

特集：エイズ患者の抱える諸問題

より良い抗 HIV 療法に向けて
Fine-Tuning Antiretroviral Therapy

味 澤 篤

Atsushi AJISAWA

東京都立駒込病院感染症科

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

はじめに

初回治療患者における highly active antiretroviral therapy (HAART) の有用性は明らかである。しかし治療を一生続けなければならないといった点から考えると、抗ウイルス効果を最大限に保ち続けることが重要であり、アドヒアランスおよび長期の副作用への対策が重要視される。したがって現在の治療が有効であってもアドヒアランスの改善のために治療薬数を減らし内服回数を減らしていくことも考慮しなければならない。同時に高脂血症や脂肪萎縮などの代謝異常へ対する対策も軽視してはならない。

また耐性ウイルスの増加が危惧されており、国内でも現在使用されている3クラス、核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) およびプロテアーゼ阻害薬 (PI) にすべて耐性のウイルスをもつケースが散見される。CCR5 拮抗薬、インテグラーゼ阻害薬、第2世代の NNRTI および既存の PI 耐性ウイルスに有効な PI などが欧米で導入されつつあり、近いうちに国内でも使用可能になってくる。

治療における社会・経済的な問題、副作用、薬剤耐性については別稿で詳細に触れられているので参考にしてほしい。

HAART の有効な継続のためには

1. アドヒアランス

長期間 HAART の有効性を保つために、最も重要なことはアドヒアランスである。アドヒアランスは① HIV-RNA < 50 copies/mL に保つ最も重要な要素で、② ウイルス学的失敗と密接に関連している、また③ アドヒアランスが不十分なことは医師が考えるよりはるかに良くあることである。

アドヒアランス不良を予測する因子として、複雑なレジメン、医療者患者関係不良、薬物あるいはアルコール常用、ホームレス状態、精神疾患（特に未治療のうつ病）の存在、治療に対する理解不足および副作用に対する過度の心配がある。

2. 耐性

HIV が増殖する過程においては、高頻度に HIV の複製エラーが生じる。このエラーが抗ウイルス薬の不十分な存在下において増殖可能な耐性ウイルスを作る一因となっている。また不十分なウイルス抑制治療を継続すると耐性遺伝子が増加し、その後の抗 HIV 療法に悪影響を与える。耐性出現の原因としては、不十分なアドヒアランス、不十分な抗 HIV 薬吸収、不十分な抗 HIV 薬の組み合わせおよび薬物相互作用などがある。一例として 1996 年から 1999 年にかけて HAART を開始した HIV 感染者では 30 ヶ月の経過観察中に 25% が耐性を生じた。しかし d4T + 3TC + lopinavir/ritonavir (LPV/r) で 7 年間経過観察した場合には d4T および LPV/r には耐性が生じず、3TC の耐性のみ 3% に生じたにすぎなかった¹⁾。耐性ウイルスの割合は増加しており²⁾、今後も注意が必要である。

3. 薬物相互作用

PI および NNRTI の代謝は肝臓のチトクローム P450、特に CYP3A4 で行われる。PI および NNRTI の血中濃度は併用薬により大きく影響される。特に PI、なかでも ritonavir は強力に CYP3A4 を阻害するために同時投与薬の血中濃度を増加させる。一方 efavirenz (EFV) および nevirapine は CYP3A4 の誘導も阻害も生じる。NRTI の薬物相互作用は少ない。抗 HIV 薬と薬物相互作用を生じやすく、投与量調節や注意が必要な薬物として、経口避妊薬、勃起不全治療薬、ハーブ (St. John's wort)、高脂血症薬、睡眠薬 (midazolam, triazolam)、エルゴット製剤、抗けいれん薬がある。

4. 副作用

短期の副作用として Indinavir や nelfinavir などの古い PI を試用したレジメンでは 20-25% 以上が副作用のため中止となったが、現在のレジメンではより少なくなっている。

著者連絡先：〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 東京都立駒込病院感染症科
Fax : 03-3824-1552

2007 年 9 月 20 日受付

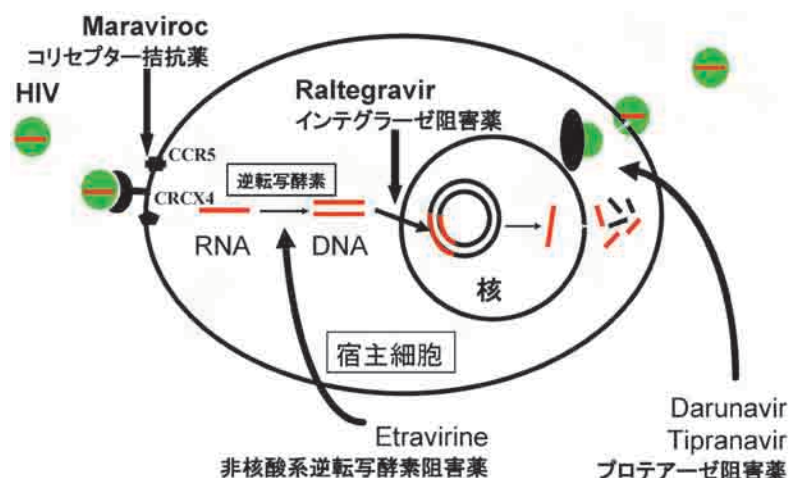


図 1 新規抗 HIV 薬の作用機序

る。長期の副作用として、代謝異常（高脂血症，糖代謝異常，脂肪萎縮，脂肪分布異常など），骨軟化症・骨粗鬆症および骨壊死がみられる。HIV それ自体に加え，抗 HIV 薬なども複雑にからんでいる³⁻⁸⁾。

新しい抗 HIV 薬

新しい抗 HIV 薬が必要な理由としては，①耐性ウイルスの増加（多剤耐性ウイルスの出現），②現在使用している抗 HIV 薬の副作用および認容性の問題，③長期間の治療を継続する必要があることなどがあげられる。

ここでは欧米で治験が進行あるいは認可され，国内でも使用可能になる抗 HIV 薬について簡単にふれる。図 1 にそれらの新規抗 HIV 薬の作用点を示す。

1. CCR5 拮抗薬

侵入阻害薬のひとつである。侵入阻害薬の特徴は HIV ウイルス増殖の初期のステップに作用するので，予防や曝露後予防に最適である可能性が高い。既存の抗 HIV 薬と耐性がクロスしない。

Maraviroc

CCR5 コリセプターをブロックする。コリセプターには他に CXCR4 があるが CXCR4 には作用しない。治療歴のある患者でフェーズ III (MOTIVATE) 治験が終了している。HIV には CCR5 コリセプターを介して CD4 細胞に侵入する R5 タイプと，CXCR4 コリセプターを介する X4 あるいは両者どちらでも利用する X4/R5 複合タイプがある。HIV 感染初期には R5 タイプが多く，感染後期にはトロピズムが変化し X4 あるいは複合タイプが増加するため，CCR5 拮抗薬の効果は限定的となる^{9,10)}。また投与前にトロピズムの検査を行う必要がある。副作用はプラセボ群と同様であり重篤なものは少ない。

2. インテグラーゼ阻害薬

インテグラーゼ（HIV の DNA がヒトの DNA に組み込まれる際に用いられる酵素）阻害薬のひとつ。既存の抗 HIV 薬と耐性がクロスしない。

Raltegravir

治療歴のある患者でのフェーズ III 治験 (BENCHMRK) が終了し，その有用性が高く評価されている^{11,12)}。NRTI, NNRTI および PI の 3 クラス耐性患者に対して，併用薬として enfuvirtide（米国で販売されているヒュージョン阻害薬，皮下注射），あるいは darunavir を用いなくても 16 週で HIV-RNA < 400 copies/mL となる割合が 74% を示し，どちらかの併用で 90%，両者併用では 98% の有効性を示した（表 1）。副作用もプラセボ群と同様であり重篤なものは少ない。

初回治療患者に対しての治験も進行しており¹³⁾，EFV と治療効果は同等で高脂血症などの副作用は少なく，代謝経路も CYP3A4 を介さないなど薬物相互作用の点でも有利である。

3. プロテアーゼ阻害薬

Darunavir

米国で 2006 年 6 月に認可された PI。Darunavir 600 mg + RTV 100 mg/1 回を 1 日 2 回食事とともに投与する。図 2 に示すように lopinavir/r (LPV/r) との比較試験では 48 週の時点で HIV-RNA < 50 copies/mL の割合が有意に高かった¹⁴⁾。副作用として下痢，嘔気，頭痛，皮疹などがみられる。

Tipranavir

米国で 2005 年 6 月に認可された PI。Tipranavir 500 mg + RTV 200 mg/1 回を 1 日 2 回食事とともに投与する。肝酵素増加の頻度が高いために PI に耐性の治療歴のある患

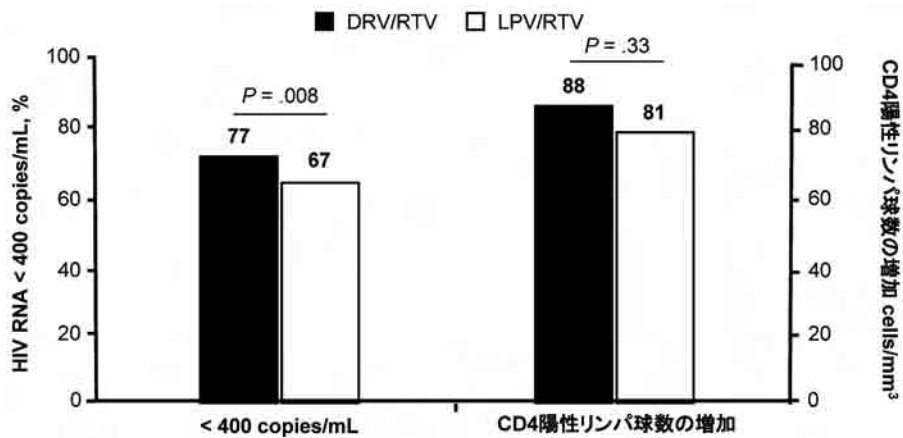


図 2 Darunavir/r と LPV/r の比較試験 (TITAN) 48 週での HIV-1 RNA < 400 copies/mL¹⁶⁾

表 1 3 クラス耐性の HIV 感染者における Raltegravir の有効性^{12,13)}

	HIV RNA < 400 Copies/mL の割合 (%)	
	Placebo	Raltegravir
全体	43	79
併用抗 HIV 薬		
Enfuvirtide		
Darunavir		
+ +	87	98
+ -	63	90
- +	55	90
- -	29	74
治療前の HIV RNA		
< 100,000 copies/mL	55	88
≥ 100,000 copies/mL	19	64

者用として米国では認可されている。しかし有効性は darunavir より劣る。初回治療例での LPV/r との比較研究が行われているが RTV 200 mg でブーストした場合には有効性は LPV/r と同等とされる。副作用は下痢、嘔気、嘔吐、皮疹 (女性に多い)、肝機能障害がみられ、薬物相互作用も多いので、併用薬の選択には細心の注意が必要である。

4. 非核酸系逆転写酵素阻害薬

Etravirine

第 2 世代の NNRTI で、K103N 耐性遺伝子を有する HIV にも有効性をもつ。Darunavir と組み合わせることによって図 3 に示すように、既存の NNRTI に耐性を有している

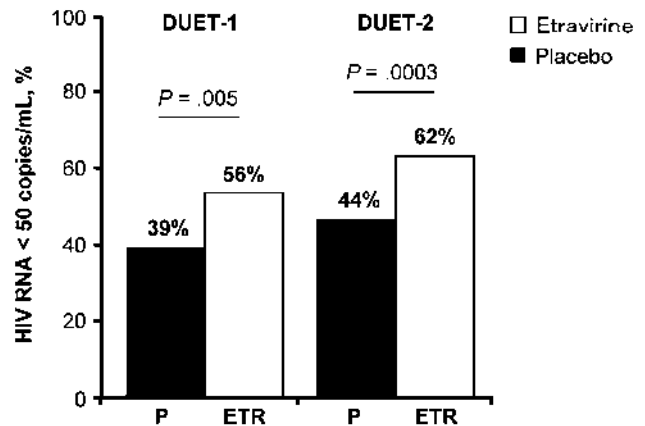


図 3 治療歴のある HIV 感染者における Etravirine + darunavir/r の 24 週におけるウイルス学的効果 (DUET-1¹⁵⁾ and -2¹⁶⁾)

ケースでも 56-62%程度を HIV-RNA < 50 copies/mL へコントロールできた^{15,16)}。一方 NNRTI に耐性となった例に、NRTI と組み合わせた治験を行ったが不十分なウイルス抑制効果しかえられなかった。K103N に加え NRTI の耐性遺伝子を多くもつケースでは効果が不十分と考えられた。副作用は頭痛、下痢、発疹 (15%にみられるが軽度) などで重篤なものは少ない。

最後に

HAART の有効性を長期間維持するためには、アドヒアランス、耐性、薬物相互作用および副作用が重要である。

レジメンの選択としては、治療薬数と内服回数を限りなく減らすこと、認容性、薬物動態および耐性を考慮し、代謝障害の少ない抗 HIV 薬を選択することが大切である。

文 献

- 1) Harrigan PR, Hogg RS, Dong WW, et al. : Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naive cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 191 : 339-347, 2005.
- 2) Sides TL, Akinsete O, Henry K, et al. : HIV-1 subtype diversity in Minnesota. *J Infect Dis* 192 : 37-45, 2005.
- 3) Dube MP : Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 31 : 1467-1475, 2000.
- 4) Brown TT, Cole SR, Li X, et al. : Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 165 : 1179-1184, 2005.
- 5) Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, et al. : Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 40 : 121-131, 2005.
- 6) Tebas P, Powderly W, Yarasheski K : Response to 'Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy' by Drs Weil and Lenhard. *AIDS* 14 : 2417, 2000.
- 7) Mondy K, Tebas P : Emerging bone problems in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 36(Suppl 2) : S101-105, 2003.
- 8) Allison GT, Bostrom MP, Glesby MJ : Osteonecrosis in HIV disease : epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS* 3 ; 17 : 1-9, 2003.
- 9) Nelson M, Fatkenheuer G, Konourina I, et al. : Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America : 24-week results. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections ; February 25-28, 2007 ; Los Angeles, California. Abstract 104aLB.
- 10) Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, et al. : Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 : 24-week results of a phase 2b/3 study in the US and Canada. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections ; February 25-28, 2007 ; Los Angeles, California. Abstract 104bLB.
- 11) Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, et al. : Results of BENCHMRK-1, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections ; February 25-28, 2007 ; Los Angeles, California. Abstracts 105aLB.
- 12) Steigbigel R, Kumar P, Eron J, et al. : Results of BENCHMRK-2, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections ; February 25-28, 2007 ; Los Angeles, California. Abstracts 105bLB.
- 13) Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo F, et al. : Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment-naive HIV-1 infected patients. Program and abstracts of the XVI International AIDS Conference ; August 13-18, 2006 ; Toronto, Canada. Abstract THLB0214.
- 14) Valdez-Madruga J, Berger DS, McMurchie M, et al. : Comparison of 48-week efficacy and safety of darunavir/ritonavir (DRV/r) with lopinavir/ritonavir (LPV/r)-naive, treatment-experienced patients : a randomized, controlled phase III trial (TITAN). Program and abstracts of the 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 22-25, 2007 ; Sydney, Australia. Abstract TUAB101
- 15) Mills A, Cahn P, Grinsztejn B, et al., on behalf of the DUET-1 Study Group : 24 week results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 versus placebo in 612 treatment-experienced HIV-1 infected patients. Program and abstracts of the 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 22-25, 2007 ; Sydney, Australia. Abstract WESS204 : 1.
- 16) Katlama C, Campbell T, Clotet B, et al., on behalf of the DUET-2 Study Group : 24 week results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 versus placebo in 591 treatment-experienced HIV-1 infected patients. Program and abstracts of the 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 22-25, 2007 ; Sydney, Australia. Abstract WESS204 : 2.