

Part3 解説

### 1. 治療方針

HAART時代に入り、HIV患者の予後が大きく改善されたが、血友病患者にHIV+HCVが重複感染した症例では、HIVそのものよりもHCV関連疾患によって生命が脅かされている。HIV/HCV重複感染では肝炎の進行が早く、30歳代で肝硬変・肝癌の発症を経験している。HAART導入後の肝機能異常も経験されており、HCVの排除は先々の治療上有利である。CD4が高いほど、HCV関連のCTLが有効に働く可能性が高く、より早い段階で治療を導入したい。治療の第一選択はIFN製剤による治療であり、SNMCなどがこれに次ぐ。最近では瀉血療法も試みられている。いずれの治療にも不応性の場合、移植が考慮される。

### 2. C型肝炎の管理・フォローアップ

CBCと生化学検査：特に血小板数、T.Bil, D.Bil, Alb, TP, GOT, GPT, LDH, ALP, GTP, T-Chol, ChE, PT, APTT, Fbg, NH<sub>3</sub>, HCV-RNA, HCVセロタイプ、HCV genotype, type IVコラーゲン、P-III-P、ヒアルロン酸、コア抗体、ICG 15分値

IFN治療の禁忌を探るために 抗核抗体、甲状腺機能、各種自己抗体

画像検査 肝臓超音波 肝臓 CT

可能であれば肝生検

施行前と施行後の眼底検査

精神的に不安定な場合はIFN導入の前に精神科医に相談しておく。

当科では導入時は全例4週間以上の入院観察を行っている。退院後も血球減少などがみられる場合は、最長でも1週間の間隔で来院毎に採血を行い、慎重に経過観察を行っている。

### 3. IFN 治療

(血液製剤で感染した患者さんに対しては、薬剤被害の救済目的の一貫として、早期からインターフェロン製剤の保険外使用を行ってきた。現在では、初回導入時は肝炎治療のガイドラインを参照しつつ、効果が最大であると考えられるPEG-IFN +

RBVを使用する傾向にある。)エイズ治療・研究開発センターでは、開設以来IFN治療を積極的に導入してきた。

IFN 単独治療時代

97年～2000年1月 16例中6例 38%がSVR

IFN + RBV 併用

2000年1月～2001年1月 12例中5例 42%がSVR

PEG-IFN+RBVの導入

2002年3月～現在 14例中4例 29%がSVR

2005年3月現在、投与後6ヶ月以上の経過観察ができていない症例に対する検討。

SVR : suspended viral responder 治療後6ヶ月を経てもHCV-RNAが定性で陰性を保ち続けている症例。導入時のHCVの多さ、HAART導入の有無などベースラインでの状況は上記3群間で大きな隔たりがあり、各剤型の効果は単純に比較できない。PEG-IFN+RBVの導入の前半7症例はPEG-IFN 2a(表1)で後半7症例はPEG-IFN 2b製剤(表2)を使用した。表中網掛けで示した4症例のみがSVRとなっている。Genotypeが1b型以外の症例で、12週目までに定性で検出感度未満にまで抑制され、以後投与中もそれが維持される症例では、SVRとなる可能性が高い。PEG-IFNでは、週1回の投与で良いが副作用が持続する危険性もあり、出血に対しては十分な配慮が必要であり、平時よりも凝固因子製剤をこまめに投与するなど出血に対する注意が必要である。

表1 PegIFN -2a投与群 開始時データ

	HCV genotype	HCV-VL(KIU)	抗ウイルス療法	HIV-VL	CD4
Case 1	1b	840	No therapy	7200	307
Case 2	1b	>850	AZT/3TC	91	260
Case 3	1b	710	d4T/3TC/NFV	<50	500
Case 4	1a	140	d4T/3TC/EFV	<50	282
Case 5	1b	>850	AZT/3TC/EFV	<50	418
Case 6	3a	790	ddl-EC/ABC/EFV	<50	557
Case 7	2b	780	No therapy	38,000	384

灰色網掛けのCase6のみがSVRとなった。

表2 PegIFN -2b投与群 開始時データ

	HCV genotype	HCV-VL(KIU)	抗ウイルス療法	HIV-VL	CD4
Case 8	2a	160	d4T/3TC/NFV	<50	505
Case 9	3a	>850	d4T/3TC/ABC/EFV	<50	306
Case 10	1a	420	d4T/3TC/EFV	<50	460
Case 11	1a	350	3TC/ABC/TDF	<50	539
Case 12	1b	>850	ABC/TDF/LPV・RTV	<50	705
Case 13	2b	420	3TC/ABC/NFV	<50	665
Case 14	1b	>850	ddl/d4T/NFV	<50	546

灰色網掛けのCase8, 11および13がSVRとなった。

初回投与に対する治療の標準化ガイドライン

ウイルス量 (KIU/ml)	genotype	
	2a 及び 2b	1b
700以上	IFN -2b + RBV (24週間) コンセンサスIFN (24週間) IFN (24 ~ 48週間) PEG-IFN (48週間)	IFN -2b + RBV (24 ~ [48]週間) IFN長期 (2年間)
100 ~ 700	IFN (8 ~ 24週間) PEG-IFN (24 ~ 48週間)	IFN -2b + RBV (24 ~ [48]週間) IFN長期 (2年間) コンセンサスIFN (24 ~ [48]週間) PEG-IFN (48週間)
100未満	IFN (8 ~ 24週間) PEG-IFN (24 ~ 48週間)	IFN (24週間) PEG-IFN (24 ~ 48週間)

### 1. 免疫再構築症候群

(immune reconstitution syndrome, IRS)とは HAARTによる免疫再構築の過程で、軽快していた日和見感染症が増悪したり、新たな日和見感染症が顕在化する場合があり、これを免疫再構築症候群(以下 IRS)と呼ぶ。HAARTによる免疫系の再構築が、体内に潜伏していた病原体に対する免疫応答を急激に回復させるためであると考えられている。

CD4 が  $50/\mu\text{l}$  以下の患者に HAART を行った場合に IRS 発症リスクが高く、治療開始後 8 週以内に発生することがほとんどである。IRS 発症時に早期対応するために、リスクのある症例では HAART 開始前に IRS の可能性について説明しておくことが必要となる。

エイズ治療研究開発センターで 2002 年までに経験した 26 例の内訳は以下の通り(重複症例あり)。MAC 感染症 7 例、CMV 網膜炎 6 例、結核 4 例、ニューモシスチス肺炎 3 例、B 型肝炎 2 例、PML 2 例、カポジ肉腫 1 例、帯状疱疹 1 例、クリプトコッカス髄膜炎 1 例。HAART 開始時の平均 CD4 は  $31.4/\mu\text{l}$  であり、発症時期が正確の特定できている 25 例中 21 例(84%)は治療開始後 8 週以内、14 例(56%)は 4 週以内に発症していた。IRS 発症時の平均 CD4 は  $108.9/\mu\text{l}$  ( $n=18$ ) であり、発症時に CD4 数が測定された例では全例で増加が見られていた。

### 2. IRS 発症時の対応

疾患に特異的な治療がある場合には、治療を行う。必要に応じて  $30 - 60\text{mg/day}$  程度のプレドニンからスタートし、過剰免疫を抑えることも考慮する。HAART は可能な限り続行するが、中止を余儀なくされることもしばしばある。

- \* EFV を含む HAART を中止する場合には耐性誘導のリスクがあるため、投与中止後 2 - 4 週頃に耐性検査を提出することが望ましい。可能なら EFV 中止後も他の 2 剤は 1 - 2 週間程度継続する。
- \* ステロイドを使用する場合には、炎症を抑える最小容量まで速やかに減量する。以後の減量は発熱や CRP などの炎症

性マーカーを参考に徐々に減量する。

### 3. 疾患毎の要点

ニューモシスチス肺炎:(症例 1,2)

HAART 開始後 10 - 14 日頃に発熱、呼吸困難とともに胸部 X 線で両側性のびまん性陰影で発症する。

当科(ACC)の経験ではニューモシスチス肺炎治療終了後 4 週以内に HAART を開始した場合には IRS 発症のリスクが高い。一方、治療終了後 4 週以上あけて HAART を開始した症例では IRS は経験していない。

HAART 開始前に胸部 X 線で正常であった場合では、発症時の BAL でニューモシスチスの菌体を証明できないこともしばしばである。このような症例では発症時の D グルカン高値が確定診断の根拠となる。

通常はニューモシスチス肺炎の治療を行うことで対応可能である。呼吸不全の程度によって HAART の中断も検討する。

IRS 予防のために、 $CD4 < 200/\mu\text{l}$  で HAART を開始する症例では、胸部 X 線が全く正常であっても D グルカンを測定し、陽性である場合には 1 - 2 ヶ月程度 ST 合剤の予防投与を行って後に HAART を開始することも検討する。

MAC 感染症:(症例 3,4)

MAC 感染症の IRS の病態は多彩であり、通常と同感染症で見られる病態(菌血症、腹部リンパ節腫大)とは異なり、局所リンパ節炎や、肺肉芽腫として発症する頻度が高い。

発症した場合は、ステロイドを投与しても炎症をコントロールできず、HAART を中断せざるを得ないことが多い。

強力な抗 MAC 治療を行うことが重要。(CAM or AZM)/(RFB or RFP)/EB/CPFX/(AMK)の 4 - 5 剤による治療を行う。IRS 予防のために CD4 が  $50/\mu\text{l}$  の場合は一定期間 MAC に対する予防投薬を行ってから HAART を開始することも検討する。

結核:(症例 5,6)

発熱や、縦隔リンパ節腫大で発症する。

プレドニンの短期使用で症状をコントロール後、漸減してプレドニンを中止できることが多い。

HAART前後でツベルクリン反応が著明に強くなっている場合は、診断の手がかりとなる(通常は陰性から陽転化する)。IRS のリスクを考慮し、HAART は可能なら結核治療終了後に、早くても治療開始 2 ヶ月経過後に開始することが望ましい。

**CMV 網膜炎：**

通常のCMV網膜炎として発症することが多いが、硝子体炎による硝子体混濁、乳頭炎などを合併する率が高いのが特徴である。硝子体混濁から急速に視力低下がおこりQOL低下の要因となる。

治療は通常のCMV網膜炎に準ずる。プレドニンの使用は対側眼のCMV網膜炎の発症を誘発するリスクがあるため、慎重に判断すべきである。

IRS 予防のために、 $CD4 < 50 / \mu l$  の症例ではHAART開始前にサイトメガロウイルス抗原血症の有無を調べ、同症発症のリスクを検討することが推奨される。リスク症例では特に治療開始後 8 週以内は、頻回(2 - 4 週毎)の眼科検診を行い、IRS の早期発見、治療に努める。

**PML :(症例 7))**

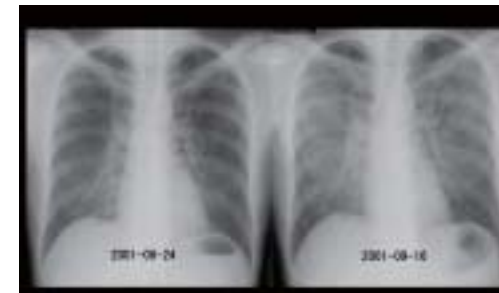
PMLにおける免疫再構築症候群では、画像所見や症状においてHAART後の病態の進行を認めるにもかかわらず、生命予後は良好である。

その結果、救命できたにも関わらず麻痺などの後遺症が残りQOLに著しい障害を起こしたり、場合によっては植物状態になってしまう症例も経験されるようになっている。

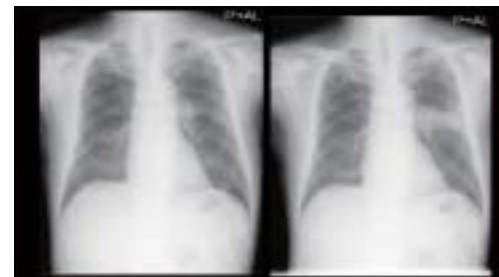
PML に特異的な治療はない。cidofovir の使用も検討されるが、有効性は確立していない。



98/7/21 98/7/29  
PCP 発症 治癒 HAART 後再発  
症例 1. PCP



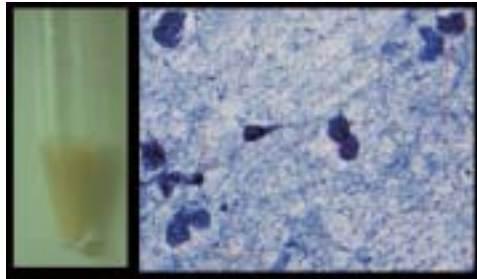
2001/9/7 ~ d4T/3TC/EFV(CD4=115)  
症例 2. PCP



01/11/08 01/12/27  
01/09/28 ~ d4T/3TC/LPV・RTV CD4=26  
症例 3. MAC



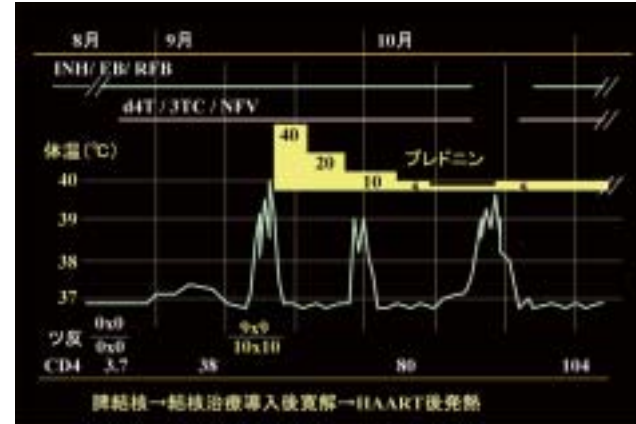
2002/8/23: 治療開始後 2 週目から徐々に悪化  
2002/4/26 ~ d4T/3TC/LPV・RTV CD4=22  
症例 4. MAC



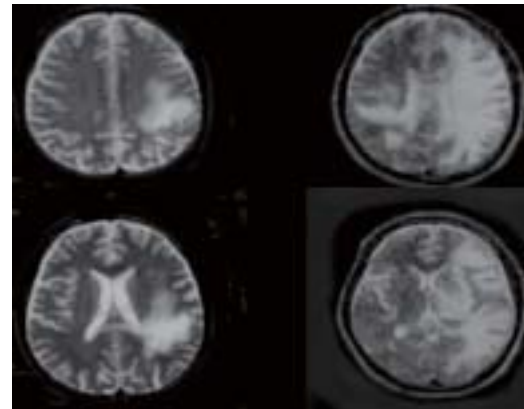
症例 4. MAC



肺結核 結核治療導入後寛解 HAART 後再増悪  
98/9/21 98/10/9  
症例 5. TB



症例 6. TB



2002/9/25 2002/12/25  
症例 7. PML

小児 HIV 感染の診断治療の特徴は、その診断方法・病期の判断・選択する薬剤の種類と量が児の年齢や日齢によって大きく異なることである。また、HIV感染児の管理には、成人同様の服薬遵守・副作用の問題に加えて、小児特有の指標疾患の管理や予防接種、告知などの問題も考慮する必要がある。

### 1. 感染経路

13歳以下の小児では、その感染経路は一部の性的被虐待児をのぞくと、ほとんどが母子感染である。母子感染は、特に分娩時に最も感染しやすい。したがって、小児においては、母子感染を予防することが最も大切である。そのためには妊娠中に母親の HIV 抗体検査を行って、早期診断しガイドラインにそって母子感染予防をすることが重要である<sup>1)</sup>。

### 2. 臨床症状

HIV感染に特徴的な臨床症状はなく、出生時は比較的正常であることが多い。一般診療の中で、小児の HIV 感染を疑う因子を表1に示す<sup>2)</sup>。日本では、日和見感染による呼吸器症状や発育発達不全による体重増加不良・歩行障害が多いが、そのほか家族内検査を機に診断された無症状の症例も認めている<sup>2)</sup>。症状を機に診断された症例の予後は、HAART (highly active antiretroviral therapy) 導入以前では悪いが、HAART導入後は改善されている。

表1 小児HIV感染症を疑う因子

1) 児の危険因子	発育・発達不全 易感染性 反復性の重症細菌感染症 日和見感染 輸血歴 母親のHIV感染症
2) 母親の危険因子	薬物中毒 売春婦 輸血歴 夫のHIV感染症

(文献3より)

### 3. 診断

確定診断に必要な検査は生後18ヶ月以上と未満で異なる。生後18ヶ月以上の児では成人同様にスクリーニング検査 (PA法・EIIISA法) や Western blot法などにより診断可能である。生後18ヶ月未満の児では、妊娠中に母親から胎盤を介して入る抗HIV抗体が残存しているため、HIV-RNAまたはDNA量によって HIV の確認を行う。

血漿HIV-RNA量測定は、診断のための感度が高く、早期診断に有用である。米国では生後1ヶ月までは、末梢血リンパ球 (PBMC) から HIV DNA PCRを検査することにより HIV に感染した新生児の38%が、生後48時間に診断可能であり、生後2週間までに93%が診断可能である。日本国内では HIV-RNA量で代用されている。HIVに感染した母から生まれた新生児に対して、ウイルス学的検査 (DNA-PCR、RNA-PCR、培養) を施行するべき時期のガイドラインを表2に示す<sup>3)</sup>。生後1ヶ月以降に行った2回以上のウイルス学的検査 (1回は生後4ヶ月以降) が陰性であった場合には、HIV感染はほぼ否定できる。

HIV感染が確認された児では、免疫学的状態を把握するために白血球数、白血球分画、リンパ球サブセット (CD4、CD8) を検査し CD4 陽性細胞数を評価する。もともと小児の CD4 陽性細胞数は高値であるため、年齢別の免疫学的分類 (表3) を参考に評価する。

表2 HIV陽性妊婦から出生した児に対するウイルス学的検査の施行時期

出生後	診断テスト	診断率
48時間	HIV-DNAまたはRNA PCR	38%(HIV-DNA PCR)
日齢14	HIV-DNAまたはRNA PCR	93%(HIV-DNA PCR)
生後1-2ヶ月	HIV-RNA PCR	
生後3-6ヶ月	HIV-RNA PCR	90-100%(HIV-RNA PCR)

次に合併する日和見感染の検索と、年齢とCD4数(%)、臨床症状に応じて初感染の日和見感染予防法または治療を行う。特に1歳以下の患者ではニューモシスチス肺炎による致死率が高いため、その感染予防は12ヶ月以下で感染の可能性のある児で行なう。プロトコールは、生後4ないし6週から予防内服を開始して母子感染が完全に否定されるまで行う。また、感染が判明した児では生後12ヶ月以降で免疫状態が中等度以上になるまで継続する。投与量はST合剤をTMPとして150mg/m<sup>2</sup>/日を分2で連日(あるいは分2で隔日、分2で3投4休または、分1で3投4休)経口投与する。その他結核・非定型抗酸菌・水痘・トキソプラズマ等の日和見感染の感染予防に関しては、ガイドライン<sup>4)</sup>を参照。

＊ 母子感染予防を行った児

近年当院小児科では、母親がHIV感染者でも母子感染予防が十分に施行され、母子感染の可能性が非常に低い児ではカリニ肺炎の予防内服を行わない場合もある。また、本来生後3ヶ月からのBCGの予防接種は2回目のウイルス学的検査の陰性を確認した後に行う。ただし、感染児においてBCGは禁忌となる。ポリオの生ワクチンは、家族内にHIV感染者がいるため感染予防を施行した児では禁忌となる。(表9参照)

表3 小児の免疫学的分類

		Category1 (正常)	Category2 (中等度低下)	Category3 (高度低下)
1歳未満	CD4 / $\mu$ l	1500	750-1499	< 750
	CD4 (%)	25 %	15-24 %	< 15 %
1-6歳	CD4 / $\mu$ l	1000	500-999	< 500
	CD4 (%)	25 %	15-24 %	< 15 %
6-12歳	CD4 / $\mu$ l	500	200-499	< 200
	CD4 (%)	25 %	15-24 %	< 15 %

(1994, Center of Disease Control and Prevention)

#### 4. 治療開始時期

米国CDCの小児HIV感染症の臨床分類(表4)

・免疫学的分類(表3)とHIV-RNA量・HIV-RNAの増加率をもとに米国CDCのガイドラインの「抗HIV治療を開始するための指標」(表5)を参考に決定する<sup>5)</sup>。12ヶ月以下の乳児で臨床症状を認める児では急激にHIVが進行する可能性が高いため治療を開始する。しかし、無症状の特に生後6ヶ月以下の児では、投与する薬剤の適切な量が現在はっきりしない薬剤も多く、そのためウイルスの耐性化のリスクが高く、長期に抗ウイルス薬を内服することによる副作用・服薬遵守の問題などから治療開始を遅らせる傾向にある。

表4 小児HIV感染症の臨床分類

N群 (無症状)	HIV感染によると考えられる症候がない児またはA群の症状のうち1つしかない児
A群 (軽症)	以下の症状の2つ以上を示すがB群またはC群の症状を欠く児 <ul style="list-style-type: none"> <li>リンパ節腫脹 (2ヵ所以上で0.5cm以上。対称性は1ヵ所とみなす)</li> <li>肝腫脹</li> <li>脾腫脹</li> <li>皮膚炎</li> <li>耳下腺炎</li> <li>反復性または持続性の上気道感染、副鼻腔炎、中耳炎</li> </ul>
B群 (中等症)	A群またはC群の以外の症状を示す児。 以下は症状の例示であり、これのみに限定されない。 <ul style="list-style-type: none"> <li>30日以上続く貧血 (&lt; 8g/dl)、好中球減少症 (&lt; 1,000/<math>\mu</math>l)、または血小板減少症 (&lt; 10万/<math>\mu</math>l)</li> <li>細菌性髄膜炎、肺炎または敗血症</li> <li>6ヶ月齢以上の児で2ヶ月以上続く口腔、咽頭カンジタ症</li> <li>心筋症</li> <li>生後1ヶ月以内にサイトメガロウイルス感染</li> <li>反復性または慢性の下痢</li> <li>肝炎</li> <li>反復性単純ヘルペスウイルス口内炎 (1年に2回以上)</li> <li>生後1ヶ月以前に発症した単純性ヘルペスによる気管支炎  <ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎または食道炎</li> </ul> </li> <li>2回以上または2つの皮膚節以上の帯状疱疹</li> <li>平滑筋肉腫</li> <li>リンパ性間質性肺炎 (LIP) または、肺のリンパ過形成</li> <li>腎症</li> <li>ノカルジア症</li> <li>1ヶ月以上続く発熱</li> <li>生後11ヶ月以内に発症したトキソプラズマ症</li> <li>播種性水痘</li> </ul>
C群 (重症)	AIDSの診断基準に含まれる症状 (LIPをのぞく)

(1994, CDC)

表5 小児HIVの治療開始基準 (NIHガイドライン, 2005年3月)

	臨床分類	CD4(%)	血清ウイルス量 <sup>注1)</sup>	治療の適応
1歳未満	有症状 (A,B,C群)	あるいは < 25%	どんな値でも	治療
	無症状 (N群)	かつ 25%	どんな値でも	治療を考慮 <sup>注2)</sup>
1歳以上	AIDS (C群)	あるいは < 15% (3群)	どんな値でも	治療
	有症状 (A,B群)	あるいは 15-25% (2群) <sup>注3)</sup>	100,000 copies/ml <sup>注4)</sup>	治療を考慮 <sup>注2)</sup>
	無症状 (N群)	かつ > 25% (1群)	< 100,000 copies/ml	経過観察

この表はabsolute recommendationsというよりはむしろ、general guidanceである。治療の開始には、病状の進行と同時に治療開始に伴うリスクも十分に考慮する必要がある。治療の開始の前に服薬遵守のための患者・家族・介護者の教育と環境の設定などを十分に検討する必要がある。

注1) 1歳未満の児はHIVの進行性・非進行性にかかわらず、年長児よりもウイルス量が多いことが多くウイルス量の解釈は難しい。

注2) 乳児のHIV感染症は、急速に進行する可能性が高いため、一部の専門家は、6ヶ月未満ないし12ヶ月未満の乳児については、臨床状態や免疫状態にかかわらず治療を開始している。

注3) CD4が15-20%なら治療開始、21-25%の場合は検査を密にして治療を延期することが多い。

注4) 症状も免疫不全もない児に対してHIVウイルス量で治療の適否を決めることについては、まだ結論はない。一部の専門家はたとえ無症状で免疫不全がなくてもウイルス量が50,000 copies/ml以上ならば治療開始を考慮している。

## 5. 治療

### (1) 抗ウイルス療法

治療は多剤併用による HAART を施行する。代表的な抗ウイルス薬の量と副作用、そして推奨される HAART の組み合わせを表 6 と表 7 に示す。

HAART には薬剤のクラスに基づいて大きく 3 種類の組み合わせが推奨されている。(表 7)

- 1) プロテアーゼ阻害剤(Protease Inhibitor, PI)+2 剤のヌクレオチド系核酸逆転写酵素阻害剤(Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTIs)、
- 2) 非ヌクレオチド系核酸逆転写酵素阻害剤(Non-Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors, NNRTIs) + 2 剤の NRTIs、
- 3) 3 剤の NRTIs である。

いずれも 2 剤の NRTIs が根幹をなしている。

1) の PI に基づく組み合わせが、最もよい治療成績が得られているが、PI の味が苦く、量が多いという難点がある。2) の NNRTI に基づく組み合わせは、味もよく脂質代謝異常の副作用も PI に比して少ないが、服薬が不規則で、血中で単剤になった場合に短時間で耐性ウイルスの出現を認め、また交差耐性もおこしやすい。3) 3NRTIs は副作用の点からもあまり推奨されていない。

治療薬は、現在に至るまで次々と新しい薬剤が登場しており、テノホビル、フュージョン阻害剤など現在小児では臨床試験中である。今後も成人同様に 1 日 1 回内服、より副作用の少ない組み合わせを目指して新しい薬剤や組み合わせが登場すると思われる。

現在日本国内で入手可能な薬剤については、平成 15 年度厚生労働省のガイドラインを参照。<sup>1)</sup>

### (2) 服薬遵守の問題

HIV 感染症の治療においては最も重要なのはアドヒアランスである。不規則な服薬は薬剤の血中濃度が安定せず早期に耐性を誘導するため、服薬率 95% 以上を維持することが大切で、以下の点に注意する。

### 保護者・介護者の教育

患者・家族・関係者を含む医療チーム全体でのサポート体制の確立。

苦い薬をさげ、苦痛なく飲める方法の工夫

少ない回数・少ない量の組み合わせの選択

生活習慣を考慮した薬剤の選択

感染児・保護者との信頼関係

年長児においては本人への一定の告知も重要となる。

治療開始後 4 週目と 3 ~ 4 ヶ月後まで、HIV-RNA 量は毎月必ず検査する。CD4 陽性 T リンパ球の反応は、ウイルス量よりも遅い。また、成人で治療開始後 1 ~ 3 週後に発症する免疫再構築症候群が小児でも認められる場合があるため、ニューモシスチス肺炎・サイトメガロウイルス網膜炎など頻度の高い日和見感染の検査と常にその発症に注意する必要がある<sup>1), 6)</sup>。

## 6. 抗 HIV 療法の変更

抗 HIV 療法は(1)病勢が進行する場合(表 8)、(2)副作用の出現や服薬遵守が不良の場合、(3)より優れた薬剤・治療法の開発があった場合考慮する。治療が失敗した場合、その原因が副作用や服薬不良によるものか、あるいは薬剤耐性ウイルスの出現によるものであるかなどその原因をまず考慮する。服薬良好であるにもかかわらず治療効果がないときは、薬剤耐性ウイルスの出現を考慮する。薬剤耐性ウイルスが疑われる場合には、遺伝子型検査(genotype assay)や表現型(phenotype assay)を行う。耐性ウイルスの場合は、薬剤間の交差耐性も考慮して次の薬剤を選択する。病気が進行した場合は、患児の QOL を考慮する。次の薬剤を選択する際には NIH のガイドライン<sup>5)</sup>を参照する。

表6 代表的な抗ウイルス

ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)			
一般名(商品名)略号・剤形	用法・用量	副作用	留意点
Zidovudine (レトロビル) AZT, ZDV カプセル (100mg) シロップ (10mg/ml) 注射: 10mg/ml	30週未満の未熟児: (生後4週まで) 静注1.5mg/kg 12時間毎 経口2mg/kg 12時間毎 (4週以後) 静注1.5mg/kg, 8時間毎 経口2mg/kg, 8時間毎 30週以上の未熟児: (生後2週まで) 静注1.5mg/kg 12時間毎 経口2mg/kg 12時間毎 (2週以後) 静注1.5mg/kg, 8時間毎 経口2mg/kg, 8時間毎 新生児:(生後6週まで) 静注1.5mg/kg, 6時間毎 経口2mg/kg, 6時間毎 (以後)小児量に準ずる。 小児(12歳まで) 経口160mg/m <sup>2</sup> , 8時間毎 または、 180-240mg/m <sup>2</sup> , 12時間毎 静注120mg/m <sup>2</sup> , 6時間毎 もしくは、 持続静注20mg/m <sup>2</sup> w/時 思春期以降(12歳以上)成人量 経口200mg×3/日, または 300mg×2/日	骨髄抑制 (貧血、顆粒球減少) 頭痛・消化器症状 肝機能障害 乳酸アシドーシス	食事に無関係に内服可。 骨髄抑制には、EPO,G-CSF投与かAZT減量 静注時は5% Gluベースで濃度を4mg/ml以下にして、1時間かけて点滴静注
Lamivudine (エビビル) 3TC 錠剤 (100, 150, 300mg) シロップ (5mg/ml, 10mg/ml)	新生児(生後30日まで) 2mg/kg×2回/日 小児: 4mg/kg×2回/日 思春期(16歳以上): (体重 50kg) 150mg×2回/日 か、300mg×1回/日 (体重<50kg) 4mg/kg×2回/日 HBVの合併の有無を必ず調べる。	頭痛・倦怠感・嘔気・下痢・発疹 中止後にHBV肝炎の悪化 肺炎、末梢神経障害などまれに	食事に無関係に内服可 HBV合併感染患者で肝炎の悪化を認めた場合3TCを除いたレジメに変更、中止後も頻りに肝機能を検査 シロップは室温保存

ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)			
一般名(商品名)略号・剤形	用法・用量	副作用	留意点
Stavudine (ゼリット) d4T カプセル (15, 20mg) シロップ (1mg/ml)	新生児(生後13日まで) 0.5mg/kg×2回/日 小児(生後14日から体重30kgまで) 1mg/kg×2回/日 体重30kg以上: 成人量 (体重 60kg) 40mg×2回/日 (体重<60kg) 30mg×2回/日	乳酸アシドーシス 肺炎・末梢神経炎	食事に無関係に内服可 乳酸アシドーシスの頻度はNRTIsの中で最も多いとされている。 シロップは冷蔵保存で30日
Didanosine (ジダノシン) ddl パウダー (液状にして) 10mg/ml チュアブル錠 (25.50, 100mg) ECカプセル (125, 200, 250mg)	新生児・乳児 (生後2週から8ヶ月まで) 100mg/m <sup>2</sup> ×2回/日 生後2週から4ヶ月までは、 50mg/m <sup>2</sup> ×2/日で十分とされている。 小児(8ヶ月以上) 90-150(120)mg/m <sup>2</sup> ×2/日 思春期以降: (体重 60kg)200mg×2回/日 (体重<60kg)125mg×2回/日 (アドヒアランス改善のため分1も可能)	肺炎 消化器症状 末梢神経炎 乳酸アシドーシス	d4Tとの併用は特に重篤な副作用にいたる。 空腹時に内服、食前は1時間食後は2時間はあける。 溶かしたシロップは冷蔵庫で30日使用可能。
Abacavir (ザイアジェン) ABC 錠剤 (300mg) シロップ (20mg/ml)	生後3ヶ月未満の児への投与は認められていない。 3ヶ月以降 8mg/kg(最大300mg)×2回/日 成人量 300mg×2回/日, または、600mg1日1回 (思春期患者での効果は確認されていない。)	過敏症 5%に致死的な症状を示すことがある。 肺炎 消化器症状 頭痛・発熱	食事に無関係に内服可 HLA B5701, DR7, DQ3に過敏症が多いと言われている。 (日本人には少ないHLA)
Tenofovir (ピリアード) TDF 錠剤(300mg) パウダー (開発臨床試験中)	18歳以下の児への使用は認可されていない。しかし、小児の臨床試験では 2-8歳 8mg/kg 1日1回 8歳以上 210mg/m <sup>2</sup> (最大300mg)1日1回 成人量: 300mg 1日1回 HBVの合併の有無を必ず調べる。	腎機能障害	食事に無関係に内服可 NRTIに耐性のHIV-1にも効果を発揮。 乳酸アシドーシスの発症が少ない。

