

引用文献

- 1) Dubois J, Soulez G, Oliva VL, et al : Soft-tissue venous malformations in adult patients ; Imaging and therapeutics issues. *Radiographics* 21 : 1519–1531, 2001
- 2) Goyal M, Causer PA, Armstrong D : Venous vascular malformations in pediatric patients ; Comparison of results of alcohol sclerotherapy with proposed MR imaging classification. *Radiology* 223 : 639–644, 2002
- 3) Lee BB, Kim DI, Huh S, et al : New experiences with absolute ethanol sclerotherapy in the management of a complex form of congenital venous malformation. *J Vasc Surg* 33 : 764–772, 2001
- 4) Lee BB, Do YS, Byun HS, et al : Advanced management of venous malformation with ethanol sclerotherapy ; Mid-term results. *J Vasc Surg* 37 : 533–538, 2003
- 5) Hammer FD, Boon LM, Mathurin P, et al : Ethanol sclerotherapy of venous malformations ; Evaluation of systemic alcohol contamination. *J Vasc Interv Radiol* 12 : 595–600, 2001
- 6) 佐々木了 : 皮膚軟部組織の血管奇形に対する硬化療法 of 臨床的検討. *日形学会* 25 : 250–259, 2005
- 7) Kimura T, Haruta I, Isobe Y, et al : A novel therapeutic approach for rectal varices ; A case report of rectal varices treated with double balloon-occluded embolotherapy. *Am J Gastroenterol* 92 : 883–886, 1997
- 8) Marrocco-Trichitta MM, Guerrini P, Abeni D, et al : Reversible cardiac arrest after polidocanol sclerotherapy of peripheral venous malformation. *Dermatol Surg* 28 : 153–155, 2002
- 9) Inoue Y, Ohtake T, Wakita S, et al : Flow characteristics of soft-tissue vascular anomalies evaluated by direct puncture scintigraphy. *Eur J Nuc Med* 24 : 505–510, 1997
- 10) Akita S, Akino K, Tanaka K, et al : Therapeutic choice for craniofacial venous malformations. *J Craniofac Surg* 17 : 729–735, 2006
- 11) Cabrera J, Cabrera J Jr, Garcia-Olmedo MA, et al : Treatment of venous malformations with sclerant in microfoam form. *Arch Dermatol* 139 : 1409–1416, 2002
- 12) Hyodoh H, Fujita A, Hyodoh K, et al : High-flow arteriovenous malformation of the lower extremity ; Ethanolamine oleate sclerotherapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 24 : 348–351, 2001

ABSTRACT

Sclerotherapy for Venous Malformations ;
Choice of Sclerosant

Sadanori Akita, MD*

Vascular malformation sometimes demonstrates clinically difficulty in regulating the expanding of the lesion in the vital organs such as airway, digestive organs, phonics, range of motion of extremities and subjective symptoms such as fatigue, pain, fragility and infection sensitivity. In the category of vascular malformations, a slower flow rate in the lesion is namely venous malformation, which is harder to distinguish from the surrounding normal tissues. To combat this, sclerotherapy is now widely expanding as the first choice of treatment for venous (predominant) malformation. We experienced clinical cases both with absolute ethanol and monoethanolamine oleate (EO) for venous malformations. Ultra-sonography-guided sclerotherapy with absolute ethanol is extremely meticulous but cost-effective as well as highly efficient clinically. In combination with surgical procedures, ultra-sonography-guided sclerotherapy with absolute ethanol significantly reduces the lower bleeding amount compared to 5 % EO with fluorescence. Each therapeutic modality has benefits and drawbacks, however, consistent results should be obtained with attentive and skilled procedures.

* *Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Nagasaki University, Graduate School of Biomedical and Sciences, Nagasaki 852–8523*

経験

8字真皮縫合法の検討[†]

境 隆博*¹ 田崎 公*¹ 倉富英治*² 中野 基*³
安楽邦明*³ 秋田定伯*³ 矢野浩規*³ 田中克巳*³ 平野明喜*³

◆ Key words : 8字縫合 皮膚腫瘍生検 縫縮

はじめに

一般的に皮膚病変を切除縫縮する際は紡錘形の切除を行うことが多いが、病変部の短径に対する長径の比が3~4以上でないと dog ear が生じる^{1)~4)}。この dog ear の修正には切開線を延長せざるを得ないが、形成外科医にとっていかに短い切開で dog ear を残さないようにできるかということは大きな問題でもある。

これに対して、Tilleman⁵⁾ は「8字縫合法」を報告したが、今回われわれはこの方法を追試し、良好な結果を得たので報告する。

I. 対象と方法

2004年7月から2007年12月までの3年6カ月間に経験した45例の皮膚腫瘍切除後の創と6例の皮弁採取後の皮膚欠損創の縫縮に本法を用いた。性別は男性22例、女性29例、年齢は4~95歳(平均60.3歳)であった。部位は顔面頸部が29例と最も多く、体幹部11例、四肢が11例であった。対象疾患は、皮

膚腫瘍45例(良性腫瘍27例、悪性腫瘍18例)と再建時の組織採取部6例であった(表)。

皮膚腫瘍は紡錘形切除ではなく、それぞれの腫瘍摘出に必要な範囲でのみ切除したため、ほとんどが円形もしくは楕円形切除となった。同様に、皮弁採取部も紡錘形とするための追加切除は行わなかった。生じた皮膚欠損の形に従って、縫合創が可及的に relaxed skin tension lines に沿った方向になるようにした⁶⁾。周囲の皮下剥離はまったく行わず、吸収糸を用いて中央部より縫合を始めて両端に向かって縫合を進めていく。5mm前後の間隔で5mm前後の幅の8字状に連続した2つの真皮縫合を繰り返した(図1)。この8字状縫合によって切開創の創縁は少しずつ圧縮され、皮下脂肪層に死腔を残さずに創縁の密着が得られた。最後に皮膚縫合と必要最小限の dog ear 修正を行った。原法と異なり皮膚縫合は通常の結節縫合とした。

経験した51例に関して皮膚切除範囲、長径比、縫合創の長さについて検討した。

II. 結果

皮膚切除範囲は最小0.5×0.4cm、最大15×7.5cm(平均3.55×2.35cm)であった。長径比は最小1、最大2.5(平均1.35)であった。これらの値から近似値を計算すると、楕円の半周径の平均は4.85cmであった。

[†]2008年8月28日受領

2008年10月21日掲載決定

*¹大分県厚生連鶴見病院形成外科

*²大分県厚生連鶴見病院美容外科

*³長崎大学医学部形成外科

表 結果

性別	男性 22 例，女性 29 例
年齢	4～95 歳（平均 60.3 歳）
部位	顔面 28 例，腹部 5 例，鼠径部 5 例，手背部 3 例，腋窩 2 例，上腕 2 例，頸部 1 例，鎖骨下部 1 例，大腿 3 例，下腿部 1 例
対象疾患	皮膚腫瘍 45 例（良性腫瘍 27 例，悪性腫瘍 18 例） 再建時の組織採取部 6 例 良性腫瘍 脂漏性角化症 6 例，日光角化症 5 例，色素性母斑 5 例，扁平母斑 3 例，血管腫 2 例など 悪性腫瘍 基底細胞癌 8 例，ボーエン病 3 例，転移性皮膚癌 3 例（胃癌 2 例，肝細胞癌 1 例），有棘細胞癌 1 例，隆起性皮膚線維肉腫 1 例，Trichoblastoma 1 例，T 細胞悪性リンパ腫 1 例

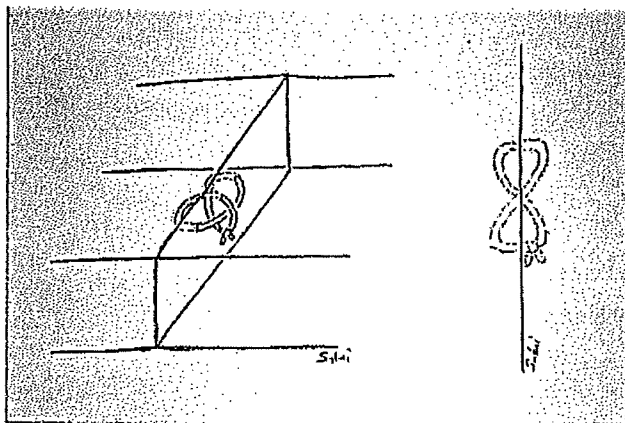


図 1 8 字真皮縫合法のイメージ
左は右斜め上から，右は真上から見た状態

Dog ear を残さないようにした場合，縫合創の長さは，一般的に欠損部辺縁の長さの 1/2 より長くなるが，8 字縫合創の長さは平均 4.42 cm と楕円の半周径の近似値よりも短くなっていた。さらに，皮膚病変を長径比が 3 対 1 の紡錐形に切除すると，弧の長さは円形に切除する場合に比較して，近似値でルート 5 倍（約 2.236 倍）となる。以上より，本法での縫合創の長さは，長径比 3 対 1 の紡錐形の切除縫縮を行った場合の半分以下になっていると考えられる。

本法施行後に小皺を生じたが，小皺が目立ちにくい 8 字真皮縫合の幅は 5 mm 以下であった。小皺は 3～4 週間で目立たなくなり，3 カ月で消失した。若年者ほどしわの消失が早く高齢者で遅い印象をうけたが，3 カ月後でも明らかなしわの残存をみた症例はなく，

