

200629007A

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業

開発途上国における薬剤耐性予防など ARV 治療の

質的向上と推進に関わる研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 若杉 なおみ

平成 19(2007)年 4 月

目 次

I.	総括研究報告		
	開発途上国における薬剤耐性予防など Antiretroviral 治療の質的向上 と推進に関わる研究	_____	1
	若杉なおみ		
II.	分担研究報告		
	1. HIV/結核重感染患者への Antiretroviral 治療に関する研究		
	石川信克	_____	3
	2. 途上国における薬剤耐性および副作用を回避するための HIV 治療法の研究		
	岡 慎一	_____	5
	3. HIV-1Vpr による白血球減少及び染色体異常に対する ARV 治療の影響		
	志村まり	_____	8
	4. 開発途上国における母子感染の予防と治療に関する研究		
	若杉なおみ	_____	11
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	_____	12

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

開発途上国における薬剤耐性予防など Antiretroviral 治療の質的向上と推進に関わる研究

主任研究者	若杉なおみ	国立国際医療センター研究所 疫学統計研究部長
分担研究者	石川信克	結核予防会結核研究所 副所長
	岡 慎一	国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター 臨床研究開発部長
	志村まり	国立国際医療センター研究所難治性疾患研究部 室長

1. 研究目的

本研究は、開発途上国におけるエイズ患者の抗レトロウイルス薬（Antiretroviral :ARV）治療が量的に拡大するだけではなく、質的な向上を伴って推進されていくことを目的とし、基礎的研究と臨床的疫学的研究を統合しながら、以下の分担研究を行なう。

- 1) 薬剤耐性に関連する、ARV治療（Efavirenz :EFV）の毒性・副作用の機序と実態に関する臨床試験研究（岡）。
- 2) 結核との二重感染者、妊婦・小児など、特殊対応を必要とするグループのARV治療に関連する課題の解明（石川、若杉）。
- 3) HIV感染による染色体異常とARV治療に関連するウイルス学的研究（志村）。

2. 研究方法

石川：ザンビアにおける結核疑い患者に対し喀痰塗抹及び迅速好酸菌培養で結核診断を行ない、さらに HIV 検査（VCT）を勧めることにより、結核 HIV 二重感染者を検出し、治療結果を検討する。

岡：ザンビア人のCYP（cytochromeP）の遺伝子型を調べEFV血中濃度に関わるCYP2B6の頻度を検討し、実際に遺伝子型とEFV血中濃度および臨床的副作用の相関について検討する。

若杉：ザンビアのHIV陽性妊婦の子宮頸部エラストラーゼ活性と出生児の生後24時間以内のHIV-1PCRを実施することにより、絨毛膜羊膜炎のHIV子宮内感染へのリスク関与を検討する。コートジボワールにおけるHIV感染小児の検出・診断とARV治療の効果について調査検討する。

志村：HIV-1感染によって誘導される血球細胞の染色体異常（premature sister chromatid separation; PCS）の責

任分子を明らかにし、その測定によりARV治療効果をふくめた病態との関連を検討する。

（倫理面への配慮）

対象者ごとに文書による同意をいただき、ザンビアその他、当該国の国家倫理委員会にプロポーザル申請が認可された場合のみ実施する。また個人のプライバシー・秘密についてはその侵害に常に留意し、嚴重に予防配慮する。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守して同様の配慮をする。

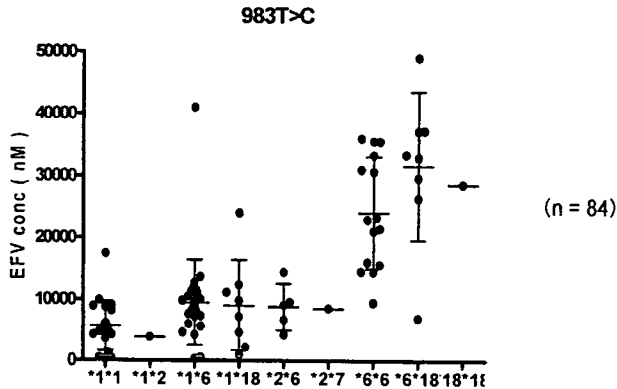
3. 研究結果

石川：108名の結核疑い患者のうち喀痰塗抹陰性は85名（78.7%）、塗抹陽性は23名（21.3%）であった。塗抹陰性患者のうち28名（25.9%）が抗酸菌培養陽性となり、培養検査により結核診断は約2倍に増加した。あわせて51名の結核患者のうち、VCTが実施できたのは30名（58.8%）で、うち12名（40.0%）がHIV陽性であった。12名のHIV陽性者の配偶者のうち9名（75.0%）がHIV陽性であった。結核HIV二重感染者91名のうち33名（36.3%）がこれまで12ヶ月間のARV治療を完遂したが、死亡が15名（16.4%）、医師による治療中断が5名（5.5%）、転出15名が認められた。

岡：ザンビア人のCYP遺伝子型とEFV血中濃度が明らかとなった。（次ページ図参照）ザンビア人のアリル頻度を見ると、EFVの血中濃度を押し上げる*6が40.5%とwild typeとほぼ同等の頻度であった。また、今回の検討で新たに見つかった*18の頻度も10.5%と高く、両方合わせると50%を超えることが明らかとなった。このことからザンビア人の4人に一人はEFVの血中濃度が通常の3倍

程度高くなることが明らかになった。しかし、ザンビア人においては、EFV血中濃度と臨床的な副作用の間に相関はなかった。

CYP2B6 genotype of Zambian patients and EFV concentration



若杉：ザンビアの妊婦 260 名対象の臨床疫学調査の結果、HIV の子宮内母子感染は子宮頸部好中球エラスターゼ陽性と有意に相関し、エラスターゼ陽性母は陰性母に比べ、HIV を子宮内感染させるリスクが 8.65 倍高かった。コートジボワールの調査で HIV 感染が確認された 2476 人 (0-13 歳) の小児のうち 1042 人 (40%) に ARV 治療が開始され、12 ヶ月生存率は 68% (開始時 CD4; <10%) から 89% (開始時 CD4; 10-15%) で、CD4 (%) の上昇は +11 (4.2-16)、BMI の上昇は +1.3 (0.1-2.6)、ヘモグロビンの上昇は +1.4 (1.0-2.4) 見られた。無治療 (2 年生存率 50%) に比べ小児エイズの ARV 治療の有効性と実施可能性が示された。

