

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、カメルーンおよびコンゴ共和国には種々のHIV-1サブタイプ(A、D、F、G、H)が混在していることが確認された(図1)。さらに、それらの株は系統樹上それぞれのクラスターにおいて比較的根元に近いところで分岐した株が多く存在していることが明らかとなった。このことは、両国に比較的古い時期に分かれた株が多く存在していることを意味しており、それぞれのサブタイプが昔から両国に存在していたことを示唆している。特に、コンゴでは既知のサブタイプに属さない株や、既知のサブタイプであっても世界的に分離例が少ないサブタイプGやHが多く存在することから、これらの起源地である可能性が高いと考えられる(表1)。また、カメルーンでは以前から分離株の約半数近くを占めるほど優勢に流行しているサブタイプの存在が知られており、これはenv領域のみの解析から単純にサブタイプAと考えられていた。しかし、今回解析株数を増やし、また、新たにpol領域の詳細な解析を加えることにより、それが2種類の新しいサブタイプに分類されることが明らかとなった。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IBNGタイプと名付けられたサブタイプに近縁でありサブタイプAとGの複雑なモザイクパターンを示すゲノムを有するものと考えられる。他の一方は、env領域はサブタイプAに属するもののpol領域は系統樹上で既知のサブタイプには属さない一群を形成した(図2)。このことから、これらは、サブタイプAと未報告のサブタイプとの組み換えによって生じたものと考えられる。

D. 考察

以上の結果から得られた情報を総合すると、カメルーンおよびコンゴ共和国は従来考えられているようにHIV-1の起源地として非常に有力であり重要な調査地域であることが確認された。さらに、本研究で新たに得られた様々なHIV-1サブタイプの遺伝子系統解析結果は、HIV-1の変異と進化および起源と伝播を理解する上で非常に重要な知見である。

E. 結論

遺伝的に多様なタイプが混在するカメルーンにおいて組み換えによって生じたウイルスによる新しい流行サブタイプの存在が観察されたことは、HIV-1の適応戦略を考える上で貴重な情報を提供するものと考えられるのみならず、この地域をはじめ将来のワクチン開発計画にも直接役立つものと考えられる。

F. 研究発表

論文発表

1. Takehisa, J., Zekeng, L., Ido, E., Mboudjeka, I., Moriyama, H., Miura, T., Yamashita, M., Gurtler, L.G., Hayami, M., Kaptue L.: Various types of HIV mixed infections in Cameroon. *Virology*, 245, 1-10, 1998.
2. Mboudjeka, I., Zekeng, L., Takehisa, J., Ido, E., Miura, T., Moriyama, H., Yamashita, M., Kaptue, L., Hayami, M.: HIV-1 genetic variability in the northern part of Cameroon. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, in press, 1999.

学会発表

3. Takehisa, J., Ido, E.,

Mboudjeka, I., Bikandou, B., M'Pele, P., Hayami, M.: Natural infection of chimpanzees with new lentiviruses related to HIV-1/SIVcpz. 1998 Meeting of the Institute of Human Virology, #291, Baltimore, August 7-12, 1998.

4. Mboudjeka, I., 武久 盾、原田陽介、井戸栄治、三浦智行、速水正憲：pol 遺伝子に基づく中央アフリカのHIV-1株の進化と変異—サブタイプGとHの分子系統解析. 第46回日本ウイルス学会総会、東京、#IA33、1998.

5. 武久 盾、イノサン=ブジェカ、原田陽介、井戸栄治、三浦智行、速水正憲：コンゴのチンパンジーから新たに見つかったSIVcpzの分子系統解析. 第12回日本エイズ学会総会、東京、#165、1998.

Table 1. Total prevalence of HIV-1 subtypes in Cameroon and Republic of Congo

	Samples	HIV-1 subtypes ^a							
		A	A1	A2	D	F	G	H	U
Cameroon	31(52.5%)	2(6.5%)	6(19.4%)	16(51.6%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	0 (0.0%)
Congo	28 (47.5%)	8 (28.6%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)	3 (10.7%)	0 (0.0%)	7 (25%)	5 (17.9%)	4 (14.3%)
Total	59 (100%)	10 (16.9%)	6 (10.2%)	17 (28.8%)	5 (8.5%)	1 (1.7%)	9 (15.2%)	7 (11.9%)	4 (6.8%)

^a The subtyping is based on the results of phylogenetic trees of *env* C2V3 region of analyzed samples, U; unclassified subtype.

