

抗レトロウイルス療法の管理(2)****

Timothy J. Wilkin*, MD, C. Mhorag Hay*, MD,
Christine M. Hogan**, MD, Scott M. Hammer***, MD

要 旨：第9回レトロウイルスおよび日和見感染会議（9th CROI, 2002）は、これまでの会議と同様に、抗レトロウイルス療法における最新情報に関する公開討論の場を提供した。その最重要事項には、既存および新規の薬剤クラスから得られる新しい抗レトロウイルス薬の現状に関する情報、抗レトロウイルス薬無治療患者および抗レトロウイルス既経験患者における治験の報告、治療開始、治療中断、および免疫に基づく治療法等を含む治療法に対する戦略的アプローチに関する最新情報、ウイルスの薬剤耐性の機序と進化、薬剤耐性試験の臨床適用、および治療上の薬剤濃度監視などが含まれる。

Key words：HIV-1感染症、抗レトロウイルス療法、臨床試験、薬剤耐性、治療失敗、治療中断、管理

抗レトロウイルス療法の経験がある被験者における抗レトロウイルス化学療法

抗レトロウイルス療法の経験がある患者における臨床試験

抗レトロウイルス療法を経験している患者における試験結果を、表2に要約して掲げた。

ACTG 398研究

ウイルス学的抑制の基線値予測子（predictor）を中心としたACTG 398の結果は、Mellorsによって口頭発表で報告された（抄録#45）。この試験の刺激的な点は、新しい4剤サルベージ療法に第2のプロテアーゼ阻害薬を加えることが、プロ

テアーゼ阻害薬を主剤とした療法に失敗した患者におけるウイルス学的応答を改善するか否かに取り組んでいることである。参加者は、血中HIV-1 RNA濃度が1000コピー/mL以上で、1～3種類のプロテアーゼ阻害薬に対する16週以上の事前曝露があり、事前にabacavir, adefovir, またはamprenavirの服用経験が無ければ、適格であった。参加者の56%がNNRTI未経験であった。参加者全員は、abacavir, adefovir, efavirenz, およびamprenavirを服用し、indinavir 1200mg（1日2回）、saquinavirソフトゲルカプセル1600mg（1日2回）、nelfinavir 1250mg（1日2回）、またはプラセボに無作為化された。HIV-1 RNA濃度の基線中央値は、 $4.7 \log_{10}$ コピー/mLで、CD4+細胞数の中央値は202 / μ Lであった。ウイルス学

Wilkin, Timothy J, et al.: Management of Antiretroviral Therapy.

* the Division of Infectious Diseases at Columbia University College of Physicians and Surgeons. **the Aaron Diamond AIDS Research Center, the Rockefeller University, and Instructor in the Division of Infectious Diseases at Columbia. ***the Division of Infectious Diseases at Columbia Presbyterian Medical Center in New York, NY, U.S.A.

****当論文は、International AIDS Society-USA (IAS-USA)が発行する機関誌に掲載された論文を本誌掲載に際して内容を改訂したものである。IAS-USAの承諾を得て、翻訳のうえ転載した。Wilkin TJ, et al.: Management of Antiretroviral Therapy. *Topics in HIV Medicine* 2002;10(1):18-35.

当論文の翻訳は、前号と当号の2回に分け掲載した。

表2 治療を経験した患者における臨床試験

著者, 研究(抄録) および処方	N	フォロー アップ期間	基 線 値		数値の変化	
			HIV-1 RNA (copies/mL)	CD4+ (cells/ μ L)	HIV-1 RNA (copies/mL)	CD4+ (cells/ μ L)
<i>Haas et al, A1424-009 (42)*</i>						
1. atazanavir 400 mg/saquinavir sgc 1200mg 1日1回/nRTI 2種sgc	34	48週 (中央値)	3.5 log ₁₀	> 100	- 1.44 log ₁₀ (平均変化)	+ 109
2. atazanavir 600 mg/saquinavir sgc 1200mg 1日1回/nRTI 2種	28				- 1.19 log ₁₀	+ 55
3. ritonavir 400 mg/saquinavir sgc 400mg 1日2回/nRTI 2種	23				- 1.66 log ₁₀	+ 149
<i>Squires et al, Study 907 (413 W)**</i>						
1. tenofovir 300 1日1回 + 持続的抗レトロウイルス療法	368	24(48)週	3.4 log ₁₀	427	24週 - 0.61 log ₁₀ (48週で - 0.56 log ₁₀)	+ 12.5
2. プラセボ + 持続的抗レトロウイルス療法 (交差確立前24週)	182	24週 (プラセボ)			24週 - 0.03 log ₁₀	- 10.8
3. tenofovirに対する交差確立後群2		24週 (tenofovir)			24 - 48週で - 0.7 log ₁₀	
<i>Mellors et al, ACTG 398 (45)***</i>						
1. amprenavir/abacavir/efavirenz/ adefovir/saquinavir sgc 1600mg またはindinavir 1200mg またはnelfinavir 1250mg 1日2回	322	48週	4.7 log ₁₀	212	23% < 200	n/a
2. amprenavir/abacavir/efavirenz/ adefovir/ プロテアーゼ阻害薬プラセボ	157				18% < 200 (P = 0.17)	

ACTG : AIDS臨床試験グループ ; NNRTI : 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 ;

nRTI : ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 ; sgc : ソフトゲルカプセル ; tenofovir : tenofovir disoproxil fumarate

コメント :

* atazanavir 選択群は, 有害作用による中断がより少なく (10%対 30%), およびより有利な脂質プロファイルであった。

** 転帰は, 血中HIV-1 RNA濃度のlog₁₀時間加重平均低下で表す。tenofovirは, 血中HIV-1 RNA濃度において, プラセボよりも有意に大きな低下を示した (p < 0.0001)。被験者は, 高度な抗レトロウイルス療法を経験していた: 48%は基線でNNRTI変異を発現し, 58%は基線でプロテアーゼ阻害薬変異を発現し, 94%はnRTI変異を発現した。抗レトロウイルス薬剤の平均服用期間は, 5.4年であった。グレード3またはグレード4の異常は, 全群において2%以下であった。血清クレアチニンは, いずれの患者においても2.0mg/dLを超えることはなかった。0.5mg/dLを超える変化は, tenofovirを48 週間投与された参加者で12名 (3%), これに対して24 週間プラセボを投与された参加者では2名 (1%) であった。クレアチニンの変化または低リン酸血症のため治験薬を中断した被験者はなかった。

*** 参加者の内, 44%がNNRTIを経験していた。ウイルス学的抑制が, efavirenz感受性過度 (0.4倍以下の耐性) によって強く予見され, そのウイルス学的失敗のオッズ比は0.27であった (P < 0.001)。毒性に起因する高い脱落率があった (24週で30%, 48週で42%) (表は次頁に続く)

表2 治療を経験した患者における臨床試験(つづき)

著者, 研究(抄録) および処方	N	フォロー アップ期間	基 線 値		数値の変化	
			HIV-1 RNA (copies/mL)	CD4+ (cells/μL)	HIV-1 RNA (copies/mL)	CD4+ (cells/μL)
<i>Lalezari et al</i> , T20-206 (418-W)*						
1. pentafuside (50, 75または100mg) 1日2回/abacavir/efavirenz/ amprenavir/ritonavir 1日2回	52	48週	4.28 log ₁₀	279	54.9% < 400 (pentafuside 選択群に分類) 47.1% < 50	+ 132
2. abacavir/efavirenz/amprenavir/ ritonavir 1日2回	19		4.25 log ₁₀	201	36.8% < 400; 36.8% < 50	+ 90
<i>Boyd et al</i> , HIV-NAT 005 (422-W)**						
1. zidovudine/lamivudine/indinavir 800mg/ritonavir 100mg 1日2回	50	76週	4.0 log ₁₀	168	1.8 log ₁₀ 低下 (66% < 50)	+ 101
2. zidovudine/lamivudine/indinavir 1日3回	54				1.6 log ₁₀ 低下 (69% < 50)	+ 128
<i>Baldhi et al</i> (423-W)***						
1. 単独選択群: lopinavir/ritonavir 400mg/100mg 1日2回/amprenavir 600mg 1日2回/およびnRTI 2種	22	24週	4.8 log ₁₀	177	8週で 1.18 log ₁₀ 低下 24週で 1.13 log ₁₀ 低下	+ 88
<i>Albrecht et al</i> , ACTG 364 (425-W)****						
1. nelfinavir/プラセボ/nRTI 2種	195	144週	3.9 log ₁₀	350	48% < 50	+ 171
2. efavirenz/プラセボ/nRTI 2種					58% < 50	
3. nelfinavir/efavirenz/nRTI 2種					71% < 50	
<i>Lafeuillade et al</i> , HYDILE (424-W)*****						
1. didanosine/stavudine/abacavir/ efavirenz	24	48週	4.2 log ₁₀	386	21% < 50	+ 118
2. didanosine/stavudine/abacavir/ efavirenz/ヒドロキシウレア	22		3.8 log ₁₀		55% < 50	- 27
3. didanosine/stavudine/abacavir/ efavirenz/ヒドロキシウレア/ インターロイキン2	23		3.9 log ₁₀		48% < 50	+ 78

