

## 症例報告

## HIV 感染における非戦略的中断の実例について

山田 徹<sup>1)</sup>, 藤澤真奈美<sup>1)</sup>, 内藤 厚子<sup>2)</sup>, 濁川 博子<sup>3)</sup><sup>1)</sup>新潟市民病院薬剤部, <sup>2)</sup>新潟市民病院看護部, <sup>3)</sup>都立豊島病院感染症科

**目的:** HIV ウイルスに感染している患者にとって, 抗 HIV 薬の進歩による治療法や予後の改善は朗報である。一方, HIV ウイルスを完全に除去できない現状があり, 服薬を一生継続するのか, 休業してもよいのかを見極めるのは困難である。当院において, 偶然の要素により, 服薬を中断せざるを得ない状況になり, その後の経過を観察しえた 2 症例を経験したので, 報告する。

**対象および方法:** 新潟市民病院で服薬を中断し現在まで経過観察をしている 2 症例を対象とし, この症例に関して文献に照会しながら CD4, ウイルス量, 中断後の経過に対して検討を加えた。

**結果:** 2 症例とも HAART 導入後, 速やかに CD4 は正常化し, HIV-RNA もコントロールできた。症例 1 は副作用症状, 症例 2 は出産を契機に治療を中断し経過観察を行っているが, 両症例とも現在まで臨床症状もなく, 患者の QOL は良好である。

**結論:** 症例数も 2 症例と少ないが, 今後とも症例を重ね検討を加えていきたい。

**キーワード:** HIV, AIDS, CD4, 非戦略的中断療法

日本エイズ学会誌 10 : 50-53, 2008

## はじめに

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus 以下 HIV) 感染による後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome 以下 AIDS) の予後は逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤を組み合わせた多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy 以下 HAART) の導入により飛躍的に改善した。HIV 感染症による死亡者数は減少し, HIV 感染症はコントロール可能な慢性感染症と位置付けられるようになってきた。しかし一方で HAART に伴い乳酸アシドーシスやリポジストロフィーといった種々の副作用の出現, 服薬の煩雑さ, アドヒアランス維持の困難さは服薬を一生継続する可能性のある患者にとって大きな問題である<sup>1,2)</sup>。今までは “Hit HIV early and hard” を合言葉に早期から強力な治療で HIV の増殖を抑制する方法がとられ, AIDS による死亡数と日和見感染症の発症数は著しい減少をみた。しかし当初は数年間の内服継続でウイルス量を抑制し, HIV が排除できるのではと考えられていたが, その後 HAART 中の潜伏感染細胞の半減期の検討により, 早期に治療を開始しても HIV を除去できないことが判明した<sup>3)</sup>。さらに免疫系の再構築が早期治療開始しなくても可能であることが判明し, 治療開始時期を遅らせる傾向になりつつあるのが現状である<sup>2)</sup>。実際 2000 年発行の HIV 感染症「治療の手引き」第 3 版には無症候性の場合血漿中ウイルス量 20,000 コピー/mL 以上あるいは CD4

陽性リンパ球数 500/mm<sup>3</sup> の場合治療の開始を推奨するという米国の HIV 感染症ガイドラインで推奨される治療開始基準が掲載されていたが<sup>4)</sup>, 2005 年発行の第 9 版では CD4 陽性リンパ球数 200/mm<sup>3</sup> 未満の場合治療開始を推奨している<sup>2)</sup>。1999 年 Lisiewicz らが発表した感染早期に HAART を開始しウイルス量が抑制された状態で治療中断を行ったところ, その後 2 年間ウイルス量が検出感度未満であったという症例報告<sup>5)</sup>, 2000 年に Lori らが発表した同様の報告以降<sup>6)</sup>, HAART の中断と再開を計画的に繰り返すことによりウイルスの複製を短期的に許し, 増殖してくる自己の HIV に暴露されることを刺激としてウイルスのリバウンドを低く抑えようとする, 副作用, 治療費の軽減, アドヒアランスの改善を目的とした計画的治療中断療法 (structured treatment interruptions 以下 STI) が試みられるようになった<sup>1)</sup>。当院でもなんらかのきっかけにより服薬を中止し, その後も経過を観察している 2 症例を経験したので報告する。

