

## 話題の感染症

## 抗 HIV 薬 — 開発から予防への展望まで —

Antiretroviral drugs: from R&amp;D to the role in prevention.

いわもと あい きち  
岩本 愛吉  
Aikichi IWAMOTO

## はじめに

未知の感染症（新興感染症）の特徴は、途上国で発生する、まれに先進工業国へ波及する、採算性がなく製薬メーカーが治療薬の開発に興味を示さない、などが常識的な線であろう。その点、HIV/AIDS の登場は極めて例外的だった。しかも、わずか 40 年も経たないうちに多数の抗 HIV 薬が開発され、ほぼ完璧なまでウイルスの増殖を抑制することができるようになった。感染者個人の免疫機能の維持や改善、さらには他者への感染を予防する効果まで確認された。

本稿で述べる HIV とは、HIV-1 を指す。類似のウイルスとして、西アフリカ等に限局して流行する HIV-2 があるが、知見が限られているため本稿では取り上げていない。

## I. AIDS の登場と原因ウイルスの発見

それまで全く元気になっていた 5 人の男性が突然重症の免疫不全症を発症した、という単報が歴史上初の AIDS (Acquired ImmunoDeficiency Syndrome) の報告だった<sup>1)</sup>。1981 年のことである。症例報告はロサンゼルスからだったが、すぐにサンフランシスコ、ニューヨーク、シカゴなど北米、さらにロンドン、パリなどヨーロッパの大都市でも類似の症例が多数発見され、欧米はあっという間にパニックに陥った。わずか 2 年後 (1983 年)、フランソワーズ・バレ＝シヌシ (Françoise Barré-Sinoussi) によって原因ウイルスが発見され、後にヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus: HIV) と命名された<sup>2)</sup>。

## II. レトロウイルスの複製サイクルと抗 HIV 薬の標的

1911 年に Peyton Rous が発見した癌ウイルス (ラウス肉腫ウイルス) が逆転写酵素 (Reverse Transcriptase: RT) を持つことを、1970 年に Howard Temin と David Baltimore が発見した。逆転写酵素 (RT) を持つウイルスは、レトロウイルス科に分類された。レトロウイルスは、感染していた細胞由来の細胞膜を皮膜として持つエンベロープウイルスの仲間であり、粒子中に 2 本の RNA 遺伝子を持つ RNA ウイルスである (図 1)。遺伝子は GAG、POL、ENV の 3 領域からなる (図 1A)。GAG と ENV はウイルス粒子を形作る構造遺伝子であり、GAG はエンベロープ内部で遺伝子を守る構造蛋白質、ENV はエンベロープ外に突き出ている糖タンパク質をコードしている。POL 領域には、ウイルスの複製に必須の非構造タンパク質、即ちプロテアーゼ (Protease: PR)、逆転写酵素 (RT)、インテグラーゼ (Integrase: IN) などの遺伝子が並んでいる。

ウイルスが細胞に感染する際、まず表面の受容体に吸着する (図 2)。ウイルスによって受容体が異なるが、HIV は T リンパ球の一部やマクロファージなどの免疫関連細胞で発現する CD4 を受容体として使う。CD4 に「吸着」した HIV が、細胞内に「侵入」するには第 2 の受容体として、 $\beta$  ケモカイン受容体が必要である。CD4 に「吸着」した後、HIV 表面の糖タンパク質に大きな構造変化が起こり、 $\beta$  ケモカイン受容体を介して HIV は細胞内に「侵入」する。市中で流行する野性型 HIV のほとんどが CCR5 を用いるが、研究室で長く培養された HIV には CXCR4

