

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 17 年～18 年度 総合研究報告書

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 ARV 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 ARV 治療に関する研究		
	石川信克	_____	8
	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	_____	10
	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	_____	13
	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	_____	16
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	_____	19

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（平成 17 年度）

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

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

HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) が先進国の感染者に生存の延長、QOL の回復という目に見える効果を示して以降、エイズ発症者・死亡者が蓄積増加するアジア、アフリカなどの開発途上国においても感染者へのケア・治療が客観的必要性となってきた。日本政府が呼びかけた沖縄感染症対策イニシヤチブなどを起点として、WHO は開発途上国におけるエイズ治療のためのガイドラインを作ると共に、2005 年までに世界で 300 万人の HIV 感染者を ARV 治療に入れようという「3 by 5」イニシヤチブを開始した。しかし当然のことながら危惧される ARV (Antiretroviral) 治療による毒性、副作用、薬剤耐性の発現に対して、資源の乏しい開発途上国でそれを極力予防しながら ARV 治療を成功させる方法に関する研究が求められている。本研究は、開発途上国における ARV 治療の質的向上を目的として、1) ARV 治療による毒性の機序と実態、治療効果および薬剤耐性に関連するウイルス学的研究。や 2) 結核との重感染者、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を行う。

## 2. 研究方法

全分担研究者が、アフリカのザンビア国現地の HIV 感染者における臨床的・疫学的研究 (①～③)、あるいは感染者の検体を用いたウイルス学的研究 (④、⑤) を実施するか、計画と準備開始を行なった。

① ARV 治療の第一選択薬である

EFV (Efavirenz) 濃度を通常の 3 倍高くする代謝酵素の遺伝子変異の発見をもとに、アフリカのザンビアのエイズ患者におけるその遺伝子型変異の頻度と EFV 副作用発現の実態と関連を把握し、治療費軽減にもつながる EFV 投与量減量を射程においた研究 (岡)。

② HIV 陽性妊婦から胎児への子宮内母子感染における胎盤の炎症 (絨毛膜羊膜炎) の影響とその検出法、予防的治療の効果 (若杉)。

③ 結核・HIV 二重感染者の、ザンビア国ルサカの貧困地域におけるコミュニティボランティアによる結核 DOTS (直接監視下短期療法) + ARV 治療の試みにおける、抗結核薬耐性頻度とその影響 (石川・御手洗) をみる研究。

④ HIV 感染における白血球減少および染色体異常の責任分子の同定とその測定法の確立と ARV 治療効果研究 (志村)。

⑤ 薬剤耐性、治療効果をみるためのザンビア感染者から分離した HIV-1 サブタイプ C の感染性クローンの研究 (研究協力者 山本)。

①と②は計画準備のための現地調査を行ったのち、ザンビア (および国内) の倫理委員会にプロトコールを承認され、現地での患者リクルートを開始した。③は現地予備調査を行い、計画を策定した。④⑤は国内における実験室研究を遂行した。

(倫理面への配慮)

ザンビア国および国内の倫理委員会の承認を受け、インフォームドコンセントのもとに患者本人の同意を得た上で検体採取、質問表調査を行なっている。

### 3. 研究結果

- ① ザンビアの EFV 治療開始あるいは予定のエイズ患者で、CYP2B6\*6/\*6 の頻度をみる Small pilot study が開始され、その頻度が日本国内患者の 3% よりも明らかに高頻度であるという preliminary な感触を得た。また患者リクルートと EFV 治療の副作用(めまい、不眠、精神症状など)に関する調査が進行中である。今後の EFV 減量治療の効果に関する大規模臨床研究の準備も行なわれた。
- ② ザンビアの HIV 陽性妊婦における、絨毛膜羊膜炎のマーカーである子宮頸部顆粒球エラストラーゼおよび出生児の HIV 感染を PCR で測定することにより、胎盤の炎症が HIV の子宮内母子感染と最もよく関連することが明らかになり、抗生物質による予防的治療に活用できる可能性が示された。
- ③ 当該研究フィールドの結核患者の 95% が HIV 検査 (VCT) を受け入れ 80% に HIV の二重感染があることが判明した。同時に喀痰塗抹陰性・培養陽性が多く、コミュニティボランティアによる治療支援と結核迅速診断(培養・感受性)が、結核・HIV 感染者の治療効果に与える影響をみる研究計画を策定した。
- ④ HIV-1 の Vpr は総リンパ球数と逆相関し染色体異常 (premature sister chromatid separation; PCS) の原因分子であることが明らかとなった。また Vpr に対するモノクローナル抗体が作成でき血漿中 Vpr の ELISA による測定がほぼ確立できた。今後ザンビア患者血清の測定を試みる。
- ⑤ 8名のザンビアエイズ患者から合計 29 の感染性クローンを得た。その系統樹解析から解析した 9つのクローンは全長にわたりすべてピュアなアフリカ型サブタイプ C であることが判明した。また感染実験の結果、R5HIV-1 であることがわかった。

