

厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業

# 日和見感染症の治療に関する研究

平成12年度 研究報告書  
(1/2)

主任研究者

木 村 哲

東京大学医学部 附属病院感染制御部、感染症内科 教授

## ま え が き

日本においてもいわゆるhighly active antiretroviral therapy (HAART) と呼ばれる併用療法が一般的治療法として軌道に乗って来た。HAARTが奏効すると日和見感染症の頻度が低下し、アメリカのようにエイズの発症が減少するはずであるが、日本ではむしろ増加傾向にあることが、本年度の班研究の結果明らかとなった。これは発症するまでHIVに感染していることを知らず、従ってHAARTの恩恵にも浴していないHIV感染者が増えていることを意味している。この事実はより効果的な啓発活動が必要であり、抗体検査へのアクセスを良くし、HAARTへ引き寄せる努力をすべきであることを示すと共に、日和見感染症の発症予防法、早期診断法、有効な治療法の開発が引き続き重要であることを示している。

本研究班は、このような実態調査のもとに、日和見感染症の診断法、治療法の立ち遅れを一刻も早く改善することを主たる目的として計画された。また、非加熱血液製剤によるHIV感染者の殆どはHCVにも感染している。HIV陽性の場合にはC型慢性肝炎の進行が早く、HCV量が多いうえserotype 1が多いことを考えるとインターフェロンが効きにくいと考えられていることから、HCV対策も合わせて検討することとした。日和見合併症については、日本ではカリニ肺炎が最も多く、次いでカンジダ症、CMV感染症、結核の順で、中でも結核が相対的に増加していることが注目された。今年度は日和見感染症の迅速診断法や治療法の研究などで多くの成果が得られた。特にCMV感染症についてはreal-time PCRによる血中CMVの定量がCMV感染症の診断のみならず発症の予知にも有益であることを立証できた。エイズに多いカリニ肺炎やトキソプラズマ症、クリプトスポリジウム症などは日常診療では比較的稀であることから、検査室での検出、診断経験が少なく、診断能力が低い状況にある。この点を是正するため、今年度も拠点病院の検査技師を対象として原虫検査の講習会を開催し、好評を博した。ここに今年度の成果の概要をまとめた。いずれも臨床に密着した有益な研究成果である。その結果をふまえ、今後のエイズ研究、診療に役立てて行きたい。

今年度は3年計画の初年度であったが、多くの成果が得られた。本研究に貢献下さった班員ならびに研究協力者の方々に感謝し、また外からこの研究を支えて下さった多くの関係者の方々に心から御礼申し上げます。

平成13年3月

主任研究者：木 村 哲

東京大学医学部感染制御学、感染症内科

厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業

「日和見感染症の治療に関する研究」

平成12年度 班の構成

木村 哲	東京大学医学部附属病院 感染制御部・感染症内科 教授
小池 和彦	東京大学医学部附属病院 感染症内科 助教授
河野 茂	長崎大学医学部第二内科 教授
斎藤 厚	琉球大学医学部第一内科 教授
竹内 勤	慶應義塾大学医学部 熱帯医学 教授
中村 哲也	東京大学医科学研究所 附属病院感染免疫内科 助教授
増田 剛太	都立駒込病院 感染症科 部長
森 亨	財団法人結核予防会 結核研究所 所長
安岡 彰	国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 医長
余郷 嘉明	東京大学医科学研究所 ウイルス感染研究部 助教授
吉崎 和幸	大阪大学健康体育部 保健センター 健康医学第一部門 教授
米山 彰子	東京大学医学部附属病院 検査部 講師

## ■ CONTENTS ■

### I. 平成12年度 総括研究報告書

日和見感染症の治療に関する研究 .....	1
木村 哲	

### II. 平成12年度 分担研究報告書

エイズ診療拠点病院における日和見感染症・エイズ指標疾患の動向 .....	13
森澤 雄司 ほか	
HIVにみられる日和見合併症の動向—HAART導入による影響— .....	18
国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 安岡 彰 ほか	
HIV陽性抗酸菌症の動向と診療のあり方に関する研究 .....	23
結核予防会結核研究所 森 亨 ほか	
結核合併HIV感染症に対するHAART施行例の検討 .....	31
国立療養所東京病院 呼吸器科 永井 英明 ほか	
HIV/結核重感染の病巣部におけるウイルス産生制御 .....	36
国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部 中田 光 ほか	
CMV感染症の診断・経過観察・発症予知における血中DNA定量の有用性 .....	43
東京大学医学部附属病院感染制御部 吉田 敦 ほか	
リアルタイムPCRを用いたKSHV/HHV-8複製の検出とサイトカインによる調節 .....	50
大阪大学健康体育部健康医学第一部門 宋 健 ほか	
PML患者における病態進行とJCウイルスDNAの動態 .....	55
東京大学医科学研究所・感染免疫大部門・ウイルス感染分野 余郷 嘉明 ほか	
HIV感染者における血中Pc抗原測定の意味 .....	65
東京都立駒込病院感染症科 増田 剛太 ほか	
日和見原虫感染症の治療に関する研究 — <i>Entamoeba dispar</i> の確実な無菌培養法の確立— .....	71
慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室 竹内 勤 ほか	

日和見原虫感染症の治療に関する研究 －新規ailanthone誘導体の抗アメーバ作用に関する実験的研究－ .....	76
慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室 竹内 勤 ほか	
日和見原虫感染症の治療に関する研究 －アメーバの嚢子形成機構の解明を通じた薬剤開発の標的の研究－ .....	82
東京慈恵会医科大学熱帯医学教室 牧岡 朝夫 ほか	
日和見原虫感染症の治療に関する研究 －赤痢アメーバの接着を阻止する遺伝子組換え型ヒトモノクローナル抗体の作製－ .....	88
東海大学医学部感染症学部門 橘 裕司 ほか	
クリプトスポリジウム症の化学療法に関する基礎的研究 －SCID マウス実験感染モデルを用いたアジスロマイシンおよびクラリスロマイシンの 抗クリプトスポリジウム効果の評価－ .....	93
金沢大学医学部、寄生虫学 井関 基弘 ほか	
アゾール系抗真菌薬の標的酵素14 $\alpha$ Demethylase の点変異の耐性機序への関与 .....	97
長崎大学医学部第二内科 掛屋 弘 ほか	
抗真菌剤投与中の患者からの真菌の分離状況と薬剤感受性についての検討 .....	106
東京大学医学部附属病院検査部 米山 彰子 ほか	
<i>Mycobacterium avium</i> complex(MAC)に対する薬剤併用効果についての検討 .....	113
東京大学医学部附属病院検査部 米山 彰子 ほか	
AIDSに合併した <i>M. Kansasii</i> の1例 .....	119
琉球大学医学部第一内科 當山 雅樹 ほか	
<i>P. carinii</i> の遺伝子多型と薬剤耐性 .....	122
東京大学医科学研究所 中村 哲也 ほか	
NKT細胞活性化による日和見真菌感染症の免疫療法に関する基礎的検討 .....	125
琉球大学医学部第一内科 川上 和義 ほか	