志村：健康人末梢単核球細胞を用いた感染実験 (Vpr 欠損ウイルスのみ非感染同等レベル) 及び Vpr 発現実験で (発現後 PCS は 3% から 48% に増加)、染色体異常 PCS の主要原因は Vpr であることが示唆された。また抗 Vpr モノクローナル抗体の作成に成功し、HIV-1 感染者由来血漿中の Vpr の検出が可能となった。Vpr 検出があった感染検体は、HIV-1 RNA コピー数の高い傾向を示した。

4. 考察

エイズ発症者・HIV 感染率が世界でも最も高いアフリカの現場で、エイズ患者の ARV 治療に関連する基礎的・臨床疫学的な諸研究が行われた結果、ARV 治療の質的向上に結びつけることが期待される結果が得られた。

5. 自己評価

1) 達成度について

各分担研究者の達成度は、アフリカのフィールドリサーチの困難性や 18 年度の研究費が申請額から半減したことを考慮すれば非常に高い。世界的論文発表に結びついた研究成果がある一方、今後の継続で研究成果が完結するであろう研究も多いという点が惜しい。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

EFV の高血中濃度に関連する CYP 遺伝子型の頻度が非常に高いことが、感染者の多いアフリカにおいて初めて明らかになり、より毒性が低く薬剤耐性を押さえかつ低費用な治療法の開発に結びつくことが予想される (岡)。

HIV 母子感染予防は世界の感染妊婦の 9% しかカバーせず小児のエイズは減少を見ていない。妊娠中の子宮内感染についてリスク因子が明らかになり、これまで世界では試みられていないエラスターゼによる予防的検出と対策を具体化できる可能性がある (若杉)。

結核診断を抗酸菌培養検査により増加させ、そこを入り口として HIV 検査を早期に積極的に導入することにより、結核 HIV 二重感染者の治療効果を向上させる対策が実施可能であることを示した (石川・御手洗)。

HIV-1Vpr と血球細胞の染色体異常との関連を明らかにした成果は AIDS 病態の把握に寄与すると共に、今後治療の長期化により、感染後期で高発すると予想される悪性腫瘍との関連についても解明が進む可能性がある (志村)。

3) 今後の展望について

18 年度で終了した本研究班の成果を報告発表すると共に、他研究費で研究継続し成果の完成度を高める必要がある。

6. 結論

UNAIDS や WHO など国連機関、国際社会の緊急課題となり日本も深くコミットしている、開発途上国におけるエイズ治療の質的向上に寄与することが期待される、アフリカをフィールドにした基礎的・臨床疫学的研究成果が得られた。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし。

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)

HIV/結核重感染患者への Antiretroviral 治療に関する研究

分担研究者 石川信克 結核予防会結核研究所副所長

研究協力者 御手洗聡 結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科

村上邦仁子 結核予防会結核研究所研究生

1. 研究目的

発展途上国で HIV 感染を基礎に持つ結核患者の診断および治療において、HIV 診断と ARV 治療を効果的に実施することに関連して、結核及び HIV 感染の診断効率および耐性結核菌感染の影響を評価することを目的とする。

2. 研究方法

ザンビア共和国首都ルサカ市の 2 地域において、結核患者をスクリーニングし、迅速抗酸菌培養の結核診断に関する有用性、HIV 感染診断の入口としての妥当性、および HIV 感染下で結核の診断・治療における対面内服療法 (DOT) の ART 実施への影響を評価した。

3. 研究結果

カリングリガ地区では結核疑い 140 名をスクリーニングし、このうち 108 名について抗酸菌塗抹及び MGIT による培養の結果を得た。108 名のうち喀痰抗酸菌塗抹陰性は 85 名 (78.7%)、塗抹陽性は 23 名 (21.3%) であった。塗抹陰性患者のうち 28 名 (25.9%) が培養陽性となり、塗抹検査のみに比べて、診断は約 2 倍 (121.7%増) となった。

培養陽性までの日数は、全体で 20.4 ± 15.8 日であった。塗抹陰性・培養陽性検体で、培養陽性までにかかった日数は 21.8 ± 17.4 日であり、塗抹陽性・培養陽性検体では 18.7 ± 13.9 日であった。平均値で塗抹陽性検体の方が 3.1 日早かったが、有意差はなかった ($p=0.497$)。

結核と診断された患者のうち、VCT に紹介されたのは 51 名中 30 名 (58.8%) で、うち 12 名 (40.0%) が HIV 陽性であった。12 名の HIV 陽性者については配偶者についても VCT による HIV 感染検査を実施しており、9 名 (75.0%) の配偶者が HIV 陽性であった。

ART における結核 DOTS の応用については、カマング地区での対象患者 91 名のうち 33 名 (36.3%)

が 12 ヶ月間の ART を完遂しているが、死亡が 15 名 (16.4%)、医師による治療中断が 5 名 (5.5%)、転出 15 名が認められている。また、ART 継続の必要性に関する認識は DOT 以前と 6 ヶ月後では 8% から 54% に上昇し、副作用の知識が全くない患者も 77% から 22% に減少している。

4. 考察

抗酸菌迅速培養を利用することにより、結核診断数は 2 倍となり、しかも約 3 週間以内に培養結果を得られた。通常の培養法では陽性結果を得るまでに 3~8 週間かかることを考えると、迅速培養検査は診断・救命の面で有用であった。また、塗抹陰性・培養陽性の患者であっても塗抹陽性患者の 2 割程度の感染力があるため、比較的短期間に診断し得たことは、感染拡大防止に繋がったと思われる。

ART における結核 DOTS の応用については、適切な比較対象がないため推測に過ぎないが、ART の薬効や副作用に対する理解が高まっていることから、治療コンプライアンスに結核 DOT が有用であることが考えられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

患者のリクルート期間やスタッフを制限せざるを得なかったことから、患者スクリーニング数が不十分と思われる。また、治療予後のデータがまとめられていないため、全体で 75%程度と考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 感染者の効率的な発見に迅速培養が有用であることが示された。これにより HIV 診断を加速することが可能である。また、ART の主な問題はコンプライアンスであるが、結核 DOT が適応可能であり、HIV 感染者の予後改善に寄与することが

