

- Koyanagi, Aikichi Iwamoto, Jun-ichi Miyama, Hiroshi Terunuma, Shigeyuki Kano, Yukihiro Ishizaka: Vpr in plasma of HIV type 1-positive patients is correlated with the HIV type 1 RNA titers. *AIDS Res Hum Retrov*, 23: 391 – 397, 2007.
- 2.Kenji Uno, Mitsuru Konishi, Eiichiro Yoshimoto, Kei Kasahara, Kei Mori, Koichi Maeda, Eiwa Ishida, Noboru Konishi, Koichi Murakawa, Keiichi Mikasa : Fatal cytomegalovirus-associated adrenal insufficiency in an AIDS patient receiving corticosteroid therapy. *Intern Med*, 46 : 617 – 620, 2007.
- 3.Kenji Uno, Mitsuru Konishi, Eiichiro Yoshimoto, Kei Kasahara, Kei Mori, Koichi Maeda, Keiichi Mikasa : A case of gynecomastia associated with efavirenz. *J Nara Med Associ*, 58 : 141 – 145, 2007.
- 4.Yoshinari Morimoto, Mitsuru Konishi, Yuichiro Imai, Koutaro Inagake, Satoru Fukutsuji, Tadaaki Kirita : Resistant recurrent aphthous stomatitis in an AIDS patient — Efficacy and problems of long-term corticosteroid therapy —. *Oral Therapeutics and Pharmacology*, 26 : 55 – 60, 2007.
- 5.澤口博千代、中島宏和、中島重徳、古西 満 : 間質性肺炎発症から後天性免疫不全症候群と判明した2症例. *感染症誌*, 81 : 67 – 71, 2007.

山崎善隆

- 1.Sasabayashi, M., Yamazaki, Y., Tsushima, K., Hatayama, O., Okabe, T. Usefulness of bronchoscopic microsampling to detect the pathogenic bacteria of respiratory infection. *Chest* 2007, 131, 474-9
- 2.Yoshikawa S, Tsushima K, Yasuo M, Fujimoto K, Kubo K, Kumagai T, Yamazaki Y. Hypersensitive pneumonitis caused by *Penicillium citrinum*, not *enoki* spores. *Am J Ind Med* 2007, 50, 1010-7.

永井英明

- 1.H.Ariga, Y. Kawabe, H. Nagai, A Kurashima et al. Diagnosis of active tuberculous serositis by antigen-specific interferon-gamma response of cavity fluid cells. *Clinical Infectious Diseases*. 45:1559-1567, 2007
- 2.和文
- 3.永井英明. HIV 合併結核の現状と展望. *呼吸器科*. 11:423-427,2007.
- 4.永井英明, 川辺芳子, 有賀晴之, 嶋山文子, 島田昌裕, 久能木真喜子, 松井芳憲, 川島正裕, 鈴木純子, 大島信治, 益田公彦, 松井弘稔, 田村厚久, 長山直弘, 赤川志のぶ, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅. HIV 感染症における結核感染診断に対するの QuantiFERON-TB 第2世代の有用性についての検討. *結核*. 82:635-640,2007.
- 5.永井英明. 【ICTがおさえておきたい感染症対策 2007】 おさえておきたい結核. *INFECTION CONTROL*. 16:938-943,2007.
- 6.永井英明. 【今日の結核症 的確な診断から治療へ】 結核症の治療 合併症等を有する特殊な症例の治療. *診断と治療*. 95:1973-1980,2007.

堀場昌英

1. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horiba M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Matsushita S, Shirasaka T, Kimura S, Oka S. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis* 2007, 45:1230-1237

研究課題：NeuroAIDSの発症病態と治療法の開発を目指した長期フォローアップ体制の構築

課題番号：H18—エイズ—一般—009

主任研究者：中川 正法（京都府立医科大学 大学院 教授）

分担研究者：出雲周二（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授）、鈴木直人（同志社大学文学部心理学 教授）、岸田修二（都立駒込病院 内科部長）、船田信顕（都立駒込病院 病理科部長）、白阪琢磨（独立行政法人大阪医療センター診療部長）、古川良尚（鹿児島大学病院 講師）、向井榮一郎（独立行政法人名古屋医療センター 第一神経内科部長）

1. 研究目的

HAART 導入により HIV 感染症が慢性感染症へと変貌したが、このことはエイズ脳症を含む HIV 感染による神経合併症（以下、NeuroAIDS）の相対的頻度の増加および臨床病態の変化を予測させるものである。本研究は HIV 感染者が比較的集中している施設に限定して、神経内科医、感染症科医、臨床心理士、コーディネーター、神経病理医などとの学際的な協力のもと NeuroAIDS 早期発見の観点から HIV 感染者を長期フォローアップする体制の構築を目指すものである。

2. 研究方法

HIV 感染者が集中している施設および地域的特性を考慮し、都立駒込病院、大阪医療センター、名古屋医療センター、鹿児島大学病院、京都府立医大附属病院の感染症・免疫内科医、神経内科医、臨床心理士、コーディネーターなどと協力して、HIV 感染者の同意の下、初診から出来るだけ早い時期より神経内科的フォローアップを行うための体制づくりをすすめる。HIV 感染者を神経内科的に長期間フォローアップするために作成した高次脳機能検査や MRI 検査等を含むプロトコルの有用性を検討する。また、感染者が継続して受診しやすい環境整備の方法を検討する。各地域の大学病院とも協力して、神経内科医や臨床心理士が不足している施設への協力体制を構築していく。体制が整った施設から、HIV 感染者の長期フォローアップを開始する。HIV 感染者の長期フォローアップを通じて、HAART 治療下のエイズ脳症をはじめとする NeuroAIDS の臨床的特徴の全体像を明らかにし、各神経合併症の早期診断、治療評価に役立つ臨床的、血液学的、分子学的、神経画像的指標の確立を目指す。また、AIDS 関連死亡例についての分子病理学的検討を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は患者および無症候性 HIV キャリアーを対象とし、疾患個人情報や血液・組織試料を用いて行うものである。従って、各研究機関の研究倫理委員会等での承認を得て、対象者に本研究について十分な説明を行い研究への理解を求め、文書による承諾を得ておこなう。また、研究へ

の協力の有無に関わらず患者に対して不利益にならないよう配慮する。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。

3. 研究結果

3年計画の2年目である平成19年度は、都立駒込病院、大阪医療センター、名古屋医療センター、鹿児島大学病院、京都府立医大附属病院において、昨年度本研究班で作成した神経学的検査を含むプロトコル（神経内科学的診察所見、末梢神経伝導検査、高次脳機能検査、MRI 検査、脳血流検査、血液検査、髄液検査、脳波検査など）に基づいて HIV 感染者の神経内科的フォローアップを開始した。現在、計20名弱のフォローアップ登録を行っている。また、2回の研究者会議を開催し、フォローアップ体制の問題点および症例検討を行った。この検討会には、仙台医療センターからも AIDS 関連剖検例を提示があった。

古川班員は、HIV 感染者5例の神経学的所見及び画像所見を提示、神経学的に異常がない HIV 感染者においても脳血流検査を施行した4例全例で側頭葉・前頭葉の血流低下が見られたことを報告した。仙台医療センターからは、クリプトコッカス髄膜炎で発症し免疫改善後に再燃し、治療に苦慮している症例の提示があり、今後の治療法について班会議で検討した。向井班員らは、HIV 感染症に合併した進行性多巣性白質脳症（PML）5症例についての臨床的検討が行われ、HIV 感染症における PML は HAART により免疫不全からの回復を果たした症例では長期生存可能であると報告された。岸田班員からは、HAART 治療中に発症した HIV 関連認知運動コンプレックスの報告があり、HAART 中でも脳症が発症すること、そのメカニズムに HAART 開始が主要な役割を演じている可能性があること、HAART で延命したとしても、不完全な中枢神経系でのウイルス抑制は脳症を発症する危険性があり、末梢でのウイルスモニター、HAART 治療中患者の認知機能の観察、薬剤選択などを充分考慮する必要があることが強調された。

昨年度本研究班で作成した高次脳機能検査法の有用性についてはまだ結論を出すに至っていないが、古川班員よ

り脳血流検査の有用性とIHDS（国際的痴呆スケール）の不十分さが指摘された。鈴木班員らは、軽度認知障害を示すHIV感染者の早期発見と進行予防・治療を目的として、まず非HIV感染患軽度認知障害者への早期介入の試みを行い、その有用性を検証中である。

AIDS 関連死亡例の検討では、白阪班員、向井班員、新宅研究協力者の各施設または関連施設より、骨髄移植後に発病した HHV6 脳脊髄炎剖検例、AIDS 関連びまん性 B 大細胞型リンパ腫例、HIV 感染症に合併した進行性多巣性白質脳症例の提示があり、研究会議で神経病理学的検討を行った。出雲班員らは、サルエイズモデルの神経病理学的検討を行い、炎症性サイトカイン TNF- α と IL-1 β のエイズ脳症への関与について研究を進めている。

4. 考察

昨年度作成した長期フォローアッププロトコールに基づいて、具体的に HIV 感染者の神経内科的フォローアップを開始した。フォローアップ研究の中で、神経内科的に異常がない HIV 感染者でも比較的初期より脳血流低下が見られることが明らかとなった。その高次脳機能を評価する上では、国際的に使用されている IHDS では検出感度が不十分であることが示唆された。われわれが作成した高次脳機能評価バッテリーの有用性については現時点では結論は出せず更なる検討が必要である。

HAART と神経障害の関連が大きな問題となっている。HAART で延命したとしても、不完全な中枢神経系でのウイルス抑制は脳症を発症する危険性があり、HAART 治療中患者の末梢でのウイルスモニター、認知機能評価、薬剤選択などを充分考慮する必要があり、本研究班の主要な課題となっている。

神経学的検査を含む長期フォローアップ体制を構築する上で検査費用負担の問題がフォローアップエントリーの障害であることも新たに強調された。3割負担の場合、頭部 MRI、RI 脳血流検査などの自己負担額は約 4 万円となる。HAART を開始していない初期の HIV 感染者の神経内科的フォローアップを行う上での大きな障害となっている。

AIDS 関連死亡例の全国調査については関連施設の協力体制が徐々に出来つつあり、今後も具体的な共同研究を行っていく必要がある。また、サルエイズモデルとの神経病理学的比較研究を進めることは、ヒト NeuroAIDS の病態解明に重要な知見を与えるものと考えられる。

