

005

Efavirenz (EFV) を含んだ HAART の長期成績に関する検討

照屋勝治、恩田順子、原田壮平、阿部泰尚、福島篤仁、横田恭子、
上田晃弘、田沼順子、矢崎博久、瀧永博之、源河いくみ、
本田美和子、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一、木村 哲
(国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

【目的】 非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)である Efavirenz (EFV) は、従来のプロテアーゼ阻害剤(PI)に比べ投与回数や内服錠数が少なく、また代謝系の副作用も少ないとされており、長期内服を前提とした今日の HAART における key drug として、PI に比べてより好ましい特性を持っている。今回我々は、当科において EFV を含む HAART を行い、2 年 (108 週) 以上の長期に渡って経過観察が可能であった症例につき臨床的検討を行ったので報告する。【対象と方法】 検討は retrospective に行った。EFV を含む HAART を施行し 2 年 (108 週) 以上にわたって経過観察が可能であった初回治療群 109 例、サルベージ治療群 63 例、他レジメンからのスイッチ治療群 30 例の計 202 例を対象とした。EFV 開始時の CD4 数はそれぞれ 144 ± 137 、 186 ± 152 、 $250 \pm 178/\mu\text{l}$ であり、ウイルス量は前 2 者が 4.93 ± 0.78 、 $4.60 \pm 1.04 \log \text{copies/ml}$ であり、スイッチ治療群では 3 例 (83, 54, 5000 copies/ml) を除き全例が検出限界以下 ($< 50 \text{copies/ml}$) であった。それぞれの群につき、治療成績と代謝系への影響について検討をおこなった。【結果】 結果は以下の通りであった。【結語】 EFV を含む HAART は肝機能や代謝系における副作用が少なく長期内服に適した薬剤であると考えられた。

	継続率(108w)	ΔCD4	ΔTC	ΔTG	ΔGPT
初回治療(n=109)	68%	265	29%	62%	5 IU/L
サルベージ(n=63)	52%	219	19%	10%	9 IU/L
スイッチ(n=30)	73%	150	-8.6%	-33%	7 IU/L
	$< 400 \text{copy/ml}(108\text{w})$		$< 50 \text{copy/ml}(108\text{w})$		
	ITT	OT	ITT	OT	
初回治療	66%	100%	53%	98%	
サルベージ	46%	91%	43%	82%	
スイッチ	73%	100%	70%	95%	

* ITT: intent-to-treat, OT: on treatment

ABSTRACT 2

Antiviral Therapy 2004; 9:56.

Novel small-molecule compounds which inhibit strand transfer activity of HIV-1 integrase

H Yan¹, T Chiba¹, Y Kitamura², M Nishizawa¹, M Fujino¹, N Yamamoto¹ and W Sugiura¹

¹ AIDS Research Center, NIID, Tokyo, Japan; and ² Division of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Japan

OBJECTIVE: Integration of the proviral DNA into the host genome is essential event in the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication life cycle. Therefore, integrase (IN), which plays crucial role in this integration event, has been the attractive target of anti-HIV drugs. Up to now, a number of inhibitory compounds have been reported, yet none has been successful in clinical treatment usage. In this study we attempted to find new IN inhibitory compounds, and screened a small molecule-compound library.

METHODS: In-house strand-transfer assay was constructed to screen IN inhibitory compounds. In brief, biotinylated 31 bp donor DNA was mixed with recombinant IN, followed by incubation with digoxigenin (DIG), labelled 29 bp target DNA and the test compound. After 1 h incubation at 37°C, integrated product was captured by streptavidin-coated 96 well plate, and quantified by alkaline phosphatase-conjugated anti-DIG antibody and CSPD chemiluminescence detection system. Lineweaver-Burk plot analyses and intercalation assays were performed to clarify the mechanism of inhibitions. To evaluate *in vitro* virus replication suppressions, single replication assays using HeLa/CD4/LTR-EGFP cell line were performed.

RESULTS: We tested 12000 small-molecule compounds and discovered one compound, carbazole derivative, with potent strand-transfer inhibitory activity. To analyse structural determinants of the strand transfer inhibitory activity, we chemically synthesized 15 derivatives with different side chains on the carbazole structural backbone. Among these 15 compounds, eight derivatives have shown potent strand-transfer inhibitions. IC₅₀s of these eight compounds ranged from 0.78 to 5.3 µM. The result of Lineweaver-Burk plot analyses indicated the carbazole derivatives as competitive inhibitor of strand transfer. No intercalation activities

were observed. In HeLa/CD4/LTR-EGFP cell culture assay, IC₅₀s of the eight compounds ranged from 0.49 to 1.92 µM. However, these eight derivatives demonstrated cytotoxicity (CC₅₀=1.97 to 5.04 µM) in this HeLa cell culture.

CONCLUSION: We have successfully found novel small-molecule IN inhibitory compounds carbazole derivatives. Though their strong cytotoxicity may limit carbazole derivatives to be used in clinical at this moment, it can be the lead compound for developing novel IN inhibitors. In addition, analysing IN inhibitory mechanisms of carbazole may give more detailed information of HIV-1 IN structure and function.