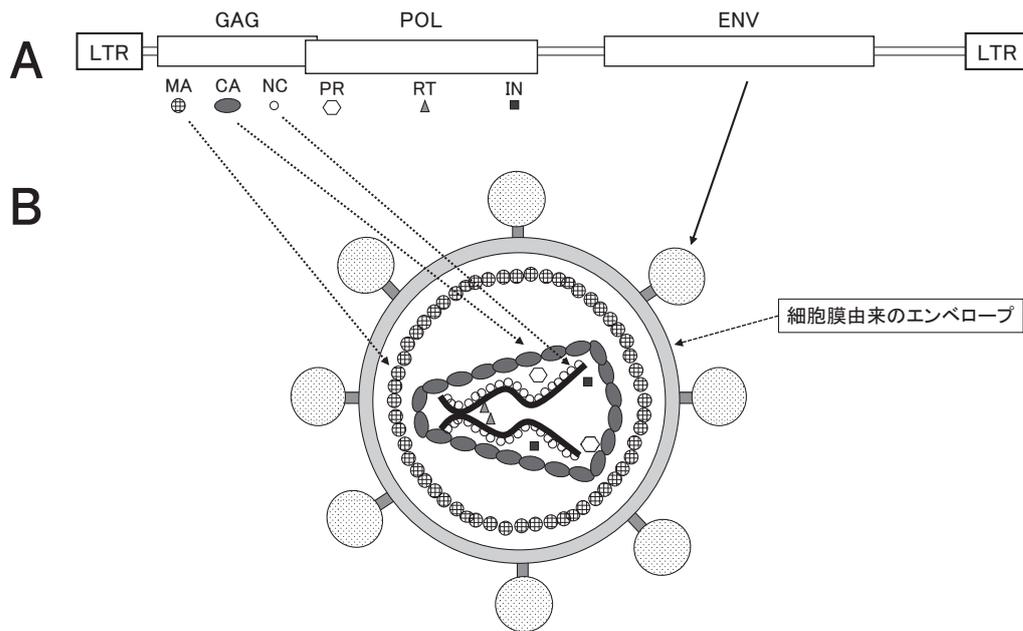


図1 レトロウイルスの遺伝子構造 (A) とウイルス粒子の模式図 (B)。  
中心の2本の太い実線がRNA 遺伝子

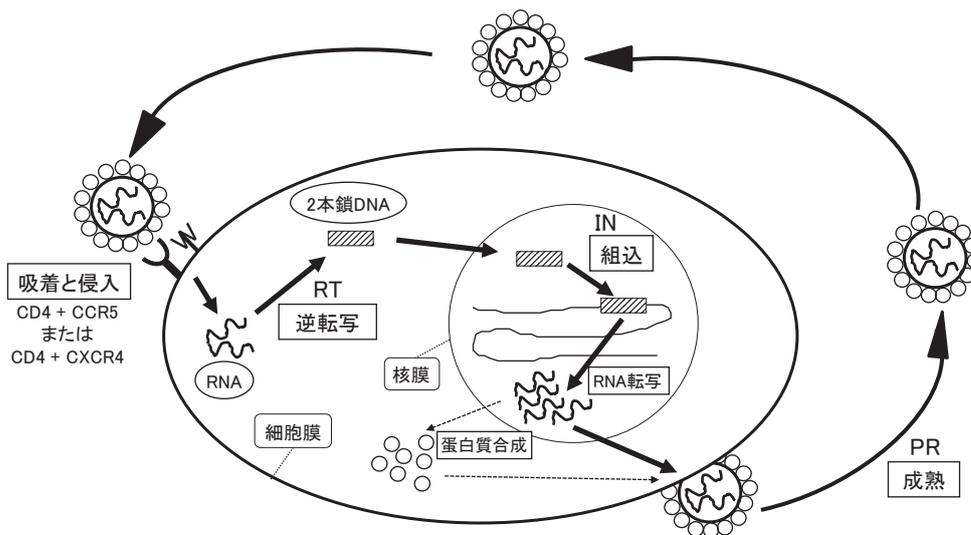


図2 HIVの複製サイクルと薬剤の標的

を用いるものがある。CCR5 あるいは CXCR4 を第2受容体とするウイルスを、それぞれ R5 ウイルス、X4 ウイルスと便宜上分類する。細胞内に侵入したウイルスは、自分の持ち込んだ逆転写酵素 (RT) を使って RNA 遺伝子を2本鎖の DNA へと「逆転写」しつつ細胞質内を移動し、核膜孔を通過して核内に入る。遺伝子とともに核内に持ち込んだインテグラーゼ (IN) を使って、逆転写した DNA を宿主 DNA に「組込む」。宿主 DNA に組み込まれた HIV 遺伝子は、細胞の持つ RNA ポリメラーゼで mRNA

へと転写され、蛋白質合成の鋳型となり、作られた蛋白質が細胞膜直下で集合してウイルス粒子が形成される。一部の RNA はウイルスゲノムとして粒子内にパッケージされ、細胞膜 (エンベロープ) をかぶって細胞外へ放出される。ウイルスの蛋白質は複数の蛋白質が繋がった前駆体 (ポリプロテイン) として合成されるが、プロテアーゼ (PR) の働きにより機能を持った蛋白質へと切断され、感染性ウイルスへと「成熟」する。

「吸着と侵入」、「逆転写」、「組込」、「成熟」など

の重要な複製ステップが抗 HIV 薬開発の標的となってきた (図 2)。「RNA 転写」、「蛋白質合成」のステップは、宿主細胞の機能を拝借するため、細胞を痛めずウイルスだけを叩く (選択毒性を持つ) 薬剤標的の候補とはなりにくい。

### Ⅲ. 抗 HIV 療法

#### 1. 逆転写酵素阻害薬の開発

1983 年、バレー=シヌシによって HIV がレトロウイルスだと分かったことにより、まず逆転写酵素阻害薬 (Reverse Transcriptase Inhibitor: RTI) に開発が集中した。1985 年、米国国立がん研究所 (NCI) に留学していた満屋裕明が、HIV の増殖を抑制する薬剤候補として AZT (アジド・チミジン) を報告した<sup>3)</sup>。AZT [ZDV (ジドブジン) とも呼ぶ] は、核酸を構成するヌクレオシドの一つであるチミジンの類似体 (アナログ) で、細胞内で三リン酸化されて活性型となる。遺伝子を RNA から DNA へと逆転写する際、HIV がチミジンのかわりに AZT を取り込むと DNA 鎖の伸長が止まり、複製できなくなる (図 3)。AZT は最初の抗 HIV 薬として 1987 年に承認された。