ACTG: AIDS臨床試験グループ; NNRTI: 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬;

nRTI: ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬; sgc: ソフトゲルカプセル; tenofovir: tenofovir disoproxil fumarate

コメント:

- * 最も一般的な有害作用は、局所注射部反応(69%)で、参加者の内3名(8%)の中断の原因となった。明らかにpentafusideに関連した有害作用は、他になかった。当研究は、有効性を示すことが出来るものではなかった。
- ** 全ての参加者は、事前に少なくとも3カ月間zidovudineを服用した。統計的有意性はなかったが、腎結石症、高ビリルビン血症、および高脂質血症が、1日2回投与群でより一般的であった。薬剤中断、または用量減量は、1日3回投与群よりも1日2回投与群で、より一般的であった(48%対30%, P=0.05)。
- *** 薬物動態データは、lopinavir濃度が予測範囲内にあったが、amprenavir濃度は約30%低下した。
- **** efavirenzおよびefavirenz/nelfinavir選択群は、nelfinavir単独選択群よりも優れていた(各々, P=0.028およびP<0.001)。nRTI類は、オープン・ラベルで実施され、治験前の治療処方に基づいた。
- ***** 全ての患者は、NNRTI類およびabacavirに関して未経験であったが、ほとんど全員がstavudineとdidanosineの投与を受けていた。ヒドロキシウレア選択群における血中HIV-1 RNA濃度は、より抑制を受けたように見えるが(P=0.008)、これらの選択群では、毒性がより一般的で、乳酸アシドーシス2例、末梢神経障害2例、および肝炎(グレード3)1例が含まれた。

的失敗は、HIV-1 RNAの基線値以上の確定上昇、第8週までのHIV-1 RNAの $0.5\log_{10}$ 以下の低下、最低HIV-1 RNAを超える $1.0\log_{10}$ の確定上昇、HIV-1 RNAの2回の測定値が200コピー/mLの限界値以下で、引き続き2回の測定値が少なくとも200コピー/mL、または第24週または第48週の確定HIV-1 RNA濃度が少なくとも200コピー/mLであることとして定義された。プロテアーゼ阻害薬2種併用選択群3群全てを合わせたウイルス学的失敗率は、第48週ではプラセボと有意差がなかった(各々77%対82%, $P=0.17$)。

Mellorsは、ウイルス学的失敗の予測子について広汎な解析を発表した。多変量解析において、efavirenzに対する基線表現型感受性は、ウイルス学的失敗の最も重要な予測子であった。他の重要な予測子は、経口efavirenzクリアランス、NNRTIの経験、MEMSキャップ監視によって測定された服薬遵守、およびefavirenzに対する特定の服薬遵守である。「感受性過度」としても知られている、efavirenzに対する基線表現型耐性の変化が、0.4倍またはそれ以下のNNRTI未経験の患者は、0.4~2.5倍以上の変化を示すNNRTI未経験の患者(すなわち、 IC_{50} が実験室株より60%低い)よりも、48週におけるウイルス学的失敗は少なかった(43%対74%, $P<0.01$)。

研究907

Squiresは、ポスターセッションで研究907の結果を発表した(抄録#413-W)。この研究に登録された参加者は、抗レトロウイルス療法の経験があり、血中HIV-1 RNA濃度400~10,000コピー/mLで安定した療法を継続していた。平均基線血中HIV-1 RNA濃度は、 $3.36\log_{10}$ コピー/mLで、平均CD4+細胞数は $427/\mu\text{L}$ であった。これらの参加者は、抗レトロウイルス薬剤の服用に先立って、平均5.4年の高度な治療経験があった。参加者は、tenofovirまたはプラセボに加えて、自身の過去の安定した抗レトロウイルス療法で2:1に無作為に割付けられた。24週後、全ての参加者はオープン・ラベルでのtenofovir投与を受けた。一次転帰は、24週の血中HIV-1 RNA濃度の基線値 \log_{10} からの時間加重平均値の変化であった($DAVG_{24}$)。 $DAVG_{24}$ は、tenofovir群で-0.61、プラセボ群で-

0.03であった($P<0.0001$)。24週でtenofovirにクロスオーバーした参加者は、血中HIV-1 RNA濃度の \log_{10} 値に、以後同様の低下を示した($DAVG_{24}$ 、-0.71)。初めからtenofovirに無作為化された参加者は、48週で $0.56\log_{10}$ の低下を維持した。

逆転写酵素遺伝子における基線変異によって予測されたウイルス学的応答に関する詳細な考察は、本総説の「ウイルス耐性」の節に記述されている。治療群によって有意に変化しない、低い数字の有害作用があった。具体的には、クレアチニン濃度が $2.0\text{mg}/\text{dL}$ 以上を発現した参加者、あるいはクレアチニン濃度上昇または低リン酸血症のため薬剤を中止した参加者はなかった。同様な結論は、tenofovir DF 907研究と以前のtenofovir臨床試験(抄録#416-W)で得られたデータを組み合わせ安全解析において導き出された。同様なウイルス学的応答と、安全性プロファイルは、7,317名の被験者の拡張評価プログラムで報告された(抄録#415-W)。

抗レトロウイルス療法の戦略

構造化治療中断

Hirschellは、「抗レトロウイルス療法における論争」シンポジウムの期間中に、構造化治療中断(STI)に関連した論争の概要を発表した(抄録#S18)。治療法の停止を考慮することについて彼が概説した主な理由は、費用削減、有害作用回避、およびHIV特異免疫性の向上にある。STIが現在研究されている3つの状況は、(1)血清転換前に強力な抗レトロウイルス療法を開始して、慢性的にウイルス学的抑制がなされている患者、(2)感染の慢性期間(すなわち、感染確立期)中に強力な抗レトロウイルス療法を開始した患者、(3)高度に薬剤耐性を備えたウイルスに感染した患者におけるサルベージ療法に先立ち、ウイルスの再感染を誘発するためである。彼は、単なる中断療法とSTIを比較して、STIのリスクと利益を秤に掛けるには、大規模な研究が必要とされると強調している。これらの状況の各々におけるSTIを検証する会議の抄録は、次節で考察する。

初感染

Miroと共同研究者ら(抄録#529-M)は、登録に先立つ少なくとも1年前のHIV初感染期間中に高度活性抗レトロウイルス療法(HAART)を開始して、持続的ウイルス学的抑制を達成している患者12名に関する進行中の研究から得られた、予備的結果を報告している。これらの参加者は、2カ月間の休薬期間と2~4カ月間の治療期間からなるSTIを4周期受けることになる。血中HIV-1 RNA濃度の5000コピー/mL以下までのウイルス抑制は、3クール目のSTI後に患者12名中4名で達成された。強力な、CD8+細胞傷害性Tリンパ球(CTL)応答が、3クール目のSTI後に9名の参加者中7名において発現した。

Yuと共同研究者らは、急性HIV感染期間中にHAARTでの治療を受けた1人の患者におけるCTL応答を報告している(抄録#537-M)。彼らは、完全発現HIV-1配列を補う505個の重複ペプチドを用いて、連続する2回のSTI期間中に拡大するCTL応答を立証することが出来た。2クール目のSTI終了時の25個のエピトープと比較して、わずか2個のエピトープが急性感染期に目標とされた。しかしながら、2クール目のSTI終了時においては、この患者におけるウイルス学的抑制は、HAARTから離れては維持されなかった。

慢性(確立された)感染

幾つかの発表が、感染が確立された環境での治療中断と関連する転帰を検証している。これらの研究のうち最大のものは、EuroSIDAグループ(Lundgren JD et al., 抄録#48)によるもので、そこでは評価可能な3,610名の患者のうち565名がHAARTを中断した。後に中断することになる治療法としてHAARTを開始する前のCD4+細胞数の最低中央値は130/μLで、中断時のCD4+細胞数の中央値は242/μLであった。参加者は、この解析に含まれることになる停止の後少なくとも3カ月、フォローアップを受けなければならない。新しいAIDS定義事象または死亡を発現するリスクは、抗レトロウイルス療法を停止した患者において、そうしなかった患者よりも6倍高かった。直近のCD4+細胞数およびHIV-1 RNA濃度を照合すると、これらの中断療法におけるリスクはなお

2.4倍高い($P=0.0001$)。このことは、ウイルス学のおよび免疫学的応答が貧弱な抗レトロウイルス療法が、疾病のより遅い進行と関連していることを暗示している。このリスクの大きさは、CD4+細胞数と強く相関している。AIDS定義事象または死亡の発生率は、CD4+細胞数が200/μL以上でこれらの中断療法を行った場合に、人・年当たり0.03であったのに対して、200/μL以下でこれらの中断療法を行った場合には、人・年当たり0.48であった。これは観察コホート研究であるので、慢性HIV感染の環境におけるSTIに関する知見の意味するところを説明するには注意を払うべきである。

