

| V3 sequence | Frequency(%) | | | | | | | | | | | |
|--|--------------|----|-----|---|---|-----------|---|----|-----------|---|---|---|
| | 95' | | 96' | | | 97' | | | 98' | | | |
| | 11 | 12 | 2 | 4 | 6 | 7 | 9 | 10 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| SI CTRPNNNTSK SIHITPGRAF HTTGRIGDI ROAHC | 84 | | | | | | | | | | | |
| SI -----R- ----L----- -A-----N- ----- | 16 | | | | | | | | | | | |
| SI -----A----- -A-E----- -R-Y- | | | 80 | | | 20 | | | | | | |
| SI -----A----- -A-E----- -R--- | | | 20 | | | 33 | | | | | | |
| SI -----A----- -A-E-----M -R--- | | | | | | 20 | | | | | | |
| SI -----K----- | 15 | | | | | | | | | | | |
| No. of clones sequenced | 6 | | 5 | | | 15 | | | 13 | | | |
| MT-2 assay | | | + | | | - | | | - | | | |
| Therapy | | | | | | AZT | | | 3TC | | | |
| | | | | | | ddI | | | d4T | | | |
| | | | | | | SQV | | | NFV | | | |
| Drug resistance assay | | | | | | AZT × AZT | | | ddC × NFV | | | |

図3 症例2

症例3(図4)は1995年5月にはMT-2 assayは陰性、1995年12月に陽性となった。1996年2月からAZT、ddIの投与を開始し、1996年4月以後のMT-2 assayでは陰性である。しかし副作用のためddI投与が困難であり、1996年6月からAZT、ddCに変更し

た。ウイルス量は比較的多く 10^4 copies/ml から 10^5 copies/mlの範囲を変動していたが、1998年3月に3TC、d4T、RTV、SQVに変更した後は検出限界以下となった。CD4数は400/μlから600/μlの間で変動し良好に経過している。

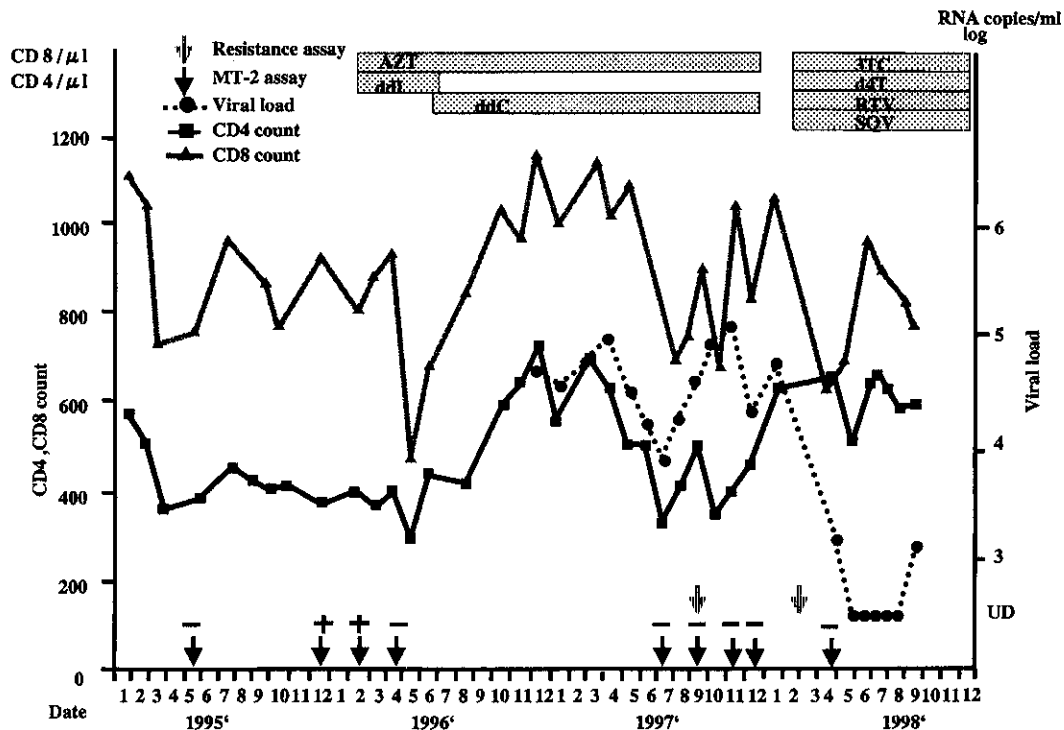


図4 症例3

症例3はMT-2 assay ではSIウイルス陽性であったが、plasma 中RNAのV3領域のシーケンス解析では一度もSI genotypeが検出されていない(図5)。1997年9月の耐性検査ではAZT、ddC、3TC、d4T、RTV、SQVに感受性であった。1998年にはウイルス量が少ないため耐性検査不能であった。症例4(図6)は1995年9月にMT-2 assay でSIウ

イルス陽性が確認されウイルス量は 10^5 /mlであった。1995年11月からAZT、ddIの投与を開始した。薬剤投与開始後のウイルス量は 10^3 copies/mlに減少した。1996年9月にAZT、ddC、IDV投与に切り替えた後はウイルス量は検出限界以下、CD4数は400/ μ lから500/ μ lの間で推移し良好に経過している。

| V3 sequence | Frequency(%) | | | | | | | | | | | |
|---|--------------|----|-----|----|-----|----|-----|------|-----|----|-----------|-----|
| | 92' | | 93' | | 95' | | 96' | | 97' | | | 98' |
| | 4 | 2 | 5 | 12 | 2 | 4 | 6 | 7 | 9 | 11 | 12 | 4 |
| NSICTRPNNNTRK SITIGPGRAF YATGGIIGDI ROAHC | | | | | | | 36 | 75 | | | | 13 |
| NSI.....P.....D..N..... | 67 | 55 | | | | | | | | | | |
| NSI.....H.....D..N..... | 22 | 18 | | | | | | | | | | |
| NSI.....D..N..... | | | | | | 18 | | | | | | 100 |
| NSI.....D..... | | | | | | 9 | | | | | | 80 |
| NSI.....G.....D..... | | | | | | | | 12.5 | | | | |
| NSIR..... | | | | | | | | 12.5 | | | | |
| No. of clones sequenced | 9 | 9 | | | | 11 | 8 | | | | 8 | 15 |
| MT-2 assay | | | - | + | + | - | | | - | - | - | - |
| Therapy | | | | | | | ddI | AZT | | | | 3TC |
| | | | | | | | | | ddC | | | RTV |
| | | | | | | | | | | | | SQV |
| | | | | | | | | | | | | d4T |
| Drug resistance assay | | | | | | | | | | | Sensitive | x |

図5 症例3

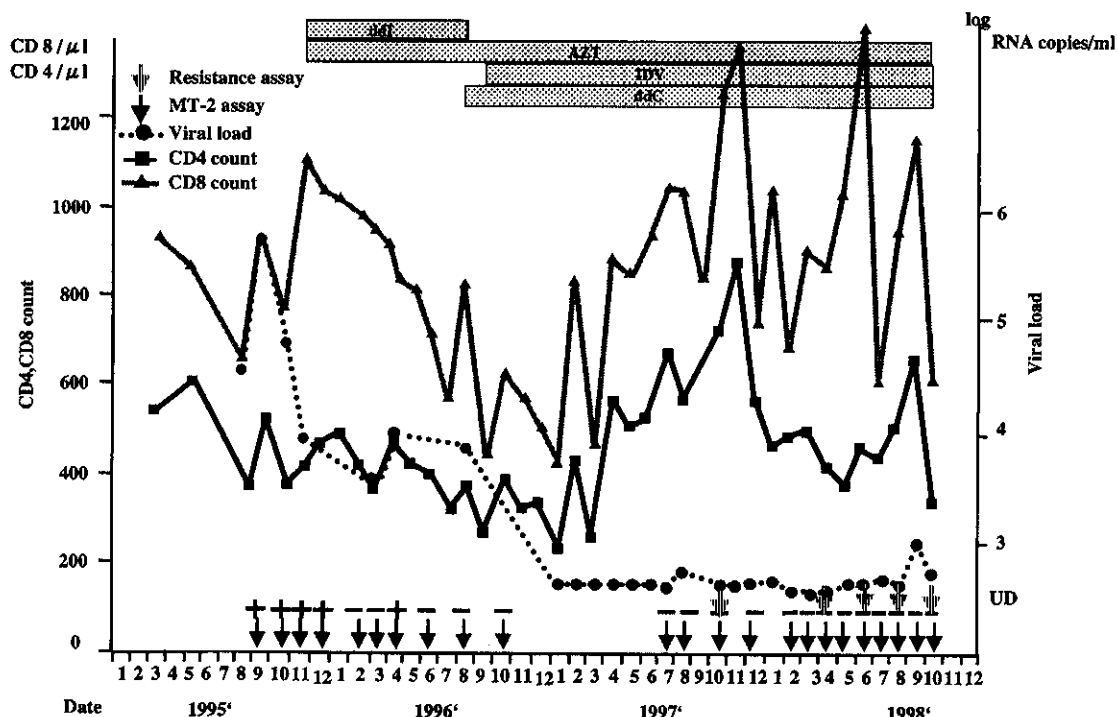


図6 症例4

血漿中の RNA のシーケンス解析(図 7)では 1991 年 1 月、1993 年 8 月には NSI genotype のみであったが、1995 年 8 月になって SI genotype が検出され以後 1996 年 8 月まで SI genotype が優勢であった。また時間の経過とともに新しい genotype が出現していた。1997 年以降の血漿からは PCR で RNA が増幅出来なかったが、1998 年 8 月の PBMC を用いた耐性検査では使用薬剤に感受性であった。

