

厚生労働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14年度研究報告書（1/2）

研究成果の刊行に関する一覧表

平成15年3月

主任研究者 木村 哲

まえがき

HIV感染症の流行が抑えられ始めた国が増えているにもかかわらず、日本ではいまだにHIV感染およびエイズの報告数が増え続けている。日本においてはhighly active antiretroviral therapy (HAART) が一般的治療法として軌道に乗っているため、HIV感染者の大部分がHAARTの恩恵にあずかることができればアメリカのようにエイズの発症が劇的に減少するはずである。それにもかかわらずエイズ発症者が増えている理由として、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ためであることが、この研究班の調査で明らかにできた。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、感染者を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必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し、広めていく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（serogroup 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ることから、HCV対策も合わせて検討した。

本研究班も今年度で3年経過し、まとめの時期となったが、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*Pneumocystis carinii* 原虫にST合剤耐性を示唆する遺伝子変異を有するものが相当数認められること、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ことなどは実際の医療に直接寄与できる成果と考えられる。リンパ腫やカポシ肉腫についてもEBV-DNAやHHV-8 DNAを定量することにより、診断や病勢判断に役立てられることが示された。

非加熱血液製剤によるHIV感染者の大部分は同時にHCVにも感染しており、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌などが深刻化している。当研究班ではこれらへの対処もテーマとして取り上げ、多くの成果をあげることができた。

ここに今年度の成果の主なものをまとめた。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。

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15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

厚生労働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14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
味澤 篤	都立駒込病院 感染症科 医長
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 寄生虫学 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
野崎 智義	国立感染症研究所 寄生動物部外来寄生動物室 室長
森 亨	財団法人結核予防会 結核研究所 所長
安岡 彰	富山医科薬科大学感染予防医学 感染症治療部 助教授
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14年度 総括研究報告書	1/2
日和見感染症の治療に関する研究	1
木村 哲	
II. 平成14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
東京大学医学部附属病院 感染制御部/感染症内科 森澤 雄司 ほか	
エイズ治療 研究開発センターにおける日和見感染症の年次推移	17
富山医科薬科大学感染予防医学/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	24
結核予防会結核研究所 森 亨 ほか	
AIDS 結核における血漿及び肉芽腫内 Osteopontin 産生の解析	35
琉球大学第一内科 上江洲香織 ほか	
液体培地導入後の非結核性抗酸菌の分離状況と薬剤感受性	43
東京大学医学部附属病院検査部 木山 彰子 ほか	
緑膿菌の増殖期別薬剤感受性	51
長崎大学医学部第二内科 今村 圭文 ほか	
Delta-5,6-desaturase の欠損が <i>Candida albicans</i> の抗真菌薬感受性及び 病原性に与える影響	56
長崎大学医学部第二内科 宮崎 泰可 ほか	
侵襲性アスペルギルス症における菌糸の血管内侵入に関する好中球の影響	64
東邦大学医学部病院病理 渋谷 和俊 ほか	
クリプトコカス感染における CpG DNA によるTh1細胞誘導と その感染防御効果についての検討	70
琉球大学第一内科 宮城 一也 ほか	

初診時 CD4 陽性リンパ球数 100個/ μ l 未満の患者における カリニ肺炎早期診断のための臨床研究	77
東京都立駒込病院感染症科 味澤 篤 ほか	
<i>Pneumocystis carinii</i> における薬剤標的酵素 dihydrofolate reductase の遺伝子多型に関する研究	82
東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科 中村 哲也 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と virulence の <i>in vitro</i> 解析	84
慶應義塾大学医学部熱帯医学 寄生虫学教室 小林 正規 ほか	
赤痢アメーハのファルネシル転移酵素の解析	90
東京慈恵会医科大学熱帯医学教室 牧岡 朝夫 ほか	
赤痢アメーハ接着因子の遺伝子クローニングと中和抗体エピトープの解析	96
東海大学医学部感染症学部門 橋 裕司 ほか	
クリプトスポリシウム感染 SCID マウスにおけるエリスロマイシン、 ジョサマイシン、及びホスホマイシンの感染抑制効果について	102
大阪市立大学医学部医動物学教室 木俣 勲 ほか	
トキソプラズマのタキゾイト型虫体のヒルビン酸キナーゼの 遺伝子組換え酵素の発現とその性質	106
慶應義塾大学医学部熱帯医学 寄生虫学教室 浅井 隆志 ほか	
トキソプラズマのタキゾイト型虫体のヘキソキナーゼ組換え酵素の解析	114
国立感染症研究所寄生動物部 野崎 智義 ほか	
悪性リンパ腫のマーカーとしての EBV DNA 定量、カポジ肉腫のマーカーとしての HHV-8 定量	121
東京大学医学部附属病院感染制御部 吉田 敦 ほか	
BCBL-1 を用いた IL-6 及び IL-1 β による HHV-8 早期増殖期遺伝子 (ORF50) 発現機序の解析	131
大阪大学健康体育部健康医学第一部門 宋 健 ほか	

進行性多巣性白質脳症 (PML) の PCR 診断と PML の病態解析	136
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 共感染慢性 C 型肝炎患者の治療	145
東京大学医学部感染症内科 小池 和彦 ほか	
血友病 HIV 感染者に合併した C 型肝炎の Pegylated Interferon α 2a と mbavirin の治療成績	148
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	
	2/2
III. 研究成果の刊行に関する一覧	(1)
IV 研究成果の刊行物・別刷	1

