

抗HIV療法 (HAART) の ガイドラインの概略

The Summary of Guidelines for the Treatment of the HIV-Infected Adults with Antiretroviral Agents

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

はじめに

HIV感染症治療における著しい進歩によって、HIV感染症は慢性疾患と捉えられるまでになった。HIV感染症の治療は、①合併する日和見感染症あるいは日和見悪性腫瘍の治療と、②HIVの増殖を抑える抗HIV療法に大別できる。現在の抗HIV療法は抗HIV薬を複数組み合わせる多剤併用療法 (highly active anti-retroviral therapy : HAART) であるが、新規抗HIV薬が毎年のように承認され、臨床試験に基づいた新知見も次々と報告されている。そのため、ガイドラインも年に1回は改訂されている状況である。海外では米国DHHSのHIV感染症治療のガイドライン (<http://aidsinfo.nih.gov/>) やIAS-USA (International AIDS Society-USA) の専門家によるガイドラインがある¹⁻³⁾。我が国ではHIV治療研究会 (代表世話人：木村哲、満屋裕明、白阪琢磨) による「HIV感染症 治療の手引き (2006年11月版)」や厚生労働科学研究補助金による研究班 (中村哲也、分担研究者：白阪琢磨、主任研究者：木村哲) 作成の「抗HIV治療ガイドライン (2006年3月版)」などがあり、いずれも改訂されてきた⁴⁻⁵⁾。本稿では抗HIV療法のガイドラインの概要につき述べる。

抗HIV療法の基本的考え方

HIV感染症の予後を改善させた抗HIV療法は、体内でのHIV増殖を抑える事はできても、体内からHIVを駆逐する

表1 無症候性HIV感染患者に対する治療開始時期による利点と欠点⁴⁾

治療を早期に開始した場合

- 利点
 - ウイルスの増殖を早期に抑制できる
 - 免疫機能を保持できる
 - 無症候期間を延ばすことができる
 - 他人へHIVを伝播させる危険性が低くなる可能性がある
- 欠点
 - 服薬によるQOLへの悪影響がある
 - 服薬による重篤な副作用が現れる
 - ウイルスの抑制が不十分な場合、耐性ウイルスが早期に出現する
 - 他人へ耐性ウイルスを伝播させる危険性がある (抑制が不十分な場合)
 - 将来使える治療選択肢の範囲が狭まる
 - 現在使用できる治療法がいつまで有効かわかっていない

治療開始を遅らせた場合

- 利点
 - QOLの低下を避けられる
 - 抗HIV薬による副作用を避けられる
 - 将来に備え、治療選択肢を温存できる
 - 薬剤耐性ウイルスの出現を遅らせる
- 欠点
 - 免疫系の不可逆な破綻が進む危険性がある
 - ウイルスの抑制が難しくなる危険性がある
 - 他人へHIVを伝播させる危険性が高くなる

ことはできない。したがって、抗HIV療法によって病状が改善しても治療を中断してはならない。HIVのウイルス学的特徴に高変異性があるので、薬剤耐性変異が出現しないために指示通りの服薬の実施が必要である。服薬は患者自身が行う行為であり、他律的には継続が困難となり薬剤耐性HIV株の出現を招きかねない。指示に従った服薬率の良さを服薬コンプライアンスと表現するが、抗HIV薬では、より自律的に服薬する必要があるため服薬アドヒアランス (adherence) と呼ぶことが多い。開始時期の詳細は次項で述べるが、AIDSを発症していなくとも、たとえ無症状でもCD4値などの基準に従って、抗HIV療法を実施する。

