

図4 気管支肺胞洗浄液のGrocott染色標本所見

【経過】

気管支鏡検査を行い、気管支肺胞洗浄液のGrocott染色標本所見は図4のとおりであった。

■設問3

本症例でもっとも注意が必要な合併症はどれか

- (a) 肺胞出血
- (b) 気胸
- (c) 胸水貯留
- (d) 肺高血圧
- (e) 二次性肺炎

■設問4

治療選択として適切なのはどれか

- (1) sulfamethoxazole/trimethoprim 点滴
- (2) pentamidine 吸入
- (3) prednisolone
- (4) pentamidine 点滴
- (5) atovaquone

- a.(1), (2) b.(1), (5) c.(2), (3)
- d.(3), (4) e.(4), (5)

■設問5

院内感染対策として誤っているのはどれか

- (1) スタッフは N-95 マスクを着用する
- (2) 診察時には手袋を着用する
- (3) 他の AIDS 患者と同室に入院させない
- (4) 採血時には手袋を着用する
- (5) 病棟の風呂に入浴することを禁止する

- a.(1), (2), (3) b.(1), (2), (5) c.(1), (4), (5)
- d.(2), (3), (4) e.(3), (4), (5)

## ■解答と解説

### ●設問1……(c)

CD4陽性Tリンパ球数が200/ $\mu$ L未満のHIV感染者に合併する呼吸器疾患として、まず注意すべきものは、ニューモシスチス肺炎である。ニューモシスチス肺炎の典型的な胸部画像は、びまん性すりガラス影である(図5)。しかし、実際には浸潤影、結節影、嚢胞性陰影、線状影などが混在することも多く、ときには正常所見のこともある。

本症例のように、胸部X線写真が一見正常にみえても、臨床経過からニューモシスチス肺炎が否定できない場合には、胸部CTやガリウムシンチグラフィを実施する必要がある。ガリウムシンチグラフィはニューモシスチス肺炎診断の特異度は低いが、感度が高い検査であるので、他の所見とあわせて診断に利用する。

pentamidine吸入によるニューモシスチス肺炎予防は忍容性が良好であるが、効果がやや不良である<sup>1)</sup>。また、pentamidine吸入中に発症したニューモシスチス肺炎は、画像所見が非典型的なものもあり、診断には注意が必要である。

### ●設問2……(e)

ガリウムシンチグラフィでは肺野に淡い集積

を認め(図2)、胸部CTでは胸膜直下のすりガラス状濃度上昇と嚢胞形成を認めた(図3)ことから、ニューモシスチス肺炎が疑われる。

血中 $\beta$ -D-グルカン測定は補助診断に役立つ<sup>2)</sup>が、確定診断には、呼吸器由来検体から病原体を特定する必要がある。病原体の特定法には、塗抹検査と遺伝子検査がある。Giemsa染色やDiff-Quick染色では嚢子と栄養体がともに染まり、Grocott染色やGomori-methenamine silver染色、トルイジン・ブルー染色では嚢子壁が染まる。呼吸器由来検体には、喀痰、高張食塩水吸入による誘発喀痰、気管支肺胞洗浄液などがある。塗抹検査での診断率をもっとも高いのは、気管支肺胞洗浄液である。

### ●設問3……(b)

HIV感染者のニューモシスチス肺炎では、嚢胞を形成することがあり、本症例のように胸膜直下に嚢胞がある場合には気胸を合併することもある。

一方、ニューモシスチス肺炎では、肺胞出血や胸水貯留を伴うことはまれである。HIV感染症では、ときに肺高血圧症を発症することがあるが、ニューモシスチス肺炎との関連は指摘されていない。また、インフルエンザのように二次性肺炎を発症することは少ないが、ニューモシスチス

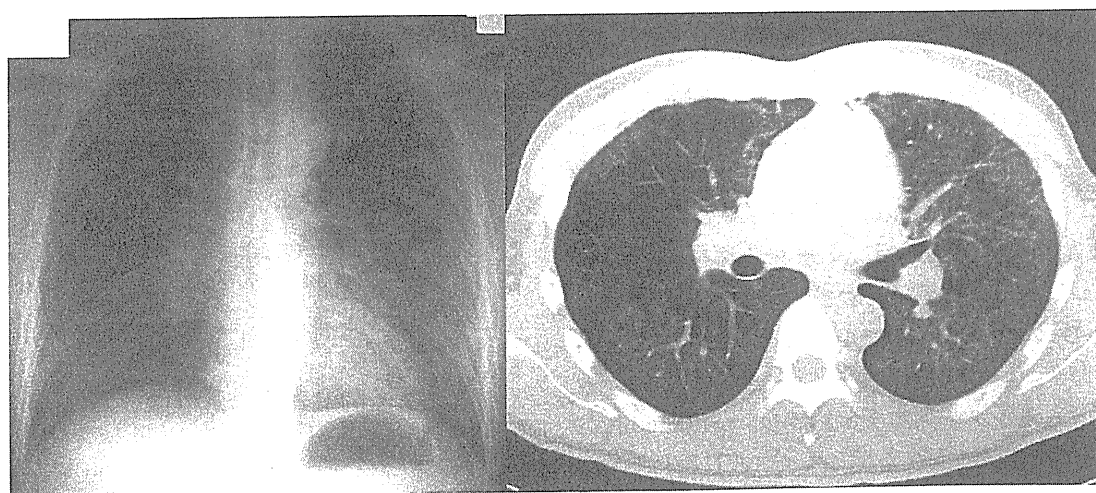


図5 ニューモシスチス肺炎の典型的な胸部画像所見

## ●第Ⅲ章 エキスパート編

肺炎と同時に他の感染症を併発していることがあるので、注意が必要である。

## ●設問4……(e)

ニューモシスチス肺炎治療の第一選択薬は、sulfamethoxazole/trimethoprim であるが、本症例では副作用の既往があることから、使用することは難しい。

pentamidine 吸入は、基本的には予防に用いる方法である。

prednisolone は、 $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$  か  $\text{AaDO}_2 > 35 \text{ mmHg}$  の中等症以上の呼吸不全を認めた場合に併用するが、本症例では基準に達していない。また、本症例のように嚢胞形成があるときには、気胸のリスクが高まる可能性がある。

したがって、本症例では pentamidine 点滴か、atovaquone 内服を選択するのがよい。

ニューモシスチス肺炎の治療法については『第Ⅰ部解説編』p.1088 を参照のこと。

## ●設問5……(b)

*Pneumocystis jirovecii* は、空気感染により伝播が起こると考えられている。そのため、ニューモシスチス肺炎患者と他の免疫不全患者を同室に入院させないことが推奨されているが、健常者が N-95 マスクを着用して対応する必要はない。

HIV 感染者への対応は標準予防策で十分であるので、手袋は日常の診察時には不要であり、採血時に着用する。また、入浴時に感染する危険性はないので、病棟の浴槽を共用することは問題ない。

## ■症例の経過

気管支肺胞洗浄液の Grocott 染色標本で *Pneumocystis jirovecii* の嚢子をわずかに認め(図4)、血中  $\beta\text{-D}$ -グルカン値も  $82.4 \text{ pg/mL}$  と上昇していた。

ニューモシスチス肺炎と診断し、pentamidine ( $4 \text{ mg/kg/日}$ )の点滴を開始した。5日後に胸痛と呼吸困難を訴え、胸部X線写真で両側気胸(図

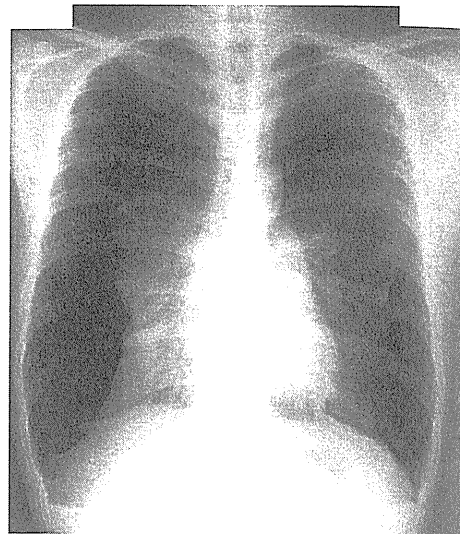


図6 経過中の胸部X線所見

6)を認めたため、両側胸腔にトロッカーを挿入した。1週間後には気胸は治癒し、pentamidine 点滴を3週間継続した後に、ニューモシスチス肺炎予防法を atovaquone ( $1,500 \text{ mg/日}$ )内服に変更し、退院した。

## ■診断

- ニューモシスチス肺炎(後天性免疫不全症候群)  
(原因微生物：*Pneumocystis jirovecii*)  
⇒第Ⅰ部解説編 p.1088-1092 を参照。

## ■参考文献

- 1) Hardy WD, Feinberg J, et al: A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1842-1848.
- 2) Tasaka S, Hasegawa N, et al: Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. *Chest* 2007 ; 131 : 1173-1180.
- 3) Benson CA, Kaplan JE, et al: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2004 Dec 17; 53(RR-15): 1-112.

