

平成10年度

抗HIV治療ガイドライン

(1999年3月)



厚生省科学研究費補助金研究課題

「我が国におけるHIV診療ガイドラインの開発に関する研究」班

班長 岩本愛吉 (東京大学)

班員 味澤 篤 (都立駒込病院)

岡 慎一 (国立国際医療センター)

白阪琢磨 (国立大阪病院)

満屋裕明 (熊本大学)

もくじ

A. まえがき	4
B. HIV感染症の病態と抗HIV療法の考え方	5
1. HIV感染症の病態	
2. 抗HIV療法の目的	
C. 抗HIV薬とその作用機序	6
1. はじめに	
2. 抗HIV薬開発のアプローチ	
3. 抗ウイルス薬開発の原則	
4. ヌクレオシド系逆転写阻害薬：AZT、ddC、ddI、d4T、3TC	
5. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬：NVP	
6. HIVプロテアーゼ阻害薬：SQV、RTV、IDV、NFV	
D. 抗HIV薬の併用療法（成人）	9
1. 治療の原則	
2. 治療ガイドライン	
1) いつ治療を開始するか	
2) どの組み合わせで開始するか	
3) 投与量・投与方法について	
4) どのように経過観察するか	
5) 服用方法改善の試み	
E. 治療効果の喪失と薬剤の変更	15
1. はじめに	
2. 変更について検討する時に考慮すべき点	
1) 変更を検討するためのチェック事項	
2) 薬剤を変更する理由を明らかにする	
3) 薬剤耐性についての考え方	
4) 薬剤変更を考える際に想定すべき3つの場合	
3. 投薬の変更の基準	
1) 考え方	
2) 薬剤を変更すべき時期の目安	
3) 注意事項	
4. 薬剤変更時の選択肢	
F. 抗HIV薬の副作用とその対策	18
1. はじめに	
2. ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の副作用とその対策	
1) AZT 2) d4T 3) ddI 4) ddC 5) 3TC	
3. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の副作用とその対策	
1) NVP	

4. HIVプロテアーゼ阻害薬の副作用とその対策	
1) IDV 2) RTV 3) SQV 4) NFV	
5. 副作用が発現した時どのように抗HIV薬を中止するか	
G. 急性HIV感染症とその治療	25
1. 潜伏期	
2. 臨床症状および検査所見	
3. 診断	
4. 臨床経過	
5. 治療	
6. 治療薬の選択	
7. 治療期間	
H. 妊婦における抗HIV治療	27
1. AZTによる母児感染予防	
2. ケースに応じた妊婦の治療と母児感染予防	
I. 小児、少年期における抗HIV療法	29
1. 小児における抗HIV療法	
1) 小児におけるHIV感染の診断と経過のモニター	
2) 抗HIV療法の開始時期	
3) 初期治療の内容	
4) 抗レトロウイルス療法の変更	
2. 少年期における抗HIV療法	
J. HIVの針刺し事故後の予防投与	33
1. はじめに	
2. 針刺し事故による医療従事者のHIV感染の危険性	
3. CDC勧告1996年度版	
4. CDC勧告を受けてのスターターキット	
5. CDC勧告1998年度改訂版	
6. 今後の対応	
K. 文献	36
L. クイックリファレンス	39
1. 薬剤一覧表（逆転写酵素阻害剤）	
2. 薬剤一覧表（プロテアーゼ阻害剤）	
3. 抗HIV療法開始の基準	
4. 抗HIV薬の選択（初回治療）	
5. 抗HIV薬の変更方法	
M. あとがき	42

A. まえがき

我が国では、HIV感染症の治療に関する情報のほとんどを欧米に依存しているのが現状である。サンフランシスコやニューヨークには日本全体の数倍に当たるHIV感染者がいることを考えると、これも当然の結果といえる。本ガイドラインも米国のDepartment of Health & Human Servicesが発行するガイドラインに大きく準拠している。しかしながら、薬剤の服用量・吸収・代謝・排泄の人種差や流行しているHIVのサブタイプの差など、我が国には我が国独自の問題点があり、できる限りそのような情報も加えたつもりである。本ガイドラインが我が国でHIV診療に携わる医療従事者の方の一助となれば幸いである。今後も新しい抗HIV薬が次々と出てくる。HIV診療に関わる方々は常に新しい情報に注意されたい。

本ガイドラインは、我が国のHIV診療の専門家により作成された。班員以外でご意見を頂いた方にもこの場をかりて厚く御礼申し上げます。このガイドラインは、以下の点に留意して活用していただきたい。

1. 巻末にクイックリファレンスを用意し、抗HIV療法を行う際のエッセンスを掲載した。
2. 薬剤名は、できる限り商品名と一般名、略称を併記するようにしたが、文中には略称だけで記載されている箇所もある。不明の場合は、クイックリファレンスの表を参照されたい。

B. HIV感染症の病態と抗HIV療法の考え方

本ガイドラインの主たる目的である「極めて強力な抗レトロウイルス治療 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy: HAART)」が登場して以来、HIV感染症の診療は大きく変化した。しかし、治療を受けないHIV感染症のいわば自然史がどのようなものであるか、理解しておく必要がある。

1. HIV感染症の病態

HIVは主としてCD4陽性Tリンパ球とマクロファージ系統の細胞に感染するレトロウイルスである。初感染したHIVは主としてリンパ節内で急速に増殖し、感染後1～2週の間¹⁾に 1×10^6 /mlを越えるウイルス血症を呈する。HIVに対して特異的な免疫応答が立ち上がってくると、ウイルスは急速に血中から排除されるが、完全排除には至らない。やがて活発に増殖するウイルスとそれを抑え込もうとする免疫系が拮抗し、慢性感染状態となる。慢性感染状態における血漿中のウイルス量は、個体差が大きいものの、個人個人では比較的安定した値に保たれる。この値をウイルス学的「セットポイント」と呼び、通常血漿中のHIVのRNAコピー数で表す¹⁾。血漿中のHIV RNA量と感染者の予後との間に強い逆相関があり、セットポイントは臨床的に極めて重要な数値となった²⁾。

感染者の免疫機構とHIVが拮抗した状態は、平均10年くらい持続する。この間、感染者は無症候期として経過する。しかし、無症候期の間にも次第にウイルス優位の状態となり、HIVの主要な標的細胞であるCD4陽性Tリンパ球は、ゆっくりと減少し

ていく。一方、血漿中のウイルス量は増加する。免疫機構において中枢的な役割を果たすCD4陽性Tリンパ球数が $200/\mu\text{l}$ を下回るようになると、細胞性免疫不全の状態が顕著となり、種々の日和見疾患を併発しやすくなる。この状態が後天性免疫不全症候群 (Acquired Immunodeficiency Syndrome: AIDS) である。どのような日和見疾患に罹患するかによって異なるが、無治療の場合、AIDS発症後死亡に至るまでの期間はおよそ2年程度であるとされている。

以上のように、HIV感染症は大きく3つの病期 (急性感染期・無症候期・AIDS期)に分けることができる。急性感染期とAIDS期の長さには比較的個体差が少なく、無症候期の長さに大きな個体差がある。急性感染期に発見される患者が少ないことを考えると、無症候期を如何にコントロールするかということが予後と密接に関係する。

2. 抗HIV療法の目的

急性感染期やAIDS期と比較すると、無症候期には血漿中のウイルス量が低い。このことから、AIDS発症以前の無症候期をいわば潜伏期のように捉え、無症候期にはウイルスの増殖も少ない、との考えが長年支配的であった。しかし、無症候期であってもHIVは活発に増殖しCD4陽性Tリンパ球をはじめとする免疫系を破壊し続けている³⁻⁴⁾、血漿中のHIV RNA量と感染者の予後との間には強い逆相関があり血漿中HIV RNA量が少ない患者ほど予後がよい²⁾、というような一連の研究成果を通じ

て、早い時期から強くHIVの増殖を抑制することが免疫系の荒廃を防ぐ手段であると考えられるようになった。CD4陽性Tリンパ球を積極的に増加させ、免疫能を回復させる手段は極めて限られているが、HIVの増殖を強く抑制できれば免疫能はかなりの程度まで自力で回復し、日和見感染症の減少、AIDSによる死亡者数の減少につながる事が明らかとなった⁵⁾。現在用いられている逆転写酵素阻害薬やHIVプロテアーゼ阻害薬は、HIVの増殖サイクルを阻害する薬剤であり、その効果の判定は血漿中HIV RNA量の測定によって行われる。一方、HIVの増殖阻害に基づく免疫能の回復にはCD4陽性Tリンパ球数を参考にする。HIVの増殖を強力に抑制すること (検出感度以下を目指す: 現在400コピー/ml) は、免疫系の破壊阻止と回復に有効であるばかりでなく、薬剤耐性ウイルスを生み出さないためにも極めて重要なことである。