オステオポンチン(Eta-1)の細胞性免疫誘導における役割と 日和見真菌感染症の免疫療法への応用の可能性 .....	133
琉球大学医学部第一内科 高口 善信 ほか	
HIV感染肝硬変・肝癌症例への肝移植にむけて .....	139
東京大学医学部付属病院感染症内科 新谷 良澄 ほか	
HIV合併慢性C型肝炎に対する Interferon + Ribavirin 治療 .....	141
国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 菊池 嘉 ほか	
HIV/AIDS患者に認められた亜急性麻疹脳炎の1例 .....	148
国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 立川 夏夫 ほか	
日和見原虫感染症の治療に関する研究 —平成12年度「エイズに伴う日和見原虫感染症」に関する講習会開催について— .....	157
慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室 竹内 勤 ほか	

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### IV. 研究成果の刊行物・別冊

# 1. 総括研究報告

**厚生科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）**

**総括研究報告書**

**日和見感染症の治療に関する研究**

主任研究者：木村 哲 東京大学医学部附属病院感染制御部、感染症内科 教授



## 研究要旨

日和見合併症の実態調査を全国365のエイズ診療拠点病院を対象に行い、総計262件の報告が得られた。この件数は1998年の206件より多い。抗HIV療法を受けているかいないかに分けて解析したところ、HAARTを含め、何らかの抗HIV療法を受けている群ではいずれの合併症においても1995年以来順調に減少しているのに反し、治療を受けていない人での発症が相対的に著増しており、実数としても増加していることがうかがえた。無自覚の感染者をできるだけ治療の場に引き寄せるためにも更なる啓発と、検査体制の見直しが不可欠である(提言)。

血液中のサイトメガロウイルス(CMV)、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV/HHV8)、およびEBウイルス(EBV)の血中濃度をreal-time PCR法を用いて定量する方法を開発した。CMVについては83例のHIV感染者血液で検討でき、ブレイクポイント値を3,000コピー/mLとした場合、CMV感染症診断の感度は94%、特異度87%で、CMV感染症の診断に極めて有益であることが判明した。また、この定量値は治療経過、臨床症状とも良く相関した。更に、HIV感染者33例についてプロスペクティブに追跡し、10,000コピー/mLをブレイクポイントとするとCMV感染症の発症予知の感度は100%、特異度は88%であった。以上から、今回開発したreal-time PCR定量法はCMV感染症の予知や早期診断、治療効果の判定に極めて有効であることが示された。

抗アメーバ薬をスクリーニングし、植物由来のailanthoneが有効であることを見出した。テストした16種のailanthoneの内、2種が特に有効で、メトロニダゾールより4倍ほど強力であった。新生仔ハムスターを用いた肝膿瘍モデルにおいても有効性が示された。また海綿の一種であるJaspis由来のJasplakinolideは虫体内アクチンの凝集を促進し、嚢子形成を抑えることを見出した。SCIDマウスにクリプトスポリジウムをカテーテルで胃内に投与した感染モデルではアジスロマイシンおよびクラリスロマイシンを前投与しておく、有効であることが示された。

エイズ患者では抗真菌薬を繰り返し使用するためカンジタ(*C. albicans*)の耐性化が問題となっている。アゾール系抗真菌薬の標的酵素14 $\alpha$ -demethylase(14DM)のアミノ酸変異について耐性臨床分離株について検討し、Y132HとI471Tに変異があることを見出し、これが耐性の原因であることを証明した。日本で初めて分離されたアゾール耐性クリプトコッカス(*C. neoformans*)株について同様の検討を行いG484S変異のあることを見出した。

薬剤耐性を克服する方法の一つとして免疫担当細胞の活性を活用する方法が考えられる。マウス肺クリプトコッカス症モデルにおいてクリプトコッカスの排除にNKT細胞が重要な働きを担っていることを立証した。人工糖鎖 $\alpha$ -GalCerでNKT細胞を活性化するとクリプトコッカスの排除も促進されたことから、臨床応用も考えられる。

抗HIV療法の進歩と共にC型慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌対策の重要性がクローズアップされているが、肝硬変まで至った場合には肝移植以外に有効な治療法が見当たらない。研究班では東大医学部付属病院人工臓器移植外科の協力を得、生体部分肝移植の準備を進めた。残念ながら2例は手術を目前にして死亡したが、第3例目は既に東大医学部肝移植適応委員会の承認が得られ、3月末の移植手術に向け、東大医学部付属病院感染症内科に転院し準備が進められている。肝移植が成功すれば肝硬変のみならず血友病の治療にもなる。C型慢性肝炎については、HIV感染者ではserotype 1が多く、かつHCV-RNA量も多いためインターフェロン療法が効きにくい。そこで最近注目されているインターフェロン+リバビリン療法を試みた。これまで8例に試み、内3例でHCV-RNAの持続的低下が認められるなどの効果が認められている。

原虫感染症診断技術を向上させるため、エイズ診療拠点病院審査部の医師・検査技師を対象に講義と実習による講習会を行った(2月17日~18日、参加者102名)。

分担研究者	所属施設名・職名
木村 哲	東京大学医学部附属病院感染制御部、感染症内科・教授
小池和彦	東京大学医学部附属病院感染症内科・助教授
河野 茂	長崎大学医学部第二内科・教授
斎藤 厚	琉球大学医学部第一内科・教授
竹内 勤	慶應義塾大学医学部熱帯医学・教授
中村哲也	東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科・助教授
増田剛太	都立駒込病院感染症科・部長
森 亨	財団法人結核予防会結核研究所・所長
安岡 彰	国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター・医長
余郷嘉明	東京大学医科学研究所ウイルス感染研究部・教授
吉崎和幸	大阪大学健康体育部健康医学第一部門・教授
米山彰子	東京大学医学部附属病院検査部・講師

## A. 研究目的

本研究の目標はHIV感染症における各種日和見合併症の発症予防と早期診断の方法・技術の確立と新しい治療法の研究・開発にある。HAARTに十分反応しない例が3～4割存在し、有効例も途中から耐性となり、日和見合併症を発症する。また日和見合併症の発症で初めて来院する例も多いことから、日和見合併症に対する研究の必要性は依然高い。日和見合併症に対する対策を考えるためには、その実態と動向(トレンド)を知る必要がある。日本における大規模な調査はこれまで申請者が行ってきたもののみである。今回の研究で更にその動向調査を継続し、解析することにより、医学的・行政的に注目すべき疾患を明らかにできる。

高度の免疫不全に陥った患者では一旦発症すると治療に難渋することが多いので、発症を予防し、あるいは発症の初期に発見し早期に治療することがきわめて重要である。本研究においては日