## ■感染症学雑誌症例報告

- 1) 澤口博千代, 中島宏和, ほか: 間質性肺炎発症から後天性免疫不全症候群と判明した2症例. *感染症誌* 2007 ; 81 : 67-71.

## 専門医試験想定問題

### 問題 1

ニューモシスチス肺炎の診断について正しいのはどれか

- (1) 肺生検を行わないと診断がつかない症例が多い
- (2) 血中の $\beta$ -D-グルカンが高値になることはまれである
- (3) 重症度は胸部 X 線写真の陰影の範囲で判定する
- (4) 気管支肺胞洗浄液の PCR 法は診断に有用である
- (5) Diff-Quick 染色では栄養体と嚢子が染まる

- a.(1), (2) b.(1), (5) c.(2), (3)  
d.(3), (4) e.(4), (5)

### 問題 2

HIV 感染者でのニューモシスチス肺炎予防について正しいのはどれか

- (1) 第一選択薬は sulfamethoxazole/trimethoprim である
- (2) sulfamethoxazole/trimethoprim の治療量と予防量は同じである
- (3) CD4 陽性細胞数が  $100/\mu\text{L}$  以下になったら開始する
- (4) 予防は開始すると一生継続する必要がある
- (5) 気管支拡張薬を吸入してから pentamidine 吸入を行う

- a.(1), (2) b.(1), (5) c.(2), (3)  
d.(3), (4) e.(4), (5)

## 研究ノート

## 抗 HIV 治療が酸化ストレス / 抗酸化力に与える影響

古西 満<sup>1)</sup>, 宇野 健司<sup>1)</sup>, 善本英一郎<sup>1),2)</sup>, 治田 匡平<sup>3)</sup>, 片浪 雄一<sup>1)</sup>,  
 忽那 賢志<sup>1)</sup>, 小川 拓<sup>1)</sup>, 中川 智代<sup>1)</sup>, 笠原 敬<sup>1)</sup>,  
 前田 光一<sup>1)</sup>, 三笠 桂一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 奈良県立医科大学感染症センター, <sup>2)</sup> 奈良厚生会病院感染制御室,  
<sup>3)</sup> 奈良県立医科大学附属病院薬剤部

**目的:** 抗 HIV 治療 (antiretroviral therapy: ART) が HIV 感染者の予後を改善させた一方で, 血管障害や骨代謝異常などの合併症が問題となっている。酸化ストレスはこれらの発症機序の一つと考えられている。そこで, ART が酸化ストレス度・抗酸化力に与える影響について検討する。

**対象・方法:** 新規に ART を開始した HIV 感染者 12 名を対象とした。FRAS4 (Free Radical Analytical System 4) を用いて ART 前と 1 ヶ月, 3 ヶ月, 6 ヶ月後に血漿の d-ROMs test (酸化ストレス度) と BAP test (抗酸化力) を実施した。また酸化ストレス度 / 抗酸化力バランスの指標として「修正比」を算出した。

**結果:** ART は免疫学的, ウイルス学的に有効であった。抗酸化力は 1 ヶ月, 3 ヶ月後に有意に低下し, 酸化ストレス度は 6 ヶ月後に有意に増加した。修正比は ART 後いずれの時期も治療前に比べ, 有意に低下していた。

**結論:** ART 後 1~3 ヶ月後は抗酸化力が低下, その後に酸化ストレス度が増加することで, ART は酸化ストレスに影響していることが示唆された。

キーワード: HIV 感染症, 抗 HIV 治療, 酸化ストレス

日本エイズ学会誌 13: 105-108, 2011

## 諸 言

抗 HIV 治療 (antiretroviral therapy: ART) の進歩が HIV 感染者の予後を著明に改善している<sup>1)</sup>。その一方で, 長期経過に伴う合併症<sup>2,3)</sup> が臨床的課題の一つとなり, その発症機序に ART も影響している可能性がある<sup>4,5)</sup>。

そこで, 今回我々は ART が酸化ストレスに与える影響を明らかにする。新規に ART を開始した HIV 感染者を対象として, 酸化ストレス度・抗酸化力を経時的に測定している。小規模な研究ではあるが, 興味深い結果が得られたので, 報告する。

## 対象と方法

対象は, 新規に ART を開始した HIV 感染者 12 名であった。平均年齢は 38.5 歳 (26~63 歳), 性別は男性 9 名・女性 3 名であった。AIDS 症例は 1 名のみで, 喫煙者は 5 名であった。ART 開始前の CD4 陽性細胞数は平均  $212.9 \pm 84.9/\mu\text{l}$ , logHIV-RNA は  $4.6 \pm 0.17$  コピー/ml であった。ART は, tenofovir (TDF)/emtricitabine (FTC) + fosampre-

navir (FPV) + ritonavir (RTV) が 4 名, abacavir (ABC)/lamivudine (3TC) + atazanavir (ATV) + RTV, stavudine (d4T) + 3TC + lopinavir (LPV)/RTV が 各 2 名, TDF/FTC + ATV + RTV, ABC/3TC + FPV + RTV, ABC/3TC + ATV, TDF/FTC + efavirenz (EFV) が各 1 名であった。

酸化ストレス度・抗酸化力の評価は, 活性酸素・フリーラジカル自動分析装置 FRAS4 (Free Radical Analytical System 4; ウイスマー社, イタリア)<sup>6)</sup> で行なった。ART 開始前と開始後 1 ヶ月, 3 ヶ月, 6 ヶ月に血漿を採取し, 酸化ストレス度は d-ROMs (Reactive Oxygen Metabolites) test, 抗酸化力は BAP (Biological Antioxidant Potential) test を用いて測定した。d-ROMs 値は 301 U.CARR 以上で酸化ストレス度が高く, BAP 値は  $2200 \mu\text{mol/L}$  以下で抗酸化力の低下と判定した。また酸化ストレス度と抗酸化力のバランスを評価する指標として修正比 (d-ROMs 値 ÷ BAP 値 ÷ 7.541)<sup>9)</sup> を算出し, 修正比が 1 以上であれば抗酸化力が大きく, 1 未満であれば酸化ストレス度が大きいと評価した。

統計学的検討には, paired t 検定を用い,  $p < 0.05$  の場合に統計学的に有意差があると判定した。

## 結 果

行なった ART は免疫学的, ウイルス学的に有効であっ

著者連絡先: 古西 満 (〒 634-8522 奈良県橿原市四条町 840  
 奈良県立医科大学感染症センター)

2010 年 1 月 17 日受付; 2011 年 4 月 21 日受理

た。CD4陽性細胞数は全症例で増加し、ART後6カ月の平均値は $329.8 \pm 100.1/\mu\text{l}$ であった。HIV-RNA量も全症例で減少し、ART後6カ月では9例が40コピー/ml未満となった。抗酸化力はART1カ月、3カ月後に有意に低下し(図1)、酸化ストレス度はART後6カ月後に有意に増加した(図2)。修正比はART前に比べART後、有意に低下していた(図3)。抗酸化力、酸化ストレス度、修正比は、ARTの薬剤の違いや喫煙の有無による明らかな差異を認めなかった。

