

Clinical Pathology News Letter for HIV Infected Persons No1 (Ver 5.0) 第 1 部

1999 年 11 月 1 日改訂

1998 年 4 月 12 日発行



39TH INTERSCIENCE CONFERENCE ON
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY (ICAAC)

September 26-29, 1999

ASCM

Seventh European
Conference on Clinical
Aspects and Treatment
of HIV-infection



October 23-27, 1999
Lisbon - Portugal



Index (目次)

はじめに ; 情報を得るということ p2

I. 疾患の理解

HIV の感染と増殖

- | | |
|--------------------|---------|
| 1. HIV とは | p3 |
| 2. HIV 増殖の仕組み | p3 |
| Hit early and hard | p6 |
| 3. HIV 感染症の経過とその指標 | p7 |
| CD4 細胞 | p8~p12 |
| HIV-1 RNA 量 | p13~p16 |
-

II. 抗 HIV 療法総論 p17

- | | |
|--------------------|---------|
| 1. 抗 HIV 療法の概略 | p17~p19 |
| 2. 抗 HIV 療法の戦略 | p19~p23 |
| 3. 耐性について | p24~p35 |
| 4. 抗 HIV 薬を飲むということ | p36~p39 |
| 5. 標準的抗 HIV 療法 | p40~p45 |
-

III. 医療者と患者の観点の相違、ストレス p47~p48

脚注 p49~p51

編集後記 p51

情報を得るとのこと

HIV 医療の分野は情報の更新が非常に速いところです。最近インターネットによる情報発信も増え、世界の最新情報が手に入りやすくなりました。国際会議や学会の内容もリアルタイムに流され、現場に行かなくても大まかな情報は手に入ります。一方、「最新すぎて評価の定まらない」情報も流されてきますし、「誇張」や「宣伝」を見分けるのもむずかしくなってきたという一面もあります。また、ほとんどの情報の源は英語ですので翻訳上の言いまわしの違いで、微妙に印象が違ってきます。

抗 HIV 療法の歴史は「どんでん返し」の連続でした。現在でも、治療の開始時期、治療薬変更のタイミング、変更する薬剤に何を選擇するかなど専門家の間でも議論が続いている状況です。この議論は、治療薬の種類、数、基礎医学的な知見の更新などによって常に変わりつづけています。このため、患者－医療者は決断を下そうとするその時点で、利点・欠点を比較し、最も適していると判断し得る治療薬・方法を選択していくしかないのです。

治療法を選択するには、一人一人の状況や考え方、日常生活との兼ね合いなどさまざまな点が考慮されるべきです。しかし、この冊子はそのような個々の事例の解決策を保証するものではありません。書かれているから盲目的にその通りにするという使い方は危険です。いろいろな視点からの情報の更新を行ってください。そのために他の発信源からの情報も合わせて利用するようにしてください。

インターネット等の利用が出来、ある程度英語の読解が可能な方は、個々人で知識を深めましょう。ネット系メディアが利用できない人には、次にあげるような情報誌の購読をお勧めします。

①. SHIP (Stay Healthy Information Project)

シップと読みます。抗 HIV 療法から日和見感染症の治療まで、治療情報主体の情報誌です。

連絡先：SHIP 事務局

〒164-0011 東京都中野区中央 2-12-9-302

TEL & FAX 03-3366-3398

会費：年間賛助金 ¥3000 以上

賛助金振込み先：郵便振替：00100-7-666872 口座名義：SHIP

②. LAP (Life AIDS Project)

ラップと読みます。治療情報も載っていますが、HIV 感染者の総合的な性格をもつ情報誌です。

連絡先：ライフ・エイズ・プロジェクト

〒100-8691 東京中央郵便局私書箱 490 号

TEL 03-5685-9644、FAX 03-5685-9703

会費：個人会員は年会費 ¥3000

会費振込み先：郵便振替：00290-2-43826 口座名義：LIFE AIDS PROJECT

③. ポジティブネットワーク Newsletter

純粋な治療情報誌ではないかもしれないが、感染者自身の団体なので生の体験談が読めます。

連絡先：ポジティブ ネットワーク

〒170-0013 東京都豊島区東池袋 1-15-13 東洋ビル 5F 私書箱 88 号

会費：購読会員 年会費 ¥3000

会費振込み先：郵便振替：00160-3-366681 口座名義：ポジティブ ネットワーク

他にも NGO の出す会報等がありますが、治療そのものに近いものとして上の 3 つを取り上げました。いずれの団体も郵便振替用紙の通信欄等に個人名希望等の形で書けば個人名で送ってくれますし、別の住所に送ってもらうことも可能です。プライバシー保持上の点で問題が起きたということは聞いたことはありません。

I HIV 感染症－疾患の理解

HIV の感染と増殖 ***

1. HIV とは

HIV は **Human Immunodeficiency Virus** の略語です。日本語訳はヒト免疫不全症ウイルスですが、略語の方が便利なので HIV と称して使用することが多いようです。発音はエイチ アイ ブイ または ヒブ です。

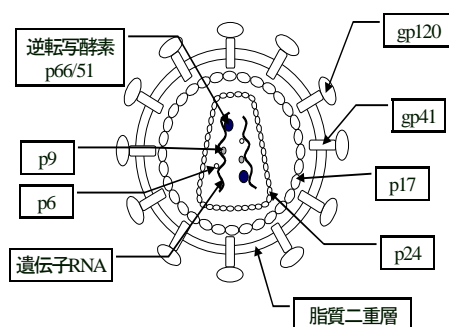
一般的に、ウイルスは生命体の中で最も小さな部類に入ります。ウイルス自身は子孫を作るときに必要な成分のうちの一部しか持っていません。ウイルスは、^{から}殻の部分・遺伝情報：<DNA または RNAⁱ> といくつかの酵素しか持っておらず、他の成分は感染した相手の細胞に作らせます。効率という意味では大変進化した生命体と言うことができます。

HIV はレトロウイルスという仲間に入っています。レトロウイルス属は遺伝情報として RNA を用い、逆転写酵素という成分を持つことを属の特徴としています。

大きさは大体 100 nm (1 ミリの一万分の一) で、肉眼では見えません。

2. HIV 増殖のしくみ

図 1 HIV 粒子の構造



HIV は、一定量が体内に入ると、数時間以内に全身のさまざまな場所に到達します。HIV は主として CD4ⁱⁱと呼ばれる蛋白質を表面に持つ細胞に感染し、増殖していきます。増殖の場所として最も大きな割合を占め、産生速度も速い

所がリンパ系組織ⁱⁱⁱで、その他に脳、精巣などでも増殖します。血液中に存在する HIV は、流血中で産生されたものではなく、リンパ系組織で産生されたものが血流中に漏れ出てきたものと考えて良いでしょう。

HIV 産生・増殖の仕組みにはいくつかの段階がみられますが、その主なものは以下のように要約できます。

- ① HIV の細胞への吸着と侵入
- ② 脱殻
- ③ HIV RNA から DNA への**逆転写**
- ④ HIV DNA (逆転写された DNA) の感染細胞 DNA への組み込み
- ⑤ 感染細胞 DNA から RNA への転写
- ⑥ RNA から蛋白質合成のための翻訳
- ⑦ さまざまなウイルス蛋白質の合成 (未完成な状態の蛋白質やウイルスの増殖を調節する蛋白質)
- ⑧ ウイルス構成物質(蛋白質や RNA)の集合によるウイルス粒子の形成。
- ⑨ ウイルスの出芽
- ⑩ ウイルス粒子の成熟

(プロテアーゼの働き)

という多段階を経る仕組みとなっています。これを図に示したものが次ページの図 2 です。かなり複雑な過程を経るのでわかりにくいかもしれせん。より簡単に表現しますと、

- 1) 細胞に入る
- 2) 増殖する体制を整える
- 3) ウイルス粒子の部品をつくる
- 4) ウイルス粒子を組み立てる
- 5) 出来上がって出て行き成熟する

という段階を経るということになります。

さらに最近、HIV が細胞内に入るときのしくみもほぼ解明されており (図 3,4)、このしくみを制御する薬の研究開発も始まっています。

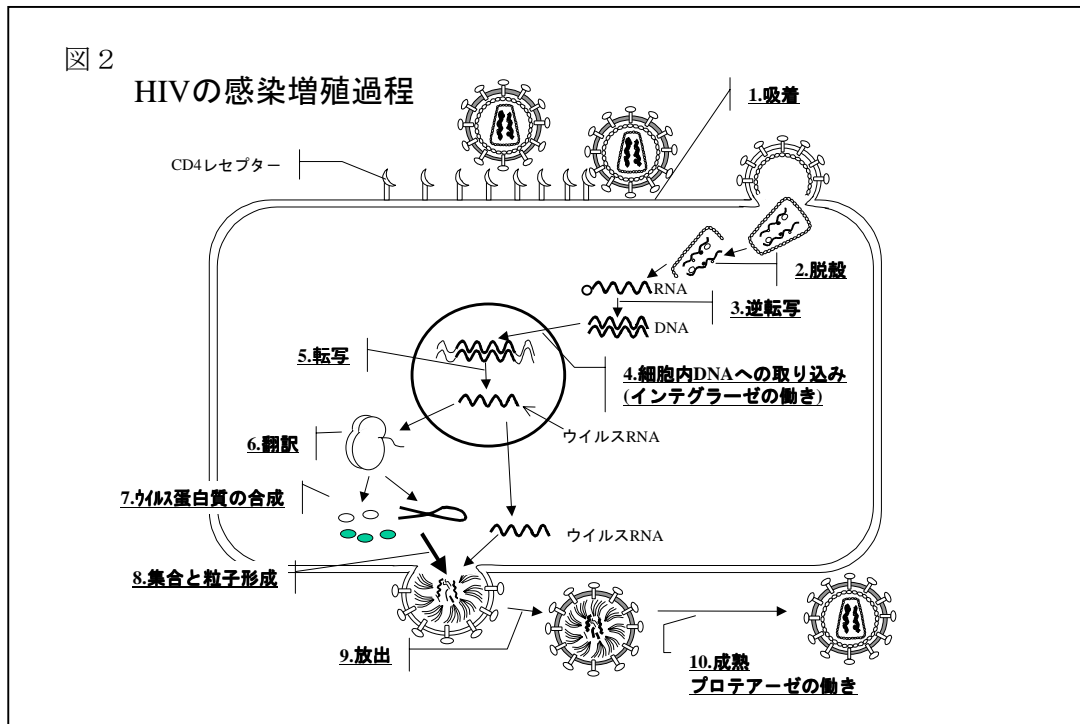


図3 HIV-1感染のコファクター(補助因子)の模式図

図4 HIV-1と細胞側受容体との結合

HIV と細胞の吸着・侵入には CD4 蛋白だけでなく CXCR4 や CCR5 という補助因子が働いているようだということがわかってきました。

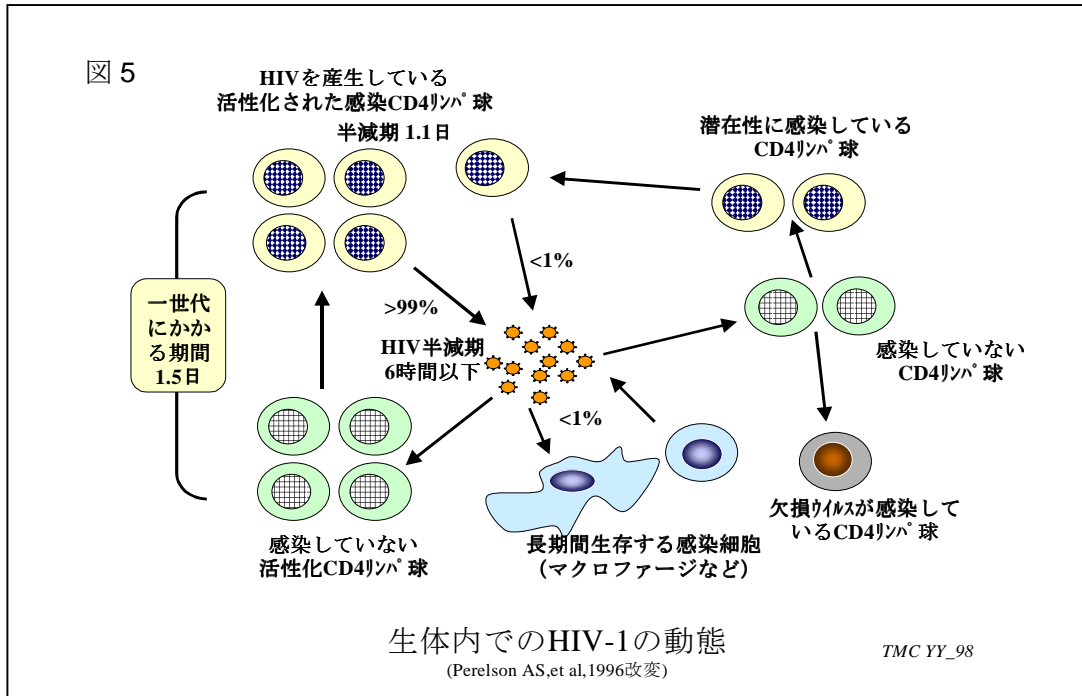
近年の HIV についてのさまざまな理解と進歩は、治療薬開発の過程で明らかになってきたことも多く、ちょうどニワトリとタマゴのような関係にあります。増殖過程がはっきりしてくる→逆にそのひとつひとつの過程を機能させないようにする、すなわち HIV の増殖を妨げる試みが盛んに行われています。この結果さまざまな薬が開発され、薬の使用法も変化してきました。特に 1995 年～1996 年にかけては、開発された薬の臨床効果が次々と確かめられ、抗 HIV 療法の転換期となりました。この点については

後ほど詳しく述べたいと思います。

一方、HIV の基礎研究の分野で一般にも知られることとなったデビッド・ホー博士らは 1995 から 1996 年にかけて、「HIV は一日に約 10～100 億個産生される、HIV 粒子は平均 6～8 時間生存する、感染 CD4 細胞は 2～3 日間で死滅する」ことなどを発表しました。(図5) デビッド・ホーの理論は 1997 年になって、HIV 粒子の生存期間が 6 時間から数十分単位へと最初の発表より短くなり、感染 CD4 細胞の生存期間も

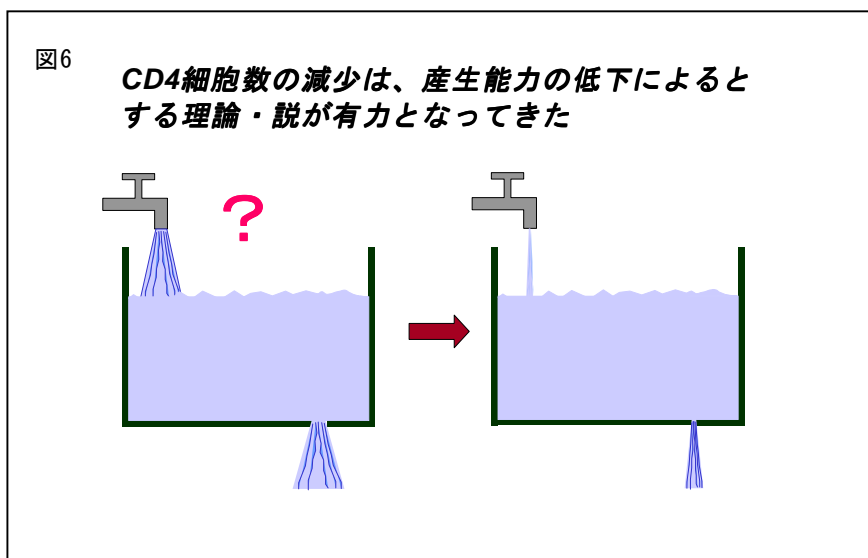
一層短期間であるというように訂正が加えられました。またこの理論では説明のつかない事象が見つかるなど反論も多くあります。しかし、「HIV 産生の速度は(1995 以前に考えられてい

たよりも) 大変早い。」ということは多くの研究者の一致した見解と言えるでしょう。



上記のデビッド・ホーのグループによる図は、年々変わっていて、少し前までは HIV の半減期（血液中で半分の量になる時間）を約 6 時間としていました。最近ではもっと短いとしています。また CD4 細胞の産生と破壊のスピードも早く改められています。これに対して、オランダなどのグループから CD4 細胞の破壊スピードはもっとゆっくりしているという反論も出ており、ウイルス学者、免疫学者間のホットな議論が続いています。

上記の理論を Sink and tap になぞらえて、蛇口からは沢山の CD4 細胞がでてくるのだが、sink にあいた穴が大きすぎて段々 CD4 のプールが減少するのだと説明していました。一番最近の学会の趨勢では、CD4 細胞の産生低下が CD4 細胞減少の主たる原因であろうということのようです。(図 6)



このように早い増殖サイクルを持つ HIV-1 の産生を抑える、すなわち免疫不全から身を守るには、「感染成立がわかったら抗 HIV 治療を出来るだけ早く、かつ強力に始めるべきである。」という考え方をデビッド・ホーは示しました。

(Hit HIV Early and Hard)

実際、HIV 感染症の病期が進んで CD4 細胞数がかなり少なくなってから抗 HIV 療法を開始した場合は、CD4 細胞数がある程度保たれている人における治療に比べ、限られた成果しか得られないという事が多いのです。

逆に、早期からさまざまな薬を使用して、失敗してしまい、治療薬を変更しようとしたときに代替りの治療薬が無いということも経験されています。こうしたジレンマがあるため多くの専門家が、抗 HIV 療法の開始時期をいつにしたら良いか議論・検討をし続けているのです。

また抗 HIV 薬を 1 剤だけで使用している場合や不適切な薬の服用法のためにウイルスの側に変化が起こり、薬の効かない状態となってしまう「=耐性化する」という現象が起こります。この現象の成り立ちも大分判ってきました。これらの新たな理解をもとにして、一旦治療を始めると決めた場合は、できるだけ強力な治療を行う方が良いと考えられています。(Hit hard)

この“Hit Hard”に異論を唱える専門家は少ないようです。しかし“Hit Early”という考えを受け入れるか、また Early がどの時期をさすのかについては、専門家間の一致した見解というものはありません。これは米国でも日本でも同様です。米国で抗 HIV 療法のガイドラインを示した International AIDS Society-USA の Stephano Vella 医師は、HIV RNA 量で 5000～10000 コピー/ml あたりを Early としています。

患者さん一人一人が、どのような時期にどの薬剤を選んで治療をするのが最良であるのかということは、結論を出せる問題ではありません。

確率的な指標や傾向を示すことができるのみです。新しい薬が登場すれば、治療法も変わって行きます。一年以上続く標準法というものはありません。米国には抗 HIV 療法のガイドライン（指針）というものがあり、日本でも似たようなものを作ろうとしています。そのガイドラインも年に数度は改訂されています。ガイドラインは特定の治療方法を強制するものではなく、抗 HIV 療法・治療の全体像を紹介するものであると考えていて良いでしょう。

ガイドラインの中身や治療の開始時期などについては、後述することになります。



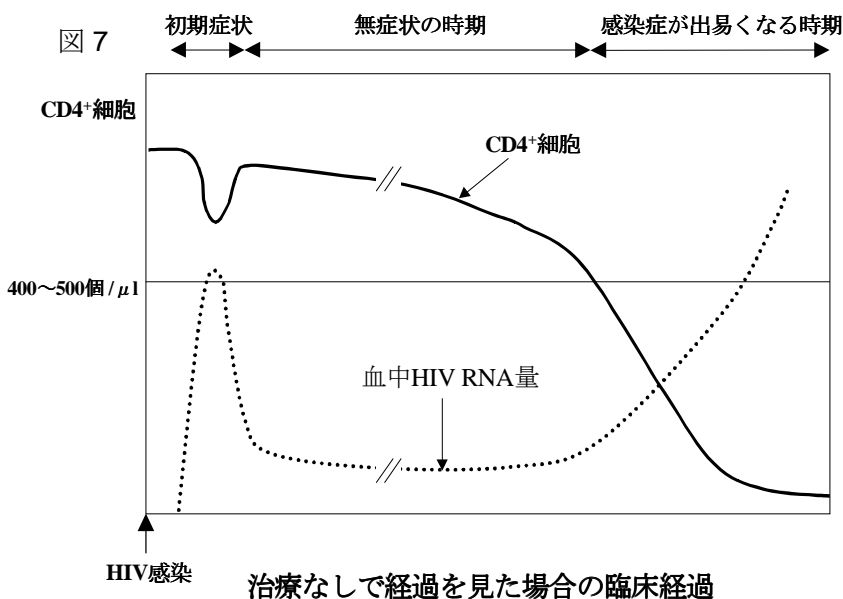
3.HIV 感染症の経過とその指標

HIV 感染症の経過：理論的側面

デビッド・ホーの理論や最近になって理解が深まってきたことを基に考えると、HIV は 1 日に何十億個も産生され、数日のうちに壊されていくのは事実のようです。HIV が入り込んだ CD4 細胞は、その細胞死までの期間（細胞の寿命）が短くなるということには賛否両論があります。HIV の入り込まなかった CD4 細胞も、HIV の影響による特殊な機構により破壊されていくとされています。（アポトーシス）また図 6 に示したように、CD4 細胞の産生そのものを妨げてしまうようだということがわかってきました。さまざまな議論があり確定していませんが、ヒトの体内では「HIV の侵入」により、CD4 細胞が全体として減少する方向へ向かいます。HIV 感染のもっとも早期に失われる免疫反応の中に、HIV を特異的に排除する HIV 特異的免疫反応（HIV 特異的ヘルパー CD4 細胞群、HIV 特異的細胞障害性 CD8 細胞群）があります。感染から一定の期間でのこの機能の失われ方に個々人の

違いがかなりあり、その度合いがその後の病態の進展・予後と密接に関連してきます。保たれた HIV 特異的感染防御システム（免疫機構）は HIV の排除を行なっていきます。しかし感染後＜数年から 10 年＞の年月のうちに、戦い続けてきたそれらの免疫機構も疲労してしまい、CD4 細胞の産生能力と役割分担の保持が不可能になり、検査上 CD4 細胞の減少として捉えられるようになります。

従来、発症するまでは潜伏期と称し、HIV の増殖はそれほど活発に行われていないと考えられていましたが、実際には無症状の時期も、体内では HIV と免疫機構の壮絶なせめぎあいが行われていることが判ったのです。そしてこの時期までに治療を行うことが重要であるということも判ってきました。この闘いを補助するために、無症状の時期から抗 HIV 療法を行うべきであるということになってきたのです。



HIV 感染症の指標

CD4 細胞

白血球は大きく好中球とリンパ球に分かれます。CD4 細胞はリンパ球の一成分で

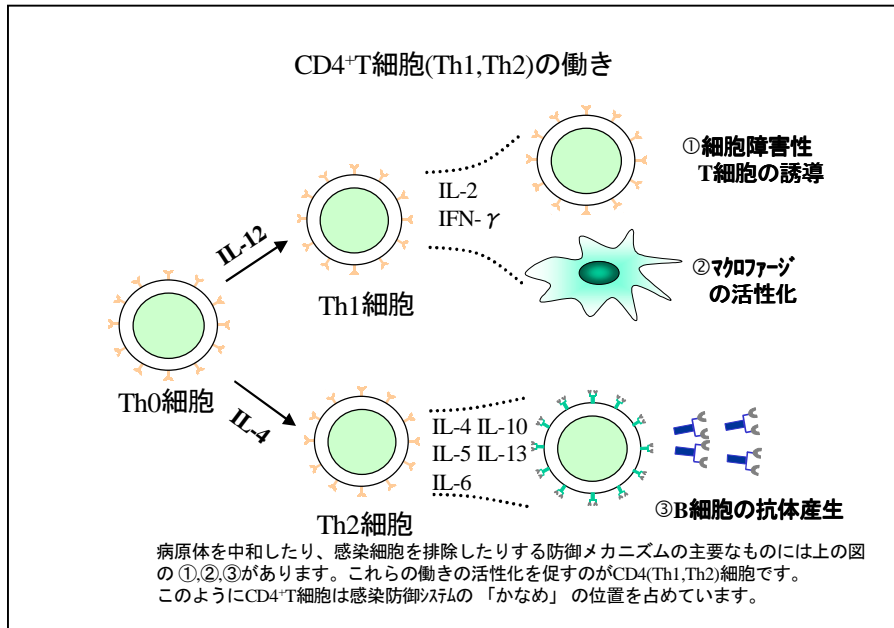
$$\text{CD4 細胞数} = (\text{白血球数}) \times (\text{リンパ球の}\%) \times (\text{CD4の}\%),$$

という計算式で算出されます。(かけ算を2回行うので誤差が大きくなります。)

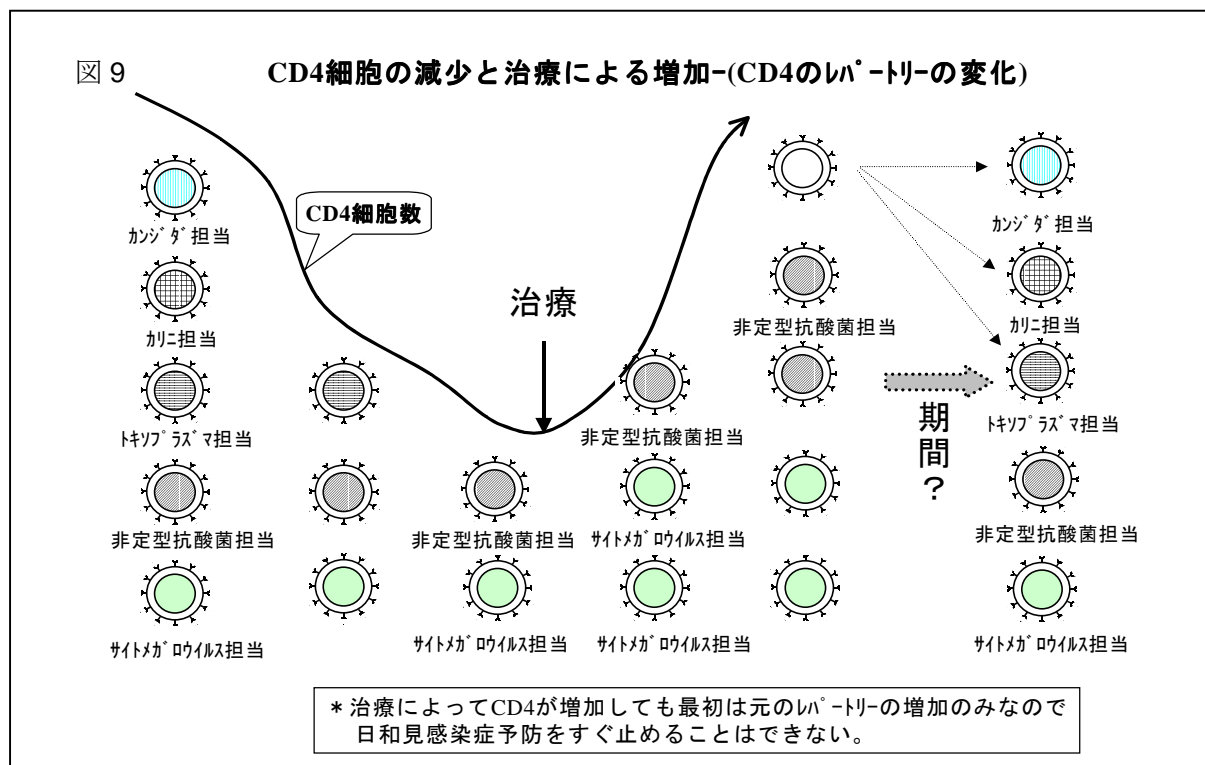
[免疫異常のない場合は 800~1000 個ぐらいです。]

CD4 細胞の役割は、

免疫機構=感染防御システムの現場司令官的なものです。(図 8)



この CD4 細胞の数と種類が少なくなってしまうと、感染症に対する防御機能が不十分になり、さまざまな感染症にかかり易くなります。(図 9,10)

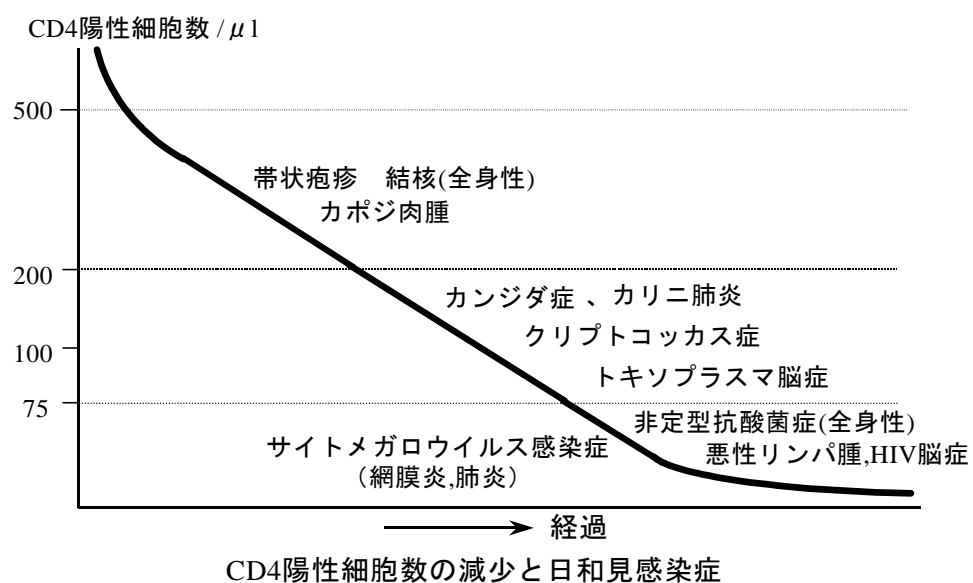


CD4 細胞は、「あるグループはカリニ原虫を、またあるグループは真菌をというように特定の役割を担うグループとして存在している」と考えることができます。HIV 感染症での CD4 細胞の減少は、特定のグループが徐々に消滅して行く過程であると理解して良いでしょう。(図 8)

HIV 感染症の CD4 細胞減少の過程では、その数とどのグループが非常に減ったかということにある程度の規則性がみられます。例えば CD4 細胞数が 200 個を下回るとカリニ原虫を担当しているグループが減少していることが多く、カリニ肺炎にかかり易くなります。更に CD4 細胞数が少なくなって 75 個以下になると、非定型抗酸菌という細菌 や サイトメガロウイルスを受け持っているグループが手薄になり、これらの病原体が引き起こす疾患にかかり易くなります。このように一定の規則性が判っているため、CD4 細胞の数により、起こり易い感染症の予防治療を行うことが原則となっています。例えば、カリニ肺炎は無治療で経過をみていれば約 80%の人が罹^{かか}るため、CD4 細胞数が 200/ μ l

を下回ったら、バクタという薬を毎日 1 錠ずつ飲む [それが不可能な場合には 2 錠ずつ月、水、金(火、木、土)]、バクタが飲めないときにはペンタミジンという薬を月に 1 回～2 回吸入する、あるいはペンタミジンを月 1～2 回点滴するという予防治療を行ないます。このような方法で殆どのカリニ肺炎は予防可能です。カリニ肺炎は治療法の確立した疾患ですが、診断や治療が遅れると死に至ることもある疾患です。予防は必須のことなのです。また、予防の仕方が不十分な場合には却って病状をわかりにくくする可能性があるため、しっかりとした予防治療をしなければなりません。我が国では他の感染症に対してはまだ 予防薬剤の選択肢と量 が確実には定まっていません。米国では非定型抗酸菌症に対して、CD4 細胞数が 50/ μ l を下回ったらクラリスロマイシンかアジスロマイシンという抗生物質を使用した予防治療の開始が推奨されています。日本ではクラリスロマイシンが保険適応となっており、アジスロマイシンはエイズ治療薬研究班から供給を受けることが可能です。

図 10



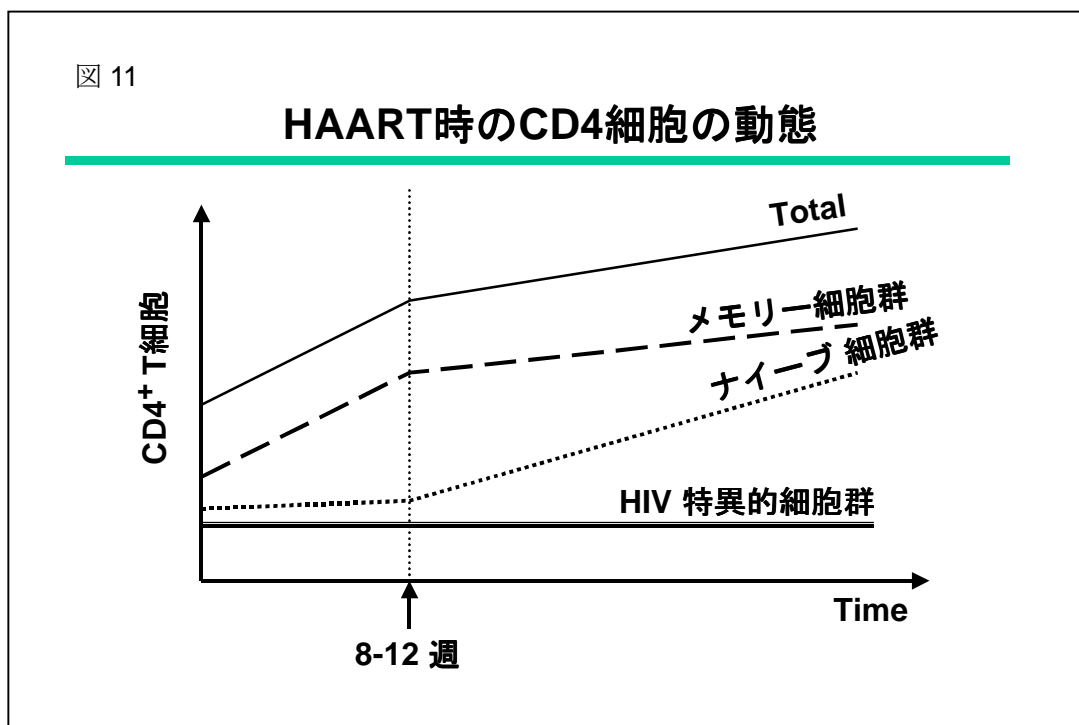
またサイトメガロウイルス性網膜炎では、予防治療の方法は確立しているとはいえませんがその発見の早いか遅いかで、治療効果が全く異なります。眼底検査で網膜をチェックする（外から器具を使えば観察できる。）ことで診断が付きやすい疾患ですので、CD4 細胞数が 100~200/ μ l 前後となったら定期的な眼科的チェックを行うことが重要です。薬物を用いた予防の面につ

