

HIV感染症「治療の手引き」

日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会

<http://www.hivjp.org/>

第27版

2023年12月発行

利用される皆様へ

この「治療の手引き」は、欧米で公表されたガイドラインや2023年11月までに得られた臨床知見をもとに、国内のHIV診療医師がそれぞれの経験を加えてまとめたものです。HIV感染症の治療は確立されたものではなく、治療成績や新しい知見とともに今後さらに変わっていくと考えられるため、本手引きの内容も順次改訂する予定です。

HIV感染症治療の理解のために

HIV (human immunodeficiency virus) 感染症の治療は、抗HIV薬の開発、そしてそれらの薬剤を用いた抗HIV療法 (ART: antiretroviral therapy) によって、大きな進歩を遂げた。また、ウイルスの感染・増殖とCD4陽性リンパ球の破壊を抑制して免疫機能の回復を図ることで、AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) による死亡数とAIDS関連疾患の発現頻度は著しく減少した。

現在使用可能な抗HIV薬は、単剤、合剤を合わせると優に30種類を超え、服薬が簡便な薬剤 (1日1回投与、少ない剤数、配合剤、食事の影響がないなど) や耐性ウイルスにも有効な新薬の開発など、さまざまな改善が行われているが、いずれもHIV複製を強力に抑制するもののHIVの排除はできない。他方で、早期の治療開始が良好な予後につながり、さらに二次感染の阻止に寄与することから、近年になって早期治療と全ての感染者への治療薬投与が強く推奨されるようになってきている。また新しいクラスの治療薬がARTに加わるなどして、最適と考えられるHIV感染症の治療の方針はいまだに年々変化しており、かつ流動的である。

そうしたなかであって、この「治療の手引き」は、HIV診療の経験が少ない、もしくは経験のない医療者が、HIV感染症治療の原則となる事項の全体像を把握できるように編集されている。実際のHIV診療を行う場合には、その時点における最良の治療方針や情報を医療者と患者が共有する必要がある。診療経験豊富な医療者の助言を求めることも決して忘れてはならない。巻末 (39ページ) に参考資料として、主要文献とダウンロード可能なホームページアドレスを示した。

今回の第27版は、米国DHHSのHIV感染症治療ガイドライン¹⁾ (2023年3月23日発行) などを踏まえて更新した。本手引きでは主な抗HIV薬を記載しているが、**それらの治療薬の処方にあたっては添付文書で確認されたい。**

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

なお、米国疾病管理予防センター (CDC) のCOVID-19ガイドラインによると、HIV感染者は新型コロナウイルス感染症ワクチンの優先接種者に該当し、接種が推奨されている。

2023年12月

日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会

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

1) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV: March 23, 2023 (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>)

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

<http://www.hivjp.org/>

日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会 RESEARCH GROUP for THERAPY of HIV INFECTION

●顧問

木村 哲 東京医療保健大学・大学院 名誉学長

●代表幹事

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

白阪 琢磨 国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS先端医療開発センター 特別顧問
エイズ予防財団理事長

岡 慎一 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 名誉センター長
国立療養所多磨全生園 特命副園長

●会員 (50音順)

味澤 篤 東京都立病院機構東京都立荏原病院 感染症科
今村 顕史 がん・感染症センター都立駒込病院 感染症科 部長・感染症センター長
上平 朝子 国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS先端医療開発センター センター長
内海 眞 社会福祉法人聖霊会 理事長
遠藤 知之 北海道大学病院 血液内科 診療准教授
瀧 永博之 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター センター長
菊池 嘉 国立国際医療研究センター 病院広報管理部門長

高松 純樹 日本赤十字社 東海北陸ブロック血液センター 所長
立川 夏夫 名寄市立総合病院 総合内科 診療部長
田中 瑞恵 国立国際医療研究センター病院 小児科
田邊 嘉也 新潟県立新潟田病院 呼吸器内科 診療部長
根岸 昌功 ねぎし内科診療所 院長
日笠 聡 兵庫医科大学 血液内科 講師
福武 勝幸 医療法人財団荻窪病院 血液凝固科 部長
藤井 輝久 広島大学病院 輸血部長、エイズ医療対策室長
松下 修三 熊本大学・鹿児島大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 特任教授

山本 政弘 医療法人西福岡病院 内科
横幕 能行 国立病院機構名古屋医療センター エイズ総合診療部長
四柳 宏 東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科 教授

●編集協力 (50音順)

貞升 健志 東京都健康安全研究センター 微生物部長
高田 昇 おだ内科クリニック
永井 英明 国立病院機構東京病院 呼吸器内科 臨床研究 部長

● HIV感染症治療の原則 ●

- 治療目標は血中ウイルス量 (HIV RNA量) を検出限界値**未満**に抑え続けることである
- 治療は2剤あるいは3剤以上からなるARTで開始すべきである
- 治療により免疫能のいくつかの指標が改善しても治療を中止してはならない

● HIV感染症治療の留意点 ●

- **個々の患者の状態や患者を取り巻く社会的状況**に応じた治療戦略をたてる
- ARTの効果維持には服薬アドヒアランスが重要である
- 現在のARTはHIVの増殖を強力に抑制するが、体内から排除するものではない
- 患者にその時点での最新の治療情報を提供する
- 効果的なARTは病状を改善し二次感染を阻止する
- 治療開始にあたっては医療費助成制度の活用を図る

CONTENTS

■ HIV感染症治療の理解のために…………… 2	治療失敗時の評価
HIV感染症治療の原則	治療失敗への対処
HIV感染症治療の留意点	■ 服薬アドヒアランスおよび継続的なケアの維持が治療の決め手 …… 23
■ HIV感染症「治療の手引き」第27版 What's new …… 4	■ 抗HIV薬に対する耐性と薬剤耐性検査 …… 24
■ HIV感染症の経過、指標とその検査 …… 6	薬剤耐性とは何か
HIV感染症の経過 (病期)	薬剤耐性検査について
HIV感染症の病態把握の指標	薬剤耐性検査をいつ行うか
HIV感染症の診断	既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異
急性HIV感染症/HIV感染早期の診断	■ 治療に注意すべき患者グループ …… 27
■ 医療者の曝露後予防内服および	肝炎ウイルス重複感染
非医療者の曝露後・曝露前予防内服 …… 9	結核合併例
曝露後予防内服 (PEP:Post-exposure prophylaxis)	悪性腫瘍合併例
曝露前予防内服 (PrEP:Pre-exposure prophylaxis)	高齢者
■ 抗HIV療法の目標…………… 11	思春期・青年期
抗HIV療法 (ART)	■ 妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防 …… 32
治療戦略のあらまし	妊産婦に対する治療の基本
■ 抗HIV療法をいつ開始するか …… 12	妊婦に対して使用する抗HIV薬および注意点
治療開始基準	母子感染予防のための分娩時の母体へのAZT投与プロトコール
日和見感染症合併時のART開始時期	計画的帝王切開
免疫再構築症候群 (IRIS)	■ HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理 …… 34
■ 抗HIV療法をどう行うか …… 14	母子感染予防のための分娩時の新生児への抗HIV薬投与プロトコール
2剤あるいは3剤以上を併用する抗HIV療法 (ART)	出生児の感染の有無の検査
1日1回療法	HIV感染児のモニター
長時間作用型注射薬への変更	HIV感染児の治療 (ART)
薬物相互作用	■ HIV感染症に伴う長期合併症の予防と管理 …… 36
抗HIV薬の主な副作用	HIV感染症と長期合併症
副作用による治療変更	HIV感染者の長期合併症の原因と抗HIV療法
■ 効果が不十分な場合 …… 20	主な長期合併症とそのモニタリング
治療失敗の定義	医療費助成制度…………… 38
	参考資料…………… 39

HIV感染症「治療の手引き」第27版 What's new

～第26版からの主な改訂箇所～

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

全ての改訂・修正箇所を赤字で示したPDFを、当委員会WEB <http://www.hivjp.org/> で公開します（2024年1月公開予定）。

HIV感染症の診断、急性HIV感染症/HIV感染早期の診断

7ページ

本文および図2の記載を見直し、改訂を行った。

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

9ページ

本文の記載を見直し、改訂を行った。

治療開始基準

12ページ

最初の小見出しを「治療早期開始のメリット」とし、本文を改訂した。表4の脚注を追記した。

表5:初回治療として推奨されるARTと1日服用錠数

14ページ

推奨されるARTおよび関連する記載を改訂した。

ARTに関する新しい知見、表6:日本で承認されている抗HIV薬

15ページ

本文にレナカパビルに関する記載を追記した。「エルビテグラビル/コビスタット/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤 EVG/COBI/TDF/FTC スタビルド配合錠」は日本国内全例中止のため、表6から削除した。また「レナカパビル LEN シュンレンカ」および脚注を追記した。

1日1回療法

18ページ

「エルビテグラビル/コビスタット/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合剤 EVG/COBI/TDF/FTC スタビルド配合錠」は日本国内全例中止のため、本文および表8より削除した。また表8の脚注を追記した。

長時間作用型注射薬への変更

19ページ

新たに項目を設け、本文に記載した。

表10:推奨される薬剤耐性検査のタイミング

24ページ

DHHSガイドラインの改訂に伴い、表の記載を改訂した。

表11:抗HIV薬の使用時にみられる標的酵素のアミノ酸変位部位

25ページ

原著の改訂に伴い、内容を改訂した。LENを追記した。

HIVの指向性と指向性検査

26ページ

[参考]記事に扱いを変更した。

肝炎ウイルス重複感染

27ページ

本文を追記した。

HCV重複感染

28、29ページ

抗HIV薬のEVG/COBI/TDF/FTCと抗HCV薬の「ソホスブビル(SOF)」は、日本国内全例中止のため本文および表12より削除した。

妊婦に対して使用する抗HIV薬および注意点

32、33ページ

EVG/COBI/TDF/FTCは日本国内全例中止のため本文および表4より削除した。表4においてTAF/FTC、RAL、ATV+RTVの推奨度を変更した。

母子感染予防のための分娩時の新生児への抗HIV薬投与プロトコール

34ページ

本文の記載を改訂した。

その他

「エルビテグラビル/コビススタット/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/エムトリシタピン配合剤 EVG/COBI/TDF/FTC スタリビルド配合錠」は日本国内全例中止のため、該当箇所から削除した。

HIV感染症の経過、指標とその検査

● HIV感染症の経過 (病期) ●

HIV感染症は、HIVが免疫担当細胞（主としてCD4陽性リンパ球）に感染し、免疫系が徐々に破壊されていく進

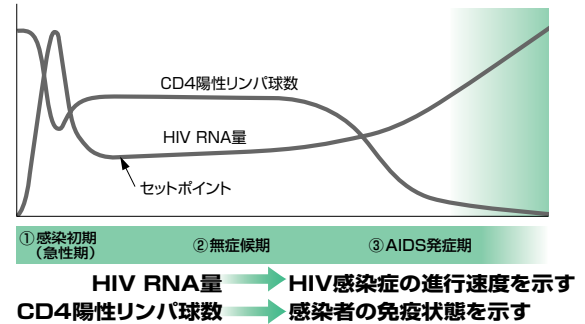
行性の伝染性疾患である。無治療例では、①感染初期（急性期）、②無症候期、③AIDS発症期の経過をたどる（図1）。

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

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

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

図1 HIV感染症の経過



● HIV感染症の病態把握の指標 ●

HIV感染症では、血中ウイルス量（HIV RNA量）とCD4陽性リンパ球数が病態の程度や経過を把握する指標となる（表1）。治療の開始や変更の際に参考となる検査や他の感染症を確認する検査なども重要である。HBVあるいは

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

CD4陽性リンパ球数

CD4陽性リンパ球数は、HIVによって破壊された宿主の免疫応答能の残存量を示し、その時点における病態の程度を把握する指標となる。健康成人では700～1,300/mm³であり、HIVに感染し200/mm³未満になると免疫不全状態となり、種々の日和見疾患を発症しやすくなる。CD4陽性リンパ球数はART開始を考慮する際の最も重要な指標とされてきたが、現在はCD4陽性リンパ球数の多寡に拘らず治療開始が推奨されている。測定値には変動があるため、複数回の検査による判定が必要である。

血中ウイルス量（HIV RNA量）

血中ウイルス量はHIV感染症の進行予測の指標となる。感染成立後急激に増加した後、宿主の免疫応答が発動すると減少し、感染約6ヶ月後にはある一定レベルに保たれる。このウイルス量をセットポイントと呼び（図1）、高値であるほど病気の進行が早い。男性に比べ女性の方が低値との報告がある。血中ウイルス量は、血中のHIV RNAコピー数で表され、治療開始の判断や抗HIV薬の効果判定、治療変更の判断などに利用される。測定誤差があり、その変動を考慮したうえで評価すべきである。

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

治療の段階	血中ウイルス量測定	CD4陽性リンパ球数測定
ART開始前	・初診時 ・ARTの開始が遅延される場合、ART開始前に繰り返し測定 ・ART開始前における繰り返し測定は適宜	・初診時 ・ARTの開始が遅延される場合、1～3ヶ月ごと ・ART開始前における繰り返し測定は適宜
ART開始後	ART開始後4～8週間以内（8週を超えない）の測定が望ましく、その後、ウイルス量が抑制されるまで4～8週間ごとに測定	ART開始から1～3ヶ月ごとに測定する。なお、CD4陽性リンパ球数が200/mm ³ を超えるまでは毎月測定した方がよい。
ウイルスが抑制されている患者において副作用またはレジメン単純化のためにARTを変更した場合	ART変更後4～8週間に測定し、新しいレジメンの有効性を確認	3～6ヶ月ごと
ウイルス学的失敗のためにARTを変更した場合	新ART開始後4～8週間以内（8週を超えない）の測定が望ましく、その後、ウイルス量が抑制されるまで4～8週間ごとに測定。ウイルス抑制ができない場合は、繰り返し測定を3ヶ月ごと、または必要であればより頻繁に行う。	3～6ヶ月ごと
ART中で検出可能なウイルス血症（繰り返しHIV RNA量>200コピー/mL）がみられる場合	3ヶ月ごと、または臨床的に必要であればより頻繁に行う。	3～6ヶ月ごと

● HIV感染症の診断 ●

HIV感染症の診断は、血漿（血清）中の抗HIV抗体やHIV（抗原や遺伝子）の検出により行われる。日本エイズ学会と日本臨床検査医学会が作成したガイドライン¹⁾では、スクリーニング検査、確認検査の順で検査を進める。スクリーニング検査は、第4世代試薬による検査（抗原・抗体同時検査）が推奨され（ただし、偽陽性が約0.15%に認められる）、陽性（偽陽性を含む）の場合には、**確認検査として**イムノクロマト（IC）法を原理とするHIV-1/2**特異抗体確認キット*** **Geenius HIV-1/2キット**（確認IC法）とHIV-1核酸増幅検査**

（HIV-1 NAT法）を同時に行い、HIV-1感染もしくはHIV-2感染を確定する（図2）。HIV-1感染例では、**一般に確認IC法のHIV-1のバンドとNAT法がともに陽性になるが**、HIV-1の感染初期期（急性期）の場合には、**抗原によってスクリーニング陽性となるが抗体産生が不十分なのでHIV-1 NAT法のみ陽性となることが多く、注意が必要である**。一方、HIV-1に感染していても血中HIV-1 RNA量が**低値**で検出感度未満の場合には**確認IC法のみ陽性となる**。**HIV-2感染例の場合には確認IC法のHIV-2のバンドのみが陽性となる**。

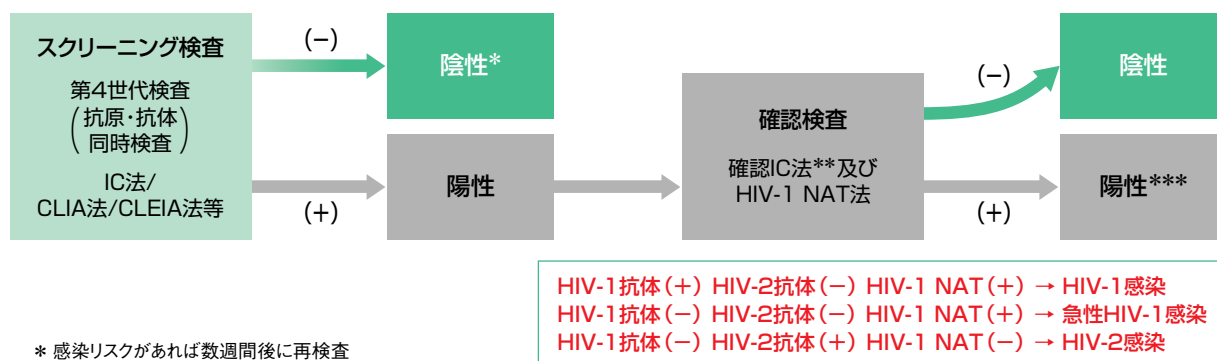
* HIV-1特異抗体及びHIV-2特異抗体〔診療報酬〕：HIV-1とHIV-2の抗体の有無を同時に測定する検査であり、手技も簡易で、短時間で判定できる。目視による判定は添付文書の判定基準に従うが、専用機器の使用により自動結果判定と判定画像の電子記録と保管が可能である（確認IC法）。

** HIV-1核酸定量〔診療報酬〕：リアルタイムPCR法もしくはTMA法によりHIV-1 RNAを検出する。

1) 「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/2021/01/guideline2020.pdf>)

図2 HIV検査の流れ



* 感染リスクがあれば数週間後に再検査

** IC法を原理とするHIV-1/2抗体確認検査法

*** 確認検査のうちどちらかの検査が陽性の場合：HIV-1特異抗体とHIV-2特異抗体の有無は添付文書の判定基準に従う

妊婦検査などのスクリーニング検査で陽性となった受検者では十分な配慮が必要

上述の通りスクリーニング検査には偽陽性が認められるため、検査実施前にこの点を十分説明することが大切である。特に妊婦では本人のみならず家族やパートナーへの影響が大きく、慎重な対応が望まれる。国内の調査¹⁾によると、近年は年間妊娠数約

100万人のうち、真の感染者は約40人(0.004%)である。偽陽性率が0.15%²⁾の第4世代スクリーニング検査では毎年100万人の妊婦中約1,500人が陽性となるが、このうち真の陽性者は40人である。すなわち陽性的中率は約2.7%(40/1,500人)と推定される。

1) 平成29年度厚生労働科学研究費補助金エイズ研究対策事業「HIV感染妊娠に関する全国疫学調査と診療ガイドラインの策定ならびに診療体制の確立」、HIV母子感染全国調査研究報告書 平成29年度(2018年8月)、https://hivboshi.org/report/report_h29.pdf

2) Emily H et al.: Diagnostic accuracy of fourth-generation ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay and utility of signal-to-cutoff ratio to predict false-positive HIV tests in pregnancy, AJOG 219(4), 408.e1-408.e9, 2018

● 急性HIV感染症/HIV感染早期*の診断 ●

HIV感染後2～6週間（急性期）に、50～90%の感染者に何らかの症状がみられる。いずれもHIV感染に特異的な症状ではないが、図3に示す感染を疑わせるエピソードが最近あった患者や梅毒などの性感染症に罹患した患者では、早期発見のためにHIV検査を行うことが望ましい。

急性感染を疑えば、抗原・抗体同時検査（第4世代）に加えHIV-1核酸増幅検査法（HIV-1 NAT法）を考慮する。NAT法陽性で抗体陰性の場合には、急性HIV感染と判断するが、後日、確認IC法が陽性であることを確かめ、最終的にHIV感染症と確定する。

* “HIV感染早期”とは

“HIV感染早期”とは、HIV感染症の急性期（HIV感染直後およびセロコンバージョン前）ならびに最近（6ヶ月以内）のHIV感染をさす。なお、CDCの病期分類（2014年4月改訂）¹⁾では、CD4陽性リンパ球数を基準に分類される病期1～3とは別に、感染早期をさす病期0が加えられた。病期0はHIV確認検査で陽性となる前6ヶ月以内の症例で、病原検査または抗体検査陰性、あるいは

判定保留の場合、もしくは病原検査陽性で抗体検査陰性あるいは判定保留の場合と定義される。病期0を設けたことで、感染から数ヶ月以内に診断された患者数を日常的にモニタリングすることが可能となった。病期0の患者では、血中ウイルス量が極端に多く、感染拡大防止策が必要である。

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

早期診断の重要性

早期の治療開始は、免疫力の低下を予防し、また新たな感染を阻止することが示されていることから（12ページ参照）、感染の早期発見の重要性が強調されている（感染初期の急性HIV感染症の症状については図3を参照）。早期治療による患者の予後改善を示した大規模試験が複数発表され、またHIVの二次感染も事実上完全に予防できることを示す大規模試験も発表されている（10ページPARTNER2臨床試験の結果を参照）。そのため、早期診断の重要性はこれまで以上に増しており、HIV検査機会の拡大に今まで以上の努力を傾注すべきである。我が国では、新規感染者の報告で病期が進んだ「いきなりAIDS」例がまだまだ多いことが指摘されている。

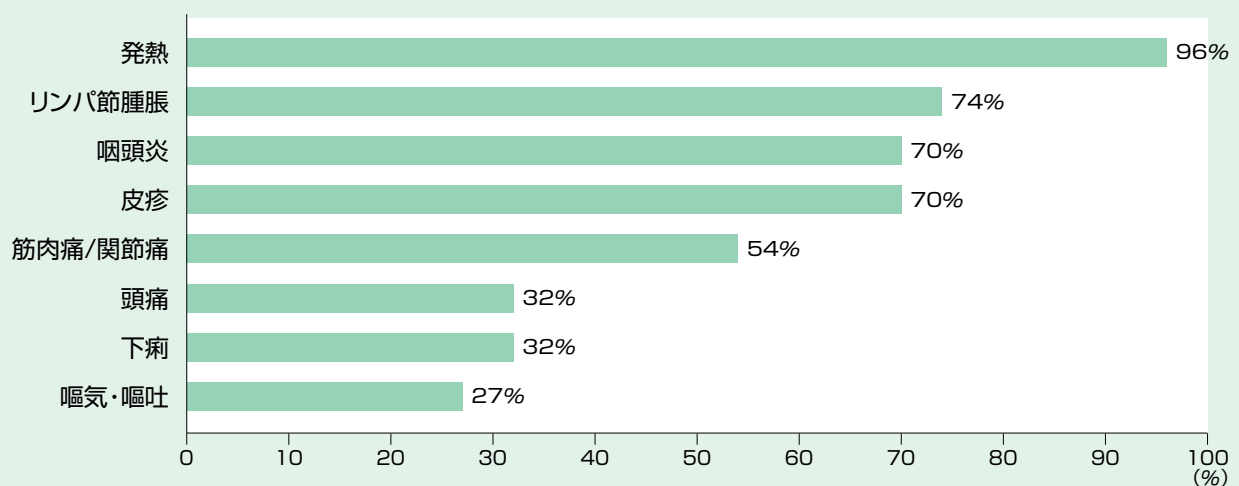
HIV検査には、受検者が自ら希望して行う自発検査と、医療者が受診者に勧める検査がある。自発検査は保健所などでの無料・匿名検査、保健所やクリニックでの即日検査、無料検査イベント

などとして行われている。全ての医療者が検査に積極的に取り組むべきで、受診者の症状やリスクに注意を払い、早期発見に努める必要がある。米国では検査をさらに積極的に進めるため、“opt-out”検査（感染リスクを問わず全ての受診者に検査を勧め、検査を希望しない時のみ署名をもらう）が推奨されている。感染初期以降の患者の発見について、AIDS指標疾患以外では、次のような症状がHIV感染症発見の契機となることが多い：性感染症の現病・既往歴、反復性帯状疱疹、A型肝炎、B型肝炎、赤痢アメーバ症、脂漏性皮膚炎、口腔内カンジダ症、乾癬、掻痒性丘疹、不明熱・下痢など。なお、間質性肺炎などのAIDS関連疾患と鑑別が難しい症状がある場合や性感染症が認められる（既往を含む）か疑われ、HIV感染症を疑う場合、HIV検査は保険適応となる。陽性診断後に陽性者が確実に医療機関を受診するよう、十分な説明を行うことが重要である。

図3 急性HIV感染症の症状

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

以下の兆候・症状・臨床検査所見などが単独あるいは複合してみられる¹⁾



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

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

1) Dybul M et al.: Ann Intern Med 137, 381-433, 2002

医療者の曝露後予防内服および非医療者の曝露後・曝露前予防内服

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

HIVの曝露事故による感染率は0.3%程度と低く、適切なPEPを行うことにより、医療者における針刺しなどによるHIV感染リスクはほぼゼロにできる。2013年の米国公衆衛生局のガイドライン¹⁾におけるPEPの適応となる臨床状況は表2の通りである。PEPの適応となるタイミングは曝露後72時間以内とされるが、早ければ早いほど有効であると考えられる。予防内服のレジメンは通常の抗HIV療法 (ART) と同様の3剤併用となり、安全性・忍容性の観点からラルテグラビル (RAL) + テノホビルジプロキシルフマル酸塩 / エムトリシタピン配合剤 (TDF/FTC) が推奨されているが、TDFはTAFで代用できる。内服期間は28日間であり、HIV検査は1, 3, 6ヶ月の時点で陰性を確認してフォローを終了とするが、第4世代の抗原・抗体検査であれば、フォロー期間が4ヶ月に短縮可能である。平成22年の厚生労働省の通達によりPEPは労災保険の給付対象となっている。東京都保健福祉局のPEPのマニュアルがダウンロード可能であるので参照されたい²⁾。

一方、医療事故以外のリスク行為後予防内服 (nPEP: non-occupational PEP) についても、国際的には救急対応としてPEPが推奨されている³⁾。医療者におけるPEPとレジメン、フォロー期間は同一であるが、その後のリスク行為への行

動変容に関する介入が必要となる。なお、nPEPの保険適応はない。

表2 PEPが推奨される臨床的状況

感染性体液*による以下の曝露があった場合に、曝露後予防内服を推奨する

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

* 感染性体液の例

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

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

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

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

PrEP (Pre-exposure prophylaxis) とは、非感染者が性交渉の前に抗HIV薬を内服し、HIV感染のリスクを減らす感染予防方法である。抗HIV薬は体内でのHIV増殖を血液中で検出できないまでに抑制し続けることが明らかとなっており、母子感染や針刺し事故などの曝露後HIV感染予防の効果も既に示されている。近年、PrEPについての臨床研究が実施され、その効果と安全性が実証されている。しかし、本邦では実施にあたって必要な体制が整備されているとはいえない。PrEPの普及と利用は、これまでの対策と相まって、HIVの新規感染を大幅に減少させる可能性がある。

現在、TDF/FTCやTAF/FTCがPrEPとして海外で承認され、米国、欧州、豪州などの臨床ガイドラインでも予防薬として推奨され、性行為によるHIV感染リスクを低下させる効果は99%とされている (CDCのPrEPの項参照 <https://www.cdc.gov/hiv/basics/prep.html>)。我が国では、国立国際医療研究センターのSH (Sexual Health) 外来で先駆的なPrEPの研究が実施され、海外と同等の研究成果が得られている。主な対象はHIV感染リスクが高い非HIV感染者であり、確実な服薬と曝露前後の定期的な検査

ができていれば、高い予防率が得られる。

PrEPの内服方法は感染リスクに応じて、毎日服薬するデイリー (Daily) PrEPと、リスク行為の前後で服薬するオンデマンド (On demand) PrEPの2つがある。研究成果のある抗HIV薬にTDF/FTCとTAF/FTCがあるが、両剤とも我が国ではHIVの予防を目的としては承認されていない。世界的なPrEPの普及に伴い、ジェネリックの輸入薬を使用する人が増えていくとされるが、PrEP前にHIVなどの性感染症の有無のチェックと、確実な服薬および性感染や副作用チェックのための定期的な検査が必要である。

我が国では、日本エイズ学会より「日本におけるHIV感染予防のための曝露前予防 (PrEP) 利用の手引き (<https://jaids.jp/wpsystem/wp-content/uploads/2022/11/tebiki-1Pver.pdf>)」および「利用者ガイド (<https://jaids.jp/wpsystem/wp-content/uploads/2022/11/uder-guide-matome-1Pver.pdf>)」が発行されている。PrEPの詳細はこれらの手引きやガイド、またSH外来「PrEPの基礎知識」 (<https://shclinic.ncgm.go.jp/prep.html>)」を参照されたい。

U=U: 治療は予防の時代

HPTN 052¹⁾は、カップルの片方のみがHIVに感染しておりCD4陽性リンパ球数が350~550/mm³である感染者を対象とした臨床試験で、感染者に対するARTが非感染パートナーへの二次感染を防ぐか否かを検討した試験である。9ヶ国、13施設の1,763組が参加、97%がヘテロセクシャルであった。CD4陽性リンパ球数が250/mm³未満まで減少またはAIDSを発症してからARTを開始したグループに対して、ARTを直ちに開始したグループではパートナーへの感染が93%減少していた。

PARTNER1は片方がHIV陽性でARTによりウイルス量が抑制されている異性愛者カップルおよび男性同性愛者カップルを対象に、またPARTNER2は男性同性愛者カップルのみを対象に観

察期間を延長して行われた²⁾。その結果、検出限界値未満であれば、コンドームを使用せずに性行為を行っても、陰性パートナーへのHIV伝播はゼロであることが示され、HIVの早期検査と治療のベネフィットを裏付け、また「U=U:Undetectable=Untransmittable」を示す根拠となっている。ある大規模国際研究³⁾によるU=Uに関する情報を医療従事者から伝えられたHIV陽性者では、心的・性的・全体的健康・服薬アドヒアランス・ウイルス抑制を含む健康状態の成績が、伝えられていない陽性者に比べ有意に良好だったことが報告されている⁴⁾。医療従事者は陽性者にU=Uについて情報提供することが必要と考えられる。

1) Cohen MS et al.: NEJM 375, 830-839, 2016

2) Rodger AJ et al.: Lancet 393, 2428-2438, 2019

3) Okoli C et al.: Sex Transm Infect 97, 18-26, 2021 doi:10.1136/sextrans-2020-054551

4) Ford OG et al.: J Int AIDS Soc 25, e25891, 2022

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jia2.25891>

<https://doi.org/10.1002/jia2.25891>

感染予防カウンセリングの必要性

HIV患者への予防カウンセリングは、治療中であっても必ず行わなければならない。パートナーへの二次感染の予防（HIV RNA量<200コピー/mLを維持）のためのsafer sexについて、

十分な理解を得る必要がある。感染予防カウンセリングや挙児希望への対応などについては、医師、看護師、カウンセラーなど多職種連携が必要となる。

抗HIV療法の目標

● 抗HIV療法 (ART) ●

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

さらに、ウイルス量を低下させることにより感染者から非感染者への二次感染の減少も期待できる(10ページ参照)。

この目標を達成するには、ARTに対する良好な服薬アドヒアランスの維持が重要である(23ページ参照)。服薬アドヒアランスが不良になると薬剤の血中濃度が維持できず、ウイルス増殖が十分に抑制されなくなり、耐性ウイルスの出現が加速

されることとなる(図4)。表3に示したような点にも注意を払う必要がある。

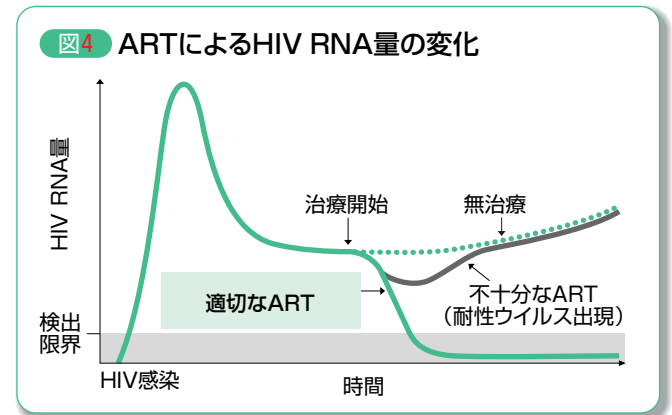


表3 ARTの目標

ARTの目標

- 血中ウイルス量を長期にわたって検出限界値未満に抑え続ける
- 免疫能を回復/維持する
- HIVの二次感染を減少させる
- HIV関連疾患および死亡を減らし生存期間の延長をはかる
- QOLを改善する

* 日本の場合は制度的な問題により制限がある。

目標達成のために

- CD4陽性リンパ球数に拘らず治療の開始が勧められるようになっている*(12ページ参照)
- 抗HIV薬の服薬アドヒアランスを最大限維持する
- 最も適切な治療戦略をたてる
- 将来の治療の選択肢(抗HIV薬)を考慮する
- 必要に応じて、薬剤耐性検査を実施する(24ページ参照)

● 治療戦略のあらまし ●

● 治療開始時期

ARTによって、AIDS発症およびHIV関連非AIDS合併症の罹患率および死亡率を低下させることができる。抗HIV薬の利便性、安全性が改善されたこともあり、これまでより治療開始時期が早まってきている(詳細は12ページ参照)。

● 治療開始前の薬剤耐性検査

我が国でも未治療患者の10%程度に薬剤耐性変異が認められている。耐性変異は薬剤の効果に関連するので、治療開始前に耐性検査を行えば、より適切な治療薬選択に役立つ(24ページ参照)。

● 初回治療レジメンの選択

14ページに初回治療に推奨されるARTを示した。医療

者は必ず最新のガイドラインを参照し、その時点で最適・最良と考えられる抗HIV薬を用いて、ARTのレジメンを決定する必要がある。

● 服薬アドヒアランスの維持

服薬アドヒアランス低下は治療効果の低下を引き起こす。複雑な服薬レジメンやその患者のライフスタイルに合っていない服薬スケジュール、薬物依存・うつといった患者の要因、受診の中断、疾患・治療の教育やサポートの不足などにより服薬アドヒアランス低下が起こる。治療を開始する前に、最良の服薬アドヒアランスを維持できるように準備・支援する必要がある(23ページ参照)。

抗HIV療法をいつ開始するか

抗HIV療法（ART）が始まった当初は、可能な限り早期の治療開始が推奨されたが、その後煩雑な服薬や副作用が服薬アドヒアランスの障害となることが明らかとなり、2001年以降は治療開始を遅らせる傾向となった。しかし近年、大規模長期間観察コホート試験で①CD4陽性リンパ球数を高く維持できる、②HIV増殖により発症・増悪する可能性のある心血管疾患や腎・肝疾患のリスクを減らせる、③CD4陽性リンパ球数が高くても発症する可能性のあるHIV関連疾患のリスクを減らせるなど、早期治療が予後をより改

善するとの知見が示され、飲みやすく、副作用も少ない薬剤が増えたことなどの理由から、年々治療開始の早期化が勧められてきた。また、早期治療は二次感染予防につながることが明らかとなっている（8、10ページを参照）。

一方、治療効果は服薬アドヒアランスに大きく影響を受ける（23ページ参照）。したがって、治療に伴う副作用、その他のリスク、QOLなどについて医療者と患者が十分に検討し、十分な服薬準備を行ったうえで治療を開始する必要がある。

● 治療開始基準 ●

2つの大規模な無作為化比較試験、START試験¹⁾とTEMPRANO試験²⁾により、CD4陽性リンパ球数 $>500/\text{mm}^3$ のHIV感染者に対するART開始が、HIV関連疾患の発症および死亡を減少することが明らかとなった。そのため世界の主要なガイドラインでは、CD4陽性リンパ球数に拘らず、すべてのHIV感染者にART開始が推奨されている。また、効果的なARTはHIV感染者からの性的パートナーへのHIV感染を予防することが示されていることから、二次感染のリスクを効果的に抑制するためにも治療は早期に開始することが望ましいと考えられる。

これまでは、特に妊婦、AIDS発症患者（HIV関連認知症およびAIDS関連悪性腫瘍を含む）、急性日和見感染症の患者、CD4陽性リンパ球数 $<200/\text{mm}^3$ の患者、HIV腎症、急性HIV感染症/HIV感染早期の患者、B型肝炎ウイルス（HBV）あるいはC型肝炎ウイルス（HCV）重複感染のある患者には早期の治療開始が強く推奨されていた。しかし現在ではCD4陽性リンパ球数に拘らず、すべての患者に治療を早期に開始することが推奨される（表4）。

● 治療早期開始のメリット

近年のARTは安全性、効果に優れ、服薬アドヒアランス維持が容易であるので、早期の治療開始で早期からウイルス量を抑制でき、AIDS関連/非関連の合併症を減らし、生命予後およびQOLを改善できることなどが期待できる。そのため治療延期と比して、早期治療開始で得られるメリットはデメリットを上回ると考えられている。

● 治療早期開始の留意点

HCV重複感染者においても早期の治療開始が推奨されるが、HIV感染症治療とHCV感染症治療のいずれを先行

するかについては検討を要する（28ページ「HCV重複感染」参照）。また、日和見感染症合併時のART開始時期は後項を参照されたい（13ページ「日和見感染症合併時のART開始時期」参照）。

治療開始の実際には、次のことに留意する。

- ①近年、治療によるウイルス量抑制で、HIVの二次感染が抑えられるとの報告（10ページ参照）があるが、ART中であっても、性感染症の感染予防は必要であり、性行為時のコンドームの使用および予防行動の努力の継続を患者自身が十分に認識する必要がある。
- ②治療開始時にはHIV感染症治療の原則および留意点（3ページ参照）をよく理解し、服薬アドヒアランスに影響を及ぼしうる問題行動の有無をスクリーニングし、最良の服薬アドヒアランスを維持できるように指導・支援などの環境作りが重要である。
ARTは、治療を受ける意思を有する患者に対して開始すべきである。治療開始の時期については上記の原則を踏まえ、臨床・心理・社会的要因に基づき個々に判断すべきである。
- ③医療費助成制度（38ページ参照）の活用についても十分に検討する。

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

1) The INSIGHT START Study Group.: NEJM 373, 795-807, 2015

2) The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group.: NEJM 373, 808-822, 2015

表4 治療開始基準

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

注1) HIV患者の治療における経済的負担軽減のための社会資源として「重度心身障害者医療費助成」と「自立支援医療（更正医療）」とがある。これらの制度の利用のためには身体障害者手帳（免疫機能障害）を取得する必要があり、その手帳の等級により助成の範囲や受けられるサービスの内容が異なる。また、治療開始時のCD4陽性リンパ球数の値によっては助成制度が適用されない場合もある。医療費助成制度については38ページを参照。

注2) 医療費助成制度が利用できない例：日本に滞在資格がない外国人、海外で治療開始され日本で身体障害者認定の要件がわからない人

● 日和見感染症合併時のART開始時期 ●

● どちらの治療から開始するか

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

OIに対する治療から始めたときは、その症状の改善のほか、薬剤の副作用や相互作用、臨床検査値、服薬アドヒアランスの維持が可能かどうかなどを考慮したうえでARTの開始時期を決定する必要がある（結核合併例については29ページ参照）。OIに対する有効な治療法がない場合は、

ARTによりアウトカム改善が見込めるので、可能な限り早くARTを開始すべきである。

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

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

● 免疫再構築症候群（IRIS） ●

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

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

抗HIV療法をどう行うか

● 2剤あるいは3剤以上を併用する抗HIV療法 (ART) ●

HIV感染症の治療では、抗HIV薬を2剤あるいは3剤以上併用した強力なARTを行う。初回治療では、**大部分のHIV感染者に対し推奨される組合せには、INSTI+NRTI**

を選択する。初回治療患者に推奨されるARTの組合せを**表5**に、日本で現在承認されている抗HIV薬を**表6**に示す。

● 妊産婦に対するARTについては32ページ参照。

表5 初回治療として推奨されるARTと1日服用錠数

● キードラッグ (INSTI) とバックボーンから1つを選択する。

TAF/FTCについてはデシコビ (1日1錠) といった配合剤を用いると、服用錠数を減らすことができる。

* TAF/FTC配合剤には高用量 (H) と低用量 (L) があり、併用薬に応じて使い分けが必要である。

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

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

大部分のHIV感染者に対し推奨される組合せ			
ベース	キードラッグ	バックボーン	1日服用錠数・薬価
INSTI	BIC	/TAF (H) /FTC	1錠7094.10円
	DTG	/ABC/3TC*	1錠6865.60円
		+TAF (H) /FTC	2錠7205.60円
		/3TC***	1錠4792.00円

臨床状況に応じて推奨される組合せ			
効果的で忍容性はあるが、推奨される組合せと比較して臨床試験のデータが少ないレジメン。しかし、ある臨床状況では好ましい組合せとなる可能性がある。			
INSTI	RAL ¹⁾	+TAF (H) /FTC	QD: 3錠7058.10円、 BID: 3錠7155.70円
PI	DRV/COBI	/TAF (L) /FTC	1錠4833.20円
NNRTI	DOR	+TAF (H) /FTC	2錠6139.30円
	RPV***	/TAF (H) /FTC	1錠6152.50円

1) RAL: 400mg錠BIDまたは1,200mgQD (600mg錠2T)			
※ HLA-B*5701陰性の場合			
*** HIV RNA量<500,000コピー/mLおよびHBVの合併がなく3TC耐性のない場合			
*** HIV RNA量<100,000コピー/mLおよびCD4陽性リンパ球数>200/mm ³ の場合			

<p>〈INSTI〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 多価カチオンを含む製剤と同時投与すると、INSTIの血中濃度が低下する可能性がある。 <p>DTG:</p> <ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニンが上昇し、クレアチニンクリアランスが低下することがある。 <p>DTG/3TC:</p> <ul style="list-style-type: none"> HIV RNA量<500,000コピー/mLおよびHBVの合併がなく3TC耐性のない患者に推奨される。 <p>RAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> ブーストしたPI、EFVを含むレジメンと比較して薬物相互作用が少ないため、併用薬の多い患者でも使いやすい。 	<p>〈NNRTI〉</p> <p>RPV:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2NRTIと組合せた場合、HIV RNA量>100,000コピー/mLまたはCD4<200の患者においてはEFVよりもウイルス学的失敗が多いため、HIV RNA量<100,000コピー/mLおよびCD4>200の患者に推奨される。 食事中または食直後に服用する。吸収に胃酸を要するためプロトンポンプ阻害薬との併用は禁忌であり、He遮断薬および制酸薬との併用には注意を要する。
<p>〈NRTI〉</p> <p>ABC:</p> <ul style="list-style-type: none"> HLA-B*5701を有する患者には使用すべきでない (日本人では稀)。 心血管系疾患のリスクの高い患者では注意して使用する。 HIV RNA量≥100,000コピー/mLの患者では、ABC/3TCよりもTDF/FTCの方が、ATV+RTVまたはEFVとの組合せでウイルス抑制効果が高いとの報告がある。 <p>TAF/FTC:</p> <ul style="list-style-type: none"> HBVを合併している患者に効果がある。 	

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

●ARTに関する新しい知見

<TAF/FTC>

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

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

れらと併用しない場合には「HT錠」を選択しなければならない。

<2剤からなるART>

3剤との臨床試験で非劣性が示された2剤でのARTが行われるようになってきている。

<持効性薬剤によるART>

カボテグラビルとリルピピリンの2剤の注射で、1ヶ月もしくは2ヶ月に1回の治療が可能となった。また、カプシド阻害薬であるレナカパビルの経口および皮下投与で、年2回投与の治療が可能となった。レナカパビルの特性については表6***を参照。

初回治療に推奨されている抗HIV薬の利点と欠点を表7に示した。

表6 日本で承認されている抗HIV薬 (2023年11月現在)

アルファベット順 (同系統薬内)

一般名	略号	製品名	一般名	略号	製品名
INSTI			NNRTI		
カボテグラビル	CAB	ボカプリア	ドラビリン	DOR	ピフェルトロ
ドルテグラビル	DTG	テビケイ	エファビレンツ	EFV	ストックリン**
ラルテグラビル	RAL	アイセントレス	エトラビリン	ETR	インテレンス**
INSTI/NNRTI			ネビラピン	NVP	ビラミューン
ドルテグラビル/ リルピピリン配合剤	DTG/RPV	ジャルカ配合錠	リルピピリン	RPV	エジュラント リカムビス
INSTI/NRTI			NNRTI/NRTI		
ビクテグラビル/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/ エムトリシタピン配合剤	BIC/TAF/FTC	ビクタルビ配合錠	リルピピリン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/ エムトリシタピン配合剤	RPV/TAF/FTC	オデフシイ配合錠
ドルテグラビル/ アバカビル/ ラミブジン配合剤	DTG/ABC/3TC	トリーメク配合錠	NRTI		
ドルテグラビル/ ラミブジン配合剤	DTG/3TC	ドウバイト配合錠	ラミブジン	3TC	エビビル
エルビテグラビル/ コピシスタット/ テノホビル アラフェ ナミドフマル酸塩/ エムトリシタピン配合剤	EVG/COBI/ TAF/FTC	ゲンボイヤ配合錠	アバカビル	ABC	ザイアジェン
PI			アバカビル/ ラミブジン配合剤	ABC/3TC	エブジコム配合錠 ラバミコム配合錠*
アタザナビル	ATV	レイアタツツ**	ジドブジン	AZT (ZDV)	レトロビル
ダルナビル	DRV	ブリジスタ	ジドブジン/ ラミブジン配合剤	AZT/3TC	コンビビル
ダルナビル/ コピシスタット配合剤	DRV/COBI	ブレジコピックス配合錠	エムトリシタピン	FTC	エムトリバ
ホスアンブレナビル	FPV	レクシヴァ**	テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/ エムトリシタピン配合剤	TAF/FTC	デシコビ配合錠
ロピナビル/ リトナビル配合剤	LPV/R	カレトラ配合錠	テノホビル	TDF	ビリアード
リトナビル*	RTV	ノーピア	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/ エムトリシタピン配合剤	TDF/FTC	ツルバダ配合錠
PI/NRTI			侵入阻害薬 (CCR5阻害薬)		
ダルナビル/コピシスタット/ テノホビル アラフェナミド フマル酸塩/エムトリシタピン配合剤	DRV/COBI/ TAF/FTC	シムツーズ配合錠	マラビロク	MVC	シーエルセントリ**
			カプシド阻害薬		
			レナカパビル	LEN	シュンレンカ***

* 副作用等のためあくまでブースターとして使用
** 2024年3月末薬価基準経過措置期間終了予定

* ジェネリック医薬品
** 本剤の適応はCCR5指向性HIV-1感染症であり、選択にあたっては指向性検査を実施すること (26ページ参照)。
*** 投与対象は多剤耐性HIV-1感染症患者で他の抗HIV薬との併用が必要

表7 初回治療に推奨されている抗HIV薬の利点と欠点

●妊産婦に対するARTについては32ページ参照。
アルファベット順(同系統薬内)

系統	抗HIV薬	利点	欠点
INSTI	DTG	<ul style="list-style-type: none"> ●1日1回投与 ●DTGを含む療法は、主に薬剤の中止が少ないため、EFVまたはDRV+RTVを含むレジメンよりもウイルス学的抑制率が高い ●EVGまたはRALよりも薬剤耐性を獲得しにくい可能性がある ●TDF/FTCまたはABC/3TCのいずれとの併用でも、血中ウイルス量に拘らずウイルス学的効果を示した ●RALおよびEVG耐性ウイルスに対しては倍量(1日50mg2回)が効果的である ●食事に関係なく服用できる ●CYP3A4相互作用がない ●DTG/ABC/3TC、DTG/3TC、DTG/RPVの配合剤がある 	<ul style="list-style-type: none"> ●クレアチニンの尿細管分泌を阻害し、クレアチニンクリアランスを低下させる ●多価カチオンを含む製剤(Al⁺⁺⁺、Ca⁺⁺またはMg⁺⁺を含む制酸薬または補助食品、あるいはミネラルを含む総合ビタミン剤など)と同時投与すると、DTGの血中濃度が低下する可能性がある ●UGT基質—薬物相互作用の可能性はある
	RAL	<ul style="list-style-type: none"> ●600mg錠2錠1日1回または400mg錠1錠ずつを1日2回投与が可能 ●INSTIのなかで市販後実績が最も長い ●食事に関係なく服用できる ●CYP3A4相互作用がない 	<ul style="list-style-type: none"> ●ブーストしたPI、BICまたはDTGを含むレジメンよりも薬剤耐性を獲得しやすい可能性がある ●クレアチンキナーゼ上昇、横紋筋融解症およびミオパチーが報告されている ●まれではあるが、重篤な皮膚反応(スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症を含む)、発疹を伴う全身性過敏反応、全身症状が報告されている ●他のINSTIよりも服薬負担が大きい ●配合剤がない ●多価カチオンを含む製剤(Al⁺⁺⁺またはMg⁺⁺を含む制酸薬または補助食品、あるいはミネラルを含む総合ビタミン剤など)との同時投与は推奨されない。CaCO₃を含む制酸薬とRAL400mg錠BIDとの同時投与は可能である ●UGT基質—薬物相互作用の可能性はある
INSTI/ NRTI	BIC/TAF/ FTC (ビクトルビ配合錠)	<ul style="list-style-type: none"> ●1日1回1錠投与 ●有効性・安全性・忍容性はDTG/ABC/3TCおよびDTG+TAF/FTCと同等 ●食事に関係なく服用できる 	<ul style="list-style-type: none"> ●治療前のクレアチニンクリアランス30mL/min以上の患者に推奨される ●INSTIのなかで市販後実績が最も短い ●多価カチオンを含む製剤(Al⁺⁺⁺、Ca⁺⁺またはMg⁺⁺を含む制酸薬または補助食品、あるいはミネラルを含む総合ビタミン剤など)と同時投与すると、BICの血中濃度が低下する可能性がある ●糸球体機能に影響を与えずにクレアチニンの尿細管分泌を阻害する ●CYP3A4およびUGT基質—薬物相互作用の可能性はある ●DTGと類似の化学構造を有しており、妊婦への投与は推奨されない
	DTG/ABC/ 3TC (トリメク配合錠)	<ul style="list-style-type: none"> ●1日1回1錠投与 ●EFV+TDF/FTCレジメンよりもウイルス学的抑制率が高い ●食事に関係なく服用できる 	<ul style="list-style-type: none"> ●クレアチニンの尿細管分泌を阻害し、クレアチニンクリアランスを低下させる ●治療前のクレアチニンクリアランス50mL/min未満の患者では慎重投与 ●ABCによる過敏症(まれに致死的になることがある) ●多価カチオンを含む製剤(Al⁺⁺⁺、Ca⁺⁺またはMg⁺⁺を含む制酸薬または補助食品、あるいはミネラルを含む総合ビタミン剤など)と同時投与すると、DTGの血中濃度が低下する可能性がある
	DTG/3TC (ドゥベイト配合錠)	<ul style="list-style-type: none"> ●1日1回1錠投与 ●食事に関係なく服用できる ●ウイルス学的有効性はDTG+TDF/FTCに対して非劣性である ●DTGと3TCの2剤での初回治療が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ●クレアチニンの尿細管分泌を阻害し、クレアチニンクリアランスを低下させる ●治療前のクレアチニンクリアランス50mL/min以上の患者に推奨される ●多価カチオンを含む製剤(Al⁺⁺⁺、Ca⁺⁺またはMg⁺⁺を含む制酸薬または補助食品、あるいはミネラルを含む総合ビタミン剤など)と同時投与すると、DTGの血中濃度が低下する可能性がある ●HIV RNA量500,000コピー/mL未満およびB型肝炎の合併がなく3TCの耐性がない患者に推奨される

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

(次ページにつづく)

(表7つづき)

アルファベット順 (同系統薬内)

系統	抗HIV薬	利点	欠点
PI/ NRTI	DRV/COBI/ TAF/FTC (シムツァ配合錠)	<ul style="list-style-type: none">●1日1回1錠投与	<ul style="list-style-type: none">●治療前のクレアチンクリアランス30mL/min以上の患者に推奨される●COBIはCYP3A4阻害薬であるので、CYP3Aで代謝される薬剤と相互作用を起こす可能性がある●COBIはクレアチニンの尿細管分泌活性を阻害し、クレアチンクリアランスを低下させる●服用は食事中または食直後●投与中断によりB型慢性肝炎が再燃するおそれがある
NNRTI	DOR	<ul style="list-style-type: none">●1日1回1錠投与●食事に関係なく服用できる●既存のNNRTI耐性ウイルスにも効果が期待できる	<ul style="list-style-type: none">●主にCYP3A4で代謝されることから、強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤および食品との併用は禁忌
NNRTI/ NRTI	RPV/TAF/ FTC (オデフシ配合錠)	<ul style="list-style-type: none">●1日1回1錠投与	<ul style="list-style-type: none">●治療前のクレアチンクリアランス30mL/min以上の患者に推奨される●HIV RNA量100,000コピー/mL以下であること●CD4<200/mm³の患者では、ウイルス学的失敗率が高くなる可能性がある●服用は食事中または食直後●プロトンポンプ阻害薬との併用は禁忌●H₂遮断薬または制酸薬との併用には注意が必要である●腎障害を発現する可能性がある●骨密度が低下する可能性がある●投与中断によりB型慢性肝炎が再燃するおそれがある
NRTI	TAF/FTC (デシコビ配合錠 [※])	<ul style="list-style-type: none">●1日1回投与●食事に関係なく服用できる●TDF/FTCに比べ、腎機能、骨密度低下への影響が少ない●HBVに対する活性があり、HIV/HBVの重複感染患者に対して推奨されている●BIC/TAF/FTC、DRV/COBI/TAF/FTC、EVG/COBI/TAF/FTC、RPV/TAF/FTCの配合剤がある	<ul style="list-style-type: none">●TDFに比べ、空腹時の脂質プロファイルが上昇する (LDLコレステロール/HDLコレステロール比は変化なし)●治療前のクレアチンクリアランス30mL/min以上の患者に推奨される●腎障害を発現する可能性がある

※ デシコビ配合錠LT (TAF10mg) とデシコビ配合錠HT (TAF25mg) がある

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

● 1日1回療法 ●

ARTの成功には、良好な服薬アドヒアランスの維持が重要である。近年、服薬アドヒアランスの向上を目的とした1日1回投与（QD）の可能な薬剤が多数登場した（表8）。これらの薬剤は、血中あるいは細胞内半減期が長いという優れた薬物動態学的特徴を有している。

1日1回投与が可能な薬剤の増加に伴い、1日1回投与のARTの組合せも増えた。また、合剤の開発が服用錠数の軽減に貢献している。1日1回1錠のレジメンを可能とした配合剤（BIC/TAF/FTC、DRV/COBI/TAF/FTC、DTG/RPV、DTG/ABC/3TC、DTG/3TC、EVG/COBI/TAF/FTC、

RPV/TAF/FTC）、1日1回1錠のNRTI配合剤（ABC/3TC、TAF/FTC、TDF/FTC）と1日1回のキードラッグ（ATV+RTV、DOR、DRV/COBI、DRV+RTV、DTG、EFV、RAL）との組合せは、1日の服用錠数が1～5剤と少なく、服薬が容易である。これらの1日1回投与ARTは、服薬アドヒアランスを向上させるだけでなく、患者のQOLにも好影響を与えることが期待される。

一方で、1日1回の服薬を忘れた場合、次の服薬までの時間が長く、抗ウイルス効果が失われ、耐性が発現するなどのリスクが増大するため、服薬アドヒアランスに関わる服薬指導は従来以上に重要となることへの留意が必要である。

表8 1日1回投与が可能な抗HIV薬（2023年11月現在）

アルファベット順（同系統薬内）

一般名	略号	製品名
INSTI		
ドルテグラビル	DTG	テビケイ
ラルテグラビル	RAL	アイセントレス600mg錠2T
INSTI/NNRTI		
ドルテグラビル/リルピビリン配合剤	DTG/RPV	ジャルカ配合錠*
INSTI/NRTI		
ビクテグラビル/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタピン配合剤	BIC/TAF/FTC	ビクトルビ配合錠
ドルテグラビル/ アバカビル/ラミブジン配合剤	DTG/ABC/3TC	トリーメク配合錠
ドルテグラビル/ラミブジン配合剤	DTG/3TC	ドウベイト配合錠
エルビテグラビル/コビスタット/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタピン配合剤	EVG/COBI/TAF/FTC	ゲンボイヤ配合錠
PI		
アタザナビル	ATV	レイアタツツ**
ダルナビル/コビスタット配合剤	DRV/COBI	プレジコビックス配合錠
ホスアンブレナビル	FPV	レクシヴァ**
ロピナビル/リトナビル配合剤	LPV/R	カレトラ配合錠
PI/NRTI		
ダルナビル/コビスタット/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタピン配合剤	DRV/COBI/TAF/FTC	シムツーザ配合錠
NNRTI		
ドラビリン	DOR	ピフェルトロ
エファビレンツ	EFV	ストックリン**
リルピビリン	RPV	エジュラント
NNRTI/NRTI		
リルピビリン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタピン配合剤	RPV/TAF/FTC	オデフシィ配合錠
NRTI		
ラミブジン	3TC	エビビル
アバカビル	ABC	ザイアジェン
アバカビル/ラミブジン配合剤	ABC/3TC	エブジコム配合錠、ラバミコム配合錠***
エムトリシタピン	FTC	エムトリバ
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/ エムトリシタピン配合剤	TAF/FTC	デシコビ配合錠
テノホビル	TDF	ビリアード
テノホビル ジンプロキシルフマル酸塩/ エムトリシタピン配合剤	TDF/FTC	ツルバダ配合錠

* 抗HIV既治療患者に使用

** 2024年3月末薬価基準経過措置期間終了予定

*** ジェネリック医薬品

● 長時間作用型注射薬への変更 ●

ARTによりHIV RNA量が検出限界以下に維持されている患者に対して、長時間作用型注射薬のカボテグラビル (CAB) とリルピビリン (RPV) の併用療法が適応となっている。これらの注射薬の併用は月に1回あるいは2カ月に1回投与され、臨床試験で推奨される経口薬による治療法と比較して遜色のない治療効果が示されている¹⁻³⁾。ただし、治療失敗時にはINSTIやNNRTIに対する耐性変異が出現している可能性が高いため、慎重に対応することが必要である。また、抗HBV作用のある薬

剤を含まない治療法であるため、HBVとの重複感染者や新規HBV感染が起こる可能性のある患者には用いるべきではない。

筋注導入の前には両剤に薬剤耐性がないことが確認され、両剤の28日以上の内服での忍容性が確認された後からの注射剤への変更が可能である。詳細は添付文書にて確認。

- 1) Swindells S et al.: N Engl J Med 382, 1112-1123, 2020
- 2) Orkin C et al.: N Engl J Med 382, 1124-1135, 2020
- 3) Overton ET et al.: Lancet 396, 1994-2005, 2021

● 薬物相互作用 ●

抗HIV薬の選択にあたっては、薬物動態学(PK)的な観点から起こりうる薬物相互作用を考慮する必要がある。相互作用に関しては、各薬剤の添付文書を参照のうえ、相互作用を起こす可能性の最も低い組合せを選ぶ。ATV、RPVでは制酸薬、INSTIでは多価カチオンを含む製剤と併用すると、抗HIV薬の吸収が低下する。またP糖蛋白を阻害する薬剤と併用すると抗HIV薬の細胞外排出が阻害され、結果的には細胞内濃度が高くなる。PI、NNRTI、CCR5阻害薬は、肝でチトクロームP450 (CYP) による代謝を受け、INSTI配合剤のEVGもCYP3A酵素による代謝を受ける。また、PKブースターである

RTV、COBIはCYP3A4を阻害するため、CYPで代謝される抗HIV薬やその他の薬剤との相互作用に注意が必要である。

一方、NRTI、RAL、融合阻害薬 (FI) は、CYPによる代謝を受けないが、RALはUGT酵素による代謝を受ける。またBICおよびDTGは、CYP3A4酵素およびUGT1A1酵素の両方による代謝を受けるため、UGT1A1酵素を誘導または阻害する薬剤との相互作用に注意する。その他薬剤だけでなく、セントジョーンズワート (CYP3A4を誘導してARTの効果の減弱を招く) などのハーブや種々の市販のサプリメントとの相互作用についても、注意すべきである。

薬物相互作用については、令和4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」:「抗HIV治療ガイドライン(2023年3月)」(<https://www.hiv-guidelines.jp/index.htm>)を参照

● 抗HIV薬の主な副作用 ●

抗HIV薬はさまざまな副作用をきたすことが報告されており、そのために薬剤の変更を余儀なくされることが少なくない。副作用発現による服薬アドヒアランスの低下を防ぐためにも、抗HIV薬の副作用について、患者に十分に説明することが重要である。

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

INSTI投与では、しばしばクレアチニンの尿細管分泌が阻害されて見かけ上のクレアチニンクリアランス低下がみられるので、INSTI投与の影響を受けない早期腎機能障害のパラメータであるシスタチンC測定は有用である。

■ 発疹

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

NRTIであるABCによる過敏反応の一症状として発疹が出現する。ABCによる過敏反応はヒト組織適合抗原HLA-B*5701と関連があることが報告されている。HLA-B*5701陽性率には人種差があることが知られており(米国人:~8%¹⁾、日本人:0.1%²⁾)、ABCによる過敏反応の発現率も人種によって異なる(米国人主体の臨床試験:約8%(2~9%)³⁾、日本人:1.3%⁴⁾)。

INSTIのRALでは、海外の市販後調査でステーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症を含む重篤な皮膚反応が報告されている。DTGでは体重増加の報告がある。DTGが神経管形成異常を起こすとの報告があったが、最新のデータでは否定されている。体重増加はBIC、RAL、TAFでも報告があり、データの集積が待たれる。

- 1) Nolan D et al.: J HIV Ther 8, 36-41, 2003
- 2) Tanaka H et al.: Clini Transpl, 139-144, 1996
- 3) ABC, 3TC/ABC 米国添付文書
- 4) Gatanaga H et al.: Pharmacogenomics 9, 207-214, 2008

● 副作用による治療変更 ●

効果の得られている治療法を代替療法に変更するには慎重を要し、変更によって得られる利益が不利益(代替療法による副作用、抗ウイルス作用の低下など)を上回る可能性がある場合にのみ行うべきである。治療法を切り替える際の基本的な原則は、ウイルス抑制を維持することである。治療法切り替えの前には、その患者の治療歴のすべて—過去のウイルス学的反応、薬剤耐性検査の結果—ウイルス指向性(MVC

を検討する場合)、HLA-B*5701の状態(ABCを検討する場合)、合併症、妊娠の有無や可能性、HBVの状態、過去の服薬アドヒアランス、併用薬剤/補助食品およびそれらの薬物相互作用、ならびに過去の薬剤不耐容性をチェックすることが重要である。過去の薬剤耐性検査のデータがない患者、過去の複数のウイルス学的失敗または複数のART歴を有する患者では、薬剤耐性検査が有用な可能性がある。

効果が不十分な場合

● 治療失敗の定義 ●

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

(1) ウイルス学的失敗

ウイルス増殖の抑制 (HIV RNA量 < 200コピー/mL) に到達・維持できない状態を指す^{注)}。ウイルス学的失敗には、以下の2つがある。

● **不完全なウイルス学的反応**: 治療開始後24週経っても定期的に測定感度以下にならず、2回連続してHIV RNA量 ≥ 200 コピー/mLが検出された場合。

● **ウイルス学的リバウンド**: ウイルス血症抑制後に血中ウイルス量が検出された場合 (≥ 200 コピー/mL、2回連続)。

(2) 免疫学的失敗

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

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

* ブリップ: 間欠的に測定感度以上の低レベルのHIV RNA量が検出されること。

● 治療失敗時の評価 ●

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

● **過去の治療歴・背景の評価項目**: HIV RNA量、CD4陽性リンパ球数の経時変化、HIV関連の臨床イベントの発現、それまでの抗HIV療法 (ART) の内容、過去の薬剤耐性

検査結果、服薬行動 (服薬アドヒアランス、服薬回数、食事の影響)、治療に対する忍容性、併用治療 (薬物相互作用の問題)、併存疾患 (薬物依存を含む)

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

● 治療失敗への対処 ●

(1) ウイルス学的失敗への対処

まず服薬アドヒアランスを評価し、不良であれば改善を図る。治療変更時期については、結論が得られていない。最も積極的な例では、治療でウイルス量が検出限界値 **未満** に抑制された後、2回以上連続して200コピー/mL以上のウイルスが検出されたときに治療変更を考慮する。一定のレベル (例えば1,000~5,000コピー/mL) まで許容する場合もあるが、抗HIV薬存在下での持続的なウイルス複製は薬剤耐性変異ウイルスを誘導し、将来の治療選択肢を狭める可能性があるため、注意が必要である。連続しないブリップ (多くの場合 < 400コピー/mL) は測定誤差の可能性があり、また通常

はウイルス学的失敗に関連しない。しかし高レベルのウイルス学的リバウンドや頻回のウイルス血症はウイルス学的失敗の可能性が高い。

いかなる場合であっても、治療の中止あるいは一時的な中断は推奨されない。急激なウイルス量の増加およびCD4陽性リンパ球数の減少を引き起こす可能性があり、病期進行のリスクを高めるからである。

ウイルス学的失敗の状況に応じ、以下のような対処が考えられるが、専門医に助言を求めるべきである。

- 1) 治療中に低レベル (<1,000コピー/mL) のウイルス血症が認められた場合: 服薬アドヒアランスを評価し、ウイルス量の測定誤差 (一般に<3倍程度) を考慮。ブリップでは治療変更は不要。>200コピー/mLが検出された場合、複数回ウイルス量をフォローする。連続して200~1,000コピー/mLの場合は、ウイルス学的失敗の可能性が考えられるので>500コピー/mLならば耐性検査を行い、治療変更を考慮すべきである。
- 2) 繰り返しウイルスが検出され (>1,000コピー/mL)、現治療薬に対する耐性変異がない場合: 服薬アドヒアランスの評価とその耐性検査が適切な時期に行われたかどうか (服薬中断から4週以上経っていないか) を検討。同一もしくは新規レジメンを開始し、治療開始後早期 (2~4週後) に薬剤耐性検査を複数回施行し、耐性の有無を確認する。
- 3) 繰り返しウイルスが検出され (>1,000コピー/mL)、現治療薬に対する耐性変異がある場合: 治療のゴールは検出限界値未満までのウイルス再抑制と更なる耐性変異出現の防止であり、早期に治療変更を検討し、耐性変異誘導のリスクを最小化する。新しいレジメンには薬剤投与歴、耐性検査結果に基づき、高い感受性を示す薬剤を2つ以上含むARTに変更するべきである。新規作用機序の薬剤も考慮する。
- 4) 多数のレジメンによる治療歴があり薬剤耐性がある場合: 治療のゴールはウイルス量を検出限界値未満に抑制し、更なる耐性獲得を防ぐことである。新規作用機序を含むレジメンを考慮する。ウイルス血症の検出限界値未満への減少が達成できない場合は、ゴールは免疫機能の保持と臨床的進行の抑制となる。部分的なウイルス抑制でも臨床的ベネフィットはありうるが、更なる耐性変異を引き起こさないよう注意が必要である。
- 5) 多数のレジメンによる治療歴および多彩な薬剤耐性がある場合: 高い抑制活性を有する2、3の薬剤を含むレジメンを組むことは困難で、状況によってはレジメンを変更せずに経過観察するのが適切なこともある。ウイルス血症が持続しCD4陽性リンパ球数上昇がみられなくても治療継続により疾患の進行リスクを減弱できる可能性や、HIV RNA量<1~2万コピー/mLの維持により免疫学的、臨床的ベネフィットが得られる可能性もある。一般的に、感受性を示す薬剤を1つだけ追加することは、短期間で耐性が発現するリスクを有するため推奨されない。しかし病態が進展しており (CD4陽性リンパ球数<100/mm³) 薬剤選択肢が限られた患者では、一時的なウイルス量減少やCD4陽性リンパ球数増加であっても急激な臨床的進行を抑制する可能性がある。このような患者の治療の際には、専門家への相談が勧められる。
- 6) 前治療があり耐性が疑われるが限られた情報しかない場合: 1つの戦略として、直近のレジメンを再開し、次のレジメンの選択のために4~8週以内に薬剤耐性を評価するという方法もある。治療歴から考えて効果が期待される2、3種類の薬剤の併用を開始しても良い。
- 7) 承認薬剤ではレジメンが組めない場合: 複数の薬剤耐性があるため効果的なウイルス抑制レジメンが組めない場合**は、患者を治験薬の臨床試験に組込むことを検討するか、使用可能な治験薬をもっている可能性のある製薬会社に連絡することを検討すべきである。
- 8) HIV RNA量が200コピー/mL未満を続ける場合を低レベルウイルス血症と呼ぶが、薬剤変更は勧められない。

** 治験の情報、参加を含め専門医に助言を求めらるべき

(2) 免疫学的失敗への対処

免疫学的失敗は、AIDSおよび非AIDS関連疾患罹患率および死亡率と関連しており、また、治療開始時のCD4陽性リンパ球数 $<200/\text{mm}^3$ 、高齢、重複感染症（HCV、HIV-2、HTLV-1、HTLV-2など）、薬物治療（抗HIV薬および他の薬物療法）、持続的な免疫活性化、免疫システムの再生能の欠如、他の病状などが関連因子として挙げられる。

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

【参考】 薬物血中濃度モニタリング (TDM)

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

服薬アドヒアランスおよび継続的なケアの維持が治療の決め手

抗HIV療法（ART）では、その開始を決定したら、強力なARTによって、血中ウイルス量をできる限り長期に検出限界値未満に抑え続けることが目標となる。この目標は、患者が規則正しい服薬を続けることによってはじめて達成することができる。

しかし、臨床症状がないHIV感染者では、治療による症状改善が自覚されないにも拘らず、副作用だけが現れると感ずることも多く、服薬を続ける意志を維持するのが難しい。

定期的な服薬の維持ができなければ、治療効果が損なわれるだけでなく、薬剤耐性ウイルスの出現を招き、交叉耐性により将来の治療の選択肢を減らすことにもなりかねない。

したがって、患者が積極的に治療方針の決定に参加し、自らの意志で服薬を続けることが求められる。そのためには、医療者は薬剤の副作用だけではなく、感染の事実を知らない他人の前で服薬しにくい、経済的負担が大きい、定期通院がしにくいなど、個々の患者の服薬アドヒアランス*を低下させる要因を把握し、適切なアドバイスを行うことが望まれる。つまり、定期受診における継続的なケアが服薬アドヒアランスを向上させるといえる。現在の治療においては、服薬アドヒアランスの維持に加え、継続的なケアにつなげることが治療成功の鍵と良い（表9）。

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

表9 服薬アドヒアランスおよび継続的なケアの維持

1. 処方に関して

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

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

薬物相互作用に留意する

可能な限り、服薬回数、錠数の少ない処方にする

2. 患者に対して

患者が理解し、受け入れられる服薬計画をたてる

治療の意義・目標と服薬アドヒアランスの重要性を説明し理解を得る

最初の処方箋を書く前に、患者が服薬のできる環境を整える時間を設ける

家族や友人の支援を求める

患者の食事時間、日々のスケジュール、予想される副作用を考慮して処方する

3. 医療者に関して

患者との信頼関係を確立する

患者にとって良い相談相手、教育者、情報源となり、継続的な援助と観察を行う

医療者が休暇中などにも患者の問題に対して対応できるよう連絡体制を整える

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

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

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

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

抗HIV薬に対する耐性と薬剤耐性検査

● 薬剤耐性とは何か ●

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

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

● 薬剤耐性検査について ●

未治療患者、初回あるいは2回目の治療でウイルス学的効果不十分またはウイルス学的失敗を呈した患者、耐性突然変異パターンがわかっているか複雑でないと考えられる患者で治療内容を検討する場合は、薬剤耐性検査が推奨される。血漿中HIV RNAが低レベルまたは検出限界値未満の患者では、HIV-1プロウイルスDNAを分析する次世代シーケンシング薬剤耐性検査が有用な可能性がある。ただし既存の薬剤耐性変異の一部または全部を見逃す可能

性があるため、解釈には注意を要する。薬剤耐性検査の評価についてはStanford大学の薬剤耐性データベース（<https://hivdb.stanford.edu/>）あるいはANRS（<https://www.hivfrenchresistance.org/>）などの評価基準を参考にするとよい。

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

● 薬剤耐性検査をいつ行うか ●

● DHHSガイドラインにおける薬剤耐性検査の実施の推奨

DHHSガイドラインでは、表10に示す時期に薬剤耐性検査の実施を推奨している。ART開始や治療変更を考慮するときのみならず、治療を延期する場合も、早期の検査実施を推奨している。これは治療待機中に野生株が優勢となり、感染した耐性株が検出限界値未満に減少する可能性があ

るので、耐性ウイルスが検出可能なできるだけ早期に耐性検査を実施し、その結果をその後の治療開始に活用すべきとの考えである。妊婦では全例に対し、治療開始前の耐性検査実施が推奨されている。なお、我が国では抗HIV薬の選択および再選択の目的で行った場合に、3ヶ月に1度を限度に保険適応が認められている。

表10 推奨される薬剤耐性検査のタイミング（DHHSガイドライン）

- 急性HIV感染症：治療開始の如何に拘らず耐性検査が推奨される。
- 未治療のHIV感染症：ART開始時に耐性検査が推奨される。治療は耐性結果を待たずに開始してもよい。耐性があった場合には、治療経過を見ながらその結果を基に微調整を行うケースもある。
- ART下でウイルス学的効果が失われた場合（HIV RNA量 > 1,000コピー/mL）。HIV RNA量が200以上500コピー/mL未満の場合は結果が得られない可能性はあるが、実施を考慮すべきである。
- 治療開始後のウイルス抑制が不十分な場合。
- HIV感染妊婦：治療開始前および治療中にHIV RNA量が検出限界値以上で妊娠した女性には薬剤耐性検査が推奨される。

我が国におけるHIV薬剤耐性検査ガイドラインについては、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 HIV薬剤耐性検査ガイドラインVer.10」（<https://www.hiv-resistance.jp/resistance04.htm>）を参照。

● 既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異 ●

表11 抗HIV薬の使用時にみられる標的酵素のアミノ酸変異部位^{1), 2)}

薬品名	逆転写酵素に起こる変異部位																						
ABC	65	74				115													184				
FTC	65																		184				
3TC	65																		184				
TDF	65		70																				
AZT	41			67	70											210	215	219					
DOR							106							188	190				225	227	230	234	318
EFV						100	101	103	106	108			181	188	190				225		230		
ETR			90	98	100	101			106				138	179	181			190				230	
NVP					100	101	103	106	108				181	188	190							230	
RPV					100	101							138	179	181		188		221		227	230	

薬品名	カプシドに起こる変異部位													
LEN			56			66	67		70	74			105	107

薬品名	プロテアーゼに起こる変異部位																							
ATV±RTV	10			20	24	32	33		46		48	50	53	54				73		82	84	85	88	90
DRV+RTV		11				32	33			47		50	54					74	76			84		89
FPV+RTV	10					32			46	47		50	54					73	76		82	84		90
LPV/R	10			20	24	32	33		46	47		50	53	54				71	73	76		82	84	90

薬品名	エンベロープに起こる変異部位																			
MVC	コンセンサスなし																			

薬品名	インテグラーゼに起こる変異部位																							
BIC									118		138		140							148	153			263
CAB		66							97	118		138		140						148	153	155		263
DTG									118		138		140							148	153	155		263
EVG		66				92		97			121					147	148				155		263	
RAL			74		92		97		121	138		140		143			148				155		263	

数字：主要変異 major mutation (最初に選択されやすい部位)

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

1) HIVで最初に出現する一群のアミノ酸置換は、投与された阻害薬に特異的なものが多い。そうしたアミノ酸の置換は「主要変異」と呼ばれる。主要変異はウイルス酵素の構造を変えて阻害薬と酵素の結合が起らないようにするなどしてウイルスに耐性を付与すると思われるが、その構造変化のために酵素本来の活性が低下して増殖能などが損なわれることがある。この構造変化を修復、補正するために起こってくる一連のアミノ酸置換が「副変異」と呼ばれる。複数の副変異が加わってくると、HIVは増殖能を取り戻し、また高度の交叉耐性を獲得できるようになる。多くの副変異は単独ではウイルスに耐性を付与せず、主要変異と共存して初めて耐性発現に関与する。

2)・NRTI多剤耐性を発現する変異として62/75/77/116/151変異の組合せや69近傍へのアミノ酸挿入が知られている。
 ・41/67/70/210/215/219の複数の箇所での置換の蓄積はAZTの投与で起こるが、一旦これらの置換が揃うと、そのような変異株は他のNRTIについても耐性を示す。
 ・NNRTIは耐性変異部位の重複が多く、薬剤間の交叉耐性が著しい。
 ・PIIに対する耐性発現では、主要変異は薬剤に特異的であるが、副変異まで含めると変異部位の重複が多く、交叉耐性となることが多い。

Wensing AM et al.: 2022 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. Top Antivir Med 30 (4), 559-574, 2022から改変 (https://www.iasusa.org/resources/hiv-drug-resistance-mutations/)

耐性変異の解釈については、Stanford大学の薬剤耐性データベースが詳しい(https://hivdb.stanford.edu/)。

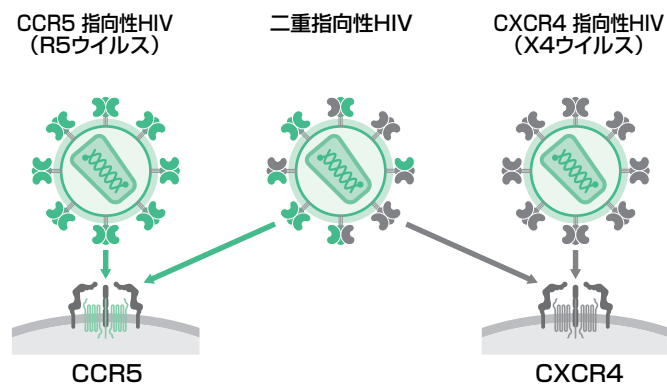
[参考] HIVの指向性と指向性検査

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

マラビロク (MVC) は、HIVと宿主細胞のCCR5との結合を阻害することでHIVの侵入を阻害する薬剤である。したがって、MVCによる治療を開始する前、およびMVCによる治療効果が十分でない場合などには、指向性検査によって末梢血中のHIVの指向性を確認する必要がある。

指向性検査の薬剤耐性検査については、「HIV薬剤耐性検査ガイドラインVer.10」(<https://www.hiv-resistance.jp/resistance04.htm>)などを参照されたい。

図5 HIV指向性の種類



治療に注意すべき患者グループ

● 肝炎ウイルス重複感染 ●

肝炎ウイルスのうち、B型肝炎ウイルス (HBV) は主として性交渉により感染する。またC型肝炎ウイルス (HCV)、A型肝炎ウイルス (HAV) も男性間性交渉時に感染することがある。したがって、HIV感染症が判明した際は肝炎ウイルスの感染を確認する必要がある。ことに持続感染が起こる可能性のあるHBV、HCVの感染を確認し、重複感染している場合は肝炎の治療が必要である。

HBVに関しては、まずHBs抗原、HBs抗体の測定を行い、HBs抗原陽性の場合にはHBV genotypeを含む各種ウイルスマーカーの測定を行う。HBs抗原、HBs抗体が両方とも陰性の場合にはHBc抗体の測定も行い、すべて陰性の場合にはHBワクチン接種を推奨する。

HCVに関しては、HCV抗体の測定を行い、HCV抗体陽性の場合にはHCV RNAの測定を行う。陽性の場合にはHCV genotype (またはserogroup) の測定を行う。

HIV感染はHBV感染症の慢性化をきたしやすく、HCV感染症の進行を早めるので、重複感染症例ではなるべく早く抗HIV療法 (ART) を開始すべきである。最新のウイルス

性肝炎の治療に精通した専門医に相談することが望ましい。

NRTI、NNRTIおよびPIによる治療では肝毒性発現の危険性があるので、ART開始1ヶ月後と、その後3ヶ月ごとに血清トランスアミナーゼのモニタリングを行うべきである。

肝酵素の軽～中等度の変動はしばしばみられるので、明らかな肝疾患進行の兆候がなければ**抗HIV療法**を中断する必要はない。著明な肝酵素上昇 (基準値上限の5倍以上) を認めた場合は、直ちに肝機能異常の状況を注意深く評価し、他の原因 (HAV感染症、HBV感染症、HCV感染症、肝胆道系疾患あるいはアルコール性肝炎など) の評価を併せて行う。この場合、短期間のARTの中断が必要とされる場合がある。

なお、HIV/HCV重複感染者でHBs抗原陽性の患者では、HCV感染症の治療を開始する前に、抗HBV作用を有する薬剤を2剤含むARTで治療を行うべきである。また、HBVに感染していないHIV感染症患者 (HIV感染妊婦を含む) には、HBVワクチンの接種が推奨される。

(1) HBV重複感染¹⁾

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

● HIV感染症とHBV感染症の相互作用

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

● 重複感染患者の治療

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

● 重複感染者のHIV感染症の治療：

HBVとの重複感染者の場合も、原則としてCD4陽性リンパ球数に拘らずHIV感染症の治療を開始する (13ページ表4参照)。治療レジメンは、バックボーンとしてTDF/FTCまたはTDF+3TC、あるいはTAF/FTCを含み、キードラッグにINSTIが含まれるものから選ぶ。また、禁酒、ワクチン接種、HBV伝播予防、HBV感染状態のモニタリングも行うべきである。

● 重複感染患者の治療における抗ウイルス薬の選択における注意点

- 抗HBV薬を含むART導入の際は、抗HBV作用のある薬剤の投与歴を確認する。
- 重複感染者に対しては、3TC、FTC、TDF及びエンテカビ

ル (ETV) のいずれについても単独投与は行わない。これらの薬剤はHIV、HBV両者に抗ウイルス効果を有するため、単独投与ではHIVあるいはHBVの耐性を誘導する可能性がある。重複感染患者にB型慢性肝炎の治療で3TC単独投与を行った場合のHBV耐性化率は、投与開始2年後で約50%と報告されている²⁾。また、ARTを受けていない重複感染患者にB型慢性肝炎の治療でETVを投与した症例で、3TCおよびFTC耐性HIV (M184V) が誘導されたとの報告がある。

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

●重複感染者の治療における肝機能検査値異常

- 抗HBV薬を含んだARTを導入する前に、肝機能を評価する。
- CD4陽性リンパ球数が大きく低下している症例にARTを導入した場合、免疫再構築によりトランスアミナーゼが上昇することがある。これは免疫応答能が改善して、HBV感染肝細胞の破壊がHIV感染症治療前に比べてより強く起こるからと考えられている。免疫再構築症候群は多くの場合一過性である。トランスアミナーゼが基準値の5~10倍を超える場合は治療の中止を考慮するとされているが、可能であればARTを中止せずに対処する。
- 多くの抗HIV薬は肝毒性があるためトランスアミナーゼ上昇が認められ、重複感染の治療時にはさらに頻度が高まる。一般にALTが正常上限の5~10倍となれば被疑薬を中止するが、トランスアミナーゼ上昇がHBeセロコンバージョンの予兆であることがあるので、投与中止決定の際は十分検討する必要がある。

(2) HCV重複感染

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

の連携、HCV感染症治療のHIV感染症治療への影響を考慮すべきであることはHBV重複感染症と同様である。

●HIV感染とHCV感染の相互作用

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

●重複感染者の治療

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

1) 重複感染者のHIV感染症の治療：

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

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

ARTの内容は14ページ表5に準ずるが、抗HIV薬による肝毒性などの副作用や薬物相互作用に注意が必要で、ある種の抗HCV薬は抗HIV薬と併用禁忌または併用注

表12 抗HIV薬と抗HCV薬の併用可否

抗HIV薬	抗HCV薬	GLE/PIB	SOF/LDV	SOF/VEL
INSTI	CAB+RPV			
	DTG*1			
	DTG/3TC			
	RAL			
INSTI/NRTI	BIC/TAF/FTC			
	EVG/COBI/TAF/FTC			
PI	ATV+RTV	△*2		
	FPV+RTV			
	LPV/R	△		
NNRTI	DOR			
	EFV	△		△
	ETR	×		
	NVP			
	RPV			
NRTI	TDF		△	△
	TDF/FTC		△*3	△*3

抗HIV薬はアルファベット順(同系統薬内)、×:併用禁忌、△:併用注意(各抗HCV薬の添付文書より作表)

*1:DTGはいずれの抗HCV薬とも臨床問題となる相互作用を起こさないとされている

*2:当該PIまたはRTVの少なくとも一方で×または△ *3:TDFに対する△

注)詳細は各抗HCV薬の添付文書を参照し、必要に応じて専門家に相談すること

1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)2022年6月」日本肝臓学会ホームページ <https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/>
 2) Núñez M et al.: Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. Lancet Infect Dis 5, 374-382, 2005
 3) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編「C型肝炎治療ガイドライン(第8.2版)2023年1月」日本肝臓学会ホームページ <https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/>

意とされていることに留意する(表12参照)。肝疾患進行例(肝硬変または末期肝疾患)ではART開始に伴う肝毒性が強く現れる可能性が高い。またHBVあるいはHCVの重複感染者では、DTGの肝毒性のリスクが高まる可能性がある。

2) 重複感染者のHCV感染症の治療:

HCV感染症治療の標準ガイドライン³⁾において、IFNを含まない直接作用型抗ウイルス薬(Direct Acting Antivirals: DAA)が第1選択として推奨されており、重複感染者においても同様に行う。ただし、ARTと併用する場合には、服

用錠数、薬剤の毒性、相互作用などに注意が必要である。現在、日本で承認されているDAAは、NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬であるグレカプレビル(GLE)、NS5A阻害薬であるレジパスビル(LDV)、ピブレンタスビル(PIB)、ベルパタスビル(VEL)である。

Genotype 1に対しては、GLE/PIB、SOF/LDVが推奨されている。Genotype 2に対しては、GLE/PIB、SOF/LDVが推奨されている。Genotype 3~6に対しては、GLE/PIBが適応となっている。なお、妊娠中の重複感染者に対するHCV感染症の治療は安全性データがなく推奨されていない。

● 結核合併例 ●

HIV感染と結核は相互に悪影響を及ぼす。HIV感染により、潜伏結核が活動性結核に進行するリスクは約100倍増加する。また結核も、HIV RNA量増加と疾患進行の加速に関与する。結核合併例にARTを行う場合は、治療の順序や薬物相互作用、副作用、免疫再構築による結核の発症(顕在化)や症状の増悪に注意をする必要がある。肺結核発症例では、HIV感染の有無の評価が必要である。CD4陽性リンパ球数<200/mm³でまだARTを受けていない時に結核菌感染が陰性とされた患者では、治療によりCD4陽性リンパ球数>200/mm³に改善した後、結核菌潜伏感染の有無を決定するためにIFN- γ 遊離測定検査(IGRA)などの検査が推奨される。

● HIV感染者における結核治療

活動性結核があれば、直ちに治療を開始する必要がある。HIV感染症に合併した結核の治療も、標準的な結核治療法

に準ずるが、治療期間が長くなることがある。標準的には、リファマイシン(リファンピシン[RFP]またはリファブチン[RBT])/イソニコチン酸ヒドラジド(INH)/ピラジナミド(PZA)/エサンブトール(EB)またはストレプトマイシン(SM)の4剤で2ヶ月治療後、リファマイシン/INHで4ヶ月治療する。あるいはリファマイシン/INH/EB(またはSM)の3剤で2ヶ月治療後、リファマイシン/INHで7ヶ月治療する。

● 薬物相互作用

リファマイシン系薬はPI、NNRTIの血中濃度を下げるので、併用禁忌の薬剤がある。リファマイシン系薬と抗HIV薬との併用は複雑であり、用量調整が必要である。相互作用を表13にまとめたが、日本の添付文書とDHHSの指針とは乖離があるので注意を要する。薬物相互作用があるとはいえ、リファマイシン系薬は結核治療に欠かせない薬剤であり、ARTを受けている患者では、抗結核薬の投与量の調

表13 抗HIV薬と抗結核薬(RFP、RBT)の併用可否と投与量

抗HIV薬 抗結核薬	INSTI				INSTI/NRTI		PI				NNRTI				NRTI	CCR-5I			
	CAB+RPV		DTG	RAL	BIC/TAF/FTC	EVG/COBI/TAF/FTC	LPV/R	ATV+RTV/ATV	FPV+RTV	DRV/COBI	DOR	EFV	NVP	ETR	RPV	TAF/FTC	MVC		
	(筋注)	(経口)																	
RFP	日本の添付文書	×	×	◆ DTG 50mg ×2	◆	×	×	◆	×	×	×	×	◆ EFV 800mg ×1	◆	◆	×	◆	◆	
	DHHS	×	×	△ DTG 50mg ×2	△ RAL 800mg ×2 (1200mg ×1は 併用不可)	×	×	×	×	×	×	×	△ EFV 600mg ×1	×	×	×	× ¹⁾	△ ²⁾	
RBT	日本の添付文書	×	△ RPV 50mg ×1	○	○	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	○
	DHHS	×	△ RPV 50mg ×1	○	○	×	×	△ RBT 150mg ×1	△ RBT 150mg ×1	記載なし	×	△ DOR 100mg ×2	△ RBT 450~ 600mg ×1	○	△ RBT 300mg ×1 (PIを併用 しない場合)	△ RPV 50mg ×1	×	× ¹⁾	△ ³⁾

○: 併用可

△: 併用可だが、抗HIV薬の用量調整が必要

▲: 併用可だが、抗結核薬の用量調整が必要

×: 併用不可(日本の添付文書では禁忌)

◆: 併用注意(日本の添付文書)

1) RFP、RBTのP-gpの誘導作用により、TAFの血漿中濃度が低下するおそれがある

2) MVCに強力なCYP3A4阻害薬を併用しない場合はMVC 600mg 1日2回、併用する場合は他の抗HIV薬が抗結核薬を検討する

3) MVCに強力なCYP3A4阻害薬を併用しない場合はMVC 300mg 1日2回、併用する場合はMVC 150mg 1日2回

節や抗HIV薬の変更を考慮する。また、抗HIV薬、抗結核薬はともに副作用があるため、併用の際は特に注意が必要である。

●結核合併例に対するARTの開始時期

抗結核療法開始後、早期のART開始は免疫再構築症候群を合併しやすく、HIV感染症では抗結核薬による副作用の発現も多いので、HIVと結核に対する治療の同時開始は勧められない。活動性結核を有する未治療患者での早期のART開始で、生存率が改善し、臨床的にも有益であることが示されているが、症例ごとの慎重な判断が必要である。抗結核療法開始後のARTの開始時期について、DHHSガ

イドラインの内容を表14に紹介する。

●結核の免疫再構築症候群*(IRIS)

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

*免疫再構築症候群については13ページ参照
** RFP使用時はプレドニゾン1.5mg/kgから、RBT使用時はプレドニゾン1.0mg/kg/dayから開始し、症状に合わせて漸減する。

表14 結核合併例に対するARTの開始時期(DHHSガイドライン)

状 況	抗結核療法開始からART開始までの期間
CD4<50/mm ³	2週以内
CD4≥50/mm ³	8週以内
HIV感染妊婦	できるだけ早期

●悪性腫瘍合併例●

非ホジキンリンパ腫(NHL)合併例において、ART開始によりIRISを発症したという報告があるが、ARTによるウイルス抑制はAIDSリンパ腫合併例の生存期間を延長させたとされている。悪性腫瘍合併例ではARTの開始を延期

すべきではないし、ARTの開始によって悪性腫瘍の治療を延期すべきではない。ARTを行う際には、抗HIV薬と化学療法の薬物相互作用に注意しなければならない。

●高齢者●

高齢の感染者には、CD4陽性リンパ球数に拘らず、ARTの開始が強く推奨される。これは、年齢の高いHIV感染者では免疫回復能が低下し、非AIDS関連合併症のリスクが高まる可能性があるためである。最近の観察研究において、高齢者の方が、若年者に比べウイルス抑制率が高いことが示されたが、年齢が高くなるとART開始後のCD4陽性リン

パ球数の回復は若年者に比べ概して遅い。

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

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

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

われ、728例の解析結果から約25%の感染者がHAND(ANI 13.5%、MND 10.6%、HAD 1.2%)と診断された²⁾。HANDは、薬の飲み忘れにつながったり、仕事上のミスなどで就労がうまくいかなかったり、交通事故を起こしたりなど、今後の長期療養をする上で大きな障害となる可能性がある。しかし、HANDに対する適切な治療法は、まだ確定されておらず、感染者の加齢とともにHANDの病状の推移についても、今後の研究結果が待たれる。

1) Heaton RK et al.: Neurology 75, 2087-2096, 2010
2) Kinai E et al.: J Neurovirol 23, 864-874, 2017

● 思春期・青年期 ●

思春期・青年期HIV感染者は、幼児期に感染したグループ(周産期感染または幼児期の血液製剤投与により感染)

と10歳台に感染したグループの2つに大別される。

● 治療以外の介入の必要性

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

● 性感染症とHIV感染症

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

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

● 思春期・青年期におけるART

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

思春期・青年期におけるARTでは、年齢ではなく思春期の性成熟度(sexual maturity rating : SMR)で判断すべきで、早期思春期(SMR I～Ⅲ)には小児のガイドライン、後期思春期(SMR IV、V)には成人のガイドラインに従った治療を行う。急成長期や移行期には、効果や毒性のモニタリングを十分に行う必要がある。場合によってはTDMを考慮する。周産期感染の児では思春期到来が遅れることがある。

思春期以降は成人と同様の臨床経過をたどるので、通常成人のガイドラインに従ってARTを行う。

● 青年期における服薬アドヒアランスの問題

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

● 青年期女性に対する注意点

我が国ではまだ患者数は少ないが、今後増加が懸念されている。青年期は性的に活発であり、女性の場合はさらに避妊と感染予防について十分に話し合う必要がある。抗HIV薬と経口避妊薬との相互作用についても、情報提供が必要である。

妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防

● 妊産婦に対する治療の基本 ●

妊娠・出産前のカウンセリングやHIV検査、抗HIV薬による母子感染予防、計画的帝王切開、母乳の禁止などにより、母子感染は劇的に減少した。妊娠可能な年齢のHIV感染女性には、避妊および計画的妊娠についてのカウンセリングが重要である。母子感染予防のためには、妊娠期間、出産時および新生児に適切な予防措置をとる必要がある。母体に対する治療と母子感染予防の観点から、ウイルス量やCD4陽性リンパ球数に拘らず全てのHIV感染妊婦に抗

HIV療法(ART)が推奨される。標準的なARTが基本であるが、治療薬選択にあたっては母子に対するリスクとベネフィットを考慮することが必要である。またARTを行う際は、リスクやベネフィットを十分に説明したうえで、妊産婦やその配偶者、家族の意思を尊重しなくてはならない。妊娠可能あるいは妊娠しているHIV感染女性に対するARTの基本的な考え方を表15に示す。

表15 妊娠可能あるいは妊娠しているHIV感染女性に対するARTの基本的な考え方

胎盤通過性の高いNRTIを1剤以上含むレジメンを考慮する(表16参照)。

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

なお、分娩前や分娩中にHIV感染妊婦にARTが行われなかった場合の母子への対応については、専門家に相談すること。

● 妊婦に対して使用する抗HIV薬および注意点 ●

未治療のHIV感染妊婦に対するARTとしては、バックボーン(2-NRTI)とキードラッグRAL、ATV*+RTVまたはDRV+RTVの組合せが**推奨されている**。抗HIV薬の妊婦に対する推奨度を表16に示す。RALの妊婦に対する1日1回投与は十分な薬理動態(PD)データがないため、1日2回投与とする。ATV+RTVは妊娠中に血中濃度が低くなるとの報告があり、妊娠第2期・第3期や、TDF、EFVのいずれかと併用する場合は、増量を検討する。また、ATV+RTVとプロトンポンプ阻害薬との併用は禁忌であり、H₂遮断薬との併用では投与のタイミングに注意が必要である。なお、ATVの妊婦への使用は「原則禁忌、特に必要とする場合

は慎重投与」となっているが、動物実験では、催奇形性は認められていない。DRVは1日1,200mg(600mgDRV+100mgRTVを1日2回)投与が推奨される。DTGはRALよりも薬剤耐性を獲得しにくいと考えられるため、妊娠第1期以降の急性HIV感染妊婦に推奨される。妊婦がカルシウム剤や鉄剤の内服投与を受けている場合は、DTGの空腹時内服やカルシウム剤・鉄剤投与をずらすなどのタイミングの調整や注射投与が推奨される。受胎時DTG服用妊婦で神経管欠損症をもった新生児の報告があったが、その後の大規模比較試験ではその頻度はDTGを含まないレジメン投与群と有意差がないとされている。DRV/COBI、

* 2024年3月末薬価基準経過措置期間終了予定

DRV/COBI/TAF/FTC、EVG/COBI/TAF/FTCは妊娠第2期・第3期におけるPD変化の懸念から、妊娠中の投与は**推奨されない**。EFVはうつ病や自殺傾向との関連が報告されており、妊娠および産後うつへのスクリーニングが推奨される。TDFによる胎児での骨代謝異常の報告がある。TDFを使用する場合には腎機能をモニタリングすべきである。

なお、令和3年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV感染者の妊娠・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：「HIV母子感染予防対策マニュアル第9版(2022年3月)」(<https://hivboshi.org/manual/manual/manual9.pdf>)も参照されたい。

参考: Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States: **January 31, 2023** (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>)

表16 妊婦に対する抗HIV薬の推奨度

アルファベット順(各項目内)

推奨度	INSTI	PI	NNRTI	NRTI	その他
第一選択	DTG	DRV+RTV		ABC/3TC TAF/FTC TDF/FTC TDF/3TC	
第二選択	RAL	ATV*+RTV	EFV RPV	AZT/3TC	
データ不十分	BIC/TAF /FTC CAB+RPV DTG/3TC	FPV	DOR		

* 2024年3月末薬価基準経過措置期間終了予定

● 母子感染予防のための分娩時の母体へのAZT*投与プロトコル ●

抗HIV療法の実施の有無に拘らず、HIV RNA量が1,000コピー/mLを超える場合、分娩方法に関係なくAZTの持続静注を行う。一方、抗HIV療法中でHIV RNA量が検出感度未満の場合は、AZTの持続静注は推奨しない。新生児には分娩後速やかなAZTなどの投与が推奨される。プロ

トコルについては34ページ参照。

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

参考: 令和2年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV感染者の妊娠・出産・予後に関する疫学的・コホートの調査研究と情報の普及啓発法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化に関する研究」班：「HIV感染妊娠に関する診療ガイドライン 第2版(2021年3月)」(https://hivboshi.org/manual/guideline/2021_guideline.pdf)

* AZTシロップ、注射剤は厚生労働省エイズ治療薬研究班(研究代表者 東京医科大学医学部医学科臨床検査医学分野 天野景裕、<https://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhlw/portal/>)より入手可能

● 計画的帝王切開 ●

陣痛(子宮収縮)によって母体血が胎児へ移行しやすくなり、また児は分娩中に産道でHIV曝露を受けやすい。米国では妊娠後期に母体のHIV RNA量>1,000コピー/mLの場合は38週での計画的帝王切開を行うとされるが、我が国ではウイルス量に拘らずほぼ全例で帝王切開が行われ

ている。AZT投与と計画的帝王切開施行での母子感染率は、血中ウイルス量に拘らず1~2%との報告がある。しかし、欧米及び発展途上国では、ARTによる母子感染予防を行った上での自然分娩が考慮されることが多い。

HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理

● 母子感染予防のための分娩時の新生児への抗HIV薬投与プロトコル ●

母子感染予防の目的で、新生児にAZT投与が行われる*。投与法は出生時の週齢によって35週齢以上では4mg/kgの経口投与あるいは3mg/kgの静注を出生後速やかに(6~12時間以内に)投与し、その後12時間ごとに投与する。30~35週齢では2mg/kgの経口投与あるいは1.5mg/kgの静注を12時間ごととし、出生2週後には3mg/kgの経口投与あるいは2.3mg/kgの静注を12時間ごとに増量する。30週齢未満では2mg/kgの経口投与あるいは1.5mg/kgの静注を12時間ごととし、出生4週後には3mg/kgの経口投与あるいは2.3mg/kgの静注を12時間ごとに増量する。投与期間は母体感染リスクに応じて、4~6週間継続する(副作用で継続が困難な場合や、母体からの感染リスクに応じて、2週投与も考慮する)。貧血や顆粒球減少などの副作用への注意が必要である。我が国では、2000年以降にHIV感染妊婦に組合せARTを含めた感染予防策を完遂できた例では、母子感染例は認めていない。しかし、妊娠後期以降に妊婦の陽性が判明し母体に対す

るARTが不十分であるために母子感染する例や、次子の妊娠初期スクリーニング検査で妊婦のHIV陽性が確認された後に前出生児を検査するとHIV感染が判明する例の報告は、近年も続いている(令和2年度HIV母子感染全国調査)。なお、妊娠後期までに母体HIV RNA量が十分に抑制されていない周産期HIV感染のリスクが高い新生児に対しては、①AZT+NVPの2剤レジメンか、②AZT+3TC+NVPまたは③AZT+3TC+RALの3剤レジメンが推奨される。レジメンの選択については、個々の状況に合わせて専門家に相談の上、決定することが望まれるが、我が国では医療へのアクセスが良好なため、3剤レジメンを選択することが多い。投与量、投与期間については、米国DHHSのガイドラインや我が国の「HIV感染妊娠に関する診療ガイドライン」を参照する。

■ 母乳の禁止

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

* AZTシロップ、注射剤、RAL chewable tablets, oral suspensionは厚生労働省エイズ治療薬研究班(研究代表者 東京医科大学医学部医学科臨床検査医学分野 天野景裕、<https://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrughlw/portal/>)より入手可能

● 出生児の感染の有無の検査 ●

生後1ヶ月以降と4ヶ月以降の少なくとも2回ウイルスが検出されないか、生後6ヶ月以降の少なくとも2回抗体検査が陰性であれば、感染がないと診断される。

周産期および出生後にHIVに曝露された18ヶ月未満の児におけるHIV感染の診断には、HIVを直接検出するウイルス学的検査法(HIV DNA PCRまたはHIV RNAアッセイ)を用いる。なお生後18~24ヶ月までは、HIV感染母体からの移行抗体があるので、HIV感染の確認にHIV抗体検査の意義はない。

児のHIV感染の診断にはウイルス学的検査(HIV DNA

PCRまたはHIV RNAアッセイおよび[24ヶ月時点での]抗体再検査)を行う。HIV感染母体から生まれた児には、出生直後、生後14~21日、1~2ヶ月および4~6ヶ月の4ポイントでウイルス学的検査を行うことが推奨される。

乳児が抗HIV薬の組合せによる予防投与を受けており、その間のウイルス検査結果が陰性であった場合は、予防投与を停止してから2~4週後にウイルス学的検査を行うべきである。陽性の際は、できるだけ早い時期に2回目の検査を行い、2回連続陽性であれば感染ありと確定できる。

● HIV感染児のモニター ●

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

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

● HIV感染児の治療(ART) ●

● いつ開始するか

これまでHIV感染児に対するARTの開始は、年齢区分ごとに臨床症状とCD4陽性Tリンパ球数によって推奨度が決められていた。しかし最新の米国保健福祉省のガイドラインでは、小児の場合も成人と同様にHIV感染が診断されれば、診断と同時あるいは数日以内にARTを開始すべきであると記述が改められた。より早いARTの開始が、免疫能回復・身体発育・神経発達においてより有利に働くことを多くの研究が示し、将来の計画的治療中断を期待できないとしても、高度のウイルス・リザーバーの形成を抑制する可能性が報告されているのが、その根拠である。ただし、結核とクリプトコッカス髄膜炎では、日和見感染症の治療を2週間以上先行させて病状の安定を確認してから、ART開始時期を決定すべきである。

● 治療の実際

ARTとしては、ブーストしたPI、NNRTIまたはINSTIから1剤とNRTI 2剤を組合わせた併用が推奨される。HIV感染児の初回治療に推奨されるARTについては、米国DHHSガイドライン<小児>を参照することが推奨されるが、我が国で薬剤が流通していない・小児への承認がない場合などがあり、注意が必要である。また最近では、年齢、体重により小児においてもSTR(single tablet regimen)が使用可能になってきている。

周産期感染予防のためにAZTを投与したにも拘らず生後6週までにHIV感染が認められた場合は、AZTを中止し、耐性検査結果および服薬アドヒアランスを考慮したうえで3剤以上のARTを行うべきである。小児での使用経験・データの少ない薬剤もあり、専門医に相談することが望ましい。なお感染が判明した乳児は、生後1ヶ月からニューモシスチス肺炎予防としてST合剤(バクタ)を服用する。6ヶ月でCD4陽性リンパ球数が正常範囲なら中止も可能である。

HIV感染症に伴う長期合併症の予防と管理

● HIV感染症と長期合併症 ●

HIV感染者は非感染者と比較し、合併症有病率が高いことが明らかとなっており、HIV感染者は非感染者より10歳以上老化が早いという報告がある。しかし、抗HIV療法(ART)の進歩によりHIV感染者の平均余命は延長し、中高年の

患者数は増加している。合併症有病率は年齢とともに高くなることから、HIV感染者の長期合併症の予防・管理は、今後さらに重要性を増していくと考えられる。

● HIV感染者の長期合併症の原因と抗HIV療法 ●

HIV感染者における長期合併症は、HIVの増殖による免疫活性化や炎症、血液凝固、肝炎などの重複感染などにより引き起こされている可能性が示唆されており、早期からHIV増殖を的確にコントロールすることが、長期の合併症の予防に重要と考えられている。しかしながら、抗HIV薬には種々の副作用が認められ、腎障害や肝障害、心血管障

害などの長期の合併症を引き起こす薬剤もあるため、治療開始・変更時には患者のリスク因子を評価し、個々の患者にとって適切な薬剤を選択することが重要である。さらにARTを受けている患者には、定期的に臨床検査値などのモニタリングを行い、合併症の予防、早期発見・対処に努める必要がある。

● 主な長期合併症とそのモニタリング ●

HIV感染者に多くみられる主な長期合併症には、心血管障害や高血圧、脂質代謝異常、糖尿病、肝疾患、腎疾患、骨疾患、神経認知障害、うつ、悪性腫瘍などが挙げられる。以下に参考としてEACS(欧州エイズ学会)がまとめた長期

合併症のスクリーニングをかける(表17)¹⁾。これはあくまで参考として、モニタリングは患者の病状に応じ日常診療の一環として行う。

1) EACS Guidelines Ver.11.1: October 2022
(<https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>)

喫煙はHIV感染者にとって重大なリスク

● HIV感染者の喫煙率は非感染者と比較して有意に高い

JT(日本たばこ産業株式会社)全国たばこ喫煙者率調査の2018年のデータによると、日本人の喫煙率は男女合わせて17.9%であるが¹⁾、HIV感染者の喫煙率は49%という報告がある²⁾。こうした傾向は海外でも同様で、Hellebergらによるデンマークのデータでも非感染者(n=10,642)の喫煙率は20.6%であったが、HIV感染者(n=2,921)では47.4%にのぼるとい³⁾。

● 喫煙はHIV感染者にとって重大なリスクをもたらす

喫煙はHIV感染者のQOL(quality of life、生活の質)に重大な問題をもたらす、肺癌など種々の癌発症に直接関連、心筋梗塞などの心臓発作や慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺感染症などのリスクをも増大させる。HIV感染、喫煙、肺癌発症の関連を検討したデータは日本では見られないが、Reddyら⁴⁾は米国の40歳のHIV感染男性での肺癌での推定累積死亡率は高度、中等度、軽度の喫煙者でそれぞれ28.9%、23.0%、18.8%であったが、

40歳で禁煙すると、同死亡率はそれぞれ7.9%、6.1%、4.3%へと低下したという。喫煙経験のない男性では同死亡率はわずか1.2%であった。女性でも同様で、死亡率はそれぞれ27.8%、20.9%、16.6%で、禁煙によって7.5%、5.2%、3.7%へと低下、喫煙の経験のない女性では1.2%であった。Reddyら⁴⁾は、現在の喫煙習慣を変えなければ、20~64歳のART治療を受けている米国人644,200人のうち59,900人(9.3%)が肺癌で死亡すると推測されている。

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

1) 日本たばこ産業株式会社: 2018年「全国たばこ喫煙者率調査」、2018年7月30日発表 (<https://www.jti.co.jp/tobacco/data/smokers/index.html>)

2) 石井祥子ら: 日本エイズ学会誌 13, 357, 2011

3) Helleberg M et al.: Clin Infect Dis 56, 727-734, 2013

4) Reddy KP et al.: JAMA Intern Med 177,1613-1621, 2017

表17 HIV感染症に伴う長期合併症の評価 (EACSより)

項目	評価	HIV 診断時	ART 開始前	フォローアップ 頻度	コメント
血液所見	●全血球	+	+	3~12ヶ月ごと	
肥満	●肥満度指数 (BMI)	+	+	年1回	
心血管疾患 (CVD)	●リスク評価 (Framinghamスコア) ¹⁾	+	+	年1回	CVDがなくても高齢患者では実施 (男性>40歳、女性>50歳)
	●心電図	+	+/-	適応があれば	伝導障害と関連のある抗HIV薬の開始前にベ-スラインの心電図検査を考慮
高血圧	●血圧	+	+	年1回	
脂質	●TC、HDL-c、LDL-c、TG	+	+	年1回	医学的介入のために使用する場合は空腹時(8時間以上カロリー摂取がない状態)に再評価
グルコース	●血糖	+	+	年1回	空腹時血糖値100~125mg/dLの場合は経口ブドウ糖負荷試験/HbA1cを検討
肺疾患	●呼吸器症状およびリスクファクター	+	+	年1回	胸部X線によるフォローアップ
肝疾患	●リスク評価 ²⁾	+	+	年1回	
	●ALT/AST、ALP、Bil	+	+	3~12ヶ月ごと	肝毒性を有する薬剤による治療を開始前および治療中はより頻回にモニタリングを行う
	●肝線維化の病期分類			12ヶ月ごと	HCV/HBV重複感染者では、フィブロスキャンや肝線維化マーカーの測定を実施
	●肝臓の超音波			6ヶ月ごと	肝硬変の症例
腎疾患	●リスク評価 ³⁾	+	+	年1回	
	●eGFR (CKD-EPI) ⁴⁾	+	+	3~12ヶ月ごと	eGFR<90mL/minの場合、CKDリスクが存在する場合 ⁴⁾ や腎毒性を有する薬剤による治療を開始前および治療中は、より頻回にモニタリングを行う
	●尿検査 ⁵⁾	+	+	年1回	eGFR<60mL/minまたは急速な腎機能低下の場合は6ヶ月ごと;蛋白尿≥1+および/またはeGFR<60mL/minの場合はUP/CrまたはUA/Crを実施 ⁵⁾
骨疾患	●骨の状態:カルシウム、リン、ALP	+	+	6~12ヶ月ごと	
	●リスク評価 ⁶⁾ 、40歳超の患者においてはFRAX ⁷⁾	+	+	2年ごと	特定の患者ではDXAを検討
	●25-OHビタミンD	+		適応があれば	リスク患者を選別
神経認知障害	●質問票	+	+	適応があれば	精神認知機能に強く影響する他因子のない患者全てに実施。異常や兆候があればEACSガイドライン掲載のアルゴリズムを参照
不安	●質問票	±	±	適応があれば	リスク患者を選別
うつ病	●質問票	+	+	適応があれば	リスク患者を選別
高齢者	●多剤併用療法の見直し			年1回	定期的な薬物療法の見直し
	●フレイル			年1回	フレイルスケール、歩行速度、SPPB (Short Physical Performance Battery) により選別
	●転倒			年1回	
がん	●マンモグラフィ			1~3年ごと	50~74歳の女性
	●子宮頸部PAPまたはLBC			1~3年ごと	女性HIV患者 (>21歳)
	●直腸診および肛門鏡検査			1~3年ごと	男性間性交渉者およびHPV関連異形成患者。有益性は明らかではない
	●前立腺癌			1~2年ごと	平均余命10年超の50歳超の男性

1) HIV感染者集団をもとに作成したリスク計算式が使用できる<https://www.chip.dk/Resources/Clinical-risk-scores>を参照。個々の患者が脂質代謝異常や高血圧をコントロールするための薬物療法を受けている場合、リスク推定を慎重に解釈する必要がある点に留意すること。

2) 慢性肝疾患のリスクファクター: アルコール、ウイルス性肝炎、肥満、糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、肝毒性を有する薬剤。

3) 慢性腎疾患 (CKD) のリスクファクター: 高血圧、糖尿病、CVD、家族歴、アフリカ系人、ウイルス性肝炎、CD4 リンパ球細胞数低値、喫煙、高齢、腎毒性を有する薬剤の併用。

4) eGFR: eGFR>60mL/minのときの正確性が高いため、血清クレアチニン、性別、年齢、人種に基づくCKD-EPIを使用。aMDRDまたはCGIは代替として使用される場合がある (参照: <https://www.chip.dk/Resources/Clinical-risk-scores>)。

5) 全患者の蛋白尿のスクリーニング検査としてUA/CrまたはUP/CrまたはUP/Crも推奨されている。UA/Cr: 尿中アルブミン/クレアチニン比 (mg/mmol) は主に糸球体疾患を検出する。糖尿病を有する患者に使用すること。UP/Cr: 尿中総蛋白/クレアチニン比 (mg/mmol) は糸球体疾患および尿管管疾患に伴う総蛋白を検出する。抗HIV薬毒性のスクリーニングに用いることができる。

6) 古典的リスクファクター: 高齢、女性、性腺機能低下、大腿骨近位部骨折の家族歴、BMI低値 (≤19kg/m²)、ビタミンD欠乏症、喫煙、身体不活動、弱い衝撃による骨折 (low impact fracture) の既往歴、過度のアルコール摂取 (>3単位/日)、ステロイド曝露 (プレドニゾン最低5mg>3ヶ月)。

7) WHOの骨折リスク評価ツール (<<https://www.shef.ac.uk/FRAX>>参照)。

EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines Ver. 1.1.1 (2022年10月) 「HIV患者のアセスメント」表より該当部分を抜粋および一部改変。 <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>

医療費助成制度(2023年11月現在)

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

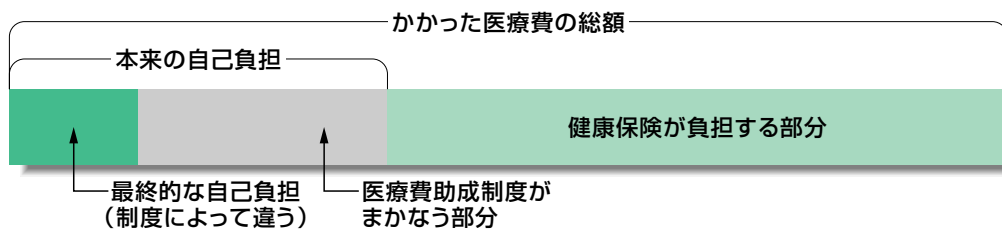
身体障害者手帳、高額療養費制度、重度心身障害者医療費助成、自立支援医療(更生医療) など

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

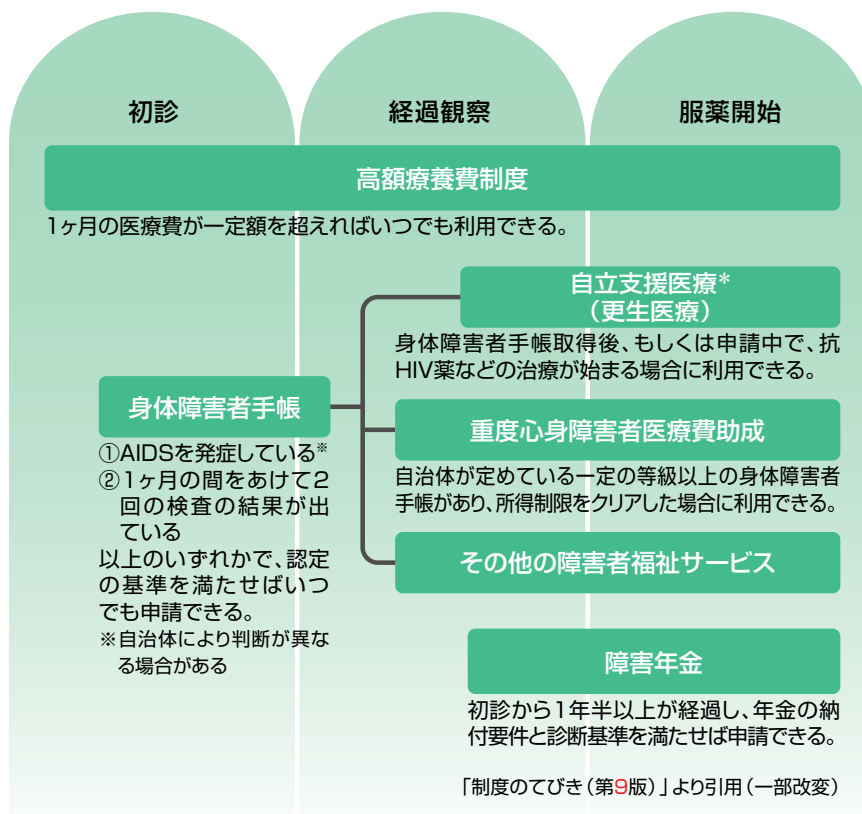
参考資料:「制度のてびき(令和5年8月第9版)」厚生労働行政推進調査事業費補助金 エイズ対策政策研究事業
「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究班」(研究分担者 茂呂 寛)

参考サイト:「HIV感染症と社会福祉制度 制度のてびき」<https://www.med.niigata-u.ac.jp/ifc/tebiki/tebiki.html>
「WAM NET(ワムネット)」(福祉・保健・医療の総合情報サイト)独立行政法人福祉医療機構
<https://www.wam.go.jp/>

医療費を助成するしくみ



利用できる制度と申請時期



* 2021年12月より自立支援医療が複数の指定自立支援医療機関で利用可能となっている

〈参考資料〉

〔治療ガイドライン〕

- 1) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV: **March 23, 2023**
(<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>)
- 2) **Gandhi RT** et al: Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: **2022**
Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* **329** (1), 63-84, **2023**
(<https://www.iasusa.org/resources/guidelines/>)
- 3) BHIVA guidelines **on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022**
(<https://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines>)
- 4) EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines Ver.11.1:October **2022**
(<https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>)
- 5) 令和4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」:「抗HIV治療ガイドライン(2023年3月)」(<https://www.hiv-guidelines.jp/index.htm>)

〔小児の治療〕

- 6) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection: **April 11, 2023**
(<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>)

〔妊婦の治療〕

- 7) Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States: **January 31, 2023** (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>)

〔薬剤耐性〕

- 8) Wensing AM et al: **2022** Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* **30** (4), 559-574, **2022**
(<https://www.iasusa.org/resources/hiv-drug-resistance-mutations/>)

※本治療の手引きに記載されている各薬剤に関する情報は、各薬剤の添付文書をご参照ください。



RESEARCH GROUP FOR THERAPY OF HIV INFECTION

HIV感染症「治療の手引き」は、HIV感染症治療に関する理解の普及を目的に、1998年10月、「暫定版」として発行されました。そして日本エイズ学会学術集会における公開シンポジウムや最新の知見に基づいて1999年春以降順次改訂を重ね、今回、第27版を発行する運びとなりました。

日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会で

は、HIV感染症の治療に関する新しい知見に基づいた有益な情報を提供するため、本手引きを順次改訂する予定です。ご利用いただいております皆様のご意見は、何より貴重なものとなります。皆様の率直なご意見をお待ちしております。

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

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

定価2,000円(税抜)

2023年12月作成