## 考 察

酸素は生命活動に必要なエネルギー産生に重要な役割を果たしているが、一部は代謝の過程で活性酸素種(Reactive Oxygen Species: ROS)となる。通常、ROSは活性酸素消去酵素や低分子抗酸化物により除去され、生体はROSによる傷害から保護されている。しかし、このバランスが破綻するとさまざまな疾患の病態に影響することが知られている。そこで、今回我々は酸化ストレス度と抗酸化力を簡便に測定できるFRAS4を用いて、ART前後の酸化ストレスを評価した。FRAS4では酸化ストレス度は生体内のROSを直接測定するのではなく、その副産物であるヒドロペルオキシド濃度を呈色反応で測定する。抗酸化力は、血漿中の抗酸化物質がROSの酸化反応を止める還元能として三価鉄が二価鉄に変化する脱色レベルで測定している。近年では、FRAS4はさまざまな疾患や病態における酸化ストレスの検討に利用されている<sup>10,11)</sup>。

ARTがHIV感染者の予後を改善させた<sup>1)</sup>一方で、血管障害や骨代謝異常などの長期経過に伴う合併症が問題となっている<sup>2,3)</sup>。これらの合併症はHIV感染自体だけでなく、ARTの影響も受けていると考えられている<sup>4,5)</sup>。また、酸化ストレスが血管障害や骨代謝異常の発症機序に関わることも指摘されている<sup>6,7)</sup>。さらに、ARTを受けているHIV感染者の方が未治療のHIV感染者に比べて、酸化ストレスが高いという報告もある<sup>12)</sup>。そこで、今回ARTが酸化ストレスに与える影響について治療開始前後で検討した。その結果、ART開始1カ月・3カ月後は抗酸化力が低下し、6カ月後は酸化ストレス度が増加することで、酸化ストレスが高くなっていることが明らかになった。ART開始初期には薬剤自体もしくは薬物代謝酵素誘導などが影響して抗酸化物質が減少するが、ホメオスタシス機構でその後回復してくるのではないかと推察される。一方、ARTによる酸化ストレス度の増加は、核酸系逆転写酵素阻害薬のミトコンドリア障害が指摘されている<sup>13)</sup>。しかし、今回の検討では検討症例数が少ないこともあり、ARTの薬剤、喫煙の有無によって酸化ストレスには差は見出せていない。ARTと酸化ストレスとの関連はまだ十分には解明さ

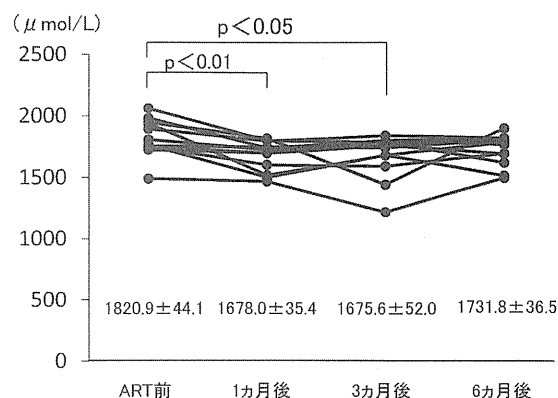


図1 抗HIV治療(ART)前後の抗酸化力(BAP test)の推移

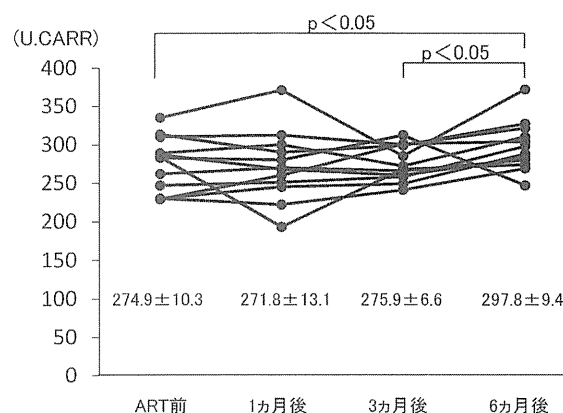


図2 抗HIV治療(ART)前後の酸化ストレス度(d-ROMs test)の推移

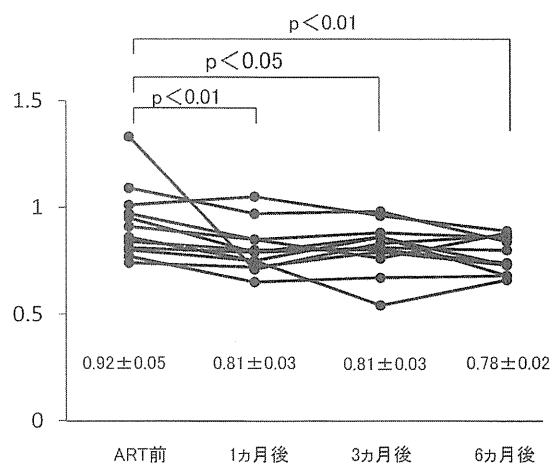


図3 抗HIV治療(ART)前後の修正比の推移

れておらず、今後の研究成果を待つ必要がある。

## 文 献

- 1) Quinn TC : HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequence. *AIDS* 22 : S7-12, 2008.
- 2) Blanco F, San Román J, Vispo E, López M, Salto A, Abad V, Soriano V : Management of metabolic complications and cardiovascular risk in HIV-infected patients. *AID Rev* 12 : 231-241, 2010.
- 3) Mansky KC : Aging, human immunodeficiency virus, and bone health. *Clin Interv Aging* 5 : 285-292, 2010.
- 4) Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, Martin JN, Deeks SG : Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 23 : 1059-1067, 2009.
- 5) Borderi M, Gibellini D, Vescina F, De Crignis E, Cimatti L, Biagetti C, Tampellini L, Re MC : Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS* 23 : 1297-1310, 2009.
- 6) Vogiatzi G, Tousoulis A, Stefanadis C : The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol* 50 : 402-409, 2009.
- 7) Sontakke AN, Tare RS : A duality in the roles of reactive oxygen species with respect to bone metabolism. *Clin Chim Acta* 318 : 145-148, 2002.
- 8) Cesaron MR, Belcaro G, Carratelli M, Conelli U, De Sanctis MT, Incandela L, Barsotti A, Terranova R, Nicolaides A : A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol* 18 : 127-130, 1999.
- 9) 永田勝太郎, 長谷川拓也, 広門靖正, 喜山克彦, 大槻千佳 : 生活習慣病と酸化ストレス防御系. *心身医* 48 : 177-183, 2008.
- 10) Gerardi G, Usberti M, Martini G, Albertini A, Sugherini L, Pompella A, Di LD : Plasma total antioxidant capacity in hemodialyzed patients and its relationships to other biomarkers of oxidative stress and lipid peroxidation. *Clin Chem Lab Med* 40 : 104-110, 2002.
- 11) Komatsu F, Kudoh H, Kagawa Y : Evaluation of oxidative stress and effectiveness of low-dose glucocorticoid therapy on exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gerontol* 62 : 459-464, 2007.
- 12) Mandas A, Iorio EL, Congiu MG, Balestrieri C, Mereu A, Cau D, Dessi S, Curreli N : Oxidative imbalance in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy. *J Biomed Biotechnol* 2009 : 749575 Epub 2009 Oct 26.
- 13) Day BJ, Lewis W : Oxidative stress in NRTI-induced toxicity : Evidence from clinical experience and experiments in vitro and in vivo. *Cardiovasc Toxicol* 4 : 207-216, 2004.

