

HIV感染症「治療の手引き」〈第11版〉追補版

DHHSガイドライン2007年12月1日および2008年1月29日改訂に伴い、HIV感染症「治療の手引き」〈第11版〉を一部改訂する必要があると判断しました。本追補版は、HIV感染症「治療の手引き」〈第11版〉の臨時改訂箇所を紹介するものです。
(2008年3月 HIV感染症治療研究会)

「抗HIV療法をいつ開始するか」について、HIV感染症「治療の手引き」〈第11版〉(以下、「手引き」) 8-9ページの **表3** および **表4** を以下のとおり改訂します。

表3 未治療患者に対する抗HIV療法の開始基準(推奨)

(CD4陽性リンパ球数の単位: /mm³)

臨床症状、CD4数	推奨
<ul style="list-style-type: none"> ●エイズ発症¹⁾ ●CD4<200¹⁾ ●CD4 200~350¹⁾ ●妊婦²⁾³⁾ ●HIV腎症の患者²⁾ ●HBV重複感染患者でHBV感染治療を必要とする場合²⁾⁴⁾ 	HIV療法開始を推奨
CD4>350で上記以外の場合	結論が出ていない ⁵⁾

- 1) エイズ発症およびCD4<200の患者に対しては、CD4が200~350の患者に対してよりも治療開始の推奨度が強い。
 2) 妊婦、HIV腎症の患者、HBV治療を必要とする重複感染患者では、CD4の値にかかわらず治療開始を推奨する。
 3) 妊婦に対する抗HIV療法については、「手引き」29-31ページを参照。
 4) HBV重複感染患者に対する抗HIV療法については、「手引き」25ページを参照。
 5) CD4>350で無症状の患者に対する治療開始の妥当性については、結論が出ていない。これらの患者に対して治療を開始するかどうかは治療に伴うリスクとベネフィット、合併症および長期治療に対するアドヒアランスへの患者の準備状況や意思を考慮に入れるべきである。
 注) HIV患者の治療における経済的負担軽減のための社会資源のひとつとして「重度心身障害者医療費助成制度」がある。この制度の利用のためには身体障害者手帳(免疫機能障害)を取得する必要がある。その手帳の等級により助成の範囲や受けられるサービスの内容が異なる。医療費助成制度については「手引き」35ページを参照。

〈解説〉「エイズ発症」および「CD4<200」の患者については、以前から同様に抗HIV療法開始が推奨されていた。「CD4 200~350」の患者については、無作為比較試験はないが、いくつかの大規模長期間観察コホート試験で早期治療が予後をより改善することが示されたため、今回治療開始を推奨することとした。また、母子感染を極力減らすために、HIV感染妊婦は全例に抗HIV療法開始を推奨する。母体が抗HIV療法を必要としない場合は、出産後に投与中止を考慮する。HIVは腎機能を直接的に障害すると考えられ、HIV腎症を合併する患者では抗HIV療法が腎機能の維持と長期生存に寄与することが明らかであるため、このような患者ではCD4の値にかかわらず抗HIV療法の開始が推奨される。HBV/HIV重複感染患者でHBV感染治療が必要な場合、HBVにも感受性を有するTDF+3TC(またはFTC)を含む多剤併用療法が推奨される。抗HIV薬を必要としない場合は、HIV耐性を誘導しない抗HBV薬を用いるべきである。CD4>350の患者について、治療開始の有用性を示唆する試験もあるが、治療開始を推奨するにはまだデータが不十分である。なお、治療中断は予後を悪化することが大規模無作為試験で明らかとなっており、治療を一旦開始したら、重篤な副作用や服薬不能な状態などの特別な場合を除き、治療を中断してはならない。

表4 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

抗HIV療法の開始は、病期進展のリスクの評価に加えて、治療に関連した他のいくつかの利点や欠点を十分に考慮して決定すべきである。無症状の患者に対する早期治療開始(CD4>350)の利点と欠点には、以下のようなものが考えられる。

早期治療で期待されるベネフィット	早期治療で予期されるリスク
<ul style="list-style-type: none"> ●より高いCD4数を維持し、免疫システムに対して起こりうる不可逆的な損傷を回避する。 ●結核、非ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、末梢神経障害、HPV関連悪性腫瘍、HIV関連認識機能障害などのCD4>350でも発症することがあるHIV関連合併症リスクを減らす。 ●心臓血管疾患、腎疾患、肝疾患、非エイズ関連悪性腫瘍・感染症などの非日和見疾患発症のリスクを減らす。 ●他人へのHIV二次感染のリスクを減らす。この点は公衆衛生的に意義がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ●治療に伴う副作用、毒性の発現。 ●不完全なウイルス抑制による薬剤耐性の発現により、将来の治療オプションが失われる。 ●患者にとってHIVおよびその治療について学ぶ時間が短くなり、アドヒアランスに必要な準備期間が少なくなる。 ●治療期間が長くなり、治療に疲弊する可能性が高くなる。 ●現在可能な治療法による副作用や耐性発現などにより、今後出てくるであろう効果・安全性のより高い治療法の恩恵を受けられない可能性がある。 ●十分にウイルスが抑制されていない患者からの薬物耐性ウイルスの二次感染が起こる。