### 4. 考察

エイズ発症者・HIV 感染率が世界でも最も高い南部アフリカ地域にあるザンビア国のエイズ患者の ARV 治療の現場で、感染者の治療に関連する本研究班の諸研究が着手され、preliminary な興味ある成果が得られ始めた。

今後アフリカでも使用が膨大に増えるであろう EFV の副作用に関連する CYP2B6\*6/\*6 の頻度がアフリカで高いことはそれだけで重要な結果であり、副作用と治療脱落をできるだけ防ぎ、薬剤耐性を減らし、さらに資金の乏しいアフリカでの投薬量の減量の可能性を示す端緒となる。

また HIV 感染妊婦の胎盤炎症と母子感染の関連も ARV よりも安価な抗生物質治療による HIV 母子感染の減少の可能性を示唆し、さらに ARV による HIV 母子感染予防の効果を向上させることにつながる。

結核との二重感染者は増加の一途をたどりその治療は困難を極めているが、ザンビアで結核 DOTS の方式で行なっている治療実践の基礎的データを明らかにし、より正確な結核診断、抗結核薬耐性保持者の確認、ARV 治療への影響を研究することの意義は大きい。

HIV-1Vpr によるリンパ球減少は、WHO が開発途上国における ARV 治療開始基準およびフォローマーカーとして、高価な CD4 測定の代わりに総リンパ球数を提示していることの学術的基盤を提供する。また世界的な ARV 治療の拡大による HIV 感染者の延命に付随する悪性腫瘍高発の問題と関わる。

逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤など、現行の薬剤に対する感受性が HIV-1 のサブタイプにより異なるとの報告があり、ザンビアのエイズ患者からの HIV-1 サブタイプ C の感染性クローンの分離は薬剤耐性、ARV 治療効果、新薬開発の研究に重要な基盤を提供する。

### 5. 自己評価

#### 1) 達成度について

各分担研究者、研究協力者(御手洗、山本、平岡)の本年度の達成度は非常に高く、ザンビア現地在住のエイズ予防財団リサーチレジデント平岡亜矢医師の日常的な研究協力も得て、一般にアフリカ諸国では困難である現地フィールドでの研究体制セットアップと推進が順調に進んでいる。また日本国内におけるベンチ研究も開発途上国のエイズ状況に specific でその克服に重要なテーマで行ない、次年度はザ

ンビアの感染者の検体で研究する方向性が出てきた。

## 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

EFV の血中濃度と副作用に深く関連している特定の遺伝子型の頻度が、感染者の多いアフリカにおいて初めて明らかになり、より耐性ウイルス出現を押さえ副作用の少ない治療法の開発に結びつくことが予想される (岡)。

HIV 母子感染予防は周産期の予防処置は実施に移されているが、その後に残る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トア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)。

増加する HIV/結核二重感染者の臨床的実態を明らかにし、より正確な診断・治療を試みることにより、耐性 HIV の出現を防止し開発途上国のエイズ治療の成功に寄与することができる (石川・御手洗)。

Vpr と AIDS 病態との関連の研究は総リンパ球数減少の原因を明らかにすると共に、今後 ARV 治療の拡大、HIV-1 感染の長期化により、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)。

