

5 標準的抗 HIV 療法：ガイドライン

これまで抗 HIV 療法をおこなう上での理論的な背景などについてこれまで述べてきました。一方で「HIV に感染したらできるだけ早く、しかも強力に治療を開始すべきである」という理論があり、かたや「現在利用可能な抗 HIV 薬の数には限りがあり、しかも副作用や飲み方の複雑さが生活の質を低下させる可能性がある」といった現実があります。利用可能な薬剤と服用法は変化しつづけており、

- いつ始めるか？
- 何で始めるのか？
- いつ変えるか？
- 何に変えるのか？
- いつやめるのか？

といった基本的な問いに対する答えも変化し続けています。遅めの治療開始(晩期治療)と早期治療には両者ともに利点、リスクを持ちその内容を要約すると下の表 8 のようになります。

表 8 晩期治療と早期治療それぞれの利点とリスク

● 治療開始を遅らすことの利点とリスク	
利点	リスク
<ul style="list-style-type: none"> ● 治療薬の内服開始による Quality Of Life (生活の質)の低下が防げる。(煩わしさがない) ● 薬剤関連の有害反応を経験しなくてすむ。 ● 薬が体内に無いので薬剤耐性獲得の可能性が少ない。 ● 病態が最も危険な状態となるときまで最大限の薬剤数を保持でき、将来の選択肢も残せる。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 回復不能なレベルまで免疫機能が失われてしまう可能性がある。 ● ウイルスの複製を完全に抑制するのが難しくなるだろう。 ● HIVを他者へ感染させるリスクも増える。
● 早期から治療を開始することの利点とリスク	
利点	リスク
<ul style="list-style-type: none"> ● ウイルスの複製を抑制するのが容易で維持もしやすい。 ● 免疫機構が決定的損傷を受けるのを遅らせる、あるいは防ぐ。 ● 徹底的なウイルス複製の抑制によって耐性化のリスクを低くできる。 ● HIVを他者へ感染させるリスクが減る。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 服薬をすることによるQOLの低下。 ● 薬剤に関連した副作用が出現すること、そしてそうした副作用が累積されていくこと。 ● もしウイルス複製の抑制が不十分な場合には、早期から薬剤耐性を獲得してしまう。 ● 将来使用可能な薬剤の選択肢を狭めてしまうこと。 ● 現在の治療法の効果持続期間が不明。

このようにさまざまな見方があるものの、比較的多数が受け入れやすい治療基準を見出そうとしているのがガイドラインです。日本には厚生労働省の研究班作成のものと HIV 治療研究会というところが作成しているものがあります。

いずれの日本版ガイドラインも、米国のものを強く意識して作られていることからここでは米国のガイドラインを紹介します。

米国には、抗 HIV 療法に関するガイドラインに二つのものがあります。一つは、米国・ヨーロッパの HIV 専門家て構成する NGO である **International AIDS Society-USA(IAS-USA)** という団体が提唱しているもので(2004年7月14日号の JAMA [Journal of the American Medical Association]に掲載) 1996年以來1-2年に一度改訂されてきています。もう一つは、米国の保健・福祉省(日本の厚生労働省にあたる) **Department of Health and Human Services**(以下 DHHS と略) というところからのものです。(2004/3改訂) DHHS ガイドラインの初版は1997年11月5日に示され、2004年3月23日に直近の改訂がなされました。米国 NIH 発行の「HIV 感染症治療の原則」(Principles of therapy of HIV infection) と対をなすものとしてつくられており(巻末参照)、この「原則」は本ガイドラインの屋台骨のような役割を果たしています。

ガイドラインというものは、最大公約数的なものであり、ここに示された治療法が個々の患者にとって最善であるというわけではありません

ん。個々の治療法を考えていく時の見本と考えてよいでしょう。

ガイドラインは、数ヶ月～年単位で改訂されていきます。このため、患者さんの治療開始時期によっては、行っている治療法が最新ガイドラインに沿わないものになってしまう場合があります。また、患者-医療者が十分に話し合った上で、ガイドラインを敢えて利用しない場合もあります。

繰り返しになりますが、新たに治療を始めるあるいは変更をする際に最も重要な点は、米国のガイドラインを含めた治療方法の推移や流れを患者・医療者双方が十分に話し合い、理解した上で行うということです。

いずれのガイドラインも前記の～の問いに何らかの答えを出そうとしています。二つのガイドラインで推奨されている治療開始時期、治療法や行うべきではないとする治療法などはほぼ同様のものです。多少違うところは、治療開始薬剤の選択肢の一部のみです。これは両ガイドラインの発表時期に数ヶ月差があることに由来すると思われます。

初回治療開始の時期

表9 International AIDS Society-USA
抗HIV療法ガイドライン (2004年7月)

病期	推奨	根拠度合
症候性HIV感染症	治療開始	IA
200以下	治療開始	II
無症候 CD4数	200-350 治療開始を考慮すべき †	II
	350-500 継続的な経過観察 及び感染予防カウンセリング §	II
	500以上 継続的な経過観察 及び感染予防カウンセリング	II

母子感染に関連するものは除外される。

† CD4細胞数が200に近い場合は治療開始が強く推奨される。特にウイルス量が高値(50000～100000以上)あるいはCD4の下がり早い(100/年以上)場合は強く治療開始を推奨する。