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（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

a) 日和見合併症の実態および動向の調査と解析 HIV感染症に伴う日和見感染症 エイズ指標疾患の本邦における動向を解析し、新たな対策を策定するために全国のエイズ拠点病院で経験されたエイズ指標疾患 患者背景などについて調査を行ってきた。2000年12月までの6年間で計1,685件の日和見感染症 エイズ指標疾患の報告が得られ、解析可能症例は1,539件(1,198症例)となった。エイズ指標疾患の中では、カリニ肺炎が最も多く、次いでカンシダ症、CMV感染症、活動性結核、非定型抗酸菌症の順であった。

日和見合併症の発症例はHAARTが導入された後も増加傾向が続き、2000年のエイズ指標疾患発症数は調査開始以来最高値を記録した。しかも抗レトロウイルス療法を施行されていない症例でのエイズ発症例が1995年の28%から着実に増え続け、2000年には80%になっており、HIV感染を認識していない者の数が絶対的にも相対的にも増加していることが明らかとなった。カリニ肺炎についても発症予防投与を受けていない人での発症が著増していることが判明した。

b) 日和見合併症の予知マーカーの検索と早期診断 real-time PCR法で血液中のCMV-DNAを定量することにより、CMV感染症の発症を予知できることを証明し、無駄な予防投与や治療を減らすことができることを報告してきたが、KSHV/HHV8、EBVについても同様の検討を進めた。

カポジ肉腫については85名のHIV感染者につきHHV-8のORF26領域のreal-time PCRにより血中濃度を測定したところ、9名で200 copies/mL以上の値が得られた。9名の内7名はカポジ肉腫を有していた。

リンパ腫については100名のHIV感染者につきEBV-DNAのreal-time PCRが実施できた。リンパ腫を有する患者は12名で、この内7名(58%)で高値が得られた。false positive例は認められず、特異度は良好であった。少数例について臨床経過との相関も検討され、治療状況、進行状況と血中レベルが良好な相関を示すことが確認された。

c) 日和見合併症の診断法と治療法の改良・開発 赤痢アメーバのファルネシル転移酵素(FT)とヒトFTとの相違が明らかになり、薬剤開発の標的分子としての重要性が示唆された。

トキソプラズマ症の治療薬剤の開発にあたり標的とし糖代謝に注目し、トキソプラズマのヘキノキナーゼおよびピルビン酸キナーゼは宿主哺乳動物のそれとは多くの点で異なることを明らかにした。これらも新薬の開発に役立つ新発見である。

クリプトスポリジウムに対する薬剤開発のため、前年度に引き続いてSCIDマウスを使用して検討を行い、エリスロマイシン、ホスホマイシン、ラサロシノドがやや有効であることを見いだした。

d) 薬剤耐性の迅速検査法の開発と耐性菌感染症の克服 前年度、カリニ原虫のサルファ剤の標的酵素であるdihydropteroate synthase (DHPS)遺伝子の解析を行い、24例中6例においてDHPS領域のアミノ酸の変異を認め、これらの症例では有意にST合剤の治療効果が低下していたことを示した。今回、トリメトプリムの標的酵素であるdihydrofolate reductase (DHFR)のアミノ酸変異と薬剤感受性の間に連鎖がないかを34例のカリニ肺炎患者で解析した。2名にDHFRのアミノ酸変異を認めたが発見した変異がトリメトプリム耐性に関与しているか否かは明らかにならなかった。

骨の形成に関与するオステオポンチン(OPN)がマウスでIL-12の産生及びTh1反応の誘導に必須であることなどが示され注目を浴びている。本研究ではOPNがヒトにおいてもIL-12の産生誘導活性を有することを世界に先駆けて明らかにした。HIV感染のない結核患者の血漿中ではOPNが増加しており、IL-12やIFN- γ などTh1型サイトカインとOPN濃度が正の相関を示すこと、HIV感染者において血漿OPN濃度と末梢血CD4+及びCD8+T細胞数の間に有意な正の相関を認め、またHIVウイルス量との間に負の相関を示すことなどが明らかとなった。今後、HIV感染症およびその日和見合併症の補助療法としてOPNを活用できる可能性がある。CpG ODNがTh1を誘導し、クリプトコカス症に有効であることも立証できた。

e) 慢性肝炎、肝硬変の治療 HIV共感染慢性C型肝炎の新しい治療法開発のため、インターフェロン(IFN)を中心とした治療を試みた。IFN単独では16例中4例(25%)で有効、IFNとリビリン併用では12

例中5例(42%)で有効であった。更に、ペグ インターフェロン(PEG-IFN)とリハビリンによる併用療法を試みた。これまでに12例で投与を行った。現在また効果判定の時期に至っていないが、12例中8例(67%)で有効と推定される。

肝不全に陥った肝硬変症治療として生体肝移植の可能性を検討するため東大人工臓器移植外科と共にこれまでに3例に生体肝移植を施行した。いずれも血友病症例(血友病A2例、B1例)であるが、血友病は3例とも肝移植により治療している。第1例目では、移植後のIFN α +リハビリン投与にてC型肝炎の治療に成功し、HIV感染症のコントロールも現在のところ良好である。第2例目は血友病は治療したものの拒絶反応およびそれに伴う合併症のため、術後約3ヶ月で死亡した。第3例目は現在、術後約4ヶ月で、C型肝炎はIFN+リハビリンで抑えられ、HIVも治療が不要な状態が続いており、経過は順調である。

f) 日和見合併症診療に関する普及・啓発 HIV感染症における結核の診療ガイドライン(エイズ合併結核)を作製し配付した。また、「HIV共感染慢性B型 C型肝炎治療のガイドライン」を作り、いずれも全国の主要な結核診療施設およびエイズ拠点病院に配付した。