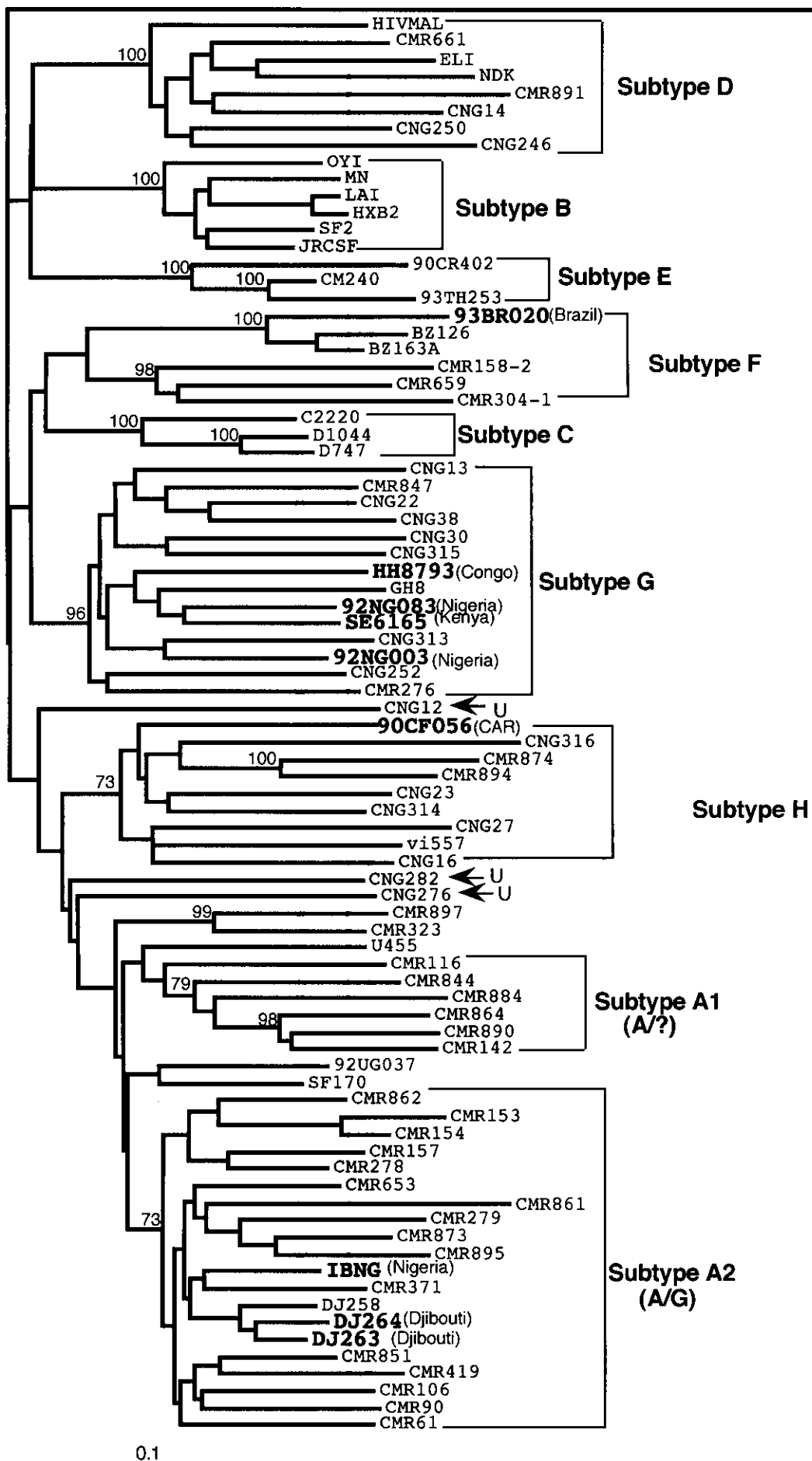


Fig. 1A: The *env* C2V3 phylogenetic tree

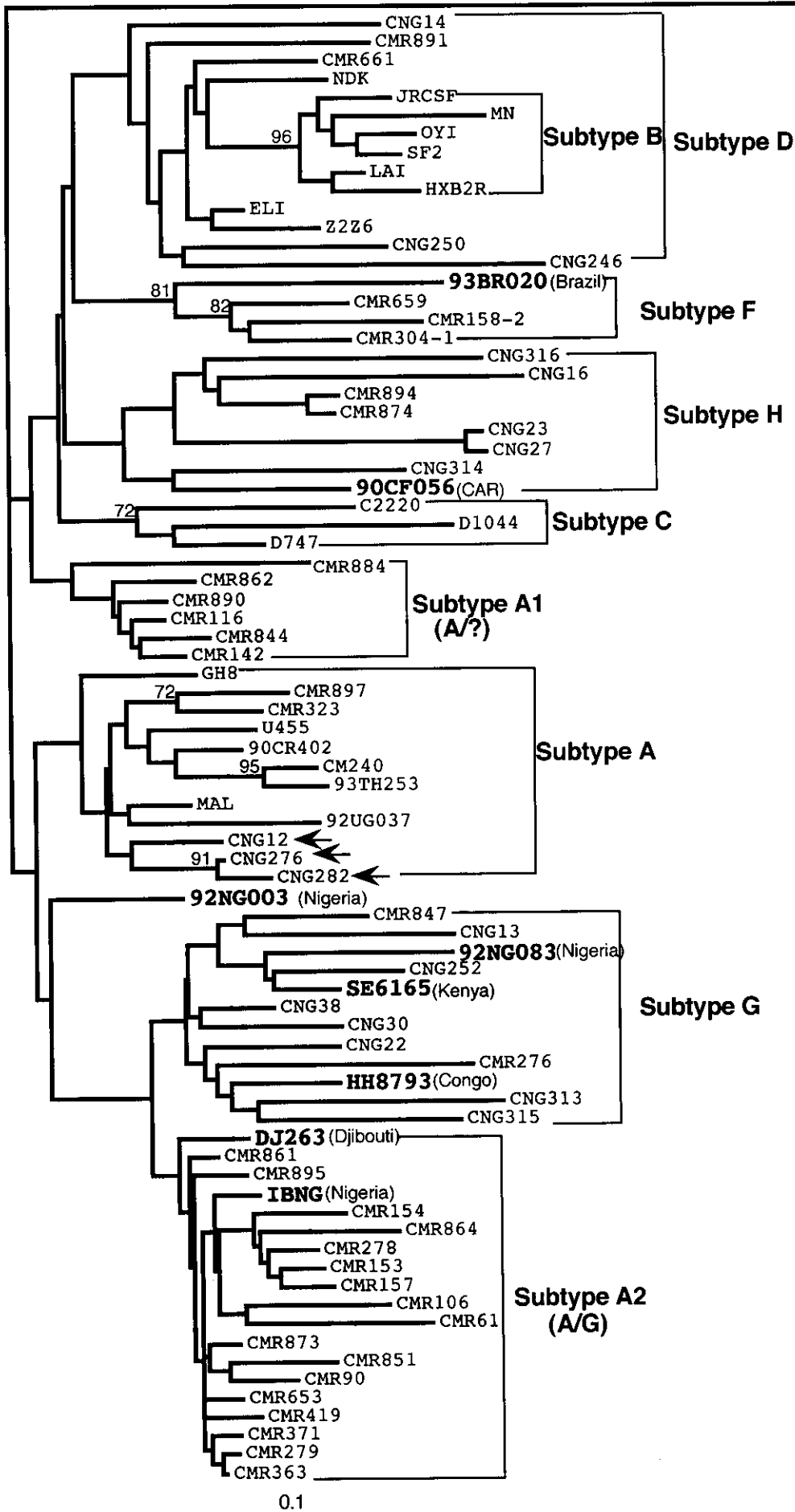


Fig. 1B: The *pol* phylogenetic tree

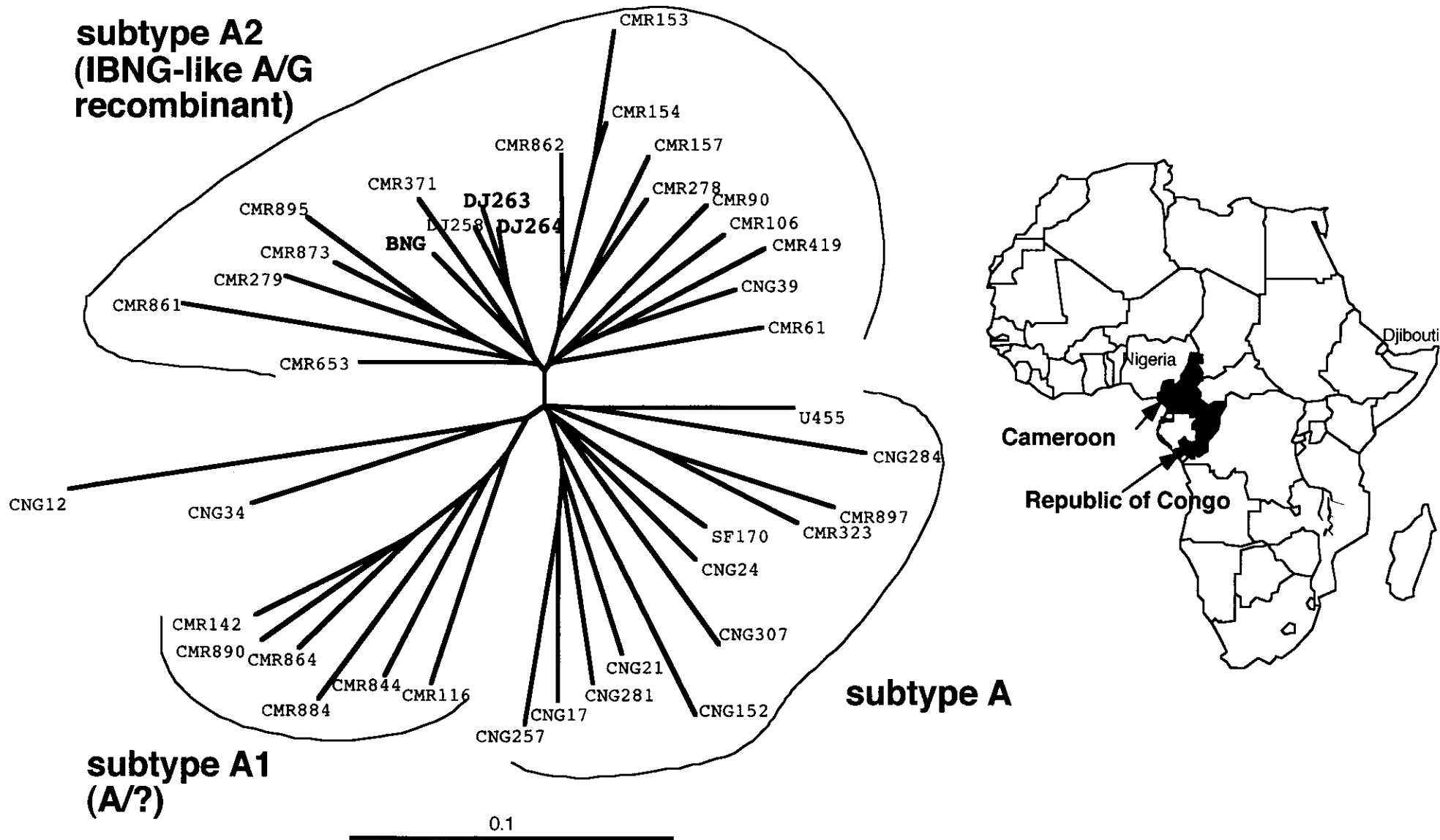


Fig. 2 prevalence of subtype A1 and A2 in Cameroon and Republic of Congo

日本人集団における CCR-5 遺伝子制御領域の変異頻度

分担研究者 塩田達雄（東京大学医科学研究所）

協力研究者 劉煥亮、中山英美、後藤美江子、田口仁美、辛小蜜、川名愛、
山田武司、中村哲也、岩本愛吉（東京大学医科学研究所）

武部豊、永井美之（国立感染症研究所）

十字猛夫、石川善英、赤座達也（日本赤十字社中央血液センター）

齋藤英彦、高松純樹（名古屋大）

福武勝幸、大石毅（東京医大）

丸山芳一、屋敷伸治、園田俊郎（鹿児島大学）

研究要旨

306 名の HIV-1 感染者と 207 名の非感染者の CCR5 遺伝子第 2 イントロン領域の 687 塩基の塩基配列を決定し、以下の知見を得た。

(1) AIDS 発症遅延と相関する変異 CCR5-927T は日本人集団では約 31%の割合で認められた。(2)この変異は日本人 HIV-1 感染者集団でも CD4 陽性 T 細胞数の減少の遅延と相関していた。(3)HIV-1 感染者集団においてこの変異を両側に持つ個体は 7.2%存在し、非感染者集団での割合 13.0%と比較して有意 ($P=0.031$) に低値を示した。このことから、CCR5-927T は病態進行の遅延のみならず、HIV-1 感染そのものにも抵抗性を付与することが示唆された。