開始時期

抗HIV療法の早期開始の場合と開始を遅らせた場合とでの長所と短所がある (表1)。実施に当たっては両者をよく検討して、最終的には患者本人によく説明をし理解を得て治療を開始する。この意思決定にも患者自身の主体的参加が望ましい。開始時期は、①症状が有る場合、②無症状ではCD4値によって200未満、200~350、350を超える場合の四つに分類される (表2)。HIV感染症の症状がある場合 (多くはAIDS指標疾患があり、CD4値が200未満である場合が多い) はCD4値によらず開始が勧められる。次に、無症状の場合を記す。CD4値が200未満では早期開始が勧められる。CD4値が200~350では治療を行う方向で検討する。この場合CD4値が200に近い程、早期開始が勧められる。CD4値の急速な減少や血中のウイルス量 (Viral load : VL) が高値では、早期開始が勧められている。CD4値が350を超える場合では治療開始は勧められない。例外として、CD4値が急速に減少 (例えば1年で100/mm³以上減少)、あるいはVLが高値 (例えば10万コピー/mL以上) の場合は、治療開

表2 未治療患者に対する抗HIV療法の開始基準 (推奨)⁴⁾

● 臨床症状*がある場合		
治療に際し考慮すべき項目		治療
CD4陽性リンパ球数・血中ウイルス量の数値にかかわらず		開始
● 臨床症状*がない場合		
CD4陽性リンパ球数 (/mm ³)	治療に際し考慮すべき項目	治療
<200		開始
	CD4陽性リンパ球数の減少速度が速い場合** 血中ウイルス量が高い場合**	積極的に開始を推奨†
200~350	上記以外の場合	開始を考慮†
>350		経過観察††

*: AIDSおよびAIDSに関連する重篤な症状 (2~4週以上続く発熱や下痢、口腔カンジダ症、10%以上の体重減少など)
 **: CD4陽性リンパ球数の減少速度: >100/mm³/年の場合を速いと考える
 血中ウイルス量: 10万コピー/mL以下を低い、それ以上を高いと考える
 †: 患者の状態、服薬アドヒアランスへの意識理解度、副作用および薬物相互作用なども考慮する
 ††: 血中ウイルス量 (10万コピー/mL以下を低い、それ以上を高いと考える) が低ければ3~4か月に1回程度の検査で経過観察を行い、血中ウイルス量が高ければ頻回に (1~2か月に1回程度) 検査を行う

表3 初回療法として推奨される多剤併用療法

		A欄		B欄
		PI	NNRTI	NRTI
好ましい薬剤	QD	ATV+RTV	EFV	TDF/FTC (合剤)
	BID	FPV+RTV LPV/RTV		AZT/3TC (合剤)
その他の好ましい薬剤	QD	ATV FPV+RTV	NVP	ABC/3TC (合剤) ddl+ (FTC or 3TC)
	BID	FPV		

A欄(キードラッグ)1項目、B欄(バックボーン)から1項目選び、組み合わせる

文献4)より一部改変

始を検討すべきとされている。CD4値が500を超えている場合、原則的には治療しない。

薬剤選択

抗HIV薬は約20種類にも及ぶ。現在、臨床試験から効果と安全性に優れた組み合わせを表3に示した。高い服薬アドヒアランスの維持が重要であり、長期服用となるため、効果が優れていても服用が困難な薬剤は推奨されない。現在、我が国での抗HIV薬はHIV固有の酵素である逆転写酵素、あるいはプロテアーゼの阻害薬である。組み合わせはバックボーンとキードラッグに分かれる。キードラッグは主剤であり、非核酸系逆転写酵素阻害薬 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor : NNRTI) か、プロテアーゼ阻害薬 (protease inhibitor : PI) である。バックボーンはキードラッグと作用機序が異なり、キードラッグのウイルス効果を補強すると考えられている核酸系逆転写酵素阻害薬 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor : NRTI) を2剤選択する。

NRTIは抗HBV効果を有する薬剤が多いので、B型肝炎の合併患者では抗HBV効果も考慮して選択する必要がある。結核合併患者では抗結核薬 (RFP) と抗HIV薬の相互作用があるので、治療開始時期も含めて慎重な実施が必要である。EFVは催奇形性が危惧されており、妊娠初期あるいは妊娠の可能性のある女性にはEFVを使用しない。