5. 自己評価

1) 達成度について

本年度は 3 年計画の 2 年目であり、HIV 患者長期フォローアップを具体的に開始し、若干の知見が得られつつある。研究者間の協力体制は研究班員以外の施設にも徐々に広がりつつあり、AIDS 関連死の剖検検討症例も増加しつつある。しかし、フォローアップにエントリーした HIV 感染者数は 20 名未満に留まっている。したがって、現在の進捗状況は当初の計画の 65% 程度と考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究組織は HIV 感染者が比較的集中している施設に限定して、神経内科医、感染症科医、神経病理医、臨床心理士などとの学際的な協力のもと、HIV 感染者を受診初期より長期間フォローアップする体制の構築を目指すものであり、NeuroAIDS に関する全国的な長期フォローアップ体制を構築する上で社会的意義は大きいと考える。

3) 今後の展望について

HIV 感染者のフォローアップ体制の構築：

平成 20 年度は、神経内科的フォローアップ研究参加者登録を可能な限り追求する。その上で、高次脳機能評価法の妥当性を検証する。その結果を踏まえて、本格的に HIV 感染者の長期フォローアップを開始する。特に、神経内科医や臨床心理士が充分に対応出来ない施設への援助（神経内科的診察、臨床心理検査のサポート）を行う。HIV 感染者の長期フォローアップを通じて、NeuroAIDS の臨床的特徴の全体像を明らかにし、各神経合併症の早期診断、治療評価に役立つ臨床的、血液学的、分子学的、神経画像的指標の確立を目指す。

病理解剖例での神経病理学的解析：

平成 20 年度も NeuroAIDS 関連死亡例についての全国調査を引き続き進めるとともに、各症例についての分子病理学的検討会を行い、その病態解明を進める。更に、サルエイズモデルとの比較研究も含めた総合的検討を行い、HAART 下の HIV 感染症における NeuroAIDS の神経病理学的動向を明らかにする。

6. 結論

第 2 年度である今年度は、HIV 感染者の長期フォローアップ体制を具体的スタートさせ、若干の知見を得た。その結果、HAART 開始前後の高次脳機能の評価が重要であり、NeuroAIDS 早期発見により社会的損失をある程度防ぐことが可能となることが示唆された。

7. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし。

研究発表

主任研究者

論文発表

- 1) Arimura K, Nakagawa M, Izumo S, Usuku K, Itoyama Y, Kira J, Osame M. Safety and efficacy of interferon- α in 167 patients with human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *J. Neurovirol.* 13:364-372, 2007.
- 2) 中川正法、出雲周二、岸田修二. わが国におけるNeuroAIDSの現状と今後の課題. *Neuroimmunology.* 15:203-207, 2007.

口頭発表

- 1) Kondo M, Mizuno T, Watanabe Y, Harada S, Takeda K, Nakagawa M. Clinical risk factors for Dementia of Alzheimer type in Japanese memory clinic. IPA 2007 Osaka Silver Congress. October, 2007, Osaka.
- 2) 中川正法、出雲周二、岸田修二、船田信顕、白阪琢磨、古川良尚、向井栄一郎、鈴木直人. HIV関連認知症：早期発見の取り組み. 第12回日本神経感染症学会、2007、福岡.
- 3) 中川正法. わが国におけるエイズ脳症の現状と今後の課題. 第19回日本神経免疫学会学術集会 2007、金沢.

分担研究者

白阪琢磨

論文発表

- 1) Fujisaki S, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W, Kaneda T, et al. Performance and Quality Assurance of Genotypic Drug-Resistance Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Japan, *Jpn.J.Infect.Dis.* 60 : 113-117, 2007.
- 2) 白阪琢磨. 初回療法の考え方. *J AIDS Research.* 9 : 91-93, 2007.
- 3) 吉野宗宏、矢倉裕輝、原健、富成伸次郎、椎木創一、渡邊大、山本善彦、上平朝子、白阪琢磨. 初回治療における硫酸アタザナビルの使用経験. *感染症学雑誌.* 81 : 263, 2007.
- 4) 白阪琢磨. 国際的 HAART のガイドラインの動向. *化学療法の領域.* 23 : 27-33, 2007.
- 5) 白阪琢磨. HIV 感染症. 「ファーマシューティカルケアファーストステップ」高久史磨、白神誠、藤上雅子、307-308、医学書院、東京、2007.
- 6) 藤崎誠一郎、藤崎彩恵子、白阪琢磨、他. 日本における HIV-1 遺伝子型薬剤耐性検査のコントロールサーベイ. *日本エイズ学会誌.* 9 : 136-146, 2007.

岸田修二

論文発表

- 1) 岸田修二. AIDS 患者では細胞性免疫低下のために髄液墨汁染色やクリプトコッカス抗原が陰性になるのでしょうか? *Brain Nerve.* 59 : 1300, 2007.
- 2) 頼高朝子、大田恵子、岸田修二. Prevalence of neurological complications in Japanese patients with AIDS after the introduction of HAART. *臨床神経.* 47:491-496, 2007.
- 3) 岸田修二. HIV 脳症・進行性多巣性白質脳症. *Brain Medical.* 19:231-237, 2007.
- 4) 大田恵子、岸田修二. 免疫再構築症候群, 中枢神経合併症を中心に. *Brain Nerve.* 59:1355-1362, 2007.

向井栄一郎

論文発表

- 1) 橋本里奈、向井栄一郎、横幕能行、間宮均人、濱口元洋 : HIV 脳症 5 例の臨床的特徴と経過. *臨床神経* (掲載予定)

研究課題:免疫不全に伴う脳内潜伏トキソプラズマ原虫再活性化の事前予想と再活性化原発局所における宿主遺伝子発現レベルの網羅的解析

課題番号: H18-エイズ-若手-0001

主任研究者: 高島 康弘 (岐阜大学応用生物科学部准教授)

分担研究者: 鈴木 和彦 (日本大学生物資源科学部助手)

1. 研究目的

現在 AIDS 患者においては、末梢血 CD4 陽性細胞数が一定以下になった場合に日和見感染症のリスクが高いと判断されて予防的投薬が開始されている。しかし CD4 陽性 T 細胞数は個々の日和見感染症病原体の活動レベルとは直接関係のない値である。したがって CD4 陽性 T 細胞数を指標とすると日和見感染症発症リスクを見逃したり、それほど危険がない時期にも投薬を行ってしまった可能性が高い。日和見感染発症にいたる直接的な宿主側要因を同定しこれをモニターできるようになれば、ピンポイントに再活性化時期を予測することが可能となり、真にハイリスクな時期のみの短期間投薬が可能となろう。AIDS にともなう日和見感染症には、潜伏感染からの再活性化によって発症にいたるものが少なくない。そこで本研究ではこのような発症メカニズムをとる病原体のひとつであるトキソプラズマ脳炎をモデルとして「再活性化原発部位での遺伝子発現変化の網羅的解析」をおこない、本原虫の脳内再活性化の直接的な宿主側要因候補を見出すことを目的とした。これを通じて「潜伏した日和見感染症の再活性化時期の予想」「再活性化の阻止」という新しい対処法へ向けて有用な知見を提供したい。

本研究では H18 年度において新技術を確立し、本原虫の再活性化原発部位の同定をはじめ可能とした。H19 年度においては、このモデルを用いて本原虫の潜伏様式の詳細を把握するとともに、並行して再活性化原発局所における宿主遺伝子発現パターン変化を把握、解析する予定であった。この方向性は大筋で変わらないが、年度初めに後述する予想外の潜伏感染様式の存在が強く示唆されたため、H19 年においては本原虫潜伏様式の詳細把握を先行して当初計画よりさらに詳細に検討することになった。遺伝子発現パターンの解析についてはその結果をふまえて H20 年度に実施することが適切と考えたが、H19 年度においても小規模なものを実施し、翌年度の本実験にむけて技術的な問題を全てクリアしておくところまでを具体的目的とした。

2. 研究方法

免疫正常群・免疫抑制群における局所サンプルの採材:

BALB/c マウスにトキソプラズマ原虫 PLK/RED 株を潜伏感染させ、一部はそのまま、一部はデキサメサゾンを投与しながら飼育した。定期的に脳を再材し、RNA 保護剤で処理した後 H18 年度に開発した手法に従って再活性化シストを検索した。

PLK/DUAL 株の作成: トキソプラズマ原虫タキゾイト期 (活性化期) に特異的に活性を有する SAG1 プロモーター支配下に赤色蛍光蛋白 (DsRed-Express DR) 遺伝子をつないだ発現ユニットをトキソプおよび、ブラディゾイト期 (潜伏期) に特異的に活性を有する BAG1 プロモーター支配下に緑色蛍光蛋白 (EGFP) 遺伝子をつないだ発現ユニットの双方を同時に PLK 株に組み込んだ。その後、H18 年度の PLK/RED 株作成法に従って組換え原虫を得た。

トキソプラズマ原虫潜伏様式の詳細確認: 得られた PLK/DUAL 株を BALB/c マウスに感染させ、急性期から潜伏期にいたるまで経時的に脳を採材しタキゾイト様虫体及びシストを蛍光顕微鏡で観察した。

DNA アレイ実験の条件設定: BALB/c マウスに PLK/RED 原虫を潜伏感染させたのち、脳を採取して RNA 保護剤で処理した後 RNA を抽出した。一部のマウスはデキサメサゾンで免疫抑制をかけ、脳内再活性化を赤色蛍光を発する原虫の存在で確認した後、同様に RNA を抽出した。得られた RNA を DNA アレイに供した。

(倫理面への配慮)

岐阜大学または日本大学の動物実験委員会の指針に従い承認のもとですべての動物実験を実施。

3. 研究結果

免疫正常群・免疫抑制群における局所サンプルの採材: 免疫抑制をかけていない免疫正常群マウスに PLK/RED 株 (再活性化直前に赤色蛍光を発する株) を潜伏感染させたところ、蛍光を発するシストはみられず spontaneous な再活性化像は認められなかった。免疫抑制群では再活性化中のシスト様構造物が見られた。

トキソプラズマ原虫潜伏様式の詳細確認: spontaneous な再活性化像の見落としを防ぐため潜伏期には緑色蛍光を、活性化期には赤色蛍光を示す新たな組換え原虫 PLK/DUAL を作成した。得られたタキゾイトは in vitro 培養系で赤