A. 研究目的

HIV-1 感染に抵抗性を示す宿主側の遺伝子変異として CCR5 のコーディング領域内 32 塩基の欠失、また AIDS 発症を遅延させる遺伝子変異として CCR2 の第 1 膜貫通領域内点変異 (CCR2-64I) と SDF-1 の 3'側非翻訳領域内の点変異が報告された。また最近 CCR5 の第 2 イントロン内点変異 (CCR5-927T) が CCR2-64I と連鎖しており、やはり AIDS 発症を遅延させることが報告された。我々は CCR2-64I/CCR5-927T の頻度が白

色人種よりも高い日本人集団において、CCR5-927T が同様の AIDS 発症遅延効果を示すか否か、検討した。

B. 材料と方法

306 名の HIV-1 感染者と 207 名の非感染者の CCR5 遺伝子第 2 イントロン領域の 687 塩基を PCR で増幅し、ABI prism 377 DNA Sequencer にて塩基配列を決定した。

C. 結果

CCR5-927T を両側あるいは片側に

持つ日本人 HIV-1 感染者では一ヵ月に CD4 陽性 T 細胞数が平均 3.7 個ずつ減少したのに対し、CCR5-927T を持たない感染者では平均 5.8 個ずつ減少し (P=0.05)、日本人 HIV-1 感染者集団でも CCR5-927T が病態進行を遅延させることが確認された。

CCR5-927T および CCR2-64I の頻度は白色人種では約 10%と報告されているが、今回検討した HIV-1 非感染日本人集団では 31%を超え、またこの変異を両側に持つ個体の割合も 13%に達し、この変異が黄色人種に多いことが確認された。意外なことに、HIV-1 感染者日本人集団では変異頻度は 26%、変異を両側に持つ個体の割合は 7.2% (P=0.031) であり、いずれも HIV-1 非感染者集団と比較して有意に低値を示した。

D. 考察

HIV-1 感染あるいは病態進行に抵抗性を示す遺伝子変異の頻度は人種毎に異なっており、その効果も人種毎に少しずつ異なる可能性がある。CCR5-927T あるいは CCR2-64I についても欧米人 HIV-1 感染者集団では AIDS 病態の遅延と相関し、感染効率には影響しなかったが、今回検討した日本人 HIV-1 感染者集団では病態の進行速度だけでなく、HIV-1 の感染効率にも影響することが示唆された。

E. 結論

欧米人 HIV-1 感染者集団において AIDS の病態進行の遅延と相関する変

異 CCR5-927T は、日本人 HIV-1 感染者集団においては病態進行の遅延のみならず HIV-1 の伝播効率にも影響することが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Facilitation of HIV-1 isolation from patients by neuraminidase. Xiaomi Xin, Tatsuo Shioda, Masao Fukushima, Huiling Hu, Shin-ichi Oka, Aikichi Iwamoto and Yoshiyuki Nagai. Arch. Virol. 143, 85-95, 1998.

2. Dissociation of ligand-induced internalization of CXCR-4 from co-receptor activity for HIV-1 Env-mediated membrane fusion. Huiling Hu, Tatsuo Shioda, Toshiyuki Hori, Chikaya Moriya, Atsushi Kato, Yuko Sakai, Kouji Matsushima, Takashi Uchiyama and Yoshiyuki Nagai. Arch. Virol. 143, 851-861, 1998.

3. Large quantity production with extreme convenience of human SDF-1 α and SDF-1 β by a Sendai virus vector. Chikaya Moriya, Tatsuo Shioda, Kei Tashiro, Takashi Nagasawa, Masaya Ikegawa, Yukano Ohnishi, Atsushi Kato, Huiling Hu, Xiaomi Xin, Mohammad K. Hasan, Midori Maekawa, Yutaka Takebe, Yuko Sakai, Tasuku Honjo, and Yoshiyuki Nagai. FEBS letters, 425, 105-111, 1998.

4. Importance of the N-glycan in the V3 loop of HIV-1 envelope protein for CXCR-4- but not CCR-5-dependent fusion. Emi E. Nakayama, Tatsuo Shioda, Masashi Tatsumi, Xiaomi Xin, Deshan Yu, Shinji Ohgimoto, Atsushi Kato, Yuko Sakai, Yukano Ohnishi and Yoshiyuki Nagai. FEBS letters, 426, 367-372, 1998.

5. Anti-HIV-1 and chemotactic activities of

human SDF-1 α and SDF-1 β are abolished by CD26/dipeptidyl peptidase IV mediated cleavage. Tatsuo Shioda, Hiroyuki Kato, Yukano Ohnishi, Kei Tashiro, Masaya Ikegawa, Emi E. Nakayama, Huiling Hu, Atsushi Kato, Yuko Sakai, Huanliang Liu, Tasuku Honjo, Akio Nomoto, Aikichi Iwamoto, Chikao Morimoto, and Yoshiyuki Nagai. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95, 6331-6336, 1998.

6. Location-specific unequal contribution of the N-glycans in SIV gp120 to viral infectivity and removal of multiple glycans without disturbing infectivity. Shinji Ohgimoto, Tatsuo Shioda, Kazuyasu Mori, Emi E. Nakayama, Huiling Hu and Yoshiyuki Nagai. J. Virol. 72, 8365-8370, 1998.

7. Negative regulation of anti-human immunodeficiency virus and chemotactic activity of human stromal cell-derived factor 1 α by CD26/dipeptidyl peptidase IV. Takashi Ohtsuki, Osamu Hosono, Hiroshi Kobayashi, Yasuhiko Munakata, Akiko Souta, Tatsuo Shioda and Chikao Morimoto. FEBS letters. 431, 236-240, 1998.

8. IL-4 and a glucocorticoid up-regulate CXCR4 expression on human CD4+ T lymphocytes and enhance HIV-1 replication. Jianbin Wang, Akihisa Harada, Shuzo Matsushita, Shintaro Matsumi, Yi Zhang, Tatsuo Shioda, Yoshiyuki Nagai, and Kouji Matsushima. J. Leukoc. Biol. 64, 642-649, 1998.

9. Factors governing the activity *in vitro* of ribozymes transcribed by RNA polymerase III. Shiori Koseki, Tsuyoshi Tanabe, Kenzaburo Tani, Shigetaka Asano, Tatsuo Shioda, Yoshiyuki Nagai, Takashi Shimada, Jun Ohkawa, and Kazunari Taira. J. Virol. 73. 1868-1877, 1999.

10. Active late HIV-1 transmission and

growth in the brain with HIV encephalitis. Gatanaga, H., Oka, S., Ida, S., Wakabayashi, T., Shioda, T., and Iwamoto, A. Arch. Virol. 144, 29-43, 1999.

11. Cytotoxic T-lymphocyte recognition of HLA-B*5101-restricted HIV-1 Rev epitope which is naturally processed in HIV-1 infected cells. Tomiyama, H., Chujo, Y., Shioda, T., Miwa, K., Oka, S., Kaneko, Y., and Takiguchi, M. AIDS. In press.

12. Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression. Huanliang Liu, David Chao, Emi E. Nakayama, Hitomi Taguchi, Mieko Gotoh, Xiaomi Xin, Jun-ki Takamatsu, Hidehiko Saito, Yoshihide Ishikawa, Tatsuya Akaza, Takeo Juji, Yutaka Takebe, Takeshi Ohishi, Katsuyuki Fukutake, Yoshikazu Maruyama, Shinji Yashiki, Shunro Sonoda, Tetsuya Nakamura, Yoshiyuki Nagai, Aikichi Iwamoto and Tatsuo Shioda. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Track II, In press.

