

図1. HIV粒子の模式図

ヶ月毎に委員会を開催し、都道府県等からの報告に基づき、HIV感染者またはAIDS患者数を把握し、性別、年齢、感染地域、感染経路等について解析し、公表している<sup>12)</sup>。発生動向調査におけるHIV感染者とは(表2)、HIV感染症のスクリーニング検査または確認検査にて陽性と判定されたものを示し、AIDS患者とは、HIV感染症診断基準を満たし、さらにカンジダ症、クリプトコッカス症やコクシジオイデスなどの指標疾患の一つ以上が明らかに認められる場合をいう<sup>14)</sup>。

### 3. HIVの感染形態

#### 1) HIVの細胞への感染

HIVはレトロウイルス科(*retroviridae*)レンチウイルス(*lentivirus*)亜群に属し、直径約100nmのRNAウイルスである。外側にエンベロープ(gp120, gp41)、ウイルス内部のコア蛋白(p24)の中に、二本のRNA、逆転写酵素、プロテアーゼを有する構造を呈している(図1)。

HIVは主としてCD4陽性T細胞とマクロファージに感染する。CD4をレセプターとしてHIVは細胞に吸着し、さらにCXCR4やCCR5といったケモカインレセプターと結合して、細胞内に侵入する<sup>15)</sup>。細胞内に侵入すると、HIVの逆転写酵素の働きでRNAがDNAへと逆転写され、宿主のDNAの中に組み込まれる。組み込まれたHIV遺伝子は、その後、宿主細胞の代謝経路を利用してウイルス蛋白を生成し、完全なウイルス体となって、CD4陽性細胞を破壊して、次なる細胞へと感染していく。一度、HIV遺伝子が組み込まれた細胞は、その細胞が完全に破壊されない限り、HIVが駆逐されることはない。

#### 2) HIVの病原性

HIVに感染した場合、一日に $10^8 \sim 10^{10}$ 個ものHIVが生産され<sup>16)</sup>、CD4陽性T細胞は2.2日で破壊される。CD4陽性T細胞数も体内で再生産されるものの、破壊される数の方が多いため、段々と細胞数が減少していく。CD4陽性T細胞は、体の中の免疫に関する中心的な役割を果たしていることから、CD4細胞数の減少は、免疫能の低下を意味し、最終的には免疫不全症となり、通常は感染することがない病原体に感染(日和見感染)、発症し

表3. HIVの主要な感染経路と世界における割合

	感染効率	世界全体の感染者における割合
輸血による感染	90%以上	3~5%
母子感染	30%	5~10%
性行為による感染	0.1~1.0%	70~80%
薬物静注	0.5~1.0%	5~10%
医療従事者の針刺し事故	0.5%以下	0.01%以下

たり、悪性リンパ腫を起こすことになる。

#### 3) HIVの感染経路

HIV感染者の体液の中で、リンパ球が含まれる血液、精液、腺分泌液および母乳には、多くのHIVが含まれており、これらの体液との接触度により、感染率が異なる。

HIVの主要な感染経路は輸血、同性間の性的接触、異性間の性的接触、母子感染、静注薬物乱用による感染である。WHO(1991年)の資料(表3)によると、輸血によるHIVの感染確率は90%以上、性行為では0.1~1%、母子感染は30%、静脈注射による感染は0.5~1%、医療従事者の事故による感染率は0.5%以下と試算されているが、世界全体の感染者における割合は、性行為による感染が多くを占めている。また、性行為の違いにより感染リスクが異なり、膣性交時の挿入側の感染の危険性を10とすると、肛門性交時は13とやや高くなる<sup>17)</sup>。逆に受け手側のリスクとしては、膣性交時に20であるのに対し、肛門性交時には100となり、肛門性交時の受け手側のリスクは著しく高い。

#### 4) HIV感染後の経過

HIV感染の初期には、ウィンドウ期と呼ばれる抗体検査で感染の分からない約2ヶ月間の空白期間が存在する(図2)。また、ウィンドウ期の中でも血液中にウイルスが存在し、輸血により感染が起きる可能性のある期間(11~22日)を特に「感染性ウィンドウ期」と呼んでいるが<sup>18, 19)</sup>、この時期の感染確定診断は遺伝子検査(RT-PCR法)を実施する以外に方法はなく、臨床症状としては、風邪様の症状を呈することがある程度である。