C. 抗HIV薬とその作用機序

1. はじめに

ウイルスはヒトの主要な寄生体のうちで最も高度に進化したものといってよい。ウイルスは細胞に侵入すると、細胞膜に守られつつ、細胞由来、ウイルス由来の酵素と細胞の蛋白合成機構を使って自らの蛋白を生成し、ウイルス遺伝子を複製して、それらを細胞内で組み立て、新たな感染性ウイルス粒子を産生する。AIDSの病原体であるHIVも例外ではない。HIVはその遺伝情報をRNA分子の2量体として有するレトロウイルスで、以下に述べるように、標的細胞に侵入した後、その遺伝情報をRNA型からDNA型へと逆転写した後、宿主細胞のDNAに入り込み、やがて新しい成熟ウイルスを産生する。HIVの増殖サイクルのうちヒト細胞の増殖サイクルと異なる機構、代謝を有するステップは全て、ウイルスの増殖を特異的に阻害するための標的となりうる。

2. 抗HIV薬開発のアプローチ

HIVの細胞感染初期に関与する主な分子は、標的細胞表面のCD4分子及びケモカインレセプターと、HIVのenv遺伝子産物のgp120である。HIVが細胞質内に侵入すると、ウイルスRNAを細胞質内に放出する(脱殻)。次いでHIVは、自らが持ち込んだ逆転写酵素を使って、ウイルスRNAを鋳型として(-)鎖のウイルスDNAを作り、続いてこの(-)鎖DNAを鋳型として、(+)鎖DNAコピーを生成、2重鎖のウイルスDNAを完成する。逆転写酵素はRNase (ribonuclease) H活性

を有しており、(-)鎖のウイルスDNAをコピーした後に、ウイルスRNAは破壊、除去されて、逆転写酵素による(+)鎖のDNA形成が引き続き可能となる。従って、このウイルス固有の逆転写酵素を特異的に阻害する薬剤があれば逆転写をブロックすることで感染の成立を阻止して、結果的にウイルスの増殖をブロック出来るはずである。その好例がAZTや3TCなどの逆転写酵素阻害薬である。逆転写酵素阻害薬には、以下に述べるようにヌクレオシド系と非ヌクレオシド系のものがある。

2重鎖のプロウイルスDNAは、核内に入ると、ウイルス由来のインテグラーゼを使って細胞の染色体DNAに組み込まれる。次いでプロウイルスDNAは、細胞が免疫刺激などで活性化されると、細胞由来のRNAポリメラーゼによって盛んにmRNAへと転写され、さらにウイルス蛋白へと翻訳される。HIVのtat、rev、nefといった調節性遺伝子はこの段階でウイルス増殖を制御していると考えられている。Tatやrev遺伝子はHIVの増殖に不可欠で、プロウイルスDNAのmRNAへの転写の過程、あるいは、mRNAの輸送過程を制御して、ウイルス産生を著しく亢進する。産生されたばかりのウイルス蛋白は大きないわば未熟な蛋白であるが、pol遺伝子産物の1つであるプロテアーゼによって切断され、適正な大きさの成熟蛋白となり、複雑なウイルスを構成するようになる。この成熟過程はウイルスが細胞から遊出したあとも続く。このいわばハサミにあたる役目を果たすプロテアーゼの働きを阻止すると、ウイルスの成熟が阻害

されて、感染性を獲得できず、結果的にウイルスの増殖が抑制されることになる。これがプロテアーゼ阻害薬である。ウイルス由来の一部の蛋白は、細胞由来の酵素によってグリコシレーション(糖の付加)などの修飾を受け、別に形成された新たなウイルスRNAゲノムとともにアセンブリー、パッケージングの過程を経て細胞膜から出芽という形で、宿主細胞を破壊しつつ(リンパ球が宿主の際著明)遊出し、やがて成熟ウイルスとなる。

3. 抗ウイルス薬開発の原則

抗ウイルス薬開発の一般原則について考えてみる。効果的な抗ウイルス薬は幾つかの特性を備えていなければならない。先ず(i)抗ウイルス薬の活性は広いスペクトラム(有効病原体の範囲)を有していなければならない。ウイルスに変異株はつきものである。一つの株だけにしか活性のない薬剤では臨床効果は望めない。ことにHIVはquasi-species(それぞれが互いに類似株の集合)と呼ばれ、同一感染個体から分離されたHIV株でも他のウイルス感染症ではみられないような、大きな塩基配列上の違いがみられる。また、同じ個体から分離されたHIVにもリンパ球指向性の高い株、単球やマクロファージ指向性の高い株が存在し、また、機序は明らかではないが、増殖の早い株、遅い株、或いは細胞融合惹起能(合胞体形成能)の高い株、低い株も報告されているから、抗HIV薬には広いスペクトラムが必須である。また、抗ウイルス薬は(ii)強力な抗ウイルス

活性と(Ⅲ)低い細胞毒性を有するものでなければならない。ことにHIV感染症患者は既に何らかの免疫不全状態にあるので、免疫応答能をさらに損なうものであってはならない。もし、HIVの増殖を十分に阻止し、個体の免疫応答能が回復すれば、残存する少量のHIVは免疫応答能のみで抑止し得て症状の発現や進行を阻止できる可能性も考えられるので尚更である。さらに(Ⅳ)抗ウイルス薬はウイルスに薬剤耐性を誘導するものであってはならない。

細菌に対する抗生物質には上記の条件を備えているものが多い(それでも薬剤耐性誘導は問題になっているが)。実際、新規抗生物質開発のスクリーニングではかなりの成功例を挙げることができる。しかし、抗ウイルス剤については新規の物質が偶発的に「発見」される可能性は小さい。ウイルスでは標的とできる酵素の数が、細菌でのそれと比べると桁違いに少ないからである。細菌、例えば大腸菌は1,500個の異なる蛋白を持っているが、ウイルスは平均15個のウイルス蛋白しか有していない。しかもウイルスの代謝自体が、細胞構築及び細胞由来の酵素と密接に関連しているので、細胞に過度の毒性をもたらさずに高い抗ウイルス活性を発揮できる薬剤の「発見」は極めて難しいということになる。かくして、抗ウイルス薬の開発は、ウイルス由来の特定の酵素を標的とした薬剤をデザインして、上述の条件に適合した薬剤を選択し得る検定方法の確立が必須となる。

4. ヌクレオシド系逆転写阻害薬：AZT、ddC、ddI、d4T、3TC

逆転写酵素阻害薬の一つ、レトロビル(一般名はzidovudine、欧米ではZDVと略されることが多い。我が国では構造を表すazidothymidineを省略したAZTがよく用いられてきたため、本ガイドラインはAZTを採用した)が最初の抗HIV薬として登場したのは1987年のことである。以来、ヴァイデックス(一般名didanosine：略称ddI)、ハイビッド(zalcitabine：ddC)、ゼリット(stavudine：d4T)、エピビル(lamivudine：3TC)の4剤が追加され、我が国においても既に臨床で用いられている。AZTは、1960年代に合成されたヌクレオシド誘導体で、1985年になって初めてHIVに対する増殖抑制効果が試験管内で確認されている。AZTはその他のヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(核酸系逆転写酵素阻害薬と呼ばれることもある)と同様、五炭糖の3'部分の水酸基を欠いた修飾ヌクレオシドで、正常のヌクレオシドを活性化する一連のリン酸化酵素に媒介されて活性型である3リン酸型(AZT-3リン酸)となり、やがてHIVの逆転写酵素に媒介されて伸長しつつあるウイルスのDNA(プロウイルスDNA)鎖内に正常のヌクレオシドの3リン酸化されたもの(リン酸化されるとヌクレオチドと呼ばれる)の代わりに組み込まれる。AZTがウイルスのDNA鎖内に入ると、AZTは正常のヌクレオシドと異なり、五炭糖の3'部分に水酸基を欠いているため、次に結合するはずのヌクレオシド3リン酸と結

合(リン酸ジエステル結合)できなくなりウイルスDNAの複製はそこで終結する。DNA鎖遮断(DNA chain termination)という現象である。興味深いことに、AZTは活性化された末梢血単核球で効率良くリン酸化され、高い抗ウイルス活性を示すが、3TCやddIは反対に活性化されていない(静止している)末梢血単核球で効率よくリン酸化され、高い抗ウイルス効果を発揮する。この結果は、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬をAZTと3TC、AZTとddIといった組み合わせで用いる根拠ともなっている。

他方、細胞のDNAの複製は細胞の有するDNA合成酵素によって行われる。しかし、例えば主要な細胞のDNA合成酵素であるポリメラーゼ α は、AZTなどのヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬を「偽の」ヌクレオシドであることを見破って、これらを細胞のDNA合成の際に組み込まないので、細胞側のDNA鎖遮断はあまり起こらない。この違いによって、ヌクレオシド系の逆転写酵素阻害薬は細胞に過度の障害をもたらさず、ウイルスのDNA鎖遮断だけを起こして逆転写を途中で阻止する。しかし、正常のヌクレオシド代謝や細胞側のDNA代謝系にも異常を引き起こすことがあり、臨床的に副作用となって現われる。例えば、AZT投与下で見られる貧血や白血球減少、悪心、頭痛、倦怠感、昏迷や筋炎、ddI投与の際に見られる急性膵炎、末梢神経障害などである。

5. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬：NVP

上述したヌクレオシドの基本骨格を持たない化合物や自然界の産物で逆転写酵素阻害活性を持つものがあり、一括して非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（非核酸系逆転写酵素阻害薬と呼ばれることもある）と呼ばれている。米国では3剤が臨床で使用されているが、我が国で認可されているのはピラミューン（nevirapine：NVP）一剤のみである（1999年3月現在）。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬が逆転写酵素の基質となって逆転写のステップを阻害するのと異なり、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬はいずれも、逆転写酵素の活性中心近傍（しかしヌクレオシド結合部位とは異なった部位）に結合、酵素の立体構造の変化をきたすか、逆転写酵素が酵素活性を発揮するのに必要な運動性を抑制して酵素活性を阻害すると考えられている。非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の化学構造は阻害薬ごとにより異なるが、逆転写酵素に結合する部位はほぼ同じである。そのため、一種類の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対して耐性を獲得したHIVは、他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対しても耐性を示すことが多い。この現象は交叉耐性と呼ばれる。非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の使用に際しては、耐性の発現に対する十分な注意が必要で、使用前に専門医と相談することが望ましい。

6. HIVプロテアーゼ阻害薬：SQV、RTV、IDV、NFV

HIVはGag蛋白や逆転写酵素などを複合蛋白（ポリプロテイン）として産生する。このいわば未熟な複合蛋白はHIVがコードしているプロテアーゼ（蛋白分解酵素の一つ）によって特定のサイズに切断され（加水分解）、成熟蛋白となって初めてそれぞれの機能を発揮するようになる。HIVのプロテアーゼがハサミやノコギリの役割を果たして、成熟した機能のあるウイルス蛋白を作り出すのである。プロテアーゼ阻害薬は、プロテアーゼによって切断を受ける未熟蛋白の一部（ペプチドと呼ばれる）に立体構造が似ているが、切断が起こらないように修飾されているため阻害薬と結合したままとなる。プロテアーゼは「切断酵素」としての活性を失い、ウイルス蛋白は未熟なままとなる。このようなウイルス粒子は感染性がなく、新たな感染サイクルを開始できない。我が国では現在クリキシパン（indinavir：IDV）、インビラーゼ（saquinavir：SQV、hard gel capsuleに入っているためSQV-HGCともいう。米国ではsaquinavirをsoft gel capsuleに入れSQV-SGCと略される商品名Fortovaseという製品もある）、ノービア（ritonavir：RTV、カプセル入りとりキッドあり）、ピラセプト（nelfinavir：NFV）と、計4種類のプロテアーゼ阻害薬が臨床で用いられている。経口投与されたプロテアーゼ阻害薬は一般に吸収が悪く、血中濃度が上がりにくい。また、種々の薬物の代謝に際して重要な働きをする肝臓の解毒代謝酵素

（P450-3A4など）といろいろな相互作用を起こす。プロテアーゼの種類によってP450-3A4などの機能を高めたり、阻害したりするため、他の目的で患者に投与されている薬剤とも重大な相互作用を起こすことがある。プロテアーゼ阻害薬の使用に当たっては薬剤相互作用に厳重な注意を払う必要がある（クイックリファレンスの表参照）。

逆転写阻害薬の場合と同様、プロテアーゼをコードしている遺伝子部分に変異を起こして、HIVは耐性を獲得する。プロテアーゼ阻害薬も単剤投与は禁忌で逆転写酵素阻害薬と併用する。

D. 抗HIV薬の併用療法（成人）

1. 治療の原則

米国NIHは、専門家委員会の意見の集約として現時点におけるHIV感染治療の原則を表D-1のように集約している⁶⁾。HIVの増殖は生体にとって有害でありHIVの増殖を強力に抑えることが望ましい。しかし、現在使用可能な抗HIV薬には様々な限界がある。これらのことをふまえた上で、治療ガイドラインが策定されているわけである。

2. 治療ガイドライン

以下に成人HIV感染者の治療ガイドラインを述べるが、急性感染期の治療については別扱いとし、ここでは慢性感染の状態に入った患者の初回治療について述べる。HIV感染症の治療は、服薬によって成り立つ。従って、治療開始に先だって次の2点について十分に把握しておく必要がある。

① 患者が抗HIV治療を了解し、服薬を開始・遵守できること

② 問診、理学的所見、検査所見（尿検査、血算、生化学、血清検査）などにより、患者の一般状態をよく把握すること。非定型抗酸菌症や結核、サイトメガロウイルス網膜炎などは時に抗HIV治療の開始によって増悪する。患者の状態を把握し、日和見感染症などの治療を優先するなど、抗HIV治療は患者個人個人に合わせて行うべきである。

表D-1. HIV感染症治療の原則

- 1 HIVが増殖し続けることにより免疫系が破壊され、その結果AIDSへと進展する。HIVが増殖することは感染個体にとって有害であり、無治療のまま臨床的に問題となるような免疫不全症をおこさず長期生存することはまれである。
- 2 血漿中HIV RNA量は、HIVの増殖の程度とそれによっておこるCD4陽性Tリンパ球の破壊速度の指標となる。一方、CD4陽性Tリンパ球数は、その時点までにHIVによって引き起こされた免疫破壊の程度を示す。HIV感染者の病気の進行を予測し、抗HIV治療を開始する時期や治療薬を変更するタイミングを決定するためには、定期的な血漿中HIV RNA量とCD4陽性Tリンパ球数の測定が不可欠である。
- 3 病気の進行速度は患者によって異なる。治療に関する意志決定に際しては、血漿中HIV RNA量及びCD4陽性Tリンパ球数から推測される病気進行のリスクの程度により、患者一人一人に対して個別に行うべきである。
- 4 HIVの増殖抑制と病気の進行遅延という抗HIV薬の効果は、薬剤耐性ウイルスの出現により減弱する。強力な抗HIV薬を併用して、感度の良い血漿中HIV RNA測定法をもってしても測れないレベルまでHIVの増殖を抑制することにより、耐性ウイルスが選択的に増殖する可能性を少なくすることができる。従って、HIV感染症の治療の目標はHIVの増殖を可能な限り強く抑制することである。
- 5 HIVの増殖を持続的に抑制するために最も効果的な方法は、過去に投与されることがない抗HIV薬か、過去に投与されたものとは交叉耐性のない抗HIV薬の組み合わせを同時に開始することである。
- 6 併用療法に用いる抗HIV薬はそれぞれ、適切な時間と量を守って服薬されるべきである。
- 7 現在使用可能な抗HIV薬は、数の上でも作用機序の面でも限られており、薬同士によっては交叉耐性も証明されている。従って、抗HIV薬を切り替える際には常に将来の治療上の選択肢が制限されることになる。
- 8 妊娠の有無に関わらず、女性は適切な抗HIV治療を受けるべきである。
- 9 HIVに感染した小児の治療に関しては、薬理学、ウイルス学、免疫学などの面から小児特有の考慮が必要であるが、抗HIV治療の原則は小児、成人に共通である。
- 10 急性の初感染中に発見されたHIV感染者は、感度の良い血漿中HIV RNA検査法の検出限界以下となるまでウイルスの増殖を抑えるべく、抗HIV薬の併用療法で治療されるべきである。
- 11 血漿中のHIV RNA量が検出限界以下となっても、HIV感染者の体液には感染性があるとみなすべきである。従って、HIVやその他の病原体を感染させたり、感染したりしうる性行為や薬物使用行為を避けるようカウンセリングを受ける必要がある。

1) いつ治療を開始するか

宿主に感染したHIVは活発に増殖を続け、免疫機構を破壊していく。HIV感染症は「早期から、強く」治療すること（Hit early, hit hard）が理論的な原則であり、基本的には治療を希望するHIV感染者の全てが治療適応である。しかし、現在の抗HIV薬は、少量で十分な力価を持つものが少なく、多数のカプセルや錠剤を決まった時間に、しかも永続的に服用しなければならない。現状では、

服薬は生活の上で大きな制約である。あまり早くから治療を開始することに対する批判も出ている⁷⁾。

HIV感染症は免疫系が破壊されるウイルス疾患である。患者の免疫状態の指標としてCD4陽性Tリンパ球数、ウイルス増殖の指標として血漿中のHIV RNA量、この2つを用いて治療の方針が立てられる。血漿中HIV RNA量を測定する方法として、我が国では現在日本ロシュ社のアンプリコア法（ver 1.0）のみが承認され

ている。この方法はもともと欧米で流行しているBサブタイプのHIVを対象としたものであり、我が国で増加しつつあるEサブタイプなど、Bサブタイプ以外のHIVでは実際の値よりかなり低く測定される場合があるので、注意が必要である。CD4陽性Tリンパ球数と血漿中HIV RNA量を見比べながら意志決定することになる。

抗HIV治療開始の基準を表D-2に示す。HIV感染に伴う症状のある患者は治療の適応となる。症状とは、AIDS指標疾患(表D-3)、驚口瘡、原因不明の発熱などである。非定型抗酸菌症、結核、サイトメガロウイルス網膜炎などを併発した患者では、抗HIV治療開始後それらの症状が悪化することがある。CD4陽性Tリンパ球数が少ない患者で日和見感染症を併発している場合、その治療を優先するなど、患者に応じた対処が必要である。

