

HIV（セミナー） The Lancet, Aug25,2018

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院 早朝カンファランス H30.12. 仲田和正

HIV Seminar

著者

Jade Ghosn MD、Prof.Christine Katlama

ピエール・ルイ疫学公衆衛生研究所、パリ

Prof. Brigitte Autran MD、

ピエール・マリーキュリー大学免疫感染症研究所、パリ

Prof.Babafemi Taiwo

ノースウェスタン大学感染症科、シカゴ

Prof. Soraya Seedat

ステレンボッシュ大学医学部精神科、ケープタウン

The Lancet、Aug25、2018 に HIV のセミナーがありました。著者はパリ、シカゴ、南アフリカケープタウンの医師達です。ピエール・マリーキュリー大学なんて、その名に歴史を感じます。HIV にはこの 5 年で大きな進歩がありました。世界最新の HIV 総説です。

The Lancet、Aug25, 2018 HIV セミナー最重要点は以下の 18 点です。

- ・ HIV は cART（併用抗レトロウイルス治療）で抑制できるが治癒しない。cART は一生継続！
- ・ 家に押しかけて検査することを door-to-door HIV testing と言う。
- ・ HIV 検査陽性なら即座に cART 開始することを test and treat と言う。
- ・ HIV の DNA がヒト DNA 翻訳開始点付近に組み込まれる。
- ・ ヒト DNA に組み込まれた沈黙 HIV は駆除できない。

- ・ Shock and kill concept : HIV を再活性化させてから叩くこと。
- ・ 国連 90-90-90 戦略 : 2020 年、患者 9 割検査、その 9 割治療、その 9 割維持に。
- ・ 検査は第 4 世代スクリーニング（抗体+抗原）検査後 PCR 施行。HIV-2 は WB 法で確認。
- ・ HIV3 つの治療革命 : Protease inhibitor 導入、予防的 cART、初期から cART 使用。
- ・ 妊婦の cART で HIV 母子感染は激減した。

- ・ HIV 予防に暴露前予防投薬（PrEP、preexposure prophylaxis）有用！
- ・ 標準治療は 3 種即ち NRTIs2 種と boosted PI or NNRTI or integrase inhibitor。
- ・ PI と ritonavir 併用を boosted protease inhibitor と言い薬効増強する。
- ・ インテグラーゼ阻害剤は優れた効果と少ない副作用で人気、今後主流に。
- ・ cART は合剤を強く推奨、目標は 48 週でウイルス量 50 コピー/ml 以下。

- ・ cART は 3 種から 2 種類に移行しつつある。B 型肝炎は必ず tenofovir 併用！
- ・ 服薬率上げるにテキストメッセージ、診察室の待ち時間短縮を。
- ・ 先進国の HIV 患者寿命は 50 歳以上、今後慢性疾患の合併症が増えていく。

1. HIV は cART（併用抗レトロウイルス治療）で抑制できるが治癒しない。cART は一生継続！

小生今どきは、HIV はすっかり治癒するものだと思い込んでおりましたが全然違いました。HIV は RNA 一本鎖のレトロウイルスでヒト細胞内に入り逆転写酵素で DNA を作ります。この HIV DNA はヒト DNA の翻訳開始点付近（イントロンの後のエクソン開始付近）に組み込まれてしまいます。ウイルスが活動していれば駆除できますが、沈黙していると排除困難なのです。授業で寝ていると指名されないようなものです。

なんと今まで HIV が完全治癒したのは世界で the Berlin patient と呼ばれるただ一例だけだと言うのです。

cART(併用抗レトロウイルス療法、combined antiretroviral therapy)で HIV virus を検出不可能な位に抑え込むことはできます。しかし cART を中止した途端、スカイロケットのように、あっという間に再増殖してしまうのです。またワクチンも今後 10 年はできないだろうとのこと。

一方、インフルエンザウイルスも HIV と同じ RNA ウイルス（オルトミクソウイルス）です。しかしインフルエンザウイルスはヒト細胞内に入り RNA を核内に送りこみ、ここで RNA や蛋白細胞を増殖させますがヒト DNA に織り込まれる訳ではありません。

HIV が治癒した唯一のベルリンの患者ってどういう人だろうと調べてみました。この患者さんは、カミングアウトしており Timothy Ray Brown という男性です。HIV に対して cART(併合抗レトロウイルス治療)を受け、その後白血病を発症しました。白血病に対し抗白血病薬、放射線治療後、ステム細胞移植を受けたのですが、そのステム細胞の CD4 細胞に CCR5 Delta32 という変異がありました。

CCR5 は CD4 細胞表面の HIV の入り口だそうです。この変異の為に HIV が CD4 細胞に感染できないらしいのです。

この遺伝子変異はヨーロッパ人あるいは西アジア人の 10%で見られます。

この患者は徹底的に研究されました。

しかし、この the Berlin patient のようなことは他の患者では成功しなかったのです。

下記は the Berlin Patient の Timothy Ray Brown の自己紹介です。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4287108/>

(I am the Berlin Patient: A Personal Reflection)

希少例ですが cART 中止後 12 年寛解例、ミシシッピの 3 歳児で cART 中止後 3 年寛解例があるそうです。HIV は、たった 3 年の寛解も稀なんかいと驚きです。
という訳で、「HIV は cART で抑制できるが治癒しない。cART は一生継続！」です。

2. 家に押しかけて検査することを door-to-door HIV testing と言う。

また驚いたのは後進国では「door-to-door HIV testing」と言って押し売りのように職場、個人宅へ押しかけて HIV 迅速テストをやるというのです。