## Influence of Antiretroviral Therapy on Oxidative Profile in HIV-infected Patients

Mitsuru KONISHI<sup>1)</sup>, Kenji UNO<sup>1)</sup>, Eiichiro YOSHIMOTO<sup>1),2)</sup>, Kyohei HARUTA<sup>3)</sup>,  
Yuichi KATANAMI<sup>1)</sup>, Satoshi KUTSUNA<sup>1)</sup>, Taku OGAWA<sup>1)</sup>, Chiyo NAKAGAWA<sup>1)</sup>,  
Kei KASAHARA<sup>1)</sup>, Koichi MAEDA<sup>1)</sup> and Keiichi MIKASA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Center for Infectious Diseases, Nara Medical University

<sup>2)</sup> Division of Infection Control, Nara Kohseikai Hospital

<sup>3)</sup> Department of Pharmacy, Nara Medical University Hospital

**Objectives** : Antiretroviral therapy (ART) has improved the long-term prognosis for patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. Nowadays medical management of HIV infection is no longer focused solely on opportunistic diseases, but also includes the atherosclerosis and osteoporosis. Therefore, we aim to assess the influence of ART on oxidative balance in HIV-infected patients.

**Subjectives and Methods** : Twenty HIV-infected patients, who initiated ART newly, were enrolled. To assess plasma total oxidative and antioxidant levels, we utilized the d-ROMs and BAP test using FRAS4 before ART, on 1, 3, and 6 months after starting ART. Modified BAP/d-ROMs ratio was used for the oxidative balance marker.

**Results** : Our ART showed immunological and virological effect. Antioxidant level was significantly lower on 1 and 3 months after ART ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ , respectively). Oxidative level significantly increased on 6 months after ART ( $p < 0.05$ ). Modified BAP/d-ROMs ratio significantly decreased after ART compared to before ART ( $p < 0.01$  or  $p < 0.05$ ).

**Conclusions** : Our results indicate that ART may affect oxidative stress in HIV-infected patients.

**Key words** : HIV infection, antiretroviral therapy, oxidative stress



## HIV 感染者の骨血管相関に関する検討

<sup>1)</sup> 奈良県立医科大学感染症センター, <sup>2)</sup> 奈良厚生会病院感染制御室古西 満<sup>1)</sup> 宇野 健司<sup>1)</sup> 善本英一郎<sup>2)</sup>  
笠原 敬<sup>1)</sup> 前田 光一<sup>1)</sup> 三笠 桂一<sup>1)</sup>

(平成 22 年 12 月 27 日受付)

(平成 23 年 4 月 6 日受理)

Key words: human immunodeficiency virus, osteoporosis, atherosclerosis

## 序 文

HIV (human immunodeficiency virus) 感染者の予後が改善することで、長期経過に伴う合併症が診療上の重要な課題となってきている。なかでも骨代謝異常や血管障害が注目されている合併症である<sup>1)2)</sup>。従来から閉経後女性や高齢者では、骨代謝異常と血管障害との間に関連性が指摘され<sup>3)</sup>、骨血管相関と呼ばれている。そこで、我々は HIV 感染者において骨血管相関が認められるのかを明らかにする目的で若干の検討を行ったので、報告する。

## 対象と方法

研究協力の同意が得られた HIV 感染者 44 名を対象とした。対象の平均年齢 40.9 (24~65) 歳、性別は男性 39 名・女性 5 名であった。18 名が AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) であり、37 名が抗 HIV 治療を受けていた。CD4 陽性細胞数は平均 356 (1~828)/ $\mu$ L、HIV-RNA 量は 32 名が検出限界未満であった。

骨塩量は dual X-ray absorptiometry (DXA) を用いて、腰椎で測定した。血管障害の指標として FORM PWV/ABI (コーリン社) を用いて脈波速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV) を測定した。baPWV は高値であるほど動脈の硬化が強くなり、1,600 cm/秒以上で動脈硬化があると判定した。

なお、本研究は臨床的な評価の一環として行った検査結果を後方視的に集計したものであるが、集計に際しては患者から同意を取得した。

## 結 果

骨塩量の平均は 1.09 (0.779~1.299) g/cm<sup>2</sup> であり、日本骨粗鬆症学会ガイドラインの診断基準では 1 名が骨粗鬆症、8 名が骨減少症に該当した。baPWV の平

均は 1,376.1 (1,015~1,811) cm/秒であり、6 名が動脈硬化に該当した。骨塩量と baPWV との間に有意な負の相関を認めた (Fig. 1)。

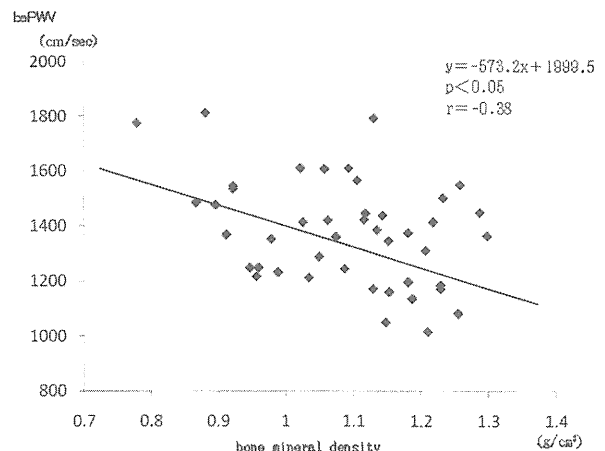
## 考 察

以前から閉経後女性や高齢者では疫学的に骨血管相関がみられる<sup>3)</sup>ことが認識されている。また、近年では骨代謝に関わる因子が血管障害にも作用し、逆に血管障害に関与する因子が骨代謝にも影響することが明らかになっている。例えば、破骨細胞を分化誘導し、骨吸収を促す RANKL (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand) が、血管平滑筋細胞の石灰化を促進することが示されている<sup>4)</sup>。このように分子生物学的にも骨血管相関の存在が裏付けられつつある。

一方で、HIV 感染者は非感染者に比べ骨粗鬆症や動脈硬化の発症頻度が高いと報告されている<sup>1)2)5)</sup>。し

Fig. 1 Relationship between bone mineral density (BMD) and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV).

BMD correlates significantly negatively with baPWV.



別刷請求先: (〒634-8522) 奈良県橿原市四条町 840

奈良県立医科大学感染症センター 古西 満

かし、これまで HIV 感染者において骨血管相関が認められるかどうかという視点からの解析はない。今回の検討では、骨塩量と baPWV との間に弱いながらも有意な負の相関を認め、HIV 感染者には骨血管相関が存在している。

有効な抗 HIV 治療によって HIV 感染者の予後が改善し、先進国では HIV 感染者の高齢化が指摘されている<sup>6)</sup>。また、Deeks<sup>7)</sup>は HIV 感染者では高齢化と関連する疾患をより早期に発症することを指摘している。その原因は明確とはなっていないが、HIV 感染に伴う炎症や免疫障害、抗 HIV 薬の影響などの多彩な要因を推察している。そのため、HIV 感染者の長期的な診療では骨血管相関をはじめとした高齢者にみられる合併症が重要な課題になると考えられる。骨代謝異常、血管障害と分けて対応するのではなく、総合的にとらえる視点も必要である。また、共通の発症機序を見出すことが有効な対策に結びつく可能性があり、この分野における分子生物学的な研究がさらに発展することが期待される。

#### 文 献

- 1) Borderi M, Gibellini D, Vescini F, De Crignis E, Cimatti L, Biagetti C, *et al.* : Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS* 2009 ; 23 : 1297—310.
- 2) Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, *et al.* : Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009 ; 23 : 1059—67.
- 3) Shaffer JR, Kammerer CM, Rainwater DL, O'Leary DH, Bruder JM, Bauer RL, *et al.* : Decreased bone mineral density is correlated with increased subclinical atherosclerosis in older, but not younger, Mexican American women and men : The San Antonio family osteoporosis study. *Calcif Tissue Int* 2007 ; 81 : 430—41.
- 4) Panizo S, Cardus A, Encinas M, Parisi E, Valcheva P, López-Ongil S, *et al.* : RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res* 2009 ; 104 : 1041—8.
- 5) Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK : Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with HIV disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 2506—12.
- 6) Luther VP, Wilkin AM : HIV infection in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007 ; 23 : 567—83.
- 7) Deeks SG : Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. *Top HIV Med* 2009 ; 17 : 118—23.

