HIV感染症「治療の手引き」

日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会
http://www.hivjp.org/

第22版
2018年11月発行

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2018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、ウイルスの感染・増殖とCD4陽性リンパ球の破壊を抑止して免疫機能の回復を図ることで、AIDS（acquired immunodeficiency 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、単剤、合剤を合わせると約30種類となり、服薬が簡便な薬剤（1日1回投与、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の排除はできない。他方で、早期の治療開始が良好な予後につながり、さらに二次感染の阻止に寄与することから、近年になって早期治療あるいは全ての感染者への治療薬投与が推奨されるようになってきている。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（39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22版は、米国DHHSのHIV感染症治療ガイドライン[1]（2018年5月30日発行）などを踏まえ更新した。本手引きでは主な抗HIV薬を記載しているが、処方にあたっては添付文書で確認されたい。

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。

2018年11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 Adults and Adolescents Living with HIV: May 30, 2018（https://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

●顧問
木村　哲　東京医療保健大学・大学院 学長

●代表幹事
満屋裕明　国立国際医療研究センター 研究所 所長・理事
米国国立癌研究所 レトロウイルス感染症研究部 部長
熊本大学医学部附属病院・総合臨床研究部 特別招聘教授
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
岡　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

●会員（50音順）
味澤　篤　東京都福祉保健局 東京都立北療育医療センター 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　愛知県地域医療支援センター センター長
遠藤知之　北海道大学病院 血液内科 講師
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
鯉渕智彦　東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科 講師
高田　昇　中国電力株式会社中電病院 臨床検査科 副部長
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
立川夏夫　横浜市立市民病院 感染症内科長
田邊嘉也　新潟県立新発田病院 内科部長
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 臨床検査医学分野 主任教授
松下修三　熊本大学エイズ学研究センター センター長
安岡　彰　大村市民病院 副院長
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
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
四柳　宏　東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科 教授

●編集協力（50音順）
外川正生　大阪市立総合医療センター
小児医療センター 小児総合診療科・小児救急科部長
永井英明　国立病院機構東京病院 呼吸器内科 臨床研究 部長
宮澤　豊　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
- ARTの効果維持にはアドヒアランスが重要である
- 現在のART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ARTは二次感染を高率に阻止する
- 治療開始にあたっては医療費助成制度の活用を図る

CONTENTS

HIV感染症治療の理解のために …… 2
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22版 What's new …… 4
HIV感染症の経過、指標とその検査 …… 6
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で陽性となった受検者では十分な配慮が必要
急性HIV感染症/HIV感染早期の診断
HIV感染早期とは
早期診断の重要性
医療者の曝露後予防内服および非医療者の曝露後・曝露前予防内服について …… 9
曝露後予防内服（PEP:Post-exposure prophylaxis）
曝露前予防内服（PrEP:Pre-exposure prophylaxis）
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 …… 10
抗HIV療法（ART）
治療戦略のあらまし
抗HIV療法をいつ開始するか …… 11
治療開始基準
日和見感染症合併時のART開始時期
免疫再構築症候群
抗HIV療法をどう行うか …… 13
3剤以上を併用する抗HIV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 …… 20
治療失敗の定義
治療失敗時の評価
治療失敗への対処
服薬アドヒアランスおよび継続的なケアの維持が治療の決め手 …… 23
抗HIV薬に対する耐性と薬剤耐性検査 …… 24
薬剤耐性とは何か
薬剤耐性検査について
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 …… 26
治療に注意すべき患者グループ …… 27
肝炎ウイルス重複感染
結核合併例
悪性腫瘍合併例
高齢者
HIV関連神経認知障害（HIV-Associated Neurocognitive Disorder：HAND）
思春期・青年期
妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防 …… 32
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 …… 34
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感染症に伴う長期合併症の予防と管理 …… 36
HIV感染症と長期合併症
HIV感染者の長期合併症の原因と抗HIV療法
主な長期合併症とそのモニタリング
喫煙はHIV感染者にとって重大なリスク
医療費助成制度 …… 38
参考資料 …… 39

HIV感染症「治療の手引き」第22版 What's new

～第21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（2019年1月公開予定）。

HIV感染症の診断　7ページ

スクリーニング検査（通常検査、即日検査）の偽陽性率、妊婦における真の陽性率を改訂した。

「性感染症」の表記　8～9、31ページ

「性感染症（STI）」は「性感染症」とした。

医療者の曝露後予防内服および非医療者の曝露後・曝露前予防内服について　9ページ

中見出し「医療者の曝露後予防内服（PEP:Post-exposure prophylaxis）」を「曝露後予防内服（PEP:Post-exposure prophylaxis）」に変更し、TDFとTAFに関する記載を追記した。PrEPの適応承認に関する記載を改訂した。

表6:初回治療として推奨されるARTと1日投与剤数　13ページ

DHHSガイドラインの改訂に伴い、推奨されるARTおよび関連する記載を改訂した。

表7:日本で承認されている抗HIV薬　14ページ

「サニルブジン　d4T　ゼリット」と「ジダノシン　ddI　ヴァイデックスEC」は日本国内全例中止のため削除し、「リルピビリン/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤　RPV/TAF/FTC　オデフシィ配合錠」を追記した。

表8:初回療法に推奨されている抗HIV薬の利点と欠点　15～16ページ

DHHSガイドラインの改訂に伴い、RAL、DRV+RTVまたはDRV+COBI、EFV、RPVの記載を改訂した。「RPV/TAF/FTC（オデフシィ配合錠）」を追記した。

表9:原則として推奨されないART　17ページ

ddIとd4Tの項目および関連する記載は、日本国内全例中止のため削除した。

表10:1日1回投与が可能な抗HIV薬　18ページ

「ラルテグラビル　RAL　アイセントレス600mg錠2T」と「リルピビリン/テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤　RPV/TAF/FTC　オデフシィ配合錠」を追記し、「ジダノシン　ddI　ヴァイデックスEC」は日本国内全例中止のため削除した。

表11:ウイルス学的失敗の際の治療レジメン（第21版 22ページ）

表全体を削除した。

服薬アドヒアランスおよび継続的なケアの維持が治療の決め手　23ページ

見出しを「服薬アドヒアランスおよび継続的なケアが治療の決め手」から上記に変更した。

表13: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　25ページ

ddIとd4Tの項目および関連する記載は、日本国内全例中止のため削除した。

表14:抗HIV薬と抗HCV薬の併用可否　28ページ

TPVは日本国内全例中止のため削除し、GLE/PIBを追記した。

HCV重複感染　28～29ページ

「テラプレビル（TPV）」は日本国内全例中止のため削除し、2017年9月以降に承認になった「グレカプレビル（GLE）/ピブレンタスビル（PIB）配合剤」に関する記載を追記した。C型肝炎治療ガイドラインの改訂に伴い、「重複感染者のHCV感染症の治療」の記載を改訂した。「重複感染者の治療における注意点」の記載を削除した。

表15:抗HIV薬と抗結核薬（RFP、RBT）の併用可否と投与量　29ページ

RALに関する記載を変更、TAF/FTCを追記した。

妊婦に対して使用する抗HIV薬および注意点　33ページ

DHHSガイドラインの改訂に伴い、本文および表18の記載を改訂した。

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　33ページ

HIV感染妊娠に関する診療ガイドラインの刊行に伴い、記載を改訂した。

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　34ページ

母子感染の割合を改訂した。

表19:HIV感染児のART開始の推奨基準　35ページ

DHHSガイドラインの改訂に伴い、推奨度を改訂した。

表20:HIV感染症に伴う長期合併症の評価　37ページ

EACSガイドラインの改訂に伴い、表および脚注の記載を改訂した。

HIV感染症の経過、指標とその検査

●HIV感染症の経過（病期）●

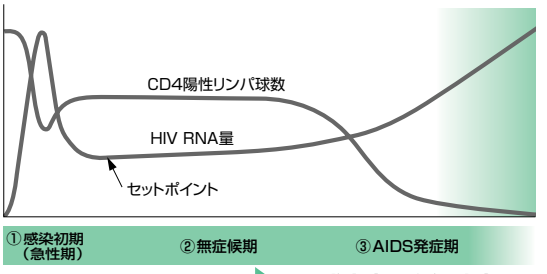
HIV感染症は、HIVが免疫担当細胞（主としてCD4陽性リンパ球）に感染し、免疫系が徐々に破壊されていく進行性の伝染性疾患である。無治療例では、①感染初期（急性期）、②無症候期、③AIDS発症期の経過をたどる（図1）。

