

資料 5

重大な副作用の解説

副作用名	同義語	定義	自覚症状	他覚症状	検査所見
アシドーシス		血液のpHが7.35未満になった状態。原因によって呼吸性、代謝性に分けられる。	過呼吸(深く大きな呼吸...クスマウル大呼吸という)、意識障害(ときに昏睡)、手足の震え など	過呼吸、意識障害(傾眠～昏睡)、羽ばたき振戦 など	動脈血ガス(血清pHの低下、BEの増加など)。高カリウム血症。
過敏症	過敏症候群	普通に使用する用量以下の薬によって、その薬理作用とは異なる反応が起こる場合をいう。	発熱、寒け、ふらふら感、しびれ、呼吸困難、かゆみ、発疹、紅潮、眼や口の周囲の腫れ、発汗、意識障害	発疹、意識障害	アナフィラキシーと同様の検査と肝機能検査 腎機能検査 末梢血検査など
過敏症候群	なし	原因医薬品の使用中(投与開始後2週から6週)に、紅斑型丘疹と共に発熱、リンパ節腫脹、肝障害、白血球増加などの全身症状を呈する重症型薬疹。治癒の遅延、再燃することが少なくない。	発疹、顔面の浮腫、発熱	発疹(斑状丘疹型ではじまり、紅皮症に進展)、顔面の浮腫、発熱、リンパ節腫脹、ときに黄疸	白血球増加(主としてリンパ球または単核球の増加 肝機能検査値異常および黄疸
顆粒球減少	無顆粒球症	好中球(細菌感染に対する防御作用をもつ白血球)が減少した状態。好中球数が1000/ μ L未満で、重症感染症を合併した重症な状態が無顆粒球症である。	軽度の場合には無症状である。重症な感染症を合併すると咽頭痛、重病感、悪寒を伴った発熱などを認める。	咽頭発赤、扁桃壊死、頸部リンパ節腫脹など	好中球数2000/ μ L未満
肝機能障害	肝障害 肝臓機能障害	狭義には合成、分解、分泌、解毒などの肝臓の機能が低下した状態をいう。一般的には肝機能検査値の異常を指す。	全身倦怠感、食欲不振、疲れやすい、腹部不快感。高度になると発熱、黄疸、腹痛、吐き気、嘔吐 など	発熱、肝腫大、黄疸など。高度になると腹水、意識障害などを認める。慢性化するとクモ状血管腫、手掌紅斑などを認める。	肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDHなどの上昇など)
血小板減少	血小板減少性紫斑病	血小板数が10万/ μ L未満に減少した状態	あざ(紫斑)、鼻出血、歯肉出血、不正性器出血、月経出血の増加、血便、重症になると大量の消化管出血、脳出血	紫斑とは、直径1mm前後の出血点と直径3～5cmの出血斑が混在して認められる。鼻出血、歯肉出血	血小板の減少。骨髄の巨核球(血小板の母細胞)の増加は、血小板の破壊亢進を、減少は血小板の産生低下を示す。
骨髄抑制	骨髄機能低下	骨髄の3系統の血球の1系統ないし3系統の産生が低下した状態	貧血症状(全身倦怠感、頭重、頭痛、めまい、耳鳴、運動時の動悸、息切れなど)、出血傾向、発熱	皮膚・粘膜の蒼白	赤血球数減少(350万/ μ L未満)、白血球数減少(4000/ μ L未満)、骨髄の低いし無形成。
ショック	なし	急激な末梢循環不全状態。血圧、体温の低下、意識障害を認め、重症の場合には死に至る。	めまい、立ちくらみ、気分不快、意識混濁など	皮膚が冷たい、血圧低下(収縮期血圧が通常と比べ30mmHg以上低下)、尿量減少、意識障害 など	血圧低下。中心静脈低下など。
腎機能障害	腎障害 腎機能異常	腎臓は、体内に生じた各種代謝産物などの排泄、各種毒性物質やそれら解毒産物の排泄、水および電解質の調節による体内環境の恒常性維持などの重要な機能を営んでいる。これらの機能が障害された状態をいう。	軽度の場合には、無症状。腎不全になると尿量減少、顔のむくみ、頭痛、食欲不振、吐き気、嘔吐、口の渇きなどを認める。慢性腎不全の場合には、全身倦怠感、皮膚のかゆみと乾燥感、貧血、筋肉のけいれん、味覚障害、視力低下など	尿量の減少、浮腫(特にまぶた)、高血圧、貧血、肺水腫、心不全、腹水および胸水 など	蛋白尿、BUN、血清クレアチニンおよび血清カリウム値の上昇。血清ナトリウムの低下。貧血。腎クリアランスの低下。
尋麻疹	なし	限局性浮腫の形で一過性に現れる掻痒を伴った境界のはっきりした発疹(疹)をいう。丘疹状、斑状、環状などに隆起し、融合して地図状になる。	かゆみを伴って隆起した境界のはっきりした発疹	隆起した発疹	パッチテストなど。

肺炎	肺炎	臓器の炎症性疾患。薬の副作用としては急性に発症する。	急激な上腹部および腰背部の痛み、発熱、吐き気、嘔吐	上腹部の圧痛および抵抗、発熱、ときにショック	血中または尿中アミラーゼの上昇。血清リパーゼの上昇。腹部エコー、CTなど。
多型(滲出性)紅斑	多型紅斑	浮腫性紅斑性丘疹が多発し、次第に遠心性に拡大する。中心部が陥凹する。	手足の伸側に、むくみを伴った赤く盛り上がった発疹が多発する。	浮腫性紅斑性丘疹の多発	全身臓器の異常を示すことがあるので肝機能、腎機能、心肺機能をチェックすることが必要である。
多発神経炎	多発性ニューロパシー 多発性神経炎	広範な末梢神経障害の総称	筋力の低下などによる運動障害、知覚障害、筋萎縮	筋萎縮、筋トーンスの低下、反射の低下または消失 など	反射の低下または消失
低カリウム血症	低K血症	血清カリウム値が3.5mEq/L以下になった状態	脱力感、筋力減退、手足の麻痺、呼吸困難、口の渇き、意識障害(傾眠)など	筋力低下、反射の低下、不整脈、意識障害(周囲への無関心)など	血清カリウム値の低下。心電図など。
低カルシウム血症	低Ca血症、テタニー	血清カルシウム値(補正値)が8.0mg/dL以下になった状態	筋肉の脱力感、筋力減退、手足のしびれや震え など	振戦、クボステーク徴候(顔面神経を叩くと顎がけいれんする)、トルソー徴候(上腕を強くしぼると助産婦様手となる)	血清カルシウム値の低下
低ナトリウム血症	低Na血症	血清ナトリウム値が135mEq/L以下になった状態。血漿浸透圧によって高張性、等張性、低張性に分けられる。	食欲不振、吐き気、嘔吐、けいれん、頭痛、意識障害など	脳圧亢進、知覚障害、意識障害 など	血清ナトリウム値の低下。血漿浸透圧。抗利尿ホルモン(ADH)。
汎血球減少(症)	なし	赤血球、白血球および血小板の3系統の血球数が同時に減少した状態	軽度の場合にはない。貧血が増強すると運動時の動悸、息切れ、めまい、耳鳴、全身倦怠感など。白血球が著明に減少すると感染を起こしやすい。血小板が著明に減少すると出血傾向を示す。	貧血、発熱、出血傾向	貧血(赤血球減少300万/ μ L未満)。白血球減少(4000/ μ L未満)。血小板減少(10万/ μ L未満)。
PIE症候群	PIE、肺好酸球浸潤症候群、肺好酸球増多症	好酸球増多を伴った肺疾患の総称。末梢血の好酸球増多と肺浸潤像があれば本症候群といえる。	発熱、咳、呼吸困難、発疹、喘息様呼吸困難	発熱、体重減少	末梢血検査。肺生検。気管支肺胞洗浄検査。胸部単純X線写真。
皮膚粘膜眼症候群	スティーブンス・ジョンソン症候群	多形(滲出性)紅斑の重症型。眼、口腔、陰部などの粘膜疹を伴う。	発熱、食欲不振、全身倦怠感、中央にむくみを伴った発疹、まぶた・眼の粘膜・口の中などの粘膜疹、陰部の痛み	発熱、発疹、粘膜疹	全身的検査が必要である。パッチテスト。
ファンコニー症候群	腎尿細管転送障害症	尿細管の異常によって、単一または複数の物質の転送が障害された状態	手の震え、意識障害、ときに昏睡、過呼吸(大呼吸)、筋力減退	過呼吸、意識障害(傾眠~昏睡)、筋力減退	血清pHの低下。低カリウム血症。
末梢神経障害	ニューロパシー	単一または複数の末梢神経(脳や脊髄から出る神経)の障害によって支配領域の運動障害、知覚障害、自律神経障害を起こした病態	手足のしびれ・痛み、感覚の麻痺、筋力の低下、運動の麻痺など	知覚障害、運動障害、反射の減弱、筋の萎縮 など	筋電図など
ミオパシー	筋病 筋障害	骨格筋をおかす筋疾患の総称	筋肉のこわばり、痛み、筋力の低下 など	筋肉のこわばり、筋力の低下	血清CPK。血清ミオグロビン。アルターゼなど。
溶血性貧血	なし	赤血球の破壊が産生を上回って起きた貧血。赤血球自体に異常のある場合と赤血球以外に異常のある場合がある。	貧血症状、黄疸、発熱、赤褐色尿 など	貧血、黄疸、脾腫 など	網赤血球増加を伴う貧血。血清ハプトグロビンの低下。血清ビリルビン、特に間接ビリルビン値およびLDHの増加など。鑑別診断のためにより詳しい検査が必要。