2. 学会発表

1. CD26 による SDF-1 α および SDF-1 β の不活性化。塩田達雄、加藤宏幸、大西由佳乃、中山英美、加藤篤、坂井優子、劉煥亮、野本明男、岩本愛吉、森本幾夫、永井美之。第46回日本ウイルス学会（東京）。演題番号 LA31。

2. 日本人 HIV-1 感染者および非感染者における CCR5 遺伝子制御領域の変異頻度。劉煥亮、中山英美、後藤美江子、辛小蜜、川名愛、山田武司、武部豊、永井美之、岩本愛吉、塩田達雄。第46回日本ウイルス学会（東京）。演題番号 LA28。

3. gp120 糖鎖欠失 SIV mac239 の作

製及び増殖効率の検討。扇本真治、塩田達雄、森一泰、中山英美、胡慧靈、永井美之。第46回日本ウイルス学会（東京）。演題番号 IA12。

4. センダイウイルスベクターによる HIV-1 サブタイプ E エンベロープ gp120 の大量発現とその血清学的特性の解析。鳥吉英伸、塩田達雄、佐藤裕徳、阪口雅弘、加藤篤、岡慎一、江田康幸、時吉幸男、坂井優子、岩本愛吉、永井美之、武部豊。第46回日本ウイルス学会（東京）。演題番号 IA13。

5. Anti-HIV-1 and chemotactic activities of human SDF-1 α and SDF-1 β are abolished by CD26/dipeptidylpeptidase IV mediated cleavage. Tetsuo Shioda, Hiroyuki Kato, Yukano Ohnishi, Kei Tashiro, Masaya Ikegawa, Emi E. Nakayama, Hailing Hu, Atsushi Kato, Yuko Sakai, Huanliang Liu, Tasuku Honjo, Akio Nomoto, Aikichi Iwamoto, Chikao Morimoto, and Yoshiyuki Nagai. 1998 meeting of the Institute of Human Virology (Baltimore, USA). Abstract #124.

日本人血友病患者のHIV感受性の検討

協力研究者：園田俊郎 鹿児島大学医学部ウイルス学

共同研究者：屋敷伸治 鹿児島大学医学部ウイルス学

研究要旨：鹿児島県内の血友病患者は1985年以降、HIV汚染血液製剤に暴露され、約30%がHIV抗体陽性となった。このうち1999年現在AIDSを発症し死亡したものの4名（23.5%）、生存中のもの13名（76.5%）がおり、HIV感染に個体差がみられている。両群のHIV感受性の実体をケモカインレセプターとHLAでしらべることは有意義とおもわれる。平成10年度は既に凍結保存されている血友病患者35名（HIV抗体陽性者17名、HIV抗体陰性者18名）のリンパ球と血清に加え、再採血が可能であった血友病患者から末梢血を採取し同様に凍結保存した。また、血友病患者35名と健常人100名の凍結保存リンパ球よりDNAを分離保存し、ケモカインレセプター（CCR5, CXCR4, CCR2, RANTES）とHLAの分析に供する体制を整えた。

A. 研究目的

HIV-1感染者のなかで、早期にAIDSを発症するものと長期にわたり無症状のまま経過するもの（long-term nonprogressor: LTNP）が知られている。鹿児島県下の血友病患者にもLTNPが認められ、その免疫遺伝学的宿主要因が注目されている。本研究では、AIDS病態発現の宿主要因をHLAの遺伝的多型とケモカインレセプターを検索する目的で血友病患者と健常人の凍結保存リンパ球よりDNAを分離保存し、分析に供する体制を整えた。

B. 研究方法

鹿児島県在住の血友病患者のうちHIV-1汚染血液製剤を投与され1985-1999年まで追跡調査が可能であった35例（HIV抗体陽性者17名、HIV抗体陰性者18名）を対象とし、既に凍結保存されているリンパ球と血清に加え、再採血が可能であった血友病患者から末梢血を採取し同様に凍結保存

した。また、血友病患者35名と健常人100名の凍結保存リンパ球よりDNAを分離保存した。HIV-1/HTLV-1抗体とHIV-1/HTLV-1プロウイルスDNAの保有状況と臨床経過を14年間経過観察し、AIDS発症者（ARCを含む）、無症候性HIV-1キャリア（AC）ならびにHIV-1非感染者の3つのグループに分類した。

C. 研究結果

1. HIV-1感染者（HIV-1 seropositives）と非感染者（HIV-1 seronegatives）：鹿児島県在住の血友病患者35名のうち、HIV-1抗体陽性者は17/35例（48.6%）で、そのうちAIDS発症者は10/17（58.8%）例で、5例がHIV-1/HTLV-1重感染者であった。7名のHIV-1抗体陽性血友病患者は、現在のところ無症候性のままであった（図1）。
2. HIV-1プロウイルスDNAの検出：HIV-1抗体陽性者の15/17例（88.2%）はHIV-1プロウイルス

ウイルスDNA(gag領域)も陽性であったが、2/17例(11.8%)はHIV-1プロウイルスDNAが検出されなかった。一方、HIV-1抗体陰性者は18/35例(51.4%)であり、このHIV-1抗体陰性者のなかにはHTLV-1感染者が6/18(33.3%)含まれていたが、いずれもHIV-1プロウイルスDNAは検出されなかった(表1)。

D. 考察

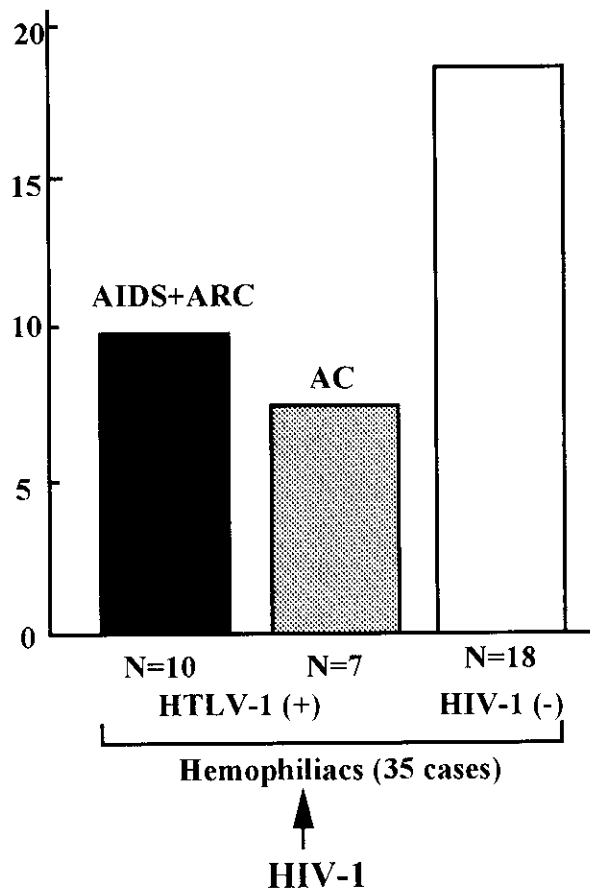
1985年以来、14ヶ年にわたり鹿児島県在住の血友病患者のHIV-1感染と病態発現の追跡調査を行ってきた。HIV-1汚染血液製剤の投与をうけ、その後追跡可能な患者35例のうち、48.6%がHIV-1抗体陽性者(うちHIV-1プロウイルス陽性者88.2%)となったが、51.4%はHIV-1抗体陰性のまま経過している。HIV-1抗体陽性者の58.8%はAIDSを発症し、その80%が現在までに死亡している。しかし、HIV-1に感染しながらAIDSを発症しない“long-term nonprogressor”(LTNP)が7/10例(41.2%)にみとめられ、HIV-1感染と病態発症に宿主側の要因が示唆されている。そこで、本研究では、AIDS病態発現の宿主要因をHLAの遺伝的多型とケモカインレセプターを検索する目的で、AIDS発症者、LTNPならびにHIV-1暴露されたにもかかわらずHIV-1感染が成立しなかったものの3グループの血友病患者とその背景集団(健常人)の凍結保存リンパ球よりDNAを分離保存し、分析に供する体制を整えた。