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。

図1 HIV感染症の経過



HIV RNA量 → HIV感染症の進行速度を示す
CD4陽性リンパ球数 → 感染者の免疫状態を示す

●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。HBVあるいはHCV感染症に対する治療が抗HIV療法（ART）選択に影響を及ぼすため、ART開始前にHBV、HCV感染症のスクリーニング検査を実施すべきである。

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/mm^{3}であり、HIVに感染し200/mm^{3}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、1～3ヶ月ごと ・ART開始前における繰り返し測定は適宜
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1～3ヶ月ごとに測定する。なお、CD4陽性リンパ球数が200/mm^{3}を超えるまでは毎月測定した方がよい。
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	1～3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。	1～3ヶ月ごと
ART中で検出可能なウイルス血症（繰り返しHIV RNA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。	1～3ヶ月ごと

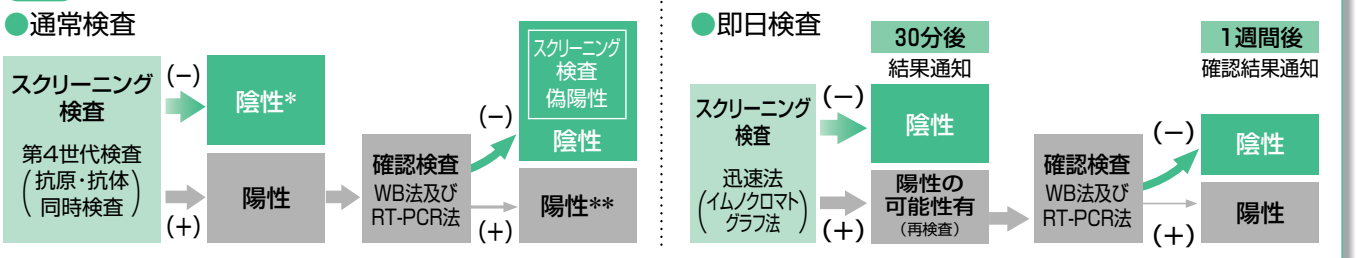
●HIV感染症の診断●

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。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、スクリーニング検査、確認検査の順に行う[1)]。スクリーニング検査には、第4世代の検査（抗原・抗体同時検査）を推奨する。スクリーニング検査には一般的に偽陽性が約0.15%に認められるため、陽性の場合にはHIV-1、-2のウエスタンブロット（WB）法とHIV-1核酸増幅検査法（RT-PCR法）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20分あるいは15分で結果が得られる簡易迅速抗原・抗体検査キット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、偽陽性率（0.15%）には注意が必要である。

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, 宮澤幸久：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, 70-72, 2009
2）HIV検査・相談マップ（https://www.hivkensa.com/）「HIV検査受検勧奨に関する研究」（研究代表者 今村顕史）

図2 通常検査と即日検査の流れ



＊リスクがあれば再検査
＊＊ PCRのみ陽性は急性感染を示唆する

参考：HIV検査・相談マップ（https://www.hivkensa.com/）
保健所等におけるHIV即日検査のガイドライン第3版（https://www.hivkensa.com/tantousha/）（H24.3改訂）

妊婦検査などのスクリーニング検査で陽性となった受検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、近年は年間妊娠数約100万人のうち、真の感染者は約40人（0.004%）である。偽陽性率が0.15%[2)]の第4世代スクリーニング検査では毎年100万人の妊婦において約1,500人が偽陽性となるため、スクリーニング検査陽性とされた妊婦100人中、2.7人だけが真の感染者である。すなわち陽性的中率は約2.7%（40/1,500人）と低い値が推定される。

1）平成29年度厚生労働科学研究費補助金エイズ研究対策事業「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」、HIV母子感染全国調査研究報告書 平成29年度（2018年5月）、http://hivboshi.org/report/report_h29.pdf
2）Emily H et al.: Diagnostic accuracy of fourth-generation ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay and utility of signal-to-cutoff ratio to predict false-positive HIV tests in pregnancy, AJOG 219(4), 408.e1-408.e9, 2018

●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みられる。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、抗原・抗体同時検査（第4世代）に加えHIV-1核酸増幅検査法（RT-PCR法）を考慮する。いずれの場合も、後日、抗体検査結果が陽性かを確かめ、最終的にHIV感染症と診断する。

＊“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ヶ月以内）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

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（11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（9ページHPTN 052について 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、無料検査イベント等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。

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週後にみ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：EBウイルス（EBV）および非EBV（サイトメガロウイルスなど）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）Dybul M et al.：Ann Intern Med 137, 381-433, 2002

医療者の曝露後予防内服および非医療者の曝露後・曝露前予防内服について

● 曝露後予防内服（PEP:Post-exposure prophylaxis）●

HIVの曝露事故による感染率は0.3%程度と低く、適切なPEPを行うことにより、医療者における針刺し等によるHIV感染リスクはほぼゼロにすることが可能である。万が一、曝露した場合は、大量の流水と石鹸（眼球・粘膜は大量の流水）で曝露部位を洗い流し、PEPの必要性について判断し、必要であれば速やかに内服を開始する。2013年の米国公衆衛生局のガイドライン[1]におけるPEPの適応となる臨床状況は**表3**の通りである。PEPの適応となるタイミングは曝露後72時間以内とされているが、早ければ早いほど有効であると考えられる。予防内服のレジメンは通常の抗HIV療法（ART）と同様の3剤併用となり、安全性・忍容性の観点からラルテグラビル（RAL）+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤（TDF/FTC）が推奨されているが、TDFはTAFで代用できる。内服期間は28日間であり、HIV検査は1、3、6ヶ月の時点で陰性を確認してフォローを終了とするが、第4世代の抗原・抗体検査であれば、4ヶ月にフォロー期間が短縮可能である。平成22年の厚生労働省の通達によりPEPは労災保険の給付対象となっている。東京都保健福祉局のPEPのマニュアルがダウンロード可能であるので参照されたい[2]。

一方、unsafe sex等による非医療者の曝露後予防内服（nPEP：non-occupational PEP）に関しても、国際的には救急対応としてPEPが推奨されている[3]。医療者におけるPEPとレジメン、フォロー期間は同一であるが、その後のリスク行為への行動変容に関する介入が必要となる。また、ARTにはnPEP目的の使用の承認がないため、適応外使用となり、自費負担となる。

表3 PEPが推奨される臨床的状況

感染性体液*による以下の曝露があった場合に、曝露後予防内服を推奨する

- 針刺し事故
- 鋭利物による受傷
- 正常でない皮膚あるいは粘膜への曝露

＊感染性体液の例

- 血液・血性体液
- 精液・腟分泌物
- 脳脊髄液・関節液・胸水・腹水・心嚢液・羊水

便・唾液・鼻汁・痰・汗・涙・尿については、外観が非血性であれば感染性なしと考える
血漿HIV RNAが検出限界未満でも、PEPの適応となる

1）Kuhar DT et al. : Infect Control Hosp Epidemiol 34, 875-892, 2013
2）東京都エイズ診療協力病院運営協議会編：HIV感染防止のための予防服用マニュアル－曝露事象発生時緊急対応用－ 一般医療機関向け 平成29年7月改定版（http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/iryo/koho/kansen.files/manual.pdf）
3）United States Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV-United States, 2016.（https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38856）

● 曝露前予防内服（PrEP:Pre-exposure prophylaxis）●

PrEPとは、TDF/FTCを非HIV感染者でunsafe sex等のリスク行為を行う高リスク者が、定期的に内服することによりHIV感染を予防する手法である。近年のHIV感染予防法として注目されており、適切に内服すれば、ほぼ感染防御可能とされている[1]。現時点では、欧米諸国、アジア各国ではPrEPの適応承認が進んでいる。本邦での適応承認はまだであるが、現在44ヶ国でTDF/FTCもしくはそのジェネリックが承認済みで、日本での承認が切望される。PrEPの適応は、腎機能正常な非HIV感染者で、HIV感染のハイリスク行為を行っている者であり、PrEP実施者には、副作用のモニタリングに加えて、HIVおよび性感染症のフォローが必要である。本邦では、PrEPとしてのTDF/FTCの使用承認はないが、通販でTDF/FTCのジェネリック薬が安価で入手可能であり、PrEPの知識が普及しつつあることから、自己判断での個人輸入によるPrEPの使用が将来的に想定される。今後、PrEPの適正使用のための対応が必要となる可能性がある。

1）Anderson PL et al.: Sci Transl Med 151,151ra125, 2012

ARTによる二次感染予防：HPTN 052について[1, 2]