色蛍光を示し緑色蛍光を示さないことを確認した。低血清・高 pH の潜伏誘導条件下で培養したところ緑色蛍光を示す虫体が多数観察されステージ特異的に別の色の蛍光を発することが示された。本組換え原虫をマウスに感染させ、急性感染期および潜伏感染期の原虫を観察したところ、前者では赤色蛍光のみを発するタキゾイトが、後者では緑色蛍光と残存したと思われる弱い赤色蛍光を発するシストが観察された。潜伏維持中に脳内に存在するシスト外タキゾイト様構造物を認めたが、それらは赤色蛍光を発するものの緑色蛍光は発しなかった。このことから、観察されたタキゾイト様虫体は急性感染期のタキゾイトがシストになることなくそのまま残存したもの（シストを経ていれば残存する緑色蛍光が観察されるはず）と考えられた。

DNA アレイ実験の条件設定: 蛍光を発する原虫の検索のために長時間顕微鏡下で観察した脳小片から DNA アレイに供するに十分な品質の RNA を採取できる条件が確定した。

4. 考察

当初計画では潜伏維持中にみられる spontaneous な再活性化像（発症に至らない）の周辺と免疫抑制群に見られる再活性化原発部位（発症にいたるとと思われる）周辺の比較を予定していたが、潜伏維持中のマウスからは再活性化像が得られなかった。一方で、免疫抑制群からは再活性化像が得られた。この結果から「spontaneous な活性化」という概念に疑義が生じ、「spontaneous な活性化によってシストから脱出した虫体を宿主免疫系が速やかに排除することによる潜伏の維持」という従来の考え方だけで潜伏現象を説明するのは無理があると考えられた。すなわち、潜伏中の虫体に対する免疫反応が潜伏型虫体のステージ変換そのものを阻んでいるため、免疫正常群では再活性化した赤色原虫が見られないと考えるほうが実験結果を解釈しやすいということである。本研究計画にある発現解析においては（従来計画にあった spontaneous な再活性化後の虫体に対する免疫反応だけでなく）潜伏型原虫に対する微弱な免疫反応をも考慮に入れて実施すべきであると考えられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

本格的な発現解析（DNA アレイ解析）については H20 年度に延期せざるを得なかったが、これは H19 年度の研究において本原虫の潜伏様式に関して予想外の発見があったためである。この知見がなければ H19-20 年度にかけて生物学的に意味のない発現解析データを作ってしまう危険があったことを考慮すると、研究計画全体における本年度

成果の意義は大きい。H19 年度は単年度の計画としてみれば当初計画とは違った実験に多くの時間を割くことになったが、上記のように 3 年計画の一部としては有意義なデータが得られ順調であったといえる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

トキソプラズマ原虫の潜伏様式について、(証拠がないままに) 広く流布していた既存の考え方に反する結果を得た。日和見感染症を理解するうえで学術的に有意義な発見である。なお、H18 年度に開発した原虫再活性化原発部位の同定技術について H19 年度に得たデータの一部とあわせて学術論文として公開した。公開直後より国内外の研究者から個人的に問い合わせがあるなど、新規ツールとして注目されつつある。技術的な困難から研究の進展が滞っていた分野の研究推進を可能にしたという意味で国際的・社会的に有意義な情報発信といえる。

3) 今後の展望について

本年度実施した実験の結果から、潜伏型原虫に対する微弱な免疫反応をも対象にして発現解析をしなければ当初目的が達成できない可能性が示された。このような現象は通常的手法では捉えにくい、既にこれを増幅して捕らえる準備に着手している（詳細は「継続計画書」に記載）。この系の確立に必要な特殊な組換え実験に関しても、本研究班は H18-19 年度の成果により迅速に実施できるレベルにあるので、H20 年度の研究が系の確立だけで終わってしまう可能性は低い。少なくとも現状において、当初目的を達成するに当たって予想される大きな困難はない。

6. 結論

本年度の成果として、トキソプラズマ原虫は従来（証拠がないまま）提唱されてきたような「spontaneous な活性化によってシストから脱出した虫体を宿主免疫系が速やかに排除すること」によって潜伏を維持しているのではない可能性が示された。当初の研究計画は従来提唱されてきた潜伏の概念に基づいてなされたものであるため、本年の研究結果を踏まえて H20 年度計画に若干の変更を加える必要がある。すなわち、潜伏型原虫に対する微弱な免疫反応をも考慮にいれた発現解析である。H18-19 年度に本計画で蓄積した知見・技術があれば変更後の計画は十分実施可能である。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

予定なし。

研究発表

主任研究者

高島康弘

原著論文による発表

欧文

- 1) Takashima Y., Suzuki K., Xuan X., Nishikawa Y., Unno A., Kitoh K. Detection of the initial site of *Toxoplasma gondii* reactivation in brain tissue. *Int. J. Parasitol. in press.*

分担研究者

鈴木和彦

欧文

- 1) Takashima Y., Suzuki K., Xuan X., Nishikawa Y., Unno A., Kitoh K. Detection of the initial site of *Toxoplasma gondii* reactivation in brain tissue. *Int. J. Parasitol. in press.*

研究課題：HAART時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に対する多面的治療戦略開発に関する研究

課題番号：H19-エイズ-003

主任研究者：岡田 誠治（熊本大学エイズ学研究中心 教授）

分担研究者：渡邊 俊樹（東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授）、藤原 成悦（国立成育医療センター研究所母児感染研究部 部長）、小田原 隆（東京大学医科学研究所附属病院 講師）、照井 康仁（癌研究会癌研有明病院・血液腫瘍科・癌化学療法センター・臨床部 副部長）、永井 宏和（国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター・血液腫瘍研究部 部長）、清水 則夫（東京医科歯科大学難治疾患研究所 准教授）、片野 晴隆（国立感染症研究所感染病理部診断病理室 室長）、駒野 淳（国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研究官）

1. 研究目的

HAART導入後エイズが慢性疾患化した現在、エイズ関連悪性リンパ腫（以下エイズリンパ腫）はエイズ患者の長期予後を規定する最重要因子のひとつとなった。エイズリンパ腫は難治性・再発性であり、有効な治療法は確立していない。従って、エイズリンパ腫の標準的な治療法の確立と治療抵抗性エイズリンパ腫に対する有効な新規治療法の開発は、エイズ対策として厚生労働行政上急務である。本研究では、エイズと悪性リンパ腫治療の最前線に立つエイズ治療専門医・血液化学療法専門医と基礎研究者が有機的に提携し、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療プログラムの確立と新規治療薬の開発を軸に多面的治療戦略を展開する。

2. 研究方法

研究は、相互に関連のある3つの大きな柱を軸に展開する。
柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化プログラムと新規サルベージ療法開発に関する研究

エイズリンパ腫は予後不良であり、海外で開発されたエイズリンパ腫治療プロトコルは、必ずしも日本人に適したものではない。そこで、先ずアンケート調査などにより日本におけるエイズリンパ腫の発生状況と治療状況を把握する。そして、日本人に最適化された標準的治療法の治療指針を策定し、合わせて標準的プロトコルを作成して、多施設共同治験を行う。また、病態解析に基づいた新規分子標的療法とサルベージ療法の考案と研究段階にある治療法（NF- κ B阻害薬、Statin系薬剤、免疫療法等）の有効性を検討し、日本人エイズリンパ腫に有効な治療最適化プログラムを構築する。

柱2 エイズリンパ腫の分子病態解析

日本人エイズリンパ腫の臨床病理学および分子生物学的解析を通じて、リンパ腫発生の分子メカニズムおよび化学療法耐性細胞出現の分子機構解明を試みる。また、予後因子として様々な遺伝子の関与を解析し、臨床にフィー

ドバックする。マイクロアレイ等による分子病態解析・発症機序解析に基づいたエイズリンパ腫の新たな分子標的療法と発症予防法の開発を目指す。

柱3 エイズリンパ腫再現マウスモデルの開発と治療法開発への応用

高度免疫不全マウス体内でヒト造血・免疫系を構築する系とリンパ腫細胞が生着する系（ヒト化マウス）を用いて日和見エイズリンパ腫発生を再現する「エイズリンパ腫再現マウスモデル」を樹立し、その分子病態の解析から新たな治療法の開発及び治療法の標準化に資する。また、リンパ腫モデルマウス用いた治療薬の評価法を確立する。

（倫理面への配慮）

ヒト由来試料及び動物を用いた研究では、各施設の必要な委員会の承認を得た上で、規則に従い実施する。ヒト臍帯血・末梢血・手術標本を使用した研究では、医師により本研究の趣旨を説明し、同意を得られた方のみ同意書に署名をいただいた上で試料を採取する。試料は匿名処理を行うため個人情報が出ることなく、同意の撤回を可能にするなど人権擁護上の配慮を行っている。エイズ関連悪性リンパ腫の治療に関する多施設共同治験においては、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守してプロトコルを作成し、各共同臨床研究機関の倫理委員会の承認を得た上で、規則に従い実施する。

3. 研究結果

柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化プログラムと新規サルベージ療法開発に関する研究

エイズ拠点病院369施設、血液研修指定病院502施設（重複209施設）へのアンケート調査で約60%の施設から回答を得た。エイズリンパ腫の症例は53施設が経験していたが、ほとんど施設が1-2例の少数例で、そのような施設では治療法の選択に苦慮しており、標準的な治療法の確立と治療指針の策定を強く希望していた。

柱2 エイズリンパ腫の分子病態解析

エイズリンパ腫のモデルとなるEBV陽性LCL細胞株では、NF- κ Bが強発現しNF- κ B阻害剤DHMEQが有効であることが確認された。しかし、DHMEQとStatin系薬剤の併用効果を検討したが相乗効果は認められなかった。また、リンパ腫治療においてrituximabは有効であるが、C型肝炎合併例ではHCV活性化が認められたことから、ウイルス感染合併例におけるrituximabの使用は注意が必要であることが報告された。

柱3 エイズリンパ腫再現マウスモデルの開発と治療法開発への応用

「ヒト化マウス」にEBVを感染させることにより、潜伏感染とリンパ増殖性疾患のモデルが確立した。また、リンパ腫細胞株を移植したマウスにNF- κ B阻害剤などを投与するエイズリンパ腫治療モデルを樹立した。

4. 考察

エイズ拠点病院・血液研修指定病院へのアンケート調査により、日本においてもエイズリンパ腫症例は増加していること、各施設が治療に苦慮していることが判明した。治療指針が欲しいとの要望が多く、エイズリンパ腫に対する本邦における治療指針の策定が急務であることが明らかになった。そこで、平成20年度中に支持療法も含む治療指針を策定し、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立を目指して多施設共同研究を開始する。多施設共同研究により治療上の問題点が抽出され、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立に大きく寄与することが期待できる。また、エイズリンパ腫の病態解析とそれに基づいた新規治療法の開発にはエイズリンパ腫の検体収集が必要であり、多施設共同研究はその母体として機能することも期待される。

エイズリンパ腫発症の一部にはEBVの関与が指摘されていることから、EBVによるエイズリンパ腫発症マウスモデルとEBV陽性LCL細胞株を作成し、病態解析とこれらを標的とした治療薬開発を行っている。近年は、EBVが関与しないエイズリンパ腫が増加していることから、EBV陽性例と陰性例の遺伝子プロファイルの比較を行い、エイズリンパ腫の再分類と病態解明に資することが必要である。また、マウスモデルは、エイズリンパ腫研究と治療法開発において非常に有用なツールとなりうることが判明した。今後3つの柱を中心に、エイズリンパ腫の多面的治療戦略を展開する。

5. 自己評価

1) 達成度について

初年度で日本におけるエイズ関連悪性リンパ腫の発症・治療状況が把握でき、「治療指針」の策定及び多施設共同研究という研究遂行の大きな目標が確認できた意義は大きい。新規治療法確立に向けた基礎的研究・共同研究も順調に進んでいる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

エイズリンパ腫の分子病態解析に基づくユニークな治療薬開発とモデルマウスの樹立は、学術的な意義が大きいばかりでなく、長期的展望に立った日本発の治療法の開発として国際的・社会的意義も大きい。

「治療指針」の策定及び多施設共同研究の展開は、各地域における治療水準の向上に寄与する。また、エイズ臨床医と血液科専門医の相互理解が深まり、新たな病院間連携が生まれることは、広く患者の利益となる。更に、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法は、広くアジア民族の治療にスムーズに応用可能であり、国際的貢献が期待できる。

3) 今後の展望について

エイズリンパ腫の合併は、世界的にも日本国内でも増加しており、エイズ患者の長期予後を大きく規定する。そこで、「治療指針」の策定及び多施設共同研究の展開により、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立を目指す。更に、治療不応例・再発例へのサルベージ療法の確立、病態解析に基づいた新規治療法の開発とマウスを用いたエイズリンパ腫発症・治療モデルの樹立により、長期的視野に立ったエイズリンパ腫の治療戦略を展開する。

6. 結論

初年度の調査で本邦においてもエイズリンパ腫が増加しつつあり、その多くが治療困難であることから、対策が急務であることが明らかになった。また、エイズリンパ腫発症・治療マウスモデルの作成、分子標的療法としてのrituximabの有用性と危険性、NF- κ B阻害剤の有用性について知見を得るなどの研究の進展が認められた。来年度は、エイズリンパ腫の標準的治療法確立に向けて「治療指針」の策定と多施設共同研究を開始する。併せて臨床応用を視野においた基礎的研究成果の積み重ねを行う。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

研究発表

主任研究者

岡田誠治

- 1) Hiyoshi M, Suzu S, Yoshidomi Y, Hassan R, Harada H, Sakashita N, Akari H, Motoyoshi K, and Okada S; Interaction between Hck and IV-1 Nef negatively regulates cell surface expression of M-CSF receptor. *Blood* 111:52-58, 2008
- 2) Harada H, Goto Y, Ohno T, Suzu S, and Okada S; Proliferative activation up-regulates the expression of HIV-1 receptors on NK cells and induces HIV-1 infection of NK cells. *Eur J Immunol* 37: 2148-2155, 2007
- 3) Suzu S, Hiyoshi M, Yoshidomi Y, Harada H, Takeya M, Kimura F, Motoyoshi K, and Okada S; M-CSF-mediated macrophage differentiation but not proliferation is correlated with increased and prolonged ERK activation. *J Cell Physiol* 21:519-525, 2007
- 4) Ohsugi T, Kumadaka T, Okada S, and Urano T; HTLV-1 Tax promotes oncogenesis not only in immature T cells but also mature T cells. *Nature Medicine* 13:527-528, 2007

分担研究者

渡邊俊樹

- 1) Franchina, M., Woo, AJ., Dods, J., Karimi, M., Ho, D., Watanabe, T., Spagnolo, DV., Abraham, LJ. The CD30 Gene Promoter Microsatellite binds Transcription Factor Yin Yang 1 (YY1) and shows Genetic Instability in Anaplastic Large Cell Lymphoma. *J. Pathol* 214: 65-74, 2008
- 2) Watanabe, M., Dewan, Md. Z., Taira, M., Shoda, M., Honda, M., Sata, T., Higashihara, M., Kadin, ME., Watanabe, T., Yamamoto, N., Umezawa, K., Horie, R. IκBα-independent induction of NF-κB and its inhibition by DHMEQ in Hodgkin-Reed-Sternberg cells. *Lab. Invest.* 87:372-382, 2007
- 3) Katano, H., Sato, Y., Hoshino, S., Tachikawa, N., Oka, S., Morishita, Y., Ishida, T., Watanabe, T., Rom, WN., Mori, S., Sata, T., Weiden, MD, Hoshino, Y. Integration of HIV-1 caused STAT3-associated B cell lymphoma in an AIDS patient. *Microbes Infect* 9:1581-1589, 2007

藤原成悦

- 1) Nakamura, H., Iguchi, A., Kuroda, K., Shimizu, K., Shimizu, N., Imadome, K., Yajima, M., and Fujiwara, S. The Latent Membrane Protein 1 (LMP1) Encoded by Epstein-Barr Virus Induces Expression of the Putative Onco- gene Bcl-3 Through Activation of the Nuclear Factor-κB. *Virus Res.*, 2007 Oct 24; [Epub ahead of print], doi:10.1016/j.virusres.2007.09.003.
- 2) Watanabe, S., Ohta, S., Yajima, M., Terashima, K., Ito, M., Mugishima, H., Fujiwara, S., Shimizu, K., Honda, M., Shimizu, N., and Yamamoto, N. Humanized NOD/SCID/IL2Rγnull Mice Transplanted with Hematopoietic Stem Cells under non-Myeloablative Condition Show Prolonged Lifespans and Allow Detailed Analysis of HIV-1 Pathogenesis. *J Virol* 81: 13259-13264, 2007.

小田原隆

- 1) Hosoya N, Miura T, Kawana-Tachikawa A, Koibuchi T, Shioda T, Odawara T, Nakamura T, Kitamura Y, Kano M, Kato A, Hasegawa M, Nagai Y, and Iwamoto A. Comparison between Sendai virus and Adenovirus vectors to transduce HIV-1 genes into human dendritic cells. *J Med Virol.* in press

照井康仁

- 1) Yokota A, Kimura S, Masuda S, Ashihara E, Kuroda J, Sato K, Kamitsuji Y, Kawata E, Deguchi Y, Urasaki Y, Terui Y, Ruthardt M, Ueda T, Hatake K, Inui K, Maekawa T: INNO-406, a novel BCR-ABL/Lyn dual tyrosine kinase inhibitor, suppresses the growth of Ph⁺ leukemia cells in the central nervous system and cyclosporine A augments its in vivo activity. *Blood* 109(1): 306-314, 2007.

- 2) Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Takeuchi K, Okamoto H, Tanimoto M, Hatake K. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy. *Am J Hematol*. 2007.
- 3) Ennishi D, Yokoyama M, Mishima Y, Watanabe C, Terui Y, Takahashi S, Takeuchi K, Ikeda K, Tanimoto M, Hatake K. Rituximab plus CHOP as an initial chemotherapy for patients with disseminated MALT lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 48(11): 2241-2243, 2007.

永井宏和

- 1) Terazawa Nihashi, T., Hotta, T., Nagai, H. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for post-therapy assessment of Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med* in press
- 2) Hagiwara K, H Nagai, et al. Frequent DNA methylation but not mutation of the ID4 gene in malignant lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol* 47: 15-18, 2007.

清水則夫

- 1) Watanabe S, Terashima K, Ohta S, Horibata S, Yajima M, Shiozawa Y, Dewan Z, Yu Z, Ito M, Morio T, Shimizu N, Honda M, and Yamamoto N Hematopoietic stem cell-engrafted NOD/SCID/IL2R α null mice develop human lymphoid system and induce long-lasting HIV-1 infection with specific humoral Immune Responses *Blood* 109:212-218, 2007.
- 2) Watanabe S, Ohta S, Yajima M, Terashima K, Ito M, Mugishima H, Fujiwara S, Shimizu K, Honda M, Shimizu N and Yamamoto N Humanized NOD/SCID/IL2R α null mice transplanted with hematopoietic stem cell under non-myeloablative condition show prolonged life spans and allow detailed analysis of HIV-1 pathogenesis. *J. Virol.* 81:13259-13264, 2007.

片野晴隆

- 1) Katano, H., Sato, Y., Hoshino, S., Tachikawa, N., Oka, S., Morishita, Y., Ishida, T., Watanabe, T., Rom, W., Mori, S., Sata, T., Weiden, M., and Hoshino, Y. Integration of HIV-1 caused STAT3-associated B cell lymphoma in an AIDS patient. *Microbes Infect* 9: 1581-1589, 2007.
- 2) Kuhara, T., Yoshikawa, T., Ihira, M., Watanabe, D., Tamada, Y., Katano, H., Asano, Y., and Matsumoto, Y. Rapid detection of human herpesvirus 8 DNA using loop-mediated isothermal amplification. *J. Virol. Methods*, 144: 79-85, 2007.
- 3) Ueno, T., Mitsuishi, T., Kimura, Y., Kato, T., Hasegawa, H., Katano, H., Sata, T., Kurane, S., and Kawana, S. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma: successful treatment with interferon-alpha. *Eur. J. Dermatol.*, 17: 539-540, 2007.

