

## 日本人の HIV 感染症の治療

都立駒込病院感染症科

味 澤 篤

Key words : Human immunodeficiency virus ( HIV ), Highly active antiretroviral therapy ( HAART ) acquired immunodeficiency syndrome ( AIDS )

## はじめに

Human immunodeficiency virus ( HIV ) 感染症は、欧米で 1996 年に導入された HAART ( Highly active antiretroviral therapy ) によって、コントロール可能な疾患になり、その疾患イメージも変貌した。HIV 感染者が欧米に比し少ないわが国においては、HIV 感染症の治療も欧米、主に米国 Department of Health and Human Services のガイドライン<sup>1)</sup> (以下 DHHS) にしたがって行われている。人種差、体格差などを考慮すると、一律に米国のガイドラインに準じて良いか疑問のあるところであるが、日本人における HIV 治療のエビデンスが少ないこともあり英国 British HIV Association (以下 BHIVA) のような独自のガイドライン<sup>2)</sup>を提示するにいたっていない。

## HAART の歴史

HAART が米国で導入されたのは 1996 年である。当初は、① HAART により HIV 感染症が治癒するのではないかと<sup>3)</sup>、②一度失われた免疫機能低下は HAART をもってしても改善しないのではないかと、したがってなるべく早期から治療すべきであるといった仮説が立てられ、HIV-RNA が 5,000 copies/ml 以上であれば CD4 陽性リンパ球数にかかわらず HAART の適応であるとされた<sup>4)</sup>。日本国内では 1997 年によく lamivudine ( 3TC ), indinavir ( IDV ) が認可され、zidovudine ( ZDV ) + 3TC + IDV による HAART が可能となった。日本国内でも米国に準じ積極的に

HAART が導入され HIV 感染者の予後も改善した。

しかし米国 Food and Drug Administration ( FDA ) が IDV を申請より 3 カ月後の 96 年 3 月に迅速認可し、米国での AIDS 関連死亡数は 1994 から 1995 年をピークに減少した ( Fig. 1 )。一方日本国内での認可は 1 年以上も遅れた。その結果国内での死亡率の低下は 1997 年にずれ込んでしまった<sup>5)</sup>。

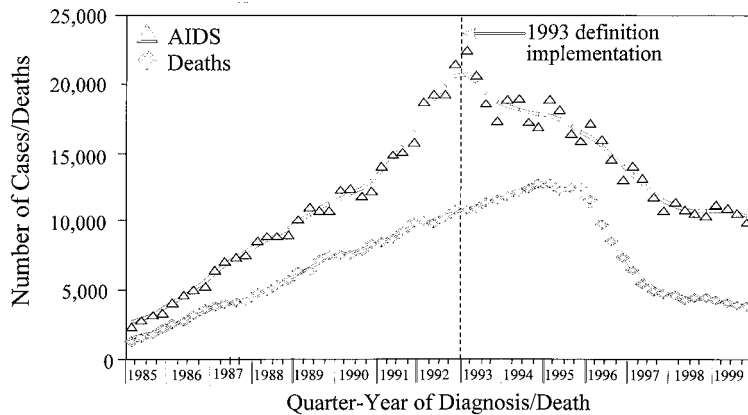
一方、抗 HIV 療法を長期間続けると、プロテアーゼ阻害薬あるいは逆転写酵素阻害薬により、リポジストロフィーを代表とする脂質代謝異常が生じる<sup>6)</sup>。また、核酸系逆転写酵素阻害薬によるミトコンドリア障害が生じ、末梢神経炎、脂肪肝、乳酸アシドーシスなどが引き起こされる<sup>7)</sup>ことが明らかとなった。

DHHS のガイドラインを見ても、HAART の導入を遅らせる方向へ抗 HIV 療法が転換しつつある<sup>1)</sup>。現在の HAART では治癒に 60 年以上はかかること<sup>8)</sup>、免疫不全がある程度進行しても免疫再構成は十分起こりうる事が明らかとなった。

## 治療上の目標

臨床的目標は感染者の生命予後を改善し QOL を改善することである。ウイルス学的には血漿 HIV-RNA を可能な限り検出限界以下 ( 50 copies/ml 未満 ) に減少させ、それを維持することである<sup>9,10)</sup>。不十分な HAART によって HIV-RNA をある程度減少させると CD4 陽性リンパ球の増加や臨床的な改善が見られることはよく経験することであるが、長期間の有効性は望めないことが多

Fig. 1 Estimated incidence of AIDS and deaths of adults/adolescents with AIDS\*, 1985-1999, United States.



