抗HIV治療ガイドライン

Guideline

抗HIV治療ガイドライン

2025年3月

https://hiv-guidelines.jp/index.htm

令和6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感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班

研究分担者：四本美保子（東京医科大学）
研究代表者：渡邊　大（国立病院機構大阪医療センター）

2025年3月

I はじめに

抗HIV治療ガイドラインは、わが国におけるHIV診療を世界の標準レベルに維持することを目的に平成10年度に初めて発行された。その作成は、厚生労働科学研究（旧厚生科学研究）の一環として下記の研究班が担当し、年1回のアップデートを実施してきた。

平成10年度：「我が国におけるHIV診療ガイドラインの開発に関する研究」班
（岩本愛吉班長）
平成11年度：「日本におけるHIV診療支援ネットワークの確立に関する研究」班
（秋山昌範班長）
平成12～14年度：「HIV感染症の治療に関する研究」班（岡慎一班長）
平成15～17年度：「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班（木村哲班長）
平成18～20年度：「服薬アドヒアランスの向上･維持に関する研究」班（白阪琢磨班長）
平成21年度～令和2年度：厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業/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（白阪琢磨班長）

令和3年度からは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感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究」班（渡邊大班長）が本ガイドラインのアップデートを担当している。同研究班では、現場での具体的手順を提示する「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」も担当しており、最新のエビデンスに基づいて科学的に適切な治療指針を提示する本ガイドラインと補完しあって、国内のHIV診療に役立ててもらえるよう意図した。

国内のHIV感染者総数は年々増加しており、もはや少数のエキスパートだけで治療を担える時代ではなくなってきている。一方、HIV感染症の治療は日進月歩であり、診療経験の少ない医師が個別にその進歩をフォローすることは容易ではない。本ガイドラインは、現場でHIV診療に当たられる先生方が熟読することにより治療方針の意思決定が出来るように配慮した。最新のエビデンスに基づくとともに、わが国の実状にも合った的確な指針を作成するというガイドラインの目的を達成するために、ご尽力いただいた改訂委員の先生方に感謝申し上げる。監修いただいた渡邊大班長にもあらためて深謝の意を表したい。

本ガイドラインが、わが国におけるHIV感染症診療の一助となるよう、委員一同で願っている。

＜ガイドライン改訂委員（敬称略、アイウエオ順）＞

遠藤　知之（北海道大学）
田中　瑞恵（国立国際医療研究センター病院）
塚田　訓久（埼玉医科大学総合医療センター）
照屋　勝治（国立国際医療研究センター病院）
永井　英明（国立病院機構東京病院）
増田　純一（国立国際医療研究センター病院）
南　　留美（国立病院機構九州医療センター）
村松　　崇（東京医科大学）
吉野　友祐（帝京大学）
四本美保子（東京医科大学）
四柳　　宏（東京大学医科学研究所）
渡邊　　大（国立病院機構大阪医療センター）

2025年3月
研究分担者　四本 美保子

I はじめに

II 2025年3月版の主な変更点

....4

III 抗HIV治療の基礎知識

1. HIV感染症の自然経過....6
2. HIV感染症の病状を把握するためのパラメーター....8
   （1）CD4陽性Tリンパ球数....8
   （2）血中HIV RNA量....8
3. 血中HIV RNA量（ウイルス量）が検出限界未満（あるいは200コピー/mL未満）の臨床的意義について....9
4. HIV感染症治療の目的....9

IV 抗HIV治療の開始時期（成人、慢性期）

1. 治療開始時期と治療成績....12
   （1）治療開始時期の参考となるパラメーター....12
   （2）未治療で経過観察した場合のHIV感染者のエイズ発症率..12
   （3）ARTを開始した場合のHIV感染者の生命予後....13
   （4）予防としての治療....15
2. 本ガイドラインが提唱する治療開始時期基準と日本における状況....15

V 初回治療に用いる抗HIV薬の選び方

1. 抗HIV薬選択の基本....18
2. 初回治療レジメン....20
   （1）推奨薬....20
   （2）初回治療として推奨しなくなったレジメン....25
3. 副作用に関する配慮....27
4. 薬物相互作用に関する配慮....27
5. 内服しやすさ（服薬率の維持）への配慮....27
6. わが国で実際に使用されている抗HIV薬の組み合わせ....29
7. 妊娠の可能性のある女性及び妊婦に対する抗HIV薬の選択について....29
8. 薬剤耐性検査について....30
9. 曝露前予防・曝露後予防を行っていてHIV感染症に感染した場合について....30

VI ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者での薬剤変更

1. 治療の変更の目的とその意義....34
2. 「ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者」の定義....34
3. 対象患者の絞り込み....35
4. 旧来の薬剤を長期内服している患者での治療変更....35
5. 具体的な薬剤変更の方法....35
6. どの組み合わせに変更するのか....35
   （1）3剤療法への変更....36
   （2）2剤療法への変更....36
   （3）単剤療法への変更....38
7. 治療変更に関する補足事項....38
   （1）HBV感染....38
   （2）1クラス以上の薬剤耐性を保有する場合やウイルス学的治療失敗歴がある場合....39
   （3）ウイルス学的抑制の期間....39
   （4）潜在的な薬剤相互作用の評価....39

VII 治療失敗時の薬剤変更

1. 「治療失敗」の定義....42
2. 「治療失敗」の原因....43
   （1）薬剤耐性ウイルスによる感染....43
   （2）服薬率....44
   （3）血中薬物動態....45
3. 薬剤耐性検査（遺伝子型）の解釈と治療薬の変更....45
   （1）薬剤耐性検査（遺伝子型）の基礎知識....45
   （2）薬剤耐性検査（遺伝子型）の結果に基づく抗HIV療法の変更....46
4. 薬剤耐性症例に対するサルベージ療法....49

VIII 抗HIV薬の作用機序と薬物動態

1. 抗HIV薬の作用機序....52
   （1）HIVの増殖サイクル....52
   （2）核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）....52
   （3）非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）....53
   （4）プロテアーゼ阻害剤（PI）....53
   （5）インテグラーゼ阻害剤（INSTI）....54
   （6）侵入阻害剤（CCR5阻害剤）....54
   （7）カプシド阻害剤（CAI）....54
2. 抗HIV薬の投与量・投与方法....55
3. 抗HIV薬の代謝と薬物相互作用....66
   （1）核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）....66
   （2）非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）....66
   （3）プロテアーゼ阻害剤（PI）....67
   （4）インテグラーゼ阻害剤（INSTI）....67
   （5）侵入阻害剤（CCR5阻害剤）....67
   （6）カプシド阻害剤（CAI）....68
4. 抗HIV薬の血中薬物濃度測定（TDM）....68
   （1）血中薬物濃度測定方法....69
   （2）血中薬物濃度測定が可能な抗HIV薬....69
   （3）核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）....69
   （4）非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）....69
   （5）プロテアーゼ阻害剤（PI）....70
   （6）インテグラーゼ阻害剤（INSTI）....70
   （7）侵入阻害剤（CCR5阻害剤）....70
   （8）目標（参考）とする血中濃度....70

IX 抗HIV薬の副作用

1. 代謝異常と動脈硬化性疾患……74
2. 肝機能障害……76
3. 腎障害……77
4. 薬疹……78
5. 骨壊死、骨減少症……78
6. 中枢神経症状、精神症状……79
7. ミトコンドリア障害……79
8. 体重増加……79
9. その他注意すべき薬剤について……81
10. 抗HIV薬と他剤の併用について……81

X 免疫再構築症候群

1. 概念・診断……86
2. リスク評価……88
3. 免疫再構築症候群の疫学……88
4. 対応方法……90
   （1）抗HIV治療開始前の対応……90
   （2）免疫再構築症候群への対処……93

XI 結核合併症例での抗HIV療法

1. 疫学……96
2. ARTがきわめて有効な時代におけるAIDSと結核……96
3. HIV感染症合併結核の治療上の問題点……96
   （1）薬剤の副作用が起こりやすい……96
   （2）リファマイシン系薬剤と抗HIV薬との間に薬剤相互作用がある……97
   （3）免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS）が起こることがある……97
4. HIV感染症合併結核の治療……98
5. ARTの開始時期……98
6. 潜在性結核感染症（LTBI）の治療……99

XII HIV/HBV共感染者での抗HIV療法

1. 疫学……102
2. HIV感染がHBV肝炎に与える影響……102
3. スクリーニング検査……103
4. 抗HBV薬の種類……103
5. HIV/HBV共感染における治療薬の選択……103
6. HIV/HBV共感染におけるB型慢性肝炎治療時の問題点と対応……104
7. HIV感染者におけるHBVワクチン、HAVワクチンの推奨…105
8. HBV 再活性化……105
9. 2剤療法レジメンに変更する際のHBVスクリーニング……107

XIII HIV/HCV共感染者での抗HIV療法

1. 疫学……108
2. 自然経過……109
   （1）急性肝炎……109
   （2）慢性肝炎……109
3. HIV/HCV共感染症と肝細胞の脂肪化……109
4. HIV感染症がHCV感染症の自然経過に及ぼす影響……109
5. HIV感染症が肝発癌に及ぼす影響……110
6. HCV感染症がHIV感染症の自然経過に及ぼす影響……110
7. HIV/HCV共感染症における肝線維化の評価……110
8. ALT値が正常の場合の考え方……111
9. ARTのHCV感染症に対する影響……111
10. ARTと薬剤性肝障害……111
11. HIV/HCV共感染症の抗HCV療法にあたっての原則……112
12. HIV/HCV共感染症の抗HCV療法　DAA併用療法……112
   （1）Genotype1,2の治療……112
   （2）Genotype 3の治療……113
   （3）pangenotypic DAA……113
13. 免疫再構築症候群……114
14. DAA投与中のHBV再活性化……114
15. DAAによるHCV排除後のフォローアップ……114
16. DAAによるHCV排除の肝臓以外への影響……115

XIV 急性HIV感染症とその治療

1. 病態……120
2. 臨床経過……120
3. 治療……121

XV 小児、青少年期における抗HIV療法

1. 小児の抗HIV治療において考慮すべき重要項目……124
2. 小児におけるHIV感染症の診断……125
3. 小児におけるHIV感染症のモニタリング……126
4. 抗HIV療法の開始時期……126
5. 治療薬の選択……127
6. 抗HIV療法の変更……133
7. 変更する治療薬の内容……134

XVI 医療従事者におけるHIVの曝露対策

1. 職業上曝露によるHIV感染のリスク……138
2. 血液・体液曝露時の直後の対応……139
3. PEP開始について……140
4. 曝露事象からPEP開始までの時間的猶予……142
5. PEPのレジメン（表XVI-1）……142
6. PEPの期間……144
7. PEPの効果……144
8. PEPに関する説明……145
9. HIV曝露後の経過観察……145
10. 各医療機関での確認事項……145

XVII 薬剤の添付文書ほか治療に際して参考となるwebサイトの紹介

……148

II 2025年3月版の主な変更点

前年度版から変更した主要な箇所には黄色のマーカーを付してある。以下に、2025年3月版で変更・追記した主要なポイントを挙げる：

- 曝露前予防薬（PrEP）を内服していてHIVに感染した場合には、抗HIV治療開始前に薬剤耐性検査を迅速に行い結果を待つべきである。
- 現在使用される 2 剤療法（CAB＋RPV注、DTG/RPV、DTG/3TC）は、臨床試験においてHIV/HBV共感染例が除外されているため、開始前に B 型肝炎の検査が必要である。HBV感染歴がある場合、HBVに活性のある 2 薬剤を含むレジメンから 2 剤療法に変更する際は、ALT を含む定期的な肝機能検査や必要に応じたHBV DNA検査を考慮することが重要である。
- 曝露後予防（PEP）の推奨薬は、RAL（アイセントレス®400mg 錠を 1 回 1 錠 1 日 2 回もしくは 600mg 錠を 1 回 2 錠 1 日 1 回）＋TAF/FTC（デシコビ®配合錠）HT or TDF/FTC（ツルバダ®配合錠）、DTG（テビケイ）＋TAF/FTC（デシコビ®配合錠）HT or TDF/FTC（ツルバダ®配合錠）、BIC/TAF/FTC（ビクタルビ®配合錠）である。

  その他の章にも適宜加筆・修正を行ない、内容をアップデートしている。

＜付＞「推奨の強さ」と「推奨のエビデンスの質」をそれぞれA～C、I～IIIの三段階に分け、推奨評価の基準を記載した。

推奨の強さ	推奨のエビデンスの質
A：強く推奨 B：中程度の推奨 C：任意	I： 臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が1件以上 II： 適切にデザインされた非無作為化試験、長期の臨床成績を追跡した観察コホート研究、相対的生物学的利用能・同等性試験、もしくは無作為化された薬剤変更比較試験からのデータ III：専門家の見解

XV章の「小児、青少年期における抗HIV療法」における推奨評価基準の内容は成人と異なる（下表）。

推奨の強さ	推奨のエビデンスの質
A：強く推奨 B：中程度の推奨 C：任意	I： 小児で臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が1件以上 I*： 成人で臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が1件以上あり、小児でも無作為化比較試験、またはコホート研究が1つ以上 II： 小児で長期的な臨床的エンドポイントを設定した、適切にデザインされた非無作為化臨床試験または観察コホート研究が1件以上 II*：成人で長期的な臨床的エンドポイントを設定した、適切にデザインされた非無作為化臨床試験または観察コホート研究が1件以上あり、小児でも（小規模の）非無作為化比較試験、またはコホート研究が1つ以上 III：専門家の見解

ガイドライン使用上の注意

抗HIV治療ガイドラインは2025年3月現在の情報に基づいて記載されている。本ガイドラインは、医療者がHIV感染症の診療を行う場合の指針であり、最終的に診療をどのように行うかは個別の症例で病態を把握し、患者への利益を考えた上での判断が優先される。

追訴されるべき法的論拠を本ガイドラインが提供するものでは決してない。

＜付＞本ガイドラインで頻繁に用いられる略語

ART	: antiretroviral therapy、抗レトロウイルス療法
NRTI	: nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor、核酸系（ヌクレオシド/ヌクレオチド）逆転写酵素阻害剤
NNRTI	: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor、非核酸系逆転写酵素阻害剤
PI	: protease inhibitor、プロテアーゼ阻害剤
unboosted PI	: rtv（リトナビル）もしくはcobi（コビシスタット）を併用しないPI
boosted PI	: rtvもしくはcobiを併用するPI
INSTI	: integrase strand transfer inhibitor、インテグラーゼ阻害剤

薬剤名は原則としてアルファベット3文字略称で示した（表V-1）参照。

利益相反の申告

各改訂委員には、下記の基準で利益相反状況の申告を得た（内科系14学会によって作成された「臨床研究の利益相反（COI）に関する共通指針」による）。

1. 臨床研究に関連する企業・組織や団体の役員、顧問職については、1つの企業・組織や団体からの報酬額が年間100万円以上とする。
2. 株式の保有については、1つの企業についての1年間の株式による利益が100万円以上の場合、あるいは当該全株式の5％以上を所有する場合とする。
3. 企業・組織や団体からの特許権使用料については、1つの権利使用料が年間100万円以上とする。
4. 企業・組織や団体から、会議の出席（発表）に対して支払われた日当（講演料など）については、一つの企業・団体からの年間の講演料が合計50万円以上とする。
5. 企業・組織や団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料については、1つの企業・組織や団体からの年間の原稿料が合計50万円以上とする。
6. 企業・組織や団体が提供する研究費については、1つの企業・団体から臨床研究（受託研究費、共同研究費など）に対して支払われた総額が年間200万円以上とする。
7. 企業・組織や団体が提供する奨学（奨励）寄付金については、1つの企業・組織や団体から、申告者個人または申告者が所属する部局（講座・分野）あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間200万円以上の場合とする。
8. 企業・組織や団体が提供する寄付講座に申告者らが所属している場合とする。
9. その他、研究とは直接無関係な旅行、贈答品などの提供については、1つの企業・組織や団体から受けた総額が年間5万円以上とする。但し、6、7については、筆頭発表者個人か、筆頭発表者が所属する部局（講座、分野）あるいは研究室などへ研究成果の発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業や団体などからの研究経費、奨学寄付金などの提供があった場合に申告する必要がある。

上記の基準に基づいて得た申告内容は以下の通りである。

遠藤知之は、ギリアド・サイエンシズ株式会社から講演料を受けている。
照屋勝治は、塩野義製薬株式会社から講演料を受けている。
永井英明は、グラクソ・スミスクライン株式会社、MSD株式会社、塩野義製薬株式会社から講演料を受けている。
南　留美は、ヴィーブヘルスケア株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、MSD株式会社から講演料を受けている。
村松　崇は、ヴィーブヘルスケア株式会社から講演料、シミック株式会社から研究費を受けている。
吉野友祐は、塩野義製薬株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社から講演料を受けている。
四本美保子は、シミック株式会社から研究費を受けている。
渡邊　大は、ギリアド・サイエンシズ株式会社、ヴィーブヘルスケア株式会社、シミック株式会社から研究費を受けている。
田中瑞恵、塚田訓久、増田純一、四柳 宏は申告すべきものなし。

III 抗HIV治療の基礎知識

要約

- HIV感染症は大きく3つの病期（急性感染期、無症候期、AIDS期）に分けることができる。AIDS期には日和見疾患に罹患する危険が生じるが、初感染からAIDS期に至るまでの時間は症例により異なる。
- HIV感染症をモニターする上では、免疫状態の指標となるCD4陽性Tリンパ球数および抗ウイルス療法の治療効果の指標となる血中HIV RNA量が重要なパラメーターである。
- 現在、標準的に行われている抗レトロウイルス療法（ART）は、HIVの増殖を効果的に抑制し感染者のAIDS進行を防止することができる。しかし、ARTにより体内からウイルスを駆逐するためには少なくとも数十年間の治療が必要と考えられており、事実上治癒は困難である。
- 効果的なARTにより血中HIV RNA量を200コピー/mL未満に持続的に抑制することにより性的パートナーへのHIVの感染を防止できる（Undetectable = Untransmittable; U=U）。医療従事者はこれをHIV陽性者に伝える必要がある。

  新規に診断されたHIV陽性者のみならず、すでに服薬しているHIV陽性者に対してもU=Uについて情報提供することが必要である。

1．HIV感染症の自然経過

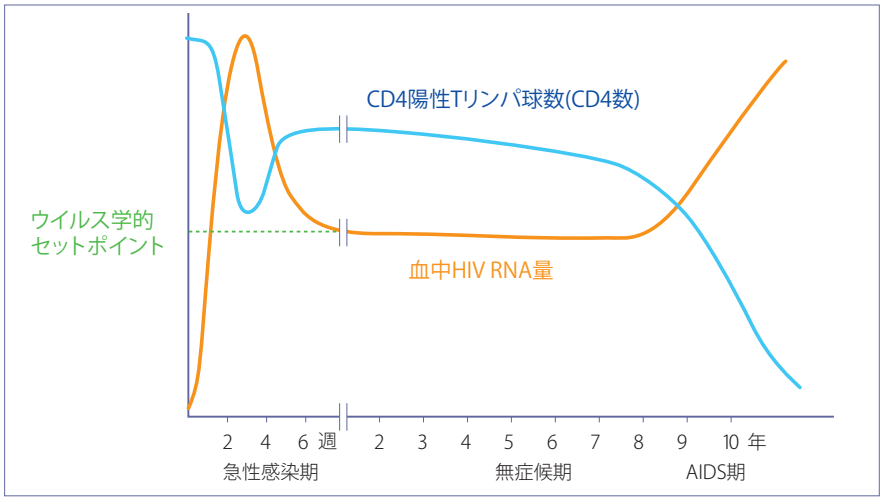
HIVは主としてCD4陽性Tリンパ球とマクロファージ系の細胞に感染するレトロウイルスである。感染したHIVはリンパ組織の中で急速に増殖し、感染後1～2週の間に100万（1×10^6）コピー/mLを超えるウイルス血症を呈する。約半数の患者は、この時期に発熱、発疹、リンパ節腫脹などの急性感染症状を呈する。HIVに対する特異的な免疫反応が立ち上がってくるとウイルスは減少するが、完全には排除されない。やがて活発に増殖するウイルスとそれを抑え込もうとする免疫系が拮抗し、慢性感染状態へと移行する。慢性感染状態における血中のHIV RNA量は個々人で比較的安定した値に保たれ、この値をウイルス学的「セットポイント」と呼ぶ（図III-1）。血中HIV RNA量とHIV感染症の進行速度（CD4陽性Tリンパ球の減少速度）との間には緩やかな相関関係があるが、患者ごとで大きなばらつきがあることに注意する必要がある[1,2]。

患者の免疫機構とHIVが拮抗した状態は、これまで平均10年くらい持続するといわれてきた。この間、感染者は、ほとんど症状なく経過する（無症候期）。近年、米国では新たに感染した患者のうち36％が1年以内に後天性免疫不全症候群（AIDS:Acquired Immunodeficiency Syndrome）を発症したという[3]。この要因として以前に比べてウイルス学的「セットポイント」が上昇している[4]、CD4陽性Tリンパ球数（以下、CD4数）の減少が早い[5]、といった報告があり、HIVの病原性が変化した可能性が示唆されている。しかしその一方で、これらの臨床的指標は変化しておらずHIVの病原性変化を示唆する所見はないとする報告もあり[6,7]、一定の見解は得られていない。いずれにせよ、無症候期の間もHIVは増殖し続け、HIVの主要な標的細胞であるCD4陽性Tリンパ球はほとんどの感染者で減少していくが、減少の速度は個人差が大きい。CD4陽性Tリンパ球は、正常な免疫能を維持するために必要な細胞であり、その数が200/μLを下回るようになると細胞性免疫不全の状態を呈し、表III-1に示すような種々の日和見感染症、日和見腫瘍（AIDS指標疾患）を併発しやすくなる。AIDS指標疾患を発症すると、後天性免疫不全症候群（AIDS:Acquired

Immunodeficiency Syndrome）である。抗HIV療法が行われない場合、AIDS発症後死亡にいたるまでの期間は約2年程度であるとされている。

以上のように、HIV感染症は大きく3つの病期（急性感染期、無症候期、AIDS期）に分けることができる。無症候期の長さに大きな個体差がある。

図III-1　HIV感染症の臨床経過



表III-1　AIDS指標疾患

A. 真菌症	1. カンジダ症（食道、気管、気管支、肺） 2. クリプトコッカス症（肺以外） 3. コクシジオイデス症[1)] 4. ヒストプラズマ症[1)] 5. ニューモシスチス肺炎
B. 原虫症	6. トキソプラズマ脳症（生後1ヶ月以後） 7. クリプトスポリジウム症（1ヶ月以上続く下痢を伴ったもの） 8. イソスポラ症（1ヶ月以上続く下痢を伴ったもの）
C. 細菌感染症	9. 化膿性細菌感染症[2)] 10. サルモネラ菌血症（再発を繰り返すもので、チフス菌によるものを除く） 11. 活動性結核（肺結核又は肺外結核）[3)] 12. 非結核性抗酸菌症[1)]
D. ウイルス感染症	13. サイトメガロウイルス感染症（生後1ヶ月以後で、肝、脾、リンパ節以外） 14. 単純ヘルペスウイルス感染症[4)] 15. 進行性多巣性白質脳症
E. 腫　瘍	16. カポジ肉腫 17. 原発性脳リンパ腫 18. 非ホジキンリンパ腫 19. 浸潤性子宮頸癌[3)]
F. その他	20. 反復性肺炎 21. リンパ性間質性肺炎／肺リンパ過形成：LIP/PLH complex（13歳未満） 22. HIV脳症（認知症又は亜急性脳炎） 23. HIV消耗性症候群（全身衰弱又はスリム病）

1) a: 全身に播種したもの、b: 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの
2) 13歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌等の化膿性細菌により以下のいずれかが2年以内に、2つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの
a: 敗血症、b: 肺炎、c: 髄膜炎、d: 骨関節炎、e: 中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍
3) C11活動性結核のうち肺結核、およびE19浸潤性子宮頸癌については、HIVによる免疫不全を示唆する所見がみられる場合に限る
4) a:1ヵ月以上持続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの
b: 生後1ヵ月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの

（厚生労働省　サーベイランスのためのHIV感染症/AIDS診断基準）

2．HIV感染症の病状を把握するためのパラメーター

（1）CD4陽性Tリンパ球数

CD4数は、HIV感染症により障害をうけた患者の免疫力を反映する重要な指標となる。健常者のCD4数は500～1,000/μLで、感染者において200/μL未満となると日和見疾患のリスクが高まる。測定ごとの変動が大きいので、複数回（通常は2～3回）の検査での判定が必要となる。有効なARTによりCD4数が正常値まで回復した場合でも数ヵ月の休薬が生じた場合にはCD4数は再び低値となるため、治療の継続が必須である。

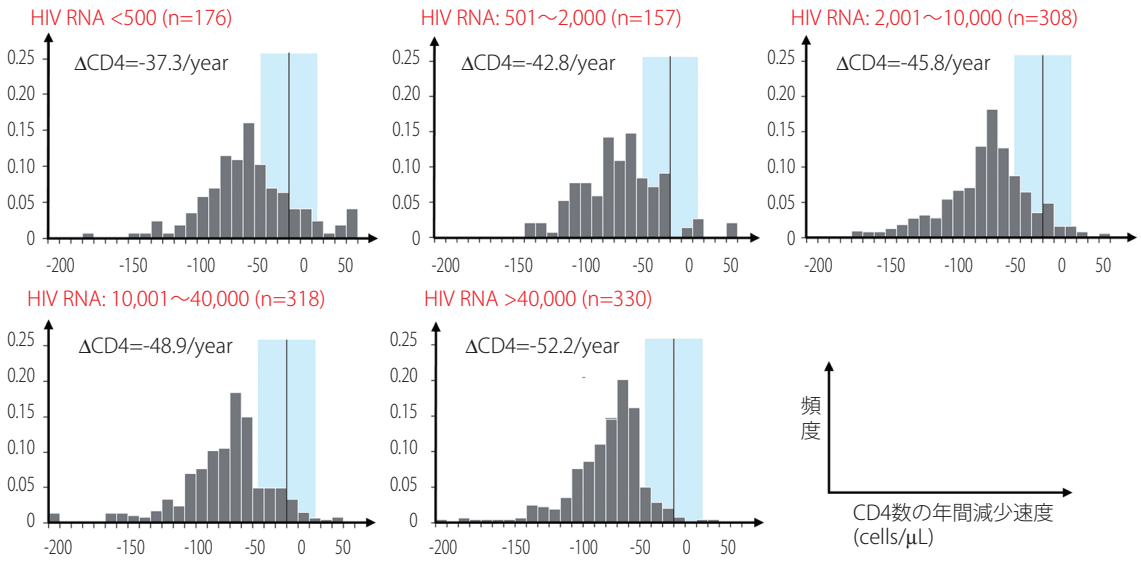
（2）血中HIV RNA量

わが国では血中HIV RNA量の測定は2008年以降、一般的にリアルタイムPCR法（TaqMan PCR法）が用いられており、主要な外注検査会社で実施することができる。2011年9月からは、プライマーやDNAプローブのミスマッチなどが原因で生じる低反応性を解決するためにコバスTaqMan HIV-1「オート」v2.0法への移行が開始された。従来のv1.0はgag領域のみに対するプライマーやDNAプローブを使用していたが、v2.0はgagに加えLTR領域内も標的配列としており、検出感度も20コピー/mLへと改良されている。

血中HIV RNA量が検出限界以下となっても、体内からウイルスが消失したことにはならない。中断すればHIVは再増殖し治療前の状態に戻ってしまう。測定ごとのばらつきの大きな検査で3倍（0.5 log）以下の違いは有意な変化と考えないので、複数回の検査で判断する必要がある。なお、治療後に血中HIV RNA量をどの程度まで低下させればよいのか、薬剤耐性ウイルスの出現を抑制できる血中HIV RNA量の閾値はいくつか、などについてはまだ明確な結論が出ていない。血中HIV RNA量が200コピー/mLを超える状態が続くと薬剤耐性ウイルスが生じやすくなるという報告[8-10]などから、DHHSガイドラインではウイルス学的失敗（virologic failure）を「血中HIV RNA量が200コピー/mL未満を維持できない状態」と定義している[11]。

抗HIV療法を行なう際には、血中HIV RNA量が治療効果判定のための最も重要な指標となる。また、血中HIV RNA量はHIV感染症の進行の早さ、すなわちCD4数の減少速度とある程度の相関傾向があることがわかっているが、この相関には患者ごとのばらつきが非常に大きいことに注意

図 III-2　年間CD4陽性Tリンパ球数の減少速度と血中HIV RNA量の関係



無治療のHIV感染者を血中HIV RNA量（コピー/mL）ごとにグループ分けし、CD4陽性Tリンパ球数の年間減少速度の分布を比較した。平均値（ΔCD4）で比較すると血中HIV RNA量が多いグループで年間減少速度が大きい傾向があるが、患者ごとのばらつきがきわめて大きいことがわかる。Rodriguez et al., JAMA 296: 1498, 2006より作成。

が必要である。図III-2は、無治療のHIV感染者を血中HIV RNA量ごとにグループ分けし、CD4数の年間減少速度の分布を比較したものである[2]。平均値（グラフ中のΔCD4）で比較すると血中HIV RNA量が多いグループで減少が速い傾向があるのは確かであるが、患者ごとのばらつきがきわめて大きいことがわかる。例えば、血中HIV RNA量が500コピー/mL未満のグループではCD4陽性Tリンパ球の減少がほとんど見られない患者がいる一方で、年間100/μL以上減少する患者もいる。未治療患者における血中HIV RNA量はあくまでもHIV感染症の進行の速さを予測するための因子の一つにすぎず、定期的にCD4数を測定して個々の症例ごとに評価をすることが重要である。

3．血中HIV RNA量（ウイルス量）が検出限界未満（あるいは200コピー/mL未満）の臨床的意義について

効果的なARTにより血中HIV RNA量を200コピー/mL未満に持続的に抑制することにより性的パートナーへのHIVの感染を防止できる（Undetectable = Untransmittable; U=U）[11-14]ことが臨床試験により示されている[15,16]。これは従来より「予防としての治療」（Treatment as prevention; TasP）と呼ばれていた考え方をさらに一歩進めたものと言える。該当する治療状況のHIV陽性者から性行為によってHIV陰性の性的パートナーへの感染リスクは「ゼロである」とCDCは宣言した。

- 医師はHIV陽性者に『良好な服薬アドヒアランスを維持することにより血中HIV RNA量を200コピー/mL未満に持続的に抑制することによって性的パートナーへのHIVの感染リスクはゼロである（AII）』というメッセージを伝える必要がある。
- 予防のためには高い服薬アドヒアランスを維持することが必要である（AIII）。服薬アドヒアランスの低下している期間や治療中断の間には性感染がありうる（AIII）ことをHIV陽性者に知らせなければならない。
- ARTにより血中HIV RNA量を200コピー/mL未満に持続的に抑制しても、他の性感染症の感染は防げない（AII）ことも併せてHIV陽性者に伝える必要がある[11]。
- 医療資源の限られた国を中心としたシステマティックレビューにより、血中HIV RNA量を1,000コピー/mL未満に持続的に抑制することにより性的パートナーへのHIVの感染をほとんど防止できることも報告された[17]。

U=Uについて医療従事者から伝えられたHIV陽性者では伝えられていない陽性者に比べ健康アウトカムが有意に良好であり、医療従事者以外から情報を得た場合よりも良好であった[18]と報告されている。新規に診断されたHIV陽性者のみならず、すでに服薬しているHIV陽性者に対してもU=Uについて情報提供することが必要である。

4．HIV感染症治療の目的

無症候期においてもHIVは活発に増殖し、CD4陽性Tリンパ球をはじめとする免疫系を破壊し続けている[19,20]。抗HIV療法によりHIVの増殖を十分に抑制すると、胸腺から新たにナイーブTリンパ球が供給されCD4数が増加し、日和見感染症の減少およびAIDSによる死亡者数の減少につながる。現在用いられている抗HIV薬は、HIVの増殖サイクルを阻害する薬剤であり、その効果判定は血中HIV RNA量を測定することにより行われる。一方、HIVの増殖阻害によってどの程度免疫力が回復したかは、CD4数が指標となる。

現在標準的に行われる抗レトロウイルス療法（ART）は、強力にHIVの増殖を抑制し患者の免疫能を回復させることが出来る。そのおかげでHIV感染者の生命予後は著しく改善されたが、ARTをもってしてもHIVを感染者の体内から駆逐することは容易ではない。その主な理由は、HIVの一部がメモリーTリンパ球と呼ばれる寿命の長い細胞に潜伏感染していることにある[21]。HIVの駆逐のためにはこの感染細胞が消滅するまでARTを継続する必要があり、そのために要する期間は平均73.4年と推定されている（表III-2）。このことは、ARTを開始したHIV感染者は事実上生涯治療を継続する必要があることを意味する。従来は100％に近い内服率を守りながら長期

間の薬剤の内服を続けることは、患者のQOLの低下、経済的負担、長期毒性の危険性など様々な問題を惹起し、抗HIV治療でHIVを駆逐する（治癒させる）ことが事実上困難であるという背景のもと、ARTの開始は、それ以上ART開始を遅らせると患者の生命予後に影響を与える時期まで待つのが2000年代前半の流れであった。しかし近年になって、治療開始がHIVの2次感染の予防にもなること、HIV感染者自身に対しても早期の治療がAIDSや非AIDS悪性腫瘍の発生を抑制することが明確に示された。そのため、CD4数にかかわらず早期にARTを開始することが現在の世界の標準となっている（次章で詳説する）。

表III-2　HIVが潜伏感染している細胞を排除するのに要する期間 文献21)

患者	症例数	ARTの期間	潜伏感染細胞の半減期	潜伏感染細胞の排除に要する期間[1]
全症例	59人	45.4ヵ月	44.2ヵ月	73.4年
Blip (+)[2]	21人	53.0ヵ月	57.7ヵ月	95.8年
Blip (–)[2]	18人	62.1ヵ月	30.8ヵ月	51.2年

1)　HIVの潜伏感染細胞はおおよそ10^6個存在すると考えられる。これが1未満になるまでの期間
2)　10回の連続した測定で測定感度（50コピー/mL）以上のウイルス量が検出された症例をBlip (+)、検出されなかった症例をBlip (–)とする

文献

1. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 272:1167-70. 1996.
2. Rodriguez B, Sethi AK, Cheruvu VK, et al. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. JAMA 296:1498-506. 2006.
3. CDC; Cases of HIV Infection and AIDS in the United States and Dependent Areas, 2007.
4. Gras L, Jurriaans S, Bakker M, et al. Viral load levels measured at set-point have risen over the last decade of the HIV epidemic in the Netherlands. PLoS One 4:e7365. 2009.
5. Crum-Cianflone N, Eberly L, Zhang Y, et al. Is HIV becoming more virulent? Initial CD4 cell counts among HIV seroconverters during the course of the HIV epidemic: 1985-2007. Clin Infect Dis 48:1285-92. 2009.
6. Herbeck JT, Gottlieb GS, Li X, et al. Lack of evidence for changing virulence of HIV-1 in North America. PLoS One 3:e1525. 2008.
7. Troude P. Chaix ML, Tran L, et al. No evidence of a change in HIV-1 virulence since 1996 in France. AIDS 23:1261-7. 2009.
8. Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. AIDS. 16:1039-44. 2002.
9. Boillat-Blanco N, Darling KE, Schoni-Affolter F, et al. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. Antivir Ther. 2014.
10. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. AIDS 29:373-83. 2015.
11. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV (米国DHHS, Sep 12,2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new
12. NIH; https://www.nih.gov/news-events/news-releases/science-clear-hiv-undetectable-equals-untransmittable
13. NIAID; https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/treatment-prevention
14. Executive director of the Prevention Access Campaign Bruce Richman ; https://www.youtube.com/watch?v=PmBLCFDvmts
15. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. ; PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. JAMA. 2016 Jul 12;316(2):171-81.
16. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. Lancet HIV. 2018 Aug;5(8):e438-e447.
17. Broyles LN, Luo R, Boeras D, et al. The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viremia: a systematic review. Lancet 402: 464–71. 2023.
18. Okoli C, Velde de NV, Richman B, et al. Undetectable equals untransmittable (U=U): Awareness and associations with health outcomes among people living with HIV in 25 countries. Sex Transm Infect 97(1), 18-26,2021.
19. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 373:117-22. 1995.
20. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 373:123-6. 1995.
21. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting $CD4^+$ T cells. Nat Med 9:727-8. 2003.

IV 抗HIV治療の開始時期（成人、慢性期）

本章は、慢性期の成人 HIV 感染者に対する初回治療の開始時期について記述している。急性 HIV 感染症については第 XIV 章を参照されたい。

要約

- CD4数に関わらずすべてのHIV感染者に抗HIV治療の開始を推奨する（AI）。
- 治療開始にあたっては、服薬遵守の重要性を教育することや医療費減免のための社会資源の活用方法などについても詳しく説明しておかなければならない。早期の治療開始が推奨される近年においてはこれらの点への対応が以前にも増して重要となっている。

1．治療開始時期と治療成績

前章で述べたように、現在の抗HIV薬による治療ではHIVを駆逐するためには数十年間治療を継続する必要があると考えられており（表III-2）、それ以前に治療を中断すればHIVは再増殖し治療前の状態に戻ってしまう。このことは、患者はほぼ生涯にわたって治療を継続する必要があることを意味する。“治療効果”の指標となるのは、AIDS発症阻止と生命予後の改善である。以下にこの2点に関して、過去の臨床統計から明らかとなったエビデンスを示す。

（1）治療開始時期の参考となるパラメーター

慢性期の無症候性HIV感染症患者に対して治療開始時期を決める重要なパラメーターは、CD4陽性Tリンパ球数（以下、CD4数）と血中HIV RNA量であった。前章で解説したように、血中HIV RNA量とCD4数の減少速度はある程度の相関はあるが、患者ごとのばらつきが大きい（図III-2）。

HIV感染症の病態が「CD4陽性Tリンパ球を中心とする免疫の破綻」であることから、開始基準としてはCD4数がより重要視されてきた。海外のガイドライン（DHHSガイドライン[1]、European AIDS Clinical Society（EACS）ガイドライン[2]、International Antiviral Society （IAS）-USA Panelガイドライン[3]）でも過去には第一のパラメーターとしてはCD4数が指標となってきた。

治療開始時の血中HIV RNA量について、10万コピー/mL以上の群は10万コピー/mL未満の群に比較して治療後の生命予後が低下することが3つのグループから報告されている[4-6]。しかしながら、患者を治療開始時のCD4数によって200/μL以上の群に限定すれば、血中HIV RNA量が10万コピー/mL以上と未満の群の生命予後に統計学的な有意差は得られていない[7]。この報告では、血中HIV RNA量を5万コピー/mLおよび20万コピー/mLでも分けて解析しているが、いずれも生命予後に有意差は認められていない。

（2）未治療で経過観察した場合のHIV感染者のエイズ発症率

Mellorsらは、抗HIV治療（ART）を行っていないHIV感染者が3年後にAIDSを発症（AIDS指標疾患発症、表III-1参照）する頻度を、フォローアップ開始時のCD4数と血中HIV RNA量ごとに分けて解析している[8]。表IV-1に示すように、3年後のAIDS発症リスクはCD4数が少ないほど高く、血中HIV RNA量が多いほど高い。3年後のAIDS発症リスクが30％を超えるのは、CD4数が350/μL以下、あるいは血中HIV RNA量55,000コピー/mL以上の患者群である。

表IV-1　未治療患者が3年後にAIDSを発症する頻度（%）

		CD4陽性Tリンパ球数（/μL）				
		＞750	750-501	500-351	350-201	≦200
ウイルス量	＜1.5K	ND	3.7	ND	ND	ND
	1.5K-7K	2	2	2	ND	ND
	7K-20K	3.2	8.1	8.1	8.1	ND
	20K-55K	9.5	16.1	16.1	40.1	40.1
	＞55K	32.6	32.6	42.9	64.4	85.5

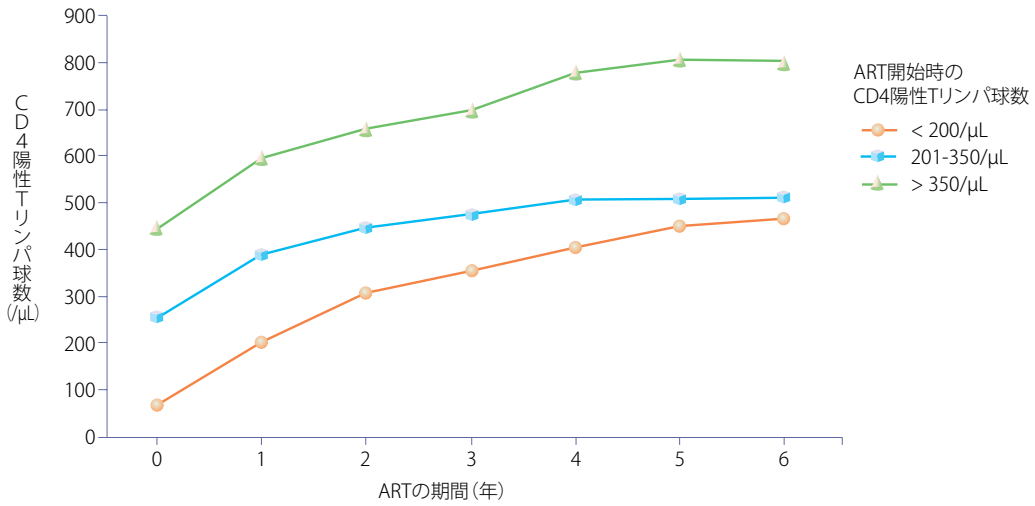
ND：データなし、ウイルス量：RT-PCR法（10^3コピー/mL）
ピンクの欄はAIDS発症率 が 30%以上の組み合わせを示す

Mellors et al. Science 272: 1167, 1996より作成

（3）ARTを開始した場合のHIV感染者の生命予後

治療開始後の生命予後を左右する要因の一つとして、ART後のCD4数の回復の程度が挙げられる。Mooreらによれば、治療開始後のCD4数の回復は、開始前のCD4数が350/μL以上と未満の群とで明確な差異があり、CD4数が349/μL以下で治療を開始した症例では、CD4数が正常域まで回復することは期待できない（図IV-1）[9]。7年間のARTを行った患者を対象としたデータでも、治療前のCD4数がその後のCD4数の回復に大きく影響することが示されている[10]。

図 IV-1　ART開始時のCD4数と治療後のCD4数の推移



1年以上ARTを行いウイルス量が400コピー/mL未満の280症例を平均1,430日（366-3,500日）フォローした。

Moore et al. Clin. Inf. Dis. 44: 441, 2007より作成。

治療開始基準となるCD4数を決めるための初の無作為比較試験の結果は2010年に発表された[11]。しかし、CD4数200/μL未満群と200～350/μL群との比較試験であったため、現在の開始基準に大きな影響を与えることはなかった。200/μL未満で治療開始した群では死亡率が有意に高く（ハザード比4.0、p=0.0011）、この試験は予定していた観察期間を待たずに中止されている。

無作為化された比較研究ではないものの、対照群を設定した国際共同コホート研究（NA-ACCORD）の解析が2009年に報告され[12]、CD4数が351～500/μLの時点で治療開始した群と、CD4数が350/μL以下になるまで治療開始を遅らせた群とを比較したところ、後者のほうが死亡率が高かった（相対危険度：1.69、95%CI：1.26 - 2.26）。別のコホート研究（ART-CC）を解析した報告でも[13]、治療開始をCD4数が251～350/μLになるまで遅らせた群は、351～450/μLで治療開始した群よりもAIDS発症率および死亡率が高かった（相対危険度：1.28、95%CI：1.04-1.57）。より高いCD4数を持つ患者を対象としたコホート研究（CASCADE, 対象患者はCD4数800/μL未満）によると[14]、CD4数が500/μL以上の場合では治療開始のメリットは認められなかったが、CD4数が350～499/μLでは、治療を開始する方が遅らせるよりもAIDS発症および死亡のリスクが低下することが示された（調整ハザード比は0.75、95%CI：0.49-1.14）。

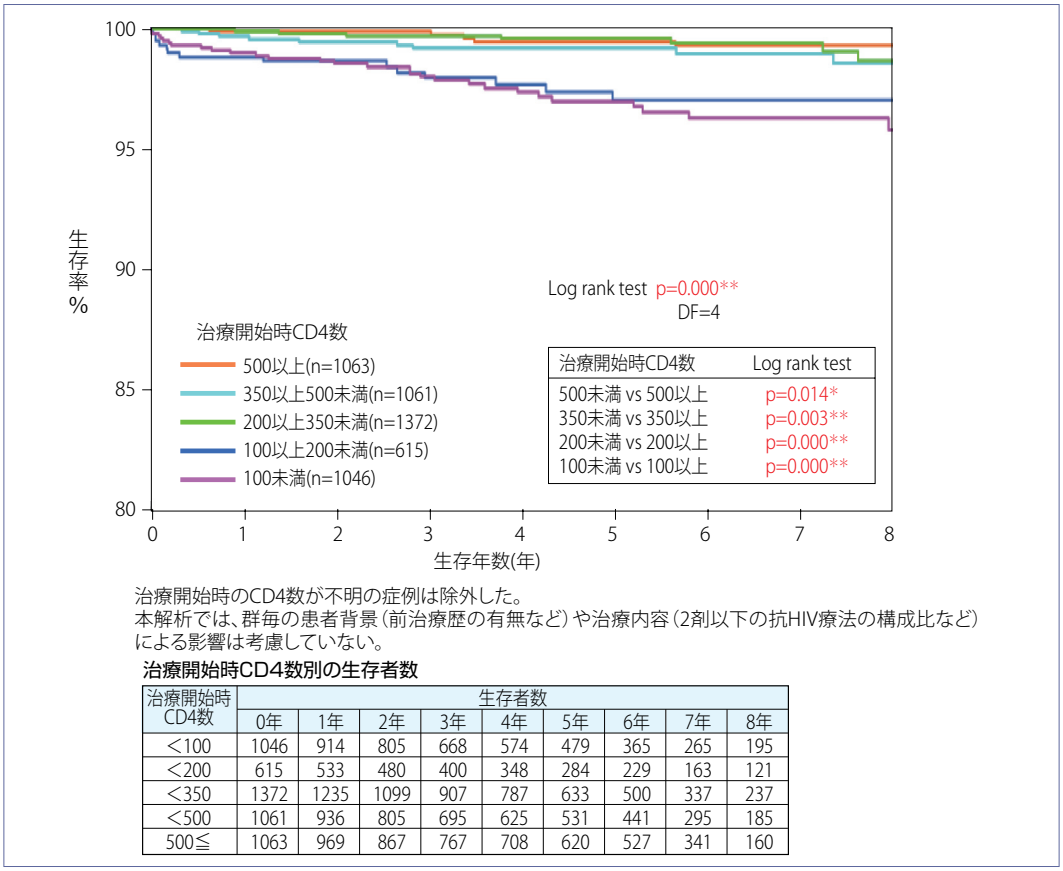
注目すべきことは、上述の海外のコホート研究から明らかになった死亡原因の大部分が、肝疾患、腎疾患、心疾患やAIDS指標疾患ではない悪性腫瘍など、いわゆる非AIDS関連疾患であったことである。この結果は、HIV感染者の生命予後を改善するためにはAIDS発症を阻止するだけでは不十分であることを示唆する。これを支持する証拠としてこれまでAIDSとの関連が明らかでなかった悪性腫瘍の発生がHIV感染者で健常人より多く発生し、比較的高いCD4数においてもこれが当てはまることを示す報告がある[15-17]。その中には肛門癌や肝癌のようにウイルス感染が病態に密接に関連する腫瘍ばかりでなく、ウイルス感染とは無関係と考えられている肺癌、胃癌、腎癌、メラノーマ、白血病、ホジキン病なども含まれていた。さらに、HIV感染者では肝疾患、虚血性心疾患、腎疾患の合併またはそれに起因する死亡が健常者よりも多く見られ、その頻度がCD4数200～350/μLの患者ではCD4数350/μL以上の患者よりも有意に高いことが4つの大規模なコホートにおいて証明されている[18-23]。なかでも、SMART試験[18]は、無作為割付の前向き臨床試験だったことから、有意な差が証明されたことが重視されている。これらの事実から、ARTは以前よりは早期に（多いCD4数で）開始し、より高いCD4数を保つことやHIVの増殖を抑えておくことが患者の長期予後にとって好ましいであろうと考えられるようになってきた[24,25]。

2015年に大規模な無作為比較試験の結果が発表された（START試験、TEMPRANO試験）。START試験はCD4数が500/μLを超える未治療患者4,685人を対象とし、観察期間（中央値）は3年、試験参加国は35か国に及ぶ[26]。直ちに治療を行う群（早期開始群）とCD4数が350/μL未満になるまで治療を行わない群（治療待機群）に分けて比較したところ、主要評価項目である「重篤なAIDSまたは非AIDS疾患の発症、または死亡」は、早期開始群で42人（1.8％、0.6件/100人・年）であったのに対し、治療待機群では96人（4.1％、1.38件/100人・年）であり（ハザード比：0.43、95％CI：0.30-0.62、P<0.001）、早期治療の利点を裏付ける結果となった。このSTART試験の長期成績[27]が2023年に発表された。2016年時点でCD4数中央値648/μLの早期開始群2160例とCD4数中央値460/μLの治療待機群2141例についての2016～2021年の5年間の観察期間の報告である。「重篤なAIDSまたは非AIDS疾患の発症、または死亡」は、早期開始群では89人（0.73件/100人・年）に対し治療待機群では113例（0.93件/100人・年）であり、ハザード比は0.79であった。治療待機群の早期開始群に対する超過リスクは、差が縮まっているものの長期成績においても持続していた。

TEMPRANO試験はコートジボアールで行われた無作為比較試験で、CD4数が800/μL未満の未治療患者を対象としている[28]。すぐに治療を開始する群（早期開始群；CD4数の中央値は651/μL）とWHOの基準に従って治療する群（治療待機群；治療開始時のCD4数の中央値は408/μL）に分け、さらにそれぞれの群をイソニアジド（INH）予防内服の有無で2群に分けた。合計2000人以上の患者が対象となり、観察期間の中央値は30ヵ月であった。主要評価項目は「死亡、AIDS発症、非AIDS悪性腫瘍、非AIDS関連の浸潤性細菌感染症」である。その結果、これら臨床的イベントの発生リスクは早期開始群で低かった（ハザード比：0.56、95％CI：0.33-0.94）。

この点に関する日本のデータとしては、毎年HRD共同調査が行っているデータがある（HRD共同調査　2024年報告書、シミック株式会社）[29]。2010年4月以降に治療開始した5,157名における治療開始時のCD4数別生存率をみると（図IV-2）、CD4数が500/μL以上で治療を開始した群は、500/μL未満で開始した群に比べ有意に生存率が高かった。

図 IV-2　ART開始時のCD4数と生存率（2010年4月以降に治療開始した症例）



治療開始時のCD4数が不明の症例は除外した。
本解析では、群毎の患者背景（前治療歴の有無など）や治療内容（2剤以下の抗HIV療法の構成比など）による影響は考慮していない。

治療開始時CD4数別の生存者数

治療開始時CD4数	生存者数								
	0年	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年
＜100	1046	914	805	668	574	479	365	265	195
＜200	615	533	480	400	348	284	229	163	121
＜350	1372	1235	1099	907	787	633	500	337	237
＜500	1061	936	805	695	625	531	441	295	185
500≦	1063	969	867	767	708	620	527	341	160

（4）予防としての治療

2011年に2次感染予防のための大規模な無作為比較試験（HPTN052）の結果が報告された[30]。対象者は「CD4数350～550/μLのHIV陽性者と、陰性者のカップル」であった。総数1763組を、直ちに抗HIV治療を行う群と、CD4数が250/μL以下もしくはAIDS発症するまで治療を行わない群に分けて比較したところ、すぐに治療を開始した群ではパートナーへの感染が96%減少していた。この試験によって「抗HIV治療は感染拡大の予防にもなる」ことが明確に示され、2016年に発表された最終結果でも93%の予防効果が示された[31]。2014年には血中HIV RNA量200コピー/mL未満のHIV陽性者と陰性者のカップル（ヘテロセクシャル548組、MSM 340組）におけるコンドーム不使用の性行動でカップル間での感染が認められなかったという前向き観察研究（PARTNER試験）の結果が報告された[32]。2017年には、HIV陽性者の血中HIVが抑制されておりHIV陰性者がPrEP（曝露前予防：pre-exposure prophylaxis）を用いない状況下においてコンドーム不使用のMSMの間で関連するHIV感染は認められなかったことが報告された（Opposite Attract試験）[33]。

2．本ガイドラインが提唱する治療開始時期基準と日本における状況

上記のこれまでのエビデンスとDHHSのガイドライン[1]、EACSガイドライン[2]、WHOガイドライン[34]を参考にして、表IV-2に本ガイドラインが提唱するARTの開始の目安を示す。CD4数に関わらずすべてのHIV感染者に治療開始を推奨する（AI）。

DHHSのガイドライン[1]では、ARTの内服率の向上、ケアへのつながりの向上、ウイルス抑制までの期間の短縮、ウイルス学的抑制を達成するHIV陽性者の比率の向上のために、HIV感染症診断後、即時（もしくは可及的速やかな）治療開始を推奨している（AII）。

日本においては身体障害者手帳や自立支援医療などの利用に関して一定の条件を満たした上で申請可能となり、HIV陽性の診断から制度の利用が可能となるまでにも1ヵ月以上の期間を要する。長期的な治療の継続のためには制度の取得は必要であり、開始前には十分に検討することを忘れてはならず、注意を促す文章を記した（表IV-2）。

（参考：ヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能の障害に係る身体障害認定基準は、厚生労働省HP内（https://www.mhlw.go.jp/www1/shingi/s1216-3.html）からも参照できる。）

表IV-2　抗HIV薬治療の開始時期の目安

CD4数に関わらず、すべてのHIV感染者に治療開始を推奨する（AI）

注1：抗HIV療法は健康保険の適応のみでは自己負担は高額であり、医療費助成制度（身体障害者手帳）を利用する場合が多い。主治医は医療費助成制度（身体障害者手帳）の適応を念頭に置き、必要であれば治療開始前にソーシャルワーカー等に相談するなど、十分な準備を行うことが求められる。

注2：エイズ指標疾患が重篤な場合は、その治療を優先する場合がある。

注3：免疫再構築症候群が危惧される場合は、エイズ指標疾患の治療を優先させる。

HIV感染症の診断時にAIDSを発症している症例でもARTを開始する（AI）。ニューモシスチス肺炎やクリプトコックス髄膜炎など重篤なエイズ指標疾患を合併する症例では、その治療を優先させる必要がある。急性の日和見感染症合併例についてもできるだけ早期の治療開始が好ましいとする報告もあり[35]、この点の判断は専門医の意見を参考にすることが望ましい。免疫再構築症候群については第X章を参照。

治療開始に際しては、服薬遵守の重要性を教育することや医療費減免のための社会資源の活用方法などについても詳しく説明しておく必要がある。早期の治療開始が推奨されようになった近年はこれらへの配慮が以前にも増して重要となっている。この点に関する情報は、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感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究」班が作成した「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」[36]、新潟大学医歯学総合病院が作成している「制度のてびき」[37]が参考になる。ともにホームページからダウンロード可能であるので参照されたい。

文献

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV (米国DHHS、Sep 12,2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new
2. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 12.1-November 2024. https://eacs.sanfordguide.com
3. Gandhi RT, Landovitz RJ, Sax PE, et al; antiviral drugs for treatment and prevention of HIV in adults:2024 Recommendations of the international antiretroviral society-USA panel. JAMA. Published online December 1, 2024.
4. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet 360:119-29. 2002.
5. Sterling TR, Chaisson RE, J. Keruly J, et al. Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study. J Infect Dis 188:1659-65. 2003.
6. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, et al. Low mortality in HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a comparison with the general population. AIDS 18:89-97. 2004.
7. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. JAMA 286:2568-77. 2001.
8. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 272:1167-70. 1996.
9. Moore RD and Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. Clin Infect Dis 44:441-6. 2007.
10. Lok J, Bosch R, Benson C, et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. AIDS 24: 1867-76. 2010.
11. Severe P, Juste MAJ, Ambroise A, et al. Early versus Standard Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Adults in Haiti. N Engl J Med 363:257-65. 2010.
12. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med 360:1815-26. 2009.

13. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet 373:1352-63. 2009.
14. Funk MJ, Fusco JS, Cole SR et al. Timing of HAART initiation and clinical outocomes in HIV-1 seroconverters. Arch Intern Med 171 (17): 1560-9. 2011.
15. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, at al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet 370:59-67. 2007.
16. Long JL, Engels EA, Moore RD, et al. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. AIDS 22:489-96. 2008.
17. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. Ann Intern Med 148:728-36. 2008.
18. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, at al. CD4⁺ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 355:2283-96. 2006.
19. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med 166:1632-41. 2006.
20. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 356:1723-35. 2007.
21. Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, et al. Inferior clinical outcome of the CD4⁺ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4⁺ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. J Infect Dis 197:1145-55. 2008.
22. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. J Infect Dis 197:1133-44. 2008.
23. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 23:1743-53. 2009.
24. Lewden C, Chene G, Morlat P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm3 on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. J Acquir Immune Defic Syndr 46:72-7. 2007.
25. Jaen A, Esteve A, Miro JM, et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). J Acquir Immune Defic Syndr 47:212-20. 2008.
26. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med 373: 795-807. 2015.
27. INSIGHT Stragic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) Study Group, Long-term benefits from early antiretroviral therapy initiation in HIV infection. NEJM Evid 2:3, 2023.
28. TEMPRANO ANRS Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. N Engl J Med 373: 808-22. 2015.
29. HIV 感染症治療薬共同使用成績調査　2024年報告書、シミック株式会社 https://www.hrd.gr.jp/common/kyoudou/index.html からダウンロード可能
30. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. N Engl J Med 365:493-505. 2011.
31. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. N Engl J Med. 375:830-39. 2016.
32. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. ; PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. JAMA. 2016 Jul 12;316(2):171-81.
33. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. Lancet HIV. 2018 Aug;5(8):e438-e447.
34. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. World Health Organization. September 2015.
35. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS One 4:e5575. 2009.
36. HIV診療における外来チーム医療マニュアル改訂第4版（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感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究」班）：https://osaka-hiv.jp/pdf/team_medical_manual_v4.pdf
37. 新潟大学医歯学総合病院　制度のてびき：https://www.med.niigata-u.ac.jp/ifc/tebiki/tebiki.html

V 初回治療に用いる抗HIV薬の選び方

本章は、慢性期の成人 HIV 陽性者に対する初回治療について記述している。ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者での薬剤変更については VI 章、治療失敗例については第 VII 章を、急性 HIV 感染症については第 XIV 章を参照されたい。

要約

- NRTI 2剤＋INSTI 1剤、NRTI 1剤(3TC)＋INSTI 1剤(DTG)の2剤療法、NRTI 2剤＋PI 1剤（コビシスタット(cobi)併用）、NRTI 2剤＋NNRTI 1剤のいずれかの組み合わせを選択する。併存疾患、副作用、薬物相互作用、アドヒアランスの予測、食事との関連、錠剤数、薬剤の大きさ、患者のライフスタイル・希望などの点から患者に最も適したものを選び、服薬率100%を目指す。
- 本章では、日本のHIV感染症の専門医たちが実際にどのような抗HIV薬レジメンを選択しているかについて最新の情報を記載した。診療経験の少ない医師は、専門医がどのような薬剤を選択しているかを理解し、自身での選択の参考にしていただきたい。
- 妊娠の可能性がある女性では治療開始前に挙児希望の有無と妊娠の有無について確認する必要がある。HIV陽性の全ての妊婦は可及的速やかに抗HIV薬を開始すべきである。妊娠の可能性のある女性及び妊婦に対する抗HIV薬の選択について推奨を示した。
- 被災時など抗HIV薬がどうしても手に入らない場合には、通常通りの内服後、一定期間休薬した方が1日おきなど飛び飛びに内服して長持ちさせるよりも薬剤耐性ウイルスを誘導しにくいことをあらかじめ患者に伝えておく事は重要である。
- 曝露前予防薬（PrEP）を内服していてHIVに感染した場合には、抗HIV治療開始前に薬剤耐性検査を迅速に行い結果を待つべきである。

1．抗HIV薬選択の基本

2025 年 3 月の時点で、日本で使用可能な抗HIV薬を表V-1 に示す。作用機序により核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、プロテアーゼ阻害剤（PI）、インテグラーゼ阻害剤（INSTI）、侵入阻害剤（CCR5 阻害剤）、カプシド阻害剤（CAI）に分類される。これらの抗ウイルス薬を組み合わせて治療する抗レトロウイルス療法（ART）が治療の標準である。抗HIV薬の中でHIVを抑制する効果がより強力な薬剤を「キードラッグ」、キードラッグを補足しウイルス抑制効果を高める役割をもつ薬剤を「バックボーン」と呼ぶ。バックボーンをNRTI2 剤とし、キードラッグを 1 剤（薬剤によっては rtv もしくは cobi を併用）とする組み合わせが一般的である。初回治療として INSTI 1 剤（DTG）＋NRTI 1 剤（3TC）の 2 剤療法の使用もエビデンスから支持される。

Bartlett らは、1994～2004 年に結果が公開されたART の臨床試験で、参加者が初回治療患者に限定され、1 つの治療レジメンに 30 名以上が参加し、24 週以上フォローアップが行われたものの治療成績を集計した[1]。ART 開始後 48 週目の血中HIV RNA量が 50 コピー/mL 未満となる患者の割合が高かったのは、キードラッグがNNRTI か、rtv を併用した PI（boosted PI）を含むART であった。その後、新たに登場したキードラッグである INSTI もNNRTI や PI との比較試験の結果、優れた抗ウイルス効果が証明されている（後述）。

表V-1　日本で承認されている抗HIV薬（2025年3月現在）

一般名	商品名	略称	承認時期
ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）			
ジドブジン	レトロビルカプセル	AZT（またはZDV）	1987年11月
ラミブジン	エピビル錠	3TC	1997年 2月
ジドブジンとラミブジンの合剤	コンビビル錠	AZT/3TC（またはCBV）	1999年 6月
アバカビル	ザイアジェン錠	ABC	1999年 9月
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	ビリアード錠	TDF	2004年 3月
アバカビルとラミブジンの合剤	エプジコム錠	ABC/3TC（またはEPZ）	2004年12月
エムトリシタビン		FTC	2005年 3月
エムトリシタビンと テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の合剤	ツルバダ錠	TDF/FTC（またはTVD）	2005年 3月
エムトリシタビンと テノホビルアラフェナミドの合剤	デシコビ配合錠LT・HT	TAF/FTC（またはDVY）	2016年12月
非ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）			
リルピビリン	エジュラント錠	RPV	2012年 5月
リルピビリン	リカムビス水懸筋注	RPV注 注：ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている抗HIV薬既治療患者に使用	2022年 5月
リルピビリン、エムトリシタビン、 テノホビルアラフェナミドの合剤	オデフシィ配合錠	RPV/TAF/FTC （またはODF）	2018年 8月
ドラビリン	ピフェルトロ錠	DOR	2020年1月
プロテアーゼ阻害剤（PI）			
リトナビル	ノービア錠	rtv	2011年 2月
ロピナビル（少量リトナビル含有）	カレトラ錠／リキッド	LPV/rtv	2000年12月
ダルナビル	プリジスタ錠（600mg）	DRV	2014年12月
ダルナビルとコビシスタットの合剤	プレジコビックス配合錠	DRV/cobi（またはPCX）	2016年11月
ダルナビル、コビシスタット、エムトリシタビン、 テノホビルアラフェナミドの合剤	シムツーザ配合錠	DRV/cobi/TAF/FTC （またはSMT）	2019年 6月
インテグラーゼ阻害剤（INSTI）			
ラルテグラビル	アイセントレス400mg錠、 アイセントレス600mg錠	RAL	2008年 6月 2018年 5月
エルビテグラビル、エムトリシタビン、 テノホビルアラフェナミド、 コビシスタットの合剤	ゲンボイヤ配合錠	EVG/cobi/TAF/FTC （またはGEN）	2016年 6月
ドルテグラビル	テビケイ錠	DTG	2014年 3月
ドルテグラビル、アバカビル、ラミブジンの合剤	トリーメク配合錠	DTG/ABC/3TC（またはTRI）	2015年 3月
ドルテグラビルとリルピビリンの合剤	ジャルカ配合錠	DTG/RPV 注：ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている抗HIV薬既治療患者に使用	2018年11月
ビクテグラビル、エムトリシタビン、 テノホビルアラフェナミドの合剤	ビクタルビ配合錠	BIC/TAF/FTC （またはBVY）	2019年 3月
ドルテグラビルとラミブジンの合剤	ドウベイト配合錠	DTG/3TC	2020年 1月
カボテグラビル	ボカブリア錠	CAB 注：CAB+RPV注の経口導入および代替投与	2022年 5月
カボテグラビル	ボカブリア水懸筋注	CAB注 注：ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている抗HIV薬既治療患者に使用	2022年 5月
侵入阻害剤（CCR5阻害剤）			
マラビロク	シーエルセントリ錠	MVC	2008年12月
カプシド阻害剤（CAI）			
レナカパビル	シュンレンカ錠	LEN 注：LEN注の経口導入として多剤耐性HIV-1感染症患者に使用	2023年 8月
レナカパビル	シュンレンカ皮下注	LEN注 注：多剤耐性HIV-1感染症患者に使用	2023年 8月

また、NRTI を使用せずに、キードラッグである LPV/rtv と EFV（販売中止）の 2 剤のみを投与した臨床試験が報告されている[2]。これによれば「LPV/rtv＋EFVの 2 剤」群のウイルス抑制効果は「NRTI 2 剤＋EFV」群と同等であったが薬剤耐性ウイルスの出現率が高く、結果としてキードラッグ 2 剤併用をもってしても、従来の「NRTI2 剤＋キードラッグ 1 剤」群を凌駕することはできなかった。しかしその後、長期療養時代に入った現在のHIV感染症診療では医療費抑制の観点からも 2 剤併用療法は選択肢の一つと考えられるようになり、海外のガイドラインでも初回治療としていくつかの条件つきではあるもののDTG/3TC が推奨されており[3,4]、個別化治療としての選択肢を増やした[5]。