日和見原虫感染症の診断精度を高めるために、病態、疫学、診断、治療に関する講習会をエイズ拠点病院の検査部に所属する医師、検査技師を対象として行ってきた。今年度も2月に講義と実習を組み合わせで実施した。

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
味澤 篤	都立駒込病院感染症科	医長
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執帯医学	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
野崎 智義	国立感染症研究所寄生動物部	室長
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重要性は依然高い。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か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付きものである。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に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a) からf) までの項目を平行してそれぞれ3ヶ年計画で実施する。

a) 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、吉崎和幸が担当)

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。トレンドとして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。それらの成果を

社会に還元し、予防啓発活動に結び付ける。

b) 日和見合併症予知マーカーの開発と効果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、味澤篤、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。大変有望な結果が得られて来たので症例数を更に増やし確認する。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。HHV-8のviral IL-6やORF産物がエイズにおけるキャノスルマン病やリンパ腫、カポジ肉腫の発生に関与していることを示唆する成果が得られつつあり、これらに対する抗体投与により、発症の予防や治療が可能であるか否かを検討する。

c) 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、野崎智義、米山彰子が担当)

トキノプラズマ、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。

d) 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の開発を試みる。

e) B型肝炎、C型肝炎の治療法の開発

(王として木村哲、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リハビリンなど他の抗ウイルス薬との併用あるいはPEGインターフェロンとリハビリン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。

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ののっとり実施する。

C 研究結果

a) 日和見合併症の実態及び動向の調査と解析

HIV感染症に伴う日和見感染症 エイズ指標疾患の本邦における動向を解析し、新たな対策を策定するために全国のエイズ拠点病院で経験されたエイズ指標疾患 患者背景などについて調査を行ってきた。2000年12月までの6年間で計1,685件の日和見感染症 エイズ指標疾患の報告が得られ、解析可能症例は1,539件(1,198症例)となった。エイズ指標疾患の中では、カリニ肺炎が最も多く、457件、次いでカンジダ症、CMV感染症、活

動性結核、非定型抗酸菌症の順であった。

HAARTが導入されて以来、1998年にやや減少がみられたものの、その後再び増加に転じ、2000年のエイズ指標疾患発症数は調査開始以来最高値を記録した。しかも抗レトロウイルス療法を施行されていない症例でのエイズ発症例が1995年の28%から着実に増え続け、2000年には80%になっており、HIV感染を認識していない者の数が絶対的にも相対的にも増加していることが明らかとなった。カリニ肺炎についても発症予防投与を受けていない人での発症が著増してきた。抗体検査受診に向けた啓発が必要である。

2001年に東大病院で分離された非定型抗酸菌126株の内、68株がMAC、*M. gordonae* 19株、*M. fortuitum* 8株などであり、*M. cansanii*は1例のみであった。群別ではI群1株、II群46株、III群64株、IV群12株であった。これらの分布は関西、九州のものやや異なり。群が少ない。非定型抗酸菌症発症例と非発症例で排菌数との相関は認められなかった。薬剤感受性については殆どの薬剤においてII群よりIII群が、III群よりIV群が低いことが明らかとなった。

b) 日和見合併症予知マーカーの開発と効果的予防法並びに早期診断法の構築

前年度、real time PCR法で血液中のCMV-DNAを定量することにより、CMV感染症の発症を予知できることを証明した。カポジ肉腫については85名のHIV感染者につきその原因とされるHHV-8のORF26領域のreal-time PCRにより血中濃度を測定したところ、9名で200 copies/mL以上の値が得られた。カポジ肉腫を有していたのは18名で、この内7名(39%)が高値を示していたことになる。診断マーカーとしてはCMVの場合ほど有効ではないものの、補助診断に使用可能である。

HHV-8早期増殖期遺伝子ORF50は、潜伏感染期から増殖期への“スイッチ遺伝子”(switch gene)である。我々は、HHV-8複製においてORF50がIL-6の作用点であること、ORF50 mRNAはIL-6又はIL-1βで刺激することにより増加するが、TNFαでは誘導されないことを見いだした。これらのサイトカインの推移をモニターすることによりカポジ肉腫の発症予知ができる可能性が示唆された。

リンパ腫については100名のHIV感染者につき

EBV-DNAのreal-time PCRが実施できた。リンパ腫を有する患者は12名で、この内7名(58%)で高値が得られた。false positive例は認められず、特異度は良好であった。少数例について臨床経過との相関も検討され、治療状況、進行状況と血中レベルが良好な相関を示すことが確認された。CMV-DNA定量のみならず、HHV8-DNAとEBV-DNAのreal-time PCR定量も臨床現場で活用可能な検査法と思われる。

胸部X線写真上所見のみられないHIV感染者でのカリニ肺炎早期診断のためプロスペクティブに臨床診断研究を行った結果、CD4陽性リンパ球数、KL-6、SP-D、気管支肺胞洗浄液PCRが発症予知マーカーになりうることを示唆された。

c) 日和見感染症の診断法と治療法の改良・開発

HIV感染者に感染例の多い*Entamoeba dispar*のエネルギー代謝に重要な役割を担うフェレドキシン合成に関与する鉄硫黄蛋白の構成成分が腸内細菌等から供給されていることをつきとめた。赤痢アメーバのファルネシル転移酵素(FT)とヒトFTとの相違が明らかになり、薬剤開発の標的分子としての重要性が示唆された。