最初にチミジン (T)・アナログが治療薬として成功したため他のヌクレオシドも創薬候補とされ、アデノシン (A)、シチジン (C)、チミジン (T)、グアノシン (G) のアナログとして、それぞれ ddI (ジダノシン)、ddC (ザルシタビン) と 3TC (ラミブジン)、d4T (サニルブジン)、ABC (アバカビル) が次々と開発、承認された (図 4)。これらをヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (Nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NRTI) と総称する。

#### 2. さらなる治療標的の探索

当時 HIV/AIDS は先進国の社会問題であり、グローバル企業が抗 HIV 薬の開発に参入し、しのぎを削った。ヌクレオシド・アナログとは異なる機序で逆転写酵素 (RT) を阻害する非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬 (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NNRTI) や、「成熟」「組込」「吸着と侵入」を阻害するそれぞれ、プロテアーゼ阻害薬 (Protease Inhibitor: PI)、インテグラーゼ阻害薬 (Integrase Strand Transfer Inhibitor: INSTI)、融合阻害薬 (Fusion Inhibitor: FI) などが開発された。FI はほとんど臨床で使用されていないため、本稿では説明を省いた。

#### 逆転写中のウイルス遺伝子

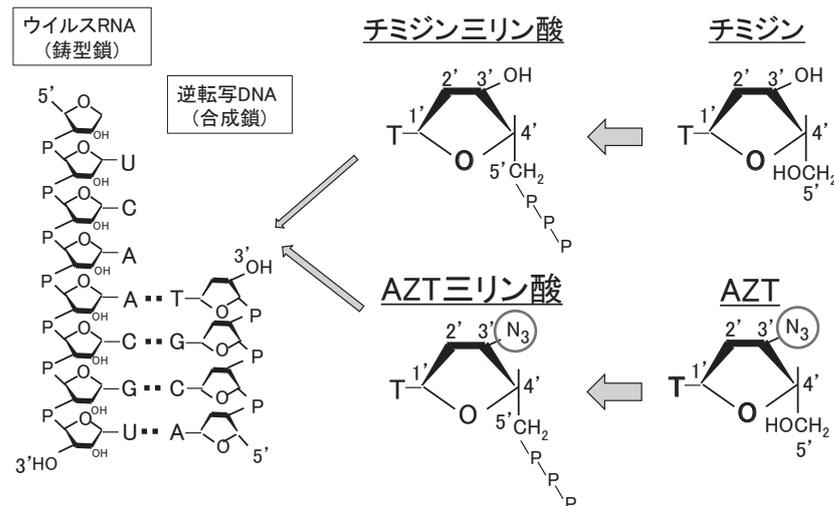


図 3 ウイルス RNA の逆転写とチミジン、AZT の取込み

核酸 (RNA や DNA) は、リボースの 5' と 3' 炭素残基を使ってリン酸結合している。左の鎖は上から下に向かって 5' → 3' の極性を持つウイルス RNA を示す。逆転写酵素は A と U (T)、C と G のペアリングによりヌクレオチドをリン酸結合させながら 5' → 3' の極性に従って DNA 鎖を合成していく (図では下から上)。チミジン三リン酸を取り込んだ場合、3' の OH 基を残して鎖が伸びうるが、AZT 三リン酸を取り込んでしまうと 3' 端がアジ基 (N<sub>3</sub>) のため、それ以上鎖を伸ばせない。