現在までに 177 名について延べ 487 回の assay を行いこのうち SI ウイルス陽性者は 20 名であった。この結果全体について次の解析を行った。

1. SI ウイルス陽性率について解析

SI ウイルス陽性率について解析を行った。検体を CD4 数により 4 群(0-199, 200-399, 400-599, 600< cells/ μ l)に分け、それぞれの MT2-assay 陽性率を示した(図 8)。CD4 数が 0-199 cells/ μ l 群において SI ウイルス陽性率は 19% であった。600< cells/ μ l 群では 1% と低率であり CD4 数と SI ウイルス陽性率は逆の相関を示していた。同様にウイルス量により 4 群(2, 3, 4, 5 log/ml)に分けた。ウイルス量が 5 log/ml の患者群では SI ウイルス陽性率は 20% と高率を示しウイルス量と SI ウイルス陽性率は正の相関

| V3 sequence | Frequency(%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------|----|-----|----|-----|----|-----|----|---|----|-----|---|----|---|-----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|----|
| | 91' | | 93' | | 95' | | 96' | | | | 97' | | | | 98' | | | | | | | | | | |
| | 1 | 8 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 | 10 | 7 | 8 | 10 | 12 | 2 | 3 | 4 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| NSI CTRPNNNTRK GIHIGPGRAF YATGEIIGNI ROAHC | 50 | 78 | 24 | 9 | 29 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SI -----Y--- --R-----I ----K----- | | | | | 18 | 10 | | | | 67 | | | | | | | | | | | | | | | |
| SI -----Y--- --R-----V ----K----- | | | | | 47 | 9 | 29 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SI -----Y--- --R-----I ----R----- | | | | | | | | | | 90 | | | | | | | | | | | | | | | |
| SI -----Y--- --RV-----I ----K----- | | | | | | | | | | | | | 75 | | | | | | | | | | | | |
| No. of clones sequenced | 18 | 18 | 17 | 11 | 21 | | 21 | 21 | | 8 | | | | | | | | | | | | | | | |
| MT-2 assay | | | | | + | + | + | + | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Therapy | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Drug resistance assay | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

図 7 症 例 4

| CD4 | 0-199 | 200-399 | 400-599 | 600< | (cells/ μ l) |
|---------------|-------|---------|---------|------|------------------|
| MT-2 positive | 19 | 5 | 5 | 1 | (%) |
| Total | 82 | 184 | 154 | 63 | |

| VL | 2 | 3 | 4 | 5 | (log copies/ml) |
|---------------|-----|-----|----|----|-----------------|
| MT-2 positive | 1 | 2 | 9 | 20 | (%) |
| Total | 114 | 120 | 86 | 30 | |

図 8 SI ウイルスの出現頻度

関係を示した。SIウイルス陽性者のウイルス量とCD4数との関連をみると、ウイルス量が多くかつCD4数が少ない病状の進行している人に多い傾向にあった(図9)。

2. 治療の効果について解析

SIウイルス陽性者のうち13人について治療の効果について解析をおこなった。治療前のウイルス量が 10^4 copies/ml以上の患者は11人、 10^4 copies/ml以下の患者は2名であった。これらの患者は治療に反応し、7名は安定してウイルス量を400copies/ml以下に減少させることができた。残りのうち3名は1000copies/ml前後に、3名は1000-10000copies/ml以下に減少させることができた。治療を開始後ウイルス量を5000copies/ml以下に下げのりに要した期間は平均27.3ヶ月であった。が、全員にプロテアーゼ阻害剤が投与され、プロテアーゼ阻害剤投与開始から数えると10人は1ヶ月から13ヶ月でウイルス量が5000copies/ml以下になりプロテアーゼ阻害剤はSIウイルスを保持している患

者においても著効を示していた。しかし pol 領域をシーケンス解析した結果、9人から複数の耐性変異が検出された。

3. 治療効果の比較

治療効果をSIウイルス陽性患者と陰性患者について比較した。SIウイルス陽性者5名を選び治療開始時の平均CD4数を算出した。治療開始時の平均CD4数が陽性者とほぼ同等となるようにSIウイルス陰性者20名を選び、両者の治療開始前後のCD4数の変動を治療前15ヶ月から治療後33ヶ月にわたって比較した(図10)。両者に差は見られずSIウイルス陽性患者も陰性患者と治療に対して同じように反応していることが示された。またCD8細胞の変動についても同様の解析を行った。しかし両者の変動の差を確認することはできなかった。SIウイルスはCD8細胞のアポトーシスを引き起こす事が報告されているがここでの解析では確認できなかった(図11)。

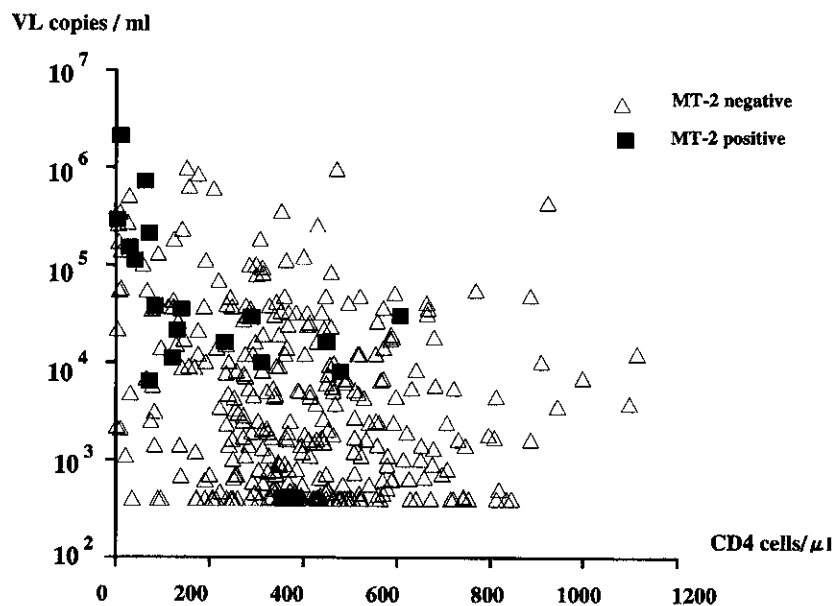


図9 CD4とVLの相関

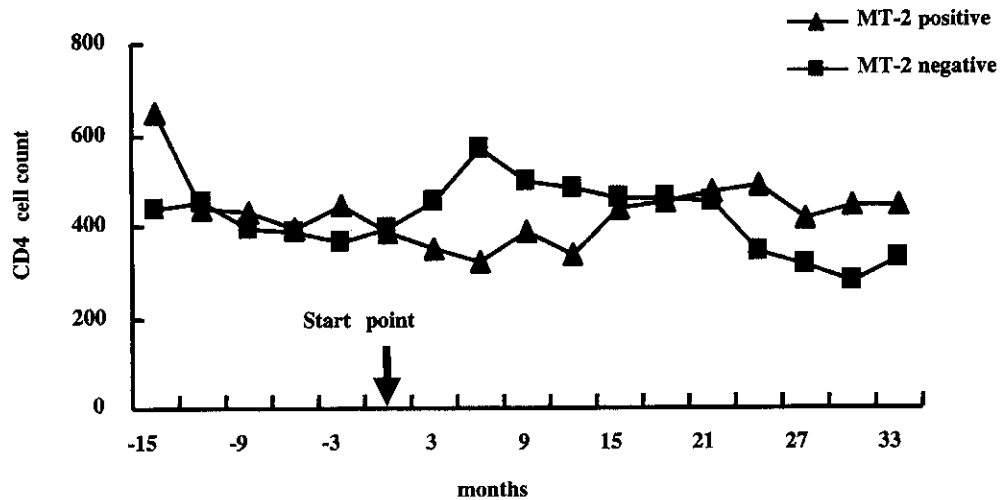


図 10 治療前後の CD4 の変動

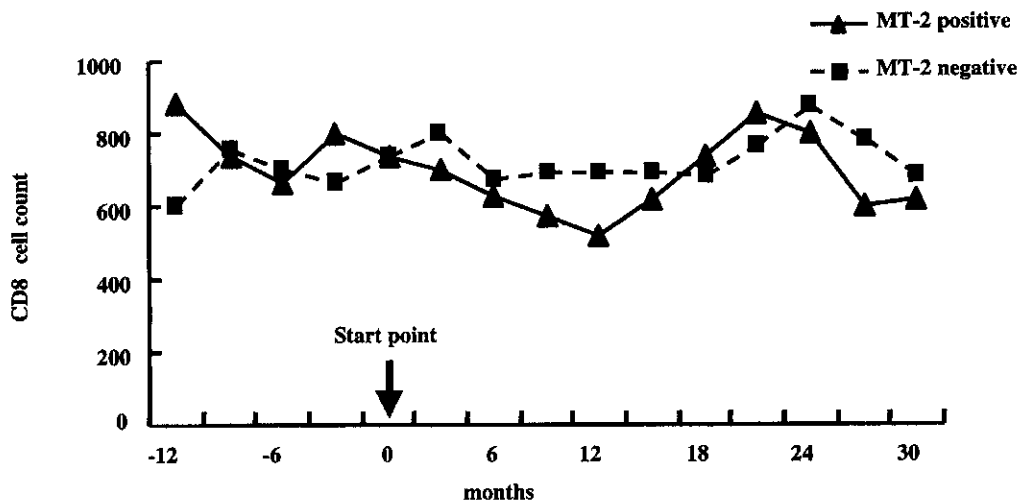


図 11 治療前後の CD8 の変動

考 察

SIウイルスの検出が抗ウイルス剤投与開始時のマーカーとなりうるかどうかについての臨床研究を1995年から4年間にわたってfollow upしてきた。ここではCD4数が300/ μ l以上あるがSIウイルスが検出された3例に、検出後なるべく早期に抗ウイルス剤投与を開始し追跡解析を行った。これらの患者は治療薬が限られていた当時としてはMT2-assayを行わなければまだ治療開始の対象とは考えられていなかった患者であった。SIウイルスが検出されたにも関わらず抗ウイルス剤を投与できなかった症例1は急激にCD4数が減少し病状が進行した。SIウイルス検出後早急に治療を開始し経過

観察を行った3名は、4年にわたってCD4数は300/ μ l以上に保持され、臨床症状の悪化は見られずSIウイルス出現を治療開始のマーカーとした治療は成功している。とりわけプロテアーゼ阻害剤は著効を示しウイルス量は短期間のうちに減少した。この事によりSIウイルス保有者であっても病状が進行する前に、感受性のある薬剤で、適切に治療を行い、ウイルス量の増加を抑制することにより急激な病状の進行は抑えられる事が明らかになったといえる。しかし、経時的に行ったV3領域のシークエンス解析で塩基配列の異なったgenotypeが次々に検出されていることは、治療によりウイルス量が減少しても生体内では常に新しいウイルスの感染が起きていることを示し、耐性を持った

SIウイルスが出現する可能性を示している。症例2では、SI genotype と耐性 genotype がともに優勢に検出された事から、AZT耐性SI耐性ウイルスが生体内で優性であると推定される。そして耐性パターンが経時的に変化していることから、治療が適切に行われない時にはこの耐性ウイルスに更に耐性が加算され、症例1の様に急激に病状が進行することが予測される。

1995年にこの臨床研究を開始した時と比較すると現在はHIV感染症の治療法は大きく変化している。1997年にはウイルス量測定が保険適応となり患者の病状の進行の判断材料が増したばかりか、近年プロテアーゼ阻害剤などの強力な抗ウイルス治療薬が次々と開発され、耐性ウイルス検査法も普及した。そして治療法のプロトコールも確立され、HIVの治療は免疫機能の破壊が進行しないうちになるべく早く開始し、ウイルス量を極力減少させかつ耐性ウイルスを出現させないように強く行う事がコンセンサスとなり推奨されている。一方、副作用、経済性、耐性ウイルスの出現、患者の quality of life やコンプライアンスなどの治療への意欲の面などから必ずしもなるべく早く強くと言うコンセンサスのみに従ってられない側面も存在する。しかし、とりわけSIウイルスはウイルス量の増加を伴いこれは耐性ウイルス出現の温床となること、またSIウイルスはCD4細胞数を減少させるばかりでなくCD8細胞のアポトーシスによる減少にも関与している可能性が報告された事³⁾などから、SIウイルスの検査を行い陽転を契機としてより積極的に治療を行う事は意義深い。症例3はV3領域の塩基配列の解析ではSI genotype が検出されなかったが、逆に症例2と4においては、MT-2 assay 陰性となっても塩基配列の解析でSI genotype が検出され両検査の結果は一致していない。これは感染性を持ったSIウイルスの頻度と絶対量MT-2 assay の感度に起因すると考えられる。

エイズ治療研究開発センターの患者を対象とした耐性検査では、逆転写酵素阻害剤治療後にプロテアーゼ阻害剤併用に切り替えた患者のうち、6ヶ月でウイルス量が5000copies/ml以下になった群の耐性ウイルス出現率は約25%であった。SIウイルス保有者ではプロテアーゼ阻害剤治療開始後約1年で約70%に耐性変異が検出されていた。耐

性SIウイルスが出現した場合には症例1のように急激に病状が進行する可能性が考えられることからSIウイルス陽性患者の耐性変異出現の詳細な検討は必要である。

結 論

177名の487検体についてMT2-assayを行い、20名からSIウイルスが検出された。SIウイルスの検出率はウイルス量に相関しCD4数に逆相関していた。SIウイルス陽性者と陰性者において、治療開始前後48ヶ月のCD4数、CD8数の変動に差は認められず治療には同様に反応する事が示唆された。CD4数が300/ μ l以上ある患者3名にSIウイルス検出後早急に治療を開始し4年にわたって経過観察を行った。経過観察中CD4数は300/ μ l以上に保持され、ウイルス量も減少し臨床症状の悪化は見られずSIウイルス出現を治療開始のマーカーとした治療は成功している。しかし現在まで治療によく反応しているが、耐性変異が高率に出現していることからこれらの患者では特に耐性SIウイルスの出現に厳密な注意を払い治療を行うことが重要である⁴⁾。SIウイルスの有無は臨床経過を見る上で重要な情報であることが示唆された。

参考文献

- 1) Spijkerman I, Wolf F, Schuitemaker H, Coutinho R: Emergence of syncytium-inducing human immunodeficiency virus type 1 variants coincidence with a transient increase in viral RNA level and is an independent predictor for progression to AIDS. *J. Infect. Dis* 1998;178:397-403
- 2) Yu xf, Wang Z, Vlahov D, Markham R B, Farzadegan H Margolick J B: Infection with dual-tropic human immunodeficiency virus type 1 variant associated with rapid total t cell decline and disease progression in injection drug user. *J. Infect. Dis* 1998;178:388-396
- 3) Herbein g, Mahlnecht U, Batliwalla F, Gregersen P, Papps T, Butler J, Apoptosis of CD8 T cells is mediated by macrophages through interaction of HIV gp 120 with chemokine receptor CXCR4. *Nature* 1998;395:189-194
- 4) Koot M, Vant Wout A B, Kootstra N A, de Goede R E, Tersmette mM Schuitemaker H: Relation between

changes in cellular load, evolution of viral phenotype, and the clonal composition of virus population in the course of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Infect. Dis* 1996, 173:349-354



プロテアーゼ阻害剤開始後の 耐性検査の有効性

相澤 佐織、岡 慎一

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

研究要旨

プロテアーゼ阻害剤服薬開始後、primary mutationの有無が、その治療の成否を判断するマーカーに成りうるか否かを検討した。治療開始時、plasma HIV-1 RNA が 10000 copies/ml 以上であった133例解析対象者とし、ウイルス量測定とprimary mutationの獲得時期を同定した。治療開始3ヶ月後のウイルス量が 10^4 オーダー以上あった患者群25例全例9ヶ月目までに耐性を獲得していた。3ヶ月後のウイルス量が 10^3 オーダーにとどまった患者群27例のうち3ヶ月目に既に耐性を獲得していた6例は、その後ウイルス量の減少は認められずCD4リンパ球数も減少したのに対し、その時点で耐性を獲得していなかった例では、その後も耐性は検出されず臨床経過も良好であった。また、3ヶ月後のウイルス量が 10^2 オーダー以下に抑制し得た患者群80例では、全例において耐性は検出されず、ウイルス量の再上昇も認められなかった。以上の結果より、 10^3 オーダーにおいて3ヶ月目に耐性検査を行うことは有用であり、またその結果は治療成否を判断する上で有益な情報となり得ると推測した。

分担研究者：岡 慎一

研究協力者：相澤佐織

Clinical benefit of drug resistance testing to HIV-specific protease inhibitors.

Saori Aizawa, Shinichi Oka

AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan

目的

プロテアーゼ阻害剤を含む抗 HIV 療法(High active anti-retroviral therapy; HAART)は血中ウイルス量の著減、CD4 陽性細胞数の回復をもたらすが、一方で治療中に出現した耐性ウイルスが治療効果の低下をもたらすことが報告されている^{1,2,3)}。また、初回治療に失敗すると交差耐性など様々な問題より、salvage therapyによる高い治療効果を期待することには難しい現状がある為、初回治療開始後、早期にその治療の成否を判断することが重要である^{4,5)}。

そこで本研究ではプロテアーゼ阻害剤に焦点を絞り、服薬開始後の血漿中ウイルス量と耐性獲得時期の関連を解析し、遺伝子学的耐性検査の有用性を明確にすることを試みた。

方法

1. 解析対象者

PI naive、かつ血漿中ウイルス量が $10000\text{コピ}/\text{ml}$ 以上であった133例を対象とし、治療開始3ヶ月目のウイルス量により(a)ウイルス抑制効果が認められず3ヶ月後も $10000\text{コピ}/\text{ml}$ 以上であったhigh titer群、(b) $1000\text{コピ}/\text{ml}$ 以上 $10000\text{コピ}/\text{ml}$ 未満であった 10^3 オーダーのmiddle titer群、(c)早期に抑制効果が認められ、 10^2 オーダーまで抑制し得た(検出限界以下を含む) low titer群、の3群に大別した。

2. シークエンス解析

シークエンス解析は、治療開始時、及び開始後3ヶ月毎に行った。

a. RNA 抽出

-80℃凍結保存患者血漿 $200\mu\text{l}$ よりグアニジンチオシアネート法(BOEHRINGER MANNHEIM, High Pure Viral RNA Kit)にて分離した血漿中 RNA を DEPC 処理した H_2O $50\mu\text{l}$ で溶解し、これを RNA 溶液とした。

b. RT-Nested PCR

この RNA 溶液 $25\mu\text{l}$ に逆転写酵素(TaKaRa, AMV Reverse Transcriptase XL)5Unit、RNase Inhibiter (TaKaRa) 40Unit、Taq (TaKaRa, AMV-Optimized Taq) 5Unit、dNTP 各 10mM、Tris buffer (TaKaRa, 10 × One Step RNA PCR Buffer) $5\mu\text{l}$ 、sense 及び anti sense Primer 各 25pmol (シークエンス及び増幅位置詳細は後記)を加え、Mgcl₂ 最終濃度を 5mM とし、全量 $50\mu\text{l}$ の系において下記のプログラムで RT-PCR を行った。

この first PCR product $1\mu\text{l}$ をもとに Tris buffer (TaKaRa, Ex taq PCR Buffer) $10\mu\text{l}$ 、dNTPs 2.5mM $8\mu\text{l}$ 、sense 及び anti sense Primer 各 25pmol (table.1)を加え、Mgcl₂ 最終濃度を 2.5mM とし、全量 $100\mu\text{l}$ の系において下記のプログラムで Nested PCR を行い、反応終了後 $10\mu\text{l}$ を用い2%アガロースゲル電気泳動を行い、RT領域723bp、PR領域339bpの反応産物の有無を確認した。

RT-PCR プログラム ①→②→③→④

① 50℃ 30分

② 94℃ 2分

③ (94℃ 30秒→50℃ 30秒→72℃ 30秒) × 30サイクル

④ 72℃ 7分

Nested PCR プログラム ①→②

① (94℃ 30秒→50℃ 30秒→72℃ 30秒) × 30サイクル

② 72℃ 7分

Table.1 耐性獲得状況

| 3ヶ月後のVL | n | 治療開始後 (月) | | |
|---------------|-----|-----------|----|----|
| | | 3 | 6 | 9 |
| VL>10000 | 25 | 4 | 15 | 25 |
| 1000≤VL<10000 | 27 | | | |
| 以後VL低下 | 11 | 0 | 0 | 0 |
| 以後VL不変・再上昇 | 16 | 6 | 6 | 6 |
| VL<1000 | 80 | 0 | 0 | 0 |
| total | 132 | 10 | 21 | 31 |

c. 塩基配列の決定

PCR product を1%アガロースゲル電気泳動を行い723bp、339bpのフラグメントをゲルより切り出し、回収フィルター (TaKaRa, SUPER TM -O1) を用いてDNAを精製した後、最終PCR product 濃度を10ng/ μ l以上とした溶液をシーケンスサンプルとし、ダイターミネーター法 (ABI, Bigdye terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit) にて塩基配列を決定した。

3. 耐性獲得の判定

服薬開始したプロテアーゼ阻害剤に対し、primary mutationが検出されたとき、耐性獲得と判断した^{6,7)}。

結果

1. 耐性獲得例数、ウイルス量の動向、及び服薬状況

各群における耐性獲得状況を累積例数でTable.1に示した。

a. high titer 群

PI導入前の服薬歴及び変更薬剤数に関わらず、9ヶ月後には25例全例でprimary mutationが検出された。抗HIV薬naïveであった7例においても3ヶ月後1例、6ヶ月目に2例が耐性を獲得しており、

以後9ヶ月目までに7例に耐性が確認されている。また、以後ウイルス量が 10^4 オーダー以下に減少した例は認められなかったことから、ウイルス抑制効果が期待できないと判断し6ヶ月目に5例(20%)、9ヶ月目に8例(32%)が治療を変更、中断した。

b. middle titer 群

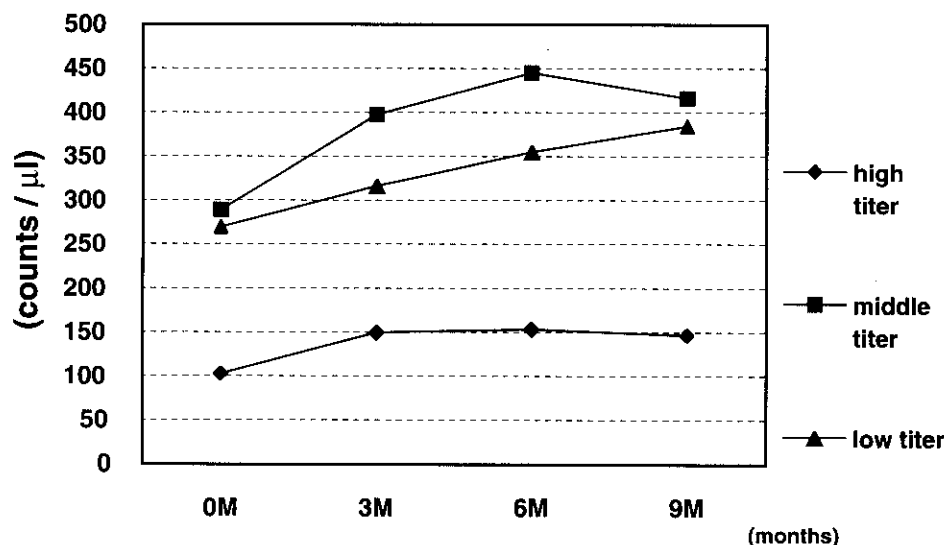
3ヶ月のみでなく、6ヶ月以後のウイルス量の変動を基に、分類し解析を行った。3ヶ月目にはウイルス量が 10^3 オーダーであった群であるが、以後6ヶ月以内に5例、一年以内に6例が検出限界以下までウイルス量が減少した。3ヶ月以降、検出限界以下まで抑制し得たこの11例では全例においてprimary mutationが検出されなかったのに対し、不変または再上昇した患者群16例のうち3ヶ月目既に6例よりprimary mutationが検出された。またこの群で、経過中治療を変更した例はない。

c. low titer 群

67例についてPCRを行い18例において治療前、もしくは開始後の検出限界以下になる前に耐性がないことが確認できた。PCR陰性であった49例中9例ではDNAを用いたPCRを行ったが、同様の結果が得られている。また治療開始後low titerの為PCR陰性であった13例は「治療有効」とし、耐性はないものと判断した。

