

HIV / AIDS Bed Side Memo

(資料編 2000年12月版)

都立駒込病院感染症科 今村顕史

◆治療開始のガイドラインについてのまとめ

DHHS 専門委員会により2000年1月に報告されたものをわかりやすくまとめてみました。

* 本表については前回(1999年5月)のものと変更はありません。

臨床症状	CD4細胞数と HIV-RNA 量	治療の推奨
あり	数値と関係なく	治療開始
なし	CD4<500 あるいは HIV-RNA>20000	治療開始の提案をすべき
なし	CD4>500 かつ HIV-RNA<20000	多くの専門家は延期し経過観察 一部の専門家は開始推奨

* 上記の HIV-RNA は RT-PCR 法という日本で一般的に測定されている検査の場合のみとしました。
ブランチド DNA 法という検査の場合は、上記の 20000 がそれぞれ 10000 となります。

* CD4細胞数が 350~500 以下で HIV-RNA(RT-PCR 法)が 20000 以下の場合は経過観察とする専門家もいます。

日本の HIV 感染症治療研究会により2000年11月に発行された「治療の手引き」第4版での開始基準をまとめます。
(なおこの基準はこれまで欧米で出版されたガイドラインなどを参考に作成されており、上記の DHHS の基準も参考にされています。)

HIV-RNA 量 > 20000 以上 あるいは CD4 < 500

* 上記の基準を満たさない場合でも、口腔カンジダ症など何らかの症状を伴う症候性 HIV 感染者には開始する。

さらに上記の基準を標準としながら、以下に示すような専門家の考え方もあると記載している。

HIV-RNA > 20000~30000 あるいは CD4 < 350	治療を開始する
HIV-RNA が 5000~10000 程度 かつ CD4 が 350~500 程度	治療をいそがなくてよい
HIV-RNA < 5000	治療希望がありアドヒアランス良好なら開始

◆日本で承認されている抗 HIV 薬(2000. 12 現在)

核酸系逆転写酵素阻害薬

一般名	略号	商品名	含有量・剤形	1日投与量	備考
レトロビル	AZT	レトロビル	100mg カプセル	300~600mg 分2~6	貧血に注意
ジダノシン	ddl	ヴァイデックス	25, 50, 100mg 錠	250~400mg 分2	食間、IDV とは2時間あける
ザルシタビン	ddC	ハイビッド	0.375mg 錠	2.25mg 分3	吸湿性、食後
ラミブジン	3TC	エピビル	150mg 錠	300mg 分2	投与中止で B 肝増悪例あり
スタブジン	d4T	ゼリット	15, 20mg カプセルあり	60~80mg 分2	AZT と併用しないこと
アバカビル	ABC	ザイアジェン	300mg 錠	600mg 分2	発疹中止後の再投与禁止

* この他に1錠が AZT 300mg と 3TC 150mg の合剤である コンビルが承認されている。

* ddl は1包 167mg / 250mg のドライシロップあり。

* d4T は体重 60kg 以上で 80mg / 日、60kg 以下の場合には 60mg / 日となる。

非核酸系逆転写酵素阻害薬

一般名	略号	商品名	含有量・剤形	1日投与量	備考
ネビラピン	NVP	ビラミュン	200mg 錠	400mg 分2	日本人での発疹の報告多い
エファビレンツ	EFV	ストックリン	200mg カプセル	600mg 分1	1~2週 of 精神神経症状。発疹
デラビルジン	DLV	レスクリプター	200mg 錠	1200mg 分3	制酸剤で吸収低下。発疹

* ネビラピン開始時投与方法 開始14日間は1日1回 200mg とし、その後1回 200mg を1日2回(12時間毎)に増量

プロテアーゼ阻害薬

一般名	略号	商品名	含有量・剤形	1日投与量	備考
インジナビル	IDV	クリキシバン	200mg カプセル	2400mg 分3	腎結石あり、1.5L 以上の水分
ネルフィナビル	NFV	ビラセプト	250mg 錠	2250mg 分3	空腹時では著しく吸収低下。食後
サキナビル(HGC)	SQV	インビラーゼ	200mg カプセル	1800mg 分3	ハードジェル、吸収悪い。食後
サキナビル(SGC)	SQV	フォートベース	200mg カプセル	3600mg 分3	ソフトジェル、吸収改善。食後
リトナビル(SGC)	RTV	ノービア	100mg カプセル	1200mg 分2	開始時漸増、嘔気が多い
アンプレナビル	APV	プローゼ	150mg カプセル	2400mg 分2	発疹、カプセルが大きく内服数多い