## 症例 1

52 歳 男性

主訴 発熱, 咽頭痛

感染経路 血液製剤による感染

現病歴 1999 年, 当院で, 外科系の手術を受けた。術後の経過は順調だったが, 術後 10 日に 40 度の発熱が出現した。WBC 6,200 個/mm<sup>3</sup>, CRP 3.31 mg/dl と炎症反応も陽性で, 感染巣は不明だった。PAPM/BP にて治療を開始。解熱傾向が認められたが, 発熱の原因は不明だった。術後第 23 日, 本症例に投与した血液製剤 (FFP) が HIV 陽性

著者連絡先: 山田 徹 (〒950-1197 新潟県新潟市中央区鐘木 463-7 新潟市民病院薬剤部)

2006 年 12 月 6 日受付; 2008 年 1 月 18 日受理

であったことが判明した。同日より抗 HIV 薬 (d4T, 3TC, RTV, SQV) による治療を開始した。その後 23 日間服用したが, GOT 217 IU/l, GPT 475 IU/l, ALP 261 IU, LDH 569 IU/l と肝機能障害及び食欲不振が出現した。そのため 1999 年 10 月, 抗 HIV 薬を中止した。この時点での CD4 は 207/mm<sup>3</sup>, HIV-RNA 2.0×10<sup>5</sup> copy/ml であった。

2000 年 1 月, GOT 19 IU/l, GPT 18 IU/l, ALP 176 IU, LDH 290 IU/l と肝機能障害は改善した。2000 年 2 月より d4T, 3TC, NFV にて治療再開した。CD4 は 388/mm<sup>3</sup>, HIV-RNA 4.2×10<sup>4</sup> copy/ml であった。その後治療は継続し, CD4 も 1,200/mm<sup>3</sup> 前後まで上昇した。順調に推移していたかに思えたが, 2001 年 8 月 31 日, 腹痛のため当院救急外来受診。GOT 424 IU/l, GPT 373 IU/l, ALP 371 IU, LDH 1149 IU/l, T-Bil 2.9 mg/dl, D-Bil 1.6 mg/dl との所見にて胆石等を想定し検索を行ったが, 肝胆道系に画像上有意な所見は認められなかった。抗 HIV 薬の副作用を疑い, 同日抗 HIV 薬をすべて中止し現在に至っている。この時点での CD4 は 1,206/mm<sup>3</sup>, HIV-RNA は測定感度未満であった。内服薬中断 4 年 9 カ月後の 2006 年 5 月現在, CD4 は 512.1/mm<sup>3</sup>, HIV-RNA 3.94×10<sup>4</sup> copy/ml である (図 1)。

## 症 例 2

27 歳女性

主訴 保健所の検査で HIV 陽性

既往歴 特記すべきことなし

感染経路 異性間性交渉

現病歴 1996 年頃より, 複数の異性と性的交渉あり。保健所で HIV 抗体検査を行ったところ, 陽性であったため, 1997 年 2 月, 当院を初診した。受診時 CD4 818/mm<sup>3</sup>, HIV-RNA 4.4×10<sup>2</sup> copy/ml であった。

2001 年 9 月, CD4 502/mm<sup>3</sup>, HIV-RNA 1.58×10<sup>4</sup> copy/ml と CD4 減少, ウイルス量増加傾向が続き, 本人, 家族の希望もあり d4T, 3TC, NFV にて治療を開始した。同年 11 月には CD4 998/mm<sup>3</sup>, HIV-RNA 測定感度未満となった。2003 年, 出産当日朝を最後に内服を中止し現在に至っている。この時点での CD4 は 853/mm<sup>3</sup>, HIV-RNA は測定感度未満であった。内服薬中断 2 年 9 カ月後の 2006 年 4 月現在, CD4 は 710.5/mm<sup>3</sup>, HIV-RNA 2.55×10<sup>4</sup> copy/ml である (図 2)。

## 考 察

2 症例とも HAART 導入後, 速やかに CD4 は正常化し, HIV-RNA もコントロールできた。症例 1 は副作用症状, 症例 2 は出産を契機に治療を中断し経過観察を行っているが現在まで臨床症状もなく, 患者の QOL は良好である。今後治療再開を考慮するにしても, ① 将来における有用性の高い新たなレジメンを含め多くの治療選択肢を持つことができる, ② 服薬疲れによるアドヒアランスの低下による薬剤耐性ウイルス出現の回避, ③ 副作用の軽減, ④ 薬を服用していないという気分の安定, ⑤ 医療費の削減というメリットがあると考えられる。HAART 中断後の臨床経過に関していくつかの報告がある。2003 年に Tarwater らが発