§ 高ウイルス量あるいはCD4の下がり早い場合は治療を考慮する。

前ページ表9はIAS-USAによる治療開始時期の推奨です。根拠度合は以下のような基準です。

- I. 前向き臨床試験(例えば無作為割付対照研究)あるいは付随するデータ(薬物動態試験や相互作用)がある。
 - A 論文化されている
 - B 学会発表

- II. コホート研究
 - III. 観察研究
 - IV. 類似薬からの外挿
 - V. 病理学研究からの外挿
 - VI. 割付なしの研究(パイロット研究)
 - VII. 専門家の意見
- というものです。

もう一つのDHHSガイドラインでの開始基準は以下の表10の通りです。

表10

治療開始基準(DHHS:米国保健省)

- ・ 症状のある場合: CD4, HIV RNAの値に関わらず治療を推奨
- ・ 症状のない場合

CD4	HIV RNA	推奨事項
200以下	数値に関わらず	治療を推奨
200 - 350	数値に関わらず	通常は治療を提案
350以上	55,000以上	専門家の多くは治療を推奨
	55,000未満	専門家の多くは経過観察

2004年3月

上記のように、DHHSのガイドラインとIAS-USAのガイドラインで、治療開始のタイミングの違いは殆どありません。その差はDHHS

で、その項目にHIV-RNA量を含めていること程度です。

● 治療開始の決定

ガイドラインの抗HIV療法開始時期の推奨は、次ページ表11に示されるようなCD4細胞数と治療による改善度、あるいは次ページ表12に示されるようなHIV-RNA量と重症化する可能性の相関をみた過去の研究などから設定されました。

2004年現在においては、抗HIV療法によって体内からHIVを一掃することは難しいとされています。多剤併用療法によって、HIV-RNA量を測定感度未満に抑え(現在は50c/ml未満)、新たな治療法、薬剤の開発を待つ形となります。このため長期間の持続的内服が必要となります。

一方で、多剤併用療法を数年間使用すると、**脂肪代謝異常、脂肪分布異常、糖代謝異常(インスリン抵抗性)**などが起こる可能性があります。また長期間の服薬が精神的ストレスとなり服薬が断続的になったり、うまく服用していても薬剤の届きにくい部位から耐性変異HIVが増加してしまう事態もありえます。そうした諸事

情を比較衡量した結果、「CD4細胞数が350以下となり200を下回る前に治療を開始したほうが得である」という推奨になっているのです。

2003年～2004年にかけて、代謝異常を起こしにくく一日一回投与が可能な薬剤がいくつか認可されました。この結果CD4数が300前後から治療を開始する例も出てくるなど、少し早めに治療開始する機運が出てきつつあります。

2002年ごろまで、下記の図42に示したように、抗HIV療法の開始を遅くする方へ振り子がふれていましたが、2003年後半から逆の向きへの振れが若干でてきたと言えるでしょう。

同じ免疫機能(CD4数)のときに、女性では、男性より全般的にウイルス量が少なく(1/3程度)、治療開始のタイミングをはかりにくい面がありましたが、現在はCD4細胞数重視で判断していく状況にあるので男性と変わらない基準で判断して良いと思います。

図 42

抗HIV療法開始の時期

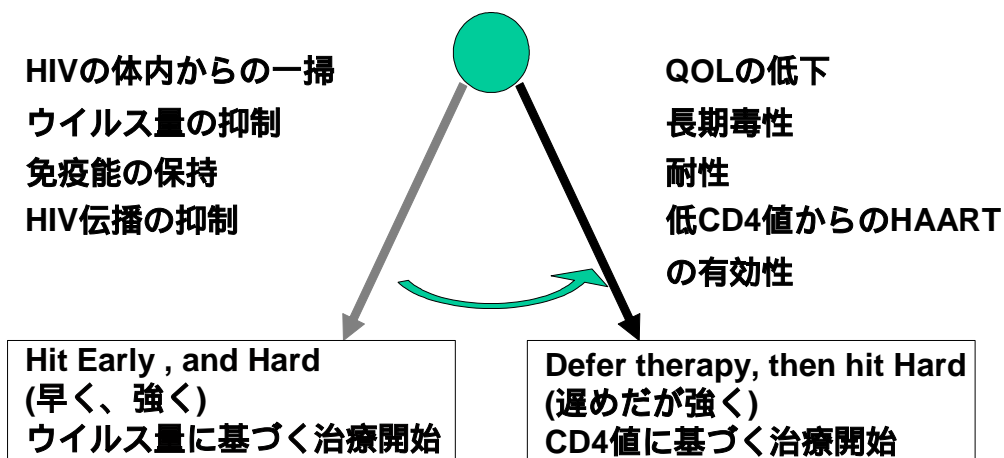


表 11
(表 2 再掲)

抗HIV療法の開始時期と予後

- CD4 細胞数が 200 cell/mm³未満となつてからの抗HIV療法を開始した場合と、200 cell/mm³以上で開始した場合とで、病状の悪化する割合を比較する。

検討群	変数	CD4 の範囲	相対危険度	P
ブリティッシュ・コロンビア大学 (n=1219) ¹	病期進行度及び死亡率	<50	7.3 (vs<200)	<0.001
			3.17 (vs >200)	<0.001
ジョンズ・ホプキンス大学 (n=1162) ²	病期進行度及び死亡率	<200	4.3 (vs >350)	<0.001
		200-350	1.6 (vs >350)	0.11
米国疾病管理センター spectrum of illness (n=5110) ³	病期進行度	<50	5.5 (≥500)	<0.001
		50-199	2.3-3.6 (≥500)	<0.001
		200-350	1.8-1.9 (≥500)	0.06

- HAART の時代となつてから、病期の進行を予測する最も良い指標はCD4 細胞数である⁴⁻⁶
8th CROI, Chicago, 2001. Hogg RS. #342 2. Sterling TR. #519. 3. Kaplan J. #520; 4. MacArthur RD. #203; Sabin C, #365. Chen R, #341.