駒野淳

- 1) Ryo A, Tsurutani A, Ohba K, Kimura R, Komano J, Nishi M, Soeda H, Hattori S, Perrem K, Yamamoto M, Chiba J, Mimaya J, Yoshimura K, Matsushita S, Honda M, Yoshimura A, Aoki I, Morikawa Y and Yamamoto N. SOCS1 is an inducible host factor during HIV-1 infection and regulates the intracellular trafficking and stability of HIV-1 Gag, *Proc Natl Acad Sci USA* in press
- 2) Shimizu S, Urano E, Futahashi Y, Miyauchi K, Nohtomi K, Onogi T, Takebe Y, Yamamoto N, Komano J. Inhibiting lentiviral replication by HEXIM1, a cellular negative regulator of the CDK9/cyclin T complex, *AIDS*. 21:575-82, 2007

研究課題：HIV 感染症に合併する各種疾病に関する研究

課題番号：H18-エイズ-一般-007

主任研究者：小池和彦（東京大学医学部 教授）

分担研究者：高松純樹（名古屋大学医学部附属病院 教授）、菅原寧彦（東京大学医学部 准教授）、四柳 宏（東京大学医学部 講師）、菊池 嘉（国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター 部長）、茶山一彰（広島大学医歯薬学総合研究科 教授）、髭 修平（北海道大学医学部 講師）、正木尚彦（国立国際医療センター 医長）、加藤道夫（国立病院大阪医療センター 部長）、服部俊夫（東北大学大学院医学系研究科 教授）

1. 研究目的

多剤併用抗レトロウイルス療法 HAARTの導入後、HIV 感染者の死因も従来に比べて大きく変化してきている。HIV感染例の死亡原因中AIDS関連死は約半数にとどまり、非AIDS関連死が約半数であり、その90%が肝疾患関連の死である。B型肝炎ウイルス（HBV）についても同様の傾向があり、HIV感染症においてはHBV感染症が持続感染化しやすいため、HBVキャリア率は6～10%と健康人に比して5～10倍高率となっている。HIV・HBV重複感染例では、B型慢性肝炎の進行が速い、薬剤性肝障害の頻度が高い、抗レトロウイルス剤がHIVとHBVの両方に抗ウイルス活性をもつ、という問題があり、HBV合併HIV感染症の治療に際し重大な問題を引き起こしている。したがって、HIV感染者に合併したHBV感染症とHCV感染症をいかに治療・管理して行くかは最大の懸案事項であり、治療法を確立することが急務であるといえる。私達は、これまで厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班において、主にHIV感染者に合併する慢性C型肝炎ウイルス（HCV）感染症の治療法の開発を目指してきた。これを更に発展させ、HCVのみならず、HBV重複感染時も含めてHIV感染症、合併する肝疾患ともに治療法の改良を図ることを目的とする。

2. 研究方法

- 1) 我が国における HIV・HBV 重複感染症の実態を把握するため、H18 年度に行なった全国エイズ拠点病院アンケート調査の詳細な解析を行なう。
- 2) HBV 感染合併 HIV 感染症の肝障害の実態を、班員の施設において詳細に調査する。
- 3) HBV 感染合併 HIV 感染症の治療ガイドラインを作成する。
- 4) 非観血的な肝線維化（慢性肝炎進展度）推定法を確立し、肝疾患を合併する HIV 感染例に適用し、HBV、HCV 重複感染例における慢性肝炎進展度の現場における把握を容易にする。
- 5) HIV 感染症に合併する B 型慢性肝炎の genotype 別の病態、治療効果についての検討。
- 6) リバビリン併用ペグ・インターフェロン（Peg-IFN）療法時代の血友病 HIV/HCV 重複感染のコントロール。
- 7) Peg-IFN リバビリン併用治療無効の HIV/HCV 重複感染例への低容量 PEG-IFN 長期治療。
- 8) HIV 感染症における肝障害機序の検討
- 9) HIV 感染合併肝炎患者の治療法と薬剤耐性に関する研究。
- 10) HIV 感染症をもつ末期肝疾患患者に対する成人間生体肝移植のための更なる技術開発。
- 11) HIV 感染症診療医と B 型肝炎、C 型肝炎を含む肝臓病の診療医の連系の強化。

3. 研究結果

- 1) HIV 感染症に合併するウイルス肝炎の実態を把握するため、全国拠点病院に対して HIV・HBV 重複感染症に関するアンケート調査を行なった。372 施設中 207 施設（55.6%）から回答があった。
- 2) 全体では、5988 例中 377 例（6.4%）において HBs 抗原が陽性であった。HIV・HBV 重複感染例が 1 例以上の病院は 67 施設（回答施設中の 32.4%）であった。HIV・HBV 重複感染例が 10 例以上の病院は 9 施設（回答施設中の 4.3%）であった。HIV・HBV 重複感染例は特定の施設に集中していることが明らかとなった。
- 3) 血液製剤による HIV 感染例では 5.9%、同性間性交渉による HIV 感染例では 8.3%と、日本全体での HBV 陽性率（0.6%程度）に比して高率であったが、これらの間に有意差は無かった。「others」（異性間感染例が大部分と推定される）での HBV 陽性率は 3.4%であり、同性間性交渉による HIV 感染例に比して低率であったが、日本全体での HBV 陽性率のおよそ倍の陽性率を示していた。麻薬・覚醒剤による HIV 感染例では 8.3%と最も高率を示したが、総数が少なく統計学的な解析では有意な結果は得られなかった。
- 4) HIV 感染例で最近問題となっている B 型急性肝炎の現状に関し検討を行い、非 HIV 感染例と HIV 感染の両者に genotype A の HBV による B 型肝炎が拡大してきていることを確認した。
- 5) HIV/HBV 重複感染・HBsAg 陽性の B 型慢性肝炎患者のうち HAART を開始例について検討した。現在のところ、HIV/HBV 重複感染例では抗 HBV 薬 2 剤（3TC：ラミブジン、TDF：テノホビル）を含むレジメが、HAART 導入時の肝障害に対して有効であると考えられるが、さらなる経過観察および検討が必要である。
- 6) B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法（特にラミブジン）の効果を HIV 感染者と非感染者とで比較した結果、前者における抗ウイルス効果は有意に劣ることが判明した。尚、両者において YMDD 変異の出現率はほぼ同様であった。また、HIV 感染者への急性 B 型肝炎遷延化例にエンテカビルを投与したところ HIV 量が 1 log 低下した症例を経験しており（論文準備中）、本薬剤使用の是非について検討すべきである。
- 7) 非観血的な肝線維化（慢性肝炎進展度）推定法を確立するために、肝疾患を合併する HIV 感染例に対する肝弾性検査（ファイブロスキャン）の適用を拡大し検討した。HCV 重複感染例における慢性肝炎進展度の現場における非観血的な把握を容易に行なうことが可能になった。
- 8) HIV 感染症合併慢性 C 型肝炎に対して、リバビリン併用 Peg-IFN 療法を続行している。Sustained virological response (SVR) が得られた例は、約 35%

であり、HCV 単独感染症の場合に比して治療効果は低い傾向がある。

- 9) C型肝炎に対する PegIFN 療法の新規導入者が増えた一方で、IFN 製剤に不応性の難治な症例も増加傾向にある。今後 IFN が無効であった症例に対する PegIFN を含む IFN 製剤の少量長期導入を開始した。20 症例を目標に置いているが、先行研究として開始した症例を除くと、現在の処、数名のみのエントリーである。
- 10) HIV・HCV 重複感染症に対する生体肝移植のために、更に安全なドナー肝手術法の改良を図っている。サイクロスポリンに抗 HCV 効果があるとの *in vitro* の実験結果を受けて、肝移植後のリバビリン併用ペグ・インターフェロン治療への反応不良に対して、免疫抑制剤をタクロリムスからサイクロスポリンへ変更する試みを行なっている。一部の症例では著効を認めており、HIV 感染例への肝移植後の抗 HCV 療法のオプションとして採用されうると考えられた。
- 11) HIV 感染症患者の多数存在する全国の施設における肝臓病専門医と HIV 感染症診療医との連携強化を行なった。

4. 考察

HIV 感染症に合併する B 型肝炎について、我が国における HIV・HBV 重複感染症の頻度が初めて明らかにされた。今後の診療において非常に有用なデータとなることが期待される。ただし、病院によっては、HIV 感染例の全例で HBs 抗原を測定していないとのコメントもあり、今回の HIV 感染症における HBs 抗原陽性率 6.4% は、実際には「6.4%以上」と考えるべきであると考えられた。

HIV・HBV 重複感染例は、全国拠点病院のうち首都圏、大都市の一部病院に集中する傾向が顕著であり、これらの病院における HIV 感染症診療医と肝臓疾患診療医との連携を強めて行くことが極めて重要と思われた。ただし、以前の研究班で行なわれた HIV・HCV 重複感染症の調査に比べると、大都市への集中は若干少ない様に思われた。

HIV 感染症に合併する急性 B 型肝炎は遷延化しやすいことが明らかとなった。HIV 感染症における HBV 重複感染率の高さは、この事実によって説明されると考えられた。

HIV・HBV 重複感染症における抗 HIV 感染薬の使用法についての検討で、症例数は充分ではないものの、HBV 量が多い例では、HAART 開始時に抗 HBV 作用をもつ抗 HIV 薬を 2 剤以上使用の方が肝疾患の予後が良好であった。抗 HBV 作用をもたない抗 HIV 薬のみで HAART を開始した場合には、肝炎の悪化が見られた。しかしながら、抗 HBV 作用をもつ抗 HIV 薬の耐性 HBV 誘導性に関するデータは少なく、長期にわたる HAART における耐性 HBV 出現の問題は未解決である。また、抗 HIV 薬に比して抗 HBV 薬の選択肢が少ないことも今後の課題である。

HIV 感染症に合併する C 型肝炎に対するリバビリン併用ペグ・インターフェロン療法の治療成績は HCV 単独感染症に比してやや低めである。通常の慢性 C 型肝炎患者に比して HCV 量が約 1 オーダー高いことが原因のひとつと考えられる。投与時のウイルス動態は HCV 単独例と大差が無いとされ、より長期間の投与が必要と思われる。リバビリン併用インターフェロン治療無効例を中心に、ペグ・インターフェロンの少量長期投与を開始してきており、肝硬変への進展、肝癌の発生抑制が期待される。

非観血的な慢性肝炎進行度の指標として Fibroscan®

の使用は極めて有用であった。パイロットスタディーの結果を踏まえて、全国的に検討を拡大してきている。血液凝固異常の合併が多く、肝生検が施行し難い例の多い HIV・HCV 重複感染症例や B 型肝炎合併例における慢性肝炎進展度の推定と治療方針の決定に役立てて行きたい。

HIV・HCV 重複感染症に合併する末期肝硬変・肝がん症例に対する生体肝移植の適応を、症例ごとに評価を行ない実施してきている。CD4 リンパ球数が移植適応の目安であると考えられるが、「手術直前の CD4 数の減少速度」を考慮に入れる必要がある。

