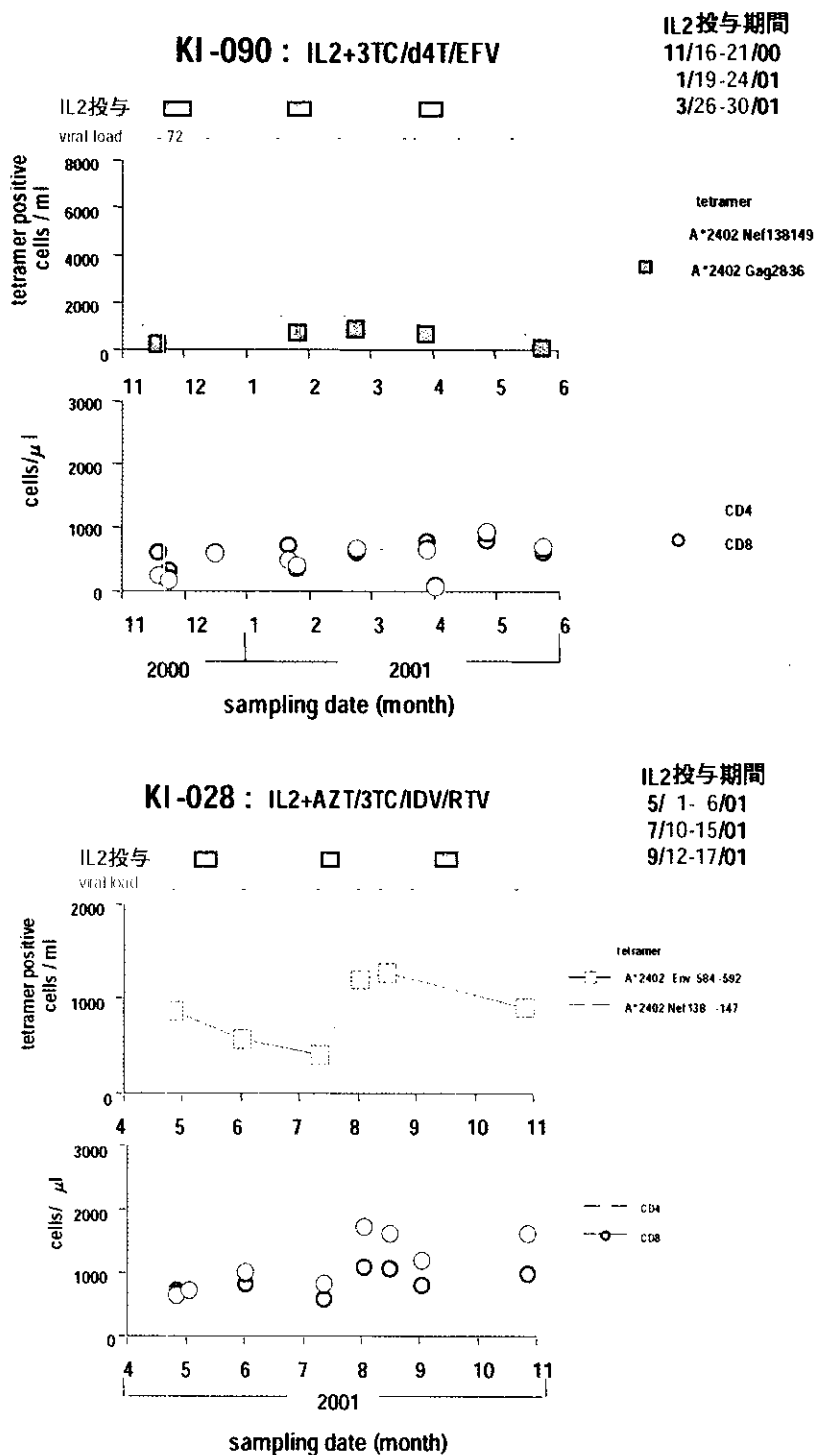


図2



昇が見られた。このうち高い上昇が見られた KI-019およびKI-089では、IL2投与後にウイルス量の上昇が見られた事から、IL2によるT細胞の活性化による HIV-1 の複製上昇によって抗原提示が促進され、特異的CD8 T細胞数の上昇が見られたと考えられた。

これらの患者の中で、CD8 T細胞数の上昇が見られるエピトープとCD8 T細胞数の上昇が見られないエピトープが存在したが、この原因は不明であり、今後各患者のこれらのエピトープ上の変異がどうなっているか調べる必要がある。

現在まだHAART+ IL2療法患者4人、コントロールの HAART 療法患者2人と解析数が少なく、結論を出すにいたっていない。しかし現在までの解析で、HAART+ IL2療法の患者でウイルス量の増加が見られた患者では、HIV-1 特異的 CD8 T細胞の上昇が見られる傾向があり、IL2の投与によるT細胞の活性化とそれによる HIV-1 複製の増加によって HIV-1 特異的 CD8 T細胞が増加したと考えられる。今後、HAART+IL2療法10名、コントロール 10名の解析を行う予定である。

## E. 結論

15種類のHIV-1エピトープ、および6種類のHLAクラスIテトラマーを用いて、4人のHAART+ IL2療法患者のHIV-1特異的CD8 T細胞の数の変動を解析した。その結果、すべての患者でIL2投与期間中にHIV-1特異的CD8 T細胞の上昇が見られた。HIV-1ウイルス量の上昇が見られた患者で、HIV-1特異的CD8の数の上昇の傾向が大きいことから、IL2の投与によってT細胞が活性化し、HIV-1の複製が亢進しT細胞への抗原提示が増強した結果と考えられた。

## G. 研究発表

### ① 論文発表

1. Matsui, M., Machida, S., Tomiyama, H., Takiguchi, M., Akatsuka, T.: Introduction of tapasin gene restores surface expression of HLA class I molecules, but not antigen presentation of an HIV envelope peptide in a hepatoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 285:508-517, 2001.
2. Mohammad S. Hossain, Tomiyama, H., Inagawa, Takabumi., Busarawan Sriwanthana., Oka, S., Takiguchi, M.: HLA-A\*3303-Restricted CTL Recognition for Novel Epitopes Derived from the Highly Variable Region of the HIV-1 Env Protein. *AIDS.* 15: 2199-2201, 2001.
3. Fukada, K., Tomiyama, H., Chantapong W., Matsuda, T., Kusagawa, S., Sato, H., Oka, S., Takebe, T., Takiguchi, M.: Cytotoxic T Cell Recognition of HIV-1 Cross-Clade and Clade-Specific Epitopes in HIV-1-infected Thais and Japanese. *AIDS.* in press.
4. Fukada, H., Sobao, Y., Tomiyama, H., Oka, S., Takiguchi, M.: Functional Expression of the Chemokine Receptor CCR5 on Virus Epitope-Specific Memory and Effector CD8+ T Cells. *J.Immunol.* in press.

### ② 学会発表

1. Tomiyama, H., Oka, S., Takiguchi, M.: Functional discrepancy between two HIV-1-specific effector CD8+ T cells in individuals with chronic HIV-1 infection. *Keystone Symposia (Keystone, Colorado, USA) March 29, 2001.*
2. Tomiyama, H., Takiguchi, M.: Recognition of CD8+ T cells for purified CD4+T cells infected with HIV-1: Effects of Nef-mediated HLA-class I downregulation. *2nd AIDS Seminar in Kumamoto. September 20-21, 2001.*

3. Ueno, T., Tomiyama, H., Takiguchi, M.: A single T cell receptor-mediated recognition of an HIV-derived peptide in the context of multiple HLA molecules. *2nd AIDS seminar in Kumamoto. September 20-21, 2001.*
4. Mohammad Sohrab Hossain, Tomiyama, H., Inagawa, T., Oka, S., Takiguchi, M.: Identification of HIV-1 CTL epitopes presented by HLA-A\*3303 molecules. *2nd AIDS seminar in Kumamoto. September 21-21, 2001.*
5. 富山宏子、明里宏文、足立昭夫、滝口雅文 (2001) Nef蛋白によるHLA-Class I分子の発現低下がHIV-1特異的CTLの抗原認識に与える影響(液性因子産生能への影響)。第49回日本ウイルス学会(大阪)平成13年11月18日~20日
6. Mohammad Sohrab Hossain、富山宏子、稲川卓文、岡愼一、滝口雅文(2001)HLA-A\*3303拘束性HIV-1 CTLエピトープの同定。第15回日本エイズ学会(東京)平成13年11月29日~12月1日
7. 富山宏子、松田智子、徳永美知代、滝口雅文(2001)抗原特異的CD8 T細胞の分化。第31回日本免疫学会(大阪)平成13年12月11日~13日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

**In vivo**

## 5

## HIV 感染症の新しい治療に関する試み

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 部長)

研究協力者：菊池 嘉<sup>1</sup>、安岡 彰<sup>1</sup>、立川夏夫<sup>1</sup>、源河いくみ<sup>1</sup>、照屋勝治<sup>1</sup>、平林義弘<sup>1</sup>、井田節子<sup>1</sup>、蜂谷敦子<sup>1</sup>、田沼順子<sup>2</sup>、石崎有澄美<sup>2</sup>、矢崎博久<sup>2</sup>、川田真幹<sup>2</sup>、砂川恵伸<sup>2</sup>、土屋亮人<sup>3</sup>、松岡佐織<sup>3</sup>、山中ひかる<sup>3</sup>、畢 秀瓊<sup>3</sup>、中野恵美子<sup>3</sup>、伊藤将子<sup>3</sup> ( <sup>1</sup>国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター技官、<sup>2</sup>国立国際医療センターエイズ治療研究開発センターレジデント、<sup>3</sup>エイズ予防財団リサーチレジデント)

## 研究要旨

抗HIV併用療法のみにも頼ることなく、新しい治療の試みとしてIL-2療法と急性期患者に対する計画的治療中断療法(STI療法)を行った。共に一種の免疫賦括療法といえる。治療評価は、CD4やVLだけでなく、CTLなども検討している。IL-2療法は、CD4増加作用はほぼ予想通りであるが、その維持作用は予想以上の成果を上げている。IL-2投与により一時的なVL blipを認めるが、それに応じてCTLについても増加していた。今後CTLの維持がどの程度されるのかが興味深い。STI療法については、現在患者登録の段階であり、次年度に詳しく報告する。

## A. 研究目的

抗HIV併用療法(HAART)は、HIV感染者の予後を大きく改善させた。しかし、HAARTのみでは治療できないために長期にわたる継続治療が要求される。HAARTが長期になるにつれ、耐性ウイルス出現や副作用など種々の問題点もみられている。本研究は、免疫賦括療法を併用することによりHAARTをもう一歩進め、新しい治療法の開発を目的としている。

## B. 研究方法

IL-2併用療法は、国際医療センター、大阪病院、東京大学医科学研究所の共同研究である。対象患者は、活動期の日和見合併症のないCD4>300以上のHAART療法を受けている患者である。投与方法は、IL-2を1回7.5MUを一日2回皮下注射を5

日間行い8週間休薬するサイクルと1サイクルとして、3サイクルを基本投与とする。CD4の目標値は、CD5<500以下で登録した患者は前値の2倍以上、CD4>500以上で登録した患者はCD4>1000以上とした。投与によるCD4、VL、specific CD4、CTLを経時的に検討した。なお、CTLは、熊本大学エイズ学研究センターで測定し、別途報告書を作成している。

急性期患者の計画的治療中断療法(STI)は、登録患者20例を目標としている。5回の中断を挟み約1年で完全に治療を中断し、HIVに対する免疫賦括を目的とする。

この2つの新しい治療の試みについては共に国際医療センターのIRBもしくは倫理委員会の承認を得ている[IL-2療法(H11-J-95)、急性期患者に対するSTI療法(H13-10)]。

表 1. CD4 の推移と治療

	開始前CD4	Nadir	Cycle	目標CD4	最新CD4	HAART
Case 1*	329	191	3	658	621	d4T/3TC/EFV
Case 2	923	240	3	1000	1325	d4T/3TC/IDV
Case 3	486	238	4	972	1051	d4T/3TC/NVP
Case 4	318	138	4	636	945	d4T/3TC/NVP
Case 5	635	228	3	1000	1672	AZT/3TC/IDV/RTV
Case 6**	312	9	3回断	624	445	d4T/3TC/EFV
Control 1	831	410			859	AZT/IdC/IDV→AZT/3TC/IDV
Control 2	391	236			405	AZT/3TC/IDV
Control 3	418	133			350	d4T/3TC/EFV
Control 4	529	309			650	d4T/3TC/NFV
Control 5	382	12			519	3TC/ABC/EFV/LPV

\* case 1はわずかに目標値をわずかに下回っているが経過観察しながら追加投与を検討する  
 \*\* case 6は第2,3サイクルでも副作用のために中断した。

図 1. Baseline CD4 < 500 でのCD4の推移

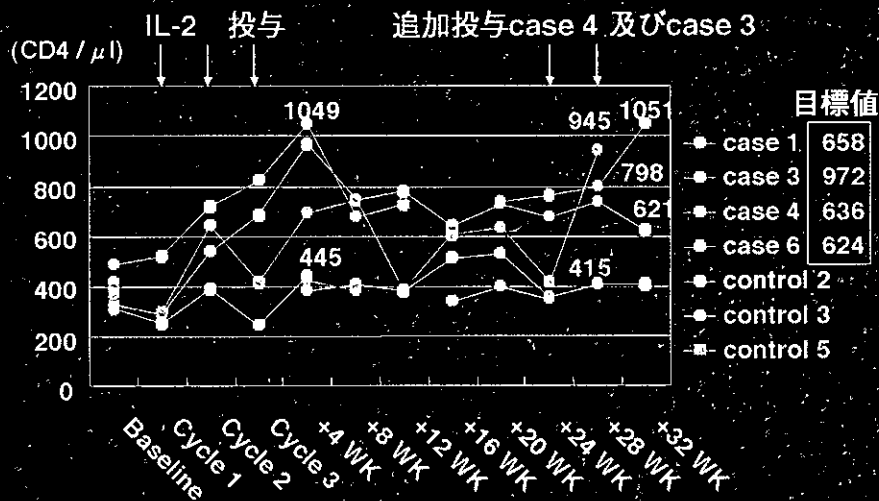
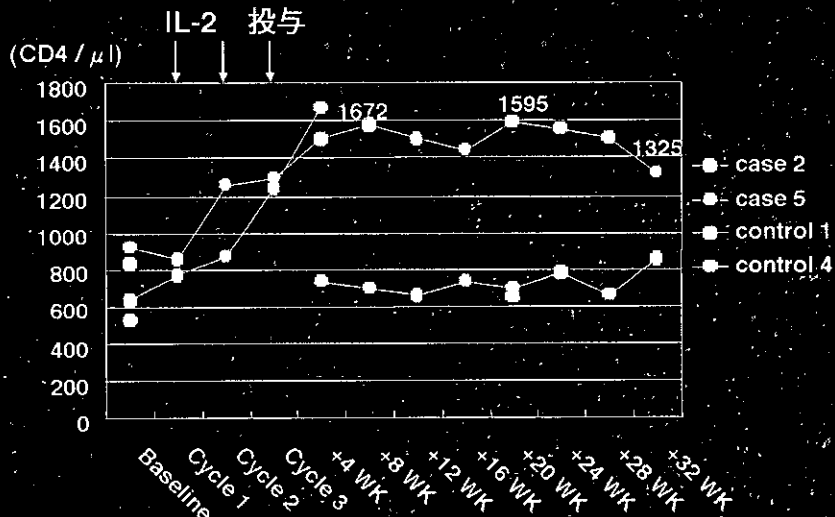


図 2. Baseline CD4 > 500 でのCD4の推移



### C. 研究結果

平成13年12月末現在で国際医療センター11例、大阪病院5例、東京大学医科学研究所1例の系17例が登録された。このうちのデータがそろっている国際医療センター分についてのみ報告する。国際医療センターでの11例は、6例がIL-2、5例がL-2なしのHAARTのみのコントロールに割り付けられた。IL-2に登録された1例は、精神神経系の副作用及び薬疹により治療を3クール途中で中断した。これら患者のCD4の推移と治療のまとめを表1に示す。また、経時的なCD4の推移をCD4<500の患者(図1)、CD4>500の患者(図2)に分けて示す。CD4<500の患者2例が追加投与を行っているが、特にCD4>500で開始した患者群の経過は良く、3クール終了後8ヶ月を経過した段階でもCD4>1000を維持できている。副作用は、全例発熱と皮膚粘膜症状を認めた。発熱はIL-2終了後2日間は持続するため、計7日間は安静を要した。CTLについては、別途報告するが、IL-2投与群にて上昇していることが確認された。

STI療法については、5回の計画的な中断終了後最低1年間は免疫能の状況を経過観察する必要があるため、今回は繊細は報告しない。しかし、予定していた20例のうちすでに19例の登録がなされた。これは予想以上の患者数であり、予定より早く結果が得られるものと期待される。

### D. 考察

HAARTの治療効果にプラスし、免疫賦括を促すために今回の新しい治療法を計画した。IL-2のCD4増加作用とその維持に付いては予想以上であり、CTLの上昇も確認できた。今後症例数を増やし、長期に経過を追うことによりこの結果を確認していきたい。逆に、発熱等の副作用は、予想より強く7日間の安静を要した。このことが患者の登録数が予想より少なく留まっている原因である。この試験の最終目標は、CD4をIL-2で強制的に1000まであげた場合と、HAARTのみで500に留まっていることと長期的にみた予後が変わるかどうかをみるものであり、今後5年間にわたり継続予定である。

STI療法についても、完全に治療を中断してからの免疫能の維持が重要であり、長期的な臨床研究を行っていきたい。

### E. 結論

L-2療法、STI療法とも順調に開始することができた。免疫療法の目標は長期的なウイルスの抑制にあり、今後長期的な視野に立った臨床試験を継続していきたい。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. 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 Agents Chemother* 45; 495-501, 2001.
2. 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* 40; 221-226, 2001.
3. 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* 40; 454-458, 2001.
4. Tachikawa N., Kikuchi Y., Masaki N., Saitoh K., Yasuoka A., and Oka S. a-fetoprotein and highly active antiretroviral therapy in patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis C virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20: 364-366, 2001.
5. Wakabayashi H, Yano M, Tachikawa N, Oka S, Maeda M, and Kido H. Increased levels of the 14-3-3  $\epsilon$ ,  $\gamma$  and  $\zeta$  isoforms in cerebrospinal fluid of AIDS patients with neuronal destruction. *Clinica Chimica Acta* 312: 97-105, 2001.
6. Tsuchiya K, Matsuoka S, Yasuoka A, Tachikawa N, Kikuchi Y, Genka I, Teruya K, Kimura S, and Oka S. Accumulation of lopinavir resistance associated mutations over 3 years follow-up of patients on HAART; implication in salvage therapy. *AIDS* 15: 1183-1184, 2001.
7. Ida S, Tachikawa N., Kikuchi Y., Yasuoka A., and Oka S. Rate of subclinical acute hepatitis A virus infection in adult HIV-1-infected patients. *Jap J Infect Dis* 54: 31-32, 2001.

8. Sato H, Tomita Y, Ebisawa K, Hachiya A, Shibamura K, Shiino T, Yang R, Tatsumi M, Gushi K, Umeda H, Oka S, Takebe Y, and Nagai Y. Augmentation of HIV-1 multiple-drug resistance by insertion of a foreign 11-amino-acid fragment into the reverse transcriptase. *J Virol* 75: 5604-5613, 2001.
9. Masaoka T, Hiraoka A, Ohta K, Tatsumi N, Watanabe S, Hotta T, Yabe H, Kato S, Aikawa A, Ohara T, Hasegawa A, Tanabe K, Toma H, Yasuoka A, and Oka S. Evaluation of the AMPLICOR CMV, COBAS AMPRICOR CMV Monitor and Antigenemia Assay for Cytomegalovirus Disease. *Jap J Infect Dis* 54: 12-16, 2001.
10. Yoshida A, Hitomi S, Fukui T, Endo H, Morisawa Y, Kakumasa K, Osumi K, Oka S, and Kimura S. Diagnosis and monitoring of human cytomegalovirus diseases in HIV-1-infected patients using a real-time PCR assay. *Clin Infect Dis* 33:1756-1761, 2001.
11. Tanaka M, Yasuoka C, Genka I, Tachikawa N, Kikuchi Y, Yasuoka A, Hirabayashi Y, Kimura S, and Oka S. Sustained cytomegalovirus (CMV)-specific CD4+ T cell responses associated with prevention of CMV retinitis recurrence without secondary prophylaxis after highly active antiretroviral therapy in patients with AIDS. *AIDS Res Hum Retrovirus* 17: 1749-1756, 2001.
12. Hossain MS, Tomiyama H, Inagawa T, Sriwanthana B, Oka S, and Takiguchi M. HLA-A\*3303-restricted CTL recognition for novel epitopes derived from the highly variable region of the HIV-1 ENV protein. *AIDS* 15: 2199-2201, 2001.
13. Fukuda K, Tomiyama H, Wasi C, Matsuda T, Kusagawa S, Sato H, Oka S, Takebe Y, and Takiguchi M. Cytotoxic T cell recognition of HIV-1 cross-clade and clade-specific epitopes in HIV-1-infected Thais and Japanese. *AIDS*(in the press).
14. Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, Yasuoka A, Kimura S, and Oka S. Influence of HIV-1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis* 34: 379-385, 2002.
15. Oka S, Yasuoka A. Current status of HIV infection in the AIDS Clinical Center. *Intern Med* 41: 58-59, 2002.
16. Fukuda K, Sobao Y, Tomiyama H, Oka S, and Takiguchi M. Functional expression of the chemokine receptor CCR5 on virus epitope-specific memory and effector CD8+ T cells. *J Immunol* (in the press)
17. Yazaki H, Kikuchi Y, and Oka S. Skin eruption 8 days after a single dose of efavirenz-containing combination therapy. *Jap J Infect Dis* (in the press).
18. Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, and Oka S. Serious bradyarrhythmia in two patients with AIDS probably induced by lopinavir/ritonavir. *Clin Infect Dis* (accepted as electronic publication).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 6

## プロテアーゼ阻害剤未治療患者における Nelfinavir 108 週までの 継続率と耐性変異の出現

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 部長）

研究協力者：菊池 嘉<sup>1</sup>、安岡 彰<sup>1</sup>、立川夏夫<sup>1</sup>、源河いくみ<sup>1</sup>、照屋勝治<sup>1</sup>、平林義弘<sup>1</sup>、井田節子<sup>1</sup>、蜂谷敦子<sup>1</sup>、田沼順子<sup>2</sup>、石崎有澄美<sup>2</sup>、矢崎博久<sup>2</sup>、川田真幹<sup>2</sup>、砂川恵伸<sup>2</sup>、土屋亮人<sup>3</sup>、松岡佐織<sup>3</sup>、山中ひかる<sup>3</sup>、畢 秀瓊<sup>3</sup>、中野恵美子<sup>3</sup>、伊藤将子<sup>3</sup>（<sup>1</sup>国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター技官、<sup>2</sup>国立国際医療センターエイズ治療研究開発センターレジデント、<sup>3</sup>エイズ予防財団リサーチレジデント）

### 研究要旨

Nelfinavir(NFV)は、強力な多剤併用療法(Highly active anti-retroviral therapy; HAART)に組み合わせるプロテアーゼ阻害剤として、臨床的に優れた治療成績を収めている。本研究では、NFVを含むHAARTの臨床的な効果および抗ウイルス効果、失敗例におけるPrimary mutationの出現時期について検討した。対象患者はNFVを含むHAARTを開始したプロテアーゼ阻害剤未治療患者51例で、NFV開始108週後の治療継続率は78%、ウイルス学的成功(VL<400コピー/ml)例は63%であった。12週後のVLが400コピー/ml以上だった患者30例においては、108週後までに11例でNFV耐性ウイルスの出現が見られた(P<0.05)。また、Cox比例ハザード分析を用いてNFV耐性ウイルスの出現リスクを解析した結果、治療開始前の諸因子によって2倍程度のリスクは見られたものの、有意差は見られなかった。最終的には77%の患者において、NFV耐性ウイルスの出現なしに治療を継続することができた。そしてこれらの結果は、12週後のVLがその後の治療効果の指標となりうることを示唆された。

### A. 研究目的

NFVは、初回選択プロテアーゼ阻害剤として、また、治療失敗例におけるサルベージ療法の選択薬としても臨床的に優れた治療成績を収め、現在HAARTにおけるプロテアーゼ阻害剤の重要な選択肢の一つとなっている。しかし、十分な抗ウイルス効果が得られなかった場合、ウイルスはNFV

のPrimary mutationであるD30NおよびL90Mを獲得し、NFVに対して耐性化することが臨床上大きな問題である。そこで本研究では、プロテアーゼ阻害剤未治療患者におけるNFV108週後までの治療効果および継続率、耐性ウイルス出現の経時的変化についてRetrospectiveに解析した。





Fig. 2. NFV 治療による CD4 増加数

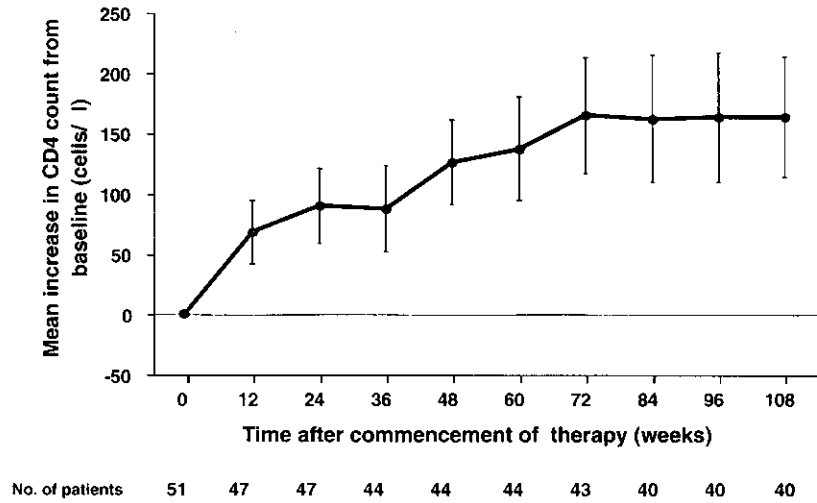


Fig. 3. NFV 治療の成功率 (ITT 解析)

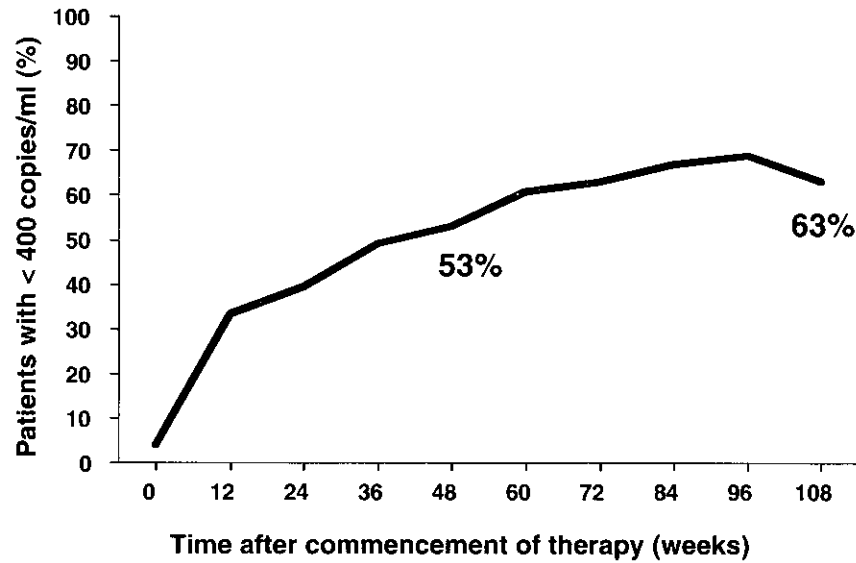


Fig. 4A. NFV 治療後の primary mutation の出現

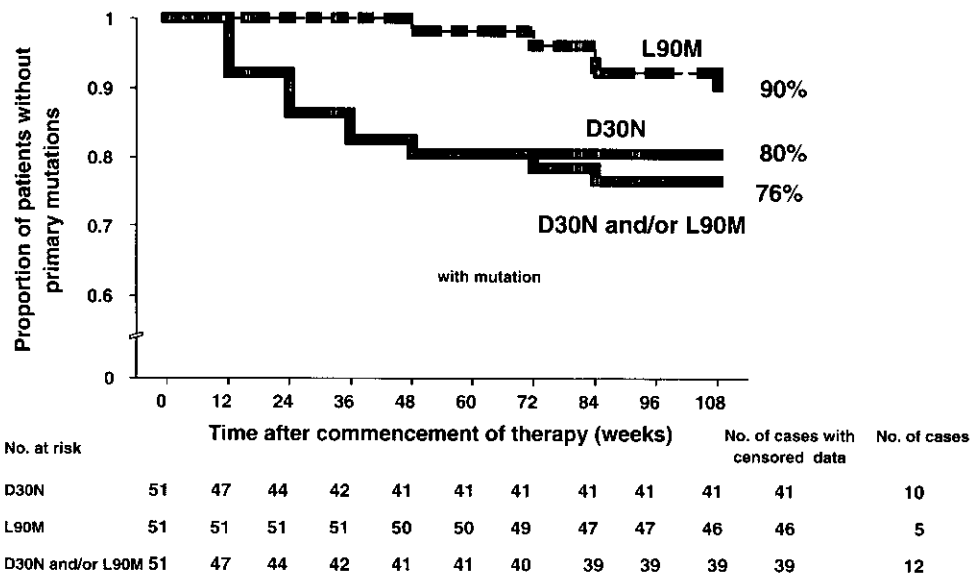


Fig.4B. NFV 治療開始後 3ヶ月後のウイルス量と耐性出現

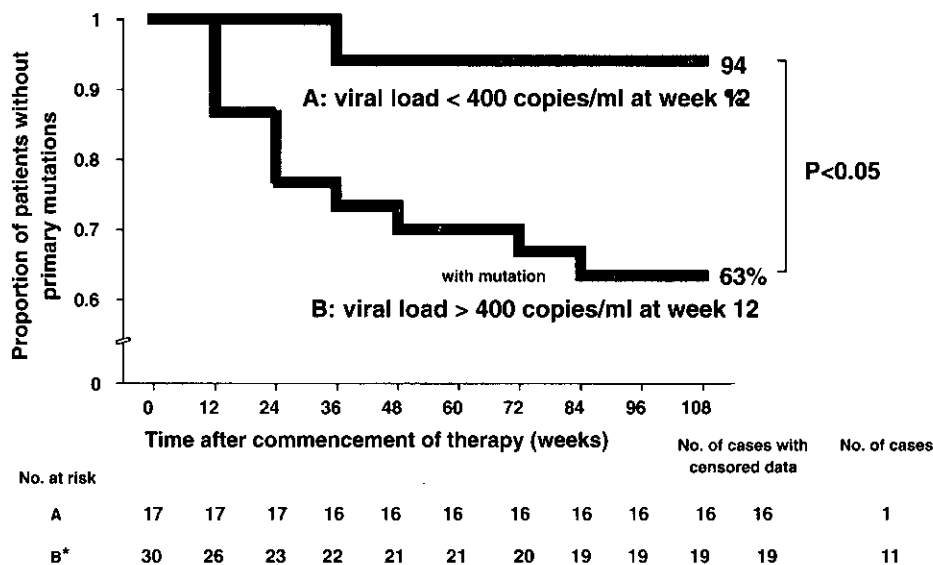


Fig.4C. 前治療の有無と NFV 治療後の耐性出現

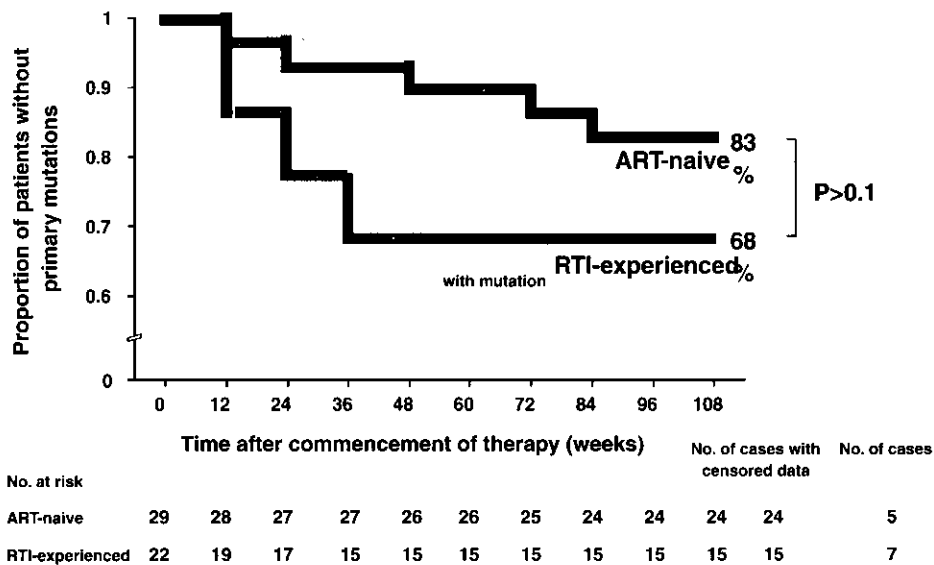


Table 1 NFV 耐性変異出現に及ぼす治療前の因子

	HR	95%CI	P value
前治療			
ART-naive	1.0		
RTI-治療歴あり	2.10	0.67-6.62	0.206
病状			
AC	1.0		
AIDS	1.70	0.37-7.77	0.494
CD4 at baseline			
>200/ $\mu$ l	1.0		
<200/ $\mu$ l	2.48	0.78-7.81	0.122
VL at baseline			
<30,000 /ml	1.0		
>30,000 /ml	2.10	0.67-6.62	0.206

逆転写酵素阻害剤治療患者22例の方が耐性ウイルスの出現する時期が早かった(Fig. 4C)。Cox比例ハザード分析を用いて耐性ウイルス出現のリスクを解析した結果、NFV開始前に逆転写酵素阻害剤を用いた22例ではHazard ratio (HR);2.10 (95%CI; 0.67-6.62) (p=0.206)、治療開始前にAIDSの診断を受けた6例では、HR;1.70 (95%CI;0.37-7.77) (p=0.494)、開始前にCD4細胞数が200未満だった19例ではHR;2.48 (95%CI;0.78-7.81) (p=0.122)、そしてVLが30,000コピー/ml以上であった21例ではHR;2.10 (95%CI;0.67-6.62) (p=0.206)と、治療開始前の諸因子によって2倍程度のリスクは見られたものの、有意差は見られなかった(Table 1)。

#### D. 考察

今回検討したプロテアーゼ阻害剤未治療患者におけるNFVを含むHAARTでは、ウイルス学的成功(VL<400 コピー/ml)例はNFV開始108週後で63%(ITT)であった。この値はいくつかのクリニカルトライアルの結果よりも低い値ではあるが、コホート研究の結果とはほぼ一致した。また、Cox比例ハザード分析から、NFV開始前の諸因子による耐性ウイルス出現に2倍程度のリスクは見られたが、有意差はなかった。つまりNFVは、治療開始前の因子によっての耐性ウイルス出現には差がなく、様々な状態の患者でも使用することができることが示唆された。また、開始12週後のウイルス学的成功(VL<400 コピー/ml)は、その後耐性ウイルス出現なしに108週まで治療を行えることが導き出された。つまり、治療開始12週後に検出限界以下までVLが減少していない患者については、耐性ウイルスを出現させない為にも、その後の経過を十分に注意すべきであると考えられる。

#### E. 結論

NFVは、プロテアーゼ阻害剤未治療患者において幅広く使用できるプロテアーゼ阻害剤であると考えられる。しかしながら、開始12週後までにウイルス学的成功(VL<400 コピー/ml)を収めていない場合、耐性ウイルスの出現率が高まることから、その点に留意して使用すべきであると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### ① 論文発表

別添

##### ② 学会発表

1. 土屋亮人、松岡佐織、高橋由紀子、蜂谷敦子、田中真理、非田節子、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、安岡 彰、平林義弘、木村 哲、岡 慎一. プロテアーゼ阻害剤未治療患者における Nelfinavir108 週までの継続率と耐性変異の出現. 第15回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 11月 2001年
2. Tsuchiya K, Matsuoka-Aizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Genka I, Teruya K, Kimura S, and Oka S. Virological response and resistance associated mutations up to 108 weeks treated with nelfinavir-containing regimens in protease inhibitor naive patients in the real world treatment. 2nd AIDS Seminar in Kumamoto, Kumamoto, September 2001.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 7

## プロテアーゼ阻害剤に関連した高脂血症の臨床的検討

分担研究者：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)

研究協力者：照屋勝治、川田真幹、石崎有澄美、砂川恵伸、中島由紀子、  
田沼順子、矢崎博久、源河いくみ、立川夏夫、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)

## 研究要旨

強力な抗HIV療法(HAART)はHIVの予後を著明に改善させた。しかし、プロテアーゼ阻害剤(PI)に関連した有害事象として高脂血症を合併することが知られており、それによる心血管病変のリスク上昇が懸念されている。今回、我々は当センターにおける、PIに関連した高脂血症について臨床的検討を行った。検討に用いられたデータは随時採血のものであり、必ずしも空腹時採血のものではなかった。高脂血症は4ヶ月以内の検査値(随時採血)が3回連続で中性脂肪(TG) >300mg/dlあるいは総コレステロール(TC) >250mg/dlとなるものと定義した。

1. PI別の高脂血症の頻度：各PI治療あるいは無治療を4ヶ月以上経過観察できたSQV 53例、RTV 22例、IDV 142例、NFV 191例、APV 14例、LPV/r 18例、RTV/SQV 83例、RTV/IDV 49例、無治療 348例を対象とした。高TG血症の頻度はそれぞれ0%、4.5%、7%、14.1%、14.2%、22.2%、30.1%、24.5%、0%であり、高TC血症の頻度はそれぞれ0%、0%、1.4%、5.8%、21.4%、16.7%、9.6%、10.2%、0%であった。

2. NNRTIへのスイッチ後の変化：PIからNNRTIへスイッチし、かつ6ヶ月以上経過観察できている19例を対象とした。血清脂質(随時採血)はスイッチ前3ヶ月以内の連続3回の平均を前値とし、スイッチ後3-6ヶ月の連続3回の平均と比較した。その結果、スイッチ前に高値を認めた症例ではスイッチ後に有意な値の減少が認められた。

3. 薬物治療の成績：9例においてPI治療を継続したまま、高脂血症薬による治療介入が行われた。うち7例で高TG血症が8例で高TC血症を認めた。介入前3ヶ月以内の連続3回の平均を前値とし、介入後3ヶ月以後の連続3回の平均値と比較すると、TG、TCともに有意な減少を認めたがその効果は十分ではなかった。

## A. 研究目的

プロテアーゼ阻害剤 (PI) と 2 剤の逆転写酵素阻害剤を併用する強力な抗 HIV 療法 (HAART) は、血中の HIV ウイルス量を減少させ、免疫系を再構築することにより、HIV 患者の予後を著明に改善させた。しかしながら、当初期待されていた HIV 感染症の治癒は HAART では不可能であることが判明し、現時点では患者は終生に渡って HAART を継続しつづけなければならないため、長期内服に関連した有害事象が HAART の問題点としてクローズアップされるようになってきた。特に PI に関連した有害事象として高脂血症を合併することが知られており、それによる心血管病変のリスク上昇が懸念されている。

## B. 方法および対象

過去の外来診療におけるデータに基づき Retrospective に解析を行った。外来データという性質上、得られたデータは随時採血のデータであり、かならずしも空腹時のものではない。そのため、本検討においては 4 ヶ月以内に得られた採血データで 3 回連続して TG > 300 mg/dl、TC > 250 mg/dl となった場合を高脂血症と定義した。当センターにおける正常値は TG < 150 mg/dl、TC < 220 mg/dl 以下となっている。

以下の 3 項目についてそれぞれの対象につき、検討を行った。

### 1. PI 別の高脂血症の頻度および程度についての検討

対象：各 PI 治療あるいは無治療を 4 ヶ月以上経過観察できた PI 治療群のべ 572 例、無治療群 348 例。

### 2. NNRTI へのスイッチによる血中脂質への影響

対象：PI 治療から NNRTI へスイッチした 19 例。

### 3. 高脂血症薬の治療効果

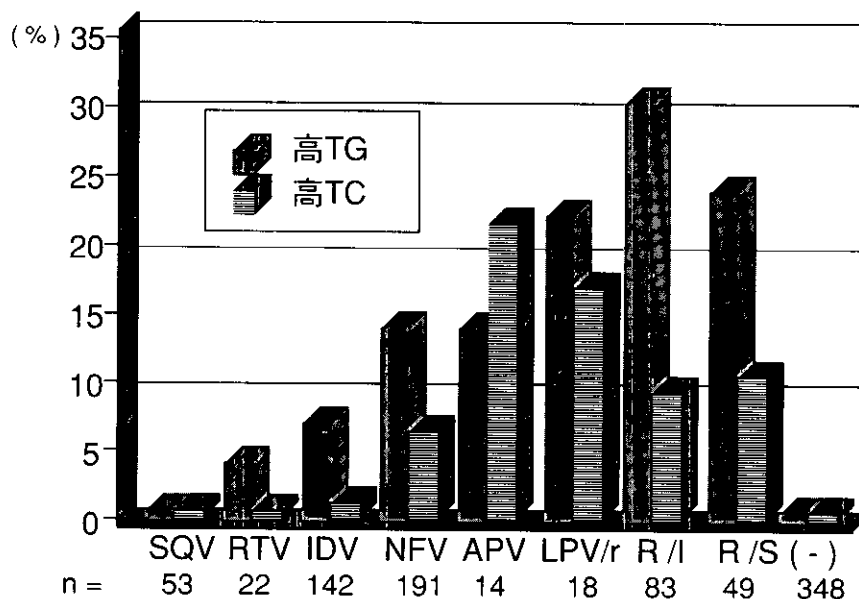
対象：高脂血症に対し、高脂血症薬による治療が行われた 9 例

## C. 結果

### 1) PI 別の高脂血症の頻度

検討にあたっては、各 PI 治療あるいは無治療を 4 ヶ月以上経過観察できた症例を対象とした。表 1 に各群の年齢、および男女比を示す。各群間で年齢および性別の分布に有意差は認められなかった。各 PI 群における高脂血症の頻度を図 1 に示す。PI による治療を行わなかった群と、SQV 治療群では高 TG、高 TC 血症ともに 1 例も認められなかった。その他の PI 治療群では高 TG 血症が高 TC 血症に比して高頻度に認められ、特に RTV/IDV、RTV/SQV、LPV/r のダブルプロテアーゼでは頻度が高く、20-30% の頻度で認められた。APV は本検討では PI の単独治療にも関わらず、15.4% で高 TG 血症が、23.1% で高 TC 血症と高脂血症が高頻度で認められた。

図 1. PI 別の高脂血症の頻度



## 2) 各PI別の高脂血症の程度(3ヶ月連続の平均値)

各PI群で高TG血症、高TC血症を呈した症例で、3回連続の値の平均値のうち経過観察中の最大値を表2に示した。PIによる高TG血症は随時採血であるとはいえ、1000mg/dlを越えることも稀ではなかった。ダブルプロテアーゼはTG、TCともに他のPI群に比べ高値を示す傾向があり、特にRTV/IDVで顕著であった。

## 3) PIからNNRTIへのスイッチの影響

PIを含む治療からNNRTIへスイッチした症例19例を対象にスイッチ前後の血清脂質の変化を検討した。7例はNVPへ、12例がEFVへそれぞれスイッチされた。スイッチ前に11例が高TG血症を、7例が高TC血症を呈していた。スイッチ直前(スイッチ前3ヶ月以内に採取された3回連続の平均値)の血清脂質と、スイッチ後(スイッチ後3-6ヶ月に採取された3回連続の平均値)の血清脂質の変化を表3に示す。スイッチ前に高TG血症を呈していた11例中の8例(72.7%)、高TC血症を示していた7例中4例(57.1%)でスイッチ後の血清脂質はそれぞれ300mg/dl、250mg/dl以下へ低下した。全体でもスイッチ後にTG、TCともに有意な低下が認められ、NNRTI別の解析でもEFVスイッチ群、NVPスイッチ群ともにTG、TCで有意な低下が認められた。ただしスイッチ前の値で高値群と非高値群に分けて、スイッチ前後の血清脂質の変化を検討すると、高値群ではTG、TCともに有意に低下が認められていたが、非高値群では両者ともにその変化は有意ではなかった。

## 4) 薬物治療の効果

PIを含む治療を継続しながら高脂血症薬で治療された9例の治療前後の血清脂質の変化を検討した。3例はプラバスタチン、2例がベザフィブラート、4例が両者の併用で治療が行われた。治療前に7例が高TG血症を、8例が高TC血症を呈していた。治療直前(治療前3ヶ月以内に採取された3回連続の平均値)の血清脂質と、治療後(治療開始後2-5ヶ月以内に採取された3回連続の平均値)の血清脂質の変化を表4に示す。治療前に高TG血症を呈していた7例中の1例(14.3%)、高TC血症を呈していた8例中3例(37.5%)で治療後の血清脂質はそれぞれ300mg/dl、250mg/dl以下に低下した。治療前後でTG、TCともに低下傾向を認めるものの、その変化は有意ではなく、高値群、非高値群に分けた解析でも有意な変化は認められなかった。

## D. 考察

抗ウイルス療法の進歩により、HIV感染症の予後が劇的に改善し、長期生存が期待できるようになったことで、HAARTによる有害事象がクローズアップされるようになってきた。特にHAARTのキードラッグであるPIに関連した高脂血症はTCが300mg/dl、TGが1000mg/dlを越えるような症例も見られる。PIにより、HIV患者の血中脂質が上昇することは、すでに多くの報告があるが、1,2)。その程度はPIにより差があることも知られている。Periard 3)らはRTV、IDV、NFVで治療された患者とPIを投与されていないHIV患者の血清脂質を検討し、PI治療群では血清脂質が上昇することを示し、それはRTV>NFV>IDVの順にその作用が強かったと報告している。最近認可されたPIであるLPV/rはLopinavirと少量のRitonavirが併用されたdouble proteaseであるが、その血清脂質上昇作用は非常に高く、72週で11%でTGが750mg/dl以上になるとされている。長期的なTCの上昇は動脈硬化を促進し心血管系疾患のリスクを増大させる可能性があり、また1000mg/dlを越えるような高TG血症では膵炎を誘発する可能性も懸念されている。Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG)のCardiovascular Disease Focus GroupはHAARTにおける脂肪代謝異常の評価と管理に関するガイドライン<sup>4)</sup>を発表している。それによるとHIV患者における高TC血症は、LDLコレステロールを指標として治療開始および治療目標値ともに非HIV患者と同じガイドライン(NCEPガイドライン<sup>5)</sup>)に基づいて行われるべきであるとしている。高TG血症については薬物治療が開始されるべき絶対値は明確には定義されていないとしながらも、1000mg/dlを越える症例では膵炎の危険性が増加するとし、膵炎の既往のある例では500mg/dl以上で治療を考慮すべきとしている。高TC血症に類用されるスタチン系の薬剤はPIと相互作用が強く、相互作用の少ないプラバスタチンかアトルバスタチンが推奨されており、その他のスタチン系は使用を避けるべきである。

さて、今回の我々の検討においては、解析に用いたデータが空腹時採血ではなく随時採血である点において問題点があると思われる。検討に当たっては、3回連続してTGが300mg/dlあるいはTCが250mg/dlを越えた場合を高脂血症と定義しており、この是非に関しては考察の余地があると

思われるが、この定義による解析はPI治療群と非治療群の高脂血症の頻度の差を明瞭に浮かび上がらせただけでなく、PI間の高脂血症の頻度差も検出することができた。

従来、脂質代謝に影響が少ないとされているAPVは本検討では単独PIとしては非常に高い高脂血症合併率を示していた。日本人と欧米人の脂質代謝あるいは薬物代謝の違いを反映している可能性も考えられるが、検討症例数が14例と少ないことと、本検討でのAPV症例が、同じく高脂血症との関連が指摘されているEFVと併用されていることが多いことも結果に何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられる。

高値例における血清脂質値は空腹時採血ではないといえ、TGが1000mg/dlを越える症例やコレステロールが400mg/dlを越える症例も認められ、膵炎の発症や心血管疾患の発生が懸念されるレベルであった。特にIDV/RTVのダブルプロテアーゼは高齢者や糖尿病などリスクファクターのある患者においては避けることが好ましいかもしれない。

NNRTIへのスイッチは脂質代謝改善に有効であったとの報告があるが、今回の我々の検討でもEFVスイッチ群、NVPスイッチ群ともに有意な低下を示し、PIによる高脂血症にNNRTIへのスイッチは有効な対処であると考えられた。

一方、高脂血症薬による治療は治療前後でTG、TCともに低下傾向認めるものの、有意ではなく、心血管系疾患を予防するには効果が不十分であった。また多くの症例ではTG、TCともに上昇することから、スタチン系とフィブラート系の薬剤の併用が9例中4例で行われており、内服薬剤数の増加、両者の副作用である横紋筋融解症の危険性など懸念すべき問題点が多いと思われた。

## E. 結論

当センターのPI関連高脂血症について臨床的検討を行った。

- ① PIによる治療は高脂血症の発症と関連しており、その頻度は使用されるPIにより大きな差があった。
- ② Double PI治療では20%以上に高TG血症を認めた。特にIDV/RTV群は他のPI治療に比べTG、TCともに高値の傾向を示した。
- ③ PI治療をNNRTIにスイッチすることでTG、TCともに有意な低下を示した。

- ④ 高脂血症薬による治療はTG、TCともに有意な変化を認めず、治療効果は十分ではなかった。

## 参考文献

1. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance due to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998, 12, F51-F58
2. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immun Def Syndr* 2000, 23, 35-43
3. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation*. 1999, 100, 700-705
4. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, et al. Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000, 31, 1216-1224
5. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994, 89, 1329-1445.



## 8

## HAART 治療中の高乳酸血症に関する研究

分担研究者：安岡 彰、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：矢崎博久、中島由紀子、田沼順子、川田真幹、石崎有澄美、  
砂川恵伸、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、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)

## 研究要旨

当センターで経験した核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)による乳酸アシドーシスについて検討した。症例は8例認められ、男性7名、女性1名で、平均40歳であった。全例にd4T+3TCが投与されていた。治療開始から乳酸高値を認めるまでの日数は232～945(平均456)日であった。症状はしびれ、消化器症状、全身倦怠感が多くみられ、過半数で肝機能障害を認めた。末梢神経伝導速度を測定した4例では全例に下肢の運動または感覚の伝導速度低下を認めた。血清乳酸値の最高値は3.2～7.7(平均5.5)mmol/lで、8例中4例はHAART中止後に最高値が確認された。また、HAART中止後に乳酸の正常化が確認されるまでに28～143(平均92)日を要していた。治療中止により全例回復し、治療の変更により抗HIV療法を継続することができた。抗HIV薬による高乳酸血症は従来の報告より頻度が高く、中止後にも進行がみられることから今後も注意が必要な合併症と考えられた。

## A. 研究目的

HIV患者の予後はHAARTと呼ばれる多剤併用療法の導入によって劇的に改善されたが、それに伴う様々な合併症も数多く報告されるようになった。特にd4T、ddIをはじめとする核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)によるミトコンドリア障害によって引き起こされる乳酸アシドーシスはひとたび発症すると重篤で、不幸な転帰をとりうる合併症として知られている。ここでは当センターで経験されたHAART導入後に高乳酸血症を来した症例について検討し、報告した。

## B. 研究方法

当センターが開設した1997年4月から2002年1月までに抗HIV薬の投与を受けたHIV患者を対象とし、①しびれ・悪心・全身倦怠感・心悸亢進といった自覚症状を認め、②連続2回以上の血清乳酸高値(2mmol/L以上)を認めた患者を乳酸代謝異常と規定し、病態変化を血液データ、末梢神経伝導速度、臨床症状などから分析した。なお、この研究は臨床経過をretrospectiveに検討したものであり、研究自体によって生じる倫理的問題は少ないと考えられるが、検討に際しては患者のプライバシーに十分注意を払って行った。

### C. 研究結果

対象者は男性7名、女性1名であった(表1)。平均年齢は約40歳、HIVの感染ルートは7名が性交渉で、1名が血液製剤による感染であった。

高乳酸血症発症時と、最も重篤感を伴っていたときの症状、AST、ALT、AMY、血清pHを解析した(表2)。初発時はしびれ、消化器症状、全身倦怠感、肝機能障害を半分以上に認め、ピーク時はこれに痛みが加わっていた。Acidemiaを認めたのはピーク時1例のみであったが、3例は初発時に呼吸性に代償されていた。

治療前後のHAARTのメニューを図1に示した。高乳酸血症を来した全例にd4T+3TCの投与歴があり、1例のみ経過中3TCからddIに変更されていた。高乳酸血症発症後には、全例非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)を含んだメニューへ変更されており、特にEFVは7例に投与されていた。3例にはd4T以外のNRTIが投与されており、いずれも新メニュー再開後に自覚症状の改善を認めた。

8例の血清乳酸値の経過をみると(図2)、治療開始から乳酸高値を認めるまでの日数が232～

945(平均456)日と、発症まで7ヶ月以上の治療が継続されていた各個人の血清乳酸値の最高値は3.2～7.7(平均5.5)mmol/lで、8例中4例はHAART中止後に最高値が確認された。また、HAART中止後に乳酸の正常化が確認されるまでに28～143(平均92)日を要していた。

4例に対し、高乳酸血症後に末梢神経伝導速度を測定したところ(表3)、全例に下肢の運動または感覚の伝導速度低下を認めた。再検した2例では伝導速度の改善は認めず、さらに一例は上肢、正中神経の感覚低下も認めたが、2例ともこの時点でしびれ、痛みといった自覚症状は改善傾向にあった。

当センターで最も重篤であった58歳男性の詳細な経過をみる(図3)と、HAART中止後乳酸値は順調に低下し、130日後には基準値以内となった。HAART中止直後は四肢末梢を中心としたしびれが主な症状であったが、その後1ヶ月は筋力の低下、疼痛の増強といった症状の進行を認め、四肢のみならず躯幹・顔面にも症状を訴えるようになった。その後食事も困難となり、長期臥床状態が

表1. 患者8名の背景

性別	男性7名、女性1名	
年齢(歳)	39.8 ± 7.3 (34 ~ 58)	
感染源	MSM4名、異性間性交渉3名、血液製剤1名	
	治療開始時	治療中止時
CD4 (個/mm <sup>3</sup> )	39 ± 56 (4 ~ 161)	177 ± 120 (9 ~ 440)
VL (log copies/ml)	4.7 ± 0.6 (3.5 ~ 5.8)	1.7 ± 0.5 (1.3 ~ 2.4)

表2. 高乳酸血症時の主な自覚症状・検査所見

	初発時	ピーク時
しびれ	6	5
痛み	0	4
消化器症状(悪心、食欲低下)	4	1
全身倦怠感	4	2
動悸	1	0
AST ↑ or ALT ↑ ( ) は100以上	7 (3)	5 (1)
AMY ↑	2	1
Acidemia(pH < 7.35)	0 (3名 呼吸性に代償)	1

図 1. 高乳酸血症前後の HAART

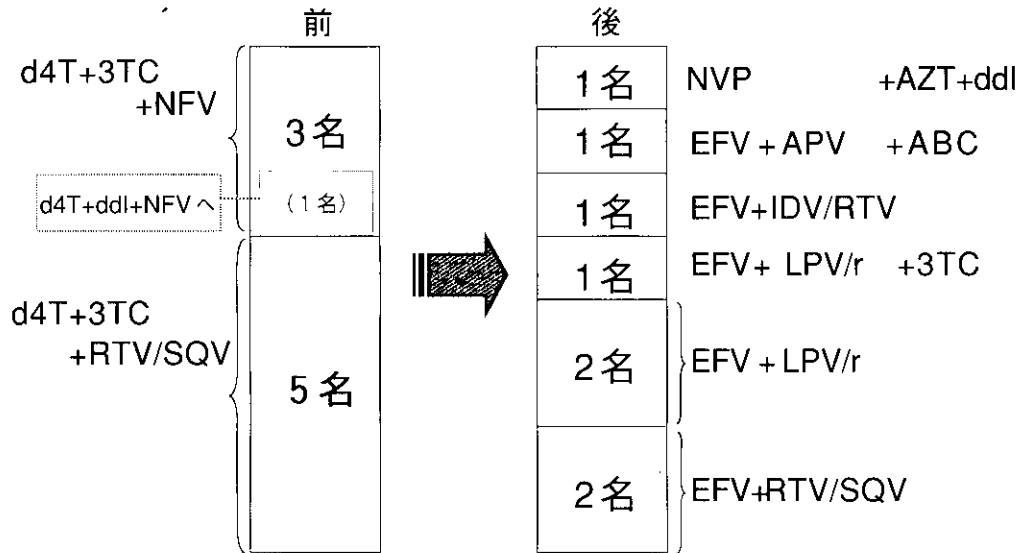


図2.HAART 中止後の経過 (58歳、男性)

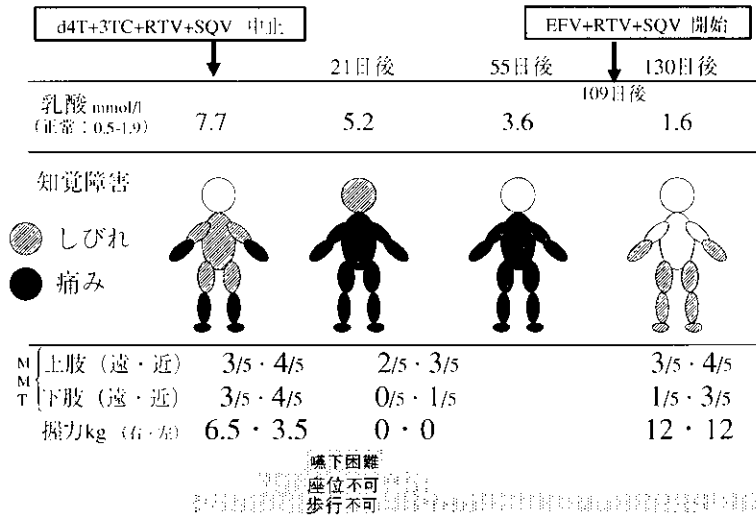
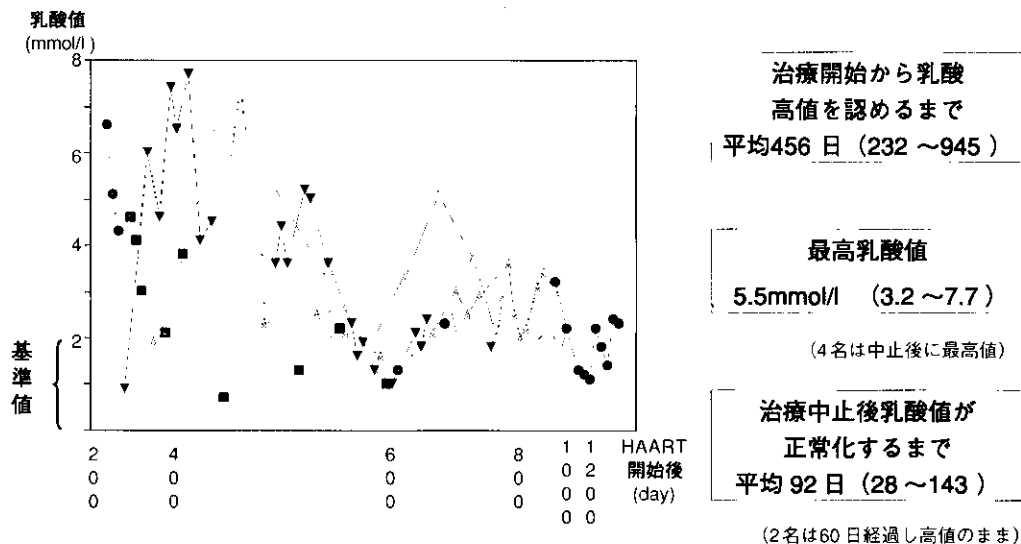


表 3. 高乳酸血症後の末梢神経伝導速度

	測定日 (高乳酸血症確認から)	上肢	脛骨側	腓骨側	Follow up
34歳 女性	7日後		運動↘	運動↘ 感覚↘	
37歳 男性	9日後	正常	運動↓	感覚↓	69日後...改善なし
43歳 男性	106日後		運動↓↓	運動↓↓↓ 感覚↓↓↓	
58歳 男性	70日後	正常	運動↓↓ 感覚↓↓	運動↓↓↓ 感覚↓↓↓	160日後...上肢↓ 220日後...改善なし

図 3. HAART 中止後の乳酸値の変化



続いたが、2ヶ月経過した頃から症状が改善し始め、109日後にEFV、RTV、SQVでHAARTを再開し、乳酸値、症状ともに軽快を示し、8ヶ月後には自力で外来通院可能となった。

#### D. 考察

- ・ 高乳酸血症を発症するまでに、全例治療によりCD4の上昇とHIV-RNA量の減少を認め、抗HIV療法としては、比較的良好な経過をたどっていたことが伺われた。
- ・ 発症した全例にd4T+3TCの投与歴があり、1例をのぞいてd4T+3TC投与中に高乳酸血症を起こしていた。このことはd4TなどのNRTIと高乳酸血症との関連を示唆するものと思われた。
- ・ HAART中止後に乳酸値が正常化する例でも最低28日を要したり、半数(4名)に乳酸の最高値が中止後に認めたことなど、原因薬剤を中止してもすみやかに高乳酸血症の改善がみられず病態の進行がみられることから、早期発見により薬剤を中止しなければ重篤な経過をとることが示唆された。
- ・ 末梢神経伝導速度を測定した全例(4名)に末梢神経障害を認めており、HAARTによる高乳酸血症の病態として末梢神経の軸索障害がかんがえられた。なお、症状改善後も伝導速度が改善しない例もあり、今後の経過についてさらに検討する必要があると思われた。

#### E. 結論

高乳酸血症は、ミトコンドリアのDNAポリメラーゼガンマがNRTIにより阻害されることによりクレブス回路が破綻し、細胞内の嫌気性過程が盛んとなり乳酸が大量に産生されることが本態とされる。特にNRTIの中でもd4T、ddIによる発生頻度の高さがいわれており死亡例さえ報告されている。しかし今回のようにd4Tの投与歴がある患者でも、早期に原因薬剤を中止・変更することにより、症状が遷延化しても軽快しうることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 学会発表

1. 矢崎博久、中島由紀子、川田真幹、石崎有澄美、砂川恵伸、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池嘉、安岡彰、岡慎一:核酸系逆転写酵素阻害剤を含んだHAART治療中に高乳酸血症を来した8例の検討。第15回日本エイズ学会総会。2001. 11. 112

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし