

### 3. HIV 感染症の治療の現状と問題点

松 下 修 三

強力な抗ウイルス剤を用いる多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy; HAART) が導入され, HIV 感染症の臨床は大きく改善した. わが国でも1997年以降, つぎつぎと新規抗ウイルス剤が使用可能となり, 以前であれば数カ月の余命であったエイズを発症した症例も社会復帰できるほどとなった<sup>1)</sup>. しかし, 最近の研究で長期間残存する潜伏感染細胞が証明され, 現在の薬剤では HIV 感染の根治は不可能と考えられるようになった. また, 抗ウイルス剤の慢性毒性や薬剤耐性ウイルスの出現などの問題から, HAART の長期継続も困難と考えられる症例も増加した. これらから, 最新の治療ガイドラインでは治療開始をできるだけ遅らせることにより長期間・良好なコントロール (Long-term control) を得ることを目標とするようになった. すなわち, 現在使用可能な抗ウイルス薬は, 長期使用で副作用の蓄積が見られるばかりでなく, 効果も不十分であるため, できるだけ治療開始を延期し, 治療が必要になった場合も, 使用できる抗ウイルス剤を温存するという考え方となっている.

#### はじめに

2003年11月10日に米国保健衛生省 (DHHS) が発行する治療のガイドラインの改訂版が公開された (<http://www.aidsinfo.nih.gov>). 今回の改訂は7月の改訂版に間に合わなかった新しい抗ウイルス薬であるアタザナビルを含んだ改定となっているが, 基本的には7月の改訂版に準じている. この改定案が昨年までのガイドラインと異なっている所は, 「クラス温存療法」という抗ウイルス薬の組み合わせに関する考え方を明確にし, 初回療法と引き続きサルベージ療法における薬剤選択を単純化したところである.

#### 1. HAART による治療戦略と治療薬開発

HIV の生活環の中でこれまで抗ウイルス剤の標的となってきたのは逆転写酵素; RT (Reverse transcriptase) とプロテアーゼ; PR (Protease) であり, それぞれ逆転写酵素阻害剤 (Reverse transcriptase inhibitor; RTI) とプロテアーゼ阻害剤 (Protease inhibitor; PI) と呼ばれている. 表1に使用可能な抗ウイルス剤を示す. RTIはその構造から2種類に分けられる. 核酸の誘導体である核酸系逆転写酵素阻害剤はNRTI (Nucleoside RTI), 非核酸系逆転写酵素阻害剤はNNRTI (Non-nucleoside RTI) と呼ばれている. 米国ですでに承認されている新規NRTIのエムトリシタピンとアデノシン類似体のNucleotideであるテノフォビル, さらに合剤を含めるとNRTIが9種類, NNRTIが3種類である. 一方, PIは最近米国で認可されたアタザナビルを含め, 剤形の異なるものを別に数えれば, 8種類となる. これらに加え, 新しい標的にむけた抗ウイルス剤として, ウイルスと細胞の膜融合を阻止する膜融合阻害剤 (Fusion inhibitor) がある. その一つである Enfuvirtide (T20) は他の抗ウイルス剤が毒性や耐性化のため, 使用不可能となった症例に対しても有効と報告され, 米国ですでに認可されている<sup>2)</sup>. 一方, ケモカインレセプターを阻害する侵入阻害剤は次々に開発されているが,

熊本大学エイズ学センター 病態制御分野  
(〒860-0811 熊本市本荘2-2-1)  
Current status and future issues of anti-HIV chemotherapy  
Shuzo Matsushita  
Clinical Retrovirology and Infectious Diseases Center  
for AIDS Research, Kumamoto University  
2-2-1 Honjo, Kumamoto 860-0811, JAPAN  
TEL: +81-96-373-6536  
FAX: +81-96-373-6537

表1 使用可能な抗 HIV 薬 (2003年12月)