トキノプラズマ症の治療薬剤の開発にあたり標的とし糖代謝に注目し、トキノプラズマのヘキソキナーゼおよびピルビン酸キナーゼは宿主哺乳動物のそれとは多くの点で異なることを明らかにした。これらは新薬の開発に役立つ新発見である。

クリプトスポリンウムに対する薬剤開発のため、前年度に引き続いてSCIDマウスを使用して検討を行い、エリスロマイシン、ホスホマイシン、ラザロシノドにこれまで報告したアジスロマイシン、クラリスロマイシンと同程度の効果があることを見出した。

d) 薬剤耐性の迅速診断法の開発と耐性菌感染症の克服

前年度カリニ原虫のサルファ剤の標的酵素であるdihydropteroate synthase (DHPS)遺伝子の解析を行い、24例中6例においてDHPS領域のアミノ酸の変異を認め、これらの症例では有意にST合剤の治療効果が低下していたことを示した。また、トリメトプリムの標的酵素であるdihydrofolate reductase (DHFR)のアミノ酸変異と薬剤感受性の間に連鎖が

ないかを34例のカリニ肺炎患者で解析した。2名にDHRFのアミノ酸変異を認めたがST合剤による治療には2例とも良く反応していた。これが合剤の他の成分であるサルファ剤が効いたためなのか、発見した変異がトリメトプリム耐性に関与していないためなのか明らかにならなかった。

骨の形成に関与するオステオポネチン(OPN)がマウスでIL-12の産生及びTh1反応の誘導に必須であることなどが示され注目を浴びている。本研究ではOPNがヒトにおいてもIL-12の産生誘導活性を有することを世界に先駆けて明らかにした。結核患者の血漿中でOPNが増加しており、IL-12やIFN- γ などTh1型サイトカインとOPN濃度が正の相関を示すこと、HIV感染者において血漿OPN濃度と末梢血CD4+及びCD8+T細胞数の間に有意な正の相関を認め、またHIVウイルス量との間に負の相関を示すことなどが明らかとなった。これらのことはHIV感染症が進行するに伴いOPNが低下し、Th1からTh2に傾きHIV感染症の経過に悪影響を及ぼすと共に、結核などTh1反応を必要とする合併症にも抵抗力を弱める結果になっていると推定される。今後、HIV感染症およびその日和見合併症の補助療法としてOPNを活用できる可能性がある。CpG ODNがTh1を誘導し、クリプトコカス症に有効であることも立証できた。

e) B型肝炎C型肝炎の治療法の開発

HIV共感染慢性C型肝炎の治療法を検討した。IFN単独では16例中4例(25%)で有効、IFNとリバビリンの併用では12例中5例(42%)で有効であった。新しい治療法開発のため、リバビリンとペグインターフェロン(PEG-IFN)による併用療法を試みた。PEG-IFN α -2a (Pegasys)+リバビリンは7例で投与を行ない、一例で、乳酸アシドーシスをきたして投与中止となった。現在まだ効果判定に時期に至っていないが、7例中5例でウイルス量の著明な減少を認めている。PEG-FN α -2b (PegIntron)+リバビリンはこれまでに5例で投与を開始し4例でHCV量が低下している。PEG-IFN全体としては12例中9例でHCV-RNAの減少をみているが、中止例もあるため、現在の有効率は67%である。

肝不全に陥った肝硬変症治療として生体肝移植の可能性を検討するため東大人工臓器移植外科と

共に「後天性免疫不全肝移植研究会」を行い、これまでに3例に生体肝移植を施行した。年齢30-40歳前半で、いずれも血友病症例(血友病A2例、B1例)であるが、血友病は3例とも肝移植により治療している。第1例目では、移植後のIFN α +リバビリン投与にてC型肝炎の治療に成功し、HIV感染症のコントロールも現在のところ良好である。第2例目は血友病は治療したものの拒絶反応およびそれに伴う合併症のため、術後約3ヶ月で死亡した。第3例目は現在、術後約4ヶ月で、C型肝炎はIFN+リバビリンで抑えられ、HIVも治療が不要な状態が続いており、経過は順調である。

f) 合併症診療に関する普及・啓発

「HIV感染症における結核の診療ガイドライン」は診断・治療に限定せず、より包括的に疫学、病理、予防・対策の章を含めたテキストブックとして作成した。

また、「HIV共感染慢性B型 C型肝炎治療のガイドライン」を作り、いずれも全国の主要な結核エイズ診療施設に配布した。

日和見原虫感染症の診断精度を高めるために、病態、疫学、診断、治療に関する講習会をエイズ拠点病院の検査部に所属する医師、検査技師を対象として行ってきた。今年度も2月に実施予定であり、講義と実習を組み合わせ実施した。

D 考察

テーマaの動向調査については70%近くの拠点病院から報告が得られた。HAART導入にもかかわらず、日和見合併症発症例が増加していることが明確に示された。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、行政的にも重要な意義を持つ。今年度の調査結果で、エイズを発症するまでHIV感染症を知らない人が80%に達することが明らかとなり、このような層に対する啓発の必要性が示された。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よう努力する。

テーマb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、発症予知を可能にできたことは不必要な予防投薬を大幅に削減できることを意味し、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。カポジ肉腫に対するKSHV/HHV8のreal-time PCRおよびリンパ腫に対するEBV-DNAのreal-time PCR定量が臨床経過と良い相関を示したことから、臨床応用できる目処があった。今後の活用が期待される。