新規追加薬剤(2000年12月12日承認)

一般名	商品名	含有量・剤形	1日投与量	備考
ロピナビル・リトナビル 配合剤	カレトラ	LPV 133.3mg+RTV 33.3mg を1カプセルに含有	3カプセル(LPV 400mg RTV 100mg)を1日2回	下痢、嘔気。RTV を利用し LPV の濃度を改善。食後

* 日本でこれまで使用されてきたサキナビルはハードジェルタイプといわれるもので血中濃度が十分に上昇しないという問題がありました。これに対し吸収が改善されたソフトジェルタイプの薬が承認されました。

* リトナビルにはリキッド(80mg/ml)がありますが、約40%のアルコールを含み味にも問題があります。

ソフトジェルカプセルは冷蔵保存、リキッドは 20~25°C で保存します。

* リトナビルの開始時漸増法 1日目 600mg/日、2~3日目 800mg/日、4日目 1000mg/日、5日目 1200mg/日

◆ 初回治療における抗 HIV 薬の組み合わせに関するまとめ

- * DHHS 専門委員会により 2000 年 1 月報告された治療開始時の選択薬剤に関するガイドラインをまとめます。
- * 基本的に A 欄と B 欄からそれぞれ 1 つの組み合わせを選び 3 剤以上の多剤併用で治療を開始します。
- * サキナビルにおいて HGC は従来使用されてきたハードジェルカプセル、SGC は改良されてあらたに承認されたソフトジェルカプセルの使用となります。

推奨される組み合わせ A 欄と B 欄から各々 1 組を選択	A 欄 エファビレンツ インジナビル ネルフィナビル リトナビル + サキナビル(HGC/SGC)	B 欄 d4T + 3TC d4T + ddl AZT + 3TC AZT + ddl
上記が使用できない場合の代替	A 欄 アバカビル アンブレナビル ネルフィナビル+サキナビル(SGC) ネビラピン サキナビル(SGC)	B 欄 ddl + 3TC AZT + ddC
一般的にはすすめられない (十分なデータがない)	ハイドロキシウレア リトナビル+インジナビル リトナビル+ネルフィナビル	
行ってはならない組み合わせ すべての単剤投与 A 欄または B 欄の組み合わせ	A 欄 サキナビル (HGC)	B 欄 d4T + AZT ddC + 3TC ddC + d4T ddC + ddl

【 著者からのコメント 】

* エファビレンツやネビラピン、あるいはアバカビルの選択はプロテアーゼをあえて温存する選択になります。今のところ、特に進行した例 (CD4 が非常に低く、HIV-RNA 量が高値) の場合に従来のプロテアーゼ阻害薬の併用と同等の効果を長期間維持できるかどうか、まだ十分検討されていないので注意が必要です。(進行した例にはまだ選択しないという専門家も多い)

* 現在使用できる薬剤の数やその効果などを考慮し、これから初回治療を開始する場合には本人との十分な検討を行い、できる長く初回治療を継続できるように準備をした上での開始が必要です。また、変更が必要となった場合の選択はさらに複雑となり、耐性検査の結果などを参考にすることもあります。したがって治療経験のすくない場合には、専門家と相談することをおすすめします。

◆ HIV 感染者の障害認定のまとめ

現在、HIV 感染者においては「ヒト免疫不全ウイルスによる免疫機能障害」に対しては、障害認定の申請が可能となっている。障害認定によって得られる利点や現時点での問題点については、申請前に必ず確認しておくことが重要であるが、本資料では13歳以上の HIV 感染者における「障害程度等級認定基準」について簡単にまとめることとする。

等級		CD4陽性リンパ球数その他	検査所見・日常生活活動制限（表1の該当項目数）
1級	1	200/ μ l 以下	6項目以上
	2	回復不能なエイズ合併症のため介助なくしては日常生活が不可能	
2級	1	200/ μ l 以下	3項目以上
	2	エイズ発症の既往あり	3項目以上
	3	CD4数に 関係なし	1から4までの一つを含む 6項目以上
3級	1	500/ μ l 以下	3項目以上
	2	CD4数に 関係なし	1から4までの一つを含む 4項目以上
4級	1	500/ μ l 以下	1項目以上
	2	CD4数に 関係なし	1から4までの一つを含む 2項目以上