開発途上国に特に患者の多いサブタイプ C の感染性クローンを世界に先駆けて分離した (山本)。

## 3) 今後の展望について

18年度は、ザンビア現地では岡による FFV 血中濃度や減量治療を含む大規模研究に進む予定である。また若杉は抗生物質による絨毛膜羊膜炎の治療の HIV 母子感染減少効果を見る研究を計画する。石川は現地セットアップを進め、HIV/結核感染者のコミュニティ DOTS による治療効果と抗結核薬耐性との関連の研究を本格化する。志村は血漿中 HIV-1Vpr の ELISA 測定、染色体異常分析をザンビア患者検体で試みる。

## 6. 結論

各分担研究者、研究協力者の本年度の研究目標は達成され、ザンビア現地における研究セットアップが完了あるいは着手され、予備調査や患者リクルートが開始され、18年度の継続によって世界に報告するに値すると考えられる研究成果が得られた。これらはすべて資源の乏しい開発途上国で開始されたエイズ治療の質的向上に貢献するものと考えられる。日本におけるベンチ研究もその成果をもとにザンビア検体への応用により、より開発途上国のエイズの実態に即した結果が期待される。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし

開発途上国における薬剤耐性予防など  
ARV (Antiretroviral)治療の質的向上と推進に関する  
研究  
(HIV-エイズ-一般-003)

主任研究者

若杉なおみ (早稲田大学大学院政治学専攻 教授)

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 センター長)

石川信克 (結核予防会結核研究所 所長)

志村まり (国立国際医療センター研究所 難治性疾患研究部難治疾患研究室 室長)

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長)

研究目的:

アフリカのARTの質向上と持続性に貢献する。

A global view of HIV infection  
40.3 million people living with HIV/AIDS  
as of end 2005



- エイズ発症者・死亡者の急増増加
- エイズ治療の南北差の拡大
- 国際社会によるART拡大イニシアティブ(3by5、グローバルファンド)
- インフラが弱く、人的資源の乏しい開発途上国でのARTの持続性と質の確保が急務
- 治療効果、耐性、副作用

- ザンビア現地のHIV感染者とその治療に直接関わる研究
- 臨床研究、ウイルス学研究、公衆衛生・疫学研究を統合する。

フィールド研究: ザンビアエイズ患者の臨床疫学研究

ベンチ研究: ウイルス学的研究

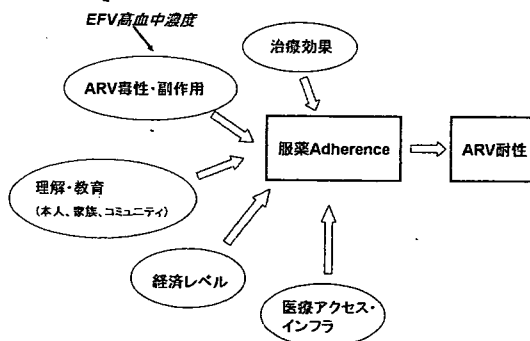
若杉 ザンビアART下エイズ患者EFV高血中濃度(副作用)とCYP2B6\*6\*6保有の関連  
→EFV減量治療→耐性予防+治療費減額

志村 Vprの機能研究(染色体異常・総リンパ球数減少)、  
→ザンビアエイズ患者血中Vpr測定  
→HIV-1コピー数、ARTによる治療効果との関連

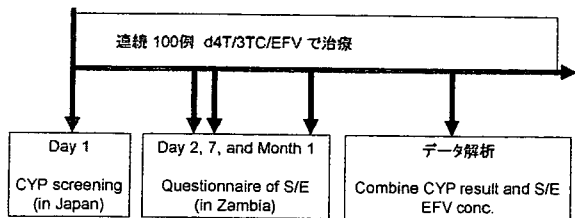
石川・御手洗 ザンビアHIV(+妊婦)からの子宮内母子感染とエラスターゼの関連  
→ハイリスクの予知、予防介入による母子感染減少 →母ARTの効果補完

石川・御手洗 ザンビアHIV/TB重感染者の喀痰培養による結核診断と抗結核薬耐性の影響  
→HIV/TBの効果的治療、死亡率減少

CYP2B6\*6\*6 Adherence-ARV耐性に影響を与える要因



ザンビア人における CYP2B6\*6\*6 の頻度  
および 臨床サロゲートマーカーの探索



研究目的

1. ザンビア人でのCYP2B6\*6\*6の頻度を明らかにする
2. CYP2B6\*6\*6に対応する臨床的な副作用を探索する

ザンビアでの臨床試験の経過と現状

- 7月: 現地で臨床試験打ち合わせ
- 8月: プロトコール決定
- 9月: IMCJおよびザンビア大学での倫理委員会承認
- 10月-11月: 試験実施に向けての最終調整
- 12月: 臨床試験開始
- 2月8日 現在57例ART開始エイズ患者のエントリーがあり、CYP2B genotypeおよび副作用調査を進行中。