HPTN 052 は、the HIV Prevention Trials Network（HPTN）が、カップルの片方のみがHIVに感染しておりCD4陽性リンパ球数が350～550/mm^{3}である感染者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ヶ国、13施設の1,763組が参加したが、97%がヘテロセクシャルであった。CD4陽性リンパ球数が250/mm^{3}未満まで減少またはAIDS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93%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 MS et al.: NEJM 365, 493-505, 2011　2）Cohen MS et al.: NEJM 375, 830-839, 2016

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。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）、別の性感染症に罹患（免疫機能への悪影響、性感染症の重症化・難治化のリスク）

抗HIV療法の目標

● 抗HIV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、HIV RNA量を検出限界以下に抑え続けることを目標に、強力な抗HIV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（9ページ「HPTN 052について」参照）。

この目標を達成するには、ARTに対する良好な服薬アドヒアランスの維持が重要である（23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4に示したような点に注意を払う必要がある。

図3 ARTによるHIV RNA量の変化

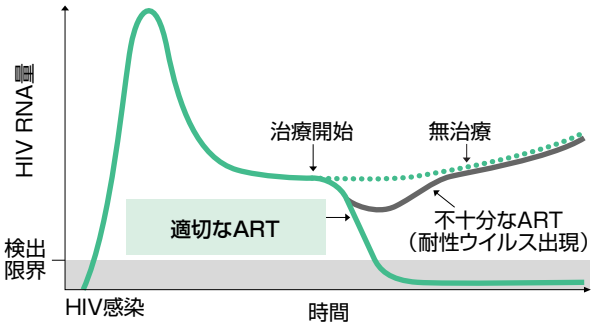


表4 ARTの目標

ART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

- ●CD4陽性リンパ球数に拘らず治療の開始が勧められるようになっている*（11ページ参照）
- ●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
- ●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（24ページ参照）

＊日本の場合は制度的な問題により制限もある。

● 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11ページ参照）。

●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う。適切な治療薬を選択することが重要である（24ページ参照）。

●初回治療レジメンの選択

13ページに初回治療に推奨されるARTを示した。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等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・支援する必要がある（23ページ参照）。

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。また、早期治療は二次感染予防にもつながることが明らかとなっている。

一方、治療効果はアドヒアランスに大きく影響を受ける（23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うえで治療を開始する必要がある。

● 治療開始基準 ●

最近、2つの大規模な無作為化比較試験、START試験[1]とTEMPRANO試験[2]により、CD4陽性リンパ球数＞500/mm^{3}のHIV感染者に対するART開始が、HIV関連疾患の発症および死亡を減少することが明らかとなった。そのため世界の主要なガイドラインでは、CD4陽性リンパ球数に拘らず、すべてのHIV感染者にART開始が推奨されている。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、二次感染のリスクを効果的に抑制するためにも治療は早期に開始することが望ましいと考えられる。これまでは、特に妊婦、AIDS発症患者（HIV関連認知症およびAIDS関連悪性腫瘍を含む）、急性日和見感染症の患者、CD4陽性リンパ球数＜200/mm^{3}の患者、HIV腎症、急性HIV感染症/HIV感染早期の患者、B型肝炎ウイルス（HBV）あるいはC型肝炎ウイルス（HCV）重複感染のある患者には早期の治療開始が強く推奨されていた。今後は、CD4陽性リンパ球数に拘らず、すべての患者に治療を早期に開始することが推奨されると考える（**表5**）。

●治療早期開始のデメリット

治療開始の早期化によるデメリットとしては、早期治療に伴い出現する副作用によるQOL低下やいたずらに早期開始に伴う準備不足に帰因する薬剤耐性出現なども懸念されるが、治療開始を遅らせることによる予後の悪化や二次感染がより強く懸念される。近年のARTは安全性、効果に優れ、服薬アドヒアランス維持が容易であるので、早期の治療開始で早期からウイルス量を抑制でき、AIDS関連/非関連の合併症を減らし、生命予後およびQOLを改善できることなどが期待できることから、治療延期と比して早期治療開始で得られるベネフィットはデメリットを上回ると考えられている。

●治療早期開始の留意点

HCV重複感染者においても早期の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は検討を要する（28ページ「HCV重複感染」参照）。また、日和見感染症合併時のART開始時期は後項を参照されたい（12ページ「日和見感染症合併時のART開始時期」参照）

治療開始の実際では、次の事に留意する。

①近年、治療によるウイルス量抑制で、HIVの二次感染が抑えられるとの報告（9ページ「HPTN 052について」参照）があるが、ART中であっても、HIVを含む性感染症の感染予防は必要であり、性行為時のコンドームの使用および行動改善の努力の継続を患者自身が十分に認識する必要がある。

②治療開始時にはHIV感染症治療の原則および留意点（3ページ参照）をよく理解し、服薬アドヒアランスに影響を及ぼしうる問題行動の有無をスクリーニングし、最良の服薬アドヒアランスを維持できるように指導し支援などの環境作りが重要である。

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いたずらに早期に開始するのではなく、上記の原則を踏まえ、臨床・心理・社会的要因に基づき個々に判断すべきである。

③医療費助成制度（38ページ参照）の活用についても十分に検討する。

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「早期診断の重要性」参照）。HIV陽性と判明した患者の多くがART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。

1）The INSIGHT START Study Group.: NEJM 373, 795-807, 2015
2）The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group.: NEJM 373, 808-822, 2015

表5 治療開始基準

CD4陽性リンパ球数に拘らず、すべてのHIV感染者にARTの開始を推奨する。
ただし、治療を受ける意思と能力を確認すること、さらに、医療費助成制度の活用（下記注）についても十分に検討すること。

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38ページを参照。

● 日和見感染症合併時のART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。

OI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ART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29ページ参照）。OIに対する有効な治療法がない場合は、ARTによりアウトカム改善が見込めるので可能な限り早くARTを開始すべきである。

早期ART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ART開始）群と比較してAIDS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ART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 et al.: PLoS ONE 4, 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。OI、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。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剤以上を併用する抗HIV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ARTを行う。初回治療では、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6に、日本で現在承認されている抗HIV薬を表7に示す。

●妊産婦に対するARTについては32ページ参照。

表6 初回治療として推奨されるARTと1日投与剤数

●キードラッグ（INSTI）とバックボーン（TAF*/FTCあるいはABC/3TCのいずれか）から1つを選択する。

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についてはエプジコム（1日1錠）、TDF/FTCについてはツルバダ（1日1錠）、TAF/FTCについてはデシコビ（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。

＊抗HIV作用を発揮するTFV（テノホビル）のプロドラッグにTAFとTDFがあるが、TDFよりも腎機能や骨密度低下への影響が少ないTAFの使用が望ましい。TAF/FTC配合剤には高用量（H）と低用量（L）があり、併用薬に応じて使い分けが必要である。

●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。

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、アルファベット順（同ベース内）、/：配合剤、（　）内は1日投与剤数

大部分のHIV感染者に対し推奨される組合せ

ベース	キードラッグ	バックボーン	投与回数（剤数）
INSTIベース	DTG	/ABC/3TC※,※※※※	[QD]（1）
		+TAF（H）/FTC※	[QD]（2）
	EVG/COBI	/TAF（L）/FTC	[QD]（1）
	RAL[4)]	+TAF（H）/FTC※	[QD]（3）[BID]（3）

臨床状況に応じて推奨される組合せ

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

ベース	キードラッグ	バックボーン	投与回数（剤数）
INSTIベース	DTG	+TDF/FTC※	[QD]（2）
	EVG/COBI	/TDF/FTC	[QD]（1）
	RAL[4)]※※	+ABC/3TC※	[QD]（3）[BID]（3）
		+TDF/FTC※	[QD]（3）[BID]（3）
PIベース	ATV[2)]+RTV※※	+ABC/3TC※	[QD]（4）
	ATV[2)]+RTV	+TAF（L）/FTC※	[QD]（4）
		+TDF/FTC※	[QD]（4）
	DRV/COBI	+ABC/3TC※,※※※※	[QD]（2）
		+TAF（L）/FTC※	[QD]（2）
		+TDF/FTC※	[QD]（2）
	DRV[1)]+RTV	+ABC/3TC※,※※※※	[QD]（3）
		+TAF（L）/FTC※	[QD]（3）
		+TDF/FTC※	[QD]（3）
NNRTIベース	EFV[3)]	+TAF（H）/FTC	[QD]（2）
		+TDF/FTC※	[QD]（2）
	RPV※※※	/TAF（H）/FTC	[QD]（1）
		/TDF/FTC※	[QD]（1）