資料6 服薬をはじめるあなたへ

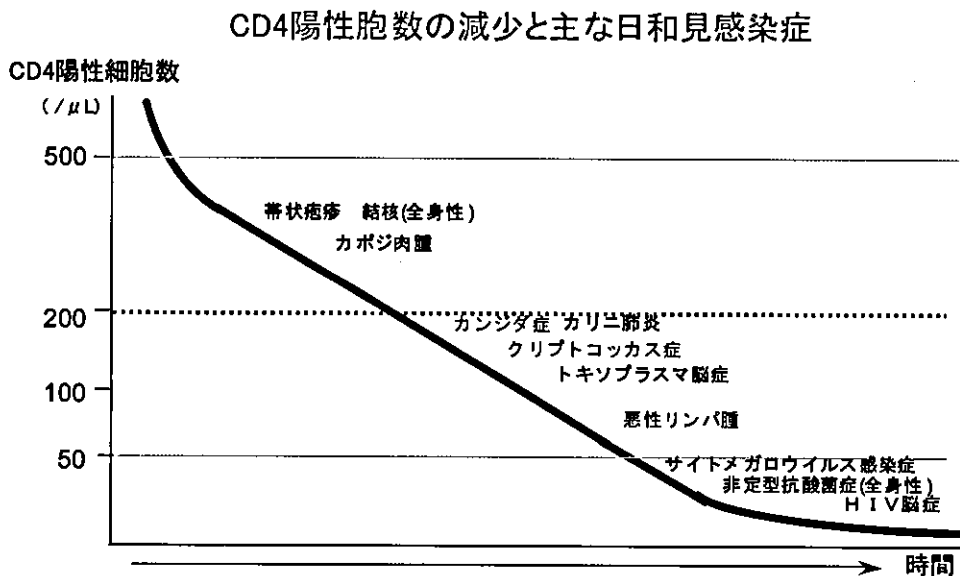
服薬をはじめめるあなたへ (Ver. 1, 0)

1. HIV 感染症の原因はウイルス

細菌などは自分で栄養分を吸収し、分裂をくりかえし、増えることができます。しかし、ウイルスは自分の力で増えることはできません。それぞれに決まった細胞の力をつかって増えていきます。

HIV が増えるために利用する細胞は、ヒトの免疫機能をつかさどる CD4 陽性細胞です。本来ウイルスと戦うためにある CD4 陽性細胞が、ウイルスを生産する主な工場になっているのです。HIV に感染すると CD4 陽性細胞はウイルスを生産したあと徐々に破壊され、免疫の力は落ちていきます。そして、免疫の力が落ちてくると、普段は取るに足らない弱い菌やウイルスなどによる感染（日和見感染）が時に起こります（図 1）。

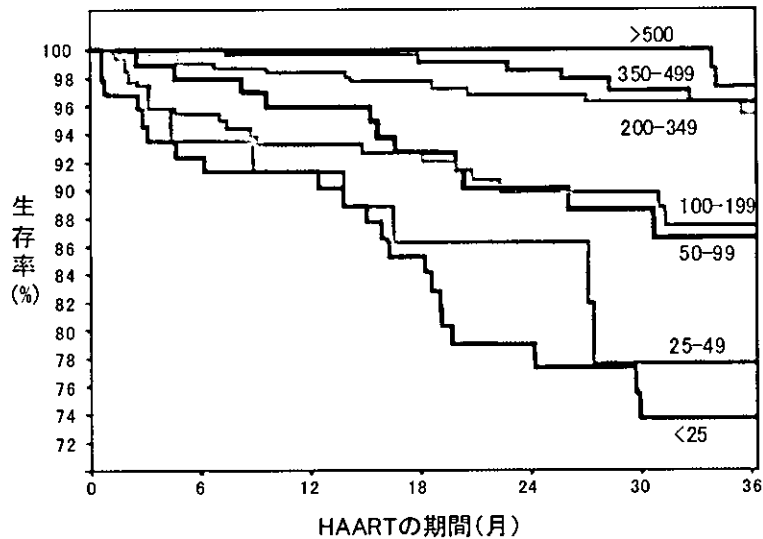
(図 1)



2. 治療をはじめめるタイミング

抗 HIV 療法を開始した時の CD4 値と予後を比較したデータがあります。このデータは、抗 HIV 療法開始時の CD4 陽性細胞の数から 7 つのグループに分けて比較しています（図 2）。結論は二つあります。一つは抗 HIV 療法開始時の CD4 陽性細胞が多いほど生命予後は良かったこと。もう一つは、生存率に有意な差が認められる CD4 陽性細胞数の境界値は 350 個、200 個、50 個にあり、350 個以上あれば、CD4 陽性細胞数の違いを見ると生命予後は概ね同じでした。次に予後から見て大きな差が見られたのが CD4 陽性細胞数の 200 個です。この 200 という数字はかなり確実性の高い境界線だと言えます。

(図2) 抗HIV療法開始時のCD4陽性細胞数・HIV RNA量と生存率



現在、ガイドラインで示されている治療開始のタイミングは表1のとおりです。

(表1) 未治療患者に対する抗HIV療法の開始基準(推奨)

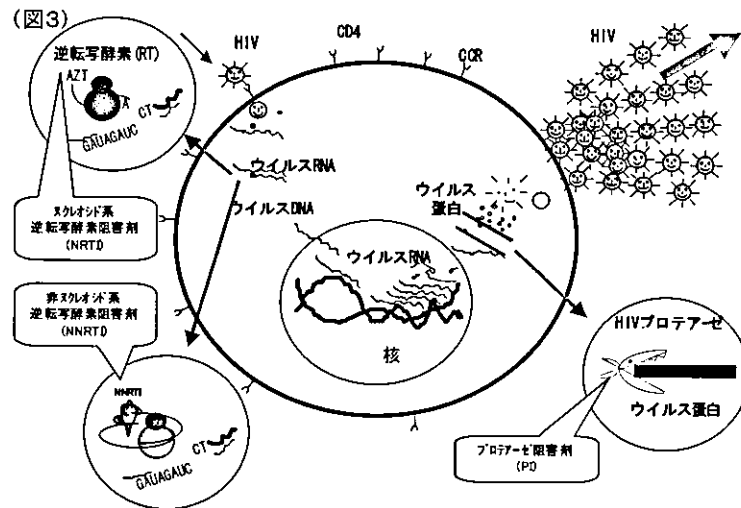
臨床症状*がある場合		
治療開始に際し考慮すべき項目	推奨	
CD4陽性リンパ球数・血中ウイルス量の数値にかかわらず	治療開始	
臨床症状*がない場合		
CD4陽性リンパ球数(/mm ³)	治療開始に際し考慮すべき項目	推奨
<200		治療開始
200~350	CD4陽性リンパ球数の減少速度が速い場合**	積極的に治療開始を考慮***
	血中ウイルス量が高い場合**	
	上記以外の場合	治療開始を考慮***
>350		経過観察****

*: AIDSおよびAIDSに関連する重篤な症状
 **: CD4陽性リンパ球数の減少速度: >100/mm³/年の場合を速いと考える
 血中ウイルス量: 10万コピー/mL以下を低い、それ以上を高いと考える
 ***: 患者の状態、服薬アドヒアランスへの意識理解度、副作用および薬物相互作用なども考慮する
 ****: 血中ウイルス量(10万コピー/mL以下を低い、それ以上を高いと考える)が低ければ3~4カ月に1回程度の検査で経過観察を行い、血中ウイルス量が高ければ頻回に(1~2カ月に1回程度)検査を行う