5. 自己評価

- 1) 達成度について：当初設定した目的について、ほぼ各項目について、目標通りに検討・診療・組織編成が実行されたと考えられる。HIV 感染症に合併する B 型肝炎については、次年度に詳細な臨床研究のまとめを行なう。「HBV 感染合併 HIV 感染症の治療ガイドライン」の作成については積み残された。これは、平成 19 年度中に、抗 HBV 薬であるエンテカビル(バラクルード 0.5mg 錠®)に弱いながらも抗 HIV 活性が存在することが判明したためである。HAART 未施行例におけるエンテカビルの投与は、従来の「推奨」から「原則禁忌」になるという劇的な変化を生じた。来年度は、この事実を踏まえてガイドラインを作成する。抗 HCV 治療については少量長期投与を開始しており、エントリー症例を増加させて行く。
- 2) 研究成果の学術・国際・社会的意義について：肝疾患を合併する HIV 感染者の診療において、社会的な意義は大きいと考えられる。特に、HIV・HBV 重複感染症における HAART の使用法については切実な問題となっており、その意義は大きい。また、HIV 感染症における急性 B 型肝炎の高率な慢性化の事実も明らかとなり、当該コホートにおける HB ワクチン投与の推奨を勧める必要があると思われる。
- 3) 今後の展望について：HIV・HBV 重複感染症時の HAART に関するガイドラインの作成が必要である。HIV・HBV 重複感染例でこれまで HAART が行なわれた症例について、より詳細な症例検討を行ない、ガイドライン作成に供する。抗 HCV 療法に関しては、より長期にわたる治療期間が必要であると考えられる。ペグ・インターフェロン長期投与へのエントリーは、今年度は数例に留まったため、来年度はより広く呼びかけを行なう必要がある。HIV・HCV・HBV 重複感染症における生体肝移植に関しては適応基準が次第に明らかになってきているが、より明確な指針の作成を目指す必要がある。

6. 結論

HIV 感染症に合併する肝疾患について、B 型肝炎と C 型肝炎に重点をおいて、疫学、診療体制の組織強化、抗ウイルス療法の実行、等を行なった。実態の把握がなされ、治療法の改良も着々と進行しており、予後、QOL の改善が期待される。

7. 知的所有権の出願・取得状況 なし

研究課題：服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究

課題番号：H18-エイズ一般-001

主任研究者：白阪 琢磨（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 センター長）

分担研究者：池田和子（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 患者支援調整官）、栗原健（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科 副薬剤科長）、廣常秀人（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター精神神経科精神科 神経科科長）、山中京子（大阪府立大学人間社会学部 准教授）、小西加保留（関西学院大学社会学部社会学部社会学部 教授）、西澤雅子（国立感染症研究所エイズ研究センター第2研究グループ 研究官）、小田原隆（東京大学医学研究所・感染免疫内科 講師）

1. 研究目的

抗HIV療法の進歩によってHIV感染症は慢性疾患になったが、治癒はなく、抗HIV薬の服薬アドヒアランスの向上・維持が重要である。本研究では継続的服薬に伴う服薬者の精神・心理的、身体的、社会・経済的負担を明らかにし、軽減のための支援方法を開発する。さらに、服薬に伴う施設側の負担も明らかにする。患者側要因については阻害因子と促進因子を解析する。以前作成した「チーム医療マニュアル」の周知に努め、各地での意見交換会の意見および研究成果を踏まえ、チーム医療マニュアルの改訂を行う。抗HIV療法の最新知見に基づき治療ガイドラインの改訂と副作用等薬剤関連情報のホームページの充実によって拠点病院等の外来診療支援に資する。携帯電話を利用した服薬支援ツールの開発によって適切な服薬行動の維持を促進する。以上によって服薬者の服薬アドヒアランスを向上・維持できれば、抗HIV療法の効果を良好かつ長期に維持でき、HIV感染者のAIDS発症予防と薬剤耐性HIV株の出現を阻止できる。最終的にはHIV関連医療費の抑制を目指す。

2. 研究方法

本研究では、上記の目的のために以下の研究を実施する。

1) 服薬者の精神・心理的、身体的、社会経済的負担と施設側負担の検討 服薬者要因については対象者を服薬状況及び患者背景別に群に分け、面接による聞き取り調査を実施した。医療側要因では薬剤費、在庫等の経費負担の実態を明らかにするために全国のエイズ診療拠点病院（以下、拠点病院）を対象にアンケート調査を行った。2) チーム医療マニュアル改訂 先行研究で作成したチーム医療マニュアルについて各ブロック（東北、九州、近畿、東海、北海道ブロック）で周知を行い、意見交換会での議論を踏まえ、本研究成果も盛り込んで改訂を行う。3) 抗HIV治療ガイドライン改訂 今年度、承認された新規抗HIV薬とHIV感染症治療の最新情報を盛り込み改訂を行い、拠点病院等でのHIV治療に資する。4) ホームページの充実

作成したガイドライン、マニュアルや、薬剤の副作用等の情報も掲載し、内容を更新する。5) 服薬継続高度困難例への介入方法の開発 服薬継続高度困難例での阻害因子を分析し、有効かつ安全な介入方法の開発を行う。6) 服薬アドヒアランス評価基準の検討 服薬アドヒアランスを評価するための方法を検討する。6) 携帯電話を用いた服薬支援ツールとシステムの改良 既に開発した携帯電話による服薬支援ツールとシステムを改良する。

（倫理面への配慮）

研究の実施にあたっては、疫学研究に関する倫理指針を遵守する。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除に留意し実施にあたっては、患者への分かりやすい説明を行いながら十分な理解（インフォームドコンセント）を得る。患者等の個人情報を含むデータを扱う研究では施設の倫理委員会の承認を得た後に実施する。

3. 研究結果

今年度の主な研究結果を次に記す。1) 服薬者の要因について 昨年度からの継続研究。今年度は服薬良好維持者で、入院経験も発症経験もなく、服薬開始後比較的短期間で、1日1回の服用者を対象として面接調査を実施し、昨年度までの研究結果（入院および発症経験があり、比較的長期の服薬者、一日2回の服用者）との継続的比較（グラウンデッド・セオリー・アプローチにおける妥当性担保のための研究方法）を行なった。服薬維持の内的因子として「生命維持への直結意識」、「生活維持のための基盤意識」、「日常生活との同一視意識」、「周囲への責任意識」などが概念化され、昨年度までの結果とほぼ同様の結果を得た。外的因子では、「信頼できる専門的情報リソース」「がんばりの証人／評価役」などの因子が同じく抽出された。服薬困難群への面接調査として服薬中断歴を有する者に面接調査を実施。服薬困難の内的因子として「病気への直面化の回避」、「ワークライフバランスの悪さ」など、外的因子として職場環境では「職場での多忙」、「ストレスfulな

対人関係」などを抽出した。2) 施設側要因については、全国拠点病院 (369 施設) へのアンケート調査を実施 (回収 226 施設、回収率 61.2%) した。各施設の在庫調査結果から算出した 1 患者あたりの在庫リスクは約 10 万円、1 施設あたりの在庫リスクは約 150 万円であった。回答全施設での昨年 1 年間の総廃棄金額は薬価ベースで 560 万円であった。抗 HIV 薬の組み合わせ (2007 年 5 月受診し投薬例) では上位を 1 日 1 回処方者が占めた。3) ホームページ HIV 感染症の解説を掲載した。HP で提供する新薬情報を収集し内容の更新を行った。持続したアクセスが観察され、2 峰性を示した。4) 携帯を用いた服薬支援ツールの開発 以前の研究で構築した携帯電話に対して電子メールで服薬時間を通知する服薬支援ツールを以前の研究で開発したが、更なる改良を行った。昨年度研究で構築した電子メールによるアンケートシステムを使って、服薬支援ツールの利用患者に対してメールによるアンケートを実施し、結果を集計・評価した。また、アンケートシステムによって患者からの要望収集を行い、今後の改良の検討項目とした。5) 抗 HIV 治療ガイドラインの改訂 最新のエビデンスに基づき「抗 HIV 治療ガイドライン」を改訂し、科学的に最も適切な治療指針を提示する。昨年度から本ガイドラインで示唆してきた治療開始時期の見直しについて、米国 DHHS ガイドラインの 2007 年 12 月版を受けて、より早める方向を明確にした。今年度の国内新薬ダルナビルは「治療失敗時の対応」章に適切な使用法を記し、国内未承認薬との併用にも言及した。「免疫再構築症候群」の章を「抗 HIV 薬の副作用」章から独立させ、「日和見合併症に関する研究」班の研究結果を反映させる。「HIV の曝露対策」章も使用薬剤の再検討を含め改訂する。

4. 考察

本研究から、服薬アドヒアランスの向上・維持に係る要因が当初の予想以上に認められ、多岐に亘り、複雑である事が明らかになった。抗 HIV 療法も新薬の登場で選択肢が増える一方で複雑となり、ガイドラインの必要性は年々高まっている。今年度調査結果から回答施設での症例数別の処方傾向の格差が観察されず、抗 HIV 治療ガイドライン等の普及効果が示唆された。服薬アドヒアランスの向上・維持にもチーム医療の実施は必要であるが、本マニュアルの有用性と新たに盛り込むべき内容等が意見交換会で示され、次年度、本研究結果も踏まえ、検討の上、改訂を行う。なお、これまでの研究結果から患者側の精神・心理的、身体的、社会経済的といった多方面からの阻害因子と促進因子の分析研究と施設側要因の調査継続が今後も必要と考えた。

5. 自己評価

1) 達成度について

概ね順調に研究計画を実施し、一定の研究成果を達成できた。一部の研究では当初の予定より遅れているが、次年度に達成を目指す。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究に関連する研究としては、海外の HIV 感染症治療のガイドラインに服薬アドヒアランスに関連する記載が見られる程度である。従来の抗 HIV 療法の成否に関する研究は薬剤の剤形、剤数、服薬方法など薬剤そのものに焦点をあてたものが多く、服薬アドヒアランスの向上と維持について服薬する側の患者と、それを支援する医療従事者の両者の視点から進めた研究は本研究以外に無く、学術的意義があると考ええる。さらに支援方法、各種マニュアル作成、ツール開発まで具体的に取り組んでいる点なども、特色であり独創的であり、社会的意義は高い。

3) 今後の展望について

服薬アドヒアランスの向上・維持に係る要因は多彩であり、患者背景と服薬状況に応じた服薬支援の在り方を今後、研究する必要があると考える。次年度は、これまでの研究成果を踏まえ研究当初の目的を達成する事に努める。携帯を利用した服薬支援ツールも実用化を視野に置いた改良が可能かもしれない。今後は、全国の拠点病院等での HIV 診療を考えれば、抗 HIV 治療ガイドライン、チーム医療マニュアルの印刷物あるいは CD-ROM での提供、ホームページでの供覧や印刷、ガイドラインでは初回治療の抗 HIV 薬の選択プログラムのホームページ上の提示など電子媒体を活用した情報の配信を検討してゆく。これまでの研究結果から患者側の精神・心理的、身体的、社会経済的といった多方面からの阻害因子と促進因子の分析研究と施設側要因の調査の継続が今後さらに必要と考えた。

