

厚生科学研究費補助金 エイズ対策研究事業

# HIV感染症に関する臨床研究

平成11年度研究報告書

主任研究者

木村 哲

東京大学大学院医学系研究科感染制御学、感染症内科

厚生省

## ま え が き

新しいヌクレオシド系および非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬ならびにHIVプロテアーゼ阻害薬が1997年から次々と承認され、日本においてもようやく、併用療法が一般的治療法として軌道に乗って来た。この結果、日和見感染症の頻度も低下して来ていることが、今年度の集計からも裏付けられた。しかし、この併用療法も安全性や長期効果においてはまだ不明な点が多く、また日和見感染症の発症予防法、早期診断法、有効な治療法の開発へ向けての研究が重要であることには変わりがない。

本研究班は、どのような抗HIV療法が最も勝れているかを検索し、適正な治療法を見い出すと共に日和見感染症の診断法、治療法の立ち遅れを一刻も早く改善することを主たる目的として計画された。本年度は抗HIV療法では新規の抗HIV薬の検討と共に併用療法の臨床効果などにつき集計・解析した。これではAZT+3TC+IDVおよびAZT+3TC+NFVが良好な効果を示し、d4T+3TC+IDVも有望であることが示唆された。日和見合併症については、日本ではカリニ肺炎が最も多く、次いでカンジダ症、CMV感染症、結核の順で、中でも結核が相対的に増加していることが注目された。日和見感染症の迅速診断法や治療法の研究でも多くの成果が得られた。エイズにおいては珍しくないカリニ肺炎やトキソプラズマ症、クリプトスポリジウム症などは日常診療では比較的稀であることから、検査室での検出、診断経験が少なく、診断能力が低い状況にある。この点を是正するため、今年度も拠点病院の検査技師を対象として原虫検査の講習、研修会を開催し、好評を博した。更に、全国エイズ拠点病院における第3回目の針刺し事故の実態調査を行い、そこから事故防止対策を導き出し、安全な医療現場が実現できるよう努力した。ここに今年度の成果の概要をまとめた。いずれも臨床に密着した有益な研究成果である。その結果をふまえ、今後のエイズ研究、診療に役立てて行きたい。

本研究は今年度で3年の区切りを迎え終了となるため、巻末に総合研究報告書を添付した。この3年間、本研究に貢献下さった班員ならびに研究協力者の方々に感謝し、また外からこの研究を支えて下さった多くの関係者の方々に心から御礼申し上げます。

平成12年3月

主任研究者：木 村 哲

東京大学大学院医学系研究科感染制御学、感染症内科

厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業

「HIV感染症に関する臨床研究」

平成11年度 班の構成

- 木村 哲 東京大学大学院医学系研究科・感染制御学、感染症内科・教授  
永井 英明 国立療養所東京病院  
伊藤 正彦 山梨医科大学・微生物学・教授  
木戸内 清 名古屋市立東市民病院・第二小児科・医長  
青木 眞 国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター・医療情報室長
- 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・部長  
木戸 博 徳島大学・分子酵素学研究センター・教授  
余郷 嘉明 東京大学医科学研究所・ウイルス感染研究部・助教授  
吉原なみ子 国立感染症研究室・エイズ研究センター・エイズ検査室・室長  
井田 節子 国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター
- 河野 茂 長崎大学医学部・第二内科・教授  
宮崎 義継 長崎大学医学部・臨床検査医学・講師  
永武 毅 長崎大学熱帯医学研究所・感染症予防治療・教授  
小林 信之 長崎大学薬学部・分子病態学・教授
- 斎藤 厚 琉球大学医学部・第一内科・教授  
川上 和義 琉球大学医学部・第一内科・講師  
比嘉 太 琉球大学医学部・第一内科・助手  
那須 勝 大分医科大学・第一内科・教授
- 下山 孝 兵庫医科大学・第四内科・教授  
白阪 琢磨 国立大阪病院・臨床検査部・室長
- 竹内 勤 慶應義塾大学医学部・熱帯医学・寄生虫学・教授  
浅井 隆志 慶應義塾大学医学部・熱帯医学・寄生虫学・講師  
野崎 智義 慶應義塾大学医学部・熱帯医学・寄生虫学・助手  
橘 祐司 東海大学医学部・生体防御機構系感染症学2・助教授  
三浦 恵 横浜市立大学医学部・RI研究センター・助教授  
山下 直哉 慶應義塾大学医学部・小児科・助教授

- |        |                                 |
|--------|---------------------------------|
| ○満屋 裕明 | 熊本大学医学部・第二内科・教授                 |
| ○箕浦 茂樹 | 国立国際医療センター・病院・産婦人科・医長           |
| 五味淵秀人  | 国立国際医療センター・病院・産婦人科              |
| ○森 亨   | 結核予防会研究所・所長                     |
| 藤野 忠彦  | 公立療養所神奈川病院・副院長                  |
| 佐々木結花  | 国立療養所千葉東病院・医長                   |
| 坂谷 光則  | 国立療養所近畿中央病院・副院長                 |
| ○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・病棟医長   |
| 立川 夏夫  | 国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター        |
| 菊池 嘉   | 国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター        |
| 平林 義弘  | 国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター・治療開発室長 |
| ○吉崎 和幸 | 大阪大学健康体育部・教授                    |
| 西本 憲弘  | 大阪大学健康体育部                       |
| 土江 秀明  | 大阪大学微生物病研究所・講師                  |
| 杉村 和久  | 鹿児島大学工学部・教授                     |
| 松本 智成  | 大阪大学健康体育部・助手                    |
| ○米山 彰子 | 東京大学医学部附属病院・検査部・講師              |
| 小池 和彦  | 東京大学大学院医学系研究科・感染症内科・助教授         |
| 堀江 良一  | 北里大学医学部・血液内科・講師                 |
| 森澤 雄司  | 東京大学医学部附属病院・感染制御部・助手            |

○印は班員、他は研究協力者

## ■ CONTENTS ■

### 平成11年度 総括研究報告書

- HIV感染症に関する臨床研究..... 1  
東京大学大学院医学系研究科 木村 哲

### 平成11年度 分担研究報告書

#### A. 抗HIV薬の開発および治療成績

- 薬剤耐性HIV-1変異株の発現様式とフィットネスの解析 ..... 11  
熊本大学医学部 満屋 裕明 ほか
- HIV-1エントリーインヒビターの分子設計の基礎的研究 ..... 16  
鹿児島大学工学部 杉村 和久 ほか
- HIV 転写制御剤の開発のための細胞性転写制御因子の解析 ..... 24  
長崎大学医学部 河野 茂 ほか
- HIV 感染症患者に対するアダカラムを用いた単球・  
顆粒球吸着療法の効果に関する臨床研究 ..... 29  
兵庫医科大学 下山 孝 ほか
- 非核酸系逆転写酵素阻害剤ネビラピンの治療成績 ..... 32  
国立国際医療センター 安岡 彰 ほか
- 日本におけるHAARTの治療成績  
—全国拠点病院でのレトロスペクティブスタディ ..... 37  
東京大学大学院医学系研究科 木村 哲 ほか

