

【総 説】

AIDS に対する最新の化学療法

上 田 晃 弘・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*

(平成 15 年 3 月 5 日受付・平成 15 年 4 月 17 日受理)

1995 年にプロテアーゼ阻害剤が登場し、多剤併用療法 (HAART) が抗 HIV 治療の主流となってから、患者の予後は大きく改善した。しかし、現在の治療では体内から HIV を完全に除去することは不可能であり、持続的な内服が必要となる。そのため、抗 HIV 療法による長期毒性、患者のアドヒアランスの低下による耐性ウイルスの出現といった問題が出てきている。これらの事実はいつ、どのタイミングでどのようなレジメンで抗 HIV 療法を導入するかという大きな問題を提示している。治療開始にあたっては、CD 4+リンパ球数、HIVRNA 量、臨床症状を総合的に判断して HAART の導入を行い、その治療効果を判定することが必要となっている。またアドヒアランス向上の点からもより毒性が少なく、服薬しやすい抗 HIV 薬が望まれ、新規薬剤の開発が進み、臨床応用が待たれている。

Key words: HAART, CD 4+リンパ球数, HIVRNA 量, 長期毒性, アドヒアランス

I. AIDS の化学療法

1981 年 AIDS 患者が報告され、その病原体として 1983 年に HIV が単離された。その後、1987 年に逆転写酵素阻害剤である zidovudine (AZT) が抗 HIV 薬として認可されて以来、HIV に対する化学療法の歴史ははじまった。1995 年 12 月には FDA によりプロテアーゼ阻害剤である saquinavir (SQV) が認可され、以後抗 HIV 療法は急速な進歩を遂げ、先進国における HIV 感染者の死亡率は大きく低下した。現在は HIV 感染症治療の中心は HAART (highly active anti retroviral therapy) と呼ばれる多剤併用療法となり、それによりウイルス量を抑制し、ある程度の免疫回復が可能となった。

AIDS の化学療法には、①抗 HIV 療法、②日和見感染症の予防、治療があげられるが、HIV 感染症治療としての抗 HIV 療法が不可欠であり、日々新たな進歩が見られ、臨床応用が進んでいる。

本稿では現在の抗 HIV 療法を、DHHS ガイドライン¹⁾

を参考に概説したのち、期待される新たな抗 HIV 薬について述べる。

II. 抗 HIV 療法-DHHS ガイドライン

1. 無症候性感染者における HIV 療法の適応

抗 HIV 療法を検討する際には、無症候性感染者と症候性疾患発症者に分けて考える必要があり、症候性疾患発症者においては全例に抗 HIV 療法を実施することが推奨される。無症候性感染者における治療開始ガイドラインを Table 1 に示した。治療開始時期については専門家により意見のわかれる点もあり、機械的にガイドラインを運用し、判断すべきではない。

HAART 開始にあたっては、CD 4+T リンパ球数、HIVRNA 量のみならず、個人の治療に対する意欲、服薬アドヒアランス、予想される抗ウイルス薬の副作用を検討し、総合的に判断する必要がある。

2. アドヒアランスの重要性

十分なアドヒアランスはウイルス抑制効果の維持にもっとも必要であり、また不十分なアドヒアランスにより

Table 1. Indications for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic HIV-1-infected patients

CD 4 + T-cell count (/μL)	Plasma HIV-RNA (copies/mL)	Recommendation
<200	any value	Treat
200~350	any value	Treatment should generally be offered, though controversy exists.
350<	>55,000	Some experts recommend initiating therapy.
350<	>55,000	Many experts would defer therapy and observe the course.

Table 2. Criteria for changing therapy

- Less than a 0.5–0.75 log reduction in plasma HIV–RNA by 4 weeks following initiation of therapy, or less than a log reduction by 8 weeks.
- Failure to suppress plasma HIV–RNA to undetectable levels within 4–6 months of initiating therapy.
- Repeated detection of virus in plasma after initial suppression to undetectable levels, suggesting the development resistance.
- Any reproducible significant increase, defined as a 3 fold or greater increase from the plasma HIV–RNA nadir, that is not attributable to intercurrent infection, vaccination, or test methodology.
- Undetectable viremia in a patient receiving double nucleoside therapy.
- Persistently declining CD 4 + T–cell counts, as measured on at least two separate occasions.
- Clinical deterioration.

薬剤耐性の出現を招き、治療の失敗につながる。Paterson らによると、アドヒアランスが 95% 以上の患者では 78% が HIVRNA 400 コピー/mL 以下を達成したが、70% 未満の患者では 18% であった²⁾。

服薬の重要性の理解を得ることはもちろんであるが、服薬時間がライフスタイルに合っていること、食事との関係が少ないこと、服薬の錠数、回数が少ないこと、副作用が少ないことなどはアドヒアランスを保つための重要な要素となる。

3. 治療目標

DHHS ガイドラインでは、①ウイルス量の最大限かつ永続的な抑制、②免疫能の回復と維持、③QOL の改善、④HIV 関連の病態と死亡率の減少を治療の目標として掲げている。最終的な治療目標を達成するためには、HIVRNA 量を検出感度以下に抑制し保つことが必要であり、治療が失敗した場合には変更を加えなければならない。治療の変更を検討すべき基準について Table 2 に示した。

なお、検出感度には 400 コピー、50 コピーがあり、400 コピー未満であれば暫定的な成功と考えられるが、原則的には 50 コピー未満を目標とする。また、実際には CD 4 + リンパ球数は変動の可能性がある、HIVRNA をはじめとする他のパラメータを総合的に評価し、判断する必要がある。

III. 抗 HIV 療法

現在使用される抗レトロウイルス薬は 3 つのクラスに分けられる (Table 3)。

1. 核酸系逆転写酵素阻害剤 NRTI

2', 3'-dideoxynucleosides (ddN) に分類される。これらは細胞内でリボースの 5' の水酸基がリン酸化され、最終的に三リン酸化物 (ddNTP) として、DNA 合成基質である dNTP と競合し、ウイルス DNA に取り込まれる。ddNTP はリボースの 3' に水酸基をもたないために、ウイルス DNA の伸張を停止し、抗ウイルス効果を発揮する (律速段階は一リン酸化であり、それぞれ AZT, d 4 T は thymidine kinase, 3 TC は 2'-deoxycytidinekinase, ddI は 5'-nucleotidase によって一リン酸化される)。

DHHS ガイドラインでは NRTI の組み合わせとしては、AZT + 3 TC, AZT + ddI, d 4 T + 3 TC, d 4 T + ddI, ddI + 3 TC が強く推奨されている。ただし、d 4 T + ddI の併用は乳酸アシドーシス、肝障害のリスクが上がり、臨床治験では妊婦での使用例において複数の死亡例が報告されているため、FDA から警告が出ており、使用には十分注意する必要がある。

薬剤の選択にあたっては、それぞれの副作用を十分に理解する必要がある。特徴的な副作用について Table 4 に示した。

2. 非核酸系逆転写酵素阻害剤 NNRTI

逆転写酵素 p 66 ユニットの活性中心近くの疎水ポケットに結合し、立体構造を変化させ、阻害することにより抗ウイルス活性を発揮する。現在は強力な抗ウイルス活性が証明された EFV が DHHS ガイドラインの第一選択薬として推奨されており、NVP は第二選択薬とされている。DLV は現在使用する機会はほとんどない。

EFV は NRTI, PI の治療を受けていない患者を対象とした臨床試験において、AZT + 3 TC + IDV の 48% に勝り、AZT + 3 TC + EFV 投与患者の 70% で HIVRNA 量が検出感度以下 (400 コピー未満) に抑えられたとの報告³⁾があり、強力な抗ウイルス活性をもつ Key drug として評価されている。

EFV の副作用としては、中枢神経系の副作用が特徴的であり、異夢、うつ傾向、ふらつきを認めることがあ

Table 3. Antiretroviral agents

Class	Generic name
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI	Zidovudine (AZT)
	Lamivudine (3 TC)
	Stavudine (d 4 T)
	Zalcitavine (ddC)
	Didanosine (ddI)
	Abacavir (ABC)
	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: NNRTI
Protease inhibitors: PI	Saquinavir (SQV) Indinavir (IDV) Nelfinavir (NFV) Amprenavir (APV) Ritonavir (RTV) Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)

Table 4. Major adverse effects associated with NRTIs

Generic name	Major side effect
Zidovudine (AZT)	Bone marrow suppression; Anemia (Hb<8 g/dL) 1%, Granulocytopenia (<750 μ L) 1.8%
Lamivudine (3 TC)	Withdrawal of 3 TC may result in a flare up of hepatitis. HBV resistance to 3 TC may emerge.
Stavudine (d 4 T)	Lacticacidemia (2.5~8%), Pancreatitis (1%), Peripheral neuropathy (15~20%)
Didanosine (ddI)	Lacticacidemia (2.5~8%), Pancreatitis (1~9%), Peripheral neuropathy (20%)
Abacavir (ABC)	Hypersensitivity reactions (e.g., fever, rash fatigue) have been reported. Once ABC is discontinued because of hypersensitivity reaction, it should never be restarted.