- * CD4陽性リンパ球数と検査所見・日常生活活動制限(表1の該当項目数)の両者を同時にみたしていることが必要。
- * 検査所見・日常生活活動制限の該当項目数における表1とは以下のとおりである。

(表1)

1	白血球数<3000/ μ l が4週以上の間隔をおいた検査において連続して2回以上続く
2	Hb 量<12g/dl(男性)、11g/dl(女性)が4週以上の間隔をおいた検査において連続して2回以上続く
3	血小板数<10万/ μ l が4週以上の間隔をおいた検査において連続して2回以上続く
4	HIV-RNA 量>5000コピー/ml が4週以上の間隔をおいた検査において連続して2回以上続く
5	1日1時間以上の安静臥床を必要とするほどの強い 倦怠感および易疲労 が月に7日以上ある
6	健康時に比して10%以上の 体重減少 がある
7	月に7日以上 の不定の発熱(38℃以上) が2か月以上続く
8	1日に3回以上の泥状ないし水様 下痢 が7日以上ある
9	1日に2回以上の 嘔吐 あるいは30分以上の 嘔気 が月に7日以上ある
10	表2に示す日和見感染症の 既往 がある
11	生鮮食料品の摂取禁止等の日常生活上の制限が必要である
12	軽作業を越える作業の 回避 が必要である

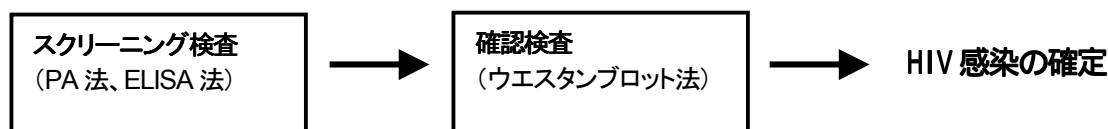
- * 上記表1の10に記載されている表2の日和見感染症とは以下のとおりである

(表2)

1. 口腔カンジダ症(頻回に繰り返すもの)
2. 赤痢アメーバ症
3. 帯状疱疹
4. 単純ヘルペス感染症(頻回に繰り返すもの)
5. 糞線虫症
6. 伝染性軟属腫
7. その他

