

などのために、母親にAZTが投与されていたかどうかは、影響を与えないと考えられている(75)。ただし、母子感染例の場合、母親が特定の薬剤に対して耐性であるという情報がある場合は、その子供に対する薬剤耐性検査が治療薬の選択の際に

参考になる場合もある。

成人に投与が認められている抗HIV薬のうち、非ヌクレオシド系逆転写酵素のデラビルディン(DLV)は、小児への投与は認められていない。またプロテアーゼ阻害薬では、サキナビルハードカ

表1 推奨される治療薬の選択

推奨される治療薬	
○	プロテアーゼ阻害薬1剤(ネルフィナビルないしはリトナビル) +ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤(AZT+ddI、AZT+3TC、d4T+ddIなど)
○	カプセルを服用できる小児に対しては、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤であるエファビレンツ(EFV) +ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤
上記が選択できない場合の治療薬の組み合わせ	
以下の薬剤の組み合わせは、治療の有効性が期待されるが、小児に対する十分な治療データがないので、投与にあたっては注意が必要である。	
○	ネビラピン(NVP) +ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤
○	アバカビル(ABC) +AZT+3TC
○	カレトラ(LPV/RTV) +ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤
○	インジナビル(IDV) またはサキナビルソフトカプセル(SQV) +ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤(カプセルが服用できる小児例)

表2 小児に対する抗HIV治療薬

薬剤名	小児用剤形の有無	留意点	小児への投与量
ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬			
レトロビル AZT	シロップ		未熟児 (生後2週まで) 1.5mg/kg 8時間毎、 その後) 2mg/kg、8時間毎 新生児 (生後90日まで) 2mg/kg、6時間毎 (静脈内投与) 1.5mg/kg、6時間毎 小児 経口 160mg/m ² 、8時間毎、 (静脈内投与) 120 mg/m ² 、6時間毎間歇投与または 1時間あたり、20 mg/m ² 持続 青少年 200mg、1日2回
ヴァイデックス ddI	パウダー		新生児(生後90日以内) 50 mg/m ² 12時間毎 小児 90 mg/m ² 12時間毎 青少年 体重60kg以上 200mg (腸溶剤400mg)、1日2回、体重60kg未満 125mg (腸溶剤250mg)、1日2回
ハイビッド ddC	シロップ		新生児 不明 小児 0.01mg/kg、8時間毎 青少年 0.75mg、1日3回
エピビル 3TC	液剤	3歳未満の小児への適切な投	新生児(生後30日以内) 2mg/kg 1日2回 小児 4 mg/m ² 、1日2回 青少年 体重50kg以上 150mg、1日2回 体重50kg未満 4mg/kg、1日2回

ゼリット d4T	液剤		新生児 不明 小児 1mg/kg、1日2回 青少年 体重60kg以上 40mg、1日2回、体重50kg未満 30mg、1日2回
ザイアジェン ABC	液剤		8mg/kg、1日2回投与
ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬			
ビラミューン NVP	懸濁液		新生児(生後2ヶ月まで) 5mg/kgまたは120 mg/m ² 、1日1回を14日間、ついで120 mg/m ² 、12時間毎を14日間、さらに200 mg/m ² 、12時間毎と増量する 小児 120-200 mg/m ² 、12時間毎(治療を開始する場合は、120 mg/m ² 、1日1回、14日間で開始し、皮疹などの副作用が認められなければ、徐々に120-200 mg/m ² 、12時間毎とする 青少年 200mg、12時間毎(最初の14日間は、200mg、1日1回投与とする)
ストックリン EFV	カプセルのみ	3歳未満の小児への適切な投与量を示すデータはない	新生児 不明、 小児(3歳以上の小児) 10-15kg 200mg、 15-20kg 250mg、 20-25kg 300mg、 25-32.5kg 350mg、 32.5-40kg 400mg、 40kg以上 600mg
レスクリプター DLV	錠剤のみ		小児への投与は認められていない
プロテアーゼ阻害薬			
インビラーゼ SQV	ソフトカプセル	ハードカプセルは、通常は使用しない	新生児 投与量不明、 小児 現在臨床研究中である 青少年 ソフトカプセル 1200mg、1日3回あるいは1600mg、1日2回
ノービア RTV	液剤		新生児 現在臨床研究中である 小児 400 mg/m ² 、12時間毎(嘔気・嘔吐などの副作用のため250 mg/m ² で開始し、5日間程度かけて投与量を増やしていくことが推奨されている) 青少年 600mg、1日2回 小児のRTVのクリアランスは充進しているため、投与量を増加せねばならないことが多い。
クリキシバン IDV	カプセル	高ビリルビン血症の副作用のため、新生児への投与は推奨されていない	小児 500 mg/m ² 、8時間毎(患児の体格に応じて、減量が必要なこともある) 青少年 800mg
ビラセプト NFV	粉末		新生児 40mg/kg 12時間毎、 小児 45mg/kg、8時間毎 青少年 1250mg、1日2回あるいは750mg、1日3回
プローゼ APV	液剤		4歳未満の小児には、推奨されていない 小児および青少年 体重が50kg未満の場合 小児用溶液 22.5mg/kg、1日2回あるいは17mg/kg、1日3回(最大量 1日2800mg) カプセル 20mg/kg、1日2回あるいは、15mg/kg、1日3回(最大量 1日2400mg)

表3 プロテアーゼ阻害薬と非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬間の薬剤相互作用

	ビラミューン NVP	ストックリン EFV	レスクリプター DLV
インビラーゼ フォートベイス SQV	SQV ↓	SQV ↓ EFV ↓	SQV ↑
ノービア RTV	RTV ↓	RTV ↑ EFV ↑	RTV ↑
クリキシバン IDV	IDV ↓	IDV ↓	IDV ↑
ビラセプト NFV	NFV ↑	NFV ↑	NFV ↑ DLV ↓
プローゼ APV		APV ↓	
カレトラ LPV/RTV	LPV ↓	LPV ↓	おそらくLPV ↑

表4 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬と他の薬剤との相互作用

相互作用のある薬剤	ビラミューンNVP	ストックリンEFV	レスクリプターDLV
Clarithromycin 抗菌薬、商品名 クラリスッド、クラリス	NVP ↑ Clarithromycin ↓	Clarithromycin ↓	DLV ↑ Clarithromycin ↑
Rifampicin 抗結核薬、リファンピシン	NVP ↓	EFV ↓	DLV ↓
Ketoconazole 抗真菌薬、商品名ニゾラル、 わが国は外用薬のみ	NFV ↑ Ketoconazole ↓		
Simvastatin などのスタチン 高脂血症薬 商品名リポバスなど			スタチン血中濃度が大きく上昇 する可能性がある
Sildenafil 勃起不全治療薬、 商品名バイアグラ			Sildenafilの血中濃度が増加する 可能性がある
Ethinylestradiol 経口避妊薬、 商品名プロセキソール	Ethinylestradio ↓	Ethinylestradio ↑	
Warfarin ワーファリン			Warfarinの血中濃度が増加する 可能性がある
抗痙攣薬 Phenobarbital 商品名フェノバルなど Phenytoin 商品名アレビアチンなど Carbamazepine 商品名テグレトールなど	抗痙攣薬の血中濃度をモニターしながら、 慎重に投与する必要がある		
Quinidine 抗不整脈薬 硫酸キニジン			Quinidineの血中濃度が増加する 可能性がある

表5 治療前のCD4陽性Tリンパ球数と血漿中HIV RNA量から予測されるAIDS発症リスク：
The Multi-Center AIDS Cohort Study (MACS)のデータ (RT-PCR法による測定)

CD4陽性Tリンパ球数 (/ml)	血漿中HIV RNA量 (/ml)	3年後のAIDS発症リスク%	6年後のAIDS発症リスク%	9年後のAIDS発症リスク%
200未満	20,000以下#	14.3以下	28.6以下	64.3以下
	20,001-55,000	50.0	75.0	90.0
	> 55,000	85.5	97.9	100.0
201-350	20,000以下	6.9以下	44.4以下	66.2以下
	20,001-55,000	36.4	72.2	84.5
	> 55,000	64.4	89.3	92.9
351以上	20,000以下	6.8以下	30.1以下	53.5以下
	20,001-55,000	14.8	51.2	73.5
	> 55,000	39.6	71.8	85.0

#解析するのに十分な症例数がないので、発症率の解釈にあたっては注意を要する

表6 抗HIV療法の開始時期の目安

- 1 HIVに伴う症状が認められる場合 → 治療を推奨する。
- 2 無症状の場合は、通常は以下の場合に治療を推奨する。
 - 1) CD4陽性Tリンパ球数が350/ml未満の場合または
 - 2) 血漿中HIV RNA量が、RT-PCR法で55,000コピー/ml以上の場合

抗HIV療法の開始時期		HIV RNAコピー数(/μl)	
		55,000以下	55,000<
CD4陽性 Tリンパ球数 (/μl)	200以下	ウイルス量にかかわらず治療開始を強く推奨する	
	201-350	通常は治療開始を推奨する (治療開始を延期すべきである という専門家の意見もある)	治療開始を推奨する
	350<	通常は治療を延期して経過観察すべきである	通常は治療開始を推奨する (特にウイルス量が10万コピー/μl 未満の場合、治療開始を延期すべき であるという専門家の意見もある)

プセルは、有効性が低いため、3歳未満の小児に対するアンブレナビル（APV）の投与は、ビタミンEとプロピレングリコールの含有量がきわめて多いため、認められていない。

さらに、小児に対する抗HIV治療薬の剤形、使用にあたっての留意点ならびに投与量に関する情報を、表にまとめ、いつでも手元において参照できるように配慮を加えた（表2参照）

またすでに2001年3月版ガイドラインに速報の形で織り込んだが、小児においても薬剤耐性検査の重要性が証明されたことを、本年度のガイドラインにも書き加えた。

以上により、小児HIV感染症治療に関して、さらに明確な形で、情報を提供できるようになったものと確信している。

3 薬剤情報の充実

強力な抗HIV治療薬の出現により、現時点では多くの症例で、HIVの増幅を抑制することが可能となったが、ひとたび抗HIV治療薬を服用し始めると、長期間（通常は一生）ふくようせねばならない。そのため、最近2-3年は、抗HIV治療薬の有効性よりも、副作用や薬剤相互作用といった面が、特に重視されてきている。従って、どのような治療薬を用いて、有効に治療を行うかという情報を提供することはもちろんであるが、同時に副作用や（抗HIV治療薬はP450を代謝経路に使用するため、相互作用のある薬剤が多いため、）薬剤相互作用に関して、十分に情報を提供することは、きわめて重要である。この見地から、HIV感染症診療においていつでも活用できることを目標として、わかりやすい表の形で治療薬の副作用、相互作用などに関して提示を行った。また相互作用に関しては、わが国における薬剤の発売状況を考慮して列挙し、また商品名を加えることで、多数の関係者が容易に理解できるガイドラインとすることを心がけた。

以下に新たにガイドラインに盛り込んだ表の一部を提示する（表3、4）。

4 抗HIV感染症治療開始時期

2001年3月版ガイドラインにて、大きく改定を行ったが、今年度は基本的には前年度を踏襲した。主に米国のガイドラインに準拠し、エイズ発症リスクなどを基に提唱した。

いつ治療を開始すべきかに関するエビデンスは、現時点では全くない。原則的には、エイズ発症発症リスクを考慮しながら、副作用などのネガティブな面に配慮しながら、免疫力が荒廃が進行しない時点までに、治療を開始するというものである

E. 結論（まとめ）

上記Cで述べた点を中心に、ガイドラインを最新のものに改定した。ガイドラインをさらに身近なものにするため、多くの読者にわかりやすいように十分に配慮を行った。

2002年3月版ガイドラインは、2002年3月末頃に送付予定である。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

① 論文発表（発刊物）

抗HIVガイドライン（2001年3月）
分担研究者 太田康男ら

② 学会発表

抗HIVガイドラインに関してはなし

なお2002年3月版の抗HIVガイドラインは、2002年3月末に送付予定である。

H. 知的財産権の出願・登録情報

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

13

治療成績の評価

分担研究者：中村 哲也（東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科）

研究協力者：太田康男（東京大学医学部附属病院 感染症内科）

研究要旨

本研究班が作成する治療ガイドライン（本研究班班員 太田康男が担当）を補完するために、HIV感染症の母児感染に焦点を絞り平成13年末までの治療成績を評価した。母児感染の機序およびzidovudineを用いた感染予防の効果と副作用についてはおおよそ確定した情報が既に得られている。現在、2剤または3剤の抗HIV薬を用いた感染予防の成績が発表され始めており、zidovudine単剤に比べ優れた成績が得られている。特に3剤併用療法により優れた感染予防効果が得られることが明らかになりつつある。しかしながら、現時点では3剤併用療法が妊婦・児に及ぼす影響について十分な情報が蓄積されておらず、その使用に際しては妊婦・児を慎重に観察しながら行う必要がある。

A. 研究目的

国内外のHIV感染症の治療成績を評価し、治療ガイドライン（本研究班班員 太田康男が担当）を補完する。平成13年度は、HIV感染症の母児感染に焦点を絞り平成13年末までの治療成績を評価した。

B. 研究方法

HIV感染症の母児感染に関して平成13年末までに学術誌に発表された臨床試験等の治療成績、国際学会での情報をもとに治療成績を評価した。本研究において参考にした論文を以下に示す。

1. Mock, PA., Shaffer N., Bhadrakom C., et al. Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. *AIDS* 13: 407, 1999.
2. Kuhn L., Abrams EJ., Matheson PB., et al. Timing of maternal-infant HIV transmission: associations between intrapartum factors and early polymerase chain reaction results. *AIDS* 11: 429, 1997.
3. Phuapradit W., Panburana P., Jaovisidha A., et al. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1 in mid-trimester gestation. *AIDS* 13: 1927, 1999.
4. Sperling RS., Shapiro DE., McSherry GD., et al. Safety of the maternal/infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 12: 1805, 1998.
5. Hayashi R., Beckerman K., Homma M., et al. Pharmacokinetics of indinavir in HIV-positive pregnant women. *AIDS*;14:1061, 2000.
6. Lorenzi, Spicher VM., Laubereau B., et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS* 12: F241, 1998.
7. Brinkman K., ter Hofstede HJM., Burger DM., et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 12: 1735, 1998.
8. Eshleman SH., Mracna M., Guay LA., et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 15: 1951, 2001

9. Culnane M., Fowler M., Lee SS., et al. Lack of Long-term Effects of In Utero Exposure to Zidovudine Among Uninfected Children Born to HIV-Infected Women. *JAMA*. 281: 151, 1999.
10. Mandelbrot L., Landreau-Mascaro A., Rekacewicz C., et al. Lamivudine-Zidovudine Combination for Prevention of Maternal-Infant Transmission of HIV-1. *JAMA*. 285: 2083, 2001.
11. Shaffer N., Roongpisuthipong A., Siriwasin W., et al. Maternal Virus Load and Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtype E Transmission, Thailand. *JID* 179: 590, 1999.
12. Fiscus SA, Adimora AA., Schoenbach VJ., et al. Trends in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Counseling, Testing, and Antiretroviral Treatment of HIV-Infected Women and Perinatal Transmission in North Carolina. *JID* 180: 99, 1999.
13. The International Perinatal HIV Group. The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *N Engl J Med*. 340: 977, 1999.
14. Connor E.M., Sperling R.S., Gelber R., et al., Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment. *N Engl J Med*. 331: 1173, 1994.
15. Sperling RS., Shapiro DE., Coombs R.W., et al. Maternal Viral Load, Zidovudine Treatment, and the Risk of Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Infant. *N Engl J Med*. 335: 1621, 1996.
16. Wade NA., Birkhead GS., Warren BL., et al. Abbreviated Regimens of Zidovudine Prophylaxis and Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus. *Engl J*. 339: 1409, 1998.
17. Ibdah JA., Bennett MJ., Rinaldo P., et al. A Fetal Fatty-Acid Oxidation Disorder as a Cause of Liver Disease in Pregnant Women. *N Engl J*. 340: 1723, 1999.
18. Lallemand M., Jourdain G., Le Coeur S., et al. A Trial of Shortened Zidovudine Regimens to Prevent Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *N Engl J Med*. 343: 982, 2000.
19. Shaffer N., Chuachoowong R., Mock PA., et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. *Lancet* 353: 773, 1999.
20. Guay LA., Musoke P., Fleming T., et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 354: 795, 2000.
21. Blanche S., Tardieu M., Rustin P., et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 354: 1084, 2000.
22. Hanson IC., Antonelli TA., Sperling RS., et al. Lack of Tumors in Infants With Perinatal HIV-1 Exposure and Fetal/Neonatal Exposure to Zidovudine. *J. AIDS. Hum. Retro*. 20:463, 1999.
23. Morris AB., Cu-Uvin S., Harwell JI., et al. Multicenter Review of Protease Inhibitors in 89 Pregnancies. *J. AIDS. Hum. Retro*. 25:306, 2000.
24. The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside Exposure in the Children of HIV-Infected Women Receiving Antiretroviral Drugs: Absence of Clear Evidence for Mitochondrial Disease in Children Who Died Before 5 Years of Age in Five United States Cohorts. *J. AIDS. Hum. Retro*. 25:261, 2000.

C. 研究結果

(1) HIV 母児感染の時期

HIV 感染児の感染様式は、2つのタイプに分けられることが報告されている。一つは出生直後の末梢血HIV RNAが陰性であるが生後数週間で陽性となるタイプで、これらの児は分娩時または分娩前3-4週間以内に感染したと考えられる（分娩時感染）。もう一つは出生直後から末梢血 HIV RNAが陽性のもので、妊娠中に子宮に感染したものと考えられる（子宮内感染）。表1にこの点に関する代表的な報告を示すが（*AIDS* 13: 407, 1999）、おおよそ3/4は分娩時感染で、残り1/4は子宮内感染であることがわかる。帝王切開を行った場合、経膾分娩に比べHIV感染率が約半分になることも報告されており、多くの母児感染が分娩時の産道感染か、妊娠末期（36週以降）に起こることを裏付けている。