治療中断後の脳脊髄液(CSF)中のHIVの動態を研究している研究者らによって、警告がなされた(Ellis RJ et al., 抄録#49)。Ellisと共同研究者らは、治療法を中断した患者のCSFにおける、血中HIV-1 RNA濃度にわずかに数日遅れの、HIVの急速なリバウンドを発表している。試験患者12名中4名が、ウイルスリバウンドに続いて活発な髄液細胞増加症も発現した(白血球数 $>10/\mu\text{L}$)。このウイルスリバウンドの神経認知的因果関係は、将来の研究計画の焦点である。

治療中断に関するその他の理論的懸念は、ウイルスリバウンドが、HAART投与で緩やかに崩壊する潜伏性感染T細胞におけるウイルス貯留の大きさを拡大する可能性があるということである。Blanksonと共同研究者らは、CD4+T細胞中の潜伏貯留を特徴づける目的で、STI期間中の患者5名を綿密にフォローアップした(Blankson J et al., 抄録#491-M)。彼らは、潜伏性感染CD4+T細胞の頻度がHIV初感染の場合のそれと同じ水準まで急速に増加するが、HAARTの再構成後に急速に崩壊することを見出し、潜伏貯留の大きさがSTI期間中に劇的に増大することはないと結論するに至った。

スイス・スペイン間欠的治療試験(Swiss-Spanish Intermittent Treatment Trial)は、慢性感染期にHAARTを開始した患者における治療中断の前向き臨床試験である。Hirschellは、HIV管理における論争に関する前記のシンポジウムとポスターセッションで、研究チームを代表してデータを発表した(Hirschel B et al., 抄録#528-M,

S18)。これは、この環境におけるSTIを検証する現在までの最大の研究である。彼らは、133名の患者を研究し、その96%は、CD4+細胞数の中央値が740 / μ Lで感染の慢性期間中に抗レトロウイルス療法を開始した。全ての参加者は、全ての抗レトロウイルス薬剤を中止する2週間の無治療期間後、8週間治療を続ける周期を4周期という、同じSTIプロトコルを受けた。1次転帰は、52週（無治療期間12週）および96週（無治療期間56週）で5000コピー / mL以下（「応答者」という血中HIV-1 RNA濃度に比例した。応答者の比率は、52週で18%、96週で11%であった。応答は、HAART前の低い血中HIV-1 RNA濃度と、STI期間中のリバウンドの欠如によって予測され、測定されるHIV特異免疫性には相関していなかった。これは、研究者をして、この介入が長期の患者管理に関して決して十分ではなく、「自家ワクチン療法 (autovaccination)」仮説は疑わしいと結論するに至らしめた。最大のCD4+細胞数低下は、最初の12週間の無治療期間中に発生し、その後より遅い低下を示した。患者1名は、ウイルス学的耐性発現のためサルベージ療法を必要とし、2名は急性レトロウイルス症候群と一致する症状を発現した。

Planaと共同研究者らは、ヒドロキシウレアを用いた場合と用いない場合について検討した (Plana M et al., 抄録#535-M)。基線血中HIV-1 RNA濃度が5000コピー / mL以上、CD4+細胞数が500 / μ L以上で、32週以上にわたってウイルス学的抑制を達成しており、慢性感染期にあってHAARTを開始した患者20名が、この研究に登録された。抗レトロウイルス療法は、stavudine / didanosine / nelfinavirにヒドロキシウレアを加えたか、または加えない処方、24週間に変更された。次いで患者は、同じHAART療法を用いて、2カ月ずつ間隔において5回の治療中断を経験した。ヒドロキシウレアは、第3回の中断以後は中断することなく続行された。彼らは、9名のヒドロキシウレア服用者の内8名が、血中HIV-1 RNA濃度を5000コピー / mL以下に維持したのに対して、ヒドロキシウレアを服用しなかった10名の患者では4名であったことを見出した (P = 0.02)。HIV特異CTLは、選択群間で差がなかつ

た。本研究においては、ヒドロキシウレアの抗レトロウイルス活性に加えて、STIが効果があったか否かを識別することは出来なかった。

サルベージ療法の前に

Ruizと共同研究者らは、3番目のHAART療法に失敗して、3種類の薬剤全てに耐性変異を示した46名の患者において、サルベージ療法に先立つSTIの利用を検討した (Ruiz L et al., 抄録#421-W)。患者は、最終的にdidanosine, abacavir, lamivudine, saquinavirソフトゲルカプセル、およびlopinavir / ritonavirから構成される「mega-HAART」療法を受けた。彼らは、直ちにこの療法にスイッチするか、これまでの抗レトロウイルス薬剤を3カ月間中止した後に開始するかの何れかに、無作為化された。遺伝子型変異の発現率が高く、治療中断に割付けられた患者ではその後消失した。これら治療停止群では、血中HIV-1 RNA濃度は $0.9 \log_{10}$ コピー / mLで上昇し、CD4+細胞数は131 / μ Lまで低下した。STIを受けた患者の47%は、血中HIV-1 RNA濃度が80コピー / mL以下に低下したが、これに対してSTIを受けなかった患者では36%であった (P = 有意差なし)。この研究は、微妙な治療効果を検出するには統計学的検出力に限界があった。有害事象はなんら認められなかったが、STIおよび直ちにこの療法にスイッチする群では、各々392 / μ Lおよび322 / μ Lの高いCD4+細胞数中央値で開始した。

スイッチ研究と単純化

NEFAは、1種または2種併用プロテアーゼ阻害薬を、nevirapine, efavirenz, abacavirの3剤のいずれか一つに転換する場合の、ウイルス学的応答と有害作用を検討する多施設無作為化オープンラベル臨床試験である (Martinez E et al., 抄録#LB17)。460名の患者が登録され、1次転帰は12カ月後の血中HIV-1 RNA濃度が検出不能となる割合であった。intent-to-treat解析は、nevirapine, efavirenz、およびabacavirの選択肢各々において、患者の78%、74%、および77%が、12カ月での血中HIV-1 RNA濃度が200コピー / mL以下になったことを示した (P = 0.7)。on-treatment解析は、

3種の選択肢の各々において、患者の94%、94%、および87%が、血中HIV-1 RNA濃度が200コピー/mLとなったことを示した ($P=0.06$)。有害作用による、より多くの治療中断が、abacavir (7%) 選択群よりもefavirenz (17%) およびnevirapine (16%) 選択群に見られたが、abacavirはより高率でウイルス学的失敗と関連していた。3選択群全ての中の、ウイルス学的失敗を発現した28名の参加者の内23名が、HAART開始に先立って単独または併用nRTI治療法を受けていた。

didanosineと併用されたヒドロキシウレアが、HAARTにより1年以上ウイルス学的抑制を達成している患者の、抗レトロウイルス療法を単純化する試みとして研究された (*Barreiro et al.*, 抄録#533-M)。患者は、HAARTの継続か、ヒドロキシウレア / didanosineへの転換に無作為化された。intent-to-treat解析において、HAART継続群の107名の患者の内41名 (38%) が、48週でウイルス学的抑制を維持し、これに対してヒドロキシウレア選択群では、116名の患者の内45名 (39%) であった。ヒドロキシウレア / didanosine療法の成功は、より低い基線血中HIV-1 RNA濃度、didanosineの投与を受けた経験がないこと、より高いCD4+細胞数の最低値、およびHAARTの時間がより短いことと相関していた。HAART療法を継続する患者群では、ヒドロキシウレア療法を受ける患者群と比較して、有害作用の発現率が高かった。

治療用ワクチン

*Autran*は、免疫再構築と、治療用ワクチン治療の状況を展望した (*Autran*, 抄録#L3)。HIV感染の慢性期にある患者は、インターフェロン-酵素結合イムノスポット (ELISPOT) のような、より感度の高い測定法により測定されるように、一般にHIV特異T細胞応答を示している。しかしながら、これらの応答強度は、初感染期間中に治療を受けた患者における応答よりも弱くなっている。HIV特異CD8+T細胞は、HAARTと関連した血中HIV-1 RNA濃度の低下に比例して減少する。その結果、研究者は、STIを介してHIV自体を用いるHIV特異T細胞応答の再構築を検討

するようになった。前から存在する免疫的に優勢なHIV特異CD8T細胞は、STIでリバウンドすることが見出されているが、このリバウンドは血中HIV-1 RNA濃度と直接関連しており、HAARTを実施しない場合のウイルス血症の管理は、予想された通り、あるいは通常達成されていない。

次いで、*Autran*は、長期無進行患者を研究することによる、HIVに対する防御の免疫的、ウイルス的、および遺伝学的相関の探索における、彼女の研究室その他の業績について論じた。彼女は、研究対象患者において原因である全てのウイルス因子を除外することが出来た。CCR5-32異型接合性、およびウイルス学的抑制と関連したヒト白血球抗原対立遺伝子のような遺伝学的因子があるように見えた。CD4+Tヘルパー応答の強度と幅は、両方とも長期無進行患者で増加し、HIV-1 RNA濃度およびウイルスDNAと負の相関があった。さらに抗体応答、特にIgG₂応答も、HIV-1 RNA濃度と負の相関があった。インターフェロン ELISPOTにより測定される、IgG₂応答とTヘルパー応答の併用は、多変量モデルにおいて長期無進行患者の維持の最良の予測子である。