非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)			
一般名(商品名) 略号・剤形	用法・用量	副作用	留意点
Efavirenz (ストックリン) EFV  カプセル (50, 100, 200mg)	新生児・乳児の使用は適応なし 3歳以上の小児 以下の用量を1日1回内服 10-15kg: 200mg 15-20kg: 250mg 20-25kg: 300mg 25-32.5kg: 350mg 32.5-40kg: 400mg 40kg以上: 600mg 思春期以降: 600mg × 1回/日	皮疹 精神症状(症状 強い場合に中 止)  催奇形性	空腹時(empty stomach)に 摂取がのぞま しいので、寝 る前内服がよ い。  高脂肪食は避 ける
Nevirapine (ピラミューン) NVP  懸濁液 (10mg/ml)	新生児(生後2ヶ月): 以下の要領で 漸増5mg/kgまたは、 120mg/m <sup>2</sup> × 1回/日 14日間 120mg/m <sup>2</sup> × 2回/日 14日間 200mg/m <sup>2</sup> × 2回/日 14日間  小児: 以下のいずれかの要領で漸増 120-200mg/m <sup>2</sup> × 1回/日 × 14日間 (120mg/m <sup>2</sup> から望ましい) 120-200mg/m <sup>2</sup> × 2回/日 × 14日間 (少容量で発疹や副作用なければ)  (8歳未満)7mg/kg × 2回。 (通常1日1回を2週間試して発疹 や副作用がなければ1日2回に増 やす。) (8歳以上)4mg/kg × 2回/日 (同上)  思春期以降: 以下の容量で漸増 200mg × 1回/日(14日) 200mg × 2回	皮膚障害 最初の6週に 生じやすい。  肝障害 最初の12週 に多く、まれ に劇症肝炎に 至る。	食事に無関係 に内服可  飲み始めの2 週で発疹が出 現したら増量 しない。 発熱や口腔粘 膜・結膜炎が 出たら直ちに 中止。  7日以上NVP の内服を中止 した場合、再 開するとき は再び新増療法 を行う。

プロテアーゼ阻害剤 (PI)			
一般名(商品名) 略号・剤形	用法・用量	副作用	留意点
Nelfinavir (ピラセプト) NFV  パウダー (50mg/g) 錠剤 (250mg)	出生時-6週: 40mg/kg × 2回/日  2-13歳: 45-55mg/kg × 2回 または、25-35mg/kg × 3回  思春期以降: 1250mg(5錠) × 2回/日 もしくは750mg(3錠) × 3回/日	消化器症状 発疹 Lipodystrophy 糖質・脂質代 謝異常	食事と一緒に 内服する。  ddlと併用する 場合に内服前 1時間、後2時 間あける。
Lopinavir/ Ritonavir (カレトラ) LPV・RTV  シロップ (LPV80mg+ RTV 20mg/ mg) カプセル (LPV133.3 mg+RTV 33.3mg)	6ヶ月未満の乳児・新生児 LPV 300mg/m <sup>2</sup> , RTV 75mg/m <sup>2</sup> 1日2回で臨床試 験中 6ヶ月-12歳: NVP,EFV非併用例 7-15kg: LPV 12mg/kg+ RTV 3mg/kg × 2回/日 15-40kg: LPV 10mg/kg+ RTV 2.5mg/kg × 2回/日 > 40kg: LPV 400mg+ RTV 100mg/kg(3capまたは 5ml) × 2回/日(最大LPV400mg +RTV 100mg(3capまたは5ml) × 2回)  6ヶ月-12歳: NVP,EFV,APV 併用例 7-15kg: LPV 13mg/kg +RTV 3.25mg/kg × 2回/日 15-50kg: LPV 11mg/kg +RTV 2.75mg/kg × 2回/日 > 50kg: LPV 533mg +RTV 133mg/kg(4capまたは 6.5ml) × 2回/日 (最大成人量と同量)  12歳以上(成人量) LPV533mg+RTV133mg (4capまたは6.5ml)	消化器症状 (下痢) 無力症 Lipodystrophy 出血傾向増強 (血友病例)	シロップは 42.4%アル コールを含み ひどい味のた めチョコレート やアイスに 混ぜる等の対 策が必要とな る。  冷蔵保存、 室温でも2ヶ 月使用可。  ddlとの併用は 前後2時間以 上あける

プロテアーゼ阻害剤(PI)			
一般名(商品名)略号・剤形	用法・用量	副作用	留意点
Ritonavir (ノービア) RTV	新生児・乳児：臨床試験中 生後4週-24ヶ月, 450mg/m <sup>2</sup> × 2回/日	消化器症状 精神神経症状	シロップは43%アルコールを含みひどい味で嘔気を催すのでチョコレートやアイスに混ぜる等の対策が必要となる。
シロップ (80mg/ml) (約43%のアルコールを含み味にも問題あり)	小児：400mg/m <sup>2</sup> × 2回/日 嘔気を軽減するため、250mg/m <sup>2</sup> から50mg/m <sup>2</sup> ずつ5日以上かけて漸増する。	Lipodystrophy 出血傾向増強 (血友病例)	
カプセル (100mg)	思春期以降：600mg × 2回、嘔吐軽減のために300mg × 2回/日から始めて5日以上かけて漸増  SQVとの併用(成人量)： RTV 400-600mg +SQV 400mg) × 2回/日  プロテアーゼ阻害薬のBoosterとして使用する場合(成人量)： 200-400mg × 2回/日		
Amplonavir (プローゼ) APV	4歳未満の小児には液剤は、禁忌 小児(4-12歳)および50kg未満の青少年(13-16歳) シロップ22.5mg/kg × 2回/日 あるいは17mg/kg × 3回/日 (最大2800mg) カプセル30mg/kg × 2回/日ある いは、15mg/kg × 3回/日 (最大2400mg)  13歳 - 16歳または、50kg 1400mg(シロップのみ) × 2回/日  成人量：1200mg(カプセル) × 2回/日	消化器症状 皮疹(1%で重篤なものがみられ、その際は中止。) 精神神経症状 Lipodystrophy	カプセルとシロップでの効果量は異なるので移行時注意が必要。 シロップはビタミンEとプロピレングリコールが高濃度なため4歳未満では禁忌。 サプリメントのビタミンEは食べないように指導。  高脂肪食は血中濃度が低下するために避ける。

プロテアーゼ阻害剤(PI)			
一般名(商品名)略号・剤形	用法・用量	副作用	留意点
Atazanavir (レイアタツ) ATV	3ヶ月未満の乳児には禁忌 (高ビリルビン血症のため) 小児：適正投与量を臨床試験中 思春期(16歳以上)400mg × 1回/日 (boosted ATVは、データ不十分)、 16歳以上のみATV 300mg +RTV 100mg1日1回	無症候性高ビリルビン血症 (30%) 黄疸(10%) ECG上PRの延長 1度のAV block	食事と一緒に内服が好ましい  PR延長作用があるため、Caブロッカーやブロッカーを使う際にECGをチェックする。
カプセル (100,150, 200mg)			
Saquinavir (インビラーゼ) SQV	小児に適応はないが、臨床試験中 2剤めのPIとしての使用であり、小児では単剤使用の適応は全くない。 (50mg/kg × 3回/日)	消化器症状 肝機能障害 肝炎悪化  Lipodystrophy	食後2時間以内の内服  日光過敏症になることがある
硬カプセル (200mg) 軟カプセル (200mg)	16歳以上 1200mg × 3回/日 1600mg × 2回/日		

表7 小児HIV感染症に推奨される初期治療内容

1) PI base regimen	
推奨	2NRTIs <sup>注1)</sup> +LPV・RTVまたは、NFVまたはRTV
代替	2NRTIs <sup>注1)</sup> +APV(4歳以上) <sup>注2)</sup> またはIDV
2) NNRTI based regimen	
推奨	3歳以上：2NRTIs <sup>注1)</sup> +EFV ± NFV 3歳以下または カプセルが飲めない児：2NRTIs <sup>注3)</sup> +NVP
代替	3歳以上：2NRTIs <sup>注1)</sup> +NVP
3) NRTI based regimen	
推奨	なし
代替	2 NRTIs <sup>注1)</sup> +ABC
限定使用	2 NRTIs <sup>注1)</sup> (d4T+ddl) または (ddC+AZT)
推奨しない投与方法	
単剤投与 <sup>注4)</sup>	
特定の2剤のNRTIの組み合わせ <sup>注1)</sup>	
2 NRTIs + SQV 単独で使用	
データ不十分	
2 NRTIs <sup>注1)</sup> +DLV	TDFを含むレジメ
LPV・RTV以外の2剤のPIs	T-20を含むレジメ
(低容量のRTVとSQVの 2剤も含む) <sup>注5)</sup>	FTCを含むレジメ
NRTI+NNRTI+P <sup>注6)</sup>	ATVを含むレジメ f-APVを含むレジメ

注1) NRTI2剤の推奨される組み合わせ

- ・強く推奨：ZDV+ddl または3TC； d4T+3TC
- ・他の選択：ABC+ZDV または3TC； ddl+3TC
- ・特別な場合に使用：d4T+ddl； ddC+ZDV
- ・データ不十分：TDFまたはFTCを含むレジメ
- ・推奨しない組み合わせ：ddC+ddl, d4T, 3TC； ZDV+d4T

注2) 4歳未満の小児にAPV内服液は禁忌

注3) EFVの液剤は3歳以下の適正投与量は現在臨床試験中のため、3歳以下の小児または液剤のみ内服が可能な児に対してはNVPの投与が好ましい。

注4) AZT予防内服中の児は該当しないが、予防内服中にHIV感染が判明した場合は予防内服の中止もしくは薬剤の変更が必要。

注5) LPV・RTV以外のdural PIsは、boostをかけた際の薬物動態がまだ不明であり、初回の治療としては推奨されないが、初回治療に失敗した場合の治療法として有用性がある。SQVは小児においても低容量のRTVによるboostが適正濃度への上昇に必要であることは判明しているが、適正な投与量をはっきりしていない。

注6) 1または2剤のNRTI+EFV+NFVについては臨床試験で有効性が認められている。

表8 治療変更基準

ウイルス学的指標 <sup>注1)</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療開始8-9週経過してもウイルスコピーの減少がみられない場合、HAART治療をうけていてHIV-RNA量の減少が1/10未満 (<math>1.0\log_{10}</math>) 以下である。</li> <li>・治療開始後4-6ヶ月を経過してもHIV RNA copy数が検出感度以下に減少しない場合。ただし、治療後HIV-RNAが低レベルで検出されていても、1.5から2.0logの減少が継続していれば直ちに治療を変更する必要はない。</li> <li>・治療当初は検出感度以下に減少するがその後の経過でHIV-RNAが繰り返し検出された場合。<sup>注2)</sup></li> <li>・期待した反応はあったが依然低いレベルのHIV-RNAが検出されている患児ではHIV-RNA量が2歳以上の患児で3倍 (<math>0.5\log_{10}</math>) 以上、2歳未満の患児で5倍 (<math>0.7\log_{10}</math>) 以上の増加を示したら治療変更。</li> </ul>
免疫学的指標 <sup>注1)</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫学的分類が進行した場合<sup>注3)</sup></li> <li>・CD4陽性Tリンパ球数の比が15%未満の患児 (Category3) でさらに5%以上減少した場合</li> <li>・CD4陽性Tリンパ球数が短期間で大きく減少した場合 (6ヶ月以内で30%以上の減少)</li> </ul>
臨床的指標
<ul style="list-style-type: none"> <li>・進行性の神経発達障害が出現した場合</li> <li>・他に原因がない発育不全が出現した場合</li> <li>・臨床分類が進行した場合<sup>注4)</sup></li> </ul>

注1) 治療を変更する前に少なくとも2回 (1週の間隔はあけて) は検査を行う。

注2) 再検出された値が小さなきは (たとえば2歳未満の幼児で  $0.7\log_{10}$  の上昇)、評価を繰り返す。

注3) ごくわずかなCD4陽性Tリンパ球の割合の変化 (26%から24%への減少) は、同一分類内での大きな変化 (たとえば35%から25%への減少) と同様考慮しなくてよい。

注4) 免疫ウイルス学的指標が安定している患者では臨床分類が進行したとしても必ずしも治療を変更する必要はない。神経発達や発育不全以外の臨床所見が進行する患児では、免疫ウイルス学的指標が重要となる。

## 7. 予防接種

原則として生ワクチンは接種しない。つまり、BCG・生ワクチンのポリオは禁忌である。その他推奨されるワクチンを表9に示す。接種スケジュール<sup>4)</sup>・入手方法<sup>7)</sup>は文献を参照。

わが国では HIV 感染小児患者が少ない。しかし、現在妊娠可能な女性での HIV 感染患者は増加傾向にある。従って今後増加する可能性があり、小児科医は重症・難治性の一般感染症の乳幼児例、原因不明の発育発達障害児に対して鑑別診断の1つとして HIV 感染も考える必要がある。また、治療法はめまぐるしく変化するため、最新の動向に注意を向けて治療を実践する必要がある。

表9 HIV感染児に推奨される予防接種

わが国の健常児と同時に接種	DPT インフルエンザ
わが国の健常児と異なる 接種を行うワクチン	ポリオ（不活化） <sup>注1)</sup> 麻疹 <sup>注2)</sup> ムンプス <sup>注2)</sup> 風疹 <sup>注2)</sup> 水痘 <sup>注3)</sup> インフルエンザ菌b型 <sup>注4)</sup> 肺炎球菌ワクチン <sup>注4)</sup> B型肝炎 A型肝炎 <sup>注5)</sup>
禁忌	BCG ポリオ（生ワクチン） <sup>注1)</sup>

注1) ポリオの生ワクチンは家族内にHIV感染者がいる者にも禁忌となっている。

したがって、日本での不活化のワクチンの認可がまたれる。

注2) わが国ではMMRが認可されていないので、個別摂取となる。わが国では麻疹・ムンプス・風疹に罹患する確率は米国よりはるかに高いので、Category3を除く児で積極的に接種するべきと考える。日程は文献4を参照。

注3) 水痘の生ワクチンは無症候の免疫力が正常の児のみに接種する。

注4) 現在国内では認可されていない。日程は文献4を参照。

注5) わが国では小児の適応はないが、外国へ出国する際には考慮する。

## 文献

- 1) 平成15年度厚生労働省科学研究費補助金研究課題「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班：HIV治療ガイドライン(2004年3月)
- 2) 平成12年度厚生科学研究費補助金研究「妊産婦のSTD及びHIV陽性率と妊婦のSTD及びHIVの出生児に与える影響に関する研究」班：平成12年度「HIV母子感染予防の臨床的研究」の研究報告書
- 3) 斎藤昭彦、青木眞：日常診療でHIV感染症を疑うときとその対応。小児内科；37；323-326；2005
- 4) 2001USPHS/IDSA Guideline for the Prevention of Opportunistic Infection in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. ([http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/default\\_db2.asp?id=69](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/default_db2.asp?id=69))
- 5) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. March, 24, 2005 (<http://hivatis.org/>)
- 6) 安岡 彰：日和見感染症の治療の課題。治療学35：171-174，2001
- 7) 森内浩幸：HIV感染者の日常診療。小児内科；37；345-348；2005

### 1. HIV 抗体検査とカウンセリング

後述するように有効な HIV 母子予防法があるので妊婦全例に HIV 抗体検査を行うべきである。その場合に、検査の意義、方法、結果が万が一陽性であった場合の対応などを説明(プレテストカウンセリング)し、妊娠中は偽陽性がやすいので確認試験を行った上で結果を報告する。

### 2. HIV 母子感染経路と危険因子

母子感染の経路は 経胎盤、 経産道、 母乳であるが、母子感染の70%は分娩前後で起こるといわれている。予防策をとらなかった場合の母子感染率は20～28%である。母体の HIVRNA 量が高いほど母子感染のリスクが高くなる。また早期破水も重要なリスク因子である。したがって母子感染予防策は、抗 HIV 薬の投与、産道感染をさけるための帝王切開、母乳をとめることからなる。

### 3. 母子感染予防のための抗 HIV 薬の投与

#### (1) PACTG 076(表1)について

1994年に発表された AZT を用いた Pediatric AIDS Clinical Trial Group(PACTG) 076(最終報告は1996年)は、初めて抗ウイルス薬を用いて母子感染率を低下させた臨床研究で、安全性の面でも信頼できる成果が得られているため PACTG にそった治療が基本となっている。ACTG076による419例の母子感染率は、AZT投与群で7.6%、プラセボ投与群で22.6%であり、AZT投与により母子感染率を66%抑制することが示されている。

#### (2) 妊婦に対する抗 HIV 療法について

抗ウイルス薬を選択、開始する際には 患者のCD4数、 HIV ウイルス量、 今までの治療歴の有無、 妊娠週数を考慮し妊婦であっても非妊婦の治療適応基準と同様に治療を行う。