#### Correlation between Osteoporosis and Atherosclerosis in those with HIV-infection

Mitsuru KONISHI<sup>1)</sup>, Kenji UNO<sup>1)</sup>, Eiichiro YOSHIMOTO<sup>2)</sup>, Kei KASAHARA<sup>1)</sup>,  
Koichi MAEDA<sup>1)</sup> & Keiichi MIKASA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Center for Infectious Diseases, Nara Medical University, <sup>2)</sup>Division of Infection Control, Nara Kohseikai Hospital

[J.J.A. Inf. D. 85 : 384~385, 2011]

## ラルテグラビルの選択理由に関する検討

奈良県立医科大学附属病院薬剤部\*，奈良県立医科大学感染症センター\*\*

治田 匡平\*，古西 満\*\*，宇野 健司\*\*，松島 紫乃\*，今中比砂野\*，森田 幸子\*，  
北 啓二\*，宇野 雅之\*

### 諸言

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染症に対する治療は進歩し，HIV 感染者の予後は著明に改善してきている<sup>1)2)</sup>。わが国では，1997 年頃から核酸系逆転写酵素阻害薬 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor ; NRTI) と非核酸系逆転写酵素阻害薬 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor ; NNRTI)，プロテアーゼ阻害薬 (protease inhibitor ; PI) を組み合わせた強力な抗 HIV 治療 (antiretroviral therapy ; ART) が可能となり，HIV 感染症は不治の病から慢性疾患へと変化している。一方で HIV の薬剤耐性を防ぎ，ART の有効性を保つためには，良好なアドヒアランスの維持が重要である。しかし，ART を受けた HIV 感染者の 48% で何らかの副作用があり，37% で生活に支障をきたしていると報告され<sup>3)</sup>，服薬継続が困難となる HIV 感染者も少なくない。

インテグラーゼ阻害薬 (integrase strand transfer inhibitor ; INSTI) のラルテグラビル (raltegravir ; RAL) は，優れた HIV 増殖抑制に加え，副作用・薬物相互作用が少ないという特徴があり，わが国の抗 HIV 治療ガイドラインでも推奨薬の 1 つに加えられている<sup>4)</sup>。しかし，わが国では一部の診療施設を除けば RAL の使用経験はまだ少なく，RAL をどのように使用するとよいのかは十分に評価されていない。そこで，われわれは RAL の

使用法を考える一助とするために，その選択理由と，その達成状況などを検討したので，報告する。

### I. 対象と方法

2010 年 9 月時点で奈良県立医科大学附属病院において ART を受けている HIV 感染者 74 名のうち，RAL を服用している 23 名を対象とした。対象者の平均年齢は 45 歳 (33 ~ 72 歳)，性別は男性 19 名，女性 4 名であった。

RAL の選択理由とその達成状況およびウイルス学的効果と安全性について，診療録によって後方視的に評価した。

### II. 結果

RAL は 3 例が初回治療，20 例が治療変更で使用されていた。初回治療例では治療前の CD4 陽性細胞数は平均  $71/\mu\text{L}$ ，HIV-RNA 量は平均  $9.8 \times 10^3$  コピー/mL で，併用薬はすべてテノホビル/エムトリシタビン (tenofovir/emtricitabine ; TDF/FTC) であった。治療変更例では変更前の CD4 陽性細胞数は平均  $303/\mu\text{L}$ ，HIV-RNA 量は 10 名で検出限界未満となっていた。併用薬は TDF/FTC 7 名，アバカビル/ラミブジン (abacavir/lamivudine ; ABC/3TC) 6 名などであった (表 1)。



表1. RAL服用症例の概要

	初回治療例	治療変更例
症例数	3	20
平均年齢(歳)	42.6 (36 ~ 54)	48.3 (33 ~ 72)
性別(男性/女性)	3 / 0	16 / 4
RAL投与前 CD4 <sup>+</sup> 数(/ $\mu$ L)	71 (19 ~ 136)	303 (5 ~ 883)
RAL投与前 HIV-RNA量		
< 40(コピー/mL)	—	10
40 ~ 1,000	—	4
1,000 ~ 10,000	2	2
$\geq$ 10,000	1	4
併用した抗 HIV 薬		
TDF/FTC	3	7
ABC/3TC	—	6
DRV+RTV+ETR	—	1
DRV+RTV+d4T	—	1
DRV+RTV+TDF/FTC	—	1
LPV/RTV+ETR	—	1
LPV/RTV+AZT	—	1
LPV/RTV+3TC	—	1
TDF+3TC+ETR	—	1

表2. 回避しなかった副作用

	初回治療例	治療変更例
脂質代謝異常	1	8
精神神経症状	—	2
消化器症状	1	—
肝・腎機能障害	—	1
失調歩行	—	1
薬疹	—	1

RALの選択理由は、副作用回避が初回治療例2名と治療変更例13名の15名(65%)と最も多かった。ほかには相互作用回避が初回治療例1名、治療変更例3名の4名(17%)、サルベージ療法が治療変更例3名(13%)、治療効果不十分が治療変更例の1名(4%)であった。回避したい副作用は、大半がPI使用による脂質代謝異常であり、次いでエファビレンツ(efavirenz; EFV)による精神神経症状であった(表2)。相互作用を配慮した薬剤はリファブチン(rifabutin; RBT)が2名、抗癌薬が1名、プロトンポンプ阻害薬が1名であった。

回避しなかった副作用はRALを選択することで治療変更例では改善し、初回治療例では発

症しなかった。特に、脂質代謝異常のため治療を変更した症例は、ロピナビル/リトナビル(lopinavir/ritonavir; LPV/RTV)(5名)、ホスアンブレナビル(fosamprenavir; FPV)+RTV(2名)、アタザナビル(atazanavir; ATV)+RTV(1名)を平均29.8(7~56)ヵ月服用していた。中性脂肪値、総コレステロール値はこれらの薬剤の投与開始後に有意な上昇を示し、RALへ変更後に有意な低下を認めた(図1)。しかもベザフィブラート(bezafibrate)を服用していた4名は、RALへの変更後に中止することが可能となった。相互作用を回避しなかった症例も、合併症治療とARTを順調に継続することができた。

初回治療例は、3名とも平均3.6(2~6)ヵ月でHIV-RNA量が検出限界未満となった。治療変更例で変更時すでにHIV-RNA量が検出限界未満であった10名のうち1名に若干のウイルス量の上昇を認めたが、4ヵ月目以降は再び検出限界未満となり、ほかの9名は検出限界未満を継続した。変更時にHIV-RNA量を検出していた10名は、治療変更後平均4.1(1~12)ヵ月で検出限界未満となった(図2)。

RALを含むARTの開始後に認められた有害事象は、服薬期間平均13.5(2~37)ヵ月に9件であった(表3)。発疹が3件と最も多かったが、免疫再構築症候群以外はいずれの有害事象も軽微で、全症例で服薬を中止する必要はなかった。

### Ⅲ. 考 察

CD4陽性細胞数500/ $\mu$ L以上を維持できたHIV感染者では、非感染者と同じ生命予後を得ることができるという報告<sup>5)</sup>が出ているように、ARTの

進歩には著しいものがある。これは新規の抗HIV薬が影響しているが、ARTの成功には良好なアドヒアランスの維持が重要であることに変わりはない。抗HIV薬の服薬を阻害する因子には、服薬のタイミングの困難さや食事との関係、服薬を人に知られたくない気持ち、副作用、薬の管理方法、日常生活のなかでの服薬の困難さなどが指摘されている<sup>6)</sup>。2008年に発売されたRALは服薬阻害因子が少ない薬剤であると考えられるので、われわれはRALの選択理由とその達成度、ウイルス学的治療効果および安全性を検討することでRALの臨床的役割を評価してみた。

今回の検討では、RALの選択理由はほかの抗HIV薬の副作用を回避することが最も多く、その目的は十分に達成されていた。特に、PIによる脂質代謝異常はRALへの変更によって有意な改善が認められた。これまでの臨床試験でも、RALはPIやEFVに比べ脂質代謝への影響が有意に少な

