

FIGURE 3. MT-2 and H9 cells contain greater amounts of CypA than Jurkat cells and PHA-PBM, and HIV-1_{H219Q} and HIV-1_{H219P} virions contain reduced amounts of CypA than HIV-1_{WT} virions. MT-2 cells, H9 cells, Jurkat cells, and PHA-PBM were lysed with lysis buffer, and the samples loaded were normalized by cell numbers or total protein contents. CypA was visualized with Western blotting analysis using anti-CypA antiserum (A and B). Percent CypA signal densities in 5×10^4 MT-2 cells, 5×10^4 H9 cells, 1×10^4 H9 cells, 5×10^4 Jurkat cells, and 5×10^4 PHA-PBM were 340.1, 387.4, 79.6, 55.4, and 42.9%, respectively, as compared with that in 1×10^4 MT-2 cells (serving as a standard to be 100%) (A). Percent CypA signal densities in 1 μ g of H9 cells, 1 μ g of Jurkat cells, 1 μ g of PHA-PBM, 2 μ g of Jurkat cells, 2 μ g of PHA-PBM, 4 μ g of Jurkat cells, and 4 μ g of PHA-PBM were 155.2, 70.6, 35.0, 131.1, 59.5, 258.3, and 126.0%, respectively, as compared with that in 1 μ g of MT-2 cells (serving as a standard to be 100%) (B). HIV-1 virions in the culture supernatants of chronically HIV-1-infected H9 cells were pelleted and subjected to Western blotting analysis for the determination of virion-associated CypA amounts using anti-p24 Gag and anti-CypA antisera. This experiment was performed three times (C-1–3). Percent densities of the CypA signal relative to each p24 Gag signal (making each p24 signal 100%) were 11.1, 7.38, and 6.01% in C-1; 6.99, 4.99, and 4.71% in C-2; and 18.1, 12.0, and 11.2% in C-3 for HIV-1_{WT}/H9, HIV-1_{H219Q}/H9, and HIV-1_{H219P}/H9, respectively.

was reduced (Fig. 4, A and B), in agreement with the data by Yin *et al.* (23). In contrast, in Jurkat cells no increase in replication rate was seen, but rather CsA decreased HIV-1_{WT} replication in a dose-dependent manner (Fig. 4C). In PHA-PBM, CsA significantly decreased the replication rate of HIV-1_{WT}, and with 2.5 and 10 μ M CsA, HIV-1_{WT} only poorly replicated (Fig. 4D). These data suggest that CsA (0.5 μ M) can potentiate HIV-1_{WT} replication only in CypA-rich host cells. We further examined the effects of CsA on the replication of HIV-1_{H219Q} under the same conditions. In MT-2 and H9 cells (Fig. 4, E and F), no replication enhancement was seen with CsA added, but rather a reduced replication rate was observed in the presence of 0.5, 2.5, and 10 μ M CsA. In Jurkat cells and PHA-PBM, the addition of CsA reduced the replication rate of HIV-1_{H219Q} as seen with HIV-1_{WT} (Fig. 4, G and H).

Taken together, the data suggest that the high intracellular CypA content in MT-2 and H9 cells was prohibitive to the replication of HIV-1_{WT} and that an appropriate concentration of CsA enhanced HIV-1_{WT} replication in CypA-rich cells by reduction of CypA incorporation into virions. In case of HIV-1_{H219Q}, however, H219Q already had reduced CypA incorporation into virions, and no enhanced replication was seen even in CypA-rich cells.

Effects of H219Q and P222A Substitutions on HIV-1 Replication—An amino acid substitution at position 222 from Pro to Ala (P222A) has been shown to substantially decrease the binding of p24 Gag protein to CypA and the CypA incorporation into daughter virions, causing reduced HIV-1 replication in Jurkat cells (6). As shown in Fig. 5, A and B, as examined in MT-2 and H9 cells, HIV-1_{NI4.3} carrying P222A (HIV-1_{P222A}) had a relatively low replication rate compared with HIV-1_{WT} in both host cells. However, with the introduction of both H219Q and P222A substitutions, HIV-1_{H219Q/P222A} acquired faster replication rate; it replicated more rapidly than HIV-1_{WT} in MT-2 cells and comparably in H9 cells. In contrast, as examined in Jurkat cells, HIV-1_{P222A}

showed a substantially decreased replication rate (Fig. 5C). In PHA-PBM, HIV-1_{P222A} was virtually replication-incompetent (Fig. 5D). As expected, with the H219Q substitution added, HIV-1_{H219Q/P222A} exhibited an improved replication rate, which, however, yet remained below that of HIV-1_{WT} both in Jurkat cells and PHA-PBM (Fig. 5, C and D).

These data suggested either that the added H219Q substitution enabled HIV-1_{P222A} to incorporate more CypA into daughter virions or that H219Q altered or restored a conformation of the CypA binding domain of p24 Gag protein, thereby rendering the virus replication-competent without increasing CypA content.

H219Q Substitution Improves HIV-1_{P222A} Fitness without Increasing CypA Content—In order to ask whether H219Q improved the otherwise compromised CypA incorporation caused by the P222A substitution into virions or H219Q rendered HIV-1_{P222A} replication-competent without increasing CypA content, we examined the virion-associated CypA amounts by employing Western blotting analysis.

As can be seen in Fig. 5E-1–3, as HIV-1 virions in the culture supernatants of chronically HIV-1-infected H9 or Jurkat cells were pelleted and subjected to Western blotting analysis for the determination of virion-associated CypA amounts using anti-p24 Gag and anti-CypA antisera, the percent densities of the CypA signal relative to each p24 Gag signal (making each p24 signal 100%) were 33.8, 8.03, 6.92, and 6.48% in Fig. 5E-1; 26.3, 14.1, 6.93, and 6.19% in Fig. 5E-2; and 16.8, 6.48, 5.72, and 5.51% in Fig. 5E-3 for HIV-1_{WT}/H9, HIV-1_{WT}/Jurkat, HIV-1_{P222A}/H9, and HIV-1_{H219Q/P222A}/H9, respectively, although HIV-1_{H219Q/P222A} had a greater replication rate compared with HIV-1_{P222A} (Fig. 5, A–E).

These data demonstrated that HIV-1_{WT} produced by Jurkat cells and HIV-1_{P222A} produced by H9 cells contained approximately less than half and approximately one-fourth of the CypA amount detected in HIV-1_{WT} produced by H9 cells, respectively. The data strongly suggested that H219Q altered the conformation of the CypA binding domain of p24 Gag protein without affecting the CypA incorporation into HIV-1_{P222A} virions, thus rendering HIV-1_{P222A} replication relatively independent of CypA. It is possible that H219Q substitution not only decreased the incorporation of CypA into HIV-1 but also altered the conformation of Gag protein, thus leading to increased HIV-1 replication especially when HIV-1 is produced in CypA-rich cells. The latter effect of H219Q substitution is apparently viable in the presence of P222A substitution because increased HIV-1_{H219Q/P222A} replication was seen without significant changes in CypA content in virions (Fig. 5, A–E).

Molecular Modeling of the p24 Gag CA₁₅₁-CypA Complex with H219Q or H219P—We finally carried out molecular modeling studies to better understand the following two aspects: the reason for less viral incorporation of CypA with H219Q, H219P, and P222A substitutions, and the rescue of viral replication with the H219Q/P222A double mutation. The crystal structure determined by Gamble *et al.* (9) revealed the sequence-specific interactions of p24 Gag (CA₁₅₁) with CypA (Fig. 6A). Those interactions include seven hydrogen bonds between residues 219 and 223 (excluding the bonds mediated through bridging water molecules) and various hydrophobic contacts, all of which appear to stabilize the interactions between p24 Gag and CypA (Fig. 6B). Our molecular dynamics calculations for 1 ns show valuable insights to the changes in interaction between wild-type and mutated p24 Gag and CypA. Initially, the change in conformation of the wild-type structure as well as the fluctuation of the hydrogen bonds between CA and CypA at intervals of 50 ps up to 1 ns was analyzed. The backbone conformation essentially remains the same even though there is loss of the hydrogen bonds between His²¹⁹ and Asn⁷¹_{CypA} during this dynamics calculation. The

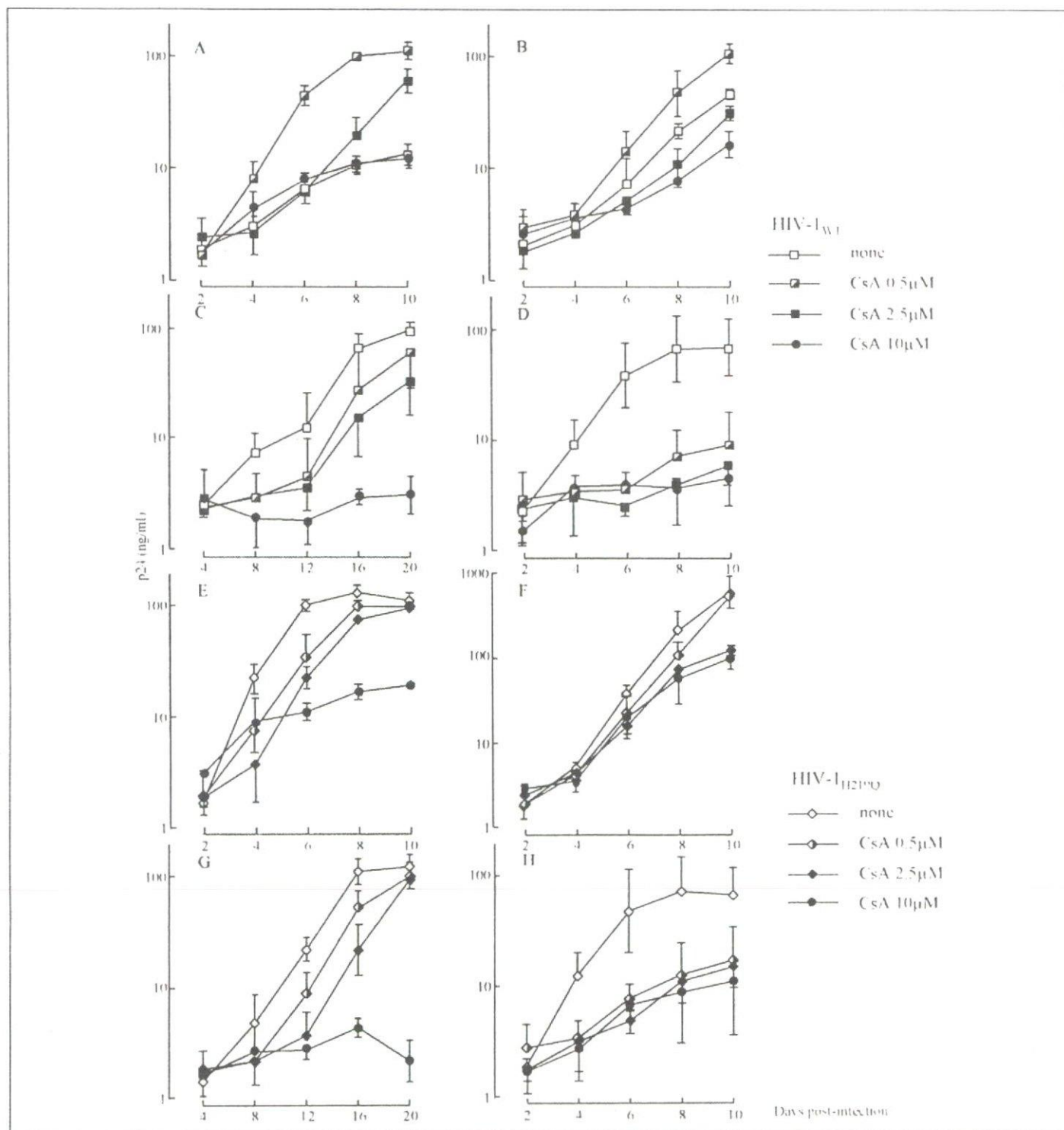


FIGURE 4. Effects of CsA on HIV-1_{WT} and HIV-1_{H219Q} replication in various cell cultures. MT-2 cells, H9 cells, Jurkat cells, and PHA-PBMs (A–D, respectively) were exposed to HIV-1_{WT} and cultured in the presence or absence of 0.5, 2.5, or 10 μ M CsA. MT-2 cells, H9 cells, Jurkat cells, and PHA-PBMs (E–H, respectively) were also exposed to HIV-1_{H219Q} and cultured in the presence or absence of 0.5, 2.5, or 10 μ M CsA. Virus replication was monitored with the amounts of p24 produced in the culture supernatants. The data shown represent geometric means (\pm 1 S.D.) of three independent experiments.

