

表1. 感染経路別のサブタイプの分布

感染経路	B/B	B/ND*	ND/B	A/E	A/A	C/A	C/E
血液製剤	13	3	1				
ホモセクシャル	13	3					
異性間性的接触	2			1	1**		
薬物乱用	1**						
不明						1**	1**
合計	29	6	1	1	1	1	1

\*not determined

\*\*外国人

表2. HIV感染者及びAIDS患者からのウイルス分離結果

(平成10年度)

番号	感染経路	検体数	HIV分離数
FA 5	血液製剤	2	2
12	血液製剤	1	0
13	男性同性間性的接触	1	0
15	男性同性間性的接触	2	0
19	血液製剤	2	2
30	血液製剤	3	2
31	異性間性的接触	4	1
32	血液製剤	1	1
36	薬物乱用	1	1
38	血液製剤	3	0
39	血液製剤	5	0
40	男性同性間性的接触	3	2
41	男性同性間性的接触	4	0
42	男性同性間性的接触	4	0
43	男性同性間性的接触	1	0
合計		37	11

## 都立駒込病院受診HIV感染者の疫学研究

分担研究者 飯田暢子（都立駒込病院臨床検査科）

共同研究者 加藤みよ子 東里敏行 石濱裕美子 宮山明雄（同上）

味澤 篤 根岸昌功 増田剛太 今村顕史（都立駒込病院感染症科）

細矢睦子（都立築地産院薬剤検査科）

### 研究要旨

1. 1985年7月から1998年12月28日までに都立駒込病院を受診したHIV感染者総数は742で、日本国籍男性516（69.5%）、同女性63（8.5%）、外国籍男性114（15.4%）、同女性49（6.6%）であり、いずれも年々増加していた。
2. 感染経路の内訳は、日本国籍男性では同性間性行為54.5%、異性間性行為29.3%、凝固因子製剤9.1%、不明5.4%、母子感染0.8%、経静脈薬物常用0.6%、輸血0.2%、医療行為0.2%で、同女性では、異性間性行為84.1%、輸血4.8%、医療行為4.8%、母子感染3.2%、凝固因子製剤3.2%であり、外国籍男性では、異性間性行為41.2%、同性間性行為39.5%、不明10.5%、経静脈薬物常用4.4%、輸血3.5%、医療行為0.9%で、同女性では、異性間性行為95.9%、医療行為2.0%、不明2.0%であった。

凝固因子製剤は日本国籍の感染者のみにみられ、1985年から1994年までで、1995年以降はなかった。国内の輸血も1987年後半以降はなかった。最近は性行為感染が主で、増加傾向にあり、感染予防対策、および、治療体制の充実が急務である。
3. 1993年1月4日から1998年12月28日までの間に抗HIV-1抗体および抗HIV-2抗体検査を実施した644例はすべてHIV-1単独感染であった。そのうちの1例は抗体陰性の初期感染のウィンドウ期にHIV-1 RNA定量により診断できた。HIV-2単独感染例、HIV-1とHIV-2との二重感染例はなかった。

抗HIV-2抗体検出試薬のセロディア・HIV-1/2Type2、ラブブロット2、およびペプチラブ1,2による偽陽性例は抗HIV-1抗体のHIV-2抗原に対する交差反応によるもので、交差率はそれぞれ26.9%、17.3%、3.5%であった。交差反応を示した例の抗HIV-1抗体価と抗HIV-2抗体価との間に相関関係はなかった。

交差反応のためにHIV-2感染とする誤診や抗体陰性の初期感染のウィンドウ期の感染を見落とさないためには、図に示した感染診断のための検査アルゴリズムが有用であると考えた。
4. 初診時に抗HIV-1抗体が陰性、または、低抗体価を示したが、HIV-1 RNA定量値、p24抗原、および、 $T_{H1}$ リンパ球濃度から感染初期と考えられた9症例について抗体価の経日変化を検討し、140日前後で10,000倍を超えると推定した。

## A. 研究目的

当院受診の抗 HIV 抗体検査依頼者について、HIV-1 および HIV-2 感染の有無、感染者の国籍、性、感染経路別年次推移、抗体陰性の感染初期のウィンドウ期の診断方法の確立、抗 HIV-2 抗体検出試薬に対する抗 HIV-1 抗体の交差反応性、抗 HIV-1 抗体価と抗 HIV-2 抗体価との間の相関関係、および、初診時低抗体価症例の抗体価の経日変化の検索を目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 試料

HIV-1感染の有無については1985年7月から1998年12月28日までの、HIV-2感染の有無については1993年1月4日から1998年12月28日までの検査依頼血清・血漿を対象にした。

同一人が重複しないように配慮した。

### 2. 測定方法

抗体は Particle agglutination (PA)

法<sup>1)</sup> (セロディア・HIV、セロディア・HIV-1/2 Type2; 富士レビオ社)、

Western blot (WB) 法<sup>2,3)</sup> (ラブプロット 1 および 2 ; Sanofi Diagnostics Pasteur)、合成ペプチド EIA スポットテスト<sup>4)</sup> (ペプチラブ1,2 ; Sanofi Diagnostics Pasteur) により、HIV-1 RNA は RT-PCR法<sup>5)</sup> (アンプリコア<sup>R</sup> HIV-1モニター ; ロシュ・ダイア

グノスティックス社) により、p24 抗原は EIA (HIV抗原・EIA II 「アボット」 ; ダイナボット社)、化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)<sup>6)</sup> (ルミパルス I HIV-1 p24 ; 富士レビオ社) により、いずれの方法の場合にもキット添付の説明書に従って測定・判定した。

HIV-2 についての吸収試験および RT-PCR法、プロウイルスDNA検出法は 1997年までは国立感染症研究所エイズ研究センターの吉原なみ子室長に依頼し、1998年は当科で行なった<sup>7)</sup>。

### 3. 検査実施方法

図<sup>8)</sup> に示した順序に従って検査を実施した。

まず、PA 法により測定し、反応が陽性の場合、凝集が認められた最高希釈倍数を求めて抗体価とした。

次に、WB 法を行った。バンドの発色の程度は陽性コントロールの発色強度を基準にして、同じ強度の場合は (+)、より強い場合は (2+)、弱い場合は (±)、見えない場合は (-) とした。(±) も陽性で見なした。

それぞれ gp41 または gp36 バンドが認められた検体については、さらに、合成ペプチド EIA スポットテストで確認した。

合成ペプチド EIA スポットテストでも判定保留の場合には吸収試験や RT-PCR 法、プロウイルスDNA検出法を行った。

PA 法で陰性の場合にも、感染の危険因子が存在したり、 $T_{H1}$  リンパ球濃度の減

少ななどがある場合は RT-PCR 法による HIV RNA 定量や EIA または CLEIA による p24 抗原測定を行った。

#### 4. 感染の診断方法

抗体による判定は抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体、いずれの場合にも WHO の診断基準<sup>9)</sup>に従って判定し、陽性、陰性、判定保留とした。