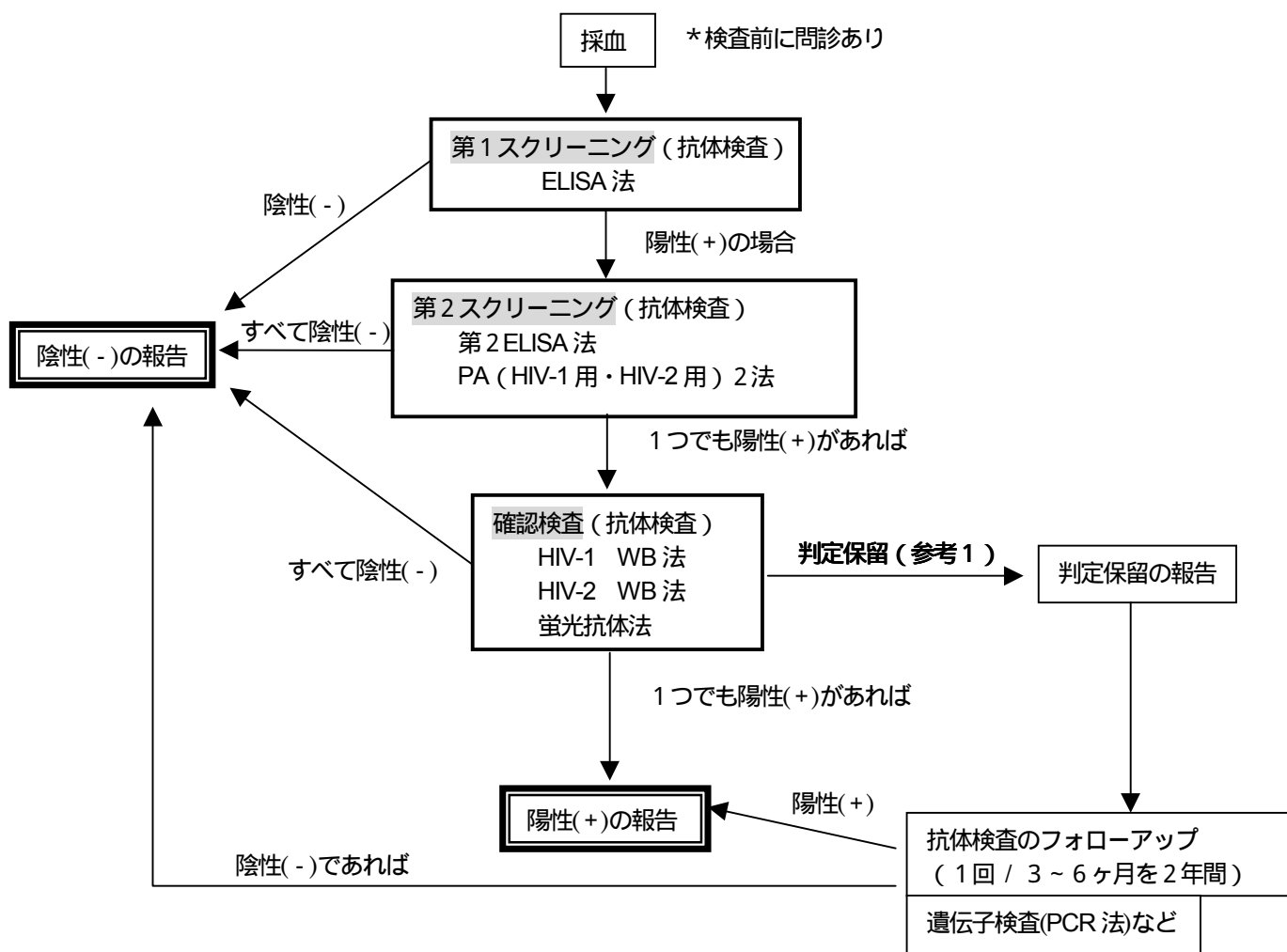
◆ HIV 抗体検査についてのまとめ

HIV 感染症の診断にはまずスクリーニング検査がおこなわれ、これが陽性の場合に確認検査をして診断を確定します。スクリーニング検査では偽陽性が0.3%程度みられるといわれているので、確認検査で陽性が確認された時点で、陽性の告知と保健所への報告（氏名は知らせません）をします。（スクリーニング検査結果のみで告知され、後に確認検査で陰性であったとわかりトラブルにつながるケースもあるので注意が必要です。）



以下に東京都保健所、南新宿検査・相談室における検査のながれを例に示します。

（*わかりやすくするために原本を一部著者が修正して検査のみの経過としています。）



参考1：HIV-1のウエスタンブロット(WB)法による抗体検査では、gp160, gp120, gp41のうちいずれかの2本のバンドが出現した場合を陽性とし、バンドのないものを陰性としている。一方、これら以外のパターンとなった場合を判定保留とし再検査を必要としている。確認検査の約1割が判定保留となっているが、再検査で陽性となることが多い。