Preliminaryな興味あるデータが得られている。

### HIV陽性母の治療と母子感染予防に関する研究

志村

- 「エイズの女性化」→ 母子感染はまだ増え続けている。
- ARVIによる母子感染予防効果は部分的。子宮内母子感染と母乳感染が残された課題。
- 胎盤の炎症(chorioamnionitis)は子宮内感染のリスク因子と言われてきたが、そのリスクを予知し・予防介入する方法がなかった。

**方法:**

ザンビアの妊婦260名の出産時HIV検査→ 陽性72名(27%)→ 子宮頸部好中球エラストラーゼ→ 出生24時間以内の出産児のHIV-1PCR(子宮内母子感染率)11名の児に感染(15.2%)

**結果:**

エラストラ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倍高い。

**考察:**

- 子宮内感染リスク予知として用い、抗生物質による母子感染予防が可能か。
- 妊娠中の母のARTができない場合、あるいはできても補完的に子宮内感染減少効果が期待される。

### HIV陽性母(n=72)からの子宮内母子感染に対するリスク因子

志村

調査項目	N	子宮内母子感染率	OR (95%CI)	P-value	AOR (95%CI)*	P-value
<b>陽性母全体</b>						
<b>母のBMI</b>						
<25.6	34	17.6	1.0		1.0	
≥25.6	35	14.3	0.78 (0.21-2.84)	0.70	0.42(0.08-2.26)	0.31
<b>分娩時間, min</b>						
<610	34	17.6	1.0		1.0	
≥610	34	14.7	0.81 (0.22-2.94)	0.74	0.53 (0.11-2.56)	0.43
<b>胎盤長径 cm</b>						
<18.0	34	8.8	1.0		1.0	
≥18.0	36	22.2	3.00(0.71-12.2)	0.14	5.00 (0.58-42.7)	0.14
<b>胎盤重量 g</b>						
<700	34	11.8	1.0		1.0	
≥700	38	19.4	1.81 (0.48-6.85)	0.38	0.51 (0.07-3.91)	0.52
<b>エラストラーゼ</b>						
陰性	56	7.9	1.0		1.0	
陽性	16	25.0	3.19 (0.71-14.1)	0.10	1.00 (0.11-9.00)	0.99
<b>細菌性陰症スコア</b>						
0-3 (normal)	32	12.5	1.0		1.0	
4-6 (borderline BV)	24	12.5	1.00 (0.20-5.00)	1.00	1.07 (0.17-6.84)	0.94
7-10 (BV)	16	25.0	2.33 (0.50-10.9)	0.28	3.29 (0.54-20.0)	0.22

\*N=69, adjusted for each variable listed above

### HIV/TB重感染患者へのARV治療に関する研究

志村

- HIV/TB患者は喀痰塗抹(-)培養(+)の率が高い。
- TBの治療がされぬままARTに入っている可能性が高く、治療成績・予後が悪い。
- HIV感染者の抗結核薬耐性の実態とARTへの影響はまだよく知られていない。

**目的:**

臨床的TB疑い/塗抹(-)のHIV陽性患者に抗酸菌検査(培養、感受性試験)を行ない、HIV/TB患者の結核診断の質・量を向上させることができるか、耐性結核菌感染のARTに与える影響などを評価し、開発途上国の HIV/TB重感染患者の適正治療、死亡率減少に資する。

**方法:**

ザンビアにおける約500名のTB疑い患者の抗酸菌検査とHIV検査(VCT)→、100名程度のTB/HIV感染患者の診断。結核治療終了まで、2ヶ月目、5ヶ月目、8ヶ月目に治療経過を判定する。

