

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¹⁾, 宇野 健司¹⁾, 善本英一郎^{1),2)}, 治田 匡平³⁾, 片浪 雄一¹⁾,
 忽那 賢志¹⁾, 小川 拓¹⁾, 中川 智代¹⁾, 笠原 敬¹⁾,
 前田 光一¹⁾, 三笠 桂一¹⁾

¹⁾ 奈良県立医科大学感染症センター, ²⁾ 奈良厚生会病院感染制御室,
³⁾ 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¹⁾。その一方で, 長期経過に伴う合併症^{2,3)} 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^{4,5)}。

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 ± 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)⁸⁾ 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)⁹⁾ 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ヵ月の平均値は $329.8 \pm 100.1/\mu\text{l}$ であった。HIV-RNA 量も全症例で減少し、ART 後 6ヵ月では 9 例が 40 コピー/ml 未満となった。抗酸化力は ART 1ヵ月、3ヵ月後に有意に低下し (図 1)、酸化ストレス度は ART 後 6ヵ月に有意に増加した (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^{10,11)}。

ART が HIV 感染者の予後を改善させた¹⁾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^{2,3)}。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^{4,5)}。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^{6,7)}。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¹²⁾。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ヵ月・3ヵ月後は抗酸化力が低下し、6ヵ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¹³⁾。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

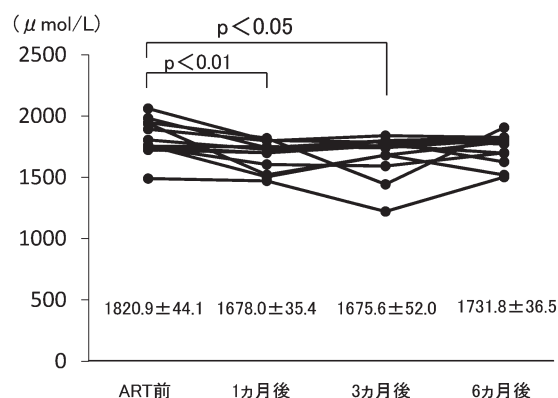


図 1 抗 HIV 治療 (ART) 前後の抗酸化力 (BAP test) の推移

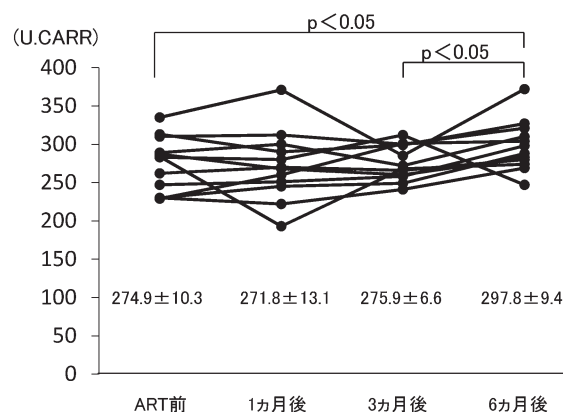


図 2 抗 HIV 治療 (ART) 前後の酸化ストレス度 (d-ROMs test) の推移

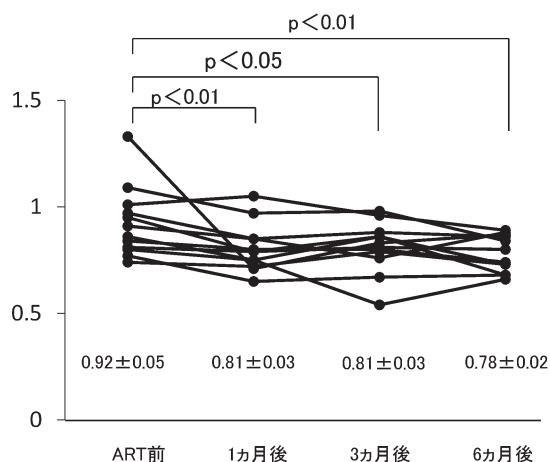


図 3 抗 HIV 治療 (ART) 前後の修正比の推移

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, Dessì 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 KONISHI¹⁾, Kenji UNO¹⁾, Eiichiro YOSHIMOTO^{1), 2)}, Kyohei HARUTA³⁾,
Yuichi KATANAMI¹⁾, Satoshi KUTSUNA¹⁾, Taku OGAWA¹⁾, Chiyo NAKAGAWA¹⁾,
Kei KASAHARA¹⁾, Koichi MAEDA¹⁾ and Keiichi MIKASA¹⁾

¹⁾ Center for Infectious Diseases, Nara Medical University

²⁾ Division of Infection Control, Nara Kohseikai Hospital

³⁾ 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