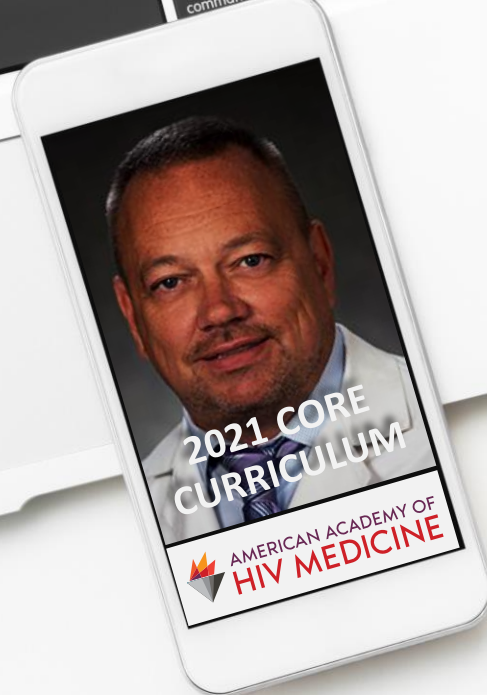




特別な集団に対する ARTの管理

William R. Short, MD, MPH, AAHIVS

Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

Adapted from The Fundamentals of HIV Medicine.

目標

- 妊娠中の生理学的変化と周産期の母子感染の予防に関する知識を適用して、HIV感染妊婦に最適な管理を提供する。
- 周産期のHIV母子感染予防のためのARTの進歩を評価する。
- 小児に対するART管理のために現行のガイドラインを利用する。
- 高齢のHIV感染者にとって臨床的に意義のある薬物・薬物相互作用を含む治療上の懸念について説明する。
- 高齢のHIV感染者に着目した臨床試験の結果を要約する。
- 薬物使用とHIV感染リスクという交差する問題に関する知識を示す。
- ARTの管理、重感染、メンタルヘルスの問題および他の併存疾患に関して、薬物使用と治療に関連する問題を説明する。

緒言

- 抗レトロウイルス療法（ART）の臨床試験は、ほとんどの場合、妊娠していない成人のHIV感染者を対象に実施される。
- その他の集団への投与に関するエビデンスは、無作為化臨床試験よりも臨床経験を通じて得られることが多い。
- ART成功のためには、このような特別な集団（妊婦、小児、高齢HIV感染者、薬物使用障害者）に対する特別な配慮が必要である。
- このプログラムでは、このような集団に対するARTの管理について検討する。



HIV感染妊婦の管理

ARTは周産期の母子感染予防の重要な要素

- 周産期の母子感染予防のため、HIV感染妊婦に対してARTによる効果的な管理を行うことが重要である。
- Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 076より、母親（妊娠中および分娩時）と新生児（生後6週間）に対するジドブジン（ZDV）単剤投与は、周産期の母子感染リスクの67%減少につながることが示された¹。
- 米国および欧州における現行の周産期の母子感染予防に関する診療ガイドラインでは、母親に対する治療としてZDV単剤療法よりも3剤併用ARTを推奨している²⁻⁵。

妊娠中にARTを開始あるいは継続しなければならない

- CD4+細胞数またはHIV-1ウイルス量にかかわらず、すべてのHIV感染妊婦に対しARTを開始しなければならない¹⁻⁴。
- 使用するレジメンは有効性が高く、安全で忍容性が良好でなければならない。
- 使用するレジメンには、胎盤通過性が高い抗HIV薬を含めなければならない¹。
- 妊娠中に使用するレジメンを選択する際には、ベースラインの抗HIV薬耐性（HIVの遺伝子型および治療歴によって判定）、併存疾患、利便性、有害事象、薬物相互作用および薬物動態など、複数の因子を考慮しなければならない。
- ARTを受けている間に妊娠した女性は、使用中のレジメンが有効で、忍容性が良好であり、催奇形性のある薬剤を含んでいない場合は、同じレジメンを継続すべきである。

1. US DHHS Perinatal ART Guidelines. 2021. 2. EACS Guidelines 11.0. October 2021.

3. Saag MS, et al. JAMA. 2020;324(16):1651-1669. 4. WHO Guidelines. 2019.

HIV感染妊婦のARTレジメンは妊娠していない女性のARTレジメンと同様

US DHHS Perinatal Guidelines¹ 推奨薬剤

NRTI バックボーン	• ABC/3TC* • TAF/FTC : 妊娠14週以降に開始 • TDF/FTCまたはTDF + 3TC
INSTIベースのレジメン	• DTG/ABC/3TC (FDC) • DTG + NRTI 2剤[†] • RAL (BID) + NRTI 2剤[†]
PIベースのレジメン	• ATV/r + NRTI 2剤[†] • DRV/r + NRTI 2剤[†]

*ABCはHLA-B*57:01陽性の場合は禁忌である。

[†]推奨されるNRTIバックボーンから選択する。

EACS Guidelines 11.0² 推奨ART

PIベースのレジメン	• DRV/r (BID) + TDF/FTCまたはTDF + 3TC • DRV/r (BID) + TAF/FTC : 妊娠14週以降に開始
INSTベースのレジメン	• DTG/ABC/3TC (FDC) * : 妊娠6週以降に開始 • DTG + ABC/3TC*またはTDF/FTCまたはTDF + 3TC : 妊娠6週以降に開始 • DTG + TAF/FTC : 妊娠14週以降に開始 • RAL 400 mg BID + TDF/FTCまたはTDF + 3TC • RAL 400 mg BID + TAF/FTC : 妊娠14週以降に開始

- 当初、受胎時におけるDTGへの曝露により神経管欠損症（NTD）のリスクが増加する可能性があるかと懸念されていたが、Tsepamo試験の最新データでは、受胎時にDTGに曝露された乳児と曝露されなかった乳児のNTD発生率は0.19% vs 0.11%であることが示された^{3,4}。

1. US DHHS Perinatal ART Guidelines. 2021. 2. EACS Guidelines 11.0. 2021. 3. Zash R, et al. *N Engl J Med*. 2018;379(10):979-981.