ABSTRACT 98*Antiviral Therapy* 2004; 9:S109.**Changes in prevalence and patterns of drug resistant mutations in Japan – summary of nationwide HIV-1 drug resistance surveillance study (1996 to 2003) in Japan***W Sugiura¹, M Matsuda¹, T Chiba¹, J Kakizawa¹, M Nishizawa¹, H Miura¹, M Hamatake¹, T Ueda¹, M Fujino¹, K Yamada² and N Yamamoto¹*

¹ AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan; and ² Japanese Foundation for AIDS Prevention, Tokyo, Japan

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Antiretroviral treatment situation in Japan has been similar to other Western countries, zidovudine became available in 1987 and HAART was introduced in 1997. As has been widely reported, HAART has improved the prognosis of HIV/AIDS significantly. However, treatment failure due to antiretroviral drug resistance is a critical issue that must be overcome. We started HIV drug resistance genotyping in 1996 to support the treatment, and also to understand prevalence and patterns of HIV drug resistance. Here we present a summary of our 7-year surveillance study of HIV drug resistance in Japan.

METHODS: HIV/AIDS patient blood samples sent to our laboratory from November 1996 to December 2003 were analysed. Drug resistance genotyping was performed using *in-house* protocol. Briefly, HIV-1 RNA was extracted from patient serum, and protease and reverse transcriptase fragments were amplified and sequenced. Drug resistance mutations were defined according to IAS-USA drug resistance mutation list.

RESULTS: During the study period, 5561 samples from 1156 HIV/AIDS patients were collected and analysed. The prevalence of NRTI resistance was 45% in the beginning of our study, and remained at 40–45% for throughout the study period. In contrast, the prevalence of PI resistance increased dramatically. There was no resistance case in 1996, but it increased up to 35% in 2000. Subsequently, PI resistance frequency decreased in 2001 to 2002, and reciprocally the prevalence of NNRTI increased from 5% in 2000 to 15% in 2002. The data appears to reflect the availability and trends of antiretroviral treatment in Japan.

PI was approved in 1997, prescriptions increased thereafter, and the increase in PI resistance matched this progression. Subsequent changes in the prevalence of PI resistance and NNRTI resistance coincided with the availability of efavirenz, which was approved in 2000 and experienced increased use as a replacement for PIs in HAART.

CONCLUSION: Our data demonstrates significant increase of HIV drug resistance in these 7 years. Further continuation of the surveillance is necessary not only to understand epidemiological status, but also to find effective strategy to overcome the HIV drug resistance issue.

S7-3 本邦における薬剤耐性 HIV-1 の現状と今後の課題

杉浦 互 (国立感染症研究所エイズ研究センター)

背景および目的

多剤併用療法が HIV-1 感染症の標準的な治療法として開始されてから今日までの約 7 年間の間に、多数の新薬の開発がなされ、薬剤の選択幅も広がり治療環境は大きく進歩した。この発表では多剤併用療法の導入により HIV-1 が集団の中でどのように選択・進化していったかを分析し、今後取り組むべき課題について考察する。

方法

国立感染症研究所エイズ研究センターでは 1996 年より HIV 感染者の治療支援のために薬剤耐性 HIV 検査を実施している。遺伝子検査は in-house NIID 法を用い、protease および逆転写酵素領域の合わせて 1.3Kb の配列解析を行った。薬剤耐性変異は IAS-USA の耐性変異リストに従い判定した。HIV-1 サブタイプはプロテアーゼ領域あるいは env C2V3 領域の系統樹解析により判定をした。蓄積した遺伝子情報をもとに薬剤耐性変異間の相互作用の解析を行った。抗 HIV-1 治療薬剤の導入がこの 7 年間に HIV-1 に直接的、間接的にどのような影響を及ぼしてきたかを理解するために慢性未治療あるいは新規感染者についても pol 遺伝子配列解析を行った

結果および考察

既治療患者においては、ヌクレオシド系およびプロテアーゼ阻害剤耐性変異の検出頻度は 1999 年をピークに横ばいになっている。一方、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤耐性変異の検出頻度は緩やかに増加していることが明らかになった。個々の耐性変異毎にその検出頻度の動向を見ていくと、出現頻度のレベルにより高度 (20% 以上)、中等度 (5-20%) そして低度 (5% 未満) の 3 群に分類された。この出現頻度を左右する因子としては、その時々の方薬剤のトレンド、変異が耐性に及ぼす影響、変異間の相互作用、そして変異がウイルスの増殖能力に及ぼす酵素化学的および構造学的な因子の関与が示唆された。

053

抗 HIV 薬による様々な副作用を呈し、多剤耐性を獲得した HIV 感染
血友病患者の 1 例

奈良妙美¹、西尾信博¹、高嶋能文¹、堀越泰雄¹、三間屋純一¹、
杉浦 亙²

(¹静岡県立こども病院 血液腫瘍科、²国立感染症研究所エイズ研究
センター)

【はじめに】抗 HIV 薬による様々な副作用を呈し、多剤耐性を獲得した HIV-1 陽性血友病患者の 1 例を経験した。【症例】血友病、HCV 陽性の 20 代後半男性。1991 年に AZT の単剤投与を開始し、その後様々な副作用 (d4T, LPV/r, ATV 内服時の高血糖、IDV, NFV, RTV 内服時の出血傾向、d4T, LPV/r による lipodystrophy 等) により薬剤の変更、中止を行ない現在まで 13 年間に渡り 6 種類の NRTI, 6 種類の PI, 1 種類の NNRTI の計 13 種類の薬剤の内服を行った。高血糖に関しては、血糖降下薬のみではコントロールがつかず、PI を中止し EFV, 3TC, TDF に変更したが、倦怠感、嘔気が強く内服継続は困難であった。現在は全ての薬剤を中止し一ヶ月が経過したが血糖降下薬のみで尿糖は消失、血糖値のコントロールも可能であり、ウイルス量のリバウンドもない。HCV (1 型) に関しては、過去に IFN 単剤投与を行うが、肝機能の悪化により半年で中止した。現在、HCV-RNA > 850 KIU/ml, GOT 300 台 IU/ml, GPT 400 台 IU/ml と肝硬変への進行が懸念され、リバビリンと IFN の併用療法を行う予定であるが、HIV のコントロール不良、高血糖のため現時点では治療介入が出来ていない。また、薬剤耐性検査では多剤薬剤に耐性を獲得し、codon 69, 70 の間に 6baseinsert をもっている。【結語】本症例は、1982 年に HIV 感染した血友病患者であり 1991 年から抗 HIV 薬が投与されていた。抗 HIV 薬による様々な副作用によりアドヒアランスが十分に確保できず、副作用のコントロールも不良のため、最終的に現在抗 HIV 薬の投与を中止していたが、副作用も改善傾向にあるがウイルスのリバウンドが見られている。今後の治療開始時期、その際の薬剤選択をどうするかに難渋する症例である。

082

本邦における薬剤耐性 HIV-1 の動向と変遷に関する考察

松田昌和¹、Yan Hua²、植田知幸¹、Urvi Parikh³、柿澤淳子²、
西澤雅子²、浜武牧子²、藤野真之²、三浦秀佳²、Lay Myint²、
山本直樹²、杉浦 互²

(¹国立感染症研究所エイズ研究センター、財団法人エイズ予防財団
リサーチ・レジデント、²国立感染症研究所エイズ研究センター、
³国立感染症研究所エイズ研究センター、University of Pittsburgh
Graduate School of Public Health)

【背景および目的】多剤併用療法が HIV-1 感染症の標準的な治療法として認知されてから約 7 年が経過した。この間、多数の新薬が開発されて用いられるようになり、HIV-1 感染症の治療環境は大きく変わった。種々の治療薬剤の投入は集団そして個体としての HIV-1 集属に強い選択・進化を促す因子として作用をした。このことから、我々はこの 7 年間でどのように HIV-1 が選択・進化し新たな環境に適応していったか、薬剤耐性という視点から解析することを試みた。【対象および方法】1996 年 11 月より 2003 年 12 月の期間に国立感染症研究所エイズ研究センターへ薬剤耐性検査を目的に送付された HIV-1 感染者血液検体を対象とした。遺伝子検査は in-house NIID 法を用いた。各塩基配列解析結果の薬剤耐性変異の有無は IAS-USA の耐性変異リストに従い判定した。薬剤耐性変異およびその他の付随する変異の出現頻度について治療前、治療経過中、新規感染症例、サブタイプ B そして非サブタイプ B 各々について集計し、各群の比較検討を行った。【結果および考察】この 7 年間でヌクレオシド系、非ヌクレオシド系そしてプロテアーゼ阻害剤いずれの薬剤においても薬剤耐性症例は増加した。薬剤クラス別頻度に関しては、その時々処方薬剤のトレンドが大きく影響を及ぼしていると考えられた。また、いずれのクラスにおいても出現頻度の高い変異と低い変異が明確に区別されており、処方トレンドに加えて酵素化学的および構造学的な因子の関与が示唆された。

085
優秀HAART 治療下の HIV_{pol} 遺伝子の宿主内進化と薬剤耐性予測任 鳳蓉¹、松田昌和²、長谷川直紀¹、杉浦 互²、田中 博¹(¹東京医科歯科大学難治疾患研究所生命情報学、²国立感染症研究所エイズ研究センター)

【目的】

HAART 治療を受けた患者体内での HIV 進化は多種類の抗 HIV 剤の攻撃により非常に複雑なものになると考えられる。本研究は、バイオインフォマティクスの手法を用いて抗 HIV 治療を受けた患者体内での HIV の進化過程を解析することにより、薬剤耐性機構の解明や AIDS 治療の予後予測を目的とする。

【データと方法】

今回解析したのは三年以上を亘って HAART 治療を受けた同一患者から、2,3ヶ月の間隔で採取した HIV_{pol} 遺伝子の連続サンプルである。まず、データマイニング (data mining) の手法を適用し、相互情報量 (mutual information) に基づいて 500 個以上のウイルスサンプルについて時系列的にクラスター解析を行った。次に、分子進化の手法を用いてクラスター化した各グループの祖先型ウイルス準種を推定し、すべてのウイルス準種の進化関係を構築した。さらに、その進化系統樹に基づいて正の淘汰進化を推定した。

【成績】

相互情報量という基準を導入して計算した結果、各サンプル時点にどのようなウイルスのサブ集団が存在するかを識別することができた。祖先ウイルス配列の推定により、各時点のエスケープ変異種を見つけ出し、「時間発展的なウイルス進化系統樹」を作成した。また、正の淘汰進化が起る時期及び正の淘汰が働いたアミノ酸サイトも検出した。

【結論】

以上の解析結果を薬剤投与及び患者の臨床情報と照らし合わせ、以下のことが分かった。1) AIDS 患者の体内に常に複数のウイルスサブ集団が存在し、その頻度構成が明らかに投与された薬剤の変更とともに変化した。2) 強力な抗 HIV 剤が投与された時期に正の淘汰進化を起した。3) 推定された正の淘汰を受けたアミノ酸サイトの大部分は既知の薬剤耐性サイトと一致した。このような解析は抗 HIV 治療の時系列的な評価及び薬剤耐性機構の解明に有用な情報を提供できると考えられる。

太田雅美¹、藤 貴士²、大出裕高¹、畑 晶之³、佐藤武幸⁴、
横幕能行⁴、布施 晃⁵、杉浦 互⁶、星野忠次³
(¹千葉大学大学院医学薬学府、²千葉大学薬学部、³千葉大学大学院薬
学研究院、⁴千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部、⁵国立感染症
研究所血液安全性研究部、⁶国立感染症研究所エイズ研究センター)

【目的】現在のエイズ治療における問題の一つに、薬物選択が一般的な経験則に基づいたもので、薬剤耐性により治療が無効になると薬剤変更を繰り返さねばならず、使用可能な薬剤の種類が限られてしまうことがある。本研究では、多様な変異 HIV 株に特異的に有効な治療薬をコンピュータシミュレーションにより予測することで、HIV 感染患者の治療効率化を目指す。

【方法】プロテアーゼ阻害剤と、HIV-1 プロテアーゼの複合体構造分子モデルを構築し、生体内条件を再現したプログラム中でエネルギー安定性を評価した。その結果を各薬剤の作用強度とし、各変異株に対し最も有効であると考えられる薬剤を決定した。研究に用いた 8 種のプロテアーゼ阻害剤はロピナビル、ネルフィナビル、アンプレナビル、サキナビル、リトナビル、インジナビル、アタザナビル、プロトン化インジナビルである。シミュレーション計算には、分子動力学計算プログラム AMBER8.0 を用い、X 線解析による結晶構造を構造モデルとして使用した。シミュレーション結果より、クーロン力、van der Waals 力、疎水相互作用、 π - π 相互作用の値を使用してエネルギー安定性の評価を行った。エネルギー値算出プログラムは独自に開発したものである。

【成績】各薬剤において wild type 型との複合体のエネルギー値を基準値とし、変異型の場合のエネルギー値を比較して、それぞれの薬剤が様々な変異株に対しどのような作用強度を示すかを評価した。その結果、エネルギー値の大小から見た薬剤の順位と、実験値の作用強度順位とがほぼ一致した。

【結論】本研究で用いるエネルギー評価プログラムは有用であり、本研究結果を臨床に適用することは可能であると考えられる。現在はエネルギー評価プログラムの開発と並行して、患者に感染した変異型 HIV のデータを用いたモデルの分子動力学計算を行っている。

築地謙治¹、根岸昌功²、長谷川直樹³、木内 英⁴、花房秀次⁴、
杉浦 互⁵、加藤真吾¹

(¹慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室、²東京都立駒込病院感
染症科、³慶應義塾大学病院呼吸器内科、⁴荻窪病院血液科、⁵国立感染
症研究所エイズ研究センター)

【目的】これまで抗 HIV 薬の体内動態のモニタリングは血中薬剤濃度の測定によって行われてきた。しかし、血中濃度の測定は短期間の体内動態しか把握できず、採血という負担を必要とする。長期にわたる血中薬剤濃度の時間的推移を知ることができれば服薬アドヒアランスを客観的に評価する手段となりうる。そこで、我々は長期の体内動態が把握でき、安全に採取できる検体として毛髪に注目し、その薬剤濃度を LC/MS-MS によって定量する方法を開発した。

【方法】当大学病院外来患者のうち服薬アドヒアランスの高い 3 症例を対象とした (LPV 1 名、NFV 2 名)。各患者の毛髪のうち 3 箇所 (根元、根元から 1cm、根元から 2cm) から 2mm の断片を取り、メタノール中でビーズ細胞破碎装置 (TOMY) によって破碎し、上清から薬剤を調製した。薬剤量は LC-MS/MS を用いて測定した。内部コントロールとして SQV を用いた。

【成績】ビーズ細胞破碎装置によって毛髪は肉眼的にほぼ完全に破碎された。このとき 3 剤 (LPV、NFV、SQV) の回収率はともに 90% 以上、検出限界はそれぞれ 1.2、0.2、2.8 fmol であった。NFV 服用 2 例の毛髪中 NFV 量は各部位で 2.5、2.6、2.5 fmol 及び 18.1、18.8、18.5 fmol であった。LPV 服用例の毛髪中 LPV 量は 177、107、99 fmol であった。

【結論】毛髪 1 本のうちの 2mm 断片という極微量の検体から抗 HIV 薬を定量する方法を確立した。アドヒアランスの高い 3 症例において、毛髪の部位による薬剤濃度差はほとんどないことが分かった。毛髪中薬剤の定量は長期にわたる薬物動態の把握およびアドヒアランスの評価において有望であると考えられる。今後、他の薬剤も対象にして検体数を増やすとともに、毛髪中と血中の薬剤濃度の関係を検討することが重要である。

加藤真吾¹、田中理恵¹、杉浦 互²(¹慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室、²国立感染症研究所エイズ研究センター)

【目的】AZT を含む核酸系逆転写酵素阻害薬は細胞内で三リン酸化されて初めて抗 HIV 活性を発揮する。したがって、それらの細胞内薬物動態を明らかにすることは抗ウイルス作用、副作用、薬剤耐性などを解明するために非常に重要な課題である。本研究ではヒト PBMC 中における AZT とそのリン酸化物の薬物動態を LC-MS/MS によって解析した。

【方法】増殖刺激後 4 日間培養した健常人 PBMC を 10 μ M AZT 含有培地で培養し、細胞内薬剤濃度の時間変化を測定した。また、10 μ M から 0.62 μ M まで 2 倍段階希釈した AZT 含有培地で 1 日培養し、細胞外と細胞内の薬剤濃度の関係を調べた。AZT 処理した細胞はオイルストップ法で採取した。目的分子の定量はキャピラリーカラムとイオン化スプレー法を用いた LC-MS/MS によって行った。

【成果】AZT の細胞内濃度は AZT 添加後 1 時間まで上昇したがその後急激に減少した。その他の AZT リン酸化物の細胞内濃度は徐々に増加し 2 時間以降ほぼ一定となった。この定常期における AZT、AZT-MP、AZT-DP、AZT-TP の細胞濃度はそれぞれ 0.4、100、0.6、0.6 pmol/10⁶細胞であった。AZT と AZT-MP の細胞内濃度は培地中 AZT 濃度にほぼ比例していたが、AZT-DP と AZT-TP は 1.2 μ M 以上の培地中濃度でほとんど変化がなかった。

【結論】AZT-MP の細胞内濃度が下流リン酸化物よりはるかに高くなるのは、チミジレートキナーゼ (チミジン二リン酸の合成酵素) が基質阻害を受けるためであると考えられる。これは AZT による副作用の原因の一つが AZT-MP の細胞内蓄積に起因することを示唆する。このことと、細胞外 AZT 濃度と細胞内 AZT-TP 濃度の関係を考え合わせると、血中 AZT 濃度があるレベルより高くなっても抗ウイルス作用はあまり変わらず、副作用だけが亢進する可能性が示唆される。

巖 馬華¹、千葉智子¹、三浦秀佳¹、西澤雅子¹、野村伸彦²、
北村義浩³、山本直樹¹、杉浦 互¹

(¹国立感染症研究所エイズ研究センター、²(株) 富山化学工業、³東京大学医科学研究所)

【背景および目的】既存の抗 HIV-1 薬剤と交叉耐性を呈さない新薬としてインテグラーゼ (IN) 阻害剤の開発が望まれて久しい。我々は小分子化合物ライブラリーの探索の結果、強い strand transfer 阻害活性を持つカルバゾール誘導体 (CA 誘導体) を見出し報告してきた。この化合物は既に IN 阻害剤として知られている diketo acids、S-1360 と全く異なる構造を持っており、その阻害機序はまだ明確でない。我々は CA 誘導体の阻害機序を理解するために酵素化学的解析を行ったので報告する。【方法】CA 誘導体の阻害機序を明らかにするために基質である dsDNA の濃度と反応時間を変えて strand transfer assay を行った。得られた結果を Lineweaver-Burk plot により解析した。さらに、CA 誘導体の構造からはインターカレーションによる擬似阻害の可能性も考えられたため、エチジウムブロマイド洗い出し法によるインターカレーターの測定を行った。【結果および結論】CA 誘導体の中で最も強い阻害活性を呈した 2 化合物 (IC₅₀=0.78μM、1.19μM) について解析を行った。Lineweaver-Burk plot 解析の結果、2 化合物は strand transfer に対して拮抗阻害剤として作用することが示された。またエチジウムブロマイド洗い出し法の結果、CA 化合物がインターカレーターとして作用している可能性は否定された。以上の結果、CA 誘導体は IN に直接作用して strand transfer を阻害することが示唆された。現時点では CA 誘導体は細胞毒性等解決すべき課題が多く、臨床応用は難しいが、IN 阻害剤の新たなリード化合物として発展していく可能性が期待される。

藤本勝也、小池隆夫

(北海道大学医学研究科病態内科学講座免疫・代謝内科学分野(第二内科))

中毒性表皮壊死症(TEN)は重症型の薬疹で、その致死率は20~30%と報告されている。またHIV感染者では未感染者の約1000倍もTENを合併しやすいと報告されている。TENの治療は被偽薬の中止、ステロイド、シクロスポリンなどの免疫抑制剤の投与が行われるが、最近γグロブリン大量静注療法や血漿交換療法の有効性が報告されている。我々はAIDS患者に合併したTENに対し、血漿交換療法を行い、その有効性を確認した。

症例は41歳、男性、アフリカ系黒人。播種性の結核でAIDSを発症し、結核の治療中にTENを合併した。当科入院時は体表の約90%に水疱とびらんを認め、口腔粘膜・眼粘膜・外陰部粘膜にもびらんを認めた。ステロイドパルス療法とガンマグロブリンの投与を開始したが、表皮剥離の進行が止まらないため、血漿交換療法を連続3日間施行したところ、表皮剥離は進行しなくなり、約1ヶ月で全身皮膚はほぼ上皮化した。DLSTでは被疑薬であるINH、EB、RFB、ST合剤、アロプリノールはすべて陰性であった。その後感染症の合併もなく、入院から約2ヶ月後に退院となった。

AIDSなどの免疫不全患者において、大量ステロイドなどの免疫抑制剤の投与は、更なる免疫能の低下を招き、重篤な感染症を引き起こす危険性が高い。このため免疫不全患者に発症したTENの治療は免疫抑制剤の使用は極力避け、早期より大量γグロブリン静注療法あるいは血漿交換療法を考慮すべきと考えられる。

057

抗 HIV 療法後の代謝異常に関連する副作用の実態

伊藤俊広¹、佐藤 功¹¹独立行政法人国立病院機構仙台医療センター内科、²独立行政法人国立病院機構仙台医療センター)

【緒言】治療法の進歩で長期生存が可能となった HIV 感染症は、今後、慢性疾患診療の点を考慮し治療を継続していく必要がある。【目的】抗 HIV 療法 (ART) による副作用で代謝異常に関連するものについて実態を把握し、対策について検討する。【対象・方法】当院における HIV 感染症患者を対象とし、ART の内容、合併症、脂質・ビリルビン代謝、乳酸代謝などについて調査・検討した。【結果】現在まで当院を受診した HIV 感染者は総数 102 例 (男性 93 例、女性 9 例) であり、感染経路別では、非加熱血液製剤 48 例、異性間性的接触 26 例、同性間性的接触 28 例であった。この内 ART が施行されている症例は 33 例であり、NRTI は AZT・3TC・d4T・ddI・ABC・ddC の順に 11・23・18・6・3・1 例で、PI 等は IDV・NFV・EFV・RTV・LPV・SQV の順に 2・12・4・15・12・1 例で使用されていた。HIV ウイルス量 (PCR) は 28 例で <50 copies/ml、<500 copies/ml は 2 例、<5000 copies/ml は 2 例、>10000 copies/ml は 1 例であり、CD4 絶対数は >500/μl: 12 例、350~499/μl: 9 例、200~349/μl: 6 例、<199/μl: 6 例であった。Lipodystrophy は 6 例 (18%) に観察され、女性化乳房 2 例 (6%)、末梢神経障害 3 例 (9%)、検査値異常として高乳酸血症 11 例 (33%)、高ビリルビン血症 10 例 (30%)、高コレステロール血症 7 例 (21%)、高トリグリセリド血症 19 例 (56%) を認めた。【考察・結論】ART の治療効果は十分に得られている反面、治療を受けている患者の約 6 割に何らかの代謝性副作用が観察された。高乳酸血症の内、乳酸アシドーシスを呈した症例はなく、提示した副作用による死亡症例もなかった。しかし、代謝異常に関連する副作用は ART 中は長期に持続し、介入治療もなされるが、コントロールは難渋する。代謝異常のメカニズムの解明とともに、既使用薬剤の中止・変更及び今後臨床に供される薬剤の使用についての指針が必要と考えられる。

081

感染症専門外来看護教育研修を通じた北陸ブロック拠点病院間の連携について

山下郁江¹、山田三枝子²、川本直子²、東 啓子¹、中野久美子¹、
 登谷美知子¹、笹倉洋子¹、正兼亜季³、下川千賀子²、安田明子²、
 能島初美²、山下美津江²、脇水玲子²、宮下裕江²、辻 典子³、
 前川実生²、西出節子¹、上田幹夫²

(¹石川県立中央病院看護部、²石川県立中央病院 HIV 診療チーム、
³財団法人エイズ予防財団 (石川県立中央病院 HIV 診療チーム))

【はじめに】北陸ブロックは全8ブロックの中でも患者数が少なく、ほとんどが当院に集中している。そのため拠点病院の実務担当者間の交流も少ないのが現状である。今回、感染症専門外来看護研修(以下、看護研修)やフォローアップ研修を通して施設間の連携について考える機会を得たので報告する。

【対象】平成15年度看護研修者でフォローアップ研修に参加した拠点病院看護師13名。

【方法と結果】従来から実施していた看護研修の充実を図るため、今回15年度看護研修修了者に対してフォローアップ研修を企画した。13名が参加し、内容は活動状況と事例検討、針刺し事故時の対応についてなどである。活動報告では、勉強会、マニュアルの作成・見直し、意識調査が共通していた。また職員向け情報誌の発行を行っている、または予定している施設が3ヶ所あり、ブロック内への配布を提案し活動の周知と交流へつなぐ方向とした。当院のマニュアルの検査、薬剤支援についても意見があり改訂の一助となった。事例検討ではHIV陽性患者の針刺しをした妊娠後期の例があげられた。同様の経験がなかったことや、分娩間近であり対応が急がれた経過などが紹介され、事故時の相談体制の充実、薬剤支援の経路、予防内服基準、事故予防の工夫の必要性が明らかになった。針刺し事故時の対応については、仮想事例を用い検討を行ない、それぞれの施設の事故後の対応を再確認できた。また日頃の施設レベルでの教育や啓蒙について意見交換を行った。研修終了後、これからもこのようなフォローアップ研修が継続されるならば参加したいという意見であった。

【考察】症例の少ない北陸ブロック内では、患者を経験している施設、していない施設それぞれがHIV看護に関して共通となる問題を持ち、理解を深め、継続して看護師間の連携を深めていくことが重要と考えられる。

山川朋子¹、木村和子¹、辻 典子²、上田幹夫²(¹金沢大学大学院自然科学研究科、²石川県立中央病院血液免疫内科)

【目的】医療機関での HIV 検査実施状況及び検査時の初期対応の実態を調査することにより HIV 検査体制の整備や HIV 検査の一層の普及に寄与すること。【方法】2004 年 2 月に石川県内の開業医及び病院長 804 名に対しアンケートを郵送法で実施した。【結果】有効回答率 65.8% (529/804)。うち 36.7% (194/529) で HIV 検査を実施 (HIV 検査希望の検査は 192 施設で実施)。検査件数合計は平均 13,884 件/年 (平成 13 年—平成 15 年)。平成 15 年実施件数の内訳で明らかなものは、検査希望者の検査 265 件、出産前検査 5,963 件、術前検査 343 件。検査前の説明・確認は 75.0% (144/192) で行われており、20.8% (40/192) で未実施。検査後の説明指導は 64.1% (123/192) で行われており、30.7% (59/192) で未実施。13.0% (25/192) の施設では検査前後共に未実施。説明の実施方法でパンフレット使用施設は、検査前 15.3% (22/192)、検査後 12.2% (15/192) に過ぎなかった。出産前検査を行っている 41 施設のうち 1 施設ではインフォームドコンセントが得られておらず、22 施設では口頭のみでインフォームドコンセントを得ていた。術前検査では、22 施設のうち 9 施設では口頭のみで得ていた。【考察】検査希望者の検査、出産前検査及び術前検査において医療機関での HIV 検査はすでに重要な役割を果たしていることが明らかとなった。保健所・保健福祉センターと共に、一般病院や診療所が受検機会拡大の役割を担っており受検者に対する対応の充実の必要性が明らかとなった。【謝辞】アンケートにご協力下さいました石川県医師会に深謝致します。この研究は「厚生労働科学研究補助金エイズ対策研究事業、HIV 感染症の医療体制に関する研究」北陸ブロック分担研究者の協力研究として行った。

山田三枝子¹、正兼亜季¹、辻 典子¹、島村正喜²、朝本明弘²、
筒井清広²、宮田 勝²、村田秀治³、狩野恵彦⁴、上田幹夫²

（¹財団法人エイズ予防財団（石川県立中央病院 HIV 情報室）、²石川県立中央病院診療部、³石川県立中央病院中央検査部、⁴恵寿総合病院）

【背景】エイズを発症するまで感染に気づけなかったケースが、全国的に多数報告されている。北陸においても HIV 感染症が広がっている可能性がある。

【目的】当院において性感染症又はその疑い等、ハイリスク患者の HIV 感染状況を調査し早期診断と意識啓発を行う。当院で HIV 抗体検査をルーチン化するための基礎資料とする。

【対象と方法】2003 年 1 月から HIV 感染がハイリスクと思われる外来受診患者に対し、用紙を用いた直接面接法によって同意が得られた患者に対して HIV 抗体検査を実施した。その後受検者に対してアンケートによる意識調査を行った。

【結果】泌尿器科 31 名（淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、クラミジア性尿道炎、尖圭コンジローマ、梅毒）、婦人科 1 名（性感染不安症）、皮膚科 1 名（尖圭コンジローマ）、歯科 1 名（毛様白斑症疑い）、内科 3 名（B、C 型肝炎、性感染不安症）の性感染症疑いで受診した患者 37 名が受検した。受検時期は、夏季に集中していた。年齢区分では 10～20 代が、約 70% を占めていた。スクリーニング検査は、偽陽性率が約 10% であり確認検査ではすべて陰性であった。アンケートでは、ほとんどの受検者が HIV は性行為で感染し、かつ予防できることを知っていた。さらに検査を通して HIV/AIDS について知ることが出来てよかったという結果だった。

【考察】HIV 感染に対してリスクが高いと思われる 37 名に HIV 陽性者はいなかったが、抗体検査を行うことで HIV/AIDS についての予防啓発もできた。当院では泌尿器科に受診する対象者が比較的多く、婦人科に対しては少ないという現象が窺えた。当院での HIV 抗体検査のルーチン化については、受検者数が少なく基礎資料としては十分とはいえない。今後もこのような検討の継続が必要ではないかと思われる。

鳴河宗聡¹、安岡 彰¹、正兼亜季²、上田幹夫³、舟田 久¹

(¹富山医科薬科大学 感染症治療部、²石川県立中央病院検査部、
³石川県立中央病院血液免疫内科)

今回我々は抗 HIV 薬の中止後に発熱と全身浮腫が出現し、急性 HIV 感染症候群様症状をきたした一例を経験したので報告する。【症例】症例は 38 才の血友病 A の男性。22 才時に抗 HIV 抗体陽性と判明し、27 才時より AZT 単剤での抗 HIV 療法が開始され、1997.3 月より多剤併用療法を導入された。副作用のため AZT+ddI, d4T+IDV, NFV+d4T+3TC など数回の組み合わせ変更を行ったがアドヒアランスは不十分であった。その後、2003.3 月より d4T+3TC+LPV/r へ変更したところ、一旦ウイルス量が検出限界以下となっていたが 2004 年 5 月には 2.6×10^2 コピー/ml とウイルスの増殖を十分抑制できていなかった。一方、経過中に指摘されていた慢性 C 型肝炎が、最近の一年間で Alb, ChE, PT などのデータが悪化し、急速な肝合成能の低下を認めた。抗 HIV 薬の影響が否定できなかったことやウイルスの耐性検査を行うこと、CD4 が 500 以上と保たれていたことより、一旦抗 HIV 薬をすべて中止し経過観察する方針とした。抗 HIV 療法中止後、肝機能の改善をみたが、約 3 週間後から発熱、全身浮腫が出現したため来院した。来院時、著明な全身浮腫、腹水および低アルブミン血症を認めたが、トランスアミナーゼの変化はなく急激な肝炎の増悪は考えにくかった。炎症反応の陽性化、末血での異型リンパ球の著増、ウイルス量の増加、CD8 数の増加などから抗 HIV 薬中止による急性 HIV 感染症候群様反応と考えられた。利尿剤投与、アルブミン補給にて症状は軽減した。【結語】抗 HIV 薬の中断は最近治療選択の一つとして、もちいられるようになったが、実施する場合は本例のような重篤な急性 HIV 感染症候群様反応による全身状態の悪化に注意が必要であると考えられた。

小川 哲¹、正兼亜季²、上野朱美¹、辻 典子²、山田三枝子²、
上田幹夫¹

(¹石川県立中央病院、²財団法人エイズ予防財団(石川県立中央病院))

【背景・目的】昨年度の本学会で我々は、CD4 陽性細胞数測定に関する全国調査を行い、精度管理の実施率が低いこと、測定法が統一されていないことを報告した。今回、東海と北陸ブロックの実態調査を目的にアンケート調査と模擬外部精度管理調査を行った。

【方法】東海と北陸ブロック内の全拠点病院 58 施設(ブロック拠点 2 施設)にアンケートを配布した。また、模擬精度管理への参加希望施設と協力の得られた外注業者に精度管理試料を配布し測定結果を評価した。

【結果】1. アンケート調査

回収率は 84.5% (49/59 施設)。測定状況は、(施設内で測定可能)が 18/49 施設 (36.7%)、(外部に委託)は 31 施設 (63.3%) だった。測定件数は (10 件未満/月) が 32/49 施設 (65.3%) と最も多かった。施設内測定可能な 18 施設での測定方法は、(2 カラー法)が 10/18 施設 (55.6%)、(3 カラー法)、(4 カラー法)は合わせて 8 施設 (44.4%) と、全国調査時と比べてより精度の高い方法が普及してきていると考えられた。精度管理の実施状況は、機器に対しては 16/18 施設 (88.9%) とほとんどの施設が実施していたが、試薬や手技に関しての精度管理は 6 施設 (35.3%) にとどまった (1 施設無回答)。

2. 擬精度管理調査

希望した 14 施設と協力が得られた外注業者 3 施設、合計 17 施設で精度管理調査を行なった。結果は CD4% : 2 カラー法 (10 施設) ; 平均値 45.8%SD=1.83 R=6.1 (期待値 47±5%)

4 カラー法 (9 施設) ; 平均値 46.3%SD=0.60 R=2.2 (期待値 47±9%)

【考察】精度管理調査の結果は全施設で許容範囲内にあり良好であった。しかし、2 カラー法と 4 カラー法では結果に差があり、4 カラー法の方がバラツキも少なく精度が良かった。今後、測定方法の統一や定期的な外部精度管理が望まれる。

牧野麻由子¹、塚田弘樹²、西堀武明²、今井敦子³、内山正子³、
下条文武²

(¹新潟県福祉保健部健康対策課、²新潟大学医学部第二内科、³新潟大学医歯学総合病院感染管理部)

【目的】心理検査を導入し心理面接を行っている事例を紹介し、必要に応じた心理検査導入が、どのような点で HIV 感染者との心理カウンセリングに役立っているのかについて検討した。

【事例】拠点病院から依頼を受け心理カウンセリングを定期的に継続し、心理検査に協力してもらった HIV 感染者 2 名の事例を紹介する。各々に応じたテストバッテリーを行い、人格検査を中心にいずれも質問紙法及び投影法を組み合わせ導入した。事例 1 は、感染告知後まもなく初回面接を行ったケース。初回面接時、一見告知による一過性のショック状態にも思われたが、既往歴確認し、治療及び心理カウンセリング継続にあたり、パーソナリティ傾向をよりの確に把握する必要性を感じ心理検査を導入した。事例 2 は、自分自身の能力的な部分への訴えが面接の中であり、人格検査の他に、WAIS-R 検査も施行した。いずれのケースも、本人及びチーム医療スタッフに、心理検査結果についての情報開示を行った。なお、感染者本人には直接口頭で説明、医療スタッフには作成したレポートを開示した。

【結果と考察】HIV 感染症の疾患と共に生きることを、感染者の方の抱えるさまざまな人生の課題の一つとして捉える場合、HIV 感染症も含めた人生の課題に向き合う感染者各々のパーソナリティ傾向を、必要に応じて心理検査という客観的指標を用いてアセスメントすることが、心理カウンセリングに有効に作用すると考察する。また心理検査の活用は、検査結果を感染者本人にフィードバックし自分を見つめなおす際、あるいは心理職が他職種と連携して一人の感染者に関わっていく際等、多面的に有効なものとして作用する場合があると考えられる。

発表当日は、事例を通じてより具体的に心理検査導入の意義について提示する。

126

HAART 施行中に症状の増悪を認めた HIV 脳症の 1 例

西堀武明¹、塚田弘樹¹、手塚貴文¹、滝沢陽子¹、新沼亜希子¹、
茂呂 寛¹、今井敦子²、牧野麻由子²、内山正子²、下条文武¹
(¹新潟大学大学院医歯学総合研究科・臨床感染制御学分野 (第2
内科)、²新潟大学医学部附属病院感染管理部)

今回、我々は highly active antiretrovirus therapy (HAART) 施行中に HIV 脳症の増悪がみられた一例を経験したので報告する。

【症例】32歳の男性。2002年7月、肺結核とカリニ肺炎にて AIDS を発症した。11月から自発性の低下、歩行障害が出現し、HIV 脳症と診断された。HAART を行い、症状も改善したため当院に紹介された。Efavirenz (EFV) , Abacavir (ABC) と Nelfinavir (NFV) による HAART を継続し、ウイルス量は検出感度以下を保ち、CD4 陽性リンパ球数も 200/mm³以上となった。2003年12月より発語の減少、歩行障害、嚥下障害が出現した。髄液中のウイルス量が 130copies/ml であり、画像所見も合わせて HIV 脳症の悪化と考えられた。脳循環代謝改善薬を使用したか症例の改善なく、対症的に胃腸造設、気管切開を行い、経過観察中である。

【考察】本症例は HAART が奏功していた状態でも、脳症が進行したが、その機序としては抗 HIV 薬の髄液移行性の問題や中枢神経内に残存した HIV による免疫学的機序によるものが考えられる。

共同研究者；新潟大学脳研究所神経内科：下畑享良、高堂裕平、石原智彦、小澤鉄太郎、西澤正豊