る。投与開始後より、多くの患者が自覚するが、2週間前後で軽快することが多い。また皮疹(37%)の出現率も高いが、中断を要する例は少ない。

3. プロテアーゼ阻害剤 PI

PIはウイルスの成熟蛋白の合成に与かるプロテアーゼを阻害することにより、成熟ウイルスの発芽を抑制し、抗ウイルス効果を発揮する。1995年にSQVが登場して以来、PIを含んだHAARTが導入され、HIV感染症の治療は著明な改善を見せた。DHHSガイドラインでも、NNRTIのEFVとともに、IDV, NFV, IDV/RTV, SQV/RTV, LPV/RTVが第一選択薬として推奨されている。

LPV/RTVは合剤であり、RTVに併用によって、LPVの血中濃度を高めることを目的としているPIである。HIV感染者658例を対象とした二重盲検試験が実施され、d4T+3TC+LPV/RTV投与群とd4T+3TC+NFV投与群に振り分けられた。48週の時点でLPV/RTV投与群はNFV投与群の63%に比べ、75%でHIVRNA量が400コピー未満を達成しており、強力な抗ウイルス活性をもつことが認められた⁴⁾。

PIの副作用としては脂質代謝異常があげられる。高脂血症に対して用いられるHMGCoA還元酵素阻害剤のなかでシンバスタチン、ロバスタチンはPIと併用禁忌であり注意が必要である。また、中枢性肥満、末梢脂肪消耗といった脂肪分布異常が発生することがあるが、現在はその原因としてPIのみではなくd4TをはじめとするNRTIによるミトコンドリア障害の関与が指摘されている。

IV. 治療レジメンについて

PI+2NRTI, NNRTI+2NRTI, 3NRTIsに分けることができる。PI+2NRTIは1996年にPIが登場して以来、HAARTの基本レジメンとしてもっともデータが多い。NNRTI+2NRTIはEFVの強い抗ウイルス効果が証明され、長期毒性の問題からPI+2NRTIを避け、処方されるようになってきている。また3NRTIsはABCをkey drugとして用いられるものであるが、抗ウイルス活性の点で他のレジメンより劣っている⁵⁾。

DHHSガイドラインより強く推奨されるレジメンをTable 5に示した。A欄より1種類、B欄の組み合わせ

Table 5. Strongly recommended antiretroviral agents

A	B
Efavirenz	Didanosine + Lamivudine
Indinavir	Stavudine + Didanosine
Nelfinavir	Stavudine + Lamivudine
Indinavir + Ritonavir	Zidovudine + Didanosine
Lopinavir/Ritonavir	Zidovudine + Lamivudine
Saquinavir + Ritonavir	

より1種類を選択する。ABCは代替として推奨される薬剤に分類されている。

V. 新たな抗 HIV 薬

米国ですでに臨床応用されており、国内でも使用可能となると思われる薬剤、現在治験中のもので期待されている薬剤について述べる。

1. テノフォビル: NtRTI

テノフォビルは新たな核酸系逆転写酵素阻害剤であり、2001年10月にFDAにより新たに認可された。作用機序は他の核酸系逆転写酵素阻害剤と同様であるが、他のNRTIとは異なりすでに一リン酸化されているため、二リン酸化されるのみでよく、律速段階である一リン酸化反応をスキップできる。

Schooleyらによると、治療歴のある患者189人を対象としたstudyにおいて、TDF 300 mg/日を使用した群では24週で、0.58 logのHIVRNA量の減少が認められたと報告されている⁶⁾。TDFに対する耐性としてはK65Rが知られており、3~4倍の感受性の減弱が報告されている。なおM184V変異はTDFに対する感受性を高めることが知られている。

Gallntらによると、48週でd4T+3TC+EFVで81%、TDF+3TC+EFVで82%がHIVRNA量が50コピー未満となった。また、脂質代謝に対する影響として、TG, Chol, LDLがd4T群では85, 35, 55 mg/dLの増加であるのに対し、TDF群では12, 30, 15 mg/dLの増加にとどまっていた⁷⁾。