1）DRV：QDで投与する場合は、800mg錠1T
2）ATV：RTV併用時は150mgカプセル2C
3）EFV：600mg錠の場合は1T、200mg錠の場合は3T
4）RAL：400mg錠BIDまたは1,200mgQD（600mg錠2T）

※ FTCと3TCは互いに変更可能
※※ HLA-B*5701陰性およびHIV RNA量＜100,000コピー/mLの場合
※※※ HIV RNA量＜100,000コピー/mLおよびCD4陽性リンパ球数＞200/mm³の場合
※※※※ HLA-B*5701陰性の場合

〈INSTI〉
DTG：
・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。
EVG/COBI/TAF/FTC、EVG/COBI/TDF/FTC：
・ゲンボイヤ配合錠は、投与前のクレアチニンクリアランス30mL/min以上の患者に投与する。
・スタリビルド配合錠は、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。
RAL：
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。

〈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。
LPV/R：
妊婦では［QD］は推奨されない。

〈NNRTI〉
EFV：
・自殺願望および自殺企図などとの関連が報告されており、精神疾患患者への使用は注意を要する。
RPV：
・2NRTIと組合せた場合、HIV RNA量＞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量＜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、H_2遮断薬および制酸剤との併用には注意を要する。

〈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量≧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。
TAF/FTC：
・HBVを合併している患者に効果がある。
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。
・骨粗鬆症患者では観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する。
TDF/FTC：
・HBVを合併している患者に効果がある。

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

●ARTに関する新しい知見

＜TAF/FTC＞

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（TAF）は、テノホビルの新規プロドラッグであり、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）よりも少ない投与量で同等の抗ウイルス効果を示す。このためTAF/FTCは、TDF/FTCと比較して錠剤が小さくなり、さらに腎臓や骨に対する副作用の軽減が期待されている。

なお、TAF/FTCの錠剤は、TAFの含有量が低用量となっている「LT錠」と、高用量の「HT錠」の2種類となっているため、投与の際には注意が必要である。リトナビル（RTV）またはコビシスタット（COBI）との併用、あるいはロピナビルとリトナビルの合剤（LPV/R）のような場合には低用量の「LT錠」を用い、これらと併用しない場合には「HT錠」を選択しなければならない。

初回療法に推奨されている抗HIV薬の利点と欠点を表8に、原則として推奨されないARTを表9に示した。

表7 日本で承認されている抗HIV薬（2018年11月現在）

アルファベット順（同系統薬内）

一般名	略　号	製品名
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
INSTI/NRTI		
ドルテグラビルナトリウム/アバカビル/ラミブジン配合剤	DTG/ABC/3TC	トリーメク配合錠
エルビテグラビル/コビシスタット/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤	EVG/COBI/TAF/FTC	ゲンボイヤ配合錠
エルビテグラビル/コビシスタット/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤	EVG/COBI/TDF/FTC	スタリビルド配合錠
PI		
アタザナビル	ATV	レイアタッツ
ダルナビル	DRV	プリジスタ プリジスタナイーブ
ダルナビル/コビシスタット配合剤	DRV/COBI	プレジコビックス配合錠
ホスアンプレナビル	FPV	レクシヴァ
ロピナビル/リトナビル配合剤	LPV/R	カレトラ配合錠
ネルフィナビル	NFV	ビラセプト
リトナビル	RTV	ノービア
NNRTI		
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
ネビラピン	NVP	ビラミューン
リルピビリン	RPV	エジュラント

一般名	略　号	製品名
NNRTI/NRTI		
リルピビリン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤	RPV/TAF/FTC	オデフシィ配合錠
リルピビリン/テノホビル/エムトリシタビン配合剤	RPV/TDF/FTC	コムプレラ配合錠
NRTI		
ラミブジン	3TC	エピビル
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	エプジコム配合錠
ジドブジン	AZT（ZDV）	レトロビル
ジドブジン/ラミブジン配合剤	AZT/3TC	コンビビル
エムトリシタビン	FTC	エムトリバ
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤	TAF/FTC	デシコビ配合錠
テノホビル	TDF	ビリアード
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤	TDF/FTC	ツルバダ配合錠
侵入阻害薬（CCR5阻害薬）		
マラビロク	MVC	シーエルセントリ*

＊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（26ページ参照）。

表8 初回療法に推奨されている抗HIV薬の利点と欠点

●妊産婦に対するARTについては32ページ参照。

アルファベット順（同系統薬内）

系統	抗HIV薬	利点	欠点
INSTI	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（Al^{+++}、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 ●中枢神経系の有害事象が報告されている
	RAL	●600mg錠2錠1日1回または400mg錠1錠ずつを1日2回投与が可能 ●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	●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 ●他のINSTIよりも服薬負担が大きい ●配合剤がない ●多価カチオンを含む製剤（Al^{+++}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剤など）との同時投与は推奨されない。$CaCO_3$を含む制酸薬とRAL400mg錠BID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	DTG/ABC/3TC（トリーメク配合錠）	●1日1回1錠投与 ●EFV+TDF/FTCレジメンよりもウイルス学的抑制率が高い ●食事に関係なく服用できる	●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（Al^{+++}、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
	EVG/COBI/TAF/FTC（ゲンボイヤ配合錠）	●1日1回1錠投与	●治療前のクレアチニンクリアランス30mL/min以上の患者のみに推奨される ●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 ●多価カチオンを含む製剤（Al^{+++}、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剤など）と同時投与すると、EVGの血中濃度が低下する可能性がある ●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 ●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 ●服用は食後
	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 ●多価カチオンを含む製剤（Al^{+++}、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剤など）と同時投与すると、EVGの血中濃度が低下する可能性がある ●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 ●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
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またはDRV/COBI（プレジコビックス配合錠）	●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 ●観察的コホート研究で心血管系リスクの上昇が報告されている

※ プリジスタナイーブ錠

（次ページにつづく）

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

（表8つづき）　　アルファベット順（同系統薬内）

系 統	抗HIV薬	利　点	欠　点
PI	LPV/R （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
NNRTI	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 ●脂質異常症 ●PIよりも治療失敗時の薬剤耐性リスクが高い ●QT間隔の延長が報告されているため、Torsades de Pointes（TdP）のリスクが知られている薬剤を服用している、あるいはTdPハイリスク患者では代替治療を考慮する ●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）
	RPV	●1日1回投与 ●EFVと比較して、 ・精神神経系の副作用が少ない ・脂質への影響や発疹が少ない ・錠剤が小さい ●RPV/TDF/FTCの配合剤がある	●HIV RNA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 ●発疹 ●PPIとの併用は禁忌 ●H_2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 ●うつ病および自殺傾向 ●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
NNRTI/ NRTI	RPV/TAF/ FTC （オデフシィ配合錠）	●1日1回1錠投与	●HIV RNA量100,000コピー/mL以下であること ●CD4＜200の患者では、ウイルス学的失敗率が高くなる可能性がある ●服用は食事中または食直後 ●PPIとの併用は禁忌 ●H_2遮断薬または制酸薬との併用には注意が必要である ●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 ●投与中断によりB型慢性肝炎が再燃するおそれがある
	RPV/TDF/ FTC （コムプレラ配合錠）	●1日1回1錠投与 ●EFV+TDF/FTCに対して非劣性である	●CD4＜200の患者では、ウイルス学的失敗率が高くなる可能性がある ●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 ●H_2遮断薬または制酸薬との併用には注意が必要である ●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 ●投与中断によりB型慢性肝炎が再燃するおそれがある
NRTI	ABC/3TC （エプジコム配合錠）	●1日1回投与 ●食事に関係なく服用できる ●腎毒性がない ●DTG/ABC/3TCの配合剤がある	●HIV RNA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HLA-B*5701の検査が必要である ●HLA-B*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
	TAF/FTC （デシコビ配合錠※※）	●1日1回投与 ●食事に関係なく服用できる ●eGFR 30mL/min以上の患者に投与できる ●TDF/FTCに比べ、腎機能、骨密度低下への影響が少ない ●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 ●EVG/COBI/TAF/FTCの配合剤がある	●TDFに比べ、空腹時の脂質プロファイルが上昇する（LDLコレステロール/HDLコレステロール比は変化なし）

※※ デシコビ配合錠LT（TAF10mg）とデシコビ配合錠HT（TAF25mg）がある
INSTI：インテグラーゼ阻害薬、PI：プロテアーゼ阻害薬、NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害薬、NRTI：核酸系逆転写酵素阻害薬

（表8つづき）　　アルファベット順（同系統薬内）

系 統	抗HIV薬	利　点	欠　点
NRTI	TDF/FTC （ツルバダ配合錠） または TDF+3TC	●HIV RNA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1錠投与 ●EVG/COBI/TDF/FTCの配合剤がある ●RPV/TDF/FTCの配合剤がある	●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/R、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）