*Autran*が概要を説明しているように、治療用ワクチンの免疫学的目標は、強力で耐久力のあるTヘルパー応答と、より大きく広範囲のCTL応答を引き起こすことである。このワクチンは、治療中断に先立ちHAART期間中に投与されることになる。臨床的目標は、ウイルスセットポイントを低下させて、抗レトロウイルス療法停止期間を延長することである。この方式における幾つかの治験が、HIVゲノムの一部分を表現するウイルスベクター (カナリア痘ウイルスおよび複製不全アデノウイルス) を用いて進行中であり、一部はインターロイキン2 (IL-2) またはDNAプライムとの併用である。何らの結果も得られていないが、これらのワクチンは、T_H1応答誘発可能で、CD8+細胞応答の測定が進行中である。彼女は、大規模な国際的努力との関連で、ワクチンの改良を含む新しい治験を約束して終了した。

幾つかのポスター発表が、動物モデルとヒト被験者における治療用ワクチンについて検討された (*Lisziewicz J et al.*, 抄録#312-W)。DermaVir (ジョージタウン大学遺伝学およびヒト治療法研

研究所, ワシントン, DC) は, ポリエチレンイミン・マンノース結合プラスミドDNA (PEIm) からなる, 新規な局所免疫法である。PEImは, プラスミドの樹状細胞への侵入と, エンドソームによる分解の回避を可能にする。次いで樹状細胞は, ナイーブなT細胞に対するDNA基準の抗原を発現する。研究者らは, HAARTのみ, またはSTI/HAARTを6周期続けた後DermaVir (SIV DNA使用) を投与し, さらにSTI/HAARTを4周期加えた治療法に無作為化された, 晩期AIDSのSIV感染サル10匹の研究を行った。連続HAART療法のサルは全て死亡したが, STIのサルの死亡はわずか1匹のみであった。サルは, 最初の6周期の間一貫したウイルスリバウンドがあったが, これらのリバウンドはDermaVirの後急に低下して, 最後のSTIの後のウイルス量の中央値は, 200コピー/mL以下であった。ウイルス学的抑制は, 強力なSIV特異T細胞応答と関連していた。著者らは, DermaVirとの関連において, 連続的ウイルス学的抑制のパターンが, 感染後早期にSTI/HAARTでの治療を受けたサルに類似しており, この治療を開始したときのサルの疾病の進行段階を考慮すると顕著であることを指摘している。

Tryniszewskaと共同研究者らは, 8カ月間HAARTでの処置を受けているSIV251感染アカゲザルにおいて, IL-2無し, および有り, 対照と異なったSIV蛋白 (NYVAC-SIV-gpeおよびNYVAC-SIV-rtn) を発現する2種の高度に弱毒化されたボックスウイルスを研究した (Tryniszewska E et al., 抄録#313-W)。彼らは, ワクチン接種されたサルにおいて, 免疫的に優勢なGagエピトープに対するCD8+T細胞応答を実証することが出来た。ワクチンを接種されたサルは, HAART中断後のウイルスリバウンドが有意に低かった。著者らはこの結果が, HIV感染を最も良く予測するモデルにおいて, 治療用ワクチンの概念証明を与えると主張している。

不完全フロイントアジュバントを用いて得られる1種のエンベロープ除去, 不活性化ザイル分離株であるREMUNE (Immune Response Corporation, Carlsbad, Calif) を用いた幾つかの研究があった。Bucyと共同研究者らは, 治療中断

を受けた28名のヒト被験者において, REMUNEをアジュバントと比較した研究を行った (Bucy RP et al., 抄録#314-W)。彼らは, 治療法停止中のウイルス量の最高値および最高値後における有意でない減少を見出した。Robbinsと共同研究者らは, REMUNEワクチン接種を受けた患者5名中5名でHIV特異ヘルパーT細胞応答の増加を証明することが出来たが, 対照では4名中0名であった (Robbins G et al., 抄録#315-W)。全ての患者は, 治療法継続のままで, 治療中断は受けなかった。

Fernandez-Cruzと共同研究者らは, zidovudine / didanosineまたはstavudine / lamivudine / indinavirに, 3カ月毎にREMUNEを接種するか接種しない患者に関するウイルス学的失敗までの時間を研究したSTIR-2102臨床試験で得られたデータを発表した (Fernandez-Cruz E et al., 抄録#318-W)。彼らは, REMUNEが, 抗レトロウイルス療法のみの場合よりも耐久性のあるウイルス学的抑制 (血中HIV-1 RNA濃度 < 5000コピー/mL) と関連していることを見出した。彼らは, 2種類もしくは3種類の抗レトロウイルス療法の使用を比較して, ウイルス学的失敗までの時間を分類することは行わなかった。

免疫療法

Levyと共同研究者らは, HIV感染におけるIL-2療法の有効性を研究したANRS 079臨床試験の最終解析結果を発表した (Levy Y et al., 抄録#514-M)。抗レトロウイルス薬またはプロテアーゼ阻害薬での治療を受けたことがない患者が, HAART開始 (stavudine, lamivudine, およびindinavir), または74週にわたって投与されるHAART + 10周期のIL-2に無作為化された。無作為化された118名の患者のフォローアップ期間の中央値は35カ月であった。研究には若干の偏差があり, 双方の選択肢の参加者は, 74週後にIL-2の周期投与を受けた。IL-2選択群は, HAART単独群よりも, 74週を終わって有意に高く早いCD4+細胞数の上昇があった (835 / μ L対262 / μ L, $P < 0.0001$)。CD4+細胞数の上昇は, 最終解析においてHAART単独群におけるよりもIL-2

選択群において、有意に高いままであった(604 / μL 対365 / μL , $P=0.0002$)。血中HIV-1 RNA濃度が50コピー / mL以下の参加者の割合は、両群において同じであった(76%対78%)。

ANRS 079の部分研究(substudy)において、研究者らは、PBMC中のHIVプロウイルスDNAの時間変化を検討した(Burgard M et al., 抄録#515-M)。log DNA / 10^6 PBMCで表された崩壊は、HAART単独群とIL-2選択群で同様であり、IL-2がPBMC中のHIVプロウイルス貯留に対するHAARTの効果を高めなければ、潜伏性感染T細胞の貯留を拡大しないことを示唆していた。

ESPRIT臨床試験は、HAARTと、HAART + IL-2を臨床転帰で評価した、オープンラベル無作為化対照試験である(Labriola A et al., 抄録#517-M)。この野心的な試みは、4,000名の参加者を5年間研究することになる。Labriolaと共同研究者らは、IL-2に関連したCD4+細胞数上昇の予測子についての予備的データを発表した。IL-2を投与された患者のCD4+細胞数応答は、より高いCD4+細胞数最低値を持つ患者においてより大きく、抗レトロウイルス療法の期間の長さ に逆比例した。

Hechtと共同研究者らは、HIV感染の早期(血清転換後12カ月以内)の治療において、HAART単独と、HAARTとIL-2併用を比較する無作為化研究の予備的結果を発表した。データは、最初の43名の被験者について発表された(Hecht F et al., 抄録#527-M)。48週において、平均CD4+細胞数はIL-2群でより高く(1669 / μL 対686 / μL , $P<0.001$)、被験者の87%がHIV-1 RNA濃度50コピー / mL以下で、これに対して対照群では70%であった(P =有意でない)。IL-2選択群において試験された参加者5名の内3名は、新しいエプトープに対してCTL応答を発現したが、対照では7名中1名であった。プロトコルにより、全ての被験者はHAARTを続行することになっていたが、HAART単独選択群で応答のあった1名の参加者と、IL-2選択群で応答のあった3名の患者の内1名は、CTL応答を増大させる可能性のある治療中断を受けた。著者らは、さらに2名のCTL応答をIL-2群の中に見出し、有望と見られたが、これらの患者はIL-2注射に伴う検出されない一時的急

上昇(「blips」)によるものである可能性があると言っている。これらのデータは、この時点でいかなる結論を引き出すにも予備的すぎている。

Luと共同研究者らは、血清不調和一卵性双生児が関与する米国立衛生研究所(NIH) / 国立アレルギー感染病研究所(NIAID)の遺伝子療法研究を展望した(Lu A et al., 抄録#525-M)2件の研究が、キメラ受容体遺伝子(CD4 / CD3-)またはネオマイシン・ホスホトランスフェラーゼ遺伝子によりウイルス的に形質導入された同形リンパ球に關与していた。遺伝学的に修飾されたCD4+T細胞は、各々平均3.3および5.2年間持続して、この持続性はIL-2投与によって高められた。彼らは、これらの結果がHIV感染の治療について遺伝学的戦略を追及する基礎を与えると主張している。