4. Zash R, et al. IAS 2020. Abstract OAXLB0102.

HIV感染妊婦のARTレジメンは 妊娠していない女性のARTレジメンと同様

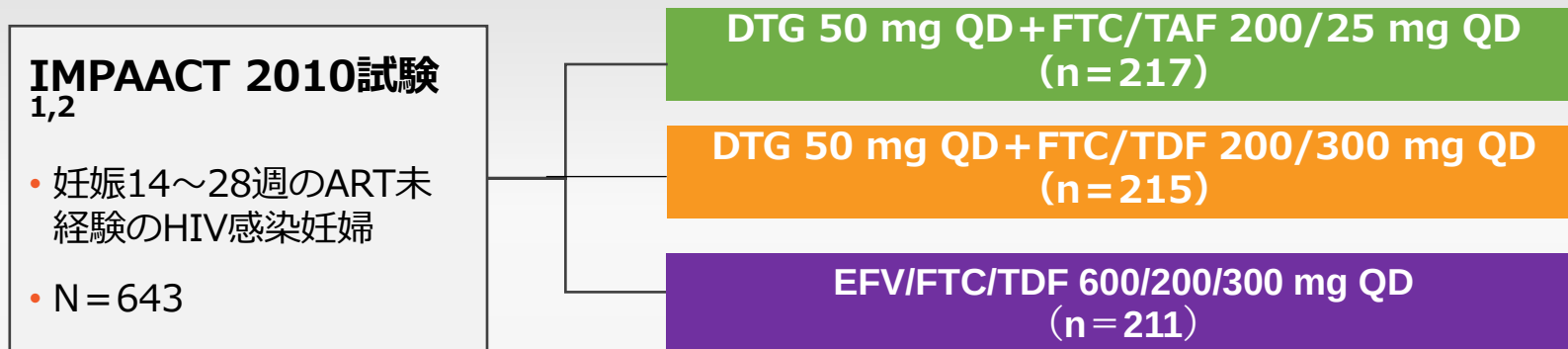
WHOの推奨薬剤¹

レジメン	TDF + 3TC（またはFTC） + DTG
コメント	効果的な避妊法を使用しており、妊娠可能な年齢であり、NTDのリスク増加の可能性（受胎時から第1三半期の終わりまで）について十分に知らされている場合はTDF + 3TC + DTGを使用する。

IAS-USAの推奨薬剤²

NNRTIベースのレジメン	- EFV^a - RPV^c
PIベースのレジメン	- ATV/r^a - DRV/r^a
INSTIベースのレジメン	- DTG^{a, b} - RAL^a
^a TDF/FTCまたはTDF/3TCのいずれかと併用する。 ^b この薬剤を使用している女性が妊娠した場合、必ずしもARTを切り替える必要はない。 ^c 妊娠中のレジメンの構成成分として使用してもよい。 妊娠中は、ABC/3TCを他のNRTI 2剤のいずれかの代わりに使用してもよいが、データはより限られている。	

妊娠中のDTG + FTC/TAFまたはFTC/TDF vs EFV/FTC/TDFの安全性と有効性は同等

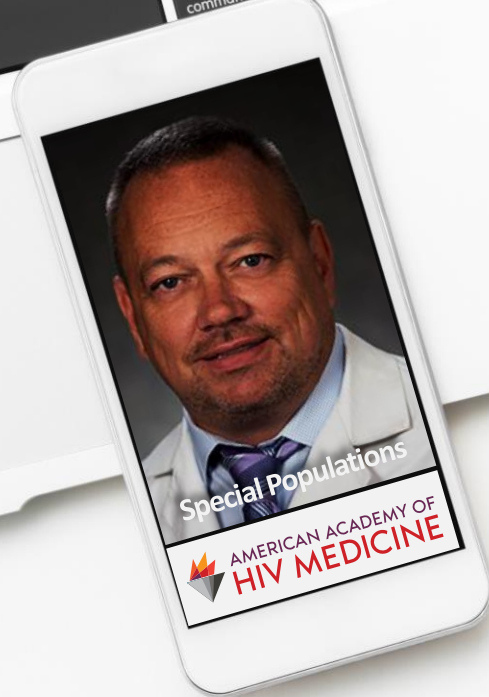


- 分娩時のウイルス学的抑制率は、DTGベースART群の方がEFV/FTC/TDF群よりも有意に高い¹。
- 有害な妊娠アウトカムの発現率は、DTG + FTC/TAF群の方がDTG + FTC/TDF群またはEFV/FTC/TDF群よりも有意に低い¹。
- 母親の週毎の体重増加量は、DTG + FTC/TAF群の方がDTG + FTC/TDF群またはEFV/FTC/TDF群よりも有意に大きい¹。
- 産後50週を通して²
 - 母親のウイルス学的抑制率は高く、いずれの群においても同程度
 - 母親および乳児のGrade3以上の有害事象発現率は、いずれの群においても同程度
 - 体重減少量は、EFV/FTC/TDF群の方がDTGベースのレジメンの投与を受けた患者群よりも有意に大きい。

Antiretroviral Pregnancyレジストリは 抗HIV薬による奇形の発生率の低さを示す

第1三半期における曝露による先天異常発生率（2021年1月31日までのデータ）

	薬剤	先天異常児/生児出生	発生率、%（95%CI）
クラス	すべての抗HIV薬曝露	310/10950	2.8 (2.5-3.2)
NRTI	アバカビル	43/1368	3.1 (2.2-4.2)
	エムトリシタビン	104/3952	2.6 (2.2-3.2)
	ラミブジン	169/5433	3.1 (2.7-3.6)
	テノホビルアラフェナミドフマル酸塩	22/526	4.2 (2.6-6.3)
	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	108/4483	2.4 (2.0-2.9)
	ジドブジン	136/4225	3.2 (2.7-3.8)
NNRTI	エファビレンツ	28/1166	2.4 (1.6-3.5)
	ネビラピン	35/1171	3.0 (2.1-4.1)
	リルピビルン	8/557	1.4 (0.6-2.8)
PI	アタザナビル	33/1447	2.3 (1.6-3.2)
	ダルナビル	22/643	3.7 (2.4-5.5)
	Indinavir	7/289	2.4 (1.0-4.9)
	ロピナビル	30/1439	2.1 (1.4-3.0)
INSTI	ラルテグラビル	15/486	3.1 (1.7-5.0)
	ドルテグラビル	19/576	3.3 (2.0-5.1)
	エルビテグラビル	11/371	3.0 (1.5-5.2)



HIV感染乳児および 小児の管理

母親がHIV治療を受けていない場合、 子供のHIV感染率は高い

- 現在、世界中の小児HIV-1感染症例のほぼすべての感染経路が、HIV-1の周産期の母子感染である。
- 妊娠中、分娩時、または授乳を介して感染する可能性がある。
- HIVの周産期の母子感染は、母親がARTを受けていない場合、15～45%の症例に発生する¹。
- 妊娠中のARTにより、周産期の母子感染率を1%未満に減少させることができる²。

リスクのある乳児ではHIV-1感染の早期診断がきわめて重要

- HIVに曝露された乳児は、生後約15～18カ月まで母親のHIV-1抗体を保有している。
- したがって、小児の診断は、HIV-1 DNAまたはHIV-1 RNA定量（PCR法）を用いたウイルスの同定に頼っている。
- 感染を可能な限り早期に特定するためには、出生後最初の6カ月および授乳期を通してPCR検査を繰り返し行うことが重要である¹⁻⁴。
- HIV感染のタイミングが臨床経過を予測する⁵。
 - 子宮内で感染した乳児は、AIDSの早期発症に至ることが多い。

