

HIV 感染症の臨床～診療・治療の現状

(応用編 2003年2月版)

都立駒込病院感染症科 今村顕史

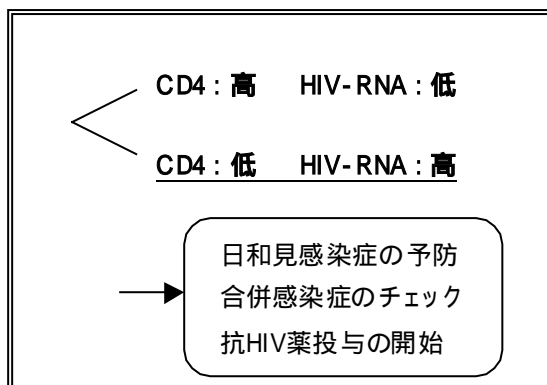
はじめに

本稿では基本編の内容を理解していることを前提として、実際の HIV 診療についてまとめていくこととします。診療上のポイントや方針については、著者が日常診療において気をつけていることなどについても含めたものとなっています。

また、抗 HIV 薬による治療は急速な進歩を続けており、治療指針となるガイドラインも短期間で改訂を繰り返しているのが現状です。したがって本稿におけるガイドラインや治療薬の内容についてはあくまでも執筆時点のものと考えてください。

CD4 陽性リンパ球数と HIV-RNA 量の測定

現在の HIV 診療において重要とされる2つの検査が、CD4 陽性リンパ球数と HIV-RNA 量の測定です。これからの治療をすすめるにあたって患者さん自身がこれらの検査の意味について十分理解することが必要です。



上に簡単にまとめたように CD4 陽性リンパ球数が低い場合には日和見感染症の予防や、現時点での合併感染症がないかのチェックも必要となってきます。具体的には CD4 細胞数が $200/\mu\text{l}$ 以下でカリニ肺炎の予防として ST 合剤(商品名はバクタ)という薬の内服を始めます。連日、あるいは週3回の内服となりますが、副作用で発疹がでてきた場合には少量から漸増してもう一度試みる減感作という方法を試みます。これでも発疹が出現する場合や、その他の理由により本剤の内服が不可能な

場合には、ダブソン(日本ではレクチゾールという商品名)という薬の内服、あるいはペンタミジンという薬の月1~2回の吸入あるいは点滴により予防を行います。

また、CD4 細胞数が 50~75 以下での非定型抗酸菌症予防もおこなわれたりします。この場合にはクラリスロマイシン、アジスロマイシン、あるいはリファブジンという薬剤が使われます。

CD4 陽性リンパ球数が低い場合には、サイトメガロウイルス網膜炎を合併していないかを調べるために眼科受診しておくといよいでしょう。

以下に、CD4 細胞数とウイルス量の確認から、抗 HIV 薬による多剤併用療法を開始するまでに、筆者が実際に行っている経過とポイントをまとめます。

治療開始前のチェックポイント

1. CD4細胞数とウイルス量の確認

a) ウイルス量測定法に誤差が多いということ、さらに障害認定の申請の可能性を考え、1ヶ月以上あけて2回測定することが望ましく、本人にもこのことについて説明します。(状況によっては、2回目の測定を待たずに治療を開始する場合があります。)

b) その他の必要な検査と既往疾患の確認
肝機能、腎機能、B型およびC型肝炎の有無、尿路結石・糖尿病・心疾患などの既往の確認等を行います。

3. 本人の生活歴の確認

抗 HIV 薬の選択において重要なポイントとなります。仕事や生活のパターンなどによって継続内服が困難な薬剤がないか判断します。

4. 現在内服している他の薬剤がないか確認する

特にプロテアーゼ阻害薬では、併用禁忌薬などが多く注意が必要です。

5. 医療費の問題がないか確認する

実際に治療を開始した場合にどれくらいの医療費がかかるのか、具体的に説明します。さらに障害認定の制度について説明し、必要があれば治療開始前に申請を行います。当院では、この際に本人は医療相談室で本制度の説明をうけることができます。

(申請の際に1ヶ月以上あけて2回測定した CD4 細胞数、HIV-RNA 量、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数を記入する必要があります。1回目測定後に治療を開始してしまうと2回目測定時には治療の効果で HIV-RNA 量が低下してしまい取得級が低くなってしまうこともあるため注意が必要です。)

6. HIV 感染症と現在の治療の方針について説明

1. HIV 感染症の自然経過
2. CD4細胞数と HIV-RNA 量についての評価のしかた
3. 現在の治療の方針と継続内服の重要性
(薬剤耐性についても説明)
4. 治療ガイドラインについて
5. 現在選択可能な選択薬とその内服方法の問題点、副作用について説明

以上の点について説明していきますが、本人の理解度にあわせて話を進めていくことが重要です。この部分で十分な話し合いがもたれていないと、結果的に治療失敗に結びつくことも多くなることが予想されます。この時の話し合いの中で、現在の状況を充分理解した上で、治療開始をもう少し待ちたいという人もいます。その場合には開始を待つことでの利益と不利益について確認して決定します。