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

表9 原則として推奨されないART

		推奨されない理由
推奨されないART		
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
3NRTI （ABC/AZT/3TCあるいはTDF+AZT/3TCを除く）		●TDF+ABC/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
ARTの一部として推奨されない薬剤または組合せ		
NRTI	FTC+3TC	●耐性プロフィールが類似 ●併用効果なし
	AZT+3TC、AZT/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、乳酸性アシドーシスおよび肝脂肪症など）、骨格筋疾患および心筋症がある
NNRTI	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
	EFV+ETR	●EFV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
	ETR+ブーストしないPI	●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
	ETR+ATV+RTV	●ETRはATV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
	ETR+FPV+RTV	●ETRはFPV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
PI	ブーストしないATV	●ブーストしたATVよりも効果が低い
	ブーストしないDRV	●経口バイオアベイラビリティが低い
	ブーストしないFPV	●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
CCR5阻害薬	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た（表10）。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優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錠のレジメンを可能とした配合剤（EVG/COBI/TAF/FTC、EVG/COBI/TDF/FTC、DTG/ABC/3TC、RPV/TDF/FTC）、1日1回1錠のNRTI配合剤（ABC/3TC、TAF/FTC、TDF/FTC）と1日1回のキードラッグ（EFV、ATV+RTV、DRV/COBI、DRV+RTV、DTG、RAL、RPV、LPV/R）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期待される。

1日1回の服薬を忘れた場合、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増大するため、アドヒアランスに関わる服薬指導は従来以上に重要となる。

表10 1日1回投与が可能な抗HIV薬（2018年11月現在）

アルファベット順（同系統薬内）

一般名	略　号	製品名
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600mg錠2T
INSTI/NRTI		
エルビテグラビル/コビシスタット/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤	EVG/COBI/TAF/FTC	ゲンボイヤ配合錠
エルビテグラビル/コビシスタット/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤	EVG/COBI/TDF/FTC	スタリビルド配合錠
ドルテグラビル/ アバカビル/ラミブジン配合剤	DTG/ABC/3TC	トリーメク配合錠
PI		
アタザナビル	ATV	レイアタッツ
ダルナビル	DRV	プリジスタナイーブ
ダルナビル/コビシスタット配合剤	DRV/COBI	プレジコビックス配合錠
ホスアンプレナビル	FPV	レクシヴァ
ロピナビル/リトナビル配合剤	LPV/R	カレトラ配合錠
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
NNRTI/NRTI		
リルピビリン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤	RPV/TAF/FTC	オデフシィ配合錠
リルピビリン/テノホビル/ エムトリシタビン配合剤	RPV/TDF/FTC	コムプレラ配合錠
NRTI		
ラミブジン	3TC	エピビル
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	エプジコム配合錠
エムトリシタビン	FTC	エムトリバ
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/ エムトリシタビン配合剤	TAF/FTC	デシコビ配合錠
テノホビル	TDF	ビリアード
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/ エムトリシタビン配合剤	TDF/FTC	ツルバダ配合錠

●薬物相互作用●

抗HIV薬の選択にあたっては、薬物動態学（PK）的な観点から起こりうる薬物相互作用を考慮する必要がある。相互作用に関しては、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。ATV、RPVでは制酸剤、INSTIでは多価カチオンを含む製剤と併用すると、抗HIV薬の吸収が低下する。またP糖蛋白を阻害する薬剤と併用すると抗HIV薬の細胞外排出が阻害され、結果的には細胞内濃度が高くなる。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。また、PKブースターであるRTV、COBIはCYP3A4を阻害するため、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が、DTG、RALはUGT酵素による代謝を受けるため、UGT1A1酵素を誘導または阻害する薬剤との相互作用に注意する。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薬の薬物動態に関する臨床研究（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」
主任研究者　菊地 正:国立感染症研究所エイズ研究センター）“抗HIV薬の相互作用” http://www.psaj.com/interaction.php

●抗HIV薬の主な副作用●

抗HIV薬はさまざまな副作用をきたすことが多く、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。

重大な副作用としては、肝機能障害、腎機能障害、心血管疾患、精神神経系症状、糖代謝異常、脂質代謝異常（脂質異常症、リポディストロフィー）、骨壊死・骨減少症・骨粗鬆症、発疹、出血傾向などがある。各薬剤の副作用の詳細については添付文書を参照されたい。

■発疹

発疹（薬疹）はしばしば出現する副作用であるが、NNRTIで最も多くみられる。

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HLA-B*5701と関連があることが報告されている。HLA-B*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%（2～9%）[3]、日本人：1.3%[4]）。

INSTI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。

1）Nolan D et al.: J HIV Ther 8, 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, 207-214, 2008

●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―ウイルス指向性（MVCを検討する場合）、HLA-B*5701の状態（ABCを検討する場合）、合併症、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（HIV RNA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HIV RNA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指すが、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/mm^{3}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/mm^{3}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。
※ブリップ：間欠的に測定感度以上の低レベルのHIV RNA量が検出されること。

●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変異ウイルスを誘導し、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）現治療薬に耐性変異がある場合：** 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うるが、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の薬剤を含むレ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量＜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/mm^3）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：** 1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。

8）HIV RNA量が200コピー/mL未満を続ける場合を低レベルウイルス血症と呼ぶが、薬剤変更は進められていない。

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および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/mm^3、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、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。

［参考］　薬物血中濃度モニタリング（TDM）

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、日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業「抗HIV薬の薬物動態に関する臨床研究」班（ホームページ http://www.psaj.com）を参照。

服薬アドヒアランスおよび継続的なケアの維持が治療の決め手

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。

しかし、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、副作用だけが現れると感じることも多く、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。

したがって、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。そのためには、医療者は薬剤の副作用だけではなく、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など、個々の患者の服薬アドヒアランスを低下させる要因を把握し、適切なアドバイスを行うことが望まれる。つまり、定期受診における継続的なケアが服薬アドヒアランスを向上させるといえる。現在の治療においては、服薬アドヒアランス*の維持に加え、継続的なケアにつなげることが治療成功の鍵といって良い（表11）。

＊ 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11 服薬アドヒアランスおよび継続的なケアの維持

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。

● 薬剤耐性検査について ●

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Stanford大学の薬剤耐性データベース（https://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。

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12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、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12 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。**
- **未治療のHIV感染症：ART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。治療開始を延期する場合は、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。**
- **ART中にウイルス学的効果が失われた場合（HIV RNA量＞200コピー/mL、2回連続）。HIV RNA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HIV RNA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. 2018）

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、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」（ホームページ https://www.hiv-resistance.jp/resistance04.htm）を参照。

● 既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異 ●

表13 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)]

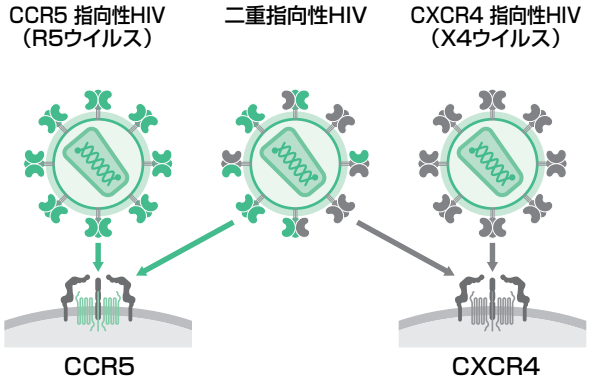
| 薬品名 | 逆転写酵素に起こる変異部位 | | |

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のエンベロープ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（**図4**）。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。

図4 HIV指向性の種類



●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ウイルスまたは二重指向性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ウイルスおよび二重指向性HIV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」（https://www.hiv-resistance.jp/resistance04.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感染症の慢性化をきたしやすく、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A型肝炎ウイルス（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場合がある。

なお、HIV/HCV重複感染者でHBs抗原陽性の患者では、HCV感染症の治療を開始する前に、抗HBV作用を有する薬剤を2剤含むARTで治療を行うべきである。

また、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感染症が慢性化しやすく、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も、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（12ページ表5参照）。治療レジメンは、バックボーンとしてTDF/FTCまたはTDF+3TC、あるいはTAF/FTCを含み、キードラッグにはINSTIから選ぶ。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、TAF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（PEG-IFNα）またはADVを併用する。
- 3TC、FTC、TDF、TAF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きたす可能性がある。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

HCV重複感染者は、HCV感染症の治療を開始する前にHBV感染症のスクリーニング検査を実施すべきである。

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ART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/mm^{3}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。