テーマcの診断法、治療法の改良と開発については、赤痢アメーバ症とトキノプラズマ症の新規治療薬候補品がいくつか見出された。臨床応用を視野に入れ更に検討を進める必要がある。クリプトスホリジウム症についてもマクロライド系抗菌薬を中心に、治療薬としては力価が十分でないものの、予防効果のあるものが見つかってきた。新規のエイズ発症者が増加している現在、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。

テーマdの耐性検査に関してはこれまで海外でも余り注目されていなかった*Pneumocystis carinii*のST合剤(サルファジアゾン+トリメトプリム)に対する感受性の検討でも大きな進展があった。サルファジアゾンの作用点であるdihydropterone synthaseのアミノ酸変異が25%の症例に認められ、ST合剤による治療も効かなかったことは重要な発見である。今後、カリニ肺炎の治療薬の選択にカリニ原虫の遺伝子を調べる必要となる可能性がある。トリメトプリムの標的酵素dihydrofolate reductaseにも変異のあることが明らかになったが、これかトリメトプリム耐性と関係しているか否かは今後の課題として残った。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大きな進展が見られた。将来、オステオポンチン投与でTh1/Th2バランスをTh1側に戻す、あるいはCpG ODNでTh1を誘導するなどの臨床応用も考えられる。

テーマeのC型慢性肝炎については、IFN、IFN+リバビリン、PEG-INF+リバビリンの治療が試み

られ、後のものほど治療成績が良好であることが示唆された。治療方針が定められたことの意義は大きい。肝硬変対策についてはこれまでに3例の生体部分肝移植を行った。第一例目は生体部分肝移植が行われてから、約二年経った現在、順調な経過をとっている。二例目は残念ながら拒絶反応とその合併症で3ヶ月後に亡くなられた。三例目は術後4ヶ月で順調に経過している。肝移植は血友病と肝硬変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。今後移植希望例が増加するものと見込まれるが、東大医学部付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、今後の要望にも応えられる状況にある。このような体制ができたことの意義は大きい。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より確実な方法を見出すことが必要である。

テーマの普及 啓発については、HIV陽性抗酸菌症の治療のガイドラインおよびHIV陽性HCV肝炎の治療ガイドラインを刊行し発表した。これにより全国のHIV陽性結核および肝炎の診療レベルが向上し、均一化されるものと期待される。今年度も診断講習会が実施でき、好評であった。このような普及 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。継続を望む声が多い。

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せず、明らかに増加している。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。特にカリニ肺炎の予防投与を受けていない者からの発症が著しく増加している。
- 2) 血中のEBV-DNAあるいはHHV-8-DNAをreal-time PCRで定量することにより、リンパ腫あるいはカポジ肉腫の診断と病勢のモニタリングが容易となることが示された。
- 3) 赤痢アメーバ症およびトキノプラズマ症の新規治療薬の候補品を見出した。クリプトスポリジウム症の発症予防についてはマクロライド系抗菌薬などが有効であることが示された。
- 4) 臨床分離 *Pneumocystis carinii* に薬剤耐性と関連する遺伝子変異があることを明らかにした。
- 5) オステオポンチンがHIV感染症の進行抑制および合併する日和見感染症の予防 治療に有効であることが示唆された。
- 6) 動物モデルにおいて、CpG ODNがクリプトコカス症に有効であることが示された。
- 7) 血友病に合併したHIV HCV共感染の重症肝硬変症3例に(昨年度の1例を含む)に対し生体部分肝移植を行い、2例は順調に経過しているが1例は拒否反応およびそれに伴う合併症で亡くなった。
- 8) HIV陽性慢性C型肝炎の治療にはIFN単独よりはIFNとリバビリンの併用が有効であり、PEG-IFNとリバビリンの併用が更に有効である可能性が示された。
- 9) HIV感染症に合併した結核および肝炎に対する治療のガイドラインを作成した。
- 10) 日和見感染症病原体検出法の講習会を行った。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

- 1) E Noiri, A Nakao, A Oya, T Fujita and S Kimura, Hepatitis C virus in blood and dialysate in hemodialysis Am J Kidney Dis 37(1) 38-42, 2001
- 2) T Yamaguchi, S Hashimoto, S Oka, K Yoshizaki, S Kimura, K Fukutake and T Shurasaka, Physical condition and activity of daily living among HIV patients infected through blood products in Japan J Epidemiology 12(5) 383-393, 2002
- 3) M Shimizu, K Okuzumi, A Yoneyama, T Kunusada, M Araake, H Ogawa and S Kimura, In vitro antiseptic susceptibility of clinical isolates from nosocomial infections Hospital Hygiene and Nosocomial Infections 204(suppl 1) 21-27, 2002
- 4) S Ida, N Tachikawa, A Nakajima, M Daikoku, M Yano, Y Kikuchi, A Yasuoka, S Kimura and