6. 結論

服薬アドヒアランスの向上および維持に繋がる研究を実施し、成果を得た。服薬に伴い患者側には精神・心理的、身体的、社会経済的負担があり、アドヒアランスへの阻害因子と促進因子がある事が明らかになった。施設側にも負担因子があった。本研究により、上記の詳細につき説明が進んだ。服薬支援ツールの開発に加え、チーム医療マニュアルや抗 HIV 治療ガイドラインの改訂作業を順調に行うことが出来た。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし

研究発表

主任研究者

白阪琢磨

原著論文による発表

欧文

- 1) Fujisaki, S, Fujisaki S, Ibe S, Asagi T, Itoh T, Yoshida S, Koike T, Oie M, Kondo M, Sadamasu K, Nagashima M, Gatanaga H, Matsuda M, Ueda M, Masakane A, Hata M, Mizogami Y, Mori H, Minami R, Okada K, Watanabe K, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W, Kaneda T. Performance and Quality Assurance of Genotypic Drug-Resistance Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Japan, *Jpn.J.Infect.Dis* 60 : 113-117, 2007
- 2) Makie T, Yamamoto Y, Uehira T, Shirasaka T, Takeda M. Tuberculous and syphilitic meningitis in a patient infected with the human immunodeficiency virus. *Intern Med.*46(7):415-418, 2007
- 3) Tanioka R, Yamamoto Y, Sakai M, Makie T, Mori M, Uehira T, Shirasaka T. Convalescence of atypical reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in human immunodeficiency virus infection, *The Journal of Medical Investigation* 54:191-194, Feb. 2007

和文

- 1) 白阪琢磨:エイズ医療の課題(1):ブロック拠点病院によるチーム医療体制の現状と課題、保健医療科学 56(3):186-191、2007
- 2) 白阪琢磨:ヒト免疫不全ウイルス感染症と後天性免疫不全症候群、保健の科学 49(10):674-678、2007
- 3) 白阪琢磨:国際的 HAART のガイドラインの動向、化学療法の領域 23(7):27-33、2007
- 4) 白阪琢磨:HIV 感染症、「ファーマシューティカルケアファーストステップ」高久史磨、白神誠、藤上雅子、307-308、医学書院、東京、2007年9月
- 5) 白阪琢磨:HIV 感染症「ファーマシューティカルケアファーストステップ」、高久史磨、白神誠、藤上雅子、309-310、医学書院、東京、2007年9月
- 6) 藤崎誠一郎、藤崎彩恵子、伊部史朗、浅黄司、伊藤俊広、吉田繁、小池隆夫、大家正泰、渡邊香奈子、正兼亜季、上田幹夫、瀧永博之、松田昌和、貞升健志、長島真美、岡田清美、近藤真規子、秦真美、溝上泰司、森治代、南留美、白阪琢磨、岡慎一、杉浦互、金田次弘:日本における HIV-1 遺伝子型薬剤耐性検査のコントロールサーベイ、日本エイズ学会誌 9(2):136-146、2007
- 7) 栗原健、吉野宗宏、白阪琢磨:抗 HIV 薬の副作用、*The Journal of AIDS Reseach*9(3):191-196、2007
- 8) 白阪琢磨:第82回総会教育講演 HIV 合併抗酸菌症、結核 82(11):845-848、2007

口頭発表

海外

- 1) Yamamoto Y, Sasakawa A, Makie T, Uehira T, Shirasaka T. Clinical features of HIV-1 infected Elderly Japanese, HIV Young Investigator Meeting, Philadelphia, Mar.11-13 2007

国内

- 1) 白阪琢磨:HIV 診療における外来チーム医療マニュアルの検討～チーム医療とは～。「HIV 診療におけるチーム医療」シンポジウム、富山、2007年6月
- 2) 白阪琢磨:HIV 診療における外来チーム医療マニュアルの検討～チーム医療とは～。「HIV 診療におけるチーム医療」シンポジウム、新潟、2007年6月
- 3) 白阪琢磨:HIV 診療における外来チーム医療マニュアルの検討～チーム医療とは～。「HIV 診療におけるチーム医療」シンポジウム、愛媛、2007年7月
- 4) 白阪琢磨:HIV 診療における外来チーム医療マニュアルの検討～チーム医療とは～。「HIV 診療におけるチーム医療」シンポジウム、千葉、2007年9月
- 5) 白阪琢磨:HIV 診療の最前線 2007。平成 19 年度北海道 HIV/AIDS 医療謝研修会(第 16 回北海道 HIV 臨床カンファレンス)、北海道、2007年10月
- 6) 栗原健、吉野宗宏、佐野俊彦、小島賢一、日笠聡、杉浦互、白阪琢磨:拠点病院における抗 HIV 療法と薬剤関連アンケート調査結果(第 4 報)。第 21 回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007年11月
- 7) 白阪琢磨、上平朝子、織田幸子、下司有加、龍香織、治川知子、谷口智宏、矢嶋敬史郎、笹川淳、富成伸次郎、渡邊

- 大、矢倉裕輝、牧江俊雄、山本善彦、吉野宗宏、葉原健：国立大阪医療センターにおけるキードラッグの推移と長期処方症例の検討。第21回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007年11月
- 8) 矢倉裕輝、吉野宗宏、龍香織、治川知子、織田幸子、矢嶋敬史郎、谷口智宏、笹川淳、富成伸次郎、渡邊大、牧江俊雄、山本善彦、上平朝子、白阪琢磨、葉原健：ロピナビル・リトナビル配合剤の剤型変更に伴う血中濃度の変化及び副作用に関する比較検討。第21回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007年11月
- 9) 島谷倫次、矢野邦夫、菊池嘉、高山義浩、白阪琢磨、中野真人、鈴木謙二、岡慎一：エプジコム錠（ラミブジン／硫酸アバカビル）の日本人HIV感染症患者を対象とした薬物動態試験。第21回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007年11月
- 10) 尾谷ゆか、仲倉高広、安尾利彦、廣常秀人、白阪琢磨：大阪医療センターにおけるHIV感染症患者の精神神経科受診状況についての調査。第21回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007年11月
- 11) 笹川淳、上平朝子、河村紀代美、三田英治、加藤道夫、白阪琢磨：HIV/HBV重複感染におけるEntecavir使用4症例について。第21回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007年11月
- 12) 上平朝子、加藤道夫、矢嶋敬史郎、谷口智宏、笹川教、椎木創一、富成伸次郎、渡邊大、牧江俊雄、山本善彦、白阪琢磨：当院におけるHIV/HCV重複感染例の現状。第21回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007年11月
- 13) 白阪琢磨：エイズ新薬 命を救う。朝日新聞、2007年11月30日（金）朝刊

分担研究者

葉原健

原著論文による発表

和文

- 1) 葉原健、吉野宗宏、白阪琢磨：抗HIV薬の副作用、日本エイズ学会誌、9、191-196(2007)。
- 2) 葉原健、白阪琢磨：抗HIV療法における服薬アドヒアランスの維持 初回治療開始までに実施すべき服薬説明、薬局57(10)：42-48、2006

口頭発表

国内

- 1) 葉原健、吉野宗宏、佐野俊彦、小島賢一、日笠聡、杉浦互、白阪琢磨：拠点病院における抗HIV療法と薬剤関連アンケート調査結果（第4報）。第21回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007年11月

廣常秀人

口頭発表

国内

- 1) 尾谷ゆか、仲倉高広、安尾利彦、廣常秀人、白阪琢磨：大阪医療センターにおけるHIV感染症患者の精神神経科受診状況についての調査。第21回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007年11月

西澤雅子

原著論文による発表

欧文

- 1) Okuma K, Tanaka R, Ogura T, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, Nishizawa M, Sugiura W, Yamamoto N, Tanaka Y. Interleukin-4-Transgenic hu-PBL-SCID Mice: A Model for the Screening of Antiviral Drugs and Immunotherapeutic Agents against X4 HIV-1 Viruses. *J Infect Dis.* 2008 Jan 1;197(1):134-41.

小田原隆

原著論文による発表

欧文

- 1) Hosoya N, Miura T, Kawana Tachikawa A, Koibuchi T, Shioda T, Odawara T, Nakamura T, Kitamura Y, Kano M, Kato A, Hasegawa M, Nagai Y, and Iwamoto A. Comparison between Sendai virus and Adenovirus vectors to transduce HIV-1 genes into human dendritic cells. *J Med Virol.* (in press)
- 2) Koga I, Odawara T, Matsuda M, Goto M, Nakamura T, and Iwamoto A. Analysis of HIV-1 sequences before and after co-infecting syphilis. *Microbes Infect.* (2006) 8: 2872-2879.

研究課題：自立困難な HIV 陽性者のケア・医療に関する研究

課題番号：H19-エイズ一般-005

主任研究者：白阪 琢磨（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 センター長）
 分担研究者：永井 英明（国立病院機構東京病院呼吸器科 呼吸器科医長）、小西 加保留（関西学院大学社会学部社会学部
 福祉学科 教授）、島田 恵（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 看護支援調整官）、織田幸子（独
 立行政法人国立病院機構大阪医療センター看護部 HIV担当看護師）

1. 研究目的

抗HIV療法の進歩によってHIV感染症の予後は大きく改善したが、未だにエイズ発症で発見される例が後を絶たない。その中には抗HIV療法によって病状は安定しても、エイズ発病で出現した種々の障害が後遺症となり、自立困難となる例が発生し、さらに加齢などによる障害をもち要介護状態になる人も漸増している。HIV感染症の医療体制として整備されたエイズ診療の拠点病院（以下、拠点病院）は急性期医療の提供が主な役割である。病状が安定している自立困難例では拠点病院等での抗HIV療法の継続に加えて、社会福祉施設等との円滑な連携が必要と考えられる。本研究では拠点病院、社会福祉施設、療養型病床等における入院や受け入れ状況に関する先行調査研究を踏まえ、拠点病院と社会福祉施設等での連携の実状を明らかにする。連携における問題点と課題があれば、改善のための支援方法を開発し、自立困難症例のケア支援マニュアルを作成する。必要であれば行政への提言を行う。

2. 研究方法

本研究班では主に 1) 自立困難症例の調査と検討、2) 自立困難症例の利用可能な社会資源の検討と受け入れ困難課題の抽出、3) 総合的な対策立案、4) 研究成果を踏まえ、自立困難な HIV 陽性者に適切なケアと医療を提供するためのケア支援マニュアルの作成を計画した。本年度は次の研究を行った。1) 自立困難症例の調査 首都圏の拠点病院 79 施設および近畿ブロックの拠点病院 41 施設の計 120 施設に自立困難例を含む長期入院患者に関するアンケート調査を実施した。近畿ブロック拠点病院での状況につき診療録から長期入院事例を検討した。2) 社会福祉施設の状況 エイズ予防財団の協力により全国の社会福祉施設 12,130 箇所に社会福祉施設職員向けの啓発用冊子「社会福祉施設と HIV 陽性者」（平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症の医療体制に関する研究」分担研究者 小西加保留）を配布し、あわせて研修希望を募った。申し込みのあった 8 施設と職能団体 1 カ所に対して研修を兼ねた連携会議を開催した。研修内容は HIV/AIDS の医学的基礎知識、施設での感染対策と

しての標準予防策、受け入れ実績のある施設職員の体験談で構成した。その際、参加者の受け入れ意向と態度に関するアンケートを実施した。本研究では両者の連携推進方法としての研修の効果につき評価を行う事とした。即ち、研修を受けることによって「受け入れ意向」は有意に高まるという仮説につき検証した。「受け入れ意向」に関する背景要因には、個人レベルのものから、組織、医療体制、政策など多岐にわたる課題がある。「受け入れ意向」については SPSS11.00 により t 検定を、自由記載については質的分析ソフトであるテキストマイニングを使用した。

（倫理面への配慮）

研究にあたっては、疫学研究に関する倫理指針を遵守した。アンケートの実施に当たっては、各施設、職能団体にあらかじめ、了解を得た。また内容においては、属性は職種のみで回答で、無記名で実施した。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除に留意した。

3. 研究結果

1) 自立困難症例の調査 国立大阪医療センターの状況を診療録から調査した。累積受診患者（2011 名）の中で長期（90 日以上継続）入院患者が 72 名（再入院による重複を含む）であった。長期入院例での入院期間は平均 154 日（中央値 186 日、最長 431 日）であった。診断名は PML16 例、PCP15 例、肝疾患 14 例、CMV3 例、悪性リンパ腫 2 例などであり死亡退院が 9 例あった。首都圏と近畿のアンケート調査（回答施設 66 施設、回収率 54.1%）では調査時点における HIV/AIDS 入院患者数は 80 名（25 施設）で、長期入院患者数は 18 名（10 施設）、社会的入院が 10 名（6 施設）であった。AIDS 後遺症による長期社会的入院患者は 6 名であった。

2) 社会福祉施設の状況 今年度は特別養護老人ホーム 4（岐阜県、千葉県、北海道、三重県）、救護施設 1（東京都）、救護施設・障害者支援施設 1（奈良県）、児童養護施設 1（岡山県）、乳児院/児童養護施設 1（大阪府）の 8 施設と兵庫県の老人福祉協議会で研修を兼ねた会議を開催した。アンケートが回収された 7 施設の分析では、各施設

とも研修後では、研修前に比べて受け入れ意向が高くなっていた。全体での前後の変化は有意に高かった。先行研究で予測された研修効果については、今回のアンケート調査結果から研修によって受け入れ意向が有意に高まることが示された。質問には具体的な医療機関のサポートの保障、病名告知、他の利用者を含む他者への対応などがあつた。

4. 考察

1) 自立困難例および医療側の検討 HIV/AIDS 患者数の報告数が多い近畿ブロック、関東・甲信越ブロックあわせ た HIV/AIDS 入院患者の 7.5% に、AIDS 後遺症により長期の社会的入院を必要とした患者が認められた。また、長期社会的入院患者で退院調整、在宅療養支援が難航している事例では、いずれも 40 才以上であり、AIDS 治療と脳梗塞後等のリハビリを目的とした入院であつた。全員が抗 HIV 薬を服用していた。AIDS による後遺症があり、かつ家族や親族などとの支援関係が希薄な場合には自宅への退院は難しく、高額な抗 HIV 薬の処方を受けている場合には施設への収容も難しくなる。医療側では退院調整/在宅療養支援の難航例と捉え、最多の理由は「退院先が決まらない」であり、希望する支援内容は「退院先の開拓」と「退院先の支援体制の整備」であつた。改善のための病院側の退院調整・在宅療養支援策として、患者・家族等との具体的な話し合いを重ねること、地域や施設との関係づくりを行うこと、そしてそれに取り組む担当者やチームの姿勢が重要であることが示唆された。2) 社会福祉施設側の検討 今回エイズ予防財団の協力を得て、HIV 感染症について関心のある社会福祉施設の応募があり研修を含めた意見交換ができた。冊子の配布数に比すると応募者は少数であつたが潜在するニーズを捉え実状を探れたので有意義であつた。先行研究で予測された研修効果については、研修によって「受け入れ意向」が有意に高まることが本研究で示唆された。自ら研修を希望した施設であることの影響については、先行研究と比較して、今回の参加施設の研修前の「受け入れ意向」が、むしろ若干低かつた点や、研修会への参加希望は、施設の主任や管理者からの要望であり、参加者の大多数によるものではなかつたと考えられたので、その影響については考慮の対象とする必要がないと考えた。研修時に出された質問からは、具体的な医療機関のサポートへの保障を期待する声が大きく、今後の取組みの方向性を示唆するものといえる。病名告知の問題は、まずサービス利用開始時に大きなポイントとなるといえる。必ず告知しないといけない理由がないなかで、利用者自身の健康管理を含め、適切な配慮を必要十分に行えるために、医療機

関等や施設側との信頼関係の樹立と本人の自己決定を支えるための支援の質が問われるところである。また他の利用者を含む他者への対応については、先行研究において受け入れ意向の阻害要因の第一に挙げられたものであり、個人情報保護と感染症に対する十分な知識を基に、その不安にどう向きあつていくか施設の力量が問われると考える。

5. 自己評価

1) 達成度について

今年度は研究の初年度で初期的研究成果から、本研究の必要性と今後の研究の方向性を確認できたと考える。概ね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

AIDS 発病による、あるいは加齢に伴う障害をもつ要介護状態の HIV 患者が今後漸増して行くと予想される背景があり、自立困難患者の地域生活を、可能な限り質を保ちつつ長期に継続して支援することの必要性がある。本研究で対象となる自立困難患者には、医療と福祉の両者のニーズがありしかも長期にわたるので、主要な社会資源である社会福祉施設の受け入れ態勢を整え、医療と社会福祉の連携の構築は重要な課題と言え、本研究の社会的意義は高い。

3) 今後の展望について

自立困難患者および家族等の地域での社会生活の質を保つには、これまでの拠点病院等での医療体制構築に加え、地域社会の社会福祉施設等との相互の連携体制の構築が必要である。本研究では長期社会的入院患者の問題解決をはかり、医療と社会福祉との円滑な連携のために必要な支援方法の開発を目指す。今年度の研究で連携構築のツールとして有効と示唆された両者に向けた研修方法の検討を今後行い、最終的には自立困難例のケアマニュアルや研修マニュアルの作成、必要なら行政への提言をまとめる。

6. 結論

自立困難例が全国の拠点病院で経験されており、その多くは病状が安定した退院後に、いわゆる“受け入れ先”が無い状況にある事が示唆された。自立困難患者および家族等の地域での社会生活の質を保つためには、社会福祉施設の受け入れ態勢を整えるだけではなく、拠点病院等の医療と地域の社会福祉施設等の福祉との相互連携体制の構築が重要であると考えられる。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

研究発表

主任研究者

白阪琢磨

原著論文による発表

欧文

- 1) Makie T, Yamamoto Y, Uehira T, Shirasaka T, Takeda M. Tuberculous and syphilitic meningitis in a patient infected with the human immunodeficiency virus. *Intern Med.*46(7):415-418, 2007
- 2) Tanioka R, Yamamoto Y, Sakai M, Makie T, Mori M, Uehira T, Shirasaka T. Convalescence of atypical reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in human immunodeficiency virus infection, *The Journal of Medical Investigation* 54:191-194, Feb. 2007

和文

- 1) 白阪琢磨:エイズ医療の課題(1):ブロック拠点病院によるチーム医療体制の現状と課題、保健医療科学 56(3):186-191、2007

口頭発表

国内

- 1) 白阪琢磨:病院・ホスピス・施設の現状。第18期ビハーラ活動者養成研修会、京都、2007年5月
- 2) 白阪琢磨:HIVと人権。平成19年度人権擁護士養成講座、大阪、2007年6月
- 3) 白阪琢磨、織田幸子:社会福祉施設とHIV感染症。研修会「社会福祉施設とHIV陽性者」、大阪、2007年10月
- 4) 白阪琢磨:社会福祉施設とHIV陽性者。(社)兵庫県老人福祉事業協会 平成19年度「施設長研修会」、兵庫、2007年11月
- 5) 山本善彦、織田幸子、仲倉高広、栗原健、岡本学、安尾利彦、吉野宗宏、矢倉裕輝、龍香織、治川知子、下司有加、谷口智宏、矢嶋敬史郎、笹川淳、富成伸次郎、渡邊大、牧江俊雄、上平朝子、白阪琢磨:HIV感染者における薬物使用の実態調査。第21回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007年11月
- 6) 織田幸子、山本善彦、仲倉高広、安尾利彦、岡本学、龍香織、治川知子、安尾有加、矢倉裕輝、吉野宗宏、栗原健、牧江俊雄、上平朝子、白阪琢磨:HIV感染者の薬物使用の問題:実態調査を踏まえて。第21回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007年11月

分担研究者

永井英明

原著論文による発表

欧文

- 1) Ariga, H., Kawabe, Y., Nagai, H., Kurashima A. et al. Diagnosis of active tuberculous serositis by antigen-specific interferon-gamma response of cavity fluid cells. *Clinical Infectious Diseases.* 45:1559-1567, 2007

和文

- 1) 永井英明. HIV合併結核の現状と展望. 呼吸器科. 11:423-427, 2007.
- 2) 永井英明, 川辺芳子, 有賀晴之, 嶋山文子, 島田昌裕, 久能木真喜子, 松井芳憲, 川島正裕, 鈴木純子, 大島信治, 益田公彦, 松井弘稔, 田村厚久, 長山直弘, 赤川志のぶ, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅. HIV感染症における結核感染診断に対してのQuantiferon-TB第2世代の有用性についての検討. 結核. 82:635-640, 2007.