ARTの内容は13ページ**表6**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、ある種の抗HCV薬は抗HIV薬と併用禁忌又は併用注意とされている事に留意する（**表14**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：

HCV感染症治療の標準ガイドライン[3]において、IFNを含まない直接作用型抗ウイルス薬（Direct Acting Antivirals: DAA）が第1選択として推奨されており、重複感染者においても同様に行う。ただし、ARTと併用する場合には、服薬剤数、薬剤の毒性、相互作用などに注意が必要である。現在、日本で承認されているDAAは、NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬であるシメプレビル（SMV）、アスナプレビル（ASV）、バニプレビル（VAN）、パリタプレビル（PTV）、グラゾプレビル（GZR）、グレカプレビル（GLE）、NS5A阻害薬であるダクラタスビル（DCV）、レジパスビル（LDV）、オムビタスビル（OBV）、エルバスビル（EBR）、ピブレンタスビル（PIB）、NS5B阻害薬であるベクラブビル（BCV）、

表14 抗HIV薬と抗HCV薬の併用可否

抗HIV薬	抗HCV薬	SMV	DCV	ASV	VAN	SOF*5	SOF/LDV	OBV/PTV/r	EBR	GZR	DCV/ASV/BCV	GLE/PIB
INSTI	DTG*1											
	RAL											
INSTI/NRTI	EVG/COBI/TAF/FTC	△*3	△*3	×*3	×*3					△	×*3	
	EVG/COBI/TDF/FTC	△*3	△*3	×*3	×*3		△*2			△	×*3	
PI	ATV+RTV	△*4	△	×*4	×*4			△	△*4	×*4	×*4	△*4
	DRV+RTV	△		×*4	×*4			△		×*4	×*4	△
	FPV+RTV	△*4		×*4	×*4			△*4			×*4	
	LPV/R	△*4		×	×			△*4	△	×	×	△
	NFV	△		×	×						×	
NNRTI	EFV	×	△	×	△			×	×	×	×	△
	ETR	△		×	△						×	
	NVP	△		×							×	
	RPV							△				
NRTI	TDF						△					
	TDF/FTC						△*2					

抗HIV薬はアルファベット順（同系統薬内）、×:併用禁忌、△:併用注意（各抗HCV薬の添付文書より作表）
*1:DTGは何れの抗HCV薬とも臨床上問題となる相互作用を起こさないとされている　*2:TDFに対する△　*3:COBIに対する×または△
*4:当該PIまたはRTVの少なくとも一方で×または△　*5:SOFは何れの抗HIV薬とも臨床上問題となる相互作用を起こさないとされている
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

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3版）2017年8月」日本肝臓学会ホームページ https://www.jsh.or.jp/
2) Núñez M 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6.1版）2018年3月」日本肝臓学会ホームページ https://www.jsh.or.jp/

ソホスブビル（SOF）であるが、HCVのgenotypeに応じて正しく選択しなくてはならない。
Genotype 1に対しては、SOF/LDV、EBR+GZR、GLE/PIBが推奨されている。Genotype 2に対しては、SOF+リバビリン（RBV）、GLE/PIB、SOF/LDVが推奨されている。Genotype 3〜6に対しては、GLE/PIB、SOF+RBVが適応となっている。

●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 RNA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/mm^{3}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/mm^{3}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IFN-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15）。薬物相互作用があるとはいえ、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ART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

表15 抗HIV薬と抗結核薬（RFP、RBT）の併用可否と投与量

抗結核薬 一般名	抗結核薬 製品名	INSTI DTG	INSTI RAL	INSTI/NRTI EVG/COBI/TDF/FTC	PI NFV	PI LPV/R	PI ATV+RTV ATV	PI FPV+RTV	PI DRV/COBI	PI DRV+RTV	NNRTI EFV	NNRTI NVP	NNRTI ETR	NNRTI RPV	NRTI TAF/FTC	CCR-5I MVC
RFP	リファジンほか	△9)**	△2)***	×	×	×	×	×	×	×	△1)	△*	×	×	◆11)	△6)、7)
RBT	ミコブティンカプセル	○	○	×	△4)▲3)	▲3)	▲3)	▲3)	●	▲3)	▲5)	○	○	△10)	◆11)	○8)

○：併用可
●：併用可だが、抗HIV薬、抗結核薬どちらかの用量調整が必要
△：併用可だが、抗HIV薬の用量調整が必要
▲：併用可だが、抗結核薬の用量調整が必要
×：併用不可
◆：併用注意

通常投与用量　RFP　450mg 連日
　　RBT　300mg 連日

1）体重60kg以上ではEFV 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）RBT 150mg 連日または 300mg 週3回
4）NFV 1,250mg 1日2回
5）RBT 450〜600mg 連日または 600mg 週3回
6）MVCにEFV併用時はRFP併用は推奨されない
7）MVCにCYP3A4阻害薬を併用しない場合、MVCを600mgに増量
8）MVCとPIを併用する場合、MVCを150mg 1日2回に減量
9）DTG 50mg 1日2回
10）RPV 50mg 1日2回
11）RFP、RBTのP-gpの誘導作用により、TAFの血漿中濃度が低下するおそれがある

＊ 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。
＊＊＊ RAL1,200mg（600mg錠2T）は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。

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16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12ページ参照
＊＊RFP使用時はプレドニゾロン1.5mg/kgから、RBT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16 結核合併例に対するARTの開始時期（DHHSガイドライン）

状　況	抗結核治療開始からART開始までの期間
CD4＜50/mm³	2週以内
CD4≧50/mm³	8週以内
HIV感染妊婦	できるだけ早期

●悪性腫瘍合併例●

非ホジキンリンパ腫（NHL）合併例において、ART開始によりIRISを発症したという報告があるが、ARTによるウイルス抑制はAIDSリンパ腫合併例の生存期間を延長させたとされている。悪性腫瘍合併例ではARTの開始を延期すべきではないし、ARTの開始によって悪性腫瘍の治療を延期すべきではない。ARTを行う際には、抗HIV薬と化学療法の薬物相互作用に注意しなければならない。

●高齢者●

高齢の感染者には、CD4陽性リンパ球数に拘らず、ARTの開始が強く推奨される。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。最近の観察研究において、高齢者のほうが、若年者に比べウイルス抑制率が高いことが示されたが、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。

高齢者では抗HIV薬に加えて生活習慣病等の薬剤を服用している例も少なくないので、併用薬をチェックし、それらとの相互作用にも留意したARTの選択や変更と、副作用発現にも十分注意してARTを行う必要がある。

HIV関連神経認知障害（HIV-Associated Neurocognitive Disorder:HAND）

2010年に米国より、治療によりHIVコントロールが良いにもかかわらず、詳しい神経心理検査を行うと、認知症と診断される患者が、約50%にも達するという報告[1]があり、HIV感染者および医療者にも大きな衝撃を与えた。HANDの重症度分類は、従来のAIDS脳症といわれる重症型に分類されるHAD（HIV-Associated Dementia）、日常生活上の障害を伴う中等症のMND（Mild Neurocognitive Disorder）、検査上のみで異常が指摘される軽症のANI（Asymptomatic Neurocognitive Impairment）の3群に分けられる。日本では、全国17施設の多施設共同研究が行われ、728例の解析結果から約25%の感染者がHAND（ANI 13.5%、MND 10.6%、HAD 1.2%）と診断された[2]。

HANDは、薬の飲み忘れにつながったり、仕事上のミスなどで就労がうまくいかなかったり、交通事故を起こしたりなど、今後の長期療養をする上で大きな障害となる可能性がある。しかし、HANDに対する適切な治療法は、まだ確定されておらず、感染者の加齢とともにHANDがどうなっていくのかについても、今後の研究結果が待たれる。

1）Heaton RK et al.: Neurology 75, 2087-2096, 2010
2）Kinai E et al.: J Neurovirol 2017 doi: 10.1007/s13365-017-0580-6

● 思春期・青年期 ●

思春期・青年期HIV感染者は、幼児期に感染したグループ（周産期感染または幼児期の血液製剤投与により感染）と10歳台に感染したグループの2つに大別される。

●治療以外の介入の必要性

近年我が国でも性感染症の増加に伴い、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、性感染症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。

●性感染症とHIV感染症

性感染症に罹患していると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があると性感染症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性感染症と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ART

