

第20回日本エイズ学会シンポジウム記録

シンポジウム3 「より良いHAARTに向けて」

Symposium 3 “Strategies for Better Results of HAART”

司会の言葉

司会 東京通信病院 木村 哲

Satoshi KIMURA

国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター 白阪 琢磨

Takuma SHIRASAKA

日本でHAARTが可能になってからほぼ10年になる。HAARTはHIV感染症・エイズの臨床経過を一変させた。患者の生命予後は著しく改善され、かつての「死に至る感染症」は「コントロール可能な慢性感染症」へと変貌を遂げた。

しかし、周知の如く、服薬開始後初期の副作用はもとより、長期服薬中に生じてくる代謝異常や中枢神経系の副作用はアドヒアランスを危うくし、また、HAARTの継続を難しくする。比較的最近まで、服薬の難しさもアドヒアランスを妨げていた。アドヒアランスの低下は耐性ウイルスの出現を招くのみならず、耐性ウイルスの蔓延に繋がる深刻な問題である。耐性検査は何時行い、その結果をどう解釈すべきかを担当医は正しく理解していなければならない。

HAARTは何時、どのような組み合わせで開始するのが理想的なのか、計画的中断療法(STI)に対する評価は現在どうなっているのか、などは今もなお議論の余地がある。HAART開始後、間もなく出現する免疫再構築症候群によ

る重篤な合併症も悩みの種で、場合によってはHAARTを一時、中断しなければならないこともある。それをいかに回避し、コントロールするかも大きな課題である。

「コントロール可能な慢性感染症」が「コントロール可能な慢性感染症」であり続け、あるいは「完治可能な感染症」へと更なる変身を遂げるためには、更なる新規薬や治療ワクチンの開発が鍵を握っているが、現状で活用できる人的、物的資源を有効活用し、「より良いHAARTに向けて」努力することが重要である。新しい製剤が次々と開発され、服薬回数が一日一回で良いもの、服薬個数が1錠で良いものが増えてきた。これらの抗HIV薬を副作用少なく、有効に使用して行くためには、医療従事者チームによる服薬支援、療養支援が欠かせない。

このシンポジウムでは6人の講師にそれぞれの観点から、最先端の情報を提供してもらい、患者・感染者の方々のために、「より良いHAARTに向けて」我々医療従事者は何をどうすべきか、何ができるのか皆で考えてみたい。

初回療法の考え方

白阪 琢磨

国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター

1) はじめに

1996年に登場した抗HIV薬の多剤併用療法はHIV感染症の予後を著明に改善した。その強力な効果からHighly active antiretroviral therapy (HAART)と呼ばれ、HIV感染症も慢性疾患と認識できる時代が到来した¹⁾。この治療の

進歩をもとに米国DHHSが中心となってHIV感染症治療のガイドラインが作成され、わが国でも日本の現状にあったガイドラインが作成されている。新薬の登場と新たな臨床知見も蓄積に伴いガイドラインは年に1~2回改訂されてきた²⁻⁵⁾。さて、この10年間で抗HIV療法の考え方には大きく変わった点と変わっていない点がある。前者は治療の開始時期である。1996年当初は「Hit HIV early and Hard」と言われていたが、長期継続が必要な化学療法では短期および長期服用で出現する副作用、薬剤耐性HIV株の出現

著者連絡先：木村 哲 (〒102-8798 東京都千代田区富士見 2-14-23 東京通信病院)

2007年4月2日受付

など治療の継続が容易でない事が明らかとなり、以前よりは開始前に治療について患者も医療者も十分な時間を掛ける様になった。一方、変わっていない点は、初回療法の重要性和、アドヒアランスの重要性である。

2) 初回療法の基本的考え方

HIV 感染症の予後を改善させた HAART は、体内での HIV 増殖を抑える事はできても、体内から HIV を駆逐することはできない。従って、HAART によって病状が改善しても治療を中断してはならない。HIV のウイルス学的特徴に高変異性があるので、薬剤耐性変異が出現しないために指示通りの服薬の実施が必要である。服薬は患者自身が行う行為であり、他律的には継続が困難となり薬剤耐性 HIV 株の出現を招きかねない。指示に従った服薬率の良さを服薬コンプライアンスで表現するが、抗 HIV 薬では、より自律的に服薬する必要があるため服薬アドヒアランス (adherence) と呼ぶことが多い。開始時期の詳細は次項で述べるが、AIDS を発症していなくとも、たとえ無症状でも CD4 陽性 T リンパ球数等の基準に従って、HAART を実施する。

3) 開始時期

HAART は後記のガイドラインに従って開始するが、その場合にも、HAART を遅らせる場合の長所と短所を念頭に置いて (表 1)、最終的には患者本人によく説明をし理解を得て治療を開始する事が重要である。この意思決定にも患者自身の主体的参加が望ましい。ガイドラインでは開始時期は、症状の有無と CD4 陽性 T リンパ球数 ($/\mu\text{L}$) で 5 つに分けられている。症状がある場合や CD4 陽性 T リンパ球数が 200 以下では早期開始が勧められる。ただ、日和見感染症を合併する場合には他稿で述べられる免疫再構築

症候群発現を避けるため初回療法を遅らせる場合がある。CD4 陽性 T リンパ球数が 200 と 350 の間では治療を行う方向で検討を行う。この場合 CD4 陽性 T リンパ球数が 200 に近い程、早期開始が勧められる。CD4 陽性 T リンパ球数の急速な減少や血中のウイルス量が高値の場合には早期開始が勧める専門家もいる。CD4 陽性 T リンパ球数が 350 以上では治療を開始しないのが一般である。

