

表4. MQoL-HIVのインデックス・スコアとNHPの6つの下位尺度との相関(Pearsonの相関係数)

NHP 下位尺度	MQoL-HIV インデックス・スコア との相関係数(R)
Energy	-0.51
Pain	-0.34
Emotional reaction	-0.69
Sleep	-0.37
Social isolation	-0.62
Physical mobility	-0.39

all : $p < 0.01$

表5. MQoL-HIVの10の領域における寄与因子の決定のため実施した多変量解析(The multiple regression analysis)の結果

<p>“精神的健康”(R²=0.55)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 ($p = 0.03$) ・CES-D ($p < 0.01$) 	<p>“社会的支援”(R²=0.27)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 ($p < 0.01$) ・CES-D ($p < 0.01$) ・HIV告知の有無 ($p < 0.01$) ・支援者の有無 ($p < 0.01$) 	<p>“パートナーとの親密度”(R²=0.22)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 ($p = 0.01$) ・CES-D ($p < 0.01$) ・HIV告知の有無 ($p < 0.01$) ・支援者の有無 ($p < 0.01$)
<p>“身体的健康”(R²=0.36)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HIV治療の有無 ($p = 0.01$) ・CES-D ($p < 0.01$) ・HIV告知の有無 ($p < 0.01$) 	<p>“認知機能”(R²=0.28)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CES-D ($p < 0.01$) ・支援者の有無 ($p = 0.01$) 	<p>“性的機能”(R²=0.14)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CES-D ($p < 0.01$) ・就労状況 ($p < 0.01$)
<p>“身体的機能”(R²=0.22)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 ($p < 0.01$) ・感染経路 ($p < 0.01$) ・罹病期間 ($p = 0.01$) ・CES-D ($p < 0.01$) 	<p>“経済状態”(R²=0.25)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CES-D ($p < 0.01$) ・CD4 ($p = 0.02$) ・HIV告知の有無 ($p = 0.02$) ・就労状況 ($p = 0.03$) 	<p>“医療サービス”(R²=0.19)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・感染経路 ($p = 0.01$) ・CES-D ($p < 0.01$) ・HIV告知の有無 ($p < 0.01$)
<p>“社会的機能”(R²=0.43)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 ($p = 0.01$) ・感染経路 ($p = 0.03$) ・HIV治療の有無 ($p = 0.03$) ・合併症 ($p = 0.03$) ・CES-D ($p < 0.01$) ・支援者の有無 ($p = 0.02$) 		

D. 考察

HIV/AIDS患者の診療においても、実地診療における医療行為の多くは外来診療に向けられ、その指標として、健康関連QoLの評価が重要であることは、広く認識されている。しかし、HIV/AIDS患者を対象とした健康関連QoLに関する検討は、わが国では行われていなかった。本研究は、わが国ではじめて行われたHIV/AIDS患者における健康関連QoLに関する検討である。これまで、わが国において使用することが可能なHIV/AIDS患者

における疾患特異的な健康関連QoL評価尺度はなかったが、MQoL-HIVの日本語版が作成され、本研究により信頼性と妥当性が証明されて利用することが可能となった。これは、わが国での初めてのHIV感染者およびAIDS患者における疾患特異的の尺度である。

欧米での尺度の日本語版が、わが国でも利用可能であるかについては、日本語版についても信頼性、妥当性、反応性に関する科学的な検証が必要である。実際、Medical outcomes study(MOS)のSF

(短縮様式short-form)-36、EQ5D、NHPなどの一般的尺度については、驚くほど注意深く科学的に日本語版が作成され、またその検証が行われている。数多く存在する疾患特異的尺度の日本語版の検証がどこまで必要かについては、十分一致した見解があるわけではないが、MQoL-HIV日本語版についても科学的評価に耐え得る検証が行われたと考えられる。

今回の検討では、10の全ての領域における多変量解析による結果において、CES-Dが有意な寄与因子であることが示された。すなわち、MQoL-HIVのスコアを決定する要因の中では、CES-Dのスコアがもっとも大きく貢献することが明らかとされた。これは、健康関連QoLが、症状や身体的活動度、精神心理学的因子、社会の中での係わりあいなどを含めて包括的に評価されるべきであるという概念からして、当然予測された結論であるかもしれない。これに対して、社会の中での係わりあいという概念に関与すると考えられる就労状況は、“経済状態”と“性的機能”の2つの領域でしか有意な寄与因子でなかった。

一般に、年齢は健康関連QoLに関する独立した決定因子であると考えられているが、今回の結果では、“精神的健康”、“経済状態”、“パートナーとの親密度”の3つ領域においては、年齢が高いほどその障害は少なく、逆に“身体的機能”、“社会的機能”、“社会的支援”の3つの領域については、年齢が低いほど健康関連QoLが良好であるという結果であった。

HIV感染について他人に知らせていることと健康関連QoLとの関係については、“身体的健康”、“経済状態”、“医療サービス”の領域においては、他者にHIV感染を告白していない方が健康関連QoLが良好であるという傾向であり、これは治療が必要なほど周囲の人の協力を得る必要があり、告白するきっかけになること、また身障手帳の申請などにより医療費の助成を受けられること、さらに医療従事者以外にHIV感染を告げていないため医療従事者から受けるケアメインになっていることなどの理由が推察された。

“社会的支援”と“パートナーとの親密度”の領域については、他者にHIV感染を告白している方がQoL良好という結果から、厳選されたHIV感染を告白した相手との関係は良好で、各種支援を良好に得ていると考えられた。

感染経路と健康関連QoLとの関係を見ると、“身体的機能”、“社会的機能”、“医療サービス”の領域においては、血液製剤感染者と比較すると性感染者の方がQoLが良好であった。一般に、血液製剤感染の血友病患者では、繰り返す出血による関節障害やC型肝炎などのため、身体機能に問題のある場合が少なくないが、性感染による患者においては、例えば身体を鍛えるのが趣味という男性同性愛者などに見られるように一般的に身体機能は良好で、自分たちのコミュニティーを持ち情報交換も盛んであることなどがその理由と推察された。“身体的健康”の領域では、HIV治療を受けていない方が健康関連QoLが良好で、“社会的機能”については治療をしている方が良好であるという結果であった。

本検討において、いくつかの問題点も指摘されなければならない。まず、信頼性の指標である内的整合性を示すクロンバッハ α 係数は、“身体的機能”と“性的機能”の2つの領域では低値を示した。オリジナルのMQoL-HIVによる米国での検討結果を見ても、“性的機能”の領域におけるクロンバッハ α 係数は低値を示している。これは、性に関する質問には被験者から正確な回答を得ることがなかなか困難であるという推定を裏付けるものであろう。これは、質問票に固有の問題というよりは、一般的な傾向として認識されるべきであるかもしれない。また、薬物治療などの医療介入の効果を判定するための尺度の特性である反応性については、今回の研究では検討されていないので、今後の重要な課題である。

E. 結論

HIV感染者およびAIDS患者における疾患特異的な健康関連QoL評価尺度として、MQoL-HIVの日本語版を作成し、378名のHIV/AIDS患者を対象として、横断的検討を実施した。本研究は、わが国ではじめて行われたHIV/AIDS患者における健康関連QoLに関する検討である。MQoL-HIV日本語版において、信頼性と妥当性について、科学的評価に耐え得る検証が行われた。スコアの分布は、概ね正規分布を示し、ceiling effectやfloor effectは認められなかった。10の領域の中で8つの領域において、クロンバッハ α 係数は0.7以上を示したが、“身体的機能”の領域および“性的機能”の領域ではクロンバッハ α 係数は低値を示し、信頼性

に問題を残した。MQoL-HIVのスコアを決定する要因の中では、精神心理学的因子がもっとも大きく貢献することが明らかとされた。

F. 研究発表

①論文発表

- (1) Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T. Stages of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94: 841-846.
- (2) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Nishimura K, Suzuki R, Takagi K, Yamaki K. The effectiveness of the Visual Analogue Scale 8 in measuring health-related quality of life for COPD patients. *Respir Med* 2000; 94: 1192-1199.
- (3) 西村浩一、羽白 高、月野光博. 慢性閉塞性肺疾患患者における健康関連QoL評価法の進歩. *臨床検査* 44: 762-764, 2000.
- (4) 西村浩一、月野光博、羽白 高. 呼吸器疾患における Quality of Life とその評価 呼吸と循環 48: 1025-1033, 2000.
- (5) 西村浩一、月野光博、羽白 高. 呼吸器診療における医療サービスのアウトカムの評価方法をめぐって—生命予後および Quality of Life をどのように評価するか?— THE LUNG perspectives 8: 437-440, 2000.

②学会発表

- (1) Watanabe M, Ishihara M, Nishimura K, Oka S, eight regional AIDS hospitals. Health-related quality of life assessment in patients with HIV/AIDS using the Multidimensional Quality of Life Questionnaire for Persons with HIV/AIDS (MQoL-HIV): Results from the first survey in Japan. 7th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, 2000.
- (2) 西村浩一、羽白 高、小賀 徹、月野光博. COPD患者における Global Quality of Life scale の検討—Hyland scale による評価. 第97回日本内科学会講演会 2000.
- (3) 月野光博、西村浩一、小賀 徹、佐藤 晋. 喘息ガイドラインに準じた治療開始後の health-related quality of life の一般的尺度である SF-36 の変化に関する検討. 第50回日本アレルギー学会総会 2000.
- (4) 佐藤 晋、西村浩一、月野光博、小賀 徹. 喘息ガイドラインに準じた治療開始後の健康関連 QoL の疾患特異的な尺度の変化に関する検討. 第50回日本アレルギー学会総会 2000.

7

HIVの治療成績の評価及び治療ガイドラインの作成

分担研究者 太田康男（東京大学）

研究要旨

わが国独自のHIV治療ガイドラインを作成し、HIV感染症の専門家以外でも的確にHIV感染症の治療を行えるようにすることは、わが国のHIV感染症の治療レベルの向上にとって重要である。平成10年度より厚生科学研究班の研究の一環として、東京大学岩本教授を中心に過去2年間にわたり、治療ガイドラインが作成されたが、適時治療ガイドラインを改定していくことは重要である。治療ガイドラインの内容は、明確なエビデンスに基づくものあるいは明確なエビデンスがないことに関しては、多数の専門家が同意できることであるべきであり、本研究ではまず主として本年度に発表された国内外の論文、学会報告を収集、検討し、新たな治療のエビデンスの収集に努めた。また同時に専門家の意見も参考にした。これらを基に、前年度の治療ガイドラインをたたき台として、改定すべき項目について検討を加えた。この結果、HIV感染症の治療時期の若干の改定が必要である可能性が示唆され、また薬剤耐性検査の適応、アドヒアランスの維持の重要性ならびに薬剤血中濃度の重要性に関しては、加筆する必要があると考えられた。またこの間に発売された新薬の情報ならびに新たに報告された治療薬の副作用の情報を加え、治療ガイドラインの原稿を作成し、さらに専門家のご意見を伺った上で、治療ガイドラインの改定版を公表いたしたいと考えている。

A. 研究目的

わが国のHIV感染者数は増加傾向を示しているものの、欧米に比べはるかに少なく、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。しかしながら、人種差やHIVの流行サブタイプの差を始めとして、わが国独自の問題があることから、日本におけるガイドラインの作成はきわめて重要であると考えられる。

日本におけるガイドラインは、東京大学岩本愛吉教授を中心とし、平成10年度版「抗HIV治療ガイドライン」が作成され、さらに平成11年度は、「日本におけるHIV診療支援ネットワークの確立に関する研究班」（秋山昌範班長）において、岩本教授を分担研究者として、他4名の研究協力者により、「抗HIV治療ガイドライン（Version2.0）」が2000年7月に発表された。

HIV感染症は未だ根治できない感染症の一つで

あり、その治療に関しては、HIVの侵入、複製、増殖の一連の過程における種々の作用点を標的として、基礎研究が精力的に進行している。また毎年新薬が発売されているという現状を考え合わせると、適時改定を行っていくことが望ましいと考えられる。

今回「HIV感染症の治療に関する研究班」（岡慎一班長）の分担研究として、HIV治療ガイドラインの作成に関与する大役をあたえていただいたが、先述のとおりHIV感染者数などの問題から、わが国においてHIV感染症の治療に関する情報は、その多くを欧米に依存せねばならないのが現状であり、2000年7月に発表された「抗HIV治療ガイドライン（Version2.0）」も平成12年上半期に発表されたDepartment of Health and Human Services（DHHS, 米国健康福祉省）

などの欧米のガイドラインを参考にして作成さ

れている。前回の日本のガイドラインが公表されてからまだわずか半年あまりしか経過していないことを鑑み、平成12年度末まで精力的に最新のHIV感染症治療に関するデータを収集し、専門家の意見を参考にした上で、2001年5月ないし6月頃までに改定版を公表したいと考えている。

B. 研究方法

治療ガイドラインの内容は、明確なエビデンスに基づくものあるいは明確なエビデンスがないことに関しては、多数の専門家が同意できることであるべきである。従って、本研究は主として平成12年の下半期に発表された国内外のHIV治療に関する論文や主要な学会でのHIV感染症の治療に関する発表（第13回国際エイズ学会、第14回日本エイズ学会、第8回レトロウイルスと日和見感染症会議など）を対象に情報を収集、解析し、今後の治療法に影響を与える可能性のあるエビデンスを解析した。これらの作業により、2000年7月発表の「抗HIV治療ガイドライン（Version2.0）」において改定すべき項目について検討を加えた。

さらに2000年11月発表のHIV感染症治療研究会（東京大学 木村哲教授、熊本大学 満屋裕明教授を代表幹事とし18人の会員からなる専門委員会）によるHIV感染症「治療の手引き」を参考として検討を加えた。またわが国は、HIV感染症患者数が欧米に比べ少ないことから、その治療に関する情報の多くを欧米に依存してきている。過去のわが国のガイドラインも欧米のガイドライン、特に米国DHSS（健康福祉省）のガイドラインを参考にしており、本報告書提出直前の2001年2月に米国DHSS（健康福祉省）の改定ガイドラインが発表され、この内容も参考として検討を加えた。また同じく2001年2月に米国シカゴで行われた第8回レトロウイルスおよび日和見感染症会議の報告も可能な限り検討に加えた。また同時に専門家の方々の意見も合わせて聴取した。

以上の作業により、平成12年度のガイドラインに改定すべき点をまとめ、今後これを基に、「HIV感染症の治療に関する研究班」(岡慎一班長)の班員の方々を中心に、国内におけるHIV感染症治療の専門家の方々の意見を集約し、ガイドラインの改定版を作成する予定である。平成13年5月ないし6月頃までに、改定治療ガイドラインを公表したいと考えている。

C～D. 研究結果、考察

治療ガイドラインの内容は多岐に渡るが、本報告書では、治療ガイドラインで最も重要な治療開始時期と治療薬選択の問題についてまず概説し、さらに改定が必要であろうと考えられた薬剤耐性検査、アドヒアランス、および薬剤血中濃度の作成などを中心に報告させていただく。

1. HIV感染症の治療開始時期

「いつHIV感染症の治療を開始すべきか」ということに関する明確なエビデンスは、残念ながら現時点まで確立されていない。最大の問題点は、長期予後に関する大規模な研究結果がないことである。欧米を中心とした現在進行中の研究により、将来その解答が得られるものと考えられる。

HIVの増殖は生体にとって有害であり、理論的には感染早期からHIVの増殖を強力に抑えることが望ましいが、耐性ウイルスの出現や現在使用可能なHIV治療薬では根治できないこと、さらに治療薬による重篤な副作用の問題から、HIV感染症の治療にはさまざまな限界がある。従って治療ガイドラインはこれらをふまえた上で作成されていることを考慮せねばならない。

また治療にあたっては、

- ① 患者がHIV感染症の治療を了解し、服薬を開始・順守できること
- ② 患者の状態を把握し、個人個人の状況に合わせて治療すること

の2点をまず考慮することが重要である。

「抗HIV治療ガイドライン（Version2.0）」においては、HIV感染症に関連した症状の有無、血漿中HIV RNA量とCD4陽性Tリンパ球数により、治療の開始時期の基準が設けられている。即ちHIV感染症に関連した症状を有する場合および無症候性の場合、CD4陽性Tリンパ球数が350/?l以下の場合、血漿中HIV RNA量のいかにかわらず治療が推奨されている。またCD4陽性Tリンパ球数が350～500/?lかつ血漿中HIV RNA量が、20,000～30,000コピー/ml以上の場合も強く治療が推奨されている。さらにCD4陽性Tリンパ球数が500/?l以上かつ血漿中HIV RNA量が、20,000～30,000コピー/ml未満の場合は、治療を延期し経過観察となっている。それ以外の場合は、患者によく病気について説明し、経過観察をするか治療を開始するかを決定すると定められている。以上をまとめると以下のように要約される。

1. 症状のある場合	強く治療を勧める
2. 無症候の患者で以下の場合	
(1) CD4 陽性Tリンパ球数< 350/ μ l	強く治療を勧める
(2) CD4 陽性Tリンパ球数< 350 ~ 500/ μ l かつ 血漿中 HIV RNA 量 > 20,000 ~ 30,000/ml	強く治療を勧める
(3) CD4 陽性Tリンパ球数< 350 ~ 500/ μ l かつ 血漿中 HIV RNA 量 < 20,000 ~ 30,000/ml	患者によく説明し経過 観察または治療開始
(4) CD4 陽性Tリンパ球数 > 500/?l かつ 血漿中 HIV RNA 量 > 20,000 ~ 30,000/ml	患者によく説明し経過 観察または治療開始
(5) CD4 陽性Tリンパ球数 > 500/ μ l かつ 血漿中 HIV RNA 量 < 20,000 ~ 30,000/ml	治療を延期し経過観察

治療開始時期については、欧米においても専門家の意見が分かれており、先述のようにいまだ明確なエビデンスが無いのが現状である。しかしながら、最近1~2年は、米国およびわが国のガイドラインは、治療開始時期を遅らせる方向に改定されてきている。平成12年1月に公表された米国を中心とする専門家の委員会（International AIDS Society-USA パネル、IAS-USA パネル）の勧告は、治療開始時期の目安が、HIV RNA量5,000~10,000コピー/mlであったものが、30,000コピー/ml以上に上方修正され、また2000年1月の米国DHHSのガイドラインでも20,000コピー/ml以上が治療開始の目安とされた。さらに2001年2月に公表されたDHHSの最新のガイドラインでは、治療開始時期の目安がさらに引き上げられ、RT-PCR法で55,000コピー/ml以上となった。

CD4陽性Tリンパ球数については、AZTの臨床試験で500/?l以下の症例で効果が認められたため、それ以降の臨床試験で500/?l未満の症例を対象にされた歴史的背景があり、米国では500/?l未満が治療開始の目安となってきたが、IAS-USAパネルの2000年の論文では、350/?l未満になったら治療開始が必要であるとしている。また2000年1月28日付けで発表された米国DHHSのガイドラインでは、CD4陽性T細胞数が、350~500/?lで??V RNA量が20,000コピー/ml未満の症例では、経過を観察する専門家もいると記された。2001年2月のDHHSのガイドラインでは、さらに踏み込んで、CD4陽性Tリンパ球数が、200/?l未満であれば??V RNA量のいかんにかかわらず治療開始し、CD4陽

性Tリンパ球数が200から350/?lであれば、通常は??V RNA量のいかんにかかわらず治療を開始すべきであるが、異論をとる専門家もいると記されている。

わが国における「抗HIV治療ガイドライン」では、血漿中のHIV RNA量を測定する方法の精度の問題を考慮し、20,000~30,000コピー/mlという幅を持った値が採用されている。2000年9月のVersion2.0では、前年度のガイドラインを一部修正し、CD4陽性Tリンパ球数が500/?l以上の患者では、血漿中HIV RNA量が中等度以下（20,000~30,000コピー/ml以下）であれば経過観察、それよりも高い場合は患者とよく相談の上治療を開始するか経過観察するか決定すると記され、米国と同様に治療開始時期を遅らせる方向に改定されている。

治療開始時期については、Swissのグループを中心として、早期の治療開始を推奨する意見もある。その最大の理論的根拠は、治療開始1~5年後のHIV RNAコピー数が検出感度以下になる割合が高いというものである。さらに宿主の免疫システムの破壊を防ぐことができる可能性も示唆されている。しかしながら、長期予後に関するデータが皆無であり、さらに現在の治療法では感染宿主からすべてのウイルスを排除することが困難であることが示され、抗HIV治療薬による毒性の問題、および長期治療による耐性ウイルスの出現の問題等を考慮す

る必要がある。

＜改定ガイドラインで考慮すべき点＞

最近2～3年の米国のガイドラインは、治療開始時期をさらに遅らせる方向で改定されてきている。また厚生省班会議による日本のガイドラインも2000年9月のVersion2.0では、前年度のガイドラインを一部修正し、CD4陽性Tリンパ球数が500/?l以上の患者では、血漿中HIV RNA量が中等度以下（20,000～30,000コピー/ml以下）であれば経過観察、それよりも高い場合は患者とよく相談の上治療を開始するか経過観察するか決定すると記され、米国と同様に治療開始時期を遅らせる方向に改定されている。

しかしながら、「慢性のHIV感染症患者の治療をいつ開始するか」ということに関しては、一切明確なエビデンスがないのが現状であり、2000年下半年以降に発表された論文および学会報告でも、この問題に解答を与える報告は、一切認められなかった。HIV感染の早期から治療を開始すべきという積極的アプローチを主張する専門家もいれば、薬剤による副作用や耐性ウイルスの出現等、他の諸因子を考慮し、それらとのバランスの上で、十分に待機してから治療を開始すべきという考えの専門家もいる。

免疫不全が進行する前に治療を開始すべきであるという点では、専門家の意見は一致している。治療開始時期を考える上での一つの根拠は、CD4陽性Tリンパ球数と、血漿中ウイルス量で群別化し、AIDS発症のリスクを算出したMulti-Center AIDS Cohort Study(MACS)の研究データである。それによれば、CD4陽性Tリンパ球数201-350/?lかつ血漿中のウイルス量が20,000-55,000コピー/mlでは、3年以内にAIDSを発症する可能性が、36.4%と高率である。20,000コピー/ml以下では、6.9%と低値であるものの、CD4陽性T細胞数が350/?l以下であると、免疫システムの荒廃が進行していると考えられる。従って、CD4陽性T細胞数が350/?l以下であれば、従来のガイドラインの勧告どおりに、治療を推奨すべきであると個人的には考える。また同様にHIV RNA量が55,000コピー/ml以上の群では、3年以内のAIDS発症リスクが高いことから、やはり治療は必要であろうと考えられる。

最大の問題は、CD4陽性Tリンパ球数が350-500/?lであり、かつ血漿中のウイルス量が20,000-55,000コピー/mlである群の治療開始をどのように考えるかということである。従来は、ウイルス量20,000コピー/ml以上は、ウイルス量が多い集

団として一括して取り扱われていたため、従来のガイドラインでは、「強く治療を勧める」と記載されている。しかしながら、現在の治療法では、ウイルスは完全に排除できないことが明確になり、薬剤耐性、副作用の問題が大きくクローズアップされ、またひとたび治療に失敗すると、その代わりとなる新たな治療法に乏しいことから、少しずつ治療開始を遅らせる方向で検討されてきていることは否めない。また治療開始時期の決定に際しては、免疫システムをある程度保存する必要性も考慮する必要がある。従って、改定ガイドラインでは、この群に関しては、患者によく相談をした上で、治療を開始するかあるいは経過を観察するかについて、個別に検討を加えるのが良いのではないかと考える。今後専門家の意見をお伺いした上で、ガイドラインを取りまとめたいと考えている。

なお別紙表1-4にこの項目に関するデータをまとめたので、ご参照ください。

2 初回治療の場合のHIV治療薬の選択

どんな抗HIV薬の組み合わせで治療すべきか

抗HIV治療薬の選択に当たっては、最大限ウイルスの複製、増殖を抑制する治療法を行うことが大切である。また初回治療が通常最も効果を期待できることを肝に命じて治療することが肝要である。このため現時点では、妊婦に対するAZT単独投与を除き、通常3剤ないし4剤を投与する多剤併用療法により、血漿中ウイルス量を抑え続ける治療を継続することが必要である。これにより強力な宿主の免疫システムの荒廃を防ぎ、患者のquality of lifeの向上を目指すことが重要である。

2000年9月の抗HIV治療ガイドラインでは、

①ヌクレオシド系逆転者酵素阻害薬(NRTI)2剤+プロテアーゼ阻害薬(PI)1剤、または②ヌクレオシド系逆転者酵素阻害薬(NRTI)2剤+非ヌクレオシド系逆転者酵素阻害薬(NNRTI)1剤の3剤併用療法を勧めている。またさらに推奨する組み合わせとして、以下の組み合わせを記している。

推奨される薬剤（A群から1項目、B群から1項目）

	A 欄	B 欄
1 強く推奨される薬剤 またはその組み合わせ	AZT+3TC AZT+ddI d4T+3TC d4T+ddI	IDV NFV RTV+SQV(SGCまたはHGC) EFV
2 何らかの理由で1から 選べない時に推奨される 薬剤またはその組み合わせ	AZT+ddC ddI+3TC RTV	NVP ABC

そしてこの組み合わせの中から、薬剤の服用回数、服用錠剤数、服用時間、副作用などを考慮し、患者の希望を取り入れながら治療薬を決定すると記されている。

2000年11月発刊のHIV感染症治療の手引き<第4版>でも、ほぼ同様の記載となっている。相違点は、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)2剤+プロテアーゼ阻害薬(PI)1剤ないし2剤と明確に記載されている点および付記としてアバカビルの位置付けという項目を設け、アバカビルを加えた併用療法について概説している点が異なる。さらにNRTI2剤併用で経過が良好な患者(ウイルス量5,000コピー/ml未満かつCD4陽性Tリンパ球数350/μl以上)に対する対応についてまとめている。この治療法では、通常血漿中ウイルス量を検出感度以下に抑えられないために、将来薬剤耐性ウイルスが出現したり、免疫システムが障害される可能性があるが、3剤併用療法は、アドヒアランスの維持が困難となり、かつ確実に血漿中ウイルス量が低下するかどうかの保証がないことなどから、この治療を継続するか新たな3剤併用療法に変更するかは、患者に十分説明をし、話し合いを

した上で決定するとしている。

初回治療に関し、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)2剤+プロテアーゼ阻害薬(PI)1剤、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)2剤+非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)1剤の3剤併用療法のいずれを選ぶかに関しては、明確な基準がないとしている。従来ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)2剤+プロテアーゼ阻害薬(PI)1剤または2剤の多剤併用療法に関して、その強力なウイルス抑制効果に関する多くの臨床研究の報告がなされてきた。しかしながら、少なくともNNRTIのEFV+ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)2剤の併用療法に関しては、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)2剤+プロテアーゼ阻害薬(PI)1剤の併用療法と比べて、ウイルス抑制効果およびCD4リンパ球数増加作用が同等であるという報告がなされた。

各々の治療法の長所および短所をまとめると以下ようになる。

	長所	短所
ヌクレオシド系逆転写 酵素阻害薬(NRTI)2剤 + プロテアーゼ阻害薬 (PI)1剤	強力なウイルス抑制効果が、豊富な臨床研究で証明されている。	PIの服用錠剤が多い。 食事との関係で服薬時間に縛りがあり、アドヒアランスが維持されにくい。 PIの高脂血症、リポジストロフィー、糖尿病などの副作用がみとめられること。 PIが血友病患者の出血傾向を増強することがある。
ヌクレオシド系逆転写 酵素阻害薬(NRTI)2剤 + 非ヌクレオシド系逆転写 酵素阻害薬(NNRTI)1剤	服薬錠数・回数が少なく、服薬を継続しやすい。 PIを後の治療法の選択枝として温存できる。	発疹や肝機能障害などの副作用が投与初期に多い。 耐性ができると交叉耐性のため、他のNNRTIの効果が期待できなくなる。

また2001年2月のDHHSのガイドラインでは、わが国のガイドラインに示された①ヌクレオシド系逆転者酵素阻害薬（NRTI）2剤+プロテアーゼ阻害薬（PI）1剤（または2剤）、②ヌクレオシド系逆転者酵素阻害薬（NRTI）2剤+非ヌクレオシド系逆転者酵素阻害薬（NNRTI）1剤の多剤併用療法に加え、ヌクレオシド系逆転者酵素阻害薬（NRTI）3剤も選択枝の1つとしてあげている。NRTIであるABC（Abacavir）に2剤のNRTIを加える3剤のNRTIに関して、ウイルス量がきわめて多い症例を除き、その治療法の有効性が報告された。またAZT/3TC/ABCとAZT/3TC/IDVを比較し、その治療効果は同等であるという報告もある。（Cahn P 第13回国際エイズ学会）この治療法は、PIやNNRTIを将来に保存できるという長所があるものの、海外において約3%の症例に過敏症の報告が認められ、継続投与や再投与により致死的な症状が発現したという報告がなされた。これを受けて、わが国でも2000年8月に過敏症に関する警告がなされた。

<改定ガイドラインで考慮すべき点>

NNRTIを用いる治療成績の多数の報告が認められた。PIを含む多剤併用療法と同等との報告も多い。EFVに関しては、明確なエビデンスがある。アドヒアランスの維持等を考慮し、今後NNRTIを含む治療法が多く選択されていく可能性もあるが、一般論としてPIを含む治療法とNNRTIを含む治療法の優劣を示すエビデンスはなく、ガイドラインを改定する必要性はないと考える。

3. HIV治療効果が不十分な場合の基準と薬剤変更の基準について

3-1 HIV治療効果が不十分な場合の基準について

平成12年9月のガイドラインでは、治療効果が不十分な場合の基準として、以下の項目をあげている。

- ① 血漿中 HIV RNA 量が、治療開始後4週で開始前の0.5～0.75log₁₀以下（約1/3から1/6以下）あるいは8週でも1log₁₀以下（1/10以下）までしか減少しない場合
- ② 血漿中 HIV RNA 量が、治療開始後4～6ヶ月以内に検出感度以下（50コピー/ml以下）までに減少しない場合。ただし、減少率等も判断に加える。

- ③ 治療により一旦血漿中 HIV RNA 量が検出感度以下に低下した後、再び検出されるようになった場合。ワクチン接種や感染症などの他の要因をまず考慮し、ついで短期間のうちに再検査して判断する。
- ④ 血漿中 HIV RNA 量が検出感度以下になっていない場合、治療後の最低値と比較して、血漿中 HIV RNA 量が有意な上昇（3倍以上）を示した場合。
- ⑤ NRTI2剤で治療中の場合→推奨される薬剤の組み合わせに変更する。
- ⑥ 2回以上の測定でCD4陽性Tリンパ球数が減少しつづける場合。
- ⑦ 臨床症状の悪化。ただし免疫不全状態では、治療が良く効いているのにもかかわらず、日和見感染症が増悪したりすることがあるので注意を要する。

この内容は、2001年2月のDHHSのガイドラインに準拠している。また⑤を除いて、2000年11月の「HIV感染症治療の手引き」もほぼ同様の内容となっている。（前述のように、この手引きでは、さらにNRTI2剤併用で経過が良好な患者は、この治療を継続するか新たな3剤併用療法に変更するかは、患者に十分説明をし、話し合いをした上で決定するとしている。）

また治療が不十分の場合、アドヒアランス、副作用、薬物相互作用、食事と服薬の関係、抗HIV治療薬の服薬歴、患者の病状の把握および薬剤耐性パターンなどを考慮する必要があると記載されている。

<改定ガイドラインで考慮すべき点>

2000年下半年以降の報告で、この分野における新たなエビデンスはない。従って、基本的には前年度のガイドラインを準拠すれば良いと考える。ただし、NRTI2剤併用で経過が良好な患者（ウイルス量5,000コピー/ml未満かつCD4陽性Tリンパ球数350/?l以上）については、推奨される3剤に変更することが望ましいが、この治療を継続するか新たな3剤併用療法に変更するかは、患者に十分説明をし、話し合いをした上で決定するという一文を加えたいと考えている。

3-2 薬剤変更の基準について

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が、薬剤変更の選択枝は、非常に限られていることを認識し、将来の薬剤選択枝を確保したり、十分に強力な治療法への変更ができないことを理由に、変更を保留する場合がある。服薬が順守できることを患者、主治医ともに納得の上で変更し、さらに変更に当たっては、可能な限りすべての薬剤を、これまで投与されたことがなく、しかも交叉耐性のない薬剤に変更することが重要である。

2000年9月の厚生省班会議のガイドラインでは、薬剤変更時の指針を以下のように定めている。

- ① 治療変更の基準として、治療開始直後の血漿中HIV RNA量の減少が不十分な場合、一旦検出限界以下にまで低下していた血漿中HIV RNA量が再び測定レベルまで上昇してきた場合、最低値から血漿中HIV RNA量が有意に増加してきた場合、およびCD4陽性Tリンパ球数が低下した場合があげられる。
- ② 血漿中HIV RNA量の動きを2～3回確かめる。
- ③ 薬剤の認容性の問題であるか、治療効果が不十分かを確認する。
- ④ 原則として、少なくとも2剤、できれば3剤以上を用いて、新しい組み合わせにする。
- ⑤ 有効でしかも新しい薬剤の組み合わせは限られているので、部分的に抗ウイルス効果が得られていれば、治療を続行することもある。
- ⑥ 副作用や認容性および服薬順守などの問題から、抗ウイルス効果が十分でない治療薬を選ばざるを得ない可能性もある。
- ⑦ PI2剤併用およびNNRTI+PIを併用する臨床的知見は限られているが、薬の認容性に問題がある症例や薬剤耐性が疑われる症例において、これらの組み合わせを考慮する場合もある。
- ⑧ 以前使用していた薬剤を再び使用することのメリットについての知見は少ない。
- ⑨ 薬剤耐性ウイルスの出現が疑われる場合、耐性検査により有用な情報が得られる場合がある。ただし、表現型検査にせよ、遺伝子型検査にせよ、耐性ウイルスが少数である場合は検出できないので、その解釈には注意を要する。
- ⑩ 治療薬へんこうにあたっては、薬剤交叉耐性(RTV⇔IDV, NNRTI同士など)を考慮する必

要がある。

- ⑪ 薬剤を変更すべきかどうか、どんな薬剤に変更すべきかについては、経験が必要であり、HIV専門医からの助言を得ることが必要である。

これは、主に2000年1月公表のDHHSのガイドラインに準拠しており、2001年2月のDHHSのガイドラインも同様の記載となっている。2000年11月のHIV感染症「治療の手引き」でもほぼ同様の記載がされているが、薬剤耐性検査については、その検査結果を正当に評価するには経験を要するので、耐性検査結果に基づいた薬剤変更を行う場合には、専門家に意見を求めるべきであると記載され、内容的には同様であると考えられるが、異なる表現が使用されている。

＜改定ガイドラインで考慮すべき点＞

細かな点を除き、ガイドラインを改定する必要はない。

4. 薬剤耐性検査

4-1 薬剤耐性検査の方法

薬剤耐性検査には、genotype検査（遺伝子型解析）とphenotype検査（表現型解析）の2種類がある。genotype検査は、HIVの遺伝子の塩基配列を決定し、薬剤の標的酵素である逆転写酵素やプロテアーゼなどの遺伝子配列の変異の有無から薬剤耐性を推測する方法である。phenotype検査に比べ、検査法が簡便で、より短期間で結果が得られるという利点がある反面、耐性を推定するには専門的知識および経験が必要であり、データの蓄積の少ない新薬などの未知の耐性変異は判定できない。phenotype検査は、患者から分離したHIVを培養・増殖させ、その増殖阻止に必要な抗HIV薬の濃度を測定する方法で、通常50%阻止濃度(IC50)で表される。交叉耐性が確認できるなどの利点があるが、検査方法が煩雑で検査時間が長いという短所がある。またphenotype検査によってIC50の算定に反映されるのは、血漿中を循環しているウイルスの中で大勢をしめるウイルスのみであり、少数の薬剤耐性ウイルスは検出できない可能性がある。

薬剤耐性検査はいずれも高価であり、保険が未適用である。さらに薬剤投与が中止されると、増殖速度の早いウイルスが優勢となるので、薬剤耐性ウイルスが検出できなくなる可能性がある。従って、薬剤耐性検査は必ず、薬剤投与中に行う

べきである。また少数ウイルスの検出が、現在の技術では困難であることから、「感受性あり」と判定されても、必ずしも耐性ウイルスが存在しないことを意味するものではないことを認識すべきである。また耐性ウイルスを検出するためには、通常500～1,000コピー/ml以上の血漿中HIV RNAの存在が必要である。

4-2 どのような場合に薬剤耐性検査を行うべきか。

2000年9月発表の抗HIV治療ガイドラインでは、明確な基準は設けられていない。2000年11月

発表のHIV感染症「治療の手引き」でもその活用と臨床効果との相関性が必ずしも十分に示されていないと記されている。

しかしながら、VIRADAPTやGARTという欧米の前向き臨床試験により、genotype検査に基づく薬剤選択の有効性が示され、さらにVIRA3001という前向き臨床試験により、phenotype検査に基づく治療選択の有用性が示されたことを受けて、2000年5月に発表された欧米の専門家で構成されるIAS-USAの専門委員会の意見書では、薬剤耐性検査を積極的に活用することを推奨した。要約すると以下のようにまとめられる。

薬剤耐性検査の位置付け

臨床的状況	耐性検査の位置付け	根拠
初回の治療効果の喪失	検査を推奨	耐性を生じた薬剤を検出するため
複数回の治療効果の喪失	検査を推奨	次の治療で有効な薬剤数を適正化し、効果の望めない薬剤を排除するため
妊娠	検査を推奨	母への適正な治療と児への感染予防のため
確立した感染	検査を考慮	耐性ウイルスにあらかじめ感染していることを知るために行うが、現在の検査法では、必ずしも可能でない。
急性感染期	検査を考慮	耐性ウイルスの伝播を検出するため HIV特異的な免疫反応を賦活し、維持するため

2001年2月のDHHSのガイドラインでも、いくつかの臨床的状況において、薬剤耐性検査を推奨している。

臨床的状況	耐性検査の位置付け	根拠
治療効果の喪失	検査を推奨	耐性を生じた薬剤を検出し、次の治療で有効な薬剤数を適正化
血漿中ウイルス量が不十分にしか抑制されない場合	検査を推奨	耐性を生じた薬剤を検出し、次の治療で有効な薬剤数を適正化
急性感染症	検査を考慮	耐性ウイルスの伝播を検出するため 適切な治療薬を選択するため
確立した感染症の初回治療前	検査を推奨せず	耐性ウイルスにあらかじめ感染していることを知るために行うが、現在の検査法では、必ずしも可能でない。
薬剤投与中止後	検査を推奨せず	薬剤耐性ウイルスが、少数になっている可能性がある。現行の検査法では、少数の耐性ウイルスを検出する方法は、必ずしも可能ではない。
血漿中ウイルス量が1,000コピー/ml未満	検査を推奨せず	検査手技上、耐性ウイルスの検出が困難

＜改定ガイドラインで考慮すべき点＞

VIRADAPT、GART、VIRA3001などのいくつかの前向き試験で、薬剤耐性検査の有用性が示されており、さらに薬剤耐性検査を取り入れた方が、医療費の節約になるという報告もなされた（VIRADAPT: Chaix et al. *J. of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 24, 227, 2000）。またわが国の報告としては、国立国際医療センターの岡らは、genotype法を用いた後ろ向き研究で、治療開始3ヶ月後の血漿中HIV RNA量が1,000/ml以上の症例では、積極的に検査をすべきであり、特にphenotype法が有用であったと報告している（第14回日本エイズ学会、2000年）

少なくとも治療効果が喪失した例および血漿中ウイルス量が不十分にしか抑制されない場合には、薬剤耐性検査も考慮することが重要であるという方向で改定ガイドラインに織り込みたいと考えている。ただし実際の臨床の場で、薬剤耐性検査を広く応用していくことは、種々の困難な問題が存在することは事実である。コストの問題、保険上の問題、解釈の問題、検査法の感受性の問題などである。従って、薬剤耐性検査を臨床で使用する場合は、その限界を十分に念頭において、薬剤の変更・選択を行わねばならない。また検査結果の解釈は、きわめて煩雑なため、実際には専門家の助言を求めることが必要である。

5. アドヒアランス

現在のHIV感染症の治療は、多剤耐性療法を行い、体内でのHIVの複製・増殖を可能な限り長期間抑制することが原則であるが、患者が定期的な服薬を続けてはじめて治療効果が得られることは言うもない。定期的な服薬の維持ができなければ、治療効果が減弱し、交叉耐性を生じ、将来の治療の選択枝を減らすことになる。従って、現在の抗HIV療法では、アドヒアランスの維持がきわめて重要である。HIV感染症「治療の手引き」や2001年2月のDHHSのガイドラインでは、アドヒアランス維持するためにいくつかの提言がまとめられている。前者では、処方に関して、患者に対しておよび医療従事者に対しての3項目に分類し、計15項目の提言がなされている。後者では、患者および処方と医療従事者に分けて、計22項目の提言がなされている。

＜改定ガイドラインで考慮すべき点＞

また2000年下半期以降にも、国内外で数多くのアドヒアランスの重要性を示す報告、発表がなされた。またアドヒアランスの維持と治療効果に関しては、明確なエビデンスが存在する。従って改定ガイドラインでは、アドヒアランスを独立した項目で扱い、その重要性を強調したいと考えている。

6. 血中薬剤濃度の測定

血中（あるいは細胞内）の薬物濃度も治療に関与する因子としてきわめて重要であり、薬物の吸収や代謝に関わる遺伝的要因や薬物相互作用、アドヒアランスなどにより個人差が認められる。従って、薬物の血中濃度を測定することは、重要であると考えられ、実際VIRADAPT研究ではgenotype法による検査を受けた上で、何点かの測定点で常にPIの血中トラフ値が有効レベルに達していた患者群で、最もウイルス学的な治療成績が良かった（Garraffo R et al. *Antiviral Ther.* 1999）。

また国内の報告では、国立大阪病院の桑原らは、NFVが投与された患者のNFVのトラフ値およびピーク値（投与後4時間後）を測定し、米国の報告に比し、その血中濃度が高い傾向にあること、しかしながら一部の症例ではきわめて低値であり、血中のモニタリングが重要であると報告した（第14回日本エイズ学会）。さらにEFVの血中濃度を投与12時間後に測定し、精神神経系の副作用が出現した群と、副作用が認められなかった群を比較し、副作用の認められた群で、その血中濃度が有意に高かったことも合わせて報告している。

またRTVの強力な代謝抑制効果により、RTVとIDVやSQVなどの他のPIを併用すると、これらのPIの血中濃度を有効域に維持できるという多数の報告が、国内外でなされた。即ち薬物相互作用を考える点でも、きわめて有用な情報を与えてくれる可能性が示唆されている。

＜改定ガイドラインで考慮すべき点＞

上記より、薬物の血中濃度の測定はきわめて重要であり、例えばHIV RNA量の抑制効果が不十分の場合、その原因を考える上で重要な情報を与える可能性ある。さらに薬剤の代謝は、個人差があることは、すでに示されており、また人種差も存在する可能性がある。従って、この分野の研究

が進めば、わが国独自のガイドラインとなる可能性がある。しかしながら、国内外で薬剤の血中濃度の測定を日常診療で用いることの有用性は、いまだ大規模な臨床試験で評価されておらず、今後の検討課題である。ガイドラインに織り込むためには、明確なエビデンスが必要であるため、改定ガイドラインでは薬剤血中濃度をいかに応用すべきかなどに関しては、明確な基準は示しえないのももちろんである。従って、ある特定の状況下では、薬剤の血中濃度の測定が有用であるという可能性があるという方向でまとめたいと考えている。

7. HIV 治療薬とその副作用について

2000年12月に発売されたカレトラ（ソフトカプセル、リキッド）（ロビナビル・リトナビル合剤）（ダイナボット社）の情報を加えまとめる予定である。またこの間に報告された重篤な治療薬の副作用、たとえばアバカビルの過敏性などについても織り込まれるのはもちろんである。2001年2月末の最新の薬剤情報に基づき、治療薬ならびに副作用をまとめる予定である。

E. 結論（改定ガイドラインの方向性）

1. 無症候慢性感染患者をいつから治療を開始すべきであるかについては、原則的には、前ガイドラインを踏襲するので良いと考えられた。しかし、DHHSの勧告を受け、若干治療開始を遅らせる方向で改定したい。特にCD4陽性Tリンパ球数350-500/μl、HIV RNA量20,000-55,000/mlの群では、従来治療が勧告されていたが、患者によく説明の上、治療を開始するか経過を観察するかを決定するのが良いのではないかと考える。

2. 治療失敗例などの限られた状況では、薬剤耐性検査の重要性を強調したい。

3. アドヒアランスや薬物の血中濃度測定の重要性を強調する方向で改定したい。

4. 薬剤血中濃度測定に関しては、明確なエビデンスを示すことは、現時点では不可能であるが、「その重要性の可能性」に関して、ガイドラインに織り込みたいと考えている。

5. 2000年9月以降に発売になった新薬を含め、HIV治療薬の最新情報を織り込んで、ガイドラインを改定する。

F. 本研究に関する発表など

論文・書籍 平成13年5月あるいは6月頃に改定ガイドラインを公表し、また小冊子を配布する予定である。

学会発表 HIVガイドラインに関する発表は、本年度はない。

HIV感染症に関しては、

頭頸部悪性腫瘍を合併したHIV陽性者の2例

上田久仁子、森澤雄司、吉田敦、北沢貴利、奥川周、糸山智、新谷良澄、太田康男、小池和彦、木村哲（第14回日本エイズ学会、京都）

左水腎症で発症したHIV-1関連リンパ腫の一例

奥川周、糸山智、上田久仁子、吉田敦、新谷良澄、森澤雄司、太田康男、小池和彦、木村哲（第14回日本エイズ学会、京都）

表1. 治療開始時期の比較

無症候性

CD4 陽性 Tリンパ球数	血漿中 HIV RNA 量	抗 HIV 治療 ガイドライン (Ver2) 2000年9月	勧告 HIV 感染症 「治療の手引き」 2000年11月	米国 DHHS ガイドライン 2001年2月
<200	Any	治療	治療を勧める	治療
200-350	Any	治療	治療を勧める	治療を勧める
350-500 #	<20,000	経過観察または治療開始	治療を勧める	治療を延期し経過観察
350-500 # #	20,000-55,000	治療を勧める	治療を勧める	治療を延期し経過観察
350-500	>55,000	治療を勧める	治療を勧める	治療を勧める場合が多い
>500	<20,000	治療を延期し経過観察	治療を延期し経過観察	治療を延期し経過観察
>500 #	20,000-55,000	経過観察または治療開始	治療を勧める	治療を延期し経過観察
>500 #	>55,000	経過観察または治療開始	治療を勧める	治療を勧める場合が多い

表2. 治療前の CD4 陽性 Tリンパ球数と血漿中 HIV RNA 量から予測される AIDS 発症リスク
The Multi-Center AIDS Cohort Study (MACS) のデータ (RT-PCR 法による測定)

CD4 陽性 Tリンパ球数 (/ μ l)	血漿中 HIV RNA 量 (/ml)	3年後の AIDS 発症リスク%	6年後の AIDS 発症リスク%	9年後の AIDS 発症リスク%
351-500	<20,000	5.9	39.8	60.7
351-500	20,001-55,000	15.1	57.2	78.6
>500	20,001-55,000	14.6	47.7	70.6
>500	>55,000	32.6	66.8	76.3

表3. 治療開始時期の考察

- 免疫システムの荒廃を防ぐ必要性—この指標としてどのCD4値の採用が妥当か？
CD4 350/ μ l以下?、500/ μ l以下?
- 3年後のAIDS発症リスクはどうか？
— 30%をこえる群では、治療を勧告すべきであろう。

CD4陽性 Tリンパ球数 (/ μ l)	血漿中 HIV RNA量 (/ml)	3年後のAIDS 発症リスク %	提言
351-500	<20,000	5.9	経過観察でも良い可能性
351-500	20,001-55,000	15.1	経過観察でも良い可能性
>500	20,001-55,000	14.6	経過観察でも良い可能性
>500	>55,000	32.6	治療を推奨

表4. 抗HIV療法の開始時期（改定）

HIVに伴う症状あり → 治療

無症候性

CD4陽性 Tリンパ球数 (/ μ l)	血漿中 HIV RNA量 (コピー/ml)	抗HIV治療 ガイドライン (Ver2.0)	改定ガイドライン の方向性
<350	いかなる値でも	強く治療を勧める	強く治療を勧める
350～500	>55,000	強く治療を勧める	治療を勧める
350～500	20,000～55,000	強く治療を勧める	患者によく説明し、経過観察または治療開始
350～500	<20,000	患者によく説明し、経過観察または治療開始	患者によく説明し、経過観察または治療開始
>500	>55,000	患者によく説明し、経過観察または治療開始	治療を勧める
>500	20,000～55,000	患者によく説明し、経過観察または治療開始	患者によく説明し、経過観察または治療開始
>500	<20,000	治療を延期し経過観察	治療を延期し経過観察

8

新薬による治療

—プロテアーゼ阻害剤から非核酸系逆転写酵素阻害剤へのスイッチの有効性—

分担研究者：安岡 彰、岡 慎一

(国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

研究協力者：照屋勝治、源河いくみ、立川夏夫、菊池 嘉

(国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

研究要旨

プロテアーゼ阻害剤を含む強力な抗 HIV 療法(HAART)に伴う副作用の回避方法として、プロテアーゼ阻害剤から非核酸系逆転写酵素阻害剤へのスイッチの安全性、有効性について検討した。非核酸系逆転写酵素阻害剤ナীবでプロテアーゼ阻害剤治療が有効であった症例のうち19例でスイッチを行った。そのうち18例(94.7%)では変更後6ヶ月を経過しても良好なウイルス抑制が続き、末梢血CD4数も変更前と変化を認めなかった。総コレステロール、中性脂肪はPI治療により上昇傾向を認めていたが、変更によりいずれも改善を示した。プロテアーゼ阻害剤から非核酸系逆転写酵素阻害剤へのスイッチは安全に施行でき、脂質代謝異常も改善する可能性が示唆された。

研究目的

プロテアーゼ阻害剤を中心に据えた強力な抗 HIV 療法(HAART: highly active anti-retroviral therapy)によって、患者の予後が大きく改善してきた。この結果HIV感染症は致命的疾患から難治性慢性感染症へと変貌してきた。しかし、複数の抗 HIV薬の服用が年余に及ぶに従い、当初は予想できなかった様々な合併症が問題となってきた。特にプロテアーゼ阻害剤は消化器症状、肝・腎障害をはじめとする多彩な短期的副作用に加えて、長期的にはlipodystrophy syndromeと呼ばれる四肢や顔面の脂肪減少、腹部や乳房、後頸部(buffalo hump)の脂肪沈着といった体型変化、インスリン抵抗性による高血糖、総コレステロールや中性脂肪の上昇で代表される脂質代謝異常が高頻度に生じることが明らかになった。日本人においても体型変化と脂質代謝異常は高頻度に生じることが明らかとなり、この対策が急務となっている。

今回我々は、プロテアーゼ阻害剤を中心とした

治療を行っている患者で、プロテアーゼ阻害剤をこれらの変化が生じにくいとされる非核酸系逆転写酵素阻害剤へのスイッチを行い、変更に伴うウイルス学的免疫学的安全性、変更後の副作用軽減効果の有効性について検討したので報告する。

対象と方法

平成12年9月までに当センターを受診した約700名の患者の中で、プロテアーゼ阻害剤による治療を6ヶ月以上施行され、十分に効果が得られている状態で、原則として併用している核酸系逆転写酵素阻害剤はそのままでプロテアーゼ阻害剤を非核酸系逆転写酵素阻害剤に変更した19例検討対象とした。いずれの症例も診療録の記録からretrospectiveに検討した。

患者は26歳から52歳(平均38.2歳)で男女比は17:2であった。変更前の治療は6例がRTV+SQV、6例がIDV、4例がNFV、2例がIDV+RTV、1例がRTVによる治療を受けていた。全例治療失敗によ

るプロテアーゼ阻害剤の変更歴はなく、非核酸系逆転写酵素阻害剤の使用歴もなかった。

19例中11例はnevirapine(NVP)、8例ではefavirenz (EFV)へのスイッチであったがnepivapineの2例、efavirenzの1例では副作用のため他方に変更していた。

プロテアーゼ阻害剤を開始した時点、および変更の前6ヶ月から変更後6ヶ月までの期間について、定期受診時に行われた末梢血CD4数、HIV-RNA量、総コレステロール(Tcho)、中性脂肪(TG)を経時的に比較するとともに、スイッチに伴う自覚症状の変化を調査した。

なお、本研究は臨床上の必要性に応じて患者同意の元に行われた治療の成績をretrospectiveに集計したものであり、倫理的問題は生じないと考えられた。

結果

1. 治療変更による抗ウイルス学的効果

治療前後での末梢血中ウイルス量の変化を図1に示した。全例治療変更前はウイルス量は検出限界以下か103/ml以下で、プロテアーゼ阻害剤による治療効果が認められていた。治療変更後、6ヶ月までの経過では1例が3ヶ月目でリバウンドを起し104/mlのウイルス量となったものの、18例(94.7%)では依然として検出限界以下を保っていた。

CD4細胞数の変化を図2に示した。プロテアーゼ阻害剤による治療開始で増加したCD4細胞数は非核酸系逆転写酵素阻害剤へのスイッチの後も減少傾向は認められず、変更前のレベルを保っていた。

2. 治療変更による脂質代謝異常の改善

治療変更時に総コレステロール(Tcho)の上昇を認めていたのは8例であった。中性脂肪(TG)は13例で異常値であったが、採血が随時であり食事の影響が含まれるものと思われた。治療変更前後でのTchoの変化を図3に、TGの変化を図4に示した。症例により傾向は異なるものの、PI治療により上昇傾向を認めたTGもTchoも、おおむね治療変更により改善傾向を認めた。血糖についてはPI使用により明らかな上昇傾向は認められなかった。

考察

PIによるHAARTでHIV感染者の予後は大きく改善し、HIV診療のあり方も様変わりしてきた。これまでのように重篤な日和見感染症が次々と生じるような症例は少なくなり、外来での抗ウイルス薬による治療が診療の中心となるようになった。しかし、HAARTは薬剤の副作用が問題であり、消化器症状や倦怠感、精神・神経症状、アレルギー様症状や肝障害、腎障害などさまざまな難関をくぐり抜ける必要がある。さらにHAARTがの継続期間が長期となるに従いlipodystrophyと呼ばれるインスリン抵抗性と引き続く高血糖、脂質代謝異常や体型の変化などが生じることが明らかとなってきた。これらの変化はPIと強い関連性があり、一部はd4Tなどの核酸系逆転写酵素阻害剤とも関連していると報告されている。高血糖、高脂血症は生活習慣病として知られているように、長期にわたれば脳・心血管障害などを引き起こすことが懸念される。さらにこの状態に類似したcongenital generalized lipodystrophyと呼ばれる先天疾患は肝不全や肺炎などにより平均寿命は20～30年とされており、PIの副作用としてのlipodystrophyでも、長期的に大きな問題となるのではないかと危惧される。このため、これらの異常を回避する手段が検討され、治療にPIを含まない薬剤の選択や、治療開始時期の再検討がなされている。

しかしすでに治療を開始した患者では、これらの異常を軽減・回避する方法はまだ明確にされていない。今回の検討はこの問題の解決法として良弘に治療効果があげられているPIをNNRTIにスイッチすることが安全で有効な方法になりうるかを検証する目的で行われた。結果として、今回の検討対象のようなPIの治療が奏功していてNNRTIによる治療歴がない患者ではスイッチ後も良好な治療効果が持続することが明らかとなった。これまでの報告例でもPIからnevirapine、efavirenz、abacavirへのスイッチがPI継続例と同等の経過であることが報告されている。これにより患者はより少ない治療薬や服用回数、消化器症状などの短期的副作用から解放され、おおむね薬剤の変更を歓迎していた。

一方スイッチに伴う代謝異常の改善効果であるが、今回の検討ではTG Tchoとも改善が認められていた。しかしこれまでの他の報告では変更した薬剤や報告者によって効果がまちまちであり、い

ずれにも効果があったとする報告や、nevirapineでは有効だがefavirenzでは改善しなかったとするもの、両者ともに認められなかったとするものまでみられ、まだ一定の評価は得られていない。今後さらに長期的に検討を続ける必要があると思われた。また、体型の変化については今回正確な評価が困難であったが、この点も今後検討する必要があると思われた。

まとめ

PIで良好な治療効果が得られている症例でPIをNNRTIに変更した場合の効果と、PIでみられた代謝異常の改善効果について検討した。PIで得られたウイルス抑制効果が持続し、脂質代謝異常は改善傾向が認められた。治療歴が浅いNNRTI未使用例ではPIからNNRTIへのスイッチは安全に施行できるものと思われた。

9

国際臨床検討への参加に関する研究

分担研究者：中村哲也（東京大学医科学研究所）

研究協力者：岩本愛吉（東京大学医科学研究所）

研究要旨

国際臨床試験に参加するに当たり、従来日本国内で行われてきた臨床試験との相違点を検討した。国際臨床試験に参加するためには、種々の煩雑な手続きを経る必要があった。それらは、各施設の努力により克服できるものと、契約締結の問題や専任のCRCの配備など制度の面での改善が必要と考えられるものがあった。今後、日本の医療機関が国際臨床試験に参加する基盤を作るためには、後者の面での組織改革が期待された。

研究目的

米国 National Institute of Allergy and Infectious Diseases が主催する国際臨床試験（A Randomized Open-Label, Phase III, International Study of Subcutaneous Recombinant IL-2 [Proleukin] in Patients with HIV-1 Infection and CD4+ cell counts > 300/mm³: Evaluation of Subcutaneous Proleukin in a Randomized International Trial [ESPRIT]）に参加するに当たり、従来日本国内で行われてきた臨床試験との相違点を検討し、今後の国際社会における日本の臨床試験のあり方について考察する。

研究方法

2000年より開始されたESPRITに実際に参加することにより生じた問題点を整理、解析する。

研究結果

国際臨床試験であることに起因する問題としては、以下の点があげられた。

- (a) 契約（患者への報酬の支払い等を含む）締結の困難さ
- (b) Clinical Research Coordinator (CRC)の配置の必要性
- (c) 英文のプロトコール、説明同意文書などを和訳する作業
- (d) site visit（治験実施施設の quality control）

- (e) 年間2-3回海外で開かれる Steering meeting への参加

(c)～(e)は、世界各国の施設が参加するために避けられない事項であったが、(a)の契約締結の点に関しては今後の改善が期待された。また、患者への倫理的配慮の点からGCPに準拠した臨床試験を実施するためには、CRCの参加が必須であり、ESPRITにおいてもCRCの関与が必要条件であった。東京大学医科学研究所では、専任のスタッフがいないため、看護部、薬剤部、栄養部、検査部から兼任でCRCに参加してもらい本臨床試験に取り組んでいる。今回のESPRITばかりでなく、ゲノム医療時代において今後展開されるであろう臨床試験においては、専任のCRCを配置し患者の倫理的問題に対処する必要を痛感させられた。

結論

国際臨床試験に参加するためには、煩雑な手続きを経る必要があった。それらは、各施設の努力により克服できるものもあったが、契約の締結の問題や専任のCRCの配備など制度の面での改善が必要と考えられた。

10

プロテアーゼ阻害剤治療失敗例における Abacavir / Efavirenz / Amprenavir によるサルベージ治療成績の検討

分担研究者：岡 慎一、安岡 彰

(国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター)

研究協力者：照屋勝治，北沢貴利，塚田訓久，中島由紀子，矢崎博久，
山本善彦，源河いくみ，立川夏夫，菊池 嘉

(国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター)

研究要旨

強力な抗HIV療法(HAART)はHIVの予後を著明に改善させた。しかしながら初回治療失敗例におけるサルベージ治療の成績はいまだ満足すべきものではない。今回我々は99年秋に新規導入された3剤、ABC/EFV/APVによるサルベージ治療を行いその成績を検討した。ABC/EFV/APVによるサルベージ治療を導入して44週間経過観察しえた12例(M:F=11:1)を対象とした。うち4例はRTV 200-400mg, 1例はRTV 400mg/ 3TC 150mgを併用し4剤以上で治療を行った。年齢は平均33.8歳(22-52歳)で治療前のCD4は平均169/ μ l, HIV-RNA(Amplicor)は平均4.74Logであった。全例PI使用歴があり、平均で2.4剤であった。44週間の投与を継続しえたのは7例(58.3%)であった。5例は有害事象により12週以内に投与中止となった。内訳は3例が発疹, 2例が中枢神経系症状であった。治療継続できた7例中,5例でウイルス量は検出限界以下(<400copies/ml)となった(As treated 71%, intent-to-treat 42%)。CD4値の増加は平均159/ μ lであった。

A. 研究目的

3剤併用による強力な抗ウイルス治療(HAART: Highly active anti-retroviral therapy)はHIVウイルスの増殖を検出限界以下まで抑制し, CD4を増加させることでHIV患者の予後を著明に改善させた。しかしながら, 初回耐性, アドヒアランスの問題などにより, 初回治療に失敗する症例は少なくなく, 現時点で15種類の抗ウイルス薬があるにも関わらず, 交叉耐性の問題からそれ以後のサルベージ治療は, 特にプロテアーゼ阻害剤(PI)の使用歴の多い患者において, その成績はいまだ満足すべきものではないというのが現状である。

1999年秋に Abacavir (ABC), Efavirenz(EFV),

Amprenavir(APV)が本邦に新規導入された。本3剤は治療失敗例のサルベージ治療の組合せとしてこれまでにいくつかの報告がなされている。今回, 我々はこの3剤の基調としたサルベージ治療を行い, その長期成績について検討を行った。

B. 方法および対象

診療録に基づく Retrospective analysis を行った。対象はPIによる治療失敗症例で非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)の使用経験のない症例で, サルベージ治療導入後44週間経過観察できた12例とした。