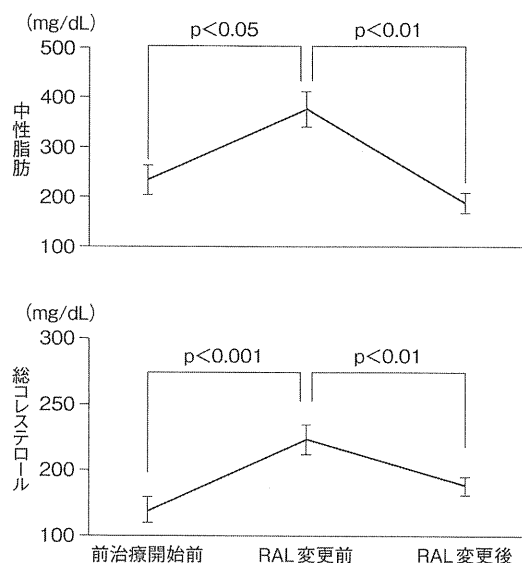


図1. RALへの変更による血清脂質値への影響

表3. RALを含む抗HIV療法後に認められた有害事象

有害事象の内容	発生件数(件)
発疹	3
嘔気・嘔吐	1
下痢	1
皮膚癢痒感	1
不眠	1
脱毛	1
免疫再構築症候群	1

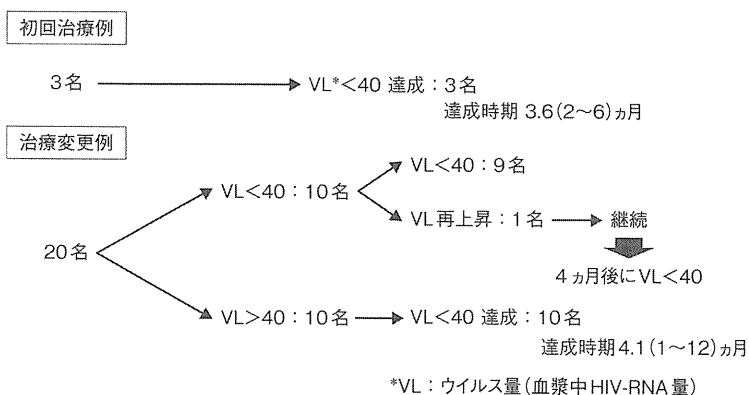


図2. RALへの変更によるウイルス学的治療効果の経過

い<sup>7)-9)</sup>ことが報告されている。HIV感染者は動脈硬化のリスクが高い<sup>10)</sup>ことも指摘されており、この点からも脂質代謝異常への対応が重要であると考える。

HIV感染者は免疫不全による日和見合併症や非AIDS関連悪性腫瘍などの発症リスクが高く<sup>11)12)</sup>、その治療や予防をARTと並行して実施する必要に迫られることがある。RALはウリジンジホスフェイト グルクロノシルトランスフェラーゼ 1A1 (uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1; UGT1A1)で代謝され、チトクロームP450に影響しないため、UGT1A1の強力な誘導作用をもつリファンピシン (rifampicin) 以外とは薬物相互作用がない。今回もRBTや抗癌薬などの併用治療を行ったが、問題なく治療を遂行できている。したがって、合併症治療・予防が必要などときには使用薬剤に配慮しながら、RALの選択が必要なこともある。

われわれの検討では、サルベージ療法として3名、治療効果不十分として1名にRALを含むARTに変更し、いずれの症例も良好な経過を示している。3クラスの薬剤耐性を有する治療失敗症例を対象としたBENCHMRK試験<sup>13)</sup>でも、最適基礎療法にRALを併用することが有用であると報告されている。しかし、サルベージ療法を行う場合には、2剤以上の有効な薬剤を使用する必要があり、安易なRALのみの追加投与は避けるべきである。

また、サルベージ療法の症例を含めた全症例でHIV-RNA量は検出限界未満を達成し、RALを含むARTのウイルス学的治療効果は良好であった。RALのウイルス学的治療効果について、STARTMAK試験<sup>9)</sup>など主要な臨床試験でも従来のキードラッグとの非劣性が示されている。その一方で、SWITCHMRK試験<sup>7)</sup>のサブ解析では、LPV/RTVの使用以前にほかの治療歴がある場合や以前のARTによるウイルス学的失敗がある場合には、RALのウイルス学的治療効果が劣ると指摘されている。また、RALはジェネティック・バ


リアが低いという指摘もあり<sup>14)</sup>、RALを選択する際には併用する抗HIV薬の耐性状況や良好なアドヒアランスの維持に注意を払う必要がある。

今回の検討では、RAL使用中に9件の有害事象があったが、頻度の高い頭痛や肝逸脱酵素上昇は認めなかった。いずれもRAL使用后早期に出現し、免疫再構築症候群を除くと症状は軽微で、いずれもARTを継続できた。したがって、RALの忍容性は高いが、使用症例数に限られ、長期服用経験も乏しいため、安全性に関しては未知の副作用も含め今後も注意深く観察していく必要があると考える。

以上から、従来の抗HIV薬による副作用や合併症治療薬との薬物相互作用がある場合には、RALは最適な薬剤であると考えられる。また、良好なアドヒアランスの維持が治療成功の鍵であるARTにおいて、RALは服薬阻害因子を少なくできるメリットがある。しかし、安易なRALの選択は治療失敗を招くリスクもあるため、薬剤耐性変異の有無や過去の治療歴を考慮するとともに、良好なアドヒアランスが維持できるようにサポートする体制を構築することが重要である。

## 文 献

- 1) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al : Survival of persons with and without HIV infection in Denmark. *Ann Intern Med* 146 : 87-95, 2007
- 2) Zwahlen M, Harris R, May M, et al : Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy : comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol* 38 : 1624-1633, 2009
- 3) 榎原 健, 畝井浩子, 佐藤麻希, 他 : 抗HIV薬の服薬に関するアンケート調査結果. *日本エイズ学会誌* 12 : 373, 2010
- 4) 鯉淵智彦, 小田原隆, 白阪琢磨 : 抗HIV治療ガイドライン. 平成22年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業 HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班, 2011
- 5) Lewden C, Chene G, Morlat C, et al : HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 46 : 72-77, 2007

- 
- 6) 白坂琢磨, 青木理恵子, 伊賀陽子, 他: HIV 診療における外来チーム医療マニュアル (改訂第2版). 平成21年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業 HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班, 2010
  - 7) Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al : Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2) : two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 375 : 396-407, 2010
  - 8) Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al : Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients : the SPIRAL study. *AIDS* 24 : 1697-1707, 2010
  - 9) Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, et al : Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-infected patients : 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 55 : 39-48, 2010
  - 10) Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, et al : Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunod-  
efficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 23 : 1059-1067, 2009
  - 11) Long JL, Engels EA, Moore RD, et al : Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS* 22 : 489-496, 2008
  - 12) Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al : Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 148 : 728-736, 2008
  - 13) Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, et al : Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection : Week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis* 50 : 605-612, 2010
  - 14) Llibre JM, Schapiro JM, Clotet B : Clinical implications of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients with virological failure. *Clin Infect Dis* 50 : 872-881, 2010

## 臨床研究

## 抗 HIV 薬による痙性歩行が疑われた 1 例

古西 満<sup>1,2)</sup> 宇野 健司<sup>1)</sup> 善本英一郎<sup>1,3)</sup> 治田 匡平<sup>4)</sup> 三笠 桂一<sup>1)</sup>  
こにし みつる うの けんじ よしもとえいいちろう はるた きょうへい みかさ けいいち

## はじめに

抗 HIV (human immunodeficiency virus) 治療の進歩によって HIV 感染者の予後は著明に改善している<sup>1)</sup>が、抗 HIV 薬にはさまざまな副作用が認められている。頻度の高い副作用は臨床試験の時点で報告されていたが、頻度の低いものや長期服用後に出現する副作用では市販後に初めて認識されたものも多い。そのため、今後もわれわれは抗 HIV 薬の新たな副作用に遭遇する可能性がある。今回、抗 HIV 治療を開始して約 1 年 6 ヶ月後に痙性歩行が出現し、抗 HIV 治療中止後に改善した症例を経験したので、新たな副作用の可能性があり、報告する。