表 12 未治療時の CD4 細胞数, HIV-1 RNA 量から予測される AIDS 指標疾患発症の割合 (Multi-Center AIDS Cohort Study, Mellors et al, Ann Intern Med 1997;126 : 946-954, 男性同性愛者でのデータ)

CD4 200 血漿中 HIV-1 RNA 量 (copies/ml)		%AIDS AIDS 指標疾患を発症する割合			
RT-PCR		症例数	3 年目	6 年目	9 年目
	1500	0	-	-	-
1,501	- 7,000	3	-	-	-
7,001	- 20,000	7	14.3	28.6	64.3
20,001	- 55,000	20	50.0	75.0	90.0
	> 55,000	70	85.5	97.9	100.0
CD4 201 - 350 血漿中 HIV-1 RNA 量 (copies/ml)		%AIDS AIDS 指標疾患を発症する割合			
RT-PCR		症例数	3 年目	6 年目	9 年目
	1500	3	-	-	-
1,501	- 7,000	27	0	20.0	32.2
7,001	- 20,000	44	6.9	44.1	66.2
20,001	- 55,000	53	36.4	72.2	84.5
	> 55,000	104	64.4	89.3	92.9
CD4 350 > 血漿中 HIV-1 RNA 量 (copies/ml)		%AIDS AIDS 指標疾患を発症する割合			
RT-PCR		症例数	3 年目	6 年目	9 年目
	1500	119	1.7	5.5	12.7
1,501	- 7,000	227	2.2	16.4	30.0
7,001	- 20,000	342	6.8	30.1	53.5
20,001	- 55,000	323	14.8	51.2	73.5
	> 55,000	262	39.6	71.8	85.0

治療開始前には、CD4 や HIV RNA 量以外にもさまざまな評価が必要です。初受診から間もない場合には、詳細な病歴（どんな感染症に罹ったことがあるかなど）、献血歴、診察、血液検査（肝機能、腎機能、A 型・B 型・C 型肝炎の血清反応、梅毒血清反応、トキソプラズマ抗体価など）、胸部 X 線写真などを確認します。また場合に応じて眼科的検査、婦人科的検査が行われます。時間的余裕のある状態にあれば、数ヶ月ほどの間にこれらの評価を行い、その間に HIV 感染症についての知識を深めて頂きます。その上で表 9,10 の治療開始基準、表 12 の検査値と予後の関係などを参考にしながら治療開始を検討します。

治療薬の選定

治療を開始するかどうかの検討と同時に、薬剤の選択を始めます。どんな薬剤があり、副作用や服用法、長期的な得失、飲めそうかどうかなどを知った上で治療開始の決定を行います。

DHHS のガイドラインでは、

初回治療薬として勧められる組み合わせ(表 13,14)

の組み合わせが使用できないあるいは使用したくない場合の組み合わせ(表 13,14)

薦められない(使用すべきではない)組み合わせ(表 14,15)

という形式で薬剤の選択肢を示しています。

表 13

DHHS: 2004 ガイドライン 初回療法; 非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI) を含む組み合わせ

	NNRTI	NRTI	NRTI	#錠数/日
推奨レジメ	エファビレンツ (ストックリン®)	3TC	ZDV or TDF or d4T	5-11
代替案	エファビレンツ	FTC	ZDV or TDF or d4T	5-9
	エファビレンツ	3TC or FTC	ddl or ABC	6-9
	ネビラピン	3TC or FTC	ZDV or d4T or ddl or ABC	5-10

#日本での剤型・常用量で換算

US Department of Health and Human Services. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; March 23, 2004.

表 14

DHHS 2004 ガイドライン 初回療法; プロテアーゼ阻害剤(PI)を含む組み合わせ

	PI	NRTI	NRTI	錠数/日#
推奨レジメ	ロビナビル/リトナビル (カレトラ®)	3TC	(ZDV or d4T)	11-14
代替案	アタザナビル (レイアタツツ®)	3TC or FTC	ZDV or d4T or ABC	5-10
	ホスアンプレナビル	3TC or FTC	ZDV or d4T or ABC	7-12
	ホスアンプレナビル /リトナビル	3TC or FTC	ZDV or d4T or ABC	7-12
	インジナビル/リトナビル	3TC or FTC	ZDV or d4T or ABC	13-20
	ロビナビル/リトナビル	FTC	ZDV or d4T or ABC	9-13
	ネルフィナビル	3TC or FTC	ZDV or d4T or ABC	12-16
	サキナビル (hard or soft gel cap)/リトナビル	3TC or FTC	ZDV or d4T or ABC	15-20

#日本で使用可能な剤型・常用量で換算

US Department of Health and Human Services. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; March 23, 2004.