Pomerantzと共同研究者らは、3名の患者の潜伏性HIV貯留を根絶する試みである、残存HIV-1疾患根治試験(Residual HIV-1 Disease Eradication Trial)から得られた結果を発表した(Pomerantz RJ et al., 抄録#405-T)。これらの患者は、参加に先立つ1年間、HIV-1 RNA濃度が50コピー / mL以下とする強力抗レトロウイルス療法を受けていた。彼らの療法は、少なくとも1カ月間ヒドロキシウレアとdidanosineで強化された。抗CD3抗体とIL-2の投与の後、彼らはさらに5~6カ月間、同じ抗レトロウイルス療法を継続した。扁桃生検は、*in situ*ハイブリダイゼーションにより、濾胞性樹状細胞またはリンパ球のいずれにもHIV-1 RNAが存在しないことを示した。残念なことに、血中HIV-1 RNA濃度は、参加者3名全員で最終的にリバウンドした。

一時的急上昇

ウイルス量の一時的急上昇は、HIV-1 RNA濃度が1回の測定だけ50コピー / mL以上になって、それに続く測定が50コピー / mL以下になるものとして定義されている。これまでの報告は、これらの一時的急上昇が、引き続きウイルス学的失敗と関連していないことを示している。Havlirと共同研究者らは、高度な治療を受けたことがある患者のサルベージ療法期間中に発現した一時的急上

昇に関するデータを発表した(*Havliv D et al.*, 抄録#93)。これらのデータは, efavirenz, abacavir, adefovir, およびamprenavirと, 第2のプロテアーゼ阻害薬の併用の有無によって無作為化されたプロテアーゼ阻害薬およびNNRTIでの治療を受けたことがある患者に関するACTG 398-a研究と, indinavirおよびnRTIでの治療を受けたことがある患者が, nelfinavir / saquinavirまたはritonavir / saquinavirにdelavirdine, adefovir, またはその両方を併用した群に無作為化されたACTG 359研究に登録された参加者から得られたものである。彼らは, これらの一時的急上昇が引き続きウイルス学的失敗を予測しないことを見出した(相対リスク1.13; 95%CI = 0.42-3.05)。

*Di Mascio*と共同研究者らは, ウイルス量の一時的急上昇が時間と共に変化するか否かを検討した。彼らは, 最初のHAART療法で123名の患者の77.5%が, 平均頻度数が標本当たり0.09, 血中HIV-1 RNA濃度の振幅165コピー/mLで, 一時的急上昇を示したことを見出した。彼らは, ウイルスの一時的急上昇が偶然のもののように見え, 一時的急上昇の頻度数も振幅も時間と共に増加しないと結論した。

曝露後の予防

高リスクの性的出会いの後の, 曝露後予防(PEP)を提供することについて表明された懸念は, 性的行動が脱抑制され, 高リスク行動の頻度が増大するということである。この疑問に取り組むため, *Schechter*と共同研究者らは, PEPの受容性と行動効果の試験において, 202名のHIV血清反応陰性同性愛男性の前向き研究を行った(*Schechter M et al.*, 抄録#15)。全ての参加者は, 基線において高リスクの性的行動についてカウンセリングを受けて, 4日間のzidovudine / lamivudine供給を受けた。2年間のフォローアップ期間中, 参加者は彼らが高リスクと判断した何らかの性的出会いの後に, 抗レトロウイルス療法を開始した。彼らは, 投薬開始の4日以内に研究拠点に出頭するよう指示された。性的行動とHIV血清状態は, 基線, および6カ月毎に2年間評価された。

研究者らは, 高リスクの性的行動が, 研究開始

後に実際に減少したことを見出した。3名の参加者が110回PEPを開始し, PEP開始に先行する性的行動の内101件(91.8%)が, 高リスク行動の基準に合致し, 研究者に28日間のzidovudine / lamivudine投与を処方するよう促すことになった。研究期間中に11件の血清転換が起きて, 内10名は高リスクの出会い後にPEPを開始せず, 1名は開始した。この患者から得られたウイルス遺伝子型は, M184V変異を示した。

ウイルス耐性

多数の発表が, 抗レトロウイルス療法に対する耐性と, 耐性の根底にある機序に焦点を合わせていた。

lamivudineに対する耐性

lamivudine (およびemtricitabine, L-d4FC, およびdOTCを含む, 他の「L-nRTI類」)に関する主な耐性機序の展望において, *Mellors*は, これらの薬剤に対する50~100倍の耐性を与えるM184V変異の作用機序を報告している(*Mellors J et al.*, 抄録#L6)。研究は, M184Vが, 逆転写酵素の活性部位に対するlamivudineの結合に影響しないが, 成長するDNA鎖への結合を著しく低下させることを示した。これは, 立体障害のために発現すると考えられる。立体視において, L-nRTI類の環状構造は上向きであるのに対し, 内因性デオキシヌクレオチド三リン酸(dNTP類)の環状構造は下向きである。184位でメチオンがバリンに変異する場合, 比較的高高なバリン分子とlamivudine環の間に立体障害が生じてlamivudineが変位し, 成長するDNA鎖への結合を妨害する。

*Eron*と共同研究者らは, zidovudine / lamivudine / abacavir / amprenavir対zidovudine / lamivudine / nelfinavirのオープンラベル臨床試験であるNZTA4002研究に登録された, 血中HIV-1 RNA濃度120コピー/mL以下の119名の被験者を評価した(*Eron JJ et al.*, 抄録#570-T)。彼らの目的は, ウイルス学的抑制の期間中のM184V変異の発現が, ウイルス学的失敗を予測

するものであるかを決定することであった。24週でM184Vを持つ患者26名の内12名(46%)が結局のところ治療失敗を経験したが、M184Vを持たない患者では、93名の被験者の内28名(30%)であった。これらの差は統計学的に有意でなく、著者らは、ウイルス学的抑制期間中のM184Vの発現は、治療失敗を予測するものではないと結論した。

zidovudineおよびstavudineに対する耐性

nRTI耐性に関するMellorsの展望は、現在認められているzidovudine耐性の機序についても報告している(Mellors J, 抄録#L6)。zidovudineに対する耐性を与える変異は、lamivudine耐性で見られた通り、成長するDNA鎖へのzidovudineの結合に影響するようには見えない。アデノシン三リン酸(ATP)のようなリン酸塩ドナーによって、末端dNTPがDNA鎖から取り除かれる過程である加リン酸分解は、zidovudine耐性において重要な役割を演じると考えられる。zidovudine耐性ウイルスにおいてより効果的な加リン酸分解は、DNA鎖から結合zidovudineを取り除いて3'のヒドロキシ基を遊離し、DNA鎖合成の継続を可能にすると信じられている。zidovudineは比較的長い側鎖を持つので、ヌクレオチド結合部位(N)から、ヌクレオチドを加リン酸分解から保護する重合部位(P)への転位は効率的には行われない。T215Yのような変異は、テンプレートに結合するATPを増加して、加リン酸分解がより効率的になる。

nRTI交差耐性におけるnRTI関連変異(NAMs)の重要性は、多くの発表者によって強調されている。Mellorsは、zidovudine, stavudine, および abacavirの間の交差耐性と相関するNAMsの数が増大していることに言及した(Mellors J et al., 抄録#L6)。Rossと共同研究者らは、NAMs, 特にM41L, K70R, L219W, T215Y/F, および K219Q/Eが、stavudineおよびlamivudineでの治療を受けた患者におけるよりも、stavudineおよびdidanosineの併用での治療を受けた患者においてより頻繁に観察され(41%対31%), 2剤併用nRTI療法がNAMsの発現に影響を与えている可

能性があることに言及した(Ross L et al., 抄録#568-T)。

Garcia-Lermaと共同研究者らは、以前復帰突然変異体T215Yによると見られる自然発生的な多形性であるT215D/Cを持つウイルスが、zidovudineの存在下で野性型よりもT215Yを選択するようになると発表した(Garcia-Lerma G et al., 抄録#571-T)。この発表において、彼らは、T215D/Cを持つ6名の患者の内4名が、*in vitro*でのstavudineの存在下でT215Yを選択したが、野性型ウイルスでは3名の内0名であった。彼らは、T215D/Cウイルスに感染して、zidovudineまたはstavudineでの治療を受けた患者が、T215Y変異を急速に発現するリスクを増大すると示唆している。

Whitcombと共同研究者らは、表現型と遺伝子型測定で適合した2500名の標本からnRTI感受性を観察して、NAMsの増加が全てのnRTI類に対する感受性の低下と相関していることを見出した(Whitcomb JM et al., 抄録#569-T)。M184Vは、didanosine, zalcitabine, abacavir, およびlamivudineに対する感受性を低下し、zidovudine, stavudine, およびadefovirに対する感受性を増大し、この交差耐性を調節する。

tenofovirに対する耐性

Millerと共同研究者らは、tenofovirによる治療法に対する応答における基線nRTI変異の影響について報告している(Miller MD et al., 抄録#43)。彼らは、2つの研究から得られたデータに基づいて、基線におけるNAMの型と数は、tenofovir応答に及ぼす重要な効果であることに着目した。基線でNAMを持たない患者は、tenofovirによる治療でのHIV-1 RNAの低下が $0.8 \log_{10}$ コピー/mLであったが、1~2のNAMを持つ患者では、 $0.7 \log_{10}$ コピー/mLの低下であった。M41L, L210W, またはT215Y/Fを含む3またはそれ以上のNAMを持つ患者は、tenofovirによる治療でのHIV-1 RNAの低下はわずかに $0.2 \log_{10}$ コピー/mLであった。3またはそれ以上のNAMを持つがM41L, L210W, またはT215Y/Fを持たない患者は、 $0.7 \log_{10}$ コピー/mLの低下であった。さらに、