和見合併症の発症予知とそれに基づく予防方法及び早期診断法を確立すると共に、種々の合併症の新しい治療法開発に向けた検討を行う。特に発症予知法を検討することにより、精度が高く、無駄のない予防投薬ができるようになる。このことは患者にとっても無駄な服薬や副作用を避けられ、また、医療経済上も大きなメリットとなる。

日和見感染症には耐性菌がつきものである。耐性菌問題を克服するため耐性化の機序を解明すると共に、薬剤感受性検査に時間のかかる結核菌の耐性を正確・迅速に判定する方法を実用化する。多剤耐性結核菌の増加が懸念されている状況下において、必要度の高い研究課題である。また、耐性菌による日和見感染症では抗菌薬や既に障害を受けているCD4、CD8には頼れないのでNKT細胞など他の免疫担当細胞を賦活する手法を開発する。また新しい作用機序の治療薬を研究・開発する。

合併症の中で最近問題が表面化しているのはHBV、HCVによる慢性肝炎、肝硬変症及び肝細胞癌である。これまで肝炎に対する積極的な検討が行われてこなかったが、血友病患者の9割以上がHCVに感染しており、肝硬変に移行している症例が増えている。深刻な社会問題であり是非とも取り組む必要がある。B型肝炎はSTDとしてのHIV感染者のみならず血友病患者にも見られる。肝炎、肝臓病学の専門家を加え、治療方針などを早急にとりまとめる予定である。

## B. 研究方法

以下の1)から6)までのテーマを平行してそれぞれ3ヶ年計画で実施する。

- 1) 日和見合併症の実態及び動向の調査と解析(主として木村哲、森亨、安岡彰が担当); 全国の拠点病院を対象に当該年毎に診断したエイズの指標疾患の患者数、診断時のCD4数、予防投薬の有無、診断根拠などを調査し、その頻度・推移を解析する。発症時のCD4数の分布から、CD4数を基準とした場合の発症予防投与の開始時期を定め、日常診療の指針となるものを作成する。増加を示す日和見合併症が

- ある場合はその対策についての提言をまとめる。結核については、特に注意が必要であるため、上記の全国調査とは別に、結核を中心に診療している機関を対象に患者背景などより詳細な調査を行い、結核蔓延防止の方策を明らかにする。
- 2) 日和見合併症予知マーカーの開発と効率的予防法並びに早期診断法の構築(主として木村哲、中村哲也、増田剛太、安岡彰、余郷嘉明、吉崎和幸が担当):これまで血中CMVのreal-time PCRによる定量結果がCMV感染症の予知及び早期診断に有益であることを検証してきた。この結果にCD4数を組み合わせることにより発症予知の精度を更に高めて行く。これにより経済効率の良いCMV感染症の発症予防投薬を可能とする。同様のことをEBウイルス、HHV8についても検討し、リンパ腫及びカポジ肉腫の発症予知を可能とする。これによりタイムリーに、無駄なくリンパ腫及びカポジ肉腫の早期診断・早期治療が可能となる。
- 3) 日和見感染症の診断法、治療法の改良と開発(主として竹内勤、米山彰子が担当):トキソプラズマ、赤痢アメーバのモノクローナル抗体による血清学的方法と遺伝子診断法を使用して、病原性に基づいた感染株の同定を行う迅速診断システムを開発する。かつ新規化学療法薬開発の標的となる酵素を見出したので、阻害薬を検討する。非定型抗酸菌につき日本の臨床分離保存株で検討したところ、リファンピシンやニューキノロンに感受性のものが多いことが判明した。このことをより多くの株で確認すると共に、クラリスロマイシンにリファンピシリンとニューキノロンの併用療法が有効であるか否かを検討する。
- 4) 薬剤耐性の迅速診断法の開発と耐性菌感染症の克服(主として河野茂、斎藤厚、中村哲也が担当):結核菌耐性にかかわる遺伝子の異常が判っているものについては遺伝子工学的手法により、簡便かつ迅速に耐性変異を検出できる系を開発する。既に基礎検討は終了しており、実用化が期待できる。真菌の耐性化の機序についても検討する。また耐性菌による感染

症の治療には免疫系の賦活が不可欠である。感染モデル動物を用いNKT細胞の賦活などによる新しい治療法を開発を試みる。

- 5) 慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の治療法の開発(主として小池和彦、中村哲也、安岡彰が担当):HIV感染症における肝炎のインターフェロン療法への適応について検討する。インターフェロン無効例につき他の抗ウイルス薬との併用の妥当性について検討する。更に肝硬変症、肝細胞癌合併例の生体肝移植の適応について指針を作成する。この際移植肝をHCV感染から守る手段、また血友病患者における大手術の出血防止対策、術者のHIV、HCV感染に対する予防策など多面的な検討も十分行うものとする。
- 6) 合併症診療に関する普及・啓発:原虫感染症の診断技術を向上させるため、拠点病院検査部の医師・検査技師を対象に診断技術、講習会を実施する(毎年)。HIV陽性抗酸菌症の治療に関するガイドラインを作成する(3年目に刊行)。HIV陽性C型慢性肝炎治療法のガイドラインを作成する(3年目に刊行)。

(倫理面への配慮)

本研究は患者のプライバシー保護に十分配慮すると共に患者の不利益となるような事態が生じないように配慮し、慎重に実施する。研究用に血液など検体を採取する場合は、その目的、検査の内容などを説明し了解を得る。全国調査においても患者名、病院名など解析に必要な個人情報を入力しない。肝移植については特にそのメリット、デメリット、予測される危険性などにつき十分説明し、それでも移植を強く希望するかどうかを確認した上で、その施設の定める手続きを遵守して実施する。動物を用いる研究においても動物に苦痛を与えないよう配慮しヘルシンキ宣言にのっとり実施する。

## C. 研究結果

### 1) 日和見合併症の実態および動向の調査、解析と提言

実態調査は先行研究「HIV感染症の臨床研究」で

1995年から1998年まで行われて来た。今回はこれを継続する形で1999年について調査した。調査対象は全国365のエイズ診療拠点病院で、194施設(53%)から回答が得られ、総計262件の報告が得られた。この件数は1998年の206件より多く、HAARTが普及していると思われるにもかかわらず減少していない。そこで抗HIV療法を受けているかいないかに分けて解析したところ、HAARTを含め、何らかの抗HIV療法を受けている群ではいずれの合併症においても1995年以来順調に減少しているのに反し、治療を受けていない人での発症が相対的に著増しており、実数としても増加していることがうかがえた。無自覚の感染者をできるだけ治療の場に引き寄せるためにも更なる啓発と、検査体制の見直しが不可欠である(提言)。