抗酸菌検査: 喀痰塗抹鏡検、培養、同定、感受性試験を実施する。培養は、鶏卵固型培地(Lewenstein-Jensen: L-J)および液体培地(BACTEC MGIT 960: MGIT)を用いる。さら(L-J)培地およびMGITによる薬剤感受性試験をIsoniazid (INH), Rifampicin (RIF), Ethambutol (EMB), およびStreptomycin (STR)の主要抗結核薬4剤について実施する。

**予備データ:**

ザンビアの結核患者発生率は499/100,000(WHO 2005)である。HIV感染を合併しているのが約70%であり、その約1/3がCD4 200/μl以下である。結核菌の薬剤感受性試験では、22%の患者に何らかの薬剤耐性が見られ、多剤耐性菌も4.4%あることが報告されている(2002)。これらの患者における臨床経過では、新規患者での脱落率が32.7%と高く、8ヶ月治療終了時点で喀痰陰性を確認した患者は48.6%しか認められていない。一方既治療(再治療)患者では脱落率は少ないものの、死亡が41.2%も認められ、半数以上の患者がINH/RIF/EMB/STR/Pyrazinamide (PZA)の5剤併用で治療されているにも関わらず予後不良であることが示されている。

**結果:**

2005年10月までに、ザンビア側との研究体制を確立し、研究プロトコルの作成を行ない、患者のスクリーニングを開始した。2005年末現在43名の患者から67の喀痰検体を採取し、8検体5名について培養陽性の結果を得ている。これまでのところ薬剤耐性は認められていない。

### Premature Sister Chromatid Separation in HIV-infected Patient

Shimura et al. AIDS 19:1434-1438, 2005

志村



Healthy Volunteer

HIV+

- 染色体分裂異常・総白血球数減少に関連する責任分子=Vpr
- エイズ患者の悪性腫瘍リスク、白血球数減少、ART効果への応用研究
- 患者血中VprのELISAによる測定法を確立。→ザンビア血清への応用

### 結語

HIV感染率もつとも高い南部アフリカにあるザンビア国の現場で、エイズ患者のARV治療に関連する本研究班の諸研究が着手され、世界的にも意義のある成果が得られ始めた。

各分組の研究は全て、資源の乏しい開発途上国で開始されたエイズ治療の持続性と質的向上に貢献するものと考えられる。

18年度はこの成果を踏まえ、大規模研究、介入研究へと本格化させ、ザンビアの成果をコートジボワールでの母子感染研究にも活用して、より開発途上国のエイズの実態に即した成果を出すことを目的とする。

# 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 ARV 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沫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 CYP 2B6 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、厳重に予防配慮する。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

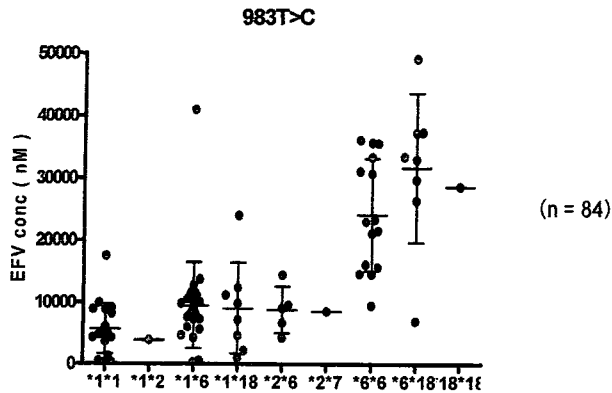
石川: 108 名の結核疑い患者のうち喀痰塗沫陰性は 85 名（78.7%）、塗沫陽性は 23 名（21.3%）であった。塗沫陰性患者のうち 28 名（25.9%）が抗酸菌培養陽性となり、培養検査により結核診断は約 2 倍に増加した。あわせて 51 名の結核患者のうち、VCT が実施できたのは 30 名（58.8%）で、うち 12 名（40.0%）が HIV 陽性であった。12 名の HIV 陽性者の配偶者のうち 9 名（75.0%）が HIV 陽性であった。結核 HIV 二重感染者 91 名のうち 33 名（36.3%）がこれまで 12 ヶ月間の ARV 治療を完遂したが、死亡が 15 名（16.4%）、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

カリンガリング地区では結核疑い 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  $20.4 \pm 15.8$  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  $21.8 \pm 17.4$  日であり、塗抹陽性・培養陽性検体では  $18.7 \pm 13.9$  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、引き続く 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。

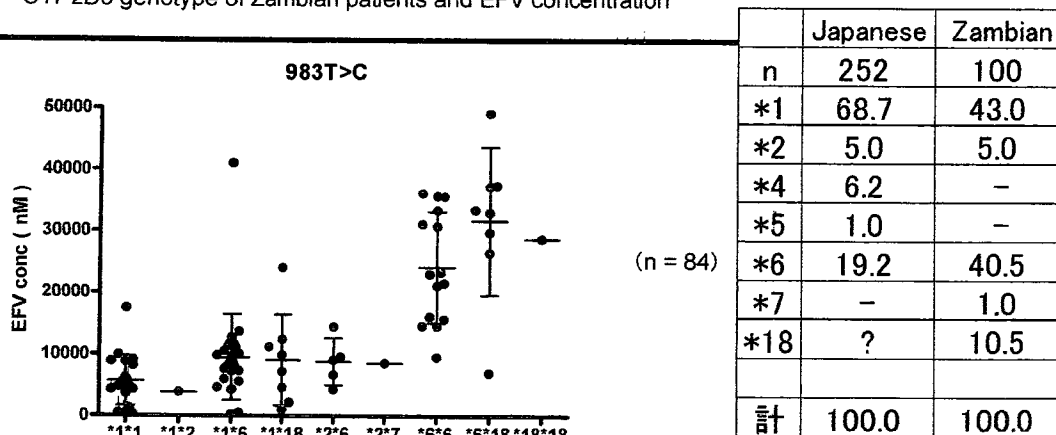
#### 2. 研究方法

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。

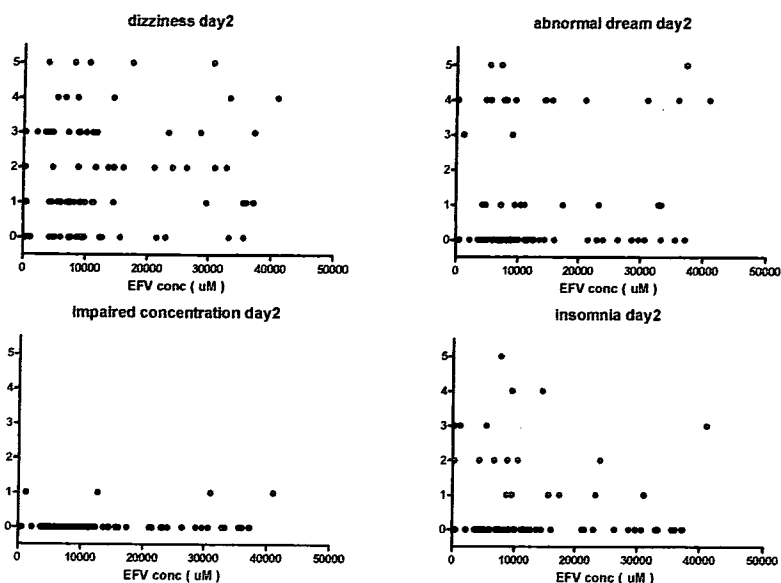
#### 3. 研究結果

##### 1. ザンビア人の遺伝子型とEFV濃度

CYP2B6 genotype of Zambian patients and EFV concentration



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高くなる倍程度高くなること明らかになった。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。



#### 4. 考察

現在のアフリカにおけるHIV治療薬は、d4T+3TC+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

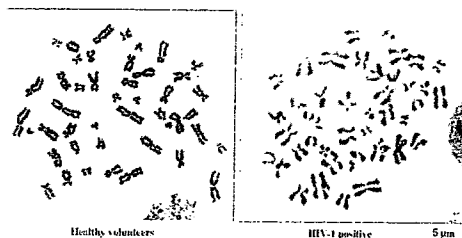
厚生科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)

### 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. Pseudotype 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 Pseudotype 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 48 時間での PCS 頻度を調べたところ、発現前では 3% であった PCS 頻度は 48% に著明に増大した。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。

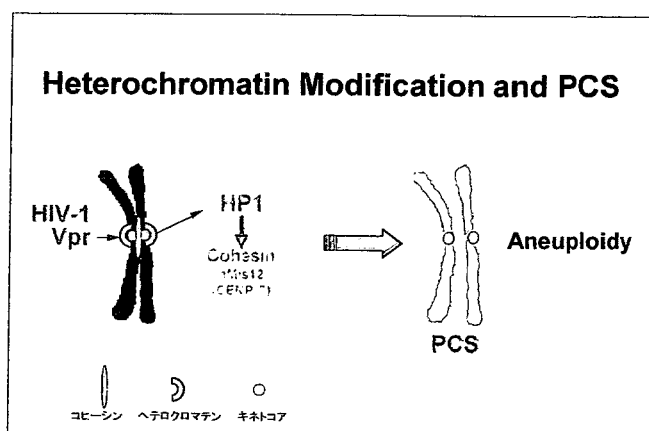
さらに、Vpr による PCS の分子機序を明らかにするために、2つの姉妹染色单体を束ねているコヒーシン蛋白 subunit (hRad21, Smc1, Smc3) について Vpr 発現時のタンパク量および局在を比較した。いずれのタンパク質量もクロマチン画分から減少を示し、hRad21 についてはその局在が二つの姉妹染色单体から失われていた。さらに染色体を束ねている部(セ

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, H については Vpr 発現時の PCS にいても、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 $\alpha$ 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、未だ不明な点は多い。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

## 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

## 1. 目的

世界の HIV 感染者中の女性比率は 10 年間で 25% から 50% へと倍増しており、「エイズの女性化」傾向が進んでいる。そのため母子感染予防対策が進められながらも子どものエイズも増加傾向にあり、新しく HIV に感染した子どもの数は 年の 60 万人から 年には 80 万人へと増加した。さらに開発途上国での HIV 母子感染率（陽性母から出生児に垂直感染する率）は 25.42% と、先進国の 14.25% に対し基礎感染率が高いのが特徴である。また ARV（Antiretroviral）による母子感染予防効果は部分的であり、更に感染率を下げる為に残された課題は、妊娠中の子宮内感染および産後の母乳感染である。

本研究は、子宮内 HIV 母子感染を予測し予防介入する方法を探るために、危険因子と言われている絨毛膜羊膜炎(CAM)のマーカーである子宮頸管顆粒球エラスターゼを測定し、子宮内 HIV 母子感染率との関連を明らかにすることを目的とした。

## 2. 方法

ザンビア大学教育病院産婦人科を受診し、陣痛開始後・破水前で出血を認めない妊婦を対象とした。本人と出生児への HIV 検査を含めた本調査への同意を文書で取り、助産師による計測(母児体重身長、胎盤の色、サイズ、重量など)、問診(妊娠週数その他)および採血、膣スミア、子宮頸部スワブ採取を行なった。HIV 検査は迅速キット(ABBOT)を用い、出生児への子宮内感染は出生後 2 4 時間以内の児の末梢血の HIV DNA-PCR にて行なった。子宮頸部エラスターゼは頸管粘液スワブを用い好中球エラスターゼ

測定キット(帝国臓器: 1.6ug/ml 以上を陽性と検出)で測定した。膣スミアは pH 試験紙による pH 測定後、Gram 染色標本を鏡陰にて細菌性膣症スコア診断(Nugent の方法)を行なった。統計解析には SPSS (version10) を用い、単変量、多変量解析を行なった。

## 3. 結果

対象妊婦は 264 名で、そのうち 260 名が HIV 検査に同意、263 名にエラスターゼ測定を行なった。母の HIV 感染率は 27.7%(72/260)、子宮内 HIV 母子感染率(陽性母 72 名からの出生児 PCR の結果)は 15.3%(11/72)、母のエラスターゼ陽性率は 25.1%(66/263)であった。基本データ(年齢、BMI(Body Mass Index)、出生児体重)は全妊婦(264 人)、HIV 陽性母(72 人)、HIV 陰性母(187 人)で有意の差は無く、エラスターゼ陽性もそれぞれ 25.1%、29.2%、23.5%と、有意の差はなかった。胎盤のサイズと出生児体重あたりの胎盤サイズは、エラスターゼ陽性母で有意に陰性母よりも高かった( $p < 0.05$ ,  $t$  test)。

表 1 は、72 人の陽性母からの子宮内感染のリスク因子を多変量ロジスティック回帰解析によって検討した結果である。リスク因子の解析モデルとして、母の BMI、分娩時間、出生児の体重、胎盤のサイズと重量、細菌性膣症スコア、エラスターゼを検討したところ、エラスターゼのみが子宮内 HIV 感染と有意に関連した。エラスターゼ陽性母の子宮内 HIV 母子感染率は 33.3%(7/21)と、陰性の 7.8%(4/51)より有意に高く ( $p < 0.01$ )、エラスターゼ陽性すなわち胎盤の絨毛膜羊膜炎は、子宮内 HIV 母子感染のリスクを 8.65 倍(95%CI, 1.73-43.3)高めていた。

## HIV陽性母(n=72)からの子宮内母子感染に対するリスク因子

若杉

調査項目	N	子宮内母子感染率	OR (95%CI)	P-value	AOR (95%CI)*	P-value
陽性母全体	72	15.3				
母のBMI						
<25.6	34	17.6	1.0		1.0	
>=25.6	35	14.3	0.78 (0.21-2.84)	0.70	0.42(0.08-2.26)	0.31
分娩時間, min						
<610	34	17.6	1.0		1.0	
>=610	34	14.7	0.81 (0.22-2.94)	0.74	0.53 (0.11-2.56)	0.43
胎盤長径 cm						
<18.0	34	8.8	1.0		1.0	
>=18.0	36	22.2	3.00(0.71-12.2)	0.14	5.00 (0.58-42.7)	0.14
胎盤重量 g						
<700	34	11.8	1.0		1.0	
>=700	36	19.4	1.81 (0.48-6.85)	0.38	0.51 (0.07-3.91)	0.52
エラスターゼ						
陰性	51	7.8	1.0		1.0	
陽性	21	33.3	5.88 (1.50-23.0)	0.01	8.65 (1.75-43.3)	<0.01
細菌性膣症スコア						
0-3 (normal)	32	12.5	1.0		1.0	
4-6 (borderline BV)	24	12.5	1.00 (0.20-5.00)	1.00	1.07 (0.17-6.84)	0.94
7-10 (BV)	16	25.0	2.33 (0.50-10.9)	0.28	3.29 (0.54-20.0)	0.22

\*N=69, adjusted for each variable listed above

## 4. 考察

HIV 陽性女性からの妊娠中の子宮内 HIV 母子感染のリスクとして妊娠中の胎盤の炎症（絨毛膜羊膜炎）が強く示唆される。それをエラスターゼ簡易測定キットで妊娠中に予測検知し、抗生物質による安価な予防的治療を行うことにより、子宮内 HIV 母子感染を減少させる対策に利用できる可能性がある。妊娠中の母の ARV 治療ができないような開発途上国の場合、あるいはできる先進国のような場合でも ARV による母の血中ウイルス量の減少と同時に、胎盤の炎症の治療には、子宮内 HIV 母子感染減少効果が期待される。

## 5. まとめ

開発途上国における HIV 感染者への ARV 治療の質的向上という目的の中で、女性と子どものエイズの予防と治療はその特殊性に対応した研究と対策が必要である。ARV を用いた HIV 母子感染予防対策の中で、残された課題であると言われる妊娠中の子宮内感染のリ

スク因子を探索し、開発途上国でも応用可能な簡便な方法によるリスクの予測的検知に関する研究を報告した。本報告は以下の論文として発表された。

C.Kaseba-Sata, F.Kasolo, K.Ichihama, S.Mitaraj, A.Nishiyama, N. Kanayama and N.Wakasugi. Increased risk of intrauterine transmission of HIV-1 associated with granulocyte elastase in the endocervical mucous. *Journal of AIDS* 2006 Feb 1;41(2):249-251

## 6. 文献

1. Wabwire-Mangen F, Gray RH, Mmiro FA, *et al.* Placental membrane inflammation and risks of maternal-to-child transmission of HIV-1 in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;22(4):379-385.
2. Stringer JSA, Goldenberg RL. Subclinical Chorioamnionitis as a targetable risk factor for vertical transmission of HIV-1. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 918: 77-8

## 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。