあり
- Ⅲ:エキスパートの意見
- 注1)治療開始前に養育者とアドヒアランスに関して十分な評価と話し合いをすること(AⅢ)
- 注2)米国疾病管理予防センター(CDC)の病期分類(2014年4月改訂)¹⁾には、病期分類は基本的にCD4陽性リンパ球数に基づき診断され、 CD4陽性リンパ球数が得られない場合は使用されると記載されている。

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

抗HIV療法としては、NRTI2剤とPIもしくはNNRTIの3剤 以上のARTが推奨される。HIV感染児の初回治療に推奨さ れるARTを表19に示す。周産期感染予防のためにAZTを 投与したにも拘らず生後6週までにHIV感染が認められた場 合は、AZTを中止し、耐性検査結果およびアドヒアランスを考

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

表19 HIV感染児の初回治療に推奨されるART

─キードラッグから1つ、NRTIバックボーンから1つを選んで組合せる。

	好ましい薬剤	その他の好ましい薬剤	特別な場合
キードラッグ (NNRTI、PI またはINSTI)	EFV (3歳以上) LPV/RTV (生後14日以上) ATV+RTV (6歳以上)	NVP (生後2週超) DRV+RTV (BID) (3歳以上12歳未満) DRV+RTV (QD) (12歳以上)	FPV+RTV(生後6ヶ月以上) NFV(2歳以上) RAL(2歳以上) DTG(12歳以上) ATV(未治療で13歳以上かつ 体重が39kgより重い場合)
NRTIバックボーン (2-NRTI)	ABC/3TC (またはFTC) (生後3ヶ月以上と思春期で Tanner Stage 4または5) TDF/FTC (または3TC) (思春期で Tanner Stage 4または5のみ) AZT/FTC (または3TC)	ddl+3TC (またはFTC) (生後2週以上) AZT+ddl (生後2週以上) AZT+ABC (生後3ヶ月以上) TDF/FTC (または3TC) (思春期でTanner Stage 3)	d4T+3TC(またはFTC) TDF/FTC(または3TC) (思春期前の2歳以上の小児 と思春期、Tanner Stage 1または2)

NNRTIやPIが投与できない場合は、AZT+3TC+ABCも可能である。

HIV感染症に伴う長期の非感染性合併症の予防と管理

● HIV感染症と長期非感染性合併症 ●

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

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

● HIV感染者の非感染性合併症の原因と抗HIV療法 ●

HIV感染者における非感染性合併症は、HIVの増殖に よる免疫活性化や炎症、血液凝固、肝炎などの重複感染な どにより引き起こされている可能性が示唆されており、早期 からHIV増殖を的確にコントロールすることが、長期の合併 症の予防に重要と考えられている。しかしながら、抗HIV薬 には種々の副作用が認められ、腎障害や肝障害、心血管 障害などの長期の合併症を引き起こす薬剤もあるため、治 療開始・変更時には患者のリスクファクターを評価し、個々 の患者にとって適切な薬剤を選択することも重要である。さ らに抗HIV療法を受けている患者には、定期的に臨床検 査値等のモニタリングを行い、合併症の予防、早期発見・対 処に努める必要がある。

● 主な非感染性合併症とそのモニタリング ●

HIV感染者に多くみられる主な長期非感染性合併症には、 心血管障害や高血圧、脂質代謝異常、糖尿病、肝疾患、腎 疾患、骨疾患、神経認知障害、うつ、悪性腫瘍などが挙げら れる。以下に参考としてEACS(欧州エイズ学会)がまとめ た非感染性合併症のスクリーニングをかかげる(表20)1)。

1) EACS Guidelines Version 7.02: June 2014 (http://www.eacsociety.org/)