## 2) 日和見合併症予知マーカーの開発と効率的予防法並びに早期診断法の構築

血液中のサイトメガロウイルス(CMV)、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV/HHV8)、およびEBウイルス(EBV)をreal-time PCR法を用いて定量する方法を開発した。CMVについては83例のHIV感染者血液で検討でき、この内、16例にCMV感染症を認めたが、この16例では1例を除き全て血中CMVが高値を示した。一方、CMV感染症のない67例では、有意に低い値を示し、ブレイクポイント値を3,000コピー/mLとした場合、CMV感染症診断の感度は94%、特異度87%で、CMVのreal-time PCR定量がCMV感染症の診断に極めて有益であることが判明した。また、この定量値は治療経過、臨床症状とも良く関連した。更に、HIV感染者33例についてプロスペクティブに追跡したところ、8例が発症し、発症前のCMV-DNA量は全例で10,000コピー/mLを越えており、この値をブレイクポイントとするとCMV感染症の発症予知の感度は100%、特異度は88%であった。以上から、今回開発したCMV-DNAのreal-time PCR定量法はCMV感染症の予知や早期診断、治療効果の判定に極めて有効であることが示された。

KSHV/HHV8、EBVについても同様の検討を進めている。進行性多巣性白質脳症の原因であるJCウイルス(JCV)の髄液PCRは診断には有効であっ

たが、発症初期には陰性であり早期診断には適していないことが判明した。

## 3) 日和見合併症の診断法、治療法の改良と開発

抗アメーバ薬をスクリーニングし、植物由来のailanthoneが有効であることを見出した。*in vitro*でテストした16種のailanthoneの内、2種が特に有効で、メトロニダゾールより4倍ほど強力であった。新生仔ハムスターを用いた肝臓モデルにおいても有効性が示された。また海綿の一種であるJaspis由来のJasplakinolideは虫体内アクチンの凝集を促進し、嚢子形成を抑えることを見出した。

クリプトスポリジウムに対しては塩酸パロモマイシンが有効との報告があるが、製造中止となっており入手できない。SCIDマウスにクリプトスポリジウムをカテーテルで胃内に投与した感染モデルではアジスロマイシンおよびクラリスロマイシンを前投与しておく、有効であることが示された。

*Mycobacterium avium complex*にはクラリスロマイシン(CAM)以外に有効な治療薬がないとされているが、これまでの微量液体希釈法による検討でリファンピシン、レボフロキサシン、スパロフロキサシン(SPFX)なども有効な場合が多いことを明らかにしてきた。今回はアミカシン(AMK)も有効であることを確認し、CAMとAMK、CAMとEB(エタンブトール)、CAMとSPFXなどの併用で相乗作用が見られることを明らかにした。

## 4) 薬剤耐性の迅速検査法の開発と耐性菌感染症の克服

エイズや臓器移植後の免疫不全状態の患者では真菌症の治療および予防にアゾール系抗真菌薬がくり返し使われるため、カンジタ(*C. albicans*)の耐性化が報告されるようになってきた。標的酵素14 $\alpha$ -demethylase(14DM)のアミノ酸変異について耐性臨床分離株について検討したところ、Y132HとI471Tに変異があることを見出し、またその変異がホモ接合体のとき高感度な耐性となることを証明した。日本で初めて分離されたアゾール耐性クリプトコッカス(*C. neoformans*)株について同様の検討を行いG484S変異のあることを見出した。

カリニ原虫(PC)の薬剤耐性の原因を探る手段としてPC-DNAのITS領域の遺伝子型を解析し、24例のカリニ肺炎患者より得られたPCから30種類の遺伝子型を見出した。頻度の高かった遺伝子型はEb、Eg、Ne、Uieなどであり、同一患者から複数の遺伝子型が検出されることが多かった。まだ薬剤耐性との関連は解析できていないが、この遺伝子型の解析はPCの院内感染の判定に有用であった。

薬剤耐性を克服する方法の一つとして免疫担当細胞の活性を活用する方法が考えられる。マウス肺クリプトコッカス症モデルにおいてクリプトコッカスの排除に最近新しく発見されたNKT細胞が重要な働きを担っていることを立証した。人工糖鎖 $\alpha$ -GalCerでNKT細胞を活性化するとクリプトコッカスの排除も促進されたことから、臨床応用も考えられる。

#### 5) 慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の治療

抗HIV療法の進歩と共にC型慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌対策の重要性がクローズアップされているが、肝硬変まで至った場合には肝移植以外に有効な治療法が見当たらない。現に家族をドナーとした生体部分肝移植を希望する患者がこれまでに3名現れた。このような要望に応えるため、研究班では東大医学部付属病院人工臓器移植外科の協力を得、生体部分肝移植の準備を進めた。残念ながら2例は手術を目前にして死亡したが、第3例目は既に東大医学部肝移植適応委員会の承認が得られ、3月末の移植手術に向け、患者はACCから東大医学部付属病院感染症内科に転院し準備が進められている。多くのリスクファクターを抱えているので慎重に行う予定である。肝移植が成功すれば肝硬変のみならず血友病の治療にもなる。

C型慢性肝炎については、HIV感染者ではserotype 1が多く、かつHCV-RNA量も多いためインターフェロン療法が効きにくい。そこで最近注目されているインターフェロン+リバビリン療法を試みた。これまで8例に試み、内3例でHCV-RNAの持続的低下が認められるなどの効果が認めれている。更にはPEGインターフェロン+リバビリンとの比較試験を計画している。

#### 6) 合併症診療に関する普及・啓発

原虫感染症診断技術を向上させるため、エイズ診療拠点病院審査部の医師・検査技師を対象に講義と実習による講習会を行った(2月17日～18日、参加者102名)。

#### D. 考察

テーマ1の動向調査については半数以上の拠点病院から報告が得られた。HAART導入にもかかわらず、日和見合併症が減っていないことが示され、提言を導く成果が得られたので初年度の目標は達成された。日和見感染症の発症状況がどのようになっているかを知ることは、それらの診療体制や感染症拡大の防止を考える上からも医学的、社会的、行政的に重要な意義を持つ。日和見合併症の発症頻度は国によっても大きく異なり、国際比較も必要である。動向(トレンド)を監視することは対策を考えていく上で必須の作業である。今回の成績は、これらに貢献できたものと思われる。今後も成果が社会に還元できると思われる。

テーマ2の発症予知、早期診断についてはCMV-DNAのreal-time PCR定量が、実用化できるところまで到達できた。CMV感染症の診断や、発症予知を容易にできたことは医療経済上、あるいは不必要な投薬による副作用や患者の負担減のために大変役立つものと思われる。本当に治療や発症予防を必要としている患者を絞り込むことが可能となったからである。より多くの合併症で、このことが可能となるようにしていきたい。カポジ肉腫に対するKSHV/HHV8についても有望であることが示されたが、リンパ腫に対するEBVについては症例数が不十分で、2年目、3年目への課題とされた。