◆ HIV/AIDS に関する診断と分類について

厚生省エイズ動向委員会において 1999 年に報告された、その発症でエイズと診断される指標疾患(Indicator Disease)を以下にまとめます。

1. カンジダ症(食道、気管、気管支、肺)
2. クリプトコッカス症(肺以外)
3. コクシジオイデス症(全身に播種したもの、肺・頸部・肺門リンパ節以外の部位におこったもの)
4. ヒストプラズマ症(全身に播種したもの、肺・頸部・肺門リンパ節以外の部位におこったもの)
5. ニューモシスチス・カリニ肺炎
6. トキソプラズマ脳症(生後1ヶ月以降)
7. クリプトスポリジウム症(1ヶ月以上持続する下痢)
8. イソスポラ症(1ヶ月以上持続する下痢)
9. 化膿性細菌感染症(13歳未満で、ヘモフィリス、連鎖球菌等の化膿性細菌に以下のいずれかが2年以内に、二つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの。
 1. 敗血症、2. 肺炎、3. 髄膜炎、4. 骨性関節炎、5. 中耳皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍)
10. サルモネラ菌血症(再発を繰り返すもの、チフス菌を除く)
11. 活動性結核(肺または肺外)
12. 非定型抗酸菌症(播種性)
13. サイトメガロウイルス感染症(肝臓、脾臓、リンパ節以外)
14. 単純ヘルペス感染症(1ヶ月以上持続する潰瘍、食道炎、気管支炎、肺炎)
15. 進行性多巣性白質脳症
16. カボシ肉腫
17. 原発性脳リンパ腫
18. 非ホジキンリンパ腫(LSG分類にて大細胞型、免疫芽球性、Burkitt型)
19. 浸潤性子宮頸部癌
20. 反復性肺炎
21. リンパ節間質性肺炎/肺リンパ腫形成:LIP/PLH complex(13歳未満)
22. HIV 脳症(痴呆または亜急性性脳炎)
23. HIV 消耗症候群(以下のすべてに該当するもの)
 - (1) 通常の体重の10%を超える不自然な体重減少
 - (2) 1日2回以上で30日以上持続する慢性の下痢、または30日以上にわたる持続性もしくは間断的で慢性的な衰弱を伴う発熱
 - (3) HIV以外にこれらの症状を説明できる病気や状況(癌、結核、クリプトスポリジウム症や他の特異的な肺炎など)がない

以下に CDC によってサーベイランスのために作成された分類をまとめます。

CD4細胞数	臨床のカテゴリー		
	A 無症候性 またはPGL またはHIV初期感染	B 症候性 (AまたはBではない)	C AIDS 指標疾患あり
(1) 500/mm ³	A1	B1	C1
(2) 200~499/mm ³	A2	B2	C2
(3) <200/mm ³	A3	B3	C3

BのカテゴリーにはAIDSの指標疾患として上記C分類にいれられている疾患による症状を含まない。

この中に含まれる疾患等について以下のようなものが例としてあげられている。

細菌性多発性血管腫(bacillary angiomatosis)、驚口症、外陰・膣カンジダ症(持続性、頻回の発症、あるいは治療抵抗性のもの)、子宮頸部異形成(中等度から高度)、限局性の子宮頸部癌、1ヶ月以上持続する38.5以上の発熱または下痢、口腔毛状白斑症、帯状疱疹(2回以上の回数発症あるいは2カ所以上の多発病変)、血小板減少性紫斑病、リステリア症、骨盤腔内感染(特に卵管・卵巣膿瘍)、末梢神経障害等

CのカテゴリーにはAIDSの指標疾患があげられる。

◆ 抗 HIV 薬による遺伝子変異部位の一覧

網掛けの番号は 1 次変異、それ以外の番号は 2 次変異

1 次変異: 薬剤投与早期に出現し、基本的に薬剤の感受性に大きな影響を与える可能性が高い。

2 次変異: 個々では大きな影響を与えないことが多いが、集積することで感受性を低下させ得る。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬

AZT	41				67		70									210	215	219
3TC		44										118			184			
ddl				65				74							184			
ddC				65		69		74							184			
d4T									75									
ABC	41			65	67		70	74			115				184	210	215	219
多剤A			62						75	77		116		151				
多剤B	41		62		67	69	70									210	215	219

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬

NVP	100	103	106	108	181	188	190		
EFV	100	103		108	181	188	190	225	
DLV		103			181				236

プロテアーゼ阻害薬

IDV	10	20	24		32		36	46				54		71	73	77	82	84		90
RTV		20			32	33	36	46				54		71		77	82	84		90
SQV	10									48		54		71	73	77	82	84		90
NFV	10			30			36	46						71		77	82	84	88	90
APV	10				32			46	47		50	54						84		

著者からのコメント

本表は JAMA, May10, 2000-Vol 283, No.18 を主にまとめていますが、今後も新たな耐性変異に関する情報などが報告されることが予想され、今後も修正や追加を行なっていく予定です。

耐性検査の評価は複雑で、薬剤変更における評価には治療経験も必要となってきます。耐性検査の解析データのみで安易に薬剤の変更をせず、重要な薬剤変更の際には専門家へその解釈について相談してください。

また、耐性変異があることでその薬剤の感受性が低くなっていることは予想されますが、逆に耐性変異を指摘されていないということで、その薬剤が必ず効果があるという証明とはなりません。

治療を中止してしまつて時間が経過すると、野生型のウイルス（耐性をもっていないウイルス）が優位となつてしまい耐性変異を指摘できなくなつてしまうので注意が必要です。

◆CD4 陽性リンパ球数および HIV-RNA 量と病気の進行について

現時点のガイドラインではまだ抗 HIV 薬による治療の開始時期については専門家の間でも議論が続いている状況です。以下の資料は他施設によるエイズコホート研究(Multi-Center AIDS Cohort Study : MACS と略されている)によって報告されたものを参照しやすいように一部改変して記載したものです。

(文献 : Ann Intern Med. 1997; 126: 946-954)

治療開始にあたって話し合う際の参考として使用してください。

3 年以内に、エイズの指標疾患を発症する可能性

HIV-RNA (copy/ml)	CD4 (/μl)				
	200	201 ~ 350	351 ~ 500	501 ~ 750	>750
1,500	~	~	~	3.7%	0%
1,501 ~ 7,000	~	~	2.0%	2.0%	2.0%
7,001 ~ 20,000	~	8.1%	8.1%	8.1%	3.2%
20,001 ~ 5,5000	40.1%	40.1%	16.1%	16.1%	9.5%
> 5,5000	85.5%	64.4%	42.9%	32.6%	32.6%

著者からのコメント

血漿 HIV-RNA は、文献では bDNA 法と RT-PCR 法の数値が示されていますが、上の表では我が国でもにおこなわれている RT-PCR 法の数値を記載しています。それぞれ該当する CD4 陽性リンパ球数と血漿 HIV-RNA 量において、どれくらいの割合の感染者が3年以内にエイズの指標疾患を発症したのかを示しています。(数値がはいっていないところは該当するデータが少ないために記入されていません。)エイズの指標疾患というのは、その診断でエイズを発症したと判断される合併疾患であり、その中には多くの疾患が含まれています。(本資料 P6 参照)

この報告では、たとえば CD4 が 351~500 で HIV-RNA が 55000 以上の場合には、42.9%が3年以内にエイズの指標疾患を発症していたということになります。

◆非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬の薬剤相互作用について

DHHS 専門委員会により 2000 年 1 月報告されたガイドラインにまとめられている、抗 HIV 薬の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(以下 NNRTI)とプロテアーゼ阻害薬(以下 PI)相互作用の表を一部改変して示します。

PI \ NNRTI	ネビラピン NVP	デラビルジン DLV	エファビレンツ EFV
インジナビル IDV	IDV 28%	IDV 40%以上	IDV 31%
リトナビル RTV	RTV 11%	RTV 70%	RTV 18% EFV 21%
サキナビル SQV	SQV 25%	SQV 5 倍	SQV 62% EFV 12%
ネルフィナビル NFV	NFV 10%	NFV 2 倍 DLV 50%	NFV 20%
アンブレナビル APV	データなし	データなし	APV 36%

PI \ PI	リトナビル RTV	サキナビル SQV	ネルフィナビル NFV	アンブレナビル APV
インジナビル IDV	IDV 2~5 倍	SQV 4~7 倍	IDV 50% NFV 80%	APV 33%
リトナビル RTV		SQV 20 倍	NFV 1.5 倍	APV 2.5 倍
サキナビル SQV			SQV 3~5 倍 NFV 20%	APV 32%
ネルフィナビル NFV				APV 1.5 倍

著者からのコメント

この血中濃度の変化は AUC (area under the curve) すなわち血中濃度の曲線を描いた時のその曲線の下面積で評価されています。上の表ではたとえばネルフィナビルとデラビルジンの併用においては、ネルフィナビルが 2 倍に上昇し、デラビルジンが 50% 低下するというを示しています。

抗 HIV 薬の治療においては、2 剤以上併用した場合の薬剤相互作用による血中濃度も大きな問題となってきます。特に NNRTI では選択薬によって PI の濃度が上昇したりあるいは低下したりと、多彩な影響を及ぼすので注意が必要です。また逆に、この相互作用を利用してデュアルプロテアーゼのような選択も考えられています。

これらのデータはあくまでもそれぞれ 2 剤併用時の変化であり、3 剤以上の併用ではより複雑となってきます。また、このように相互作用により抗 HIV 薬の血中濃度を大きく変化させてしまう薬剤は、抗 HIV 薬以外にも多数あり、そのうちの一部は併用禁忌薬あるいは併用注意薬としてあげられています。抗 HIV 薬以外に常用薬がある場合には主治医と相談するようにしてください。