術後早期にしわが消失した症例も多かった。本法は手技が容易で手術時間が短く，いずれの瘢痕も dog ear もそれほど目立たなかった。

創縁の弛みを創縁全長に均一に分配することによって dog ear を最小限にでき，健常組織を温存し瘢痕の長さを短くできた。また，創の中央部に組織が引き寄せられることにより，陥凹変形を来たさなかった。

合併症は 2 例，感染と創縁の壊死が 1 例ずつ認められたが，どちらも保存的に治癒した。

III. 症 例

【症例 1】29 歳，女性，左側腹部隆起性皮膚線維肉腫

辺縁から 3 cm 離して，筋膜まで含めて切除し 8 字真皮縫合法で縫縮した。10×6.8 cm の皮膚切除範囲に対し，縫合創は 15 cm で dog ear も目立たない。1 年後，きれいな瘢痕になっている（図 2）。

【症例 2】27 歳，女性，左手関節部扁平母斑（2.5×1.8 cm 大）

辺縁で切除し本法で縫縮した。直径 3 cm の円形の欠損となったが，縫合創は 3.5 cm で，その後瘢痕も dog ear も目立たなかった。術後 2 年経過するが整容的にも機能的にも十分満足な状態である（図 3）。

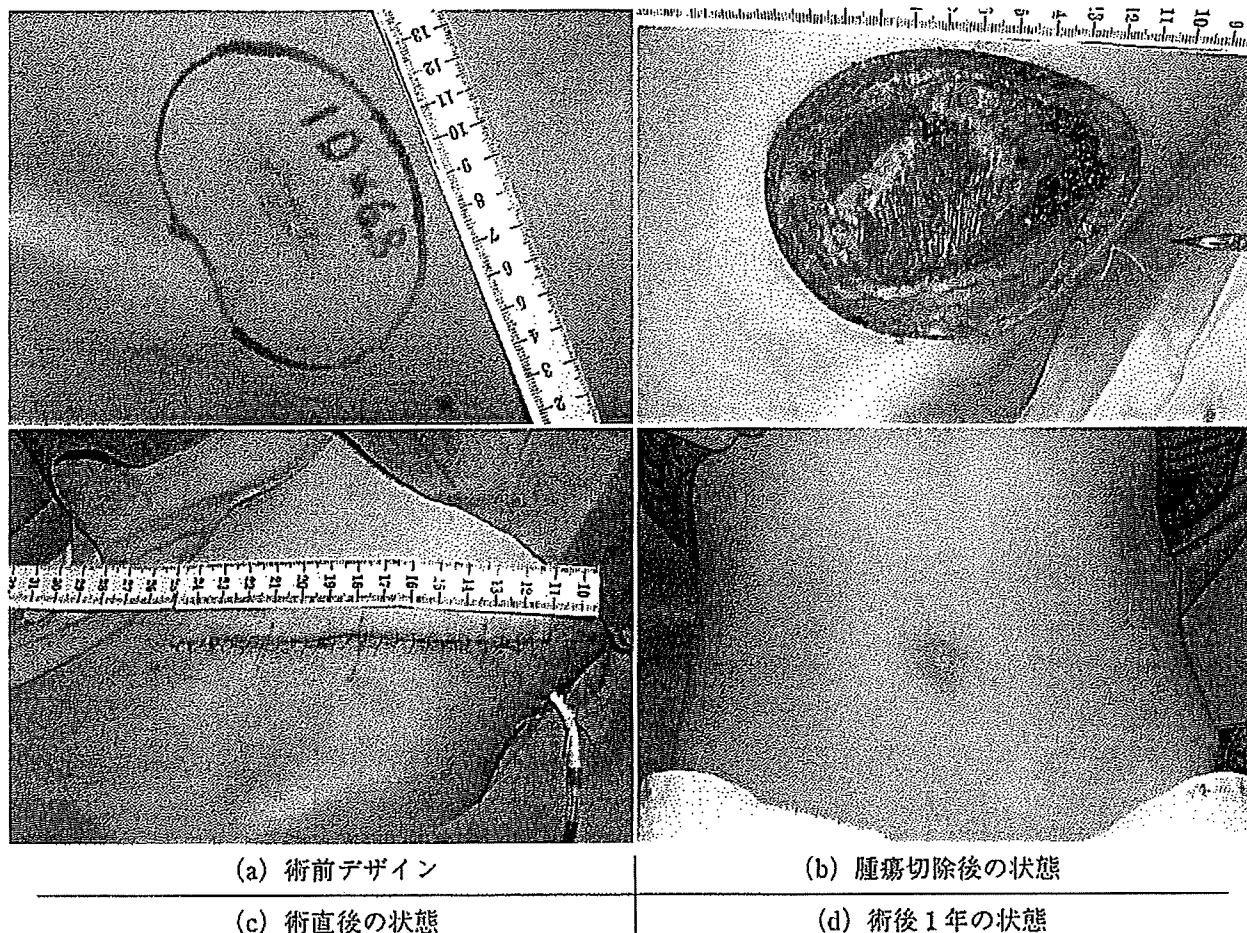


図2 症例1：29歳，女性，左側腹部隆起性皮膚線維肉腫

IV. 考 察

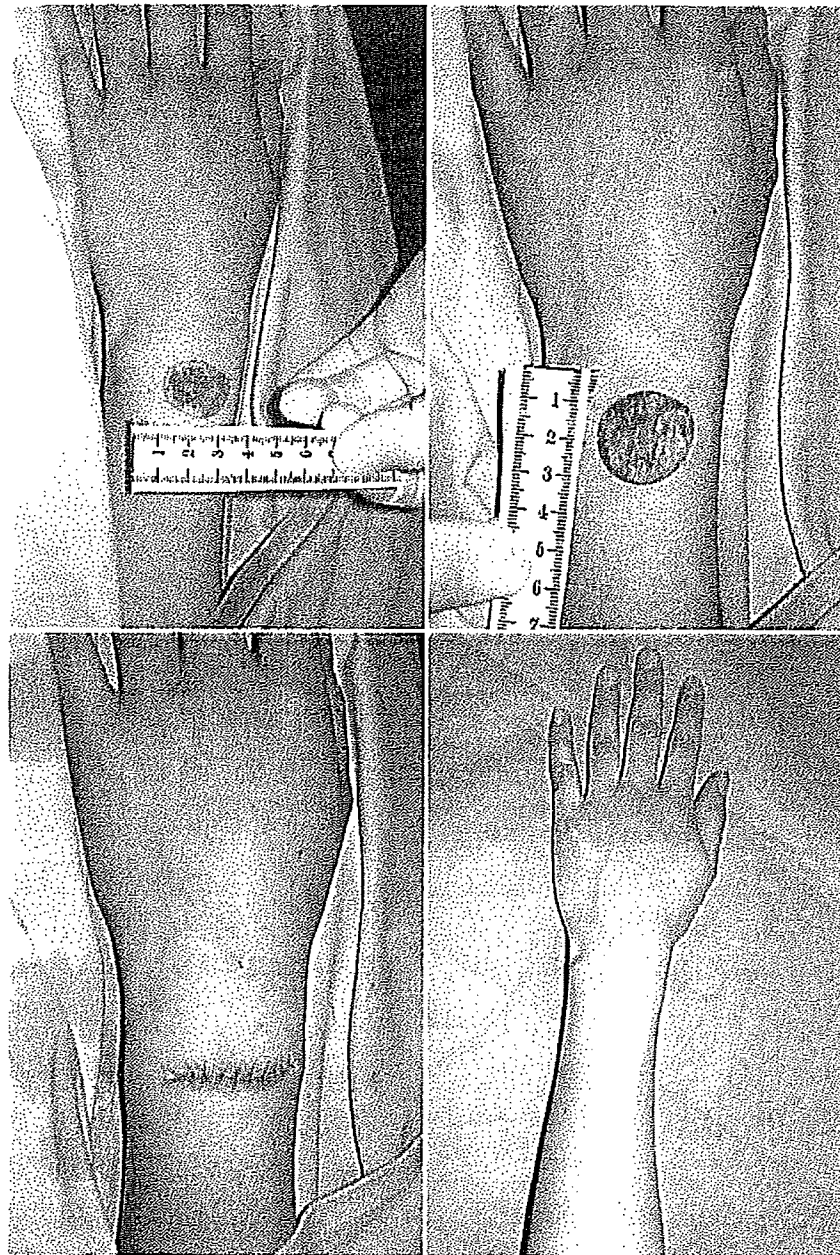
円形や楕円形の皮膚欠損創はできるだけ細長い紡錘形にしなければ dog ear が避けられない^{11)~17)}。しかし，このような紡錘形切除では長い瘢痕となるばかりでなく，切除組織量が多くなり⁷⁾⁸⁾，円形創に比べて紡錘形切除では約 230% 余分に皮膚を切除することとなるという報告もある⁹⁾。

Tilleman により報告された方法⁹⁾は，楕円形の皮膚欠損に対して切開線を伸ばさずに縫縮する手技である。この方法は以下のような皮膚の再分配能力に関する数多くの知見に基づいている。①歪んだ皮膚は次第に緊張がゆるむこと⁹⁾，②生検後の小円の欠損を一次縫縮しても dog ear がはっきりしないこと¹⁰⁾，③線状瘢痕では縦横に拘縮して dog ear が次