早期ART開始の重要性を明らかにしたSTART試験およびTEMPRANO試験の対象は、成人のみで、思春期・青年期HIV感染者が含まれていなかった。しかし、思春期・青年期HIV感染者においても、成人と同様に早期ART開始により有益性が得られると考えられる。したがって、思春期・青年期HIV感染者においてもARTの開始が推奨される。ただし、治療開始にあたっては、心理社会学側面を含む治療に対する意思やアドヒアランス能力を慎重に考慮すべきである。治療開始後は、アドヒアランスの維持、持続的なウイルス抑制のため、適切なサポートが欠かせない。

思春期・青年期におけるARTでは、年齢ではなく思春期の性成熟度（sexual maturity rating：SMR）で判断すべきで、早期思春期（SMR Ⅰ～Ⅲ）には小児のガイドライン、後期思春期（SMR Ⅳ、Ⅴ）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ART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。

妊産婦に対する抗HIV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ARTの基本的な考え方を表17に示す。

表17 妊娠可能あるいは妊娠しているHIV感染女性に対するARTの基本的な考え方

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18参照）。

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。ホルモン避妊薬と相互作用があるARTを行っている場合、相互作用のないARTへの変更や避妊方法の変更を考慮する。
ART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ART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。

● 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RAL、ATV+RTVまたはDRV+RTVの組合せが推奨されるが、LPV/R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18に示す。RALの妊婦に対する1日1回投与は十分なPDデータがないため、1日2回投与とする。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。また、ATV+RTVとプロトンポンプ阻害薬との併用は禁忌であり、H_2遮断薬との併用では投与のタイミングに注意が必要である。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。DTGはRALよりも薬剤耐性を獲得しにくいと考えられるため、急性HIV感染妊婦に推奨される。妊婦がカルシウム剤や鉄剤の内服投与を受けている場合は、DTGの空腹時内服やカルシウム剤・鉄剤投与をずらすなどのタイミングの調整や注射投与が推奨される。また妊婦を対象としたDTGを含む臨床試験において、出生異常（脊柱管欠損）との関連が検討されており、妊婦や挙児希望の女性への投与は控える。LPV/R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。EFVはうつ病や自殺傾向との関連が報告されており、妊娠および産後うつのスクリーニングが推奨される。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。

なお、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業研究班作成のHIV母子感染予防対策マニュアル（http://api-net.jfap.or.jp/library/guideLine/boshi/index.html）も参照されたい。

表18 妊婦に対する抗HIV薬の推奨度

推奨度	INSTI	PI	NNRTI	NRTI
第一選択	RAL	ATV+RTV DRV+RTV		ABC/3TC TDF/FTC TDF/3TC
第二選択		LPV/R	EFV RPV	AZT/3TC
データ不十分	DTG EVG/COBI/TAF/FTC EVG/COBI/TDF/FTC MVC	FPV		TAF/FTC

参考：Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. 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. Available at https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf. May 30, 2018

● 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 ●

抗HIV療法の実施の有無に拘らず、妊娠36週時点でHIV RNA量が検出感度以上の場合、分娩方法に関係なくAZTの持続静注を行う。一方、抗HIV療法中でHIV RNA量が検出感度未満の場合は、AZTの持続静注は推奨しない。新生児には分娩後速やかなAZTの投与が推奨される。プロトコールについては34ページ参照。

HIV感染が不明の妊婦が陣痛発来のため来院した場合、HIVスクリーニング検査陽性で、静注用AZTが施設内に準備されていれば、確認検査を待たずにAZTの持続静注を行う。

参考：平成29年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業「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、分担研究「HIV感染妊娠に関する診療ガイドラインの策定」班、HIV感染妊娠に関する診療ガイドライン 初版（2018年3月）、http://hivboshi.org/manual/guideline/2018_guideline.pdf

＊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分野　福武勝幸、http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhlw/pub/portal/top/top.jsp）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量＞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。しかし、欧米及び発展途上国では、ARTによる母子感染予防を行なった上での自然分娩が考慮されることが多い。

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HIV感染妊婦にcARTにて予防投与を実施した場合の母子感染は、414分娩中2例（0.5%）である（平成29年度HIV母子感染全国調査）。

なお、分娩前に抗HIV療法（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時間後に2回目、2回目の投与から96時間後に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。AZT+3TC+NVPの3剤併用も用いられ始めている。

■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分野　福武勝幸、http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhlw/pub/portal/top/top.jsp）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CD4比率および血中ウイルス量による）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/CD4比率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19に示す。

表19 HIV感染児のART開始の推奨基準（DHHSガイドライン＜小児＞2018年 F-2より）

年　齢	基　準	推奨度
生後12ヶ月未満	臨床所見、免疫状態、ウイルス量を問わず	直ちに治療開始 （AII、生後6週以上～12週未満はAI）
1歳～6歳未満	日和見疾患	直ちに治療開始（AI*）
	CD4陽性リンパ球数＜500/mm³	直ちに治療開始（AI*）
	中等度のHIV関連症状	治療（AII）
	CD4陽性リンパ球数500～999/mm³	治療（AII）
	無症候性または軽微なHIV関連症状 およびCD4陽性リンパ球数≧1,000/mm³	治療を考慮（AI*）
6歳以上	日和見疾患	直ちに治療開始（AI*）
	CD4陽性リンパ球数＜200/mm³	直ちに治療開始（AI*）
	中等度のHIV関連症状	治療（AII）
	CD4陽性リンパ球数200～499/mm³	治療（AII）
	無症候性または軽微なHIV関連症状 およびCD4陽性リンパ球数≧500/mm³	治療を考慮（AI*）

A: 強く推奨、B: 中等度推奨
I ：小児を対象とした無作為比較試験の成績がある
I*：成人の無作為比較試験での成績に付随して、小児の非無作為試験またはコホート観察試験の長期成績がある
II ：よく計画された小児の非無作為試験またはコホート観察試験の長期成績がある
II*：よく計画された成人の非無作為試験またはコホート観察試験の長期成績に付随して、小児の小規模非無作為試験またはコホート試験の長期成績がある
III ：専門家の意見

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.

ARTとしては、ブーストしたPI、NNRTIまたはINSTIから1剤とNRTI 2剤を組合わせた併用が推奨される。HIV感染児の初回治療に推奨されるARTについては、米国DHHSガイドライン＜小児＞を参照のこと。

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。

HIV感染症に伴う長期合併症の予防と管理

●HIV感染症と長期合併症●

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。しかし、抗HIV療法（ART）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感染者の長期合併症の予防・管理は、今後さらに重要性を増していくと考えられる。

●HIV感染者の長期合併症の原因と抗HIV療法●

HIV感染者における長期合併症は、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因子を評価し、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ART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。

●主な長期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）がまとめた長期合併症のスクリーニングをかかげる（**表20**）[1]。これはあくまで参考として、モニタリングは患者の病状に応じ日常診療の一環として行う。

1）EACS Guidelines Version 9.0: October 2017 (http://www.eacsociety.org/)

喫煙はHIV感染者にとって重大なリスク

●HIV感染者の喫煙率は非感染者と比較して有意に高い

JT（日本たばこ産業株式会社）全国たばこ喫煙者率調査の2017年のデータによると、日本人の喫煙率は男女合わせて18.2%であるが[1]、HIV感染者の喫煙率は49%という報告がある[2]。こうした傾向は海外でも同様で、Hellebergらによるデンマークのデータでも非感染者（n＝10,642）の喫煙率は20.6%であったが、HIV感染者（n＝2,921）では47.4%にのぼるという[3]。

●喫煙はHIV感染者にとって重大なリスクをもたらす

喫煙はHIV感染者のQOL（quality of life、生活の質）に重大な問題をもたらし、肺癌など種々の癌発症に直接関連、心筋梗塞などの心臓発作や慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺感染症などのリスクをも増大させる。HIV感染、喫煙、肺癌発症の関連を検討したデータは日本では見られないが、Reddyら[4]は米国の40歳のHIV感染男性での肺癌での推定累積死亡率は高度、中等度、軽度の喫煙者でそれぞれ28.9%、23.0%、18.8%であったが、40歳で禁煙すると、同死亡率はそれぞれ7.9%、6.1%、4.3%へと低下したという。喫煙経験のない男性では同死亡率はわずか1.2%であった。女性でも同様で、死亡率はそれぞれ27.8%、20.9%、16.6%で、禁煙によって7.5%、5.2%、3.7%へと低下、喫煙の経験のない女性では1.2%であった。Reddyら[4]は、現在の喫煙習慣を変えなければ、20～64歳のART治療を受けている米国人644,200人のうち59,900人（9.3%）が肺癌で死亡すると推測する。