抗体が陰性の場合には、HIV RNA が >400 コピー/ml、または、p24 抗原が陽性であれば陽性と判断した。

#### 5. 統計手法

交差反応性を示した群の抗 HIV-1 抗体価と抗 HIV-2 抗体価との間の相関関係は線形関係式により判定した。

### C. 研究結果

#### 1. 国籍、性別年次推移

1985 年 7 月から 1998 年 12 月 28 日までに当院を受診した HIV 感染者総数は 742 で、年々増加していた。内訳は、日本国籍男性 516 (69.5%)、同女性 63 (8.5%)、外国籍男性 114 (15.4%)、同女性 49 (6.6%) であった (表 1 A,B)。

#### 2. 感染経路別年次推移

日本国籍男性では、同性間性行為 54.5%、異性間性行為 29.3%、凝固因子製剤 9.1%、不明 5.4%、母子感染 0.8%、経静脈薬物常用 0.6%、輸血 0.2%、医療行為 0.2% で、同女性では、異性間性行為

84.1%、輸血 4.8%、医療行為 4.8%、母子感染 3.2%、凝固因子製剤 3.2% であった (表 1A)。

凝固因子製剤は日本国籍の感染者にのみみられ、1985 年から 1994 年までで、1995 年以降はなかった。1987 年の女性 2 名の輸血は国内でのものであるが、同年の後半以降はなかった。1987 年の男性 1 名と 1994 年の女性 1 名は国外での輸血であり、医療行為は全て国外で受けたものであった。

外国籍男性では、異性間性行為 41.2%、同性間性行為 39.5%、不明 10.5%、経静脈薬物常用 4.4%、輸血 3.5%、医療行為 0.9% で、同女性では、異性間性行為 95.9%、医療行為 2.0%、不明 2.0% であった (表 1B)。

輸血、医療行為は全て国外で受けたものであった。

#### 3. HIV 感染の型別

1993 年 1 月 4 日から 1998 年 12 月 28 日までの間に抗 HIV -1 抗体および抗 HIV -2 抗体検査を実施した 644 例のうち、PA 法では、471 例が抗 HIV -1 抗体のみ陽性で、抗 HIV -2 抗体は陰性であり、残りの 173 例は両抗体が陽性であった (表 2)。これらの 173 例は、WB 法では全例が抗 HIV -1 抗体陽性で、30 例は抗 HIV -2 抗体も陽性であった。30 例についての合成ペプチド EIA スポットテストでは全例が抗 HIV -1 抗体陽性で 6 例は抗 HIV -2 抗体も陽性であった。これら 6 例についての吸収試験および RT-PCR、プロウイルス DNA の結果は HIV -1 のみ陽性であったので、644 例は全て

HIV-1 単独感染と診断した。

そのうちの1例は抗体陰性の感染初期のウィンドウ期に HIV-1 RNA 定量、p24 抗原検出により診断できた(表3)。

HIV-2 単独感染例、HIV-1 と HIV-2 の二重感染例はなかった。

#### 4. 交差反応性と抗体価

抗 HIV-2 抗体検出試薬のセロディア・HIV-1/2 Type2、ラブプロット 2、およびペプチラブ 1,2 による偽陽性例は抗 HIV-1 抗体の HIV-2 抗原に対する交差反応によるもので、交差率はそれぞれ 26.9%、17.3%、3.5%であった。

交差反応を示した例の抗 HIV-1 抗体価の最高値は 10,240,000、最低値は 10,000 で、抗 HIV-2 抗体では、それぞれ、64000 と 64 であった。

抗 HIV-1 抗体価と抗 HIV-2 抗体価との間に相関関係はなかった(相関係数  $r=0.0373$ )。

#### 5. 初期感染のウィンドウ期の感染者の診断

昨年度報告した<sup>10)</sup> ウィンドウ期の感染者は、初診時の抗 HIV 抗体は1型、2型ともに陰性であったが、HIV-1 RNA が  $5.0 \times 10^4$  コピー/ml であったので、HIV-1 感染と診断した。

初診時に EIA で測定した p24 抗原は陰性であったが、今年度 CLEIA で再測定したところ陽性の結果を得た(表3)。

初診後7日には HIV-1 RNA は  $3.4 \times 10^5$  コピー/ml と増加し、EIA で測定した p24 抗原も陽性になった。

初診後29日には HIV-1 RNA は  $6.2 \times$

$10^4$  コピー/ml と減少し、p24 抗原は EIA では陰性、CLEIA では陽性であった。

#### 6. 検査アルゴリズム

抗 HIV-2 抗体検出試薬の交差反応により HIV-2 感染と誤診したり、ウィンドウ期の感染者を見落とししたりしないためには、図<sup>8)</sup> に示したアルゴリズムが適していた。

#### 7. 抗体価の経日変化

初診時に抗 HIV-1 抗体が陰性、または、低抗体価を示したが、HIV-1 RNA 定量値、p24 抗原、および、 $T_{H1}$  リンパ球濃度から感染初期と考えられた9症例について抗体価の経日変化を検討した(表4)。第2例は初検査後67日で死亡したため経過を追えなかった。第5例のように初検査後294日でも初検査時と同じくらいの低値を示した例もあり、第8および第9例のように初検査後1年前後でも 10,000 倍を超えない例もあったが、だいたい、140日前後で10,000倍を超えると推定された。

#### D. 考察

##### 1. 国籍、性別年次推移

当院では、感染者総数に占める率が日本国籍女性の方が外国籍女性より高率で、厚生省の全国統計の結果とは違っていたが、1992年には外国籍女性は日本国籍女性の2倍以上と全国統計を反映しており、1998年には3名多くなっており増加の傾向が伺われた。

## 2. 感染経路別年次推移

凝固因子製剤による感染は1985年から1994年までで、1995年以降はないことは加熱製剤の有効性を伺わせた。国内の輸血による2例は献血血のスクリーニングが開始された過渡期に当たり、大変不幸な事例であった。

経静脈薬物常用者は日本国籍者より外国籍者に多かった。

最近では、国籍を問わず性行為経路が最も高率で、従って、母子感染も年々増加しており、感染予防対策および治療体制の整備が急務であると考えた。

当院の特徴は、厚生省の全国統計の結果とは違い、日本国籍男性では同性間性行為が最も高率を占めていたことであった。

## 3. 型別判定と抗HIV-2 抗体検出試薬の交差反応性

抗HIV-1 抗体のHIV-2 抗原に対する交差反応のために抗HIV-2 抗体検出試薬には偽陽性例がある。

交差反応率はPA法(26.9%)、WB法(17.3%)、合成ペプチドEIAスポットテスト(3.5%)と低くなり、既報<sup>1,10)</sup>の値よりやや低い値であった。