テーマ3の診断法、治療法の改良と開発については、赤痢アメーバ症の治療薬候補品がいくつか見い出された。アメーバ赤痢の新規治療薬開発に向けて、臨床応用を視野に入れこのまま推進したい。クリプトスポリジウム症についても検討を開始した。トキソプラズマ症についても検討を続けている段階である。成果は、まだ臨床応用まで至っていないが、原虫感染症の治療薬は非常に限

られているので、新薬の開発に対する社会的必要性は非常に高い。同様に非定型抗酸菌 (MAC) に対する治療薬も限られているので AMK が有効であることの発見や、併用による相乗効果の発見は、臨床的にも大きな意義を持っている。

テーマ4の耐性検査に関しては真菌の薬剤耐性の機序を遺伝子レベルで一部解明できた。これは薬剤耐性の迅速診断に結びつくものであり、意義深い。増殖速度が遅く、耐性検査に時間のかかる結核菌でも遺伝子変異に基づく迅速診断法を検討中であり、これに成功すれば世界的にも大きな貢献となる。真菌について進展があり迅速耐性検査法の開発に向け一歩前進した。結核菌の迅速耐性検査法の開発は、まだ基礎検討の段階のままであり、目標より遅れている。耐性菌感染症の克服についてはNKT細胞を活性化する方法を中心に進展が見られた。 $\alpha$ -Gal CerでNKT細胞を活性化するなどの臨床応用も考えられる。

テーマ5の肝硬変対策については生体部分肝移植の実施までこぎつけたことの意義は大きい。3月末の実施を目標にしているが、ドナーの自己血貯血の進み具合によっては4月以後になる可能性もある。肝移植は血友病と肝硬変、肝細胞癌両者の治療をねらったものであり、患者の身体的負担も大きい。成功すればそれに勝るメリットが得られるため、先端的医療の一つとして慎重かつ着実に進めていくべきものと考えられる。医学的、社会的意義は大きい。生体部分肝移植の第1例目の成否がHCVによる肝硬変を持つ患者に与える精神的影響も考え、第1例目が成功するよう全力を傾ける。今後移植希望例が増加するものと見込まれるが、東大医学部附属病院人工臓器移植外科、手術部などとのスムーズな連携が確立できたので、今後の要望にいつでも応えられる状況にある。一方、可能な限り移植が必要とならないよう、インターフェロンを中心として肝硬変、肝細胞癌への進展を阻止する方法を見出すことが、更に意義深いものとする。C型慢性肝炎についてはインターフェロン+リバビリンの臨床試験をスタートさせた。ほぼ目標通りに進んでいる。次年度にはPEGインターフェロンとの比較試験を予定して

いるが、PEGについては薬剤の入手が困難なことから試験が少し遅れている。PEGインターフェロンはserotype 1の多い血友病患者にも効果が期待でき、更にリバビリンを併用することにより成績が一段と向上するのではないかとと思われる。1年以内に入手できる見通しとなっているのでpilot studyを予定している。その後、HIV陽性肝炎の治療方針をまとめ、ガイドラインを作成する予定である。HIV陽性抗酸菌症の治療についてもガイドラインを作成する予定で準備を進めている。

テーマ6の普及・啓発についても、ほぼ予定通り進んでいる。診断講習会は実施できた。結核及び肝炎の治療ガイドラインは3年目での刊行を目指しており、それぞれ準備を進めている。普及・啓発は医学・医療のみならず、社会的、行政的にも有意義である。

## E. 結論

- 1) 日本ではHAART導入後も日和見合併症の発症は減少していない。これはHIV感染症に罹患していることを知らぬまま発症に至った症例が増えているためと思われる。
- 2) 血中のCMV-DNAをreal-time PCRで定量することにより、CMV感染症の診断が可能となり、発症も高い確率で予知可能となった。
- 3) 赤痢アメーバ症の新規治療薬の候補品を見出した。
- 4) カンジダ及びクリプトコッカスのアゾール耐性機序として、新たな遺伝子変異を明らかにした。
- 5) 動物モデルにおいて、NKT細胞の活性化が真菌症の治療に有効であることを見出した。
- 6) 血友病に合併したHIV陽性、C型重症肝硬変患者に対し、生体部分移植を行うこととなった。インターフェロン+リバビリンの臨床試験を開始した。現在その効果を追跡中である。PEGインターフェロンの臨床試験を計画中である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

1. S. Hashimoto, et al.; Delays and continuation of hospital visits among HIV-infected persons and AIDS cases in Japan. *J. Epidemiol.* 10 (1): 65-70, 2000
2. Y. Shintani, et al.; The significance of hepatitis B virus DNA detected in hepatocellular carcinoma of patients with hepatitis C. *Cancer* 88 (11): 2478-2486, 2000
3. U. Machida, et al.; Real-time automated PCR for early diagnosis and monitoring of cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *J. Clin. Microbiol.* 38 (7): 2536-2542, 2000
4. M. Koizumi, et al.; Biologically active oligodeoxyribonucleotides. part 12: <sup>1</sup>N<sup>2</sup>-methylation of 2'-deoxyguanosines enhances stability of parallel G-quadruplex and anti-HIV-1 activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10: 2213-2216, 2000
5. T. Tomita, et al.; Effect of ions on antibacterial activity of human beta defensin 2. *Microbiol. Immunol.* 44 (9): 749-754, 2000
6. N. Mori, et al.; Susceptibility to vancomycin of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Isolated in a university hospital in Japan. *J. Jpn. Assoc. Infect. Dis.* 74 (11): 966-972, 2000
7. A. Yoneyama, et al.; *Ralstonia pickettii* colonization of patients in an obstetric ward caused by a contaminated irrigation system. *J. Hosp. Infection* 46: 79-80, 2000
8. S. Hitomi, et al.; Control of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a neonatal intensive care unit by unselective use of nasal mupirocin ointment. *J. Hosp. Infection* 46: 123-129, 2000
9. H. Yotsuyanagi, et al.; Virologic analysis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: frequent involvement of hepatitis B virus. *J. Infectious Dis.* 181: 1920-8, 2000
10. 市川誠一, ほか; HIV/AIDS医療費に関する研究 - AZT、ddIの占める費用割合 -. *日本エイズ学会誌* 2 (1): 22-29, 2000
11. 木村哲, ほか; HIVプロテアーゼ阻害薬AG-1343 (メシル酸ネルフィナビル) の日本人HIV感染症患者に対するウイルス学および免疫学的効果の検討. 第II/III相臨床試験の成績. *医学のあゆみ* 192 (9): 915-939, 2000
12. 大塚喜人, ほか; 多剤耐性 *Corynebacterium amycolatum* によるIVH感染の1例. *日本臨床微生物学雑誌* 10 (1): 51-55, 2000
13. 矢野久子, ほか; 空気感染予防のための簡易型HEPAフィルター空気清浄装置の評価. *環境感染* 15 (2): 145-151, 2000
14. 中村好一, ほか; デルファイ法による調査結果からみたHIV感染/AIDS疫学像. *日本エイズ学会誌* 2 (2): 127-133, 2000
15. 木村哲, ほか; Ritonavir (ABT-538) 国内における臨床試験. *化学療法の領域* 16 (8): 1374-1384, 2000
16. 林佳枝, ほか; 抗HIV多剤併用療法にてサイトメガロウイルス網膜炎の鎮静化を維持できたAIDSの4例. *眼紀* 51: 782-786, 2000
17. Y. Shintani, et al.; Significance of hepatitis B virus DNA detected in hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. *Cancer* 88:2478-2486, 2000
18. H. Yotsuyanagi, et al.; Virological analysis of "non-B, non-C" hepatocellular carcinoma in Japan: frequent involvement of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 181:1920-1928, 2000
19. T. Maruyama, et al.; Emergence of the precore mutant late in chronic hepatitis B infection correlates with the severity of liver injury and mutations in the core region. *Am J Gastroenterol* 95:2894-2904, 2000
20. K. Koike, et al.; Transgenic mouse models for viral hepatocarcinogenesis. In: *Molecular target for hematological malignancies and cancer*. Edited by Y. Niho. Kyushu University Press, Fukuoka, p15-28, 2000
21. H. Kakeya, et al.; Genetic analysis of azole resistance in the Darlington strain of *Candida albicans*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44: 2985-2990, 2000
22. K. Kawakami, et al.; Activation of V $\alpha$ 14+ natural killer T cells by  $\alpha$ -galactosylceramide results in development of Th1 response and local host resistance in mice infected with *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.* 69: 213-220, 2001
23. S. Kobayashi, et al.; Cultivation of *Entamoeba dispar*: Growth promoting effect of ferredoxin. *Arch. Med. Res.* 35: 209-210, 2000
24. J. A. Dvorak, et al.; The application of the atomic force microscope to studies of medically important protozoan parasites. *J. Electron Microscopy* 49: 429-435, 2000
25. A. Makioka, et al.; Effect of dinitroaniline herbicides on the growth of *Entamoeba histolytica*. *J. Parasitol.* 86: 607-610, 2000
26. H. Tachibana, et al.; *Entamoeba dispar* but not *E. histolytica*, detected in a colony of chimpanzees in Japan. *Parasitol. Res.* 86: 537-541, 2000
27. X-J. Cheng, et al.; *Entamoeba histolytica*: bacterial expression of a human monoclonal antibody which inhibits *in vitro* adherence of trophozoites. *Experimental Parasitol.* 96: 52-56, 2000
28. X-J. Cheng, et al.; Molecular cloning and characterization of peroxiredoxin from *Entamoeba moshkovskii*. *Arch. Med. Res.* 31: S65-S66, 2000

29. X-J. Cheng, et al.; Bacterial expression of a human monoclonal antibody that inhibits *in vitro* adherence of *Entamoeba histolytica* trophozoites. Arch. Med. Res. 31: S311-S312, 2000
30. A. Makioka, et al.; Involvement of signaling through protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase in the encystation of *Entamoeba invadens*. Archives Med. Res. 31: s185-186, 2000
31. A. Makioka, et al.; Growth inhibition and actin aggregate formation of *Entamoeba histolytica* by jasplakinolide. Archives of Medical Research 31: s145-146, 2000
32. A. Makioka, et al.; *Entamoeba invadens*: Protein kinase C inhibitors block the growth and encystation. Experimental Parasitol. 95: 288-290, 2000.
33. A. Makioka, et al.; Effect of antitubulin drug oryzalin on the encystation of *Entamoeba invadens*. Parasitol. Res. 86: 625-629, 2000
34. A. Makioka, et al.; Effect of cytochalasin D on the growth, encystation and multinucleation of *Entamoeba invadens*. Parasitol. Res. 86: 599-602, 2000
35. A. Makioka, et al.; Appearance of a stage-specific immunodominant glycoprotein in encysting *Entamoeba invadens*. Parasitol. Res. 86: 81-85, 2000
36. Y. Saito-Nakano, et al.; Identification and characterization of Rab5 homologue in *Entamoeba histolytica*. Archives Med. Res. 31: s155-156, 2000
37. T. Nozaki, et al.; Sulfur-amino acid biosynthesis in *Entamoeba*: characterization of a gene encoding cystathionine  $\gamma$ -synthase involved in methionine biosynthesis from *Entamoeba*. Archives Med. Res. 31: s69-70, 2000
38. T. Nozaki, et al.; Cloning and biochemical characterization of gene encoding two isozymes of cysteine synthase from *Entamoeba dispar*. Mol. Biochem. Parasitology 107: 129-133, 2000
39. H. Tachibana, et al.; High prevalence of infection with *Entamoeba dispar*, but not *E. histolytica*, in captive macaques. Parasitol. Res. 87: 14-17, 2001
40. N. Hosoya, et al.; Genotyping of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* isolates in Japan based on nucleotide sequence variations in internal transcribed spacer regions of rRNA genes. Microbiol. Immunol. 44:591-596, 2000
41. Y. Mori; Recent trends in tuberculosis, Japan. Emerging Infectious Diseases 6 (6): 566-568, 2000
42. Weiden M, et al.; Diofferentiation of monocytes to macrophages switches the Mycobacterium tuberculosis effect on HIV-1 replication from stimulation to inhibition: modulation of interferon response and CCAAT/enhancer binding protein beta expression. J. Immunol. 165: 2028-2039, 2000
43. 森亨; わが国における結核の蔓延. 臨床と研究 77 (4): 668-672, 2000
44. 森亨; 結核流行の変遷と問題点. 日本内科学会雑誌 89 (5): 834-840, 2000
45. 森亨; 日本の結核増加の原因を探る. 内科 86 (2): 412-414, 2000
46. 中田光, ほか; AIDSに合併する結核. 結核 75 (9): 547-556, 2000
47. H. Gatanaga, et al.; Influence of Prior HIV-1 Infection on the Development of Chronic Hepatitis B infection. Eur. J. Microbiol. infect. Dis. 19/3: 237-239, 2000
48. N. Miyashita, et al.; Seroprevalence of Antibodies to Chlamydia spp. in Human Immunodeficiency Virus-infected Subjects in Japan. Microbiol. Immunol. 44 (9): 781-785, 2000
49. M. Baba, et al.; Acute Hepatitis Outbreak in Tokyo Caused by Hepatitis A Virus of Common Origin Transmitted through Oral and Sexual Routes. Jpn. J. Infect. Dis. 53: 127-129, 2000
50. S. Yashizawa, et al.; A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. Annals of Allergy, Asthma, & Immunology 85 (3): 241-244, 2000
51. I. Genka, et al.; Highly Active Antiretroviral Therapy for the Treatment of Kaposi's Sarcoma Associated with Primary Human Immunodeficiency Virus Type-1 Infection. Jpn. J. Infect. Dis. 53: 166-167, 2000
52. C. Yasuoka, et al.; Successful Treatment of Acute Myeloradiculoneuritis with High-Dose Corticosteroids in a Patient with Primary HIV-1 Infection. Jpn. J. Infect. Dis. 53: 171-172, 2000
53. A. Kato, et al.; Lack of disease-specific amino acid changes in the viral proteins of JC virus isolates from the brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. Arch. Virol. 145: 2173-2182, 2000
54. 清水優子, ほか; 高活性抗レトロウイルス療法が有効であった後天性免疫不全症候群に伴う進行性多巣性白質脳症一例. 臨床神経学 40: 821-826, 2000
55. 余郷嘉明, ほか; JCウイルスの遺伝的変化と潜伏感染: 進行性多巣性白質脳症との関連. Annual Review 神経2001 中外医学社 p.135-144, 2001
56. N. Nishimoto, et al.; Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. Blood 95: 56-61, 2000
57. Y. Mori, et al.; Human Herpesvirus 8-encoded interleukin-6 homologue (viral IL-6) induces endogenous human IL-6 secretion. J. Med. Virol. 61: 332-335, 2000



58. 中原英子, ほか; 感染とIL-6. 臨床と微生物 27: 17-23, 2000
59. 西本憲弘, ほか; HIV感染病態におけるIL-6を介したKSHVとHHV-8のウイルス間クロストーク. 日本臨床免疫学会誌 23: 586-590, 2000
60. 杉村和久, ほか; HIV-1: エントリーインヒビターとスキン免疫. 日本臨床免疫学会誌 23: 592-596, 2000
61. 西本憲弘; リンパ腫と反応性病変との境界—Castleman病の新たな知見. 血液フロンティア 11: 197-204, 2001
2. 学会発表
1. 森澤雄司, ほか; エイズ診療拠点病院における日和見感染症・エイズ指標疾患の動向. 第14回日本エイズ学会学術集会・総会 京都 2000
2. 吉田敦, ほか; CMV感染症におけるreal-time PCR法による血中CMV DNA定量の有用性. 第14回日本エイズ学会学術集会・総会 京都 2000
3. 奥川周, ほか; 左水腎症にて発症したHIV-1関連リンパ腫の一例. 第14回日本エイズ学会学術集会・総会 京都 2000
4. 上田久仁子, ほか; 頭頸部悪性腫瘍を合併したHIV陽性患者の2例. 第14回日本エイズ学会学術集会・総会 京都 2000
5. 遠藤博久, ほか; グラム陽性球菌の薬剤感受性の変化-血液由来株での年代別変化について- 第12回日本臨床微生物学会総会 岐阜 2001
6. K. Koike; HCV-related hepatocarcinogenesis. 3rd JSH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON LIVER CIRRHOSIS & LIVER CANCER, Tokyo 2000
7. H. Yotsuyanagi, et al.; VIROLOGICAL ANALYSIS OF "NON-B, NON-C" HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN JAPAN. IASL-APASL Joint Meeting, Fukuoka 2000
8. T. Tsutsumi, et al.; ANALYSIS OF THE GENES DIFFERENTIALLY EXPRESSED IN HCV CORE GENE TRANSGENIC MICE. IASL-APASL Joint Meeting, Fukuoka 2000
9. T. Tsutsumi, et al.; Hepatitis C virus core protein binds to retinoid X receptor-alpha and modulates its transcriptional activity. 7th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses, Gold Coast 2000
10. A. Sabile, et al.; Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. 7th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses, Gold Coast 2000
11. K. Moriya, et al.; Induction of Oxidative Stress without Inflammation in the Liver of Mice Transgenic for Hepatitis C Virus Core Gene. 7th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses, Gold Coast 2000
12. T. Tsutsumi, et al.; HCV core protein modulates intrahepatic cytokine expression and activates AP-1 in transgenic mice. 7th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses, Gold Coast 2000
13. 新谷良澄, ほか; 我が国における非B非C型肝炎細胞癌の分子ウイルス学的検討. 第37回 日本臨床分子医学会学術総会 2000
14. 森屋恭爾, ほか; HCVコア遺伝子トランスジェニックマウス肝におけるラジカル発生と肝発癌における役割. 第36回 日本肝臓学会総会 2000
15. 四柳宏, ほか; 我が国における非B非C型肝炎細胞癌の分子ウイルス学的検討. 第59回 日本癌学会総会 2000
16. 堤武也, ほか; C型肝炎ウイルス (HCV) コア遺伝子トランスジェニックマウスの肝臓におけるサイトカン発現の変化. 第59回 日本癌学会総会 2000
17. 森屋恭爾, ほか; HCVコア遺伝子トランスジェニックマウス肝におけるラジカル発生と肝発癌における役割. 第59回 日本癌学会総会 2000
18. 小池和彦; C型肝炎発がんマウスモデル. 第59回 日本癌学会総会 2000
19. Y. Kinjo, et al.; Effect of NKT cell activation on cryptococcal infection. The FASEB J. 14: A953, 2000
20. 金城雄樹, ほか;  $\alpha$ -galactosylceramideによるV $\alpha$ 14+NKT細胞の活性化とクリプトコッカス感染防御の誘導. 日本免疫学会総会・学術集会記録 30: 291, 2000
21. 川上和義, ほか; クリプトコッカス感染マウスでのNKT細胞活性化によるIFN- $\gamma$ 産生誘導におけるIL-18の役割. 日本免疫学会総会・学術集会記録 30: 286, 2000
22. 高口善信, ほか; *Penicillium marneffeii* 刺激によるPBMCからのIL-12p40産生誘導におけるオステオポンチンの役割. 日本免疫学会総会・学術集会記録 30: 292, 2000
23. 辻守康, ほか; 当教室における過去9年間のニューモシスチス・カリニ循環抗原陽性症例について. 第11回日本臨床寄生虫学会, 東京, 2000
24. A. Yasuoka, et al.; Effectiveness and adverse reactions of Nevirapine in Japanese HIV-1 positive patients -High prevalence of adverse reactions-. 40th ICAAC Tronto Canada 2000
25. 安岡彰; 治療中に意識障害を来したエイズ・ク

- リプトコックス髄膜炎の1例. 第1回真菌症フォーラム 2000年3月 東京 2000
26. 中島由紀子, ほか; 当センターにおける輸入感染症患者の実際. 第49回日本感染症学会東日本地方会 旭川 2000
  27. 坂口美季, ほか; 新しい鋭利物廃棄容器の作成 - A-BOXの作成とその評価 -. 第15回日本環境感染学会総会 2000年2月 大分 2000
  28. 安岡彰; 免疫不全宿主に発症する緑膿菌感染症. 第34回緑膿菌感染症研究会 2000年1月 山口 2000
  29. 安岡彰; エイズ診療における医療事故防止体制の確立と問題点. 公開シンポジウムエイズ医療体制の確立を目指して 2000年2月 2000
  30. 安岡彰; 新しい抗HIV薬ネビラピンの臨床成績. 第74回日本感染症学会総会 福岡 2000
  31. 相澤佐織, ほか; 抗HIV薬未治療患者に対するAZT/3TC/IDV併用療法の治療経過. 第74回日本感染症学会総会 福岡 2000
  32. 山口正純, ほか; 治療歴のないHIV感染者に対するd4T+3TC+NfVの臨床効果の検討. 第74回日本感染症学会総会 福岡 2000
  33. 山本善彦, ほか; Salvage療法としてのプロテアーゼ阻害剤2剤併用療法 (doublePI). 第74回日本感染症学会総会 福岡 2000
  34. 源河いくみ, ほか; エファビレンツ投与例の短期治療成績. 第74回日本感染症学会総会 福岡 2000
  35. 菊池嘉, ほか; 男性同性愛HIV感染者における赤痢アメーバ抗体保有率. 第74回日本感染症学会総会 福岡 2000
  36. 山本善彦, ほか; 播種性カンジダ血症を来したAIDSの1例. 第44回日本医真菌学会総会 長崎 2000
  37. 源河いくみ, ほか; EFVの長期投与成績と副作用について. 第49回日本感染症学会東日本地方会 旭川 2000
  38. 安岡彰; ワークショップ3 抗HIVサルベージ療法 ACCにおけるサルベージ療法の現状と成績. 第14回日本エイズ学会総会 京都 2000
  39. 塚田訓久, ほか; HAARTによるCD4の回復にも関わらず非定型抗酸菌症を再発したAIDSの1症例. 第49回日本感染症学会東日本地方会 旭川 2000
  40. 菊池嘉, ほか; HIV及びHCV合併感染血友病におけるインターフェロン療法. 第49回日本感染症学会東日本地方会 旭川 2000
  41. 安岡彰, ほか; HAART時代のHIV感染症にみられる日和見感染症の年次変化. 第49回日本感染症学会東日本地方会 旭川 2000
  42. 北沢貴利, ほか; エファビレンツによる薬剤性肺炎が疑われた2症例. 第14回日本エイズ学会総会 京都 2000
  43. 山本善彦, ほか; Nevirapine Zidovudine併用療法開始後に無顆粒球症を来した3例. 第14回日本エイズ学会総会 京都 2000
  44. 黒木美鈴, ほか; 北部タイPhayao県における居住環境からのCryptococcus neoformans検出. 第14回日本エイズ学会総会 京都 2000
  45. 照屋勝治, ほか; ABC/EFV/APVによるサルベージ治療成績の検討. 第14回日本エイズ学会総会 京都 2000
  46. 矢崎博久, ほか; HIV薬2剤から3剤併用へ変更となった患者の治療成績. 第14回日本エイズ学会総会 京都 2000
  47. 立川夏夫, ほか; Protease阻害剤を含む抗HIV療法後のウイルス学的失敗に関する臨床検討. 第14回日本エイズ学会総会 京都 2000
  48. 余郷嘉明, ほか; PML剖検例におけるJCV調節領域の構造と組織との関連. 日本神経感染研究会 名古屋 2000
  49. 杉本智恵, ほか; ヒトポリオーマウイルスJCウイルスのT抗原の機能. 第23回日本分子生物学会年会 神戸 2000
  50. 鄭懷穎, ほか; 日系アメリカ人におけるJCウイルスの垂直感染. 第48回日本ウイルス学会学術集会 津 2000
  51. 玉鞍孝子, ほか; KSHV/HHV-8由来vIL-6によるHIV複製の増強. 第14回近畿エイズ研究会学術集会 大阪 2000
  52. 中原英子, ほか; 慢性炎症病態におけるサイトカイン依存性血管新生 - IL-6はVEGFを介しCastleman病の血管新生を引き起こす -. 第21回日本炎症学会 東京 2000
  53. 西本憲弘, ほか; HIV感染病態におけるIL-6を介したKSHV/HHV-8とのウイルス間クロストーク. 第28回日本臨床免疫学会総会 東京 2000
  54. 中原英子, ほか; Interleukin-6 may cause angiogenesis through VEGF induction in Castleman's disease. 第42回米国血液学会 サンフランシスコ 2000
  55. 米山彰子, ほか; 抗真菌剤投与中の血液疾患患者からの真菌の検出状況と薬剤感受性の検討. 第42回日本臨床血液学会総会 倉敷 2000

## H. 知的所有権の出願・取得状況

(予定を含む。)

なし

## II. 分担研究報告



# エイズ診療拠点病院における日和見感染症・エイズ指標疾患の動向

森澤 雄司<sup>1)</sup>、青木 眞<sup>2)</sup>、安岡 彰<sup>3)</sup>、岡 慎一<sup>3)</sup>、木村 哲<sup>1,3)</sup>

1) 東京大学医学部附属病院・感染制御部／感染症内科

2) サクラ精機 (感染症コンサルタント)

3) 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター

## 研究要旨

エイズ診療拠点病院を対象としてエイズ発症者に関するアンケート調査を実施しており、平成7年(1995年)1月1日から平成10年(1998年)12月31日までの4年間の集計および平成11年(1999年)1月1日から平成11年(1999年)12月31日までの1年間の暫定的な集計の結果を報告した。アンケートの回収率は約50%であり、5年間でエイズ899例の臨床情報を収集することが出来た。エイズ指標疾患は、カリニ肺炎、カンジダ症、サイトメガロウイルス感染症、活動性結核、非定型抗酸菌感染症の順に多く、とくにカリニ肺炎はどの年度も約35%を占めて最も多かったが、年次推移には一定の傾向は認められなかった。カリニ肺炎を発症した症例の末梢血CD4陽性T細胞数の90パーセンタイル値は112/mLであり、活動性結核の場合はCD4カウントの90パーセンタイル値は220/mLであった。本邦でも1996年頃よりHAARTが導入されているが、米合衆国に認められるようなエイズ発症数の減少傾向を認めることは出来ず、抗レトロウイルス剤ナイーヴのエイズ症例が増加していることに注目すべきであると考えた。

分担研究者：安岡 彰、岡 慎一、木村 哲

研究協力者：森澤雄司、青木 眞

## Monitoring AIDS-indicator diseases in AIDS-sentinel hospitals in Japan

Yuji Morisawa<sup>1)</sup>, Makoto Aoki<sup>2)</sup>, Akira Yasuoka<sup>3)</sup>, Shin-ichi Oka<sup>3)</sup>, and Satoshi Kimura<sup>1, 3)</sup>

Department of Infectious Diseases, the University of Tokyo Hospital, Sakura Seiki Co. (ID consultant) and AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan