

HIV感染症「治療の手引き」

第4版

2000年11月発行

HIV感染症治療研究会

利用される皆様へ

この「治療の手引き」は、国内のHIV診療医師が欧米で公表されたガイドラインや、2000年10月までに得られた臨床知見とそれぞれの経験に基づいてまとめたものである。また、HIV感染症治療の分野は現在急速に進歩しているため、本誌の内容も順次改訂する予定である。

HIV感染症治療の理解のために

HIV感染症治療は、抗HIV薬の多剤併用療法によって大きな進歩を遂げた。早期から強力な抗HIV療法を開始することにより、多くの感染者の予後が改善されている。しかし、多剤併用療法の長期的な効果や安全性の検証は今後の検討を待たねばならず、治療の開始時期や薬剤の選択についての確かな基準も明示することができないのが現状である。

現時点の抗HIV療法では、複数の薬剤を正しい用法・用量で生涯服用し続けることが必要とされる。服薬維持が難しくなれば、HIV感染症の進行を抑制できなくなるばかりでなく、抗HIV薬に対する耐性ウイルスの出現を招く可能性がある。HIVの耐性化は、場合によっては他の抗HIV薬に対する交叉耐性を示すため、将来の有効な治療手段を失うことにもなりかねない。

服薬の維持が容易で、ウイルス複製が抑制され、免疫機能が回復し、しかも副作用が少ないという治療が、患者のQOL向上には最も望ましい。しかし、現在ある抗HIV薬の組み合わせで、こうした条件すべてを十分に満

たすのは難しい。そのため、抗HIV療法を開始するにあたっては、現在の抗HIV療法の有効性やメカニズム、抱えている問題点を医療者と患者の双方が十分に話し合い、理解し、納得したうえで、治療方針を決定することがきわめて重要となる。

この「治療の手引き」は、HIV診療の経験が少ない、もしくは経験のない医療者を対象に、HIV感染症治療の原則となる事項をまとめたものである。HIV感染症治療についての理解を深める一助となれば幸いである。ただし、実際のHIV診療を行う場合には、その時点で最良の治療や情報を医療者と患者が共有する必要がある。そのため、診療経験豊富な医療者の助言を求めることも考慮すべきであることを付記しておきたい。

なお、第3版を発行した2000年5月以降、HIV感染症治療に関する著しい変化が見られていないため、本第4版では第3版の記載内容の改訂は行わず、図表等のレイアウトの改善に主眼をおいて再編集をおこなった。
2000年11月

HIV感染症「治療の手引き」第3版・第4版は、下記ホームページにてご覧いただけます。
<http://www.hivjp.org/>

HIV感染症治療研究会
RESEARCH GROUP for THERAPY of HIV INFECTION

代表幹事

木村 哲 東京大学大学院 医学系研究科 感染制御学・感染症内科 教授
満屋 裕明 熊本大学医学部 感染免疫診療部 免疫病態学・内科学第二 教授

会員(50音順)

味澤 篤 東京都立駒込病院 感染症科 医長
伊藤 章 横浜市立大学医学部 臨床検査部 助教授
岩本 愛吉 東京大学医科学研究所 感染症研究部 感染免疫内科 教授
内海 眞 国立名古屋病院 臨床研究部長兼第五内科医長
岡 慎一 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 部長
小池 隆夫 北海道大学医学部 第二内科 教授
白阪 琢磨 国立大阪病院 臨床研究部 ウイルス研究室 室長(事務局長)
高田 昇 広島大学医学部 附属病院 輸血部 助教授
高松 純樹 名古屋大学医学部 附属病院 輸血部 助教授

塚田 弘樹 新潟大学医学部 第二内科 助手
根岸 昌功 東京都立駒込病院 感染症科 医長
日笠 聡 兵庫医科大学 第二内科 助手
福武 勝幸 東京医科大学 臨床病理学教室 教授
松下 修三 熊本大学エイズ学研究センター 病態制御分野 教授
安岡 彰 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 医長
山本 直樹 東京医科歯科大学医学部 微生物学教室 教授
山本 政弘 国立病院九州医療センター 感染症対策室 室長
山元 泰之 東京医科大学 臨床病理学教室 講師

編集協力(50音順)

赤城 邦彦 神奈川県立こども医療センター 母子保健室長
宮澤 豊 東京都立豊島病院 産婦人科 部長

HIV感染症治療の原則

早期に強力な
抗HIV療法を
開始すべきである

治療目標は
血漿中ウイルス量
(HIV RNA量)を
検出限界以下に
抑え続ける
ことである

アドヒアランスの
維持が重要である

治療により
免疫能のいくつかの
指標が改善したから
といって治療を
中止しては
ならない

治療は原則として
3剤以上を投与する
多剤併用療法で
開始すべきである

抗HIV薬はどの薬剤であっても単剤で用いるべきではない
次の組み合わせを含んだ多剤併用療法を行ってはならない
AZT + d4T、ddC + ddl、ddC + d4T、ddC + 3TC
併用療法といっても1剤ずつを足していってはならない

CONTENTS

HIV感染症治療の原則	2	抗HIV薬に対する耐性と薬剤耐性検査	16
HIV感染症の病態と治療目標	3	薬剤耐性HIVの出現	
HIV感染症の病期		薬剤耐性検査の臨床への応用	
HIV感染症の病態のモニター		薬剤耐性検査の実際	
抗HIV療法の目標		HIV感染症患者におけるB・C型肝炎	18
抗HIV療法の開始を考慮すべき時期	6	C型肝炎合併患者における肝炎治療の考え方	
抗HIV療法の実際	7	B型肝炎合併患者における注意点	
3剤併用療法の意義		妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防	19
2剤併用で経過が良好な患者には？		妊産婦に対する治療の基本	
抗HIV薬の初回療法の組み合わせ		妊産婦に対する抗HIV療法とその問題点	
選択した併用療法の効果が不十分な場合	13	選択的帝王切開	
効果不十分と判定される基準		治療の目標ならびに指針	
薬剤変更の実際	14	HIV感染母親から生まれた児の管理・予後	
薬剤変更の考え方		参考資料	23
アドヒアランスが治療の決め手	15	付録 抗HIV薬一覧	24

HIV感染症の病態と治療目標

HIV感染症の病期

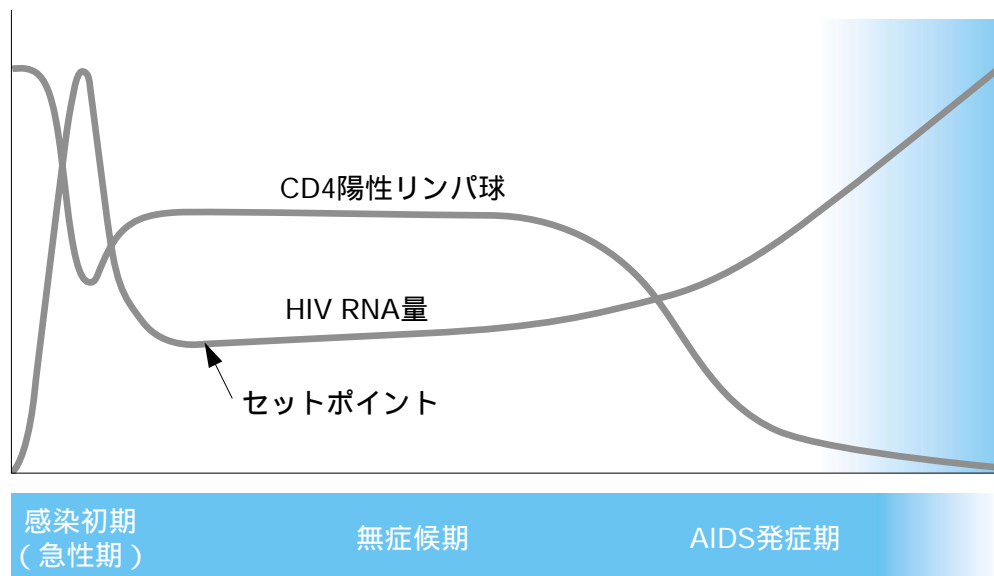
HIV感染症は、免疫システムが徐々に破壊されていく進行性の疾患である。無治療例では、1)感染初期(急性期)、2)無症候期、3)AIDS発症期に病期は大きく分類される。**感染初期(急性期)**:発熱、倦怠感、筋肉痛といったインフルエンザ様の症状を呈することがあるが、数週間で消失する。

無症候期:急性症状消失後に移行する。この病期でも、感染者の体内では著しい速度で、毎日100億個前後の

ウイルスが複製されている。複製されたウイルスはCD4陽性リンパ球に次々と感染し、平均2.2日で死滅させる。しかし、ウイルス量とCD4陽性リンパ球数両者の平衡状態が長期間続くことが多い。

AIDS発症期:その平衡状態もやがてウイルス優位に傾き、血漿中ウイルス量(HIV RNA量)が増加するにつれてCD4陽性リンパ球数が減少し、免疫不全状態となってAIDSを発症する。

図1 HIV感染症の経過



HIV感染症の病態のモニター

血漿中ウイルス量 → HIV感染症の進行速度を示す
 CD4陽性リンパ球数 → 感染者の免疫状態を示す

1) CD4陽性リンパ球数

CD4陽性リンパ球数は、HIV感染症によって障害された免疫力の残存とその時点における病態の程度を把握する重要な因子となる。しかし、変動も大きいため、1回の検査ではなく、数回の検査による判定が必要である。

2) 血漿中ウイルス量

血漿中ウイルス量は、感染成立後急激に増加するが、その後宿主の免疫応答によって減少し、感染約6カ月後にはある一定のレベルに保たれる(セットポイント)。その際の血漿中

ウイルス量から、無治療の場合の進行の速さや感染者の予後を推定することができる。

この数値はCD4陽性リンパ球数に先行した動きを示す。そのため、より客観的に病態の進行の速さを予測したり、治療効果を判定したりするうえで、重要な指標となっている。

ただし、現在の検査法では、結果が検出限界以下であっても、血漿中からウイルスが消失したことにはならないため、注意を要する(表2)。測定ごとの誤差も3倍程度ある。その変動を考慮したうえで、定期的に検査を実施し、感染者の病態をモニターすることが重要である。

表1 血漿中ウイルス量の測定時期と検査意義

測定時期の目安	測定の目的	抗HIV療法施行への活用
急性HIV感染症症状がみられる時	HIV抗体検査陰性もしくは不確定例の診断	HIV感染の診断
HIV感染症と診断された時	血漿中ウイルス量により予後判定の参考とする(セットポイント)	抗HIV療法の開始または延期を決定する
無治療の場合でも3~4カ月に1度は必ず測定	血漿中ウイルス量の変動を観察(症状の安定もしくは悪化)	
治療開始2~8週後	治療薬剤の初期効果判定	治療の継続または薬剤変更を決定
治療開始3~4カ月後	治療薬剤の最大効果を判定	
治療継続中も3~4カ月に1度は必ず測定	治療薬剤の継続的效果測定	
臨床的变化もしくは著しいCD4陽性リンパ球数の低下がみられる時	治療効果をウイルス学的に判定	抗HIV療法の開始、継続、変更を決定

ここに示した血漿中ウイルス量の測定時期は最低限確保しなければならない測定間隔であり、治療の有無・血漿中ウイルス量にかかわらず、定期的(継続的)に測定する必要がある。

表2 アンプリコア® HIV-1 モニターバージョン1.5^{注1}(ロシュ・ダイアグノスティックス)

測定範囲	標準法	高感度法
	400~750,000コピー/mL	50~100,000コピー/mL

注1 2000年4月24日に発売されたアンプリコアHIVモニターバージョン1.5は、サブタイプB以外のサブタイプに対する感度が改善され、どのサブタイプでも同等の感度・定量値で測定が可能となった。このため、従来の測定法では十分に検出できなかったその他のサブタイプ(サブタイプEなど)のHIV感染者の血漿中ウイルス量が、10~100倍高値となる可能性がある。

