

HIV感染症治療研究会

# HIV感染症 「治療の手引き」

第6版

2002年11月発行

## 利用される皆様へ

この「治療の手引き」は、欧米で公表されたガイドラインや2002年8月までに得られた臨床知見をもとに、国内のHIV診療医師がそれぞれの経験を加えてまとめたものです。HIV感染症の治療は確立されたものではなく、治療成績や新しい知見とともに今後さらに変わっていくと考えられるため、本手引きの内容も順次改訂する予定です。

# HIV感染症治療の理解のために

HIV感染症の治療は、抗HIV薬の開発、そしてそれらの薬剤による多剤併用療法(HAART:highly active antiretroviral therapy)によって、大きな進歩を遂げた。

“Hit HIV early and hard”の考えに基づき、早期から強力な治療でウイルスの増殖と免疫細胞(CD4陽性細胞)の破壊を抑制することにより、AIDSによる死亡数とAIDS関連日和見感染症の頻度は著しく減少した。

しかし、その一方でHAARTの長期的実施における副作用や耐性ウイルスの出現が最近問題となってきた。早期の治療開始にもかかわらずHIVを除去できないこと、治療を早期に開始しなくても免疫系の再構築が可能であること、HAARTの成功の鍵が適切な服薬継続が出来るかどうかにあることなどがわかり、HIV感染症の治療は新たな局面を迎えている。

そして今回、米国のHIV感染症治療ガイドライン(DHHS)が改訂されたこともあり当研究会でもこの「治療の手引き」の改訂が検討された。今回の第6版では欧米の最新の動向をふまえ、わが国における現状も加味した。

最近の臨床研究の中には、HAARTの中断と再開を繰り返す計画的治療中断療法(STI:structured treatment interruptions)と呼ばれる新しい治療法も試みられるなど、現在のHAARTの問題点を改善すべくいくつもの試みが行われている。その意味では、いまだに治療基準や方針などを明確に示せないのが現状であるともいえる。

そうしたなかであって、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のために、HIV感染症治療の原則となる事項の全体像を把握することを目的として、編集されている。実際のHIV診療を行う場合には、その時点における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けっして忘れてはならない。

この「治療の手引き」がHIV感染症治療について理解を深める一助となれば幸いである。

2002年11月

:Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. MMWR May 17, 2002/Vol. 51/No.RR-7

下記ホームページでも、HIV感染症「治療の手引き」をご覧ください。

<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 国際医療福祉大学附属 熱海病院 内科 教授  
岩本 愛吉 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症研究分野 教授  
内海 眞 国立名古屋病院 臨床研究センター長兼第一内科医長  
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 教授

塚田 弘樹 新潟大学医学部 附属病院 感染症管理室 室長  
根岸 昌功 東京都立駒込病院 感染症科 部長  
日笠 聡 兵庫医科大学 総合内科 助手  
福武 勝幸 東京医科大学 臨床検査医学講座 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 富山医科薬科大学医学部 感染予防医学講座 助教授  
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 臨床検査医学講座 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

- 治療目標は血中ウイルス量( HIV RNA量 )を検出限界以下に抑え続けることである
- 治療は原則として3剤以上を投与する強力な多剤併用療法で開始すべきである
- 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

## HIV感染症治療の留意点

- 患者個々の状態や環境に応じた治療戦略をたてる
- 抗HIV療法の効果維持にはアドヒアランスが重要である
- 安易な治療開始や薬剤選択・変更・中止を行ってはならない
- 現在の抗HIV療法はHIVの増殖を抑制するだけで体内から排除するものではない
- その時点での最新の情報を提供する

## CONTENTS

HIV感染症治療の理解のために	2	抗HIV薬に対する耐性と薬剤耐性検査	19
HIV感染症治療の原則		薬剤耐性とは何か	
HIV感染症治療の留意点		薬剤耐性検査の臨床応用	
HIV感染症の経過とその指標	4	薬剤耐性検査にはどんなものがあるか	
HIV感染症の経過(病期)		既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異	
HIV感染症の指標		HIV感染症患者におけるB・C型肝炎	21
抗HIV療法の目標	6	HCV感染症合併例における注意点	
多剤併用療法( HAART )		HBV感染症合併例における注意点	
現在の考え方		妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防	22
抗HIV療法をいつ開始するか	8	妊産婦に対する治療の基本	
治療開始基準		妊産婦に対する抗HIV療法とその問題点	
日和見感染症合併時の注意点		選択的帝王切開	
抗HIV療法をどう行うか	10	治療の目標ならびに指針	
3剤以上を併用する多剤併用療法( HAART )		米国における妊産婦に対する抗HIV療法	
初回療法の組み合わせ		HIV感染児に対する予後管理	25
抗HIV薬の主な副作用		新生児の母子感染予防	
効果が不十分な場合	16	感染児に対する対応	
効果が不十分と判定される基準		2次感染予防のために	27
薬剤変更をどう行うか		[ 参考 ] 妊婦に対する抗HIV薬の安全性	27
アドヒアランスが治療の決め手	18	付録 抗HIV薬一覧	28
		参考資料	35

# HIV感染症の経過とその指標

## HIV感染症の経過(病期)

HIV感染症は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV: human immunodeficiency virus)がリンパ球(主としてCD4陽性リンパ球)に感染し、免疫系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発症期の経過をたどる(図1)。

**感染初期(急性期):**初感染したHIVは、急激に増殖する。患者には発熱、倦怠感、筋肉痛といったインフルエンザ様の症状がみられることがあるが、数週間で消失する。

**無症候期:**急性症状消失後もウイルスは断続的に増殖を繰り返しているが、宿主の免疫応答により症状の無い平衡状態が長期間続くことが多い。この無症候期でもHIVは著しい速度(毎日100億個前後)で増殖して

おり、CD4陽性リンパ球は次々とHIVに感染して、平均2.2日で死滅する。

**AIDS発症期:**ウイルスの増殖と宿主の免疫応答による平衡状態もやがてウイルス優位に傾き、血中ウイルス量(HIV RNA量)の増加につれてCD4陽性リンパ球数が減少し、免疫不全状態となって、後天性免疫不全症候群(AIDS: acquired immunodeficiency syndrome)を発症する。

## HIV感染症の指標

HIV感染症では、血中ウイルス量(HIV RNA量)とCD4陽性リンパ球数が病態の程度を把握する指標と

なる。そのほか、治療の開始や変更の際に参考となる検査や他の感染症を確認する検査なども重要である。

### 血中ウイルス量(HIV RNA量)

血中ウイルス量は、感染したHIVの増殖の度合いを示し、HIV感染症がどの程度の速さで進行していくかの指標となる。

#### 測定時期と検査意義

感染成立後急激に増加した血中ウイルス量は、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。この値をセットポイントという(図1)。

血中ウイルス量の変化は、CD4陽性リンパ球数に先行した動きを示すため、病態の進行の速さや予後を予測したり、治療効果を判定したりするうえで、より客観的かつ重要な指標となる。

血中ウイルス量の測定は、表1のような時期に行うことが推奨される。

#### 測定方法

血中ウイルス量は、血中のHIV RNAコピー数で表す。現在使用されている検査方法(表2)では結果が検出限界以下であっても、血中からウイルスが消失したことにはならないことを理解する必要がある。また、測定ごとの誤差も1/3~3倍程度あり、その変動を考慮したうえで、定期的に検査を実施し、病態をモニターすることが必要である。

#### 女性における血中ウイルス量

HIV感染症の女性では、男性に比べて血中ウイルス量が低いとする報告がある。感染初期には低いものの、徐々に差がなくなり、数年後には差がないとの報告もみら

れる。ただし、現在のところ確定的ではない。血中ウイルス量の性差は、CD4陽性リンパ球数が比較的保持されている時期に認められることが多い。そのため、CD4陽性リンパ球数が比較的高い( $> 350/\text{mm}^3$ )場合には性差を考慮する必要がある。

なお、CD4陽性リンパ球数とHIV感染症の進行速度の相関関係に性差は認められないとの報告が多い。

### CD4陽性リンパ球数

CD4陽性リンパ球数は、HIVによって破壊された宿主の免疫力の残存を示し、その時点における病態の程度を把握する指標となる。しかし、変動も大きいいため、数回の検査による判定が必要である。

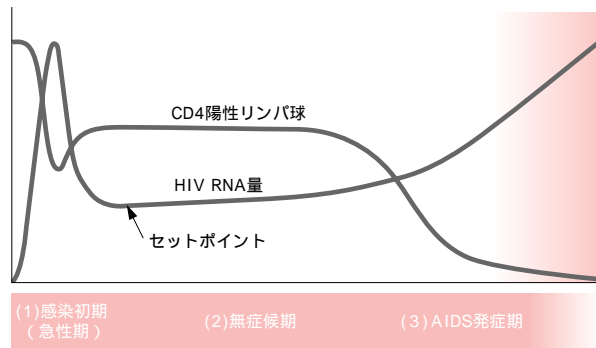
#### その他の検査

B型・C型肝炎ウイルス感染や各種STD(性感染症)をはじめとする感染症は、HIV感染によって重篤化する可能性があり、感染の有無の把握がHIV感染症の管理や治療を行ううえで重要となる。また、一般血液検査や生化学検査(肝機能・腎機能など)のような臨床検査も、HIV感染症の経過や抗HIV薬の影響の評価に重要である。

#### 薬剤耐性検査

選択した治療の効果が不十分な場合、抗HIV薬に対する薬剤耐性が生じていることがあるため、薬剤の変更を念頭において、薬剤耐性検査が試みられている(19ページ参照)。

図1 HIV感染症の経過



血中ウイルス量  
↓  
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

表1 血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 (急性期を除く)	血中ウイルス量により予後判定の参考とする	抗HIV療法の開始または延期の決定
無治療の場合でも3～4カ月に1度は必ず測定	血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	
治療開始3～4カ月後	治療薬剤の最大効果を判定	治療の継続または薬剤変更の決定
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、 変更の決定

ここに示した血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<sup>注1</sup>(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 現在使われているアンプリコアHIV-1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、わが国で通常認められるサブタイプではいずれも同等の感度・定量値で測定が可能となっている。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

## 多剤併用療法( HAART )

HIV感染症に対して、治療開始を決定したら、原則として、血中ウイルス量を検出限界以下に抑え続けることを目標に、強力な多剤併用療法( HAART )を行う。それにより、HIV感染症の進行を抑え免疫能を保持し、QOLを改善し、HIV感染に関連した臨床症状を改善し、

死亡を減らすことを目指す。

この目標を達成するには、抗HIV療法に対する服薬アドヒアランスが重要である( 18ページ参照 )。そのほか、表3に示したような点に注意を払う必要がある。

表3 抗HIV療法の目標とその達成のために

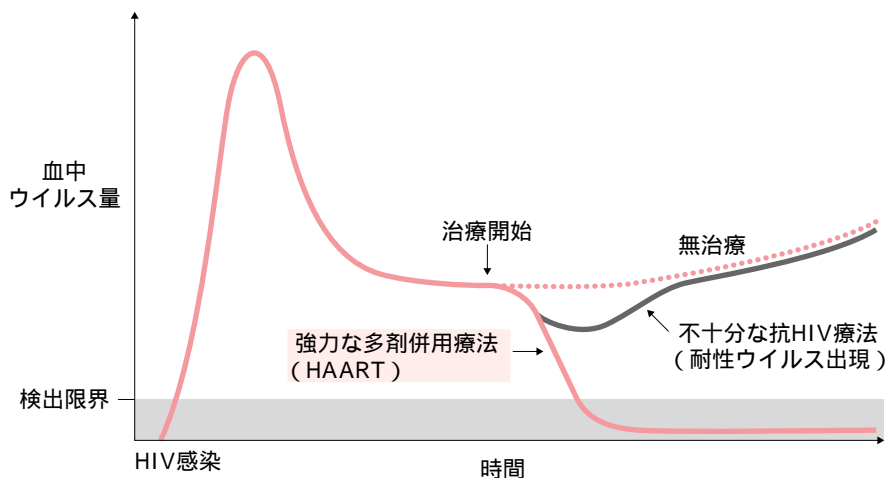
### 抗HIV療法の目標

血中ウイルス量を最大限かつ長期にわたって検出限界以下に抑え続ける  
免疫能を回復 / 維持する  
QOLを改善する  
HIV関連疾患および死亡を減らす

### 目標達成のために

抗HIV薬の服薬アドヒアランスを最大限維持する( 95%以上の服薬率 )  
最も適切な治療戦略をたてる  
将来の治療の選択肢( 抗HIV薬 )を考慮する  
必要に応じて、薬剤耐性検査を実施する

図2 抗HIV療法による血中ウイルス量の変化



## 現在の考え方 “Hit HIV early and hard から長期戦略へ”

抗HIV療法は、この数年で大きな進歩を遂げた。プロテアーゼ阻害薬の登場によって、HAARTが可能となったためである。これまで、“Hit HIV early and hard”を合言葉に、早期から強力な治療でHIVの増殖を抑止する方法が取られ、米国をはじめとした工業先進国では実際、1996年頃からAIDSによる死亡数とAIDS関連日

和見感染症の発現頻度の著しい減少をみた。しかし、早期に治療を始めてもHIVを完全には除去できないことがわかるとともに、治療をある程度遅らせても免疫系の再構築が可能であることが明らかにされ、治療開始時期を遅らせる傾向となっている。

### HAARTの限界

HAARTの早期導入では、長期的な副作用や耐性ウイルスの出現が問題となってきた。服薬方法(服用時間、食事の有無など)にもさまざまな条件を伴う。そのため、治療目標の達成に欠かせないアドヒアランスを長期間良好に維持するのは非常に難しい。規則正しい服薬が継続されなければ、HIVを十分に抑え続けられなくなり、薬剤耐性ウイルスの出現を招きかねない。しかも、薬剤耐性ウイルスは、他の抗HIV薬にも耐性(交叉耐性)を示すことが多く、薬剤耐性が起きると効果のある残された薬剤の選択肢を狭めてしまう恐れがある。

HAARTが導入された当時、この強力な治療によってHIVは2~3年で排除できると考えられていた。ところが、HIVは静止状態にあるCD4陽性リンパ球に潜伏感染してしまうため、現在の治療法ではたとえ血中ウイルス量を検出限界以下に抑え続けても、排除には60年以上もかかることもわかってきた。

その一方で、HIVによって破壊された免疫系の再構築も可能であることが明らかになってきている。従来、免疫系の再構築は不可能と考えられていたが、破壊の程度があまり進行していなければCD4陽性リンパ球数 $>200/\text{mm}^3$ 抗HIV療法により再構築も可能であることが明らかになってきたのである。

### より慎重な治療へ

もちろん、現在も抗HIV療法は原則としてHAARTであり、治療の開始を決定したら、強力な治療を徹底して、血中ウイルス量を検出限界以下に抑え続けるという目標に変わりはない。それが耐性ウイルスの出現を防ぎ、HAARTの長期的な効果維持につながる。ただし、そうした治療をいつ開始するかについては、上記のような理由からこれまでより時期を少し遅らせ、しかも将来使うことのできる抗HIV薬を可能な限り温存しておくような考え方で、HIV感染症の治療は現在進められるようになってきている。

また最近HAARTの中断と再開を繰り返す計画的治療中断療法(STI: structured treatment interruptions)が試みられている\*。HAARTの中断によってウイルスの複製を短期的に許し、増殖してくる自己のHIVに曝露されることを刺激として宿主側の特異的免疫反応を刺激しようというもので、かつアドヒアランスの改善、副作用の軽減、治療費の縮小なども得ようとする治療法であるが、現時点では臨床成績が限られ、予備的研究が報告されている実験的段階で一般的には推奨できない。

\* 急性感染症例では効果がみられたとの報告がある。

# 抗HIV療法をいつ開始するか

治療に対する考え方の変化に伴い、抗HIV療法は現在、時期をやや遅らせて開始するようになってきている。

以前の米国のHIV感染症治療ガイドライン(DHHS)では、強力な多剤併用療法(HAART)を早期に開始し、HIVの増殖を可能な限り抑制することが推奨されていた。

しかしその後、HAART施行に伴う種々の副作用の出現、服薬の煩雑さ、それらに伴うアドヒアランス維持の難しさ、さらに早期開始による薬剤耐性ウイルス出現といった問題点が認識され、現在では治療開始時期を遅らせる方向にある。治療開始によるHIV感染症の進行阻止や免疫能の保持といった利点とこれらの欠点を勘案して、現在のガイドラインが提出されてい

る。

本手引きでも、こうした変化を反映し、現在の米国における治療開始基準に準じて、現時点で推奨される治療開始基準を示した(表4)。なお、現在の抗HIV療法では、初回療法の抗ウイルス効果が最大であり、初回治療がきわめて重要となる。そのため、治療の開始に際しては慎重を期すことが必要とされ、開始基準については専門家の間でも議論が続いている。

治療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り、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。

## 治療開始基準

抗HIV療法を開始するに当たっては、アドヒアランス(18ページ参照)を確実にするための服薬指導をまず行う。

また、血液検査は1回だけでなく、2回ないし3回の結果をみたく、CD4陽性リンパ球数と血中ウイルス量の変動を考慮して開始を決定する。

表4 未治療患者に対する抗HIV療法の開始基準 推奨)

臨床症状*がある場合		
CD4陽性リンパ球数・血中ウイルス量の数値にかかわらず		治療開始
臨床症状*がない場合		
CD4陽性リンパ球数(/mm <sup>3</sup> )	治療開始に際し考慮すべき項目	
200		治療開始
200~350	CD4陽性リンパ球数の減少速度が速い場合***	治療開始を考慮**
	血中ウイルス量が高い場合***	治療開始を考慮**
>350		血中ウイルス量が低ければ*** 3~4カ月に1回程度の検査で経過観察を行う 血中ウイルス量が高ければ*** 検査を頻回(1~2カ月に1回程度)行う

\* : AIDSおよびAIDSに関連する重篤な症状

\*\* : 患者の状態、服薬アドヒアランスへの意識・理解度、副作用および薬物相互作用なども考慮する(参照 P.18 アドヒアランスが治療の決め手)

\*\*\* : CD4陽性リンパ球数の減少速度 : >100/mm<sup>3</sup>/年の場合を速いと考える  
血中ウイルス量 : 5万~10万コピー/mL以下を低い、それ以上を高いと考える

## 参考)急性HIV感染に対する注意

AIDS発症期、無症候期に先立つ感染初期(急性期)には、50~90%に急性HIV感染による症状がみられる。発熱(96%)、リンパ節腫脹(74%)、咽頭炎(70%)、発疹(70%)、筋肉痛・関節痛(54%)などであるが、インフルエンザ様であり、症状のない場合もあるため、見逃されやすい。症状を伴い、感染を疑わせる行為が最近あったような患者には、血中ウイルス量の測定を行うのが望ましい。HIV抗体検査

が陰性もしくは不確定で、血中ウイルス量が検出可能であれば、急性感染が疑われる。

重篤な臨床症状(髄膜炎、ギラン-バレー症候群様症状、急性肝炎など)を呈する急性感染に対する抗HIV薬の投与も一部で行われているが、成績はまだ限られたものしかない。