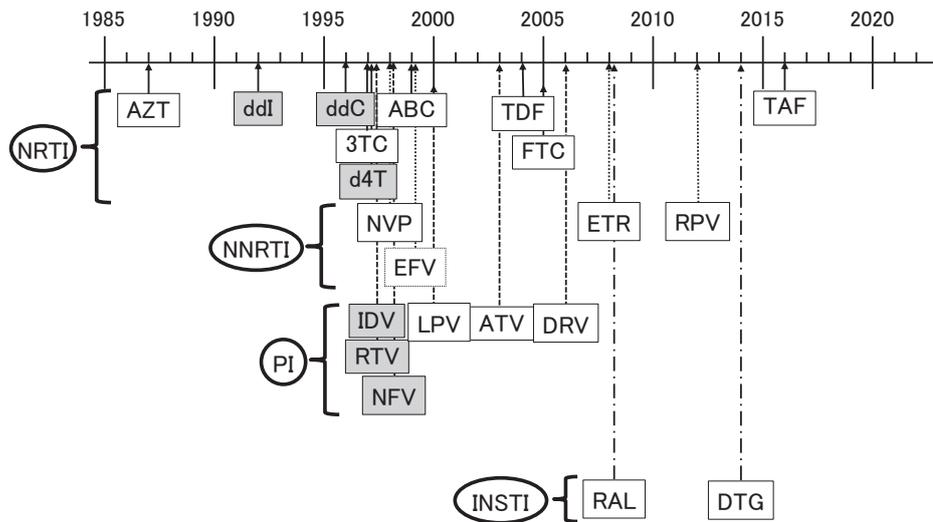


図4 抗 HIV 薬の開発と FDA 承認年

薬剤名の中央から上に向けた矢印の指す年が日本における承認年。

NRTI(ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬)：AZT(ジドブジン)、ddI(ジダノシン)、ddC(ザルシタピン)、d4T(サニルブジン)、3TC(ラミブジン)、ABC(アバカビル)、TDF(テノホビルジソプロキシルフマル酸塩)、FTC(エムトリシタピン)、TAF(テノホビルアラフェナミドフマル酸塩)；NNRTI(非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬)：NVP(ネビラピン)、EFV(エファビレンツ)、ETR(エトラビリン)、RPV(リルピビリン)；PI(プロテアーゼ阻害薬)：IDV(インジナビル)、RTV(リトナビル)、NFV(ネルフィナビル)、LPV(ロピナビル)、ATV(アタザナビル)、DRV(ダルナビル)；INSTI(インテグラーゼ阻害薬)：RAL(ラルテグラビル)、DTG(ドルテグラビル)。

HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班。『抗 HIV 治療ガイドライン』(2020 年 3 月発行)。

V 初回治療に用いる抗 HIV 薬の選び方。 <https://www.haart-support.jp/guideline.htm>

### 3. 単剤治療から多剤併用療法へ

#### 1) 単剤治療から 2 剤併用療法まで

1987 年に AZT が承認され、NRTI の単剤治療が始まった。1991 年 ddI、1992 年 ddC、1995 年 3TC が次々と FDA に承認され(日本ではそれぞれ 1992 年、1996 年、1997 年)、米国では 1990 年代前半が NRTI 2 剤併用の時代となった。一方日本では、1995 年以前に承認されたのは AZT と ddI の 2 つのみで、1996 年以降に多数の抗 HIV 薬が承認された(図 4)。ここには当時の大きな社会問題が関わっている。1980 年代後半に多数の血友病患者が HIV に感染していることが判明し、1990 年代には AIDS が大きな社会問題となった。1996 年に患者原告団と国および関係製薬メーカーとの和解が成立し、一挙に薬の導入が始まった。

#### 2) Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) の時代

1995 年に最初のプロテアーゼ阻害薬(PI) (サキナビル：SQV)、1996 年に最初の非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬(NNRTI) (ネビラピン：NVP) が FDA に承認され、米国では、1995 年中盤から NRTI

2 剤と PI 1 剤を併用した 3 剤併用療法の治験が始まった。その結果、AIDS による死亡者が急速に減少し始めた。単剤では一時的に血漿中ウイルス量が減少するものの、すぐに薬剤耐性ウイルスが出現して治療効果が失われる(図 5)。2 剤服用では単剤より血漿中ウイルス量が減少するものの、やがて耐性ウイルスが出現する。一方、3 剤服用では様相が一変し、ウイルスの増殖が強く抑制されるとともに、その効果を長期に持続できるようになった。そのため、3 剤の併用療法を「強力なレトロウイルス療法(Highly active antiretroviral therapy: HAART (ハートと発音))」と呼ばれた。

日本では、1996 年の AIDS 原告団と国との和解により、最初は拡大治験という方法で新規抗 HIV 薬が導入され、やがて FDA 承認さえ取れば国内治験を踏まずに治療薬の使用が可能となった。厚生労働省エイズ動向委員会によれば、1996 年の日本国籍感染者 230 人、外国国籍 146 人で、血友病患者以外の日本での流行はまだ始まったばかりだった。この頃、血友病患者の中には新たな薬害を恐れ、薬を飲まない人もたくさんいた。その結果、不十分な治療を受けることなく最初から HAART による治療を受け

