

平成10年度

抗 HIV 治療ガイドライン

(1999年7月)

厚生省科学研究費補助金研究課題

「我が国におけるHIV診療ガイドラインの開発に関する研究」班

班長

東京大学

岩本愛吉

班員

都立駒込病院

味澤 篤

国立国際医療センター

岡 慎一

国立大阪病院

白阪琢磨

熊本大学

満屋裕明

目次

A. まえがき	4
B. HIV感染症の病態と抗HIV療法の考え方	
1. HIV感染症の病態	5
2. 抗HIV療法の目的	5
C. 抗HIV薬とその作用機序	
1. はじめに	6
2. 抗HIV薬開発のアプローチ	6
3. 抗ウイルス薬開発の原則	6
4. ヌクレオシド系逆転写阻害薬：AZT、ddC、ddI、d4T、3TC	7
5. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬：NVP	7
6. HIVプロテアーゼ阻害薬：SQV、RTV、IDV、NFV	8
D. 抗HIV薬の併用療法（成人）	
1. 治療の原則	9
2. 治療ガイドライン	
1) いつ治療を開始するか	9
2) どの組み合わせで開始するか	11
3) 投与量・投与方法について	12
4) どのように経過観察するか	13
5) 服用方法改善の試み	13
E. 治療効果の喪失と薬剤の変更	
1. はじめに	14
2. 変更について検討する時に考慮すべき点	
1) 変更を検討するためのチェック事項	14
2) 薬剤を変更する理由を明らかにする	14
3) 薬剤耐性についての考え方	14
4) 薬剤を変更する際に想定すべき3つの場合	14
3. 投薬の変更の基準	
1) 考え方	15
2) 薬剤を変更すべき時期の目安	15
3) 注意事項	16
4. 薬剤変更時の選択肢	16
F. 抗HIV薬の副作用とその対策	
1. はじめに	17
2. ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の副作用とその対策	17
1) AZT, 2) d4T, 3) ddI, 4) ddC, 5) 3TC	
3. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の副作用とその対策	18
1) NVP	
4. HIVプロテアーゼ阻害薬の副作用とその対策	19
1) IDV, 2) RTV, 3) SQV, 4) NFV	
5. 副作用が発現した時どのように抗HIV薬を中止するか	22
G. 急性HIV感染症とその治療	
1. 潜伏期	23
2. 臨床症状および検査所見	23
3. 診断	23
4. 臨床経過	24
5. 治療	24
6. 治療薬の選択	24
5. 治療期間	24

H. 妊婦における抗HIV療法	
1. AZTによる母児感染予防	25
2. ケースに応じた妊婦の治療と母児感染予防	26
I. 小児、少年期における抗HIV療法	
1. 小児における抗HIV療法	
1) 小児におけるHIV感染の診断と経過のモニター	27
2) 抗HIV療法の開始時期	27
3) 初期治療の内容	28
4) 抗HIV療法の変更	28
2. 少年期における抗HIV療法	29
J. HIVの針刺し事故後の予防投与	
1. はじめに	30
2. 針刺し事故による医療従事者のHIV感染の危険性	30
3. CDC勧告1996年度版	30
4. CDC勧告を受けてのスターターキット	30
5. CDC勧告1998年度改訂版	31
6. 今後の対応	31
K. 文献	32
L. クイックリファランス	34
図L-1. 抗HIV療法開始の判断	
表L-1. 抗HIV療法開始の基準	
表L-2. 初回治療における抗HIV薬の組合せ	
表L-3. 抗HIV薬リスト(逆転写酵素阻害薬)	
表L-4. 抗HIV薬リスト(プロテアーゼ阻害薬)	
表L-5. 薬物相互作用	
M. あとがき	37

A. まえがき

我が国では、HIV感染症の治療に関する情報のほとんどを欧米に依存しているのが現状である。サンフランシスコやニューヨークには日本全体の数倍に当たるHIV感染者がいることを考えると、これも当然の結果といえる。本ガイドラインも米国のDepartment of Health & Human Servicesが発行するガイドラインに大きく準拠している。しかしながら、薬剤の服用量・吸収・代謝・排泄の人種差や流行しているHIVのサブタイプの差など、我が国には我が国独自の問題点があり、できる限りそのような情報も加えたつもりである。本ガイドラインが我が国でHIV診療に携わる医療従事者の方の一助となれば幸いである。今後も新しい抗HIV薬が次々と出てくる。HIV診療に関わる方々は常に新しい情報に注意されたい。

本ガイドラインは、我が国のHIV診療の専門家により作成された。班員以外でご意見を頂いた方にもこの場をかりて厚く御礼申し上げます。このガイドラインは、以下の点に留意して活用していただきたい。

1. 巻末にクイックリファレンスを用意し、抗HIV療法を行う際のエッセンスを掲載した。
2. 薬剤名は、できる限り商品名と一般名、略称を併記するようにしたが、文中には略称で記

B. HIV 感染症の病態と抗 HIV 療法の考え方

載されている箇所もある。不明の場合は、L. クイックリファランスの表を参照されたい。

本ガイドラインの主たる目的である「極めて強力な抗レトロウイルス治療 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy: HAART)」が登場して以来、HIV 感染症の診察は大きく変化した。しかし、治療を受けない HIV 感染症のいわば自然史がどのようなものであるか、理解しておく必要がある。

1. HIV 感染症の病態

HIVは主としてCD4陽性Tリンパ球とマクロファージ系統の細胞に感染するレトロウイルスである。初感染したHIVは主としてリンパ節内で急速に増殖し、感染後1-2週の間には 1×10^6 /mlを越えるウイルス血症を呈する。HIVに対して特異的な免疫応答が立ち上がってくると、ウイルスは急速に血中から排除されるが、完全排除には至らない。やがて活発に増殖するウイルスとそれを抑え込もうとする免疫系が拮抗し、慢性感染状態となる。慢性感染状態における血漿中のウイルス量は、個体差が大きいものの、個人個人では比較的安定した値に保たれる。この値をウイルス学的「セットポイント」と呼び、通常血漿中のHIVのRNAコピー数で表す¹⁾。血漿中のHIV RNA量と感染者の予後との間に強い逆相関があり、セットポイントは臨床的に極めて重要な数値となった²⁾。

感染者の免疫機構とHIVが拮抗した状態は、平均10年くらい持続する。この間、感染者は無症候期として経過する。しかし、無症候期の間にも次第にウイルス優位の状態となり、HIVの主要な標的細胞であるCD4陽性Tリンパ球は、ゆっくりと減少していく。一方、血漿中のウイルス量は増加する。免疫機構において中枢的な役割を果たすCD4陽性Tリンパ球数が $200/\mu\text{l}$ を下回るようになると、細胞性免疫不全の状態が顕著となり、種々の日和見疾患を併発しやすくなる。この状

態が後天性免疫不全症候群 (Acquired Immunodeficiency Syndrome: AIDS) である。どのような日和見疾患に罹患するかによって異なるが、無治療の場合、AIDS発症後死亡に至るまでの期間はおよそ2年程度であるとされている。

以上のように、HIV感染症は大きく3つの病期 (急性感染期・無症候期・AIDS期)に分けることができる。急性感染期とAIDS期の長さには比較的個体差が少なく、無症候期の長さには大きな個体差がある。急性感染期に発見される患者が少ないことを考えると、無症候期を如何にコントロールするかということが予後と密接に関係する。

2. 抗HIV療法の目的

急性感染期やAIDS期と比較すると、無症候期には血漿中のウイルス量が低い。このことから、AIDS発症以前の無症候期をいわば潜伏期のように捉え、無症候期にはウイルスの増殖も少ない、との考えが長年支配的であった。しかし、無症候期にあってもHIVは活発に増殖しCD4陽性Tリンパ球をはじめとする免疫系を破壊し続けている^{3, 4)}、血漿中のHIV RNA量と感染者の予後との間には強い逆相関があり血漿中HIV RNA量が少ない患者ほど予後がよい²⁾、というような一連の研究成果を通じて、早い時期から強くHIVの増殖を抑制することが免疫系の荒廃を防ぐ手段であると考えられるようになった。CD4陽性Tリンパ球を積極的に増加させ、免疫能を回復させる手段は極めて限られているが、HIVの増殖を強く抑制できれば免疫能はかなりの程度まで自力で回復し、日和見感染症の減少、AIDSによる死亡者数の減少につながる事が明らかとなった⁵⁾。現在用いられている逆転写酵素阻害薬やHIVプロテアーゼ阻害薬は、HIVの増殖サイクルを阻害する薬剤であり、その効果の判定は血漿中HIV RNA量の測定によって行われる。一方、HIVの増殖阻害に基づく免疫能の回復にはCD4陽性Tリンパ球数を参考にする。HIVの増殖を強力に抑制すること (検出感度以下

C. 抗 HIV 薬とその作用機序

を目指す：現在400コピー/ml)は、免疫系の破壊阻止と回復に有効であるばかりでなく、薬剤耐性ウイルスを生み出さないためにも極めて重要なことである。

1. はじめに

ウイルスはヒトの主要な寄生体のうちで最も高度に進化したものといってよい。ウイルスは細胞に侵入すると、細胞膜に守られつつ、細胞由来、ウイルス由来の酵素と細胞の蛋白合成機構を使って自らの蛋白を生成し、ウイルス遺伝子を複製して、それらを細胞内で組み立て、新たな感染性ウイルス粒子を産生する。AIDSの病原体であるHIVも例外ではない。HIVはその遺伝情報をRNA分子の2量体として有するレトロウイルスで、以下に述べるように、標的細胞に侵入した後、その遺伝情報をRNA型からDNA型へと逆転写した後、宿主細胞のDNAに入り込み、やがて新しい成熟ウイルスを産生する。HIVの増殖サイクルのうちヒト細胞の増殖サイクルと異なる機構、代謝を有するステップは全て、ウイルスの増殖を特異的に阻害するための標的となりうる。

2. 抗HIV薬開発のアプローチ

HIVの細胞感染初期に関与する主な分子は、標的細胞表面のCD4分子及びケモカインレセプターと、HIVのenv遺伝子産物のgp120である。HIVが細胞質内に侵入すると、ウイルスRNAを細胞質内に放出する(脱殻)。次いでHIVは、自らが持ち込んだ逆転写酵素を使って、ウイルスRNAを鋳型として(-)鎖のウイルスDNAを作り、続いてこの(-)鎖DNAを鋳型として、(+)鎖DNAコピーを生成、2重鎖のウイルスDNAを完成する。逆転写酵素はRNase (ribonuclease) H活性を有しており、(-)鎖のウイルスDNAをコピーした後、ウイルスRNAは破壊、除去されて、逆転写酵素による(+)鎖のDNA形成が引き続き可能となる。従って、このウイルス固有の逆転写酵素を特異的に阻害する薬剤があれば逆転写をブロックすることで感染の成立を阻止して、結果的にウイルスの増殖をブロック出来るはずである。その好例がAZTや3TCなどの逆転写酵素阻害薬である。逆転写酵素阻害薬には、以下に述べるようにヌクレオシド系と非ヌクレオシド系のものがある。

2重鎖のプロウイルスDNAは、核内に入ると、ウイルス由来のインテグラーゼを使って細胞の染色体DNAに組み込まれる。次いでプロウイルスDNAは、細胞が免疫刺激などで活性化されると、細胞由来のRNAポリメラーゼによって盛んにmRNAへと転写され、さらに

ウイルス蛋白へと翻訳される。HIVのtat、rev、nefといった調節性遺伝子はこの段階でウイルス増殖を制御していると考えられている。Tatやrev遺伝子はHIVの増殖に不可欠で、プロウイルスDNAのmRNAへの転写の過程、あるいは、mRNAの輸送過程を制御して、ウイルス産生を著しく亢進する。産生されたばかりのウイルス蛋白は大ききいわば未熟な蛋白であるが、pol遺伝子産物の1つであるプロテアーゼによって切断され、適正な大きさの成熟蛋白となり、複雑なウイルスを構成するようになる。この成熟過程はウイルスが細胞から遊出したあとも続く。このいわばハサミにあたる役目を果たすプロテアーゼの働きを阻止すると、ウイルスの成熟が阻害されて、感染性を獲得できず、結果的にウイルスの増殖が抑制されることになる。これがプロテアーゼ阻害薬である。ウイルス由来の一部の蛋白は、細胞由来の酵素によってグリコシレーション(糖の付加)などの修飾を受け、別に形成された新たなウイルスRNAゲノムとともにアセンブリー、パッケージングの過程を経て細胞膜から出芽という形で、宿主細胞を破壊しつつ(リンパ球が宿主の際著明)遊出し、やがて成熟ウイルスとなる。

3. 抗ウイルス薬開発の原則

抗ウイルス薬開発の一般原則について考えてみる。効果的な抗ウイルス薬は幾つかの特性を備えていなければならない。先ず(i)抗ウイルス薬の活性は広いスペクトラム(有効病原体の範囲)を有していなければならない。ウイルスに変異株はつきもので、一つの株だけにしか活性のない薬剤では臨床効果は望めない。ことにHIVはquasi-species(それぞれが互いに類似株の集合)と呼ばれ、同一感染個体から分離されたHIV株でも他のウイルス感染症ではみられないような、大きな塩基配列上の違いがみられる。また、同じ個体から分離されたHIVにもリンパ球指向性の高い株、単球やマクロファージ指向性の高い株が存在し、また、機序は明らかではないが、増殖の早い株、遅い株、或いは細胞融合惹起能(合胞体形成能)の高い株、低い株も報告されているから、抗HIV薬には広いスペクトラムが必須である。また、抗ウイルス薬は(ii)強力な抗ウイルス活性と(iii)低い細胞毒性を有するものでなければならない。ことにHIV感染症患者は既に何らかの免疫不全状態にあるので、免疫応答能をさらに損なうものであってはならない。もし、HIVの増殖を十分に阻止し、個体の免疫応答能が回復すれば、残存する少量のHIVは免疫応答能のみで抑止し得て症状の発現や

進行を阻止できる可能性も考えられるので尚更である。さらに(iv)抗ウイルス薬はウイルスに薬剤耐性を誘導するものであってはならない。

細菌に対する抗生物質には上記の条件を備えているものが多い(それでも薬剤耐性誘導は問題になっているが)。実際、新規抗生物質開発のスクリーニングではかなりの成功例を挙げることができる。しかし、抗ウイルス剤については新規の物質が偶発的に「発見」される可能性は小さい。ウイルスでは標的とできる酵素の数が、細菌でのそれと比べると桁違いに少ないからである。細菌、例えば大腸菌は1,500個の異なる蛋白を持っているが、ウイルスは平均15個のウイルス蛋白しか有していない。しかもウイルスの代謝自体が、細胞構築及び細胞由来の酵素と密接に関連しているため、細胞に過度の毒性をもたらさずに高い抗ウイルス活性を発揮できる薬剤の「発見」は極めて難しいということになる。かくして、抗ウイルス薬の開発は、ウイルス由来の特定の酵素を標的とした薬剤をデザインして、上述の条件に適合した薬剤を選択し得る検定方法の確立が必須となる。

4. ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 AZT、ddC、ddl、d4T、3TC

逆転写酵素阻害薬の一つ、レトロビル(一般名はzidovudine、欧米ではZDVと略されることが多い。我が国では構造を表すazidothymidineを省略したAZTがよく用いられてきたため、本ガイドラインはAZTを採用した)が最初の抗HIV薬として登場したのは1987年のことである。以来、ヴァイデックス(一般名didanosine:略称ddl)、ハイビッド(zalcitabine:ddC)、ゼリット(stavudine、本邦ではsanilvudine:d4T)、エピビル(lamivudine:3TC)の4剤が追加され、我が国においても既に臨床で用いられている。AZTは、1960年代に合成されたヌクレオシド誘導体で、1985年になって初めてHIVに対する増殖抑制効果が試験管内で確認されている。AZTはその他のヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(核酸系逆転写酵素阻害薬と呼ばれることもある)と同様、五炭糖の3'部分の水酸基を欠いた修飾ヌクレオシドで、正常のヌクレオシドを活性化する一連のリン酸化酵素に媒介されて活性型である3リン酸型(AZT-3リン酸)となり、やがてHIVの逆転写酵素に媒介されて伸長しつつあるウイルスのDNA(プロウイルスDNA)鎖内に正常のヌクレオシドの3リン酸化されたもの(リン酸化されるとヌクレオシドと呼ばれる)の代わりに組み込まれる。AZT

がウイルスのDNA鎖内に入ると、AZTは正常のヌクレオシドと異なり、五炭糖の3'部分に水酸基を欠いているため、次に結合するはずのヌクレオシド3リン酸と結合(リン酸ジエステル結合)できなくなりウイルスDNAの複製はそこで終結する。DNA鎖遮断(DNA chain termination)という現象である。興味深いことに、AZTは活性化された末梢血単核球で効率良くリン酸化され、高い抗ウイルス活性を示すが、3TCやddlは反対に活性化されていない(静止している)末梢血単核球で効率よくリン酸化され、高い抗ウイルス効果を発揮する。この結果は、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬をAZTと3TC、AZTとddlといった組み合わせで用いる根拠ともなっている。