示された。

3) 今後の展望について

研究を拡大し、統計的に評価可能なデータを得ることが必要と思われる。

6. 結論

HIV/TB重感染患者へのARV治療に関する研究として、結核感染診断における迅速培養の有用性、結核患者を入口としたHIV感染診断とARTの導入・継続に関する研究を実施した。培養検査が結

核の診断数の増加に有用であり、引き続きHIV感染発見にも影響を与えることが示された。また結核DOTの重要性が示されるとともに、ART維持にも有用であることが示された。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし。

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)

途上国における薬剤耐性および副作用を回避するためのHIV治療法の研究

分担研究者 岡 慎一 国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター長

1. 研究目的

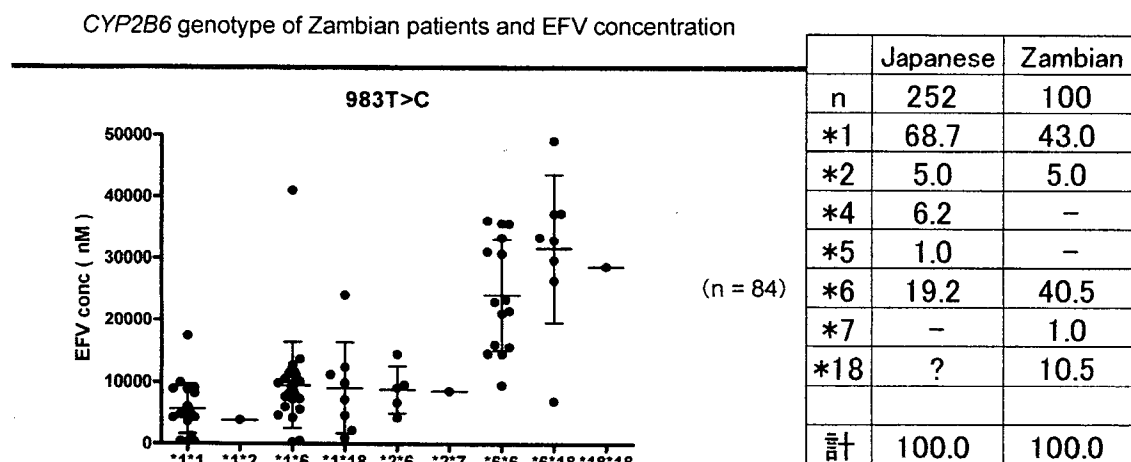
ザンビア人のCYPの遺伝子型を調べEFV血中濃度に関わるCYP2B6の頻度を検討し、実際に遺伝子型とEFV血中濃度および臨床的副作用に相関があるかどうかを調べる目的で研究を行った。

2. 研究方法

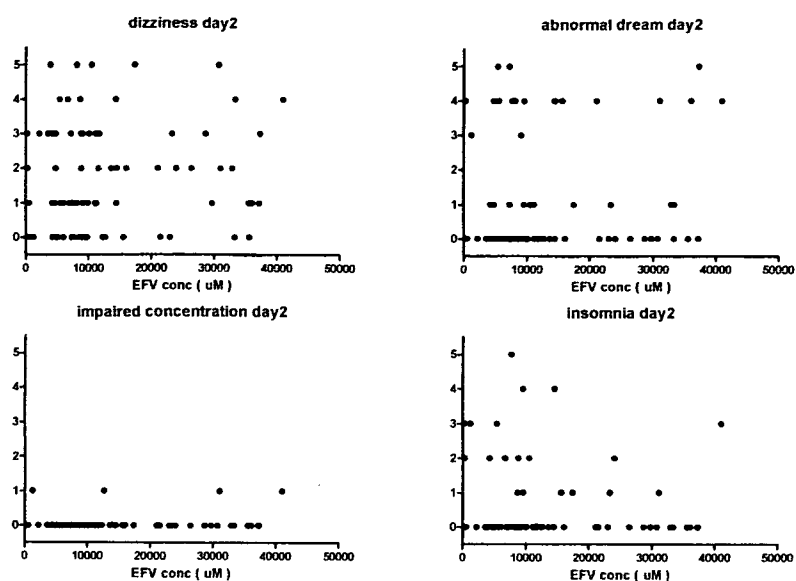
CYP遺伝子型とEFV血中濃度の解析は日本で、副作用解析はザンビアで行い、査収的な結果をつきあわせた。

3. 研究結果

1. ザンビア人の遺伝子型とEFV濃度



ザンビア人のアリル頻度を見ると、EFVの血中濃度を押し上げる*6が40.5%と wild type とほぼ同等の頻度であった。また、今回の検討で新たに見つかった*18の頻度も10.5%と高く、両方合わせると50%を超えることが明らかとなった。このことからザンビア人の4人に一人はEFVの血中濃度が通常の3倍程度高くなることが明らかになった。しかし、ザンビア人においては、EFV血中濃度と臨床的副作用の間に相関はなかった。



4. 考察

現在のアフリカにおけるHIV治療薬は、d 4 T + 3 TC + NVPであるが、結核を合併している場合には、EFVの使用が推奨されている。アフリカではHIV感染者の結核合併率は高く、今後、EFVの値段が下がればEFVの使用頻度は、飛躍的に増えてくると思われる。今回の研究結果は、EFVの血中濃度は、人種差が非常に大きいことを世界で初めて発見したものであり、今後のアフリカにおけるEFV投与量に関しては、注意が必要であることを示している。幸い今回の短期間における臨床的副作用は、EFVの血中濃度と相関を見なかったが、治療が長期化した場合のEFVの副作用がどうなるのかについては、今後の検討課題である。

5. 自己評価

1) 達成度について

予定していた、短期的な副作用を検討する研究はすべて終了した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ザンビア人におけるEFVの血中濃度を3倍程度上昇させる遺伝子型が高頻度であることを世界で初めて示したことの学術的・国際的意義は大きい。今後この発見が治療に活かされてくれば社会的意義も大きいものとなる。

3) 今後の展望について

EFV濃度が通常より3倍高い状態が長期的に続くと副作用がどうなるのかについての研究が必要であろう。

6. 結論

ザンビア人におけるCYP2B6の遺伝子型の頻度を明らかにした。また、EFV濃度を押し上げる新しいハプロタイプ(*18)を発見した。*6と合わせるとザンビア人のEFV血中濃度は、4人に一人が3倍程度上昇することがわかった。

