

C. 結果

1) 患者背景

対象である12症例の背景を表1に示す。年齢は 33.8 ± 9.8 (22~52) 歳, 男性11例, 女性1例であった。治療前のCD4は 169 ± 212 ($3 \sim 781$) $\mu\text{l/ml}$, 治療前の HIV-RNA は 4.74 ± 0.73 (3.36~6.15) log, PI 使用歴は 2.4 ± 0.8 剤であった。全例 ABC (600mg/2x), EFV(600mg/1x), APV (2400mg/2x) が投与された。ただし, 症例5, 10~12はRitonavir (RTV) 200-400mg も併用され, 症例7はLamivudine (3TC)

150mg/1x + RTV 400mg /2x を併用した4~5剤治療を行った。

2) CD4 数の変化

図1にCD4の治療開始前と比較した増加量の経時的变化を示した。CD4数は治療開始後, 8週まで急速な増加が見られ, その後その値が維持された。36週以降, 再び増加傾向が認められた。最終的に44週時点でCD4は $159/\mu\text{l}$ 増加した。

No	Age	sex	risk factor	CD4 (μl)	Viral load (log cfu)	protease inhibitor 使用歴			
						SQV	RTV	IDV	NEV
1	40	F	heterosexual	781	4.20	●			●
2	28	M	blood product	122	3.36	●	●		●
3	22	M	blood product	73	4.36	●			●
4	26	M	blood product	3	6.15	●	●		
5	31	M	blood product	222	3.92	●	●	●	
6	25	M	blood product	240	4.77				●
7	28	M	MSM	184	5.09			●	●
8	48	M	MSM	102	5.04	●	●	●	●
9	44	M	MSM	241	4.74	●			●
10	52	M	MSM	30	5.11			●	●
11	34	M	MSM	21	4.71	●	●	●	
12	28	M	MSM	14	5.04	●	●	●	
average	33.83			169.42	4.74				2.4 ± 0.8 剤
SD	9.82			212.46	0.73				

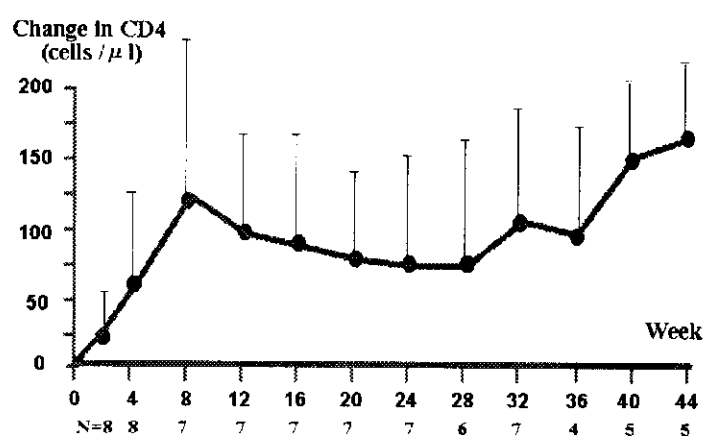


図1. CD4数増加の経時的推移

3) ウイルス量の変化

血中のウイルス量が検出限界以下 (400 copies/ml未満) となった割合の経時的变化を図2に示す。16週までに As treated(AT)で71%, Intent-to-treat(ITT)で42%が検出限界以下となった。16週までに検出限界以下となった1例において28週~32週の期間に一時的なウイルス量のリバウンドを認めたが、36週に再び検出限界以下となった。最終的に44週時点でATで71%, ITTで42%が検出限界を維持していた。

4) 治療継続率

図3に治療の継続率の経時的变化を示す。12週までに治療薬剤によるものと思われる有害事象のため、治療が継続できず5症例が脱落した。12週以後の脱落症例はなく、44週まで継続できていた。最終的な治療継続率は58.3% (7/12)であった。

5) 有害事象 (図4)

認められた有害事象は皮疹5例(41.7%), めまい・ふらつきなどの中枢神経系の副作用が4例(33.3%), 倦怠感, 嘔気が各1例(8.3%)であった。皮疹発生例の3例(60%)および中枢神経系副作用症例の2例(50%)は副作用のため投与中止となっていた。全例とも投与継続中, もしくは投与中止後に症状の軽快を認めた。

6) 治療成功例および失敗例の比較 (表2,3)

治療が継続可能であった7症例中, ウイルス学的に5例が治療成功, 2例が治療失敗と判断された。それぞれにつき, RTV併用の有無, 治療開始前のPI関連耐性変異, PI使用歴で比較したが, 両者で特に差異は認められなかった。

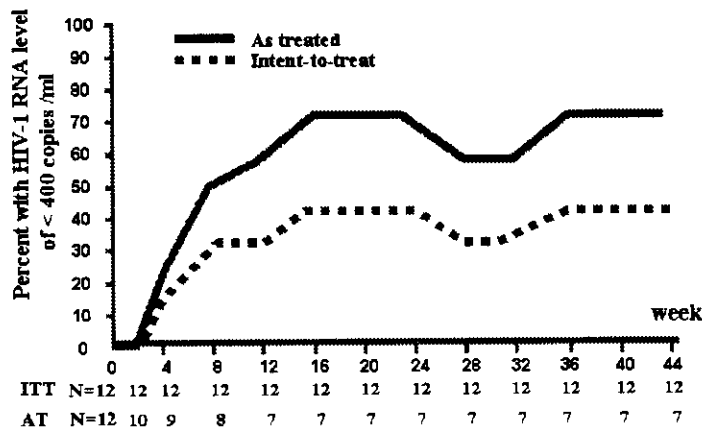


図2. 血中ウイルス量検出限界以下の割合の経時的推移

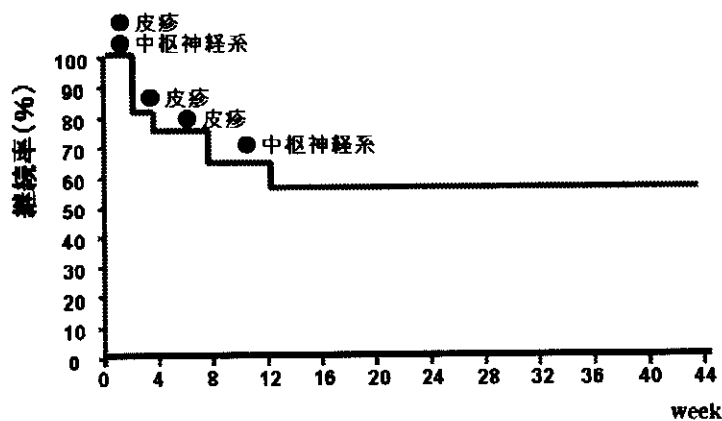


図3. 継続率の経時的推移

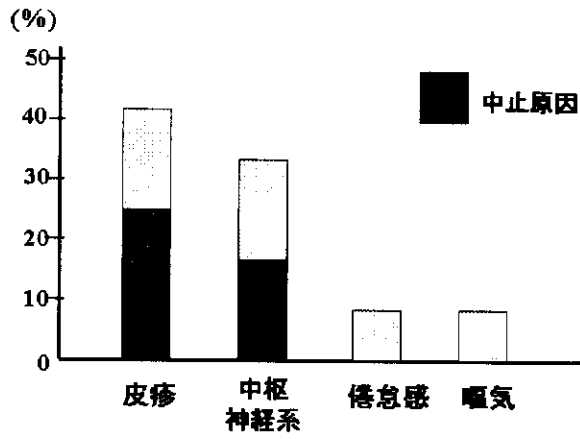


図4. 有害事象の内訳

成功例 (n=5)

