



之六

# AIDS

的

## 治療

執筆：陳政介

插圖：羅仁傑

“AIDS is not a disease to approach in the traditional way.”

一項以“AIDS Therapeutic Trials and Alternative Treatment”為主題的“全美醫師協會”的年度會議在芝加哥舉行，主席Dr. Volberding做了以上的表示。

事實上，AIDS症候群1981年發現迄今，不論在疾病的流行、傳播方式，病因的探討、檢查，病理的分析上都有很大的成就，唯獨治療方面却很不樂觀，沒有什麼突破，甚至我們可以這麼說，“AIDS是繼癌症之後帶給人類的一項更複雜，更艱難的治療挑戰”。走筆至此，不得不感慨“未知世界”的高深莫測，人類尚且談癌變色，而面對AIDS又將如何呢？

不過秉持人類一貫的自傲“人定勝天”，我們還是走訪一下AIDS的治療世界，或許妳或你可以從中得到一些啟發。

“AIDS的治療”這個單元，筆者歸納成四個主題。

### 1. 控制(Control)

主針對Opportunistic infections及罕見的腫瘤的治療，雖然它們都不是AIDS的根本原因，但是却是患者死亡的直接兇手，因此如何控制機會感染及腫瘤不讓它們惡化乃是醫師們面對AIDS的第一線要務，重點放在化學療法(Chemotherapy)。

### 2. 加強(Enhancement)

AIDS患者的免疫系統相當微弱，或是說被抑制了，如果能夠活化，增強患者的防禦能力，那就很理想了。目前也是最熱門的方法是尋找可

行的immunomodulators，像 $\alpha$ ，r-interferon, interleukin-2等，來增強患者的免疫系統。這個想法是來自“癌症的治療研究”，如果您稍微留意一下，上面所提到的一些immunomodulators多是所謂的lymphokines，這是人體內受到刺激而活化的淋巴球所釋放出來的東西，我想說的是有許多學者殫精竭慮，在各種生物上找尋抗癌物質，lymphokines是不是眼前的一條明路呢？尤其是interferons會不會是1985的諾貝爾醫學生理獎呢？

### 3. 重建(Reconstruction)

這是一個很大膽很前衛的嘗試，現在常常見到各種器官的移植，免疫系統也來移植，看看如何？

AIDS的主要問題出在患者的免疫系統有部分缺失，特別是helper/inducer T lymphocyte的數目不夠及功能不全，而造成致命的機會感染及癌症。雖然現在已有一些藥物可以控制這些要命的感染和癌症，但是停藥後，却不能阻止這些症狀的再發，患者往往發病後一至三年就死亡了。因此有一批學者就認為應該從患者的免疫系統著手，重建患者的免疫系統才是根本的解決之道。於是一項結合了淋巴球移轉及骨髓移植的重建手術實驗在一九八四年十月被報告出來。

這個實驗怎麼做呢？結果如何？

### 4. 疫苗(Vaccine)

如果發展出AIDS疫苗，打了一針，再也不怕這惡魔，豈不理想！尤其站在預防醫學以及流行病學的立場，疫苗的發展更是當務之急。

AIDS疫苗有可能嗎？有什麼困難呢？

## 1. 控制(Control)

### Pneumocystis carinii pneumonia (PCP)

此病的標準療法是用藥 trimethoprim-sulfamethoxazole 或 pentamidine。

但以治療劑量 (therapeutic dose) 給藥時，會有過敏性紅疹出現 (

hypersensitivity rashes) 及白血球減少症 (leukopenia)，這種副作用，在 AIDS 患者出現率高達 30%，而沒有 AIDS 的患者只有 5%。換句話說，AIDS 患者又感染了 PCP 者用此療法的失敗率為 30%。而預防劑量 (prophylactic dose) 給未得 PCP 的 AIDS 患者，其副作用出現率也相當的高。

其他用藥包括 pyrimethamine 及 Sulfadiazine DFMO (di-fluoro-methylornithine) 和 dapsone 其中 dapsone 在動物實驗中已證實，高劑量下，有防止 PCP 感染的效果，但人體實驗尚未見報告。