抗HIV療法の目標

血漿中ウイルス量(HIV RNA量)を
検出限界以下に抑え続けることを目標とする

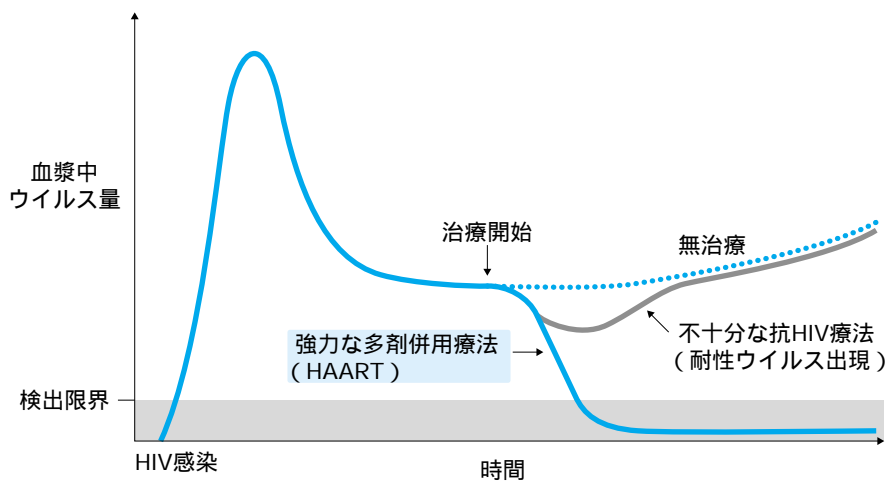
HIV感染症の治療は現在、早期に強力な多剤併用療法 (HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy)を行うことを原則としている(“ Hit HIV early and hard ”)。

ただし、現在の抗HIV療法には限界がある。その1つが薬剤耐性ウイルスの出現である。HIVは高頻度で変異を起こすため、ウイルス複製を十分に抑え続けられなければ、耐性ウイルスが出現してしまう。

耐性ウイルスに対して、抗HIV薬は効果が弱い。したがって、耐性ウイルスが出現すれば、HIV感染症の進行を許してしまうことになる。しかも、出現した耐性ウイルスは他の抗HIV薬にも耐性(交叉耐性)となることが多く、効果のある薬剤の選択も限られてしまう。

こうした耐性ウイルスの出現を防ぐためにも、強力な治療でウイルス複製を十分に抑え続けることが重要である。

図2 抗HIV療法による血漿中ウイルス量の変化



抗HIV療法の開始を考慮すべき時期

現在の抗HIV療法は、複数の薬剤をさまざまな条件(服用時間、食事の有無など)のもとに服薬しなければならない場合が多く、服薬アドヒアランス(15ページ参照)の維持が困難となりがちである。アドヒアランスが維持されなければ、薬剤耐性ウイルスの出現を招きかねない。そのため、治療の開始を考慮するにあたっては、まず患者と医療者の双方がアドヒアランスの重要性を認識すべきである。

現在の抗HIV療法ではまた、初回治療の抗ウイルス効果

が最大であることから、初回治療がきわめて重要となる。したがって、治療の開始に際してはより慎重を期すことが必要であり、治療開始の基準については専門家の間でも議論が続いている。

米国のHIV感染症治療ガイドライン²⁾で推奨されている治療開始基準は、以下のようになっている。なお、開始を検討するにあたっては、その時点で最良の治療や情報を医療者と患者が共有する必要があるため、診療経験の豊富な医師の助言を求めることも考慮すべきである。

表3

米国のガイドラインで推奨される治療開始基準

症候性(AIDS、口腔カンジタ症、原因不明の発熱など)の場合

→ 治療開始

無症候性の場合

血漿中ウイルス量

20,000コピー/mL以上

あるいは

CD4陽性リンパ球数

500/mm³以下

→ 治療の開始を推奨する

上記以外には次のような考え方もある。

無症候性の場合

血漿中ウイルス量

20,000 ~ 30,000コピー/mL以上

あるいは

CD4陽性リンパ球数

350/mm³以下

→ 治療の開始を推奨する

血漿中ウイルス量

5,000 ~ 10,000コピー/mL程度

かつ

CD4陽性リンパ球数

350 ~ 500/mm³程度

→ 治療を急がなくても良い

血漿中ウイルス量

5,000コピー/mL以下



患者から治療開始の要望があり、かつアドヒアランスが維持できる患者には治療を開始する

抗HIV療法の実際

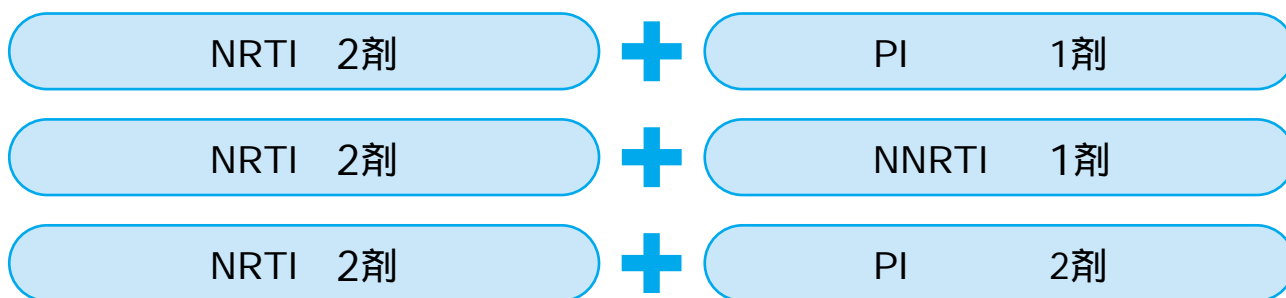
3剤以上を投与する多剤併用療法の意義

現在使うことのできる抗HIV薬を単剤で使用すれば、抗ウイルス効果が不十分で、遅かれ早かれ耐性ウイルスが出現し、臨床効果が減弱することがわかっている。2剤併用でも十分なウイルス複製抑制効果が得られず、長期投与で耐性ウイルスの出現を招き、治療に失敗する危険性が高い。そのため、3剤以上を投与するより強力な多剤併用療法により、長期的に血漿中ウイルス量を抑え続け

ることが必要になってくる。

ただし、妊婦に対しては、AZT単剤投与による臨床試験 (ACTG076) で母子感染率が1/3に減少したという報告があり、AZT単剤で使用されることがある。妊婦の母子感染予防に関しては臨床試験が進められており、今後さらに適切な多剤併用療法が選択されると思われる(20ページ参照)。

表4 推奨される多剤併用療法



具体的な併用方法については9ページを参照のこと。

表5 日本で承認されている抗HIV薬(2000年10月末)

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)		
一般名	略号	商品名
ジドブジン	AZT(ZDV)	レトロビル
ジダノシン	ddl	ヴァイデックス
ザルシタピン	ddC	ハイビット
ラミブジン	3TC	エビビル
サニルブジン	d4T	ゼリット
ジドブジン・ラミブジン製剤	(AZT+3TC)	コンビビル
アバカビル	ABC	ザイアジェン
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)		
一般名	略号	商品名
ネビラピン	NVP	ピラミューン
エファビレンツ	EFV	ストックリン
デラビルジン	DLV	レスクリプター
プロテアーゼ阻害薬(PI)		
一般名	略号	商品名
インジナビル	IDV	クリキシバン
サキナビル	SQV	インビラーゼ
リトナビル	RTV	ノーピア
ネルフィナビル	NFV	ピラセプト
アンブレナビル	APV	ブローゼ

2剤併用で経過が良好な患者には？

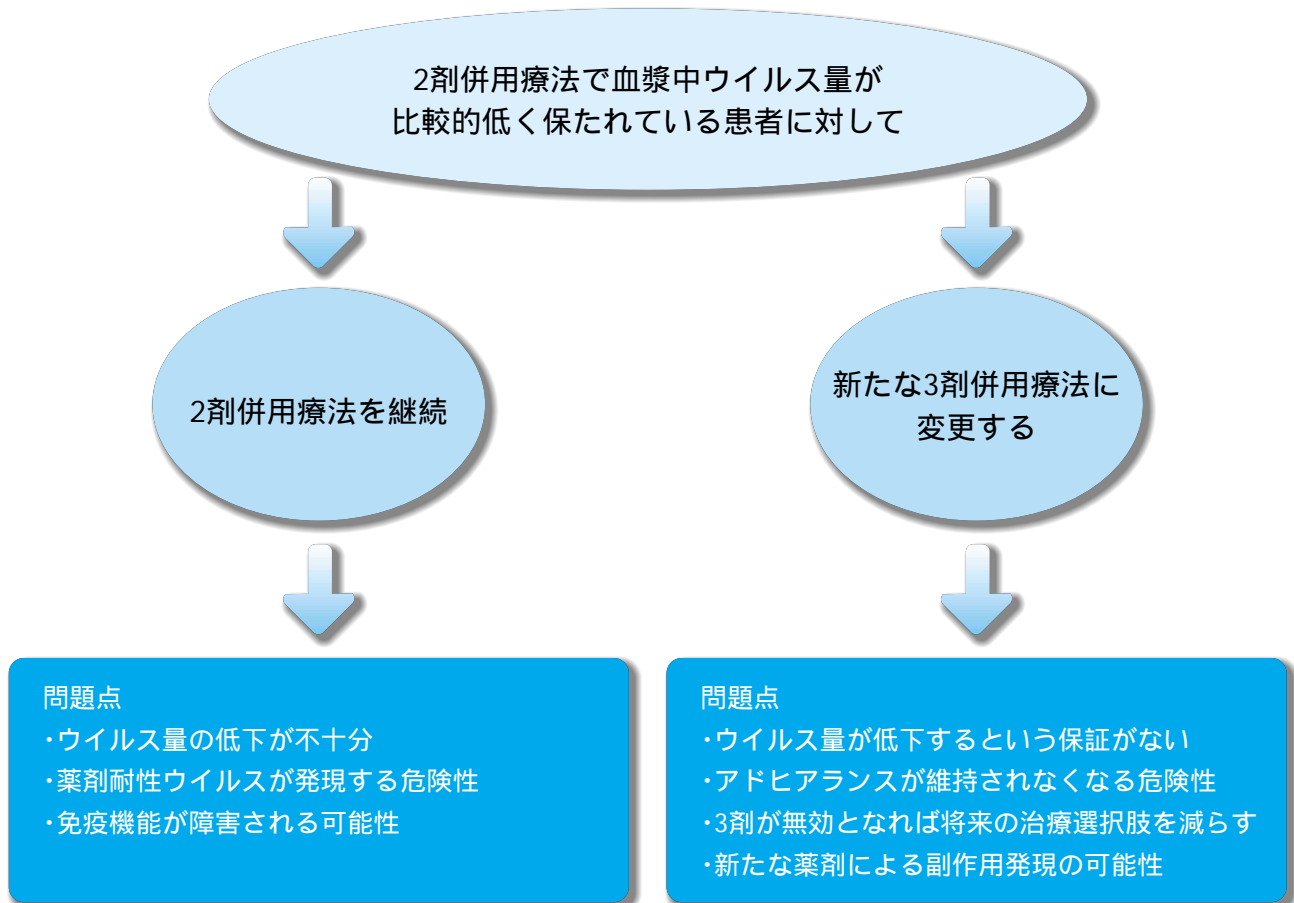
長期間（3～4年）2剤の逆転写酵素阻害薬によって血漿中ウイルス量が比較的低く（5,000コピー/mL未満）保たれており、しかもCD4陽性リンパ球数も比較的高値（350/mm³以上）を維持している患者に対しては、2剤併用療法を継続して経過観察するという考え方と、治療薬を変更して新たな3剤併用療法を行うという考え方の2つがある。しかしながら、現在この2つの考えのどちらが良いかを支持する十分な臨床データは得られていない。

2剤併用療法を継続した場合には、血漿中ウイルス量を検出限界以下に抑えられないために、将来薬剤耐性ウイルス

が発現する危険性があり、また免疫機能が障害される可能性がある。一方、新たな3剤併用療法に変更した場合には、服用薬剤数が多くなり服用方法も複雑になるため、アドヒアランスの維持が困難となり薬剤耐性ウイルスの出現を招く恐れがあること、新たな薬剤による副作用発現の可能性があること、確実に血漿中ウイルス量が低下するかどうか十分なデータが得られていないなどの問題がある。