RTV併用 3例
(治療前)
PI 耐性関連変異数 (7,7,7,7,ND)
PI 使用歴 (4,2,2,2,3)

失敗例 (n=2)

RTV併用 1例
(治療前)
PI 耐性関連変異数 (7,3)
PI 使用歴 (3,2)

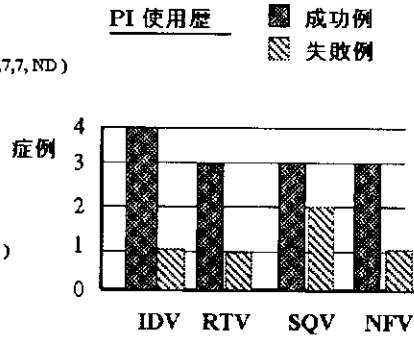


表2. ウイルス学的治療成功例と失敗例の比較

	129	164	273	284	306	328	333	371	391	414	426	437	447	457	467	478	488
治療成功 n=4		T	V	I		I	S		M							P	
	V	V			R			A	M	I						P	
				I	K/S	LN	S		M						I	P	
					R	L/I										P	
治療失敗 n=2				I	T	I	T		M						I	P	
		V	V		M	I	S/T		M						V/I		

表3. 治療成績とプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異

D. 考察

抗ウイルス療法の進歩により、HIV感染症は慢性疾患に位置づけられるほどの著明な予後の改善がもたらされた。しかしながら、治療失敗例、特にプロテアーゼ阻害剤を含む治療に複数回失敗し、耐性を獲得した場合のサルベージ治療は、いまだ満足いく成績が得られていないのが現状である。

今回、我々は1999年に新規導入された3剤、ABC、EFV、APVによるサルベージ治療の検討を行った。これら3剤を併用したレジメンの治療成績についてはこれまでにいくつかの報告がある。

HardyらはPI-experienced, NNRTI-naiveの25例を対象にABC/EFV/APV/ADV(adefovir)の治療成績を検討した。EFVがAPVの血中濃度を下げるとを考慮し、12週時点で11例に200mg/dayのRTVが追加された。その結果、48週でウイルス量が検出限界以下(400 copies/ml以下)となったのは10例(ITTで40%)であり、これらは全例RTVが追加投与された症例であった1)。

CNA2007 studyでは99例のPI失敗例に対しABC/EFV/APVによる治療を行った。44%はNNRTIの使用歴があった。成績は16週でわずか26%が検出限界以下になったのみであり、NNRTI-naiveでウイルス量が40,000copies/ml以下の場合にかぎっても約半分しか検出限界以下にならなかったという結果であった2)。

EFVはAPVの血中濃度を低下させることが知られている。FalloonらはHIV感染者9例を対象にEFV 600mg/dayとAPV 2400mg/dayを投与した検討では、併用によりAPVの血中濃度がAUCで24%、Cmaxで33%、Cminで43%低下した。EFVの血中濃度に特に変化はなかった3)。一方、APVにRTVを200mg併用するとAPVのAUCは2.5倍、Cminが4倍以上となり、EFVを併用しても血中濃度が変わらないという報告がある4)。

以上のようにこれら3剤によるサルベージ治療は現時点で十分な成績は得られていない。しかしながら、Hardyらや、Falloonらの報告で示唆されるように、EFVとAPVの相互作用が有効性を左右しており、RTVの併用によってそれが克服されればさらに優れた効果が期待できる可能性がある。

本検討でもRTVは全例には投与されていない。RTVの併用の有無は成功例と失敗例で差異は認められなかったが、検討症例数が少ないため適切な評価はできないと考えられる。EFVとAPV併用時

の相互作用が明らかになった現在においては、今後本レジメンに少量のRTVを併用するのが妥当であろう。

今回の検討では41.7%の高率に発疹の副作用が見られ、その半数以上で投与が継続できなかった。本レジメンは3剤とも発疹の副作用が報告されており、発疹出現の際に責任薬剤の同定が難しいという問題点がある。特にABCは過敏症による死亡例が報告されているため、安易な継続投与は避けるべきであろうと考えられる。中枢神経系の副作用はEFVによるものと考えられ、これも高率で(33.3%)、半数は投与中止となっていた。12週間継続できたのは58.3%であったが、それ以後の脱落症例はなかった。高い有害事象発現率により非常に脱落率が高い反面、12週以後を乗り切れた症例は副作用もほとんどなく継続は容易であるという印象があった。

今回の検討でABC/EFV/APVによるサルベージ治療は高率な副作用により、ITTでは42%しか治療成功しなかったが、ATでは71%であった。対象のほとんどがPI耐性関連変異を7個持つ高度耐性獲得患者であったことを考慮すれば、本レジメンの有効性はかなり高いものであろうと推定される。

E. 結論

PI-experienced, NNRTI-naiveの12例に対し、ABC/EFV/APVによるサルベージ治療を行った。

- ①治療継続率は44週で58.3%であった。
- ②CD4は44週で平均159 cells/ μ l増加した。
- ③ウイルス量が検出限界以下(400 copies/ml)となったのはITT 42%、AT 71%であった。
- ④有害事象は皮疹、中枢神経系副作用が多く、治療中止の原因となっていた。
- ⑤過去のPI使用歴や治療前のPI関連耐性変異と治療効果との関連は認められなかった。

参考文献

- 1) Hardy D, Pedneault L, Mustafa N, et al. A pilot study of abacavir + amprenavir + efavirenz + adefovir in PI- and NRTI-experienced HIV-infected subjects. XIII International AIDS Conference; Abstract WePeB4177
- 2) Eron J, Falloon J, Masure H, et al. for the CNA2007 study team: Activity of combination

abacavir / amprenavir / efavirenz therapy in HIV-1 infected subjects failing their protease inhibitor containing regimen. 4th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Abstract OP5.2

- 3) Falloon J, Piscitelli S, Vogel S et al. Combination therapy with amprenavir, abacavir, and efavirenz in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients failing a protease-inhibitor regimen: pharmacokinetic drug interactions and antiviral activity. *Clin Infect Dis* 2000,30,313-318
- 4) S. PISCITELLI*, C. BECHTEL, B. SADLER, et al. The Addition of a Second Protease Inhibitor Eliminates Amprenavir-Efavirenz Drug Interactions and Increases Plasma Amprenavir Concentrations. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 78

11

新規抗 HIV 薬の開発に関する臨床研究

分担研究者：松岡雅雄（京都大学ウイルス研究所感染免疫研究領域）

研究要旨

我々は、新規逆転写酵素阻害剤の開発とウイルス複製阻害における新しい分子標的の解析を目的として研究を行っている。今年度においては4'-ethynyl-nucleosideという HIV-1 のみならず、HIV-2 にも効果を示す核酸誘導体を同定することができた。4'-ethynyl-nucleoside は今まで報告のある主な薬剤耐性株 (AZT、ddl、ddC、d4T、3TC 耐性株) に対しても強い抗ウイルス効果を維持していた。また多剤併用療法 (HAART) 施行後問題となってきた多剤耐性 HIV 複製を野生株同様に阻害した。さらに末梢リンパ球を用いて高度耐性臨床分離株に対しても効果的にその複製を抑制した。作用機序はtime of addition実験、核酸による競合実験等により、核酸系逆転写酵素阻害剤として作用していると考えられた。4'-ethynyl-nucleosideはAZTと同様に酸耐性であり、経口投与時における胃酸の影響を受けないと考えられた。これらのことから薬剤耐性による HAART 不成功症例に対して有効であると考えられた。