治療開始を遅らせた場合と早期に開始した場合の利点と欠点があげられる(表5)。治療開始基準(表4)に照らしても治療を開始するかどうか迷うとき、これらの利点と欠点を判断材料とするとよい。医療者のみ

ならず、実際に治療を受けている患者、そして治療開始を検討している患者においても、これらの利点と欠点を十分に考慮する必要がある。

表5 無症候性HIV感染患者に対する治療開始時期による利点と欠点

### 治療開始を遅らせた場合

#### 利点

QOLの悪化(服薬の煩雑さなど)を避けられる  
抗HIV薬による副作用を避けられる  
薬剤耐性ウイルスの出現を遅らせられる  
将来に備え、治療の選択肢(抗HIV薬)を確保しておくことができる

#### 欠点

免疫系の不可逆な破壊が進む危険性がある  
ウイルスの増殖抑制が難しくなる危険性がある  
他人へHIVを感染させる危険性が高くなる

### 治療を早期に開始した場合

#### 利点

ウイルスの増殖を抑制しやすい  
免疫不全状態に陥るのを遅らせられる  
ウイルスの増殖を完全に抑制することにより、薬剤耐性ウイルス出現の危険性が低くなる  
他人へHIVを感染させる危険性が低くなる

#### 欠点

服薬によってQOLが悪化する  
副作用が蓄積されてくる  
ウイルスの抑制が不十分な場合、耐性ウイルスがより早期に出現する  
将来使える治療の選択肢(抗HIV薬)の範囲が狭まる

## 日和見感染症合併時の注意点

### どちらの治療から開始するか

日和見感染症を合併している場合は、それに対する治療と抗HIV療法のどちらをまず開始するかを、患者の状態によって決定する。

日和見感染症に対する治療から始めたときは、その症状の改善のほか、薬剤の副作用や相互作用、臨床検査値、アドヒアランスの維持が可能かどうかなどを考慮したうえで、抗HIV療法の開始時期を決定する必要がある場合がある。

### 日和見感染症の再燃

抗HIV療法を開始したら、最大限のウイルス抑制を目標とすることには変わりはない。ただし、抗HIV療法開始後に免疫能が回復すると、日和見感染症の症状が再燃あるいは新たに出現することがあるため、注意を要する。

日和見感染症や悪性疾患を発症した際も、副作用や相互作用の懸念がない限り、抗HIV療法は中止すべきではない。

# 抗HIV療法をどう行うか

## 3剤以上を併用する多剤併用療法( HAART )

抗HIV療法は、抗HIV薬3剤以上を併用した強力な多剤併用療法( HAART )を行う。現在、わが国で承認されている抗HIV薬を表6に示した28ページ以降の一覧参照)。初回療法では表7、具体的には表8のような薬剤の組み合わせが推奨される。

いずれの抗HIV薬も、単剤で投与してはならない。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増殖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。

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( 22ページ参照 )。

表6 日本で承認されている抗HIV薬( 2002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 ヴァイデックスEC
ザルシタピン	ddC	ハイビッド
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・ラミブジン配合剤	AZT/3TC	コンビル
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 -HGC SQV -SGC	インビラーゼ フォートベイス
リトナビル	RTV	ノービア
ネルフィナビル	NFV	ピラセプト
アンブレナビル	APV	プローゼ
ロピナビル・リトナビル配合剤	LPV/RTV	カレトラ

表7 推奨される多剤併用療法とその特徴

PI 1剤



NRTI 2剤

長期臨床試験が検討されている(最初に行われたHAARTであるため)  
NNRTIを後の治療の選択肢として温存できる  
PIの長期投与に伴う副作用(リポジストロフィー、高脂血症、糖尿病など)が出現することがある  
PIが血友病患者の出血傾向を増強することがある  
肝機能障害の強い症例には使用しにくい  
服用薬剤数が多い組み合わせが多い  
食事の影響を受ける薬剤があり、服薬が複雑な組み合わせがある  
アドヒアランスを維持しにくい

NNRTI 1剤



NRTI 2剤

投与初期の副作用がなければ投与を継続しやすい  
PIを後の治療の選択肢として温存できる  
服用薬剤数が少ない  
アドヒアランスを維持しやすい  
NNRTIの副作用(発疹・発熱・肝障害など)の発現頻度が投与初期に多い  
NNRTIの高度交叉耐性(1剤に対する耐性獲得で他のNNRTIにも耐性発現)発現の可能性が高い

PI 2剤



NRTI 2剤

PI 1剤 + NRTI 2剤と比較して  
PIの副作用が軽減される(減量投与による)  
服用薬剤数が少ない  
食事の影響などの服薬条件が軽減される  
アドヒアランスを維持しやすい  
PIの長期投与に伴う副作用(リポジストロフィー、高脂血症、糖尿病など)が出現することがある  
PIが血友病患者の出血傾向を増強することがある  
肝機能障害の強い症例には使用しにくい  
治療効果不十分の場合、PIに対する交叉耐性発現の可能性が高い

具体的な併用方法については12・13ページを参照のこと。

## 初回療法の組み合わせ

現在の抗HIV療法では、初回療法に最も高い抗ウイルス効果が期待でき、重視される。その効果を最大かつ長期間持続するには、どの薬剤を選択するかがきわめて重要である。

薬剤の組み合わせには、明確な選択基準はない。実際

には、効果以外に副作用や相互作用、服薬のしやすさ、薬剤耐性、将来の治療選択肢、患者の状態、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。その際、できる限り専門医の意見を聞くことを推奨する。

表 8

### 初回療法に推奨される組み合わせ

#### 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)

NNRTIにはEFV、NVP、DLVの3種類が承認されている。EFVは、NRTI 2剤との3剤併用療法で2NRTI+PI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、2NRTI+NVPまたは+DLVの3剤併用療法は、抗ウイルス効果の面から、必ずしも第一選択には位置づけられていない。NNRTIは高度交叉耐性を発現するため、1剤に対して耐性を獲得すれば他のNNRTIにも耐性を示すことになる。

#### プロテアーゼ阻害薬 (PI)

PIの選択にあたっては、それぞれの薬剤間の耐性 (IDVとRTV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。RTVは単独では副作用と相互作用の点から、代替療法としての推奨にとどまる。ただし、他のPIと併用すれば、併用したPIの血中濃度を高める作用がある。SQV硬カプセル剤は経口吸収率が低いため、RTVとの併用以外では投与してはならない。APV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には位置づけられていない。

#### プロテアーゼ阻害薬 (PI) の2剤併用

RTVは他のPIと併用することにより、併用したPIの血中濃度を高め、有効域に維持する作用があることが知られている。これは、PIの代謝酵素であるCYP450をRTVが阻害することによるもので、併用によってSQV、LPV、APV\*、NFV\*、IDVいずれも、血中濃度の上昇や半減期の延長が認められる。併用によって、服用しやすい低用量での投与が可能となり、副作用も比較的少なくなる利点がある。

\* : APV+RTV、NFV+RTVの臨床効果についてはまだ十分なデータは得られていない。

IDV + RTV: IDV800mg + RTV100mg 1日2回

SQV + RTV: SQV400mg + RTV400mg 1日2回

LPV/RTV: LPV400mg/RTV100mg 1日2回 (合剤: カレトラ)

なお、IDV投与にあたっては血中濃度測定による用量調節が望まれる。

(血中濃度測定は保険適応外)

### A群 (アルファベット順)

EFV

IDV

NFV

IDV+RTV

LPV/RTV

SQV (SGCまたはHGC)\* +RTV

\* SGC: 軟カプセル剤、HGC: 硬カプセル剤

### 米国 (DHHS) で代替療法とされている組み合わせ

ABC

APV

RTV

DLV

SQV

NVP

NFV+SQV (SGC)

### 推奨されない組み合わせ (十分な臨床使用成績が得られていない)

APV+RTV

NFV+RTV

### 決して行ってはならない組み合わせ

すべての単剤\*\*

\*\* : 母子感染予防を除く。

SQV (HGC)

選んで組み合わせる  
A群B群よりそれぞれ1つを

### B群 (アルファベット順)

- AZT+3TC
- AZT+ddI
- ddI+3TC
- d4T+3TC
- d4T+ddI

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)  
AZTをHIV母子感染予防に単剤で投与する場合を除いて、いずれの抗HIV薬も単剤で投与してはならない。NRTI2剤のみの投与も、抗ウイルス効果の点から推奨されない。NRTIはHIV感染CD4陽性リンパ球内で活性化され、効果を発揮する。2剤の組み合わせは、活動期リンパ球内で活性化されやすいもの(AZT、d4T)と静止期リンパ球内でも活性化されるもの(3TC、ddI、ddC)から1剤ずつ選択する。

- AZT+ddC

- ~~AZT + d4T~~
- ~~ddC + d4T~~
- ~~ddC + ddI~~
- ~~ddC + 3TC~~

併用してはならないNRTI 2剤の組み合わせ  
NRTI2剤の組み合わせのうち、AZT+d4Tはリンパ球内での活性化過程で両剤が競合しd4Tの効果が期待できないために併用してはならない。ddC+ddIおよびddC+d4Tは併用薬間で重複する副作用が増強される恐れがある。ddC+3TCは作用点が同じため併用効果が疑わしいという理由から、併用してはならない。

## 抗HIV薬の主な副作用

抗HIV薬はさまざまな副作用を発現することが多く、そのために薬剤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の低下を防ぐためにも、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。

HIV感染症治療研究会でまとめた重要と思われる抗HIV薬の各分類(NRTI, NNRTI, PI)特有の副作用の中から、重篤なものについて解説し、各薬剤の代表的な副作用を表9に示した(各薬剤の副作用の詳細については28~34ページを参照)。

### 各分類の複数の抗HIV薬に見られる副作用

乳酸アシドーシス・脂肪肝・ギラン-バレー症候群様症状(NRTI)  
NRTIでは、慢性代償性高乳酸血症がみられることがある。肝腫脹や脂肪肝を伴う重度の非代償性乳酸アシドーシスを起こすことはまれ(1.3件/1,000例・年: DHHSガイドラインによる)であるが、一旦発症すると死亡率は高い。妊娠後期または分娩後にd4T + ddIを含む抗HIV療法を行った妊婦で、死亡例3例を含む重度の乳酸アシドーシスの報告がある。そのほか、女性、肥満、NRTIの長期使用が危険因子とされている。機序としては、ミトコンドリア障害によるものと考えられている。乳酸アシドーシスを疑わせる臨床症状(胃腸症状、疲労感、呼吸困難、ギラン-バレー症候群様症状など)や臨床検査値異常(高乳酸血症<sup>注1</sup>、アニオンギャップ>16など)があれば、急激に病態が進行することがあるため、観察を十分にいき、タイミングを逃さず抗HIV療法を中止すべきである。

#### 肝障害

多剤併用療法(HAART)を行っている患者では、肝炎症状の有無にかかわらず、AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPなどが施設基準値上限の3~5倍以上を示す肝障害が起きることがある。現在のNNRTIおよびPIでは無症候性的な場合が多く中止や変更をせずに解消することが多いものの、すべての薬剤に報告がみられる。NRTIでは、まれだが重篤な乳酸アシドーシスを伴う脂肪肝を起こすことがある。NNRTIではNVPで肝炎症状を起こす危険性が高く、致死性となる場合もある。PIではRTVやRTV/SQVで検査値異常が多い。HCVの重複感染などは危険因子である。

#### 血糖値上昇・糖尿病(PI)

多剤併用療法(HAART)を受けている患者で、血糖値上昇、糖尿病の新規発症、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病の悪化が報告されている。これらの副作用は、PIとの関連が強い。新規の血糖値上昇は5年間で5%にみられ、PIは種類に関係なく、その独立した危険因子と認められている。糖尿病の有無にかかわらず、血糖値上昇は3~

17%に報告されている。PIを含むHAARTを選択する場合、糖尿病のあるHIV感染患者には十分注意を払い、また既往歴のない患者にも糖尿病の新規発症の危険性があることに注意して経過を追う必要がある。糖尿病の悪化や新規発症があっても、重篤でなければ、HAARTの継続を推奨する専門家が多い。

#### リポジストロフィー/体脂肪分布異常・高脂血症

リポジストロフィー症候群といわれる体脂肪分布の変化が、HAARTを受けている患者の6~80%に報告されている。臨床的には、中心性の肥満、顔面および四肢の脂肪萎縮、脂肪腫などがみられる。高脂血症やインスリン抵抗性を伴うことも多い。PIとの関連性が指摘されているが、NRTIでも起こるといわれている。リポジストロフィーの有無にかかわらず、トリグリセリドやコレステロールの上昇が、とくにHAART開始1カ月以内にみられることも報告されている。PIはいずれも関連が指摘されているものの、RTVでその上昇が著しい。心血管障害や膵炎につながる恐れがあるため、注意して経過を追う必要がある。

#### 出血傾向(PI)

PI投与により、血友病患者の出血傾向が亢進することが報告されている。関節内や軟組織の出血がほとんどであるが、頭蓋内や消化管の重篤な出血の報告もみられる。

#### 骨壊死・骨減少症・骨粗鬆症

阻血性骨壊死や骨減少症・骨粗鬆症が、HAARTを行っている成人および小児患者で最近報告されている。大腿骨などの壊死は、無症候性的のものがHIV患者の5%にあるとされるが、特定の抗HIV療法との関係は明らかでない。高脂血症による間接的な影響のほか、ステロイドの使用との関係が疑われている。骨密度の減少は、HAART導入前のHIV患者でも報告がある。HAART患者では、PI使用群で50%、非使用群で20%の発生率などが報告されている。

注1) 血清乳酸値2~5mmol/L(18~45mg/dL)なら慎重に観察も可、>5mmol/L(>45mg/dL)なら全ての抗HIV薬投与の中止を考慮する。

## 皮疹

皮疹(薬疹)はNNRTIで最も多くみられる。ほとんどは軽度から中等度で、投与開始後2～3週間以内に起きる。重度の場合は直ちに投与を中止すべきである。全身症状が現れる場合もある。NVPで頻度・重症度とも高く、女性ではグレード3～4の皮疹を起こす危険

性が男性の7倍とされている。ステロイドによる予防効果は認められず、推奨されない。NRTIではABC(ヒト組織適合抗原HLA-B57との関連が報告されている)PIではAPVで最も皮疹の頻度が高い。

表9 抗HIV薬の重要な副作用(14ページに示した副作用を除く)

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
	ジダノシン ddI	膵炎、下痢、悪心・嘔吐、末梢神経障害、食欲不振
	ザルシタピン ddC	末梢神経障害、膵炎、口内炎、悪心・嘔吐
	ラミブジン 3TC	食欲不振
	サニルブジン d4T	末梢神経障害、膵炎
	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)
NNRTI	ネビラピン NVP	発疹、中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群、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	発疹、頭痛、肝機能障害
PI	インジナビル IDV	腎石症、嘔気・嘔吐、腎不全、皮膚乾燥症
	サキナビル SQV	消化管障害、頭痛、肝機能障害
	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
	ネルフィナビル NFV	下痢、発疹、脱力感
	アンブレナビル APV	悪心、下痢・軟便、発疹
	カレトラ LPV/RTV	下痢、嘔気・嘔吐、肝機能障害

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)

# 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 (HAART) 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、薬剤変更には慎重でなければならない。現状

では、薬剤耐性ウイルスの出現と抗HIV薬剤間の交叉耐性により、将来の薬剤選択にさらに制限が加えられることを充分考慮する必要がある。

### 血中ウイルス量による判定

治療開始4～8週間後の血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カ月後に血中ウイルス量が400コピー/mL未満にならない場合<sup>注1)</sup>

抗HIV療法により、一旦血中ウイルス量が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<sup>注2)</sup>

<sup>注1)</sup>この点に関しては、治療開始初期の血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。

<sup>注2)</sup>この場合は注意が必要で、4カ月程度にわたって血中ウイルス量が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中ウイルス量が増加することが多い。

### CD4陽性リンパ球による判定

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<sup>注3)</sup>

<sup>注3)</sup>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、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。



## 薬剤変更をどう行うか

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(18ページ参照)など、さまざまな面から検討しなくてはならない。

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、より慎重に行わなくてはならない。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10

### 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ことを考慮すべきである

血中ウイルス量や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、その検査結果を正當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

副作用などのため薬剤の投与を中止する場合は、すべての薬剤を同時に中止し、耐性ウイルスの出現を最小限に抑える

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ことを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

抗HIV療法では、その開始を決定したら、強力な多剤併用療法(HAART)によって、血中ウイルス量をできる限り長期に検出限界以下に抑え続けることが目標となる。この目標は、患者が規則正しい服薬を続けることによってはじめて達成することができる。

抗HIV療法の決め手となるのはすなわち、服薬アドヒアランス<sup>注1)</sup>であるといっても過言ではない。

HIV感染者では、自覚症状がない、治療による症状改善もあまりみられない、にもかかわらず副作用だけが現れるといったことも多い。感染を知らない人の前で服薬しにくい、経済的負担が大きい、定期通院がしに

くといった問題もある。そのため、服薬を続ける意志を維持するのが難しい。

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、薬剤耐性ウイルスの出現を招き、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。

患者が積極的に治療方針の決定に参加し、自らの意志で服薬を続ける現在の抗HIV療法では、アドヒアランスの維持こそ、治療成功の鍵を握っているといっても良い。

注1) 同じ「服薬遵守」を意味する用語でも、従来用いられてきた「コンプライアンス」には、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。これに対し、「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)し、それを続けていく姿勢を重視した用語である。

表 1-1 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、患者が服薬の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、看護師、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

## 薬剤耐性とは何か

HIVは増殖能が非常に高く、高頻度に変異を起こすウイルスである。そのため、十分な抗HIV療法が行われなければ、薬剤耐性ウイルスが出現する危険性が高い。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、NNRTI、PI)間では、交叉耐性を示すことも多い。

こうした点を考えると、実際の抗HIV薬の組み合わせの選択肢は決して広くない。初回療法開始時に、将来の薬剤耐性ウイルス出現を視野に入れ、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、適切な選択をすることが重要である。

## 薬剤耐性検査の臨床応用

選択した抗HIV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一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、投与薬剤の耐性を判定し、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として、薬剤耐性検査の実施が推奨されている。

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検査をせず従来の臨床経験のみで薬剤変更した群とを比較した試験では、前者で有意に血中ウイルス量が低下したとの報告がある。

## 薬剤耐性検査にはどんなものがあるか

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、

治療を継続中であっても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るべきである。

表12 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13)。	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を阻止するのに必要な抗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ウイルス増殖能50%阻止濃度 IC <sub>50</sub> 等で表される。	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に長時間を要する。

## 既知の薬剤耐性関連アミノ酸変異

表 1.3 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<sup>注1,2)</sup>

薬品名	逆転写酵素に起こる変異部位																				
AZT	41	44			67		70							118					210	215	219
3TC		44												118		184					
ddC					65		69			74						184					
ddI					65					74											
d4T	41	44				67		70						118					210	215	219
ABC					65					74				115			184				
NVP								100	103	106	108				181			188	190		
DLV									103						181			188			236
EFV								100	103		108				181			188	190		225