7. 治療薬の選択

治療薬の内服方法と本人の仕事や生活パターンがあっているかどうかの確認をします。

この時、内服間隔や食事時間によって、ある程度の生活パターンの修正が必要なものもあります。内服時間を決定する際には、可能な限り本人に考えてもらうようにしています。これにより本人の内服方法の理解度がわかるとともに、内服を忘れてしまった場合なども本人があわせて対応できるようになるという利点もあります。

8. ナース、薬剤師との内服確認

医師の説明での不足を補い、実際の内服スケジュールも確認しておきます。

9. 治療の開始

実際に治療が開始します。筆者は開始前にもう一度、副作用の確認と対処法の説明をするようにしています。

10. その他

- * 内服方法が複雑で、余裕がある場合には、シュミレーションも有効です。実際に内服を開始したと仮定して生活してもらった結果を確認することで、内服の問題点がより具体化してくるでしょう。
- * 近年、ウエイティング(消耗)やリポジストロフィー(脂肪の分布異常)が問題となっています。施設で測定可能であれば体脂肪率などを測定しておくことも役に立ちます。

以上、治療開始前には多くの時間をかけていることがわかるとおもいます。慎重すぎるような印象も受けるかもしれませんが、内服失敗例にはこのような点が不十分なために起きてしまうものが多くあるのも事実です。

また、内服を一度開始してしまったら後戻りはできず、継続していくことを強いられることを考えると、治療開始前の十分な検討が現在の治療におけるポイントの一つであると考えています。

女性と HIV 感染症

HIV 感染症における女性の問題に関して HIV/AIDS 看護研究会の堀成美さんにまとめてもらいました。

* 女性の情報が不足しています

これまでに発表されているデータの多くは男性の感染者のもので、薬の効果や副作用が男女によって異なることは他の疾患でも指摘されていますが、HIV 感染症ではもとの女性のデータが少ないため「女性に必要な情報」が不足しています。

* 患者さんの体験や言葉が何よりのデータ

血液検査を含め、患者さんが実際に体験されていることが何よりの情報です。半年に一度は婦人科のチェックを受けること、体調や副作用の変化について医療者と患者さんが情報を共有できる関係を作りましょう。たとえば、「副作用」「ウイルス量」(どちらも男女差が指摘されています)のていねいなモニタリングが必要です。

* 語りにくいこと、たずねにくいことを意識しよう

内科の診療では扱われにくい「月経の変調/貧血」「妊娠・出産」「更年期」等女性特有の体調の変化、婦人科系の症状等伝えにくい内容は、あらかじめ検討事項として項目化しておくことよいでしょう。避妊と性感染症予防の方法の情報提供も大切です。パートナーを交えた確認も有効です。

* 服薬アドヒアランスへの影響

副作用や気分を含めた体調の変化、家事や介護、妊娠中のつわり、出産後の生活の変化は服薬アドヒアランスに影響します。治療前のアセスメント、対症療法法の活用、サポート体制の準備が有効です。

* 妊娠・出産のためのサポート

妊娠の継続、中断、計画における医療者の関わりは、その後の女性の治療や健康維持モードにも大きく影響します。ご本人の選択と決定の援助のためにも、最新の情報をもとに、もっともメリットの多い方法を検討するとよいでしょう。

[治療ガイドライン]

HIV/AIDS Treatment Information Service
<http://www.hivatis.org>

[治療薬と妊娠の情報] (米国、医療者向け)

The Antiretroviral Pregnancy Registry
1-919-315-8981

以上 堀成美(HIV/AIDS 看護研究会)まとめ

HIV 治療のガイドラインについて

治療開始に関する疑問

1. いつ治療を開始するのか？
2. 開始時の選択薬は？

上記の問題は、多くの患者さんや医療者がもっている疑問でしょう。実際には、治療開始の時期に関する基準もまだ流動的で、頻回にガイドラインの改訂が行われています。また新しい薬剤の開発も続いており、それに合わせて開始時の薬剤の選択も年々変わってきているというのが現状です。

以下に現在の治療開始についてその内容と問題点についてまとめます。

服薬の継続と耐性について

現在行われている、抗HIV薬を3剤以上併用する治療は、Highly active antiretroviral therapy という言葉を略して HAART (ハートと読む)とも呼ばれています。1997年頃の開始当初には、この HAART は少しでも早く開始する方がよいという概念が提唱され、この考えは熱狂的に受け入れられました。

しかし、その後の長期経過を観察していく中で多くの問題を生じ、治療開始の時期は当初より遅くなる傾向となってきています。この背景には、治療を継続していかなくて多くの失敗例がでてきたことも原因のひとつとなっています。

治療の効果がなくなる原因としては、耐性という問題があります。これは、ウイルスが増殖を続ける過程で、その構造の一部が変化して投与中の薬剤が効かなくなってしまう問題です。さらに、この耐性が一度生じてしまうと、その他の選択していない薬剤の効果にも影響をあたえてしまうことがあり、これを交叉耐性と呼んでいます。

