

表1 標準予防策の要点

手洗い……流水+石鹸 or 速乾式擦込剤
手袋……1処置1手袋
防護衣類(マスク、ゴーグル、ガウン)
医療器具の1回使用/滅菌・消毒
環境の清掃・消毒
鋭利物処理と針刺し防止

## 2) 呼吸衛生・咳のエチケット

SARSの世界的蔓延をうけて、標準予防策の追補として生まれたのが、呼吸の衛生・咳のエチケット（respiratory hygiene/cough etiquette）という考え方である。標準予防策では飛沫感染・空気感染を「普遍的に」防止する対策がないため、咳やくしゃみなどの症状がある場合は、潜在的な飛沫感染・空気感染の可能性のあるものと考え、最低限の防止策を実施しようとするものである（表2）。

表2 呼吸衛生/咳のエチケット

咳やくしゃみの時には手やティッシュペーパーで口や鼻を覆うよう指導
病院は覆うためのティッシュペーパーやそのゴミ入れを準備する
飛沫のついた手は速やかに洗う
咳やくしゃみのある患者は他の患者から1～1.5mはなす
医療従事者は外科用マスクを着用して診療する

## 3) 経路別予防策

空気感染、飛沫感染、接触感染をする疾患、あるいはそれが疑われる場合は、標準予防策にそれぞれの経路に応じた感染対策を追加して行うことが推奨されている。その概要を表3に示した。

表3 経路別予防策の要点

空気感染予防策	陰圧個室 N95マスク 患者移動制限
飛沫感染予防策	個室 外科マスク 患者移動制限
接触感染予防策	個室または患者の間隔を空ける 接触時手袋 必要時ガウン 手洗いの励行 医療器具の専用化

## 5. 病院感染防止の要点と関連する設備・構造

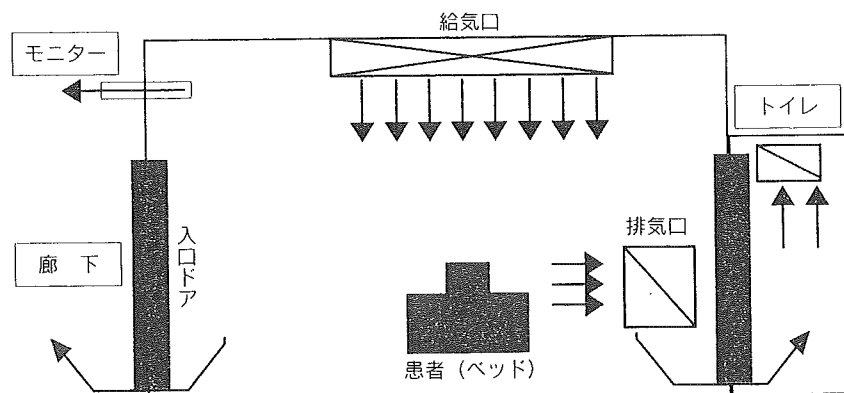
病院感染対策は時代によって変化してきた。少し以前は患者の隔離や厳密な消毒など、全般に厳しい対策を行っていた時期があるが、昨今では感染症の伝播ルートや様々な対策の効果が明らかになり、要点を絞った、メリハリのある対策に変わってきている。以下にいくつかの要点を示す。

### 1) 気流管理

空気感染をする病原体の対策のみならず、室内や部門での空気の流れを制御することは感染対策の上で重要である。室内には上方から清浄な空気を供給し、側面下方から排気することが基本となる。高度の清浄度が要求される部屋（無菌室、手術室、分娩室、集中治療室、未熟児室、輸液等の調整室など）は、HEPA フィルターを通した空気の供給が必要で、図1のような構造が標準とされている。また、感染対策の面からは、空気の再循環式より1回排気式の方が、また給排気の単位はなるべく狭い範囲がよく、部屋ごとの単独給排気であれば万一の場合（気がつかずにSARS患者が入室した時など）にも対応が容易である。

厳重な気流管理と室内外での圧較差が必要な状況は二通りある。一つは入室する患者が免疫不全状態であり、外部からの病原体を遮断する必要がある場合で、この場合HEPA フィルターを通した空気を患者ベッドの上方から供給し、患者を通った空気が外方に流れていく（したがって患者は清浄な空気のカーテンに包まれるようになる）。また室内は、外部に対して陽圧で外部からの気流が侵入しないようになっている（図1）。

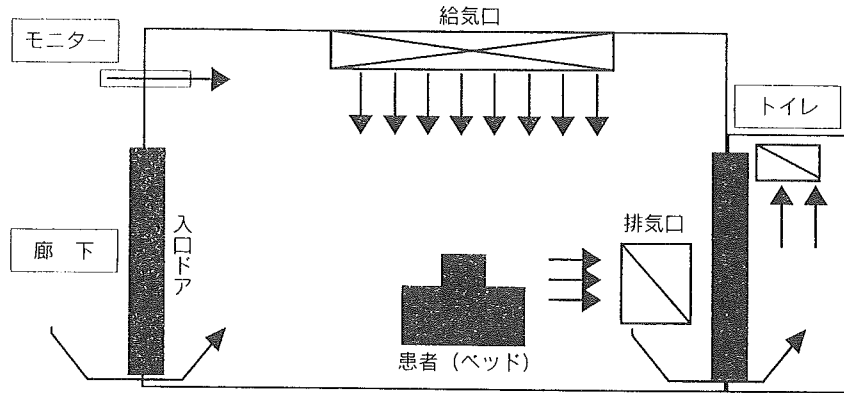
一方、患者が感染力の強い病原体に感染していて、空気感染（および飛沫感染の一部）の可能性のある場合は、入口側上方より空気が供給され、患者を通過して入口の遠方下方



文献2より引用改変

図1 免疫不全患者用の陽圧個室

より排気される。排気側にはHEPAフィルターを設置し（給気側もHEPAであるとなおよい）、また室内は外部に対して陰圧で、内部の空気が排気口以外の外部へ漏れ出ないようにになっている（図2）。この構造では、入口から入室した医療従事者が気流の上流に位置することになり、患者からの病原体に曝露しにくくなる。



文献2より引用改変  
 ※感染症用個室では前室があるとより管理が容易となる。  
 新感染症、1類感染症対応病室では必ず前室が設けられる。

図2 感染症管理用の陰圧個室

## 2) 手指衛生

医療行為のほとんどが手を介して行われること、接触感染を起こす病原体の伝播の大きな原因が、病変部や病原体の付着した皮膚や患者周囲のものに触れた手を介して起こると考えられることから、それを遮断するために手指の消毒（手洗い）が重要な役割を果たす（表4）。

たとえ手を無菌状態にできたとしても、患者やその周囲のものに触れたとたん、その手には病原体が付着した可能性が生じる。手を介した感染防御のためには、従来のよう

表4 手指消毒が必要なとき

患者診療の前と後
中心静脈カテーテル挿入のために手袋を着ける前
尿路カテーテル、ルート確保などの処置の前
患者の皮膚に直接接触した後
患者血液、体液、粘膜、創部などに触れた後
患者の汚染部位から他の部位の処置に移る前
患者周辺の医療器具や患者に接しているものに触れた後
手袋を脱いだ後
食事の前やトイレの後

ないかに洗い残しなくきちんと洗うか、ということより、いかに頻回に（手に病原体が付着した可能性がある場合には毎回）手の病原体除去ができるか、ということが重要とみなされるようになってきた。頻回の手指消毒の方法として、従来の流水と石鹼を使った手洗いは、要する時間や設備、手荒れなどの問題から主たる方法として行うことは現実的でなくなってきた。また、手に付着した病原体を除去するという効果からは、流水と石鹼よりも、消毒剤であるアルコールを主剤とした速乾式手指消毒剤の方が、効果が高いことも明らかとなった。このような経緯から、最近では手指消毒（手洗いという呼び方が必ずしも適切ではないため）は、速乾式手指消毒剤を中心に据え、それに流水と石鹼による手洗いを併用する方向に変わってきている。

このため、病室の入口付近にはアルコール、グリセリン、一部のものにはこれにクロロヘキシジンなどの消毒薬が配合された手指消毒剤が配置されており、廊下や病室で頻用される。手指消毒剤が床や壁、取っ手などに付着することは日常茶飯事となっており、これらの病院設備はアルコール等に耐用性が高いことが必須の条件となってきた。

なお、一部の病原体はアルコールベースの速乾式手指消毒剤が無効であり、また見ただ目で手が汚れた場合には流水と石鹼による手洗いが必要であるため、洗面台設備はこれまで通り必要である。また手を洗った後にコックをひねって水栓を閉める操作は、病原体に汚染されている可能性がある場所をさわることになるので、医療施設の水栓は自動式か足踏式、肘などによって開閉が可能なものであることが必須である。また、手洗い後の手の乾燥にはペーパータオルを用いるべきであり、布タオルや手指乾燥機は適していない。

### 3) 患者周囲のものに対する配慮

接触感染を起こす病原体は明らかな病変部のみならず、患者の皮膚や体が触れるふとん、ベッドなどの患者周囲のものや、患者や医療従事者がよく触れるベッド柵、オーバーテーブル、ドアノブやスイッチ、水道やトイレのコック、リモコンやベッドサイドにおかれる医療器具の操作部などにも付着している可能性があり、これらを介した間接的な病原体の伝播が問題視されている（表5）。このため、これらのものに触れた後も手指消毒が求められており、また適切な洗浄・交換が必要である。よく触れる表面は1日1回以上の割合でふき取り清掃が推奨されており、MRSAなどの病原体付着が考えられる場合には、アルコールを用いた消毒が望ましいとされている。アルコールは可燃性があり、広範の消毒には適してなく、またコストも高いため、床や広範囲の表面消毒には0.1～1%の次亜塩素酸ナトリウム（塩素系の漂白剤の成分）が用いられることが推奨されている。

このように、患者周辺でよく触れるものは消毒が可能で、アルコールやできれば次亜塩素酸ナトリウムに耐性がある素材のものが望ましい。感染症の観点からはファブリックや、洗浄が困難な布製品は素材として適していない。最近ファブリック類の除菌

表5 患者に直接触れているもの・よく触れるものの例

患者に直接触れているもの	下着、病衣、寝具、枕
よく触れるもの	ベッド柵、オーバーテーブル 床頭台 患者用テレビのリモコン 照明スイッチ ナースコールのボタン 輸液ポンプなどの操作部 吸引器、酸素の流量計 ドアノブ・取っ手 手すり 水道のコック トイレの流水レバー

スプレーが市販されているが、医療機関で求められている除菌レベルとしては十分でない。また、抗菌素材を用いた表面であっても同様の除菌操作が必要であることに変わりはない。

#### 4) 環境の清掃

よく触れる表面以外の、床、壁、カーテンといった病室環境が患者の感染症発症や、感染伝播に与える影響はさきわめて少ないことが明らかになってきた。以前はMRSAなどの接触感染や、飛沫感染を起こす病原体の場合は、床や壁に至るまで厳重な消毒が行われていたが、これらの意義はあまりないことになる。現在では床などは毎日の清掃を行って、見た目にホコリや汚れがなければ十分とされており、定期的な消毒は不要となった。清掃の方法としては、水と洗剤による湿式清掃が、埃が立たないことから推奨されている。例外として体液や血液が飛散した場合には、次亜塩素酸ナトリウムによるふき取りが行われるため、床や壁は湿式清掃や次亜塩素酸ナトリウムに耐性がある素材であることが望ましい。また床や壁は、清掃がしやすいように角や凹凸が少ない構造が好ましい。

#### 5) 動線とゾーニング

病室や診察室には、輸液調整を行う台や未使用の医療器材を保管してある場所など清浄度が高い区域、処置などを行うため清浄度が高い必要があるが、処置などを行うと清浄度が下がる場所、病室など患者が入室し清浄度が中間の区域、使用済み点滴や処置で出たゴミなどの廃棄物保管場所や、トイレなど清浄度が低い場所が存在する。これらの場所はそれぞれ区別されるべきで、可能であれば清浄度が高いところから低いところまでに順に至る動線は重複・交叉しない方がよい。少なくとも清浄度が高い輸液を調整する場所と使用済み輸液や針などの廃棄物が同じ場所であるなどは避けたい。

## 6) 部屋の配置

現在の日本の病室は4～6人の相部屋が標準であり、一部の先進的な病院を除いて個室は限られた数しかない。感染症対策の観点から、入室後に明らかになってくる感染症への対処や、感染症が疑われる患者への対処を考えた場合、もっと多くの個室の配置が必要で、最終的には米国のように病院の病室は、個室を基本とする方向であるべきである。また、複数人室の場合も飛沫感染が到達しないように、ベッド間は1.5～2 m以上のスペースを確保していくべきであろう。

## 7) 水場の管理

医療施設には前述のように頻回の手洗いや、器具の洗浄、患者や職員用の入浴・シャワー設備、飲水用水栓や製氷器など、多数の水を用いる構造・設備がある。一方、病院感染の病原菌の中にはこのような水場で長期間生存し、手指や器具によって媒介される病原体があり、中には給水設備を介して広範囲に散布される場合もある。したがって医療施設の水場は使用しない場合には速やかに乾燥することが好ましく、消毒薬による消毒も考慮する必要がある。水をためるもので中が洗浄できないような構造は、病院設備としては適していない。また、蛇口やシャワーなどは病原体が検出された場合には交換することも行われることになる。

### 【参考・引用文献】

- 1) Garner JS, and HICPAC Guideline for isolation precaution in hospitals. Am J Infect Control. 24 : 24-52, 1996.
- 2) Schulster L. and Chinn RYW. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. MMWR. 52 (RR-10) June 6, 2003.
- 3) 国立大学医学部附属病院感染対策協議会. 病院感染対策ガイドライン (第2版). 2003年8月.
- 4) 国立大阪病院感染対策委員会 編: 院内感染予防対策ハンドブック. インフェクションコントロールの実際. 南江堂, 東京. 1998年12月.
- 5) 小林寛伊, 吉倉廣, 荒川宜親 編: エビデンスに基づいた感染制御. メジカルフレンド社, 東京. 2002年2月.

<安岡 彰>

# 後天性免疫不全症 [Acquired Immunodeficiency Syndrome]

## HIV 感染症 [Human Immunodeficiency Virus Infection]

疾患の解説 安岡 彰 (富山医科薬科大学)

薬の解説 木村真春・北田光一 (千葉大学)

### 疾患のポイント

ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus; HIV) は性感染、母子感染、血液媒介感染のいずれかの経路で感染する。ヒト免疫で重要な役割を果たす CD4 陽性細胞 (主にリンパ球でヘルパー T 細胞) 内で増殖し、CD4 細胞の破壊・減少をきたす。このため免疫不全が生じて易感染性となり、通常は病原性がほとんどない日和見病原体による感染症が繰り返し起こるようになる。特徴的な 23 疾患 (表 1) を発症すると後天性免疫不全症候群 (Acquired Immunodeficiency Syndrome; AIDS) と呼ばれるようになる。

生体内でのウイルス増殖が免疫不全を招来するので、この増殖を抑制することができれば免疫不全にいたらず、したがって日和見感染症の発症を見ることはない。このような状態を維持できるようにすることが、現在の HIV 感染症治療の目標である。

表 1 AIDS 発症の指標疾患

A) 真菌症	C) 細菌感染症	E) 腫瘍
カンジダ症 (食道, 呼吸器)	化膿性細菌感染症 (13 歳未満)	カポジ肉腫
クリプトコックス症	サルモネラ菌血症	原発性脳リンパ腫
コクシジオイデス症	活動性結核	非ホジキンリンパ腫
ヒストプラズマ症	非定型抗酸菌症	浸潤性子宮頸癌
カリニ肺炎	D) ウイルス感染症	F) その他
B) 原虫症	サイトメガロウイルス感染症	反復性肺炎
トキソプラズマ脳炎	単純ヘルペス感染症 (1 カ月以上)	リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成 (13 歳未満)
クリプトスポリジウム症	進行性多巣性白質脳症	HIV 脳症
イソスポラ症		HIV 消耗性症候群

アレルギー  
免疫疾患

### 疾患の解説

#### 【定義】

HIV 感染症：HIV に感染した状態。

後天性免疫不全症候群 (AIDS)：HIV 感染患者の免疫不全が進行し 23 ある AIDS 指標疾患 (表 1) のいずれかを発症した状態。

#### 【成因・原因 (感染経路)】

- ①性感染
- ②母子感染 (感染母体から子供への垂直感染)
- ③血液媒介感染 (感染者の血液・体液が皮膚のバリアを越えて接種されることによる。汚染血液製剤、麻薬などの回し打ち、医療者の業務上感染など)

#### 【主な症状】 (病期は図 1 参照)

- ①急性期：発熱、倦怠感、咽頭痛、皮疹、リンパ節腫脹、意識障害 (髄膜炎の場合) など
- ②無症候期：通常なし。時に体重減少、リンパ節腫脹、口腔の白苔 (カンジダ症) など

③AIDS発症期：倦怠感、体重減少、発熱、下痢などに加え、日和見感染症・合併症による症状

#### 【臨床検査成績】

##### 1. HIV診断のための検査

スクリーニング法と確認法がいずれも陽性の場合にHIVに感染していると診断する。

①スクリーニング：PA法、EIA法、イムノクロマト法、一偽陽性が起こりえる。感染初期では陽性とならない。

②確認法：ウエスタンブロット法—スクリーニング法より陽性となる時期が遅い。高価で手間がかかるので、スクリーニング陽性の場合に行う。

※後述のHIV-RNA定量法も確認検査として用いることができる。

##### 2. HIVの病態把握のための検査

①末梢血CD4、CD8陽性細胞数：一健康成人では末梢血CD4数は $>700/\mu\text{l}$ 、 $\text{CD4}/\text{CD8}>1$ である。HIV感染症ではCD4が減少し、 $\text{CD4}/\text{CD8}<1$ となる。CD4数（検査結果が％で表示されている場合は同時に測定した白血球数 $\times$ リンパ球 $\% \times \text{CD4}\%$ で算出できる）は免疫不全の進行程度を表す。治療開始の指標としても重要である。

②血漿（血清）HIV-RNA量：一遺伝子増幅法（日本ではPCR法のみ施行可能）によるウイルスの量をあらわす。微生物の定量であるので指数値で比較する（3倍までの変化は有意とは考えない）。検出限界以下（ $<50\text{ copies/ml}$ ）から $7.5 \times 10^8\text{ copies/ml}$ 以上まで測定可能である。抗ウイルス療法時にはこの値が検出限界以下となることを第1の目標とする。

#### 【治療方針と薬剤の選択】

現在の抗HIV薬の作用はウイルスの増殖抑制であって、体内からウイルスを排除することはできない。複数の薬剤併用によって確実なウイルス抑制を生涯にわたって行う必要がある。不十分な治療はウイルスの増殖を許し、これはウイルスに薬剤耐性化の機会を与えることになる。したがって治療開始は可能な限り遅い方がよく、日和見感染症の発症リスクを考慮してCD4数が $200/\mu\text{l}$ を下回らない頃に開始することが推奨されている。規則的な服薬を維持できるよう、服薬指導と観察がきわめて重要である。

核酸系逆転写酵素阻害薬（\*）、非核酸系逆転写酵素阻害薬（#）、プロテアーゼ阻害薬（\$）の3つの異なる系統の薬剤があり、2系統以上から3剤以上を組み合わせる治療する。

#### 【処方例1】

- 1) フマル酸テノホビル\* (300 mg) 1錠
- 2) ラミブジン\* (300 mg) 1錠
- 3) エファビレンツ\* (200 mg) 3カプセル 分1 入眠前

（解説）生涯にわたる治療という観点から、1日に服用する回数や錠数、副作用や服用に関連する制限などを考慮して選択する。処方1は1日1回で錠数も少ない組み合わせとして推奨されるが、エファビレンツは服用後しばらくすると動揺感やめまいを自覚するため入眠前に服用することが望ましい。また車の運転や精密業務に従事する場合は注意が必要である。

#### 【処方例2】

- 1) ジドブジン\* (100 mg) 6錠
  - 2) ラミブジン\* (150 mg) 2錠
- （上記2剤の合剤であるコンビビル2錠でも可）

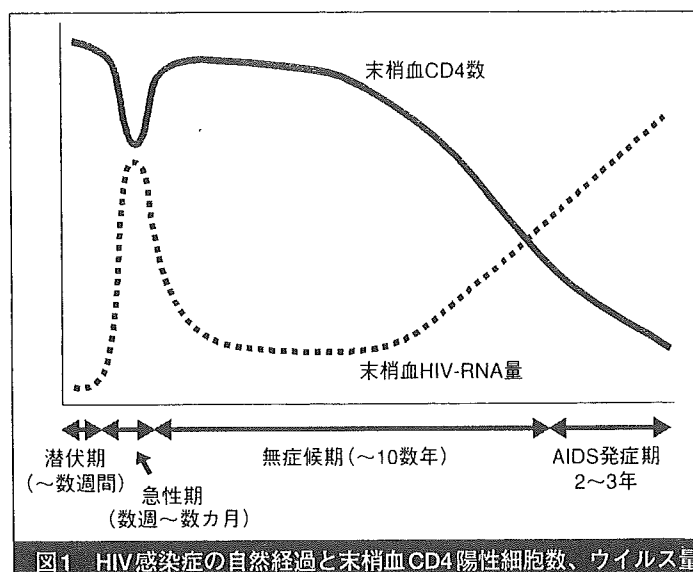


図1 HIV感染症の自然経過と末梢血CD4陽性細胞数、ウイルス量



3) ロピナビル・リトナビル<sup>S</sup> (133/33 mg) 6カプセル 分2 朝・夕の食後  
 (解説) ロピナビル/リトナビルの合剤(カレトラ)は最も強力なプロテアーゼ阻害薬で、副作用も比較的軽微である。プロテアーゼ阻害薬の副作用であるリポディストロフィー、高脂血症や耐糖能異常の出現に注意を要する。

#### 【処方例3】

- 1) フマル酸テノホビル\* (300 mg) 1錠
- 2) ラミブジン\* (300 mg) 1錠
- 3) 硫酸アタザナビル<sup>S</sup> (150 mg) 2カプセル
- 4) リトナビル<sup>S</sup> (100 mg) 1カプセル 分1 いずれかの食後

(解説) 硫酸アタザナビルは1日1回服用が可能で代謝系副作用が少ない新しいプロテアーゼ阻害薬である。フマル酸テノホビルとの組合せで血中濃度が低下するため、リトナビルを併用して効果の維持を図る。この組合せは1日1回で、食後であればいつでもよく、自由度が大きい組合せである。

### 薬の解説

#### ●ラミブジン (Lamivudine)

【適応】 ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症に対して他の抗HIV薬と併用：CD4リンパ球数500/mm<sup>3</sup>以下若しくは血漿中HIV RNA量5,000コピー/ml以上のHIV感染症。用法・用量：他の抗HIV薬に併用して、300 mg/日を1回または2回に分割投与。年齢、体重、症状により適宜増減。

【禁忌・慎重投与】 慎重投与：①肺炎を発症する可能性のある小児の患者(肺炎を再発または促進する可能性)、②腎機能障害のある患者、③高齢者、④妊婦・授乳婦、⑤小児。

【薬理作用】 細胞内でリン酸化されラミブジン5'-三リン酸化体となりウイルスのDNA鎖に取り込まれ、DNA鎖の伸長を停止する。また逆転写酵素を競合的に阻害する。

【副作用】 重篤な血液障害(汎血球減少、貧血、白血球減少など)、肺炎、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、横紋筋融解症、精神神経系(ニューロパシー、錯乱、けいれん)、心不全。

アレルギー  
 危険薬

#### ●フマル酸テノホビル ジソプロキシル (Tenofovir disoproxil fumarate)

【適応】 HIV-1感染症。用法・用量：フマル酸テノホビル ジソプロキシルとして1回300 mgを1日1回経口投与。必ず他の抗HIV薬を併用する。

【禁忌・慎重投与】 慎重投与：腎障害の患者(血中濃度増加)。

【薬理作用】 加水分解、リン酸化を受け、テノホビル二リン酸となり、デオキシアデノシン5'-三リン酸と競合することおよびDNAに取り込まれDNA鎖伸長を停止させることにより、HIV-1逆転写酵素活性を阻害する。

【副作用】 ①腎不全または重度の腎機能障害(腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群または急性腎尿細管壊死など)、②肺炎、③乳酸アシドーシス。

#### ●ジドブジン (Zidovudine)

【適応】 HIV感染症。用法・用量：他の抗HIV薬と併用して、500～600 mg/日を2～6回に分けて経口投与。

【禁忌・慎重投与】 禁忌：①好中球数750/mm<sup>3</sup>未満またはヘモグロビン値が7.5g/dl未満の患者〔HIV感染症に起因し、抗HIV薬による治療経験がないものを除く〕(好中球数、ヘモグロビン値がさらに減少することがある)、②イブプロフェン投与中の患者(出血傾向が増強したとの報告がある)。慎重投与：①好中球数1,000/mm<sup>3</sup>未満またはヘモグロビン値が9.5 g/dl未満の患者(好中球数、ヘモグロビン値がさらに減少することがある)、②腎または肝機能障害の患者(高い血中濃度持続のおそれ)、③ビタミンB<sub>12</sub>欠乏患者(貧血発現のおそれ)、④高齢者。

【薬理作用】 細胞内でリン酸化され活性型の三リン酸化体となりHIV逆転写酵素を競合的に阻害する。またウイルスのDNA鎖に取り込まれ、DNA鎖の伸長を停止することにより、増殖を阻害する。

【副作用】 ①重篤な血液障害(再生不良性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少)、②うっ血性心不全、③乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、④てんかん

様発作、⑤肺炎。

【相互作用】併用禁忌：イブプロフェン（血友病患者において出血傾向が増強することがある）。

#### ●リトナビル（Ritonavir）

【適応】後天性免疫不全症候群（エイズ）、治療前のCD4リンパ球 $500/\text{mm}^3$ 以下の症候性および無症候性HIV感染症におけるヌクレオシド系HIV逆転写酵素阻害剤との併用療法。用法・用量：投与初日は1回300mgを1日2回、2日目、3日目は1回400mgを1日2回、4日目は1回500mgを1日2回、5日目以降は1回600mgを1日2回食後に経口投与。投与初期に、高い血中濃度と副作用が高頻度に発現する傾向が認められているため、低用量から投与開始。

【禁忌・慎重投与】禁忌：併用禁忌薬剤投与中の患者。相互作用の項参照。慎重投与：肝機能障害のある患者、血友病や著しい出血傾向を有する患者。

【薬理作用】HIV-1およびHIV-2のプロテアーゼの活性を競合的に阻害し、gag-pol蛋白質前駆体の産生を抑制、抗ウイルス作用を示す。

【副作用】①錯乱、けいれん発作、②脱水、③高血糖、糖尿病、④肝炎、肝不全、⑤過敏症（アナフィラキシー、皮膚粘膜眼症候群）、⑥出血傾向。

【相互作用】併用禁忌：①硫酸キニジン、塩酸ペプリジル、酢酸フレカイニド、塩酸プロパフェノン、塩酸アミオダロン、ピモジド、ピロキシカム、アンピロキシカム、酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミンなど（代謝が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇、不整脈、血液障害、けいれんなどの重篤なおよび生命に危険をおよぼすような事象が起こる可能性）、②ジアゼパム、クロラゼパム、エスタゾラム、フルラゼパム、塩酸フルラゼパム、トリアゾラム、ミダゾラム（代謝が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇、過度の鎮静や呼吸抑制などが起こる可能性）。

#### ●サニルブジン（Sanilvudine）

【適応】後天性免疫不全症候群（エイズ）・治療前のCD4リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 以下の症候性および無症候性HIV感染症。ただし本剤の単独療法を第一選択としないこと。用法・用量：1日2回12時間ごと、体重60kg以上：1回40mg、体重60kg未満の場合：1回30mg、なお患者の腎機能により減量を考慮する。

【禁忌・慎重投与】原則禁忌：妊娠または妊娠している可能性のある婦人。

【薬理作用】サニルブジンはチミジンヌクレオシド類縁体で、*in vitro*ではヒト細胞中のHIVの複製を阻害する。細胞のキナーゼによってサニルブジン三リン酸となり、抗ウイルス作用を発揮する。

【副作用】①乳酸アシドーシス、②末梢神経障害、③肺炎、④急性腎不全、⑤錯乱、失神、けいれん、⑥皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、⑦肝不全。

#### ●エファビレンツ（Efavirenz）

【適応】HIV-1感染症。用法・用量：1回600mg/日。食事の有無にかかわらず投与できる。必ず他の抗HIV薬と併用する。

【禁忌・慎重投与】禁忌：トリアゾラム、ミダゾラム、エルゴタミン製剤などを投与中の患者。

【薬理作用】HIV-1の選択的非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤である。HIV-1逆転写酵素（RT）のテンプレート（鋳型）、プライマーまたはヌクレオシド三リン酸に対する非拮抗的阻害剤であり、混合型非拮抗阻害形式を示し、拮抗的阻害作用をわずかに併せ持つ。

【副作用】①皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、②多形紅斑。

【相互作用】併用禁忌：テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、エルゴタミン製剤（以上の薬剤の代謝が抑制され、重篤または生命に危険を及ぼす事象が起こる可能性がある）。

**後天性免疫不全症候群における服薬指導のポイント**

飲み忘れや自己判断での服薬中止は、効果の減弱や症状悪化の原因となること、効果や副作用の確認のため定期的な受診が必要であることを説明する。

リトナビル：アルコールを含んでいるので、自動車の運転などに注意するよう説明する。タバコは薬の作用を弱めることがあることを説明する。

エファビレンツ：めまい、眠気を起こすことがあるので、自動車の運転などに注意するよう説明する。アルコールは作用を増強することがあることを説明する。

## Primary nelfinavir (NFV)-associated resistance mutations during a follow-up period of 108 weeks in protease inhibitor naïve patients treated with NFV-containing regimens in an HIV clinic cohort<sup>☆</sup>

Kiyoto Tsuchiya, Saori Matsuoka-Aizawa, Akira Yasuoka, Yoshimi Kikuchi, Natsuo Tachikawa, Ikumi Genka, Katsuji Teruya, Satoshi Kimura, Shinichi Oka\*

*AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan*

Received 15 February 2002; accepted 20 August 2002

### Abstract

**Background:** Nelfinavir (NFV) is a widely prescribed HIV-1 specific protease inhibitor (PI). However, there are only a few reports that have described the long-term effects of NFV-containing regimens, especially with regard to the emergence of drug resistance in inner-city clinics. **Objectives:** The aim of this study was to investigate the clinical and virologic responses to treatment with NFV-containing regimens for up to 108 weeks and determine the timing and rate of emergence of primary NFV-resistance associated mutations in daily clinical practice. **Study design:** A cohort study in an inner-city clinic. Our study included 51 consecutive patients who were PI-naïve and commenced therapy in February 1997 through April 1999. **Results and conclusions:** The proportions of patients who continued the same therapeutic regimen and showed virologic success (viral load < 400 copies/ml) up to 108 weeks were 78 and 63%, respectively, based on intent-to-treat analysis. Among patients with a viral load persistently > 400 copies/ml at week 12 ( $n = 30$ ), 11 developed primary NFV-resistance associated mutations by 108 weeks (stratified log-rank test;  $P < 0.05$ ). The Cox proportional hazard model showed that prior use of reverse transcriptase inhibitors ( $n = 22$ ) (relative hazard (RH); 2.10, 95% CI; 0.67–6.62), prior AIDS diagnosis ( $n = 6$ ) (RH; 1.70, 95% CI; 0.37–7.77), CD4 < 200/μl at baseline ( $n = 19$ ) (RH; 2.48, 95% CI; 0.78–7.81) and viral load > 30,000 copies/ml at baseline ( $n = 21$ ) (RH; 2.10, 95% CI; 0.67–6.62) were not independent predictors of the NFV-resistance, although some tendency was noted. In total, 77% of the patients continued NFV-containing treatment without the NFV-resistance for 108 weeks. The viral load at week 12 could be used as a predictor of treatment success in our cohort study.

© 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

**Keywords:** HIV-1; Nelfinavir; Drug resistance; Cohort study; Inner-city clinic

<sup>☆</sup> The accession numbers of the nucleotide sequence were assigned at the DDBJ as follows: AB020911–020925.

\* Corresponding author. Tel./fax: +81-3-5273-5192.

E-mail address: oka@imcj.hosp.go.jp (S. Oka).

## 1. Introduction

Morbidity and mortality related to HIV-1 infection have markedly diminished in those countries in which highly active antiretroviral therapy (HAART) is available (Egger et al., 1997; Hammer et al., 1997; Palella et al., 1998; Murphy et al., 2001). Among the six HIV-1-specific protease inhibitors (PI) approved as of 2001, nelfinavir (NFV) is often prescribed because of its very active antiviral and clinical efficacy (Easterbrook et al., 2001). Therefore, NFV is frequently used as the control drug in many clinical trials of investigational drugs (Podzamczar et al., 2001; Ruane et al., 2001), as well as salvage therapy in those patients in whom initial therapies had failed (Seminari et al., 1999; Roca et al., 2000; Albrecht et al., 2001). However, there are only a few reports that have described the long-term effects of NFV-containing regimens (Gathe et al., 2000), especially with regard to the emergence of drug resistance in inner-city clinics.

In clinical trials, the selection of participants is not only based on specific inclusion criteria of trials, but also on adherence to the designed regimens to achieve maximum clinical effect (Paterson et al., 2000). Therefore, virologic success (viral load < 400 copies/ml) has been described in such trials to occur in 70–90% of patients (Hammer et al., 1997; Markowitz et al., 1998; Ruane et al., 2001). However, in daily clinical practice, patients form a heterogeneous group of individuals with various demographic, behavioral and clinical features. Therefore, the clinical effects of HAART in such situations have been reported to be considerably less successful compared with clinical trials (Fatkenheuer et al., 1997; Lucas et al., 1999; Mocroft et al., 2000).

In the absence of suppression of viral load during treatment with NFV-containing regimens, selection and accumulation of NFV-associated resistance mutations is inevitable (Patick et al., 1998; Tebas et al., 1999). The majority of the initial substitutions emerged in NFV-containing regimens and included aspartic acid (D) to asparagines (N) substitution at residue 30 (D30N) and/or from leucine (L) to methionine (M) at residue 90 (L90M) of the PR gene (primary mutation of

NFV resistance) (Hirsch et al., 2000). In this regard, the L90M mutation causes cross-resistance to saquinavir (SQV) (Hirsch et al., 2000), which reduces the clinical effects of subsequent regimens including SQV (Gatanaga et al., 1999; Tebas et al., 1999).

The aim of the present study was to investigate the timing and rate of emergence of NFV-resistance in clinical practice. For this purpose, we retrospectively investigated the clinical and virologic outcomes in PI-naïve otherwise unselected patients treated with NFV-containing regimens for up to 108 weeks.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study design and patients

Consecutive patients who were PI-naïve and commenced treatment containing NFV between February 1997 and April 1999 at the AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan were included in this study. Patients visited our clinic once a month where, in addition to clinical examination, CD4 counts and viral load were determined. Before starting any anti-HIV regimens, we extensively provided all patients with detailed information regarding the importance of treatment, the method of taking many pills, possible adverse events and strategies to deal with such effects and finally, the importance of full adherence to treatment and regular visits by doctors and coordinator nurses. In our clinic, almost all patients agreed to participate in retrospective clinical studies and serum stocks from residues of routine examinations of blood chemistry for such future studies were maintained after obtaining a signed informed consent. The institutional ethics committee approved this study in August 2001. Then, a retrospective analysis of the medical records by the end of May 2001 was completed in August 2001. Thus, the follow-up period of this study was 108 weeks. Most patients were treated with 1250 mg NFV twice daily, combined with two reverse transcriptase inhibitors (RTI). Adherence and adverse events were recorded at each visit. Adverse events were graded

according to the rating scale of the ACTG (Division of AIDS, 1996).

### 2.2. Measurement of viral load and CD4 count

Plasma viral load was measured in our hospital by using the Roche Amplicor assay kit (Roche Diagnostic Systems, Branchburg, NJ) version 1.0 by September 1999 and version 1.5 thereafter. Since the detection limit of these two kits is different, any viral load recorded as <400 copies/ml was considered undetectable viral load was transformed to  $\log_{10}$  values. CD4 count was analyzed using standard flow cytometry techniques.

### 2.3. Sequence analysis

Sera were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Sequence analysis of the protease gene was performed using the method described previously (Gatanaga et al., 1999). Total RNA was extracted from 80  $\mu\text{l}$  of serum by the SMITEST EX-R&D (Genome Science Laboratories, Fukushima, Japan) and the pellet was resuspended in 25  $\mu\text{l}$  of RNA-free water. The RNA was reverse transcribed at  $50^{\circ}\text{C}$  for 30 min and subjected to the first polymerase chain reaction (PCR) with primers DRPO1 (sense) and DRPO2 (antisense) using one-step RNA PCR Kit (TaKaRa, Kyoto, Japan) followed by the second PCR with primers DRPO3 (sense) and DRPO4 (antisense). Each procedure consisted of 30 cycles of denaturing at  $94^{\circ}\text{C}$  for 30 s, annealing at  $50^{\circ}\text{C}$  for 30 s and extension at  $72^{\circ}\text{C}$  for 30 s. Primer sequences of DRPO1, 2, 3 and 4 were as follows, respectively: DRPO1, 5'-CCAACAGCCCCAC-CAGA-3' (MN *pol* positions, 2152–2168), DRPO2, 5'-ATTTTCAGGCCCATTT TTTGA-3' (MN *pol* positions, 2711–2691), DRPO3, 5'-AGCAGGAGACGATAGACAAGG-3' (MN *pol* positions, 2213–2233) and DRPO4, 5'-CTGGCTTTAATTTTACTGGTA-3' (MN *pol* positions, 2592–2572). PCR products were directly submitted to sequence analysis using an automatic sequencer (model 377, Applied Biosystems, Foster City, CA) and the Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Applied Biosystems) using the conditions recommended by

the supplier. The nucleotide sequence was translated to the amino acid sequence by the GENE-TYX-WIN version 4.0 (Software Development, Tokyo, Japan). Sequence data were compared to the HIV-1 clade B consensus sequence.

### 2.4. Definition of virologic success and time of sequence analysis

Suppression of the viral load to <400 copies/ml at 12 weeks after the commencement of treatment was considered as successful treatment (virological success) and the causative virus was considered free of primary mutations. All sera at baseline were sequenced to confirm that there were no primary NFV resistance-associated mutations (D30N and/or L90M). If viral load was >400 copies/ml at 8 weeks after the commencement of treatment, a genotypic resistance assay was performed at that stage and every 4 months thereafter until the primary mutations were detected.

### 2.5. Statistical analysis

CD4 count and viral load were recorded every month. Analyses were censored every 4 months. If CD4 count and viral load were not available at the censored time, data of 1 month earlier were used. Primary efficacy was assessed based on virologic success. Rate of virologic success was analyzed by the intent-to-treat principle. The time to various outcomes, such as time to virologic success, time to discontinuation of treatment and time to emergence of NFV-resistance mutations, were estimated using the Kaplan–Meier analysis and compared using the stratified log-rank test. The Cox proportional hazard model was used to estimate event rate ratios with 95% CI for potential predictors of emergence of resistance mutations. These included prior AIDS diagnosis, prior RTI therapy, CD4 <200/ $\mu\text{l}$  at baseline and viral load over 30,000 copies/ml at baseline. The Wilcoxon signed-rank test was used to assess changes in CD4 and viral load after treatment. All reported *P* values are two-tailed and *P* < 0.05 was considered significant. Analyses were performed using StatView software package version 5.0 (SAS Institute, Cary, NC).

### 3. Results

#### 3.1. Baseline characteristics

We identified 51 patients who were PI-naïve, commenced treatment with NFV-containing regimens and followed their clinical courses for at least 108 weeks as of May 2001. No other selection criteria were used to enroll patients in this study. Table 1 shows the baseline characteristics of these patients. CD4 count at baseline varied from 1 to 680/ $\mu$ l (median; 237/ $\mu$ l) and viral load also varied from undetectable ( $<400$  copies/ml) to 6.4  $\log_{10}$  copies/ml (median: 4.3  $\log_{10}$  copies/ml). Six patients (12%) had histories of AIDS-related illnesses before commencement of NFV therapy. Twenty-two patients (43%) had used RTI in the past. Thus, our population sample was very heterogeneous with regard to CD4 count and viral load at baseline, prior RTI therapy and prior AIDS

Table 1  
Baseline characteristics of participating patients

Parameter	Patients ( $n = 51$ )
Mean age in years (range)	36 (20–71)
Males $n$ (%)	45 (88)
<i>Ethnic group <math>n</math> (%)</i>	
Japanese	48 (94)
Asian other than Japanese	2 (4)
Hispanic	1 (2)
<i>Route of transmission <math>n</math> (%)</i>	
Male homosexuals	31 (60)
Heterosexual	10 (20)
Hemophilia	10 (20)
CD4 count, median (range) cells/ $\mu$ l	237 (1–680)
Plasma viral load, median (range) $\log_{10}$ copies/ml	4.3 (undetectable–6.4)
Previous AIDS defining illnesses $n$ (%)	6 (12)
RTI-experienced $n$ (%)	22 (43)
<i>Drugs combined with nelfinavir <math>n</math> (%)</i>	
Stavudine (d4T)+lamivudine (3TC)	21 (41)
Zidovudine (AZT)+3TC	18 (35)
AZT+zalcitabine (ddC)	7 (14)
D4T+didanosine (ddI)	3 (6)
AZT+ddI	2 (4)

RTI, reverse transcriptase inhibitor.

diagnosis, but all patients were PI-naïve and the majority were Japanese.

#### 3.2. Continuation of original treatment regimens

All patients survived at week 108. Estimated probabilities of continuation of the original regimen at weeks 48 and 108 were 86% (95% CI; 76.8–95.7%) and 78% (95% CI; 67.1–89.7%), respectively (Fig. 1). During the course of follow-up, 11 patients changed their original regimens (Table 2). Among them, five discontinued their regimens due to grade III adverse events (including four who developed generalized drug eruption within 2 weeks of commencement of therapy and one developed liver toxicity at week 76) and six patients changed their regimens because of virologic failure, all of whom harbored viruses with resistance mutations before failure.

#### 3.3. CD4 count and virologic responses

Fig. 2 shows the mean increase in CD4 count from baseline. The mean increase of CD4 count (95% CI) at weeks 24, 48, 72 and 108 were 93/ $\mu$ l (61–124/ $\mu$ l), 129/ $\mu$ l (94–164/ $\mu$ l), 168/ $\mu$ l (120–215/ $\mu$ l) and 166/ $\mu$ l (116–217/ $\mu$ l), respectively. At each time point, the mean increase in CD4 count from baseline was significant ( $P < 0.05$ ). The rate of virologic success (viral load  $<400$  copies/ml) at week 108 was 63% by intent-to-treat analysis (Fig. 3). The median decrease  $\pm$ S.D. of viral load at weeks 24, 48, 72 and 108 from baseline were  $-1.38 \pm 0.84$ ,  $-1.54 \pm 0.91$ ,  $-1.49 \pm 0.91$  and  $-1.51 \pm 0.99$   $\log_{10}$  copies/ml, respectively. The decrease in viral load from baseline was significant ( $P < 0.05$ ) at each time point.

#### 3.4. Emergence of resistant mutations

Time to emergence of primary NFV-resistance mutations, D30N and/or L90M, is shown in Fig. 4(A). The earliest emergence at D30N was 9 weeks after commencement of therapy and at L90M was 48 weeks. In three cases, L90M was added to D30N harboring mutants. In total, 12 of 51 patients (24%) had D30N and/or L90M substitutions up to 108 weeks. When virologic success was

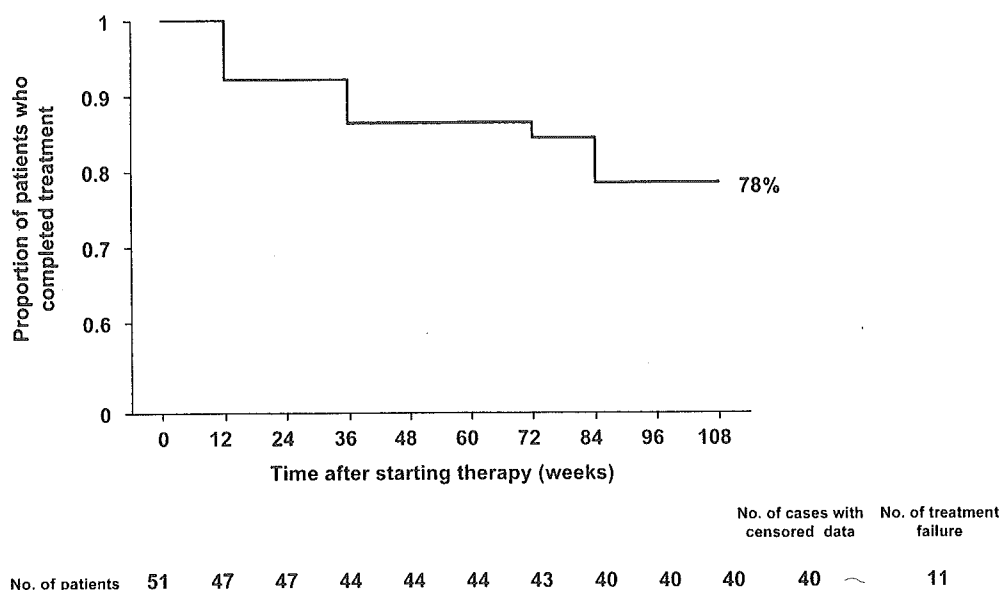


Fig. 1. Kaplan–Meier estimates of the time to discontinuation of nelfinavir-containing regimens.

established at week 12, all patients except one (16 of 17 patients) continued the same regimen up to 108 weeks without any primary resistance mutations. In contrast, the viral load of 30 patients remained  $>400$  copies/ml at week 12 (four patients had already discontinued their original regimens due to drug-related eruption by week 2; Table 2). Among them, 11 had resistance muta-

tions by 108 weeks (the stratified log-rank test;  $P < 0.05$ ) (Fig. 4B) and seven patients changed their regimens due to treatment failure. When patients were stratified into the antiretroviral-naïve ( $n = 29$ ) (ART-naïve) and PI-naïve but RTI-experienced ( $n = 22$ ), the resistance mutations tended to appear earlier in the RTI-experienced group than in the ART-naïve group (Fig. 4C).

Table 2  
Patients who discontinued NFV-containing therapeutic regimen

Pt	Original regimen*	Discontinuation of original regimen		Replacement regimen	Resistant mutations (detected at week)
		At week	Reason		
1	AZT/ddI	2	Drug eruption	AZT/ddI/SQV	None
2	AZT/3TC	2	Drug eruption	No therapy	None
3	AZT/3TC	2	Drug eruption	AZT/3TC/SQV	None
4	d4T/3TC	2	Drug eruption	No therapy	None
5	d4T/ddI	76	Liver toxicity	No therapy	None
6	AZT/ddC	73	Virologic failure	D4T/3TC/RTV/SQV	D30N (16)
7	d4T/ddI	25	Virologic failure	d4T/ddI/RTV/SQV	D30N (12)
8	AZT/3TC	63	Virologic failure	d4T/3TC/RTV/SQV	D30N (47)
9	AZT/3TC	28	Virologic failure	d4T/3TC/RTV/SQV	D30N (16)
10	d4T/3TC	34	Virologic failure	d4T/ddI/IDV	D30N (9)
11	d4T/3TC	78	Virologic failure	AZT/ddI/APV	L90M (76)

AZT, zidovudine; ddI, didanosine; ddC, zalcitabine; d4T, stavudine; 3TC, lamivudine; NFV, nelfinavir; IDV, indinavir; SQV, saquinavir; RTV, ritonavir; APV, amprenavir; D, aspartic acid; N, asparagine; L, leucine; M, methionine.

\* Combined with NFV.



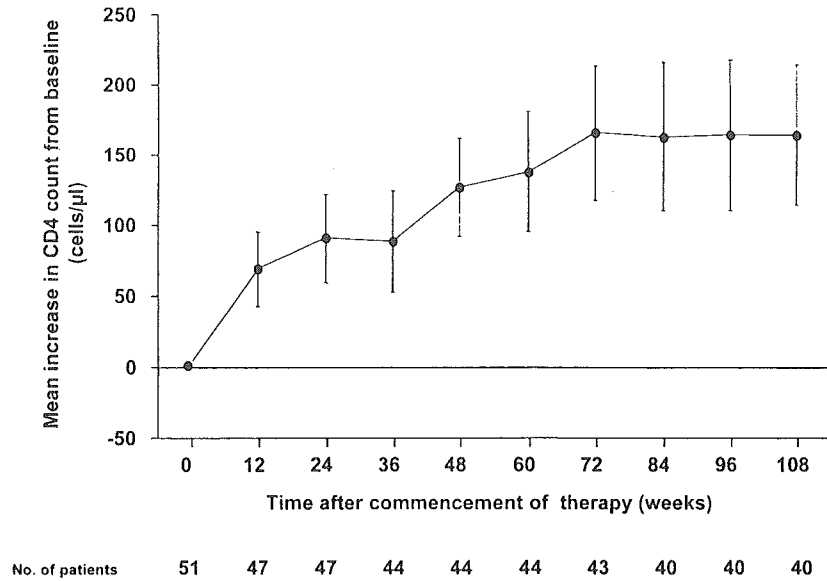


Fig. 2. Mean changes in CD4 count from baseline. Vertical bars represent the 95% confidence interval.

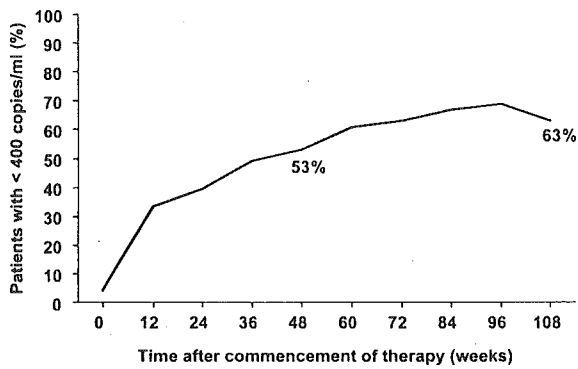


Fig. 3. Percentage of patients with plasma viral load < 400 copies/ml.

#### 4. Discussion

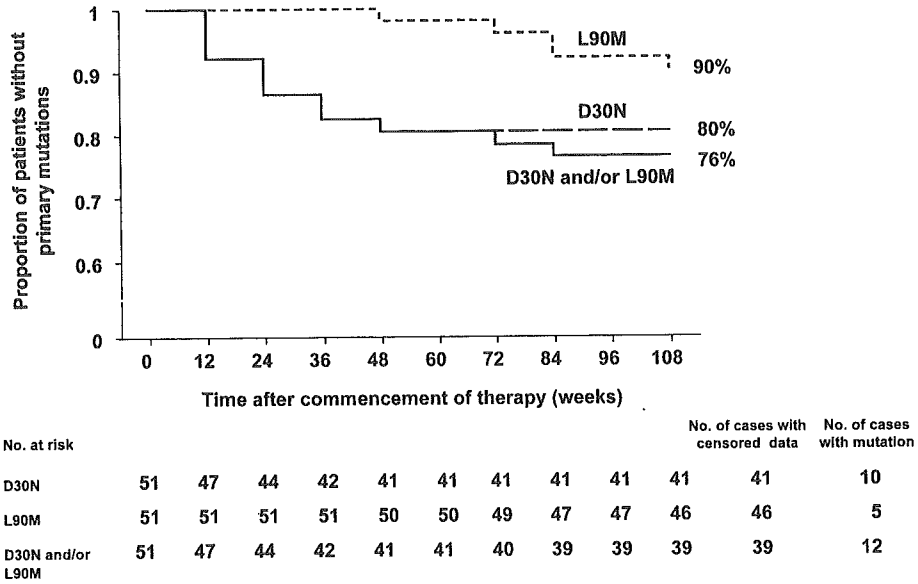
We described the rate of emergence of NFV-resistance virus in PI-naïve patients treated with NFV-containing regimens for up to 108 weeks in an HIV clinic cohort. In most clinical trials, the main outcome measure is viral suppression (virologic success) to undetectable level over a certain period of time (Staszewski et al., 1999; Grabar et al., 2000a; Gulick et al., 2000). However, such clinical trials did not refer to the emergence of drug resistance. Thus, this is the first study to investigate factors involved in drug resistance in daily clinical practice.

In the present study, rate of virologic success (viral load < 400 copies/ml) was 63% at week 108 by ITT exposure. This rate is lower than the results of several clinical trials (Staszewski et al., 1999; Paredes et al., 2000) but quite similar to the results of unselected cohort studies (Fatkenheuer et al., 1997; Mocroft et al., 1998; Rhone et al., 1998; Paris et al., 1999; Grabar et al., 2000b). The most important predisposing factor for the virologic success is adherence to treatment (Lucas et al., 1999; Paris et al., 1999; Paterson et al., 2000). However, in daily clinical practice, patient population is heterogeneous in terms of clinical status,

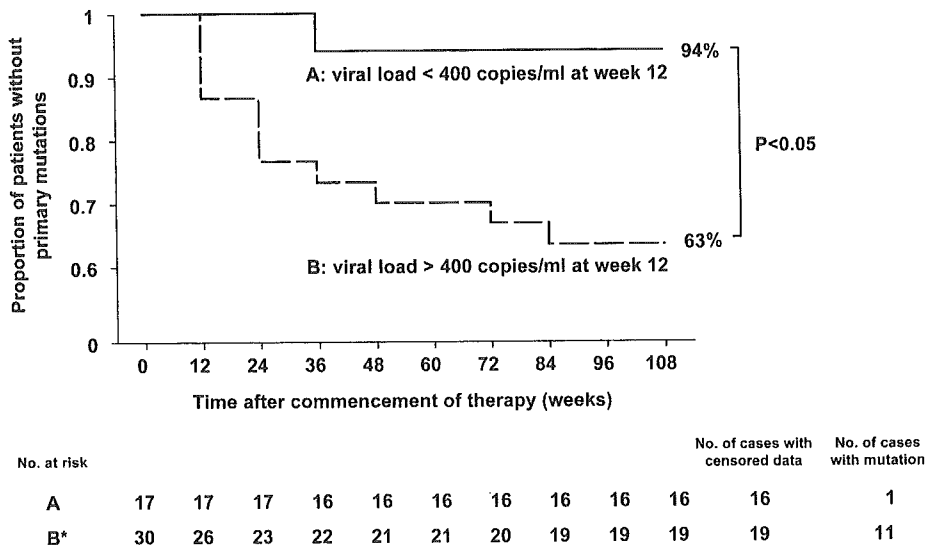
However, the rates of emergence of resistant mutations were not statistically different ( $P = 0.188$ ). Table 3 shows the results of univariate Cox analysis for potential predictor of emergence of drug resistance. Although some factors had trends with approximately two-fold greater rate for drug resistance, none of the factors correlated with the emergence of NFV-associated resistance. This finding was probably due to the small number of patients who developed drug resistance.

such as CD4 count and viral load at baseline, prior AIDS diagnosis and prior treatment, and demo-

graphic status such as race, educational level and income, which might affect adherence to the

