

抗 HIV 療法総論

表 3 国内で使用可能な抗 HIV 薬(2004年7月現在)

種類	系統	一般名	略語	商標	薬価収載年月
逆転写酵素阻害剤	核酸系	ジドブジン	ZDV(AZT)	レトロビル	1987/9
		ジダノシン	ddl	ヴァイデックス	1992/6
		ザルシタピン	ddC	ハイビッド	1996/4
		サニルブジン	d4T	ゼリット	1997/7
		ラミブジン	3TC	エビビル	1997/2
		ジドブジン+ラミブジン		コンビビル	1999/6
		アバカビル	ABC	ザイアジェン	1999/9
	ヌクレオチド系	テノホビル	TDF	ピリアード	2004/4
	非核酸系	エファビレンツ	EFV	ストクリン	1999/9
		ネビラピン	NVP	ピラミューン	1998/11
デラビルジン		DLV	レスクリプター	2000/1	
プロテアーゼ阻害剤	サキナビルHGC	SQV	インビラーゼ	1997/9	
	サキナビルSGC	FTV	フォートベイス	2000/5	
	リトナビルSGC	RTV	ノーピアソフト	1999/9	
	インジナビル	IDV	クリキシパン	1997/4	
	ネルフィナビル	NFV	ピラセプト	1998/3	
	アンブレナビル	APV	ブローゼ	1999/9	
	ロピナビル	LPV/r	カレトラ	2000/12	
	アタザナビル	ATV	レイアタツ	2003/12	

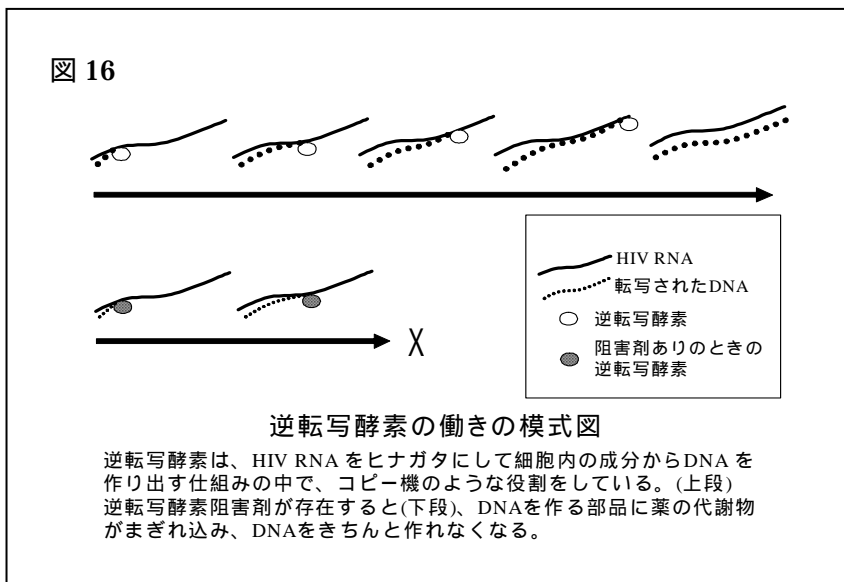
1. 抗 HIV 療法の概略

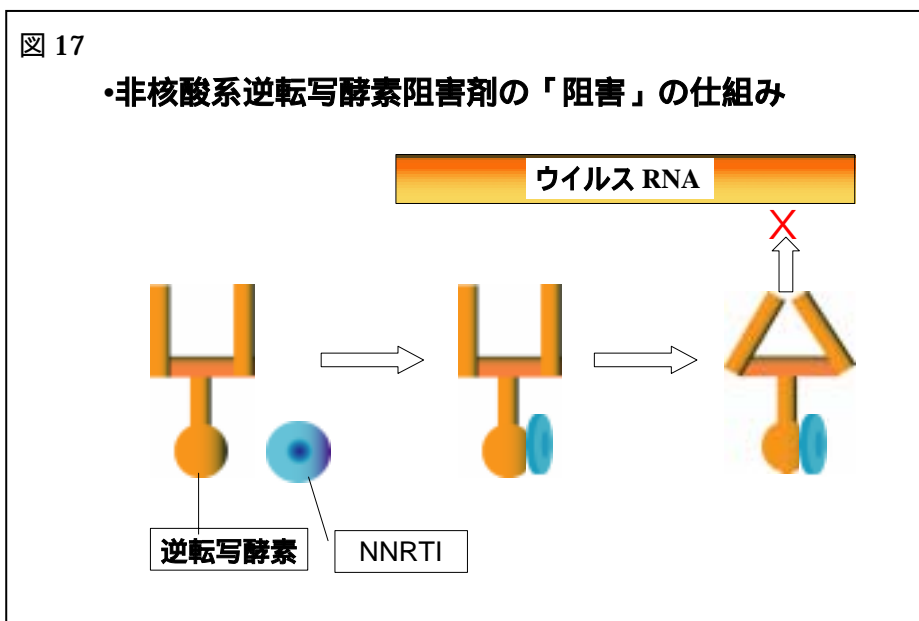
抗 HIV 薬のなかで最初に使用されるようになった ZDV(AZT);ジドブジン(アジドチミジン,レトロビル[®])は、逆転写酵素の働き [4 ページ図 2 の 3 の部分] を抑制する薬剤です。逆転写酵素が働き DNA 鎖が伸長する際に、DNA の材料となる塩基の偽物を提供してその働きを止めてしまう系統の薬剤です。(図 16)

ZDV の他に日本で認可されている核酸系逆転写酵素阻害剤は、ddl;ジダノシン(ヴァイデックス[®])、ddC;ザルシタピン (ハイビッド[®])、3TC;ラミブジン

(エビビル[®])、d4T:サニルブジン(旧スタブジン)、ABC:アバカビル(ザイアジェン[®])という6種類の薬があり、ジドブジンとラミブジンを合剤にしたコンビビル[®]という薬剤もあります。またヌクレオチド系のテノホビル;ピリアード[®]も類似系統の薬剤です。

2004 年末までに、3TC に似た FTC という薬剤、その FTC と TDF の合剤、ABC と 3TC の合剤などが加わる予定です。





非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI : Non nucleosid RT inhibitor)というものは、核酸系と異なり、逆転写酵素に直接接着して構造変化を起こさせ逆転写酵素の働きを阻害します。現在、**ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ**という 3 薬剤が認可されています。このうち、デラビルジンは殆ど使用されません。この数年、プロテ

アーゼ阻害剤の脂肪分布・代謝異常などの副作用を避けて前述の核酸系逆転写酵素阻害剤と、エファビレンツを組み合わせる治療法とするか、エファビレンツの中枢神経系副作用を避けてロピナビルやアタザナビルのようなプロテアーゼ阻害剤にするかという選択になる場合が多いようです。

● プロテアーゼインヒビター (阻害剤)

1994 年以降、逆転写酵素阻害剤に加えて蛋白分解酵素阻害剤：プロテアーゼインヒビターと呼ばれる薬が何種類が開発されました。プロテアーゼインヒビターは、HIV の増殖過程における最終段階 [4 ページ図 2 の 10 の部分] で

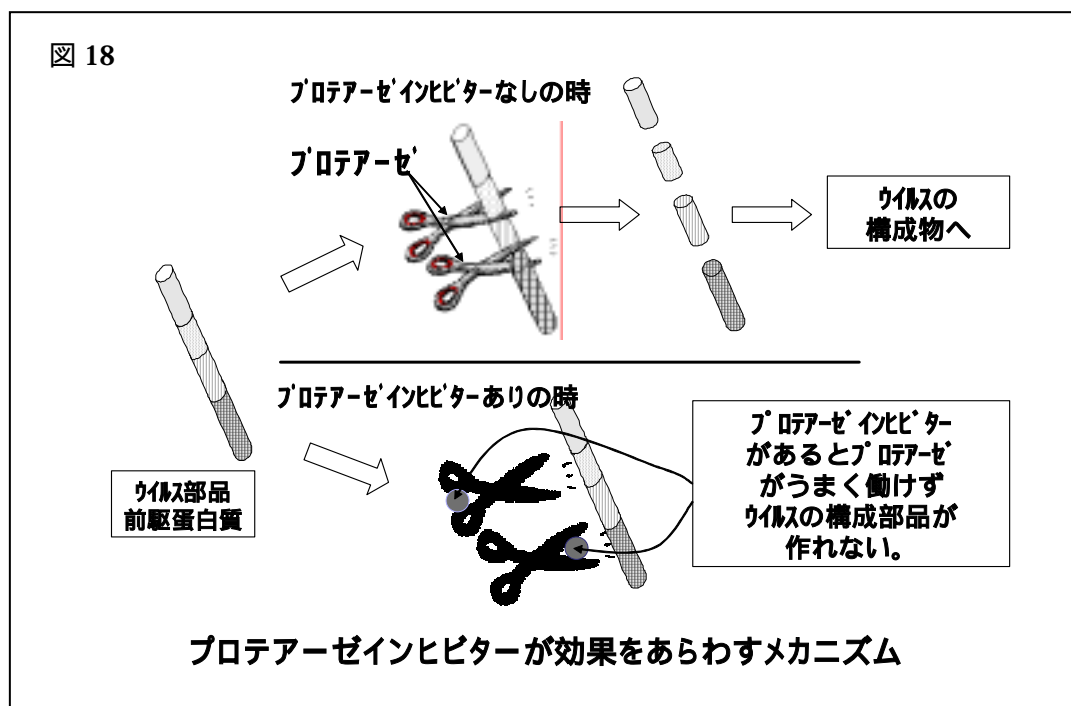
「長いひも状の前駆蛋白質が蛋白分解酵素で切断され、いくつかのウイルス構成蛋白に変わる」ところ」を働けなくする薬剤です。(次頁図 18)

プロテアーゼインヒビターが存在すると「HIV 粒子の成熟のために必要な部品」(構成蛋白)が得にくくなり、未成熟なウイルスの産生割合が多くなります。未成熟なウイルスは感染性が低く、HIV 感染細胞が減るため、結果として体内の HIV 量が減り、CD4 細胞数も増え免疫機能も徐々に改善するという仕組みです。

現在、**インジナビル**(97 年 3 月認可)、**サキナビル**(97 年 9 月)、**リトナビル**(97 年 11 月認可)、

ネルフィナビル(98 年 3 月認可)、**アンブレナビル**(99 年 9 月)、**ロピナビル**(2000 年 12 月認可)、**アタザナビル**(2003 年 12 月)の 7 薬剤が保険処方可能になっています。

こうして現在、19 剤の認可薬が保険薬として使用可能となり (20 頁、表 3 参照)、はじめて抗 HIV 療法を行う場合、数学的な組み合わせの数はかなり多くなりました。これは喜ばしいことではありますが、薬剤の使用法、選択の仕方・順などが以前に比べ格段に複雑になり、注意点多大変多くなりました。これらの薬は、単独で使用するのは例外的で、いろいろな組み合わせで併用されます。併用する際の服用時間の設定が難しい場合もありますし、併用禁止薬、注意薬も多いため、組み合わせの選択の際には、最新版のガイドラインに準ずるのが無難です。



2 . 抗 HIV 療法の戦略

多剤併用療法

2004 年夏 現在、抗 HIV 薬の投与法は 3 つ以上の薬剤(成分)を同時に使用する多剤併用療法が原則です。単独で使用するのは特殊な場合に限られています。(母子感染予防など)

1990 年代前半までは、抗 HIV 薬は ZDV(AZT) や ddI など数種類しかなく、1 剤による治療が主体でした。その後、ZDV と ddI を組み合わせたり、3TC という薬剤の登場によって ZDV/3TC を主流とする 2 剤併用療法の時代になりました。その後 1996 年前後に、核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤 + プロテアーゼインヒビター 1 剤の 3 剤併用療法を 1 年から 2 年使用した成績が次々と明らかになり、その好結果から、抗 HIV 療法を行う最初の段階からプロテアーゼインヒビター入りの処方とすることが常識化しました。

また米国では、97 年の初頭に、ZDV(AZT) + 3TC と ZDV(AZT) + 3TC + インジナビルという 2 つの薬剤組み合わせで、どちらの長期的有効性が高いかを比較する試験 (ACTG320) が行われ

ました。この試験の中間成績の段階で 3 剤併用療法のほうが圧倒的に優れていることが示され、倫理的側面から、2 剤併用のみの群の試験が中止されるということも起きたほどです。

このように、この数年間の間に抗 HIV 療法は大きく変貌を遂げてきました。そしていまだに変貌しています。最近では、HIV が CD4 細胞に侵入するところを阻害する薬も米国では発売されています。1997 年 ~ 1999 年までもっとも多く行われてきた核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤 + プロテアーゼインヒビター 1 剤という 3 剤併用療法以外に、非核酸系逆転写酵素阻害剤 1 剤 + 逆転写酵素阻害剤 2 剤、あるいはプロテアーゼ阻害剤を 2 剤併用し(リトナビルを併用しもう 1 剤の血中濃度を高める) 逆転写酵素阻害剤と組み合わせるなどの方法も行われるようになり、もはやそちらのほうが主流となりつつあります。(表 4)

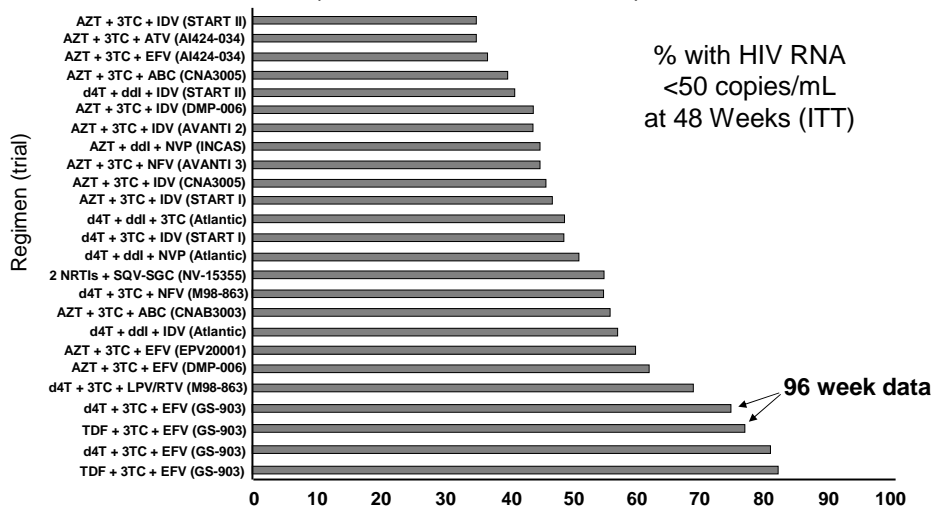
表 4: 利用可能な抗HIV療法の組合せ

	プロテアーゼ阻害剤を含む	プロテアーゼ阻害剤を含まない
有用度・使用頻度が高い	2NRTIs+ PI(リトナビルブースト)	2NRTI + NNRTI
次善の方法	2NRTIs + PI	
他に方法がないときのみ	NNRTI+PI	3NRTI

NRTI : 核酸系逆転写酵素阻害剤、NNRTI : 非核酸系逆転写酵素阻害剤
PI:プロテアーゼインヒビター

表 5 : さまざまな薬剤の組み合わせによる治療成績の比較

主な臨床試験での48週時点で50コピー未満となる率の比較
(2003末までの情報から)



Based on: Bartlett. Presented at: 7th CROI; 2000; San Francisco, Calif. Poster 519.

図 19

Merck 035試験 (ジドブジン既投与患者)
[2重盲検およびオープンラベル試験]
血清HIV RNA量が500コピー以下となる割合

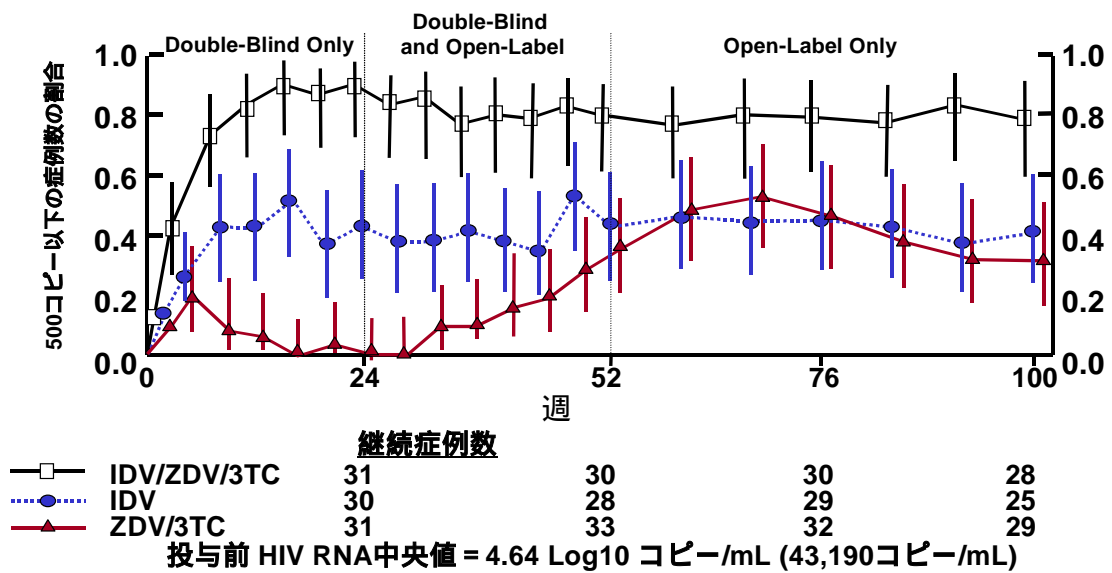
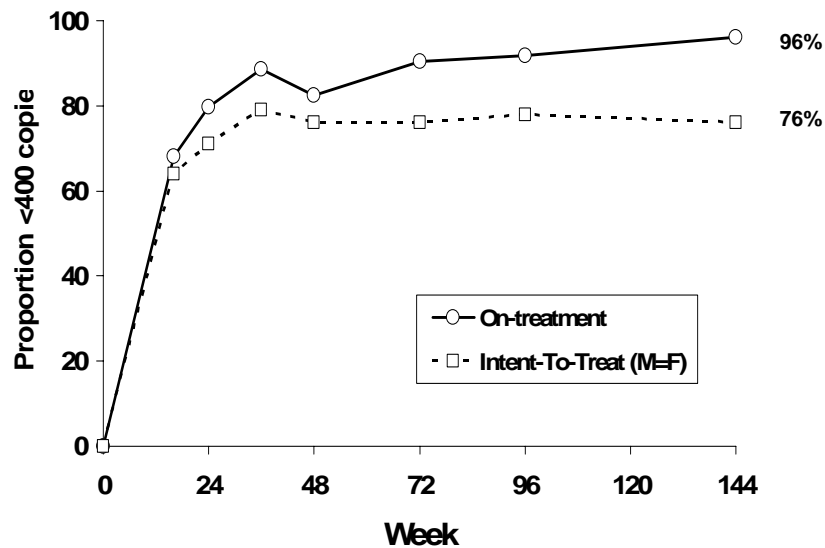


図 20

Study 720 (d4T/3TC/LPVr):
HIV RNA <50 copies/mL through Week 144



本ページ上段の図 19 は、最も古典的な 3 剤併用療法であるインジナビル + ZDV + 3TC の 3 剤併用治療、インジナビル単独、ZDV + 3TC の 2 剤併用による HIV RNA 量の推移を示しています。効果を上げている (= HIV RNA 量が減少する) 人の割合は 3 剤併用療法で圧倒的に多いことが

わかります。他のプロテアーゼインヒビター(例えばリトナビル, ネルフィナビルなど)を用いた場合でも、逆転写酵素阻害剤 2 剤との組み合わせで経過をみた場合、似たような効果が得られると考えてよいでしょう。

図 20 はリトナビルを追加して血中濃度を上昇

させたプロテアーゼインヒビター(カレトラ®)を使用した場合の 144 週後の成績です。プロテアーゼインヒビターを単独で逆転写酵素阻害剤と併用した場合に比べて抗ウイルス効果は強力で、効果の持続期間も長いことがわかります。

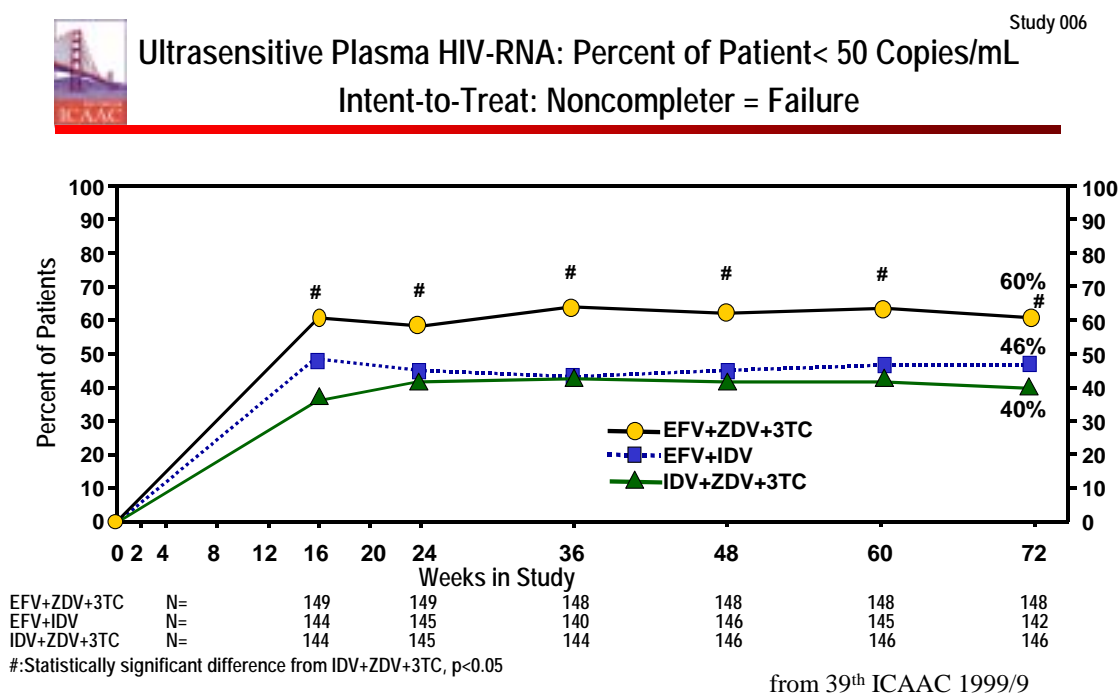
その他のさまざまな組み合わせによる効果の違いは 23 ページの表 5 が参考になります。大まかな薬剤の力と服薬のし易さを推し量ることができます。組み合わせによって成績にだいぶ差がありますが、それぞれの試験に参加している患者さんの背景、病気の状態が異なることによります。病状やウイルス量によって、あるいは合併している疾患などによって、選択する薬剤の組み合わせが変わりうるということを知っていただければと思います。また表 5 の値は 48 週目での成績ですので、3 年~4 年治療を継続したのちに比較するとまた異なる結果が出ることもあります。なぜなら、プロテアーゼインヒビターの副作用や、逆転写酵素阻害剤のみによる組み合わせでの力の限界が影響を与えてくる可能性があるからです。そして次の項で説明しますが、どんな組み合わせであっても、長期的にみ

ると、HIV が薬剤に対する治療抵抗性 (= 耐性) を獲得する可能性もあるからです。

CD4 リンパ球数の増加量でも 3 剤以上の多剤併用療法のほうが良い成績が得られています。このように多剤併用療法は、**単剤投与あるいは 2 剤投与に比べ、ウイルス量の減少・CD4 の増加という点では明らかに優位に立っており、長期間効果も持続すると言えます。**ただしこの優位性には、**処方された量を正しい用法で正しい量の内服を継続することができる、またその際に飲む薬がほぼ全て効果が期待できる耐性化していない薬の組み合わせである**という条件がつきます。またこの結論は約 4 年間の使用実績に基づくものであり 10 年後にこの差がどうなるのかは予測できません。

また 2002 年前後では、**プロテアーゼインヒビター(PI)の長期使用により、脂肪代謝の異常(高脂肪血症)、糖代謝の異常(糖尿病)、あるいは体形変化などの長期的毒性がPI に基づくものと類推され、PI を含まない治療法を初回療法として選択する方が多くなっていました(図 21) しか**し後述するように 2004 年には PI を選ぶ方も再

図 21



増加しています。

図 21 はプロテアーゼインヒビターを含まない治療法(エファビレンツ)と含む治療法(インジナビル)を比較したものです。病態と病期によっては、プロテアーゼインヒビターを使用した場合に匹敵、あるいは凌駕する成績を示しています。23 ページの表 5 でも、エファビレンツを使用したグループは好成績を示しています。(エファビレンツの場合、このような成績が評価され、米国の 1998 年版ガイドラインから、最初に投与する際に推奨される薬剤に含まれました。)

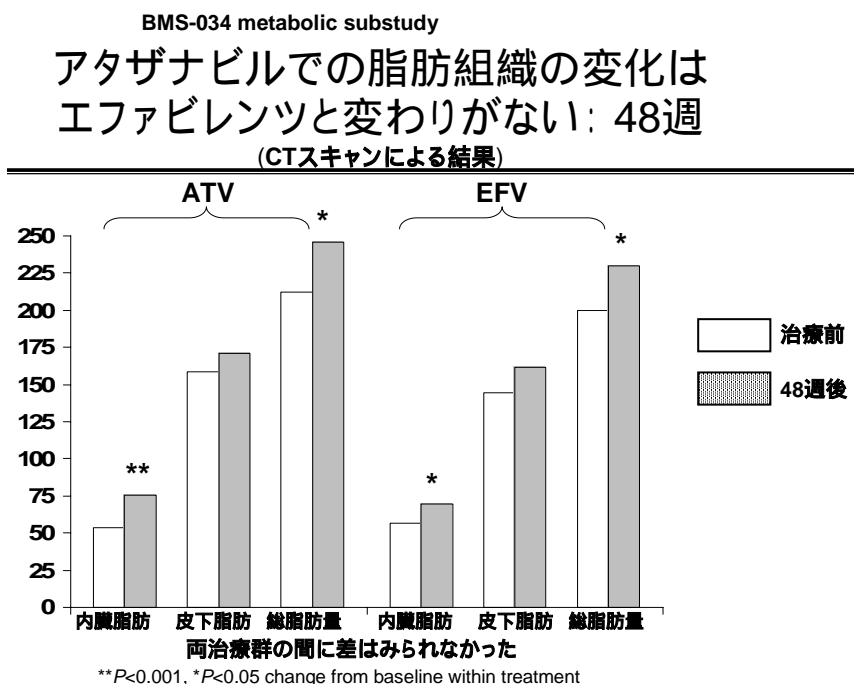
2003 年には脂質代謝異常を起こしにくいプロテアーゼインヒビター:アタザナビルが発売され、服用

の容易度もエファビレンツに匹敵するため使用例が増えてきました。(図 22)

治療法の選択肢はますます広がり、PI NNRTI PI と初回治療に選択する薬剤も変化してきています。

ただどのような治療法にしても 3 剤以上の薬剤の組合せであることに着目してください。抗 HIV 療法の目標は可能な限り HIV RNA 量を低く(50 コピー/ml 未満) しかも長く続けることにあるわけですから、大多数の患者さんで、多剤併用療法が必要になるのは必然と言えるでしょう。

図 22



Adapted from: Jemsek J et al. 2nd IAS, Paris, July 2003. Oral presentation LB-13

3. 耐性について

現在の抗 HIV 療法にとっての最大の敵

遺伝子というものの基礎的理解

遺伝子は、生物が自らの子孫を残して行くときの情報伝達手段です。地球上の生物がほぼすべてその情報伝達手段として DNA または RNA という**核酸**を主体にした構造体を使用しています。HIV の場合は RNA を 2 本持っています。DNA の場合は A:アデニン,C:シトシン,T:チミン,G:グアニン、RNA の場合は A:アデニン,C:シトシン,T:チミン,U:ウラシルという 4 種類の塩基というものの並び方で情報を伝達します。(図 23) この塩基のうち 3 種類の塩基の並び方でどのアミノ酸をつくるかを規定します。(ATG という並びかたであればメチオニンというアミノ酸をつくる、あるいは GTG という並び方だとバリンというものを作る情報となるというように組み合わせがほぼ決まっています。)

アミノ酸はいくつかが集まってタンパク質となり生物の構造物の柱となります。

従って、この RNA あるいは DNA の塩基配列が変化してしまうと前の世代と同じ構造が保てなくなります。(図 24) この遺伝子塩基配列の変化を**変異**あるいは**突然変異**と言っています。(例：図 25)

変異の仕方には、一つの塩基が他のものと入れ替わってしまう**点突然変異 (point mutation)** や**沢山の塩基がごっそり抜け落ちてしまうような欠失 (deletion)** というようにいろいろあり、**点突然変異は一定の確率で常に起きている現象**です。このような**写し間違いが起きた時に、多くの生物が持つ間違いを修復する機構を HIV は持っていません。HIV は変異を起こしやすい生物であるといえます。**

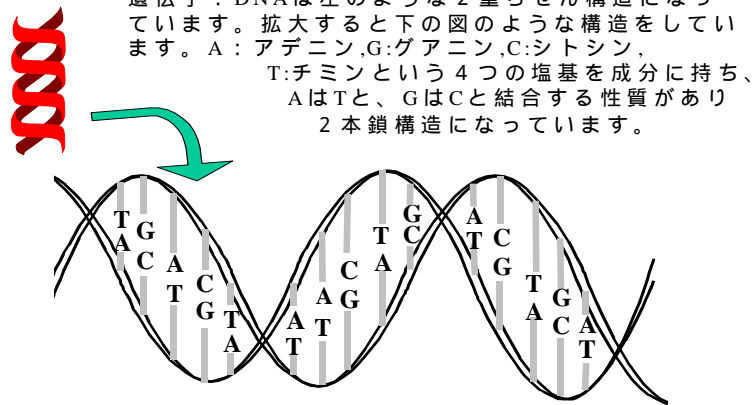
付録

M184V とか書かれていたら、184 番目のアミノ酸がメチオニンからバリンに変化していることを示します。

アミノ酸の略語対照表

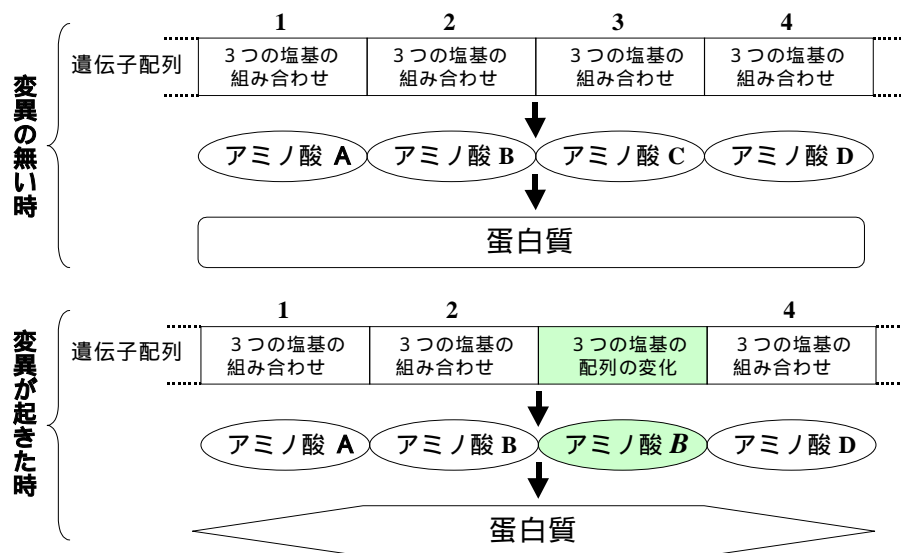
A	Alanine	M	Methionine
C	Cytosine	N	Asparagine
D	Aspartic acid	P	Proline
E	Glutamic acid	Q	Glutamine
F	Phenylalanine	R	Arginine
G	Glycine	S	Serine
H	Histidine	T	Threonine
I	Isoleucine	V	Valine
K	Lysine	W	Tryptophan
L	Leucine	Y	Tyrosine