## 症 例

症例：39 歳，女性

主訴：転倒

現病歴：2003 年に夫が後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) を発病したため、パートナー検診を行ったところ HIV 抗体検査が陽性であった。この時点では CD4 陽性細胞数が  $625/\mu\text{l}$ 、HIV-RNA 量が  $1.6 \times 10^5$  コピー/ml であった。

その後 CD4 陽性細胞数が  $200/\mu\text{l}$  台まで減少したため、2005 年 10 月から抗 HIV 治療 (tenofovir + lamivudine + lopinavir/ritonavir) を開始した。他の薬剤はサプリメントを含めて服用していなかった。抗 HIV 治療後には、CD4 陽性細胞数は  $400\sim 500/\mu\text{l}$ 、HIV-RNA 量は 50 コピー/ml 前後となった。

2007 年 4 月、犬の散歩中に転倒したが、気に留めていなかった。5 月には買い物中に転倒した。

1 週間後から下肢が他人の脚のような違和感があり、書字にも困難を感じるようになった。9 日後再び犬の散歩中に転倒したときに顔面を打撲し、外来を受診した。

既往歴：2003 年にアルコール性肝炎。

家族歴：父；十二指腸潰瘍，母；胃潰瘍。

生活歴：喫煙：10～20 本/日・15 年，飲酒：ビール 2～3 本/日・15 年，出生地；奈良県。

外来受診時の身体所見：身長 153 cm，体重 39.5 kg，体温  $36.8^{\circ}\text{C}$ ，血圧 136/70 mmHg，脈拍 84/分・整。結膜に貧血はなく，胸部・腹部にも異常を認めなかった。意識は清明，筋力低下はなく，筋緊張も正常で，知覚異常は認めなかった。上腕二頭筋・上腕三頭筋・腕橈骨筋・膝蓋腱の腱反射は亢進し，バビンスキー反射は陽性であった。歩行は痙性歩行であり，つぎ足歩行は不可能であった。直腸膀胱障害はなかった。

検査所見：これまでと同程度の肝機能障害，高脂血症を認めた。乳酸，ビタミン  $B_1 \cdot B_2 \cdot B_{12}$  は正常値であった。CD4 陽性細胞数は  $559/\mu\text{l}$ ，HIV-RNA 量は 59 コピー/ml で，梅毒検査，HTLV-1 抗体は陰性であった (表)。

脳単純 CT，脳 MRI・MRA (図 1)，頸椎 MRI (図 2)，腰椎 MRI，神経伝達速度，体性感覚誘発電位には明らかな異常所見を認めなかった。

経過：痙性歩行を認めたため，脳 CT・MRI，頸・腰椎 MRI を実施した。しかし器質的な異常は認めなかったため，抗 HIV 薬の副作用を疑い 6 月下旬から抗 HIV 治療を中止した。7 月中旬には書字が普通に戻り，下旬には痙性歩行は軽快し，8 月上旬にはつぎ足歩行が可能になった。9 月中旬には歩行状態はほぼ正常となり，腱反射も正常

<sup>1)</sup>奈良県立医科大学感染症センター，<sup>2)</sup>エクセディクリニック，<sup>3)</sup>奈良厚生会病院感染制御室，<sup>4)</sup>奈良県立医科大学附属病院薬剤部  
 (連絡先：〒 634-8522 奈良県橿原市四条町 840)



表 外来受診時の血液検査所見

末梢血		生化学・血清			
RBC	387 万/ $\mu$ l	AST	39 IU/l	乳酸	8.4 mg/dl
Hb	14.0 g/dl	ALT	26 IU/l	ビタミン B <sub>12</sub>	370 pg/ml
Ht	39.4%	LDH	173 IU/l	ビタミン B <sub>1</sub>	31 ng/dl
WBC	6500/ $\mu$ l	$\gamma$ GTP	187 IU/l	ビタミン B <sub>2</sub>	5.6 $\mu$ g/dl
St	1%	CK	126 IU/l	免疫	
Seg	76%	BUN	11 mg/dl	CD4 <sup>+</sup>	559/ $\mu$ l
Eo	0%	Cr	0.50 mg/dl	CD8 <sup>+</sup>	455/ $\mu$ l
Ba	0%	T.P.	7.5 g/dl	CD4/8	1.23
Lym	20%	Alb	4.9 g/dl	感染症	
Mo	3%	TG	356 mg/dl	HIV-RNA	59 コピー/ml
Plt	26.2 万/ $\mu$ l	T.cho	176 mg/dl	TP 抗体	(-)
		CRP	0.0 mg/dl	HTLV-1 抗体	(-)

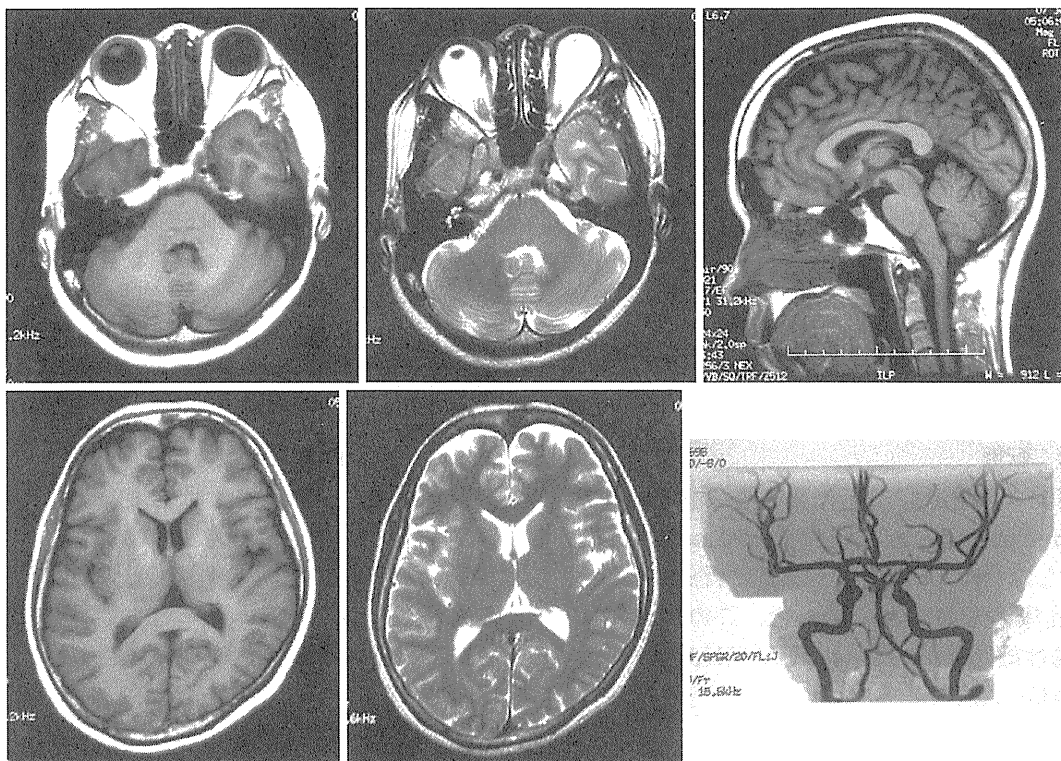


図1 脳MRI/MRAの所見

化し、病的反射も消失した。

2008年1月にはCD4陽性細胞数が205/ $\mu$ l、HIV-RNA量が $6.2 \times 10^4$ コピー/mlとなったため、zidovudine + lamivudine + nevirapineによる抗HIV治療を再開した。しかし10日後に発熱と全身の発疹を認めたため、再度抗HIV治療を中断した。その後2008年8月からtenofovir/emtrici-

tabine + raltegravirによる抗HIV治療を行った。1年10ヵ月後の2010年4月現在では、CD4陽性細胞数は617/ $\mu$ l、HIV-RNA量は検出せずと良好な治療効果を示し、痙性歩行を含めた副作用は認めていない。



図2 頸椎MRIの所見

## 考 察

わが国のHIV感染者・AIDS患者報告数は、2009年12月現在で約18,000名である。わが国の報告者数は世界的にみると少ないが、新規の報告者数は1996年以降増加基調にある。全国の献血血液のHIV陽性件数も同様に増加傾向を示し、2009年は献血10万件あたり1.929件と報告されている。したがって、わが国でHIV感染者が増加していることは疑う余地のない事実である。しかも橋本ら<sup>2)</sup>はシステムモデルによる未報告HIV感染者全体に対する2007年1年間のHIV感染者捕捉率が13%であると推定しており、報告数の数倍以上のHIV感染者がいることになる。したがって、わが国においてもHIV感染症の診療・治療は、重要な臨床的課題の一つとなる。

幸い抗HIV治療の進歩は目覚ましく、海外では新規の抗HIV治療による20歳時平均余命の改善が示されている<sup>1)</sup>。わが国ではHIV感染者の平均余命を解析した報告はないが、国立国際医療センター戸山病院では抗HIV治療の導入に伴いHIV感染者の予後が改善していると報告している<sup>3)</sup>。その一方で、抗HIV薬には多彩な副作用があり、その発生率も高い。臨床試験で報告された副作用もあるが、頻度の低いものや長期服用後に出現する副作用では市販後に初めて認識されたものも多い。副作用は抗HIV治療の中断や失敗、服薬アドヒアランスの低下につながる要因である<sup>4,5)</sup>ことが明らかになっており、抗HIV薬の副

作用情報を共有することは重要である。

われわれが経験した症例は痙性歩行による転倒を繰り返し、受診している。神経学的な所見から錐体路障害を疑い、脳CT・MRI、頸椎MRIなどを行ったが、器質的な疾患は見出せていない。そのため、抗HIV薬の副作用の可能性も考え、抗HIV治療を中断したところ、比較的速やかに痙性歩行は改善し、2ヵ月余りで正常化している。その後の抗HIV治療の経過から考えると、lopinavir/ritonavirによる副作用がもっとも疑われる。薬剤性歩行障害の副作用は抗腫瘍薬によるものが知られている。しかし、われわれの検索し得た範囲では、抗HIV薬による痙性歩行あるいは錐体路障害という副作用報告はなく、未知の副作用であったと思われる。

強力な抗HIV治療が導入される以前ではHIV感染者の46%に歩行障害がみられ、その多くは末梢神経、脊髄、筋肉、脳の器質的な疾患に起因している<sup>6)</sup>。抗HIV治療に関連した歩行障害としてリボジストロフィーに合併した脊髄硬膜外脂肪腫の症例が報告されている<sup>7)</sup>が、これも器質的な異常が存在しており、われわれの症例とは大きく異なっている。

したがって、今後も抗HIV治療に関連した新規の副作用が出現する可能性があり、臨床医は十分注意していく必要がある。

### おわりに

lopinavir/ritonavir の副作用として痙性歩行（錐体路障害）を呈した症例を経験し、抗 HIV 治療に関連した未知の副作用であったと考える。

### 文 献

- 1) Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, et al : Continued improvement survival among HIV-infected individuals with new forms of highly active antiretroviral therapy. AIDS 21 : 685-692, 2007
- 2) 橋本修二, 川戸美由紀 : エイズ発生動向調査の報告・未報告の HIV 感染者数と AIDS 患者数における近未来予測の試み, 日エイズ会誌 11 : 152-157, 2009
- 3) 菊池 嘉 : 成人・高齢者における HIV/AIDS の臨床像の変貌. 日本臨牀 68 : 439-443, 2010
- 4) Johnson MO, Chariebois E, Morin SF, et al : Perceived adverse effects of antiretroviral therapy. J Pain Symptom Manage 29 : 193-205, 2005
- 5) Hofman P, Nelson AM : The pathology induced by highly active antiretroviral therapy against human immunodeficiency virus : an update. Curr Med Chem 13 : 3121-3132, 2006
- 6) Booss J : Chronic-treated HIV : A neurologic disease. J Urban Health 77 : 204-212, 2000
- 7) Vince GH, Brucker C, Langmann P, et al : Epidural spinal lipomatosis with acute onset of paraplegia in an HIV-positive patient treated with corticosteroids and protease inhibitor : case report. Spine 30 : 524-527

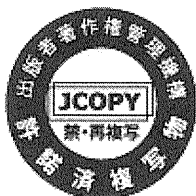
## 許諾済複写物シールについてのお知らせ

### 一般社団法人 出版者著作権管理機構 (JCOPY)

JCOPY が許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

出版者著作権管理機構 (JCOPY) が正規に許諾した複写物のうち、

- ①スポット契約（個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告して JCOPY がこれを許可する複写利用契約）の複写物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③JCOPY と利用契約を締結している複写事業者（ドキュメントサプライヤー、DS）が提供する複写物については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を 2009 年 7 月 1 日より複写物に貼付いたします。



シール見本（実物は直径 17 mm）

なお、社内利用を目的とした包括契約（自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用）分の複写物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、出版者著作権管理機構 (JCOPY) <http://jcopy.or.jp/> までお願い申し上げます。

電話 03-3513-6969, Fax 03-3513-6979, E-mail : [info@jcopy.or.jp](mailto:info@jcopy.or.jp)

## □ III. 診断の進歩

### 8. QFTの新しい展開

国立病院機構東京病院呼吸器疾患センター 外来診療部長 永井英明

**key words** tuberculosis, interferon-gamma release assays, QuantiFERON®-TB, ELISpot, T-SPOT®.TB

#### 動 向

従来、結核感染の診断はツベルクリン反応（ツ反）によって行われてきた。この方法はBCG未接種者においては感度、特異度ともに高く、基本的には優れた方法である。しかし、ツ反には「BCG接種に影響される」、「ブースター効果が認められる」、「非結核性抗酸菌感染との交差反応がある」、「判定のための再受診が必要」、「ツ反の接種技術や判定技術の差が指摘されている」など多数の問題がある。特に、BCG接種に積極的に取り組んできたわが国では、その影響が非常に大きい。これらツ反の問題点を解決する新しい結核診断法としてインターフェロン $\gamma$ 応答測定法 interferon-gamma release assays (IGRAs) が開発された。

IGRAsは結核菌由来抗原の刺激に対するリンパ球のインターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 産生能を測定することによって結核感染の診断を行う方法である。2001年、クオンティフェロン®-TB アッセイとして登場した本法<sup>1)</sup>は、第1世代ではリンパ球の刺激抗原としてPPDが用いられたため、BCG接種を受けている人でも陽性となり、わが国では認可されなかった。その後、刺激抗原として結核菌由来の特異抗原が用いられるようになり、わが国でも感度、特異度とも良好であることが確

認され、認可された（第2世代といわれたクオンティフェロン®-TB-2G: QFT-2G)<sup>2)</sup>。QFT-2Gは広く用いられるようになったが、決められた時間内に検体処理を行わなければならない、時間の制約があった。これを解決したものが第3世代といわれるクオンティフェロン®-TB ゴールド (QFT-G) である<sup>3)</sup>。特異抗原を含んだ採血管に直接採血することにより、時間の制約を解決した。現在、わが国ではQFT-2GとQFT-Gが使用できる。その他に、欧米では用いられているが、わが国でようやく臨床試験が始まったT-SPOT®.TB (T-Spot) がある<sup>3)</sup>。T-SpotはQFTよりも感度が良好といわれ、今後わが国での承認を期待したい。

海外ではQFT検査の商品名が異なり、わが国の名称と紛らわしいので注意が必要である。海外ではQFT-2GはQuantiFERON®-TB Goldであり、QFT-GはQuantiFERON®-TB Gold In-Tubeである。

#### A. IGRAの原理

IGRAは被験者の血液あるいは精製したリンパ球に刺激抗原を加えて、リンパ球（エフェクターT細胞）のIFN- $\gamma$ の産生量を測定することによ