薬品名	プロテアーゼに起こる変異部位																							
IDV	10	20	24			32			36	46					54		71	73	77	82	84			90
NFV	10					30			36	46							71		77	82	84	88	90	
RTV	10	20				32	33	36	46					54		71		77	82	84			90	
SQV	10										48			54		71	73	77	82	84			90	
APV	10					32			46	47		50		54			73			84			90	
LPV/RTV	10	20	24			32	33		46	47		50	53	54	63*	71	73			82	84			90

**数字** : 一次変異 primary mutation(または主要変異 major mutation)最初に選択されやすい部位

**数字** : 二次変異 secondary mutation(または副次変異 minor mutation)一次変異より影響は少ないが薬剤耐性とみなすべき部位

\* L63P は HIV-1 の遺伝子多型の1つでプロテアーゼ阻害剤耐性株で高頻度に観察される。このアミノ酸置換は単独では耐性を付与しないが、他の置換と共存すると lopinavir/ritonavir に対する耐性発現に関与する。

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(または主要変異)」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(または副次変異)」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。

- ・41/44/67/70/118/210/215/219の複数の箇所での置換の蓄積はAZTとd4Tの投与で起こるが、一旦これらの置換が揃うと、そのような変異株は他のNRTIについても耐性を示す。
- ・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。
- ・10/46/54/82/84/90の4箇所またはそれ以上の箇所でのアミノ酸置換が蓄積すると複数のプロテアーゼ阻害剤に対して交叉耐性を示す事が多い。

# 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、肝炎合併患者では肝炎や肝硬変、肝細胞癌が問題となり始めている。

肝炎合併患者でも、抗HIV療法は原則的に変わらない。しかし、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って、

こうした患者ではHBVやHCVの増加やトランスアミナーゼ値上昇などの肝機能の悪化がしばしばみられる。

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。

## HCV感染症合併例における注意点

非加熱血液製剤を投与されたHIV感染血友病患者では、ほぼ全例がHCVに重複感染している。こうしたHIV感染者のC型肝炎は、HCV単独感染者と比べ進行が速く、肝硬変、肝不全に移行しやすいことが報告されている。

そのため、免疫能が保たれている患者であれば、インターフェロン<sup>注1)</sup>+リバビリン併用療法の早期開始を考慮することが望ましい。現在、半減期が54時間と長いPEGインターフェロン<sup>注2)</sup>にリバビリンを併用する療法に関する研究も進められており、血中濃度の変動が激しい通常のインターフェロン(半減期8時間)に比較して、安定した効果が期待される。特に、既存のインターフェロン+リバビリンで効果が不十分なサ

ブタイプ(1b)などに有効と考えられている。

一方、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。

また、インターフェロン療法の際には、血友病患者に対するPI投与時の出血傾向が増悪することがあるため、慎重を期して行う必要がある。リバビリンと併用する場合は、特にNRTIとの相互作用による副作用の発現に留意する必要がある。

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法アンブリコア®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または1b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場合、対応に苦慮することが少なくない。

注2) PEGインターフェロンは現在臨床試験中であるが、厚生労働省・エイズ治療薬研究班 主任研究者 東京医科大学臨床検査医学講座 福武勝幸 氏より入手可能。ホームページ: <http://www.iiijnet.or.jp/aidsdrugmh/> FAX情報サービス : 03-3342-6171

## HBV感染症合併例における注意点

C型肝炎合併患者と比べ少ないものの、B型肝炎の合併例もみられることから、こうした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。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<sup>注3)</sup>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<sup>注4)</sup>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3) 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ALT( 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4) 3TC投与終了の目安: HBe抗原陽性例ではHBeセロコンバージョンの持続が投与中止のひとつの目安に、HBe抗原陰性例( pre-C変異株では、ALT( 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その後6カ月間の経過が良好であった症例は各々40%と58%とされており、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AIDS発症予防、母子感染の予防、ならびに母子に対する短期的・長期的影響を考慮して治療の計画をたてる必要がある。

その際、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たい。そして、治療を行う上で母子へのメリット、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

現在、世界的に最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 PACTG076 (表14)<sup>注1)</sup>の3つのレジメを基本にしたAZTによる治療であるが、近年、HIV RNA量を著明に減少させるため母子感染予防にも有効であろうという理由から米国などを中心に(AZTを含む)多剤併用療法(HAART)も盛んに行われつつある。

妊産婦に対して、AZT単独あるいは併用療法のどちらを選択するべきかは判断が難しいが、単独療法では

耐性出現の問題を、また、併用療法では催奇形性を初めとする母子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。

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おり、そのうちの一部については、母子感染予防の効果や影響が報告されている<sup>注2)~4)</sup>。また、症例数は少ないが、HAARTによって母子感染例は無かったという報告もある。

注1) PACTG076の治療を受けた母子に対する影響は母子ともに中等度の貧血を認めたのみで、就学時までの児童では重大な副作用は認められていない。一方、AZT単独またはAZTと3TC、ddiなどの併用で8例の新生児にミトコンドリアの異常が報告されている。

注2) ddIとddIを含む多剤併用療法を行った妊婦で乳酸アシドーシスによる死亡が3例報告され、そのうちの2例では児も死亡している。

注3) プロテアーゼ阻害薬については、動物実験では催奇形性は認められていないものの、母体のHELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) 症候群や母子に対する耐糖能の低下や高脂血症、肝機能障害を来す恐れがある。

注4) EFVは臨床用量(600mg/日)と同様の血中濃度によって動物実験で奇形が認められているため、妊娠第1期には使用するべきではない。

表14 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。 PACTG076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、厚生労働省・エイズ治療薬研究班(主任研究者 東京医科大学臨床検査医学講座 福武勝幸)より入手可能。  
ホームページ:<http://www.iijnet.or.jp/aidsdrugmhw/> FAX情報サービス:03-3342-6171

## 選択的帝王切開<sup>注1)2)</sup>

陣痛(子宮収縮)時には母体血(HIV汚染血液)が児へ移行しやすくなり、児は分娩中に産道からのHIVの暴露を受けやすい。しかし、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る。さらに、抗HIV療法に比べ、児に対するリスクは極めて少ない。わが国においては、

感染者の分娩が未だ少ないことや、母体の術後合併症の頻度も少なく、費用の点や出産後の母子に対しても即座に十分な対応を取りやすい点などから、有用な母子感染予防の手段といえることができる。

なお、欧米では陣痛発来前、破水前で、満妊娠38週での選択的帝王切開が推奨されているが、米国を中心に母体血中のウイルス量が低い場合には帝王切開は不要だとする考えもある。

## 治療の目標ならびに指針

インフォームドコンセントとともに、必要に応じて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、できるだけ妊娠初期から管理を行う。

治療目標は、妊産婦の血中ウイルス量を極力低く抑え、妊産婦自身のAIDS発症予防ならびに母子感染予防を図ることにある。

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、使用することが肝要であり、その意味では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考えることができる。なお、多剤併用療法には基本的にAZTが含まれるべきだとする考えが一般的であるが、実際は行われている治療にAZTが含まれない場合も多い。

また、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ため、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。

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、治療の開始や継続について妊産婦やその夫(家族など)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(2002年3月)平成13年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業『HIV感染症の治療に関する研究』班参照)。

母体の血中のウイルス量が低くても、膣分泌物中にもHIVが存在する(必ずしも血中のHIV量と相関しない)ことや分娩時間が長くなると児へのHIV暴露量が増え、母子感染が起こることから、CDCではウイルス量が低い妊産婦にも抗HIV療法を勧めている。

上記の理由や、子宮収縮(陣痛、腹緊)による母体から胎児への経胎盤的血液(HIV汚染血液)の移行や破水後の産道からの児へHIVの暴露量、暴露時間をできるだけ少なくするために、満36~37週前後に選択的帝王切開を行う意義は大きいと思われる。

以上のような点から、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かと考えられる。

血中ウイルス量が低い場合は、AZT単独療法を考慮する。

妊娠14週から分娩まで妊産婦にAZTを経口投与し(表14)36~37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3時間前からAZTを静注すべきと考えている専門医もいる<sup>注3)</sup>。

新生児には出生後なるべく早期(生後6時間)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、特に母子に対する影響、胎盤の移行性や、薬物相互作用などについても考慮する。一方、血中ウイルス量が高値を示す例では、AZT単独療法に替え最初から多剤併用療法を行うことを考慮する。

(24ページ「米国における妊産婦に対する抗HIV療法」、8ページ「抗HIV療法をいつ開始するか」の項参照)

注1 HIV量が極めて少ない例(例えば血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いる。一方、抗HIV療法の母子感染予防効果を検討した複数の臨床試験の解析(meta-analysis)では、母親のウイルス量が1000コピー/mL未満の症例において抗HIV薬の予防投与により、非実施群に比べ有意に感染率を低下させたとの報告がある。

注2 AZTの投与と選択的帝王切開を行うと、血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。

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が多く、児の嚴重な管理が必要である。

1) Patricia M et al : Maternal Levels of Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA and the Risk of Perinatal Transmission. N Engl J Med Vol.341: p394-402, August 5, 1999

2) 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 Vol.340:p977-987, April 1, 1999

3) The European Mode of Delivery Collaboration : Elective Caesarean-section versus Vaginal Delivery in Prevention of Vertical HIV-1 Transmission : A Randomized Clinical Trial. Lancet Vol.353:p1035-1039, March 27, 1999

4) Blanche S et al : Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet Vol.354:p1084-1089, September 25, 1999

5) Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare provider important drug warning letter. January 5, 2001 (http://www.fda.gov/medwatch/safety/2001/safety01.htm)

6) Ioannidis et al : Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 by Pregnant Women with RNA Virus Loads <1000 Copies/mL. JID Vol.183 : p539-545, 2001

## [コラム] 米国における妊産婦に対する抗HIV療法

HIV感染症治療ガイドライン(MMWR、2002年5月17日付)などによると、米国では現在、妊産婦に対する抗HIV療法について、以下のような推奨がなされている。ただし、データはまだ不十分であり、十分なデータが得られるまで慎重を期す必要がある。

**妊産婦に対しても、成人に対する標準的な多剤併用療法を考慮すべきである。**

ただし、使用する抗HIV薬の選択は、妊婦の状態や薬剤の妊婦に及ぼす影響、周産期感染に対する効果、胎児および新生児に及ぼす影響を考慮し、患者と医療者がよく話し合って決定する必要がある。

妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防

**血中ウイルス量が1,000コピー/mL以上の場合:**

標準的な多剤併用療法が推奨される。多剤併用療法が選択された場合には、可能な限りAZT周産期予防投与(PACTG076)を含めた抗HIV療法を選択すべきである。

**血中ウイルス量が1,000コピー/mL未満の場合:**

抗HIV療法による予防は、周産期感染を防ぐのに有効であることが示されている。また、選択的帝王切開の必要性も低くなる。これらの感染妊婦では標準的な多剤併用療法に加えAZT単剤による周産期予防投与(PACTG076)も選択肢となり得る。

AZTの単剤使用による耐性ウイルスの出現が懸念されているが、血中ウイルス量の少ないHIV感染妊婦ではウイルスの増殖速度が低く、期間限定の単剤使用であるために耐性出現の危険性が低いと考えられている。

抗HIV療法を受けている女性が妊娠した場合

抗HIV療法を受けている女性が妊娠した場合には、胎児への影響を考慮して第一妊娠期の服薬中断を考慮すべきであるが、多くの専門家は治療を継続している。特に、EFVは動物実験において催奇形性が報告されているので第一妊娠期の使用は避けるべきである。

継続して抗HIV療法を受けている妊婦が分娩する際には、可能な限りAZTの周産期予防投与(PACTG076)を組み込むべきである。その妊婦がd4Tを含む多剤併用療法を行っていた場合には他の抗HIV薬との併用禁忌や相互作用を十分に考慮し検討を要する。

妊産婦における抗HIV療法の注意点

HIV感染妊婦に対する抗HIV療法では妊娠による妊婦の生理学的変化や胎児への影響を考慮しなくてはならないが、特にヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬によるミトコンドリア障害や乳酸アシドーシスには細心の注意が必要である。d4TとddIの併用を含む多剤併用療法を受けた妊婦で重篤な乳酸アシドーシスが報告されている。



# HIV感染児に対する予後管理

## 新生児の母子感染予防

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よって母子感染予防の了解が得られた場合は、経口投与によりAZTシロップ<sup>注1)</sup>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ときは、1.5mg/kg/回を静注<sup>注1)</sup>により6時間毎に投与する。34週未満の未熟児は、初めの2週間は1.5mg/kg/回を12時間毎に経口投与または静注し、以後は2mg/kg/回を8時間毎に投与する。

副作用は、貧血、顆粒球減少などである。通常、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。

母乳は禁止し、人工栄養とする

母乳には、ウイルスやウイルス感染細胞が含まれている可能性があるため、新生児には母乳を与えず、人工栄養とする。

## 感染児に対する対応

### 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<sup>注2)</sup>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

15)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。ウイルス量は生後2週間で急上昇することから、14日目の検査は早期診断に役立つ。早期診断により、早期の抗HIV薬併用療法やカリニ肺炎予防などが可能となる。

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15 児の評価

検査時期	児の検査	コメント
出生48時間以内(臍帯血を除く)	PCR、培養	陽性の場合子宮内感染と考えられる
生後14日目	PCR、培養	生後2週間でウイルス量が急上昇するため、この時期の検査が必要
生後1~2カ月	PCR、培養	陽性の場合早期の抗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

PCR陰性でも培養で陽性となる場合がある。

- 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カ月以上間隔をあげて、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、抗HIV抗体陰性:HIV感染なし
  - ・HIV感染の兆候がなく、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、厚生労働省・エイズ治療薬研究班(主任研究者東京医科大学臨床検査医学講座 福武勝幸)より入手可能。  
ホームページ<http://www.iiijnet.or.jp/aidsdrugmh/> FAX情報サービス:03-3342-6171

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PCR法(保険適用) RT-PCR法が適している。

### 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(%)と血中ウイルス量(HIV RNA量)の両者である<sup>1)</sup>。

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16)。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

16)。

一方、乳幼児の血中ウイルス量は、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<sup>1)</sup>。

急速進行型の生後2カ月と1歳時で、そうでない型と比較して血中ウイルス量が高いとの報告があるが、ウイルス量にオーバーラップがあり、その閾値は決められない<sup>2)</sup>。

表16 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 <sup>3</sup> (%)		
	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)

### 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<sup>3)</sup>。しかし今後は、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ものと考えられる(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(2002年3月)」を参照のこと)。

1) Mofenson LM, et al : The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. JID175 : p 1029-1038, 1997

2) Shearer WT et al : Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. NEJM 336 : p 1337-1342, 1997

3) Nahmias AJ, et al : Thymic dysfunction and time of infection predict mortality in human immunodeficiency virus-infected infants. JID178 : p 680-688, 1998

## 2次感染予防のために

HIV感染患者に対しては、治療と並行して、2次感染の予防にも留意する必要がある。米国のHIV感染症治療ガイドラインでも、最新版( MMWR、2002年5月17日付 )で新たに1章が設けられ、血中ウイルス量が検出限界以下であっても2次感染の危険性があることを強調し、注意を促している。薬剤( 多剤 )耐性ウイルスによ

る2次感染が多数例報告されていることも周知させる必要がある。

2次感染予防に際しては、以下の点に特に配慮し、患者およびその家族と十分な話し合いをもつべきである。

耐性ウイルスを有しているか( 耐性獲得に関する知識は十分か )

拳児希望、避妊に関する対応

パートナーへの告知

安全な性行動・性生活

感染予防は、医師、看護師、医療カウンセラーなど多職種連携のもとに、患者およびその家族の自己決定を促すための支援を第一として行う。

### [ 参考 ] 妊婦に対する抗HIV薬の安全性

	FDA基準*	胎盤通過性 ( 児 / 母 血中濃度比 )
ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤		
zidobudine	C	0.85
zalcitabine	C	0.3 ~ 0.5
didanosine	B	0.5
stavudine	C	0.76
lamivudine	C	~ 1.0
abacavir	C	yes
tenofovir**	B	yes
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤		
nevirapine	C	~ 1.0
delavirdine	C	不明
efavirenz	C	~ 1.0
プロテアーゼ阻害剤		
indinavir	C	minimal
ritonavir	B	minimal
saquinavir	B	minimal
nelfinavir	B	minimal
amprenavir	C	不明
lopinavir/ritonavir	C	不明

\* FDA基準

A: 1st trimester( 妊娠0 ~ 16週 )およびそれ以降に妊婦に投与しても胎児に危険がないことが、比較検討試験の結果から明らかなもの。

B: 動物実験で胎児に対する影響がないことがわかっているが、ヒトでの比較検討試験の情報がないもの。

C: ヒトでの妊娠期間中の安全性が不明で、かつ動物実験で胎児への影響が認められるまたは未実施のもの。

このカテゴリーの薬剤は、その有益性が危険性を上回る場合にしか使用してはならない。

D: ヒトでの胎児への危険性が明らかとなっているもの。

妊婦への使用による有益性が危険性を上回るなら、その使用を妨げるものではない。

X: ヒトでの妊娠期間中の使用による危険性が、どのような有益性よりも上回るもの。

\*\* \* ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤

## 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)	
商品名	レトロビル	ヴァイデックス	ヴァイデックスEC
発売会社(承認年月)	グラクソ・スミスクライン(1987年9月)	プリストル製薬(1992年6月)	プリストル製薬(2001年3月)
規格単位	100mg(カプセル)	25/50/100mg(錠剤)	125/200(ECカプセル)
用法・用量	500~600mg 分2~6	250~400mg 分2(錠剤) 食間	体重60kg以上:400mg分1 体重60kg未満:250mg分1(ECカプセル) 食間
警告	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>好中球数750/mm<sup>3</sup>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</li> <li>イブプロフェン投与中の患者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>膵炎の患者(原則禁忌)</li> <li>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人</li> </ul>	
注意	<ul style="list-style-type: none"> <li>好中球数1,000/mm<sup>3</sup>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</li> <li>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</li> <li>ビタミンB<sub>12</sub>欠乏患者では貧血が発現するおそれ</li> <li>高齢者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>膵炎の既往歴のある患者では再発することがある</li> <li>末梢神経障害またはその既往歴のある患者では症状を増悪または再発させることがあるので、減量、休薬もしくは中止を考慮すること</li> <li>腎障害のある患者では、本剤の消失半減期が延長し、副作用が強くあらわれるおそれがあるので、投与量を調節するなど慎重に投与すること</li> <li>肝障害のある患者では肝障害を増強することがある</li> </ul>	
相互作用(併用禁忌/併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>出血傾向が増強;イブプロフェン</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>投与間隔を適宜あける;プロベネシド</li> <li>本剤の最高血中濃度が84%上昇する;フルコナゾール</li> <li>本剤の最高血中濃度が27%減少しAUCが25%減少;リトナビル</li> <li>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</li> <li>血中フェニトイン濃度が約1/2に減少;フェニトイン</li> <li>サニルブジンの効果が減弱;サニルブジン</li> <li>in vitro において本剤の効果が減弱;リバビリン</li> </ul>	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>抗菌製剤の効果が減弱;テトラサイクリン系抗菌製剤、キノロン系抗菌製剤(錠剤のみ)</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤、副腎皮質ステロイド剤など</li> <li>薬剤の吸収に影響を及ぼす;インジナビル、リトナビルなど</li> <li>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</li> <li>本剤のAUCが増加し、副作用を増強することがある;ガンシクロビル、アロプリノール</li> </ul>	<p>(併用禁忌)</p> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤、副腎皮質ステロイド剤など</li> <li>薬剤の吸収に影響を及ぼす;インジナビル、リトナビルなど</li> <li>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</li> <li>本剤のAUCが増加し、副作用を増強することがある;ガンシクロビル、アロプリノール</li> </ul>
主な副作用	再生不良性貧血、赤芽球癆、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、ミオパシー、低換気症、アナフィラキシー様反応、皮膚粘膜眼症候群、急性腎不全、汎血球減少症、横紋筋融解、脳血管障害・脳出血	

## ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)

一般名(略号)	ザルシタビン(ddC)	ラミブジン(3TC)	サニルブジン(d4T)
商品名	ハイビッド	エピピル	ゼリット
発売会社(承認年月)	中外製薬(1996年4月)	グラクソ・スミスクライン(1997年2月)	ブリistol製薬(1997年7月)
規格単位	0.375mg(錠剤)	150mg(錠剤)	15/20mg(カプセル)
用法・用量	2.25mg 分3 (8時間ごと)	300mg 分2	体重60kg以上80mg 分2 体重60kg未満60mg 分2
警告	<ul style="list-style-type: none"> <li>末梢神経障害があらわれることがある</li> <li>膵炎があらわれることがある</li> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>膵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のみ十分注意して行うこと</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の投与を受けた患者で、急性の四肢の筋脱力、腱反射消失、歩行困難、呼吸困難等のギラン・バレー症候群に類似した経過及び症状が認められており、これらの多くの症例は乳酸アシドーシス発現例に認められ、死亡例の報告もある。本剤投与中は、全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、急激な体重減少、頻呼吸、呼吸困難等の乳酸アシドーシスが疑われる症状あるいはギラン・バレー症候群に類似した症状に注意し、異常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</li> <li>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</li> </ul>
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>イセオチン酸ペンタミジンを投与中の患者では海外で本剤との併用により劇症膵炎による死亡例が報告されている</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者(原則禁忌)</li> <li>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人</li> </ul>
注意	<ul style="list-style-type: none"> <li>末梢神経障害のある患者</li> <li>CD4陽性リンパ球数が50/mm<sup>3</sup>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</li> <li>膵炎またはその既往歴のある患者</li> <li>肝機能障害、肝炎またはアルコール中毒歴のある患者</li> <li>腎機能障害のある患者では副作用が強くあらわれるおそれがある</li> <li>心筋症、うっ血性心不全及びその既往歴のある患者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>膵炎を発症する可能性のある小児の患者では、膵炎を再発または発症する可能性</li> <li>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</li> <li>高齢者</li> <li>妊婦・授乳婦</li> <li>小児</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>末梢神経障害またはその既往歴のある患者では症状を増悪または再発させるおそれがある</li> <li>肝障害のある患者では症状を増悪させるおそれがある</li> <li>腎障害のある患者では半減期が延長し副作用が強くあらわれるおそれがあるため、投与量及び投与間隔を調節するなど慎重に投与すること</li> <li>膵炎またはその既往歴のある患者では症状を増悪または再発させるおそれがある</li> </ul>
相互作用(併用禁忌/併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>両剤の効果が減弱する可能性がある；ラミブジン含有製剤</li> </ul>	<p>(併用禁忌)</p> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>本剤とザルシタビン両剤の効果が減弱；ザルシタビン</li> </ul>	<p>(併用禁忌)</p> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の効果が減弱するおそれ；ジドブジン(その他の注意)</li> <li>複数の妊婦において本剤とジダノシンとの併用投与による致死性の乳酸アシドーシスが報告されているので、妊娠期間中の本剤とジダノシンの併用投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること</li> </ul>
主な副作用	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	赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、膵炎、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、心不全、嘔気、食欲不振、下痢、頭痛、倦怠感、疲労、血中尿酸上昇など	乳酸アシドーシス、末梢神経障害、膵炎、急性腎不全、錯乱、失神、痙攣、皮膚粘膜眼症候群、肝不全

## ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)

一般名(略号)	AZT/3TC	一般名(略号)	アバカビル(ABC)
商品名	コンビビル	商品名	ザイアジェン
発売会社(承認年月)	グラクソ・スミスクライン(1999年6月)	発売会社(承認年月)	グラクソ・スミスクライン(1999年9月)
規格単位	ジドブジン300mg・ラミブジン150mg (錠剤)	規格単位	300mg(錠剤)
用法・用量	ジドブジン600mg/ラミブジン300mg 分2	用法・用量	600mg 分2
警告	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	警告	<p>過敏症： 海外の臨床試験において、本剤投与患者の約4%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"> <li>皮疹</li> <li>発熱</li> <li>胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)</li> <li>疲労感、倦怠感</li> <li>呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)等</li> </ul> <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が発現し、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。</p> <p>呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、または併用薬剤による過敏症の可能性を考慮し、過敏症が否定できない場合は本剤の投与を直ちに中止し、決して再投与しないこと。</p> <p>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"> <li>好中球数<math>750/mm^3</math>未満またはヘモグロビン値<math>7.5g/dL</math>未満に減少した患者</li> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>イブプロフェン投与中の患者</li> </ul>		
注意	<ul style="list-style-type: none"> <li>好中球数<math>1,000/mm^3</math>未満またはヘモグロビン値<math>9.5g/dL</math>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</li> <li>ビタミンB<sub>12</sub>欠乏患者では貧血が発現するおそれ</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>高齢者・妊婦・妊娠している可能性のある婦人</li> </ul>	禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>重度の肝障害患者では副作用が発現するおそれがある</li> </ul>
相互作用(併用禁忌/併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ジドブジンの毒性作用が増強されることがある；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</li> <li>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</li> <li>ジドブジンの最高血中濃度が84%上昇；フルコナゾール</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>サニルブジンの効果が減弱；サニルブジン</li> <li>in vitro において本剤の効果が減弱；リバビリン</li> <li>ラミブジンの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；スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤</li> <li>ラミブジンとザルシタピン両剤の効果が減弱；ザルシタピン</li> </ul>		
主な副作用	再生不良性貧血、赤芽球癆、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、平均赤血球容積(MCV)増加、嘔気、頭痛、倦怠感・疲労、肝機能検査値異常、高血糖など	主な副作用	過敏症(発熱、嘔吐、嘔気、下痢、腹痛、皮疹、嗜眠、倦怠感、筋痛、呼吸困難、咳、頭痛、肝機能検査値異常など)肺炎、食欲不振、疲労感など

## 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)	エファビレンツ(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"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・本剤を単独投与すると、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</li> </ul>
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>・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</li> <li>・本剤の投与により肝機能障害が発現した患者</li> <li>・ケトコナゾールを投与中の患者</li> <li>・経口避妊薬を投与中の患者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>・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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>・妊婦または妊娠している可能性のある婦人</li> </ul>
注意	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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ことがある。また本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。</li> <li>・腎障害またはその既往歴のある患者</li> <li>・HIVプロテアーゼ阻害薬を投与中の患者</li> <li>・妊婦・産婦・授乳婦等</li> <li>・小児等</li> <li>・高齢者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝障害のある患者</li> <li>・妊婦・産婦・授乳婦</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・高齢者</li> <li>・小児</li> </ul>
相互作用 (併用禁忌) (併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・本剤が次の薬剤の血中濃度を低下させることがある；経口避妊薬</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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)</li> <li>・本剤の定常状態における最低血中濃度が上昇；CYP3A酵素阻害薬(シメチジン、マクロライド系抗生物質、イトラコナゾール)</li> <li>・本剤の定常状態における最低血中濃度が低下；CYP3A酵素誘導薬(リファンピシン、リファブチン)</li> <li>・本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれ；セイヨウオトギリソウ含有食品</li> <li>・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；他のCYP3酵素で代謝を受ける薬剤</li> </ul>	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤のAUCが約100%低下する；リファンピシン</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・併用剤の血中濃度が上昇；アンブレナビル、リトナビル、インジナビル、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、ニフェジピン、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</li> <li>・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</li> <li>・本剤のAUCが低下、併用剤のAUCが上昇；ネルフィナビル</li> <li>・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</li> <li>・本剤の血漿中濃度低下；カルバマゼピンなど</li> <li>・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</li> <li>・本剤の吸収低下；H<sub>2</sub>受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤</li> </ul>
主な副作用	肝機能障害、発疹、嘔気、頭痛、傾眠、疲労、発熱など	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、AST(GOT)上昇、ALT(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)	
商品名	クリキシバン	インビラーゼ	フォートベイス
発売会社 (承認年月)	万有製薬(1997年3月)	中外製薬(1997年9月)	中外製薬(2000年4月)
規格単位	200mg(カプセル)	200mg(硬カプセル)	200mg(軟カプセル)
用法・用量	2,400mg 分3 空腹時	1,800mg 分3 食後2時間以内	3,600mg分3 食中または食後2時間以内
警告	—	—	—
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>・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</li> <li>・リファンピシンを投与中の患者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>・テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、ピモジドを投与中の患者</li> <li>・リファンピシンを投与中の患者</li> <li>・ミダゾラム、トリアゾラムを投与中の患者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>・重度の肝不全のある患者</li> <li>・テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、ピモジドを投与中の患者</li> <li>・リファンピシンを投与中の患者</li> <li>・ミダゾラム、トリアゾラムを投与中の患者</li> </ul>
注意	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝硬変による肝機能不全患者</li> <li>・腎機能異常のある患者</li> <li>・血友病及び著しい出血傾向を有する患者</li> <li>・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</li> <li>・本剤は吸湿性がある。専用の容器にて保存</li> <li>・高齢者、妊婦・産婦・授乳婦、小児</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・高齢者</li> <li>・妊婦・産婦・授乳婦</li> <li>・小児</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・高齢者、妊婦・産婦・授乳婦、小児</li> <li>・2~8 保存</li> </ul>
相互作用 (併用禁忌) (併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・2時間以上の間隔あけて投与する；ジダノシン</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・本剤もしくは併用剤の血中濃度が上昇；HIVプロテアーゼ阻害剤(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)</li> <li>・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、エファビレンツ、ネビラピン</li> <li>・併用剤のAUC及びCmaxが上昇；シルデナフィル</li> <li>・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</li> </ul>	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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、ピモジド</li> <li>・本剤の代謝酵素を誘導するため、本剤のAUCを80%低下させる；リファンピシン</li> <li>・持続的な鎮静を起こすおそれ；ミダゾラム、トリアゾラム</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の血中濃度上昇；リトナビル</li> <li>・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</li> <li>・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、エリスロマイシン、ケトコナゾール、シルデナフィルなど</li> <li>・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)</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・グレープフルーツジュース</li> <li>・ニンニク成分含有製品</li> </ul>	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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、ピモジド</li> <li>・本剤のAUCが70%、Cmaxが65%減少；リファンピシン</li> <li>・持続的な鎮静を起こすおそれ；ミダゾラム、トリアゾラム</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の血中濃度上昇；リトナビル</li> <li>・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</li> <li>・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、エリスロマイシン、ケトコナゾール、シルデナフィルなど</li> <li>・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)</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・グレープフルーツジュース</li> <li>・ニンニク成分含有製品</li> </ul>
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/蓄積、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、急性骨髓芽球性白血病、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	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、急性骨髓芽球性白血病、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



## HIVプロテアーゼ阻害薬(PI)

一般名(略号)	リトナビル(RTV)	ネルフィナビル(NFV)	アンプレナビル(APV)
商品名	ノービア	ビラセプト	プローゼ
発売会社(承認年月)	ダイナボット(輸入元) (カプセル(1997年11月)、リキッド(1998年9月) ソフトカプセル(1999年8月))	日本たばこ産業/中外製薬(1998年3月) 鳥居薬品	キッセイ薬品工業(1999年9月)
規格単位	100mg(軟カプセル) 80mg(リキッド)	250mg(錠剤)	150mg(カプセル)
用法・用量	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	2,250mg 分3 食後	2,400mg 分2
警告	—	—	—
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>キニジン、ペプリジル、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</li> <li>ジアゼパム、エスタゾラム、クロラゼパムニカリウム、フルラゼパム、トリアゾラム、ミダゾラムを投与中の患者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>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、硫酸キニジンを投与中の患者</li> <li>リファンピシンを投与中の患者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>リファンピシンを投与中の患者</li> <li>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、ピモジドを投与中の患者</li> </ul>
注意	<ul style="list-style-type: none"> <li>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、肝機能障害を増悪させるおそれがある</li> <li>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</li> <li>高齢者</li> <li>妊婦・産婦・授乳婦</li> <li>小児</li> <li>2~8 (冷蔵庫)保存(ソフトカプセル)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>血友病及び著しい出血傾向を有する患者</li> <li>必ず食後に服用</li> <li>高齢者</li> <li>妊婦・産婦・授乳婦</li> <li>小児</li> <li>2時間以上の間隔あける;ジダノシン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>高齢者</li> <li>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</li> </ul>
相互作用(併用禁忌、併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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、ペプリジルなど</li> <li>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、クロラゼパムニカリウム、エスタゾラム、フルラゼパムなど</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>併用剤のAUCが1.5倍を超える;ワルファリンカリウム</li> <li>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)</li> <li>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</li> <li>本剤のAUCが減少;リファンピシン</li> <li>2.5時間以上あける;ジダノシン</li> <li>併用剤のAUC及びCmaxが減少;ジドブジン</li> <li>本剤のAUCが上昇;フルコナゾール</li> <li>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など</li> </ul>	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の血中濃度が20~30%に低下;リファンピシン</li> <li>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</li> <li>本剤の血中濃度が上昇;リトナビル</li> <li>本剤の血中濃度上昇、併用剤の血中濃度が変動;アンプレナビル</li> <li>本剤の血中濃度が上昇し併用剤の血中濃度が低下;デラビルジン</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>本剤の血中濃度低下、併用剤の血中濃度が変動;フェニバルピタール、フェニトイン、カルバマゼピン</li> <li>併用剤の血中濃度が上昇する可能性;シルデナフィール、シンバスタチン、アトルバスタチン、タクロリムス、シクロスポリン</li> <li>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</li> </ul>	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>次の薬剤の代謝の競合的阻害が起き、重症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、ピモジドなど</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>併用剤のAUCが193%上昇;リファブチン</li> <li>本剤の血中濃度が低下;CYP3A酵素誘導剤(フェニバルピタール、フェニトイン、カルバマゼピン、エファピレンツなど)</li> <li>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</li> <li>本剤及び併用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、ロピナビル・リトナビルなど)</li> <li>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、デラビルジンなど</li> <li>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;シルデナフィール</li> <li>本剤の吸収が抑制;ジダノシン、制酸剤</li> <li>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</li> </ul>
主な副作用	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	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、掻痒感、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

## HIVプロテアーゼ阻害薬(PI)

一般名(略号)	ロピナビル・リトナビル配合剤(LPV/RTV)
商品名	カレトラ
発売会社 (承認年月)	ダイナボット(輸入元) (2000年12月)
規格単位	ロピナビル133.3mg・リトナビル33.3mg(ソフトカプセル) ロピナビル80mg・リトナビル20mg(リキッド)
用法・用量	ロピナビル800mg・リトナビル200mg 分2 食後
警告	—
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>・酢酸フレカイニド、塩酸プロパフェノン、ピモジド、アステミゾール、テルフェナジン、シサプリド、酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、ミダゾラム、トリアゾラムを投与中の患者</li> </ul>
注意	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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、肝機能障害を増悪させるおそれがある</li> <li>・血友病およ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</li> <li>・高齢者</li> <li>・妊婦・産婦・授乳婦</li> <li>・小児</li> <li>・2~8 (冷蔵庫)保存(ソフトカプセル、リキッド)</li> </ul>
相互作用 (併用禁忌) (併用注意)	<p>(併用禁忌)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・不整脈のような重篤なまたは生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれ；酢酸フレカイニド、塩酸プロパフェノン、ピモジド、アステミゾール、テルフェナジン、シサプリド</li> <li>・末梢血管攣縮などの重篤なまたは生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれ；酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン</li> <li>・過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれ；ミダゾラム、トリアゾラム</li> </ul> <p>(併用注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・併用剤の血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害や勃起持続等のシルデナフィルの副作用が発現するおそれ；シルデナフィル</li> <li>・併用剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれ；シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン</li> <li>・併用剤の血中濃度が上昇するおそれ；イトラコナゾール、ケトコナゾール。 フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等のジヒドロピリジン骨格を有するCa拮抗剤</li> <li>・本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれ；セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 など</li> </ul>
主な副作用	高血糖、糖尿病、肺炎、出血傾向、肝機能障害、肝炎、無力症、頭痛、下痢、嘔気、腹痛、嘔吐、異常便、アミラーゼ上昇、肝機能検査異常、ビリルビン値上昇、血小板減少、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、ナトリウム低下など

## 参考資料

- 1) Report of NIH Panel to Define Principles of Therapy of HIV Infection. MMWR Vol.47/RR-5, April 24, 1998
- 2) Guidelines for the Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adult and Adolescents. MMWR Vol.51/RR-7, May 17, 2002
- 3) British HIV Association (BHIVA) Guidelines for the Treatment of HIV-infected Adults with Antiretroviral Therapy. July 27 2001 (<http://www.bhiva.org/>)
- 4) Antiretroviral Therapy for Adult HIV Infection in 2002: Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA, July 10, 2002 Vol. 288 No.2
- 5) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV-Infection. December 14, 2001(<http://hivatis.org/>)
- 6) Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. August 30, 2002(<http://hivatis.org/>)
- 7) Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection. Recommendation of an International AIDS Society-USA Panel. JAMA, May 10, 2000 Vol. 283
- 8) 抗HIV治療ガイドライン(2002年3月)平成13年度厚生労働省科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「HIV感染症の治療に関する研究」班([http://www.acc.go.jp/kenkyu/kenkyu\\_frame.htm](http://www.acc.go.jp/kenkyu/kenkyu_frame.htm))
- 9) The Lancet Vol.359, Mar 2, 2002



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の普及を目的に、1998年10月、「暫定版」を発行しました。そして日本エイズ学会学術集会における公開シンポジウム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、第6版を発行する運びとなりました。

HIV感染症治療研究会では、HIV感染症の治療に関する新しい知見に基づいた有益な情報を提供するため、本手引きを順次改訂する予定です。ご利用いただいている皆様のご意見は、何より貴重なものとなります。皆様の率直なご意見をお待ちしております。

なお、個々の症例に関するお問い合わせにはお答え致しかねますので、ご了承いただけますようお願い申し上げます。

---

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  
(マクキャン・ヘルスケア内)

FAX: 06-6222-5455

<http://www.hivjp.org/>

2002年11月作成