小児へのARTの実施は困難な場合がある

- ARTの有効性は、小児に関するデータが不足しているため、成人を対象とした臨床試験で得られたデータから推定することが多い。
- 小児と成人には、年齢による大きな相違が存在する。
 - 身体組成、腎排泄、肝代謝、消化管機能
- 乳児および小児の治療用量は入手できない場合がある。
- ほとんどの抗HIV薬に関して、小児用の液体製剤や口当たりの良い製剤がない。

すべてのガイドラインが 小児に対する迅速な治療開始を推奨¹⁻³

- DHHSおよびPENTA（Pediatric European Network for Treatment of AIDS）のガイドラインでは、すべてのHIV感染乳児、小児、青少年に対してARTを推奨している^{1,2}。
 - ARTの迅速な開始（診断直後または診断後数日以内のARTの開始と定義）を目標とする。
 - アドヒアランスの重要性／サポートについての話し合いを同時に行わなければならない。
- WHOのガイドラインは、WHOの分類による臨床病期またはCD4+細胞数にかかわらず、すべてのHIV感染小児にARTを推奨している³。
 - ARTの実施では、2歳以下の小児、またはWHOの分類による臨床病期がステージ3または4でCD4+細胞数 ≤ 750 細胞/mm³またはCD4+細胞数が25%未満の5歳未満の小児、およびWHOの分類による臨床病期がステージ3または4またはCD4+細胞数 ≤ 350 細胞/mm³の5歳以上の小児を優先しなければならない。

米国：小児に対する一次治療として推奨されるARTは年齢で層別化

年齢	体重制限	レジメン	利用可能な多剤混合薬
出生から生後14日未満の新生児 ^{a,b}	なし	NRTI 2剤 + NVP	なし
	≥2 kg	NRTI 2剤 + RAL ^c	なし
生後14日以上から4週未満の新生児	なし	NRTI 2剤 + LPV/r ^b	なし
	≥2 kg	NRTI 2剤 + RAL ^c	なし
生後4週以上から6歳未満の乳児および小児	≥3 kg	NRTI 2剤 + DTG ^d	なし
6歳以上の小児	≥25 kg	NRTI 2剤 + BIC ^e	あり
		NRTI 2剤 + DTG ^d	あり

- 有効で忍容性の高いARTレジメンの投与を受けている小児は、その併用レジメンがもはや推奨されるレジメンではない年齢になったとしても、そのレジメンを継続することができる。

For complete text of footnotes a-e, please see: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/PedARV_GL.pdf.

欧州：すべてのHIV感染小児および青少年に対して推奨されるART¹

PENTAが推奨する一次治療としてのART（B型肝炎ウイルスおよび結核に感染していない場合）

		0～4週	4週～3歳	3～6歳	6～12歳	> 12歳
推奨	3剤目	LPV/r ^c	DTG ^e	DTG ^e	DTG ^e	DTG ^e
		NVP ^d	-	-	-	-
		RAL ^g	-	-	-	-
	バックボーン	ZDV + 3TC	ABC ^a / 3TC ^b	ABC ^a / 3TC ^b	ABC ^a / 3TC ^b TAF ^f + XTC	ABC ^a / 3TC ^b TAF ^f + XTC

- a ABCの開始前に、小児および青少年に対してヒト白血球抗原（HLA）のHLA-B*57:01多型についての検査を行う。陽性の場合にはABCを処方しない。
- b HIV RNA量 > 100,000コピー/mLの場合、3剤目としてDTGをABC + 3TCと併用する。
- c LPV/rは、最終月経後年齢42週および生後14日までの新生児には投与しない。ただし、ネビラピン（NVP）の伝播性薬剤耐性の危険性があり、適切な製剤でINSTIが使用できない場合には、LPV/rを考慮してもよい。この場合、新生児のLPV/r関連毒性について注意深くモニターしなければならない。
- d 生後2週未満の乳児がNVPを開始した場合、その後はNVPを継続するか、生後2週を超えたらDTGまたはLPV/rに切り替えることができる。
- e DTGは生後4週以上、および体重3 kg以上の乳児に対する使用が承認されている。
- f HIV治療において、TAFはFTCとの併用でのみ承認されている。12歳以上および35 kg以上の小児ではTAF/FTC、6歳以上および25 kg以上の小児ではTAF/FTC/EVG/c
- g 新生児期にDTG以外の3剤目を開始する場合、この選択肢を継続できる。ただし、生後4週超および3kg超の場合は、適切な製剤が入手可能であればDTGへの切り替えが推奨される。



高齢HIV感染者の管理

50歳超のHIV感染者数の増加に伴い、 管理もより複雑になる¹

- 新たにHIV感染と診断された50歳超の患者数は増加しており、HIV感染者に占めるその割合は増加している。
 - 50歳以上のHIV感染者の割合は、2010年の28%から2030年までに73%に増加すると推定されている²。
 - 2018年に米国で新たにHIV感染と診断された37,968例の患者のうち、17%が50歳以上であった³。
 - 2016年には、世界の50歳以上のHIV感染者は570万例（470～660万例）と推定された⁴。
- この集団の治療は課題があり、他の併存疾患を考慮しなければならないことが多い¹。

ARTを受けている高齢HIV感染者では 薬物・薬物相互作用のモニタリングが重要

- 抗HIV薬とHIV感染者が服用している他の薬剤との相互作用について、定期的にモニタリングしなければならない。
 - Swiss HIV Cohort Studyより、高齢HIV感染者の44%が複数の薬剤投与を受けており、31%に薬物相互作用のリスクがあることが明らかとなった。
- 薬剤リストは来院の度に確認し、更新すること。他の医療提供者から薬剤の処方を受けているか、市販の医薬品を使用しているかを確認する。
- 薬物・薬物相互作用モニタリングの際に、利用可能なオンラインのリソース (<http://www.hiv-druginteractions.org>)

高齢HIV感染者におけるARTの有効性、 忍容性を調べた臨床試験

- **ECHO試験、THRIVE試験**：（RPV vs EFV）¹
- RPV投与を受けた高齢（50歳以上）および若年のHIV感染者のウイルス学的著効率は類似しており、EFV投与を受けた高齢者の方が若年者よりも数値的に高かった。
- **GEPPPO試験**²：65歳超のHIV感染者において、INSTIを服用している患者の割合は2015～2017年の間に21%から48%に増加した。
- **ATLAS試験およびFLARE試験**：（長時間作用型 [LA] CAB+RPV）³
- 50歳以上および50歳未満の患者における有効性、安全性および忍容性は同等であった。LA CAB+RPV群の治療満足度はベースラインよりも改善し、年齢別でも同程度であった。
- **COHERE試験**⁴：50～54歳、55～59歳、60歳以上の患者ではウイルス学的反応がみられる確率はより高かったが、60歳以上の患者では免疫反応がみられる確率はより低かった。
- **Kaiser Permanente** 社の医療プランの会員を対象とした研究⁵：50歳超のHIV感染者は、若年者と比較してウイルス量が検出限界値未満に達する確率がより高かった。若年者は、CD4+細胞数がより大幅に増加する確率が高かった。