#### B. HIV感染症の病態の解析およびモニタリング

- CD8陽性T細胞より産生される可溶性抗HIV活性因子同定の試み ..... 43  
金沢大学医学部 市村 宏 ほか
- HIV感染者における末梢血単球由来樹状細胞の  
サイトカイン産生能の解析 ..... 48  
琉球大学医学部 高口 善信 ほか

■ ■ HIV-1 TatによるIL-12産生抑制とその作用機序について .....	53
山梨医科大学微生物学 伊藤 正彦 ほか	
■ ■ CD30シグナルによる潜伏HIV再活性化の分子機構の解析 .....	58
北里大学医学部 堀江 良一 ほか	
■ ■ HIVRNA定量法の検討ーアンプリコアHIV-1モニターver1.0と ver1.5の比較及び高感度法の検討ー .....	66
国立感染症研究所エイズ研究センター 吉原なみ子 ほか	
<b>C. 日和見合併症の状況分析</b>	
■ ■ 全国拠点病院における日和見感染症に関するアンケート調査(最終報告).....	71
国立国際医療センター 青木 眞 ほか	
■ ■ 日本におけるHIV感染抗酸菌症の実態 .....	76
結核予防会結核研究所 森 亨 ほか	
■ ■ 結核患者における抗HIV抗体陽性率の検討(続報) および結核合併HIV感染症例の予後の検討 .....	85
国立療養所東京病院 永井 英明 ほか	
■ ■ タイ国北部地域におけるHIV陽性患者に合併した 呼吸器感染症の臨床的検討 .....	90
長崎大学医学部 河野 茂 ほか	
■ ■ 抗真菌剤が多用されている血液内科病棟における 真菌の分離状況と薬剤感受性についての検討 .....	95
東京大学医学部附属病院 米山 彰子 ほか	
■ ■ HIV感染者におきたA型肝炎outbreak のウイルス学的解析 .....	105
国立国際医療センター 井田 節子 ほか	

## D. 日和見合併症の病態とそのモニタリング

- カポジ肉腫、キャッスルマン病合併AIDS患者における  
KSHV/HHV-8感染の病態解析 ..... 113  
大阪大学健康体育部 吉崎 和幸 ほか
- エイズ脳症に伴う14-3-3蛋白質の動態に関する研究  
(神経細胞障害の進行度測定のマーカー蛋白質としての検討) ..... 119  
徳島大学分子酵素学研究センター 木戸 博 ほか
- PMLのDNA診断と追跡調査 ..... 126  
東京大学医科学研究所 余郷 嘉明 ほか
- PML患者におけるJCウイルスDNAの動態 ..... 132  
東京大学医科学研究所 余郷 嘉明 ほか
- 播種性トリコスポロン症における血清 nested PCR法によるモニタリング ..... 139  
大分医科大学医学部 山形 英司 ほか
- HIV患者におけるreal-time PCR法を用いた  
血中ヒトサイトメガロウイルスDNA定量の有用性 ..... 147  
東京大学医学部附属病院感染制御部 吉田 敦 ほか

## E. 日和見合併症の新しい診断法の開発

- *Entamoeba dispar*の無菌培養法の確立 ..... 151  
慶應義塾大学医学部 竹内 勤 ほか
- 赤痢アメーバ症の診断及び治療法開発の標的としての  
アメーバ特異的システイン生合成経路の解析 ..... 156  
国立感染症研究所寄生動物部 野崎 智義 ほか
- 新種の寄生原虫*Neospora caninum*のNTPaseについて  
(ヒト日和見感染症検索のための基礎研究) ..... 161  
慶應義塾大学医学部 浅井 隆志 ほか
- *Entamoeba histolytica*と*E. dispar*のPCRによる鑑別法の確立 ..... 170  
東海大学医学部 橘 裕司 ほか

■ ■ 平成11年度「エイズに伴う日和見原虫感染症」に関する 講習会開催について .....	177
慶應義塾大学医学部 竹内 勤 ほか	

## F. 日和見合併症の治療法の開発

■ ■ トキソプラズマ特異酵素(NTPase)の基質結合部位の解析 (抗トキソプラズマ剤開発のための基礎研究).....	191
横浜市立大学医学部 三浦 恵 ほか	
■ ■ Kaposi肉腫に対するLiposomal doxorubicinの効果 .....	198
国立国際医療センター 菊池 嘉 ほか	
■ ■ クリプトコッカス症に対するNKT細胞活性化による免疫療法の可能性 .....	204
琉球大学医学部 川上 和義 ほか	
■ ■ クリプトコッカス症に対するIFN- $\gamma$ 誘導サイトカインを用いた 免疫療法の基礎的検討 .....	210
琉球大学医学部 川上 和義 ほか	
■ ■ HIV感染者から分離された <i>Cryptococcus neoformans</i> 株における 抗真菌薬剤感受性とアゾール耐性 .....	219
長崎大学医学部 河野 茂 ほか	

## G. 症 例

■ ■ 肺の <i>M. kansasii</i> 症を合併したエイズ患者の1例 .....	227
国立療養所近畿中央病院 坂谷 光則 ほか	
■ ■ 高 $\alpha$ -fetoprotein血症を呈し急速に肝硬変・肝不全に至った HIV/HCV合併血友病患者の1例 .....	230
国立国際医療センター 立川 夏夫 ほか	

## H. 安全な人工授精法の検討

■ ■ HIV感染者の精液を用いた夫婦間人工授精についての検討 .....	237
国立国際医療センター 五味淵秀人 ほか	



## 1. 針刺し事故防止対策の検討

- ■ 針刺し針事故の現状と対策：1996年～1998年(3年間)の  
エイズ拠点病院における針刺し・切創事故調査結果 ..... 243  
名古屋市立東市民病院 木戸内 清 ほか
- ■ 新しい鋭利物廃棄容器の作製—A-BOXの作製とその評価— ..... 251  
国立国際医療センター 安岡 彰 ほか