いては、1999 年版の米国の「日和見感染症予防のガイドライン」では「場合によって経口ガンシクロビルでの予防が考慮される」としてあります。日本でも、経口ガンシクロビル（デノシン[®]）という内服薬を用いた発症予防治療が保険診療で可能ですが、抗 HIV 薬使用下では、薬剤数が膨大となるため実際の使用はかなり困難を伴います。

抗 HIV 治療による CD4 細胞数の上昇と日和見感染症の予防治療

図 9 の 3~5 列目に示したように、強力な抗 HIV 療法(HAART; **Highly Active Anti-retroviral Therapy**) を始めて CD4 細胞数が増えたとしても、最初のうちは治療を始めたときに存在する細胞群が増えるだけです。これらはメモリーT細胞とも呼ばれ役割が決まっています。失われた役割が戻るには、何も担当もしていな

いナイーブT細胞という細胞が役割を担えるようになるために体の中で変化しなければなりません。（胸腺という臓器で行われるとされています。この胸腺という臓器は大人では機能が低下していたりします。機能が保持されているかどうかは個人差が大きいようです。）



ナイーブ T 細胞からメモリーT 細胞への変化にかかる期間はその細胞群が担当する疾患により異なるようです。この期間が一定ではないた

め、抗 HIV 療法によって CD4 細胞数が上昇しても、行なっていた感染症の予防治療をすぐに中止するのは勧められません。 99 年 8 月に発表

された米国の日和見感染症の予防・治療ガイドラインでは、一定の CD4 数を持続した場合の基準を示しました。(表 1) しかし、一度カリニ肺炎や MAC(播種性非定型抗酸菌症)、サイトメガロウイルス性網膜炎を起こしたことがある人では明確な基準はできていません。(二次予防という。)

一次予防 (その疾患を起こしたことの無い人での予防) では一定の基準が示されましたが、サイトメガロウイルス性網膜炎では、CD4 細胞数

が 200 を上回っても発症したという例も報告されており、維持療法を離脱する時期は、個々に主治医と綿密な相談をしてから決めるべきです。

予防治療を中止できるかどうかは、治療開始前の CD4 数、治療予防すべき疾患の種類、患者さんの年齢などによってかなり異なると考えられます。予防治療の中止は自己判断せず専門医と十分な相談をしたうえで決めるようにして下さい。

表 1 成人 HIV 感染者における日和見感染症予防治療の中止と再開に関する基準 (米国保健省 1999 年)

日和見感染症	予防治療の中止基準		予防治療の再開基準
	一次予防	二次予防(発症した既往あり)	
カリニ肺炎	CD4+ >200 cells/μL が3-6 ヶ月以上持続している。	推奨できる中止基準なし	CD4+ <200 cells/μL あるいは口腔咽頭のカンジダ症の発現
播種性非定型抗酸菌症	CD4+ >100 cells/μL が3-6 ヶ月以上持続し HIV RNA 量が持続的に抑えられている	推奨できる中止基準なし	CD4+ <50 cells/μL
サイトメガロウイルス性網膜炎	適切な推奨基準なし	CD4+ >100-150 cells/μL が3-6 ヶ月以上持続し - 持続的に HIV RNA 量が抑えられる。 - 視力に影響を与える部位に病変が無い。 - 片側の視力は十分保たれていること。 - 定期的な眼科的検査を行うこと。	CD4+ <50-100 cells/μL となったら維持量での治療を再開

免疫機構再構築に伴う一過性の日和見感染症の悪化について ***

強力な抗 HIV 療法によって CD4 細胞数などが上昇し、免疫機構 (機能) が回復してくると、諸種の感染症が一過性に増悪する例があることもわかってきました。(免疫機能が良くなったため起きるらしいとされています。)

- ① 非定型抗酸菌性限局性リンパ節炎, 非定型抗酸菌症の既往に関わりなく起き得ます。
- ② サイトメガロウイルス性疾患の増悪
- ③ 肺外 あるいは 肺結核の増悪などが知られています。

対処法としては、

- 上記の疾患が初発した際と同様の標準的

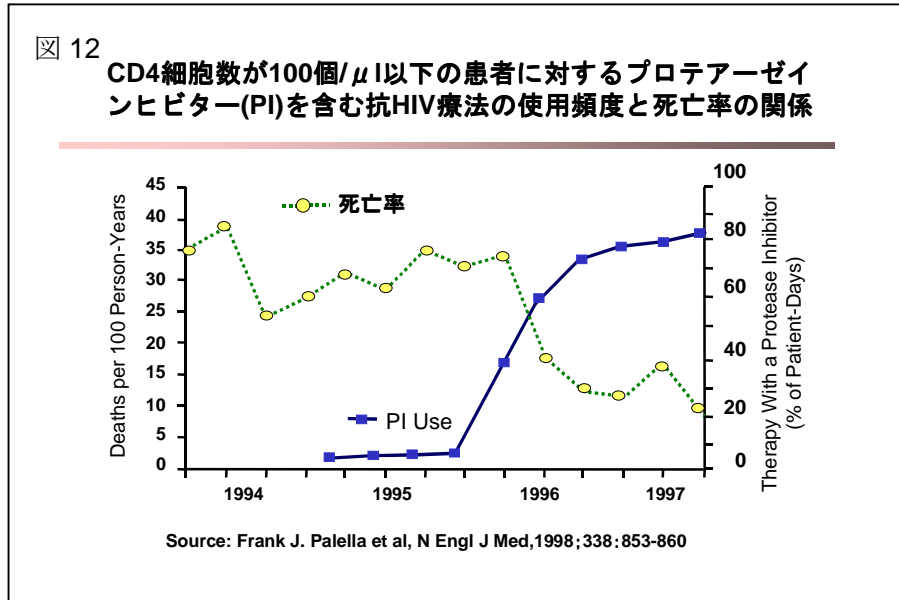
治療を開始する。

- 既往疾患の再増悪、耐性化か否か 慎重に鑑別を行う。
- 抗 HIV 療法の継続と増悪を示した感染症に対する治療を平行して行う。

というように推奨されています。この他、带状疱疹、単純ヘルペス、カポジ肉腫の一過性の症状増強 (浮腫・疼痛など) が知られており、いずれも 治療開始から 8 週間以内ぐらいで起こることが多いようです。抗 HIV 療法を開始する前に知っておくべき重要な情報の一つです。

図 12 は、病態が進んだ患者さんに効果的な抗 HIV 療法を施行した場合の死亡率の推移を示したものです。米国全体でも 1997 年～1998 年にかけての HIV 関連疾患による死亡者数は 1996

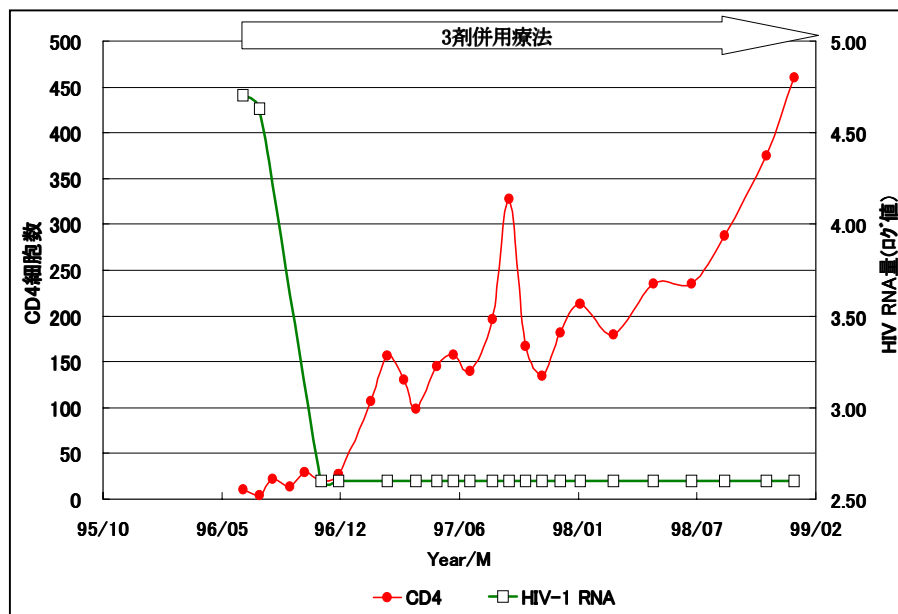
年当時に比べ約 80%減少したとされています。この死亡者数の激減には抗 HIV 療法の進歩がもつとも影響を与えたのは言うまでもありません。



また、ウイルス量は感度以下が続いているのになかなか CD4 細胞が上昇しない場合、逆にウイルス量が増えてきたのに CD4 が高いまま続く場合など一人一人で治療に対する反応性がかなり違うこともわかっています。CD4 細胞の上昇までに 1 年かかった例もあります。

下の経過表 (図 13) は、ある患者さんの治療経過です。許可を得て掲載しました。CD4 値が上昇に転ずるのに約 6 ヶ月、本格的に上昇するのに約一年かかる場合もあります。

図 13



この項でのべたこと全体から、「CD4 細胞数が感染症を頻発するレベルまで下がらないうちに抗 HIV 療法を始めたほうが良い」ということは理解していただけるのではないのでしょうか。



HIV RNA 量 * * *

HIV 感染症のもう一つの大変重要な指標

既に述べたことで理解していただいたように、HIV 感染症の状態をあらわす指標として CD4 細胞数は非常に重要です。その時々々の免疫能力の指標としては、現在のところ代わるものはありません。その他の免疫能力の指標としては、免疫グロブリン A (IgA) や $\beta 2$ マイクログロブリンという物質がありますが、いずれも補

助的な検査です。しかし CD4 細胞数も病気の進行以外のさまざまな要素で増減することが多く、以前より CD4 細胞数に加えて病態をあらわす他の指標の確立が望まれていました。

そこに近年登場してきたのが HIV RNA の定量法です。

HIV RNA 量の測定

1990 年代に入り、遺伝子工学が発展し、生物の遺伝子構造が次々に明らかになってきました。HIV/AIDS の分野では、HIV の遺伝子構造が解読可能となり、さまざまな組織や体液中の HIV DNA 量、HIV RNA 量が測定可能になりました。

なかでもこの数年で一般化したのが血中 HIV RNA 量の測定です。いくつかの測定方法がありますが、いずれも機械的に HIV の遺伝子を増やして (PCR 法など)、少量の検査血液中にわずかに含まれる HIV を数量化 (定量化) するものです。

米国では、アンプリコア HIV-1 モニターテスト [RT-PCR] (ロッシュ社)・ブランチド DNA 法 [bDNA] (カイロン社)・NASBA 法 (オルガノテクニカ社) という 3 つの検査法がよく用いられています。日本では、1997 年 4 月よりアンプリコア HIV-1 モニターテストが保険で使用できるようになり広く用いられるようになりました。

HIV はリンパ節などのリンパ器官と言われる組織で増殖する割合が殆どを占めます。血液中の HIV 量は、全身のウイルス量の間接的な反映にしすぎないことも説明しました。しかし最近の研究では、

- 1) 感染から一定時期 (セットポイント) の血中 HIV RNA 量が HIV 感染症の予後—その後病気がどうなっていくか—や病期の進行と密接に関わっていること

(次ページ図 14)

- 2) 効果のある薬を用いると HIV RNA 量は著明に減少しそれに引き続いて CD4 細胞数は増加し病態が改善することが多いことなどが判ってきました。

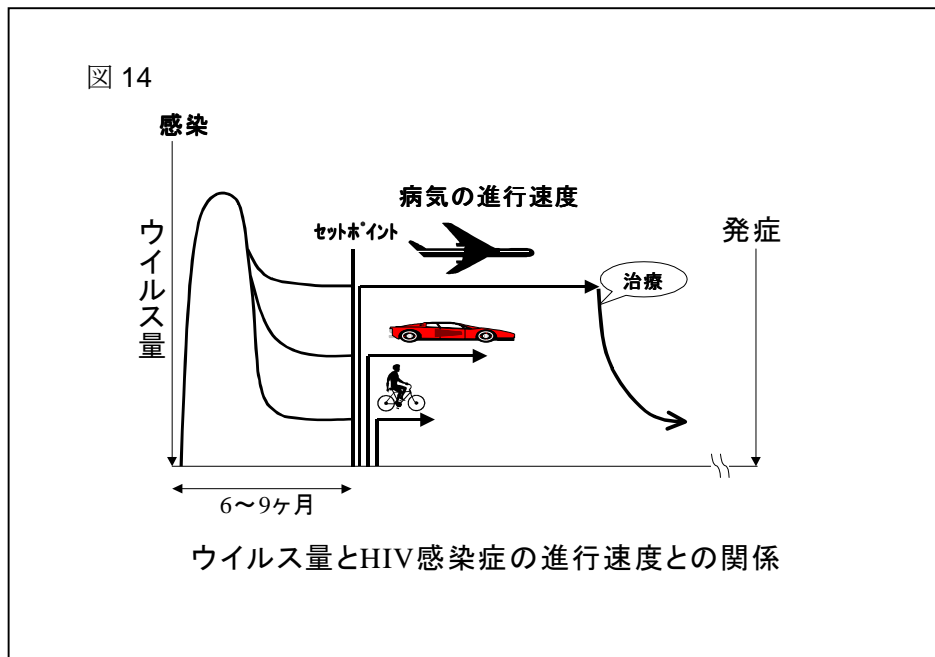
このように HIV RNA 量の測定は、間接的ではあるものの

- ① HIV そのものの体内での産生状態をみることが出来る。
- ② 行っている治療が有効であるのかどうか分かる。
- ③ その後の病気の状態がどうなっていくのかということを判断する材料となる。

などの利点があり非常に役立つ検査です。

現時点では、ある時点での免疫能力を調べる CD4 細胞数の算出と HIV-RNA 量の測定は、車の両輪とも言え、HIV 感染者の病態を知るための必須の検査となっています。

HIV-RNA 量の測定は、このように大変有用なものですので、HIV 感染者は最低でも 3 ヶ月に一度は HIV-RNA 量の測定をおこなうことをお勧めします。また何らかの抗 HIV 療法を行っている場合や高値が出たことのある人では、毎月検査することを強くお勧めします。



HIV-RNA 測定の結果解釈について

前述しましたように、アンプリコア HIV-1 モニターテストが97年4月から保険で測定可能となりました。全国の検査会社でもおこなっているため、最も広く用いられるようになっていきます。HIV RNA 量の測定法にはいくつかあるわけですが、それぞれの測定法で得られる結果がやや異なります。このため 一つの方法で測定し始めたらその方法で経過を見続けた方が良いとされています。(例えば、同一検体を測定した場合、ブランチド DNA 法ではアンプリコア法の約半分になります。)

アンプリコア HIV-1 モニターテストの測定結果は血清 1 ml 中のコピー数で表わされます。測定幅は、400~100 万弱コピーまでです。非常に多い場合は、検査材料を薄めて測定することも可能です。**400 コピー以下は「測定検出限界以下」と表されますが、[検出限界以下=HIV がなくなった] というものではありません。それ以下は測れないという意味です。**

0 である場合もあるし、390 かもしれません。

米国では 50 コピー/ml まで測定できる Amplicor HIV-1 Monitor UltraSensitive Test が 99 年 3 月 3 日に認可され、**既に治療の目標は**

「できるだけ長期間 50 コピー/ml 以下を保つ」という状況になりつつあります。

抗 HIV 薬を使用していない状態で、アンプリコア法で HIV RNA 量を測定すると約 8 割前後の人で、400~100 万コピー/ml の測定値となります。ここで注意が必要なのは、米国で広く分布する B 型のサブタイプ（亜種）はうまく測れますが、アフリカに多くみられる A 型/C 型やアジアに多い E 型では測定不能であったり低く出てしまうということです。(図 15)

この点については国立感染症研究所をはじめとするいくつかの施設で、型が異なっても同等に測定できる改良法の試験が行われています。また HIV/AIDS 発症予防・治療研究班（事務局：東京医大臨床病理科）では検査会社に委託し、アドインプライマー法（型違いが検出可能）と超高感度法（50 コピーまで測定可能）を一定数ですが測定できるようにしています。CD4 細胞数や臨床症状 と アンプリコア法による HIV RNA 量がアンバランスな値を示している、あるいはアフリカやタイなどで感染したことが明らかであるという場合などでは、主治医にその旨を伝え、ブランチド DNA 法などで確認する、あるいは上記研究班などに問い合わせ

せるなどの対処をお勧めします。

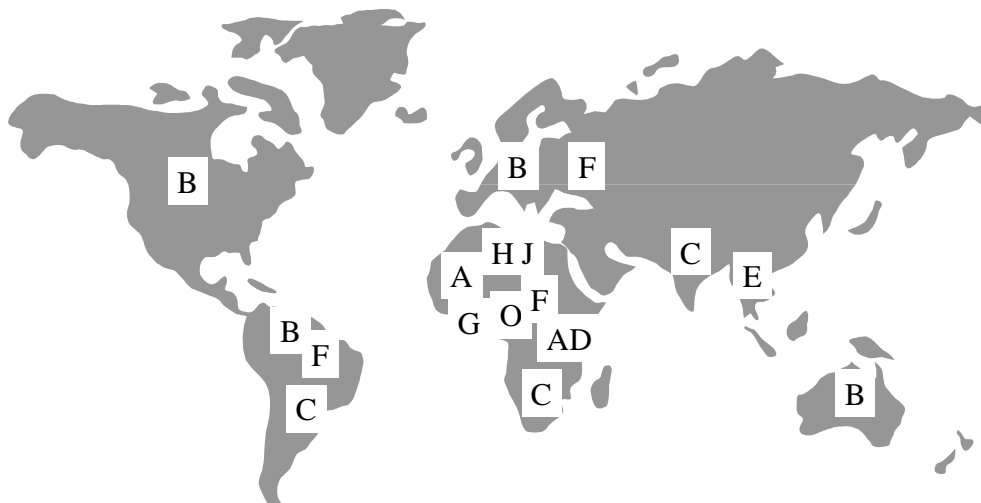
アンプリコアモニター法は PCR という手法を用いて検査材料から何 10 万倍にもウイルスを増幅して調べる検査ですので、結果の誤差はかなり大きいものとなります。2～3 倍の誤差はどうしても避けられません。例えば、3000 コピーと 5000 コピーという結果には殆ど違いが無いと考えられます。そのときどきの状況にもよりますが、通常は、10 倍前後の差が出た場合に初めて意味のある違いであると解釈しています。またカリニ肺炎、非定型抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症などの感染症の最中やワクチン接種後には HIV RNA 量が一過性に数倍にまで上昇することが判っており解釈には注意が必要です。

HIV-RNA 量の結果を示すときに 10000 コピー、100000 コピーとか整数であらわすとケタが大きくなり数値の変動も大きすぎて判りにくくなります。このため常用対数表示に置き換えることがよく行われます。つまり 10000

は 10 の 4 乗 (10^4) ですから 4 ログ ($\log_{10}10^4 = 4 \log_{10}10$) となります。この方法はウイルス量の減少や増加をあらわすときに大変便利です。例えば 10000 から 100 コピーに減少したときには 2 ログ減少したというように表現します。(次ページ換算表参照)

抗 HIV 薬の効果を見る場合にも、ログ表記を使用するのが一般的です。新しい薬剤の組み合わせを開始して 1 ヶ月ぐらい後には、1～2 ログは下がるのが普通です。(初めて薬を使用する場合で、治療前値が非常に高い場合には効果がでるまで 3 ヶ月前後かかる場合もあります。) このような減少が得られない場合には、薬がうまく吸収できていない、薬の効かない HIV に変化した、薬を飲んでいないなどのことを私たちは考えます。また強力な抗 HIV 療法を行い、一度検出限界以下になっていたものが再び検出されてきたら、HIV が変化し薬に耐性化した可能性を疑い薬剤の変更を考慮します。

図 15



世界のHIV-1 サブタイプの分布状況概略

ウイルス量 (HIV RNA 量) 測定のさまざまな表記方法			
例えば血中 HIV RNA 量が 100000 コピー/ml (=5.0 ログ) が下記の量減った場合	パーセント表示で は何%減るか	何分の1という表現で はどれくらい減るか	残っているウイルス量は
1.0 ログ	90.0%	10	10000
1.5 ログ	96.8%	32	3200
2.0 ログ	99.0%	100	1000
2.5 ログ	99.7%	316	300
3.0 ログ	99.9%	1000	100

データの変換			
コピー/ml ログ		コピー/ml ログ	
50	1.70	100000	5.00
400	2.60	200000	5.30
1000	3.00	300000	5.47
3000	3.48	400000	5.60
5000	3.70	500000	5.70
10000	4.00	600000	5.78
20000	4.30	700000	5.85
30000	4.48	800000	5.90
50000	4.70	900000	5.95
70000	4.84	1000000	6.00
90000	4.95		

II 抗 HIV 療法総論

1. 抗 HIV 療法の概略

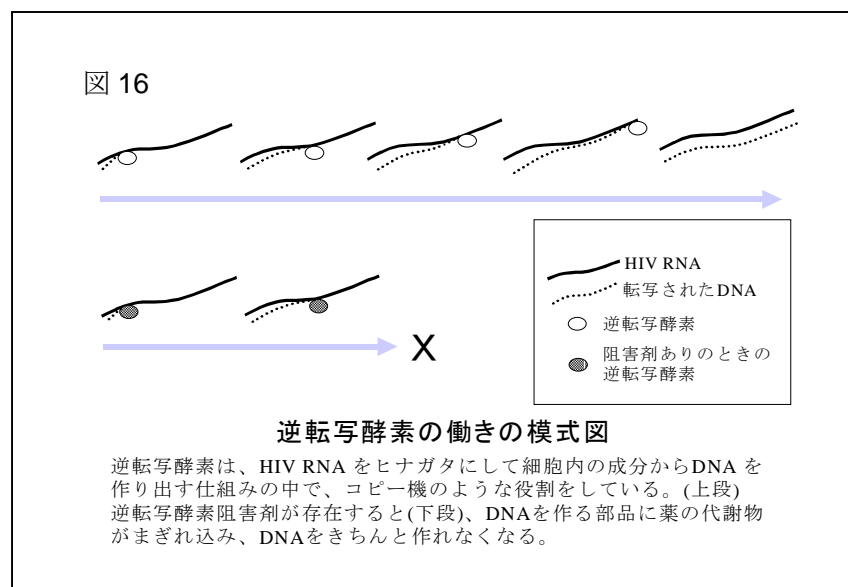
表 2 国内で使用可能な抗 HIV 薬(1999年9月)

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	エピビル	1997/2
		ジドブジン+ラミブジン		コンビビル	1999/6
		アバカビル <i>New!</i>	ABC	ザイアジェン	1999/9
	非核酸系	エファビレンツ <i>New!</i>	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	Rescriptor	治療薬研究班
		ヌクレオタイド系			
	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	Fortvase	治療薬研究班
リトナビルSGC		RTV	ノーピアソフト	1999/9	
インジナビル		IDV	クリキシバン	1997/4	
ネルフィナビル		NFV	ピラセプト	1998/3	
アンブレナビル <i>New!</i>		APV	ブローゼ	1999/9	
その他		ハイドロキシウレア	HU	ハイドレア	保険適応なし

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。逆転写酵素の働きを抑制する際に、DNA の材料の偽物を提供してその伸長を止めてしまう系統の薬剤を核酸系逆転写酵素阻害剤といいます。(図 16)

ZDV の他に日本で認可されている核酸系逆転

写酵素阻害剤としては、**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[®])[96年4月24日認可]、**3TC** ;ラミブジン(エピビル[®])[97年2月14日認可]、**d4T**:サニルブジン (旧スタブジン) [97年7月25日認可]、**ABC**:アバカビル(ザイアジェン[®])という 6 種類の薬、ジドブジンとラミブジンを合剤にした**コンビビル[®]**という薬のあわせて 7 薬剤があります。

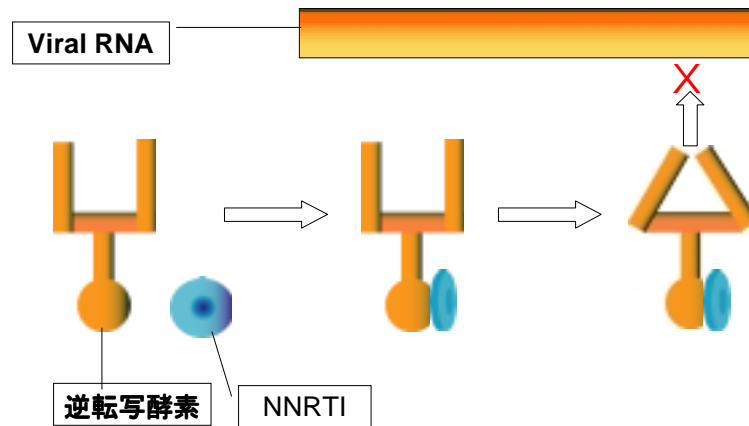


非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI : Non nucleosid RT inhibitor) というのは、核酸系と異

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。

図 17

・非核酸系逆転写酵素阻害剤の阻害メカニズム



米国では、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。このうち日本では、ネビラピンが 1998 年 11 月 27 日に承認ならびに薬価収載され、98 年 12 月 11 日に発売となりました。(30 日処方可能) またエファビレンツも 1999 年 9 月 10 日に認可され、1999 年 10 月には発売され 30 日処方が可能になっています。

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か開発されました。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

「長い紐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

改善するという機序であるとされています。

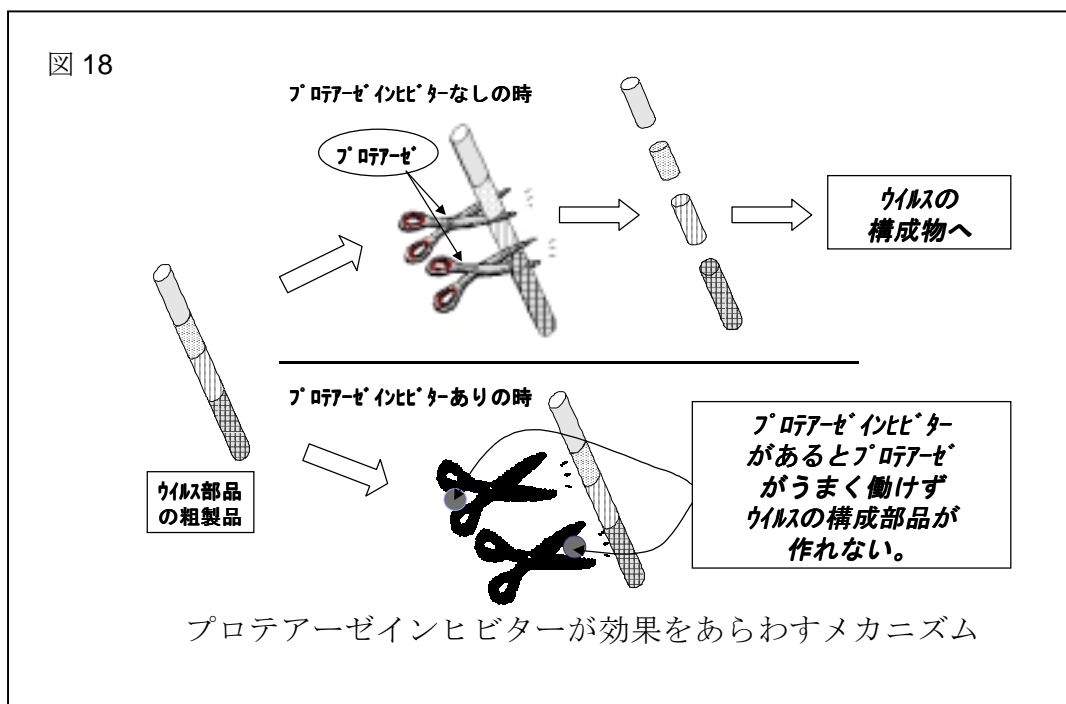
米国では 1994 年～1996 年にサキナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビルという 4 種類のプロテアーゼインヒビターが認可され使用されてきました。1999 年までの 4 年間で約 50 万人前後の人がこれらの薬を使用したとされています。

日本でも、インジナビル(97 年 3 月 29 日認可)、サキナビル(97 年 9 月 12 日認可)、リトナビル(97 年 11 月 20 日認可)、ネルフィナビル(98 年 3 月 6 日認可)、アンプレナビル(99 年 9 月)の順で保険処方が可能になりました。5 つの薬は全て **30 日処方が可能です**。

こうして日本でも 14 の認可薬が保険薬として使用可能となり (17 頁、表 2 の薬価収載年月の表記があるもの)、はじめて抗 HIV 療法を行う場合の選択肢は増えつつあります。これは喜ばしいことではありますが、薬剤の使用法、選択の仕方が以前に比べ格段に複雑になり、注意点も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

難しいこともありますし、併用禁止薬、注意薬

も大変多く細心の注意が必要です。



2. 抗 HIV 療法の戦略

① 多剤併用療法：2 剤併用から 3 剤併用へ そして・・・

1999 年秋 現在、抗 HIV 薬の投与法は 3 剤以上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定されています。(母子感染予防など)

併用療法が単独療法より優れていることは、まず 1995 年秋～1996 年冬に発表された、米国における ACTG175(エイズ臨床試験グループ 175)、ヨーロッパ・オーストラリアの Delta Study の結果で明らかにされました。この 2 つの検討では、逆転写酵素阻害剤を 2 剤の組み合わせで使用したグループと 1 剤のみ使用したグループの比較が行われました。いずれの検討結果においても 2 剤による併用療法は AZT 単独投与より AIDS 発症率や死亡率が低く、抗 HIV 薬の単独薬治療の時代は終焉を迎えることになりました。

更にその後、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 1～2 年使用した成績が次々と明らかになり、その好結果から、はじめて抗 HIV 療法を行う段階か

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ました。

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。近年もっとも多く行われてきた＋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 剤併用するなどの方法も行われています。(表 3)

表3：さまざまな組み合わせ方法

利用可能な抗HIV療法の組合せ

•PI を含むもの	•PI を含まないもの
<ul style="list-style-type: none"> •2NRTI + PI •NRTI(s) + 2PI •NNRTI+PI •NRTI+NNRTI+PI 	<ul style="list-style-type: none"> •2NRTI + NNRTI •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4：さまざまな薬剤の組み合わせによる治療成績の比較

種々の臨床試験 (抗HIV療法)の比較 (24週目の時点で50コピー/mlとなっている率,ITT)

試験名	薬剤の組合せ	50 コピー/ml ↓ の%
■ Danish PI	2NRTIs/RTV/SQV	78%
■ Merck 035	ZDV/3TC/IDV	66%
■ SPICE	2NRTIs/NFV/SQV	65%
■ START-1	ZDV/3TC/IDV	61%
■ DMP 006	ZDV/3TC/EFV	59%
■ AVANTI-1	d4T/3TC/IDV	55%
■ START-1	d4T/3TC/IDV	55%
■ CNAB 3003	ZDV/3TC/ABC	54%
■ AVANTI-3	ZDV/3TC/NFV	53%

NRTI:核酸系逆転写酵素阻害剤, ZDV=AZT, IDV:イゾグナビル, NFV:ネボイタビル,
 SQV:サキナビルSGC, EFV:エファビレンツ, ABC:アバカビル

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

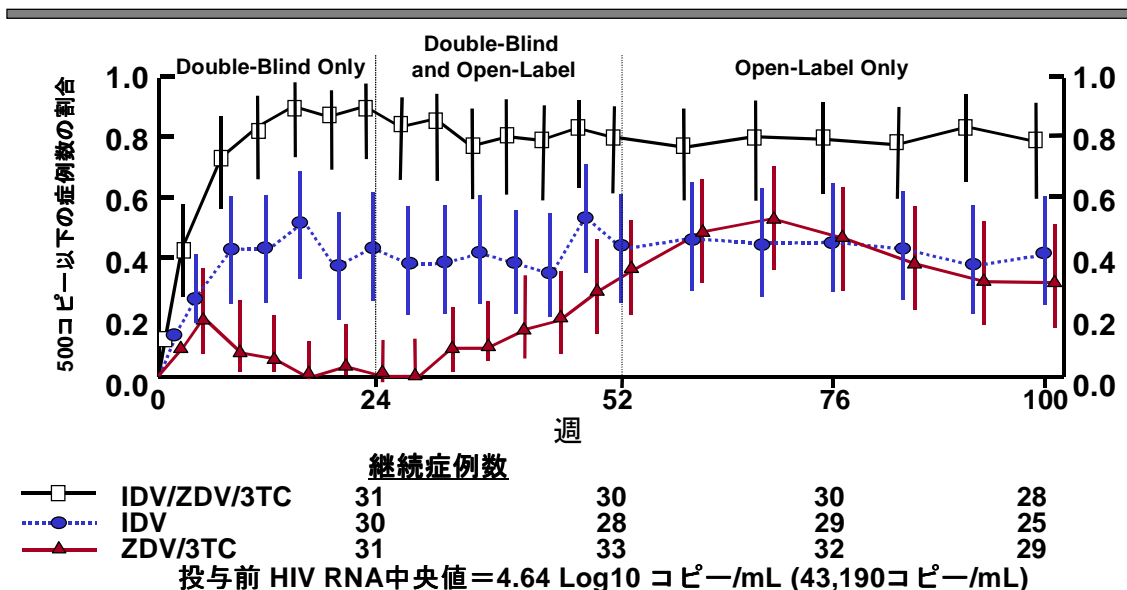


表 5



Iris Study; RTV/SQV+d4T vs IDV+d4T/3TC 48wks data

	VL<400 ITT	VL<400 OT- analysys
RTV/SQV/d4T	68%	77%
IDV/d4T/3TC	88%	89%

from 39th ICAAC 1999/9

本ページ上段の図 19 は、インジナビル単独、ZDV+3TC の2剤併用、インジナビル+ZDV+3TC の3剤併用治療による 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) 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ほぼ同様の結果が得られています。

表 5 はプロテアーゼインヒビターを2剤(デュアルプロテアーゼインヒビター療法)使用した

場合と単独で用いた場合の比較です。その他のさまざまな組み合わせによる効果の違いは20ページの表4を参考にしてください。それぞれの試験に参加している患者さんの背景、病気の状態がだいぶ異なるため単純な比較はできませんが、大まかな薬剤の力を推し量ることができるでしょう。また表4の値はある24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のが予測されず。なぜかという、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かもしれないからです。また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)を獲得する可能性があるからです。

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、これまでの**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ことが多いと言えます。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全て使用したことのない新しい薬の組み合わせである**という条件が付きまします。またこの結論は約3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。

また最近では、プロテアーゼインヒビターの長期使用により、脂肪代謝の異常、糖代謝の異常、あるいは体形変化などの長期的毒性が問題になってきており、プロテアーゼインヒビターを含まない治療法の模索も行われています。

図20 Percentage of patients with plasma HIV-RNA <500 and <50 Copies/mL Intent-To-Treat analysis

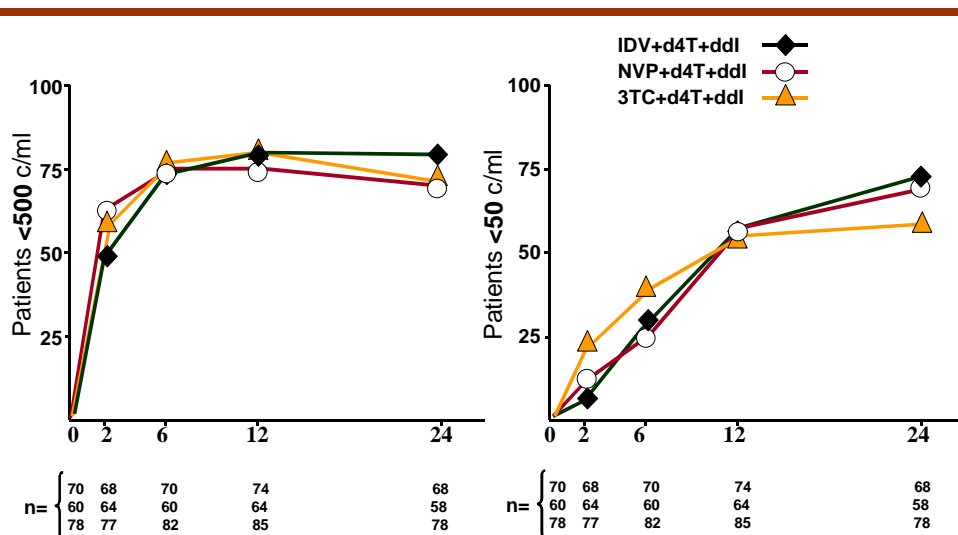


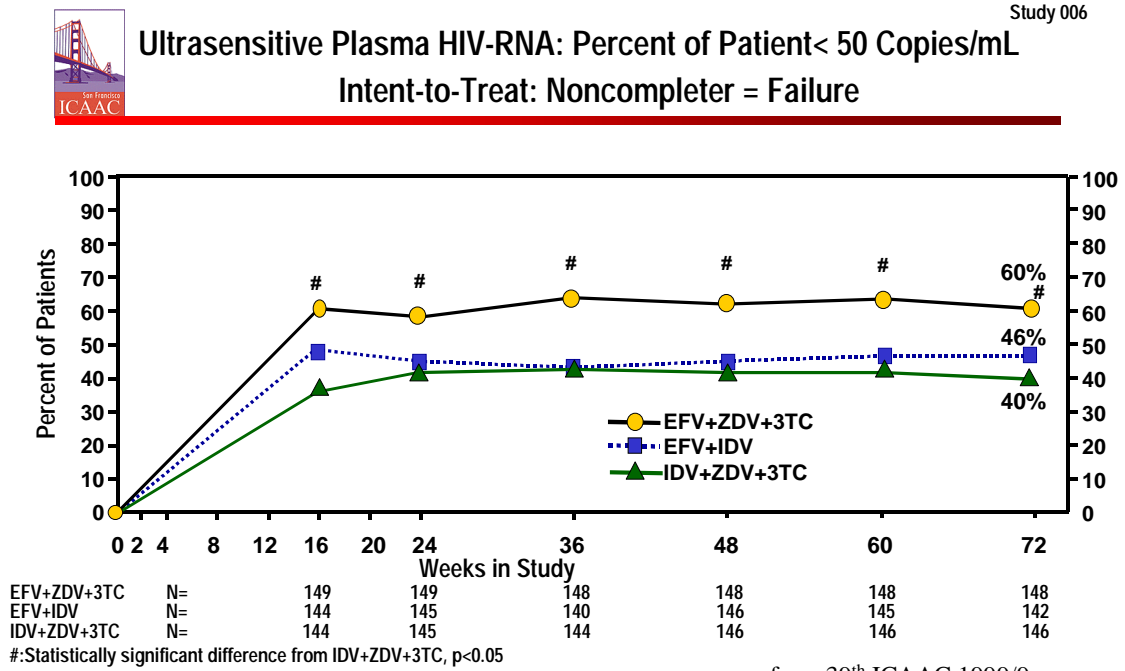
図20、21はプロテアーゼインヒビターを含まない治療法と含む治療法を比較したものです。病態と病期によっては、プロテアーゼインヒビターを使用した場合に匹敵する成績を示しています。(エファビレンツの場合、このような成績が評価され、米国の1998年版ガイド

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。)治療法の選択肢はますます広がり複雑な状況になってきました。ただこのような治療法にしても概ね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 以下)、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ましょう。

図 21



3. 耐性について

現在の抗 HIV 療法にとっての最大の敵

① 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 22) この塩基のうち 3 種類の塩基の並び方でアミノ酸という物質をつくる部分を規定します。(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、その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 23) 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 24)

変異の仕方には、一つの塩基が他のものに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、それを修復する機構を持っている生物が多いのですが、HIV は持っていません。HIV は変異を起こし易い生物であるといえます。

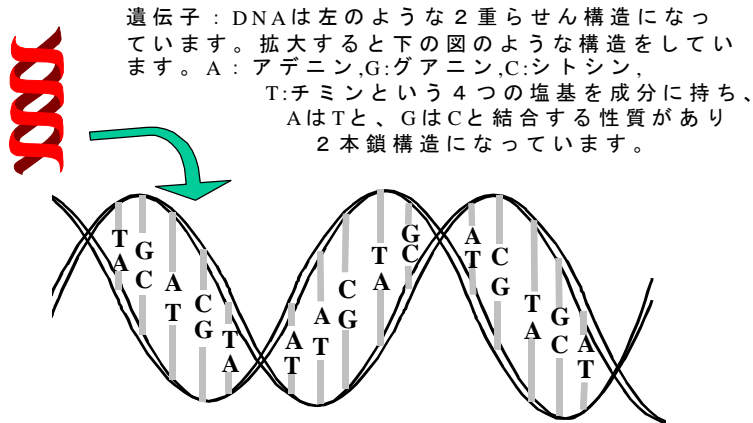
何でも知っていたい人へのおまけ

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 22



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 23

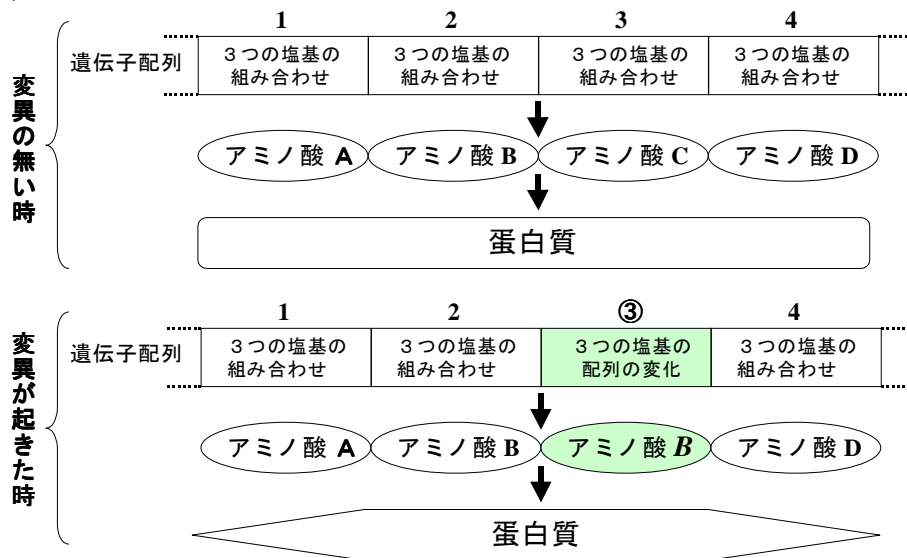
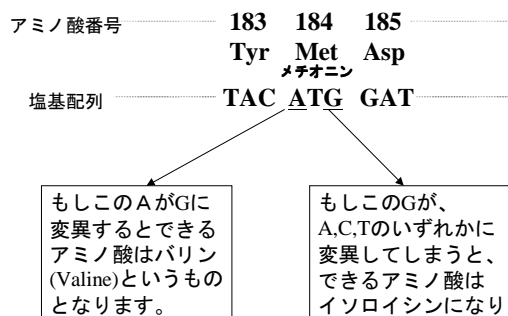


図 24 3TC の変異株ができるメカニズム



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ますと、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。

②. 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、体内では沢山の異なる HIV が混在する (変異株の混在) ことになります。

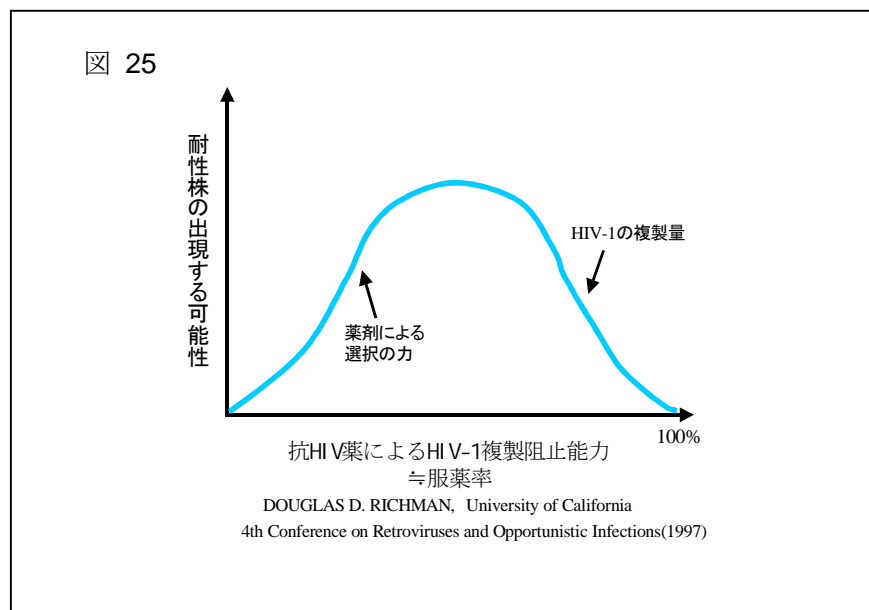
このため抗 HIV 薬を使用していなくとも、HIV 量の多い状態が続くと、さまざまな種類の変異した HIV が体内に蓄積されていく可能性があります。[変異の無い HIV]=野生株の方が増殖能力が高いと考えられますので、薬剤未投与下では変異株は少数派です。しかし一旦さまざまなタイプの変異株が蓄積され、体内に使用する薬剤に対して抵抗性を示す変異株 (=耐性株) が存

在するようになってから薬を始めると、薬の効かない耐性株が多数派となってしまいます。(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す。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使用したことのない新し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るのです。

③. 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 25 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で耐性株に変わってしまうような 3TC やネビラピンなどで特に顕著にみられます。他の抗 HIV 薬も現存のものでは、多少の時期的差異はあるものの全て逃れられないものです。

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るわけです。このため複数の — しかも異なるメカニズムによる抗 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 Early and 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、逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼインヒビターなどの薬剤の組み合わせを用いて、HIV を全く検出できないレベル(0 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=サンクチュアリと表現されている。)

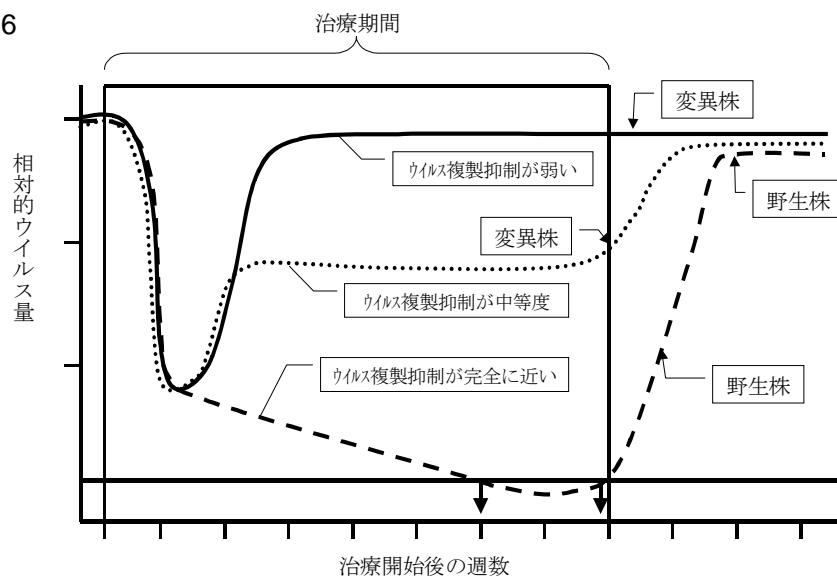
また HIV を細胞内に抱え増殖せず長期に生存する細胞もあります。(静止期にある CD4 細胞

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、そういった場所からウイルスが増殖し始めて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) という論文が報告されました。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ようです。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。

大変残念なニュースでしたが、そのとき同時に得られた知見の中には良いニュースもありました。この再度増殖してきた HIV は使用していた薬剤に耐性を示さないことが判ったのです。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 2~3 年の間は HIV の耐性化はなさそうだということになります。強力な薬剤による組み合わせが非常に重要性を持つということです。

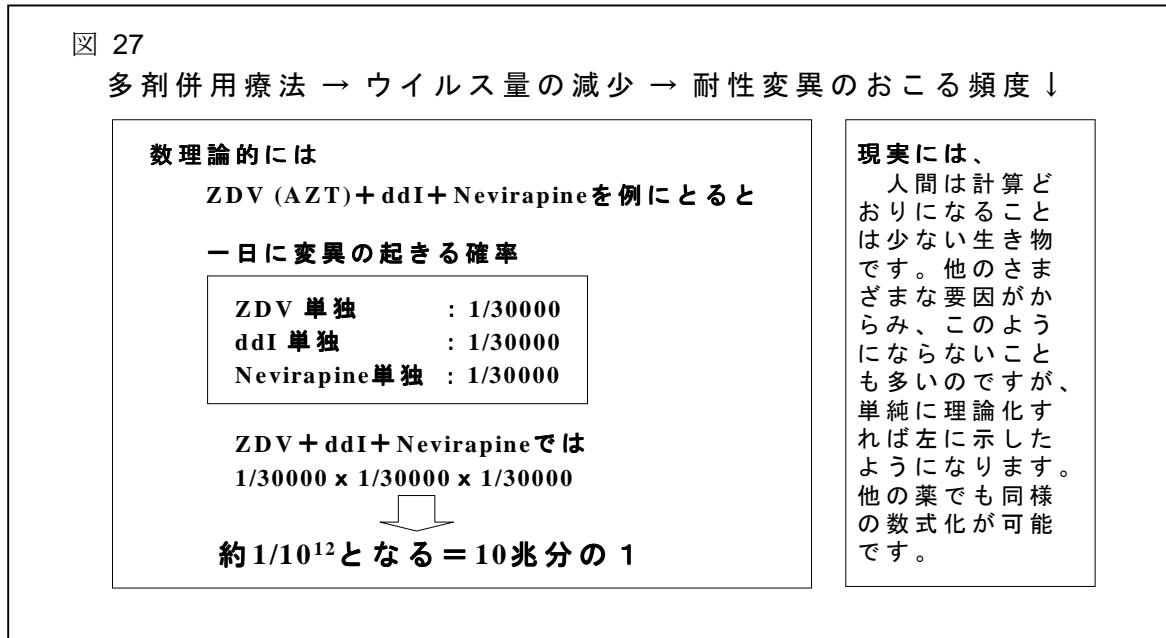
図 26



HIVの増殖を強力に抑制することが変異株出現の抑制につながる

④.多剤併用療法と薬剤耐性

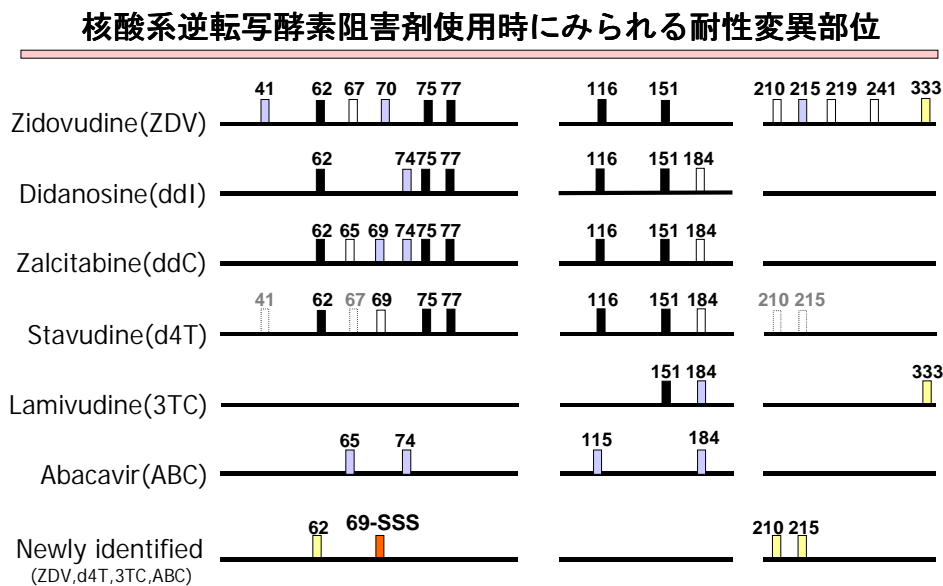
多剤を併用するという事は、抗 HIV 効果を強力にするという他に、HIV の耐性獲得の頻度を低くするという目的もあります。そのことを図式化したものが次の図 27 です。