●喫煙は個人嗜好の問題ではなく、国民全体の医療経済問題

受動喫煙者が吸引するたばこ煙の量は1本の喫煙から0.1本程と推計されており、世界保健機関（WHO）や米国公衆衛生局（PHS）は、受動喫煙者に明らかな健康障害がもたらされるとしている。国民皆保険制度の日本では、喫煙による健康障害に要する費用は国民全体が負担することから、喫煙は単に個人嗜好の問題ではなく、国民全体の医療経済問題である。

1）日本たばこ産業株式会社：2017年「全国たばこ喫煙者率調査」、2017年7月27日発表（https://www.jti.co.jp/investors/library/press_releases/2017/0727_01.html）
2）石井祥子ら：日本エイズ学会誌 13, 357, 2011
3）Helleberg M et al.: Clin Infect Dis 56, 727-734, 2013
4）Reddy KP et al.: JAMA Intern Med. 2017 Sep 18. doi: 10.1001/jamainternmed. 2017. 4349.（published online Sept 18, 2017）

表20 HIV感染症に伴う長期合併症の評価

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	●全血球	＋	＋	3～12ヶ月ごと	
肥満	●肥満度指数（BMI）	＋	＋	年1回	
心血管疾患（CVD）	●リスク評価（Framinghamスコア）[1]	＋	＋	2年ごと	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	＋	＋/－	適応があれば	伝導障害と関連のある抗HIV薬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）に再評価
グルコース	●血糖	＋	＋	年1回	空腹時血糖値100～125mg/dLの場合は経口ブドウ糖負荷試験/HbA1cを検討
肺疾患	●呼吸器症状およびリスクファクター	＋	＋	年1回	胸部X線によるフォローアップ
肝疾患	●リスク評価[3]	＋	＋	年1回	
	●ALT/AST、ALP、Bil	＋	＋	3～12ヶ月ごと	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
	●肝繊維化の病期分類			12ヶ月ごと	HCV/HBV重複感染者では、フィブロスキャンや肝繊維化マーカーの測定を実施
	●肝臓の超音波			6ヶ月ごと	肝硬変の症例、HCVハイリスクのHBV重複感染者、HCCのスクリーニングが必要
腎疾患	●リスク評価[4]	＋	＋	年1回	eGFR＜90mL/minの場合、CKDリスクが存在する場合[4]や腎毒性を有する薬剤による治療を開始前および治療中は、より頻回にモニタリングを行う[6]
	●eGFR（CKD-EPI）[5]	＋	＋	3～12ヶ月ごと	
	●尿検査[7]	＋	＋	年1回	eGFR＜60mL/minまたは急速な腎機能低下の場合は6ヶ月ごと: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ヶ月ごと	
	●リスク評価[8]、40歳超の患者においてはFRAX®[9]	＋	＋	2年ごと	特定の患者ではDXAを検討[10]
	●25-OH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	＋	＋	適応があれば	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	＋	＋	適応があれば	リスク患者を選別
がん	●マンモグラフィー			1～3年ごと	50～70歳の女性
	●子宮頸部PAP			1～3年ごと	HIV陽性女性（＞21歳または性行為開始より1年以内）
	●直腸診および肛門鏡検査			1～3年ごと	男性間性交渉者およびHPV関連異形成患者。有益性は明らかではない

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https://www.chip.dk/Tools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/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:eGFR＞60mL/minのときの正確性が高いため、血清クレアチニン、性別、年齢、人種に基づくCKD-EPIを使用。aMDRDまたはCGは代替として使用される場合がある（参照:https://www.chip.dk/Tools）。
6）HIVとHIV関連のリスクファクターを集積し、異なる腎毒性を有する抗HIV薬投与時の5年間のCKD発症リスクスコアを計算するモデルが開発された。
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/m^2）、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〈https://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.9.0（2017年10月）「HIV患者のアセスメント」表より該当部分を抜粋および一部改変。 http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf

医療費助成制度（2018年11月現在）

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活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。

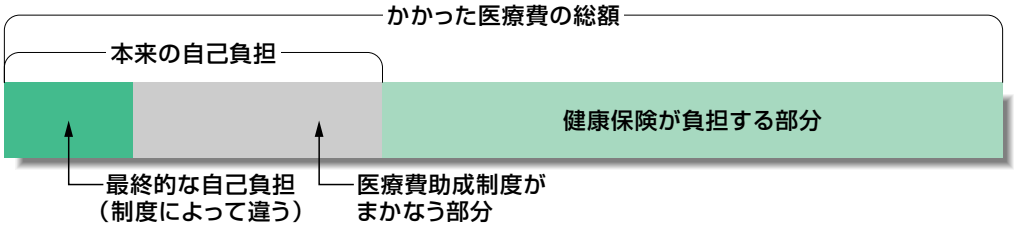
身体障害者手帳、高額療養費制度、重度心身障害者医療費助成制度、自立支援医療（更生医療）等

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。

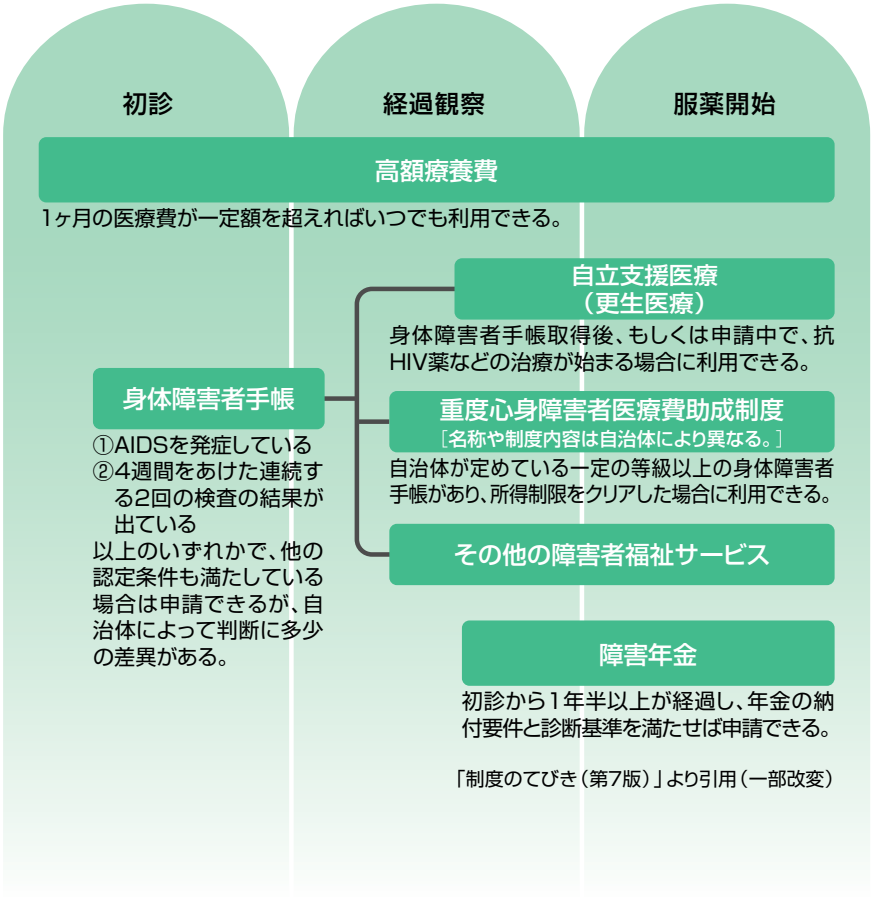
参考資料：**「制度のてびき（第7版3刷）」**平成29年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班（研究分担者 茂呂 寛）

参考サイト：「関東甲信越HIV／AIDS情報ネット」（「制度のてびき」掲載）http://kkse-net.jp
「WAM NET（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



「制度のてびき（第7版）」より引用（一部改変）

〈参考資料〉

〔治療ガイドライン〕

1） Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV: May 30, 2018（https://aidsinfo.nih.gov/）

2） Saag MS et al.: Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA 320（4）, 1-18, 2018（https://www.iasusa.org/resources/guidelines/）

3） BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015（2016 interim update）（https://www.bhiva.org/）

4） 抗HIV治療ガイドライン（2018年3月発行）平成29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」（https://www.haart-support.jp/）

〔小児の治療〕

5） Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection: May 22, 2018（https://aidsinfo.nih.gov/）

〔妊婦の治療〕

6） Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States: May 30, 2018（https://aidsinfo.nih.gov/）

〔薬剤耐性〕

7） Wensing AM et al.: 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. Top Antivir Med 24, 2017（https://www.iasusa.org/sites/default/files/tam/24-4-132.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ご参照ください。

RESEARCH GROUP FOR
THERAPY OF HIV INFECTION

HIV感染症「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」として発行されました。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22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/

定価2,000円（税抜）
2018年11月作成