## 平成9～11年度 総合研究報告書

- ■ HIV感染症に関する臨床研究 ..... 257  
東京大学大学院医学系研究科 木村 哲

# 平成11年度 総括研究報告書

# 厚生科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

## 総括研究報告書

### HIV感染症に関する臨床研究

主任研究者：木村 哲 東京大学大学院医学系研究科 感染制御学、感染症内科・教授

#### 研究要旨

新規の逆転写酵素阻害薬としてQYL-685につき検討した。この薬剤に対する耐性変異はM184Iであることが確かめられた。またケモカインレセプターの結合部位を塞ぐモチーフの検討を行い新規の抗HIV薬開発の糸口がつかめた。強力な多剤併用療法（HAART）の臨床効果については、822例が集められ、その内573例につき解析が可能であった。解析の結果3剤によるHAARTでは初回治療の場合が抗HIV薬の投与歴のある場合より有効であること、また、投与歴のある患者間では新規薬3剤によるHAARTの方が新規薬2剤と継続薬1剤によるHAARTより優ることが示された。AZT+3TC+IDVとAZT+3TC+NFVは同等で2年間は有効であることが示唆された。HAART無効例5例に対し、体外循環により酢酸セルロースより成るアダカラムでHIV感染CD4陽性リンパ球を吸着除去する方法を試み、HIVプロウイルスDNAの減少やCD4陽性リンパ球の増加が4例で観察された。次いで新しい治療法を見出す目的でHIV感染症の病態を検討した。その過程においてCD8陽性リンパ球が抗HIV活性を示す可溶性因子を産生することを見出し、現在その因子の遺伝子を検索中である。HIV-1 TatがIL-12の産生を抑えることを見出した。IL-12が低下するとTh1/Th2スイッチが生じHIV感染症の病態が進行するのでTatを抑制することが治療上も大切であることが示された。日和見合併症に対する対策を考えるために日和見合併症の現状を調査した。カリニ肺炎が最も多く全体の約30%、次いでカンジダ症、CMV感染症、結核の順であった。1998年には日和見合併症が全体的に減少していたが、結核は相対的に増加しており注意が必要である。いくつかの日和見合併症については発症予防投与の開始時期の見直しも必要であることが示された。Real-time PCRによるCMVの血中濃度測定が、CMV感染症の発症予測および早期診断に有用であることを見出した。カポジ肉腫の原因と考えられるHHV-8の有するvIL-6がHIVの複製およびhIL-6の産生を促進することを見出した。エイズ脳症患者脳脊髄液の14-3-3蛋白のアイソマーを測定したところCJDとは異なるパターンを示した。

また、赤痢アメーバ*E. histolytica*と*dispar*を区別できる検査系を確立した。赤痢アメーバにはヒトには存在しないシス테인合成酵素が存在し、抗酸素効果を発揮することをつきとめた。新しい治療薬開発のターゲットとなる発見である。トキソプラズマについても特異的酵素（NTPase）の基質結合部位の解析を行い、治療薬開発の糸口を作った。真菌の薬剤耐性機序について検討し、薬剤の汲み出し亢進以外の機序も関与していることを証明した。クリプトコックス症の治療にNKT細胞の活性化、IFN- $\gamma$ 、IL-12が有用であることを立証した。全国のエイズ拠点病院における約15,000例の針刺し事故を解析した結果、リキャップ禁止を徹底すること、安全装置付きの翼状針を使用する必要があることが明確となった。使いやすく安全な廃棄容器A-Boxを考案した。妊娠に際し夫婦間感染を避けるため精液からHIVを除去する方法を検討したが、従来の精子分離方法では不完全であることが判明した。

分担研究者	所属施設名・職名
木村 哲	東京大学大学院医学系研究科感染制御学、感染症内科・教授
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・部長
満屋裕明	熊本大学医学部第二内科・教授
斎藤 厚	琉球大学医学部第一内科・教授
竹内 勤	慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学・教授
森 亨	結核予防会結核研究所・所長
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・医長
米山彰子	東京大学医学部附属病院検査部・講師
河野 茂	長崎大学医学部第二内科・教授
吉崎和幸	大阪大学健康体育部・教授
箕浦茂樹	国立国際医療センター・病院・産婦人科・医長
下山 孝	兵庫医科大学第四内科・教授

## A. 研究目的

HIV感染症の化学療法は大きく進歩したが、併用療法を行っていても長期連用によりいずれ多剤耐性HIVが出現し効果が失われる可能性が高い。本研究では、耐性の出来にくい新しい抗HIV薬の開発を進めると共に、耐性発現の起こりにくい併用療法を見出すことを第一の目標とする。

HIV感染症においては、種々のリンホカインやサイトカインの変動、あるいは合併症の存在がHIVの複製を修飾していることが考えられる。このような病態を解明することによりそれを阻止する方法を明らかにできる。このことを通じ新しいアプローチによるHIV感染症治療法の開発を試みるのが第二の目標である。

一方、高度の免疫不全に陥った場合には、生命予後を悪化させる日和見感染症が好発する。これらの疾患が発症してからの治療方法は十分とは言えないのが現状である。より良い治療法を開拓すると共に、日和見感染症が顕性化する前に予防し、あるいは発症の初期に発見し、軽症のうちにコントロールすることがきわめて重要と言えらる。

このようなことから日和見感染症の予知法、予防法、早期診断法、治療法の開発などに第三の焦点をあてた。

男性がHIV陽性のカップルに挙児を希望するものが多いことから、安全な人工授精法を開発する必要に迫られている。また、アメリカの医療現場では既に54名の医療従事者が針刺し事故などによりHIVの職業感染を受けている。職員の安全を守るために事故の実態を調査し、防止対策を充実させる必要がある。これら夫婦間感染、母子感染、職業感染の安全対策の推進が第四の目標である。

## B. 研究方法

### 1) HIV感染症の治療法に関する研究

新規の抗HIV薬の開発に向け、基礎検討を行う。日本でも強力な抗HIV薬3剤併用療法(HAART)が普及して来た。前年度まで耐性変異について検討したので、今年度はこれまで全国拠点病院を中心に蓄積してきた症例につき治療成績を比較検討する。

HAARTが効かない症例5例につき、HIV感染CD4陽性リンパ球を選択的に除去するアダカラムを用い患者の血液を体外循環し、その臨床効果を検討する。

### 2) HIV感染症の臨床病態に関する研究

CD8陽性リンパ球がHIVの複製を抑制する可溶性物質SHIF(soluble HIV inhibitory factor)を産生することを見出しているため、その性状を分析すると共にmRNAから遺伝子を検索する。CD30分子によるHIVの再活性化、TatによるTh1/Th2への影響を解析する。これらを将来治療に活用する。

エイズ長期未発症者を含みHIV感染症の病期とともにIL-6、sIL-6レセプターがどのように推移するかを解析し、長期未発症者の特徴を知り、治療に応用する。TatやCD30分子が免疫能やHIVの複製に与える影響を解析し、HIV感染症の病態の進行を抑える方法を考案する。

エイズ脳症患者の脳脊髄液についてクロイツフェルトヤコブ病(CJD)などで検出される14-3-3 brain proteinの検出を試み、この蛋白が上昇している例についてはこの蛋白の動態と臨床経過の関係を解析する。