2．初回治療レジメン

（1）推奨薬

現時点の初回治療として推奨されるARTは「NRTI 2剤＋INSTI 1剤」、「NRTI 1剤（3TC）＋INSTI 1剤（DTG）の2剤療法」、「NRTI 2剤＋cobiを併用したPI 1剤」、「NRTI 2剤＋NNRTI 1剤」のいずれかとなる。表V-2に本ガイドラインが提唱する初回治療として選択すべき抗HIV薬レジメンを示す。「大部分のHIV感染者に推奨されるレジメン」と「状況によって推奨されるレジメン」に分けて記載した。後者は、臨床試験でのエビデンスはあるものの海外を含め実臨床での実績の少ないもの、および効果や薬物相互作用の点から「大部分のHIV感染者に推奨されるレジメン」と比較した場合やや劣るものである。しかし併存疾患、副作用、薬物相互作用、アドヒアランスの予測、患者のライフスタイル・希望などの何らかの理由で、「大部分のHIV感染者に推奨されるレジメン」が使用できない（または使用が好ましくない）状況では治療の個別化が重要であり、安心して投与して良い。「大部分の

表V-2　初回治療として選択すべき抗HIV薬レジメン

大部分のHIV感染者に推奨されるレジメン	状況によって推奨されるレジメン
INSTI	INSTI
BIC/TAF/FTC (AI)	DTG/ABC [*2]/3TC[*3] (BI)
DTG + TAF/FTC (HT)（AI)	RAL[*4] + TAF/FTC (HT)（BII)
DTG/3TC[*1](AI)	PI
	DRV/cobi/TAF/FTC(BI)
	NNRTI
	DOR+TAF/FTC(HT)(BIII)
	RPV [*5]/TAF/FTC (BI)

☆キードラッグが同じクラス内では推奨順とし、推奨レベルが同じ場合は、アルファベット順とした。
☆薬剤の略称は表Ⅴ-1を参照。

＊1　DTG/3TCはB型肝炎の合併がなく、血中HIV-RNA量が50万コピー/mL未満、薬剤耐性検査で3TC、DTGに耐性のない患者にのみ推奨。
＊2　HLA-B*5701を有する患者(日本人では稀)ではABCの過敏症に注意を要する。
ABC投与により心筋梗塞の発症リスクが高まるという報告がある。
＊3　DTG/ABC/3TCはB型肝炎の合併がない患者にのみ推奨。
＊4　RALはRAL 600mg錠の2錠（1200mg）を1日1回内服か、RAL400mg 1 錠を 1 日2回内服が可能。
＊5　RPVは血中HIV-RNA量が10万コピー/mL未満の患者にのみ推奨。RPVはプロトンポンプ阻害剤内服者には使用しない。

注1)　RAL 400mg錠以外はすべてQD（1日1回）。RAL 600mg錠は、1200mgを1日1回。
注2)　cobi はCYP阻害作用を有するので、薬物相互作用に注意が必要（詳細は添付文書を参照）。
注3)　配合剤が入手困難な場合は個別の薬剤の組み合わせでもよい。

表V-3　初回治療において大部分のHIV感染者に推奨されるレジメンのイメージ

レジメン	服薬回数	服薬のタイミング	1日の錠剤数	1 日に内服する錠剤
BIC/TAF/FTC	1	制限なし	1	
DTG + TAF/FTC	1	制限なし	2	(HT)
DTG/3TC	1	制限なし	1	

注）実物のサイズ比は異なる

HIV感染者に推奨されるレジメン」で初回治療を開始後早期に副作用などで他のレジメンに変更が必要な場合にも「状況によって推奨されるレジメン」は安心して投与してよい。多様な選択肢が存在することに意義がある。推奨の根拠となる各臨床試験の要約は「HIV感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究」班のホームページ（https://osaka-hiv.jp/index.htm）の「推奨処方のエビデンスとなる臨床試験」で見ることができる。初回治療において大部分のHIV感染者に推奨されるレジメンのイメージを表V-3に示す。うち、1日1回1錠の合剤（STR）が2処方であり全てが1日1回で食事の制限のない組み合わせである。

INSTI（インテグラーゼ阻害剤）

推奨されるINSTIはRAL、DTG、BICである。

RAL（ラルテグラビル、アイセントレス®）は最初に開発されたINSTIであり、CYP3A4による代謝を受けず薬物相互作用がINSTIの中で最も少ないことが大きな特徴であり、食事と関係なく内服できる。EFV群との5年間の比較試験の結果、EFV群よりも有意に優れたウイルス抑制効果を示した[6]。またRAL群、ATV（販売中止）+rtv群、DRV+rtv群の96週の無作為化比較試験（ACTG A5257試験）[7]では、ウイルス抑制効果と忍容性の複合解析においてPI群より有意に優れていた。1日1回内服（QD）でよい600mg錠は2018年5月に承認された。海外での未治療患者に対する比較臨床試験（ONCEMRK試験）では、1200mg（600mg×2）1日1回投与のウイルス学的有効性は400mg1日2回投与に対して劣らなかった[8]。48週時点でのHIV RNA 40コピー/mL未満の達成率は、1200mg1日1回投与群が88.9％、400mg1日2回投与群が88.3％であった。薬剤に関連する有害事象の総数は両群とも同等で、有害事象の内訳も同様であった。その後に発表された96週の結果でも、48週の結果と同様の結論であった[9]。比較的耐性変異が生じやすく（耐性バリアが低く）またSTR（single tablet regimen: 1日1回1錠の合剤）がなく錠剤数が多くなるが、副作用が少なく薬物相互作用が少ないこと（RFPと併用可能）、腎トランスポーターへの影響が少なく腎機能の評価がしやすいこと、曝露後予防・妊婦に使用可能であること、体重増加が少ないことなどからRAL+TAF/FTCを「状況によって推奨されるレジメン」（BII）とした。

DTG（ドルテグラビル、テビケイ錠50mg）は、2014年3月末に日本で承認された。2NRTIs＋RAL群との無作為化比較試験（Phase III）ではRAL群に対する非劣性が示され[10]、TDF/FTC/EFV群および2NRTIs＋DRV＋ rtv群との無作為化比較試験（Phase III）においては、それぞれの群に対する優越性が示されている[11,12]。主にUGT1A1の基質であり、CYP3A4でもわずかに代謝される。食事とは関係なく服用可能である。耐性変異は生じにくい（耐性バリアは高い）。未治療患者およびインテグラーゼ阻害剤以外の治療経験のある患者に対しては50mgを1日1回投与であるが、インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を有する患者には、50mgを1日2回投与する点に注意が必要である。2015年3月には、合剤であるDTG/ABC/3TC（トリーメク配合錠）が承認された。今回、DTG/ABC/3TCは「状況によって推奨されるレジメン」（BI）に移動した。含まれるABCは後述のように、関連して心血管イベントのリスクが増加する報告が最近も確認されること、外国人患者の場合には過敏症を防ぐためにHLA B*5701検査が必要なことなどが理由である。DTG/ABC/3TCは腎や骨関連の有害事象の懸念によりTAFやTDFを避けたい状況やDTG/3TCが使用できない状況において考慮されうる[3]。

DTG/3TC（ドウベイト配合錠）は日本では2020年1月に承認された。未治療患者におけるDTG+TDF/FTCとの比較試験において48週時点での50コピー/mL未満の割合はDTG/3TC群で91％ 、DTG+TDF/FTC群で93％であり、ウイルス学的有効性はDTG+ TDF/FTC群に対して劣らなかった。腎および骨への有害事象はDTG/3TC群の方が少なかった[13]。96週[14] および144週[15] 時点でも血中HIV RNA量50コピー/mL未満達成率はDTG/3TC群はDTG+TDF/FTC 群に対し非劣性が証明された。また、48週データのアドヒアランス別サブ解析が行われ、DTG/3TC群かDTG+TDF/FTC 群かにかかわらず、アドヒアランス90％未満の群では50コピー/mL未満達成率が低く、アドヒアランス90％以上の群では50コピー/mL未満達成率がSnapshot解析でDTG+3TC群 93％、DTG+TDF/FTC群 96％と同程度であり、内服率がDTG+3TC群およびDTG+TDF/FTC群の参加者のウイルス学的成功に与える影響は同程度で治療成功率に差がないことが示された[16]。この試験ではHIV RNA量 50万コピー/mL以上・関連する薬剤耐性変異あり・HBV感染合併を除外している。そのためDHHS[3] では「HIV RNA量 50万コピー/mL未満・HBV共感染なし・治療開始前に逆転写酵素阻害剤の耐性検査結果やHBV関連検査

結果が得られている場合」にのみ限定した推奨（AI）となっている。EACS[4]においても「HBs抗原陰性・HIV RNA量 50万コピー/mL未満」の場合に限定した推奨となっている。なお、初回治療としてDTG/3TCとDTG+TAF/FTCとの比較試験は行われていない。海外において実臨床での報告[17-19]が増えてきている。「大部分のHIV感染者に推奨されるレジメン」（AI）とし、B型肝炎の合併がなく、血中HIV RNA量が50万コピー/mL未満、薬剤耐性検査でDTGと3TCに耐性のない患者にのみ推奨とした。DTG/3TCを用いた診断後即治療のパイロット試験の19例[20,21]および実臨床の22例[22]、第IV相試験の53例において[23]血中HIV RNA量が50万コピー/mL以上の症例において良好なウイルス学的抑制を得たことが報告されているが、DHHS[3]もEACS[4]もDTG/3TCの適応となるHIV RNA量は50万コピー/mL未満である。治療開始前の薬剤耐性検査の評価を行わずにDTG/3TCと3剤療法の初回治療を比較した第IV相試験において、DTG/3TC群は3剤療法群に48週時点の50コピー/mL未満で定義されるウイルス抑制効果は非劣性であったが、いずれのガイドラインでも現時点においては治療開始前の薬剤耐性検査結果を確認した上で開始することとしている[24]。治療変更の場合において臨床家はDTG/3TCをアドヒアランス不良の背景のある患者には選択しにくいことが報告されており[25]、直接のエビデンスはないものの初回治療においても、治療開始前の受診中断例や依存症を合併した患者などアドヒアランス不良が予測される場合には積極的には推奨しない。

BIC（ビクテグラビル）はBIC/TAF/FTCの合剤（ビクタルビ®配合錠）として2019年3月に日本で承認された。未治療患者に対して二つの大規模な無作為化比較試験（Phase III）の結果が発表されている。DTG+TAF/FTC群との比較試験（GS-US-380-1490）において、48週時点での50コピー/mL未満達成率はBIC群で89％、DTG群で93％であり、ウイルス学的有効性はDTG群に対して劣らなかった（*P*=0.12）[26]。DTG/ABC/3TC群との比較試験（GS-US-380-1489）でも非劣性が示され[27]、48週時点での50コピー/mL未満達成率はBIC/TAF/FTC群で92.4％、DTG/ABC/3TC群で93％であった（*P*=0.78）。有害事象の頻度と重症度は、いずれの試験においても対象群と同様であった。1489試験と1490試験の144週までのウイルス学的有効性はDTG群に対して非劣性が示され、胃腸系有害事象はBIC群の方が少なかった[28-30]。144週以降、オープンラベルに移行した5年間（240週）の評価では、ウイルス学的達成率は高く、薬剤耐性変異の出現は全く認められなかった。有害事象による中止はまれで、予測どおりのeGFRの変化であり、総コレステロール/LDL比と骨密度への影響はわずかであった[31]。また、50歳以上のHIV陽性日本人男性10例におけるBICの薬物動態の検討がされており、全てのPKパラメーターはHIV陰性若年日本人における既知のデータと類似していてBICの薬物動態は年齢の影響を受けなかった[32]。観察研究における日本人未治療患者の12ヵ月時点での50コピー/mL未満達成率は92％（90/98）、薬剤関連有害事象は16％（18/116）で軽微であり、薬剤関連有害事象による中止は1％未満（1/116）であった。前向き観察におけるpatient-reported outcomes（PRO）では治療満足度は高かった[33]。BIC/TAF/FTC合剤は食事と関係なく服用可能である。耐性変異は生じにくい（耐性バリアは高い）。CYP 3Aで代謝される割合がDTGよりもBICで高いため薬物相互作用はDTGより多い[3]。

INSTIを含む初回治療ではNNRTIやPIを含むレジメンよりも体重増加が大きいと報告されている[34-36]。体重増加の原因は明らかでなく、体重増加はINSTIを含むレジメンを控える理由にはならない[3]。詳細は第IX章を参照。

INSTIを含む治療で治療失敗のパートナーからHIVに感染した疑いがある場合、薬剤耐性検査を迅速に行う。本人の薬剤耐性検査の結果判明前に治療開始が必要でパートナーのHIVに薬剤耐性がない場合は、TAF（またはTDF）とFTC（または3TC）に、DTGまたはBICの組み合わせで治療開始してもよい[3]。

PI（プロテアーゼ阻害剤）

推奨されるPIはDRVである。CYP3A4阻害薬と併用して血中濃度を上昇させる方法（boosted PI）が推奨される。初回治療患者に対するウイルス抑制効果は、LPV/rtv群との無作為化比較試験の結果、LPV/rtv群に対する非劣性が報告されている（ARTEMIS試験）[37]。1日1回の内服（QD）で良いが、食中・食直後の内服が必要である。ただし、抗HIV薬の治療歴があり少なくとも1つのDRV耐性関連変異がある感染者には、600mg錠を1日2回投与する。DRVの血中濃度を上昇させる方法（boosted PI）としてはrtv 100mg錠との併用に加えて、2016年11月にCYP3A阻害作用を持つcobi 150mgを含む合剤

（プレジコビックス®配合錠）が承認された。約300人を対象としたsingle-armの試験結果が報告されている[38]。併用NRTIの96％がTDF/FTC、対象患者の94％が初回治療という状況下で、48週時点でのHIV RNA量 50コピー/mL未満達成率は81％であった。最も多い有害事象は下痢（27％）、次いで嘔気（23％）であった。DRV+rtv からDRV/cobiに変更した場合に中性脂肪が有意に低下したという報告がある[39]。2019年6月にはDRV/cobi/TAF/FTCの合剤（シムツーザ®配合錠）が承認された。未治療患者に対する比較臨床試験では、DRV/cobi/TAF/FTC のウイルス学的有効性はDRV/cobi配合剤とTDF/FTC 配合剤との併用に対して劣らなかった[40]。主要評価項目である48週時点でのHIV RNA 50コピー/mL未満の達成率は、DRV/cobi/TAF/FTC 投与群が91.4 ％、DRV/cobi配合剤とTDF/FTC配合剤との併用群で88.4 ％でDRV/cobi/TAF/FTC は非劣性であり、腎および骨への安全性は上回っていた。ブーストしたPIとTDF/FTC 配合剤の併用投与によりウイルス学的抑制が得られている既治療患者を対象に治療継続と本剤に割り付けた比較臨床試験では、主要評価項目を48週までのウイルス学的リバウンド（HIV RNA 50コピー/mL以上）の割合とし、DRV/cobi/TAF/FTC 群で2.5 ％、治療継続群で2.1 ％でDRV/cobi/TAF/FTC は非劣性であった[41]。DRVは耐性変異が最も生じにくい（耐性バリアが最も高い）ことが大きな特徴であるが、CYP3Aの阻害薬であるrtvやcobiの併用が必要であるため薬物相互作用に注意が必要であること、食中・食直後の内服が必要であることなどから当ガイドラインでは、DRV/cobi/TAF/FTC を「状況によって推奨されるレジメン」（BI）とした。アドヒアランス不良と予測される場合にはよい選択肢である。

NNRTI（非核酸系逆転写酵素阻害剤）

推奨されるNNRTIはRPV、DORである。1日1回1錠のRPV/TAF/FTC（オデフシィ®配合錠2018年8月承認）が使用できる。未治療患者に対するEFVとの無作為化比較試験においてEFVに対する非劣性が示され[42, 43]、ふらつきなどの中枢神経系の副作用は有意にRPV群の方が少なかった。食中・食直後の内服が必要である。前述の比較試験では治療前のウイルス量が10万コピー/mLを超える症例ではウイルス学的失敗率が高いことが報告されている。プロトンポンプ阻害剤（PPI）との併用は禁忌である。また、QT延長を来す可能性が示唆され、その恐れのある薬剤と併用する場合には注意を払わねばならない。また、RPVは半減期が長いためアドヒアランス不良の患者においては耐性ウイルスが誘導されるリスクが高いことに注意が必要である。

2020年1月に承認されたDOR（ドラビリン、ピフェルトロ®）は既存のNNRTIに対する耐性をもつ場合にも有効で薬物相互作用や中枢神経系への副作用が少ないという特徴を持つ。未治療患者に対するDRV+rtvとの無作為化比較試験において48週時点での50コピー/mL未満の割合はDOR群84％、DRV+rtv群80％であり、DORのDRV+rtvに対する非劣性が示された[44]。96週時点での50コピー/mL未満の割合はDOR群73％、DRV+rtv群66％とDOR群の方が高い割合であった[45]。また、未治療患者に対するEFVとの無作為化比較試験において48週時点での50コピー/mL未満の割合はDOR群84％、EFV群81％であり、DORのEFVに対する非劣性が示された[46]。96週時点でも非劣性であった[47]。これら2試験の96週以降オープンラベルに移行した192週までの評価において、効果と安全性が維持され、脂質や体重など代謝系プロファイルが優れていた[48]。INSTIとの比較試験はまだ結果が報告されていないため、DOR+TAF/FTCを「状況によって推奨されるレジメン」（BIII）とした。

NNRTIの耐性バリアは一般にDTGや BICなどのINSTIやブーストしたPIより低い。

NRTI（核酸系逆転写酵素阻害剤）

キードラッグと併用するNRTIはTAF/FTC（デシコビ®配合錠）、ABC/3TC（エプジコム配合錠、ラバミコム®配合錠）を推奨する。ABC/3TC、TAF/FTC、TDF/FTC（ツルバダ®配合錠）それぞれの特徴について表V-4に示す。選択を左右する最も重要な要素はHBV共感染の有無である。詳細は第XII章を参照。

TDF/FTCは尿細管障害などの腎機能障害が生じることがある[49, 50]。TDF投与と腎機能障害に関する報告では、GallantらがTDF投与群と他のNRTI服用群を24ヵ月まで比較し、GFRの減少には有意差がなかった[51]。一方で、別のほぼ同期間の観察においては、TDF投与群の方が有意にGFRが低下した

表V-4　NRTIの合剤の比較

ABC/3TC	TAF/FTC	TDF/FTC
抗HBV効果を有するのは3TCのみ	TAF、FTCどちらも抗HBV効果を有する	TDF、FTCどちらも抗HBV効果を有する
虚血性心疾患が増加する可能性	腎障害、尿細管障害(TDFよりまれ) 骨密度低下(TDFよりまれ、ABCと同程度) TDF/FTC使用時と比較してLDL-C上昇がみられる場合あり(臨床的意義は不明) 体重増加の可能性	腎障害、尿細管障害 骨密度低下（特に低体重で）
10万コピー/mL以上で抗ウイルス効果が劣る可能性 ABCによる過敏症の可能性(特にHLA B*5701保有者)	RFP・RBTと併用は推奨されない	
Ccr＜30mL/minでは推奨しない	Ccr＜30mL/minでは推奨しない	Ccr 30-49mL/minでは48時間ごと Ccr<30mL/minでは推奨しない

米国DHHSガイドラインより一部改変

と報告されている[52]。日本人63人を対象とした報告では、96週の観察でTDF投与群ではGFRが17mL/min/1.73m^{2}減少し、他のNRTI使用群との差は有意であった[53]。また、日本人のTDF使用では特に低体重の者で腎障害が見られやすい[54]。もともと腎機能障害を有する患者、腎機能障害をもたらす薬剤を併用しなければならない患者、腎機能障害を生じうる合併疾患を有する場合には、TDFの投与に関して十分な注意が必要である。骨への影響に関しては、TDF/FTCとABC/3TCを比較した2つの試験においてTDF/FTC群ではABC/3TC群と比較して有意に骨密度の低下がみられた[55,56]。

TAF（tenofovir alafenamide）は、TDFのこれらの副作用を軽減する。EVG/cobi/TDF/FTC（スタリビルド®配合錠）（販売中止）とEVG/cobi/TAF/FTC（ゲンボイヤ®配合錠）との比較試験では[57,58]、骨密度やeGFRの低下はTAF使用群の方が軽微であった。TAF/FTC合剤の日本人に対する使用実績が蓄積し効果や安全性が確立したため、本ガイドラインではTDF/FTCを推奨薬剤表からは削除している。なお、TAF/FTC合剤はTAFの含有量によって2製剤があり、cobiまたはrtvと併用する際にはTAF含有量の少ないLT製剤（10mg）を用い、それ以外ではHT製剤（25mg）を使用する。TDF/FTCからTAF/FTCへの変更後に、LDL-Cなどの脂質マーカーが上昇する場合があり、テノホビルの持つ脂質低下作用の関与が示唆されているが、総コレステロール/HDL-C比に変化はなく、臨床的意義は明らかではない[59]。

TAFが使用できない状況でTDFが使用できるのは

- TAFで消化器症状などの副作用が出現する場合
- 薬物相互作用：リファマイシン系抗菌薬（DHHSの日和見感染症ガイドライン[60]ではリファンピシン：RFPとの併用は「注意深い使用」、リファブチン：RBTとの併用は、「推奨できない」と記載されている）、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン

また、TAFを用いたレジメンではTDFを用いたレジメンよりも体重増加が大きいという報告がある[34,61]。詳細は第IX章を参照。

ABC/3TCは、（1）TDF/FTCと比較して抗ウイルス効果が劣る可能性（特に治療前のウイルス量が10万コピー/mL以上の場合）、（2）虚血性心疾患が増加する可能性、（3）重篤な過敏症が生じうる可能性、という点においてTDF/FTCやTAF/FTCに劣る。

ABC/3TC群とTDF/FTC群を比較したACTG 5202試験では、治療前のウイルス量10万コピー/mL以上の患者ではABC/3TC群の方がTDF/FTC群よりもウイルス学的治療失敗に至るまでの期間が有意に短いことが報告された[62]。同試験において治療前のウイルス量10万コピー/mL未満の患者では、ウイルス学的治療失敗に至るまでの期間は同等であった[63]。別の報告（HEAT試験）では、治療前のウイルス量10万コピー/mL以上と未満の患者群間で96週時点でのウイルス量50コピー/mL未満達成率に有意差はなかった[64]。しかし、別な報告（ASSERT試験）によると[65]、48週時点でウイルス量が50コピー/mL未満達成率はABC/3TC群では59％であったのに対し、TDF/FTC群では71％であった。これらの結果の解釈にあたっては、各試験の主要評価項目が異なること、併用薬が異なること（ACTG 5202試験ではEFVまたはATV＋rtv、HEAT試験ではLPV/rtv、ASSERT試験ではEFV）、などを勘案す

る必要がある。日本からは、ウイルス量10万コピー/mL以上の患者80名を対象としてTDF/FTC＋DRV＋ rtv群とABC/3TC＋DRV＋rtv群とを比較した48週までの観察研究があり、ウイルス学的失敗までの期間には差がなかったことが示されている[66]。

ABCの使用により虚血性心疾患が増加する可能性については、2008年に発表されたD:A:D試験で心筋梗塞との関連が指摘され[67]、より長期にわたる解析でも増加することが報告された[68]。ACTG 5202試験やHEAT試験では、TDF/FTCとの比較において明らかな虚血性心疾患の増加は指摘されておらず、FDA（The US Food and Drug Administration）が行ったメタ解析の結果においても心筋梗塞とABCの使用との間には有意な相関はみられていない[69]。しかし、現代のARTにおいて直近6ヵ月以内のABCの使用は心血管疾患リスクを40％増加させることが29,340例のRESPONDコホートの解析にて報告された[70]。

欧米ではABC内服患者の数％にHLA B*5701との間に強い相関関係がある過敏症がみられるため、米国DHHSガイドラインにおいては、ABC/3TC合剤の使用に当たってはあらかじめ患者のHLAを調べ、HLA B*5701陽性者にはこれを使用しないことを推奨している。HLA B*5701のアレル頻度は欧米において2～8％と高いが、東アジアでは1％以下（日本人は0.1％[71]）と頻度が低く、日本人を含む東アジア人では過去に報告されたABC過敏症は全てHLA B*5701陰性と報告されており[72-74]、あらかじめHLA B*5701の有無を調べておいてもABC過敏症の頻度を減らすことは困難と推測される。以上の事実から、本ガイドラインでは、日本人の場合はABC過敏症の危険が低いと判断する。外国人患者の場合にはHLA B*5701の有無の結果に基づいて薬剤を選択する（第IX章参照）。

(2) 初回治療として推奨しなくなったレジメン

米国DHHSでは2024年9月まではRAL、EVG/cobiを「状況によって推奨されるレジメン」としていたが、初回治療として推奨しなくなった。以前に「初回治療として選択すべき組み合わせ」であったDRV/cobi＋ABC/3TC、RAL＋ABC/3TCは、2018年3月版以降のガイドラインでは選択すべき薬剤の組み合わせに入れていない。十分な臨床データの蓄積がないことなどがその理由である。海外ではTDF/FTCは継続して推奨されているが、TAF/FTCはTDF/FTCと比較して抗ウイルス効果は劣らず腎機能や骨密度に対する影響が少ないことが示されており[57,58]日本人に対する効果や安全性が確立したため、2020年3月より本ガイドラインではTDF/FTCを選択すべき薬剤の組み合わせに入れていない。また、EVG（エルビテグラビル）はTAF/FTCとの合剤EVG/cobi/TAF/FTC（ゲンボイヤ®配合錠）が使用可能であるが、CYP3Aの阻害薬であるcobiを含むため薬物相互作用に注意が必要であること、食中・食直後の内服が必要であること、比較的耐性変異が生じやすく（耐性バリアが低く）他のINSTIと交叉耐性があるため、2021年3月より選択すべき薬剤の組み合わせに入れていない。DRV+rtv+RAL、DRV+rtv+3TCの2剤療法も推奨されない[3]。

侵入阻害剤（CCR5阻害剤）のマラビロクは、2011年8月に日本国内でも初回治療薬として使用可能となった。MERIT study[75]（併用薬はAZT/3TC）では、EFV群に対して非劣性が証明されている。患者がCCR5指向性ウイルスを有する場合にのみ有効であるため、使用時には指向性検査を行うことが必要である。初回治療に使用する意義は少ないと考えられる。

まとめ

処方経験の少ない医師は、初回治療として表V-2の中の「大部分のHIV感染者に推奨されるレジメン」のいずれかを処方するのがよい。表V-3は「大部分のHIV感染者に推奨されるレジメン」を合剤の使用を前提としたイメージで示したものであり、処方選択の参考にしていただきたい。副作用に関して表V-6を、服薬率の維持に関して表V-7を参照の上、個々の患者に最適と思われるものを選択することになる。もし、表V-2以外のレジメンを選択せざるを得ない場合でも、少なくとも表V-5に示す治療は行ってはならない。

表V-5　初回治療として行ってはならない抗HIV療法

推奨できない抗HIV治療	
治　　療	理　　由
DTG/RPV	初回治療レジメンとしてのデータがない 他レジメンでウイルス学的抑制が得られた患者のみに対する適応
CAB＋RPV持効性注射剤	初回治療レジメンとしてのデータがない 他レジメンでウイルス学的抑制が得られた患者のみに対する適応
単剤治療、NRTI2剤または3剤による治療	抗ウイルス作用が劣る
DRV＋rtv＋3TC	データ不十分
DRV＋rtv＋RAL	データ不十分
処方の一部に含めるべきでない抗HIV薬の組み合わせ	
治　　療	理　　由
ブーストなしのPI、LPV/rtv、MVC、LEN、EVG/cobi	抗ウイルス作用が劣る、初回治療レジメンとしてのデータ不十分またはデータがない、毒性の発現率が高い、指向性検査を要する、薬物相互作用、耐性バリアが低いなど

米国DHHSガイドラインより一部改変

表V-6　主な抗HIV薬の副作用

抗HIV薬	比較的頻度の多い副作用 （注1）目安として5%以上。詳細は添付文書を参照。 （注2）悪心・嘔気は徐々に軽減することが多い。	稀（または頻度不明）だが重篤な副作用
3TC	下痢、脂質異常、肝機能障害	乳酸アシドーシス
ABC	脂質異常、悪心、皮疹	過敏症、乳酸アシドーシス
AZT	嘔気、頭痛、食欲不振、骨髄抑制	乳酸アシドーシス
FTC	下痢、悪心、めまい	乳酸アシドーシス
TDF	悪心、下痢、頭痛、CPK上昇、脂質異常	乳酸アシドーシス、腎障害、骨粗鬆症
TAF/FTC	悪心、下痢、頭痛	乳酸アシドーシス
RPV	頭痛、悪心、不眠、めまい、皮疹	肝障害、QT延長
DOR	頭痛、悪心、下痢、めまい	
LPV/rtv	高脂血症、下痢、悪心	
DRV	下痢、悪心、頭痛、皮疹、脂質異常	
DRV/cobi	下痢、悪心、頭痛、皮疹、アミラーゼ上昇、脂質異常	
RAL		CPK上昇
EVG/cobi/TAF/FTC	悪心、下痢、頭痛	
DTG	悪心、下痢、頭痛	過敏症
BIC	悪心、下痢、頭痛	
MVC	悪心、頭痛	
LEN	嘔気	

米国DHHSガイドラインや添付文書などを参考にした。

表V-7　服薬率を保つための工夫

＜服薬開始前～開始後1ヵ月＞

1. 無症候であっても早期に治療開始することの重要性、服薬率の重要性、通院・服薬中断のリスクを説明する
2. 1日に内服する薬剤の実物を見せ、錠剤数・回数・食事制限を考慮して本人と一緒に薬剤を選択する
3. 予測される副作用の種類、出現時期、経過を説明する
4. 体調がおかしければいつでも電話で相談可能であることを教える

＜服薬開始後1ヵ月以上してから＞

1. 受診ごとに何回飲み忘れ、あるいは時間のずれがどのぐらいあったかを聞く
   by 医師、看護師、薬剤師
2. 副作用に関する問診
   QOLに影響するようなら他剤への変更を考える
3. 飲み忘れる原因を分析し、工夫を考える
   ・外出時薬を持って行くのを忘れる
   ・飲酒して帰宅すると、内服するのを忘れて寝てしまう
   ・内服したかどうかわからなくなる
   ・休日昼まで寝ていて朝の薬が飲めない、など
4. どうしても薬が手に入らない場合(震災など)には通常通りの内服後、一定期間中断した方が1日おきに内服して長持ちさせるよりも薬剤耐性ウイルスを誘導しにくいことを伝える

3. 副作用に関する配慮

近年に開発された薬剤は副作用の頻度は格段に減少した。個々の患者の臨床症状、検査所見、性格、職業、体質を考慮し、それらが予想される副作用とバッティングしない組み合わせを選ぶ。表V-6に主な抗HIV薬について、発生頻度の比較的高い副作用と稀だが重篤な副作用に分けてまとめた。個々の薬剤の副作用の詳細については、各薬剤の添付文書を参照していただきたい。

副作用が生じた場合に外来で頻繁に相談できる体制をとった上でARTを開始することが望ましい。開始後早期に強くても徐々に軽減する副作用もあることを説明しておく。それでも副作用が軽減しない場合は積極的に他の薬剤への変更を考慮し、服薬率の低下を防ぐことも必要である。

4. 薬物相互作用に関する配慮

cobiやrtvはCYP3A阻害作用を有するので、薬物相互作用に注意が必要である。特に併用薬の多い高齢者のレジメンを選択する場合には留意されたい。INSTI共通の薬物相互作用として2価金属イオンとのキレートがある。詳細は第VIII章を参照。また、リファマイシン系薬剤との併用に関しては第XI章 表XI-1を参照。

5. 内服しやすさ（服薬率の維持）への配慮

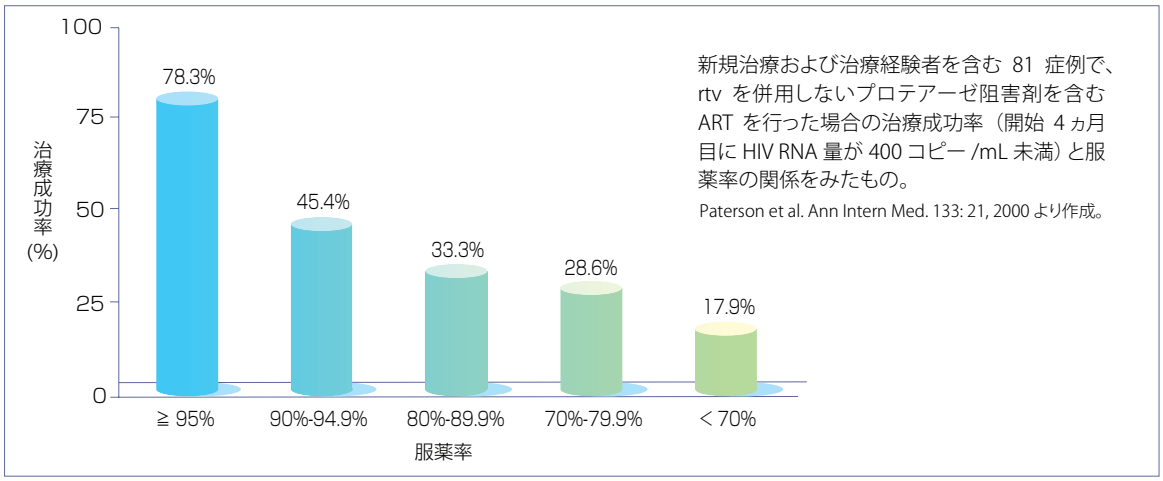
PatersonらはARTを開始した症例で血中HIV RNA量が400コピー/mL未満を達成できたか否かを服薬率ごとに検討した結果で、服薬率が95％を下回ると十分な治療成績が得られないことを示している（図V-1-1）[76]。しかし、この報告の対象者は新規に治療を開始した者ばかりではなく、また現在では標準的でないrtvを併用しないPI（unboosted PI）を含む組み合わせに限定されている。より最近のARTにおいては血中HIV RNA量が200コピー/mL未満の達成率は、服薬率が90％以上で98.9％、服薬率80～90％では96.5％であったと報告されている（図V-1-2）[77]。ウイルス抑制に求められるアドヒアランスはレジメンによって異なるという報告もある[78]。個々の症例において100％の服薬率を目指すべきであるが、従来よりも耐性バリアの高い薬剤が主流に使用されるようになっており、95％以上の服薬率を強調するよりも後述のように飛び飛びの中途半端な内服をしないことを強調することが重要になってきている。

服薬率を維持するためのポイントは、患者のライフスタイルに合わせた薬を一緒に選ぶことである。関連する要素としては錠剤数、内服回数、食事の制限がある。1日の内服錠数が少ないほど服薬

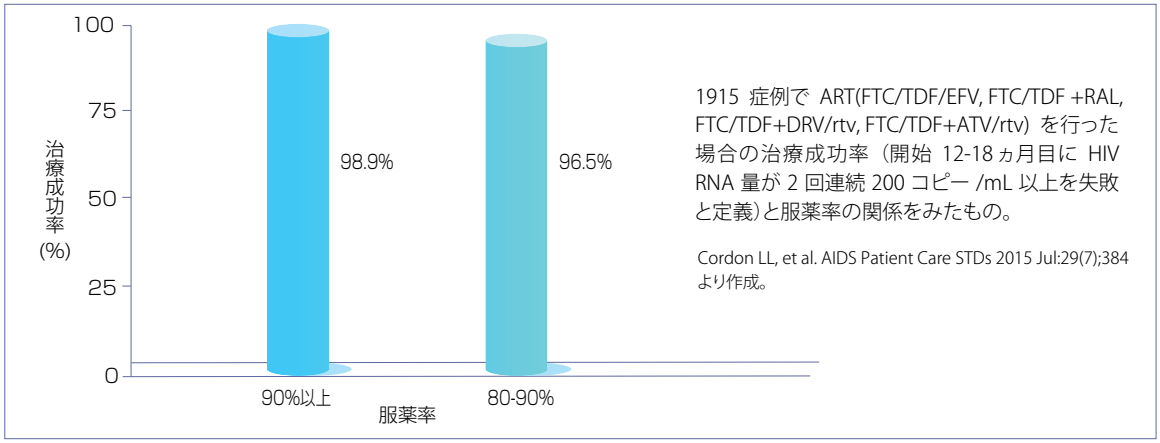
率とウイルス抑制率が高いというデータ[79]の一方で、初回治療においてSTR（1日1回1錠）でも1日1回2錠でもウイルス学的効果は類似という最近の報告もある[80]。質の高いエビデンスはないが、STRは一般的に推奨され、患者とのシェアド・ディスィジョン・メイキングが重要である[3]。食事時間がまちまちな場合には食事の制限のない薬剤のほうが服薬アドヒアランスを保ちやすい。

現在はSTRで初回治療が開始される割合が高くなり服薬率維持はより容易になったが、本人のモチベーションなくしては治療は成功しないため、ART開始にあたっては、無症状でも治療することの意義、服薬率の維持・通院の維持の重要性について患者に理解してもらえるよう説明する。U=U（第III章参照）についても治療開始までに伝えるとよい。被災時にも治療の中断は避けるべきもしくは最短期間であるべき[81]なのはいうまでもないが、薬がどうしても手に入らない場合には、通常通りの内服後、一定期間休薬した方が1日おきなど飛び飛びに内服して長持ちさせるよりも薬剤耐性ウイルスを誘導しにくいことをあらかじめ患者に伝えておくことは重要である。服薬率を維持するために重要と思われるポイントを表V-7に箇条書きにした。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感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究」班では、「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」を作成して服薬率維持のために医療従事者に必要なポイントを提供している[82]。

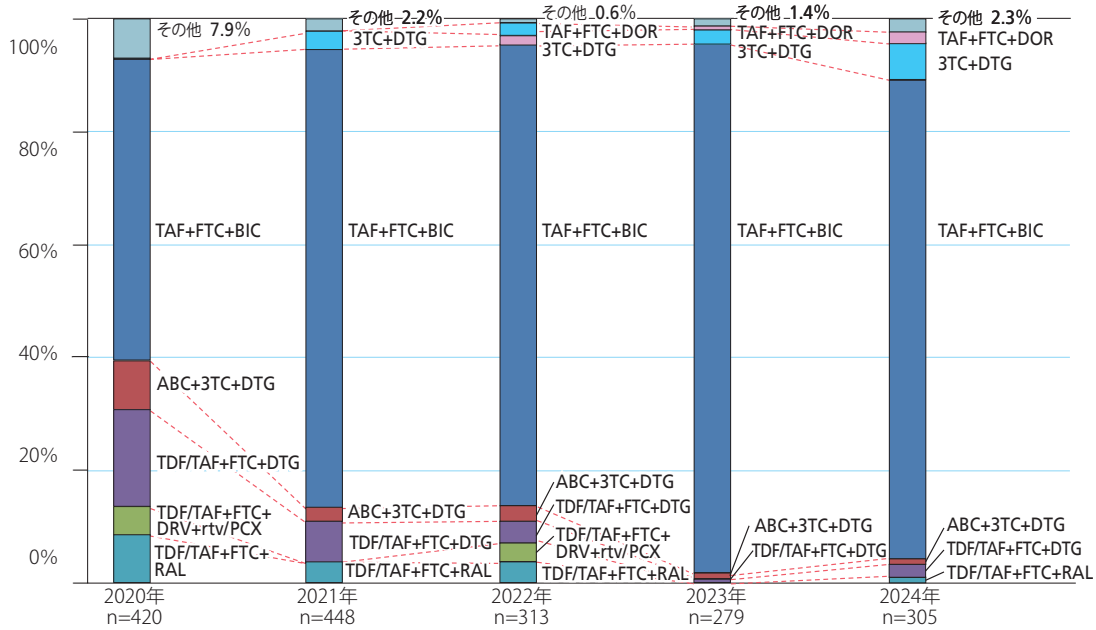
図V-1-1　服薬率と抗HIV療法の成功率の関係



図V-1-2　服薬率と抗HIV療法の成功率の関係



図V-2　治療開始時の抗HIV薬処方動向 2020～2024



澤田ら「抗HIV療法と服薬援助の為の基礎的調査」(2024年 日本エイズ学会、抄録番号O-C9-5)より作成

6．わが国で実際に使用されている抗HIV薬の組み合わせ

HIV診療の経験のある医師が実際にどのような薬剤を選択しているかについて、わが国の実態を紹介する。図V-2は、澤田らが毎年行っている「服薬援助のための基礎的調査」からのデータで、初回治療に処方された抗HIV薬の組み合わせを示している[83]。ある程度まとまった症例数の処方状況として提示できる最新のものであるがこれすらも2024年3月までのデータであり、既に過去であることを認識して頂きたい。「ガイドライン」とは現段階で最も良いと思われる治療方針を示すもので、より良い治療法の開発や新しい副作用の懸念の出現により推奨薬剤は頻繁に変更されており、処方薬剤は時代によって大きな変動がある。一方において、ガイドラインにおける初回治療推奨薬が変わったとしても患者のアドヒアランスが良好でHIV RNAが抑制されており問題となる副作用も生じておらず患者が変更を希望しない場合には今までの治療を当面継続することは間違いではない。

7．妊娠の可能性のある女性及び妊婦に対する抗HIV薬の選択について

妊娠の可能性のある女性に抗HIV薬を開始する前には、挙児希望の有無と妊娠の有無について確認する。抗HIV薬開始前には、本人が決定できるようにカウンセリングが適切に提供されるべきである[84]。HIV陽性の全ての妊婦は可及的速やかに抗HIV薬を開始すべきである[3]。母子感染予防に関しては「HIV感染者の妊娠・出産・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究」班発行の「HIV母子感染予防対策マニュアル」第9版（https://hivboshi.org/manual/manual/manual9.pdf）に詳述されている。

受胎時にDTGを内服していた女性において出生異常（神経管欠損）のリスクが高まる可能性[85]が2018年に報告され、最終的にはDTG以外の抗HIV薬を内服していた場合と比較してやや高率であるものの統計学的有意差がないという結論に達した[86]。DHHS[84]、EACS[4]ともに挙児希望のある場合を含んだすべての時期の妊婦にDTGを推奨している。妊娠の可能性のある女性及び妊婦に対するDHHS、EACSの評価を表V-8に示す。2剤療法はデータ不十分のため、妊婦には投与すべきでない[3]。

妊婦において推奨されるのはTAF/FTC、TDF/FTC 、ABC/3TCにDTG、DRV+rtv（DRV 600mgとrtv 100mgを1日2回投与）、RAL（400mg錠を1日2回投与）を組み合わせた治療、BIC/TAF/FTCである[4, 84]。

表V-8　妊娠の可能性のある女性及び妊婦に対するレジメン

	TDF	TAF	ABC	DTG	RAL	BIC	DRV
DHHS	推奨	推奨	推奨	推奨	代替	代替	代替
EACS	推奨	推奨	代替	推奨	代替	代替	推奨

8. 薬剤耐性検査について

抗HIV薬開始前には薬剤耐性検査を行うことが推奨される（AII）。日本ではRT領域、PI領域、IN領域の薬剤耐性検査（遺伝子型）を同時に依頼することが可能である。検査を依頼してから結果が得られるまでには4週程度を要するため、診療の早いタイミングで検査を依頼することが望ましい。医療費助成の制度取得前のタイミングで検査を依頼したい場合には「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」班[87]に依頼することが可能である。耐性バリアの高い抗HIV薬を選択する場合は薬剤耐性検査を待たずに抗HIV薬を開始してもよい。薬剤耐性変異が検出された場合には結果をもとに治療薬を再考する[3]。

9. 曝露前予防・曝露後予防を行なっていてHIV感染症に感染した場合について

2022年11月、「日本におけるHIV感染予防のための曝露前予防（PreExposure Prophylaxis;PrEP）利用の手引き」[88]が日本エイズ学会から発行された。日本では2024年8月、TDF/FTCがHIVの予防を目的として薬事承認を受けた。TAF/FTCはHIVの予防を目的とした薬事承認は得られていない。米国では経口PrEPを使用したことのある人はない人の4〜7倍薬剤耐性変異を獲得している可能性が高いことが報告されている[89]。PrEP開始前のHIVスクリーニング検査を適切に受検していない場合、開始時にウインドウ期でスクリーニング検査陰性の場合、PrEPのアドヒアランス不良などの場合には、HIVに感染後もTDF/FTCやTAF/FTCなどの治療としては不十分な2剤を気付かずに内服していることとなり、それによる抗HIV治療開始前の薬剤耐性変異獲得が本邦でも報告されている[90]。PrEPを内服していてHIVに感染した場合には、抗HIV治療開始前に上述の薬剤耐性検査を迅速に行い、結果を待つべきである。結果が判明する前に医療費助成の制度が取得できて抗HIV治療を開始する場合には、サルベージ療法を考慮する（第VII章参照）。TAF（またはTDF）とFTC（または3TC）に、DTGまたはBICまたはブーストされたDRVの組み合わせや、キードラッグを2種類とした4剤療法も考慮可能な選択肢であるが、薬剤耐性の結果が判明してから必要に応じて専門医療機関に相談して治療薬を再考する。薬剤耐性検査の結果なしにDTG/3TCを開始してはならない[3]。

また、日本では2025年3月現在カボテグラビル(CAB)注はHIVの予防を目的としての薬事承認が得られていないが海外などでCAB注によるPrEPを受けていてHIVに感染した場合には、インテグラーゼ阻害剤に対する薬剤耐性変異を獲得している可能性がある。治療開始前に上述の薬剤耐性検査を迅速に必ず行う。結果判明前に治療開始が必要な場合にはTAF（またはTDF）とFTC（または3TC）にブーストされたDRVの組み合わせを選択することとなる[3,4]。

INSTIベースの曝露後予防（PostExposure Prophylaxis;PEP）（保険適応外）の使用にもかかわらずHIVに感染した場合、薬剤耐性検査を迅速に行い結果を待つべきである。結果判明前に治療開始が必要な時は、TAF（またはTDF）とFTC（または3TC）に、DTGまたはBICまたはブーストしたDRVの組み合わせで治療開始してもよい[3]。

文献

1. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral- naïve HIV-infected adults. AIDS 20:2051-64. 2006.
2. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 358:2095-106. 2008.

3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV (米国DHHS, Sep 12,2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new
4. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 12.1-November 2024. https://eacs.sanfordguide.com
5. Gibas,KM, Kelly SG, Arribas JR, Cahn P, et al. Two-drug regimens for HIV treatment. Lancet HIV.9:e868-83.2022.
6. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr. 63(1):77-85. 2013.
7. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. Ann Intern Med 161(7):461-471. 2014.
8. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 4: e486-e494. 2017.
9. Cahn P, Sax PE, Squires K, et al. Raltegravir 1200 mg once daily vs 400 mg twice daily, with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, for previously untreated HIV-1 infection: Week 96 results from ONCEMRK, a randomized, double-blind, non-inferiority trial. J Acquir Immune Defic Syndr.78(5): 589-98. 2018.
10. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis.13:927-35.2013.
11. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. N Engl J Med.369:1807-18. 2013.
12. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. Lancet. 383: 2222-31. 2014.
13. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection(GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicenter, double-blind, randpmised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet. 2019; 393(10167):143-155.
14. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection: 96-week results from the GEMINI-1 and GEMINI-2 randomized clinical trials. J Acquir Immune defic Syndr. 83(3):310-318. 2020.
15. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Arribas JR, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy-naïve adults with HIV-1 infection. AIDS. 36(1):39-48. 2022.
16. Ait-Khaled, Madero JS, Estrada V, et al. Impact of treatment adherence on efficacy of dolutegravir plus lamivudine and dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine :pooled analysis of the GEMINI-1 and GEMINI-2 clinical studies. HIV Res Clin Pract. 2021 Dec 16:1-6.
17. Martínez-Sanz J, Ron R, Moreno E, et al. Similar CD4/CD8 ratio recovery after initiation of dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir or bictegravir-based three-drug regimens in naïve adults with HIV. Front Immunol. 13:873408, 2022.
18. Pierone G, Fusco J, Brunet L, et al. REAL WORLD USE OF DOLUTEGRAVIR/LAMIVUDINE IN TREATMENT NAÏVE PEOPLE LIVING WITH HIV DURING THE COVID PANDEMIC. Presented at HIV Glasgow 2022.
19. Suárez-García I, Alejos B, Hernando V, Viñuela L, et al. Effectiveness and tolerability of dolutegravir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection inclinical practice. J Antimicrob Chemother. 2023 Jun 1;78(6):1423-1432.
20. Rolle CP, Berhe M, Singh T, Ortiz R, et al. Dolutegravir/lamivudine as a first-line regime in a test-and -treat setting for newly diagnosed people living with HIV. AIDS. 2021 Oct 1;35(12):1957-1965.
21. Rolle CP, Berhe M, Singh T, et al. Sustained Virologic Suppression With Dolutegravir/Lamivudine in a Test-and Treat Setting Though 48 Weeks. Open Forum Infect Dis. 2023.
22. Zhao F, Rao M, Chen W, et al. Dolutegravir Plus Lamivudine Dual-Drug in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients With High-Level Viral Load: Preliminary Data From the Real World. J Acquir Immune Defic Sydr.91(S1) S160S19. 2022.
23. Figueroa MI, Brites C, Cecchini D, et al. COMPARABLE EFFICACY AND SAFETY OF DOLUTEGRAVIR/LAMIVUDINE TO A THREE DRUG REGIMEN AMONGST ARV NAIVE PEOPLE LIVING WITH HIV WITH CD4 <200/mm^3: The DOLCHE study. Presented at Glasgow 2024.
24. Cordova E, Rendon JH, Mingrone V, et al. Efficacy of dolutegravir plus lamivudine in treatment-naïve people living with HIV without baseline drug-resisitance testing available (D2ARLING): 48-week results of a phase 4, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet HIV; 12(2):e95-e104, 2025.
25. Sax PE, Eron JJ, Radtchenko J, et al. WHAT INFLUENCES SWITCHING TO DTG/3TC VS B/F/TAF IN CLINICAL PRACTICE? Presented at Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2023; Seattle,WA.
26. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 390: 2073-82. 2017.
27. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet. 390: 2063-72. 2017.
28. Wohl D, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV;6:e355-63. 2019.
29. Stellbrink HJ, Arribas J, Stephens JL, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir infection: week 96 results from a randomized, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV; 6:e364-72.2019.
30. Orkin C, Dejesus E, Sax PE, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomized, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV; 7:e389-400. 2020.

31. Sax PE, Arribas JR, Orkin C, et al . Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trial. Lancet 59:101991. 2023.
32. Kawashima A, Trung HT, Watanabe K, et al. Pharmacokinetics of Bictegravir in older Japanese people living with HIV-1. Microbiology Spectrum 11(2), 2023.
33. Yokomaku Y, Teruya K, Watanabe D, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide(B/F/TA) in treatment-naïve and treatment-experienced people with HIV:12-month virologic effectiveness and safety outcomes in the BICSTaR Japan cohort. PLoS One zo(1):e0313338. 2025.
34. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE st al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. Clin Infect Dis. 2019.
35. Bourgi K, Jenkins C, Rebeiro PF, et al. Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. J Int AIDS Soc. 23(4): e25484. 2020.
36. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight gain following Initiation of antiretrovial therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. Clin Infect Dis. 71(6):1379.2020.
37. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. AIDS 23:1679-88. 2009.
38. Tashima K, Crofoot G, Tomaka F, et al. Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. AIDS Research and Therapy; 11:39. 2014.
39. Echeverría P, Bonjoch A, Puig J, et al. Significant improvement in triglyceride levels after switching from ritonavir to cobicistat in suppressed HIV-1-infected subjects with dyslipidaemia. HIV Med.18(10):782-786. 2017.
40. Eron JJ, Orkin C, Molina JM, Negredo E, Antinori A, Mills A, Reynes J, Van Landuyt E, Lathouwers E, Hufkens V, Vanveggel S, Opsomer M; AMBER study group. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naïve hiv-1 patients. AIDS 2018 Jul 17, 32(11):1431-1442
41. Orkin C, Molina JM, Negredo E, Arribas JR, Gathe J, Eron JJ, Van Landuyt E, Lathouwers E, Hufkens V, Petrovic R, Vavggel S, Opsomer M; EMERALD study group. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1(EMERALD): a phase 3, randomized, non-inferiority trial. Lancet HIV 2018 Jan; 5(1):323-e34.
42. Cohen C, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet; 378: 229-237. 2011
43. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment- naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet; 378: 238-246. 2011
44. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravrine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1(DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 5(5): e211-e220. 2018.
45. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravrine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1(DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet HIV. 7(1): e16-e26. 2020.
46. Orkin C, Squire KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovor Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-I Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. Clin Infect Dis ; 68(4):535-544. 2019.
47. Orkin C, Squire KE, Molina JM, et al. Doravirine/lamivudine/tenofovor disoproxil fumarate(TDF) versus efavirenz/emtricitabine/TDF in Treatment-naive adults with human immunodeficiency virus-type1 infection: Week 96 results of the DRIVE-AHEAD noninferiority trial. Clin Infect Dis. 73(1): 33-42. 2021.
48. Orkin C, Molina JM, Cahn P, et al. Safety and efficacy of doravirine as first-line therapy in adults with HIV-1 : week 192 results from the open-label extensions of the DRIVE-FORWARD and DROVE-AHEAD phase 3 trials. Lancet HIV. Published On line December 20,2023.
49. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. Clin Infect Dis 36:1070-3. 2003.
50. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. Clin Infect Dis 42:283-90. 2006.
51. Gallant JE, and Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. AIDS 23:1971-5. 2009.
52. Horberg M, Tang B, Towner W, et al. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naïve patients. J Acquir Immune Defic Syndr 53:62-9. 2010.
53. Kinai E, and Hanabusa H. Progressive renal tubular dysfunction associated with longterm use of tenofovir DF. AIDS Res Hum Retroviruses 25:387-94. 2009.
54. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. PLoS One. 2011;6(7):e22661.
55. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. Clin Infect Dis. 2010;51(8):963-972.
56. MacComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trial Group A5224s, a substudy of ACTG 5202. J Infect Dis. 2011; 203(12):1791-1801.
57. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 385: 2606-15. 2015.
58. Wohl D, Oka S, Climeck N, et al. Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. J Acquir Immune Defic Syndr.72:58-64. 2016.

59. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. J Acquir Immune Defic Syndr.75(2):211-8. 2017.
60. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV (米国DHHS、Dec 16, 2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new
61. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. N Engl J Med. 2019; 381(9):803-815.
62. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. N Engl J Med 361:2230-40. 2009.
63. Daar E, Tierney C, Fischl, M, et al. ACTG 5202: Final Results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in Treatment-naïve HIV-infected Patients. 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco. February 16-19, 2010. Abstract 59LB.
64. Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. AIDS 23:1547-56. 2009.
65. Post F, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and sefety with once-daily Abcavir/Lamivudine versus Tenofovir/ Emtricitabine, administered with Efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1infected adults: 48-week results from ASSERT study. J Acquir Immune Defic Syndr 55 49-57. 2010.
66. Nishijima T, Komatsu H, Teruya K, et al. Once-daily darunavir/ritonavir and abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve patients with a baseline viral load of more than 100 000 copies/ml. AIDS.27:839-48.2013.
67. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multicohort collaboration. Lancet 371:1417-26. 2008.
68. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. J Infect Dis. 201:318-30. 2010.
69. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No Association of Abacavir Use with Myocardial Infarction : Findings of an FDA Metaanalysis. J Acquir Immune Defic Syndr.61:441-7. 2012.
70. Jaschinski N, Greenberg L, Neesgaard B, et al. Recent abacavir use and incident cardiovascular disease in contemporary treated people living with HIV. AIDS Aug 24. 2022.
71. Tanaka H, Akaza T, Juji T. Report of the Japanese Central Bone Marrow Data Center. Clin Transpl:139-44. 1996.
72. Sun HY, Hung CC, Lin PH, et al. Incidence of abacavir hypersensitivity and its relationship with HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Taiwan. J Antimicrob Chemother 60:599-604. 2007.
73. Mallal S. Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet 359:727-32. 2002.
74. Yoshino M, Nagai S, Kuwahara T, et al. The clinical experience of abacavir in HIV-infected Japanese. 7th International Congress on AIDS in Asia, abstract # MoPB0088.
75. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. J Infect Dis.201:803-13. 2010.
76. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 133:21-30. 2000.
77. Gordon LL, Gharibian D, Chong K, Chun H. Comparison of HIV virologic failure rate between patients with variable adherence to three antiretroviral regimen types. AIDS Patient Care STDS. 29(7):384-8. 2015.
78. Kathy K Byrd. John G Hou, Ron Hazen,et al. Antiretroviral Adherence Level Necessary for HIV Viral Suppression Using Real-World Data. J Acqui Immune Defic Syndr.82(3):245-251. 2019.
79. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis 58(9):1297-1307. 2014.
80. Suárez-García I, Alejos B, Ruiz-Algueró M, et al. Effectiveness and tolerability of dolutegravir and abacavir/lamivudine administered as two separate pills compared to their equivalent single-tablet regimen in a multicentre cohort in Spain. J Int AIDS Soc. 24(7):e25758. 2021.
81. Guidance for Non-HIV-specialized Providers Caring for Persons with HIV Who Have Been Displaced by Disasters (such as a Hurricane) (米国DHHS, Oct 11, 2024).
82. HIV診療における外来チーム医療マニュアル改訂第4版（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感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究」班）：https://osaka-hiv.jp/pdf/team_medical_manual_v4.pdf
83. 澤田暁宏、関根祐介、増田純一、小島賢一. 抗HIV療法と服薬援助の為の基礎的調査–治療開始時の抗HIV 薬処方動向調査（2023年）– 第37回日本エイズ学会学術集会・総会、抄録番号O32-1.日本エイズ学会誌. 25(4): 489, 2023.
84. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.（米国DHHS, Dec. 19, 2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new
85. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with doltegravir treatment from the time of conception. N Engl J Med. 379(10):979-981. 2018.
86. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 11th IAS Conference on HIV Science;July 18-21,2021.
87.「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」班(https://www.hiv-resistance.jp/howto02.htm)
88. 日本におけるHIV感染予防のための曝露前予防(PreExposue Prophylaxis)利用の手引き（https://jaids.jp/wpsystem/wp-content/uploads/2022/11/tebiki-1Pver.pdf)
89. Misra K, Huang JS, Udeagu C-CN, et al. Pre-exposure prophylaxis use history in people with antiretroviral resistance at HIV diagnosis: findings from New York City HIV Surveillance and Partner Services, 2015–2022. *Clin Infect Dis*. 2023;78(5):1240-1245.
90. 水島大輔, 塩尻大輔, 上村悠ほか: 自己判断でPrEPを開始したが、実際はHIV陽性であったため薬剤耐性となった症例.日本エイズ学会誌 23:426, 2021.