A. 研究目的

不治の病と考えられた後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) は、逆転写酵素 (reverse transcriptase: RT) 阻害剤とプロテアーゼ阻害剤の併用による多剤併用療法 (Highly active anti-retroviral therapy: HAART) の著しい効果によりコントロール可能な疾患へと変貌しつつある。しかし、現時点では HAART によっても完全なヒト免疫不全症ウイルス (HIV) の駆逐は不可能であるばかりでなく、HAART 中にも持続する僅かなウイルス複製が薬剤耐性を付与しているという報告がある。耐性ウイルスの制圧には、新規の RT 阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の開発および新しい分子標的に対する薬剤の開発が必要不可欠である。

我々は次の2点に関して新規薬剤の開発を試みた。まず、第一に以前より使用され、その効果が広く認められている核酸系 RT 阻害剤 (NRT 阻害剤) について既存の薬剤に対して耐性化したウイルスを使用し、それらに対してもその抗ウイルス活性を保持している薬剤のデザイン、合成を試み

た。第二に既存のウイルス進入、RT、またはプロテアーゼといった既存の複製ステップを阻害するのではなく、新規の複製ステップを阻害するような薬剤を見出し、その作用メカニズムを調べることで新規の阻害ステップを同定し、薬剤開発に役立たせることを目的とした。今年度は主に前者である NRT 阻害剤に関して研究を展開した。

B. 研究方法

1. 培養細胞と使用したウイルス

細胞には、MT-4細胞と HeLa CD4/LTR-beta-Gal 細胞 (MAGI細胞) を使用した。各々の細胞は、それぞれ 10% 牛胎児血清添加 RPMI 培地または同添加 DMEM 培地を用いた。抗生物質としてストレプトマイシンとペニシリンを培地に添加したが、MAGI 細胞を維持するときのみ、上記抗生剤に代えて G418 とハイグロマイシンを使用した。

ウイルスには実験室株である HIV-1LAI, HIV-2EHO, HIV-2ROD と臨床分離 HIV-1 株 6 株を用いた。実験室株はベルギー、ルーベン大学の Erik De Clercq 博士より分与されたものであり、臨床分離

株は熊本大学、満屋裕明博士および国際医療センターの岡慎一博士からそれぞれ分与をうけた。薬剤耐性ウイルスクローンは、全長の HIV-1 cDNA を組替えたプラスミド pSUM9 を用いて作製した。このプラスミドに含まれている逆転写酵素コード領域をプラスミド pTZNX にサブクローニングし、site directed mutagenesis 法にて変異を導入した。

2. ウイルス効果を測定する方法

1) MTT 法

MTT法にはMT-4細胞を使用した。細胞にウイルスを曝露するとほぼ同時に適量に希釈した薬剤を加え、5日間培養を続けた。その後、MTT試薬(7.5 mg/ml)を加え、3時間さらに培養を続けた。ここに酸性化プロパノールを加え、生じたフォルマザンを可溶化し、その吸光度をプレートリーダーで測定した。

2) MAGI 法

アッセイの前日にMAGI細胞を96 well plateに移し、MTT法と同様にアッセイを行った。培養2日後に培地を除き、X-Galを加え、一時間インキュベートした後、青く染色された細胞を感染成立細胞として顕微鏡下で測定した。

3) p24 抗原測定法

臨床分離株に対する抗ウイルス活性は、末梢リンパ球を用いてp24抗原産生量を指標として行った。末梢リンパ球は健常者からファイコールコンレイを用いて分離し、RPMI培地にPHAを加えて3日間培養したのち、培地をIL-2添加RPMI培地に換えてウイルス感染と同時に薬剤を添加した。7日後に培養上清を回収し、その中に含まれるp24抗原をp24測定キット(EIA法: 重松貿易から購入)を用いて測定した。

3. 作用点の解析

吸着を阻害するDS5000、逆転写反応を阻害する核酸系のAZTおよび非核酸系のMKC-442をコントロール薬剤として1時間ごとに薬剤をHIV感染MAGI細胞に加え、どの時点でその効果が失われるかを検討するtime of drug addition法で検討した。

4. 耐酸性の検定

各々の薬剤をpH 1.0のHCl中に曝露し、一定時間後にpH 14のNaOHを用いて中和した。HIVの複製を90%抑制する濃度に中和したサンプルを培

地で希釈し、上記のMAGI法でその残存した抗ウイルス活性を測定した。

5. 薬剤耐性株の誘導

薬剤に対する耐性変異を誘導するためにMT-2細胞とHIV-1LAIを用いた。EC50の濃度から開始し、ウイルス感染によって多数のシンシチウムが観察されるようになったらその上清を回収し、2倍濃度の薬剤を加えた新しいMT-2細胞に回収した上清を加え、培養を続けることで耐性を誘導した。

C. 結果

1. 抗ウイルス活性

1) 新規NRTIの開発

抗ウイルス活性はまずMTT法を用いて検討した。糖鎖の4位に置換基を導入した2'-deoxynucleosideはほとんどが強い抗HIV活性を有していた(Table 1)。リボヌクレオシドタイプの薬剤は効果を示さなかった。サイミジン系薬剤は毒性はまったく見られなかったが、その効果は弱かった。デオキシシチジン系は抗ウイルス活性は強かったが、細胞毒性も強い傾向が見られた。一方、プリン系の薬剤はすべて強い抗HIV効果を示し、その細胞毒性との差が大きく、そのSI値が1000を超えるものを見出し、現在臨床で使用されているAZTと比べてもほぼ遜色が無い核酸誘導体を同定することができた。

また、これらの薬剤がHIV-2に対して効果を示すかどうかをMAGI法を用いて検討した。ウイルスにはRODとEHO株をもちいた。Table 2に示すようにこれら2株に対してHIV-1野生株と同様に効果を示した。

これらの結果からこれら4'置換核酸誘導体は広くHIVに関して効果を示すことが判明した。

2. 核酸系逆転写酵素阻害剤耐性株に対する効果

MTT法で強い効果のあった薬剤を選択し、それら薬剤の耐性株に対する効果を検討した。まず、単剤使用によって誘導される薬剤耐性株に対する効果を検討した。この実験では、ddC、ddI、d4T耐性であるK65RとL74V、AZT耐性であるM41L/T215Y、3TC耐性であるM184VとM184I、非核酸系RT阻害剤耐性であるY181Cを使用した。抗ウイルス効果はMAGI法を用いて検討した。

ほとんどの薬剤がこれらすべての耐性株に効果

を示した (Table3)。Arabinofuranosyl 体は 3TC 耐性である M184V と M184I に対して効果が弱まるということが観察された。また、4'の置換を ethynyl 以外のものに変更すると、同様に 3TC 耐性である M184V と M184I に対する抗ウイルス効果が減弱もしくは失われた (4'-FMe-dC, 4'-Me-dC 等)。これらのことから 4'-ethynyl-2'-deoxynucleoside 誘導体は単剤に対する耐性株に対して野生株と同様の効果を持つことが示された。

3. 多剤耐性株に対する効果

多剤耐性株に対する効果判定にも MAGI 法を用いて検討した。多剤耐性株には AZT、ddI、ddC、d4T に対して高度耐性を示す A62V/V75I/F77L/F116Y/Q151M 変異株と上記に加え 3TC に対しても弱い耐性を示す M41L/T69SSG/T215Y を使用した。これらの高度多剤耐性ウイルス株に対しても今回検討した薬剤は野生株とほぼ同様の効果を示し、上記の結果とあわせると現在臨床上問題となる主な薬剤耐性株すべての複製を抑制できることが示唆された (Table 4)。