著者からのコメント

治療失敗例の中には、薬剤の内服方法などがあいまいであったり、内服を継続できなかつたりしたために、結果的に薬が効かなくなる例が多く含まれていることが指摘されています。したがって、できる限り正確な内服を継続することは、治療成功への重要なポイントとなります。さらに、最近では抗HIV薬の長期内服による副作用も問題となってきており、このことも治療の開始時期や選択薬に大きな影響を与えてきています。

これまで以上に、治療開始の必要性、治療薬の選択などについて、患者さんとともに慎重に話しあっていく事が必要となっているのだといえるでしょう。

以下に米国でだされている二つのガイドラインについて簡潔にまとめます。これらはあくまでも推奨であり、個々の患者さんにあわせて対応していくことが重要です。また、我が国ではこれらのガイドラインを参考にして、現時点での治療の推奨をまとめています。この内容については資料編に示します。

(注) 簡単に表記するために下のように略しています。

CD4: CD4陽性リンパ球数のこと。単位は / μ l

HIV-RNA: 血中HIV-RNA量(RT-PCR法で測定)。

単位は copies/ml

DHHS(Department of Health and Human Services)
によるガイドライン(2002年2月)

治療推奨

* 症状のあるもの(AIDSや説明のできない発熱など)

* CD4が200以下の場合

議論はあるが一般的に治療

* CD4が200~350の場合

治療をすすめる専門家もいる

* CD4が350以上、HIV-RNA量が55000以上の場合

多くの専門家は延期し治療

* CD4が350以上、HIV-RNA量が55000以下の場合

IAS-USA(The International AIDS Society-USA)
によるガイドライン(2002年7月)

治療推奨

* 症状のあるもの(AIDSや説明のできない発熱など)

* CD4が200/ μ l以下

治療考慮

* CD4が200/ μ l以上でも以下を検討して治療が必要であると判断された場合

- ・CD4数とその低下速度
- ・HIV-RNA量のレベル
- ・患者の服薬アドヒアランス
- ・毒性発現の危険性と薬物相互作用

これまで、ガイドラインは年々新しく改訂されて報告されてきています。このガイドラインの変化からわかることは、明らかに治療の開始時期が遅くなり、開始時期がある程度は待つようになってきたということです。この背景には、以下のような原因があげられます。

- (1) 症状のない中で服薬を忘れずに継続していくことは困難な事が多いこと。
- (2) 中途半端な内服により耐性を生じてしまった場合には、その後の薬剤選択にも影響を与えてしまうこと
- (3) 抗 HIV 薬の長期内服による副作用が次第に明らかとなってきたこと。
- (4) 治療薬の開発にともない、治療の方針が急速に変化していること。
- (5) ある程度までは、治療による免疫の回復が可能だということがあったこと。

しかし、あまり治療を待ちすぎ日和見感染症を発症してしまうと、これらの疾患の中には治療が困難なものもあることから、開始の時期は主治医と相談しながら慎重に決定していく必要があります。

著者からのコメント

当初、とにかく治療を早期に開始しようという考え方が中心となっていました。しかしその後、治療薬の予想以上の耐性、長期の副作用、今後の治療薬の進歩の可能性等を考慮してガイドラインが変遷してきたわけです。

DHHS のガイドラインには治療を早期に開始した場合と、遅く開始した場合、それぞれの利点と不利な点についてまとめられています。(資料編P2)このような内容を参考にしながら開始時期を相談していくのが理想的だと思います。

「いつ治療を開始するのか？」という疑問については今後も議論がなされ、治療の進歩にともなうこれからガイドラインが変更されていく可能性があります。

したがってあくまでもその時点の指針において、医療者と患者がお互いに十分に納得した上で開始することが重要です。

現在の抗 HIV 薬による多剤併用療法は、確かに高い効果が期待できる治療です。しかし、中途半端な内服は、結果的に治療の失敗につながり、さらに変更後の選択にも影響をあたえてしまいます。(今の治療では3回目の変更は非常に厳しいというのが現状です。)

医療者が患者側の内服の条件を十分評価しなかったため、失敗してしまった例も多く報告されるようになっていきます。病気や薬剤の知識、生活のパターン、高額な医療費の問題、本人の内服継続に対する意志などを十分検討した上で、個々の患者にあった薬剤を選択し、それを少しでも長く維持していくことを考慮して治療開始の時期を決める必要があります。

ガイドラインの数値よりも、**患者さん自身の準備が整っていること**ということが**重要な開始の条件**だといえるでしょう。

アドヒアランス(adherence)について

これまで医療者の中では、コンプライアンスという言葉があり、服薬に関して、医療者の指示に患者がどの程度従うかという視点で使われていました。しかし、実際の医療では、医療者と患者の人間関係の不足や説明の不足、あるいは患者情報を十分考慮しない安易な処方など、医療者側に問題のあることが想像以上に多いことに気づきます。このような反省のもとに最近好んで使われるようになったのが**アドヒアランス**ということばであり、患者だけでなく医療者側の責任も含めた概念となっています。このアドヒアランスという概念は、現在の抗 HIV 薬治療において重要な考え方となってきています。副作用が多く、多剤を複雑な内服方法で飲む必要がある治療、ある人は無症状で普段の生活をつづけながら、また別のひとは副作用や合併疾患の症状をかかえながら休まず飲み続けなければならないというのは大変なことです。この状況で治療を本当に成功させようとするならば、医療者と患者、そしてその周囲の人々の理解や協力が不可欠なのです。