CD4陽性Tリンパ球数に関わらず、血漿中HIV RNA量が多いほど予後が悪い⁹⁾。従って、無症候期の患者に対する治療開始基準を、血漿中HIV RNA量に応じて決めることは理にかなっている。しかし、「どこに開始点を定めるか」については、米国の専門家達の意見も揺れ動いてきた。1996年には、30,000~50,000コピー/ml以上が治療開始の適応とされたが⁹⁾、1997年¹⁰⁾、1998年中期¹¹⁾は5,000~10,000コピー/mlとされた。1998年12月1日付けで出された米国のガイドラインでは、20,000コピー/ml以上(RT-PCR法:アンプリコア法と同じ)が治療開始の目安とされている¹²⁾。早すぎる治療開始に対して批判的なJ. Levyは、少なくとも2回30,000コ

ピー/ml以上となったら治療開始、という場合を想定して議論している⁷⁾。血漿中のHIV RNA量を測定する方法にはまだまだ精度上の問題があることを考慮し、本ガイドラインでは20,000~30,000コピー/mlという幅を持った値を採用した(図D-1)。少なくとも2回測定し、20,000~30,000コピー/ml以上のHIV RNA量を示す患者には治療を強く勧める。多くの専門家は、20,000~30,000/mlという

表D-2. 抗HIV治療開始の基準

<p>1 症状のある場合 [AIDS指標疾患または驚口瘡、不明熱など]*</p> <p>2 無症候: CD4陽性Tリンパ球<350/μl または血漿中HIV RNA>30,000/mlでは強く治療を勧める(図D-1参照)</p>

*非定型抗酸菌症、結核、サイトメガロウイルス網膜炎などがあると、抗HIV治療開始後それらの症状が増悪することがあるので要注意。

表D-3. AIDS 指標疾患

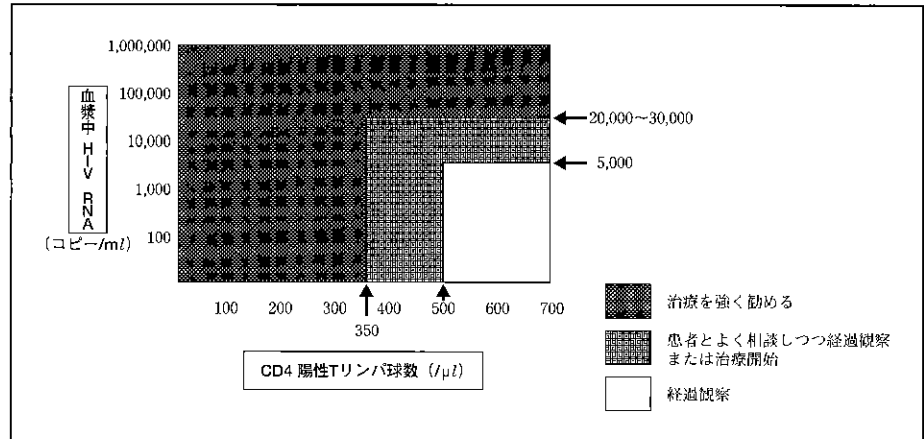
<p>A 真菌感染症</p> <p>1. カンジダ症(食道、気管、気管支または肺)</p> <p>2. クリプトコッカス症(肺以外)</p> <p>3. コクシディオイデス症</p> <p>①全身に播種したもの</p> <p>②肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの</p> <p>4. ヒストプラズマ症</p> <p>①全身に播種したもの</p> <p>②肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの</p> <p>5. カリニ肺炎(注) 原虫という説もある</p> <p>B 原虫感染症</p> <p>6. トキソプラズマ脳症(生後1ヶ月以後)</p> <p>7. クリプトスポリジウム症(1ヶ月以上続く下痢を伴ったもの)</p> <p>8. イソスポラ症(1カ月以上続く下痢を伴ったもの)</p> <p>C 細菌感染症</p> <p>9. 化膿性細菌感染症(13歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌等の化膿性細菌により以下のいずれかが2年以内に、二つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの)</p> <p>①敗血症 ②肺炎 ③髄膜炎 ④骨関節炎</p> <p>⑤中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍</p> <p>10. サルモネラ菌血症(再発を繰り返すもので、チフス菌によるものを除く)</p> <p>11. 活動性結核(肺結核または肺外結核)*</p> <p>12. 非定型抗酸菌症</p> <p>①全身に播種したもの</p> <p>②肺、皮膚、頸部、肺門リンパ節以外の部位におこったもの</p> <p>D ウイルス感染症</p> <p>13. サイトメガロウイルス感染症(生後1か月以後で、肝、脾、リンパ節以外)</p> <p>14. 単純ヘルペスウイルス感染症</p> <p>①1か月以上継続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの</p> <p>②生後1か月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの</p> <p>15. 進行性多巣性白質脳症</p> <p>E 腫瘍</p> <p>16. カボジ肉腫</p> <p>17. 原発性脳リンパ腫</p> <p>18. 非ホジキンリンパ腫</p> <p>LSG分類により大細胞型、免疫芽球型、Burkitt型</p> <p>19. 浸潤性子宮頸癌*</p> <p>F その他</p> <p>20. 反復性肺炎</p> <p>21. リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成: LIP/PLHcomplex(13歳未満)</p> <p>22. HIV脳症(痴呆または亜急性脳炎)</p> <p>23. HIV消耗性症候群(全身衰弱またはスリム病)</p> <p>* C11. 活動性結核のうち肺結核及びE19. 浸潤性子宮頸癌については、HIVによる免疫不全を示唆する症状または所見がみられる場合に限る。</p>
--

ウイルス量であれば、直ちに治療すべきであると考えている。

CD4陽性Tリンパ球数については、AZTの臨床試験で500/ μ l以下の症例に効果が見られ¹³⁾、それ後の多くの臨床試験で500/ μ l未満の患者が対象とされたこともあり、米国では500/ μ l未満が治療開始の目安とされている¹²⁾。一方、英国では、300/ μ l未満を治療開始の目安としている¹⁴⁾。上記のJ. Levyは、2回以上400/ μ l未満となったら治療開始、という場合を想定して議論している¹⁾。このよう

に治療開始の目安とすべきCD4陽性Tリンパ球数には、現状では専門家の間でもばらつきがある。AIDS患者で頻度の高いカリニ肺炎に対する予防的措置の開始基準は、CD4陽性Tリンパ球数200/ μ l未満である¹⁵⁾。この予防基準を250/ μ l以下に上方修正すべきだという論文もある¹⁶⁾。従って、250/ μ l未満というのはかなり免疫不全が進んだ状態であり、CD4陽性Tリンパ球数が高くて高い時期にHIV感染が発覚した無症候者について、治療開始をこのレベルまで遅らせることは危険である。500/ μ l未満で治療開始を勧める米国の専門家達の意見を集約した1996年の論文には、CD4陽性Tリンパ球数が350~500/ μ lでかつHIV RNA量の低い(5,000~10,000コピー/ml)患者では経過観察する専門家もある、と記載されている⁹⁾。同じグループは1997年、1998年の論文でも350/ μ l未満となった治療開始が必要だと強調している^{10,11)}。1998年12月1日付けの米国のガイドラインでは、CD4陽性Tリンパ球数が350~500/ μ lでかつHIV RNA量が20,000コピー/ml (RT-PCR法) 未満の症例

図D-1. 抗HIV療法開始の判断



では経過を観察する専門家もいる、と記載されている。以上のことから、本ガイドラインでは、CD4陽性Tリンパ球数が350/ μ l以下の場合強く治療を勧めることとし、350~500/ μ lで血漿中のHIV RNA量が中等量以下(20,000~30,000/ml未満)の患者では、場合によっては経過観察する事もあるものとした。CD4陽性Tリンパ球数の多い(500/ μ l以上)患者では、血漿中HIV RNA量が低(5,000/ml未満)ければ経過観察、中等量(5,000~30,000/ml)であれば場合によって経過観察とした。

治療開始前のベースラインの値は、CD4陽性Tリンパ球数、血漿中HIV RNA量ともに最低2回は測定して判断すべきである。さらに、治療開始の決定に際しては、服薬を遵守できるかどうかを患者と十分に話し合うことを前提とすべきである。

2) どの組み合わせで開始するか

抗HIV治療の目標は、HIVの増殖をできる限り強く抑えることである。それにより、CD4陽性Tリンパ球の増加に代表される免疫系の機能回復

が期待できるばかりでなく、抗HIV薬に耐性のウイルスの出現も抑えることができる。薬剤耐性は、結核菌などの細菌でも問題となっているが、原因の一つは遺伝子複製の際に起きる突然変異である。HIVが遺伝子の複製に用いる逆転写酵素には間違いを修復する機構が備わっていない。HIVの増殖はきわめて速く、突然変異が起りやすい。それだけ薬剤耐性ウイルスが出現しやすいことである。できるだけ強くHIVの増殖を抑える目的と、薬の種類が増えれば増えるほど起きる諸問題を勘案し、現時点で初回治療に一般的に勧められる治療法は、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤とプロテアーゼ阻害薬1剤を加えた3剤併用療法である。ただし、現時点で承認されているヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬5剤のうちからどの2剤を選んでもよいということではなく、またどのプロテアーゼ阻害薬を選んでもよいということではない。推奨される組合せを表D-4の①に示した。この組合せの中から、薬剤の服用回数、服用時間、1日1.5リットルの余分な

飲水が可能か、副作用は何か、などを考慮し、患者の希望を取り入れながら最終的に決定すべきである。個々の薬剤についての服用量、服用回数、薬物間相互作用、副作用などについてはクイックリファレンスを参照していただきたい。

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬ピラミューン (nevirapine : NVP) とヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 2 剤を組み合わせた治療法 (表D-4の②) は、第1選択としては推奨しにくい。NVPによる薬疹の頻度が高くなり高いこと、強力なHIVの増殖抑制を長期に持続することにやや不安がある、などがその理由である。ただし、この組合せは、プロテアーゼ阻害薬を温存できること、組合せによっては1日2回の服薬で済むことなどが利点としてあげられる。Saquinavir (SQV) は強力な抗HIV作用を有するが、SQVを堅いカプセルに納めたインビラーゼ (saquinavir hard gel capsule : SQV-HGCともいう) は吸収が悪く、有効な血中濃度を達成しにくい。従って、この薬剤をヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 2 剤と併用して初回治療とすることは勧められない (表D-4の③)。インビラーゼはノービア (RTV) との併用で有効な血中濃度を達成することが可能であり、ダブルプロテアーゼ治療と呼ばれているが (通常さらに逆転写酵素阻害薬を加えて使用する)、一般に推奨できる初回治療とはされていない。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 2 剤の併用もHIV抑制力の問題から勧められない (表D-4の④)。また、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 2 剤には併用してはならない組

表D-4. 初回治療における抗HIV薬の組み合わせ

	A欄	B欄
①推奨される組み合わせ A欄の組み合わせ1つにB欄の1剤を加えた3剤。	AZT + ddC AZT + ddI AZT + 3TC d4T + ddI d4T + 3TC	IDV NFV RTV
②やや効果が弱いと考えられる組み合わせ A欄の組み合わせ1つにNVPを加えた3剤。	同上	NVP
③一般的には勧められない組み合わせ (1)A欄の組み合わせ1つにインビラーゼ (SQV-HGC) を加えた3剤。 (2)A欄だけの2剤投与。	同上	SQV-HGC
④ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 1 剤とプロテアーゼ阻害薬 1 剤にNVPを加えた3剤投与は、データ不足、それぞれのクラスの薬に耐性を作る可能性があり、現時点では勧められない。		
⑤行ってはならない治療 (1)右の2剤の組み合わせ (2)単剤投与	d4T + AZT d4T + ddC ddC + ddI ddC + 3TC	

*薬剤の掲載順は、優先順ではない。服薬の複雑さや副作用を考慮して組み合わせを決めるべきである。

合せがあることを銘記すべきである (表D-3の⑤)。d4TとAZTは、薬効を獲得するために必要な細胞内のリン酸化反応で競合し、d4Tの効果が期待できなくなる。従って、この両者を併用すべきでない。d4T + ddC、ddC + ddIの組合せは、末梢神経障害、肺炎などの副作用が重複し、増強される可能性があるため使用すべきではない。ddC + 3TCの組合せは、作用点が共通でウイルス学的に併用効果が疑わしく使用すべきでない。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 1 剤と非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 1 剤とプロテアーゼ阻害薬 1 剤を加えた3剤併用は、強力な抗HIV作用を示す可能性がある。しかし、この組合せは、欧米を含め現在手に入る全て (3つ) のクラスの薬剤を併用するところに大きな問題がある。服薬遵守ができない、薬剤の吸収に問題がある、HIVの増殖が激しいなどの理由により、HIVの増殖抑制が十分に達成できない場合、3つのクラスの薬剤に対して耐性を持つHIVが選択的に増殖する可能性がある。

一つの薬剤に耐性を獲得すると同じクラスの薬剤にも耐性を示すHIVが多く (交叉耐性と呼ぶ)、その場合薬剤変更の可能性を一挙に狭める。この3者による初回治療は、現時点では推奨できない。

3) 投与量・投与方法について

欧米では、かつてレトロビル (AZT) を1日1,500mgも投与していた時代がある¹³⁾。消化器や血液学的な副作用が強く、現在では1日600mgを分3で服用するか、コンビビル (1錠中にAZT 300mgと3TC 150mgを含む合剤) で1日量600mgを服用するのが一般的である。我が国では1日400mg投与 (4X) が一般的であるが¹⁷⁾、観察期間が短いながらAZT + 3TC + IDVの併用においてAZTの1日量が300mg (3X) でも良好な結果が得られたとの報告がある¹⁸⁾。AZTを1日400mg 2回投与する方法については詳しい報告がなされていない。

ゼリット (d4T) には15mg錠と20mg錠がある。体重60kg以上の患者は20mg錠を1回2錠、12時間毎に

服用する（1日80mg）。体重60kg未満の患者は15mg錠を1回2錠、12時間毎に服用する（1日60mg）。d4Tは、AZTまたはddCと併用しない。

ヴァイデックス（ddI）には錠剤とドライシロップ剤がある。胃酸による効力の低下を防止する目的で、錠剤の場合2錠を組合せて服用する（125mg投与の時、100mgと25mgの錠剤を組み合わせるなど）。成人には1日量250mgを分2で食間に服用する。1日量400mgまで増量できるとされているが、1日量250mgまたは300mgがよく用いられる。ドライシロップは、167mgと250mgの製剤がある。1袋を水に溶かして食間に1日2回服用する。いずれの製剤もクリキシパン（IDV）と併用する時には注意が必要である。ddIもIDVも食間に服用するが、併用に際しては、同時に服用してはならず、これら2剤の服用間隔を2時間おく必要がある。これらの組み合わせにさらに1剤を加えた3剤併用は大変複雑な服薬スケジュールとなるので、服薬が遵守できるかどうかを特によく確認した上で開始すべきである。

ハイビッド（ddC）は、1錠0.375mgを1回2錠ずつ8時間毎に1日3回（1日2.25mg）服用する。ddIやエピビル（3TC）と交叉耐性があるため、初回の併用療法の1部としてddCを採用する専門家もある。

エピビル（3TC）は、現在使用可能な抗HIV薬の中で最も副作用の少ない薬剤といえる。服用数も少なく1回1錠（150mg）を12時間毎に1日2回服用する。B型肝炎ウイルス（HBV）にも効果がある。HBVのキャリアで3TCを急に中止しHBVが急

激に増殖を再開した結果、極めて重篤な肝障害が報告されている。抗HIV薬を中止する際には全てを同時に中止するのが原則であるが、HBVのキャリアでは3TCの中止に際しては、極めて慎重であることが要求される。

クリキシパン（IDV）は、200mg錠を1回4錠8時間毎、空腹時（食事の1時間以上前、食後2時間以降）に服用する（1日12錠＝2,400mg）。尿路結石を予防するため、通常の水以外に1日1.5リットル水を飲む。

ノービア（RTV）はカプセル剤（ノービア・カプセル：1錠100mg）と液状剤（ノービア・リキッド：80mg/ml）がある。1日2回食後に服用するが、段階的に増量していく方が副作用の発現頻度が低いといわれている。初日は1回300mg（1日600mg）、2日目と3日目は1回400mg（1日800mg）、4日目は1回500mg（1日1,000mg）、5日目以降は1回600mg（1日1,200mg）とする。薬物間の相互作用にもよく注意する必要がある。

ビラセプト（NFV）は、1回3錠ずつ（1錠250mg）1日3回食後に服用する（1日2,250mg）。最も頻度の高い副作用は下痢であるが、我が国の臨床試験では発疹の頻度が高かった。発疹は、投与開始後約10日後にみられることが多いが、最初の2週間1回2錠ずつ1日3回投与することにより、発疹の頻度が低くなると示唆されている。

インビラーゼ（SQV-HGC）は、1回3錠ずつ（1錠200mg）1日3回食後に服用する（1日1,800mg）。上記のように、吸収が悪く有効な血中濃度を達成しにくいいため一般的には

推奨できない。RTVとの併用を行う場合は、投与量・投与方法が異なるので注意が必要である。

ビラミューン（NVP）は、最初の14日間1回1錠（200mg）を1日1回服用する。その後、1回1錠を1日2回（1日400mg）服用する。単独で使用してはならず、副作用として発疹に注意する。

投与量や投与方法についてはクイックリファレンスを参照されたい。

4) どのように経過観察するか

抗HIV治療を開始したら、2週目～4週目に血漿中HIV RNA量を測定し、薬の初期効果を判定する。服薬が遵守できている患者では、この時点までにかかなりのHIV RNA量の減少が達成できるはずである（0.5～0.75 log₁₀）。HIV RNA量はさらに減少し、治療開始後3ヶ月目か4ヶ月目までには検出感度以下（現在400コピー/ml）を達成できることが多い。これ以後は、少なくとも2～3ヶ月に一度HIV RNA量とCD4陽性Tリンパ球数をモニターしていく。HIV RNA量の変動した場合には頻回に測定して、注意深く経過を観察する必要がある。

5) 服用方法改善の試み

現在の最もよく使用されるHAARTの組み合わせでは、1日に食前と食後を合わせて5回薬を飲む必要があり、1日の薬剤数も20錠近くになる。風邪で熱があり1週間という期間限定であればこれも我慢できるかもしれないが、HIV感染症の場合には、症状のない人が、少なくとも現状では無期限に服用を続けなければならない。このことが、治療を非常に難しくしている大きな原因でもある。より少なく、より飲みやすい治療法への検討も行われている。具体例を示すと、AZT/3TCが合剤となったコンビビル (combivir) が米国では承認されている。通常1回3錠・1日3回投与するピラセプト (250mg) を1回5錠・1日2回で投与する試みがなされており、本来の投与方法と同様の効果が期待できるといわれている。ただし、この臨床試験は米国で継続中のものであり、現在のところ1年間までの結果しか報告されていない。また、日本人ではピラセプトによる発疹の頻度が高いことにも注意すべきである(表F-11)。インビラーゼ (SQV-HGC) またはクリキシバン (IDV) をノーピア (RTV) と組み合わせて、1日2回投与する試みも行われている。特にIDVは、単独では空腹時に服用する必要があり、かつ腎結石という副作用回避のため1日に水分を1.5リットル以上摂る必要があったが、RTV/IDVでは、1日2回の食後服用で水分負荷の必要もないことから、今後この服用方法は増えてくると考えられる。ヴァイデックス (ddI) を1日1回400mg服用する方法も検討されている。ただし、

これらの投与方法については、十分な注意と経験が必要である。

E. 治療効果の喪失と薬剤の変更

1. はじめに

治療の変更においては、主治医と患者が決定すべき2つの重要な問題がある。まず、現在投与されている抗HIV薬を変更すべきかどうかという点、次に変更する場合どういう薬剤の組み合わせにするかという点である。臨床の現場でこれらの判断を下すことは、必ずしも容易ではない。その理由の一つは、最近の治療の日覚ましい進歩と裏腹に、臨床試験などで確認されるべき情報が十分明らかになっていないためである。治療変更における大枠は以下に述べるが、詳細は判断する医師の経験によらざるを得ない。従って、米国のガイドラインでは要所でHIV感染症に対する診療経験豊富な医師に紹介あるいは意見を求めることを勧めている¹²⁾。

2. 変更について検討する時に考慮すべき点

1) 変更を検討するためのチェック事項

- ① 考慮すべき情報：抗HIV薬の初回投与の時と同様、薬剤を変更すべきかどうかの決定にあたっては、以下の点を注意深く検討する必要がある。
 - ・服薬歴と病状
 - ・血漿中HIV RNA量（少なくとも2回測定）とCD4陽性Tリンパ球数、これらの数値の変動
 - ・薬効、投薬歴から考えられる薬剤耐性パターン
 - ・患者のこれまでの服薬状況の

評価

- ・副作用、薬剤間相互作用、食餌制限、他の投薬内容

② 治療が失敗した原因の検討

- ・1剤またはそれ以上の薬剤に耐性となったのか？
- ・薬剤の吸収、代謝に問題があったのか？
- ・複数の投薬によって薬物動態が変化したためか？
- ・服薬状況が不良であったか、あるいは患者教育が不適切であったために服薬を遵守できなかったのか？薬剤を変更する前に患者のこれまでの服薬状況を十分に把握し直すことが必要である。服薬を遵守できない精神状況があるのかどうかチェックする事も必要であろう。

2) 薬剤を変更する理由を明らかにする

薬剤を変更するにあたって、治療失敗のためか、薬剤による副作用出現のためか、区別して考えることが重要である。

- ① 副作用が出現したために投薬内容を変更する場合、副作用の原因と思われる薬剤と同じクラスの薬剤に変更すれば良い。
- ② 2剤以上が投与されて治療が無効の場合には、これまでの詳細な服薬歴（抗HIV薬及びそれ以外の薬剤を含む）をまず聴取し、可能なら全ての薬剤をこれまで投与されていない薬に変更する。

抗HIV薬が3剤併用されてきた場合は、最低2剤（できれば3剤）をこれまでに投薬されることがなく、しかも交叉耐性のない薬剤に変更する。

3) 薬剤耐性についての考え方

抗HIV治療が期待した効果を発揮しない時、服薬状況、薬物間相互作用等に付き、まず十分な検討が必要である。

HIVが耐性を獲得するのは、複製の段階（主に逆転写の段階）である。従って、薬剤の変更にあたっては、血漿中HIV RNA量を最大限抑え続けることを目安に強力な治療を目指す。耐性の有無を遺伝子レベルで検索することは有用であるが、その解釈には十分な経験を要する。投薬中止あるいは休薬中には耐性株が野生株に置き換わる可能性がある。従って、耐性検査のためのサンプル採取は、薬剤継続中に行うべきである。ウイルスの検査において「耐性あり」との検査結果の方が、「感受性あり」という結果より信憑性がある。すなわち、耐性を示す遺伝子の変化があれば、その薬剤やその薬剤に交叉耐性を示す薬剤の投与は有効ではないだろうと推測される。しかし、耐性を示す遺伝子の変化がなく見かけ上感受性と判定されても、検出できないレベルの耐性ウイルスが存在しているかもしれない。従って、「感受性あり」という耐性検査結果を鵜呑みにしてはいけない。

薬剤を変更するかどうかは通常、血漿中HIV RNA量とCD4陽性Tリンパ球数をもとに決定されるが、どういった薬剤に変更するかについて最も

有益な情報は、詳細な服薬歴である。現時点で最も安全な選択方法は、耐性検査結果によらず、できれば全薬剤を変更することといえよう。

4) 薬剤変更を考える際に想定すべき3つの場合

- ① 不完全な治療（単剤または逆転写酵素阻害薬を2剤）を受けている場合。
- ② 3剤併用療法（プロテアーゼ阻害薬を含む）で一旦検出感度以下まで低下していた血漿中HIV RNA量が再上昇してきた場合。
- ③ 3剤併用療法（プロテアーゼ阻害薬を含む）で血漿中HIV RNA量が低下しない場合。

これらの中で①はまだ治療上の選択肢があるが、②③では治療の変更は容易ではないことが多い。

3. 投薬の変更の基準

1) 考え方

抗HIV治療の目的は、とにかくウイルス量を検出感度以下に抑え込む事である。抑え込めない場合は、可能な限り投与薬剤を変えるべきである。一般的に、血漿中HIV RNA量が最も重要な治療効果の指標である。血漿中HIV RNA量が再上昇すれば、あきらかな原因（ワクチン接種や感染症など）がない限り、例えCD4陽性Tリンパ球数が上昇していても治療の失敗といえる。臨床症状の推移やCD4陽性Tリンパ球数の変化は治

療効果の評価上、血漿中HIV RNA量を補うものに過ぎない。

2) 薬剤を変更すべき時期の目安

投与薬剤の変更を考えなければならない具体的な指針は以下の通りである。

- ① 血漿中HIV RNA量が開始後4週間で開始前の0.5~0.75 log₁₀以下（約1/3~1/6以下）、あるいは8週間でも1 log₁₀以下（1/10以下）までにしか減少しない場合。
- ② 治療開始後4~6ヶ月以内に血漿中のHIV RNA量が検出感度以下まで減少しない場合。その場合、減少率あるいは傾向についても判断材料に加えるべきである。
- ③ 治療で一旦血漿中HIV RNA量が検出限界域以下まで低下した後、再び繰り返し検出されるようになった場合。この場合も血漿中HIV RNA量の増加程度を考慮に入れるべきであろう。例えば、4ヶ月で500~5,000コピー/ml位に検出された場合、頻回に注意深く観察を続けるべきである。しかし、実際にはこういう患者ではウイルス量が引き続き上昇する場合が多い。
- ④ 治療後の最低値と比較して、血漿中HIV RNA量が再現性ある有意な上昇（3倍かそれ以上）を示した場合。
- ⑤ ウイルス量は検出感度以下だが、

逆転写酵素阻害薬を2剤投与している場合。この場合、治療の継続も選択肢の一つであるが、一般的には推奨されている薬剤の組み合わせに変更した方がよい。逆転写酵素阻害薬2剤では、推奨されている併用療法に較べて治療失敗例が多い。

- ⑥ 2回以上の測定でCD4陽性Tリンパ球数が減少し続ける場合。
- ⑦ 臨床症状の悪化。ただし、重度の免疫不全状態の患者では、抗HIV薬の効果が良好であれば、治療中新たに日和見感染症が出現したとしても、治療の失敗とは考えられない。

3) 注意事項

未だに処方可能な薬剤に限度があり、治療薬を変更すると将来の選択肢を減らしてしまうから、変更を躊躇する場合もある。治療薬の変更にあたっては、変更後の薬剤の組み合わせが十分に強力なものであるか、服薬の煩雑さや起こりうる副作用が耐えられる範囲であるか、服薬遵守ができるかどうか、などを考慮すべきである。欧米の臨床試験では、部分的にでも血漿中HIV RNA量を抑えた方が、全く抑えないよりも臨床的に優れていることが示されている。しかし一方で、将来の薬剤の選択肢を確保したり、十分強力な治療ができないことを理由に変更を保留する場合もあり得る。薬剤変更の際には、抗HIV治療の経験豊かな専門家に紹介するか、意見を求めることが望まれる。

4. 薬剤変更時の選択肢

治療変更の際して推奨される薬剤は、治療の変更が必要となった理由による。

1) 抗ウイルス効果は良好だが、副作用や認容性の低下のために変更する場合

→ 問題となる薬剤だけを、同じクラスの中から問題のない薬剤を選んで変更すれば良い。

2) 抗ウイルス効果は良好だが、推奨された組み合わせではない場合

→ 血漿中HIV RNA量を測定しつつ治療を継続するか、薬剤を追加して推奨されている組み合わせにする。経験的に、多くの専門家は後者を勧めている。

3) 推奨されている投薬で失敗した場合

→ プロテアーゼ阻害薬では交叉耐性がよく観察されるので、2つの逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬の併用で失敗した場合、3剤とも変更するだけでなく、プロテアーゼ阻害薬として新たな2剤を選ぶ場合もある（例えば、NFV → RTV + SQV-HGC）

表E-1に、投薬を変更するかどうかを考える上での重要な指針をまとめた。表E-2に、変更を決定した場合にどうやって薬剤を選ぶかを示した。

表E-1. 治療失敗例における薬剤変更の指針

1	変更の基準は、①治療開始直後の血漿中HIV RNA量の減少が不十分な場合、②一日検出限界域以下にまで低下していた血漿中HIV RNA量が再び測定可能レベルまで上昇してきた場合、③最低値から血漿中HIV RNA量が有意に増加して来た場合、④CD4陽性Tリンパ球が低下した場合である。
2	1回だけの血漿中HIV RNA量に基づいて投薬変更を決定するのではなく、血漿中HIV RNA量の動きを2~3回確かめた方がよい。
3	薬剤の認容性の問題なのか、治療効果が不十分なためか。前者であれば、問題の薬剤を変更すれば良い。場合によっては認容性に問題のある薬剤の用量を減じる。
4	原則として、薬剤が無効な場合、単剤を変更したり単剤を追加してはならない。少なくとも2剤を新規の薬剤にする。できれば新規の3剤以上を用いて全く新しい組み合わせとする。
5	多くの場合、有効でしかも新しい薬剤の組み合わせは限られている。そういう時には、部分的に抗ウイルス効果が得られていれば、治療を続行する場合もある。
6	副作用や認容性、服薬遵守などの問題から、抗ウイルス効果が十分ではない初期治療を選ばざるを得ない場合もある。待に、進行した段階の患者でそのようなことがあり得る。抗HIV治療がウイルス学的に失敗し、血漿中HIV RNA量が治療開始前のレベルにまで戻ってしまった上に、治療にも関わらずCD4陽性Tリンパ球数が低下していくような患者で、他に良い治療薬の組み合わせがなければ、抗HIV治療を中止することも選択肢の一つになる。
7	プロテアーゼ阻害薬の2剤を併用(2PI)したり、ピラミューン(nevirapine: NVP)をプロテアーゼ阻害薬と併用する(NVP+PI)方法について、臨床的知見はまだ限られている。薬の認容性に問題があったり、薬剤耐性が疑われる症例において、2PIやNVP+PIを考慮する場合もあり得る。
8	以前使用していた薬剤を再び使用するメリットについても知見は少ない。レトロビル(AZT)の場合、一度耐性になった症例でAZTを中止すると血中のウイルスがしばしば野生株に戻るが、AZTを再投与するとAZT耐性株が直ちに優位になることが知られている。クリキシバン(indinavir: IDV)でも同様のことが起こると示唆されている。他の薬剤については情報がより限られているが、同様なことがおそらく起こるであろう。
9	ノービア(ritonavir: RTV)とクリキシバン(indinavir: IDV)には高い交叉耐性が成立するため、治療失敗に際し、RTVからIDVへの変更、あるいは、その逆も避けるべきである。
10	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)には高い交叉耐性があることが知られている。我が国で承認されているNNRTIは現在ピラミューン(nevirapine: NVP)のみであるが、今後新たなNNRTIが承認された場合、注意が必要である。
11	薬剤を変更すべきかどうか、何に変更すべきかなどの決定には経験が必要である。HIV感染症の治療経験が少ない医師は、HIV感染症の専門医に紹介あるいはコンサルトするなどの援助を得るよう強く勧める。

表E-2. 抗ウイルス療法に失敗した患者に勧められる組み合わせ

これまでの治療	今後の治療 (掲載順は優先順位ではない)
2NRTIと NFV RTV IDV SQV	新たなNRTI 2剤と RTIかIDVかSQV+RTVかNNRTI+RTVかNNRTI+IDV SQV+RTVかNFV+NNRTIかNFV+SQV SQV+RTVかNFV+NNRTIかNFV+SQV RTV+SQVかNNRTI+IDV
2NRTIとNNRTI	新たなNRTI 2剤とPI 1剤
2NRTI	新たなNRTI 2剤とPI 1剤 新たなNRTI 2剤とRTV+SQV 新たなNRTI 1剤とNNRTI 1剤とPI 1剤 PI 2剤とNNRTI 1剤
1NRTI	新たなNRTI 2剤とPI 1剤 新たなNRTI 2剤とNNRTI 1剤 新たなNRTI 1剤とNNRTI 1剤とPI 1剤

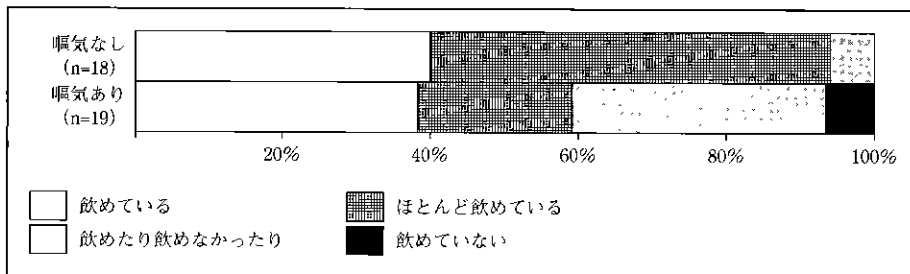
NRTI: ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬
 NNRTI: 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬
 PI: プロテアーゼ阻害薬
 *PI同士の併用、PIとNNRTIの併用については、薬物間相互作用が個々のケースで異なるので、十分な知識と経験、新しい情報が必要である。

F. 抗HIV薬の副作用とその対策

1. はじめに

抗HIV薬にはさまざまな副作用が伴う。これらの副作用を理解し、対処することは、抗HIV療法を成功させるために大変重要である。表F-1は東京都立駒込病院HIV感染者の中で、クリキシパン (indinavir : IDV) を投与した73例につきその後の経過を追ったものである¹⁹⁾。薬剤変更の理由として初期には嘔気、その後は腎結石によるものが多い。つまり副作用が薬剤変更に大きく関わっていることが理解できる。また図F-1はインタビューが可能であった35例の患者における嘔気の有無と服薬アドヒアランスについてみたものである。嘔気がない群の服薬遵守は有意に高く、治療効果も優れていた²⁰⁾。

図F-1. 嘔気とクリキシパン (indinavir : IDV) の服薬状況



表F-1. Indinavir投与73名の内服期間と経過

	0~3ヶ月	3~6ヶ月	6~12ヶ月	12~18ヶ月	18ヶ月~
継続		3	28	7	8
中止	5				
変更	7	6	6	2	1
中止理由	MAC発症2 劇症肝炎1 心理・社会2				
変更理由	嘔気3 心理・社会4	腎結石3 出血1 心理・社会2	心理3 嘔気1 腎結石1 嘔気・腎結石1	耐性2	腎結石1

2. ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の副作用とその対策

1) レトロビル (AZT) (表F-2)

- ① 消化器症状 (嘔気、食欲低下)、味覚異常、不眠、筋肉痛、衰弱感、倦怠感および頭痛。【対策】：これらは投与直後~1ヶ月以内にみられることが多い。1ヶ月過ぎるとかなり改善する傾向がある旨を患者に話し、対症療法を行う。
- ② 骨髄障害、貧血および顆粒球減少；進行したHIV感染者で頻度が高い。【対策】：定期的なヘモグロビン、白血球のチェックが必要である。ヘモグロビンが10g/dl未満になったら要注意で、8g/dl未満になったら中止あるいは薬

剤変更する。AZTによる貧血は急速に進行するため、しばしば輸血が必要になる。

- ③ 筋炎；1年以上のAZT使用で生じる。四肢の筋力低下、筋肉痛、筋萎縮およびLDH、CPK上昇が見られる。AZT中止後、2~4週すると正常にもどる。HIV関連筋炎と鑑別困難な場合もある。【対策】：定期的なCPKのチェックが必要である。
- ④ 肝炎；投与後2~3週して一過性の肝酵素の上昇を認めることがある。【対策】：治療は継続可能である。
- ⑤ 乳酸アシドーシス；まれだが致死的な合併症。乳酸アシドーシスの診断がいたらAZTを中止。

⑥ 爪の変色；2~6週後に気づく。

⑦ 発癌性；動物実験で発癌性が知られている。

2) ゼリット (d4T) (表F-3)

- ① 末梢神経炎；米国では19~24%にみられる。国内での治験成績では十数%にみられる。進行例ではHIVによる末梢神経炎や他の薬剤 (ddI、INHなど) による末梢神経炎との鑑別が困難な場合も多い。【対策】：薬剤の変更。
- ② 頭痛、消化器症状 (下痢、食道潰瘍)；頻度はまれである。
- ③ 一過性の肝機能障害。【対策】：治療は継続可能である。

3) ヴァイデックス (ddI) (表F-4)

- ① 肺炎；米国では1～9%にみられ、その6%は致死的であると報告されている。**対策**：1～2ヶ月毎に血中アミラーゼをチェックする。正常上限の1.5～2倍以上に増加したら、ddIの投与量を減量もしくは中止する。
- ② 末梢神経炎；米国では5～12%にみられ、痛みやしびれを伴う。一般に軽症である。**対策**：ddIの中止。中止しなければ症状は継続し、歩けなくなる可能性もある。
- ③ 消化器症状；嘔気、下痢がみられる。下痢は胃酸中和のための制酸薬による影響が大きい。
- ④ 内服困難（錠剤）**対策**：パウダーに変更する方法もある。
- ⑤ 乳酸アシドーシス；肝不全で死亡した例の報告あり。乳酸アシドーシスの診断がいたら直ちにddIを中止。
- ⑥ 発疹、骨髄障害、高尿酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症および低マグネシウム血症
- ⑦ ナトリウム負荷；錠剤1錠あたり11.5mEq、パウダーで60mEq。心不全や腎不全患者では要注意。
- ⑧ マグネシウム負荷；錠剤1錠あたり15.7mEq。腎不全患者では要注意。

表F-2. AZTと副作用

	国内治験 (n=12) ^a		米国 (n=360) ^b	
	n	%	n	%
貧血	5	41.7		
嘔気	3	25.0	243*	67.5
発熱	2	13.7		
胃部不快感	2	16.7		
食欲不振	2	16.7		
嘔吐	1	8.3	98*	27.2
倦怠感			275*	76.4
消化不良			17*	4.7
浮腫			12*	3.3
上部気道出血			6	1.7
直腸痛			1	0.3
知覚異常			1	0.3
筋痛症			164	45.6
筋萎縮			3	0.8
顆粒球減少	5	41.7	15*	4.2
網状赤血球減少	3	25.0		
Hb減少	1	8.3	17*	4.7
白血球減少	1	8.3		
血小板減少	1	8.3		
AST↑			8	2.2
CPK↑			6	1.7

^aAntibiotics and Chemotherapy 4:119-130,1998.
^bAnn Intern Med 112:727-737,1990.
*はコントロールと有意差のあった副作用

表F-3. d4Tと副作用(国内治験 n=80)^a

	n	%
倦怠感	4	5.0
発熱	1	1.3
発疹	3	3.8
浮腫	1	1.3
呼吸困難	1	1.3
悪心・嘔吐	5	6.3
食欲不振	5	6.3
下痢	2	2.5
末梢神経障害	4	5.0
知覚障害	2	2.5
異常知覚	2	2.5
しびれ	2	2.5
疼痛	1	1.3
眠気	1	1.3
紅斑	1	1.3
筋肉痛	2	2.5
尿管アシドーシス	1	1.3

^aゼリット®カプセル、インタビューフォーム (1997年7月) より改変

表F-4. ddIと副作用(国内治験 n=65)^a

	n	%
嘔気	1	1.5
食欲不振	2	3.1
腹痛	3	4.6
下痢	4	6.2
下肢しびれ	3	4.6
発疹	1	1.5
全身浮腫	1	1.5
腹部膨満感	2	3.1
血尿	1	1.5
頭痛	1	1.5
疼痛	1	1.5
紅斑	2	3.1
Hb減少	1	1.5
尿蛋白	3	4.6
尿潜血	2	3.1
アミラーゼ	3	4.6
AST↑	2	3.1
ALT↑	2	3.1
γ-GTP↑	1	1.5
尿酸↑	2	3.1
好酸球↑	1	1.5

^a臨床とウイルス 30:253-267,1992.

4) ハイビッド (ddC) (表F-5)

- ① 末梢神経炎；米国では17～31%の患者にみられる。四肢遠位部にしびれと燃えるような感覚が出現し、次いで突発性あるいは持続性の痛みがみられる。国内治験での報告は少ない。**対策**：ddCを中止する。薬剤を中止すると徐々に症状は改善する。継続して使っていると、末梢神経障害は不可逆性となり、疼痛対策が必要となってしまう。
- ② 口内炎およびアフタ性の食道潰瘍。**対策**：ddCの中止が通常必要。
- ③ 睇炎；米国では1%以下の患者にみられる。
- ④ 肝炎；正常上限の5倍程度の肝酵素上昇が一過性にみられる。

5) エピビル (3TC) (表F-6)

3TCの副作用は一般的に軽微である。

- ① 頭痛、嘔気、下痢、腹痛、不眠および脱毛などがみられる。
- ② B型肝炎ウイルスにも強力な抗ウイルス効果を持つために、B型肝炎ウイルスの合併感染がある患者では、3TC中止後に肝炎の再燃を生じることがある（劇症化し死亡した例もある）。

表F-5. ddCと副作用^a

	国内治験 (n=23)		米国 (n=4,660)	
	n	%	n	%
口内炎	1	4.3		
口腔内アフタ	1	4.3	234	5.0
嚙下痛	1	4.3		
末梢神経痛	1	4.3	1,079	23.2
発熱	1	4.3	8	0.2
頭痛			76	1.6
めまい			23	0.5
嘔気			109	2.63
嘔吐			33	0.7
食欲不振			23	0.5
嚙下困難			16	0.3
心窩部痛			99	2.1
下痢			62	1.3
膀胱炎			78	1.7
皮疹			104	2.2
掻痒感			31	0.7
咽頭炎			14	0.3
筋痛			45	1.0
足痛			97	2.1
疲労感			62	1.3
筋脱力			9	0.2
好酸球↑	1	4.3	193	4.1
AST↑	3	13.0	209	4.5
ALT↑	3	13.0	227	4.9
血小板減少	1	4.3	185	4.0
貧血			250	5.4
白血球減少			572	12.3
好中球減少			694	14.9
Al-P↑			179	3.8
肝機能障害			24	0.5
Amy↑			9	0.2

^a化学療法の領域 11:100-113,1995.

表F-6. 3TCと副作用(国内治験 n=42)^a

	n	%
嘔気	4	9.5
食欲不振	3	7.1
腹痛	1	2.4
下痢	1	2.4
貧血	1	2.4
倦怠感	2	4.8
疲労感	2	4.8
背部痛	1	2.4
頭痛	2	4.8
しびれ感	1	2.4
不安感・焦燥感	1	2.4
紅斑	1	2.4
痒疹	1	2.4
毛孔一致性皮疹	1	2.4
白血球減少	3	7.1
貧血	22	52.4
血小板減少	1	2.4
好酸球↑	3	7.1
単球↑	1	2.4
リンパ球減少	1	2.4
T-bil↑	2	4.8
AST↑	1	2.4
ALT↑	1	2.4
Al-P↑	1	2.4
γ-GTP↑	1	2.4
LDH↑	2	4.8
CPK↑	1	2.4
TG↑	2	4.8
Creat低下	1	2.4
尿酸↑	1	2.4
尿酸↓	1	2.4
Amy↑	1	2.4
K↑	2	4.8
FBS↑	6	14.3
尿糖	1	2.4

^a化学療法の領域 14:111-124,1998.

3. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の副作用とその対策

1) ビラミューン (NVP) (表F-7)

- ① 皮疹；約11～17%にみられる。斑状丘疹性皮疹および紅斑性皮疹でかゆみを伴うことも伴わないこともある。部位は躯幹、顔面、四肢におよぶ。スティブンス・ジョンソン症候群を生じることがあるので要注意。**対策**：入院が必要となる。また服薬した患者の7%は薬剤の中止が必

要となる。皮疹が重症、発熱を伴う場合、粘膜病変、結膜炎、浮腫、関節痛あるいは倦怠感を伴う場合には薬剤を中止する。皮膚科にコンサルトし、必要があれば副腎皮質ステロイドホルモンをもちいる。

- ② 肝炎；**対策**：肝機能が中等度以上悪化したら中止する。中止後正常化したら再投与してもよいが、肝炎が再燃したら以後使用しない。
- ③ 発熱、嘔気および頭痛；**対策**：対症療法。発熱のみの場合は数