代謝に影響を及ぼし得る抗HIV薬は、高齢者には慎重に使用

影響	慎重投与	コメント
CVD	リトナビルでブーストしたPI ¹ ABC ²	糖尿病、または高インスリン血症を有する患者には避けるべきである ¹ 。 いくつかのコホートにおいて、心筋梗塞リスクの増加と関連づけられている ² 。
腎臓*	TDF	NRTIのTAFは、TDFよりも腎臓への有害作用を示す可能性が低い ³ 。
肝臓	PI NVP ⁴	使用開始の数ヵ月後に、肝毒性が発現する可能性がある。
骨	TDF ⁴ EFV、ZDV	TAFは、TDFよりも骨への有害作用を示す可能性が低い ⁵ 。 ビタミンD濃度に影響を及ぼす可能性がある。
中枢神経系	EFV	浮動性めまい、不眠症、集中力障害 ⁵
体重増加	INSTI TAF	INSTI> 抗HIV薬の他のクラス ⁶ TAF> TDF ⁷

*有効なARTはHIVANの進行を止めることができるため、避けるべきではない。

1. Abrass CK, et al. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:974-979. 2. US DHHS Adult and Adolescent Guidelines, 2022. 3. Sax PE, et al. *Lancet.* 2015;385:2606-2615. 4. CDC. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;49:1153-6. 5. McComsey G, et al. *J Infect Dis.* 2011;203:1791-1801. 6. Sustiva package insert. 2017. 7. Lake JE, et al. *Curr Opin HIV AIDS.* 2021;16(3):148-151.

HIV感染期間＞20年は多疾患および多剤併用の主な要因

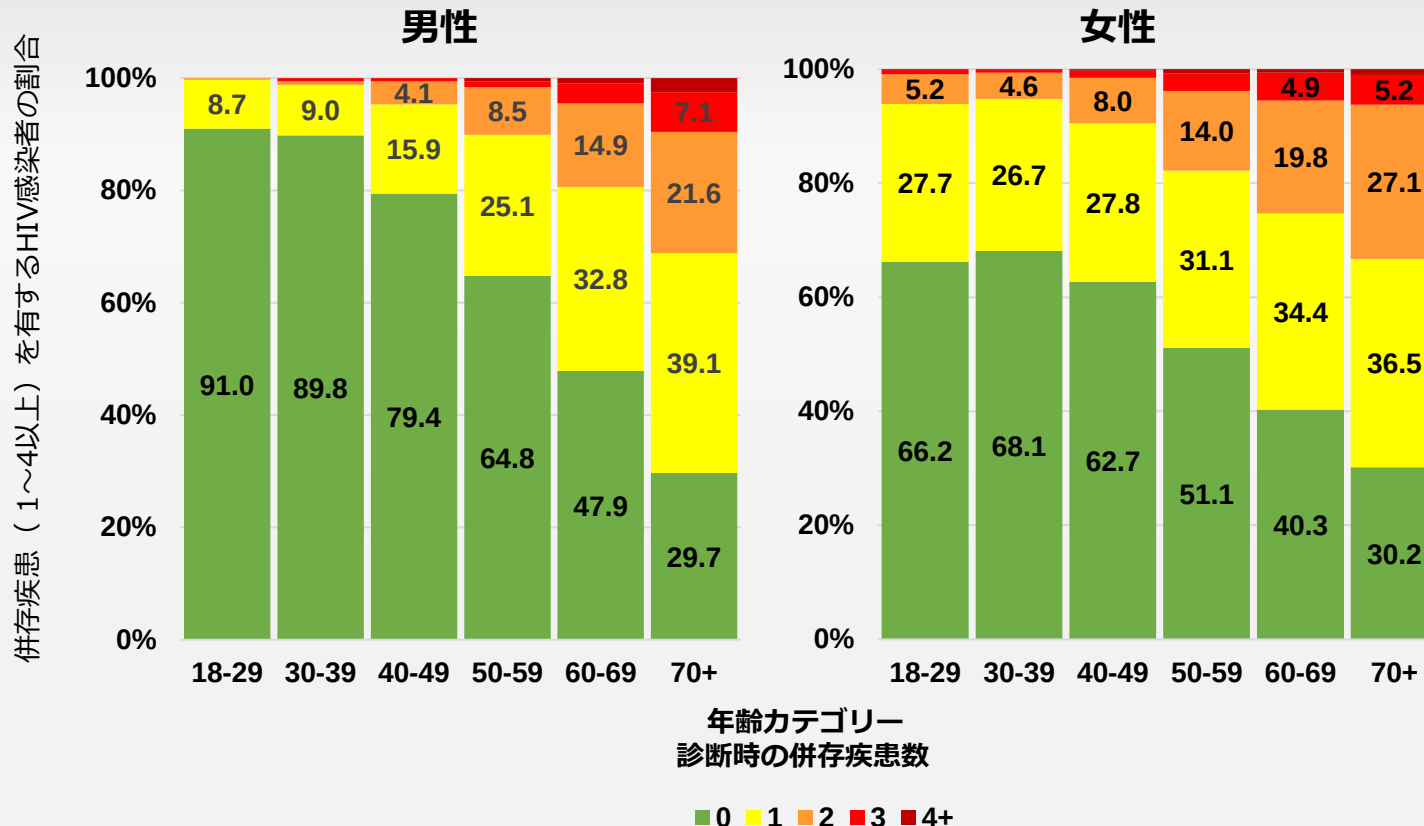
アウトカムの有意な予測因子*	OR (95%CI)	P 値
多疾患罹患：		
- 男性 vs 女性 - HIV感染＞20年	2.06 (1.12-3.793) 2.31 (1.05-5.435)	0.02 0.044
多剤併用：		
- HIV感染期間＜10年 - HIV感染期間＞20年	1.99 (0.989-4.011) 2.36 (1.224-4.612)	0.05 0.01
2剤／単剤ARTレジメン：		
多剤併用	3.09 (1.328-7.502)	0.01

- 35.3%のHIV感染者が少ない剤数のARTレジメンを使用
 - 2剤併用療法：28.7%
 - 単剤療法：6.6%
- 56.4%のHIV感染者がNRTI-sparing レジメンを使用、59.3%がブースターを用いないレジメンを使用
- スタチンの処方率はHIV感染者の方がHIV非感染者よりも多い（47.6% vs 22.3%）、ベンゾジアゼピン系薬剤の処方率は少ない（3.5% vs 18.4%）