hydrogen bonds between Pro²²² and Arg⁵⁵_{CypA}, Gly²²¹–Asn¹⁰²_{CypA}, and Ala²²⁰–Gln⁶⁴_{CypA} are the most invariant. These data suggest that the backbone conformation of the CypA binding region of p24 Gag is maintained with the mutation at position 219. For the mutated structures, the loop conformations at the end of 1 ns of molecular dynamics calculation were compared with the wild-type crystal structure. The weighted root mean square differences of the structures were calculated

after a best fit of residues from Val²¹⁸ to Ala²²⁴. The root mean square differences of CA_{H219Q} from the wild-type CA₁₇₅ was only 0.99 Å. Even though there is loss of hydrogen bond interactions with H219Q substitution, the loop conformations that depend on the overall conformational contact between CA and CypA do not undergo significant change (Fig. 6, C and D). The loss of the hydrogen bond between residue 219 of CA and CypA reduces the strong interaction between CA and CypA

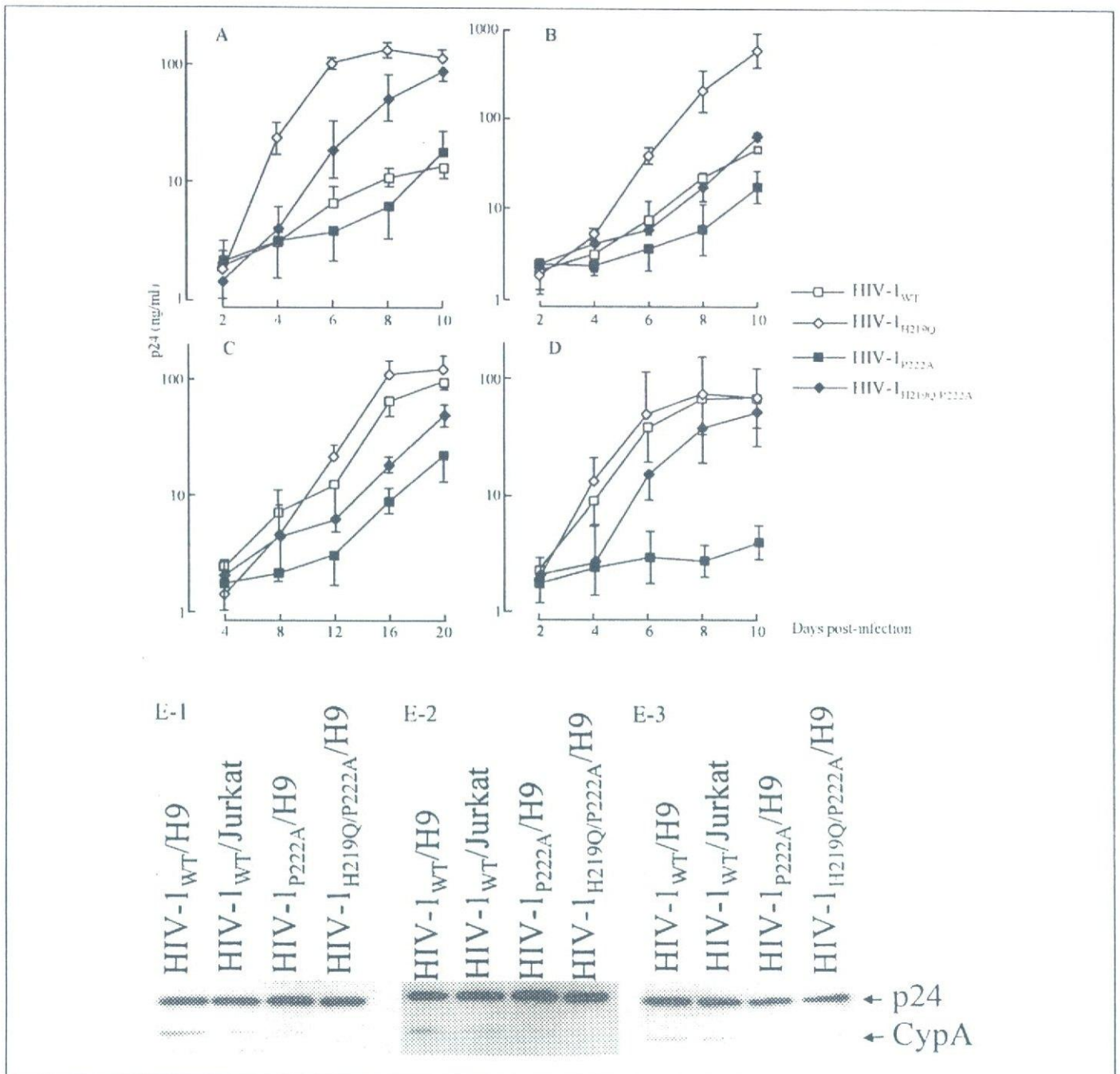


FIGURE 5. Replication kinetics of HIV-1_{WT}, HIV-1_{H219Q}, HIV-1_{P222A}, and HIV-1_{H219Q/P222A} and virion-associated CypA amounts in various HIV-1 preparations. MT-2 cells, H9 cells, Jurkat cells, and PHA-PBMs (A–D, respectively) were exposed to each HIV-1 clone and cultured. Virus replication was monitored with the amount of p24 produced in the culture supernatants. The data shown represent geometric means (\pm 1 S.D.) of three independent experiments. HIV-1 virions in the culture supernatants of chronically HIV-1-infected H9 or Jurkat cells were pelleted and subjected to Western blotting analysis for the determination of virion-associated CypA amounts using anti-p24 Gag and anti-CypA antisera. This experiment was performed three times (E-1–3). Percent densities of the CypA signal relative to each p24 Gag signal (making each p24 signal 100%) were 33.8, 8.03, 6.92, and 6.48% in E-1; 26.3, 14.1, 6.93, and 6.19% in E-2; and 16.8, 6.48, 5.72, and 5.51% in E-3 for HIV-1_{WT}/H9, HIV-1_{WT}/Jurkat, HIV-1_{P222A}/H9, and HIV-1_{H219Q/P222A}/H9, respectively.

and in a CypA-rich environment helps in improving viral replication. As shown in Fig. 7A, in the ribbon diagram of CA_{P222A} superimposed on that of CA_{WT}, CA_{P222A} causes a significant distortion of the loop structure. The value of weighted root mean square deviation of the structure of CA_{P222A} from CA_{WT} structure is 3.16 Å. In comparison, as can be seen in the ribbon diagrams of the structures of the CypA binding region of various mutant CA species (Fig. 7B), generated with 1-ns dynamics calculations and superimposed on the structure of CA_{WT}, H219Q and H219P substitutions do not significantly affect the conformation of the CypA binding region of CA_{WT}.

Effects of H219Q and P222A Substitutions on the Conformation of the CypA Binding Loop—It is of note that P222A not only results in less CypA incorporation but the significant change in loop conformation is probably responsible for reduction in viral replication. That the loop conformation is responsible for viral fitness is further evidenced by analysis of the structures with concurrent H219Q and P222A substitutions. These two concurrent substitutions recovered the distortion of the loop conformation that was associated with P222A mutation alone (Fig. 7A). Fig. 7B illustrates that the conformations of the CypA binding region of CA_{WT} and mutant CA species structurally resemble each other. The

Mutations in Cyclophilin A Binding Loop of p24

FIGURE 6. Loss of hydrogen bonds in CA₁₅₁-CypA complex with H219Q or H219P substitution. A, there are two p24 Gag CA₁₅₁-CypA complexes in the asymmetric unit (9). B, in the area of the CypA binding loop shown there are seven hydrogen bonds, which are between His²¹⁹-Asn⁷¹_{CypA}, Ala²²⁰-Gln⁶³_{CypA}, Ala²²⁰-Gly⁷²_{CypA}, Gly²²¹-Asn¹⁰²_{CypA}, Pro²²²-Arg⁵⁵_{CypA} (two hydrogen bonds), and Ile²²³-Trp¹²¹_{CypA}. These hydrogen bonds along with hydrophobic contacts are responsible for maintaining the optimum relative conformations of p24 and CypA. C, H219Q substitution results in the loss of the following three hydrogen bond interactions: Gln²¹⁹-Asn⁷¹_{CypA}, Ala²²⁰-Gly⁷²_{CypA}, and Ile²²³-Trp¹²¹_{CypA} and causes a significant conformational change of the contact region of the CypA binding loop (see D). D, changes in the complex configurations with H219Q substitution. Note that in the mutated structure Gln²¹⁹ (wire) is located far apart from Asn⁷¹_{CypA} (wire), although in the wild-type structure His²¹⁹ (stick) forms a tight hydrogen bond with Asn⁷¹_{CypA} (stick). CA_{WT} is shown by a green ribbon and the complexed CypA by a yellow ribbon; CA_{H219Q} is shown by a red tube and the complexed CypA by a pink tube. The loss of hydrogen bonds results in reduced CypA incorporation, but there persists sufficient interaction so that there are minimal alterations in the conformation of the CypA binding loop of CA₁₅₁.

