原 著

血友病 HIV 感染者に対するノイロトロピン® の臨床効果

安倍 千之¹⁾ 稲垣 稔²⁾ 上田 一博³⁾ 梶井 正⁴⁾
塩川 優一¹⁾ 白幡 聡⁵⁾ 永井 清保⁶⁾ 丸山 征郎⁷⁾
藤巻 道男⁸⁾ 三間屋純一⁹⁾ 山田 兼雄¹⁰⁾ 吉岡 章¹¹⁾

Clinical effects of Neurotropin® to hemophiliacs
with HIV infection

Chiyuki ABE¹⁾, Minoru INAGAKI²⁾, Kazuhiro UEDA³⁾,
Tadashi KAJI⁴⁾, Yuichi SHIOKAWA¹⁾, Akira SHIRAHATA⁵⁾,
Kiyoyasu NAGAI⁶⁾, Ikuro MARUYAMA⁷⁾, Michio FUJIMAKI⁸⁾,
Junichi MIMAYA⁹⁾, Kaneo YAMADA¹⁰⁾, Akira YOSHIOKA¹¹⁾

Key words: Hemophilia, HIV carrier, Neurotropin®
Clinical evaluation, Thrombocytopenia

- 1) 順天堂大学医学部内科 [〒113 東京都文京区本郷 3-1-3], Departement of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan.
- 2) 慶応大学医学部小児科, Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan.
- 3) 広島大学医学部小児科, Department of Pediatrics, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima, Japan.
- 4) 山口大学医学部小児科, Department of Pediatrics, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan.
- 5) 産業医科大学小児科, Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine, Kitakyusyu, Japan.
- 6) 兵庫医科大学第2内科, The Second Department of Internal Medicine, Hyogo Medical College, Nishinomiya, Japan.
- 7) 鹿児島大学医学部第3内科, The Third Department of Internal Medicine, Kagoshima University School of Medicine, Kagoshima, Japan.
- 8) 東京医科大学臨床病理科, Department of Clinical Pathology, Tokyo Medical College, School of Medicine, Tokyo, Japan.
- 9) 静岡県立こども病院血液腫瘍科, Department of Hematology/Oncology, Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka, Japan.
- 10) 聖マリアンナ医科大学小児科, Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan.
- 11) 奈良県立医科大学小児科, Department of Pediatrics, Nara Medical University School of Medicine, Nara, Japan. 受付: 1988. 4. 12. 受理: 1988. 9. 19.

Multi-center clinical trials of Neurotropin were carried out employing protocol made by the Committee of clinical studies on acquired immunodeficiency syndrome(AIDS). The patients, 29 hemophiliacs with human immunodeficiency virus (HIV) infection, consisting of 2 cases of AIDS, 11 of AIDS related complex (ARC) and 16 of asymptomatic carrier (AC), were studied in 9 institutes. Their ages ranged from 6 to 67 years (mean 23.4 years).

Neurotropin was administered intravenously and/or orally for 10.3 months in average. The results were as follows:

1. Global improvement rating: "Moderately improved or more" was observed in 18.2 % (2/11) of ARC cases and 31.3 % (5/16) of AC. "Slightly improved or more" was observed in 63.6 % (7/11) of ARC cases and 43.8 % (7/16) of AC, but not in AIDS cases.

2. The improvement ratings of clinical symptoms, immunological and hematological parameters were 46.2 % (6/13), 20.7 % (6/29) and 44.8 % (13/29), respectively, of all cases. Of the clinical symptoms, generalized lymphadenopathy, diarrhea and fatigue were improved in 67 % of AIDS and ARC cases.

After the treatment, the absolute number of OKT4 positive lymphocytes and OKT 4/8 ratio had no significant changes comparing to the pretreatment values.

3. Platelet increased number significantly in 7 cases with thrombocytopenia both 3 and 6 months after the treatment with Neurotropin, and hemorrhagic tendency was also improved in 3 out of the 7 cases.

4. Twenty eight cases had no side effects by Neurotropin therapy. Only one of the ARC case had mild pruritus 3 months after the treatment.

These data revealed that Neurotropin had beneficial effects on hemophiliacs with HIV infection.