ウィンドウ期を過ぎると、HIVの構成蛋白に対する抗体が産生されてくるため、抗体検査による感染の判定が可能となる。抗体の上昇は、コア蛋白p24に対する抗体が

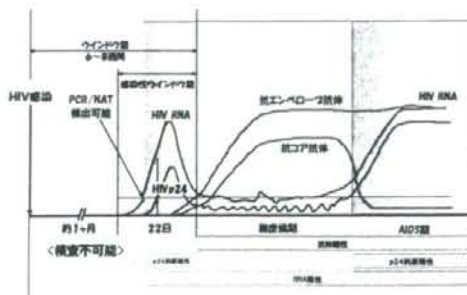


図2. HIV感染後の抗体と抗原の関係

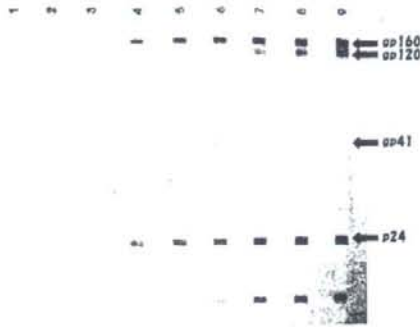


図3. HIV 感染後の経過と WB 法による解析

まず上昇し、その後、エンベロープ蛋白である gp160, gp120 に対する抗体が産生され (図 3), 続いて gp41 や p31 等の他の蛋白に対する抗体が産生される。抗体の産生に伴い、血液中の p24 抗原および HIV RNA は一定の基準値まで減少する。その基準値については個人により異なり、基準値が高く維持されるほど、その後の予後は悪く<sup>20)</sup>、低い程予後は良い傾向がある。比較的狀態が安定し、臨床症状を示さないこの時期は無症候期と呼ばれている。

時間の経過とともに、体内で HIV の産生、破壊が繰り返されるにつれて、HIV の標的細胞である CD4 陽性 T リンパ球が破壊され、徐々に CD4 リンパ球が減少してくると、普段は感染しない病原体に感染するようになる (日和見感染)。この時期を AIDS 期と呼び、この頃になると、HIV のコア蛋白 (p24, p17) に対する抗体はなくなり、エンベロープに対する抗体のみ産生されるようになる。

5) HIVのサブタイプ

HIV の逆転写酵素は、哺乳動物の DNA 複製酵素と異なり、校正機能を持たないため、RNA を DNA に逆転写する過程で、 $10^4 \sim 10^3$  の頻度で複製ミスを起こす<sup>21)</sup>。さらに、HIV 感染症は長期にわたり継続するため、変異が蓄積し、高度の多様性が生み出される。

現在、HIV は全世界で蔓延している HIV-1 と西アフリカを中心にほぼ限局して蔓延している HIV-2 に分類される (表 4)。HIV-1 は主要な型であるグループ M とそれ以外のグループ O, N に分類され<sup>22)</sup>、グループ M はさらにサブタイプ A, B, C, D, F, G, H, J, K に分類される。サブタイプ E は、サブタイプ A と E が組換え体をつくった型 (組換え流行株: Circulating Recombinant Form) であることが判り、現在、CRF01\_AE もしくはサブタイプ AE と呼ばれている。

日本において報告されている HIV-1 のサブタイプ型は、A, B, C, D, CRF01\_AE, F, G であり、東京都内ではサブタイプ B, C, CRF01\_AE が検出されている<sup>23, 24)</sup>。サブタイプ B は、日本、米国、欧州、オーストラリアで流行している型であり、サブタイプ C は東・南アフリカ、CRF01\_AE は日本、東南アジアで流行している型