4. 作用点の解析

我々が今回使用した薬剤は核酸誘導体であり、逆転写反応を阻害すると予想されるが、そのことを確認するために time of addition 実験を行った。Figure 2 に示したとおり、4'-ethynyl-deoxycytidine と 4'-ethynyl-arabinofuranosyl-cytidine の作用時間は核酸系逆転写酵素阻害剤である AZT と一致した。これらのことから 4'置換核酸誘導体は核酸系逆転写酵素阻害剤として作用していることが予想された。

5. 正常ヌクレオシドによる競合実験

time of addition 実験の結果を裏づけるために、さらに正常ヌクレオシドを添加してその作用の減弱がおこるかどうかの競合実験を行った。もし核酸系逆転写酵素阻害剤として作用しているのであれば、それに対応するヌクレオシドを加えることによってその効果が減弱するはずである。

Figure 3 に示すようにサイミジン誘導体である AZT はサイミジンの追加によってその抗ウイルス効果を濃度依存的に失った。同様にシチジン誘導体である ddC はデオキシシチジンを加えることでその効果が弱まった。AZT と ddC の場合と同じように 4'-ethynyl-thymidine と 4'-ethynyl-deoxycytidine

はおのおのサイミジン、デオキシシチジンの添加によってその抗ウイルス効果が濃度依存的に減弱し、この結果からもこれらの薬剤が核酸系逆転写酵素阻害剤として作用していると示唆された。

6. 耐酸性の検討

これらの薬剤を臨床応用するにあたって経口投与できるかどうかは重要な因子である。経口投与を行った場合、胃酸による薬剤の分解がまず問題となる。現に ddI は胃酸で分解されやすく制酸剤との併用が必要である。これらの問題がないかどうか、pH1 で 4'-ethynyl-nucleoside をインキュベートし、その抗ウイルス効果を検討した。コントロールとして耐酸性である AZT と耐酸性でない ddI を用いた。Figure 4 に示すように 4'-ethynyl-nucleoside は 20 分後でも AZT と同様に抗ウイルス効果を保持しており、耐酸性であることが示された。一方 ddI は 20 分後にはその抗ウイルス効果のほとんどを失っていた。

7. 末梢リンパ球での効果および臨床分離株での抗ウイルス効果

現在臨床応用できるすべての薬剤に対して耐性を獲得してしまい、どの治療法をもってしてもその治療効果が得られなくなってしまった HIV 感染患者からウイルスを分離し、これら 4'-ethynyl-nucleoside の抗ウイルス効果を検討した。Table 4 に示すようにこれら多剤耐性である臨床分離株に対しても非常に強い抗ウイルス効果を保持しており、また、末梢リンパ球でもその抗ウイルス効果を維持できることから、これらの薬剤は現在使用中の多剤併用療法 (HAART) が効果を示さなかった患者に対してもその効果を発揮できることが予想された。

D. 考察

今回我々は、4'-ethynyl-nucleoside という HIV-1 のみならず、HIV-2 にも効果を示す核酸誘導体を同定することができた。さらに 4'-ethynyl-nucleoside は今まで報告のある主な薬剤耐性株に対しても強い抗ウイルス効果を維持し、さらに高度耐性化した臨床分離株に対してもその効果を維持していた。

これら 4'-ethynyl-nucleoside の作用機序は time of addition 実験と正常ヌクレオシドによる競合実験か

ら核酸系逆転写酵素阻害剤として作用していると示唆された。このことは非核酸系逆転写酵素阻害剤耐性株であるY181Cに対して効果を示したことや一部の構造の薬剤がM184Vに対して効果を示さなかったという結果とも矛盾しない。本来であれば、3リン酸化体を合成し、*in vitro*で逆転写酵素活性の阻害を観察することが直接の証拠となるのであるが、現時点では3リン酸化体の合成が困難であることから、実際に行うことはできなかった。しかし、今回の実験結果から核酸系逆転写酵素阻害剤として作用していることはほぼ間違いないと考えられる。核酸系逆転写酵素阻害剤として作用していることをより決定付けるために現在3リン酸化体を合成することを計画しているだけでなく、この4'-ethynyl-nucleosideに対する耐性株を誘導している。これらの結果はこの薬剤の作用機序を解明することに大いに役立つと考えられる。

これらの薬剤がなぜ、現在までに報告されている主な耐性株に対して強い抗ウイルス効果を示せるのかについてはおそらく以下のことによると考えられる。今まで開発されてきた、または臨床応用されている薬剤はすべて3'位の置換や変更である。このことによってDNAが合成される際にいったん阻害剤が取り込まれると燐酸ジエステル結合を起こす3'位に変化がおこっているために次に取り込まれてきた3リン酸化体が結合できず、新規のDNA鎖の伸長が停止してしまう(chain termination)。そのためHIVがこれらの薬剤に対して耐性化するためには3'位の置換や変更が行われている核酸をDNA伸長中に取り込まないようにすることが必要である。事実、アミノ酸コドン65、74、151、184等はこの3'位認識に重要な働きをしており、これらの変異によって耐性化がもたらされることも判明している。この原理によって今までの核酸系逆転写酵素阻害剤は効果を示しそして3'位認識部位の変異でその効果を失う。しかしながら、今回我々の同定した4'-ethynyl-nucleosideは4'位置換のみで3'位の置換や変更は行っていないため、3'位認識部位に変異が起こっても3'位は正常ヌクレオシドと同じであり、HIVは4'-ethynyl-nucleosideを正常ヌクレオシドと区別することができないはずである。そのため耐性株に対しても野生株と同様の感受性を保持できるものと考えられる。今後4'-ethynyl-nucleosideに対する耐性株が誘導できればその作用機序もさらに解明可能である

と考えられる。さらにより耐性化しにくいドラッグデザインも可能になると予想される。

E. 結論

今回我々は、4'-ethynyl-nucleosideというHIV-1のみならず、HIV-2にも効果を示す核酸誘導体を同定することができた。4'-ethynyl-nucleosideは今まで報告のある主な薬剤耐性株に対して、そして高度耐性化した臨床分離株に対してもその効果を維持していた。その作用機序はtime of addition実験、核酸による競合実験等により核酸系逆転写酵素阻害剤として作用していると考えられた。4'-ethynyl-nucleosideは耐酸性であった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

著書

- ・ 児玉栄一、松岡雅雄、満屋裕明:ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤「ウイルス感染症との戦い」医薬ジャーナル社 322-332.

論文発表

- ・ Ohrui, H., Kohgo, S., Kitano, K., Sakata, S., Kodama, E., Yoshimura, K., Matsuoka, M., Shigeta, S. and Mitsuya, H. Syntheses of 4'-C-ethynyl-b-D-ribo-pentofuranosylpyrimidines and -purines and evaluation of their anti-HIV activity. *J. Med. Chem.* 43: 4516-4525, 2000.

学会発表

- ・ 児玉栄一、大類洋、茂田士郎、満屋裕明、松岡雅雄:4'-Ethynyl nucleosides; 多剤耐性HIVに著効する新規nucleoside reverse transcriptase inhibitor(NRTI)、第14回日本エイズ学会、京都、2000年11月28-30日
- ・ K. Kitano, S. Sakata, S. Kohgo, M. Matsuoka, E. Kodama, H. Mitsuya and H. Ohrui. Synthesis of 4'-ethynyl-purine nucleosides possessing anti-HIV activity. *Nucleic Acids Symposium Series No 44* (第27回 核酸化学シンポジウム)
- ・ E. KODAMA, H. OHRUI, H. GATANAGA, S. SHIGETA, M. MATSUOKA and H. MITSUYA. 4'-Ethynyl Nucleoside Analogs: Potent Inhibitors Active against Multi-Drug Resistant Variants *In Vitro* Eighth International Antiviral Symposium and Workshop. Nov 19-21, 2000, Kagoshima, Japan.
- ・ E. KODAMA, H. OHRUI, H. GATANAGA, S. SHIGETA, M. MATSUOKA and H. MITSUYA.