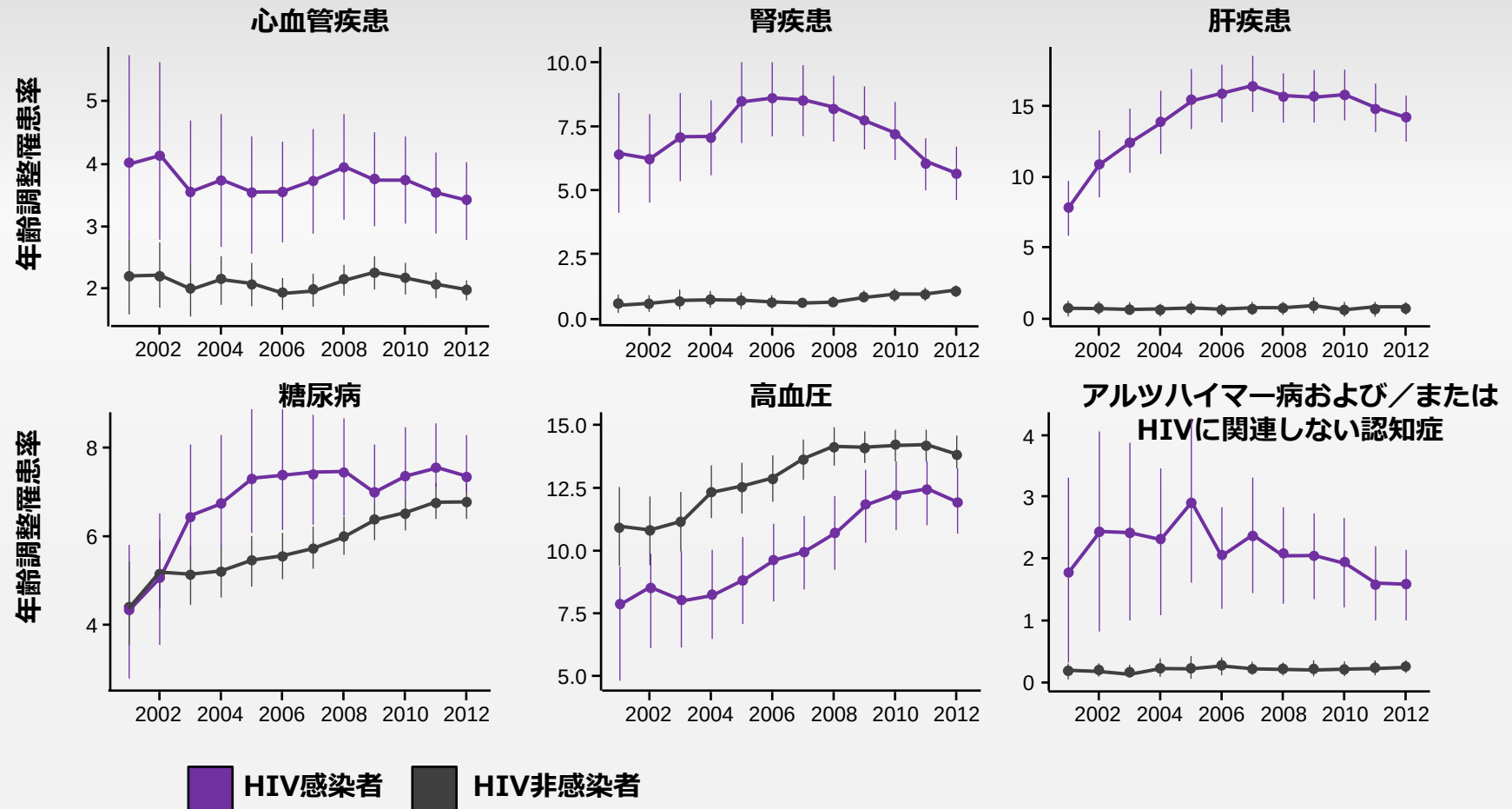
*多変量ロジスティック回帰

多疾患罹患率および死亡リスクは性別によって異なる

性別および年齢別の多疾患罹患率



HIV感染者は最大で21年早く慢性疾患と診断された



高齢HIV感染者集団におけるフレイルは、 2030年までに倍増する予測

- 2009～2015年に収集されたイタリアのModena HIV Metabolic Clinicコホートの3,086例のデータに基づく「高齢者HIV」の個体ベースモデル
 - Frailty Index : 37項目のうち、加齢に伴い累積する異常所見を認める項目の割合
 - (FI < 0.3 : フレイルではない、FI = 0.3～0.4 : フレイル、FI > 0.4 : フレイルの程度が高い)
 - 転倒 : 過去12カ月以内に1回以上立位、歩行、屈曲位から地面に転倒したと自己報告した回数
 - 障害 : 日常生活動作における1つ以上の障害
- モデルから予測される2015年～2030年の変化は以下の通り :
 - ARTを受けているHIV感染者の年齢の中央値は49歳から59歳に増加し、50歳以上の割合は経時的に増加し続ける。
 - フレイルの程度が最も高いHIV感染者の割合は、24%から48%に増加する。
 - 29.9%が老年症候群を有し、34.0%が障害を有する。

併存疾患はHIV感染者の平均余命および健康度調整平均寿命（HALE）を短縮

- HALE：全体の平均余命から健康でない年数を引いた生存年数
- カナダのBritish Columbia州で実施された、併存疾患による平均余命とHALEの違いの実証を試みた研究
- この研究のサンプルは、HIV感染者9,310例およびHIV非感染者510,313例からなる。
- 20歳の時点で、HALEはHIV感染男性では約31年（標準偏差 [SD] : 0.16）、HIV感染女性では27年（SD : 0.16）であった。
- HIV非感染集団のHALEは、男性では約58年（SD : 0.02）女性では63年（SD : 0.02）
- これらの結果は調整の順番とは独立していると思われる。しかし、HIV感染者、特に女性では一般集団のHIV非感染者（対照）と比較して平均余命がはるかに短く（29.1年 [SD : 0.1] vs 65.4年 [SD : 0.1] ）、健康状態が良好である期間が短い。

フランスの高齢HIV感染者コホートでは 併存疾患の増加がみられた

併存疾患を有する患者の割合と、若年者、2000年以降（Recent）および2000年以前（Experienced）にHIV感染と診断された高齢患者間の比較

併存疾患（%）	合計	≤50歳	Aging Recent (2000年以降に HIV感染と診断)	Aging Experienced (ART投与歴が長い)	P値
糖尿病	5.5	2.6	9.1	9.4	<0.0001
高血圧	12.6	6.3	22.6	19.4	<0.0001
腎不全	5.7	2.6	9.8	9.4	<0.0001
脂質異常症	17.0	10.9	19.8	27.4	<0.0001
心血管疾患	5.7	2.7	7.4	10.5	<0.0001
神経血管疾患	1.5	0.7	3.1	2.3	<0.0001
うつ病	16.1	14.2	13.3	20.9	<0.0001
性機能障害	1.9	1.2	2.3	3.1	<0.0001
がん	10.4	6.7	12.5	16.6	<0.0001
併存疾患数					
0	55.4	67.5	44.1	37.9	<0.0001
1	25.9	22.8	30.8	29.5	
2	11.2	6.9	15.3	17.3	
3	5.1	2.2	6.1	9.8	
4	1.8	0.4	2.7	3.8	
≥5	0.6	0.2	1.0	1.7	