### 3) エイズの日和見感染症に関する研究

日和見合併症の実態を調査し、増加傾向にあるものが何かを明らかにする。また発症時のCD4陽性リンパ球数の解析から発症予防投与の開始時期を再検討する。Real-time PCR系を用い、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の予防・診断体系を確立する。

抗酸菌症に関しては、全国の主要結核診療施設の研究者の協力のもとにHIV陽性の結核及び非結核性抗酸菌症の臨床経過その他の背景要因を明らかにし、国内でのこの問題への対応を検討する。

真菌については薬剤耐性の機序を明らかにし、今後の新薬開発の材料とする。また耐性化した真菌による感染症に対抗するためIFN- $\gamma$ やIL-12を用いたサイトカイン療法の有効性を検討する。

原虫症についてはモノクローナル抗体による抗原検出系と病原因子関連遺伝子を標的にした遺伝子診断法を開発する。かつ新規化学療法開発の標的となる酵素の阻害剤検索系の基礎的検討を行う。

全国拠点病院などの検査技師の診断能力向上のため、講習会を開催する。

### 4) 針刺し事故の実態に基づいた事故防止対策の立案および安全な人工授精法の検討

針刺し事故の実態については全国の拠点病院の協力を得、統一様式によるアンケート調査により事故実態を調査・解析し、海外の実態とも比較したうえで事故防止対策を策定する。安全な人工授精法については各種の精子分離法を試みHIVの除去能を比較する。

## C. 研究成果

### 1) HIV感染症の治療法に関する研究

既にジデオキシヌクレオシド誘導体であるF-ddAの検討を行い、交差耐性がなく既存の薬剤耐性ウイルスについても有効であることを明らかにしたが、同じくヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬のQYL-685につき検討した。この薬剤に対する耐性変異はM184Iで3TCに対するものと同一であった。3TCに優る点があるか否か検討を続けている。ケモカインレセプターの結合部位を塞ぐケモカイン様モチーフを持つ19merのC27およびG25ペプ

チドを作成し、これが予想通りの阻害作用を示すことを確認した。これらは新薬の開発の糸口となる発見である。

強力な抗HIV薬併用療法 (HAART) の臨床効果の比較については、全国からHAART開始例822例が集められ、その内573例につき解析が可能であった。解析の結果3剤によるHAARTでは初回治療の場合が抗HIV薬の投与歴のある場合より有効であること、また、投与歴のある患者同士の比較では新規薬3剤によるHAARTの方が新規薬2剤と継続薬1剤によるHAARTより優ることが示された。AZT+3TC+IDVとAZT+3TC+NFVは同等で2年間は無効であることが示唆された。

HAART無効例5例に対し、体外循環により酢酸セルロースより成るアダカラムでHIV感染CD4陽性リンパ球を吸着除去する方法を試み、HIVプロウイルスDNAの減少やCD4陽性リンパ球の増加が4例で観察された。HAART無効例に試みる価値がある。

### 2) HIV感染症の臨床病態に関する研究

長期未発症者のCD8陽性リンパ球の培養上清中にケモカインやCAFとは異なるHIV複製抑制活性を見出し、soluble HIV inhibitory factor (SHIF)と名付けた。この因子はCCケモカインでもIL-16でもないことを確認し、作用機序としてはHIV-1のLTRの転写を抑制することを見出した。SHIF無発現クローンおよび高発現クローンが見つかったので、mRNAの違いを検討し、カテプシンE様物質がその候補の一つである可能性を見出した。CD30シグナルがCpGメチル化を介して潜伏しているHIVを再活性化することを見出した。HAART後潜伏感染細胞に残るプロウイルスをいかに抑えるか、あるいは活性化するかが今後の課題であり、その調節にCD30の機能制御が利用できる可能性が出てきた。

HIV-1 TatがIL-12の産生を抑えることを見出した。IL-12は細胞性免疫を刺激し、液性免疫を抑制するが、IL-12の産生が低下するとTh1/Th2スイッチが生じHIV感染症が進行することがよく説明できる。Tatを抑えることが進行予防にも重要であることが示された。

### 3) エイズの日和見感染症に関する研究

#### (a) 日和見合併症の全国調査

日和見合併症に対する対策を考えるために全国の約350のエイズ拠点病院の協力を得て、日和見合併症の現状を調査した。カリニ肺炎が最も多く全体の約30%で、次いでカンジダ症、CMV感染症、結核、非定型抗酸菌症などが多かった。1998年には日和見合併症が全体的に減少しており、これはHAARTの普及の反映と思われる。しかし結核は相対的に増加しており注意が必要である。日本ではそれぞれの日和見合併症の発症時のCD4陽性リンパ球数は従来の想定より少なく、発症予防投与の開始時期の見直しも必要であることが示された。例えばカリニ肺炎の発症予防投与の開始はCD4陽性リンパ球数で150あるいは100個/ $\mu$ L以下でも良いと思われる。

#### (b) 抗酸菌症に関する検討

全国の主要結核診療施設の専門家16名により1994年以来経年的にサーベイランスを行ってきた。1999年12月末までに結核131例、非結核性抗酸菌症50例が収集された。結核、非結核性抗酸菌症とも1996年をピークにその後減少傾向があるが、報告の遅れを考えると必ずしも減少しているとは言えない。ある施設での検討では結核患者の中に占めるHIV陽性者の比率は1996年には1.79%であったものが1999年には4.38%にも増加していた。前述のように結核は相対的に増えているので医療現場での結核の診断能力の向上が不可欠である。72%が日本人であり、発見された時、かなりHIV感染症が進行している例が多く、HIV感染症の早期発見、早期治療はまだ進展していないように思われる。

#### (c) 真菌症に関する検討

エイズでは口腔カンジダ症のようにくり返し発症することが多く、その度に治療もくり返されるためアゾール耐性が生じ易い。カンジダにつき耐性株で検討したところ、細胞内薬剤濃度が低いことを見出した。*C. albicans*の薬剤の汲み出しに関与しているPDH1をクローニングし、耐性株ではPDH1のmRNAが増加しており、薬の汲み出し亢進が耐性化の機序であることをつきとめた。クリプトコッカスについて同様の検討を行ったが、ク

リプトコッカスのアゾール耐性の機序はカンジダの場合と異なることが明らかとなった。

薬剤耐性となった場合の対応としてサイトカインを用いた免疫療法の検討を行った。その結果、IFN- $\gamma$ およびIL-12が有効であること、ガラクトシルセラミドによるNKT細胞の活性化が有効であることを動物実験系で確認した。臨床応用へ向けに準備中である。

#### (d) 原虫感染症に関する検討

*Entamoeba*の診断や治療法の検討にはその無細胞系での培養が必須である。これまでそれが不可能であったが、今回世界で始めてそれが可能な培地を開発した。この系を用いて種々の検討を行った。病原性のある*Entamoeba histolytica*と病原性のない*E. dispar*の簡便で正確な識別法の確立のために、これまでに我々が作製してきたモノクローナル抗体4G6について、多数の分離株を用いて特異性の検討を行い、その有用性を証明した。

次いでベルオキシレドキシンのDNAを解析し、*E. histolytica*と*E. dispar*間に差を認めた部位を用い、簡便なPCR鑑別法を開発した。また赤痢アメーバは哺乳動物には存在しないシステイン合成経路をもつ。この酵素が赤痢アメーバの抗酸素活性を担っていることを見出した。治療への応用を目指している。

#### (e) ウイルス感染症に関する検討

CMV感染症の発症予防はCD4陽性リンパ球数が50-100個/ $\mu$ L以下となったら開始することになっている。我々の行った全国調査ではエイズ発症者の90%以上はCD4陽性リンパ球数が50個/ $\mu$ L以下であり、その内CMV感染症は約14%を占めていた。このことは逆にCD4陽性リンパ球数が50個/ $\mu$ L以下になっても86%の人はCMV感染症を必ずしも発症しないことを示している。発症予防を無駄なく、効率的に行うためにはCD4陽性リンパ球数を補う別な指標を組み合わせ、high riskグループを見出す必要がある。今回、real-time PCR法により血中CMV-DNAを定量する系を確立し、HIV感染症40名、健常者26名につき検討した。その結果、発症者は全員CMV-DNAが $10^4$ コピー/mL以上、CD4陽性リンパ球数は50個/ $\mu$ L以下であり、この条件に合致してもCMV感染症を発

症していない患者さんが極めて少なかったことから、CMV-DNA量とCD4陽性リンパ球数の2つを指標とすることにより、発症 high risk グループを選別できることが示された。これにより予防投与を必要とする患者層を見出すことが可能となった。

進行性多巣性白質脳症 (PML) を呈する JC ウイルスは脳などでは原型調節領域から欠失と重複によって PML 型調節領域をもったものに変化している。2例の剖検例で各臓器毎の JC ウイルスの分布、脳内での分布およびその調節領域の型別を検討した。臓器などでは大脳、小脳、脊髄、CSF、末梢血リンパ球、尿から検出され、尿のものは原型であったが他は PML 型であった。腎、リンパ節、脾などからは検出されなかった。脳からは5種類の PML 型調節領域が見出されたが、それは2つの系統に分けられた。PML の病態との関係を検索している。

HHV-8 (KSHV) はこのウイルスゲノムが持つ vIL-6 を介し hIL-6 の過剰産生を誘導し、エイズにおける Castleman 病やカポジ肉種の病態形成・進展に関与していることが示唆された。また、従来、クロイツフェルトヤコブ病 (CJD) の生前診断に有用であるとされていた脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白質が、エイズ脳症の生前診断においても有用であることを見出し、これを確認するため高感度 EIA 系を確立した。この蛋白質には7種のアイソマーが存在するが、この内3種のアイソマーを別々に測定する EIA 系を作成し検討した結果、HIV 感染症では CJD とは異なるパターンであることが判明した。

#### (f) 日和見病原微生物検出法の講習会開催

エイズの日和見感染としての原虫疾患は診断、治療の困難さから言っても、もっと注意を払われるべき存在であるのに関わらず、わが国の検査体制の中でその検出方法・技術が十分に周知徹底がなされているとは言い難い。特に原虫の検出には経験を要するにもかかわらず、普段経験していないため、診断率がかなり低いと思われる。エイズ拠点病院は全国に設置され、エイズ診療に大きな道が開けつつある現在、拠点病院を中心に原虫感染症の診断レベルの上昇を計ることは意義あるこ

とと思われる。前年度に引き続き今年度も原虫の検出法に関して講義、実習を組み合わせる講習会を企画した。講習会は拠点病院の臨床検査技師を対象に2回にわたって各2日間ずつ行われ、それぞれ83名、53名の参加があった。大変好評であり、今後の継続を望む声が多かった。

#### (g) その他の合併症について

HIV 感染リスクが homosexual であるグループの一部に急性 A 型肝炎のアウトブレイクがあり注目された。当班での経験では 1998 年 8 月から 1999 年 9 月にかけて 22 例の急性肝炎発症者があった。HAV はいずれも 1A 型で系統樹から全て一つのクラスターに属するものであった。HIV 感染者での HAV の血中存続日数は平均 41.7 日で、非 HIV 感染者の 18 日と大きな差が認められた。これは HIV 感染による免疫能の低下と関係があるものと推定される。患者教育が重要である。

4例のカポジ肉腫例に liposomal doxorubicin を投与し、いずれの症例にも有効であった。副作用も軽微であり、有用性が高いので、我が国への導入が望まれる。

#### 4) 針刺し事故の実態に基づいた事故防止対策の立案および安全な人工授精法の検討

HIV 診療における職業感染の予防のために、昨年度に引き続き全国の拠点病院を対象に針刺し・切創事故 (以下事故) の実態調査を行った。これまでに約 15,000 件の事故報告が得られた。HIV 感染症での事故は 88 件、HCV 感染症の事故 7,708 件、HBV 感染症の事故 1,862 件であった。事故後の HIV の感染例は無かったが、HCV の感染例は 28 例であった。統一事故報告書としてエピネット日本版を用いたことにより、原因器材別の事故率と器材に特有な事故の発生パターンが明らかになり、また海外の状況と比較することが出来た。日本の特徴としてリキャップ時の事故が多いこと、翼状針による事故が多い点は前回と同じであった。第一のリキャップ事故の予防対策として、リキャップの原則禁止の教育を徹底すると同時に、使用後の裸針による事故の増加を防ぐために、適正廃棄容器の設計や、その適正配置、廃棄収納体制の整備、さらに防御装置の付いた針器材の導入を検討する必要があると思われた。使用後の裸針による事故

防止にため廃棄容器としてA-Boxを試作した。従来の市販品では高さが低く廃棄時に無理な姿勢となる、逆台形で不安定である、廃棄口が横開きである、転倒時中味が飛び出す、などの欠点があったので、これらを改善し実際に使用した。使用した118施設から使い勝手などにつき良好な評価が得られたが、廃棄物を扱う業者とも意見調整をしなければならなかった施設も見られた。安全装置付きの針を使うことにより針刺し事故の75%が防止できることが判明した。第二に、事故の多い翼状針については使用を控えることと、防御装置の付いた翼状針の導入が急務である。

男性HIV感染者より同意のもとに得られた精液をswim-up法、密度勾配法、ろ過法の単独、あるいは組み合わせで検討した。検討した中では密度勾配法とswim-up法を組み合わせた方法が良好でHIV量は減少したが、陰性化は55.6%に止どまった(感度5コピー/tube)。