他方、細胞のDNAの複製は細胞の有するDNA合成酵素によって行われる。しかし、例えば主要な細胞のDNA合成酵素であるポリメラーゼは、AZTなどのヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬を「偽の」ヌクレオシドであることを見破って、これらを細胞のDNA合成の際に組み込まないので、細胞側のDNA鎖遮断はあまり起こらない。この違いによって、ヌクレオシド系の逆転写酵素阻害薬は細胞に過度の障害をもたらさず、ウイルスのDNA鎖遮断だけを起こして逆転写を途中で阻止する。しかし、正常のヌクレオシド代謝や細胞側のDNA代謝系にも異常を引き起こすことがあり、臨床的に副作用となって現われる。例えば、AZT投与下で見られる貧血や白血球減少、悪心、頭痛、倦怠感、昏迷や筋炎、ddl投与の際に見られる急性膵炎、末梢神経障害などである。

5. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 NVP

上述したヌクレオシドの基本骨格を持たない化合物や自然界の産物で逆転写酵素阻害活性を持つものがあり、一括して非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(非核酸系逆転写酵素阻害薬と呼ばれることもある)と呼ばれる。米国では3剤が臨床で使用されているが、我が国で認可されているのはピラミューン(nevirapine:NVP)一剤のみである(1999年3月現在)。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬が逆転写酵素の基質となって逆転写のステップを阻害するのと異なり、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬はいずれも、逆転写酵素の活性中心近傍(しかしヌクレオシド結合部位とは異なった部位)に結合、酵素の立体構造の変化をきたすか、逆転写酵素が酵素活性を発揮するのに必要な運動性を抑制して酵素活性を阻害すると考えられている。非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の化学構造

は阻害薬ごとにかなり異なるが、逆転写酵素に結合する部位はほぼ同じである。そのため、一種類の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対して耐性を獲得したHIVは、他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対しても耐性を示すことが多い。この現象は交叉耐性と呼ばれる。非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の使用に際しては、耐性の発現に対する十分な注意が必要で、使用前に専門医と相談することが望ましい。

6. HIV プロテアーゼ阻害薬 SQV, RTV, IDV, NFV

HIVはGag蛋白や逆転写酵素などを複合蛋白(ポリプロテイン)として産生する。このいわば未熟な複合蛋白はHIVがコードしているプロテアーゼ(蛋白分解酵素の一つ)によって特定のサイズに切断され(加水分解)成熟蛋白となって初めてそれぞれの機能を発揮するようになる。HIVのプロテアーゼがハサミやノコギリの役割を果たして、成熟した機能のあるウイルス蛋白を作り出すのである。プロテアーゼ阻害薬は、プロテアーゼによって切断を受ける未熟蛋白の一部(ペプチドと呼ばれる)に立体構造が似ているが、切断が起こらないように修飾されているためプロテアーゼと

結合したままとなる。プロテアーゼは「切断酵素」としての活性を失い、ウイルス蛋白は未熟なままとなる。このようなウイルス粒子は感染性がなく、新たな感染サイクルを開始できない。我が国では現在クリキシバン(indinavir: IDV)、インビラーゼ(saquinavir: SQV、hard gel capsuleに入っているためSQV-HGCともいう。米国ではsaquinavirをsoft gel capsuleに入れSQV-SGCと略される商品名Fortovaseという製品もある)、ノーピア(ritonavir: RTV、カプセル入りとりキッドあり)、ピラセプト(nelfinavir: NFV)と、計4種類のプロテアーゼ阻害薬が臨床で用いられている。経口投与されたプロテアーゼ阻害薬は一般に吸収が悪く、血中濃度が上がりにくい。また、種々の薬物の代謝に際して重要な働きをする肝臓の解毒代謝酵素(P450-3A4など)といろいろな相互作用を起こす。プロテアーゼの種類によってP450-3A4などの機能を高めたり、阻害したりするため、他の目的で患者に投与されている薬剤とも重大な相互作用を起こすことがある。プロテアーゼ阻害薬の使用に当たっては薬剤相互作用に厳重な注意を払う必要がある(クイックリファレンスの表参照)。

逆転写阻害薬の場合と同様、プロテアーゼをコード

D. 抗 HIV 薬の併用療法（成人）

している遺伝子部分に変異を起こして、HIVは耐性を獲得する。プロテアーゼ阻害薬も単剤投与は禁忌で逆転写酵素阻害薬と併用する。

1. 治療の原則

米国NIHは、専門家委員会の意見の集約として現時点におけるHIV感染治療の原則を表D-1のように集約している⁶⁾。HIVの増殖は生体にとって有害でありHIVの増殖を強力に抑えることが望ましい。しかし、現在使用可能な抗HIV薬には様々な限界がある。これらのことをふまえた上で、治療ガイドラインが策定されているわけである。

2. 治療ガイドライン

以下に成人HIV感染者のの治療ガイドラインを述べるが、急性感染期の治療については別扱いとし、ここでは慢性感染の状態に入った患者の初回治療について述べる。HIV感染症の治療は、服薬によって成り立つ。従って、治療開始に先だって次の2点について十分に把握しておく必要がある。

患者が抗HIV治療を了解し、服薬を開始・遵守できること

問診、理学的所見、検査所見（尿検査、血算、生化学、血清検査）などにより、患者の一般状態をよく把

握すること。非定型抗酸菌症や結核、サイトメガロウイルス網膜炎などは時に抗HIV治療の開始によって増悪する。患者の状態を把握し、日和見感染症などの治療を優先するなど、抗HIV治療は患者個人個人に合わせて行うべきである。

1) いつ治療を開始するか

宿主に感染したHIVは活発に増殖を続け、免疫機構を破壊していく。HIV感染症は「早期から、強く」治療すること（Hit early, hit hard）が理論的な原則であり、基本的には治療を希望するHIV感染者の全てが治療適応である。しかし、現在の抗HIV薬は、少量で十分な力価を持つものが少なく、多数のカプセルや錠剤を決まった時間に、しかも永続的に服用しなければならない。現状では、服薬は生活の上で大きな制約である。あまり早くから治療を開始することに対する批判も出ている⁷⁾。

HIV感染症は免疫系が破壊されるウイルス疾患である。患者の免疫状態の指標としてCD4陽性Tリンパ球数、ウイルス増殖の指標として血漿中のHIV RNA量、この2つを用いて治療の方針が立てられる。血漿中HIV RNA量を測定する方法として、我が国では現在日本ロッシュ社のアンプリコア法（ver 1.0）のみが承認されている。この方法はもともと欧米で流行している

表D-1. HIV感染症治療の原則

1. HIVが増殖し続けることにより免疫系が破壊され、その結果AIDSへと進展する。HIVが増殖することは感染個体にとって有害であり、無治療のままに臨牀的に問題となるような免疫不全症をおこさず長期生存することはまれである。
2. 血漿中HIV RNA量は、HIVの増殖の程度とそれに伴っておこるCD4陽性Tリンパ球の破壊速度の指標となる。一方、CD4陽性Tリンパ球数は、その時点までにHIVによって引き起こされた免疫破壊の程度を示す。HIV感染者の病気の進行を予測し、抗HIV治療を開始する時期や治療薬を変更するタイミングを決定するためには、定期的な血漿中HIV RNA量とCD4陽性Tリンパ球数の測定が不可欠である。
3. 病気の進行速度は患者によって異なる。治療に関する意志決定に際しては、血漿中HIV RNA量及びCD4陽性Tリンパ球数から推測される病気進行のリスクの程度により、患者一人一人に対して個別に行うべきである。
4. HIVの増殖抑制と病気の進行遅延という抗HIV薬の効果は、薬剤耐性ウイルスの出現により減弱する。強力な抗HIV薬を併用して、感度の良い血漿中HIV RNA測定法をもってしても測れないレベルまでHIVの増殖を抑制することにより、耐性ウイルスが選択的に増殖する可能性を少なくすることができる。従って、HIV感染症の治療の目標はHIVの増殖を可能な限り強く抑制することである。
5. HIVの増殖を持続的に抑制するために最も効果的な方法は、過去に投与されたことがない抗HIV薬か、過去に投与されたものは交叉耐性のない抗HIV薬の組み合わせを同時に開始することである。
6. 併用療法に用いる抗HIV薬はそれぞれ、適切な時間と量を守って服薬されるべきである。
7. 現在使用可能な抗HIV薬は、数の上でも作用機序の面でも限られており、薬同士によっては交叉耐性も証明されている。従って、抗HIV薬を切り替える際には常に将来の治療上の選択肢が制限されることになる。
8. 妊娠の有無に関わらず、女性は適切な抗HIV治療を受けるべきである。
9. HIVに感染した小児の治療に関しては、薬理学、ウイルス学、免疫学などの面から小児特有の考慮が必要であるが、抗HIV治療の原則は小児、成人に共通である。
10. 急性の初感染中に発見されたHIV感染者は、感度の良い血漿中HIV RNA検査法の検出限界以下となるまでウイルスの増殖を抑えるべく、抗HIV薬の併用療法で治療されるべきである。
11. 血漿中のHIV RNA量が検出限界以下となっても、HIV感染者の体液には感染性があるとみなすべきである。従って、HIVやその他の病原体を感染させたり、感染したりしうる性行為や薬物使用行為を避けるようカウンセリングを受ける必要がある。

BサブタイプのHIVを対象としたものであり、我が国で増加しつつあるEサブタイプなど、Bサブタイプ以外のHIVでは実際の値よりかなり低く測定される場合があるので、注意が必要である。CD4陽性Tリンパ球数と血漿中HIV RNA量を見比べながら意志決定することになる。

抗HIV治療開始の基準を表D-2に示す。HIV感染に伴う症状のある患者は治療の適応となる。症状とは、AIDS指標疾患（表D-3）、鷲口瘡、原因不明の発熱などである。非定型抗酸菌症、結核、サイトメガロウイルス網膜炎などを併発した患者では、抗HIV治療開始後それらの症状が悪化することがある。CD4陽性Tリンパ球数が少ない患者で日和見感染症を併発している場合、その治療を優先するなど、患者に応じた対処が必要である。

CD4陽性Tリンパ球数に関わらず、血漿中HIV RNA量が多いほど予後が悪い⁹⁾。従って、無症候期の患者に対する治療開始基準を、血漿中HIV RNA量に応じて決めることは理にかなっている。しかし、「どこに開始点

を定めるか」については、米国の専門家達の意見も揺れ動いてきた。1996年には、30,000-50,000 コピー/ml以上が治療開始の適応とされたが⁹⁾、1997年¹⁰⁾、1998年中期¹¹⁾は5,000-10,000 コピー/mlとされた。1998年12月1日付けで出された米国のガイドラインでは、20,000 コピー/ml以上（RT-PCR法：アンプリコア法と同じ）が治療開始の目安とされている¹²⁾。早すぎる治療開始に対して批判的なJ. Levyは、少なくとも2回30,000コピー/ml以上となったら治療開始、という場合を想定して議論している⁷⁾。血漿中のHIV RNA量を測定する方法にはまだまだ精度上の問題があることを考慮し、本ガイドラインでは20,000-30,000 コピー/mlという幅を持った値を採用した。少なくとも2回測定し、20,000-30,000 コピー/ml以上のHIV RNA量を示す患者には治療を強く勧める。多くの専門家は、20,000-30,000 コピー/mlというウイルス量であれば、直ちに治療すべきであると考えている。

CD4陽性Tリンパ球数については、AZTの臨床試験で500/μl以下の症例に効果が見られ¹³⁾、その後の多く

表D-2. 抗HIV治療開始の基準

-
1. 症状のある場合 [AIDS指標疾患または鷲口瘡、不明熱など]*
 2. 無症候 : CD4陽性Tリンパ球 < 350 / μlまたは血漿中HIV RNA > 30,000 コピー/mlでは強く治療を勧める (図D-1参照)
-

* 非定型抗酸菌症、結核、サイトメガロウイルス網膜炎などがあると、抗HIV治療開始後それらの症状が増悪することがあるので要注意。

表D-3. AIDS指標疾患

-
- | | |
|--|---|
| <p>A. 真菌感染症</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. カンジダ症 (食道, 気管, 気管支または肺) 2. クリプトコッカス症 (肺以外) 3. コクシディオイデス症
全身に播種したもの
肺, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位 4. ヒストプラズマ症
全身に播種したもの
肺, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位 5. カリニ肺炎 (注) 原虫という説もある <p>B. 原虫感染症</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. トキソプラズマ脳症 (生後 1 ヶ月以後) 7. クリプトスポリジウム症 (1 ヶ月以上続く下痢を伴ったもの) 8. イソスポラ症 (1 ヶ月以上続く下痢を伴ったもの) <p>C. 細菌感染症</p> <ol style="list-style-type: none"> 9. 化膿性細菌感染症 (13歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌等の化膿性細菌により以下のいずれかが2年以内に、二つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの)
敗血症, 肺炎, 髄膜炎, 骨関節炎, 中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍 10. サルモネラ菌血症 (再発を繰り返すもので、チフス菌によるものを除く) 11. 活動性結核 (肺結核または肺外結核) * 12. 非定型抗酸菌症
全身に播種したもの | <p>肺, 皮膚, 頸部, 肺門リンパ節以外の部位
におこったもの</p> <p>D. ウイルス感染症</p> <ol style="list-style-type: none"> 13. サイトメガロウイルス感染症 (生後 1 か月以後で, 肝, 脾, リンパ節以外) 14. 単純ヘルペスウイルス感染症 1 か月以上継続する粘膜・皮膚の潰瘍を呈するもの生後 1 か月以後で気管支炎, 肺炎, 食道炎を併発するもの 15. 進行性多巣性白質脳症 <p>E. 腫瘍</p> <ol style="list-style-type: none"> 16. カポジ肉腫 17. 原発性脳リンパ腫 18. 非ホジキンリンパ腫 LSG分類により大細胞型、免疫芽球型、Burkitt型 19. 浸潤性子宮頸癌 * <p>F. その他</p> <ol style="list-style-type: none"> 20. 反復性肺炎 21. リンパ性間質性肺炎 / 肺リンパ過形成 : LIP / PLH complex (13歳未満) 22. HIV 脳症 (痴呆または亜急性脳炎) 23. HIV 消耗性症候群 (全身衰弱またはスリム病) |
|--|---|
-

* C11. 活動性結核のうち肺結核及びE19. 浸潤性子宮頸癌については、HIVによる免疫不全を示唆する症状または所見がみられる場合に限る。

の臨床試験で500/ μ l未満の患者が対象とされたこともあり、米国では500/ μ l未満が治療開始の目安とされている¹²⁾。一方、英国では、300/ μ l未満を治療開始の目安としている¹⁴⁾。上記のJ. Levyは、2回以上400/ μ l未満となったならば治療開始、という場合を想定して議論している⁷⁾。このように治療開始の目安とすべきCD4陽性Tリンパ球数には、現状では専門家の間でもばらつきがある。AIDS患者で頻度の高いカリニ肺炎に対する予防的措置の開始基準は、CD4陽性Tリンパ球数200/ μ l未満である¹⁵⁾。この予防基準を250/ μ l以下に上方修正すべきだという論文もある¹⁶⁾。従って、250/ μ l未満というのはかなり免疫不全が進んだ状態であり、CD4陽性Tリンパ球数が多い時期にHIV感染が発覚した無症候者について、治療開始をこのレベルまで遅らせることは危険である。500/ μ l未満で治療開始を勧める米国の専門家達の意見を集約した1996年の論文には、CD4陽性Tリンパ球数が350-500/ μ lでかつHIV RNA量の低い(5,000-10,000 コピー/ml)患者では経過観察する専門家もある、と記載されている⁹⁾。同じグループは1997年、1998年の論文で350/ μ l未満となったならば治療開始が必要だと強調している^{10,11)}。1998年12月1日付けの米国のガイドラインでは、CD4陽性Tリンパ球数が350-500/ μ lでかつHIV RNA量が20,000コピー/ml (RT-PCR法)未満の症例では経過を観察する専門家もいる、と記載されている。以上のことから、治療開始基準としてのCD4陽性Tリンパ球数については、350-500/ μ lあたりに専門家の間でも多少の意見の相違があるといえる。本ガイドラインでは、CD4陽性Tリンパ球数が350/ μ l未満の場合強く治療を勧めることとし、350-500/ μ lで血漿中のHIV RNA量が中等量以下(20,000-30,000/ml未満)の患者では、場合によっては経過観察する事もあるものとした。CD4陽性Tリンパ球数の多い(500/ μ l以上)患者では、血漿中HIV RNA量が低(5,000コピー/ml未満)ければ経過観察、中等量(5,000-30,000コピー/ml)であれば場合によって経過観察とした。

治療開始前のベースラインの値は、CD4陽性Tリンパ球数、血漿中HIV RNA量ともに最低2回は測定して判断すべきである。さらに、治療開始の決定に際しては、服薬を遵守できるかどうかを患者と十分に話し合うことを前提とすべきである。

2) どの組み合わせで開始するか

抗HIV治療の目標は、HIVの増殖をできる限り強く抑えることである。それにより、CD4陽性Tリンパ球

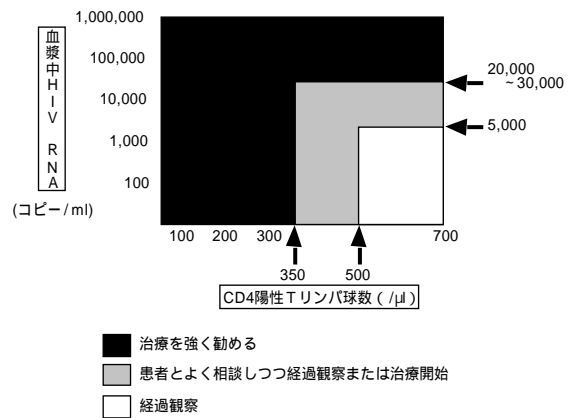


図 D-1. 抗HIV療法開始の判断

の増加に代表される免疫系の機能回復が期待できるばかりでなく、抗HIV薬に耐性のウイルスの出現も抑えることができる。薬剤耐性は、結核菌などの細菌でも問題となっているが、原因の一つは遺伝子複製の際に起きる突然変異である。HIVが遺伝子の複製に用いる逆転写酵素には間違いを修復する機構が備わっていない。HIVの増殖はきわめて速く、突然変異が起りやすい。それだけ薬剤耐性ウイルスが出現しやすいということである。できるだけ強くHIVの増殖を抑える目的と、薬の種類が増えれば増えるほど起きる諸問題を勘案し、現時点で初回治療に一般的に勧められる治療法は、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤とプロテアーゼ阻害薬1剤を加えた3剤併用療法である。ただし、現時点で承認されているヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬5剤のうちからどの2剤を選んでよいということではなく、またどのプロテアーゼ阻害薬を選んでよいということではない。推奨される組合せを表D-4の に示した。この組合せの中から、薬剤の服用回数、服用時間、1日1.5リットルの余分な飲水が可能か、副作用は何か、などを考慮し、患者の希望を取り入れながら最終的に決定すべきである。個々の薬剤についての服用量、服用回数、薬物間相互作用、副作用などについてはクイックリファレンスを参照していただきたい。

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬ピラミューン (nevirapine : NVP)とヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤を組み合わせた治療法(表D-4の)は、第1選択としては推奨しにくい。NVPによる薬疹の頻度がかかなり高いこと、強力なHIVの増殖抑制を長期間持続させることにやや不安がある、などがその理由である。

ただし、この組合せは、プロテアーゼ阻害薬を温存できること、組合せによっては1日2回の服薬で済むことなどが利点としてあげられる。Saquinavir（SQV）は強力な抗HIV作用を有するが、SQVを堅いカプセルに納めたインピラーゼ（saquinavir hard gel capsule: SQV-HGCともいう）は吸収が悪く、有効な血中濃度を達成しにくい。従って、この薬剤をヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤と併用して初回治療とすることは勧められない（表D-4の）。インピラーゼはノーピア（RTV）との併用で有効な血中濃度を達成することが可能であり、ダブルプロテアーゼ治療と呼ばれているが（通常さらに逆転写酵素阻害薬を加えて使用する）、一般に推奨できる初回治療とはされていない。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤の併用もHIV抑制力の問題から勧められない（表D-4の）。また、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤には併用してはならない組合せがあることを銘記すべきである（表D-4の）。d4TとAZTは、薬効を獲得するために必要な細胞内のリン酸化反応で競合し、d4Tの効果が期待できなくなる。従って、この両者を併用すべきでない。d4T + ddC、ddC + ddlの組合せは、末梢神経障害、肺炎などの副作用が重複し、増強される可能性があるので使用すべきではない。ddC + 3TCの組合せは、作用点が

共通でウイルス学的に併用効果が疑わしく使用すべきでない。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬1剤と非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬1剤とプロテアーゼ阻害薬1剤を加えた3者併用は、強力な抗HIV作用を示す可能性がある。しかし、この組合せは、欧米を含め現在手に入る全て（3つ）のクラスの薬剤を併用するところに大きな問題がある。服薬遵守ができない、薬剤の吸収に問題がある、HIVの増殖が激しい等の理由により、HIVの増殖抑制が十分に達成できない場合、3つのクラスの薬剤に対して耐性を持つHIVが選択的に増殖する可能性がある。一つの薬剤に耐性を獲得すると同じクラスの薬剤にも耐性を示すHIVが多く（交叉耐性と呼ぶ）、その場合薬剤変更の可能性を一挙に狭める。この3者による初回治療は、現時点では推奨できない。

3) 投与量・投与方法について

欧米では、かつてレトロビル（AZT）を1日1,500mgも投与していた時代がある¹³⁾。消化器や血液学的な副作用が強く、現在では1日600mgを分3で服用するか、コンビル（1錠中にAZT 300mgと3TC 150mgを含む合剤）で1日量600mgを服用するのが一般的である。我が国では1日400mg投与（4X）が一般的であるが¹⁷⁾、観察期間が短いながらAZT+3TC+IDVの併用においてAZTの1日量が300mg（3X）でも良好な結果が得られたとの報告がある¹⁸⁾。AZTを1日400mg2回投与する方法については詳しい報告がなされていない。

ゼリット（d4T）には15mg錠と20mg錠がある。体重60kg以上の患者は20mg錠を1回2錠、12時間毎に服用する（1日80mg）、体重60kg未満の患者は15mg錠を1回2錠、12時間毎に服用する（1日60mg）。d4Tは、AZTまたはddCと併用しない。

ヴァイデックス（ddl）には錠剤とドライシロップ剤がある。胃酸による効力の低下を防止する目的で、錠剤の場合2錠を組合せて服用する（125mg投与の時、100mgと25mgの錠剤を組み合わせるなど）、成人には1日量250mgを分2で食間に服用する。1日量400mgまで増量できるとされているが、1日量250mgまたは300mgがよく用いられる。ドライシロップは、167mg

表D-4. 初回治療における抗HIV薬の組み合わせ

	A 欄	B 欄
推奨される組み合わせ A欄の組み合わせ1つにB欄の1剤を加えた3剤	AZT + ddC AZT + ddl AZT + 3TC d4T + ddl d4T + 3TC	IDV NFV RTV
やや効果が弱いと考えられる組み合わせ A欄の組み合わせ1つにNVPを加えた3剤	同上	NVP
一般的には勧められない組み合わせ (1) A欄の組み合わせ1つにインピラーゼ（SQV-HGC）を加えた3剤 (2) A欄だけの2剤投与	同上	SQV-HGC
ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬1剤とプロテアーゼ阻害薬1剤にNVPを加えた3剤投与は、データ不足、それぞれのクラスの薬に耐性を作る可能性があり、現時点では勧められない。		
行ってはならない治療 (1) 右の2剤の組み合わせ (2) 単剤投与	d4T + AZT d4T + ddC ddC + ddl ddC + 3TC	

* 薬剤の掲載順は、優先順ではない。服薬の複雑さや副作用を考慮して組合せを決めるべきである。

と250mgの製剤がある。1袋を水に溶かして食間に1日2回服用する。いずれの製剤もクリキシバン（IDV）と併用する時には注意が必要である。ddlもIDVも食間に服用するが、併用に際しては、同時に服用してはならず、これら2剤の服用間隔を2時間おく必要がある。これらの組み合わせにさらに1剤を加えた3剤併用は大変複雑な服薬スケジュールとなるので、服薬が遵守できるかどうかを特によく確認した上で開始すべきである。

ハイビッド（ddC）は、1錠0.375mgを1回2錠ずつ8時間毎に1日3回（1日2.25mg）服用する。ddlやエピビル（3TC）と交叉耐性があるため、初回の併用療法の1部としてddCを採用する専門家もある。

エピビル（3TC）は、現在使用可能な抗HIV薬の中で最も副作用の少ない薬剤といえる。服用数も少なく1回1錠（150mg）を12時間毎に1日2回服用する。B型肝炎ウイルス（HBV）にも効果がある。HBVのキャリアで3TCを急に中止しHBVが急激に増殖を再開した結果、極めて重篤な肝障害が報告されている。抗HIV薬を中止する際には全てを同時に中止するのが原則であるが、HBVのキャリアでは3TCの中止に際しては、極めて慎重であることが要求される。

クリキシバン（IDV）は、200mg錠を1回4錠8時間毎、空腹時（食事の1時間以上前、食後2時間以降）に服用する（1日12錠＝2,400mg）。尿路結石を予防するため、通常の水以外に1日1.5リットル水を飲む。

ノーピア（RTV）はカプセル剤（ノーピア・カプセル：1錠100mg）と液状剤（ノーピア・リキッド：80mg/ml）がある。1日2回食後に服用するが、段階的に増量していく方が副作用の発現頻度が低いといわれている。初日は1回300mg（1日600mg）、2日目と3日目は1回400mg（1日800mg）、4日目は1回500mg（1日1,000mg）、5日目以降は1回600mg（1日1,200mg）とする。薬物間の相互作用にもよく注意する必要がある。

ピラセプト（NFV）は、1回3錠ずつ（1錠250mg）1日3回食後に服用する（1日2,250mg）。最も頻度の高い副作用は下痢であるが、我が国の臨床試験では発疹の頻度が高かった。発疹は、投与開始後約10日後にみられることが多いが、最初の2週間1回2錠ずつ1日3回投与することにより、発疹の頻度が低くなると示唆されている。

インビラーゼ（SQV-HGC）は、1回3錠ずつ（1錠200mg）1日3回食後に服用する（1日1,800mg）。上記のように、吸収が悪く有効な血中濃度を達成しにくいいため一般的には推奨できない。RTVとの併用を行

う場合は、投与量・投与法が異なるので注意が必要である。

ピラミューン（NVP）は、最初の14日間1回1錠（200mg）を1日1回服用する。その後、1回1錠を1日2回（1日400mg）服用する。単独で使用してはならず、副作用として発疹に注意する。

投与量や投与法についてはクイックリファレンスを参照されたい。

4) どのように経過観察するか

抗HIV治療を開始したら、2週目-4週目に血漿中HIV RNA量を測定し、薬の初期効果を判定する。服薬が遵守できている患者では、この時点までにかかりのHIV RNA量の減少が達成できるはずである（0.5-0.75 log₁₀）。HIV RNA量はさらに減少し、治療開始後3ヶ月目か4ヶ月目までには検出感度以下（現在400コピー/ml）を達成できることが多い。これ以後は、少なくとも2-3ヶ月に一度HIV RNA量とCD4陽性Tリンパ球数をモニターしていく。HIV RNA量の変動した場合には頻回に測定して、注意深く経過を観察する必要がある。

5) 服用方法改善の試み

現在の最もよく使用されるHAARTの組み合わせでは、1日に食前と食後を合わせて5回薬を飲む必要があり、1日の薬剤数も20錠近くになる。風邪で熱があり1週間という期間限定であればこれも我慢できるかもしれないが、HIV感染症の場合には、症状のない人が、少なくとも現状では無期限に服用を続けなければならない。このことが、治療を非常に難しくしている大きな原因でもある。より少なく、より飲みやすい治療法への検討も行われている。具体例を示すと、AZT/3TCが合剤となったコンビビル（combivir）が米国では承認されている。通常1回3錠・1日3回投与するピラセプト（250mg）を1回5錠・1日2回で投与する試みがなされており、本来の投与法と同様の効果が期待できるといわれている。ただし、この臨床試験は米国で継続中のものであり、現在のところ1年間までの結果しか報告されていない。また、日本人ではピラセプトによる発疹の頻度が高いことにも注意すべきである（表F-11）。インビラーゼ（SQV-HGC）またはクリキシバン（IDV）をノーピア（RTV）と組み合わせ、1日2回投与する試みも行われている。特にIDVは、単独では空腹時に服用する必要があり、かつ腎結石という副作用回避のため1日に水分を1.5リットル以上摂る必要があったが、RTV/IDVでは、1日2回の食後服用で水分負荷の必要もないことから、今後この

E. 治療効果の喪失と薬剤の変更

服用方法は増えてくると考えられる。ヴァイデックス (ddl) を1日1回400mg服用する方法も検討されている。ただし、これらの投与方法については、十分な注意と経験が必要である。

1. はじめに

治療の変更においては、主治医と患者が決定すべき2つの重要な問題がある。まず、現在投与されている抗HIV薬を変更すべきかどうかという点、次に変更する場合どういう薬剤の組み合わせにするかという点である。臨床の現場でこれらの判断を下すことは、必ずしも容易ではない。その理由の一つは、最近の治療の目覚ましい進歩と裏腹に、臨床試験などで確認されるべき情報が十分明らかになっていないためである。治療変更における大枠は以下に述べるが、詳細は判断する医師の経験によらざるを得ない。従って、米国のガイドラインでは要所でHIV感染症に対する診療経験豊富な医師に紹介あるいは意見を求めることを勧めている¹²⁾。

2. 変更について検討する時に考慮すべき点

1) 変更を検討するためのチェック事項

考慮すべき情報

抗HIV薬の初回投与の時と同様、薬剤を変更すべきかどうかの決定にあたっては、以下の点を注意深く検討する必要がある。

- ・服薬歴と病状
 - ・血漿中HIV RNA量(少なくとも2回測定)とCD4陽性Tリンパ球数、これらの数値の変動
 - ・薬効、投薬歴から考えられる薬剤耐性パターン
 - ・患者のこれまでの服薬状況の評価
 - ・副作用、薬剤間相互作用、食餌制限、他の投薬内容
- 治療効果が得られない原因の検討
- ・1剤またはそれ以上の薬剤に耐性となったのか?
 - ・薬剤の吸収、代謝に問題があったのか?
 - ・複数の投薬によって薬物動態が変化したためか?
 - ・服薬状況が不良であったか、あるいは患者教育が不適切であったために服薬を遵守できなかったのか? 薬剤を変更する前に患者のこれまでの服薬状況を十分に把握し直すことが必要である。服薬を遵守できない精神状況があるのかどうかチェックする事も必要であろう。

2) 薬剤を変更する理由を明らかにする

薬剤を変更するにあたって、治療効果がなくなった

ためか、薬剤による副作用出現のためか、区別して考えることが重要である。

副作用が出現したために投薬内容を変更する場合、副作用の原因と思われる薬剤と同じクラスの薬剤に変更すれば良い。

2剤以上が投与されて治療が無効の場合には、これまでの詳細な服薬歴(抗HIV薬及びそれ以外の薬剤を含む)をまず聴取し、可能なら全ての薬剤をこれまで投与されていない薬に変更する。抗HIV薬が3剤併用されてきた場合は、最低2剤(できれば3剤)をこれまでに投薬されたことがなく、しかも交叉耐性のない薬剤に変更する。

3) 薬剤耐性についての考え方

抗HIV治療が期待した効果を発揮しない時、服薬状況、薬物間相互作用等に付き、まず十分な検討が必要である。

HIVが耐性を獲得するのは、複製の段階(主に逆転写の段階)である。従って、薬剤の変更にあたっては、血漿中HIV RNA量を最大限抑え続けることを目安に強力な治療を目指す。耐性の有無を遺伝子レベルで検索することは有用であるが、その解釈には十分な経験を要する。投薬中止あるいは休薬中には耐性株が野生株に置き換わる可能性がある。従って、耐性検査のためのサンプル採取は、薬剤継続中に行うべきである。ウイルスの検査において「耐性あり」との検査結果の方が、「感受性あり」という結果より信憑性がある。すなわち、耐性を示す遺伝子の変化があれば、その薬剤やその薬剤に交叉耐性を示す薬剤の投与は有効ではないだろうと推測される。しかし、耐性を示す遺伝子の変化がなく見かけ上感受性と判定されても、検出できないレベルの耐性ウイルスが存在しているかもしれない。従って、「感受性あり」という耐性検査結果を鵜呑みにしてはいけない。

薬剤を変更するかどうかは通常、血漿中HIV RNA量とCD4陽性Tリンパ球数をもとに決定されるが、どういった薬剤に変更するかについて最も有益な情報は、詳細な服薬歴である。現時点で最も安全な選択方法は、耐性検査結果によらず、できれば全薬剤を変更することといえよう。

4) 薬剤変更を考える際に想定すべき3つの場合

不完全な治療(単剤または逆転写酵素阻害薬を2剤)を受けている場合。

3剤併用療法(プロテアーゼ阻害薬を含む)で一旦検出感度以下まで低下していた血漿中HIV RNA量が再上昇してきた場合。

3 剤併用療法(プロテアーゼ阻害薬を含む)で血漿中 HIV RNA量が低下しない場合。

これらの中ではまだ治療上の選択肢があるが、
では治療の変更は容易ではないことが多い。

3. 投薬の変更の基準

1) 考え方

抗HIV治療の目的は、とにかくウイルス量を検出感度以下に抑え込む事である。抑え込めない場合は、可能な限り投与薬剤を変えるべきである。一般的に、血漿中HIV RNA量が最も重要な治療効果の指標である。血漿中HIV RNA量が再上昇すれば、あきらかな原因(ワクチン接種や感染症など)がない限り、例えばCD4陽性Tリンパ球数が上昇していても治療の失敗といえる。臨床症状の推移やCD4陽性Tリンパ球数の変化は治療効果の評価上、血漿中HIV RNA量を補うものに過ぎない。

2) 薬剤を変更すべき時期の目安

投与薬剤の変更を考えなければならない具体的な指針は以下の通りである。

血漿中HIV RNA量が開始後4週間で開始前の0.5-0.75 log₁₀(約1/3-1/6)、あるいは8週間でも1 log₁₀(1/10)までにしか減少しない場合。

治療開始後4-6ヶ月以内に血漿中のHIV RNA量が検出感度以下まで減少しない場合。その場合、減少率あるいは傾向についても判断材料に加えるべきである。治療で一旦血漿中HIV RNA量が検出限界域以下まで低下した後、再び繰り返し検出されるようになった場合。この場合も血漿中HIV RNA量の増加程度を考慮に入れるべきであろう。例えば、4ヶ月で500-5,000コピー/ml位に検出された場合、頻回に注意深く観察を続けるべきである。しかし、実際にはこうい

表E-1. 治療効果が不十分な場合の薬剤変更の指針

1. 変更の基準は、治療開始直後の血漿中HIV RNA量の減少が不十分な場合、一旦検出限界域以下にまで低下していた血漿中HIV RNA量が再び測定可能レベルまで上昇してきた場合、最低値から血漿中HIV RNA量が有意に増加して来た場合、CD4陽性Tリンパ球が低下した場合である。
2. 1回だけの血漿中HIV RNA量に基づいて投薬変更を決定するのではなく、血漿中HIV RNA量の動きを2-3回確かめた方がよい。
3. 薬剤の認容性の問題なのか、治療効果が不十分なためか。前者であれば、問題の薬剤を変更すれば良い。場合によっては認容性に問題のある薬剤の用量を減じる。
4. 原則として、薬剤が無効な場合、単剤を変更したり単剤を追加してはならない。少なくとも2剤を新規の薬剤にする。できれば新規の3剤以上を用いて全く新しい組み合わせとする。
5. 多くの場合、有効でしかも新しい薬剤の組み合わせは限られている。そういう時には、部分的に抗ウイルス効果が得られていれば、治療を続行する場合もある。
6. 副作用や認容性、服薬遵守などの問題から、抗ウイルス効果が十分ではない初期治療を選ばざるを得ない場合もある。特に、進行した段階の患者でそのようなことがあり得る。抗HIV治療がウイルス学的に失敗し、血漿中HIV RNA量が治療開始前のレベルにまで戻ってしまった上に、治療にも関わらずCD4陽性Tリンパ球数が低下していくような患者で、他に良い治療薬の組み合わせがなければ、抗HIV治療を中止することも選択肢の一つになる。
7. プロテアーゼ阻害薬の2剤を併用(2PI)したり、ピラミューン(nevirapine: NVP)をプロテアーゼ阻害薬と併用する(NVP + PI)方法について、臨床的知見はまだ限られている。薬の認容性に問題があったり、薬剤耐性が疑われる症例において、2PIやNVP + PIを考慮する場合もあり得る。
8. 以前使用していた薬剤を再び使用するメリットについても知見は少ない。レトロビル(AZT)の場合、一度耐性になった症例でAZTを中止すると血中のウイルスがしばしば野生株に戻るが、AZTを再投与するとAZT耐性株が直ちに優位になることが知られている。クリキシパン(indinavir: IDV)でも同様のことが起こると示唆されている。他の薬剤については情報がより限られているが、同様なことがおそらく起こるであろう。
9. ノービア(ritonavir: RTV)とクリキシパン(indinavir: IDV)には高い交叉耐性が成立するため、治療失敗に際し、RTVからIDVへの変更、あるいは、その逆も避けるべきである。
10. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)には高い交叉耐性があることが知られている。我が国で承認されているNNRTIは現在ピラミューン(nevirapine: NVP)のみであるが、今後新たなNNRTIが承認された場合、注意が必要である。
11. 薬剤を変更すべきかどうか、何に変更すべきかなどの決定には経験が必要である。HIV感染症の治療経験が少ない医師は、HIV感染症の専門医に紹介あるいはコンサルトするなどの援助を得よう強く勧める。

う患者ではウイルス量が引き続き上昇する場合が多い。治療後の最低値と比較して、血漿中HIV RNA量が再現性ある有意な上昇(3倍かそれ以上)を示した場合。ウイルス量は検出感度以下だが、逆転写酵素阻害薬を2剤投与している場合。この場合、治療の継続も選択枝の一つであるが、一般的には推奨されている薬剤の組み合わせに変更した方がよい。逆転写酵素阻害薬2剤では、推奨されている併用療法に較べて治療失敗例が多い。

2回以上の測定でCD4陽性Tリンパ球数が減少し続ける場合。

臨床症状の悪化。ただし、重度の免疫不全状態の患者では、抗HIV薬の効果が良好であれば、治療中新たに日和見感染症が出現したとしても、治療の失敗とは考えられない。

3) 注意事項

未だに処方可能な薬剤に限度があり、治療薬を変更すると将来の選択枝を減らしてしまうから、変更を躊躇する場合もある。治療薬の変更にあたっては、変更後の薬剤の組み合わせが十分に強力なものかどうか、服薬の煩雑さや起こりうる副作用が耐えられる範囲であるか、服薬遵守ができるかどうか、などを考慮すべきである。欧米の臨床試験では、部分的にでも血漿中HIV RNA量を抑えた方が、全く抑えないよりも臨床的に優れていることが示されている。しかし一方で、将

来の薬剤の選択枝を確保したり、十分強力な治療ができないことを理由に変更を保留する場合もあり得る。薬剤変更に際しては、抗HIV治療の経験豊かな専門家に紹介するか、意見を求めることが望まれる。

4. 薬剤変更時の選択枝

治療変更の際して推奨される薬剤は、治療の変更が必要となった理由による。

1) 抗ウイルス効果は良好だが、副作用や認容性の低下のために変更する場合

問題となる薬剤だけを、同じクラスの中から問題のない薬剤を選んで変更すれば良い。

2) 抗ウイルス効果は良好だが、推奨された組み合わせではない場合

血漿中HIV RNA量を測定しつつ治療を継続するか、薬剤を追加して推奨されている組み合わせにする。経験的に、多くの専門家は後者を勧めている。

3) 推奨されている投薬で失敗した場合

プロテアーゼ阻害薬では交叉耐性がよく観察されるので、2つの逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬の併用で失敗した場合、3剤とも変更するだけでなく、プロテアーゼ阻害薬として新たな2剤を選ぶ場合もある(例えば、NFV RTV + SQV-HGC)

表E-2. 抗ウイルス療法に失敗した患者に勧められる組み合わせ

これまでの治療	今後の治療(掲載順は優先順位ではない)
2NRTIと NFV RTV IDV SQV	新たなNRTI 2剤と RTVかIDVかSQV+RTVかNNRTI+RTVかNNRTI+IDV SQV + RTVかNFV+NNRTIかNFV+SQV SQV + RTVかNFV+NNRTIかNFV+SQV RTV + SQVかNNRTI+IDV
2NRTIとNNRTI	新たなNRTI 2剤とPI 1剤
2NRTI	新たなNRTI 2剤とPI 1剤 新たなNRTI 2剤とRTV+SQV 新たなNRTI 1剤とNNRTI 1剤とPI 1剤 PI 2剤とNNRTI 1剤
1 NRTI	新たなNRTI 2剤とPI 1剤 新たなNRTI 2剤とNNRTI 1剤 新たなNRTI 1剤とNNRTI 1剤とPI 1剤

NRTI : ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬、NNRTI : 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬

PI : プロテアーゼ阻害薬

*PI同士の併用、PIとNNRTIの併用については、薬物間相互作用が個々のケースで異なるので、十分な知識と経験、新しい情報が必要である。

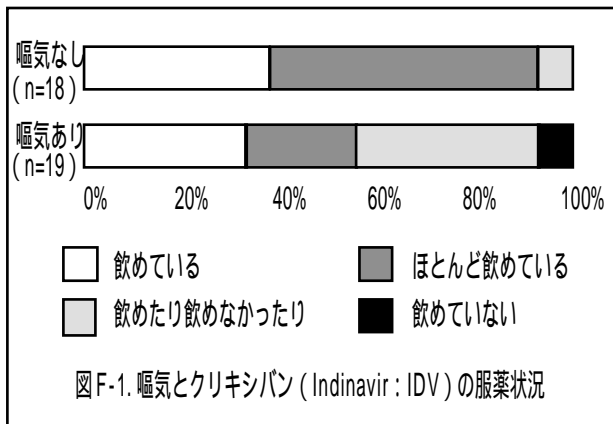
F. 抗 HIV 薬の副作用とその対策

表E-1に、投薬を変更するかどうかを考える上での要な指針をまとめた。表E-2に、変更を決定した場合にどうやって薬剤を選ぶかを示した。

1. はじめに

抗HIV薬にはさまざまな副作用が伴う。これらの副作用を理解し、対処することは、抗HIV療法を成功させるために大変重要である。表F-1は東京都立駒込病院HIV感染者の中で、クリキシバン(indinavir: IDV)を投与した73例につきその後の経過を追ったものである¹⁹⁾。薬剤変更の理由として初期には嘔気、その後は腎結石によるものが多い。つまり副作用が薬剤変更に大きく関わっていることが理解できる。また図F-1はインタビューが可能であった35例の患者における嘔気の有無と服薬アドヒアランスについてみたものである。嘔気がない群の服薬遵守は有意に高く、治療効果も優れていた²⁰⁾。

2. ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の副作用とその対策



図F-1. 嘔気とクリキシバン (Indinavir: IDV) の服薬状況

表F-1. Indinavir投与73名の内服期間と経過

	0-3ヶ月	3-6ヶ月	6-12ヶ月	12-18ヶ月	18ヶ月-
継続		3	28	7	8
中止	5				
変更	7	6	6	2	1
中止理由	MAC発症2 劇症肝炎1 心理・社会2				
変更理由	嘔気3 心理・社会4	腎結石3 出血1 心理・社会2	心理3 嘔気1 腎結石1 嘔気・腎結石1	耐性2	腎結石1

1) レトロビル (AZT) (表F-2)

消化器症状(嘔気、食欲低下) 味覚異常、不眠、筋肉痛、衰弱感、倦怠感および頭痛。対策: これらは投与直後~1ヶ月以内にみられることが多い。1ヶ月過ぎるとかなり改善する傾向がある旨を患者に話し、対症療法を行う。

骨髄障害、貧血および顆粒球減少; 進行したHIV感染者で頻度が高い。対策: 定期的なヘモグロビン、白血球のチェックが必要である。ヘモグロビンが10g/dl未満になったら要注意で、8g/dl未満になったら中止あるいは薬剤変更する。AZTによる貧血は急速に進行するため、しばしば輸血が必要になる。

筋炎; 1年以上のAZT使用で生じる。四肢の筋力低下、筋肉痛、筋萎縮およびLDH、CPK上昇が見られる。AZT中止後、2-4週すると正常にもどる。HIV関連筋炎と鑑別困難な場合もある。対策: 定期的なCPKのチェックが必要である。

肝炎; 投与後2-3週して一過性の肝酵素の上昇を認めることがある。対策: 治療は継続可能である。

乳酸アシドーシス; まれだが致死的な合併症。乳酸アシドーシスの診断がついたらAZTを中止。

爪の変色; 2-6週後に気づく。

発癌性; 動物実験で発癌性が知られている。

2) ゼリット (d4T) (表F-3)

末梢神経炎; 米国では19-24%にみられる。国内での治験成績では10数%にみられる。進行例ではHIVによる末梢神経炎や他の薬剤(ddI, INHなど)による末梢神経炎との鑑別が困難な場合も多い。対策: 薬剤の変更。

頭痛、消化器症状(下痢、食道潰瘍); 頻度はまれである。

一過性の肝機能障害。対策: 治療は継続可能である。

3) ヴァイデックス (ddI) (表F-4)

膝炎; 米国では1-9%にみられ、その5%は致死的であると報告されている。対策: 1-2ヶ月毎に血中アミラーゼをチェックする。正常上限の1.5-2倍以上に増加したら、ddIの投与量を減量もしくは中止する。

末梢神経炎; 米国では5-12%にみられ、痛みやしびれを

伴う。一般に軽症である。対策：ddlの中止。中止しなければ症状は継続し、歩けなくなる可能性もある。

消化器症状；嘔気、下痢がみられる。下痢は胃酸中和のための制酸薬による影響が大きい。

内服困難（錠剤）対策：パウダーに変更する方法もある。

乳酸アシドーシス；肝不全で死亡した例の報告あり。乳酸アシドーシスの診断がついたら直ちにddlを中止。

発疹、骨髄障害、高尿酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症および低マグネシウム血症

ナトリウム負荷；錠剤1錠あたり11.5mEq、パウダーで60mEq。心不全や腎不全患者では要注意。

マグネシウム負荷；錠剤1錠あたり15.7mEq。腎不全患者では要注意

4) ハイビッド（ddC）（表F-5）

末梢神経炎；米国では17-31%の患者にみられる。四肢遠位部にしびれと燃えるような感覚が出現し、次いで突発性あるいは持続性の痛みがみられる。国内治験での報告は少ない。対策：ddCを中止する。薬

剤を中止すると徐々に症状は改善する。継続して使っていると、末梢神経障害は不可逆性となり、疼痛対策が必要となってしまう。

口内炎およびアフタ性の食道潰瘍。対策：ddCの中止が通常必要。

膵炎；米国では1%以下の患者にみられる。

肝炎；正常上限の5倍程度の肝酵素上昇が一過性にみられる。

5) エピビル（3TC）（表F-6）

3TCの副作用は一般的に軽微である。

頭痛、嘔気、下痢、腹痛、不眠および脱毛などがみられる。

B型肝炎ウイルスにも強力な抗ウイルス効果を持つために、B型肝炎ウイルスの合併感染がある患者では、3TC中止後に肝炎の再燃を生じることがある（劇症化し死亡した例もある）。

3. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の副作用とその対策

1) ビラミューン（NVP）（表F-7）

表F-2 AZTと副作用

	国内治験 (n=12) ^a		米国 (n=360) ^b	
	n	%	n	%
貧血	5	41.7		
嘔気	3	25.0	243 *	67.5
発熱	2	13.7		
胃部不快感	2	16.7		
食欲不振	2	16.7		
嘔吐	1	8.3	98 *	27.2
倦怠感			275 *	76.4
消化不良			17 *	4.7
浮腫			12 *	3.3
上部気道出血			6	1.7
直腸痛			1	0.3
知覚異常			1	0.3
筋痛症			164	45.6
筋萎縮			3	0.8
顆粒球減少	5	41.7	15 *	4.2
網状赤血球減少	3	25.0		
Hb減少	1	8.3	17 *	4.7
白血球減少	1	8.3		
血小板減少	1	8.3		
AST			8	2.2
CPK			6	1.7

^aAntibiotics and Chemotherapy 4;119-130,1998.

^bAnn.Intern.Med. 112:727-737,1990.

*はコントロールと有意差のあった副作用

表F-3. d4Tと副作用

国内治験 (n=80) ^a		
	n	%
倦怠感	4	5.0
発熱	1	1.3
発疹	3	3.8
浮腫	1	1.3
呼吸困難	1	1.3
悪心・嘔吐	5	6.3
食欲不振	5	6.3
下痢	2	2.5
末梢神経障害	4	5.0
知覚障害	2	2.5
異常知覚	2	2.5
しびれ	2	2.5
疼痛	1	1.3
眠気	1	1.3
紅斑	1	1.3
筋肉痛	2	2.5
尿管アシドーシス	1	1.3

^aゼリット[®]カプセル、インタビューフォーム（1997年7月）より改変

表F-4. ddlと副作用

国内治験 n=65) ^a		
	n	%
嘔気	1	1.5
食欲不振	2	3.1
腹痛	3	4.6
下痢	4	6.2
下肢しびれ	3	4.6
発疹	1	1.5
全身浮腫	1	1.5
腹部膨満感	2	3.1
血尿	1	1.5
頭痛	1	1.5
疼痛	1	1.5
紅斑	2	3.1
Hb減少	1	1.5
尿蛋白	3	4.6
尿潜血	2	3.1
アミラーゼ	3	4.6
AST	2	3.1
ALT	2	3.1
-GTP	1	1.5
尿酸	2	3.1
好酸球	1	1.5

^a臨床とウイルス30:253-267,1992.

皮疹；約11-17%にみられる。斑状丘疹性皮疹および紅斑性皮疹でかゆみを伴うことも伴わないこともある。部位は躯幹、顔面、四肢におよぶ。スティブンス・ジョンソン症候群を生じることもあるので要注意。対策：入院が必要となる。また服薬した患者の7%は薬剤の中止が必要となる。皮疹が重症、発熱を伴う場合、粘膜病変、結膜炎、浮腫、関節痛あるいは倦怠感を伴う場合には薬剤を中止する。皮膚科にコンサルトし、必要があれば副腎皮質ステロイドホルモンをもちいる。

肝炎；対策：肝機能が中等度以上悪化したら中止する。中止後正常化したら再投与してもよいが、肝炎

が再燃したら以後使用しない。

発熱、嘔気および頭痛；対策：対症療法。発熱のみの場合は数週間程度で改善する場合も多い。

4. HIVプロテアーゼ阻害薬の副作用とその対策

逆転写酵素阻害薬でみられる副作用とは全般的に異なっている。下痢を主体とする消化器症状、肝で主に代謝されることによるウイルス肝炎の悪化などもみられる。最近ではLipodystrophyに代表される脂質・糖

表F-5. ddCと副作用^a

	国内治験		米国	
	(n=23)		(n=4,660)	
	n	%	n	%
口内炎	1	4.3		
口腔内アフタ	1	4.3	234	5.0
嚥下痛	1	4.3		
末梢神経痛	1	4.3	1,079	23.2
発熱	1	4.3	8	0.2
頭痛			76	1.6
めまい			23	0.5
嘔気			109	2.63
嘔吐			33	0.7
食欲不振			23	0.5
嚥下困難			16	0.3
心窩部痛			99	2.1
下痢			62	1.3
膀胱炎			78	1.7
皮疹			104	2.2
掻痒感			31	0.7
咽頭炎			14	0.3
筋痛			45	1.0
足痛			97	2.1
疲労感			62	1.3
筋脱力			9	0.2
好酸球	1	4.3	193	4.1
AST	3	13.0	209	4.5
ALT	3	13.0	227	4.9
血小板減少	1	4.3	185	4.0
貧血			250	5.4
白血球減少			572	12.3
好中球減少			694	14.9
Al-P			179	3.8
肝機能障害			24	0.5
Amy			9	0.2

^a化学療法の領域11:100-113,1995.

