

つとも推奨される」カテゴリーに含まれる薬剤は、HIV RNA量が高い症例にも安定した効果が期待できる。また、ロピナビル/リトナビル合剤（商品名カレトラ）のように、少量のリトナビルを加えることで高い血中濃度を維持できる薬剤は強い抗ウイルス効果が期待できる。

(2) 免疫再構築症候群

抗HIV療法開始後に、沈静化していた日和見疾患が再増悪してくる現象を免疫再構築症候群と呼ぶ。多くの日和見疾患でこの病態が報告されているが、非定型抗酸菌症、結核、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス網膜炎の4疾患は抗HIV療法開始後2週間程度で発症し、治療の継続の障害となる。抗HIV療法開始前に日和見疾患の治療を十分に行うことが必要であるが、各日和見疾患でどの程度の期間治療を行った後に抗HIV療法を開始すればよいかについてはエビデンスがないのが現状である。免疫再構築症候群の存在を認識しそれを確実に診断すること、またその発生時には副腎皮質ホルモンを併用し抗HIV療法の継続に努めることが重要である。

D. 考察

本研究ではHIV診療の専門医がどの組み合わせの薬剤を選択しているか、どのような点に留意して選択すればよいかを可能な限り具体的に示した。薬剤を選択する場合には、服薬率を維持するために、錠剤数、服薬回数が少ない組み合わせを選ぶことが非常に重要である。米国では1日1回内服の薬剤がすでに認可になっている。また、米国においては1日2回内服が認められている薬剤が、本邦においては3回服用での承認となっているものもある。HIV感染者の治療成績向上のためには、これらの新薬の導入や新しい服薬方法の承認が急務であると考えられる。

また、免疫再構築症候群はHAARTが多数の症例で行われるようになって始めて認識されるようになった病態である。本邦では、日和見感染の発症で始めてHIV感染症が診断される症例が増加している。そのような症例では、抗HIV療法続行の妨げとなる免疫再構築症候群に十分留意する必要がある。

E. 結論

抗HIV薬を選択する際には、服薬率と抗ウイルス活性に注意することが重要である。また、抗HIV療法を開始する際には、免疫再構築症候群の存在を念頭において経過を観察する必要がある。

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

10

治療成績の評価 — d4Tによる高乳酸血症の評価—

分担研究者：安岡 彰^{1,2}（¹富山医科薬科大学感染予防医学、²国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター）

共同研究者：矢崎博久、立川夏夫、本田美和子、照屋勝治、源河いくみ、菊池 嘉、木村 哲、岡 慎一（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター）

研究要旨

強力な抗 HIV 療法(Highly Active Anti-Retroviral Therapy)に伴う重篤な合併症である乳酸アシドーシス/高乳酸血症の現状についてエイズ治療・研究開発センター(ACC)における d4T 服用患者を対象に検討した。12 週以上 d4T の投与を受けていた患者 332 名中入院が必要となるような重篤な高乳酸血症が 2 例(0.6%)にみられていた。乳酸が測定されていた 147 例中乳酸の異常値がみられたものは 30 例(20.4%)と高頻度であった。高乳酸血症により治療を中止した症例のうち乳酸の経過を追えた 8 例では乳酸値が正常に復するのに最短でも 5 週以上を要していた。日本においても有症状高乳酸血症が発症していることが明かとなり、今後重篤な高乳酸血症の早期診断方法について早急に確立する必要があると考えられた。

A. 研究目的

強力な抗 HIV 療法(Highly Active Anti-Retroviral Therapy)により、HIV 感染者の予後と生活の質は大幅に改善し、HIV は慢性疾患になったとさえいわれるようになった。ところが抗ウイルス薬を長期間投与した結果、従来は知られていなかったりきわめて稀とされていた副作用が少なからず見られ、重篤な結果が危惧されるようになった。本年度は最近欧米で問題とされている乳酸アシドーシスの日本における発症状況を知る目的で、sanilvudine(d4T)を服用中の患者について高乳酸血症の発症状況を検討したので報告する。

B. 研究方法

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターにおいて 12 週以上 d4T の投与を受けた患者 332 名のうち経過中に乳酸値の測定が行われた 147 例を対象として retrospective に診療記録および患者情報データベースからデータの検索を行った。乳酸値は 2 mmol/L(18 mg/dl)を越えるものを異常値として取り扱った。データの取り扱いにはプライバシー保護に最大限配慮し、データは限定した担当者が収集するとともに解析に当たっては個人情報を取り除いた形で行った。

C. 研究結果

147症例のうち、一度でも乳酸の異常値が認められていたのは30例(20.4%)であった。このうち主治医が乳酸アシドーシスを疑い治療を中止したのは23例(15.6%)であった。認められていた症状をTable 1に示した。これらのうち入院が必要なほど重篤であったのは2例(1.4%)でこれはd4T長期使用例の0.6%(6/1000)に当たった。これらの症例の中止後の乳酸値の経過を追えたものをFig.1に示した。多くの症例で中止後も高い乳酸値が長期間持続していた。

症例

ACCでは2例の重篤な高乳酸血症症例が認められていた。その1例の経過を示す。

症例は57歳男性で、初診時クリプトコックス髄膜炎等を発症しておりCD4は19/ μ Lであった。d4T 80mg, lamivudine(3TC) 300mg, ritonavir(RTV)

800mg, saquinavir(SQV) 800mgの4剤による治療を開始された。当初に見られた倦怠感は治療により消失し、HIVウイルスは検出限界以下となり、CD4も順調な回復が見られた。治療開始後11ヶ月経過した頃より全身倦怠感、悪心・嘔吐などの症状が見られるようになり次第に増強した。しかし治療開始11ヶ月後の乳酸値は8.2mg/dlと正常範囲であった。症状はさらに増強し四肢の末端側からのしびれ感と筋力低下が出現した。治療開始13ヶ月後に再度乳酸値を測定したところ54.4mg/dlと高値であり、高乳酸血症と診断し入院の上すべての抗ウイルス剤を中止した。しかし症状は進行性であり中止後3週後には全身に痛みを伴い四肢が抗重力方向には動かせない状態となり嚥下も困難となった。このため全身管理を行いIVHにより栄養補給をしながら保存的に経過を見た。17週後には筋力低下は座位ができるところで回復し入院9ヶ月後に退院となった(Fig.2)。

Fig.1 Serum lactate level after termination of HAART
8 cases followed up at ACC

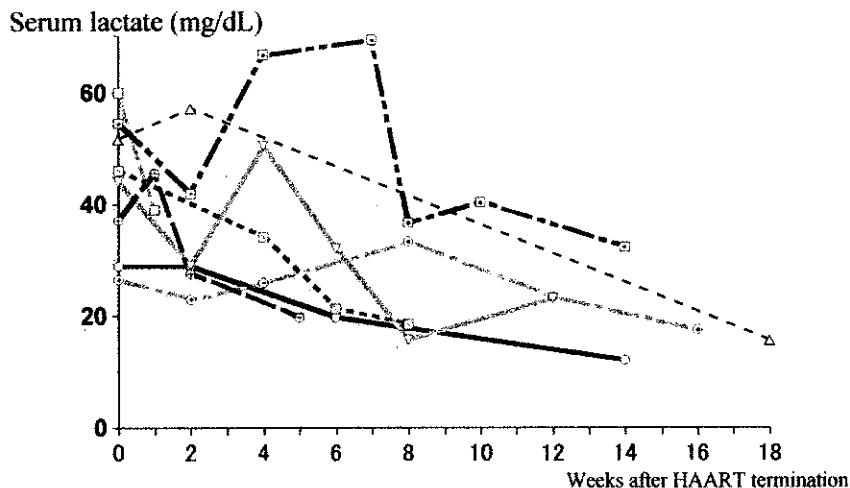


Table 1 Symptoms and laboratory findings during hyper-lactatemia

Numbness	13 (43%)
General malaise	10 (33%)
Digestive symptoms	9 (30%)
palpitation	2 (7%)
Hyperuremic acidemia	17(57%)
Elevation of transaminase	13 (43%)
Hypercholestermia	13(43%)
Acidemia (pH<7.35)	4(13%)
Elevation of serum amylase	3(10%)

他の1例も下肢のしびれ、歩行困難がみられ、薬剤中止後も約1ヶ月程度症状の進行がみられるなど同様の経過をたどった。

D. 考察

HAARTによりHIV感染者の予後は大きく改善したが、治療開始から数年が経過しHAARTによる問題点が明らかとなり、HAARTの評価は単に抗ウイルス効果とその持続性のみならず副作用が予後に与える影響も考慮しなければならないことが明らかになってきた。特にこの数年大きな問題となっているのがlipodystrophyと乳酸アシドーシスである。乳酸アシドーシスはAZT単独治療によってきわめてまれに発生することが報告されていたが、最近核酸系逆転写酵素阻害剤により発生することが指摘されており、特に関連が強いものとしてd4Tがあげられている。今回エイズ治療・研究開発センターにおいてd4T使用患者における乳酸アシドーシスおよび関連高乳酸血症の発生について調査した。その結果12週以上d4Tを含む治療を行った332例から2例の重症高乳酸血症が発生していた。日本においても稀ながら無視できない数の乳酸アシドーシス/有症状高乳酸血症が見られることが明らかとなり、今後注意が必要である。今回検討された高乳酸血症は核酸系逆転写酵素

阻害剤を中止した後も正常化には時間がかかり、2例の重症例では中止後にも症状の増悪が見られた。症状が見られ中断をしてもさらに悪化するということは、この増悪も見越した副作用の発見が必要ということであり早期発見が患者のQOLに大きく影響することを示している。

また、乳酸を測定していた147例中30例(20.4%)で乳酸値が異常を呈していることが明らかとなった。すなわち少なくともd4Tでは乳酸値の異常はかなり普遍的に見られることが明らかとなった。これはこれまでの海外での報告とも一致している¹⁾。この乳酸値異常が乳酸アシドーシス/有症状高乳酸血症をどの程度予見できるマーカーであるかは明らかではない。Boffito Mら²⁾はHAART症例では最初の1年では明らかに乳酸値が高値となるが2年目以降では症状を伴わないまま低下することを報告している。我々が経験した症例でも症状が見られていた初期に測定した乳酸値は正常値であり、無症候の高乳酸血症から次第に有症状に移行するのではなく、これらの異常は比較的急速に進行する可能性が示唆される。欧米のガイドラインでもこれらの点から乳酸値のルーチン測定は推奨されておらず、無症候の高乳酸血症でも著しい高値でない限り治療の中止は求められていない^{3,4)}。