E. 結論

1. HIV-1汚染血液製剤を投与された鹿児島県在住の血友病患者35名のなかで、HIV-1感染が成立したもの17/35例(48.6%)、感染が成立しなかったもの18/35例(51.4%)が存在した。

2. HIV-1感染者のうちAIDS発症者は10/17例(58.8%)、無症候性HIV-1キャリアは7/17例(41.2%)であった。

3. 血友病患者35名と健常人100名の凍結保存リンパ球よりDNAを分離保存し、ケモカインレセプター(CCR5, CXCR4, CCR2, RANTES)とHLAの分析に供する体制を整えた。



☒ 1 HIV-1 Prevalence in Kagoshima Hemophiliacs

表 1. HIV-1 and HTLV-I coinfections among Hemophiliac patients of various HLA types

No.	IDNO	Disease	HIV-1		HTLV-I	
			proviral DNA gag	HIV-1 Ab PA titers	proviral DNA pol	HTLV-I Ab PA titers
1	ARC- 2810	AIDS	+	+ >16384	+	+ 256
2	ARC- 2310	AIDS	+	+ >16384	+	+ 1024
3	ARC- 5510	AIDS	+	+ >16384	-	+ 128
4	ARC- 2410	AIDS	+	+ >16384	+	+ 2048
5	ARC- 5610	ARC	+	+ >16384	+	+ 256
6	ARC- 3710	AIDS	+	+ >16384	-	- <16
7	ARC- 2010	AIDS	+	+ >16384	-	- <16
8	ARC- 1810	AIDS	+	+ >16384	-	- <16
9	ARC- 3310	AIDS	+	+ >16384	-	- <16
10	ARC- 2110	ARC	+	+ >16384	-	- <16
11	ARC- 5810	AC	+	+ >16384	-	- <16
12	ARC- 0812	AC	+	+ >16384	-	- <16
13	ARC- 2450	AC	+	+ >16384	-	- <16
14	ARC- 0910	AC	+	+ >16384	-	- <16
15	ARC- 0710	AC	+	+ >16384	-	- <16
16	ARC- 0810	AC	-	+ >16384	-	- <16
17	ARC- 0880	AC	-	+ >16384	-	- <16
18	ARC- 2612		-	- <32	+	+ 256
19	ARC- 2610		-	- <32	+	+ 4096
20	ARC- 3110		-	- <32	+	+ 2048
21	ARC- 0110		-	- <32	+	+ 512
22	ARC- 0310		-	- <32	+	+ 512
23	ARC- 5110		-	- <32	+	+ 64
24	ARC- 0150		-	- <32	-	- <16
25	ARC- 0250		-	- <32	-	- <16
26	ARC- 1110		-	- <32	-	- <16
27	ARC- 5020		-	- <32	-	- <16
28	ARC- 3010		-	- <32	-	- <16
29	ARC- 4310		-	- <32	-	- <16
30	ARC- 0410		-	- <32	-	- <16
31	ARC- 4510		-	- <32	-	- <16
32	ARC- 5210		-	- <32	-	- <16
33	ARC- 5310		-	- <32	-	- <16
34	ARC- 5410		-	- <32	-	- <16
35	ARC- 5021		-	- <32	-	- <16

献血者・妊産婦グループ
一般集団におけるHIV感染のモニタリング成績

グループ長：清水 勝（東京女子医大・輸血科）

班 員：吉澤浩司（広島大医学部・衛生学）、鈴木達夫（北里研究所・研究部）、
関口定美（北海道赤十字血液センター）、高橋有二（東京都赤十字血液センター）、
神谷 忠（愛知県赤十字血液センター）

研究協力者：長田広司、竹中道子（東京女子医大）、森田稔（北里研究所）、
加藤俊明（北海道赤十字血液センター）

【要約】 一般集団での感染実態を明らかにするために献血者、妊婦、受血者等のHIV抗体陽性率を全国規模でモニタリングすることによって求めた。献血者における抗体陽性者は56人で10万人あたり0.91人となり、実数、率ともに最高となった。このことは依然として検査目的の献血や感染の自覚のない献血者が多いことを示していると考えられ、問診の対策や献血者教育が必要と考えられる。妊婦については、ほぼ全国にわたってサンプリングが出来たが、陽性者は1人で10万人あたり0.6人であった。その他の対象群については、昨年までとほぼ同様であった。

【目的】

わが国におけるHIV感染者は急増する傾向を示しているが、一般集団での感染者の実態は届出患者数のみでは明らかではない。そこで全国的な規模でのHIV感染状態を把握できる献血者を対象群としさらに他の一般集団よりは多少なりとも感染の危険性のありうる対象群として妊婦、輸血患者等について、HIV感染状態をHIV抗体の有無により経年的にモニタリングを行うことを目的として研究を推進してきた。また、献血者におけるHIV抗体陰性期(window period)にある感染者由来の輸血用血液の供給の危険性を排除する目的で、日赤血液センターでは献血者自身がHIV感染の可能性がある場合に匿名電話によってできるだけ早い時間（3時間以内）に自己申告をするコールバックをスクリーニング開始当初から導入しているが、これまでに見出されたHIV感染献血者の殆どは自己申告者以外の献血者集団の中から見出されているこ

と、虚偽の申告が見られること等から現行の自己申告制は十分に機能しているとは考えられない。これらの観点を踏まえ採血前の問診の改善を目的に、平成7年7月から全国の日赤血液センターでの問診を統一形式により15項目について行っている。特にwindow期対策として問診票14番目によって性的な接触により感染機会があった可能性のある献血者はずすことにしているが、その実態を引き続き調査した。

さらに各種集団（特に病院関係）として、一般患者と受血者におけるHIV抗体の測定を行った。さらに、国外より輸入されている売血者由来の多人数分をプールした原料血漿より製造される血漿分画製剤と標準管理血清とについても、院内感染対策の観点からモニタリングの対象とした。

【対象】

検査対象群は全国日赤血液センターの献血者、妊婦、外来・入院患者、特に

輸血をうけた患者、透析患者などである。さらに、ロットの異なる免疫グロブリンと製品後のロットの異なる市販標準管理血清についても検討した。

【検査方法】

PA法で2回陽性であった検体については、EIA法で追試し、western blot(WB)法で確認した。

【結果】

本年度の成績を昨年度までの成績と共に表1に示した。献血者については、本年のHIV抗体陽性者は56人(男52人、女4人、外国人0人)で、スクリーニング開始後累計407人に達した。献血者10万人当たりでは、1988年の0.113人をボトムに1989年以降漸増傾向を示し、本年は0.91人となった。これを首都圏(1都3県)についてみると、1998年は27人で、10万人当たり1.92人となり1997年、1996年より減少した。男女別にみると、男26人、女1人であった。他の地域をみると中部、関西、中四国、九州の地域での増加傾向がみられ、10万人あたり関西ブロックの1.48人は関東ブロックとほぼ同じであり、中部ブロックの0.53人とともに目立つ増加であった。

HIV感染に関する問診(問診票14番)に対して“はい”と答えた人は、H血液センターの調査では、男性では献血不適格者の3.1%に、女性では1.8%にみられたがその割合は特に女性で年々増加傾向にある。そのうち10代・20代の男女青年層が80%を占め、女性の比率の増加が見られた。

HIV自己申告者数はほぼ横這い傾向であり、興味本位の虚偽の申告と考えられる例(虚偽の献血番号や生年月日の申告)も認められた。このことは今なお検査目的の献血が依然として行われていること

をうかがわせるものと考えられる。Hセンターでは自己申告を行った献血者について、その後の検査成績の追跡を行っているが、過去4年間の自己申告者はHIV抗体、P24抗原、HIV-RNAいずれも陰性であった。その後の再献血者に関しても全て陰性であった。

都内の病院において過去に輸血歴のある輸血患者は、1998年には2581人について検査が行われたが、HIV抗体陽性者は認められなかった。1997年12月に輸血を受けた症例は320例、輸血本数2,855本で、輸血後の追跡週数別のHIV抗体スクリーニング実施状況をみたところ、調査しえた82例中4週以上追跡された症例が75例(91%)、8週以上が59例(72%)、12週以上が51例(62%)であった。

妊婦については、本年度は152施設の協力を得て、青森(全)県、埼玉(全)県、千葉県、茨城(全)県、石川(全)県等、ほぼ全国(1都1道2府26県)のモニタリングが実施できた。このうち89施設(59%)で妊婦のHIV抗体検査が実施され、総計179,462人の結果が得られた。陽性者は1人(外国人1人、日本人0人)見いだされた。10万人あたりでは0.55人となる。

院内供血者、透析患者、医療従事者、健診受診者の各種集団においては抗体陽性者は認められなかった。HIV抗体検査依頼(多くは術前検査と考えられる)は9,193人で、陽性者が3人認められた。これら3例はいずれも主治医が感染の可能性を疑い検査依頼した例であった。

標準管理血清については市販品12ロットについては総てHIV抗体は陰性で、1990年から汚染した市販標準管理血清は確認されていない。これは試薬メーカー

での輸入体制と検査体制が完全に確立されたと考えられる。さらにはヒト由来のものから動物由来のものに変わってきているため測定するロット数も減少してきていることも明らかになった。また輸入された免疫グロブリン製剤15ロットについては、抗体陽性ロットは認められなかった。

【考察】

最近の献血者におけるHIV抗体陽性者の全国的な漸増傾向は、東京を主とするものの地方においても主に大都市を抱える地域に拡大していることを示している。首都圏では本年は一見減少傾向を見たものの、都内T血液センターでは、1998年はHIV抗体陽性者は1人であるが、1999年1月には4例の抗体陽性者が見いだされていることから、減少傾向にあると考えることは危険であろう。この数年は告知のための連絡がとれない例が多くなってきていることも問題である。これらのことは輸血の安全性を損なうことから、何らかの歯止めをかける積極的な対応が求められる。そのHIV抗体陽性者の累積数は407人にも達し、1998年の陽性率は、全国の献血者10万人あたり0.91人、抗体陽性者数、陽性率ともに過去最高となった。このような増加傾向は先進国中ではわが国だけである。(参考：図A,B,C)

A血液センターでのHIV抗体陽性者4人のうち1人はまったく感染の自覚は無く、感染経路もハイリスクではなく、HIV感染が広がってきていることを伺わせた。関西地域での急増傾向が1997年6月の新聞報道で、window期にあるHIV感染者から輸血によるHIV感染をみたとの情報が一般市民に伝わった時期から続いていることから、このような検査目的の献血をいかに排除するかを真剣に検討しなけ

ればならないであろう。一方、感染の自覚のない献血者もいることから、対策の見直しが必要である。特に自己申告(コールバック)例ではHIV抗体の確認検査はすべて陰性で、自己申告制が正しく行われているとは言いがたい事もあるが、献血者への問診を強化することに加え献血者教育を確実なものにし、繰返し献血者の確保をなお一層推進することがハイリスクドナーの混入防止に役立つと考えられるので、今後も積極的な活用を図る必要がある。さらにこれらの対策が安全性確保面においても機能しているかについてさらに継続して検討していく必要がある。特にどの位の献血希望者が日赤血液センターでの問診票14番の意味と意義を理解し、正しく答えているかを検証することは極めて困難ではあるが、受付システムの改善と問診の環境整備、正確な回答を誘導する問診技術、問診者への教育なども再検討をする必要があるであろう。また、初回献血者や献血回数の少ない献血者特に問診14番への「はい」との回答の多い青年層の採血については、問診で献血に対する認識を充分深めることも重要であると考えられる。

妊婦を対象としたモニタリングは、今年度も協力地域を新たに拡大し、北海道、九州を含めての全国規模での妊婦集団を対象にしたモニタリング体制を構築できたが、さらに東京都内、大阪などの都市についてもサンプリングを拡大する必要がある。今回得られた抗体陽性者は日本人0、外国人1であり、わが国の一般集団における感染頻度を代表しうるかについては即断しえないが、今後大都市、特に都内の対象例数を増やすことによってその実態を明らかにすることが望まれる。さらに妊婦を対象とする調査は、モニタ

リングの意義のほかにHIV感染妊婦が見出された場合の対処、すなわちカウンセリング体制の強化と出産時の受け入れ病院の充実に密接に関連することでもあることから、それらの実態をも明らかにしていくことが望まれる。なお、今後感染妊婦よりの母子間感染の実態および予防対策の効果なども明らかになりつつあることから、全妊婦を対象としたHIV抗体検査の導入も検討に値するであろう。

多人数の血漿や血清をプールしてつくられている輸入品である標準管理血清や免疫グロブリン製剤についての検討では、1990年より抗体陽性例がゼロになった。しかし、これらの原料血漿は国外の売血漿者由来であること、および製品前血清の従来よりの成績よりして、なおこれらの管理血清の取り扱いには注意を要し、さらに一歩進めて、これら原料血清の国内自給も検討すべきであろう。

表1 各種集団におけるHIV抗体陽性率

集団	地域	期間	例数	HIV抗体陽性
1. 献血者				
1-1 全国・年次別				
	東京,大阪 6県	1986年 2月-12月, 7月-12月	3,146,940	11(0.350/10万人)
	その他	11月-12月		
	全国	1987年 1月-12月	8,217,346	11(0.134/10万人)
	全国	1988年 1月-12月	7,974,147	9(0.113/10万人)
	全国	1989年 1月-12月	7,876,682	13(0.165/10万人)
	全国	1990年 1月-12月	7,743,475	26(0.336/10万人)
	全国	1991年 1月-12月	8,071,937	29(0.359/10万人)
	全国	1992年 1月-12月	7,710,697	35(0.454/10万人)
	全国	1993年 1月-12月	7,205,514	34(0.472/10万人)
	全国	1994年 1月-12月	6,610,525	36(0.545/10万人)
	全国	1995年 1月-12月	6,298,706	47(0.746/10万人)
	全国	1996年 1月-12月	6,039,393	46(0.762/10万人)
	全国	1997年 1月-12月	5,998,505	54(0.900/10万人)
	全国	◎1998年 1月-12月	6,137,378	56(0.91 /10万人)
計			89,031,245	407(0.45/10 万人)
1-2 首都圏・年次別				
	首都圏 東京 他3県	1986年 2月-12月 7月-12月	1,279,476	10(0.78/10万人)
	首都圏	1987年 1月-12月	2,049,192	8(0.39/10万人)
	首都圏	1988年 1月-12月	1,950,980	3(0.15/10万人)
	首都圏	1989年 1月-12月	1,886,929	11(0.58/10万人)
	首都圏	1990年 1月-12月	1,830,828	11(0.60/10万人)
	首都圏	1991年 1月-12月	1,871,050	16(0.86/10万人)
	首都圏	1992年 1月-12月	1,735,391	15(0.86/10万人)
	首都圏	1993年 1月-12月	1,639,384	21(1.13/10万人)
	首都圏	1994年 1月-12月	1,983,812	21(1.06/10万人)
	首都圏	1995年 1月-12月	1,428,641	27(1.89/10万人)
	首都圏	1996年 1月-12月	1,364,165	29(2.13/10万人)
	首都圏	1997年 1月-12月	1,383,491	31(2.24/10万人)
	首都圏	◎ 1998年 1月-12月	1,402,967	27(1.92/10万人)
計			21,806,306	230(1.05/10万人)

1-3 地域別献血者

北海道ブロック	1988年 1月-12月	206,752	1(0.48/10万人)
	1989年 1月-12月	205,722	0
	1990年 1月-12月	221,347	0
	1991年 1月-12月	239,381	1(0.42/10万人)
	1992年 1月-12月	229,199	2(0.87/10万人)
	1993年 1月-1994年1月	182,354	2(1.10/10万人)
	1994年 4月-12月	139,834	0
	1995年 1月-12月	381,403	1(0.26/10万人)
	1996年 1月-12月	381,187	0
	1997年 1月-12月	363,192	1(0.28/10万人)
	◎ 1998年 1月-12月	372,381	1(0.26/10万人)
	計	2,922,752	9(0.30/10万人)
	東北ブロック	1995年 1月-12月	494,141
1996年 1月-12月		453,507	0
1997年 1月-12月		441,919	4(0.91/10万人)
◎ 1998年 1月-12月		448,328	2(0.44/10万人)
関東ブロック	1995年 1月-12月	1,884,776	29(1.54/10万人)
	1996年 1月-12月	1,806,222	32(1.77/10万人)
	1997年 1月-12月	1,805,827	35(1.94/10万人)
	◎ 1998年 1月-12月	1,858,310	28(1.50/10万人)
中部ブロック	1987年 1月-12月	1,110,077	1(0.09/10万人)
	1988年 1月-12月	1,115,961	1(0.09/10万人)
	1989年 1月-12月	1,120,650	0
	1990年 1月-12月	1,104,299	4(0.36/10万人)
	1991年 1月-12月	1,149,889	4(0.35/10万人)
	1992年 1月-12月	1,107,952	5(0.45/10万人)
	1993年 1月-12月	1,028,113	4(0.39/10万人)
	1994年 1月-12月	952,564	1(0.10/10万人)
	1995年 1月-12月	904,063	3(0.33/10万人)
	1996年 1月-12月	851,943	3(0.35/10万人)
	1997年 1月-12月	927,527	1(0.11/10万人)
	◎ 1998年 1月-12月	942,358	5(0.54/10万人)
	計	123,153,96	32(0.25/10万人)
	関西ブロック	1995年 1月-12月	1,125,565
1996年 1月-12月		1,086,222	5(0.46/10万人)
1997年 1月-12月		994,634	12(1.21/10万人)
◎ 1998年 1月-12月		1,013,439	15(1.48/10万人)
中・四国ブロック	1995年 1月-12月	691,788	1(0.14/10万人)
	1996年 1月-12月	643,675	2(0.31/10万人)
	1997年 1月-12月	647,963	0
	◎ 1998年 1月-12月	672,184	2(0.29/10万人)
九州ブロック	1995年 1月-12月	816,970	5(0.61/10万人)
	1996年 1月-12月	816,750	4(0.49/10万人)
	1997年 1月-12月	817,443	1(0.12/10万人)
	◎ 1998年 1月-12月	830,378	3(0.36/10万人)