服用を容易にするための工夫

バックボーンであるNRTIは1日1回1錠の合剤が承認され汎用されている。欧米ではTDF、FTCというバックボーン2剤にEFVというキードラッグも加えた3剤の合剤(商品名; Atripla) が承認されており、1日1回1錠の選択肢もある。キードラッグであるPIは肝臓のCYPで主に代謝される。抗HIV薬のリトナビルにはCYPの酵素活性を強く阻害する作用が知られており、多くのPIはリトナビルを少量併用(リトナビルブーストと呼ぶ)することで血中濃度を維持でき1日1回投与が可能となった。最近のガイドラインではPIの場合にはリトナビルブーストによる1日1回投与が推奨されている。

治療の目標

治療効果の指標は血中ウイルス量である。服用薬剤と個人差もあるが、治療開始後、概ね6カ月までに血中ウイルス量が検出限界(50コピー/mL)未満になり、その状態を継続する事が治療の目標である。この状態を続ければ、CD4値が回復し、キャリアの患者ではAIDS発病のリスクが大きく減少するし、AIDS発病患者では多くの日和見感染症

等の出現や再発を阻止できる。結果としてHIV感染症の進行を抑え、免疫能を正常に維持でき、QOLを高め、死亡を減らすことができる。この目標の達成のためには、抗HIV薬の服薬アドヒアランスの維持が重要である。医療者は服薬アドヒアランスを強調するのみならず、副作用の有無や服用上困難な状況などを聴取し対策を共に考える姿勢が重要である。

実施上の留意点

初回療法に失敗すれば、選択薬剤に限られ、服薬上の困難さも増すと予想されるので、初回療法が重要である。したがって、抗HIV療法の開始にあたってはCD4値などの病状(CD4値の減少の速さやどうか、ウイルス量が 10^5 コピー/mLより多いか少ないか)に加えて患者自身が治療開始の準備がどれだけできているか(readiness)を考慮に入れて判断する事が重要である。開始しても継続できなければ効果はないばかりでなく、薬剤耐性HIV変異株の出現を助長する結果となるので、開始時に患者の準備状況を把握する。準備には患者自身の疾患の理解、抗HIV療法の必要性、メリット、デメリットの理解、選択薬剤で予期される副作用、心理的支援や社会・経済的支援の状況、本人のライフスタイルなど、多くのチェックポイントが含まれる。治療開始までに血液検査は2回ないし3回の結果をみて、CD4値と血中ウイルス量の変動を考慮して開始を決定する。なお、AIDS未発症の場合は身体障害認定申請には連続して28日以上隔たった2回の血液検査結果が必要である。

抗HIV薬の副作用は出現の時期から、短期と長期に分けられる。嘔気、嘔吐、倦怠感、薬疹などは服薬開始早期に出現するケースが多く、主にPIによる高TG血症、高コレステロール血症、高血糖や、PIあるいはd4Tに多いリポジトロフィー(脂肪分布異常)、EFVに多い鬱傾向などの副作用は長期に出現することが多い。服薬開始時に服用薬剤で出現が予期される主な副作用については、患者自身にも理解させておくと共に、主治医も中性脂肪値やコレステロール値などのチェックも忘れないようにする。TDFでは腎機能チェックが重要である。

おわりに

抗HIV療法の領域は日進月歩で進歩している。主治医は絶えず新しい情報を入手する事が重要である。抗HIV療法はコツをつかめば決して難しくはないが、最初のうちは各地域のブロック拠点病院などの経験の多い医師の助言を求め、紹介の上、初回療法を開始してもらうのも一考である。我が国でもHIV感染症患者は年々増加の一途にあり、やがてはcommon diseaseの一つになる可能性がある。HIV感染症を疑い診断をし、適切な治療の習得が広く求められる時代の到来は目前かもしれない。

(文献)

- 1) Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection. MMWR 47(RR-5), 1998, 1-41.
- 2) Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS), May 4, 2006.
- 3) Hammer SM, et al. : JAMA 296 : 827-843, 2006.
- 4) HIV感染症治療研究会 : HIV感染症「治療の手引き」.(第10版). 2006.
- 5) 中村哲也, 他 : 抗HIV治療ガイドライン 平成17年度厚生労働科研補助金「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究班(主任研究者 木村哲)」. 2006.