L210Wの存在は3またはそれ以上のNAMの診断で、tenofovirに対する応答の欠如に関する最も強力な単独のマーカーであった。いまや、tenofovirに対する耐性は、K65R (tenofovirでの治療法でまれに起こる変異)、T69S挿入、および複数のNAMによって仲介されるように見える(統計解析により、 <3.8)。表現型的には、感受性の4倍の低下がtenofovirに対する低下した応答と関連している。

Tuskeと共同研究者らは、逆転写酵素によって合成されたtenofovirの結晶構造を解明して、tenofovirの非環式特性が、lamivudineおよびM184Vで発現したような立体障害を回避するのを可能にしていることを示唆している(Tuske *S et al.*, 抄録#44)。加えて、tenofovirの柔軟な特性は、zidovudineで見られたように加リン酸分解による切除に関して貧弱な基質を作る、逆転写酵素の活性部位における複数の配座を仮定することを可能にしている。彼らは、tenofovirの構造が、耐性の遅い発現の原因となっていると結論した。

NNRTIの感受性過度

幾つかのセッションが、nRTI変異の存在の下で報告されているNNRTI感受性過度に触れていた。Swanstromと共同研究者らは、NNRTI感受性過度を与えるnRTI関連変異の存在の下でのdelavirdineに対する耐性の発現を考察した(Swanstrom *R et al.*, 抄録#567-T)。基線においてNNRTI感受性過度を持ち、delavirdine耐性(K103N)を示す患者の部分集合において、NNRTI感受性過度を与えるnRTI関連変異が維持された。加えて、NNRTI感受性過度の存在は、 $0.54 \log_{10}$ コピー/mLというより低い血中HIV-1 RNA濃度の基線値と関連していたが、この研究における治療転帰を改善しなかった。Mellorsと共同研究者らは、ACTG 398におけるefavirenz含有サルベージ療法に対するウイルス学的応答に対するNNRTI感受性過度の積極的効果について報告した(Mellors *J et al.*, 抄録#45;「治療経験患者における治験」を参照されたい)。

プロテアーゼ阻害薬耐性

Obryと共同研究者らは、転帰に及ぼす耐性試験の影響に関する試験であるANRS 088 (NARVAL)において、参加者から得られた耐性表現型を用いて、プロテアーゼ阻害薬に対する感受性過度について報告している(Obry *V et al.*, 抄録#557-T)。彼らは、プロテアーゼのコドン30および88における変異が、重要なプロテアーゼ交差耐性に関連しているが、それらはamprenavirおよびritonavirに対する感受性過度を与えていることを報告している。彼らはさらに、N88S/Tがamprenavirに対する感受性過度に関連しており、D30Nはritonavirに対する感受性過度を与えていることに言及している。

Isaacsonと共同研究者らは、lopinavir / ritonavir治療失敗の表現型予測子を決定する目的で、lopinavir / ritonavirを含む併用療法で開始した、抗レトロウイルス療法既経験の患者792名からなる拡張アクセスデータベースから得られたデータを利用した(Isaacson *J et al.*, 抄録#559-T)。彼らは、他の複数の変異の存在下での10, 20, 33, 36, 54, および82位の変異の存在が、ウイルス学的失敗と統計学的に有意に関連していると決定した。24, 47, 48, および84位の変異もまた、ウイルス学的失敗に影響を与えているように見えたが、関連性は統計学的に有意ではなかった。彼らは、これらの知見に基づく加重アルゴリズムが、現行の変異スコアよりも良好なlopinavir / ritonavirに対する応答の予測子である可能性があることを示唆している。反対に、Loutfyと共同研究者らは、lopinavir / ritonavir療法を受けている167名の患者を観察して、現行の変異スコアが、ウイルス学的失敗に対して線形関係にあることを見出した(Loutfy *M et al.*, 抄録#560-T)。さらに彼らは、L90Mの存在が、失敗を非常に高く予測するものであることを見出した。

Schwartzと共同研究者らは、感受性低下を期待して1年間治験薬であるtipranavirの投与を受けている41名の患者を追跡した(Schwartz *R et al.*, 抄録#562-T)。一般に見られる46, 82, 84, および90を含むプロテアーゼ阻害薬交差耐性変異は、tipranavir耐性を与えなかった。L33I/F/Vとの

組み合わせでのV82T変異は、患者6名中4名において感受性低下と関連していた。

amprenavir耐性に関する分子機序は、Xuと共同研究者らによった示唆されている(Xu R *et al.*, 抄録#563-T)。amprenavir耐性は、高水準の耐性には他の複数の変異が必要とされるが、主としてI50Vにより仲介される。I50Vの存在は、amprenavirに対するプロテアーゼの親和性を低下させるが、この知見の分子的相関は不明である。著者らは、バリン(V)がイソロイシン(I)を置換する場合、メチル基の消失は疎水性接触の消失、空間の創出、および酵素活性を阻害する薬剤にとって必要なamprenavirとプロテアーゼの密接な接触の消失を招くことを示唆している。

その他の薬剤

真のジケト酸インテグラーゼ阻害薬類が現在同定されており、これらの薬剤の存在下で多数のウイルス経路により*in vitro*での耐性が誘発されている。Witvrouwと共同研究者らは、*in vitro*で、新規な治験インテグラーゼ阻害薬であるL-708,906を用いて選択された、新しいインテグラーゼ阻害薬耐性変異を同定した(Witvrouw M *et al.*, 抄録#573-T)。以前にHazudaと共同研究者らによって示されているように、T66I変異は早期に出現した。さらなる経路で、L74MおよびS230R変異も検出された。このウイルスは、L-708,906に対して高度の耐性を示すが、候補阻害薬類、nRTI類、およびNNRTI類、およびプロテアーゼ阻害薬に対して、完全な感受性を維持している。

非亜型B型における耐性

幾つかの抄録が、非亜型B型の治療と耐性における潜在的な差を扱っていた。Agwaleと共同研究者らは、抗レトロウイルス療法を開始するに先立ちナイジェリアの患者から採集された亜型G型14種および亜型A/G型4種の遺伝子組換え体を表現型で分析して、1点を除いて全部が、全ての抗レトロウイルス投薬に対して完全な感受性を示し、残りの標本はnelfinavirおよびritonavirに対

して3.4倍の変化があることを見出した(Agwale SM *et al.*, 抄録#461-W)。ポルトガルでは、亜型G型感染の流行が増大しており、Gomesと共同研究者らは、nelfinavirを主剤とした抗レトロウイルス療法が失敗している患者に関する耐性パターンを展望した(Gomes GP *et al.*, 抄録#46)。彼らは、nelfinavirを主剤とした療法が、亜型B型の患者におけるよりも亜型G型の患者において3倍失敗しやすいことを見出した。さらに、nelfinavirを主剤とした療法が失敗した亜型G型の患者10名の誰一人としてD30N変異を発現しなかったのに対して、亜型B型の患者11名の内6名が発現した($P < 0.01$)。亜型G型の患者は、遺伝子型解析で、L90M経路か他の変異のいずれかを示した。

Pillayと共同研究者らは、Penta 5臨床試験から113名の小児患者を精査して、内67名(59%)が非亜型B型であったことを見出した(Pillay D *et al.*, 抄録#813-W)。彼らは、亜型に関して治療転帰にも耐性パターンにも差を見出さなかったが、7種の非亜型B型または遺伝子組換え型の各々の数は小さかった。Grossmanと共同研究者らは、抗レトロウイルス療法が失敗した、41名の亜型C型患者と67名の亜型B型患者を比較した(Grossman *et al.*, 抄録#565-T)。彼らは、両群において概ね同じ変異パターンを見出した。

非亜型B型の治療および耐性に関する付加的情報が、アフリカおよびアジアに抗レトロウイルス治療計画が広がるにつれて、やがて現れるはずである。スイス・ローザンヌの新しく血清転換した静注薬物乱用者におけるJ/A遺伝子組換え型(Jost S *et al.*, 抄録#17)、および全南ヨーロッパに広がりつつある亜型G型遺伝子組換え型(Holquin A *et al.*, 抄録#759-W)により証明されているように、非亜型B型は全ヨーロッパに広がり続けている。

耐性と適合

複数の耐性ウイルスを保有する患者におけるウイルス適合の問題に、かなりの数の関心が集まった。Barbourと共同研究者らは、プロテアーゼ阻害薬を主剤とした療法でウイルス学的失敗を経験

しているが、血中HIV-1 RNA濃度は基線値よりも低い患者20名から採集した標本の評価を行った (*Barbour JD et al.*, 抄録#575-T)。これらの患者における早期のウイルス学的失敗 (すなわち、6カ月以内) は、ウイルス複製能力の低下と関連していた。複製能力低下の程度は、治療前の濃度に比例する血中HIV-1 RNA濃度の低下に直接関連していた。しかしながら、長期にわたる失敗の患者では、血中HIV-1 RNA濃度が上昇して、これはプロテアーゼ阻害薬耐性と直接関連していた。

*Weber*と共同研究者らは、基線におけるウイルスの遺伝的背景が、ウイルス適合と関連していたかどうかを決定するため、ACTG 315 (zidovudine / lamivudine / ritonavir服用者) 研究の参加者である患者4名から採取した標本を評価した (*Weber J et al.*, 抄録#576-T)。2名の患者は野性型ウイルスを保有し、2名の患者は耐性ウイルスを発現した。耐性ウイルスは、野性型ウイルスよりも低い複製能力を持っていた。2名の患者の内1名は、基線で自然な補正変異を経験し、この患者のウイルスはゆっくり時間を掛けてウイルス適合が増加した。著者らは、バックグラウンドでの補正変異の存在が複製能力のより迅速な回復を可能にするようであると示唆している。

*Soderberg*と共同研究者らは、ウイルス適合に関してNNRTI変異の蓄積を考察した (*Soderberg K et al.*, 抄録#577-T)。彼らは、適合には実質的な可変性が存在するが、一般にNNRTI変異の数の増加と共にウイルス適合が減少すると判断した。M184V lamivudine関連変異が、ウイルス適合の減少となることが示されている。*Wei*と共同研究者らは、この知見に関する生化学的な説明を確定するため、M184V 変異ウイルスの数を解析した (*Wei X et al.*, 抄録#578-T)。彼らは、M184V変異を含む逆転写酵素が、野性型酵素と同様にウイルスDNA合成のための開始複合体を認識しないことを示唆するデータを発表して、これがこれらのウイルスにおけるウイルス適合の低下の原因となると仮定した。

耐性試験

HIV感染の管理における遺伝子型または表現型

試験の利用は意見の分かれるところである。この問題に取り組んだ幾つかの研究が発表された。*Torre*と共同研究者らは、ウイルス学的転帰に対する耐性主導の抗レトロウイルス療法の影響力を決定する目的で設計された、6つの無作為化対照臨床試験のメタアナリシスの結果を発表した (*Torre D et al.*, 抄録#584-T)。6カ月で、遺伝子型耐性試験を受けた患者の38.8%が、血中HIV-1 RNA濃度検出不能となり、これに対して標準的介護を受けた患者では、28.7%であった。遺伝子型試験との関連で提示された専門家の解釈は、ウイルス抑制率を上昇させた (50.7%対35.8%)。表現型試験は、この小規模メタアナリシスでは、標準的診療を上回る有利性を与えるようには見えなかった。

*Perez-Elias*と共同研究者らは、抗レトロウイルス療法が失敗している276名の患者を、現実表現型または仮想表現型試験の何れかに無作為に割付けた、前向き研究の結果を発表した (Realvirfen研究: *Perez-Elias MJ et al.*, 抄録#586-T)。多変量線形回帰分析において、仮想表現型選択群の患者は、現実表現型選択群よりも有意に大きい血中HIV-1 RNA濃度の低下を経験した ($P=0.01$)。Mazzottaと共同研究者らは、抗レトロウイルス療法が失敗している173名の患者における仮想的および現実表現型を比較するGenPhereX臨床試験の結果を発表した (*Mazzotta F et al.*, 抄録#589-T)。ウイルス学的転帰は2群間で差が無く、CD4+ 細胞数は両群で上昇し、仮想表現型選択群でより大きい上昇傾向があった。著者らは、仮想表現型が標準的表現型と同様、信頼性があると結論している。

*Workman*と共同研究者らは、抗レトロウイルス療法の処方パターンに対する遺伝子型と仮想表現型の影響の多施設無作為化比較臨床試験である、CRESTの結果を発表した (*Workman C et al.*, 抄録#587-T)。研究には、抗レトロウイルス療法が失敗している330名の患者が含まれた。耐性試験の結果が入手可能になった後で、計画された療法になされた変更の数は、遺伝子型と仮想表現型の間で差がなかった。仮想表現型選択群は、遺伝子型選択群よりも報告された耐性が有意に少なかったが、この知見の臨床的意義は不明である。

しかしながら、多数の薬剤に関して、感受性の著しい変化が検知可能となる前に、多重変異が必要とされるので、これは予測されることである。

薬理学

治療的薬剤監視

薬物治療管理 (TDM) の臨床有用性は、現在論争中である。全体会議において、Backは、TDMの長所と短所を検討し、多数の臨床試験を展望している (Back D, 抄録#S20)。薬剤曝露と有効性と毒性の間の明確な関係、薬剤濃度の患者間の大きな可変性、および狭い治療濃度域は、TDMを支持している。TDMの適用に不利なのは、高い患者内可変性、蛋白結合の役割のあいまいな概念、ロジスティックス (より多くの採血、日程計画、その他)、専門家の解釈の欠如、および有効性を明示する無作為化臨床試験の欠如、などである。ほんのわずかの数のTDM無作為化対照臨床試験が、現在までに実施されている。ATHENAは、nelfinavirを主剤とした療法で開始した抗レトロウイルス療法無治療の患者92名におけるTDMの役割を調査した。12カ月で、TDMを受けているこれらの患者は、TDMを受けていない患者よりも有意に低い血中HIV-1 RNA濃度を示した。別の選択群では、indinavirを開始した55名の患者が、TDMを受けるか、または標準的治療を受けるかの何れかの群に無作為に割付けられた。TDM選択群の患者は、標準的治療選択群の患者よりも有意に低い毒性を示した。

Castagnaと共同研究者らは、ritonavirとの併用でのlopinavirに対する応答を決定する際に、正規化阻害指数 (normalized inhibitory quotient, NIQ) の予測値に着目した (Castagna A et al., 抄録#128)。NIQは、患者のウイルスのIC₅₀における倍数変化に対する患者の薬剤トラフ濃度の比を、母集団薬剤トラフ濃度の中央値の母集団のIC₅₀カットオフ倍数変化に対する比で割ったものとして定義されている。このNIQは、蛋白結合を補正する必要性を事前に取り除くことになる。研究において、抗レトロウイルス療法既経験の患者52名が、各々の医療機関により選択された他の抗

レトロウイルス療法との併用でlopinavir / ritonavirの投与を受けた。NIQは初期応答を予測するものではないが、12週以降の応答に関しては高度に予測するもので、48週では耐性試験より予測するものである。また、最高のNIQ値を持つ患者全員 (100%) が、検出限界以下の血中HIV-1 RNA濃度を示し、最低のNIQ値を持つ患者の15%が治療法に応答した。

Fletcherは、ACTG 359研究の一部として saquinavirにritonavirまたはnelfinavirの何れかを加えた治療中のIQの予測値の結果を報告した (Fletcher CV et al., 抄録#129)。彼らは、IQが4, 8, 12週の応答 (16週はない) を予測し、4週後の転帰との相関の低下を見出した。

Phillipsと共同研究者らは、amprenavirとlopinavir / ritonavirを併用投与されている、抗レトロウイルス療法既経験の患者における、仮想阻害指数 (VIQ) の研究について報告している (Phillips E et al., 抄録#130)。VIQは、患者の薬剤トラフ濃度を仮想表現型および蛋白補正を施したIC₅₀で割ったものとして定義されている。amprenavirのVIQは、抑制を高度に予測するもので、lopinavirに関してはこの傾向がある。lopinavirのVIQが15以上で、amprenavirのVIQが1.3以上の患者の80%は、血中HIV-1 RNA濃度が50コピー/mL以下であった。

抗レトロウイルス薬剤、特にプロテアーゼ阻害薬の蛋白結合は、IQの有用性を限定すると考えられている。de Bethuneと共同研究者らによる発表は、プロテアーゼ阻害薬に対する血中蛋白結合の効果が大評価される可能性があり、またIQの算出に包含される必要がない可能性があることを示唆した (de Bethune MP et al., 抄録#449-W)。彼らは、saquinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, およびプロテアーゼ阻害薬TMC114の生理学的用量に対する血中蛋白結合の効果を観察して、この結論に到達した。主なプロテアーゼ阻害薬に結合する蛋白-1-酸性糖蛋白の存在下では、有効性において5倍以下の低下があった。

TDMは、nRTI類の有効性に重要なのは細胞内薬剤三リン酸塩の濃度なので、nRTI類に導入するのは困難であると考えられている。Becherと

共同研究者らは、末梢血単核球中のstavudineおよびdidanosineの活性細胞内三リン酸塩同化産物を測定するため、直接液体クロマトグラフィ直列質量分析測定法を開発した (Becher F et al., 抄録#452-W)。彼らは、stavudineおよびdidanosineの両方について血中HIV-1 RNA濃度が検出限界以下の患者22名の細胞内濃度中央値 (ICC) を定量化することが出来た。