著者からのコメント

アドヒアランスという言葉が使われるようになり、内服継続についての問題点を調査、改善しようとしている医療者も多くなってきました。こういう努力は必要であり、きっと結果にもあらわれてくるでしょう。しかし一方、決して内服支援に対する自分の能力を過信しないよう注意すべきだと思います。月に1回受診している患者さんにその時だけいろいろなことを話しても、残りの約30日間をがんばっているのは本人自身です。アドヒアランスに関するこまかい技術の改善よりも、それを伝えようと真剣に話そうとする姿勢こそが大切なことであり、最も効果のあることなのかもしれません。

あくまでも服薬の主役は本人です。

治療の変更の時期について

治療の効果が無い場合、耐性が生じたと考えられた場合、そして副作用で継続が困難となった場合が、薬剤の変更時期としてあげられます。

指標としては以下のような状況があげられています。

- ・治療4～8週後ウイルス量が1/10以下にならない
- ・4～6ヶ月後にウイルス量が400以下にならない
- ・一旦400以下になったが再び400以上になった
- ・CD4細胞数の急激な低下が連続して確認された
- ・臨床的な悪化がみられた

以上の様な基準が参考としてあげられていますが、実際には変更後の交差耐性による抗ウイルス効果の減弱や将来の選択肢が少なくなるという問題もあり、変更はより慎重に行われています。また、変更の際には薬剤の選択にも注意が必要です。誤った選択をすると、その後も治療にも失敗してしまう可能性があります。

さらに近年は、薬剤耐性検査も行われるようになってきていますが、その評価は決して簡単なものではありません。必要な場合には専門家の意見も確認するようにしましょう。

変更の際には、本人の内服状況をしっかりと確認しておく必要があります。しっかりと内服できなかった事が失敗の原因となっていた場合には、そのままの状況で薬剤のみを変更しても、また失敗してしまうことが予想されるからです。

開始時選択薬に関する問題点

治療開始の選択薬については、資料編の P3,P4 を参照

説明の便宜上、薬剤を以下のように整理します。

- = 核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)
- = 非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)
- = プロテアーゼ阻害薬 (PI)

HAART 開始当初は、逆転写酵素阻害薬を2剤とプロテアーゼ阻害薬を1剤の3剤併用療法が中心となっておこなわれました。(+ +)

しかし、予想以上に耐性の問題が大きくなり、開始した治療の効果がなくなった場合の救済として、プロテアーゼ阻害薬を2剤併用した治療(デュアルプロテアーゼとよばれる)が試みられました。

また、それでも十分な効果を得られないことがあることから、最初からデュアルプロテアーゼを行うという選択も考えられました。(+ + +)

さらに、プロテアーゼ阻害薬の長期の副作用が問題となってきたことから、あえて最初からプロテアーゼ阻害薬を使用せずに温存しておこうという方法も行われるようになってきました。(+ +)

現在のガイドラインにおける治療開始時の薬剤選択肢(資料編 P4)をみてわかるように、現在の治療開始に推奨される選択肢にはこれらの異なった治療法がすべてあげられ、複雑な状況となっています。このような治療開始薬の選択肢が確定していないということも、現在の HIV 感染症治療の問題点だといえるでしょう。

デュアル(ダブル)プロテアーゼについて

+ + + (資料編 P4 参照)

前述したように、プロテアーゼ阻害薬を2剤併用する、すなわち救済療法としての利用がデュアルプロテアーゼの開始当初の使用法でした。しかし現在は、プロテアーゼ阻害薬のひとつであるリトナビルを他のプロテアーゼ阻害薬と併用すると、その相互作用によって、薬剤の体内での動態が大きく変化してしまうことを利用した治療が行われるようになってきました。この場合には、リトナビルによって多剤の投与量も通常量とは異なるので注意が必要です。

(参考:このような処方を Boosted PI と呼ぶことあり)

リトナビル+サキナビル(それぞれ1回 400mg を1日2回の投与)の併用では、リトナビルによりサキナビルの血中濃度を上昇させ、治療に有効な濃度にする事ができます。

また、このような併用によって、より強力な治療をもとめるといだけではなく、副作用の軽減や、内服しやすくするという利点なども期待できることがあります。

リトナビル+インジナビルの併用(それぞれ1回 400mg を1日2回の投与)はこのいい例でしょう。インジナビルは単剤では1日3回空腹時の内服で、副作用として腎結石などの尿路系の障害が多く報告されているため、副作用軽減のために1日に大量の水分を飲むことを勧められていました。しかし、リトナビルを併用することにより、その薬剤相互作用によって内服方法が食事と関係なく1日2回ですみ、さらにインジナビルでの尿路結石の報告がなく水分補給の負担が少なくできるといわれています。

なお、併用する薬剤の薬物動態のみを改善する目的ならば、リトナビルを少量のみ併用するだけでも可能で、このような場合にはリトナビルは1回1カプセル(100mg)で十分とされています。

カレトラというプロテアーゼ阻害薬は、この考え方を利用してつくられた薬剤で、最初からロピナビルという薬剤にリトナビルを少量のみ配合し1つのカプセルとしてつくられています。(1カプセルにリトナビルが 33.3mg 配合され、1回量の3カプセルでちょうど 100mg となるように調整されています)

なお、前述したインジナビルとリトナビルの併用でも、米国においてインジナル 800mg + リトナビル 100mg を1日2回投与する方法も試みられていますが、当院でも日本人においては腎結石が増えてしまったという経験があり、この投与量での投与には注が必要です。

プロテアーゼ温存療法について

+ + (資料編 P4 参照)

非核酸系逆転写酵素阻害薬()で、現在日本で承認されている薬剤は3種類ありますが、このうち、プロテアーゼ温存療法としてガイドラインでも初回投与で使用が推奨されているのはエファビレンツのみとなります。この治療を選択する最大の利点は、プロテアーゼ阻害薬で現在わかってきている高脂血症、高血糖、リポジストロフィーなどの長期の副作用を避けることにあります。エファビレンツは精神症状も多いため、精神科疾患の既往歴・家族歴がある場合の投与には注意すべきです。また、めまい・ふらつき感の出現があり得るため開始後しばらくの間は運転はひかえるべきでしょう。さらに、催奇形性についても、妊娠可能な女性への投与の際には考慮します。

治療のポイント

逆転写酵素阻害薬2剤とプロテアーゼ阻害薬1剤の組み合わせが基本でしたが、現在のガイドラインではあえてプロテアーゼを温存しようとする治療開始時の選択もあげられ、実際にそのような処方も増えてきました。

現在の抗HIV薬は、最初の治療で耐性が生じて効かなくなると他の同系統の薬も効きにくくなることが多い(交叉耐性)ことがわかっています。耐性が生じた状態をそのまま長期に継続すると、さらに別の耐性が蓄積してしまい、その後の薬剤選択も困難となる可能性があります。

最初の薬剤を選択する前に、患者の内服の意志、病期や薬剤に関する知識、生活のパターン(仕事や休みなど)、医療費の問題等、その後の内服継続に関して問題となりそうな点について十分評価しておく必要があります。

初回治療として不適切なものがあります。選択前に確認をしてください。

ウイルス学的に望ましくない、あるいは毒性の重複のみられる組み合わせ。

d4T+AZT
ddC+ddl
ddC+d4T
ddC+3TC

プロテアーゼ阻害薬には併用禁忌の薬剤が多いので注意が必要です。内服開始前に必ず併用禁忌薬の内服をしていないか注意してください。

(抗結核剤のリファンピシンなどもあります。要注意！)

重要な合併感染がありそのために内服継続が困難となることが予想されるときは、まずその合併感染症のコントロールを優先してください。(抗 HIV 薬により改善の可能性があるカポジ肉腫や、治療に長期を要する可能性が高い疾患など特別な場合は除く)

*当初はHAART開始後の疾患増悪を考慮し、合併疾患が落ち着くまである程度は待つという方針が中心でしたが、最近はそれほど待つ必要はないという意見が多くなってきています。

内服が長期になると患者さんも医療者側も内服に対する意識が低くなってきます。内服が長期にわたる場合には、時には再評価も必要となります。

AZTの嘔気・頭重感、NFVの発疹、EFVのふらつき感や発疹、RTVの嘔気などは、軽度であれば、投与継続で改善してくることも多いということが、経験からわかっています。継続について迷った場合には主治医(あるいは専門医)と相談して決めていきます。

HAART 開始前に再チェック

HAART 初回開始として推奨されている薬剤について、投与を開始する前に再確認しておきたいチェック事項をまとめてみました。(薬剤名は資料編 P3 参照)

核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

AZT(ZDV) 貧血・多剤による骨髄抑制の有無
d4T 末梢神経障害、リポアトフィー
3TC 耐性は生じやすさ、B型感染の有無
ddl 空腹時内服、末梢神経障害

非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)

EFV 精神疾患の既往・家族歴、運転、催奇形性

プロテアーゼ阻害薬 (PI)

IDV 腎結石、内服継続困難(8時間毎、水分摂取)
NFV 食後(空腹時内服で血中濃度50%に低下)
SQV+RTV 嘔気(RTV)による
IDV+RTV 腎結石(IDV)、嘔気(RTV)
LPV+RTV (LPVr) 食後

抗 HIV 薬治療と日和見感染

現在のプロテアーゼ阻害薬を含めた多剤併用療法により合併日和見感染症の罹患率を低下させ、それにより HIV 感染者の死亡率も減少していることが報告されています。また、この強力な治療の経過の中でカポジ肉腫、非定型抗酸菌症、進行性多巣性白質脳症など改善傾向をしめした報告もあります。治療後に一過性に悪化する疾患もあるので注意が必要です。治療後 CD4 細胞数が上昇する頃に、サイトメガロウイルス網膜炎や非定型抗酸菌によるリンパ節炎を発症した例が多く報告されています。これは、既に感染していたが免疫応答が弱いために発症していなかった疾患が、強力な治療を開始した結果、CD4 細胞が急激に増加して戦い始めるために症状が出現するのではないかと考えられています。したがって、特に治療開始前の CD4 細胞数が 100 以下の場合には注意して経過観察する必要があります。