「door to door」って最初は心筋梗塞の時の、来院して病院の玄関を開けて造影室のドアを開ける「door to door (balloon) time」みたいなことかなと思ったのですが、家から家へ羽毛布団の訪問販売をするようなことでした。

3. HIV 検査陽性なら即座に cART 開始することを test and treat と言う。

そして HIV 陽性なら「test and treat」で即座に cART 開始です。

これは評判が良いようです。

「test and treat」ってハロウィンの trick or treat、「お菓子をくれないといたずらするぞ」みたい。

老人向けのパソコンの通販みたいに事業者が家まで来てセットしてすぐインターネットにつないでくれるようなものです。

先日入院した 90 歳過ぎの婆さんは何とスマホで LINE を使って娘さんとやりとりしていたのには仰天しました。
全て娘さんがセットしてくれたと言うのです。

また外来の 80 過ぎの婆さんはパソコンは初期からやっていたし、船舶免許 1 級（昔は尾道まで行かないと取れなかった）、調理師免許も持っています。その親戚の大工さんがどうしても 2 級建築士の試験が受からなかったので、頼まれて何と 78 歳で 2 級建築士の免許を取り大工さんに免許を貸していました。ただ実技試験があり建築中の家の柱の上を歩くのが怖かったとのことでした。多分、2 級建築士合格最高齢でしょう。

つい数年前まで cART は副作用もあることから HIV 感染初期には使用しませんでした。

CD4 が 500/μl 以下になってから初めて開始していたのです。

しかし現在は検査陽性ならその日のうちに cART を開始するようになりました。

HIV 患者は人聞きが悪い (stigma) のでなかなかクリニックに来ないからです。

4. HIV の DNA がヒト DNA 翻訳開始点付近に組み込まれる。

HIV はレトロウイルスでエンベロープに囲まれた RNA の一本鎖で逆転写酵素を持っています。ヒト細胞膜に結合して細胞内に RNA と逆転写酵素が侵入し、この RNA を鋳型としてマイナス鎖 DNA (3'末端→5'末端にコード、このままでは蛋白に翻訳できない) を合成、更にこれを鋳型にプラス鎖 DNA(5'末端→3'末端)を合成、この 2 本の DNA を宿主 DNA に組み込んでしまうのです。ゴミが服に付くのではなく、服にゴミが織り込まれてしまうのです。叩いても離れません。

なお 3' 末端までがイントロン、ここからエキソンで翻訳開始点です。この状態をプロウイルスと言います。これからウイルス RNA が合成されていくのです。活動中の HIV ウイルスであれば cART で駆除できますが沈黙していると駆除できないのです。

5. ヒト DNA に組み込まれた沈黙 HIV は駆除できない。

ヒト DNA に組み込まれた HIV の DNA の一部は沈黙を続けます。この沈黙 HIV は血中よりもリンパ組織にいます。そしてこの駆除ができないのです。HIV DNA が宿主遺伝子に組み込まれた後、複雑なメカニズムでウイルス翻訳が沈黙するか、または細胞免疫チェックポイントでリンパ球のスイッチが切られるのです。

なお免疫チェックポイントとはまさにノーベル医学賞を取られた本庶佑氏の研究テーマです。

T 細胞と一般細胞には自己であることを認識する鍵と鍵穴に相当するチェックポイントがあります。T 細胞側の鍵穴には PD-1、CTLA-4、LAG-3、Tim-3、KLRG1 などがあります。一般細胞の鍵側には PD-L1、CD80、MHC、E カドヘリンがあります。例えば PD-1 と PD-L1 が結合すると一般細胞は T 細胞からの攻撃を免れます。

しかし癌細胞も本来自己由来の細胞ですから PD-L1 を持っており T 細胞の攻撃を免れてしまいます。オプジーボ (抗 PD-1 抗体) は免疫チェックポイント阻害剤と言って、T 細胞の鍵、PD-1 に結合し、T 細胞の鍵と癌細胞の鍵穴を結合できなくするのです。これにより T 細胞に自己細胞だろうが癌細胞だろうが見境なく攻撃させるのです。ですからオプジーボで自己免疫疾患などが起こる可能性はあるとのこと。現在、HIV の癌患者での immune checkpoint inhibitors 使用が注目されているのだそうです。

下記はオプジーボの機序の動画です。大変判りやすいです。

<https://www.opdivo.jp/basic-info/action/>

(オプジーボ作用機序、2分40秒)

静岡県の医師確保の会議で本庶佑先生と県庁で一緒したことがありました。丁度、小保方さんの STAP 細胞事件の時で、「STAP 細胞って本当でしょうか？」と小生お聞きしたところ、一言、「あんなの嘘ですよ」とのことでした。

HIV-DNA がヒト体内で生き残るもう一つの機序として、低レベルのウイルス複製が続いて HIV reservoirs を補充する方法があります。cART（併用抗レトロウイルス療法）を切った途端に活動しはじめるのです。つまりスリーパーの潜伏スパイみたいなものです。

小生の父は戦後ソビエトへ抑留されました。収容所では日本兵に徹底的にマルクス・レーニン主義が教え込まれ毎日インターナショナルを歌わされました。声が小さいと怒鳴られました。日本で共産革命が起こるまでのスリーパー（潜伏共産黨員）を作ろうとしたのです。HIV をヒト細胞に潜伏させて cART 中断とともに再活動させるようなものです。

インターナショナルは次のような歌詞で、時代を感じますがなかなか感動的な歌です。

「起て飢えたる者よ 今ぞ日は近し 醒めよ我が同胞（はらから） 暁は来ぬ
暴虐の鎖 絶つ日 旗は血に燃えて 海をへだてつ 我等腕（かいな）結びゆく
いざ闘わん いざ奮い立て いざ ああ インターナショナル 我等がもの」