4'-Ethynyl Nucleoside Analogs: Potent Inhibitors Active against Multi-Drug Resistant Variants In Vitro 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Feb 4-8, 2001. Chicago, IL.

H. 知的財産権の出願・登録状況

4'-C-エチニルプリンヌクレオシド化合物、整理番号 YP2000-008、特許願 2000-137982 (出願中)

12

エファビレンツの長期投与成績と副作用について

分担研究者：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)

研究協力者：源河いくみ、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

平成12年2月までにエファビレンツ (EFV) を含む抗HIV薬を導入した36症例についてHAART naive例 (13例)、salvage例 (19例)、switch例 (4例) に分けて6ヶ月までのCD4数、HIV-RNA量、副作用などを調査した。naive症例の併用薬剤はAZT+3TCやd4T+3TCの組合せが多く、salvage例では、Abacavir (ABC)、Amprenavir (APV)の組合せが多かった。switch例はネビラピンからの変更例であった。HIV-RNAが検出限界以下となった症例は6ヶ月間のintention to treat analysis (ITT)でnaive例、73%、salvage例37%、switch例、75%であった。CD4数の平均増加数は、naive例、126/ μ l、salvage例、37/ μ l、switch例、19/ μ であった。副作用は、ふらつき、皮疹、集中力低下、中性脂肪上昇、貧血などであった。皮疹は、開始後1ヶ月以内に出現しABC、APVとの併用例が多く、ステロイド投与にても軽快せず中止した例は3例であった。salvage例は、naive例に比して副作用や無効で中止例があり良好とはいえなかった。switch症例については良好なコントロールが変更後も持続した。副作用はふらつき、皮疹が開始後早期に高頻度で出現した。

A. 目的

平成11年10月より認可となった非核酸系逆転写酵素阻害薬であるEFVを含む抗HIV療法についての6ヶ月間の長期治療成績と副作用について検討した。

B. 方法

平成12年2月までにエファビレンツ (EFV) を含む抗HIV薬を導入した36症例についてHAART naive例 (13例)、salvage例 (19例)、switch例 (4例) に分けて6ヶ月までのCD4数、HIV-RNA量、副作用などを調査した。EFV投与にあたってはあらかじめ予想される副作用や服用方法の説明を十分に行い患者の同意を得た上で投与を行った。

C. 結果

1) 患者背景

Naive例の平均年齢は29.8歳、CD4の平均は233/ μ l、ウイルス量の中央値は 6.4×10^4 コピー、salvage例の平均年齢は35.8歳で、CD4の平均は142/ μ l、ウイルス量の中央値は 8.5×10^4 コピー、Switch例の平均年齢は39.5歳で、CD4の平均は455/ μ l、ウイルス量の中央値は 6.2×10^2 コピーであった (表1)。

(表1) 36症例の患者背景

	年齢 平均 (歳)	CD4数 平均 (/μl)	HIV-RNA 量 中央値 (/ml)
naïve (n=13)	29.8	233	6.4×10^4
salvage (n=19)	35.8	142	8.5×10^4
switch (n=4)	39.5	455	6.2×10^2
Total (n=36)	33.6	207	5.5×10^4

2) 併用薬剤について

naïve症例の併用薬剤はAZT+3TCやd4T+3TCの組合せが多く、salvage例では、Abacavir (ABC)、Amprenavir (APV)の組合せが多かった。switch例は薬疹や顆粒球減少のためのネビラピンからの変更例であった。

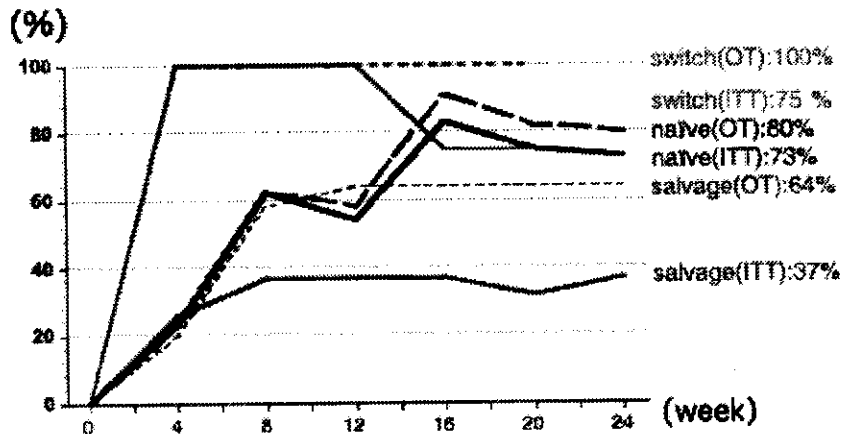
3) 治療効果

HIV-RNAが検出限界以下となった症例は6ヶ月間のITTでnaïve例、73%、salvage例37%、switch例、75%であった(図1)。CD4数の平均増加数は、naïve例、 $126/\mu l$ 、salvage例、 $37/\mu l$ 、switch例、 $19/\mu l$ (図2)であった。

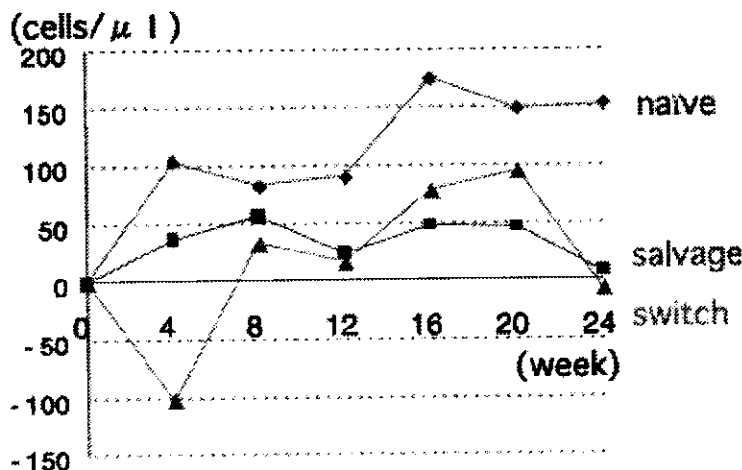
4) 副作用について

ふらつきやめまい、皮疹、悪夢や鮮明な夢をみるといった夢に関する訴え、集中力低下、いらいらといった訴えが多くみられた。皮疹は16症例に出現し、10日から2週間以内の早期に出現し、アバカビル、アンプレナビルとの併用例が多かった。皮疹の経過は自然軽快が4例、ステロイドを併用し軽快した症例が6例で、ステロイド使用しても軽快せず中止した症例は3症例であった。

