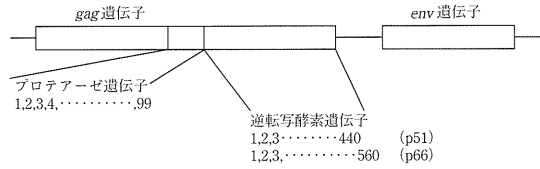
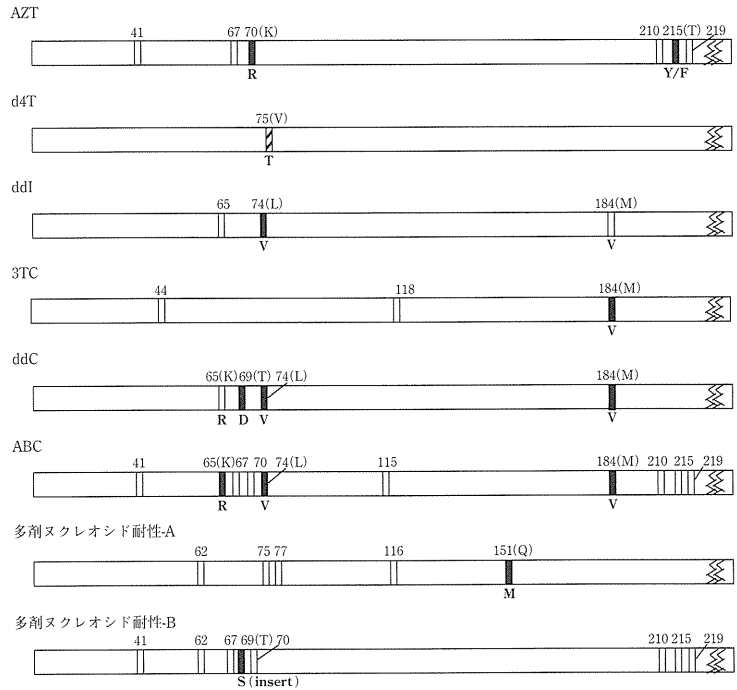


図E-1. 薬剤耐性のHIVに最もよく認められるアミノ酸変異

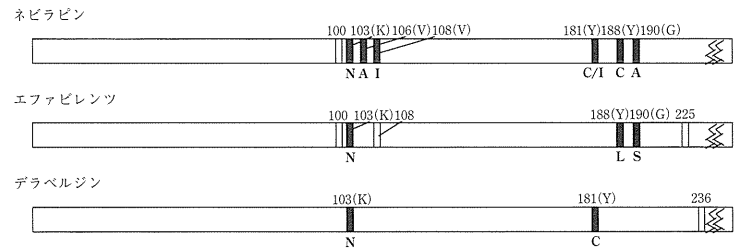
(1) HIVの遺伝子領域



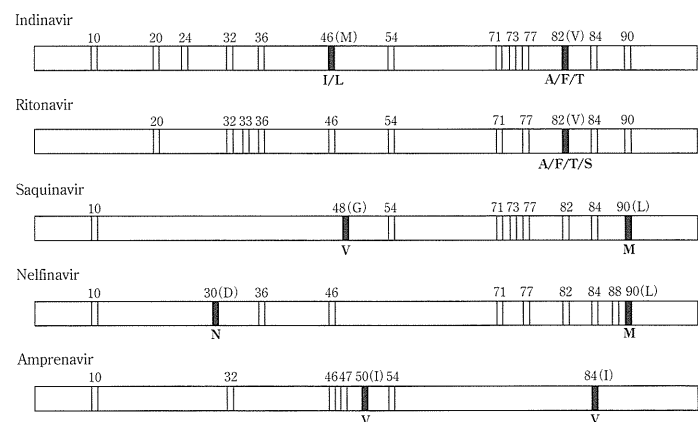
(2) スクレオシド系逆転写酵素阻害薬によって選択される逆転写酵素遺伝子内のアミノ酸変異



(3) 非スクレオシド系逆転写酵素阻害薬によって選択される逆転写酵素遺伝子内のアミノ酸変異



(4) プロテアーゼ阻害薬によって選択されるプロテアーゼ遺伝子内の変異アミノ酸



Hirsch, M.S. et al. JAMA 283:2417-2426, 2000より改変
 数字はアミノ酸の位置を示す。数字の右の()内のアルファベットは野生型ウイルスの場合のアミノ酸を表す。
 下の太字のアルファベットは、同部位の変異体アミノ酸を表す。

- ：一次変異 (primary mutation) 最初に選択されやすい変異体。
- ：二次変異 (secondary mutation) 一次変異より影響は少ないが、薬剤耐性変異とみなすべきもの。
- ▨：試験管内の実験で選択されやすい変異。

F. 抗HIV薬の副作用とその対策

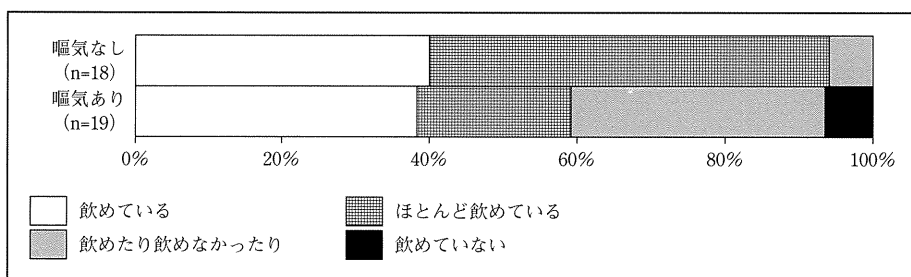
1. はじめに

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、クリキシバン (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²⁷⁾。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。嘔気が無い群の服薬遵守は有意に高く、治療効果も優れていた²⁸⁾。

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

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



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

④ 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d4Tを中止。

3) ヴァイデックス (ddl) (表F-4)

① 膵炎；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及びリパ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：症状が進行するようなら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

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. ddl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
下股しびれ	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臨床とウィルス 30:253-267,1992.

たり15.7mEq。腎不全患者では
要注意。

4) ハイビッド (ddC) (表F-5)

- 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
持続性の痛みが見られる。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。
- 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。
- 膵炎；米国では1%以下の患者
にみられる。
- 肝炎；正常上限の5倍程度の肝
酵素上昇が一過性に見られる。
- 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ddCを中止。

5) エピビル (3TC) (表F-6)

3TCの副作用は一般的に軽微であ
る。

- 頭痛、嘔気、下痢、腹痛、不眠
および脱毛などがみられる。
- 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

表F-5. ddCと副作用*

	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
嚥下痛	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
嚥下困難			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
ALP↑			179	3.8
肝機能障害			24	0.5
Amy↑			9	0.2

*化学療法の領域 11:100-113,1995.

の再燃を生じることがある (劇
症化し死亡した例もある)。

- 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3TCを中止。

表F-6. 3TCと副作用(国内治験 n=42)*

	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
毛孔一致性皮炎	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
ALP↑	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

*化学療法の領域 14:111-124,1998.

6) ザリアジェン (ABC) (表F-7)

- 過敏症；海外の臨床試験では、
3%の症例で発熱、胃腸症状 (吐
き気、下痢、腹痛)、皮疹、嗜眠及
び倦怠感、呼吸器症状 (呼吸困難、
咳、咽頭痛) などの過敏症状が
見られる。まれに致死的となる

表F-7. ザリアジェンの副作用 (添付文書より)

重大な副作用	過敏症 (発熱、胃腸症状、皮疹、嗜眠及び倦怠感、筋痛、関節痛、浮腫、呼吸器 症状、頭痛、感覚異常など)	
その他の副作用	10%以上	10%以下
消化器	吐き気、嘔吐	下痢、食欲不振
全身症状	疲労感	発熱、頭痛
精神神経系	嗜眠	

ことがあり、過敏症状が現れたら速やかに本剤を中止し、絶対に再投与してはならない。

- ② その他、10%以上の頻度で吐き気・嘔吐、疲労感、嗜眠が、10%以下の頻度で下痢、食欲不振、発熱、頭痛が報告されている。
- ③ 過敏症以外の理由でABCを中絶し、再開する際には過敏症等の発現に十分注意する。

7) コンビビル (AZT/3TC)

- ① 本剤はレトロビルとラミブジンの合剤であるので、副作用に関してはそれぞれの項を参照のこと。
- ② 本剤を使用した場合、AZTの1日量が600mgとなる。日本人に対し多く用いられる量（1日量300-400mg）とは異なるので、骨髄抑制等の副作用の発現に注意を要する。

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-8)

- 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。ステイブンス・ジョンソン症候群を生じることもあるので要注意。**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

表F-8. ネビラピンと副作用(国外治験 n=839)^a

	n	%
嘔気	45	5.4
下痢	18	2.1
嘔吐	15	1.8
消化不良	10	1.2
腹痛	9	1.1
潰瘍性口内炎	8	1.0
傾眠	45	5.4
頭痛	41	4.9
めまい	11	1.3
神経過敏	7	0.8
うつ病	7	0.8
発疹	92	11.0
斑状丘疹性皮疹	23	2.7
紅斑性発疹	11	1.3
発疹	10	1.2
SJS ^b	6	0.7
蕁麻疹	2	0.2
その他	40	4.8
肝機能検査異常	44	5.2
γ-GTP↑	8	1.0
肝炎	6	0.7
その他	30	3.6
顆粒球減少	19	2.3