### Cryptosporidiosis

此病引起腸炎、腹瀉 (Cryptosporidium enteritis)，從發表過的報告，已經試過 30 幾種不同的藥，例如 metronidazole quinacrine，trimethoprim-sulfamethoxazole 及 tetracycline 等，但沒有一種能有效地減少腹瀉的量或改變菌體的本質。

有少數患者，給予 Opium，diphenoxylate 或 Cholestyramine 後，表示症狀稍有減輕，但大多數沒那

麼幸運，甚至有時用很強烈的症狀治療，都無法減輕腹瀉。

看來似乎很令人頹喪！不過還有一種藥 Spiramycin，此藥在組織培養研究時沒有什麼效果，可是臨床實驗上，却有 30% 到 40% 的患者，症狀獲得改善，更重要的是患者的胃腸道檢查，發現菌體大量減少，清潔溜溜，似乎有某種治療的暗示。

### Mucocutaneous herpes simplex virus

此病，將介紹兩種用藥 acyclovir 及 immunovir Acyclovir —— 治療 HSV 感染典型的治療方法是靜脈注射 acyclovir，通常經過 7~10 天的療程，病毒的溢出 (註 viral shedding) 會停止且患部逐漸上皮化，但是 AIDS 的患者，同一部位常常再發。

目前廠商又推出口服的 acyclovir (oral formulation) 據廠商發表，口服的 acyclovir 比靜脈注射的有效，但他們又建議對相當嚴重或危及生命的感染則應使用靜脈注射的 acyclovir。

常見的副作用 (約經 3~6 個月療程) 有頭痛，腹瀉，噁心，嘔吐，眩暈，關節神經痛。另外 IV 的 acyclovir 有腎毒性 (Nephrotoxicity) 出現，口服的則沒有發現過。

至於 acyclovir 長期使用的安全性如何則未知，不過值得注意的是，在體外 (in vitro) 的實驗顯示，它有致突變性 (Mutagenic) 而且可以抑制哺乳類細胞 DNA 的合成，另外在相當高的劑量下，會造成染色體斷裂，並使某些動物的造精能力大受影

響，這一點很有趣，因為 acyclovir 原來是專門用來治療生殖器疱疹 (genital herpes infection) 的。

抗藥性方面，臨床上曾在免疫被抑制的患者 (此患者長期受到感染並接受 acyclovir 治療) 身上分離出具有抗藥性的植株 (acyclovir-resistant HSV strains)，不過幸運的是它們的毒性比 sensitive strains 小得多。

此藥孕婦避免使用。

註: viral shedding —— the number of viruses present in the body's secretions.

Immunovir —— 此藥早在 1970 年代即發展出來，直到最近才被引用在治療 herpes 及 AIDS 上面，所以說它是“新”藥也無不可。

它跟 acyclovir 最大的不同是，它不直接殺死病毒，與是藉著刺激病人的免疫系統，而間接抑制病毒的活動。臨床上顯示 immunovir 會“大大的減少病毒溢出” (viral shedding)，並“降低再發率” (recurrence rate)。

以上兩個優點，不僅可減輕患者痛苦和焦慮 (因為降低了再發的機會)，又可控制疾病的流行 (因為減少病毒溢出) 所以很受美國疾病控制中心 (USA Center of Disease Control (CDC)) 的重視。

另外一項很重要的優點，比起其他抗病毒的藥物 (如 acyclovir) 它很便宜而且副作用很小，安全性高，廠商甚致宣傳 immunovir 沒有副作用。不過此藥在體內會被代謝成尿酸 (uric acid)，所以對於痛風 (gout) 及腎臟不好的病人應避免使用。

Immunovir 尚未正式用在 AI



D S病人身上，不過已有用在擬A I D S ( pre-A I D S ) 患者，顯示出血液中Natural killer cells及helper - T cells的數目及活性都增加。