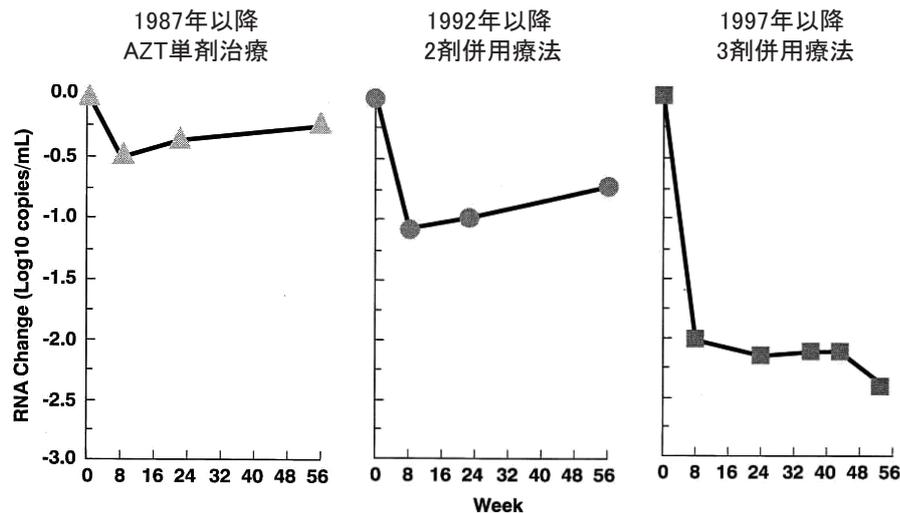


図5 単剤療法から多剤併用療法への展開と血漿中ウイルス量の抑制効果

Oren J. and Anthony S. Fauci, Pathogenesis and Medical Aspects of HIV-1 Infection. Fields Virology, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2001. より改変

た患者が多い。この事実が、日本で HIV の薬剤耐性問題が拡大せずに済んだ要因の一つとなっている。

HAART に用いる薬剤は、NNRTI 2 剤に NNRTI または PI を加えて 3 剤とするのが基本である。このうち、2 つの NRTI をバックボーン、3 剤目をキードラッグと称する。各製薬メーカーは、バックボーンを作るか、キードラッグで生きるか、あるいは双方の覇権を目指すか、といった競争関係に入った。

### 3) キードラッグ開発：非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)

逆転写酵素 (RT) の活性部位から約 10Å の近傍に疎水的な陥没構造がある (NNRTI ポケット)。ここに微小化合物が結合すると蛋白質の構造が変化し (アロステリック効果)、逆転写酵素活性が阻害される。この構造に結合する疎水的な化合物を NNRTI と呼ぶが、NNRTI は、NRTI とは異なり活性体となるために三リン酸化される必要が無い。NNRTI としては、まずネビラピン (NVP: ベーリンガー・インゲルハイム) が 1996 年、ついで 1999 年にエファビレンツ (EFV: メルク) が米国 FDA に承認された。

初期の NNRTI のうち、1998 年に日本で承認されたネビラピン (NVP: ベーリンガー・インゲルハイム) は飲みやすい薬であったが、1 日 2 回のみであること、薬疹や薬剤耐性が出やすいなどから、あまり使用頻度が上がらなかった。1999 年には 1 日 1 回服用のエファビレンツ (EFV: メルク) が承認され、NNRTI の主役が入れ替わった。エファビレンツは、

副作用としてめまい感、夢見の悪さ (色のついた夢とか非常に怖い夢)、長期服用でうつ傾向などの中枢神経系の副作用があったが、それ以外の安全性は高く、日本での処方頻度も高かった。めまい感は服薬後の血中濃度と関係があり、就寝前に服用して、目覚める頃にはある程度血中濃度を下げておく必要があった。先進国であまり使われなくなってからも、途上国でよく処方された。それ以降の NNRTI としては、2008 年承認のエトラピリン (ETR: ヤンセン、1 日 2 回服用) 2012 年承認のリルピビリン (RPV: ヤンセン、1 日 1 回服用) があり、いずれも初期 NNRTI のネビラピン (NVP) あるいはエファビレンツ (EFV) 耐性株にも効果を示す。

### 4) キードラッグ開発：プロテアーゼ阻害薬 (PI)

1989 年に蛋白質構造が解かれ、HIV のプロテアーゼは 2 量体であることが分かった。2 つのアスパラギン酸が触媒して、基質蛋白質のペプチド結合を加水分解する。蛋白質構造に基づいて創薬された最初の薬と言われるサキナビル (SQV: ロッシュ) が 1995 年 FDA に承認された (日本ではあまり使われず販売中止となっているため、図 4 には SQV を示していない)。その後、1996 年リトナビル (RTV: アボット) とインジナビル (IDV: メルク) が立て続けに FDA に承認された (日本では 1997 年承認)。高脂血症など複数の PI に共通した副作用や、インジナビルの尿管結石のように薬剤特異的な副作用もあったが、AIDS による死亡者を減らすという点で

は大きな貢献をした。

#### 5) 「Hit early, hit hard!」とその後の停滞

治療薬が進歩した 1995 年頃、HIV は予想以上に増殖力の強いウイルスであること、無症候期にもウイルスが非常に勢いで増殖していることなど、感染病態の上でも重要な発見があった<sup>4)</sup>。服用錠数や回数が多いこと、副作用も強いことなど多くの問題点がありながら、「Hit early, hit hard!」の掛け声の下に早期治療が推奨された<sup>5)</sup>。2、3 年完璧に薬を飲めば HIV は根治できる、との科学的な予測もなされた。治療ガイドラインでも CD4 陽性 T リンパ球が 500/μl を下回っていれば治療開始、それ以上あっても血中ウイルス量が多い患者では治療開始が推奨されるなど、積極的な HAART が前面に打ち出された時期であった。