上に示した3剤はいずれも逆転写酵素阻害剤ですが、治療の主軸がプロテアーゼインヒビターに移行しつつあることを考えると、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が数多く登場すれば、プロテアーゼインヒビターも2剤、3剤併用するという治療法が主流となっていく可能性もあります。変異が起きる確率を下げるには増殖を抑制することが一番の近道です。

⑤ いくつかの薬剤での具体的な例

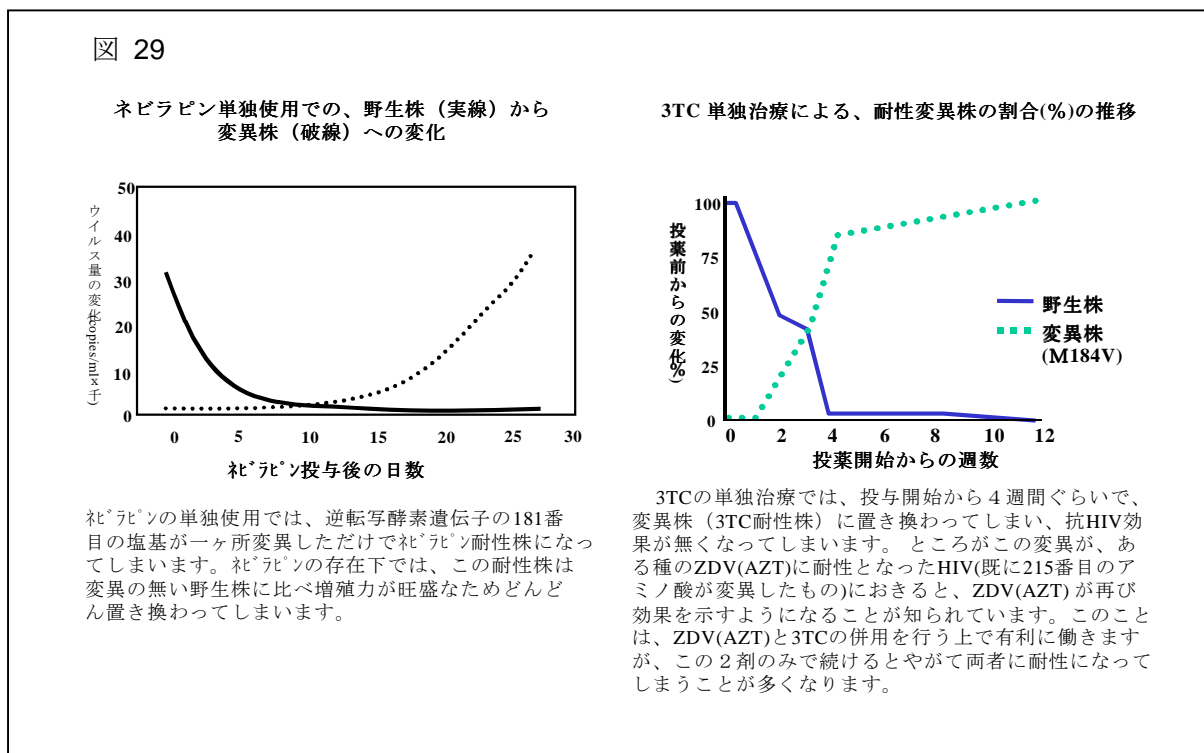
図 28



1989年 Ladar という研究者らは、6ヶ月以上 ZDV (AZT) を服用した AIDS 患者から、ZDV に高度の薬剤耐性を示す HIV 変異株を分離しました。その後も同様な変異株の分離、長期投与による薬剤感受性低下の報告が相次ぎ、1990年代のはじめには ZDV の単剤投与の有効性は大多数の患者さんで 6ヶ月～1年ぐらいしか保てないということがわかってきました。単剤では薬剤耐性になってしまうのです。前ページ図 28 の ZDV の耐性変異をもたらす部位である 41 番や

215 番のアミノ酸の部位で変異が起きていたのです。当時は耐性機構の理解が浅く、単剤投与が禁忌とも言うべき投与方法になったのは、1994年～1995年に前述した米国の ACTG175 試験、ヨーロッパのデルタ試験の中間成績が出始めたころまで待たねばなりませんでした。

臨床データが蓄積する前からの、基礎医学的検討での将来予測、類推が大切であることを示す例であると思います。



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 29 です。(3TC の耐性化機構は、25 ページ図 24 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う。

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) を多少効くように戻すという作用があるので、ZDV+3TC(+α)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ほぼ 3TC は効かなくなってしまうので問題が残ります。試験管内での抗 HIV 活性は 3TC の方が強いのですから、3TC への耐性化は避けたいところです。このため 3TC、ネビラピン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多剤併用をするべきであるとされています。

他の逆転写酵素阻害剤では、ZDV (AZT) は図 28 に示したいくつかの場所の変異が積み重なっていくとどんどん感受性が落ちますし、ddC、ddl もややその傾向があります。d4T では 75 番のアミノ酸変異が試験管内で報告されています

が、生体内からの検査では、はっきり捕らえられないようです。(最近では ZDV(AZT)と同じような変異を起こすという報告もあります。)

しかし、今や逆転写酵素阻害剤の単独使用はもはや行われず多剤併用療法が主流となりました。多剤併用下では単独使用下で起きるこれらの変異と異なる状況が生まれるかもしれません。単剤使用下で得られたこれらの知識が、同じように活用できるのか不明瞭な点が多いのです。

図 28、図 30 を見て気がつかれた方も多いたと思いますが、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)が起こることの原因です。このため抗 HIV 薬を組み合わせるときの手法の一つとして、「耐性化変異の

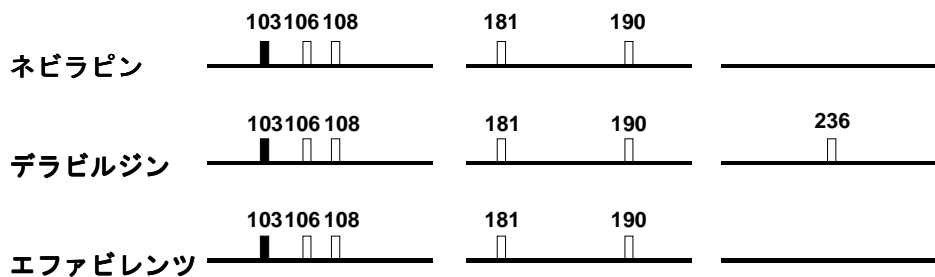
場所がなるべく重ならないようにする」ということも言われてきました。ただ最近では ddl と 3TC など同じような部位での耐性が判っていても、多剤を併用して、HIV の産生を抑えきってしまえば良しとする手法も多用されています。

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ありません。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 30

非核酸系逆転写酵素阻害剤使用時によくみられる耐性変異部位



現在製品化されている非核酸系逆転写酵素阻害剤の変異部位は一瞥してわかるように各薬剤で重なりあっており、一つの薬剤に耐性になるとほぼ完全な交叉耐性を示す。

図 31、32 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 32 に示したように最初に出現してくる変異部位を **Primary Mutation** といい、これらのうち特に薬の効果に影響を与える場所を **critical mutation** と称して

います。**Primary mutation** に引き続いて起こってくる変異を **Secondary mutation** と呼びます。一見して、随分似たような場所にしるしがついているなどと思われると思います。これらの変異が起きると抗 HIV 薬の効果は弱くなりますが、その度合を感受性 (=薬の効き易さ) で示したものが次の表 6 です。

図 31

プロテアーゼインヒビター使用時によくみられる耐性変異部位

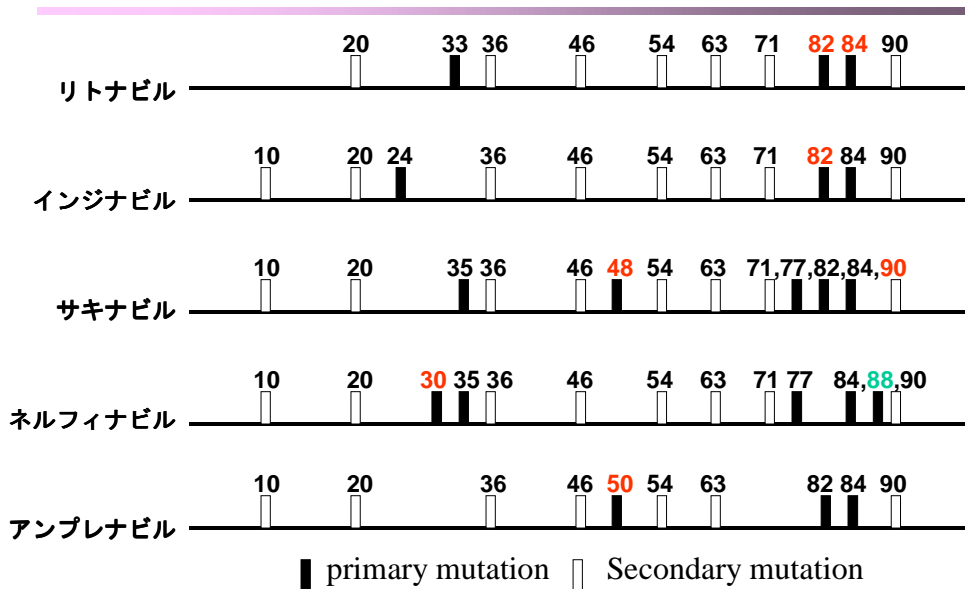


図 32

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

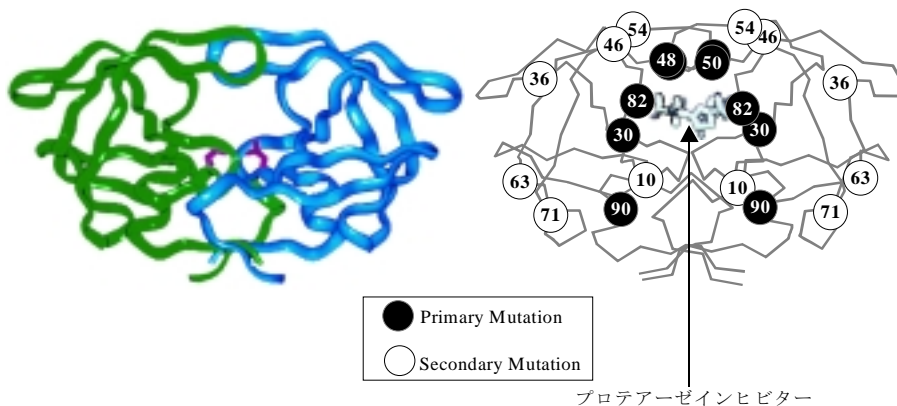


表 6

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

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 27 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 14 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

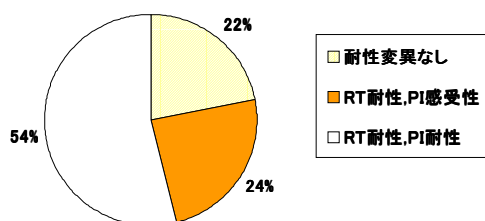
表 6 中の「感受性の低下が～倍」というのは、通常の内服をしたときに得られる血中濃度の～倍の薬の血中濃度があつてようやく抗 HIV 効果を示すということを示します。この表では、一番低い数字で 3 倍ですが、薬の血中濃度を 3 倍にするのは事実上不可能に近いため、このような変異でも薬の効果は期待できなくなります。

図 33

耐性の頻度？

Mayers et al, St Petersburg, 1997

治療不成功例 (CD4 の減少, RNA 量の上昇, 病状の進行) で耐性に関わるとされる遺伝子変異の有無を検索。



予想されたよりも耐性変異の頻度は低かった。
Factor X の存在 → くすりの服用率？

では治療不成功例は、全て耐性変異を起こしているのでしょうか？そうとばかりも言えません。図 33 に示したように耐性変異がみられない例が 22% もあるのです。この結果では変異を調べるという検査の限界なのか、あるいは薬を飲んでいないのか定かではありません。ただ薬を正しく服用しなければ耐性化が置き易くなるということは確実です。

⑥ 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ほんの半日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 34) 血液中での薬物の濃度が一定量以上に保たれないと、薬剤による耐性株の選択的な増殖が行なわれ易くなるのです。現在の抗 HIV 薬は副作用も多く、沢山の量をいっぺんに飲んで血液中の濃度を保つということはできません。決められた回数と量を飲むことでギリギリの血中濃度を保っている場合が多いです。ですから **1回、1回の内服が大変大事**になります。

内服チェックシートでの確認をお勧めしてい

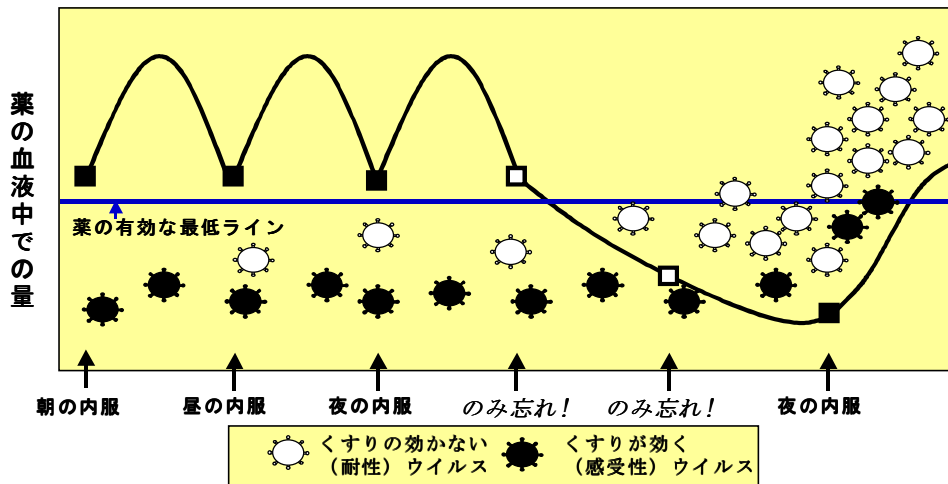
るのもこのためです。(次項参照) 1回薬を欠かすということは、いくつもの耐性ウイルスを生み出す結果につながります。

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)可能性が非常に高いため十分な注意が必要です。

また飲むことによって度々吐いてしまったり、激しい下痢を伴う場合などにも血中濃度が得られにくくなるので耐性化が起こり易くなります。そのような場合には医療スタッフに必ず相談するようにして下さい。

図 34

抗HIV薬の血液中での量が足りないと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)

⑦ 交叉耐性

HIV がある一つの薬剤に耐性となる(=効果が無くなる)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。さらに困ったことに、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が知られています。これを交叉耐性といいます。交叉耐性は同系統の薬剤同士で起きることが多いのですが、違う系統の薬剤に耐性になった HIV 同士が、増殖の場である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ったり、逆転写酵素部位の遺伝子異常が大きいとプロテアーゼの遺伝子部位にも影響を与え、プロテアーゼインヒビターの効果が上がりにくくなるということも起こり得ます。

また ZDV と d4T では細胞側の問題(三リン酸化機構の競合阻害)で交叉耐性を獲得することがあります。

逆転写酵素阻害剤で耐性化を起こす変異部位は 28 ページの図 28 に示しました。いくつかの薬剤で同一の場所に変異が起こります。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 65 番目、69 番目、74 番目のアミノ酸に変異が起きていると ddl と ddC の両方に効果が無くなる可能性がありますし、151 番に変異が起きていると核酸系の逆転写酵素阻害剤の多数に耐性化してしまっている可能性があります。

逆にこれらの場所に変異が起きていても、耐性株になっていないこともあります。本当に耐性株かどうか、交叉耐性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十分なのかもしれません。他の方法として HIV そのものを分離して薬剤に対する感染性(効くか効かないか)を調べるという方法がありますが、時間がかかること、費用も高いこと、変異を調べる検査と信頼性がそう変わらないことなどの欠点が

あり、いまのところ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はより影響が深刻です。31 ページの図 31 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 second mutation と呼ばれる変異部位は重なり合うものが非常に多いのです。この second 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 primary mutation が起き易くなる場合もあるらしいのです。つまり一つのプロテアーゼインヒビターに耐性化してしまうと他の薬剤に変えるということでの効果は期待しにくいということなのです。

プロテアーゼインヒビターにはいくつかのものがあるわけですが、事実上 1~1.5 剤ぐらいしかかないのだということになります。次ページの表 7 は縦軸の薬剤に耐性化したときに横軸の薬剤に変えて効果がみられるかどうかを調べたアメリカのデータです。交叉耐性を示す確率が非常に高いことがわかります。

この表では、10 倍以上の感受性低下の場合が示されています。もう少し耐性化の程度が軽い場合(2~3 倍の感受性低下時)には交叉耐性を起こす確率が少し下がります。このため耐性化が疑われたら早期に治療法変更を考える必要があると米国の専門家らは言っています。しかし変えるべき薬剤数は多くはありません。