(このような疾患を総称して、免疫再構成症候群と呼ぶことがあります。)

治療継続で自然に改善することも多いのですが、一時的な治療が必要となる場合もあります。

治療開始後一過性にみられる日和見感染症の悪化

- ・非定型抗酸菌症
- ・サイトメガロウイルス感染症
- ・結核 等

* 特に開始後 1～3ヶ月以内は要注意
上記以外の疾患の報告もあり

治療開始後の日和見感染予防中止について

現在の抗 HIV 薬による多剤併用療法の効果で CD4 陽性リンパ球数の増加がみられた場合に、それまで行われていた日和見感染症の予防治療をやめてもいいのかということに関しては、昨年ある程度のガイドラインが報告されています。(MMWR 48:RR-10;1-66,1999)

これについて以下に簡単にまとめてみます。

(ただし、これらは CD4 が低下して予防を開始した場合の情報であり、上記の疾患を発症後に予防を開始した場合についての基準はまだ示されていません)

カリニ肺炎

CD4 が 200 以上を 3～6ヶ月維持でき、HIV-RNA 量もこの間、抑制維持できている場合

非定型抗酸菌症

CD4 が 100 以上を 3～6ヶ月維持でき、HIV-RNA 量もこの間、抑制維持できている場合

長期内服で生じる問題点

薬剤性の発疹などは、抗 HIV 薬においてもほとんどが治療開始の 2～3週以内に生じます。しかし、抗 HIV 薬の副作用には、長期間の投与継続の中で生じてくる副作用も多く注意が必要です。AZT の貧血や、プロテアーゼ阻害薬投与後の肝障害も数ヶ月以上経過してから出現することがあります。末梢神経障害、乳酸アシドーシス、糖尿病、リポジストロフィー、骨粗鬆症など、治療開始当初には問題がなくても、その後の長期経過の中で問題となるような副作用もあります。(詳細は後述)

抗 HIV 薬の投与中に新たに生じてくる症状については、できる限り担当医師と相談することをおすすめします。さらに、長期内服に伴うストレスの増加も問題となってきます。精神的な負担が大きくなってくると結果的に内服の継続が困難となってしまうこともあり、今後よりいっそう重大な課題となって来るでしょう。

重要な副作用についての解説

【リポジストロフィー】

脂肪の分布異常によって、顔面や四肢のやせ、腹囲や内臓の脂肪増加をきたすことがあり、リポジストロフィーと呼ばれています。当初、プロテアーゼ阻害薬に特有の副作用といわれていましたが、最近では脂肪の減少と蓄積は独立した問題と考えられてきており、特に減少については逆転写酵素阻害薬の関与も大きいといわれるようになってきました。(特に d4T との関連を指摘)

【高血糖・高脂血症】

プロテアーゼ阻害薬では、高血糖や高脂血症の傾向となる例が多いことがわかっています。時には糖尿病を新規に発症することもあります。もともと糖尿病がある場合には、さらにコントロールを悪くする可能性があり注意が必要です。高脂血症では、コレステロールや中性脂肪の上昇により心血管障害や膵炎をきたす可能性も考え、慎重な経過観察が必要です。

【発疹】

特に頻度の高い薬剤を選択した場合には注意が必要です。エファビレンツ(EFV)やネルフィナビル(NFV)の場合には、発疹が軽度であれば、継続している中で消退してしまうことが多いことがわかっています。ネルフィナビル(NFV)は重症度の高い発疹が多いので、発疹が出現した場合には中止が必要となることも多くなります。また、アバカビル(ABC)においては、発熱・発疹のアレルギーにより中止した後に再投与することが危険であるということがわかっています。

【乳酸アシドーシス】

逆転写酵素阻害薬では、細胞のミトコンドリア障害が原因といわれる高乳酸血症を生じることがあります。重篤な状況である乳酸アシドーシスとなることは非常にまれ(1.3件/1000例・年)ですが注意が必要です。

(Fortgang IS, Am.J.Gastroenterol. 90:1443-1436,1995)
乳酸アシドーシスの前駆症状として、倦怠感・嘔気嘔吐・腹部不快感・説明不能の体重減少・呼吸数の増加および頻脈・AST,ALT,AMYの上昇・腫大した脂肪肝・上行性神経筋脱力などがあげられています。

また、高乳酸血症の対策としては以下のような基準もあげられています。

<2mmol/L(18mg/dL) 他の原因検討、経過観察
2~5mmol/L(18~45mg/dL) 注意深い観察にて悪化 変更 or 中止
>5mmol/L(45mg/dL) 大至急再測定 同様な値なら中止

(Brinkman K. AIDS 15:795-797,2001)

(参考:ミトコンドリア障害について)

逆転写酵素阻害薬はHIVの逆転写酵素だけではなく、ヒトミトコンドリアのDNA合成酵素も阻害する可能性があるため、長期に投与すると細胞のミトコンドリア障害が起こりえる。乳酸アシドーシスや脂肪肝、あるいはミオパチー(AZT)や末梢神経障害(ddC、ddl、d4T)なども、ミトコンドリア障害による副作用と考えられています。

【末梢神経障害】

d4T、ddl、ddCでの報告が多く、おもに足先のしびれ感から上行してくる傾向がある。ひどくなるとビリビリするような痛みを自覚することもある。この副作用も上記のミトコンドリア障害との関連している可能性があると考えられています。増悪すると治療変更後も症状が不可逆性となってしむこともあり注意が必要です。さらに神経障害が急速に進行し、上行してくる場合には、ギランバレー様症状をきたし予後不良になる可能性があるため早期の対応が必要となります。

【エファビレンツ(EFV)の精神神経症状】

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬であるエファビレンツ(EFV)は、プロテアーゼ温存療法として全国的に処方例が増えてきている薬剤です。本剤は、特徴的な精神神経症状をきたすことがあるので、投与初期には患者さんの訴えをよく確認するようにしましょう。気分の高揚や、落ち込み、夢の異常(変な夢、怖い夢、はっきりした夢などと表現されることがある)が出現することがあります。特にもともと精神的な素因のある場合、とくに投与前から、うつ傾向の強い状況である場合には、より注意深い

観察をしたほうがよいでしょう。

なお、同剤は、めまい、ふらつきが高頻度にみられるため投与初期の車の運転などは避けた方がよいと思われます。

投与量、投与法を変更した治療について

従来の薬剤を少しでも内服しやすくすることは、内服の継続のためには有効な方法です。これまでいくつかの薬剤において、このような試験もおこなわれています。現時点では、ネルフィナビル[®]の1日2回投与(1回5錠)は、従来の1日3回投与(1回3錠)と比較しても遜色のない成績が報告され、広く行われるようになっていきます。また、以前は2回投与であったddlも、現在は1回投与となっています。

血中濃度測定について

各薬剤の血中濃度測定が可能になってきています。その中でも以下の場合には、特に検査することが有効であると考えられますが、現時点では対象となるすべての症例に測定できるほど一般化されてはいません。

- 1.ネルフィナビルの様に食事の内容がその血中濃度に大きく影響を与える薬剤の場合には、十分な血中濃度が維持できているかどうかの確認が可能です。
- 2.デュアルプロテアーゼの場合には、薬剤の相互作用により血中濃度の大きな変化が予想されます。必要に応じて、血中濃度を確認の方が安全です。また、エファビレンツなどの非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬もプロテアーゼ阻害薬の血中濃度に影響を与えることがわかっているため、併用の際には注意が必要です。
- 3.その他、各薬剤の併用注意薬としてあげられており、血中濃度に影響を与えることが予想される薬剤を投与する必要が生じた場合にも、状況に応じて血中濃度の測定を考慮します。
- 4.耐性の出現が疑われる場合にも、血中濃度にその原因がないのかを確認できます。

耐性検査について

耐性検査には大きく分けて二つの方法があります。一つは遺伝子型(ジェノタイプ)でウイルスの遺伝子レベルでその中に特定の薬剤に耐性をもつ変化がないかを調べるものです。ウイルスはその増殖の過程で変異を起こすことで、特定の薬剤に対する耐性を獲得します。どこにどのような変異が起きていると薬の効果がなくなるのかわかってきているものもあり、これらについて調べることが可能です。もうひとつの検査は表現型(フェノタイプ)とよばれているもので、実際の患者HIVに薬剤を加えて、その中でHIVの増殖をみるものです。この検査は、従来の感染で抗生物質に対しておこなってきた感受性試験に近いものだといえるでしょう。この分野の進歩は現在のHIV治療におけるトピックのひとつでもあり、現在も多くの研究が行われています。今後よりいっそう実際の臨床で使用できるようにその検査と評価が進んでくることが期待されています。しかし、現時点ではまだ決定的なものではなく多くの課題を抱えていることも事実です。例えばジェノタイプで耐性の変異があれば治療効果があまり期待できないだろうということはいえますが、その変異がないからといって、その薬剤に対してかならず効果があるということではありません。ジェノタイプは比較的簡単に短時間で検査が可能ですが、その評価には専門的な解釈が必要です。フェノタイプの検査は直感的でわかりやすいですが、技術的に難しく、時間がかかることから現時点では広くは行われていません。

ジェノタイプ 遺伝子型	フェノタイプ 表現型
遺伝子上の耐性変位を 解析する	増殖させた患者ウイルス で直接薬剤感受性をみる
間接的	直接的
検査時間が短い 専門的な解析必要	時間がかかる 技術的に難しい

遺伝子型の耐性検査では、耐性の生じている遺伝子が報告されてきます。遺伝子にはその構成している単位に通し番号がつけられており、耐性変異のあった番号が示されるのです。たとえば M184Vと示されていると、本来は184番目を構成しているものはメチオン(M)というもののなのですが、これがバリン(V)に変わるという耐性の変化がありますよというお知らせです。現時点で各薬剤に対して耐性を生じ得る番号がある程度と特定されています。

また、この耐性変異には、1次変異(primary mutation)と2次変異(secondary mutation)があることがわかっています。簡単にいうと1次変異は最初に生じやすい変化で、

基本的にそれだけでも薬剤の感受性に大きな影響を与える可能性があるものであり、2次変異の多くは個々には薬剤の感受性に大きな影響を与えないが、集積するとやはり問題となり得るものだといえます。しかし、それぞれの変異によって強弱があり現在も研究がすすまられています。

(注:最近では1次変異を主要変異(major mutation)、2次変異を副次変異(minor mutation)と呼ぶようになってきています。)

遺伝子型の耐性検査でわかってきたこと

(以下は、かなり難解な内容であり、あくまでも治療をおこなっている医療者向けの情報としてまとめました。) これまで説明してきた耐性検査によって現時点でわかってきていることを少しまとめてみます。

ヌクレオシド系(核酸系)逆転写酵素阻害薬

この系統の薬剤においてはM184Vという変異が重要な役割を演じると思われます。この変異は3TCとアバカビルにおいての1次変異であり、特に3TCに対してはそれだけで高度な耐性を生じます。アバカビルが耐性となった場合には3TCに対しても効果があまり期待できないかもしれませんが。(しかしアバカビルの耐性にはいくつかの変異が重なる必要があるといわれています。) また、62, 75, 77, 116, 151の部位における変異の組み合わせは、この系統の薬剤に多剤耐性となります。また、AZTやd4Tの投与によって41, 44, 67, 70, 118, 210, 215, 219のうち複数の変異が蓄積してくると、他の逆転写酵素阻害薬についても耐性をしめしてくることがわかっています。したがって、AZTやd4Tを投与して耐性の傾向となってきた場合に、CD4陽性リンパ球数がある程度保たれているからといって、長期に同じ処方継続していると、耐性が蓄積することで変更後の他剤にも耐性となってしまっている可能性があるので注意が必要です。

非ヌクレオシド系(非ヌクレオシド系)逆転写酵素阻害薬

この系統の薬剤ではK103Nという強力な耐性変異があり、これを生じると同系統の薬剤はまず効かないと判断されます。したがって、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬は耐性により一度治療に失敗したら、同系統の薬剤での治療は現時点ではないものと考えられています。プロテアーゼを温存しよう傾向がすすみ、エファビレンツ(EFV)が初回治療で選択されることも多くなってきましたが、耐性には十分な注意が必要であるといえます。

プロテアーゼ阻害薬

インジナビルとリトナビルの交叉耐性が強く、どちらか一方が耐性となった場合には、他方も効果は期待できなくなります。

10, 46, 54, 82, 84, 90 のうち4ヶ所以上に変異が蓄積すると複数のプロテアーゼ阻害薬に交叉耐性を示すことが多くなるといわれています。ネルフィナビル(D30N)とアンブレナビル(I 50V)は、他とは異なった1次変異をもっており、これらの薬剤の位置づけや使用に関する情報が今後必要となります。

また、カレトラ(ロピナビル・リトナビル配合剤)は、従来のプロテアーゼ阻害剤と比較してさらに交差耐性が少ないといわれています。現在のところ長期の臨床試験でも本剤に特異的な耐性を示す一次変異が未だ見つかっていないため、多剤に耐性を持ってしまった場合の救済療法としても他のプロテアーゼ阻害薬よりも有利である可能性が高いと思われます。同剤の耐性変異については現在も研究が続いており、初回投与例も徐々に増えてきています。なお、10, 20, 24, 46, 53, 54, 63, 71, 82, 84, 90 のうち0～5個の変異でも92%、6～7個でも71%も効果が認められたが、8～10個も変異が蓄積すると33%まで治療効果が低下したという報告もあるため(Kempf, SITGES 2000)、やはり本剤でも、他のプロテアーゼの長期継続により耐性が蓄積してしまっただけの例に対しては、効果が低下してしまう可能性があります。

【参考】IAS-USA Resistance Mutation Project Panel
<http://www.iasusa.org/>
 HIV 感染症「治療の手引き」<第6版>

テノフォビルについて

現在、我が国では抗 HIV 薬については早期承認がおこなわれるようになり、米国で承認された薬剤は比較的早く国内でも使用可能となっています。しかし、テノフォビル(TDF)という抗 HIV 薬は、米国で2001年10月に認可されたにもかかわらず、諸事情によって、いまだに国内承認にいたっていません。本剤は逆転写酵素阻害薬のヌクレオチド系に分類されている1日1回投与の薬剤です。これまでの逆転写酵素阻害薬で多剤耐性になってしまったケースにおける選択肢として、今のところ最も有望な薬剤と考えられているため早い承認が期待されます。

日和見感染症の診断・治療について

HIV 感染症に合併する疾患は、その種類も多く、検査や治療法も様々です。これらに関しては必ず成書を参考にするようにしましょう。しかし実際には、同じ疾患でも非典型的な経過をとることも多く、また治療薬の副作用などにより通常の治療を継続できなくなることもあります。診断や治療に苦慮した際には、経験の多い専門の医師と相談することをおすすめします。