(図1) ウィルス量400コピー/μl未満の症例の割合

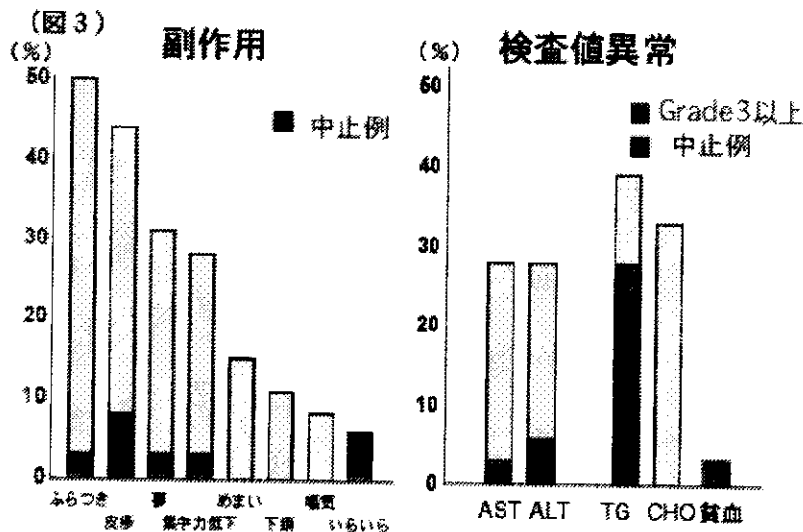


(図2) CD4の平均増加数



検査値異常については、肝機能、中性脂肪やコレステロールの上昇がみられた。中性脂肪の上昇例は、はアンプレナビル、リトナビル併用例に多くみられた。貧血が出現した症例は、EFV開始後、1ヶ月後にHgbが15から9.4mg/dlまで低下し、EFV中止したところ改善した症例であった。

(図3)



D. 考察

salvage 例は、naïve 例に比して副作用や無効で中止例があり良好とはいえなかった。switch 症例については良好なコントロールが変更後も持続した。副作用はふらつき、皮疹が開始後早期に高頻度で出現した。副作用の出現しやすい早期を乗り越えれば、長期治療効果も高いエファビレンツは、初回治療として有効な薬剤である。

研究発表

①論文発表

- Genka, I., Yasuoka, A., Saitou K., Oka, S.: Highly Active Antiretroviral Therapy for the Treatment of Kaposi's Sarcoma Associated with Primary Human Immunodeficiency Virus Type-1 Infection. *Jpn.J.Infect.Dis.* 2000 ; 53 :166-167.
- Yasuoka C., Kikuchi Y., Yasuoka A., Yamaguchi M., Yamoto Y., Genka I., Teruya K., Tachikawa N., Shinpo., Oka S. : Successful Treatment of Acute Myeloradiculoneurotis with High-Dose Corticosteroids in a Patient with Primary HIV-1 Infection. *Jpn.J.Infect.Dis.* 2000 ; 53 :171-172..

②学会発表

- 源河いくみ、山口正純、安岡千枝、山本善彦、照屋勝治、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、安岡 彰、青木 眞、岡 慎一：エファビレンツ投与例の短期治療成績 *感染症誌* 2000 ; 74 :9: 789-790
- 源河いくみ、中島由紀子、矢崎博久、北沢貴利、塚田訓久、山本善彦、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、安岡 彰、岡 慎一：EFVの長期投与成績と副作用について 第49回日本感染症学会東日本地方会総会講演抄録集 2000 ; 72.

III. 業績一覽

研究発表 (2000年 - in press)

総括

岡 慎一 (国立国際医療センター)

1. He L., Terunuma H., Tanabe F., Hanabusa H., Iwamoto A., Oka S., Chiba N., Kurimoto M., Ikeda M., Okamura H., and Ito M. IL-18 and IL-1 β production are decreased in HIV-1-seropositive hemophiliacs but not in HIV-1-seropositive non-hemophiliacs. *AIDS Res Hum Retrovirus* 16: 345-353, 2000.
2. Nakayama E.E., Hoshino Y., Xin X., Liu H., Goto M., Watanabe N., Taguchi H., Hitani A., Tachikawa K.A., Fukushima M., Yamada K., Sugiura W., Oka S., Ajisawa A., Sato H., Takebe Y., Nakamura T., Nagai Y., Iwamoto A., and Shioda T. Polymorphism in IL-4 promoter affects acquisition of human immunodeficiency virus type 1 syncytium inducing phenotype. *J Virol* 74: 5452-5459, 2000.
3. Hashinaka K., Nishikata I., Hashida S., Adachi A., Oka S., and Ishikawa E. Preparations of recombinant HIV-1 p66 antigen to improve the specificity of immune complex transfer enzyme immunoassay of antibody IgG to HIV-1 reverse transcriptase. *J Clin Lab Analysis* 14: 169-179, 2000.
4. Yoshizawa S., Yasuoka A., Kikuchi Y., Honda M., Gatanaga H., Tachikawa N., Hirabayashi Y., and Oka S. A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. *Ann Allergy Asthma Immunol* 85: 241-244, 2000.
5. Gatanaga H., Yasuoka A., Kikuchi Y., Tachikawa N., Aoki M., and Oka S. Influence of prior HIV-1 infection on the development of chronic hepatitis B infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 237-239, 2000.
6. Tomiyama H., Oka S., Ogg GS., Ida S, McMichael AJ, and Takiguchi M. Expansion of HIV-1-specific CD28⁺CD45RA⁺CD8⁺T cells in chronically HIV-1 infected individuals. *AIDS* 14: 2049-2051, 2000.
7. Baba M, Oka H, Asayama M, Yoshinaga S, Yamashita H, Tachikawa N, Akiyama J, Yasuoka A, Oka S, Yamato S, Shoda R, Muraoka T, Masaki N, Matsueda K, Shimojo E, and Hayashi S. Acute hepatitis outbreak in Tokyo caused by hepatitis A virus of common origin transmitted through oral and sexual routes. *Jap J Infect Dis* 53: 127-129, 2000.
8. Miyashita N, Niki Y, Iwamoto A, Yasuoka A, Oka S, Kawata K, Ito A, Tomono K, Kohno S, Matsushima T. Seroprevalence of antibodies to *Chlamydia* spp. In human immunodeficiency virus-infected subjects in Japan. *Microbiol Immunol* 44: 781-785, 2000.
9. Shimomura S, Kikuchi Y, Oka S, and Ishitoya J. Local treatment of AIDS-associated bulky Kaposi's sarcoma in the head and neck region. *Auris Nasus Larynx* 27: 33-338, 2000.
10. Genka I, Yasuoka A, Saitoh K, and Oka S. Highly active antiretroviral therapy for the treatment of Kaposi's sarcoma associated with primary human immunodeficiency virus type-1 infection. *Jap J Infect Dis* 53: 166-167, 2000.
11. Yasuoka C, Kikuchi Y, Yasuoka A, Yamaguchi M, Yamamoto YZ, Genka I, Teruya N, Tachikawa N, Shimpo T, and Oka S. Successful treatment of acute myeloradiculoneuritis with high-dose corticosteroids in a patient with primary HIV-1 infection. *Jap J Infect Dis* 53: 171-172, 2000.
12. Hashida S, Hashinaka K, Ishikawa S, Oka S, and Ishikawa E. Recombinant p51 as antigen in an immune complex transfer enzyme immunoassay of IgG antibody to HIV-1. *Clin Diag Lab Immune* 7: 967-976, 2000.
13. Hashida S, Ishikawa S, Hashinaka K, Nishikata I, Oka S, and Ishikawa E. Earlier detection of human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen and IgG and M antibodies to p17 antigen in seroconversion serum panels by immune transfer enzyme immunoassays. *Clin Diag Lab Immune* 7: 872-881, 2000.
14. Yamanaka H, Yamanaka J, Okazaki K, Hayakawa E, Miyazawa H, Kuratsuji T, Genka I, Yasuoka A, and Oka S. Cytomegalovirus infection of newborns infected with HIV-1 from mother. *Jap J Infect Dis* 53: 215-216, 2000.
15. Hachiya A., Aizawa S., Tanaka M., Takahashi Y., Ida S., Gatanaga H., Hirabayashi Y., Kojima A., Tatsumi M., and Oka S. Rapid and simple phenotypic assay for drug susceptibility of human immunodeficiency virus by using CCR5 expressing HeLa/CD4⁺ cells clone 1-10 (Magic 5). *Antimicrob Agent Chemother* 45: 495-501, 2001.
16. Teruya K, Yasuoka A, Yamaguchi M, Yasuoka C, Yamamoto Y, Genka I, Tachikawa N, Kikuchi Y, and Oka S. Complications during clinical courses of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Intern Med* (in the press)
17. Yamamoto Y, Yasuoka A, Tachikawa N, Teruya K, Genka I, Yamaguchi M, Yasuoka C, Kikuchi Y, Yoneyama A and Oka S. Two cases of long lasting bacteremia due to *Mycobacterium avium* complex despite new macrolides containing regimens in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Intern Med* (in the press)

18. Yamamoto YZ, Yasuoka A, Yasuoka C, Yamaguchi M, Genka I, Teruya K, Kikuchi Y, Tachikawa N, and Oka S. Leukocytopenia due to zidovudine and nevirapine containing regimens in elderly patients with HIV infection. *Jap J Infect Dis* (in the press).
19. Tachikawa N., Kikuchi Y., Masaki N., Saitoh K., Yasuoka A., and Oka S. α -fetoprotein and highly active antiretroviral therapy in patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis C virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (in the press)

in vitro

満屋裕明 (熊本大学医学部第2内科)

1. Kavlick, M. F., and H. Mitsuya 2001. The emergence of drug resistant HIV-1 variants and its impact on antiretroviral therapy of HIV-1 infection. *The Art of Antiretroviral Therapy*. (in press).
2. Ohru, H., S. Kohgo, K. Kitano, S. Sakata, E. Kodama, K. Yoshimura, M. Matsuoka, S. Shigeta, and H. Mitsuya 2000. Syntheses of 4'-C-Ethynyl-beta-D-arabino- and 4'-C-Ethynyl-2'-deoxy- beta-D-ribo-pentofuranosylpyrimidines and -purines and Evaluation of Their Anti-HIV Activity. *J Med Chem*. 43: 4516-4525.
3. Sei, S., Q. E. Yang, D. O'Neill, K. Yoshimura, K. Nagashima, and H. Mitsuya 2000. Identification of a key target sequence to block human immunodeficiency virus type 1 replication within the gag-pol transframe domain. *J Virol*. 74:4621-33.

松岡雅雄 (京都大学ウイルス学研究所感染免疫)

1. Ohru, H., Kohgo, S., Kitano, K., Sakata, S., Kodama, E., Yoshimura, K., Matsuoka, M., Shigeta, S. and Mitsuya, H. Syntheses of 4' -C-ethynyl-b-D-ribo-pentofuranosylpyrimidines and -purines and evaluation of their anti-HIV activity. *J. Med. Chem*. 43: 4516-4525, 2000.

ex vivo

滝口雅文 (熊本大学エイズ学研究センター)

1. Takiguchi, M., T. Matsuda, H. Tomiyama, and K. Miwa: Analysis of three HLA-A*3303 binding peptide anchors using an HLA-A*3303 stabilization assay. *Tissue Antigens*. 55: 296-302, 2000.
2. Tomiyama, H., S. Oka, G. S. Ogg, S. Ida, A. J. McMichael and M. Takiguchi: Expansion of HIV-1-specific CD28⁺CD45RA⁺CD8⁺ T cells in chronically HIV-1 infected individuals. *AIDS*. 14: 2049-2051, 2000.
3. Tomiyama, H., N. Yamada, H. Komatsu, K. Hirayama, and M. Takiguchi: Direct evidence for dual recognition by a single CTL clone of an HIV-

1 Nonamer epitope presented by two different HLA class I molecules. *Eur. J. Immunol*. 30: 2521-2530, 2000.

4. Maenaka, K., T. Maenaka, H. Tomiyama, M. Takiguchi, D. I. Stuart and E. Y. Jones: Nonstandard peptide binding revealed by crystal structures of HLA-B*5101 complexed with HIV immunodominant epitopes. *J. Immunol*. 165: 3268-3274, 2000.
5. Takiguchi, M., T. Matsuda and H. Tomiyama: Polarity of the P1 anchor residue determines peptide binding specificity between HLA-A*3101 and HLA-A*3303. *Tissue Antigens*. 56: 501-506, 2000.

桑原 健 (国立大阪病院薬剤科)

1. 桑原 健、薬物動態と抗HIV療法、治療学 35: 39-46, 2001.

in vivo

下山 孝 (兵庫医科大学第4内科)

1. 澤田康史, 大西国夫, 福永 健, 長瀬和子, 福井 信, 山村 誠, 谷田憲俊, 里見匡迪, 下山 孝: ビーズを用いた白血球系細胞除去療法—潰瘍性大腸炎治療における顆粒球吸着療法の有効性メカニズムについて(接着分子, Mac-1とLECAM-1の変動より). *日本アフエレーション学会雑誌*, 2000, 19:14-16
2. 澤田康史, 大西国夫, 福永 健, 江頭明盛, 近野真嗣, 長瀬和子, 下山 孝: (2000)(手技の解説) 顆粒球吸着による潰瘍性大腸炎治療機器(アダカラム). *臨床消化器内科*, 2000, 15:1803-1806
3. 長瀬和子, 澤田康史, 大西国夫, 福永 健, 下山 孝: 白血球系細胞除去療法に関する有害事象 潰瘍性大腸炎に対する体外循環治療における赤血球損失率の検討 *日本アフエレーション学会雑誌*, 2000, 19:51-55.
4. 福永 健, 澤田康史, 下山 孝: 白血球除去療法—炎症性疾患への適応と現状. *医学のあゆみ*, 2000, 193,192-193

中村哲也 (東京大学医科学研究所感染免疫内科)

1. Nakayama, E. E., Hoshino, Y., Xin, X., Liu, H., Goto, M., Watanabe, M., Taguchi, H., Hitani, A., Kawana-Tachikawa, A., Fukushima, M., Yamada, K., Sugiura, W., Oka, S., Ajisawa, A., Sato, H., Takebe, Y., Nakamura, T., Nagai, Y., Iwamoto, A. and Shioda, T. Polymorphism in the Interleukin-4 Promoter Affects Acquisition of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Syncytium-Inducing Phenotype. *J. Virol*. 74: 5452-5459, 2000.
2. Takahashi, T., Hosoya, N., Endo, T., Nakamura, T.,

- Sakashita, H., Kimura, K., Ohnishi, K., Nakamura, Y., and Iwamoto, A. Relationship between mutations in dihydropteroate synthase of *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis isolates in Japan and resistance to sulfonamide therapy. *J. Clin. Microbiol.* 38:3161-3164, 2000.
3. Hosoya, N., Takahashi, T., Wada, M., Endo, T., Nakamura, T., Sakashita, H., Kimura, K., Ohnishi, K., Nakamura, Y., Mizuochi, T., and Iwamoto, A. Genotyping of *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis isolates in Japan based on nucleotide sequence variations in internal transcribed spacer regions of rRNA genes. *Microbiol. Immunol.* 44:591-596, 2000.
 4. Taguchi, H., Yamada, T., Takahashi, T., Gotoh, M., Nakamura, T., and Iwamoto, A. Seroprevalence of parvovirus B19 among HIV-1-positives in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 53:21, 2000.
 5. Katano, H., Suda, T., Morishita, Y., Yamamoto, K., Hoshino, Y., Nakamura, T., Tachikawa, N., Sata, T., Hamaguchi, H., Iwamoto, A., and Mori, S. Human herpesvirus 8-associated solid lymphomas that occur in AIDS patients take anaplastic large cell morphology. *Modern Pathology* 13:77-85, 2000.
 6. Shimizu, N., Sekine, T., Itoh, K., Nakamura, T., Iwamoto, A., Satoh, Y. and Yamamoto, K. Large-scale ex vivo expansion of primary T-lymphocytes in late-stage AIDS patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 16: 611-2, 2000.
 7. Hase, H., Tani, K., Nagayama, H., Watari, K., Takahashi, S., Ooi, J., Shirafuji, N., Iseki, T., Nakazaki, Y., Yamashita, T., Nakamura, T., Masunaga, A., Maekawa, T., Tojo, A. and Asano, S. TCR-Vbeta repertoire analysis with RT-PCR was useful for the early detection of pulmonary relapsed T-cell lymphoma after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Hematol* 64: 124-7, 2000.
 8. Kato, K., Miyazaki, T., Nakamura, T. and Kudo, A. Inducible differentiation and apoptosis of the pre-B cell receptor-positive pre-B cell line. *Intern. Immunol.* 12: 325-34, 2000.
 9. Watanabe, N., Nakamura, T., Tomizawa, and Iwamoto, A. Quantitative and qualitative abnormality of HIV-1 specific T cells in HIV-1 infected patients. *AIDS* in press.
- 安岡 彰 (国立国際医療センター)
1. Yoshizawa S., Yasuoka A., Kikuchi Y., Honda M., Gatanaga H., Tachikawa N., Hirabayashi Y., and Oka S. A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. *Ann Allergy Asthma Immunol* 85: 241-244, 2000.
 2. Gatanaga H., Yasuoka A., Kikuchi Y., Tachikawa N., Aoki M., and Oka S. Influence of prior HIV-1 infection on the development of chronic hepatitis B infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 237-239, 2000.
 3. Baba M, Oka H, Asayama M, Yoshinaga S, Yamashita H, Tachikawa N, Akiyama J, Yasuoka A, Oka S, Yamato S, Shoda R, Muraoka T, Masaki N, Matsueda K, Shimojo E, and Hayashi S. Acute hepatitis outbreak in Tokyo caused by hepatitis A virus of common origin transmitted through oral and sexual routes. *Jap J Infect Dis* 53: 127-129, 2000.
 4. Miyashita N, Niki Y, Iwamoto A, Yasuoka A, Oka S, Kawata K, Ito A, Tomono K, Kohno S, Matsushima T. Seroprevalence of antibodies to *Chlamydia* spp. In human immunodeficiency virus-infected subjects in Japan. *Microbiol Immunol* 44: 781-785, 2000.
 5. Genka I, Yasuoka A, Saitoh K, and Oka S. Highly active antiretroviral therapy for the treatment of Kaposi's sarcoma associated with primary human immunodeficiency virus type-1 infection. *Jap J Infect Dis* 53: 166-167, 2000.
 6. Yasuoka C, Kikuchi Y, Yasuoka A, Yamaguchi M, Yamamoto YZ, Genka I, Teruya N, Tachikawa N, Shimpo T, and Oka S. Successful treatment of acute myeloradiculoneuritis with high-dose corticosteroids in a patient with primary HIV-1 infection. *Jap J Infect Dis* 53: 171-172, 2000.
 7. Yamanaka H, Yamanaka J, Okazaki K, Hayakawa E, Miyazawa H, Kuratsuji T, Genka I, Yasuoka A, and Oka S. Cytomegalovirus infection of newborns infected with HIV-1 from mother. *Jap J Infect Dis.* 53; 215-216, 2000.
 8. Teruya K, Yasuoka A, Yamaguchi M, Yasuoka C, Yamamoto Y, Genka I, Tachikawa N, Kikuchi Y, and Oka S. Complications during clinical courses of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Intern Med* (in the press)
 9. Yamamoto Y, Yasuoka A, Tachikawa N, Teruya K, Genka I, Yamaguchi M, Yasuoka C, Kikuchi Y, Yoneyama A and Oka S. Two cases of long lasting bacteremia due to *Mycobacterium avium* complex despite new macrolides containing regimens in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Intern Med* (in the press)
 10. Yamamoto YZ, Yasuoka A, Yasuoka C, Yamaguchi M, Genka I, Teruya K, Kikuchi Y, Tachikawa N, and Oka S. Leukocytopenia due to zidovudine and

- nevirapine containing regimens in elderly patients with HIV infection. *Jap J Infect Dis* (in the press).
11. Tachikawa N., Kikuchi Y., Masaki N., Saitoh K., Yasuoka A., and Oka S. α -fetoprotein and highly active antiretroviral therapy in patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis C virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (in the press)
- 松下修三 (熊本大学エイズ学研究センター)
1. Y. Maeda, Foda M., S. Matsushita, S. Harada: Involvement of both V2 and V3 region of CCR5-tropic human immunodeficiency virus type-1 envelope for reduced sensitivity to macrophage inflammatory protein 1 α . *J. Virol.* 74(4), 1787-1793. (2000)
 2. S. Matsushita: Current status and future issues in the treatment of HIV infection. *Int. J. Hematol.* 20-27, 2000
 3. Tugarinov V, Zvi A, Levy R, Hayek Y, Matsushita S, Anglister J: NMR structure of an anti gp-120 antibody complex with a V3-peptide reveals a surface important for co-receptor binding. *Structure* 8, 385-395, 2000.
 4. Murakami T, Nakajima N, Nakamura T, Hara A, Uyama E, Mita S, Matsushita S, Uchino M: Parkinsonian symptoms as an initial manifestation in a Japanese patient with acquired immunodeficiency syndrome and toxoplasma infection. *Intern Med* 39, 1111-1114, 2000.
 5. Ikegawa M, Matsumoto K, Herrmann S, Iwamoto A, Nakamura T, Matsushita S, Nakamura T, Honjo T, Tashiro K: Elevated plasma SDF-1 protein level in the progression of HIV-1 infection/AIDS. *AIDS Res. Hum. Retrov.* (in press)

evaluation

西村浩一 (京都大学呼吸器病態学)

1. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T. Stages of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94: 841-846.
2. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Nishimura K, Suzuki R, Takagi K, Yamaki K. The effectiveness of the Visual Analogue Scale 8 in measuring health-related quality of life for COPD patients. *Respir Med* 2000; 94: 1192-1199.
3. 西村浩一、羽白 高、月野光博. 慢性閉塞性肺疾患患者における健康関連 QoL 評価法の進歩. *臨床検査* 44: 762-764, 2000.
4. 西村浩一、月野光博、羽白 高. 呼吸器疾患における Quality of Life とその評価. *呼吸と循環* 48: 1025-1033, 2000.
5. 西村浩一、月野光博、羽白 高. 呼吸器診療における医療サービスのアウトカムの評価方法を

めぐって? 生命予後および Quality of Life をどのように評価するか? *THE LUNG perspectives* 8: 437-440, 2000.

太田康男 (東京大学感染症内科)
今回の研究に関してはなし

平成12年度 厚生科学省エイズ対策研究事業

「HIV感染症の治療に関する研究」班 研究報告書(1/2)

発行日 2001年3月31日

発行者 主任研究者 岡 慎一

発行所 研究班事務局
国立国際医療センター病院
エイズ治療・研究開発センター
〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