第に平坦化すること¹¹⁾，④両側の弧の長さが違う創でも dog ear を散らすように分配して縫合できること¹²⁾，⑤Z形成術などの皮弁でも，より良い瘢痕にするために余剰皮膚を皮膚の不足している部位へ移動していること¹³⁾などである。

Tilleman は外来局所麻酔手術でこの方法を行っていたため，平均 1.7×1.2 cm と小さな皮膚欠損創が多かった⁹⁾。これに対して，われわれの症例には悪性腫瘍切除後や再建時の組織採取部など大きな皮膚欠損も含まれており，今回の結果から創の大小に関係なく本法は有用であると考えられた。

また，悪性腫瘍の場合，細胞の播種の可能性や再切除，二次的な再建の可能性などを考慮すると，可及的に組織を温存し剥離しなくてもよい再建方法があれば，その方がより理想的と考えられる。



(a) 術前デザイン

(b) 母斑切除後の状態

(c) 術直後の状態

(d) 術後2年の状態

図3 症例2：27歳，女性，左手関節部扁平母斑

そのため、原法と異なり皮下剥離は行って
いないが、特に瘢痕が肥厚するなどの傾向は
認められなかった。

Langer が死体の皮膚を円形にくりぬき、
生じた楕円形欠損の長軸を調べる実験をして
いたように¹⁴⁾¹⁵⁾、術前予定していた長軸と実
際に切除した後の長軸とが異なり、歪むこと
は日常的によく経験する。このため腫瘍を純
粋に腫瘍学的切除縁で切除した後、長軸を決

定する方が皮膚緊張の不整な部位にも対応可
能であると考えられる。本法は紡錘形切除で
はないため、このような長軸の変更が自由に
可能であった。本法による術後の瘢痕はむし
ろ目立ちにくいと思われたが、これが因子の
一つであると推測された。

理想的な縫縮方向が決定した後に吸収糸を
用いて8字状に連続した真皮縫合を繰り返す
が、8字状の真皮縫合の幅が広くなると縫合

後に小皺を生じることがある。部位によって多少異なるが、小皺が目立ちにくい8字真皮縫合の幅は5mm前後であった。生じた小皺は3~4週間以内に次第に目立たなくなり、3カ月で完全に消失した。この期間に縮めて縫合した瘢痕が伸びて小皺が消失する¹⁵⁾。

原法では皮膚縫合も8字状であったが、皮膚縫合は5~6日で抜糸するため創に与える影響は少なく、むしろ皮膚の密着を優先すべきと考えて、われわれは通常の結節縫合を行った。また、原法と同様にdog earの修正は変形高度なものに限ってその修正を行った。

8字縫合の利点は、手技が容易で手術時間が短いこと、瘢痕が比較的目立たないこと、創縁の弛みを創縁全長に均一に分配することによってdog earを最小限にできること、健常組織を極力温存できること、瘢痕の長さを短くできること、創の中央部に組織が引き寄せられることによって、陥凹変形などを来たしにくいことなどが考えられる。

問題点としては、Tilleman⁵⁾が指摘したように一時的な小皺のほかに、創縁の血行障害の可能性、真皮縫合の強度が一般的な縫合法に比べて弱い可能性、感染に弱いことなどが考えられた。しかし、自験例では非常に軽微な合併症しか生じず、短期間の保存的治療で問題なく治癒した。この縫合法はdog earの解決法となる可能性が示唆され、症例を選べば適応が広いと思われた。

まとめ

2004年7月から2007年12月までの3年6カ月間に8字縫合による縫縮51例を経験した。

Tillemanが発表した4段階の方法の一部、8字真皮縫合法を追試した。比較的大きな皮膚欠損にも使用し皮下剝離は行わなかったが、有用であった。

この縫合法はdog earを解決する一つの術式と考える。

引用文献

- 1) Dunlavy E, Leshin B : The simple excision. *Dermatol Clin* 16 : 49, 1998
- 2) Bennett RG : Complex closures. *Fundamentals of Cutaneous Surgery*, pp473-491, Mosby, St. Louis, 1988
- 3) Borges AF : Dog ear repair. *Plast Reconstr Surg* 69 : 707-713, 1982
- 4) Leshin B : Proper planning and execution of surgical excisions. *Cutaneous surgery*, edited by Wheeland RG, pp171-177, Saunders, Philadelphia, 1994
- 5) Tilleman RT : Direct closure of round skin defects. A four-step technique with multiple subcutaneous and cutaneous "Figure-of-8" sutures alleviating dog-ears. *Plast Reconstr Surg* 114 : 1761-1767, 2003
- 6) Borges AF : Relaxed skin tension lines (RSTL) versus other skin lines. *Plast Reconstr Surg* 73 : 144-150, 1984
- 7) Rohrich RJ, Robinson JB : (Eds.). *Wound closure. In Wound Healing : Selected Readings in Plastic Surgery*. Houston, Texas : University of Texas Southwestern Medical Center and Baylor University Medical Center, pp18-20, 1999
- 8) Tilleman RT, Tilleman MM, Smeets N, et al : Skin waste in elliptical excision biopsies of non-melanomatous skin cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 40 : 352-356, 2006
- 9) Grabb WC : Basic techniques in plastic surgery. *Plastic Surgery : A Concise Guide to Clinical Practice*, edited by Grabb WC, et al, pp3-74, Little, Brown, Boston, 1973
- 10) Schultz BC : Skin biopsy. *Dermatologic Surgery Principles and Practice*, edited by Roenigk RK, et al, pp139-154, Marcel Dekker, New York, 1989
- 11) Bennett RG : Complex closure. *Fundamentals of Cutaneous Surgery*, pp473-491, Mosby, St. Louis, 1988
- 12) Stegman SJ, Tromovitch TA, Glogau RG : Dog-ear repair and closure of sides of unequal length. *Basics of Dermatologic Surgery*, edited by Glogau RG, pp69-72, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1982

- 13) Furnas DW, Fischer GW : The Z-plasty ; Biomechanics and mathematics. *Br J Plast Surg* 24 : 144-160, 1971
- 14) Langer K : On the anatomy and physiology of the skin ; I. The cleavability of the skin. *Br J Plast Surg* 31 : 3-8, 1978
- 15) Langer K : On the anatomy and physiology of the skin ; II. Skin tension. *Br J Plast Surg* 31 : 93-106, 1978

ABSTRACT

Clinical Analysis of 51 Patients with Direct Closure Using "Figure-of-8" Sutures

*Takahiro Sakai, MD*¹, Isao Tasaki, MD*¹,
Hideharu Kuratomi, MD*², Motoi Nakano, MD*³,
Kuniaki Anraku, MD*³, Sadanori Akita, MD*³,
Hiroki Yano, MD*³, Katsumi Tanaka, MD*³
and Akiyoshi Hirano, MD*³*

The "figure-of-8" sutures were first presented by Tilleman in 2003, and we treated 51 cases with direct closure of a circular or elliptical defect using "figure-of-8" sutures.

Many cutaneous lesions possess a round or mildly elliptical shape, yet from a surgical viewpoint it is a challenge to close a round defect without creating permanent dog-ears. Elliptical excision is the commonest method for removing skin lesions. Tradition-

ally, the long axis of a surgical ellipse should be at least three times longer than its short axis.

The objective of this article was to develop a surgical technique for direct closure of circular and elliptical defects without removing healthy tissue while solving the dog-ear problem.

The advantages of the technique are that no excessive healthy tissue is removed and that the scar length is reduced.

The first step is excision of the lesion, for example, with the recommended oncological margins. The second step is selecting the best line of closure. Undermining is not performed. The third step is the closure itself, beginning with a row of absorbable figure-of-8 buried sutures. The fourth step is the final closure of the epidermis with multiple cutaneous simple sutures and minimal dog-ear correction.

Since skin is fairly elastic in most places, this technique is surprisingly successful. It is easy to do and will give good results.