FTC(Emtricitabine, Emtriva®)という薬は 3TC(エピビル®)と非常に似た薬で、テノホビルの製造元と同じギリアド社の製品です。日本でもいずれ使用可能になるかもしれません。ギリアド社ではテノホビルと FTC を一つの剤型にする予定であり、日本への導入はその完成後になる可能性が高いと思われます。

ホスアンプレナビル(レキシバ®)は、以前より使われていたアンプレナビルの改良型で、従来 16 カプセル/日の服用量であったものを 4 錠/日としたものです。日本でも現在申請中で、2004 年中には発売されると思われます。また、3TC(エピビル®)、ABC(アバカビル®)を発売しているグラクソ・スミス・クライン社は、この 2 剤を合剤にして 1 錠/日としたものを申請中であり、2004 年内には日本でも使用可能になると思います。

さまざまな組み合わせが呈示されていますが、これらの組み合わせはすべてここ数年内に臨床試験が行われ有効性が確認されたものに限られています。このためプロテアーゼ阻害剤を用いた組み合わせの一覧中にテノホビルが含まれない、従来よく使用された ZDV + ddI といった組み合わせがないという状況が生じています。また新しいプロテアーゼ阻害剤であるレイアタツツとリトナビルを併用する方法も含まれていません。しかし実際の臨床場面では、こうしたガイドラインの表には示されていない方法を選択することもあります。

IAS-USA での開始薬剤推奨は次ページ表 15 の如くです。根拠度合いは 46 ページに示したものと同じです。DHHS のものとほぼ同じですが、ATVr などの推奨度が DHHS よりも高く、LPVr と同格となっています。

表 15

IAS USA: 2004 ガイドライン 初回療法における推奨組み合わせ

組み合わせ	論拠の格付け
非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)	
EFV (エファビレンツ)	IA
(妊婦など特定の層ではネビラピン)	IA
プロテアーゼ阻害剤(PI)	
LPVr [ロピナビルr(カレトラ®)]	IA
ATV (アタザナビル) + 低用量リトナビル	IV
SQV (サキナビル) + 低用量リトナビル	IA
IDV (インジナビル) + 低用量リトナビル	IB
核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)	
ZDV or TDF + 3TC or FTC	
ddl + FTC	

表 16

IAS USA: 2004 ガイドライン 初回療法における代替(次善)組み合わせ

組み合わせ	論拠の格付け
プロテアーゼ阻害剤(PI)	
Fos AMP (ホスアンプレナビル) + 低用量リトナビル	IB
ATV (アタザナビル)	IB
NFV (ネルフィナビル)	IA
核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)	
ABC + 3TC	
ddl + 3TC	
ddl + TDF	
d4T + 3TC	
ZDV + ABC	

プロテアーゼインヒビターを用いるか、非核酸系逆転写酵素阻害剤を用いるかは、表 17 や表 18 に記載された諸項目、選んだ薬剤の副作用と個々人の状況などで決めていきます。

表 17

プロテアーゼインヒビターを用いた組み合わせ

利点	不利な点
<ul style="list-style-type: none"> 臨床的、ウイルス学的、免疫学的な効果が既に立証済みで論文も出ている。 多数の部位で変異がおきてから臨床的な耐性を示す。 非核酸系逆転写酵素阻害剤の副作用を避けることができる。 HIVに対するターゲットを二つの複製段階にすることができる。(プロテアーゼと逆転写酵素) 	<ul style="list-style-type: none"> 組み合わせによっては服用法が難しく、服薬維持が難しい場合がある。 長期的な副作用(脂肪代謝異常、インスリン抵抗性、高脂血症)などが起きる可能性がある。 チトクロームP450を中等度から高度に阻害する。(薬物相互作用が多い) 他のプロテアーゼインヒビターと交叉耐性がある。

表 18

非核酸系逆転写酵素阻害剤を用いた組み合わせ

利点	不利な点
<ul style="list-style-type: none"> 臨床的、ウイルス学的、免疫学的な効果が既に立証済みで論文も出ている。 プロテアーゼインヒビターに関連した副作用を経験しなくてすむ。 おおむね服用法も簡単で、服薬維持がしやすい。 薬剤間の相互作用が少ない。 プロテアーゼインヒビターを後の使用のためにとっておくことができる。 	<ul style="list-style-type: none"> 単一、あるいは少数の変異が起きるのみで耐性になってしまう。 耐性化すると、現時点で使用可能な他の全ての非核酸系逆転写酵素阻害剤に交叉耐性になってしまう。 エファビレンツでは中枢神経系の副作用が強い場合がある。

上記のことも考慮にいれ、ガイドラインにも準じた上で、2004 年中期中において、治療開始薬剤の組み合わせとして使用されることが多いのは、

エファビレンツ(ストックリン®)+3TC(エビビル®)+ [TDF(ピリアード®) or ZDV(レトロビル®)]

アタザナビル/r(レイアタッツ®+ノーピア®)+3TC(エビビル®)+ [TDF(ピリアード®) or ZDV(レトロビル®)]

ロピナビル/r(カレトラ®)+3TC(エビビル®)+ [ZDV(レトロビル®) or TDF(ピリアード®)]

の三通りの組み合わせだろうと思います。アタザナビル(レイアタッツ®)+少量リトナビルを選択

するのは、エファビレンツのめまいに代表される中枢神経系副作用やカレトラ®の脂質代謝に与える影響・下痢などを嫌気した場合でしょう。

貧血が強い・あるいは貧血進行の可能性が高い、消化器症状があるなどの場合には、テノホビル (TDF) を選択の方がベターと思われます。 の組み合わせすなわち
ロピナビル/r (カレトラ®)+3TC(エピビル®)+ TDF(ビリアード®) では、テノホビル (TDF) の血中濃度が 30%程度上昇します。このため、この組み合わせを選択する場合には、テノホビル (TDF) で起こり得る副作用 (腎障害など) について綿密な注意が必要になります。

一方、 に示した中で、アタザナビルとテノホビル(TDF)を組み合わせる場合には、アタザナビルの血中濃度が3割弱下がるため、アタザナビル(150mg,2 カプセル)にリトナビル1カプセルを加え、アタザナビルの血中濃度を持ち上げる必要があることに注意する必要があります。

ZDV(レトロビル®)+ 3TC(エピビル®) は、両剤を合剤にしたコンビビル®という製品があるので、欧米人と同程度の体格の方であれば、この2剤を2錠/日で飲むことができます。

貧血がある人、貧血になってしまった人、ZDVによる消化器症状(腹痛や吐き気)が強い人などでは、ZDVの代わりに d4T(ゼリット®)を期間限定(数ヶ月から1年)で使用することもあります。期間を区切るのには d4T を長期間使用すると、ZDV,ABC,TDF よりも頬や四肢の脂肪萎縮や代謝異常を起こす頻度が多いためです。

逆転写酵素阻害剤 2 剤の選択時に考慮する点は以下の表 19 に示したような特徴と、表 20 に示す個々の薬剤の副作用などです。

表 19

核酸系逆転写酵素阻害剤2剤の選択

	有利な点	不利な点
• ZDV+3TC	<ul style="list-style-type: none"> 最も使用され抗ウイルス効果も明確 合剤;コンビビルがある 食事の影響がない 	<ul style="list-style-type: none"> ZDVの骨髄抑制 胃腸障害
• d4T+ 3TC	<ul style="list-style-type: none"> 食事の影響なし d4Tの長時間作用型が使用可能なら1日一回服用が可能 	<ul style="list-style-type: none"> d4T由来の副作用 末梢神経障害、脂肪萎縮、高乳酸血症、乳酸アシドーシス、進行性上高性運動障害、高脂血症 d4Tは他のNRTIよりもミトコンドリア障害の頻度が高い
• TDF+ 3TC	<ul style="list-style-type: none"> エファビレンツとの併用で良好な成績 服用忍容度が高い 1日一回服用、食事の影響なし 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害時の使用実績がない TDFで腎障害の報告
• ddl+ 3TC	<ul style="list-style-type: none"> 1日一回服用 	<ul style="list-style-type: none"> ddlで末梢神経障害、肺炎 空腹時服用を要する
• ABC+ 3TC	<ul style="list-style-type: none"> 食事の影響なし 	<ul style="list-style-type: none"> アバカビルの過敏症の可能性
• FTC + NRTI (3TC以外)	<ul style="list-style-type: none"> FTCの半減期が長い 1日一回服用 	

DHHS 2004 ガイドライン

表 20

抗HIV薬の主な副作用

核酸系逆転写酵素阻害剤	非核酸系逆転写酵素阻害剤
<ul style="list-style-type: none"> • ジドブジン(AZT,ZDV) - 溶血性貧血, 消化器症状, 骨髄抑制 • ジダノシン(ddI) - 消化器症状, 肺炎 • サニルブジン(d4T) - 末梢神経炎 • ザルシタピン(ddC) - 末梢神経炎 • アバカビル(ABC) - 溶血性貧血, 消化器症状, 過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> • ネビラピン - 全身性皮疹, 肝障害 • デラビルジン - 全身性皮疹(rash) • エファビレンツ - 催奇形性, 中枢神経症状, 全身性皮疹 <p style="color: red; margin-top: 10px;">プロテアーゼインヒビター</p> <ul style="list-style-type: none"> • インジナビル - 腎結石 • リトナビル - 消化器症状 • ネルフィナビル - 下痢 • アンブレナビル - 消化器症状 • ロピナビル - 下痢

抗 HIV 療法の初回療法時に何らかの理由で、**非核酸系逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の使用が不可能な場合のみ**、核酸系逆転写酵素阻害剤 3 剤を使用した組み合わせを使用することがあります。2004 年夏現在、核酸系逆転写酵素阻害剤 3 剤による治療で、有効性が認められているのは下表 21 のアバカビル+3TC+ZDV(AZT)or d4T のみで、しかもウイルス量が高い場合(50000 c/ml 以上)は治療失敗のリスクが高くなります。その得失は表 22 に示す通りです。

表 21

DHHS 2004 ガイドライン 初回療法: 核酸系逆転写酵素阻害剤のみ による組み合わせ*

#錠数/日

NNRTI- or PI-を含むレジムの代替として	ABC + 3TC + ZDV (or d4T)	4-8
---------------------------	--------------------------	-----

* 初回療法と使用するのは、NNRTI-あるいはPIを骨格とする組み合わせが何らかの理由で不可能あるいは禁忌の場合に限るべきである。!!

DHHS 2004 ガイドライン

表 22

核酸系逆転写酵素阻害剤を3剤用いた組み合わせ

利点

- 服用法が簡単で、服薬維持がし易い。
- プロテアーゼインヒビター、非核酸系逆転写酵素阻害剤を後の使用のためにとっておくことができる。
- 薬剤間の相互作用が軽度。

不利な点

- 明らかに臨床的な効果が劣る。耐性化の可能性

これまでに示したことの他に、抗 HIV 薬同士の相互作用、他の薬剤物質との相互作用などに注意が必要です。ご自身が常用している薬、健康食品など全てについて、服用・摂取に問題がないかどうか、医師または薬剤師に確認してください。

表 23

抗HIV薬と他の薬剤、物質との相互作用

- プロテアーゼインヒビターと多くの高脂血症薬
- 抗結核薬、特にリファンピシン
- 高精神薬 – ミダゾラム, トリアゾラム(ハルシオン)
- エルゴタミン製剤(片頭痛薬)
- 抗ヒスタミン薬 – アステミゾール
- バイアグラ
- メタドン
- ハーブ類 – セント・ジョンズワート