図 23



RNAはこのDNAの2本鎖構造のうち的一本しかないような形の一本鎖構造をしています。RNAはT：チミンの代わりにU：ウラシルという塩基を持ちます。

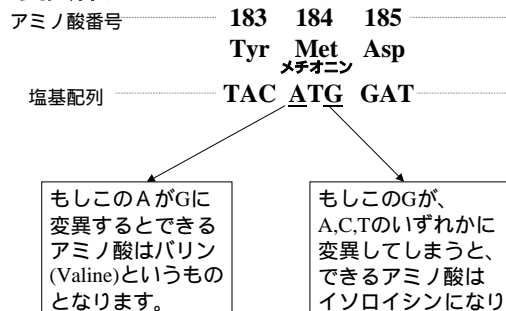
図 24



遺伝子の変異と蛋白質の構造の変化

遺伝子の3の部分に変異が起きて となると、アミノ酸 C ができるはずのものが、アミノ酸 B になってしまう蛋白質の形が変わってしまいます。

図 25 3TC の変異株ができるメカニズム



3TCの使用下で、このメチオニン バリン又はイソロイシンへの変異が起きると、変異したウイルスの方が生存し易いため急速に体内のHIVは3TC変異株に置き換わっていきます。

． 抗 HIV 薬に対する耐性

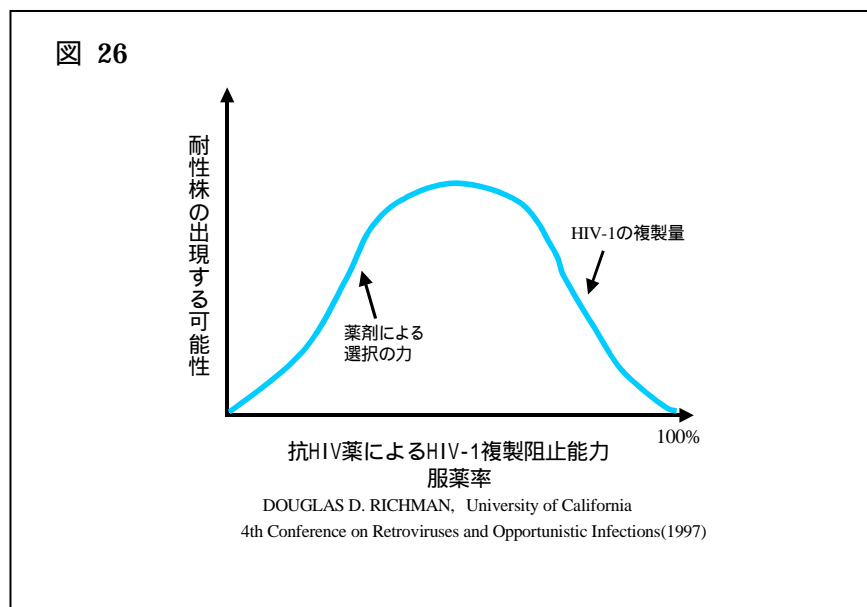
数式モデル上、HIV は感染者の体内で 1 日に 10000 回遺伝子の変異 (Point Mutation) を起こすとされています。HIV は 1 日に約百億個とも言われるスピードで作られている上に、遺伝子の複製時の間違いを修復できないのですから、体内では多種・多彩な、変異 HIV が混在する(変異株の混在) ことになります。

このため抗 HIV 薬を使用していなくとも、HIV 量の多い状態が続くと、さまざまな種類の変異した HIV が体内に蓄積されていく可能性があります。「変異の無い HIV=野生株」の方が増殖能力は高いと判っていますので、薬剤未投与下では変異株は少数派です。しかし一旦さまざまなタイプの変異株が蓄積され、体内に使用する薬剤に対して抵抗性を示す変異株 (= 耐性株) が存在するようになったあとに薬を始めると、薬の効かない耐性株が多数派となってしまう

す。(野生株は薬によって増殖が抑えられます。) このため理論上は、変異株の蓄積、すなわち HIV の体内での多様性が進む前に抗 HIV 治療を開始したほうが有利なのではないかと考えられました。すなわち “ Hit Early ” です。しかしこの考え方には、前提条件が付きまします。それは 2 剤投与か 3 剤投与かのところで述べたことと重複しますが、**処方された量を正しい用法で正しい量の内服を継続することができる、またその際に飲む薬が全て効果の期待できる耐性化していない薬の組み合わせである、加えてその組み合わせが HIV の検出を不能にできるような強力な治療法である。**ということが前提になり、この前提はかなり高いハードルでもあるため、CD4 が 350/ μ l を越えるような Early の時期での治療開始は躊躇されています。

． 耐性と薬剤の力との関係

ある薬剤の 抗 HIV 効果 とその薬剤の使用で 耐性 HIV が生まれてくる可能性 には一定の関係があります。それを図式化したものが下の図 26 です。



抗HIV薬のHIV複製阻止能力が強いと、HIVの複製量は減少し耐性株の出現する確率は小さくなります。逆に中途半端な量の薬剤量や効果の低い薬剤の使用で、HIVの複製が可能な状態

にあり かつ 薬剤も体の中に一定量あるという共存状態になると、薬剤耐性をもつ変異ウイルスの生存に有利な状態となります。こうして変異ウイルスばかりが増える状況が生まれるので

す。(= 薬剤耐性株の選択と表現します。)

このような薬剤による耐性株の選択という現象は、たった一つの塩基の変異により耐性株に変わってしまうような3TCやエファビレンツなどで特に顕著にみられます。他の抗HIV薬の場合も、多少の時期的差異、程度の差はあるものの耐性化は逃れられない一面でもあると考えられます。

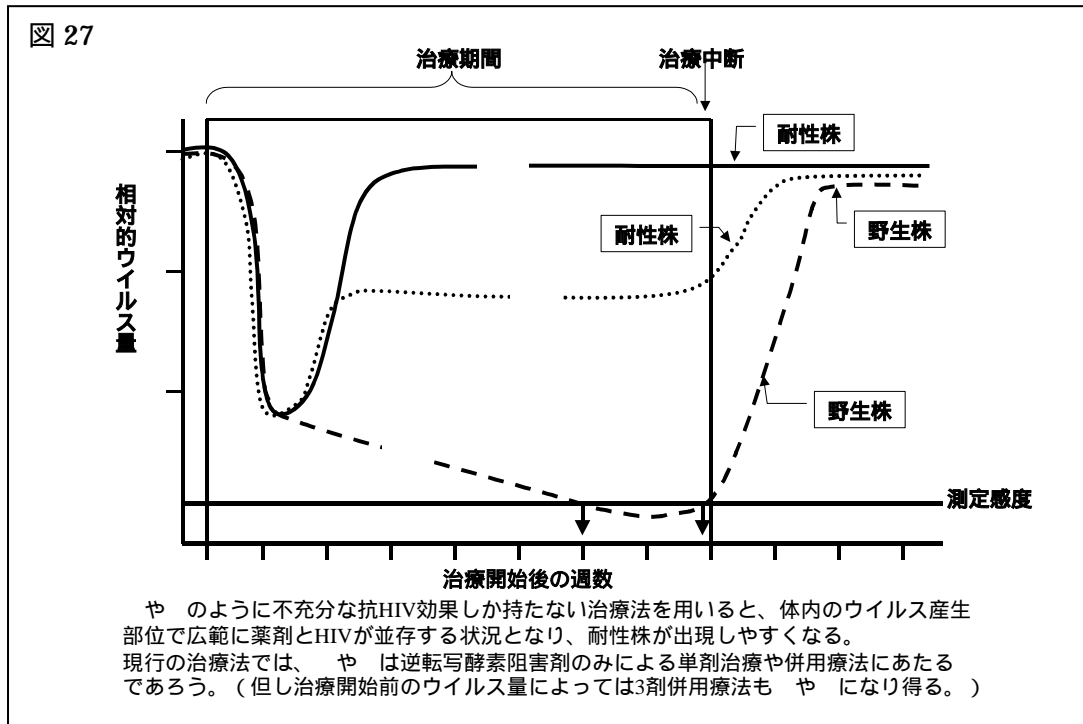
耐性株の出現を少なくするには、HIVの複製量をできるだけ抑制する必要があります。このため複数の・できれば異なるメカニズムで働く抗HIV効果を持つ薬剤を用いて・できるだけウイルス量を減らす治療法のほうが良いと考えられるようになってきました。これが“Hit Hard”という考え方の“Hard”の理論的支えとなっています。では「Hard：強力な治療」とはどの程度のことを言うのでしょうか。理想的には、多種・多剤の薬剤を用いて、HIVを全く検出できないレベル(ゼロコピーレベル)まで 押さえるということが目標となります。

しかし、人間の体の中には薬剤が到達しにくい部位も多くあります。(例えば脳など、聖域 = サンクチュアリとも表現されます。)

またHIVを細胞内に抱え増殖せず長期に生存する細胞もあります。(静止期にあるCD4細胞など) このため現在の検査法でHIVが検出感度以

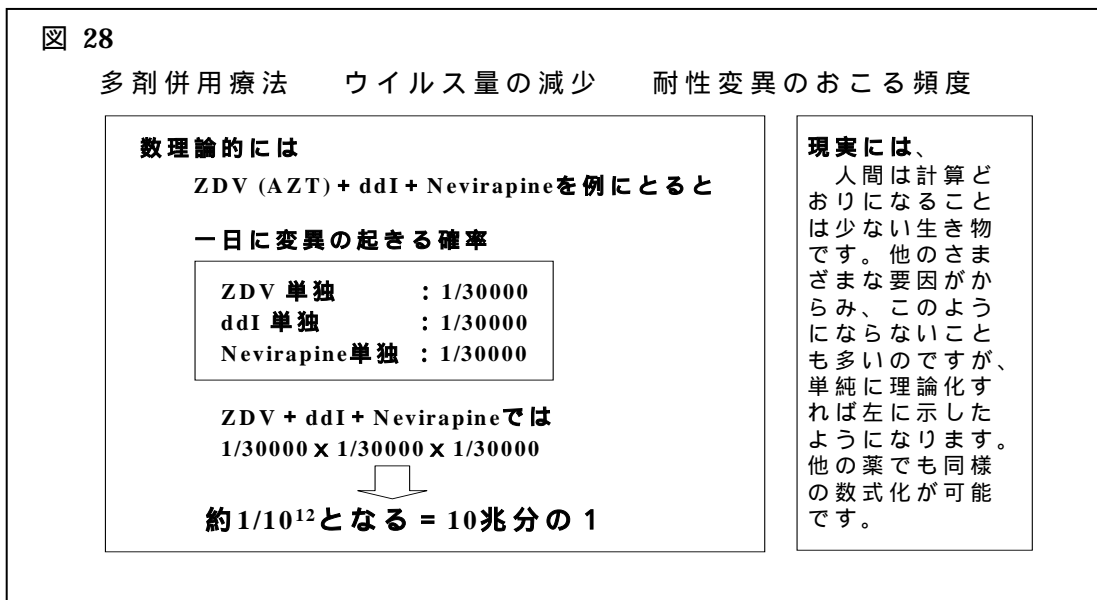
下(たとえゼロ)であっても、そうした場所からウイルスが増殖し始め、耐性を獲得してしまうかもしれません。

1997年、サイエンスという雑誌に「長期にわたる強力な抗HIV療法(現時点のもの)によって血中HIV量を検出感度以下に保っていても(50コピー/ml以下, 2年間)、静止状態にある細胞内のHIVは、ある種の刺激を加えることで再度活発に増殖を再開しうることが確かめられた。」(ダグラス・リッチマンら、デビッド・ホーらSCIENCE, Vol 278, 97年11月14日号)という論文が発表されました。現状の薬剤と投与方法では、HIVを完全に体内から一掃することはまだ難しい状況です。もっと抗HIV効果の強いもの、あるいは新しい機序で働く治療法が必要とされています。その後も、同様の報告は続き、低いレベルに血中 HIV 量を抑えていても耐性株自体は発生し得ることがわかっています。それでも強力な治療により血中の HIV を数十コピー/ml 以下のレベルまで抑えることができれば、少なくとも5~6年の間はHIVの耐性化によって病状が悪化する可能性は少ないと思われます。2番目、3番目に使用する組み合わせも考えながら、強力な薬剤による組み合わせで治療を開始することが必要とされています。



多剤併用療法と薬剤耐性

多剤を併用するという事は、抗 HIV 効果を強力にするという他に、HIV の耐性獲得の頻度を低くするという目的もあります。そのことを図式化したものが次の図 28 です。

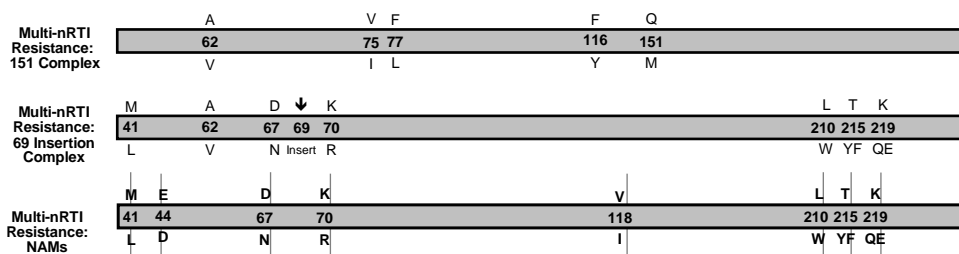


上に示した3剤はいずれも逆転写酵素阻害剤ですが、ネビラピンをプロテアーゼインヒビターに置き換えても同様のことが言えるでしょう。飲み易く毒性が低い、しかも耐性に関わる変異部位が異なるプロテアーゼインヒビター、逆転写酵素阻害剤などが数多く登場すれば、プロテアーゼインヒビターを2剤、3剤と併用したり、逆転写酵素阻害剤を3つ以上使用したりといった治療法が主流となっていく可能性もあるわけです。あるいは逆に単独で非常に強力な耐性獲得を起こしにくい薬剤が登場すれば様相はまた一変するでしょう。いまのところは、変異が起きる確率を下げる = HIV の複製を抑制するということにつきます。

図 30

Version 2

核酸系逆転写酵素阻害剤使用中におこる耐性変異; 多剤耐性変異

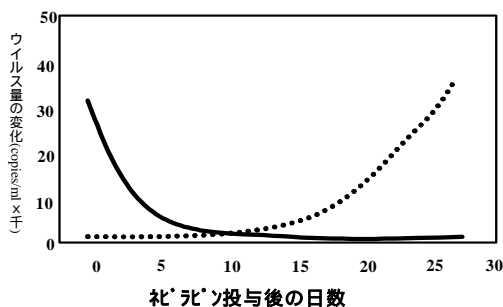


© 2003. The International AIDS Society—USA

Johnson VA, et al. Topics HIV Med. 2003. Updated on www.iasusa.org.

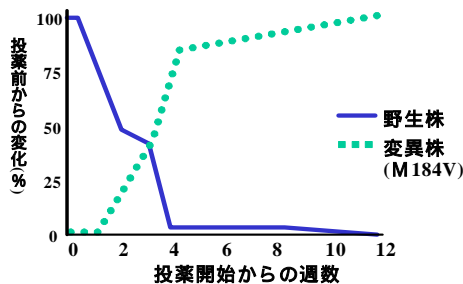
図 31

ネビラピン単独使用での、野生株 (実線) から変異株 (破線) への変化



ネビラピンの単独使用では、逆転写酵素遺伝子の181番目の塩基が一ヶ所変異しただけでネビラピン耐性株になってしまいます。ネビラピンの存在下では、野生株は増殖しにくく、耐性株は増殖可能なため、耐性株にどんどん置き換わってしまいます。

3TC 単独治療による、耐性変異株の割合 (%) の推移



3TCの単独治療では、投与開始から4週間ぐらいで、変異株 (3TC耐性株) に置き換わってしまい、抗HIV効果が無くなってしまいます。ところがこの変異が、ある種のZDV(AZT)に耐性となったHIV (既に215番目のアミノ酸が変異したもの) がおきると、ZDV(AZT) が再び効果を示すようになることが知られています。このことは、ZDV(AZT)と3TCの併用を行う上で有利に働きますが、この2剤のみで続けるとやがて両者に耐性になってしまうことが多くなります。

ネビラピンや3TCは単一の変異で薬剤耐性株になってしまう薬剤です。これらの薬の単独使用下でどのくらいの期間で耐性株が多数を占めるようになるのかを示したものが図31です。(3TCの耐性化機構は、28ページ図25に示してあります。)それぞれの薬剤の単剤使用により

変異株が過半数を越えるまで1ヶ月かかりません。薬剤濃度を数百倍にしても効かなくなってしまいます。

3TC使用による184番目のアミノ酸部位の変異は、ZDV(AZT)耐性株(41,215に変異を持つもの)をある程度効くように戻すという作用が

あるので、ZDV+3TC(+)の併用療法の際には少し有利と考えられてきました。しかしこの変異が起きると3TCは効かなくなってしまいます。試験管内での抗 HIV 活性は3TCが最も強力であり、多剤併用療法下で3TCの力を生かす使い方をする必要があります。このため3TC、エファビレンツといった単独の変異で耐性化するような薬剤は、他の未使用の強力な薬剤と併用することが必須となります。これに対し、一般的に他の逆転写酵素阻害剤では、図29のZDVの耐性変異部位がいくつか積み重なっていくと抗 HIV 効果が落ちていきます。3TC 以外は全て同じような変異部位で耐性化してしまうので、従来ZDVに特徴的な変異部位と考えられていた41、67、70、210、215、219などの部位を多剤耐性変異部位と解釈するようになってきています。(Nucleoside Analog related Mutations : NAMs)

図32は非核酸系逆転写酵素阻害剤を使用しているときに起こりうる変異の場所を模式図化し

たものです。K103N、Y181Cなどが代表的な変異部位です。

図29、図32を見て気がつかれた方も多いと思いますが、違う薬でも同じ場所の変異が薬剤耐性化に関与していることがわかります。一つの薬剤に耐性化すると他の薬剤にも効かなくなってしまう現象(=交叉耐性という)が起こるのはこのためです。こうしたことから抗 HIV 薬を組み合わせるときには、「耐性化変異の場所がなるべく重ならないようにする」ということも重要なポイントです。

逆転写酵素とプロテアーゼをつくる遺伝子の部位はそれほど遠くないところにあるので、片方に変異による変化が起きていると相互に影響しあう場合もあり得ないことは言えません。また遺伝子の変異によるものばかりでなく細胞性の要素(細胞内の代謝機構:三リン酸化の競合阻害など)も交叉耐性と同様の状態をもたらすとする研究者もいます。

交叉耐性については再度述べることにします。

図 32

非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)使用時に起きうる耐性変異

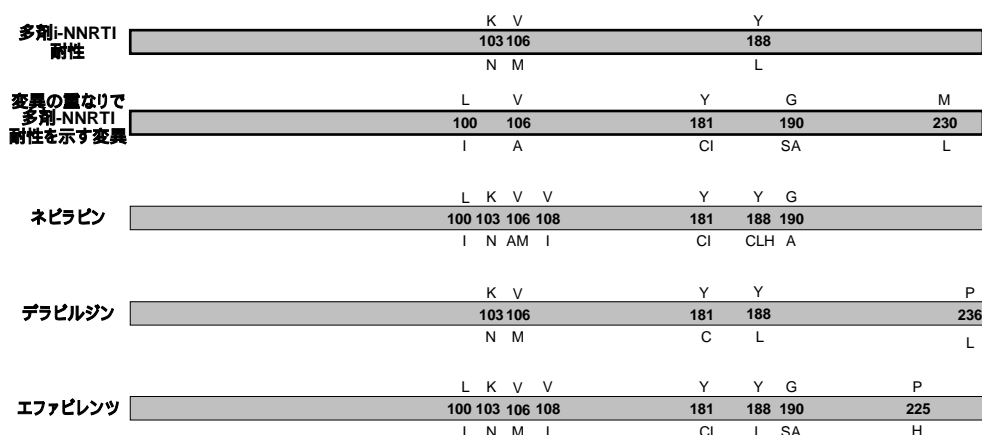


図 33、34 はプロテアーゼインヒビターを服用している際に出現してくる可能性のある耐性変異の場所を示しています。こういった場所に変異を起こしてくると、HIV のもつプロテアーゼの立体構造に変化が生じ、プロテアーゼインヒビターが働けなくなります。図 33 で比較的大きな文字で示してある部位を主要変異 Major Mutation といい薬剤使用時に最初に出てくることが多くその薬剤の効果度に最も影響を与え

る変異部位です。Major mutation に引き続いて起こってくる変異を Minor mutation と呼びます。Minor mutation は一見して、随分似たような場所の変異であることがわかります。これらの変異部位を持っている場合、程度の差がありますが抗 HIV 薬の効果は弱くなります。その度合を感受性 (=薬の効き易さ) として示したものが次ページの表 6 です。

図 33

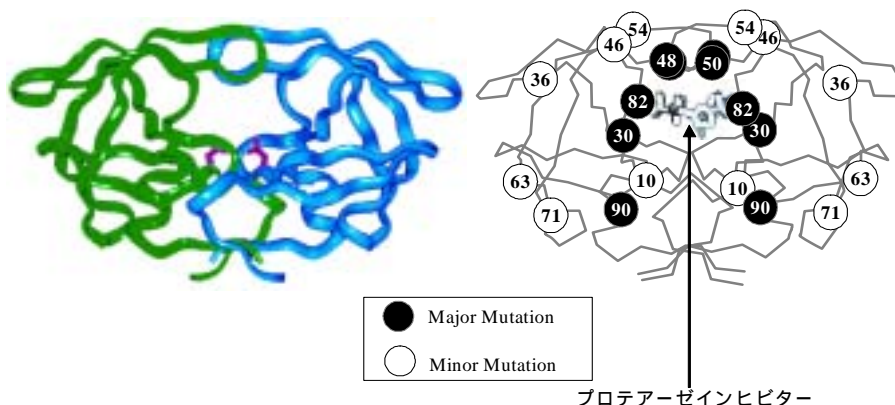
プロテアーゼインヒビター(PI)使用時に起きうる耐性変異

PI 多剤耐性変異	L	V	M	I	V	I	L										
	10	32	46	54	82	84	90										
	FIRV	I	IL	VML	AFTS	V	M										
インジナビル	L	K	L	V	M	M	I	A	G	V	V	I	L				
	10	20	24	32	36	46	54	71	73	77	82	84	90				
	IRV	MR	I	I	I	IL	V	VT	SA	I	AFT	V	M				
リトナビル	L	K	V	L	M	M	I	A	V	V	I	L					
	10	20	32	33	36	46	54	71	77	82	84	90					
	FIRV	MR	I	F	I	IL	VL	VT	I	AFTS	V	M					
サキナビル	L	G	I	A	G	V	V	I	L								
	10	48	54	71	73	77	82	84	90								
	IRV	V	VL	VT	S	I	A	V	M								
ネルフィナビル	L	D	M	M	A	V	V	I	N	L							
	10	30	36	46	71	77	82	84	88	90							
	FI	N	I	IL	VT	I	AFTS	V	DS	M							
アンプレナビル	L	V	M	I	I	I	G	I	L								
	10	32	46	47	50	54	73	84	90								
	FIRV	I	IL	V	V	LVM	S	V	M								
ロビナビル	L	K	L	V	L	M	I	I	F	I	L	A	G	V	I	L	
	10	20	24	32	33	46	47	50	53	54	63	71	73	82	84	90	
	FIRV	MR	I	I	F	IL	VA	V	L	VL	MTS	P	VT	S	AFTS	V	M
アタザナビル	L	K	L	V	L	M	M	G	I	I	A	G	V	I	N	L	
	10	20	24	32	33	36	46	48	50	54	71	73	82	84	88	90	
	IFV	RMI	I	I	IFV	ILV	I	V	L	L	V	CSTA	A	V	S	M	
ティプラナビル	L	K	L	M	I	V	I	L									
	10	20	33	46	54	82	84	90									
	IV	MLT	IFV	I	V	AFLT	V	M									

© 2003. The International AIDS Society—USA Johnson VA, et al. Topics HIV Med. 2003. Updated on www.iasusa.org.

図 34

プロテアーゼの立体構造、プロテアーゼインヒビター使用下で出現する変異部位



● フェノタイプ検査

いままで述べてきた、遺伝子の変異感受性を調べる検査をジェノタイプ検査（遺伝子型検査）と言います。それに対して、薬剤の存在化で HIV が増殖するかどうかをみる検査をフェノタイプと言います。表 6 の感受性の表記もそれに似たものです。

プロテアーゼインヒビターに対する感受性に及ぼす変異の影響

表 6

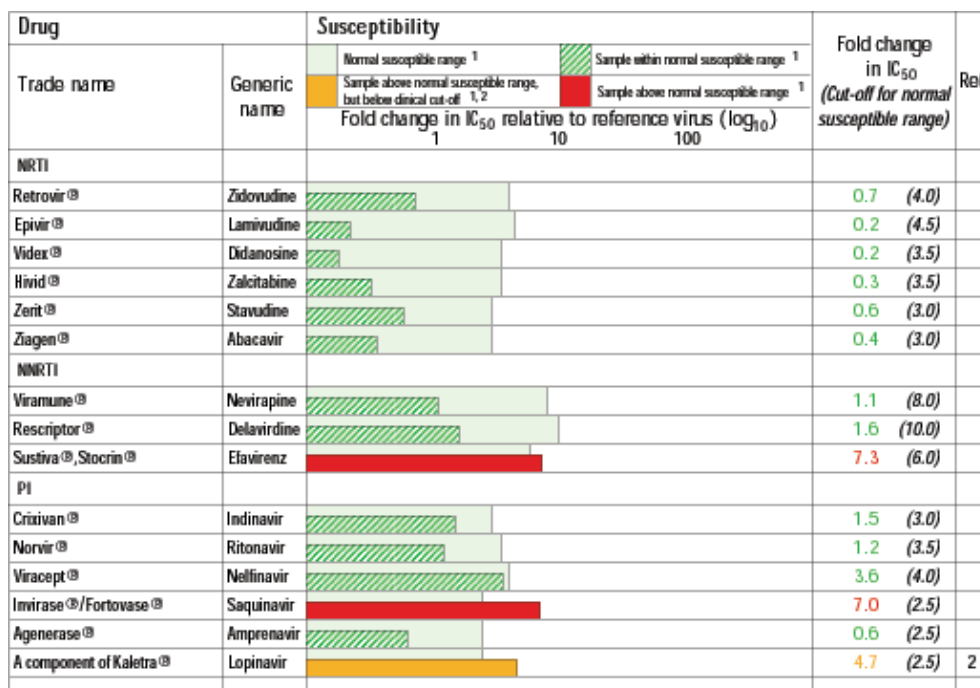
薬剤/変異	感受性低下の程度
サキナビル 90 48/90 48/84/90	5 倍の感受性低下 100 倍以上の感受性低下 30 倍の感受性低下
リトナビル 82/84 46/63/71/82/84	8 - 10 倍の感受性低下 2.7 倍の感受性低下
インディナビル 46/63/82 10/46/63/82 10/46/63/82/84 32/46/82 32/46/71/82	4 倍の感受性低下 4 倍の感受性低下 8 倍の感受性低下 3 倍の感受性低下 1.4 倍の感受性低下
ネルフィナビル 84 30/71 46/63/71/84	5 倍の感受性低下 7 倍の感受性低下 30 倍の感受性低下

Henry Chang et al, Understanding HIV Drug Resistance, 1996

表 6 中の「感受性の低下が～倍」というのは、通常の内服をしたときに得られる血中濃度の～倍の薬の血中濃度があつてようやく抗 HIV 効果を示すということを示します。

最近になって、このフェノタイプを調べる耐性検査が商業的にも行われるようになり、日本でも研究的に行われる場合があります。（図 35 は検査結果の見本。赤い部分の薬剤は耐性を示す。）

図 35



薬の飲み方と耐性株の出現

HIV は1日に百億も作られるわけですから、薬によっては1日に数回薬を飲まないだけでも耐性ウイルスが増加してくる可能性があります。(図 36) 血液中での薬物の濃度が一定量以上に保たれないと、薬剤耐性株の選択的な増殖が行なわれ易くなるのです。

2000 年以降に発売された薬剤は血中半減期も長く1日一回投与のものが多くあります。また、プロテアーゼインヒビターの多くは、リトナビルを追加することで血中濃度を上げ、血中半減期を延ばし1日一回投与や2回投与にすることができます。そのような工夫がなされていても、薬剤耐性を防ぐためには、設定された回数、時間と量を守ることが重要であることは言うまでもありません。

また現在は多剤併用が原則になっていますが、「組み合わせられている薬剤のうちのいくつかだけを飲む」といった不十分な内服をしている

と、自ら薬剤耐性化のリスクを高めてしまうこととなります。

このように1回、1回の内服は大変大切なことです。内服チェックシートでの確認をお勧めしているのもこのためです。(次項参照)

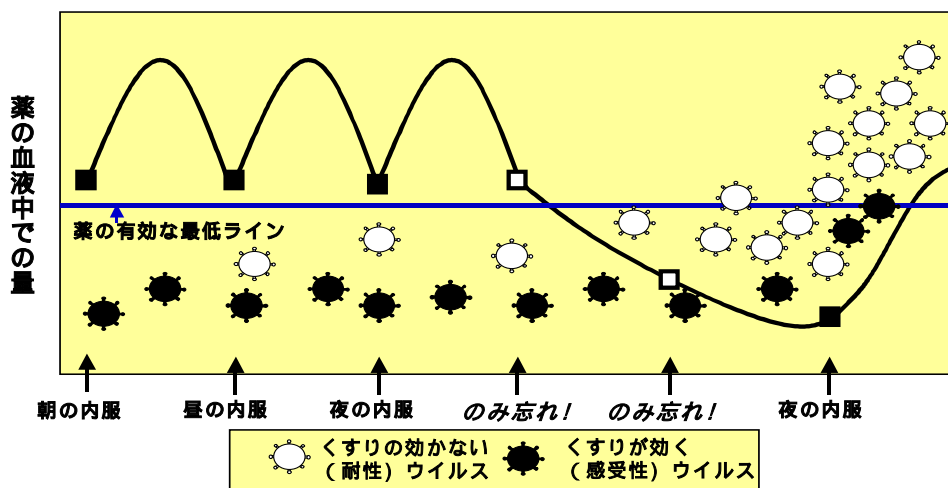
繰り返しになりますが、1回薬を欠かすということは、いくつもの耐性ウイルスを生み出す結果につながる可能性があります。

一度耐性ウイルスが出現すると、他の薬にも耐性を示してしまう(交叉耐性)可能性も高いため十分な注意が必要です。

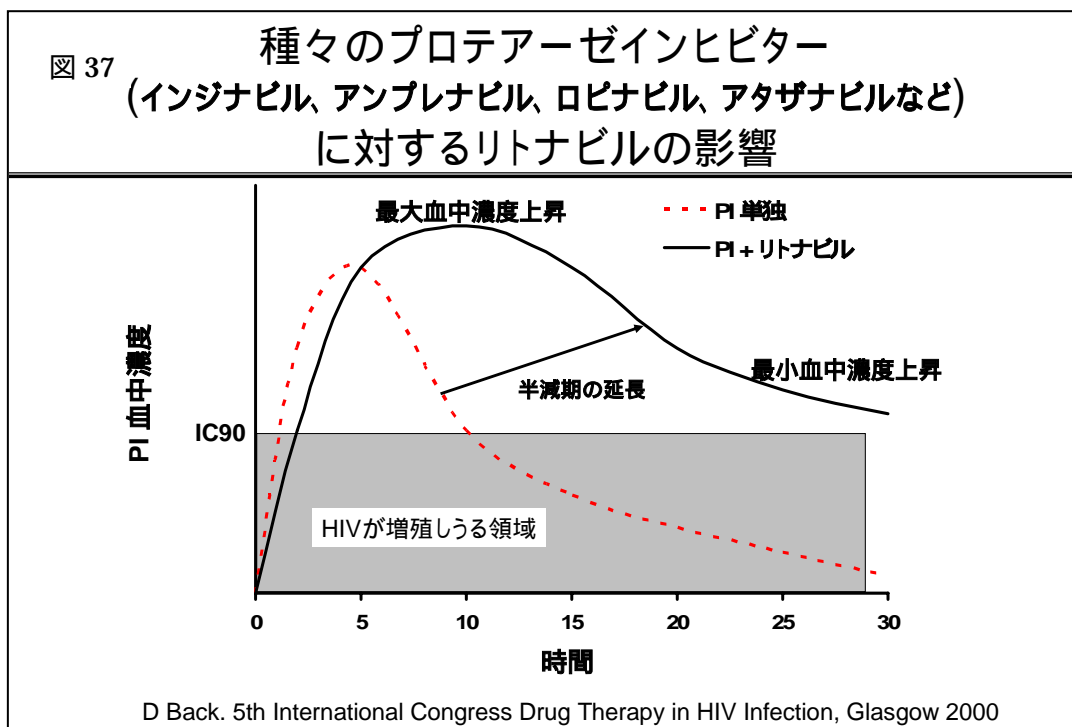
薬を飲むことによってたびたび吐いてしまう、あるいは激しい下痢を伴うといった状況では、飲んでいないときと同様に薬剤血中濃度が下がり易くなります。耐性化が懸念される場合もありますので上記のような症状がある場合には医療スタッフに相談するようにして下さい。

図 36

抗HIV薬の血液中での量が足りないとなり耐性ウイルス出現が防げなくなります。耐性ウイルスは、感受性ウイルスより早く増殖してしまうようになります。



Journal of International Association of Physicians AIDS Care, April 1997, p30 より(改変)



上図 37 にみられるように多くのプロテアーゼインヒビターでは、リトナビルというプロテアーゼインヒビターを併用すると、最大血中濃度の上昇、最小血中濃度の上昇や血中半減期の延長がみられます。これはチトクローム p450 3A4 という薬物代謝酵素の働き方が影響しています。

それぞれの薬剤はリトナビルを少量(通常 100~200mg, 1~2 カプセル) 併用することにより、服薬間隔を延長したり、服用量を減らすことが可能になります。こうした使用方法によって、HIV が増殖し得ない薬剤血中濃度以上に長時間保つことが可能になるので、HIV の薬剤耐性化が妨げられることが期待されます。また、服用時間の厳密さが緩和されることにもなります。

カレトラ®という薬は、ロピナビルに少量のリトナビルを予め添加してある薬剤です。両薬剤を製造している業者が同一なので合剤化が可能になっています。

交叉耐性

HIV があある一つの薬剤に耐性となるということは、それだけでも厄介な現象です。現在利用可能な薬剤の数や種類が限られているからです。さらに、**ある薬剤に耐性となった HIV が他の薬剤にも耐性を示すという現象(交叉耐性)が知られています。この交叉耐性の問題が薬剤変更時に困難さをもたらします。**

交叉耐性は通常同系統の薬剤同士で起きます。稀には違う系統の薬剤に耐性になった HIV 同士が、増殖の場の細胞内で遺伝子の組み換えを起こし両系統の薬剤に耐性になることもあり得ます。また理論的にあり得ることとして、逆転写酵素部位の遺伝子異常が大きい場合にプロテアーゼ(PI)の遺伝子部位にも影響を与え、PI の効果が不良になる可能性も論じられています。

逆転写酵素阻害剤で耐性化を起こす変異部位は 32 ページの図 29 に示しました。いくつかの薬剤で同一の場所に変異が起きます。そのような場合に交叉耐性となっていることが多いのです。例えば 41、67、70、210、215、219 番目のアミノ酸部位で多数の変異が起きていると核酸系逆転写酵素阻害剤全般に耐性化している可能性があります。また図 30 に図示されている

151 番や 69 番のアミノ酸で変異が起きていると核酸系の逆転写酵素阻害剤のほぼ全てに耐性化している可能性が高くなります。

逆にこれらの場所に 1 ~ 2 カ所の変異が起きている、臨床的には耐性株として捉えられないこともあります。本当に薬剤の効果が得られるのかどうかを調べるには、遺伝子の変異部位を調べるだけでは不明確な場合もあります。他の方法として薬剤に対する感受性 (効くか効かないか) を調べるフェノタイプという方法がありますが、保険がきかず費用も高いなどため一般化していません。

交叉耐性の問題は、プロテアーゼインヒビターでも重要です。35 ページの図 33 に示したように、プロテアーゼインヒビター服用時に出現してくる Minor mutation と呼ばれる変異部位は重なり合うものが非常に多くあります。この Minor mutation が先に存在していると、耐性化にとって重要な役割を果たす Major mutation が起きやすくなります。つまり一つのプロテアーゼインヒビターに高度に耐性化してしまうと他の薬剤に変えても効果は期待するほどではないことになってしまうのです。図 38

図 38

82番あるいは90番のアミノ酸に変異があるときの
プロテアーゼインヒビターの感受性 (FC<2.5)
[変異があっても有効性を示す率:高い方が効く]

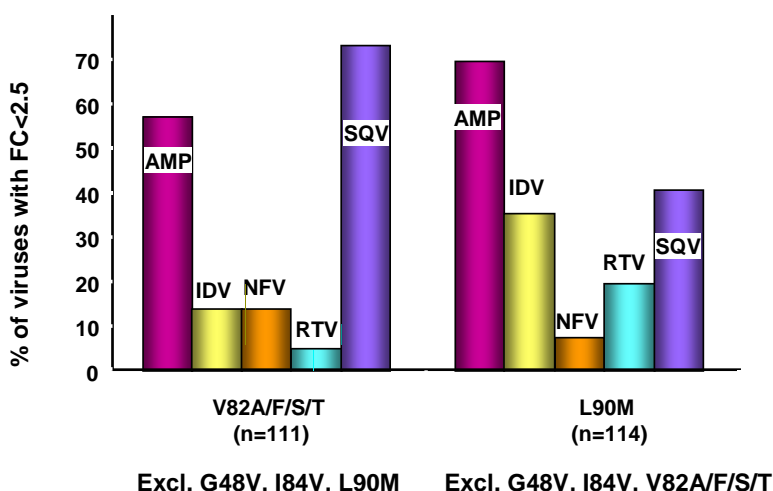


図 38 はプロテアーゼインヒビターの Major Mutation である 82 あるいは 90 番のアミノ酸部位に変異がある場合に、どのプロテアーゼインヒビターが効果を示すかをあらわしたものです。FC(Fold Change)が 2.5 以下という指標で抗 HIV 効果をあらわすウイルスがどれくらいあるかを示しています。インジナビル(IDV)、リトナビル(RTV)、ネルフィナビル(NFV)は、このどちらかの変異があるとあまり効果がありません。(交叉耐性) 一方でアンプレナビル(AMP)、サキ

ナビル(SQV)はある程度効果を示しますが薬剤濃度を上げる必要があるのでリトナビルでブーストする必要があります。アタザナビル(ATV)+リトナビル、ロピナビル+リトナビル：(LPVr)も一定の効果はあるでしょう。このように交叉耐性を考えると、プロテアーゼインヒビターの変更は2~3回までしかできないということになります。下表 7 にプロテアーゼインヒビターを使用している際に出現してくる初期変異と、その後の変更を考える際の治療戦略を示しました。

表 7

プロテアーゼインヒビターの耐性パターンのまとめと治療戦略

初回 PI	初回療法失敗時の初期変異	追加されてくる変異	次のPI治療への影響	変更して効果を期待できるPI*
APV	I50V	M46I/L, I84V	他の PIs は効果あり	殆どの他の PIs
ATV	I50L		他の PIs は効果あり	殆どの他の PIs
	I84V	I54L	交叉耐性	TPV/r, LPV/r
fAPV/r	None identified		他の PIs は効果あり	殆どの他の PIs
IDV	M46I / V82A	I54V, A71V/T	交叉耐性	ATV/r, LPV/r, TPV/r
LPV/r	None identified		他の PIs は効果あり	殆どの他の PIs
NFV	D30N	稀に; N88S	他の PIs は効果あり	殆どの他の PIs
	L90M		交叉耐性	SQV/r, ATV/r, LPV/r, TPV/r
RTV	V82F	I54V/L, A71V, M36I→M46I→I84V	交叉耐性	SQV/r, ATV/r, LPV/r, TPV/r
SQV	L90M > G48V	V82A	交叉耐性	FPV/r, ATV/r, LPV/r, TPV/r

* Decisions should be individualized according to specific resistance testing results; if available, therapeutic drug monitoring may be helpful to ensure that adequate PI trough concentration levels are achieved

非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)の場合は交叉耐性の問題がより深刻です。34 ページの図 32 にあるように、**現在使用可能な3薬剤はほぼ完全な交叉耐性を示します。**弾は一発しかないのが実情なのです。

このような状況ですから、最初に行う治療を何にするか。耐性を防ぐためにいかにうまく飲みこなすかということが大変重要になってくるのです。

交叉耐性の項のまとめ：

- 核酸系逆転写酵素阻害剤の多数に耐性を示す NAMs(核酸系逆転写酵素阻害剤関連変異)を獲得してしまうとその後の治療は困難を極める。
 - 現時点では、非核酸系逆転写酵素阻害剤(エファビレンツなど)の耐性を獲得してしまうと、同じ系統の薬剤の効果は期待できない。実質的に 1 剤しかない。
 - どのプロテアーゼインヒビターを使用しているても、不確実な内服法などにより高度な耐性を獲得してしまうと(2004 年夏現在に利用可能な)他のプロテアーゼインヒビターへ変更しても効果は限定されてしまう。プロテアーゼインヒビターを 2 剤組み合わせたりして一時的に凌ぐことは可能だが、副作用が増える可能性がある。現在使用できるプロテアーゼインヒビターは 7 剤あるが、実質的にはおおよそ 2 剤程度の薬剤腫しかない。
-

4 抗 HIV 薬を飲むということ

前項までに述べた HIV の耐性化には、薬の飲み方も大きく関係しています。第二部で述べるそれぞれの薬の説明を見て頂くとわかりますが、改善された点は多いとはいえ、組み合わせによっては抗 HIV 薬の服用法は複雑な部分が残っています。それに加えて多剤による抗 HIV 薬の併用療法は、いままでヒトが経験してきた薬物療法のなかでもっとも厳格な服薬法遵守が求められるものの一つです。37 ページの図 36 に示したようにちょっとしたのみ忘れの積み重ねが、現在使用可能な薬にすべて抵抗力のある HIV（交叉耐性株）を作り出してしまふ可能性があるのです。現在の抗 HIV 薬の場合、少なくとも 95%以上の服用を正確な時間に飲んでいてもらいたいというのが医療者側からの願いです。

能動的な服薬行動の維持 (adherence)

抗 HIV 医療の分野、あるいはそれ以外の医療分野でも、薬剤の正しい服薬行動とその長期維持には大変困難を伴うということは判っていたことでした。

更に、抗 HIV 薬の耐性化抑止には服薬率を高水準に保つ必要があることが明らかになって、服薬行動の維持の大切さを一層浮かびあがせることになりました。

多剤による組み合わせであること、症状のない時期からの服薬開始、一般的薬剤に比較すると副作用が多いこと、そして高水準の服薬率の要求があることなどいくつものハードルがあり、「患者が、処方された投薬法に強制されて従う」というスタンスでは、服薬の長期維持は困難です。

「私が治療を始める」、「私の服薬準備は整った」といった患者本人の能動的意志が重要になります。

また、「飲む組み合わせで処方されているかどうか」、「処方内容を患者が理解できる方法・言葉で説明されているかどうか」といったよう

な医療者側の行動や援助の仕方も服薬行動の維持に大きく関わってきます。

さて、薬剤の正確な服薬を維持して行くためには具体的にどんなことが役立つのでしょうか？簡単に思いつくものをあげてみます。

1) 服用法を正しく知る

服用法を正しく知って守らなければ、抗 HIV 薬の内服は百害あって一利なしです。例えば、同じ食後薬といっても食直後に飲む場合とあまり神経質にならなくても良い薬とがあります。また食間という言葉は、食事と食事の間、つまりお腹に何も入っていない時間帯に飲むのですが、間違えて食事の最中とってしまう人もいます。水分をたくさん摂らなければならない薬もあります。

二つ三つの薬を組み合わせると飲み方が複雑になる場合があります。どのように飲んだら良いのかを医療者と良く話し合うようにして下さい。

また薬を飲む時間がずれてしまったらどうしたら良いかというようなことも検討して下さい。できれば一日のタイムスケジュールを具体的に図示して話し合うと良いと思います。例えば次ページ図 39 のようなものを使って医療者と患者で相談しながら自分の薬を当てはめてみるのも良いでしょう。

携帯電話などで、定時にアラームを設定したりするのも、忙しい人、外回りの人では便利だと思います。

可能であれば、感染者同士の励まし合い、ノウハウの伝授も有効であると思います。インターネット上で、そのような場も存在します。

ただし、ネット上では、誤解を生じたり、不正確な情報流出、プライバシー侵害、中傷なども起こりうるので注意が必要です。

図 39 ビリアード/エピビル/ストックリン(服薬見本)

行動 予定	食事														就寝										
	午前							午後							午前										
時刻	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	0	1	2	3
服薬																									
注意 事項	テノホビル: ビリアード [®] 300mg. 内服方法; 1回1錠を一日一回、食事に伴わずに内服可能。主な副作用; 悪心、下痢、鼓腸などの消化器症状が5-10%報告されているが本剤に特異的なものではない。ddl、アタザナビルと組み合わせる場合には用量調節を要する。																								
	3TC: エピビル [®] 150mg錠と300mg錠がある。上図は150mgでの例示。内服方法; 1回 150mg錠を一錠1日2回(12時間毎) または 150mg錠2錠が300mg錠一錠を一日一回、食前でも食後でも可。この薬剤に特異的な副作用はあまりない。																								
	エファビレンツ; ストックリン [®] 内服方法; 1回 3カプセル1日1回 食事から2時間以上あけてできれば就寝前に内服 主な副作用; めまい、幻覚などが約50%の人で起きるが、1-2ヶ月で治まる場合が多い。 皮膚発疹(約20%); 内服開始から10~14日目前後に尋麻疹用皮膚疹(ステロイド剤などで乗り切れる場合が多い)、肝機能障害																								

2) いままでのライフスタイルとの兼ね合い

難しい問題なのが、このライフスタイルの問題です。いままで一日一食しか食べてこなかったという人が、いきなり一日三回の食後薬を飲むことは困難です。また職場や学校でいつも周りに人がいて服用できないという場合もあるでしょう。現実には薬を飲んだ場合どんなことが起こりうるのかを仮想する必要があります。薬はある程度一人一人のライフスタイルに沿わせることは可能ですが、難しい場合もあります。ライフスタイルの方を変更せざるを得ないこともあり得ます。ライフスタイルの変更による損失と抗 HIV 療法による利益とを天秤にかけなければなりません。

一般論として、薬を始めるにあたっては、定期的な(できれば三度の)時間での食事摂取を心がける、睡眠も一定の時間とるようにし生活リズムを一定にする、飲酒は少量にする、などがあげられると思います。そのうえで、どの時間帯なら薬を飲むのかを考えていきます。また習慣的に行っていること、たとえば朝 7 時にメールをチェックするという日課があったらそのときに薬を飲むようにするというように、日々

の習慣と組み合わせることも有効でしょう。

3) 一日の服薬をチェックする表をつける

カード形式のものや一覧表形式のものなど患者さんにあったもので良いのですが、一日一日の服薬の状況をチェックする表をつくるのは効果的です。毎日毎日つけていくことが大切です。表をつけるのは面倒くさいという人も多いのですが、少なくともその日の分を飲んだかどうか日々チェックできるようにしたいものです。人の記憶はあてにならない部分も多く、朝起きたとき飲んだかどうか忘れてしまい、心配だからもう一度飲んでしまったという話は良く聞きます。

4) 薬の用意を定期的にあらかじめしておく

たとえば、日曜日に 1 週間に飲む薬を朝、昼、晩というように箱に分けて用意したり、前の日の晩に次の日の分を同じように分けて用意したりしておくのは大変効果的とされています。

外出などのときに忘れてしまうこともよくあります。最近はピルケースも売られていますし、他の道具をうまく利用している人もいます。(釣り道具屋で売っている針入れで良いものがあると紹介してくれた患者さんもいました。)

他に重要な点

● 日曜日や休日、休暇

要注意なのは、日曜日や休日、休暇のときです。朝寝坊をしてしまうことも多いですし食事の時間がずれたり、出かけたりするからです。予めプランニングしておけば大丈夫ということが多いのですが、準備していないと失敗してしまいます。一日分用、三日分用、一週間用のピルケース、といったものを用意して服薬プランを前もってたてておきましょう。

● 仕事や学校などで受診できないとき

たいていの病院は夜や休みの日は処方できる日数に制限があります。(せいぜい数日分) またできたとしても少ない日数分しか貰えません。当直時間帯は、医師は一人のことが多く、病棟や他の急患があるときは対応にも時間がかかります。こんなときどうしたらよいかについて医療スタッフと話し合っておきましょう。代理で処方を受けにくる人を手配したりする必要もあるかもしれません。(保険上は代理受診や薬のみの受診は違反なので大きな声では言えません。)

● 落ち込んでしまったとき

「薬のことばかり考えていたら息が詰まってしまうし、こんな生活やっつけられない」という状態になったり、薬による「だるさ」や「吐き気」などで落ち込んでしまったりすることがあります。また薬を始める前に抑うつ状態にある場合に使用しにくい薬剤もあります。

そんなとき、心理カウンセラーやナースに相談するのも良いと思います。カウンセラーは大抵の地域・病院で利用可能です。また他の患者さんの話を聞くことも助けになるでしょう。

NGO を介した仲介も可能です。長年 HIV/AIDS 問題に従事してきた NGO は個人情

報の保護の面でも特に問題を生じることはほぼ無いと考えています。NGO のリストがありますから希望の方はスタッフに声をかけてください。

2004 年までにさまざまな施設での多剤併用療法の効果度をみる調査では、初回治療開始後約 1 年の時点で、治療が奏功しない率(ウイルス量が測定感度未満[50c/ml 未満])は約 30 ~ 40%程度です。これらの治療不成功例のうち半分以上の人で、不成功の理由が「薬の服薬が維持できなかったこと」だと推定されています。

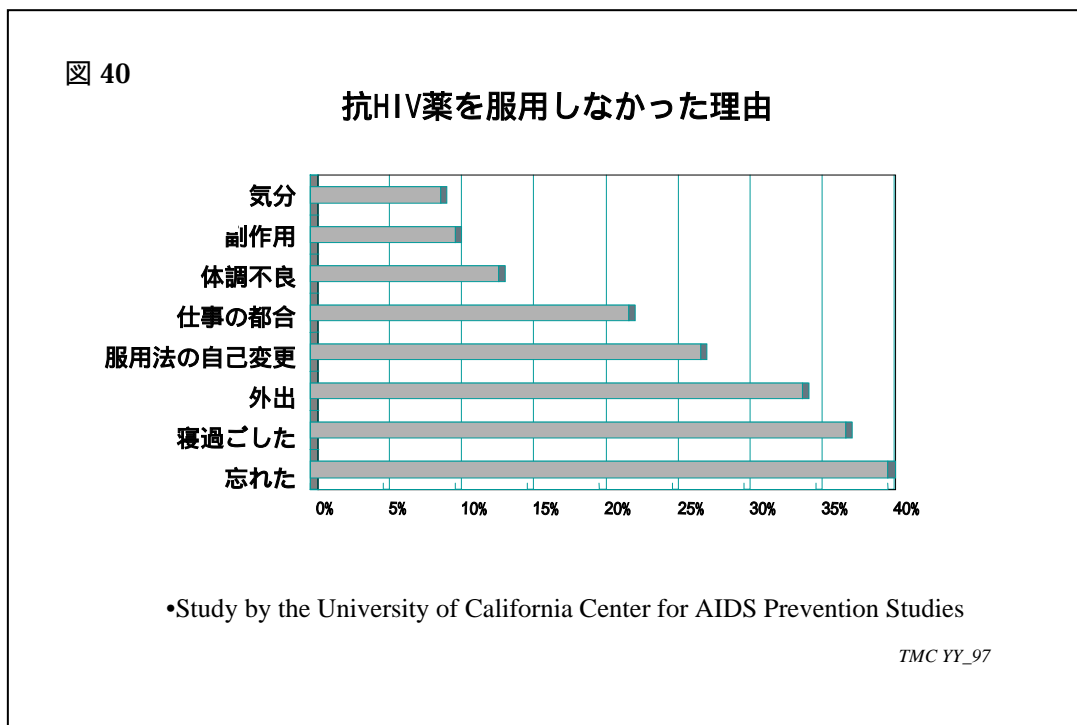
前述したように、内服率の低下は HIV の抗 HIV 薬に対する耐性獲得と表裏一体の関係にあります。

中途から飲めなくなったりしてきたときには、隠さず言うようにして下さい。服薬を中断・中止させるような不愉快な副作用が起きる場合があること、薬剤が大きいこと、食事との関係がある薬も多いなど、抗 HIV 薬そのものがまだ洗練されていない薬であることも服薬率低下に影響しているでしょう。

しかし患者さん自身や、周囲の医療者のちょっとした注意で、治療を成功に結びつけられることも多くあるように思います。

次ページの図 40 にサンフランシスコ地区での服薬不良に関する検討結果を示しました。

この結果からは、服薬行動維持不良には、忘れるという単純な理由の他に、定時に飲む薬と睡眠との関係、週末の過ごし方(日曜に寝過ごす)、外出時に薬を忘れる、など日常生活の過ごし方がかなり大きな影響を与えていることがわかります。



次の図 41 は抗 HIV 療法の失敗のさまざまな要因を図式化したものです。(JAMA, June 24, 1998-Vol 279, No 24 から) 耐性化と薬物血中濃度の不足は密接な関係にあります。この図の中で患者さん本人と私達医療者が改善できる可能性の高いものは、「服薬の維持」ということになるのではないのでしょうか。