*¹ *Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Oita Kouseiren Tsurumi Hospital, Beppu 874-8585*

*² *Department of Aesthetic Surgery, Oita Kouseiren Tsurumi Hospital, Beppu 874-8585*

*³ *Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki 852-8501*

硫酸アタザナビルの血中濃度が高値の患者を対象とした、
ATV/r から ATV₄₀₀ へのスイッチ臨床試験結果

吉野 宗宏¹，矢倉 裕輝¹，榎 原 健²，坂東 裕基³，小川 吉彦³，矢嶋 敬史郎³，
谷口 智宏³，大谷 成人³，富成 伸次郎³，渡 邊 大³，上平 朝子³，白阪 琢磨³

¹ 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科

² 独立行政法人国立病院機構 南京都病院 薬剤科

³ 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター

日本エイズ学会誌 第11巻 第1号 別刷

2009年2月

日本エイズ学会

研究ノート

硫酸アタザナビルの血中濃度が高値の患者を対象とした、 ATV/r から ATV₄₀₀ へのスイッチ臨床試験結果

吉野 宗宏¹, 矢倉 裕輝¹, 榎原 健², 坂東 裕基³, 小川 吉彦³, 矢嶋 敬史郎³,
谷口 智宏³, 大谷 成人³, 富成 伸次郎³, 渡邊 大³, 上平 朝子³, 白阪 琢磨³

¹ 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科

² 独立行政法人国立病院機構 東京都病院 薬剤科

³ 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター

目的：ATV/r 服用患者を対象に、ATV の血中濃度が高値を示す患者を ATV₄₀₀ へ変更することにより、有効性を維持しつつ、副作用の軽減を図ることを目的に臨床試験を実施した。

対象および方法：2004年6月から2008年5月までの期間、当院でATV/rを服薬し、ATVのトラフ血中濃度が1.50μg/mL以上の患者5例を対象とした。ATV₄₀₀へ変更後4, 8, 12, 16, 20, 24週目にトラフ濃度、HIV-RNA量、T-Bil, T-Cho, TGを測定し、Dunnnettの多重分折法を用いて比較検討した。

結果：対象患者5例のATVトラフ濃度(mean±S.D.)は、1.95±0.39μg/mL(range:1.54-2.56)であった。変更後4週目ATVトラフ濃度の平均値は0.26±0.18μg/mL(range:0.10-0.52)に低下したが、HIV-RNA量は臨床試験を実施した24週間を通じて、全例感度未満を継続した。変更前後で、T-Bil, T-Choは有意に低下した(p<0.05)。

結論：ATVトラフ濃度が1.50μg/mL以上を示す患者がATV₄₀₀へ変更した場合の24週間における安全性と有効性が示唆された。T-BilとT-Choが変更後に有意に低下したことは、黄疸の軽減と患者のQOLの向上につながり、長期服用による副作用発現を未然に防止できたものと考えられた。

キーワード：HAART, ATV, RTV, 血中濃度, Bil

日本エイズ学会誌 11: 50-53, 2009

緒 言

硫酸アタザナビル(ATV)は、米国で2003年6月にHIV感染症の治療薬として承認されたプロテアーゼ阻害薬(PI)であり、1日1回投与が可能なPIとして、米国DHHS(Department of Health and Human Services)のガイドラインでは第一選択薬として推奨されている¹⁾。ATVのヒトにおける主な代謝経路は、一酸化及び二酸化反応であり、ヒト肝ミクロゾームを用いたin vitro試験から、チトクロームP450の分子種CYP3A4により代謝を受けることが確認されている²⁾。ATVと併用するリトナビル(RTV)は、CYP3A4を強力に阻害することが知られており、少量のRTVを併用することによりPIの効果を増強するブースト療法が一般的となっている³⁾。ブーストしないATV 400 mg投与(ATV₄₀₀)は、RTV 100 mgでブーストしたATV 300 mg投与(ATV/r)に比べ、トラフレベルの血中濃度(トラフ濃度)が87%、AUCが51%低下することが報告されてい

る²⁾。ATV/rでは症例によってATVの血中濃度の上昇が、Total Bilirubin(T-Bil)の上昇を惹起している可能性が示唆される。RTVは冷蔵保存が必要であることから、患者の利便性に支障があり、RTVの相互作用上の併用注意薬も多く、併用を避けざるを得ない症例も経験する。今回、ATV/r服用患者においてATVのトラフ濃度が高値を示す患者に対し、ATV₄₀₀へ変更することにより、有効性を維持しつつ、副作用の軽減を図ることを目的に臨床試験を実施した。なお本研究は、国立病院機構大阪医療センターの倫理委員会に相当する受託研究審査委員会の承認を得た(承認番号:0710)。

対象および方法

国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科に通院し、少なくとも14日間以上、ATV/rを含むHAARTを施行し、ATVのトラフ濃度が1.50μg/mL以上の患者で、問診により血中濃度測定前1週間の服薬率が100%と見込まれた患者に対し本研究の趣旨の説明を行い、試験参加の同意を文書で得た5例を対象とした。併用した核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)は、全例、アバカビル/ラミブジン合剤(EZC)であった。同意取得後、ATV/rからATV₄₀₀へ変更

著者連絡先：吉野宗宏(〒540-0006 大阪府大阪市中央区法円坂
2-1-14 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科)

2008年9月26日受付；2009年1月20日受理

を行った。対象となった患者の平均年齢 (mean±S.D.) は 46±12 歳 (33-63 歳) で、すべて男性であった。

なお、テノホビル (TDF) 並びに TDF 配合剤、プロトンポンプ阻害剤 (PPI)、高脂血症剤等、ATV 血中濃度に影響を及ぼすと考えられる薬剤の投与を受けている患者は本臨床試験の対象外とした。調査期間は 2004 年 6 月 1 日から 2008 年 5 月 31 日までとした。

血中濃度測定は以下の方法で行った。ヘパリンナトリウムを添加した試験管に、1 回 5 mL の血液を採取し、10°C 以下 3000 回転 10 分間遠心分離し、ポリプロピレン製のスクリーキャップ付きチューブに血漿を 2 mL 分注し、分析開始まで -80°C で凍結保存した。測定は HPLC 法を用い、株式会社積水メディカルで実施した。また、血中濃度測定は、厚生労働科学研究費補助金「抗 HIV 薬の血中濃度に関する臨床研究」により実施した。

ATV₄₀₀ へ変更後 4, 8, 12, 16, 20, 24 週目に採血を実施し、ATV のトラフ濃度、HIV-RNA 量、T-Bil、T-Cho、TG を測定し、ATV₄₀₀ への変更前後の 24 週間について比較検討を行った。T-Bil、T-Cho、TG については、変更前後の両群間の変動 (%) を Dunnett の多重分析法を用いて解析した。

結 果

対象患者の治療変更前後の血中濃度を表 1、臨床検査値を表 2 に示す。ATV トラフ濃度 (mean±S.D.) は 1.95±0.39 μg/mL (range : 1.54-2.56) であった。ATV₄₀₀ への変更

後 4 週目に、患者の ATV 血中濃度は 0.26±0.18 μg/mL (range : 0.10-0.52) に低下し、その後 24 週まではほぼ一定の値を示した。HIV-RNA 量は臨床試験を実施した 24 週間を通じて、全例感度未満を持続していた。変更後の T-Bil の変動 (%) において 4, 20, 24 週に変更前に比べ有意な低下が認められた ($p < 0.05$)。また、T-Cho の変動 (%) は 12, 16, 20, 24 週に有意な低下が認められた ($p < 0.05$)。TG については変更後 4 週以降、16 週を除き、有意差は認められないものの低下傾向を示した。

考 察

PI のウイルス学的効果は血中濃度と相関することから^{4,5)}、ウイルス学的有効性を考えれば、より高く血中濃度を維持することが出来る ATV/r の有効性は ATV₄₀₀ より勝っていると考えられる。しかし、ATV のトラフ濃度が高値となると T-Bil の上昇を惹起することが複数報告されている^{6,7)}。また、ATV による T-Bil の上昇は、一般に肝機能障害とは関係なく⁸⁾、安全性に問題はないとされているが、黄疸という副作用症状は患者の外観の変化を来すことから、その発現する症状を嫌い、服薬変更を希望する場合や、患者によっては服薬の自己中断を行った症例も経験している。ATV の血中濃度は、有効かつ黄疸等の副作用が発現しない濃度でコントロールすることが最も望ましい。ブースタとして使用する RTV は冷蔵庫での保存が必要であり、患者にとっては利便性を阻害する要因の一つとなり、さらに RTV は相互作用のある薬剤も多いため、併用を避けざ

表 1 ATV trough plasma concentration (μg/mL)

patient	Baseline	week 4	week 8	week 12	week 16	week 20	week 24
1	1.54	0.10	0.10	0.16	0.15	0.17	0.41
2	1.72	0.23	0.16	0.15	0.16	0.16	0.13
3	2.03	0.35	0.23	0.29	0.24	0.31	0.15
4	1.90	0.11	0.42	0.20	0.28	0.10	0.10
5	2.56	0.52	0.59	0.20	0.36	0.69	0.35
Mean (S.D.)	1.95 (0.39)	0.26 (0.18)	0.30 (0.20)	0.20 (0.06)	0.24 (0.09)	0.29 (0.24)	0.23 (0.14)

表 2 Laboratory parameters

Parameter	n	Baseline	week 4	Week 8	week 12	week 16	week 20	week 24
T-Bil (mg/dL)	5	3.46 (1.45)	1.56 (0.50)*	2.14 (0.58)	2.04 (0.63)	1.86 (0.57)	1.43 (0.87)*	1.72 (0.29)*
T-Cho (mg/dL)	5	205.6 (41.2)	194.4 (45.9)	185.2 (30.7)	172.6 (29.8)*	180.8 (39.6)*	187.5 (25.2)*	166.0 (35.0)*
TG (mg/dL)	5	259.4 (70.4)	122.2 (44.9)	134.2 (41.7)	128.8 (71.0)	228.0 (103.8)	128.8 (62.3)	120.2 (49.3)
HIV-RNA (copies/mL)	5	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50

Data expressed as Mean (S.D.)

*Significant difference from the baseline at $p < 0.05$ using parametric Dunnett's multiple comparison test.

るを得ない場合もある。従って、治療の有効性を高めるためには高い血中濃度を維持することは効果的であるが、高い血中濃度を示す患者に対し、ブースタである RTV の使用を中止し、ATV 400 mg 投与に変更し、その有用性を検討することは臨床的意義があると考えらる。

今回我々は、ATV/r 服用患者において ATV のトラフ濃度が $1.50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す患者に焦点を絞り、ATV₄₀₀ へ変更することで、有効性の維持と、副作用の軽減について検討した。対象患者のトラフ濃度を $1.50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上にした設定根拠は、ATV/r を服用した健常成人が、ブーストしない ATV₄₀₀ へ変更した場合、トラフ濃度の幾何平均値が $1.23 \mu\text{g}/\text{mL}$ から $0.16 \mu\text{g}/\text{mL}$ へ 87%、AUC が $57.0 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ から $28.1 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ へ 51% 低下する報告に基づき²⁾、DHHS のガイドラインが推奨する ATV 目標トラフ濃度 $0.15 \mu\text{g}/\text{mL}$ ¹⁾ を維持するためには、トラフ濃度が $1.50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上必要であると推定した。

ATV/r から ATV₄₀₀ へ変更後、トラフ濃度の平均値は $1.95 \pm 0.39 \mu\text{g}/\text{mL}$ から 4 週間には $0.26 \pm 0.18 \mu\text{g}/\text{mL}$ まで約 86% 低下した。変更後の低下率は先の報告²⁾ と類似しており、トラフ濃度の平均値は 24 週間において $0.15 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を維持したことから、今回対象患者のトラフ濃度を $1.50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上にした設定根拠は、妥当であると考えらる。しかし、表 1 に示すように、測定した患者の血中濃度には目標トラフ濃度を下回ったデータもあり、臨床試験を実施した 24 週間における患者の HIV-RNA 量は、全例検出限界未満を維持していたものの、長期の安全性を検討するための ATV/r 服用患者における ATV トラフ濃度の設定に関しては検討が必要と考えらる。

ATV₄₀₀ へ変更後、T-Bil が有意に低下したことは、黄疸の軽減と患者の QOL の向上につながった。HAART による高脂血症は、主に PI が関与しており、服用期間が長いほど虚血性心疾患の頻度が増加し、1 年の HAART への暴露で年間発生率が 26% 増加することが報告されている^{9,10)} ことから、T-Cho, TG が変更後に低下したことは、長期服用による副作用発現を未然に防止できたものと考えられた。ATV のトラフ濃度が高値を示す患者に対し、ATV₄₀₀ へ変更した 24 週間における安全性と有効性が示唆された。今後、ATV/r から ATV₄₀₀ への変更について長期間の安全性と有効性を検討するためには、より多くの症例について長期間観察を行う臨床試験が必要である。

文 献

1) The Department of Health and Human Services : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-

Infected Adults and Adolescents, revised on November 3, 2008.

- 2) Reyataz [patient information]. Princeton, NJ : Bristol-Myers Squibb. March 2008. Available at : http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf. August, 2008.
- 3) Zeldin RK, Petruschke RA : Pharmacokinetic and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 53 : 4-9, 2004.
- 4) Acosta EP, Gerber JG and Adult Pharmacology Committee of the AIDS Clinical Trials Group : Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses* 18 : 825-834, 2002.
- 5) Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P, Montagne N, Schapiro JM, Dellamonica P : Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy : pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 14 : 1333-1339, 2000.
- 6) Ray JE, Marriott D, Bloch MT, McLachlan AJ : Therapeutic drug monitoring of atazanavir : surveillance of pharmacotherapy in the clinic. *Br J Clin Pharmacol* 60 : 291-299, 2005.
- 7) Smith DE, Jeganathan S, Ray J : Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials* 7 : 34-38, 2006.
- 8) Le Tiec C, Barrail A, Goujard C, Taburet AM : Clinical pharmacokinetics and summary of efficacy and tolerability of atazanavir. *Clin Pharmacokinet* 44 : 1035-1050, 2005.
- 9) Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, Thiébaud R, Morfeldt L, De Wit S, Pradier C, Calvo G, Law MG, Kirk O, Phillips AN, Lundgren JD : Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 349 : 1993-2003, 2003.
- 10) d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, El-Sadr W, De Wit S, Mateu S, Petoumenos K, Dabis F, Pradier C, Morfeldt L, Lundgren JD, Friis-Moller N : Writing Committee of the D : A : D : Study Group. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 18 : 1811-1817, 2004.

Successful Switch from ATV/r to ATV 400 in HIV-infected Patients with High Plasma ATV Concentrations

Munehiro YOSHINO¹, Hiroki YAGURA¹, Takeshi KUWAHARA², Hiroki BANDO³, Yoshihiko OGAWA³, Keishiro YAJIMA³, Tomohiro TANIGUCHI³, Naruhito OTANI³, Shinjiro TOMINARI³, Dai WATANABE³, Tomoko UEHIRA³ and Takuma SHIRASAKA³

¹ Department of Pharmacy, National Hospital Organization Osaka National Hospital

² Department of Pharmacy, National Hospital Organization Minami Kyoto National Hospital

³ AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital

Objectives : We examined the changeover to atazanavir 400 mg (ATV 400) in patients taking atazanavir/ritonavir (ATV/r) with high plasma ATV concentrations, with the goal of reducing adverse effects, while maintaining efficacy.

Subjects and Methods : The subjects were five patients taking ATV/r at our hospital between June 2004 and May 2008 who had ATV trough plasma concentrations of 1.50 µg/mL or more. The trough plasma concentration, HIV-RNA level, total bilirubin (T-Bil), total cholesterol (T-Cho), and triglycerides (TG) were measured 4, 8, 12, 16, 20, and 24 weeks after switching to ATV 400 and the results were compared using Dunnett's multiple analysis.

Results : The ATV trough concentration of the five patients averaged 1.95 ± 0.39 µg/mL (mean \pm S.D. ; range 1.54 to 2.56 µg/mL). Four weeks after the switchover, it had declined to 0.26 ± 0.18 µg/mL (range 0.10 to 0.52 µg/mL), while the HIV-RNA levels in all cases were maintained below the detection level of 50 copies/mL at 24 weeks. After the switchover, T-Bil and T-Cho declined significantly ($p < 0.05$).

Conclusions : It appears safe and effective to switch patients with ATV trough concentrations of 1.50 µg/mL and above to ATV 400. The significant declines in T-Bil and T-Cho after the switchover were linked to the decline in jaundice and improved quality of life (QOL) of the patients. It was thought that the adverse effects caused by taking ATV/r for a prolonged period were prevented.

Key words : HAART, atazanavir, ritonavir, pharmacokinetics, bilirubin

ロピナビル・リトナビル配合剤（LPV/r）の1日2回から 1日1回投与へのスイッチ臨床試験結果

吉野 宗宏¹⁾, 矢倉 裕輝¹⁾, 桑原 健²⁾, 坂東 裕基³⁾, 小川 吉彦³⁾,
矢嶋敬史郎³⁾, 谷口 智宏³⁾, 大谷 成人³⁾, 富成伸次郎³⁾,
渡邊 人³⁾, 西田 恭治³⁾, 上平 朝子³⁾, 白阪 琢磨³⁾

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科

²⁾ 独立行政法人国立病院機構 南京都病院 薬剤科

³⁾ 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター

日本エイズ学会誌 第11巻 第3号 別刷

2009年8月

日本エイズ学会

研究ノート

ロピナビル・リトナビル配合剤 (LPV/r) の1日2回から
1日1回投与へのスイッチ臨床試験結果

吉野 宗宏¹⁾, 矢倉 裕輝¹⁾, 榎原 健²⁾, 坂東 裕基³⁾, 小川 吉彦³⁾,
矢嶋敬史郎³⁾, 谷口 智宏³⁾, 大谷 成人³⁾, 富成伸次郎³⁾,
渡邊 大³⁾, 西田 恭治³⁾, 上平 朝子³⁾, 白阪 琢磨³⁾

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科

²⁾ 独立行政法人国立病院機構 南京都病院 薬剤科

³⁾ 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター

目的: LPV/r を BID で治療を開始し, LPV のトラフ濃度が 6.00 μg/mL 以上であった患者を対象に, 服薬方法を QD に変更した後の有効性と安全性について検討することを目的に臨床試験を実施した。

対象および方法: 当院で LPV/r を BID で服薬し, LPV のトラフ血中濃度が 6.00 μg/mL 以上の患者 8 例を対象とした。QD 変更後 4, 8, 12, 16, 20, 24 週目に有害事象, トラフ濃度, HIV-RNA 量, CD4 細胞数, T-Cho, HDL-Cho, TG を確認し, BID 服用時と比較検討した。

結果: 対象患者 8 例の LPV のトラフ濃度 (mean ± S.D.) は, 10.99 ± 2.75 μg/mL (range: 7.46-14.94) であった。QD スイッチ 4 週後, LPV トラフ濃度の平均値は 2.28 ± 1.72 μg/mL (range: 0.41-5.85) に低下したが, HIV-RNA 量は臨床試験を実施した 24 週間を通じて, 全例感度未満を維持した。CD4 細胞数, T-Cho, HDL-Cho, TG の変動は認められなかった。新たな有害事象として, 便秘, 嘔気等の消化器症状が出現したが, 下痢の増加は軽微であった。