## D. 考 察

### 1) HIV感染症の治療法に関する研究

新規治療薬として一昨年F-ddAの基礎検討を行い、これが米国で臨床試験されているが、副作用などの問題が生じてきて、今後の見通しは不透明である。今回のQYL-685については3TCとの交差耐性も考えられるので、耐性変異についてより詳細に検討する必要がある。ケモカインレセプターミミックによるHIV吸着阻害は、新規の作用点を有するものなので今後の進展が期待される分野である。このような化学療法に加え、今回発見されたTatによるTh1からTh2へのスイッチを抑える手段を併用すると病期の進行が更に抑えられるものと思われる。

HAARTの治療成績の比較では抗HIV薬naiveな例での成績が抗HIV薬experiencedの例でのものより、CD4陽性リンパ球数においてもHIV-RNA量においても良好であることが確認できた。また抗HIV薬experiencedの中では、それまで使った事のない薬剤3剤で治療した方が、2剤のみを新しくした場合よりも良好であった点も、今後の診療に役立つ情報である。AZT+3TC+IDVとAZT+3TC+NFVがどちらも安定した良好な成績を示した

が、d4T+3TC+IDVがこれに優る効果を示す可能性が示されたので、今後、この点をプロスペクティブに確認する必要がある。

HAARTは大部分の患者には有効であるが、2~3割の無効例がある。これらに対してアダカラムを用いHIV感染CD4陽性リンパ球を除去する方法を試みた。根治的ではないが、プロウイルス量が減り、CD4陽性リンパ球数が増加するなどの効果がうかがえ、更なる検討も価値あるものと考えられる。

### 2) HIV感染症の臨床病態に関する研究

新しい治療法を見出すことを主たる目的としてHIV感染症の病態を解析し、いくつかの有益な情報が得られた。CD8陽性リンパ球はケモカインを産生し、HIVの複製を抑制することで注目されている。今回、長期末発症者のCD8陽性リンパ球の培養上清中に見いだした新たなHIV複製抑制活性(soluble HIV inhibitory factor, SHIF)は、従来から知られているケモカインとは異なる未知の因子と思われるその同定を急いでいるが、mRNAの解析からカテプシンE類似物質である可能性が出てきたので、更に検討を進める。将来的には治療への応用を目指している。

HAARTの進歩により複製を長期間抑えることが夢でなくなったが、cureに持ち込むためには潜伏感染細胞が死滅するまで、少なくとも60年間完全に抑えなければならない。この期間を短縮するためIL-2で潜伏感染細胞を活性化することも試みられているが、CD30もこの目的に使うことが出来ると思われる。Tatの阻害はHIVの複製を抑えるのみならず、今回IL-12の産生を回復させTh1優位に保つ作用も示すことが明らかにされた。Tat阻害薬はこのように2重の作用を示す可能性がある。早期の開発が待たれる。

### 3) エイズの日和見感染症に関する研究

日和見感染症の実態調査ではカリニ肺炎、カンジダ症、CMV感染症、結核、非定型抗酸菌症が多かったが、中でも結核が相対的に増加しており、対応が必要である。また発症予防の開始時期についても今回の日本の実態から考えると、カリニ肺炎などいくつかの疾患についてはもう少し遅くても良いと思われるものがあつた。特にCMV感染



症については real-time PCR によって血中 CMV 濃度を測定することにより、予防が必要な患者さんを大幅に絞り込むことができることが判明した。経済性の良い、また副作用などを考えると患者さんにも都合の良い合理的な予防が可能になった。他の合併症についても同様なことを可能にした。

原虫の検出には豊富な経験が必要とされるが、病院検査室レベルでは普段経験していないため、診断率がかなり低いと思われる。エイズ拠点病院を中心に原虫感染症の診断力の向上を計ることは意義あることと思われるため、昨年度に引き続き原虫などの検出法に関して講義、実習を組み合わせた講習会を拠点病院の臨床検査技師を対象に行った。大部分の技師は原虫を始めて見たと言っており、大変好評であった。人数制限のため受講できなかった応募者も少なくなかったため、今後とも継続して欲しいとの希望が強く、この要望に応える必要があるように思われる。

トキソプラズマの急性感染では急増虫体が異常増殖する。急増虫体には特異的にしかも大量に NTPase が存在するが、この酵素の基質結合部位の解析を行った。これは将来抗トキソプラズマ剤の開発に結びつくものである。現在2つのアイソザイムがつかまっているので、両者を阻害できる物質を検索している。

真菌のアゾール耐性獲得のメカニズムが明らかになった。このことは真菌感染症の治療法ならびに新薬開発に有用な情報となる。また、クリプトコッカス症に対するサイトカイン療法を動物で試みたところ、非常に有効であった。今後、臨床の場で、特に薬剤耐性のクリプトコッカス症に応用できるよう検討を続けたい。

#### 4) 針刺し事故の実態に基づいた事故防止対策の立案および安全な人工授精法の検討

本年度も全国の拠点病院を対象に針刺し・切創事故の実態調査を行ったところ、多くの病院から回答が寄せられ、針刺し事故防止に対する関心の高さが窺われた。解析結果から明らかのように、リキャップ時の事故および翼状針による事故が多かった。幸い、HIV感染症での事故88件では感染例は認められなかったが、HCV感染症の事故

7,708件中28例(0.36%)の感染例が見られた。HIVの事故での感染率は0.3%と言われており、今回のHCVでの事故の感染率と類似している。件数が増えるといずれHIVに感染するケースも生じてくるであろう。感染例が出ると医療機関での受け入れ体制が大きく後退することも考えられるので、事故防止策を徹底する必要がある。事故の予防対策として、リキャップの原則禁止を徹底すると同時に、使用後の裸針による事故の増加を防ぐために、適正廃棄容器の設計が必要であった。今回考案したA-Boxは従来の市販品より多くの面で改善されたが、廃棄ルートも考慮するなど、更に改善を加えて行くことが望まれる。

安全な人工授精法については精液中のHIV量をかなり減らすことは出来たが、まだ不完全であることから更に検討を継続する必要がある。

## E. 結 論

新規の抗HIV薬QYL-685およびケモカインレセプター結合阻害薬につき基礎的検討を行った。HAARTの治療成績が822例につき報告され、573例につき解析可能であった。抗HIV薬naive例に対する成績が最も良く、experiencedでは新規3剤による治療が新規2剤+既使用薬1剤によるものより良いように思われた。AZT+3TC+INDとAZT+3TC+NFVは同等と思われた。

日本における日和見合併症の実態が明らかにされた。その成績から発症予防の開始時期につき検討した。特にCMV感染症につき発症の予測が可能となったことから無駄のない予防投与ができるようになった。結核が相対的に増加している点が注目された。多くの日和見合併症の診断・治療の方法が検討され多くの進展が見られた。拠点病院における希少日和見感染症の診断能力を高めるため、臨床検査技師を対象に日和見病原微生物検出法の講習会を開催した。全国のエイズ拠点病院における針刺し事故を解析した結果、日本ではリキャップによる事故が著しく多いことと、翼状針による事故の多いことが明確となり、今後、リキャップ禁止を徹底することと、安全装置付きの翼状針を使用することが必要と思われた。

以上、臨床的に有意義な知見が多数得られた。

## F. 研究発表

## 1. 論文発表

1. H. Kashiwase, K. Momota, T. Ohmine, T. Komai, T. Kimura, T. Katube, T. Nishigaki, S. Kimura, K. Shimada, and H. Furukawa; A new fluoroquinolone derivative exhibits inhibitory activity against human immunodeficiency virus type 1 replication. *Chemotherapy* 45: 48-55, 1999
2. K. Imanaka, S. Takamoto, S. Kimura, Y. Morisawa, T. Ohtsuka, Y. Suematsu, T. Shirai, and K. Inoue; Coronary artery bypass grafting in a patient with human immunodeficiency virus - Role of perioperative active anti-retroviral therapy - *Jpn. Circul. J.* 63 (5) May: 423-424, 1999
3. S. Aizawa, S. Ida, A. Sakai-Hachiya, M. Tanaka, Y. Takahashi, Y. Hirabayashi, W. Sugiura, S. Kimura, and S. Oka; Intention-to-treat analysis of anti-HIV therapies and incidence of drug resistance after a year of treatment. *Jpn. J. Infect. Dis.* 52: 129-131, 1999
4. M. Hagihara, H. Kashiwase, T. Katsube, T. Kimura, T. Komai, K. Momota, T. Ohmine, T. Nishigaki, S. Kimura, and K. Shimada; Synthesis and anti-HIV activity of arylpiperazinyl fluoroquinolones: a new class of anti-HIV agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9: 3063-3068, 1999.
5. Y. Matsuyama, S. Hashimoto, S. Ichikawa, Y. Nakamura, T. Kidokoro, T. Umeda, M. Kamakura, S. Kimura, K. Fukutomi, C. Ikeda, and M. Kihara; Trends in HIV and AIDS based on HIV/AIDS surveillance data in Japan. *Intl. J. Epidemiology* 28: 1149-1155, 1999
6. S. Aizawa, H. Gatanaga, S. Ida, A. Sakai, M. Tanaka, Y. Takahashi, Y. Hirabayashi, and S. Oka; Clinical benefits of resistance assay for HIV-specific protease inhibitors: when to check and in whom? *AIDS* 13: 1278-1279, 1999
7. H. Gatanaga, N. Hoshikawa, T. Tahara, T. Kato, and S. Oka; Serum thrombopoietin levels correlate with disease progression of AIDS. *AIDS Res. Hum. Retrovirus* 15: 1493-1498, 1999
8. M. Tanaka, Y. Hirabayashi, H. Gatanaga, S. Aizawa, A. Sakai, Y. Takahashi, E. Tashiro, T. Kohsaka, M. Oyamanada, S. Ida, and S. Oka; Decrease of IL-2-producing cells but not TH1 to TH2 shift in moderate and advanced stages of disease in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals; direct analyses of intracellular cytokines in CD4+CD8- T cells. *Scand. J. Immunol.* 50: 550-554, 1999
9. H. Gatanaga, S. Oka, S. Ida, T. Wakabayashi, T. Shioda, and A. Iwamoto; Active HIV-1 redistribution and replication in the brain with HIV encephalitis. *Arch. Virol.* 144: 29-43, 1999
10. H. Tomiyama, Y. Chujoh, T. Shioda, K. Miwa, S. Oka, Y. Kaneko, and M. Takiguchi; Cytotoxic T-lymphocyte recognition of HLA-B\*5101-restricted HIV-1 Rev epitope which is naturally processes in HIV-1 infected cells. *AIDS* 13: 861-863, 1999
11. N. Tachikawa, M. Goto, Y. Hoshino, H. Gatana-ga, A. Yasuoka, T. Wakabayashi, Y. Katano, S. Kimura, S. Oka, and A. Iwamoto; PCR detects *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus, and JC virus DNAs in the cerebrospinal fluid in AIDS patients with focal CNS complications. *Intern. Med.* 38: 556-562, 1999
12. MA. Hossain, S. Maesaki, K. Mitsutake, H. Kakeya, E. Sasaki, K. Tomono, T. Tashiro, and S. Kohno; In-vitro and in-vivo activities of SCH56592 against *Cryptococcus neoformans*. *J. Antimicrob. Chemother.* 44: 827-829, 1999
13. S. Maesaki, P. Marichal, BH. Vanden, D. Sanglard, and S. Kohno; Rhodamine 6G efflux for the detection of CDR1-overexpressing azole-resistant *Candida albicans* strains. *J. Antimicrob. Chemother.* 44: 27-31, 1999
14. K. Kawakami, M. H. Qureshi, Y. Koguchi, T. Zhang, H. Okamura, M. Kurimoto, and A. Saito; Role of TNF- $\alpha$  in the induction of fungicidal activity of mouse peritoneal exudate cells against *Cryptococcus neoformans* by IL-12 and IL-18. *Cellular Immunology* 193: 9-16, 1999
15. N. Kudaken, K. Kawakami, and A. Saito; Role of superoxide anion in the fungicidal activity of murine peritoneal exudate macrophages against *Penicillium marneffeii*. *Microbiol. Immunol.* 43(4): 323-330, 1999
16. K. Kawakami, M. H. Qureshi, T. Zhang, Y. Koguchi, K. Shibuya, S. Naoe, and A. Saito; IFN- $\gamma$ -dependent protection and synthesis of chemoattractants for mononuclear leukocytes caused by IL-12 in the lungs of mice infected with *Cryptococcus neoformans*. *Clin. Exp. Immunol.* 117: 113-122;
17. K. Kawakami, K. Shibuya, M. H. Qureshi, T. Zhang, Y. Koguchi, M. Tohyama, Q. Xie, S. Naoe, and A. Saito; Chemokine responses and accumulation of inflammatory cells in the lungs of mice infected with highly virulent *Cryptococcus neoformans*: effects of interleukin-12. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 25: 391-402, 1999
18. K. Kawakami, M. H. Qureshi, T. Zhang, Y. Koguchi, Q. Xie, M. Kurimoto, and A. Saito; Interleukin-4 weakens host resistance to pulmonary and disseminated cryptococcal infection caused by combined treatment with interferon- $\gamma$ -inducing cytokines. *Cellular Immunology* 197: 55-