DHHS のガイドラインでは、行うべきでない初回治療の組み合わせも記載されています。(表 24 , 25)この記載内容は大変大切なことからです。

表 24

どのような場合でも使用してはいけない 抗HIV薬の組み合わせ

	理由	除外
単一薬剤	速やかに耐性化 3剤以上の併用療法に比べ抗HIV効果微弱	母子感染予防時の使用法 (ウイルス量 1000 c/ml未満)
核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)2剤	速やかに耐性化 3剤以上の併用療法に比べ抗HIV効果微弱	2剤でウイルス量が 50 c/ml 未満を維持しているのであれば継続しても差し支えない。
ABC/TDF/3TC の3剤のみ	このNRTI3剤を初回治療に用いた試験で、治療早期から、多数の症例で、抗ウイルス効果の不良が認められた。	なし
ddI/TDF/ 3TC の3剤のみ	このNRTI3剤を初回治療に用いた試験で、治療早期から、多数の症例で、抗ウイルス効果の不良が認められた。	なし

DHHS 2004 ガイドライン

表 25

抗HIV療法の構成要素として使用すべきではないもの

構成要素	理由	除外対象
サキナビル (Hard gel CapインビラゼR)を単独のPIとして使用	•経口剤としては吸収率が低い •他のPIより効果が弱い	なし
d4T + ddI	•末梢神経炎、肺炎、高乳酸血症が高頻度 •妊婦で、肝不全を伴う致死的な乳酸アシドーシスの報告がある。	他に適当な組み合わせがなく、リスクを有用性が上回る場合
妊娠時のエファビレンツ	動物実験で催奇性	他に適当な組み合わせがなく、リスクを有用性が上回る場合
d4T + ZDV(AZT)	競合阻害	なし
ddC + d4T	末梢神経炎多発	なし
ddC + ddI	末梢神経炎多発	なし
アタザナビル + インジナビル	高ビリルビン血症	なし
FTC + 3TC	耐性の重なり、併用による利益なし	なし

DHHS 2004 ガイドライン

いつ変えるか、何に変えるか

開始した治療が効果不十分な場合に治療変更を考慮することになります。治療の不成功を厳密に定義するのは困難ですが、通常下表 26 に示されたような基準(米国 DHHS ガイドライン)で判断するのが一般的です。

表 26

治療の変更: 治療レジムの不成功

- ウイルスの産生抑制が不十分:
 - 不十分なウイルス抑制: 治療開始から24週後でHIV RNA が400 コピー/mL以上 あるいは48週後で>50 コピー/ml以上
 - ウイルス量の再上昇: 感度未満となった後に複数回検出される
- 免疫能改善が不十分:
 - CD4 の上昇が治療開始1年後になっても 25-50 cells/mm³ より少ない
 - 治療中であるのに治療開始前のCD4 より減少する
- 臨床的(症候的)不成功:
 - AIDS指標疾患の発症 (治療開始後3ヶ月以上経ている。; 免疫再構築症候群は除外する)

DHHS 2004 ガイドライン

治療変更時に評価・考慮すべき点には以下のようなことがらがあります。すなわち

- **これまでの完全な治療歴**
- **臨床症状・症候の進行度を確認するために身体的な検査**
- **服薬維持の程度(うまく飲めていたのか)、忍容度(副作用などで飲めないことはないのか)、薬剤同士の相互作用はどうか**
- **治療不成功が初めてのことなのか、あるいは2回目3回目のことなのか**
- **不成功薬剤を服用している状況での薬剤耐性検査**
- **感受性のある(効果の期待できる)薬剤または薬剤クラスを確認する。**

といったことがらです。

こうした評価を基にして薬剤変更を行います。変更方法には一定の方策はありません。

考えられ得るいくつかのシナリオを次ページに示します。実際の変更時には、個々人で異なるので主治医や専門家と十分に相談して行うことになるでしょう。

治療変更のシナリオ例。

治療変更を考えるタイミングは前ページ表 26 のようにウイルス量が増えており、治療が不成功であることを前提にしています。副作用に基づく治療変更は、その原因となっている薬剤を類似薬剤あるいは相応薬剤に変更する形となります。

i 以前の治療歴がそれほどなく HIV RNA 量が高くない場合(5000 c/ml 程度まで)

治療のゴールは、ウイルス産生を再抑制することである。1 剤による治療強化を考慮する。(例えばテノホビルを加えるなど) あるいは、薬剤相互作用を利用して治療強化をする。(プロテアーゼインヒビターをリトナビルでブーストする) よりアグレッシブな方法としてはレジメを全て変更する。治療を変更しない場合、ウイルスが検出され続けるということは耐性変異の追加蓄積を招く可能性があるため HIV-RNA 測定頻度を密にして観察する。

ii 以前の治療歴がそれほどなく耐性変異が一カ所である場合

1 剤のみの変更を考慮する。
薬剤相互作用を利用して治療強化する。
上記よりアグレッシブな方法としてはレジメを全て変更する。

iii 以前の治療歴がそれほどなく耐性変異が複数カ所である場合

治療の目標は、耐性変異の集積を防ぐためにウイルス量を抑えることである。至適な治療法へ使用するクラスを変えることを考慮する。(例えば PI NNRTI、NNRTI PI) クラス替えをした上で感受性のある薬剤を追加する。

iv いくつかのレジメでの治療歴があり耐性変異が確認できない場合

耐性検査の結果を得た時期が正しいかどうか確認する。(治療をやめている時期になっていないかどうか?) あるいは薬を飲んでいるのかどうか?(飲んでいない?) 前と同じ組み合わせの薬剤の再開あるいは新しい組み合わせの薬剤の開始を考慮する。治療を開始して 2-4 週での早期の耐性検査を行い、耐性株が選択されていないか確認する。

v 沢山の治療歴がある場合

適切な変更しうる薬剤組み合わせが無い・あるいはほぼ無いような場合には、そのとき行っている治療を継続するほうが良い。(治療をやめてしまうと却って悪くなってしまう可能性がある。) 一般的には、有効性の期待できる 1 剤のみの薬剤を追加するのは耐性変異を新たに追加する結果につながる事が多く避けるべきである。

臨床症状が悪化する可能性の高い病期が非常に進行した状況では、1 剤を追加することですぐに臨床症状が悪化するのを防ぐことがあるかもしれない。このような複雑な状況にあるときは専門家のアドバイスを求めるべきである。

DHHS のガイドラインには いままで述べてきたことの他に、耐性検査のこと、それぞれの薬剤の説明、超急性期感染のこと、投薬の中断などが触れられています。いずれも重要な内容ですが、より個別的なことになるので、そうした点については医療者との直接のやりとりで聞くようにして下さい。

日本のガイドラインは、民間ベースの HIV 治療研究会によるものと厚生労働省の研究班で作るものがあります。いずれも米国のガイドラインの改訂に沿って変更されていきます。

・ 医療者と患者の視点、心理的な問題

ストレスは疾患そのものの影響ばかりでなく、薬剤によっても引き起こされてくる可能性があります。下図 43 に示すようにストレスは免疫機能にも良くありませんから、困っている副作用や気になる点などがあるときは早めに医療スタッフに伝えるようにしましょう。

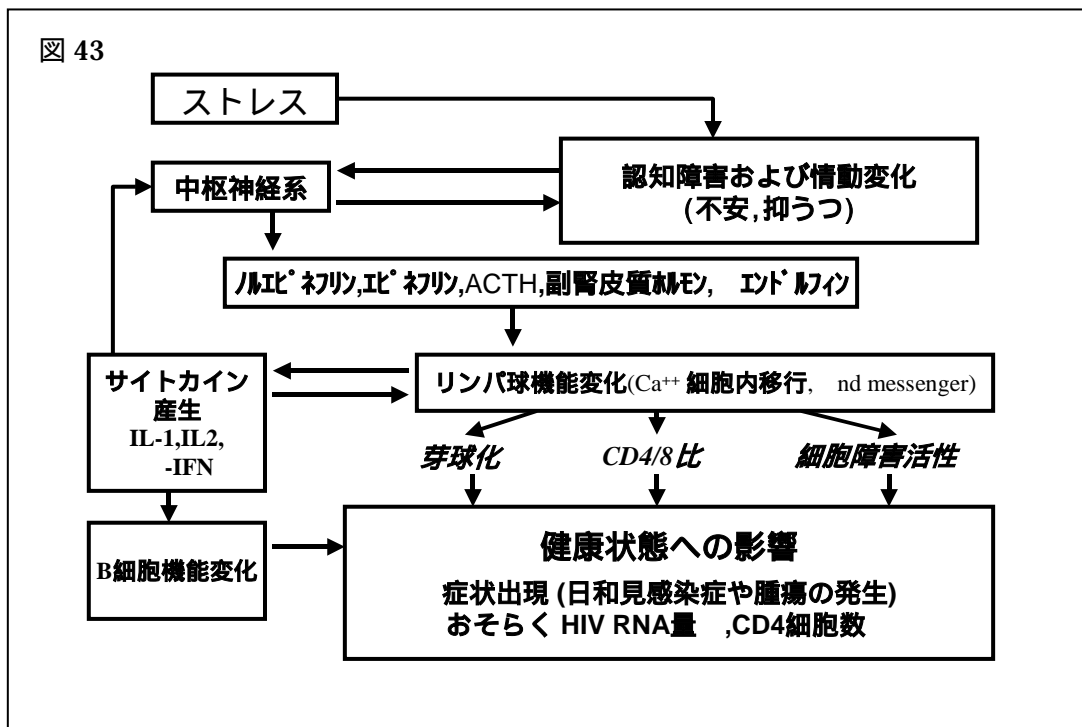


表 27,28 に示したのは、ジョンス・ホプキンス大の J.Gallant らによる米国でのアンケートです。医療者と患者の思わくの違いはたいへん大きいということがわかります。「わかっているはずだ。」「わかってくれるに違いない。」という思い込みは役にたちません。

表 27

**Adherence Issues :
患者と医師の視点の相違 -1-**

Question

HIV/AIDSの治療薬の服薬行動を維持する上でもっとも障害となっていることは何だと思えますか？

	患者 (%)	医師 (%)
服薬スケジュールの複雑さ	14	1
食事の問題 (空腹時 or 食後)	22	5
一日に服用する総薬剤数	9	50
一回の服用薬剤数	7	9
一日、一回の薬剤数の両方	0	2
くすりの大きさ	7	1
副作用	13	28
特に原因なし	9	0
その他 (プライバシー、味、値段、飲み込みにくさなど)	19	4

Source: Joel Gallant, David S. Block, Journal of International Association of Physicians In AIDS Care, May 1998, 32-35