はじめに

1981年, Gottlieb¹⁾により最初に acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) の症例報告がなされてから2年後, Montagnier²⁾らが原因ウイルスの分離に成功したことによりこの疾患の臨床的および病理学的究明に向かって著しい進展がみられつつある。すなわち AIDSは, レトロウイルスである human immunodeficiency virus (HIV) が T4 陽性の helper/Inducer T 細胞 subset に直接感染することによって生体の免疫機構を破壊し, いわゆる immunocompromised host の状態を来すとともに, 中枢神経系をも侵すことにより多様な臨床症状を呈する疾患であることが明らかとなってきた。その予防・治療法に関しては, 現在ワクチンの開発並びに抗ウイルスおよび免疫賦活の観点より有効な薬剤の

探索が精力的に行われているにもかかわらずいまだ困難な状況にある。

ノイロトロピンは, ワクチニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚から分離された非蛋白性の生体活性物質を成分とする製剤である。今日迄30年以上にわたり主として鎮痛, 抗アレルギーおよび自律神経失調症の治療の分野で用いられているが, 最近種々の疾患モデル動物における免疫調節作用^{3)~5)} および *in vitro* における抗ウイルス作用⁶⁾ が明らかにされている。

稲垣ら⁷⁾⁸⁾⁹⁾は, AIDS 関連症候群 (ARC) を呈する血友病患者に対しノイロトロピンの投与を試みた結果, 臨床症状並びに免疫学的機能の著明な改善が認められたことを先に報告した。

そこで今回, AIDS 臨床対策委員会 (代表: 安倍千之) のプロトコールに基づいて血友病患者の HIV carrier を対象とし, 9施設において

ノイロトロピンの臨床試験を実施したのでその成績を報告する。

I. 試験方法

本試験は AIDS 臨床対策委員会により昭和61年4月から昭和62年3月までの期間、9施設において実施された。

1. 対象

血友病患者の HIVcarrier, すなわち WHO/CDC の診断基準による AIDS の症例2例, ARC の症例11例および asymptomatic carrier (AC) の症例16例, 計29例を対象とした。

2. 試験薬剤

ノイロトロピン特号 3cc® 注射液 (1アンプル中有効成分 3.6mg 含有, NSP 注と略) およびノイロトロピン錠 (1錠中有効成分 4.0 ノイロトロピン単位含有, NT と略) を日本臓器製薬㈱より提供を受け使用した。

3. 投与方法

入院患者の場合は, 通常成人に対し NSP 注の1日1回2アンプルを2週間静脈内投与し, その後NTを原則として1回3錠1日2回経口投与した。外来患者の場合は, 通常成人に対しNTを1回3錠1日2回経口投与し, 年齢及び症状に応じて適宜増減した。なお投薬期間は原則として6カ月間とした。

4. 併用薬および併用療法

ステロイドホルモン剤および免疫調節剤の使用は原則として禁止した。

5. 観察および検査項目

臨床症状については, 発熱, 寝汗, 倦怠/疲労感, 食欲不振, 下痢, リンパ節腫脹, 脾腫, 肝腫, 日和見感染, 皮疹およびその他の症状 (不眠, 悪心/嘔吐, 不安感, 抑うつ気分, 関節痛/筋肉痛) の有無および程度を, 投薬直前, 投薬後2週間目 (但し, 入院患者のみ), 4週間目および以後4週間ごとに観察した。

免疫学的検査については, リンパ球数と OKT 3, OKT4, OKT8, OKT4/8, OKIa1 の各リンパ球 subset の実数, IgM, IgG, IgA の各血中免疫グロブリン量, 末梢血リンパ球の PHA および PWM に対する幼若化反応を, 投薬直前,

投薬後1カ月, 3カ月および6カ月目にそれぞれ測定した。一般臨床検査については, 血液学的検査項目 (赤血球数, 白血球数, 白血球分画, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 赤沈, CRP), 血液生化学的検査項目 (GOT, GPT, ALP, 総ビリルビン, 総コレステロール, 中性脂肪, BUN, クレアチニン, Na, K, 尿酸) および尿検査項目 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, pH, 沈査) について投薬直前および以後4週間ごとにそれぞれ測定した。なお, 試験期間を通じて副作用または異常反応が認められた時はその都度, 調査表に記入し担当医のコメントを付記した。

6. 総合評価

1) 全般改善度: 試験開始時と終了時までの臨床症状, 免疫学的および血液学的検査の結果を担当医が総合的に判断し, 「著明改善」, 「中等度改善」, 「軽度改善」, 「不変」, 「軽度悪化」, 「中等度悪化」, 「著明悪化」の7段階に分けて判定した。

2) 安全度: 試験期間を通しての副作用の有無, その程度, 処置および臨床検査値を考慮して, 「全く安全」, 「副作用が発現したが投薬継続可能」, 「副作用が発現したが治療により投薬継続可能」, 「投薬中止により副作用消失」, 「投薬中止後も副作用が残る」, 「投薬中止後も副作用の治療が必要」の6段階に分けて判定した。

3) 有用度: 全般改善度, 安全度に関する評価から担当医が総合的に判断し, 試験薬のその患者に対する有用度を, 「極めて有用」, 「有用」, 「やや有用」, 「有用とは思われない」, 「やや好ましくない」, 「好ましくない」, 「極めて好ましくない」の7段階に分けて判定した。

7. データの解析

検定法は t-test を採用し, 両側検定で危険率5%以下の場合を有意差ありとした。

II. 試験結果

1. 症例背景

対象29例の症例背景を表1に示した。全症例はいずれも血友病を基礎疾患とする男性で, そのうち血友病A 22例, 血友病B 7例であり,

Table 1 Background of patients and dose of test drugs

No.	Classification	Age (years)	Hemophilia		Anti-HIV anti-body	Complications	Test drugs						Total period (months)
			Type	Severity			NSP		NT		Change in dose		
							Dose (ampules)	Period (weeks)	Dose (tablets)	Period (months)	Dose (tablets)	Period (months)	
1	AIDS	18	B	Severe	+		1	2	6	9			9
2		28	B	Severe	+		3	2	6	14			14
3	ARC	6	B	Severe	+		1	4 days	4	10	6	15	25
4		18	A	Severe	+				3	17			17
5		32	A	Severe	+		2	1	6	14			14
6		47	A	Severe	+		1	2	3	9	6	10	19
7		21	A	Severe	+		5	9					2
8		67	A	Severe	+		2	1	6	10			10
9		25	A	Moderate	+	ITP*	2	2	4	7	6	7	14
10		12	B	Severe	+		1	1	4	3	6	11	14
11		33	A	Severe	+		1	1	6	13			13
12		21	B	Moderate	+				6	2			2
13		13	A	Severe	+		1	4	4	5			6
14	AC	23	A	Severe	+		1	3	4	8	6	16	24
15		16	A	Severe	+				6	13			13
16		25	A	Severe	+				6	13			13
17		23	A	Severe	+				4	2	6	13	15
18		28	A	Severe	+				9	4			4
19		24	A	Severe	+				6	8			8
20		36	A	Moderate	+		2	8	6	1			3
21		14	A	Severe	+				6	9			9
22		11	A	Severe	+				4	6			6
23		8	B	Severe	+				4	6			6
24		8	B	Severe	+				4	6			6
25		17	A	Severe	+				6	4			4
26		11	A	Severe	+				6	10			10
27		29	A	Severe	+				6	7			7
28		48	A	Severe	+				6	7			7
29		16	A	Severe	+	ITP	2	2	6	5			5

* ITP : Idiopathic thrombocytopenic purpura

その重症度は重症 26 例，中等症 3 例であった。年齢は平均 23.4 歳で 10 歳以下 3 名，11～20 歳 10 名，21～30 歳 10 名，31 歳以上 6 名であった。患者血清中の抗 HIV 抗体の有無は主として ELISA 法により検査した後，Western blot 法または間接蛍光抗体法による確認試験が行われ，全例陽性であることが確認された。症例は WHO/CDC の診断基準により，AIDS 2 例，ARC 11 例および AC 16 例に分類された。合併症として，特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) が ARC (No. 9) および AC (No. 29) の症例に 1 例ずつ，また HTLV-1 の重複感染が ARC の 1 例 (No. 11) に認められた。試験薬および投薬期間は，NSP 注単独使用 1 例，NT 単独使

用 15 例，NSP 注・NT 両用 13 例で，平均投薬期間は NSP 注 2.8 週間，NT 9.7 カ月間，累積投薬期間は平均 10.3 カ月間であった。なお，併用薬として消炎鎮痛剤，抗生物質および漢方薬等の使用が計 5 例，また投薬 11 カ月後より 3 カ月間休薬した症例が 1 例 (No. 9) あったが，試験薬の評価において特に問題はなかった。

2. 総合評価

1) 全般改善度：臨床症状，免疫学的および血液学的検査値の推移より判定した全般改善度を表 2 に示した。「中等度改善以上」および「軽度改善以上」の割合は，AIDS の症例では 0%，ARC の症例では，18% および 64%，AC の症