Fig.2 Clinical course of the case (57 year-old-male) after termination of HAART

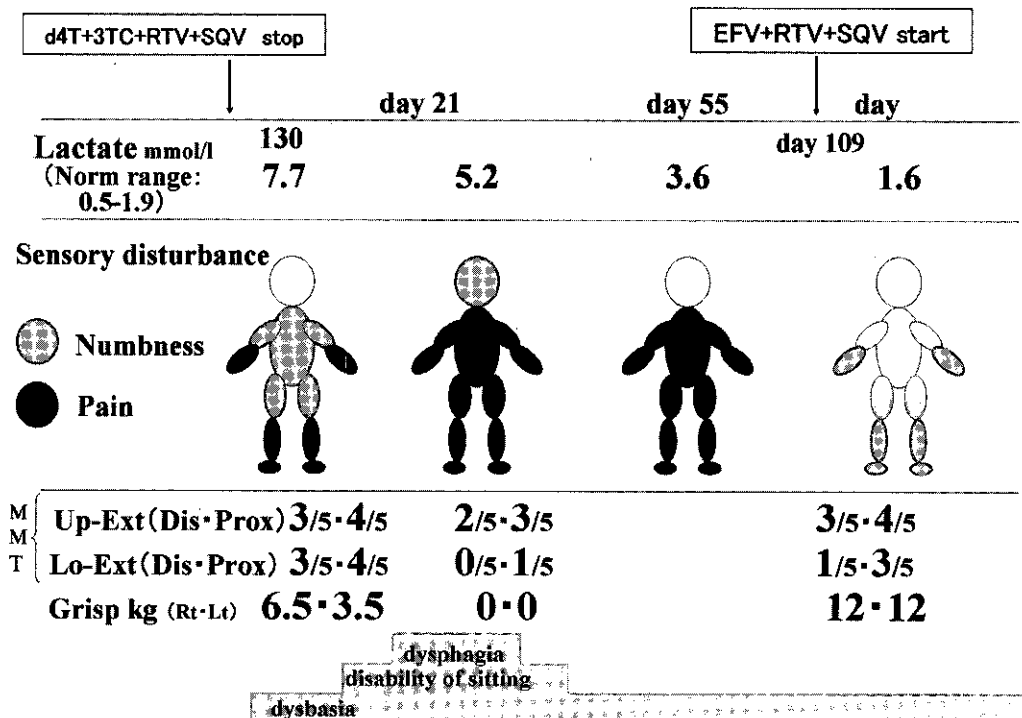


Table 2 症状と検査値異常

- 発症時期治療開始後1ヶ月～20ヶ月
- 症状非特異的・持続する体調不良
 - 倦怠感、易疲労感、嘔気、嘔吐、腹痛、末梢のしびれ、筋力低下、体重減少、動悸、息切れ
- 所見肝腫大、浮腫、腹水、脳症
- 検査値異常肝機能異常、血清乳酸高値 乳酸
ピルビン酸比上昇、時にアミラーゼ上昇

重篤な乳酸アシドーシス/有症状高乳酸血症の早期発見は重要な課題であるが、一方不用意に核酸系逆転写酵素阻害剤による高乳酸血症と判定された患者は今後長期にわたって抗HIV療法の選択で大きなハンディを背負うことになる。今後高乳酸血症を早期に適切に診断し重篤な障害を防ぐ手段の開発は急務である。それまでの間HIV診療に携わる医療従事者は本症の発症を常に念頭に置いた注意深い症例の観察が求められている。現時点での本症を疑う所見をTable 2へ示した。

E. 結論

日本における核酸系逆転写酵素阻害剤による乳酸アシドーシス/高乳酸血症の発生について検討し、重篤な高乳酸血症が欧米と同程度に発症しているのが明らかとなった。無症候から軽度の症状を伴う高乳酸血症は高頻度に見られており、これらの症例と重篤な高乳酸血症の発生との関連は今後検討する必要があると考えられた。

文献

1. John M., Moore CB., James IR. et.al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy AIDS 2001;15:717-723.
2. Boffito M., Marietti G., Audagnotto S. et.al. Lactacidemia in asymptomatic HIV-Infected subjects receiving nucleoside reverse-transcriptase inhibitors. Clin Infect Dis 2002; 34:558.
3. Schambelan M., Benson CA., Carr A. et.al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: Recommendations of an International AIDS society-USA panel. JAIDS 2002; 31(3) : 257-275.
4. AACTG Metabolic Guides hyperamylasemia and lactic acidosis available from <http://aactg.s3.com/members/psmet.htm>

11

新薬による治療

分担研究者：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
病棟医長）

研究要旨

HIVに対する治療は、核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の組合せによる、HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) により飛躍的な進歩を遂げた。HAART 導入により、死亡率の改善と各種日和見感染症の発症率の低下と日和見感染症の発症予防からの離脱などの大きな成功をもたらした。しかしながら、現時点での HAART の効果には限界があり、治癒には至らないことも判明している。本研究では、HAART 施行中に IL-2 の皮下注射を導入し、目標値の CD4 数を下回った際に IL-2 を随時追加投与することにより、持続的に CD4 を高値に維持し、HIV の病期の進行と日和見感染症の発症をモニターし、長期的な予後とウイルス学的な変化を IL-2 投与群と非投与群とで比較検討することを目標としている。当研究は世界 25 カ国が参加中の ESPRIT (Evaluation of Subcutaneous Proleukin in a Randomized International Trial) と命名された国際治験に組み込まれたものである。投与群には組換え型 IL-2 を 12 時間おきに 5 日間連続、合計 10 回の皮下注射を 1 サイクルとして、8 週間隔で 3 サイクル行う。IL-2 投与の有無にかかわらず、治験開始時点では抗ウイルス療法を行っていることなどが条件とされる。国際治験では、各症例が 5 年間の観察期間を設定されているが、当研究では最も長期の経過観察で 2 年 3 ヶ月になっている。途中経過ではあるが、継続治療ができていない症例は目標である CD4 数（開始前の CD4 数が 300～500/ μ l の場合は開始前の 2 倍の CD4 数、開始前の CD4 数が 500/ μ l 以上の場合は CD4 1000/ μ l が目標値）が維持されており、重篤な副作用で中断した 1 例を除き良好な結果が得られている。投与群・非投与群の中に死亡ないしは AIDS 指標疾患やその他の規定された日和見感染症を発症したものはいないが、今後も長期的に IL-2 の効果と有害事象の発現に関して十分な経過観察が必要である。

A. 研究目的

CD4細胞数が $300/\mu\text{l}$ 以上でHAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) を受けているHIV感染患者を対象として、組換え型IL-2の皮下投与を行った場合と行わなかった場合の、5年間の観察期間における疾患の進行および死亡率における効果を比較検討する。

B. 研究方法

この研究は、国際治験であるESPRIT (Evaluation of Subcutaneous Proleukin in a Randomized International Trial) と命名されたオープンラベル法による第Ⅲ相、無作為試験治験に基づいて行われる。世界25カ国で合計4000名の参入を予定し、うち半数がIL-2投与群に無作為に割り付けられる。国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター（以下ACC）では、合計20名の参加を予定する。

1. 選択基準

- ① ELISA検査によるスクリーニングおよびWestern blot法などの確認検査でHIV感染が証明されている、あるいは以下のいずれか；
HIV p24抗原陽性、血漿HIV RNA proviral DNA陽性。
- ② 治験登録45日以内のCD4細胞数が $300/\mu\text{l}$ 以上の患者。
- ③ 年齢が18歳以上。
- ④ 治験登録45日以内の検査成績が、
a. ASTあるいはALTが正常上限の5倍を越えない。
b. 総ビリルビンあるいは直接ビリルビンが正常上限の2倍を越えない（Gilbert症候群またはIDV治療中の患者では正常上限の5倍まで可）。
c. クレアチンが 2.0mg/dl (177mmol/L)以下。
d. 血小板数が $50,000/\mu\text{l}$ 以上。
- ⑤ 治験登録時に抗ウイルス治療を行っているか、あるいは開始する予定のもの。抗ウイルス薬は承認薬、未承認薬を問わず、日常診療あるいは治験に関連してあるいは他の経路から入手されたものでも構わない。
- ⑥ 文書による同意を得た患者

2. 除外基準

- ① 以前のIL-2治療歴

- ② 現在細胞障害性化学療法を必要とする悪性腫瘍があるもの。ただしカポジ肉腫は除外する。
- ③ AIDS指標疾患の発症（category C, CDC, 1993）あるいは次の疾患もしくは状態に少なくとも参加前1年以上の間罹患していないこと；肺外カリニ、多皮膚分節にわたる帯状疱疹（隣接しない10個以上の病変）、中枢神経系のアメリカトリパノソーマ感染症（Chagas病）、ペニシリウム感染症、内臓リーシュマニア症、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、バルトネラ症、ミクロスポリジウム症（1ヶ月以上にわたる）、ノカルジア症、侵襲性アスペルギルス症、ロドコッカス症
- ④ 全身性にステロイド、免疫抑制剤、あるいは細胞傷害性薬剤が登録前45日以内に投与されているもの。
- ⑤ 原因を問わず、抗癌剤の投与を必要とする中枢性疾患を持つ者。
- ⑥ 現在、あるいは既往に下記の自己免疫疾患/炎症性疾患があるもの
a. 炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）
b. 乾癬
c. 視神経炎
d. 生命に危険のある合併症をもたらしうる全ての自己免疫疾患/炎症性疾患
- ⑦ 妊娠（妊娠可能な女性は登録14日以内の血清あるいは尿検査による妊娠検査陰性が必要である。）
- ⑧ 授乳中の母親

3. 治験における治療

上記基準の適格者はIL-2皮下治療群か非治療群に無作為割付される。組換え型IL-2、750万単位が一日2回、5日間連続で投与され、これが8週間ごとに3サイクル行われる。したがってIL-2投与群の患者はIL-2投与に伴う毒性や禁忌が発生しない限り、約6ヶ月間の間に3サイクルのIL-2が投与される。最初の3サイクルが終了後、個々の主治医の判断で、投与を継続することが出来る。有害事象が生じた際は、750万単位から600万単位、450万単位、300万単位まで漸次減量が主治医の判断で行える。一旦投与量を減じた場合は、次の投与量も減じた値から開始する。

治療目標は患者のCD4がbase lineの2倍以上もしくは $1,000/\mu\text{l}$ 以上を可能な限り長期に維

持することである。IL-2は最低6週間以上あけて投与されることになっている。投与間隔に関しては8週間が理想的であるが、6から11週間の間に投与すれば良いこと規定されている。

薬剤は国立国際医療センター薬剤部の無菌室において規定の量に希釈されたものを針付きのインスリン自己注射用シリンジに詰めて、必要な本数患者に手渡されるか、入院管理の場合は当該病棟で保管される。

4. 手技

無作為割付は最初のIL-2の投与が割付後少なくとも2週間以内に行えるようなタイミングで行われる。それぞれの治療サイクルの間、血液生化学、血算と、grade 4以上を除いては本部には報告されないが、副作用のモニターが行われる。投与量の変更や治療サイクルの中断は報告される。両投与群とも4ヶ月毎にCD4細胞数、血漿中HIV RNA量、HIV治療の変更、診断が報告される。Grade 4以上の事象、疾患進行の事象、そして死亡は即座に報告され、各施設へ注意が喚起される。

5. Primary Endpoint

死亡およびCDC1993年版のカテゴリーCに含まれる疾患と肺外カリニ、多皮膚分節にわたる帯状疱疹（隣接しない10個以上の病変）、中枢神経系のアメリカトリパノソーマ感染症（Chagas病）、ペニシリウム感染症、内臓リーシュマニア症、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、バルトネラ症、ミクロスポリジウム症（1ヶ月以上にわたる）、ノカルジア症、侵襲性アスペルギルス症、ロドコッカス症の発症である。

C. 研究結果

ACCでは平成12年11月より初夏異例が参加し、現在まで18例の症例が参加し、9例がIL-2投与群、9例がIL-2非投与群に割り付けられた。

IL-2投与群の9例のうち、7例が初回の3サイクルを完了し、1例が現在2サイクルを終了し3サイクル目を待機中で、1例が3サイクル目の途中で有害事象のため投与を中断した。IL-2投与群の個々の参加時のCD4数と、目標CD4数、現在のサイクル数などを表1に、非投与群のそれを表2に示した。

表1: CD4の推移 IL-2投与群

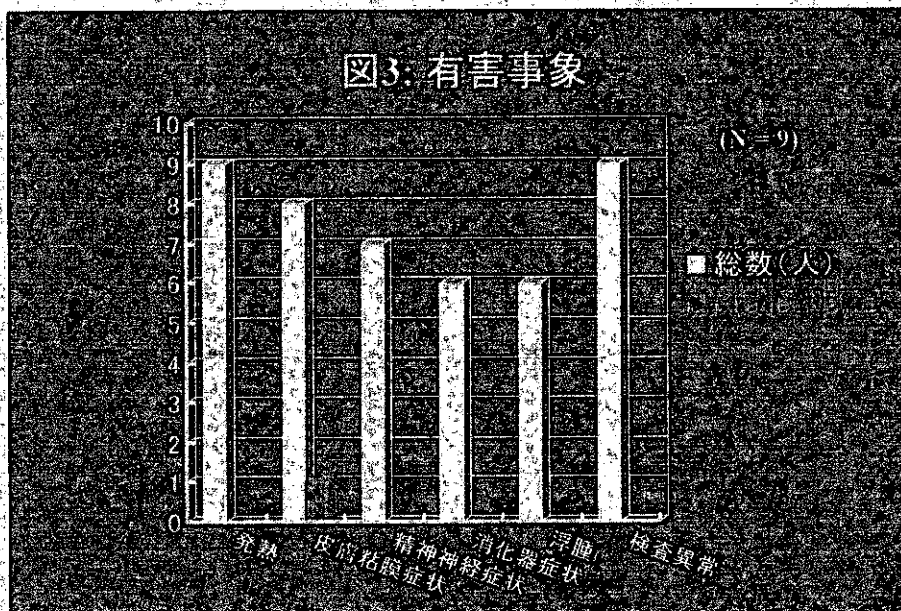
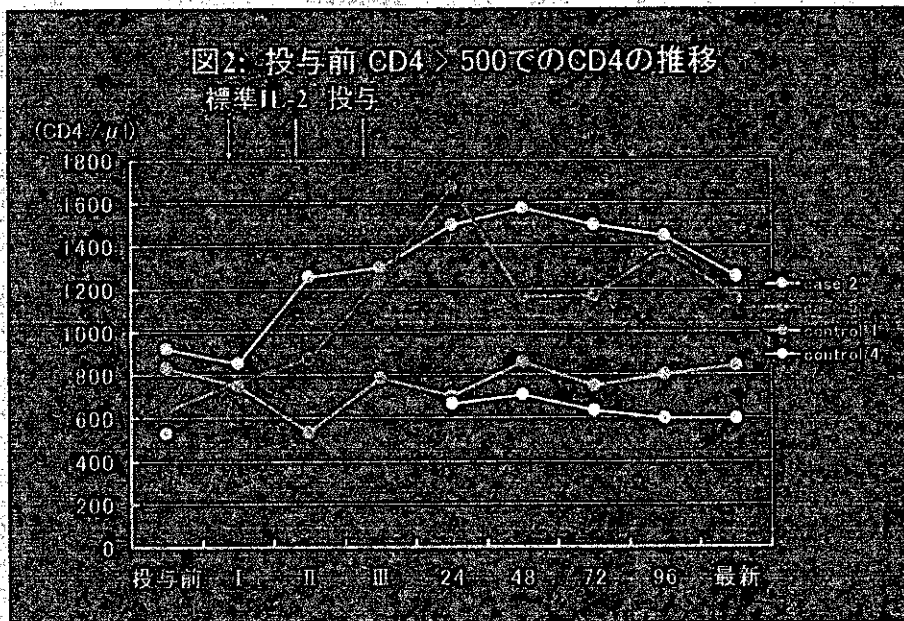
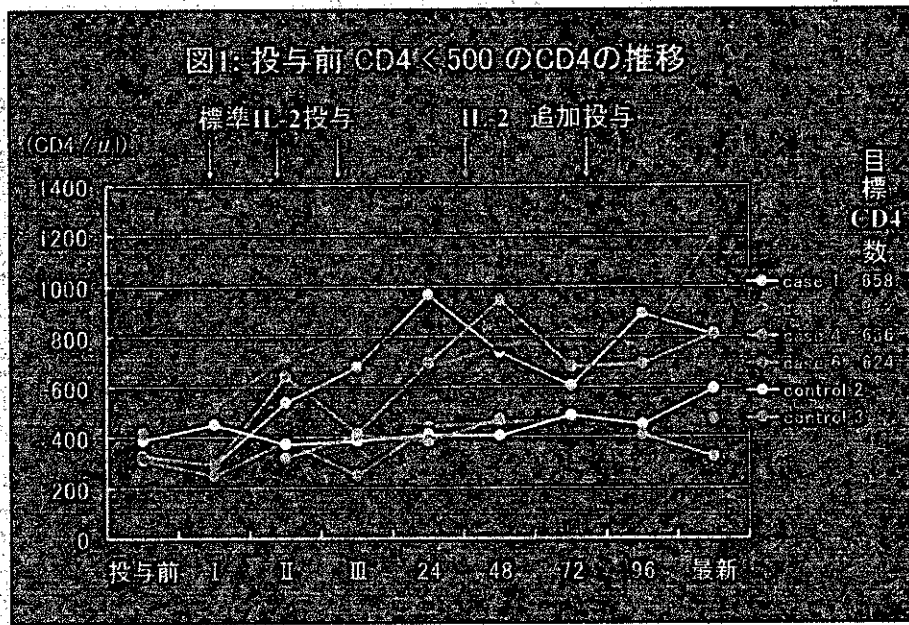
	開始前CD4	Cycle	目標CD4	最新CD4	観察週数
Case 1	329	4	658	808	118
Case 2	923	3	1000	1254	118
Case 3	486	5	972	1201	116
Case 4	318	4	636	810	116
Case 5	635	3	1000	1152	94
Case 6	312	3*	624	471	91
Case 7	392	3	784	756	40
Case 8	404	3	808	707	31
Case 9	453	2	906	486	16

*Case 6は第2,3サイクルともに副作用のために中断した。
*白文字は目標値を達成していないものを示す。

表2: CD4の推移 コントロール群

	開始前CD4	最新CD4	観察週数
Control 1	831	842	118
Control 2	391	593	115
Control 3	418	324	109
Control 4	529	594	97
Control 5	382	584	81
Control 6	314	428	55
Control 7	431	358	28
Control 8	329	270	16
Control 9	391	353	6

* control 1, 5, 6は治療変更あり



CD4が300～500/ μ lで治験に参加し、第3サイクル終了後1年以上経過を追っているIL-2投与群と非投与群のCD4の推移を図1に示した。case1, 3, 4, 6で、初回の3サイクルが問題なく行われたcase1, 3, 4はそれぞれ1, 2, 1サイクルの追加投与を必要としたが、いずれも目標値を達成し維持できている。case6では、皮疹と発熱、神経症状などの有害事象のためにIL-2の投与量を750万単位から、600万単位、450万単位まで減量したが、皮疹の広がり強く、患者さんと相談の上、継続を断念し、第3サイクル途中で中断となった。このcase6では目標値への到達は得られなかった。

対照であるcontrol2, 3ではCD4は大きな変動なく推移した。

CD4が500/ μ l以上で治験に参加し、第3サイクル終了後1年以上経過観察できている症例を図2に示した。case2, 5いずれも3回の標準サイクル後に1000以上の高値を維持できている。

対照である、control1, 4のCD4は大きな変動なく推移した。

有害事象に関しては、図3に示すように全例に発熱などのインフルエンザ様症状が自覚され、皮下注射部や注射に関係のない部位での皮疹、イライラ不眠などの精神症状、下痢、嘔気・嘔吐、口内炎などの消化器症状、四肢末梢および顔面の浮腫などが高頻度に観察された。血小板減少、肝機能異常、白血球の一時的な減少などの検査値の異常が全参加者に観察された。

一部症例では毎回ではないが、HIV-RNAが高感度法で検出されることがあった。

投与量の減量に関しては、中断に至ったcase6では、300万単位まで減量したが、その他の例では、750万単位の投与が維持できている。

D. 考察

全18症例のうちIL-2投与群に割り付けられた9例のうち、1例を除いて今のところプロトコールに則って、治験が継続されている。特に開始前CD4が500/ μ lを超えていた、2例では標準投与である、3サイクル投与後1年半以上、目標値である1000以上が持続維持されている。開始時CD4300～500/ μ lであった症例でも、ほぼ目標値にCD4が維持でき、観察期間が2年に及ぶ3症例では、1ないし2回の追加投与を要したが目標

値を維持できている。観察期間が1年に満たない症例では、外来日毎のCD4数がばらつく傾向もあるが、最近の外来受診時点のデータでは、目標値に近い値を示しており、今後の経過を注意深く観察しながら、必要に応じて追加投与を行い、目標値の維持につとめる(表1参照)。

この治験では、皮下注射は患者自身ですべてできるように、初回サイクル時には入院の上指導し、2回目以降は自宅で行うことを目標としていたが、発熱時の不安などより、ほとんどの患者さんが2回目以降も入院にて行った。解熱剤の予定投与などを予め指導し、処方をしていてもなかなか自宅では実施できない難しさも感じた。発熱は、投与開始後2日目ぐらいまでは解熱剤にも反応し、平熱まで下がるが多かったが、日数が経つにつれて弛張熱となることが多く、ADLは低下した。

プロトコールに従い、投与量を減量することも可能であったが、患者さん達は、投与量を下げることによって効果が落ちることを心配されることが多く、辛い症状に耐えながらIL-2投与を継続していた。

具体的な有害事象に関しては、図3に示すように、自覚症状ではインフルエンザ様症状は必発で、皮膚粘膜症状、精神症状、消化器症状、浮腫が3分の2以上の症例でみられ、検査値異常に関しては、全例で認められた。投与部位に関係のない四肢体幹に長径7～8cmの不正形の膨隆する皮疹を認めた1例は、発熱などの自覚症状もきつく、投与量を300万単位まで減量したが皮疹の増悪傾向があったため、本人と協議の上3サイクル途中で中断した。

投与前HIV-RNAが高感度法(アンプリコア法で50コピー/ml未満)で検出限界未満であっても、IL-2投与中に検出されることもあり、将来に渡って耐性遺伝子の出現には十分な配慮が必要であると思われた。各サイクルの最終投与12時間後には血漿を保存し、先々の検討のために備える必要がある。

E. 結論

IL-2投与がプロトコール通り3回投与できた場合には、開始時CD4数が300以上であれば、目標値の達成が可能であるが、副作用により十分な投与ができないと目標値の達成は困難であった。持続的な目標値の維持のためには、CD4が500/ μ l未満の症例では、追加投与を必要とする場合が多

く、年に1ないし2回の追加投与で目標値が維持された。開始時500/ μ 1以上のCD4があると、開始後2年後でも追加投与を要さなかった。

有害事象は発熱を初めとして頻度は高く程度も強く、初回投与時には特に留意する必要がある。初回以降あっても、さらに高度な有害事象を生ずることもあるので、常に身体所見には注意する必要がある。

HIV-RNAが高感度法でも陰性である症例で、IL-2投与中に検出されることがあり、今後耐性ウイルスの出現には十分な注意が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

① 論文発表

なし

② 学会発表

1. 日本におけるESPRIT (IL-2国際臨床治験) 第15回日本エイズ学会学術集会2001年11月東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

この研究は前述した、国際治験ESPRITに従属するものであり、この研究から派生した一切の知的財産権はESPRITに委ねられるものであり、この研究報告からは個人的な知的財産権は発生しない。

平成14年度 厚生労働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(1/2)」

発行日 2003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14年度
厚生労働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15年3月

主任研究者 岡 慎一

主任研究者

岡 慎一

1. The HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults. *Lancet* 361: 726-35, 2003.
2. Watanabe M, Nishimura K, Kimura S, and **Oka S**. A discriminative study of health-related quality of life assessment in HIV-1 infected persons living in Japan using the Multidimensional Quality of Life Questionnaire for Persons with HIV/AIDS. *Int J STD AIDS* 2003 (in press)
3. Yamamoto Y, Teruya K, Katano H, Niino H, Yasuoka A, Kimura S., and **Oka S**. Rapid progressive human herpes virus 8-associated solid lymphoma in a patient with AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Leuk Lymphoma* 2003 (in press)
4. Matsuoka-Aizawa S, Sato H, Hachiya A, Tsuchiya K, Takebe Y, Gatanaga H, Kimura S, and **Oka S**. Isolation and molecular characterization of a nelfinavir (NFV)-resistant human immunodeficiency virus type 1 that exhibits NFV-dependent enhancement of replication. *J Virol* 77: 318-327, 2003.
5. Tsuchiya K, Matsuoka-Aizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Genka I, Teruya K, Kimura S, and **Oka S**. Primary nelfinavir (NFV)-associated resistance mutations during a follow-up period of 108 weeks in protease inhibitor naïve patients treated with NFV-containing regimens in an HIV clinic cohort. *J Clin Virol* 2003 (in press)
6. Yamaguchi T, Hashimoto S, **Oka S**, Yoshizaki K, Kimura S, Fukutake K, and Shirasaka T. Physical condition and activity of daily living among HIV-infected patients through blood products in Japan. *J Epidemiol* 12: 383-393, 2002.
7. Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, and **Oka S**. Serious bradyarrhythmia that was possibly induced by lopinavir/ritonavir in 2 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 35: 488-490, 2002
8. **Oka S**, Yasuoka A. Current status of HIV infection in the AIDS Clinical Center. *Intern Med* 41: 58-59, 2002.
9. 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
10. 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* 168: 2225-2232, 2002.
11. 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.

分担研究者

満屋裕明

1. Yoshimura, K., Kato, R., Kavlick, M.F., Nguyen, A., Maroun, V., Maeda, K., Hussain, K.A., Ghosh, A.K., Erickson, J., and **Mitsuya, H**. UIC-94003: a potent protease inhibitor (PI) that inhibits multi-PI-resistant HIV-1 replication in vitro. *J Virol* 76: 1349-1358, 2002.
2. Iga, M., Okayama, A., Stuver, S., Matsuoka, M., Mueller, N., Aoki, M., **Mitsuya, H**., Tachibana, N., and Tsubouchi, H. Genetic evidence of transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 between spouses. *J Infect Dis* 185: 691-695, 2002.
3. Gatanaga, H., Suzuki, Y., Tsang, H., Yoshimura, K., Kavlick, M.F., Mardy, S., Gorelick, R.J., Tang, C., Summers, M.F., and **Mitsuya, H**. 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* 277: 5952-5961, 2002.
4. Nosaka, K., Miyamoto, T., Sakai, T., **Mitsuya, H**., Suda, T., and Matsuoka, M. Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia: Overexpression of RNAK ligand on adult T-cell leukemia cells. *Blood* 99: 634-640, 2002.
5. Horikawa, K., Kawaguchi, T., Ishihara, S., Nagakura, S., Hidaka, M., Kagimoto, T., **Mitsuya, H**., and Nakakuma, H. Frequency detection of T cells with mutations of the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase gene in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 99: 24-29, 2002.
6. Miyakawa, T., Obaru, K., Maeda, K., Harada, S., and **Mitsuya, H**. 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* 277: 4649-55, 2002.

- Uneda, S., Hata, H., Matsuno, F., Harada, N., Nagasaki, A., Mitsuya, Y., and **Mitsuya, H.** A nitric synthase inhibitor, N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) has anti-angiogenic effects on extramedullary plasmacytoma. *Brit J Haematol* 2002 (in press)
- Egron, D., Périgaud, C., Gosselin, G., Aubertin, A.M., Gatanaga, H., **Mitsuya, H.**, Zemlicka, J., and Imbach, J.L. Increase of the adenallene anti-HIV activity in cell culture using its *bis*(*t*BuSATE) phosphotriester derivative. *Bioorg. Med.Chem. Lett.* 12: 265-6, 2002.
- Kudo, H., Matsuoka, T., **Mitsuya, H.**, Nishimura, Y., and Matsushita, S. Cross-linking HLA-DR molecules on Th1 cells induces anergy in association with increased levels of Rap 1 and cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{Kip1}. *Immunol. Lett.* 81: 149-55, 2002.
- Wang, R., Corbett, T.H., Cheng, Y.C., Drach, J.C., Kern, E., **Mitsuya, H.**, and Zemlicka, J. L-Tryptophanyl phosphoramidates as prodrugs of synadrol and its *E*-isomer: Synthesis and biological activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12: 2467-2470, 2002.

滝口雅文

- Hossain MS., Tomiyama H., Inagawa T., Ida S., Oka S., and **Takiguchi M.** Identification and characterization of HLA-A*3303-restricted, HIV-1 Pol-and Gag-derived cytotoxic T cell epitopes. *AIDS Res. Huma. Retroviruses.* in press.
- Ueno T., Tomiyama H., **Takiguchi M.** Single T cell receptor-mediated recognition of an identical HIV-derived peptide presented by multiple HLA class I molecules. *J. Immunol.* 169; 4961-4969, 2002.
- Tomiyama H., Akari H., Adachi A., and **Takiguchi M.** Different effects of Nef-mediated HLA class-I down-regulation on HIV-1-specific CD8⁺ T cell cytokine activity and cytokine production. *J. Virol.* 76; 7535-7543, 2002.
- Tomiyama H., Matsuda T., and **Takiguchi M.** Differentiation of human CD8⁺ T cells from a memory to memory/effector phenotype. *J. Immunol.* 168; 5538-5550, 2002.
- Fukada K., 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.* 168; 2225-2232, 2002.
- 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.* 16; 701-711, 2002.

松下修三

- Koito A., Kameyama Y., Cheng-Mayer C., **Matsushita S.** Susceptibility of mink (*Mustela vison*)-derived cells to replication by human immunodeficiency virus type-1. *J. Virol.*, 2003. (in press)
- Koito A., Shigekane H., and Matsushita S. Ability of small animal cells to support the postintegration phase of human immunodeficiency virus type-1 replication. *Virology* 305;181-191, 2003.
- Wang F.X., Kimura T., Nishihara K., Yoshimura K., Koito A., and **Matsushita S.** Emergence of autologous neutralization-resistant variants from preexisting human immunodeficiency virus (HIV) quasi species during virus rebound in HIV type 1-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 185;608-17, 2002.
- Matsushita S.**, Kimura T., Wang F.X., Kim J.R., Koito A., and Yoshimura K. Reconstitution of autologous isolate neutralizing antibodies under HAART and emergence of neutralization escape mutants in vivo. XIV International AIDS Conference 2002 (ed. Monduzzi Editore), 159-167, 2002.
- Matsushita S.**, and Kimura T. Advance in treatment strategy and immune reconstruction against HIV-1 infection. *Microbiol. Immunol.* 46;231-239, 2002.

栗原 健

今回の研究に関してはなし

西村浩一

- 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 airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 121: 1434-1440. 2002.

2. Nakatsu M, Hatabu H, Morikawa K, Uematsu H, Ohno Y, **Nishimura K**, Nagai S, Izumi T, Konishi J, Itoh H. Large coalescent parenchymal nodules in pulmonary sarcoidosis: "sarcoid galaxy" sign. *AJR*. 178: 1389-1393. 2002.
3. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Mishima M. Relationship between different indices of exercise capacity and clinical measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 31: 374-81. 2002.
4. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Comparison of the responsiveness of different disease-specific health status measures in patients with asthma. *Chest*. 122: 1228-1233. 2002.
5. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Ikeda A, Mishima M. Health status measured with the CRQ does not predict mortality in COPD. *Eur Respir J*. 20: 1147-1151. 2002.
6. Tsukino M, **Nishimura K**, McKenna SP, Ikeda A, Hajiro T, Zhang M, Izumi T. Change in generic and disease-specific health-related quality of life during a one year period in patients with newly-detected chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 69: 513-520. 2002.
7. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Hajiro T, Sato S, Ikeda A, Hamada C, Mishima M. Longitudinal changes in airflow limitation and airway hyperresponsiveness in patients with stable asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 89: 619-625. 2002.
8. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in COPD: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 167: 544-549. 2003.
9. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. A comparison of the responsiveness of different generic health status measures in patients with asthma. *Qual Life Res*. [in press]
10. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD. *Chest*. [in press]

太田康男

今回の研究に関してはなし

中村哲也

今回の研究に関してはなし

安岡 彰

主任研究者に含まれる

松岡雅雄

1. Otaka A, Nakamura M, Nameki D, Kodama E, **Matsuoka M**, Uchiyama S, Nakamura S, Nakano H, Tamamura H, Kobayashi Y, Matsuoka M, Fujii N. Remodeling of gp41-C34 peptide leads to highly effective inhibitors of the fusion of HIV-1 with target cells. *Angew Chem Int Ed Eng*. 41: 2937-2940, 2002.

菊池 嘉

主任研究者に含まれる。

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
The HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group.	An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults.	Lancet	361	726-35	2003
Watanabe M Nishimura K Kimura S Oka S.	A discriminative study of health-related quality of life assessment in HIV-1 infected persons living in Japan using the Multidimensional Quality of Life Questionnaire for Persons with HIV/AIDS.	Int J STD AIDS	In press		2003
Yamamoto Y Teruya K, Katano H, Niino H Yasuoka A, Kimura S. Oka S.	Rapid progressive human herpes virus 8-associated solid lymphoma in a patient with AIDS-associated Kaposi's sarcoma.	Leuk Lymphoma	In press		2003
Matsuoka-Aizawa S, Sato H, Hachiya A, Tsuchiya K, Takebe Y, Gatanaga H, Kimura S, and Oka S.	Isolation and molecular characterization of a nelfinavir (NFV)-resistant human immunodeficiency virus type 1 that exhibits NFV-dependent enhancement of replication.	J Virol	77	318-327,	2003
Tsuchiya K, Matsuoka S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Genka I, Teruya K, Kimura S, and Oka S.	Primary nelfinavir (NFV)-associated resistance mutations during a follow-up period of 108 weeks in protease inhibitor naïve patients treated with NFV-containing regimens in an HIV clinic cohort.	J Clin Virol	In press		2003
Yamaguchi T, Hashimoto S, Oka S, Yoshizaki K, Kimura S, Fukutake K, and Shirasaka T.	Physical condition and activity of daily living among HIV-infected patients through blood products in Japan.	J Epidemiol	12	383-393	2002

Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, and Oka S.	Serious bradyarrhythmia that was possibly induced by lopinavir/ritonavir in 2 patients with acquired immunodeficiency syndrome.	Clin Infect Dis	35	488-490	2002
Oka S, Yasuoka A	.Current status of HIV infection in the AIDS Clinical Center.	Intern Med	41	58-59	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
Fukada K., 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	168	2225-2232	2002
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	16	701-711	2002

20020637

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

平成14年度 厚生労働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(2/2)」

発行日 2003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