いままでの HIV-RNA 量が1000コピー以上の場合には HAART が推奨され、1000コピー未満の症例について単剤または2剤でもよかった。しかし2004年12月のDHHSのガイドラインでは1000コピー未満の症例に対しても HAART が考慮

## および治療

されるというように変わった。

治療薬はAZTを含んだ2剤の核酸系写阻害薬とプロテアーゼ阻害薬、または非核酸系逆転写阻害薬を組み合わせたHAART (Highly Active Antiretroviral Therapy)を行う。AZT+3TC+NfV の組み合わせが妊婦に多く使用されている。

HAART を選択時には、催奇形性のある Efavirenz(ストックリン)や乳酸アシドーシスをおこしやすいd4T(ゼリット)+ddI(ヴァイデックスEC)といった組み合わせは避ける。(表2、各種抗 HIV 薬の安全性：FDA(米国食品医薬品局)の基準：参考資料1)

表1 PACTG076 AZT療法

AZT開始時期	投与法
分娩前	妊娠14～34週に処方開始、全妊娠期間を通じて継続。 オリジナルはAZT500mg分5だが、600mg分2で投与。*
分娩中	分娩開始とともに静注用のAZT2mg/kgを1時間静脈内投与し、引き続き出産まで1mg/kg/hrを持続的に静脈内投与する。
分娩後	出産後8～12時間までに、新生児に対してAZTシロップ、2mg/kgを6時間毎に投与し、生後6週間まで続ける。経口投与できない場合は、1.5mg/kgを6時間毎に静脈内投与する**。

\* ACCでは400mg分2で投与することもある。

\*\* 35週未満で出生した場合は1.5mg/kg静脈内投与またはAZTシロップ、2mg/kgを12時間毎の投与を行う。その後30週以上、35週未満で出生した場合は、2週間後に、30週未満で出生した場合は、4週間後に8時間毎の投与に増量する。

#### 4. 抗 HIV 薬開始時期

抗ウイルス薬の開始時期は、HIV感染が判明した時期に応じて下記の如く行う。

(1) 抗ウイルス薬を内服していない妊婦で HIV 感染が判明した場合

胎児に対する影響を考慮して妊娠 14 週までは抗 HIV 薬を内服せずに待ち、それ以降に抗ウイルス薬を開始し、AZT を含んだ HAART を選択する。出産直前まで抗ウイルス薬を内服し、出産時には AZT の点滴を行い、児には AZT のシロップを内服させる。

(2) 抗ウイルス薬を内服している妊婦で HIV 感染が判明した場合妊娠 14 週以降に判明した場合は抗ウイルス薬を続行する。可能であれば AZT を含んだ治療薬に変更する。

妊娠 14 週以前に判明した場合は、抗ウイルス薬を継続する

表2 妊娠中の抗 HIV 薬

推奨薬	代替薬	推奨されない薬剤
NRTI: AZT 3TC	ABC, d4T FTC, ddl	TDF ( Tenofovir ) d4T+ddlの組み合わせ
NNRTI: NVP *	( none )	EFV
PI: NFV SQV/RTV	LPV・RTV, IDV ( 使用できる他の 薬剤がない場合のみ使用 ) RTV	APV FPV ( fosamprenavir ) ATV ( atazanavir )

\* NVP (ピラミューン) を CD4 > 250  $\mu$ l 以上の妊婦に使用するときには重篤な皮疹や肝障害のリスクが高くなるので、投与による benefit が明らかに risk を上回る時のみ使用する ( 2005年2月のDHHSガイドラインより )

か、器官形成期の間を一時休薬するかをそれぞれのリスクを十分に説明の上話し合い決定するが、一時中止による耐性の出現やウイルスのリバウンドをさけるため継続することが望ましい。一時休薬する場合は、ウイルスのリバウンドや耐性ウイルス出現のリスクと薬物耐性を避けるために3剤同時に中止する。出産直前まで抗ウイルス薬を内服し、出産時にはAZTの点滴を行い、児にはAZTのシロップを内服させる。

(3) 分娩時に HIV 感染が判明した場合

母子感染防止に対しある程度の有効性が確認されている抗 HIV 薬短期間投与法が報告されている。( 参考資料 2 母子感染防止を目的とした抗 HIV 薬の短期療法 )

分娩中 AZT 点滴 + 児に AZT を 6 週間投与する。

分娩中 AZT+3TC を内服し、児に AZT+3TC を 1 週間投与する。

ネビラピンを陣発時に 1 回内服し、48 時間以内に児にネビラピンを 1 回内服させる。

上記のネビラピン投与に加え、AZT 点滴も行い、児に AZT を 6 週間投与する。

どの方法を選択するかは、その施設にある薬剤 (たとえば AZT の点滴があるか) 児に薬剤を内服させることができるか、短期療法により耐性が出現する可能性があるので児や母が母子感染予防以降の継続的治療が必要かなどを考慮し決定する。ネビラピンの半減期が長いいため単回投与だけで出産後抗ウイルス薬を継続しない場合は、耐性が出現しないように AZT+3TC を追加で投与する、プロテアーゼを含んだ HAART に変更して追加投与を行うなどの方法があるがまだはっきりとした使用薬剤や投与期間のはっきりした指針はない ( 当センターではネビラピンの単回投与後に AZT + 3TC + NFV を 2 週間の投与を行った経験がある )

(4) 分娩後に母親の HIV 感染が判明した場合

出産後 6-12 時間以内に児に AZT 内服し、その後 6 週間内服を行う。

### 点滴用 AZT、AZT シロップの入手・投与方法

点滴用 AZT・AZT シロップは国内未承認薬であるため、厚生労働省エイズ治療薬研究班(班長:東京医科大学臨床病理科福武勝幸教授、<http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmhw>)に提供を依頼する。

点滴用 AZT(200 mg × 3V:2Vは帝王切開時の母体投与に投与、1Vは児が AZT シロップの内服不可能な場合に使用)と AZT シロップは、担当薬剤師が保管する。

AZT 点滴の投与方法例:点滴用 AZT 2A(400 mg/40 ml) + 5%Glu 160 ml(=2 mg/ml)

PACTG076 のプロトコールで投与すると、体重 60 kg の場合は、最初の 60 ml/H で 1 時間、その後娩出まで 30 ml/H で投与する。

陣痛発来や前期破水など緊急事態にも対応できるように早めに供給を受ける。

## 5. 副作用のモニタリングと対応

### (1) 副作用のモニタリング

抗 HIV 薬開始直後は 1 から 2 週間ごと。服薬が安定したら妊婦検診(初期・中期は 4 週毎、後期は 2 週毎)に合わせて来院していただき、以下の要領で診察を行う。

問診: 副作用の有無、アドヒアランスの確認
内科的診察:
産科的診察:
血液 検査: 毎回行う項目.....血算、生化学(肝機能、腎機能、脂質、AMY、電解質、血糖)
月 1 回行う項目.....CD4%、CD8%、CD4/CD8 比、HIV ウイルス量
必要時に行う項目...鉄、TIBC、UIBC、フェリチン、乳酸、ビルビン酸
尿 検 査: 尿糖、尿蛋白

### (2) 副作用に対する対応

複数の抗 HIV 薬に共通する副作用と、各クラスに特有の副作用がある。

#### (i) 抗 HIV 薬に共通する副作用

##### 嘔気、嘔吐

薬以外の要因(消化器病変の有無、肝機能異常、乳酸アシドーシスの有無など)をチェックする。慣れてくることもあるので強い場合は制吐剤(メトクロパミド、商品:プリンペラン)を併用しながら内服を継続する。また薬物血中濃度を測定し高値になっていないかを確認する。

##### 薬疹

ネルフィナビルやアバカビル、ネビラピンなど皮疹が出やすい薬剤についてはその出現に注意しながらモニターする。アバカビルの皮疹は頻度は少ないが重症になりやすく発熱、筋肉痛などの全身症状を伴う場合はただちに中止する必要がある。ネビラピンの皮疹は頻度が比較的高く、出現した場合は悪化すること多いので薬物の中止が必要なことが多い。ネルフィナビルの皮疹は出現しても注意しながら薬物を継続できる場合が多い。いずれの薬剤の皮疹の場合もバイタルサイン、中毒疹(紅皮症、粘膜炎など)になっていないかを注意深くみながらモニターし継続できるかを検討する必要がある。

##### 肝機能障害

すべての薬剤でおこりえるがプロテアーゼ阻害薬、ネビラピンでおこりやすい。また基礎疾患にウイルス性肝炎があると悪化しやすい。軽度の上昇では、経過観察可能であるが急激に上昇する場合は、薬剤性肝炎、後述の乳酸アシドーシスによる脂肪肝壊死の可能性もあり速やかな休薬が必要である。

#### (ii) クラス特有の副作用

##### プロテアーゼ阻害薬と高血糖・高脂血症

プロテアーゼ阻害薬で耐糖能異常、高脂血症が出現することがある。妊娠自体も耐糖能異常が出現しやすいため、血糖、尿糖、脂質をモニターする必要がある。

##### 核酸系逆転写阻害薬とミトコンドリア障害:

核酸系逆転写阻害薬がミトコンドリアの アミノ酪酸を阻害することにより乳酸アシドーシスを起こすことがわかっている。

起こしやすい薬剤は、ddC > ddi > d4T > AZT > 3TC > ABCの順である。乳酸アシドーシスにより末梢神経障害、肝脂肪壊死、膵炎、ミオパチー、心筋症などを発症する。全体的な頻度は不明であるがd4Tとddiを使用していた妊婦3例で死亡例があり可能な限り両者の併用はさける。しびれ、嘔気、倦怠感といった臨床症状や肝機能異常、アミラーゼ上昇の有無をモニターし、疑い症例は速やかに乳酸を測定し薬剤を中止するなどの処置をとることが重要である。

AZTによる貧血：

投与早期には起こりにくい。1ヶ月以上経過してから発症し、大球性貧血を呈する。突然の急激なヘモグロビンの低下をきたすこともあり、その場合はAZTを中止が必要である。妊娠中は鉄欠乏性貧血になりやすいために鉄の補充を行い、ヘモグロビンをモニターする。急激に低下した場合はAZTを他の薬剤、d4TやABCなどに変更する。

## 6. 分娩週数と分娩方法の選択

産道感染のリスクを下げるために、とくに出産直前のHIV-RNA量が1000コピー以上の症例には帝王切開が有効である。DHHSのガイドラインではHAARTで出産前のHIV-RNAが1000コピー未満に抑制できている症例では母子感染のリスクは非常に低く帝王切開によりさらなる予防効果はないとされている。しかし、HIV感染症診療経験を有する医療従事者も少ない我が国の現状では、突然始まる分娩に際し、昼夜を問わず速やかな対応を可能とする体制の保持は困難と考えられ、日本の母子感染予防のガイドラインでは、ウイルスが検出限界以下でも選択帝王切開が推奨されている。

選択的帝王切開

破水や陣発の前に行うのが原則で、DHHSガイドラインでは38週であるが、日本では37週頃に行われている。

## 7. 前期破水

破水により母子感染のリスクは高くなり、破水後4時間を経過するとリスクは2倍になり、破水後1時間ごとに2%ずつ感染

率が高くなると報告されている。また破水後の帝王切開は術後感染や肺炎の併発のリスクが5～7倍という報告もある。

(1) 帝王切開予定であったが破水で来院した場合は、すぐにAZTの点滴を開始し、

速やかな分娩が進行する場合は、経膈分娩。

分娩が進行しない場合は、誘発分娩や帝王切開を行う

(2) 突然の破水での来院

妊娠週数やウイルス量、破水後の経過時間により帝王切開を施行するかを検討する(明確な指針はない)。

## 8. 母乳への対応

母乳を介した感染があるため母乳をとめる。止乳に用いるプロモクリプチン(商品名：パーロデル)、カベルゴリン(商品名：カバサル)は、代謝にCYP3A4が関与しているため、プロテアーゼ阻害薬と併用すると代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。このため、薬剤を用いないで断乳を行う(冷却、圧迫などで対処)か、副作用に十分注意して、少量から投与する。

## 9. 児のフォローアップ

PACTG 076のプロトコールにそってAZTを6週間投与する。副作用として貧血が多い。

母親からの移行抗体があるので児のHIV抗体は陽性であるので感染の有無のフォローアップには、HIVRNAPCRがウイルス分離培養を用いる。生後48時間以内(子宮内での感染を示唆)、生後14日(分娩時の感染を示唆)、生後1～2ヵ月後、生後3～6ヵ月後の計4回行う。さらに生後18ヵ月後にHIV抗体検査を行う。

参考資料

1. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States Feb. 24, 2005 <http://AIDSinfo.nih.gov>
2. 平成15年度 HIV母子感染予防対策マニュアル 第13版 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業 API ネット <http://api-net.jfap.or.jp/>

参考資料1 各種抗HIV薬の安全性：FDA(米国食品医薬品局)の基準

抗ウイルス薬		商品名	FDA基準	胎盤通過性 〔児/母血中濃度比〕	腫瘍原性	催奇形性
核酸系 逆転写阻害薬	アバカビル ABC	ザイアジェン	C	する(ラット)	データなし (実験中)	陽性(人体投与量の35倍量を器官形成期投与でネズミに全身浮腫、骨格系の異常出現、ウサギにはみられなかった)
	ジダノシン ddl	ヴァイデックスEC	B	する(ヒト) 〔0.5〕	陰性	陰性
	Emtricitabine	Emtriva(日本未発売)	B	不明	データなし (実験中)	陰性
	ラミブジン 3TC	エビビル	C	する(ヒト) 〔~1.0〕	陰性	陰性
	サニルブジン d4T	ゼリット	C	する(サル) 〔0.76〕	データなし (実験中)	陰性(しかしネズミで胸骨のカルシウム低下がみられた)
	テノホビル TDF	ビリアード	B	する(ラットとサル)	データなし (実験中)	陰性(高用量を若いサルに投与し骨軟化症がおこった)
	ザルシタピン ddC	ハイビッド	C	する(サル) 〔0.3~0.5〕	陽性(ネズミに 胸腺のリンパ腫)	陽性(高容量でネズミに水頭症がみられた)
	ジドブジン AZT(ZDV)	レトロビル	C	する(ヒト) 〔0.85〕	陽性(ネズミに非 侵襲性上皮腫瘍)	陽性(高容量でネズミに)
非核酸系 逆転写阻害薬	ネビラピン NVP	ビラミューン	C	する(ヒト) 〔~1.0〕	データなし (実験中)	陰性
	エファビレンツ EFV	ストックリン	D	する(サル、ラット、 ウサギ)〔~1.0〕	データなし (実験中)	陽性(サルに脳形成異常)
	デラビルジン DLV	レスクリプター	C	不明	データなし (実験中)	陽性(ネズミに心室中隔欠損症)
プロテアーゼ 阻害薬	アンブレナビル APV	ブローゼ	C	不明	データなし (実験中)	陰性(しかし骨格系の異常と胸腺延長がラットとウサギにみられた)
	アタザナビル ATV	レイアタツ	B	不明	データなし (実験中)	陰性
	インジナビル IDV	クリキシバン	C	Minimal (ヒト)	データなし (実験中)	陰性(しかし余分な肋骨形成がマウスにみられた)
	ロピナビル・リトナビル LPV・RTV	カレトラ	C	不明	データなし (実験中)	陰性(しかし、中毒量で投与したところ骨の石灰化の遅れ、骨格の変異がラットでみられた)
	ネルフィナビル NFV	ピラセプト	B	Minimal (ヒト)	データなし (実験中)	陰性
	リトナビル RTV	ノーピア	B	Minimal (ヒト)	陽性(マウスに 肝腫瘍)	陰性(しかしマウスに停留嚢がみられた)
	サキナビル SQV	フォートベイス	B	Minimal (ヒト)	データなし (実験中)	陰性
Fusion inhibitor	Enfuvirtide	fuzeon(日本未発売)	B	不明	データなし (実験中)	陰性

FDA (米国食品医薬品局) 基準

A : 1st trimester (妊娠0-14週)およびそれ以降に妊婦に投与しても胎児に危険のないことが、比較検討試験の結果明らかなもの。

B : 動物実験で胎児に影響がないかわかっているが、ひとでの比較検討試験の情報が無いもの

C : ヒトの妊娠期間中の安全性が不明で、かつ動物実験で胎児への影響が認められるものまたは未実施のもの。このカテゴリーの薬剤はその有益性が危険性を上回る場合にしか使用してはならない。

D : ヒトでの胎児への危険性があきらかとなっているもの。妊婦への使用もよる有益性が危険性を上回るなら、その使用をさまたげるものではない。

X : ヒトでの妊娠期間中の使用による危険性がどの有益性よりも上回るもの。

参考資料2 母子感染防止を目的とした抗HIV薬の短期療法

薬剤	根拠	分娩中の母への投与	出産後の児への投与	母子感染率	利点	欠点
AZT	米国での疫学的データ (文献84,85)	ACTG 076と 同様のAZT点滴	ACTG 076と 同様のAZT内服 6週間	10% (プラセボ27%,と 比較して62%減)	スタンダードの方法	点滴が必要。児に6週間投与 するのでアドヒアランスを保つ のが困難。児の貧血(可逆性)。
AZT/3TC	アフリカでの臨床試験 (文献番号62)	AZT 600mgを 陣発時に内服し以降、 出産まで300mgを 3時間ごとに内服。 3TC,150mgを 陣発時に内服し以降、 出産まで150mgを 12時間ごとに内服	AZT4mg/kgを 経口で12時間ごと と3TC 2mg/kg を経口で12時間 ごとを7日間投与。	6週間目の感染率が 9% (プラセボ15%と 比較して42%減)	経口投与。6週間の AZT投与よりアドヒ アランスを保つのが 困難ではない。	2剤を投与しなくてはならない。
NVP	アフリカでの臨床試験 (文献番号125)	NVP200mgを 陣発時に1回内服。	出産後48～72時間 後にNVP2mg/kg を内服(*)	6週間目の感染率が 12% (AZT投与群、 21%と比較して 47%減)	費用がかからない。 シンプルで投与が容易。 直接内服するのを確認 (DOT)できる。	NVP耐性の症例の効果につい ては不明。 6週間後にNVP耐性が19%に 出現。46%の時が感染。
AZT/NVP	理論上	ACTG 076と 同様のAZT点滴と NVP200mgを 陣発時に1回内服。	ACTG 076と同様の AZT内服6週間と出産 後48～72時間後に NVP2mg/kgを内服。	データなし	もし母がAZTかNVPに 耐性をもっていた場合に も効果がある可能性があ る。2剤を用いることの 相乗的な効果	点滴が必要。児に6週間投与する のでアドヒアランスを保つのが 困難。組み合わせによる付加的 な効果については不明。AZTや 他の薬剤と組み合わせた場合 でもNVPの耐性が6週間後に15% に出現することが報告されている。

(\*) 母がNVPを内服後1時間以内に産した場合は出産直後に内服し、  
その48～72時間後に内服する。

プロテアーゼ阻害剤を含む抗 HIV 治療が可能になってから、HIV感染者の予後は劇的に改善し、HIVはもはや高血圧や糖尿病のように、慢性の疾患として位置づけられるようになってきた。

しかし、その一方で日本において HIV 感染者は増加の一途を辿っているのだという現実はまだあまり認知されておらず、患者本人はもとより医療者の側からも鑑別疾患に HIV が挙げられることはまだ多くない。この時代になっても尚、重症の日和見感染を起こすまで HIV 感染に気づくことなく過ごしてしまう患者は数多くいて、適切な治療を受けることができずに残念な結果に至るケースをわたしたちは頻繁に経験している。

このような患者の病歴を振り返ってみると、「これは HIV 感染の可能性があるかもしれない」と疑うエピソードを、過去に何度も起こしていることが少なくないにもかかわらず、残念なことにその疾患が HIV 感染症と関連づけられることなく、絶好の HIV 抗体検査の機会を逃してしまっている。

エイズ指標疾患には挙げられていないが多くの HIV 感染者が経験する疾患としては、1)梅毒 2)梅毒以外の性行為感染症 (A 型肝炎 B 型肝炎 赤痢アメーバ 淋病 クラミジア感染など) 3)帯状疱疹 4)重症爪白癬 5)口腔内カンジダ症 6)持続する下痢 7)発熱 8)原因不明のリンパ節腫脹などがある。

国立国際医療センターに 2003 年 6 月からの 1 年間に初診となった患者 215 人中 124 人は、エイズ指標疾患ではないが HIV 感染と非常に関連の深い疾患の既往を有していた。しかしこれら患者のなかで、その疾患が直接 HIV 診断に結びついた症例は 25.4% に過ぎなかった。

プライマリケアの場面で遭遇する可能性の高い「今、そこにいる HIV」を見逃さないための病歴や身体所見のキーワードについて、いくつかの実例を交えて紹介する。

## 考慮すべき場合

### ケース 1：伝染性単核球症様症状

25 歳男性。会社員、営業職。  
生来健康であったが、7月に夏風邪様の症状が出現。咽頭痛・関節痛・リンパ節腫脹が著明で、次第に全身に発疹が出現した。近医を受診したところ、伝染性単核球症の初期症状の可能性が高いと告げられた。血液検査では軽度の肝機能障害と白血球減少が認められた。

### ケース 2：帯状疱疹

27 歳男性。会社員、事務職。  
新年度になり、仕事がとても忙しくなり疲れていた。突然左脇腹に痛みが生じ、次いで小さな水疱を伴う紅斑が出現したため皮膚科を受診。Th6-8 領域の帯状疱疹と診断された。

### ケース 3：A 型肝炎

40 歳男性。海外渡航歴なし。会社員、事務職。  
生来健康であったが、体のだるさが続くために近医を受診。一般的な血液検査を受けたところ著明な肝機能障害を指摘された。肝炎の精査にて、A型肝炎と診断された。医師からは生鮮食品の摂取歴を尋ねられたが、特に思い当たるものはなかった。

### ケース 4：慢性の下痢

37 歳男性。海外渡航歴なし。デイケアセンター勤務。  
6月に1日3-5回の水様性下痢が出現するようになった。下痢の他には明らかな腹痛・嘔気・嘔吐などの症状は伴わなかったが、1ヶ月で4kgの体重減少をみた。7月はじめに近医を受診。便検査・培養では明らかな異常は認められず、急性腸炎の診断で整腸剤などの内服治療を受けたが症状の改善は得られなかった。8月に大腸内視鏡を施行したが明らかな異常は指摘されなかった。

### ケース 5：徐々に進行する呼吸困難

31 歳男性。求職中。

2月頃より最寄りの駅まで自転車に乗って行くことが辛くなってきた。4月には駅まで15分間歩くのに、途中で立ち止まって休憩しなければならなくなった。進行性の息切れを主訴に近医を受診。聴診上は明らかな crackles は聴取されなかったが、room air、安静時の pulse O2 モニターは 91%。歩行時には 82%であった。胸部単純写真では両側性のびまん性間質性肺炎像を認めた(写真 1)。

### ケース 6：手掌の紅斑

46 歳男性。会社役員。

12月に左手掌に痛み、掻痒感を伴わない長さ 1 cm幅 5 mm の暗赤紫色の色素沈着に気がついた。その後色素沈着部位がゆっくりと大きくなってきたために3月に皮膚科を受診。生検を勧められた。



間質性肺炎像

### ケース 1: EBウイルス感染症様症状を伴う、acute retroviral syndrome ( 症候性急性 HIV 感染症 )

EBウイルス感染様症状があるものの、免疫学的に診断がつかないため、他の疾患の可能性を検索中にHIV感染が判明した。患者は発症の1ヶ月前に不特定多数の男性との性的な接触があった。HIVの初感染時には50-90%の患者には何らかの感染に伴う症状が見られる場合がある。典型的な症状としては発熱、咽頭痛、関節痛、発疹などがあるが、その他にも肝機能異常、白血球減少(特にリンパ球の減少)、無菌性の髄膜炎なども起こりうる。これら様々な症状を総称して acute retroviral syndrome と呼んでいる。(表 1) 好発時期は HIV の初感染後 2-6 週。

表1 急性レトロウイルス症候群(Acute Retroviral Syndrome)

感染者の 50 - 90% に起こる、感染初期の様々な症状。  
感染後 2 - 6 週が好発時期。

発熱	>80 ~ 90%
発疹	>40 ~ 80%
咽頭炎	50 ~ 70%
筋肉痛、関節痛	50 ~ 70%
無菌性髄膜炎	24%
白血球減少症	45%
肝酵素上昇	21%

(N Engl J Med 339,33,1998より改変)

ケース 2 : 複数のデルマトームにまたがる、重篤な帯状疱疹  
帯状疱疹は高齢者ではよく見られる疾患だが、若年者でしかも  
複数のデルマトームにまたがって起こる重篤なもの場合には、  
基礎疾患として免疫不全を疑う必要がある。HIV患者の25%に  
帯状疱疹の既往があるという報告もある。(参考文献 1)

ケース 3 : 因果関係のはっきりしない A 型肝炎  
この患者は同性間の性的接触を繰り返していたことが判明。A  
型肝炎や赤痢アメーバ症は一般には汚染された生鮮食品を介  
して、または上下水道設備の整っていない国での飲水などが原  
因で起こると考えられているが、男性間での性的接触で伝播す  
る性行為感染症でもある。

ケース 4 : ランブル鞭毛虫症・クリプトスポリジウム症  
このケースでは、自分が同性との性的接触を持つ点で HIV 感染  
ハイリスクグループであることを自覚していた患者が、長期間  
に及ぶ体調不良の原因として HIV 感染を疑い、自発的に保健所  
で抗体検査を受け陽性が判明した。再度提出した便検査にて、ラ  
ンブル鞭毛虫とクリプトスポリジウムの混合感染と診断。これ  
らもまた、男性間の性的接触で伝播する性行為感染症のひとつ  
である。

ケース 5 : 典型的な *Pneumocystis jiroveci*肺炎(ニューモシ  
スチス肺炎)  
亜急性進行性の呼吸困難は、最も典型的な *Pneumocystis*  
*jiroveci*肺炎(ニューモシスチス肺炎)初期の臨床像である。10-  
20%の症例では単純X線写真では明らかな異常が見られないこ  
ともあり(参考文献 2)、臨床的に疑う場合にはCTで確認する必  
要がある。*Pneumocystis jiroveci*肺炎(ニューモシスチス肺  
炎)は CD4 が 200/  $\mu$  l 以下で発症する日和見感染だが、最近  
AIDS 指標疾患を発症して初めて HIV 感染が判明する、いわゆ  
る『いきなりエイズ』と呼ばれる症例が増えているのはとても残  
念である。血液検査では著明な低酸素血症、LDH・ グルカン  
高値がみられる。特発性間質性肺炎と誤診される例もある。

ケース 6 : カボシ肉腫  
このケースでは、生検のために行った感染症スクリーニング検  
査にて HIV 抗体陽性が判明。また、足底、頸部、上肢にも暗赤  
紫色・辺縁不整の紅斑が散在していた。生検の結果はカボシ肉  
腫。カボシ肉腫は皮膚だけでなく内臓・リンパ節にも発症する可  
能性があるので、内視鏡・核医学検査も含めた全身検索が必要と  
なる。

まとめ  
紹介した 6 つのケースはいずれも、患者にとって最初に起こっ  
た HIV に関連する症状であったが、このような症状を呈した患  
者に対して免疫不全の可能性を疑い HIV 抗体検査を勧めるか否  
かで、患者の予後は大きく異なってくる。梅毒、尖圭コンジロ  
マなどの典型例はもちろんのこと、赤痢アメーバ、A 型 B 型肝  
炎、ランブル鞭毛虫、クリプトスポリジウム症など、あまりそう  
だと認識されていない感染症であっても、これらを性行為感染  
症として捉え、患者さんの性的嗜好や行動についての問診を行  
い HIV 抗体検査を勧めることが必要と考えられる。特に帯状疱  
疹は HIV 感染者の 4 分の 1 が経験する、非常に頻度の高い疾患  
であるため、重篤な帯状疱疹が若年者でみられた場合にも、ぜひ  
鑑別に HIV 感染を加えることが必要と思われる。  
HIV 抗体検査は、必ず本人の同意を得てから行う。また、スク  
リーニングで陽性となった場合は必ず確認検査を行う必要があ  
る。

文献 1  
Mary E. Garman  
The cutaneous manifestations of HIV infection  
*Dermatol Clin* 2002;20:193-208

文献 2  
Opravil M,  
Shortcoming of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii*  
pneumonia.  
*J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994;7:39-45

米国 DHHS の guideline (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents<sup>1</sup>, April 7, 2005 (<http://aidsinfo.nih.gov/>)) を中心に述べる。

注 1 : 本文中使用する治療薬に関する略語を示す。

NRTI : 核酸類似体逆転写酵素阻害剤

3TC:ラミブジン、d4T:サニルブジン、ABC:アバカビル、AZT:ジドブジン、ddI:ジダノシン、FTC:エムトリシタピン、TDF:テノホビル

NNRTI : 核酸類似体逆転写酵素阻害剤

EFV:エファビレンツ、NVP:ネビラピン

PI : プロテアーゼ阻害剤

ATV:アタザナビル、FPV:ホスアンブレナビル、IDV:インジナビル、LPV・RTV:ロピナビル・リトナビル、NFV:ネルフィナブル、RTV:リトナビル、SQV:サキナビル

注 2 : 黒字は DHHS の内容。青字は ACC のコメント。

## 1 . 治療開始前評価 Basic Evaluation

治療前検査項目

血漿 HIVRNA 量、CD4 数。

CBC、肝機能、腎機能、尿検査。

空腹時：血糖、総コレステロール、HDL、LDL、中性脂肪、梅毒、HAV、HBV、HCV、トキソプラズマ抗体、PAP スメア(女性)。

## 2 . 治療目標 Treatment Goal

現在の抗 HIV 療法では HIV 感染症の完治・根絶( eradication ) はできない。長期の半減期を有する HIV リザーバー細胞が急性 HIV 感染の時期に成立するためと考えられている。

治療の目標理念は以下の項目となる。

HIV 関連死・HIV 関連疾患の発症頻度を減らす

QOL を改善する

免疫機能を回復または保持する

可能なかぎり長期に HIVRNA 量を抑制する現実的目標は「血漿 HIVRNA 量を検出感度未満にする」となる。  
単純には日本では「高感度アンプリコア法」で測定し、50 copies/ml 未満にすること。

## 3 . 治療開始時期 When To Treat

治療開始の時期は以下に分類して決定される。

急性 HIV 感染症：通常、治療開始せず

HIV 感染症慢性期：CD4 数により決定

➤ CD4 数 200 /  $\mu$ l 以下では(当然)治療開始

➤ CD4 数 201 ~ 350 /  $\mu$ l 未満では治療開始を考える

➤ CD4 数 351 /  $\mu$ l 以上では通常、治療開始せず  
(注：HIVRNA  $1 \times 10^5$  copies/ml 以上では例外あり)

AIDS 期：治療開始

(1) 急性 HIV 感染症 acute HIV infection (または HIV 初感染 primary HIV infection)

後述。05 年 2 月の知見では治療開始はしない方向である。

(2) HIV 感染症慢性期：CD4 数により決定

CD4 数 200 /  $\mu$ l 以下

AIDS を発症した場合には、抗 HIV 療法の適応である。しかし、CD4 数 200 /  $\mu$ l 以下で AIDS 発症がない場合でも、この CD4 数では抗 HIV 療法は開始となる。

CD4 数 201 ~ 350 /  $\mu$ l

基本的には治療開始であるが、患者の抗 HIV 療法への準備状態と薬剤副作用とをバランスさせて治療開始する必要がある。幅が広いが、具体的には「250 ~ 300 /  $\mu$ l の間の数値が連続する場合」が目安になる。

治療開始の参考となる data (この表の患者は、50 歳未満、AIDS の既往なし、薬物乱用患者以外が対象)

CD4数	3年間にAIDS発症または死亡する率	
	HIVRNA : $1 \times 10^5$ 未満	HIVRNA : $1 \times 10^5$ 以上
0-49/μl	16%	20%
50-99/μl	12%	16%
100-199/μl	9.3%	12%
200-349/μl	4.7%	6.1%
350/μl以上	3.4%	4.4%

注：患者に治療の開始（具体的薬剤）を告げてから、実際の開始まで2ヶ月程度の余裕を見る。患者の治療・薬剤に関する情報収集と治療開始に関する納得を得るために時間が必要なためである。最近、治療開始を待つ間にニューモシスチス肺炎を合併する例が増えているため、注意が必要である。

CD4数 351/μl以上

通常、抗HIV療法は開始しない。しかし一部の専門家は、「CD4数 351/μl以上かつ HIVRNA  $1 \times 10^5$ copies/ml以上」の場合に、抗HIV療法を考慮する場合がある。これはHIVウイルス量が多い場合には、免疫破壊と疾患の進行が速い危険性が存在するためである。

### (3)AIDS 期：治療開始

この時期は明確な免疫破綻期であり、治療開始する。この時期に抗HIV療法が治療開始の適応であることは疑いない。しかし治療開始の時期には考慮が必要である。日和見感染症のコントロールが不良な時期に抗HIV療法を開始すると「免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome)」を合併する場合がある。このため、日和見感染症が存在する状態での抗HIV療法の開始は非常に慎重でなければならない。以下を参照。

以下に CDC 日和見感染症治療の guideline (MMWR: December 17, 2004/53(RR15);1-112)での関連事項を記載する。

結核：抗結核薬開始後 4 ~ 8 週は抗HIV療法開始を待つ。  
Delaying the initiation of ART for 4-8 weeks after starting anti-

tuberculous therapy has the potential advantages of being better able to ascribe a specific cause for a drug side effect, decreasing the severity of paradoxical reactions, and decreasing the adherence challenge for the patient.