一項實驗結果報告，20位pre-A I D S 患者接受immunovir治療，16位獲得改善，其中5位更被宣稱一年之後好了。

不過對於這樣的報告，我們還是採取保留的態度，只能說immunovir可以改善病情，致於完全治療的說法，則有待更多的實驗來證實了。

### Disseminated cytomegalovirus disease 或 Epstein-Barr virus disease

這些濾過性病毒引起的症狀，往往是全身性彌漫性的，造成器官功能的傷害，像Chorioretinitis等，而且在A I D S 患者，用傳統的antiviral agent 例如acyclovir, vidarabin(這些藥物主要是影響Viral DNA合成)效果都不怎麼樣。

另外，最近常常見報的藥——H P A-23，法國巴斯德研究所臨床實驗在用。報載美國有兩位著名影星也曾遠赴巴黎，用此藥治療，結果一死(已死)，一“傷”(失望返美)。不過特別提及此藥，是因為這藥的mechanism 很有意思，它是一個reverse transcriptase的抑制劑，而目前所發表的A I D S 的可疑病毒均屬於反錄病毒(retrovirus)，此種病毒的特徵是可將R N A 轉錄成D N A 型的原病毒(provirus)，在轉錄的過程即須要反轉錄酶(reverse transcriptase)，H P A-23能把此酶抑制，就能抑制病毒的增殖。

### Oropharyngeal candidiasis 及 Candida esophagitis

此病用傳統的治療方法，尚稱有效。一般是每4個小時給患者服用.nystatin藥水或clotrimazole藥片。此外還須要口服ketoconazole或靜脈注射amphotericin B。

病情對藥物的反應相當快，服藥後幾天之內症狀即開始好轉，14天後用內視鏡檢查，症狀完全消失。看起來似乎很不錯，不過停藥後，立刻再發，因此患者必須終生服用ketoconazole或nystatin，樂了藥廠，苦了病人！

### Cryptococcosis

此病引起腦脊髓腦膜炎，病人呈慢性腦膜炎之症狀，如採取腦脊髓液，鏡檢可發現Cryptococcus。

對A I D S 的患者治療此疾是很困難的，原因是患者本身有白血球缺乏的症狀。如果照一般cryptococcosis所用的flucytosine治療，則會因為白血球更加減少，造成更嚴重的疾病，如果用amphotericin B長期治療，當總劑量達2~3g時，發現患者血液，脊髓液中已經無菌體存在，並且cryptococcal antigen titers減少許多。然而一旦停用amphotericin B，則很容易再發。而且對死亡患者的屍體解剖發現，不管患者生前做了多充分的治療，仍然有活動性的cryptococcal disease潛存著。

### Mycobacterium avium intracellulare

這是一種結核病菌。治療結核病的第一線藉是rifampin及isoniazid (INH)，另外還有streptomycin等，但是M. avium-intracellulare却對以上傳統用藥有抗藥性。

體外實驗(in vitro)，目前由(Montedison Company, New York)所製造的合成藥物ansamycin，反應較好，另外很妙的是有人用antileprosy drug “Clofazamine”體外實驗也有效。

以上均屬實驗階段，也有人用複合製劑治療(multiple drug regimens)，但是迄今一樣都沒有成功的臨床報告。

## 2. 加強(Enhancement)

這個部分，主要介紹兩種 immunomodulators; Interferon 及 Interleukin-2

interferon 可以做為抗病毒藥物 (antiviral agent)，它可以阻止 virus 侵犯淋巴球，又可以增強患者免疫能力，其中  $\alpha$ -interferon 雖未有恢復免疫能力的報告，但却有抗癌的效果 (有用在治療 AIDS 的 Kaposi's sarcoma)，而  $\gamma$ -interferon 更能增強 cytotoxic lymphocyte function，也因此比  $\alpha$ -interferon 更受重視。而 interleukin-2 在淋巴球增殖及分化上伴演重要角色，並且它能刺激  $\gamma$ -interferon 的製造，這兩點使得它身價百倍，如旭日東昇。尤其是已證實 AIDS 患者，缺乏製造  $\gamma$ -interferon 及 interleukin-2 的能力。

以下即分別介紹 Human lymphoblastoid interferon 應用在 AIDS 患者身上治療 kaposi's sarcoma 的情形以及 interleukin-2 的治療情形。

### Interleukin-2 (IL-2)

圖 IL-2 之正常作用 機制 及 AIDS 製劑 IL-2 之位置 (見後文)

interleukin-2 是一分子量約 15,000 Daltons 的 glycoprotein lymphokine。它可由 activated T lymphocyte 及 large granular lymphocyte 所產生。

在免疫反應上，它伴演的角色如下：

- 1 the proliferation and maturation of cytotoxic T cells.
- 2 the augmentation of natural

killer (NK) activity.

### 3 the development of lymphokine-activated killer cell activity

目前由於基因工程的突破已能利用帶人類 IL-2 基因的 E. Coli 大量製造純化的 IL-2 供治療之用。

治療的理論根據是基於以下的發現：

- 1 細胞內機會感染，特別是 CMV，是造成 AIDS 的主要死因。
- 2 對免疫力正常的人來說，T cell cytotoxic lymphocyte 以及 NK cell 的活性乃是對抗 CMV 感染的重要武器。
- 3 在 AIDS 患者身上，這些細胞的活性都是缺乏的。
- 4 將 AIDS 患者體內取出的淋巴球與 IL-2 在試管內培養，最增強它們 antiviral 及 NK cytotoxic activity
- 5 AIDS 患者的 IL-2 製造是被抑制的。
- 6 CMV 感染幾乎所有的 AIDS 患者都有發現。

一項實驗數據顯示，接受腎臟移植及骨髓移植的患者受到 CMV 感染後的結果，端賴患者 CMV-specific cytotoxicity 的功能而定，有反應者比沒反應者發生併發症的機率要小得多。見附表：

Organ Received	CMV-specific cytotoxicity	Outcome of CMV infection	
		Complication	Death
Bone marrow	Responders	10/34	8/34*
	Nonresponders	17/17	17/17
Kidney	Responders	1/14	0/14
	Nonresponders	6/6	1/6

\* 在 Bone marrow 移植的患者，有反應者中，有 8 名死亡，其原因並非 CMV 感染，而是 graft versus host disease。

以上的結果對 NK cell 的活性也有同樣的結果，而我們知道 AIDS 患者正是缺乏 NK cell 及 cytotoxic T lymphocyte 的活性。

下面一個實驗結果更證實了 IL-2 在刺激細胞活性上所展現的效力。在體外實驗，IL-2 的確可以恢復從 AIDS 患者體內取出的淋巴球的毒殺細胞的能力。

在最初培養時，健康者的 NK cell 要比 AIDS 患者的 NK cell 活性強得多，但是經過 IL-2 培養之後，AIDS 患者的 NK cell 活性也能達到與健康者相匹敵的能力。

這樣的結果，有一種假說被提出來“AIDS”患者身上取出的淋巴球缺少成熟而具有毒殺細胞能力的 CMV-specific cytotoxic cell，但是仍然帶有可被 IL-2 誘導分化成成熟且完整功能的先驅細胞 (precursors)，換言之“這些 precursors 的成熟過程是 IL-2-dependent”而事實也證明了 AIDS 患者的 IL-2 level 很低，最近有人報告發現 AIDS 患者血清中含有一種很特殊的可溶性因子，這種因子會抑制 IL-2 的產生，也說明了 AIDS 患者 NK cells 活性成熟缺陷及易受感染的原因。

從以上各個實驗，我們不難了解到，由 T cell 及 NK cell 所伴演的免疫角色在防止感染上的重要性，而 IL-2 又是它們發揮戰力不可或缺的支柱，因此如果我們把 IL-2 注入 AIDS 患者體內，不就正可以提供一項美好的治療遠景。

下面就為各位整理 IL-2 治療的構成條件及可能的治療方式。

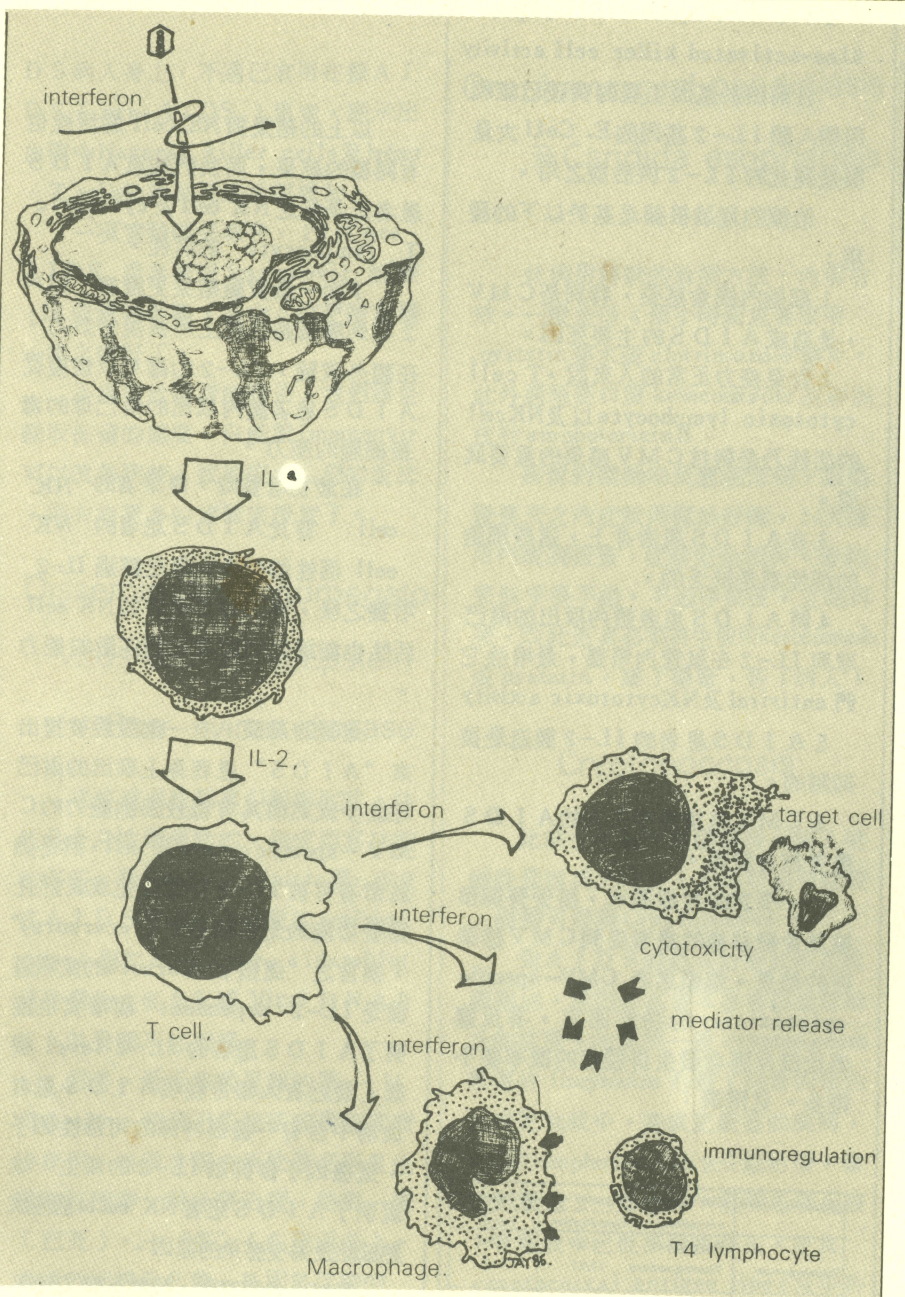


圖. Interferon 和 IL-2 對 NK cell 的增強作用

\* 此圖為 interferon 與 interleukin-2 的作用機制表示它們可能作用的點。

1 疾病狀況

(1) 一種感染，而 cell-mediated immunity 在這個感染的防禦上，伴

演著重要角色。

(2) 受感染的患者，他的 cell-mediated immunity 不正常，例如 AIDS 或惡性腫瘤，其他。

(3) 未受感染的患者，他的 cell-mediated immunity 不正常。IL-2 在這樣的患者提供預防之用。

2 治療方式

(1) 法射 IL-2。

(2) 注射能增加 IL-2 產量的製劑。

(3) 連續重複注射，在體外與 IL-2 共同培養的患者本身取出的淋巴球。

(4) 注射經由 IL-2 刺激而造出來對某抗原具專一性的淋巴球，

關於第 4 點，筆者以為，這種鑄造 (clone) 的過程，以基因工程的技術不難完成，倒是觀念的來源可能來自 immunotoxins, "magic bullet" 魔彈的理論。

至於 IL-2 的治療在臨床上，目前有沒有在用呢？答案是肯定的，關於 IL-2 的 Pharmacokinetics, immunologic effects 及各種 IL-2 製劑的毒性，漸有報導。甚至於合理的可耐受的靜脈注射劑量也已建立。不過對 AIDS 患者的治療價值則有待進一步的評估。

Interferons (IFNs) 干擾素

在談及干擾素對 AIDS 的治療應用時，我們必須先了解，干擾素有那些種類 (types) 及效能。

1 種類

依 IFNs 產生細胞之種類及生產方式可分為  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三種，其下又還有  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\alpha A$ 、 $\alpha D$  等亞型 (subtype)，它們的抗原性及作用

效果都不同，甚至同一種 IFN，在不同的動物體，反應也不盡相同。

#### 2 效能

IFNs 的效能，也就是它的治療機轉，主要有三項：

##### (1) Antiviral effect

IFN 可以阻止 virus 的入侵及傳播。

##### (2) Antiproliferative effect

萬一病毒侵入了寄主細胞，寄主細胞的細胞核會指導核糖體合成干擾素，釋放到血液中，附着在鄰近細胞的 interferon-receptor 上，然後傳出訊號給細胞核，指揮核糖體合成抑制病毒增殖的酵素，而阻止病毒增生。

##### (3) Immune modulators

干擾素可加強 cytotoxic T cell, macrophage 及 NK cell 的活性，而抑制癌細胞的蔓延。

干擾素因為有以上的效能，所以從 1973 年起被引入臨床做癌治療的研究。尤其是  $\alpha$  interferon 在抗癌方面的價值是被肯定的。而它被用在 AIDS 患者身上，也是針對 Kaposi's sarcoma 來的。實驗的結果  $\alpha$  interferon 的確對此癌有中度的效果 (40% 的 p't 癌有消退現象)，但是却不能成功的使患者免疫能力恢復。

這樣的結果，主要是干擾素發揮了 antiproliferative effect。這項發現也很強力的支持了 AIDS 的病源是病毒的說法。

另外 IFNs 用在 AIDS 患者所產生的副作用也頗令人擔心，已經報告的有無力、衰弱、發燒、頭痛、周邊精神病變，中度的嗜中性球減少，血小板減少及可能有肝的毒性傷害。

不過研究人員發現，AIDS 患者體內的 IFNs 比正常人還高，他們

的淋巴球所不能製造的是  $\gamma$  interferon 及 Interlukine 2。基於這樣的發現，使用“純”化的  $\gamma$  interferon 及 IL-2 是不是能夠對付得了 AIDS 呢？

有人在體外實驗發明，AIDS 患者身上取出的 macrophage effector cells 能對外加的  $\gamma$  interferon 有反應，並能增加它的殺傷力。致於臨床應用則還在實驗階段，有待努力吧？

### 3. 重建(Reconstruction)

這個重建免疫系統的動機，前面已經提過。下面就介紹這項治療的過程，及其結果。

#### Methods (方法)

##### 1 Subjects (對象)

Recieipient (接受者)：—35 歲白人男同性戀者，AIDS 條件確立。

Donor (供給者)：患者的同卵雙生兄弟 (identical turin) 健康情況良好。

測試之一：兩者 HLA typing 完全一致

測試之二：兩者淋巴球混合培養 (mixed-lymphocyte cultures) 沒有反應，但是供給者與第三者的淋巴球混合培養會有反應。

以上兩項測試表示供給者淋巴球功能正常，而且沒有移植體對寄主的排斥反應 (graft VS host reaction)

##### 2 Immunizations (免疫)

兩者在開始淋巴球轉移之前，先注射 2 次 5 mg 的 Keyhole-limpet hemocyanin (一種軟體動物 (笠貝) 的血藍質)，此乃為以後檢查免疫反應之用。

##### 3 Lymphocyte transfusions

利用 IBM-2997 血球分離機及抗凝血劑 citrate dextrose 溶液，來取得供給者周圍血液中的淋巴球。每次收集約取得  $10 \times 10^9$  到  $20 \times 10^9$  個周邊血液淋巴球，然後經由周邊靜脈注入接受者體內。值得注意的是，從開始分離淋巴球到完成轉移，共花了 6 個小時，一次完成，過程中淋巴球濃縮液並沒有經過儲存或任何放射線照射。患者總共在七個月內接受了

#### 6 次淋巴球移轉

#### 4. Bone-Marrow trnsplantation 骨髓移植

在標準的方式，是先將供給者全身麻醉，然後從兩邊的 posterior iliac crest 抽取骨髓。總計注入患者體內的帶核細胞 (nucleated cells) 有  $1 \times 10^{10}$  個，而且患者在沒有免疫抑制治療的情況下進行移植。

#### Result and Discussion (結果與討論)

這項研究顯示 A I D S 患者的免疫系統，只能獲得暫時性的改善。而永久的恢復，單靠這樣的移植是不可能完成的，這種結果也暗示著造成患者免疫系統損壞的因子是一直存在著，並且一樣地侵犯移植體，所以治療的計畫應指向這潛在的因子，否則一切的努力將會徒勞無功。

另外，原先預測不會有排斥反應出現，也與事實不合。接受者在每次植入之後有發燒和皮疹 (Skin rash) 的出現，這是急性移植體對寄生排斥反應的表現。事實上早在 1979 年即有學生兄弟移植排斥的報告發表過，問題是在我們的病例中，到底排斥的原因是什麼呢？

## 4. 疫苗 (Vaccine)

談到製造 A I D S 的疫苗，它的可行性及所面臨的問題，應該先從引起 A I D S 的可能病毒談起，目前大致有三方面的報告被普遍接受：

1 法國巴黎斯德研究所 Luc Montagnier 所發表的 LAL (Lymphadenopathy-associated virus)、IDAV (Immune-deficiency-associated virus)。

2 美國國際癌症研究所 Robert Gallo 所發表的 HTLV-III (Human T-cell lymphotropic virus III)。

3 美國加州大學舊金山校區 Jay Levy 所發表的 ARV (A I D S - associated retrovirus)。

研究人員甚至相信全球各地所發現的 A I D S 病例，他們體內的病毒也不盡相同。

而就以上所發表已知的病毒而言，它們之間只有不到 10% 的核苷酸差異，而且並非分佈在整個基因組 (genome) 中，而是集中在 envelope (env) gene 中。也就是說，這些 virus 的最大差異在於主要的外殼蛋白，變異集中於 env gene 使得 A I D S 疫苗的製造變得複雜，假如，外殼蛋白是疫苗產生保護性抗體的接觸點，那麼一個個病毒間蛋白的變異將導致免疫能力無法普及於所有品系，更令人擔憂的是，研究顯示 A I D S 病毒的 env gene 很容易發生突變，即開始時疫苗可能有用，但病毒有變異產生時即失去作用。

所以，品系的繁多及病毒本身的變異造成 A I D S 疫苗的難產，這種情況，跟流行性感冒病毒。一直沒有疫苗問市的情形有點類似，順便一提

的是，由於 env gene 的變異也會造成診斷檢驗上的困擾，因為常有假陰性的報告出現，而降低了可信性。

不過情況也許未必那麼糟糕，我們可以這麼說，傳統的疫苗製造技術的確束手無措，然而新生物科技或許會帶來一線光明。

新生物科技中，目前最受矚目的就是利用基因工程 (gene engineering) 來製造疫苗。研究人員希望能夠明瞭 A I D S 病毒的 env gene 序中中，有那些部分不易發生突變，若有，且具抗原性，則可自 virus 中取出這一小段 DNA (可決定某種抗原蛋白)，然後將這一小段 DNA 接入細菌的原核或其他生物內，大量生產該蛋白質為抗原 (疫苗)，以製造所須抗體。

而且利用基因工程製造疫苗的優點是，可以得到“純”的抗原分子，即不含會引起副作用的其他病毒成分，因此可以製造出安全性極高的疫苗。