

【短 報】

HIV 感染者の clarithromycin 長期投与療法

- 臨床経過の解析 -

古西 満¹⁾・澤木 政好¹⁾・森 啓¹⁾・喜多 英二²⁾・三笠 桂一¹⁾
 前田 光一¹⁾・井前 徳久¹⁾・山中 貴世¹⁾・植田 勝廣¹⁾・寺本 正治¹⁾
 坂本 正洋¹⁾・辻本 正之¹⁾・濱田 薫¹⁾・吉岡 章³⁾・成田 亘啓¹⁾

¹⁾奈良県立医科大学第 2 内科*²⁾同 細菌学, ³⁾同 小児科

(平成 8 年 9 月 24 日受付・平成 9 年 1 月 20 日受理)

抗 HIV 療法を施行しても末梢血 CD 4 陽性リンパ球数が 100/ μ l 未満, かつ厚生省 AIDS 診断基準で AIDS 未発症の血友病による HIV 感染者 4 症例に, 抗 HIV 療法を可能な限り継続し, clarithromycin (CAM) 200 mg を 1 日 1 回併用内服投与した。4 症例中 2 症例が AIDS を発症し, うち 1 症例が死亡したが, 1996 年 8 月現在で CD 4 陽性リンパ球数 100/ μ l 未満の生存期間は 41.8 ± 8.8 か月, CAM 投与期間は 25.3 ± 3.6 か月であった。CD 4 陽性リンパ球数は 4 症例中死亡症例を除く 3 症例で CAM 投与後 5~10 か月の間増加した。 β_2 ミクログロブリンは死亡症例で増加したが, 他の 3 症例は変化が少なかった。p-24 抗原は 1 症例で CAM 投与中に陰性化した。死亡症例を除き, CAM 投与中血清 TNF- α 濃度は低下傾向を認めた。以上から CAM 長期投与療法は HIV 感染症の補助的治療となる可能性が示唆された。

Key words: clarithromycin, HIV 感染症, 予後, TNF- α

ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus, HIV) 感染症にはいまだに根治療法がなく, 後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) の発症予防や予後延長を目的とした治療が主体である。一方 erythromycin をはじめとする 14 員環系マクロライド長期投与療法は難治性慢性下気道感染症での有用性が確立^{1,2)}, また我々³⁾は clarithromycin (CAM) が非小細胞肺癌患者の生存期間を延長することを報告している。これらの機序は確定していないが, マクロライドの宿主要因への影響^{4,5)} も関与しているので, マクロライド長期投与療法が HIV 感染者の臨床経過に影響をおよぼす可能性が考えられる。そこで今回我々は血友病による HIV 感染者に CAM 長期投与療法を試み, その臨床経過を解析した。

対象は抗 HIV 療法を施行しても末梢血 CD 4 陽性リンパ球数が 100/ μ l 未満, かつ厚生省 AIDS 診断基準で AIDS 未発症 HIV 感染者 4 症例 (全例血友病患者) であった。CAM 投与開始時の年齢は 20~44 歳で, HIV 感染症の病態は 1 症例が AIDS 関連症候群 (AIDS related complex: ARC), 3 症例が無症候性キャリア (Asymptomatic carrier: AC) であった。CAM 投与開始までの CD 4 陽性リンパ球数が 100/ μ l 未満の期間は

6~29 か月, CAM 投与開始時の CD 4 陽性リンパ球数は 7~91/ μ l, β_2 ミクログロブリンは 2.4~2.8 mg/l であった (Table 1)。なお CD 4 陽性リンパ球数は白血球数 \times リンパ球比率 \times CD 4 陽性リンパ球比率で概算したが, 誤差が大きいので検討月前後 2 か月間を含む 5 か月間の平均値を用いた。CAM 長期投与療法は抗 HIV 療法を可能な限り継続しながら, CAM 200 mg を 1 日 1 回併用内服投与し, カリニ肺炎予防は副作用がない限り Sulfamethoxazole-trimethoprim 内服または Pentamidine 吸入を施行した。

CAM 投与開始前に試験の目的, 内容, 使用薬剤の予想される効果と副作用とを患者に十分に説明し, 試験参加同意を口頭で得た。

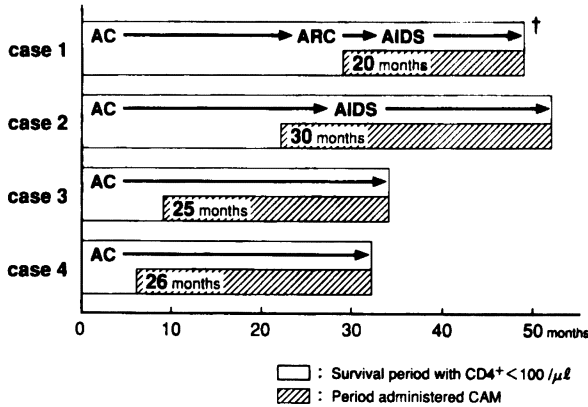
1996 年 8 月現在で CD 4 陽性リンパ球数が 100/ μ l 未満の生存期間は 32~52 か月, 平均 41.8 ± 8.8 か月, CAM 投与期間は 20~30 か月, 平均 25.3 ± 3.6 か月であった。症例 1 と症例 2 とは CAM 投与中に食道カンジダ症とサイトメガロウイルス網膜炎とでそれぞれ AIDS を発症し, 症例 1 のみが AIDS 発症後 14 か月で死亡した (Fig. 1)。末梢血 CD 4 陽性リンパ球数は死亡症例 1 を除き, 増加の程度に差はあるが, CAM 投与後 5~10 か月目をピークに増加した。特に症例 4 は

Table 1. Background of HIV-infected patients treated with clarithromycin long-term

Case	Sex	Underlying disease	Before administration of CAM						
			age (y. o.)	classification of HIV infection	periods of CD4 ⁺ below 100/ μ l (months)	anti-HIV therapy	PCP prophylaxis	CD4 ⁺ counts (/ μ l)	β_2 MG (mg/l)
1	male	hemophilia A	37	ARC*	29	AZT+ddI	pentamidine	7	2.8
2	male	hemophilia A	20	AC**	22	AZT	ST	39	2.5
3	male	hemophilia A	31	AC	9	AZT+ddI	pentamidine	72	2.7
4	male	hemophilia B	44	AC	6	ddI	pentamidine	91	2.4

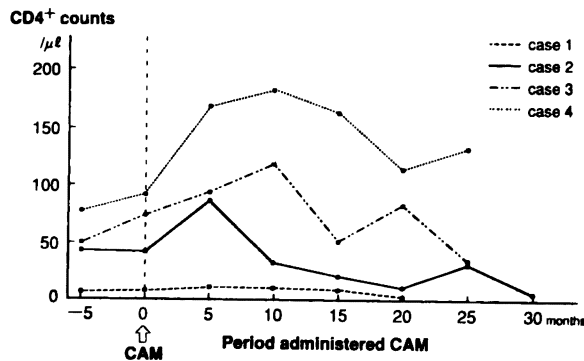
*ARC: AIDS-related complex, **AC: Asymptomatic carrier

CAM: clarithromycin, AZT: zidovudine, ddI: didanosine ST: sulfamethoxazole-trimethoprim



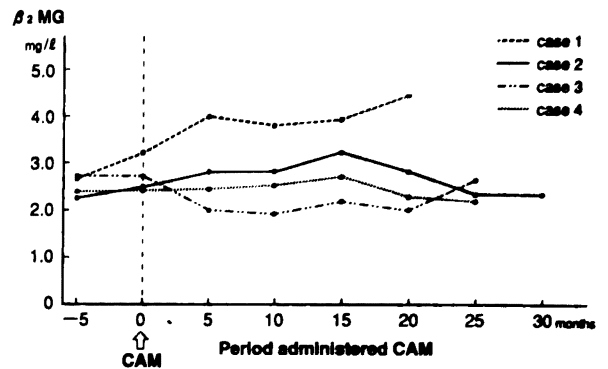
CAM: clarithromycin

Fig. 1. Clinical course of HIV-infected patients treated with clarithromycin long-term.



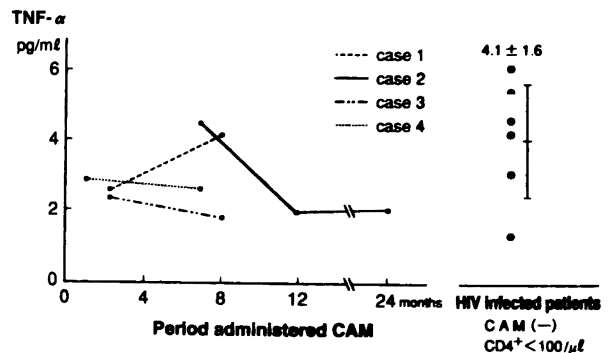
CAM: clarithromycin

Fig. 2. Changes in CD 4 lymphocyte count after administration of clarithromycin.



CAM: clarithromycin

Fig. 3. Changes in β_2 microglobulin after administration of clarithromycin.



CAM: clarithromycin

Fig. 4. Serum concentration of TNF- α in patients with HIV infection.

CAM 投与後 10 か月目に投与開始時の約 2 倍の 180/ μ l まで増加した (Fig. 2)。 β_2 ミクログロブリンは死亡症例 1 で CAM 投与後増加したが、他の 3 症例は大きな変化を認めなかった (Fig. 3)。HIV コア抗原である p-24 抗原は CAM 投与後 CD 4 陽性リンパ球数が増加した症例 4 で陰性化した。死亡症例 1 では陽性が持続した。また症例 2 と症例 3 とでは陰性が持続していた。

次に CAM 投与後の血清 Tumor necrosis factor- α (TNF- α) 濃度を sandwich enzyme-linked immunosor-

bent assay (ELISA) 法で測定した。対照に CD 4 陽性リンパ球数が 100/ μ l 未満の CAM 非投与 HIV 感染者 6 症例 (全例血友病患者、年齢 18~47 歳・平均 29.3 歳、CD 4 陽性リンパ球数 3~96/ μ l・平均 34.0/ μ l、AC 4 症例・AIDS 2 症例) の血清 TNF- α 濃度も測定した。

死亡症例 1 は CAM 投与中に血清 TNF- α 濃度は上昇したが、他の 3 症例は低下した。特に長期間にわたり測定し得た症例 2 では血清 TNF- α 濃度が低下した状態を維持していた。CD 4 陽性リンパ球数が 100/ μ l

未満の CAM 非投与 HIV 感染者 6 症例の血清 TNF- α 濃度は 1.34~6.05 pg/ml・平均 4.14 pg/ml であり、CAM 投与症例の血清 TNF- α 濃度の方が低値であった。

現在のところ HIV 感染症の治療薬には逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬があるが、いずれも HIV 感染症の根治療法ではない。特に末梢血 CD 4 陽性リンパ球数が著減した HIV 感染症症例の予後は不良であり、Colford ら⁶⁾ は末梢血 CD 4 陽性リンパ球数が 100/ μ l 以下の HIV 感染者 (全例性交渉感染例) を CD 4 陽性リンパ球数、ヘマトクリット値、抗 HIV 治療の有無および AIDS の発症の有無により各群に分け、その中間生存日数は 237~882 日であると報告している。一方 erythromycin をはじめとする 14 員環系マクロライドには抗菌活性以外の薬理作用の存在が明らかにされ⁶⁾、難治性慢性下気道感染症の他にも興味深い臨床応用がはじめられている⁷⁾。今回我々は抗 HIV 治療を施行しても CD 4 陽性リンパ球数が 100/ μ l 未満の HIV 感染者 4 例に CAM を長期投与したところ、1996 年 8 月現在で 3 例が生存中で、平均生存期間は 41.8 か月である。これは少数例の経験ではあり、Colford ら⁶⁾ の検討結果はすべて血友病での HIV 感染者より予後不良である性交渉による HIV 感染者の検討である点、また中間生存日数で示されている点など直接的な比較は困難であるが、興味深い結果と考える。Pierce ら⁸⁾ は HIV 感染者に発症する播種性 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症予防のための CD 4 陽性リンパ球数が 100/ μ l 以下の HIV 感染者に CAM 1,000 mg/日を投与し、プラセボ群に比べ CAM 投与群の生存期間が有意に延長すると報告している。この結果は MAC 感染症を予防する CAM の抗菌作用のみに起因するのがあるいは CAM が他の合併症など HIV 感染症の臨床経過に影響をおよぼしているためか詳細な検討が待たれる。また AZT および ddI の併用投与の CD 4 陽性リンパ球数におよぼす影響については、対象は抗 HIV 薬投与中に CD 4 陽性リンパ球数が減少した症例であるので、CAM 投与後の CD 4 陽性リンパ球数の変化は CAM によるものと考え。ただし抗 HIV 薬との併用によるプラスアルファの効果がある可能性を完全には否定できず、今後 *in vitro* などで検討すべき問題であると考え。

TNF- α は遺伝子の転写を促進する DNA 結合蛋白である nuclear factor- κ B (NF- κ B) を活性化させ、HIV の転写調節領域の Long terminal repeats (LTR) に活性化した NF- κ B が結合し、HIV の増幅を促進する⁹⁾ と報告されている。我々の検討成績では CAM 投与後血清 TNF- α 濃度は 4 例中 3 例で低下傾向を示したこと

から、CAM 投与が TNF- α 産生を抑制し、その結果 HIV の増幅が抑えられ、HIV 感染症の臨床経過の改善をもたらす可能性も推察できる。Kita ら¹⁰⁾ はザイモザンによるマウス腹膜炎モデルで roxithromycin (RXM) が脾臓でのサイトカイン m-RNA 発現に与える影響を検討し、RXM 4 週間投与マウスでは TNF- α の m-RNA の発現は著しく抑制されたと報告しており、マクロライドのサイトカイン産生への影響が注目される。また欧米では thalidomide が TNF- α の産生を抑制する¹¹⁾ ことから HIV 感染症への臨床応用が検討されており、今後の検討成績に興味もたれる。

以上から今回の検討は少数例の経験ではあるが、HIV 感染症に対する CAM 長期投与療法は意義のある補助療法の可能性が示唆される。したがって今後さらに CAM 長期投与療法を施行している HIV 感染症症例の臨床経過の追跡を行うとともに、マクロライドがもつ抗菌活性以外の作用を十分に解明すべきと考える。

文 献

- 1) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 他: 慢性下気道感染症における Erythromycin 長期化学療法の検討—第 1 報。Amoxicillin との対比—。感染症誌 60: 37~44, 1986
- 2) 山本正彦: DPB にたいするエリスロマイシンの治療効果—二重盲検による検討—。厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班 平成 2 年度研究報告書: 18~20, 1991
- 3) 三笠桂一, 澤木政好, 喜多英二, 他: 原発性肺腫に対する clarithromycin 長期投与の試み—Biological response modifier としての可能性—。Chemotherapy 42: 1293~1298, 1994
- 4) 三笠桂一, 澤木政好, 古西 満, 他: 新薬開発の現況とその使い分け マクロライド薬。治療 76: 2903~2909, 1994
- 5) 滝沢 始: マクロライド剤をめぐる細胞生物学的治見。日胸 55: 436~442, 1996
- 6) Colford J M Jr, Ngo L, Tager I: Factors associated with survival in human immunodeficiency virus-infected patients with very low CD 4 counts. Am J Epidemiol 139: 206~218, 1994
- 7) 三笠桂一, 澤木政好, 古西 満, 他: マクロライド系薬剤の適応疾患は何か。medicina 33: 59~62, 1996
- 8) Pierce M, Crampton S, Henry D, et al.: The effect of MAC and its prevention on survival in patients with advanced HIV infection. ICMAS (Abstract) Section III 22~23, 1996
- 9) 小林信之: 腫瘍壊死因子とエイズ。薬学誌 113: 1~18, 1993
- 10) Kita E, Sawaki M, Mikasa K, et al.: Alterations of host response by a long-term treatment of roxithromycin. J Antimicrob Chemother 32: 285~294, 1993
- 11) Günzler V: Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients. Drug Saf 7: 116~134, 1992

Efficacy of long-term clarithromycin treatment of HIV-infected patients: An assessment of clinical course

Mitsuru Konishi¹⁾, Masayoshi Sawaki¹⁾, Kei Mori¹⁾, Eiji Kita²⁾,
Keiichi Mikasa¹⁾, Koichi Maeda¹⁾, Norihisa Imae¹⁾, Takayo Yamanaka¹⁾,
Katsuhiro Ueda¹⁾, Shoji Teramoto¹⁾, Masahiro Sakamoto¹⁾, Masayuki Tsujimoto¹⁾,
Kaoru Hamada¹⁾, Akira Yoshioka³⁾ and Nobuhiro Narita¹⁾

¹⁾ Second Department of Internal Medicine, ²⁾ Department of Bacteriology and

³⁾ Department of Pediatrics, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara, Japan

The effects of macrolide antibiotics which do not originate from their antibacterial action have recently been elucidated. We therefore administered clarithromycin (CAM) to HIV-infected patients and assessed their clinical course. Four HIV-infected patients whose CD 4 lymphocyte count was below $100/\mu\text{l}$ in spite of anti-HIV therapy and who had not developed AIDS before administration of CAM were enrolled in this study. The patients were treated with CAM 200 mg once daily. Two of the four patients developed AIDS and one of these two died of AIDS after long-term treatment with CAM. The average survival period (CD $4 < 100/\mu\text{l}$) was 41.8 months, and the period of treatment with CAM averaged 25.3 months as of August 1996. CD4 lymphocyte counts increased in the three patients between 5 and 10 months after the start of administration of CAM. The serum concentration of β_2 -microglobulin did not change in the surviving patients, but it increased in the patient who died. Serum p-24 antigen could no longer be detected in one patient, and this patient's CD 4 lymphocyte count increased twice after treatment with CAM. The serum concentration of tumor necrosis factor- α (TNF- α), which stimulates replication of HIV, decreased in the surviving patients treated with CAM. These results suggest that long-term treatment with CAM may be effective in HIV-infected patients with advanced disease and that CAM may modify the serum concentration of TNF- α in patients with HIV infection.