7. 知的所有権の出願・取得状況

なし

分担研究報告書

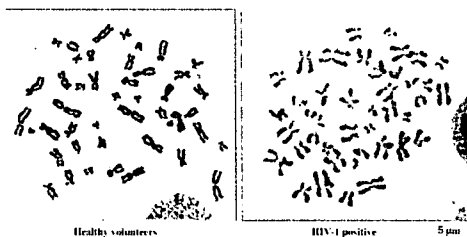
厚生科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)

HIV-1Vpr による白血球減少及び染色体異常に対する ARV 治療の影響

分担研究者 志村まり 国立国際医療センター研究所難治性疾患研究部難治性疾患研究室 室長

1. 研究目的

HIV-1 感染により誘導される HIV 感染者血球細胞の染色体異常 (premature sister chromatid separation; PCS, 下図) について、これまで報告してきた。PCS (下図右) が健常人 (平均±標準誤差; $1.22 \pm 0.48\%$) (下図左) より高率 ($5.36 \pm 2.92\%$) に認められた。PCS 頻度は、HIV-1 RNA copy 数に依存して増大し、総白血球数の減少に相関していた (文献 5)。



本研究では、染色体異常をもたらす原因分子を明らかにした後、原因分子によるモニターシステムを確立し、ARV 治療効果を含めた AIDS 病態との関連を探索することを目標とする。

(研究方法)

1. Psuedotype virus pNL-Luc-E-mutants (Vif⁻, Vpr⁻, Vpu⁻, Nef⁻) の、アクセサリ遺伝子の欠失変異型を作成し、健常人由来末梢単核球細胞を用いた感染実験より得られた染色体像を解析し、原因分子を明らかにする。

2. 原因分子による ELISA システムの確立。

a. モノクローナル抗体の作成。

b. 患者血漿中の原因分子の検出。

(Immunoprecipitation 法、ELISA 法)

(倫理面への配慮)

HIV-1 感染者由来血液細胞について、奈良県立医科大学感染症センターおよび国立千葉医療センター内科施設において、インフォームドコンセントを行い、研究内容について理解同意を得られた患者より供給されたものである。また、本研究施行は、上記 2 医療施設及び国立国際医療センター倫理委員会において、承認されたものである。

2. 研究結果

1. 健常人末梢単核球細胞を用いた Psuedotype virus pNL-Luc-E-mutants 感染において、PCS 頻度は、Vpr 欠損型ウイルスのみで、非感染のコントロールと同等にまで低下した。これにより、PCS の主要原因は Vpr であることが示唆された。さらに、HT1080 細胞を用いて、rtet プロモーター-Vpr 発現誘導細胞を作成し、Vpr 発現後 4 8 時間での PCS 頻度を調べたことと路、発現然では 3% であった PCS 頻度は 4 8% に著名に増大した。Vpr 発現により PCS が高値に認められたことから、Vpr が HIV-1 感染による PCS の責任分子であることが明らかになった。

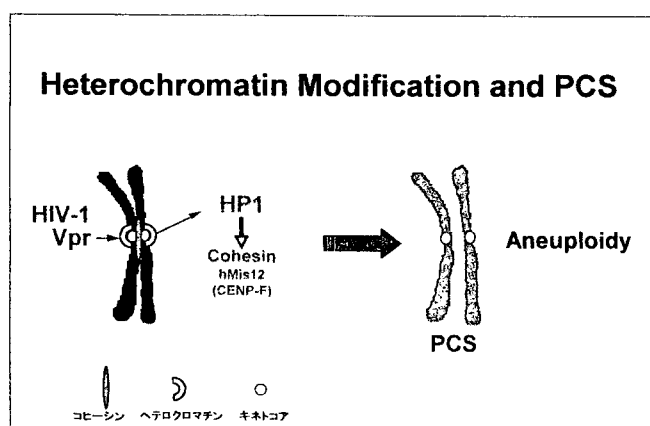
さらに、Vpr による PCS の分子機序を明らかにするために、2つの姉妹染色单体を束ねているコヒーシン蛋白 subunit (hRad21, Smc1, Smc3) について Vpr 発現時のタンパク量および局在を比較した。いずれのタンパク質量もクロマチン画分から減少を示し、hRad21 についてはその局在が二つの姉妹染色单体から失われていた。さらに染色体を束ねている部(セ

ントロメア) に存在する動原体タンパク質について調べてみると、動原体中心部のタンパク質 CENPA, B, C, II については Vpr 発現時の PCS においても、染色性局在とともに異常は認められなかったが、比較的外側のタンパク質である CENPF, hMis12 の局在が失われていることが明確になった。また、動原体近接のヘテロクロマチンタンパク質(HP1)について調べると、HP1 α について著しい減少が認められた(投稿準備中)。

2. 患者血漿中に存在する PCS 原因分子 Vpr 量を定量するための ELISA および Immunoprecipitation 法に用いる抗 Vpr モノクローナル抗体の作成に成功し、これにより HIV-1 感染者由来血漿中の Vpr の検出が可能となった。Vpr 検出があった感染検体は、HIV-1 RNA コピー数の高い傾向を示した。一方、健常人血漿中では検出されなかった(文献1)。

3. 考察

HIV 感染者において認められた PCS は、健常人末梢単核球細胞への感染実験でも PCS が増大したことから、免疫不全等の2次的要因ではなく、HIV 感染に起因していることが示唆される。さらに、Vpr 欠損型ウイルスでは、その頻度が著しく減少したことから、PCS は Vpr に依存した現象であることが示唆される。HIV-1 感染による PCS の分子機序について



は、Vpr 発現によりペリセントロメア HP1 およびキネトコアタンパク質の喪失に伴った姉妹染色分体を束ねるコヒーシンタンパクの喪失であることが強く

示唆された。また、原因分子である Vpr は HIV-1 RNA copy 数の高い感染者血漿中に多く存在することは、PCS 頻度が高いことと一致する事象である。

これまで、PCS は多様な疾患で報告されている。興味深いことは、すべての疾患で aneuploidy を伴っていることから、PCS はゲノム不安定性のマーカーとして認識されている。HIV-1 感染後期においては、免疫不全を伴った AIDS defined tumor の頻度が増大する。加えて、ARV 治療による免疫不全を伴わない感染者数が増大する中、non AIDS defined tumors の頻度も増大していることが近年明らかになっている。現時点で明確な腫瘍化との関連は見出せないが、本研究の HIV 感染による PCS は、腫瘍化因子となる可能性は否定できない。さらに本研究から、PCS の原因分子は Vpr であること、HIV-1 感染患者血漿中に Vpr が検出可能なことより、今後、血漿中 Vpr 濃度や PCS 頻度をモニターし、悪性腫瘍を含めた AIDS 病態との関連が明確にできる可能性が提示された。今後の HIV-1 患者検体による解析が期待される。