非核酸系の逆転写酵素阻害剤の場合はどうでしょう? 30 ページの図 30 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。

表 7

・プロテアーゼインヒビターの交互使用は効果が期待できない

		4倍以上の感受性低下を示す% (交叉耐性)			
10倍以上の感受性低下	人数	IDV	SQV	RTV	NFV
IDV	224	—	83	95	86
SQV	220	90	—	95	89
RTV	261	93	78	—	87
NFV	277	87	77	90	—

縦軸が第1剤目、横軸が第2剤目を示す

- RTV+SQVも治療失敗後の代替療法として期待されていたが、その効果は一過性のようです。NFV後のSQV+RTVが唯一60%程度の奏効を示すという報告がありますがまだ短期間のデータしか出ていません。
- 耐性が疑われたら早期に治療を交替するのがベターとされています。しかし、変えることのできる治療薬が少ないのが現状です。→新薬が早く必要であるのはもちろんですが、うまく飲める薬があったらそれを大切にしたいのです。

交叉耐性の項のまとめ：

現時点では、どのプロテアーゼインヒビターを使用していても、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（1999年秋現在に利用可能な）他のプロテアーゼインヒビターへ変更しても効果はそれほど期待できません。現在使用できるプロテアーゼインヒビターは4剤ありますが、実質的にはプロテアーゼインヒビターという1つ半の薬があると考えてもよいくらいです。

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項目を見て頂くとわかるのですが、現在の抗 HIV 薬の服用法はかなり複雑です。それに加えてプロテアーゼインヒビターを含む抗 HIV 薬の併用療法は、いままで人類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ているわけです。33 ページの図 34 に示したようにちょっとしたのみ忘れの積み重ねが、今使っている薬がすべて効かないような HIV (交叉耐性株) を作り出してしまう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、もらいたいというのが医療者側からの願いです。

服薬行動の維持 (adherence)

抗 HIV 医療の分野でも、それ以外の医療分野でも、正しい服薬行動・維持が大変困難であることは判っていたことです。そして新しい抗 HIV 薬の多剤による組み合わせ方や、早期治療の推奨 (症状のない時期からの服薬)、副作用の多さ、そして前述した耐性の問題が、抗 HIV 療法にとって、HIV 医療そのものにとって服薬行動の維持の大切さを浮かびあがらせました。

「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、服薬の維持は困難です。

「飲める組み合わせで処方しているかどうか」、「処方内容を患者の理解できる方法・言葉で説明しているかどうか」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。たとえば、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、食事と食事の中間、つまりお腹に何も入っていない時間帯に飲むわけですが、間違っっ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すべき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に示して話し合うと良いと思います。例えば下の表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。

内服スケジュール

薬：

	活動・行動	
5:00		
6:00		
7:00		
8:00		
9:00		
10:00		
11:00		
12:00		
13:00		
14:00		
15:00		
16:00		
17:00		
18:00		
19:00		
20:00		
21:00		
22:00		
23:00		
0:00		
1:00		
2:00		
3:00		
4:00		

最近の新しいポケットベルの中には、定時になると鳴るようにすることができるものもありますし、腕時計でアラームが3つくらい鳴らせるものもあるようです。忙しい人、外回りの人では便利だと思います。もし可能であれば、感染者同士の励まし合い、ノウハウの伝授も大変有効だと思います。最初は医療側でそのような場を提供することも考慮されるべきです。

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至難の業です。また職場や学校でいつも周りに人がいるかもしれません。現実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。薬を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、それにも限界があります。ライフスタイルの方の変更を迫られる場合も出てきます。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。

一般的には、薬をはじめるにあたっては、三度三度の食事を摂るよう心がける、睡眠も一定の時間とるようにし、リズムを大切にする、飲酒は少量にする、などがあげられると思います。またいつも行っている習慣、たとえば朝 7 時にメールをチェックするという習慣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といっても有効とされています。

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。最近で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

- 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どうするか。どこの病院でも夜や休みの日は処方が不可能と思います。当直時間帯は、医師は一人ですから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、薬そのものが気分を落ち込ませたり、イライラさせたりすることがあります。

そんなとき、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で利用可能です。(院内にも火、木、土に非常勤カウンセラーがいます。)

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 は個人情報保護の面でも特に問題を生じることがはばば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。

私たちの施設での 1997 年時の調査では、96 年 7 月から 97 年 11 月までにプロテアーゼインヒビターを開始してから 100 日以上観察期間経過を観察した症例において、治療が不成功に陥った処方ケースは約 50%に及びました。

(HIV-RNA 量が検出感度以下にならないという場合も不成功に数えています) これらの治療不成功例のうち約 60%は服薬がうまくできていないことがわかりました。(一度失敗したあとすぐ薬を変え二度目はうまくいっている場合も多

いのですが……。私たちの施設では、プロテアーゼインヒビターを半年以上使用している約 80 名のうち約 2/3 が 400 コピー/ml 以下となっています。今ほんとうに煮詰まってしまう、煮詰まりつつある人の割合は 1~2 割というところ。)

私たち医療者側の説明や配慮が足りなかったのかもしれませんが、これまでの薬剤の歴史のなかで服薬率がこれほど問題になったことはありませんでしたから、医療従事者も患者も軽視している部分があったかもしれません。

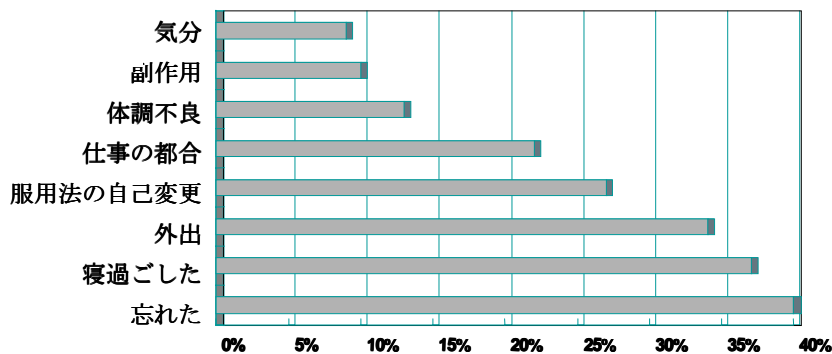
中途から飲めなくなったりしてきたときには、隠さず言うようにして下さい。服薬を中断・中止させるような不愉快な副作用が多いこと、一日に飲む薬剤数の多いこと、さまざまな条件があることなどプロテアーゼインヒビターそのものが未成熟な薬であることが服薬率低下の最も大きな要因であることは疑う余地がありません。しかし患者本人、周囲の医療者のちょっとした注意で防げることもまた多くあるように思います。

次ページの表 8 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、8 時間毎に飲む薬での睡眠時間との関係、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。

表 8

抗HIV薬を服用しなかった理由

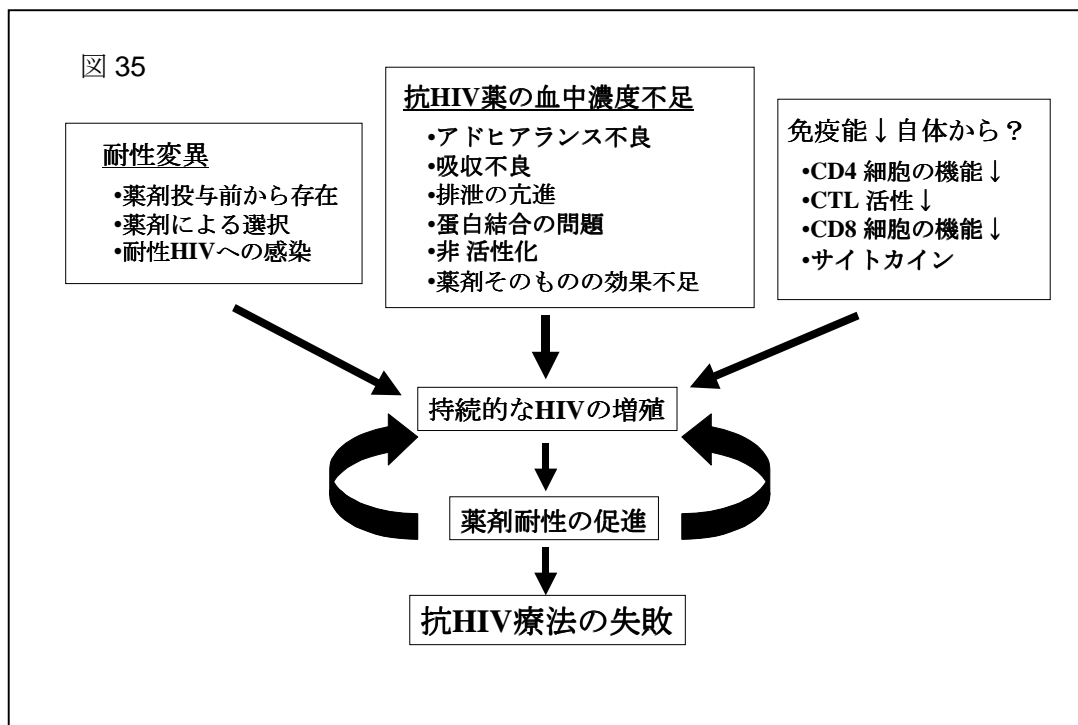


•Study by the University of California Center for AIDS Prevention Studies

TMC YY_97

次の図 35 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,June24,1998-Vol 279,No24 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」ということになることが判ると思います。



5 標準的抗 HIV 療法

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、しかも副作用も多く飲み方も複雑で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、

- ①いつ始めるか？
- ②何で始めるのか？
- ③いつ変えるか？
- ④何に変えるのか？
- ⑤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。また理論そのものに対する解釈も医師によって違います。早期治療積極派と消極派の見解の差は下の表 9 のようになります。

表 9 早期治療積極派と消極派の見解の相違

早期治療積極派	早期治療消極派
<ul style="list-style-type: none"> HIV 産生の速度は非常に早く、HIV 量の多い状態を続けると多様な種類の HIV が出現する。 <p>体内で HIV が多様性を獲得しコントロール不能になる前に治療開始すべきである。また早期治療はリンパ節の構造破壊の速度を緩める。</p>	<ul style="list-style-type: none"> HIV が多様性を獲得すると治療が難しくなることは認める。しかしわれわれは、早期に治療を開始し効果を長期にわたって維持できるような薬を十分な数持っていない。
<ul style="list-style-type: none"> ウイルス量測定は予後判定の良い指標である。 	<ul style="list-style-type: none"> ウイルス量測定の有用性は本当のようだ。しかし、その意義においていまだ不明確な点も残っている。
<ul style="list-style-type: none"> 現行の治療法はかなり強力であり、HIV 量を以前では考えられなかったレベルまで低下させる。だから HIV 量を抑えきっていれば、耐性株出現の頻度もそれほど高くないだろうと思われる。 	<ul style="list-style-type: none"> これまで得られている結果はいずれも短期的なものでしかない。現行の治療法では常に HIV の複製を完璧に抑制できるわけではない。従ってのちのち耐性株が出現してくると思われる。
<ul style="list-style-type: none"> 免疫系の再構築は病期が進むと一層困難になる。 	<ul style="list-style-type: none"> 病期が進んでからの治療でも効果がある。また早期からの治療を行ったとしても抗 HIV 療法のみでは免疫系の再構築は不完全である。
<ul style="list-style-type: none"> 短中期的にみて現在の治療法のリスクとベネフィット（利益）の比では利益の方が上回っていると考えて良いと思う。 	<ul style="list-style-type: none"> 現行の治療法で利益の方が大きいと判断するのは早計である。なぜならプロテアーゼインヒビターの長期的な副作用がまだ不明であるから。
<ul style="list-style-type: none"> 長期的には、より効果的な治療法が作り出されてくると考える。 	<ul style="list-style-type: none"> もし現在使用可能な薬剤を使い果たしてしまえば、本当に悪くなったときに使用するものが無くなってしまう。

このようにさまざまな見解はあるものの、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。日本では現在、一つは厚生省の研究班で、今一つは、HIV

治療研究会というところが作成中、あるいは発表済みです。いずれの日本版ガイドラインも、米国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・ヨーロッパの医師を中心とした **NGO** である **International AIDS Society-USA(IAS-USA)** という団体の提唱しているもの (1998年7月1日号の JAMA [Journal of the American Medical Association] に掲載)、もう一つは、米国の保険・福祉省 (日本の厚生省にあたる) **Department of Health and Human Services** (以下 **DHHS** と略) というところからのものです。(1997/11/5 発表, 1998/12/1, 1999/5/5 日改訂)

ガイドラインというものは、最大公約数的なものを示すものであり、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。それぞれの治療法を考えていくときの資料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、患者さんによっては、ガイドラインに沿った治療法を行っていない場合があります。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。しかし、これらガイドラインの記載の中で、「行うべきでない治療法」について

は、科学的な証拠のある非常に重要な記載と考えます。

例えば新たに抗 HIV 療法を始めるにあたって、確たる理由もなしに、単剤投与で始めるなどということは行われてはならないことだと考えます。

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あると思います。

いずれのガイドラインも前記の①～⑤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推奨されている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。大きく違うところは、前頁の①. の「いつ始めるか」という部分です。IAS-USA は「早期治療の有用性はさまざまなプロテアーゼインヒビターなどの持つ欠点を凌駕するものである」という立場をとっており、治療開始のタイミングが早めに設定されています。

表 10

抗レトロウイルス治療の開始基準

[IAS-USA, Updated Recommendation of International Panel (1998)]

•血中 HIV RNA 量が 5000～10000コピー/ml以上の全ての患者に対し、治療開始を推奨。

•全ての HIV 感染者は、その状態、検査値に関わらず抗 HIV 療法開始を考慮すべきである。

•「病状進行のリスクの低い患者(HIV RNA量が少なく、CD4細胞数の多い患者)、特に複雑な抗レトロウイルス剤の投与方法をうまく行なえない患者では治療開始を延期してもそう心配はない。このような患者では、3ヶ月～6ヶ月おきにHIV RNA量などを測定し再検討すべきである。」という見解もある。

また、HIV RNA量が5000～10000コピー/ml以下であっても、CD4細胞数が500個以下 (特に350個以下) の患者では治療を勧める。

前ページ表 10 は IAS-USA の治療開始のタイミングの推奨ラインです。IAS-USA に参加しているパネリストは13名ですがその中でも見解を異とする人もいて付帯意見がついています。パネリストは、サンフランシスコ総合病院のボルバディングをはじめ経験豊富な医師たちです。

1997年の発表時と治療開始のタイミングに関する記述には差がありません。しかし1998年前半までに得られた知識；耐性・交差耐性の深刻さ、脂肪分布異常などが影響し、治療選択肢を残すために、表 10 の注釈の文章（下線部）に近い考えをする人が多いように思います。

DHHS のガイドライン

表 11

抗HIV療法開始の基準（米国保健省 専門家委員会, 1999年5月）

臨床病態分類	CD4細胞数 と HIV RNA量	推奨
症状あり (AIDS指標疾患、口腔内カギガ、不明熱など)	数値に関わらない	治療開始
無症状	○ CD4細胞数：500/mm ³ 以下 または ○ HIV RNA量 10000以上（ブランチDNA法） か 20000以上（ロッシュアンプ リコアモニター）	患者へ治療開始の提案をするべきである。 推奨の程度の強弱は別表* に示されるような「RNA量とAIDS発症や死亡との関係」、患者の治療開始への意志や希望により異なる。 **
無症状	○ CD4細胞数：500/ mm ³ 以上 かつ ○ HIV RNA量 10000以下（ブランチDNA法） か 20000以下（ロッシュアンプ リコアモニター）	多くのHIV 医療の専門家は治療開始を延期して経過観察とすることを推奨している。しかし一部の専門家は治療開始を推奨している。

**CD4細胞数が350~500/mm³で、HIV RNA量が10000以下（ブランチDNA法）か20000以下（RT-PCR:ロッシュアンプ リコアモニター）の患者では経過観察で良いとする見方もある。

*別表は次ページのもの

治療開始のタイミング以外はDHHSのガイドラインとIAS-USAのガイドラインに大きな差はありませんし、むしろDHHSのガイドラインの方が広範な分野について触れておりますので、こちらを主に紹介します。

このガイドラインは初版は1997年11月5日に示され、1999年5月5日に3回目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）^{iv}と対をなすものとしてつくられています。この「原則」ではさまざまな臨床報告などの分析を行っておりガイドラインの屋台骨のような役割を果たしています。

前文でガイドラインはHIV診療の専門家の判断に取って代わるものではないと明言しています。さらに日本では治療環境が若干異なりま

すからその点に注意する必要があります。

策定した専門委員会には、NGOの代表者も入っている点が注目されます。薬を飲む側の意見もある程度は入っていると考えて良いでしょう。

次ページのAIDS発症のリスク等を自らの値によって、あるいは医療者がリスクを提示することによって、治療開始の基準と照らし合わせ自己決定するわけです。

指標全文を紹介することはスペース上できませんので骨子をまとめたものを記載します。

表をみる際の前提

次ページからの表の中に A I とか B II とかの記号が薬剤略称の後ろに付記されています。

それは臨床現場で推奨を行う際の評価基準として米国で最近使われている基準で下記のような基準です。

● **推奨の強さ**

- A : 強く推奨する。常に提案されるべき。
- B : 推奨する。通常提案されるべき。
- C : 選択的推奨。
- D : 一般的には提案されるべきでないもの。
- E : 提案されてはならないもの。