これらのことから、2剤併用療法の継続か3剤併用療法による新たな治療かのいずれを選択するかは、患者に十分説明して話し合いの上で決定しなければならない。

表6 2剤併用療法の問題点



抗HIV薬の初回療法の組み合わせ

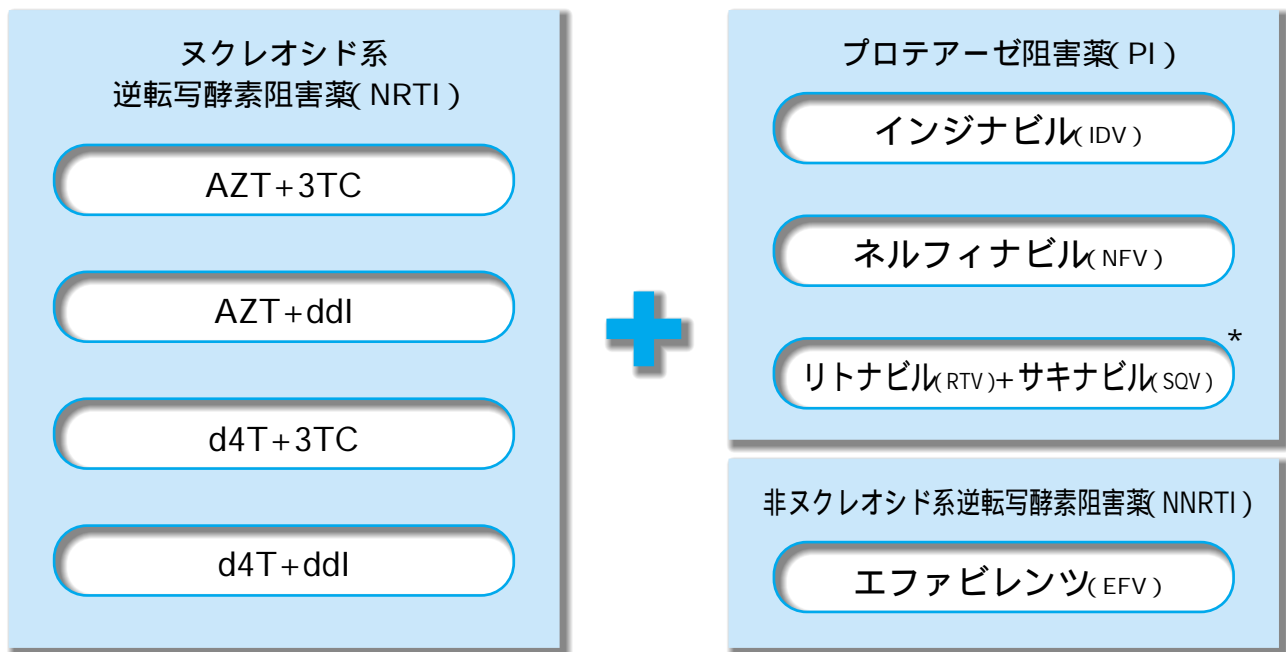
抗HIV療法は3剤以上を投与する多剤併用療法が原則であり、血漿中ウイルス量を検出限界以下に抑え続けることが治療の目標となる。そして、現在の抗HIV療法では、初回治療に最も高い抗ウイルス効果が期待できる。その効果を最大かつ長期間持続するには、初回療法でどの薬剤を選択

するかがきわめて重要である。

薬剤の組み合わせは、効果以外に服用のしやすさや副作用、患者のライフスタイルなどを考慮し、患者と話し合いのうえ、アドヒアランスを維持できるものを選択することが重要となる。その際、できる限り専門医の意見を聞く必要がある。

表 7

初回療法に推奨される組み合わせ(順不同)



* リトナビルとサキナビルによるプロテアーゼ阻害薬2剤の併用療法では、それぞれ800mg/日分2投与が一般的である。

いずれの抗HIV薬も単剤で投与してはならない(母子感染予防を除く 20ページ参照)
併用してはいけない組み合わせ: AZT + d4T、ddC + ddI、ddC + d4T、ddC + 3TC

プロテアーゼ阻害薬選択の目安

プロテアーゼ阻害薬の選択にあたっては、それぞれの薬剤間の耐性(インジナビルとリトナビルは交叉耐性が高いとされている)と、今後の治療方針(選択肢の少ないなかでの薬剤変更)を考慮する必要がある。サキナビル硬カプセル剤はバイオアベイラビリティが低いため、プロテアーゼ阻害薬2剤(リトナビル+サキナビル)の併用療法以外では投与してはならない。(サキナビル軟カプセル剤はバイオアベイラビリティが改善されている。)アンプレナビルは、使用経験が少なく十分な臨床データが少ないことから、現時点では第一選択とは位置付けられていない。

プロテアーゼ阻害薬2剤の併用療法の注意点

初回療法の組み合わせとして推奨されているリトナビル+サキナビルの場合、リトナビルによってサキナビルの代謝が阻害されるため、サキナビルの血中濃度を有効域に維持できるという特徴がある。また、両薬剤間の交叉耐性や副作用も比較的少なくなり、服用しやすい低用量での投与が可能となる。リトナビル+サキナビル2剤併用では通常用量と異なり、それぞれ800mg/日分2投与が一般的である。その他のプロテアーゼ阻害薬2剤の併用療法についても海外で臨床試験が進行中である。

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の位置付け

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬としてネビラピン(NVP)、エファビレンツ(EFV)、デラビルジン(DLV)の3種類が承認されている。エファビレンツは、NRTI 2剤との3剤併用療法において、PI+2NRTIとの3剤併用療法と同等の効果が認められ、推奨される薬剤の1つとなっている。一方、ネビラピンまたはデラビルジンを含む3剤併用療法(NVPまたはDLV+2NRTI)は、その抗ウイルス効果の面より必ずしも第一選択とは位置付けられていない。

アバカビル(ABC)の位置付け

アバカビル(ABC)は、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬3剤併用療法(ABC+AZT+3TC)において、プロテアーゼ阻害薬を含む3剤併用療法(インジナビル+AZT+3TC)と同等の効果を示すことが認められている。このヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬3剤併用療法は、初めて抗HIV療法を開始する患者にとっては、プロテアーゼ阻害薬や非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬を将来の治療の選択肢として残すことのできる治療法である。ただし、海外においてABC投与患者の約3%に過敏症の発現が認められ、これらの患者に継続投与または再投与した場合に、致命的な症状が発現することが報告されている。このため、投与患者に対しては処方前に過敏症についての十分な説明を行い、また本剤に対する過敏症の既往歴のある患者には本剤を決して再投与しないよう十分な注意が必要である。

抗HIV療法の初回に推奨される各処方の特徴

多くの抗HIV薬が使えるようになり、初回療法に推奨される組み合わせにも多くの選択肢が出てきた。しかし、明確な選択基準はない。実際には、患者の状態、効果や副作用、薬剤耐性、将来の治療選択肢を検討し、さらにアドヒアランスを良好に維持するため、患者のライフスタイル

なども十分に考慮したうえで決定される。

ただし、推奨される各処方にも、表8～10に示すような特徴がある。医療者と患者がそれらを十分認識して、薬剤を選択すべきである。

表8 抗HIV療法に推奨される各併用療法の特徴

併用療法の種類	特徴	
PI + 2NRTI	<p>著明な臨床効果が得られる 長期継続投与の効果が認められている PIの長期的投与に伴う副作用(リポジストロフィー、高脂血症、糖尿病など) PIが血友病患者の出血傾向を増強することがある 肝機能障害が強い症例には使用しにくい</p>	<p>薬剤の服用錠数が多い 食事の有無など服薬方法が難しい組み合わせがある アドヒアランスが維持されにくい アドヒアランスが維持されない場合にPI耐性株が出現しやすい PI交叉耐性HIV株が出現しやすい</p>
NNRTI + 2NRTI	<p>初期の副作用がなければ投与を継続しやすい 服用薬剤錠数、服薬回数が少なくなる アドヒアランスが維持されやすい PIを後の治療選択肢に温存できる</p>	<p>NNRTIの副作用(発疹・発熱、肝障害など)の頻度が投与初期に多い HIVの耐性化が早く交叉耐性となる</p>

表9 抗HIV療法の初回に推奨される各NRTI処方の特徴

NRTI処方	特徴	
AZT/3TC	<p>1日2回投与も可能 AZT、3TCとも薬剤の大きさが小さい 合剤使用なら1日2錠投与可能 3TCの副作用が少ない M184V変異によるAZT感受性回復</p>	<p>AZTの副作用(消化器症状、貧血など) AZTの投与量や投与回数の工夫が必要な場合がある 合剤のAZT量(600mg/日)では副作用の発現頻度が高くなる可能性がある M184V変異による3TCなどへの耐性発現(交叉耐性)</p>
AZT/ddI	<p>AZTの副作用(消化器症状、貧血など) ddIの副作用(下痢、嘔気、末梢神経障害など) ddI(錠剤・ドライシロップ)が服用しにくい</p>	<p>ddIは空腹時服用のため服用回数が多くなる アドヒアランスが維持されにくい</p>
d4T/3TC	<p>副作用の少ない組み合わせ 1日2回投与 服用錠数が少ない</p>	<p>アドヒアランスが維持されやすい d4Tの副作用(末梢神経障害など) M184V変異による3TCなどへの耐性発現(交叉耐性)</p>
d4T/ddI	<p>次の治療選択肢が多い 耐性になりにくい薬剤の組み合わせ d4Tの副作用(末梢神経障害など) ddIの副作用(下痢、嘔気、末梢神経障害など)</p>	<p>ddI(錠剤・ドライシロップ)が服用しにくい ddIは空腹時服用のため服用回数が多くなる アドヒアランスが維持されにくい</p>

表10 抗HIV療法の初回に推奨されるPIおよびNNRTIの特徴

PI/INNRTI	特徴	
IDV	<p>服用初期の副作用は少ない IDVの副作用(腎石症、腎障害、リポジストロフィー、糖尿病、出血傾向など) 1日3回空腹時服用</p>	<p>1日1.5L以上の水分摂取が必要 ddIとの併用は服用方法が複雑になる アドヒアランスが維持されにくい 吸湿性のため、専用容器が必要</p>
NFV	<p>他のPIに比べ副作用が少ない 1日2回投与も可能</p>	<p>他のPIに比べ服用しやすい 食後に服用しなければならない</p>
SQV + RTV	<p>効果に比し副作用は少ない 1日2回投与 食事の影響少ない SQV、RTVの副作用(消化器症状、肝障害、しびれ、倦怠感、リポジストロフィー、糖尿病、出血傾向など)</p>	<p>RTVの併用禁忌薬が多い RTVはカプセル・液剤とも服用しにくい RTVが冷所保存である</p>
EFV	<p>1日1回3カプセル投与 食事による影響を受けない アドヒアランスが維持されやすい PIを後の治療選択肢に温存できる</p>	<p>投与開始直後の副作用(集中力障害、不眠、悪夢、発疹など)が多い(その後は軽微となる例が多い) 妊娠可能年齢の女性への注意(催奇形作用の恐れ)</p>

抗HIV薬の主な副作用

抗HIV薬は様々な副作用を発現することが多く、そのため治療薬の変更を余儀なくされることも少なくない。副作用発現によるアドヒアランス維持の低下を防止するためにも、

抗HIV薬の副作用について患者に十分に説明することが重要である。表11はHIV感染症治療研究会にて各抗HIV薬の重要と思われる副作用をまとめたものである。

表11 抗HIV薬の重要な副作用

NRTI	ジドブジン AZT/ZDV	食欲不振、貧血、骨髄抑制(汎血球減少、白血球減少など)、嘔気・嘔吐、倦怠感、頭痛、 重篤な乳酸アシドーシスおよび重度の脂肪肝
	ジダノシン ddI	肺炎、下痢、悪心・嘔吐、末梢神経障害、食欲不振、 重篤な乳酸アシドーシスおよび重度の脂肪肝
	ザルシタピン ddC	末梢神経障害、肺炎、口内炎、悪心・嘔吐、 重篤な乳酸アシドーシスおよび重度の脂肪肝
	ラミブジン 3TC	食欲不振、 重篤な乳酸アシドーシスおよび重度の脂肪肝
	サンルブジン d4T	末梢神経障害、肺炎、 重篤な乳酸アシドーシスおよび重度の脂肪肝、リボジストロフィー
	アバカビル ABC	過敏症(皮疹、発熱、嘔気・嘔吐、下痢、腹痛、眠気、倦怠感、筋痛・関節痛、息切れ、のどの痛み、 咳など)、重篤な乳酸アシドーシスおよび重度の脂肪肝
NNRTI	ネビラピン NVP	発疹、中毒表皮壊死症、皮膚粘膜症候群、発熱、肝機能障害
	エファビレンツ EFV	発疹、眩暈、集中力障害、不眠、悪夢
	デラビルジン DLV	
PI	インジナビル IDV	腎石症、嘔気・嘔吐、腎不全、出血傾向、血糖値上昇・糖尿病、 リボジストロフィー/蓄積・高脂血症など
	サキナビル SQV	出血傾向、血糖値上昇・糖尿病、 リボジストロフィー/蓄積・高脂血症など
	リトナビル RTV	嘔気・嘔吐、下痢、食欲不振、口周囲感覚異常、味覚異常、出血傾向、血糖値上昇・糖尿病、 リボジストロフィー/蓄積・高脂血症など
	ネルフィナビル NFV	下痢、発疹、脱力感、出血傾向、血糖値上昇・糖尿病、 リボジストロフィー/蓄積・高脂血症など
	アンブレナビル APV	悪心、下痢・軟便、発疹、出血傾向、血糖値上昇・糖尿病、 リボジストロフィー/蓄積・高脂血症など

デラビルジン(DLV)の副作用に関しては、巻末の抗HIV薬一覧を参照

抗HIV薬の各分類に特有な副作用は青字で示した

上記以外の副作用も各薬剤で認められているため、各薬剤の使用に際しては必ず製品添付文書等を確認すること(参考:巻末の抗HIV薬一覧を参照)

選択した併用療法の効果が不十分な場合

効果不十分と判定される基準

多剤併用療法の効果判定は、治療前の患者の状態によって大きく異なるが、標準的には以下の場合を効果不十分と考える。ただし、薬剤変更に際しては、現状では

有効な薬剤が限られているため、将来の薬剤選択にさらに制限が加えられることを視野に入れ、慎重でなければならない。

ウイルス学的判定

治療開始4～8週間後の血漿中ウイルス量が治療前に比べて1/10以下にならない場合
治療開始4～6カ月後に血漿中ウイルス量が400コピー/mL未満にならない場合^{注1)}
抗HIV療法により、一旦血漿中ウイルス量が400コピー/mL未満になったが、再び400コピー/mL以上になった場合^{注2)}

注1)この点に関しては、治療開始初期の血漿中ウイルス量の減少程度や全体的な傾向を考慮すべきである。たとえば、治療開始前の血漿中ウイルス量が 10^6 コピー/mLの患者で、治療開始6カ月後の血漿中ウイルス量がたとえ400コピー/mL未満まで低下していなくとも、10,000コピー/mL以下で安定していれば、薬剤をすぐには変更しないという選択もありうる。ただし、治療中最も低かった血漿中ウイルス量と比べて、3倍以上に増加したときは変更を考慮する。

注2)この場合は注意が必要で、4カ月程度にわたって血漿中ウイルス量が400～5,000コピー/mLの範囲を推移する場合には経過観察後に薬剤変更を検討する。実際、このような患者では徐々に血漿中ウイルス量が増加する傾向が多い。

免疫学的判定

CD4陽性リンパ球数の急激な低下が2回以上の検査で確認された場合

臨床的判定

臨床的に悪化がみられた場合^{注3)}

注3)新たな日和見感染症などのHIV随伴症状の出現は、必ずしも選択した併用療法の効果が不十分であることを意味するものではない。ウイルス学的に治療効果が不十分な場合には薬剤変更を考慮しなくてはならないが、ウイルス学的な効果が十分な場合でも、免疫能が極度に低下している患者では、新たな日和見感染症を発現することがあるからである。また、強力な多剤併用療法(HAART)導入後に日和見感染症に基づく臨床症状が出現あるいは再燃することがある。これは、それまで極度の免疫不全状態のために臨床症状がマスクされていたのが、抗HIV療法の開始によって急激に免疫能が回復し、生体が病原体や抗原に対して炎症反応を起こし始めるためと考えられている。

薬剤変更の実際

選択した抗HIV薬が効果不十分な場合、薬剤変更を検討する必要がある。変更の決定や変更する薬剤の組み合わせは、現在使っている薬剤、過去に使った薬剤、さらに副作用や相互作用、薬剤耐性、アドヒアランスなど、さまざまな面から検討する必要がある。

現在の抗HIV療法では、初回治療の抗ウイルス効果が

最大である。そのため、初回治療については十分に検討し、できる限りその抗ウイルス効果を維持することが重要となる。一方、薬剤の変更は、残された治療の選択肢が少なくなること、初回治療に比べて抗ウイルス効果も劣ることなどから、より慎重に行う必要がある。実際の変更にあたっては、専門医に意見を求めるべきである。

表12

薬剤変更の考え方

初回の抗HIV療法がもっとも高い抗ウイルス効果を期待できる治療であり、薬剤変更の度にその効果が減弱することを認識すべきである

薬剤変更により、将来の治療の選択肢がさらに少なくなること考慮すべきである

血漿中ウイルス量やCD4陽性リンパ球数の短期的な変動だけで、安易に薬剤を変更してはならない

アドヒアランスが維持されない限り治療薬剤を変更しても効果は期待できない

薬剤を変更する場合には、投与中のすべての薬剤を可能な限り変更すべきである

変更する薬剤は、過去に使用したことがない薬剤で、なおかつ過去に使用した薬剤と交叉耐性を示さない薬剤を選択すべきである

薬剤耐性検査は薬剤変更に有用な検査であるが、その検査結果を正当に評価するには経験を要するため、耐性検査結果に基づいた薬剤変更を行う場合には専門医に意見を求めるべきである

薬剤を変更する場合は患者への十分な説明と患者自身による検討が必要であり、薬剤変更の意義とアドヒアランスの重要性、将来の治療の選択肢が少なくなること患者と医療者の双方で認識すべきである。

アドヒアランスが治療の決め手

現在のHIV感染症治療は、多剤併用療法を早期から開始し、体内でのHIV複製を可能な限り完全に、長期間抑制することが原則である。この原則はあくまでも、患者が定期的な服薬を続けることによってはじめて可能となる。

HIV感染者では、自覚症状がない、治療による症状改善も著明でない、それどころか副作用のみが出現するといったことも多い。感染を知らない人の前で内服

しにくい、経済的負担が大きい、定期通院がしにくいなど、服薬を続ける意志を維持し難い理由も少なくない。定期的な服薬の維持ができなければ、治療効果が落ちるだけでなく、薬剤耐性ウイルスが出現して、交叉耐性により将来の治療の選択肢を減らすことにもなりかねない。

こうした理由から、現在の抗HIV療法では、アドヒアランス^{注1)}の維持が治療の決め手となる。

注1) コンプライアンスとは、患者が医療提供者の決定に従って服薬するとの印象があるのに対し、“アドヒアランス”は患者が積極的に治療方針の決定に参加し、自らの決定に従って、治療を実行(服薬)することを目指す姿勢を重視している。

表13 アドヒアランスの維持

1. 処方に関して

- 予想される副作用と対処をあらかじめ説明し、副作用が出現した場合は適切に対処する
- 食事の必要条件を単純なものにする
- 有害な薬物相互作用に注意する
- 可能であれば、服薬回数、錠数の少ない処方にする

2. 患者に対して

- 患者が理解し、受け入れられる服薬計画をたてる
- 治療の意義・目標とアドヒアランスの重要性を説明し理解させる
- 最初の処方箋を書く前に、患者に服薬ができる環境を整える時間を設ける
- 家族や友人の支援を求める
- 患者の食事時間、日々のスケジュール、副作用に合わせた処方を作成する

3. 医療者に関して

- 患者との信頼関係を確立する
- 患者にとって教育者、情報源となり、継続的な援助と観察を行う
- 医療者が休暇中などにも患者の問題に対して対応できるよう連絡体制を整える
- アドヒアランスの状況を観察し、維持が困難な場合は、来院回数を増やす、家族・友人の支援を求める、医療者チームの中の専門職を紹介するなどの対策をとる
- 新たな疾患(うつ状態、肝臓病、衰弱、薬物依存など)が出現した場合にアドヒアランスへの影響を考慮し、対処する
- 医師、看護婦、薬剤師、カウンセラー、ソーシャルワーカーなどがチームとなり、アドヒアランスを維持するための対策を考え、互いに患者と密接に連絡を取りながら支援を行う

抗HIV薬に対する耐性と薬剤耐性検査

薬剤耐性HIVの出現

HIVは高頻度で変異を起こすことが知られ、ウイルス複製能も非常に高いことから、抗HIV療法が不十分な場合には、薬剤耐性ウイルスが発現する危険性が高くなる。また、抗HIV薬の標的酵素(逆転写酵素、プロテアーゼ)に対する作用機序が同じ薬剤(NRTI、PI、NNRTI)間では、交叉耐性を示すことが多い。

を示すことが多い。

そのため、実際の抗HIV薬の組み合わせの選択肢は決して広くはない。初回療法開始時に、アドヒアランスの維持や効果の持続性、将来の治療選択肢などについて熟慮したうえで、抗HIV薬を選択することが重要である。

薬剤耐性検査の臨床への応用

選択した併用療法の効果が不十分で、抗HIV薬を変更する際、残された薬剤のなかからどれを選択するかのひとつの判断材料として、薬剤耐性検査(保険未適用)が臨床で試みられている。

米国では、抗HIV療法中にウイルス学的効果が得られなくなった場合や治療開始後のウイルス抑制が不十分な場合に、投与薬剤の耐性判定と処方変更の際して有効な薬剤を最大限利用することを目的に、薬剤耐性検査の実施が推奨されている。

実施が推奨されている。

現在のところ、その活用と臨床効果との相関性は必ずしも十分には示されていない。しかし、抗HIV療法の効果が不十分な患者を対象に、薬剤耐性検査の結果を参考にして薬剤変更した群と薬剤耐性検査をせず従来臨床経験のみで薬剤変更した群とを比較した試験では、前者の群で有意に血漿中ウイルス量が低下したとの報告がある^{7,8)}。

薬剤耐性検査の実際

抗HIV薬に対する耐性検査には、genotype検査(遺伝子型解析)とphenotype検査(表現型解析)の2種類が臨床で試用されている。

いずれの検査も、血漿などの検体を採取した時点でその検体中に多く(優勢に)存在しているHIV株を検出する。そのため、抗HIV薬投与中止後に時間が経過し、野生株が増殖した時点で検査を実施すると、薬剤耐性HIV株の割合

が減少しているため、正確な結果が得られない。また、かつて投与したことがある抗HIV薬に対する耐性株は検出できないことがあるので、注意が必要である。

薬剤耐性検査を臨床で使用する際には、その限界を念頭において、抗HIV薬の処方変更や選択を判断しなくてはならない。実際には、専門医に助言を求めべきである。

表14 genotype検査とphenotype検査の特徴

genotype検査(遺伝子型解析)	
HIVの遺伝子の塩基配列を決定し、薬剤の標的酵素である逆転写酵素やプロテアーゼなどのアミノ酸配列の変異の有無から薬剤耐性を推定する(表15)。	phenotype検査に比べ検査法が簡便で、より短い期間で結果が得られる。 標的酵素のアミノ酸変異から耐性を推定するには専門的な知識・経験が必要である。 データ蓄積の少ない新薬などの未知の耐性変異は判定できない。
phenotype検査(表現型解析)	
患者から分離したHIVを培養・増殖させ、そのウイルスの増殖阻止に必要な抗HIV薬の濃度を測定する方法で、通常、薬剤に対する感受性は50%阻止濃度(IC ₅₀)で表される。	細菌に対する感受性に類似した判定が行える。 交叉耐性が確認できる。 検査方法が複雑で検査期間が長い。

薬剤耐性検査の実際

表15 抗HIV薬の使用時にみられる標的酵素のアミノ酸変異部位^{注1)2)}

薬品名	NRTI耐性変異部位									
AZT	41		67		70			210	215	219
3TC								184		
ddC		65		69		74		184		
ddl		65				74		184		
d4T							75			
ABC		65				74		115	184	

薬品名	NNRTI耐性変異部位							
NVP		103	106	108	181	188	190	
DLV		103			181			236
EFV	100	103		108		188	190	

薬品名	PI耐性変異部位																
IDV	10	20	24		32		46		54	63	71	73		82	84	90	
NFV				30		36	46			63	71		77		84	88	90
RTV		20			32	33	36	46		54	63	71		82	84		90
SQV	10							48		54	63	71	73		82	84	90
APV	10						46	47		50					84		

■数字 : 一次変異 □数字 : 二次変異

注1) HIVで最初に出現する一群のアミノ酸置換は、投与された阻害薬に特異的なものが多い。そうしたアミノ酸の置換は「一次変異」と呼ばれる。一次変異はウイルス酵素の構造を変えて阻害薬と酵素の結合が起こらないようにするなどしてウイルスに耐性を付与すると思われるが、その構造変化のために酵素本来の活性が低下して増殖能などが損なわれることがある。この構造変化を修復、補正するために起こってくる一連のアミノ酸置換が「二次変異」と呼ばれる。複数の二次変異が加わってくると、HIVは増殖能を取り戻し、また高度の交叉耐性を獲得するようになる。多くの二次変異は単独ではウイルスに耐性を付与せず、一次変異と共存して初めて耐性発現に関与する。

注2) NRTI多剤耐性を発現する変異として62/75/77/116/151変異の組み合わせや69近傍へのアミノ酸挿入が知られている。

- ・NNRTIは耐性変異部位の重複が多く、薬剤間の交叉耐性が著しい。
- ・PIに対する耐性発現では、一次変異は薬剤に特異的であるが、二次変異まで含めると変異部位の重複が多く、交叉耐性となることが多い。

HIV感染症患者におけるB・C型肝炎

強力な多剤併用療法(HAART)によりHIV感染症患者の予後は改善されつつあるが、肝炎合併患者において、肝炎や肝硬変、肝細胞癌が問題となり始めている。肝炎合併患者においても抗HIV療法は原則的には変わらないが、抗HIV薬の副作用やHAARTによる急速な免疫能の改善に

伴う炎症反応の増強などが原因となり、HBVやHCVの増加ならびにトランスアミナーゼ値上昇などの肝機能の悪化がみられることがある。そのため、抗HIV療法を開始する際には、必要に応じて肝庇護療法を行うなど十分な経過観察を行うべきである。

C型肝炎合併患者における肝炎治療の考え方

非加熱血液製剤を投与された血友病患者のほとんどはHCVに感染しているため、重複感染しているHIV感染血友病患者はほぼ100%に近い。HIV感染者のC型肝炎はHCV単独感染者と比べ進行が早く、肝硬変、肝不全に移行しやすいことが報告されている。したがって、血漿中HIV RNA量が検出限界以下で免疫能が保たれている患者であれば、早期にインターフェロン療法を開始することが望ましい^{注1)}。また免疫能が保たれていない患者では

インターフェロンによる治療効果があまり期待できないことから、抗HIV療法による免疫能の改善に努めることが重要である。免疫能の回復が望めない場合には肝庇護療法(グリチルリチン製剤など)を積極的に行うべきである。インターフェロン療法の際には、血友病患者に対するプロテアーゼ阻害薬投与時の出血傾向がさらに増強することがあるため、慎重を期して行うべきである。

注1) インターフェロン療法の適用を考慮するにあたっては、HCV RNA量の測定およびHCVサブタイプ(genotypeまたはserotype)を調べることが必要となる。HCV RNA量が1Meq/mL以下(bDNAプローブ法)または100キロコピー/mL以下(RT-PCR法:アンプリコア®HCV)であれば著効の可能性が高い。またHCVサブタイプがgenotype 2aまたは serotype 2群の場合にもインターフェロン療法を考慮する。しかし、非加熱製剤によるHCV感染血友病患者のHCVサブタイプは、genotype 1aや複数のgenotypeの混在であることも多く、さらに免疫能が低下しているHIV感染症患者ではインターフェロンに反応しにくいいため、対応に苦慮することが少なくない。

B型肝炎合併患者における注意点

C型肝炎合併患者と比べ感染例は少ないものの、B型肝炎の合併例もみられることから、B型肝炎合併患者に対しても肝機能検査、HBV DNA量の測定、超音波検査、CT検査などを定期的に行いながら経過観察し、必要に応じてB型肝炎の治療を考慮しなければならない。抗HIV薬である3TCは、B型肝炎に対する有効性も認められており、B型肝炎治療薬として承認されている(2000年8月現在)。B型慢性肝炎に対する3TCの国内臨床試験において、投与開始1年後にHBVのYMDD変異株^{注2)}が37%の症例に

出現したことや、3TCを投与中止した場合にHBVが再度増殖し、ときに肝機能が急激に悪化すること^{注3)}などが報告されている。そのため、B型肝炎合併患者に対して3TCを含むHAARTを開始する場合には、これらのことを十分考慮する必要がある。また、重症肝障害へ進展する恐れのある症例などに対しては、3TCを使用することが望ましい。3TCを含むHAART開始後その効果が不十分となり抗HIV薬を変更する場合でも、HBVに対する3TCの投与は原則継続すべきである。

注2) YMDD変異株:3TC耐性株であり、この変異株が出現した場合にHBV DNA量およびGPTの上昇がみられるが、B型肝炎治療に対する3TCの効果を著しく低下させるものではなく、投与開始前と比し症状の改善は持続している症例が多い。

注3) 3TC投与終了の目安:HBs抗原陽性例ではHBsセロコンバージョンが投与中止のひとつの目安に、HBs抗原陰性例(pre-C変異株)では、GPT正常化を伴うHBV DNAの持続陰性化(6カ月)が投与中止のひとつの目安とされているが、この目安に達していても約40%の症例で再燃が認められているなど、投与中止の絶対的基準となるものは確立していない。

妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防

妊産婦に対する治療の基本

常に、妊産婦自身のエイズ発症予防、母子感染の予防、ならびに胎児または新生児に対する短期的・長期的影響を考慮して治療の計画をたてる。

わが国の感染妊産婦や母子感染の現状に即した対応や治療を考える。

治療を行う上での母子へのメリット、デメリットならびにリスクについて十分に説明し、妊産婦やその夫(家族)が納得し、希望する場合に治療を行う。

妊産婦に対する抗HIV療法とその問題点^{注1)}

現在、世界的にもっともポピュラーに行われている妊産婦に対する抗HIV療法はACTG076を基本にしたAZT単独による治療(表16)であるが、近年、米国などを中心にAZTを含む多剤併用療法も盛んに行われつつある。

妊産婦に対して、単独あるいは併用療法のどちらを選択するべきかは難しいが、単独療法では耐性出現の問題を、また、併用療法では催奇性を初めとする児のリスクを常に念頭において治療を行うことが重要である。例えば、妊娠が判明する前から抗HIV療法を行っていた

妊婦に対しては、治療を中止するとリバウンドによってウイルス量の上昇を招く恐れがあるので、そのまま治療を継続した方がよい場合が多い。一方、妊娠初期に感染が判明した場合には、臨界期を過ぎる妊娠14週以降まで治療開始を遅らせることが妥当と思われる。このように、妊娠の時期や、妊産婦の感染判明時期、抗HIV療法の有無などにより、治療の開始または継続について妊産婦と話し合いをした上で決定することが大切である(詳細は「抗HIV治療ガイドライン(2000年7月;version2.0)」¹⁾参照)。

表16 AZTの周産期感染予防の処方

分娩前	妊娠14～34週に処方開始、全妊娠期間を通じて継続。 ACTG076処方:AZT100mg1日5回 代替処方:AZT200mg1日3回もしくはAZT300mg1日2回
分娩中	分娩開始と共にAZT2mg/kgを1時間静脈内投与し、引き続き出産まで1mg/kg/hrを持続的に静脈内投与する。
分娩後	出産後8～12時間までに、新生児に対しAZTの経口投与(AZTシロップ、2mg/kgを6時間毎)を開始し、生後6週間まで続ける。経口投与できない児には、1.5mg/kgを6時間毎に静脈内投与する。

AZTシロップと静注剤は、厚生省・エイズ治療薬研究班 主任研究者 東京医科大学臨床病理学教室 福武勝幸)
ホームページ:<http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmh/> FAX情報サービス:03-3342-6171より入手可能。

注1) 現在、妊産婦に対してもっともポピュラーに行われているAZT単独による治療は、耐性が生じやすいという理由から、非妊娠成人に対しては禁忌とされている。本来、感染妊産婦への治療は非妊娠成人と同様の治療が最適であり、血漿中ウイルス量を極力(できれば検出限界以下)に抑えることによって、自身の発症を防止すると同時に母子感染率も低下させる可能性が高い。このような観点からは多剤併用療法のメリットは大きい。一方で、児に対する催奇性や異常のリスクも大きくなることを考慮しなければならない。1999年1～2月にシカゴで開催されたThe 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infectionsでは、AZTと3TCの妊娠後期の妊婦ならびに新生児への投与で母子感染率は有意に減少したものの、2例にミトコンドリアの異常を示す先天性神経疾患が認められたと報告されている。また、ブランシェ等は1986年から1999年1月までにフランス国内においてAZTや3TC、その他の抗HIV薬を使用した妊婦1,754人の調査でその新生児8人にミトコンドリアの異常を認めたと報告している。¹⁵⁾なお、プロテアーゼ阻害薬は動物実験では催奇性は認められていないものの、母子に対して耐糖能の低下や、高脂血症、黄疸などの異常を来す恐れがある。これに対して、現在までに母子感染予防に実績のあるAZTの単独療法は、母子感染の予防を目的とした別個の治療として考えることができる。

現在、妊産婦や新生児に対して、AZT以外の単独投与や併用療法の臨床試験が行われているが、効果や影響を判断するまでにはまだ時間がかかりそうである。なお、多剤併用時には基本的にはAZTが含まれるべきであるという考えが一般的である。

なお、エファビレンツは、ヒトに対する臨床用量(600mg/日)と同様の血漿中濃度を示す用量での動物実験(カニクイザル)において奇形が認められているため、妊産婦には使用すべきではない。

選択的帝王切開^{注1)2)}

陣痛(子宮収縮)時には母体血(HIV)が児へ移行しやすくなり、分娩中は産道からのHIVの曝露を受けやすいが、陣痛発来前、破水前に選択的帝王切開を施行することで、これらのリスクを減少させることができる。選択的帝王切開は、母子感染の70%を占めるとされている分娩時期

周辺の感染を防ぐ手段として有効であると考えられている。さらに、抗HIV療法に比べ、児に対するリスクも極めて少ない。わが国においては、感染者の分娩が未だ少ないことや、費用の点、母体の術後合併症の頻度も少ない点などから、有用な母子感染の予防手段といえよう。

治療の目標ならびに指針

インフォームドコンセントと共に、必要に応じ検査前カウンセリングを行った後に抗HIV抗体検査を実施し、可及的に妊娠の早い時期から管理を行う。

妊産婦の血漿中ウイルス量を極力低く抑え、妊産婦自身の発病予防、ならびに母子感染予防を図る。

母子に対してできるだけ悪影響を及ぼさない薬剤を選択し、使用する。

児へのHIVの曝露をできるだけ防ぐために36週前後に選択的帝王切開を行う。

以上のような点を鑑み、現在のわが国における最も妥当な妊産婦(新生児を含む)の治療は以下のようなものではないだろうか。

妊娠14週から分娩まで妊産婦にAZTを経口投与し(表16)、36週前後(陣痛発来前、破水前)に選択的帝王切開を施行する。なお帝王切開の3時間前からAZTを静注するべきと考えている専門医もいる^{注3)}。新生児には出生後なるべく早期よりAZTシロップ2mg/kgを6時間毎、6週間投与する。

AZTを投与しても血漿中ウイルス量が高値を持続する例や上昇する例には併用療法を行う。併用薬を選択する場合には、胎盤通過性の低い薬剤の使用や、薬剤の干渉などについても考慮する。

注1) HIV量が極めて少ない例(例えば血漿中ウイルス量が検出限界以下)からは母子感染が成立しにくいことが示唆されており、血漿中ウイルス量が1,000コピー/mL未満のときには感染率はゼロという報告(表17)²⁾もある。妊産婦の血漿中ウイルス量を低く抑えることによって母子感染が予防できれば、将来、帝王切開は不要となる可能性はあるが、薬剤の母子への悪影響も忘れてはならない。