\*Adjusted for reporting delays

く、また耐性ウイルスの出現を引き起こしてしまう。治療前の血中 HIV-RNA 量が高値であると検出限界以下に達するまで 24 週以上かかることも報告されており、安易に治療失敗と断定しないことも重要である<sup>11)12)</sup>。

免疫学的には CD4 陽性リンパ球数の増加 (500 個/ $\mu$ l 以上になればより望ましい) および免疫応答の改善が見られることである。

### 抗 HIV 療法

#### 1. 抗 HIV 薬開始の適応

抗 HIV 薬をいつ開始するのが医学的に最も良いのか、これに関する明確な答えは無い。日本では、DHHS のガイドラインに準じて治療が開始されることが多い。しかし Table 1 に示すように英国 BHIVA のガイドラインは治療開始により保守的である。① CD4 陽性リンパ球が 200 個/ $\mu$ l 未満で治療開始、② CD4 陽性リンパ球数が 350 以上かつ HIV-RNA 低値例では治療延期、は共通であるが、CD4 陽性リンパ球数が 200 から 350 個/ $\mu$ l での治療開始が、DHHS では原則開始の方向であるのに対し、BHIVA では原則延期に近い印象を受ける。実際 DHHS においても、CD4 陽性リンパ球数が 200 から 350 個/ $\mu$ l の患者でも HIV-RNA が 10,000 copies/ml 未満の場合は 3 年たっても acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) へ進展した患者はなく、また 10,000 から 20,000 cop-

ies/ml の感染者では 2 年以内に 4%、3 年以内に 11% が AIDS へ進展したに過ぎなかったと記載されている<sup>1)</sup>。なおここでの AIDS とは米国の診断基準であり AIDS 指標疾患の発病以外に CD4 陽性リンパ球数が 200 個/ $\mu$ l 未満となった症例も含まれることに注意が必要である。日本やヨーロッパの診断基準ではより発病率は低くなる。

最近の報告でも CD4 が 200 から 350 で治療開始した群と、350 以上で治療開始した群での、短期間の生存率、CD4 陽性リンパ球数の増加および HIV-RNA 減少の程度に有意差が無いことが証明されている<sup>13)-16)</sup>。

CD4 陽性リンパ球低値例において HAART を開始する際には、合併する日和見感染症の診断と治療を確実にすることが重要である。HAART を行っても日和見感染症にすぐに有効性が見られるわけではなく、むしろ免疫再構成症候群 (免疫不全の進行した例で HAART を開始後、非定型抗酸菌症や Cytomegalovirus 感染症などの日和見感染症が一時的に悪化、再燃することがあり、免疫再構成症候群と呼ばれている) を生じ病態をより複雑化してしまう可能性が高い<sup>17)</sup>。HAART 以前に多数の AIDS 患者を診察し治療経験が豊富な欧米の医師と異なり、AIDS 合併日和見感染症の経験が乏しい日本の医師には、特に注意が必要である。免疫再構成症候群を起こしやすいのは非定型

Table 1 When to start treatment in the chronically HIV-1 infected patients : difference of guidelines between BHIVA and DHSS

Clinical category	CD4 + T cell count	Plasma HIV RNA	Recommendation	
			BHIVA	DHSS
Symptomatic ( AIDS, severe symptoms )	Any value	Any value	Treat	Treat
Asymptomatic	< 200/mm <sup>3</sup>	Any value	Treat	Treat
Asymptomatic	> 200/mm <sup>3</sup> but < 350/mm <sup>3</sup>	Any value	Start treatment within this range, taking into account the rate of CD4 decline, symptoms, patient's wishes and viral load	Treatment should generally be offered, though controversy exists
Asymptomatic	> 350/mm <sup>3</sup>	> 55,000	Defer treatment	Some experts would recommend initiating therapy, and some would defer therapy
Asymptomatic	> 350/mm <sup>3</sup>	< 55,000	Defer treatment	Many experts would defer therapy

BHIVA : British HIV Association

DHSS : Department of Health and Human Services

抗酸菌症 ,Cytomegalovirus 感染症 ,結核症 ,クリプトコッカス症などである .

## 2 . アドヒアランスの重要性

現在の抗 HIV 療法では上記のように HIV を根絶させることは困難であり , 一生内服を続ける必要がある . 安易な HAART の導入により , アドヒアランスが不良となり , 高度耐性化などの問題が生じてきている<sup>18)</sup> . アドヒアランスを保つには , ①抗 HIV 薬の選択 , および , ②副作用対策が重要である .

## 3 . 抗 HIV 薬の選択

選択する抗 HIV 薬としては Table 2 に示す組み合わせが DHSS では推奨されている . しかしこれらの組み合わせだけでも 30 通りになってしまう . またかなり内服継続しにくい組み合わせも含まれてくるのでその選択には注意が必要である . 一方 BHIVA では , プロテアーゼ阻害薬 ( PI ) の長期副作用の問題から , 現時点では非核酸系逆転写酵素阻害薬 ( NNRTI ) を中心とした HAART を第一選択として推奨している . その場合には DHSS では alternative となっている nevirapine も efavirenz 同様 , 第一選択薬となっている . nevirapine は重篤な肝障害や発疹などの副作用が多く , 特に

日本人での継続率の低さ , 16 週後の継続率が 65 % に過ぎないことは大きな問題である<sup>19)</sup> .

また医学的には PI と NNRTI のどちらが有用なのであろうか . NNRTI は PI および dual PIs に比べて , ウイルス学的効果で勝るとも劣らないという報告が多い<sup>20)-23)</sup> . 一方 dual PIs がウイルス学的に NNRTI より優れた効果を示したという報告もある<sup>23)</sup> . CD4 陽性リンパ球数の増加に関しても同等という報告が多い<sup>21) 22) 24)</sup> が , dual PIs が優れていたとする報告もある<sup>23)</sup> . いずれにせよ ACTG 384 , ACTG 388 , INITIO などのランダム化された治験の結果が 2002 年内には明らかになり , エビデンスが明らかになることが期待される .

核酸系逆転写酵素阻害薬 ( NRTI ) の選択に関しては , その交叉耐性も大きな問題となってきている . Stavudine ( d4T ) が ZDV のバックアップにならないことが明らかとなり , 最初にどの NRTI の組み合わせで治療し次の治療では何を選択したらよいかを十分に考慮する必要が生じてきた . 従来 ZDV に特異的な耐性変異と考えられていたコドン 41 , 70 , 210 , 215 , 219 は thymidine analogue mutations ( TAMs ) と呼ばれ ZDV と d4T の交叉耐性が高頻度であると認識されてきている<sup>25)</sup> .

Table 2 Choices of initial therapy of established HIV infection

BHIVA	Recommended	NNRTI( Efavirenz or Nevirapine )+ 2 NRTIs	
	Consider	PI + 2 NRTIs 2 PIs + 2 NRTIs	
	Consider for patients with low VL and adherence concerns	3 NRTIs	
DHHS	Strongly Recommended	Column A + Column B	
	Recommended as Alternatives	Column A Efavirenz Indinavir Nelfinavir Ritonavir + Indinavir Ritonavir + Lopinavir Ritonavir + Saquinavir( SGC or HGC )	Column B Didanosine + Lamivudine Zidovudine + Didanosine Stavudine + Didanosine Zidovudine + Lamivudine Stavudine + Lamivudine
		Column A + Column B Column A Abacavir Amprenavir Delavirdine Nelfinavir + Saquinavir-SGC Nevirapine Ritonavir Saquinavir-SGC	Column B Zidovudine + Zalcitabine

NNRTI : nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor

NRTI : nucleoside reverse transcriptase inhibitor

PI : protease inhibitor

Table 3 Approved Dosage of Zidovudine : difference of UK, Australia, USA and Japan