- S Oka, Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection *Clinical Infectious Diseases* 34, 379-85, 2002
- 5) 清水正樹, 奥住捷子, 木山彰子, 国定孝夫, 荒明美奈子, 小川弘, 八代純子, 木村哲, 新しい消毒薬有効性評価法を用いたグラム陰性菌に対する *in vitro* 感受性 (第一報 評価法の確立) *環境感染* 17 (2) 177-182, 2002
 - 6) 清水正樹, 奥住捷子, 木山彰子, 国定孝夫, 荒明美奈子, 小川弘, 八代純子, 木村哲, 新しい消毒薬有効性評価法を用いたグラム陰性菌に対する *in vitro* 感受性—第二報 各消毒薬の感受性測定— *環境感染* 17 (3) 275-280, 2002
 - 7) 矢野久子, 奥住捷子, 馬場重好, 佐々木菜穂, 脇本寛子, 木山彰子, 木村哲, 新生児室における口腔カンジダ症の流行の制御 *環境感染* 17 (2) 206-212, 2002
 - 8) 木村哲, 山田兼雄, 伊藤章, 増田剛大, 望月學, 白井正彦, 坂井潤一, 柳富子, 本橋幹生, 永田羊一, 味澤篤, 菅田安男, 福武勝幸, 腰原公人, 山元泰之, 薄井紀夫, 相泉裕子, 吉川晃司, 宮田博, 吉崎和幸, 田野保雄, 永江康信, 吉岡章, 今中康文, 成田亘啓, 古西満, 西信元嗣, 松浦豊明, 疋田直文, AIDS患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対するホスカルネットの有効性と安全性の検討 *化学療法の領域* 18 (10) 77-90, 2002
 - 9) 木村哲, 福武勝幸, 岡慎一, 高松純樹, 内海眞, 白阪琢磨, 藤井輝久, 山本政弘, HIV感染症に対する Amprenavir (K178) の臨床試験成績 *化学療法の領域* 18 (8) 97-108, 2002
 - 10) 木村哲, 福武勝幸, 岩本愛吉, 岡慎一, 花房秀次, 石ヶ坪良明, 白井輝, 白阪琢磨, 高田昇, 満屋裕明, HIV感染症に対する硫酸アバカビルの有効性と安全性および体内薬物動態の検討 *化学療法の領域* 18 (11) 96-110, 2002
 - 11) 木村哲, 最新の治療ガイドライン *Modern Physician* 22 (3) 301-304, 2002
 - 12) 木村哲, HIV感染症/エイズの診断基準 *日本臨床* 60 (4) 688-693, 2002
 - 13) 木村哲, 認定ICD (Infection control doctor) への期待 *現代医療社* 34 (11) 86-91, 2002
 - 14) 木村哲, AIDSの新興と治療法の進歩 *日本内科学会雑誌* 91 (10) 46-50, 2002
 - 15) 木村哲, 今も増え続けています—日本のエイズ— *すくえあ* 482 8-11, 2002
 - 16) S M-Aizawa, H Sato, A Hachiya, K Tsuchiya, Y Takebe, H Gatanaga, S Kimura and S Oka, Isolation and molecular characterization of a nelfinavir (NFV)-resistant human immunodeficiency virus type 1 that exhibits NFV-dependent enhancement of replication *J Virology* 77(1) 318-327, 2003
 - 17) 今村顕史, 菅沼明彦, 味澤篤, 根岸昌功, 駒込病院におけるエイズ合併カリニ肺炎の臨床像および治療法の変遷についての検討 *日本エイズ学会誌* 4 (4) 239, 2002
 - 18) K Koike, T Tsutsumi, H Fujie, Y Shintani and K Moriya, Role of hepatitis viruses in hepatocarcinogenesis *Oncology* 62 29-37, 2002
 - 19) T Tsutsumi, T Suzuki, T Shimoike, K Moriya, H Yotsuyanagi, Y Matsuura, K Koike and T Miyamura, Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor- α modulates its transcriptional activity *Hepatology* 35 937-946, 2002
 - 20) K Koike, K Moriya and S Kimura, Role of hepatitis C virus in the development of hepatocellular carcinoma Transgenic approach to viral hepatocarcinogenesis *J Gastroenterol Hepatol* 17 394-400, 2002
 - 21) K Koike, Remission of breakthrough hepatitis in chronic hepatitis B patients on lamivudine *J Gastroenterol* 37 988-990, 2002
 - 22) T Tsutsumi, T Suzuki, K Moriya, H Yotsuyanagi, Y Shintani, H Fujie, Y Matsuura, S Kimura, K Koike and T Miyamura, Intrahepatic cytokine expression and AP-1 activation in mice transgenic for hepatitis C virus core protein *Virology* 304 415-424, 2002
 - 23) 小池和彦, 森澤雄司, 新谷良登, 木村哲, 立川夏夫, 菊池嘉, 岡慎一, 菅原寧彦, 幕内雅敏, HIV感染血友病合併C型肝炎硬変患者に対する成人間生体肝移植 B型 C型肝炎治療の新たな展開 *アークメディア* p174-177, 2002
 - 24) K Kawakami, Y Kinjo, K Uezu, S Yara, K Miyagi, Y Koguchi, T Nakayama, M Taniguchi and A Saito, Minimal contribution of V α 14 natural killer T cells to th1 response and host resistance against mycobacterial infection in mice *Microbiol Immunol* 46 (3) 207-210, 2002
 - 25) Y Koguchi, K Kawakami, S Kon, T Segawa, M Maeda, T Uede and A Saito, *Penicillium marneffei* causes osteopontin-mediated production of interleukin-12 by peripheral blood mononuclear cells *Infection and Immunity* 70 (3) 1042-1048
 - 26) Y Kinjo, K Kawakami, K Uezu, S Yara, K Miyagi, Y Koguchi, T Hoshino, M Okamoto, Y Kawase, K Yokota, K Yoshino, K Takeda, S Akira and A Saito, Contribution of IL-18 to Th1 response and host defense against infection by *Mycobacterium tuberculosis* A comparative study with IL-12p40 *J Immunology* 169 323-3329, 2002
 - 27) K Kawakami, Y Koguchi, M H Qureshi, T Zhang, Y Kinjo, S Yara, K Uezu, K Shibuya, S

- Naoue and A Saito, Anti-CD11b monoclonal antibody suppresses brain dissemination of *Cryptococcus neoformans* in mice *Microbiol Immunol* 46 (3) 181-186, 2002
- 28) Y Koguchi and K Kawakami, Cryptococcal infection and Th1-Th2 cytokine balance *Intern Rev Immunol* 21 423-438, 2002
- 29) K Kawakami, Interleukin-18 and host defense against infectious pathogens *J Immunotherapy* 25 (Suppl 1) S12-S19, 2002
- 30) K Kawakami, Role of natural killer T cells in host defence against cryptococcal infection *Rev Iberoam Micol* 19 149-154, 2002
- 31) 川上和義, クリプトコカス感染防御とNKT細胞 - 自然免疫から獲得免疫へ - *日本医真菌学会雑誌* 43 (3) 137-141, 2002
- 32) A Haghghi, S Kobayashi, T Takeuchi, G Masuda and T Nozaki, Remarkable genetic polymorphism among *Entamoeba histolytica* isolates from a limited geographic area *J Clin Microbiol* 40 (11) 4081-4090, 2002
- 33) T Fukao, T Yamada, M Tanabe, Y Terauchi, T Ota, T Takayama, T Asano, T Takeuchi, T Kadowaki, J Hata and S Koyasu, Selective loss of gastrointestinal mast cells and impaired immunity in PI3K-deficient mice *Nature Immunology* 3 (3), 295-304, 2002
- 34) T Fukao, M Tanabe, Y Terauchi, T Ota, S Masuda, T Asano, T Kadowaki, T Takeuchi and S Koyasu, PI3K-mediated negative feedback regulation of IL-12 production in DCs *Nature Immunology* 3 (9), 875-881, 2002
- 35) A Makioka, M Kumagai, H Ohtomo, S Kobayashi and T Takeuchi, Effect of proteasome inhibitors on the growth, encystation, and excystation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba invadens* *Parasitol Res* 88 454-459, 2002
- 36) A Makioka, M Kumagai, S Kobayashi and T Takeuchi, Possible role of calcium ions, calcium channels and calmodulin in excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens* *Parasitol Res* 88 837-843, 2002
- 37) M Katae, Y Miyahira, K Takeda, H Matsuda, H Yagita, K Okumura, T Takeuchi, T Kamiyama, A Ohwada, Y Fukuchi and T Aoki, Coadministration of an interleukin-12 gene and a *Trypanosoma cruzi* gene improves vaccine efficacy *Infection and Immunity* 70 (9) 4833-4840, 2002
- 38) T Takahashi, T Endo, T Nakamura, H Sakashita, K Kimura, K Ohnishi, Y Kitamura and A Iwamoto, Dihydrofolate reductase gene polymorphisms in *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* in Japan *J Med Microbiol* 51 510-515, 2002
- 39) T Saito, T Maeda, M Nakazawa, T Takeuchi, T Nozaki and T Asai, Characterisation of hexokinase in *Toxoplasma gondii* tachyzoites *International Journal for Parasitology* 32 961-967, 2002
- 40) B K Kubata, Z Kabututu, T Nozaki, C J Munday, S Fukuzumi, K Ohkubo, M Lazarus, T Maruyama, S K Martin, M Duszenko and Y Urade, A key role for old yellow enzyme in the metabolism of drugs by *Trypanosoma cruzi* *J Exp Med* 196 (6) 1241-1251, 2002
- 41) Z Kabututu, S K Martin, T Nozaki, S Kawazu, T Okada, C J Munday, M Duszenko, M Lazarus, L W Thuita, Y Urade and B K Kubata, Prostaglandin production from arachidonic acid and evidence for a 9,11-endoperoxide prostaglandin H₂ reductase in *Leishmania* *International Journal for Parasitology* 32 1693-1700, 2002
- 42) M A Basombrio, L Gomez, A M Padilla, M Ciaccio, T Nozaki and G A M Cross, Targeted deletion of the GP72 gene decreases the infectivity of *Trypanosoma cruzi* for mice and insect vectors *J Parasitol* 88 (3) 489-493, 2002
- 43) T Asai, T Takeuchi, J Diffenderfer and L D Sibley, Identification of small-molecule inhibitors of nucleoside triphosphate hydrolase in *Toxoplasma gondii* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 46 (8) 2393-2399, 2002
- 44) 野崎智義, 竹内勤, 寄生性原虫における硫黄含有アミン酸正合成 分解経路 蛋白質 核酸 酵素 47 (1) 21-29, 2002
- 45) 中田光, 本田芳広, 田中直彦, M Weiden, 慶長直人, AIDSに合併する結核 *結核* 75(9) 547-556, 2000
- 46) 中田光, エイズと結核 *Jpn J Leprosy* 69 87-92, 2000
- 47) 永井英明, 再興感染症としての結核 *東京都医師会雑誌* 54 (6) 688-692, 2000
- 48) 藤田明, HIV陽性者における結核 *Modern Physician* 20 (9) 1157-1159 2000
- 49) M Weiden N Tanaka, Y Qiao, B Y Zhao, Y Honda, K Nakata, A Canova, D E Levy, W N Rom and R Pine, Differentiation 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 β expression *J Immunology* 165 2028-2039, 2000
- 50) T Yoshiyama, S Supawitkul, N Kunyanone, D Riengthong, H Yanai, C Abe, N Ishikawa, P Akarasewi, V Payanandana and T Mori, Prevalence of drug-resistant tuberculosis in an HIV endemic area in northern Thailand *Int J Tuberc Lung Dis* 5 (1) 32-39, 2001
- 51) 永井英明, 川辺芳子, 長山直弘, 田中良明, 西山

- 宇, 鈴木まゆみ, 益田公彦, 馬場基男, 堀彰宏, 田村厚久, 赤川志のぶ, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅, 毛利昌史, 木村哲, 結核患者における抗HIV抗体陽性率の検討 結核 76 (11) 679-684, 2001
- 52) 永井英明, 基礎疾患と感染予防の実際—HIV—感染と抗菌薬 4 (3) 258-261, 2001
- 53) Y Hoshino, K Nakata, S Hoshino, Y Honda, D B Tse, T Shiota, W N Rom and M Weiden, Maximal HIV- replication in alveolar macrophages during tuberculosis requires both lymphocyte contact and cytokines J Exp Med 195 (4) 495-505, 2002
- 54) 中田光, 慶長直人, 本田芳宏, 永井英明, 蛇澤晶, 藤田明, HIV感染と結核の病理 ウイルス産生の機構 結核 77 (10) 687-692 2002
- 55) M Suzuki, H-Y Zheng, T Takasaka, C Sugimoto, T Kitamura, E Beutler and Y Yogo, Asia genotypes of JC virus in Japanese-American suggest familial transmission J Virology 76 (19) 10074-10078, 2002
- 56) C Sugimoto, M Hasegawa, A Kato, H-Y Zheng, H Ebihara, F Taguchi, T Kitamura and Y Yogo, Evolution of human polyomavirus JC Implications for the population history of humans J Mol Evol 54 285-297 2002
- 57) 余郷嘉明, パポーハウイルス-ウイルスの分子進化と感染個体内変異— ウイルス52 (1) 147-150, 2002
- 58) S Ida, N Tachikawa, A Nakajima, M Daikoku M Yano, Y Kikuchi, A Yasuoka, S Kimura and S Oka, Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection Clinical Infectious Diseases 34 (1) 379-385, 2002
- 59) Y Kikuchi, I Genka, A Ishizaki, K Sunagawa, A Yasuoka and S Oka, Serious bradyarrhythmia that was possibly induced by lopinavir-ritonavir in 2 patients with acquired immunodeficiency syndrome Clinical Infectious Diseases 35 (8) 488-490, 2002
- 60) 稲葉淳一, 永松あかり, 箕浦茂樹, 宮澤広文, 安岡彰, 岡慎一, 帖佐徹, シミュレーションにより検討した日本における最適なHIV母子感染予防対策 日本エイズ学会誌 4 27-36, 2002
- 61) 安岡彰, 針刺し事故防止に向けて—血液暴露後の職業感染防止対策について— 感染症学会誌 76 (10) 864-868, 2002
- 62) 安岡彰, 抗HIV療法の課題 日本臨床 60 (4) 750-756, 2002
- 63) 安岡彰, トキノプラズマ症の診断と治療 Modern Physician 22 (3) 333-336, 2002
- 64) 安岡彰, 原因微生物別抗菌薬療法—カリニ, サイトメガロウイルス— 臨床医 28 (2) 201-204, 2002
- 65) 安岡彰, 実践例にみるICDの活動—日和見感染の管理— 感染と抗菌薬 5 (3) 240-244, 2002
- 66) 安岡彰, 血液媒介感染症, 針刺し事故防止 へるす出版 28 (10) 1550-1556, 2002
- 67) 安岡彰, 感染症—ニューモンスチス—カリニ— 検査と技術 30 (10) 1053-1056, 2002
- 68) 西本壽弘, 王鞍孝子, 宋健, 稲城玲子, 森康子, 山西弘一, 吉崎和幸, HIV感染病態におけるIL-6を介したKSHVとHIVのウイルス間クロストーク 日本臨床免疫学会会誌 23 (6) 586-590 2000
- 69) J Song, T Ohkura, M Sugimoto, Y Mori, R Inagi, K Yamanishi, K Yoshizaki and N Nishimoto, Human interleukin-6 induces human herpesvirus-8 replication in a body cavity-based lymphoma cell line Journal Medical Virology 68 404-411, 2002

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¹⁾、畠山 修司¹⁾、安岡 彰²⁾、岡 慎一²⁾、木村 哲^{1 2)}

¹⁾ 東京大学医学部附属病院 感染制御部/感染症内科

²⁾ 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11年(1999年)12月31日までの5年間の集計および平成12年(2000年)1月1日から平成12年(2000年)12月31日までの1年間の最終的な集計の結果を報告した。アンケートの回収率は平均約57%であり、6年間でエイズ日和見合併症1,539件(1,198症例)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30%を占めて最も多かった。年次推移では全体として増加傾向にあり、特にカリニ肺炎やカンジダ症、サイトメガロウイルス感染症、活動性結核の増加が認められた。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101/ μ L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268 μ L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、発症時に抗レトロウイルス剤を服用していない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、畠山修司

Monitoring AIDS-opportunistic Infections in HIV/AIDS-sentinel hospitals in Japan

Yuji Morisawa¹⁾, Shuji Hatakeyama²⁾, Akira Yasuoka²⁾, Shin-ichi Oka²⁾, Satoshi Kimura^{1 2)}

¹⁾Department of Infectious Diseases the University of Tokyo Hospital and ²⁾AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan