

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 19 年度 国立病院機構 東埼玉病院 堀場昌英

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
Hiroyuki Gatanaga, Tsunefusa Hayashida, Kiyoto Tsuchiya, Munehiro Yoshino, Takeshi Kuwahara, Hiroki Tsukada, Katsuya Fujimoto, Isao Sato, Mikio Ueda, Masahide Horiba, Motohiro Hamaguchi, Masahiro Yamamoto, Noboru Takata, Akiro Kimura, Takao Koike, Fumitake Gejyo, Shuzo Matsushita, Takuma Shirasaka, Satoshi Kimura, and Shinichi Oka	Successful Efavirenz Dose Reduction in HIV Type 1-Infected Individuals with Cytochrome P450 2B6 6 and 26	CID	45	1230-1237	2007

Successful Efavirenz Dose Reduction in HIV Type 1-Infected Individuals with Cytochrome P450 2B6 *6 and *26

Hiroyuki Gatanaga,¹ Tsunefusa Hayashida,¹ Kiyoto Tsuchiya,¹ Munehiro Yoshino,² Takeshi Kuwahara,² Hiroki Tsukada,⁴ Katsuya Fujimoto,⁵ Isao Sato,⁶ Mikio Ueda,⁷ Masahide Horiba,⁸ Motohiro Hamaguchi,⁹ Masahiro Yamamoto,¹⁰ Noboru Takata,¹¹ Akio Kimura,¹² Takao Koike,³ Fumitake Gejyo,⁴ Shuzo Matsushita,¹³ Takuma Shirasaka,³ Satoshi Kimura,¹ and Shinichi Oka¹

¹AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan, Tokyo, ²Department of Pharmacy and ³AIDS Medical Center, Osaka National Hospital, Osaka, ⁴Division of Clinical Nephrology, Rheumatology, Respiratory Medicine and Infection Control and Prevention, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, ⁵Department of Medicine II, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, ⁶Sendai Medical Center, Sendai, ⁷Department of Hematology and Immunology, Ishikawa Prefecture Central Hospital, Kanazawa, ⁸Department of Respiratory Medicine, Higashi Saitama Hospital, Hasuda, ⁹Nagoya Medical Center, Nagoya, ¹⁰Kyushu Medical Center, Fukuoka, ¹¹Division of Blood Transfusion Services, ¹²Department of Hematology, Hiroshima University, Hiroshima, and ¹³Division of Clinical Retrovirology and Infectious Diseases, Center for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Background. Efavirenz (EFV) is metabolized primarily by cytochrome P450 2B6 (CYP2B6), and high plasma concentrations of the drug are associated with a G→T polymorphism at position 516 (516G→T) of CYP2B6 and frequent central nervous system (CNS)-related side effects. Here, we tested the feasibility of genotype-based dose reduction of EFV.

Methods. CYP2B6 genotypes were determined in 456 human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected patients who were receiving EFV treatment or were scheduled to receive EFV-containing treatment. EFV dose was reduced in CYP2B6 516G→T carriers who had high plasma EFV concentrations while receiving the standard dosage (600 mg). EFV-naive homozygous CYP2B6 516G→T carriers were treated with low-dose EFV. In both groups, the dose was further reduced when plasma EFV concentration remained high.

Results. CYP2B6 516G→T was identified in the *6 allele (found in 17.9% of our subjects) and a novel allele, *26 (found in 1.3% of our patients). All EFV-treated CYP2B6 *6/*6 and *6/*26 carriers had extremely high plasma EFV concentrations (>6000 ng/mL) while receiving the standard dosage. EFV dose was reduced to 400 mg for 11 patients and to 200 mg for 7 patients with persistently suppressed HIV-1 loads. EFV-containing treatment was initiated at 400 mg in 4 CYP2B6 *6/*6 carriers and one *6/*26 carrier. Two of them still had a high plasma EFV concentration while receiving that dose, and the dose was further reduced to 200 mg, with successful HIV-1 suppression. CNS-related symptoms improved with dose reduction in 10 of the 14 patients, although some had not been aware of the symptoms at initial dosage.

Conclusions. Genotype-based EFV dose reduction is feasible in CYP2B6 *6/*6 and *6/*26 carriers, which can reduce EFV-associated CNS symptoms.

Efavirenz (EFV) is an important anti-HIV-1 agent in current combination treatment and is usually prescribed at a fixed dosage of 600 mg once daily [1, 2].

The plasma concentration of EFV varies widely in individuals, and the prevalence of CNS symptoms is higher in those with high concentrations [3]. EFV is metabolized mainly by cytochrome P450 2B6 (CYP2B6), and its concentration was reported to be associated with the CYP2B6 516G→T genetic polymorphism [4–8]. Previously, we reported that all Japanese patients with the 516TT genotype had extremely high EFV concentrations (>6000 ng/mL), without exception [4]. However, other studies reported some exceptional cases of subjects with the 516TT genotype with normal concentrations, although most of the

Received 10 April 2007; accepted 6 July 2007; electronically published 24 September 2007.

Reprints or correspondence: Dr. Hiroyuki Gatanaga, AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan (higatanaga@imcj.ac.jp).

Clinical Infectious Diseases 2007;45:1230–7

© 2007 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2007/4509-0018\$15.00

DOI: 10.1086/522175

516TT carriers had high concentrations [5–8]. The difference between our data and those of others may reflect polymorphisms other than 516G→T in *CYP2B6*. If this is the case, analysis of other polymorphisms and determination of the *CYP2B6* haplotype may be helpful in predicting EFV plasma levels. In the present study, we determined the *CYP2B6* haplotype of 456 HIV-1-infected patients and analyzed its relationship with EFV concentration in 111 of them. Furthermore, we reduced the EFV dose in 12 patients whose EFV concentrations had been high while receiving the standard dosage. We also used reduced doses of EFV in 5 EFV-naïve patients in whom EFV concentration was predicted to become extremely high while receiving the standard dosage, on the basis of *CYP2B6* haplotype determination.

SUBJECTS, MATERIALS, AND METHODS

Patients. This analysis included 60 previously reported HIV-1-infected individuals at the International Medical Center of Japan (IMCJ) [4] and another group of 396 HIV-1-infected patients who were receiving treatment of the standard dosage (600 mg once daily) of EFV or were scheduled to begin receiving EFV-containing treatment at the following 11 hospitals in Japan: Hokkaido University (Sapporo), Sendai Medical Center (Sendai), Niigata University (Niigata), Higashi Saitama Hospital (Hasuda), IMCJ (Tokyo), Ishikawa Prefecture Central Hospital (Kanazawa), Nagoya Medical Center (Nagoya), Osaka National Hospital (Osaka), Hiroshima University (Hiroshima), Kyushu Medical Center (Fukuoka), and Kumamoto University (Kumamoto). The ethics committee of each hospital approved this study, and each participant gave written informed consent.

***CYP2B6* genotype.** DNA samples were extracted from peripheral blood specimens obtained from participants, and genotyping of *CYP2B6* 64C→T (*rs8192709*), 415A→G (*rs12721655*), 499C→G (*rs3826711*), 516G→T (*rs3745274*), 777C→A (*rs* number not available), 785A→G (*rs2279343*), 1375A→G (*rs* number not available), and 1459C→T (*rs3211371*) was performed by allele-specific fluorogenic 5' nuclease chain reaction assay with pre-designed primers and TaqMan MGB probes (TaqMan SNP Genotyping Assay; Applied Biosystems) or previously published primers and MGB probes [4]. In subjects confirmed to carry 499C→G, all 9 exons of the *CYP2B6* gene were amplified with previously published primers [9], and their DNA sequences were directly determined. For haplotype analysis of the *CYP2B6* allele, PCR amplification of the genomic region (3130 bp) containing exons 4 and 5 was performed using sense primer 5'-AACTGTACTCACTCCAGAGT-3' and antisense primer 5'-CTCCCTCTGTCTTTCATTCTGT-3'. The amplified PCR product was subjected to subcloning, and the DNA sequence of each clone was determined. For genotyping of *CYP2B6* 983T→C (*rs28399499*), new primers and probes were designed as follows: forward primer, 5'-GCCTGAAATGCCTCTTAAA-

ATGAGATTC-3'; reverse primer, 5'-GCGATGTGGGCCAATCAC-3'; VIC probe for 983T, 5'-CTGTTCAATCTCCC-3'; and FAM probe for 983C, 5'-CTGTTCAATCTCCC-3'. The obtained genotyping results of *CYP2B6* 983T→C for >10 patients were confirmed by direct sequencing of exons 7 and 8 with use of primers published elsewhere [9].

Plasma EFV concentration. Samples of peripheral blood were collected during a daytime office visit (9–16 h after the patient took EFV) from the patients who had received EFV treatment at 600-mg dose at bedtime for >4 weeks. EFV concentration was measured by the reverse-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) method [10]. For cases of EFV-dose reduction, plasma concentration was measured >2 weeks after the change in EFV dose. Differences in EFV concentrations between groups were examined for statistical significance with Student's *t* test. A *P* value <.05 denoted the presence of a statistically significant difference.

RESULTS

Novel *CYP2B6* allele. The *CYP2B6* genotype was analyzed in 456 HIV-1-infected patients, including 442 Japanese, 8 other Asians, and 6 others. During the analysis, we noticed that some patients had the *CYP2B6* 499C→G polymorphism, substituting Ala for Pro at the 167th amino acid, which is already registered in the SNP Database, although the *CYP2B6* allele containing 499G had not been determined yet. TaqMan Genotyping Assay indicated that *CYP2B6* 449G was heterozygous with 499C in 12 individuals (2.6%), who were all Japanese (table 1). Direct sequencing of all the exons confirmed the results of TaqMan Genotyping Assay and showed that 8 subjects had 516GT, 785AG, and 1375AA genotypes; 3 had 516TT, 785GG, and 1375AA genotypes; and 1 had 516GT, 785AG, and 1375AG genotypes without any other mutation. Subcloning analysis of the PCR products confirmed that 499G always coexisted in the same allele with 516T and 785G (figure 1). Therefore, it was concluded that the novel haplotype containing 499C→G had 2 other single-nucleotide polymorphisms (SNPs): 516G→T and 785A→G. We formally registered this novel allele with the Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee, and it was designated "*CYP2B6* *26" (<http://www.cypalleles.ki.se/>). With use of this nomenclature, the *CYP2B6* haplotype of the twelve 499C→G carriers were identified as eight *1/*26 heterozygotes, three *6/*26 heterozygotes, and one *23/*26 heterozygote (table 1). The allelic frequency of *26 was 1.3% in our study participants.

***CYP2B6* haplotype determination.** In 456 HIV-1-infected individuals, we determined the genotypes of 9 SNP positions (64C→T, 415A→G, 499C→G, 516G→T, 777C→A, 785A→G, 983T→C, 1375A→G, and 1459C→T) in *CYP2B6* (table 1). No *CYP2B6* genetic polymorphism was detected in 211 patients, and their haplotype was determined to be *1/*1. The haplotypes

Table 1. CYP2B6 haplotype and allele frequencies in study participants.

CYP2B6 status	CYP2B6 genotype at nucleotide position								No. (%) of subjects	
	415	499	516	777	785	983	1375	1459	All*	Japanese
Haplotype:										
*1/*1	AA	CC	GG	CC	AA	TT	AA	CC	211 (46.3)	205 (46.4)
*1/*2	AA	CC	GG	CC	AA	TT	AA	CC	30 (6.6)	30 (6.8)
*1/*4	AA	CC	GG	CC	AG	TT	AA	CC	43 (9.4)	42 (9.5)
*1/*5	AA	CC	GG	CC	AA	TT	AA	CT	4 (0.9)	3 (0.7)
*1/*6	AA	CC	GT	CC	AG	TT	AA	CC	104 (22.8)	101 (22.9)
*1/*23	AA	CC	GG	CC	AA	TT	AG	CC	2 (0.4)	2 (0.5)
*1/*26	AA	CG	GT	CC	AG	TT	AA	CC	8 (1.8)	8 (1.8)
*2/*4	AA	CC	GG	CC	AG	TT	AA	CC	6 (1.3)	5 (1.1)
*2/*5	AA	CC	GG	CC	AA	TT	AA	CT	1 (0.2)	1 (0.2)
*2/*6	AA	CC	GT	CC	AG	TT	AA	CC	5 (1.1)	5 (1.1)
*4/*4	AA	CC	GG	CC	GG	TT	AA	CC	5 (1.1)	5 (1.1)
*4/*6	AA	CC	GT	CC	GG	TT	AA	CC	12 (2.6)	12 (2.7)
*5/*5	AA	CC	GG	CC	AA	TT	AA	TT	1 (0.2)	1 (0.2)
*5/*6	AA	CC	GT	CC	AG	TT	AA	CT	1 (0.2)	1 (0.2)
*6/*6	AA	CC	TT	CC	GG	TT	AA	CC	19 (4.2)	17 (3.8)
*6/*26	AA	CG	TT	CC	GG	TT	AA	CC	3 (0.7)	3 (0.7)
*23/*26	AA	CG	GT	CC	AG	TT	AG	CC	1 (0.2)	1 (0.2)
Total									456	442
Allele:										
*1	A	C	G	C	A	T	A	C	613 (67.2)	596 (67.4)
*2	A	C	G	C	A	T	A	C	42 (4.6)	41 (4.6)
*4	A	C	G	C	G	T	A	C	71 (7.8)	69 (7.8)
*5	A	C	G	C	A	T	A	T	8 (0.9)	7 (0.8)
*6	A	C	T	C	G	T	A	C	163 (17.9)	156 (17.6)
*23	A	C	G	C	A	T	G	C	3 (0.3)	3 (0.3)
*26	A	G	T	C	G	T	A	C	12 (1.3)	12 (1.4)
Total									912	884

* Including 442 Japanese, 8 other Asians (5 Thai, 2 Koreans, and 1 Filipino), 4 Hispanics, and 2 non-Hispanic whites.

of single-SNP carriers with 64CT, 785AG, 1375AG, and 1459CT were determined to be *1/*2, *1/*4, *1/*23, and *1/*5, respectively. Those of homozygous polymorphism carriers with 785GG only, 1459TT only, and both 516TT and 785GG were determined to be *4/*4, *5/*5, and *6/*6, respectively. When the fact that *2 is the only allele harboring 64C→T is considered, patients with 64CT and 785AG; 64CT and 1459CT; and 64CT, 516GT, and 785AG were identified as *2/*4, *2/*5, and *2/*6 heterozygotes, respectively. Patients with both 516GT and 785GG genotypes but without other polymorphisms were determined to have *4/*6 heterozygotes. There were 104 patients (22.8%), including 101 Japanese, who held both 516GT and 785AG genotypes without other polymorphisms. There were 2 possible haplotypes, *1/*6 and *4/*9, in this genotypic pattern. When the fact that *9 had not been reported in Japanese subjects was considered [11], we found that all 101 Japanese were *1/*6 heterozygotes. Haplotype analysis by subcloning of PCR products described above was performed in the 3 others, and their haplotype was determined as *1/*6. One Japanese patient

had 516GT, 785AG, and 1459CT genotypes without other polymorphisms, and there were 2 possible haplotypes, *1/*7 and *5/*6, in this genotypic pattern. Because *7 had not been reported in Japanese subjects [11], the haplotype in this patient was determined to be *5/*6. Overall, the allelic frequency of *6 was 17.9% in our study participants. The 415A→G, 777C→A, and 983T→C polymorphisms, which are the determinants of *8, *3, and *18, respectively, were not observed in our subjects.

CYP2B6 and EFV concentration. We determined the CYP2B6 haplotype in 251 patients at IMCJ and in 205 patients at the other 10 hospitals. Of the 251 genotype-analyzed patients at IMCJ, 101 were being treated or were beginning treatment with a standard dose of EFV during this study period (figure 2). Plasma EFV concentrations were measured in all 101 patients, including sixty-seven 516GG holders, twenty-eight 516GT holders, and six 516TT holders. To clarify the effect of the 516TT genotype, EFV concentration was also measured in ten 516TT holders undergoing treatment with the standard dose of EFV at other hospitals. The mean concentration (\pm SD)

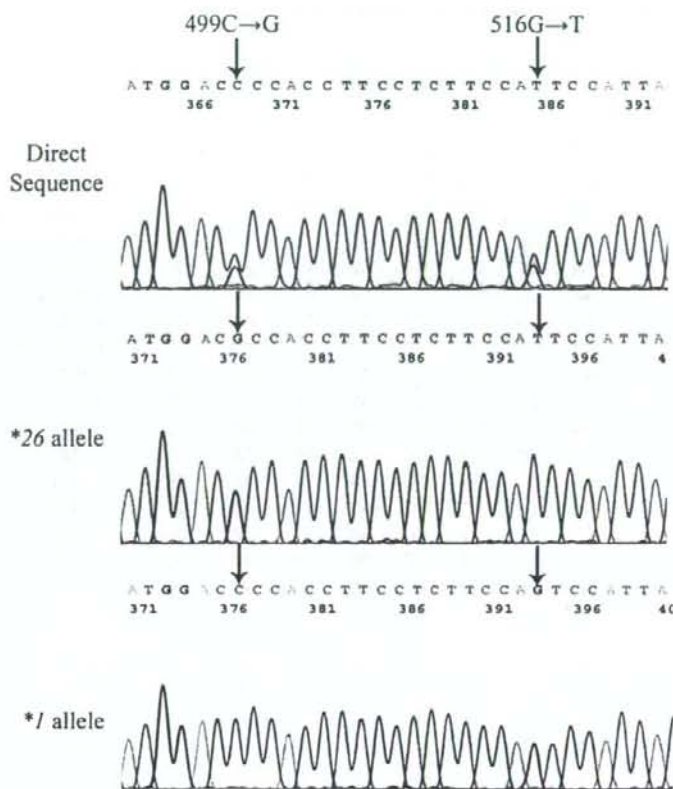


Figure 1. Direct (top panel) and subclonal (middle and bottom panels) sequences of *CYP2B6* in 499C→G carriers. The genotypes 499G, 516T, and 785G (not shown) exist in the same allele, newly designated as "*CYP2B6* *26." The same results were obtained in all 9 patients with the 499CG, 516GT, and 785AG genotypes, and the patients were identified as eight *1/*26 carriers and one *23/*26 carrier. Although shown are the sense-strand sequences only, both strands were sequenced. Arrows indicate the variant nucleotide positions 499 and 516.

of EFV in all patients was 3740 ± 2800 ng/mL. When divided by the genotype of position 516, striking discreteness was observed (figure 3). All (95% CI 91.1%–100%) of the 16 carriers of 516TT genotype, including fourteen *6/*6 carriers and two *6/*26 carriers, had extremely high EFV concentrations (>6000 ng/mL). Their mean concentrations (9500 ± 2580 ng/mL) were many orders of magnitude higher than those of the other genotype carriers ($P < 10^{-4}$). There was no significant difference in EFV concentration between *6/*6 carriers and *6/*26 carriers. On the other hand, there were only 2 patients who had such high EFV concentrations among the other genotype carriers. One was a *1/*6 carrier (7140 ng/mL), and the other was a *1/*26 carrier (9710 ng/mL). Direct sequencing of all *CYP2B6* exons showed no polymorphism other than 499C→G, 516G→T, and 785A→G in these individuals. The mean concentrations of EFV of the twenty-eight 516GT carriers, including twenty-five *6-heterozygotes (3320 ± 1240 ng/mL; $P < 10^{-4}$) and three *26-heterozygotes (5470 ± 3840 ng/mL; $P < 10^{-4}$), were signifi-

cantly higher than those of the sixty-seven 516GG genotype carriers (2450 ± 770 ng/mL). None (95% CI 0%–0.1%) of the 516GG carriers had a high EFV concentration (>6000 ng/mL). Considered together, it was concluded that high plasma EFV concentrations were associated with *CYP2B6* *6 and *26 and that *CYP2B6* *6/*6 and *6/*26 carriers had extremely high plasma EFV concentrations at standard dosage, without exception.

EFV dose reduction from 600 mg. To determine whether the EFV dose can be reduced in patients who have a high concentration while receiving the standard dose, a dose-reduction protocol was applied in 12 patients with high plasma concentrations (>6000 ng/mL [range, 6170–14,690 ng/mL]), including one *1/*26 heterozygote, nine *6/*6 homozygotes, and two *6/*26 heterozygotes. Before the dose reduction, plasma HIV-1 load was undetectable (<50 copies/mL) in all patients for >1 month with treatment of a standard antiretroviral regimen containing 600 mg of EFV. In these 12 patients,

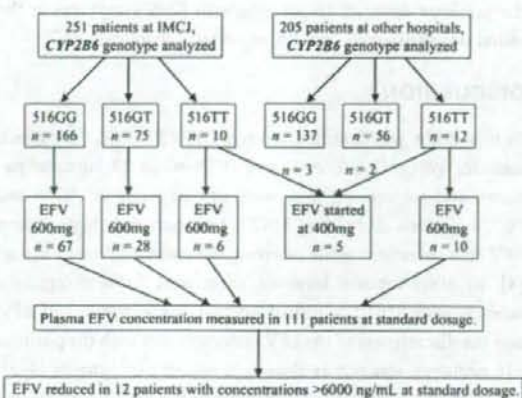


Figure 2. Flow diagram of study participants. The *CYP2B6* genotype was analyzed in 251 patients at the International Medical Center of Japan (IMCJ) and in 205 patients at other hospitals. Standard dosage of EFV was administered in 101 patients at IMCJ, including sixty-seven *CYP2B6* 516GG, twenty-eight 516GT, and six 516TT holders, whose EFV concentrations were measured. Ten 516TT holders at the other hospitals were administered standard dosages of EFV, and their EFV concentrations were also measured. A reduced-dose (400 mg) regimen of EFV was initiated in 5 other 516TT holders.

the EFV dose was reduced from 600 to 400 mg in 11 subjects and was further reduced to 200 mg in 7 of them who consented to further reduction. The plasma EFV concentrations decreased by approximately one-third (36%–46%), to 3720–6160 ng/mL, with dose reduction from 600 to 400 mg in 10 of 11 subjects, and further decreased by approximately one-half (51%–59%), to 1620–2960 ng/mL, with reduction from 400 to 200 mg in 6 of 7 subjects (figure 4). In one patient who had a markedly high EFV concentration (14,690 ng/mL) at the standard 600-mg dose, however, the concentration decreased unexpectedly by 69%, to 4500 ng/mL, with the reduction to 400 mg and further decreased by 82%, to 790 ng/mL, lower than the recommended range (>1000 ng/mL) [1], with the reduction from 400 to 200 mg. Therefore, the dose was increased in this patient back to 400 mg. In another patient who had reported severe dizziness during treatment with the standard dose (600 mg), the dose was reduced immediately to 200 mg at the patient's request. The plasma EFV concentration was also markedly high in this patient (14,360 ng/mL) during treatment with the standard dosage. However, it decreased by 83%, to 2410 ng/mL, with the dose reduction to 200 mg. Consequently, the final EFV dose was 400 mg in 5 subjects and 200 mg in 7 subjects. The determined dosage for each patient was continued for >6 months (the longest was 26 months for a patient who received the 200-mg dose), and the plasma HIV-1 load was continuously undetectable in all patients.

EFV initiation at 400-mg dose. Our analysis showed that *CYP2B6* *6/*6 and *6/*26 carriers had extremely high EFV concentrations, without exception (figure 3), and that dose reduction was possible in patients with high EFV concentration with retention of therapeutically effective anti-HIV-1 activity (figure 4). In the next phase of our study, we used an antiretroviral regimen containing a reduced dose (400 mg) of EFV in 5 EFV-naïve patients (four *6/*6 homozygotes and one *6/*26 heterozygote). Before the introduction of low-dose EFV-containing regimen, the plasma HIV-1 loads had been undetectable during receipt of the previous protease inhibitor-containing regimen in all 5 patients. Their EFV concentrations were 4080–9450 ng/mL, and all such concentrations (95% CI, 99.5%–100%) were therapeutically adequate (>1000 ng/mL) at the 400-mg dose (figure 5). One *6/*6 homozygote developed severe dizziness, necessitating discontinuation of EFV-treatment at day 16. His EFV concentration was 5430 ng/mL. In one *6/*26 heterozygote, severe thrombocytopenia emerged, probably because of overdosage of rifabutin prescribed for the treatment of coinfection with *Mycobacterium intracellulare*, and EFV treatment was stopped at day 15. The EFV concentration was 5770 ng/mL. Two of the remaining 3 patients still had extremely high EFV concentrations (6760 and 9450 ng/mL) at the 400-mg dose, and their dose was subsequently reduced to 200 mg. The plasma EFV concentrations decreased to 2690 and 3660 ng/mL (i.e., by 60% and 61%, respectively). Consequently, 2 subjects

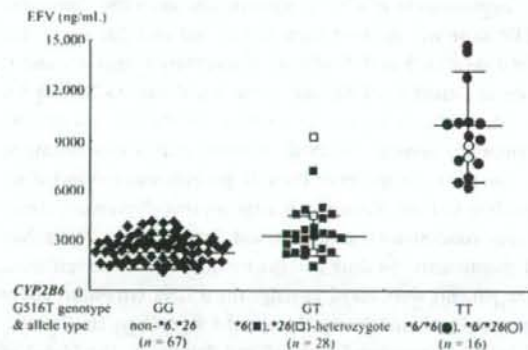


Figure 3. Plasma efavirenz (EFV) concentrations measured during EFV treatment with standard dose (600 mg). A total of 111 HIV-1-infected patients treated with EFV-containing regimens were divided into 3 groups on the basis of nucleotide genotype at *CYP2B6* position 516 (GG, GT, or TT), and their plasma EFV concentrations were compared. Blackened squares, *6 heterozygote with allele other than *26; unblackened squares, *CYP2B6* 499C→G carriers (*26 heterozygote with allele other than *6); blackened circles, *6 homozygote (*6/*6); unblackened circles, *CYP2B6* 499C→G carriers (*6/*26 heterozygotes); blackened diamonds, other genotype carriers. Horizontal lines represent the mean (\pm SD) plasma EFV concentrations for each group.

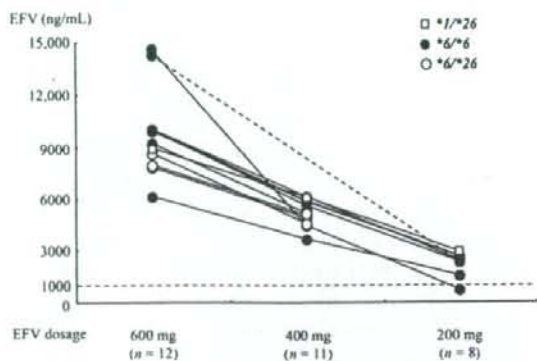


Figure 4. Dose reduction of efavirenz (EFV) in 12 patients whose concentrations were extremely high while receiving treatment with standard dose (600 mg). EFV dose was reduced from 600 to 400 mg in 11 patients and was further reduced, to 200 mg, in 7 patients. In one patient who had severe CNS symptoms while receiving treatment with standard dose, EFV dose was directly reduced to 200 mg (concentrations connected with a dotted line). The suggested minimum target concentration (1000 ng/mL) is indicated by the thin line.

discontinued the EFV-containing regimen, and 3 subjects continued low-dose EFV-containing regimen (400 mg for 1 patient and 200 mg for 2 patients). The low-dose regimen was continued for >6 months, and the plasma HIV-1 load was persistently undetectable in all 3 patients.

Improvement of CNS symptoms. As described above, the EFV dose was reduced from 600 to 400 and 200 mg as the final dose in 5 and 7 subjects, respectively (figure 4), and it was decreased from 400 mg as the initial dose to 200 mg for 2 other subjects (figure 5). To delineate the changes in CNS symptoms associated with the decrease in EFV concentration, a questionnaire survey of these 14 patients was conducted regarding 6 items: dizziness, strange dreams, depression, irritability, concentration problems, and sleep difficulty. More than 1 month after the dose had been reduced to the lowest dose, the patients were asked to judge the 6 CNS symptoms above at initial and final doses, with use of a 5-grade system ("none," "slight," "sometimes," "often," and "always"). Ten (71%) of the 14 patients had some of the aforementioned CNS symptoms during treatment with the initial dose (table 2). The most common symptom was dizziness (57%), followed by strange dreams (50%). Interestingly, all the symptoms improved after dose reduction in the 10 patients. Furthermore, dizziness and concentration problems disappeared during treatment with the final dose in one-half of the patients, although strange dreams and sleep difficulty were still reported by all the patients who had those difficulties at the initial dose. Finally, when the patients were asked whether they wanted to reincrease EFV to

the previous dose, all 10 patients with CNS symptoms at the initial dose answered "no" (9 answered "absolutely no").

DISCUSSION

In this study, we identified a novel *CYP2B6* allele, *26, which includes 499C→G, 516G→T, and 785A→G in 12 Japanese patients, and we showed that, without exception, all *6/*6 and *6/*26 carriers, all holding 516TT, had extremely high plasma EFV concentrations while receiving the standard dose (600 mg) [4]. In other reports, however, there were some exceptional subjects with 516TT who had normal concentrations of EFV, and the discreteness of the EFV concentration with the position 516 genotype was not as clear as it was in our patients [5–8]. This difference may be because some of the 516TT carriers had other *CYP2B6* alleles, such as *7 (containing 516G→T, 785A→G, and 1459C→T), *9 (containing 516G→T only), and *13 (containing 415A→G, 516G→T, and 785A→G). Those alleles could not be found in our subjects, and their effects on EFV concentration were not well described. Because numerous additional *CYP2B6* variants with impact on expression and/or function were recently reported [12–18], correct determination of *CYP2B6* haplotype seems indispensable for prediction of EFV plasma levels.

We reduced the EFV dose in 12 patients whose plasma EFV concentrations were extremely high while receiving the standard dose, and we initiated EFV treatment at a 400-mg dose in 5 EFV-naïve *6/*6 and *6/*26 carriers. In most patients, the plasma EFV concentration decreased proportionally with the dose-reduction ratio. In 2 subjects, however, the concentrations decreased much more than expected, given the dose reduction

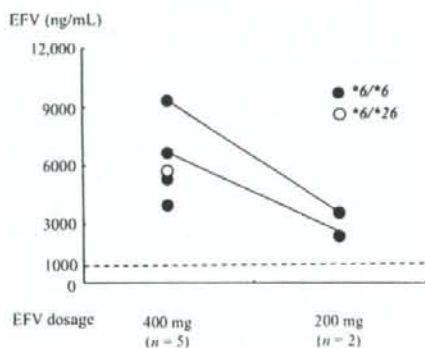


Figure 5. Introduction of low-dose efavirenz (EFV)-containing antiretroviral regimen to *CYP2B6* *6/*6 and *6/*26 carriers. Treatment was started in 4 EFV-naïve carriers *CYP2B6* *6/*6 and one *6/*26 carrier, with 400-mg EFV-containing regimens. EFV dose was further reduced, to 200 mg, in 2 patients whose EFV concentrations were >6000 ng/mL while receiving treatment with the 400-mg dose.

Table 2. Changes in CNS-related symptoms after reduction of efavirenz dosage.

Symptom	No. (%) of subjects who reported symptom status during efavirenz treatment		
	Present ^a (n=14)	Improved ^b	Disappeared ^b
Dizziness	8 (57)	8 (100)	4 (50)
Strange dreams	7 (50) ^c	7 (100) ^c	0 (0)
Depression	5 (36)	5 (100)	1 (20)
Irritability	5 (36)	5 (100)	1 (20)
Concentration problem	4 (29)	4 (100)	2 (50)
Sleep difficulty	3 (21)	3 (100)	0 (0)
Any of the above	10 (71) ^c	10 (100) ^c	4 (40)

^a Including the 4 grades "slight," "sometimes," "often," and "always" at the initial dosage. Includes 2 patients whose efavirenz treatment was originally 400 mg and was reduced to 200 mg.

^b Percentage of those who initially reported "present."

^c Including 1 patient whose efavirenz dose was originally 400 mg and was reduced to 200 mg.

ratio. Both of these patients had markedly high concentrations at standard dosage. Hasse et al. [19] reported a patient with excessively high plasma EFV concentration at standard dose, which decreased to one-thirtieth following dose reduction from 600 to 200 mg. Long-term exposure to such excessively high concentrations may induce CYP2B6 enzymatic expression in the liver, which could result in an unexpectedly large decrease in plasma EFV concentration by dose reduction if deinduction of the enzyme takes several weeks. At the 400-mg dose, the plasma concentrations of EFV were therapeutically adequate in all the treated *6/*6 and *6/*26 carriers in this study. Regarding the reduced dose, it is noteworthy that a phase II study during EFV development supported the use of a lower dose [20]. The same study indicated that the 600-mg dose of EFV is associated with a high rate of adverse events that could lead to discontinuation, which suggests that the lower dose of 400 mg may be almost as effective without the high discontinuation rate. In the present study, associated with the dose-reduction regimen, a significant number of patients experienced improvement of CNS symptoms, which was unexpected on the basis of previous reports [5, 21, 22]. Interestingly, some of these patients did not appreciate their clinical state and considered themselves to have no CNS-related symptoms during the standard-dose treatment. However, after the dose reduction, they reassessed the status and evaluated symptoms during the treatment with the standard dose as associated with CNS symptoms and indicated that the reduced dose of EFV relieved them of such symptoms. Because EFV-treated patients often stick to the regimen, previous reports of symptom questionnaires conducted during the standard treatment might have underestimated the EFV-associated CNS symptoms [5, 21, 22]. However, this finding might be confounded by placebo effect, because the patients were told

that their EFV levels were high while receiving the initial dose and decreased throughout the dose-reduction protocol. Because of this possible placebo effect, a double-blind, placebo-controlled study would best address this question.

EFV dose reduction and initiation of EFV treatment at reduced dose is possible with therapeutic anti-HIV-1 potency retained in CYP2B6 *6/*6 homozygotes and *6/*26 heterozygotes, which could relieve the patients of the EFV-associated CNS symptoms. It may also decrease the risk of development of EFV-resistant HIV-1 after mandatory treatment discontinuation, such as abdominal surgery [23], and reduce the treatment cost, an important issue in developing countries [24]. After dose reduction, however, careful monitoring is necessary until larger studies confirm the safety of reduced dose in such specific genotype carriers.

Acknowledgments

We thank Dr. Y. Tanabe and other physicians, for the excellent follow-up of the patients, and Ms. M. Sato, Ms. T. Ohno, and AIDS Clinical Center coordinator nurses for their helpful assistance. This study was supported financially by Grant-in-Aid for AIDS Research from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan H17-AIDS-003 and by the Japanese Foundation for AIDS Prevention.

Potential conflicts of interest. All authors: no conflicts.

References

1. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 10 October 2006. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/>. Accessed 30 June 2007.
2. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006; 296:827-43.
3. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001; 15: 71-5.
4. Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. Homozygous CYP2B6 *6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319:1322-6.
5. Haas DW, Ribaud HJ, Kim RB, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 2004; 18:2391-400.
6. Rotger M, Colombo S, Furrer H, et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients. *Pharmacogenomics* 2005; 15:1-5.
7. Rodriguez-Novoa S, Barreiro P, Rendon A, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Influence of 516G>T polymorphisms at the gene encoding the CYP450-2B6 isoenzyme on efavirenz plasma concentrations in HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1358-61.
8. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, et al. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing efavirenz and/or nelfinavir: an Adult AIDS Clinical Trial Group study. *J Infect Dis* 2005; 192:1931-42.
9. Hiratsuka M, Hinai Y, Konno Y, Nozawa H, Konno S, Mizugaki M. Three novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the CYP2B6 gene in Japanese individuals. *Drug Metab Pharmacokin* 2004; 19: 155-8.

10. Villani P, Pregnolato M, Banfo S, et al. High-performance liquid chromatography method for analyzing the antiretroviral agent efavirenz in human plasma. *Ther Drug Monit* 1999;21:346-50.
11. Hiratsuka M, Takekuma Y, Endo N, et al. Allele and genotype frequencies of CYP2B6 and CYP3A5 in the Japanese population. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:417-21.
12. Wang J, Sonnerborg A, Rane A, et al. Identification of a novel specific CYP2B6 allele in Africans causing impaired metabolism of the HIV drug efavirenz. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:191-8.
13. Klein K, Lang T, Saussele T, et al. Genetic variability of CYP2B6 in populations of African and Asian origin: allele frequencies, novel functional variants, and possible implications for anti-HIV therapy with efavirenz. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:861-73.
14. Hesse LM, He P, Krishnaswamy S, et al. Pharmacogenetic determinants of interindividual variability in bupropion hydroxylation by cytochrome P450 2B6 in human liver microsomes. *Pharmacogenetics* 2004;14:225-38.
15. Lamba V, Lamba J, Yasuda K, et al. Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:906-22.
16. Lang T, Klein K, Richter T, et al. Multiple novel nonsynonymous CYP2B6 gene polymorphism in Caucasians: demonstration of phenotypic null alleles. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311:34-43.
17. Zukunft J, Lang T, Richter T, et al. A natural CYP2B6 TATA box polymorphism (-82T>C) leading to enhanced transcription and re-location of the transcriptional start site. *Mol Pharmacol* 2005;67:1772-82.
18. Rotger M, Tegude H, Colombo S, et al. Predictive value of known and novel alleles of CYP2B6 for efavirenz plasma concentrations in HIV-infected individuals. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:557-66.
19. Hasse B, Gunthard HF, Bleiber G, Krause M. Efavirenz intoxication due to slow hepatic metabolism. *Clin Infect Dis* 2005;40:e22-3.
20. Hicks C, Hass D, Seekins D, et al. A phase II, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the antiretroviral activity and safety of DMP 266 (efavirenz, SUSTIVA) in combination with open-label zidovudine (ZDV) with lamivudine (3TC) [DMP 266-005] [abstract 698]. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Chicago). 1998.
21. Clifford DB, Evans S, Yang Y, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med* 2005;143:714-21.
22. Journot V, Chene G, De Castro N, et al. Use of efavirenz is not associated with a higher risk of depressive disorders: a substudy of the randomized clinical trial ALIZE-ANRS 099. *Clin Infect Dis* 2006;42:1790-9 (erratum: 2006;43:270).
23. Ribaud HJ, Haas DW, Tierney C, et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trial Group Study. *Clin Infect Dis* 2006;42:401-7.
24. Steinbrook R. Thailand and the compulsory licensing of efavirenz. *N Engl J Med* 2007;356:544-6.

安岡 彰

1. 安岡 彰: 日和見感染症としての抗酸菌感染症. 呼吸器科 13: 13-17, 2008
2. 安岡 彰: 7 届出が必要な感染症 第 II 部 臓器別アプローチ-感染症. 臨牀透析 24: 1002-1004, 2008
3. 安岡 彰: ニューモシスチス肺炎 V. 感染症. 内科 101: 1395-1397, 2008
4. 安岡 彰: エイズにおける日和見感染症の早期発見と最適治療. 日本医師会雑誌 137: 78-79, 2008
5. 安岡 彰: 23. ウイルス性肺炎・ニューモシスチス肺炎. 総合臨牀 57: 86-89, 2008

片野 晴隆

1. Dewan, MZ, Takamatsu, N, Hidaka, T, Hatakeyama, K, Nakahata, S, Fujisawa, J, Katano, H, Yamamoto, N, Morishita, K.: Critical role for TSLC1 expression in the growth and organ infiltration of adult T-cell leukemia cells in vivo. J Virol. 82: 11958-11963, 2008
2. Dewan, MZ, Tomita, M. Katano, H, Yamamoto, N, Ahmed, S, Yamamoto, M, Sata, T, Mori, N, Yamamoto, N.: An HIV protease inhibitor, ritonavir targets the nuclear factor-kappaB and inhibits the tumor growth and infiltration of EBV-positive lymphoblastoid B cells. Int J Cancer 124: 622-629, 2009

竹内 勤

1. Takuya Maeda, Tomoya Saito, Omar S. Harb, David S. Roos, Satoru Takeo, Hiroko Suzuki, Takafumi Tsuboi, Tsutomu Takeuchi, Takashi Asai: Pyruvate Kinase type-II isozyme in Plasmodium falciparum localizes to the apicoplast. Parasitology International 58: 101-105, 2009
2. Jun Suzuki, Seiki Kobayashi, Ph.D., Rie Murata, Hideo Tajima, D.V.M., Fumitaka Hashizaki, D.V.M., Yoshitoki Yanagawa, D.V.M., Ph.D., and Tsutomu Takeuchi, M.D., Ph.D.: A SURVEY OF AMOEBIC INFECTIONS AND DIFFERENTIATION OF AN ENTAMOEBA HISTOLYTICA- LIKE VARIANT (JSK2004) IN NONHUMAN PRIMATES BY A MULTIPLEX POLYMERASE CHAIN REACTION. Journal of Zoo and Wildlife Medicine 39:
3. Masashi Ohtani, Shigenori Nagai, Shuhei Kondo, Shinta Mizuno, Kozue Nakamura, Masanobu Tanabe, Tsutomu Takeuchi, Satoshi Matsuda, Shigeo Koyasu: Mammalian target of rapamycin and glycogen synthase kinase 3 differentially regulate lipopolysaccharide-induced interleukin-12 production in dendritic cells. IMMUNO-BIOLOGY 112: 635-643, 2008
4. Tomoya Saito, Manami Nishi, Muoy I. Lim, Bo Wu, Takuya Maeda, Hisayuki Hashimoto, Tsutomu Takeuchi, David S. Roos, Takashi Asai: A Novel GDP-dependent Pyruvate Kinase Isozyme from Toxoplasma gondii Localizes to Both the Apicoplast and the Mitochondrion. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 238: 14041-14052. 2008
5. Jun Suzuki, Seiki Kobayashi, Ise Iku, Rie Murata, Yoshitoki Yanagawa, Tsutomu Takeuchi: Seroprevalence of Entamoeba histolytica Infection in Female Outpatients at a Sexually Transmitted Disease Sentinel Clinic in Tokyo, Japan. Jpn. J. Infect. Dis. 61: 175-178, 2008
6. Kazutomo Suzue, Seiki Kobayashi, Tsutomu Takeuchi, Mamoru Suzuki, Shigeo Koyasu: Critical role of dendritic cells in determining the Th1/Th2 balance upon Leishmania major infection. International Immunology 20: 337-343, 2008

古西 満

1. Masaaki TAKAHASHI, Mitsuru KONISHI, Yuichi KUDAKA, Naoya OKUMURA, Atsushi HIRANO, Nami TERAHATA, Kazuhide BANNO, Tsuguhiro KANEDA: A Conventional LC-MS Method Developed for the Determination of Plasma Raltegravir Concentrations. Biol. Pharm. Bull 31: 1601-1604, 2008
2. 古西 満, 善本英一郎: 免疫再構築症候群 呼吸器症候群(第2版) I - その他の呼吸器疾患を含めて-. 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 8: 345-348, 2008
3. 善本英一郎, 古西 満, 宇野健司, 中川智代, 米川真輔, 笠原 敬, 前田光一, 三笠桂一: Tenofovir過量内服を含むHAART開始後短期間に急性腎不全をきたしたHIV感染者の1例. 感染症学雑誌 82: 650-653, 2008

山崎喜隆

1. Tadashi Okabe, Yoshitaka Yamazaki, Miho Shiotani, Takefumi Suzuki, Mayumi Shiohara, Eriko Kasuga, Shigeyuki Notake, Hideji Yanagisawa: An amino acid substitution in PBP-3 in Haemophilus influenzae associate with the invasion to bronchial epithelial cells. Microbiological Research, **:***.*** 2008

永井 英明

1. 永井英明:特集 肺結核診断の決め手と治療開始までに遭遇するジレンマ. 薬局 59:29-32,2008
2. 永井 英明:粟粒結核 I 感染症呼吸器疾患 B. 抗酸菌感染症. 日本臨牀 8: 83-86, 2008
3. 永井英明:非結核性抗酸菌症に対する薬物治療の検証. 呼吸 27: 1146-1150, 2008
4. 永井英明, 池田和子, 織田幸子, 城崎真弓, 菅原美花, 山田由美子, 今井敦子, 遠藤 卓, 大野稔子, 河部康子, 小西加保留, 山田三枝子:長期療養が必要なHIV感染者の受け入れ施設についての検討. IRYO 62(11): 628-631, 2008
5. 永井 英明:HIV感染と結核. 臨床検査 52: 1115-1118, 2008
6. 永井英明, 池田和子, 織田幸子, 城崎真弓, 菅原美花, 山田由美子, 今井敦子, 遠藤 卓, 大野稔子, 河部康子, 小西加保留, 山田三枝子:緩和ケア病棟における後天性免疫不全症候群患者の受け入れについての検討. IRYO 62(8): 436-439, 2008
7. 永井 英明:肺結核と結核性胸膜炎. 日本医師会雑誌 137: 198-201, 2008
8. 永井 英明:7. 結核の治療法と院内感染対策 I 感染症別に考えること. 化学療法の領域 24: 58-65, 2008

堀場 昌英

1. Nobuyuki Harada, Kazue Higuchi, Takashi Yoshiyama, Yoshiko Kawabe, Akira Fujita, Yuka Sasaki, Masahide Horiba, Satoshi Mitarai, Makoto Yonemaru, Hideo Ogata, Haruhiko Ariga, Atsuyuki Kurashima, Akihiko Wada, Mikio Takamori, Fumio Yamagishi, Kiminori Suzuki, Toru Mori, Nobukatsu Ishikawa: Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for M. tuberculosis infection. Journal of
2. 大角晃弘, 高橋智恵子, 堀場昌英, 村瀬良朗, 御手洗 聡:日本の地方衛生研究所, 保健所, 結核病床保有病院における結核菌の保管と輸送等の設備と技術. 結核 83: 591-598, 2008
3. 堀場昌英: HIV-1 感染症とAIDS. Medical Practice 25: 815-819, 2008

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 20 年度 長崎大学医学部・歯学部附属病院 感染制御教育センター 安岡 彰

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
安岡 彰	日和見感染症としての抗酸菌感染症	呼吸器科	13	13-17	2008
安岡 彰	7 届出が必要な感染症 第2部 臓器別アプローチ - 感染症	臨牀透析	24	1002-1004	2008
安岡 彰	□. 感染症 ニューモシスチス肺炎	内 科	101	1395-1397	2008
安岡 彰	エイズにおける日和見感染症の 早期発見と最適治療	日本医師会 雑誌	137	78-79	2008
安岡 彰	23. ウイルス性肺炎・ニューモ シスチス肺炎	総合臨牀	57	86-89	2008

特集 抗酸菌感染症

日和見感染症としての 抗酸菌感染症*

安岡 彰**

Key Words: HIV infection, immunosuppressive therapy, corticosteroid therapy, QFT, disseminated MAC infection

はじめに

抗酸菌感染症は免疫状態が正常でも発症する疾患であり、それ自体は日和見感染症とはいえないが、免疫不全状態では病原体曝露からの発症率が高まり、進行が早く、発症病態も異なってくる。本稿では日和見感染症としての抗酸菌症について、結核と非結核抗酸菌症に分けて述べる。

結核

結核菌に曝露されたとしても、顕性疾患を発症するのは生涯を通じて5~15%とされているが、免疫不全があると発症率が飛躍的に高まる。また、免疫応答をもとにした診断法であるツベルクリン検査や、最近広く用いられるようになったQFT検査も応答性の低下が予測される。肉芽腫の形成や空洞化などの免疫応答によって形作られる病変も、免疫不全状態では異なってくる。

1. 免疫不全の背景

結核は主に細胞性免疫により感染が制御されており、細胞性免疫不全があると感受性が高まる。免疫不全症としての背景として考えられる病態を表1に示した。この中でとくに結核が問

表1 細胞性免疫不全をきたす病態

1. 重篤なもの
リンパ性悪性腫瘍-悪性リンパ腫, ATLなど
悪性腫瘍の化学療法
免疫抑制療法
臓器移植後の免疫抑制剤
悪性リウマチのインフリキシマブ投与
副腎皮質ステロイドホルモン投与
先天性免疫不全
HIV感染症(後天性免疫不全症候群)
2. 軽~中等度のもの
加齢
糖尿病
腎不全 など

題になるのはHIV感染症である。世界ではHIV感染症が広く蔓延しており、これに伴ってHIV合併結核の増加が大きな問題となっている。日本においてもHIV感染者は年々増加の途にあり、結核制御においても考慮すべき状態にある。図1に厚生労働省研究班でまとめた、日本におけるHIVに合併した日和見感染症(エイズ指標疾患)の頻度を示したが、結核は第4位の疾患である。また、各種疾患に対する長期にわたる副腎皮質ステロイドホルモン治療や慢性関節リウマチに対するインフリキシマブ(レミケード®)やメトトレキサート(リウマトレックス®)投与など、免疫抑制療法が外来で広範に長期にわたって行われるようになり、このような背景での結核発症も増加している。

* Mycobacterial infection in immunocompromised hosts.

** Akira YASUOKA, M.D., Ph.D.: 長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター(☎852-8501 長崎市坂本1-7-1); Nagasaki University Hospital, Infection Control and Education Center(NICE), Nagasaki 852-8501, JAPAN

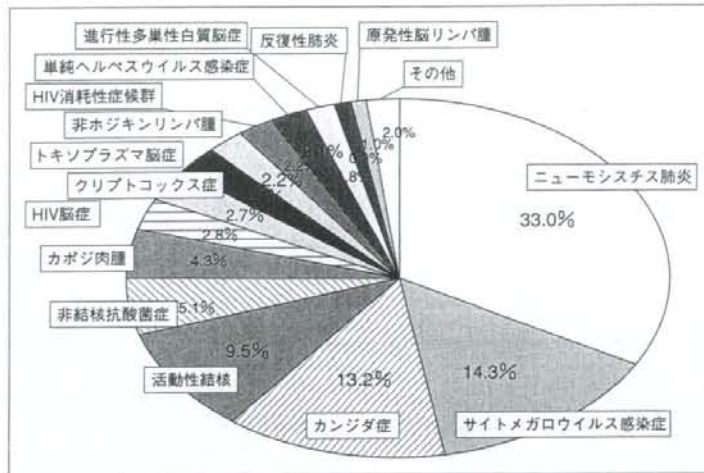


図1 日本におけるHIV感染者にみられる日和見感染症の頻度(厚生労働科学研究エイズ対策事業「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究」班)

表2 HIV感染者の結核病変の特徴

- ・中・下肺野の病変
- ・空洞を形成しない
- ・肺外病変が多い
- ・ツベルクリン反応が陰性

2. 発症率

結核に曝露され初期変化群を形成した患者は、生涯を通じて5~15%が顕性の結核を発症するとされている。これに対して免疫不全があった場合は、遙かに高頻度で発症することが知られている。代表的細胞性免疫不全であるHIV感染者では、曝露者の40%~100%が発症するとされている。

3. 臨床像

肉芽腫や乾酪壊死、空洞形成といった免疫応答によって生じる特徴的な病像は、細胞性免疫が低下すると非典型的となってくる。HIV感染症でみられる結核では表2のような特徴が報告されている。ただ、これはあくまで一般像と比較した場合の特徴であって、撒布性分布と肉芽腫形成による小結節~塊状の陰影が結核の特徴的病像であることには変わりない。HIV感染者では縦隔・肺門リンパ節腫大が目立つことが知られている。胸部X線像の一例を図2に示した。一方で免疫不全患者では、胸部X線で陰影がみら

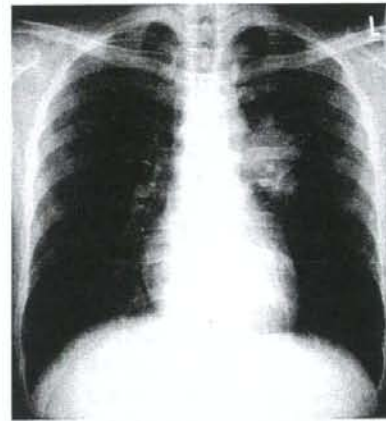


図2 HIV感染者にみられた肺結核

れなくても排菌のある結核症である場合が報告されているので、高度の細胞性免疫不全がある患者で持続する呼吸器症状がある場合には、胸部X線に異常がなくても喀痰の抗酸菌検査を忘れてはならない。

4. 結核診断と免疫不全

結核診断では抗酸菌の検出と、ツベルクリン検査やQFTのような結核菌への免疫応答をみる検査が併用されるが、免疫不全状態では後者の有用性が低下するため、病原体検出による診断

表3 結核の免疫再構築症候群を避けるための治療選択肢

1. CD4>200/ μ l	・結核を治療する。抗HIV療法は結核治療終了まで延期。
2. CD4 50~200/ μ l	1)結核をまず治療する。結核の改善に伴いCD4の改善がみられたら抗HIV療法は結核治療終了まで延期。 2)結核をまず治療する。2か月の4剤による治療が終了したら抗HIV療法を開始する。リファブチンはリファブチンに変更し投与量を調節する。
3. CD4<50/ μ l	1)最初の2か月は結核のみを治療する[2, 2)と同じ]。ST合剤の予防投薬やサイトメガロウイルスの抗原血症など、他の感染症の合併の有無を厳重にモニターする。 2)最初の1~2週間は結核のみを治療する。その後、抗HIV療法を開始する。免疫再構築症候群や薬剤の相互作用・副作用を厳重にモニターする。

の重要性がより高まる。2週間以上にわたって呼吸器症状が続くというWHOの基準に合致する症例では、胸部X線で結核としての特徴が乏しかったり、陰影がなくても、呼吸器検体の抗酸菌検査を積極的にを行う必要がある。

(1) ツベルクリン検査

結核菌に対する遅延型過敏反応、すなわち細胞性免疫応答をみるツベルクリン検査は、免疫不全の進行とともに反応が低下する。このため免疫不全者では診断法としての有用性が低下する。HIV感染者では末梢血CD4陽性細胞が200/ μ l以下となるとツベルクリン検査が陰性でも結核感染を否定できなくなる。米国CDCのツベルクリン検査の陽性指標は健康成人では硬結15mm以上であるが、HIV感染などの免疫不全では硬結が5mmあれば結核を考慮することが推奨されている。

(2) QFT検査

結核菌の特異的抗原刺激によるインターフェロン γ 産生をみるQuantiferON[®] TB(QFT)も、細胞性免疫応答をみる検査である。したがって免疫不全があればツベルクリン検査と同様、陽性率が低下することが考えられる。しかし、実際のHIV感染者での検査結果ではツベルクリン検査よりは免疫不全が進行しても反応性が保たれているようである。永井らは日本人HIV感染者にみられた結核で検討し、CD4が100/ μ lを下回るところまではQFTが有効であることを報告している。すなわち、免疫不全患者の結核診断ではツベルクリン検査よりQFTの方が感度の点からも有用であることを示している。QFTではマイトージェン(陽性コントロール)による反応性のデー

タが得られるので、免疫不全患者ではQFTのデータは検査の陽性陰性のみではなく、陽性コントロール値を参考にすることが検査結果の解釈の上で有用である可能性がある。

5. 治療

免疫不全の有無にかかわらず、治療薬の組み合わせと治療期間は標準の6か月短期強化療法を行うこととされている。ただし、免疫不全があると治療効果の発現や臨床症状の改善にやや時間を要する傾向がある。これに対して、菌の塗抹陰性化から最低6か月の治療を行うこととする記載もみられ、また、治療への反応をみながら数か月間治療を延長することも考慮されている。

HIV感染症での結核治療では、HIVに対する抗ウイルス療法との相互作用を考慮する必要がある。とくにリファマイシン系抗結核薬(リファンピシン、リファブチンなど)とHIV治療のキードラッグであるプロテアーゼ阻害薬の間には強い相互作用が認められるため、可能であれば結核治療と抗HIV治療は平行して行わない方が両方の治療成績向上の観点からも望ましい。

また、高度の免疫不全(CD4<100/ μ l)に陥ったHIV/AIDS合併の結核患者に抗HIV療法を開始すると、結核の再燃・悪化をきたす免疫再構築症候群が発生する可能性が高い。免疫再構築症候群は抗HIV療法により改善した免疫応答のため、潜在した病原体や治療でいったん沈静化した感染症の病原体(あるいは抗原)に対して過剰な免疫応答が起り、発熱や倦怠感、局所所見の急速な悪化や壊死などを起こす一連の病態をいう。抗HIV療法開始後、早い場合は数日から数週のうちには発生し、強い炎症のため治療中断を要する

表4 播種性非結核抗酸菌症の治療薬と投与量

重要度	薬剤名	一日投与量	注意点
A	クラリスロマイシン	800~1,000mg	1日800mgが必要(HIVでは保険収載)
A	アジスロマイシン	600mg	600mg錠を使用
A	エタンプトール	15mg/kg	
B	リファブチン	300mg	プロテアーゼ阻害薬併用では投与量調節(1/2~1/4)
C	アミカシン	10~15mg/kg	
C	シプロキサシン	600~1,500mg	米国では1,500mgが推奨量
C	レボフロキサシン	500mg	

※リファブチンは厚生労働省エイズ治療薬研究班から入手できる。現在保険収載申請中。

表5 播種性非結核抗酸菌症の発症予防投薬

優先度	薬剤名	投与量
A	クラリスロマイシン	800~1,000mg/日
A	アジスロマイシン	1,200mg/週1回
B	リファブチン	300mg/日

場合も少なくない。対処としては非ステロイド消炎鎮痛剤、副腎皮質ステロイドホルモンなどの投与を考慮する。

免疫再構築症候群を起こさない、あるいは軽度を押さえるためには日和見感染症の治療中に安易に抗HIV療法を併用しないことが重要である。発症時の免疫状態にもよるが、結核に対して4剤で治療する最初の2か月は、抗HIV療法の併用は可能な限り避ける(表3)。

6. 潜在性結核感染症治療(発症予防)

平成19年4月の結核予防法の感染症法への統合・改正により潜在性結核感染症治療(従来の初感染結核治療、発症予防投薬)の年齢制限がなくなり、年齢にかかわらずINHなどによる顕性化の阻止のための投薬が可能となった。HIV感染症などの免疫不全がある場合には、結核菌曝露後の発症率が高く、顕性化するまでの期間が短いことから、曝露者の健診と投薬の開始は迅速に行う必要がある。新しい結核曝露後の健診ガイドラインでは、免疫不全などの高リスク患者では発見直後と2か月後の2回のQFTなどによる検査が推奨されている。免疫不全が高度であれば検査成績が陰性であっても、曝露の程度を考慮し潜在性結核感染症治療(発症予防投薬)をすみやかに開始することが必要である。

7. 発症予防

結核免疫としてBCGがあるが、これは弱毒牛

型結核菌の接種であり、生ワクチンである。HIV感染者ではBCG由来の播種性牛型結核症などが生じており、またBCGの効果を考えても免疫不全者ではBCGは接種しないことを原則とする。

非結核抗酸菌症

非結核抗酸菌症は免疫不全がない患者では結核などの肺病変の遺残に感染するものや、原発性肺非結核性抗酸菌症など肺の病変が多い。一方、免疫不全状態の非結核抗酸菌症としては進行したHIV/AIDS患者における播種性非結核抗酸菌症が知られている。この病態発症には持続した細胞性免疫不全状態が必要であるため、HIV以外の領域ではきわめて稀である。

[HIV/AIDSでの播種性非結核抗酸菌(MAC)症]

1. 臨床像

MACは土壌や水(上水を含む)の常在菌であり、経口摂取による腸管からの侵入、または吸入による下気道からの侵入により感染し、発熱を主症状として発症する。日本ではHIVにみられる日和見合併症としては5番目に多い(図1)。末梢血CD4数が $100/\mu$ 以下(多くは50以下)の高度の免疫不全がみられる状態で発症する。侵入門戸を反映して腹腔リンパ節の腫大がみられることが多い。原因の特定できない発熱が出没することが主たる症状であり、その他の症状も悪寒戦慄、腹痛、下痢など非特異的である。「播種性」菌血症であるが、一般細菌による敗血症・菌血症と比較し全身状態は比較的良好に保たれている。逆にHIV感染者で高度免疫不全状態にあり、高熱が持続・出没するが原因が明らかではない場合は本症をもっとも疑って検査を行うべきである。治療が行われないと数か月のゆっくりとした経過

で全身臓器に播種し多臓器不全に至る。

診断は血液検体を用いた抗酸菌検出で、培養検査やPCR検査を行う。菌量が多い場合は赤血球を溶血させた全血を、遠心濃縮後に抗酸菌染色を行うと塗抹陽性となることもある。一回の培養・PCRでの抗酸菌陽性率は低いため、疑わしい場合は反復して検査を行う。便や喀痰からMAC陽性であれば血液から検出されなくても播種性MAC症である可能性が高くなる。

2. 治療

MACに対してもっとも効果が高い薬剤は新マクロライド(クラリスロマイシン、アジスロマイシン)とエタンプトールで、リファブチンが続く。この3剤を基本に必要に応じてアミノグリコシド(アミカシンなど)、またはキノロン(シプロキサシンなど)を併用する。投与量を表4に示した。治療期間は明確なものがないが少なくとも6か月~1年以上行い、維持治療に移行する。強力な抗HIV療法(HAART)が開始される前は治療は期

待できなかったため、治療量が続けるか、維持治療(マクロライド単独治療)に移行して生涯投薬を継続していた。HAART時代では免疫の回復に応じて治療/維持治療の中止が可能となっている。

3. 発症予防

CD4数が $100/\mu\text{l}$ 以下のHIV感染者では発症予防のための投薬が推奨されている(表5)。治療量が終了した後の維持治療(発症後の再発予防)も同量が用いられる。HIV治療によりCD4数が $100\sim 200/\mu\text{l}$ 以上となり、6か月以上治療が安定している場合には発症予防の中止が可能である。

おわりに

わが国の抗酸菌感染症の罹患者として、今後は免疫不全者も重要となってくると思われる。治療に関しては一般患者と変わらないものの、病像や曝露後の感染率、進行の早さなどでは違いがみられるため適切な対応が求められている。

* * *

感染症法による規定

感染症に関する規定は、以前は伝染病予防法、性病予防法、結核予防法、エイズ予防法などいくつもの法律によって定められておりわかりにくかったが、平成19年4月施行の新感染症法（「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」）で最後まで残されていた結核予防法が統一され一本化された。感染症法以外では食品衛生法で食中毒に関する届出規定がある。

感染症法では、感染症の危険度や社会に対する影響により一類～五類および指定感染症に分類されており、五類ではすべての医療機関・医師が届け出なければならない全数把握疾患と、感染症サーベイランスの定点に指定された医療機関が届け出る定点疾患とに分けられている（表1）。平成20年1月1日より、これまで定点疾患であった麻疹と風疹が全数把握疾患となり、すべての医療機関に報告が義務づけられた。

表1では全数把握の疾患のうち、発生が多いものを強調して示したが、透析という血液との接触の多い領域では急性肝炎や後天性免疫不全症（HIV/AIDS）、梅毒などに、慢性腎不全という免疫不全患者を扱うという意味では結核やレジオネラ症、腸管出血性大腸菌感染症、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症などに注意が必要である。

届出先と期限

表2に疾患の届出先と届出までの期限を示した。医療機関からの届出先は実質的にはすべて

最寄りの保健所であり、診断されてから報告すべきまでの時間に余裕がないため、電話で第1報を入れることがよいのではないと思われる。休日や夜間でも受けつける体制をとっている保健所が多い。報告書の書式は疾患ごとに別々のものが定められている。保健所からFAXなどで送ってもらうか、インターネットでダウンロードすることができる。

病原体の所持・保管に関する制限

平成19年4月の感染症法の改正により、分離同定した病原体の所持・保管に関して制限が設けられた。病原体を1種～4種に分類し、それぞれ所持するためには許可を得たり届出が必要になった（表3）。頻度が高い病原体として結核菌がある。とくに多剤耐性結核菌は3種病原体であり、分離後10日を超えて所持するには、施設基準を満たしたうえで届出が必要になるため注意が必要である。3種病原体以上になると、病原体の移送のためには公安委員会の許可が必要になる。これらの厳しい規定はおもにバイオテロを防ぐために設けられた。

届出に関連した罰則

感染症の届出に関連した罰則を表4に示した。報告を忘れたことのみで実際に罰則が適用されるかどうかは不明だが、感染症の届出は罰則の規定もある医療従事者の義務であることは銘記しておきたい。

*長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター

表1 ● 感染症法による届出が必要な感染症

分類	疾患
一類	(1)エボラ出血熱 (2)クリミア・コンゴ出血熱 (3)痘そう (4)南米出血熱 (5)ベスト (6)マールブルグ病 (7)ラッサ熱
二類	(1)急性灰白髄炎 (2)結核 (3)ジフテリア (4)重症急性呼吸器症候群 (病原体がコロナウイルス属 SARS コロナウイルスであるものに限る)
指定	インフルエンザ (H5N1)
三類	(1)コレラ (2)細菌性赤痢 (3)腸管出血性大腸菌感染症 (4)腸チフス (5)パラチフス
四類	(1)E型肝炎 (2)ウエストナイル熱 (3)A型肝炎 (4)エキノコックス症 (5)黄熱 (6)オウム病 (7)オムスク出血熱 (8)回帰熱 (9)キャサナル森林病 (10)Q熱 (11)狂犬病 (12)コクシジオイド症 (13)サル痘 (14)腎症候性出血熱 (15)西部ウマ脳炎 (16)ダニ媒介脳炎 (17)炭疽 (18)つつが虫病 (19)デング熱 (20)東部ウマ脳炎 (21)鳥インフルエンザ (22)ニバウイルス感染症 (23)日本紅斑熱 (24)日本脳炎 (25)ハンタウイルス肺症候群 (26)Bウイルス病 (27)鼻疽 (28)ブルセラ症 (29)ベネズエラウマ脳炎 (30)ヘンドラウイルス感染症 (31)発しんチフス (32)ボツリヌス症 (33)マラリア (34)野兎病 (35)ライム病 (36)リッサウイルス感染症 (37)リフトバレー熱 (38)類鼻疽 (39)レジオネラ症 (40)レプトスピラ症 (41)ロッキー山紅斑熱
五類 (全数報告)	(1)アメーバ赤痢 (2)ウイルス性肝炎 (E型肝炎及びA型肝炎を除く) (3)急性脳炎 (ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く) (4)クリプトスポリジウム症 (5)クロイツフェルト・ヤコブ病 (6)劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (7)後天性免疫不全症候群 (8)ジアルジア症 (9)髄膜炎性髄膜炎 (10)先天性風しん症候群 (11)梅毒 (12)破傷風 (13)バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症 (14)バンコマイシン耐性腸球菌感染症 (14-2)風しん (14-3)麻しん
五類 (定点報告)	(15)RSウイルス感染症 (16)咽頭結膜熱 (17)A群溶血性レンサ球菌咽頭炎 (18)感染性胃腸炎 (19)水痘 (20)手足口病 (21)伝染性紅斑 (22)突発性発しん (23)百日咳 (25)ヘルパンギーナ (27)流行性耳下腺炎 (28)インフルエンザ (鳥インフルエンザを除く) (29)急性出血性結膜炎 (30)流行性角結膜炎 (31)性器クラミジア感染症 (32)性器ヘルペスウイルス感染症 (33)尖圭コンジローマ (34)淋菌感染症 (35)クラミジア肺炎 (オウム病を除く) (36)細菌性髄膜炎 (髄膜炎菌性髄膜炎を除く) (37)ペニシリン耐性肺炎球菌感染症 (38)マイコプラズマ肺炎 (40)無菌性髄膜炎 (41)メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症 (42)薬剤耐性緑膿菌感染症
疑似症 (定点報告)	(1)摂氏38℃以上の発熱及び呼吸器症状 (明らかな外傷または器質的疾患に起因するものを除く) (2)発熱及び発疹または水疱

※全数把握疾患 (一〜四類及び五類全数報告) のうち、太字の感染症名は年間おおむね 100 名以上の患者発生があるもの下線の感染症名は年間おおむね 10 名以上の患者発生があるもの (法律を基に安岡作成)

表2 ● 感染症発生の届出先と期限

感染症分類	届出先	届出の期限
一類	都道府県知事 (最寄りの保健所 長を経由して)	直ちに
二類		
指定		
三類		
四類		
五類	7日以内	
食中毒	最寄りの保健所長	直ちに

※「直ちに」とはいつまでかについては、感染症法では明示されていないが、食中毒に関しては食品衛生法施行規則で、文書、電話または口頭により 24 時間以内に行わなければならないと定められている。

(法律を基に安岡作成)

表 3 ● 所持に規制（届出等）がある病原体

病原体種別	所持等の制限	代表的病原体
第1種	所持禁止 (国または独立行政法人で厚生労働大臣が指定した施設を除く)	痘そうウイルス、エボラ出血熱ウイルス、ラッサ熱ウイルス、南米出血熱ウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、マールブルグ病ウイルス
第2種	所持には厚生労働大臣の許可が必要	ベスト菌、ボツリヌス菌、SARSコロナウイルス、炭疽菌、野兔病菌、ボツリヌス毒素
第3種	所持の届出（基準を満たした施設等を有すること）	多剤耐性結核菌、Q熱コクシエラ（コクシエラバーネッティ）、コクシディオイデスイミチス、日本紅斑熱リケッチア、腎症候性出血熱関連ウイルス、ほか
第4種	所持のためには施設等の基準を満たすこと	腸管出血性大腸菌、チフス菌、バラチフスA菌、赤痢菌、コレラ菌、結核菌、A型インフルエンザウイルス（H2N2、H5N1、H7N7）、ポリオウイルス、オウム病クラミジア、クリプトスポリジウムバルバム、黄熱ウイルス、ウエストナイルウイルス、デングウイルス、日本脳炎ウイルス、志賀毒素

〔法律を基に安岡作成〕

表 4 ● 感染症の届出等に違反した場合の罰則

違反行為	罰 則	該当法律	
医師が、感染症の患者であるかどうかに関する健康診断又は当該感染症の治療に際して知り得た人の秘密を正当な理由がなく漏らしたとき	1年以下の懲役又は百万円以下の罰金	感染症法第73条	
感染症の患者であるとの人の秘密を業務上知り得たものが、正当な理由がなくその秘密を漏らしたとき	6ヶ月以下の懲役または50万円以下の罰金	感染症法第74条	
一類～五類の感染症の届出をしなかった医師	50万円以下の罰金	感染症法第77条	
病原体の所持に 関する違反	・ 一類病原体を発散させて公共の危険を生じさせた者	・ 無期若しくは2年以上の懲役又は 千万円以下の罰金 }	感染症法第67条
	・ 2種病原体所持者が発生予防規定の変更を届け出なかったとき、ほか		
食中毒の患者を診断した届出をしなかった医師	1年以下の懲役又は百万円以下の罰金	食品衛生法第73条	

※ 感染症法＝感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律

〔法律を基に安岡作成〕