9ヶ月目まで全例でprimary mutationは検出されず、ウイルスの再上昇も認められていない。

Fig.1 cp4数の変化



2. CD4数の推移

各群におけるCD4数の変化をFig.1に示した。統計解析はF検定で等分散を確認後、t検定を行った。

すべての群でCD4数は開始時と比較し上昇しており、減少した群は認められなかった。各群における上昇率(9ヶ月後/開始時)は、high titer群:1.45、middle titer群:1.43、low titer群:1.42であり、3群間の上昇率において統計学的有意差は認められていない($\alpha=0.01$)。

3. 耐性獲得とCD4数の変化

middle titer群において、耐性獲得とがCD4数の変化を推測し得るかを検討するため、3ヶ月目に耐性獲得していた6例をa群、primary mutationが検出されなかった21例をb群とし、CD4平均値の経過をFig.2に示した。統計解析はF検定で等分散を確認後、t検定を行った。

a群では、開始時254であったCD4数は一時増加するものの、3ヶ月後をピークとし、以後減少傾向にあった。b群においては6ヶ月目まで上昇し、9ヶ月後のCD4数はa群と比較し、有意に高値を示した($\alpha=0.1$)。また、0,3及び6ヶ月目で2群間に統計学的な差は認められていない。

考 察

抗HIV療法を科学的に行う上で、薬剤耐性検査による情報は必要であるが、遺伝子学的検査結果は臨床経過に反映されているのか、またどの時期の結果を有益な情報と成りうるか等、疑問点は解決されていない。そこで本研究では、治療開始3ヶ月後のウイルス量に焦点を絞り、耐性獲得と臨床経過の関連を明確にした。

治療開始9ヶ月後、low titer群(3ヶ月後のウイルス量により判断)では全例でprimary mutationが検出されず、かつウイルス量の再上昇認められなかったのに対し、high titer群では全例において耐性を獲得していたことから、この2群ではウイルス量のみで耐性獲得の有無は推測可能であることから必ずしも耐性検査の必要性はなく、同時にウイルス量による判断のみで治療の成否も判断示唆された。

middle titer群においては、以後のウイルス量、耐性獲得に一定の傾向は認められず、これらの指標のみでは判断し得なかった。そこで更に6ヶ月、一年後のウイルス量の動向を加味し解析した。3ヶ月目でウイルス量が 10^3 オーダーであっても一年以内に検出限界以下まで抑制できた全例に耐性が認

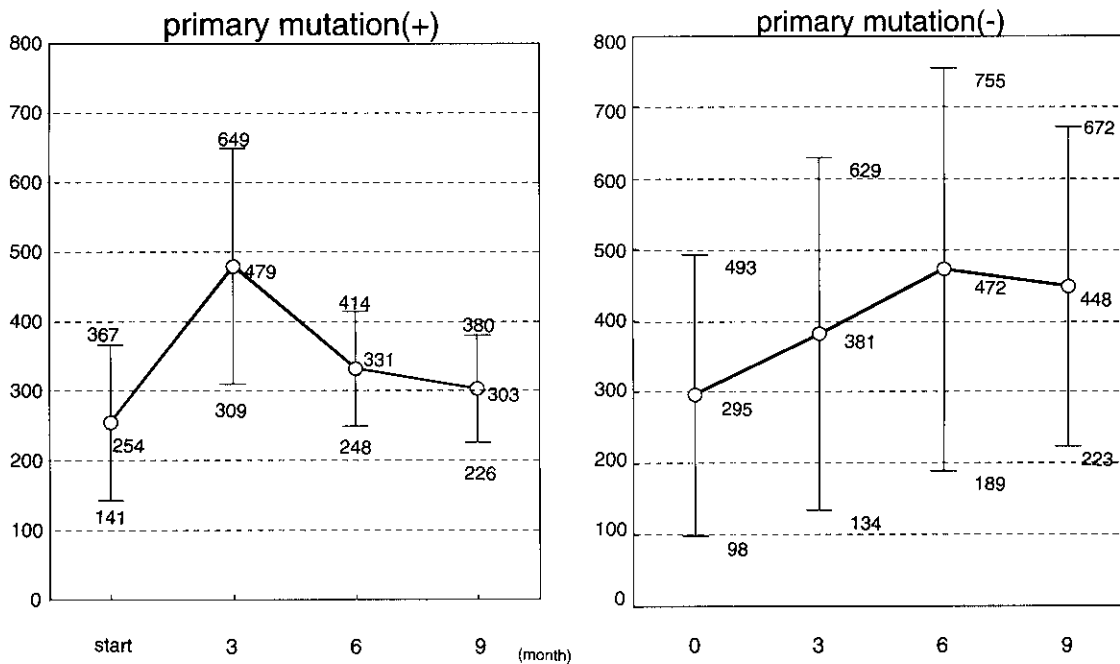


Fig.2 middle titer 群における cp4 数の変化

められなかったことから、このような症例では治療継続の有効性が示唆される。

これに対し、middle titer 群で以後ウイルス量が不変、または再上昇した症例には耐性を獲得していた例は存在した。しかし、一定の傾向を示さなかった。耐性獲得は臨床的にどのような影響があるのであろうか。

そこで耐性獲得の有無とCD4数の推移を検討したところ、3ヶ月目に耐性を獲得していたa群6例のCD4数は、middle titer 群の耐性を獲得していなかったb群と比較し9ヶ月後有意に低値を示したことから、このmiddle titer 群における耐性の獲得は以後のCD4数上昇率低下を招くと推測できる。よってこの群において3ヶ月目に耐性検査を行うことは有用であり、またその検査結果は臨床を行う上で有益な情報となると考えられる。

CD4数のみで、以後の臨床経過は推測可能であろうか。CD4数平均値は開始時と比較し、3群共に減少することなく有意に増加していた。これはCD4数のみでは耐性獲得を予測し得ないことを示唆している。

治療の成否を3ヶ月目のウイルス量で判断し、 10^3 オーダーであった症例について耐性検査を行うことがより有効であると考えられる。

結 論

PI導入後、3ヶ月後のウイルス量が 10^3 オーダーであった例で耐性検査を行うことは有用であり、その結果は治療の成否を推測するうえで重要な情報と成りうると思われた。臨床経過と耐性獲得の関連は、今後更なる観察が必要となる。

参考文献

- 1) Gerrit JW, Joep M.A. Lang, Suzanne Jurriaans, et al.: Alternative multidrug regimen provides improved suppression of HIV-1 replication over triple therapy. AIDS 1998,12: 117-122.
- 2) Molla A, Korneyeva M, Gao Q, et al/: Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. : Nature Med 1996, 2: 760-765.
- 3) Craig C, Race E, Sheldon J, et al.: HIV protease genotype and viral sensitivity to HIV protease inhibitor following saquinavir therapy. AIDS 1998,12 1611-1618 .
- 4) Moyle GJ.: Resistance to antiretroviral compounds: Implications for the clinical management of HIV infection. Immunology & Infectious Disease 1995, 5: 170-182 .
- 5) Herogs K, Kemp S, Bloor S, et al.: Pattern of cross-resistance among protease Inhibitors in over 1500 clinical HIV-1 isolates. Comparison of Genotypic and phenotypic resistance profiles. International Workshop on HIV Drug Resistance, Treatment Strategies and Eradication. Lake Maggiore ,Italy, June 1998.
- 6) Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, et al.: Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection. JAMA 1998,279: 1984-1991.
- 7) Schinazi RF, Larder BA, Mellors J: Resistance Table : mutations in retroviral genes associated with drug resistance . Int Antiviral News 1997 ,5 : 129-142



プロテアーゼ阻害剤を含む 抗HIV療法施行中に見られた副作用

安岡 彰、立川 夏夫、菊池 嘉、青木 眞、岡 慎一

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

研究要旨

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター受診中の患者でウイルスプロテアーゼの阻害剤を含む抗HIV療法を受けていた167名229 episodesの解析を行い、副作用の頻度と特徴を検討した。全体では79.5%で何らかの異常が出現しており、最多はnelfinavirの85.4%、最も少ないsaquinavirでも55.6%で認められていた。全体で最も頻度が高いのは悪心嘔吐の38.4%で、このほか下痢、倦怠感、背部痛・血尿、皮膚の乾燥などが多く認められた。Indinavirでは悪心嘔吐と尿路結石に由来する背部痛・血尿が主で、尿路結石由来の症状は33.0%と高率に出現していた。Nelfinavirでは下痢が68.8%に見られていた。また、発疹により10.4%が薬剤投与の中止を余儀なくされており、本邦の患者に特徴的であった。これらの特徴を踏まえ、薬剤の選択や副作用に対する対策を行うことが重要と考えられた。

分担研究者：安岡 彰、岡 慎一

研究協力者：立川夏夫、菊池 嘉、青木 眞

Adverse events associated with protease-containing antiretroviral therapy

Akira Yasuoka, Natsuo Tachikawa, Yoshimi Kikuchi, Makoto Aoki and Shinichi Oka

AIDS Clinical Center, International Medical Center of JAPAN

目的

進行性で致死的であると考えられていたHIV感染症は、ウイルスプロテアーゼの阻害剤を中心とした併用療法が著効することが明らかとなってきたことより、患者の長期生存を念頭に、生活の質や快適性をも考慮する必要が出てきた。プロテアーゼ阻害剤は、ウイルス抑制効果が優れる反面、強い副作用があることが知られている。また本剤の使用経験が長くなるに従って、新たな副作用も報告されるようになってきた^{1,2,3)}。

抗HIV療法において薬剤をいかに規則的に服用しているかというadherenceの問題は、長期的な効果を考えた場合、非常に重要と考えられるようになってきた。抗HIV療法のガイドラインでも厳格な服薬が必要であることが強調されており⁴⁾、6ヶ月の抗HIV薬治療のうち28日以上適切に服用できなかった症例では、そうでない症例と比較して有意にウイルス抑制効果が落ちると指摘している⁵⁾。従って、これらの薬剤の特徴、特に副作用に熟知し、これらを軽減させることはadherenceの改善につながり、治療の成否を左右することになると考えられる。

国立国際医療センターにエイズ治療・研究開発センターが設置されてから2年が経過しようとしており、プロテアーゼ阻害剤の使用経験も蓄積されてきた。そこで当センターにおけるプロテアーゼ阻害剤使用例における副作用／有害事象について検討を加え、日本人における特徴についてまとめたので報告する。

対象と方法

1996年から1998年12月末までに国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターにおいて2ヶ月に1回以上の頻度で定期的に経過を観察し得た患者のうち、プロテアーゼ阻害剤の服用を受けていた167名の患者を対象とした。

方法は、当センターで受診毎に記録されている患者データベースを用い、retrospectiveに治療記録を検索し、該当する患者のカルテから治療によって生じた副作用／有害事象を抽出することにより行った。この方法では併用薬による異常であるか

どうかについては区別できないため、薬剤の投与スケジュールなどによって明確に特定薬剤との関連が示されていたものを除き、抗HIV剤投与に伴ってみられた異常についてはすべてプロテアーゼ阻害剤関連と見なし集計した。

結果

全体で167例が229 episodesのプロテアーゼ阻害剤の投与を受けていた。年齢は15から72歳、平均34.4歳で、男女比は男性が155例(92.8%)であった。薬剤の内訳はnelfinavir (NFV)が96例、indinavir (IDV) 88例、saquinavir hard gel capsule (SQV) 18例、ritonavir 4例、dual protease (SQV + ritonavir: D-PI) 23例であった。Ritonavirについては例数が少ないため、副作用／有害事象は全体での集計にのみ含め、個別の分析は行わなかった。

Fig. 1に全体および個別の薬剤での副作用／有害事象出現率を示したが、全体では79.5%と非常に高い出現率を示した。個々の薬剤ではNFVが85.4%と最も高い出現率で、最も低いSQVでも55.6%と高率であった。

Fig. 2に副作用／有害事象の内訳を示したが、悪心・嘔吐が38.4%と最も高く、下痢、倦怠感、背部痛・血尿、皮膚の乾燥で10%を越える出現率が認められた。検査値異常では高脂血症が10.4%、肝機能異常が6.1%に認められた。プロテアーゼ阻害剤の副作用として欧米では注意が喚起されている耐糖能異常は^{1,2)}、今回の検討範囲では明らかな例は認められなかった。個々の薬剤で見ると、NFVでは下痢が68.8%と最も多く、これがNFVが最も副作用が多く見られる原因となっていた。このほか悪心嘔吐(26.0%)、発疹(18.8%)、発熱(15.6%)が特徴的なものとして認められていた。IDVでは悪心・嘔吐が53.4%と最も多く、ついで背部痛・血尿(尿路結石に由来する所見)が33.0%と多かった。このほか皮膚乾燥(27.3%)、血友病患者における出血傾向の悪化(12.5%)、体脂肪分布の変化(lypodystrophy syndrome; 5.7%)、脱毛(5.7%)などが特徴的と思われた。D-PIでは悪心・嘔吐が43.5%と最も多く、ついで下痢(21.7%)、倦怠感(17.4%)の順であった。Ritonavirに由来すると思われる口周囲や四肢のしびれ感(8.7%)も特徴的と思われた。

Fig. 3に副作用による中止率及びその原因について示したが、全体で15.7%と高率に中止に追い込まれていた。最も高率なものがIDVで悪心・嘔吐と背部痛・血尿によるものが大部分を占めてい

た。NFVでは発疹による中止(10.4%)が主たる要因であった。D-PIでは中止率は8.7%とむしろ低い傾向にあった。

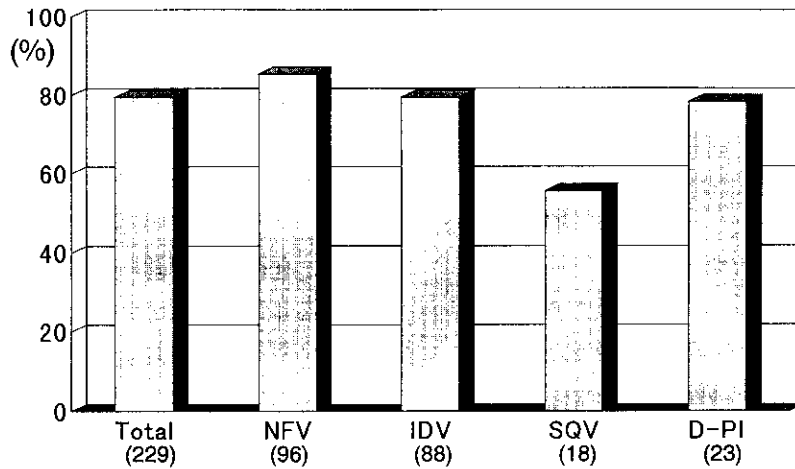


Fig.1 Prevalence of adverse events associated with protease inhibitors

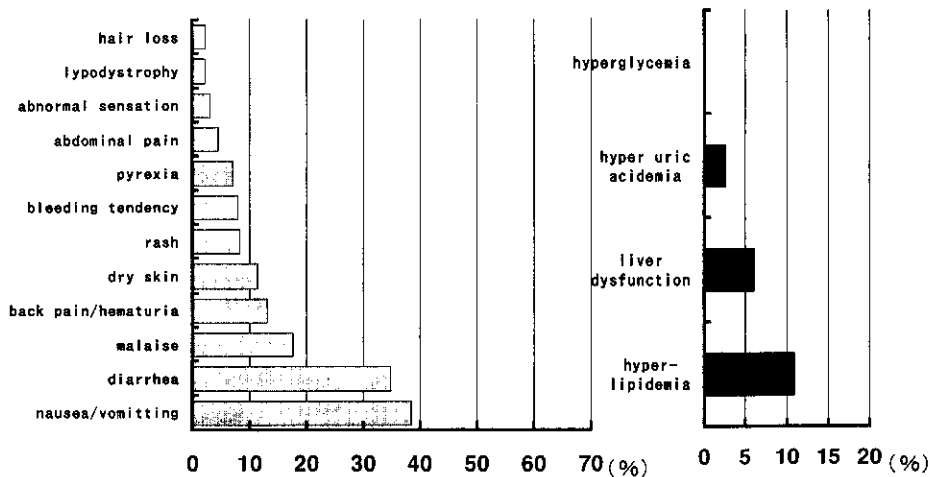


Fig.2 Frequent adverse events with protease inhibitor use

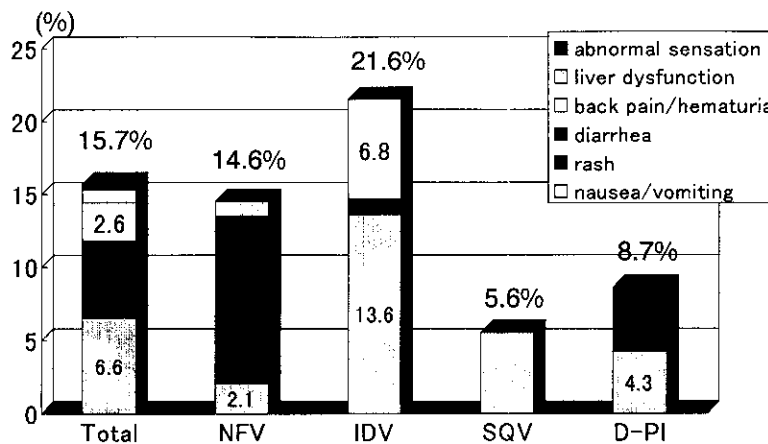


Fig.3 Frequency of drug discontinuation by adverse events

考 察

現在の抗HIV治療の主流であるhighly active anti-retroviral therapy (HAART)では、プロテアーゼ阻害剤が最も重要な併用薬剤となっている。プロテアーゼ阻害剤治療が普遍化してきたこの数年、米国、フランスなど各国においてHIV感染者の死亡数が著減していることが報告されている^{6,7)}。我々の昨年度の本研究班報告での成績でも死亡率が減少しつつあることが示されており⁸⁾、1998年の入院患者に対する死亡者の比率は1%を下回るまでになった(未発表データ)。このように有効なHAARTであるが、効果の持続には厳密な服薬のadherenceが求められている。一方、プロテアーゼ阻害剤には様々な副作用が出現することが知られており、この点を知り、対策を立てることが今後のHIV医療では重要になると考えられる。

今回の成績では、全体で79.5%と非常に高率の副作用出現率が観察された。これは一つには治療開始後の症状を直接インタビューではなく診療録の記載によっていること、また抗HIV療法は3種類の薬剤を同時に投与されることが大部分であるため、責任薬剤を特定できないことなどがあげられる。しかし、抗HIV療法はこのように3剤を併用することが基本であり、今回の成績はプロテアーゼ阻害剤を含む治療を行った場合に出現する現実的な有害事象の出現状況を示したものである。

プロテアーゼ阻害剤に見られる副作用としては、消化器症状、発熱や発疹などのアレルギー症状、脂質や肝機能検査異常などの共通なもの、他、薬剤による特徴的な異常が出現する。最も多く見られたのは共通してみられる悪心・嘔吐でありこれは従来からの知見と一致していた。IDVでは悪心・嘔吐が最も多く、これに尿路結石に伴う背部痛・血尿が多く見られていた。また、他の薬剤と比べ、血友病患者における出血傾向、脂肪分布の変化(lipodystrophy syndrome)、脱毛など特徴的な副作用も多い傾向であった。

NFVは下痢が最も多く認められ、本剤が最も副作用出現率が高い原因となっていた。また、本剤により発疹・発熱を来している患者が18.8%と高率で、10.4%は中止を余儀なくされていた。この

点は欧米の報告にはなく⁹⁾、本邦に特徴的な副作用であると思われた。この点は本剤の治験段階から指摘されていたが、当センターでの検討でも確認された。従来より白人と日本人とは肝の薬剤代謝酵素の違いや活性の違いなどが指摘されているものの、本剤における発疹の出現率、重症度が異なる理由は明確ではない。今後検討すべき課題と考えられた。

プロテアーゼ阻害剤同士の併用を行うD-PI療法では、プロテアーゼ阻害剤同士の併用するにも関わらず、有害事象が認められる頻度はむしろ低めであることが明らかになった。この点は、今後この有効な薬剤組み合わせを導入して行くに当たって朗報であろう。但し、肝障害や高脂血症、抗尿酸血症といった検査異常が見られる頻度は最も高く、臨床検査を定期的に行うなど注意が必要である。

副作用発現率と副作用による中止率を比較すると、発現率が高いものが必ずしも中止率が高いとは限らないことがわかる。NFVは下痢の発現率が高いが、これによる中止例はきわめて少ない。臨床的にはloperamideを併用することにより十分コントロールできており、あらかじめ予測して対処が可能であると思われた。これに対して、IDVは強い嘔気・嘔吐があり、このコントロールは困難である。また尿路結石症状の出現率も日本人では多い傾向にあり、空腹時投与を原則とする薬剤であることと合わせ患者にとってつらい薬剤と思われる。最近では尿路結石のみならず、腎障害も来すとする報告があり¹⁰⁾、今後詳細な検討が必要であろう。

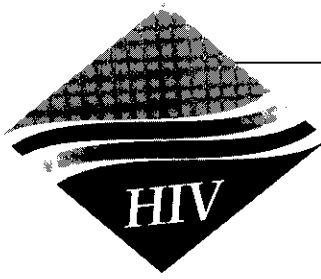
今回の検討で、各薬剤の特徴を明らかとすることができた。特にNFVによる発疹・発熱が多いこと、IDVによる尿路結石症状の頻度が高いことなど、本邦の患者に特徴的と思われる疾患が認められていることから、今後新しい薬剤の導入の際にも十分な検討を行う必要があることが示唆された。また、薬剤投与が長期化するにつれて明らかとなってくる副作用もあり、使用経験の少ない薬剤を多数併用していることを真摯にとらえ、患者の状態を注意深く観察することが重要と考えられた。

結 論

本邦におけるウイルスプロテアーゼ阻害剤を含む抗HIV療法中の副作用／有害事象について検討し、その出現率は79.5%にも達することが示された。また、IDVによる尿路結石由来の症状の出現率の高さ、NFVの発疹・発熱の多さなど本邦に特徴的な副作用が見られることが明らかとなった。

参考文献

- 1) Eastone JA, Decker CF. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med.* 127:948, 1997.
- 2) Visnegarwala F, Krause KL, Musher DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med.* 127:947, 1997.
- 3) Carr A, Samaras K, Burton S, et. al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS.* 12:F51-F58, 1998
- 4) Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection and guidelines for the use of antiretroviral agent in HIV-infected adults and adolescents U.S. Department of Health and Human Services Dec. 1, 1998. (available from <http://www.hivatis.org/guidelines/>)
- 5) Montaner JSG, Reiss P, Cooper D, et.al. A randomized double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients. The INCAS trial. *JAMA* 279:930-937, 1998.
- 6) Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et. al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 338:853-60, 1998.
- 7) Spira R, Marimoutou C, Binquet C, et. al. Rapid change in the use of antiretroviral agents and improvement in a population of HIV-infected patients: France, 1995-1997. Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 18:358-64, 1998.
- 8) 安岡 彰、立川夏夫、菊池 嘉 ほか。
HIVに合併する日和見感染症の動向 — HAART導入による影響— 厚生科学研究費補助金エイズ対策研究推進事業 HIV感染症に関する臨床研究（主任研究者 木村 哲）平成9年度研究報告書 pp 50-53, 1998.
- 9) Markowitz M, Conant M, Hurley A, et. al. A preliminary evaluation of nelfinavir mesylate, an inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV)-1 protease, to treat HIV infection. *J Infect Dis.* 177:1533-1540, 1998.
- 10) Boubaker K, Sudre P, Bally F, et.al. Changes in renal function associated with indinavir *AIDS* 12: F249-F254, 1998.



HIV・HCV・肝硬変合併の血友病患者におけるプロテアーゼ阻害剤の使用について

立川 夏夫、菊池 嘉、青木 眞、平林 義弘、安岡 彰

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

研究要旨

本邦 HIV 感染患者において血友病患者は重要なグループである。これらの患者においては HIV 感染症のみならず、肝炎ウイルス感染(HBV・HCV)も大きな問題である。HIV 感染症は HCV 感染症の病期進行を促進させる可能性が認められている。本邦血友病患者は HCV 感染症も 10 年以上の経過を経た患者が多く、HCV 感染症に伴う合併症が問題となっている。今回我々は、4 例の HIV・HCV・肝硬変合併の血友病患者に抗 HIV 療法である protease inhibitor (saquinavir) の治療を試みた。HIV RNA 量の低下は 3/4 例に認められたが、CD4 の回復は 1/4 例にしか認められなかった。4 例中 1 例は肝機能障害、1 例は出血傾向の増悪、1 例は全身倦怠感の増強のため治療中止となった。4 例に saquinavir の血中濃度測定を試み、全例において軽度の血中濃度の上昇が認められた。合併症の重症度からは、HIV・HCV・肝硬変合併の血友病患者での protease inhibitor(saquinavir) の治療は慎重に考慮すべき方法であると考えられる。

分担研究者：安岡 彰

研究協力者：立川夏夫、菊池 嘉、青木 眞、平林義弘

Effect of protease inhibitor in hemophiliacs with HIV, HCV and liver cirrhosis.

Akira Yasuoka, Natsuo Tachikawa, Yoshimi Kikuchi, Makoto Aoki and Yoshihiro Hirabayashi

AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan

目 的

血液凝固製剤により血友病患者には高率にHBV感染症(s抗原 2.6-3.8%/s抗体 64-92%)とHCV感染症(67.9%~91.5%)が合併している。1972年より輸血用血液のHBs抗原のスクリーニング法が導入され、輸血後肝炎の消失が期待された。しかし実際には減少したものの無くならず、非A非B型肝炎(HCV)が問題となった。肝炎ウイルス・HIV感染症の問題出現があり、本邦では1985年に乾燥加熱製剤が導入されることとなった。以後製剤の処理法も改善され、89年11月に第1世代のHCV抗体スクリーニングが導入され92年2月より第2世代のHCV抗体スクリーニングが導入されている¹⁾。以上の経過から血友病患者において、肝炎ウイルス(特にHCV)の感染の多くは1985年以前に成立していた可能性が高い。現在生存されている血友病患者の多くはHCV感染後15年以上の経過があると考えられる。肝炎ウイルスとHIV感染症との関係は必ずしも明らかではないが、感染特にHIVとHCVの重感染症においてはHIV感染がHCV感染の病期の進行に作用すると考えられている。HCV感染はHIV感染症の病期の進行には関与しないと考えられている²⁾。

最近、HIV患者におけるHCV感染症の問題が顕在化している。抗HIV療法の効果が飛躍的に改善したことにより、HIV患者の予後の延長がかなり期待できる状態となり、HCV感染症にともなう合併症の発症が現実化してきたことが理由の1つである。HIVの臨床を変えたHAART(highly active antiretroviral therapy)のkey drugの中心はprotease inhibitorである。しかしこのprotease inhibitorの副作用の1つが肝機能障害であり、この副作用のために治療中断にいたる場合も存在する³⁾。この肝機能障害の合併はHCV陽性患者において有意に頻度が高くなるとの報告もある。またprotease inhibitor使用開始時にはHCV RNAの上昇が認められるとの報告もある。Protease inhibitorを含んだHAARTを考慮する場合には、HCV感染症の有無・コントロールは重要である。

しかし血友病・HIV・HCV患者の一部には、慢性肝炎の状態から肝硬変の状態に至った患者も存在する。このような患者において、抗HIV療法に

よるCD4の回復にともなう予後の改善の期待と、薬物使用による肝機能障害・肝硬変の進行による予後の悪化との比較は非常に困難な問題である。しかし明らかなことは、CD4の低下によりHIVに特異的な日和見疾患(感染症・腫瘍)を合併するような場合には、抗日和見治療は不可欠である。さらに問題なのは、HIVに特異的な日和見疾患の多くの治療が、長期の治療期間または維持療法を必要とするということである。HIVに特異的な日和見疾患が問題となるのはCD4が200/mm³未満の状態であるが、特に重篤な日和見疾患を累積的に合併してくるのはCD4が100/mm³未満の状態である。これらの日和見疾患に対する治療の可能性を考慮すれば、同時にそれらの薬剤による肝機能障害・肝硬変の進行の可能性も考慮せざるえない。

今回我々は、このような状況の患者に対してprotease inhibitor(saquinavir)の治療を試みた。この報告において、HIV・HCV・肝硬変合併の血友病患者でのprotease inhibitor(saquinavir)の効果・副作用に関して検討した。

方 法

2. 患 者

国立国際医療センター病院・東京大学医科学研究所・社会保中央総合病院・新潟市民病院・福井赤十字病院での受診患者において、HIV・HCV・肝硬変合併の血友病患者は4例存在した。この4例の経過をretrospectiveに検討した。肝生検による病理学的診断において肝硬変と診断した患者はおらず、全例において肝硬変の診断は臨床診断であった。

2. 治 療

該当患者4例に対して患者の同意のうえにsaquinavirの1日の投与量は1例は1800mgとし、他の3例では1200mgとした。逆転写酵素阻害剤に関しては、患者の同意・肝機能データを基に決定した。治療はすべて入院において慎重に開始し、頻回に肝機能を中心に経過観察をおこなった。

薬物血中濃度:肝硬変の状態においてのsaquinavirの血中濃度の検討のため、trough値を測定した。

結 果

1. 患者背景(図1参照)

該当した患者4例は、全例男子であり平均年齢34.8歳(25-39)血友病A2例・血友病B2例であった。全例がHCV抗体陽性でありこの内3例においてHCV RNA血症が認められた。HBVに関しては3例がHBs抗体陽性・1例がHBs抗原陽性であった。肝硬変の臨床診断時期は平均29歳(21-34)であり、肝硬変としての98年12月31日までの観察期間は平均5.6年(3.3-9)であった。肝硬変診断時の血液生化学データでは、Aib 3.1-4.2mg/dl・T-bil 0.6-1.6mg/dl・PT活性54-68%・血小板 $0.5-9.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ であり、診断時には1例に腹水・1例に食道静脈瘤が認められた。肝硬変診断時のCD4数は平均 $295/\text{mm}^3$ (17-743)であり、1例は肝リンパ腫(臨床診断)にてAIDSと診断されていた。

2. 肝硬変診断時からsaquinavir開始までの臨床経過

肝硬変にともなう合併症は以下のものであった。腹水に関しては、1例が難治性腹水であり2例がコントロール可能な腹水を合併していた。食道静脈瘤に関しては、全例に合併が認められ、この内3例に食道静脈瘤破裂の既往が認められた。肝性昏睡の既往は1例のみであり、肝癌(臨床診断)の合併も1例であった。また食道・胃静脈瘤以外からの上部消化管出血の既往が3例に認められた。HIV感染症に関する経過としては、症例3は肝リンパ腫合併にてAIDSと診断されており、他に食道カンジタ症・繰り返す肺炎・非定型抗酸菌症の合併が認められていた症例である。他の3例にお

いてはAIDS関連疾患であるような重要な日和見疾患の合併は認められなかった。

3. Saquinavir治療とその臨床経過(図2参照)

Saquinavir導入前のCD4数は平均 $84/\text{mm}^3$ (0.5-130)であり、AIDS合併患者のCD4数 $0.5/\text{mm}^3$ を除くと、他の3例のCD4数は $10^3/\text{mm}^3 \cdot 104/\text{mm}^3 \cdot 130/\text{mm}^3$ という数値であった。Saquinavir導入前のHIVRNA量は平均9875copy/ml(1500-3200)であった。Saquinavir導入直前の抗HIV療法は2例に施行(ZDV/ddC・d4T/3TC)されており、2例は無治療であった。1例はsaquinavir1800mgにて開始し、他の3例ではsaquinavir1200mgにて治療が開始された。逆転写酵素阻害剤に関しては、2例はd4T/3TCであったがこの内1例は薬剤量の減量があり、他の1例は3TCのみ、他の1例はsaquinavir単独であった。

98年12月31日までの検討において、4例中3例が治療中断となっている。治療期間は9週から66週(平均46週)である。治療開始4週にて4例中3例のHIVRNA量は検出感度未満(400copy/ml未満)となり、1例ではHIVウイルス量は4週目の440copy/mlを最低値に再上昇が認められた。治療開始4週目のCD4数は、平均 $79/\text{mm}^3$ (12.7-120)であり明らかな上昇は認められなかった。治療中断の3例において、治療中断までの期間は9-66週であり、治療中断直前の検査値では、CD4数は $95/\text{mm}^3$ (開始前130)・ $25/\text{mm}^3$ (開始前0.5)・ $60/\text{mm}^3$ (開始前103)であり、HIVRNAでは2例では検出感度未満であり1例では43000copy/mlまで再上昇が認められた。他の1例では1999年3月現在でも治療が継続されている。

表1 患者背景

| 症例 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------|-----|-----|-----|-----|
| 年齢(才) | 36 | 39 | 25 | 39 |
| 肝硬変 | | | | |
| 診断時(年齢) | 34 | 30 | 21 | 34 |
| 観察期間(年) | 3.3 | 9.0 | 3.9 | 6.1 |
| 食道静脈瘤の合併 | (+) | (+) | (+) | (+) |
| 腹水の合併 | (-) | (+) | (+) | (-) |
| 肝癌の合併 | (+) | (-) | (-) | (-) |
| 肝性脳症の合併 | (-) | (-) | (+) | (-) |