表F-6. 3TCと副作用
(国内治験 n=42)^a

	n	%
嘔気	4	9.5
食欲不振	3	7.1
腹痛	1	2.4
下痢	1	2.4
貧血	1	2.4
倦怠感	2	4.8
疲労感	2	4.8
背部痛	1	2.4
頭痛	2	4.8
しびれ感	1	2.4
不安感・焦燥感	1	2.4
紅斑	1	2.4
痒疹	1	2.4
毛孔一致性皮疹	1	2.4
白血球減少	3	7.1
貧血	22	52.4
血小板減少	1	2.4
好酸球	3	7.1
単球	1	2.4
リンパ球減少	1	2.4
T-bil	2	4.8
AST	1	2.4
ALT	1	2.4
Al-P	1	2.4
-GTP	1	2.4
LDH	2	4.8
CPK	1	2.4
TG	2	4.8
Creat低下	1	2.4
尿酸	1	2.4
尿酸	1	2.4
Amy	1	2.4
K	2	4.8
FBS	6	14.3
尿糖	1	2.4

^a化学療法の領域14:111-124,1998.

表F-7. ネビラピンと副作用
(国外治験 n=839)^a

	n	%
嘔気	45	5.4
下痢	18	2.1
嘔吐	15	1.8
消化不良	10	1.2
腹痛	9	1.1
潰瘍性口内炎	8	1.0
傾眠	45	5.4
頭痛	41	4.9
めまい	11	1.3
神経過敏	7	0.8
つつ病	7	0.8
発疹	92	11.0
斑状丘疹性皮疹	23	2.7
紅斑性発疹	11	1.3
発疹	10	1.2
SJS ^b	6	0.7
蕁麻疹	2	0.2
その他	40	4.8
肝機能検査異常	44	5.2
-GTP	8	1.0
肝炎	6	0.7
その他	30	3.6
顆粒球減少	19	2.3
筋肉痛	12	1.4
疲労	42	5.0
発熱	34	4.1
多汗	11	1.3
悪寒	8	1.0
倦怠感	7	0.8

^aネビラピン[®]製品情報概要
(1998年11月)より改変
^bスティブンス・ジョンソン症候群

代謝異常が報告され²¹⁾、今後の大きな問題になりつつある。重要なことは、脂質分布の異常による“外観”の悪化を軽視してはいけないことである。外観の悪化による自己イメージの低下やそれに付随したうつ状態は、感染者の抗HIV治療に関するアドヒアランスを低下させる可能性があることを常に忘れないことが重要である。

脂肪分布の異常；体重増加を伴わない異常な脂肪の分布が、プロテアーゼ阻害薬を内服中の患者にみられる。極端な例では、クッシング症候群で特徴的にみられる「バッファロー・ハンブ」と呼ばれる所見を呈する場合もある。顔や手足の脂肪が減少し腹部に付く傾向が多くの人にみられる（いわゆる“プロテアーゼ腹”）。また時には糖尿病や狭心症を引き起こす。Carrはこの異常がプロテアーゼ阻害薬の長期投与によるものと考えている。顔面や四肢の脂肪の減少から、“Lipodystrophy”という言葉が使われているが、絶対的な体脂肪量の減少を意味しているわけではない。実際には顔面や四肢の脂肪が減少し、その分が躯幹特に腹部に移動したというイメージに近い。またこの脂肪の再分布は皮下にのみみられるわけではなく、内臓脂肪の増加という形でも現れる。骨盤や腎周囲の脂肪増加が報告されている²²⁾。

糖尿病；1997年、FDAはプロテアーゼ阻害薬内服中に新たに糖尿病の発病や糖尿病の急速な悪化が生じることを警告した²³⁾。この時点で市販されていたクリキシバン（IDV）、ノービア（RTV）、ピラセプト（NFV）、インビラーゼ（SQV）など全てのプロテアーゼ阻害薬でこの合併症が報告された。また報告例は83例で、うち27例は入院が必要になり、また5例は糖尿病性ケトアシドーシスを起こした。半数の患者はプロテアーゼ阻害薬を中止した。しかし中止後も高血糖が持続する例も散見された。糖尿病の発病や悪化例の頻度は1-2%にすぎないが重篤な副作用なので注意が必要である。

冠動脈疾患；最近プロテアーゼ阻害薬内服中に冠動脈疾患を生じた2例が報告された²⁴⁾。1人は26歳の男性で、RTVと

SQVのダブル・プロテアーゼ療法4週目で狭心症を起こした。もう1人は37歳の糖尿病を持つ患者で、indinavir投与後、血清コレステロールが2倍以上に増加し、狭心症を起こした。

代謝異常；Lipodystrophyを生じた患者は、コレステロール、中性脂肪、インスリン及びC-ペプチドの著明増加を認め²⁵⁾。

これらの ~ の異常がプロテアーゼ阻害薬そのもの

表F-8. クリキシバンと副作用(国内治験n=41)^{a)}

	総計		軽症		中等症		重症	
	n	%	n	%	n	%	n	%
皮膚乾燥	2	4.9	2	4.9				
発疹	1	2.4					1	2.4
脂漏	1	2.4	1	2.4				
頭痛	3	7.3	2	4.9	1	2.4		
知覚減退	2	4.9	1	2.4	1	2.4		
知覚過敏	2	4.9	2	4.9				
めまい	1	2.4	1	2.4				
味覚倒錯	3	7.3	3	7.3				
嘔気	12	29.3	5	12.2	3	7.3	4	9.8
嘔吐	4	9.8			1	2.4	3	7.3
食欲不振	4	9.8	3	7.3	1	2.4		
下痢	2	4.9	1	2.4	1	2.4		
口内炎	2	4.9	1	2.4	1	2.4		
鼓腸放屁	1	2.4	1	2.4				
胃食道逆流	1	2.4	1	2.4				
潰瘍性口内炎	1	2.4			1	2.4		
黄疸	1	2.4			1	2.4		
出血	5	12.2	1	2.4	4	9.8		
腎石症	11	26.8	3	7.3	5	12.2	3	7.3
尿管閉	1	2.4			1	2.4		
右腎小点状石灰化	1	2.4	1	2.4				
月経異常	1	2.4	1	2.4				
悪性腫瘍増悪	1	2.4						
無力症	2	4.9	1	2.4	1	2.4		
季節部痛	1	2.4			1	2.4		
発熱	1	2.4					1	2.4
合計	67		31		23		13	
白血球減少	1	2.4						
白血球減少	1	2.4						
赤血球減少	1	2.4						
血小板減少	1	2.4						
好酸球	1	2.4						
好中球 (n=36)	1	2.4						
単球	1	2.4						
GOT	6	14.6						
GPT	4	9.8						
LDH	5	12.2						
A1-P	4	9.8						
TC	5	12.2						
TC減少	1	2.4						
TG	2	4.9						
TG減少	1	2.4						
T-Bil	12	29.3						
BUN	1	2.4						
Creat	1	2.4						
Na低下	2	4.9						
K	2	4.9						
K低下	1	2.4						
Cl低下	2	4.9						
尿沈渣RBC	4	18.2	(n=22)					
尿蛋白	3	10.7	(n=28)					
尿沈渣WBC	1	4.8	(n=21)					
尿沈渣リン酸塩	1	4.8	(n=21)					
尿沈渣薬剤結晶	1	4.8	(n=21)					

によるものか、抗HIV薬の投与により全身状態の改善したHIV感染者にみられるものなのかが、現在議論されている。対策：プロテアーゼ阻害薬治療前に空腹時の脂質検査を行い、プロテアーゼ阻害薬投与後は3ヶ月毎に検査を行う。もし脂質異常が進行したら、まず食餌療法および運動療法を行う。効果がなければ抗コレステロール薬あるいは抗中性脂肪薬の投与を行う。

日和見感染症の悪化；プロテアーゼ阻害薬を含む強力な抗HIV薬の投与を行うと、特に免疫不全の進行した例で日和見感染症（非定型抗酸菌症やサイトメガロウイルス感染症）が一時的に悪化、再燃することがある。すなわちCD4陽性Tリンパ球数が50個/μl未満のHIV感染者に強力な治療を行う際には、不明の発熱や夜間盗汗の出現、あるいは視力障害の急速な進行などに十分な注意を払う必要がある。出血傾向；血友病患者ではプロテアーゼ阻害薬による治療により、通常と異なる出血が報告されたり²⁶⁾、凝固因子製剤の必要量の増加などが報告されている。

表F-9. ノービアと副作用^a
(米国治験 n=1,033)

	%
嘔気	47.5
下痢	44.9
嘔吐	23.6
腹痛	11.6
消化不良	9.4
食欲不振	8.9
鼓腸	4.3
口渇	2.9
げっぷ	2.2
潰瘍性口内炎	2.0
異常感覚	21.5
頭痛	15.5
めまい	9.3
傾眠	5.1
不眠	4.3
不安	2.7
口周囲感覚異常	26.6
味覚倒錯	11.4
知覚過敏	5.4
無力症	22.3
発熱	4.8
疼痛	4.7
多汗	3.4
体重減少	2.3
肝機能検査異常	2.8
咽頭炎	9.8
咳	2.0
発疹	7.6
掻痒	3.8
血管拡張	8.8
高脂血症	4.5
筋肉痛斑状	2.8
斑状丘性皮疹	2.8

^a ノービア[®]カプセル、インタビューフォーム(1997年11月)より改変

1) クリキシバン (IDV) (表F-8)

腎結石；対策：水分を1日に最低1.5リットル余分に飲む、特にindinavir 服薬直後に500ml ずつ内服するのが効果的と考えら

表F-10. インビラーゼと副作用^a
(国外治験n=327)

	%
下痢	4.9
腹部不快感	0.9
嘔気	2.4
消化不良	0.9
腹痛	1.2
類粘膜潰瘍形成	2.1
頭痛	2.4
異常感覚	0.3
四肢しびれ	0.6
めまい	0.3
末梢神経障害	3.1
無力症	0.3
発疹	2.1
掻痒	0.6
筋肉骨格痛	0.6
筋肉痛	0.3
Ca低下	<1
CPK	3
BS	1
BS低下	5
P低下	<1

^a インビラーゼ[®]製品情報概要(1998年8月)より改変

れる。十分な水分摂取をしても繰り返し腎結石を生じるようであれば薬剤の変更が必要である。

皮膚乾燥、口唇亀裂；対策：保湿薬（ワセリンなど）をもちいる。口唇にはリップ・クリームなどもよい。腹部への脂肪の集中、筋萎縮、糖代謝異常、高中性脂肪血症、高コレステロール血症；対策：前記間接ビリルビン上昇 (>2.5mg/dl)；対策：肝酵素上昇がなければ、経過観察。

肝酵素上昇

頭痛、うつ状態、記憶障害、めまい、疲労、不眠嘔気、嘔吐、胃部不快、下痢、金属味；対策：嘔気に対しては制吐薬が有効な時もあるが、通常1ヶ月程度でかなり慣れる。

発疹

血小板減少

劇症肝炎

腎機能障害；徐々に血清クレアチニンが増加し、検尿で無菌性膿尿（沈渣でWBC増加、菌は陰性）がみられる²⁷⁾。極端な例では腎萎縮をきたした例も報告されている²⁸⁾。日本人では数%にみられる。対策：薬剤の中止により改善。萎縮した腎臓自体は改善しない。

溶血性貧血；頻度は7000人に1人。対策：薬剤の中止により改善。

2) ノービア (RTV) (表F-9)

無力感、嘔気、下痢、嘔吐、食欲不振、腹痛、口周囲および四肢のしびれ感

消化器症状；人によっては、激しく耐えられないほ

表F-11. ピラセプトと副作用^a

	国内(n=38)		国外(n=618)	
	n	%	n	%
脱力感			58	9.4
頭痛			53	8.6
腹痛	3	7.9	48	7.8
下痢	7	18.4	420	68.8
腹部膨満感			111	18.0
嘔気	6	15.8	97	15.7
嘔吐	1	2.6	22	3.6
消化不良			14	2.3
食欲不振	3	7.9	13	2.1
感覚異常			23	3.7
めまい	1	2.6	21	3.4
抑鬱			16	2.6
情緒不安定			13	2.1
発疹	6	15.8	30	4.9
掻痒感	4	10.5	11	1.8

^a ピラセプト製品情報概要(1998年3月)より改変

どであるが、投与量を徐々に増量していくことで克服できる。

対策：1-2日 RTVを1回300mg、1日2回
 3-5日 RTVを1回400mg、1日2回
 6-13日 RTVを1回500mg、1日2回
 14日- RTVを1回600mg、1日2回

肝毒性；B型肝炎やC型肝炎を持ち、SQVとのダブル・プロテアーゼ療法を行っている患者に強く出る。
 対策：肝炎のキャリアか否かまずチェックし、投与初期は肝機能検査を繰り返し施行する。一過性の肝酵素上昇はしばしば経験する。

中性脂肪の2倍以上の増加。対策：前記
 CPKおよび尿酸の増加を認める。

3) インビラーゼ (SQV) (表F-10)

嘔気、腹痛、下痢などの消化器症状が5-15%にみられる。他のプロテアーゼ阻害薬に比べ軽微。

頭痛

肝障害

血糖異常や脂肪分布の異常。対策：前記

4) ピラセプト (NFV) (表F-11)

下痢、軟便が高頻度にみられる。1-3ヶ月で安定してくることもある。対策：いわゆる消化酵素（パンクレアチン、コンピチームなど膵酵素製剤）が有効な場合があるので試してみる²⁹⁾。無効であれば対症的にロペラマイドをもちいる。

耐糖能異常、高血糖、高中性脂肪血症および脂肪分布の異常。対策：前記

皮疹、発熱。対策：継続しても改善していく場合も多い。発熱を伴うようなら一時中止後、再開することで投与可能になる場合もある。時にはスティブンス・ジョンソン症候群を生じることもある。

5. 副作用が発現した時どのように抗HIV薬を中止するか

副作用が生じ一時的に抗HIV薬を中断せざるをえない場合があるが、その際は全ての抗HIV薬を同時に中断することが原則である。1剤のみ中止し、残りの2剤を続けて投与していると薬剤に耐性が生じてしまう危険性が高い。血漿中HIV RNA量が検出感度以下の状態であれば、全ての薬剤を数日～1週間程度中断しても薬剤耐性が生じる可能性は極めて低い。それに対して2剤で数週間投与すれば、特に3TCなどは数週間で耐性化してしまう。B型慢性肝炎を合併したHIV感染者

G. 急性 HIV 感染症とその治療

に多剤併用の一部としてエピビル(3TC)を投与している場合には、3TCの中止によりB型慢性肝炎が再燃する可能性があるので十分な注意が必要である(前述のように死亡した例もある)。

HIV感染が生じ、2-4週間以内に少なくとも50%程度の感染者は、発熱などの症状を認める³⁰⁻³²⁾。この際に医療機関を受診あるいは入院する場合も多い。しかし症状のみで急性 HIV 感染症(primary HIV infection, acute HIV infection)を他のウイルス感染症と区別することは困難である。急性HIV感染を念頭に置き、積極的に検査を行う必要がある。

1. 潜伏期

多くの場合、感染後2-4週間。まれに10ヶ月におよんだ例も報告されている。

2. 臨床症状および検査所見

表G-1に示すように、発熱、リンパ腺腫大、咽頭炎、発疹および筋痛・関節痛の頻度が高い。はじめはリンパ

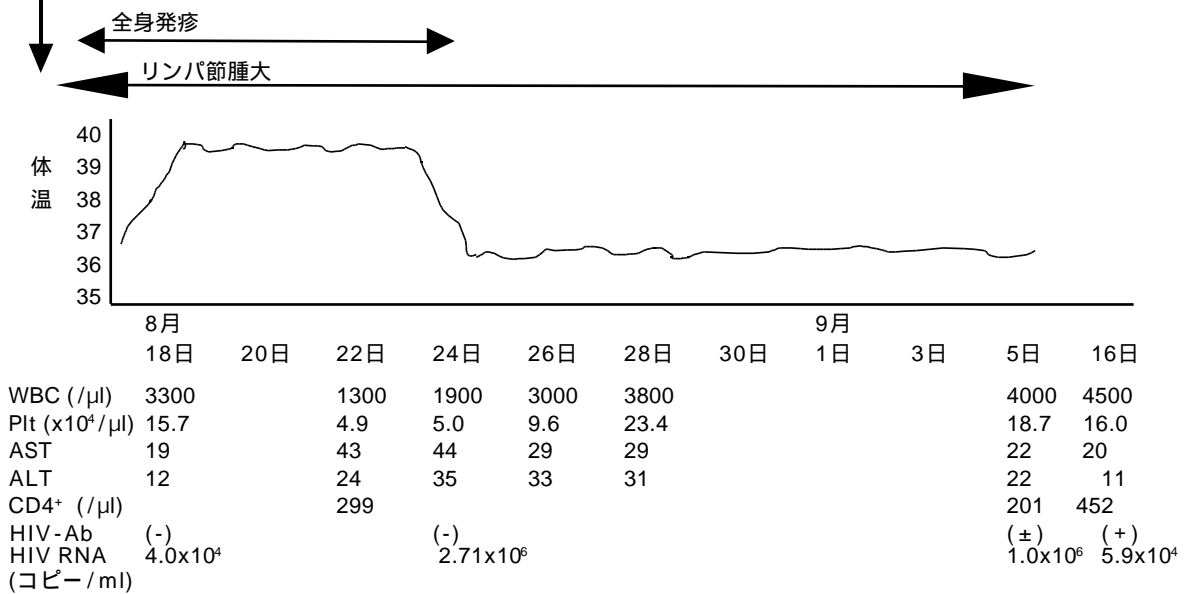
球が減少し、次いでリンパ球増加が生じる(CD4およびCD8陽性Tリンパ球は減少し、異型リンパ球が増加)。GOT、GPTなどの肝酵素の上昇がみられる³³⁾。ある場合には、CD4陽性Tリンパ球数の減少の程度が強く、カリニ肺炎などの典型的なAIDS合併日和見感染症を発症することもある。図G-1に急性HIV感染症の1例を示す³⁴⁾。症例は54歳。検査目的で来院した翌日より発熱が見られ、抗体検査は陰性であったが8月25日の血漿中HIV RNA量が 2.71×10^6 コ

表G-1. 急性HIV感染症の臨床症状³¹⁾

症状	頻度 (%)
発熱	96
リンパ腺腫大	74
咽頭炎	70
発疹	70
筋痛・関節痛	54
下痢	32
頭痛	32
嘔気・嘔吐	27
肝脾腫	14
口腔カンジダ症	12
脳髄膜炎	8
末梢神経炎	8
その他	顔面神経麻痺 ギラン・バレー症候群 神経根炎 神経症など

図G-1. 急性HIV感染症の1例(54歳)

7月30日 感染機会



ピー/mlと高値であったことから診断が確定し、9月10日より抗HIV療法を開始した。

3. 診断

急性HIV感染が疑われる場合は、血漿中HIV RNA検査を行う。HIV抗体検査は通常陰性あるいは判定保留となる(図G-1参照)。P24抗原量の測定も役には立つが、陰性であったとしても急性HIV感染症を除外できない。また血漿中HIV RNAもしくは末梢血単核球中のHIV DNAでHIV感染が診断された場合でも、経過を見ながらHIV確認検査(抗体検査)は必ず施行する。通常急性感染時の血漿中HIV-RNA量は 10^5 - 10^8 コピー/mlまで増加している。

4. 臨床経過

臨床症状は通常数週間の後、完全に回復する。HIV感染細胞に対する細胞傷害性Tリンパ球(cytotoxic T lymphocyte: CTL)活性が最初に生じ、末梢血におけるHIV濃度を減少させる。しかしこの間に既にHIVは中枢神経系やリンパ組織に広範に播種している。リンパ組織はまたHIVの増殖及び潜伏部位としての役割も果たしている。また急性HIV感染症状を呈した患者のAIDSへの進行は一般的に速いとされる。急性感染期におけるウイルス血症の量は直接予後と関係ないが、HIVの増殖をコントロールするための重要な因子は、HIVに対するCTL活性である。このCTL活性を保持するためには早期診断および早期の抗HIV療法が必要かもしれない。感染後3-12週間すると抗HIV抗体が検出できるようになる。さらに感染後6ヶ月経過すると、末梢血中の血中HIV RNA量はほぼ一定となる。これを「セットポイント」と呼ぶ²⁾。この「セットポイント」における血中HIV RNA量がその後の患者の予後と強く関連がある(抗HIV療法をしない場合において)。

5. 治療

急性HIV感染症における早期の抗HIV療法に関する情報はまだ限られたものであり、長期にわたる血漿中HIV RNA量やCD4陽性Tリンパ球数に対する治療効果などのデータはまだない。しかしいくつかの観点から、急性HIV感染症における早期の治療の有効性が示唆されている³⁵⁾。

急性期の著明なHIVの複製を抑制し、ウイルスの全身播種を抑制する。

急性感染症状を軽減する。

血漿HIVウイルス量の「セットポイント」を変化させ、HIV感染症の進行するスピードを変化させることが可能かもしれない。

HIVの変異の程度を早期に治療することで減らすことができるかもしれない。

感染させる危険性を減らすことができるかもしれない。

HIVに対する免疫力を保たせることができるかもしれない。

従って現時点では医師も患者も、急性HIV感染症における期待される治療上のメリットは主に理論的なものであることを十分理解しておく必要がある(急性HIV感染症治療の治験はかなり短期間かつ症例数が少ないという限界がある)。一方、急性HIV感染症における治療のデメリットとしては、以下の点に留意すべきである。

抗HIV薬による副作用

治療が失敗し抗HIV薬への耐性ウイルスが出現する危険性がある。耐性ウイルスの出現は、その後の治療の選択肢をかなり狭めてしまう。

治療はずっと継続しなければならない。

6. 治療薬の選択¹²⁾

医師も患者も抗HIV療法を行うと決定したとすると、その治療上の目標は血中HIV RNA量を検出限界以下にもっていくことである。プロテアーゼ阻害薬1剤[クリキシバン(IDV)、ノービア(RTV)あるいはピラセプト(NFV)]と逆転写酵素阻害薬2剤の組み合わせが、この場合に一般的である。しかしどの組み合わせがベストなのかは分かっていない。この強力な治療を行うにあたって、いくつかの問題点があることを理解しておく必要がある。

副作用

薬の数が多きこと

高額な医療費

薬剤耐性が生じる可能性があること

H. 妊婦における抗 HIV 治療

治療の有効性は主に理論上のものであること
長期の有効性は明らかでないこと

7. 治療期間

治療はずっと継続する。

妊婦に対し抗HIV治療を行う場合、2つの互いに関連した側面を考慮する必要がある。(1)妊婦自身に対する抗HIV治療の問題と、(2)児へのHIV伝播のリスクを減少させるために抗ウイルス薬を予防投与する問題であ

る。これまで、児へのHIV伝播のリスクを軽減することが示されている薬剤は、レトロビル（AZT または ZDV）のみである。一方、成人に対する抗HIV治療の現状は、AZT単独での治療を推奨していない。妊婦においても、非妊娠成人と同様の治療が最適の抗HIV治療である。妊婦における抗HIV治療は複雑であり、妊娠時以外の診療を行う医師と妊娠及び分娩を担当する産婦人科医と妊婦とが十分に相談する必要がある。

表H-1. AZTの周産期感染予防の処方

分娩前: 妊娠14-34週に処方開始、全妊娠期間を通じて継続。

- A. ACTG 076処方: AZT 100mg 1日5回
- B. 代替処方: AZT 200mg 1日3回もしくはAZT 300mg 1日2回

分娩中: 分娩開始と共にAZT 2mg/kgを1時間経静脈的に投与し、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AZTの経口投与（AZTシロップ、2mg/kgを6時間毎）を開始し、生後6週間まで続ける。経口投与できない児には、1.5mg/kgを6時間毎に経静脈投与する。

表H-2. 妊娠中のHIV感染者に対する抗HIV治療と母児感染予防

以前に抗HIV治療を受けたことのないHIV感染妊婦

1. 通常の内科診察、CD4陽性細胞数、血漿中HIV RNA量などの検査を受ける。抗HIV治療のリスク（既に知られているリスクと未知のリスク双方）と利点を示し議論する事を前提に、妊娠していない成人と同様の基準に従い治療方針を立てることが推奨される。
2. HIV感染妊婦全員に、AZTによる母児感染予防（表H-1）を勧めるべきである。
3. AZTによる母児感染予防（表H-1）に加えて他の抗HIV薬を併用する場合には、必要性、リスクなどに付き、HIV感染妊婦とよく相談すべきである。
4. 妊娠第1期のHIV感染妊婦の場合、妊娠10-12週以降まで治療開始を遅らせることを考慮してもよい。

現在の妊娠中既に抗HIV治療を受けている妊婦

1. 抗HIV治療を既に受けている女性で、妊娠第1期を過ぎてから妊娠が確認された場合には、治療を継続する。
2. 抗HIV治療を既に受けている女性で、妊娠第1期の間に妊娠が確認された場合には、妊娠第1期に抗HIV治療を受けることの利点とリスクに関して説明（できればカウンセリング）すべきである。治療の継続を考慮する。
3. 妊娠中に抗HIV治療の中断を決定したら、全ての抗HIV薬を同時に中止し、また再開する場合には全ての抗HIV薬を同時に再開すること。これは薬剤耐性ウイルスの出現を防ぐためである。
4. 治療中の妊婦に対する抗HIV薬にAZTが含まれていない場合には、妊娠14週以降AZTを追加するか、それまで使用されているヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の一つをAZTに置き換える事を勧めるべきである。分娩前の治療内容に関わらず、分娩中の妊婦及び新生児にAZTを投与することが勧められる。

抗HIV治療を受けたことのない分娩中のHIV感染妊婦

1. 分娩中にAZTを経静脈的に投与すること、及び新生児にAZTを6週間投与することを勧めるべきである。
2. 母体の健康のために、分娩後すぐに検査（CD4陽性Tリンパ球数、血漿中HIV RNA量など）を行い、母に対する治療開始の是非を検討すべきである。

妊娠中及び分娩中に抗HIV治療を受けたことのないHIV感染妊婦から生まれた新生児の場合

1. AZTによる母児感染予防プロトコルのうち（表H-1）、6週間にわたる新生児へのAZT投与の意義について母に説明し、児にAZTを投与することを勧める。
2. 分娩後できる限り早急にAZTを開始すべきである。誕生後12-24時間以内が望ましい。
3. 母親に感染しているHIVがAZT耐性となっていることが明らかであるか、その疑いが強い場合をはじめ、AZTと他の抗HIV薬を併用して児の治療を行うことを考慮する場合もある。しかし、そのような併用が母児感染の予防にどれほど有効か、明らかではないし、新生児に対する併用薬の用法用量も定かではない。

治療法の種類の説明やどのような治療法を勧めるか、などの議論を行う時、決して強制的であってはならない。抗HIV治療を受けるか否かの最終決定は、妊婦がなすべきである。AZTその他による治療を妊婦が拒否しても、妊婦の治療や介護を拒否してはならない。母児感染のリスクを少なくすることを望みつつ、児がAZT以外の抗HIV薬に暴露される可能性をできるだけ少なくするため、妊娠中にはAZT単独治療を希望する母に対し、AZTの投与を拒否してはならない。

1. AZTによる母児感染予防

表H-1に示すようなプロトコールにより、児へのHIV伝播リスクを66%減少させ得ることが臨床試験(PACTG 076)により示され、米国では1994年以来妊婦に対してAZTを投与することが推奨されている³⁶⁻³⁷⁾。PACTG 076では1回100mgのAZTが1日5回投与された。一方、成人に対する最近の投与法はAZT 1回200mgを1日3回、または1回300mgを1日2回である。AZTが児へのHIV伝播リスクを減らすメカニズムは十分解明されておらず、1日2回や3回の投与法がPACTG 076と同じ効果をもたらすか否か、明らかではない。しかし、1日の投与回数が少ない方が、お

そらく妊婦の服薬アドヒアランスはよいであろう。我が国で成人に対し、しばしば用いられている1日量400mgや300mgの量が果たして十分か否か、検討されていない。表H-1に示した新生児への投与量は、満期産の児における薬物動態学的研究から考えられたものである³⁸⁾。AZTは主に肝臓でグルクロン酸抱合されて不活化されるので、未熟児の場合、酵素が未発達であるため、AZTの半減期が長くなることに注意すべきである。

2. ケースに応じた妊婦の治療と母児感染予防

妊婦における抗HIV治療と母児感染予防の問題は、

表H-3. 妊娠と抗HIV薬

薬剤	カテゴリー分類 ^a	動物での長期発癌性	動物での催奇性
AZT	C	有	有(致死量近くで)
ddC	C	有	有(大量で水頭症)
ddl	B	なし	なし
d4T	C	未	なし
3TC	C	なし	なし
NVP	C	未	なし
IDV	C	未	なし
RTV	B	未	なし
SQV	B	未	なし
NFV	B	未	なし

^a 米国Food and Drug Administration (FDA)による分類

- A: 妊娠第1期に投与しても胎児への影響がないことが妊婦(ヒト)の試験で証明されているもの(妊娠2期以降の投与でもリスクのないもの)
 B: 動物での試験では胎児への影響はないが、妊婦(ヒト)の試験で証明されていないもの。
 C: 妊婦(ヒト)の試験で安全性が確認されておらず、動物試験で胎児へのリスクがあるものあるいは動物試験が終了していないもの。薬剤使用の利点が胎児へのリスクを上回ると判定されない限り、妊婦に投与されるべきではない。
 D: 臨床試験あるいは市販後にヒト胎児にリスクのあることが証明されているもの。リスクにも関わらず、妊婦に使用する際の利点が受容範囲内のもの。
 X: 動物試験あるいは副作用の報告から妊婦に使用すべきでないと考えられるもの。

I. 小児、少年期における抗 HIV 療法

種々の場合が想定される。米国のPublic Health Service Task Forceは、いくつかの場合を想定して、それぞれに応じて推奨される選択をあげている（表H-2）³⁹⁾。現在我が国で承認されている抗HIV薬を妊婦に使用する際の評価が米国でどのようになっているかを、表H-3に示した³⁹⁾。

1. 小児における抗HIV療法

1) 小児におけるHIV感染の診断と経過のモニター⁴⁰⁾

HIVに感染した母から生まれた新生児は、少なくとも(1)生後4-8時間以内、(2)生後1-2ヶ月目、(3)生後3-6ヶ月目にウイルス学的な検査（DNA PCRまたはRT-PCRまたは培養によるHIVの確認）を受けるべきである。母体血による汚染があり得るので、検査に際して臍帯血を用いるべきではない。HIVに感染した新生児の38%が、生後48時間に診断可能であると報告されている。生後2週間目にHIVの検出率は高まり、14日目までに感染児の93%が診断可能である。従って、生後48時間目でHIV陰性であった場合、生後14日目に検査をする事を勧める人もある。

ウイルス学的検査が陽性と判定された場合には、なるべく早く2度目の検査を行い確認する。生後48時間及び1-2ヶ月後の検査で陰性の場合、3-6ヶ月で再検査する。2回の検査（うち1回は生後1ヶ月以降、もう1回は生後4ヶ月以降）が陰性であれば、HIV感染はかなり否定的である。血清学的には、生後6ヶ月以降で1ヶ月以上間をおいた2回以上のIgG抗体検査が陰性であれば、HIV感染はかなり否定的である。(1)生後18ヶ月目に抗HIV IgG抗体が陰性で低ガンマグロブリン血症がないこと、(2)HIV感染兆候がないこと、(3)ウイルス学的なHIV検査が陰性であること、が満たされれば、HIV感染を否定できる。ちなみに、HIVに感染した母親から生まれた全ての子供は、生後4-6週でカリニ肺炎の予防を開始する。カリニ肺炎の予防はHIV感染が否定されるまで継続するか、HIV感染が判明した場合にはCD4陽性Tリンパ球数に応じて継続の是非を判断する。

小児のCD4陽性Tリンパ球数の正常値は年齢によって異なる。米国CDCが、1994年に改訂した年齢に応じたHIV感染小児のCD4陽性Tリンパ球数（全リンパ球に対する比）による免疫学的ステージングを表I-1に示す。また、小児HIV感染症の臨床分類を表I-2に示す。

2) 抗HIV療法の開始時期

小児に対する抗HIV療法では、特に服薬遵守に注意を払わねばならない。幼小児は服薬にあたって介護者、例えば母親、家族、看護婦などに依存するからである。処方内容をよく理解させるため、治療を決定するプロセスに介護者と患児と一緒に参加させて服薬遵守の重要性をよく説明し、治療開始後しばらくは頻回に服薬

表I-1. 年齢に応じたHIV感染小児のCD4陽性Tリンパ球数（全リンパ球に対する比）による免疫学的ステージング（1994、CDC）

	児の年齢		
	1才未満 /μl (%)	1-6才 /μl (%)	6-12才 /μl (%)
1 (正常)	1500 (25)	1000 (25)	500 (25)
2 (中等度低下)	750-1499 (15-24)	500-999 (15-24)	200-499 (15-24)
3 (高度低下)	< 750 (< 15)	< 500 (< 15)	< 200 (< 15)

表I-2. 小児HIV感染症の臨床分類（1994、CDC）

N群（無症候）

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

- ・リンパ節腫脹（2カ所以上で0.5cm以上、対称性は1カ所とみなす）
- ・肝腫大
- ・脾腫大
- ・皮膚炎
- ・耳下腺炎
- ・反復性または持続性の上気道感染、副鼻腔炎、中耳炎

B群（中等症）

A群またはC群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。

- ・30日以上続く貧血(<8g/dl)、好中球減少症(<1000/ml) または血小板減少症(<10万/ml)
- ・細菌性髄膜炎、肺炎または敗血症
- ・6ヶ月齢以上の児で2ヶ月以上続く口腔、咽頭カンジダ症
- ・心筋症
- ・生後1ヶ月以内に発症したサイトメガロウイルス感染
- ・反復性または慢性の下痢
- ・肝炎
- ・反復性単純ヘルペスウイルス口内炎（1年以内に2回以上）
- ・生後1ヶ月以内に発症した単純ヘルペスウイルス
- ・気管支炎、肺炎または食道炎
- ・2回以上または2つの皮膚節以上の帯状疱疹
- ・平滑筋肉腫
- ・リンパ性間質性肺炎（LIP）または肺のリンパ過形成
- ・腎症
- ・ノカルジア症
- ・1ヶ月以上続く発熱
- ・生後11ヶ月以内に発症したトキソプラズマ症
- ・播種性水痘

C群（重症）

AIDSの診断基準に含まれる症状（LIPを除く）

状況を観察する必要がある。HIV感染小児に対する治療開始時期について米国CDCは表I-3のように勧告している⁴⁰⁾。

臨床分類A、B、Cの症状(表I-2)を示す小児は、年齢及び血漿中HIV RNA量に関わらず抗HIV治療の対象となる。

表I-1に示す免疫学的ステージングの2または3に入る免疫不全状態の小児は、年齢及び血漿中HIV RNA量に関わらず抗HIV治療の対象となる。

12ヶ月未満のHIV感染児は病勢が急速に進行する危険性が高いので臨床状態、免疫学的状態、血漿中HIV RNA量に関わらず、感染が確認されたら直ちに治療を開始すべきである。

10⁵ コピー/ml以上のHIV RNAを有する小児では年齢に関わらず死亡率が高いので、臨床症状や免疫状態の如何を問わず直ちに治療を開始する。

月齢30ヶ月以上の無症候の感染児では成人の場合と同じようにHIV RNAが、1-2 × 10⁴ コピー/ml以上であれば治療を開始する。

またHIV RNAコピー数の増加(2歳未満の場合では0.7log₁₀(5倍)以上の増加、2歳以上では0.5log₁₀(3倍)以上の増加)が確認されれば臨床症状、免疫学的状態、ウイルス量に関わらず治療を開始する。ただし表I-3の勧告は現時点の米国でのデータに基づい

ており将来改訂される可能性がある。

3) 初期治療の内容(脚注*参照)

小児HIV感染症でも抗HIV薬の併用療法が基本で、単剤療法は行わない。周産期のHIV感染を防止する目的では出産後6週間AZTを単剤で用いるが、児へのHIVの感染が確認された場合は直ちに併用療法を開始する。表I-4に推奨されている小児への初期治療の内容をまとめた。

米国の臨床治験のデータではプロテアーゼ阻害薬とヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤の併用療法の方がヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤併用のみより効果が高いとされている。

錠剤を嚥下できない幼小児に適した剤型を持つプロテアーゼ阻害薬には、ピラセプト(NFV:小児用パウダー)、ノービア(RTV:液剤が我が国でも承認済み)がある。

錠剤が服用可能な小児ではインジナビルも投与できるが、腎結石を防止するために水分摂取が必要で小児には負担である。サキナビルは抗ウイルス活性が低く小児では推奨されない。

処方複雑なため服薬遵守が心配されたり患者や介護者が希望する場合は代替処方を考慮してもよい。しかしプロテアーゼ阻害薬1剤+ヌクレオシド系逆

表I-3. HIV感染小児に対して抗HIV治療を開始するための指標

- ・ HIV感染に伴う臨床症状(すなわち臨床分類A、BまたはC)の出現。
- ・ CD4陽性Tリンパ球の絶対数及び総リンパ球数に対する比の低下(免疫学的分類2または3)
- ・ 年齢が12ヶ月未満であること(臨床的、免疫学的、ウイルス学的状態に関わらず)
- ・ 年齢1歳以上で、免疫能が正常、無症候性の小児の場合以下の2つのアプローチがある。

アプローチ1

直ちに治療を開始する(年齢や症状に関わらず)

アプローチ2

病勢の進行程度が低く、不安材料(例えば治療の安全性や服薬遵守についての懸念)があれば治療を延期する。このようなケースでは定期的にウイルス学的、免疫学的、臨床的状态をモニターする。また以下の要因が出現すれば直ちに治療開始する。

1. 高いHIV RNAコピー数がある場合、またはコピー数の上昇が続く場合。
2. 急激にCD4陽性Tリンパ球数または総リンパ球数に対する比率が低下して、中等度の免疫抑制がある(免疫学的分類2)とされる場合。
3. 臨床症状が出現した場合。

表I-4. 小児HIV感染症に推奨される初期治療内容

<好ましい処方>

- ・ プロテアーゼ阻害薬1剤+ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤
- 1. 錠剤やカプセル剤を嚥下できない幼小児ではネルフィナビルやリトナビルが推奨される。錠剤やカプセル剤を嚥下できる小児ではインディナビルも推奨される。
- 2. 推奨されるヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤の併用: AZT+ddl, AZT+3TC。データはまだ不十分であるが、d4T+ddl, d4T+3TC, AZT+ddCの併用も可。

<代替処方>

- ・ ネビラピン+ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤の併用あるいは
- ・ ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤の併用も考慮してよい。

<推奨されないもの>

- ・ 毒性が重複するもの、またはウイルス学的に望ましくないもの
- ・ 全ての単剤療法
- ・ d4T+AZT, ddC+ddl, ddC+d4T, ddC+3TC

*厚生省・エイズ治療薬研究班(<http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmhw/>)においては、海外では治療薬として既に承認されているが、我が国では未承認(適応、剤形を含む)の薬剤を用いた臨床研究が行われている。現在臨床研究が行われている薬剤には、AZT注射剤及び小児用シロップ、ddl小児用パウダー、3TCシロップ、ネルフィナビル小児用パウダー、d4Tシロップ、ネビラピンシロップ等がある。

厚生省・エイズ治療薬研究班連絡先: 東京医科大学臨床病理学教室
TEL: 03-3342-6111, FAX: 03-3340-5448

転写酵素阻害薬2剤の場合ほどウイルス量の低下を期待できない。

母親が妊娠中に服用した抗HIV治療内容が周産期感染児への治療に影響することが考えられるが、確認するデータはまだない。

4) 抗レトロウイルス療法の変更

変更の時期

抗レトロウイルス療法は、(1)病勢が進行する場合(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・療法の開発などがあった場合、変更する。新しい治療を開始する際は再度家族と処方内容を遵守するよう話し合う必要がある。変更後の数ヶ月は頻回に服薬状態を確認する。治療内容の変更の指標について表I-5にまとめた。

周産期感染児のHIV RNAコピー数は成人と比べると高く、コピー数の減少が確認されるのに時間を要する。またHIV RNAレベルを検出感度以下にできない事が多い。従って治療変更のためのウイルス学的な指標は小児と成人では異なってくる。

特に治療開始前のHIV RNAコピー数が(10^6 コピー/ml以上)の場合、ウイルスコピー数の減少は治療開始後の8-12週までみられないことが多い。 10^5 コピー/ml未満の場合ならば治療開始後4週までに低下がみられることが多い。HIV RNAコピー数は最大の抑制が得られるまで少なくとも3ヶ月毎に測定しなければなら

ない。治療変更を考慮する際は1週間間隔で少なくとも2回検査をすべきである。

小児ではCD4陽性Tリンパ球数がウイルス量とは独立して病勢進行と死亡率を予測する指標となる。治療を変更した後は、安定するまで1週間毎にCD4陽性Tリンパ球数を検査する。

治療中の臨床症状の出現は病勢の進行や予後不良を示す。脳の発達障害、認知能の減衰、運動障害のいずれかが繰り返し2つ以上みられる際は神経系の発達障害を考える。

新しい抗HIV治療の内容

治療歴のある小児に新たな処方をする際は(1)副作用や服薬不良のため治療を変えるときは、異なる副作用の薬剤を選ぶ。服薬不良の場合は次善の策として1剤だけ替えたり減量することも考慮してよい。(2)治療無効の際は服薬の遵守を確認する。(3)服薬が遵守されていれば薬剤耐性ウイルスの出現を考え少なくとも2剤を新たな薬に変更する。その際、薬剤間の交叉耐性も考慮する。1剤だけ替えたり1剤を付加するのは次善の策である。新たな処方ではできるだけ3剤を使う。変更する際は患児が服用しているほかの薬剤との相互作用の見直しが必要である。

表I-5. HIV感染小児において治療を変更するための指標

<ウイルス学的指標> *

- ・治療開始8-12週経過してもウイルスコピーの減少がみられない場合。
- ・ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤+プロテアーゼ阻害剤1剤併用の患児で、HIV RNAコピー数の減少が1/10未満($1.0 \log_{10}$)、代替処方を受けている患児では、HIV RNAコピー数の減少が1/5未満($0.7 \log_{10}$)。
- ・治療開始後4-6ヶ月を経過してもHIV RNAコピー数が検出感度以下に減少しない場合[#]。
- ・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が繰り返し再検出された場合[§]。
- ・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コピー数が2歳以上の患児で3倍($0.5 \log_{10}$)以上、2歳未満の患児で5倍($0.7 \log_{10}$)以上の増加を示したら治療を変更する。

<免疫学的指標> *

- ・免疫学的分類が進行した場合[†]。
- ・CD4陽性Tリンパ球数の比が15%未満の患児(免疫学的分類3)でさらに5%以上減少をした場合。
- ・CD4陽性Tリンパ球数の絶対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)。

<臨床的指標>

- ・進行性の神経発達障害が出現した場合。
- ・他に原因がない発育不全が出現した場合。
- ・臨床分類が進行した場合^{**}。

* 治療変更を考慮する前に少なくとも2回(1週の間隔を開けて)は検査を行う。

[#] 治療開始前のHIV RNAコピー数と治療によって達成された後のコピー数を考慮する。例えば、治療後HIV RNAが低レベルで検出されていても、1.5から2.0 \log_{10} 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。

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

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

^{**} 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。神経発達障害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。

J. HIV の針刺し事故後の予防投与

2. 少年期における抗HIV療法

Tannerの思春期進度の考慮が求められる⁴¹⁾。思春期早期(TannerI-II)では小児のガイドラインに沿い、それ以降の青少年(TannerIII-V)は成人のガイドラインに従う。

1. はじめに

施設、設備、人員、勤務態勢など、医療機関ごとに相違があるので、それぞれ独自の針刺し事故対策マニュアルを策定することが望ましい。情報をいち早く知る立場にある人は、新たな情報を全員に周知・徹底するように心がける。また、一度策定したマニュアルを定期的に見直す必要がある。ここでは、各施設のマニュアル作りのたたき台として利用できるように、国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センターのマニュアルを引用したので参考にされたい。

2. 針刺し事故による医療従事者のHIV感染の危険性

針刺し事故などでHIV 汚染血液に曝露された場合の感染のリスクは、最も高い場合でも0.3-0.5%とされており、B型肝炎(HBe-Ag陽性の場合30%)やC型肝炎(HCV-Ab陽性の場合3%)の同じような事故の場合の感染リスクに比べはるかに低いことが知られている。HIV診療において安全が保証されていることが、HIV診療を一般医療機関に広げていく上で不可欠である。幸い今までは、HIV感染者が少なく、診療を行う医療機関も限られていたために、医療事故による感染事例の報告はないが、今後患者が増え、診療する医療機関が増えれば、そのような事例の出ることは明らかである。事実、患者数の多い米国においては、針刺しなどの医療事故による感染の事例が、数十例報告されている。針刺し事故は、その本人にとって重大な事故であるばかりでなく、HIV診療全体にとっても大きなブレーキとなる。従って、そのような事例の発生する前に対策を立てておくことは、非常に重要なことである。

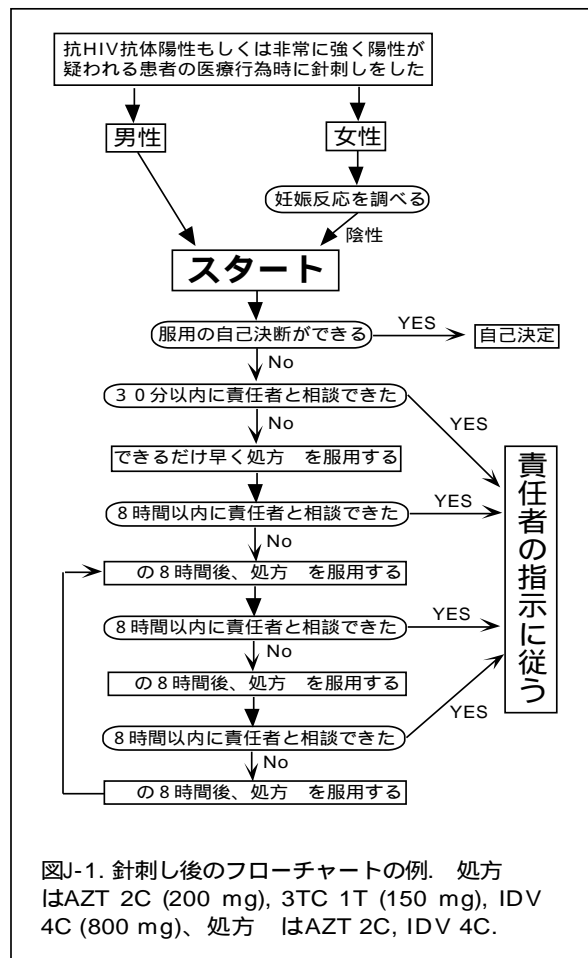
3. CDC 勧告1996 年度版⁴²⁾

1996年の6月に、米国のCDCより、針刺し事故が発生した場合の予防服用指針が発表された。要点のみをまとめれば、最も感染のリスクの高い場合には、レトロビル・エピビル・クリキシバンの3剤を事故後2時間以内に服用を開始し、1ヶ月間予防服用を続けるというものである。感染直後にAZTを服用することで

感染のリスクを79%低下させることが示されているが、この指針の中に挙げられている3剤であればさらに効果的であろうと考えられている。予防服用により100%感染を防げるわけではないが、予防服用が強くすすめられるのはこのためである。

4. CDC勧告を受けてのスターターキット

先に挙げたように、感染予防の効果をあげるためには、事故後できるだけ早く、できれば2時間以内に予防薬を服用する必要がある。しかし、実際に昼夜を問わず針刺し後2時間以内に予防薬を服用するためには、何らかの対策が必要であり、国立国際医療センターでは、予防薬を3日分(金曜日の夜に事故が発生し月曜日まで担当医師に連絡が取れなかった場合を想定している)薬品保管箱に入れ、医療現場に配備するようなシステムを稼働させている。研修医や看護婦に対する院内説明会も随時行っており、事故があった場合には、24時間責任者に速やかに連絡が取れるようになっている。しかし、夜間や休日など専門家に相談できる前



に自己判断で服用を開始せざるを得ない場合もあり、簡単なフローチャート（図J-1）を見ながら服用できるようにになっている。

このシステムをうまく稼働させるには、いくつかの要点があるので以下に列挙する。

- ・まず院内における責任者を定める。
- ・責任者への連絡方法をフローチャートに明記する。
- ・責任者は、薬剤がすぐに服用できるような保管場所を決める。
- ・責任者は、薬剤の管理を行い、特に保管方法や使用期限等に注意する。
- ・責任者は、針刺し事故を想定し、スタッフの指導と速やかな服用のための訓練を行い、特に、薬剤の保管場所についてスタッフに確認させる。
- ・責任者は、スタッフに対し、自分が針刺し事故を起こした場合に、予防薬を服用するかどうかの自己決定を用意するよう働きかける。
- ・責任者は、論文³⁹⁾に目を通し、チェックリストはすぐに出せるところに保管する。
- ・責任者は、スタッフ全員がすぐに使える場所に針刺し後フローチャートを配布する。

実際に事故があった場合の、予防薬の標準的な服用方法は以下の通りである。

AZT（レトロビル）	600mg,	3X
3TC（エピビル）	300mg,	2X
IDV（クリキシバン）	2400mg,	3X, 空腹時

針刺し後の有効な予防のためには第1回目の服用が最も大事と考えられる。したがって、第1回目には必ず3剤を服用させる。また、できるだけ速やかに第1回目（少なくとも1-2時間以内）を服用させるようにする。服用する場合の投与期間は1ヶ月である。投与量や服用方法についての注意点は、

AZT：消化器症状の強い場合には、400mg, 2X, 朝夕食後、もしくは、300mg, 3X, 毎食後への変更でも効果は期待できる。

3TC：半年以上3TCの投与された慢性B型肝炎患者において中止後に肝炎の悪化した報告がある。1ヶ月以内の短期服用後における肝炎悪化の報告はないが注意は必要である。

IDV：腎結石の副作用がある。この予防のために1日1.5リットル以上の水分を取らせる。ピリルピ

ン値が5 mg/dl前後までは上昇することがあるが、継続服用可能である。この薬剤は、吸湿性があり吸湿することにより薬効が低下する。従って、薬剤の保存状態に注意が必要である。

妊婦に投与した場合の安全性、特に妊娠初期での胎児への安全性は確認されていないため、対象者が女性の場合妊娠の有無に注意がいる。また、同じ理由で対象者が妊娠していなかった場合には、予防薬を服用する対象者に対しては少なくとも4週間は避妊するよう指導が必要である。

感染が防御できた場合にも予防服用に対して労災が適用される可能性がある。従って、事故の記載をカルテに残しておくことと同時に、可能な限り早期にHIV抗体のチェックをする必要がある。3TC服用のためにHBs抗原のチェックもしておくのが望ましい。以後は、HIV抗体について、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後に検査する。

5. CDC 勧告1998 年度改訂版⁴³⁾

1996年度の暫定版について、その後の新薬の臨床応用などをを受けて改訂されたものである。大きな変更点は、(1) 事故の内容がフローチャートにより曝露の状況と曝露の原因となった患者の感染状況を評価すること、(2) AZT+3TCを基本投与とするが、危険度の高い曝露時には今までのクリキシバン(IDV)だけであったのがピラセプト(NFV)でも良いとされたことである。また、特別な場合に使用される可能性のある薬剤として ddC, ddI, d4T, RTV, SQV(soft gel), NVP, delaviridineの解説が付記されている。

6. 今後の対応

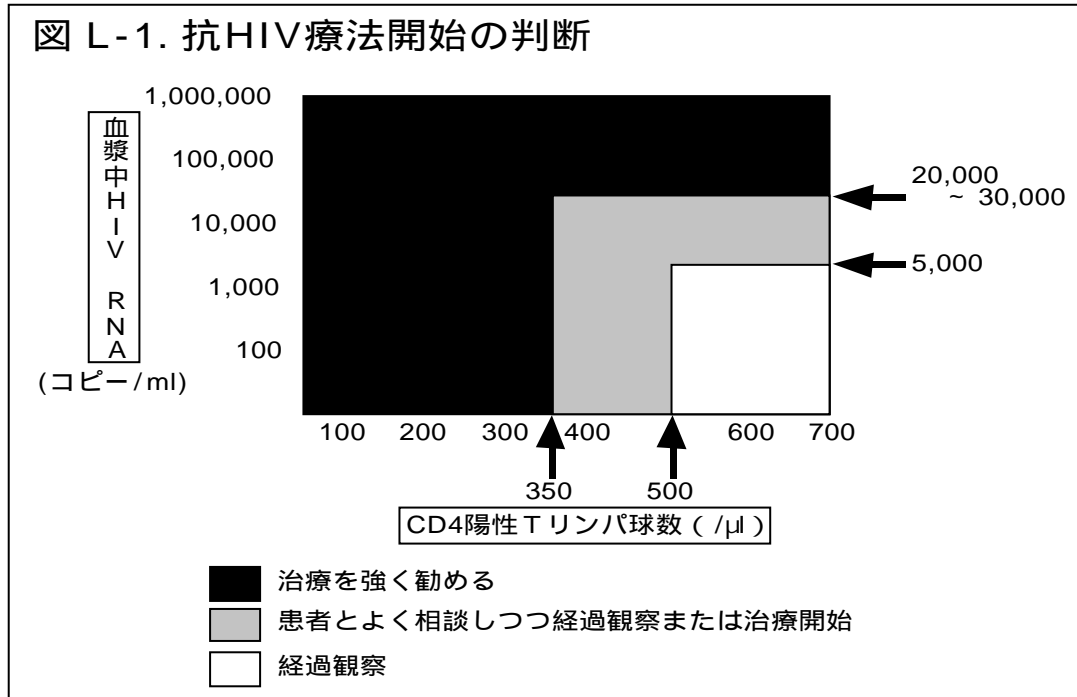
事故直後の状況から如何に速く予防薬に到達できるかという点から考えると、従来のスターキットを用い、まず1回目の予防薬を服用してから、自己の評価を行いその後の予防薬の継続を考えていくのが最も現実的であろう。スターキットが3日分用意されていることからすると、3日以内にIDVからNFVへ

の変更もしくは2剤にするか3剤にするかの判断を行えば良く、患者数の少ない拠点病院においてNFVの追加や付記された薬剤を常備する必要はなく、配備されている3剤についての継続使用で問題はないと考えられる。

1. Ho, D.D. Viral counts count in HIV infection. *Science* 272:1124-1125, 1996.
2. Mellors, J.W., Rinaldo, C.R., Gupta, P., et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167-1170, 1996.
3. Wei, X., Ghosh, S.K., Taylor, M.E., et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 373:117-122, 1995.
4. Ho, D.D., Neumann, A.U., Perelson, A.S., et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373:123-126, 1995.
5. CDC, Update: Trends in AIDS incidence - United States, 1996. *MMWR* 46:861-867, 1997.
6. Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection. *MMWR* 47:1-41, 1998.
7. Levy, J.A. Caution: should we be treating HIV infection early? *Lancet* 352:982-983, 1998.
8. Mellors, J.W., Munoz, A., Giorgi, J.V., et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann. Intern. Med.* 126:946-954, 1997.
9. Carpenter, C.C., Fischl, M.A., Hammer, S.M., et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. *JAMA* 276:146-154, 1996.
10. Carpenter, C.C., Fischl, M.A., Hammer, S.M., et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. *JAMA* 277:1962-1969, 1997.
11. Carpenter, C.C., Fischl, M.A., Hammer, S.M., et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. *JAMA* 280:78-86, 1998.
12. The panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Washington: Department of Health and Human Services (DHHS) 1998 Dec 1.
13. Volberding, P.A., Lagakos, S.W., Koch, M.A., et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *New Engl. J. Med.* 322:941-949, 1990.
14. Gazzard, B.G., Moyle, G.J., Weber, J., et al. British HIV association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 349:1086-1092, 1997.
15. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 46:1-46, 1997.
16. Kaplan, J.E., Hanson, D.L., Navin, T.R., Jone, J.L. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: Reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J. Infect. Dis.* 178:1126-1132, 1998.
17. Kimura, S., Oka, S., Toyoshima, Y., et al. A randomized trial of reduced doses of azidothymidine in Japanese patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Intern. Med.* 31:871-876, 1992.
18. 味澤篤、今村顕史、根岸昌功他、AZT + 3TC + Indinavir投与におけるAZTの投与量に関する検討。第12回日本エイズ学会総会。1998年12月。
19. Arima, M., Hori, N., Ajisawa, A. Nursing interventions for antiretroviral therapy sustainable combined antiretroviral therapy: Key factors for adherence period. [Abstract 22471] 12th World AIDS Conference; Geneva, 1998.
20. 堀成美、柴野恭子、望月洋子ら、HIV外来診療での服薬指導における看護ニーズと課題。[抄録248]第11回日本エイズ学会、熊本、1997。
21. Carr, A., Samaras, K., Chisholm, D.J., et al. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 351:1881-3, 1998.
22. Miller, K.D., Jones, E., Yanovski, J.A., et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 351:871-875, 1998.
23. Nightingale, S.L. From the Food and Drug Administration. *JAMA* 278:379, 1997.
24. Henry, K., Melroe, H., Huebsch, J. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 351:1328, 1998.
25. Carr, A., Cooper, D.A. Lipodystrophy associated with an HIV-protease inhibitor. *N Engl J Med* 339:1296, 1998.
26. Ginsburg, C., Salmon-Ceron, D., Vassilief, D. et al. Unusual occurrence of spontaneous haematomas in three asymptomatic HIV-infected haemophilia patients a few days after

- the onset of ritonavir treatment. *AIDS* 11:388-9, 1997.
27. Tashima, K.T., Horowitz, J.D., Rosen, S. Indinavir nephropathy. *N Engl J Med* 336:138-40, 1997.
 28. 花房秀次、田上尚道、平石佳之ら、HIV感染症治療ガイドラインにおける問題と我が国の課題。[抄録16]第12回日本エイズ学会、東京、1998。
 29. Razzeca, K., Frye, J., Odenheimerz, S. et al. The treatment of nelfinavir-induced diarrhea. [Abstract 12383]12th World AIDS Conference; Geneva, 1998.
 30. Tindall, B., Barker, S., Donovan, B. et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 148:945-9, 1988.
 31. Clark, S.J., Saag, M.S., Decker, W.D. et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 324:954-60, 1991.
 32. Schacker, T., Collier, A.C., Hughes, J. et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 125:257-64, 1996.
 33. Niu, M.T., Stein, D.S., Schnittman, S.M. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 168:1490-501, 1993.
 34. 石垣診祐、今村顕史、味澤 篤ら。HIVの急性感染期 (acute infection) と診断され、抗HIV薬の投与を開始した1症例。[抄録45]第72回日本感染症学会総会、大阪、1998年。
 35. Rosenberg, E.S., Billingsley, J.M., Caliendo, A.M. et al. Vigorous HIV-1 specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science*. 278:1447-1450, 1997.
 36. Connor, E.M., Sperling, R.S., Gelber, R. et al., Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N. Engl. J. Med.* 331: 1173-1180, 1994.
 37. CDC. Recommendations of the Public Health Service Task Force on use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR* 43:1-21, 1994.
 38. Boucher, F.D., Modlin, J.F., Weller, S., et al., Phase I evaluation of zidovudine administered to infants exposed at birth to the human immunodeficiency virus. *J. Pediatr.* 122:1137-1144, 1993.
 39. Public Health Service Task Force. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR* 47: 1-30, 1998.
 40. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR* 47 (RR-4): 1-31, 1998.
 41. Tanner JM. *Growth at Adolescence*. Ed. 2. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1962.
 42. Notice to readers update: Provisional public health service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV *MMWR* 45:468-472, 1996.
 43. Public health service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 47(RR-7):1-28, 1998.

L. クイックリファレンス



表L-1. 抗HIV治療開始の基準

症状のある場合 [AIDS指標疾患または驚口瘡、不明熱など] 無症候 : CD4陽性Tリンパ球<350 /mlまたは血漿中HIV RNA>20,000-30,000コピー /ml 急性HIV感染症
--

表L-2. 初回治療における抗HIV薬の組み合わせ

	A 欄	B 欄
推奨される組み合わせ A欄の組合せ1つにB欄の1剤を加えた3剤。	AZT + ddC AZT + ddI AZT + 3TC d4T + ddI d4T + 3TC	IDV NFV RTV
やや効果が弱いと考えられる組み合わせ A欄の組合せ1つにNVPを加えた3剤。	同上	NVP
一般的には勧められない組み合わせ (1) A欄の組合せ1つにインビラーゼ (SQV-HGC)を加えた3剤。 (2) A欄だけの2剤投与。	同上	SQV-HGC
ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬1剤とプロテアーゼ阻害薬1剤にNVPを加えた3剤投与は、データ不足、それぞれのクラスの薬に耐性を作る可能性があり、現時点では勧められない。		
行ってはならない治療 (1)右の2剤の組み合わせ (2)単剤投与	d4T + AZT d4T + ddC ddC + ddI ddC + 3TC	

* 薬剤の掲載順は、優先順ではない。服薬の複雑さや副作用を考慮して組合せを決めるべきである。

表L-3. 抗HIV薬リスト（逆転写酵素阻害薬^{a)}）

略称	一般名	商品名	剤形	1日投与量(成人)	内服方法	主な副作用
AZT または ZDV	zidobudine	レトロビル	100 mg カプセル	b		骨髄抑制 消化器症状 不眠など
ddl	didanosine	ヴァイデックス	25,50,100 mg 錠剤 167,250 mgDS	250-300 mg 錠剤 または 334 mg DS	1日2回 食間 錠剤は1回2錠 で投与	肺炎 末梢神経障害など
ddC	zalcitabine	ハイビッド	0.375 mg 錠剤	2.25 mg	1日3回 (約8時間毎)	口内炎 末梢神経障害 肺炎など
d4T	stavudine または sanilvudine	ゼリット	15,20 mg カプセル	80 mg (60kg) 60 mg (< 60kg)	1日2回 (約12時間毎)	末梢神経障害 肺炎など
3TC	lamivudine	エピビル	150 mg錠剤	300 mg	1日2回 (約12時間毎)	中止時B型肝炎 の増悪
NVP	nevirapine	ピラミューン	200 mg 錠剤	初期 200 mg (14日間) 維持 400 mg	初期 1日1回 維持 1日2回 (約12時間毎)	発疹 TEN 肝障害など

a 投与量は通常成人の場合を記載してある。詳しくは添付文書を参照のこと。

b 欧米では、1日600 mgを分3で服用するか、コンビビル（1錠中にAZT 300 mgと3TC 150 mgを含む合剤）で1日量600 mgを服用するのが一般的である。我が国では1日400 mg投与（4X）が一般的であるが¹⁷⁾、観察期間が短いながらAZT+3TC+IDVの併用においてAZTの1日量が300 mg（3X）でも良好な結果が得られたとの報告がある¹⁸⁾。AZTを1日400 mg 2回投与する方法については詳しい報告がされていない。

表L-4. 抗HIV薬リスト（プロテアーゼ阻害薬^{a)}）

略称	一般名	商品名	剤形	1日投与量(成人)	内服方法	主な副作用
IDV	indinavir	クリキシバン	200 mg カプセル	2,400 mg	1日3回 空腹時 (約8時間毎) 通常量に加えて 1.5リットルの飲水	尿路結石 消化器症状 腎障害 肝障害 代謝異常など
RTV	ritonavir	ノービアカプセル ----- ノーピアリキッド	100 mgカプセル 冷蔵保存 ----- 80 mg/ml 20-25℃で保存 キャップ密栓	1日目 600 mg 2,3日目 800 mg 4日目 1,000 mg 5日目 1,200 mg	1日2回 食後、 (約12時間毎)	消化器症状 口周囲異常感覚 錯乱 肝障害 代謝異常など
SQV	saquinavir	インビラーゼ	200 mg カプセル	1,800 mg	1日3回 食後 (約8時間毎)	消化器症状 錯乱・痙攣 肺炎など
NFV	nelfinavir	ピラセプト	250 mg 錠剤	2,250 mg	1日3回 食後 (約8時間毎)	下痢 発疹 代謝異常など

a. 投与量は通常成人の場合を記載してある。詳しくは添付文書を参照のこと。

表L-5. 薬物相互作用

薬剤名	併用禁忌		併用注意薬		備考
	一般名	商品名 ^a	一般名	商品名	
AZT	イブプロフェン ^b	ブルフェン	フルコナゾール リトナビル リファンピシン スタブジン など	ジフルカン ノービア リファジン ゼリット など	^b 血友病患者で出血傾向
ddl	テトラサイクリン キノロン系抗菌薬		ザルシタピン ペンタミジン インジナビル リトナビル ガンシクロビル など	ハイビッド ベナンボックス クリキシバン ノービア デノシン など	
ddC	ペンタミジン	ベナンボックス	イソニアジド ジダノシン ゲンタマイシン 酸化マグネシウム 水酸化アルミゲル など	スミフォン ヴァイデックス ゲンタシンなど	
d4T			ジドブジン	レトロビル	
3TC			ST合剤	セブテリンなど	
NVP	ケトコナゾール 経口避妊薬	経口薬：国内未販売	インジナビル サキナビル リトナビル シメチジン マクロライド イトラコナゾール リファンピシン など	クリキシバン インビラーゼ ノービア タガメット クラリス イトリゾール リファジンなど	
IDV	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 アルブラゾラム リファンピシン	トリルダン ヒスマナール アセナリン ハルシオン ドルミカム コンスタン リファジン	ジダノシン ^c リファブチン フェノバルビタール イトラコナゾール ケトコナゾール ミコナゾール カルバマゼピン など	ヴァイデックス 国内未販売 フェノバル イトリゾール 経口薬：国内未販売 フロリド テグレートール など	^c 併用は間隔2時間以上
RTV	テルフェナジン 酒石酸エルゴタミン 硫酸キニジン アステミゾール シサプリド ジアゼパン トリアゾラム ミダゾラム アルブラゾラム リファブチン など	トリルダン カフェルゴット 硫酸キニジン ヒスマナール アセナリン セルシン ハルシオン ドルミカム コンスタン 国内未販売 など	エリスリロマイシン リドカイン 塩酸ニカルジピン ベンル酸アムロジピン シンバスタチン イトラコナゾール ケトコナゾール ミコナゾール カルバマゼピン デキサメサゾン など	エリスリロマイシン キシロカイン ベルジピン ノルバスク リボバス イトリゾール 経口薬：国内未販売 フロリド テグレートール デカドロン など	
SQV	リファンピシン	リファジンなど	テルフェナジン アステミゾール シサプリド フェノバルビタール デキサメサゾン カルバマゼピン イトラコナゾール ケトコナゾール ミコナゾール フルコナゾール トリアゾラム クリンダマイシン など	トリルダン ヒスマナール アセナリン フェノバル デカドロン テグレートール イトリゾール 経口薬：国内未販売 フロリド ジフルカン ハルシオン ダラシン など	
NFV	テルフェナジン 硫酸キニジン アステミゾール シサプリド トリアゾラム ミダゾラム アルブラゾラム アミオダロン リファンピシン など	トリルダン 硫酸キニジン ヒスマナール アセナリン ハルシオン ドルミカム コンスタン アンカロン リファジン など	リファブチン フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン など	国内未販売 フェノバル アレピアチン テグレートール など	

^a 商品名は代表的なもののみしか記載されていないので注意すること

M. あとがき

本ガイドラインは、厚生科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)を得て行った研究成果としてとりまとめられたものである。また、本ガイドラインの内容については、研究班の総意を反映したものであり、厚生省の見解や政策を示したものではない。