	Standard Adult Dosage	Form	References
UK	250 mg twice a day	250 mg capsule or 100 mg capsule	anti-HIV drugs
Australia	200 mg tds 250 mg bd	250 mg capsule or 100 mg capsule	CTTAC TREATMENT GUIDELINES
USA	300 mg bd	300 mg Tablet	US GSK Prescribing Information
Japan	200 mg bd 300 mg bd	100 mg capsule	Intern Med 31 : 871 1992

anti-HIVdrugs [http://www.aidsmap.com/publications/infoseries/anti-HIV\\_Drugs\\_19.3.2002.pdf](http://www.aidsmap.com/publications/infoseries/anti-HIV_Drugs_19.3.2002.pdf)

CTTAC TREATMENT GUIDELINES

<http://www.ashm.org.au/index.php?SD=7&DEexpand=1&PageCode=25>

US GSK Prescribing Information [http://us.ask.com/products/assets/us\\_retrovir.pdf](http://us.ask.com/products/assets/us_retrovir.pdf)

日本人におけるZDVの投与量の問題がある。従来日本国内において、ZDVは400mg/日投与が行われてきた<sup>26)</sup>。しかし米国のガイドラインでは600mg/日になっていること、またcombivir(ZDV 600mg + 3TC 300mgの合剤)の使用頻度増加により600mg/日の投与も増加してきている。それで

は米国以外のイギリスやオーストラリアではどうなのであろうか。Table 3に示すようにイギリス、オーストラリアでは250mgカプセルを1日2回の500mg/日が標準的な量である(combivirを用いるときは600mg/日)。今後日本人のZDVの投与量に関してはさらにエビデンスの蓄積が必要と

思われる。

#### 4. 抗 HIV 療法と薬物血中濃度

NRTI および NNRTI では、その作用点から薬物細胞内濃度が治療上重要であるのに対し、PI は薬物血中濃度 (TDM) が治療上重要である。IDV あるいは Nelfinavir (NFV) を含んだ HAART を行った症例で、TDM を測定した群と、通常の方法で治療した群を比較した報告をみると、TDM 群では IDV あるいは NFV 中止例が、コントロールの 40% に比べ 17% に過ぎなかった。また 12 カ月後の治療効果もコントロールの 55% に比べ 78% が血中ウイルス量を検出感度以下に維持していた<sup>27)</sup>。

日本人では NFV の代謝が悪い poor metabolizer が欧米の 2 から 4% に比べ 20% と多く、NFV の血中濃度も高い傾向にある<sup>28)</sup>。また IDV に関しては現在欧米では 1 回 IDV800mg/RTV 100mg の 1 日 2 回投与が推奨されているが、日本人では高度な腎障害を呈する例が多く TDM を測定するなどの注意が必要である<sup>29)</sup>。

#### 5. 抗 HIV 療法と耐性検査

耐性検査の適応は、① HAART 施行後、治療がウイルス学的に失敗した場合、② HAART 施行後の、ウイルス抑制効果が十分でない場合に適応がある<sup>1)</sup>。ここで最初に理解しておくべき重要な点は、HIV の耐性検査は細菌感染症における抗生物質の耐性検査とかなり異なるものであるということである。抗 HIV 療法が成功していない患者の体内にはさまざまな抗 HIV 薬に対して耐性遺伝子を持つウイルスが存在する。したがってある治療を行っている時に耐性検査で得られる結果は、現在その患者の中で主流を占めている HIV が、現在その患者に使われている抗 HIV 薬に耐性を有しているのか否かが判定できるに過ぎない (使われていない薬剤、過去に使用した薬剤については判定できる場合もあれば判定できないこともある、原則的には一度使用した抗 HIV 薬の効果は不十分と考える)。したがって最初の HAART 失敗後には、安易に次の選択をせず詳細な治療歴と薬剤耐性検査を総括し、専門家へコンサルトすることが重要である。CPCRA046 治験<sup>30)</sup>で genotype の

耐性検査と専門家の推奨治療を受けた例が、患者の治療歴のみでサルベージ治療を行った例に比べ治療効果がすぐれていた。

#### 6. 抗 HIV 療法の副作用とその対策

HAART を長期間続けることによる副作用が大きな問題となっている。前述のように PI および NRTI により脂質代謝異常<sup>6,31)</sup>が生じ、特に脂質の分布異常が見られる。顔面や四肢の脂肪が減少し、躯幹特に腹部に蓄積する、あるいは内臓脂肪 (骨盤や腎周囲) の増加<sup>32)</sup>がみられる。その結果「外観」のイメージ悪化が生じ、患者自身の自己イメージの低下やそれに伴ううつ状態が生じ、HAART に対してのアドヒアランスを低下させる。また糖尿病の急速な悪化や発病<sup>33)</sup>、若年者での冠動脈疾患の合併<sup>34)</sup>も報告されている。

NRTI によってミトコンドリア障害が生じ、末梢神経炎、脂肪肝、乳酸アシドーシスなどが引き起こされる<sup>7)</sup>。NRTIs を含む HAART 施行中の患者で易疲労感、体重減少、嘔気、肝障害、脂肪萎縮、末梢神経炎、骨減少症などがみられ原因不明の場合や妊婦では乳酸値の測定を考慮すべきである。

これらの長期の副作用にどのように対処していくのが今後の課題である。

副作用が生じ一時的に抗 HIV 薬を中断せざるをえない場合があるが、その際は全ての抗 HIV 薬を同時に中断することが原則である。1 剤のみ中止し、残りの 2 剤を続けて投与していると薬剤耐性が生じてしまう危険性が高い。HIV-RNA が検出感度以下の状態であれば、全ての薬剤を数日～1 週間程度中断しても薬剤耐性が生じる可能性は極めて低い。それに対して 2 剤で数週間投与すれば、特に 3TC などは簡単に耐性化してしまう。

しかし最近よく使用される efavirenz (EFV) では新たな問題が生じている。EFV の半減期は 40 から 55 時間と他の抗 HIV 薬に比べ非常に長い<sup>35)</sup>。特に血中濃度が非常に上昇している投与初期においては、中止後単独投与に近い状態になってしまい耐性を獲得しやすくなる<sup>36)</sup>。したがって手術予定患者など内服中断が予測される患者では EFV を選択しない、またはあらかじめ PI に変更

しておくなどの処置が必要である。

### おわりに

抗 HIV 療法のガイドラインは頻回に改定される。それだけ未完成の治療であることを意味する。それに加え日本人に関するエビデンスは非常に少ない。日本におけるガイドライン作成には地道にエビデンスを集めていく以外に方法は無いと思われる。

### 文 献

- 1) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents ( Feb 4, 2002 )
- 2) BHIVA writing committee on behalf of the BHIVA executive committee. British HIV association ( BHIVA ) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. July 27, 2001.
- 3) Wu H, Kuritzkes DR, McClernon DR, Kessler H, Connick E, Landay A, *et al.* : Characterization of viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy : relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. *J Infect Dis* 1999 ; 179 : 799 - 807.
- 4) Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, *et al.* : Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. *International AIDS Society-USA . JAMA* 1996 ; 276 : 146 - 54.
- 5) 福武勝幸, 上田良弘, 立浪 忍, 味澤 篤, 岡慎一, 高松純樹, 他 : 血液凝固因子製剤によるヒト免疫不全ウイルス感染者の死亡数の年次推移と死因の解析( 1983 から 1997 ) 厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班調査報告 臨床血液 1999 ; 40 : 550 - 5.
- 6) Carr A, Samaras K, Chisholm DJ : Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 1998 ; 351 : 1881 - 3.
- 7) Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA : A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy : contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. 2000 ; *AIDS* 14 : F25 - 32.
- 8) Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, *et al.* : Latent infection of CD4 + T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999 ; 5 : 512 - 7.
- 9) Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, Sun E, Heath-Chiozzi ME, Valdes J, *et al.* : The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998 ; 12 : F9 - 14.
- 10) Raboud JM, Rae S, Hogg RS, Yip B, Sherlock CH, Harrigan PR, *et al.* : Suppression of plasma virus load below the detection limit of a human immunodeficiency virus kit is associated with longer virologic response than suppression below the limit of quantitation. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 1347 - 50.
- 11) King M, Bernstein B, Kempf D, Moseley J, Gu K, Sun E : for the M98 863 Study Group., Comparison of time to achieve HIV RNA < 400 copies/mL and < 50 copies/mL in a phase III, blinded, randomized clinical trial of ABT-378/r vs NFV in ARV-naive patients. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Feb 4 - 8 2001. Poster 329.
- 12) Moyle GJ, *et al.* : Time to success : 24 weeks is not enough in patients starting with high viral load in DP-006. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept 17 - 20 2000. Poster 547.
- 13) Chen R, Westfall A, Cloud G, Chatham A, Acosta E, Raper J, *et al.* : Saag, Long-term survival after initiation of antiretroviral therapy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Feb 4 - 8 2001. Poster 341.
- 14) Cozzi Lepri A, Phillips AN, d Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A, *et al.* : When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients : Evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001 ; 15 : 983 - 90.
- 15) Phillips AN, *et al.* : Viral load changes in response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 lymphocyte count and viral load. *AIDS* 2000 ; 14 ( suppl 4 ) : S3. Abstract PL3. 4
- 16) Sterling TR, Chaisson RE, Bartlett JG, Moore RD : CD4 + lymphocyte level is better than HIV-1 plasma viral load in determining when to initiate HAART. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Feb 4 - 8 2001. Poster 519.
- 17) DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ : Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 447 - 54.

- 18) Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C. : Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection, *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 21 30.
- 19) 安岡 彰, 山口正純, 安岡千枝, 山本善彦, 源河いくみ, 照屋勝治, 他 : 新しい抗 HIV 薬ネビラビンの臨床成績 第 74 回日本感染症学会総会 2000 年 4 月 福岡 48 口演
- 20) Lucas GM, Sterling TR, Bartlett JG, Gallant JE : Comparison of initial combination antiretroviral therapy with a single protease inhibitor, ritonavir and saquinavir, or efavirenz. *AIDS* 2001 ; 15 : 1679 86.
- 21) Easterbrook PJ, Newson R, Ives N, Pereira S, Moyle G, Gazzard BG : Comparison of virologic, immunologic, and clinical response to five different initial protease inhibitor-containing and nevirapine-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 27 : 350 64.
- 22) Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F : Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001 ; 15 : 1369 77.
- 23) Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, Kirk O, Roge B, Panos G, *et al.* : Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy : Evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001 ; 183 : 1290 4.
- 24) Ghani AC, Henley WE, Donnelly CA, Mayer S, Anderson RM : Comparison of effectiveness of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing and protease inhibitor-containing regimens using observational databases. *AIDS* 2001 ; 15 : 1133 42.
- 25) Coakley EP, Gillis JM, Hammer SM : Phenotypic and genotypic resistance patterns of HIV-1 isolates from individuals treated with didanosine and stavudine. *AIDS* 2000 ; 14 : F9 15.
- 26) Kimura S, Oka S, Toyoshima T, Hirabayashi Y, Kikuchi Y, Mitamura K, *et al.* : A randomized trial of reduced doses of azidothymidine in Japanese patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Intern Med* 1992 ; 31 : 871 6.
- 27) Burger D, *et al.* : Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve patients improves therapeutic outcome after 1 year : Results from Athena. First IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 8 11 2001. Oral presentation 30.
- 28) 栗原 健 : 薬物動態と抗 HIV 療法, *治療学* 2001 ; 35 : 149 56.
- 29) 味澤 篤 : IDV/RTV 療法の臨床と血中濃度, 第 14 回日本エイズ学会総会 2000 年 11 月 京都 ワークショップ 6 3 口演
- 30) Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, *et al.* : A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000 ; 16 : F83 93.
- 31) Carr A, Cooper DA : Images in clinical medicine. Lipodystrophy associated with an HIV-protease inhibitor *N Engl J Med* 1996 ; 339 : 1296.
- 32) Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J : Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir *Lancet* 1998 ; 351 : 871 5.
- 33) Nightingale SL : From the Food and Drug Administration. *JAMA* 1997 ; 278 : 379.
- 34) Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, *et al.* : Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors *Lancet* 1998 ; 351 : 1328.
- 35) Sustiva package insert ( Bristol-Myers Squibb ) Rev 2/2002.
- 36) 上平朝子, 藤純一郎, 吉野宗広, 木本美和, 織田幸子, 桑原 健, 他 : 非ヌクレオシド核酸系逆転写酵素阻害剤の使用例における耐性獲得についての臨床的検討 第 15 回日本エイズ学会総会 2001 年 11 月 東京 009 口演 .

## Antiretroviral Treatment of HIV-infected Patients in Japan

Atsushi AJISAWA

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

[ J.J.A. Inf. D. 76 : 521 - 527, 2002 ]