Table 2 Global improvement rating

Classification		AIDS	ARC	AC	Total
No. of case		2	11	16	29
Improved	Marked	—	2	2	4
	Moderate	—	—	3	3
	Slight	—	5	2	7
Unchanged		2	3	7	12
Aggravated	Slight	—	1	2	3
	Moderate	—	—	—	—
	Marked	—	—	—	—
≥Improved (moderate) (%)		0 (0/2)	18.2 (2/11)	31.3 (5/16)	24.1 (7/29)
≥Improved (slight) (%)		0 (0/2)	63.6 (7/11)	43.8 (7/16)	48.3 (14/29)

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome

ARC: AIDS related complex

AC: Asymptomatic carrier

Table 3 Overall safety rating

Classification		AIDS	ARC	AC	Total
No. of case		2	11	16	29
Side effect					
None		2	10	16	28
Mild		—	1*	—	1
Moderate		—	—	—	—
Severe		—	—	—	—
Side effect (none) (%)		100 (2/2)	90.9 (10/11)	100 (16/16)	96.6 (28/29)

* Development of pruritus

例では 31 % および 44 % で、「中等度改善以上」の割合は全体的に低く、「軽度改善以上」は ARC において高い傾向を示した。「不変」と評価された症例数は AIDS 2 例, ARC 3 例, AC 7 例の計 12 例 (41 %) であった。また「軽度悪化」は ARC 1 例, AC 2 例の計 3 例 (10 %) であった。なお, NT 単独使用例 (15 例) と NSP 注・NT 両用例 (13 例) の改善度の間には有意差は認められなかった。

2) 安全度: 表 3 に示した如く試験薬による副作用発現例は 29 例中 1 例であった。この症例 (No. 7) では, NSP 注の投薬開始 6 週間後から約 4 週間にわたり皮膚掻痒の発症が認めら

れた。

3) 有用度: 表 4 に示した如く「有用以上」および「やや有用以上」と判定された割合は, AIDS の症例で 0 %, ARC の症例で 18 % および 73 %, また AC の症例では 33 % および 53 % であった。

3. 観察項目別評価

表 5 に示した如く, 臨床症状, 免疫学的および血液学的検査値の推移より評価した観察項目別改善度はそれぞれ 46 %, 21 % および 45 % であった。これを病型別にみると AIDS の症例においてはこれらの改善度は, それぞれ 0 %, 0 % および 50 %, ARC の症例では, 55 %, 27

Table 4 Utility rating

Classification		AIDS	ARC	AC	Total
No. of case		2	11	15	28
Useful	Marked	—	2	3	5
	Moderate	—	—	2	2
	Slight	—	6	3	9
Not useful		2	3	7	12
Undesirable	Slight	—	—	—	—
	Marked	—	—	—	—
≥Useful (cmoderate) (%)		0 (0/2)	18.2 (2/11)	33.3 (5/15)	25.0 (7/28)
≥Useful (slight) (%)		0 (0/2)	72.7 (8/11)	53.3 (8/15)	57.1 (16/28)

Table 5 Improvement ratings of clinical symptoms, immunological and hematological parameters

Classification		AIDS	ARC	AC	Total
No. of case		2	11	16	29
Improvement rating					
Clinical symptoms		0 (0/2)	54.5 (6/11)	—	46.2 (6/13)
Immunological parameters		0 (0/2)	27.3 (3/11)	18.8 (3/16)	20.7 (6/29)
Hematological parameters		50.0 (1/2)	45.5 (5/11)	43.8 (7/16)	44.8 (13/29)

%および46%，またACの症例における免疫学的および血液学的検査値の改善度はそれぞれ19%および44%であり，免疫学的検査値の改善度が相対的に低かった。

〔臨床症状〕：AIDS および ARC の症例における投薬開始時の各臨床症状に対する改善度を表6に示した。倦怠・疲労感(4/6)，下痢(2/3)，リンパ節腫脹(4/6)，寝汗(2/4)および食欲不振(2/4)の各症状の改善度は50～67%で，カンジダ症(2)，不眠(1)，不安感(2)および抑うつ気分(1)の改善がおのおの1例ずつ認められた。

〔血液学的検査値〕：表7にAIDS, ARC および AC の症例における投薬前，投薬1ヵ月後，3ヵ月後および6ヵ月後の免疫学的および血液学的検査値(平均値±S.E.)を示した。まず血液学的検査値についてみると，赤血球数はARC

Table 6 Improvement rating of clinical symptoms in patients with AIDS or ARC

Symptoms	No. of Case	Improvement rating(%)
Fevers	3	33
Night sweats	4	50
Fatigue	6	67
Appetite loss	4	50
Diarrhea	3	67
Lymphadenopathy	6	67
Hepatomegaly	3	33
Splenomegaly	2	50
Opportunistic infections	2	50
Other symptoms		
Sleeplessness	1	100
Nausea, Vomiting	2	100
Anxiety	2	50
Depressive mood	1	100

Table 7 Changes of immunological and hematological parameters in cases of AIDS, ARC and AC

Items	AIDS				ARC				AC		
	Before treatment	After treatment			Before treatment	After treatment			Before treatment	After treatment	
		1 month	3 months	6 months		1 month	3 months	6 months		1 month	6 months
RBC (× 10 ⁴ / μl)	468	479	444	414	479 ± 21 (11)	493 ± 25 (7)	474 ± 24 (9)	478 ± 19 (8)	511 ± 10 (16)	506 ± 13 (14)	506 ± 10 (13)
WBC (/ μl)	3900	3350	3000	2250	4964 ± 438 (11)	4571 ± 375 (7)	5156 ± 880 (9)	4813 ± 627 (8)	6363 ± 653 (16)	6571 ± 880 (14)	6931 ± 1029 (13)
Platelet (× 10 ⁴ / μl)	11. 3	11. 4	11. 7	15. 9	17. 8 ± 2. 6 (11)	15. 3 ± 3. 5 (7)	17. 5 ± 3. 0 (8)	14. 3 ± 1. 6 (8)	18. 5 ± 2. 6 (16)	19. 8 ± 3. 1 (14)	21. 0 ± 2. 9 (13)
Lymphocyte (/ μl)	1043	1089	1503	706	2732 ± 449 (9)	2772 ± 453 (7)	2962 ± 698 (8)	2540 ± 443 (7)	3125 ± 510 (16)	3011 ± 521 (14)	2793 ± 495 (13)
OKT3 (/ μl)	801	731	1090	405	2059 ± 427 (8)	2296 ± 380 (6)	2381 ± 545 (6)	1982 ± 405 (6)	2579 ± 488 (15)	2574 ± 581 (12)	2214 ± 440 (13)
OKT4 (/ μl)	26	53	51	14	478 ± 144 (9)	470 ± 102 (7)	665 ± 166 (7)	470 ± 117 (6)	658 ± 78 (16)	571 ± 67 (13)	599 ± 76 (13)
OKT8 (/ μl)	777	668	925	354	1447 ± 301 (9)	1603 ± 272 (7)	1568 ± 374 (7)	1386 ± 283 (7)	1729 ± 400 (16)	1756 ± 430 (13)	1578 ± 345 (13)
OKT 4/8	0. 03	0. 09	0. 04	0. 05	0. 37 ± 0. 09 (11)	0. 35 ± 0. 07 (8)	0. 39 ± 0. 09 (9)	0. 34 ± 0. 05 (8)	0. 47 ± 0. 07 (16)	0. 42 ± 0. 06 (14)	0. 46 ± 0. 05 (13)
OKIa1 (/ μl)	335	411	629	161	1048 ± 218 (7)	1197 ± 141 (6)	1242 ± 444 (6)	1106 ± 207 (6)	1169 ± 324 (15)	1127 ± 298 (12)	1165 ± 287 (13)
IgM (mg/dl)	109	118	162	229	212 ± 20 (9)	225 ± 31 (6)	228 ± 31 (5)	238 ± 36 (6)	197 ± 16 (16)	219 ± 24 (12)	222 ± 16 (13)
IgG (mg/dl)	3062	2633	3217	3474	3164 ± 450 (11)	3729 ± 767 (7)	3330 ± 740 (7)	3559 ± 642 (7)	2268 ± 134 (16)	2427 ± 206 (13)	2276 ± 139 (13)
IgA (mg/dl)	698	731	837	1272	233 ± 66 (9)	249 ± 103 (6)	159 ± 33 (5)	217 ± 47 (6)	235 ± 20 (16)	215 ± 26 (13)	265 ± 39 (13)

Each value is shown as the mean ± S.E.
A figure in parentheses express number of cases.

Table 8 Change of platelet counts in cases of thrombocytopenia associated with HIV infection by administration of Neurotropin

Case No.	Platelet counts ($\times 10^4/\mu\text{l}$)			
	Before treatment	After treatment		
		1 month	3 months	6 months
3	6.4	5.2	5.0	9.6
5	8.6	8.0	12.8	10.8
7	8.4	7.7	9.7	10.4
15	1.6	3.2	5.9	5.0
17	7.1	8.2	8.7	13.3
19	6.3	8.2	9.2	17.0
28	1.3	2.1	4.1	3.7
Mean $\pm$ S.E.	5.7 $\pm$ 1.14	6.1 $\pm$ 0.98	8.0 $\pm$ 1.11*	10.0 $\pm$ 1.73*

* $p < 0.05$ as compared to the value in before treatment

および AC の症例では変化はみられなかったが, AIDS の 2 例は投薬 6 カ月後のいずれも減少傾向を示した. 白血球数の投薬前値 (平均値 $\pm$ S.E.) は, AIDS $3900/\mu\text{l}$, ARC $4964 \pm 438/\mu\text{l}$, AC $6363 \pm 653/\mu\text{l}$ であり, AISA の症例では白血球減少症を呈し投薬後もさらに減少する傾向であった. 次に, 血小板数の推移をみると, AC の症例では投薬前値 (平均値 $\pm$ S.E.) $18.5 \pm 2.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ から投薬 6 カ月後 $21.0 \pm 2.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ とやや増加傾向がみられたのに対し, ARC の症例では $17.8 \pm 2.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ から $14.3 \pm 1.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ とやや減少傾向を示し, AIDS の症例ではほとんど変化はみられなかった. 一方, 今回の症例中, 血小板減少ないし減少傾向を伴った症例は計 10 例 (35%) であったが, そのうち血小板数 10 万 $/\mu\text{l}$ 以下の 7 例 (AIDS 1, ARC 2, AC 4) において, 表 8 に示したように投薬前値 (平均値 $\pm$ S.E.) $5.7 \pm 1.14 \times 10^4/\mu\text{l}$ に対し, 投薬 1 カ月後 $6.1 \pm 0.98 \times 10^4/\mu\text{l}$, 投薬 3 カ月後 $8.0 \pm 0.39 \times 10^4/\mu\text{l}$, 投薬 6 カ月後 $10.0 \pm 1.73 \times 10^4/\mu\text{l}$ であり, 投薬 3 カ月および 6 カ月後血小板数の有意な増加が認められた (Paired t-test, $p < 0.05$). また, 出血傾向の改善が 3 例 (No. 11, 14 および 29) にみられた. なおデータは省略したが, 投薬前 GOT または GPT 値の異常例が ARC に 2 例 (症例 No. 3 および 7), AC に 6 例 (症例 No.

Fig. 1 Relationship between platelet counts and plasma IgG level in hemophiliacs with HIV infections (n=28)

▲ : AIDS ● : ARC ○ : AC
 $r = -0.41$ ($p < 0.05$)

20, 21, 22, 23, 27 および 29) の計 8 例にみられ, このうち 4 例 (症例 No. 3, 22, 27 および 29) は投薬期間中に正常化した. その他の血液学的, 血液生化学的検査および尿検査値の投薬後における変化は認められなかった.

〔免疫学的検査値〕：投薬前の免疫学的検査値についてみると，OKT4 実数は AIDS $26/\mu\text{l}$ ，ARC $478 \pm 144/\mu\text{l}$ ，AC $658 \pm 78/\mu\text{l}$ であり，OKT 4/8 比は AIDS 0.03，ARC 0.37 ± 0.09 ，AC 0.47 ± 0.07 といずれも低値を示し，特に AIDS 2 例では，末梢血リンパ球数および OKT 3，OKT 8，OKIa1 の各リンパ球 subsets にも減少傾向が認められた．一方，血中免疫グロブリン値については，AIDS の症例で IgG 値および IgA 値，ARC の症例で IgG 値の上昇傾向がみられた．図 1 に示したように，血小板数と血中 IgG 値との間には統計学的に有意な負の相関性が認められた ($r = -0.41$, $p < 0.05$) が IgA 値および IgM 値との間には相関性がみられなかった．

次に投薬後の推移をみると，AIDS の症例では OKT4，OKT8，OKIa1 実数およびリンパ球数の減少傾向と IgM 値および IgA 値の上昇傾向がみられた．ARC の症例ではリンパ球数および各リンパ球 subsets の実数にほとんど変化はみられなかったが，個々の症例では OKT 4/8 比の上昇傾向が 1 例 (No. 3)，IgM 値または IgA 値の正常化が 2 例 (No. 6 および 9) に認められた．一方，AC の症例ではリンパ球数，OKT3，および OKT8 実数のやや減少傾向がみられたが統計学的有意差は認められず，他のパラメーターも殆んど変化はなかった．なお，末梢血リンパ球の PHA および PWM 幼若化反応の成績については実施症例数が少なくデータを示さなかったが，AC 10 例の投薬前値はいずれも正常域の値を示し，投薬後においても変化は認められなかった．

III. 考 察

血友病 HIV carrier 29 例を対象としてノイロトロピンの臨床効果を検討した．その結果，AIDS，ARC および AC の各症例における全般改善度（軽度改善以上）は，それぞれ 0%，64%，および 44% であり，ARC の症例に比較的高い効果が認められた．このことは ARC の進行増悪を阻止する点からも意義のある成績と考えられ，今後さらに長期にわたる経過観察が必

要と思われる．観察項目別にみると臨床症状および血液学的検査値の改善度が，それぞれ 46% および 45% であったのに対し，免疫学的検査値の改善度は 21% と低い傾向であった．このことは ARC の症例において認められた臨床症状の改善効果をノイロトロピンの免疫学的作用のみで説明することは難しく，抗ウイルス作用の関与が考えられる．最近の今井ら⁶⁾の実験成績によると， $1 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ のノイロトロピン存在下において，Molt-4/HIV 細胞株の培養上清中の感染性 HIV を用量依存的に抑制する作用が認められている．ノイロトロピンには逆転写酵素の阻害作用はなく，また逆転写酵素阻害剤アジドチミジンはこの実験において全く効果を示さないことより，ノイロトロピンはこの細胞株の HIV 産生放出過程に何らかの影響を及ぼすものと推測され，今後ウイルス学的見地からの検討も必要であると考えられる．

表 7 に示した如く症例数は少ないが，AC から ARC 更に AIDS へと進行するに伴って末梢血中の投薬前リンパ球数および各リンパ球 subsets の実数が低下する傾向がみられた．したがって，AC の症例においてこれらの免疫学的パラメータが改善されることは AIDS への進行阻止の観点からも意義のあることと考えられる．今回の AC (16 例) に対する臨床評価は免疫学的および血液学的検査値の推移より行われ，「軽度改善以上」7 例 (44%)，「不変」7 例 (44%)，「軽度悪化」2 例 (12%) の評価であったが，特に投薬後検査値上の変化がみられていない「不変」例については今後の推移に注目する必要がある．

今回の試験成績の特徴的な所見は，血小板減少症を伴った HIV carrier において血小板数の改善効果が認められたことである．対象 29 例中，血小板数の減少ないし減少傾向を伴った症例が 34% (10/29) 存在し，その内 ITP を含む血小板数 $10 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以下の 7 例において，ノイロトロピン投与後 3 カ月および 6 カ月で血小板数の有意な増加が認められると共に出血傾向の改善を示す症例もみられた．HIV 感染に伴う血小板減少症に関して最近いくつかの報告

がなされている。すなわち Stricker¹⁰⁾ および Costello ら¹¹⁾ は血小板減少症を呈する男性同性愛者において、また Saulsbury ら¹²⁾ は HIV 感染した幼児においていずれも血中に抗血小板抗体が高率に検出されることを示し、免疫性血小板減少症は HIV 感染に伴う症状の1つであると考察した。一方、Katz ら¹³⁾ は AIDS 患者より分離した末梢血リンパ球の *in vitro* における spontaneous Ig 産生が正常人のそれに比べ約 10 倍亢進していることを示し、また Pahwa¹⁴⁾ および Schnittman ら¹⁵⁾ は HIV 自身が B 細胞活性化因子として作用し得ることを報告した。これらの報告から、HIV 感染に伴う血小板減少症の発症機序の1つとして多クローン性 B 細胞活性化および免疫調節機構の破綻による抗血小板抗体の産生が推測される。特に AIDS および ARC の症例において血中の免疫グロブリン濃度が高値を示し、図 1 に示した如く、血小板数と血中 IgG 濃度との間に統計学的に有意な負の相関性 ($r = -0.41$, $p < 0.05$) が認められたことは、上述の可能性を示唆するものと思われる。一方、HIV 感染に伴う血小板減少は骨髓レベルでのウイルス感染によるその産生障害に起因することも考えられるが、AIDS 患者の骨髓組織像についての Castella ら¹⁶⁾ の報告によると、血小板減少症を呈した症例の骨髓巨核球数は ITP の症例と同様に正常範囲または増加していることが観察され、末梢における自己免疫機序の関与を示唆する所見であった。今回の症例における platelet associated IgG (PAIgG) の血中レベルとその推移については現在検討中であるが、血小板数の改善に伴って PAIgG レベルが低下する成績が得られている。内木ら⁴⁾ は、ノイロトロピン投与により自己免疫疾患モデル動物 (NZB/NZW) F₁ マウスにおける血中の抗胸腺細胞抗体や抗 DNA 抗体などの自己抗体レベルおよび多クローン性 B 細胞活性化を suppressor T 細胞機能の回復を介して抑制することを明らかにした。したがって、ノイロトロピンの血小板減少症の改善効果は、HIV 感染による自己免疫現象、すなわち抗血小板抗体産生の免疫学的機序を介した抑制によるものと推

察される。

なお、表 3 に示した如くノイロトロピン投与による副作用発現例は 1 例(軽度の皮膚痒痒症)のみであり、長期連用における安全性に関してはほとんど問題がなかった。

以上、今回の血友病 HIVcarrier 29 例を対象とした臨床試験において、ノイロトロピンは特に ARC の臨床症状及び、HIV 感染による血小板減少症に対し改善効果が認められるケースがあり、一方、安全性においてほとんど問題はなかった。その作用機序として免疫調節作用並びに抗ウイルス作用の関与が示唆されたが、後者の作用についてはより明確にする必要があろう。今後さらに AIDS および ARC の症例を追加検討するとともに AC の症例については長期にわたる経過観察によって、評価する必要があると思われる。

文 献

- 1) Gottlieb, M.S., et al.: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N. Eng. J. Med., **305**: 1424~1431, 1981.
- 2) Barré-Sinoussi, F., Montagnier, L., et al.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome. Science, **220**: 868~871, 1983.
- 3) Takeichi, N., et al.: Immunologic suppression of carcinogenesis in spontaneously hypertensive rats (SHR) with T cell depression. J. Immunol., **130**, 501~505, 1983.
- 4) 内木 充, 他: Vaccinia virus 接種家兔炎症皮膚抽出物の (NZB/NZW) F₁ マウスの自己免疫に及ぼす効果. 臨床免疫, **16**: 506~516, 1984.
- 5) Yoshii, H., et al.: Immunopharmacological actions of an extract isolated from inflamed skin of rabbits inoculated with vaccinia virus (Neurotropin): Enhancing effect on delayed type hypersensitivity response through the induction of Lyt-1⁺ 2⁻ T cells. Int. J. Immunopharmacol., **9**: 443~451, 1987.
- 6) Imai, H., et al.: Suppression by Neurotropin on production of human immunodeficiency virus-producing Molt-4 cell line. Jpn. J. Cancer Res. (Gann), **78**: 648~650, 1987.

- 7) 稲垣 稔, 他: 免疫異常を来した血友病患者に対する Neurotropin の効果. 第6回日本炎症学会プログラム予稿集, p. 151, 1985.
 - 8) Inagaki, M., et al.: Effect of Neurotropin on helper lymphocyte proliferation in hemophiliacs with immunodeficiency. Proc. 5th Int. Symp. on Hemophilia treatment, p. 303~309, 1986.
 - 9) 稲垣 稔, 安倍千之・他: 厚生省「HIV carrier の発症予防に関する研究班 (班長: 山田兼雄)」61年度研究報告書, p. 13~18.
 - 10) Stricker, R.B., et al.: Target platelet antigen in homosexual men with immune thrombocytopenia. N. Engl. J. Med., **313**: 1375~1380, 1985.
 - 11) Costello, C., et al.: Treatment of immune thrombocytopenia purpura in homosexual men. Scand. J. Haematol., **36**: 507~510, 1986.
 - 12) Saulsbury, F.T., et al.: Thrombocytopenia as the presenting manifestation of HTLV-III infection in infants. J. Pediatr., **109**: 30~34, 1986.
 - 13) Katz, I.R., et al.: Antigen-specific and polyclonal B-cell responses in patients with acquired immunodeficiency disease syndrome. Clin. Immunol. Immunopathol., **39**: 359~367, 1986.
 - 14) Pahwa, S., et al.: Influence of the human T-lymphotropic/lymphadenopathy associated virus on functions of human lymphocytes: Evidence for immunosuppressive effect and polyclonal B-cell activation by banded viral preparations. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **82**: 8198~8202, 1985.
 - 15) Schnittman, S.M., et al.: Direct polyclonal activation of human B lymphocytes by the acquired immune deficiency syndrome virus. Science, **233**: 1084~1086, 1986.
 - 16) Castella, A., et al.: The bone marrow in AIDS: A histologic, hematologic, and microbiologic study. Am. J. Clin. Pathol., **84**: 425~432, 1985.
-