しかし、薬を飲むのは人間である。耐性ウイルスを出現させないためには 95% 以上の服用率が必要とされたが、服用回数や錠剤数が多ければこれを持続するのは容易なことではない。1999 年には、HIV に感染した CD4 陽性 T リンパ球の一部が免疫記憶細胞として静止期に入り、抗 HIV 薬が効かない上に長期間存続（半減期 44 か月）することがわかった<sup>6)</sup>。服薬により完璧にウイルス増殖を抑制しても、10<sup>5</sup> の静止期の感染細胞を感染個体から消失させるには 60 年間服薬が必要となり、生涯治療が必要だと予測された。数年しっかり薬を飲めば完治も夢ではない、との期待は見事に裏切られた。

また、d4T (NRTI の一つ) や PI の長期服用によって、リポジストロフィー (lipodystrophy) と呼ばれる脂肪分布の異常が起こりやすいこともわかった。リポジストロフィーは顔面や四肢など、露出部分で脂肪の萎縮が起こる一方、内臓脂肪の増加や異所性の脂肪沈着が起こる病態である。特に顔面の脂肪萎縮は特徴的な顔貌を惹起し、服薬遵守意欲を削ぐ原因となった。このような事情から、2000 - 2007 年頃は抗 HIV 療法の開始基準が後退した時期でもあった。治療ガイドラインも積極的な治療開始の推奨時期を CD4 陽性細胞数 200/μl 以下とし、200-350/μl でカックつき推奨、350/μl 以上では経過観察とするものだった。

## 4. 易服薬性の向上と副作用の軽減

### 1) キードラッグ開発：インテグラーゼ阻害薬

インテグラーゼ阻害薬 (INSTI) の開発は極めて難航したようである。メルクの研究者、ダリア・ハズダ (Daria Hazuda) がラルテグラビル (RAL) を開発し、2007 年に FDA 承認された (日本では 2008 年)。ラルテグラビル (RAL) は、副作用も薬剤相互作用も少なく使いやすい薬であるが、1 日 2 回服用する必要があった。それを克服し、1 日 1 回のみで極めて小さい形状を持つドルテグラビル (DTG: シオノギ) が、シオノギ製薬の藤原民雄によって開発された (2014 年承認)。

### 2) ブーストによるプロテアーゼ阻害薬 (PI) 服薬回数の軽減

消化管からの吸収が悪いプロテアーゼ阻害薬 (PI) は、大きなカプセル剤で 1 日 3 回毎回 4 カプセル等、服薬回数も服薬錠数も多かった。また、空腹時、食後等の服薬タイミングの制限もあった。PI の多くは薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4) の阻害薬であるが、抗うつ薬、向精神薬、化学療法薬、スタチン等多数の薬剤も CYP3A4 の基質となって、その機能を阻害あるいは誘導するため、薬物相互作用が極めて複雑である<sup>7)</sup>。一方、薬物相互作用を利用して服薬回数を減らす努力もなされた。初期 PI の一つ、リトナビル (RTV: アツヴィ) は CYP3A4 阻害効果が極めて強い。冷所保存が必要、少量のアルコールを含む、悪心、下痢等の副作用などがあり、治療薬としての人気はなかったが、他の PI の代謝を遅くし、服薬回数を減らす効果が期待できた。これをブースト効果と呼んでいる。実際アツヴィ社は、少量のリトナビルをブーストとしてロピナビルと合剤にしたカレトラ配合錠を 1 日 1 回または 2 回の服用で済む薬として販売した。また、ギリアド・サイエンシズ (ギリアド) が製造販売するコビスタット (cobi) は、初の化学合成によるブースト薬であるが、様々な抗 HIV 薬との配合錠として服薬の利便性を高めるために使用されている。

### 3) バックボーン薬の改良、棲み分けと 1 錠剤の開発

1997 年に承認された 3TC (ラミブジン) は、ミトコンドリア毒性が低く、現在もよく使われている息の長い抗 HIV 薬である (抗 HBV 薬でもある)。AZT/3TC の両薬を保有するグラクソ・スミスクライン (GSK) は、この 2 剤を配合したコンビル錠を製品化し (1999 年)、服薬錠数を軽減した (図 6)。

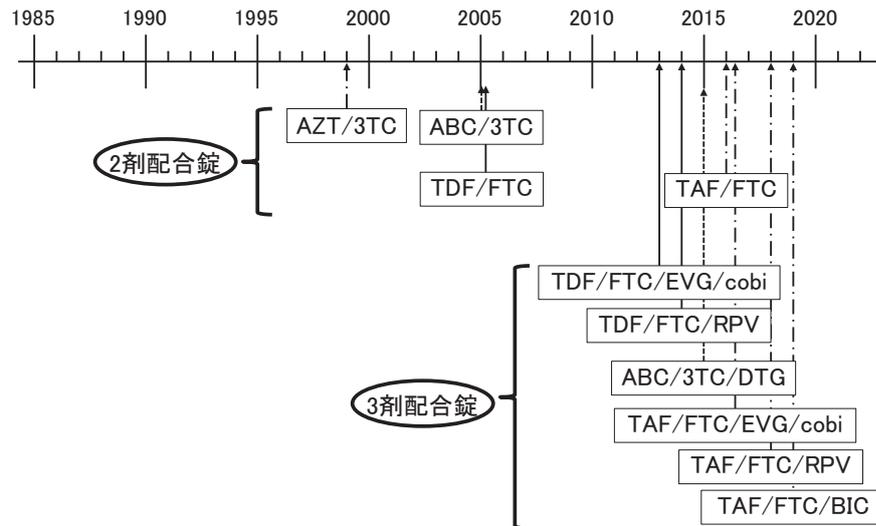


図6 複数薬配合錠の承認年

配合錠の中央から上に向けた矢印の指す年が日本における承認年。

AZTはミトコンドリア傷害による副作用が強いため、GSKはその後、アバカビル(ABC)と3TCの配合剤をエブジコム配合錠(ABC/3TC)として販売した(2005年)。一方、最初のヌクレオチド・アナログとしてカレル大学(チェコ)のアントニン・ホリー(Antonín Holý)が合成したテノフォビルは、アデノシンーリン酸のアナログで注射剤であったが、ギリアドがテノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩(tenofovir disoproxil fumarate: TDF)として経口薬化した(市販名ビリヤード: 日本での承認は2004年)。ギリアド(1987年創立)は当時まったく無名の存在であったが、その後、抗HIV薬、抗HCV薬等の開発で飛ぶ鳥を落とす勢いの会社となった。ギリアドは、3TCとほぼ同じ構造のシチジン・アナログFTC(エムトリシタビン)を製造し、TDF/FTC配合錠(ツルバダ)を開発した(日本での承認は2005年)。これによりバックボーン薬は、エブジコム配合錠(ABC/3TC)を持つGSKとツルバダ配合錠(TDF/FTC)を持つギリアドが、2つの大きな流れを形成するようになった。

ギリアドは、ツルバダ(TDF/FTC)に日本たばこ産業(JT)が新たに開発したインテグラーゼ阻害薬(INSTI)エルビテグラビル(EVG)とEVG用のプースト薬としてコビスタット(cobi)を加えた一錠製剤スタリビルド配合錠(TDF/FTC/EVG/cobi: 2013年承認)、NNRTIリルピピリン(RPV)をキードラッグとして加えたコンプレラ配合錠(TDF/FTC/RPV:

2014年承認)を立て続けに開発し、販売した。一方、GSKからはエブジコム配合錠(ABC/3TC)にキードラッグとしてのドルテグラビル(DTG)を加えたトリメク配合錠(ABC/3TC/DTG)を開発した(2015年承認)。ドルテグラビル(DTG)は国産の極めて優れた薬であり、1剤製剤としてのトリメク配合錠、あるいはツルバダ(TDF/FTC)との2剤1日1回服用として、日本国内で高い処方率を記録した。

テノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩(TDF)の安全性、有効性はともに高いが、数少ない副作用として尿細管障害があった。ギリアドは、血中においてTDFより遙かに安定な薬としてテノホビル・アラフェナミドフマル酸塩(TAF)を開発し、2剤配合錠デシコビ配合錠(TAF/FTC: 日本では含有量の違うHT剤とLT剤あり)として承認された(2016年)(図7)。TAFは、TDFより容量が極めて少ないため、剤形が小さい上に尿細管障害も少ない。日本人は大きな薬剤を嫌がる人が多く、その点でもTDFからTAFへの切り換えが進んでいる。その後もTDFをTAFに置き換えた3剤配合剤、ゲンボイヤ配合錠(TAF/FTC/EVG/cobi: 2016年承認)、オデフシイ配合錠(TAF/FTC/RPV: 2018年承認)が開発されている。さらにギリアドは、新規自社開発のインテグラーゼ阻害薬ビクテグラビル(BIC)とデシコビ配合錠(TAF/FTC)を組み合わせた3剤製剤ビクトルビ配合錠(TAF/FTC/BIC)を開発した(2019年承認)。

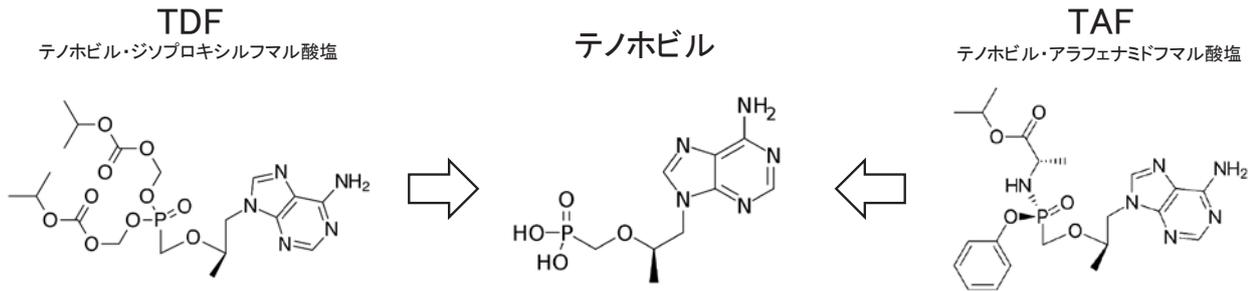


図7 プロドラッグ TDF、TAF とテノホビルの化学構造

#### Ⅳ. 個人の治療から社会の中の 抗 HIV 療法へ

国際的な大規模前向き試験 (START 試験) により、CD4 陽性 T 細胞が高い人 ( $500/\mu\text{L}$  以上) も抗 HIV 療法で健康上のメリットを得られることが示された<sup>8)</sup>。

母親が HIV に感染していても、抗 HIV 薬によって母子感染を予防することができることから、感染者を治療することで新たな感染を予防できることは予測されていたが、2011 年に大規模な国際的前向き試験 (HPTN052 試験) の中間発表があり、Treatment as Prevention 「治療が予防効果を持つ」、という概念が証明された<sup>9)</sup>。

#### Ⅴ. ケア・カスケード研究と実社会での 治療の成功率

抗 HIV 療法の進歩により感染者の生命予後は著しく改善したものの、「米国の推定感染者を母数にした場合、治療が成功している人は約 20% 程度に過ぎない」というショッキングな調査研究が、2011 年に発表された<sup>10)</sup>。ケアの段階ごとに連続した滝のように達成率が落ち込むので、「ケア・カスケード研究」と呼ばれている。2014 年に国連エイズ合同計画 (UNAIDS) のミッシェル・シディベ事務局長 (当時) が、HIV の流行を制御する戦略として、(i) HIV 感染者の 90% 以上が感染を自覚すること、(ii) 診断を受けた者の 90% 以上が治療を受けること、(iii) 治療中の患者の 90% 以上で治療が成功を目指すことを目標に掲げた (3 つの 90 戦略)<sup>11)</sup>。

#### おわりに

UNAIDS の「3 つの 90 戦略」に呼応して、筆者達は日本の状況を推定するため、献血者の HIV 陽性率と 2015 年の国の人口動態調査から日本の未診断 HIV 感染者数を 3,830 人と推定した。また、2016 年度のエイズ発生動向調査から日本在住の既診断者の数を算出した (22,840 人)。この 2 つの数字から、2015 年における日本の推定 HIV 感染者数を  $3,830 + 22,840 = 26,670$  人と算定した。厚生労働省医療体制班 (横幕班) が全国 382 の拠点病院のうち 356 病院 (93%) という高回答率でアンケート調査を行い、定期受診者数 (20,615 人)、治療中の患者数 (18,921 人)、うち治療成功と主治医が判定した人数 (18,756 人) を用いてケア・カスケードを算出した。その結果、日本のケア・カスケードは 86-83-99 となった<sup>12)</sup>。3 つの 90 全ては達成していないが、診断された患者の治療成功率は極めて高い。日本の新規感染者数は、2008 年をピークに横這いから減少傾向を示しているが、抗 HIV 薬の進歩と日本の高い診療レベルが感染予防にも反映されているものと考えている。

#### 文 献

- 1) Gottlieb, M.S., et al., *Pneumocystis Pneumonia* — Los Angeles. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 30: 1-3, 1981.
- 2) Barré-Sinoussi, F., et al., Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220: 868-871, 1983.
- 3) Mitsuya, H., et al., 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *PNAS* 82: 7096-7100, 1985.

- 4) Perelson, A.S., et al., HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life span, and viral generation time. *Science* **271**: 1582-1586. 1996. Doi: 10.1126/science.271.5255.1582.
- 5) Ho, D.D., Time to hit HIV, early and hard. *New Engl. J. Med.* **333**: 450-451, 1995. Doi: 10.1956/NEJM199508173330710.
- 6) Finzi D., et al., Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nature Med* **5**: 512-517, 1999.
- 7) 国立研究開発法人 医薬基盤健康栄養研究所。健康食品の安全性・有効性情報。グレープフルーツと薬物の相互作用について。2020年5月23日閲覧。  
<https://hfnet.nibiohn.go.jp/contents/detail825.html>
- 8) Lundgren JD et al, Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *New Engl J Med* **373**: 795-807, 2015. doi:10.1056/NEJMoa1506816.
- 9) Cohen MS et al, Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New Engl J Med* **365**: 493-505, 2011.
- 10) Gardner EM et al, The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to Test-and-Treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis* **52**: 793-800, 2011. doi: 10.1093/cid/ciq243.
- 11) 90-90-90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS - unaids.  
2020年5月23日閲覧。  
<http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>。
- 12) Iwamoto A et al, The HIV care cascade: Japanese perspectives. *PLOS ONE*. doi.org/10.1371/journal.pone.0174360. March 20, 2017.