表20 HIV感染症に伴う非感染性合併症の評価

項目	評価	HIV 診断時	ART 開始前	フォローアップ 頻度	コメント
血液所見	●CBC	+	+	3-12ヶ月毎	
	●ヘモグロビン異常症	+			リスク患者を選別
	●G6PD	+			リスク患者を選別
肥満	●肥満度指数 (BMI)	+	+	年1回	
心血管疾患	●リスク評価 (Framinghamスコア) ¹⁾	+	+		CVDがなくても高齢患者では実施 (男性>40歳、女性>50歳)
	●心電図	+	+/-	年1回	伝導障害と関連のあるPIの開始前にベースラインの心電図検査を考慮
高血圧	●血圧	+	+	年1回	
脂質	●TC、HDL-c、LDL-c、TG ²⁾	+	+	年1回	医学的介入のために使用する場合は空腹時(8時間以上カロリー摂取がない状態)で繰り返す
グルコース	●血糖	+	+	6-12ヶ月毎	空腹時血糖値100~125mg/dLの場合は経 ロブドウ糖負荷試験/HbA1cを検討
肺疾患	●胸部単純X線写真(CXR)	+/-		適応があれば	肺疾患歴がある場合はCXRを検討
	●スパイロメトリー			適応があれば	COPDのリスク患者を選別
肝疾患	●リスク評価 ³⁾	+	+	年1回	
	●ALT/AST、ALP、Bil	+	+	3-12ヶ月毎	肝毒性を有する薬剤による治療を開始前および治療中はより頻繁にモニタリングを行う
腎疾患	●リスク評価 ⁴⁾	+	+	年1回	CKDリスクが存在する場合や腎毒性を有する
	●eGFR (aMDRD) ⁵⁾	+	+	3-12ヶ月毎	薬剤による治療を開始前および治療中は、より 頻回にモニタリングを行う ⁶⁾
	●尿検査 ⁷⁾	+	+	年1回	eGFR<60mL/minの場合は6ヶ月毎:蛋白 尿≥1+および/またはeGFR<60mL/min の場合はUP/CrまたはUA/Crを実施 ⁷⁾
骨疾患	●骨の状態:カルシウム、リン、ALP	+	+	6-12ヶ月毎	
	●リスク評価 ⁸⁾ 、40歳超の患者におい てはFRAX ^{®9)}	+	+	2年毎	特定の患者ではDXAを検討10)
ビタミンD	●25-0HビタミンD	+		適応があれば	リスク患者を選別
神経認知障害	●質問票	+	+	2年毎	精神認知機能に強く影響する他因子のない患者全てに実施。異常や兆候があればEACSガイドライン掲載のアルゴリズムを参照
うつ病	●質問票	+	+	1-2年毎	リスク患者を選別
がん	●マンモグラフィー			1-3年毎	50~70歳の女性
	●子宮頸部PAP			1-3年毎	性的にアクティブな女性
	●肛門鏡検査およびPAP (MSMの場合)			1-3年毎	有益性は明らかではない
	●超音波およびAFP			6ヶ月毎	肝硬変を有する患者で実施

- 1) HIV感染者集団をもとに作成したリスク計算式が使用できる http://www.hivpv.org/Home/Tools/tabid/91/ctl/ExamView/mid/500/eid/0/lid/0/Default.aspx を参照)。個々の患者が脂質代謝異常や高血圧をコントロールするための薬物療法を受けている場合、リスク推定を慎重に解釈する必要がある点に留意すること。
- 2) TGが高くない症例のLDLコレステロールの計算表はhttp://www.hivpv.org/Home/Tools/tabid/91/ctl/ExamView/mid/500/eid/0/lid/0/Default.aspxを参照。
- 3) 慢性肝疾患のリスクファクター:アルコール、ウイルス性肝炎、肥満、糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、肝毒性を有する薬剤。
- 4)慢性腎疾患(CKD)のリスクファクター:高血圧、糖尿病、CVD、家族歴、アフリカ黒人、ウイルス性肝炎、CD4 リンパ球細胞数低値、喫煙、高齢、腎毒性を 有する薬剤の併用。
- 5) eGFR:血清クレアチニン、性別、年齢、人種に基づくaMDRDを使用(参照: http://www.hivpv.org/Home/Tools/tabid/91/ctl/ExamView/mid/500/eid/0 /lid/O/Default.aspx)。日本慢性腎臟病対策協議会では、血清クレアチニンと、年齢、性別(体表面積が考慮される)(参照:http://j-ckd/.p/ckd/check.html)
- 6) TDFの投与を受けており、ATVおよびLPV/RTVなどのPIを投与されている可能性のある患者には追加のスクリーニングが必要である。
- 7) 全患者の蛋白尿のスクリーニング検査としてUA/CrまたはUP/Crも推奨されている。UA/Cr:尿中アルブミン/クレアチニン比(mg/mmol)は主に糸 球体疾患を検出する。糖尿病を有する患者に使用すること。UP/Cr:尿中総蛋白/クレアチニン比(mg/mmol)は糸球体疾患および尿細管疾患に伴う総 蛋白を検出する。
- 8) 古典的リスクファクター:高齢、女性、性腺機能低下、大腿骨頸部骨折の家族歴、BMI低値(≦19kg/m²)、ビタミンD欠乏症、喫煙、身体不活動、弱い衝撃 による骨折(low impact fracture)の既往歴、過度のアルコール摂取(>3単位/日)、ステロイド曝露(プレドニゾロン最低5mgを3ヶ月以上)。
- 9) WHOの骨折リスク評価ツール〈www.shef.ac.uk/FRAX〉参照。
- 10) Dual X-ray absorptiometry (DXA):骨をスキャンして骨のミネラル濃度 (BMD)を決定する方法。

EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines ver.7.02 (2014年6月) [HIV患者のアセスメント] 表より該当部分を抜粋。 http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS%20EN7.02.pdf

医療費助成制度

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

身体障害者手帳、高額療養費制度、重度障害者医療制度、自立支援医療費制度(更生医療)等

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

参考サイト:

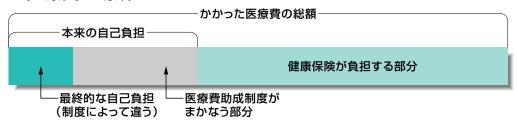
「制度のてびき」HIV感染症の医療体制の整備に関する研究班(研究分担者 田邊嘉也)

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

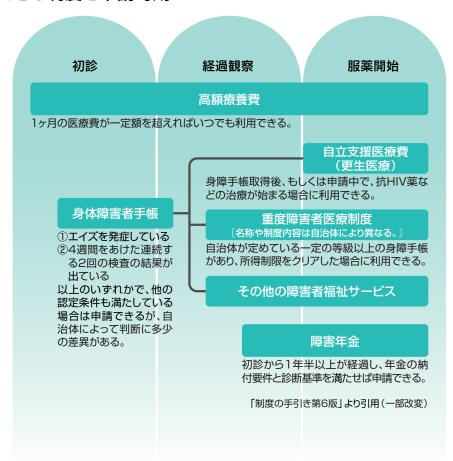
「ワムネット」(福祉・保健・医療の総合情報サイト)独立行政法人福祉医療機構

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

医療費を助成するしくみ



■利用できる制度と申請時期



〈参考資料〉

〔治療ガイドライン〕

- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents: May 1, 2014 (http://aidsinfo.nih.gov/)
- 2) Melanie A Thompson et al.: Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 308(4), 387-402, 2012 (http://www.iasusa.org/)
- 3) BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy: 2012 (http://www.bhiva.org/)
- 4) 抗HIV治療ガイドライン(2014年3月)平成24年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班(http://www.haart-support.jp/)
- 5) Recommendation on Integrase Inhibitor Use in Antiretroviral Treatment-Naive HIVInfected Individuals from the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: October 30, 2013. (http://aidsinfo.nih.gov/news/1392/hhs-panel-on-antiretroviral-guidelines-for-adults-and-adolescents-updates-recommendations-on-preferred-insti-based-regimens-for-art-naive-individuals)

[小児の治療]

6) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection: February 12, 2014 (http://aidsinfo.nih.gov/)

〔妊婦の治療〕

7) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States: March 28, 2014 (http://aidsinfo.nih.gov/)

〔薬剤耐性〕

- 8) Johnson VA et al.: Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: March 2013: Topics in HIV Medicine 21(1), 6-14, 2013 (https://www.iasusa.org/sites/default/files/tam/21-1-6.pdf)
- ※本治療の手引きに記載されている各薬剤に関する情報は、各薬剤の添付文書を で参照ください。



RESEARCH GROUP FOR THERAPY OF HIV INFECTION

展染症「治療の手引き」は、 HIV感染症治療に関する理解の普及を目的に、1998年10月、「暫定版」を発行しました。そして日本エイズ学会学術集会における公開シンポジウムや最新の知見に基づいて1999年春以降順次改訂を重ね、今回、第18版を発行する運びとなりました。

日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会では、HIV感染症の治療に関する新しい知見に

基づいた有益な情報を提供するため、本手引きを順次改訂する予定です。ご利用いただいております皆様のご意見は、何より貴重なものとなります。皆様の率直なご意見をお待ちしております。

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

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