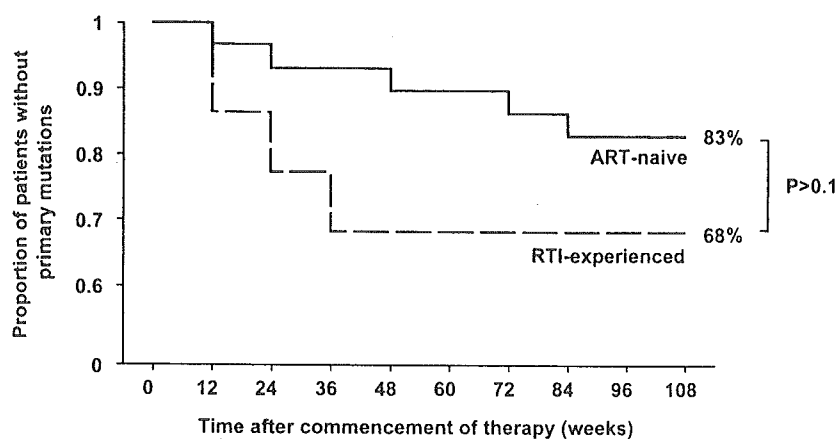


(A)



(B)

Fig. 4. Kaplan–Meier estimates of the time to emergence of primary nelfinavir-associated resistance mutations. (A) Accumulation of D30N and/or L90M up to 108 weeks. Solid line: virus harboring D30N and/or L90M. Short line: D30N. Dash-line: L90M. (B) Patients were stratified into virologic success (viral load < 400 copies/ml) at week 12. Solid line: virologic success at week 12 ( $n = 17$ ). Dash line: viral load remained > 400 copies/ml at week 12 ( $n = 30$ ). \*Four patients had discontinued their original regimens due to drug eruption by week 2. (C) Patients were stratified into antiretroviral therapy-naïve (ART-naïve) and reverse transcriptase inhibitor-experienced (RTI-experienced). Solid line: ART-naïve patients ( $n = 29$ ). Dash line: RTI-experienced patients ( $n = 22$ ).



No. at risk											No. of cases with censored data	No. of cases with mutation
ART-naive	29	28	27	27	26	26	25	24	24	24	24	5
RTI-experienced	22	19	17	15	15	15	15	15	15	15	15	7

(c)

Fig. 4 (Continued)

Table 3  
Cox regression analysis for emergence of nelfinavir-associated resistance

	HR	95% CI	P value
<i>Prior treatment</i>			
ART-naïve	1.0	0.67–6.62	0.206
RTI-experience	2.10		
<i>Clinical status</i>			
Asymptomatic carrier	1.0	0.37–7.77	0.494
Prior AIDS diagnosis	1.70		
<i>CD4 count at baseline</i>			
> 200/μl	1.0	0.78–7.81	0.122
< 200/μl	2.48		
<i>Viral load at baseline</i>			
< 30,000 copies/ml	1.0	0.67–6.62	0.206
> 30,000 copies/ml	2.10		

HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; ART, anti-retroviral therapy; RTI, reverse transcriptase inhibitor.

treatment (Lucas et al., 1999). In our study, the clinical status was heterogeneous but demographic status was homogeneous. Therefore, adherence to treatment remained at high levels throughout the study in most patients, as determined by direct questioning.

Our study clearly demonstrated that prior RTI exposure, prior AIDS diagnosis, CD4 count < 200/μl at baseline and viral load over 30,000 copies/ml at baseline did not significantly influence the emergence of drug resistance. The stratified log-rank test revealed that virologic success at week 12 could predict treatment success over time without drug resistance. We have also previously noted the importance of viral load at week 12 with regard to the emergence of drug resistance (Aizawa et al., 1999). However, drug resistance assay for such patients becomes warranted in clinical practice when viral load exceeds 400 copies/ml at week 12. When these assays are not performed in such situations, viruses with multiple resistant mutations are likely to appear, indicating cross-resistance to other PIs (Tsuchiya et al., 2001). In this regard, a large clinical trial revealed that immunologic and virologic responses to 24-week HAART ensures a favorable clinical outcome (Grabar et al., 2000a). In our study, none of the patients with a viral load of < 400 copies/ml at week 24 harbored NFV-resistant virus throughout the observation period. On the other hand, when viral load was > 400 copies/ml at week 24, two-thirds of the resistant viruses had already appeared

at that stage. Therefore, to avoid the emergence of drug resistance, there is a need for close monitoring of viral load and possible change of the treatment regimen before week 24 of NFV-containing therapy if viral load remains > 400 copies/ml at week 12. In the present study, we did not address the influence of combination therapy on drug resistance because of the small number of patients. In this cohort, AZT plus 3TC or d4T plus 3TC were the main drugs used in combination with NFV (Table 1). In this regard, Squires et al. (2000) demonstrated that these two combinations do not affect the clinical efficacy.

NFV was well tolerated during the clinical trial. Only 4% of 696 patients discontinued the treatment by 24 weeks as a result of adverse events (Markowitz et al., 1998). In contrast, 10% ( $n = 5$ ) of our patients discontinued treatment due to adverse events related to NFV. Among them, four stopped NFV due to drug eruptions, which appeared within 2 weeks of treatment. In the absence of such reaction soon after commencement of therapy, adherence to treatment with NFV-containing regimens was noted in such patients. Six patients changed their treatment due to virologic failure. However, new therapeutic regimens resulted in the suppression of viral load to undetectable in all cases according to their resistant profiles, indicating the importance of drug resistance testing in clinical practice (Gatanaga et al., 1999; Hirsch et al., 2000).

In conclusion, our results showed that NFV-containing regimens for PI-naïve patients are safe and effective when taken up to 108 weeks in daily clinical practice. There was no independent predictor for the emergence of drug resistance in clinical status, such as CD4 and viral load at baseline, prior AIDS diagnosis and prior use of RTI. Therefore, NFV can be used widely in PI-naïve patients. Virologic success at week 12 could predict continuation of treatment without the appearance of primary mutations thereafter.

#### Acknowledgements

The authors thank Y. Takahashi for serum stock. We also thank the clinical and laboratory

staffs, and especially the coordinator nurses of the AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan, for their helpful support. This work was supported in part by a grant-in-aid for AIDS research from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H12-AIDS-001) and the Organization of Pharmaceutical Safety and Research (96-1).

#### References

- Aizawa S, Gatanaga H, Ida S, Sakai A, Tanaka M, Takahashi Y, Hirabayashi Y, Oka S. Clinical benefits of resistance assay for HIV-specific protease inhibitors: when to check and in whom? *AIDS* 1999;13:1278–9.
- Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, Liou SH, Kessler H, Para MF, Eron J, Valdez H, Dehlinger M, Katzenstein DA. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *New Engl J Med* 2001;345:398–407.
- Division of AIDS. Division of AIDS table for grading severity of adult adverse experience. Rockville, MD: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 1996.
- Easterbrook PJ, Newson R, Ives N, Pereira S, Moyle G, Gazzard BG. Comparison of virologic, immunologic, and clinical response of five different initial protease inhibitor-containing and nevirapine-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:350–64.
- Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, Rickenbach M, Malinverni R, Vernazza P, Battegay M. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicenter study. *Br Med J* 1997;315:1194–9.
- Fatkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, Grabow T, Wicke C, Becker K, Wieland U, Pfister H, Reiser M, Hegener P, Franzen C, Schwenk A, Salzberger B. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1997;11:F113–6.
- Gatanaga H, Aizawa S, Kikuchi Y, Tachikawa N, Genka I, Yoshizawa S, Yamamoto Y, Yasuoka A, Oka S. Anti-HIV effect of saquinavir combined with ritonavir is limited by previous long-term therapy with protease inhibitors. *AIDS Res Hum Retrovir* 1999;15:1493–8.
- Gathe J, Chu A, Kass C, Paxton W. Three year experience with nelfinavir combination therapy. In: Program and Abstracts of the Thirteenth International AIDS Conference, Durban, July 9–14, 2000. Abstract 3236.
- Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Costagliola D, Weiss L. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000a;133:401–10.
- Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, Lancar R, Allavena C, Bentata M, Berlureau P, Dupont C, Fabbro-Peray P,