考察: LPV の血中濃度が比較的高く, 臨床経過が安定している患者を QD に変更した場合の 24 週間における安全性と有効性を確認することができた。今回の試験結果が, 本邦における QD 投与の有用性確認の第一歩となったものと考えられる。

キーワード: HAART, LPV, RTV, 血中濃度, QD

日本エイズ学会誌 11: 250-254, 2009

序 文

ロピナビル・リトナビル配合剤 (LPV/r) は, 米国で 2000 年 9 月に HIV 感染症の治療薬として承認されたプロテアーゼ阻害薬 (PI) である。米国において承認された LPV/r の用法・用量は, 1 回 2 錠の 1 日 2 回投与 (BID) に加え, 未治療患者または初回治療の LPV/r 服薬患者に限り, 1 回 4 錠の 1 日 1 回投与 (QD) が認められている¹⁾。2008 年 11 月 3 日付で改訂された米国 DHHS (Department of Health and Human Services) ガイドラインは, LPV/r の QD 投与を代替処方から推奨処方に変更した²⁾。

QD 承認の基礎となった試験では, BID 群と QD 群を投与期間 48 週で比較し, HIV-RNA 量が感度未満となった割合に有意な差を認めず, QD 群では下痢の頻度が高かったとしている³⁾。この臨床試験における薬物動態では, BID

群のトラフにおける LPV の血中濃度 (トラフ濃度) は約 6 μg/mL で, QD 群では約 3 μg/mL に減少したものの^{3,4)}, 米国 DHHS ガイドラインが推奨する LPV の目標トラフ濃度 1.00 μg/mL を上回っていた²⁾。

我々は LPV/r を BID で治療を開始し, 治療効果が安定し, LPV のトラフ濃度が 6.00 μg/mL 以上であった患者を対象に, 服薬方法を QD に変更した後の, 有効性と安全性について検討するための臨床試験を実施した。なお本試験は, 国立病院機構大阪医療センターの倫理委員会に相当する受託研究審査委員会の承認を得た (承認番号: 0724)。

対象および方法

国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科に通院し, LPV/r を含む HAART で治療を開始し, HIV-RNA 量が 12 週以上感度未満を維持し, LPV のトラフ濃度が 6.00 μg/mL 以上で, 問診により血中濃度測定前 1 週間の服薬率が 100% と見込まれた患者に対して, 本試験の趣旨説明を行い, 試験参加の同意を文書で得た。同意取得後, LPV/r を BID から QD に変更した。LPV の血中濃度に影響を及ぼ

著者連絡先: 吉野宗宏 (〒540-0006 大阪府大阪市中央区法円坂 2-1-14 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科)

2009 年 4 月 17 日受付; 2009 年 7 月 3 日受理

すと考えられる高脂血症治療剤等の投与を受けた患者は本試験の対象外とした。調査期間は2008年3月1日から2009年2月28日までとした。

血中濃度測定は以下の方法で行った。ヘパリンナトリウムを添加した試験管に、1回5 mLの血液を採取し、10°C以下3000回転10分間遠心分離し、ポリプロピレン製のスクリーキャップ付きチューブに血漿を2 mL分注し、分析開始まで-80°Cで凍結保存した。測定はHPLC法を用い、株式会社BMLにて実施した。また、血中濃度測定は、厚生労働科学研究費補助金「抗HIV薬の血中濃度に関する臨床研究」により実施した。

LPV/rをQDへ変更後4, 8, 12, 16, 20, 24週目に採血を実施し、LPVのトラフ濃度、HIV-RNA量、CD4細胞数、T-Cho, HDL-Cho, TGを測定し、有害事象発現の有無を問診にて確認した。QD変更前後の24週間について比較し、T-Cho, HDL-Cho, TGについては、一元配置分散分析法を用いて解析した。

結 果

LPVのトラフ濃度が6.00 µg/mL以上の患者は18例であった。そのうち、選択基準を満たし同意が得られた8例をBIDからQDに変更した。平均年齢 (mean±S.D.) は

43±12歳 (range: 27-60) で、男性7例、女性1例であった。併用した核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) は、テノホビル/エムトリシタピン合剤 (TVD) 4例、アバカビル/ラミブジン合剤 (EZC) 3例、ジドブジン/ラミブジン合剤 (COM) 1例であった。試験期間を通じて中止例は認められなかった。

治療変更前後の血中濃度を表1、臨床検査値を表2に示す。LPV平均トラフ濃度 (mean±S.D.) は10.99±2.75 µg/mL (range: 7.46-14.94) であった。QDへの変更後4週目に、患者のLPV血中濃度は2.28±1.72 µg/mL (range: 0.41-5.85) に低下し、その後24週まではほぼ一定の値を示した。HIV-RNA量は、臨床試験を実施した24週間を通じて、全例感度未満を持続し、CD4細胞数は、24週まではほぼ一定の値を示した。変更後のT-Cho, HDL-Cho, TGの変動には有意差を認めなかった (p=0.933, p=0.607, p=0.954)。

QD変更後の新たな有害事象として、嘔気、胃部不快感、便秘などの消化器症状が認められた。下痢の回数の変化について確認したところ、軽微な増加は認められたが、グレード2以上の症状は認められなかった (表3)。

表 1 LPV trough plasma concentration (µg/mL)

patient	Baseline	week 4	week 8	week 12	week 16	week 20	week 24
#1	9.23	2.10	1.73	0.80	1.34	1.68	1.43
#2	14.94	2.43	3.94	1.65	2.78	2.62	2.49
#3	14.86	0.80	1.09	1.09	1.67	1.07	1.18
#4	9.63	1.10	0.41	0.40	0.40	0.41	0.40
#5	11.19	5.85	4.63	3.17	4.24	3.04	5.47
#6	7.46	2.32	2.89	2.71	3.46	3.41	3.36
#7	11.75	0.41	0.70	0.49	0.33	1.37	1.14
#8	8.89	3.24	6.58	6.22	7.08	6.02	6.28
Mean (S.D.)	10.99 (2.75)	2.28 (1.72)	2.75 (2.17)	2.07 (1.96)	2.66 (2.27)	2.45 (1.77)	2.72 (2.16)

表 2 Laboratory parameters

Parameter	n	Baseline	week 4	week 8	week 12	week 16	week 20	week 24
T-Cho (mg/dL)	8	197.3 (33.5)	185.6 (26.6)	191.1 (15.6)	186.5 (15.3)	189.0 (21.8)	190.6 (20.9)	193.6 (24.7)
HDL-Cho (mg/dL)	8	56.2 (9.9)	50.0 (6.7)	54.8 (7.7)	53.8 (7.8)	55.3 (8.1)	59.3 (11.5)	60.4 (9.8)
TG (mg/dL)	8	207.5 (115.0)	174.6 (50.6)	206.4 (110.8)	201.1 (105.6)	230.8 (139.6)	201.1 (114.9)	170.1 (63.6)
CD4 (cells/mm ³)	8	360 (156.4)	340 (140.9)	340 (132.3)	382 (157.1)	375 (163.5)	348 (164.5)	358 (165.7)
HIV-RNA (copies/mL)	8	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50

Data expressed as Mean (S.D.)

考 察

LPV/r は、大きな IQ (C_{min}/IC_{50} : Inhibitory Quotient) 値を示すことで強力な抗ウイルス作用を示し⁵⁾、高い認容性、持続的なウイルス抑制作用⁶⁾を併せ持つ PI である。PI のウイルス学的効果は血中濃度と相関することから^{7,8)}、ウイルス学的有効性を考えれば、より高く血中濃度を維持することは有用であると考えられる。しかし、血中濃度が高いと副作用の発現率が増加することから⁹⁾、すべての PI の血中濃度を高く保つことは不可能である。また、有効な抗 HIV 薬も服薬アドヒアランスが低下すれば、服薬の中断あるいは耐性獲得による治療失敗となる¹⁰⁾。近年、抗 HIV 薬の改良が重ねられ、QD が可能な抗 HIV 薬が複数承認されたことにより、QD は HAART の主流となりつつある。患者は、服薬方法を QD にすることで、BID に比べ服薬回数や服薬時間等の制約が軽減され、服薬アドヒアランスや QOL の向上が期待できる¹¹⁾。従って、LPV/r の QD と BID

が同等の安全性と有効性を持つことを示すことができれば、臨床的な意義は大きいものと考ええる。

今回我々は、国内で承認されていない用法用量である QD による臨床試験を行うにあたり、臨床試験の安全性を担保するために、初回治療から LPV/r を BID で服用患者において、HIV-RNA 量が 12 週以上感度未満を維持し、さらに LPV のトラフ濃度が $6.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す患者を QD 変更の対象とした。対象患者のトラフ濃度を $6.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上にした設定根拠は、海外臨床試験において、BID のトラフ濃度が $6.56 \pm 3.71 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、QD では $3.22 \pm 2.07 \mu\text{g}/\text{mL}$ とした報告に基づき³⁾、DHHS のガイドラインが推奨する²⁾ LPV 目標トラフ濃度 $1.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ を維持するためには、トラフ濃度が $6.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上が必要であると仮定した。また、当院で LPV/r を BID で服用した患者 36 例の平均トラフ濃度が $6.85 \pm 4.13 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったことから、日本人におけるトラフ濃度は先の海外報告と同様であると考え、今回の臨床試験の設定根拠とした (図 1)。