細胞内三リン酸塩同化産物濃度の影響は、Hoggardと共同研究者らによっても研究された (Hoggard et al., 抄録#455-W)。彼らは、治療法に应答している患者と、失敗した患者における細胞内lamivudine三リン酸塩 (lamivudine-TP) 濃度と、内因性デオキシチジン三リン酸塩 (dCTP) に対するlamivudine-TPの比を観察した。彼らは、lamivudine-TPと、lamivudine-TP / dCTPのICCが、治療法に应答している患者よりも应答していない患者において、両群に内因性dCTP濃度に差がないにも拘わらず、より低いことを確定した。

抗ウイルス薬剤の薬物動態

lopinavir / ritonavir 1日1回対1日2回

多くの関心が、現在抗ウイルス薬剤の1日1回製剤に向けられている。lopinavir / ritonavirの1日1回投与と標準的1日2回投与の研究である、M99-056研究が、Bertzと共同研究者らによって発表されている (Bertz R et al., 抄録#126)。前向き臨床試験において、lopinavir / ritonavirは、800mg / 200mg 1日1回、または400mg / 100mg 1日2回投与された。38週において、検出限界以下の血中HIV-1 RNA濃度を達成した患者の数は、両群間に有意な差は見られなかった。しかしながらIQ中央値は、標準投与の患者と較べて1日1回投与の患者においてより低く、24時間トラフ濃度は、1日1回投与を受けている患者においてより低いことが認められた。これらの知見は、1日1回投与が標準投与よりも狭い治療濃度域を持つ可能性を示唆しており、1日2回投与が、なおlopinavir / ritonavir投与の最適の方法であるとの結論に達した。

徐放性stavudine

Kaulと共同研究者らは、2件の研究において、1日1回投与と1日2回投与におけるstavudineの薬理動態を研究した。第1の研究は複数回投与研究である (Kaul S et al., 抄録#429-W)。15名のHIV感染志願者が、stavudine徐放剤100mg 1日1回、または40mg 標準薬1日2回投与の何れかを、9日間にわたり受けた。1日1回投与処方は、標準投与よりも高い濃度および24時間曲線下面積の最大値を達成した。薬剤蓄積は見られず、患者間および患者内可変性は低かった。薬理動態プロファイルは、1日1回投与を支持していると信じられている。

第2の研究は、徐放性stavudineと、lamivudineおよびefavirenzとの併用での標準stavudineとの、48週の第2相臨床試験である (Kaul S et al., 抄録#430-W)。患者の部分集合に関する集中的薬物動態研究が、臨床試験の最初の2週間実施された。両製剤について、薬理動態パラメータは、1日および14日で同じであった。1日1回調剤の幾何平均最大濃度は、標準調剤よりも約50%低かった。しかしながら、幾何最小濃度は、1日1回調剤が5.5倍高かった。この著者らは、薬理動態研究が1日1回stavudine調剤の使用を支持したと再び結論している。

薬物 - 薬物間相互作用

幾つかの発表が、抗レトロウイルス薬剤間の薬理動態的相互作用に焦点を合わせていた。Wireと共同研究者らは、ritonavir (100 または200mg) およびefavirenzとの併用で、プロドラッグGW433908として投与されたamprenavirの薬理動態を研究した (Wire MB et al., 抄録#431-W)。薬理動態的解析を完了した26名の患者において、amprenavirおよびritonavirに対するefavirenzの追加は、amprenavirの血中濃度に何らの効果もなかった。さらに、100mgの代わりに200mgのritonavirを投与することは、血中amprenavir濃度を有意に上昇させなかった。

Solasと共同研究者らは、amprenavirとの併用でのlopinavir / ritonavirの同時投与の効果を考察した (Solas C et al., 抄録#440-W)。amprenavirおよびlopinavirの血中トラフ濃度が、lopinavir /

ritonavirとの併用での2通りの用量(400mg/100mg)でamprenavirを投与している患者46名について測定された。amprenavir/ritonavirを服用している患者と比較して、600mg投与群において51%、750mg投与群において33%の低下が、lopinavir/ritonavirとの併用でのamprenavirを服用している患者について認められた。これらの患者の85%が、効果促進を伴わないamprenavir投与である標準処方よりも最高3倍の高い最小濃度中央値を示した。lopinavir濃度は、amprenavirの同時投与による影響を受けなかった。TDMは、amprenavir/lopinavir/ritonavir併用療法において役割を演じていることが示唆されている。

Prestonと共同研究者らは、efavirenzとの併用でのatazanavirの薬理動態を評価した(Preston S et al., 抄録#443-W)。これらの薬剤の同時投与は、結果としてatazanavir単独の場合よりも有意に低いatazanavir濃度をもたらし、著者らはatazanavir投与がefavirenzとの併用で行われるのであれば、用量を調節するべきと示唆するに至った。O'Maraと共同研究者らは、atazanavir + efavirenzに低用量のritonavirを加える効果を考察した(O'Mara E et al., 抄録#444-W)。療法にritonavir 200mgを加えると、atazanavir単独の場合よりも3倍atazanavir濃度を上昇した。

他の研究は、抗レトロウイルス療法の薬理動態に対する他の薬剤の効果を考察している。Agarwalaと共同研究者らは、ritonavirによる効果促進の有無の下でのatazanavirに対するrifa-butinの効果を評価している(Agarwala S et al., 抄録#445-W)。彼らは、rifabutinがatazanavirの用量修整を伴わずにatazanavirと同時投与可能であると結論したが、rifabutin用量の修整が必要かも知れないと示唆している。Moyleと共同研究者らは、プロテアーゼ阻害薬療法により抑制されている患者における、プロテアーゼ阻害薬に対するpravastatinの効果を考察した(Moyle GJ et al., 抄録#446-W)。プロテアーゼ阻害薬トラフ濃度に対するpravastatinの影響はなく、著者らは、有効性およびこの薬剤との相互作用がないことは、抗レトロウイルス療法で高コレステロール血症を発症している患者において、治療法として良

好な選択となると結論している。Cardielloと共同研究者らは、saquinavirソフトゲル製剤に対するitraconazoleの効果の研究した(Cardiello P et al., 抄録#447-W)。彼らは、saquinavirのより低い用量(800または1200mg対1400mg 1日2回の標準処方)が、itraconazole 100mgと併用した場合に不適切な薬理動態値に帰着したと結論した。

区画貫入 (Compartmental Penetration)

脳脊髄液および生殖器官に入る抗レトロウイルス薬剤の分布が、幾つかの発表の主題であった。Haasと共同研究者らは、脳脊髄液中のindinavir濃度に対するritonavirによる効果促進効果を考察して、低用量のritonavirが血中濃度の上昇と共に、初期にindinavir濃度を3倍に上昇させたことを見出した(Haas DW et al., 抄録#437-W)。Sankatsingと共同研究者らは、4週間以上にわたりlopinavir含有療法を継続中のHIV-1感染患者におけるlopinavirの精漿濃度を考察した(Sankatsing S et al., 抄録#439-W)。彼らは、lopinavirの精漿中への貫入は貧弱で、現在これがこの区画における次善のウイルス抑制と耐性をもたらすか否かを検討中であると結論している。

結 論

第9回レトロウイルスおよび日和見感染会議(9th CROI, 2002)は、前回同様基礎および臨床におけるHIV研究の進歩をもたらす第1級の科学会議であることを明らかにした。抗レトロウイルス療法は、依然として会議の主要な構成要素の一つに留まり、重要な飛躍的進歩が明らかになっただけではないが、新規な抗レトロウイルス薬剤、治療法の戦略、薬剤耐性試験と治療の薬剤監視の適用に関して実質的な進歩が報告された。同時に、強調されながら解答がなかった、この分野における多数の疑問が、疑いもなく来年の発表の焦点となるであろう。

推 奨 文 献

Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. AIDS 2001;15:2251-2257.

訳注)本文中に引用されている抄録#は,上記1報を除き,すべて第9回レトロウイルスおよび日和見感染症会議(9th CROI, 2002)において発表されたものであり,以下のWebサイトにおいて閲覧可能である。Abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, February 24-28, 2002. Available from: URL: <http://www.retroconference.org/2002/>.

[本論文のオリジナル論文(英文)のコピーを希望される方は,本誌編集部までご請求ください]

**感染症法に基づくエイズ患者・感染者情報
(厚生労働省「エイズ動向委員会報告」より抜粋)**

2001年12月31日～2002年3月31日までの集計データ

1. AIDS患者の届出状況: 2,299件(前回報告より63件増加)[2002年3月31日現在]
2. HIV感染者の届出状況: 4,642件(前回報告より123件増加)[2002年3月31日現在]
3. 凝固因子製剤による感染者数: 1,430名[2001年12月30日現在]
4. 累積死亡者数: 1,254名(前回報告より6名増加)[2002年3月31日現在]

これらの統計データの詳細は,国立国際医療センター/エイズ治療・研究開発センターのホームページ http://www.acc.go.jp/mhw/mhw_survey/mhw_survey.htm もしくは,エイズ予防情報センターが提供する「エイズ予防情報ネット」のホームページ <http://api-net.jfap.or.jp/> にてご覧頂けます。