9　新薬による治療　－エファビレンツによる48週治療成績－

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：源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池　嘉、木村　哲
（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

1999年に登場し、現在の抗HIV療法の中心薬剤となってきたefavirenz(EFV)の長期治療成績を検討した。当センターで初回治療として45名、治療不成功例からの変更(salvage)45名、有効な治療からの変更(switch)12名がEFVによる治療を開始されていた。初回治療ではCD4数の増加は8週で96.0/μL、48週で155/μLと良好であり、ウイルス量が検出限界以下となった割合は48週でのintent-to-treat(ITT)分析で86.7%、on treat(OT)分析で100%とこれまでのプロテアーゼ阻害薬による成績を凌駕した。またsalvage例でもCD4数の増加は8週で75.1/μL、48週で166.8/μL、ウイルス量が検出限界以下となった割合は48週でITTで56.1%、OTで95.8%とこれまでのsalvage治療成績を上回った。副作用としてはフラツキ、発疹、嘔気、不眠が、臨床検査値異常ではトリグリセリド上昇、総コレステロール上昇が多くみられた。EFVは効果が高く重篤な副作用が少ない薬剤であることが明らかとなった。しかし、プロテアーゼ阻害薬に見られている高脂血症が本剤によっても出現してきておりlipodystrophyなどの出現に今後注意していく必要があると思われた。

A. 研究目的

Efavirenz(EFV)は非核酸系逆転写酵素阻害薬に属する新薬として1999年10月から日本でも使用可能となった薬剤である。本剤はそれまでのプロテアーゼ阻害薬(PI)に匹敵する効果からPIに代わって使用できる薬剤と考えられているが、日本人を対象とした長期成績の報告はない。本研究ではEFVを開始して1年以上が経過した症例の治療成績についてまとめ、本剤の有効性をこれまでのPIと比較することを目的とした。

B. 研究方法

1999年から2000年12月までの間にエイズ治療・研究開発センター(ACC)でEFVを含む治療を開始された症例についてカルテおよび電子カルテをretrospectiveに検討した。初回治療（naive）として45名、治療不成功例からの変更(salvage)41名、有効な治療からの変更(switch)12名がEFVによる治療を開始されていた。本研究の対象患者の背景をTableに示した。本研究は臨床の治療成果について集計を行ったものであり倫理的問題は少ないと思われるが、集計に当たっては患者のプライバシーに十分配慮して行うとともに、集計は個人情報が特定されない形で行った。

Table Background of 98 patients treated with efavirenz-containing regimen

Sex :	Male: Female=91:7	
Age:	38.4±11.9	
Route of HIV infection		
Hemophilia	23	
Heterosexual	17	
Homosexual	56	
Others	2	
Type of Treatment		
Naïve	45	
Salvage	41	
Switch	12	
HIV status at the time of treatment initiation		
	CD4 count	Average of HIV-RNA
Naïve	226.0	6.05×10^4
Salvage	165.2	3.41×10^4
Switch	434.3	<400

Co-administered medicines with efavirenz	
Naïve	
d4T+3TC	32
AZT+3TC	12
d4T+ddI	1
Salvage	
ABC+APV±RTV	17
d4T+3TC	9
d4T+ddI	3
SQV+RTV	3
ABC+3TC	2
ABC+3TC+d4T	2
AZT+3TC	1
ABC+d4T	1
ABC+d4T+NFV+RTV	1
LPV/r	1
ABC	1

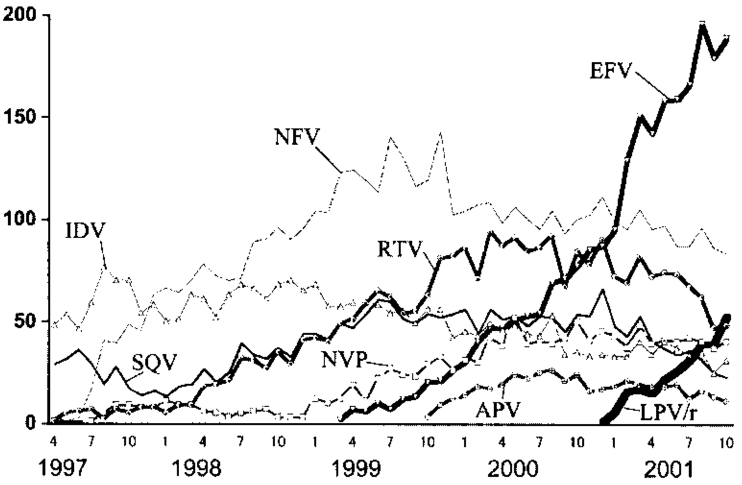


Fig. 1 Monthly number of patients treated with PI/NNRTI

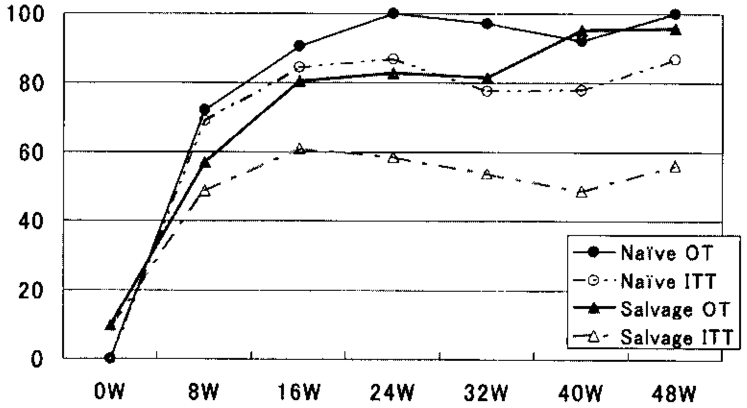


Fig. 2 Prevalence of undetectable viral load level treated with EFV-containing regimen

C. 研究結果

ACCで用いられてきたプロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬の月別使用頻度をFig.2に示した。EFVは登場後急速に使用頻度が増えており、2001年には最も使用されている薬剤となった。

治療効果について、血中のHIVウイルス量が検出限界以下（<400/μl）に到達した割合を治療中の患者での割合（OT: on-treatment）と治療導入を考慮した患者に対する割合割合（ITT: intent-to-treat）のFig.3に示した。Naive例ではOTでは48週で100%、ITTでも86.7%と非常に良好であった。Salvageでも ITT 56.1%、48週で95.8%と良好であった。

有害事象の発現頻度をFig.4に示した。ふらふら感が最も多く、めまいや集中力低下などの中枢神経系の有害事象が目立った。また、従来あまり報告されていない不眠を訴える患者も16%と多かった。発疹も28%と高頻度に認めたが同じ非核酸系逆転写酵素阻害剤のネビラピンでは中止例が多かったのに対し、本剤による発疹は継続可能例が多かった。臨床検査値異常としてはトリグリセリド、総コレステロールが上昇している例が多くみられた。多くの症例が最初の8週間のあいだに副作用で中止に至っており、それ以降は副作用中止は少なかった。