4. 自己評価

1) 達成度について

達成度について：患者検体への試行はまだであるが、染色体異常の原因分子および分子機序が明確となり、また検出法の確立が目前であることで、本研究のおおよそ半分の目的は達成できたと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV-1 感染による悪性腫瘍が高発であることは周知のことである。また、免疫不全を伴わない癌の発症頻度が高いことが近年注目されている。その原因について、マイルドな免疫不全が憶測されているが、未だ不明な点が多い。ARV 治療により多くの感染患者は、マイルドな免疫不全症を維持するという。そして、今後癌発症率が増大することが危惧される。また、ARV により HIV-1 感染予後は改善されたが、ARV を中断すると、ARV 治療前と同様のウイルス価を示すなど、未だ HIV-1 を完全に駆逐することは難し

いと報告されている。今後、HIV-1 感染の長期化により、感染後期で頻発する悪性腫瘍が明るみになると考える。本研究で提唱する Vpr と AIDS 病態との関連を明らかにすることは、学術的にも、社会的意義も高いと推測する。

3) 今後の展望について

患者検体を用いて、ELISA, 染色体解析と AIDS 病態との関連を解明し、さらに ARV 治療の有効性を検討する。

5. 結論

本研究により、HIV-1, Vpr より PCS が誘導されることが示唆された。また、患者血漿中にも Vpr

が検出されたことより、今後、HIV-1 感染検体での Vpr に着目し、悪性腫瘍との関連を明らかにすることが肝要である。

6. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特許取得

出願番号	特願 2001-205800
発明者	石坂幸人、志村まり
発明の名称	レセプター型チロンシンキナーゼ RET に結合するペプチド系化合物
出願人	日本化薬株式会社
出願年月日	2001 年 7 月 6 日

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)

開発途上国における母子感染の予防と治療に関する研究

分担研究者 若杉なおみ 国立国際医療センター研究所 疫学統計研究部長

研究協力者 Catherine Seyler, Xavier Anglaret, Valeriane Leroy, Francois Dabis

ボルドー大学公衆衛生学 ISPED-Université Victor Segalen Bordeaux 2, France

1. 研究目的

HIV 母子感染予防対策のカバレッジは世界の感染妊婦の9%のみであり、2005年には70万人(うちアフリカが63万人)の小児エイズが発生している。UNICEFによれば世界のHIV感染小児230万人のうち、78万人にはART(抗レトロウイルス薬治療)が必要であるが、現在治療ができていのはその1割弱にとどまる。

小児エイズの診断と治療は、成人の診断・治療に較べてより複雑で困難であるが、それがアフリカのような開発途上国において実施される時の実態を把握し、延命効果や臨床的有効性について調査する。

2. 研究方法

2004年7月から2006年7月までにコートジボワールの18の病院・診療所にアクセスした、HIV陽性母から出生した、あるいは家族にHIV感染がある小児を対象とし、HIV感染の診断(抗体又はreal-time PCR)、臨床ステージ、CD4%、ARTレジメン、治療効果などを調査検討した。

3. 研究結果

0-13歳の対象児3365人中、HIV感染が2476人(73%)に確認された。うち32%は母子感染予防対策後フォローを受けていた子(平均生後4ヶ月)で68%は家族のHIV感染診断後に判明した子(平均6歳)である。WHOのガイドラインに従いARTが開始されたのは1042人、レジメンはAZT又はd4T+3TC+NfV又はEFV又はNVPで、1-4ヶ月後に10%に変更があった。12ヶ月生存率は68%(開始時CD4が<10%)から89%(開始時CD4が10-15%)で、CD4の上昇は+11%(4.2-16)、BMIの上昇は+1.3(0.1-2.6)、ヘモグロビンの上昇は+1.4g/L(1.0-2.4)見られた。

またARV治療下の684人中117人(17%)に結核

の合併が発見され、そのうち22人は活動性結核であり治療が開始された。

4. 考察

コートジボワールのHIV感染者57万人(うち小児4万人)のうち8万人にARTを必要とするが現在全国で1.5万人ほどにARTが開始された。その中で2000余例のHIV感染小児を診断し治療を開始した成績を示す本結果は、アフリカにおいても小児エイズのARTが実施可能であり、先進国と同様にエイズの子どもたちの生存率を上げることができるという有効性を示唆している。

5. 自己評価

1) 達成度について

現地研究協力者の協力を得て、2000例近い小児エイズ症例の診断のみならず治療成果まで追跡できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

アフリカでのある程度の数の小児エイズ治療に関する臨床疫学的研究成果はこれまで非常に少なく、子どもたちのエイズ治療の有効性を示すことができた。

3) 今後の展望について

本研究を継続拡大し、より詳細な検討に入る必要がある。

6. 結論

コートジボワールにおける小児エイズの診断と治療効果について明らかにした。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)なし。

III . 研究成果の刊行に関する一覧表

主任研究者

若杉なおみ

- 1) Kaseba-Sata, C., Kasolo, F., Ichiyama, K., Mitarai, S., Nishiyama, A., Kanayama, N. and Wakasugi, N. Increased risk of intrauterine transmission of HIV-1 associated with granulocyte elastase in the endocervical mucous. *Journal of AIDS* Feb 1;41(2):249-251, 2006.
- 2) Kankasa, C., Siwale, M., Kasolo, F., Nishiyama, A., Terunuma, H. and Wakasugi, N. Socioeconomic and reproductive factors associated with condom use within and outside of marriage among urban pregnant women in Zambia.. *African Journal of Reproductive Health*, 9(3):127-132, 2005.
- 3) 若杉なおみ 母子感染をめぐる諸問題—アフリカの状況と取り組み *The Journal of AIDS Research* 9(1): 17-22, 2007
- 4) 若杉なおみ 「人間の安全保障」とアフリカのエイズ *アフリカ研究* 71:73-84, 2007
- 5) 若杉なおみ 女性と子どものエイズリスクの回避と脆弱性の減少に何が必要か? *アフリカ研究* 67 : 107-120, 2005.
- 6) 若杉なおみ HIV—母子感染の現状と今後の方向 *小児科臨床別冊「子どものための国際保健医療協力—各論—* 58:1361-1369, 2005.
- 7) 若杉なおみ 「エイズ」*国際保健医療学* 改訂版 (国際保健医療学会編・杏林書院) 201-206, 2005.