^aネビラピン[®]製品情報概要(1998年11月)より改変
^bステイブンス・ジョンソン症候群

が、肝炎が再燃したら以後使用しない。

表F-9. ストックリンの副作用 (添付文書より)

種類/頻度	頻度不明	10%以上	1~10%未満	1%未満
漸進性一般		頭痛、インフルエンザ様症候群、疼痛	無力症、倦怠感、発熱	アルコール不耐性、ほてり、失神、末梢性浮腫
消化器	膵炎	吐き気、嘔吐、下痢、消化不良	胃炎、胃腸炎、胃食道逆流、アミラーゼ上昇、口渇、腹痛、鼓腸、放屁、食欲亢進、食欲不振	
心・血管系			潮紅、動悸、頻脈	
肝臓			GOT上昇、GPT上昇、γ-GTP上昇	肝炎、総ビリルビン上昇
筋・骨格系			関節痛、筋痛	
精神神経系	感情鈍麻、精神病	めまい、不眠集中力障害、疲労	うつ症状悪化、激越、健忘、不安、運動失調、感情不安定、多幸症、幻覚、偏頭痛、異常感覚、抑うつ、神経過敏、傾眠、異夢、錯乱	協調障害、インポテンス、性欲減退、性欲亢進、神経痛、末梢神経障害、言語障害、痙攣、離人症、思考異常、振戦
呼吸器			喘息、副鼻腔炎、上気道感染	
皮膚	皮膚剥離	発疹、斑状丘疹性皮疹、紅斑	脱毛、湿疹、脂漏、じん麻疹、毛包炎、そう痒、多汗	ざ瘡
その他			好中球減少、耳鳴、血糖値上昇、体重減少、視力異常、味覚倒錯	総コレステロール上昇、血清トリグリセライド上昇、体重増加、複視、嗅覚錯誤

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週間程度で改善する場合も多い。

2) ストックリン (EFV) (表F-9)

① 発疹；海外の臨床試験では13.1%の症例に出現している。投与開始2週間以内に見られ、通常は投与継続中に1ヶ月以内に消失する。**対策**：抗ヒスタミン剤もしくは副腎皮質ホルモンの投与が発疹の消失を早めることがある。時に、ステーブンス・ジョンソン症候群等の重度の発疹となることがあるので、水疱、落屑、粘膜波及または発熱に関連する重度の発疹が出現した場合は投与を中止する。

② 精神神経症状：本剤を投与している患者の52%に、めまい、集中力障害、傾眠、異夢（鮮やかな夢など）、不眠などがみられる。通常、投与開始1～2日目に出現し、2～4週で消失または軽減する。**対策**：就寝時の投与が推奨される。

③ 精神病あるいは薬物乱用の既往歴のある症例に目立って、妄想、不穏な行動、うつ状態が出現することがある。**対策**：投与を中止する。

④ 全身症状；頭痛、インフルエンザ様症状、疼痛

⑤ 消化器系；吐き気、嘔吐、下痢

⑥ 肝機能異常

3) レスクリプター (DLV)(表F-10)

① 皮疹；海外の臨床試験では18～50%の症例に出現した。投与開始1～3週間以内（中央値11日）

に見られ、通常は投与継続中に2週間以内に消失する。**対策**：抗ヒスタミン剤の内服もしくは副腎皮質ホルモンの外用剤で症

表F-10. レスクリプターの副作用（添付文書より）

重大な副作用	ステーブンス・ジョンソン症候群、食道炎、胃腸出血、非特異性肝炎、肺炎、貧血、好中球減少、汎血球減少、血小板減少、錯乱、神経障害、テタニー	
その他の副作用	2%以上	2%未満または頻度不明
全身症状	頭痛、疲労	腹部痙痛、腹部膨満、腹痛、アレルギー反応、無力感、背部痛、胸痛、悪寒、浮腫、表皮嚢胞、発熱、側腹部痛、インフルエンザ症候群、嗜眠、口唇浮腫、倦怠感、項部硬直、疼痛、脂腺嚢腫、外傷、上気道炎
循環器		徐脈、片頭痛、蒼白、動悸、体位性低血圧、失神、頻脈、血管拡張
消化器	嘔気、下痢、嘔吐	食欲不振、食欲減退、食欲亢進、口内炎、アフタ性口内炎、血便、大腸炎、便秘、クロストリジウム・ディフィシル性下痢、憩室炎、十二指腸炎、口内乾燥、消化不良、嚥下障害、小腸炎、便失禁、鼓腸、吐き気、胃炎、胃食道逆流、胃腸障害、歯肉炎、歯肉出血、唾液分泌亢進、過度の口渇、口腔内潰瘍、直腸障害、唾液腺炎、舌の浮腫または潰瘍
血液		挫傷、斑状出血、好酸球増加症、顆粒球増加症、点状出血、部分トロンボプラスチン時間延長、紫斑、脾臓障害
代謝・栄養障害	GPT増加 GOT増加	アルコール不耐性、ビリルビン血症、高カリウム血症、高尿酸血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、r-GTP増加、リパーゼ増加、血清アルカリフォスファターゼ増加、血清アミラーゼ増加、血清クレアチン・ホスホキナーゼ増加、血清クレアチニン増加、末梢性浮腫、体重増加または減少
筋・骨格		関節痛または性関節炎、骨障害、骨痛、下肢痙攣、筋力低下、筋痛、腱障害、腱鞘炎
神経系障害		協調運動異常、激越、健忘、不安、夢の変化、認知障害、リビドー減退、抑鬱症状、失見当識、浮腫性めまい、回転性めまい、情動不安定、幻覚、知覚過敏、反射亢進、感覚鈍麻、集中力障害、不眠症、躁症状、筋痙攣、神経過敏、悪夢、眼振、麻痺、偏執症状、錯覚、落ち着きのなさ、傾眠、ピリピリ感、振戦、脱力
呼吸器		気管支炎、肺うっ血、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、喉頭痙攣、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎
皮膚	斑状丘疹状皮疹、そう痒症	血管浮腫、皮膚アレルギー性血管炎、皮膚炎、落屑、発汗、皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、毛包炎、真菌性皮膚炎、毛髪脱落、爪の障害、点状出血性皮疹、脂漏、皮膚障害、皮膚小結節、じん麻疹、小水疱性皮疹
感覚器		眠眩炎、結膜炎、複視、眼乾燥、耳痛、羞明、味覚錯倒、耳鳴
泌尿器		乳房腫大、腎結石、精巢上体炎、血尿、血精液症、インポテンス、腎臓痛、不整子宮出血、夜間頻尿、多尿、タンパク尿、膀胱カンジダ症

状が軽快する。時に、ステイブンス・ジョンソン症候群等の重度の皮疹となることがあるので、水疱、落屑、粘膜波及または発熱に関連する重度の発疹が出現した場合は投与を中止する。

- ② 全身症状；頭痛、疲労
- ③ 消化器；吐き気、下痢、嘔吐
- ④ 肝機能異常

4. HIVプロテアーゼ阻害薬の副作用とその対策

逆転写酵素阻害薬で見られる副作用とは全般的に異なっている。下痢を主体とする消化器症状、肝で主に代謝されることによるウイルス肝炎の悪化などもみられる。最近ではLipodystrophyに代表される脂質・糖代謝異常が報告され²²⁾、今後の大きな問題になりつつある。重要なことは、脂質分布の異常による“外観”の悪化を軽視してはいけないことである。外観の悪化による自己イメージの低下やそれに付随したうつ状態は、感染者の抗HIV治療に関するアドヒアランスを低下させる可能性があることを常に忘れないことが重要である。

① 脂質分布の異常；体重増加を伴わない異常な脂肪の分布が、プロテアーゼ阻害薬を内服中の患者にみられる。極端な例では、クッシング症候群で特徴的にみられる「バッファロー・ハンプ」と呼ばれる所見を呈する場合もある。顔や手足の脂肪が減少し

腹部に付く傾向が多くの人にみられる（いわゆる“プロテアーゼ腹”）。また時には糖尿病や狭心症を引き起こす。Carrはこの異常がプロテアーゼ阻害薬の長期投与によるものと考えている。顔面や四肢の脂肪の減少から、“Lipodystrophy”という言葉が使われているが、絶対的な体脂肪量の減少を意味しているわけではない。実際には顔面や四肢の脂肪が減少し、その分が躯幹特に腹部に移動したというイメージに近い。またこの脂肪の再分布は皮下にのみみられるわけではなく、内臓脂肪の増加という形でも現れる。骨盤や腎周囲の脂肪増加が報告されている²³⁾。

- ② 糖尿病；1997年、FDAはプロテアーゼ阻害薬内服中に新たに糖尿病の発病や糖尿病の急速な悪化が生じることを警告した²⁹⁾。この時点で市販されていたクリキシバン(IDV)、ノービア(RTV)、ビラセプト(NFV)、インビラーゼ(SQV)など全てのプロテアーゼ阻害薬でこの合併症が報告された。また報告例は83例で、うち27例は入院が必要になり、また5例は糖尿病性ケトアシドーシスを起こした。半数の患者はプロテアーゼ阻害薬を中止した。しかし中止後も高血糖が持続する例も散見された。糖尿病の発病や悪化例の頻度は1~2%にすぎないが重篤な副作用なので注意が必要である。
- ③ 冠動脈疾患；最近プロテアーゼ阻害薬内服中に冠動脈疾患を生

じた2例が報告された³⁰⁾。1人は26歳の男性で、RTVとSQVのダブル・プロテアーゼ療法4週目で狭心症を起こした。もう1人は37歳の糖尿病を持つ患者で、indinavir投与後、血清コレステロールが倍以上に増加し、狭心症をおこした。

- ④ 代謝異常；Lipodystrophyを生じた患者は、コレステロール、中性脂肪、インシュリンおよびC-ペプチドの著明増加を認め³¹⁾。

これらの①~④の異常がプロテアーゼ阻害薬そのものによるものか、抗HIV薬の投与により全身状態の改善したHIV感染者にみられるものなのか、現在議論されている。**対策**：プロテアーゼ阻害薬治療前に空腹時の脂質検査を行い、プロテアーゼ阻害薬投与後は3ヶ月毎に検査を行う。もし脂質異常が進行したら、まず食餌療法および運動療法を行う。効果が無ければ抗コレステロール薬あるいは抗中性脂肪薬の投与を行う。

- ⑤ 日和見感染症の悪化；プロテアーゼ阻害薬を含む強力な抗HIV薬の投与を行うと、特に免疫不全の進行した例で日和見感染症（非定型抗酸菌症やサイトメガロウイルス感染症）が一時的に悪化、再燃することがある。すなわちCD4陽性Tリンパ球数が50個/ μ l未満のHIV感染者に強力な治療を行う際には、不明の発熱や夜間盗汗の出現、あるいは視力障害の急速な進行などに十分な注意を払う必要がある。

⑥ 出血傾向；血友病患者ではプロテアーゼ阻害薬による治療によって、通常と異なる出血が報告されたり³²⁾、凝固因子製剤の必要量の増加などが報告されている。

1) クリキシバン (IDV) (表F-11)

① 腎結石；**対策**：水分を1日に最低1.5リットル余分に飲む、特にindinavir服薬直後に500mlずつ内服するのが効果的と考えられる。十分な水分摂取をしても繰り返し腎結石を生じるようであれば薬剤の変更が必要である。

② 皮膚乾燥、口唇亀裂；**対策**：保湿薬（ワセリンなど）をもちいる。口唇にはリップ・クリームなどもよい。

③ 腹部への脂肪の集中、筋萎縮、糖代謝異常、高中性脂肪血症、高コレステロール血症；**対策**：前記

④ 間接ビリルビン上昇(>2.5mg/dl)；**対策**：肝酵素上昇が無ければ、経過観察

⑤ 肝酵素上昇

⑥ 頭痛、うつ状態、記憶障害、めまい、疲労、不眠

⑦ 嘔気、嘔吐、胃部不快、下痢、金属味；**対策**：嘔気に対しては制吐薬が有効な時もあるが、通常1ヶ月程度でかなり慣れる。

⑧ 発疹

⑨ 血小板減少

⑩ 劇症肝炎

⑪ 腎機能障害；徐々に血清クレアチニンが増加し、検尿で無菌性膿尿（沈渣でWBC増加、菌は

陰性）がみられる³³⁾。極端な例では腎萎縮をきたした例も報告されている³⁴⁾。日本人では数%にみられる。**対策**：薬剤の中止により改善。萎縮した腎臓自体は改善しない。

表F-11. クリキシバンと副作用（国内治験 n=41）

	総計		軽症		中等症		重症	
	n	%	n	%	n	%	n	%
皮膚乾燥	2	4.9	2	4.9				
発疹	1	2.4					1	2.4
脂漏	1	2.4	1	2.4				
頭痛	3	7.3	2	4.9	1	2.4		
知覚減退	2	4.9	1	2.4	1	2.4		
知覚過敏	2	4.9	2	4.9				
めまい	1	2.4	1	2.4				
味覚倒錯	3	7.3	3	7.3				
嘔気	12	29.3	5	12.2	3	7.3	4	9.8
嘔吐	4	9.8			1	2.4	3	7.3
食欲不振	4	9.8	3	7.3	1	2.4		
下痢	2	4.9	1	2.4	1	2.4		
口内炎	2	4.9	1	2.4	1	2.4		
鼓腸放屁	1	2.4	1	2.4				
胃食道逆流	1	2.4	1	2.4				
潰瘍性口内炎	1	2.4			1	2.4		
黄疸	1	2.4			1	2.4		
出血	5	12.2	1	2.4	4	9.8		
腎石症	11	26.8	3	7.3	5	12.2	3	7.3
尿閉	1	2.4			1	2.4		
右腎小点状石灰化	1	2.4	1	2.4				
月経異常	1	2.4	1	2.4				
悪性腫瘍増悪	1	2.4						
無力症	2	4.9	1	2.4	1	2.4		
季肋部痛	1	2.4			1	2.4		
発熱	1	2.4					1	2.4
合計	67		31		23		13	
白血球↑	1	2.4						
白血球減少	1	2.4						
赤血球減少	1	2.4						
血小板減少	1	2.4						
好酸球↑	1	2.4						
好中球↑(n=36)	1	2.4						
単球↑	1	2.4						
GOT↑	6	14.6						
GPT↑	4	9.8						
LDH↑	5	12.2						
Al-P↑	4	9.8						
TC↑	5	12.2						
TC減少	1	2.4						
TG↑	2	4.9						
TG減少	1	2.4						
T-Bil↑	12	29.3						
BUN↑	1	2.4						
Creat↑	1	2.4						
Na低下	2	4.9						
K↑	2	4.9						
K低下	1	2.4						
Cl低下	2	4.9						
尿沈渣RBC↑	4	18.2	(n=22)					
尿蛋白↑	3	10.7	(n=28)					
尿沈渣WBC↑	1	4.8	(n=21)					
尿沈渣リン酸塩↑	1	4.8	(n=21)					
尿沈渣薬剤結晶↑	1	4.8	(n=21)					

⑫ 溶血性貧血；頻度は7000人に1人。**対策**：薬剤の中止により改善。

2) ノービア (RTV) (表F-12)

① 無力感、嘔気、下痢、嘔吐、食欲不振、腹痛、口周囲および四肢のしびれ感

② 消化器症状；人によっては、激しく耐えられないほどであるが、投与量を徐々に増量していくことである程度克服できる。

対策：

1~2日 RTVを1回300mg、1日2回
 3~5日 RTVを1回400mg、1日2回
 6~13日 RTVを1回500mg、1日2回
 14日~ RTVを1回600mg、1日2回

③ 肝毒性；B型肝炎やC型肝炎を持ち、SQVとのダブルプロテアーゼ療法を行っている患者に強く出る。**対策**：肝炎のキャリアか否かまずチェックし、投与初期は肝機能検査を繰り返し施行する。一過性の肝酵素上昇はしばしば経験する。

④ 中性脂肪の2倍以上の増加。**対策**：前記

⑤ CPKおよび尿酸の増加を認める。

3) インビラーゼ (SQV) (表F-13)

① 嘔気、腹痛、下痢などの消化器症状が5~15%にみられる。他のプロテアーゼ阻害薬に比べ軽微。

② 頭痛

③ 肝障害

④ 血糖異常や脂肪分布の異常。**対策**：前記

4) ビラセプト (NFV) (表F-14)

① 下痢、軟便 高頻度にみられる。1~3ヶ月で安定してくることもある。**対策**：いわゆる消化酵素(パンクレアチン、コンビチームなど膵酵素製剤)が有効な場合があるので試してみる³⁵⁾。無

表F-13. インビラーゼと副作用³⁾(国外治験n=327)

	%
下痢	4.9
腹部不快感	0.9
嘔気	2.4
消化不良	0.9
腹痛	1.2
頬粘膜潰瘍形成	2.1
頭痛	2.4
異常感覚	0.3
四肢しびれ	0.6
めまい	0.3
末梢神経障害	3.1
無力症	0.3
発疹	2.1
掻痒	0.6
筋肉骨格痛	0.6
筋肉痛	0.3
Ca低下	<1
CPK↑	3
BS↑	1
BS低下	5
P低下	<1

・インビラーゼ[®]製品情報概要(1998年8月)より改変

表F-12. ノービアと副作用⁴⁾(米国治験n=1,033)

	%
嘔気	47.5
下痢	44.9
嘔吐	23.6
腹痛	11.6
消化不良	9.4
食欲不振	8.9
鼓腸	4.3
口渇	2.9
げっぷ	2.2
潰瘍性口内炎	2.0
異常感覚	21.5
頭痛	15.5
めまい	9.3
傾眠	5.1
不眠	4.3
不安	2.7
口周囲感覚異常	26.6
味覚倒錯	11.4
知覚過敏	5.4
無力症	22.3
発熱	4.8
疼痛	4.7
多汗	3.4
体重減少	2.3
肝機能検査異常	2.8
咽頭炎	9.8
咳	2.0
発疹	7.6
掻痒	3.8
血管拡張	8.8
高脂血症	4.5
筋肉痛斑状	2.8
斑状丘性皮疹	2.8

・ノービア[®]カプセル、インタビューフォーム(1997年11月)より改変

表F-14. ビラセプトと副作用⁵⁾

	国内(n=38)		国外(n=618)	
	n	%	n	%
脱力感			58	9.4
頭痛			53	8.6
腹痛	3	7.9	48	7.8
下痢	7	18.4	420	68.8
腹部膨満感			111	18.0
嘔気	6	15.8	97	15.7
嘔吐	1	2.6	22	3.6
消化不良			14	2.3
食欲不振	3	7.9	13	2.1
感覚異常			23	3.7
めまい	1	2.6	21	3.4
抑鬱			16	2.6
情緒不安定			13	2.1
発疹	6	15.8	30	4.9
掻痒感	4	10.5	11	1.8

・ビラセプト製品情報概要(1998年3月)より改変

効であれば対症的にロペラマイドをもちいる。

- ② 耐糖能異常、高血糖、高中性脂肪血症および脂肪分布の異常。
対策：**対策**
- ③ 皮疹、発熱。**対策**：継続しても改善していく場合が多い。発熱を伴うようなら一時中止後、再開することで投与可能になる場合もある。時にはスティーブンス・ジョンソン症候群を生じることもある。

5) プロゼ (APV) (表F-15)

- ① 市販の抗HIV薬の中で最も大きなカプセル（長径約26mm）で、内服しづらい。
- ② 比較的多い副作用は、頻度順に、悪心（46%）、下痢（33%）、口・口周囲感覚異常（28%）、鼓腸放屁（20%）、嘔吐（19%）、発疹（17%）、頭痛（15%）である。
- ③ 本剤を投与された患者の1%（発疹を出現した患者の4%）に、スティーブンス・ジョンソン症候群等の重症または生命に危険を及ぼすような発疹が起こり得る。このような場合は、本剤の投与を直ちに中止する。
- ④ 血糖値の上昇が報告されているので、定期的に検査を行う必要がある。
- ⑤ 肝障害、血球減少が見られることがある。

5. 副作用が発現した時どのように抗HIV薬を中止するか

副作用が生じ一時的に抗HIV薬を中断せざるをえない場合があるが、その際は全ての抗HIV薬を同時に中断することが原則である。1剤のみ中止し、残りの2剤を続けて投与していると薬剤に耐性が生じてしまう危険性が高い。血漿中HIV RNAが検出感度以下の状態であれば、全ての

薬剤を数日～1週間程度中断して薬剤耐性が生じる可能性は極めて低い。それに対して2剤で数週間投与すれば、特に3TCなどは簡単に耐性化してしまう。B型慢性肝炎を合併したHIV感染者に多剤併用の一部としてエビビル（3TC）を投与している場合には、3TCの中止によりB型慢性肝炎が再燃する可能性があるので十分な注意が必要である（上記のように死亡した例もある）。

表F-15. プロゼの副作用（添付文書より）

重大な副作用	スティーブンス・ジョンソン症候群、糖尿病、血糖値の上昇	
その他の副作用	5%以上	5%未満
精神神経系	口/口周囲感覚異常、頭痛、めまい、睡眠障害	気分障害、うつ、不安、過換気、呑気・中毒・宿酔い、感覚異常、知覚鈍麻、神経障害、末梢感覚異常、末梢神経障害、入眠幻覚作用、認識機能障害、錯乱、意識低下、片頭痛、振戦、異夢
感覚器		味覚異常、臭覚障害、知覚過敏、知覚不全、視力障害、盲・視力低下、角膜炎・結膜炎
消化器	悪心、下痢、鼓腸放屁、おくび、嘔吐、軟便、腹痛、腹部違和感	食欲不振、食欲亢進、消化不良、便秘、嚥下障害、流涎過多、口腔乾燥、唾液分泌減退、口腔内腫脹、口/口周囲損傷、口内不快感・口内疼痛、胃腸不快感・胃腸疼痛、アミラーゼ上昇
循環器		心悸亢進、失神、高血圧
肝臓		肝機能検査値上昇
泌尿器		頻尿、排尿障害、尿路出血、異常色尿、尿失禁、側腹部痛
血液		白血球減少、血小板減少、貧血
筋骨格		筋肉痛、関節痛・関節リウマチ
全身症状	疲労	発汗、発熱、さむけ・戦慄、体重減少、倦怠感、浮腫・腫脹、疼痛、潮紅
呼吸器		呼吸障害、咳、呼吸器系ウイルス感染
皮膚	発疹	そう痒、じん麻疹、皮膚アレルギー反応、ざ瘡・毛囊炎、皮膚乾燥、毛髪喪失・脱毛、毛髪成長増加、皮膚乾燥
その他		高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、脂肪ジストロフィー、口渇・水分摂取障害、耳鼻咽喉感染、副鼻腔障害、性機能障害

G. 急性HIV感染症とその治療

HIV感染が生じ、2～4週間以内に少なくとも50%程度の感染者は、発熱などの症状を認める³⁶⁻³⁸⁾。この際に医療機関を受診あるいは入院する場合も多い。しかし症状のみで急性HIV感染症（primary HIV infection、acute HIV infection）を他のウイルス感染症と区別することは困難である。急性HIV感染を念頭に置き、積極的に検査を行う必要がある。

1. 潜伏期

多くの場合、感染後2～4週間。まれに10ヶ月におよんだ例も報告されている。

2. 臨床症状および検査所見

表G-1に示すように、発熱、リンパ腺腫大、咽頭炎、発疹および筋

痛・関節痛の頻度が高い。はじめはリンパ球が減少し、次いでリンパ球増加が生じる（CD4およびCD8陽性Tリンパ球は減少し、異型リンパ球が増加）。GOT、GPTなどの肝酵素の上昇が見られる³⁹⁾。ある場合には、CD4陽性Tリンパ球数の減少の程度が強く、カリニ肺炎などの典型的なAIDS合併日和見感染症を発症することもある。図G-1に急性HIV感染症の1例を示す⁴⁰⁾。症例は54歳。検査目的で来院した翌日より発熱が見られ、抗体検査は陰性であったが8月25日の血漿中HIV RNA量が 2.71×10^6 コピー/mlと高値であったことから診断が確定し、9月10日より抗HIV療法を開始した。

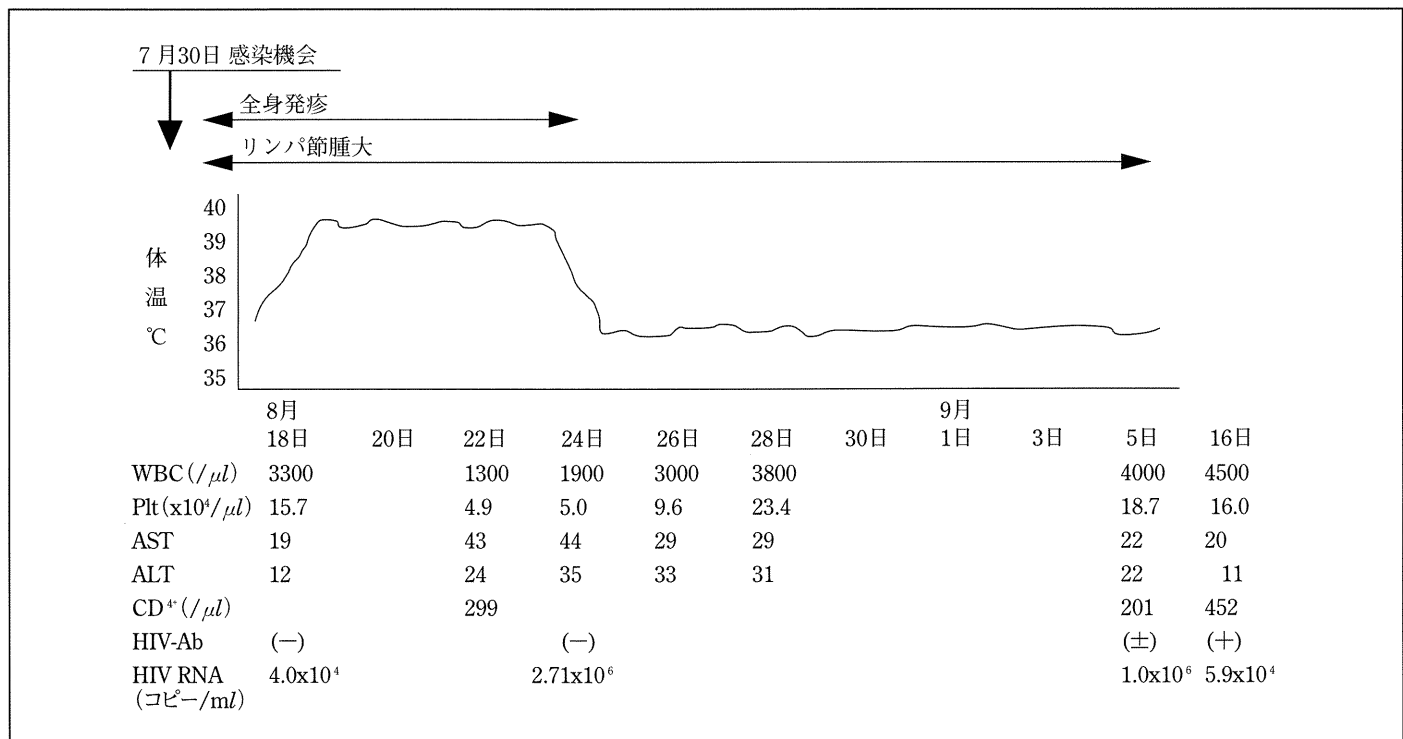
表G-1. 急性HIV感染症の臨床症状³¹⁾

症状	頻度(%)
発熱	96
リンパ腺腫大	74
咽頭炎	70
発疹	70
筋痛・関節痛	54
下痢	32
頭痛	32
嘔気・嘔吐	27
肝脾腫	14
口腔カンジダ症	12
脳髄膜炎	8
末梢神経炎	8
その他	
顔面神経麻痺	
ギラン・バレー症候群	
神経根炎	
神経症など	