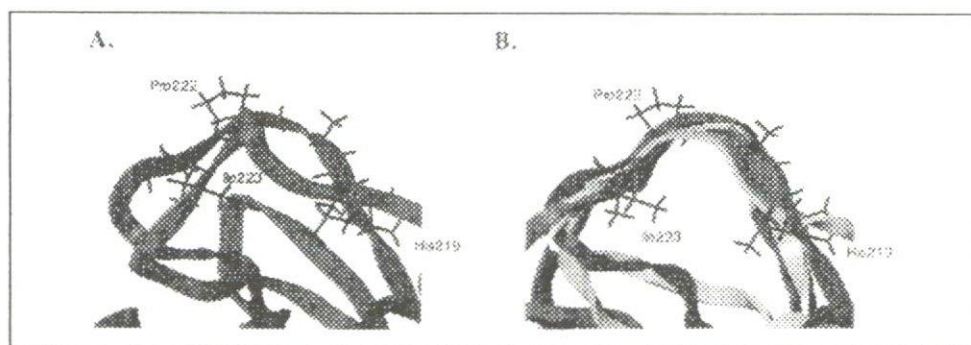
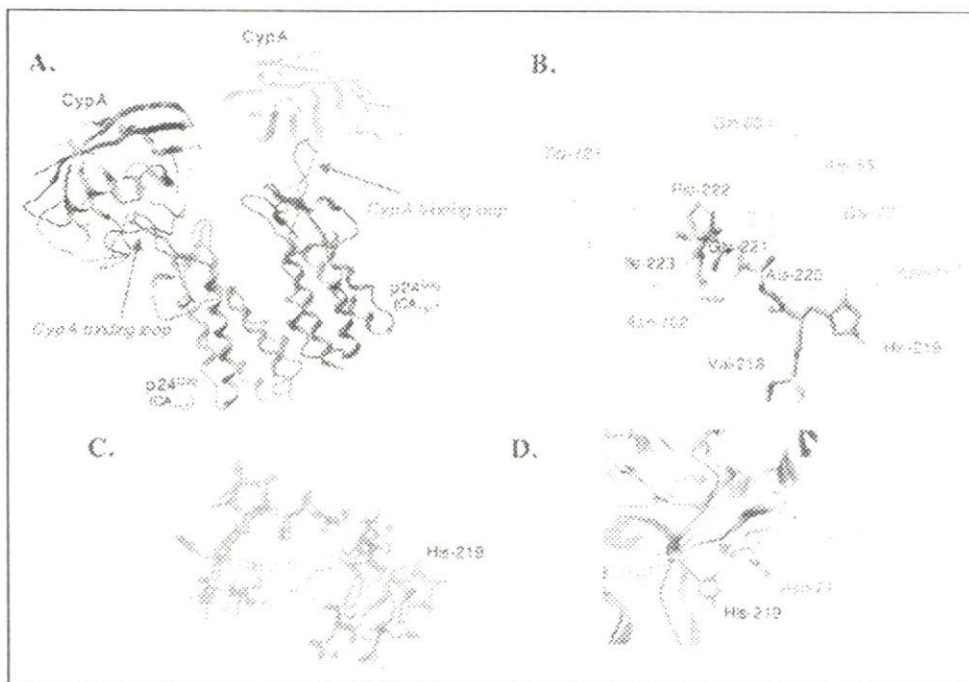


FIGURE 7. Loop conformations of CA_{WT} and CA_{MT}. A, ribbon diagram of CA_{P222A} (purple) superimposed on that of CA_{WT} (red). CA_{P222A} causes a significant distortion of the loop structure. The value of weighted root mean square deviation of the structure of CA_{P222A} from CA_{WT} structure is 3.16 Å. B, ribbon diagrams of the structures of the CypA binding region of various CA_{MT}, generated with 1-ns dynamics calculations, are superimposed on the structure of CA_{WT}. CA_{WT} is shown in red, CA_{H219Q} in yellow, CA_{H219P} in blue, CA_{H219Q/P222A} in magenta, and CA_{P222A/A224E} in cyan. Residues 218–223 of CA_{WT} are shown as red sticks. The values of weighted root mean square deviation of CA_{H219Q}, CA_{H219P}, CA_{H219Q/P222A}, and CA_{P222A/A224E} structures from CA_{WT} structure are 0.99, 1.77, 1.24, and 1.48 Å, respectively. H219Q and H219P substitutions do not significantly affect the conformation of the CypA binding region of CA_{WT}. Note that the conformations of the CypA binding region of CA_{WT} and mutant CA species structurally resemble each other. Also note that CA_{H219Q/P222A} and CA_{P222A/A224E} have the conformation of the CypA binding loop region restored close to that of CA_{WT} in comparison with CA_{P222A}.

values of weighted root mean square deviation of CA_{H219Q}, CA_{H219P}, and CA_{H219Q/P222A} structures from CA_{WT} structure were 0.99, 1.77, and 1.24 Å, respectively. Thus, it was thought that the restoration of the distorted conformation of the CypA binding loop caused by H219Q and P222A substitutions were presumably responsible for the improved replication compared with HIV-1_{P222A}, particularly in PHA-PBM where CypA contents are significantly less in comparison with MT-2 and H9 cells (Fig. 3 and Fig. 5, A–D).

As noted above, when HIV-1_{NI4.3} was propagated in the absence of PI in MT-2 cells, the virus also acquired A224V mutation by passage 10 (4). It should be noted that Ala²²⁴ is also located within the CypA binding loop of p24 Gag protein and is also known to interact with CypA through hydrophobic contacts (9). Therefore, we also examined the highly intriguing findings by Braaten and co-workers (24) that the addition of A224E substitution rescued the replication of an otherwise poorly replicating HIV-1_{P222A} without increasing the level of viral CypA incorporation that had been reduced by P222A substitution. As shown in Fig. 7B, the loop conformation, with the two amino acid substitutions, is restored closely to that of the wild-type conformation. The values of

weighted root mean square deviation of CA_{P222A/A224E} structure from CA_{WT} structure was 1.48 Å. This observation should corroborate our observation that the conformation of the CypA binding region of capsid is critical for viral fitness.

DISCUSSION

It should be noted that certain polymorphic amino acid residues seen in HIV-1 strains are associated with HIV-1 drug resistance (2, 3). It is also known that certain drug resistance-conferring amino acid substitutions found in one subtype HIV-1 isolated from patients under therapy may be detected in HIV-1 of other subtypes from individuals having received no therapy (25, 26). Moreover, a recent study by Colson *et al.* (27) has revealed that HIV-2 strains harbor specific patterns of natural polymorphism and resistance. It is particularly of note that out of 88 different HIV-1 strains compiled in the HIV Sequence Compendium 2000 (22), 65 had histidine at position 219, whereas 13 had glutamine, and 4 had proline. Hence, as studied in this work both Gln²¹⁹ and Pro²¹⁹ represent polymorphic amino acid residues, and it is thought that these

two polymorphic amino acids are associated with the acquisition of resistance to certain PIs.

In the present study, we found that the two substitutions H219Q and H219P were closely associated with replication advantages when propagated in CypA-rich MT-2 and H9 cells. The same advantage was seen in PHA-PBM containing a smaller amount of CypA, but only in a limited fashion (Fig. 2 and Fig. 3, A and B). We also found that these substitutions reduced CypA incorporation into virions (Fig. 3C), which is compatible with previous reports by two groups (28, 29). It was therefore postulated that MT-2 and H9 cells contained high CypA amounts, thereby compromising HIV-1_{WT} replication. However, H219Q and H219P substitutions apparently reduced the viral interaction with CypA, resulting in enhanced HIV-1 replication (Figs. 2 and 3). Most interestingly, when HIV-1_{H219Q} was exposed to CsA (0.5 μ M), its replication was suppressed, unlike that of HIV-1_{WT}, and the higher CsA concentration (2.5 μ M) further suppressed HIV-1_{H219Q} replication in all the cell preparations examined (Fig. 4). It is noteworthy that Braaten *et al.* (5) reported that virion-associated CypA amounts were reduced by 50 and 75% when HIV-1 was propagated in the presence of 0.5 and 2.5 μ M CsA, respectively. Although the exact role of CypA in HIV-1 replication is as yet unclear, CypA seems to play a critical role early in the HIV-1 replication cycle (5, 8, 30) by destabilizing the capsid (p24)-capsid interactions, thereby promoting disassembly of the viral core (9). An excessive depletion of CypA may tighten capsid-capsid binding, thereby interfering with virion uncoating and reducing HIV-1 replication rates, although such a sequel is speculative at present. On the other hand, higher amounts of CypA may greatly destabilize capsid-capsid interactions, thereby rendering the virion core unstable and likewise decrease HIV-1 replication (23). Thus, it was thought that the CsA-induced HIV-1_{H219Q} replication reduction in MT-2 and H9 cells was because of an excessive depletion of CypA. It is also of note that our observation that CsA potentiated HIV-1_{WT} replication in MT-2 and H9 cells, although it failed to boost HIV-1_{H219Q} replication, makes our view more plausible that H219Q substitution is directly responsible for the increased viral replication and the reduction of CypA content in daughter virions.

The presence of Pro at position 222 in p24 Gag protein has been shown to be a primary determinant of CypA binding (9), and its substitution to Ala (P222A) decreases viral CypA incorporation, causing reduced HIV-1 replication in Jurkat cells (5, 6). In this regard, HIV-1_{P222A} was originally reported to have a severely compromised infectivity in Jurkat cells (5, 6), but it was later reported that CypA-rich H9 and CEM cells could support the replication of HIV-1_{P222A} (23, 31). In the present study, we also found that the P222A substitution reduced CypA incorporation by HIV-1 by ~75% (Fig. 5E) and significantly reduced HIV-1 replication in Jurkat cells and PHA-PBM, which contained relatively low CypA amounts (Fig. 3, A and B). We presumed that the introduction of H219Q substitution, which decreases p24 Gag protein binding to CypA (Fig. 3C), to HIV-1_{P222A} would further decrease viral CypA incorporation and thereby replication. It was intriguing that the H219Q substitution added to HIV-1_{P222A} potentiated HIV-1 replication as examined in all the cell preparations used (Fig. 5, A–D). These data suggest either that the added H219Q substitution enabled HIV-1_{P222A} to incorporate more CypA into daughter virions or altered a conformation of the CypA binding domain of p24 Gag protein, thereby rendering the virus relatively independent of CypA. In fact, the virus-associated CypA amount in HIV-1_{H219Q/P222A} was less than or comparable with that in HIV-1_{P222A} (Fig. 5E). It is worth noting that a substitution at position 224 of p24 Gag protein from Ala to Glu (A224E) recovers the compromised replication of HIV-1_{P222A} in Jurkat cells but does not alter the viral CypA incorporation (24). It is also worth noting that even

though all the amino acid substitutions examined here decreased viral CypA incorporation, only P222A substitution decreased viral replication. We showed that the loop conformation of the CypA binding region of CA_{WT}, CA_{H219Q}, and CA_{H219P} was quite similar to each other, whereas the conformation of CA_{P222A} sustained the most distortion (Fig. 7, A and B). It should be noted that CA_{H219Q/P222A} and CA_{P222A/A224E} (24) not only improve viral replication over CA_{P222A} but also restored their conformation (Fig. 5, A–D, and Fig. 7, A and B). We postulate that the conformation of the CypA binding region of CA₁₅₁ is strongly correlated with viral fitness, and the functional role of CypA is to maintain the conformation of CA₁₅₁ for viral replication.

It should be noted that HIV-1 infection of simian cells is restricted at an early post-entry step by the presence of simian TRIM5 α (tripartite motif 5 α) (32). In this respect, replacement of HIV-1 capsid protein with simian immunodeficiency virus capsid sequence significantly reduced the simian TRIM5 α -mediated restrictions, demonstrating that the capsid protein of HIV-1 is a critical viral determinant for susceptibility to post-entry restriction in simian cells (33). Most interestingly, H219Q substitution of HIV-1 capsid is reported to be associated with the reduction of simian TRIM5 α -mediated restriction (34, 35), suggesting that conformational change of CypA binding loop by H219Q, as we described in this work, might reduce the recognition by simian TRIM5 α . It is also possible that the effects of H219Q observed in this study involve alterations of the interaction of TRIM5 α and/or TRIM5 α cofactors with the HIV-1 capsid. It is noteworthy that human TRIM5 α , which has been shown to partly restrict HIV-1 infection (32), may be contributing to the effects on HIV-1 replication that occur when CypA is not able to bind the capsid protein of HIV-1 (36).