表17 母体の血漿中HIV-1 RNA量および妊娠時AZT療法によるHIV-1周産期伝播の割合¹²⁾

母体の血漿中 HIV-1 RNA量 (コピー/mL)	感染乳児数/総数 (%)					P値**
	<1,000	1,000~10,000	>10,000~50,000	>50,000~100,000	>100,000	
AZT治療群	0/22	10/83 (12.0)	13/75 (17.3)	5/16(31.2)	7/34(20.6)	0.02
AZT非治療群	0/35	22/110(20.0)	26/108(24.1)	12/38(31.6)	19/30(63.3)	<0.001
合計	0/57	32/193(16.6)	39/183(21.3)	17/54(30.9)	26/64(40.6)	<0.001

* 値は全妊娠期間を通して得られた測定値の幾何平均。各患者で妊娠中3回、分娩時に1回の測定を行った。

** P値はMantel extension testにより算出。血漿中HIV-1 RNA量の増加に伴い、母子感染が有意に増加したことを示す。

注2) AZTの投与と選択的帝王切開を行うと血漿中ウイルス量にかかわらず母子感染率は1~2%という報告もある^{13,14)}

注3) 分娩(帝王切開)時の産婦へのAZTの静注によって新生児の初期嘔吐がみられることも多く、児の厳重な管理が必要である。

HIV感染母親から生まれた児の管理・予後

新生児期のHIV母子感染予防

HIV感染母親から生まれた新生児で、インフォームドコンセントにて母子感染予防の了解が得られた児には、経口投与によりAZTシロップ^{注1)}の2mg/kg、6時間毎投与を出生後なるべく早期より開始し、6週間継続する。経口投与が

できない時は、1.5mg/kg/回を静注^{注1)}にて6時間毎に投与する。副作用は貧血と顆粒球減少などである。通常は予防投与を中止する必要はないが、貧血が強い時には4週間で中止することもある。また母乳は禁止し、人工栄養とする。

HIV感染母親から生まれた児のフォローアップ

児の感染の有無については、生後18カ月まではHIV感染母親由来の移行抗体を児に認めることがあるため、早期診断としてウイルス学的検査(PCR法によるHIV DNAまたはRT-PCR法によるHIV RNAの検出、または培養^{注2)}による検出)が必須である。これによりHIV感染症は生後1カ月までに90%以上、生後6カ月までに全例で診断可能である。

HIV感染母親から生まれた児のフォローアップ検査(表18)

は、生後48時間以内、14日、1~2カ月、3~6カ月の4ポイントで行う。生後48時間以内の陽性は子宮内感染と考えられる。生後2週間でウイルス量が急上昇することから14日目の検査は早期診断に役立つ。早期診断の利点は、早期の抗HIV薬の併用療法とカリニ肺炎予防などである。陽性患児は、CD4陽性リンパ球数(%)とCD8陽性リンパ球数(%)を同時にチェックする。

表18 HIV感染母親から生まれた児の評価表

検査時期	児の検索	コメント
出生48時間以内(臍帯血を除く)	PCR、培養	陽性:子宮内感染
生後14日目	PCR、培養	生後2週間でウイルス量急上昇
生後1~2カ月	PCR、培養	早期の抗HIV併用療法が可能
生後3~6カ月	PCR、培養	感染の有無の確定に重要

- 1) 異なった血液検体でなされた2回のウイルス学的検査が陽性:HIV感染あり
- 2) 2回(1回は生後1カ月以上、1回は生後4カ月以降)以上でウイルス学的検査がいずれも陰性:HIV感染なし
- 3) 生後6カ月以降で最低1カ月以上間隔をあけて、2回以上行った抗HIV抗体が陰性でしかも感染の兆候がない時:HIV感染なし
- 4) 生後18カ月以降
 - ・低グロブリン血症がなくて、抗HIV抗体陰性:HIV感染なし
 - ・HIV感染の兆候がなくて、ウイルス学的検査(PCR、培養)が陰性:HIV感染なし

注1) AZTシロップと静注剤は、厚生省・エイズ治療薬研究班(主任研究者 東京医科大学臨床病理学教室 福武勝幸)ホームページ:<http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmhwh/> FAX情報サービス:03-3342-6171 より入手可能。

注2) 培養によるウイルス学的検査は、各都道府県の一部の衛生研究所で可能である(保険適用外)。また、検査結果判定までに時間がかかるので、早期診断にはRT-PCR法(保険適用)が適している。

HIV母子感染児の予後に関する因子

母子感染児の予後に関する因子は、CD4陽性リンパ球数(%)と血漿中ウイルス量(HIV RNA量)の両者である。免疫能の指標であるCD4陽性リンパ球基準値は、6歳未満の小児では年齢により異なる(表19)。6歳未満の小児は、成人と異なりCD4陽性リンパ球数が多い。このため小児

の免疫能の指標としては、年齢に関係のないCD4陽性リンパ球数の比率(%)がとくに有用である(表19)。一方、乳幼児のウイルス量は1~2歳までは成人より10~100倍高く、その後4~5歳頃までゆっくり減少していく。

表19 小児HIV感染症(13歳未満)の年齢別免疫学的分類(1994、CDC)

免疫能	CD4陽性リンパ球数/mm ³ (%)		
	1歳未満	1~5歳	6~12歳
低下なし	1,500(≥25)	1,000(≥25)	500(≥25)
中等度低下	750~1,499 (15~24)	500~999 (15~24)	200~499 (15~24)
高度低下	<750(<15)	<500(<15)	<200(<15)

HIV母子感染児の予後

これまで母子感染児の予後は、1)生後数カ月~1歳までにAIDSを発症して4歳頃までに死亡する急速進行型(10~25%)、2)AIDS診断中央値が6歳である緩徐進行型(75~90%)、3)8~10歳まで無症状である非進行型(5%未満)に分けられた。CD4陽性リンパ球数とCD8陽性リンパ球数が両者とも5パーセントイル(-2SD)未満である

生後6カ月未満の乳児は、胸腺障害を合併しており病勢の進行が早く、予後が悪いとの報告がある。しかし将来、乳幼児の早期診断と早期の抗HIV薬の併用療法により、母子感染児の予後が変わる可能性がある(小児・少年期における抗HIV療法については、「抗HIV治療ガイドライン(2000年7月;version 2.0)」¹¹⁾を参照のこと)

参考資料

- 1) Report of the NIH Panel to Define Principles of Therapy of HIV Infection. MMWR 47(No.RR-5)1-41, 1998
- 2) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. DHHS . January 28, 2000
- 3) British HIV Association(BHIVA)Guidelines for the Treatment of HIV-infected Adults with Antiretroviral Therapy. British HIV Association. January 28, 2000
- 4) The International AIDS Society-USA Panel:Antiretroviral Therapy in Adults:Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 283:381-391, 2000
- 5) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. The Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children convened by the National Pediatric and Family HIV Resource Center(NPHRC), the Health Resources and Services Administration(HRSA), and the National Institutes of Health(NIH) January 7, 2000
- 6) U. S. Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women Infected with HIV-1 for Maternal Health and for Reducing Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. Public Health Service Task Force. February 25, 2000
- 7) Durant J et al:Drug-Resistance Genotyping in HIV-1 Therapy:The VIRADAPT Randomised Controlled Trial. Lancet 353:2195-2199, 1998
- 8) Cohen C et al:7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Abstract 237, 2000
- 9) The International AIDS Society-USA Panel:Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adults with HIV Infection: Implications for Clinical Management. JAMA 279:1984-1991, 1998
- 10) 谷川久一ほか:本邦におけるB型慢性肝炎に対するGC714(Lamivudine)の臨床試験 - 国内3試験の総括 - . 肝胆膵 40:171-190, 2000
- 11) 平成11年度抗HIV治療ガイドライン(2000年7月;version2.0)
平成11年度厚生省科学研究費補助金研究課題「日本におけるHIV診療支援ネットワークの確立に関する研究」班 分担研究.
- 12) Patrica M et al:Maternal Levels of Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA and the Risk of Perinatal Transmission. N Engl J Med 341:394-402, 1999
- 13) The International Perinatal HIV Group:The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1-A Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. N Engl J Med 340:977-987, 1999
- 14) The European Mode of Delivery Collaboration:Elective Caesarean-section versus Vaginal Delivery in Prevention of Vertical HIV-1 Transmission:A Randomised Clinical Trial. Lancet 353:1035-1039, 1999
- 15) Blanche, S et al:Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet 354:1084-1089, 1999

抗HIV薬一覧

各薬剤の製品添付文書(2000年10月31日時点)より抜粋。各薬剤の使用に際しては、必ず最新の添付文書を確認すること。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

一般名(略号)	ジドブジン(AZT ZDV)	ジダノシン(ddI)	ザルシタピン(ddC)
商品名	レトロビル	ヴァイデックス	ハイビッド
発売会社(承認年月)	グラクソ・ウエルカム(1987年9月)	プリストル・マイヤーズ スクイブ(1992年6月)	日本ロシユ(1996年4月)
規格単位	100mg(カプセル)	167/250mg(ドライシロップ) 25/50/100mg(錠剤)	0.375mg(錠剤)
用法・用量	500~600mg 分2~6	334~500mg 分2(ドライシロップ) 250~400mg 分2(錠剤) 食間	2.25mg 分3
警告	<ul style="list-style-type: none"> 骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること 	<ul style="list-style-type: none"> 膵炎があらわれることがあるので、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等の生化学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること 	<ul style="list-style-type: none"> 末梢神経障害があらわれることがある 膵炎があらわれることがある ウイルス性肝炎等の肝疾患の合併症の患者では、肝機能を著しく悪化させることがある
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 好中球数750/mm³未満またはヘモグロビン値が7.5g/dL未満に減少した患者 イブプロフェン投与中の患者 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 膵炎の患者 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 イセオチン酸ペンタミジンを投与中の患者では海外で劇症膵炎による死亡例が報告されている
注意	<ul style="list-style-type: none"> 好中球数1,000/mm³未満またはヘモグロビン値が9.5g/dL未満の患者では、好中球数、ヘモグロビン値がさらに減少することがある 腎または肝機能障害のある患者では、高い血中濃度が持続するおそれ ビタミンB₁₂欠乏患者では貧血が発現するおそれ 高齢者 	<ul style="list-style-type: none"> 膵炎の既往歴のある患者では再発することがある 末梢神経障害の既往歴のある患者では再発することがある 腎障害のある患者では血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて投与すること 肝障害のある患者では肝障害を増強することがある 	<ul style="list-style-type: none"> 末梢神経障害のある患者 CD4陽性リンパ球数が50/mm³未満の患者では末梢神経障害が発現しやすいとの報告がある 膵炎またはその既往歴のある患者 肝機能障害、肝炎またはアルコール中毒歴のある患者 腎機能障害のある患者では副作用が強くなるおそれ 心筋症、うっ血性心不全及びその既往歴のある患者
相互作用(併用禁忌/併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 出血傾向が増強；イブプロフェン <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の毒性作用が増強；ペンタミジン、ピリメタミン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、フルシトシン、ガンシクロビル、インターフェロンなど 投与間隔を適宜あける；プロベネシド 本剤の最高血中濃度が84%上昇する；フルコナゾール 本剤の最高血中濃度が27%減少しAUCが25%減少；リトナビル 本剤の全身クリアランスが約2.5倍増加し、AUCが約1/2減少；リファンピシン 血中フェニトイン濃度が約1/2に減少；フェニトイン 	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗菌剤の効果が減弱；テトラサイクリン系抗菌剤、キノロン系抗菌剤 <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用を増強することがある；ペンタミジン、アルコール、スルホンアミド、ザルシタピン、抗結核抗生物質、H₂受容体拮抗剤、副腎皮質ステロイド剤など 投与間隔を適宜あける；インジナビル、リトナビルなど 制酸剤の副作用を起こしやすくすることがある；アルミニウムまたはマグネシウムを含有する制酸剤 副作用を増強することがある。本剤の減量もしくは投与を中止する；ガンシクロビル 	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 海外で本剤との併用により劇症膵炎による死亡例；イセオチン酸ペンタミジン <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用が相互に増強され、末梢神経障害が発現するおそれ；クロラムフェニコール、シスプラチン、イソニアジド、メトロニダゾール、金製剤など 本剤の腎クリアランスを低下させ、末梢神経障害や他の副作用の発現を増加させる；アムホテリシンB、プロベネシド、アミノグリコシド系抗生物質など 本剤の吸収率低下；アルミニウムまたはマグネシウムを含有する制酸剤 副作用が相互に増強され、末梢神経障害、膵炎が発現するおそれ；ジダノシン
主な副作用	汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、うっ血性心不全、乳酸アシドーシス・脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、てんかん様発作、食欲不振、腹痛、嘔気、下痢、嘔吐、便秘、鼓腸など	膵炎、乳酸性アシドーシス、肝障害、網膜色素脱失・視神経炎、発作・痙攣、錯乱、末端のしびれ、頭痛、腹痛、下痢、悪心・嘔吐、食欲不振、貧血、発疹、呼吸困難など	末梢神経障害、自殺企図、てんかん発作、痙攣、食道潰瘍、口腔内潰瘍、膵炎、乳酸アシドーシス、重度の脂肪肝、心筋症、頭痛、悪心・嘔吐、下痢、発疹、貧血など

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

一般名(略号)	ラミブジン(3TC)	サニルブジン(d4T)	(AZT+3TC)
商品名	エピビル	ゼリット	コンビビル
発売会社 (承認年月)	グラクソ・ウエルカム(1997年2月)	ブリistol・マイヤーズ スクイブ(1997年7月)	グラクソ・ウエルカム(1999年6月)
規格単位	150mg(錠剤)	15/20mg(カプセル)	ジドブジン300mg+ラミブジン150mg (錠剤)
用法・用量	300mg 分2	体重60kg以上80mg 分2 体重60kg未満60mg 分2	(ジドブジン600mg + ラミブジン300mg)分2
警告	・ 肺炎を発症する可能性のある小児の患者では、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと	・ 末梢神経障害があらわれることがあるので、四肢のしびれ・刺痛感・疼痛等の症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと	・ 本剤の有効成分の1つであるジドブジンにより、骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること
禁忌	・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・ 好中球数750/mm ³ 未満またはヘモグロビン値7.5g/dL未満に減少した患者 ・ イブプロフェン投与中の患者
注意	・ 肺炎を発症する可能性のある小児の患者では、肺炎を再発または発症する可能性 ・ 腎機能障害のある患者では高い血中濃度が持続するので、減量するかまたは投与間隔を延長すること ・ 高齢者 ・ 妊婦・授乳婦 ・ 小児	・ 末梢神経障害またはその既往歴のある患者では症状を憎悪または再発させるおそれ ・ 肝障害のある患者では症状を憎悪させるおそれ ・ 腎障害のある患者 ・ 肺炎またはその既往歴のある患者では症状を憎悪または再発させるおそれ	・ 好中球数1,000/mm ³ 未満又はヘモグロビン値9.5g/dL未満の患者では、好中球数、ヘモグロビン値がさらに減少することがある ・ ビタミンB ₁₂ 欠乏患者では貧血が発現するおそれ ・ 肺炎を発症する可能性のある患者では肺炎を再発または発症する可能性 ・ 肝機能障害のある患者では、ジドブジンの高い血中濃度が持続するおそれ ・ 高齢者・妊婦・産婦・授乳婦
相互作用 (併用禁忌) (併用注意)	(併用禁忌) (併用注意) ・ 本剤のAUCが43%増加し、全身クリアランスが30%、腎クリアランスが35%減少したとの報告がある;スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	(併用禁忌) (使用注意) (その他の注意) ・ 本剤の活性代謝物であるサニルブジン三リン酸の生成が有意に抑制されるとの成績もあるため、本剤とジドブジンとの併用は避けることが望ましい	(併用禁忌) ・ ジドブジンと併用した場合、血友病患者において出血傾向が増強することがある;イブプロフェン (併用注意) ・ ジドブジンの毒性作用が増強されることがある;ベンタミジン、ピリメタミン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、フルシトシン、ガンシクロビル、インターフェロンなど ・ ジドブジンの全身クリアランスが約1/3に減少し、半減期が約1.5倍延長;プロベネシド ・ ジドブジンの最高血中濃度が84%上昇;フルコナゾール ・ ジドブジンの最高血中濃度が27%減少し、AUCが25%減少;リトナビル ・ ジドブジンの全身クリアランスが約2.5倍増加し、AUCが約1/2減少;リファンピシン ・ 血中フェニトイン濃度が約1/2に減少、または上昇するとの報告;フェニトイン ・ ラミブジンのAUCが43%増加し、全身クリアランス30%、腎クリアランスが35%減少;スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤
主な副作用	汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、肺炎、乳酸アシドーシス・脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、横紋筋融解症、ニューロパシー、錯乱、痙攣、嘔気、食欲不振、下痢、頭痛、倦怠感、疲労、嘔気、血中尿酸上昇など	末梢神経障害、肺炎、急性腎不全、錯乱、失神、痙攣、皮膚粘膜眼症候群、乳酸性アシドーシス、肝不全、下痢、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ上昇、脂肪肝、頭痛など	汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、乳酸アシドーシス・脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、肺炎、横紋筋融解症、ニューロパシー、錯乱、痙攣、てんかん様発作、心不全、嘔気、頭痛、倦怠感・疲労、肝機能検査値異常、高血糖など

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

一般名(略号)	アバカビル(ABC)
商品名	ザイアジェン
発売会社 (承認年月)	グラクソ・ウエルカム(1999年9月)
規格単位	300mg(錠剤)
用法・用量	600mg 分2
警告	<p>過敏症： 海外における臨床試験において、本剤投与患者の約3%に過敏症の発現を認めており、通常、治療開始6週以内(中央値11日)に発現し、まれに致死的となることが示されている。 本剤による過敏症では以下の症状が多臓器及び全身に発現する。このような症状が発現した場合は、直ちに担当医に報告させ、本剤による過敏症が疑われたときは本剤の投与を直ちに中止すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・皮疹 ・発熱 ・胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等) ・疲労感 ・呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等) <p>過敏症の発現後は、本剤を決して再投与しないこと。本剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状の発現、生命を脅かす程度の血圧低下の発現及び死に至る可能性がある。 患者に過敏症について必ず説明し、過敏症を注意するカードを常に携帯するよう指示すること。また、過敏症を発現した患者には、本剤を二度と服用しないよう十分指導すること。</p>
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。本剤の投与に際しては、本剤の服用経験を必ず確認し、本剤による過敏症の既往歴がある場合は、決して本剤を投与しないこと
注意	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤投与による過敏症は、通常、治療開始6週以内(中央値11日)に発現し、まれに致死的となることが報告されている ・腎障害患者 ・肝障害患者 ・高齢者 ・妊婦・産婦・授乳婦
相互作用 (併用禁忌) (併用注意)	<p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の代謝はエタノールによる影響を受ける。本剤のAUCが約41%増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかったとの報告あり。本剤の安全性の観点から、臨床的に重要な相互作用とは考えられていない。
主な副作用	<p>過敏症(発熱、嘔吐、嘔気、下痢、腹痛、皮疹、嗜眠、倦怠感、筋痛、関節痛、浮腫、呼吸困難、咽頭痛、咳、頭痛、感覚異常、リンパ節腫脹、粘膜障害、血圧低下、肝酵素値の上昇、CPK上昇、クレアチニン上昇、リンパ球減少)など</p>

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)

一般名(略号)	ネビラピン(NVP)	エファピレンツ(EFV)	デラビルジン(DLV)
商品名	ビラミューン	ストックリン	レスクリプター
発売会社(承認年月)	日本ベーリンガーインゲルハイム(1998年11月)	万有製薬(1999年9月)	ファイザー製薬(輸入元)/三共(販売元)(2000年2月)
規格単位	200mg(錠剤)	200mg(カプセル)	200mg(錠剤)
用法・用量	200mg分1を2週間、その後400mg分2	600mg分1	1,200mg分3
警告	<ul style="list-style-type: none"> ・中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群を含め重篤で致死的な皮膚障害が発現することがあるので、投与開始後概ね8週までは観察を十分に行い、発熱等を伴う、又は重篤な発疹が発現した場合には、投与を中止すること ・本剤の投与により重篤な、又は全身症状を伴う発疹が発現した患者には、再投与しないこと ・重篤で致死的な肝機能障害が発現することがあるので、定期的かつ必要に応じて肝機能検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること ・本剤の投与により肝機能障害が発現した患者には、再投与しないこと 		<ul style="list-style-type: none"> ・本剤は他の抗HIV薬との併用でHIV感染症治療に用いられるが、治療を実施する根拠がある場合に限られる ・本剤を投与すると、急速に耐性ウイルスが出現するので、必ず他の抗HIV薬と併用投与すること
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・本剤の投与により重篤な発疹、又は全身症状を伴う発疹が発現した患者 ・本剤の投与により肝機能障害が発現した患者 ・ケトコナゾール投与中の患者 ・経口避妊薬を投与中の患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム及びエルゴタミン製剤を投与中の患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・妊婦または妊娠している可能性のある婦人
注意	<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害またはその既往歴のある患者では肝機能障害を増悪させるおそれ ・腎障害またはその既往歴のある患者 ・HIVプロテアーゼ阻害薬を投与中の患者 ・妊婦・産婦・授乳婦 ・小児 ・高齢者 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝障害のある患者 ・妊婦・産婦・授乳婦 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害のある患者では、高い血中濃度が持続するおそれ ・高齢者 ・小児
相互作用(併用禁忌/併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・次の薬剤の血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇；ケトコナゾール ・本剤が次の薬剤の血中濃度を低下させるおそれ；経口避妊薬 <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用剤の血中濃度が低下；HIVプロテアーゼ阻害薬(インジナビル、サキナビル、リトナビル) ・本剤の定常状態における最低血中濃度が上昇；CYP3A酵素阻害剤(シメチジン、マクロライド系抗生物質、イトラコナゾール) ・本剤の定常状態における最低血中濃度が低下；CYP3A酵素誘導剤(リファンピシン、リファブチン) ・本剤の代謝が促進され血中濃度が低下；セイヨウオトギリソウ含有食品 ・併用により併用薬剤の血中濃度または本剤の血中濃度が変動するおそれ；CYP3A4酵素で代謝を受ける薬剤 	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・次の薬剤の代謝が抑制され、重篤または生命に危険を及ぼす可能性；テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、エルゴタミン製剤 <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用剤のAUC及びCmaxが減少。併用剤の用量を増量；インジナビル ・併用時高頻度の臨床的有害事象及び臨床検査値異常；リトナビル ・併用剤のAUC及びCmaxが減少。本剤との併用は推奨されない；サキナビル ・本剤のAUC及びCmaxが減少。本剤の用量を増量；リファンピシン類 ・本剤が併用剤の薬物動態に有意な影響を及ぼす；クラリスロマイシン ・併用剤との相互作用の可能性は十分に検討されていない；経口避妊薬 ・本剤の代謝が促進され血中濃度が低下；セイヨウオトギリソウ含有食品 	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤のAUCが約100%低下する；リファンピシン <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用剤の血中濃度が上昇；アンブレナビル、インジナビル ・併用剤の血漿中濃度が上昇するおそれ、肝細胞酵素値が上昇；サキナビル ・本剤のAUCが低下、併用剤のAUCが上昇；ネルフィナビル ・併用剤の血漿中濃度が上昇するおそれ；テルフェナジン、クラリスロマイシン、麦角アルカロイド製剤、アルプラゾラム、抗不整脈薬、ジドロピリジン、シサプリド、キニジン、メタンフェタン、シルデナフィルなど ・本剤の血漿中濃度低下、併用剤の血漿中濃度上昇；リファブチン ・本剤の血漿中濃度低下；カルバマゼピンなど ・間隔を1時間以上あける；ジダノシン、アルミニウムまたはマグネシウムを含有する制酸薬
主な副作用	中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群、肝炎、肝機能障害、顆粒球減少、うつ病、幻覚、錯乱、脱水症、心筋梗塞、出血性食道潰瘍、全身痙攣、発疹、嘔気、傾眠、疲労	皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、発疹、嘔気、めまい、下痢、頭痛、不眠、疲労、集中力障害、無力症、倦怠感、発熱、胃炎、腹痛、GOT上昇、GPT上昇など	スティーブンス・ジョンソン症候群、皮疹、食道炎、胃腸出血、非特異性肝炎、肺炎、貧血、好中球減少、汎血球減少、血小板減少、錯乱、ニューロパシー、テタニー、嘔気、頭痛、疲労など

HIVプロテアーゼ阻害薬(PI)

一般名(略号)	インジナビル(IDV)	サキナビル(SQV)	リトナビル(RTV)
商品名	クリキシバン	インビラーゼ	ノービア
発売会社(承認年月)	万有製薬(1997年3月)	日本ロシュ(1997年9月)	ダイナボット(輸入元) (1997年11月(カプセル)、1998年9月(リキッド)) 1999年8月(ソフトカプセル)
規格単位	200mg(カプセル)	200mg(硬カプセル)	100mg(軟カプセル)、80mg(リキッド)
用法・用量	2,400mg 分3 空腹時	1,800mg 分3 食後2時間以内	投与初日600mg 分2、2~3日目800mg 分2、 4日目1,000mg 分2、その後1,200mg 分2 食後
警告			
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム及びピモジドを投与中の患者 リファンピシンを投与中の患者 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 テルフェナジン、アステミゾール、シサプリドを投与中の患者 リファンピシンを投与中の患者 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 キニジン、ベプリジル、フレカイニド、プロパフェノン、アミオダロン、ピモジド、ピロキシカム、アンピロキシカム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、シサプリド、テルフェナジン、アステミゾール、リファブチンを投与中の患者 ジアゼパム、エスタゾラム、クロラゼパ酸二カリウム、フルラゼパム、トリアゾラム、ミダゾラムの催眠鎮静剤及び抗不安剤を投与中の患者
注意	<ul style="list-style-type: none"> 肝硬変による肝機能不全患者 腎機能異常のある患者 血友病及び著しい出血傾向を有する患者 腎石症の発現を抑えるため、十分な水分補給(1.5L/日)を指導する 本剤は吸湿性がある。専門の容器にて保存 高齢者、妊婦・産婦・授乳婦、小児 	<ul style="list-style-type: none"> 血友病及び著しい出血傾向を有する患者では突発性出血が発現したとの報告 肝不全のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれ 高齢者 妊婦・産婦・授乳婦 小児 	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれ 血友病及び著しい出血傾向を有する患者では、突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている 高齢者 妊婦・産婦・授乳婦 小児 2~8(冷蔵庫)保存(ソフトカプセル)
相互作用(併用禁忌、併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 次の薬剤の代謝が抑制され、重篤または生命に危険を及ぼす可能性；テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、ピモジド 本剤の代謝が促進され、血中濃度が1/10以下に低下する；リファンピシン <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 2時間以上の間隔あけて投与する；ジダノシン 本剤の血中濃度が上昇；ケトコナゾール、ミコナゾール、デラビルジン 本剤の血中濃度が低下し併用剤の血中濃度が上昇；リファブチン 本剤もしくは併用剤の血中濃度が上昇；HIVプロテアーゼ阻害薬(サキナビル、リトナビル、ネルフィナビル、イトラコナゾール) 本剤の血中濃度が低下；デキサメタゾン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、エファピレンツ、ネビラピン 併用剤のAUC及びCmaxが上昇；シルデナフィール 本剤の代謝が促進され血中濃度が低下；セイヨウオトギリソウ含有食品 	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 重篤又は生命に危険を及ぼすような心血管系の副作用のおそれ；テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド 本剤の代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度を80%低下させる；リファンピシン <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 併用剤の血中濃度上昇；ミダゾラム、トリアゾラム 本剤の血中濃度上昇；リトナビル 本剤又は併用剤の血中濃度上昇；インジナビル、ネルフィナビル 本剤又は併用剤の血中濃度が変化；アンブレナビル、ネビラピン、エファピレンツ、デラビルジン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、シルデナフィールなど 併用剤の血中濃度が上昇するおそれ；CYP3A4の基質となる薬剤(Ca拮抗剤など) 本剤の代謝が促進され血中濃度が低下；セイヨウオトギリソウ 本剤の血中濃度を低下させる；フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、デキサメタゾンなど 	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> 次の薬剤の血中濃度が大幅に上昇し、重篤または生命に危険を及ぼす可能性；キニジン、ベプリジルなど 次の薬剤の血中濃度が大幅に上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制の可能性；ジアゼパム、クロラゼパ酸二カリウム、エスタゾラム、フルラゼパムなど <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 併用剤のAUCが3倍を超える；フェンタニル、リドカイン、エリスロマイシン、カルバマゼピン、イトラコナゾールなど 併用剤のAUCが1.5倍を超える；ワルファリンカリウム 併用剤のAUC及びCmaxが上昇；HIVプロテアーゼ阻害薬(サキナビル、インジナビル、ネルフィナビル) 併用剤のAUC減少；テオフィリン、エチニルエストラジオール 本剤のAUCが減少；リファンピシン 2.5時間以上あける；ジダノシン 併用剤のAUC及びCmaxが減少；ジドブジン 本剤のAUCが上昇；フルコナゾール 本剤の代謝が促進され血中濃度が低下；セイヨウオトギリソウ含有食品
主な副作用	腎石症、出血傾向、肝炎・肝不全、貧血、溶血性貧血、腎不全、皮膚粘膜眼症候群、血糖値の上昇、糖尿病、体脂肪の再分布、嘔気、嘔吐、下痢、頭痛など	自殺企図、痙攣、灰白髄炎、肺炎、腸管閉塞、血栓性静脈炎、急性骨髄芽球性白血病、皮膚粘膜眼症候群、黄疸、末梢神経障害、潰瘍性口内炎、下痢、腹痛など	錯乱、痙攣発作、脱水、高血糖、糖尿病、肝炎、肝不全、過敏症、出血傾向、悪心、下痢、嘔吐、腹痛、口周囲感覚異常、味覚倒錯、無力症、異常感覚、頭痛など

HIVプロテアーゼ阻害薬(PI)

一般名(略号)	ネルフィナビル(NFV)	アンブレナビル(APV)	サキナビル(SQV)
商品名	ビラセプト	プローゼ	フォートベイス
発売会社(承認年月)	日本たばこ産業/日本ロシユ(1998年3月) 鳥居薬品	キッセイ薬品工業(1999年9月)	日本ロシユ(2000年4月)
規格単位	250mg(錠剤)	150mg(カプセル)	200mg(軟カプセル)
用法・用量	2,250mg 分3 食後	2,400mg 分2	3,600mg分3 食事中または食後2時間以内
警告			
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、ピモジド、パッカク誘導体、アミオダロン、硫酸キニジンと投与中の患者 ・リファンピシンを投与中の患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・リファンピシンを投与中の患者 ・アステミゾール、ペプリジル、シサプリド、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、ミダゾラム、テルフェナジン及びトリアゾラムを投与中の患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・重度の肝不全のある患者 ・テルフェナジン、アステミゾール、シサプリドを投与中の患者 ・リファンピシンを投与中の患者
注意	<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれ ・血友病及び著しい出血傾向を有する患者 ・必ず食後に服用 ・高齢者 ・妊婦・産婦・授乳婦 ・小児 ・2時間以上の間隔あける；ジダノシン 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれ ・高齢者 ・血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者では、類薬で突発性出血が発現したとの報告 	<ul style="list-style-type: none"> ・血友病の患者及び著しい出血傾向を有する患者では突発性出血が発現したとの報告 ・肝不全のある患者では本剤の血中の濃度が上昇するおそれ ・高齢者、妊婦・産婦・授乳婦、小児 ・2~8 保存
相互作用(併用禁忌、併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・次の薬剤の代謝が抑制され、重篤または生命に危険を及ぼす可能性；テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、ピモジド、パッカク誘導体、アミオダロン、硫酸キニジン ・本剤の血中濃度が20~30%に低下；リファンピシン <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤及び併用剤の血中濃度が上昇；インジナビル、サキナビル ・本剤の血中濃度が上昇；リトナビル ・本剤の血中濃度上昇、併用剤の血中濃度が変動；アンブレナビル ・本剤の血中濃度が低下し、併用剤の血中濃度が上昇；リファブチン ・併用剤の血中濃度が低下；エチニルエストラジオール又はノルエチンドロンを含む経口避妊薬 ・本剤の血中濃度低下、併用剤の血中濃度が変動；フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン ・併用剤の血中濃度が上昇する可能性；シルデナフィル ・本剤の代謝が促進され血中濃度が低下；セイヨウオトギリソウ 	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の最高血中濃度及びAUCをそれぞれ70%及び82%減少させる；リファンピシン ・次の薬剤の代謝の競合的阻害が起き、重症なまたは生命に危険を及ぼす可能性；アステミゾール、ペプリジル、シサプリド、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、ミダゾラム、テルフェナジン、トリアゾラムなど <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用剤のAUCが193%上昇；リファブチン ・本剤の血中濃度が低下；CYP3A酵素誘導剤(フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンなど) ・併用剤の血中濃度が上昇；Ca拮抗剤、塩酸アミオダロン、キニジン、ワルファリン、三環系抗うつ剤など ・本剤及び併用薬剤の血中濃度が変化；HIVプロテアーゼ阻害薬(インジナビル、サキナビル、ネルフィナビルなど) ・本剤の血中濃度が上昇；ケトコナゾール、イトラコナゾールなど ・併用剤の血中濃度が上昇し、併用剤に関連する有害事象の危険性が増加する可能性；シルデナフィル ・本剤の吸収が抑制；ジダノシン、制酸剤 ・本剤の代謝が促進され血中濃度が低下；セイヨウオトギリソウ 	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤又は生命に危険を及ぼすような心血管系の副作用のおそれ；テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド ・本剤のAUCが70%、Cmaxが65%減少；リファンピシン <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用剤の血中濃度上昇；ミダゾラム、トリアゾラム ・本剤の血中濃度上昇；リトナビル ・本剤又は併用剤の血中濃度上昇；インジナビル、ネルフィナビル ・本剤又は併用剤の血中濃度が変化；アンブレナビル、ネビラピン、エファビレンツ、デラビルジン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、シルデナフィルなど ・併用剤の血中濃度が上昇するおそれ；CYP3A4の基質となる薬剤(Ca拮抗剤など) ・本剤の代謝が促進され血中濃度が低下；セイヨウオトギリソウ ・本剤の血中濃度を低下させる；フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、デキサメタゾンなど
主な副作用	糖尿病、血糖値の上昇、出血傾向、脱力感、頭痛、下痢、腹部膨満感、嘔気、嘔吐、腹痛、食欲不振、消化不良、眩暈、抑うつ、情緒不安、発疹、感覚異常など	皮膚粘膜眼症候群、糖尿病、血糖値の上昇、口/口周囲感覚異常、頭痛、めまい、睡眠障害、悪心、下痢、鼓腸放屁・おくび、嘔吐、軟便、腹部痛、腹部違和感、疲労、発疹など	自殺企図、痙攣、脊髄神経根多発神経炎、肺炎、腸管閉塞、重度の肝機能障害、血栓性静脈炎、急性骨髄芽球性白血病、糖尿病、皮膚粘膜眼症候群、急性腎不全、下痢、嘔気、腹痛、頭痛、疲労など



RESEARCH GROUP FOR
THERAPY OF HIV INFECTION

HIV感染症「治療の手引き」は、HIV感染症治療に関する理解を広く普及させることを目的に、1998年10月に「暫定版」を発刊いたしました。その後、日本エイズ学会での公開シンポジウム討議内容や最新の知見に基づいて1999年春以降順次改訂を重ね、今回このように第4版を発行することができました。

HIV感染症治療研究会では、この「治療の手引き」がHIV診療に取り組もうとされている医療者にとって有益な情報提供ができるように順次改訂する予定ですが、今後の改訂編集のためにはこの「治療の手引き」を利用されているみなさまのご意見が非常に貴重となります。HIV感染症「治療の手引き」に対するみなさまの率直なご意見をお待ちしております。

HIV感染症治療研究会事務局

〒541-0041 大阪市中央区北浜2-6-11 北浜エクセルビル
(株式会社 トーレラザール・マッキャン内)
FAX:06-6222-5455

2000年11月作成