<https://www.youtube.com/watch?v=KFlGfHCCZdQ>

（インターナショナル、you tube、2分53秒）

しかし餓死者続出の収容所で「起て飢えたる者よ」はひどい矛盾です。父は収容所で「天皇制打倒、吉田内閣打倒の論文を書け」と言われたのですが「異国にあつて祖国の悪口は言わない」と拒否したところ10日間、営倉に入れられ食事、水は一切与えられませんでした。幸い夏だったので寒くはなくまた夜、戦友たちがこっそり食事を差し入れてくれたお陰で助かることができました。

シベリアに抑留された60万人の日本兵の1割が餓死しました。捕虜収容所での待遇があまりにひどかったので日本でスリーパーができることはありませんでした。

父は帰国後、シベリア時代の手記を残してくれました。帰国して舞鶴に入港し、300円を支給され皆市内の屋台に殺到しました。父はサツマイモを餡にした饅頭が涙の出るほど美味かったとのことでした。これを二袋食べ、次いで蕎麦二杯、柿一山、饅頭一袋を食べてやっと我に帰ったそうです。舞鶴市民は口々に「ご苦労様でした」と声をかけてくれました。

シベリアの収容所からの復員者は飢餓の後、突然大量に食べて **refeeding syndrome** で亡くなった方もかなりいたようです。家で食事のあといつまでもちゃぶ台から離れないので祖父に「そんなに食うと死ぬぞ！」と怒られたとのことでした。

Refeeding syndrome とは飢餓状態で急に糖負荷するとインスリンが上昇しグリコーゲン、脂肪、蛋白代謝が亢進、細胞内にミネラルが一気に移行し低 P、低 K、低 Ca、低 Mg、ビタミン B1 欠乏が起こり心不全、浮腫が起こります。特に低 P がヒントになります。

数年前ロシアのボルガ川河畔のスターリングラードを訪ねました。今年、サッカーワールドカップで日本対ポーランド戦が行われた街です。ここは第二次大戦中のドイツ・ソビエトの激戦地です。1942年ドイツ第6軍30万はソ連軍をスターリングラード市内に追い詰めました。しかし11月9日ソ連軍100万による大攻勢（Operation Uranus）が始まりドイツ軍は完全包囲され、ついには一日パン一切れの支給となりました。時折、落下傘で肉の缶詰などが投下されましたがそれを食べた多くのドイツ兵は **refeeding syndrome** により死亡しました。

先日、当院に南郷栄秀先生に来て頂き **EBM** のレクチャーをして頂きました。とくに製薬会社のパンフの嘘を見抜く話には、医師、看護師、薬剤師ともに盛り上がりました。帰りに三島まで小生の車でお送りしたのですが、南郷先生は城巡りが趣味で100名城のうち、88城を攻略したとのことでしたが鳥取城での **refeeding syndrome** を教えて下さいました。

天正8年（1580）6月25日、羽柴秀吉は毛利側の吉川経家の守る鳥取城を兵糧攻めにしました。鳥取城には1500名が籠城しましたが米は200俵（1.5トン）しかなく約1カ月でほぼ米は尽き日本史上では稀な人肉食いが始まりました。周囲から間断なく銃を射かけられ味方が死にかけると、その肉が食用に使われ、特に脳が美味いらしく奪い合いとなったとのことでした。

6月に兵糧攻めが始まり10月、城主吉川経家の切腹により開城しました。秀吉は家臣の切腹で良いと言ったのですが城主が責任を取ったのです。空腹のあまり勢いに任せて配給米を食らった兵士の半数は「胃痙攣」により死亡したとのことでした。これが日本史上、最古の **refeeding syndrome** の記録だそうです。

潜伏した HIV は駆除することができません。

潜伏している HIV reservoir（貯蔵庫）を定量測定する標準方法がないのも問題だそうです。HIV reservoir は主にリンパ組織にあります。しかし現在の測定は血中 reservoir の測定なのです。

cART（combined antiretroviral therapy、併用抗レトロウイルス療法）は HIV 慢性期よりも初期に開始するほど reservoir は減少します。

例えばメモリーT細胞の 10 に 1 つの感染から 100 万に 1 つ位に減少するのです。Reservoir は特に CD4 T 細胞に多いのです。

6. Shock and kill concept : HIV を再活性化させてから叩くこと。

「shock and kill concept」と言って細胞内の潜在 HIV を再活性化させて HIV を叩くことも考えられました。

巣に隠れたネズミの巣を叩いてネズミを追い出し駆除するようなものです。

そう言えばアポロ宇宙船の月着陸の時、何回か月からのテレビ中継がありました。一度、音声は通じるのに画面が映らなくなったことがありました。

NASA の管制官が「テレビカメラを叩いてみろ」と言ったところ「ドン」と音がして映るようになったのには大笑いでした。

「shock and kill」には潜伏期を逆転する latency reversing agent の vorinostat, panobinostat, disulfiram romidepsin , IL7 を用いるのですがいずれも HIV reservoir を十分叩くことはできませんでした。

またワクチンによる抗 HIV 細胞免疫も HIV reservoirs を減らせませんでした。

7. 国連 90-90-90 戦略 : 2020 年、患者 9 割検査、その 9 割治療、その 9 割維持に。

2016 年、世界で HIV 患者は 3,670 万人おりその 51%は女性で、東アフリカ、南アフリカで最も多いとのこと。

同年 180 万人の新規患者が発生しましたが、これは 2010 年に比し 11%の減少です。また同年 100 万人が AIDS 関連死で死亡しましたが 2005 年に比し 48%の減少です。全体としては HIV の発症は減少しているのです。

東アフリカ、南アフリカでは若年女性の HIV リスクが最も高いのですが、一方、先進国では MSM(men who have sex with men)、transgender、IV drug users、sex workers の感染リスクが最も高いとのこと。

昨年ベルリンに行きました。ブランデンブルグ門の南側にユダヤ人虐殺のホロコーストメモリアルがあります。このすぐ近くに

Denkmal fuer die im Nationalsozialismus verfolgten Homosexuellen

(ナチ時代に犠牲となったホモセクシュアルの人々の慰霊碑) がありました。その解説を読むと 1935 年にホモセクシュアルは犯罪と定められキスだけで処罰の対象となり去勢されることもありました。

5 万人が強制収容所送りとなり多くは処刑されました。

この歴史があるために欧米はゲイ、レズビアンに寛容で単なる normal variant とみなされるようです。

国際連合エイズ合同計画 (UNAIDS : Joint United Nations Program on HIV and AIDS) は 90-90-90 strategy を立ち上げました。

2020 年までに HIV 患者の 90% が検査を受けて自分の現状を知り、

「test and treat」でそのうち 90% が治療 (cART) を受け、その 90% で virus を抑制維持するという目標です。

また治療は各個人にテーラーメイドし薬剤の進歩、長時間有効の薬剤開発により、薬剤数を減らしていきます。

ピーター F ドラッカーは、経営改善には必ず数値目標が必要だと言います。

数値目標なしでは経営改善は不可能だと言うのです。

「皆でガンバロー！」と氣勢を上げるのではなく具体的な数値目標を設定するのです。当、西伊豆健育会病院でも質の管理、経営には常に数値目標を設定しています。

以前、千葉市立博物館を訪れたところ何とピーター F ドラッカーの 100 点以上の山水画コレクションの展示をやっていました。ピーター F ドラッカーはたまたま雨宿りに立ち寄ったロンドンの美術館で山水画を見てすっかり山水画にはまり日本に来るたび室町時代以降の山水画を収集していました。

激務のあと家で山水画の掛け軸をかけ、その絵の中で自由に遊び限らない幸福を感じていたと言うのです。そうか、山水画って無邪気に絵の中で遊んで楽しめば良いのか、と小生、眼からうろこでした。そういう楽しみ方って何か幼稚で恥ずかしいことのように思っていました。

90-90-90 target のうち、HIV 患者の 90% が自分の HIV 現状を知ることは、間違いなく (arguably) 最も重要です。これがなければ始まらないからです。

2016 年の時点で、HIV 患者の 70% が自分の状態を把握しており、そのうち 77% が cART 治療を受け、そのうち 82% が cART によりウイルス学的に抑制されているとのこと。

2016年 HIV 患者の 50%以上が cART を受けています。
ですから 2020 年までの 90-90-90 strategy は決して夢物語ではありません。

ただ問題は特に東欧、中央アジアで HIV が著明に増加しており 1990 年から 2016 年に実に 60%増加したのだそうです。東欧、中央アジアでは HIV 患者の 27%しか cART にアクセスできないとのこと。

8. 検査は第 4 世代スクリーニング（抗体＋抗原）検査後 PCR 施行。HIV-2 は WB 法で確認。

SRL 社も BML 社も、HIV 検査はまず第 4 世代酵素免疫アッセイ（HIV IgG、IgM 抗体と HIV コア蛋白の p24 抗原検出）を即日で行います。

ただし感染してから検出できるまでの window period は最短 17 日です。

保健所では第 3 世代スクリーニングテスト（HIV1、2 に対する IgG、IgM 抗体）もまだ使われているようです。

スクリーニングテストで陽性の場合、HIV RNA 定量をリアルタイム PCR（NAT：nucleic acid amplification technic）で行います。

HIV-1 でなく HIV-2 の場合があります。

HIV-2 とは HIV-1 発見より数年後に発見されたウイルスで AIDS は滅多に発症しません。

HIV-2 を疑った場合は WB 法（Western Blotting 法）を行います。

これは HIV 粒子の各構成成分に対する IgG 抗体の検出です。

HIV スクリーニング検査は現在、抗体と p24 抗原（HIV コア蛋白）を検出する第 4 世代酵素免疫アッセイを使用します。

第 1 世代から第 4 世代スクリーニング検査の変遷は次の通りです。

第 3 世代までは HIV に対する抗体だけの検出です。

しかし抗体産生は感染後 4 週間かかりますので、それ以後でないと検出できません。

- ・第 1 世代 HIV スクリーニング検査：HIV-1 IgG 抗体の検出、感染後 50 日かかった。
- ・第 2 世代 HIV スクリーニング検査：HIV-1、2IgG 抗体の検出、感染後 50 日かかった。
- ・第 3 世代 HIV スクリーニング検査：HIV-1、2 の IgG 抗体と IgM 抗体の検出、最短 22 日。
- ・第 4 世代 HIV スクリーニング検査：HIV-1、2 の IgG、IgM 抗体に加え HIV コア蛋白の P24 抗原を検出するもので HIV 抗原抗体検査と呼び最短 17 日です。

第 4 世代スクリーニング検査は抗体に加えて HIV コア蛋白の p24 抗原も検出しますから特異度が高いのです。

HIV の初期感染時、抗体産生前に HIV 抗原が多量に存在します。

第 4 世代スクリーニングは p24 抗原を検出することで早期の感染を検出できます。

感染後から window period 17 日位で検出できます。

HIV スクリーニング検査の欠点は急性期では抗体産生が十分でなく検出できないことです。

まとめますと検査は第4世代スクリーニング（抗体＋抗原）検査後 PCR 施行。
HIV-2 は WB 法で確認ということです。

9. HIV3つの治療革命：Protease inhibitor 導入、予防的 cART、初期から cART 使用。

1983年に HIV の virus が分離されて以来、過去3つの治療的革命がありました。
次の3つです。

① 1996年の protease inhibitors の導入。これは2種の nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor に追加するもので
HAART (highly active antiretroviral therapy) と呼ばれ予後は大きく改善しました。

② 予防的 cART (併合抗レトロウイルス治療) の導入。
HPTN052 研究で異性パートナーの1人が HIV 陰性で1人が陽性の場合
(heterosexual serodiscordant couples と言います)、陽性者の血漿 HIV RNA が
陰性なら、予防的治療で性交による HIV 感染は96%低減しました。

③ 初期からの cART 導入。以前は cART に副作用もあることから
CD4 が 500/μl 以下となってから開始していました。
しかし CD4 が 500 以上であっても初期からの cART は有用とわかりました。
CD4 の値に関わらず cART の開始が望ましいのです。
HIV の検査が陽性なら即座に cART を開始します。これを「test and treat strategy」と
言います。実際には、UNAIDS に報告された HIV 流行 85 カ国で新規発症患者の
29%が CD4 数 200/μl であり cART 開始時の CD4 数中央値は 350/μl でした。

10. 妊婦の cART で HIV 母子感染は激減した。

HIV 予防で早くから大きな成功をおさめたのは cART による母子感染の予防です。
HIV の産婦の 88%が生存します。2016年 HIV の妊婦の 76%が cART を行い
母子感染は 5%以下になっています。先進国での母子感染は 0%近いとのこと。
母子感染をなくすには無論、妊婦、授乳婦の 95%以上が HIV 診断を受け
cART を提供され血漿 HIV RNA モニターされる必要があります。

妊婦と言えば、以前外来で豊屋さんが「ニンプを二人雇っている」と言うので、
「どうしてまた妊婦を二人も？」と小生訊ねたところ、妊婦でなく人夫でした。

1 1 . HIV 予防に暴露前予防投薬 (PrEP、preexposure prophylaxis) 有用!

HIV 予防にはコンドームと男性の割礼以外に暴露前予防投薬 (PrEP、preexposure prophylaxis) があります。

以前からなぜ割礼が HIV 予防に効果があるんだらうと不思議に思っていました。割礼により異性間 HIV 伝染に最大 60% の効果があります。原因はよくわかりません。家内の妹がロサンゼルスユダヤ系の病院で長男を出産したのですが、当たり前前に割礼されてしまいました。家の子供らと一緒に風呂に入ると形状が異なるので家の子供らが不思議がっていました。

HIV ウイルスは粘膜→消化管リンパ網内系→血液の順に移動します。ウイルスの最初のターゲットは Langerhans 細胞、CD4T 細胞、樹状細胞で、Langerhans 細胞は包皮、膣、子宮頸部の扁平上皮細胞の間にあるのだそうです。割礼により包皮を無くして Langerhans 細胞への感染を防ぐという理屈なのかもしれません。

性交前に tenofovir disoproxil fumarate (ビリアード、日本たばこ-鳥居、2044.8 円/錠、2018 年現在)+emtricitabine (エムトリバ、日本たばこ-鳥居、1664.3 円) の毎日連用内服はとくに MSM、異性同士で一方が HIV のカップル (heterosexual serodiscordant couples)、または異性同士で相手が多数の時有用でした。ビリアードとエムトリバを合剤にしたツルバダ (日本たばこ-鳥居、3863.6 円/錠、2018 年現在) もあります。

一方、PrEP は女性での大規模スタディでは有用ではありませんでした。これは adherence 不良 (毎日内服しないこと) のためと思われます。PrEP は adherence が鍵なのです。iPREX study で adherence (活性型 tenofovir の細胞内濃度で確認) 順守により効果は 44% から 90% 以上に改善しました。

危険な「性交渉の前後のみの内服」でも MSM で 86% の防御率でした。これを intermittent sex-driven PrEP と言います。現在 8 週毎の cabotegravir 筋注と、1 日 1 回のビリアード+エムトリバ内服を比較した大規模トライアルが進行中です。

ある MSM のコミュニティでは PrEP が広く行われており HIV 発症が減少しています。特にロンドン、サンフランシスコでは発症が減少しています。下記はロンドンのグレッグ・オーウェンが立ち上げたサイトによりツルバダ (ビリアード+エムトリバの配合錠) のゾロを MSM の人たちが月額 7000 円で内服するようになり 2016 年、ロンドンで HIV 患者が 40%、イングランド全体で 1/3 も減ったという記事 (日本語) です。

<https://www.buzzfeed.com/jp/bfjapannews/the-man>

(PrEP の効果：無職でホームレス、そんな男が何千人もの人々を HIV 感染から救った)

その他の PrEP として局所に使用する dapivirine vaginal ring やゲルがあります。

しかしこれらは膈内細菌叢で効果が頭打ちになります。

とくにパートナーの暴力、未成年、結婚初期などで有用かもしれません。

特に後進国の女性は、貧困、飢餓、HIV 感染による悪評 (stigma)、差別、社会的サポート不足、パートナーによる暴力、うつ、アルコール依存などの問題が大変大きいのです。

1 2. 標準治療は 3 種即ち NRTIs 2 種と boosted PI or NNRTI or integrase inhibitor。

HIV の治癒はありませんので治療ゴールは cART でウイルス複製を最大限抑制し

血中レベルを検出可能以下に保つことです。

また沈黙 (silent) したウイルスを叩くことはできませんので cART は生涯継続しなければなりません。

20 年前より抗 retrovirus の標準治療は 3 種類を使ってきました。すなわち、

① Nucleoside または nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) を 2 種類

② Boosted protease inhibitor あるいは

non-nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)、

あるいは過去 10 年は integrase inhibitor。

NRTI としては thymidine analogues から nucleoside または nucleotide analogues になりミトコンドリア毒性が少なくなりました。例えば abacavir (ザイアジェン) です。

また tenofovir (ビリアード) は B 型肝炎にも有効でアジアやサハラ以南のような HIV、HBV 合併時に便利です。

国内で使用されている NRTIs (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors) には以下のものがあります。

【国内で使用されている NRTIs 2018】

- ・レトロビル zidovudine
- ・ヴァイデックス didanosine
- ・エピビル lamivudine
- ・ゼリット sanilvudine
- ・ザイアジェン abacavir
- ・ビリアード tenofovir
- ・エムトリバ emtricitabine

- ・ ツルバダ emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate の NRTI2 剤の合剤、古い。
- ・ デシコビ emtricitabine + tenofovir alafenamide の NRTI2 剤の合剤、最新。
- ・ コンビビル zidovudine + lamivudine の NRTI 2 剤の合剤。
- ・ エプジコム abacavir + lamivudine の NRTI 2 剤の合剤。

Tenofovir disoproxil fumarate (ビリアード) は現在も使われている tenofovir の prodrug ですが tenofovir alafenamide の方が腎毒性、骨毒性が少ないのでこれに置き換わってきました。

デシコビ (日本たばこ-鳥居、配合錠 LT2,748.2 円/錠、配合錠 HT3,934.3 円/錠、2018 年) はこの tenofovir alafenamide と emtricitabine (エムトリバ)の合剤です。

一方、国内で使用されている NNRTI (non-nucleotide reverse transcriptase inhibitor) は以下の通りです。

【国内で使用されている NNRTIs 2018】

- ・ ビラミューン nevirapine
- ・ ストックリン efavirenz
- ・ インテレンス etravirine
- ・ エジュラント rilpivirine
- ・ コムプレラ rilpivirine(NNRTI) + emtricitabine (NRTI) + tenofovir d.f.(NRTI)3 合剤

1 3. PI と ritonavir 併用を boosted protease inhibitor と言い薬効増強する。

Protease inhibitor (PI) は色々な副作用が多く使いにくいのですが、少量の ritonavir (ノービア)を加えることにより PI の腸からの吸収が高まり、また PI の肝代謝を減らして血中濃度を上げ効果が高まるのだそうです。

この ritonavir のような作用を pharmacokinetic enhancer (なんだかカッコいい)と言い、PI の錠剤の数、回数を減らすことができるのです。

国内で使用されている HIV protease inhibitor には以下のものがあります。

【国内で使用されている Protease Inhibitors 2018】

- ・ クリキシバン indinavir
- ・ インビラーゼ saquinavir
- ・ ノービア ritonavir
- ・ カレトラ lopinavir + ritonavir (boosted protease inhibitor だが少し時代遅れ)
- ・ ビラセプト nelfinavir
- ・ レクシヴァ fosamprenavir
- ・ レイアタッツ atazanavir
- ・ プリジスタ darunavir
- ・ プレジコビックス darunavir + cobicistat (boosted protease inhibitor、最新)

Protease inhibitor を ritonavir (ノービア、これも protease inhibitor) と併用することを「boosted protease inhibitor」と言います。

これにより PI の腸管吸収が促進、肝代謝抑制して血中濃度が高まり錠剤数を減らすことができるのです。PI の力がブースト (pharmacokinetic enhancer) されるのです。

Ritonavir (ノービア) と併用する protease inhibitor には、indinavir、saquinavir、lopinavir、fosamprenavir、atazanavir、tipranavir、darunavir の 7 種類あります。

なお-vir とは抗ウイルス薬のことを言います。ついでに-mab は monoclonal antibodies、-ximab はキメラ抗体、-zumab はヒト化抗体 (humanized antibody)、-tinib は tyrosine kinase inhibitors の意味の接尾辞です。

ブースターと言えば、外来に特攻ロケット機桜花のパイロットだった方 (神雷部隊) がいました。桜花は靖国神社の遊就館に複製機体がありますが、爆弾に操縦席が付いたようなもので、あまりの簡単な構造に思わず息を呑みました。車輪はなく生還は決してありえません。

桜花は三菱一式陸上攻撃機に吊り下げられ火薬で切り離します。そのあとロケット噴進機のブースターを 10 秒点火して一気に 350 ノット (648 km/時) に加速し敵艦に突入します。練習は 1 回だけ行われました。着陸はその時だけ橇 (そり) を付けて行いました。翼面積が小さく操縦が難しかったとおっしゃっていました。しかし一式陸攻に吊り下げられてヨタヨタ飛んでいるうちにほとんど米軍機の餌食になってしまいました。

「Boosted protease inhibitor」も医療資源が乏しい国ではカレトラ (lopinavir +ritonavir) を使うこともあります。他の国では protease inhibitor (PI) では最も有効な下記組み合わせにおおかた変わりつつあるとのこと。boosted protease inhibitors の最大の利点は薬剤耐性抵抗性だそうです。

【最近使う boosted protease inhibitor】

- ・ darunavir (プリジスタ) + ritonavir (ノービア) : 最強の遺伝子抵抗バリア。
- ・ atazanavir (レイアタッツ) + ritonavir (ノービア)

cobicistat は ritonavir と同様、薬効を増強する pharmacoenhancer ですが、ritonavir よりも合剤を作りやすいのだそうです。プレジコビックス (darunavir + cobicistat) がまさにこの boosted protease inhibitor で最新の cobicistat を使ったものです。

1 4. インテグラーゼ阻害剤は優れた効果と少ない副作用で人気、今後主流に。

Integrase inhibitors は優れた効果と副作用の少なさ (tolerability) で人気です。現在の傾向が続けば今後インテグラーゼ阻害剤が主流となるだろうとのことです。Raltegravir (アイセントレス)、elvitegravir (スタリビルド、ゲンボイヤ)、dolutegravir (テビケイ)などがあります。

国内で使用されている Integrase inhibitor (II)は下記の通りです。

【国内で使用されている Integrase inhibitors 2018】

- ・アイセントレス (raltegravir) : 1日1回製剤あり、国内は1日2回。
- ・スタリビルド、ゲンボイヤ (elvitegravir+cobicistat+emtricitabine+tenofovir d.f.)
- ・テビケイ dolutegravir : raltegravir や elvitegravir より薬剤耐性少なく、darunavir(プリジスタ)+ritonavir (ノービア)や、efavirenz(ストックリン)を含む治療より副作用が少ないとのことです。
- ・トリーメク dolutegravir(II)+abacavir(NRTI)+lamivudine(NRTI)

上記の内、Elvitegravir (スタリビルド、ゲンボイヤ) + cobicistat (pharmacoenhancer) は raltegravir (アイセントレス) のように効果が優れ副作用が少ないとのことです。

bictegravir (国内にない) は dolutegravir (テビケイ) と構造、効力、薬剤耐性が似ています。bictegravir (国内にない) + デシコビ (alafenamide + emtricitabine) の合剤は HIV 患者に広く新しいオプションとなっているそうです。

1 5. cART は合剤を強く推奨、目標は 48 週でウイルス量 50 コピー/ml 以下。

なお HIV 治療の第 1 選択は各国異なるのだそうです。

米国は integrase inhibitor を基本とします。

一方、ヨーロッパやフランスは下記の組み合わせです。

- ・tenofovir disoproxil fumarate (ビリアード)または tenofovir alafenamide
- ・rilpivirine (NNRTI、エジュラント)または darunavir(boosted PI、プリジスタ) または integrase inhibitor の 1 つ。

WHO は NNRTI を基本とし下記の組み合わせです。

- ・tenofovir disoproxil fumarate(ビリアード、NRTI)
- ・emtricitabine (エムトリバ、NRTI)または lamivudine (エピビル、NRTI)
- ・efavirenz (ストックリン、NNRTI)
dolutegravir (テビケイ、Integrase inhibitor)または低量 efavirenz (ストックリン)も選択肢

現在の傾向が続けば integrase inhibitor が今後主流になっていくだろうとのことです。

adherence を良くするため 3 薬の合剤が第 1 選択として強く推奨されます。

現在、NNRTI を基本、protease inhibitor を基本、integrase inhibitor 基本のどのレジメンであっても単一合剤が利用可能です。

第 1 選択の cART で「成功は 48 週でウイルス量 50 コピー/ml 以下」と定義されますが過去 5 年で 70-80% から 90% 以上の成功率となっています。

国内の合剤には下記のものがあります。

【国内の NRTI 2 種の合剤】

- ・ ツルバダ : emtricitabine (エムトリハ^ク NRTI)+ tenofovir d.f. (ヒ^クリアート^ク NRTI) 、古い。
- ・ デシコビ : emtricitabine(エムトリハ^ク NRTI)+ tenofovir alafenamide(NRTI)、副作用少ない。
- ・ コンビビル : zidovudine(ゾドビ^ル NRTI)+lamivudine(エビ^ル NRTI)
- ・ エプジコム : lamivudine(エビ^ル NRTI)+abacavir(アバカ^ビ NRTI)

【国内の boosted protease inhibitor】

- ・ カレトラ : lopinavir(PI)+ritonavir(ノ^ビア PI)
- ・ プレジコビックス : darunavir(ダ^ル NRTI)+cobicistat (pharmacoenhancer)

【国内の 3 種合剤】

この総説によると現在の傾向が続けば今後 integrase inhibitor 基本が主流となるだろうとのことです。

- ・ コンプレラ : NNRTI+NRTI 2 種
rilpivirine(エジ^クラント NNRTI)+emtricitabine(エムトリハ^ク NRTI)+tenofovir d.f.(ヒ^クリアート^ク NRTI)
- ・ スタリビルド : II+NRTI 2 種
elvitegravir(II)+cobicistat(enhancer)+emtricitabine(エムトリハ^ク NRTI)
+tenofovir d.f.(ヒ^クリアート^ク NRTI)
- ・ ゲンボイヤ : II (integrase inhibitor) +enhancer+NRTI 2 種
elvitegravir(II)+cobicistat(enhancer)+emtricitabine(エムトリハ^ク NRTI)
+tenofovir alafenomide(NRTI)
- ・ トリーメク : II+NRTI 2 種
dolutegravir (ド^ル II)+abacavir(アバカ^ビ NRTI)+ lamivudine (エビ^ル NRTI)

1 6 . cART は 3 種から 2 種類に移行しつつある。B 型肝炎は必ず tenofovir 併用 !

2014 年 GARDEL study で下記の 2 剤と 3 剤の HIV 初期治療の比較 RCT が行われました。

- ・カトラー (lopinavir+ritonavir 合剤、boosted PI) +lamivudine(エビ°ビル NRTI)2 剤
 - ・カトラー (boosted PI) +lamivudine(エビ°ビル)/emtricitabine(NRTI、エムトリバ°)+NRTI3 剤
- この結果、2 剤は 3 剤に比し非劣性 (劣らない) であることがわかりました。

また 2017 年、boosted PI (darunavir、フリジスタ)+ lamivudine (エビ°ビル、NRTI) の 2 剤療法は 24 週の初治療で 95%でウイルスを抑制できました。

Dolutegravir(integrase inhibitor、テビ°ケイ) + lamivudine (NRTI、エビ°ビル) も有用でした。

1996 年から cART は必ず 3 剤併用でしたが現在、dolutegravir (integrase inhibitor, テビ°ケイ)+lamivudine (NRTI、エビ°ビル)による phase 3 が行われています。

また一旦 HIV が抑制できれば維持療法では薬剤を減らせることがわかってきました。先に述べたように boosted protease inhibitor と言って少量の ritonavir (protease inhibitor)を他の protease inhibitor に追加することにより他の薬剤の腸からの吸収を増やし、肝代謝を抑えて薬剤濃度を上げられることがわかり、このような少量の ritonavir を pharmacokinetic enhancer (何だかカッコいい) といいます。

これにより錠剤の数、回数を減らせます。

また cobicistat と言って、これには抗 HIV 効果はありませんがこれも少量 ritonavir と同様 enhancer の役割があります。

少量 ritonavir (enhancer) に併用する protease inhibitor には次の 7 種あります。

Indinavir, saquinavir, lopinavir, fosamprenavir, atazanavir, tipranavir, darunavir です。

維持療法で次の 2 剤処方 (dual regimen) 、すなわち

boosted protease inhibitor (lopinavir、atazanavir、darunavir 等)

+lamivudine (エビ°ビル NRTI) は 3 剤併用に比して非劣性で 90-95%有効でした。

また boosted PI を使わぬ dolutegravir (II テビ°ケイ) + rilpivirine (エジ°ュラント NNRTI) も有効で米国では合剤も作られました。

その他有効だった 2 剤処方 (dual regimen) には次のようなものがあります。

- ・ raltegravir (アイセントレス II) 2 回/日+etravirine (インテレンス NNRTI)
- ・ dolutegravir (テビ°ケイ II)+ lamivudine (エビ°ビル NRTI) も有効。
- ・ long acting cabotegravir (ウ°ィーブ°ヘルスクア II)+long acting rilpivirine(エジ°ュラント NNRTI)が Phase 3 に入りました。Long acting rilpivirine はなんと 4 週または 8 週毎投与です。

なお B 型肝炎合併患者では tenofovir (NRTI、ビリアード) なしの処方禁忌です。

17. 服薬率上げるにテキストメッセージ、診察室の待ち時間短縮を。

後進国ではなかなか第1選択の薬が手に入らず、第2、第3選択薬の選択を余儀なくされています。

cARTの服薬率を上げるにはテキストメッセージやクリニックでの待ち時間短縮も重要とのことで、なるほどなあです。

HIV検査からcART開始までの患者の自然減 (attrition rate) を抑えるため診断当日にcARTを開始します。

18. 先進国のHIV患者寿命は50歳以上、今後慢性疾患の合併症が増えていく。

HIV患者の寿命は伸びており先進国では50歳以上になっています。

HIV患者は合併症、喫煙、アルコール、非合法薬、ARTの副作用、cART使用していても炎症状態の継続があります。

このためウイルスによる癌 (non-Hodgkin lymphoma、肛門癌) や肺がん、肝癌、心血管疾患、肝硬変、自殺などが起こります。

高血圧、糖尿病、高脂血症、認知症、骨粗鬆症、CKD、frailtyも多いし早老化 (HIV-associated premature aging) も起こるそうです。

イタリアでHIV患者では一般人にくらべ10年早く2疾患以上の合併症が起こり、マラウイでは糖尿病の発症率も2倍、高脂血症も多く心血管疾患も多いとのことです。寿命が延びるにつれこれらは将来問題になっていくであろうとのことです。

本庶佑先生がノーベル賞授賞式で「癌は今後単なる慢性疾患になっていくだろう」と言われましたがHIVもただの慢性疾患になりそうです。

それではThe Lancet、HIVセミナー最重要点18の怒涛の反復です。

- HIVはcART (併用抗レトロウイルス治療) で抑制できるが治癒しない。cARTは一生継続!
- 家に押しかけて検査することを door-to-door HIV testing と言う。
- HIV検査陽性なら即座にcART開始することを test and treat と言う。
- HIVのDNAがヒトDNA翻訳開始点付近に組み込まれる。
- ヒトDNAに組み込まれた沈黙HIVは駆除できない。

- Shock and kill concept : HIVを再活性化させてから叩くこと。
- 国連90-90-90戦略 : 2020年、患者9割検査、その9割治療、その9割維持に。
- 検査は第4世代スクリーニング (抗体+抗原) 検査後PCR施行。HIV-2はWB法で確認。
- HIV3つの治療革命 : Protease inhibitor 導入、予防的cART、初期からcART使用。
- 妊婦のcARTでHIV母子感染は激減した。

- HIV 予防に暴露前予防投薬 (PrEP、preexposure prophylaxis) 有用！
 - 標準治療は 3 種即ち NRTIs2 種と boosted PI or NNRTI or integrase inhibitor。
 - PI と ritonavir 併用を boosted protease inhibitor と言い薬効増強する。
 - インテグラーゼ阻害剤は優れた効果と少ない副作用で人気、今後主流に。
 - cART は合剤を強く推奨、目標は 48 週でウイルス量 50 コピー/ml 以下。
-
- cART は 3 種から 2 種類に移行しつつある。B 型肝炎は必ず tenofovir 併用！
 - 服薬率上げるにテキストメッセージ、診察室の待ち時間短縮を。
 - 先進国の HIV 患者寿命は 50 歳以上、今後慢性疾患の合併症が増えていく。