分担研究者

石川信克

- 1) Yanai-Ngamvithayapong J., Ishikawa N. The role of social science research in reducing the burden of tuberculosis in high HIV prevalence settings. *Tropical Medicine and Health* 34(1):7-13, 2006
- 2) 石川信克 公衆衛生の及びにくい人々の結核対策——都市結核研究班からの発信 *公衆衛生* 70 : 96-100, 2006.
- 3) Ohkado A., Williams G., Ishikawa N., Shimouchi A., Simon C. The management for tuberculosis control in Greater London in comparison with that in Osaka City: lessons for improvement of TB control management in Osaka City urban setting *Health Policy* 73: 104-123, 2005.
- 4) 石川信克 世界の結核問題にいかに関わるべきか——国際協力の課題と実践 *結核* 80 : 89-94, 2005.

- 5) 中村安秀、石川信克、佐藤寛、坂本真理子、大石和代 戦後の日本の経験を国際協力に活用する *公衆衛生* 69 : 561-568, 2005.

岡 慎一

- 1) Gatanaga H., Hayashida T., Oka S. Successful Efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with Cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clinical Infectious Diseases* 45:1236-1237, 2007.
- 2) Hirabayashi Y, Tsuchiya K, Kimura S, Oka S. Simultaneous determination of six HIV protease inhibitors (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, and saquinavir), the active metabolite of nelfinavir (M8) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (efavirenz) in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr* 20: 28-36, 2006.
- 3) Harada S, Nozaki Y, Hiraga Y, Gatanaga H, Uemura N, Kimura S, and Oka S. A woman excreting a Tape-like substance. *Clin Infect Dis (Photo Quiz)* 42: 516-517, 572-574, 2006.
- 4) Gatanaga H, Hachiya A, Kimura S, and Oka S. Other mutations than 103N in HIV-1 reverse transcriptase (RT) emerged from K103R polymorphism under non-nucleoside RT inhibitor pressure. *Virology* 344: 354-362, 2006.
- 5) Matsuoka AS, Gatanaga H, Sato H, Koike K, Kimura S, and Oka S. Cooperative contribution of *Gag* substitutions to nelfinavir-dependent enhancement of precursor cleavage and replication of human immunodeficiency virus type-1. *Antiviral Res* 70: 51-59, 2006.
- 6) Kawado M, Hashimoto S, Yamaguchi T, Oka S, Yoshizaki K, Kimura S, Fukutake K, Higasa S, Shirasaka T. Progression to AIDS by CD4 cell count, plasma HIV-RNA level and use of antiretroviral therapy among HIV patients infected through blood products in Japan. *J Epidemiol* 16: 101-106, 2006.
- 7) Hishima T, Oyaizu N, Fujii T, Tachikawa N, Ajisawa A, Negishi M, Nakamura T, Iwamoto A, Hayashi Y, Matsubara D, Sasao Y, Kimura S, Kikuchi Y, Teruya K, Yasuoka A, Oka S, Saito K, Mori S, Funata N, Sata T, Katano H. Decrease in Epstein-Barr virus-positive AIDS-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Microb Infect* 8: 1301-1307, 2006.
- 8) Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, and Oka S. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatol Res* 35: 135-139, 2006.
- 9) Abe Y, Matsubara D, Gatanaga H, Oka S, Kimura S, Sasao Y, Saitoh K, Fujii T, Sato Y, Sata T, Katano H. Distinct expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded proteins in Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's

disease. *Pathol Int* 56: 617-624, 2006.

- 10) Miyamoto S, Hara T, Tabei Y, Honma H, Kondo T, and Oka S. Aneurismal subarachnoid hemorrhage in a patient with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Neurol Med Chir* (Tokyo) 46: 348-352, 2006.

志村まり

- 1) Tachikawa H., Shimura M., Nakai-Murakami C. et al. HIV-1 Vpr induces DNA double-strand breaks. *Cancer Research* 66(2):627-631, 2006.
- 2) Hoshino, S., Sun, B., Konishi, M., Shimura, M., Segawa, T., Hagiwara, Y., Koyanagi, Y., Iwamoto, A., Mimaya, J., Terunuma, H., Kano, S. and *Ishizaka, Y. Vpr in plasma of HIV-1-positive patients is correlated with the HIV-1 RNA titers. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* In printing.
- 3) Nakai-Murakami C., Shimura M., Takizawa Y, Tokunaga K, Taguchi T, Hoshino S, Miyagawa K, Sata T, Kurumizaka H, You A and Ishizaka Y. HIV-1 Vpr induces ATM-dependent cellular signal with enhanced homologous recombination. *Oncogene*, ahead of printing.
- 4) Tachiwana H, Shimura M., Nakai-Murakami C., Tokunaga K., Takizawa Y., Sata T., Kurumizaka H. and Ishizaka Y. HIV-1 Vpr induces DNA double-strand breaks. *Cancer Res.* 66, 627-631, 2006.
- 5) Mizoguchi I., Ooe Y., Hoshino S., Shimura M., Kasahara T., Kano S., Ohta T., Takaku F., Nakayama Y. and Ishizaka Y. Improved gene expression in resting macrophage using an oligopeptide derived from Vpr from human immunodeficiency virus type-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 338, 1499-1506, 2005.
- 6) Shimura, M., Tokunaga, K., Konishi M., Sato Y., Kobayashi, C., Sata, T. and Ishizaka, Y. Premature sister chromatid separation in HIV-1-infected peripheral blood lymphocytes. *AIDS.* 19, 1434-1423, 2005.
- 7) Shimura, M., Saito, A., Matsuyama, S., Sakuma, T., Terui, Y., Ueno, K., Yumoto, H., Yamauchi, K., Yamamura, K., Mimura, H., Sano, Y., Yabashi, M., Tamasaku, K., Nishio K., Nishino, Y., Endo, K., Hatake, K., Mori, Y., Ishizaka, Y. and Ishikawa, T. Element array by scanning X-ray fluorescence microscopy after cis-diamminedichloro-platinum (II) treatment. *Cancer Res.* 65, 4998-5002, 2005.

