

表1 患者背景 (n=31)

年齢(年)	37.1±9.8 (23~59)
男性(%)	77.4 (n=24)
CD4細胞数 (cells/mm ³)	213.2±239.7 (12~1,078)
HIV RNA (copies/mL plasma)	264,428±494,240 (50以下~2.3×10 ⁶)
総コレステロール (mg/dL)	174.3±31.9 (119~249)
>220mg/dLの患者数[n(%)]	2 (6.4)
トリグリセライド (mg/dL)	163.5±79.5 (73~434)
>150mg/dLの患者数[n(%)]	16 (51.6)
抗HIV薬の組み合わせ (HAART)	
+AZT+3TCn [(%)]	10 (32.3)
+AZT+ddi [(%)]	1 (3.2)
+ddi+ABCn [(%)]	2 (6.5)
+ddi+TDF [n(%)]	1 (3.2)
+ABC+TD [Fn(%)]	1 (3.2)
+3TC+d4T [n(%)]	6 (19.4)
+ddi+NVP [n(%)]	1 (3.2)
+3TC+TDF [n(%)]	1 (3.2)
+AZT+TDF [n(%)]	1 (3.2)
+d4T+NVP [n(%)]	1 (3.2)
+d4T+TDF+EFV [n(%)]	1 (3.2)
+AZT+3TC+ddi [n(%)]	1 (3.2)
+AZT+3TC+ABC [n(%)]	1 (3.2)
+3TC+ABC+TDF [n(%)]	1 (3.2)
+AZT+3TC+EFV [n(%)]	1 (3.2)
+なし [n(%)]	1 (3.2)

データは平均値±SD, () は, 範囲, %, 症例数を示す
 AZT:ジドブジン, 3TC:ラミブジン, ddi:ジダノシン
 ABC:アバカビル, TDF:テノホビル, d4T:サニルブジン
 EFV:エファビレンツ, NVP:ネビラピン

RNAは平均264,428±494,240copies/mL plasmaであった。総コレステロール値は平均174.3±31.9 mg/dLで、31例中2例が正常範囲内の220mg/dLを超えていた。また、トリグリセライド値は平均163.5±79.5mg/dLで、31例中16例が正常値の上限である150mg/dLを超えていた。HAARTについては、1例を除く30例が表1に示した2~3種類の逆転写酵素阻害剤をカレトラ™と組み合わせて投与されていた。

次に、この31例のうち患者の同意を得られた22例について、LPVの血中濃度を測定した。なお、LPVの血中濃度測定は宇佐美らの方法⁵⁾にて行った。

結果

血液中の脂質の経時的変化の指標として、対象となる31例について、カレトラ™の投与開始から48週までの総コレステロール、トリグリセライドの値を調査した(図1)。総コレステロール値は投与4~8週後で開始前の値と比べて約1.1倍に上昇したが、48週までほぼ正常値(120~220mg/dL)の範囲内で推移した。一方、トリグリセライド値(正常値35~150mg/dL)は投与4~8週後には開始前の値と比べて約1.6倍にまで上昇し、その後12~32週は1.2~1.4倍へと減少したが、36週で再び1.6倍、48週で1.7倍へと上昇した。次に、血中濃度測定の同意が

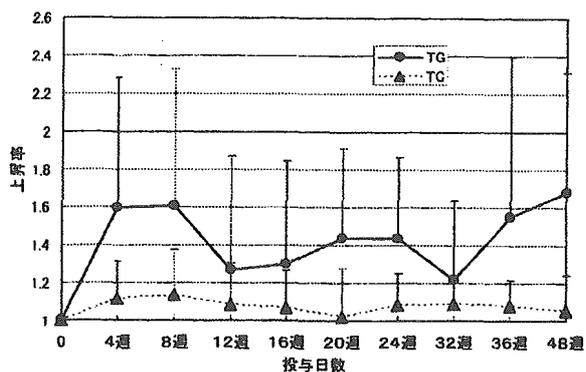


図1 トリグリセライド(TG)と総コレステロール(TC)の経時的変化 (n=31)

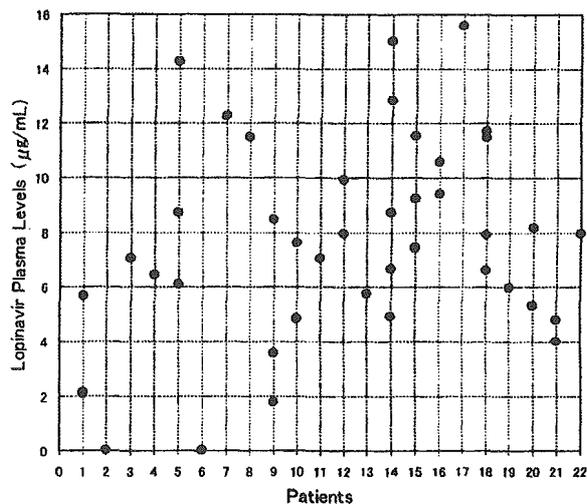


図2 カレトラ™服用HIV感染患者のロピナビル血中濃度測定値 (n=22)

得られた22例の患者のLPVの血中濃度値の分布を図2に示した。横軸は22例個々の患者ナンバー、縦軸はLPVの血中濃度値である。測定値が複数ある患者は、対象期間中に複数回、血中濃度を測定したことを示している。2番と6番の患者の血中濃度値は測定限界以下でほぼ0であった。また、2番と6番を除く20例のLPV平均血中濃度値は7.91±3.42(1.79~15.57)µg/mLであった。

考察

現在まで、PIの投与に伴う代謝異常すなわち、リポジストロフィー、高脂血症、高血糖などといった副作用のメカニズムはよくわかっていない。とりわけ、PIによる高脂血症は心血管病のリスクを増大させる可能性があり注意が必要であると言われている¹⁻³⁾。現在HAARTで使用されているPIのなかで、カレトラ™は特に高脂血症を起しやすいたことが知られており、海外の報告²⁾において、投与開始4週で開始前の値と比べて総コレステロールが約1.1倍、トリグリセライドが約1.7倍と特にトリグリセライドの急激な上昇が認められている。今回、当セ

ンターでもほぼ同様の結果が得られ、カレトラ™の投与開始4～8週後で、総コレステロールと比較して特にトリグリセライドの急激な上昇が認められた。これらの値を経時的にみた海外の報告²⁻⁴⁾においても、投与開始12週でトリグリセライドが約1.4～1.6倍、48週時点でも1.1～1.3倍上昇するとされており、当センターでの結果とほぼ一致している。従って日本人HIV感染患者に対しても外国人と同様、カレトラ™投与開始時には脂質異常、特にトリグリセライドの上昇に対して定期的な検査を行うなどの注意が必要と考える。しかしながら、調査期間は海外でも48週までとなっており、今後、更なる長期的な脂質レベルの調査が必要である。

現在までのところ、HAARTに起因する高脂血症による冠動脈疾患や動脈硬化の報告はほとんどなく、わずかにDAD Study Group⁶⁾により、HAARTにより心臓発作やバイパス手術のリスクが26%上昇すると報告されているのみである。HAARTが始まってからまだ10年も経っていないことや対象患者が全般的に若いことから、今後HAARTに起因する高脂血症等の代謝性疾患のコントロールが重要となってくる可能性が高いと考えられる。

現在、外来通院しているHIV感染患者は、当センターを午後に受診し採血を行っている。カレトラ™の服用時期は1日2回、朝・夕食後経口投与となっており、当センターの外来患者の血中濃度の採血ポイントは薬剤服用5～6時間後と推定される。大木ら⁷⁾の健常日本人ボランティアによるLPVの薬物動態のデータでは、Tmax (h)=5.6±2.0と報告されており、米国でも5.6±1.4とほぼ同様の結果が得られていることから、外来患者の採血時のLPVの血中濃度はピーク値にほぼ近いと考えられる。インタビューフォームによるとカレトラ™を1日2回、3～4週間にわたり投与した場合のHIV感染患者のLPV血中濃度は、Cmax=9.58±4.41μg/mL、Cmin=3.83±3.44μg/mLであり、治療に必要な最低血中濃度は約0.9μg/mL以上と推定されている。そこで図2の22例の患者のLPV血中濃度測定値の分布をみると、2番と6番の患者はLPVの血中濃度がピークレベルながらほぼ0であり、治療に必要な血中濃度が確保されていないことがわかる。このことから、この患者らはLPVを服薬していない、すなわちアドヒアランスが低い可能性が唆される。このような患者に対しては、外来での服薬指導を徹底することが重要と思われる。2、6番以外の20例のLPV血中濃度値は平均7.91±3.42 (1.79～15.57) μg/mLであった。しかしながら、採血ポイントはあくまでもピークレベルであり、トラフレベルにおいて治療に必要な0.9μg/mLを超えているかどうかは不明である。また、

ウィルスの変異を抑制するのに必要なトラフレベルは臨床5.7μg/mL以上とする海外の報告⁸⁾もあり、ウィルスの耐性獲得を予防するうえでもトラフレベルでの血中濃度の確認が最も重要と考える。しかし、実際に外来患者においてピークとトラフの両方を測定することは現状では難しい。この点の克服が外来においてHIV感染患者の治療や服薬指導に血中濃度を1つの指標とする場合の課題であるといえる。また、LPVは食事等の影響を受けやすくトラフ値のバラツキが大きいことが知られている⁹⁾。今回、当センターでの測定においてもピークレベルながら、その血中濃度値は個人間のバラツキが大きく、同一人であっても測定日によって値がかなり異なっていた。また、LPVの血中濃度と高脂血症との間には相関があるという報告^{2,9)}もあるが、残念ながら我々のピークレベルでのデータではバラツキが大きく、血中濃度とトリグリセライドや総コレステロール値との間に相関は認められなかった。

現在までのところ、外来での1ポイント採血での血中濃度値だけでは、ピーク値に近いというだけで、高脂血症等の副作用予防とアドヒアランスの確認という指標にしかない。外来での血中濃度測定値を臨床的に評価するには、治療に有効な最低血中濃度を確保するうえでトラフ値での測定が重要であり、加えてバラツキを補正するため食事等を含めた一定条件下での採血等を考慮していくことが今後の課題と考える。

謝 辞

LPVの原末および内部標準物質を提供していただいたAbbott社に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) HIV感染症治療研究会：HIV感染症「治療の手引き」第8版，HIV感染症治療研究会事務局，2004，pp.10-17.
- 2) F. Gutierrez, S. Padilla *et al.*: Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens, *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, **33**, 594-600 (2003).
- 3) D. G. DE Requena, F. Blanco *et al.*: Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir, *AIDS PATIENT CARE and STDs*, **17**, 443-445 (2003).
- 4) E. DeJesus, B. Grinsztejn *et al.*: Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens, 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, San Francisco, CA February, 2004, pp. 8-11.

- 5) Y. Usami, T. Oki *et al.*: A simple HPLC method for simultaneous determination of lopinavir, ritonavir and efavirenz, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 715-718 (2003).
- 6) DAD Study Group: Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.*, **349**, 1993-2003 (2003).
- 7) T. Oki, Y. Usami *et al.*: Pharmacokinetics of lopinavir after administration of Kaletra in healthy Japanese volunteers, *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 261-265 (2004).
- 8) M. Boffito, I. Arnaudo *et al.*: Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics, *AIDS*, **16**, 2081-2083 (2002).
- 9) M. Boffito, D. J. Back *et al.*: Intra-individual variability in lopinavir plasma trough concentrations supports therapeutic drug monitoring, *AIDS*, **17**, 1107-1108 (2003).