また、TDFはHBVに対する活性が認められている。20人のHIV/HBV感染者(15人は3TC使用歴がある)に対し、TDFを投与し52週のフォローアップを行ったところ、HBVDNA量は4 logと著明な減少を認めた。15人の3TC使用者は10人にYMDD変異を認めてお

り、3 TC 耐性ウイルスに対しても活性を用うことが示された⁸⁾。

副作用としては嘔気、下痢などの消化器症状や腹部膨満感(4%)を認めることがある。

2. アタザナビル: BMS-232632プロテアーゼ阻害剤

アタザナビルは新しいPIであるが、特徴としては強力な抗ウイルス活性をもつこと、1日1回400 mg投与で十分血中濃度が維持できること、コレステロール中性脂肪の上昇が見られないことがあげられる。

AZT+3 TC+ATV と AZT+3 TC+EFV との比較試験が行われた⁹⁾。その結果は48週においてATV群の70%が400未満を達成しており、EFVの64%よりすぐれていた。またCD4+Tリンパ球数の増加はATV群で176、EFV群では160であった。さらにPIの副作用として挙げられる脂質代謝異常は認められず、高ビリルビン血症を5%に認めるのみであった。これは肝でのグルクロン酸抱合の低下により、間接型ビリルビンの上昇を認めるものと考えられており、危険性は少ないとされている。またATV投与により50 Lのmutationが知られているが、他のPIに交叉耐性は示さず、さらにAPVに対する感受性をあげるものとされている。ただし、この報告ではEFVの有効率が通常に比べ低い点など、必ずしもATVの評価につながるものとは考えにくく、その評価にはさらなる報告を待つ必要がある。

ATVは1日1回の内服が可能であり、PIにおいて問題となる脂質代謝異常を認めない。また、他のPIと交叉耐性もたず、他のレジメンが多く残される利点がある。

文 献

- 1) The panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. DHHS, Feb 4, 2002
- 2) Paterson D L, Swindells S, Mohr J, et al.: Adherence to protease inhibitor therapy and out comes in patient with HIV infection. *Ann Intern Med* 133: 21~30, 2000
- 3) Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima K, et al.: Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 341: 1865~1872, 1999
- 4) Walmsley S, Bernstein B, King M, et al.: Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 346: 2039~2046, 2002
- 5) Staszewski S, Keiser P, Gathe J, et al.: Comparison of antiviral response with abacavir/combivir to indinavir/combivir in therapy-naïve adults at 48 weeks. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, 1999
- 6) Shooley R T, Ruane P, Myers R A, et al.: Tenofovir DF in Antiretroviral-Experienced Patients: results from a 48-week, Randomized, Double-Blind study. *AIDS Jun 14; 16 (9) : 1257~1263, 2002*
- 7) Gallant J, Staszewsky S, Pozniak A, et al.: Favorable lipid and mitochondrial DNA profile for tenofovir disoproxil fumarate compared to stavudine in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral therapy naïve patients: a 48 week interim analysis. Program and abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego, California
- 8) Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, et al.: An open-label study of tenofovir in HIV-1 and Hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS Jan 3; 17 (1): F 7~F 10, 2003*
- 9) Squires K, Thiry A, Giordano M, et al.: Atazanavir (ATV) QD and efavirenz (EFV) QD with fixed-dose ZDV+3 TC; Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24. Program and abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27~30, 2002; San Diego, California

Antiretroviral therapy

Akihiro Ueda and Shinichi Oka

AIDS Clinical Center, International Medical Center Of Japan, 1-12-1 Toyama,
Shinjuku, Tokyo 162-8655, Japan

After HIV protease inhibitors became available in 1995, highly active antiretroviral therapy (HAART) has become a key element of in the treatment of HIV, and HIV-related deaths have decreased dramatically. Nevertheless, current therapies cannot eradicate HIV completely and drugs must be taken continuously for a long time. Today, we are confronted by severe adverse effects of long-term antiretroviral therapy and by viral resistance because of poor patient compliance with HAART, making it necessary to very carefully consider when and which drugs to use. The number of CD 4+ lymphocytes, viral load, and clinical manifestations need to be taken into account when deciding to initiate antiretroviral therapy. Once the patient is on therapy, laboratory tests, including viral load, CD 4+ count and the patient's clinical condition must be monitored to evaluate the effectiveness of therapy. Potent, tolerable, and convenient drugs are needed to improve compliance. New drugs are now being developed by several companies and are expected to become available for clinical use.