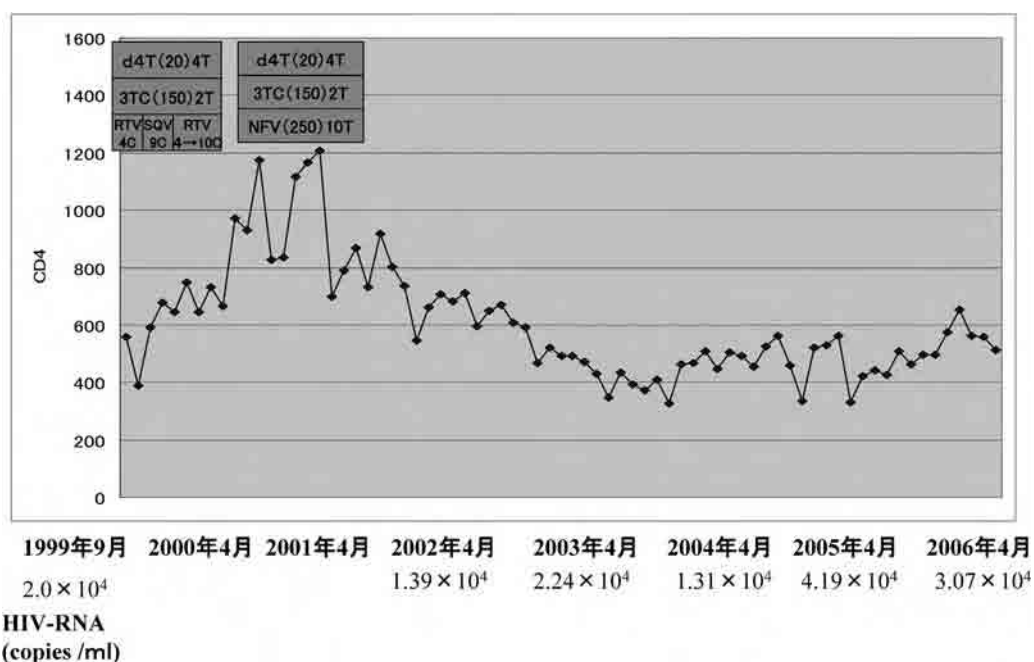


図 1 症例 1

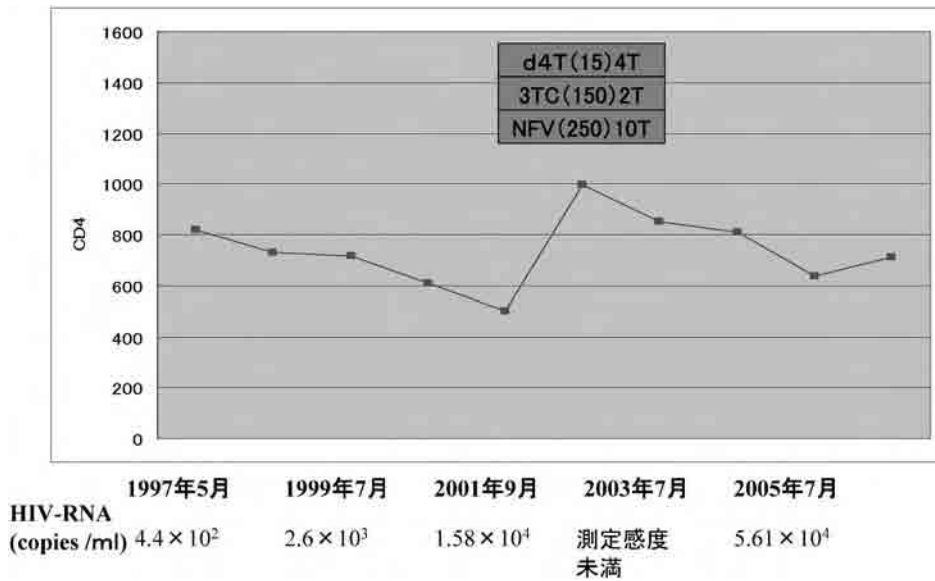


図 2 症例 2

表した 105 例では治療開始時の CD4 が高いほど、治療中断期間は長かったという報告<sup>7)</sup>、2005 年に Fernandez らが発表した 46 例では初期の CD4 の減少速度は、治療時点の CD4 の増加速度および治療中断時点の CD4 と相関していたという報告がある<sup>8)</sup>。これらの論文から推察すると、当院の症例は治療開始時点および治療中断時点の CD4 が比較的高値であったことが内服中断期間も長く良好な結果につながった可能性が示唆される。また STI に関する大規模臨床試験 (Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy 以下 SMART study) が行われている。これは対象 13 歳以上で過去 6 週間の CD4 が  $350/\text{mm}^3$  とし、HAART の有無は問わない。対象は無作為割付され CD4 が  $250/\text{mm}^3$  で HAART 開始、 $350/\text{mm}^3$  で中断をするエピソード治療群と、HAART はガイドラインに従って導入する継続治療群に分けられる。その後 6~9 年にわたって経過観察し効果、副作用を検討するという試験である<sup>9)</sup>。しかし STI の患者群が継続治療群の 2 倍の病気進行の危険性があるという理由で、2006 年 1 月 18 日に比較試験の新規参加者募集を中止を発表した<sup>10)</sup>。SMART study において HAART 中断の CD4 の値をもう少し高値に設定した場合、どのような結果になったか興味を持たれるところである。

## 結 語

今回我々は、なんらかのきっかけにより服薬を中止し、その後も経過を観察している 2 症例を経験した。両症例とも日和見感染症もなく順調に推移していると考え。今後も治療再開も視野に入れながら患者にかかわっていききたい。

## 文 献

- 1) 中田浩智, 満屋裕明 : STI (Structured Treatment Interruptions), 日本臨牀 60 (4) : 807-812, 2000.
- 2) HIV 感染症治療研究会 : HIV 感染症 「治療の手引き」 第 9 版. p2-p8, p12, 2005.
- 3) Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, Kovacs C, Gange SJ, Siliciano RF : Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. Nature Med 9 : 727-728, 2003.
- 4) HIV 感染症治療研究会 : HIV 感染症 「治療の手引き」 第 3 版. p6-p7, p5, 2000.
- 5) Lisiewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, Jessen H, Lopalco L, Siliciano R, Walker B, Lori F : Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy, The New England Journal of Medicine 340 : 1683-1684, 1999.
- 6) Lori F, Maserati R, Seminari E, Timponi J, Lisiewicz J : Structured treatment interruptions to control HIV-1 infection. The LANCET 354 : 287-288, 2000.
- 7) Tarwater P, Parish M, Gallant J : Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy, Clinical Infectious Diseases 37 : 1541-1548, 2003.
- 8) Fernandez G, Rivas P, Molina M, Garcia R, Gorgolas M : Long-Term follow-up of asymptomatic HIV-infected patients who discontinued antiretroviral therapy, Clinical

- Infectious Diseases 41 : 390-394, 2005.
- 9) Crinical Trial. gov : A Comparison of Two Ways to Manage Anti-HIV Treatment (The SMART Study), December 4, 2006.
- 10) El-Sadr W, Neaton J : Episodic CD4-guided use of ART is inferior to continuous therapy : Results of the SMART study. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections ; February 5-8, 2006.

## Clinical Courses of Two HIV-infected Cases after We Stopped Anti-retroviral Treatment

Toru YAMADA<sup>1)</sup>, Manami FUJISAWA<sup>1)</sup>, Atuko NAITOU<sup>2)</sup> and Hiroko NIGORIKAWA<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Niigata City General Hospital

<sup>2)</sup> Department of Nursing, Niigata City General Hospital

<sup>3)</sup> Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

**Objective** : It is good news for HIV virus-infected patients there are many options of anti-retroviral treatment. Good treatment brings them healthy lives and long-term survival. It will be not so good news for them that they must take medicines every day for the rest of their lives.

**Material and Methods** : We observed the long-term clinical course of two cases of HIV-infected patients for whom we stopped anti-retroviral treatment because of accidental events, one was side effects, the other was childbirth. We observed their clinical course from the point of the view whether it is good or not to stop anti-retroviral treatment.

**Results** : After stopping anti-retroviral treatment, we could measure their viral load, and their counts of CD4 were decreasing, but not so severe. Their quality of life is good, and they have no clinical symptoms.

**Conclusion** : We are thinking now it will be not so bad for HIV-infected patients to make a pause in anti-retroviral treatment, if they satisfy certain conditions.

**Key words** : HIV, AIDS, CD4, STI