● **推奨の根拠**

- I : 臨床的なエンドポイントを用いた無作為割付臨床試験が一つ以上行われている。
- II : 検査学的エンドポイントを用いた臨床試験が行われている。
- III : 専門家の見解。

[エンドポイント：例えば臨床的エンドポイントを用いた臨床試験とは死亡率の差や発症率の差をもって比べる試験のこと。検査学的エンドポイントとは、ウイルス量やCD4数で見る場合]

別表 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, Mellers et al, Ann Intern Med 1997;126 : 946-954,男性同性愛者でのデータ)

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		—	—	—	—
1,501 — 7,000		30	0	18.8	30.6
7,001 — 20,000		51	8.0	42.2	65.6
20,001 — 55,000		73	40.1	72.9	86.2
> 55,000		174	72.9	92.7	95.6
CD4 351 — 500 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		—	—	—	—
1,501 — 7,000		47	4.4	22.1	46.9
7,001 — 20,000		105	5.9	39.8	60.7
20,001 — 55,000		121	15.1	57.2	78.6
> 55,000		121	47.9	77.7	94.4
CD4 500 > 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		10	1.0	5.0	10.7
1,501 — 7,000		180	2.3	14.9	33.2
7,001 — 20,000		237	7.2	25.9	50.3
20,001 — 55,000		202	14.6	47.7	70.6
> 55,000		141	32.6	66.8	76.3

治療開始前には、他にもさまざまな評価が必要です。初めて受診したということであれば、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、検査（**CD4 細胞数と HIV RNA 量：通常は1ヶ月あけて2回**、肝機能、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、サイトメガロウイルス抗体価、EBV、VZV 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貰います。その上で表 12 の検査値と予後の関係、表 11 の治療開始基準などを参考にしながら治療開始を考慮します。表 11 は米国のものですが、私どもの施設では表 11 の注釈に近いスタンスをとっています。英国、フランスなども表 11 の注釈に近い考え方です。

表 13

確定したHIV感染症に対して抗HIV療法を行う際に「推奨される」あるいは「代替案として採用しうる」抗HIV薬の組合せ(1999/5, 米国保健省)

	<p>臨床上有用であること かつ/または 持続的な HIV RNA 量抑制が明らかに証明できるもの。 A欄とB欄からそれぞれ一つを選択する。薬剤はランダムに並べられている。</p>	
おすすめ	<p>A欄 インジナビル (AI) ネルフィナビル (AII) リトナビル (AI) サキナビル SGC *(AII) リトナビル+サキナビル SGC or HGC ** (BII) エファビレンツ (AII)</p>	<p>B欄 ZDV+ddl (AI) d4T+ddl (AII) ZDV+ddC (AI) ZDV+3TC[#] (AI) d4T+3TC[#] (AII) ddl+3TC[#] (BII)</p>
上記が使用できない時の代替案	<p>HIV RNA 量の持続的低下が得られにくい、あるいは検査データなどの裏付けが不十分なもの。 ネビラピン or デラビルジン + 2NRTIs (上記 B欄) *** (BII) アバカビル+ZDV+3TC[#] (BII)</p>	

表 14

確定したHIV感染症に対して抗HIV療法を行う際に「通常は推奨されない」あるいは推奨しない抗HIV薬の組合せ (1999/5,米国保健省)

通常は勧められない方法	<p>臨床的有益性は証明されている。しかし、ほとんどの患者で、治療初期に認められる HIV 産生抑制の長期的維持が困難である。</p> <p>核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)2剤 (前表B欄) (CI) サキナビル-HGC + 2 NRTIs (前表 B欄) [†] (CI)</p>
推奨しない方法	<p>使用が不利益であることの証拠がある。ウイルス学的にも望ましくない。毒性の重複がある。</p> <p>全ての単剤治療^{##} (DI) d4T + ZDV (DI) ddC + ddl^{###} (DII) ddC + d4T^{###} (DII) ddC + 3TC (DII)</p>

これらの表にはさまざまな注釈が付きませんが、ここでは省略します。

薬を飲み始めるということになったなら、薬の組み合わせを考えることになります。そのときには、推奨処方 of 組み合わせや個々の薬剤の特徴を把握し、前章に述べたようにライフスタイルなども勘案して飲む組み合わせを決めていきます。この表 13、14 のうちデラビルジン(レスクリプター[®])やサキナビルソフトゲルカプセル(フォートベース[®])は日本では保険処方 is 不可能ですが、一定数はエイズ治療薬研究班が輸入しており供給が可能です。サキナビル HGC+リトナビル SGC(ノービアソフト[®])の使用経験は大分増えてきていますが、ネルフィナビルによる治療に失敗したあとの Salvage 療法(救済療法)としての使用が多いようです。またインジナビルとリトナビル SGC の併用投与も試験的に行われており急速にその症例数は増えています。これらのプロテアーゼインヒビター同士の併用投与を行う場合には、薬物血中濃度の測定や肝機能検査値の追跡などが必要です。

表 14 治療失敗時に変更して効果をあげる可能性のある組み合わせ

前治療		変更する組み合わせ(優先順位なし)				
NRTI 2 剤+	ネルフィナビル	RTV	+未使用の NRTI 2 剤	NRTI:核酸系逆転写酵素阻害剤 (ZDV,3TC,d4T,ddl,ddC) NNRTI:非核酸系逆転写酵素阻害剤 (ネビラピン,デラビルジン) ## 米国における臨床試験では ネビラピンの方がデラビルジン より優っている結果となっている。 PI:プロテアーゼインヒビター RTV=リトナビル IDV=インジナビル SQV=サキナビル NFV=ネルフィナビル **は臨床試験中のもの		
		IDV				
		SQV+RTV				
		NNRTI ^{##} +RTV				
		NNRTI+IDV**				
	リトナビル	SQV+RTV**				
		NFV+NNRTI				
		NFV+SQV				
	インジナビル	SQV+RTV				
		NFV+NNRTI				
	サキナビル	NFV+SQV				
		SQV+RTV				
	NRTI 2 剤+NNRTI				NNRTI+IDV	
	NRTI 2 剤	未使用の NRTI 2 剤+PI 剤				
未使用の NRTI 2 剤+PI 剤						
未使用の NRTI 2 剤+SQV+RTV						
未使用の NRTI 1 剤+NNRTI 1 剤+PI 剤						
NRTI 1 剤	PI 2 剤+NNRTI					
	未使用の NRTI 2 剤+PI 剤					
	未使用の NRTI 2 剤+NNRTI					
		未使用の NRTI 1 剤+NNRTI 1 剤+PI 剤				

治療法の変更時には、2 剤または 3 剤を同時に入れ替えるべきであるということが強調されています。現在行っている治療で HIV RNA が検出限界以下に抑えられている場合を除き、

[治療効果が長期に渡り得られていない組み合わせに 1 剤を付け加える] ことは意味がありません。付け加えた薬剤の耐性株を作り出すだけになります。また入れ替える薬は数日以内に併用されていなければなりません。

ところで、表 14 に示されている治療失敗時の組合せは、プロテアーゼインヒビター同士の交叉耐性確率の高さから、それほど効果の期待されるものではありません。表 14 の処方例は、こういう方法も考えられますという目安です。米国で臨床試験の行われているような第 2 世代のプロテアーゼインヒビターや新しい核酸系・非核酸系逆転写酵素阻害薬などの導入の目星がつくまでは、治療開始の HIV RNA 量の設定を IAS-USA なみに 5000 コピー/ml 以上とするのはリスクが大きいと考えざるを得ません。

Ⅲ. 医療者と患者の視点、そのズレ そして心理的な問題

表 15 は、現在使用されている抗 HIV 薬の主な有害事象です。薬剤選択の際には、いままで述べてきたような薬剤の効果だけでなく、こうした有害事象の起きる頻度、経口するタイミングなどを勘案して決定していきます。現在ある 14 の薬剤それぞれに特徴的なものがありますのでこの冊子では述べません。また、薬剤同士の相互作用などにも注意が必要です。

表 15

現在使用可能な抗HIV薬の主な有害事象

● 核酸系逆転写酵素阻害剤

- ⓧ 骨髄抑制
- ⓧ 末梢神経障害
- ⓧ 肺炎
- ⓧ 胃腸障害

● 非核酸系逆転写酵素阻害剤

- ⓧ 皮疹
- ⓧ 肝機能障害
- ⓧ 中枢神経系への影響

● プロテアーゼインヒビター

- ⓧ 胃腸障害（悪心、嘔吐、下痢）
- ⓧ 高ビリルビン血症
- ⓧ 高脂血症（中性脂肪↑）
- ⓧ 腎結石 (IDV)
- ⓧ 糖尿病
- ⓧ 出血傾向
- ⓧ 脂肪分布異常(特に女性)

TMC YY_99

ストレスが疾患ばかりでなく、薬剤によっても起きてくる可能性があります。図 36 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、困っている副作用等があるときは早めに医療スタッフに伝えましょう。

図 36

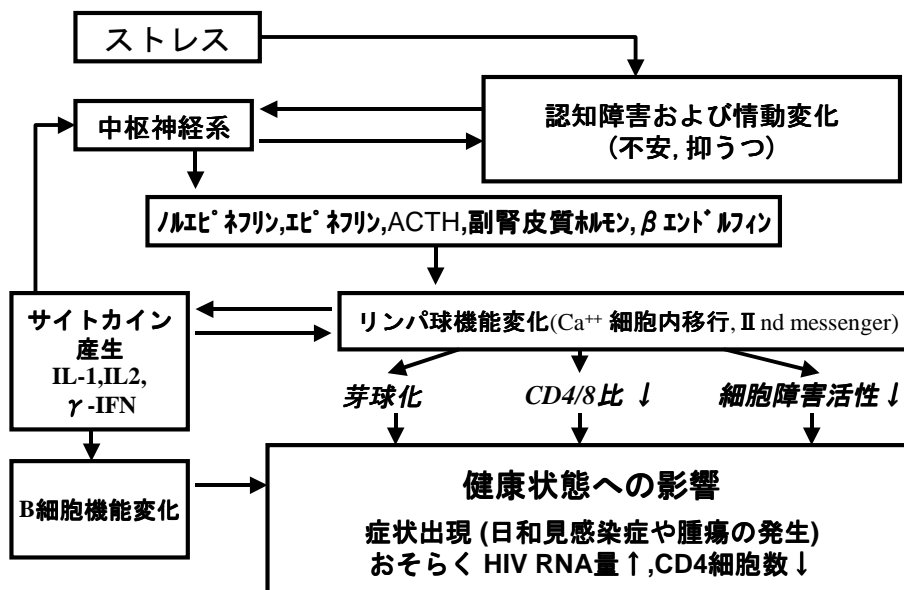


表 16, 表 17 に示したのは、ジョンズ・ホプキンス大の J.Gallant らによる米国でのアンケートですが、医療者と患者の思惑の違いはたいへん大きいと言わざるをえません。良好なコミュニケーションを取ることができるよう常に努めねばならないと考えます。

表 16

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最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

表 17

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えますか？

	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 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？
 - ①薬の効果が得られていないと判ったとき。
 - ②耐性が生じたことが判ったとき。
 - ③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？
 - ①患者さんがもう止めても良いという判断に達したとき。
 - ②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)

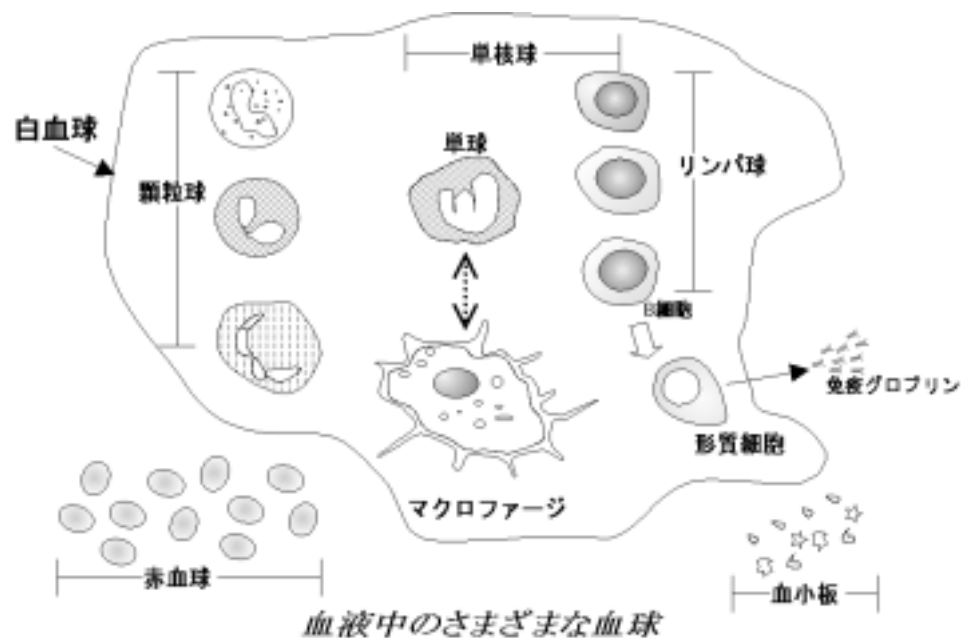
ⁱ **RNA**：遺伝情報の伝達物質、生物の遺伝情報の伝達をつかさどる物質（設計図ともいえる）には DNA と RNA があります。多くの生物は遺伝情報を DNA の形で持ち、DNA→RNA→蛋白質といった流れで体の構成成分を作っていきます。しかしレトロウイルスの類など一部の生物は、自らが持つ遺伝情報を RNA の形で保持します。このため通常より一つ多い過程を経て自分の分身を作り出すのです。（RNA→DNA→RNA→蛋白質）この一つ多い段階のところを逆転写といいます。

ⁱⁱ **CD4 細胞**：白血球は**好中球**（中性の色素によく染まるのでこう呼ばれます。顆粒をたくさん持つので顆粒球とも呼ばれます。）と**リンパ球**という2大勢力に分かれます。

このリンパ球の中で表面に CD4 と呼ばれる物質をもつものがあり、CD4 細胞と呼ばれます。

CD4 細胞はそのほとんどがリンパ球に属するので CD4 リンパ球ともいいます。

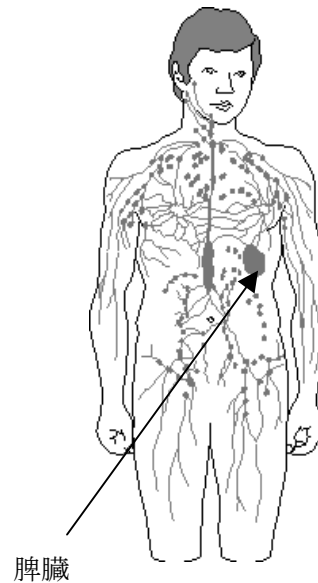
本文中にもあるようにこの CD4 細胞は免疫システムの要の役割をしています。



ⁱⁱⁱ **リンパ系組織**：リンパ系は、リンパ液が流れるリンパ管、リンパ節、脾臓、扁桃腺、小腸のリンパ組織などからなります。リンパ管は静脈に沿うようにして全身に分布しており、さまざまな場所に「関所」のようにリンパ節を持ちます。リンパ節は約800ヶ所あり、体内に入ったさまざまな異物をろ過する働きをしています。リンパ節の中でも外から分かりやすい場所として、首の周囲、脇の下、足の付け根の部分があります。体内に細菌やウイルスが入り込むと、リンパ節で捉えられ炎症をおこして腫れたりします。HIV 感染症の初期から中期にかけてリンパ節が腫れるのも同様の現象です。

リンパ系とリンパ節、^{ひぞう}脾臓

この図中の組織、器官の他に小腸に多数存在するパイエル板という小器官がリンパ組織として働いています。



iii 抗 HIV 療法の原則のまとめ

(NIH, Principles of Therapy of HIV Infection¹⁾)

1. HIV 感染症は、どの時期においても常に進行性であり人体にとって有害である。HIV の不断の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稀にしか存在しない。
2. CD4 細胞数は HIV により既に障害された測定時点での免疫機能を示し、血中 HIV-RNA 量は HIV 増殖の状態と HIV 増殖に伴う CD4 細胞破壊のスピードの指標である。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）有効性を損い病期を進行させる最大の要因となる。強力な多剤併用療法により HIV RNA 量を検出感度以下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 の増殖を可能な限り抑制し長期間持続することになる。
5. HIV の増殖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 1~2 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があることを十分考慮しなければならない。
8. 女性は妊娠の有無に関わらず至適な（量と種類での）抗 HIV 療法を受ける道が閉ざされてはならない。
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 量測定法で感度以下になるレベルまで HIV 産生を抑制するべきである。
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。

編集後記

この資料は、東京医科大学臨床病理科で患者さんに配布しているものです。この第1部は抗 HIV 療法の総論理解のためのものです。第2部は抗 HIV 療法の各論、個々の薬剤の説明になっています。(ちなみに第2部も約 50 ページあります。(;_))

1999 年 11 月時点での情報をもとに改訂を行いました。米国のガイドライン等は年末にも変わるかもしれません。常に改訂の連続ですので、資料の発行・改訂日付にはご注意ください。第2部も近々改訂予定です。

1999 年 11 月

文責：東京医科大学臨床病理学教室 山元 泰之
〒160-0023 新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学臨床病理学教室内