「抗HIV療法をどう行うか」について、「手引き」10ページの **表5** を以下のとおり改訂します。

NRTI：核酸系逆転写酵素阻害薬 NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害薬 PI：プロテアーゼ阻害薬

表5 初回療法として推奨される多剤併用療法と1日投与剤数

●カラムAおよびカラムBから1つずつを選択する。

各薬剤の()内の数字は標準的な1日投与剤数(合剤がある場合はそれを用いた場合の数を記載)であり、必要に応じて増減を検討する。AZT/3TCについてはコンビル®(1日2錠)、ABC/3TCについてはエプジコム®(1日1錠)、TDF/FTCについてはツルバダ®(1日1錠)といった合剤を用いると、服薬剤数を減らすことができる。

●治療開始に関する患者の考え、アドヒアランス、服用薬剤数・服薬頻度・食事などの条件、HIV感染症の重症度、副作用、合併症、妊娠、薬物相互作用などを考慮し、個々の患者に応じて選択する。

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与
アルファベット順、/ (スラッシュ)：合剤のある組合せ

		カラムA (NNRTI or PI ¹⁾)		+	カラムB (NRTI)
好ましい 薬剤	NNRTI	EFV ²⁾ [QD] (3)			ABC [*] /3TC ⁶⁾ [QD] (1) TDF ^{**} /FTC ⁶⁾ [QD] (1)
	PI	ATV [*] +RTV [QD] (2+1) FPV+RTV [BID] (2+2) LPV/RTV [BID] ³⁾ (4)			
その他の 好ましい 薬剤	NNRTI	NVP ⁴⁾ [BID] (2)**			AZT/3TC ⁶⁾ [BID] (2) ddl+3TC ⁶⁾ [QD] (3~4)**** (ddlは汎用されているECカプセル [QD] を) 前提として投与回数と錠数を記載)
	PI	ATV ⁵⁾ * [QD] (2) FPV [BID] (4) FPV+RTV [QD] (2+2) SQV+RTV [BID] (4 or 10+2) ****			

- 1) PI 1剤または2剤 (PIの血中濃度を上げるために低用量RTVを併用)。
- 2) EFVは妊娠第一期または避妊薬を服用していない妊娠の可能性のある女性には推奨されない。
- 3) LPV/RTVを好ましいと位置づけている主要な臨床試験はBIDである(注：LPV/RTVのQD処方では米国でのみ初回治療に認められている)。
- 4) NVPは症候性肝障害のリスクが高くなるのでCD4>250/mm³の成人女性またはCD4>400/mm³の成人男性には使用すべきではない。
- 5) DHHSガイドラインではATVはTDFとの併用時にはRTVでブーストしなくてはならないとされているが、他のNRTIとの併用でもATV単独では血中濃度のばらつきが大きいいため、実際には低用量RTVを併用することが多い。
- 6) 3TCとFTCは代替できる。

★ ABC/3TC投与はDHHSガイドラインでHLA-B*5701が陰性の患者に対してのみ「好ましい薬剤」に位置づけられている。日本人ではHLA-B*5701陽性率は0.1%と極めて稀である。

★★ TDFとPIとの組合せは、以前は「好ましい組合せ」ではなかったが前回新たに加えられた。しかしいくつかのPIとは併用することでTDFのAUCが増加することが報告されており、腎障害等のTDFの副作用が増強される可能性があるため注意が必要である。投与前に腎障害のリスクを検討し、投与後は腎機能のモニタリングを行うことが望ましい。

* ATV：RTV併用時は150mgカプセル、非併用時は200mgカプセル。

** NVP：最初の2週間は1T、その後2T [BID]。

*** SQV：錠剤の場合は4T、カプセルの場合は10Cap。

**** 3TC：300mg錠の場合は1T、150mg錠の場合は2T。

〈解説〉NRTIバックボーン：HAART確立以来「好ましい薬剤」に位置づけられゴールドスタンダードであったAZT/3TCを、DHHSガイドライン2008年1月29日改訂に準じ今回「その他の好ましい薬剤」に位置づけた。これは、「好ましい組み合わせ」と比較し副作用が多いためである(現在の組み合わせで問題なく服薬を継続している患者では治療変更を考慮する必要はない)。その結果、「好ましい薬剤」はABC/3TCとTDF/FTCの2剤となり、いずれも1日1回1錠の利便性の高い合剤である。両剤は二重盲検比較試験で同等性が確認された(HEATスタディ、2008年CROI)¹⁾が、一方進行中の二重盲検比較試験(ACTG5202)の中間解析で、ウイルス量が高い患者ではABC/3TCの効果がTDF/FTCよりも劣るとの情報があり、試験結果の公表が待たれる。なお、ABC/3TCは2008年1月29日の改訂でDHHSガイドラインでも「好ましい薬剤」に位置づけられた。ただしDHHSガイドラインの場合はHLA-B*5701陰性が確認された症例に限定している。HLA-B*5701陽性が確認された場合は投与を避けるべきで、投与前にHLA検査ができない場合は、従来どおり適切なカウンセリングと臨床症状のモニターを十分に行いながら投与を開始することが望ましいとしている。日本人ではHLA-B*5701陽性は0.1%と極めて稀である。キードラッグ：SQV+RTVを新たに「その他の好ましい薬剤」に追加した。これは、未治療患者を対象としたLPV/RTV(BID)との比較試験で同等の効果が認められたことによる。SQVには500mg錠と100mgカプセル剤の2剤型がある。

1) Smith KY et al., 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 2008, Poster774

■「急性HIV感染の診断と管理」について、重要な情報であるのでP4～5「HIV感染症の経過、指標とその検査」に新たに追記します。

急性HIV-1感染症の症状や検査についての要点を下表にまとめた。

表 急性HIV-1感染症の同定、診断および管理

●急性HIV感染症を疑う：最近(2-6週間以内)あった危険度の高いHIV暴露に引き続き急性HIV感染症の兆候あるいは症状

以下の兆候・症状・臨床検査所見が挙げられ、複数重複もありうる；発熱、リンパ節腫脹、皮疹、筋肉痛/関節痛、頭痛、下痢、口腔潰瘍、白血球減少

危険度の高いHIV暴露とは、HIV感染者あるいはHIV感染のリスクを有する人との性的接触、薬物静注に使用する道具の共有、粘膜あるいは傷のある皮膚への汚染の可能性のある血液の接触が挙げられる。

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

●急性／一次HIV感染症の評価／診断

EIA法によるHIV抗体検査(可能であれば迅速検査)

- EIA法で反応ありの場合にはWB法による確認が必要。
- EIA法で陰性あるいは反応ありでWB法で陰性あるいは判定不能の場合はウイルス学的検査を行うべきである。

この状況でウイルス学的検査陽性の場合、HIV急性感染症が確定。

HIV RNA検査で陽性の場合、その後の抗体検査で確認すべきである。

●患者の管理

選択肢として急性HIV感染症の治療を検討する。

■「結核合併例」における抗HIV療法の開始時期について、「手引き」27ページの 表20 を以下のとおり改訂します。

〈解説〉結核合併患者における抗HIV療法の開始基準はガイドラインによって違いがある。DHHSガイドラインに掲載された“専門家の意見”を表20に追記した。

表20 結核合併例に対する抗HIV療法の開始時期

	CD4値	抗結核治療開始から抗HIV治療開始までの期間
DHHS*	0~100	2週後
	100~200	8週後
	200~350	8週後**
	>350	8~24週後または抗結核治療終了後**
BHIVA	0~100	可能な限り早期に開始
	100~200	2ヵ月後
	>200	6ヵ月後
WHO***	0~200	2~8週後
	200~350	8週後
	>350	抗結核治療後(8週後に再評価)

* “専門家の意見”

** 症例ごとに医師が判断。

*** WHOガイドラインは、リソースの限られた国むけのガイドラインである。

CD4<200/mm³でまだ抗HIV療法を受けていない時に結核陰性が確認された患者では、治療によりCD4>200/mm³に改善した後、結核菌潜伏感染を発見するために繰り返し検査を行うことを推奨する。

- ◆ DHHSガイドライン2007年12月1日および2008年1月29日改訂サマリーは
HIV感染症治療研究会ホームページ(<http://www.hivjp.org/>)に掲載しております。
- ◆ DHHSガイドライン最新情報については、
DHHSの情報WEBSITE (AIDSinfo <http://www.aidsinfo.nih.gov/>)を参照ください。

HIV感染症治療研究会事務局
〒107-0062 東京都港区南青山1-1-1 新青山ビル東館
(マツキャン・ヘルスケア内)
FAX: 03-3746-9147
<http://www.hivjp.org/>

2008年5月作成