4) 選択薬剤

わが国で承認された抗 HIV 薬は合剤も含めれば 20 種類を超える。初回療法の成否には、服薬アドヒアランスの維持が重要である。長期服用となるので、たとえ効果が優れた薬剤でも服用が困難であれば推奨されない。具体的な組み合わせはガイドラインを参照されたい。ただ、ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬には抗 HBV 効果を有する薬剤があり、B 型肝炎の合併患者では抗 HBV 効果も考慮して選択する必要がある。結核など合併症の治療薬を投与している場合には、相互作用にも注意する。EFV は胎児への催奇形性が危惧されており、妊娠初期あるいは妊娠の可能性のある女性には EFV を使用しない。

5) 治療の目標

治療効果の指標は血中ウイルス量である。服用薬剤と個人差もあるが、治療開始後、概ね 6 ヶ月までに血中ウイルス量が検出限界値 (50 コピー/mL) 未満となり、その状態を持続する事が治療の目標である。この状態を続ければ、CD4 陽性 T リンパ球数が回復し、キャリアの患者では AIDS 発病のリスクが大きく減少する。AIDS 発病患者でも多くの日和見感染症等の出現や再発を阻止できる。結果として HIV 感染症の進行を抑えられ、免疫能を正常に回復・維持でき、QOL を高めることができる。この目標達成

表 1 開始を遅らせる場合の予想される長所と短所

◆長所
服薬に伴い QOL の低下や副作用の出現を避けられる
治療の選択肢を残せる
不十分な治療となった場合に出現する薬剤耐性 HIV を避けられる
治療について十分理解する時間ができる
治療に伴う疲労の機会が減り、服薬に関わる全体の時間が減る
新規薬剤が出現したり服薬方法の改善が望まれる
◆短所
早期開始では回復できたかも知れない免疫機構の障害が進む可能性がある
AIDS 発病の危険性がある
未治療期間が延びるので二次感染のリスクが増す

のためには、抗 HIV 薬の服薬アドヒアランスの維持が重要である。医療者は服薬アドヒアランスを強調するのみならず、副作用の有無や服用上困難な状況等を聴取し対策を共に考える姿勢が重要である。

6) おわりに

抗 HIV 療法の進歩は目覚ましい。主治医は絶えず新しい情報を入手する事が重要である。抗 HIV 療法はコツをつかめば難しくないが、初回療法は重要である。最初のうちは治療経験が豊富な医師の助言を求める方が良いだろう。新薬の登場が当分は期待されているものの、初回療法に失敗すれば選択薬剤は限られ、服用方法も困難となる事を念頭に置くことが重要である。治療の成功は初回療法の成否にかかっているとと言っても過言ではない。

文 献

- 1) Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection. MMWR 47 (RR-5) : 1-41, 1998.
- 2) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS). 2006年10月10日.
- 3) Hammer SM *et al.* : Treatment for Adult HIV Infection. Recommendations of the International AIDS Society—USA Panel. JAMA 296 (7) : 827-843, 2006.
- 4) HIV 感染症「治療の手引き」〈第10版〉. HIV 感染症治療研究会. 2006年11月.
- 5) 抗 HIV 治療ガイドライン 平成17年度厚生労働科研補助金「HIV 感染症の医療体制整備に関する研究班 (主任研究者 木村哲)」中村哲也ら, 2006年3月.

治療開始時期から見た HAART の臨床効果

味 澤 篤

都立駒込病院 感染症科

Highly active antiretroviral therapy (HAART) をいつから開始すべきかは、臨床的に重要な問題である¹⁾。種々のガイドラインによると CD4 陽性リンパ球数 (CD4+) が 200/ μ L 未満あるいは HIV 関連疾患発症後に治療することは異論のないところである。また CD4+ が 350/ μ L 以上では通常治療は導入しない点も一致している。ガイドラインによって微妙に異なるのは CD4+ が 200-350/ μ L の場合である。すぐに治療を開始すべきなのか、CD4+ の動きや HIV-RNA をみながら考慮すべきなのか悩ましい問題である。当院の成績を参考にしながら治療開始時期から見た

HAART の臨床効果を考えたい。

対象および方法：駒込病院で 1997 年から 2001 年 8 月末日までの間に HAART を初回導入し 2006 年 8 月まで経過を終えた 185 例について診療録から年齢、性別、HAART 開始時の CD4+ および HIV-RNA、AIDS 発症の有無および予後について検討を行った。

結果：全症例 185 例中 19 例が死亡し、166 例が生存していた。表 1 に背景因子を示すが、死亡例の平均年齢が 49.5 歳と、生存例の 40.7 歳に比べ有意 ($P < 0.05$) に高齢であった。また CD4+ が 100 未満の群では 93 例中 13 例死亡し、

表 1 HAART の臨床効果：背景因子

死亡例		生存例	
症例数	19	症例数	166
性別	男性 19 女性 0	性別	男性 139 女性 27
平均年齢	49.5 歳 (22-67)*	平均年齢	40.7 歳 (2-66)
観察期間	中央値 40 ヶ月 (1-84)	観察期間	77.5 ヶ月 (28-106)
HIV-1 RNA (c/mL)	1.20×10^5 ($1.1 \times 10^3 - 1.5 \times 10^7$)	HIV-1 RNA (c/mL)	1.34×10^5 ($1.8 \times 10^3 - 7.5 \times 10^6$)
HIV-1 RNA > 100,000	57.9%	HIV-1 RNA > 100,000	54.8%
CD4 中央値 (cells/mm ³)	62/ μ L (1-508)	CD4 中央値 (cells/mm ³)	109/ μ L (1-869)
CD4 < 200	73.7%	CD4 < 200	61.4%

* $P < 0.01$

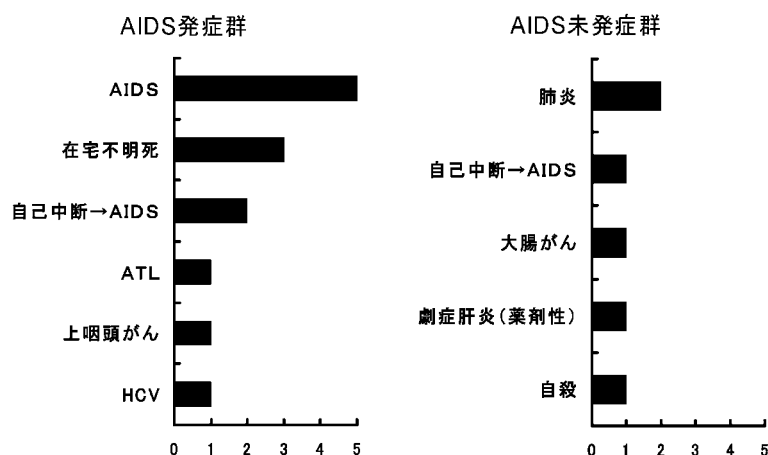


図 1 HAART 開始後の死因

100以上の群では92例中6例が死亡したが、有意差は認めなかった。HIV-RNAが100,000 copies/ml以上の群では102例中11例が死亡し、未満の群では83例中8例が死亡したが有意差は見られなかった。HAART開始前のAIDS発症の有無でみると、AIDS発症した群では75例中13例が死亡し、AIDS未発症群では110例中6例が死亡し有意差が認められた($P < 0.05$)。AIDS発症群での死因はAIDSによるもの5例、在宅不明死3例、自己中断後AIDS発病2例、ATL、上咽頭がんおよびHCV各1例非AIDS群における死因は肺炎2例、自己中断後AIDS発病、大腸がん、抗HIV薬による劇症肝炎および自殺が各1例であった(図1)。なお自殺例ではefavirenzは使用していなかった。

考察：HAARTを行う有用性としては、死亡率を減少させ、免疫機能を回復させることであり、一方、副作用、薬剤耐性出現の可能性などが短所となる。またHIV感染者で悪性腫瘍の罹患率が増加するという報告も多く^{2,3)}、治療を早期に開始し免疫力を維持することは重要かもしれない。

文 献

- 1) Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA : ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy : a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 360 : 119-129, 2002.
- 2) Cooksley CD, Hwang LY, Waller DK, Ford CE : HIV-related malignancies : community-based study using linkage of cancer registry and HIV registry data. *Int J STD AIDS* 10 : 795-802, 1999.
- 3) Chiao EY, Krown SE : Update on non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Curr Opin Oncol* 15 : 389-397, 2003.

耐性検査の意義とタイミング

松下 修三

熊本大学エイズ学研究センター 病態制御分野

要 約

HAART療法の長期継続が課題となる中で、薬剤耐性検査の意味はますます重要となった。また平成18年4月からは薬剤耐性ジェノタイプ検査が保険収載され、日常臨床においても身近な存在となった。本稿では薬剤耐性の基礎

知識をまとめ、これに基づいた検査のタイミングについて概説する。薬剤耐性検査は原則として薬剤服用中に実施されなければ、耐性獲得の現状を反映するデータは得られないが、実際には中断後に耐性検査が行われ、残存する耐性変異が検出される場合もある。このような場合、適正なサルベージ療法の選択には、耐性検査に加えて、薬物服薬

表 1 薬剤耐性検査のポイント

1. 採血時の服薬状況の確認。
2. 薬剤服薬歴の確認。
3. 日常の服薬アドヒアランスの確認。
4. 結果が野生型であっても耐性獲得は否定できない。
5. 現状では HIV-RNA >1000 copies/ml で検出可能である。

表 2 薬剤耐性試験のタイミング

場合	ガイドライン	IAS USA ¹	DHHS ²	European ³
急性感染症例		推奨	推奨	推奨
感染事故時の予防投与		—	—	推奨
慢性感染例 (治療開始時)		考慮	推奨	強く考慮
治療失敗時		推奨	推奨	推奨
妊婦		推奨	推奨	推奨
小児		—	—	推奨

1. Hirsch MS, *et al.* : Clin Infect Dis 37 : 113-128, 2003. 2. Available at : [http : //www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov). Oct. 2006. 3. Vandamme AM, *et al.* : Antivir Ther 9 : 829-848, 2004.

歴をきちんと把握することが重要である。複雑な薬剤耐性変異が蓄積している場合、次のサルベージ療法を考える上で、参考になるデータベースが公開されている。(Stanford HIV RT and Protease Sequence Database : [http : //HIVdb.stanford.edu/](http://HIVdb.stanford.edu/))

薬剤耐性の基礎知識

HIV-1 は変異しやすいウイルスである。増殖のサイクル毎に様々な変異ウイルスが出現していると考えられている。抗ウイルス薬はウイルスの増殖を完全に抑えることのできる血中濃度を維持できれば有効性を持続させることができるが、不十分な濃度となると、薬剤に対して抵抗性の変異をもったウイルスの増殖を許してしまう。薬剤耐性ウイルスは抗ウイルス薬存在下でも増殖するが、酵素の反応部位などに変異が入っているために、野生株に比べて薬剤非存在下では増殖性が悪く(フィットネスが劣る)、耐性を誘導した薬剤がなくなると(服薬を中断すると)、野生型に比べて増殖が遅いため、血中から消えたように見えることがある。薬剤耐性はこのように抗 HIV 療法(HAART 療法)に密接に関連した現象であり、そのリスクに関して治療開始時に繰り返し説明されるべきである。すなわち、規

則正しく服薬され、抗ウイルス薬の血中濃度が十分保たれていればウイルスの増殖は押さえられているが、「飲み忘れ」などのためにウイルスの増殖を押さえられない濃度になると、耐性ウイルスが出現する可能性が高くなる。耐性出現を阻止するためには服薬遵守が最も重要だが、薬剤の吸収代謝に及ぼす食事の影響や薬剤相互作用が関係する場合もあり、継続的な服薬指導が重要である。薬剤耐性検査のポイントを表 1 に示した。

薬剤耐性検査のタイミング

表 2 に薬剤耐性検査のタイミングをまとめた。DHHS などのガイドラインによると、第 1 のタイミングは初回治療の決定のときである。欧米では新規感染症例の 6~16% になんらかの耐性変異が見つかる。複数の耐性を持つ症例も 3~5% 存在する。我が国では何らかの耐性が見つかる新規感染症例は 5% にすぎないが、今後増加することも予想され、十分な注意が必要である。急性感染症例では、必ずしも治療開始の適応ではないことが多いが、感染早期において耐性変異が見つかりやすいことから、治療開始の予定がない場合であっても、早期の検査が推奨されている。一方、慢性感染症例については、野生型が優位になっていると考

えられ、耐性検査の意義については議論があるが、耐性変異が検出される場合もあり、検査が推奨されている。注意すべきことは耐性試験で「野生型」と判定された場合も体内には耐性ウイルスが潜伏している可能性があることである。この場合、HAART 開始後早期に耐性ウイルスの増殖が観察されると考えられる。第2のタイミングは治療失敗時である。HAART 開始後、いったん低下したウイルス RNA 量が再上昇するとき、もしくは24週以降も測定感度以下に下がらないとき、耐性検査を行う。この場合、きちんと服薬されている事が重要で、服薬が不十分な状態で検査をすると、野生型ばかりが検出され、「耐性なし」と判定される。3番目の適応は HIV 陽性の妊婦に対してである。その目的は、抗ウイルス療法でウイルス量を測定感度以下にして、周産期感染のリスクを最大限に低くするところにある。

薬剤耐性への対応

薬剤耐性試験で耐性が見つかった場合、2種類以上の感受性のある抗ウイルス薬を組み合わせたサルベージ療法に変える。この場合単純に耐性度の低いものを組み合わせる

というのではなく、治療ガイドラインの代替療法の組み合わせなどを参考に、薬剤相互作用や、副作用の違いなど十分考慮して選ぶ。3TC などの薬剤は M184V などの耐性変異が逆転写酵素に入ると高度耐性となるが、この変異が入ったウイルスはフィットネスが著しく劣ることが知られており、耐性が入った後も、むしろ M184V を維持するように選択圧をかけることを推奨する考え方がある。また、治療歴が長く、複雑な耐性変異をもった症例では、どのようなサルベージ療法が有効かわかりにくい場合がある。このような場合、Stanford 大のデータベースなどを利用して現状の耐性ウイルスに有効な治療法をさがす (<http://HIVdb.stanford.edu>)。

薬剤耐性は起こさないことが最も重要である。もちろんアドヒアランスをよくするための服薬支援を継続的に行うことが最も重要である。服薬している薬剤について食事の影響や他の薬剤との相互作用などを考慮して、繰り返し服薬指導を行う。また、長期にわたる治療経過の中では患者様も様々な問題に直面し、服薬に対する意欲を喪失されることがある。継続的なカウンセリングもまた耐性出現抑制に必要である。

副作用回避に向けた SNPs 解析, 遺伝子解析

瀧永 博之

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

1. efavirenz の血中濃度と cytochrome P450 2B6 の遺伝子型

efavirenz (EFV) は少なからずの内服患者において、頭痛、めまい、不眠などの中枢神経系の副作用がみられ、服薬中断の主な理由の一つになっている。これらの副作用は EFV の血中濃度が高い患者ほど出現頻度も高い。EFV は主に肝臓にある cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) により代謝され胆汁中に排泄される。CYP2B6 には遺伝子多型があり、日本人では *1 から *6 までが主に認められ、*6 は野生型である *1 と比較し二つのアミノ酸が置換している。この *6 をホモで持つと EFV の血中濃度が著しく高くなるのが我々や他の研究者により明らかになった (図 1)¹⁾。このような CYP2B6 *6/*6 保持者は、日本人で 4-5% であるが、常用量の EFV (600 mg/day) を投与された場合、強い副作用で苦しんでいるか、あるいは、服薬中断に至っていることが多いことも明らかになった。

次に我々が取り組んだのは、これらの CYP2B6 *6/*6 保持者における EFV 投与量の減量である。CYP2B6 *6/*6 保

持者の EFV 投与量を実際に減量したところ、400 mg まで安全に減量が可能で、また、400 mg 投与においても高い血中濃度を示した患者については更に 200 mg まで減量できることが明らかになった。また、多くの症例で、EFV 投与量の減量に伴い、自覚症状の著しい改善が認められた。

遺伝子多型は、その種類や頻度が人種によって大きく異なる。以前よりアフリカ系アメリカ人では EFV の副作用の発生頻度が高いことが知られていた。そこで、我々は、アフリカ人では CYP2B6 *6/*6 保持者の割合が多いのではないか、と考え、ザンビア人 100 人の HIV 感染者の CYP2B6 の遺伝子型と EFV の血中濃度を解析した。予想したとおり、CYP2B6 *6/*6 保持者の割合は 16% と極めて高く、EFV も高濃度であった。ところが、*6 のホモの所有者だけでなく、ヘテロの所有者でも極めて高い EFV 濃度を示す患者がおり、これらの患者は、もう一つの EFV 高濃度に関与する新しい CYP2B6 のアレルを持っていることが明らかになった。

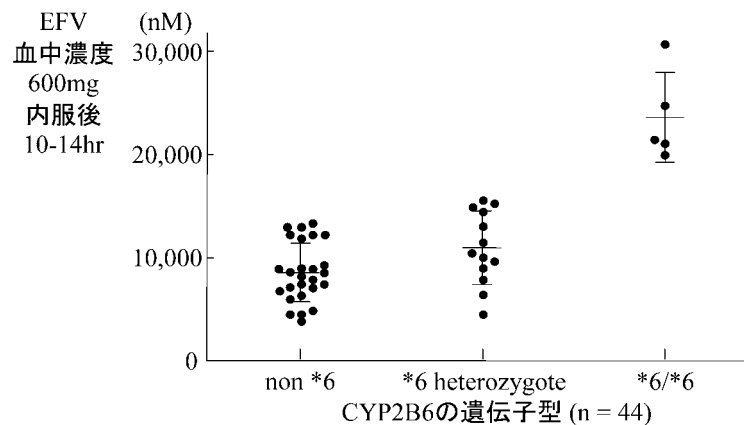


図 1 CYP2B6 の遺伝子型と EFV 常用量内服後 10-14 時間の血中濃度

CYP2B6 *6/*6 保持者では、他の遺伝子型保持者に比べ、EFV 血中濃度が極めて高値になる。このような血中濃度の高い患者は、ふらつき、集中力低下などの中枢神経系の副作用に苦しんでいることが多い。

2. abacavir, nevirapine に対する過敏症に関連する HLA

抗 HIV 薬に対する薬剤過敏症として特に重要なのは、abacavir (ABC) に対するものと nevirapine (NVP) に対するものである。どちらも、致命的な重症になることもあり、投与後初期に特に注意しなくてはならない。ABC に対する過敏症は投与後 1 週間から 10 日目くらいに起こることが多く、インフルエンザ様の高熱や疲労感を生じ、皮疹を伴うことがある。欧米人では 5-8% に起こると言われ、HLA-B57 保有者で特に多いと言われている。ABC 投与前に HLA を調べ、B57 保有者には ABC の投与を避けるようにしたところ、ABC の過敏症が激減したと報告されている。しかし、日本人には B57 は見られないため、ABC 過敏症を避ける目的で HLA を調べるのは、日本人に対しては意味がない。B57 を保有しない人にも ABC 過敏症は起こるため、頻度は少ないが、ABC 投与後、注意深く経過を観察すべきであろう。

NVP に対する過敏症は、皮疹を生じる場合と肝障害を生じる場合があるが、どちらも致死的になることがあり、再投与は禁忌とされている。イタリアのサルジニア島の住人は、以前より NVP に対する過敏症を生じ易いことが知られていた。HLA を調べたところ、サルジニア島では、

Cw8 と B14 が強くリンクしており、この両者を持つ人が NVP 過敏症を生じた人で多かったと報告されている。我々が日本人で調べたところ、日本人には B14 は見られず、NVP 過敏症を生じた人では、NVP を問題なく内服できた人に比べ、Cw8 の頻度が有意に高かった (42% vs 10%, $p=0.03$)²⁾。我々のデータとサルジニア島のデータを合わせて考えると、HLA-Cw8 が NVP 過敏症に直接関与していると考えられる。NVP あるいは NVP の代謝産物が、細胞表面で HLA-Cw8 分子上に提示されているのかもしれない。

文 献

- 1) Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, Teruya K, Kikuchi Y, Yoshino M, Kuwahara T, Shirasaka T, Kimura S, Oka S : Homozygous CYP2B6 *6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens. *Biochem Biophys Res Commun* 319 : 1322-1326, 2004.
- 2) Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S : HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS* 21 : 264-265, 2007.