相互に良好なコミュニケーションを取ることができるよう常に努めねばならないと考えます。

表 28

Adherence Issues : 患者と医師の視点の相違 -2-

Question

HIV/AIDSの治療薬の服薬アドヒアランスを改善するためにはどうしたら良いと思いますか？

	患者 (%)	医師 (%)
食事による制限をなくす (空腹時 or 食後)	9	3
一日一回の投薬にする	5	28
一日に服用する総薬剤数を減らす	10	29
一回または一日の服用薬剤数を減らす	8	28
副作用を減らす	3	15
アラーム付きの薬入れ	15	0
その他*あるいは意見なし	50	17

* 地方で薬剤を手に入れ易くする、
リフィルの発行手続きを簡素にする、味の改善、
旅先で手に入りやすくする、効果の改善など

Source: Joel Gallant, David S. Block, Journal of International Association of Physicians In AIDS Care, May 1998, 32-35

最後に、オランダのランゲという先生が述べられている言葉を載せておきます。彼はこれらの言葉に付け加えて、最終的な QOL(Quality of Life : 生活の質)の改善が得られなければならないと結んでいます。

抗HIV療法の目的と3つのWhen

- 抗HIV療法を行なう上での最小限の目標はHIVの複製を可能な限り抑制し、長期間その状態を保つことである。
- いつ始めるか？ 患者さんの準備が整ったとき。
- いつ薬を変えるか？
薬の効果が得られていないと判ったとき。
耐性が生じたことが判ったとき。
より良い薬剤が開発されたとき。
- いつ薬を飲むのを止めるか？
患者さんがもう止めても良いという判断に達したとき。
薬の効果が無く、他に変わりうる治療が無いとき。

JOEP LANGE, Academic Medical Center
Amsterdam, The Netherlands

4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections(1997)

抗 HIV 療法の原則のまとめ

(NIH, Principles of Therapy of HIV Infection)

1. HIV 感染症は、常に進行性であり身体にとって無害な時期はない。HIV の途絶えることのない増殖は免疫機構を破壊し AIDS 発症に至らしめる。真の長期未発症者は極めて稀にしか存在しない。
2. CD4 細胞数は、HIV により既に低下せしめられた免疫能力を示し、血中 HIV-RNA 量は HIV 産生の状態と HIV 産生に伴う CD4 細胞破壊速度の指標である。定期的な HIV RNA 量と CD4 細胞数の測定は、患者の予後の判定、抗 HIV 療法の開始または変更を決定する際に必須である。
3. HIV 感染症の病期の進行度には個人差がある。従って治療法を決める際には、患者の CD4 細胞数や HIV RNA 量などの推移に基づいた病期進行のリスクに応じて、患者個別毎に検討されるべきである。
4. 抗 HIV 薬の使用による耐性株の選択は、その薬剤の（長期的）有効性減弱と病期進行の最大の要因となる。強力な多剤併用療法により HIV RNA 量を検出感度未満に低下させることは、選択的耐性株出現の可能性を低くする。従って、一旦抗 HIV 療法を始めたならば、治療のゴールは HIV の産生を可能な限り抑制し長期間持続することとなる。
5. HIV の産生を持続的に抑制する最も有効な方法は、その患者が使用したことのない薬剤を同時併用することである。また新しく使用される薬剤は患者が以前使用していた薬剤と交叉耐性を持たない薬剤である必要がある。
6. 併用療法に用いられる抗 HIV 薬の使用にあたっては、正しい服用スケジュールと量が守られなければならない。（併用療法は同時に始められるべきである。理想的には 1 日以内に全ての薬を開始する。決して順次追加するという方法を用いてはならない。服薬の用量と回数を正確に遵守することが耐性株獲得の危険を低くする。患者の社会・日常生活上の問題が服薬アドヒアランスを保てない原因であるならば、医療従事者は社会的サポートが受けられるよう努めるべきである。）
7. 現在利用可能な抗 HIV 薬の種類と数は限られているし、交叉耐性を示す薬剤同士も多い。このためいかなる抗 HIV 療法の変更の際にも将来における治療法の選択肢を狭める可能性もあることを十分考慮しなければならない。
8. 女性は、その妊娠の有無に関わらず、最適な量と種類を用いた抗 HIV 療法を選択する権利を持つ。
9. 小児、青年、成人など世代の違いはあっても抗 HIV 療法の治療原則は同じである。ただし、小児の治療を行う場合には薬物動態、ウイルス動態、免疫機構など小児期の特殊性を考慮するべきである。
10. HIV 初感染が急性期に判明した場合には、多剤併用療法を用いて、高感度の HIV RNA 量測定法で感度未満になるレベルまで HIV 産生を抑制することが利益をもたらす場合もある。
11. HIV 感染者は、たとえ HIV RNA 量が感度以下となっても、他者への感染を起こし得ると考えるべきである。ゆえに、HIV やその他の病原体の伝播や獲得を引き起こしうるような性行動、注射針の使いまわしなどの行動を避けるよう指導・助言されるべきである。

後記

この資料は、東京医科大学臨床検査医学科で患者さんに配布しているものです。抗 HIV 療法の理解のために作成されています。専門用語も含まれるため医療者の補足が必要な部分もあります。

2004 年夏時点での情報をもとにしていますので、使用期限は 2005 年夏ぐらいまでと考えられます。医療情報は、更新の連続ですので、資料の発行・改訂日付にはご注意ください。

2004 年 8 月

文責：東京医科大学臨床検査医学科 山元 泰之
〒160-0023 新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学臨床検査医学科内