VI ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者での薬剤変更

要約

- 薬剤変更の原則は、将来の治療の選択肢を狭めることなくウイルス抑制を維持しながらクオリティオブライフの向上をもたらすことである。薬剤変更による利益が不利益を上回る時に、薬剤変更が推奨される。
- ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者とは、変更前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（血中HIV RNA量が50コピー/mL未満）が得られている患者である。
- 変更の理由として、1日の服用回数や内服する錠剤数を減らすことによる利便性の向上、食事の条件の排除、毒性の軽減や副作用の回避、薬物相互作用の予防もしくは回避などがあげられる。持効性注射剤への変更については、利便性の向上や飲み忘れがないことに対する安心感に加え、毎日の服薬に関連するスティグマやプライバシーなども変更理由としてあげられる。
- 変更前には、過去に投与した抗HIV薬の薬歴、血中HIV RNA量の推移や抗ウイルス効果の評価、過去のすべての薬剤耐性検査結果、過去の抗HIV薬の副作用などを十分に評価する（AI）。特に、ウイルス学的治療失敗歴の有無と新たに処方を考えている抗HIV薬に対する耐性関連変異の有無について注意する。
- 薬剤耐性変異の獲得がある症例や、ウイルス学的治療失敗歴があり薬剤耐性獲得の可能性がある症例を除外すると、初回抗HIV治療として推奨されている3剤もしくは2剤療法への変更については変更後のウイルス学的治療失敗の危険性は極めて少ない（AI-III）。持効性注射剤による治療（AI）やその他の推奨される組み合わせに含まれていない2剤療法（BI-CIII）への変更は、適切な症例を選択すれば治療変更の選択肢として十分考慮できる。

1．治療の変更の目的とその意義

抗HIV治療の進歩に伴い、国内の多くのHIV感染者ではウイルス学的抑制を維持できるようになった。日本で抗HIV治療をうけている人の90％以上はウイルス学的抑制を達成している[1,2]。長期療養を考慮すると、ウイルス学的抑制のみでは不十分であり、副作用の軽減や内服の利便性の改善などによるクオリティオブライフ（QOL）の向上にも注意を払う[3]。持効性注射剤の登場や抗HIV薬の薬剤変更に関する第III相臨床試験のエビデンスの蓄積などもあり、薬剤変更による利益が不利益を上回る時は薬剤変更が推奨されるようになった。薬剤変更には種々の理由が存在するが、切り替えの原則は、将来の治療の選択肢を狭めることなくウイルス抑制を維持しながらQOLの向上をもたらすことである。治療失敗に伴い薬剤耐性変異が出現すれば、治療はより複雑になる。

2．「ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者」の定義

本ガイドラインでは「ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者」は、「血中HIV RNA量が50コピー/mL未満で6ヵ月以上に渡って持続している患者」と定義する。薬剤変更の主たる対象は、DTG/3TC・DTG/RPV・RPV/TAF/FTC・CAB+RPVの添付文書の記載のように、ウイルス学的治療失敗の経験がなく、切り替え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（血中HIV

RNA量が50コピー/mL未満）が得られており、有効成分に対する耐性関連変異を持たず、切り替えが適切であると判断される患者である。変更前の患者背景や、変更する新規組み合わせによっては、BIC/TAF/FTCへの変更のように短期間（3ヵ月以上）のウイルス学的抑制で変更できることもある。

3．対象患者の絞り込み

抗HIV治療の変更によりどのような恩恵が得られるのかを考慮して、対象患者を絞り込む。薬剤変更の理由として、1日の服用回数や内服する錠剤数を減らすことによる利便性の向上、食事の条件の排除、毒性の軽減や副作用の回避、薬物相互作用の予防もしくは回避、妊娠への影響、コストの軽減、薬剤耐性に対するバリア（耐性バリア）の強化などがあげられる。持効性注射剤への変更については、利便性の向上や飲み忘れがないことに対する安心感に加え、毎日の服薬に関連するスティグマやプライバシー、嚥下困難なども変更理由としてあげられる。患者や医師が、現在起こっている副作用に気付かないか、それを過小評価している可能性にも注意する。この場合は、治療変更後に副作用があったことを自覚することもある。変更に伴う利益が、新規の薬剤による新たな副作用の出現やウイルス学的治療失敗に伴う薬剤耐性獲得といった不利益を上回るかどうかを慎重に判断する。

4．旧来の薬剤を長期内服している患者での治療変更

旧来の薬剤の中には、近年の薬剤と比較して副作用が多いものや、抗ウイルス効果が劣るものもある。たとえば以下の薬剤は、副作用の有無や患者背景（薬剤耐性ウイルスの有無、併用薬との相互作用など）を確認の上、状況によっては薬剤変更も検討する。

- AZT: ミトコンドリア障害のリスクがある。貧血を来すことがある。
- LPV/rtv: 脂質代謝異常を生じることがある。内服錠数が多い（4錠/日）。薬剤相互作用。

なお、抗HIV薬の副作用の詳細については第IX章を参照。

5．具体的な薬剤変更の方法

薬剤変更前には、過去に投与した抗HIV薬の薬歴、血中HIV RNA量の推移や抗ウイルス効果の評価、過去のすべての薬剤耐性検査、過去の抗HIV薬の副作用、服薬アドヒアランス、合併症、併用薬剤との薬物相互作用、妊娠の有無や可能性などを確認する（AI）。特に、ウイルス学的治療失敗歴の有無と新たに処方を考えている抗HIV薬に対する耐性関連変異の有無について注意する。変更する薬剤によっては、HBV感染の状態や指向性検査とHLA B*5701の有無の確認も必要になる。

6．どの組み合わせに変更するのか

これまでの初回抗HIV治療として推奨されている組み合わせの多くは、核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）2剤にキードラッグを1剤追加した3剤療法であった。ウイルス学的抑制が長期に安定して得られている患者での薬剤変更では、QOLの向上や長期的な有害事象の軽減、医療費の抑制といった観点も重視され、2剤療法のエビデンスが蓄積してきている。さらには、2剤療法の1つとして持効性注射剤であるCAB＋RPV注による治療も登場した。ここでは、3剤療法・2剤療法・単剤療法に分類して概説する。

(1) 3剤療法への変更

薬剤耐性変異の獲得がある症例や、ウイルス学的治療失敗歴があり薬剤耐性獲得の可能性がある症例を除外すると、初回抗HIV治療として推奨されている3剤療法への変更については変更後のウイルス学的治療失敗の危険性は極めて少ない（AI-III）。ウイルス学的に抑制された症例を対象としたスイッチ試験の多くでは、前治療に対する被験薬（現在の初回治療の推奨の組み合わせ）の非劣性が証明されている。以下にエビデンスとなった代表的な第III相臨床試験の結果を紹介する。

BIC/TAF/FTCについては、複数のスイッチ試験が行われた。ブーストしたATVまたはDRVを含む前治療からBIC/TAF/FTCへのスイッチ試験（1878試験）では、6ヵ月以上のウイルス学的抑制が得られた患者が対象になった[4]。主要評価項目である48週における血中HIV RNA量が50コピー/mL以上の症例の割合はBIC/TAF/FTC群が2%、前治療継続群が2%であり、非劣性が証明された。1844試験は、DTG/ABC/3TCからのスイッチ試験である[5]。3ヵ月以上のウイルス学的抑制が得られた患者が対象になった。この試験は、他の多くのスイッチ試験と異なり、二重盲検試験として実施された。スイッチ（BIC/TAF/FTC）群と前治療を継続する（DTG/ABC/3TC）群に1:1で無作為に割り付けられた。主要評価項目はFDA snapshot解析による投与48週における血中HIV RNA量が50コピー/mL以上の症例の割合であった。血中HIV RNA量が50コピー/mL以上の症例の割合はBIC/TAF/FTC群で1%、DTG/ABC/3TC群で1%未満であり、BIC/TAF/FTCの非劣性が示された。患者報告アウトカムを検討した報告では、悪心・嘔吐やめまい・ふらつきといった不快な症状の頻度がDTG/ABC/3TC 群と比較するとBIC/TAF/FTC群で有意に少なかった[6]。

RAL（400mg錠・1日2回）を被験薬とした第III相臨床試験にはSWITCHMRK試験がある[7]。LPVベースの治療によりウイルス学的抑制が3ヵ月以上観察された症例が対象となった。RALの非劣性を証明するための二重盲検化試験として計画された。24週におけるウイルス学的治療成功率は、RAL群で84.4%、前治療継続群で90.6%であった。その差（-6.2%）の95%信頼区間（-11.2から-1.3）の上限が0を下回ったため、LPVに対するRALの劣性が示された。過去のウイルス学的治療失敗歴がある症例で、RALにスイッチ後の治療失敗のリスクが高いことが示された。この試験の結果は、耐性バリアの低い薬剤に変更する時には、過去の治療失敗歴や薬剤耐性獲得の確認の必要性を意味している。RAL（600mg錠・1日1回）については薬剤変更に関する第III相臨床試験は実施されていない。

上記に加え、DTG/ABC/3TC（STRIIVING試験）[8]、RPV/TAF/FTC（1216試験と1160試験）[9,10]、DRV/cobi/TAF/FTC（EMERALD試験）[11]、DOR/TDF/3TC（DRIVE-SHIFT試験）[12] を被験薬としたスイッチ試験が行われており、いずれもスイッチ前の治療に対する非劣性が示された。なお、特にPIからINSTIといった別クラス間での薬剤変更の場合は、背景にある薬剤耐性の状況に注意する必要がある。

(2) 2剤療法への変更

2剤療法には、キードラッグ1剤とNRTI 1剤の組み合わせと、キードラッグ2剤の組み合わせがある。初回抗HIV治療として推奨されているDTG/3TCや第III相臨床試験でのエビデンスがあるDTG/RPV・CAB+RPV注への変更は、適切な症例を選択すれば、治療変更の選択肢として十分考慮できる。DTG+3TCについては34の実臨床データの報告における5017例を解析したシステミック・レビューが、DTG+RPVについては10の実臨床データの報告における1578例を解析したメタアナリシスが発表され、第III相臨床試験と同様の有効性が示された[13,14]。しかし、それら以外の2剤療法の実臨床データは限られている[15]。また、2剤療法にHBV感染症への治療として十分な効果があるものは無いため、もしHBV共感染のある症例で2剤療法を選択する場合は、エンテカビルなどの耐性バリアの高い強力なHBV活性を有する薬剤の併用が必要である（AII）7-（1）も参照。

キードラッグ1剤とNRTI1剤の組み合わせ

NRTI 1剤とINSTIを併用した組み合わせとしては、DTG/3TCが挙げられる。3剤療法からDTG/3TCにスイッチした大規模臨床試験には、TANGO試験がある[16]。この試験は、TAFベースの

3剤療法により6ヵ月以上ウイルス学的抑制となった症例が対象となり、前治療を継続する群とDTG/3TCの合剤にスイッチする群に1:1に無作為に割り付けられた。ウイルス学的治療失敗歴のある症例や、薬剤耐性の症例、B型肝炎を合併した症例（HBs抗原陽性・血中HBV DNA陽性のいずれかを満たす症例）が除外された。投与48週における血中HIV RNA量が50コピー/mL以上の割合は、DTG/3TC群で0.3％、3剤療法継続群で0.5％であり、3剤療法に対するDTG/3TCの非劣性が示された。また、DTG/3TC群で薬剤耐性を獲得した症例は報告されなかった。この結果から、DTG/3TCへの変更はウイルス学的治療失敗歴がなく、DTGと3TCに対して耐性を認めず、B型肝炎合併がない症例については考慮すべき選択肢である（AI）。

NRTI 1剤とPIを併用した組み合わせとしては、ATV（販売中止）+rtv+3TC、DRV+rtv+3TC、LPV/rtv+3TCなどのスイッチ試験の報告がある[17–20]。TDF、TAF、ABCが使用できない場合など、DRV/cobi+3TC（CIII）が妥当な選択肢になる可能性がある。

キードラッグ2剤の組み合わせ

キードラッグ2剤の組み合わせは、臨床試験でエビデンスが示されたものは少ないものの、さまざまな組み合わせが存在する。Ccr30mL/分未満の腎機能低下がある場合、NRTIは用量調整が必要となり、NRTI含有の配合錠は使用できない。臨床の現場では、腎機能低下の他にもさまざまな理由でキードラッグ2剤の組み合わせが選択肢になる可能性がある。

第III相臨床試験として、CAB＋RPV注へのスイッチ試験とDTG+RPVへのスイッチ試験（SWORD-1/2試験）、DTG+DRV+rtvへのスイッチ試験（DUALIS試験）が行われた。

CAB＋RPV注については4つのスイッチ試験が行われた。ATLAS試験は経口3剤療法でウイルス学的抑制が達成された症例が対象となり、経口治療の継続群とCAB＋RPV注の4週間隔投与へのスイッチ群との比較が行われた[21]。FLAIR試験は治療未経験者を対象に初回治療としてDTG/ABC/3TCが20週間投与された[22]。ウイルス学的抑制を確認した後に、DTG/ABC/3TCを継続する群とCAB+RPV注の4週間隔投与にスイッチする群に無作為に割り付けられた。両試験ともに、経口治療に対するCAB+RPV注の非劣性が示された。ATLAS-2M試験は、CAB+RPV注の4週間隔投与に対する8週間隔投与の非劣性を証明するために計画された[23]。投与48週における血中HIV RNA量が50コピー/mL以上の割合は、4週間隔投与群で1.0％、8週間隔投与群で1.7％であり、4週間隔投与に対する8週間隔投与の非劣性が示された。SOLAR試験は、BIC/TAF/FTCでウイルス学的抑制が得られた症例が対象となり、BIC/TAF/FTCに対するCAB＋RPV注の2ヵ月間隔投与の非劣性を証明するために計画された。投与11～12ヵ月における血中HIV RNA量が50コピー/mL以上の割合は、CAB＋RPV注群が1.1％、BIC/TAF/FTC群が0.4％であり、CAB＋RPV注の非劣性が示された[24]。

これらの結果から、持効性注射剤であるボカブリア水懸筋注とリカムビス®水懸筋注の併用が1ヵ月間隔投与と2ヵ月間隔投与の用法で承認された。ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制が得られており、CAB及びRPVに対する耐性変異を持たず、通院アドヒアランスが良好でB型肝炎の合併がない既治療患者については考慮すべき選択肢である（1ヵ月間隔投与、2ヵ月間隔投与ともにAI）。なお、この注射剤については、ウイルス抑制が達成されていることに加え、CAB・RPVともに耐性の可能性がないこと、活動性のHBV感染がないこと、妊娠や妊娠予定がないこと、薬剤相互作用を有する他の治療薬を使っていないことが変更の条件となる（AI）。また、承認後に、実臨床におけるウイルス学的抑制が得られた患者での治療変更に関する有効性・安全性を評価する試験として、アフリカにおいてCAB+RPV注8週間隔投与とBIC/TAF/FTCをはじめとした従来の内服治療とを比較したCARES試験が実施され、結果が報告されている[25]。この試験においても投与11～12ヵ月における血中HIV RNA量が50コピー/mL以上の割合は、CAB＋RPV注群が3％、内服継続群が2％であり、CAB＋RPV注の非劣性が示された。

一方、上記の臨床試験では、通院スケジュールを守り薬剤血中濃度が保たれていても少数例でウイルス学的失敗に伴う薬剤耐性が出現し、SOLAR試験では12ヵ月で0.4％（447例中2例）が薬剤耐性を獲得した。通院のアドヒアランスが良好でも耐性獲得のリスクには留意する。ウイルス

学的治療失敗に関連するベースライン因子としてRPV耐性関連変異・サブタイプA6/A1感染・BMI≥30kg/m^{2}が報告された[26]。これらを2つ以上保有するとウイルス学的治療失敗のリスクが高まった。また、規定の通院スケジュールを守れない場合や、経口の代替投与を繰り返す場合には、CAB＋RPV注の継続が適切かどうかを再評価する。特に、アドヒアランス不良患者で本治療を行った場合には、投与予定日に投与できず容易に薬剤耐性を獲得する懸念がある。一方で、臨床試験の参加者はこの治療を希望しており参加者の満足度は高かった。つまり、CAB＋RPV注の耐性バリアは経口治療よりも優れたものではなく、疼痛を主とする注射部位反応も存在するが、服薬疲れなどの毎日の服薬に関連するさまざまな問題点からの回避といったQOLの向上が期待できる。医療スタッフの負担に関しては経口治療よりも大きく、筋肉注射の技術の習得など治療の導入にあたり事前の準備が必要である。

SWORD-1/2試験[27]とDUALIS試験[28]は、それぞれDTG＋RPVとDTG+DRV+rtvを被験薬としたスイッチ試験である。両試験とも前治療の継続に対して非劣性が示された。ウイルス学的抑制が得られた患者では、DTG/RPVへの変更も考慮すべき選択肢の一つである（BI）。また、他に選択肢がない場合にはDTG+DRV/cobi（CIII）も考慮することができる選択肢である。

(3) 単剤療法への変更

単剤療法は第2世代INSTIであるDTGや薬物動態学的ブースター併用のPIのいずれにおいても推奨できない（AI）。DTGの単剤療法（保険適用外）の評価を目的とした複数のスイッチ試験が報告されている[29]。スイッチした多くの症例でウイルス抑制は持続したものの、治療失敗に伴いインテグラーゼ領域の薬剤耐性変異が容易に出現していた。薬物動態学的ブースター併用のPIによる単剤療法（LPV/rtv以外は保険適用外）も、複数のスイッチ試験の報告がある。2016年に報告された13の無作為化比較試験のメタアナリシスでは、3剤療法と比較するとPIの単剤療法で血中HIV RNA量が50コピー/mL以上となるリスクが高かった[30]。

7．治療変更に関する補足事項

(1) HBV感染

HBVを合併するHIV感染者の場合の抗HIV治療の変更は、初回治療と同様にHIVとHBV双方に抗ウイルス効果のあるテノホビル（TAFもしくはTDF）と、FTCもしくは3TCを含めた組み合わせが原則である（AII）。なお、3TCやFTCはHBVに効果を有するが、これらをHBV感染に対し単剤で使用することは推奨されない（AII）。そのため、HBVを合併する患者（HBs抗原もしくは血中HBV DNA陽性）ではDTG/3TCやDTG/RPVなどの2剤療法は使用すべきではない。

キードラッグ2剤による2剤療法は抗HBV活性に欠け、HBV感染の予防効果がない[31]。これらの組み合わせに変更する場合は、変更前にHBVの抗体価（HBs抗体とHBc抗体）を確認し、B型急性肝炎（新規感染）とHBVの再活性化のリスクの評価を行い、必要に応じてHBVワクチンを接種する。

HBVに暴露されたが慢性感染症のない状態（HBs抗原陰性、HBc抗体陽性、HBs抗体陽性もしくは陰性など）であればHBVの再活性化のリスクは極めて低く、NRTI中止によるHBV再活性化による肝炎のリスクは低いと考えられるが、どの程度危険性があるかについては明確なエビデンスは無い。これまでにこのような状態においてHIV感染症のレジメン変更に伴うHBV治療薬の中止が結果としてHBVの再活性化をもたらしたとする報告はあるが[32]、少なくともHBs抗体陽性症例は中でも最も再活性化のリスクは低いと考えられる。HBVへの暴露歴のある症例については、TDFあるいはTAFを含む治療から含まない治療への変更後は受診毎に少なくとも6ヵ月間血清ALT検査を行い、数値が上昇した場合は速やかにHBV DNAを測定し、HBV再活性化の評価が必要である。HIV/HBV共感染者での抗HIV療法に関しては第XII章を参照。

(2) 1クラス以上の薬剤耐性を保有する場合やウイルス学的治療失敗歴がある場合

薬剤耐性変異を保有する症例やウイルス学的治療失敗歴がある症例では、治療変更後に治療失敗となるリスクが高くなることがある[7]。最近の多くの薬剤変更に関する第III相臨床試験では、このような症例は除外されている。耐性バリアの高いキードラッグを使用した時にNRTIの薬剤耐性変異の保有を許容したスイッチ試験の報告も存在するが[11, 33, 34]、このような症例での薬剤変更は慎重に判断し、治療失敗時に準じて薬剤変更を行う（第VII章参照）か、経験のある専門家に相談することも検討すべきである（BIII）。

(3) ウイルス学的抑制の期間

治療薬変更前のウイルス学的抑制の期間は3〜6ヵ月以上とされているが、第III相臨床試験に組み込まれた症例ではより長期の治療が行われていた。例えば、BIC/TAF/FTCを被験薬とした1844試験では切り替え前の抗HIV薬が約1.1年、1878試験では約5.5年投与されていた[5, 6]。

ウイルス学的抑制の期間が6ヵ月で十分なのかというクリニカルクエスチョンが存在する。CAB＋RPV注の第III相臨床試験であるFLAIR試験では、6(2)に記載した通り初回治療からスイッチまでの期間は20週であった。少なくともCAB＋RPV注の4週間隔投与への変更は、ウイルス学的抑制の期間は6ヵ月で十分であった。

(4) 潜在的な薬剤相互作用の評価

新規の薬剤へ変更する場合、既存の治療との間に薬剤相互作用がないか必ず評価する必要がある。例えば、制酸剤とRPVなどがあり、多くの抗HIV薬は薬物輸送体やチトクロームP450（CYP）酵素の阻害剤、誘導剤、基質となる薬剤と相互作用する可能性がある。

さらに、新たな薬物相互作用だけでなく、特定の抗HIV薬の中止によって併用薬の投与量を調整する必要が生じる場合もある。例えば、薬物動態学的ブースターであるリトナビルやコビシスタットを中止すると、一部の併用薬の濃度が低下する可能性がある。そのため、これまで投与量を調整して管理していた併用薬についても、新しい抗HIV薬へ変更する際は再評価する必要がある。

文献

1. Iwamoto A, Taira R, Yokomaku Y et al. The HIV care cascade: Japanese perspectives. PLoS One. 12:e0174360. 2017.
2. Miyazaki N, Sugiura W, Gatanaga H et al. The Prevalence of High Antiretroviral Coverage and Viral Suppression in Japan: an Excellent Profile for a Downstream Human Immunodeficiency Virus Care Spectrum. Jpn J Infect Dis. 70:158-60. 2017.
3. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Barton SE et al. Beyond viral suppression of HIV - the new quality of life frontier. BMC Med. 14:94. 2016.
4. Daar ES, DeJesus E, Ruane P et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 5:e347-56. 2018.
5. Molina JM, Ward D, Brar I et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 5:e357-65. 2018.
6. Wohl D, Clarke A, Maggiolo F et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Lamivudine. Patient. 11:561-73. 2018.
7. Eron JJ, Young B, Cooper DA et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. Lancet. 375:396-407. 2010.
8. Trottier B, Lake JE, Logue K et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. Antivir Ther. 22:295-305. 2017.
9. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV. 4:e195-204. 2017.

10. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV. 4:e205-13. 2017.
11. Orkin C, Molina JM, Negredo E et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet HIV. 5:e23-34. 2017.
12. Johnson M, Kumar P, Molina JM et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 81:463-72. 2019.
13. Patel R, Evitt L, Mariolis I et al. HIV Treatment with the Two-Drug Regimen Dolutegravir Plus Lamivudine in Real-world Clinical Practice: A Systematic Literature Review. Infect Dis Ther. 10:2051-70. 2021.
14. Punekar YS, Parks D, Joshi M et al. Effectiveness and safety of dolutegravir two-drug regimens in virologically suppressed people living with HIV: a systematic literature review and meta-analysis of real-world evidence. HIV Med. 22:423-33. 2021.
15. Greenberg L, Ryom L, Neesgaard B et al. Clinical Outcomes of 2-Drug Regimens vs 3-Drug Regimens in Antiretroviral Treatment-Experienced People Living With Human Immunodeficiency Virus. Clin Infect Dis. 73:e2323-33. 2021.
16. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. Clin Infect Dis. 71:1920-29. 2020.
17. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 15:775-84. 2015.
18. Arribas JR, Girard PM, Landman R et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 15:785-92. 2015.
19. Pulido F, Ribera E, Lagarde M et al. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. Clin Infect Dis. 65:2112-18. 2017.
20. Fabbiani M, Gagliardini R, Ciccarelli N et al. Atazanavir/ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. J Antimicrob Chemother. 73:1955-64. 2018.
21. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. N Engl J Med. 382:1112-23. 2020.
22. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 382:1124-35. 2020.
23. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. Lancet. 396:1994-2005. 2021.
24. Ramgopal MN, Castagna A, Cazanave C et al. Efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus rilpivirine versus continuing fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV, 12-month results (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. Lancet HIV. 10:e566-77. 2023.
25. Kityo C, Mambule IK, Musaazi J, et al. Switch to long-acting cabotegravir and rilpivirine in virologically suppressed adults with HIV in Africa (CARES): week 48 results from a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 24:1083-1092.2024.
26. Orkin C, Schapiro JM, Perno CF et al. Expanded Multivariable Models to Assist Patient Selection for Long-Acting Cabotegravir + Rilpivirine Treatment: Clinical Utility of a Combination of Patient, Drug Concentration, and Viral Factors Associated With Virologic Failure. Clin Infect Dis. 77:1423-31. 2023.
27. Llibre JM, Hung CC, Brinson C et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet. 391:839-49. 2018.
28. Spinner CD, Kümmerle T, Schneider J et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir With Boosted Darunavir in Virologically Suppressed Adults With HIV-1: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3, Noninferiority Trial: The DUALIS Study. Open Forum Infect Dis. 7:ofaa356. 2020.
29. Rijnders BJA, Rokx C. Antiretroviral Monotherapy for HIV: Game Over or Future Perspectives. Clin Infect Dis. 69:1506-8. 2019.
30. Arribas JR, Girard PM, Paton N et al. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. HIV Med. 17:358-67. 2016.
31. Gatanaga H, Hayashida T, Tanuma J et al. Prophylactic effect of antiretroviral therapy on hepatitis B virus infection. Clin Infect Dis. 56:1812-19. 2013.
32. Abdullahi, A., Fopoussi, O. M., Torimiro, J et al. Hepatitis B Virus (HBV) Infection and Re-activation During Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Sparing Antiretroviral Therapy in a High-HBV Endemicity Setting. Open forum infectious diseases, 5:ofy251. 2018.
33. Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF et al. Switching to Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed Adults With Human Immunodeficiency Virus. Clin Infect Dis. 73:e485-93. 2021.
34. Hagins D, Kumar P, Saag M et al. Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Black Americans With HIV-1: A Randomized Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 88:86-95. 2021.

VII 治療失敗時の薬剤変更

要約

- 抗HIV療法（ART）の効果が十分かどうかを判断する際に最も重要な指標は血中HIV RNA量である。
- ART開始後に血中HIV RNA量が200 コピー/mL未満で安定しない場合や、安定していたHIV RNA量が再上昇する場合には、治療失敗と判断される。
- 間欠的な低レベルのウイルス血症（Blip）は薬剤耐性変異につながらないとする報告もあるが、治療失敗との関連を示唆する報告もあり注意を要する。
- 血中HIV RNA量が200コピー/mLを超えるウイルス学的失敗例では薬剤耐性検査を実施する（HIV-RNA量 >1000コピー/mLの場合AI、501～1000コピー/mLの場合AIII、201～500コピー/mLの場合CIII）。同時に、服薬状況を丁寧に問診し正確に把握することが重要である。
- 薬剤耐性検査の結果が薬剤耐性変異による治療失敗と判断される症例では、薬剤耐性検査の結果をもとに治療変更（Salvage治療）を考慮する（AI）。その際には、服薬の実態の把握が重要である。服薬が適切でなかった症例では、その原因を明らかにし、変更薬剤の選択でも考慮に入れる。
- 薬剤耐性症例に対する治療変更に際しては、感受性が保たれた抗HIV薬を少なくとも2剤、できれば3剤併用し、このうち1剤は耐性バリアの高い薬剤（ブーストしたダルナビル、あるいはドルテグラビル・ビクテグラビル）とすることが望ましい。
- 多剤耐性症例に対してはレナカパビルの併用も選択肢となりうるが、機能的単剤療法（レナカパビル以外に有効な薬剤がレジメンに含まれていない、あるいは併用薬の内服アドヒアランスが不良）となった場合は、レナカパビルの耐性化により将来の治療選択肢をさらに狭める可能性があることに注意する。
- 多剤耐性症例に対してSalvage療法を導入する場合は、専門医療機関に相談することが望ましい。

1．「治療失敗」の定義

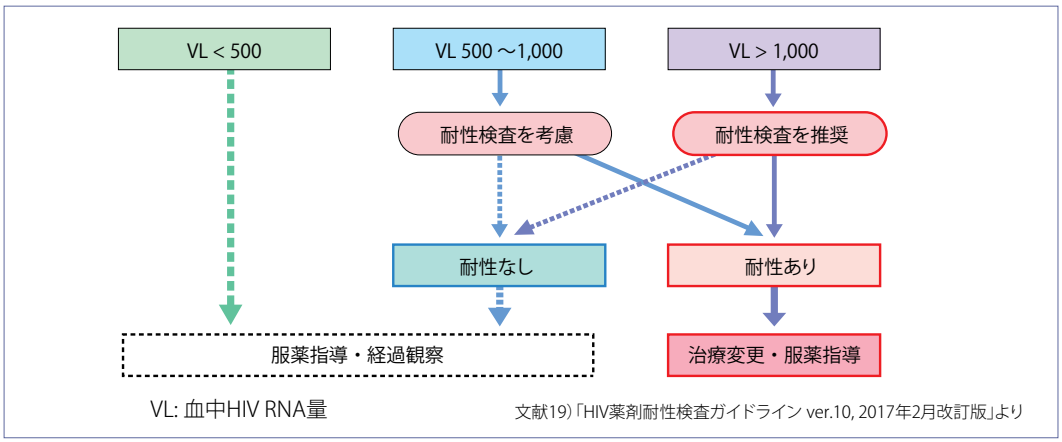
抗HIV療法（ART）の効果が十分かどうかを判断する際に最も重要な指標は、血中HIV RNA量である。ART開始後に血中HIV RNA量が200 コピー/mL未満で安定しない場合や、安定していたHIV RNA量が再上昇する場合には、治療失敗と判断される。

ARTの治療目標は、一般的には血中HIV RNA量を測定感度（現時点の商業ベースの血中HIV RNA量では20コピー/mL）未満に維持すること（ウイルス学的抑制）とされてきた。しかし、実際のART施行例では毎回の検査において常に測定感度未満を維持する症例ばかりとは限らず、間欠的な低レベルの血中HIV RNA量の増加が少なからず見られる。良好な治療経過中にみられるこのような一過性で低いレベル（典型的には200コピー/mL未満）のウイルス血症は「Blip」と呼ばれている。Blipの存在は必ずしも薬剤耐性変異の出現を意味するものではない。Blipは薬剤耐性変異につながらないとする報告[1-3]もあるが、治療失敗との関連を示唆する報告もあり[4,5]注意を要する。20～200コピー/mLの比較的小さなBlipが時々みられる程度であれば、服薬率を確認しながら同じ治療の続行を選択して良いと考えられるが、200コピー/mL以上のHIV RNA量が続

く場合はしばしば薬剤耐性変異の出現と蓄積につながるため、薬剤耐性検査を実施すべきである。2011年版以降のDHHSガイドラインでは、ウイルス学的失敗（virologic failure）を「血中HIV RNA量が200コピー/mL未満を維持できない状態」と定義している[6]。耐性検査に関しては、従来は血中HIV RNA量が500コピー/mLを越えた場合に推奨していたが、2021年以降は200コピー/mLを超える場合に推奨しており、本ガイドラインもそれに準拠した（HIV-RNA量 >1000コピー/mLの場合AI、501-1000コピー/mLの場合AIII、201-500コピー/mLの場合CIII）。薬剤耐性検査（遺伝子型）は保険収載されており外注検査として実施できるが、保険点数が6,000点（60,000円）と高額であること、また算定は3ヵ月に1回が限度であることに注意する。

CD4陽性Tリンパ球数（以下、CD4数）は抗HIV療法の開始後、最初の1年間で平均約150/μL増加するとされるが、個人差が大きく高齢者ほど増加速度は緩やかである[7]。患者によっては治療の早期にCD4数が増加するものの、その後の上昇が鈍化する場合もあるが、その場合、血中HIV RNA量が十分にコントロールされていれば同じ治療を継続して良い。

図VII-1　血中HIV RNA量が検出感度以上の時の対応の目安



VL: 血中HIV RNA量

文献19)「HIV薬剤耐性検査ガイドライン ver.10, 2017年2月改訂版」より

2. 「治療失敗」の原因

初回治療例で、服薬開始後6ヵ月以上経過しても血中HIV RNA量が200コピー/mL未満にまで低下しない場合や、一旦測定感度付近まで低下した血中HIV RNA量が再び増加する場合、その原因として以下の3点について考慮する必要がある。

（1）薬剤耐性ウイルスによる感染

細菌と抗菌薬の関係と同様に、抗HIV薬の使用が拡大するにつれて薬剤耐性HIVの増加が懸念されている。耐性HIVに感染した症例に対して、その情報を考慮せずに抗HIV薬を選択しその薬剤に耐性であった場合、十分な抗ウイルス効果が期待できない可能性がある。米国で1998年から2004年に診断された感染早期の未治療症例の調査では、19.7%の症例で何らかの薬剤耐性変異を有していたと報告された[8]。同様に、ヨーロッパで1996年から2001年に診断されたもののうち、感染早期の症例の13.5%、慢性感染期の症例の8.7%に薬剤耐性変異が見られた（ともに未治療症例）[9]。薬剤耐性HIV株は野生株に比べ増殖スピードが遅く、感染後時間を経るにつれて血中での割合が相対的に低下する。ヨーロッパの報告で慢性感染期の変異率が低いのは、通常行われる薬剤耐性検査では主要な株しか検出できないため頻度の低下した変異株が検出されなくなるためと考えられる。したがって、感染早期の症例の耐性HIV保有率が、その時点で流行しているHIVのより正確な耐性頻度と言える。

わが国の薬剤耐性HIVの頻度に関しては、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）感染症実用化研究事業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」班による調査がある。2003年～2023年に診断された未治療11,414例（INSTIについては2012年以降の6,280例）の薬剤耐性遺伝子変異保有率は8.6%であり、薬剤のクラス別では、NRTI関連が4.9%と最も多く、NNRTI関連が1.2%、PI関連が2.6%、INSTI関連が0.5%であった（表VII-1）[10]。2024年時点で初回治療時に頻用されているINSTIやTAF/FTCの高度耐性に関与する変異の頻度はいずれも1%未満と低かったが、逆転写酵素領域のM184V変異がみられた症例ではHBV重複感染率が高くHBV重複感染が確認された全例で先行するHBV治療が行われていたとの報告[11]や、2020年以降M184Vの頻度が増加しその一部にはPrEP使用歴があったとする研究班の調査結果[12]があり、B型肝炎治療歴あるいはPrEP使用歴を有する症例では耐性の可能性を念頭におく必要がある。

表VII-1　日本の未治療新規感染者における薬剤耐性遺伝子変異保有率(%)*

NRTI (%)		NNRTI (%)		PI (%)		INSTI (%)	
Any	4.9	Any	1.2	Any	2.6	Any	0.5
M41L	0.4	L100I	0.0	L23I	0.0	T66I	0.0
K65R	0.1	K101E	0.2	L24I	0.0	G140S	0.0
D67N/G/E	0.2	K103N	0.7	D30N	0.3	Q148H	0.0
T69D	0.2	V106A/M	0.0	V32I	0.1	R263K	0.0
69ins	0.0	Y181C/I/V	0.2	M46I/L	1.8	E138K/A/T	0.4
K70R/E	0.1	Y188L	0.0	I47V/A	0.0		
L74V/I	0.0	G190E/A	0.2	G48V	0.0		
V75A/M	0.1	P225H	0.1	I50V	0.0		
Y115F	0.0	M230L	0.0	I54V/T	0.1		
F116Y	0.0			G73S	0.0		
M184V/I	0.4			V82A/L/C	0.1		
L210W	0.3			N83D	0.0		
T215X	3.6			I84V	0.0		
K219Q/E/N/R	0.3			I85V	0.3		
				N88D/S	0.2		
				L90M	0.1	総計	8.6

* 2003年-2023年の国内未治療HIV感染者10,325例。INについては2012年以降の6280例。
サーベイランスのための薬剤耐性変異(Bennett et al 2009 Plos One e0004724, Tzou et al 2020 J Antimicrob Chemother 170)にリストされた薬剤耐性変異のみを集計。
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班, 薬剤耐性HIVインフォメーションセンター 調査結果、https://www.hiv-resistance.jp/research03.htm

（2）服薬率

ARTにおける服薬率は、抗HIV治療の成否を分けるきわめて重要な因子であると同時に、その正確な把握がなかなか困難な因子でもある。患者は医師に「服薬忘れ」があることを告げるのに躊躇する場合が多いので、残薬量の確認や他の職種の医療従事者（看護師、薬剤師、カウンセラーなど）の関与により正確な服薬率の把握に努めなくてはならない。

服薬率が低下し血中薬物濃度が標的トラフ値を下回れば、HIVが再増殖し治療失敗につながるが、同じ治療失敗にも薬剤耐性HIVを伴う場合とそうでない場合の2つのパターンがある。服薬率が低下し抗HIV薬の血中濃度が低下するとHIVが再増殖し、その中に薬剤耐性HIVがある頻度で出現する。この条件下では、不十分ながらある程度抗HIV薬の血中濃度が保たれるので、野生株HIVは増殖できず耐性HIVが選択的に増殖し、患者体内の野生株HIVが耐性HIVに置き換わっていく。一方、服薬がほとんどできていない場合は薬物選択圧がかからないため野生株HIVも増殖が可能で、しかもその増殖スピードは耐性HIVよりも早いため患者体内では野生株HIVが増殖し、耐性HIVはほとんど出現しない[13]。いずれも治療失敗に見えるが、前者の場合は、服薬指導をして服薬率を向上させても同じ薬剤では耐性HIVのコントロールは困難で、多くは治療変更を余儀なくされるだろう。この場合でも、服薬状況の改善が出来れば、処方変更後に治療効果が期待できる。一方、後者の場合は服薬率の改善が重要であり、服薬率が改善すれば同じ処方のARTで理論的にはコントロールできる。しかし現実には、ART開始前から服薬率の重要性を説明しているにも関わらず、結果として高度に服薬率が低下している症例では、その服薬行動を阻止する要因の解明がなされない限り有効な治療効果は得られないだろう。この服薬率の維持に関しては、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感染症および血友病におけ

るチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究」班による「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」が参考になる[14]。

BIC/TAF/FTCの複数の二重盲検比較試験のデータを統合した解析[15]では、BIC/TAF/FTCの服薬率が85％を下回る群と服薬率85～95％の群、服薬率95％以上の群の48週時におけるウイルス学的抑制の達成率は、どの群も同様に高かった。しかし、これらはあくまで臨床試験参加基準を満たした集団のデータであること、観察期間が短く症例数も限られていること、返却されたピル数からアドヒアランスを算出したことから、解釈には注意が必要である。許容される飲み忘れの閾値が不明であることに加え、失敗後の選択肢となるレジメンは変更前のレジメンより服用が困難なものとなる可能性が高いことも考慮すれば、服薬率を高く保つことの重要性はいささかも揺らぐものではない。

（3）血中薬物動態

薬剤耐性変異がなく服薬率も良好と思われるにもかかわらず血中HIV RNA量のコントロールが不良な症例では、何らかの原因により抗HIV薬の血中濃度が治療目標に達していない可能性について考慮する必要がある。併用している薬剤（抗HIV薬およびその他の薬剤）との相互作用、吸収に影響を与える因子（食事と服用時間の関係、特定の食品、制酸剤）、抗HIV薬の代謝に影響を与える遺伝的背景などがある。詳細は第VIII章の3「抗HIV薬の代謝と薬物相互作用」を参照のこと。

3．薬剤耐性検査（遺伝子型）の解釈と治療薬の変更

薬剤耐性検査には、ウイルス遺伝子の塩基配列を調べて変異アミノ酸を見つける遺伝子型解析（genotypic assay）と抗ウイルス薬の存在下でウイルスの増殖をみる表現型解析（phenotypic assay）がある。現在日本で保険収載されている耐性検査（HIV-1ジェノタイプ薬剤耐性検査）は遺伝子型解析であり、本ガイドラインでは遺伝子型の耐性検査についてのみ言及する。

（1）薬剤耐性検査（遺伝子型）の基礎知識

抗HIV薬を内服している（はずの）患者において血中HIV RNA量のコントロールが不良な場合は、薬剤耐性HIVの出現の可能性を念頭におき薬剤耐性検査を行う必要がある。耐性検査により治療失敗の原因を明らかにすることが出来るし、ARTレジメンを変更する際の重要な情報となる。薬剤耐性検査を行う際には、以下の2点を念頭におく必要がある。

・耐性検査は原則として薬剤服用中に実施しなくてはならない
・耐性HIVが患者体内のHIVの30％程度以上を占めないと検出されない

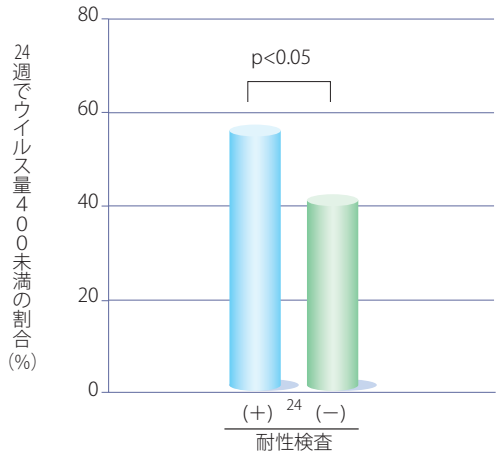
耐性HIVを有する患者体内には野生型HIVも共存している。ウイルスの増殖スピードの点から見ると、薬剤の作用部分に変異が生じている耐性株の増殖スピードは、野生型のそれより劣ることが多いため、薬剤中断後には野生型HIVが耐性HIVを凌駕して増殖する。そのため、治療中断後は耐性HIVの頻度は次第に低下していくことになる。耐性検査（遺伝子型）では野生株も耐性株もまとめて遺伝子配列を決定するため、患者体内のHIVのうち耐性HIV株が約30％以上にならなければ薬剤耐性変異株を検出することができない。そのため、治療中止後、つまり抗HIV薬の血中濃度が低下し野生型の増殖が回復した状態で耐性検査を行い薬剤耐性変異が検出されなくとも、本当に耐性を生じていなかったのか、耐性HIVの比率が減少したため検出されなかったのかは判断できない。逆に、血中HIV RNA量がコントロールできていない症例の治療中の検体で薬剤耐性変異が検出されない場合は、その患者が薬剤を内服していなかったことが強く疑われる。

（2）薬剤耐性検査（遺伝子型）の結果に基づく抗HIV療法の変更

治療失敗時に、薬剤耐性検査の結果を参考にして薬剤変更した群と過去の治療歴の情報のみを参考にして薬剤変更した群との比較では、前者で有意に良好な成績が得られており[16]（図VII-2）、治療変更を考える際に耐性検査は必須である（AI）。

耐性検査（遺伝子型）では、HIV逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ、およびカプシドのどのアミノ酸部位に変異が起きているかという結果が表示される（図VII-3-1）。また、これまでの耐性HIV株の薬剤感受性のデータの蓄積から、これらのアミノ酸変異と各薬剤の耐性の程度の間には図VII-3-2に示すような関係が明らかになっており[17]、この情報から耐性検査結果を解釈することになる。以下に耐性変異とその解釈の例をあげる。

図VII-2　Salvage治療の効果と耐性検査



治療失敗時に、耐性検査（遺伝子型）の結果をもとに Salvage 治療レジメンを決定した症例と、検査結果なしに決定した症例の 24 週後の治療成績を比較した。
Tural et al. AIDS. 16: 209, 2002 より。

図VII-3-1　薬剤耐性変異

RT領域

codon No		41	62	65	67	69	70	74	75	77	90	98	100	101	103	106	108	115	116	138	151	179	181	184	188	190	210	215	219	221	225	227	230	234	318
Wild type A.A.		M	A	K	D	T	K	L	V	F	V	A	L	K	K	V	V	Y	F	E	Q	V	Y	M	Y	G	L	T	K	H	P	F	M	L	Y
Multi-nRTI	69 insertion complex	L	V			Ins	R																				W	YF	QE						
	151 complex		V						I	L									Y		M														
	TAMs	L					R																				W	YF	QE						
nRTIs	ABC			REN				V										F						V										
	FTC/3TC			REN																				VI											
	TAF/TDF			REN			E																												
	AZT	L			N		R																				W	YF	QE						
NNRTIs	DOR															AIMT									L	E				H	CILRV	L	I	F
	EFV												I	P	NS	M	I						CI		L	SA				H		L		
	RPV												I	EP						AGKQR		L	CIV		L				Y		C	IL			

PI領域

codon No	10	11	16	20	20	24	32	33	46	47	48	50	53	54	71	73	74	76	82	84	85	88	89	90
Wild type A.A.	L	V	G	K	K	L	V	L	M	I	G	I	F	I	A	G	T	L	V	I	I	N	L	L
bDRV		I					I	F		V		V		ML			P	V		V			V	
LPV/rtv	FIRV				MR	I	I	F	IL	VA		V	L	VLAMTS	VT	S		V	AFTS	V				M

INSTI領域

codon No	66	74	92	97	118	121	138	140	143	147	148	153	155	263
Wild type A.A.	T	L	E	T	G	F	E	G	Y	S	Q	S	N	R
BIC					R		AKT	ACRS			HKR	FY		K
CAB	K			A	R		AKT	ACRS			HKR	FY	H	K
DTG					R		AKT	ACRS			HKR	FY	H	K
EVG	IAK		QG	A		Y				G	HKR		H	K
RAL		M	Q	A		Y	AK	AS	RHC		HKR		H	K

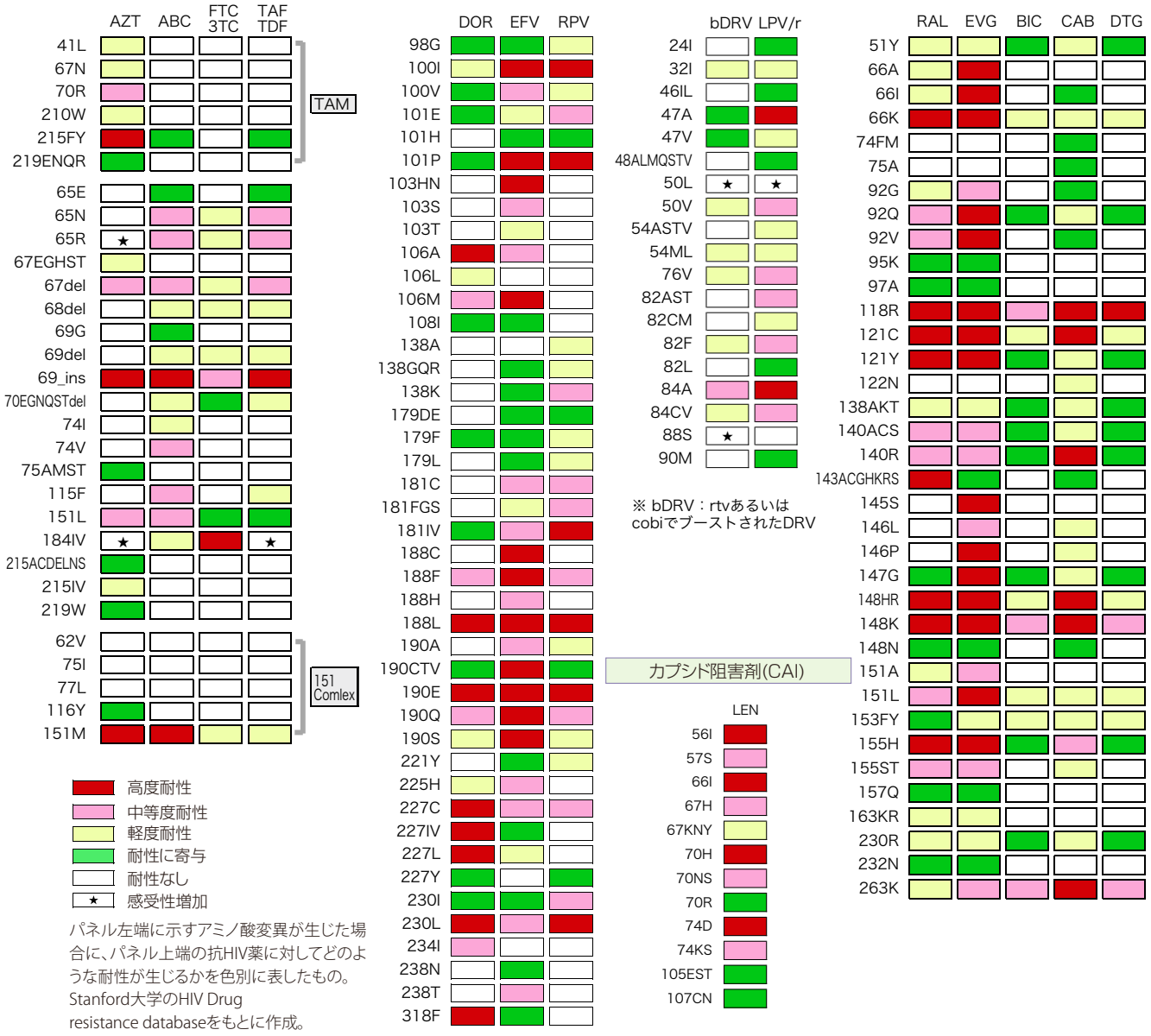
：Major mutation
薬剤投与後最初に出現することが多い変異であり、かつ薬剤感受性に大きく影響を及ぼすもの。
それ以外の耐性変異はminor mutationと呼ばれ、major mutationと組み合わさることにより、耐性レベルを上げる。
2022 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. Top Antivir Med 2022.30(4)をもとに作成。

CAI領域

codon No	56	66	67	70	74	105	107
Wild type A.A.	L	M	Q	K	N	A	T
LEN	I	I	H	NSR	DS	T	N

＜例1＞逆転写酵素の41番のアミノ酸がL（ロイシン）に変異
→ AZTに軽度の耐性、ABC、3TC、TDF、FTCは影響を受けない
＜例2＞逆転写酵素の184番のアミノ酸がV（バリン）に変異
→ 3TCとFTCに対しては高度の耐性となるが、AZTとTDFに対してはむしろ感受性が増強する
＜例3＞逆転写酵素の103番のアミノ酸がN（アスパラギン）に変異
→ EFV（販売中止）に対して高度耐性、RPV、DORは影響を受けない

図VII-3-2　それぞれの薬剤耐性変異の感受性への影響



パネル左端に示すアミノ酸変異が生じた場合に、パネル上端の抗HIV薬に対してどのような耐性が生じるかを色別に表したもの。
Stanford大学のHIV Drug resistance databaseをもとに作成。

遺伝子型耐性検査のやっかいな点は、アミノ酸変異が蓄積するにつれて個々の変異の耐性を表示した図VII-3-2からだけでは各薬剤の耐性の程度を読み取ることが次第に難しくなることである。特に、NRTI耐性に関連した変異の中には、ある薬剤への耐性変異が他の薬剤に対する感受性を増加させるものがあり、その解釈をさらに複雑にさせている。簡便な方法として、種々のアミノ酸変異をもつ臨床分離HIV株の表現型耐性検査の結果がデータベース上で公開されており、それを参照することで遺伝子型耐性検査の結果を表現型（IC_{50}）に置き換えることが出来る（IC_{50}とは、HIVの増殖を50％抑制するのに必要な抗HIV薬の濃度である）。表VII-2に、変異が蓄積すると耐性の程度がどのように変化するかについての一例を示す。表中の数字は、野生株のIC_{50}を1とした場合の患者由来HIV株のIC_{50}の相対比（IC_{50}比）である。したがって1未満であれば感受性が増強していることを示し、1を超えてIC_{50}比が増加するほど薬剤耐性が増すことになる。ただし、NRTIの場合薬物血中濃度よりも細胞内濃度の方が抗ウイルス活性に重要であると考えられ、表現型検査で得られるIC_{50}比が必ずしも*in vivo*の効果を反映しない可能性がある。また、PIの場合は少量rtvやcobicistatをCYP3A阻害剤として用い高いトラフ値を得ることができるため（いわゆるboosted PI）、IC_{50}比が上昇しても臨床的に抗ウイルス効果が持続する。この傾向はLPV/rtvで最も顕著で、LPV/rtvのトラフ値はLPV単剤のIC_{50}の70倍以上にも達する[18]。そのため、LPV耐性変異の中でIC_{50}比が70倍までの変異を持つHIVにはLPV/rtvの抗ウイルス効果が期待できることになる。一方、NNRTIのうちNVP（販売中止予定）やEFV（販売中止）に対する耐性変異の多くは1つのアミノ酸置換で高度耐性となることが多く、その解釈は比較的容易である。

獲得した変異のパターンから薬剤耐性のレベルを評価する方法に関しては、いくつかの研究グループが独自のアルゴリズムを公開している。

1. スタンフォード薬剤耐性データベース（https://hivdb.stanford.edu/）
2. The Agence Nationale de Recherche sur le SIDA（ANRS）薬剤耐性評価（https://hivfrenchresistance.org/）
3. Rega Institute in Leuven, Belgium の研究グループが開発したものなどである。

これらの中で、比較的簡便で広く用いられているスタンフォード薬剤耐性データベースの使い方について述べる。

手順 1　https://hivdb.stanford.edu/にアクセスする。トップページ右上の「HIVdb Program」をクリックすると、薬剤耐性解析のページに切り替わる。

手順 2　アミノ酸配列のプルダウンメニューを操作して、どのアミノ酸がどのように変化したかを入力する。

手順 3　画面右下にある「Analyze」をクリックすると、どの薬剤に耐性でどの薬剤に感受性があるかを表示する結果画面が現れる。

（薬剤耐性検査の詳細については、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」班による「HIV薬剤耐性検査ガイドラインver.10」[19]も参照していただくとよい。https://www.hiv-resistance.jp/resistance04.htmからダウンロード可能）

表 VII-2　変異の蓄積による表現型耐性検査結果（IC_{50} 比）の変化の例

NRTI	AZT	TDF	ABC	3TC
184V	0.5	0.5	3.1	200
65R	0.5	1.8	2.4	8.7
65R, 184V	0.4	1.2	8.4	200
41L, 215Y	12	1.3	2.0	2.0
41L, 215Y, 184V	6.0	1.1	5.1	200
41L, 215Y, 210W	164	3.1	3.1	2.8
41L, 215Y, 210W, 184V	18	1.6	6.5	200

Stanford大学のHIV Drug resistance databaseをもとに作成（https://hivdb.stanford.edu/）。

以上のことを参考に、耐性検査の結果から効果が期待できる複数の抗HIV薬を選択しSalvage治療を行うことになる。抗ウイルス効果を優先させた選択になるので、Salvage治療で選択されるARTレジメンは、同時代における推奨初回レジメンに比べ飲みにくい組み合わせにならざるを得ない。耐性HIVが出現する背景には服薬率の低下が密接に関連しているので、高い服薬率が得られる確信がなければ安易にSalvage治療に変更すべきでない。ただし、新しい世代の薬剤は、有害事象や錠剤数・大きさの観点で服用がより容易となっているものが多いことから、適切な組み合わせを選択することにより服薬率の向上につなげられる可能性もある。その判断にはある程度の経験と知識が必要であり、自信を持った選択が出来ない場合は経験豊富な医師と相談しつつ決定するのがよい。

4．薬剤耐性症例に対するサルベージ療法

薬剤耐性症例に対する治療変更に際しては、感受性が保たれた抗HIV薬を少なくとも2剤、できれば3剤併用し、このうち1剤は耐性バリアの高い薬剤（ブーストしたDRV、あるいはDTG・BIC）とすることが望ましい。NNRTIと2剤のNRTIによる初回治療に失敗した症例を対象とするサルベージ試験[20]では、87％の症例がNRTIとNNRTIに対する耐性を保有していたが、NTRIのうち少なくとも1剤の感受性は残っており、DTGとNRTI 2剤の組み合わせはLPV/rtvとNRTI 2剤の組み合わせより高い有効性・安全性を示した。NNRTIとTDFを含む2剤のNRTIによる初回治療に失敗した症例を対象とする別のサルベーシ試験[21]では、NRTIの感受性が残っていない症例も組み込まれており、DTGはDRVに対して非劣性であったが優越性は示されなかった。DRVよりDTGで耐性獲得が多く（96週でDTGは235例中9例、DRVは229例中0例）、TDF+3TCを維持する方がAZT+3TCに変更するより96週での治療成功率が高かった。NNRTIと2剤のNRTIによる初回治療に失敗した症例を対象とした試験[22]では、変更後48週時点におけるDTG+ブーストしたDRV群およびDTG+TDF/FTC（3TC）群のウイルス抑制割合はブーストしたDRV+2NRTI群に対して非劣性であった。

多剤併用抗HIV 療法の臨床導入以前に単剤投与による治療歴がある症例や、度重なる治療失敗歴を有する症例には、新規薬剤による治療が必要となる場合がある。特に、既存の抗HIV 薬に対し多剤耐性を獲得したHIV に対しては、新薬を取り入れたサルベージ療法が唯一の選択肢となりうる。

2023 年 8 月、カプシド阻害剤として初の薬剤であるレナカパビル（LEN）が「多剤耐性 HIV-1 感染症」を効能又は効果として承認された。LENは「過去の治療において、LEN を含まない既存の抗レトロウイルス療法による適切な治療を行なってもウイルス学的抑制が得られなかった患者」かつ「薬剤耐性検査を実施し、LENを含まない複数の抗 HIV 薬に耐性を示す患者」が対象の長期作用型抗 HIV 薬である。多剤耐性HIV-1に感染し400 コピー/mL以上のウイルス血症がみられている72例を対象とした第 II/III 相臨床試験[23]では、LENあるいはプラセボと最適バックグラウンドレジメン（Optimized Background Regimen, OBR）を併用したところ、52週時点でHIV-1 RNA 量が 50コピー/mL 未満である患者の割合は78％であり、OBR の中の完全に有効な薬剤の数に関わらず類似した効果が認められた[24]。

新規薬剤を用いたサルベージ 療法においても複数の有効な薬剤を組み合わせることが肝要で、有効な薬剤を一剤だけ追加した治療を行ってしまうと、追加した薬剤に対する耐性の出現を招いて治療の選択肢を狭める結果となりかねないことに注意を要する。前述のLENのサルベージ試験では、52 週までに 31％（22/72）の参加者がウイルス学的失敗の基準に合致し、そのうち 9 例では LEN 関連カプシド耐性変異が認められているが、うち4 例では OBR の中に有効な薬剤がなく、他の 5 例では OBR の内服アドヒアランス不良が示唆され、好ましくない機能的単剤治療となっていた[24, 25]。

感受性を維持している抗HIV 薬の選択肢がほとんどない多剤耐性症例においては、専門医療機関に相談することが望ましい。LENの添付文書およびインタビューフォームには、「本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること」「本製剤の投与開始に当た

っては、直近の薬剤耐性検査の実施年月日及び薬剤耐性が認められた全ての抗 HIV 薬の品名を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。」と記載されている。

LENを併用したサルベージ療法を行っても十分な抗ウイルス効果が得られない場合には、カプシド領域の薬剤耐性検査を考慮する。外注検査[26]および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」班[27]に依頼することが可能である。

文献

1. Joya C, Won SH, Schofield C et al. Persistent Low-level Viremia While on Antiretroviral Therapy Is an Independent Risk Factor for Virologic Failure. Clin Infect Dis. 69:2145-52. 2019.
2. Dijkstra S, Hofstra LM, Mudrikova T et al. Lower Incidence of HIV-1 Blips Observed During Integrase Inhibitor-Based Combination Antiretroviral Therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 89:575-82. 2022.
3. Fleming J, Mathews WC, Rutstein RM et al. Low-level viremia and virologic failure in persons with HIV infection treated with antiretroviral therapy. AIDS. 33:2005-12. 2019.
4. Elvstam O, Malmborn K, Elen S, et al. Virologic Failure Following Low-level Viremia and Viral Blips During Antiretroviral Therapy: Results From a European Multicenter Cohort. Clin Infect Dis 2023; 76(1): 25–31.
5. Aldredge A, Mehta CC, Lahiri CD et al. Consequences of low-level viremia among women with HIV in the United States. AIDS. 38:1829-38. 2024.
6. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV (米国DHHS, Sep 12, 2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new
7. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. AIDS. 15:1369-77.2001.
8. Harles H, Eron J., Fiscus S., et al. Transmitted HIV Resistance among Patients with Acute and Recent HIV Infection in North Carolina: Report of 102 Cases. 12th CROI abstract #673, 2005.
9. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G. et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. J Infect Dis. 192: 958-66, 2005.
10. 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班, 薬剤耐性HIV インフォメーションセンター https://www.hiv-resistance.jp/research03.htm.
11. 蜂谷敦子、佐藤かおり、豊嶋崇徳ら. 国内新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIV-1の動向. 日本エイズ学会誌. 21:465, 2019.
12. 菊地正、西澤雅子、椎野禎一郎ら. 2023年の国内新規診断未治療HIV感染者・AIDS患者における薬剤耐性HIV-1の動向.日本エイズ学会誌. 26:463, 2024.
13. King MS, Bernstein BM, Walmsley SL, et al. Baseline HIV-1 RNA level and CD4 cell count predict time to loss of virologic response to nelfinavir, but not lopinavir/ritonavir, in antiretroviral therapy- naïve patients. J Infect Dis. 190: 280-4, 2004.
14. HIV診療における外来チーム医療マニュアル改訂第4版（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感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究」班）：https://osaka-hiv.jp/pdf/team_medical_manual_v4.pdf
15. Andreatta K, Sax PE, Wohl D, et al. Efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus dolutegravir-based three-drug regimens in people with HIV with varying adherence to antiretroviral therapy. J Antimicrob Chemother 2025; 80(1): 281-291. doi: 10.1093/jac/dkae407.
16. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. AIDS. 16: 209-18, 2002.
17. Stanford HIV Drug Resistance Database, HIVdb version 9.8 https://hivdb.stanford.edu/
18. R. Stryker, S. Brun, M. King, et al. Kaletra (ABT-378/ritonavir) in Antiretroviral- naïve HIV+ Patients: Follow-up Beyond Two Years and Viral Load Suppression Below 3 Copies/m. 5TH INTERNATIONAL CONGRESS ON DRUG THERAPY IN HIV INFECTION, 2000.
19. HIV薬剤耐性検査ガイドラインver.10（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」班）：https://www.hiv-resistance.jp/resistance04.htm
20. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. Lancet Infect Dis. 19:253-264, 2019.
21. Paton N, Musaazi J, Kityo C, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. Lancet HIV. 9:e381-e393, 2022.
22. D2EFT Study Group. Dolutegravir plus boosted darunavir versus recommended standard-of-care antiretroviral regimens in people with HIV-1 for whom recommended first-line non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy has failed (D2EFT): an open-label, randomised, phase 3b/4 trial. Lancet HIV 2024 Jul;11(7):e436-e448. doi: 10.1016/S2352-3018(24)00089-4.
23. Segal-Maurer S, Dejesus E, Stellbrink HJ, et al. Capsid inhibition with lenacapavir in multidrug-resistant HIV-1 infection. N Engl J Med. 386(19): 1985-1991, 2022.
24. Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Ratanasuwan W, et al. Efficacy and safty of nobel capsid inhibitor lenacapavir to treat multidrug-resistant HIV: week 52 results of a phase 2/3 trial.Lancet HIV. 10:e497-e505, 2023.
25. Margot NA, Naik V, VanderVeen L, et al. Resistance analyses in highly treatmentexperienced people with human immunodeficiency virus (HIV) treated with the novel capsid HIV inhibitor lenacapavir. J Infect Dis. 226(11):1985-1991, 2022.
26. 株式会社北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所 高感度HIVジェノタイプ薬剤耐性検査(コード8732) www.kobal.co.jp/medical/medreq.php?jken2=HIV関連検査
27. 「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」班(https://www.hiv-resistance.jp/howto02.htm)

VIII 抗HIV薬の作用機序と薬物動態

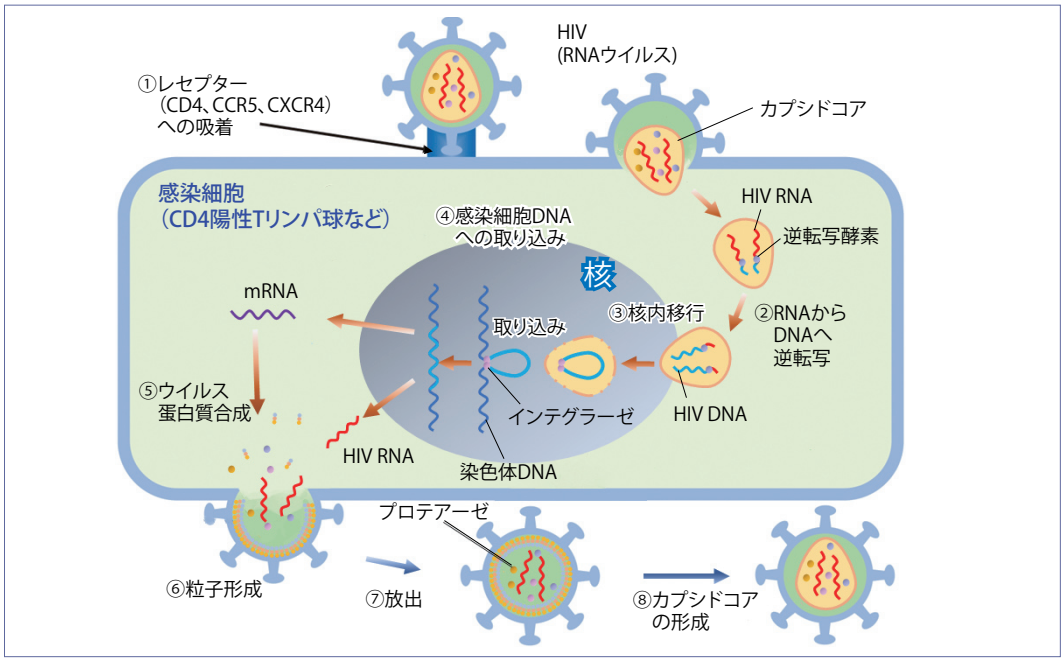
1．抗HIV薬の作用機序

（1）HIVの増殖サイクル

HIVはRNAウイルスである。HIV粒子はレセプターを介して宿主細胞（主にCD4陽性Tリンパ球とマクロファージ）に侵入し、宿主細胞内でHIV自身の逆転写酵素によってRNAからDNAに逆転写される。逆転写されたDNAは宿主細胞の核内でHIV自身のインテグラーゼによって宿主DNAに組み込まれる。宿主細胞に組み込まれたウイルスDNAをもとに、転写・翻訳を経て様々なウイルスの構成要素（RNAゲノム、宿主細胞由来のtRNA、Envタンパク質、Gagポリタンパク質、ウイルスプロテアーゼ、逆転写酵素、インテグラーゼなど）が形成され、細胞膜上に集合してウイルス粒子を放出する。放出されたウイルス粒子はプロテアーゼ（タンパク分解酵素）により複合タンパクが切断されて、カプシドコアなどを形成し、成熟したHIV粒子となる（図VIII-1）。

HIVの増殖サイクルを中断させる薬剤はすべて抗HIV作用を持つことになるが、正常細胞の増殖に必須のステップ（転写・翻訳など）に影響を与える薬剤は治療薬として使用することはできない。現在国内で承認されている抗HIV薬の作用点としては、HIV粒子と細胞表面レセプターとの結合・膜融合、逆転写、核内移行、逆転写産物の宿主DNAへの組み込み、ウイルス粒子の形成と放出、プロテアーゼによる切断、カプシドコアの形成である。逆転写を阻害する逆転写酵素阻害剤は、さらに核酸系逆転写酵素阻害剤と非核酸系逆転写酵素阻害剤に大別される。

図VIII-1　HIVの増殖サイクル



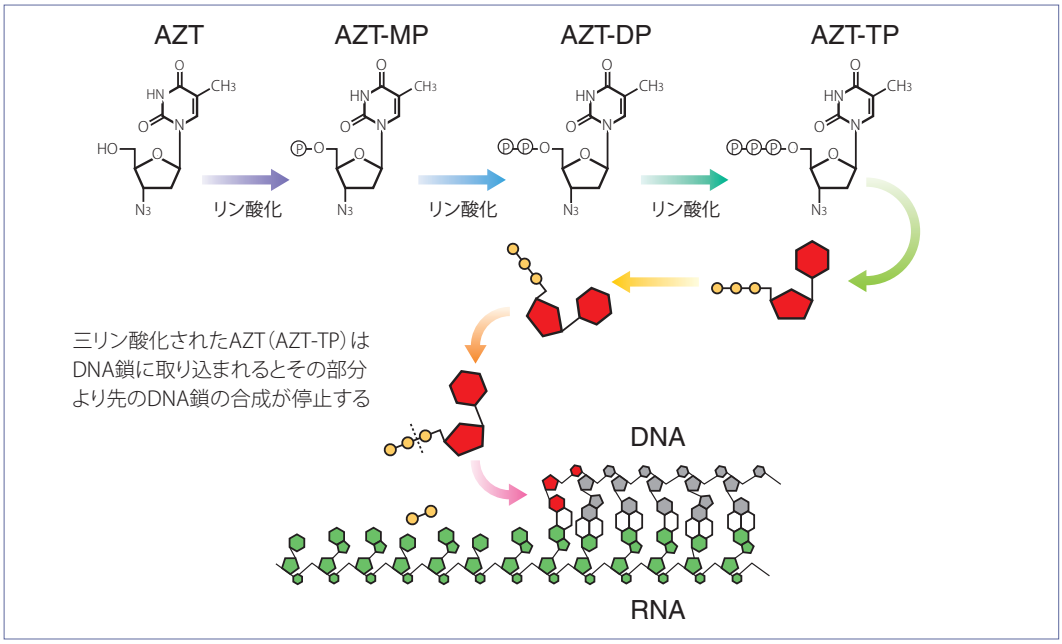
（2）核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤は、五炭糖の3'部分の水酸基を欠いた修飾ヌクレオシドである。本系統の薬剤は細胞内でリン酸化酵素によりリン酸基が付加され活性型であるヌクレオチド型となる。これが逆転写酵素により伸張しつつあるHIVのDNA鎖内に正常のヌクレオチドの代わりに組み込まれるが、五炭糖の3'部分の水酸基を欠いているため、次に結合すべきヌクレオチド

が結合できなくなり、ウイルスDNAはそれ以上伸長することができなくなる。ジドブジン（AZT）を例として作用機序の模式図を示す（図VIII-2）[1]。テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（TDF）、テノホビルアラフェナミド（TAF）は共にテノホビル（Tenofovir: TFV）のプロドラッグではあるが、TAFはTDFと比較して効率的に標的細胞内に移行するため、低用量でTDFと同等の抗HIV活性を示す。

宿主のミトコンドリアDNA合成を担当するDNAポリメラーゼγは、核酸系逆転写酵素阻害剤を基質として取り込む傾向を持つので、本薬剤によりミトコンドリアの増殖が障害されることがある。NRTIの副作用である貧血や末梢神経障害・乳酸アシドーシスは、ミトコンドリア障害によるものと考えられている。

図VIII-2　ジドブジン(AZT)の作用機序



（3）非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）

自然界に存在する物質や合成化合物の中には、NRTIとは異なるメカニズムで逆転写酵素阻害活性を持つものがある。化学構造や作用機序に共通点があり、一括して非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）と呼ばれている。本系統の薬剤はヌクレオシドの基本骨格を持たず、逆転写酵素の活性中心の近傍に結合してアロステリックに酵素活性を阻害するという共通の特徴がある。リルピビリン（RPV）の持効性懸濁注射液であるリカムビス®水懸筋注（RPV筋注製剤）は、半減期が60.7日と長時間作用型の製剤であるため[2]、後述のカボテグラビル筋注製剤（CAB筋注製剤）と併用して1ヵ月または2ヵ月毎に投与する。

1つの薬剤に対して耐性を獲得したHIVは、他の薬剤に対しても交叉耐性を示すことがある。ドラビリン（DOR）は、既知のNNRTIの主な耐性変異部位であるK103およびY181における変異の影響を受けにくい構造を有している。そのため、NNRTI耐性ウイルスに対して高い活性を示すNNRTIであり、NRTI2剤と併用して、1日1回の経口投与で食事の有無に関わらず使用できる。

（4）プロテアーゼ阻害剤（PI）

HIVの機能タンパクは、まず複合タンパクとして産生され、HIV自身のプロテアーゼによって特定の部位で切断されてはじめて機能を発揮する。プロテアーゼ阻害剤（PI）は、プロテアーゼの酵素活性部位に結合し、その活性を消失させる。その結果ウイルスは完成型となれず、感染力を失う。

PIには吸収の悪い薬剤や、溶解性や溶出性を高めるために比較的多めの添加物を使用した薬剤がある。服用すべき錠剤の数が多いものもあるが、近年はシングルタブレットレジメン（STR）の発売など服薬負担が軽減されている。PIの多くは肝臓や小腸粘膜にあるCYP3A4などの代謝酵素の活性を抑制し、他の薬剤の血中濃度に大きな影響を及ぼす。リトナビル（rtv）、コビシスタット（cobi）は薬物動態学的増強因子（ブースター）として使用され、併用するPIなどの代謝を阻害することで血中濃度を高く維持する。PIを含むARTを行う際には、患者の服用している併用薬への影響を確認するため、すべての薬剤を（健康食品を含め）把握する必要がある。

（5）インテグラーゼ阻害剤（INSTI）

HIVインテグラーゼは、HIV遺伝子にコードされたウイルス複製に必要な酵素であり、インテグラーゼ阻害剤（INSTI）は、HIVインテグラーゼの触媒活性を阻害する[3]。インテグラーゼはHIVの複製に欠かせない酵素の一つとされ、HIV遺伝子断端を組み込み反応の基質として活性化処理する3'プロセッシング活性と組み込み酵素活性の少なくとも2つの酵素活性があるとされている[4]。近年は長期服用に伴う副作用軽減・回避として、DTGと3TCの2剤併用療法が多く使用されている。

カボテグラビル（CAB）は内服薬のボカブリア錠と持効性懸濁注射液であるボカブリア水懸筋注（CAB筋注製剤）があり、CAB30mgを単回経口投与した時の半減期は37～41時間であるが、CAB筋注製剤の半減期は38.3日と長時間であり[5]、RPV筋注製剤と併用して1ヵ月または2ヵ月毎に投与する。

（6）侵入阻害剤（CCR5阻害剤）

CCR5阻害剤は、HIVが細胞に侵入する際に利用する補受容体のC-Cケモカイン受容体5（C-C chemokine receptor 5: CCR5）を阻害する薬剤である。HIV-1がCD4陽性細胞に侵入する際、まずHIV-1エンベロープ糖蛋白のgp120がCD4と結合する。続いて、gp120-CD4複合体がCD4陽性細胞の細胞膜上にあるヒトケモカイン受容体のCCR5またはCXCR4に選択的に結合し、それによってHIV-1エンベロープ糖蛋白のgp41の反応を引き起こす。その結果、HIV-1エンベロープとCD4陽性細胞の細胞膜が融合し、HIV-1内容物がCD4陽性細胞に侵入する。CCR5阻害剤はCCR5に選択的に結合してその立体構造を変化させ、gp120-CD4複合体とCCR5の結合を阻害することで、CCR5指向性HIV-1の細胞内への侵入を阻害する。マラビロク（MVC）はCXCR4指向性およびCCR5/CXCR4二重指向性HIV-1の細胞内への侵入は阻害しない[6]。従って、患者の持つウイルスの指向性を検査したうえで使用する必要がある。

（7）カプシド阻害剤（CAI）

HIVのゲノム（RNA）は円錐形の殻（カプシドコア）の中に収められている。このカプシドはタンパク質で構成され、RNAを保護するとともに、感染先細胞にRNAを運ぶ役割を担っている。カプシド阻害剤（CAI）のレナカパビル（LEN）は、HIV-1のカプシド蛋白単量体間の界面に直接結合し、HIV-1プロウイルスDNAのカプシド介在性核内移行を阻害する。また、ウイルスの形成・放出段階において、細胞膜に集合するカプシド前駆体タンパク質に結合して不安定化することによって、ウイルス形成と放出を阻害する。さらにカプシドコアの形成を阻害することによりHIV粒子の成熟を阻害する。このようにLENはウイルス複製に関与するHIV-1カプシドタンパクの機能を阻害することによりHIVの増殖を抑える[7]。

LENを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは約6～10％と低いが、皮下投与では完全に吸収される。半減期は長く、経口剤では10.1日、皮下注では80.8日である。

2．抗HIV薬の投与量・投与方法

抗HIV薬は単剤投与を行わず、併用療法が原則である（例外：母子感染予防の際のAZT投与など）。表VIII-1-1からVIII-1-7に示した用法・用量は成人に併用療法を行う際の標準的なものであるが、腎機能障害・肝機能障害のある場合には減量が必要となる場合がある。標準的な経口剤以外に、薬剤によっては液状製剤があり、小児への投与の際や意識障害時の経管投与にも有用である。本邦で承認されている液剤はロピナビル／リトナビル（LPV/rtv）配合剤のみである。治療上、国内承認薬以外の剤形の製剤が必要な場合には、ジドブジン注射薬およびシロップ、ラミブジン液剤、アバカビル液剤、ネビラピン液剤、ラルテグラビル液剤、ドルテグラビル内用懸濁錠（5mg/T）、小児用ビクタルビ配合錠が、厚生労働省エイズ治療薬研究班（https://www.aidsdrugmhlw.jp/aidsdrugmhlw/portal）から入手可能である。

CAB、RPVの持効性注射剤は、本邦初の抗HIV薬の注射製剤である。経口製剤を1ヵ月間（少なくとも28日間）投与し、各薬剤の忍容性を確認した後にCAB、RPVの持効性注射剤を導入する。持効性注射剤は1ヵ月、2ヵ月投与で投与量が異なるため注意が必要である。CABとRPVは同日に臀部外側上部の筋肉の異なる部位（左右異なる側又は2cm以上間隔をあける）に投与する。投与の際は21～23ゲージの注射針を用いてZ-track法にて投与する。注射針の長さは、BMIを考慮し、臀部の筋肉に到達するものを使用することが推奨される。米国では23G・3.8cmの長さの注射針が薬剤と一緒に梱包されている。BMI> 30で注射針が短いと血中濃度が低下するため、DHHSガイドラインでは5cmの長さの注射針を用いることが推奨されている[8,9]。また、投与予定日の7日後までに持効性注射剤を投与できないことが予定されている場合は、代替としてCABとRPVの経口剤を投与する（最大2ヵ月間まで）。

LENは経口剤による2週間の負荷投与で忍容性を確認後、皮下注（腹部）投与に移行し、その後は6ヵ月に1回皮下投与する。LENは多剤耐性HIV-1感染症に対して使用し、投与の際は必ず他の抗HIV薬と併用する。

表Ⅷ-1-1　抗HIV薬の用法･用量

核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）

	商品名	一般名	略名	製剤写真	含有量	用法・用量	食事の影響
ヌクレオシド系	レトロビル	ジドブジン	AZT（ZDV）		100mg	500～600mgを2～6回に分けて投与	なし
	エピビル	ラミブジン	3TC		150mg 300mg	300mg/分1または300mg/分2	なし
	ザイアジェン	アバカビル	ABC		300mg	600mg/分2	なし
	コンビビル	ジドブジン+ラミブジン	AZT/3TC（CBV）		AZT 300mg/3TC 150mg	2錠/分2	なし
	エプジコム	アバカビル+ラミブジン	ABC/3TC（EPZ）		ABC 600mg/3TC 300mg	1錠/分1	なし
	ラバミコム	アバカビル+ラミブジン	ABC/3TC（EPZ）		ABC 600mg/3TC 300mg	1錠/分1	なし
ヌクレオチド系	ビリアード	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	TDF		300mg	300mg/分1	なし
	ツルバダ	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	TDF/FTC（TVD）		TDF 300mg/FTC 200mg	1錠/分1	なし
	デシコビ	テノホビルアラフェナミド+エムトリシタビン	TAF/FTC（DVY）	LT HT	LT: TAF 10mg/FTC 200mg HT: TAF 25mg/FTC 200mg	1錠/分1	なし

注）実物のサイズ比は異なる

生物学的利用率	血漿中半減期	細胞内半減期	CYPへの影響	備考
60%	1.1h	7h	なし	「重度」腎障害（Ccr＜15mL/min）の場合、または透析実施後に投与する場合：100mg1日3回または300mg1日1回
86%	5-7h	18-22h	なし	Ccr（mL/min）30-49：150mg24時間ごと、15-29：150mgを1回その後100mgを24時間ごと、5-14：150mgを1回その後50mgを24時間ごと、＜5：50mgを1回その後25mgを24時間ごと、透析日に投与する場合は透析後投与
83%	1.5h	12-26h	なし	腎機能障害の場合：用量調節は不要
―	―	―	なし	Ccr＜30mL/min：推奨しない
―	―	―	なし	Ccr＜30mL/min：推奨しない
―	―	―	なし	Ccr＜30mL/min：推奨しない。エプジコム®の後発医薬品
空腹時25% 高脂肪食摂取時39%	17h	＞60h	なし	Ccr（mL/min）30-49：300mg48時間ごと、10-29：300mg週2回、末期腎疾患：300mg7日ごと、透析日に投与する場合は透析後投与
―	―	―	なし	Ccr（mL/min）30-49：1錠48時間ごと、＜30：推奨しない
―	―	―	CYP3Aの基質	リトナビル又はコビシスタットと併用する場合（LT錠）：TAF 10mg/FTC 200mg リトナビル又はコビシスタットと併用しない場合（HT錠）：TAF 25mg/FTC 200mg 投与開始時: Ccr≧30mL/minであることを確認

「ー」：No Data

表Ⅷ-1-2　抗HIV薬の用法・用量

非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）

	商品名	一般名	略名	製剤写真	含有量	用法・用量	食事の影響
非ヌクレオシド系	ピフェルトロ	ドラビリン	DOR		100mg	100mg/分1	なし
	エジュラント	リルピビリン	RPV		25mg	経口 25mg/分1	食中・食直後
	リカムビス	リルピビリン	RPV	 600mg　900mg	600mg/2mL 900mg/3mL	筋注 〈1ヵ月間隔投与〉 初回900mg、2回目以降は1ヵ月毎に600mg筋注 〈2ヵ月間隔投与〉 初回900mg、2回目は1ヵ月後に900mg、以降は2ヵ月毎に900mg筋注	ー

注）実物のサイズ比は異なる

生物学的利用率	血漿中半減期	細胞内半減期	CYPへの影響	備考
64%	15h	―	CYP3Aの基質	リファブチンと併用投与する場合は、100mgを約12時間の間隔を空けて1日2回に増量する。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、100mgを1日1回に減量する。 Child-Pugh分類AまたはBの場合、用量調節不要 Child-Pugh分類Cの患者に関する検討は行われていない
―	43h	―	CYP3A4の基質	本剤75mgを空腹時に単回投与したときのAUCは、食直後と比較して約40%低下 高蛋白栄養飲料摂取後に本剤75mgを単回投与したときのAUCは、食直後（標準食）と比較して50%低下 胃内のpH上昇により吸収が低下するため、プロトンポンプインヒビターは併用禁忌、H_2受容体拮抗剤は併用注意 Child-Pugh分類AまたはBの場合、用量調節不要 Child-Pugh分類Cの患者に関する検討は行われていない
―	60.7days（600mg）	―	CYP3A4の基質	カボテグラビルと併用すること ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA＜50copies/mL）、リルピビリン及びカボテグラビルに対する耐性関連変異を持たず、切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者に使用 注射剤切替え前に、経口剤のリルピビリンとカボテグラビルを1ヵ月間（少なくとも28日間）を目安に経口投与し、忍容性を確認 Child-Pugh分類AまたはBの場合、用量調節不要 Child-Pugh分類Cの患者に関する検討は行われていない

「―」：No Data

表VIII-1-3　抗HIV薬の用法･用量

プロテアーゼ阻害剤（PI）

商品名	一般名	略名	製剤写真	含有量	用法・用量	食事の影響
ノービア	リトナビル	rtv		100mg	1200mg/分2	食後
カレトラ	ロピナビル+ リトナビル	LPV/ rtv		LPV 200mg/ rtv 50mg	4錠/分2 4錠/分1	なし
プリジスタ	ダルナビル	DRV		600mg	DRV1200mg +rtv200mg/分2	食中 食直後
プレジコビックス	ダルナビル+ コビシスタット	DRV/cobi (PCX)		DRV 800mg/ cobi 150mg	1錠/分1	食中 食直後

注）実物のサイズ比は異なる

生物学的利用率	血漿中半減期	代謝・排泄	CYPへの影響	備考
―	3-5h	糞中:86.4% 尿中:11.3%	CYP3A4＞2D6の基質 強力な3A4、2D6の阻害作用あり	平均的な食事（857kcal、カロリーの37%が脂肪由来）や高脂肪食（907kcal、カロリーの52%が脂肪由来）の摂取後にリトナビルの錠剤100mgを単回投与したところ、空腹時投与と比較してリトナビルのAUCとC_{max}は平均20～23%低下した 副作用を軽減するため、食後の服薬が望ましい 肝機能障害患者に対する投与については他のPIの項を参照
―	5-6h	糞中:82.6% 尿中:10.4%	CYP3A4の阻害、基質	本剤の単回投与における薬物動態を食後投与(高脂肪食、872kcal、56%が脂肪由来)と空腹時投与とで比較したところ、C_{max}およびAUC∞で有意差は認められなかった 肝機能障害患者に対する推奨用量なし　慎重に投与
DRV600mg:37% DRV600mg+rtv100mg:82%	15h(rtv併用時)	糞中:79.5% 尿中:13.9%	CYP3A4の阻害、基質	DRV/rtv:400/100mgを食事と共に投与したときのDRVのC_{max}及びAUCは、空腹時投与と比較して約30%増加 検討した食事の範囲内(総カロリーは240～928Kcal)では、食事の内容によるDRVのC_{max}及びAUCに差はみられなかった 軽度から中等度の肝機能障害がある場合は用量調節不要 高度な肝機能障害がある場合は投与しない
―	6.7h（DRV、単回投与時）	DRV:同上 cobi： 糞中：86.2% 尿中：8.2％	DRV: CYP3A4の阻害, 基質 cobi:3A 2D6の基質、阻害作用	高脂肪食の食事と共に投与した結果、ダルナビルの曝露量（AUC∞）は、空腹時投与と比較して1.7倍増加し、コビシスタットの曝露量（AUC∞）は、空腹時投与と同程度であった なお、ダルナビルの曝露量（AUC∞）には食事の内容による影響は認められなかった 軽度及び中等度肝障害患者に本剤を投与するときには本剤の用量を調整する必要はないが、重度肝機能障害には慎重に投与

「―」:No Data

表Ⅷ-1-4　抗HIV薬の用法・用量

インテグラーゼ阻害剤(INSTI)

商品名	一般名	略名	製剤写真	含有量	用法・用量	食事の影響
アイセントレス	ラルテグラビル	RAL		400mg 600mg	800mg/分2 1200mg/分1	なし
テビケイ	ドルテグラビル	DTG		50mg	50mg/分1 100mg/分2	なし
ボカブリア	カボテグラビル	CAB		30mg	経口 30mg/分1	なし
			 400mg　600mg	400mg/2mL 600mg/3mL	筋注 〈1ヵ月間隔投与〉 初回600mg、2回目以降は1ヵ月毎に400mg筋注 〈2ヵ月間隔投与〉 初回600mg、2回目は1ヵ月後に600mg、以降は2ヵ月毎に600mg筋注	ー

注）実物のサイズ比は異なる

表Ⅷ-1-5　抗HIV薬の用法・用量

侵入阻害剤(CCR5阻害剤)

商品名	一般名	略名	製剤写真	含有量	用法・用量	食事の影響
シーエルセントリ	マラビロク	MVC		150mg	600mg/分2	なし

注）実物のサイズ比は異なる

生物学的利用率	血漿中半減期	代謝・排泄	CYPへの影響	備考
―	-9h	UGT1A1 糞中:51% 尿中:32%	なし	本剤400mgを高脂肪食摂取後に単回投与したところ、空腹時投与に比べて本剤のAUCは約19%増加した。高脂肪食摂取により吸収速度は遅くなり、C_{max}は約34%減少したが、C_{12hr}は8.5倍増加し、T_{max}は遅延した 肝・腎機能障害のある患者に投与する場合、用量調節不要 リファンピシンを併用する場合、日本の添付文書では併用注意(参考:DHHSガイドラインでは本剤を1600mg/分2に増量することが推奨されている)
―	14-15h	UGT1A1 (僅かにCYP3A) 糞中:53.1% 尿中:31.6%	影響なし、僅かにCYP3Aで代謝される	低、中及び高脂肪食(それぞれ7%脂肪/300kcal、30%脂肪/600kcal 及び53%脂肪/870kcal)を摂取後に本剤50mgを単回経口投与した場合、血漿中ドルテグラビルの$AUC_{0\text{-}inf}$は絶食下と比較してそれぞれ33、41 及び66%増加し、C_{max}はそれぞれ46、52 及び67%増加した 未治療患者、インテグラーゼ阻害剤以外の抗HIV薬による治療経験のある患者:50mg/分1 インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を有する患者:100mg/分2 Child-Pugh分類AまたはBの場合、用量調節不要 Child-Pugh分類Cの患者に関する検討は行われていない
76%	37-41h	UGT1A1:67% UGT1A9:33% 糞中:59% 尿中:27%	1%未満	リルピビリンと併用すること 経口剤:食後(高脂肪食:53%脂肪/870kcal)にCAB 30 mgを単回経口投与したとき、空腹時と比べて血漿中CABのAUC(0−t)及びC_{max}はいずれも14%増加 注射剤:ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制(HIV-1　RNA＜50copies/mL)、リルピビリン及びカボテグラビルに対する耐性関連変異を持たず、切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者に使用 注射剤切替え前に、経口剤のリルピビリンとカボテグラビルを1ヵ月間(少なくとも28日間)を目安に経口投与し、忍容性を確認 Child-Pugh分類Cの患者に関する検討は行われていない
―	38.3days (400mg)	UGT1A1:67% UGT1A9:33%	1%未満	

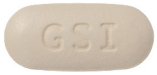
「―」:No Data

生物学的利用率	血漿中半減期	代謝・排泄	CYPへの影響	備考
23-33%	14-18h	糞中:76% 尿中:20%	CYP3A4の基質	MVCはCYP3A4とPgPの基質であり、併用する薬剤によって本剤の薬物動態が変化する可能性がある。CYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合、MVCの用量調整を行う 本剤は *in vitro* において、CYP3A4の活性を阻害・誘導せず、PgPを阻害する 本剤300mgを高脂肪食と共に投与したとき、C_{max}及びAUCは33%低下した Ccr<80mL/minの場合 　強力なCYP3A4阻害剤を併用しない場合:600mg/分2 　強力なCYP3A4阻害剤を併用時:150mgを24時間毎

「―」:No Data

表VIII-1-6　抗HIV薬の用法・用量

カプシド阻害剤(CAI)

商品名	一般名	略名	製剤写真	含有量	用法・用量	食事の影響
シュンレンカ	レナカパビル	LEN		300mg	経口 投与1日目及び 2日目に2錠、 8日目に1錠	なし
				463.5mg	皮下注 LEN経口剤の投与 開始後15日目に 927mg投与 以降は、927mgを 6ヵ月に1回投与	―

注）実物のサイズ比は異なる

表VIII-1-7　抗HIV薬の用法・用量

1日1回1錠剤(STR)

商品名		一般名	略名	製剤写真	含有量	用法・用量	食事の影響
INSTI +2NRTI	トリーメク	ドルテグラビル +アバカビル +ラミブジン	DTG/ ABC/ 3TC (TRI)		DTG 50mg/ ABC 600mg/ 3TC 300mg	1錠/分1	なし
	ゲンボイヤ	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 +エムトリシタビン	EVG/ cobi/ TAF/ FTC (GEN)		EVG 150mg/ cobi 150mg/ TAF 10mg/ FTC 200mg	1錠/分1	食後
	ビクタルビ	ビクテグラビル ＋テノホビルアラフェナミド ＋エムトリシタビン	BIC/ TAF/ FTC/ (BVY)		BIC 50mg/ TAF 25mg/ FTC 200mg	1錠/分1	なし
INSTI +1NRTI (2DR)	ドウベイト	ドルテグラビル +ラミブジン	DTG/3TC		DTG 50mg/ 3TC 300mg	1錠/分1	なし
INSTI +NNRTI (2DR)	ジャルカ	ドルテグラビル +リルピビリン	DTG/RPV		DTG 50mg/ RPV 25mg	1錠/分1	食後
NNRTI +2NRTI	オデフシィ	リルピビリン +テノホビルアラフェナミド +エムトリシタビン	RPV/ TAF/ FTC (ODF)		RPV 25mg/ TAF 25mg/ FTC 200mg	1錠/分1	食後
PI +2NRTI	シムツーザ	ダルナビル +コビシスタット +テノホビルアラフェナミド +エムトリシタビン	DRV/ cobi/ TAF/ FTC (SMT)		DRV 800mg/ cobi 150mg/ TAF 10mg/ FTC 200mg	1錠/分1	食中 食直後

注）実物のサイズ比は異なる

生物学的利用率	血漿中半減期	代謝・排泄	CYPへの影響	備考
6-10%	10days	CYP3A、UGT1A1 糞中：76% 尿中：0.2%	CYP3A、OATP1B1の阻害	必ず他の抗HIV薬と併用すること 経口剤は注射剤の投与に先立つ導入としてのみ使用 過去の治療において、本剤を含まない既存の抗レトロウイルス療法による適切な治療を行ってもウイルス学的抑制が得られなかった患者、薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を実施し、本剤を含まない複数の抗HIV薬に耐性を示す患者、LEN皮下注製剤の投与の前にLEN経口剤を投与し、LENに対する忍容性が確認された患者に使用 Ccr＜15mL/min～30mL/minにLEN300mgを単回経口投与したとき、AUC及びC_{max}は、腎機能正常被験者と比べて、それぞれ84%及び162%増加 中等度肝機能障害（Child-Pugh分類B）にLEN300mgを単回経口投与したとき、AUC及びC_{max}は、肝機能正常被験者と比べて、それぞれ47%及び161%増加
―	81days			

「―」：No Data

生物学的利用率	血漿中半減期	代謝・排泄	CYPへの影響	備考
各薬剤を参照	各薬剤を参照	各薬剤を参照	CYP3Aの基質(僅か)	Ccr＜30mL/minの場合は個別の製剤を用いる リファンピシンを併用する場合はドルテグラビル製剤を本剤投与12時間後に50mg1日1回を併用
―	―	―	TAF：CYP3Aの基質 EVG：CYP3Aの基質、2C9に対する弱い誘導作用 cobi：3A、2D6の基質、阻害作用	投与開始時：Ccr≧30mL/minであることを確認 投与開始後：Ccr＜30mL/minに低下した場合は投与の中止を考慮
―	―	―	BIC：CYP3AおよびUGT1A1の基質	Ccr≧30 mL/min、または維持血液透析を行っていることを確認
各薬剤を参照	各薬剤を参照	各薬剤を参照	3TC影響なし DTG僅かにCYP3Aで代謝される	Ccr＜30mL/min：推奨しない
各薬剤を参照	各薬剤を参照	各薬剤を参照	RPV：CYP3A4の基質 DTG：CYP3Aの基質(僅か)	リファブチン併用時を除き他の抗HIV薬と併用しない リファブチン併用時にはリルピビリン製剤を併用する
各薬剤を参照	各薬剤を参照	各薬剤を参照	RPV：CYP3A4の基質	投与開始時：Ccr≧30mL/minであることを確認 投与開始後：Ccr＜30mL/minに低下した場合は投与中止
各薬剤を参照	各薬剤を参照	各薬剤を参照	DRV：CYP3A4の阻害、基質 cobi：3A、2D6の基質、阻害作用	投与開始時：Ccr≧30mL/minであることを確認 投与開始後：Ccr＜30mL/minに低下した場合は投与中止

「―」：No Data

3．抗HIV薬の代謝と薬物相互作用

PIやNNRTIは、チトクロームP450（CYP）の基質であると同時にその活性を抑制（時に促進）する作用がある。従って、CYPで代謝される他の薬剤との相互作用が生じる（抗HIV薬同士の相互作用については前述）。そのため、PIおよびNNRTIと併用禁忌または注意とされる薬剤には、抗痙攣薬、抗不整脈薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、ワルファリンカリウム、ベンゾジアゼピン系薬など多くのものがある。リファマイシン系薬剤との併用に関しては第XI章 表XI-1を参照。

抗HIV薬の相互作用の確認は、最新の添付文書とともに海外薬物相互作用データベース（HIV/HCV Medication Guide, University of Liverpool HIV Drug Interactions など）の活用が有用である（表VIII-2）。

また、抗HIV薬に関しては、血中濃度測定が可能なものは適宜測定して薬剤濃度が治療域にあることを確認することが望ましい（4. 抗HIV薬のTDMを参照）。健康食品や漢方薬として市販されているものの中にも相互作用を有するものがあり（セイヨウオトギリソウSt. John's Wortが代表的）、注意を要する。

表VIII-2　HIV治療で有用な薬物相互作用情報

添付文書（PMDA）	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/
DHHSガイドライン（CLINICAL Info）	https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new
University of Liverpool	https://www.hiv-druginteractions.org
HIV/HCV Medication Guide	https://www.hivmedicationguide.com
HIV/HCV Drug Therapy Guide	https://hivclinic.ca/wp-content/plugins/php/app.php
The Body Pro	https://www.thebodypro.com/article/anti-hiv-drug-interactions
EACS Drug-drug Inteactions & Other Prescribing Issues	https://eacs.sanfordguide.com/eacs-part1/drug-drug-interactions-other-prescribing-issues

（1）核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）

本剤の代謝物あるいは未変化体は主に腎臓より排泄されるため、腎機能障害を有する患者、腎機能が低下している高齢者や糖尿病患者では、高い血中濃度が持続する可能性がある。表VIII-1-1に各薬剤の特徴と、成人の腎機能障害時に対する各NRTIの減量の標準的目安を示す。TAFは、カテプシンA、CYP3A、P糖蛋白（P-gp）の基質であるため、rtvやcobiを併用する際は低用量の製剤（デシコビ®LT）を選択する必要があり、同様にP-gpおよびCYP3Aを阻害または誘導する薬剤と併用する場合には、注意を払う必要がある。TAFとリファンピシン（RFP）やリファブチン（RBT）との併用では、これらのP-gp誘導作用により、TAFの血中濃度が低下する可能性がある。

（2）非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）

NNRTIはいずれもCYPにより代謝を受ける。RPV、DORはCYP3A4で代謝されるため、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、RFPなどのCYP3A4の誘導剤との併用により血中濃度が著しく低下するため併用禁忌である。また、DORはRBTを併用投与する場合は、DOR100mgを約12時間の間隔を空けて1日2回に増量し、RBTの併用を中止した場合は、DOR100mgを1日1回に減量する（表VIII-1-2）。後述するPI等CYPによって代謝される薬剤と併用した場合、薬剤によっては組み合わせた相手の薬剤の血中濃度を低下もしくは上昇させる可能性があるため注意が必要である。RPV経口剤は胃内のpH上昇により吸収が低下するため、プロトンポンプインヒビターは併用禁忌である。また、H_2受容体拮抗剤や制酸剤（乾燥水酸化アルミニウムゲル、沈降炭酸カルシウム等）の併用も血中濃度が低下するため、これらの薬剤と併用する際は服用時間を空けるなど投与間隔の調整が必要となる。

（3）プロテアーゼ阻害剤（PI）

PIは主にCYPを阻害する働きを持ち、その主な対象となる分子種はCYP3A4である。PIの中で最も強くCYP3A4を阻害する働きを持つ薬剤はrtvである。LPVの半減期は5〜6時間と短いため、rtvの強力なCYP3A4阻害作用を利用し、長時間高い血中濃度を保つことで、1日1回投与を可能としている（boosted PI）。また、CYP3A4はイトラコナゾール、クラリスロマイシン、ニフェジピン、カルバマゼピン、ジアゼパムなど多くの薬剤の酸化的代謝に関与する酵素である。PIを使用した場合、同じ分子種で代謝される併用薬の血中濃度が上昇する可能性がある。rtvは現在国内で使用されている医薬品の中で、CYP3A4に対する阻害作用が最も強い薬剤と考えられることから、その相互作用には、特に注意を払う必要がある。また、PIは血漿蛋白結合率も高く、P-gpの基質にもなる。PCX（プレジコビックス®）に含まれるcobiはCYP3A4を選択的に阻害する作用を有していることから、rtv同様、相互作用には注意を払う必要がある。

（4）インテグラーゼ阻害剤（INSTI）

ラルテグラビル（RAL）はCYPにより代謝を受ける可能性は低く（*in vitro*）、主にUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1により代謝を受ける（*in vitro, in vivo*）[10]。PIやNNRTIとは異なり薬物相互作用は少ない。エルビテグラビル（EVG）は主にCYP3A4で代謝される[11]。EVGの配合錠であるGEN（ゲンボイヤ®）に含まれるcobiはCYP3A4を選択的に阻害する作用を有していることから、rtv同様、相互作用には注意を払う必要がある。また、ドルテグラビル（DTG）は主にUGT1A1で代謝されるが、一部はCYP3A4を介し代謝される。DTGはCYP3A4及びUGT1A1を誘導する薬剤（抗てんかん薬など）と併用する場合は、DTGを50mg1日2回に増量する。ビクテグラビル（BIC）はCYP3A4とUGT1Aの両者で代謝される[8]。カボテグラビル（CAB）はUGT（UGT1A1：67%、UGT1A9：33%）で代謝される[5]。RFPや抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール）はCYP、UGT、P-gpを誘導するため、BICおよびCABは併用禁忌である。

INSTIはHIVウイルスDNAの宿主ゲノムへの酵素的挿入に必要なMg^{2+}イオンをキレート化することにより、抗ウイルス活性を発揮する[12]。そのため、INSTI経口剤は2価金属（Mg, Al, Fe, Ca, Zn）などの多価陽イオンを含む薬物、食品、またはサプリメントと相互作用を引き起こしてINSTIの吸収が低下する可能性がある。多価陽イオンとの併用は、INSTIの食後服用の確認や服用間隔を空けるなどの注意が必要である。

トランスポーターへの影響としては、BIC、DTGは有機カチオントランスポーター2（OCT2）及びMultidrug and Toxin Extrusion 1（MATE1）阻害作用を有するが、CABは有機アニオントランスポーター（OAT1、OAT3）阻害作用を有するため、これらのトランスポーターを介した相互作用を考慮する必要がある。

（5）侵入阻害剤（CCR5阻害剤）

MVCはCYP3A4及びP-gpの基質であり、*in vitro*でP-gpを阻害する（IC_{50}：183M）。ヒトにおける試験及びヒト肝ミクロソームと発現酵素系ミクロソームにおける*in vitro* 試験から、MVCは主にCYPを介し、HIV-1に対する効果を持たない代謝物に変換されることが示されている。また、*in vitro* 試験から、MVCの主な代謝酵素はCYP3A4であり、遺伝的多型を示すCYP2C9、CYP2D6、及びCYP2C19の代謝への寄与は小さいことが示されている。本剤はCYP3A4及びP-gpの基質であり、これらの酵素もしくはトランスポーターを阻害する薬剤及び誘導する薬剤の併用によりMVCの薬物動態が変化する可能性がある。CYP3A4又は、CYP3A4及びP-gpを阻害する薬剤のケトコナゾール、rtv、LPV/rtv及びDRVは、いずれもMVCのC_{max}及びAUCを増大させる。CYP3A4誘導薬剤のRFPはMVCのC_{max}及びAUCを低下させる。MVCをCYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合には、用量調整が必要である[6]。

（6）カプシド阻害剤（CAI）

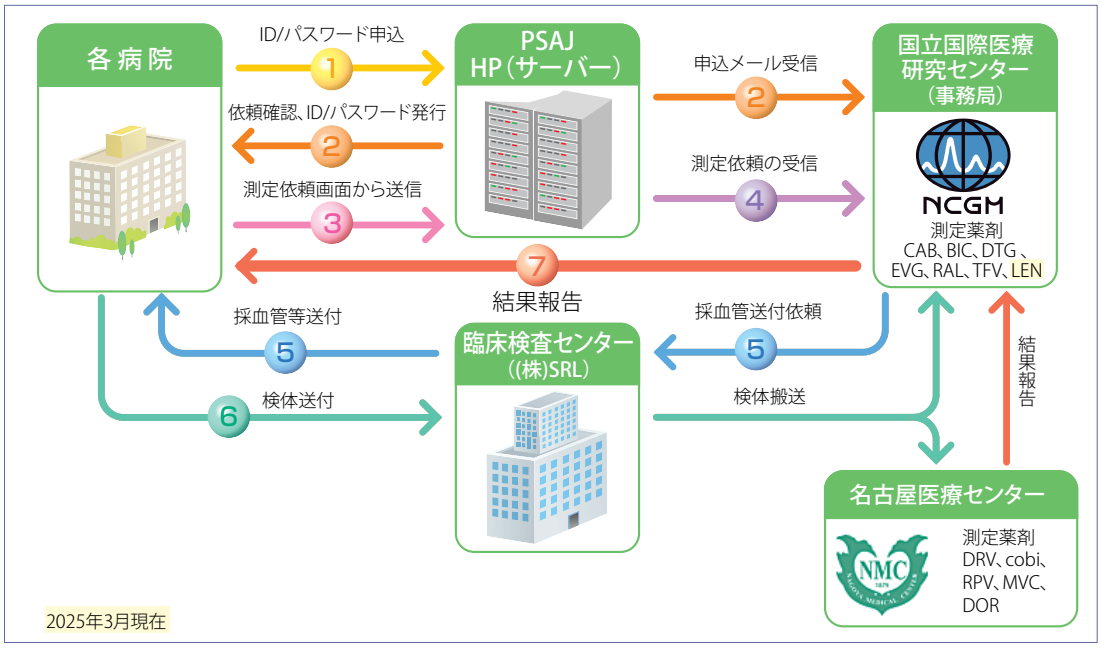
LENはCYP3A、P-gp及びUGT1A1の基質であり、主にCYP3A及びUGT1A1を介する酸化、N-脱アルキル化、水素化、アミド加水分解、グルクロン酸抱合、ヘキソース抱合、ペントース抱合及びグルタチオン抱合により代謝される。そのため、CYP3A、P-gp及びUGT1A1を誘導するRFPや抗てんかん薬などとの併用により、血漿中濃度が低下する可能性があるため併用禁忌である。誘導剤の中止後も誘導作用が持続するため、LENの投与開始前に少なくとも2週間（中等度の誘導剤）または4週間（強力な誘導剤）のwashoutが推奨される。一方で、LENはCYP3Aの中程度の阻害作用があるため、メチルエルゴメトリン、エルゴタミンと併用するとこれらの薬剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性があるため併用禁忌となっている。注射製剤は半減期が長いため、阻害効果は持続する可能性があり、LENの最終皮下投与後9ヵ月以内に開始されたCYP3A4の寄与率が高い基質や治療濃度範囲が狭い薬剤の曝露に影響を及ぼす可能性がある[13]。

4．抗HIV薬の血中薬物濃度測定（TDM）

近年、第一選択薬として使用される抗HIV薬は、いくつかの組み合わせに集約される傾向にあるものの、抗HIV療法と日和見感染症治療を同時に施行する場合や、サルベージ治療に用いられる抗HIV薬の組み合わせは多様である。抗HIV薬の中でもNNRTIとPIはその薬物動態が相反しており、相互作用の強さは薬剤の組み合わせだけでなく、個体間によってもその動態が大きく変動する可能性がある。血中薬物濃度測定の第一番目の意義は、治療効果の確認である。服薬アドヒアランスが十分であるにも関わらず血中HIV RNA量の再上昇があった場合、服薬開始後に血中HIV RNA量の十分な低下や低下速度に問題がある場合等があげられる。副作用等の有害事象が出現した場合も血中薬物濃度測定の対象となる。

抗HIV療法では多剤併用療法が行われることに加え、他の薬剤を併用する機会も数多く見られることから、治療効果はもちろんのこと、安全性の面からも、個々の薬物動態を十分に把握し、相互作用を理解しておくことが重要である。治療の失敗が許されないARTの特性を考えあわせると、治療は慎重に行われるべきであり、治療をより確実なものとするためにも、血中薬物濃度測定を治療の選択肢として考慮すべき場合がある。

図VIII-3　依頼から検査結果報告までの流れ



（1）血中薬物濃度測定方法

抗HIV薬の血中薬物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薬が薬剤耐性に与える影響についての研究（https://www.psaj.com）」では研究班を経由して費用の負担なしで測定を依頼することができる。ホームページにアクセスし、ID・パスワードを取得後、必要事項と測定希望薬剤を入力する（図VIII -3）。

臨床現場において、抗HIV薬の血中薬物濃度測定を検討する際の参考資料には、抗HIV薬血中濃度測定マニュアル（第3版）[14] がある（PSAJホームページ）。

（2）血中薬物濃度測定が可能な抗HIV薬

2025年3月現在、NRTIのTFV、PIのDRV、ブースター剤のcobi、NNRTIのRPV、DOR、INSTIのRAL、EVG、DTG、BIC、CAB、CCR5阻害剤のMVC、カプシド阻害剤のLENの血中薬物濃度測定が可能である。

（3）核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）

NRTIの治療効果は活性型の細胞内濃度と相関する事が明らかであるが、治療効果と血中濃度との関連については、未だ明らかではない。NRTIは細胞内に入ってリン酸化された後に効果を発揮する一種のプロドラッグである。細胞側のリン酸化酵素によって三リン酸化体に変換され抗ウイルス効果を示すため、細胞内リン酸化酵素活性によってその効果が左右されることになる。細胞内における三リン酸化体の細胞内濃度について臨床的に応用する試みは行われていない。TDFおよびTAFは腸管から吸収後、TDFは殆どが、TAFはその一部がテノホビル（TFV）として血漿中に存在する。TFVは腎臓の尿細管において細胞障害を引き起こすことがあり、尿細管の機能障害を来している場合、尿細管の機能が正常な場合と比較して、TFV濃度が高値を示すことが示唆されている[15]。

（4）非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）

CAB＋RPV注射剤において、第III相試験であるATLAS試験、FLAIR試験、ATLAS-2M試験を併合したCAB＋RPVの投与歴のないHIV感染症患者の事後解析におけるリスク増加に関連した共変量は、プロウイルスのRPV耐性関連変異（RAM）、HIV-1サブタイプA6/A1（インテグラーゼ L74I多型と関連）、BMI≧30 kg/m^{2}以上（CABトラフ濃度と関連）及び注射初回投与4週後の RPVトラフ濃度の低下が挙げられている。このうち、ベースラインで認識しうる因子（RPV RAM、HIV-1 サブタイプ A6/A1 又は BMI≧30 kg/m^2）の2つ以上の組み合わせは、ウイルス学的治療失敗（CVF）リスクの増加との関連が報告されている[16]。

初期CABおよびRPVのトラフ濃度を追加因子として含めた解析モデルでは、CVFのリスク上昇と関連し、CVFの予測はわずかに改善した。PK濃度を追加因子として考慮することは、リスクの減少につながる可能性がある[17]。

最小有効性閾値についての明確なコンセンサスはないが、スイスHIVコホート研究（SHCS）のReal-Worldのデータに基づく、長時間作用型カボテグラビルおよびリルピビリン濃度の解釈に関するガイダンスでは表VIII-3のように推奨されている[18]。

日常の臨床でのTDMの有用性は高くないが、患者背景を考慮してTDMを活用することが望まれる。

表VIII-3 長時間作用型(LA) カボテグラビルおよびリルピビリン濃度の解釈に関するガイダンス（参照）

	トラフ濃度（ng/mL）		対応	
	CAB	RPV		
4×$PAIC_{90}$	664	50	ウイルス量を監視 薬物相互作用を修正 TDMを繰り返す	CABの場合は 3 × $PAIC_{90}$ (498 ng/mL)、RPVの場合は第III相試験から得られた第1Cトラフ四分位値（Q1 Ctrough, 32 ng/mL) を超えることが望ましい。 TDM を繰り返し、綿密なウイルス量モニタリング（臨床的に適切な場合、2 ヵ月ごとまたは 4 ヵ月ごと) を推奨。
2×$PAIC_{90}$	332	24	薬物相互作用を修正 TDMを繰り返す 低曝露が続く場合LA療法の中止	トラフ濃度測定を再度実施。関連するベースラインリスク因子が1つ以上あるHIV感染者で、2×$PAIC_{90}$閾値を下回るレベルが2回連続して低下した場合は、LA療法を中止することを推奨。
$PAIC_{90}$	166	12	薬物相互作用を修正 LA療法の中止	薬物濃度が大幅に低下している場合は、薬物代謝酵素の強力な誘導剤との薬物間相互作用をまず除外。誘導剤の併用が除外された場合、関連するベースライン リスク要因が 1 つ以上ある場合は LA 療法を中止することを推奨。

$PAIC_{90}$：ウイルス複製の90%阻害のためのタンパク質補正濃度
（参考）CAB：166 ng/mL, RPV：12 ng/mL

（5）プロテアーゼ阻害剤（PI）

PIの血中濃度と薬剤耐性との関連については、血中濃度と抗ウイルス効果によって規定されるIQ（Inhibitory Quotient = C_{trough} / IC_{50}）値が大きいほど抗ウイルス効果は強く、長期に渡って効果が持続するとされている。しかし、血中濃度が高いと副作用の問題も発生するため、すべてのPIの血中濃度を高く保つことは不可能である。LPVはrtvと併用することによって血中濃度を比較的高く保っても副作用が発現しにくいとされ、IQ値を一定のレベル以上で保つことが出来る薬剤である。

（6）インテグラーゼ阻害剤（INSTI）

RALの臨床試験（フェーズII、III）において、RALの血中濃度が治療効果に及ぼす影響は少なかったとされているが[19]、*in vitro*において濃度相関を示したとする報告もある[20]。また、DTGについては実臨床において、血中濃度高値と精神神経系の有害事象の関連が示唆されている[21]。

（7）侵入阻害剤（CCR5阻害剤）

MVCをCYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤と併用する場合は、用量調整が必要とされている。例えばPI、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等の強力なCYP3A阻害剤と併用する場合、MVCの用量は150mgを1日2回へ減量する。NRTIと併用する場合MVCの用量は300mgを1日2回とする。RFP等の強力なCYP3A誘導剤と併用する場合MVCの用量は600mgを1日2回へ増量することとされている。MVCは併用薬の影響を大きく受ける薬剤であり、日本人での薬物動態は不明である。本剤を投与する場合は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。

（8）目標（参考）とする血中濃度

HIV-1野生株に対する目標トラフ濃度を表VIII-4-1に、DRV（1200mg 分2）、RALについては、過去の臨床試験で測定されたトラフ濃度の中央値を表VIII-4-2に示す[22,23]。また、RPV（経口）、DOR、DRV（800mg 分1）、RAL、EVG、DTG（50mg 分1）、BICおよびCAB＋RPV（注射）については、報告されている日本人HIV-1感染者を対象としたトラフ濃度の中央値[24-31]を表VIII-4-3、VIII-4-4に示す。

表VIII-4-1　HIV-1野生株に対する目標トラフ濃度

薬剤名	濃度(ng/mL)
LPV	1,000
RTV	2,100
MVC	＞50

表VIII-4-2　過去の臨床試験で測定されたトラフ濃度の中央値(範囲)

薬剤名	濃度(ng/mL)
DRV(1200mg/分2)	3,539(1,255 - 7,368)
RAL	72(29-118)

表VIII-4-3　日本人を対象とした検討で報告されているトラフ濃度の中央値

薬剤名	症例数	中央値(ng/mL)
RPV（経口）	33	66
DOR	11	626
DRV(800mg/分1)	70	1,587
RAL	114	170
EVG	50	410
DTG(50mg/分1)	107	1,060
BIC	49	2,843

表VIII-4-4　日本人を対象とした検討で報告されているトラフ濃度の中央値

薬剤名・投与方法	症例数	中央値(範囲)(ng/mL)
CAB＋RPV（注射・2ヵ月投与）12週	4	CAB：644（392-2,162） RPV：46（31-84）
CAB＋RPV（注射・2ヵ月投与）44週	5	CAB：1,504（796-2,365） RPV：51（36-103）

文献

1. Clerq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. Int J Antimicrob Agents. 33: 307-20. 2009.
2. リカムビス®水懸筋注インタビューフォーム2024年11月改訂（第4版），ヤンセンファーマ株式会社.
3. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. Nat. Rev. Drug Discov. 4:236-48.2005.
4. Engelman A, Mizuuchi K, Craigie R. HIV-1 DNA integration: mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer. Cell. 67:1211-21. 1991.
5. ボカブリア錠，ボカブリア水懸筋注インタビューフォーム2024年3月改訂（第4版），ヴィーブヘルスケア株式会社.
6. シーエルセントリ®錠インタビューフォーム2024年7月改訂（第10版），ヴィーブヘルスケア株式会社.
7. Link JO, Rhee MS, Tse WC, et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. Nature. 584(7822):614-618. 2020.
8. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV (米国DHHS, Sep 12,2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new
9. Han K, Baker M, Lovern M, et al. Population pharmacokinetics of cabotegravir following administration of oral tablet and long-acting intramuscular injection in adult HIV-1-infected and uninfected subjects. Br J Clin Pharmacol. Oct;88(10):4607-4622, 2022.
10. Kassahun K, McIntosh I, Cui D, et al. Metabolism and disposition in humans of raltegravir (MK-0518), an anti-AIDS drug targeting the human immunodeficiency virus 1 integrase enzyme. Drug Metab. Dispos. 35: 1657-63. 2007.
11. Ramanathan S, Mathias AA, German P, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV integrase inhibitor elvitegravir. Journal Clin Pharmacokinet. 50:229-44. 2011.
12. Hazuda D, Iwamoto M, Wenning L. Emerging pharmacology: inhibitors of human immunodeficiency virus integration. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 49:377–394. 2009.
13. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 12.1-November 2024. https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/
14. 増田純一, 矢倉裕輝, 平野 淳, 菊地 正；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」班: 抗HIV薬血中濃度測定マニュアル第3版.
15. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Pablo D, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. AIDS. 24:1064-6, 2010.
16. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. AIDS. 35(9):1333-1342. 2021.
17. Orkin C, Schapiro JM, Perno CF, et al. Expanded Multivariable Models to Assist Patient Selection for Long-Acting Cabotegravir + Rilpivirine Treatment: Clinical Utility of a Combination of Patient, Drug Concentration, and Viral Factors Associated With Virologic Failure. Clin Infect Dis. 77(10):1423-1431. 2023.

18. P, Cavassini M, Guidi M, et al. Guidance for the interpretation of long-acting cabotegravir and rilpivirine concentrations based on real-world therapeutic drug monitoring data and documented failures. Open Forum Infect Dis 11(2):189-195. 2024.
19. Wenning L, Hwang1 E, Nguyen1 B-Y, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analyses for Raltegravir (RAL) in Phase III Studies in Treatment Experienced HIV-Infected Patients Following 48 Weeks of Treatment [abstract #H-4054]. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; 2008 October 25-28. Washington DC, USA.
20. Hluhanich R, Kinkade A, Margot NA, et al. HIV integrase inhibitors do not exert a post-antibiotic effect despite slow dissociation from IN-DNA complexes *in vitro* [abstract H930]. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2009 September 12-15; San Francisco, California.
21. Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, et al. Effect of dolutegravir plasma concentration on central nervous system side effects. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2017 February 13-16. Seattle, USA.
22. The Department of Health and Human Services : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, revised on May 1, 2014.
23. Food and Drug Administration (FDA). Prezista (package insert). 2010. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021976s016lbl.pdf
24. 矢倉裕輝, 櫛田宏幸, 冨島公介ら. 当院におけるリルピビリン塩酸塩の使用成績　第2報. 2014年 第28回日本エイズ学会学術集会・総会（大阪）, 抄録番号O4-022.
25. 吉野宗宏, 矢倉裕輝, 櫛田宏幸ら. 当院における1 日1 回投与ダルナビル / リトナビルの使用成績, 日本エイズ学会誌, 14:141-5, 2012.
26. Yagura H, Watanabe D, Ashida M, et al. Correlation between UGT1A1 polymorphisms and raltegravir plasma trough concentrations in Japanese HIV-1-infected patients. J Infect Chemother. 21:713-7. 2015.
27. 矢倉裕輝, 中内崇夫, 冨島公介ら. 日本人HIV-1感染症症例におけるエルビテグラビルおよびコビシスタットの血漿トラフ濃度に関する検討, 第30回日本エイズ学会学術集会・総会（鹿児島）, 抄録番号P-038.
28. Yagura H, Watanabe D, Kushida H, et al. Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuropsychiatric adverse events in Japanese individuals infected with HIV-1. BMC Infect Dis. 17:622. 2017.
29. 久利歩, 矢倉裕輝, 藤原綾乃ら. CYP3A5およびUGT1A1の遺伝子多型がビクテグラビルの薬物動態および血清クレアチニンに及ぼす影響. 第38回日本エイズ学会学術集会・総会, 抄録番号O9-3.
30. 矢倉裕輝, 中内崇夫, 櫛田宏幸ら. 日本人HIV-1感染者におけるドラビリンの血漿中濃度に関する検討 第1報. 2021年 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 抄録番号O-C07-01.
31. 矢倉裕輝, 中内崇夫, 廣田和之ら. カボテグラビル・リルピビリンの持効性注射製剤の血中濃度に関する検討 第2報. 2024年 第38回日本エイズ学会学術集会・総会, 抄録番号P-C3-23.

IX 抗HIV薬の副作用

要約

- HIV感染症に対する治療として多剤併用療法が行われるようになり、HIV感染症の予後は劇的に改善した。また、近年副作用の少ない薬剤の開発承認がすすめられてきている。しかし、一方では抗HIV薬の長期内服に伴う副作用が後になって分かってくることもある。さらに、薬剤変更後に副作用があったことに初めて気が付く場合もあるため、治療開始およびその後の経過においては慎重な観察が必要である。
- 抗HIV療法によって予後が改善してきた一方で、様々な長期合併症が新たな問題となってきた。心血管疾患、慢性腎臓病、骨関連疾患、精神・神経疾患、糖・脂質代謝障害、体重増加などは、抗HIV薬による副作用の影響を受ける可能性があり、必要に応じて薬剤変更なども考慮しなければならない。
- 抗HIV薬を初めて使用する場合には各薬剤の添付文書を必ず確認していただきたい。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA；Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）のホームページ（https://www.pmda.go.jp /PmdaSearch/iyakuSearch/）にアクセスすることで、その時点で最新の添付文書を見ることができる。選択した各々の薬剤の副作用頻度については、第V章 表V-6を参照されたい。

1．代謝異常と動脈硬化性疾患

抗HIV薬の脂質代謝への影響は、薬剤によって異なる。非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）の中でDORは、初回治療におけるEFV（販売中止)との比較、あるいはEFVからDORへの変更においてEFVよりも脂質に関する有害事象が少なかった。同様のことはプロテアーゼ阻害剤（PI）であるDRV+rtvとDORの比較試験でも報告されている[1)]。NNRTIであるRPVも脂質異常に関して、EFVやrtvブーストのPIと比較して良好な安全性プロファイルを持っている[2)]。PIは一般的に脂質代謝異常を起こしやすいが、DRV+rtvは脂質代謝への影響が少ない[3,4)]。また、DRV+rtv からDRV/cobiへの変更に伴い、TGおよびTC、 LDL-Cが低下したとの報告がある[5)]。インテグラーゼ阻害剤（INSTI）はPIに比べ、脂質代謝異常を起こしにくいことが知られている[6)]。INSTIの中ではEVG/cobiでTG増加、LDL増加、HDL増加が認められる。核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）のなかでTAFはHIV陽性者において総コレステロール、LDLおよびHDLコレステロール、およびTG増加との優位な関連が示された。メタ回帰分析では、若年年齢、男性、および低BMIがコレステロール値増加の危険因子であった[7)]。またTDFは、ABC、TAFと比べ、むしろ脂質を低下させることが報告されている[8-10)]。

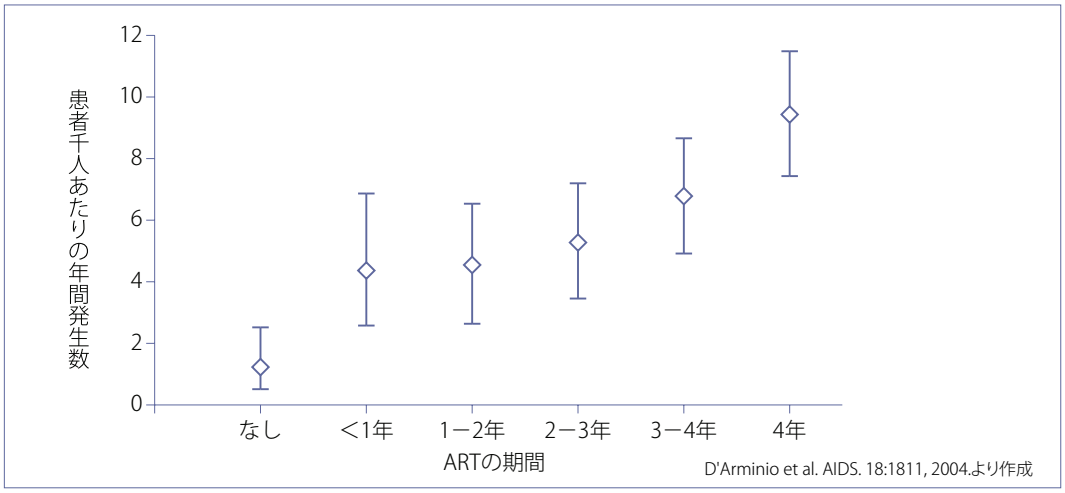
ART施行中の患者では、インスリン抵抗性の増大に伴い糖代謝異常の頻度が増加することも知られている[8)]。これは、各種薬剤によるミトコンドリア機能障害やインスリンシグナル伝達の異常[8)]、脂肪細胞のPPARγ発現量がNRTIにより低下すること、glucose transporter 4を介した糖の膜輸送がPIにより障害されることなどが関与していると考えられている[11)]。最近、INSTI使用（初回治療および治療変更）34,398例のデータベースの解析においてINSTIの使用ではINSTI以外と比較して糖尿病および高血糖の発生が多く、INSTIの中ではDTGで最も顕著でRALでは関連が認められなかったことが報告されている[12)]。特にINSTIへ変更後の早期の体重増加がインスリン抵抗性に関与していたと報告されている[13)]。

また、TAFベースレジメンからDTG/3TCの2剤療法への変更では144週の時点で脂質の改善が認められたがHOMA-IRによるインスリン抵抗性は両群で差を認めなかった[14]。

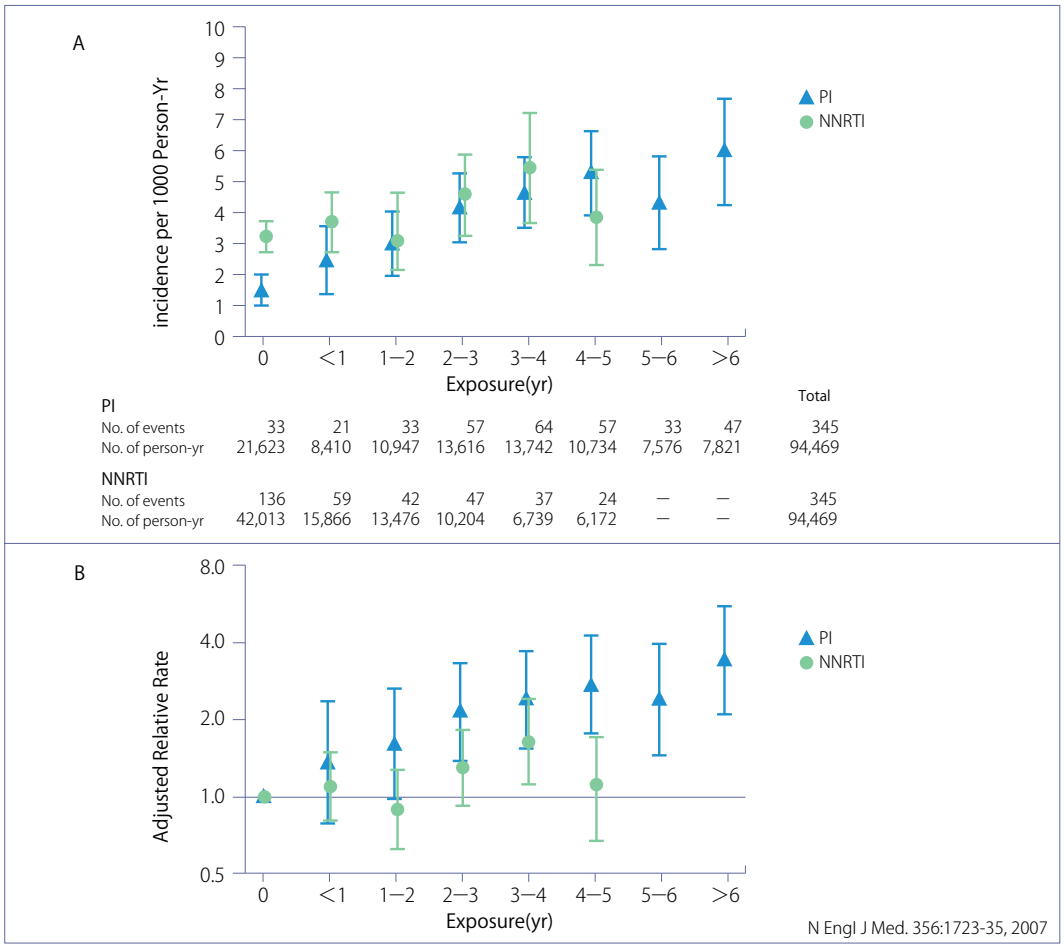
ARTをほぼ生涯にわたって継続しなくてはならない現状を考えると、これらの代謝異常症の合併は虚血性心疾患や脳血管障害などの動脈硬化を基盤とする生活習慣病のリスクを増加させる。D:A:D（Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs）調査グループの報告では、ARTの施行期間が長いほど虚血性心疾患と脳血管障害の頻度が増加し、1年のARTへの曝露で年間発生率が26%増加することを示している[15,16]（図IX-1）。また、NNRTIに比べPIにおいて、心筋梗塞の発生率が高いことも示している[17,18]（図IX-2）。さらに、NRTIについては、ABCと心筋梗塞リスクの関連について相反する結果が出ている[19-23]。D:A:D調査グループは、より長期にわたり大規模コホートの解析を継続し、ART全体によるリスクとともにABC使用による心筋梗塞の関連性を再び指摘した[23]。CVDとINSTIの関連では、初回治療例にINSTIおよびINSTI以外を使用し各々CVDの発生頻度を比較した試験において、多変量解析では両群の発生頻度に差を認めなかった[24]。HIV感染者においては、HIVそのものが脂質代謝や血管内皮機能に影響を与えているとする報告もあり[25,26]、心血管系に影響を及ぼす因子は多岐に及ぶため、さらなる大規模調査による検討が必要である。HIV感染症における長期治療経過において背景に存在する糖・脂質代謝異常、高血圧、高尿酸血症、肥満、喫煙などの危険因子をコントロールしていくことも重要である。

ART開始にあたっては代謝異常のリスクファクターを評価し、禁煙や肥満の是正などの適切な生活指導を行うとともに、リスクがある場合は代謝への影響が少ない薬剤を選択する。また、スタチン系またはフィブラート系の薬剤の投与も検討する。「REPRIEVE試験」では、CVDリスクが低～中等度の40～75歳のART中のHIV感染者において、ピタバスタチンはプラセボと比較し、追跡期間中央値5.1年で主要有害心血管イベント（CVDによる死亡、心筋梗塞、不安定狭心症による入院、脳卒中、一過性脳虚血発作、末梢動脈虚血、血行再建術、原因不明の死亡）のリスクを低下することが示された[27]。また炎症性メディエーターの減少、非石灰化プラークの縮小も認められた[28]。スタチン系薬剤は、CYP3A4によって代謝されるので、PIやcobiを含むレジメンとの併用には注意が必要であり、一部のスタチン系薬剤は、これらの薬剤と併用禁忌となっているので実際に使用する際は添付文書で確認する。NNRTIとの併用時には、スタチン系薬剤の増量が必要な場合がある。一方、フィブラート系薬剤は、CYP3A4ではなくCYP4Aによって代謝されるので、抗HIV薬との相互作用は問題とならない。なお、高脂血症を含むHIV感染症に合併する疾患のプライマリケアについては、米国におけるIDSAのガイドライン[29]、欧州におけるEACSガイドライン[30]が出されており、その対応について理解する上での参考となる。

図IX-1　ARTの期間と心・脳血管障害の発生頻度



図IX-2　NNRTI及びPI投与期間と心筋梗塞の発生頻度



	0	<1	1–2	2–3	3–4	4–5	5–6	>6	Total
PI									
No. of events	33	21	33	57	64	57	33	47	345
No. of person-yr	21,623	8,410	10,947	13,616	13,742	10,734	7,576	7,821	94,469
NNRTI									
No. of events	136	59	42	47	37	24	—	—	345
No. of person-yr	42,013	15,866	13,476	10,204	6,739	6,172	—	—	94,469

N Engl J Med. 356:1723-35, 2007

2．肝機能障害

すべての抗HIV薬において肝機能障害を起こす可能性がある。無症候性の場合には投与継続しても自然に改善することがあるが、トランスアミナーゼが上昇してきた初期には注意観察をすべきである。

ミトコンドリア障害をきたすNRTIの使用にて肝臓の脂肪変性を伴う肝機能障害を生じ、さらにこれらの肝障害は薬剤中止後も持続する可能性がある[31]。また、前項で述べた糖・脂質代謝障害を背景に起こるmetabolic dysfunction-associated steatotic liver disease（MASLD）も肝硬変、肝癌へ進行することが言われており注意が必要である[32, 33]。MASLDはHIVによる直接的な影響、慢性炎症や腸管からの細菌のtranslocationの影響等、様々な要因でART非存在下でも起こり得る[33]。ARTとの関連では、スイスのコホート研究で、ART中のHIV患者の間で脂肪肝の有病率が高いこと、確立された危険因子（年齢・BMI）に加えて、TAFの使用が脂肪肝と関連していたことが報告されている。一方INSTIは脂肪肝と関連していなかった[34]。

B型肝炎を合併するHIV感染者に、HBVに対する治療薬としても有効な3TC、FTC、TDF あるいはTAFなどの投与を開始した後、これらの薬剤を中止すると重篤な肝障害を引き起こしてしまう場合がある。またHBVやHCVとの重複感染者では薬剤の肝毒性が高まるため注意が必要である。ddI（販売中止）の長期曝露が食道静脈瘤を伴う非肝硬変性門脈圧亢進症と関連することが報告されており、長期投与を受けていた例には注意が必要である[35]。

3．腎障害

TDFでは尿細管障害が問題となり、Fanconi症候群や腎性尿崩症の報告もある。リスク因子には、血清クレアチニン高値、腎毒性のある薬剤の使用、低体重、高齢、CD4陽性リンパ球数（以下、CD4数）低値および糖尿病などが報告されている[36,37]。また一部の報告では、PIと組み合わせて使用した場合に腎機能障害のリスクが高くなることが示唆されている[38,39]。TDFの腎障害を観察する指標としては、血清クレアチニンやリン酸塩、尿糖、尿蛋白に加え、尿中のβ2ミクログロブリンの有用性があげられている[40,41]。テノホビル（TFV）のプロドラッグであるTAFを含む配合剤が2016年以降本邦で承認された（EVG/cobi/TAF/FTC、TAF/FTC、RPV/TAF/FTC、BIC/TAF/FTC、DRV/cobi/TAF/FTC）。TAFは、TDFと比較して血漿中での安定性が高く、HIV標的細胞内に移行したあとにTFVに代謝され抗HIV効果を発揮する[42]。そのため、抗HIV効果はTDF同様に維持しつつ、血漿中TFV濃度を低く保てることから、TDFで問題となっていた尿細管障害や骨密度低下を軽減できる可能性がある。第III相臨床試験では、TDFを含有するレジメンからの切り替えにおいて、β2ミクログロブリンやレチノール結合蛋白といった尿細管マーカーの改善が示された[43,44]。腎機能低下例（eGFR 30～69mL/min）を対象にした臨床試験においても、同様の傾向が認められている[45]。また、ART未経験者においてもTDFを含有するレジメンと比較して、上記マーカーの変化が軽微であることや血清クレアチニン値の上昇が小さいことが示された[46,47]。日本人においてもTDFからTAFへの切り替えにおいて腎機能マーカーの改善が報告されている[48,49]。一方、累積的なTDF使用は近位尿細管障害との関連性が強く、2年以上TDFを使用した場合、TDFの中止後もTDF関連の近位尿細管障害が持続する可能性があることが報告されている[50]。なお、DHHSガイドラインでは、TDFからTAFへの切り替えが、尿蛋白や腎のバイオマーカーの改善に関連するものの、近位尿細管障害を含む腎疾患の既往がある患者への長期的な影響は明らかではないため、注意深いモニタリングが推奨されると記載されている[51]。EACSガイドラインには、TDFからnon-tenofovir drugまたはTAFに切り替えるべき具体的な指標として、eGFR≦60 mL / min、UP / C（尿蛋白/クレアチニン比）>50 mg / mmol、腎毒性のある薬剤との併用、TDF毒性の既往（近位尿細管障害）をあげている[30]。TDFやTAFが継続使用できない場合にはABCに変更、もしくはNRTI-sparingレジメンやDTG/3TCも考慮できる。ABC/3TCを含むARTにてコントロール良好な患者においてTAF/FTC変更群とABC/3TC継続群でその後のeGFRに差がなかったことが報告されている[52]。HIV腎症などで腎機能障害がすでに指摘されている場合、合併疾患にて腎毒性のある他の薬剤を使用している場合、あるいは糖尿病などで腎障害の進行が予想されるような場合には、TDFの投与を避けるほうがよく、やむをえず投与する際にはより注意深く経過観察をすべきである。

また、長期的な治療に伴う慢性期合併症の一つとして、HIV感染者のCKDが問題視される。日本人のHIV感染者におけるCKD有病率は12.9～15.4％と一般人に比べ高いことが報告された[53,54]。また、HIV感染者におけるCKD関連因子としては、一般的に言われている加齢、糖尿病、高血圧以外にもCD4数低値や血中HIV RNA量高値、TDFの使用などが報告されている[55,56]。また、腎機能低下時あるいは透析施行時に、使用中止もしく投与量の調整が必要な抗HIV薬（3TC、FTC、TDF、TAFを含む薬剤）があるため、添付文書を確認する必要がある。

cobi、rtv、RPV、DTG、BICは、トランスポーターを阻害することにより尿細管からのクレアチニン分泌を抑制するため、投与直後に血清クレアチニンの上昇とクレアチニンクリアランスの低下が認められることがある。実際cobiおよびDTGでは真の糸球体濾過率（actual GFR: aGFR）に変化を与えないことが確認されている[57,58]。シスタチンCは阻害因子の影響を受けないため、これらの薬剤を使用する際の腎機能のモニタリングに有用である[59]。

4．薬疹

NVP（販売中止予定）、ABC、RPV、DRVなどでの報告が多い。軽度から中等度の皮疹で悪化傾向が急速でなければ、原因となる抗HIV薬を継続し、必要に応じて抗ヒスタミン薬などの対症療法を行うことで軽快することも多い。

しかし、発疹が熱を伴い重篤な場合、粘膜疹を伴っている場合には、原因と思われる薬剤を即座に中止し、中止後も注意観察を続ける必要がある。RALでも重症の皮膚反応として、スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症が稀に報告されており、発疹を伴う全身性HSRと肝炎を伴う全身症状も報告されている。稀ではあるが、DTGにも薬剤性過敏症症候群として遅発性の重篤な過敏症状の報告がある[60]。

ABCは過敏反応が問題となり、ときに重篤で致死的となる可能性もあるため、投与開始後の副作用症状には十分に気をつける必要がある。本剤で過敏反応が強く疑われた場合（過敏反応を疑う基準は添付文書を必ず参照すること）には投与を中止すべきである。過敏反応が出現した例への再投与例において、数時間以内に致死的な反応を起こす可能性も指摘されているため、過敏反応での中止後の再投与は行ってはならない。このABCにおける過敏反応についてはHLA B*5701と高い相関があり、このHLA B*5701の発現率に人種差があるため[61]、欧米人と比較して日本人では過敏反応の出現率が低いことがわかっている。（日本人でのABCによる過敏症発現率は1.3％であったとの報告がある[62]。）

5．骨壊死、骨減少症

骨壊死は、CD4数低値、副腎皮質ホルモン薬使用[63]、脂質異常症、アルコール等[64]がリスク要因と報告されている。ARTとの関連ではTDFの使用[63]および初期に承認されたPIとの関連がいわれているものの詳細についてはまだ不明な点が多い。部位については大腿骨頭に発生する頻度が高い。

骨密度低下は、HIV感染症患者では非感染者に比べ頻度が高く、10年早く発症リスクが高まるといわれている。また、骨密度の低下は、非ART下のHIV増殖時および抗HIV薬開始後の免疫再構築の時期に進行しやすい[65]。その発現率は、骨減少症で20～54％、骨粗鬆症で2～27％と報告されている[66,67]。一般的には、年齢、性別、閉経後女性、人種、低体重、喫煙・飲酒および副腎皮質ホルモン薬の使用などがリスク因子としてあげられるが、HIV感染者に特有の要因としてHIV感染自体の影響[68]、CD4数低値、HIV感染期間および抗HIV薬との関連が報告されている。

骨密度低下を検討したメタ解析によると、抗HIV治療群は未治療群に比べ骨密度低下リスクが2.5倍であった[66]。抗HIV薬による骨密度への影響は薬剤により異なる。PI剤ではLPVによって骨芽細胞への分化が抑制されることにより骨密度が低下する[69]。NRTIのTDFでは尿細管障害による血清アルカリホスファターゼ上昇、尿中カルシウム排泄の増加および尿細管リン再吸収率低下が認められており[70,71]これらが骨代謝に影響していることが示唆されている。TAFは尿細管障害との関連が軽微であり、骨密度低下についても軽減できる可能性がある。第III相臨床試験においては、TDFを含むレジメンからの切り替えにより、腰椎及び大腿骨頸部ともに骨密度の改善が認められた[43,44]。腎機能低下例（eGFR 30～69mL/min）を対象にした臨床試験においても、同様の傾向が認められた[45]。また、ART未経験者においてもTDFを含むレジメンと比較して骨密度低下が軽微であることが示された[46,47]。なお、DHHSガイドラインでは、TAFはTDFより骨密度の低下が少なく、TDFからの切り替えでは骨密度（BMD）の改善がみられるが、骨減少症や骨粗鬆症の既往のある患者への長期的な影響については明らかではないため、注意深いモニタリングが推奨されると記載されている[51]。EACSガイドラインには、TDFからnon-tenofovir drugに切り替えるべき具体的な指標として、骨粗鬆症、進行性の骨減少、病的骨折の既往をあげている[30]。

6．中枢神経症状、精神症状

NNRTIおよびINSTIでは中枢神経症状、精神症状に注意する。

NNRTIでは特にEFV（販売中止）によるめまい、悪夢、抑うつ症状などが問題となっていたがRPV、DORはEFVより精神系の有害事象が少ないことが報告されている[72,73]。

INSTIでは不眠、異夢、睡眠障害の他、特に精神疾患系の既往のある患者において、頻度は高くないが鬱、自殺企図といった報告があると記載されている[51]。DTGは国内外で中枢神経系の副作用が報告されている。Boerらによると、ABCとの併用時に特にDTGの継続率が低かったことが示されている[74]。DTG投与時の中枢神経系副作用による中止は、開始後1年以内が92.2％とほとんどを占め[75]、特に女性や高齢者（＞60歳）で高かったという結果が得られている[76]。また、国内では矢倉らにより、代謝酵素であるUGT1A1における遺伝子多型とDTGの血中濃度の相関が示されている[77]。BIC/TAF/FTCとDTG/ABC/3TCの比較試験ではBIC/TAF/FTCの方が中枢神経系の副作用が少なかったと報告されている[78]。いずれも限られた範囲内での報告であり、明確な要因もわかっていないためINSTIと中枢神経系の副作用の関連については、今後さらなるデータの蓄積が必要である。

7．ミトコンドリア障害

HIV感染と抗HIV薬はミトコンドリア機能を変化させ、その結果、ミトコンドリア障害と老化の加速につながる可能性がある。

近年、初代のNRTI（ddC、ddI、d4T:いずれも販売中止、ZVD）による強いミトコンドリア障害の結果生じる乳酸アシドーシスや著明なリポジストロフィー、末梢神経障害を見ることは減ったが、ABCまたはTDFを含むART開始後にもリポジストロフィーの発症が報告されている[79]。末梢神経障害に関しても、HIV感染者では、無症候性のものも含め合併している頻度が高い。脱髄性炎症性ニューロパチー、単神経障害、血管炎性ニューロパチー、自律神経障害、遠位感覚性多発ニューロパチーを呈する。特に感覚性ニューロパチーの形で現れることが多い。発症にはHIVウイルスタンパクやNRTIによるミトコンドリア障害が関連している[80]。不可逆的になる場合もあり、特にddI、ddC、d4Tの使用歴がある患者に末梢神経障害を認めた場合は薬剤性神経障害を疑う。

ミトコンドリアの機能不全は一般的にCVDや代謝障害など多数の加齢に伴う疾患と関連しており、抗HIV薬の副作用の中には、薬剤による細胞のミトコンドリア障害と関連があるものがある。NRTIによるDNAポリメラーゼ-γ阻害が、抗HIV薬によるミトコンドリア障害の潜在的な原因であるが[81]、DNAポリメラーゼ-γ活性を阻害しないNNRTI、PI、およびINSTIもミトコンドリア障害と関連しており、血管内皮細胞、脂肪細胞、肝細胞など様々な組織で様々な機序が報告されている[82-84]。

8．体重増加

HRD共同調査による日本人における治療開始後の体重の推移を図IX-3に示す[85]。

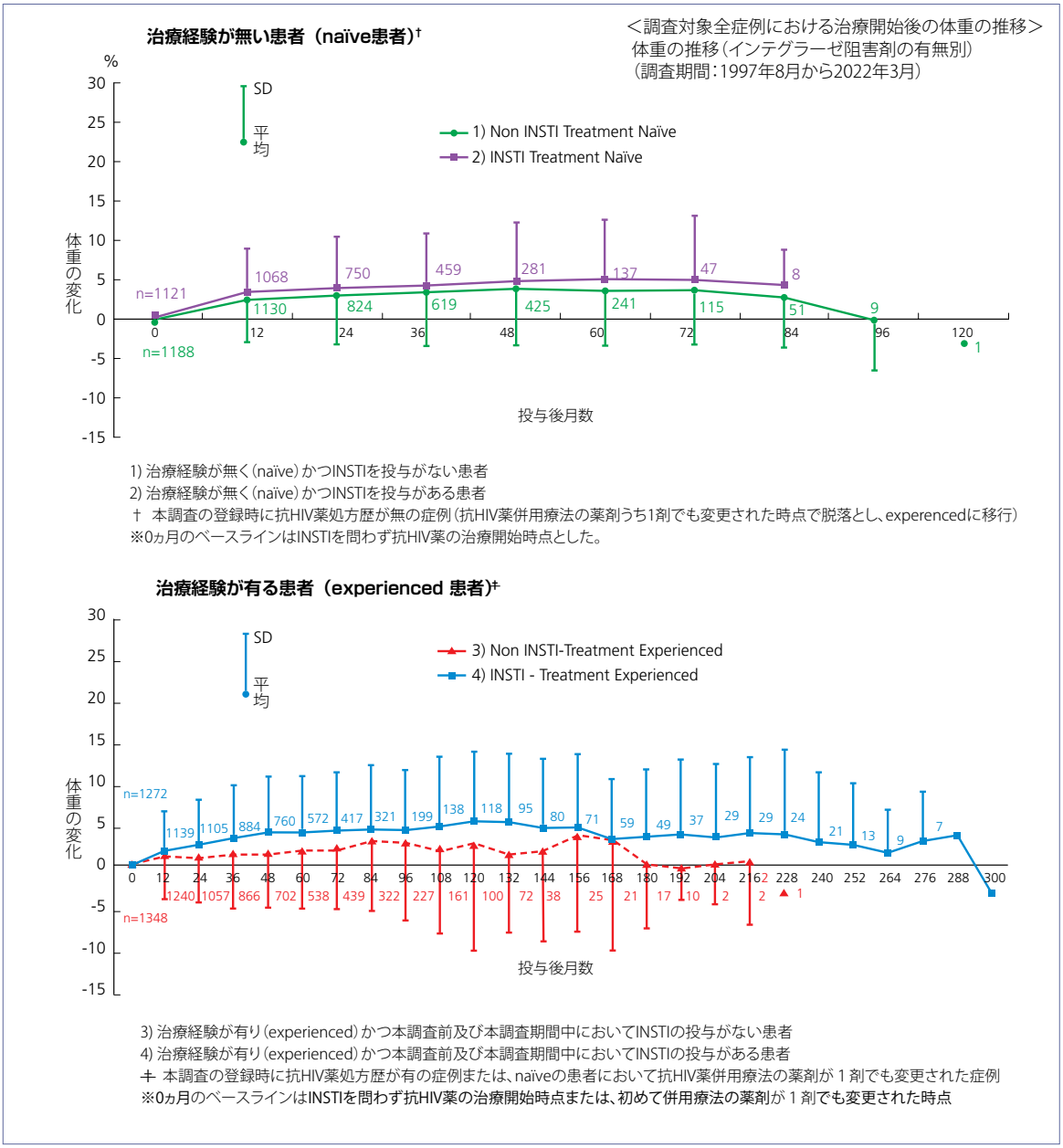
INSTIを含む初回治療ではNNRTIやPIを含むレジメンよりも体重増加が大きいと報告されている[86-91]。INSTI間の比較では初回治療の無作為化臨床試験において、ベースラインからの平均体重増加はBICとDTGでは同等でEVG/cobiよりは大きかった[86]。しかしながら、臨床コホートにおいて体重増加にはINSTI間の差は認められなかったという報告も出ている[92]。NNRTIの中ではRPVの方がEFVよりも体重増加が大きい[86]。DOR、DRV+rtv、EFVをベースとする初回治療の臨床試験の解析（男性85％。白人63％、黒人20％）では96週での体重増加の平均値はそれぞれ2.4kg、1.8kg、1.6kgと類似の結果であった[93]。NRTIでは、TAFを用いた初回治療ではTDFを用いたレジメンよりも体重増加が大きいという報告がある[86,87]。HIV非感染MSM（白人84％、黒人9％、アジア人4％）を対象としたPrEP（曝露前予防:pre-exposure prophylaxis）に関する研究において、96週後にはTDF

では0.5kg、TAFでは1.7kgの体重増加が認められた[94]。TDFでは体重増加抑制効果が認められるのに比較してTAFでは一般人口の体重増加に近い変化であるとする論文もある[86]。

薬剤変更に伴う体重変化に関しては、EFVからEVG/cobi への変更、EVG/cobiからDTG もしくはBICへの変更により体重増加を認めたが、DTGもしくはブースト PIから BICへの変更では有意な体重変化は見られなかったと報告されている[95]。前述のREPRIEVE試験の参加者を対象とした解析では、INSTIの使用は、最初の2年間はBMI増加と関連していたが、それ以降は関連が認められなかった[96]。TDFからTAFに変更した場合、特にINSTIとの組み合わせの場合に体重増加が大きく[97]、また、変更後9ヵ月間での体重増加が大きいという報告がある[98]。逆にTAFからTDFへの変更にて、体重増加が抑制されたとする報告がある[99,100]。TAFを含む3剤レジメンからDTG/3TCへの変更では変更群と変更しなかった群との間に体重の差は認めなかった[101]。カプシド阻害剤のレナカパビル（LEN）ではTAFを含むレジメンの場合は体重増加が顕著であったが、TAFを含まないレジメンでは体重増加はmildであった[102]。

BIC/FTC/TAFから持効性注射剤であるCAB+RPVへ変更した際の体重変化は、SOLAR試験の48週における解析において注射剤変更群で-0.40 kg、BIC/FTC/TAF継続群では0.05 kgの体重増加であった。同様に、胴囲、ウエストとヒップの比率、およびインスリン抵抗性の変化は、2群間で類

図IX-3　日本人における治療開始・変更後の体重の推移



1) 治療経験が無く（naïve）かつINSTIを投与がない患者
2) 治療経験が無く（naïve）かつINSTIを投与がある患者
†　本調査の登録時に抗HIV薬処方歴が無の症例（抗HIV薬併用療法の薬剤うち1剤でも変更された時点で脱落とし、experencedに移行）
※0ヵ月のベースラインはINSTIを問わず抗HIV薬の治療開始時点とした。

3) 治療経験が有り（experienced）かつ本調査前及び本調査期間中においてINSTIの投与がない患者
4) 治療経験が有り（experienced）かつ本調査前及び本調査期間中においてINSTIの投与がある患者
＋ 本調査の登録時に抗HIV薬処方歴が有の症例または、naïveの患者において抗HIV薬併用療法の薬剤が 1 剤でも変更された症例
※0ヵ月のベースラインはINSTIを問わず抗HIV薬の治療開始時点または、初めて併用療法の薬剤が 1 剤でも変更された時点

似していた[103]。FLAIR試験においてもCAB+RPV注とDTG/ABC/3TCの比較では体重変化に差を認めなかった[104]。

抗HIV薬関連の体重増加は、治療開始時のCD4数低値、血中HIV RNA量高値、女性、人種（黒人とヒスパニック系）が関与する[86,87,91,105,106]。そのメカニズムとしては、治療開始時の"*return to health*"の概念も含め 様々な機序が想定されている[107]。INSTIは脂肪細胞に直接作用し、脂肪細胞の分化・代謝に影響することが報告されている[108-110]。

ADVANCE試験（年齢中央値31歳）で最も体重増加の大きかったTAF/FTC+DTG群ではQDIABETESを用いた概算による10年後の糖尿病発症リスクは上昇すると予測され、QRISKを用いた概算では心血管リスクは上昇しないと予測された[111]。D:A:D試験においては、BMI増加に伴い糖尿病は増加したが心血管疾患は増加しなかった[112]。ARTによる体重増加がCVD発症や生命予後に与える影響については対象者の背景やARTの種類によっても異なり、今後、長期にわたり経過を観察していく必要がある。

9．その他注意すべき薬剤について

CAB＋RPV注では77～83％に注射部位反応（疼痛、結節、硬結, 腫脹等）を認めたが99％がgrade1～2であった。症状持続期間の中央値は3日、症状出現の頻度は経過とともに徐々に低下し投与開始48週以降、20％前後で経過している[113]。

LEN皮下注でも47～62％に注射部位反応を認めた。結節、硬結は数か月間持続する可能性がある[51]。

スルホンアミド基を有するDRVの使用においては、スルホンアミド系薬剤（例えばST合剤等）に過敏症の既往歴のある患者で交叉過敏症があらわれる可能性があり注意が必要である。

RAL、DTG投与例では、クレアチニンキナーゼ上昇、ミオパチー、横紋筋融解症が報告されている[51,114,115]。急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止することが必要となる。

ボツワナにおける観察研究から得られたデータにより受胎時にDTGを内服していた女性において出生異常（神経管欠損）のリスクが高まる可能性[116]が2018年に報告されたが、最終的にはDTG以外の抗HIV薬を内服していた場合と比較してやや高率であるものの統計学的有意差がないという結論に達した[117-119]。DHHS、EACSともに挙児希望のある場合を含んだすべての時期の妊婦にDTGを推奨している[30,120]。

10．抗HIV薬と他剤の併用について

AIDS合併疾患の治療を行っている状況で、抗HIV薬を開始する場合には、両者の相互作用とともに、副作用の重複についても注意が必要である。例えば、ガンシクロビルやST合剤をZDVと併用した場合の骨髄抑制、ホスカルネットやペンタミジン、アムホテリシンBなどにTDFを投与した場合の腎障害などは毒性の重複する代表的な組み合わせである。このような場合には、必要に応じて選択薬を変更、もしくは投与後に注意深い経過観察が必要とされる。

DTGやBICはメトホルミンのAUCを上昇させるため、併用の際にはメトホルミンの有害事象を慎重にモニターする必要がある。また、rtvやcobiを含有する配合剤（LPV/rtv、DRV/cobi、DRV/cobi/TAF/FTC、EVG/cobi/TAF/FTC等）はCYP3A4の阻害作用により他剤の血中濃度を上昇させ副作用を惹起する可能性があり、併用禁忌や併用注意薬が多いため投与時に確認が必要である。

文献

1. Chloe Orkin , Jean-Michel Molina , Pedro Cahn , et al. Safety and efficacy of doravirine as first-line therapy in adults with HIV-1: week 192 results from the open-label extensions of the DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD phase 3 trials. Lancet HIV. 2023 Dec 20:S2352-3018(23)
2. Taramasso L, Tatarelli P, Ricci E, et al. Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors to rilpivirine or once-daily integrase inhibitors: results from a large observational cohort study (SCOLTA). *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):357 10.1186/s12879-018-3268-5
3. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. Lancet. 372:646-55, 2008.
4. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. AIDS. 23:1679-88, 2009.
5. Echeverria P, Bonjoch A, Puig J, Ornella A, Clotet B, Negredo E : Significant improvement in triglyceride levels after switching from ritonavir to cobicistat in suppressed HIV-1-infected subjects with dyslipidaemia. HIV Med 18 : 782-786, 2017.
6. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. BMC Infect Dis.17(1):551. 2017.
7. Jeong-Ju Yoo, Eun Ae Jung, Sang Gyune Kim, et al. Risk of dyslipidaemia in people living with HIV who are taking tenofovir alafenamide: a systematic review and meta-analysis. J Int AIDS Soc. 27(9): e26358. 2024.
8. Lagathu, C.; Béréziat, V.; Gorwood, J.et al. Metabolic Complications Affecting Adipose Tissue, Lipid and Glucose Metabolism Associated with HIV Antiretroviral Treatment. Expert. Opin. Drug Saf. 2019, 18, 829–840.
9. Moyle GJ, Stellbrink HJ, Compston J, et al. 96-Week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: ASSERT study. Antivir Ther. 18:905-13, 2013.
10. Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, et al. Metabolic effects of preexposure prophylaxis with coformulated tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. Clin Infect Dis. 2018 Jul 18;67(3):411-419.
11. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med. 352:48-62, 2005.
12. O'Halloran J, Sahrmann J, Olsen M, et al. Incident diabetes associated with integrase strand transfer inhibitor initiation. Presented at: virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2021 Absr 516.
13. Jovana Milic , Stefano Renzetti , Davide Ferrari ,et al. Relationship between weight gain and insulin resistance in people living with HIV switching to integrase strand transfer inhibitors-based regimens. AIDS.;36(12):1643-1653, 2022
14. Osiyemi O, De Wit S, Ajana F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Results Through Week 144 From the Phase 3, Noninferiority TANGO Randomized Trial. Clin Infect Dis.;75(6):975-986, 2022.
15. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med. 349:1993-2003, 2003.
16. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. AIDS. 18:1811-17, 2004.
17. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. N Engl J Med. 356:1723-35, 2007.
18. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. J Infect Dis. 201(3):318-30. 2010
19. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: amulticohort collaboration. Lancet. 371:1417-26, 2008.
20. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT; DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. AIDS. 22:F17-F24, 2008.
21. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. J Acquir Immune Defic Syndr, 51:20-28, 2009.
22. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 61:441-47, 2012.
23. D:A:D Study Group, Friis-Møller N, Ryom R, Smith C, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. Eur J Cardiol 23: 214-23, 2016.
24. Bernard Surial , Frédérique Chammartin , José Damas, et al. Impact of Integrase Inhibitors on Cardiovascular Disease Events in People With Human Immunodeficiency Virus Starting Antiretroviral Therapy, Clin Infect Dis. 2023 Sep 11;77(5):729-737.
25. Gutierrez J, Albuquerque ALA, Falzon L. HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. PLoS One.12(5):e0176686. 2017.
26. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. BMC Infect Dis.17(1):551. 2017.
27. Steven K Grinspoon, Kathleen V Fitch, Markella V Zanni, et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. The New England journal of medicine. 2023 Aug 24;389(8);687-699.
28. Udo Hoffmann, Michael T. Lu, Devvora Olalere, et al. Rationale and design of the Mechanistic Substudy of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE): Effects of pitavastatin on coronary artery disease and inflammatory biomarkers. Am Heart J. 212: 1–12. 2019.
29. Michael A Horberg, Melanie A Thompson, Allison L Agwu, et al. Primary Care Guidance for Providers of Care for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2024 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis. 2024 Oct 12;ciae 479.

30. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines,ver 12.1, November, 2024. https://eacs.sanfordguide.com.
31. Vincent Lo Re III , Bret Zeldow, Michael J, et al. Risk of Liver Decompensation with Cumulative Use of Mitochondrial Toxic Nucleoside Analogues in HIV/Hepatitis C Virus Coinfection Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017 October ; 26(10): 1172–1181.
32. Berend J. van Welzen, Tania Mudrikova, Ayman El Idrissi, et al. Review of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in HIV Infected Patients: The Next Big Thing?. Infect Dis Ther (2019) 8:33-50.
33. Michał Biały , Marcin Czarnecki , Małgorzata Inglot , Impact of combination antiretroviral treatment on liver metabolic health in HIV-infected persons. Viruses 2023 Dec 15;15(12):2432.
34. Carlotta Riebensahm, Annalisa Berzigotti, Bernard Surial, et al. Factors Associated With Liver Steatosis in People With Human Immunodeficiency Virus on Contemporary Antiretroviral Therapy.Open Forum Infect Dis. 2022 Nov; 9(11): ofac538
35. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. Clin Infect Dis. 49:626-35, 2009.
36. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. AIDS. 21:1273-81, 2007.
37 Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. PLoS One. 6:e22661, 2011.
38. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. AIDS. 23:1971-75, 2009.
39. Goicoechea M, Liu S, Best B, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse- transcriptase inhibitor-based therapy. J Infect Dis. 197:102-8, 2008.
40. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, et al. Urinary beta-2 microglobulin and alpha-1 microglobulin are useful screening markers for tenofovir-induced kidney tubulopathy in patients with HIV-1 infection: a diagnostic accuracy study. J Infect Chemother, 19:850-7, 2013.
41. Gatanaga H, Nishijima T, Tsukada K, et al. Clinical importance of hyperbeta-2-microglobulinuria in patients with HIV-1 infection on tenofovir-containing antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 65:e155-7, 2014.
42. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. J Acquir Immune Defic Syndr.63(4):449-55.2013.
43. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis.16(1):43-52. 2016.
44. Raffi F, Orkin C, Clarke A, et al. Brief Report: Long-Term (96-Week) Efficacy and Safety After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in HIV-Infected, Virologically Suppressed Adults. J Acquir Immune Defic Syndr.75(2):226-31. 2017.
45. Post FA, Tebas P, Clarke A, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. J Acquir Immune Defic Syndr.74(2):180-4. 2017.
46. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. J Acquir Immune Defic Syndr.72(1):58-64. 2016.
47. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. J Acquir Immune Defic Syndr.75(2):211-218. 2017.
48. Kensuke Abe, Taku Obara, Satomi Kamio, et al. Renal function in Japanese HIV-1-positive patients who switch to tenofovir alafenamide fumarate after long-term tenofovir disoproxil fumarate: a single-center observational study. AIDS Res Ther 2021 Dec 7;18(1):94.
49. Naoki Kanda, Koh Okamoto, Hisatoshi Okumura, et al. Outcomes associated with treatment change from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in HIV-1-infected patients: a real-world study in Japan HIV Med 2021 Jul;22(6):457-466.
50. Nishijima T, Mutoh Y, Kawasaki Y, et al. Cumulative exposure of TDF is associated with kidney tubulopathy whether it is currently used or discontinued. AIDS. 2018;32:179-188
51. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV (米国DHHS, Sep 12, 2024)
https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new?view=full
52. Alan Winston, Frank A Post, Edwin DeJesus, et al. Tenofovir alafenamide plus emtricitabine versus abacavir plus lamivudine for treatment of virologically suppressed HIV-1-infected adults: a randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority phase 3 trial. Lancet HIV. 2018 Apr;5(4):e162-e171
53. Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A, et al. Clinical Characteristics of Kidney Disease in Japanese HIV-Infected Patients. Nephron Clin Pract. 118:c285-c291, 2011.
54. 村松 崇, 柳澤 如樹, 近澤 悠志, 他.本邦のHIV感染者における慢性腎臓病の有病率　2施設での調査結果.感染症学雑誌87:14-21, 2013
55. Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. Am J Med Sci. 335:89-94, 2008.
56. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. AIDS. 21:1119-27, 2007.
57. German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. J Acquir Immune Defic Syndr. 61(1):32-40, 2012.
58. Koteff J, Borland J, Chen S, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol, 75:990-6, 2013.
59. Etienne Mondesert , Jacques Reynes , Alain Makinson, et al. Cystatin C in addition to creatinine for better assessment of glomerular renal function decline in people with HIV receiving antiretroviral therapy. AIDS. 2023 Mar 1;37(3):447-454
60. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. J Infect Dis. 210(3):354-62. 2014.

61. 宮崎有紀，楠木靖史，小島裕人，他. 日本人を含む世界のHLA-B*57:01分布について–アバカビル過敏症に対する考察–日本エイズ学会誌19 : 24-28, 2017.
62. Honda H, Tsukada K, Yazaki H, et al. Low incidence of abacavir-associated hypersensitivity reactions in Japanese HIV-1-infected patients. 4th IAS Conference 2007, Sydney, MOPEB005
63. Rugang Zhao, Rui Ma, Changsong Zhao, et al. Risk Factors for Osteonecrosis of the Femoral Head in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients: A Retrospective Case-Control Study. AIDS Res Hum Retroviruses.; 38(11):869-874, 2022.
64. Cornelia Bayard, Bruno Ledergerber, Markus Flepp, et al. Associations Between Antiretroviral Treatment and Avascular Bone Necrosis: The Swiss HIV Cohort Study. Open Forum Infect Dis.; 4(4): ofx177, 2017.
65. Biver E. Osteoporosis and HIV Infection.Calcif Tissue Int. 2022 May;110(5):624-640
66. Brown TT, Qaquish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS. 20:2165-74, 2006.
67. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. AIDS. 22:395-402, 2008.
68. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. AIDS. 23:1297-1310, 2009.
69. María Victoria Delpino, Jorge Quarleri, Influence of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Bone Homeostasis. Front. Endocrinol., Sec. Bone Research, Volume 11, 2020.
70. Fux CA, Rauch A, Simcock M, et al. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. Antivir Ther. 13:1077-82, 2008.
71. Kinai E, Hanabusa H. Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. AIDS Res Hum Retroviruses. 25:387-94, 2009.
72. Alessandro Cozzi-Lepri , Lars Peters , Annegret Pelchen-Matthews, et al. Observational cohort study of rilpivirine (RPV) utilization in Europe, AIDS Res Ther. 2022 Aug 6;19(1):38.
73. Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. Clin Infect Dis. 2021 Jul 1;73(1):33-42.
74. de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. AIDS. 30(18):2831-4. 2016.
75. Arturo Ciccullo, Gianmaria Baldin, Vanni Borghi, et al. Real-Life Impact of Drug Toxicity on Dolutegravir Tolerability: Clinical Practice Data from a Multicenter Italian Cohort. Viruses.;14(1):163, 2022.
76. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. HIV Med. 18(1):56-63. 2017.
77. Yagura H, Watanabe D, Kushida H, et al. Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuropsychiatric adverse events in Japanese individuals infected with HIV-1. BMC Infect Dis.17(1):622. 2017.
78. Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Lamivudine. Patient. 2018 Oct;11(5):561-573.
79. McComsey G. and Lonergan JT. Mitochondrial Dysfunction: Patient Monitoring and Toxicity Management. J Acquir Immune Defic Syndr. 37:S30-S35, 2004.
80. Ricardo H Roda, Ahmet Hoke. Mitochondrial dysfunction in HIV-induced peripheral neuropathy. Int Rev Neurobiol. 2019:145:67-82.
81. Marcello Pinti , Paolo Salomoni, Andrea Cossarizza, et al. Anti-HIV drugs and the mitochondria. Biochim Biophys Acta. 2006 May-Jun;1757(5-6):700-7.
82. Korencak, M, Byrne, M., Richter, E, et al. Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on immune cellular functions. *JCI Insight* 2019, 4.
83. Ganta, K.K, Mandal, A, Chaubey, B. Depolarization of mitochondrial membrane potential is the initial event in non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz induced cytotoxicity. *Cell Biol. Toxicol*. 2017, 33, 69-82.
84. Madison Schank , Juan Zhao, Jonathan P. Moorman, et al. The Impact of HIV- and ART-Induced Mitochondrial Dysfunction in Cellular Senescence and Aging. Cells.10(1):174. 2021.
85. HIV 感染症治療薬共同使用成績調査　2022報告書, シミック株式会社
86. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. Clin Infect Dis. 2020; 71(6):1379-1389.
87. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. N Engl J Med. 2019; 381(9):803-815.
88. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M et al. Greater weight gain in treatment naive persons starting dolutegravir-based antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2020; 70(7):1267-1274.
89. Bourgi K, Jenkins C, Rebeiro PF, et al. Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. J Int AIDS Soc. 2020 Apr;23(4):e25484.
90. Bedimo R, Li X, Adam-Huet B, et al. Different BMI changes following PI-and InSTI-based ART initiation by sex and race. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2019; Seattle, WA.
91. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2020 Oct;7(10):e666-e676.
92. McComsey GA, Sax P, Althoff KN, et al. Weight gain after switching different integrase strand transfer inhibitors(InSTIs). Presented at: virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2021 Absr 503.
93. Orkin C, Elion R, Thompson M, et al. Changes in weight and BMI with first-line doravirine-based therapy. AIDS. 2021 Jan 1;35(1):91-99.

94. Fields SD, Tung E. Patient-Focused Selection of PrEP Medication for Individuals at Risk of HIV: A Narrative Review. Infect Dis Ther. 10(1):165-186, 2021.
95. Erlandson, K.M.; Carter, C.C.; Melbourne, K.; Brown, T.T.; Cohen, C.; Das, M.; Esser, S.; Huang, H.; Koethe, J.R.; Martin, H.; et al. Weight Change Following Antiretroviral Therapy Switch in People With Viral Suppression: Pooled Data from Randomized Clinical Trials. Clin. Infect. Dis.:73, 1440–1451.
96. Emma M Kileel, Carlos D Malvestutto, et al. Changes in Body Mass Index with Longer-term Integrase Inhibitor Use: A Longitudinal Analysis of Data from the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in Human Immunodeficiency Virus (REPRIEVE). *Clinical Infectious Diseases*, Volume 76, Issue 11, 1 June 2023, Pages 2010-2013.
97. Gomez M, Seybold U, Roider J, et al. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015-2017. Infection. 2019; 47(1): 95-102.
98. Patrick WG Mallon, Laurence Brunet, Ricky K Hsu, et al. Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U.S. cohort study. J Int AIDS Soc. 2021 Apr; 24(4): e25702
99. Bronwyn Bosch, Godspower Akpomiemie, Nomathemba Chandiwana, et al. Weight and Metabolic Changes After Switching From Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine (FTC)+Dolutegravir (DTG), Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)/FTC+DTG, and TDF/FTC/Efavirenz to TDF/Lamivudine/DTG. Clinical Infectious Diseases, Volume 76, Issue 8, 15 April 2023, Pages 1492-1495.
100. Kauppinen, Kai Juhani, Aho, Inka, et al. Switching from tenofovir alafenamide to tenofovir disoproxil fumarate improves lipid profile and protects from weight gain. *AIDS* 36(10):p 1337-1344, August 1, 2022.
101. Damas J, Munting A, Fellay J, et al. Weight, Anthropometric and Metabolic Changes After Discontinuing Antiretroviral Therapy Containing Tenofovir Alafenamide in People With HIV. Clin Infect Dis. 79(4):990-998, 2024.
102. Kumar PN, Goldstein DA, Hengel RL, et al. Weight and Metabolic Changes with Long-Acting Lenacapavir in a Combination Regimen in Treatment-Naïve People with HIV-1 at Week 80. ID Week Oct 11-15 2023, Boston.
103. Sudipa Sarkar, Todd T. Brown, et al. CROI 2023: Metabolic and Other Complications of HIV Infection. Top Antivir Med. 2023 Jun; 31(4): 538-542
104. Orkin, C.; Oka, S.; Philibert, P.; Brinson, C.; Bassa, A.; Gusev, D.; Degen, O.; García, J.G.; Morell, E.B.; Tan, D.H.S.; et al. Long-Acting Cabotegravir plus Rilpivirine for Treatment in Adults with HIV-1 Infection: 96-Week Results of the Randomised, Open-Label, Phase 3 FLAIR Study. Lancet HIV.: 8, e185-e196, 2021.
105. Bedimo R, Adams-Huet B, Taylor BS, et al. Integrase inhibitor-based HAART is associated with greater BMI gains in blacks, Hispanics and women. Presented at: IDWeek; 2018; San Fransisco, CA.
106. Wu KS, Anderson C, Little SJ. Integrase Strand Transfer Inhibitors Play the Main Role in Greater Weight Gain Among Men With Acute and Early HIV Infection. Open Forum Infect Dis. 2020 Dec 28;8(1)
107. Kumar S, Samaras K. et al. The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Nov 27;9:705.
108. Kenza Ngono Ayissi, Jennifer Gorwood, Laura Le Pelletier, et al. Inhibition of Adipose Tissue Beiging by HIV Integrase Inhibitors, Dolutegravir and Bictegravir, Is Associated with Adipocyte Hypertrophy, Hypoxia, Elevated Fibrosis, and Insulin Resistance in Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. Cells. 2022 Jun; 11(11): 1841,
109. IkRak Jung, Becky Tu-Sekine, Sunghee Jin,et al. Dolutegravir Suppresses Thermogenesis via Disrupting Uncoupling Protein 1 Expression and Mitochondrial Function in Brown/Beige Adipocytes in Preclinical Models. J Infect Dis. 2022 Nov 1; 226(9): 1626–1636.
110. Jennifer Gorwood, Christine Bourgeois, Valérie Pourcher, et al. The Integrase Inhibitors Dolutegravir and Raltegravir Exert Proadipogenic and Profibrotic Effects and Induce Insulin Resistance in Human/Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. Clinical Infectious Diseases;71(10):e549–60, 2020.
111. Hill A, Mac Cann KM, Polkington V, et al. Risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in Advance trial. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020; Boston, abstract 81.
112. Petoumenos K, Kuwanda L, Ryom L, et al. Effect of Changes in Body Mass Index on the Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus in HIV-Positive Individuals: Results From the D:A:D Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2021 Apr 15;86(5):579-586.
113. Edgar T Overton, Gary Richmond, Giuliano Rizzardini, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Dosed Every 2 Months in Adults With Human Immunodeficiency Virus 1 Type 1 Infection: 152-Week Results From ATLAS-2M, a Randomized, Open-Label, Phase 3b, Noninferiority Study. Clin Infect Dis. 2023 May 1; 76(9): 1646-1654.
114. Zembower TR, Gerzenshtein L, Coleman K, et al. Severe rhabdomyolysis associated with raltegravir use. AIDS. 22(11):1382-4, 2008.
115. Madeddu G, De Socio GV, Ricci E, et al. Muscle symptoms and creatine phosphokinase elevations in patients receiving raltegravir in clinical practice: Results from the SCOLTA project long-term surveillance. Int J Antimicrob Agents. 45(3):289-94, 2015.
116. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. N Engl J Med.379(10):979-81. 2018.
117. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. N Engl J Med. 2019;381(9):827-840.
118. Raesima MM, Ogbuabo CM, Thomas V, et al. Dolutegravir use at conception-additional surveillance data from Botswana. N Engl J Med. 2019;381(9):885-887.
119. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 23rd International AIDS Conference 2020. #OAXLB0102.
120. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. (米国DHHS, Dec 19, 2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new

X 免疫再構築症候群

要約

1. 免疫再構築症候群に関するエビデンスは、集積しつつあるが、ガイドラインとして推奨できる項目は未だ限られている。
2. 免疫不全のあるHIV感染者に対して有効な抗HIV治療を開始後、数ヵ月以内に日和見感染症などの疾患が発症、再発、再増悪した場合には免疫再構築症候群と考えて対応する。この期間は、特に免疫不全が進行した症例では免疫再構築症候群を意識した経過観察が必要である。
3. CD4陽性Tリンパ球数が50/μL以下、血中HIV RNA量が10万コピー/mL以上の症例では抗HIV治療時に免疫再構築症候群の発症に注意すべきである。
4. わが国における免疫再構築症候群の発症頻度は、抗HIV治療例全体で8.0%前後であるが、施設によって異なる。わが国で頻度の高い疾患は、帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症、カポジ肉腫などであり、最近はB型肝炎、進行性多巣性白質脳症が増加傾向である。
5. 免疫不全の進行した症例に抗HIV治療を開始する前には、日和見合併症の有無を評価し、必要な日和見感染症の予防を開始しておく。
6. 海外から日和見感染症治療開始後早期に抗HIV治療を開始することの意義が報告されている。症例の状況に応じて抗HIV治療導入時期を判断し、導入時期が遅くなり過ぎないように注意することが重要である。
7. 抗HIV治療開始時にプレドニゾロンを併用することで、結核によるparadoxical IRISの発症率を低下させる可能性がある。
8. 免疫再構築症候群への対処方法には、抗微生物薬の継続・開始・追加・変更、NSAIDsや副腎皮質ステロイド薬の投与がある。生命を脅かす場合や副腎皮質ステロイド薬が無効な場合などには、抗HIV治療の中止を考慮する。

1. 概念・診断

免疫不全が進行した状態で抗HIV治療を開始した後に、日和見感染症などが発症、再発、再増悪することを経験する[1]。抗HIV治療を行なうと急速にHIV RNA量が減少し、HIV感染症により機能不全に陥っていた単球・マクロファージ・NK細胞などの機能が回復することやCD4陽性Tリンパ球が増加してくることなどで患者の免疫能が改善するが、制御性T細胞活性の低下は持続している。そのため、体内に存在する病原微生物などに対する免疫応答が過剰に誘導されるために起こると考えられている[2]。このような機序が想定されていることから、抗HIV治療開始後に認める日和見感染症などの発症、再発、再増悪は「免疫再構築症候群（immune reconstitution syndrome：IRSやimmune reconstitution inflammatory syndrome：IRISなど）」と呼ばれている。過剰な免疫応答を起こす対象抗原によって免疫再構築症候群の分類が行なわれている（表X-1）[3]。感染性（unmasking）とは無治療の感染症が抗HIV治療後に顕在化してくる場合であり、感染性（paradoxical）とは治療によって改善・治癒していた感染症が抗HIV治療後に再増悪してくる場合である。

しかし、免疫再構築症候群の確定した診断基準は未だ存在しない。表X-2には、Shelburneら[4]が提案した免疫再構築症候群の診断基準を示す。これも免疫再構築症候群の概念を理解する上では役立つが、4番目の「新たな感染症、既に認識されている感染症の予測されうる臨床経過や治療の副作用では説明できない」という項目を臨床的に確定することは意外に難しいこともあると考える。また、日和見感染症に限定されたものではなく、自己免疫疾患などさまざまなものが免疫再構築症候群と関連づけて報告されており[5]（表X-3）、今後は免疫再構築症候群の診断基準を確立することが重要な課題である。

表X-1　免疫再構築症候群の病態に関わる分類

分　類	対象となる抗原	実　例
感染性（unmasking）	増殖している微生物	クリプトコックス髄膜炎の顕在化
感染性（paradoxical）	死滅している微生物	治療中の結核症の悪化
自己免疫	宿主の抗原	グレーヴス病
悪性腫瘍	腫瘍/発癌病原体	カポジ肉腫
その他の炎症	さまざま	刺青の過敏症、サルコイドーシス

Dhasmana et al. Drugs 68: 191, 2008より引用

表X-2　免疫再構築症候群の診断基準

1）HIV感染	
2）ARTを実施	● 治療前値よりも血中HIV-1 RNA量減少 ● 治療前値よりもCD4数増加
3）炎症反応に矛盾しない症候	
4）臨床経過が以下のことで説明できないこと	● 既に診断されている日和見感染症の予測される経過 ● 新たに診断された日和見感染症の予測される経過 ● 薬剤の副反応

Shelburne et al. J Antimicrob Chemother 57: 167, 2006より引用

表X-3　免疫再構築症候群として報告されている疾患

- **抗酸菌**
  - 結核症
  - 非結核性抗酸菌症
- **ヘルペスウイルス**
  - サイトメガロウイルス感染症
  - 単純ヘルペス
  - 帯状疱疹
  - EBウイルス感染症
  - カポジ肉腫
- **肝炎ウイルス**
  - B型肝炎
  - C型肝炎
- **進行性多巣性白質脳症**
- **その他のウイルス**
  - パピローマウイルス
  - パルボウイルスB19
  - BKウイルス
- **原虫・真菌感染**
  - トキソプラズマ症
  - ミクロスポリジウム症
  - リーシュマニア症
  - クリプトコックス症
  - ニューモシスチス肺炎
  - ヒストプラスマ症
- **その他の感染症**
  - バルトネラ・ヘンゼレ
  - クラミジア・トラコマチス
- **皮膚疾患**
  - 疣贅
  - 好酸球性毛嚢炎
- **腹腔内感染症**
  - 虫垂炎
  - 胆嚢炎
  - 脾臓炎
- **ギラン - バレー症候群**
- **自己免疫疾患**
  - SLE
  - 血管炎
  - ライター症候群
  - 関節リウマチ
  - 多発性筋炎
  - グレーヴス病
  - 全身性脱毛症
- **アレルギー反応**
  - 刺青の過敏症
- **新生物**
  - カポジ肉腫
  - 悪性リンパ腫
  - 非定型リンパ増殖性疾患
- **その他**
  - 無菌性骨壊死（?）
  - 女性化乳房（?）
  - サルコイドーシス
  - 動脈硬化（?）

Stoll et al. Curr Infect Dis Rep 5: 266, 2003を改変

現時点では、免疫不全のあるHIV感染者に対して新規に抗HIV治療を開始後、もしくは効果不十分な治療を有効な抗HIV治療に変更後、数ヵ月以内に日和見感染症などの疾患が発症、再発、再増悪した場合には免疫再構築症候群と考えて対応するのが妥当である。この際も、抗HIV治療が有効であることを確認すること（血中HIV RNA量の低下）や抗HIV薬などの副作用を除外することが必要である。しかし免疫再構築症候群としてのグレーヴス病（甲状腺機能亢進症）は、抗HIV治療開始12～36ヵ月後と遅れて発症する[6]ことを知っておく必要がある。

2．リスク評価

抗HIV治療を開始する前に免疫再構築症候群の発症リスクを把握できることは、抗HIV治療中の経過管理にとって有益な情報の一つとなる。Frenchら[7]は、免疫再構築症候群を起こした症例は起こしていない症例に比べ、抗HIV治療開始時のCD4陽性Tリンパ球数（以下、CD4数）が低く（88 vs 237/μL、P=0.0001）、血中HIV RNA量が高い（5.36 vs 4.88 $\log_{10}$コピー/mL、P=0.007）と報告している。厚生労働省「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班（主任研究者：安岡　彰）もCD4数が50/μL以下で、血中HIV RNA量が10万コピー/mL以上の症例では抗HIV治療時に免疫再構築症候群の発症に注意すべきである[8]としている。

表X-4には、Walkerら[9]の総説に記載されている免疫再構築症候群の危険因子を示す。今後のさらなるデータ集積が求められるが、表に掲げたような因子をもつ症例に抗HIV治療を始める場合には、免疫再構築症候群の発症に注意しながら経過をみていく必要がある。インテグラーゼ阻害剤をベースとする抗HIV治療で免疫再構築症候群を発症するリスクが高いとの報告があった[10]。しかし、非核酸系逆転写酵素阻害剤に対するラルテグラビルの追加効果を検討した無作為化試験や結核患者を対象としラルテグラビルと非核酸系逆転写酵素阻害剤を比較した無作為化試験、14の臨床試験のメタ解析では免疫再構築症候群の発症率に有意差を認めなかった[11-13]。インテグラーゼ阻害剤の速いウイルス量の低下が免疫再構築症候群発症に関与する可能性はあるが、特殊な状況を除いて免疫再構築症候群のリスクのためにインテグラーゼ阻害剤を避ける必要性はない。

表X-4　免疫再構築症候群の発症に関連した危険因子

宿主要因	● 抗HIV治療開始時の低CD4数（<50/μL） ● 抗HIV治療開始前に日和見感染症の発症 ● 遺伝的素因（HLA-B44,HLA-DR4,TNF-α-308*I, IL-6-174*G など） ● 日和見感染症診断時の乏しい免疫反応
病原体要因	● 病原体抗原量（播種性感染、くすぶり感染） ● 高HIV-RNA量（≧10万コピー/mL）
治療要因	● 日和見感染症治療後短期間での抗HIV治療開始 ● 抗HIV治療後の血中HIV-RNA量の急速な減少

Walker NF et al: HIV/AIDS（Auckl）7: 49-64, 2015　一部改変

3．免疫再構築症候群の疫学

Müllerら[14]は54のコホート研究をメタ解析した結果、抗HIV治療を開始した患者13,103名中1,699名（13.0％）に免疫再構築症候群を発症したと報告している。免疫再構築症候群の疾患別の発症率も解析しており、表X-5に示す通りである。Seretiら[15]はCD4数が100/μL未満のHIV感染者における免疫再構築症候群の発症率を米国、タイ、ケニアの3か国で前方視的に調査した。全体では506名中97名（19.2％）で免疫再構築症候群を発症し、3か国の発症率に差はなかったが発症疾患には違いがあったと報告している。

わが国では、1997～2003年、2007～2011年および2012～2016年に抗HIV治療を受けた症例における免疫再構築症候群の発症率に関する調査が行われ、それぞれ8.7％、7.6％、7.1％と徐々に発症率の低下傾向がみられている[16]（表X-6）。2012～2016年に抗HIV治療を受けた症例での発症率

は施設によって1.9～18.4％と差があり（図X-1）、診療している症例背景の違いなどが影響する可能性がある。例えば、日和見感染症を起こした症例に限って免疫再構築症候群の発症率をみると、2～63％と高率になる[14, 17-23]。また、抗HIV治療を受けた症例全体における免疫再構築症候群の発症率には国によって差があり（表X-7）[9, 24, 25]、わが国の発症率は先進国と近いものである。

わが国で頻度の高い免疫再構築症候群としての疾患は、帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症、カポジ肉腫などであり、最近ではB型肝炎や進行性多巣性白質脳症が増加傾向を示している（図X-2）。

表X-5　免疫再構築症候群の発症率に関するメタ解析結果

IRISの種類	発症率	観察症例数	IRIS発症率（95%CrI＊）
結核症	2～43%	17～1731例	15.7%（ 9.7-24.5）
クリプトコックス髄膜炎	2～50%	10～412例	19.5%（ 6.7-44.8）
サイトメガロウイルス網膜炎	18～63%	10～43例	37.7%（26.6-49.4）
帯状疱疹	12%	115例	12.2%（ 6.8-19.6）
カポジ肉腫	7%	29～150例	6.4%（ 1.2-24.7）
進行性多巣性白質脳症	8～23%	12～53例	16.7%（ 2.3-50.7）
何らかのIRIS	4～39%	23～2330例	16.1%（11.1-22.9）

Mülle M et al: Lancet Infect Dis 10: 251 2010　改変

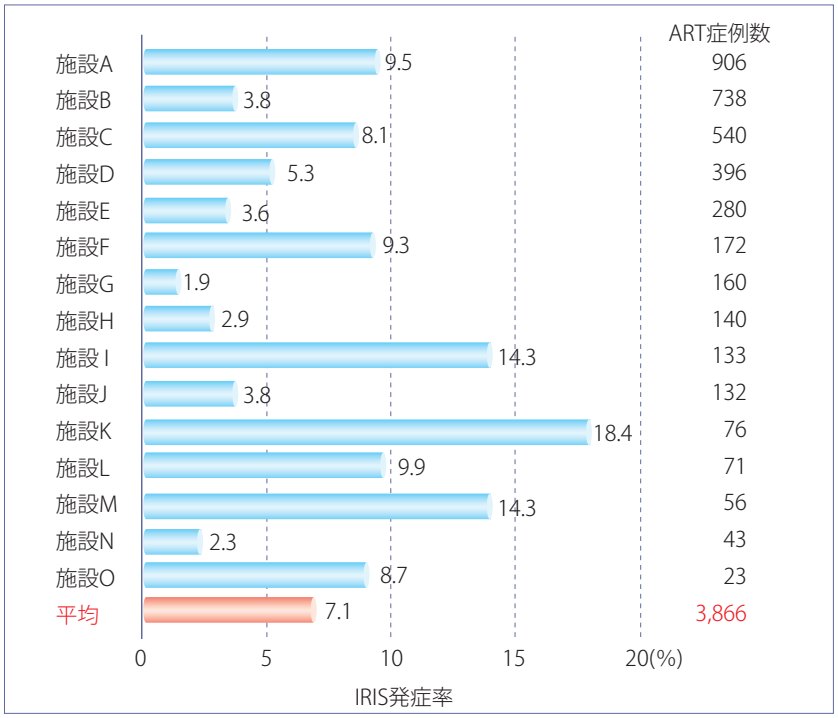
＊95%CrI：95%信用区間

表X-6　わが国における免疫再構築症候群の発症率

	1997～2003年調査（安岡班）	2007～2011年調査（照屋班）	2012～2016年調査（照屋班）
調査施設数	8施設	12施設	15施設
ART症例数	2,018件	3,216件	3,866件
IRIS症例数	176件	246件	276件
IRIS発症率	8.7% (2.0～15.4)	7.6% (0～21.3)	7.1% (1.9～18.4)

（　　）：施設毎の発症率の最小～最大

図X-1 施設別にみた免疫再構築症候群の発症率

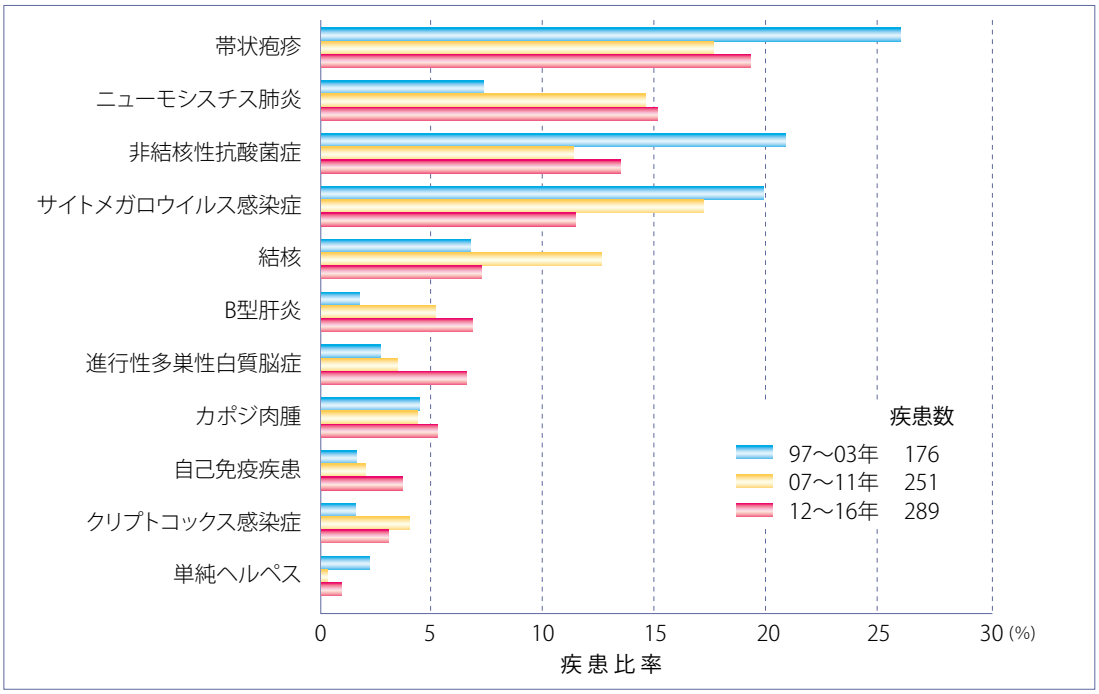


表X-7　各国での免疫再構築症候群の発症率

調査国	調査期間	調査患者数	発症率	備考
アメリカ	1996-2008年	196名	11%	paradoxical IRISのみ
アメリカ	1996-2007年	2,610名	10.6%	unmasking IRISのみ
スペイン	1998-2014年	611名	8%	自国生まれ(5%)＜移民(18%)
インド	2000-2005年	97名	35.1%	前向き調査
インド	2012-2014年	599名	31.4%	IRIS死亡率が1.3%
メキシコ	2001-2007年	390名	27%	unmasking IRISが81%
モザンビーク	2006-2008年	136名	26.5%	unmasking IRISが69.4%
南アフリカ	2006-2007年	498名	22.9%	unmasking IRISが64%

Walker NF, et al. HIV/AIDS-Research and Palliative Care 7: 49, 2015　改変

図X-2　わが国で免疫再構築症候群としてみられた疾患比率の変化



4．対応方法

免疫再構築症候群を回避するための方法や免疫再構築症候群の発症時の対処方法は、未だに全てが確立したものとはなっていない。したがって、以下にはこれまでのエビデンスや経験から考えられる対応方法について述べる。

（1）抗HIV治療開始前の対応

抗HIV治療開始前には、日和見合併症の有無を評価しておくことが重要である。有症状時には見逃すことは少ないと思われるが、免疫再構築症候群として認める疾患は必ずしも事前に把握できていないこともあり[8]（図X-3）、注意が必要である。胸部画像でみられた結節影が抗酸菌症や肺クリプトコックス症だと後日判明する症例を時に経験する。したがって、免疫不全の進行した症例、特にCD4数が50/μL未満の症例に抗HIV治療を開始する前には、眼底検査、胸部X線写真、脳MRI、血清診断としてβ-Dグルカン、クリプトコックス抗原、サイトメガロウイルス抗原（もしくは血中CMV-DNA定量）およびインターフェロンγ遊離試験（IGRA）などを検査しておくと良い。Elliottら[26]は抗HIV治療開始前にIGRAが陽性である場合には結核のunmasking IRIS発症の予測に役立つと報告し、Jarvisら[27]は抗HIV治療開始前の血漿クリプトコックス抗原が陽性の場合には抗HIV治療開始後1年以内のクリプトコックス髄膜炎発症を予測すると報告しており、抗HIV治療開始前の抗原検査など有用性が示されている。

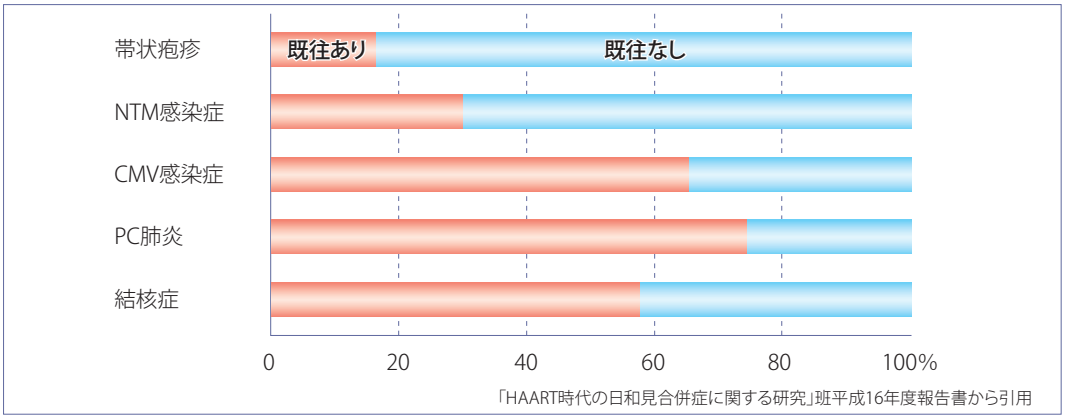
また、日和見感染症を未発症の場合でもCD4数が50/μL未満で抗HIV治療を開始していない症例には非結核性抗酸菌（*Mycobacterium avium complex*）症[28]、200/μL未満の症例にはニューモシスチス肺炎の予防をすることで、病原体抗原量を減少させ、免疫再構築症候群の発症リスクを減らすことができる可能性がある。

抗HIV治療開始前に発症した日和見合併症の治療後、いつから抗HIV治療を始めるかについてもはっきりした結論は出ていない。免疫再構築症候群を回避するためには、体内の病原体の抗原量を十分に減らしてから抗HIV治療を開始することが望ましいが、免疫不全の進行した症例で抗HIV治療開始をいたずらに遅らせることは、日和見合併症の発症リスクがあり、悩ましい問題である[2]。わが国においては現在のところ、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症の場合は3週間の治療終了後、非結核性抗酸菌症、結核症の場合は、1～2ヵ月間の治療後に抗HIV治療を始める傾向にある。一方、特異的な治療薬がない進行性多巣性白質脳症や化学療法を行うカポジ肉腫などでは、早期に抗HIV治療を導入する。

表X-8には、米国の日和見感染症ガイドライン[29]に記載されている主な日和見疾患発症時の抗HIV治療開始時期を示す。エビデンスの根拠となった無作為化試験の一部は低・中所得国で実施された古い臨床試験であることにも留意する。

海外からは日和見感染症を発症した症例においても早期に抗HIV治療を開始することの意義が報告されている。Zolopaら[30]は、日和見感染症治療開始後14日以内に抗HIV治療を開始する早期導入群の方が抗HIV治療を遅らせて始める群に比べ新たなAIDS指標疾患の発症や死亡が有意に少なく、免疫再構築症候群の発症率に差がないことを報告している（ACTG A5164 study）。2019年にはトキソプラズマ症とニューモシスチス肺炎発症例を対象にした無作為化・前向き研究が報告され、日和見感染症治療開始後7日以内に抗HIV治療を開始する早期導入群と日和見感染症治療終了後に抗HIV治療を開始する待機群では免疫再構築症候群や他の合併症の発症率、免疫学的およびウイルス学的治療効果に有意差はないと記されている[31]。わが国のHIV診療医は日和見

図X-3　免疫再構築症候群を起こした疾患の既往の有無



「HAART時代の日和見合併症に関する研究」班平成16年度報告書から引用

表X-8　日和見感染症発症時の抗HIV治療開始時期

日和見感染症	抗HIV治療開始時期	推奨レベル	備　考
ニューモシスチス肺炎	2週以内	AI	呼吸不全例のデータは不足
結核症	CD4＜50/μL：2週以内 CD4≧50/μL：2～8週以内	AI	髄膜炎症例は下記参照 薬物相互作用に注意
結核性髄膜炎	少なくとも2週以降	AIII	病勢のコントロール後
播種性MAC症	早期（可能なら同時に開始）	BIII	薬物相互作用に注意
CMV感染症	1～2週以内	CIII	早期開始ではIRISのリスクは上昇
クリプトコックス髄膜炎	4～6週	AI	低細胞数(5 cells/μL)の症例は注意 開始時の培養陰性でIRISのリスク低下
他のクリプトコックス症	2週	BIII	最適な開始時期は不明
トキソプラズマ脳炎	2～3週以内	―	データ不足
進行性多巣性白質脳症	できるだけ早期に	AII	IRISにはステロイド治療を行うが、最適な投与量・投与期間は未確立

「Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV」から抜粋

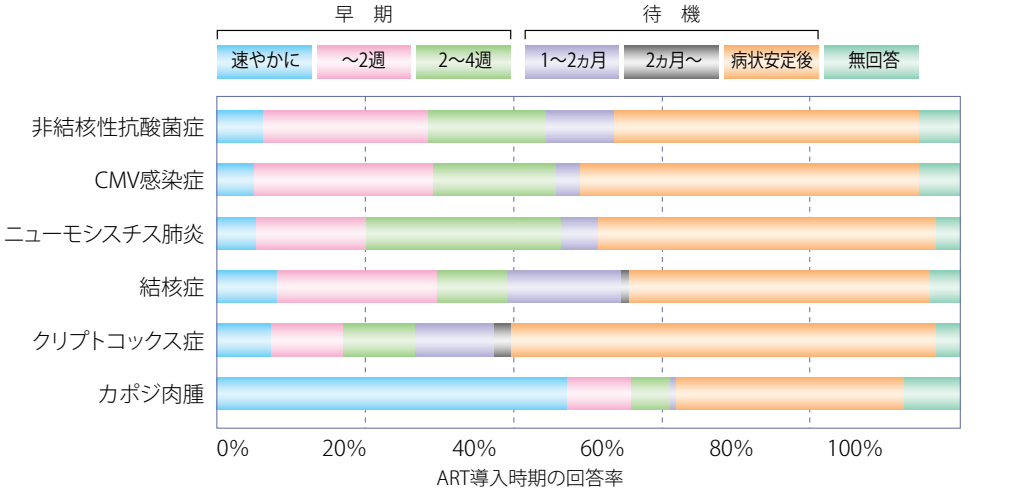
感染症の病状が安定した後に抗HIV治療を開始する傾向にあるが、2週以内を治療開始時期であると考える者も増えてきている（図X-4）。

反対に、抗HIV治療の開始時期を遅らせたほうが良い病態もある。IAS-USA Panelガイドラインでも日和見感染症合併症例では出来れば2週以内の早期に抗HIV治療を導入することを勧めている一方で、クリプトコックス髄膜炎と結核性髄膜炎の症例では慎重に対応することが記載されている[32]。

クリプトコックス髄膜炎合併AIDS症例に対して複数の無作為化試験[33]が低・中所得国で実施されたが、現在で推奨されている抗真菌治療とは異なった治療法の選択などの課題が存在した。Boulwareら[34]は抗HIV治療早期群と待機群で免疫再構築症候群の発症率には有意差はないが、26週までの死亡率は早期群の方が有意に高いと報告している。これらの結果からDHHSガイドライン[29]ではクリプトコックス髄膜炎合併症例における抗HIV治療導入時期は抗真菌薬開始から4～6週後を推奨（AI）している。一方で、高所得国での観察研究[35]では抗HIV治療を2週間以内に開始することと死亡率の増加との関連性は見出せなかった。リソースが整った環境における十分なエビデンスは存在しない。

Abayら[36]は、結核合併AIDS症例の抗HIV治療開始時期に関する6つの臨床試験をメタ解析し、抗結核治療開始後早期に抗HIV治療を始めることで免疫再構築症候群の発症率は高くなるが、全死亡を有意に減少させ、特にその傾向はCD4数が50/μL未満症例で顕著であることを報告している（表X-9）。Liら[37]のメタ解析結果では、抗結核治療開始後早期に抗HIV治療を始めることで免疫再構築症候群の発症率、全死亡ともに増加させたと報告されている。前述（表X-8）の通りDHHSガイドライン[29]では、髄膜炎のない結核症でCD4数が50/μL未満の場合は結核治療後2週間以内（AI）に抗HIV治療を開始することを強く推奨し、50/μL以上の場合は2～8週以内（AI）に、結核性髄膜炎では少なくても2週以降（AIII）に抗HIV治療を開始することを勧めている。しかし、実臨床では推奨期間に抗HIV治療を開始することが困難なことも多い。渡邉ら[38]はCD4数が50/μL未満のHIV感染症合併結核患者18例で2週以内に抗HIV治療を開始できた症例は3例（16%）であったが、抗HIV治療が遅れても予後への影響は少なかったと報告している。また抗HIV治療が遅れ

図X-4　HIV診療医93名の抗HIV治療導入時期に関する考え方



「ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」班　平成29年度調査結果から

表X-9　結核治療とART開始時期に関する比較試験のメタ解析結果

結　果	早期治療群	待機治療群	リスク比	95%信頼区間
全死亡	117 / 1153	145 / 1119	0.78	0.63-0.98
結核の治癒	396 / 634	376 / 606	0.99	0.92-1.08
TB-IRIS*の発症	231 / 1153	103 / 1119	2.19	1.77-2.70
TB-IRISによる死亡	9 / 1153	0 / 1119	6.94	1.26-38.22
薬物の副反応	575 / 1153	571 / 1119	1.00	0.93-1.08
新たなAIDS疾患の発症	54 / 707	64 / 678	0.84	0.60-1.18

＊TB-IRIS: 結核による免疫再構築症候群　　Abay SM et al: J Int Assoc Provid AIDS Care 14: 560-570, 2015　改変

る原因は抗結核薬の副作用が最も多かったと指摘している。

免疫再構築症候群の予防効果についても検討が行われている。プラセボと比較した無作為化二重盲検試験では、結核のparadoxical IRISに対するプレドニゾロンの予防効果を認めた（推奨度はXI章参照）[39]。一方で、クリプトコックス髄膜炎を対象とした無作為化二重盲検試験では、デキサメタゾン投与によって死亡率や免疫再構築症候群の発生率は変わらず、有害事象が増加し、髄液のクリプトコックスの陰性化は遅延した[40]。

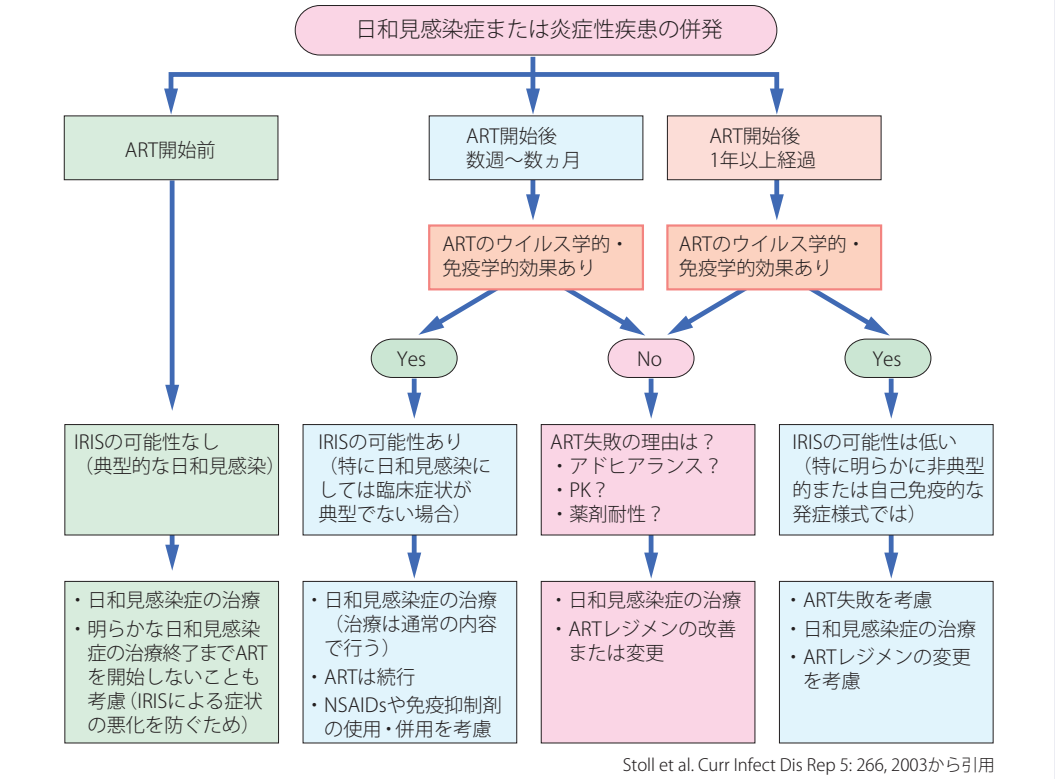
（2）免疫再構築症候群への対処

免疫再構築症候群を発症した場合も、有効な抗HIV治療をできる限り継続するように対応することが基本である。図X-5には、HIV感染者に炎症性病態の増悪をみた場合の考え方、対応をフローチャートで示す[5]。

免疫再構築症候群への対処方法には、その疾患自身に対する治療と過剰な炎症のコントロールとがある。疾患が感染症である場合には、病原体の増殖がなければ、抗微生物薬の投与は不要とする考え方もある[41]。しかし、臨床的に病原体の増殖がないことを証明することは難しく、免疫再構築症候群の病態が軽症で経過をみることができる場合を除けば、抗微生物薬の継続や開始が必要であり、治療経過によっては抗微生物薬の追加・変更を考慮する場合もある。炎症のコントロールの方法には、NSAIDsや副腎皮質ステロイド薬の投与がある。副腎皮質ステロイド薬は、臓器の機能障害が重篤な場合、生命の危機がある場合、他の方法が無効な場合などに考慮する。副腎皮質ステロイド薬の投与方法も決まったものはないが、プレドニゾロン1～2mg/kg/日相当で1～2週継続後に週から月単位で減量する方法などがある（BII）[42-44]。ただし、カポジ肉腫の免疫再構築症候群の管理に副腎皮質ステロイド薬の使用は推奨されていない[29]。

免疫再構築症候群のために抗HIV治療を中止せざる得ないこともあるが、その基準も決まっていない。現時点では、抗HIV治療を継続することで免疫再構築症候群の病態が生命を脅かす場合や副腎皮質ステロイド薬が無効な場合などに、抗HIV治療の中止を考慮する（AIII）。

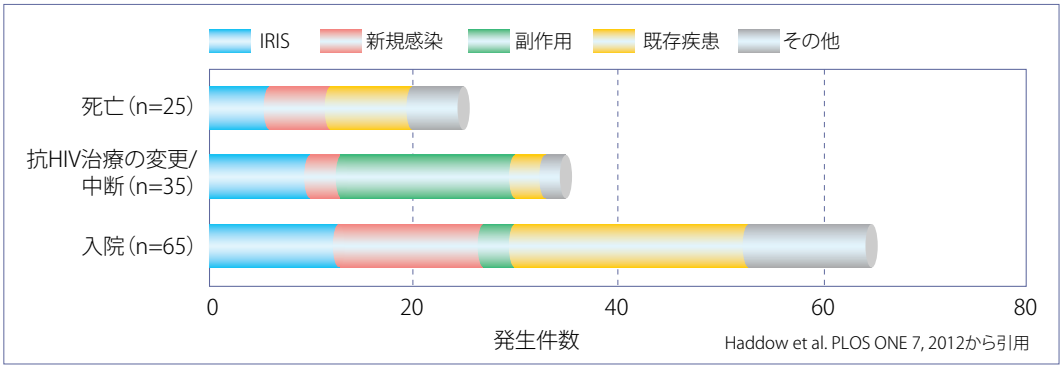
図X-5　免疫再構築症候群に関連した対応のアルゴリズム



Stoll et al. Curr Infect Dis Rep 5: 266, 2003から引用

Haddowら[45]は抗HIV治療を開始した成人498名を24週間フォローする前向き調査を実施したところ、114名（22.9%）で免疫再構築症候群を発症した。フォロー期間の死亡例25名中6名（24%）、抗HIV治療薬の変更・中断例35名中10名（29%）、入院例65名中13名（20%）は免疫再構築症候群が原因であった（図X-6）。少し古い検討ではあるが、免疫再構築症候群が入院、抗HIV治療の中断や死亡につながることもあるので、そのマネジメントは臨床上重要な課題となる。

図X-6 抗HIV治療後24週以内にみられた有害事象とその原因



文献

1. French MA, Mallal SA, Dawkins RL. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunedeficient HIV-infected patients. AIDS. 6: 1293-1297, 1992.
2. Lawn SD, Meintjes G. Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy. Expert Rev Anti Infect Ther 9: 415-430, 2011.
3. Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, Wilkinson RJ, Meintjes G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. Drugs. 68:191-208, 2008.
4. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. J Antimicrob Chemother. 57: 167-170, 2006.
5. Stoll M, Schmidt RE. Immune restoration inflammatory syndromes: The dark side of successful antiretroviral treatment. Curr Infect Dis Rep. 5: 266-276, 2003.
6. Hoffmann CJ, Brown TT. Thyroid function abnormalities in HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 47: 488-494, 2007.
7. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, Price P, Flexman JP, Tay-Kearney M-L. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. HIV Medicine. 1: 107-115, 2000.
8. 古西　満，源河いくみ，中村哲也，善本英一郎，今村顕史，山元泰之，上平朝子，濱口元洋．免疫再構築症候群の臨床像に関する調査．厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業HAART時代の日和見合併症に関する研究平成16年度総括・分担研究報告書．84-92, 2005.
9. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. HIV/AIDS-Research and Palliative Care. 7: 49-64, 2015
10. Dutertre M, Cuzin L, Demonchy E, Puglièse P, Joly V, Valantin MA, Cotte L, Huleux T, Delobel P, Martin-Blondel G. Initiation of antiretroviral therapy containing integrase inhibitors increases the risk of IRIS requiring hospitalization. J Acquir Immune Defic Syndr. 76: e23-e26, 2017.
11. Kityo C, Szubert AJ, Siika A, et al. Raltegravir-intensified initial antiretroviral therapy in advanced HIV disease in Africa: A randomized controlled trial. PLoS Med 15, 2018. doi: 10.1371/journal.pmed.1002706.
12. Coelho LE, Chazallon C, Laureillard D et al. Incidence and Predictors of Tuberculosis-associated IRIS in People With HIV Treated for Tuberculosis: Findings From Reflate TB2 Randomized Trial. Open Forum Infect Dis. 11:ofae035. 2024.
13. Zhao F, Hohlferd A, Namale P, Meintjes G, Maartens G, Engel ME. Risk of immune reconstitution inflammatory syndrome with integrase inhibitors versus other classes of antiretrovirals: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Acquir Immune Defic Syndr. 90: 232-239, 2022.
14. Müller M, Wandel S, Colubunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 10: 251-261, 2010.
15. Sereti I, Sheikh V, Shaffer D, Phanuphak N, Gabriel E, Wang J, Nason MC, Roby G, Ngeno H, Kirui F, Pau A, Mican JM, Rupert A, Bishop R, Agan B, Chomchey N, Teeratakulpisarn N, Tansuphaswadikul S, Langat D, Kosgei J, French M, Ananworanich J, Sawe F. Prospective international study of incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and death in people living with human immunodeficiency virus and severe lymphopenia. Clin Infect Dis 2019. Doi: 10. 1093/cid/ciz877.
16. 古西　満，照屋勝治，宇野健司，菱矢直邦，小川　拓，笠原　敬，三笠桂一．免疫再構築症候群の発症率・発症疾患に関する調査結果．第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会プログラム・抄録集．218, 2019.
17. Murdoch DM, Venter WDF, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. AIDS Res Ther. 4: 9, 2007.
18. Lawn SD, Bekker L-G, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. Lancet Infect Dis. 5: 361-373, 2005.

19. 小河原光正，坂谷光則，木村　剛．日和見疾患合併HIV感染症の多剤併用療法に関する研究．厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業多剤併用療法服薬の精神的、身体的負担軽減のための研究班平成17 年度研究報告書．69-77，2006.
20. Feller L, Wood NH, Lemmer J. Herpes zoster infection as an immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-seropositive subjects: a review. Surg Oral Med Oral Patho Oral Radiol Endod. 104: 455-460, 2007.
21. 中村哲也，岡　慎一，永田洋一，蕪城俊克．CMV感染症における免疫再構築症候群の臨床的検討．厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業HAART時代の日和見合併症に関する研究平成16 年度総括・分担研究報告書．40-42，2005.
22. Sungkanuparph S, Jongwutiwes U, Kiertiburanakul S. Timing of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. J Acquir Immune Defic Syndr. 45: 595-596, 2007.
23. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, Cosín J, LóPez JC, Padilla B, Muñoz L, García-de-Viedma D. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after highly active antiretroviral therapy. AIDS. 15: 1900-1902, 2001.
24. Pérez-Rueda M, Hernández-Cabrera M, Francés-Urmeneta A, Angel-Moreno A, Pisos-Álamo E, Jaén-Sánchez N, Carranza-Rodríguez C, Pérez-Arellano J-L. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected immigrants. Am J Trop Med Hyg 97: 1072-1077, 2017.
25. Thambuchetty N, Mehta K, Arumugam K, Shekarappa UG, Idiculla J, Shet A. The epidemiology of IRIS in Southern India: An observational cohort study. J Int Assoc Provid AIDS Care 16: 475-480, 2017.
26. Elliott JH, Vohith K, Ssramony S, Savuth C, Dara C, Sarim C, Huffam S, Oelrichs R, Sophea P, Saphonn V, Kaldor J, Cooper DA, Chhi Vun M, French MA. Immunopathogenesis and diagnosis of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome during early antiretroviral therapy. J Infect Dis. 200:1736-1745, 2009.
27. Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, Bangani N, Wood R, Harrison TS. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. Clin Infect Dis. 48:856-862, 2009.
28. 照屋勝治，田沼順子，立川夏夫．HIV感染者における免疫再構築症候群（サイトメガロウイルス網膜炎）発症予防に関する研究．厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究平成19年度総括・分担研究報告書．34-38，2008.
29. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV (米国DHHS, Dec. 16, 2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new
30. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, Sanne, Sanchez A, Hogg E, Suckow C, Powderly W. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: A multicenter randomized strategy trial. PLOS ONE. 4: e5575, 2009.
31. Schäfer G, Hoffmann C, Arasteh K, Schürmann D, Stephan C, Jensen B, Stoll M, Bogner JR, Faetkenheuer G, Rockstroh J, Klinker H, Härter G, Stöhr A, Degen O, Freiwald E, Hüfner A, Jordan S, Wiesch JS, Addo M, Lohse AW, Lunzen J, Schmiedel S. Immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-infected patients presenting with acute AIDS-defining events (toxoplasmosis, Pneumocystis jirovecii-pneumonia): a prospective, randomized, open-label multicenter study (IDEAL-study). AIDS Res Ther 16, 2019. Doi: 10. 1186/s12981-019-0250-2.
32. Gandhi RT, Landovitz RJ, Sax PE et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV in Adults: 2024 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2024 Dec 1. doi: 10.1001/jama.2024.24543.
33. Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. Lancet Infect Dis. 24:e495-512. 2024.
34. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Hullsiek KH, Musubire A, Taseera K, Nabeta HW, Schutz C, Williams DA, Rajasingham R, Rhein J, Thienemann F, Lo MW, Nielsen K, Bergemann TL, Kambugu A, Manabe YC, Janoff EN, Bohjanen PR, Meintjes G. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. N Engl J Med.370: 2487-2498, 2014.
35. Ingle SM, Miro JM, May MT et al. Early Antiretroviral Therapy Not Associated With Higher Cryptococcal Meningitis Mortality in People With Human Immunodeficiency Virus in High-Income Countries: An International Collaborative Cohort Study. Clin Infect Dis. 77:64-73. 2023.
36. Abay SM, Deribe K, Reda AA, Biadgilign S, Datiko D, Assefa T, Todd M, Deribew A. The effect of early initiation of antiretroviral therapy in TB/HIV-coinfected patients: A systematic review and meta-analysis. J Int Assoc Provid AIDS care. 14: 560-570, 2015.
37. Li L, Li J, Chai C, Liu T, Li P, Qu M, Zhao H. Association of CD4 T cell count and optimal timing of antiretroviral therapy initiation with immune reconstitution inflammatory syndrome and all-cause mortality for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Pathol. 14: 670-679, 2021.
38. 渡邉かおる，永井英明，河野史歩，加藤貴史，渡邉直昭，鈴木純子，松井弘稔，山根　章，田村厚久，赤川志のぶ，太田　健．HIV感染症合併結核患者における抗レトロウイルス療法開始時期と予後の検討．結核．92：623-628, 2017.
39. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Schutz C, Buyze J, Ravinetto R, van Loen H, Nair A, Jackson A, Colebunders R, Maartens G, Wilkinson RJ, Lynen L. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. N Engl J Med. 379: 1915-1925, 2018.
40. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. N Engl J Med. 374:542-54. 2016.
41. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 38: 1159-1166, 2004.
42. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, Oni T, Maartens G. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS. 24: 2381-2390, 2010.
43. Murthy AR, Marulappa R, Hegde U, Kappadi D, Ambikathanaya UK, Nair P. Treatment guidelines and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome patients: A review. J Int Oral Health. 7: 92-95, 2015.
44. Brust JCM, McGowan JP, Fine SM, Merrick ST, Radix AE, Vail RM, Stevens LC, Hoffmann CJ, Gonzalez CJ. Management of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 2021 Apr.
45. Haddow LJ, Moosa M-YS, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, Easterbrook PJ. Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. PLosS ONE. 12 Nov 2012. Doi: org/10.1371/journal. pone. 0040623.

XI 結核合併症例での抗HIV療法

要約

- HIV感染症では結核の合併リスクが高い。結核患者ではHIV検査は必須であり、HIV初診者では結核感染の有無を調べるべきである。
- 結核合併例の治療では、
  （1）薬剤の副作用
  （2）リファマイシン系薬剤と抗HIV薬の相互作用
  （3）免疫再構築症候群の合併
  の3点に注意が必要である。
- 結核の治療開始後、早期にARTを開始することにより、死亡が減少するとの報告から、ARTの開始時期は早まっている。

1．疫学

細胞性免疫は結核の感染防御を担っており、この機能が著しく低下するHIV感染症では結核の感染・発病のリスクは極めて高い。日本の結核罹患率は2021年に人口10万対9.2と10を切り、ようやく低蔓延国の仲間入りをし、2023年には8.1となった。しかし、欧米では罹患率が5以下の国もあり、米国は2.9である。日本の結核罹患率は先進国の中では依然として高い。HIV感染者数は減少傾向が見られるが、HIV感染症合併結核の症例に遭遇する機会は常にある。

結核患者においてHIV検査を実施した患者は2023年は650人で、新登録結核患者の6.4％にあたり、HIV検査がほとんど行われていない実態が見られる。このうちHIV陽性は14人で、新登録結核患者の0.1％となっている。毎年、0.2％前後の陽性率である[1]。AIDS拠点病院に対する泉川らの調査では、結核合併例の減少傾向が見られる[2]。

2．ARTがきわめて有効な時代におけるAIDSと結核

ARTが導入されてからHIV感染症の予後は著明に改善し、AIDS関連疾患の減少とHIV感染者の死亡率の減少が認められている。ARTはHIV感染症における活動性結核の合併リスクを著明に減少させたという報告が多いが、一般人口と同じレベルの結核罹患率までは低下していない[3-7]。

3．HIV感染症合併結核の治療上の問題点

HIV感染症合併結核の治療を行う上で注意すべき点としては、主に以下の3点が挙げられるが、両者の治療を並行して行う場合の薬剤の多さが患者の負担になる場合もある。

（1）薬剤の副作用が起こりやすい

HIV感染症では薬剤の副作用が起こりやすく、細心の注意を払う必要がある。特に、抗結核薬では皮疹と肝障害の副作用が多い。抗結核薬と抗HIV薬を同時に内服する場合は両者の副作用を生じる可能性が高く、原因薬剤の同定が困難となるだけでなく、すべての治療を中断せざるを得ない状況に追い込まれることがある。

（2）リファマイシン系薬剤と抗HIV薬との間に薬剤相互作用がある

リファマイシン系薬剤（リファンピシン（RFP）、リファブチン（RBT）、リファペンチン（本邦未承認薬））は肝臓においてチトクローム P450（CYP3A4）の誘導作用が強い。CYP3A4により代謝されるプロテアーゼ阻害剤（PI）や非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）の血中濃度は、リファマイシン系薬剤と併用することにより著しく低下し、抗HIV作用は低下する。したがって、抗HIV薬とリファマイシン系薬剤との併用は注意が必要である。

結核の治療中に抗HIV薬を開始する場合は、RFPよりもCYP3A4の誘導が弱いRBTを用いるほうが抗HIV薬の選択肢は多い。

RFPをPIと併用するとPIの血中濃度は90％以上低下してしまうので、両者の併用は原則禁忌である。RBTをPIと併用した場合、リトナビルブーストPIではPIの血中濃度はほとんど影響を受けないが、RBTの血中濃度が上昇し、RBTの副作用（ぶどう膜炎、好中球減少、肝機能障害）が起こりやすくなる。そこでRBTを150mg/日に減量する（AI）[8]。しかし、RBTの副作用については注意深い経過観察を行わなければならない。

ラルテグラビル（RAL）は主にUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1によるグルクロン酸抱合によって代謝される。RFPは強力なUGT1A1誘導剤であり、併用するとRALの血中濃度が低下する可能性がある。RFPと併用する場合、RALを倍量すなわち800mg 1日2回投与にするとAUC、C_{max}は維持されるので併用禁忌とはならないが、トラフ値が低値となる可能性があることを知っておかなければならない（BI）。RBTとRALの併用は可能であり、RALは常用量でよい（BII）。同様にドルテグラビル（DTG）もRFPと併用の際には、50mg 1日2回投与に増量し（AI）、RBTとの併用時には常用量である50mg 1日1回投与である（AII）。RPFおよびRBTはエルビテグラビル（EVG）およびビクテグラビル（BIC）の血中濃度を低下させるので、併用しないほうがよい。添付文書上は両剤ともRFPは併用禁忌、RBTは併用注意となっている。

テノホビルアラフェナミド（TAF）はP糖タンパク（P-gp）の基質であり、P-gpの誘導作用をもつ薬剤との併用により吸収が阻害されるので注意が必要である。TAFは米国保健福祉省（DHHS）ガイドラインではRFP、RBTとの併用を勧めていないが、B型肝炎治療薬としてのTAF（ベムリディ®錠）は添付文書上はRFPは併用禁忌、RBTは併用注意となっている。TAF/FTCは添付文書ではRFPもRBTも併用注意である。

リファマイシン系薬剤と抗HIV薬の併用については、表XI-1にまとめたが、DHHSの推奨と添付文書のコメントに相違が見られるので注意が必要である。また、他の日和見感染症の治療薬もリファマイシン系薬剤との相互作用があるものが多いので、使用開始前には十分な検討が必要である。

（3）免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS）が起こることがある

結核治療中に早期にARTを開始した場合、結核の一時的悪化をみることがある[9]。症状・所見としては高熱、リンパ節腫脹、胸部X線所見の悪化（肺野病変および胸水の増悪）などが見られる。この反応は細胞性免疫能が回復し、生体側の反応が強くなったために引き起こされると考えられている。IRISはCD4陽性リンパ球数（以下、CD4数）が低いほど、ARTの開始が早いほど発症しやすく、結核の治療を開始後、2ヵ月以内にARTを始めた場合に高率に見られる[10]。

IRISと診断された場合は抗結核薬の変更は必要ないが、症状が強い場合は抗炎症剤や短期の副腎皮質ステロイドの投与を行い、重症例では抗HIV薬の中止が必要になることがある。

IRISの予防としてステロイドを先行投与する方法が提唱された[11]。IRISのハイリスク患者（CD4数100/μL以下で、結核治療開始後30日以内にARTを開始する者）に対して、プレドニゾロン40mg/日を2週間、その後20mg/日を2週間投与する群とプラシーボ群で前向きに検討した。対象除外者はRFP耐性、神経系の結核、カポジ肉腫、HBs抗原陽性、結核の治療に反応の悪い者である。IRIS発症率はプラシーボ群47％、プレドニゾロン投与群33％（RR=0.70, 95％ CI, 0.51-0.96）とプレドニゾロン投与群で有意に低率であった。重篤な感染症やがんの増加は特別無かった。

表XI-1　抗HIV薬とリファマイシン系薬剤との併用

	抗HIV薬		リファブチン（RBT）との併用	リファンピシン（RFP）との併用
プロテアーゼ阻害剤（PI）	DRV+rtv		DHHSではRBT 150mg 1日1回、添付文書では併用注意（必要に応じてRBTの量を減量）	DHHSでは不可、添付文書では併用注意（併用はなるべく避ける）
	LPV/rtv		DHHSではRBT 150mg 1日1回、添付文書では併用注意（RBTの副作用が発現しやすくなるおそれがある）	DHHSでは不可、添付文書では併用注意（併用はなるべく避ける）
	DRV/cobi		DHHSでは不可、添付文書では併用注意（必要に応じて両者の量を調節）	不可
非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）	RPV	経口	RPV 50mg 1日1回	不可
		筋注	不可	不可
	DOR		DOR 100mg 1日2回	不可
インテグラーゼ阻害剤（INSTI）	RAL		RALおよびRBTの投与量調整する必要なし	RAL 800mg 1日2回, 添付文書では併用注意 RAL 1200mg(600mgx2) 1日1回はDHHSでは併用不可、添付文書では併用注意
	EVG/cobi		DHHSでは不可、これを含む合剤の添付文書では併用注意	不可
	DTG		DTGおよびRBTの投与量調整する必要なし	DTG 50mg 1日2回
	BIC		DHHSでは不可、BIC/TAF/FTCの添付文書では併用注意	不可
	CAB	経口	CABおよびRBTの投与量調整する必要なし	不可
		筋注	不可（RPV筋注は不可のため）	不可
侵入阻害剤（CCR5阻害剤）	MVC		強力なCYP3A4 阻害薬と併用しないときは、MVC 300mg 1日2回、併用時は, MVC 150mg 1日2回	強力なCYP3A4 阻害薬と併用しないときは、MVC 600mg 1日2回 併用時は他の抗HIV薬か抗結核薬を検討
核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）	TAF		DHHSではベネフィットがリスクを上回らなければ不可 TAF/FTCの添付文書では併用注意	DHHSではベネフィットがリスクを上回らなければ不可 TAF/FTCの添付文書では併用注意
カプシド阻害剤（CAI）	LEN		DHHSでは不可、添付文書では併用注意（推奨されない）	不可

（文献8、12より引用、一部改変）

4．HIV感染症合併結核の治療

感受性菌であれば、非HIV感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する。治療法としては、イソニアジド（INH）、RFP、ピラジナミド（PZA）、エタンブトール（EB）（あるいはストレプトマイシン）の4剤を2ヵ月間投与し、その後INH、RFPの2剤を4ヵ月継続して、全治療期間を6ヵ月とする、いわゆる標準短期療法でよいとされている[12]。しかし、6ヵ月治療では再発率が高く、治療期間を延長した方がよいという報告があり[13]、適切な治療期間については議論がある。臨床的に効果の遅い症例や3ヵ月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では治療期間を3ヵ月間延長すべきである[12]。

多剤耐性菌の場合は予後不良であり、感受性の残った薬剤とフルオロキノロン製剤などを用い、長期の治療が必要となる。しかし、多剤耐性結核に対するベダキリン、プレトマニド（本邦未承認薬）、リネゾリドの新治療法では、HIV陽性者と陰性者の間で、治癒率、重篤な副作用、死亡率に差がなかったという報告がある[14]。

5．ARTの開始時期

結核の診断がついたときに、すでに以前よりARTを行っている患者では、ARTがウイルス学的に有効であれば抗HIV薬はそのまま継続し、結核の治療を開始する。ただし、ARTの内容により、リファマイシン系薬との相互作用に注意する。ARTがウイルス学的に有効でなければ中止し、結核の治療を優先する。

結核の診断がついた時点でARTを行っていない症例については、結核の治療を優先する。結核の治療を失敗した場合、死に至る可能性があるためだけでなく、周囲への二次感染を引き起こし、多剤耐性結核菌の出現をもたらす可能性があるからである。

結核の治療開始後に新たにARTを開始する場合は、【3. HIV感染症合併結核の治療上の問題点】で示した3点についての配慮が必要であり、いつからARTを開始すべきか悩む症例が多い。

ART未治療の場合、CD4数が50/μL未満で結核性髄膜炎が疑われない場合は、結核治療開始後2週間以内にARTを開始すべきである（AI）[12]。CD4数の多いART未治療患者については、結核性髄膜炎が疑われない場合、結核治療開始後2〜8週間以内にARTを開始すべきである（AI）[12]。髄膜炎を合併している場合は、IRISを発症すると致命的になるので髄膜炎がコントロールされてから（結核治療開始後、少なくとも2週間以降で）ARTを開始するべきである[12]。

早期開始群では副作用によりARTの薬剤変更を行った例が有意に多かったという指摘もあり[15]、結核薬4剤、ART3剤、日和見感染症予防薬等の多剤を服薬せざるを得ない状況ではやはり副作用には注意が必要である。多剤耐性結核菌や耐性HIVの場合は、薬剤の選択がさらに複雑になり、慎重な判断が求められる。ARTの開始時期については上記基準を一律に当てはめることはせずに、症例ごとにベネフィットとリスクを検討すべきである。

6．潜在性結核感染症（Latent Tuberculosis Infection: LTBI）の治療

米国ではHIV感染者に対しては全例に結核感染診断検査を行ない、陽性の場合は活動性結核を合併しているかどうかを精査し、活動性結核がない場合はLTBIの治療としてINH 300mg/日＋RFP 600mg/日の3ヵ月間投与あるいはINH＋リファペンチン（本邦未承認薬）週1回の12週間投与を推奨している[12]（INHの6〜9ヵ月投与は代替療法の位置づけ）。LTBIの検査では、日本ではBCGの施行例が多く、HIV感染者におけるツベルクリン反応の評価は難しいので、インターフェロンγ遊離測定法（Interferon-Gamma Release Assay： IGRA）が普及している。現在、クオンティフェロン®-TBゴールドプラスとT-スポット®TBが使用されている。免疫機能が著しく低下した症例では陽性コントロールにも反応しなくなり判定不可例が出る可能性がある。CD4が200/μL未満の症例では、結核感染診断検査の感度が低下するので、ARTによりCD4が200/μL以上になってから、検査をすべきであるとされている[12]。

なお、日本ではHIV陽性者の初診時にルーチンとしてIGRAがどの程度行われているかについて、AIDS拠点病院にアンケート調査を行ったが、IGRAを行っている施設は回答のあった224施設中80施設（35.7%）と少なく、啓発が必要である[16]。

文献

1. 厚生労働省：2023年 結核登録者情報調査年報集計結果について https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000175095_00011.html.
2. 日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」（照屋班）「アンケート結果 日本におけるHIV感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の動向–2022年データ解析–（泉川公一）」2022年 http://after-art.umin.jp/enq_hiyorimi.html
3. del Amo J, Moreno S, Bucher HC, et al. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosisincidence among HIV-positive patients in high-income countries. Clin Infect Dis. 54:1364-72, 2012.
4. Gupta A, Wood R, Kaplan R, et al. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. PLoS One. 7:e34156. 2012.
5. Saito S, Mpofu P, Carter EJ, et al. Declining Tuberculosis Incidence among People Receiving HIV Care and Treatment Services in East Africa, 2007-2012. J Acquir Immune Defic Syndr. 71: e96-e106, 2016.
6. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. N Engl J Med. 373(9):808-22, 2015.
7. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med. 373(9):795-807, 2015.
8. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV（Update, September 12, 2024).
9. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med 158:157-61, 1998.

10. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. AIDS 21:335-41, 2007.
11. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. N Engl J Med. 379:1915-1925, 2018.
12. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV (Update, December 16, 2024).
13. Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al: Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med.175:1199-1206, 2007.
14. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. N Engl J Med. 2020; 382(10): 893-902. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130813/
15. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. N Engl J Med. 365: 1492-1501, 2011.
16. 日本医療研究開発機構感染症実用化研究事業（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）「難治性・多剤耐性結核に対する革新的治療法の開発とその提供体制に関する総合的研究」(露口班)「HIV陽性者の初診時におけるIGRA施行についての探索的研究（永井英明)」2022年.

XII HIV/HBV共感染者での抗HIV療法

要約

1. HIV感染者がHBVに共感染した場合、HBV感染症の病期進展は速やかとなり、肝硬変、肝癌への進展が早いことが判明している。このためHBV単独感染よりも早期のHBV治療が求められる。
2. HIV全症例においてHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体をチェックしB型肝炎の合併の有無・既往を確かめる必要がある（AIII）。また、HBc抗体のみが陽性の場合には、血中HBV DNA量を測定しoccult HBV感染の確認をしておく（BIII）。
3. HIV/HBV共感染の場合のARTレジメンはHIVとHBV双方に効果のある2剤を含めた組み合わせを原則とする（AI）。
4. HIV/HBV共感染患者もしくはHBV既往感染者に対して免疫抑制・化学療法もしくはHCV重複感染治療をおこなう際には、HBVの再活性化に十分注意する。
5. 現在使用される2剤療法（CAB＋RPV注、DTG/RPV、DTG/3TC）は、臨床試験においてHIV/HBV共感染例が除外されているため、開始前にB型肝炎の検査が必要である。HBV感染歴がある場合、HBVに活性のある2薬剤を含むレジメンから2剤療法に変更する際は、ALTを含む定期的な肝機能検査や必要に応じたHBV DNA検査を考慮することが重要である。

1．疫学

世界的には、HIV/HBVの共感染者はHIV感染者の10％に存在すると推定されている[1]小池らによる2007年の全国調査では、HIV感染者のHBV感染合併率は6.3％であり、そのうちMSMでは8.3％がHBVに共感染しているとされている[2]。水島らの報告では、非HIV感染MSMを対象とした研究で、テノホビルベースのPrEPを実施しない群において年間3.8％がHBVに感染した[3]。HBV感染の有病率は地域や対象となる集団により異なるが、本邦ではHBVワクチンの接種率は非常に低いため、遭遇する可能性が高いと考える必要がある。

2．HIV感染がHBV肝炎に与える影響

HIV感染は、HBV肝炎の病期に著しい影響を与えることが知られている。すなわちHIV/HBV共感染者では、前項に述べたようにB型慢性肝炎への移行率が高く、HBVは高ウイルス血症となりやすく、肝硬変、肝癌への進展率が高い[4,5]。HIV/HBV共感染者における肝臓関連疾患での死亡率は、HIV単独感染者の約8倍、HBV単独感染者の約19倍高いとの報告もある[6]。こうした背景を踏まえ米国DHHSの抗HIV療法ガイドラインにおいても、HIV/HBV共感染者に対しては、HBV、HIV双方に効果のある2剤を含む抗HIV療法を選択すべきであると推奨している[7-11]。

3．スクリーニング検査

HIV感染症が判明し、抗HIV療法を開始する際には、必ずHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体をチェックしB型肝炎の合併の有無・既往を確かめる必要がある（AIII）[7-9]。また、HBc抗体のみが陽性の場合には、血中HBV DNA量を測定しoccult HBV感染の可能性を否定しておくことが必要である（BIII）[7-10]。

4．抗HBV薬の種類

本邦で使用可能な抗HBV活性を有する核酸系抗ウイルス薬は表XII-1に示すようにラミブジン（LAM、3TC）、エンテカビル（ETV）、エムトリシタビン（FTC）、テノホビル（TDF、TAF）がある[12, 13]。抗HIV薬としても使用されている薬剤は3TC、FTC、TDF、TAFで、ETVも抗HIV作用を有する[7-9, 13]。共感染者に対し不用意に単剤による治療を行うと、HIV、HBV双方が薬剤耐性を獲得するおそれがあるため、両疾患の治療開始適応を見極めながら慎重な薬剤選択が必要となる[7-11]。

表XII-1　HBV治療に有用な核酸系抗ウイルス薬

Drugs	*Wild-type Hepatitis B Virus*	*YMDD Mutation*	*HIV治療での使用*
ラミブジン(LAM,3TC)	有効	無効	あり
エンテカビル(ETV)	有効(0.5mg)	有効(1mg)	なし
エムトリシタビン(FTC)	有効	無効	あり
テノホビル(TDF,TAF)	有効	有効	あり

すべてのHBV治療薬において、十分なHIV抑制作用を持つ抗HIV治療を併用しないで単独で、抗HBV治療をするとHIVに薬剤耐性を誘導するリスクがある[7, 8]。　Peters MG, *Top HIV Med.* 2007；15(5)；163-165[13] より一部改変

5．HIV/HBV共感染における治療薬の選択

HIVまたはHBV感染症に対する治療適応がある場合には2剤以上の抗HBV活性を有する多剤併用抗HIV療法を始めることとなる（表XII-2）[7-9]。テノホビル（TDFもしくはTAF）と、エムトリシタビン（FTC）もしくはラミブジン（3TC）の2剤を含むARTレジメンで治療することが推奨される（AI）[7, 8]。抗HBV作用薬が3TCもしくはFTCだけの治療は推奨されない（AII）[7, 8]。また、ARTレジメンを変更する際は抗HBV活性のある薬剤を継続するべきである（AII）[7, 8]。テノホビルはwild-typeのHBVやラミブジン耐性HBVに対しても有効である[7, 8]。TAFはTDFよりも腎・骨への悪影響が少ないといわれ、HIV/HBV共感染例のSwitch studyではTDFを含むレジメンからEVG/cobi/TAF/FTCに変更してもHBV抑制は維持・達成され推算糸球体濾過量（eGFR）や骨マーカーは改善した[14]。HIV/HBV共感染例で初回治療にTAF/FTC/BICとTDF+FTC+DTG の2群でHBV関連マーカーの経過をみたランダム化比較試験（ALLIANCE試験）では、96週の観察期間におけるHBe抗原のセロクリアランス率およびセロコンバージョン率はTAF 群で有意に高かったことが示されている[15]。

表XII-2　HIV/HBV共感染患者に対するHIV治療の考え方

	治療薬
推奨	●NRTIとしてTDF/FTC,TAF/FTCまたはTDF+3TCを使用（AI）。 ●HBVの薬剤耐性化を防ぐために、3TC, TDF, TAF, FTCを単一の抗HBV薬として使用しない。
代替	●「TDFまたはTAF」の使用が好ましくない場合は、ETVを抗HBV薬として使用し、同時に十分なHIV抑制作用を持つ抗HIV治療を併用する（AII）。 ●3TC耐性のHBVを有する(または疑われる)患者では、ETVを0.5mg/日から1.0mg/日へ増量する。

TDF：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、FTC：エムトリシタビン、TAF:テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
3TC：ラミブジン、ETV：エンテカビル　　Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV [7]を一部改変

6．HIV/HBV共感染におけるB型慢性肝炎治療時の問題点と対応

①HBV治療を兼ねたART開始による免疫再構築

HBV感染による肝障害の機序は主に細胞性免疫を介したものであるため、ART開始後に免疫再構築の結果として一過性のトランスアミナーゼ上昇がみられることがある。トランスアミナーゼが基準値の5～10倍を越える場合には、治療の中止も考慮するとされている。しかしこの一過性の肝障害は、HBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのセロコンバージョン期にあたっている場合もあり肝障害の鑑別診断（C型肝炎やアルコール、他の薬剤による肝障害）を行い、慎重な経過観察とともに治療を継続する方が望ましいと思われる（BIII）[7,8]。

②ARTレジメンとしてテノホビル（TDFまたはTAF）が使用できない場合

副作用やウイルス学的治療失敗の理由でテノホビルが使用できない場合には、テノホビルを含まないARTレジメンにエンテカビルを併用する（AII）[7-9]。この際、ラミブジン耐性HBVの場合にはエンテカビルは通常量の0.5 mg/dayではなく、倍量の1 mg/dayで投与し（CIII）、さらに3ヵ月ごとにHBV DNAを検査し、ブレイクスルーに注意する[7,8]。

③治療のゴールが不明確である

HBV治療の当初の目標は、血中HBV DNA量を検出感度未満に低下させること、次いでHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのセロコンバージョン、更にHBs抗原陽性からHBs抗原陰性へのセロクリアランスである。しかしながら最も強力な組み合わせの一つであるTDF+3TCを用いたARTを129週施行した研究においても、HBe抗原陽性例のセロクリアランス率は36％、HBs抗原陽性例のセロクリアランス率は4％にすぎず[16]、HBVは肝細胞核内に共有結合性閉環状DNA（Hepatitis B virus covalently closed circular DNA（HBV cccDNA））という形で遺伝子情報を残すため、現状では核酸アナログによる抗HBV療法は長期間を要し中途で終了することはできないと考えられる（AIII）[10,11]。治療のゴールとして肝関連合併症を防ぐことが挙げられるが、大規模コホート研究から、ART開始時のHBVウイルス血症の持続や血中HBV DNA量高値は、その後のHCC発症リスクの上昇に関連することが示されており、血中HBV DNA量の抑制がHCCリスクを低下（1年以上抑制することにより58％削減）させることが示されている[17]。テノホビルを含む治療を行ったHIV/HBV共感染例の研究では、PAGE-Bスコア（年齢，性別，血小板数により算出）が10未満の場合のHCC発症の陰性的中率は99.4％であり、PAGE-Bスコア高値の場合はHCC発症により注意する必要がある[18]。

④HIV/HBV共感染者で腎障害があるときの対応

クレアチニン・クリアランス（Ccr）が50mL/min以上であれば、TDF/FTCもしくはTAF/FTCの投与が可能であるが、Ccrが30から50mL/minまでの場合はTAF/FTCを選択することになる。Ccrが30mL/min未満の場合には腎障害調節量でのエンテカビルの使用を検討する（BIII）[7,8]。エンテカビルは、Ccrが30mL/min以上50mL/min未満では通常用量0.5mgを2日に1回、ラミブジン不応患者では1mgを2日に1回、Ccrが10mL/min以上30mL/min未満では通常用量0.5mgを3日に1回、ラミブジン不応患者では1mgを3日に1回、Ccrが10mL/min未満では通常用量0.5mgを7日に1回、ラミブジン不応患者では1mgを7日に1回、血液透析又は持続携行式腹膜透析（CAPD）患者に対しては通常用量0.5mgを7日に1回、ラミブジン不応患者では1mgを7日に1回（血液透析日は透析後に投与）の投与である（バラクルード®添付文書より）。Ccrが15～30mL/minまでの場合はTAF 25mgが腎障害調節量なしに使用可能であるが、DHHSのガイドラインではCcrが30mL/min未満での場合のガイダンスは確立されていないとされている[8]。Ccrが30mL/min未満では腎障害調節量でのTDF（血液透析の場合を含む）や3TC（透析の場合は含まない）も使用可能である。TDFは回復の見込みのない腎機能低下の場合にのみ使用し、腎機能を慎重にモニタリングする。いずれの場合も3TCを単独で投与してはならない。

7．HIV感染者におけるHBVワクチン、HAVワクチンの推奨

HIV感染者でHBs抗体が低値（< 10mIU/mL）の場合には、HBVワクチンの投与が推奨される（AII）[8]。

DHHSではHBs抗体陽性・HBc抗体陽性の場合にはワクチンの投与は必要ないが、HBs抗体陰性・HBc抗体陽性・HBV DNA陰性の場合には、ワクチンを1回接種して1〜2ヵ月後に検査し、HBs抗体>100mIU/mLであれば追加接種せず、HBs抗体< 100mIU/mLであれば、通常のシリーズを完遂することが薦められている（BII）[8]。

またHIV/HBV共感染者でHAV感染の既往が無い場合にはHAVワクチンの投与も強く推奨される（AIII）[7-9]。

8．HBV 再活性化

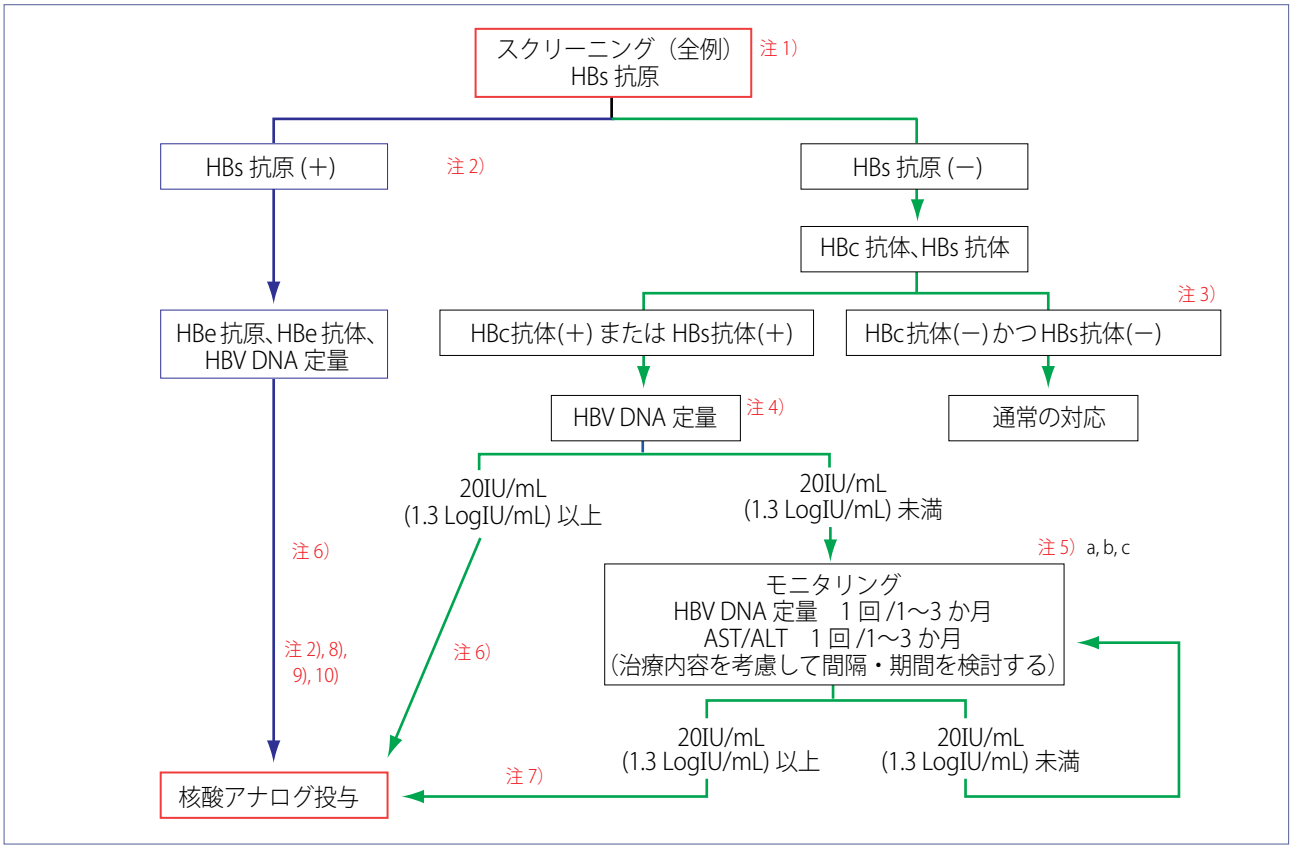
①免疫抑制・化学療法時

HIV/HBV共感染に限らずHBV感染患者において免疫抑制・化学療法などにより HBV が再増殖することがある。これはHBV 再活性化と称し、各肝臓疾患ガイドライン[10-12] において重要事項と位置付けられており、日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドライン[12]から引用して本章に掲載する。HBV再活性化はキャリアからの再活性化と既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性）からの再活性化に分類される。既往感染者からの再活性化による肝炎は、「de novo B 型肝炎」と称される。HBV 再活性化による肝炎は重症化しやすいだけでなく、肝炎の発症により原疾患の治療を困難にさせるため、発症そのものを阻止することが最も重要である。免疫抑制・化学療法を行う際には図XII-1にそった対策をとる必要がある。この対策は厚生労働省研究班による「免疫抑制・化学療法により発症するB 型肝炎対策ガイドライン（改訂版）」[19,20] に基づいている[12]。なお、DHHSガイドラインでは、免疫抑制・化学療法を開始する前にHBs抗原陽性であれば、TDF もしくは TAF と 3TC もしくは FTCをバックボーンにしたARTを開始しておくとしている[8]。また、HBc抗体単独陽性の場合には、エビデンスはないが同様に抗HBV作用のある2剤を含むARTを開始しておくことが賢明であるとしている（BIII）[8]。何らかの理由でTDFもしくはTAFが使用できない場合には、それらを含まないARTレジメンにエンテカビルを併用して開始しておくか、モニタリングでHBV DNAが検出されるなどの再活性化の兆候が見られた時点でエンテカビルを併用する[8]。適切な治療期間に関する研究は行われていないが、AASLD 2018 Hepatitis B Guidanceでは、免疫抑制療法中止後6ヵ月間、抗CD20抗体薬の場合は中止後12ヵ月間治療を継続するよう推奨している（BIII）[10]。日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドラインにはHBV再活性化について注意喚起のある薬剤が掲載されているが、新規薬剤に関する HBV 再活性化に関する情報は、医薬品医療機器総合機構による副作用等情報（https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/0001.html）などで確認していただきたい[12]。

②HCV治療時

HIV/HBV/HCV重複感染者において肝線維化の進行が加速しHCCのリスクが高くなるため[21-23]、両方の肝炎ウイルスの治療をすることが薦められる[7,8]。直接作用型抗ウイルス薬（DAAs）によるHCV治療中にHBVの再活性化がおきることがあるため[24-27]、抗HBV活性を含むARTレジメンで治療をしておく（AIII）[7,8]。

図XII-1　免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部において HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においても HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および 免疫 抑制療法においては、HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1)　免疫抑制・化学療法前に、HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs 抗原、HBc 抗体および HBs 抗体を測定し、HBs 抗原が陽性のキャリアか、HBs 抗原が陰性で HBs 抗体、HBc 抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs 抗原・HBc 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs 抗体単独 陽性（HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性）例においても、HBV 再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注 2)　HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべ ての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注 3)　初回化学療法開始時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注 4)　既往感染者の場合は、リアルタイム PCR 法により HBV DNA をスクリーニングする。

注 5)

a. リツキシマブ・オビヌツズマブ（± ステロイド）、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からの HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも 12 か月の間、HBV DNA を月 1 回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV 再活性化のリスクがある。HBV DNA 量のモニタリングは 1〜3 か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド 薬 、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV 再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後（中止を含む）少なくとも 6 か月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。なお、6 か月以降は 3 か月ごとの HBV DNA 量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度 HBs 抗原測定（感度 0.005 IU/mL）あるいは高感度 HB コア関連抗原測定（感度 2.1 log U/mL）で代用することは可能である。

注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前 、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注 7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA 量が 20 IU/ mL（1.3 LogIU/ mL ）以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する（20 IU/ mL 未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する）。また、高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて 1 IU/mL 未満陽性（低値陽性）あるいは高感度 HB コア関連抗原陽性の場合は、HBV DNA を追加測定して 20 IU/ mL 以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注 8) 核酸アナログは 薬剤耐性の少ない ETV 、TDF 、TAF の使用を推奨する。

注 9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終 了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
①スクリーニング時に HBs 抗原陽性だった症例では、B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性だった症例では、(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 か月間は投与を継続すること。(2) この継続期間中に ALT(GPT) が正常化していること（ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く）。(3) この継続期間中に HBV DNA が持続陰性化していること。(4)HBs 抗原および HB コア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも 12 か月間は、HBV DNA モニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV DNA 量が 20 IU/ mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

日本肝臓学会 B 型肝炎治療ガイドライン[12] より引用

9．2剤療法レジメンに変更する際のHBVスクリーニング

現在使用される2剤療法である持効性注射剤CAB＋RPV、DTG/RPV、DTG/3TCなどのレジメンは臨床試験においてHIV/HBV共感染例は除外されており、これらの薬剤の開始前にはB型肝炎のスクリーニング検査を確認しておく必要がある。HIV/HBV共感染例であればHBVに活性のある2薬剤を含めるべきである（AII）。HBV感染歴のある症例で、HBVに活性のある2薬剤を含むレジメンから上述の2剤療法に変更した際は、ALTを含む定期的な肝機能検査を行い、必要に応じHBV DNA検査も考慮する[7]。

文献

1. Soriano V, Puoati M, Peters M, et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. AIDS 22:1399-1410, 2008.
2. Koike K, Kikuchi Y, Kato M, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. Hepatol Res 38:310-314, 2008.
3. Mizushima D, Takano M, Aoki T, et al. Effect of tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis against HBV infection in men who have sex with men. Hepatology. 77:2084-2092, 2023.
4. Puoti M, Torti C, Bruno R. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. J Hepatol 44:65-70, 2006.
5. Puoti M, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. AIDS 18:2285-2293, 2004.
6. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liverrelated mortality in the multicenter cohort Study (MACS), Lancet 360: 1921-26, 2002.
7. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV (米国DHHS, Sep 12, 2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new
8. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV, (米国DHHS, Dec. 16, 2024) https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new
9. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 12.1-November 2024. https://eacs.sanfordguide.com
10. Terrault NA, Lok ASF, Mcmahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance, Hepatiology 67: 1560-1599, 2018.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 67:370-398, 2017.
12. 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会：B型肝炎治療ガイドライン（第4版）2022年6月
13. Peters MG. Diagnosis and management of hepatitis B virus and HIV coinfection, Top HIV Med. 15:163-166, 2007.
14. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, et al. Brief report: efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1/hepatitis B-coinfected adults. J Acquir Immune Defic Syndr. 73: 294-298, 2016.
15. Avihingsanon A, Lu H, Leong CL, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 and hepatitis B coinfection (ALLIANCE): a double-blind, multicentre, randomised controlled, phase 3 non-inferiority trial. Lancet HIV. 10: e640-e652, 2023.
16. Schmutz G, Nelson M, Lutz T, et al. Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection, AIDS 20:1951-1954, 2006.
17. Kim HN, Newcomb CW, Carbonari DM, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma with Hepatitis B Viremia among HIV/Hepatitis B Virus-Coinfected Persons in North America. Hepatology. 74: 1190–1202, 2021.
18. Surial B, Mena AR, Roumet M, et al. External validation of the PAGE-B score for HCC risk prediction in people living with HIV/HBV coinfection. J Hepatol. 78: 947-957, 2023.
19. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策－厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告－. 肝臓 50: 38-42, 2009.
20. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン（改訂版）：厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班. 2011.
21. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. J Acquir Immune Defic Syndr. 24:211-217, 2000.
22. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. AIDS 18:2039-2045, 2004.
23. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. Int J Cancer 75:347-354, 1998.
24. Collins JM, Raphael KL, Terry C, et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus with Sofosbuvir and Simeprevir. Clin Infect Dis. 61:1304-6, 2015.
25. Takayama H, Sato T, Ikeda F, et al. Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection. Hepatol Res. 46:489-91, 2015.
26. De Monte A, Courjon J, Anty R, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. J Clin Virol. 78:27-30, 2016.
27. Ende AR, Kim NH, Yeh MM, et al. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. J Med Case Rep. 164:28;9, 2015.

XIII HIV/HCV共感染者での抗HIV療法

要約

HCV単独感染症の治療は “DAA併用療法”が標準療法として定着した。HIV合併例に関してもHCV単独感染例同様高い治療効果が得られることが明らかにされている。HCV排除後の長期予後、再感染の予防が重要になっている。

1．疫学

HIV感染症は非経口的に感染する。中でも性交渉による感染が多い。これに対してHCVは性交渉での感染は起こりにくい。従ってこの二つの合併が起こるのはHIV、HCVに汚染された血液製剤（輸血を含む）を使用した場合が多い。他に、静注薬物使用者、MSM（men who have sex with men）においても重複感染を起こしうる[1]。特に静注薬物を使用するMSMでは使用歴のないMSMに比べてHCVの感染率が高い[2]。MSMでのHCV感染はHIV陽性者に多いことが知られているが、HIV陽性者では直腸粘膜のランゲハンス細胞がHCVに感染し、次いで肝臓への感染を起こす可能性が報告されている[3]。

HIV陰性MSMを対象としたコホート研究がヨーロッパで行われ、対象350人中14人（100人年あたり2.3人）がHCVに感染しているという高い値が示された[4]。この研究の対象はPrEP（pre exposure prophylaxis; 曝露前予防）を受けている人であり、コンドームなしの性交渉が高い感染率につながっていると考えられる。HIV陽性・陰性両方を含むHCV感染MSMを対象にした別のコホート研究によれば、Chemsex、粘膜損傷を伴う性行為によりHIV陽性者から陰性者への伝播が起きることが示唆されている[5]。これはHIV/HCV共感染者を対象に行われたMolecular Network解析が示した、“多数のパートナーを有するMSM・静注薬物使用者”がHCV感染の起点となっていること[6]、MSMにおけるHCV感染は、ハイリスクの性交渉が大きな要因と考えられること[7]とも合致する成績である。血清HCV RNAが10^5 IU/mL以上の重複感染者の85％で精液中のHCV RNAが陽性で性交渉後の腸液中HCV RNAが陽性である[8]。日本においてもMSMにおけるC型肝炎が問題になっているが[9]、多数のパートナーを持つ重複感染者が起点となっている可能性が報告された[10]。2020年の報告によればHPTN-078試験にリクルートされたMSMのうち、HIV感染者の20％、非感染者の17％がHCV抗体陽性であり、HCVの感染率に関しては今後も注意が必要である[11]。

2006年に厚生労働省の研究班が行った全国調査によれば4877人のHIV感染者のうち930名（19.2％）がHCV抗体陽性でそのうち780名（83.9％）がHCV RNA陽性であった。血液製剤による感染者でのHCV抗体陽性率は96.9％、MSMでのHCV抗体陽性率は4.2％、静注薬物使用者では45％であった[12]。これはいずれも一般人口におけるHCV感染率（1％弱と推定される）に比べて高率である[13]。血液凝固異常の患者におけるHIV感染症の合併の実態に関しては別の研究班でもまとめられており、HIV感染例の98％がHCVに合併感染していると報告されている[14]。

本邦からも重複感染症の疫学に関するコホート研究、データベース研究が発表された。HIV感染者におけるHCV感染率は2010年時点で4％であった[15]。HCVの感染はHIVに遅れて発見されることが多く、他の性感染症の罹患、静注薬物使用、東京に住んでいることなどが危険因子であった[16]。

C型肝炎はウイルス表面のエンベロープ領域が多様性に富むため、急性肝炎の治癒後に中和抗体ができてもウイルスの再感染を防げないことが多い。欧米では静注薬物使用者やMSMにおける再感染が問題となっている[17-20]。DAA併用療法後の再感染も最近の話題であり、sofosbuvirを含んだDAA併用療法を受けた3004人中7人が再感染、5人が再燃したと報告された[21]。

2．自然経過

（1）急性肝炎

C型肝炎ウイルスに感染した場合、20～40％（平均25％）は自然治癒するが、残りは慢性肝炎となる[22]。HIV感染症にC型急性肝炎を合併した場合のHCV排除率は4～26％と報告による差が大きいが、HIV非合併例に比べて低率である[23-25]。細胞性免疫不全がその大きな原因と考えられている[26]。急性肝炎後のHCV排除にはNK細胞のIFN-γ産生能が影響を及ぼすことが報告されている[27]。

（2）慢性肝炎

慢性HCV感染者の臨床経過は個人差が大きいが、16％が活動期を経て平均20年で肝硬変を発症し、その多くが肝癌を合併するとされている[28]。一方少ないながら自然経過でHCVを排除できる症例もある。こういう症例はIL28B（IFN-λ3：肝細胞におけるInterferon Stimulated Geneの転写に大きな影響を及ぼす）のプロモーター領域にあるSNPが野生型であり、IL28Bの産生量が多い[29]。ARTの導入例でも同様の報告がある[30]。

我が国のHIV感染例の死因は、日和見感染症から非AIDS関連疾患、特にC型慢性肝炎とその合併症へと変化してきた。本邦の血友病患者のサーベイランス結果によれば、1997年以前の肝疾患による死亡率は14％であるが、1997年以降では肝疾患による死亡率は29％に増えていることが報告されている。また、2006年の調査ではHIVとHCVが共感染した血液凝固異常患者の死因はその9割以上（120/129）が肝硬変、肝細胞癌であることが確認されている[14]。

現在血液凝固異常患者の死因としては非AIDS指標悪性腫瘍、心血管疾患、自殺などが問題になってきているものの、現在も年間数名が肝硬変・肝細胞癌で亡くなっている。

3．HIV/HCV共感染症と肝細胞の脂肪化

C型肝炎の特徴に肝細胞の脂肪化（steatosis）が挙げられる。Genotype 3の場合に多く認められるが、本邦に多いGenotype 1bを含めた他のGenotypeでも脂肪化は認められる。脂肪化のメカニズムとしてHCVコア蛋白によるミトコンドリア電子伝達系の障害と引き続いて起こる脂肪酸のβ酸化の障害が重要な役割を果たしているとされている[31]。HCV単独感染の場合、脂肪化の存在は肝線維化の進展、発癌と密接な関係があることが知られているが、重複感染症の場合も脂肪化の存在は進展した線維化と密接な関連があることがわかってきた[32,33]。CD4数が少ない場合、HCV特異的CD8陽性リンパ球の割合が少なく、ウイルス増殖を抑制できない[34]ために、肝組織中でのウイルス量が多く、肝細胞の脂肪化や炎症を経て線維化が進展することが一つの理由だと考えられる。また、HIVの感染そのものも肝細胞の脂肪化を促進することが報告された[35]。

HIV/HCV共感染者における肝脂肪化のリスク因子としては飲酒、肥満があげられる。また、d4T（販売中止）のようにミトコンドリア機能を阻害する薬剤により、肝脂肪化が進展する危険性がある。その一方、ARTによりCD4数が十分増えた症例では脂肪化が軽減することが示されており、注目される[36]。

4．HIV感染症がHCV感染症の自然経過に及ぼす影響

慢性HCV感染患者は単独感染の場合に比べて重複感染の方が線維化の進行が速いことが知られている。Benhamouらによれば、HIVの重複感染があると約1.5倍の速度で線維化が進展するとしている[37]。また、平均2.9年間隔で2度の肝生検を行ったSulkowskiらによれば、24％に明らかな線維化の進展が観察されたという[38]。線維化進展の危険因子としてはアルコール摂取、年齢、CD4数が200/μL未満[39]、ビタミン25（OH）D3の血清濃度が報告されている[40]。線維化亢進のメカニズム

は複雑であるが、HIVがHCVの複製を亢進させ、この際にTGF-βの活性化を伴うこと[41]、HIVが肝臓の星細胞に感染してコラーゲンなどの合成を亢進させること[42]、腸管のCD4陽性T細胞の枯渇により吸収されやすくなったLipopolysaccharide（LPS）が肝臓のKupffer細胞からのTGF-β等の分泌を亢進させること[43]などが明らかにされている。末梢血のCD163がHIVの共感染があると活性化され、肝線維化進展に関与することも報告された[44]。また、血漿中のfibroblast growth factor 2（FGF-basic）、sCD14も重複感染例における肝線維化と関連している可能性があることが報告された[45]。線維化の進展予測の方法として7つのmiRNAが有用であることも最近報告された[46]。

また、共感染例では、HCV単独感染に比べHCV RNA量が、平均して0.5～1 log高いことも知られている[36]。ただし、共感染例におけるC型慢性肝炎の進行が速いことと、HCV RNA量が多いことの間に関連性が存在するかどうかは明らかではない。

5．HIV感染症が肝発癌に及ぼす影響

HCV感染症で最も大きい問題は肝細胞癌の合併である。米国とカナダの大規模HIVコホートの解析結果によれば肝細胞癌はHIV単独感染者やHIV/HBV共感染者よりもHIV/HCV共感染者に多く、MSMよりも静注薬物使用者に多いこと、その中では血中HIV RNA量が多くCD4数が少ない人がよりハイリスクであることが報告されている[47]。肝細胞癌に関しても共感染例は単独感染例に比べて感染から発癌までの時間が短く、より若年齢で発症することが確認されている[48]。肝硬変合併例では、インスリン抵抗性を有する場合に発癌リスクが高い[49]。

6．HCV感染症がHIV感染症の自然経過に及ぼす影響

HCV感染がHIV感染症の進行を速めるとする報告が認められるのに対して[50-53]、HCV感染はHIV感染症の進行に対して影響を与えないとする報告も同様に認められる[54-57]。HCV感染症のHIV感染症に対する影響については、はっきり結論は出ていないといえるが、少なくとも大きな影響はなさそうである。

HIV単独感染者とHIV/HCV共感染者とで合併症を比較した研究結果が報告された[58]。HCVが感染することにより肝疾患によるイベント・死亡率が高まることは当然であるが、腎疾患によるイベントや骨粗鬆症の危険性も増す。またIFN療法によるHCV排除が不成功の場合、糖尿病の合併率が高くなる。また、AIDS指標疾患以外の悪性腫瘍や感染症の合併率[59]、死亡率[60]が高いという報告もある。さらにHCVの共感染は動脈硬化の増加[61]、骨密度の減少[62]とも関連がある。

7．HIV/HCV共感染症における肝線維化の評価

肝線維化の評価には肝生検が必要だが、侵襲的な検査であり、血液凝固異常の合併例や進展した肝疾患を有する例では合併症の可能性が高い。このため、非侵襲的な検査による肝線維化の評価が試みられてきた。APRI（aspartate transaminase to platelets ratio index）は肝硬変を除外するのには有用だが、肝硬変の診断には不十分である[63]。これを改善したのがFIB-4（年齢×AST値/血小板数×ALT値1/2）である。

画像で肝線維化の評価を行う方法として広く行われているのがTransient Elastography（商品名Fibroscan）と呼ばれる超音波検査である。線維化のある組織では超音波の伝導速度が速いことを利用して行う検査であり、C型慢性肝炎では肝組織の線維化を反映するとされ、特に進展した肝線維化の診断には有用である。Transient ElastographyはHIV/HCV共感染症においても有用な検査と考えられる。

現在Transient Elastgraphyと並び肝硬度診断で大きな役割を果たすようになっているのがMRIを用いた肝硬度測定である。Magnetic Resonance Elastography（MRE）と呼ばれる検査は高感度で

肝線維化の診断が可能であり[64]、同時に脂肪化の診断も可能である。HIV/HCV共感染者においてもその有用性が報告されている[65]。

8．ALT値が正常の場合の考え方

HCV単独感染のALT正常例においては、ほとんどの症例の肝組織において肝炎が認められ、血小板数が15万未満の症例では進展した肝線維化が認められることがある[66]。HIV/HCVの共感染例でもその7～9％はALT正常であるが[67,68]、そのほぼすべての症例に肝線維化があり、3割の症例に中程度以上の線維化、5％の症例では肝硬変を合併していた。HIV感染症は年齢とともに進展した肝線維化の独立した危険因子であった。

9．ARTのHCV感染症に対する影響

ARTが慢性肝炎の自然経過に及ぼす影響は、HIV/HCV共感染患者の予後を考える上で重要な問題である。ART導入前後の肝組織標本の検討結果が最近報告された。これによるとART開始後にNKおよびNKT細胞が増え、それに伴って肝内HCV量が減少する[69]。

ARTの肝線維化に及ぼす影響に関して以前は弱い肝線維化抑制効果しかないとする報告が多かったが[28,70]、ARTによってHIV RNA量とCD4数が十分にコントロールされている場合、肝線維化の進展はHIV非合併例と同様であるという報告が複数あり[71-76]、ARTが肝線維化の進展を遅らせることは間違いなさそうである。最終的にEnd-Stage-Liver-Disease（ESLD）への進行を止めることはできない[77]という報告と、ARTを継続することにより、肝疾患による死亡を減らすことができる[78]という報告が混在する。

一方、HCV共感染例であっても、ARTの継続期間が生命予後と関連のあること[79,80]も報告されており、HIV/HCV共感染症においてもARTが優先することに間違いはない。Mehtaらの報告によれば、HIV/HCV共感染症においては、50歳以上・女性・アルコール多飲歴・ALTが正常上限の2.5倍以上を持続すること・肝組織の壊死炎症及び脂肪化が強いことがF3以上の線維化の独立した危険因子として挙げられており、ARTは少なくとも悪化因子ではないとしている[81]。

10．ARTと薬剤性肝障害

HIV/HCV共感染例では、ART施行時に薬剤性肝障害の頻度が高い。PIと旧来のNNRTI（NVP（販売中止予定）、EFV（販売中止）など）はトランスアミナーゼ上昇をきたす確率が高い。

肝障害発生率は、HIV/HCV共感染例では54％であったのに対して、HIV感染のみの例では39％であった[82]。一般にはrtvを含む処方で肝障害が多いが、共感染例ではrtv以外のPIを含むARTで重症肝障害が多いという矛盾したデータも出ている（共感染例では9.4％であったのに対して、HIV感染のみの例では2.7％であった）。NNRTIは一般に肝障害が比較的少ないが、NVPで最大20％の共感染例でALT上昇（5～10倍）の報告があり[83]、HCVあるいはHBVの共感染例やPIの同時使用で頻度が多いとされている[84]。INSTI、DORなどの新しいNNRTIが処方されるようになり薬剤性肝障害の頻度は減少してきている。使用するNRTIにより繊維化進展速度が異なるとの報告もある[85]。

ART施行後肝障害が出現・軽度増悪した場合でも、ARTを必ずしも中断する必要はない。肝障害はART継続下でも軽快する場合も多いとされているからである[86]。しかしながら、ART施行後の肝障害は肝線維化の進展した症例ほど高頻度に出現するため[87]、特に肝硬変の症例に対してARTを行う際には肝機能のモニタリングを頻繁に行い、肝障害の出現・増悪時にはARTの中断・薬剤の変更を行う必要がある。ALTが正常上限の5～10倍を示した場合は、被疑薬を中止する。ただし、投与中止前に肝機能検査値上昇の原因を探る必要がある。後述の免疫再構築症候群の場合は、薬剤を中止せずに投与を続けることが望ましいからである。

11．HIV/HCV共感染症の抗HCV療法にあたっての原則

HIV/HCV共感染症の抗HCV療法にあたっては以下のことに注意する必要がある。

（1） 共感染症における抗HCV療法の原則はHCV単独感染症と同じである。

（2） CD4数が低い場合はHCVに対する免疫応答が不良であり、HCVに対するIFNを用いた抗ウイルス療法の効果も低い[88]。従ってCD4数が200/μL未満の場合は抗HCV療法に先立ってARTの導入を行うことが現在DHHSから出されているガイドラインにおいても推奨されている。DAA併用療法とARTのどちらを先に行うべきかに関してははっきりした指針はないが、DAAの投与によりPBMCのHIV DNAが増加する症例がある[89,90]こと、DAA併用療法の効果は線維化進展例でも良好であることを考えると、肝線維化進展例以外ではARTの導入を先に行うことが理にかなっていると思われる。

（3） 抗HCV療法によってHCVを排除できない症例も少数ではあるが存在する。こうした症例に関しても、ARTの導入を積極的に行うべきである。ARTを導入してもHCV RNA量をコントロールできるわけではないが、CD4数がきちんとコントロールされれば、肝線維化は抑えられるとする報告が多い。

（4） C型急性肝炎の症例は健康保険でDAA併用療法が認可されていないこと、慢性肝炎進展後でもDAA併用療法の効果が極めて高いことを考慮して、慢性化の確認後（急性肝炎発症6ヵ月以降）にDAAを導入することを原則とする。ただしプロトロンビン時間の延長など重症化が危惧される場合は肝臓専門医に相談の上、DAA併用療法を考慮する。

12．HIV/HCV共感染症の抗HCV療法　DAA併用療法

HCV感染症の治療にIFNが使われることは現在基本的にはない。IFN治療に関することは2019年までのガイドラインを参照して頂きたい。また、経口薬のみを用いた治療についても現在行われない治療に関する記載は簡略化した。

（1）Genotype 1,2の治療

本邦でも2014年9月にIFNを使わないDAAのみによる治療（asunaprevir + daclatasvir）が認可された。現在は治療期間が長いこと、薬剤耐性の問題から本邦では行われることはない。

2015年5月にはGenotype 2の症例に対するsofosbuvir（NS5B阻害薬）とribavirin併用療法が保険認可されたが、現在Genotype 2に対する第一選択は後述する“glecaprevir/pibrentasvir併用療法”、“ledipasvir+sofosbuvir 併用療法”、もしくは“velpatasvir+sofosbuvir 併用療法”である。

Genotype 1の場合はNS5A阻害薬であるledipasvirとsofosbuvirの12週間併用療法が国内でも臨床試験として行われており、100％に近いウイルス排除率が得られている[91]。同様の高い奏功率が海外でも報告されており[92-94]、“ledipasvir+sofosbuvir 12週併用療法”、もしくは“velpatasvir+sofosbuvir併用療法”が世界的に標準療法となっている。

HCV/HIV共感染例においても95％以上の高いウイルス排除率が報告されている[95,96]。国内からもHCV/HIV共感染者に対する臨床成績が報告され、高い著効率が得られている[97,98]。

第二世代プロテアーゼ阻害薬であるgrazoprevirと第二世代NS5A阻害薬であるelbasvirの併用療法も2016年から可能になった。しかしながら後述するpangenotypic DAAに置き換わられ、現在grazoprevir、elbasvir併用療法は行われていない。

NS5A阻害薬であるledipasvirに代わりつつあるのがvelpatasvirである。Genotype 1, 2, 4, 5, 6で有効性と安全性を示したのが“ASTRAL-1”である[99]。もともと薬剤耐性を有する難治例（リバビリン併用）、非代償性肝硬変に対する薬として開発された。治療期間は12週間（前治療失敗例では24週間）であるものの、本邦の臨床試験でも優れた効果・安全性が証明され[100,101]、引き続いて慢

性肝炎に対する適応が認可された。HIV合併例に対しても“ASTRAL-5”が行われ、優れた効果と安全性が証明された[102]。

(2) Genotype 3の治療

HCVの中で抗ウイルス療法無効が多いのがGenotype 3である[103]。ヨーロッパや南アジアで高頻度に見られる。日本では輸入血液製剤の使用歴のある血液凝固異常の患者を中心に2000～3000人程度の患者がいると推定される。

Genotype 3 HCVの症例は高率に脂肪肝を伴い[104, 105]、線維化の進展も速い[106, 107]ため肝細胞癌のリスクも高い[108, 109]。

Genotype 3 HCVに対する第一選択薬の一つは後述する“glecaprevir/pibrentasvir 12週間併用療法”になっている。Genotype 1に対する標準療法である“sofosbuvir + ledipasvir 12週間併用療法”のGenotype 3に対する成績も最近公表されたが[110]、初回投与例でのSVR12は64％であった。Genotype 3に対してはsofosbuvir + daclatasvir（ledipasvir同様NS5A阻害薬）による治療が行われ、こちらは初回投与例で90％、再治療例で86％と高いSVR12が得られている。しかしながら肝硬変例に対するSVR12は60％台である[111]。本邦では血液凝固因子製剤によるHIV/HCV共感染例を対象としたsofosbuvir + daclatasvirによる医師主導臨床試験が行われ、高い効果が示された[112]。

上述した“velpatasvir+sofosbuvir 併用療法”はGenotype 3に対しても効果と安全性が証明された[113]。また、HIV感染例に対する有効性・安全性は"ASTRAL-5"で証明されている。

(3) pangenotypic DAA

2017年秋にすべてのHCV genotypeに効果のある“pangenotypic”なレジメンとして第二世代のプロテアーゼ阻害薬であるglecaprevirと第二世代のNS5A阻害薬pibrentasvirとの合剤が発売された。glecaprevir がプロテアーゼ阻害薬であるため、PIを中心としたいくつかの抗HIV薬との併用には注意が必要だが、効果が高く安全な薬である。すべてのGenotypeに高い有効性が示されており[114-117]、HIV共感染例にも安全で有効であることが報告されている[118]。また、これらのDAA併用療法でウイルスが排除できなかった場合[100]、非代償性肝硬変の場合は同じく“pangenotypic”なレジメンであるsofosbuvir/velpatasvirによる治療も可能である[101]。ただしこの治療を前治療不成功例に対して行う際には薬剤耐性の評価を始め肝臓専門医への相談が強く勧められる。また、非代償性肝硬変の症例に対してもsofosvuvir/velpatasvirによる12週間の治療を行う際には治療中の食道静脈瘤破裂、感染症の併発、治療後の発癌など細心の注意を払う必要があり、十分に経験のある肝臓専門医に相談の上行うことが強く勧められる。なお、2022年には前述の通りsofosbuvir/velpatasvir治療が慢性肝炎期から可能になった。12週間の治療を基本とし、前治療歴のある場合は24週間投与が基本的なレジメンである。HIV重複感染者に対する有効性・安全性も確立されている[102]。

いずれにしても以上の成績からはDAA併用療法はHIV感染の有無によってSVRに差がないことを示しており、それを支持する成績も出てきている[119]。また、長期予後も良好であることが示された[120]。

このような状況でDAAによる抗HCV治療を行う際の最も重要な注意点は、併用薬剤とDAAとの薬物相互作用である。いずれのDAAも多くの併用禁忌薬、併用注意薬を有しており、多くの抗HIV薬がその中に含まれている。

HIV共感染例では、使用されている抗HIV薬との薬物相互作用を確認し、場合によって抗HIV薬を変更したうえで、HCV治療を行う必要がある。また各治療法によりその特徴が異なるため各薬剤の特色を把握したうえで治療薬を選択する必要がある。

なお、sofosbuvirは腎代謝であるため、高度腎機能障害（eGFR<30ml/min/1.73m^2）や透析患者では禁忌となっている。抗HIV薬のなかではテノホビルの血中濃度が上昇する場合があるため併用注意となっている。

現時点でのHIV/HCV共感染症に関する治療は①glecaprevir/pibrentasvir（8～12週）、②sofosbuvir/velpatasvir（12週　前治療不応例、肝硬変例では24週）のいずれかが用いられる、Genotype 1, 2ではsofosbuvir/ledipasvir 12週も可能である。

13．免疫再構築症候群

免疫再構築症候群とは、ART開始後から16週程度までにみられる炎症を主体とした病態である。CD4数の増加に伴うことが多く、免疫応答の改善に関連していると考えられる。肝炎の増悪症状を伴うことがあり、ウイルス肝炎の合併例に関しては診断に迷う場合があるが、C型肝炎の場合ウイルス肝炎の急性増悪とは考えにくい。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。

14．DAA投与中のHBV再活性化

HBs抗原陽性例ではDAA投与中にHBVの再活性化が見られることが知られている[121, 122]。従ってHBs抗原陽性例にDAAを投与する場合、抗HBV作用のある薬を2剤含むレジメンでARTを導入しておくことが望ましい。

15．DAAによるHCV排除後のフォローアップ

DAAによってHCVの排除が得られると炎症および線維化の改善が期待される。進展した線維化を有するHIV/HCV共感染例においても線維化が改善することが報告されている[123, 124]。

HCV排除例が増える今後特に問題となるのはSVR後の発癌である。HCV単独感染では肝線維化進展例、高齢者など発癌リスクの高い症例ではインターフェロンによるウイルス排除後にも発癌のリスクは残存することがわかっており[125-129]、ウイルス排除後も定期的にフォローアップを行う必要がある。インターフェロン治療後のフォローアップ期間については、未だ一定の見解はないが、症例毎の発癌リスク要因に応じて、SVR後5～10年間は肝癌のスクリーニングを行うべきと考えられる。

さらに、DAAによるHCVの排除後にIFNと同程度の発癌抑制が得られるかどうかに関しては賛否両論がある[130]。現在のところDAAによるHCVの排除後の予後は肝線維化進展例においても改善されるという報告[131]、HCV単独感染例と変わりないという報告[132] が出されているが発がん例はゼロではない。従って、DAAによるHCV排除後は、注意深い肝発癌スクリーニングが必要である。ことに、高発癌リスクである高齢かつ線維化進展例においては厳重にフォローアップを行うことが推奨される[133]。HIVとの共感染例でもDAA併用療法後早期に発癌する症例があり、今後注意が必要である[134]。現在のところDAAによるHCV排除後の肝がんスクリーニングに関するレコメンデーションは出されていないが、治療前に行っていたスクリーニング（肝線維化進展例では4～6ヵ月毎の血液腫瘍マーカー検査＋腹部超音波検査、肝線維化非進展例では年1回の血液腫瘍マーカー検査＋腹部超音波検査）が行われることが多い。いずれにしてもHCV排除後の生活管理が重要であり、代謝異常の是正・コーヒーの摂取などによる酸化ストレスの軽減、禁煙などが肝臓病死を防ぐ上で重要である[135]。

HIV/HCV共感染例でHCVの排除された後でも発癌リスクが残ることも報告されるようになってきた。ヨーロッパからはDAAによるHCV排除後に平均55ヵ月の経過観察期間で中央値22.5ヵ月の時点で肝細胞癌の発生を約10％の患者で認めたと報告され、長期経過観察の必要性が提起されている。肝細胞癌の既往、Child-Pughスコア高値、HCV Genotype 3などが予測因子であるとされている[136]。脂肪肝の合併もリスクとなること[137]、生活習慣の改善（減量・節酒・節煙）が大切であること[138] など単独感染例同様の注意点が現在のところ挙げられている。また、HCVの排除後にはコレステロール、特にLDLコレステロールの上昇が見られることにも注意が必要である[139]。

16．DAAによるHCV排除の肝臓以外への影響

DAAによるHCV排除は炎症マーカー改善[140]、さらには骨密度の改善[62]、血管の炎症の改善[141]などHCVの肝外徴候にも効果が認められる。ただし排除後も炎症は残存する[142]。HCVの排除が容易に行えることで感染のハイリスク行為を行いやすいことも指摘されている。また、HCVが容易に排除可能になったことで生命予後を規定する因子がHCVから他部位の癌など肝臓以外に変化してきており、HCV単独感染者と同じ方向に変化してきている[143]。HIV/HCV共感染者に対してDAA治療を行った後に活性化CD4細胞は減少するが[144]、DAA治療を行った後もメモリーT細胞の活性化、それによるサイトカイン応答の低下などの免疫老化は持続する[145] ため、肝臓以外の発癌リスクも高い[146]。HIV/HCV共感染者に多いのは腎臓、肺、および炎症関連の癌であると報告されている[147]。これらの癌への罹患リスクはHCV排除後も高いままである[148]。

文献

1. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV coinfection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 16(7): 797-808. 2106.
2. Ikeuchi K, Saito M, Adachi E, et al. Injection drug use and sexually transmitted infections among men who have sex with men: A retrospective cohort study at an HIV/AIDS referral hospital in Tokyo, 2013-2022 Epidemiol Infect. 2023 Nov 15:151:e195.
3. Nijmeijer BM, Sarrami-Forooshani R, Steba GS, et al. HIV-1 exposure and immune activation enhance sexualtransmission of Hepatitis C virus by primary Langerhans cells J Int AIDS Soc 22:e25268, 2019.
4. Hoornenborg E, Coyer L, Boyd A,et al. High incidence of HCV in HIV-negative men who have sex with men using pre-exposure prophylaxis. J Hepatol 2019. Epub. https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30719-6/fulltext
5. Ramière C, Charre C, Miailhes P, et al. Patterns of hepatitis C virus transmission in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-negative men who have sex with men. C Infect Dis 69; 2127-35, 2019.
6. Bartlett SR, Wertheim JO, Bull RA, et al. A molecular transmission network of recent hepatitis C infection in people with and without HIV: Implications for targeted treatment strategies. J Viral Hepat. 24:404-11. 2017.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among HIV-Infected Men Who Have Sex with Men - New York City, 2005-2010. Morb Mortal Wkly Rep. 60:945-50. 2011.
8. Foster AL, Gaisa MM, Hijdra RM, et al. Shedding of hepatitis C virus into the rectum of HIV-infected men who have sex with men. Clin Infect Dis. 64:284-88. 2016.
9. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, et al. Incidence and risk factors for incident hepatitis C infection among men who have sex with men with HIV-1 infection in a large urban HIV clinic in Tokyo. J Acquir Immune Defic Syndr. 65(2):213-7. 2014.
10. Nguyen T, Delaugerre C, Valantin MA, et al. Shared HCV transmission networks among HIV-1-positive and HIV-1-negative men having sex with men by ultradeep sequencing. J AIDS 82; 105-110, 2019.
11. Irvin R, Gamble T, Malone J, et al. HPTN 078: High Prevalence of HCV Antibodies Among Urban U.S. Men Who Have Sex with Men (MSM) Independent of HIV Status. Clin Infect Dis. 2020 Dec 21: ciaa1869. doi: 10.1093/cid/ciaa1869. Online ahead of print.
12. 小池和彦　HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業　平成19年度総括・分担研究報告書.
13. Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, et al. Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. Hepatol Res. 37:2-5. 2007.
14. Tatsunami S, Mimaya J, Shirahata A, et al. Current status of Japanese HIV-infected patients with coagulation disorders: coinfection with both HIV and HCV. Int J Hematol. 88:304-10. 2008.
15. Nishikawa K, Kimura M, Imamura J, Kimura K. Prevalence of hepatitis C virus infection among men who have sex with men with human immunodeficiency virus-1 infection between 2010 and 2020 in Japan: A single-center retrospective cohort study. J Infect Chemother. 2022 Dec 28:S1341-321X(22)00316-6. doi: 10.1016/j.jiac.2022.11.009. Epub ahead of print.
16. Ikeuchi K, Okushin K, Saito M, Adachi E, Tsutsumi T, Takura T, Yotsuyanagi Het al. Prevalence of HIV infection among non-elderly individuals with hepatitis C in Japan: a population-based cohort study using a health insurance claim data. BMC Infect Dis. 2022 Feb 21;22(1):167. doi: 10.1186/s12879-022-07152-5.
17. Marco A, Esteban JI, Solé C, et al. Hepatitis C virus reinfection among prisoners with sustained virological response after treatment for chronic hepatitis C. J Hepatol. 59:45-51. 2013.
18. Lambers FA, Prins M, Thomas X, et al. Alarming incidence of HCV re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV MSM. AIDS. 25:F21-7. 2011.
19. Hosseini-Hooshyar S, Hajarizadeh B, Bajis S, et al. Risk of hepatitis C reinfection following successful therapy among people living with HIV: a global systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Lancet HIV. 2022 Jun;9(6):e414-e427. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00077-7.
20. Kusejko K, Salazar-Vizcaya L,et al. Sustained Effect on Hepatitis C Elimination Among Men Who Have Sex With Men in the Swiss HIV Cohort Study: A Systematic Re-Screening for Hepatitis C RNA Two Years Following a Nation-Wide Elimination Program. Clin Infect Dis. 2022 Nov 14;75(10):1723-1731. doi: 10.1093/cid/ciac273.
21. Sarrazin C, Isakovv V, Svarovskaia ES, et al. Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. Clin Infect Dis. 64:44-52. 2017.
22. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. J Viral Hepat. 13:34-41. 2006.

23. Danta M, Semmo N, Fabris P, et al. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. J Infect Dis. 197:1558-66. 2008.
24. Dionne-Odom J, Osborn MK, Radziewicz H, et al. Acute hepatitis C and HIV coinfection. Lancet Infect Dis. 9:775-83. 2009.
25. Monin MB, Ingiliz P, Lutz T, et al. Low spontaneous clearance rates of recently acquired hepatitis C virus in HIV-positive MSM (The PROBE-C Study). Clin Infect Dis. 2022 Aug 25:ciac680. doi: 10.1093/cid/ciac680. Online ahead of print.
26. Kim AY, Schulze zur Wiesch J, Kuntzen T, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. PLoS Med. 3:e492. 2006.
27. Kokordelis P, Krämer B, Körner C, et al. An effective interferon-gamma mediated inhibition of hepatitis C virus replication by natural killer cells is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-positive patients. Hepatology. 59:814-27. 2014.
28. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. Hepatology. 48:418-31. 2008.
29. Stenkvist J, Nyström J, Falconer K, et al. Occasional spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus in HIV-infected individuals. J Hepatol. 61:957-61. 2014.
30. Vispo E, Barreiro P, Plaza Z, et al. Spontaneous hepatitis C virus clearance in HIV patients with chronic hepatitis C bearing IL28B-CC alleles using antiretroviral therapy. AIDS. 28:1473-8. 2014.
31. Fujinaga H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, et al. Hepatocarcinogenesis in Hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. Oncology. 81(suppl 1): 11-17. 2011.
32. McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. Clin Infect Dis. 43:365-72. 2006.
33. Gaslightwala I, Bini EJ. Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol. 44:1026-32. 2006.
34. Kim AY, Lauer GM, Ouchi K, et al. The magnitude and breadth of hepatitis C virus-specific $CD8^+$ T cells depend on absolute $CD4^+$ T-cell count in individuals coinfected with HIV-1. Blood. 105:1170-8. 2005.
35. Pembroke T, Deschenes M, Lebouché B, et al. Hepatic steatosis progresses faster in HIV mono-infected than HIV/HCV co-infected patients and is associated with liver fibrosis. J Hepatol. 67:801-8. 2017.
36. Woreta TA, Sutcliffe CG, Mehta SH, et al. Incidence and Risk Factors for Steatosis Progression in Adults Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus. Gastroenterology. 140:809-17. 2011.
37. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivirc Group. Hepatology. 30:1054-8. 1999.
38. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. AIDS. 21:2209-16. 2007.
39. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis.36:491-8. 2003.
40. Terrier B, Carrat F, Geri G, et al. Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. J Hepatol. 55:756-61.2011.
41. Lin W, Weinberg EM, Tai AW, et al. HIV increases HCV replication in a TGF-β1-dependent manner. Gastroenterology. 134: 803-11. 2008.
42. Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/ hepatitis C virus-induced liver fibrosis. Hepatology. 52: 612-22. 2010.
43. Seki E, Minicis S, österreicher C, et al. TLR4 enhances TGF-β signaling and hepatic fibrosis. Nat Med.13: 1324-32. 2007.
44. Lidofsky A, Holmes JA, Feeney ER, et al. Macrophage Activation Marker Soluble CD163 Is a Dynamic Marker of Liver Fibrogenesis in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection. J Infect Dis. 218:1394-1403. 2018.
45. Chen X, Liu X, Duan S, et al. Plasma Inflammatory Biomarkers Associated with Advanced Liver Fibrosis in HIV-HCV-Coinfected Individuals. Int J Environ Res Public Health. 17:9474, 2020.
46. Franco S, Buccione D, Tural C, et al. Circulating microRNA signatures that predict liver fibrosis progression in patients with HIV-1/hepatitis C virus coinfections. AIDS.35(9):1355-1363. 2021.
47. Sun J, Althoff KN, Jing Y, Horberg MA, Buchacz K, et al. North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design of IeDEA. Trends in Hepatocellular Carcinoma Incidence and Risk Among Persons With HIV in the US and Canada, 1996-2015. JAMA Netw Open. 2021 ;4(2): 2020.
48. Bräu N, Fox RK, Xiao P, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U. S.-Canadian multicenter study. J Hepatol. 47:527-37. 2007.
49. Salmon D, Bani-Sadr F, Loko MA, et al. Insulin resistance is associated with a higher risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HIV/HCV-co-infected patients: Results from ANRS CO13 HEPAVIH. J Hepatol. 56:862-8. 2012.
50. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis.33:240-7. 2001.
51. Yoo TW, Donfield S, Lail A, et al. Effect of hepatitis C virus (HCV) genotype on HCV and HIV-1 disease. J Infect Dis. 191:4-10. 2005.
52. Daar ES, Lynn H, Donfield S, et al. Hepatitis C virus load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs. J Infect Dis. 183:589-95. 2001.
53. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 36:363-7. 2003.
54. Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E, et al. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine/Infectious Diseases, in 1995 and 1997. Clin Infect Dis. 32:1207-14. 2001.

55. Haydon GH, Flegg PJ, Blair CS, et al. The impact of chronic hepatitis C virus infection on HIV disease and progression in intravenous drug users. Eur J Gastroenterol Hepatol.10:485-9. 1998.
56. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, et al. Hepatitis C and progression of HIV disease. JAMA. 288:199-206. 2002.
57. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis. 192:992-1002. 2005.
58. Kovari H, Rauch A, Kouyos R, et al. Hepatitis C infection and the risk of non-liver-related morbidity and mortality in HIV-positive persons in the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis. 64:490-7. 2016.
59. Meijide H, Pertega S, Rodríguez-Osorio I, et al. Increased incidence of cancer observed in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients versus HIV-monoinfected. AIDS. 31:1099-107. 2017.
60. Alejos B, Hernando V, Iribarren J, et al. Overall and cause-specific excess mortality in HIV-positive persons compared with the general population: Role of HCV coinfection. Medicine (Baltimore). 95: e4727. 2016.
61. Tan BK, Chalouni M, Ceron DS, et al. Atherosclerotic Cardiovascular Events in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus. Clin Infect Dis. 2020 Jul 20:ciaa1014. doi: 10.1093/cid/ciaa1014. Online ahead of print.
62. Carrero A, Berenguer J, Hontañón V, et al. Effects of HCV Eradication on Bone mineral density in HIV/HCV Coinfected Patients. Clin Infect Dis. 2020 Sep 15:ciaa1396. doi: 10.1093/cid/ciaa1396. Online ahead of print.
63. H Al-Mohri, T Murphy, Y Lu, et al. Evaluating Liver Fibrosis Progression and the Impact of Antiretroviral Therapy in HIV and Hepatitis C Coinfection Using a Noninvasive Marker. J Acquir Immune Defic Syndr. 44:463-9. 2007.
64. Ichikawa S, et al. Magnetic Resonance Elastography for Staging Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. Magn Reson Med Sci. 2013; 11: 291-97.
65. Sherman, KE, Abdel-Hameed, EA, Ehman, RL, Rouster, SD, Campa, A, Martinez, SS, Huang, Y, Zarini, GG, Hernandez, J, et al. Validation and Refinement of Noninvasive Methods to Assess Hepatic Fibrosis: Magnetic Resonance Elastography Versus Enhanced Liver Fibrosis Index. Dig Dis Sci 2019. https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-019-05815-z
66. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. Hepatol Res. 38:27-36. 2008.
67. Maida I, Soriano V, Barreiro P, et al. Liver fibrosis stage and HCV genotype distribution in HIV-HCV co-infected patients with persistently normal transaminases. AIDS Res Hum Retroviruses. 23:801-4. 2007.
68. Uberti-Foppa C, De Bona A, Galli L, et al. Liver fibrosis in HIV-positive patients with hepatitis C virus: role of persistently normal alanine aminotransferase levels. J Acquir Immune Defic Syndr. 41:63-7. 2006.
69. Quinn JR, Goyal A, Ribeiro RM, et al. Antiretroviral therapy for HIV and intrahepatic hepatitis C virus replication. AIDS. doi: 10.1097/QAD.0000000000003116. Epub ahead of print. PMID: 34690280. 2021.
70. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, and Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: A meta-analysis. AIDS. 22:1979-91. 2008.
71. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. J Hepatol. 44: 47-55. 2006.
72. Sherman KE, Andersen JW, Butt AA, et al. Sustained long-term antiviral maintenance therapy in HCV/HIV-Coinfected patients (SLAM-C). J Acquir Immune Defic Syndr. 15: 597-605. 2010.
73. Sterling RK, Wegelin JA, Smith PG, et al. Similar progression of fibrosis between HIV/HCV-infected and HCV- infected patients: analysis of paired liver biopsy samples. Clin Gastroenterol Hepatol. 8: 1070-6. 2010.
74. Benhamou Y, DeMartinio V, Bochet M, et al. factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients: impact of protease inhibitor therapy. Hepatology. 34:283-7. 2001.
75. Kramer JR, Giordano TP, Souchek J, et al. The effect of HIV co-infection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In U.S. veterans with hepatitis C. Am J Gastroenterol. 100:56-63. 2005.
76. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. J Hepatol. 44:47-55. 2006.
77. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, et al. Risk of end-stage liver disease in HIV-viral hepatitis coinfected persons in North America from the early to modern antiretroviral therapy eras. Clin Infect Dis. 63: 1160-7. 2016.
78. Qurishi N, Kleuzberg C, Luchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. Lancet. 362:1708-13. 2003.
79. Ragni MV, Nalesnik MA, Schillo R, et al. Highly active antiretroviral therapy improves ESLD-free survival in HIV-HCV co-infection. Haemophilia. 15:552-8. 2009.
80. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 36: 363-7. 2003.
81. Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M, et al. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. Hepatology.41: 123-31. 2005.
82. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA. 283:74-80. 2000.
83. Montaner JS, Hogg R, Raboud J, et al. Antiretroviral treatment in 1998. Lancet. 352:1919-22. 1998.
84. Martinez E, Gatell J. Metabolic abnormalities and use of HIV-1 protease inhibitors. Lancet. 352:821-2. 1998.
85. Brunet L, Moodie EE, Young J, et al. Progression of liver fibrosis and modern combination antiretroviral therapy regimens in HIV-hepatitis C-coinfected persons. Clin Infect Dis. 62: 242-9. 2016.
86. Bonacini M. Liver injury during highly active antiretroviral therapy: the effect of hepatitis C co-infection. Clin Infect Dis. 38(suppl 2): S104-S108. 2004.
87. Atranzabal L, Casado JL, Moya J, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. Clin Infect Dis. 40: 588-93. 2005.
88. Avidan NU, Goldstein D, Rozenberg L, et al. Hepatitis C viral kinetics during treatment with Peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV coinfected patients as a function of baseline $CD4^+$ T-cell counts. J Acquir Immune Defic Syndr. 52: 452-8. 2009.

89. Rozera G, FabbriG, Lorenzini P, et al. Peripheral blood HIV-1 DNA dynamics in antiretroviral-treated HIV/HCV co-infected patients receiving directly-acting antivirals. Plos one.12(10):e0187095. 2017.
90. Morsica G, Galli L, Messina E,et al. Risk of HIV viral rebound in HIV infected patients on direct acting antivirals (DAAs) treatment for HCV. PLoS One. 2022 Feb 3;17(2):e0262917. doi: 10.1371/journal.pone.0262917. eCollection 2022.
91. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 15: 645-53. 2015.
92. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 370: 1889-98. 2014.
93. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370:1879-88. 2014.
94. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 370: 1483-93. 2014.
95. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. JAMA. 313: 1232-9. 2015.
96. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. N Engl J Med. 373: 705-13. 2015.
97. Nagao A, Hanabusa H. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on HIV-positive and HIV-negative Japanese hemophilia patients with 1, 4, and mixed-genotype HCV. J Acquir Immune Defic Syndr. 74:418-22. 2016.
98. Uemura H, Tsukada K, Mizushima D, et al. Interferon-free therapy with direct acting antivirals for HCV/HIV-1 co-infected Japanese patients with inherited bleeding disorders. Plos one. 12 (10) e0186255. 2017.
99. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. N Engl J Med 2015;373:2599–607.
100. Izumi N, Takehara T, Chayama K, et al. Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals. Hepatol Int 2018;12:356-367.
101. Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. J Gastroenterol 2019;54:87-95.
102. Wyles D, Bräu N, Kottilil S. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. Clin Infect Dis 2017; 65: 6–12.
103. Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? Hepatology. 59: 2403-12. 2014.
104. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. J Hepatol. 33: 106-15. 2000.
105. Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology.130:1636-1642. 2006.
106. Bochud P-Y, Cai T, Overbeck K, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. J Hepatol. 51: 655-6. 2009.
107. Probst A, Dang T, Bochud M, et al. Role of Hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression - a systematic review and metaanalysis. J Viral Hepatitis. 18: 745-59. 2011.
108. Nkontchou G, Ziol M, Aout M, et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. J Viral Hepatitis. 18: e516-e522. 2011.
109. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 308: 2584-93. 2012.
110. Gane EJ, Hyland RH, An D. et al. Efficacy of Ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. Gastroenterology, 149(6):1454-1461. 2015.
111. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari, et al. ALL-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir inpatients with hepatitis C virus genotype 3 infection: Ally-3 phase III study. Hepatology;61:1127-1136.2015.
112. Pan-genotypic DAA therapy for HCV genotypes not covered by health insurance for patients with or without HIV in Japan: Report of a Joint Multi-Institutional Study of the Clinical Study Group for AIDS Drugs. Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Fujii T, et al. 日本エイズ学会誌. 26:7-13, 2024.
113. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al; ASTRAL-2 Investigators; ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. N Engl J Med 2015; 373:2608–17.
114. Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 17: 1062-8. 2017.
115. Wyles D, Poordad F, Wang S, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir for HCV Genotype 3 Patients with Cirrhosis and/or Prior Treatment Experience: A Partially Randomized Phase III Clinical Trial. Hepatology. 67: 514-23. 2018.
116. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. J Hepatol. 67:263-271, 2017.
117. Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 17:1062-1068, 2017.
118. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. Clin Infect Dis. 67:1010-1017, 2018.s
119. Montes ML, Olveira A, Ahumada A, et al. Similar effectiveness of direct-acting antiviral against hepatitis C virus in patients with and without HIV infection. AIDS. 31:1253-60. 2014.
120. Martín-Carmona J, Corma-Gómez A, Téllez F, et al. No impact of HIV coinfection on the mortality in patients with hepatitis C virus infection after sustained virological response. Clin Infect Dis. 2024 Sep 18:ciae473. doi: 10.1093/cid/ciae473.

121.Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Ann Intern Med. 166:792-8. 2017.
122.Wang C, Ji D, Chen J, et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. Clin Gastroenterol Hepatol. 15:132-6. 2017.
123.Schwabl P, Mandorfer M, Steiner S, et al. Interferon free regimens improve portal hypertension and histological necroinflammation in HIV/HCV patients with advanced liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 45: 139-49. 2017.
124.Rial-Crestelo D, Sepúlveda M, González-Gasca F, et al. Does fibrosis really regress in HIV/HCV co-infected patients after treatment with direct-antiviral agents? AIDS. 34(3): 427-432. 2020 epub DOI: 10.1097/QAD.0000000000002433.
125.Chuaypen N, Siripongsakun S, Hiranrat P, et al. Improvement of liver fibrosis, but not steatosis, after HCV eradication as assessment by MR-based imaging: Role of metabolic derangement and host genetic variants. PLoS One. 2022 Jun 13;17(6):e0269641. doi: 10.1371/journal.pone.0269641. eCollection 2022.
126.Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. J Hepatol. 30: 653-9. 1999.
127.Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. Int J Cancer. 87: 741-9. 2000.
128.Takimoto M, Ohkoshi S, Ichida T, et al. Interferon inhibits progression of liver fibrosis and reduces the risk of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective multicenter analysis of 652 patients. Dig Dis Sci. 47: 170-6. 2002.
129.Enokimura N, Shiraki K, Kawakita T, et al. Hepatocellular carcinoma development in sustained viral responders to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Anticancer Res. 23: 593-6. 2003.
130.Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. J Hepatol. 67:1204-12. 2017.
131.Merchante N, Rivero-Juarez A, Telletz F, et al. Sustained virological response to direct-acting antiviral regimens reduces the risk of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV-coinfected patients with cirrhosis. J Antimicrob Chemother. 73 :2435-43. 2018.
132.Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, et al. HIV/HCV co-infected cirrhotic patients are no longer at higher risk for HCC or end-stage liver disease as compared to HCV mono-infected patients. Hepatology. 2018 Dec 19. doi: 10.1002/hep.30400. [Epub ahead of print]）.
133.日本肝臓学会．C型肝炎治療ガイドライン（第8.3版 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c.html）p4.
134.Hasson H, Merli M, Messina E, Bhoori S, Salpietro S, Morsica G, Regalia E, Bagaglio S, Lazzarin A, Uberti-Foppa C, Mazzaferro V. Occurrence of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV co-infected patients treated with direct-acting antivirals. J Hepatol. 67: 415-7. 2017.
135.Carrieri MP, Protopopescu C, Marcellin F, et al. Protective effect of coffee consumption on all-cause mortality of French HIV-HCV co-infected patients. J Hepatol. 67:1157-67. 2017.
136.Guardigni V, Toschi A, Badia L, et al.; RECHIV study group. Patients with HIV and cirrhosis: the risk for hepatocellular carcinoma after direct-acting antivirals for hepatitis C virus. AIDS.35(12):1967-1972.2021.
137.Barre T, Protopopescu C, Bani-Sadr F, et al. Elevated fatty liver index as a risk factor for all-cause mortality in HIV-HCV co-infected patients (ANRS CO13 HEPAVIH cohort study). Hepatology epub. https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.30914
138.Santos ME, Protopopescu C, Sogni P, et al. HCV-related mortality among HIV/HCV co-infected patients: the importance of behaviors in the HCV cure era (ANRS CO13 HEPAVIH Cohort). AIDS Behav (2019). https://link.springer.com/article/10.1007/s10461-019-02585-7
139.Spaziante M, Taliani G, Marchetti G, et al. Impact of HCV Eradication on Lipid Metabolism in HIV/HCV Coinfected Patients: Data from ICONA and HepaICONA Foundation Cohort Study. Viruses. 13(7):1402. 2021.
140.Ghiglione Y, Polo ML, Urioste A, et al. Hepatitis C Virus (HCV) Clearance After Treatment With Direct-Acting Antivirals in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-HCV Coinfection Modulates Systemic Immune Activation and HIV Transcription on Antiretroviral Therapy. Open Forum Infect Dis. 2020 2;7:ofaa115.
141.Carrero A, Berenguer J, Hontañón V, et al. Effects of Eradication of HCV on Cardiovascular Risk and Preclinical Atherosclerosis in HIV/HCV-Coinfected Patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83:292-300.
142. Chew KW, Wu K, Tassiopoulos K, et al. Liver inflammation is common and linked to metabolic derangements in persons with treated HIV. Clin Infect Dis 2022 Sep 1;ciac708. doi: 10.1093/cid/ciac708. Online ahead of print.
143.Chalouni M, Pol S, Sogni P, et al. Increased mortality in HIV/HCV-coinfected compared to HCV-monoinfected patients in the DAA era due to non-liver-related death. J Hepatol. 2021;74:37-47.
144.Auma AWN, Shive C, Damjanovska S, et al. T-cell Activation Is Correlated With Monocyte Activation in HCV/HIV Coinfection and Declines During HCV Direct-Acting Antiviral Therapy. Open Forum Infect Dis.;8(4):ofab079. 2021.
145.Lopez Angel CJ, Pham EA, Du H, et al. Signatures of immune dysfunction in HIV and HCV infection share features with chronic inflammation in aging and persist after viral reduction or elimination. Proc Natl Acad Sci U S A. ;118(14): 2021.
146.Chalouni M, Pol S, Sogni P, et al.; ANRS CO13 HEPAVIH, ANRS CO22 HEPATHER Cohorts Study Groups, Martinez V. Direct, indirect and total effect of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancer in hepatitis C virus-infected patients treated by direct-acting antivirals: a mediation analysis. HIV Med.22(10):924-935. 2021.
147.Willis SJ, Kim HN, Achenbach CJ, et al. Hepatitis C coinfection and extrahepatic cancer incidence among people living with HIV. HIV Med. 2021 Dec 23. doi: 10.1111/hiv.13218. Epub ahead of print. PMID: 34951105.
148. Requena MB, Grabar S, Lanoy E, et al. Mortality in hepatitis C virus-cured vs. hepatitis C virus-uninfected people with HIV. AIDS. 2023; 37: 1297-1306.

XIV 急性HIV感染症とその治療

要約

HIV感染症の急性期（感染後6ヵ月以内の早期）に抗HIV療法を導入することに関しては、いくつかの臨床試験においてウイルス学的、免疫学的有益性が示唆されている。また、極めてウイルス量が高い急性期に治療することによって他人へのウイルス伝播のリスクが低下するという観点からも、急性期においても免疫機能障害者申請の認定基準を満たしたら速やかに治療を開始することを推奨する（AI）。治療開始後は、原則として治療を中断することなく継続する（AIII）。

1．病態

HIVの感染経路は、性行為、薬物静注や針刺し曝露、母子感染などであるが、多くは性行為により膣や直腸などの粘膜を介して起こる。粘膜面から侵入したウイルス粒子は、CD4陽性Tリンパ球（以下、CD4細胞）やランゲルハンス細胞、マクロファージなどに直接感染しうるが、多くは粘膜内の樹状細胞にトラップされて近隣のリンパ臓器に運ばれる。その後、数日のうちに主に消化管のリンパ網内系組織内のCD4細胞に感染・増殖し、それから全身に広がっていく。このリンパ系組織内で増幅される期間はエクリプス（日蝕）期と呼ばれ、感染曝露のおよそ11日目までは末梢血中からHIV RNAは検出されない[1]。なお、諸外国のガイドラインでは、急性感染（acute）とはHIV p24抗原またはHIV RNAが陽性でHIV抗体が陰性である時期を、最近の感染（recent）とは感染後6ヵ月以内を指すのが一般的で、これらの時期をまとめて初感染（primary）ないしは感染早期（early）と定義されている[2-5]。本項では、狭義の急性期を含めたHIV感染後6ヵ月以内の病態について記載する。

2．臨床経過

HIVに初感染してから、通常1～6週間（ピークは3週間）の潜伏期の後に、40％～90％の感染者は、表XIV-1に示すような非特異的な急性感染徴候を呈する[6]。伝染性単核球症やインフルエンザなどと症状や一般検査所見から区別することは困難であるが、他の性感染症（梅毒、淋病、コンジローマなど）の既往歴やリスクの高い性交渉（同性間性交、HIV流行地での性行為など）、静注薬物使用などは、HIV感染症を疑うポイントとして重要である。

急性HIV感染症が疑われる場合、HIV-1抗原（p24）とHIV-1/HIV-2抗体（IgG/IgM）の同時測定系（第4世代試薬）を用いたHIVスクリーニング検査を実施する[2]。本法はHIV感染成立後最短15日～17日間で検出可能であり[7]、RT-PCR法による血中HIV-1 RNA検査のウィンドウピリオド（10～12日間）とさほど変わらない。HIV-1/HIV-2抗体（IgG/IgM）測定系（第3世代試薬）しか利用できない場合は、ウィンドウピリオドが約1週間程度延長する。HIVスクリーニング検査では約0.1～0.3％で偽陽性反応がみられることがあるため、確定診断のためには、イムノクロマトグラフィー（IC）法によるHIV-1/2抗体確認検査（Geenius™ HIV 1/2キット）、およびRT-PCR法によるHIV-1 RNA検出などの確認検査が必要である[8]。急性感染徴候を呈する時期の血中HIV RNA量は通常10^5～10^8コピー/mLと著明に増加していることが多い。急性期におけるHIV RNA量のバーストは、通常、感染後2ヵ月頃までには収まってくる[2]。抗体陰性（もしくは判定保留）で比較的低量のHIV RNAが検出された場合には、4～6週間後に抗体検査を再検し、抗体が陽転していることを確認する。その時点で再度陰性（もしくは判定保留）であったとしても、3ヵ月以降には抗体が陽転して

いることを確認する（AI）。IC法によるHIV-1/2抗体確認検査法は、従来のWB法と比べ感度、特異度共に高く、ウィンドウピリオドも短くなっている[9]。

感染初期に血中のCD4数およびCD8数は共に減少するが、数週間後には両者ともに増加してくる。ただし、CD8細胞の増加率の方が大きいためCD4/CD8比は逆転する[6]。

HIVの増殖をコントロールするための重要な因子は、HIVに対するCTL（細胞障害性Tリンパ球）活性である。CTLにより体内のHIV量が減少するが、この間にHIVはすでに中枢神経系やリンパ組織に広範に播種しており、特に消化管のリンパ組織はHIVの増殖および潜伏部位（reservoir）としての役割を果たす。通常感染後6ヵ月前後に血中HIV RNA量がほぼ一定となり、これを“セットポイント”と呼ぶ[10]。この“セットポイント”における血中HIV RNA量がその後の患者の予後に関連する。

表XIV-1　急性HIV感染症の主要な臨床症状

	頻度（%）
発熱	96
リンパ節腫脹	74
咽頭炎	70
発疹	70
筋肉痛・関節痛	54
血小板減少	45
白血球減少	38
下痢	32
頭痛	32
嘔気・嘔吐	27
トランスアミナーゼ上昇	21
肝脾腫	14
口腔カンジダ	12
神経障害	6
脳症	6

文献6)より引用

3．治療

急性期の症状はまれに長期間持続したり重症化したりする場合もあるが、通常は2〜4週間後に自然に軽快する[7]。解熱鎮痛薬などを用いた対症療法が必要となる場合もあるが、ステロイドの有用性は証明されていない[7]。

HIV感染症の急性期における早期治療開始によってセットポイントを下げること[11]やHIV潜伏感染リザーバー量を減少させること[12]、CD4細胞の回復を助けること[13]、HIVの変異率を低下させることなどが示唆されており、また、極めてウイルス量が高い急性期に治療することによって他人へのウイルス伝播のリスクが低下するという観点から、急性期における治療開始が強く推奨されている（AI）[2]。急性感染症状を軽減するというメリットもある。妊婦においては母子感染を予防するために、できるだけ速やかに抗HIV療法を開始することが推奨される（AI）[2]。ただし、治療開始にあたっては患者自身がリスクとベネフィットを十分に理解した上で、良好なアドヒアランスが保てることが重要である。急性期に抗HIV療法を開始するリスクとしては、副作用や服薬自体によるQOLの低下、治療が失敗した場合に薬剤耐性ウイルスが出現して将来選択できる治療薬の選択肢を狭める可能性などが挙げられるが、近年における抗HIV薬の進化により、これらの懸念は以前よりは小さくなっている。

米国保健福祉省（DHHS）のガイドライン（2024年9月版）[2]、IAS-USA（International Antiviral Society-USA）ガイドライン（2024年12月版）[3]、British HIV Association（BHIVA）ガイドライン（2023年interim update版）[4]および、European AIDS Clinical Society（EACS）ガイドライン（2024年11月版）[5]など海外の主要なHIV治療ガイドラインでは、基本的にすべての急性期（感染後6ヵ月以内の早期）HIV感染症患者に対して治療を開始することが推奨されるようになっている（AI〜BI）。さらに、START試験[14]やTEMPRANO試験[15]、HPTN052試験[16]、PARTNER試験[17]などの臨床試験の結果から、CD4数に関わらず早期に治療を開始した方が予後良好であることや、即

座に治療を開始することによってパートナーへの感染リスクが減ることが明らかとなり、急性期においても早期治療の推奨度は高まりつつある。BHIVAガイドライン[4]では、基本的には患者が治療に対する心構えが出来てから開始すべきであるとしながらも、神経障害合併例、エイズ発症例、CD4数＜350/μL、および、12週間以内のHIV検査陰性の初期感染例については、できるだけ早く治療を開始することを強く推奨している。また、EACSガイドライン[5]では、狭義の急性期（HIV p24抗原または血中HIV RNAが陽性でHIV抗体が陰性である時期）の症例、および初期感染例のすべてにおいて治療開始が推奨されている。なお、CD4数が保たれており、急性期で無症状の患者本人が治療開始を遅らせることを決めた場合には、慢性期と同様に定期的なフォローアップが必要である。

本ガイドラインでは、上記の複数のガイドラインに準じて、急性期（感染後6ヵ月以内の早期）における治療開始を推奨する（AI）が、免疫機能障害者申請の認定基準という国内独自の事情を考慮すると狭義の急性期に治療を開始することは現実的に困難なことが多いという問題がある。

抗HIV療法の開始を決定した場合には、血中HIV RNA量を検出限度以下にもっていくことが重要である（AIII）。抗HIV薬に対して耐性変異を有するウイルスが伝播される確率は欧米では数％～24.1％程度に及ぶと報告されている。日本国内の全国調査において新規未治療症例における薬剤耐性変異ウイルス保有症例は、5～10％前後で推移している[18]。このように、未治療症例においても少なからず薬剤耐性変異ウイルス保有症例が認められることから、治療を開始する前に薬剤耐性検査をおこなうことが推奨される（AIII）[2,19]。急性期において抗HIV薬を選択する際、耐性検査の結果がすでに得られている場合は、慢性HIV感染症の治療で推奨されているものと同様の組み合わせで治療を開始する（AIII）[2]。近年のガイドラインでは、初回治療としてDTG/3TCの2剤併用療法も大部分のHIV感染者に推奨されているが[2-3,5]、急性感染期にDTG/3TCを使用した際の有効性/安全性に関する大規模な報告はない。DTG/3TCを使用できる条件は、血中HIV RNA量が500,000コピー/mL未満、B型肝炎の合併がない場合、3TCとDTGに対する耐性がない場合とされているので、高HIV RNA量のことが多い急性感染期での使用には注意を要する。少なくとも、薬剤耐性検査の結果が判明する前には使用すべきではない[2-3,5]。治療開始時に耐性検査の結果が得られない場合には、TAF（またはTDF）と、FTC（または3TC）に、インテグラーゼ阻害剤のDTGまたはBIC の組み合わせ（合剤も含む）、もしくは、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤のDRVが推奨される（AI～AIII）[2,5]。

妊娠可能な女性に急性HIV感染症の治療を行う際には、治療開始前に妊娠の有無を確認すべきである（AIII）[2]。ボツワナでの臨床試験において、妊娠時にDTGを服用していた女性から生まれた乳児に神経管欠損のリスクが高い（0.94％）という報告が2018年になされたが[20]、その後の同国におけるアップデート調査や米国における大規模コホート研究において、その頻度は他の抗HIV薬と有意差がないことが示された[21,22]。多施設共同無作為化非盲検第III相試験（IMPAACT 2010/VESTED試験）においても妊婦に対するDTGの有効性が確認されており[23]、DHHSでは挙児希望のある場合を含んだすべての時期の妊婦にDTGを推奨している[24]。BICはDHHSでは代替薬として推奨されている[24]。cobiとDRVの濃度が妊娠第2期から第3期にかけて低くなることが報告されているため、妊娠中のcobiの使用は避けるべきであり、rtvブーストによるDRV1日2回投与が推奨される[2,24]。

近年、個人購入や自由診療として曝露前予防内服（PrEP）を行っている例が増えてきている。世界的にはPrEPとしてTDF/FTCの内服、TAF/FTCの内服、持効性注射剤のCABなどが用いられている。本邦でも2024年8月からPrEPとしてのTDF/FTCの内服が認可された。（TAF/FTCやCAB注は本邦未承認）。急性HIV感染症の診断前にPrEPを行っていた場合には、薬剤耐性検査の結果が重要となる。TDF/FTCやTAF/FTCによるPrEPを行っていたHIV感染者に対して、薬剤耐性検査の結果が判明する前に治療を開始する場合には、サルベージ療法を考慮する（第VII章参照）。TAF（またはTDF）とFTC （または3TC）に、DTGまたはBICまたはブーストされたDRVの組み合わせも考慮可能な選択肢であるが、その場合は薬剤耐性の結果が判明してから再考する必要がある[2]。また、本邦ではまだ正式に認可されていないがCAB注によるPrEPを行っていた場合には、治療開始前に特に薬剤耐性検査を施行すべきである。薬剤耐性検査の結果が判明する前に治療を開始する

場合には、結果がでるまでTAF（またはTDF）とFTC（または3TC）に、ブーストされたDRVで治療をおこなう（AIII）[2]。

治療薬を決定する際には、副作用、薬の数、医療費などを考慮し、さらにウイルス抑制効果が不十分な場合、将来薬剤耐性ウイルスが出現する可能性があることなどを十分理解しておく必要がある。

急性HIV感染症に対して抗HIV療法を開始した場合に、治療を中断できるかについて、これまで多くの議論はあったが、CD4数に関わらずすべてのHIV感染者に対して治療が推奨されるに到った現在においては、急性期に治療を開始した症例においても、特別な理由がなければ治療の中断は実施すべきではないと考えられる（AIII）[4,5]。

文献

1. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, et al. Acute HIV-1 Infection. N Engl J Med. 364: 1943-54, 2011.
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV (米国DHHS, Sep 12, 2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new
3. Gandhi RT, Landovitz RJ, Sax PE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV in Adults: 2024 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA.2024 Dec 1. doi: 10.1001/jama. 2024. 24543.
4. BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022 (2023 interim update). https://bhiva.org/clinical-guideline/hiv-1-treatment-guidelines/
5. European AIDS clinical society (EACS) guidelines (Version 12.1, November 2024). https://eacs.sanfordguide.com
6. Principles and practice of Infectious Disease. Mandell, Douglas, and Bennett's 9th edition, 1659-60, 2019.
7. Chu C and Selwyn PA. Diagnosis and initial management of acute HIV infection. Am Fam Physician. 81: 1239-44, 2010.
8. 診療におけるHIV-1/2感染症の診断ガイドライン2020版, 日本エイズ学会・日本臨床検査医学会標準推奨法 https://jaids.jp/wpsystem/wp-content/uploads/2020/10/guidelines.pdf
9. Kondo M, Sudo K, Sano T, et al. Comparative evaluation of the Geenius HIV 1/2 Confirmatory Assay and the HIV-1 and HIV-2 Western blots in the Japanese population. PLoS ONE 13: e0198924, 2018.
10. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 272: 1167-70, 1996.
11. Ananworanich J, Chomont N, Eller LA, et al. HIV DNA set point is rapidly established in acute HIV infection and dramatically reduced by early ART. EBioMedicine. 11: 68-72, 2016.
12. Strain MC, Little SJ, Daar ES, et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. J Infect Dis. 191: 1410-1418, 2005.
13. Muscatello A, Nozza S, Fabbiani M et al. Inaction Study Group. Enhanced immunological recovery with early start of antiretroviral therapy during acute or early HIV infection-results of Italian Network of ACuTe HIV InfectiON (INACTION) Retrospective Study. Pathog Immun. 5: 8–33, 2020
14. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 373: 795-807, 2015.
15. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. N Engl J Med. 373: 808-22, 2015.
16. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al.; HPTN 052 Study Team. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. N Engl J Med. 375: 830-9, 2016.
17. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet. 393: 2428-2438, 2019.
18. 菊地正、西澤雅子、椎野禎一郎ら. 2023年の国内新規診断未治療HIV感染者・AIDS患者における薬剤耐性HIV-1の動向. 第38回日本エイズ学会学術集会・総会、抄録番号P-C3-6. 日本エイズ学会誌. 26: 463, 2024.
19. HIV薬剤耐性検査ガイドライン ver, 10（平成28年度 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」班）https://www.hiv-resistance.jp/resistance04.htm
20. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. N Engl J Med. 379: 979-81, 2018.
21. Zash R, Holmes LB, Diseko M, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. Poster presented at: 11th IAS Conference on HIV Science; July 18-21, 2021.
22. Kouris AP, Zhu W, Lampe MA, et al. Dolutegravir and pregnancy outcomes including neural tube defects in the USA during 2008-20: a national cohort study. Lancet HIV. 10: e588-e596, 2023.
23. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 397:1276-1292, 2021.
24. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. (米国DHHS, Dec 19, 2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new

XV 小児、青少年期における抗HIV療法

本章は小児、青少年期における抗 HIV 療法について記述している。母子感染予防に関しては「HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究」班発行の「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン」第 3 版（https://hivboshi.org/manual/guideline/2024_guideline.pdf）および「HIV 母子感染予防対策マニュアル」第 9 版（http://hivboshi.org/manual/manual/manual9.pdf）を参照されたい。

要約

1. 新生児・乳児のHIV感染スクリーニングは生後12～18ヵ月までは母親からの移行抗体の影響を受けるので、核酸増幅法（NAT）を用い、連続して2回NAT陽性であれば感染と確定する。
2. 小児のCD4数の正常値は年齢によって異なるので、米国疾病管理予防センター（CDC）が2014年に改訂した年齢別CD4数によるHIV感染症の免疫学的ステージを参照する。
3. 年齢や診断時のCD4数に関わらず、HIV感染症と診断された小児は直ちに治療を開始する。
4. 治療開始にあたっては、抗HIV薬を3剤併用してウイルス量をしっかり抑え込む治療が基本である。その際、薬剤耐性試験を行い、小児が服用可能な剤形かどうか、アドヒアランスが維持できるかどうかを、保護者も含めてよく検討しておくことが大切となる。

小児がHIVに感染する経路は、主として周産期の母子感染である。幸い現在までのわが国における母子感染例はきわめて少ないため、わが国での小児HIV感染症の臨床研究は困難であるので、本ガイドラインは原則的に米国保健福祉省の最新ガイドライン（US-DHHS 2024）[1]に準拠し、また欧州のPENTA [2] やEACS guideline2024 [3] も参考にして作成した。

1．小児の抗HIV治療において考慮すべき重要項目

小児においてもHIV感染の病態は成人と同様であり、抗HIV治療に際してもウイルス学的・免疫学的な原則は成人と同様と考えてよい。しかし、以下にあげるような、小児に特有ないくつかの点を考慮しておかねばならない。

- 小児の感染の大部分は周産期に起きる。妊娠女性がHIVに感染しているか否かを早期に発見することが、母子感染をできる限り予防するためにも、感染小児に対する治療を適切に開始するためにも重要である。
- 周産期感染児の多くは、子宮内や出産時/後にAZT（ZDV）等の抗ウイルス薬への曝露を受けている。
- 周産期の感染は免疫系の発達過程において起こるので、免疫・ウイルスマーカーの動きや臨床症状が成人とは異なる部分がある。また、小児のHIV感染症では、発育への影響や神経系の異常にも注意を払う必要がある。
- 新生児期から思春期にかけては、成長に応じて薬の体内動態（分布・代謝・排泄）に変化が生じるので、薬の用量や毒性を個々に評価する必要がある。

- 投薬の際には、治療薬の剤形が小児に適切かどうかも考慮する必要がある。
- アドヒアランスの維持には、保護者も含めて十分な教育が必要となる。また、小児の精神的成長がアドヒアランスの変動に影響しやすいことにも注意を要する。

2．小児におけるHIV感染症の診断

小児のHIV感染はほとんどが周産期に起きるので、妊婦のHIV感染を発見することがまずもって重要である。これにより母子感染の予防を行うことが可能となり、感染児の早期診断・治療も可能になる。

HIVに感染した母から生まれた新生児には、ハイリスク状態（妊娠中の抗HIV薬投与がないか、あっても分娩近くの血中HIV RNA量が1,000コピー/mL以上）では生後48時間以内に、それ以外では生後14～21日目に核酸増幅法（NAT）を用いたウイルス学的検査を行うべきである。母体血混入の可能性があるので臍帯血を用いて検査を行ってはならない。新生児のウイルス学的検査の中では、サブタイプBを検出するDNA PCRのデータが確立されており、生後48時間以内に約40％の症例でDNA PCRが陽性となり（このため生後すぐに最初の検査を行うという専門家もいる）、1週目の検出率は同レベルにとどまるものの、2週目になると検出率が上昇して、生後14日目には90％以上、生後3から6ヵ月には100％で母子感染の診断が可能となる[4,5]。（生後すぐに行った検査が陰性だった場合は、生後14～21日目にも検査を行うことが勧められる）。RT-PCRによるRNA検査もDNA PCR検査に近い感度があることが示されているので、HIV RNA PCR検査を行ってもよい。いずれのウイルス学的検査を行うにしても、本ガイドラインでは、生後48時間以内（出生時）、生後14日～21日、1～2ヵ月、4～6ヵ月の4ポイントで実施することを推奨する。生後48時間以内（出生時）の検査は、HIV感染リスクの低い乳児（妊娠20週から分娩までのHIV RNA量が50コピー/mL未満であった妊婦から生まれたと定義される）には必ずしも必要ないが、母乳育児を計画している場合、または今後のフォローが途絶える懸念がある場合は、実施すべきである。なお、米英のガイドラインでは、母乳育児に関して推奨はしないが相談のうえで可能な場合もあるとしている。しかし日本では安全性が確認できていないため推奨されていない。母乳育児についての詳細は、「HIV感染妊娠に関する診療ガイドライン」を参照のこと。母子感染のリスクが高い場合は、上記に加えて生後2～3ヵ月に検査を行う。また、リスクにかかわらず、予防内服終了後、2～6週間後に追加検査することが推奨される。

ウイルス学的検査が陽性となった場合は、速やかに2度目の検査を行って確認する必要がある。HIV感染の可能性が疑われる場合にはニューモシスチス肺炎（PCP）の予防が必要となる（生後4～6週よりST合剤を開始し、1歳まではCD4数のいかんに関わらず続ける）が、授乳していない児においては生後14～21日目および1ヵ月以降の2回以上の検査が陰性であれば、HIV感染症の可能性はかなり低いと考えて、PCP予防を行わなくてもよい[6]。1ヵ月目以降（および多剤ARV予防/HIV予防療法中止後少なくとも2～6週間後）と4ヵ月目以降の2回のウイルス学的検査が陰性または6ヵ月齢以上で得られた別々の検体からの2回のHIV抗体検査陰性でHIV母子感染を否定できる。

抗体陰性を確認できない場合は、母親からの移行抗体が消失する生後12ヵ月以降に検査を行うことが勧められ、12ヵ月でも陽性と出る場合には、さらに15から18ヵ月での検査が勧められている。周産期の母子感染が予防できても、カウンセリング不十分などにより、母乳や口移しの離乳食で水平感染することがまれに報告されるので、18ヵ月以降の抗HIV抗体陽性はHIV感染を示唆し、NATでの確認検査が必要である[1]。

3．小児におけるHIV感染症のモニタリング

成人と同様に、HIV感染症の病状を把握するために重要なパラメーターはCD4数と、血中HIV RNA量である。

小児のCD4数の正常値は年齢によって異なる。現在の小児HIV疾患の分類は、CD4数に基づいており、これは疾患の進行や日和見感染症のリスクをモニタリングし、推定するのに適している。CD4パーセントはCD4数が測定できない場合にのみ使用を考慮する。米国CDCが2014年に改訂した年齢別CD4数によるHIV感染症の免疫学的ステージ[7]を表XV-1に示した。また、同じくCDCによる小児HIV感染症の臨床分類を表XV-2に示した。

HIV感染小児のケアにおいても、免疫状態の把握が必須であるので、感染が確認されたら直ちにCD4数・パーセントを測定し、その後も3〜4ヵ月おきに測定することが勧められる。

血中HIV RNA量も成人と同様にモニターするが、小児は成人に比して一般に血中HIV RNA量が高い。周産期に感染した場合には、通常、出生時は低いが（＜10,000コピー/mL）、その後生後2ヵ月目まで急速に増加して（多くが10万コピー/mL以上となる）、1歳以後の数年間でゆっくりと低下しセットポイントに落ち着くことが知られている[8]。血中HIV RNA量が高い患児のほうが病期の進行が速い傾向にあるが、12ヵ月未満では病期進行リスクを示唆するRNA量の閾値を決めることは難しく、12ヵ月以降では10万コピー/mL以上が高リスクと考えられている[9,10]。

表XV-1　年齢別CD4数＊によるHIV感染症の免疫学的ステージ（CDC, 2014）

免疫学的ステージ	CD4数 (/μL) (%)		
	1歳未満	1〜5歳	6歳以上
1	≧1,500 (≧34)	≧1,000 (≧30)	≧500 (≧26)
2	750−1,499 (26−33)	500−999 (22−29)	200−499 (14−25)
3（AIDS）§	<750 (<26)	<500 (<22)	<200 (<14)

＊ 絶対数が得られない場合にのみ%で判断する
§ AIDSの指標となる日和見感染症が診断されたらCD4数によらずステージ3に分類する

表XV-2　小児(13歳未満) HIV感染症の臨床分類（CDC, 1994）

N群（無症候）	HIV感染症によると考えられる症候がない、またはA群の症状の1つがある
A群（軽　症）	B群またはC群の症状が無く、以下の症状のうちの2つ以上がある
	リンパ節腫脹(対称性を1つに数え、0.5cm以上の2ヵ所)、肝腫大、脾腫大、皮膚炎、耳下腺炎、反復性または持続性の上気道炎・副鼻腔炎・中耳炎
B群（中等症）	A群の症状の他に、以下の例を含むHIV感染症による症状があるがC群の症状はない
	30日超の貧血(<8g/dl)・好中球減少(<1000/μL)・血小板減少(<10万/μL)、細菌性の髄膜炎・肺炎・敗血症、生後6ヵ月以降で2ヵ月超のカンジダ症・鵞口瘡、心筋症、新生児サイトメガロウイルス感染症、慢性下痢、肝炎、反復性単純ヘルペス口内炎、新生児単純ヘルペス性気管支炎・肺炎・食道炎、2回以上または1皮節以上の帯状疱疹、平滑筋肉腫、リンパ球性間質性肺炎(LIP)、腎症、ノカルジア症、1ヵ月以上続く発熱、新生児トキソプラズマ症、播種性水痘
C群（重　症）	AIDS指標疾患(LIPを除く)の症状がある

4．抗HIV療法の開始時期

小児においても、多剤併用治療は効果的であり、ウイルス増殖を抑制し免疫系の破壊を食い止めて、日和見感染や臓器障害のリスクを減少させられる[11-14]。

治療の開始時期については、近年多くの臨床研究で、早期治療がウイルスリザーバーの減少[15]および免疫学的、成長、神経学的発達に有用であることが示されたため[16-19]、年齢や診断時のCD4数に関わらず、HIV感染症と診断された小児は直ちにもしくは、診断から数日以内に治療を開始することを推奨する。迅速な抗HIV療法の開始は、疾患の急速な進行と死亡のリスクが最も高い

1歳未満の小児にとって特に重要である[20-22]。ただし、正期産で生後2週未満の新生児や生後4週未満の早産児については、薬物動態的に適切な薬物用量の検討が困難なため、研究的治療となる[23]。また、結核等の日和見感染症がある場合は、まず日和見感染症の治療を開始し、抗HIV療法の開始時期は専門家に相談し検討する。

早期治療介入の必要の根拠として、Children with HIV Early Antiretroviral Therapy：CHER試験は、南アフリカで行われた無作為臨床試験であり、生後6～12週で、無症状かつCD4パーセンテージが正常（25％以上）であるHIV感染乳児にARTを開始した。直ちにARTを開始した群とCD4率が20％未満（1歳未満の場合は25％未満）に低下するか、臨床基準を満たした時点でARTを開始した群で比較したところ、直ちにARTを開始した群の早期死亡率が75％減少した[13]。CHER試験と一致して、米国、欧州、南アフリカで行われた多くの観察研究のデータから、早期治療を受けた乳児はAIDSへの進行や死亡する可能性が低く、また、治療開始が遅れた乳児に比べて成長が改善し、成長障害の発症率も低いことが示された[24-28]。

また、治療に当たってはアドヒアランスの維持が確保できることが絶対条件であり、治療薬に対して耐性のウイルスがひとたび出現すれば、将来の治療法の選択が制限されることも認識しておく必要がある。小児に対する抗HIV療法開始後は、服薬が遵守されているかどうかに細心の注意を払う必要がある。幼小児の服薬は保護者に依存するので、処方内容をよく理解させるため、治療を決定するプロセスに保護者と患児をいっしょに参加させ、アドヒアランスの重要性をよく説明する。また、治療開始後も頻回に服薬状況を観察する必要がある。

5．治療薬の選択

治療開始にあたっては、抗HIV薬3剤の併用療法を行い、ウイルスの複製をできる限り抑え込むのが基本である。ウイルス量が成人よりも高い小児では、4剤併用のほうが3剤併用よりも効果が高い可能性を示唆する報告も以前は散見されたが[11,29]、いずれも症例数が少なく、臨床的な予後改善において現在の抗HIV薬による3剤併用が4剤併用より劣るというエビデンスはない。現在の初回治療の原則は、バックボーンのNRTI 2剤とINSTIのキードラッグの3剤による抗レトロウイルス療法（ART）を開始することを推奨している。状況によっては、2種類のNRTIに加え、キードラッグとしてNNRTIまたはブーストしたPIを加えたARTレジメンが初期治療（AI*）に適応されることもある。表XV-3に現在推奨される年齢別の治療薬の組み合わせ、表XV-4-1～5に各治療薬の小児用量と留意点をまとめた。小児でのRCTは限られていることから、推奨処方の多くは、成人での臨床試験のデータと、小児でのphase I/II試験における安全性・薬物動態データに基づいて提唱されている。表XV-4-1～5は米国での薬剤の認可に基づいて作成したが、小児用量は成人におけるほど確立しておらず、新しいデータが出るたびにしばしば変更が加わるので、いつも最新の情報を確認していただくことをお勧めする。新生児・乳児ではとりわけ血中濃度の個人差が大きくなるので、薬剤血中濃度のモニター（TDM）も考慮される。12歳以上で思春期後期（SMR IV-V）の薬剤選択は成人のガイドラインに準拠する。成人の比較試験ではINSTIを含むレジメンは、PIを含むレジメンやNNRTIを含むレジメンと比較して優れた有効性を示すことが示されており[30,31]、乳幼児、小児、青少年においてもこれらの薬剤のPK、安全性、忍容性、有効性を評価する研究報告が増加してきている。

治療開始に当たってはアドヒアランスと耐性の関係を患者と保護者にしっかり説明しておかねばならない。また、小児から思春期にかけては、精神的な成長とともにアドヒアランスが急に変動しやすいことも指摘されており、成人以上にアドヒアランスの維持には配慮が必要となる[32]。

低年齢では薬剤の味（リトナビル含有シロップで問題となりやすい）と剤形（パウダー、シロップ、錠剤など）が忍容性に大きく影響する。また最近では、年齢や体重により小児においても1日1回1錠の製剤（STR）が使用可能になってきている。小児で使用可能なSTRを表XV-4-5に示す。第一選択薬に推奨されている場合でも流通、剤形の問題で我が国では選択できない場合があり、考慮が必要である。

推奨されるキードラッグは、INSTI、NNRTI、PIがある。INSTIについては、第一世代のRALは、生後30日未満の乳児への使用がFDAに承認された唯一の薬剤であるが、RALよりも有効性が高く、

耐性バリアが高い第2世代のINSTI（年齢と体重に応じてDTGまたはBIC）を用いたINSTIベースのレジメンが推奨される。現在進行中のDANCE試験では、12歳以上18歳未満で体重25kg以上の未治療の青少年を対象に、初回レジメンとしてDTG/3TCを評価しており、安全性と有効性は成人と同等であったと報告している[33]。これらの知見に基づき、FDAは年齢12歳以上、体重25kg以上の青少年に対するDTG/3TCを初回治療として承認した。しかし、DHHSガイドラインでは、小児の初回レジメンとしては推奨しておらず、DTG/3TC内服時は厳格なモニタリングを推奨している。わが国では、12歳以上かつ40kg以上で保険適応がある。

第一選択として推奨されるNNRTIは、生後2週未満のNVPのみである。NVPは2週以上3歳未満では代替処方に位置付けられ（AI）、2ヵ月以上3歳未満でLPV/rtvと比較した場合の治療失敗率が高かったとする研究があり適応が限られる[34]。

PIは、第一選択として推奨される薬剤はないが、代替薬として修正在胎期間42週以上かつ生後2週以上から2歳未満でLPV/rtvが推奨されている（AI）。しかし、わが国では、LPV/rtvの液剤が入手できなくなったため、臨床現場では使用困難である。

表XV-3　推奨される初回レジメン

推奨	レジメン	年齢/体重
生直後から生後30日未満		
在胎37週以上で生後30日未満 および 在胎37週以上相当の早産児	NVP＋AZT＋3TC もしくは RAL＋AZT＋3TC	制限なし ≧2kg(RAL)
在胎32週以上37週未満	NVP＋AZT＋3TC	制限なし
在胎32週未満	専門家に相談	
代替のNRTI	ABC＋3TC ＊HLA-B*5701陰性の場合	在胎37週以上
生後30日以上2歳未満		
推奨	レジメン	年齢/体重
	DTG+ AZT＋3TC もしくは DTG+ ABC＋3TC ＊HLA-B*5701陰性の場合	≧3kg（DTG）
代替のキードラッグ	NVP	
2歳以上12歳未満		
推奨	レジメン	年齢/体重
錠剤が摂取困難な場合	DTG+ ABC＋3TC ＊HLA-B*5701陰性の場合	≧3kg（DTG）
錠剤の摂取が可能な場合	BIC＋FTC＋TAF DTG+ ABC＋3TC ＊HLA-B*5701陰性の場合 DTG＋FTC/TAF（Descovy）	≧14kg＜25kg BIC30mg/FTC120mg/TAF15mg ≧25kg BIC50mg/FTC200mg/TAF25mg ≧25kg(Triumeq) ≧25kg（Descovy）
代替のキードラッグ	NVP DRV＋rtv(boostedPI) DRV+cobi(DRV/c)	 ≧20kg ≧40kg
12歳以上		
推奨	レジメン	年齢/体重
	BIC＋FTC＋TAF DTG+ ABC＋3TC ＊HLA-B*5701陰性の場合 DTG＋FTC/TAF（Descovy）	≧25kg BIC50mg/FTC200mg/TAF25mg ≧25kg(Triumeq) ≧25kg（Descovy）

EACS Guidelines2024およびUS-DHHS2024より作成

CCR5阻害剤であるMVCは、FDAでは満期産かつ2kg以上の治療経験のある児について適応承認されているが、US-DHHS2024では推奨されていない。

バックボーンとして推奨される2NRTIsは、AZTまたはABC＋3TCまたはFTC、2歳以上かつ14kg以上でCcr推定値が30mL/min以上あれば、配合剤としてのTAF /FTC（デシコビ®HT）がINSTIあるいはNNRTIとの組み合わせで推奨される。外国人でABCの使用前にはHLA-B*5701対立遺伝子が陰性であることを確認する必要がある。また、わが国では、FTC単剤の入手が困難である点、体重14kg～25kgで使用できる低容量のTAF/FTCが米国で承認されたが2025年3月現在日本で入手使用できない点に注意が必要である。体重35kg以上になればCcr推定値が30mL/min以上でTAF /FTC（デシコビ®LT）がPIとの組み合わせで推奨される（AI*）。

AZTの単剤投与は、HIV感染の有無が不明の生後6週未満の新生児感染予防に限るべきであり、ひとたび感染が確認された場合は、（表XV-4-1～5と表XV-4-1脚注を参照し）直ちに多剤併用治療を開始すべきである（治療を遅らせる場合でも、AZT単剤投与は中止すべきである）。米国では治療開始前の小児が薬剤耐性ウイルスを持っている頻度が上昇してきており、その耐性パターンは母子感染予防のため母親に投与されていたレジメンから推定するのは困難とされる。現在では、初回治療を開始する前にgenotypeによる薬剤耐性検査を行うことが推奨されている。（ただし、薬剤耐性検査を行ってから治療するほうが、治療の成功率が高いという明確なデータはまだない）。

表XV-4-1　小児の主な抗HIV治療薬（NRTI）(US-DHHS 2024より作成)

薬　剤　名	国内で利用出来る小児用剤形	特記事項	小児への投与量
ジドブジン (レトロビル) AZT, ZDV	注射薬* シロップ*	在胎37週未満の母子感染ハイリスク**ではAZT+3TC+NVPまたはAZT+3TC+RALの投与が推奨される。 6週から18歳までの小児では体重換算の用量調節も可で、4-9kgでは12mg/kg 9-30kgでは9mg/kg 30kg以上は300mgを1日2回POとする。 条件が整えばABCあるいはTAFへ変更する。	生後4〜6週まで（母子感染のリスクが低い場合***は生後2週まで）。母子感染予防量として、それ以降は治療量として用いる。 静脈投与では経口量の75%を用いる。在胎週数別に以下の量を1日2回投与する。 いずれも服薬は生後6〜12時間以内に開始する。 （在胎30週未満）　生後4週まで2mg/kg 、以後生後8週まで3mg/kg、それ以後12mg/kg。 （在胎30週以後35週未満）　生後2週まで2mg/kg 、以後生後6週まで3mg/kg、それ以後12mg/kg。 （在胎35週以後）　生後4週まで4mg/kg 、それ以後12mg/kg。 小児（6週から18歳まで）180〜240mg/m^2 PO を1日2回。 体重30kg以上の小児および思春期　300mgを1日2回。
ラミブジン (エピビル) 3TC	液　剤*	抗HBV作用あり。	ハイリスク母子感染予防量、治療量ともに以下の量を1日2回投与する。在胎週数32週以降の新生児期（生後4週まで）　2mg/kg 生後4週から3ヵ月まで　4mg/kg、 生後3ヵ月から3歳まで　5mg/kg（最大150mg）。 3歳以上は　5mg/kg（最大150mg）を1日2回か、 10mg/kg（最大300mg）を1日1回。
アバカビル (ザイアジェン) ABC	液　剤*	HLA-B*5701の検査をしてからの使用を米国では推奨。 生後3ヵ月未満の乳児への使用はFDAでは未承認。	乳児（1ヵ月未満）　2mg/kgを1日2回 乳児（1ヵ月以上3ヵ月未満）　4mg/kgを1日2回 小児（3ヵ月以降）　8mg/kg（最大300mg）を 1 日2回、 または16mg/kg（最大600mg）を 1 日1回 ＊思春期（≧25kg）には300mgを1日2回または600mgを1日1回
テノホビル アラフェナミド TAF ＋エムトリシタビン FTC （デジコビ） TAF/FTC (DVY)		抗HBV作用あり。 しかし、重症の肝炎がある場合には推奨しない。 TAFはテノホビルのプロドラッグ。 腎機能と骨密度への影響が少ない。	Ccr <30 mL/minでは使用を控える。 （DVY）体重14kg以上の児から思春期、成人まで 14kg以上25kg未満　TAF15 mg/FTC120 mgとして 1日1錠（NNRTIかINSTIと合わせて）＊日本未発売 25kg以上35kg未満　TAF25 mg/FTC200 mgとして 1日1錠（NNRTIかINSTIと合わせて） 35kg以上　NNRTIかINSTIと合わせる場合、 TAF25 mg/FTC200 mgとして1日1錠 boostedPI(cobiかリトナビル併用)の場合、 TAF10 mg/FTC200 mgとして1日1錠

* は厚生労働省・AIDS治療薬研究班より入手可能

** 母子感染ハイリスクと考えるべき要件と治療

ハイリスクの要件

- 分娩4週間以内に母体の血中 HIV RNA 量が十分に抑制されていなかった（HIV RNA量が50コピー/mL未満である検査を4週間以上あけて2回以上連続して行うことと定義する）
- HIV 感染が分娩直前に判明し、母体が分娩中にAZT点滴投与のみ受けた
- HIV 感染が分娩直後に判明し、母体が抗HIV療法を受けていなかった
- 母体が薬剤耐性 HIV に感染している
- 母体が授乳中もしくは妊娠中に急性HIV感染または初感染した（この場合、授乳を直ちに中止すべきである）

ハイリスクの感染を想定した場合および感染が確定した場合の治療

- 3剤治療：AZT+3TC+NVPまたはAZT+3TC+RAL

*** 母子感染のリスクが低い場合の予防的治療

- 1剤治療：AZT

表XV-4-2　小児の主な抗HIV治療薬（NNRTI）

薬　剤　名	国内で利用出来る小児用剤形	特記事項	小児への投与量
ネビラピン (ビラミューン) NVP	シロップ*	2歳以上では、最初の2週間は半量、つまり1日1回で開始し、皮疹などの副作用がないことを確認後に1日2回のフルドーズに上げる。	ハイリスク母子感染予防または治療量として、 ・生後1ヵ月未満 （在胎32週以上34週未満）2mg/kgを1日2回で開始し、生後2週から4mg/kgを 1日2回、生後4週から6週6mg/kgを1日2回に増量する。生後6週以降は、200mg/m²を 1日2回。 （在胎34週以上37週未満）4mg/kgを1日2回で開始し、生後1週から4週6mg/kgを1日2回に増量する。 （在胎37週以上）6mg/kgを1日2回で開始。 ・生後1ヵ月以上8歳未満　200mg/m²（最大200mg）を 1日2回。 ・8歳以上 120～150mg/m²（最大200mg）を1日2回。
リルピビリン （エジュラント） RPV			HIV RNA量が100,000コピー/mL以下で12歳以上かつ体重35kg以上の思春期から成人まで RPV25mg/TAF25mg/FTC200mg(ODF)として1日1錠。

＊は厚生労働省・AIDS治療薬研究班より入手可能

表XV-4-3　小児の主な抗HIV治療薬（PI）

薬　剤　名	国内で利用出来る小児用剤形	特記事項	小児への投与量
ダルナビル (プリジスタ) DRV		米国には75mg錠と液剤あり。 3歳未満の小児には禁忌。 cobiとの合剤： プレジコビックス®(PCX)は小児未適応。	小児（3歳以上かつ20kg以上、12歳未満）では、下記を1日2回食事とともに 20kg以上30kg未満　DRV 375mg + rtv 100mg 30kg以上40kg未満　DRV 450mg + rtv 100mg 40kg以上　DRV 600mg + rtv 100mg 思春期(12歳）以降では、薬剤耐性変異が無ければ、下記を1日1回食事とともに 40kg以上　DRV 800mg /cobi 150mg (PCX) 思春期以降で治療経験・薬剤耐性変異の有無に関わらず、下記を1日2回食事とともに 30kg以上40kg未満　DRV 450mg + rtv 100mg 思春期以降で治療経験と1つ以上の薬剤耐性変異が有る場合、下記を1日2回食事とともに 40kg以上　DRV 600mg + rtv 100mg

表XV-4-4　小児の主な抗HIV治療薬（INSTI）

薬　剤　名	国内で利用出来る小児用剤形	特記事項	小児への投与量
ドルテグラビル（テビケイ） DTG	内用懸濁錠* (5mg/T)	12歳以上かつ体重40kg以上でDTG/3TCの合剤ドウベイトの国内適応あり。 睡眠障害などの中枢神経症状の出現に注意。	未治療あるいはインテグラーゼ阻害剤以外の抗HIV薬による治療経験があり、かつUGT1A1/CYP3A誘導薬剤を用いていない場合で、1日1回、食事に関係なく 生後4週以上で 体重3kgから6kg未満　5mg 体重6kgから10kg未満　15mg 体重10kgから14kg未満　20mg 体重14kgから20kg未満　25mg 体重20kg以上　30mg 小児および思春期で 体重20kg以上　50mg（錠剤） 錠剤は半分砕可（ただしすぐに内服すること）
ラルテグラビル（アイセントレス） RAL	液剤*	米国では、チュアブル錠と液剤あり。 早産・低出生体重児を除く母子感染ハイリスク児に、NATで感染否定されるまでか生後6週までAZT/3TC/RALを投与する選択肢もあり。	在胎37週以上かつ体重2kg以上の母子感染ハイリスクの予防あるいは治療として、 生後1週まで1.5mg/kgの液剤を1日1回、食事に関係なく 生後1-4週まで3mg/kgの液剤を1日2回、食事に関係なく 生後4-6週まで6mg/kgの液剤を1日2回、食事に関係なく 生後4週以上、かつ体重3kg以上20kg未満のHIV感染児では6mg/kgの液剤を1日2回、食事に関係なく 液剤以外の服用では、チュアブル錠があるが、国内では流通していない。 錠剤は以下の量で使用する。 体重25kg以上　400mgを1日2回 体重40kg以上　1200mg（600mg錠　2錠）　1日1回
ビクテグラビル BIC	錠剤*	ビクタルビ®配合錠(BVY)として使われる。	2歳以上かつ 体重14kg以上25kg未満の児 BIC30mg/TAF15mg/FTC 120mgとして1日1錠。 体重25kg以上で、 BIC50mg/TAF25mg/FTC200mgとして1日1錠 （Ccr＜30mL/minでは使用を控える） 錠剤の分割は可、粉砕は推奨されない（10分以内に全量のむ）

*は厚生労働省AIDS治療薬研究班より入手可能

表XV-4-5　小児の主な抗HIV治療薬（STR）

薬剤名（商品名／略名／一般名）	特記事項	小児への投与量
ゲンボイヤ （GEN） 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 ＋エムトリシタビン	国内では 体重25kg以上で適応承認あり。 海外では、 14kg以上25kg未満で低用量錠剤でのデータあり。	体重25kg以上の児から思春期、成人まで EVG150mg/cobi150mg/TAF10mg/FTC200mgとして1日1錠。 （Ccr＜30 mL/minでは使用を控える）
オデフシィ （ODF） リルピビリン ＋テノホビルアラフェナミド ＋エムトリシタビン	国内では、 12歳以上かつ体重35kg以上で適応承認あり。	12歳以上かつ体重35kg以上の児から思春期、成人まで RPV25mg/TAF25mg/FTC200mgとして1日1錠。
ビクタルビ （BVY） ビクテグラビル ＋テノホビルアラフェナミド ＋エムトリシタビン	国内では小児に適応承認なし。	2歳以上かつ体重14kg以上25kg未満の児 BIC30mg/TAF15mg/FTC 120mg*として1日1錠。 体重25kg以上の児から思春期、成人まで BIC 50mg/TAF 25mg/FTC 200mgとして 1日 1 錠。 （Ccr＜30 mL/minでは使用を控える）
シムツーザ （SMT） ダルナビル＋コビシスタット ＋テノホビルアラフェナミド ＋エムトリシタビン	国内では 12歳以上かつ体重40kg以上で適応承認あり。	体重40kg以上で、 DRV800mg/cobi150mg/TAF10mg/FTC200mgとして1日1錠。 （Ccr<30 mL/minでは使用を控える）
ドウベイト （DTG/3TC） ドルテグラビル＋ラミブジン	国内では12歳以上かつ40kg以上で適応承認あり。 FDAは12歳以上かつ25kg以上の初回治療および、治療失敗歴やDTG、3TCに対する薬剤耐性変異を持たずウイルス学的抑制が安定して得られている場合の治療として承認したがDHHSは初回治療として推奨していない。	12歳以上かつ40kg以上で、 DTG50mg/3TC300mgとして1日1錠。
トリーメク （TRI） ドルテグラビル＋アバカビル ＋ラミブジン	国内では小児に適応承認なし。 海外では、DTG5mg/ABC60mg/3TC30mgのTRIPDあり。日本未発売	体重6kg以上25kg未満の児 DTG5mg/ABC60mg/3TC30mg(TRIPD)として1日1回 6kg以上から10kgまで　3錠 10kg以上から14kgまで　4錠 14kg以上から20kgまで　5錠 20kg以上から25kgまで　6錠 体重25kg以上の児から思春期、成人まで DTG50mg/ABC600mg/3TC300mg(TRI)として 1日1回1錠

*は厚生労働省AIDS治療薬研究班より入手可能

6．抗HIV療法の変更

治療変更が考慮されるのは、年齢、体格など児の成長に合わせてより簡易に内服可能なレジメンに変更、治療の失敗、副作用や服薬困難、他のレジメンの方が現在のレジメンよりも優れているという新しいデータが示された場合、などである。

このうち治療の失敗は、ウイルス学的・免疫学的・臨床的の3つの指標から判断され、通常は、まずウイルス学的失敗が最初に起き、続いて免疫学的な指標の低下が起きて、最終的に臨床的な失敗へとつながる。しかし、小児では、ウイルス学的失敗の判断が成人以上に難しい。これは、小児（特に乳児）の血中HIV RNA量が成人と比べると高く、ウイルス量の減少に時間を要することと、強力な治療を行っていても血中HIV RNA量を検出感度以下にできないことがしばしばあることによる。血中HIV RNA量が1,000から50,000コピー/mLで検出され続けている治療児でも、高いCD4数を保てて、臨床的によい経過をたどっていることもある。このように生物学的なばらつきがあるため、2歳未満の乳児では0.7 $\log_{10}$コピー/mLを超える差（5倍の差）、2歳以上の小児では0.5 $\log_{10}$コピー/mLを超える差（3倍の差）のみを、臨床的に重要な血漿中ウイルス量の変化とみなすべきである。しかし、ウイルス複製を十分に抑えきれていなければ、耐性変異獲得のリスク

は高まると考えられ、どの程度のウイルス量が持続して残存することまでを許容するかに関しては、専門家の間でもまだ議論がある。表XV-5に、現在の米国のガイドラインが提唱する治療失敗の判断指標をまとめた。治療失敗の判断は慎重に行う必要があり、1回の検査値だけで判断することは戒めねばならない。

成人同様に小児でも治療の失敗と鑑別すべき病態として免疫再構築症候群immune reconstitution inflammatory syndrome：IRISがある。小児では結核、BCG、水痘帯状疱疹によるIRIS報告が多く、他に非結核性抗酸菌症、単純ヘルペス、クリプトコックス、肺炎球菌敗血症、重症脂漏性湿疹もあげられている[35]。IRISでは通常治療薬を変更・中止しないが、ステロイドを併用することが多い（X章参照）。

表XV-5　小児HIV感染症において治療変更を考慮する場合

ウイルス量による判断（1週間以上の間隔をおいた2回以上の検査値を見て判断する）	● 治療によるウイルス量の低下が不十分 治療開始8〜12週後においてもウイルス量がベースラインから 1.0 $\log_{10}$以上減少しないか、治療開始後6ヵ月してもウイルス量が200コピー/mL未満にまで減少しない場合。 ● ウイルス量の再上昇 いったん検出感度以下にまで減少したHIV RNAが、たびたび検出されるようになった場合。ときに1000コピー/mL未満の低いウイルス量が検出されることはよくあるので、ウイルス学的失敗と考えなくてもよいが、1000コピー/mLを超えるウイルス量が続けて検出されたときはウイルス学的失敗を疑う。
免疫学的側面からの判断（1週間以上の間隔をおいた2回以上の検査値を見て判断する）	● 治療による免疫の改善が不十分 5歳未満でCD4＜15%の高度の免疫低下がある患児で、最初の1年間の治療でCD4が5%以上改善しない場合。 5歳以上ではCD4＜200/μLの高度の免疫低下がある患児で、絶対数で50/μL以上の改善が最初の1年で見られない場合。 ● 免疫低下の持続 5%以上のCD4陽性Tリンパ球の減少が持続する場合（5歳以上では、CD4陽性Tリンパ球の絶対数が治療前のベースラインよりも低下する場合）。
臨床的側面からの判断	● 進行性の神経発達遅延。 ● 栄養が十分なのに成長障害（体重増加速度の持続的低下）が認められる場合。 ● AIDS指標疾患の再燃・持続や、他の重大な感染症が見られる場合。

7．変更する治療薬の内容

治療が失敗した場合には、アドヒアランスの不良、体内の治療薬濃度が適切な値に達していない、使用している薬がウイルスを抑えられなくなっている（薬剤耐性ウイルスの出現）などの原因が考えられ、何が原因なのかをまず検討することが重要である。アドヒアランスの不良は、治療がうまくいかない場合に第一に検討すべき事項であり、最も多い原因でもある。薬の服用歴を詳細に検討し、剤形や内服タイミングが現在の児に合っているか見直しを行う。それ以外に小児の服薬アドヒアランスに影響しやすい家庭環境の社会心理的な分析が必要となることもある。場合によっては、DOT（directly observed therapy）を行って評価し直してみることも考慮される。また、小児では薬の体内レベルの個人差が大きいことも一因となり得るので、可能ならば、薬剤の血中濃度をモニターすること（TDM）も考慮したい。

副作用や服薬不良が原因で治療薬を変更する際には、異なる副作用の薬剤を選ぶ。服薬が良好であるにもかかわらず治療効果が十分でないときは、効果が不十分な原因と今までに使われた薬の種類を検討し、薬剤耐性検査を行ったうえで、新たな治療薬を選択することになる。新たな処方も、できるかぎり有効な薬剤を併用することで、ウイルス量をしっかり抑えるようにすべきである。ウイルス量を十分に低下させる治療が困難なときは、将来の薬剤選択肢を残すことを考えながら（VII章で解説したように、1剤のみが有効なレジメンではその薬剤に対する耐性を容易に誘導して、将来の治療選択肢を狭めることになる）、免疫学的・臨床的状態を維持できそうな治療を続けることがある。その際には、ウイルス量が抑えられている患児以上に頻回の状態観察が必要となるし、可能な限り早期にウイルス量をしっかり抑えられる治療に持っていけるよう意識し

ておくべきである。(場合によっては、小児での使用が承認されていない薬剤の使用を検討することもあり得るが、その際にはHIV感染症の専門家とよく相談する必要がある。) 多剤耐性により治療が困難となり、臨床的な病期も進行している場合には、患児のQOLも考慮して治療内容を話し合うことも必要となる。

治療薬を変更する際には、再度、保護者も含めて処方内容の遵守についてよく話し合う必要がある。また、変更後も頻回に服薬状況を確認する必要がある。

文献

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. (米国 DHHS Dec. 19, 2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/whats-new
2. PENTA HIV FIRST AND SECOND LINE ANTIRETROVIRAL TREATMENT GUIDELINES 2023 https://penta-id.org/hiv/treatment-guidelines/
3. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 12.1-November 2024.
4. Dunn DT, Brandt CD, Kirvine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intrapartum transmission. AIDS. 9: F7-11. 1995.
5. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. J Pediatr. 160(1):60-6. 2012.
6. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. MMWR. 58[RR-11]:1-166. 2009.
7. Centers for Disease Control and Prevention: Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection-United States, 2014. MMWR 63(No. RR-3):1-10. 2014.
8. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med. 336:1337-42. 1997
9. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and longterm mortality risk in HIV-1-infected children. J Infect Dis. 175:1029-38. 1997.
10. Palumbo PE, Raskino C, Ficus S, et al. Predictive value of quantitative plasma RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. JAMA. 279:756-61. 1998.
11. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, et al. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. N Engl J Med. 350:2471-80. 2004.
12. Schomaker M, Leroy V, Wolfs T, et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. Int J Epidemiol. 2017;46(2):453-465.
13. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. N Engl J Med. 2008;359(21):2233-2244. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19020325.
14. Shiau S, Strehlau R, Technau KG, et al. Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control after initial suppression in HIV-infected infants. AIDS. 2017;31(3):355-364. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27828785.
15. Massanella M, Puthanakit T, Leyre L, et al. Continuous prophylactic antiretrovirals/antiretroviral therapy since birth reduces seeding and persistence of the viral reservoir in children vertically infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 2021;73(3):427-438. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504081.
16. Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet Infect Dis. 2012;12(12):933-941. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23059199.
17. Laughton B, Cornell M, Grove D, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. AIDS. 2012;26(13):1685-1690. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614886.
18. Nelson BS, Tierney C, Persaud D, et al. Infants receiving very early antiretroviral therapy have high CD4 counts in the first year of life. Clin Infect Dis. 2023;76(3):e744-e747. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36031390.
19. Garcia-Broncano P, Maddali S, Einkauf KB, et al. Early antiretroviral therapy in neonates with HIV-1 infection restricts viral reservoir size and induces a distinct innate immune profile. Sci Transl Med. 2019;11(520). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31776292.
20. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. N Engl J Med. 359:2233-44. 2008.
21. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. AIDS. 2009. 23: 597-604.
22. Cotton MF, Violari A, Otwombe K, et al. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. Lancet. 382:1555-63. 2013.
23. Clarke DF, Penazzato M, Capparelli E, et al. Prevention and treatment of HIV infection in neonates: evidence base for existing WHO dosing recommendations and implementation considerations. Expert Rev Clin Pharmacol.2018;11(1):83-93.
24. Goetghebuer T, Le Chenadec J, Haelterman E, et al. Short- and long-term immunological and virological outcome in HIV-infected infants according to the age at antiretroviral treatment initiation. Clin Infect Dis. 2012;54(6):878-881. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22198788.

25. Shiau S, Arpadi S, Strehlau R, et al. Initiation of antiretroviral therapy before 6 months of age is associated with faster growth recovery in South African children perinatally infected with human immunodeficiency virus. J Pediatr. 2013;162(6):1138-1145 e1132. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312691.
26. Iyun V, Technau KG, Eley B, et al. Earlier antiretroviral therapy initiation and decreasing mortality among HIV-infected infants initiating antiretroviral therapy within 3 months of age in South Africa, 2006–2017. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(2):127-133. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31725119.
27. Tagarro A, Dominguez Rodriguez S, Violari A, et al. Poor outcome in early treated HIV perinatally infected infants in Africa. Abstract 806. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2020. Boston, Massachusetts. Available at: https://www.croiconference.org/abstract/poor-outcome-in-early-treated-hiv-perinatally-infected-infants-in-africa.
28. Anderson K, Iyun V, Eley BS, et al. Hospitalization among infants who initiate antiretroviral therapy before 3 months of age. AIDS. 2023;37(3):435-445. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36695356.
29. Wiznia A, Stanley K, Krogstad P, et al. Combination nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(s) plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: week 24 results of a randomized controlled trial-PACTG 377. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. AIDS Res Hum Retroviruses. 16:1113-21. 2004.
30. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2013;13(11):927-935. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074642.
31. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. J Int AIDS Soc. 2014;17(4 Suppl 3):19490. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393999.
32. Simoni JM, Montgomery A, Martin E, et al. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. Pediatrics. 119:e1371-83. 2007.
33. Puthanakit T, Aurpibul L, Lopez M, et al. Efficacy and safety of dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC) in antiretroviral therapy (ART)-naïve adolescents living with HIV-1: DANCE study week 96 results. Presented at International AIDS Society; July 23-26, 2023, Year; Brisbane, Australia. Available at: https://medinfo.gsk.com/5f95dbd7-245e-4e65-9f36-1a99e28e5bba/450b1aad-cf09-4084-b484-0c909235ec90/450b1aad-cf09-4084-b484-0c909235ec90_viewable_rendition__v.pdf/
34. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. N Engl J Med. 366(25):2380-9. 2012.
35. Smith K, Kuhn L, Coovadia A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected South African infants initiating antiretroviral therapy. AIDS. 23:1097-107. 2009.

XVI 医療従事者におけるHIVの曝露対策

要約

- 医療機関ごとに独自の職業上曝露（針刺し・切創・粘膜曝露）対策マニュアルを作成して、その実施も含めて、すべての職員に周知徹底する必要がある。夜間・休日にHIV専門医が不在の状況でも対応できる体制を確立しておく事が望ましい。
- 曝露事故が起こりHIV感染のリスクがあると考えられる場合は、曝露後に抗HIV薬の予防内服（PEP: post-exposure prophylaxis）を行うことが推奨される。曝露後予防対策が徹底されれば、職業上曝露によるHIV感染リスクは「ほぼゼロ」に出来る可能性が高いと考えられる(米国、イギリスともに20年以上にわたって報告されていない)。
- PEPの実施にあたっては専門医によるカウンセリングと効果や副作用に関する十分な情報提供が望ましいが、それによって不必要に(例：2時間以上) PEP開始が遅れないよう留意すべきである。PEPを行うかどうかは最終的に被曝露者が判断すべきである。状況により1回目の内服を被曝露者の判断で行っても良い。
- PEPの推奨薬は、RAL（アイセントレス®400mg錠を1回1錠1日2回もしくは600mg錠を1回2錠1日1回）＋TAF/FTC（デシコビ®配合錠）HT or TDF/FTC（ツルバダ®配合錠）、DTG（テビケイ）＋TAF/FTC（デシコビ®配合錠）HT or TDF/FTC（ツルバダ®配合錠）、BIC/TAF/FTC（ビクタルビ®配合錠）である。PEPは各施設で実施可能な推奨PEPレジメンを選択して行う。PEPの期間は28日間である。
- 薬剤耐性HIVによる曝露後のPEPは専門医による事例ごとの個別の判断が必要である。ただし、ただちに（例：2時間以内）専門医のアドバイスが得られない場合には、推奨PEPレジメンの初回内服を速やかに行う。その後に2回目以降についての専門医の判断を仰ぐ。
- 曝露源のHIVスクリーニング検査が後に偽陽性と判明することもある。その場合には、偽陽性と判明した時点でPEPを中止する。
- 血液検査（感染症関連検査、薬剤の副作用評価）等の評価を事象発生時、PEP開始後2週目（optional）、6週目、12週目、6ヵ月目に行う。第4世代HIV抗原抗体検査を使用する場合は6ヵ月目を4ヵ月目まで短くすることも可能である。
- HIV専門医療機関は曝露後予防に関連して近隣の医療機関と事前に連携する必要がある。
- 患者予後の長期化・高齢化によりHIV患者の全医療部門での診療・入院が日常化している。HIV診療に従事する医療従事者には、他部門医療従事者に対して「血液・体液曝露時の現実的な対応」を確認・指導することが求められている。

1．職業上曝露によるHIV感染のリスク

医療者におけるHIV感染血液による針刺し・切創などの職業上曝露からHIVの感染が成立するリスクは極めて低い。強力な多剤併用抗HIV療法（ART）が行われる以前の1996年までに報告された23個の前向き検討の集計[1)]では、曝露源の患者の血中ウイルス量は非常に高い事が想定されるにも関わらず、針刺しによる経皮的曝露後の感染事例は6202件中20件で認められたのみであり、感染確率は約0.3％（0.32％, 95％信頼区間= 0.2％～0.5％）であった。経粘膜曝露では約0.1％

(0.09%, 95%信頼区間= 0.006%～0.5%) に過ぎず、単純な皮膚への血液の直接曝露では2712件中1件の感染例もなかった(0%, 95%信頼区間= ～0.11%)。上記の経粘膜曝露後の感染確率(0.09%)は6検討中の1例で感染が確認された事例に基づいているが、これは患者の動脈カテーテル操作中に、皮膚や目、口腔内に大量の患者の血液が飛散した極めて濃厚な曝露事例である事は強調しておきたい[2]。この感染率は、B型肝炎ウイルス(曝露源がHBe抗原陽性の場合で約40%、抗HBe抗体陽性の場合は約10%)やC型肝炎ウイルス(約2%)に比べるとはるかに低いと言える。

現在はHIV患者の全例にARTが行われるようになり、治療が成功した患者の血中ウイルス量(<20コピー/mL)は未治療患者(数万～数十万コピー/mL)の数千～数万分の1以下となっている。この曝露源の血中ウイルス量の低下が、各感染経路からの感染リスクの著明な減少につながっている事が複数の報告で示されている。HIVに関する母子感染のデータでは母親の血中HIV RNA量が500コピー/mL未満では母子感染が成立しなかったとの報告もある[3]。米国周産期DHHSガイドライン[4]においては、母親がARTを受けていて血中HIV RNA量が1,000 コピー/mL未満の場合には、出産時のAZT(レトロビル®)追加点滴は不要であるとしている。性行為による感染リスクについても曝露源のウイルス量依存性であり、コンドームなしの性交渉を行っても、曝露源が治療中で血中ウイルス量が検出限界未満(<200コピー/mL)の場合には、パートナーへの感染が起こらないというエビデンスが集積している(U=U)[5]。低レベルのウイルス血症を持つ患者からの性行為による感染リスクに関するsystematic reviewにおいても、解析対象の7762組のうち曝露源が600コピー/mL未満での感染事例は認められず、600-1000コピー/mL未満の場合に2例の感染事例が認められたという結果であった[6]。

以上を踏まえ、抗HIV薬を内服中であり、血中HIV RNA量が連続して200コピー/mL未満である患者からの曝露事例においては、多くの専門家は感染リスクは限りなくゼロに近いと考えるようになっている。しかし米国・疾病管理予防センター(米国CDC: Centers for Disease Control and Prevention)のガイドラインは、曝露後の感染確率はゼロではないという立場から、現在でも「曝露源患者の血中HIV RNA量が検出感度未満に維持されている場合でも、PEPを推奨する」こととしている[7]。それに対して、英国の職業上HIV曝露後予防のガイドライン(2008年版の一部を2013年に改訂)では「If the patient (source) is known to have undetectable HIV viral load (<200 copies HIV RNA/ml)、PEP is not recommended」とし、「曝露源患者の血中HIV RNA量が200 コピー/mL未満ではPEPは推奨しない」との立場を2013年時点で表明している[8]。ただし「被曝露者が希望する場合にはPEPを行うべきである(PEP should be offered)」とも付け加えている。

理論的には英国のガイドラインは理にかなっていると言えるが、曝露源患者のウイルス量については、実際には不確定要素が存在しているのも事実である。実臨床においては、継続的に検出限界未満であった患者に、一時的にウイルス量が検出(blip)されたり、服薬アドヒアランスの低下によりウイルス量のリバウンドを起こすことは決して稀ではない。したがって、直近(3ヵ月以内)のウイルス量によりPEPの適応の判断を行う事は一定のリスクを伴っていると考えられるが、このリスクについて、英国のガイドラインは一切考慮がなされていない。

加えて重要な点は、「曝露後予防とはそもそも約0.3%程度しかない低い感染リスクを、限りなくゼロに近づけるために行われているものである」という本質的側面であろう。それを考えれば、曝露源患者のウイルス量の多寡によってPEPの適応を判断する事は、決して合理的とは言えないとも考えられる。

以上より、本ガイドラインでは米国CDCガイドラインの基準に従い、「曝露源患者の血中HIV RNA量が検出感度未満に維持されている場合でもPEPを推奨する」ものとする。

2. 血液・体液曝露時の直後の対応

曝露後の対応については米国CDCが中心となり1996年に初回のガイドラインが作成され、2013年に4度目の改訂版が出されてきた[7]が、現時点ですでに10年以上も全く改定が行われていない。本ガイドラインでは、原則として米国CDCのガイドラインを参考としつつ、抗HIV薬の進歩と理論的に期待できる有効性に基づいて推奨を行うものとする。

曝露後の最初の対応は局所洗浄である。血液または体液に曝露された創部または皮膚は石鹸と流水によって十分に洗浄する。ポビドンヨードや消毒用エタノールを使用してもよいが、その効果は確立されていない。粘膜は流水で十分に洗浄すべきである。口腔粘膜の汚染ではポビドンヨード含嗽水によるうがいを追加してもよい。

曝露事象で感染の可能性が高いのは、AIDS、血中HIV RNA量1,500コピー/mL以上、針（器具）が中空（針）、血液・体液が肉眼的に見える、血管内に刺入された後の器具（針）、深い傷の場合があげられる。Cochrane reviewにおいては、感染リスクとして①深い傷（オッズ比15）、②器具に目に見える血液付着（オッズ比6.2）、③AIDS末期（オッズ比5.6）、④血管内に挿入した後の器具（オッズ比4.3）が示されている[9]。

曝露源患者のHIVに関する状態が不明な場合には、事情を説明して同意を得た上で、HIVスクリーニング検査（可能であれば迅速検査）を実施する。曝露源のHIV statusが不明でPEPをすでに開始した場合でも、曝露源のHIVスクリーニング検査を実施する事が望ましい。陰性が確認できれば被曝露者のPEPを中止可能である上に、陽性である場合にはその後に適切な治療を行う事により、曝露源の患者の救命につながる検査となる。検査実施に際しては、「本人からの同意を取る」のが原則であるが、意識不明等の状態で本人から同意を得ることが出来ない状況下では、医師の判断により検査を実施する事が認められている[10]（資料XVI-1）。

同意が得られないなど、各種の事情で検査が実施出来ない場合には、曝露源の病態や疫学状況からHIV感染リスクを評価した上で個別にPEP適応を判断する。

曝露源のHIV検査については、通常はHIVスクリーニング検査（Ag/Ab）で十分である。

注：職業的曝露においては、HIVのみでなくHBVやHCVの感染リスクも考慮し、併せて曝露後対応を行う必要がある。HBV、HCV対応はHIVと比較して対応には時間的猶予があるため、消化器科医師と相談しながら曝露後対応が可能である。HBV、HCV曝露後の具体的対応については本稿では割愛する。

3．PEP開始について

2013年の米国CDCガイドラインは、HIV感染のリスクが高い場合には曝露後に抗HIV薬の多剤併用投与を開始し、4週間（28日間）はPEPを継続することを推奨している[7]。HIV曝露後のPEPを実施すべきか否かについては、それぞれの事例について感染成立のリスクを考慮しつつ、専門医と相談の上で最終的には被曝露者が決定する権利を有する。

PEP実施に要する薬剤および検査に要する費用は健康保険の給付対象ではないため自費扱いとなるが、その費用は被曝露者ではなく、一義的には曝露事象が発生した医療機関に負担義務が存在し、PEPに要する費用は基準を満たせば労災保険の給付対象である[11]。平成22年9月9日の厚生労働省健康局疾病対策課長通知（健疾発0909第1号）の発出以降、HIVに対するPEPは労災保険の給付対象となったが、一方で実施されたPEP全てが給付対象となるわけではない。通知内ではその給付対象を「HIVに汚染された血液等」による曝露事象に限定している（資料XVI-2）。したがって、「曝露源が最終的にHIV陰性と判明した」場合や、「曝露源が不明」の場合に実施されたPEP費用については給付対象とはならない点に注意が必要である。国立国際医療研究センターで2015年8月から2017年1月までに実施した17件のPEPのうち7例は給付対象外と判断されていた。うち4例はPEP開始後に曝露源がHIV陰性であったためPEP終了とした例であり、3例は曝露源が特定できなかった事例のPEP完遂例であった。

曝露事象は時間外に発生する場合も多いため、その場合には救急外来もしくは当直医師により、遅滞なくPEPを開始できるような体制づくりが必要である。資料XVI-3はそのような場合に、救急科医師、当直医師が緊急対応し、平日日中の感染症外来につなげるためのマニュアルの一案である。これを参考に、各施設に対応可能なマニュアルを作成しておく事が望ましい。

資料XVI-1　（文献10より抜粋）

2　医療機関におけるHIV検査実施について
患者に対する検査実施に当たっては以下の点に十分配慮すること。

（1）患者本人の同意を得ること。
　観血的処置を行う場合において医療機関内感染防止を主たる目的としてHIV検査を実施する場合にも、患者の同意が必要であること。
　患者本人が意識不明である等により同意がとれない状況においては、医師の判断によってHIV検査を実施することも認められる。小児患者に対してHIV検査を実施する場合には、保護者の同意を得て行う。
　なお、HIV検査の実施に当たって患者の同意が得られない場合には、HIVに感染している可能性があることを前提として対応する。

＊下線は執筆者が追加した。

資料XVI-2　（文献11より抜粋）

2　エイズについて

(3)　労災保険上の取扱い
エイズについては、現在、HIV感染が判明した段階で専門医の管理下に置かれ、定期的な検査とともに、免疫機能の状態をみてHIVの増殖を遅らせる薬剤の投与が行われることから、HIV感染をもって療養を要する状態とみるものである。
　したがって、医療従事者等が、HIVの感染源であるHIV保有者の血液等に業務上接触したことに起因してHIVに感染した場合には、業務上疾病として取り扱われるとともに、医学上必要な治療は保険給付の対象となる。
イ　血液等に接触した場合の取扱い
(イ)　血液等への接触の機会
　医療従事者等が、HIVに汚染された血液等に業務上接触する機会としては、次のような場合が考えられ、これらは業務上の負傷として取り扱われる。
　a　HIVに汚染された血液等を含む注射針等(感染性廃棄物を含む。)により手指等を受傷したとき。
　b　既存の負傷部位(業務外の事由によるものを含む。)、眼球等にHIVに汚染された血液等が付着したとき。
(ロ)　療養の範囲
　a　前記(イ)に掲げる血液等への接触(以下、記の2において「受傷等」という。)の後、当該受傷等の部位に洗浄、消毒等の処置が行われた場合には、当該処置は、業務上の負傷に対する治療として取り扱われるものであり、当然、療養の範囲に含まれるものである。
　b　受傷等の後に行われたHIV抗体検査等の検査(受傷等の直後に行われる検査を含む。)については、前記1の(3)のイの(ロ)のbと同様に取り扱う。
　c　***受傷等の後HIV感染の有無が確認されるまでの間に行われた抗HIV薬の投与***は、受傷等に起因して体内に侵入したHIVの増殖を抑制し、感染を防ぐ効果があることから、感染の危険に対し有効であると認められる場合には、療養の範囲として取り扱う。

＊下線は執筆者が追加した。
＊太字斜め部分はPEPを指している。この2-(3)-イ-(ロ)-cが平成22年の通知で追記されPEPが労災適用となった。

資料XVI-3　医療従事者PEPフローチャート（救急科、夜間当直者用）

当院職員

□ HIV患者由来の体液曝露（針刺し、粘膜曝露）である事を確認。
□ 事故概要、PEP開始について診療録に記載。
□ 抗HIV薬を院内処方する。
　デシコビ®配合錠HT1錠1日1回 +アイセントレス®400mg 1日2回など
　（平日、感染症科外来日までの日数分）

＊採血検査等は不要です。次の通常診療時間帯で採血します。
＊PEPを行うべきか判断に悩む場合は感染症科オンコールへ連絡。

他院職員

□ HIV患者由来の体液曝露（針刺し、粘膜曝露）である事を確認。
□ 事故概要、PEP開始について診療録に記載。
□ 抗HIV薬を院内処方する。
　デシコビ®配合錠HT1錠1日1回 +アイセントレス®400mg 1日2回など
　（平日感染症科外来日までの日数分）
□ 全額自費。会計窓口で「労災」である旨を伝えるよう説明。

＊採血検査等は不要です。次の通常診療時間帯で採血します。
＊PEPを行うべきか判断に悩む場合は感染症科オンコールへ連絡。

4．曝露事象からPEP開始までの時間的猶予

理論的に、最大の予防効果を得るためには曝露から予防内服までの時間は出来るだけ短くすべきである。明確なエビデンスは存在しないが、曝露後から72時間以上が経過した場合には、曝露後予防の効果はほぼ期待できない可能性が高いと考えられている。

理論的に予防内服は「可能な限り速やかに」行う必要がある。したがって、先述のように夜間や週末を含めたすべての時間帯で、速やかな曝露後予防内服が対応可能な体制を確立する必要がある。

一方、曝露後72時間以降では予防内服の有用性が期待できない可能性があるが、HIV伝播のリスクが高く、かつ被曝露者が予防内服を希望する場合には曝露後72時間以降であっても予防内服開始を考慮してよい[7]。

PEP適応の判断が難しく、かつ専門家への相談がすぐに出来ない場合でも、PEP開始のタイミングが遅くならないよう被曝露者の同意後に速やかに1回目の内服を実施すべきである。その後に2回目以降の内服を継続するかどうかを専門家に相談する。

5．PEPのレジメン（表XVI-1）

PEPの具体的方法は、2013年のCDCガイドライン[7]では第1推奨薬は以下の併用に簡素化されている。

（1）アイセントレス®　（RAL）1錠400mg、1回1錠、1日2回
（2）ツルバダ®配合錠　（TDF/FTC）1錠、1回1錠、1日1回

HIV感染者への治療においては、ツルバダ®（TDF/FTC）は基本的にはデシコビ®配合錠（TAF/FTC）に代替可能と考えられている。しかし、2024年3月時点でも米国CDCのガイドラインでは曝露後予防内服として「ツルバダ®の代替薬としてデシコビ®が使用可能である」との見解は示していない。しかしながら、現実には多くの医療機関では採用薬としてツルバダ®はデシコビ®に置き換えられている。5000人以上を対象としPrEP（Pre-Exposure Prophylaxis, 曝露前予防）としての有効性をTAF/FTC vs TDF/FTCで比較した二重盲検無作為化試験[12]では、全参加者が48週以上、半数が96週の追跡を終了した時点で評価された。8756人年の追跡時点で22人（7人 vs 15人）のHIV感染例が確認され、HIV incidence rate ratio（IRR）は0.47（95％CI 0.19- 1.15）と非劣性マージン1.62を下回っており、TAF/FTCによるPrEPのTDF/FTCに対する非劣性が示された。PrEPは針刺し曝露後のPEPとは状況は異なるが、この結果からも理論的には同様に予防効果が期待できると解釈して良いと考えられる。

本ガイドラインでは効果の同等性と各種有害事象の少なさから、デシコビ®も優先的に使用可能な薬剤として推奨する。デシコビ®配合錠（TAF/FTC）はHTとLTの2種類がある点に注意が必要であり（HTはTAF 25 mg、LTはTAF 10 mgを含有）、アイセントレス®と併用する場合は「デシコビ®配合錠HT」を用いる。デシコビ®はツルバダ®と同じく1日1回1錠であり、食事と無関係に内服可能である。妊婦への安全性も確立している。周産期（もしくは妊婦）に関するDHHSガイドライン[4]では、TAFはpreferred regimenに位置づけられている。TAFはTDFと比較した時の腎毒性のリスクが明らかに低く、妊娠・出産への影響も少なかった[4, 13]。

ドルテグラビル（DTG：テビケイ）は、多くの治療ガイドラインにおいて第1推奨薬として位置付けられ、治療薬としての効果は確立している。欧州エイズ学会（EACS）のガイドラインではDTGおよびビクテグラビル（BIC：TAF/FTCとの合剤でビクタルビ®）も曝露後予防内服の選択薬剤として記載されている[14]。妊婦におけるDTG使用については、かつて、新生児の神経管欠損症（neural tube defects：NTD）が増える可能性が報告されたが、最終的にはDTG以外の抗HIV薬を内服していた場合と比較してやや高率であるものの統計学的有意差がないという結論に達している[15-17]（第V章参照）。BICについても安全性に関する知見が蓄積され、現時点で妊婦に対する抗HIV治療の代替レジメンに位置付けられている（第V章参照）。以上より、飲みやすさ（1日1回）や耐性バリアの高さなどを考慮して、本ガイドラインにおいてはDTGおよびBICも推奨レジメンとして位置付けることとした。

予防内服薬の選択に当たって、特に専門家への相談が必要な状況を表XVI-2にまとめた。

表XVI-1　PEPのレジメン(以下を28日間内服する)

推奨レジメン（以下のいずれかを選択する）

- アイセントレス®（RAL）+デシコビ®配合錠HT（TAF/FTC）
- アイセントレス®（RAL）+ツルバダ®配合錠（TDF/FTC）
  - ・アイセントレス®400mg錠を1回1錠1日2回
    もしくはアイセントレス®600mg錠を1回2錠1日1回
- テビケイ（DTG）+デシコビ®配合錠HT（TAF/FTC）
- テビケイ（DTG）+ツルバダ®配合錠（TDF/FTC）
- ビクタルビ®配合錠（BIC/TAF/FTC）

表XVI-2　PEP時に専門家に相談することが推奨される状況

1	曝露の報告が遅延した場合（例えば72時間以上）	遅延した場合にはPEPでの有効性は不明である。
2	曝露源不明の場合（例えば針捨てボックス内や洗濯物内の針）	PEPはケースバイケースで行うこと。曝露の重篤さとHIV曝露の疫学的起こりやすさを勘案して考えること。針や鋭利物に対してHIV検査を実施することは米国では推奨されていない。
3	被曝露者に妊娠が明確または疑われる場合	専門家への相談のためにPEPが遅れてはならない。
4	被曝露者における授乳	専門家への相談のためにPEPが遅れてはならない。
5	曝露源ウイルスの薬剤耐性が明確または疑われる場合	曝露源患者ウイルスがPEPで使用される薬剤の1剤以上への耐性が明確である、または疑われる場合には、曝露源患者ウイルスが耐性がないであろう薬剤を選択することが推奨される。また、曝露源患者ウイルスの耐性検査を待つためにPEPが遅れてはならない。
6	PEP開始後の毒性	症状（例えば消化器症状やその他症状）の多くはPEPの薬剤を変更することなく対応可能である。症状はしばしば不安により悪化するため、副作用への対応に関するカウンセリングとサポートは非常に重要である。
7	被曝露者における重篤な疾患	背景に重篤な疾患がある場合や被曝露者が既に複数の薬剤を内服している場合には、薬剤毒性や薬剤相互作用が増える可能性を考慮しなければならない。
8	被曝露者が慢性B型肝炎患者である場合	専門家への相談のためにPEPが遅れてはならない。
9	被曝露者に腎機能障害がある場合	専門家への相談のためにPEPが遅れてはならない。

6．PEPの期間

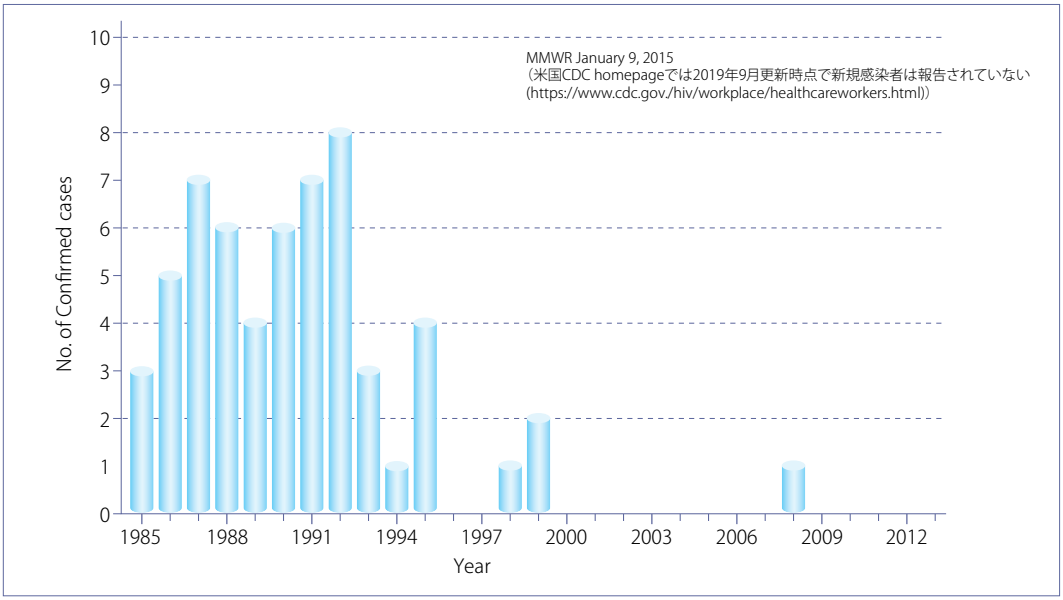
PEPの至適服用期間については、根拠となる検討が存在しない。米国CDCガイドライン[7]を含む多くのガイドラインが4週間（28日間）の内服を推奨しており、後述のようにPEPの感染阻止効果は明らかに認められていると考えられる。一方で、投与期間を4週間以下に短縮できるというエビデンスが存在しない事から、本ガイドラインも4週間のPEPを推奨する。

7．PEPの効果

ヒトにおけるPEPの効果を評価した報告は極めて少ない。職業上曝露によるHIV感染成立の頻度は約0.3％と低く、PEPの効果を確認するための統計学的に有意なデータを得るには数千人に及ぶ曝露事例を登録した前向き研究が必要となる。医療従事者の後ろ向き症例対照研究によると、PEPとしてAZT（ZDV）を投与すると、HIV感染成立のリスクは81％（95％信頼区間= 43％～94％）減少したという報告が1997年になされている[18]。Cochrane reviewにおいては、PEPとしてAZT使用の有用性は示されたが、2剤以上の有用性を示す研究は認められなかった[9]。しかし、PEPに3剤以上の多剤併用療法が実施されるようになってからは、職業上曝露によるHIV感染はほとんど報告されていない。

ガイドラインに示された曝露後予防対策が徹底されれば、職業上曝露によるHIV罹患リスクは「ほぼゼロ」に出来る可能性が高いと考えられる。米国（2024年9月23日時点[19]）、イギリス（2020年末時点[20]）、ともに職業上曝露によるHIV罹患は2000年以降20年以上にわたって報告されていない（図XVI-1）[21]（米国の2008年の感染事例は研究室内におけるウイルス培養実験中の曝露事故）。1999年以前には4例の3剤併用予防例の曝露後感染事例が報告されているが、4例中3例では曝露源患者が薬剤耐性をもっていたことが分かっている[7]。したがって、予防に使用する抗HIV薬を選択する際には、患者のHIVの薬剤感受性を考慮することが重要である。

図XVI-1 1985年以降の米国CDCでの職業的HIV罹患例（58例）
（2008年の事例は研究室内におけるウイルス培養実験中の曝露事象）



8．PEPに関する説明

被曝露者に対して、以下の事項が説明されなければならない[7]。

- PEPを行わなくても感染確率は0.3％程度である
- 2000年以降の感染事例はゼロでありPEPの有効性は示唆されている
- 短期間の抗HIV薬の投与による副作用は非常に少ないが、PEPを受けた医療従事者に稀に重大な副作用（腎結石、薬疹、肝機能検査値異常、汎血球減少、横紋筋融解、Stevens-Johnson 症候群、劇症肝炎、など）が報告されている[7]

対象者が女性の場合は妊娠についての考慮が必要であり、予防失敗で急性HIV感染症を発症した場合には胎児への感染リスクも高くなる点を含め、PEPの期間を含む一定期間の避妊についても指導しければならない。妊婦にPEP薬を投与した場合の胎児への安全性の懸念は残るも、米国ニューヨーク州のガイドライン[22]には妊娠中のPEPは一般的に先天異常のリスクを増加させないと記載されている。表XV-1におけるレジメンはHIV感染妊婦の母子感染予防薬として推奨されている[4]。また、性別にかかわらずパートナーへの感染リスクを説明する。

PEP開始に際し、専門医との相談が推奨される状況を列挙した（表XVI-2）。ただし、専門医との相談が遅れる事によりPEPの開始に遅延があってはならないよう注意すべきである。

9．HIV曝露後の経過観察

曝露後の検査は（1）曝露時ベースラインの検査、（2）曝露後6週目、（3）曝露後12週目、（4）曝露後6ヵ月目、が推奨される。検査の内容はHIVスクリーニング検査とともに、HIV以外の他の血液媒介感染症の発症も念頭において、CBC・腎機能検査・肝機能検査を行う事が推奨される。HIV検査は、曝露からの時間に関係なく急性HIV感染症の症状が認められた場合にも施行されるべきである。

PEPを行った場合には、薬剤の有害事象評価のために、内服開始後2週時点での血液検査を症例に応じて考慮する。内服中に体調変化がある場合にも血液検査の実施を考慮すべきである。

第4世代HIV抗原/抗体（Ag/Ab）検査は、従来の第3世代HIV抗体検査より早くHIV感染を検出することができる。HIVスクリーニング検査に第4世代HIV抗原/抗体（Ag/Ab）検査が使用されていることが確実であれば、2013年に改訂されたCDCガイドラインは（1）曝露時ベースライン、（2）曝露後6週目、（3）曝露後4ヵ月目に検査を行い、結果が陰性であればフォローアップを中止して良いとしている。なお、米国ニューヨーク州の職業的HIV曝露後対応のガイドラインでは「曝露後の経過観察は12週までで6ヵ月後の検査は不必要」と記載されている[22]。ただし、HIVとHCVに重複感染した患者から曝露後HCVに罹患した医療スタッフの場合には、より長期の経過観察（例えば12ヵ月）が推奨されている[7]。

10．各医療機関での確認事項

HIV曝露事象発生時のマニュアルは各医療機関の院内感染マニュアルの一部に組み込まれるべきである。曝露後には該当医療従事者が速やかにそのマニュアルを見て、その後の対応に進めるようにする。医療機関ごとに確認しておきたい問題点は以下の2点である。

- 院内にHIV感染症の知識を持つ医師が存在するか？
- 院内に抗HIV薬を処方できる体制があるか？

被曝露者の対応に関する事項は、「曝露後対応が自施設内で可能な医療機関」と「曝露後対応が自施設内で不可能な医療機関」で異なることとなる。曝露後対応が自施設内で不可能な医療機関の管理者は、曝露事故が発生した場合に、迅速に院外のHIV専門家に相談したり、院外で抗HIV

薬を入手できるよう他施設と連携できる体制を準備しておかなければならない。

最後に、被曝露者のプライバシーを保護することの重要性を忘れてはならないことを強調しておきたい。医学的対応に必要な範囲を超えて、院内の不必要な多数の関係者に曝露事故が伝わらないように配慮する必要がある。HIV患者数が欧米と比較して少ない日本であっても「医療従事者のHIV感染が曝露事故を契機に判明する」可能性は、現実的にありうる事を忘れてはならない。これは曝露事故における被曝露者のプライバシーを保護することが非常に重要である事の理由の一つである。

文献

1. Bell DM: Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. Am J Med. 102 (Suppl. 5B): 9-15, 1997.
2. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Arch Intern Med. 153: 1451-8, 1993.
3. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med. 341(6):385-93.1999.
4. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs during Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (Last updated Dec. 19, 2024). https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new
5. Rodriguez MG, Syros A, Rodriguez AE, Serota DP. The Perils of Overly Sensitive Viral Load Testing for Persons With Human Immunodeficiency Virus. Open Forum Infect Dis. 2023 Oct 3;10(10):ofad494.
6. Broyles LN, Luo R, Boeras D, Vojnov L. The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review. Lancet. 2023 Aug 5;402(10400):464-471.
7. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. Infect Control Hosp Epidemiol. 34(9):875-92. 2013.
8. Expert Advisory Group on AIDS. Providing expert scientific advice on HIV. Updated recommendation for HIV post-exposure prophylaxis (PEP) following occupational exposure to a source with undetectable HIV viral load. https://www.gov.uk/government/publications/eaga-guidance-on-hiv-post-exposure-prophylaxis
9. Young TN, Arens FJ, Kennedy GE, et al. Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure. Cochrane Database Syst Rev. (1):CD002835. 2007.
10. 平成5年7月13日付　厚生省保健医療局エイズ結核感染症課長（健医感発 第78号） https://api-net.jfap.or.jp/library/data/law/doc_02_23.htm
11. 労災保険におけるHIV感染症の取扱いについて(通知)、厚生労働省労働基準局長通知(基発0909第1号)、平成22年9月9日 https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb6414&dataType=1&pageNo=1
12. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ, DeJesus E, Jessen H, Grant RM, Ruane PJ, Wong P, Ebrahimi R, Zhong L, Mathias A, Callebaut C, Collins SE, Das M, McCallister S, Brainard DM, Brinson C, Clarke A, Coll P, Post FA, Hare CB. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2020 Jul 25;396(10246):239-254.
13. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 397:1276-1292, 2021.
14. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 12.1-November 2024. https://eacs.sanfordguide.com
15. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. N Engl J Med.379(10):979-81. 2018.
16. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. N Engl J Med. 2019 Aug 29;381:827-840.
17. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 23rd International AIDS Conference 2020. #OAXLB0102.
18. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al.: A case-control study of HIV seroconversion in healthcare workers after percutaneous exposure. N. Engl. J. Med. 337: 1485-90, 1997.
19. CDC, HIV Occupational Transmission : https://www.cdc.gov/hiv/causes/occupational-transmission.html
20. Asanati K, Majeed A, Shemtob L, et al. : Healthcare workers potentially exposed to HIV: an update. J R Soc Med. 115 :286-288, 2022.
21. Notes from the Field: Occupationally Acquired HIV Infection Among Health Care Workers-United States, 1985-2013. MMWR January 9, 2015.
22. New York State Department of Health AIDS Institute. Clinical guidelines program. Post-Exposure Prophylaxis (PEP) to Prevent HIV infection. (Last reviewed and updated (Oct 03, 2024) https://www.hivguidelines.org/pep-for-hiv-prevention/pep/#tab_2

XVII 薬剤の添付文書ほか治療に際して参考となるwebサイトの紹介

▶ 抗HIV薬を初めて使用する際には添付文書には必ず目を通していただきたい。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）がホームページ上に添付文書を公開しているので、その時点での最新バージョンを見ることができる：
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

▶ 以下に、本ガイドラインとの関連性の強いいくつかのサイト（治療に関連した科学的なエビデンスが見られるサイト）を紹介しておく。

▶ 本ガイドライン作成に際しても参照した各国のガイドラインは以下のページで参照でき、それぞれの頁からガイドライン以外の教育的な情報にもアクセスすることができる：
米国DHHS：https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines
米国IAS-USA：https://www.iasusa.org/resources/guidelines/
英国BHIVA：https://www.bhiva.org/
欧州EACS：https://www.eacsociety.org/

▶ 教育的な情報を提供してくれるサイトとしては、下記のようなものもある：
Clinical Care OptionsのHIV関連ページ：https://clinicaloptions.com/CE-CME/hiv
MedscapeのHIV関連ページ：https://www.medscape.com/hiv

▶ 国内未承認薬の情報や入手には（また、検査法に関する最新情報も）
エイズ治療薬研究班ホームページ：https://www.aidsdrugmhlw.jp/aidsdrugmhlw/portal

▶ HIV感染症治療薬の日本での市販後の使用実態調査の情報は
HRD共同調査：https://www.hrd.gr.jp/

▶ 薬剤の血中濃度測定のほか、体内動態や相互作用の情報は
日本医療研究開発機構「エイズ対策実用化研究事業」に基づく「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」班：https://www.psaj.com/

▶ 各種薬剤の情報と薬剤相互作用の検索に有用なのは
HIV/HCV Medication Guide：https://www.hivmedicationguide.com
HIV Drug Interactions（リバプール大）：https://www.hiv-druginteractions.org

▶ 薬剤耐性についての情報が得られるサイトとしては下記がある
国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED） 感染症実用化研究事業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』班・薬剤耐性HIVインフォメーションセンター：https://www.hiv-resistance.jp
＊「HIV薬剤耐性検査ガイドライン」：https://www.hiv-resistance.jp/resistance04.htm
STANFORD UNIVERSITY HIV 薬剤耐性データベース：https://hivdb.stanford.edu/
The Agence Nationale de Recherche sur le SIDA（ANRS）薬剤耐性評価：https://hivfrenchresistance.org
HIV resistance response database initiative（RDI英国）：https://www.hivrdi.org

▶ 最後に本研究班のサイトには、本ガイドラインのほか、「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」、各種薬剤の情報 （「おくすりガイド」）や、患者さんに有用な資料なども用意されている
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感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究」班：
https://osaka-hiv.jp/index.htm
「抗HIV治療ガイドライン」：https://hiv-guidelines.jp/index.htm