薬物使用者の管理

HIV感染者では一般集団よりも薬物使用者の割合が高い

- 薬物使用とHIV感染、疾患の進行および治療との関係は複雑である。
- 薬物使用と関連している多くの行動がHIVへの曝露リスクを増加させる。
 - 直接的：注射針の共有
 - 間接的：コンドームを用いない性交渉、複数のパートナーとの性交渉、薬物取引のための性交渉、肛門挿入などの「危険な」性交渉につながる判断力の低下¹⁻³、ならびにホームレス、金銭または薬物取引のための性交渉⁴
- 薬物使用は、治療を複雑にする健康上の影響と関連する。
- この集団ではARTへのアドヒアランスが低下する可能性がある

HIV感染／AIDS高齢者における 違法薬物の使用

- 高齢のHIV感染者／AIDS患者における違法薬物の使用50歳以上（平均55.5歳、標準偏差〔SD〕 4.8）の成人のHIV感染者301例からなる米国のコホートでは、25%が過去60日以内に違法薬物を使用していた。
 - コカイン（48%）、週1回のマリファナ（44%）、その他の薬物（44%）。コカインは平均15日、マリファナは平均36日
 - その他として言及された薬物は、オピオイドおよびベンゾジアゼピン系（48%）、ヘロイン、GHB（ガンマヒドロキシ酪酸）、結晶メタンフェタミン、ケタミン、処方薬、アルコールであった。
- 50～59歳の一般集団のうち、9.4%が過去1年以内に違法薬物を使用したと報告した。
- HIV感染者の多くのコホートにおける薬物使用は、HIV陰性の高齢者よりも2倍超高い可能性がある。

HIV感染者に対するオピオイド処方量の増加は、将来のヘロイン使用と関連

- オピオイド使用者598例（HIV感染者182例およびHIV非感染者416例）を対象とした解析では、HIV感染者に対するオピオイド処方量が将来のヘロイン使用との関連が示された。
- HIV非感染者と比較して、HIV感染者は報告されていた疼痛や睡眠障害が少なかったにもかかわらず、オピオイドの処方量が多かった。
- 追跡調査期間中、HIV感染者はHIV非感染者よりもコカインやメタンフェタミンの使用を報告した割合が有意に高かった。
- 研究全体では、オピオイド処方量が増加した患者はその後のヘロイン使用の可能性が高くなった。HIV感染者では、その可能性は3倍以上になった。

いくつかの物質の乱用が HIV感染のリスク行動を増加させる

- **アルコール**：リスク行動の増加
- **オピオイド**：特に精神疾患を併発している患者において、その使用が感染と伝播に関連している。
 - このような薬物を注射する針の使用もリスクを伴う。
- **コカイン／クラック**：精神刺激薬。リスク行動を増加させ、HIV感染症の進行も増加させる¹。
- **メタンフェタミン**：禁欲と判断力を低下させ、性的興奮を高めるきわめて依存性の強い薬物
- **メチレンジオキシメタンフェタミン（エクスタシー、モーリー）**：
 - 非常に深い親近感をもたらし、これがリスクの高い性行動につながる可能性がある。
 - エクスタシー使用者は、非使用者よりもHIVやその他の性感染症に感染する危険性が少ないと感じている可能性がある²。

ケムセックス

- 複数のパートナーと長期間にわたる性交渉中にコカイン、結晶メタンフェタミン、合成ドラッグ、GHB/GBL（ガンマブチロラクトン）、ケタミン、スピード、またはエクスタシー（MDMA）を使用することと定義されている¹。
- オランダでの調査の回答者368例において、HIVに感染している男性間性交渉者（MSM）の44%がケムセックスを報告した¹。
- 英国およびウェールズのクリニックを受診したMSMを対象に実施した調査より、HIVに感染している性的に活発なMSMの30%がケムセックスを行っていたことが明らかとなった²。
 - 危険な性行動、性感染症、自己申告によるうつ病と正の関連性が認められた。
- HIV感染と診断されてから4カ月超が経っており、LondonのHIVクリニック7施設を受診している成人570例を対象とした横断調査では、同性愛および両性愛男性の約40%が過去1年間にケムセックスを行っていた³。
 - HIVクリニック受診率と負の関連性が認められた。

1. Evers YJ, et al. *PLoS One*. 2020;15(7):30235467. 2. Pufall EL, et al. *HIV Medicine*. 2018;19(4):261-270.

3. Howarth AR, et al. *HIV Med*. 2021. Online ahead of print.

乱用物質と抗HIV薬の間には 相互作用が認められる

- リトナビルにより、アンフェタミン、MDMA、meperidine およびGHBの毒性は増強される。
- バルビツール酸系薬物は、PI、NNRTI、INSTI、マラビロクおよびTAFの代謝に関与するシトクロム系を誘導し、これらの薬剤の有効性を有意に低下させる。
- 経口ミダゾラムおよびトリアゾラムは、PI、NNRTI、エルビテグラビルおよびエファビレンツとの併用は禁忌である。
- PIおよびエトラビリンにより、ケタミンおよびPCP（フェンシクリジン）の毒性は増強される。

薬物使用障害者にMATとして使用される薬剤には、抗HIV薬との相互作用が認められるものがある

• ブプレノルフィン

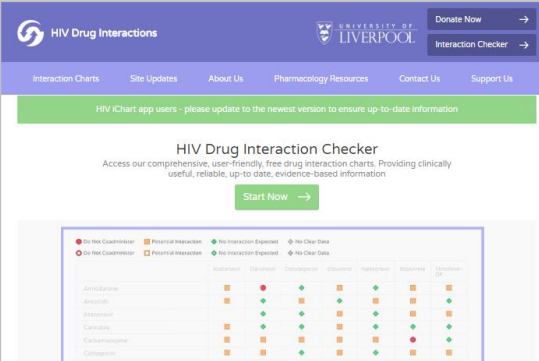
- 投与は外来で行えるが、認定資格が必要である。
- いくつかの抗HIV薬およびフルコナゾールと臨床的に意義のある相互作用が生じる。

• メサドン

- 処方するクリニックは登録が必要である。
- 抗HIV薬およびHIV感染者の集団に対して使用されることが多い他の薬剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、フルコナゾール）との臨床的に意義のある有害な相互作用がいくつか生じる。

• Naltrexone

- オピオイドを投与している患者には使用できない。



University of Liverpoolが提供する「Liverpool HIV Interactions」のウェブサイトから、抗HIV薬と違法薬物との相互作用に関する有用な参照ツールを入手することができる。
WWW.HIV-DRUGINTERACTIONS.ORG

ALIVE研究：注射薬物を使用するHIV感染者の死亡傾向は変化している

	死亡	生存	P値
年齢 (IQR)	37 (32-42)	35 (20-42)	<0.001
男性 (%)	1594 (77.0)	1959 (71.9)	<0.001
黒人 (%)	1828 (88.3)	2194 (80.5)	<0.001
高校卒業 (%)	873 (42.3)	1230 (45.3)	0.04
HCV感染者 (%)	1315 (91.1)	1608 (77.2)	<0.001
HIV感染者 (%)	767 (62.0)	471 (38.1)	<0.001

- 参加者4,794例のうち1,238例がHIV感染者であり、75,427観察人年あたりの死亡は2,070例であった。
- ARTの普及により、注射薬物使用者の全死因死亡率は2001年以降横ばいの状態が続いている。
- 慢性疾患による死亡率の増加は、高齢者集団における併存疾患の管理が重要であることを示している。
 - ALIVE研究における主な慢性疾患関連死：心血管死（241例）、悪性腫瘍（206例）、肝疾患（123例）、脳血管疾患による死亡（51例）
 - 過量投与／薬物中毒／暴力関連死のうち、350例（67%）が過量投与／中毒による死亡であった。

まとめ

- ARTは、CD4+細胞数やHIV-1 RNA量にかかわらず、母親の健康のため、また、母子感染を減らすために、HIVに感染しているすべての妊婦に対して開始すべきである。
- 一般的に、抗HIV薬は完全なウイルス学的抑制を目標とし、3剤併用療法（妊娠していない患者と同様）として投与すべきである。
- 出生前に抗HIV薬に曝露された全例をAntiretroviral Pregnancyレジストリに登録しなければならない（<http://www.apregistry.com/>）。
- 早期診断は、HIVに感染した乳児の管理とHIV関連の合併症および死亡の予防においてきわめて重要である。
- HIVに感染した乳児および小児における疾患の進行は、成人とは異なり早い。
- 米国、欧州およびWHOのガイドラインは、HIVに感染したすべての乳児と小児がARTを受けるべきであることに合意している。

まとめ（続き）

- 50歳以上のHIV感染者数は増加し続けており、世界の症例数は500万人超である。
- 高齢患者に対するHIV治療では、ARTに伴う有害作用（腎臓、肝臓、心血管、代謝、骨の健康関連）とともに、薬物・薬物相互作用の増加の可能性を考慮しなければならない。
- HIV感染者には薬物使用者が多く、薬物使用障害の早期かつ積極的な診断と治療が必要である。
- 適切な治療を行い、薬物使用量を減らせば、受診率の向上とARTへのアドヒアランス改善の両方を期待できる。

Bibliography

- Abrass CK, Appelbaum JS, Boyd CM, et al. Summary report from the Human Immunodeficiency Virus and Aging Consensus Project: Treatment strategies for clinicians managing older individuals with the human immunodeficiency virus. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:974-979.
- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2021. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2020. Available from URL: <http://apregistry.com/forms/exec-summary.pdf>. Accessed July 12, 2021.
- Autenrieth CS, Beck EJ, Stezle D, et al. Global and regional trends of people living with HIV aged 50 and over: Estimates and projections for 2000-2020. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207005.
- Baum MK, Rafie C, Lai S, et al. Crack-cocaine use accelerates HIV disease progression in a cohort of HIV-positive drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:93-99.
- Benn P, Dakhia S, Wu S, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine in older adults: pooled phase 3 week-48 results. CROI 2021. Abstract 402.
- Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, et al. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med.* 1992;327:1246-1247.
- CDC. HIV and Older Americans. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/group/age/olderamericans/index.html>. Accessed July 13, 2021.
- CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures-worldwide, 1997-2000. *Morb Wkly Rep.* 2001;49:1153-56.
- Chinula L, Brummel S, Ziemba L, et al. Safety/efficacy of DTG vs EFV, TDF vs TAF in pregnancy/postpartum: IMPAACT 2010 Trial. CROI 2021. Abstract 177.
- Christensen S, Wolf E, Altevers J, Diaz-Cuervo H. Comorbidities and costs in HIV patients: A retrospective claims database analysis in Germany. *PLoS One.* 2019;14(11):e0224279.

Bibliography (cont.)

- Coffin PO, Rowe C, Oman N, et al. Illicit opioid use following changes in opioids prescribed for chronic non-cancer pain among persons living with and without HIV. *AIDS* 2020: 23rd International AIDS Conference Virtual. July 6-10, 2020. Abstract PEB0347.
- Cofrancesco J Jr, Scherzer R, Tien PC, et al. Illicit drug use and HIV treatment outcomes in a US cohort. *AIDS*. 2008;22:237-245.
- Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group, Sabin CA, Smith CJ, d'Arminio Monforte A, et al. Response to combination antiretroviral therapy: Variation by age. *AIDS*. 2008;22:1463-1473.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994;331:1173-1180.
- Courlet P, Livio F, Guidi M, et al. Polypharmacy, drug-drug interactions, and inappropriate drugs: New challenges in the aging population with HIV. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(12):ofz531.
- Cuzin L, Katlama C, Cotte L, et al. Ageing with HIV: Do comorbidities and polymedication drive treatment optimization? *HIV Med*. 2017;18(6):395-401.
- DeFrancesco D, Wit FW, Bürkle, et al. Do people living with HIV experience greater age advancement than their HIV-negative counterparts? *AIDS*. 2019;33(2):259-268.
- DeLorenze GN, Weisner C, Tsai AL, et al. Excess mortality among HIV-infected patients diagnosed with substance use dependence or abuse receiving care in a fully integrated medical care program. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35:203-210.
- Dickover RE, Dillon M, Gillette SG, et al. Rapid increases in load of human immunodeficiency virus correlate with early disease progression and loss of CD4+ cells in vertically infected infants. *J Infect Dis*. 1994;170:1279-1284.
- Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: A randomized trial. *JAMA*. 2002;288:189-198.

Bibliography (cont.)

- Dunn DT, Newell ML, Ades AE, et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet*. 1992;340:585-588.
- European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines, version 11.0. October 2021. Available at: [final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf \(eacsociety.org\)/](#). Accessed Feb 24, 2022.
- Evers YJ, Garaet JH, Van Liere G, et al. Attitude and beliefs about the social environment associated with chemsex among MSM visiting STI clinics in the Netherlands: An observational study. *PLoS One*. 2020;15(7):30235467.
- Fowler MG, Newell ML. Breastfeeding and HIV-1 transmission in resource-limited settings. *J Acquir Immuno Defic Syndr*. 2002;30:230-9.
- Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis*. 2009;48:1310-1317.
- Guaraldi G, De Francesco D, Malagoli A, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: A "geriatric-HIV" modelling study. Program and abstracts of the 18th International Workshop on Co-morbidities and Adverse Drug Reactions in HIV; September 12-13, 2016; New York, New York. Abstract P06.
- Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, et al. The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross sectional study of people aged 65-74 years and more than 75 years. *BMC Geriatrics*. 2018;18:99
- Guaraldi G, Zona S, Silva AR, Menozzi M, Dolci G, Milic J, et al. (2019) The dynamic association between Frailty, CD4 and CD4/CD8 ratio in people aging with HIV. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212283.
- Hillfors DD, Iritani BJ, Miller WC, Bauer DJ. Sexual and drug behavior patterns and HIV and STD racial disparities: The need for new directions. *Am J Pub Health*. 2007;97:125-132.
- Hogg RS, Eyawo O, Collins AB, et al. Health-adjusted life expectancy in HIV-positive and HIV-negative men and women in British Columbia: A population-based observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017;4(6):e270-e276.
- Howarth AR, Apea V, Michie S, et al. The association between use of chemsex drugs and HIV clinic attendance among gay and bisexual men living with HIV in London. *HIV Med*. 2021. Online ahead of print.

Bibliography (cont.)

- João E, Morrison RL Shapiro DE, et al. Raltegravir versus efavirenz in antiretroviral-naïve pregnant women living with HIV (NICHHD P1081): an open-label, randomized, controlled, phase 4 trial. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e322-e331.
- Kintu K, Malaba T, Nakibuka J, et al. RCT of Dolutegravir vs Efavirenz-based Therapy Initiated in Late Pregnancy: DoLPHIN-2. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e332-e339.
- Kong AM, Pozen A, Anastos K, et al. Non-HIV comorbid conditions and polypharmacy in people living with HIV age 65 or older compared with HIV-negative individuals age 65 or older in the United States: A retrospective claims-based analysis. *AIDS Patient Care and STDs*. 2019;33(3):93-103.
- Lake JE, Trevillyan J. Impact of Integrase inhibitors and tenofovir alafenamide on weight gain in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2021;16(3):148-151.
- Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10281):1276-1292.
- Mackesy-Amiti ME, Fendrich M, Johnson TP. Symptoms of substance dependence and risky sexual behavior in a probability sample of HIV negative men who have sex with men in Chicago. *Drug Alcohol Depend*. 2010;110:38-43.
- Malaba TR, Nakatudde I, Kintu K, et al. DoLPHIN2 final results dolutegravir vs efavirenz in later pregnancy to 72w postpartum. CROI 2021. Abstract 175.
- McComsey G, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis*. 2011;203:1791-1801.
- Millett GA, Flores SA, Bakeman R. Explaining disparities in HIV infection among Black and White men who have sex with men: A meta-analysis of HIV risk behaviors. *AIDS*. 2007;21:2083-2091.
- Nance RM, Perez Trejo ME, Whitney BM, et al. Impact of abstinence and of reducing illicit drug use without abstinence on HIV viral load. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):867-874.

Bibliography (cont.)

- Nanditha NG, Paiero A, Tafessu H, et al. Excess burden of age-associated comorbidities among people living with HIV in British Columbia, Canada: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(1):e041734.
- Nasi M, Pinti M, De Biasi S, et al. Aging with HIV infection: A journey to the center of inflammAIDS, immunosenescence and neuroHIV. *Immunol Lett*. 2014;162(1 Pt B):329-333.
- Nielsen K, Bryson YJ. Diagnosis of HIV infection in children. *Pediatr Clin N Amer*. 2000;47:39-63.
- Nozza S, Calza S, Guaraldi G, et al. Use of integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) in a cohort of HIV-infected geriatric patients (GEPPPO cohort). *HIV Drug Therapy*, Glasgow 2018. October 28-31, 2018. Abstract P155.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. Jan 20, 2022. Accessed Feb 24, 2022.
- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/PedARV_GL.pdf. April 7, 2021. Accessed July 12, 2021.
- Panel on treatment of HIV-infected pregnant women and prevention of perinatal transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Perinatal_GL.pdf. December 30, 2021. Accessed February 24, 2022.
- PENTA Writing Group. PENTA HIV First and Second Antiretroviral Treatment Guidelines 2019. Available at: <https://penta-id.org/news/guidelines/penta-hiv-1st-and-2nd-line-antiretroviral-treatment-guidelines-2019/>. Accessed July 12, 2021.
- Piggot DA, Abimereki D, Muzaale RV, et al. Frailty and cause-specific hospitalization among persons aging with HIV infection and injection drug use. *The Journals of Gerontology: Series A*, Volume 72, Issue 3, 1 March 2017, Pages 389–394.
- Pufall EL, Kall M, Shahmanesh M, et al. Sexualized drug use ('chemsex') and high-risk sexual behaviors in HIV-positive men who have sex with men. *HIV Medicine*. 2018;19(4):261-270.

Bibliography (cont.)

- Ryan R, Dayaram YK, Schaible D, et al. Outcomes in older versus younger patients over 96 weeks in HIV-1-infected patients treated with rilpivirine or efavirenz in ECHO and THRIVE. *Curr HIV Res*. 2013;11:570-575.
- Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults. 2020 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2020;324(16):1651-1669.
- Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: Two randomised, double-blind, phase III, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385:2606-2615.
- Semples SJ, Strathdee SA, Zians J, et al. Sexual risk behavior associated with co-administration of methamphetamine and other drugs in a sample of HIV-positive men who have sex with men. *Am J Addict*. 2009;18:65-72.
- Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, et al. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2007;167:684-691.
- Skalski LM, Sikkema KJ, Heckman TG, et al. Coping styles and illicit drug use in older adults with HIV. *Psych of Addict Behav*. 2013;27(4):1050-1058.
- Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:810-818.
- Strain J, Smith RS, Cooley S, et al. Neuroimaging correlates of frailty, cognition, and HIV. CROI 2018. March 4-7, 2018. Boston, MA. Abstract 429.
- Sun J, Muzaale AD, Astemborski J, et al. Trends among persons with HIV and Injection Drug Use over 30 Years. CROI 2018. March 4-7, 2018. Boston, MA. Abstract 891.
- Sustiva Package Insert. Bristol-Myers Squibb Company. 2017. Available at: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_sustiva.pdf. Accessed July 12, 2021.
- Tassiopoulos K, Abdo M, Koletar S, et al. Frailty status and risk of falls in HIV-infected older adults in the ACTG A5322 study. 9th International HIV and Aging Workshop. New York City. September 13-12, 2018.
- Theall KP, Elifson KW, Sterk CE. Sex, touch, and HIV risk among ecstasy users. *AIDS Behav*. 2006;10:169-178.

Bibliography (cont.)

- Wit F, van der Valk M, Gisolf J, et al. Multimorbidity and risk of death differs by gender in people living with HIV in the Netherlands – the ATHENA cohort study. Abstract O115.
- World Health Organization. Mother-to-child transmission of HIV. Available at: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/prevention/mother-to-child-transmission-of-hiv>. Accessed July 12, 2021.
- World Health Organization. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15). Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>. Accessed July 12, 2021.
- Zash R, Makhema J, Shapiro R. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med*. 2018;379(10):979-981.
- Zash R, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo Study, Botswana. AIDS 2020: 23rd International AIDS Conference Virtual. July 6-10, 2020. Abstract OAXLB0102.