ニューモシスチス肺炎 (PCP): 抗PCP療法が終了するまで抗HIV療法を待つという考え方もある。Because of the potential for additive or synergistic toxicities associated with anti-PCP and antiretroviral therapies, certain health-care providers delay initiation of ART until after the completion of anti-PCP therapy, despite some suggestion of potential benefit for early ART(CIII).

非定型抗酸菌症 (MAC): 抗MAC療法開始後、1 ~ 2 週間待って抗HIV療法を開始するという考え方もある。Patients who have had disseminated MAC disease diagnosed and who have not previously been treated with or are not receiving potent ART should generally have ART initiated simultaneously or within 1-2 weeks of initiation of antimycobacterial therapy for MAC disease (CIII).

サイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎: 抗CMV療法と同時に抗HIV療法を開始するという考え方もある。しかし、抗CMV効果が確認されるまでの短期間、抗HIV療法を遅らせるという方法が良いかもしれない。Although, no data indicate that immune recovery inflammatory reactions worsen CMV neurologic disease syndromes, because of the localized morbidity that might occur with such an inflammatory reaction, a brief delay in initiation of ART in this setting until clinical improvement occurs might be prudent (CIII).

### (4)治療開始時期に伴う利益と危険性の比較

CD4数 351/μl以上で治療開始をする場合 (early therapy) と比較し、CD4数 201 ~ 350/μlまで治療開始を延期する場合 (deferred therapy) の利益と不利益を検討する。

CD4数 201 ~ 350/μlまで治療開始を延期することの利益  
治療に関連する QOL への negative な要素や副作用をより長く避けることができる。

治療の選択肢を残しておく。

治療失敗を想定した場合も、耐性出現を遅らせることができる。  
患者が治療の必要性をより理解しうる。

総計した場合の治療期間を短くすることが可能であり、治療疲れ (treatment fatigue) を減らすことができる。

より強力で副作用の少ない薬剤が開発される可能性がある。  
 CD4数 201 ~ 350/μl まで治療開始を延期することの不利  
 点  
 早期に治療導入すれば保持できた免疫能が破壊される可能性が  
 ある。  
 AIDS に進行するより高い可能性がある。  
 より長い無治療の期間に、他者に HIV を感染させる危険性が  
 高くなる。

#### (5)内服率について

治療開始時期を検討する場合に、患者の準備状態は最も重要な  
 因子である。患者の準備状態が不十分では十分な内服率は期待  
 できない。十分な内服率が治療成功の最も重要な要因である。

### 4. 未治療患者での初回治療時の治療薬の選択 What To Start With

#### (1)内服の組み合わせについて

注：以下に単純化した抗 HIV 療法の構造を示す。抗 HIV 薬を 2 種類  
 に分類する。1 つは key drug であり、1 つは backbone drugs で  
 ある。Key drug と backbone drugs によって治療薬は構成されて  
 いる。Key drug は PI か NNRTI から選ばれ、Backbone drugs は  
 NRTI から選ばれる。

05 年 4 月時点での PI での第一推奨 key drug は LPV・RTV である。  
 他の PI が key drug として選ばれる場合も RTV 100mg ~ 200mg  
 を併用する場合が多い。RTV の併用がないのは NFV だけ。ATV は  
 RTV との併用が推奨され、FPV は 1 日 1 回または治療失敗患者では  
 RTV を併用する。NNRTI での第一推奨 key drug は EFV である。  
 Backbone drugs は核酸類似体逆転写酵素阻害剤 (NRTI) より 2 剤  
 を組み合わせる。05 年 4 月時点では NRTI の 1 剤は 3TC (または  
 FTC) が選択される。3TC と FTC はほぼ同等の薬剤と考えられてい  
 る。3TC (FTC) は最も副作用の少ない薬剤である。しかし 2 つの問題  
 点が存在する。1 つ目は、1ヶ所のアミノ酸変異 (M184V) によ  
 り感受性が百倍以上低下することである。2 つ目は、抗 HBV 効果が  
 あり慢性 B 型肝炎 (肝硬変) 患者での使用は注意が必要である (即ち、  
 HBV の 3TC/FTC に対する耐性獲得の可能性の問題)。他の 1 剤とし  
 て、AZT または TDF が選択される。その他の NRTI は現在では第二  
 推奨である。Stavudine (d4T) は以前は NRTI の第一推奨薬であつ  
 たが、現在ではミトコンドリア障害のため使用しない方向にある。

#### 初回治療の組み合わせ

##### 第1推奨薬

key drug(s)	backbone 1	backbone 2
EFV	+ 3TC or FTC	+ AZT or TDF
LPV・RTV	+ 3TC or FTC	+ AZT

##### 第2推奨薬

key drug(s)	backbone 1	backbone 2
EFV	+ 3TC or FTC	+ ABC or ddl or d4T
NVP	+ 3TC or FTC	+ AZT or d4T or ABC or ddl or TDF
LPV・RTV	+ 3TC or FTC	+ d4T or ABC or ddl or TDF
NFV	+ 3TC or FTC	+ AZT or d4T or ABC or ddl or TDF
FPV or FPV+RTV	+ 3TC or FTC	+ AZT or d4T or ABC or ddl or TDF
IDV+RTV	+ 3TC or FTC	+ AZT or d4T or ABC or ddl or TDF
SQV+RTV	+ 3TC or FTC	+ AZT or d4T or ABC or ddl or TDF
ATV (注)	+ 3TC or FTC	+ AZT or d4T or ABC or ddl or TDF(+ リトナビル)

注：エファビレンツ (EFV) は催奇形性の問題があり、妊婦または妊  
 娠の可能性のある女性の内服は勧められていない。

注：アタザナビルは副作用の少ない良い薬剤であるが、最近では、ア  
 タザナビル 300mg + リトナビル 100mg というリトナビル併用が  
 標準になりつつある。特に TDF を使用する場合は必ずアタザナビル  
 300mg + リトナビル 100mg とする。

#### (2)key drug の選択に関して

PIの第一推奨はLPV・RTVである。

NNRTIの第一推奨はEFVである。

注：05 年 4 月時点では、強力な key drug が 2 つしかない以上、強  
 力な組み合わせも 2 回しかできない。各薬剤クラス (NRTI、NNRTI、  
 PI) には交差耐性存在するため、初回治療が最も有効な治療である。

(2-1)NNRTIをkey drugとした場合の治療について  
非核酸類似体逆転写酵素阻害剤(NNRTI)には3種類の薬剤が存在するが、EFVは第一推奨薬であり、NVP(ネビラピン)は第二推奨薬であり、DLV(デラビルジン)は使用を推奨されない。

#### EFVについて

EFVの長所は、1日1回、錠数が少ない、PIの使用を避けることができる点である(これはPIの選択肢を残すという長所もあれば、PIに伴う脂質代謝系の副作用を避けうるといふ長所も意味する)。

EFVの短所は、薬剤耐性獲得に関して遺伝子的障壁(genetic barrier)が低いことである。即ち1アミノ酸塩基の変異(K103N)により薬剤感受性が決定的に低下するという点である。またNNRTI間には交叉耐性が存在する。EFVは妊婦または妊娠の可能性のある女性では避けなければならない。中枢神経系の副作用も問題である。治療初期のフラフラは治療継続にて軽快する。

注：悪夢・睡眠障害・鬱などで治療中断にいたる場合がある。特に抗HIV療法開始前に精神的に問題のある場合により顕著に精神神経障害が出る可能性がある。

#### NVPについて

NVPの長所は、EFVと同様PIの使用を避けることができる点である。他に、PI・EFVと比較して脂質代謝系の副作用が少ない。現在は1日2回内服だが、T<sub>1/2</sub>が25～30時間より1日1回内服の可能性も考えられる。

NVPの短所は、激しい過敏症状である。世界的には肝障害が重要であり、女性ではCD4数250/μl以上、男性ではCD4数400/μl以上で発症しやすいと考えられている。肝不全・死亡に至った例もある。

注：日本では治療開始2週間目の激しい過敏症状(20～40%)が重要な副作用である。副作用出現時には早急に治療中断する必要がある。

(2-2)PIをkey drugとした場合の治療について

PIの1つであるリトナビル(RTV)は、強力な肝薬剤代謝酵素

(CYP3A4)の強力な阻害剤である。最近のPIはこのRTV(100～200mg)を併用することで、1日2回内服で十分な薬剤血中濃度を保つ方向にある。

注：RTVの併用に関しては、薬剤保存として25度未満に保存(できれば冷所)する問題と、他の薬剤(特に血中濃度が重要な肝代謝薬剤)との相互作用、に注意すべきである。

#### LPV・RTV(ロピナビル・リトナビル)について

注：最も強力な抗HIV薬である。

ロピナビル(LPВ)は製品としてRTVと合剤である(このためLPV・RTVと表記する場合がある)。PIの中では第一推奨薬である。特徴的な薬剤耐性パターンが乏しく、複数個所のアミノ酸変異で徐々に耐性が増えていく。妊婦で薬剤濃度が低下するとの報告があり注意が必要である。

注：05年2月の時点で、最強の薬剤であるため、LPV・RTVで治療失敗した場合には予後は非常に悪い。治療失敗の可能性がある場合には、薬剤濃度を測定し患者の内服を再検討する。副作用として下痢がある。日本人では徐脈・伝導ブロックを合併する場合があります。必要である。プロテアーゼの変異として以下の11ヶ所(L10F/I/R/V、K20M/R、L24I、M46I/L、F53L、I54L/T/V、L63P、A71I/L/T/V、V82A/F/T、I84V、L90M)の変異数で、salvage治療の成功を推測可能である。薬剤感受性(EC50)の変化は変異数が0-3個では0.8倍、4-5個では2.7倍、6-7個では13.5倍、8-10個では44倍に上昇する。治療効果が安心して期待できるのは、変異数が5個までである。

尚、05年5月にはFDAがLPV・RTVの1日1回の方法を認可した。

#### ATV + RTV(アタザナビル + リトナビル)について

PIの中では第二推奨薬である。脂質代謝系の副作用が少ない。初回治療としては選択肢となるが、salvage療法とはならない。TDF(またはEFV)と併用する場合は相互作用による血中濃度低下のためRTV併用とする。

注：単剤1日1回のPIであるが半減期は7時間と長くない。基本的にはATV300mg + RTV100mgの1日1回が推奨される。現時点では効果は中程度で考えたほうが安全である。効果が不十分でも存在意義のある理由は、脂質代謝系の副作用が少ないからである。他の副作用も少ない。高ビリルビン血症(黄疸)も多くなるが、治療中断に至る場合は少ない。RTVを併用しても食後内服が望ましい。制酸剤使用下では薬剤の吸収が低下するため注意が必要である。プロテアーゼの変異として以下の13ヶ所(L10F/I/V、K20M/R/I、L24I、M36I/L/V、M46I/L、G48V、I54L/V、L63P、A71I/T/V、73C/S/

T/A、V82A/F/S/T、I84V、L90M)の変異数で、5ヶ所以上の変異があった場合には効果は乏しい(5ヶ所以上では81%においてATV耐性と判定された)。

FPV + RTV(ホスアンプレナビル+リトナビル)についてPIの中では第二推奨薬である。

注:FPVはアンプレナビルのプロドラッグである。血中濃度からは1回FPV700mg + RTV100mgを1日2回投与が安心である。初回治療の場合には、FPV1400mg + RTV200mgを1日1回という選択肢もある。FPVは効果ではLPV・RTVより劣り、副作用ではATV + RTVより劣る可能性がある。食事とは関係がない。

IDV + RTV(インジナビル+リトナビル)PIの中では第二推奨薬である。

注:IDVは強力なPIだが非常に副作用(尿路薬剤結晶)が強い。単剤では8時間毎空腹時内服であったが、RTV併用では1日2回で食後も可能である。しかし、副作用(尿路薬剤結晶)はほぼ必発であり、現在では実際に選択される場合は少ない。

SQV + RTV(サキナビル+リトナビル)PIの中では第二推奨薬である。

注:SQV + RTVは以前はsalvage療法として重要であったが、LPV・RTVほど強くない。最近では実際に選択される場合は少ない。

NFV(ネルフィナブル)PIの中では第二推奨薬である。

注:NFVはRTVを併用しない数少ないPIである。効果は中程度で副作用も中程度である。ATVと性格に近い。NFVには下痢の副作用(重症下痢が約20%、軽度の下痢まで含めると約70%)があり、1日2回食後内服より、ATV + RTVが選択される場合が多い。使用経験数から妊婦には推奨されるPIである。

(2-3)NRTIをkey drugとした場合の治療についてABC(アバカビル)がkey drugとして試みられた試験があったが、現在では効果の弱さより推奨されていない。

### (3) Backbone(NRTI)の選択に関して

Bachbone(NRTI)の1剤には必ず3TC(FTC)が選択される。

Bachbone(NRTI)の組み合わせの第一推奨は3TC(FTC) + AZTまたは3TC(FTC) + TDFである。

Bachbone(NRTI)の組み合わせの第二推奨は、3TC(FTC) + d4T、3TC(FTC) + ddI、3TC(FTC) + ABCが考えられる。

#### (3-1)NNRTI選択の前提

05年2月時点では、3TCとFTCはほぼ同等の薬剤と考えられている(薬剤耐性の考え方も同等)。特に3TCはほとんど副作用のない薬剤である。ただし、細胞内半減期に関して、3TC:約20時間に対してFTC:約39時間と差がある。半減期からはFTCが有利である。ただしFTCには色素沈着という副作用が約3%に合併する可能性がある。

3TC(FTC)とTDFは抗HBV効果があり注意が必要である(後述)。

#### (3-2)NNRTI選択の第一推奨

3TC(FTC) + AZTはkey drugがEFVでもLPV・RTVでも第一推奨の組み合わせである。他のkey drugでも有効な組み合わせである。

注:日本では過去の経験よりAZT400mg(2x)という量を選択される場合も多い。残念ながら400mgに関するstudyはない(経験的なものしかない)。また、AIDS経験者では貧血の合併症が高くなる可能性があり注意が必要である。AZTの吐き気は内服直後から出現し、2~3ヶ月で消失する場合もあり、その期間は頑張っ続けてもらう。

3TC(FTC) + TDFはEFVがkey drugである場合に第一推奨の組み合わせである。他のkey drugでも有効な組み合わせである。

注:糖尿病などベースに腎機能障害がある場合には、TDFによる腎障害が顕在化する可能性があり注意が必要である。腎機能を注意してフォローする必要がある。骨代謝障害の可能性は今後評価されていくと考えられる。両剤は強力な抗HBV効果があり、慢性B型肝炎合併患者において肝炎治療が必要と判断された場合には積極的に使用するべき組み合わせかもしれない。

d4T + ddlは現在はミトコンドリア障害(高乳酸血症)が強く避けるべき組み合わせと考えられている。

注：以前は salvage 療法時に選択される組み合わせであった

3TC + d4T と 3TC + TDF の比較 (EFV が key drug) では、TDF の方が副作用も少なく、高脂質血症も低かった。

3TC + AZT と 3TC + ABC の比較 EFV が key drug では、抗ウイルス効果は同等であった。しかし ABC 過敏症状が 5 ~ 8% に合併し、副作用を考慮すると 3TC + AZT が優れているとの結果だった。TDF の方が副作用も少なく、高脂質血症も低かった。

注：ABC + 3TC の合剤 (エブリコム) が発売されている。1 日 1 回 1 錠を食事とは無関係に内服してよい。今後は使用頻度が増える可能性が高い組み合わせである。ACC での ABC による過敏症状発生頻度は 4% であった。ABC の副作用には過敏症状以外に消化器症状や全身倦怠感がある。

ザルシタピン (ddC) は 1 日 3 回内服であり、ミトコンドリア障害もあるため選択されない。

## 5. 選択すべきではない治療 What Not To Use

以下に選択すべきではない治療法を示す。

### (1) 単剤治療

ただし、母子感染予防時に使用する AZT は例外である。NVP 単剤も母子感染予防時に使用可能だが、AZT より薬剤耐性獲得が問題となる。

### (2) NRTI の 2 剤治療

ただし、以前より投与されウイルス学的に成功している場合は除かれる。

### (3) NRTI の 3 剤治療

ABC + 3TC + TDF または TDF + 3TC + ddl は抗ウイルス効果が弱く、選択しない。

### (4) 以下に使用すべきでない薬剤・組み合わせを示す。

EFV：妊婦または妊娠可能性のある女性。

d4T + ddl：強い副作用(前述)。

ATV + IDV：同じ副作用(高ビリルビン血症)が存在。

d4T + ddC または ddl + ddC：強い副作用(末梢神経障害)。

3TC + FTC：基本的に同じ薬剤の併用。

APV + FPV：基本的に同じ薬剤の併用。

3TC + ddC：相互に薬剤濃度を低下させる。

SQV カプセル単独投与：血中濃度が低い。

AZT + d4T：強い副作用(骨髄抑制等)。

## 6. 治療の安全性と有効性に関する因子

Limitations To Treatment Safety And Efficacy

(1) 治療の有効性に最も重要な因子は「内服率 adherence」である。100% 内服を目指す。

注：月に 1 回程度の内服忘れは許容範囲であるが、ウイルス量が検出感度未満に到達するまでは 100% 内服を目指す。

内服率を測定する良い方法はない。患者の自己申告も異なる場合がある。繰り返し内服率の重要性を教育しなければならない。

注：薬剤濃度測定は 1 つの方法となりうる。

(2) 抗 HIV 療法には常に副作用がつきものである。スイスのデータでは、47% に臨床的有害事象が合併し、27% に検査値有害事象が合併していた。このため医療提供者は副作用に関して熟知しなければならない。

(3) 薬剤相互作用も注意が必要である。

PI は CYP3A4 の阻害作用がある(特に RTV の阻害作用は強い)。PI と rifampicin、rifabutin、itraconazole、voriconazole、抗脂質血症薬 (simvastatin、lovastatin は併用禁忌、atorvastatin、pravastatin は併用注意)、Sildenafil (バイアグラは併用注意)、抗痙攣薬・精神科薬剤・睡眠薬・抗アレルギー剤・抗不整脈薬には併用禁忌・併用注意が多いので注意が必要である。

EFV、NVP には CYP3A4 の誘導作用もあり、PI との併用時には PI の投与量調整が必要な場合がある。LPV・RTV + EFV (または NVP) は使用機会があり LPV・RTV を増量させる必要がある。

抗 HCV 薬である RBV (ribavirin) と ddl の併用は推奨されない。RBV と AZT との併用は注意する。

## 7. 耐性検査の使用法

Utilization Of Drug Resistance Testing In Clinical Practice  
日本で可能な検査方法は遺伝子型( genotypic )耐性検査である。血漿 HIVRNA 量リバウンド時( 治療失敗時 )に使用する。血漿 HIVRNA 量が 1,000copies/ml 未満では結果が出ない場合があるので注意が必要である。

注：しかし治療失敗時の薬剤変更の目安は血漿 HIVRNA 量が 400copies/ml 以上である。血漿 HIVRNA 量が 400copies/ml 以上では試みた方がよい。

ある地域で未治療患者での耐性頻度が 5% 以上では、初回治療前に耐性検査が推奨される。

注：日本には良いデータがない。しかし 2000 年以降に感染した患者では初回治療前に耐性検査をする価値はあるかもしれない。

## 8. 既治療患者での考え方

Management Of The Treatment-Experienced Patient  
以前のデータでは治療失敗は 28-40% に生じていた。

注：現状では 90% 以上でウイルス抑制は達成可能である。最も重要な要因は「内服率」である。

治療失敗は「ウイルス学的治療失敗」、「免疫学的治療失敗」、「臨床症状進行」、「有害事象」、「自己中断」を含む。

(1)ウイルス学的失敗( virologic failure )とは以下に定義される。

治療開始 24 週後に血漿 HIVRNA 量が 400 copies/ml 以上。血漿 HIVRNA 量が一旦 400 copies/ml 未満になった後、以上にリバウンド。

治療開始 1-4 週後にウイルス量が 1/10 以上低下していることは良い結果と関連がある。

注：治療の目標は単純化すれば「50copies/ml 未満」を達成することである。50-400copies/ml の場合の評価は難しい。

(2)免疫学的治療失敗( immunologic failure )とは以下に定義される。

治療開始 1 年後に CD4 数が 25-50/  $\mu$  l 上昇しない。

治療中に治療開始前の値より CD4 数が低下する。

免疫学的治療失敗は通常ウイルス学的失敗の 3 年後に生じる。  
注：現状では短期間の免疫学的失敗で治療内容を変更する場合は少ない。ただし TDF + ddl を使用した場合には副作用として CD4 数が低下する可能性がある。

(3)臨床症状進行( clinical progression )、

抗 HIV 療法開始後に日和見感染症を合併する場合がある。多くはウイルス学的失敗に伴う。

注：ウイルス学的失敗のない臨床症状進行で治療内容を変更する場合は少ない。

(4)治療失敗時の対応

まず以下の項目を検討する。

内服率( adherence )：最も重要な因子。

注：内服率の低下を申告しない患者もいるので注意。内服率は知識・学歴とは関係ないので注意。内服率低下で治療失敗した場合には、2 回目以降も内服率失敗で治療失敗する可能性が高い。十分な教育と患者支援体制の確立が必要である。DOT の手法も考慮する。

有害事象の存在：薬剤変更で初めて判明する場合もある。この時は、1 剤変更も可能。

薬物血中濃度関連：薬物血中濃度に関する他剤の洗い出しや、内服間隔・食後 / 空腹時内服にも注意する。

(5)ウイルス学的失敗時の治療薬の選択に関しては以下の項目に注意する。

治療薬変更の時期に関してコンセンサスはない。しかし 400copies/ml 以上では考慮すべきである。ただし viral blip ( 1 回きりのウイルス上昇 ) では治療変更は必要ない。

耐性検査を施行する。治療歴も再検討する。

広範囲の耐性を有する場合には、ウイルスの完全な抑制は無理な場合がある。この場合には、部分的効果( 血漿 HIVRNA 量 0.5log 以上の低下または CD4 数上昇 ) を目指して治療する場合もある。CD4 数の低い患者では、治療中断が臨床症状の悪化・日和見感染症合併をきたす場合があり推奨されない。

(6)免疫学的失敗時・臨床症状進行で治療薬変更にいたる場合は少ない。

(7)ウイルス学的失敗時の治療薬の選択

この事態では以下の事項が推奨される。

失敗した治療薬内服中または治療中断 4 週以内に薬剤耐性検査を施行する。

治療薬の使用歴と耐性検査の結果で有効な薬剤( active agents )を同定する。可能であれば 3 つ以上の有効な薬剤を同定する

有効な薬剤が2つ以下の場合、RTVブーストのPIや以前使用した薬剤も考える。

今まで使用したことのないメカニズムの薬剤を選択する。T20は新規メカニズムの薬剤となりうる。

新規の薬剤1剤の追加のみでは治療失敗するケースが多く推奨されない。

新規薬剤の登場を待つという選択肢もある。

注：重要なことは「有効と考えられるkey drug」の存在である。これがないと変更失敗の可能性が高い。有効なkey drugの他に有効と考えられる1剤（多くはNRTI）があればやや安心である。この1～2年で登場が期待されるkey drugはtipranavirとTMC114である。  
注：Salvage治療時には4剤以上の組み合わせになる場合もある。  
注：日本にないT20はkey drugとしては位置づけられない。しかし、backbone drugとしては非常に重要な薬剤である。  
注：1～2年に1剤程度で画期的な薬剤の発売がある。Salvage治療を考える場合には、新薬の登場も考慮して選択すべきである。有効な薬剤が1剤しかない場合には、新薬登場まで我慢して待つという選択肢もある。

#### (8)抗 HIV 療法の中断

治療中断の原因は有害事象であることが多い。治療中断による免疫破壊の再開と有害事象の解決とを勘案させて治療中断を選択しなければならない。

注：ウイルス学的失敗時に治療中断をさむことは05年4月時点では推奨されていない。

治療中断時の基本は「全薬剤を同時に中止する」ということである。同時に変更することで薬剤耐性出現を防ぎやすくなる。例外・注意事項は以下に示す。

EFVまたはNVPの中断：EFVまたはNVPは21日間以上血中濃度が認められるとの報告もある。このためEFV・NVPを中断してNRTIのみを継続する方法(期間は注参照)や、EFV・NVPをPIに変更して(期間は注参照)継続後中断する方法などが考えられている。

注：適切な期間は不明だが英国 guideline では7～14日間と案が示されている。

妊婦にNVPを母子感染予防として使用後中断した場合には、再開時にNVPの通常の漸増を施行する。

慢性B型肝炎患者での3TC・FTC・TDFの中断では、劇症化するケースもあり、中断後は注意深くフォローする。Adefovirを使用する場合もある。

注：3TCを150mg(またはラミブジン100mg)を単剤で継続する場合もある。

CD4数に基づいた治療中断は現在研究レベルである。

注：初回治療において3TCを含む治療をした場合には、ほぼ100%、RTにM184Vの変異が入っている。Salvage治療時にはM184Vの変異が保たれた方が治療効果が良いとの報告もある。このため3TCを継続して使用する考え方もある。

#### 9. 特別な患者での抗 HIV 療法 Consideration For Antiretroviral Use In Special Patient Population (1)急性 HIV 感染症(acute HIV infection) HIV 初感染(primary HIV infection)とも称される。この事

急性HIV感染症時の治療の長期的有効性はまだ証明されていない。抗体陽転後6ヶ月以内の場合も同様である。  
もし治療開始する場合には、血漿HIVRNA量50copies/ml未満を目標にする。  
治療開始前に薬剤耐性検査を施行することを考慮する。

態では以下の事項が推奨される。

急性HIV感染症は40-90%の感染者に存在すると考えられている。症状はpart1「参考図表」を参照。

治療開始の長所は、「ウイルス学的セットポイントを低くすることで予後が良い方向に変化する」可能性があることである。また、高いウイルス量を低下させることにより、HIVを他者に伝播させる可能性が低くなる。

注：初期の介入により免疫能が保持されるという考え方がある。

短所は、早期治療開始の臨床的効果が証明されない時点で「ウイルス学的セットポイントを低くすることで予後が良い方向に変化する」可能性があることである。また、高いウイルス量を低下させることにより、HIVを他者に伝播させる可能性が低くなる。

急性HIV感染症の診断は、血漿HIVRNA量上昇(通常は1×

10<sup>5</sup> copies/ml以上)でHIVスクリーニング抗体陰性またはHIVスクリーニング抗体陽性かつ確認検査判定保留、により診断される。

注：急性HIV感染症の診断は以下のパターンがある。

スクリーニング検査陰性、かつ、HIVRNA陽性  
スクリーニング検査陰性から陽性への変化（確認検査で陽性）  
スクリーニング検査陽性、かつ、確認検査陰性または保留から確認陽性へ変化  
スクリーニング検査陽性かつ確認検査陰性または保留、かつ、HIVRNA陽性  
スクリーニング検査陽性かつ確認検査陽性だが、経過中にwestern blotのバンドが増加  
(最近(6ヵ月以内に)スクリーニング検査陰性)

#### (2) HIV感染青少年(HIV-infected Adolescents)

青少年へ抗HIV療法を施行する場合には、投与量に関して注意が必要である。思春期前期(Tanner Stage IとII)では投与量は小児科の方法で投与すべきである。思春期後期(Tanner Stage V)では大人と同等の投与量でよい。

また青少年においては内服率の確保は非常に困難を伴う。自己のHIV感染に対する拒否、間違った情報、医学的権威に対する不信感、治療に対する恐れと信頼の欠如、自己評価力が低い、生活スタイルが確立されていない、家族・社会からの支持の欠如、等の要因が内服率を低下させる因子と考えられる。治療の副作用や内服の簡便さを考えて、患者に良くあった組み合わせを選ぶ必要がある。性的接触とHIV伝播に関しても議論する必要がある。特に女子では生理や避妊についても議論する必要がある。

#### (3) 静脈注射薬物使用者(Injection Drug Users)

静脈注射薬物使用は米国においては二番目に多い感染経路である。この患者群は、合併症、HIVケアへのアクセス不足、内服率の低下、薬剤の副作用、中毒に対する治療、薬物相互作用、等の複雑な事情が存在する。薬物静脈注射自体に伴う疾患と死亡、貧困に由来する感染症への暴露、不潔な注射器の使用、等が、結核・皮膚軟部組織感染症・反復する肺炎・心内膜炎・B型肝炎・C型肝炎・神経障害・腎障害、等と関連する。またこの患者群には背景に高率に精神疾患が存在する。

HIV治療開始以前に薬物中毒を治療することは多くの場合必要条件である。

#### (4) 妊娠可能年齢のHIV感染女性とHIV感染妊婦 (HIV-Infected Women Of Reproductive Age And Pregnant Women)

妊娠を希望する女性または有効な避妊をしていない妊娠可能年齢の女性に対してはEFVの使用は避けるべきである。

妊娠した女性にとって母子感染を防ぐことは重要な目標であり、母親の血漿HIVRNA量を1,000copies/ml未満に抑えることは母子感染のリスクを下げる。

実際の薬剤選択においては母子感染予防のguidelineを参照する。

妊娠可能年齢のHIV感染女性においては予期せぬ妊娠に関して想定しておく必要がある。妊娠を自覚する前の時期が胎児臓器形成期で最も影響を受けやすい時期である。初回治療の評価時に、EFVを含む抗HIV療法に伴う催奇形性に関して患者と議論すべきである。

妊娠を希望する女性または有効な避妊をしていない妊娠可能年齢の女性に対してはEFVの使用は避けるべきである。

多くのPIやNNRTIは経口避妊薬と相互作用があることが知られている(経口避妊薬の濃度が低下する可能性がある)。経口避妊薬とAPVは併用すべきでない。

妊娠を希望する女性に対しては、抗HIV薬の妊娠に対する作用を含めた妊娠前のカounselingが必要である。

HIV感染妊婦において、「妊娠=抗HIV療法中断」ではない。しかし、母子感染予防や母子の安全のため、治療開始の時期と治療薬の選択は非妊娠時とは異なる。

母子感染予防のため、すべてのHIV感染妊婦には抗HIV療法が推奨される。血漿HIVRNA量を1,000copies/ml未満に抑えることと抗HIV療法の使用は独立した母子感染予防因子である。抗HIV療法を受けていた妊婦より出産した子供は(HIV感染の有無にかかわらず)長期の経過観察が必要である。

注：NRTIに伴うミトコンドリア障害やPIに伴う副作用には注意が必要である。

治療薬の選択に関しては以下の要因を考慮する(詳しくは妊婦・母子感染に関するDHHS guidelineを参照)。

妊婦において抗 HIV 薬の投与量の調整は必要ない。しかし LPV・RTV に関しては、妊婦において至適濃度に至らない可能性が指摘されており、血中濃度の評価が必要である。

EFV を含む抗 HIV 療法は避ける(特に妊娠初期)。霊長類での試験では EFV の暴露により有意な奇形が認められた。

妊婦での d4T + ddI の併用は避ける。致死性乳酸アシドーシスが報告されている。

CD4 数 250/μl 以上の女性においては NVP 関連肝障害がある(250/μl 以上では 12 倍危険性が高い)。このため妊娠後に治療開始する場合には、CD4 数 250/μl 以上の妊婦においては NVP を含む治療は避ける。

APV(アンブレナビル)の液体剤型は propylene glycol を含むため使用すべきではない。

妊婦は母乳を与えることは避けるよう勧告されなければならない。母子感染予防だけの理由で開始された抗 HIV 療法は中止してよい。しかし抗 HIV 療法に NVP が含まれる場合には中断時に注意が必要である。NVP 中断後 5 日間 backbone 薬(通常 NRTI)を継続して、backbone 薬を中止した検討では、母親の 16% に NRTI 耐性変異が認められていた。

#### (5) 他の疾患合併 HIV 患者での抗 HIV 療法(Antiretroviral Considerations In Patients With Co-infections)

##### (5-1) HBV 合併

慢性 B 型肝炎が HIV 感染症の進行を進めるかどうかは不明である。しかし、慢性 B 型肝炎患者では抗 HIV 薬関連肝障害が多い。HIV とともに HBV の伝播予防に関しても助言されなければならない。アルコール消費は制限するか止める。A 型肝炎ワクチンを考慮する。

注：MSM が risk factor の感染者では B 型肝炎は高率に感染が認められる。

以下の慢性 B 型肝炎患者には治療を考慮する。

HBe 抗原陽性

HBVDNA 量が  $10^5$  copies/ml 以上

ALT が正常上限 2 倍以上

病理において moderate な活動性や線維化

抗 HBV 治療。

IFN 2a または 2b を 500 万単位連日(または 1,000 万単

位週 3 回)投与。HBeAg 陽性では 16 ~ 24 週、HBeAg 陰性では 48 週以上投与する。

注：以上は非 HIV 患者でのデータに基づいている。

また他に以下の核酸類似体の薬剤がある。この薬剤は治療中断時の劇症化に注意しなければならない。

3TC(ラミブジン)：強力な抗 HBV 効果があり、病理の改善と HBVDNA 量の低下が可能である。しかし薬剤耐性(YMDD)を獲得しやすく、HIV/HBV 患者では 2 年間の治療で約 50%、4 年間の治療で約 90% が薬剤耐性に至る。TDF、adefovir と耐性交差はない。

FTC(エムトリシタピン)：基本的には 3TC と同等。

Adefovir：3TC 耐性を含む HBV に対して非常に強力な抗 HBV 効果を持つ。124 週以上の治療経過において耐性出現は約 2% であった。

注：抗 HIV 効果も検討されたが、副作用(腎障害)のため適応中止となった。

抗 HBV 治療量では HIV に関しては耐性を誘導する危険性はほとんどない。

TDF(テノホビル)：3TC 耐性を含む HBV に対して非常に強力な抗 HBV 効果(4log 低下)を持つ。24 週の治療経過では耐性出現は非常に少なかった。

抗 HBV 治療・抗 HIV 治療のシナリオは以下の場合が考えられる。  
要 HIV 治療 + HBV 治療不要：3TC・FTC・TDF の使用は避ける。使用する場合も単剤投与は避ける。

要 HIV 治療 + 要 HBV 治療：3TC + TDF または FTC + TDF を考える。

HIV 無治療 + 要 HBV 治療：Adefovir または IFN(pegIFN)を考える。

3TC・FTC・TDF の中断：注意深く経過観察する。肝機能が低下している場合には adefovir の予防的投与も考える。

注：adefovir は日本ではまだ認可されていない。

##### (5-2) HCV 合併

HCV/HIV 患者では、HCV 単独と比較して、約 3 倍肝硬変に至ると考えられている。HCV 感染者では抗 HIV 薬関連肝障害が多い。強力な抗 HIV 療法の時代において、HCV/HIV 重複感染者の予後は不良である。HCV 感染が HIV 感染の予後を進行させるかどうかは不明である。

アルコール消費は制限するか止める。A型肝炎ワクチンを考慮する。

以下の場合には治療を考慮する。

HCV RNA 量検出可能

肝生検にて bridging fibrosis または portal fibrosis が存在する

注：HCV RNA 量のみで治療決定する考え方もある。即ち、HCV RNA 量が陽性では治療適応と考える。例外は Genotype 1 かつ ALT 正常の場合である。この場合、肝生検の結果で適応が決まる。

抗 HCV 治療

HCV/HIV 重複感染者での pegIFN + RBV 治療(48 週間)において、SVR(sustained viral response)は HCV genotype 2/3 において 60-70% であり、HCV genotype 1 において 15-28% である。これらの患者の CD4 数は 200/μl 以上であった。これより、CD4 数 200/μl 以上では通常の HCV guideline に則って治療される。CD4 数 200/μl 未満では抗 HIV 療法を先行させる。

以下に注意点を示す。

RBV(ribavirin)と ddI は併用しない。薬物相互作用により膀胱炎や乳酸アシドーシスが多くなる。

全ての抗 HIV 薬は肝機能障害の可能性があり、注意が必要である。

RBV(ribavirin)と AZT の併用では貧血の合併頻度が高くなるため、なるべく併用しない。

IFN 関連好中球減少症には G-CSF、RBV 関連貧血には erythropoietin 使用を考える。

(5-3)結核合併

HIV 患者は非 HIV 患者と比較して約 100 倍結核の合併率が高い。

結核・抗 HIV 治療のシナリオは以下の場合が考えられる。

HIV 治療中に結核発症：rifampin または rifabutin を含んだ治療にするため、抗 HIV 治療の組み合わせを変更する場合がある。

HIV 無治療中に結核発症：結核治療と抗 HIV 治療を同時に開始した場合、高率に免疫再構築症候群を合併する可能性がある。抗結核薬開始後 4 ~ 8 週は抗 HIV 療法開始を待つ。しかし CD4 数 50/μl 未満では注意が必要である。

結核治療

INH + Rifampin(rifampin または rifabutin) + PZA + EB または SM で 2 ヶ月治療し、その後、INH + Rifampin で 4 ~ 7 ヶ月治療する。

結核と診断した時点ですぐ結核治療を開始する。

非 HIV 患者の結核治療 guideline に従って治療する。

HIV 未治療患者においては、抗結核薬開始後 4 ~ 8 週は抗 HIV 療法開始を待つ。

DOT(directory observed therapy)も考える。

CD4 数 100/μl 未満では rifampin または rifabutin を含んだ治療を考える。注：CD4 数に関係なく結核の guideline に従って治療する。

免疫再構築症候群時には、結核治療を継続しながら、まず NSAID で症状コントロールを試みる。

上記にてコントロール不良時には、大量のステロイド投与も考える。

週を含んだ治療にするため、抗 HIV 治療の組み合わせを変更する場合がある。

HIV 無治療中に結核発症：結核治療と抗 HIV 治療を同時に開始した場合、高率に免疫再構築症候群を合併する可能性がある。抗結核薬開始後 4 ~ 8 週は抗 HIV 療法開始を待つ。しかし CD4 数 50/μl 未満では注意が必要である。

副作用と薬物相互作用

全ての抗 HIV 薬は肝障害の副作用がある。また、INH、Rifampin、PZA にも肝障害が存在する。また rifampin は CYP3A4 の代謝誘導作用がある。PI または NVP を使用する場合には rifabutin を使用する。

免疫再構築症候群

免疫再構築症候群の症状は、発熱、胸水悪化、肺陰影の悪化、などで診断される。中等症では NSAID で様子を見る。重症ではステロイド(1mg/kg を 1 ~ 2 週間投与後、徐々に減量)を使用する。

逆転写酵素阻害剤

**AZT(ZDV) ジドブジン**

zidovudine(レトロビル™)



核酸系逆転写酵素阻害剤。食事に関係なく服用可能。通常量は1日400mg または600mg分2。シロップ・点滴用製剤もある。

**副作用** 開始直後には消化器症状を起こすことがあるが、次第に軽快することが多い。最も重篤な副作用は骨髄抑制。肝臓・腎臓で代謝されるので腎機能が低下している場合には減量が必要。

**ddl ジダノシン didanosine**

(ヴァイデックス™・ヴァイデックスECTM)



核酸系逆転写酵素阻害剤。食前または食後2時間の空腹時に服用。体重に応じて投与量を決定。

体重が60kg未満の場合にはヴァイデックス™ 250mg 分2、ヴァイデックスECTM 250mg 分1。60kg以上の場合にはヴァイデックス™ 400mg 分2、ヴァイデックスECTM 400mg 分1。



**副作用** アミラーゼ上昇・膵炎。下痢。しびれなどの末梢神経障害を起こすことがあり、頻度は低いが乳酸アシドーシスも起こりうる。腎機能低下の場合には減量が必要。

**ddC ザルシタピン zalcidabine**

(ハイビッド™)



食事に関係なく服用可能。1日2.25mg 分3。

**副作用** 消化器症状、口内炎。末梢神経障害。腎機能低下の場合には投与間隔を空ける。

**3TC ラミブジン lamivudine**

(エピビル™)



核酸系逆転写酵素阻害剤。食事に関係なく服用可能。1日300mg を分2または分1。

**副作用** 概して副作用の頻度は低い。慢性B型肝炎の患者に投与を中止した場合、肝炎悪化の報告がある。腎機能低下の場合には減量が必要。



**d4T サニルブジン stavudine**

(ゼリット™)



核酸系逆転写酵素阻害剤。食事に関係なく服用可能。体重に応じて投与量を決定。体重が60kg未満の場合には1日60mg 分2、60kg以上の場合には1日80mg 分2。

**副作用** しびれなどの末梢神経障害、重篤な場合にはミトコンドリア障害を起こし乳酸アシドーシスとなることもある。長期服用の場合に顔面・四肢の脂肪萎縮も起こりやすい。腎機能低下の場合には減量が必要。

### ABC アバカビル abacavir (ザイアジェン™)



核酸系逆転写酵素阻害剤。食事に関係なく服用可能。1日600mgを分2または分1。

**副作用** 服用開始から約6週目までに過敏症状を起こすことがあり、HLA-DR7・HLA-DQ3との関連が示唆されている。典型的な過敏症状としては、発熱、倦怠感、消化器症状、皮疹、筋肉痛、頭痛などがあり、速やかにアバカビルを他の薬剤へ変更する必要がある。また過敏症による投与中止後の再投与はアナフィラキシー症状を伴うことがあり禁忌である。腎機能に応じた投与量変更は不要。

### TDF テノホビル tenofovir (ビリアード™)



核酸系逆転写酵素阻害剤。食事に関係なく服用可能。1日300mgを分1。

**副作用** 消化器症状。概して副作用頻度は低い。腎機能低下の場合には投与間隔を空ける。

### FTC エムトリシタビン emtricitabine (Emtriva™ 日本発売名未定 国内承認申請中)

核酸系逆転写酵素阻害剤。3TCと似た薬理学的構造をもつ。食事に関係なく服用可能。1日200mgを分1。

**副作用** 概して副作用の頻度は低い。機能低下の場合には投与間隔を空ける。

### NVP ネビラピン nevirapine (ピラミュオン™)



非核酸系逆転写酵素阻害剤。食事に関係なく服用可能。過敏症状を防ぐために1日200mg分1より開始し、2週間後に1日400mg分2へと増量する。

**副作用** 皮疹・肝機能障害などの過敏症状を起こすことがある。とりわけ開始後8週間は注意が必要。重篤な肝機能障害がある患者に対しては禁忌。腎機能に応じた投与量変更は不要。

### EFV エファビレンツ efavirenz (ストックリン™)



非核酸系逆転写酵素阻害剤。食事に関係なく服用可能。服用後にふらつくことがあるので就寝前の服用が望ましい。1日600mgを分1。

**副作用** 開始後2週間ごろに皮疹が出現することがあるが、軽症であれば対症療法で治療継続が可能。中枢神経障害は多彩な臨床像をとるが、代表的なものとしてめまい・ふらつき、集中力の低下、いらつき、衝動的な怒りや行動、睡眠障害、悪夢などがある。これらが理由で薬剤の変更が必要となる場合もある。肝機能障害もよくみられる副作用である。腎機能に応じた投与量変更は不要。

### DLV デラビルジン delavirdine (レスクリプター™)



非核酸系逆転写酵素阻害剤。食事に関係なく服用可能。1日1200mgを分3。

**副作用** 他の非核酸系逆転写酵素阻害剤と同様、皮疹が出現することがある。腎機能に応じた投与量変更は不要。

## プロテアーゼ阻害剤

### IDV インジナビル *indinavir* (クリキシバン™)



食前 1 時間または食後 2 時間の空腹時に服用。1 日 2400mg を分 3。腎結石を防ぐために大量(1 日 1.5L 程度)の水分摂取が必要。

**副作用** IDV の結晶による腎結石を作りやすく、結石・血尿・背部痛などを起こすことがある。空腹時服用による消化器症状もよく見られる副作用であるが、もし耐えられない場合には脂肪の少ない食物を少量摂取後に服用しても良い。腎機能に応じた投与量変更は不要。

空腹時に服用すると血中濃度が下がるため、必ず食後 2 時間以内に服用する。またハードジェルタイプ(インビラーゼ™)は必ずリトナビルと併用すること。1 回インビラーゼ™ 1000mg + リトナビル 100mg を 1 日 2 回。ソフトジェルカプセル(フォトベース™)は 1 日 3600mg を分 3。

### SQV サキナビル *saquinavir*

(インビラーゼ™(ハードジェルカプセル)  
フォトベース™(ソフトジェルカプセル))



空腹時に服用すると血中濃度が下がるため、必ず食後 2 時間以内に服用する。またハードジェルタイプ(インビラーゼ™)は必ずリトナビルと併用すること。1 回インビラーゼ™ 1000mg + リトナビル 100mg を 1 日 2 回。ソフトジェルカプセル(フォトベース™)は 1 日 3600mg を分 3。



**副作用** 消化器症状。2 型糖尿病の患者では低血糖を起こすことがある。腎機能に応じた投与量変更は不要。

### RTV リトナビル *ritonavir*

(ノービア™)

食後に服用。1 日 1200mg を分 2。ddl と同時に服用するとリトナビルの吸収率が下がるので 2 時間以上間隔をあけて服用する。また、リトナビルは他の抗 HIV 治療薬治療薬の血中



濃度を上げるために 100mg 程度の低量で併用されることがある。(例 アタザナビル、インジナビル、サキナビル)カプセル剤は冷所保存が必要。シロップ剤は室温保存。



**副作用** 消化器症状、味覚異常、口周囲の間隔異常など。腎機能に応じた投与量変更は不要。

### NFV ネルフィナビル *nelfinavir*

(ピラセプト™)



脂肪食と摂取すると吸収率が上がるため食後に服用。1 日 2500mg を分 2、または 2250mg を分 3。粉末剤型もある。

**副作用** 多くの患者は下痢を起こす。感染性の可能性が否定できれば止痢剤を併用しても良い。皮疹、肝機能障害など。腎機能に応じた投与量変更は不要。

た投与量変更は不要。

### APV アンプレナビル *amprenavir*

(プローゼ™)



食事に関係なく服用可能だが、吸収率が下がるので脂肪食との併用は避けた方がよい。1 日 2400mg を分 2。

**副作用** 消化器症状、皮疹、末梢神経障害などを起こすことがある。腎機能に応じた投与量変更は不要。

### LPV・RTV ロピナビル・リトナビル lopinavir/ritonavir (カレトラ™)



脂肪食と併用で吸収率が上がるため食後に服用。カレトラ™カプセルで1日6カプセルを分2。エファビレンツ・ネビラピンと併用する場合には、血中濃度が下がるので、1日8カプセルを分2とする。カプセル剤・シロップ剤ともに冷所保存。



**副作用** 消化器症状、脂質代謝異常、脂肪萎縮。まれに徐脈を起こす。腎機能に応じた投与量変更は不要。

### ATV アタザナビル atazanavir (レイアタッツ™)



食事の直後に服用。プロテアーゼ阻害剤で唯一1日1回投与が可能。単剤の場合は1日400mgを分1。またリトナビル100mgと併用して1日300mg分1でも可。とくにエファビレンツやテノホビルと併用する場合には、リトナビルを100mg + アタザナビル300mgとして1日1回投与。

**副作用** 間接ビリルビンの上昇、肝機能障害、皮疹。腎機能に応じた投与量変更は不要。

### FPV ホスアンプレナビル fosamprenavir (レクシヴァ™)



食事に関係なく服用。単剤の場合は1日2800mgを分2。またリトナビルと併用する場合にはホスアンプレナビル700mg + リトナビル100mgを1日2回、もしくはホスアンプレナビル1400mg + リトナビル200mgを1日1回とする。



**副作用** 肝機能障害、皮疹、脂質代謝異常。腎機能に応じた投与量変更は不要。

### エントリー阻害薬

#### T20 enfuvirtide (本邦未承認) (Fuzeon™)



初めてのエントリー阻害薬。1回90mgを12時間毎に皮下注射。他の抗HIV治療薬と必ず併用する。

**副作用** 皮下注射部位に発赤、疼痛、硬結等ができることがある。また過敏症状、肝機能障害を起こすこともある。

### 合剤

#### AZT/3TC (コンビル™)



1錠にAZT 300mg + 3TC 300mgを含む。1日2錠を分2。

**AZT/3TC/ABC (本邦未承認)**  
(トリジビル™)



1錠にAZT 300mg + 3TC 150mg +  
ABC 300mgを含む。1日2錠を分2。

**FTC/TDF**  
(ツルバダ™)



1錠にFTC 200mg + TDF 300mgを含  
む。1日1錠を分1。



**3TC/ABC**  
(エブリコム™)



1錠に3TC 300mg + ABC 600mgを  
含む。1日1錠を分1。