THE ROLE OF SOCIAL SCIENCE RESEARCH IN REDUCING THE BURDEN OF TUBERCULOSIS IN HIGH HIV PREVALENCE SETTINGS

Jintana Ngamvithayapong-Yanai^{1,2} and Nobukatsu Ishikawa¹

Accepted 23, January, 2006

Abstract: Tuberculosis (TB) is a global public health problem. The HIV/AIDS epidemic negatively affects tuberculosis control in many countries. The United Nations has set the Millennium Development Goals (MDGs) aiming to halve TB prevalence and mortality by the year 2015. In this paper, the authors summarize the global situation of TB associated with HIV/AIDS (TB/HIV), WHO's interim policy on TB/HIV, as well as the status and needs of social science research. The authors reviewed two major social interventions which are critical for TB control in HIV high prevalence settings, namely those to reduce stigma and those to promote adherence to TB/HIV medication. The review suggests that more social science research should be implemented in resource limited countries.

Key words: tuberculosis, HIV/AIDS, TB/HIV, social science research, social interventions

"The battle against AIDS will not be won unless the international community does more to fight TB as well".

Nelson Mandela, former president of South Africa and former tuberculosis patient

The 15th International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 15 July 2004

Why does fighting AIDS need to involve fighting TB?

HIV/AIDS and tuberculosis (TB) are the world's first and second leading causes of death from infectious diseases. If there had been no HIV epidemic, TB would have been controlled. In 2005, it is estimated that about 40.3 million adults and children were living with HIV and about 3.1 million have died from AIDS [1]. About 8.8 million new cases of TB occurred in 2003 with an estimated 1.7 million dying from the disease. In the same year, about 674,000 new cases of TB were associated with HIV (TB/HIV), and 229,000 people with HIV/AIDS (PHA) died from TB [2]. Tuberculosis is the leading cause of morbidity and mortality among PHA. At least one in three will develop TB [3]. The alarming global crisis of HIV/AIDS and TB has prompted the United Nations and the international community to set a global target to reduce these priority diseases. The Millennium Development Goals (MDGs) aim to reverse the incidence and halve the mortality of these two diseases by the year 2015 [4].

Biologically, it is well known that TB enhances HIV replication and accelerates HIV progression, thereby shortening the life expectancy of PHA [5]. The close interaction between TB and HIV/AIDS indicates the need to reduce the burden of both HIV/AIDS and TB. Most Sub-Saharan African countries with high HIV prevalence have suffered the negative impact of the interaction between HIV/AIDS and TB for more than a decade. WHO recently published the first interim policy on collaborative TB/HIV activities to tackle the dual epidemics [6]. Table 1 presents the WHO's recommended interventions to reduce the burden of TB and HIV/AIDS. The biomedical interventions to reduce TB and HIV burden include antiretroviral therapy (ARV) and cotrimoxazole preventive therapy (CPT) for HIV-positive TB patients and isoniazid (INH) to prevent TB among PHA. The results of clinical research show that CPT can prolong lives and ARV can reduce death among HIV-positive TB patients [7-10]. INH can reduce the risk of developing TB among PHA [11]. Despite the efficacy of these medical interventions, the task of reducing the TB/HIV burden in resource-limited settings is a great challenge and necessitates interventions suggested by social science research.

¹The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-TB Association, Tokyo, Japan

²TB/HIV Research Foundation, Chiang Rai, Thailand.

Why social science research?

To control the epidemic of TB and HIV/AIDS, we must not only deal with the HIV virus and the TB bacteria but also manage patients who carry these germs and educate the health worker who deliver health services to the population. Human behavior and social environments are complicated, and biomedical interventions alone are not sufficient for disease control. It has consistently been proposed that TB and AIDS are social diseases whose patterns of transmission must be understood, not only through the clinical or laboratory studies of bacteria and virus, but also through the study of attitudes, behavior and social organization [12-19]. In particular, HIV/AIDS provides a tragic example of a complex interactions between the disease agent and human behavior, which further complicates the effort to control tuberculosis. How can social science research contribute to TB prevention and care in high HIV prevalence settings?

Based on the social science research in the northern-

most province of Thailand where HIV epidemic fuels the TB epidemic (HIV prevalence among pregnant women was 3.7% and TB incidence was 140/100,000), we summarized the psycho-social interactions between HIV/AIDS and TB and the negative impact on TB and HIV/AIDS prevention and care (table 2) [20]. It is noteworthy that this social science research was carried out before ARV was available to the poor people of Thailand. Increased access to antiretroviral therapy among people with AIDS in Thailand and other resource-limited countries might reduce AIDS related fatalism and stigma [21, 22]. But even though several high HIV prevalence countries in sub-Saharan Africa successfully mobilized free ARV for poor patients, stigma and discrimination, especially among women resulted in a low level of participation in HIV testing and access to ARV. Gender inequality is such that a poor woman is placed in an even worse social situation if her husband or in-laws become aware of her HIV status [1]. These complicated circum-

Table 1: Interventions to reduce the burden of TB and HIV/AIDS recommended by the World Health Organization [6]

<p>A. Interventions for collaboration between TB and AIDS programs</p> <p>A.1. Set up a coordinating body for TB/HIV activities effective at all levels</p> <p>A.2. Conduct surveillance of HIV prevalence among tuberculosis patients</p> <p>A.3. Carry out joint TB/HIV planning</p> <p>A.4. Conduct monitoring and evaluation</p> <p>B. Interventions to decrease the burden of tuberculosis in people living with HIV/AIDS</p> <p>B.1. Establish intensified tuberculosis case-finding</p> <p>B.2. Introduce isoniazid preventive therapy</p> <p>B.3. Ensure tuberculosis infection control in health care and congregate settings</p> <p>C. Interventions to decrease the burden of HIV in tuberculosis patients</p> <p>C.1. Provide HIV counseling and testing</p> <p>C.2. Introduce HIV prevention methods</p> <p>C.3. Introduce co-trimoxazole preventive therapy</p> <p>C.4. Ensure HIV/AIDS care and support</p> <p>C.5. Introduce antiretroviral therapy</p>
--

Table 2: The psycho-social interactions between HIV/AIDS and TB and the negative impact on TB and HIV/AIDS prevention and care in Thailand (before a launching the government's policy on access to ARV in 2003) [20, 22, 33-35]

Psycho-social interactions between HIV/AIDS and TB
<ul style="list-style-type: none"> ● The social stigma attached to HIV/AIDS is enormous and results in denial of HIV testing and delay in access to TB and HIV care ● Serious AIDS stigma and an inadequate knowledge about TB symptoms results in delays in seeking TB care because TB symptoms are comparable to AIDS and people with TB symptoms were afraid of HIV/AIDS ● Most HIV negative TB patients were stigmatized as having AIDS. ● The high mortality among HIV-positive TB patients during TB treatment discredited the TB treatment efficacy. Health staff had a low motivation to care for the patients because the treatment results were so discouraging. ● Fatalism attached to HIV/AIDS hindered the patients access to health care patients felt hopeless and lacked the motivation to adhere to their TB treatment.