- 61, 1999
19. K. Fukunaga, T. Shimoyama, A. Sueoka, and Y. Nose; Preliminary evaluation study of a prototype hollow fiber membrane for the continuous membrane auto transfusion system. *Therapeutic Apheresis* 3(1): 63-68, 1999
  20. T. Kosaka, K. Sawada, K. Ohnishi, A. Egashira, M. Yamamura, N. Tanida, M. Satomi, and T. Shimoyama; Effect of leukocytapheresis therapy using a leukocyte removal filter in Crohn's disease. *Intern. Med.* 38(2): 102-111, 1999
  21. 下山 孝, 澤田康史, 大西国夫, 江頭明盛, 金田真弥, 樋田信幸, 福永 健, 富田寿彦, 里見匡迪: 潰瘍性大腸炎の白血球系細胞吸着・除去療法 日本内科学会雑誌 88(4): 156-162, 1999
  22. S. Kobayashi, E. Okuzawa, S. R. N. Motta, E. Imai, and T. Takeuchi; Amebicidal activity of ailanthone derivatives and glycogen accumulation in *Entamoeba histolytica*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* (in press)
  23. A. Makioka, M. Kumagai, H. Ohtomo, S. Kobayashi, and T. Takeuchi; Effect of dinitroaniline herbicides on the growth of *Entamoeba histolytica*. *J. Parasitol.* (in press)
  24. H. Tachibana, S. Kobayashi, K. Nagakura, Y. Kaneda, and T. Takeuchi; Asymptomatic cyst passers of *Entamoeba histolytica* but not *Entamoeba dispar*. *Parasitol. Int.* (in press)
  25. H. Tachibana, X-J Cheng, K. Watanabe, M. Takekoshi, F. Maeda, S. Aotsuka, Y. Keneda, T. Takeuchi, and S. Ihara; Preparation of recombinant human monoclonal antibody Fab fragments specific for *Entamoeba histolytica*. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* 6: 383-387, 1999
  26. T. Nozaki, T. Asai, L. B. Sanchez, S. Kobayashi, M. Nakazawa, and T. Takeuchi; Characterization of the gene encoding serine acetyltransferase a regulated enzyme of cystein biosynthesis from the protist parasites *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar*. *J. Biol. Chem.* 274: 32446-32452, 1999
  27. H. Mitsuya and J. Erickson; Discovery and development of antiretroviral therapeutics for HIV infection. *Textbook of AIDS medicine* : 751-780, 1999
  28. H. Uchida, N. K. Eiich, K. Yoshimura, Y. Maeda, P. Kosalaraksa, V. Maroun, Y-L. Qui, J. Zemlicka, and H. Mitsuya; In vitro anti-human immunodeficiency virus activities of Z- and E-methylenecyclopropane nucleoside analogues and their phosphoro-L-alaninate diesters. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 1487-1490, 1999
  29. P. Kosalaraksa, M. F. Kavlick, V. Maroun, R. Le, and H. Mitsuya; Comparative fitness of multidideoxynucleoside-resistant (MDR)-HIV 1 in an in vitro competitive HIV-1 replication assay. *J. Virol.* 73: 5356-5363, 1999
  30. K. Yoshimura, R. Kato, K. Yusa, M. F. Kavlick, V. Maroun, A. Nguyen, T. Mimoto, T. Ueno, M. Shintani, J. Falloon, H. Masur, H. Hayashi, J. Erickson, and H. Mitsuya; E-2147: a dipeptide protease inhibitor (PI) that potently inhibits multi-PI resistant HIV-1. *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 8675-8680, 1999
  31. K. Yoshimura, R. Feldman, N. E. Kodama, M. F. Kavlick, Y-L, Qui, J. Zemlicka, and H. Mitsuya; In vitro induction of human immunodeficiency virus type 1 variants resistant to phosphoralaninate prodrug of Z-methylenecyclopropane nucleoside analogues. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43 : 2479-2483, 1999
  32. H. Gomibuchi, A. Nagamatu, J. Inoue, S. Minoura, N. Tachikawa, S. Oka, amd N. Yoshiwara; Can virus be removed from the semen of the HIV patients? *J. Fertilization Implantation* 17: 129-132, 1999
  33. A. Nagamatu, H. Gomibuchi, J. Inoue, S. Minoura, N. Tachikawa, S. Oka, amd N. Yoshiwara; Semen analysis on HIV seropositive patients. *J. Fertilization Implantation* 17: 133-136, 1999
  34. 森 亨: 日本における結核症の現状と問題点 日本保険医学会誌 97: 3-14, 1999
  35. 森 亨: 日本におけるHIV感染抗酸菌症の実態 インフェクションコントロール 18(7): 714-718, 1999
  36. T. Kojima, N. Tachikawa, S. Yoshizawa, Y. Kikuchi, A. Yasuoka, and S. Oka; Hepatitis A virus outbreak; A possible indicator of high risk sexual behaviour among HIV-1 infected homosexual men. *Jpn. J. Infect. Dis.* 52: 173-174, 1999
  37. N. Tachikawa, S. Yoshizawa, Y. Kikuchi, A. Yasuoka, and S. Oka; Saquinavir therapy in patients with the advanced HIV infection and liver cirrhosis. *Jpn. J. Infect. Dis.* 52: 177-178, 1999
  38. Y. Yamamoto, A. Yasuoka, N. Tachikawa, H. Gatanaga, and S. Oka; Mitigation of hepatocellular injury caused by HIV-specific protease inhibitors with glycyrrichin compound in patients co-infected with HCV and HIV. *Jpn. J. Infect. Dis.* 52: 248-249, 1999
  39. N. Tachikawa, A. Yasuoka, and S. Oka; Improvement of onychomycosis without antifungal therapy after initiation of highly active anti-retroviral therapy in an HIV-infected patient. *Jpn. J. Infect. Dis.* 52: 245-246, 1999
  40. M. Yamamoto, K. Yoshizaki, T. Kishimoto, and H. Ito; Anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody prevents T-helper 1 cell-mediated murine colitis. *J. Immunol.* (in press)
  41. Y. Mori, N. Nishimoto, M. Ohono, R. Inagi, P. Dhepakson, K. Amou, T. Hirano, K.

- Yoshizaki, and K. Yamanishi; Human Herpesvirus 8-encoded Interleukin-6 homologue (viral IL-6) induces endogenous human IL-6 secretion. J. Med. Virol. (in press)
42. N. Nishimoto, M. Sasai, Y. Shima, M. Nakagawa, T. Matsumoto, T. Shirai, T. Kishimoto, and K. Yoshizaki; Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. Blood 95(1): 56-61, 2000
43. N. Nishimoto, K. Yoshizaki, and T. Kishimoto; Anticytokine therapy in autoimmune disease. Internal Medicine 38(2): 178-182, 1999
44. 西本憲弘、吉崎和幸; Castleman病とMCD-IL-6シグナル阻害による治療 医学のあゆみ 188 (10): 942-948, 1999

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし