

2) NRTI sparing について

¹ 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

○西島 健¹

現在の HIV 感染症の標準治療は、プロテアーゼ阻害薬(PI)、非核酸系逆転写酵素阻害薬(Non-NRTI)、インテグラーゼ阻害薬(INSTI)のいずれかと、核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)2 剤との併用療法である。この組み合わせは、効果的な機序の組み合わせを考慮したというよりは、開発の順序と臨床試験による実証という歴史を経て定まってきた。NRTI は HIV の逆転写酵素を阻害するが、同時にヒトのミトコンドリア DNA のポリメラーゼ γ も阻害するため、ミトコンドリア毒性を来す。NRTI のうちこれらを高率に引き起こす d-drug と呼ばれる薬剤は現在本邦ではほとんど使われていない。しかしながら現在使われている NRTI もミトコンドリア毒性と無縁ではない。第一選択の NRTI、tenofovir の有害事象として尿細管障害が知られているが、その有害事象も尿細管細胞のミトコンドリア毒性が原因と考えられている。

よって、NRTI の長期毒性を避ける抗 HIV 薬の組み合わせ(NRTI sparing)も模索されてきた。古くは Non-NRTI の efavirenz と PI の lopinavir/r(LPV/r)の組み合わせが試され、近年では INSTI の raltegravir(RAL)と PI の darunavir/r(DRV/r)による治療が脚光を浴びている。初回治療患者に対する RAL+DRV/r の効果・安全性を検討した pilot 試験である ACTG5262 は、残念ながら治療前の血中ウイルス量が 10 万コピー以上の症例でウイルス学的失敗と RAL の耐性誘導が多いという結果に終わった。本邦でもウイルスが抑制された LPV/r+tenofovir/emtricitabine(TVD)内服症例を RAL+DRV/r に変更すると 1. 腎機能が回復するか、2. ウイルス学的効果が維持されるかを検討する無作為化試験(SPARE 試験)が進行中である。欧州では初回治療 800 例を DRV/r+TVD と DRV/r+RAL に無作為割付する NEAT 試験が進行中であり、この結果が初回治療における RAL+DRV/r の評価を決定すると思われる。当発表ではこれらの臨床試験について概説し、効果的でより安全な抗 HIV 療法について考えていきたい。