In summary, our study suggests that the H219Q substitution increases HIV-1 replication through (i) maintaining the loop conformation of CypA binding region and (ii) providing favorable conditions for viral replication by reducing viral CypA incorporation. The present data also show that the replication of HIV-1 with CA_{H219Q/P222A} and that with CA_{P222A/A224E}, as studied elsewhere (24), were restored as compared with the otherwise compromised replication of HIV-1 with CA_{P222A} by restoring the loop conformation without increasing CypA content. We believe that an optimal concentration of CypA, which is neither excessively high nor excessively low, is critical for viral fitness and that the functional role of CypA is to maintain the conformation of CA₁₅₁.

Acknowledgments—We are grateful to Douglas Braaten and Jeremy Luban for kindly providing the plasmid of HIV-1_{P222A}; Mark K. Kavlick for technical assistance and helpful discussion; and the Center for Information Technology, National Institutes of Health, for computational resources.

REFERENCES

- Mitsuya, H., and Erickson, J. (1999) in *Textbook of AIDS Medicine* (Merigan, T. C., Bartlett, J. G., and Bolognesi, D., eds) pp. 751–780. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Kavlick, M. F., and Mitsuya, H. (2001) in *Art of Antiretroviral Therapy* (De Clercq, R., ed) pp. 279–312. American Society for Microbiology, Washington, D. C.
- Tanaka, M., Srinivas, R. V., Ueno, T., Kavlick, M. F., Hui, F. K., Fridland, A., Driscoll, J. S., and Mitsuya, H. (1997) *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 1313–1318.
- Gatanaga, H., Suzuki, Y., Tsang, H., Yoshimura, K., Kavlick, M. F., Nagashima, K., Gorelick, R. J., Mardy, S., Tang, C., Summers, M. F., and Mitsuya, H. (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 5952–5961.
- Braaten, D., Franke, E. K., and Luban, J. (1996) *J. Virol.* **70**, 3551–3560.
- Franke, E. K., Yuan, H. E., and Luban, J. (1994) *Nature* **372**, 359–362.
- Braaten, D., and Luban, J. (2001) *EMBO J.* **20**, 1300–1309.
- Steinkasserer, A., Harrison, R., Billich, A., Hammerschmid, F., Werner, G., Wolff, B., Peichl, P., Palfi, G., Schnitzel, W., Mlynar, F., and Rosenwirth, B. (1995) *J. Virol.* **69**, 814–824.
- Gamble, T. R., Vaidos, F. F., Yoo, S., Worthylake, D. K., Houseweart, M., Sundquist,

Mutations in Cyclophilin A Binding Loop of p24

- W. I., and Hill, C. P. (1996) *Cell* **87**, 1285–1294
10. Gross, I., Hohenberg, H., Huckhagel, C., and Krausslich, H. G. (1998) *J. Virol.* **72**, 4798–4810
11. Turner, B. G., and Summers, M. F. (1999) *J. Mol. Biol.* **285**, 1–32
12. Mimoto, T., Imai, J., Kisanuki, S., Enomoto, H., Hattori, N., Akaji, K., and Kiso, Y. (1992) *Chem. Pharm. Bull.* **40**, 2251–2253
13. Kageyama, S., Mimoto, T., Murakawa, Y., Nomizu, M., Ford, H., Shirasaka, T., Gulnik, S., Erickson, J., Takada, K., Hayashi, H., Broder, S., Kiso, Y., and Mitsuya, H. (1993) *Antimicrob. Agents Chemother.* **37**, 810–817
14. Yoshimura, K., Kato, R., Yusa, K., Kavlick, M. F., Maroun, V., Nguyen, A., Mimoto, T., Ueno, T., Shintani, M., Falloon, J., Masur, H., Hayashi, H., Erickson, J., and Mitsuya, H. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 8675–8680
15. Ghosh, A. K., Kincaid, J. F., Cho, W., Walters, D. E., Krishnan, K., Hussain, K. A., Koo, Y., Cho, H., Rudall, C., Holland, L., and Buthod, J. (1998) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**, 687–690
16. Yoshimura, K., Kato, R., Kavlick, M. F., Nguyen, A., Maroun, V., Maeda, K., Hussain, K. A., Ghosh, A. K., Gulnik, S. V., Erickson, J. W., and Mitsuya, H. (2002) *J. Virol.* **76**, 1349–1358
17. Kimpton, J., and Emerman, M. (1992) *J. Virol.* **66**, 2232–2239
18. Kosalaraksa, P., Kavlick, M. F., Maroun, V., Le, R., and Mitsuya, H. (1999) *J. Virol.* **73**, 5356–5363
19. Tamiya, S., Maity, S., Kavlick, M. F., Yoshimura, K., and Mitsuya, H. (2004) *J. Virol.* **78**, 12030–12040
20. Kaminski, G. A., Friesner, R. A., Tirado-Rives, J., and Jorgensen, W. J. (2001) *J. Phys. Chem.* **105**, 6474–6487
21. Still, W. C., Tempczyk, A., Hawley, R. C., and Hendrickson, T. (1990) *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 6127–6129
22. Kuiken, C., Folcy, B., Hahn, B., Marx, P., McCutchan, F., Mellois, J. W., Mullins, J., Wolinsky, S., and Korber, B. (2000) in *Human Retroviruses and AIDS* (Bradac, J., ed) pp. 201–298. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM
23. Yin, L., Braaten, D., and Luban, J. (1998) *J. Virol.* **72**, 6430–6436
24. Braaten, D., Aberham, C., Franke, E. K., Yin, L., Phares, W., and Luban, J. (1996) *J. Virol.* **70**, 5170–5176
25. Cornelissen, M., van den Burg, R., Zorgdrager, F., Lukashev, V., and Goudsmit, J. (1997) *J. Virol.* **71**, 6348–6358
26. Quinones-Mateu, M. E., Albright, I. L., Mas, A., Soriano, V., and Arts, E. J. (1998) *J. Virol.* **72**, 9002–9015
27. Colson, P., Henry, M., Tourres, C., Lozachmeur, D., Gallais, H., Gastaut, J. A., Moreau, J., and Tamalet, C. (2004) *J. Clin. Microbiol.* **42**, 570–577
28. Li, Q., Moutiez, M., Charbonnier, J. B., Vaudry, K., Menez, A., Quemener, F., and Dugave, C. (2000) *J. Med. Chem.* **43**, 1770–1779
29. Yoo, S., Myszka, D. G., Yeh, C., McMurray, M., Hill, C. P., and Sundquist, W. J. (1997) *J. Mol. Biol.* **269**, 780–795
30. Thali, M., Bukovsky, A., Kondo, E., Rosenwirth, B., Walsh, C. T., and Sodroski, J. (1994) *Nature* **372**, 363–365
31. Ackerson, B., Rey, O., Canon, J., and Krogstad, P. (1998) *J. Virol.* **72**, 303–308
32. Stremlau, M., Owens, C. M., Perron, M. J., Kiessling, M., Autissier, P., and Sodroski, J. (2004) *Nature* **427**, 848–853
33. Owens, C. M., Yang, P. C., Göttinger, H., and Sodroski, J. (2003) *J. Virol.* **77**, 726–731
34. Owens, C. M., Song, B., Perron, M. J., Yang, P. C., Stremlau, M., and Sodroski, J. (2004) *J. Virol.* **78**, 5423–5437
35. Kootstra, N. A., Münk, C., Tonnu, N., Landau, N. R., and Verma, I. M. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 1298–1303
36. Towers, G. I., Hatzinannou, T., Cowan, S., Goff, S. P., Luban, J., and Bieniasz, P. D. (2003) *Nat. Med.* **9**, 1138–1143



増え続ける HIV 感染症とその対策 — 臨床現場の現状から

白阪 琢磨

世界の多くの国々でエイズ(Acquired Immunodeficiency Syndrome: AIDS, 後天性免疫不全症候群)は「感染症」としての対策がとられてきた。1981年にアメリカで報告されたエイズは、1983年に病原体としてHIV(Human Immunodeficiency Virus)が分離同定され、HIV感染症と呼ばれるようになった。HIVは宿主の免疫機能を進行性に障害し、その結果、免疫不全に陥り、定められた23の指標疾患の1つ以上が出現すると「エイズ」と診断される。エイズはHIV感染症の進んだ病期である。感染経路は大きく血液媒介、性行為、母子感染である。いずれも人間の行動に深くかかわっている。

わが国のエイズ対策については、HIV混入血液製剤によるHIV感染被害、いわゆる薬害HIV訴訟と和解に基づき、国が施策を実施してきた経緯がある。しかし、現在増えているのは性感染症としてのエイズであり、薬害ではない。では、新たなエイズ対策を性感染症対策の一環として考えればいいのか？

エイズ対策を考える上で重要なHIV感染症の特徴を、まず挙げておきたい。①治療の進歩でHIV感染症は慢性疾患になったが治癒がない点、②服薬は生涯に及び、1人当たりの生涯の薬剤費がおよそ1億円であり、仮に40万人が治療を受ければ薬剤費だけで年間約1兆円となり、医療費を将来厳しく圧迫する可能性がある点、③症状

はないが2次感染の可能性のある病期(無症候性キャリア期)が5~10年に及ぶ点、④感染の有無は抗体検査を受けなければわからない点、⑤エイズが依然として社会のスティグマである点、⑥感染は社会的脆弱性(vulnerability)の高い人々に拡がる点、⑦対策には人権と行動変容が含まれ、教育が重要である点、である。性行為は人間にとって重要な日常生活上の行為である。エイズは感染症としての対策に加え、生活習慣病と捉えた対策も必要と考える。

さて、先進諸国の多くではエイズ発病者の年間新規発生数が減少に転じている。これは抗HIV療法によってHIV感染症の進行を阻止でき、AIDS発病を遅延できるようになったためである。わが国は海外に比べHIV感染者数は比較的少数に留まっており、しかもHIV感染者に抗HIV療法が経済的に可能である。なぜわが国では他の先進諸国と異なり、エイズ発病者数が増え続けているのだろうか？さらにHIV感染の拡がりを阻止するために、わが国でのHIV感染の予防の取り組みがどうあるべきであろうか？

今年、UNAIDSは世界でエイズ対策に効果をあげている国を発表した¹⁾。エイズが国にとって深刻な状況となり、政府が中心となって政策を実行した成果と考えられる。今世紀、中国などアジアにおけるエイズの感染爆発が予測されている。その感染爆発の波は、必ずわが国にも押し寄せて

しらかさ たくま：独立行政法人国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター長
連絡先：☎ 540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14

表1 当院の HIV 診療状況(外来)(受診患者数 802 名, 平成 17 年 10 月 31 日現在)

		人数(%)
性別	男	744(92.8)
	女	58(7.2)
感染経路	血液製剤由来	74(9.2)
	その他	728(90.8)
初診時年齢(歳)	0~19	17(2.1)
	20~29	251(31.3)
	30~39	300(37.4)
	40~49	148(18.5)
	50~59	66(8.2)
	60~	20(2.5)
初診時居住地	大阪市	336(41.9)
	大阪府(大阪市除く)	216(26.9)
	滋賀県	7(0.9)
	京都府	58(7.2)
	兵庫県	111(13.8)
	奈良県	20(2.5)
	和歌山県	13(1.6)
	その他	41(5.1)

来るだろう。今、私たち一人ひとりが何をすべきかを考え、実際に行動する上で、本稿が役立てば幸甚である。

当院の HIV 診療状況

当院は平成 8 年にエイズ診療における拠点病院(以下拠点病院)に、平成 9 年 4 月には近畿ブロックにおける地方ブロック拠点病院に選定され、HIV 感染症の全科対応による診療に加え、研究、教育・研修、情報発信を 4 つの柱としてエイズセンター機能を発揮してきた。患者数は年々二次関数的に増加し、累積患者数は平成 17 年 11 月末現在で 820 名を越え、今年度の初診患者数は 200 名を超えると予想される。

次に当院の HIV 診療状況を簡単に述べる。

1. 外来の状況

受診患者の内訳を示した(表 1)。初診時年齢は 30 歳台が約 37%、20 歳台が約 31%、40 歳台約 19%で、20 歳台と 30 歳台だけで 7 割、40 歳台を加えると 9 割を占める。性別では男性が約 93%であり、多くが MSM(man who have sex with men: 男性と性行為をする男性)と思われた。

初診時の病期は HIV 感染者が 77%であり、

AIDS 発症者が 23%であった。初診時の居住地は大阪府が約 69%、近畿の他府県が約 26%であった。感染経路は性的接触(異性間約 19%、同性間約 67%)が大半で、血液製剤による感染は約 9%であった。紹介元は診療所や病院が約 43%であり、拠点病院が約 25%であった。

HIV 感染者の発見動機は、抗体検査の自主的受検と梅毒や尖形コンジローマなど性感染症の診断に続いた受検(多くは医療機関で)が多かった。平成 16 年度の新規患者数(以下、カッコ内は前年度比)は 144 名(+10.8%)、患者延べ数 4,715 名(+20.7%)、1 日平均患者数 19.4 人(+22.0%)であった。当院で HIV 陽性者が診療を受けた診療科はほぼ全科にわたっており、当院に限らず拠点病院では、全科対応が原則である。

2. 入院の状況

平成 16 年度は、実患者数 270 名(+33.7%)、延べ 4,080 人(+29.0%)、1 日平均患者数 11.2 人(+28.7%)であった。平成 9 年以来、AIDS 発病で入院した患者 133 名の AIDS 指標疾患別内訳では、ニューモシスティス肺炎(48%)、サイトメガロウイルス感染症(30%)であった。結核症は 13 名(9.7%)、進行性多巣性白質脳症が 8 名であった。AIDS 発病による入院患者の中で 19 名(14%)が死亡した。

3. 治療の状況

HIV 感染症/AIDS の治療は、抗 HIV 療法と免疫不全に伴う日和見疾患(日和見感染症と日和見悪性腫瘍)の治療に大別されるが、本稿では抗 HIV 療法につき述べる。抗 HIV 療法は体内での HIV 増殖をほぼ完全に抑えることができるが、現時点で治癒はない。抗 HIV 薬は HIV の逆転写酵素あるいはプロテアーゼの阻害薬に分類され、わが国でも 20 剤近く承認されている。侵入阻止薬(T-20)は本邦未申請である。現在の標準的抗 HIV 療法は 3 剤を組み合わせる多剤併用療法である²⁾。

最近では、合剤や 1 日 1 回処方の開発など改良が進められ、実際には朝 1 回 4 個(1 錠, 3 カプセル)飲むだけで良いという処方もあり、以前に比



べれば服薬がずいぶんと容易になった。ただ、短期あるいは長期の副作用の出現は依然として高頻度であり、患者を苦しめている。

当院では承認抗 HIV 薬はほぼすべて採用されており、平成 16 年度、当院の抗 HIV 薬だけの薬剤費は総額で約 6 億 359 万円(前年度より 28% 増、院外比率 65%)であった。

4. 母子感染予防

妊婦が HIV 抗体陽性と判明すれば、妊婦に抗 HIV 療法を行い、血中ウイルス量を低下させ、帝王切開で分娩し、母乳を与えないなどの方法で、児への感染を防止できる。実際、平成 9 年 4 月以降、12 人の HIV 陽性妊婦が当院産科を受診し、全員に HIV 母子感染予防を実施し、HIV に感染した児はいない。新生児への抗 HIV 薬の予防内服についての今後の検討や、予定外分娩の今後の救急体制など、課題もある³⁾。

海外のエイズ対策

1. 世界の感染状況

UNAIDS は毎年、世界の HIV 感染者/エイズ患者に関する推計値を発表している。世界では 2005 年の 1 年間に 490 万人が HIV に感染し、310 万人が AIDS で死亡し、2005 年末現在で 4,030 万人(成人が 3,800 万人、15 歳以下が 230 万人、女性が 1,750 万人)が HIV に感染して生活しているとされている⁴⁾。さらに、アフリカのケニアやジンバブエ、カリブ海沿岸の諸国で、ここ数年間、HIV 罹患率の減少傾向が指摘された⁵⁾。ケニアでは 1990 年代後半に 10%であった成人での感染率が、2003 年には 7%に低下し、ジンバブエでは妊婦での HIV 感染率が 2003 年に 26%であったものが、2004 年には 21%に低下した。これらの国では、国を挙げて HIV 感染防止の施策を実行し、コンドーム使用の増加、初交年齢の遅延、パートナー数の減少などが起こり、これらの感染予防のための行動変容が効果をあげたとされている。

2. ブラジルの政策

ブラジルも HIV 感染症対策に効果をあげた国

である。ブラジルの 15~49 歳での罹患率が 0.7%(2003 年末、<http://www.aids.gov.br>)とされているが、政府は予防と治療を両輪として政策を実行し功を奏したとされる。特に、市民が参加した政策決定の仕組みは、参考に値するかもしれない。前者の政策として、感染を防ぐために、HIV 抗体検査の促進、コンドーム使用の促進と教育、使い捨て針の供給(provision)、産前検査の利用率上昇とインセンティブの供給、他の性感染症の予防を行った⁶⁾。

ブラジル政府は 1996 年 12 月、抗 HIV 療法が必要なすべての感染者に、抗 HIV 剤を無料で供給することを決定した。それ以降、エイズ年間死亡者が減少し、1999 年よりエイズ年間新規発病者数も減少に転じ⁶⁾、さらに、入院患者の減少と治療費等の減少につながった⁶⁾。抗 HIV 剤を約 14 万人が服用しており⁶⁾、服薬継続率は約 75%で先進諸国並みであるという⁷⁾。服薬率は本邦に比ればやや低率と考える。また未治療者での薬剤耐性 HIV 変異株の出現率は先進国並みであったが、若干増加の傾向があるという⁸⁾。

わが国のエイズ対策

UNAIDS の報告書の中で日本の状況について、「HIV 感染者の年間報告数は 1994~1995 年の頃の 2 倍以上となり、2004 年は 780 件と過去最高の報告数となった。この傾向のほとんどは、男性同性間性行為による感染増加による。男性間性行為が 2004 年の新規 HIV 感染者の 60%を占めた。同年の総報告数のおよそ 1/3 が 30 歳未満の人々であり、このことは若い男女間で性行動が活発化し、安全でない性行為が行われているという以前の報告を確認する結果となっているように思われる(筆者の意識)⁹⁾」と記載されている。

さて、わが国の HIV 感染症/AIDS の動向であるが、厚生労働省エイズ動向委員会によれば、HIV 感染者、AIDS 発病者の年間新規報告者数はいずれも年々増加傾向にあり、2004 年末までの HIV 感染者、AIDS 患者の年間報告数、それぞれ 780 名、385 名であり、累積報告数は、それ



それぞれ6,560名、3,277名であった。日本国籍のHIV感染者数の推計については、2002年末で14,000人との推計があり⁹⁾、わが国の感染者数はもはや少数とは言えないだろう。「今後の一般集団におけるHIV感染の爆発的流行が危惧され」、HIV感染報告の補足率を考慮しつつ、「HIV/AIDS報告数の動向観察をより精密に実施」が重要である⁹⁾。

さて、わが国のエイズ対策は感染症法に基づく「後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針(以下、エイズ予防指針)」に従い実施されてきた。5年ごとに見直すこととされており、2005年3月から見直しが行われ、8月にまとめられた。それによると、第1に国や自治体、エイズ予防財団等の役割の明瞭化が提唱され、第2に感染者本人の予後改善と感染拡大の抑制のために抗体検査体制のさらなる整備を促すことが盛り込まれ、第3に最前の医療を提供し、患者の行動変容を促進するために各都道府県に中核拠点病院が置かれることとなった¹⁰⁾。今後、指針に従った施策が実行される予定である。

わが国のエイズ対策に今後、期待すること

わが国の2010年の感染者数が5万人になるだろうという推計値がある。主要疾病別患者数と比較すると、結核4万7千人、ウイルス肝炎41万2千人、乳房の悪性新生物16万2千人、パーキンソン氏病14万1千人であり(2004年『国民衛生の動向』430頁、第4表、厚生労働省の「患者調査」より)、HIV感染症は決して稀な疾患とは言えない。HIV感染者の大半が15~49歳と仮定し、平成16年10月1日現在の日本の当該年齢の人口推計値(57,484千人)を用いると、罹患率は概算で0.09%程度となる。今後のエイズ対策が功を奏さなければ、特に男性同性間性行为によって二次関数的に増加することが予測されており、わが国でも予断を許さない。

1956年から使用されてきた「成人病」という用語が、1996年10月に「生活習慣病」と変更された。『医学大辞典』(医学書院)によれば、「生活

習慣改善などの予防策を強力に推進するための改称とされ、脳血管障害、心臓病、糖尿病、癌、胃潰瘍など生活習慣に問題のある疾患の対策は、早期発見、早期治療ばかりでなく、子供時代からの健康的な生活習慣を確立することが肝要とされている」。HIVの感染は主に性行为という人間の行動によってヒトからヒトへと拡がってゆく。HIV感染症の感染予防の対策は、ヒトからヒトへの伝搬を防止することにあるが、防止の具体的なアプローチには生活習慣病としての捉え方が必要であり、個人のSexual Healthの維持という観点からの予防の取り組みも重要と考える。個々の性行为はプライバシーに属していることと、対策には人権、教育上の配慮を必要とすることも忘れてはならない。

エイズ対策は、①HIV感染者、エイズ患者への医療(治療・ケア)と、②未感染者の感染防止、からなる。前述のように発展途上国と先進諸国では対策も多少異なる。わが国は先進国で低罹患率の国としての対策を実施すべきと考えるが、ブラジルの施策は参考に値すると考える。国家が借金をしてでも必要な感染者すべてに無料で抗HIV剤を供給すると決定したブラジルの政策は、発表当初大きな批判を浴びたが、最近の報告を見る限りでは、一定の効果を示している⁶⁾。もちろん、成功の要因は治療へのアクセスの確保だけではなく、治療と予防を両輪とし、政策決定に市民参加を認めたことが重要だという。4万人の要治療者(CD4値<350/ μ l)で年間に約1,000億円の薬剤費が必要だが、40万人になれば年間1兆円である。対策をせずに感染を防止できた国はない。いかにして増加を抑えるか、そのために予防のための先行投資が必要である。

今後、わが国のエイズ予防対策に必要と考えられる項目を表2に掲げた。抗体検査は受検者の利便性を第一とすると共に、抗体検査の際に、エイズについての正しい知識を提供し、陽性者は必ず医療機関に繋げ、陰性者には予防介入をする工夫と努力が必要である。

受検率を高めるためには啓発が必要となる。成

人でのコンドームの使用促進については、避妊と性感染症予防の区別は重要である。無症状でも性感染症に罹患している場合がある事実を伝えることも重要である。若年者への教育は発達に応じた教育が必要であるが、予防という意味では性行為の前に正しい知識の提供がされていることが重要であり、時期と内容については今後も議論が必要である。

ブラジルなどで行われている、薬物使用での針の廻し打ち対策におけるクリーンな針の提供については、蔓延状況に応じて検討が必要となるだろうが、わが国でも覚醒剤等の静脈内投与で針の廻し打ちを行う者での感染例も散見されており、対策上、念頭に置く必要がある。

医療提供については、患者数増に見合った HIV 診療医師の育成と、医学部でのカリキュラムに HIV 感染症を含めることが必要である。抗 HIV 療法の服薬アドヒアランスは 95%以上の維持が必要とされている。そのためにも HIV 感染症の治療には、チーム医療の提供が必要である^{11,12)}。また、進行性多巣性白質脳症など、若くして重度の神経障害を有する患者さんの長期受け入れ施設が現在ない¹³⁾。拠点病院の多くは急性期病院であり、かかる患者の療養型病院での収容などの施策や、在宅療養に向けた取り組み¹⁴⁾が必要と考える。

エイズの感染爆発の波がわが国にも押し寄せてきている。私たち一人ひとりが何をすべきかを考え、速やかに実行しなければならない時期が来たと考える。

文 献

- 1) UNAIDS Press Office: HIV infection rates decreasing in several countries but global number of people living with HIV continues to rise. Geneva, 21 November 2005.
- 2) HIV 治療の手引き(第9版). HIV 感染症治療研究会,

表2 主なエイズ予防対策

1. HIV 抗体検査の促進
 2. コンドーム使用の促進と教育
 3. 若年者への AIDS 教育, 性教育と予防教育
 4. 妊婦産前検査受検率の上昇
 5. 他の性感染症の予防
- 具体的実施における留意点:
- 1) 個別施策層別の対策が必要であり, 実施には普及啓発を伴う.
 - 2) Sexual Health の維持を目指し, 行動変容には harm reduction 手法を適応する.
 - 3) 個々の対策の効果は数値で示し, 評価して, 次の対策に活かす.

2005 年 11 月

- 3) 浅野智子・他: 当院における HIV 母子感染予防の現状について. 第 19 回日本エイズ学会学術集会(熊本市), 2005
- 4) UNAIDS: AIDS epidemic update. 2005 年 12 月
- 5) Levi GC, Vitoria MA: Fighting against AIDS; the Brazilian experience. AIDS 16(18): 2373-2383, 2002
- 6) Teixeira PR, Vitoria MA, Barcarolo J: Antiretroviral treatment in resource-poor settings; the Brazilian experience. AIDS Suppl 3: S5-7, 2004 Jun, 18
- 7) Maria IB Nemes, Heráclito B Carvalho, Maria FM Souza: Antiretroviral therapy adherence in Brazil. AIDS 18(suppl 3): S15-S20, 2004
- 8) Soares M, et al: Primary HIV-1 drug resistance in Brazil. AIDS 18(suppl 3): S9-S13, 2004
- 9) 橋本修二: わが国の HIV 感染症/AIDS の動向. 医療 59: 641-646, 2005
- 10) 木村 哲: わが国の HIV 感染症対策の課題. 医療 59: 637-640, 2005
- 11) 下司有加・他: 受診中断患者の背景と受診再開への支援と経緯. 第 19 回日本エイズ学会学術集会(熊本市), 2005
- 12) 仲倉高広・他: 臨床心理学的アセスメントが治療に効果的に活かされた事例. 第 19 回日本エイズ学会学術集会(熊本市), 2005
- 13) 笹川淳・他: 当院で経験した進行性多巣性白質脳症(PML)についての検討. 第 19 回日本エイズ学会学術集会(熊本市), 2005
- 14) 平井洋子・他: ねたきりエイズ患者の在宅療養支援経験から考える地域エイズ患者診療体制構築に果たすべき拠点病院看護師の役割. 第 19 回日本エイズ学会学術集会(熊本市), 2005

原 著

近畿ブロック拠点病院における HIV/AIDS 受療者の 居住地，紹介元と転院先

川戸美由紀¹⁾，橋本 修二¹⁾，古金 秀樹²⁾，
下司 有加²⁾，織田 幸子²⁾，白阪 琢磨²⁾

¹⁾ 藤田保健衛生大学医学部衛生学

²⁾ 国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療センター

目的：近畿ブロック拠点病院における HIV/AIDS 受療者の居住地，紹介元と転院先について検討した。

対象および方法：独立行政法人国立病院機構大阪医療センターにおける 1999 年～2003 年の HIV/AIDS 初診患者 420 人について，居住地，紹介元と転院先の所在地などを得た。居住地別に，紹介の有無と紹介元の所在地，2004 年末における転院の有無と転院先の所在地などについて集計した。居住地は大阪府，近畿ブロック（大阪府を除く），その他の 3 つに区分した。

結果：居住地は大阪府が 70%，近畿ブロック（大阪府を除く）が 25%，その他が 5% であった。他医療機関からの紹介ありは 96% であり，その内訳は，一般病院からの紹介が 53%，拠点病院からの紹介が 28% であった。全対象者において，転院が 13%，受療継続が 77%，死亡が 5% であった。居住地が大阪府と比較して，近畿ブロック（大阪府を除く）では，拠点病院からの紹介が多く，居住府県への転院が多かった。

結論：近畿ブロック拠点病院には，近畿ブロック全体に居住する HIV/AIDS 受療者が集まっていた。拠点病院からブロック拠点病院への紹介，および，ブロック拠点病院から居住地の病院への転院がかなり見られた。

キーワード：HIV, AIDS, 拠点病院, 受療状況, 医療体制

日本エイズ学会誌 8 : 34-40, 2006

緒 言

わが国の HIV/AIDS 受療者数は著しく増加している¹⁻⁴⁾。エイズ発生動向調査による 2004 年の新規報告者数は HIV 感染者が 780 人，AIDS 患者が 385 人であり¹⁾，今後も増加が継続すると指摘されている⁴⁻⁶⁾。このような状況の中で，HIV/AIDS に対する医療体制のより一層の整備・充実が不可欠である^{8,9)}。

わが国では，エイズ診療のために全国を 8 ブロックに分けて，ブロック拠点病院と拠点病院が指定されている^{8,9)}。これらの施設にはエイズ医療の中心的役割を担うことが期待されているが，その実際の状況は必ずしも明確にされていない¹⁰⁻¹³⁾。たとえば，拠点病院・ブロック拠点病院の受療者数に関する報告はあるが^{10,11)}，居住地と受療地の違い，紹介や転院の状況などはほとんど検討されていない。

本研究では，近畿ブロック拠点病院における HIV/AIDS

受療者の居住地，紹介元と転院先について検討した。近畿ブロックは 2 府 4 県（大阪府，滋賀県，京都府，兵庫県，奈良県，和歌山県）からなる。ブロック拠点病院は独立行政法人国立病院機構大阪医療センター（以下，大阪医療センター）であり，拠点病院は 43 施設（2004 年現在）である。

対象および方法

対象は，大阪医療センターにおける 1999 年～2003 年の HIV/AIDS 初診患者全員とした。初診年は 1999 年が 56 人，2000 年が 61 人，2001 年が 83 人，2002 年が 89 人，2003 年が 131 人であり，合計 420 人であった。

各対象者について，性別，国籍，初診時の年齢，初診時病期，感染経路，居住地，他医療機関からの紹介の有無，紹介元施設の種別と所在地，転院の有無，転院先施設の所在地のデータを，大阪医療センターから得た。このデータは個人情報的一切含まない匿名化されたものであった。国籍は日本国籍と外国国籍の別，初診時病期は HIV 感染症・AIDS の別，感染経路は異性間性的接触，同性間性的接触，その他の別であった。居住地，紹介元施設と転院先施設の

著者連絡先：川戸美由紀（〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98 藤田保健衛生大学医学部衛生学）
FAX : 0562-93-2456, E-mail : kawado@fujita-hu.ac.jp

2005 年 8 月 26 日受付，2005 年 11 月 21 日受理

所在地は都道府県別、紹介元施設の種別は一般病院、拠点病院、保健所、その他であった。なお、ブロック拠点病院は拠点病院に含めた。転院状況は2004年末時点のものであり、大阪医療センターで受療継続中（継続）、大阪医療センターで受療後に他の医療施設へ転院（転院）、受療後に死亡（死亡）、不明であった。

居住地について集計した。居住地が大阪府、近畿ブロック（大阪府を除く）とその他の3区分別に、他医療機関からの紹介の有無、紹介元施設の種別、紹介元施設の所在地、転院の有無、転院先施設の所在地について集計した。これらの集計はいずれも初診時病期ごとに行った。

結 果

表1に対象者の属性を示す。対象者420人のうち、性別は男が92%、国籍は日本国籍が93%であった。初診時病期はHIV感染症が75%、初診時年齢は20歳～39歳が67%、

表1 対象者の属性

		人数
性別	男	387 (92.1%)
	女	33 (7.9%)
国籍	日本	389 (92.6%)
	外国	31 (7.4%)
初診時病期	HIV 感染症	316 (75.2%)
	AIDS	104 (24.8%)
初診時年齢	0-19 歳	9 (2.1%)
	20-29 歳	128 (30.5%)
	30-39 歳	152 (36.2%)
	40-49 歳	80 (19.0%)
	50-59 歳	41 (9.8%)
	60 歳以上	10 (2.4%)
感染経路	同性間性的接触	285 (67.9%)
	異性間性的接触	81 (19.3%)
	その他	54 (12.9%)

表2 対象者の居住地

初診時病期	居住地	人数
全体	大阪府	294 (70.0%)
	近畿ブロック（大阪府を除く）	104 (24.8%)
	滋賀県	4 (1.0%)
	京都府	25 (6.0%)
	兵庫県	58 (13.8%)
	奈良県	10 (2.4%)
	和歌山県	7 (1.7%)
	その他	22 (5.2%)
HIV 感染症	大阪府	220 (69.6%)
	近畿ブロック（大阪府を除く）	82 (25.9%)
	滋賀県	2 (0.6%)
	京都府	22 (7.0%)
	兵庫県	45 (14.2%)
	奈良県	9 (2.8%)
	和歌山県	4 (1.3%)
	その他	14 (4.4%)
AIDS	大阪府	74 (71.2%)
	近畿ブロック（大阪府を除く）	22 (21.2%)
	滋賀県	2 (1.9%)
	京都府	3 (2.9%)
	兵庫県	13 (12.5%)
	奈良県	1 (1.0%)
	和歌山県	3 (2.9%)
	その他	8 (7.7%)

感染経路は同性間性的接触が68%であった。

表2に居住地を示す。居住地は大阪府が70%であった。近畿ブロック（大阪府を除く）が25%であり、その中で兵庫県、京都府が多かった。その他は5%であり、その内訳

は外国（5人）、東京都、広島県（各3人）、静岡県、三重県、福岡県（各2人）であった。初診時病期がHIV感染症とAIDSの別にみても大きな違いは見られなかった。

表3に居住地別の他医療機関からの紹介の有無を示す。

表3 居住地別、他医療機関からの紹介の有無

初診時病期	紹介の有無	居住地			計
		大阪府	近畿ブロック (大阪府を除く)	その他	
全体	紹介あり	282 (95.9%)	101 (97.1%)	20 (90.9%)	403 (96.0%)
	紹介なし	12 (4.1%)	3 (2.9%)	1 (4.5%)	16 (3.8%)
	不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (0.2%)
HIV 感染症	紹介あり	211 (95.9%)	79 (96.3%)	13 (92.9%)	303 (95.9%)
	紹介なし	9 (4.1%)	3 (3.7%)	0 (0.0%)	12 (3.8%)
	不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (0.3%)
AIDS	紹介あり	71 (95.9%)	22 (100.0%)	7 (87.5%)	100 (96.2%)
	紹介なし	3 (4.1%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	4 (3.8%)
	不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表4 居住地別、紹介元施設の種別

初診時病期	紹介元施設の種別	居住地			計
		大阪府	近畿ブロック (大阪府を除く)	その他	
全体	一般病院	172 (61.0%)	36 (35.6%)	7 (35.0%)	215 (53.3%)
	拠点病院・ブロック拠点病院	55 (19.5%)	46 (45.5%)	10 (50.0%)	111 (27.5%)
	保健所	41 (14.5%)	14 (13.9%)	2 (10.0%)	57 (14.1%)
	その他	14 (5.0%)	5 (5.0%)	1 (5.0%)	20 (5.0%)
	不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HIV 感染症	一般病院	115 (54.5%)	28 (35.4%)	5 (38.5%)	148 (48.8%)
	拠点病院・ブロック拠点病院	41 (19.4%)	32 (40.5%)	5 (38.5%)	78 (25.7%)
	保健所	41 (19.4%)	14 (17.7%)	2 (15.4%)	57 (18.8%)
	その他	14 (6.6%)	5 (6.3%)	1 (7.7%)	20 (6.6%)
	不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
AIDS	一般病院	57 (80.3%)	8 (36.4%)	2 (28.6%)	67 (67.0%)
	拠点病院・ブロック拠点病院	14 (19.7%)	14 (63.6%)	5 (71.4%)	33 (33.0%)
	保健所	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

*他医療機関からの紹介があった者が対象（紹介なし・紹介有無不明の者を除く）

「紹介あり」の割合は96%であり、居住地が大阪府では96%、近畿ブロック（大阪府を除く）では97%であった。初診時病期による紹介の有無の違いはほとんど見られなかった。

表4に他医療機関からの紹介があった対象者について、居住地別の紹介元施設の種別を示す。紹介元施設は一般病院が53%、拠点病院が28%、保健所が14%であった。居住地が大阪府に比較して、近畿ブロック（大阪府を除く）では、紹介元施設は一般病院の割合が低く、拠点病院の割合が高かった。紹介元施設が拠点病院の割合は、居住地が大阪府では、HIV感染症とAIDSでいずれも2割程度で変わらなかったが、近畿ブロック（大阪府を除く）ではHIV感染症よりもAIDSで高くなっていた。

表5に他医療機関からの紹介があった対象者について、居住地別の紹介元施設の所在地を示す。居住地が大阪府では紹介元施設の所在地は大阪府が75%、近畿ブロック（大阪府を除く）が6%、その他が13%であった。居住地が近畿ブロック（大阪府を除く）では、紹介元施設の所在地が居住地と同じ都道府県が52%、大阪府は30%、その他が14%であった。

表6に居住地別の転院状況を示す。受療継続が77%、死亡が5%、転院13%、不明が5%であった。受療継続の割

合は居住地が大阪府では81%、近畿ブロック（大阪府を除く）では70%であった。転院の割合は居住地が大阪府では9%、近畿ブロック（大阪府を除く）では19%であった。居住地が近畿ブロック（大阪府を除く）では、転院先は居住地と同じ都道府県が多かった。

考 察

本研究の対象地域が近畿ブロックであることから、本結果は同ブロックのものであり、他のブロックに当てはまる保証はない。調査対象者はブロック拠点病院のHIV/AIDS受療者であり、近畿ブロック内の拠点病院や一般病院を含むHIV/AIDS受療者全体ではない。また、本データには紹介元施設の所在地の不明例が6%存在する。これらは、本研究結果を見る上で念頭におくことが重要であろう。

調査対象者の居住地は大阪府が70%、近畿ブロック（大阪府を除く）が25%、その他が5%であった。これより、近畿ブロックでは、ブロック拠点病院がブロック全体にわたるHIV/AIDS受療者の診療を担当していると考えられる。調査対象者は1999～2003年のHIV/AIDS受療者420人であったが、この受療者数は同期間のエイズ発生動向調査の近畿ブロックにおけるHIV/AIDS報告数の71%に当

表5 居住地別、紹介元施設の所在地

初診時病期	紹介元施設の種別	居住地			計
		大阪府	近畿ブロック (大阪府を除く)	その他	
全体	居住地と同じ都道府県	212 (75.2%)	52 (51.5%)	8 (40.0%)	272 (67.5%)
	大阪府		30 (29.7%)	7 (35.0%)	37 (9.2%)
	近畿(大阪府, 居住地と同じ都道府県を除く)	16 (5.7%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	17 (4.2%)
	その他	36 (12.8%)	14 (13.9%)	3 (15.0%)	53 (13.2%)
	不明	18 (6.4%)	5 (5.0%)	1 (5.0%)	24 (6.0%)
HIV 感染症	居住地と同じ都道府県	156 (73.9%)	37 (46.8%)	4 (30.8%)	197 (65.0%)
	大阪府		26 (32.9%)	5 (38.5%)	31 (10.2%)
	近畿(大阪府, 居住地と同じ都道府県を除く)	12 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (4.0%)
	その他	27 (12.8%)	11 (13.9%)	3 (23.1%)	41 (13.5%)
	不明	16 (7.6%)	5 (6.3%)	1 (7.7%)	22 (7.3%)
AIDS	居住地と同じ都道府県	56 (78.9%)	15 (68.2%)	4 (57.1%)	75 (75.0%)
	大阪府		4 (18.2%)	2 (28.6%)	6 (6.0%)
	近畿(大阪府, 居住地と同じ都道府県を除く)	4 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	5 (5.0%)
	その他	9 (12.7%)	3 (13.6%)	0 (0.0%)	12 (12.0%)
	不明	2 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)

*他医療機関からの紹介があった者が対象（紹介なし・紹介有無不明の者を除く）

表 6 居住地別, 継続状況

初診時病期	受療継続状況	居住地			計
		大阪府	近畿ブロック (大阪府を除く)	その他	
全体					
	継続	237 (80.6%)	73 (70.2%)	12 (54.5%)	322 (76.7%)
	死亡	16 (5.4%)	5 (4.8%)	1 (4.5%)	22 (5.2%)
	転院	27 (9.2%)	20 (19.2%)	9 (40.9%)	56 (13.3%)
	居住地と同じ都道府県	5 (1.7%)	13 (12.5%)	6 (27.3%)	24 (5.7%)
	大阪府		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	近畿(大阪府, 居住地と同じ都道府県を除く)	5 (1.7%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	6 (1.4%)
	その他	17 (5.8%)	6 (5.8%)	3 (13.6%)	26 (6.2%)
	不明	14 (4.8%)	6 (5.8%)	0 (0.0%)	20 (4.8%)
HIV 感染症					
	継続	178 (80.9%)	60 (73.2%)	7 (50.0%)	245 (77.5%)
	死亡	4 (1.8%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	5 (1.6%)
	転院	25 (11.4%)	17 (20.7%)	7 (50.0%)	49 (15.5%)
	居住地と同じ都道府県	5 (2.3%)	10 (12.2%)	4 (28.6%)	19 (6.0%)
	大阪府		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	近畿(大阪府, 居住地と同じ都道府県を除く)	4 (1.8%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	5 (1.6%)
	その他	16 (7.3%)	6 (7.3%)	3 (21.4%)	25 (7.9%)
	不明	13 (5.9%)	4 (4.9%)	0 (0.0%)	17 (5.4%)
AIDS					
	継続	59 (79.7%)	13 (59.1%)	5 (62.5%)	77 (74.0%)
	死亡	12 (16.2%)	4 (18.2%)	1 (12.5%)	17 (16.3%)
	転院	2 (2.7%)	3 (13.6%)	2 (25.0%)	7 (6.7%)
	居住地と同じ都道府県	0 (0.0%)	3 (13.6%)	2 (25.0%)	5 (4.8%)
	大阪府		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	近畿(大阪府, 居住地と同じ都道府県を除く)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	その他	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	不明	1 (1.4%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)

たることから¹⁾, ブロック拠点病院に受療者がかなり集中していると示唆される。

紹介元施設としては一般病院が53%と多いものの, 拠点病院も28%を占めていた。これより, ブロック拠点病院への受療者の集中には, 拠点病院からブロック拠点病院への紹介が関係していると示唆される。近畿ブロック(大阪府を除く)の居住者において, 紹介元施設が拠点病院の割合はHIV感染症で41%, AIDSで64%であった。拠点病院からブロック拠点病院への紹介がAIDS患者で多いことは, AIDS患者の治療の困難性が大きいことも関係していると考えられる¹⁴⁾。一方, そのような紹介がHIV感染者でも多いことは, 拠点病院で治療可能な者でもブロック拠点病院にかなり紹介されている可能性があると考えられる。

また, そのような紹介によって, 居住地と受療地の地理的相違が拡大することも重要な問題と思われる。

転院状況としては, 受療継続が77%, 転院が13%, 死亡が5%, 不明が5%であった。観察期間が0~5年と長いことを考慮すると, この転院割合は必ずしも低くないと考えられる。とくに, 転院の割合は居住地が大阪府よりも, 近畿ブロック(大阪府を除く)で大きく, また, 転院先は居住地と同じ都道府県が多かった。これは, 居住地と受療地の相違を小さくしており, HIV/AIDS受療者における通院の距離や時間などの負担を軽減する上で, 好ましいことと考えられる。

以上, 近畿ブロック拠点病院には, 近畿ブロック全体に居住するHIV/AIDS受療者が集まっていた。拠点病院か

らブロック拠点病院への紹介, および, ブロック拠点病院から居住地の病院への転院がかなり見られた。

文 献

- 1) 厚生労働省エイズ動向委員会:平成16年エイズ発生動向年報(平成16(2004)年1月1日~12月31日). 2005.
- 2) Matsuyama Y, Hashimoto S, Ichikawa S, Nakamura Y, Kidokoro T, Umeda T, Kamakura M, Kimura S, Fukutomi K, Ikeda C, Kihara M: Trends in HIV and AIDS based on HIV/AIDS surveillance data in Japan. *Int J Epidemiol* 28: 1149-1155, 1999.
- 3) Matsuyama Y, Yamaguchi T, Hashimoto S, Kawado M, Ichikawa S, Umeda T, Kihara M: Epidemiological characteristics of HIV and AIDS in Japan based on HIV/AIDS surveillance data: an international comparison. *日本エイズ学会誌* 6: 184-193, 2004.
- 4) Kihara M, Ono-Kihara M, Feldman MD, Ichikawa S, Hashimoto S, Eboshida A, Yamamoto T, Kamakura M: HIV/AIDS surveillance in Japan, 1984-2000. *JAIDS* 32 (Suppl 1): S55-S62, 2003.
- 5) 橋本修二, 福富和夫, 市川誠一, 松山裕, 中村好一, 木原正博: HIV感染者数とAIDS患者数の将来予測. *日本エイズ学会誌* 2: 35-42, 2000.
- 6) 橋本修二, 福富和夫, 山口拓洋, 松山裕, 中村好一, 木村博和, 市川誠一, 木原正博: HIV感染者数とAIDS患者数のシステム分析による中長期展望の試み. *日本エイズ学会誌* 4: 8-16, 2002.
- 7) Hashimoto S, Kawado M, Murakami Y, Ichikawa S, Kimura H, Nakamura Y, Kihara M, Fukutomi K: Numbers of people with HIV/AIDS reported and not reported to surveillance in Japan. *J Epidemiol* 14: 182-186, 2004.
- 8) 白坂琢磨: HIV医療体制における現状と問題点. *総合臨床* 50: 2761-2765, 2001.
- 9) 吉崎和幸: 日本のエイズ, その医療体制の現状と問題点. 厚生科学研究「エイズ治療の地方ブロック拠点病院と拠点病院間の連携に関する研究」班の3年間(1997年~1999年)研究報告書要約より. *日本エイズ学会誌* 3: 31-38, 2001.
- 10) 山口拓洋, 橋本修二, 川戸美由紀, 中村好一, 木村博和, 市川誠一, 松山裕, 木原正博, 白坂琢磨: エイズ医療の拠点病院におけるHIV/AIDSの受療者数. *日本エイズ学会誌* 4: 91-95, 2002.
- 11) 川戸美由紀, 橋本修二, 山口拓洋, 中村好一, 木村博和, 市川誠一, 松山裕, 木原正博, 白坂琢磨: エイズ拠点病院におけるHIV/AIDSの受療者数の推移. *日本エイズ学会誌* 4: 91-95, 2002.
- 12) 谷原真一, 中村好一, 橋本修二: エイズ診療拠点病院担当医師のHIV/AIDS患者届出状況に関する調査—届出に影響を及ぼす因子の解析を含めて—. *日本エイズ学会誌* 5: 27-32, 2003.
- 13) 橋本修二, 井上洋土, 川戸美由紀, 村上義孝, 木村博和, 市川誠一, 中村好一, 木原正博, 福富和夫: HIV感染からその自覚と医療施設の受診までの時間的遅れ. *日本エイズ学会誌* 7: 31-36, 2005.
- 14) 中村哲也, 白坂琢磨, 木村哲: 抗HIV治療ガイドライン(2004年3月). 平成15年度厚生労働省科学研究費(エイズ対策研究事業)HIV感染症の医療体制の整備に関する研究班報告書, 2004.

Place of Residence and Referred Medical Institutions of HIV/AIDS Patients in the Kinki District Core Model Hospital for AIDS Treatment

Miyuki KAWADO¹⁾, Shuji HASHIMOTO¹⁾, Hideki KOGANE²⁾, Yuka SHIMOJI²⁾,
Sachiko ODA²⁾ and Takuma SHIRASAKA²⁾

¹⁾ Department of Hygiene, Fujita Health University School of Medicine

²⁾ Osaka National Hospital

Objective : For patients with HIV/AIDS who visited the Kinki district core model hospital for AIDS treatment (Osaka National Hospital (ONH), located in Osaka Prefecture), the place of residence, the medical institutions they were referred to for treatment and change of the hospital were investigated.

Material and Methods : All HIV/AIDS patients who first visited ONH between 1998 and 2003 (N=420) were examined for their place of residence and information on the medical institutions they were referred to for treatment before and after leaving ONH. By place of residence, we counted the subjects with or without referral for treatment at ONH, the location of medical institutions which made referral, whether they changed hospitals or not after treatment at ONH by the end of 2004, and so on. The places of residence were classified into Osaka, Kinki block (except Osaka) and other locations.

Results : Seventy per cent of subjects resided in Osaka, 25% in Kinki (except Osaka) and 5% in other locations. Subjects who were referred to ONH by a doctor of some other medical institution accounted for 96%. Among subjects with a referral, 28% were referred by other model hospitals and 53% by other hospitals. Among all subjects, 13% changed hospitals, 77% were under treatment at ONH and 5% were dead. Many of the subjects who lived in Kinki (except Osaka) were referred by other model hospitals before visiting ONH and continued treatment in a hospital in the prefecture in which they resided after leaving ONH.

Conclusion : The HIV/AIDS patients residing with entire Kinki block came to the Kinki district core model hospital for AIDS treatment. Many cases were referred to the Kinki core model hospital by other model hospitals, and continued their treatment in the hospitals of the prefecture they resided.

Key words : HIV, AIDS, core model hospital for AIDS treatment, access to treatment, medical system

Original Research Report**Elevated Serum Levels of RCAS 1 Are Associated with a Poor Recovery of the CD4+T Cell Count after ART in HIV-1-infected Patients**

Rumi MINAMI and Masahiro YAMAMOTO

Internal Medicine, Clinical Research Institute, National Hospital Organization,
Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

Objective : RCAS1 (receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells) is an apoptosis-associated protein that induces apoptosis in activated T-cells. The aim of this study is to investigate the role of RCAS1 in HIV-1 infection.

Methods : We examined the serum levels of RCAS1 in HIV-1-infected patients at different clinical and immunological stages.

Results : Although the RCAS1 levels did not correlate with the clinical stage, they did correlate significantly with the CD8+T cell numbers. Furthermore, the RCAS1 levels were also significantly higher in patients whose CD4+T cell counts did not respond to anti-retroviral therapy (ART) than in those who responded to ART.

Conclusions : The present findings therefore suggest that the RCAS1 level affects the CD4+T cell counts in HIV-1-infected patients with ART.

Key words : RCAS1, HIV-1 infection, immunological prognosis

The Journal of AIDS Research 8 : 25-27, 2006

Introduction

RCAS1 has been demonstrated to be a type II membrane protein expressed on human tumor cells. RCAS1 can also be secreted, and both the secreted and transmembrane forms act as a ligand thereby inducing apoptosis in receptor-positive cells including T cells, B cells and NK cells¹⁾. These results suggest that RCAS1 may assist tumor cells in their survival or escape from immunosurveillance²⁾. Several reports have shown the serum RCAS1 level to be a significant prognostic factor in patients with certain malignancies³⁻⁵⁾. In addition, monocytes/macrophages have also been shown to express RCAS1, and soluble RCAS1 molecules have been detected in culture supernatants of lipopolysaccharide-stimulated macrophages⁶⁾. Furthermore, an associa-

tion between RCAS1 and Epstein-Barr virus infection has also been reported⁷⁾. In the present study, to elucidate whether RCAS1 plays a role in HIV-1 infection, we examined the serum levels of RCAS1 in patients during various clinical and immunological stages of HIV-1 infection.

Methods

The subjects consisted of 82 HIV-1-infected patients and 12 HIV-1-seronegative healthy controls. The characteristics of these patients and controls are shown in Table 1. None of the HIV-1-positive patients exhibited any signs of acute HIV-1 infection. Informed consent for blood sampling was obtained. The study was conducted according to the ethical guidelines of our hospital, and was approved by an authorized representative of the hospital. We first measured the levels of sRCAS1, sFasL and sTRAIL in the 82 HIV-infected patients at two different clinical stages (AIDS vs. non-AIDS) and at two different immunological statuses (>800 CD8+T cells/ μ l vs. <800 CD8+T cells/ μ l). The serum levels of RCAS1, FasL and sTRAIL were measured using specific ELISA kits (RCAS1, Medical and Biological Laboratories Co. Nagoya, Japan ; sFasL and

Correspondence : Rumi Minami, MD, PhD, Internal Medicine, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center, 1-8-1 Jigyohama, Chuo-ku, Fukuoka 810-8563, Japan.
Fax : 81-92-847-8801,
E-mail : rrrhh@qmed.hosp.go.jp

Received January 11, 2005 ; Accepted September 30, 2005

Table 1 Serum levels of RCAS1 of the subjects

	No. of cases	Age	sRCAS1
Healthy Control	12	32.5±7.0	6.81±1.87
HIV infected Pt.	82	38.6±11.1	6.23±3.31
ART naïve	41	37.0±10.6	5.91±3.11
CD4-responder	26	36.6±10.8	5.34±2.16
CD4-non-responder	15	41.8±11.1	8.72±4.29*

*p<0.01 for the difference between CD4-responder and CD4-non-responder

Table 2 Characteristics of patient with ART

	CD4-responder	CD4-non-responder	p-value
Age	37.4±10.4	42.9±10.1	0.1106
CD4+T cell counts before ART (/μl)	189.3±132.6	154.2±125.5	0.4209
duration of ART (years)	4.88±2.38	4.58±4.52	0.7844

sTRAIL, DIACLONE Research Co. Besancon, France) according to the manufacturer's recommendations. We used Student's *t* test for comparisons between the two groups.

Results

The levels of sRCAS1 were not significantly different between the AIDS group and the non-AIDS group (AIDS vs. non-AIDS ; 6.42 ± 3.18 vs. 5.72 ± 3.65). Levels of sRCAS1 were significantly higher in the patients with $> 800/\mu\text{l}$ CD8+T cells than in the patients with $< 800/\mu\text{l}$ CD8+T cells ($\text{CD8} < 800/\mu\text{l}$ vs. $\text{CD8} \geq 800/\mu\text{l}$; 7.33 ± 3.77 vs. 4.96 ± 2.06). There were no significant correlations between the serum levels of sFasL, sTRAIL and sRCAS1 (data not shown). We next measured the levels of sRCAS1 in 41 ART-naïve HIV-1-infected patients. There was no significant difference in the levels of RCAS1 between ART-naïve HIV-1-infected patients and the controls (Table 1). We next examined 41 HIV-infected patients who had undetectable levels of plasma HIV-1 RNA after they were treated with ART. To evaluate the effects of ART on the recovery of the CD4+T cell count in the peripheral blood, we divided these 41 patients into two groups according to their CD4+T cell counts : CD4 responders ($n=26$), CD4+T cells increased by more than $300/\mu\text{l}$ after the initiation of ART ; CD4 non-responders ($n=15$), CD4+T cells increased by less than $300/\mu\text{l}$ after the initiation ART. There were no statistically significant differences in age, the CD4+T cell counts before ART, or the duration of ART between the responders and non-responders (Table 2).

As shown in Table 1, the serum levels of RCAS1 were significantly higher in the CD4 non-responders.

Discussion

In HIV-1 infection, infected CD4+T cells undergo apoptotic cell death. In addition, a significant number of uninfected CD4+T cells in HIV-1-infected patients undergo apoptosis, induced either by immunological activation, by the effects of HIV-1 proteins, or by elevated levels of death-inducing ligands. These apoptotic mechanisms contribute to an impairment of the immune system in HIV-1-infected patients. It has recently been shown that FasL and TRAIL contribute to the apoptosis of HIV-1-uninfected CD4+T cells, and that the serum levels of sFas and sTRAIL correlate with the clinical, immunological and virological status^{8,9}. The present results are thus consistent with these previous findings.

RCAS1 was originally discovered as a tumor-associated antigen, which induces apoptosis in RCAS1 receptor-positive immune-regulating cells, such as activated T cells, thereby helping such tumors escape immune surveillance.

Although we could not examine the molecular mechanisms of RCAS1 and the expression of RCAS1 receptor on HIV-1 infected CD4+T cells because of the unavailability of RCAS1, the expression of RCAS1 receptor has already been reported to increase when T cells are activated¹¹. Given the fact that an HIV-1 infection is characterized by a state of chronic T cell activation¹⁰, it is therefore very possible that the expression of RCAS1 receptor increases in HIV-1 infected CD