種類	系統	一般名	略語	商標	薬価収載年/月
逆転写酵素阻害剤	核酸系	ジドブジン	ZDV (AZT)	レトロビル	1987/9
		ジダノシン	ddI	ヴァイデックス	1992/6
		ザルシタビン	ddC	ハイビット	1996/4
		サニルブジン	d4T	ゼリット	1997/7
		ラミブジン	3TC	エビビル	1997/2
		ジドブジン+ラミブジン	AZT+3TC	コンビビル	1999/6
		アバカビル	ABC	ザイアジェン	1999/9
		エムトリシタビン	FTC	エムトリバ	2003/?
	テノフォビル	TDF	ピリアッド	2003/?	
	非核酸系	エファビレンツ	EFV	ストックリン	1999/9
ネビラビン		NVP	ピラミューン	1998/11	
デラバルジン		DLV	レスクリプター	2000/2	
プロテアーゼ阻害剤	サキナビル HGC	SQV	インビラーゼ	1997/9	
	サキナビル SGC	FTV	フォートベイス	2000/4	
	リトナビル SGC	RTV	ノービア	1999/9	
	硫酸インジナビル	IDV	クリキシパン	1997/4	
	メシル酸ネルフィナビル	NFV	ピラセプト	1998/3	
	アンブレナビル	APV	ブローゼ	1999/9	
	ロピナビル	LPV/r	カレトラ	2000/12	
	アタザナビル	ATV	レイアタツ	2003/?	
融合阻害剤	エンフビルタイド	T20	フゼオン	?	

表2 抗 HIV 多剤併用療法 (HAART) の問題点

1. 根治療法ではない (HIV を根絶できない)
2. HIV による薬剤耐性の獲得
3. 抗ウイルス薬の長期毒性の顕在化
4. 抗ウイルス薬の薬物相互作用
5. 服薬遵守 (アドヒアランス) の困難さ
6. 免疫再構築症候群
7. 治療費の高騰

臨床応用には数年の期間を要すると考えられる<sup>3)</sup>。新しい標的であるインテグラーゼの阻害剤も現在臨床試験中である<sup>4)</sup>。これらの新薬はこれまでの抗 HIV 剤とは作用点が違うため、毒性や耐性も異なり、今後の臨床応用に期待がかけられている。

これらの新薬が必要とされている理由は現在使用可能な薬剤にはさまざまな問題点があるからである。抗ウイルス療法の問題点の主なものについて表2にまとめた。中でも、ウイルスの薬剤耐性獲得と、抗ウイルス薬の長期毒性 (ミトコンドリア毒性, リポジストロフィーなど) は現在治療中の症例が直面している大きな問題である。薬剤耐性が蓄積する理由は単純ではないが、服薬の複雑さからくる服薬遵守 (アドヒアランス) の困難さが最大の要因と考えられ、これを改善するために、服薬回数や薬剤数を減らす努力がなされている。

## 2. 抗ウイルス療法の開始時期の問題

新規に診断された症例は新しいガイドラインにしたがっ

て抗ウイルス剤による治療を行なうが、治療開始時期に関する考え方には大きな変遷があった。1996年に HAART の有効性が報告された頃は、2種類の NRTI に PI を加えた3剤併用療法のめざましい効果が注目され、これによってウイルス血症を測定感度以下に抑えることで、数年の治療で治癒も夢ではないと言われた。当時の治療の目標は「できるだけ早期にできるだけ有効性の高い薬剤の組み合わせを使って治療する」(Hit early and hard) というものであった。

我が国でも1997年以降、つぎつぎと新規抗ウイルス剤が使用可能となり、HAART が開始された。しかし、その後の研究で休止期にあるメモリー T 細胞の中には長期間存続する潜伏感染細胞があり、有効な治療を継続してもこれらのリザーブは減少しないと報告され、治癒は不可能と考えられるようになった。そればかりか、薬剤によるウイルスの増殖抑制は不十分で、早期の治療開始がかえって薬剤耐性変異の蓄積を招き、患者にとって不利益ではないかと言われるようになった。また、リポジストロフィーやミトコンドリア障害などの慢性毒性が高頻度に合併することが明らかになり<sup>5,6)</sup>、多くの症例で長期間の治療継続も困難となってきた。その一方、CD4<sup>+</sup>リンパ球数が低下した状態から治療を始めても AIDS の発症を阻止できることがわかり、2001年には治療開始延期の方針が明確となった。

CD4 の数を指標とする治療開始基準は12,574人の患者を対象とした大規模な調査に基づいている。すなわち、HAART を開始した時点の CD4<sup>+</sup>細胞数とウイルス量で分類し、3年間の観察期間中に AIDS の発症率を比較する

表3 抗 HIV 療法の開始基準 (2003年11月10日 DHHS のガイドラインにより引用)

臨床症状が有る場合		
血中ウイルス量・CD4 <sup>+</sup> リンパ球数の数値に関わらず治療開始		
臨床症状がない場合		
CD4 <sup>+</sup> Tリンパ球数 (/mm <sup>3</sup> )	血中ウイルス量 (コピー/ml)	治療の推奨
<200	数値にかかわらず	治療開始
200~350	数値にかかわらず	議論はあるが、一般的に治療開始を提案
>350	>55000	治療をすすめる専門家もいるが、血中ウイルス量が非常に高い値でなければ検査を繰り返しながら経過観察する場合もある
>350	<55000	多くの専門家は治療を延期し経過観察

\*AIDS および AIDS に関連する重篤な症状

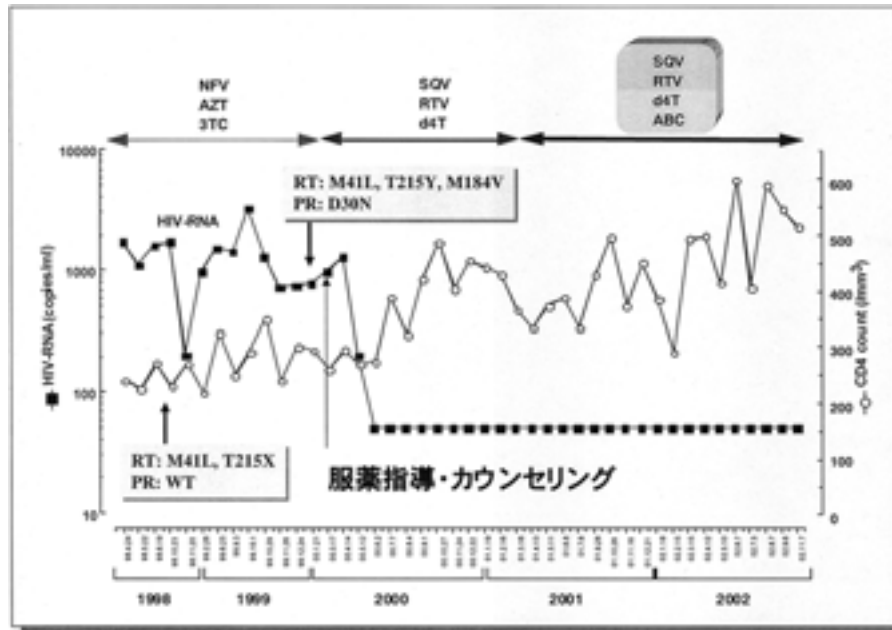


図1 HAARTの経過中に薬剤耐性が認められた1例

AZT + 3TC + NFV を用いた HAART が1998年に開始されたが、HIV-RNA の抑制は不十分であった。2000年2月の血液検体を調べてみると、RT に T215Y, M41L (ともに AZT 耐性), M184V (3TC 耐性), PR に D30N (NFV 耐性) が検出された。2000年4月より3剤とも変更し、その後は良好な抗ウイルス効果が得られ、CD4<sup>+</sup>細胞数の増加も認めている。

と、CD4<sup>+</sup>細胞数が200/mm<sup>3</sup>以下では有意に高く350/mm<sup>3</sup>以上の群と200~349/mm<sup>3</sup>の群では差がなかった。一方、ウイルス量の方は10<sup>5</sup>コピー/ml以上であれば発症率が高いが、それ以下では有意差はなかった。これらの事実から、最新のガイドラインでは、無症状の症例ではCD4<sup>+</sup>リンパ球数が350~200/mm<sup>3</sup>のどこかで治療を開始することを勧めている(表3)。しかし、より長期的に見た場合、現在CD4<sup>+</sup>リンパ球数が350以上の症例に関して350を下回るまで治療開始を延期したほうがいいのかどうかは不明であ

る。特に AIDS 脳症や悪性腫瘍の発症率が長期間の観察で差がないかどうか、継続的にモニターされるべきである。また、ガイドラインの文中にもCD4<sup>+</sup>リンパ球数が200/mm<sup>3</sup>を下回った場合は発症の危険があり、必ず治療を開始すべきだが、200/mm<sup>3</sup>以上のどこが治療開始に最適なレベルかはわからないと記述されている。