3. クスリの効き方(図3)

抗HIV薬には大きく分けて2つのタイプがあります。逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬です。そして、逆転写酵素阻害薬も2つのタイプに分かれます。ヌクレオシド(核酸)系と非ヌクレオシド(核酸)系です。

はじめに、ヌクレオシド（核酸）系逆転写酵素阻害薬の作用機序をご説明します。ウイルスが CD4 陽性細胞に進入し、自分の遺伝情報（ウイルス RNA）を放出します。遺伝情報はウイルス自身が持つ逆転写酵素によって、ウイルス DNA にコピーされます。コピーをしていく一つ一つの部品が核酸と呼ばれる化学物質です。話が少し横道にそれますが、3つの核酸で、1つのアミノ酸をコードしています。たくさん核酸がつながって、さまざまな生命の設計図である遺伝情報となり、その遺伝情報が翻訳されてアミノ酸となり、生命を形作るのです。



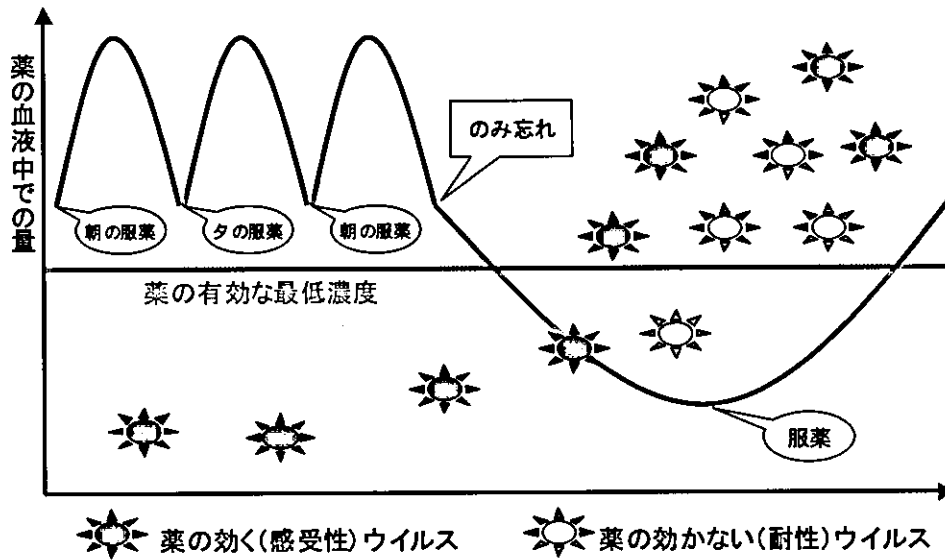
ヌクレオシド（核酸）系逆転写酵素阻害薬は、次々につながっていく核酸の中に、核酸のニセモノとしてとり込まれますから、そこで遺伝情報の流れが止まってしまいます。非ヌクレオシド（核酸）系逆転写酵素阻害薬という言葉は「ヌクレオシド（核酸）系ではない」という意味で用いられています。核酸とは全く違う構造を持っています。このクスリは逆転写酵素に直接くっついて、逆転写酵素の動きを止めてしまう働きを持っています。

プロテアーゼ阻害薬の作用機序は次のとおりです。核に組み込まれた情報からウイルスを作るために、比較的分子量の大きなウイルスタンパクが出来てきます。例えばプラモデルの型のようなものと思って下さい。これをプロテアーゼというハサミで各パーツに切り離し、これを組み立ててウイルスが作られていきます。このハサミ（プロテアーゼ）に直接くっついて動けなくしてしまう働きを持つクスリがプロテアーゼ阻害薬です。

4. クスリの飲み方

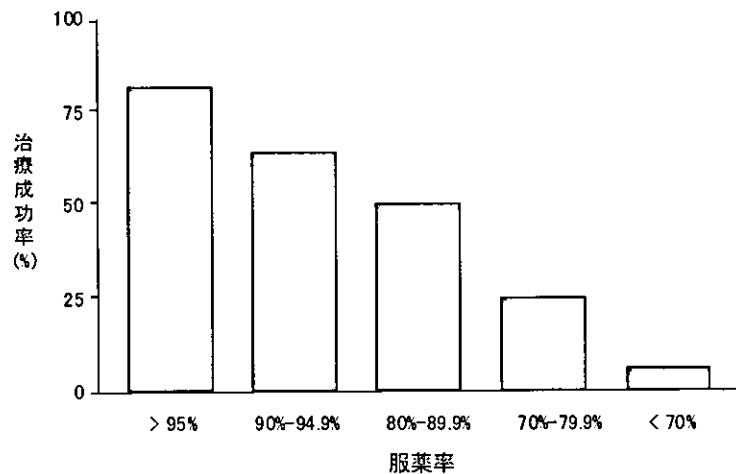
クスリの効果を十分生かすためには、クスリの濃度を一定に保つ必要があります（図4）。体の中にちゃんとクスリがあればウイルスは増殖できません。もし、服薬を忘れて、血中濃度が低下すれば、図のような状態となり、ウイルスが増えたり、増える時にクスリに耐性を持ったウイルスが誕生する可能性があります。

(図4) 抗HIV薬の血中濃度と耐性ウイルスの出現



クスリの服薬率と抗HIV療法の成功率の関係を示したデータがあります(図5)。このデータはプロテアーゼ阻害薬を含む抗HIV療法を行った場合の治療成功率と服薬率の関連をみたものです。

(図5) 服薬率と抗HIV療法の成功率の関係






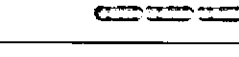
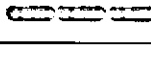

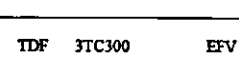
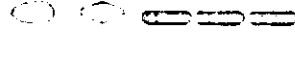

5. 主な組み合わせ(特長と注意点など)

効果があり、しかも、飲みやすい組み合わせを考えてみました。服薬回数、クスリの数、食事の影響が少ないなどの点から選びました。患者さんを前にした医師は、ライフスタイルや予想される副作用を考え、組み合わせをさらに絞り込みます。みなさんがクスリの組み合わせを選ぶとき大事なことは、CD4陽性細胞数とウイルス量にもよりますが、ライフスタイルを考え、生活の一部として服薬可能な回数や時間などについてじっくり考え、一緒に選ぶことです。

次の説明を選択の際の参考にして下さい。もちろん、この組み合わせ以外の方が良い場合もあります。医師・薬剤師・看護師と、よく相談してください。

処方例

- ① コンビビル (COM) + カレトラ (LPV/r)
- ② コンビビル (COM) + ストックリン (EFV)
- ③ ビリアード (TDF) + エピビル (3TC) + ストックリン (EFV)
- ④ ビリアード (TDF) + エピビル (3TC) + レイアタツツ (ATV) + ノービア (RTV)

	主な服用方法	食事の影響	主な副作用	その他
①	<p>COM LPV/r</p> <p>朝  夕 </p>	食後に服用	飲み始め：食欲不振、嘔気、全身倦怠感、 開始10日目前後：発疹 その他：貧血	カレトラは 冷蔵庫に保管
②	<p>COM EFV</p> <p>朝  夕  眠前 </p>	食事の影響 なし	飲み始め：食欲不振、嘔気、全身倦怠感、めまい、 ふらつき、異夢、熱感 開始10日目前後：発疹	
	<p>COM EFV</p> <p>昼  眠前 </p>			
③	<p>TDF 3TC300 EFV</p> <p>眠前 </p>	食事の影響 なし	飲み始め：お腹が張る、 ガスが出る、めまい、ふらつき、異夢、 開始10日目前後：発疹	
④	<p>TDF 3TC300 ATV RTV</p> <p>朝 </p>	食後に服用	飲み始め：お腹が張る、 ガスが出る、黄疸 開始10日目前後：発疹	ノービアは 冷蔵庫に保管

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

多剤併用療法服薬の精神的、身体的負担軽減のための研究班

平成 16 年度研究報告書

発行：平成 17 年 3 月

発行者：多剤併用療法服薬の精神的、身体的負担軽減のための研究班

主任研究者 白阪 琢磨

〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14

独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター

HIV/AIDS 先端医療開発センター長

TEL 06-6942-1331