3. 診断

急性HIV感染が疑われる場合は、血漿中HIV RNA検査を行う。HIV抗体検査は通常陰性あるいは判定保留

図G-1. 急性HIV感染症の1例（54歳）



となる（図G-1参照）。P24抗原量の測定も役には立つが、陰性であったとしても急性HIV感染症を除外できない。また血漿中HIV RNAもしくは末梢血単核球中のHIV DNAでHIV感染が診断された場合でも、経過を見ながらHIV確認検査（抗体検査）は必ず施行する。通常急性感染時の血漿中HIV-RNA量は $10^5 \sim 10^8$ コピー/mlまで増加している。

4. 臨床経過

臨床症状は通常数週間の後、完全に回復する。HIV感染細胞に対する細胞傷害性Tリンパ球（cytotoxic T lymphocyte：CTL）活性が最初に生じ、末梢血におけるHIV濃度を減少させる。しかしこの間に既にHIVは中枢神経系やリンパ組織に広範に播種している。リンパ組織はまたHIVの増殖及び潜伏部位としての役割も果たしている。また急性HIV感染症状を呈した患者のAIDSへの進行は一般的に速いとされる。急性感染期におけるウイルス血症の量は直接予後と関係無いが、HIVの増殖をコントロールするための重要な因子は、HIVに対するCTL活性である。このCTL活性を保持するためには早期診断および早期の抗HIV療法が必要かもしれない。感染後3～12週間すると抗HIV抗体が検出できるようになる。さらに感染後6ヶ月たつと、末梢血中の血中HIV RNA量はほぼ一定となる。これを“セットポイント”と呼ぶ²⁾。この“セットポイント”における血中HIV RNA量がその後の患者の予後と強く関連がある（抗HIV療法をしない場合において）。

5. 治療

急性HIV感染症における早期の抗HIV療法に関する情報はまだ限られたものであり、長期にわたる血漿中HIV RNA量やCD4陽性Tリンパ球数に対する治療効果などのデータはまだ無い。しかしいくつかの観点から、急性HIV感染症における早期の治療の有効性が示唆されている⁴⁾。

- ・急性期の著明なHIVの複製を抑制し、ウイルスの全身播種を抑制する。
- ・急性感染症状を軽減する。
- ・血漿HIVウイルス量の“セットポイント”を変化させ、HIV感染症の進行するスピードを変化させることが可能かもしれない。
- ・HIVの変異の程度を早期に治療することで減らすことができるかもしれない。
- ・感染させる危険性を減らすことができるかもしれない。
- ・HIVに対する免疫力を保たせることができるかもしれない。

したがって現時点では医師も患者も、急性HIV感染症における期待される治療上のメリットは主に理論的なものであることを十分理解しておく必要がある（急性HIV感染症治療の治験はかなり短期間かつ症例数が少ないという限界がある）。

一方、急性HIV感染症における治療のデメリットとしては、以下の点に留意すべきである。

- ・抗HIV薬による副作用
- ・治療が失敗し抗HIV薬への耐性ウイルスが出現する危険性があ

る。耐性ウイルスの出現は、その後の治療の選択肢をかなり狭めてしまう。

- ・治療はずっと継続しなければならない。

6. 治療薬の選択¹³⁾

医師も患者も抗HIV療法を行うと決定したとすると、その治療上の目標は血中HIV RNA量を検出限界以下にもっていくことである。プロテアーゼ阻害薬1剤[クリキシバン (IDV)、ノービア (RTV) あるいはピラセプト (NFV)] と逆転写酵素阻害薬2剤の組み合わせが、この場合に一般的である。しかしどの組み合わせがベストなのかは分かっていない。この強力な治療を行うにあたって、いくつかの問題点があることを理解しておく必要がある。

- ・副作用
- ・薬の数が多量なこと
- ・高額な医療費
- ・薬剤耐性が生じる可能性があること
- ・治療の有効性は主に理論上のものであること
- ・長期の有効性は明らかでないこと

7. 治療期間

治療はずっと継続する。

H. 妊婦における抗HIV治療

妊婦に対し抗HIV治療を行う場合、2つの互いに関連した側面を考慮する必要がある。(1)妊婦自身に対する抗HIV治療の問題と、(2)児へのHIV伝播のリスクを減少させるために抗ウイルス薬を予防投与する問題である。これまで、児へのHIV伝播のリスクを軽減することが示されている薬剤は、レトロビル（AZTまたはZDV）のみである。一方、成人に対する抗HIV治療の現状は、AZT単独での治療を推奨していない。妊婦においても、非妊娠成人と同様の治療が最適の抗HIV治療である。妊婦における抗HIV治療は複雑であり、妊娠時以外の診療を行う医師と妊娠及び分娩を担当する産婦人科医と妊婦とが十分に相談する必要がある。

1. AZTによる母児感染予防

表H-1に示すようなプロトコールにより、児へのHIV伝播リスクを66%減少させ得ることが臨床試験（PACTG 076）により示され、米国では1994年以来妊婦に対してAZTを投与することが推奨されている^{42,43)}。PACTG 076では1回100mgのAZTが1日5回投与された。一方、成人に対する最近の投与法はAZT1回200mgを1日3回、または1回300mgを1日2回である。AZTが児へのHIV伝播リスクを減らすメカニズムは十分解明されておらず、1日2回や3回の投与法がPACTG 076と同じ効果をもたらすか否か、明らかではない。しかし、1日の投与回数が少ない方が、おそらく妊婦の服薬アドヒアランスはよいであろう。我が国で成人に対し、しばしば用いられている1日量400mgや300mgの量が果たして十分か否か、

検討されていない。表H-1に示した新生児への投与量は、満期産の児における薬物動態学的研究から考えられたものである⁴⁴⁾。AZTは主に肝臓でグルクロン酸抱合されて不活化されるので、未熟児の場合、酵素が未発達であるため、AZTの半減期が長くなることに注意すべきである。

2. ケースに応じた妊婦の治療と母児感染予防

妊婦における抗HIV治療と母児感染予防の問題は、種々の場合が想定される。米国のPublic Health Service Task Forceは、いくつかの場合を想定して、それぞれに応じて推奨される選択をあげている（表H-2）⁴⁵⁾。現在我が国で承認されている抗HIV薬を妊婦に使用する際の評価が米国でどのようになっているかを、表H-3に示した⁴⁶⁾。

表H-1. AZTの周産期感染予防の処方

分娩前：妊娠14～34週に処方開始、全妊娠期間を通じて継続。
A. ACTG076処方：AZT100mg1日5回
B. 代替処方：AZT200mg1日3回もしくはAZT300mg1日2回
分娩中：分娩開始と共にAZT2mg/kgを1時間経静脈的に投与し、引き続き出産まで1mg/kg/hrを持続的に静脈内投与する。
分娩後：出産後8～12時間までに、新生児に対しAZTの経口投与（AZTシロップ、2mg/kgを6時間毎）を開始し、生後6週間まで続ける。経口投与できない児には、1.5mg/kgを6時間毎に経静脈投与する。

表H-2. 妊娠中のHIV感染者に対する抗HIV治療と母児感染予防

① 以前に抗HIV治療を受けたことのないHIV感染妊婦
1. 通常の内科診察、CD4陽性細胞数、血漿中HIV RNA量などの検査を受ける。抗HIV治療のリスク（既に知られているリスクと未知のリスク双方）と利点を示し議論する事を前提に、妊娠していない成人と同様の基準に従い治療方針を立てることが推奨される。
2. HIV感染妊婦全員に、AZTによる母児感染予防(表H-1)を勧めるべきである。
3. AZTによる母児感染予防(表H-1)に加えて他の抗HIV薬を併用する場合には、必要性、リスクなどに付き、HIV感染妊婦とよく相談すべきである。
4. 妊娠第1期のHIV感染妊婦の場合、妊娠10～12週以降まで治療開始を遅らせることを考慮してもよい。
② 現在の妊娠中既に抗HIV治療を受けている妊婦
1. 抗HIV治療を既に受けている女性で、妊娠第1期を過ぎてから妊娠が確認された場合には、治療を継続する。
2. 抗HIV治療を既に受けている女性で、妊娠第1期に妊娠が確認された場合には、妊娠第1期に抗HIV治療を受けることの利点とリスクに関して説明（できればカウンセリング）すべきである。治療の継続を考慮する。
3. 妊娠中に抗HIV治療の中断を決定したら、全ての抗HIV薬を同時に中止し、また再開する場合には全ての抗HIV薬を同時に再開すること。これは薬剤耐性ウイルスの出現を防ぐためである。
4. 治療中の妊婦に対する抗HIV薬にAZTが含まれていない場合には、妊娠14週以降AZTを追加するか、それまで使用されているヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の一つをAZTに置き換える事を勧めるべきである。分娩前の治療内容に関わらず、分娩中の妊婦及び新生児にAZTを投与することが勧められる。
③ 抗HIV治療を受けたことのない分娩中のHIV感染妊婦
1. 分娩中にAZTを経静脈的に投与すること、及び新生児にAZTを6週間投与することを勧めるべきである。
2. 母体の健康のために、分娩後すぐに検査（CD4陽性Tリンパ球数、血漿中HIV RNA量など）を行い、母に対する治療開始の是非を検討すべきである。
④ 妊娠中及び分娩中に抗HIV治療を受けたことのないHIV感染妊婦から生まれた新生児の場合
1. AZTによる母児感染予防プロトコルのうち(表H-1)、6週間にわたる新生児へのAZT投与の意義について母に説明し、児にAZTを投与することを勧める。
2. 分娩後できる限り早急にAZTを開始すべきである。誕生後12～24時間以内が望ましい。
3. 母親に感染しているHIVがAZT耐性となっていることが明らかであるか、その疑いが強い場合をはじめ、AZTと他の抗HIV薬を併用して児の治療を行うことを考慮する場合もある。しかし、そのような併用が母児感染の予防にどれほど有効か、明らかではないし、新生児に対する併用薬の用法用量も定かではない。

*治療法の種類の説明やどのような治療法を勧めるか、などの議論を行う時、決して強制的であってはならない。抗HIV治療を受けるか否かの最終決定は、妊婦がなすべきである。AZTその他による治療を妊婦が拒否しても、妊婦の治療や介護を拒否してはならない。母児感染のリスクを少なくすることを望みつつ、児がAZT以外の抗HIV薬に暴露される可能性をできるだけ少なくするため、妊娠中にはAZT単独治療を希望する母に対し、AZTの投与を拒否してはならない。

表H-3. 妊娠と抗HIV薬

	薬剤	カテゴリー分類*	動物での長期発癌性	動物での催奇性
R T I	AZT	C	有	有（致死量近くで）
	ddC	C	有	有（大量で水頭症）
	ddI	B	なし	なし
	d4T	C	未	なし
	3TC	C	なし	なし
	NVP	C	未	なし
P I	IDV	C	未	なし
	RTV	B	未	なし
	SQV	B	未	なし
	NFV	B	未	なし

*米国 Food and Drug Administration (FDA) による分類

A：妊娠第1期に投与しても胎児への影響がないことが妊婦（ヒト）の試験で証明されているもの（妊娠2期以降の投与でもリスクのないもの）。

B：動物での試験では胎児への影響はないが、妊婦（ヒト）の試験で証明されていないもの。

C：妊婦（ヒト）の試験で安全性が確認されておらず、動物試験で胎児へのリスクがあるものあるいは動物試験が終了していないもの。薬剤使用の利点が胎児へのリスクを上回ると判定されない限り、妊婦に投与されるべきではない。

D：臨床試験あるいは市販後にヒト胎児にリスクのあることが証明されているもの。リスクにも関わらず、妊婦に使用する際の利点が受容範囲内のもの。

X：動物試験あるいは副作用の報告から妊婦に使用すべきでないと考えられるもの。

I. 小児、少年期における抗HIV療法

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⁴⁷⁾

HIVに感染した母から生まれた新生児は、少なくとも(1)生後48時間以内、(2)生後1~2ヶ月目、(3)生後3~6ヶ月目にウイルス学的な検査(DNA PCRまたはRT-PCRまたは培養によるHIVの確認)を受けるべきである。母体血による汚染があり得るので、検査に際して臍帯血を用いるべきではない。HIVに感染した新生児の38%が生後48時間に診断可能であると報告されている。生後2週間目にHIVの検出率は高まり、14日目までに感染児の93%が診断可能である。従って、生後48時間目でHIV陰性であった場合、生後14日目に検査をする事を勧める人もある。

ウイルス学的検査が陽性と判定された場合には、なるべく早く2度目の検査を行い確認する。生後48時間及び1~2ヶ月後の検査で陰性の場合、3~6ヶ月で再検査する。2回の検査(うち1回は生後1ヶ月以降、もう1回が生後4ヶ月以降)が陰性であれば、HIV感染はかなり否定的である。血清学的には、生後6ヶ月以降で1ヶ月以上間をおいた2回以上のIgG抗体検査が陰性であれば、HIV感染はかなり否定的である。(1)生後18ヶ月目に抗HIV IgG抗体が陰性で低ガンマグロブリン血症がないこと、(2)HIV感染兆候がないこと、(3)ウイルス学的なHIV検査が陰性であること、が満たされれば、HIV感染を否定できる。ちなみに、HIVに感染した母親から生まれた全ての子供は、生後4~6週でカリニ肺炎の予防を開始する。カリニ肺炎の予防はHIV感染が否定さ

れるまで継続するか、HIV感染が判明した場合にはCD4陽性Tリンパ球数に応じて継続の是非を判断する。

小児のCD4陽性Tリンパ球数の正常値は年齢によって異なる。米国CDCが、1994年に改訂した年齢に応

じたHIV感染小児のCD4陽性Tリンパ球数(全リンパ球に対する比)による免疫学的ステージングを表I-1に示す。また、小児HIV感染症の臨床分類を表I-2に示す。

表I-1. 年齢に応じたHIV感染小児のCD4陽性Tリンパ球数(全リンパ球に対する比)による免疫学的ステージング(1994, CDC)

	児の年齢		
	1才未満 / $\mu\text{l}(\%)$	1~6才 / $\mu\text{l}(\%)$	6~12才 / $\mu\text{l}(\%)$
1 (正常)	≥ 1500 (≥ 25)	≥ 1000 (≥ 25)	≥ 500 (≥ 25)
2 (中等度低下)	750-1499 (15-24)	500-999 (15-24)	200-499 (15-24)
3 (高度低下)	< 750 (< 15)	< 500 (< 15)	< 200 (< 15)

表I-2. 小児HIV感染症の臨床分類(1994, CDC)

<p>N群 (無症候) HIV感染によると考えられる症候がない児またはA群の症状のうち1つしかない児</p>
<p>A群 (軽症) 以下の症状の2つ以上を示すがB群またはC群の症状を欠く児</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リンパ節腫脹 (2カ所以上で0.5cm以上。対称性は1カ所とみなす) ・肝腫大 ・脾腫大 ・皮膚炎 ・耳下腺炎 ・反復性または持続性の上気道感染、副鼻腔炎、中耳炎
<p>B群 (中等症) A群またはC群以外の症状を示す児。以下は症状の例示であり、これのみに限定されない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・30日以上続く貧血 ($< 8\text{g/dl}$)、好中球減少症 ($< 1000/\text{ml}$) または血小板減少症 ($< 10\text{万}/\text{ml}$) ・細菌性髄膜炎、肺炎または敗血症 ・6ヶ月齢以上の児で2ヶ月以上続く口腔、咽頭カンジダ症 ・心筋症 ・生後1ヶ月以前に発症したサイトメガロウイルス感染 ・反復性または慢性の下痢 ・肝炎 ・反復性単純ヘルペスウイルス口内炎 (1年以内に2回以上) ・生後1ヶ月以前に発症した単純ヘルペスウイルス ・気管支炎、肺炎または食道炎 ・2回以上または2つの皮膚節以上の帯状疱疹 ・平滑筋肉腫 ・リンパ性間質性肺炎 (LIP) または肺のリンパ過形成 ・腎症 ・ノカルジア症 ・1ヶ月以上続く発熱 ・生後11ヶ月以内に発症したトキソプラズマ症 ・播種性水痘
<p>C群 (重症) AIDSの診断基準に含まれる症状 (LIPを除く)</p>

2) 抗HIV療法の開始時期

小児に対する抗HIV療法では、特に服薬遵守に注意を払わねばならない。幼小児は服薬にあたって介護者、例えば母親、家族、看護婦などに依存するからである。処方内容をよく理解させるため、治療を決定するプロセスに介護者と患児を一緒に参加させて服薬遵守の重要性をよく説明し、治療開始後しばらくは頻回に服薬状況を観察する必要がある。HIV感染小児に対する治療開始時期について米国CDCは表I-3のように勧告している⁴⁶⁾。

- ① 臨床分類A、B、Cの症状(表I-2)を示す小児は、年齢及び血漿中HIV RNA量に関わらず抗HIV治療の対象となる。
- ② 表I-1に示す免疫学的ステージの2または3に入る免疫不全状態の小児は、年齢及び血漿中HIV RNA量に関わらず抗HIV治療の対象となる。
- ③ 12ヶ月未満のHIV感染児は病勢が急速に進行する危険性が高いので臨床状態、免疫学的状態、血漿中HIV RNA量に関らず、感染が確認されたら直ちに治療を開始すべきである。
- ④ 10^6 コピー/ml以上のHIV RNAを有する小児では年齢に関わらず死亡率が高いので、臨床症状や免疫状態の如何を問わず直ちに治療を開始する。
- ⑤ 月齢30ヶ月以上の無症候の感染児では成人の場合と同じように

表 I-3. HIV感染小児に対して抗HIV治療を開始するための指標

<ul style="list-style-type: none"> ・ HIV感染に伴う臨床症状(すなわち臨床分類A、BまたはC)の出現。 ・ CD4陽性Tリンパ球の絶対数及び総リンパ球数に対する比の低下(免疫学的分類2または3) ・ 年齢が12ヶ月未満であること(臨床的、免疫学的、ウイルス学的状態に関わらず) ・ 年齢1歳以上で、免疫能が正常、無症候性の小児の場合以下の2つのアプローチがある。 <ul style="list-style-type: none"> ◇アプローチ1 <ul style="list-style-type: none"> 直ちに治療を開始する(年齢や症状に関わらず) ◇アプローチ2 <ul style="list-style-type: none"> 病勢の進行程度が低く、不安材料(例えば治療の安全性や服薬遵守についての懸念)があれば治療を延期する。このようなケースでは定期的にウイルス学的、免疫学的、臨床的状态をモニターする。また以下の要因が出現すれば直ちに治療を開始する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 高いHIV RNAコピー数がある場合、またはコピー数の上昇が続く場合。 2. 急激にCD4陽性Tリンパ球数または総リンパ球数に対する比率が低下して、中等度の免疫抑制がある(免疫学的分類2)とされる場合。 2. 臨床症状が出現した場合。

HIV RNAが、 $1\sim 2 \times 10^4$ コピー/ml以上であれば治療を開始する。

- ⑥ またHIV RNAコピー数の増加(2歳未満の場合では $0.7 \log_{10}$ (5倍)以上の増加、2歳以上では $0.5 \log_{10}$ (3倍)以上の増加)が確認されれば臨床症状、免疫学的状態、ウイルス量に関わらず治療を開始する。ただし表1の勧告は現時点の米国でのデータに基づいており将来改訂される可能性がある。

3) 初期治療の内容

小児HIV感染症でも抗HIV薬の併用療法が基本で、単剤療法は行わない。周産期のHIV感染を防止する目的では出産後6週間AZTを単剤で用いるが、児へのHIVの感染が確認された場合は直ちに併用療法を開始す

る。表I-4に推奨されている小児への初期治療の内容をまとめた。

- ① 米国の臨床治験のデータではプロテアーゼ阻害薬とヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤の併用療法の方がヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤併用のみより効果が高いとされている。
- ② 錠剤を嚥下できない幼小児に適した剤型を持つプロテアーゼ阻害薬には、ピラセプト(NFV:小児用パウダー)、ノーピア(RTV:液剤が本邦でも承認済み)がある。
- ③ 錠剤が服用可能な小児ではインジナビルも投与できるが、腎結石を防止するために水分摂取が必要で小児には負担である。サキナビルは抗ウイルス活性が低

く小児では推奨されない。

- ④ 本邦では厚生省エイズ治療薬研究班から小児用AZT注射剤及びシロップ、ddI小児用パウダー、3TCシロップ、ネルフィナビル小児用パウダーが入手できる。
- ⑤ 処方複雑なため服薬遵守が心配されたり患者や介護者が希望する場合は代替処方を考慮してもよい。しかしプロテアーゼ阻害薬1剤＋ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤の場合ほどウイルス量の低下を期待できない。

- ⑥ 母親が妊娠中に服用した抗HIV治療内容が周産期感染児への治療に影響することが考えられるが、確認するデータはまだない。

4) 抗レトロウイルス療法の変更

1. 変更の時期

抗レトロウイルス療法は、(1)病勢が進行する場合(2)副作用の出現や服薬遵守が不良の場合(3)より優れた薬剤・療法の開発等があった場合、変更する。新しい治療を開始する際は再度家族と処方内容を遵守するよう話し合う必要がある。変更後の数ヶ月は頻回に服薬状態を確認する。治療内容の変更の指標について表1-5にまとめた。

- ① 周産期感染児のHIV RNAコピー数は成人と比べると高く、コピー数の減少が確認されるのに時間を要する。またHIV RNAレベルを検出感度以下にできないことが多い。従って治療変更のため

表1-4. 小児HIV感染症に推奨される初期治療内容

<p>〈好ましい処方〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プロテアーゼ阻害薬1剤＋ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤 1. 錠剤やカプセル剤を嚥下できない幼児ではネルフィナビルやリトナビルが推奨される。錠剤やカプセル剤を嚥下できる小児ではインディナビルも推奨される。 2. 推奨されるヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤の併用：AZT+ddI、AZT+3TC。データはまだ不十分であるが、d4T+ddI、d4T+3TC、AZT+ddCの併用も可。 <p>〈代替処方〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ネビラピン＋ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤の併用あるいは ・ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤の併用も考慮してよい。 <p>〈推奨されないもの〉</p> <p>毒性が重複するもの、またはウイルス学的に望ましくないもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全ての単剤療法 ・d4T+AZT、ddC+ddI、ddC+d4T、ddC+3TC
--

のウイルス学的な指標は小児と成人では異なってくる。

- ② 特に治療開始前のHIV RNAコピー数が(10⁶コピー/ml以上)の場合、ウイルスコピー数の減少は治療開始後の8～12週までみられないことが多い。10⁵コピー/ml未満の場合ならば治療開始後4週までに低下が見られることが多い。HIV RNAコピー数は最大の抑制が得られるまで少なくとも3ヶ月毎に測定しなければならない。治療変更を考慮する際は1週間間隔で少なくとも2回検査をすべきである。
- ③ 小児ではCD4陽性Tリンパ球数がウイルス量とは独立して病勢進行と死亡率を予測する指標となる。治療を変更した後は、安定するまで1週間ごとにCD4陽性Tリンパ球数を検査する。
- ④ 治療中の臨床症状の出現は病勢

の進行や予後不良を示す。脳の発達障害、認知能の減衰、運動障害のいずれかが繰り返し2つ以上みられる際は神経系の発達障害を考える。

2. 新しい抗HIV治療の内容

治療歴のある小児に新たな処方をする際は(1)副作用や服薬不良のため治療を変えるときは、異なる副作用の薬剤を選ぶ。服薬不良の場合は次善の策として1剤だけ替えたり減量することも考慮してよい。(2)治療無効の際は服薬の遵守を確認する。(3)服薬が遵守されていれば薬剤耐性ウイルスの出現を考え少なくとも2剤を新たな薬に変更する。その際、薬剤間の交叉耐性も考慮する。1剤だけ替えたり1剤を付加するのは次善の策である。新たな処方ではできるだけ3剤を使う。変更する際は患児が服用しているほかの薬剤との相互作用の見直しが必要である。

2. 少年期における抗HIV療法

Tannerの思春期進度の考慮が求められる⁴⁷⁾。思春期早期 (TannerI-II) では小児のガイドラインに沿い、それ以降の青少年 (TannerIII-V) は成人のガイドラインに従う。

表1-5. HIV感染小児において治療を変更するための指標

<p>〈ウイルス学的指標〉*</p> <ul style="list-style-type: none">・治療開始8~12週経過してもウイルスコピーの減少がみられない場合。・ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤+プロテアーゼ阻害剤1剤併用の患児で、HIV RNAコピー数の減少が1/10未満 ($1.0\log_{10}$)、代替処方を受けている患児では、HIV RNAコピー数の減少が1/5未満 ($0.7\log_{10}$)。・治療開始後4~6ヶ月を経過してもHIV RNAコピー数が検出感度以下に減少しない場合[‡]。・治療当初は検出感度以下に減少するがその後の経過でHIV RNAが繰り返し再検出された場合[§]。・期待した反応はあったが依然低いレベルのHIV RNAが検出されている患児ではHIV RNAコピー数が2歳以上の患児で3倍 ($0.5\log_{10}$) 以上、2歳未満の患児で5倍 ($0.7\log_{10}$) 以上の増加を示したら治療を変更する。 <p>〈免疫学的指標〉*</p> <ul style="list-style-type: none">・免疫学的分類が進行した場合[‡]。・CD4陽性Tリンパ球数の比が15%未満の患児 (免疫学的分類3) でさらに5%以上減少をした場合。・CD4陽性Tリンパ球数の絶対数が短期間で大きく減少した場合 (6ヶ月以内で30%以上の減少)。 <p>〈臨床的指標〉</p> <ul style="list-style-type: none">・進行性の神経発達障害が出現した場合。・他に原因がない発育不全が出現した場合。・臨床分類が進行した場合**。

*治療変更を考慮する前に少なくとも2回 (1週の間隔を開けて) は検査を行う。

[‡]治療開始前のHIV RNAコピー数と治療によって達成された後のコピー数を考慮する。例えば、治療後HIV RNAが低レベルで検出されていても、1.5から $2.0\log_{10}$ の減少が継続していれば直ちに治療を変更する必要はない。

[§]再検出された値が小さなきときは (例えば2歳未満の幼児で $0.7\log_{10}$ 未満の上昇)、評価を繰り返す。

[‡]ごくわずかなCD4陽性Tリンパ球の割合の変化 (例えば26%から24%への減少) は、同一分類内での大きな変化 (例えば35%から25%への減少) と同様考慮しなくてよい。

**免疫ウイルス学的指標が安定している患者では臨床分類が進行したとしても必ずしも治療を変更する必要はない。神経発達障害や発育不全以外の臨床所見が進行する患児では、免疫ウイルス学的指標が重要となる。

*厚生省・エイズ治療薬研究班 (<http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmhw/>) においては、海外では治療薬として既に承認されているが、我が国では未承認 (適応、剤形を含む) の薬剤を用いた臨床研究が行われている。現在臨床研究が行われている薬剤には、AZT注射剤及び小児用シロップ、ddI小児用パウダー、3TCシロップ、ネルフィナビル小児用パウダー、d4Tシロップ、ネビラピンシロップなどがある。

厚生省・エイズ治療薬研究班連絡先：東京医科大学臨床病理学教室

TEL：03-3342-6111, FAX：03-3340-5448

J. HIVの針刺し事故後の予防投与

1. はじめに

施設、設備、人員、勤務態勢など、医療機関ごとに相違があるので、それぞれ独自の針刺し事故対策マニュアルを策定することが望ましい。情報をいち早く知る立場にある人は、新たな情報を全員に周知・徹底するように心がける。また、一度策定したマニュアルを定期的に見直す必要がある。ここでは、各施設のマニュアル作りのたたき台として利用できるように、国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センターのマニュアルを引用したので参考にされたい。

2. 針刺し事故による医療従事者のHIV感染の危険性

針刺し事故などでHIV汚染血液に曝露された場合の感染のリスクは、最も高い場合でも0.3~0.5%とされており、B型肝炎（HBe-Ag陽性の場合30%）やC型肝炎（HCV-Ab陽性の場合3%）の同じ様な事故の場合の感染リスクに比べはるかに低いことは知られている。HIV診療において安全の保証されていることが、HIV診療を広く一般医療機関に広げていく上で不可欠である。幸い今までは、HIV患者が少なく、診療を行う医療機関も限られていたために、医療事故による感染事例の報告はないが、今後患者が増え、診療する医療機関が増えれば、そのような事例の出ることは明らかである。事実、患者数の多い米国においては、針刺しなどの医療事故による感染の事例が、数十例報告されている。日本において医療事故による感染が発生すれば、

その本人にとって重大な事故であるばかりでなく、HIV診療全体にとっても大きなブレーキとなる。したがって、そのような事例の発生する前に対策を立てておくことは、非常に重要なことである。

3. CDC勧告1996年度版⁴⁸⁾

1996年の6月に、米国のCDCより、針刺し事故が発生した場合の予防服用指針が発表された。要点のみをまとめれば、最も感染のリスクの高い場合には、レトロビル・エピビル・クリキシパンの3剤を事故後2時間以内に服用を開始し、1ヶ月間予防服用を続けるというものである。感染直後にAZTを服用することで感染のリスクを79%低下させうることが示されているが、この指針の中に挙げられている3剤であればさらに効果的であろうと考えられている。予防服用により100%感染を防げるわけではないが、予防服用が強くすすめられるのはこのためである。

4. CDC勧告を受けてのスターターキット

先に挙げたように、感染予防の効果을あげるためには、事故後できるだけ早く、できれば2時間以内に予防薬を服用する必要がある。しかし、実際に昼夜を問わず針刺し後2時間以内に予防薬を服用するためには、何らかの対策が必要であり、国立国際医療センターでは、予防薬を3日分（金曜日の夜に事故が発生し月曜日まで担当医師に連絡が取れなかった場合を想定している。）薬品保管箱に入れ、医療現場に配備するような

システムを稼働させている。研修医や看護婦に対する院内説明会も随時行っており、事故があった場合には、24時間責任者に速やかに連絡が取れるようになっている。しかし、夜間や休日など専門家に相談できる前に自己判断で服用を開始せざるを得ない場合もあり、簡単なフローチャート（図J-1）を見ながら服用できるようになっている。

このシステムをうまく稼働させるには、いくつかの要点があるので以下に列挙する。

- ① まず院内における責任者を決める。
- ② 責任者への連絡方法をフローチャートに明記する。
- ③ 責任者は、薬剤がすぐに服用できるような保管場所を決める。
- ④ 責任者は、薬剤の管理を行い、特に保管方法や使用期限等に注意する。
- ⑤ 責任者は、針刺し事故を想定し、スタッフの指導と速やかな服用のための訓練を行い、特に、薬剤の保管場所についてスタッフに確認させる。
- ⑥ 責任者は、スタッフに対し、自分が針刺し事故を起こした場合に、予防薬を服用するかどうかの自己決定を用意するよう働きかける。
- ⑦ 責任者は、論文⁴⁸⁾に目を通し、チェックリストはすぐに出せる

ところに保管する。

- ⑧ 責任者は、スタッフ全員がすぐに使える場所に針刺し後フローチャートを配布する。

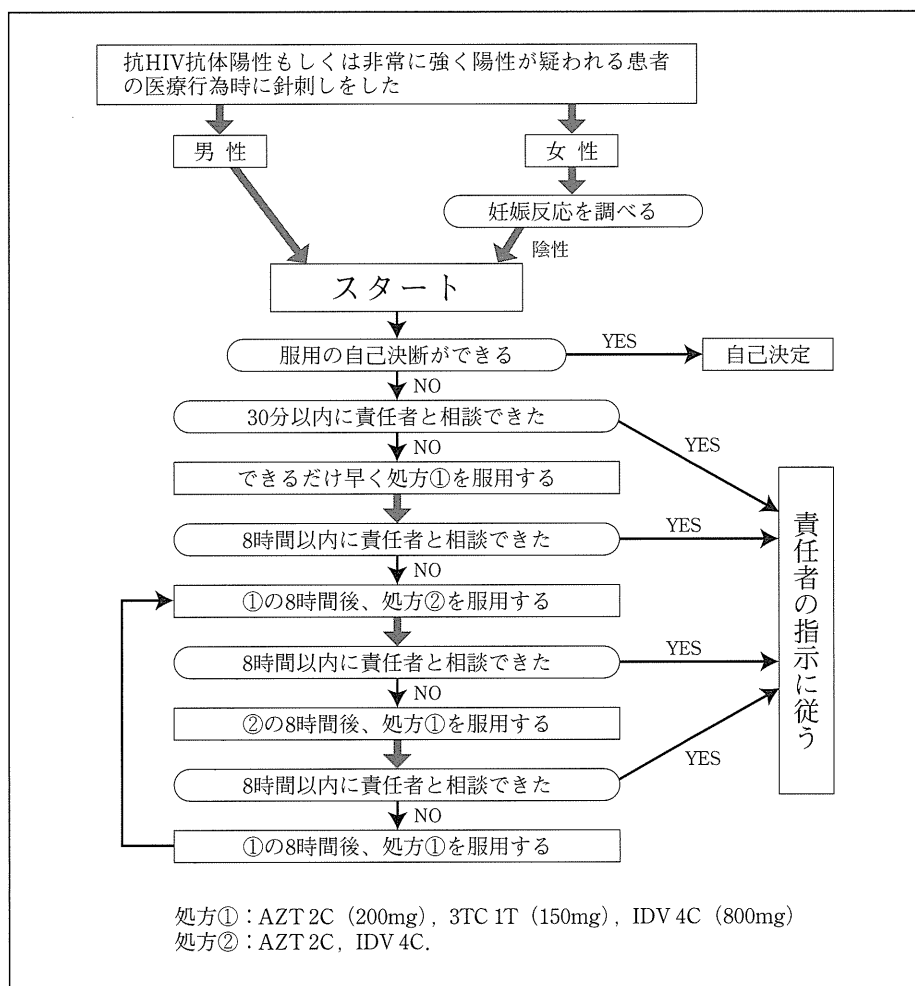
実際に事故があった場合の、予防薬の標準的な服用方法は以下の通りである。

- ① AZT (レトロビル)
600mg, 3X, 毎食後
- ② 3TC (エピビル)
300mg, 2X, 朝・夕食後
- ③ IDV (クリキシバン)
2400mg, 3X, 空腹時
またはNFV (ビラセプト)
9Tab, 3X, 毎食後

針刺し後の有効な予防のためには第1回目の服用が最も大事と考えられる。したがって、第1回目には必ず3剤を服用させる。また、できるだけ速やかに第1回目（少なくとも1～2時間以内）を服用させるようにする。服用する場合の投与期間は1カ月である。投与量や服用方法についての注意点は、

- ① ZT：消化器症状の強い場合には、400mg, 2X, 朝・夕食後、もしくは、300mg, 3X, 毎食後への変更でも効果は期待できる。
- ② 3TC：半年以上3TCの投与された慢性B型肝炎患者において中止後に肝炎の悪化した報告がある。1カ月以内の短期服用後における肝炎悪化の報告はないが注意は必要である。

図J-1. 針刺し後のフローチャートの例



- ③ Indinavir：
 - ・腎結石の副作用がある。この予防のために1日1.5リットル以上の水分を取らせる。
 - ・ビリルビン値が5mg/dl前後までは上昇することがあるが、継続服用可能である。
 - ・この薬剤は、吸湿性があり吸湿することにより薬効が低下する。したがって、薬剤の保存状態に注意が必要である。

妊婦に投与した場合の安全性、特に妊娠初期での胎児への安全性は確認されていないため、対象者が女性

の場合妊娠の有無に注意がいる。また、同じ理由で対象者が妊娠していなかった場合には、予防薬を服用する対象者に対しては少なくとも4週間は避妊するよう指導が必要である。

感染が防御できた場合にも予防服用に対して労災が適用される可能性がある。したがって、事故の記載をカルテに残しておくことと同時に、可能な限り早期にHIV抗体のチェックをする必要がある。3TC服用のためにHB-s抗原のチェックもしておくのが望ましい。以後は、HIV抗体について、1カ月後、3カ月後、6カ月後に検査する。