LPV/r を BID から QD へ変更 4 週後の平均トラフ濃度は $2.28 \pm 1.72 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。トラフ濃度の平均値は今回の試験期間 24 週間を通じて $1.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を維持したことから、対象患者のトラフ濃度を $6.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に設定したことは適切であったと考えられた。しかし、本臨床試験における QD の平均トラフ濃度は、海外報告³⁾ よりも低値であり、表 1 に示したように、測定した患者の血中濃度には目標トラフ濃度を下回ったデータもあった。臨床試験を実施した 24 週間における患者の HIV-RNA 量は、全例検出限界未満を維持していたものの、QD へ変更するための LPV トラフ濃度の設定に関しては、今後さらに検討が必要と考える。また目標トラフ濃度を複数回、下回った症

表 3 下痢回数の変化/日

患者	変更前 (BID)	変更後 (QD)
#1	5 回	3 回
#2	2-3 回	3-4 回
#3	無	2-3 回
#4	4-5 回	4-5 回
#5	無	無
#6	3 回	1-2 回
#7	無	無
#8	2-3 回	2-3 回

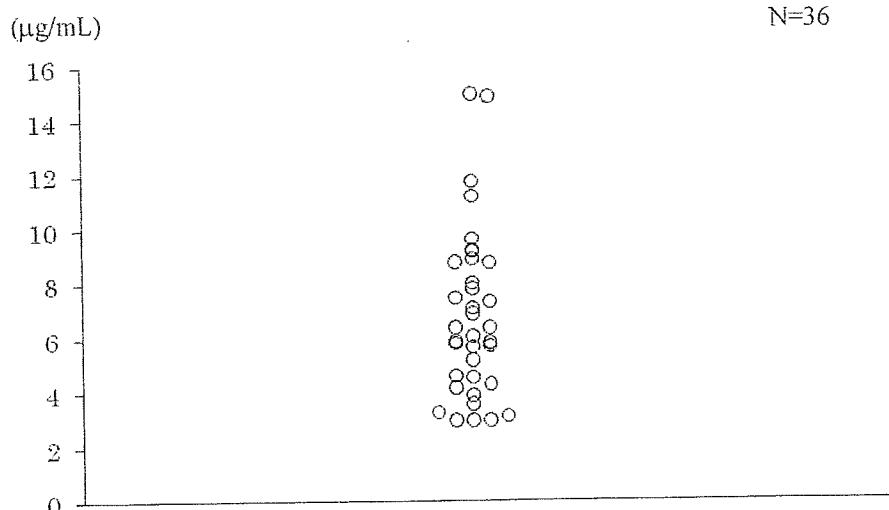


図 1 LPV BID trough plasma concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

例 #4, #7 に関しては、試験終了後も観察を継続しており、HIV-RNA 量の変動により、*BID* への変更も検討している。

試験期間に発現した有害事象はいずれも軽微であり、嘔気、胃部不快感などの消化器症状は服薬後数時間で発現し、時間経過とともに消失する例が多かった。これは、*QD* への変更で服用後の血中濃度が *BID* に比べ上昇したことによって発現した症状であると考えられた。また、これらの症状が時間経過と共に消失したことから、血中濃度の上昇による副作用は、時間経過とともに軽減できる症状であったと考えられた。予想された下痢の頻度が海外報告に比べ少なかったことから、今回の試験における *QD* の忍容性を確認することができた。本試験の対象となった患者は、すでに *LPV/r* を *BID* で服用した経験を有していたことが、下痢の頻度の少なかった要因の一つであると推測された。

本試験を実施した結果、*QD* は *BID* と同等のウイルス抑制効果を持ち、*CD4* 細胞数の維持が可能であることが確認され、試験期間中に脂質代謝パラメータの変動、重篤な有害事象が認められなかったことから、24 週間における安全性と有効性を確認することができた。日本では現在 *QD* の適応はないものの、今回の結果が日本における *QD* 投与の有用性確認の第一歩となったものとする。

文 献

- 1) Kaletra [patient information] Chicago, Illinois Abbott Laboratories. November, 2007. Available at : <http://www.rxabbott.com/pdf/kaletratabpi.pdf> June, 2008.
- 2) The Department of Health and Human Services : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, revised on November 3, 2008.
- 3) Johnson MA, Gathe JC Jr, Podzamczar D, Molina JM, Naylor CT, Chiu YL, King MS, Podsadecki TJ, Hanna GJ, Brun SC : A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43 : 153-160, 2006.
- 4) Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, Wheeler DA, Ruane P, Mildvan D, Yangco BG, Bertz R, Bernstein B, King MS, Sun E : Once-Daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients : A 48-week randomized clinical trial. *The Journal of Infectious Diseases* 189 : 265-272, 2004.
- 5) Stryker R, Brun S, King M, Marsh T, Murphy R, Hicks C, Eron JJ, Thommes J, Glesby M, Thompson M, White C, Benson C, Albrecht M, Kessler H, Real K, Japour A, Perrin L, Sun E : ABT-378/ritonavir in atinretroviral-naïve HIV+Patients : Follow-up beyond two years and viral load suppression below 3 copies/mL. 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK : October 22-26, 2000.
- 6) Murphy RL, da Silva BA, Hicks CB, Eron JJ, Gulick RM, Thompson MA, McMillan F, King MS, Hanna GJ, Brun SC : Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clinical Trials* 9 : 1-10, 2008.
- 7) Acosta EP, Gerber JG and Adult Pharmacology Committee of the AIDS Clinical Trials Group : Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses* 18 : 825-834, 2002.
- 8) Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P, Montagne N, Schapiro JM, Dellamonica P : Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy : pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 14 : 1333-1339, 2000.
- 9) Back D, Gatti G, Fletcher C, Garaffo R, Haubrich R, Hoetelmans R, Kurowski M, Lubner A, Merry C, Perno CF : Therapeutic drug monitoring in HIV infection : current status and future directions. *AIDS* 16 : 5-37, 2002.
- 10) Maggiolo F, Airoldi M, Kleinlog HD, Callegaro A, Ravasio V, Arici C, Bombana E, Suter F : Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in NNRTI- or PI-treated patients. *HIV Clinical Trials* 8 : 282-292, 2007.
- 11) Schrader S, Chuck SK, Rahn LW, Parekh PS, Emrich KG : Significant improvements in self-reported gastrointestinal tolerability, quality of life, patient satisfaction, and adherence with lopinavir/ritonavir tablet formulation compared with soft gel capsules. *AIDS Research and Therapy* 17 : 5-21, 2008

Results of Switching Lopinavir/Ritonavir from Twice Daily to Once Daily Dosing

Munehiro YOSHINO¹⁾, Hiroki YAGURA¹⁾, Takeshi KUWAHARA²⁾, Hiroki BANDO³⁾,
Yoshihiko OGAWA³⁾, Keishiro YAJIMA³⁾, Tomohiro TANIGUCHI³⁾, Naruhito OTANI³⁾,
Shinjiro TOMINARI³⁾, Dai WATANABE³⁾, Yasuharu NISHIDA³⁾,
Tomoko UEHIRA³⁾ and Takuma SHIRASAKA³⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, National Hospital Organization Osaka National Hospital

²⁾ Department of Pharmacy, National Hospital Organization Minami Kyoto National Hospital

³⁾ AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital

Objectives : We examined the efficacy and safety of switching patients with lopinavir (LPV) trough concentrations of 6.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or more on twice daily (bid) lopinavir/ritonavir (LPV/r) dosing to once daily.

Subjects and Methods : Eight patients at our hospital treated with LPV/r bid with LPV trough concentrations over 6.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ were enrolled in this study. Adverse events, trough concentrations, HIV-RNA loads, CD4 cell counts, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triglycerides were examined 4, 8, 12, 16, 20, and 24 weeks after switching to once daily dosing and compared to the levels during bid dosing.

Results : The LPV trough concentration of the eight enrolled patients before the switch was $10.99 \pm 2.75 \mu\text{g}/\text{mL}$ (mean \pm SD, range 7.46–5.85). Although the mean LPV trough concentration declined to $2.28 \pm 1.72 \mu\text{g}/\text{mL}$ (range 0.41–5.85) 4 weeks after the switch, the HIV-RNA load remained undetectable for all subjects throughout the 24-week study. No changes in CD4 cell counts, total cholesterol, HDL cholesterol, or triglycerides were observed. Gastrointestinal symptoms, such as constipation and nausea, emerged as new adverse events, but the increase in diarrhea was minimal.

Conclusions : Switching patients with relatively high LPV blood concentrations and a stable clinical course to once daily dosing was confirmed to be safe and effective for 24 weeks. We consider the results to be the first step in confirming the efficacy of once daily dosing in Japan.

Key words : HAART, lopinavir, ritonavir, pharmacokinetics, once daily

Serum (1→3) β -D-Glucan as a Noninvasive Adjunct Marker for the Diagnosis of *Pneumocystis* Pneumonia in Patients with AIDS

Tamayo Watanabe,^{1,2} Akira Yasuoka,³ Junko Tanuma,¹ Hirohisa Yazaki,^{1,2} Haruhito Honda,¹ Kunihisa Tsukada,¹ Miwako Honda,¹ Hiroyuki Gatanaga,^{1,2} Katsuji Teruya,¹ Yoshimi Kikuchi,¹ and Shinichi Oka^{1,2}

¹AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan, Tokyo, ²Division of Infectious Disease, Center for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto, and ³Infection Control and Education Center, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

High serum (1→3) β -D-glucan levels are described in patients with *Pneumocystis* pneumonia (PCP). We evaluated the diagnostic value of β -D-glucan in 111 patients with AIDS who had PCP and confirmed its usefulness. However, it does not correlate with disease severity and is not suitable for monitoring response to treatment.

Pneumocystis pneumonia (PCP) is associated with significant morbidity and mortality in patients with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection [1, 2]. PCP is usually diagnosed microscopically by identifying *Pneumocystis jirovecii* in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) or bronchoscopically obtained lung tissue [3]. Bronchoscopy, however, is invasive, especially in patients with hypoxemia associated with PCP. Therefore, a minimally invasive method is desirable for diagnosis.

Serum (1→3) β -D-glucan (hereafter, β -D-glucan) is a common component of the cell wall of most fungi and is the major component of the cyst of *P. jirovecii*. Therefore, it is measured in patients who are suspected to have PCP, as well as in those with deep-seated mycotic infections [4]. Although β -D-glucan has been used as an adjunct test for the diagnosis of PCP [5], only a few reports have evaluated its level [5–7] and its correlation with other parameters (such as lactate dehydrogenase

[LDH] level) in mixed populations that included a small number of HIV-infected patients [6]. For this purpose, we analyzed the correlation between β -D-glucan levels and other parameters among patients with AIDS who have PCP.

Methods. We evaluated data from 111 consecutive HIV-1-infected patients with PCP at the International Medical Center of Japan, an 885-bed tertiary care hospital in Tokyo, from April 1997 through July 2007. This study was approved by the Ethics Review Committee of the hospital (IMCJ-H20-569). Patients who did not undergo diagnostic bronchoscopy were excluded from the study.

Medical records were reviewed, and the following data were collected: age; sex; mode of infection; CD4⁺ cell count; serum levels of LDH, β -D-glucan, and C-reactive protein (CRP); and alveolar-arterial oxygen tension gradient (AaDO₂). Serum β -D-glucan levels were measured using the Fungitec G MK test (Seikagaku). Manipulation was performed described elsewhere [4, 5], in accordance with the manufacturer's instructions. Serum β -D-glucan levels in HIV-1-infected patients without PCP determined during the same period were used as a control. If serum β -D-glucan levels had been determined several times for the same patient, only the first measurement was included. Although oral and esophageal candidiasis are superficial infections, they were included as an independent factor and analyzed. In this report, the term *candidiasis* refers to oral and/or esophageal candidiasis.

The diagnosis of PCP was established by identification of *P. jirovecii* in BALF. Each BALF specimen (100 μ L) was centrifuged at 900 g for 2 min by means of a Shandon Cytospin III device, and a monolayer of deposited cells were stained using Diff-Quik (Dade Behring) and examined microscopically for the presence of *P. jirovecii*.

Data were expressed as means \pm standard deviations (SDs) or as medians. Differences in categorical variables between patients with PCP and control patients were assessed using the Mann-Whitney *U* test. The Mann-Whitney *U* test (for comparison of 2 groups) and the Kruskal-Wallis test (for comparison of 3 groups) were used for analysis of differences in serum β -D-glucan levels. A receiver-operating-characteristic (ROC) curve was constructed to illustrate the cutoff value for β -D-glucan. The relationships were analyzed by linear regression analysis. Differences were considered significant at $P < .05$. Statistical analyses were performed using SPSS, version 17.0 (SPSS).

Results. A total of 111 patients had a definite diagnosis of PCP, and serum β -D-glucan level was measured in each. Of

Received 4 March 2009; accepted 27 May 2009; electronically published 2 September 2009.

Reprints or correspondence: Dr. Shinichi Oka, AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan (oka@imcj.hosp.go.jp).

Clinical Infectious Diseases 2009;49:1128–31

© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2009/4907-0024\$15.00

DOI: 10.1086/605579

these patients, 67 also had candidiasis at admission. Of the control group (425 patients who did not have PCP), 28 had candidiasis, 3 had cryptococcal infection, and 394 had neither.

The patients with PCP were older than the control patients (mean \pm SD, 42.3 \pm 11.9 vs 38.7 \pm 11.7 years; $P < .01$), and CD4⁺ cell counts were significantly higher in the control patients than in the patients with PCP (mean \pm SD, 178.6 \pm 155.6 vs 49.1 \pm 63.1 cells/ μ L; $P < .001$). Sex and mode of transmission of HIV were similar in both groups ($P = .81$ and $P = .53$, respectively). All patients with PCP received treatment, and 6 patients died of PCP.

Of the patients with PCP, 67 had candidiasis and 44 did not; of the control patients, 28 had candidiasis, 3 had cryptococcal infection, and 394 did not have any fungal infection. The median (range) serum β -D-glucan level in each group was 171.2 (14.9–2966), 209.6 (2.4–2469), 7.40 (1.0–73.0), 22.7 (9.3–69.7), and 8.25 (1.0–310) pg/mL, respectively (Figure 1). The median serum level of β -D-glucan among all patients with PCP (174.8 [2.4–2966] pg/mL) was significantly higher than that among the control patients (8.2 [1.0–310.1] pg/mL) ($P < .001$). The presence of candidiasis in both the PCP group and the control group and of cryptococcal infection in the control group did

not significantly influence serum levels of β -D-glucan ($P = .53$, $P = .83$, and $P = .08$, respectively).

With respect to the diagnostic value of β -D-glucan, the area under the ROC curve for β -D-glucan level was 0.964 (95% confidence interval, 0.945–0.984) (Figure 2). A β -D-glucan cut-off value of 23.2 pg/mL (which represented the technique's threshold of detection) had a sensitivity of 96.4% and a specificity of 87.8%.

There was no correlation between serum levels of β -D-glucan and AaDO₂ at room air ($r = 0.125$; $P = .30$), LDH ($r = .030$; $P = .76$), or CRP ($r = .002$; $P = .62$). In 42 instances, serum β -D-glucan levels were measured before and after treatment. On the basis of a cutoff value of 23.2 pg/mL, normalization of serum β -D-glucan levels was noted in 7 patients. In contrast, serum β -D-glucan levels slightly increased in 9 patients despite clinical improvement being noted at week 3. This finding indicates that β -D-glucan levels reflected the clinical course in only 16.7% of patients (7 of 42) within 3 weeks of treatment.

Discussion. The present study has reported 3 major findings. The first major finding is the usefulness of quantitative measurement of serum β -D-glucan levels for the diagnosis of PCP. With a cutoff value of 23.2 pg/mL, β -D-glucan level had

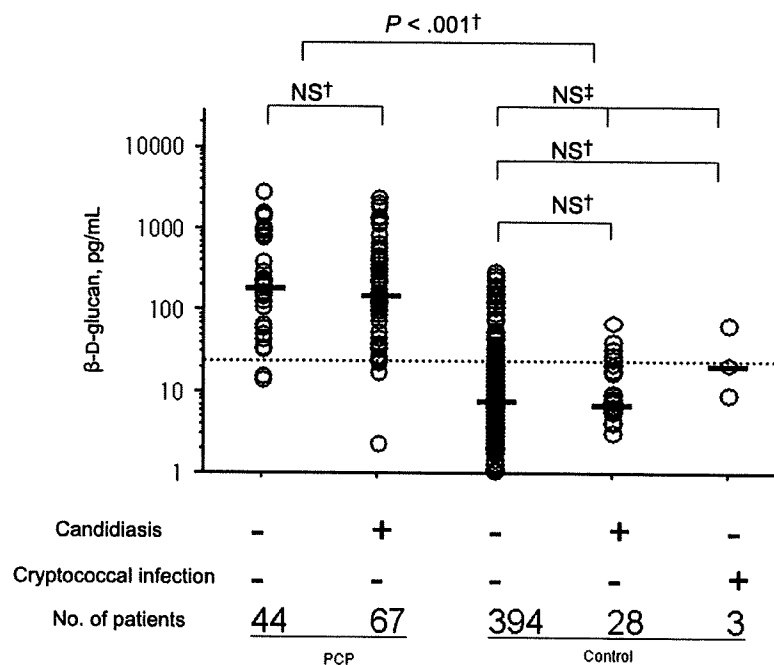


Figure 1. Serum levels of (1→3) β -D-glucan. Levels of β -D-glucan in serum were examined before treatment of *Pneumocystis pneumonia* (PCP), candidiasis, and cryptococcal infection. The Mann-Whitney U test (\dagger) and the Kruskal-Wallis test (\ddagger) were used for comparison of serum β -D-glucan levels. Individual values are plotted, and horizontal bars represents medians. The presence of candidiasis in both the PCP group and the control group and of cryptococcal infection in the control group did not significantly influence serum β -D-glucan levels ($P = .53$, $P = .83$, and $P = .08$, respectively). Serum β -D-glucan levels were significantly higher in patients with PCP than in those without PCP, despite the presence of candidiasis and cryptococcal infection ($P < .001$). NS, not significant.