表1 HIV 母児感染時期

	感染児数	総数	感染率(%)	95%信頼間隔
全体	49	218	22.5	17.3 - 28.4
子宮内感染*	12	218	5.5	3.0 - 9.2
分娩時感染	37	206	18.0	13.2 - 23.7

子宮内感染がいつから起こるかについては明確な情報はないが、流産した胎児を用いた解析から少なくとも妊娠18週くらいから母児感染が成立するようである。したがって、分娩前後の時期が母児感染予防にとって最も重要であるが、より完璧な感染予防のためには妊娠中期より感染予防策を取る必要がある。

(2) 抗 HIV 薬による母児感染予防効果

抗 HIV 薬を用いた母児感染予防については、1990年代に zidovudine (ZDV)による臨床試験が行われ、1998年にその最終報告が発表された。それによると、ZDVを妊娠中期から妊婦に投与し、出産直後から児にZDVを6週間内服させることで母児感染率を25.5%から8.3%に減少することが示された。

その後、ZDVと lamivudine の併用や、プロテアーゼ阻害剤を加えた3者併用療法がさらに優れた予防効果を示すことが明らかになってきている。強力な3者併用療法で血中の HIV RNA 量を検出感度以下に維持することで、母児感染は0%近くに減少させることが可能と推定される。したがって、今後の HIV 母児感染予防は3者併用療法が主流となっていくと思われるが、その母・児に与える有害事象についてはまだ情報が不足しており、また長期間の観察結果が明らかとなっていないのが現状である(3)参照)。学術誌、学会等で発表される最新の情報を参考にしながら、我が国での母児感染予防を考えていく必要がある。

(3) 妊婦、児に対する抗 HIV 薬の副作用

妊婦での抗 HIV 薬の代謝が非妊婦と異なるとする報告がある。Hayashi Rらは妊婦におけるプロテアーゼ阻害剤 IDV の代謝を検討し、妊娠中は AUC が低下すると報告している (AIDS 14: 1061, 2000)。また、乳酸アシドーシスによる3例の妊婦死亡が報告されており (Bristol-Myers Squibb)、今後同様な症例の報告に注意が必要である。その他、妊婦、児に対する抗 HIV 薬の副作用として以下の報告がある。

- ・ NVP単回投与後の母、児のNVP耐性。出産(生)後6-8週の時点で、母:111人中21人(19%)、児:24人中11人(46%)でNVP耐性が見つかった。12カ月後の再検では全例耐性検出でず (AIDS 15: 1951, 2001)。
- ・ ZDV+3TC投与後の母の3TC耐性。内服前2%だったM184Vが、出産後6週の時点で39%に増加。内服期間が長いほど、VLが多いほど耐性入りやすい (JAMA 285: 2083, 2001)。
- ・ ACTG 076の児 (ZDV群 250人、placeo群 236人) のフォローアップ (18カ月)。生後6カ月以内の貧血 (ZDV群) 以外は、発達指標、免疫能に差はない (AIDS 12: 1805, 1998)。
- ・ ACTG 076の非感染児 (ZDV群 98人、placeo群 234人) のフォローアップ (平均4.2年)。体重、身長、頭囲、精神発達度に差はない。ZDV群で2例に眼球の異常、1例に心筋障害があった (JAMA 281: 151, 1999)。
- ・ J AIDS 20:463, 1999 ZDV曝露児 727名、14.5-38.3カ月のフォローアップで、悪性腫瘍の発生0件 (J AIDS 20:463, 1999)。
- ・ NRTI 2剤 (AZT+3TC) 21名、NRTI 2剤+PI 16名をフォローアップ。新生児30例中14例で有害事象(早産、胆道系の先天異常、頭蓋内出血)、コントロールない (AIDS 12: F241, 1998)。

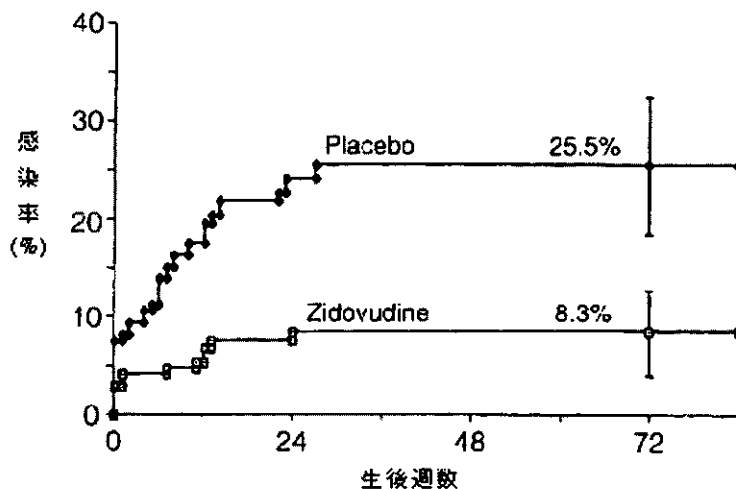


図1 ZDVによる母児感染予防効果 (NEJM 331: 1173, 1994)

- ・ 89例妊婦にPI含む抗HIV療法施行。母児感染0例、早産率増加なし (J. AIDS 25: 306, 2000)。
- ・ 母児感染目的にZDVを投与された1,754人の新生児 (HIV陰性) 中、8人のミトコンドリア異常が見つかった。2人は死亡。乳酸アシドーシス 5人、脳MRI異常 6人。全例ミトコンドリア呼吸鎖の活性低下あり。コントロール (ZDV非曝露群) との比較がない (Lancet 354: 1084, 1999)。
- ・ US cohort HIV(+)母から生まれた約20,000人の児 (約半数がNRTIに曝露) のうち、223名が死亡。その死因を調査したが、ミトコンドリア異常と関連したものはなかった。現在、生存中の児を調査中 (JAIDS 25: 261, 2000)。

D. 考察

HIV感染症の治療は過去4-5年で長足の進歩をとげ、治療薬の選択方法や治療開始時期の考え方が年々変化してきている。母児感染予防についても全く同様であり、最新の情報に基づいた治療を我が国でも選択できるよう本研究班の治療ガイドラインをリアルタイムで整備することは社会的に大きな意義を有するものと考えます。平成13年度は母児感染に焦点を絞って治療成績の評価を行った。次年度以降は別のテーマに焦点を移す予定であるが、母児感染についても逐次新たな情報を入手し評価していきたい。

E. 結論

- (1) HIV感染症の母児感染は分娩時または分娩直前 (36週以降) に起こることが多いが、約1/4の感染は妊娠中期に起り、完全な予防には妊娠中期からの予防策が必要である。
- (2) ZDV単剤による感染予防で母児感染は1/3程度に低下するが、数%の感染は阻止できない。
- (3) 抗HIV薬の2剤併用療法は母児感染を1.6%に低下させるが、39%の母親で3TC耐性ウイルスを誘導する。
- (4) プロテアーゼ阻害剤を含んだ3剤併用療法 (ZDV+3TC) は強力に母児感染を予防し、特に妊婦末梢血中のHIV RNA量が検出感度以下に維持されれば母児感染率は非常に低くなる。ただし、検出感度以下の場合も少数の感染例は報告されている。
- (5) 3剤療法は優れた感染阻止効果を有するが、母児に対する副作用については現時点では十分な情報がない。頻度の高い重篤な有害事象は報告されていないが、頻度が少ないものや、長期観察後始めて明らかとなるような有害事象については未知数である。

F. 健康危険情報

特記すべきことはない。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成13年度 厚生科学研究費補助金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

発行日 2002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

平成 13 年度
厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業

HIV 感染症の治療に関する研究

— 研究報告書 —

(2/2)

研究成果の刊行物に関する一覧表

平成 14 年 3 月

主任研究者 岡 慎一

Publication list (2001 – in the press)

岡 慎一

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.** α -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 ϵ , γ and ζ 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** 16:701-711, 2002.
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** 54:246-247,2001.
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** (in the press).

満屋裕明

1. Maeda, K., Yoshimura, K., Shibayama, K., Habashita, H., Tada, H., Sagawa, K., Miyakawa, T., Aoki, M., Fukushima, D., and **Mitsuya, H.** (2001) Novel low molecular weight spirodiketopiperazine derivatives potently inhibit R5 HIV-1 infection through their antagonistic

- effects on CCR5. **J. Biol. Chem.** 276: 35194-35200.
2. Suzuki, S., Rahman, M., and **Mitsuya, H.** (2001) Diverse transcriptional response of CD4(+) T cells to stromal cell- derived factor (SDF)-1: cell survival promotion and priming effects of SDF-1 on CD4(+) T cells. **J. Immunol.** 167:3064-3073.
 3. Kodama, E., Kogo, S., Kitano, K., Machida, H., Gatanaga, H., Shigeta, S., Matsuoka, M., Ohrui, H., and **Mitsuya, H.** (2001) 4'-Ethylnyl nucleoside analogs: potent inhibitors active against multi-drug-resistant HIV variants in vitro. **Antimicrob. Agents Chemother.** 45:1539-1546.
 4. Ohrui, H. and Mitsuya, H. (2001) 4'-C-Substituted-2'-deoxynucleosides: a family of antiretroviral agents which are potent against drug-resistant HIV variants. **Current Drug Targets - Infectious Disorders**, 1:1-10.
 5. Kavlick, M.F. and **Mitsuya, H.** (2001) The emergence of drug resistant HIV-1 variants and its impact on antiretroviral therapy of HIV-1 infection. In: *The Art of Antiretroviral Therapy* (Ed. Erik De Clercq) American Society for Microbiology, Washington, D.C. 2001, pp. 279-312.
 6. Sakai, T., Matsuoka, M., Aoki, M., Nosaka, K., and **Mitsuya, H.** (2001) Missense mutation of interleukin 12 receptor b1 chain-encoding gene is associated with impaired immunity against mycobacterium avium complex infection. **Blood** 97:2688-2694.
 7. Kohgo, S., **Mitsuya, H.**, and Ohrui, H. (2001) Synthesis of the L-enantiomer of 4'-C-ethylnyl-2'-deoxycytidine. **Biosci. Biotechnol. Biochem.** 65: 1879-1882.
 8. Miyakawa, T., Obaru, K., Maeda, K., Harada, S., and **Mitsuya, H.** (2002) Identification of amino acid residues critical for LD78b (a variant of human macrophage inflammatory protein-1a binding to CCR5 and inhibition of R5 HIV-1 replication. **J. Biol. Chem.** Published on-line 12/4/01.
 9. Gatanaga, H., Suzuki, Y., Tsang, H., Yoshimura, K., Kavlick, M.F., Mardy, S., Gorelick, R.J., Tang, C., Summers, M.F., and **Mitsuya, H.** (2002) Amino acid substitutions in non-cleavage sites of the gag region are indispensable for high level HIV-1 resistance to protease inhibitors. **J. Biol. Chem.** Published on-line on 12/10/01.
 10. Yoshimura, K., Kato, R., Kavlick, M.F., Nguyen, A., Maroun, V., Maeda, K., Hussain, K.A., Ghosh, A.K., Erickson, J., and **Mitsuya, H.** (2002) UIC-94003: a potent protease inhibitor (PI) that inhibits multi-PI-resistant HIV-1 replication in vitro. **J. Virol** 76:1349-1358.
 11. Egron, D., Pigaud, C., Gosselin, G., Aubertin, A.M., Gatanaga, H., **Mitsuya, H.**, Zemlicka, J., and Imbach, J.L. (2002) Increase of the adenallene anti-HIV activity in cell culture using its bis(tBuSATE) phosphotriester derivative. **Bioorg Med Chem Lett** (in press)
 12. Kodama, E., Matsuoka, M., Ohrui, H., and **Mitsuya, H.** (2002) 4'-Ethylnyl nucleoside analogs: potent inhibitors active against multi-drug-resistant HIV variants. **Int'l Antiviral News** (in press)

13. Yasunaga J, Sakai T, Nosaka K, Etoh K, Tamiya S, Koga S, Mita S, Uchino M, Mitsuya H, and Matsuoka M. Impaired production of naive T lymphocytes in human T-cell leukemia virus type I-infected individuals: its implications in the immunodeficient state. **Blood** 97 : 3177-83, 2001.

14. Nosaka K., Miyamoto T., Sakai T., Mitsuya H., Suda T., Matsuoka M. Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia: Overexpression of RANK ligand on adult T-cell leukemia cells. **Blood** 99: 634-640, 2002.

15. Horikawa K., Kawaguchi T., Ishihara S., Nagakura S., Hidaka M., Kagimoto T., Mitsuya H., Nakakuma H. Frequent detection of T cells with mutations of the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase gene in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood** 99: 24-29, 2001

松岡雅雄

1. Kodama E, Kohgo S, Kitano K, Machida H, Gatanaga H, Shigeta S, **Matsuoka M**, Ohri H, Mitsuya H. 4'-Ethyne nucleoside analogs: Potent inhibitors active against multi-drug-resistant HIV variants in vitro. **Antimicrob. Agents Chemother.** 45: 1539-1546, 2001.
2. Tamamura H, Omagari A, Hiromatsu K, Gotoh K, Kanamoto T, Xu Y, Kodama E, **Matsuoka M**, Hattori T, Yamamoto N, Nakashima H, Otaka A, Fujii N. Development of specific CXCR4 inhibitors possessing high selectivity indexes as well as complete stability on serum based on an anti-HIV peptide T140. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 11: 1897-1902, 2001.

桑原 健

本年度は、今回の研究に関連する publication はなし。

滝口雅文

1. Hossain MS., Tomiyama H., Inagawa T., Sriwanthana B., Oka S., **Takiguchi M.** HLA-A*3303-restricted cytotoxic T lymphocyte recognition for novel epitopes derived from the highly variable region of the HIV-1 Env protein. **AIDS** 15: 2199-2201, 2001.
2. Matsui M., Machida S., Tomiyama H., **Takiguchi M.**, and Akatsuka T. Introduction of tapasin gene restore surface expression of HLA class I molecules, but not antigen presentation of and HIV envelope peptide in a hepatoma cell line. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 285: 508-517, 2001.
3. Fukada 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** 16:701-711, 2002.

4. Fukada 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 press)

松下修三

1. Ikegawa M., Matsumoto K., Herrmann S., Iwamoto A., Nakamura T., **Matsushita S.**, Nakamura T., Honjo T., and Tashiro K.: Elevated plasma SDF-1 protein level in the progression of HIV-1 infection/AIDS. **AIDS Res Hum Retrov** 17: 587-595, 2001.
2. Kimura T., Yoshimura K., Nishihara K., Maeda Y., Matsumi S., Koito A., and **Matsushita, S.:** Reconstitution of spontaneous neutralizing antibody response against autologous HIV-1 in chronically infected patients during highly active antiretroviral therapy. **J. Infect. Dis.** 185:53-60, 2002.
3. Wang FX, Kimura T., Nishihara K., Yoshimura K, Koito A., and **Matsushita S.:** Emergence of autologous neutralization-resistant variants from pre existing quasi species during viral-rebound of human immunodeficiency virus type-1 infected patients under treatment of highly active anti retroviral therapy (HAART). **J. Infect. Dis.** 2002 (in press)

安岡 彰

1. 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.
2. 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.
3. Tachikawa N., Kikuchi Y., Masaki N., Saitoh K., **Yasuoka A.**, and Oka S. α -fetoprotein and highly active antiretroviral therapy in patients coinfectd with HIV-1 and hepatitis C virus. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 20: 364-366, 2001.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
 8. 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.
 9. Oka S, **Yasuoka A**. Current status of HIV infection in the AIDS Clinical Center. **Intern Med** 41: 58-59, 2002.
 10. 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).

西村浩一

1. Carone M, Ambrosino N, Bertolotti G, Bourbeau J, Cuomo V, De Angelis G, Garuti G, Gasparotto A, Giamesio P, Ilowite J, Ioli F, Melchor R, Neri M, **Nishimura K**, Oliveira LVF, Pierobon A, Ramponi A, Rochester C, Salajka F, Lauro IS, Singh S, Zaccaria S, Votto J, Zuwallack R, Jones PW, Donner CF on behalf of the QuESS Group. Quality of life evaluation and survival study: a 3-yr prospective multinational study on patients with chronic respiratory failure. **Monaldi Arch Chest Dis** 2001; 56: 17-22.
2. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T on behalf of the Kansai COPD Registry and Research Group in Japan: Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airways obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chest** 【in press】

太田康男

本年度は、今回の研究に関連する publication はなし。

中村哲也

本年度は、今回の研究に関連する publication はなし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Teruya K, Yasuoka A, Yamaguchi M, Yasuoka C, Yamamoto Y, Genka I, Tachikawa N, Kikuchi Y, and Oka S.	Complications during clinical courses of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome.	Intern Med	40	221-226	2001
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 <i>Mycobacterium avium</i> complex despite new macrolides-containing regimens in patients with acquired immunodeficiency syndrome.	Intern Med	40	454-458	2001
Tachikawa N., Kikuchi Y., Masaki N., Saitoh K., Yasuoka A., and Oka S.	α -fetoprotein and highly active antiretroviral therapy in patients coinfectd with HIV-1 and hepatitis C virus.	Eur J Clin Microbiol Infect Dis	20	364-366	2001
Wakabayashi H, Yano M, Tachikawa N, Oka S, Maeda M, and Kido H.	Increased levels of the 14-3-3 ϵ , γ and ζ isoforms in cerebrospinal fluid of AIDS patients with neuronal destruction.	Clinica Chimica Acta	312	97-105	2001

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
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
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
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
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
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

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
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	16	701-711	2002
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
Katsuhiko Fukada Yuji Sobao Hiroko Tomiyama Shinichi Oka Masafumi Takiguchi	Functional Expression of the Chemokine Receptor CCR5 on Virus Epitope-Specific Memory and Effector CD8 ⁺ T Cells.	J.Immunol	168	2225- 2232	2002
Oka S, Yasuoka A.	Current status of HIV infection in the AIDS Clinical Center.	Intern Med	41	58-59	2002
Yazaki H, Kikuchi Y, Oka S	Skin eruption 8 days after a single dose of efavirenz-containing combinaiton therapy	Jap J Infect Dis	54	246-247	2001
Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, Oka S	Serious bradyarrhythmia in two patients with AIDS probably induced by lopinavir/ritonavir	Clin Infect Dis	in press		