免疫再構築症候群とその対応

濱口 元洋

国立病院機構名古屋医療センター

臨床研究センター止血・血栓研究部/第一内科（血液内科）

強力な抗 HIV 療法（HAART）によって HIV 感染症/AIDS の予後は一段と改善されたが、一方で免疫不全が改善する過程で、免疫再構築症候群（IRS）と呼ばれる病態が起こることが知られている。今回、名古屋医療センターで治療した AIDS 症例において IRS を併発した症例について検討し、IRS の対処法、予防法などにつき報告する。

【対象および方法】

2004 年 1 月から 2006 年 10 月までに受診された新規患者 267 名中、初診時 AIDS と診断された 82 症例を対象とした。IRS の頻度、AIDS 指標疾患、HAART 開始時の CD4 陽性リンパ球数・HIV ウイルス量、IRS への対応などを検討した（帯状疱疹は除外とした）。

【結果と症例】

AIDS82 症例は、ニューモシスティス肺炎（PCP）35 例、食道カンジダ 15 例、非定型抗酸菌症（MAC）ならびに結核 8 例、サイトメガロウイルス感染症・網膜症 8 例、HIV 脳症 5 例、トキソプラズマ脳症 4 例など（重複感染を含む）であった。IRS の評価可能症例は AIDS82 例中 64 例、うち

10 例（16%）に IRS を併発した。10 例の AIDS 指標疾患は粟粒結核を含む結核関連・MAC7 例（8 例中 7 例：88% IRS 発症）、PCP4 例（1 例は MAC と重複合併）（評価可能 31 例中 4 例：13% IRS 発症）であった。

PCP4 例中 IRS により実際 PCP が悪化したのは 2 例であり、PCP 治療終了から ART 導入までの日数がそれぞれ 1 日、12 日と短く、また導入前の β D グルカンが不明、1,860 pg/mL、導入前の CD4 が 60/ μ L、5/ μ L と低値、HIV ウイルス量が 1.5×10^5 、 1.3×10^6 とかなり高値であった。症状は 2 例とも ART 7 日目に高熱を来し、NSAID または ART 続行+PSL 1 mg/kg の投与にて軽快した。一方、IRS を発症しなかった 27 例は、PCP 治療終了から ART 導入までの日数が中央値 37 日（10-83 日）であり、導入前の β D グルカンも中央値 151 pg/mL（6-2250）と低かった（導入前の CD4：中央値 17/ μ L（12-149）、HIV ウイルス量中央値 2.9×10^5 copies/mL（ 2.4×10^4 - 3.9×10^6 ））であった。

症例 1（図 1）：62 歳、男性。主訴：呼吸困難。現病歴：咳が続き呼吸困難にて総合病院に入院。PC 肺炎、CMV 肺

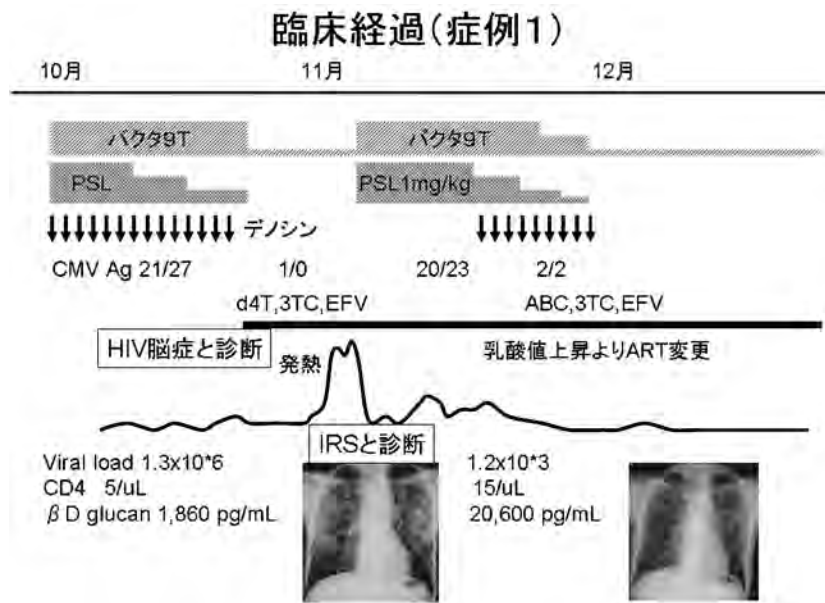


図 1 症例 1（PCP，HIV 脳症）の臨床経過

IRS にはバクタ 9T、プレドニゾロン（PSL）1 mg/kg 投与にて対処し、抗 HIV 療法後、顕著に意識レベル改善、会話も可能となった。PCP も軽快した。

表 1 結核・非定型抗酸菌症で発症した免疫再構築症候群

症例	CD4 値 (/ μ L)	HIV-RNA	臨床経過
36 歳, 男性	19	9.2×10^5	粟粒結核にて近医入院。TB 軽快後当院へ転院。ART 導入してより血球貪食症候群, クリプトコッカス髄膜炎など IRS 発症し, ART 中断, mPSL パルスも奏効せず死亡。
34 歳, 男性	60	7.6×10^5	MAC 敗血症として治療, ART 開始していたが, 6 カ月後皮下に結核性膿瘍 (ガフキー 2 号) を発症し, TB 治療に変更。
27 歳, 男性	154	50>	症例提示 (症例 2)
57 歳, 男性	15	5.8×10^5	結核性リンパ節炎。血液培養も陽性。HIV 脳症を疑い, ART。ART 開始後 8 日目より高熱, リンパ節腫大のため IRS と診断し, NSAID 投与も改善せず, PSL 投与 (1 mg/kg) し軽快。以後漸減。
51 歳, 男性	4	2.1×10^5	HIV 脳症と MAC 敗血症。ART を当初より開始。12 日目より高熱呈し, NSAID にて軽快。HIV 脳症も改善。
21 歳, 男性	7	2.0×10^6	PCP に MAC 敗血症・CMV 脳脊髄炎合併。ART 開始後 12 日目より高熱出現。IRS と診断し, NSAID 投与するも改善せず, PSL (1 mg/kg) にて軽快。以後漸減。
63 歳, 男性	90	2.1×10^5	右結核性胸膜炎。胸水細胞診で PEL (primary effusion lymphoma) の疑いがあり ART を早期から開始。胸水増量・高熱を来たすが, 抗結核療法で改善。

臨床経過 (症例 2)

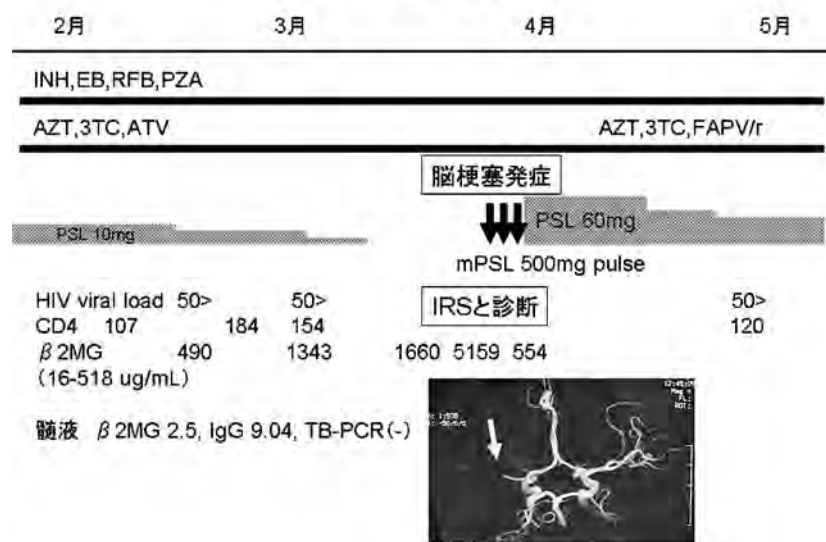


図 2 症例 2 (結核) の臨床経過と頭部 MRI

右中大脳動脈 (MCA) 水平部で血管造影が途絶し, また末梢の描出があり, 他の血管病変を認めず, 動脈硬化の危険因子もなく, プレドニゾロン (PSL) 減量・中止後に発症し, 発熱などの症状が先行していたこと, 髄液および血清の β 2 ミクログロブリンが上昇, 結核腫が右シルビウス裂付近に多発していたことから, 結核性髄膜炎が PSL 減量・中止によって悪化し, 右中大脳動脈付近に血管炎を起し, 梗塞を発症と判断した。メチルプレドニゾロン 500 mg のパルス療法について PSL 1 mg/kg 投与により, 左片麻痺は改善を認め, MR 血管造影検査でわずかに右中大脳動脈の血流の再開が認められた。

炎と診断された。HIV 抗体検査陽性が判明し、名古屋医療センターに転院。著明なるいそを認め、日時、場所など正答できなかった。四肢運動機能、発語は顕著な障害を認めなかった。 β D グルカン $797 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $\text{CD4}=5/\mu\text{L}$ 、HIV ウイルス量 $1.3 \times 10^6 \text{copies}/\text{mL}$ 、CMV 抗原 (C10, 11) 21, 27/150,000 cells であった。CMV 脈絡網膜炎の所見は認めなかった。HIV 脳症と診断し、その治療を優先、IRS を覚悟で ART (d4T+3TC+EFV) を開始した。

結核・播種性非定型抗酸菌 (MAC) 感染症の場合は、高率 (88%) に IRS を発症した (表 1)。原因として結核菌または MAC の培養結果に時間がかかるため、そして他の合併症を有することが多く、余儀なく抗 HIV 療法 (ART) を開始せねばならない状況であることが挙げられる。

症例 2 (図 2) : 27 歳、男性。主訴 : 左半身の脱力。現病歴 : PCP にて総合病院入院したが、血液培養で結核菌が検出され、結核専門病院に移り治療を受けた。軽快後当院転院 (頭部 MRI で結核腫あり)。初診医で HAART 導入され、IRS 生じたため ART 中断となっていた。当院でプレドニゾロン (PSL) 併用 ART 再導入。PSL 減量すると発熱、頭痛があった。10 ヶ月かけて漸く PSL 中止したが、発熱が間歇的にあり、2006 年 4 月突然左上下肢の脱力が出現し、救急入院となる。意識は清明。軽度の構音障害と顔面を含む左半身麻痺を認めた。プレドニゾロン減量・中止し

たことによる IRS、すなわち血管炎による脳梗塞と診断し、メチルプレドニゾロン 500mg のパルス療法について PSL $1 \text{mg}/\text{kg}$ を投与した。6 月になり左片麻痺は改善 (上肢伸展挙上と手指は協同屈曲運動可能、下肢は伸展挙上) を認め、排泄もトイレで自立した。MR 血管造影検査でわずかに右中大脳動脈の血流の再開が認められた。

【考 察】

名古屋医療センターでは ART 後の免疫再構築症候群発症を AIDS 64 例中 10 例 (16%) に認めた。PCP 症例で IRS 発症を認めたのは、PCP 治療終了後 1 日目と 12 日目の極めて早期に ART を導入したケースであり、それぞれ 7 日目に高熱症状が出現した。PCP の治療終了後 ART 導入しても IRS 発症が認められなかったのは、導入までの間隔が中央値 37 日であった。十分な間隔または β D グルカンの低値が確認されれば ART 導入後の IRS は予防できると考えられた。一方で結核、播種性 MAC 感染症では極めて高率 (88%) に IRS を発症した (ほとんどの症例で ART 開始 8-12 日目に症状出現)。結核、MAC 症例では TB、MAC の培養結果が判明する前に他の合併症のため、ART を導入せざるを得ない症例が多かった。IRS には NSAID、高熱が持続すれば PSL ($0.5-1 \text{mg}/\text{kg}$) 投与にて対処した。ART 中断は 1 例のみだった。IRS が長期化する症例も認められ、PSL の長期投与が必要となる場合があった。

服薬アドヒアランス形成支援—失敗例、成功例を通して考える—

城崎 真弓

国立病院機構九州医療センター

はじめに

抗 HIV 療法は、治療ガイドラインをもとに開始が予定されるが、最終的な開始の決め手となるのは、患者が規則正しく服薬を継続できるための準備ができていくかということである。患者が積極的に治療の決定に参加し、問題を解決し、自分の意志で服薬を開始できるための支援が医療者側には必要である。それらをふまえ服薬アドヒアランス形成支援について検討した

方 法

1997 年から 2006 年 3 月までに当院を受診して、現在まで定期的に通院している患者 122 名中、服薬開始後 3 ヶ月以上経過している患者 84 名について、患者の治療成績や服薬状況などを診療録から調査した。

結果/考察

当院の服薬中の患者 84 名について、アドヒアランスの状況別に開始後より良好のまま継続できている群を良好群 (71 例) とし、服薬開始後から不良になったが改善したものを改善群 (9 例)、開始後より不良のまま改善できないものを不良群 (3 例) の 3 つに分け、服薬アドヒアランスに影響すると考えられる影響因子との状況を比較と共に、個々の症例を振り返った。「一般病院などの他施設での治療開始」「他者に病名告知していない」「身近なサポーターがいない」「仕事多忙による受診調整困難や服薬時間確保困難」「受診中断歴がある」「日常生活に支障をきたすような副作用著明」の数値が 55% 以上と高くでた。改善群では、服薬アドヒアランスを形成、維持する要因として上がってきたものは、副作用などが最小限に押さえられているか、生活にいかに関薬スケジュールを組みこめるか、問題が生じた

時の対処法が理解できているか、患者をサポートする体制ができているか、経済的問題はクリアできているか、医療とうまくつながれているか（正確なセルフレポートが言える、定期受診等）、患者の病気の理解と共に受け入れができているかなどのように、現在私達 HIV 医療に携わるものが、必須としている抗 HIV 療法を開始するにあたって押さえないければならぬ内容であった。特に重要で支援としては難しい病気を受け入れるにはどうすればよいかという点で見たときには、病気とつきあっていける前向きな意識を持つために生活を保障するために必須との認識をもつ、生活の一部として服薬を組み込み、自己管理意識をもつサポートを受けると共に、家族等の大切な人のためにという前向きな意識をもつ、日和見感染症などの入院経験、死への恐怖をもつなどの生命の危機意識をもつなどを患者自身が認識できることも重要である。逆に不良群 3 症例の継続できない理由としてあげられる副作用、服薬と生活リズムの調整、受診などにより仕事や日常生活が弊害される事を嫌う、顕著に効果が現れるわけではなく、辛さ・わずらわしさなどが表に出やすく、長期的見通しのなさによるモチベーション維持困難、薬により、病気であることを認識させられる拒否感など受容できていない、自己の行為で感染したという罪悪感、喪失感から生への希望が見出せていない、病気を知られたくないため他者の視線が気になるなどの服薬の回避などの心理面が大きく、病気と治療と自分の生活、今後がつけられない、受け入れられない状況も考えられた。

ま と め

1. 患者背景も複雑になり、生活基盤の不安定、社会生活不応者が増えている。社会的サポートが必要なケースについては病院、家族、地域、行政と連携しての支援が必要である。良好群の中でも精神科の介入を早期

にする事で安定がはかられているケースもあるように、専門職につなぐことも必要。

2. 症例のアドヒアランス不良群のように、介入しても改善がみられず、多剤耐性ウイルスを獲得していく患者への支援、とくに、CD4 が 200 を下回った状況で体制が再調整するまで服薬中止するという判断の難しさや他者のサポートを拒み続ける患者へどう介入するか。
3. 治療良好な患者についても、長期化する治療に対して先の見通しのなさや服薬疲れなど問題も出現し、モチベーションの維持困難が出てくる可能性も認識して関わっていく必要がある。

患者の中には、様々な状況により病気や治療に対して、受け入れができずに前に進むことができない人もいる。服薬アドヒアランスを良好に維持していくための医療者の支援は、患者個々が抱える問題を早期にとらえ、指示者、アドバイザー、サポーター、評価者などという多面的関わりをしながら患者がセルフマネジメントができ、問題解決に自ら向かえるように支援していくことである。服薬開始時期は、個々により様々だが、医療者は初診時より先を見据えて、服薬開始に向けて意図的に関わっていく必要がある。

文 献

- 1) 白阪琢磨, 池田和子, 山中京子:平成 17 年度厚生労働科学研究事業多剤併用療法服薬の精神的, 身体的負担軽減のための研究班報告書, 2005.
- 2) 石原美和編著, 渡辺 恵, 他:エイズ・クオリティケアガイド, 39:102, 2001.
- 3) 堀 成美:服薬行動学コンプライアンス/アドヒアランス, コミュニケーション, 看護学雑誌 61:1017-1022, 1998.