### 3. 薬剤耐性と HAART

1995年から2000年にかけて初感染と考えられる377例に

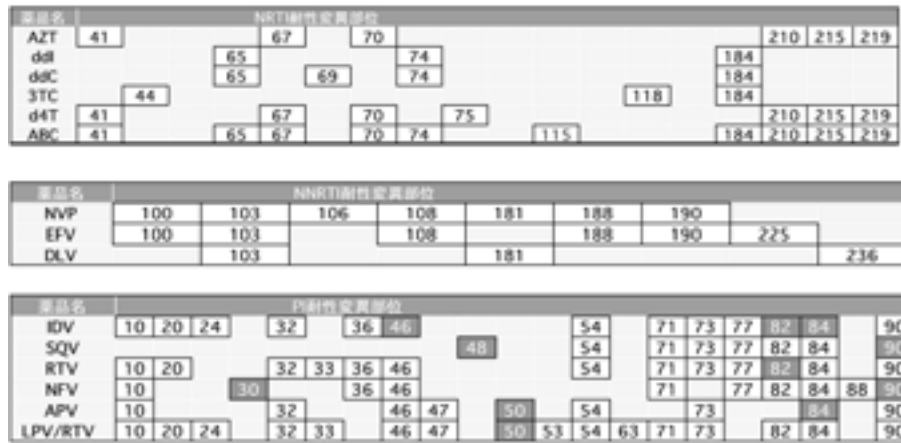


図2 抗HIV薬によって誘導される耐性変異  
 注：IAS-USA データベース (<http://www.iasusa.org> 2001年11月改訂) より改変した。  
 AZT に対する耐性変異である NRTI の41/67/70/210/215/219は 3 TC を除く他の全ての  
 NRTI に対しても耐性となる。PI に対する耐性は各薬剤に特徴的な一次変異 **番号** と  
 共通にみられる 2 次変異 **番号** がある。

ついて、薬剤耐性の検索が行われた結果が報告された<sup>7)</sup>。  
 $IC_{50}$ が10倍以上になる高度耐性を少なくとも一つ以上もつ  
 症例が95～98年では3.4%であったのに対し、99～2000年  
 には12.4%まで増加した。多剤耐性ウイルスを持つ症例も  
 1.1%から6.2%に増加した。耐性ウイルスに初感染した症  
 例では、HAART の効果は不十分となりやすいことも証明さ  
 れ、初感染例にも耐性検査が必要であることが確認され  
 した。

治療効果が不十分かどうかの判断には血漿中 HIV RNA  
 量の変化が重要である。この値が予想通りに低下しない場  
 合、又は一旦低下した HIV-RNA が再上昇(リバウンド)  
 するときは治療薬の変更を考慮する必要がある。図1に1  
 例を示す。症例は20歳代の血友病症例で、ddI による前治  
 療歴がある。1998年より前医にて AZT + 3 TC + NFV の  
 治療が開始された。転勤となり、1999年10月より当院に  
 通院するようになった。前医よりのデータ、及び10月以降  
 の当院での検査結果から、HIV-RNA の抑制が不十分であ  
 り、治療効果不十分例と考えられた。CD4<sup>+</sup>細胞数は約250/  
 $mm^3$ のレベルで推移していた。前医では服薬についての説  
 明が十分行われておらず、アドヒアランスも7～8割程度  
 であった。服薬が95%以下であれば、薬剤耐性変異が入る  
 可能性が高いことを説明し同意を得て、ウイルスの RT と  
 PR のシーケンスを行った。すると RT 領域に AZT 耐  
 性変異である T215Y, M41L と 3 TC 耐性変異である M184  
 V が見られ、PR 領域にも NFV 耐性変異である D30N が  
 入っていることが確認できた。これらのデータから、使用  
 中の3剤はいずれも無効であることが推測され、3剤とも  
 変更した。

服薬指導、カウンセリングにて、日常のライフスタイル

から1日2回の服薬なら多少薬剤の量が多くても良いとい  
 うこと、その次の選択肢も取っておきたい希望などを聞  
 き、RTV + SQV + d4T を服用することになった。図に示  
 すように HAART はアドヒアランスが最も大切で、きち  
 んと服用することにより、HIV-RNA は50コピー/ml 以下  
 となり、CD4<sup>+</sup>細胞数も徐々に増加し、最近では500～600/  
 $mm^3$ まで増加してきている。1998年10月の血液サンプルを  
 入手し、調べると、RT の M41L, T215X は既に存在して  
 いたことが判明した。M184V は検出されず、また PR も  
 耐性ではなかった。この時点で服薬指導がおこなわれ、ア  
 ドヒアランスを100%にしておけば、3 TC や NFV の選択  
 肢を失わずにすんだかもしれない。

図2に抗ウイルス剤に対する耐性変異のプロフィール  
 (耐性のジェノタイプ)を示す。薬剤によってその意義は  
 まちまちであり、またこれらの薬剤は単独ではなく、組み  
 合わされて用いるため、臨床の場での意義の判断は必ずし  
 も簡単ではない。しかし IDV を用いていて、PR の82番に  
 変異があれば、他の PI にも交叉耐性となることや、RT  
 に M184V が入ると 3 TC では高度耐性となるが、その他  
 の NRTI にも交叉耐性があることなどがわかる。一方、  
 野生型ウイルスの何倍耐性かを調べるフェノタイプ検査も  
 行われている。治療効果不十分症例のサルベージ療法を考  
 えるとき、耐性試験と薬剤血中濃度の測定は重要になっ  
 てくると考えられる。たとえば、交叉耐性があっても LPV/  
 r などの場合、血中濃度が  $IC_{50}$ の100倍以上にもなるため、  
 $IC_{50}$ が10倍程度の耐性が入っていてもまだ有効なことがあ  
 るためである。薬剤耐性についての情報は常にアップデ  
 ートされ、ホームページに公開されている (<http://www.iasusa.org> または <http://hivdb.stanford.edu>)。



る NRTI に初回温存した PI か NNRTI を組み合わせて用いる。

現在米国では EFV, ddI, TDF, 3 TC, d 4 T extended release, FTC, ATV, APV+RTV の 8 種類が, 1 日 1 回投与が認められている。中には投与量や剤形を改良して 1 日 1 回で良好な薬物動態を達成したものもある。抗ウイルス剤は年余にわたって服用しなければならないし, アドヒアランスの維持が最も大切なことから, 1 日 1 回の服用で良いことは重要である。しかし, 1 日 2 回の服用に比較した試験, とくに長期間での差をみた試験ではなく, 治療失敗や, 耐性誘導の危険性は未知である。

#### 終わりに

治療ガイドラインは実際に治療を担当している臨床医や研究者による「consensus statement」であり, 長期間の臨床試験に基づいたエビデンスは不十分である。HIV 感染に対する治療はまだ完成にはほど遠く, 耐性ウイルスや副作用のため治療困難となった症例もでてきている。今こそ病態の研究とそれに基づいた治療法の研究, 新薬の開発が重要である。研究が進まなければ, 延命はできたものの副作用や耐性のために苦しむ人々が増大することになるのである。

#### 文 献

- 1) Matsushita S. : Current status and future issues in the treatment of HIV-1 infection. *Int J Hematol* **72**. 20-27. 2000
- 2) Kilby J. M., et al. : The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* **18**. 685-693. 2002
- 3) Strizki J. M., et al. : SCH-C (SCH351125), an orally bioavailable, small molecule antagonist of the chemokine receptor CCR 5, is a potent inhibitor of HIV-1 infection *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**. 12718-12723. 2001
- 4) Fujiwara T. : S-1360, a new HIV integrase inhibitor, repeat-dose pharmacokinetics (PK) and safety in healthy volunteers following oral administration. Tu-PeB4436, XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain. 2002. Abst. Vol I p375
- 5) Carr A., Cooper D. A. : Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* **356** : 1423-1430, 2000.
- 6) Cote H. C., et al. : Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. **346**. 811-820. 2002
- 7) Little S. J. et al. : Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* **347**. 385-394. 2002
- 8) Fantoni M., et al. : Metabolic disorders and cardiovascular risk in HIV-infected patients treated with antiretroviral agents. *Ital Heart J* **3**. 294-299. 2002
- 9) Dybul M., et al. : Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy : Effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**. 15161-15166. 2001