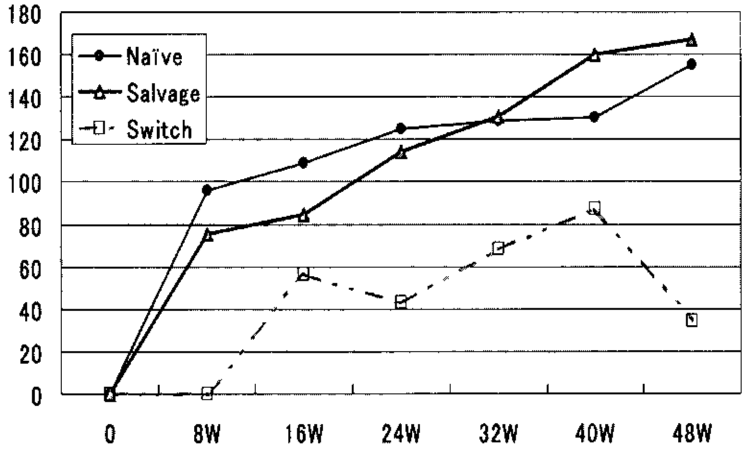


Fig.3 Increase of CD4 cells with EFV-containing regimen

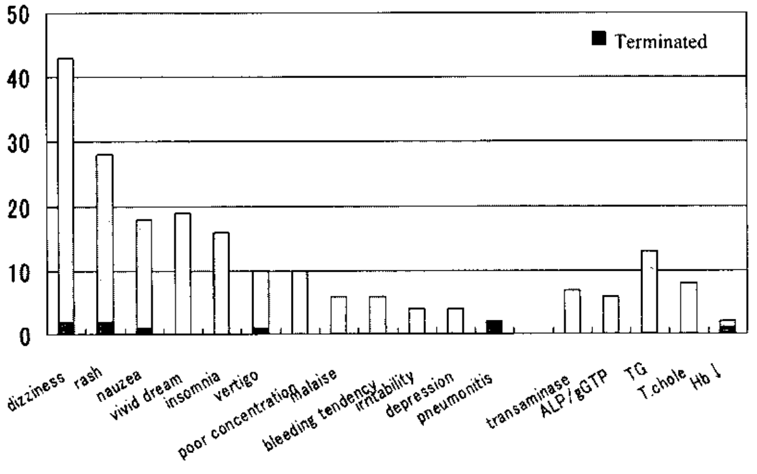


Fig.4 Adverse reactions with EFV-containing regimen

D. 考察

EFVは強力な抗HIV効果から米国DHHSによる治療ガイドラインでも第1選択薬の一つとされた薬剤である。本剤は1日1回3カプセルの投与でよく、従来のプロテアーゼ阻害剤が1回あたり4～8錠を1日2～3回服用しなければならないのと比べ服用回数や錠数の点でも使いやすい薬剤といえる。

今回の検討で、治療効果についてもプロテアーゼ阻害剤と同等かそれを凌駕する効果があることが示された。特にOTとITTの成績の間が10％しかなく、継続しやすく効果が高いことが明確に示された。また、サルベージ療法でも、他の併用薬の効果とも相まって50％以上という有効性が示された。これまでサルベージ療法の有効性は良好なものでも30～40％であったことから、本剤を含む併用療法が期待できる治療であることが明らかとなった。

有害事象としては中枢神経系の副作用が目立っていた。これらの症状出現は服用開始後数日以内に発生しており、1～2週間で改善していることから治療前に十分な説明を行うことと、治療タイミングの検討が重要と思われた。しかし、一部の症例には抑鬱状態が遷延した例もあり、精神神経疾患の合併している症例への投与については慎重に行うとともに、今後の検討が必要と思われた。

発疹の発現頻度も欧米での報告と比べて高頻度であった。しかし同じ非核酸系逆転写酵素阻害剤であるnevirapineで我々が報告した成績と比較し、中止に至る例は少なく、投与継続、あるいはステロイドホルモンの併用により消失し、治療の継続が可能であった。初期の症例ではnevirapineに準じて中止した例が含まれており、継続率はもう少し改善するものと思われる。

一方非核酸系逆転写酵素阻害剤ではプロテアーゼ阻害剤にみられる高脂血症などを呈するlipodystrophyの出現が低いと考えられ、プロテアーゼ阻害剤からスイッチを試みた症例も含まれている。しかし、今回高脂血症の発現が高頻度にみられており、本剤もまた投与期間が長期になるとlipodystrophyが出現する可能性も否定できない。この点は今後十分注意して検討する必要があると思われた。

今回示したように当センターでは現在EFVが最も多く使用されている薬剤である。これまでの抗HIV療法は患者に負担を強いる治療法であったが、本剤を始め新しい慢性治療に適した薬剤の登場により、抗HIV療法もまた新しい展開が期待される。今後新たに登場してくる薬剤についても検討を継続する予定である。

E. 結論

EFVの1年にわたる治療成績を検討した。初回治療例、サルベージ治療例とも良好な治療効果が認められた。副作用としてふらふら、めまい、不眠などの中枢神経系の症状が多くみられた。発疹の頻度も高かったが中止に至る例はわずかであった。高脂血症がみられており今後の経過観察が重要と思われた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 第15回日本エイズ学会学術集会 (2001年11～12月、学会長：木村　哲、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

10 サルベージ療法に関する臨床研究

分担研究者：松下　修三（熊本大学エイズ学研究センター）

研究要旨

強力な抗ウイルス剤の多剤併用療法(highly active anti-retroviral therapy; HAART)の効果が不十分で治療失敗となる要因としてi）薬剤耐性変異ウイルスの出現、ii）抗ウイルス剤のpotency不足、iii）服薬アドヒアランス不良、iv）毒性／不耐用、が考えられるが、サルベージ療法を考えるうえでは、個々の症例についてそれぞれの要因の関与を分析する必要がある。一方、使用可能な薬剤の数が増加し、1st.～2nd.サルベージ療法では、交叉耐性のないまたは作用機序の異なる薬剤を選択することが可能となったが、3rd.サルベージ以降となると耐性やアドヒアランスの問題から薬剤の選択が困難となるのが現状である。これらの症例の検討の中から、治療失敗に至る前にそれぞれの症例について治療法の問題点を明らかにし、薬剤の組み合わせを最適化する努力が必要であることがわかった。我々は治療の最適化のための新たな指標としてCD4，8陽性細胞のターンオーバーとproviral DNAの測定を行い、症例の臨床経過と照らし合わせながら、これらが有効な指標となり得ること示した。また、これらの新しい指標を用いて、より積極的な治療変更・サルベージ（強化）療法の推進を専用のホームページを通じて提言していく予定である。

A. 研究目的

HAARTの導入により長期間に亘り、ウイルスの増殖抑制が可能な症例が増加したが、治療経過中に様々な理由でHAARTの有効性が不十分な症例が見られる。これらの症例に対しては増殖してきたウイルスの耐性プロフィールを参考として交叉耐性のない新薬を軸としたサルベージ療法としての組み合せが選択されてきたが、経過が長期になるにつれて有効性が低下し、治療が行き詰っている症例も稀ではない。前年度に引き続き我々はサルベージ療法が必要であった症例を検討し、治療不十分となる4つの要因を検討したうえでサルベージ治療を行い、一定の成果を得た。また、これらの症例の検討の中から、治療失敗に至る前にそれぞれの症例について治療法の最適化の努力が必要であることは明白であった。我々は治療の最適化のための新たな指標としてCD4, 8陽性細胞のターンオーバーとproviral DNAの測定を行い、症例の臨床経過と照らし合わせながら有効な指標となり得るかどうか、検討を行っている。

B. 研究方法

我々が、新たに開発したproviral DNAの測定方法は、HIV陽性症例の末梢血単核球から抽出したgenomic DNAをtemplateにして、HIV-1のLTR内にプライマーを設計し、nested PCRを行い、2nd PCRには、Real-time PCR法を用いることにより従来に比べより高感度のウイルス測定を可能にした

ものである。また、同時に、末梢血のFACS解析により、CD4, 8陽性細胞中のKi67陽性細胞の割合を測定し、生体内での免疫担当細胞のターンオーバーをモニターした。これらの測定系を用いて、サルベージ療法が必要となったHIV感染症例のプロウイルス量とCD4、8陽性細胞のターンオーバーを測定し、臨床経過やHIV RNA量、CD4、8数などとの相関を検討した。また、必要な症例には薬剤血中濃度の測定も合わせて行った。

C. 研究結果

ウイルス学的な治療失敗にはHAARTのpotencyと増殖してきたウイルスの薬剤耐性変異、非ウイルス学的には服薬アドヒアランスと毒性／不耐用の4つの因子が重要な役割を果たしていると考えられた。サルベージ療法の考え方について表1にまとめた。それぞれの症例についてこれらの要因が複雑に関与していると考えられ、対策は簡単ではないが、サルベージ療法を必要とした症例を検討をすると、薬剤耐性を引き起こす要因として最も重要なものが抗ウイルス効果（potency）が不十分ということであり、その臨床的原因として服薬アドヒアランスの重要性があげられる。服薬アドヒアランスについては薬剤の数や剤形、服薬方法の問題のみならず精神的に継続的治療が困難な症例もあり、カウンセリングや服薬指導の強化はいうまでもなく必要である。また、今後は間歇的治療やdrug holidayを含む治療法の検討も必要となると考えられた。一方、プロテアーゼ阻害剤には交叉耐性がよく知られているが、リトナビルを併用することにより、他の薬剤血中濃度をIC50の100倍まであげることが出来るようになった。これにより組み合わせによっては多少の耐性変異にたいしても同じクラスの薬剤を用いたサルベージ療法が可能ということがわかった。

HAARTのpotencyの問題は各症例のウイルスプール(proviral pool, viral burden)に対して薬剤の効果が相対的なもののため、これまで必ずしも評価が十分でなかったが、前年度までに我々が確立したプロウイルスDNA(pDNA)の測定を行うことに

表1. サルベージ療法の考え方

要因	考え方
non-virologic failure	
(I) アドヒアランス不十分 (problems in adherence)	
1. 薬剤の剤形や服薬方法の問題	個々の症例の生活習慣に合わせた組み合わせに変更
2. 服薬遵守に対して精神的受け入れが不十分	服薬指導・カウンセリング
［カウンセリングによっても困難な場合もある］	場合によっては治療中断が利益のこともありうる
(II) 副作用（不耐用）・毒性 (side effects・intolerance・toxicity)	
1. 軽症；軽い吐気・しびれ感など	対症療法・カウンセリング・NNRTIへのスイッチ
高血糖・高中性脂肪血症など	
2. 中等症～重症	HAARTをいったん中止し、原因を探求し
LDS、膵炎、肝機能障害など	組み合わせを考え直す
virologic failure	
(III) 薬剤耐性 (drug resistance)	
1. 薬剤耐性試験で判定	感受性のある薬剤の組み合わせに変更
2. これまでの薬剤服薬歴	服薬歴のない薬剤を優先
3. 耐性度・薬剤血中濃度・IQ？	多少の耐性は克服可能？
(IV) 治療効果不十分 (low potency)	
2. 現在明確な指標がない	HIV-RNAレベルに加えて新たな指標が必要
HIV-RNA<400？, 50？	pDNA, CD4+,CD8+細胞のターンオーバーなどのデーター
blipsの多発	QOLを損なわない、副作用がないなどの条件で
CD4+細胞の増加が不十分	potencyを強化する選択肢を提案できる。

図-1. Real-time PCR法を用いたproviral DNA測定

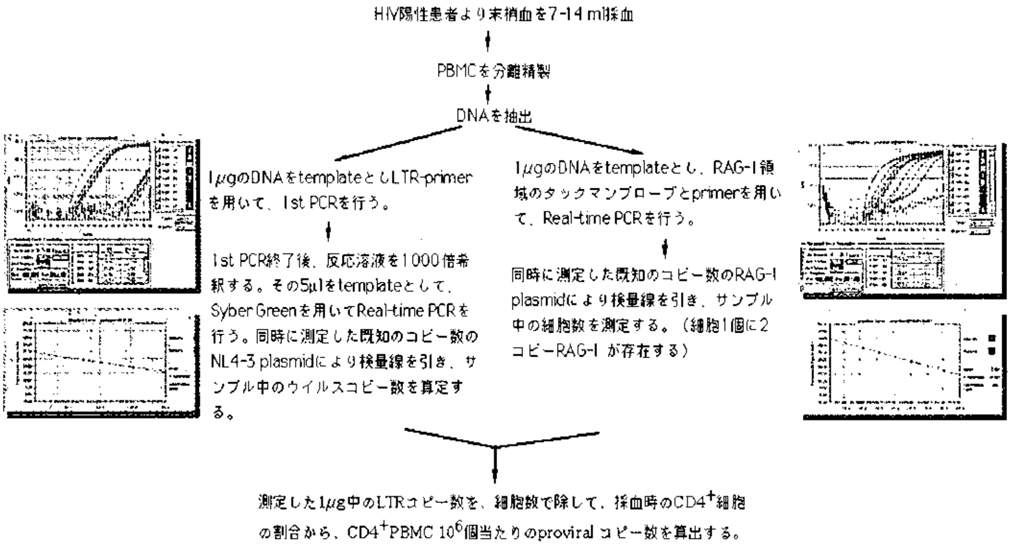


図-2. FACS解析によるターンオーバーの測定

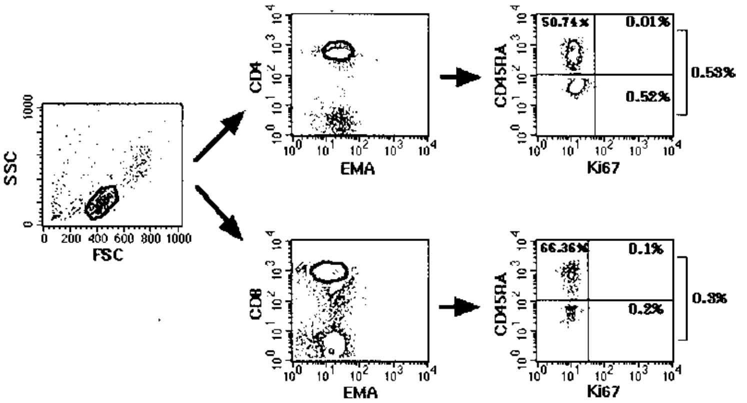
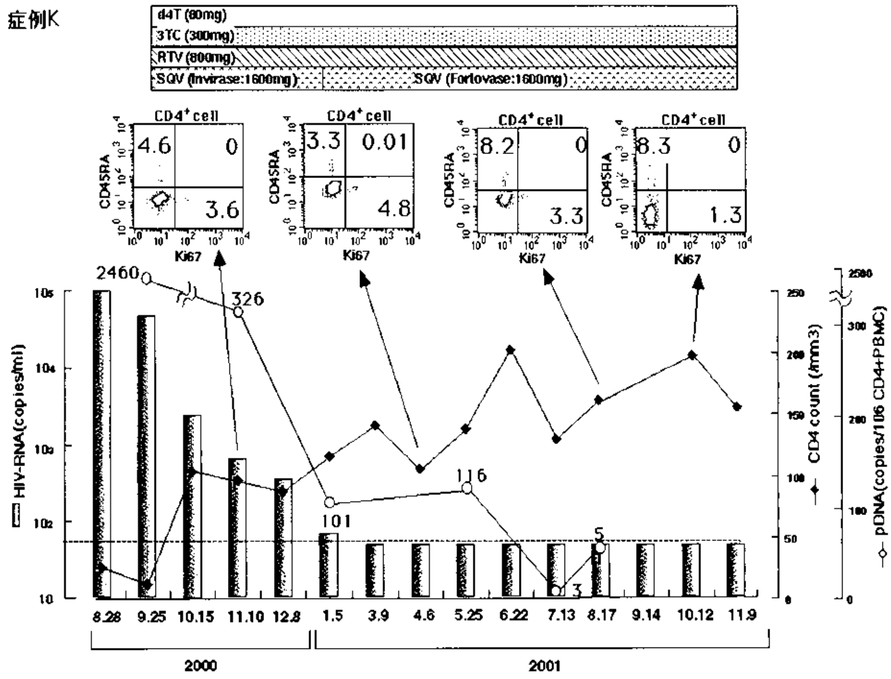


図-3. 実際の症例の臨床経過との比較



より、HIV RNAの測定よりも鋭敏にウイルスプールの増減の評価が可能となった。図1にreal-time PCR法を用いたproviral DNAの測定法の概略を示す。感染症例の末梢血単核球からDNAを抽出し、HIV及び、細胞数を定量しCD4陽性細胞106個あたりのプロウイルス量としてあらわした。その結果、血漿中のウイルス量が測定感度以下（50コピー/ml以下）の場合でも、pDNA量はさまざまであり、たとえCD4/8比が1以上で、長期間血漿中のウイルス量が測定感度以下であっても、高いpDNA量を維持している症例があることがわかった。また、一方では従来慢性感染症例ではほとんど減少しないといわれてきたpDNA量が、より強力な治療への変更によって明らかな減少が見られることもわかってきた。このことは、現在の治療で充分ウイルスを抑制できてない（pDNA量の多い）症例でも、治療の変更により抑制を強化し、residual replicationを減らすことができ、ウイルスの増殖をより完全に押さえ込む可能性があることを意味している。同時に、末梢血のFACS解析により、CD4, 8陽性細胞のターンオーバー（Ki67陽性細胞の測定）を調べ、生体内での免疫担当細胞のターンオーバーをモニターした。図2に示すようにHIV感染症例の末梢血単核球を染色し、CD4, 8陽性細胞のそれぞれにゲートをかけて、ターンオーバー（Ki67陽性）している細胞とナイーブ細胞の頻度を調べた。ウイルスの増殖に反応して、CD4, 8陽性細胞のターンオーバーが激しくなると考えられ、ウイルスのリンパ臓器での増殖を間接的に示す指標と考えられる。図3に実際の症例の臨床経過とこれらの指標の一例を示す。本症例はAIDSを発症した状態で来院した。日和見感染のコントロールがついて、ダブルプロテアーゼを基本とする4剤併用療法でHAARTを行い、約1年の臨床経過でナイーブ細胞の増加及びCD4陽性細胞のターンオーバーの減少を認めた。現在、症例を蓄積中であるが、今までのところ、proviral DNA量とCD4, 8陽性細胞のターンオーバーが、全て正常化している場合residual replicationが最も減少している状態と考えている。

また、この班で行うもう一つの大きな柱として、これまでの敗戦処理的な後手にまわったサルベージ療法ではなく、よりpotentで完全なウイルスの増殖抑制を目指すために、現在のHAARTをこれからどのように考えていくべきかの提言をインターネットのホームページを通じて各症例ごとに行っていきたいと考えている。そのため昨年末から、すでにホームページを立ち上げており、これまでにいくつかの相談も受けている。

D. 考察

近年みられるHAART失敗の要因として、抗ウイルス剤の組み合わせのpotencyに対する評価が不足していることが考えられる。我々の提案は前回に引き続きこの評価基準を明確にし、従来の治療失敗の基準に入らない例についてもより効果的な治療を提言することで治療失敗を防ぐ目的をもっている。これまでの検討の結果から、pDNAの高感度で安定した測定と同時にCD4, 8陽性細胞のターンオーバーを測定することにより従来に比べて正確かつ鋭敏にHAARTのpotencyを評価でき、それと共に血中の薬剤濃度を測定することで、治療変更の時期の決定が容易になると考えられた。今回実際にサルベージ症例を検討することにより、これら3つの新しいパラメーターが十分臨床で有用であることがわかり、今後症例を蓄積していくことにより、より詳細な基準作りが可能となると考える。そのためには、治療の一つの目標と考えられるLTNP（長期非進行者）の症例を集め解析することが重要であると考えられ、ホームページ等を通じて他の施設にも協力していただき現在進行させている。

また、サルベージ症例のみならず、広くHIV感染者の治療に関する相談に答えるために、これまで以上にホームページの充実に力を注いでいきたいと考えている。

E. 結論

本研究はHAART下における薬剤のpotencyの評価をプロウイルスDNAの量の測定、CD4、8陽性細胞のターンオーバーおよび、薬剤の血中濃度測定を行うことで可能としつつある。このような形の研究は海外においてもみられず、本研究から新しいHAART最適化の提言が可能となるものと思われる。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

① 論文発表

1. Ikegawa M, Yuan J, Matsumoto K, Herrmann S, Iwamoto A, Nakamura T, Matsushita S, Kimura T, Nakamura T, Honjo T, Tashiro K: Elevated plasma SDF-1 protein level in the progression of HIV-1 infection/AIDS. AIDS Res.Hum.Retrov.17(7):587-595., 2001
2. Kimura,T., Yoshimura,K Nishihara, K., Maeda, Y., Matsumi, S., Koito, A., and Matsushita, S.: Reconstitution of spontaneous neutralizing antibody response against autologous HIV-1 in chronically infected patients during highly active antiretroviral therapy. J. Infect. Dis., 185:53-60, 2002.
3. Wang, FX, Kimura,T., Nishihara,K., Yoshimura,K., Koito, A., and Matsushita, S. Emergence of autologous neutralization-resistant variants from pre existing quasi species during viral-rebound of human immunodeficency virus type-1 infected patients under treatment of highly active anti retroviral therapy (HAART) . J. Infect. Dis., 2002. (in press)

② 学会発表

1. 松下修三:感染症研究の新戦略. 第25回阿蘇シンポジウム. 2001. 8.25. 熊本県阿蘇町
2. 松下修三:overview「免疫応答によるHIV感染・増殖の制御」. 第49回日本ウイルス学会学術集会. 総会. 2001. 11.18. 大阪市.
3. 小糸　厚, 重兼弘法、松下修三：HIV-gag発現とヒトcyclin-T1を発現させた小動物細胞におけるgag発現、アッセンブリーの解析. 第49回日本ウイルス学会学術集会. 総会. 2001. 11.18 － 20. 大阪市.
4. 松下修三：抗HIV薬の選び方. ～エピナビル／rという選択～. 第15回日本エイズ学会ランチョンセミナー. 2001. 12. 1　東京.
5. 王　鳳香、木村哲也、吉村和久、小糸　厚、松下修三：Emergence of autologous neutralization resistant variants from pre-existing quasispecies during viral-rebound of HIV-1 infected patietns undergoing HAART. 第15回日本エイズ学会学術集会. 総会. 2001. 11.29 － 12.1. 東京.
6. 小糸　厚、重兼弘法、松下修三：異種細胞HIV－1アッセンブリー阻害の解析. 第15回日本エイズ学会学術集会. 総会. 2001. 11.29 － 12.1. 東京.
7. 木村哲也：HAART療法前後の抗HIV-1中和抗体. 第15回日本エイズ学会学術集会. 総会. 2001. 11.29 － 12.1. 東京.
8. 吉村和久、木村哲也、西原久美子、松下修三：residual replication　の新しい指標～高感度プロウイルスDNA(pDNA)の定量と細胞ターンオーバーの測定. 第15回日本エイズ学会学術集会. 総会. 2001. 11.29 － 12.1. 東京.
9. Matsushita S. Kimura T, Nishihara K, Maeda Y, Wang FX, Yoshimura K,Koito A: Autologous isolate neutralizing antibodies in plasma from HIV-1 infected　patients on highly active antireroviral therapy. Japan-US Cooperative Medical Science Program 13th Joint Meeting of AIDS Panels. 2001.3.21-23.,Kumamoto.
10. Koito A, Shigekane H, Matsushita S: Defects of HIV-1 assembly in murine cells. Japan-US Cooperative Medical Science Program 13th Joint Meeting of AIDS Panels. 2001.3.21-23., Kumamoto.
11. Wang FX, Kimura T, Nishihara K, Yoshimura K, Koito A, Matsushita S:Emergence of autologous neutralizaton resistant variants from Pre-existing quasispecies during viral-rebound of HIV-1 infected patients under treatment of HAART. 2001 International Meeting of the institute of Humanvirology. 2001.9.9-13 2001. Baltimore, U.S.A
12. Koito A., Shigekane H., Matsushita S: Assembly defects of HIV-1 gag in murine cells. 2nd AIDS Seminor in Kumamoto. 2001.9.20-21 2001
13. Wang FX, Kimura T, Nishihara K, Yoshimura K, Koito A, Matsushita S:Emergence of autologous neutralizaton resistant variants from Pre-existingquasispecies during viral-rebound of HIV-1 infected patients undergoing HAART. 2nd AIDS Seminor in Kumamoto. 2001.9.20-21 2001.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

Evaluation

11 HAART治療後の患者のQoL解析法の開発に関する臨床研究

－HIV/AIDS患者における疾患特異的な健康関連QoL評価尺度であるthe Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection (FAHI) quality of life instrument(FAHI)日本語版の信頼性と妥当性に関する研究－

分担研究者：西村　浩一（京都桂病院呼吸器センター）

研究協力者：渡辺　恵（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

健康関連QoLは一般的尺度または疾患特異的尺度で評価される。医療介入の効果を検討する目的のためには、より反応性(感度)に優れた疾患特異的尺度の開発が必要である。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、昨年度にはthe Multidimensional Quality of Life Questionnaire for HIV/AIDS (MQoL-HIV)日本語版の妥当性の検証を行った。これに続いて、今年度は、the Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection quality of life instrument(FAHI)の日本語版を作成し、信頼性と妥当性の検証を行った。465名のHIV/AIDS患者を対象として、横断的検討を実施した。そのスコアの分布は、概ね正規分布を示し、celing effectやfloor effectは認められなかった。クロンバッハα係数は0.84以上を示したが、"思考・記憶力について(Cognitive function)"の領域ではクロンバッハα係数は低値(0.64)を示し、信頼性に問題を残した。そ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、この点においてはMQoL-HIVのスコアと同様の決定因子であると考えられた。

A. 研究目的

急性疾患を除いて、今日医療サービスの対象となる多くの慢性疾患では、治癒を得ることは極めて困難である。治癒を得ることが困難な慢性疾患を対象として医療行為を行うこと、即ち介入(または医療介入)を行うと、当然その結果を評価しなければならない。介入の結果であるアウトカムの代表は、生命予後の改善であり、容易に理解可能であり、実際にしばしば用いられている指標である。

予後不良の例えば癌に代表されるような悪性疾患では、現在も生命予後がアウトカムの指標として'るぎない位置を占めている。HIV/AIDS患者におけるアウトカムの指標として、死亡率(生存率)が重要な役割を持つことは間違いないであろう。生存率が生命の量に関する指標とするならば、これに対する概念として、生命の質を評価する手法が開発研究されて来た。現在では、健康関連QoL (health-related quality of life)を科学的に評価する尺度を利用することが可能となり、欧米ではHIV/AIDS患者を対象とした臨床研究にも使用される

機会が増えてきた。

医療サービスには、莫大な公的財源が投入されているが、この点からも、医療サービスに対する評価が必要であることはいうまでもなく、このような医療サービスのアウトカムの指標としても、健康関連QoLは重要な指標である。評価の視点という立場からは、健康関連QoLは患者や被験者自身が評価するものであること、すなわち患者立脚型指標であるという点が、他の臨床的指標とは大きく異なる。

健康関連QoLを評価する場合には、その目的によって一般的尺度または疾患特異的尺度のいずれを使用するかを選択しなけらばならない。対象として複数の疾患が含まれる場合には、一般的尺度による評価が必要である。疾患特異的尺度は、一般的尺度に比べて、反応性(感度)が優れていると考えられている。特に、薬物治療に代表される医療介入の効果の指標としては、重要でかつ小さな変化を把握することが可能な反応性に優れた尺度が望まれ、この立場からは疾患特異的な尺度が必要である。

我々は、欧米の文献において報告されているHIV/AIDS患者における疾患特異的な健康関連QoL評価尺度の原著者に対して、日本語版作成の許可を求めた。5つの尺度についてその許可が得られ、昨年度にはthe Multidimensional Quality of Life Questionnaire for HIV/AIDS(MQoL-HIV)日本語版の妥当性の検証を行った。これに続いて、今年度は、the Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection quality of life instrument (FAHI)の日本語版を作成し、信頼性と妥当性の検証を行うことを目的として研究を実施した。

B. 研究方法

FAHIは、米国Evanston Northwestern Healthcare (ENH)のCenter on Outcomes, Research and Education (CORE)により作成され管理されているた疾患特異的尺度である。1999年4月に原著者から、日本語版作成の許可を得た。この尺度では、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Multilingual Translations Projectと名付けられた一連の英語の尺度を他国語へ翻訳する国際プロジェクトが展開されている。このプロジェクトにおける方法にしたがって、日本語版作成の作業を行った(表1)。FAHIの日本語版作成にあたっては、FACITに含まれる他の尺度の日本語版と共通する質問項目(アイテム、item)については既に確立されたものを使用し、FAHI日本語版作成に際して新たに日本語訳が検討されなければならない質問項目は11アイテムであった。また、日本語版作成開始前の時点においてFAHIは、アフリカ、デンマーク、オランダ、フランス、ドイツ、イタリア、ノルーウェイ、スペイン、スウェーデンの各言語に翻訳が終了していた。

FAHI日本語版は、“身体症状について(Physical well-being、PWB)”(13アイテム)、“HIVに対する精神的状態について(Emotional well-being living with HIV、EWB/HIV)”(10アイテム)、“活動・生活状況について(Function and global well-being、FGWB)”(13アイテム)、“社会的関係について(Social well-being、SWB)”(8アイテム)、“思考・記憶力について(Cognitive functioning、CF)”(3アイテム)の5つの下位尺度から成る合計47アイテムの自己記入式の質問紙である(表1)。各アイテムは、0～4の5段階の回答の選択肢を有している。47のアイテムのスコ

表1 .FAH I quality of life instrumentにおける日本語版作成の方法
— Evanston Northwestern Healthcare —　Center on Outcomes, Research and Education (CORE)

(1) 国際プロジェクトの既存の部分は、その日本語をそのまま使用する。
以下の作業は、新たに翻訳すべき部分についてのみ実施する。
(2) 2人のバイリンガルの研究者によりindependentな日本語訳を作成する。
(3) オリジナル英文と2人の和訳を調節して、日本語訳を完成させる。
(4) この日本語訳を、英語がネィティブである研究者が和文英訳する。
(5) ここまでの全ての英文と和文をそろえて、3人の研究者がレビューする。
問題点をリストアップして調節する
(6) できあがった日本語訳を、HIV患者10人に個々にインタビューする。
問題点をリストアップして調節する。

アの合計を総スコアとした。スコアが低値であるほど、QoLが障害されていることを示している。

昨年度にMQoL-HIVについて実施した横断的検討と同様の方法で、FAHI日本語版に関する信頼性と妥当性の検証を行った。2001年7月から8月までに、国立国際医療センターACCおよび日本の8か所ブロック拠点病院(北海道大学医学部附属病院、国立仙台病院、新潟大学医学部附属病院、石川県立中央病院、国立名古屋病院、国立大阪病院、広島大学医学部附属病院、国立病院九州医療センター)を受診したHIV/AIDS患者で、インフォームドコンセントが得られた465名を対象と実施した。被験者は、FAHI日本語版および一般的健康関連QoL評価尺度であるNottingham Health Profile (NHP)公式日本語版、精神心理学的評価の尺度としてCenter for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D)、さらにパーソナリティを評価する目的のためHealth Locus of Control(HLC)およびGeneral Self Efficacy Scale(GSES)の日本語版に自己記入方式で回答することを依頼された。また、医学的社会的背景と臨床症状の調査を実施した。

内的整合性の指標であるクロンバッハα係数を使用して、信頼性を検証した。スコアは平均±SDで記載し、2つの指標の相関関係の検証には、Pearsonの相関係数(R)を使用して、$p<0.05$を統計学的に有意な相関とした。また、5つの下位尺度における寄与因子の決定のため、年齢、感染経路、病期、抗HIV治療の有無、合併症の有無、CES-Dスコア(抑鬱の指標)、CD4陽性リンパ球数、HIV-RNA量、HIV告白の有無、支援者の有無、HLCおよびGSESのスコアを投入して、多変量解析(multiple regression analysis)を実施した。

C. 研究結果

インフォームドコンセントが得られたHIV/AIDS患者の中で、有効な回答が得られ、解析の対象となった465名の臨床的背景を表2に示した。FAHI日本語版における総スコアは103.8±29.2であり、スコアの分布は、概ね正規分布を示し、celing effectやfloor effectは認められなかった(図1)。5つの下位尺度別のスコアと内的整合性の指標であるクロンバッハα係数を表3に示した。CFの下位尺度のクロンバッハα係数は0.64とやや低値を示したが、他の4つの下位尺度ではクロンバッハα係数は0.7以上であった。

精神心理学的評価の尺度であるCES-DのスコアとFAHI総スコアとの相関は、R値が-0.81と高い相関を示したが、下位尺度との相関は、PWBで-0.63、FGWBで-0.61、EWB/HIVで−0.69、SWBで−0.49、CFで−0.54といずれも中等度の相関であった。

FAHIの総スコアと一般的健康関連QoL評価尺度であるNHP日本語版の6つの下位尺度のスコアとの相関は、NHPの“Emotional reaction”および“Social isolation”との相関係数(R)が-0.72ともっとも相関が強く、次いで“Energy”とは-0.61、“Sleep”とは-0.44、“Physical mobility”とは-0.41、“Pain”との相関は-0.32ともっとも相関が弱かった。

FAHIの総スコアに対する寄与因子を同定するため、多変量解析を実施した(表4)。年齢とCES-D、HIV告白の有無が有意な寄与因子であり、総スコアの89%が説明可能であった。同様に、5つの下位尺度別のスコアに寄与する因子を表5に示した。PWBの79%、FGWBの68%、EWB/HIVの76%、SWBの69%、CFの63%が、今回多変量解析に投入した変数によって説明可能であった。

表2．解析の対象となった465名のHIV/AIDS患者の背景

	n(%)
年齢(平均±SD)	38.2±10.3
女性	33(7.1)
CD4/VL(平均)	412/17,972
感染経路	
血液製剤	114(24.7)
男性同性間性的接触	251(56.6)
異性間性的接触	83(18.0)
他者へHIV感染を告白している	386(83.0)
支援を受けている	418(88.4)
就労している	338(72.7)

表 3.FAHI における総スコアと下位尺度別のスコア分布と内的整合性

	No.of Items	Possible Score Range	score mean SD	Cronbach's α coefficient
総スコア(total score)	47	0-176	103.8 29.2	—
"身体症状について" Physical well-being (PWB)	13	0-52	27.0 9.0	0.90
"HIVに対する精神的状態について" Emotional well-being living with HIV (EWB/HIV)	10	0-40	31.3 10.4	0.89
"活動・生活状況について" Function and global well-being (FGWB)	13	0-52	21.7 9.1	0.87
"社会的関係について" Social well-being (SWB)	8	0-32	15.6 7.9	0.84
"思考・記憶力について" Cognitive functioning (CF)	3	0-12	8.2 2.6	0.64

図 1 . FAH I 総スコアの症例数の分布

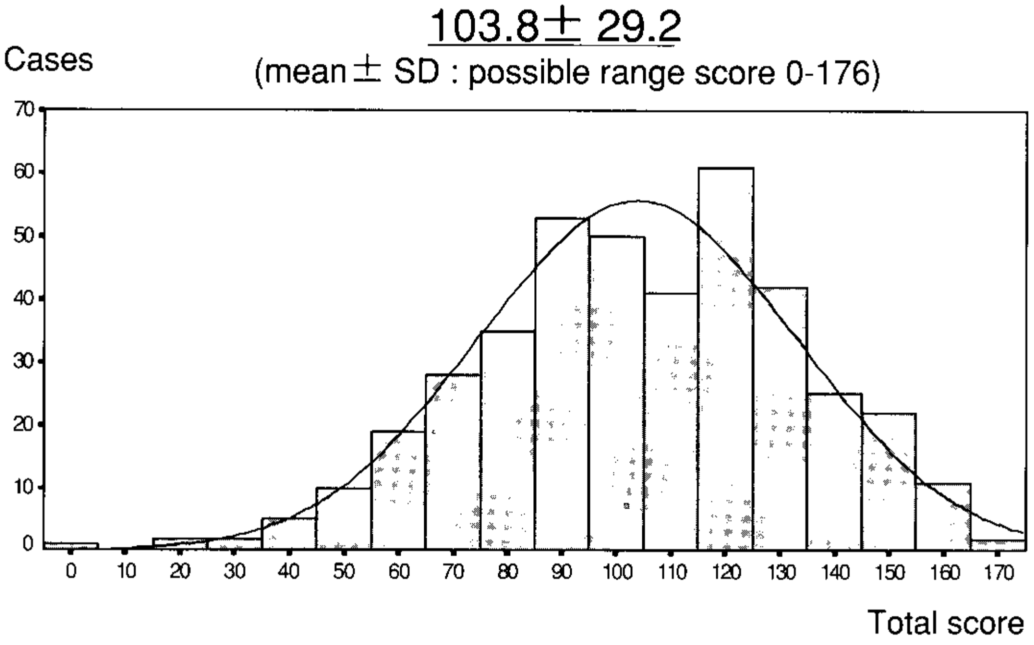


表 4. FAHI の総スコアの寄与因子を明らかとするために実施した multiple regression analysis の結果

FAHI / Independent variable	Total score p
$r^2 = 0.89$	
Infection route	0.70
Stage	0.31
HIV therapy	0.25
Complications	0.41
CES-D	0.00
CD4	0.58
VL	0.48
Coming out with HIV	0.00
Having a job	0.70
Getting support	0.95

表 5.FAHI の 5 つの下位尺度における寄与因子の決定のため実施した Multiple Regression Analysis

PWB(R^2=0.79)

- 感染経路
- 病期
- 合併症の有無
- 支援者の有無
- Health Locus of Control

SWB(R^2=0.68)

- 年齢
- 感染経路
- HIV治療の有無
- 合併症の有無
- CES-D
- 支援者の有無

EWB/HIV(R^2=0.76)

- 年齢
- 合併症の有無
- CES-D
- 病期

CF(R^2=0.68)

- 年齢
- CES-D
- HIV告知の有無
- 支援者の有無

FGWB(R^2=0.68)

- HIV治療の有無
- 合併症の有無
- CES-D
- 就労状況
- Health Locus of Control
- General Self Efficacy Scale

D. 考察

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が、本研究班により、昨年度にMQoL-HIV日本語版を使用して初めて実施された。今年度のFAHI日本語版を使用した研究は、それに次ぐ第2の研究となった。この研究により、FAHI日本語版の信頼性と妥当性が検証され、MQoL-HIV日本語版に次いでわが国で使用可能な第2のHIV感染者およびAIDS患者における疾患特異的健康関連QoL評価尺度が確立された。

FAHI日本語版における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、思考・記憶力について(CF)で低値を示したが、他の4つの下位尺度では十分な内的整合性が示された。思考・記憶力について(CF)におけるクロンバッハα係数が0.64であり、この下位尺度における内的整合性には問題が残されていることは間違いない。どのような要因が健康関連QoLの決定に関与する寄与因子であるのかについての多変量解析の結果では、FAHIの総スコアおよび5つの下位尺度の中で"身体症状について(PWB)"を除く4つの下位尺度においてCES-Dが有意な寄与因子であり、精神心理学的な要因が極めて重要な役割を占めていることが明らかとされた。これは、昨年度のMQoL-HIVを使用した検討の結果ときわめて類似した結論であり、HIV感染者およびAIDS患者における健康関連QoLにもっとも大きく関連するのは、精神心理学的要因であることを再確認することが出来た。

多変量解析の結果では、年齢とCES-D、HIV告白の有無によって、FAHIの総スコアの89%が説明可能となり、本検討で実施した解析は比較的成功したものであると結論可能である。一般的に、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、FAHIでは総スコアのみならず、HIVに対する精神的状態について(EWB/HIV)および社会的関係について(SWB)、思考・記憶力について(CF)の3つ下位尺度においても、有意な寄与因子であった。

昨年度にMQoL-HIVのドメイン(領域)ごとにおける寄与因子を検討したとき、HIV感染について他人に知らせていることが健康関連QoLに関連することが示され、その結果に驚いたが、今回のFAHIを使用した検討でもその総スコアに関連することが示された。

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、FAHIの日本語版を作成し、465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2回目に行われたHIV/AIDS患者における健康関連QoLに関する検討である。FAHI日本語版おいて、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。そのスコアを決定する要因の中では、昨年度に検討したMQoL-HIV日本語版と同様に、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. Carone M, Ambrosino N, Bertolotti G, Bourbeau J, Cuomo V, De Angelis G, Garuti G, Gasparotto A, Giamesio P, Ilowite J, Ioli F, Melchor R, Neri M, Nishimura K, Oliveira LVF, Pierobon A, Ramponi A, Rochester C, Salajka F, Lauro IS, Singh S, Zaccaria S, Votto J, Zuwallack R, Jones PW, Donner CF on behalf of the QuESS Group. Quality of life evaluation and survival study: a 3-yr prospective multinational study on patients with chronic respiratory failure. Monaldi Arch Chest Dis 2001; 56: 17-22.
2. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T on behalf of the Kansai COPD Registry and Research Group in Japan: Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airways obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest【in press】
3. 西村浩一：COPDにおける呼吸リハビリテーションの健康関連QoLに対する効果. 日本呼吸管理学会誌 11: 239-243, 2001.

② 学会発表

1. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S. Comparison of health-related quality of life in patients with adult asthma before and after medical intervention. Pan-Pacific Conference of the International Society for Quality of Life Research, 2001.
2. Sato S, Nishimura K, Tsukino M, Oga T. Comparison of quality of life score in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease before and after medical intervention. Pan-Pacific Conference of the International Society for Quality of Life Research, 2001.

3. Watanabe M, Ishihara M, Nishimura K, Oka S. Analysis of self-reported symptoms and relation of symptoms to health-related quality of life in patients with HIV/AIDS: results from the first survey in Japan. Pan-Pacific Conference of the International Society for Quality of Life Research, 2001.
4. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Nishimura K, Yamaki K. The effectiveness of visual analogue scale 8 in measuring health status for COPD patients. Pan-Pacific Conference of the International Society for Quality of Life Research, 2001.
5. Nishimura K, Sato S, Tsukino M, Oga T. Possible maximal change in the SF-36 of outpatients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. American Thoracic Society 2001 International Conference, 2001.
6. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hamada C. Longitudinal changes in health-related quality of life and pulmonary function in patients with stable COPD over 3 years: the importance of dropouts. American Thoracic Society 2001 International Conference, 2001.
7. Sato S, Nishimura K, Tsukino M, Oga T. Impact of exacerbation on health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Europian Respiratoiry Society Annual Congress, 2001.
8. 西村浩一、佐藤　晋、月野光博、小賀　徹:閉塞性肺疾患における一般的尺度による健康関連 Quality of Life の検討－医療介入による SF-36の変化について－　第98回日本内科学会講演会 2001.
9. 小賀　徹、西村浩一、月野光博、佐藤　晋:安定期 COPD 患者における健康関連 QoL の 3 年間の縦走的変化の検討：ドロップアウトの解析について　第41回日本呼吸器学会総会 2001.
10. 佐藤　晋、西村浩一、月野光博、小賀　徹：COPD における健康関連 QoL －外来治療開始後の SF-36 の変化－　第 41 回日本呼吸器学会総会 2001.
11. 西村浩一、小賀　徹、月野光博、佐藤　晋:成人喘息患者における医療介入前後による健康関連QoL－utility indexとglobal scaleの比較　第13回日本アレルギー学会春季臨床大会 2001.
12. 佐藤　晋、西村浩一、月野光博、小賀　徹：EQ5D日本語版を使用した気管支喘息患者における健康関連 quality of life(QoL)の横断的検討　第13回日本アレルギー学会春季臨床大会 2001.

12 治療ガイドラインの作成

分担研究者：太田　康男（東京大学医学部附属病院助手）

研究協力者：中村哲也[1]、木村　哲[2]、松下修三[3]（[1]東京大学医科学研究所助教授、[2]東京大学医学部教授、[3]熊本大学医学部教授）

研究要旨

平成10年度より、厚生科学研究費補助金のエイズ研究事業の一環として、東京大学岩本教授を中心として、日本における抗HIVガイドライン作成が行われてきた。平成12年度より、「HIV感染症の治療に関する研究」班（岡慎一班長）がこの研究事業を引き継ぎ、分担研究者の太田を中心に、平成12年度の研究事業として、「抗HIV治療ガイドライン」（2001年3月版）を作成し、全国500ヵ所以上のエイズ診療拠点病院や国や都道府県、市区などの感染症（エイズ）対策部門に送付した。

HIV感染症の治療は、急速に変遷を遂げていることから、HIV感染症の治療に関する最新情報を提供するため、平成13年度においても「抗HIV治療ガイドライン」の改定を行った。これは、2001年3月版を基にし、平成13年度中に新たに公表された国内外の主要論文、重要な学会発表などの多くを検討し、エビデンスを集積すると主に、国内の多くのエイズ診療専門家の意見を参考にし、分担研究者および研究協力者間で調整の上、最新の情報を織り込んで改定を行った。2002年3月版として、2002年3月末頃に、本年度も全国のエイズ拠点病院や国や都道府県、市区などの感染症（エイズ）対策部門に送付予定である。

A. 研究目的

日本におけるエイズ診療の裾野を広げ、かつHIV感染症の治療法の向上を行っていくためには、HIV感染症の治療に関する情報をわかりやすい形で、全国の診療従事者や国や都道府県、市区などの感染症（エイズ）担当者に提供していく必要があると考えられる。平成10年度より厚生科学研究費補助金（エイズ研究事業）により、「抗HIVガイドライン」が東京大学岩本教授を中心に作成され、全国のエイズ診療従事者や行政部門の感染症（エイズ）対策職員等に対し、HIV感染症の最新の治療情報を提供し、わが国におけるHIV感染症の治療の向上に重要な役割を果たしてきた。平成12年度より、「HIV感染症の治療に関する研究」班（岡慎一班長）がこの研究事業を引き継ぎ、分担研究者の太田を中心に、平成12年度の研究事業として、「抗HIV治療ガイドライン」（2001年3月版）を作成し、全国500ヵ所以上のエイズ診療拠点病院や国や都道府県、市区などの感染症（エイズ）対策部門に送付した。本ガイドラインは、特に行政部門の感染症（エイズ）対策職員などから大きな反響が寄せられた。

HIV感染症の治療は、めまぐるしい速さで変遷を遂げていることから、常に最新情報を提供していく必要があり、平成13年度の研究事業として、「抗HIV治療ガイドライン」（2001年3月版）を基