Table 3: List of some interventions to reduce TB and HIV/AIDS stigma and desired outcomes [36-40]

Interventions to reduce stigma	Desired outcomes
<p>Mass communication interventions</p> <p>Television, radio, newspaper or poster presenting the followings:</p> <ul style="list-style-type: none"> - photos and news of countries' leaders or popular persons telling about their experiences of having TB or HIV/AIDS; showing close embrace with patients; showing acceptance for HIV blood testing; showing TB is curable or showing that they are surviving from HIV/AIDS - photos and news of Miss HIV/AIDS stigma contest 	<ul style="list-style-type: none"> - increase public's acceptance and reduce discrimination - promote early HIV testing - reduce delay in seeking care
<p>Training/workshop</p> <ul style="list-style-type: none"> -Intensive training course to reduce stigma among health workers -Community awareness-raising through participatory training -Involving HIV-positive long-term survivors in education and training 	<ul style="list-style-type: none"> -improve health workers' attitude towards TB and AIDS patients and willingness to care for them. -increase HIV testing and access to care
<p>Counseling</p> <ul style="list-style-type: none"> -Individual or family counseling by health workers or by HIV-positive counselor 	<ul style="list-style-type: none"> -reducing self-stigma; reduce anxiety and stress; disclosure HIV to spouse and family members
<p>Social mobilization and community participation</p> <ul style="list-style-type: none"> -Establishing network (self-help group) of PHA and motivate PHA to join the network -Financial assistance to PHA and family -Involving PHA, religion leaders and community leaders in policy making, and in the development and implementation of programs. 	<ul style="list-style-type: none"> -reducing self-stigma -empowering PHA -increasing HIV testing and disclosure of HIV status
<p>Improving health service system and promoting access to treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> -Free and effective treatment -Integrating HIV/AIDS care with other chronic diseases clinics -PHA-Friendly hospital 	<ul style="list-style-type: none"> -increase access to HIV care -increase HIV testing -reduce discrimination feeling
<p>Law and regulation intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> - Law or regulation against stigma in general - Law or regulation for the work places - Code of professional ethics/code of practice - Standard or universal guidelines 	<ul style="list-style-type: none"> - protection of patients' right - patients are eligible for petition the court and receive support for complaint due to stigma.

Table 4 Scope of adherence to medication in TB/HIV care [41]

Scope of adherence to medication in TB/HIV care	Targeted HIV-positive person	Expected health outcome of good adherence	Potential negative impact of non-adherence
Adherence to TB preventive Therapy	HIV-infected persons with latent TB infection (no clinical TB symptoms)	- Reducing risk to become sick with TB	- drug resistance
Adherence to TB treatment	HIV- positive TB patients (having TB symptoms)	-cure from TB and do not transmit TB to others	-death -treatment failure -drug resistant -continue transmitting TB to others
Adherence to antiretroviral therapy (ARV)	AIDS patients (usually CD4 < 200cells/mm ³)	-prolong life, better quality of life -avoid opportunistic infection -reduce risk of HIV transmission	-drug resistant -treatment failure -death

Table 5 Interventions for improving adherence to medication [13, 20, 42-44].

Interventions for enhancing adherence to medication	
<u>Improving health service systems</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Eliminating or lowering user fees -Providing directly observed therapy (DOT) -Organizing service hours convenient for patients and minimizing waiting time -Active follow-up system for non-adherent patients -Offering health education and counseling service by using linguistically and culturally appropriate messages. -Hospitalization may prevent non-adherence among patients exhibiting the profile of defaulter (e.g. homeless, alcoholic patients) -Involving people with HIV/AIDS network and community leaders in delivery services (e.g. providing medication education, follow up non-adherent cases, home visit)
<u>Improving attitude and performance of health care providers</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Good relationship between health providers and patients significantly improves patient adherence. -The providers should render service with courtesy and respect for patients. -The providers should understand patients' needs and constraints, understand patients' cultural differences in attitudes to disease. -The providers should spend more time listening to patients. -Giving rewards to health provider who achieve high adherence rate
<u>Facilitating patient medication</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Providing special packages of medicine such as a daypack for easier medication. -Prescribing medication once a day and fixing a time such as before breakfast or before bed. -Providing several medicine reminding system (alarm clock, calendar, reminding through pager or cell phone, linking medication time to daily life activity)
<u>Providing incentives to patient and community</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Providing transportation support to attend clinics, shelter support for homeless people, offering meals and assistance with job skills for poor patients -Giving rewards to patients who adhere well to the treatment. -Paying a deposit at the start of their treatment, which entitles the patient to cheaper drugs and is refundable on good adherence to pre-scribed course.

Table 6 Literature on social science research in TB in comparison with AIDS cited by the National Library of Medicine (NLB) website [26].

Searching keywords AND TB AND AIDS	TB (no. of papers)	AIDS (no. of papers)
Social sciences AND	1837	25,028
Behavioral research AND	4	515
Qualitative research AND	13	141
KAP AND (Knowledge, Attitude, Practice)	4	132
Poverty AND	137	1007
Stigma AND	31	433

Table 7 Study topics and geographic location of tuberculosis behavioral and social science research (n=175) [45]

Research settings	
-USA-based	47%
-International-based	36%
-Non-location specific (e.g. concept, position papers)	17%
Study topics	
-Patient adherence	47%
-Social, cultural factors (including Knowledge-Attitude-Belief)	45%
-Structural influences	33%
-Health seeking behavior	19%
-Provider adherence	14%
-Others	12%