644例中6例(0.9%)は合成ペプチドEIAスポットテストによっても確定診断できなかったため、吸収試験、RT-PCR法またはプロウイルスDNA検出法により全例HIV-1感染と診断した。

型別判定をする場合には、図<sup>8)</sup>に示したアルゴリズムに従って検査を進めて、交差反応による偽陽性を誤認してHIV-2感染と診断しないように注意する必要がある

と考えた。

交差反応性を示した173例の抗HIV-1抗体価と抗HIV-2抗体価の間には相関がなかったため、交差反応性と抗HIV-1抗体価とは関係がないと考えた。

## 4. 初期感染のウィンドウ期の感染者の診断

EIAでは $10^4$ コピー/ml 台のRNAが産生する抗原は検出できなかったが、CLEIAでは検出できたため、EIAより7日早く感染診断ができた。言い換えれば、ウィンドウ期を7日短縮できたことで、これはCLEIAの検出下限値がEIAのそれの約1/4の低値であるためであった<sup>6)</sup>。

抗体が陰性の場合でも危険因子、初期症状、および、 $T_{H1}$ リンパ球濃度の減少などのデータがあれば図<sup>9)</sup>に示したアルゴリズムに従ってゲノムRNA定量、プロウイルスDNAまたは抗原を検出する必要があると考えた。

## 5. 抗体価の経日変化

初診時に、抗体陰性または抗体価が低値(最低値は512倍)であった症例の抗体価が10,000倍以上になる日数はだいたい140日前後と推定できたが、表4の第5例のように初診後294日でも初診時と同じ値を示す例があり、その違いについては今後検討を行う。

## E. 結論

1. 1985年7月から1998年12月28日までに都立駒込病院を受診したHIV感染者総数は742で、日本国籍男性516

(69.5%)、同女性 63 (8.5%)、外国籍男性 114 (15.4%)、同女性 49 (6.6%) であり、いずれも年々増加していた。

2. 感染経路の内訳は、日本国籍男性では同性間性行為 54.5%、異性間性行為 29.3%、凝固因子製剤 9.1%、不明 5.4%、母子感染 0.8%、経静脈薬物常用 0.6%、輸血 0.2%、医療行為 0.2%で、同女性では、異性間性行為 84.1%、輸血 4.8%、医療行為 4.8%、母子感染 3.2%、凝固因子製剤 3.2%であり、外国籍男性では、異性間性行為 41.2%、同性間性行為 39.5%、不明 10.5%、経静脈薬物常用 4.4%、輸血 3.5%、医療行為 0.9%で、同女性では、異性間性行為 95.9%、医療行為 2.0%、不明 2.0%であった。

凝固因子製剤は日本国籍の感染者にのみみられ、1985 年から 1994 年までで、1995 年以降はなかった。国内の輸血も 1987 年後半以降はなかった。

最近は性行為感染が主で、増加傾向にあり、感染予防対策、および、治療体制の充実が急務である。

3. 1993 年 1 月 4 日から 1998 年 12 月 28 日までの間に抗 HIV -1 抗体および抗 HIV -2 抗体検査を実施した 644 例はすべて HIV-1 単独感染であった。

そのうちの 1 例は抗体陰性の初期感染

のウィンドウ期に HIV-1 RNA 定量により診断できた。

HIV-2 単独感染例、HIV-1 と HIV-2 との二重感染例はなかった。

抗 HIV-2 抗体検出試薬のセロディア・HIV-1/2 Type2、ラブプロット 2、は抗 HIV-1 抗体の HIV-2 抗原に対する交差反応によるもので、交差率はそれぞれ 26.9%、17.3%、3.5%であった。

交差反応を示した例の抗 HIV-1 抗体価と抗 HIV-2 抗体価との間に相関関係はなかった(相関係数  $r=0.0373$ )。

交差反応のために HIV-2 感染とする誤診や抗体陰性の初期感染のウィンドウ期の感染を見落とさないためには、図に示した感染診断のための検査アルゴリズムが有用であると考えた。

4. 初診時に抗 HIV -1 抗体が陰性、または、低抗体価を示したが、HIV-1 RNA 定量値、p24 抗原、および、 $T_{H1}$  リンパ球濃度から感染初期と考えられた 9 症例について抗体価の経日変化を検討し、140 日前後で 10,000 倍を超えると推定した。

## F. 学会発表

Handa N, Maeda Y, Kato M.  
Cross-reactivity of particle  
agglutination test for antibody  
to HIV-2. Abstract No. PB0390  
Abstract Book vol.1 p.240  
Tenth International Conference  
on AIDS International Conference  
on STD. Yokohama, August 7-12,  
1994

## G. 文献

- 1) 藤本朋子, 栗村 啓: セロディア HIV-1/2 (Serodia HIV-1/2) による HIV 感染の型分け 臨床検査 機器・試薬 1992, 15: 365 - 368
- 2) Pau C - P, Granade T C, Parekh B, et al.: Misidentification of HIV-2 proteins by Western blots. Lancet 1991, 337: 616 - 617
- 3) George J R, Holloman D, Fridlund C et al.: Improved Western blot for typing HIV-1 and HIV-2 infections (abstract W. C.3194). Seventh International Conference on AIDS, Florence, June 16 - 21, 1991
- 4) Gnann J W, McCormick J B, Mitchel S, et al.: Synthetic peptide immunoassay distinguishes HIV type 1 and HIV type 2 infections. Science 1987, 237: 1346 - 1349
- 5) Mulder J, Mckinney N, Christopherson C, et al. Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: application to acute retroviral infection. J Clin Microb 1994, 32: 292-300
- 6) 飯田暢子他: 化学発光酵素免疫測定法による HIVp24 抗原測定 of 初期 (ウィンドウ期) 感染診断における意義. 臨床病理 (第45回総会抄録集) 46補冊:1998, 69
- 7) Ishikawa K, Fransen K, Ariyoshi K, et al.: Improved detection of HIV-2 proviral DNA in dually seroreactive individuals by PCR. AIDS 1998, 14: 1419-1425
- 8) 飯田暢子他: 都立駒込病院の HIV 感染者の疫学研究. 平成 9 年度厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業. HIV 感染症の疫学研究研究報告書 1999, 428-440
- 9) World Health Organization: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Proposed WHO criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2, HTLV- I/HTLV- II. Wkly Epidem Rec 1990, 65: 281-283
- 10) 菱田 靖, Magnusen A F, 藤田 温子他: HIV-2 を含めた HIV 抗体検出法比較検討. 医学と薬学 1992, 27: 959 - 970



表1 駒込病院受診感染者の国籍、性、感染経路別年次推移

A 日本国籍者

年 性	異性間 性行為		同性間 性行為	凝固因子 製剤		輸血		母子感染		経静脈 薬物常用	医療行為		不明	計		総計
	男性	女性	男性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	男性	女性	男性	男性	女性	
1985		1	1	5										6	1	7
1986	4	1	7	5	1									16	2	18
1987	4	1	6	9	1	1	2							20	4	24
1988	2	3	7	5										14	3	17
1989	3	2	14	3					1				1	21	3	24
1990	2	2	11	8					1	1		2		22	5	27
1991	10	4	18	7						1				36	4	40
1992	21	4	23	2							1		1	48	4	52
1993	13	7	34	1				1				1	4	53	8	61
1994	21	6	39	2			1						3	65	7	72
1995	18	4	22							1			4	45	4	49
1996	18	4	26					1					3	48	4	52
1997	17	6	39					1					4	61	6	67
1998	18	8	34					1					8	61	8	69
計	151	53	281	47	2	1	3	4	2	3	1	3	28	516	63	579
性別総数に占める 率 %	29.3	84.1	54.5	9.1	3.2	0.2	4.8	0.8	3.2	0.6	0.2	4.8	5.4	100	100	

1987年女性2名の輸血は日本で受けた。その他の輸血および医療行為は国外（タイ、アフリカ、メキシコ）で受けた。

B 外国籍

年	感染経路		異性間性行為		同性間性行為		輸血	経静脈 薬物常用	医療行為		不明		計		総計
	性	男性	女性	男性	女性	男性	男性	男性	女性	男性	女性	男性	女性		
1985				1									1		1
1986															
1987		3		3		1							7		7
1988		1		2						1			4		4
1989			1	3		1							4	1	5
1990		1		3									4		4
1991		2	2	4			1			1			8	2	10
1992		9	9	4			2						15	9	24
1993		5	8	5					1	1			11	9	20
1994		4	5	6		1	1						12	5	17
1995		8	4	5		1				1			15	4	19
1996		3	3	6						2			11	3	14
1997		6	5	2						1			9	5	14
1998		5	10	1			1	1		5	1		13	11	24
	計	47	47	45		4	5	1	1	12	1		114	49	163
	性別総数に占める率 %	41.2	95.9	39.5		3.5	4.4	0.9	2.0	10.5	2.0		100	100	

輸血、医療行為は全て日本国外（タイ、アフリカ、アメリカ、イタリア）で受けた。

表 2 PA法で交差反応を示した症例の抗体価とラブレット(LB)およびペプチラブ(PL)法の成績(2:2+, 1:1+, 0.5:±, 0:-)  
 E:異性間性行為 O:同性間性行為 Bi:両性間性行為 T:その他 U:不明  
 血A:血友病A 血B:血友病B

NO.	危険因子	PA抗体価			LB-1			PL-1,2	LB-2		
		HIV-1	HIV-2	比1/2	ENV			ENV	ENV		
		X/1000	X		GP160	GP120	GP41	GP41	GP140	GP105	GP36
1	E	80	512	156	1	1	1	1	0	1	0
2	E	160	1000	160	1	1	2	1	0	1	0
3	血A	640	512	1250	2	2	1	1	0	1	1
4	血B	160	256	625	1	1	1	1	0	1	1
5	O	160	256	625	1	1	1	1	0	1	0
6	Bi	320	1000	320	1	1	2	1	0	1	0
7	血A	320	256	1250	2	2	2	1	0	1	0
8	E	80	128	625	1	1	1	1	0	1	0.5
9	E	160	512	313	1	1	2	1	0	1	0
10	O	640	128	5000	1	1	2	1	0	1	0
11	O	160	64	2500	1	1	1	1	1	1	0
12	O	160	256	625	1	1	1	1	0	1	0
13	O	320	128	2500	1	1	1	1	0	1	0
14	E	320	64	5000	1	1	1	1	0	0.5	0
15	O	160	64	2500	1	1	1	1	0	0.5	0
16	E	40	1000	40	1	1	1	1	0	1	0
17	O	20	256	78	1	1	2	1	0	1	0
18	E	160	1000	160	1	1	1	1	0	1	0
19	血A	320	64	5000	1	2	2	1	0	0.5	0
20	E	160	256	625	1	1	2	1	0	1	1
21	O	320	512	625	2	1	2	1	0	1	0
22	E	160	1000	160	1	1	2	1	0	0	0
23	E	320	512	625	1	1	1	1	0	0	0.5
24	O	40	64	625	2	2	1	1	0	1	0
25	E	20	1000	20	1	2	2	1	0	1	0
26	E	160	128	1250	1	2	2	1	0	1	0
27	E	320	64	5000	1	1	1	1	0	0.5	0
28	O	640	64	10000	1	1	1	1	0	0.5	0
29	E	320	256	1250	1	1	1	1	0	1	0
30	薬物	640	64000	10	2	2	2	1	0	2	0
31	O	320	256	1250	2	2	2	1	0	1	0
32	E	40	128	313	1	1	1	1	0	0.5	0
33	E	160	1000	160	1	1	2	1	0	1	0
34	E	40	512	78	1	1	1	1	0	1	0
35	E	80	1000	80	1	1	1	1	0	1	0
36	E	80	64	1250	1	2	2	1	0	0.5	0
37	E	320	128	2500	2	1	1	1	0	1	0
38	E	160	64	2500	2	2	1	1	0	0.5	0
39	O	160	256	625	1	1	1	1	0	1	0
40	E	320	2000	160	1	1	1	1	0	1	0
41	E	20	64	313	1	1	2	1	0	1	0.5
42	O	128	625	205	1	1	2	1	0	1	0
43	E	40	128	313	1	1	2	1	0	0.5	0
44	O	640	1000	640	1	1	2	1	0	0.5	0
45	E	40	256	156	1	1	2	1	0	0.5	0
46	E	160	1000	160	1	1	2	1	0	1	0.5
47	E	40	256	156	2	1	2	1	0	1	0
48	E	40	128	313	2	1	1	1	0	1	0
49	E	80	1000	80	2	2	1	1	0	1	0
50	O	1280	256	5000	2	2	2	1	0	1	0.5
51	O	2560	2000	1280	2	2	2	1	0	1	0.5
52	E	40	64	625	1	1	1	1	0	0.5	0
53	E	80	1000	80	2	1	1	1	0.5	1	0
54	E	800	128	6250	1	2	2	1	0	1	0
55	T注射器	1600	128	12500	2	1	2	1	0	0.5	0
56	O	640	512	1250	1	1	2	1	0	1	0
57	T	20	64	313	1	1	2	1	0	0	0
58	O	10000	256	39063	2	2	2	1	0	0.5	0
59	E	160	64	2500	1	1	1	1	0	0	0
60	E	160	256	625	1	1	2	1	0	0.5	0

表 2 (続) PA法で交差反応を示した症例の抗体価とラブプロット(LB)およびペプチラブ(PL)法の成績 (2 : 2+, 1 : 1+, 0.5 : ±, 0 : -)

E : 異性間性行為 O : 同性間性行為 Bi : 両性間性行為 T : その他 U : 不明  
 血A : 血友病A 血B : 血友病B

No.	危険因子	P A抗体価			L B - 1			PL-1, 2	L B - 2		
		H I V - 1	H I V - 2	比1/2	E N V			ENV	E N V		
		X/1000	X		GP160	GP120	GP41	GP41	GP140	GP105	GP36
61	E	160	512	313	1	1	2	1	0	0.5	0
62	E	5120	2048	2500	2	2	2	1	0.5	1	0
63	O	10240	128	80000	2	2	2	1	0	0	0.5
64	E	1280	2048	625	1	2	2	1	0	0.5	0
65	E	640	512	1250	1	1	2	1	0	0.5	0
66	Bi	640	128	5000	1	2	2	1	0	0.5	0
67	E	80	256	313	1	1	2	1	0	0.5	0
68	E	40	64	625	1	1	2	1	0	0.5	0
69	O	2560	128	20000	2	2	2	1	0	0.5	0
70	E	80	64	1250	1	1	2	1	0	0.5	0
71	E	10240	64	160000	1	1	2	1	0	0	0
72	E	2560	8000	320	1	1	2	1	0.5	1	0
73	O	320	1000	320	1	2	2	1	0	1	0
74	E	640	512	1250	1	1	1	1	0	1	0.5
75	O	640	4000	160	1	1	2	1	1	1	0
76	E	160	512	313	1	1	1	1	0	0	0
77	E	2560	8192	313	1	1	1	1	0.5	1	0
78	O	10	2000	5	1	1	2	1	0	0	0
79	E	1280	5120	250	1	1	2	1	0.5	0.5	0
80	E	256	500	512	1	1	1	1	0	1	0
81	E	640	1000	640	1	1	2	1	0	0.5	0
82	E	64	64	1000	1	1	1	1	0	0	0
83	U	64	256	250	1	1	1	1	0	0.5	0
84	E	64	64	1000	1	1	1	1	0	0	0
85	E	128	256	500	1	1	1	1	0	1	0
86	O	256	128	2000	1	1	1	1	0	0.5	0
87	O	256	512	500	1	1	1	1	0	0.5	0
88	E	32	64	500	1	1	2	1	0	0	0
89	O	64	64	1000	1	1	2	1	0	0	0
90	E	16	64	250	1	1	2	1	0.5	0.5	0
91	E	32	256	125	1	1	2	1	0	0.5	0
92	O	128	128	1000	1	1	2	1	0	0.5	0
93	E	256	256	1000	1	1	1	1	0.5	1	0
94	O	256	64	4000	1	1	2	1	0	0.5	0
95	U	128	64	2000	1	1	1	1	0	0.5	0
96	E	64	128	500	1	1	1	1	0	0	0
97	E	16	128	125	1	1	2	1	0	0.5	0
98	E	16	1024	16	1	1	0	1	1	1	0
99	O	32	512	63	1	1	1	1	0	0.5	0
100	E	16	128	125	1	1	2	1	0	0.5	0
101	E	128	1024	125	1	1	2	1	0	0.5	0
102	O	128	128	1000	1	1	1	1	0	0.5	0
103	E	32	256	125	1	1	1	1	0	0.5	0
104	O	256	256	1000	1	1	1	1	0	0.5	0
105	O	256	2048	125	1	1	1	1	0.5	1	0.5
106	O	128	128	1000	1	1	1	1	0	0	0
107	E	64	64	1000	1	0.5	1	1	0	0	0
108	O	256	1024	250	1	1	1	1	0	1	0
109	E	256	512	500	1	1	1	1	0	0.5	0
110	E	256	256	1000	1	1	1	1	0	0	0
111	E	128	256	500	1	1	1	1	0	0	0
112	E	32	512	63	1	1	1	1	0	0	0
113	O	640	512	1250	1	1	1	1	0	0.5	0
114	O	1280	128	1000	1	1	1	1	0	0	0
115	U	40	2000	20	1	1	1	1	0	0.5	0
116	E	160	256	625	1	1	1	1	0	0	0.5
117	O	320	128	2500	1	1	2	1	0	0.5	0
118	E	40	512	78	1	1	1	1	0	0.5	0
119	E	160	128	1250	1	0.5	1	1	0	0	0
120	O	640	2000	320	1	1	1	1	0	0	0

表 2 (続) PA法で交差反応を示した症例の抗体価とラブレット(LB)およびペプチラブ(PL)法の成績(2:2+, 1:1+, 0.5:±, 0:-)  
 E:異性間性行為 O:同性間性行為 Bi:両性間性行為 T:その他 U:不明  
 血A:血友病A 血B:血友病B

NO.	危険因子	PA抗体価			LB-1			PL-1,2	LB-2		
		HIV-1	HIV-2	比1/2	ENV			ENV	ENV		
		X/1000	X		GP160	GP120	GP41	GP41	GP140	GP105	GP36
121	E	1280	128	10000	1	1	2	1	0	0	0
122	Bi	640	128	5000	1	1	2	1	0	0	0
123	E	40	128	313	1	1	1	1	0	0	0.5
124	E	160	256	625	1	1	2	1	0	0	0
125	E	320	256	1250	1	1	1	1	0	0	0
126	O	320	128	2500	1	1	1	1	0	0	0
127	E	32	1024	31	1	1	1	1	0.5	1	0
128	E	80	128	625	1	1	2	1	0	0	0
129	T	320	2048	145	1	1	2	1	0	0	0
130	E	1280	1024	1250	1	1	2	1	0	0.5	0
131	O	1280	256	5000	2	2	2	1	0	0	0
132	E	5120	512	10000	1	2	2	1	0.5	0.5	0.5
133	T	160	64	2500	1	1	1	1	0	0	0
134	E	320	1024	313	2	2	2	1	0.5	1	0
135	E	80	256	313	1	2	2	1	0	0	0
136	E	160	512	313	1	2	2	1	0	0	0
137	O	160	512	313	1	1	1	1	0	0	0
138	O	1280	256	5000	1	1	2	1	0	0	0.5
139	E	640	1600	40	1	1	1	1	0.5	0.5	1
140	O	1280	1024	1250	1	1	1	1	0	0	1
141	O	160	64	2500	1	1	1	1	0	0	0
142	U	320	1024	313	1	1	1	1	0.5	1	0
143	O	2560	64	40000	1	1	1	1	0	0	0
144	E	40	20	20	1	1	2	1	0	0	0
145	O	640	160	4000	1	1	2	1	0.5	0	1
146	U	40	256	156	1	1	1	1	0	0.5	1
147	E	160	256	625	1	1	2	1	0	0	0
148	O	160	64	2500	1	1	1	1	0	0	0
149	E	40	1024	39	1	1	1	1	0	0	0
150	E	40	1024	39	1	1	1	1	0	0	0
151	U	2560	128	20000	1	1	1	1	0	0	0
152	E	80	128	625	1	1	1	1	0	0	0
153	U	80	128	625	1	1	1	1	0	0	0
154		160	512	313	1	1	2	1	0	1	1
155		80	128	625	1	1	1	1	0	1	1
156		320	128	2500	1	1	1	1	0	0	0
157		32	64	500	2	1	2	1	0.5	0.5	1
158		64	512	125	1	1	1	1	0	0.5	0
159		512	128	4000	1	1	1	1	0	0.5	0
160		256	64	4000	1	1	1	1	0	0.5	0
161		64	512	125	1	1	1	1	0	0.5	0
162		512	128	4000	1	1	1	1	0.5	0	0
163		640	16000	40	1	1	1	1	0	0.5	0
164		320	1024	313	1	1	2	1	0	1	0
165		640	128	5000	1	1	1	1	0	0	0
166		160	128	1250	2	2	1	1	0	0	0
167		2560	256	10000	1	1	1	1	0	0	0
168		160	1024	156	1	1	2	1	0	0.5	0
169		80	512	156	1	1	1	1	0	0	0
170		1280	512	2500	1	1	2	1	0	0	0
171		1280	1600	800	1	1	1	1	0.5	0.5	0
172		160	128	1250	1	1	2	1	0	0.5	0
173		40	128	313	1	1	2	1	0	0.5	0

表3 HIV - 1 初期（ウインドウ期）感染者（女性 54歳）の成績

年 月 日	抗 HIV - 1 抗体			HIV - 1 p24 抗原		HIV - 1 RNA コピ- / ml	T <sub>H</sub> /I 個 / $\mu$ l	臨 床 像	
	PA 法		WB 法	SPST	EIA				CLEIA
	HIV-1	HIV-2	HIV-1	HIV-1					
1997, 8, 18	-	-	-		-	+	$5.0 \times 10^4$		8月19日：悪寒、戦慄、発熱 (39.6℃)、嘔吐、背部痛 8月22日：WBC ; 1,500 / $\mu$ l、 Plt ; 49,000 / $\mu$ l
1997, 8, 25	-	-	-		+	+	$3.4 \times 10^5$	299	8月27日：症状軽快 微熱と背部痛持続
1997, 9, 5	1,024	-	gp160, p68, p55, p52, p40, p34, p25, p18 判定保留	+	+	+	$1.0 \times 10^6$	201	9月8日： WBC ; 4,700 / $\mu$ l (St 1%, Seg 36%, Ly 39%, Mo 9%, Baso 1%, Eo1%, Atypical-Ly 13%)
1997, 9, 16	2,048		gp160, gp120/110, p68, p55, p52, p40, p34, p25, p18 +		-	+	$5.9 \times 10^4$	452	9月10日：ZDV、3TCの内服開始 9月11日： WBC ; 4,500 / $\mu$ l (Seg 48%, Ly 36%, Mo 8%, Baso 1%, Eo 3%, Atypical-Ly 4%)

表 4 初診時低抗体価症例の抗体価、HIV-1 RNAおよびT<sub>H1</sub>細胞濃度の経時変化

症例	初検査 年月日	初検査後 日数	PA 抗体価	HIV-1 RNA コピ-/ml	T <sub>H1</sub> 細胞 個/μl	抗HIV薬使用歴	
1	97.8.18	0	—	5.0×10 <sup>4</sup>			
	97.8.25	7	—	3.4×10 <sup>5</sup>	299		
	97.9.5	18	1,024	1.0×10 <sup>6</sup>	201	97.9.10 ZDV,3TC→	
	97.9.16	29	2,048	5.9×10 <sup>4</sup>	452	97.9.16 ZDV,3TC,Indinavir→	
	97.10.1	44	512		402	97.11.26 ZDV,3TC→98.2.5	
	97.10.14	57	512		630		
	97.11.5	79	512		557		
	97.12.1	105	2,048		612		
	98.1.13	148	65,536	5.3×10 <sup>3</sup>	514		
	98.2.9	175	16,384	2.7×10 <sup>4</sup>	330		
	98.3.18	212	65,536	1.1×10 <sup>6</sup>	567		
2	97.8.18	0	1,024	1.9×10 <sup>5</sup>	404	97.9.9 ZDV,3TC→	
	97.10.14	57	1,024	5.9×10 <sup>2</sup>	716	97.9.18 ZDV,3TC,Indinavir→	
	3	96.6.26	0	—	<400	541	
		96.8.20	55	512	1.7×10 <sup>5</sup>		
		96.9.17	83	4,096	8.0×10 <sup>4</sup>	334	96.10.16 ZDV→
		96.11.13	140	32,768	<400	250	96.12.11 ZDV,3TC→
97.6.25	224	65,536	3.8×10 <sup>3</sup>	352	97.2.5 Indinavir→		
97.7.23	252	65,536	1.5×10 <sup>3</sup>	364	97.4.2 ZDV,3TC→		
4	96.9.25	0	800		415	96.10.11 ZDV,ddC, Saquinavir→	
	96.11.18	54	1,000		518	96.12.20 ZDV,3TC, Saquinavir→	
	97.3.10	166	32,768		597		
	97.5.19	236	32,768	<400	606		
	97.9.8	348	32,768	<400	699		
5	98.1.21	0	256	1.7×10 <sup>6</sup>	495	98.2.10 ZDV,3TC→	
	98.3.9	47	1,024	<400	561	98.2.24 ZDV,3TC,Ritonavir→	
	98.4.8	77	1,024	<400	617		
	98.6.24	154	512	<400	712		
	98.8.19	210	512	<400	498		
	98.10.14	266	512	<400	571		
	98.11.11	294	512	<400			
6	96.1.31	0	512		351		
	96.4.8	67	16,384		403		
	96.7.22	172	8,192		513		
	96.10.7	249	16,384	8.0×10 <sup>4</sup>	569		
	7	97.1.13	0	800		583	
97.1.27		14	2,048		249		
97.2.24		42	2,048		451	97.3.10 Glycyron	
97.4.7		84	8,192	1.2×10 <sup>5</sup>	483	97.4.28 Glycyron,ddl	
97.6.16		154	32,768	4.9×10 <sup>4</sup>	596		
97.8.18		217	65,536	3.0×10 <sup>4</sup>	463		
8		97.9.16	0	1,024	<400	547	
	97.12.3	78	8,192		660		
	98.7.15	302	4,096		890		
	98.11.10	420	8,192		860		
	9	98.1.13	0	1,024	<400	555	
98.3.18		64	2,048		722		
98.7.14		182	8,192		620		
98.11.11		302	8,192		556		

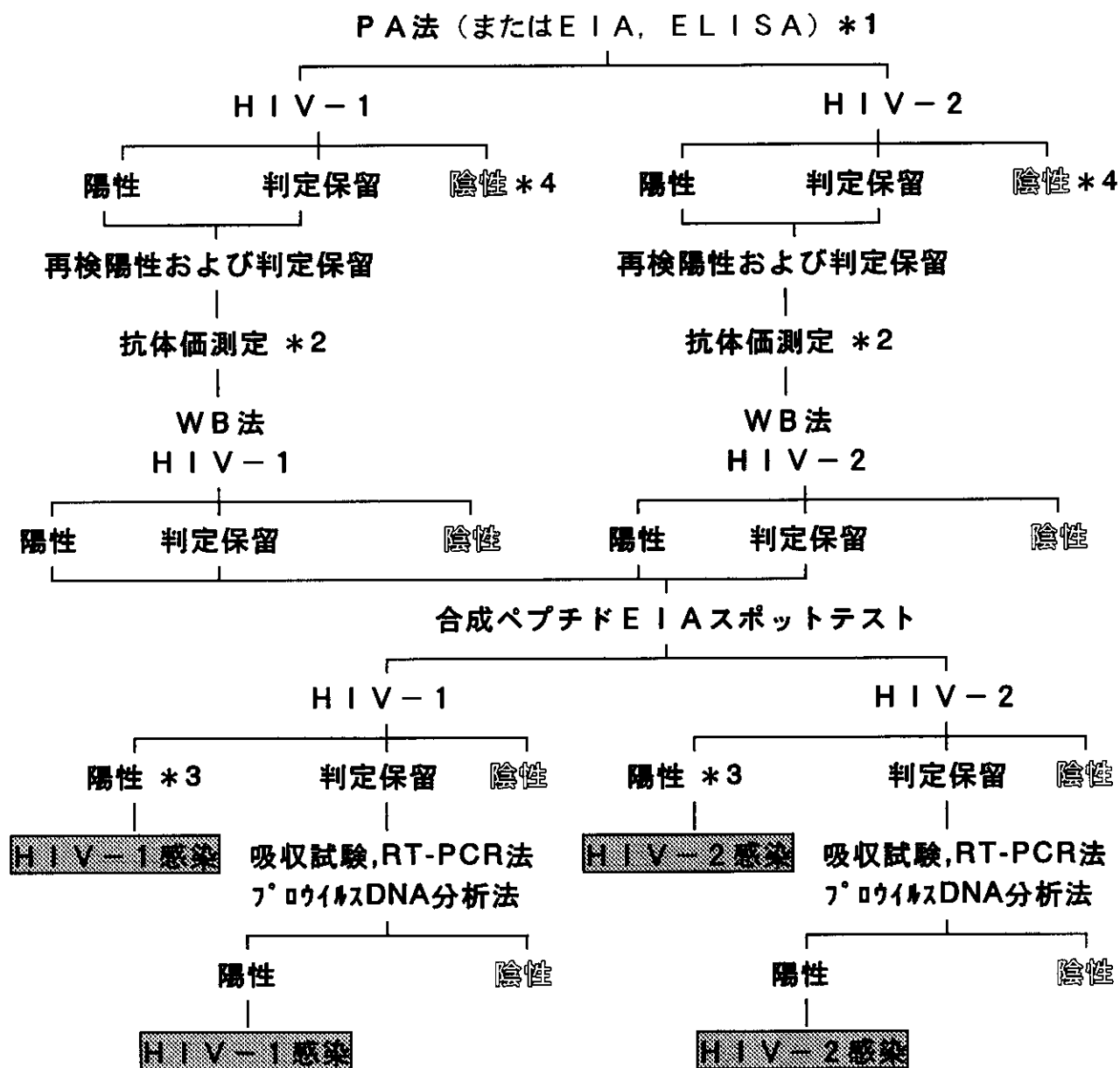


図 抗HIV-1/HIV-2抗体検出検査体系<sup>8)</sup>

- \*1 PA法ではHIV-1、HIV-2それぞれの分別や抗体価測定ができるが、EIA(ELISA)ではできず、混合として検出されるのみである。
- \*2 PA法の抗体価は凝集を示した最高希釈倍数で表す。
- \*3 HIV-1あるいはHIV-2のみ陽性の場合にはそれぞれHIV-1あるいはHIV-2感染と診断できるが、両方とも陽性の場合には判定保留の場合のように吸収試験、RT-PCR法、7°ロウイスDNA分析法を行う必要がある。
- \*4 抗HIV抗体産生前の感染初期と考えられる場合には、RT-PCR法、7°ロウイスDNA分析法、または、p24抗原測定を行う必要がある。



## インド北部における HIV の分子疫学的研究

名古屋大学大学院医学研究科  
国際保健医療学  
山本直彦、磯村思无

## 1. 目的

最近の WHO の報告によれば、世界の HIV 感染者は南および東南アジアに 20% が集中し、アジアにおける HIV の急増が懸念されている。しかし、これらアジアの発展途上国においては、タイおよびミャンマーを除くほとんどの地域では、HIV の分子疫学的研究は充分行なわれていないのが現状である。本研究の目的は、情報が不足しているインド北部に浸淫する HIV の遺伝学的特徴を明確にし、HIV の地域特性や伝搬経路を解析することである。前年度の研究成果から、インド北部における HIV の遺伝学的浸淫状況は南部および南西部でのそれと異なり、タイおよびミャンマーから HIV が伝搬されたことが示唆された。今年度は、インド北部に浸淫する HIV の調査をさらに進め、またその中で、最近、途上国において感染の広がり見せ、治療が困難となっている結核を合併した HIV 患者の HIV の遺伝学的解析も行ない得たので、合わせて報告する。

## 2. 方法

インド北部にて採取し、PCR にて検出が可能であった 42 検体について、遺伝子解析を行なった。また、HIV インド北部ウッタル・プラディシュ州のラクノウ市にあるサンジャイ・ガンジー医科学研究所に入院し、結核と診断され、PA 法による抗体検査で HIV 陽性と判定した検体のうち、PCR で検出できた 6 例についても同様に解析した。血清検体については RT-PCR 法により、また末梢血リンパ球については PCR 法により ENV V3 領域を増幅し、この PCR 産物をクローニングベクター (pGEM-T Vector) に挿入後、E. coli Competent Cells (JM109) に transfect し、クローニングを行った。DNA を抽出し、蛍光ラベルしたプライマーを用いて、オートシーケンサーにより ENV V3 領域の塩基配列を決定し、このアミノ酸配列について NJ 法により系統樹を作成し、遺伝学的サブタイプを決定した。

## 3. 結果

インド北部を中心に 42 例の HIV 検体を検討したところ、32 例が HIV 1 型、9 例に HIV 2 型がみられ、HIV 1 型および 2 型の混合感染例が 1 例みられた。さらに HIV 1 型のサブタイプを env V3 領域の塩基配列から検討すると、サブタイプ B が 25 例、サブタイプ C はわずか 5 例であり、サブタイプ B と C のサブタイプ間の混合感染例が 2 例みられた。また、インド北部の病院に入院する、結核を合併した HIV 感染者 6 例はすべて男性で、うち、1 例は 4 歳の男児である。臨床症状はいずれも何らかの AIDS 関連症状を呈していた。感染源あるいは危険因子は 4 例が性交渉によるもので、1 例は輸血、4 歳の男

児は母子感染であった。ウイルス学的特徴は6例共 HIV-1 型で、そのサブタイプは性的接触による感染例2例と輸血例、母子感染例の計4例がC型で、他はA型とE型がそれぞれ1例ずつ見られた。

#### 4. 考察

従来のインドにおける報告では、HIV 1型の多くはサブタイプ C であるとされてきたが、これらはボンベイ、マドラスなどの大都市を中心とした南部および南西部における調査がほとんどで、アフリカ南東部から HIV が伝搬されたことを思わせるものであった。しかし、インド北部における我々の調査では、サブタイプ C は32例中わずか5例であり、多くはサブタイプ B であり、タイおよびミャンマーから伝搬されている可能性があり、インド南部および南西部における伝搬様式とは様相を異にするものであった。アジアにおいて HIV 2型が認められているのはインドのみであるが、その報告は全てインド南部においてであり、1型および2型の地域特性や伝搬経路を解析するために、今後さらにインド北部における調査が必要である。

インド北部の病院に入院し、結核を合併した HIV 感染者における解析では、対象が6例とわずかであったが B 型は見られず、C 型が多かった。しかし、インドでは比較的マイナーである A 型と E 型もあり、遺伝学的な多様性が見られた。今後さらに症例を増やすと共に、結核の合併の有無や結核の重症度、抗結核剤に対する反応性と HIV の遺伝学的特性との間における関連性を解析してゆく予定である。

#### 5. まとめ

インド北部を中心に HIV の遺伝子型を検討したところ、32例が HIV 1型、9例に HIV 2型がみられ、HIV 1型および2型の混合感染例が1例みられた。HIV 1型はサブタイプ B が25例、サブタイプ C はわずか5例であり、サブタイプ B が優位であった。また、結核を合併した HIV 感染者6例の遺伝学的特性を検討した。6例はすべて HIV-1 型で、C 型が4例、他は A 型と E 型がそれぞれ1例で、遺伝学的多様性が見られた。

#### 6. 研究発表

第12回日本エイズ学会総会： 山本直彦、磯村思无、森下高行、佐藤克彦、栄賢司、鈴木康元

Genotypic data of 42 samples in India

Number of Studies	Subtype of HIV-1			HIV-2	HIV-1+HIV-2
	B	C	B+C		
4 2	2 5	5	2	9	1

Genotype of HIV patients infected with tuberuclosis in Northern India

Patients	Age/Sex	Sympton	Risk factors	Genotype
No.8	46yrs/male	fungal meningitis	blood transfusion	C
No.9	4yrs/male	chronic diarrhoea	vertical transmission	C
No.16	38yrs/male	lymphadenopathy	sexual exposure	C
No.18	24yrs/male	oral candida	sexual exposure	C
No.21	45yrs/male	weight loss	sexual exposure	E
No.22	22yrs/male	bleeding haemorroid	sexual exposure	A

## HIVの重感染と組換えウイルス 特にグループOを含む三重感染例とその組換えウイルス

分担研究者 速水正憲 京都大学ウイルス研究所

協力研究者 武久 盾、Innocent Mboudjeka、原田陽介、井戸栄治、三浦智行、  
京都大学ウイルス研究所

**研究要旨** HIV-1はアフリカ中央部から様々なタイプの株が分離されていることより、この地域がHIV-1の起源地である可能性が高いと考えられている。本研究では、そのアフリカ中央部のカメルーンとコンゴ共和国において、現在どのようなタイプのウイルスが流行しているのかを明らかにすることを目的として分子疫学調査を行った。その結果、59株についてenvまたはpol遺伝子の一部について塩基配列情報が得られ、分子系統解析により、両国には種々のHIV-1サブタイプ（A、D、F、G、H）が混在しており、それぞれ比較的古い時期に分岐した株が存在していることが明らかとなった。特に、コンゴでは既知のサブタイプに属さない株や世界的に分離例が少ないサブタイプGやHが多く存在した。また、カメルーンでは、従来ひとまとめにサブタイプAとされていた流行株が、2種類の新しいサブタイプに分類され、このうちの一方は最近ナイジェリアとジブチで報告されているIBNGタイプであることが判明した。本研究で得られた様々なHIV-1サブタイプの遺伝子系統解析結果は、HIV-1の起源・進化・伝播を理解する上で重要な知見であり、特にカメルーンにおいて新たな流行株の確認が出来たことは、この地域をはじめ将来のワクチン開発計画に役立つものと考えられる。

### A. 研究目的

世界的に感染が広がっているHIV-1のうち世界各地から分離されているウイルスの殆どは互いに遺伝的に近縁であるのに対して、アフリカ中央部の限られた地域から分離されている株は遺伝的に非常に多様である。この事実は、アフリカ中央部がHIV-1の起源地である可能性が高いことを示唆している。HIV-1の変異と進化および起源と伝播を解明する上で最も重要な地域と考えられるアフリカ中央部に位置するカメルーンとコンゴ共和国において分子疫学的調査を行い、実際にどのような系統関係に属するウイルスが現在流行しているのかを明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

ウイルス感染個体を探すために、両国において主として臨床症状か

ら見てAIDSもしくはHIV感染が疑われる患者から血液を採取し、抗ウイルス抗体の存在を確認することによりHIV感染の実体を探った。ウイルス陽性検体の血液から比重遠心法により末梢血リンパ球を分離し、培養後もしくは直接DNAを抽出した。ウイルスの複製に必須で機能的な制約が強い酵素をコードするため変異の比較的少ないpol遺伝子領域の一部と、宿主の免疫機構から逃れるため変異が多く蓄積している外皮蛋白をコードするenv遺伝子領域の一部をPCR法により増幅し、その塩基配列を決定した。既に報告されている株の塩基配列も含め新たに解析したウイルス株の塩基配列情報を基に詳細な分子進化系統樹を作成し、総合的にHIV-1の系統関係を明らかにした。

### C. 研究結果