に、平成13年度中に新たに公表された国内外のHIV感染症の主として治療に関するエビデンスを加え、最新版のガイドラインへの改定を試みた。

B. 研究方法

「抗HIV治療ガイドライン」(2001年3月版) を基に、平成13年度中に新たに公表された国内外の主要論文、重要な学会発表などの多くを検討し、エビデンスを集積した。同時に、国内の多くのエイズ診療専門家の意見を参考にし、改定すべき項目について検討を加えた。その結果、1 日本におけるSTIの現状、2 母子感染予防、3 小児のHIV感染症の治療、4 薬剤情報(副作用ならびに薬剤相互作用など) の充実化の4項目が重点検討課題となった。項目1、2に関しては、「HIV感染症の治療に関する研究」班 (岡慎一班長) の分担研究者である中村哲也 (東京大学) が中心に担当することになり、主として項目3および4を中心に改定作業を行った。分担研究者および研究協力者間で調整を加え、最新の情報を織り込んで最新版の作成を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、国内外の学会発表、論文、ガイドライン等を基に、エビデンスを集積して行われる研究のため、倫理面への配慮は不要と考えられる。

C. 研究結果 および D. 考察

1 ガイドライン編集方針

「抗HIV治療ガイドライン」は、わが国におけるHIV感染症の診療の向上への寄与を目的として、主として全国のエイズ診療拠点病院ならびに行政官庁の感染症 (エイズ) 対策部門に送付を行ってきた。従って、ガイドラインの使用者には、エイズ診療の専門家も対象としているが、多くはエイズ診療の専門家でない医療従事者や行政部門の担当職員である。従って、ガイドラインの作成にあたっては、最新のHIV感染症の診療情報をなるべくわかりやすい形で提供することを心がけた。このため平成12年度から、各項目ごとに要約を設け、内容に関し明確な形で伝えることを行った。さらに本年度は、図表を前年度よりもさらに充実し、HIV感染症患者の診療に際し、いつでも手元において活用できることを目標として、編集を行った。

2 小児HIV感染症治療ガイドライン

わが国における小児HIV感染症患者は、きわめて少なく、新規発症HIV感染症患者の1%未満である。その原因は、母子感染による。しかしながら、(母子感染による)小児HIV感染症患者の予後はきわめて悪いことが知られている。この状況を改善するためには、母子感染予防をさらに充実させることが最も重要であると考えられるが、小児HIV感染症治療の充実を図ることも合わせて重要であり、最新の治療情報をガイドラインという形で提供することは、わが国の厚生医療行政にとってきわめて重要であると考えられる。しかしながら、患者数がきわめて少ないことから、わが国において小児HIV感染症の治療研究を行うことは、きわめて困難であり、残念ながらその情報の大部分を国外 (特に米国) の情報に依存せざるを得ないのも事実である。

平成13年度中に公表された欧米からの主要論文、学会発表およびガイドラインを検証し、エビデンスの集積を行い、小児HIV感染症ガイドラインの改定を行った。ガイドライン作成にあたっては、特に米国のガイドラインを参考とさせていただいた。また小児の特性を明確にし、成人のガイドラインとの相違をわかりやすい形でまとめたつもりである。即ち、小児のHIV感染症患者の治療を考える上では、

1 成長・発育という側面も考慮する必要性があること
2 (母子感染患者では) ウイルス量の変動が成人と大きく異なること
3 免疫学的指標が、成人とは大きく異なること
4 薬物治療にあたっては、特に保護者の存在が重要であること
5 小児が服用可能な薬物情報を提供する必要性があること
6 小児の服用量が、成人と大きく異なること

などを考慮する必要があると考えられる。従って本ガイドラインでは、これらの点に配慮しつつ、改定を行った。

まず、小児の抗HIV治療を考慮すべき重要項目を設け、以下のようにまとめた。

- ○ 妊娠女性がHIVに感染しているか否かを早期に発見し、適切な治療を加えることで、母子感染を可能な限り予防することが重要である。
- ○ 小児に対して抗HIV治療を行う際には、発育への

影響や神経系の異常などに、注意を払う必要がある。
○ 医師、看護婦などの医療スタッフのみならず、栄養士やソーシャルワーカーなどが一体となったチーム医療を行うことが望ましい。
○ 投薬の際には、治療薬の数、投与回数、食事との関係などを十分に考慮する必要がある。
○ アドヒアランスの維持が、HIV感染症の治療の上で、きわめて重要である。幼児や小児は、治療薬の服用に関して、保護者などに依存するため、保護者を含めた教育を十分に行うことが重要である。
○ 患児が服用をいやがっているかどうかに関しても、考慮する必要がある。また特に幼児では、液体の抗HIV薬や食事に混ぜて服用する治療薬を考慮する必要がある。

小児のHIV感染症の診断およびモニタリングに関しては、平成13年度中には大きな進歩がなかったため、前年度のガイドラインを踏襲した。

HIV感染症の治療開始時期に関しては、米国のガイドラインの改定（2001年8月および12月）を受け、より明確な形で提示を行った。

(無症候HIV感染小児に対する治療)

症状がなくかつ正常の免疫力を有する小児に対して、いつ治療を開始すべきかについては、明確なデータがない。周産期に感染した小児では、ウイルス量をコントロールすることがきわめて困難であることは周知の事実であるため、これらの小児に対して、早期に強力な抗HIV療法を行うことは、患児の免疫系の破壊を食い止める意味からも、理にかなっていると考えられている。現時点では十分なデータは存在しないが、2歳以下の小児に対して、早期に多剤併用療法を行った研究において、これらの小児の一部においては、免疫系の破壊を食い止め、ウイルスの増幅を抑制しえた例が報告されている。またウイルスを完全に抑制し得なかった症例においても、免疫系の破壊の進行を食い止めえたという報告も認められる。しかしながら、短期的あるいは長期的な副作用の問題もあり、さらには小児に対しては、治療薬の投与量や安全性に関する十分なデータがあるとはいえない。治療薬に対して耐性のウイルスがひとたび出現すれば、将来の治療法の選択がかなり制限されることを認識しておく必要がある。上記のことをふまえ、米国のガイドラインを参考とし、以下のように治療開始時期を提唱する。

(12ヶ月未満の無症候性乳児に対する抗HIV治療)

12歳未満の小児に対しては、臨床症状や免疫学的ステージング、HIV RNA量にかかわらず、診断がなされたら直ちに、抗HIV治療を開始すべきであると考えられている。しかしながら、現時点においては、この考え方を裏付けるデータが十分に無いことも事実である。さらに乳児においては、治療薬の適切な投与量に関する十分なデータも存在しない。また特に新生児では、肝臓や腎臓の機能が未熟であることを考慮する必要がある。

(12ヶ月以上の無症候性小児に対する抗HIV治療)

12ヶ月以上の無症候性小児に対して、抗HIV治療を早期に開始すべきかどうかに関しては、意見が分かれているか、周産期に感染した小児の多くは、1歳までに臨床症状が出現することが多く、また1歳以上で無症状の場合であっても、大多数の症例ではCD4陽性Tリンパ球数が25％未満であり、通常は治療適応となる。

しかしながら、これらの小児においては、免疫力がたもたれており、またHIV RNA量が少ない場合など、病気の進行の程度が遅いと予想される場合は、治療開始を延期することを支持する考え方もある。治療を延期する場合は、ウイルス量、免疫学的機能ならびに臨床症状などを慎重に観察する必要がある。ウイルス量の増加が認められたり、急速にCD4陽性Tリンパ球数が減少したり、さらには臨床病期の進行が認められる場合には、治療を開始する必要がある。通常は、
○ 年齢にかかわらず、HIV RNA量が10万コピー/ml以上の場合
○ 2歳未満では、ウイルス量が5倍以上、2歳以上では、3枚以上に増加する場合には、治療を開始する必要があると考えられる。

小児へ推奨する治療薬に関しては、欧米の知見を基に、副作用や薬の飲みやすさ（剤形）などを考慮して、提示を行った（表1参照）。また合わせて、治療薬を選択する上で、母子感染の場合の母親の薬剤耐性情報の有用性ならびに成人に使用されている薬剤の一部は小児への使用は適さない物があり、これらの情報に関して明確に伝えた。

子供に対してAZTを用いる場合、母子感染予防