



2019年9月11日放送

「HIV 感染症治療薬の変遷と進歩」

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター治療開発室長 湯永 博之
はじめに

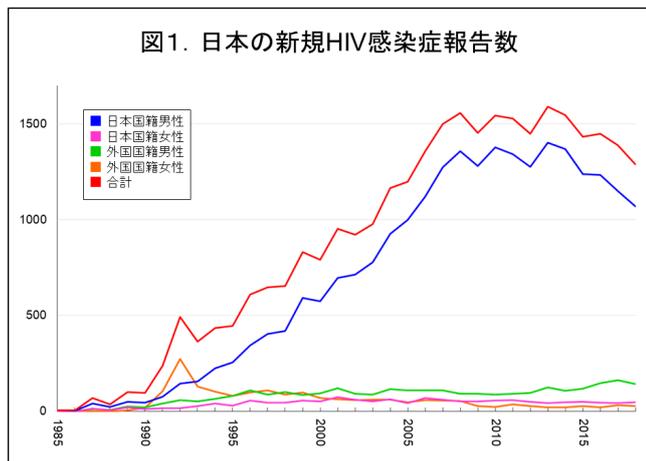
HIV 感染症は、治療のめざましい進歩により、かつての「死の病」から、「コントロール可能な慢性疾患」へと変わってきました。今日は、その大きな変化を可能にした「HIV 感染症治療薬の変遷と進歩」について、お話致します。

日本における HIV 感染症の疫学

まず、日本における HIV 感染症の疫学です。

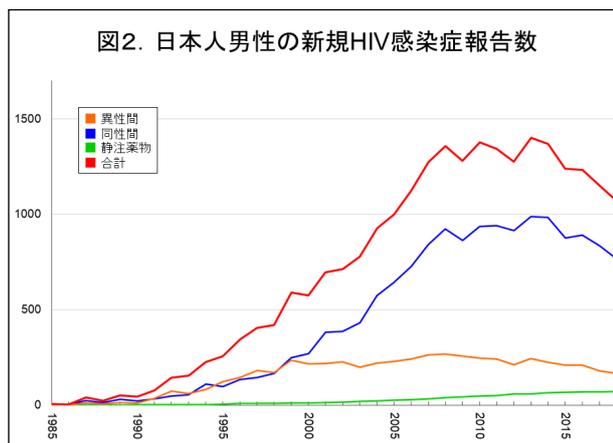
HIV 感染症は届け出感染症ですので、毎年の診断症例数は正確にわかっております。1980年代は毎年100例も診断されなかったのですが、1990年から右肩上がりに増え続け、2007年には約1,500人の感染者が新たに診断されております。その後、2013年まではほぼ横ばいで、2014年から少し減少傾向にあるかもしれない、という状況です。

これを国籍と性別によって分類すると、外国人の男女と、日本人の女性は割合が少なく横ばいで、1990年代からの大きな右肩上がりの増加を作ってきたのは、日本人男性の感染者だということがわかります。(図1)



では、日本人男性の感染者を推定される感染経路で分類してみますと、薬物の静注による感染と、異性間、すなわち女性からの感染によると思われる症例は少なく、大部分は同性間による感染、すなわち、男性同性愛者の間での感染、ということがわかります。

従って、HIV 感染者を早期に診断するためには、男性同性愛者を見つけること、そして、男性同性愛者の方にはご自分のリスクを十分に理解した上で、HIV の検査を受けていただくことが重要です。(図 2)



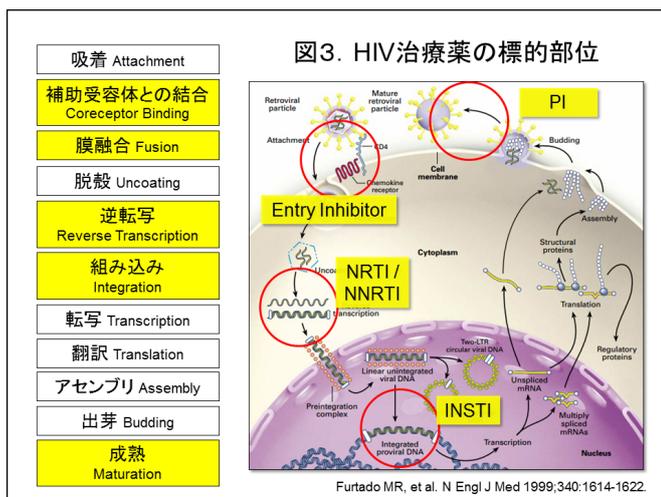
HIV 感染症の治療薬

さて、HIV 感染症の治療薬ですが、現在、HIV のライフサイクルの様々な段階をターゲットにした薬剤が用いられています。HIV のウイルス粒子は、受容体である CD4 と CCR5 などのケモカインレセプターを補助受容体として T 細胞などと結合し、その後、膜融合が起こります。この段階を阻害するエントリーインヒビターが開発されていますが、臨床ではあまり使われていません。膜融合の後に、脱殻、HIV-RNA の逆転写、そして生成された cDNA の宿主ゲノムへの組み込み、すなわちインテグレーションが行われます。逆転写の過程は、古くから治療薬のターゲットとなっており、初めて人に投与された抗 HIV 薬である AZT は、逆転写酵素阻害薬です。

逆転写酵素阻害薬は、合成中の cDNA に取り込まれチェーンターミネーターとして働く核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) と、逆転写酵素そのものを直接阻害する非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) があります。

インテグレーションの過程をブロックする薬剤は、インテグラーゼ阻害薬、あるいはインテグラーゼ・ストランド・トランスファー・インヒビター (INSTI) と呼ばれ、現在、キードラッグとして最もよく選択されている薬剤です。

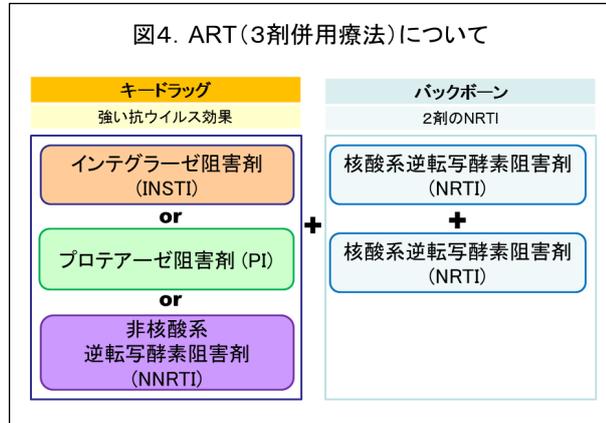
宿主ゲノムに組み込まれた cDNA から転写、翻訳を経て、合成されたウイルス蛋白は、アセンブリされて、感染細胞からウイルス粒子がバディンクしていきます。それと並行して、ウイルス蛋白は自身のプロテアーゼにより成熟・マチュレーションしますが、この過程をブロックするのがプロテアーゼ阻害薬です。(図 3)



3剤の併用療法

治療は原則として3剤の併用療法で行います。

1剤や2剤による治療、あるいは十分なウイルス抑制効果を持たない治療を行ってしまうと、薬剤耐性変異が起きて、治療薬が効かない薬剤耐性ウイルスが生じてしまいます。3剤併用療法は、通常、強い抗ウイルス効果を持つキードラッグと、バックボーンと呼ばれる2剤の核酸系逆転写酵素阻害薬の組み合わせで行います。キードラッグになり得るのは、インテグラーゼ阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬です。(図4)

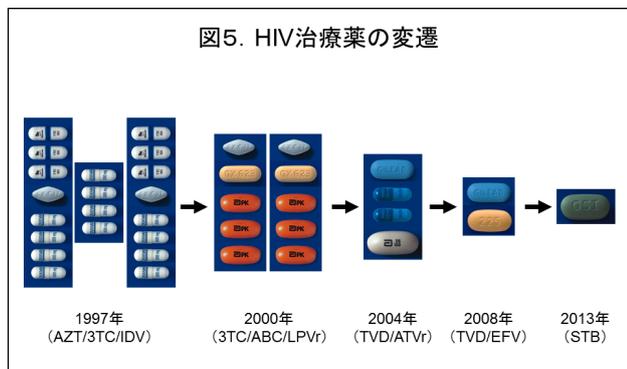


3剤併用療法が始まった当初は、一日3回以上の内服回数で、薬剤も合計で20錠という、内服の継続が非常に困難な治療法でした。副作用もつらく、吐き気などの消化器症状や、尿中に多く排泄されるため尿路結石を作る薬剤もありました。

内服アドヒアランスの悪さが、治療成績を直撃していたため、製薬メーカー各社が血中半減期の長い薬剤を作るようになり、一日3回の内服から、2回の内服、そして1日1回の内服ですむ薬剤を開発しました。錠剤の数も少なくなり、一日20錠だったのが、10錠、4錠と減ってきました。

そして更に、2種類以上の薬剤を一つの錠剤にした合剤が登場し、3剤併用療法でありながら、一日1回2錠、ついには一日1回1錠の内服ですむ治療薬まで登場しました。薬剤の成分も、それまでミトコンドリア毒性や骨髄抑制、腎障害、脂質代謝異常など、様々な有害事象が伴っていましたが、より毒性の低いものへと変わってきました。現在、ガイドラインで推奨されている治療法は、一日1回内服のものが多く、錠数も1錠、多くても3錠なっています。

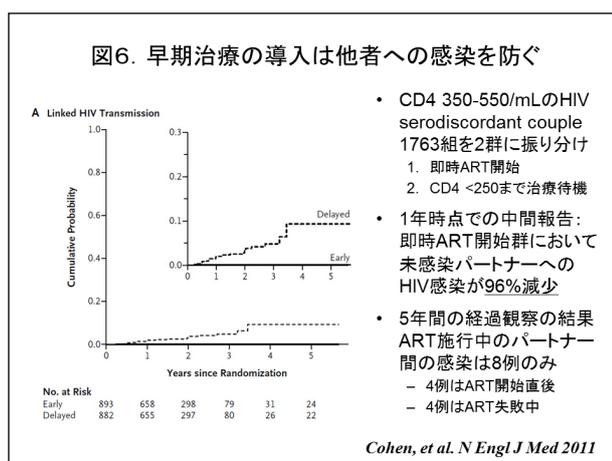
安全性も、当初の治療法よりも高められており、長期毒性も低く抑えられています。有害事象の多い治療法しかなかった時期には、免疫不全がある程度進行するまで、抗HIV療法の導入をしばらく待つことが多かったのです。しかし、今は、かなり安全にウイルスの増殖を抑えることができますので、HIV感染症を診断したら、すみやかに抗HIV療法を導入するようになってきました。(図5)



早期治療導入の推奨

早期治療の導入が推奨されるようになってきたのには、もう一つ理由があります。それは、治療によって血中のウイルス量を検出限界以下に抑えると、他の人に感染させることが無くなるという事実です。これはアフリカで行われた研究によって明らかになりました。片方が HIV に感染していて、他方が感染していない、セロディズコードナントのカップル 1763 組を、早期治療導入群と治療待機群の二群に分けました。早期治療導入群では感染者に即時に抗 HIV 療法を導入し、治療待機群では感染者の CD4 陽性細胞数が $250/\mu\text{L}$ を切るまで治療導入を待機しました。一年後の中間解析で、早期治療群ではパートナーへの感染が 96% 減少していることが示され、5 年間の経過観察で、治療中の感染者からパートナーに感染が起こったのは 8 例のみだったことが明らかになりました。8 例のうち、4 例は治療開始直後のウイルス量が完全に抑制される前に感染が起こっており、残りの 4 例では治療失敗中に感染が起こっていました。すなわち、治療によってウイルスの増殖が完全に抑えられている感染者から、パートナーへの感染は 1 例も起こらなかったのです。

このことから、早期治療の導入は、感染者本人のためだけではなく、性的なパートナーや同じコミュニティに属する人々への感染を防ぐという公衆衛生的な意味からも、重要であることが明らかになりました。各国のガイドラインで、早期治療の導入が推奨されるようになり、日本でも治療が早期に導入されるようになりました。日本での新規診断症例数が、2008 年頃からほぼ横ばいで、2014 年から減少傾向が見られているのは、この早期治療導入の効果が現れているのかもしれません。(図 6)



PrEP

最後に、曝露前の感染予防、プレ・イクスポージャー・プロフィラキ시스 (PrEP、プレップ) についてお話します。抗 HIV 薬の安全性が高まったおかげで、これをリスク行為の前に内服して感染を防ごうという試みが世界的に広がっております。既に、様々な臨床試験でプレップの効果は実証され