表4. ヒト免疫不全ウイルスの分類と日本、東京都内における検出状況

タイプ	グループ	サブタイプ	世界における主な流行地域	日本における報告 日本人	東京都 内検出			
ヒト免疫不全 ウイルス (HIV)	HIV-1	M	A	東・中米アフリカ	有	-		
			B	日本、米国、ヨーロッパ、オセアニア	有	有		
			C	東・中米アフリカ	有	有		
			D	中米アフリカ	有	-		
			AE	日本、東南アジア	有	有		
			F	中米アフリカ、東欧、ルーマニア	-	有		
			G	中米アフリカ、東欧、ロシア	-	-		
			H	中米アフリカ、西アフリカ	-	-		
			J	コンゴ、ギニア、スウェーデン	-	-		
			K	中米アフリカ	-	-		
			O	カメルーン、ガボン、フランス	-	-		
			N	カメルーン	-	-		
			HIV-2	-	A	西アフリカに限局	有	有
					B	フランス、アフリカ、インド、韓国	有	有
C	フランス、アフリカ、インド、韓国	有			有			
E	日本では4例の報告あり	有			有			
F	日本では4例の報告あり	有			有			
G	日本では4例の報告あり	有			有			

である。サブタイプ別には特に感染力の違いは認められないが、日本における感染経路では、非加熱血液製剤による感染者、男性同性間感染者由来の HIV-1 の多くはサブタイプ B であり、異性間感染者由来 HIV-1 はサブタイプ B もしくは CRF01\_AE による感染である傾向が強い。

一方、HIV-2 は HIV-1 に比べて病原性が低く、A ~ G の 7 種類のサブタイプ型に分類される。日本における HIV-2 の報告は 1993 年<sup>25)</sup>、2002 年<sup>26)</sup>、2004 年<sup>27)</sup>、2006 年<sup>28)</sup> の 4 例のみであり、そのうち 2006 年の事例のみが日本人で、3 例は外国人の感染例である。それ以外の日本における HIV 感染はすべて HIV-1 によるものである。

4. 抗HIV薬と薬剤耐性変異

近年の HIV 感染症治療で、めざましい進化を遂げたのは、HAART (Highly Active anti-retroviral therapy) に代表される治療法の開発である<sup>29)</sup>。今までに、数多くの作用機序の異なる抗 HIV 薬が開発されてきた。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬として、Zidovudine (AZT), 3TC (Lamivudine), Stavudine (d4T) など、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬として Nevirapine (NVP), Efavirenz (EFV), Delavirdine (DLV), プロテアーゼ阻害薬として、Saquinavir (SQV), Ritonavir (RTV), Nelfinavir (NFV) などが HIV 感染症治療薬として使用されている。単独の薬による治療では、長期間投与する間に、薬剤耐性株が出現しやすかったのに対し、3 種類以上の薬を同時に投与する HAART 治療法は、血液中のウイルス量を劇的に減少させ、長期間の治療でも薬剤耐性変異ウイルスが出現しないというメリットがあった。しかしながら、HAART をもってしても、体内から完全に HIV を除去することは現在でも不可能であり、3 種類以上の薬を毎日決まった時間に服用し続けることができなくなると、徐々に血液中の HIV 量が増加し、薬剤耐性変異を有する HIV が増加してくる。

薬剤耐性 HIV が存在するか否かについては、患者の血液から HIV を分離し、種々の抗 HIV 薬の存在下で培養し、薬剤耐性の有無を評価する Phenotype 検査<sup>30)</sup> と、逆転写酵素領域およびプロテアーゼ領域の遺伝子を RT-nested-PCR 法により増幅後、塩基配列を決定しアミノ酸の変異をみる Genotype 検査<sup>30, 31)</sup> が知られている。前者については、HIV の分離をバイオハザードレベル 3 実験室で

逆転写酵素 (アミノ酸) 一次変異																		
薬品名	M41	K65	D67	K70	L74	L100	K103	V106	V108	Y115	Y181	M184	Y188	G190	L210	T215	K219	P225
AZT	L		N	R											W	Y/F	Q/E	
3TC		R										V/I						
ddI		R			V													
4dT	L	R	N	R											W	Y/F	Q/E	
ABC		R			V					F		V						
TDF		R																
FTC		R										V/I						
NVP						I	N	A/M	I		C/I		C/L/H	A				
DLV							N	M			C		L					
EFV						I	N	M	I		C/I		L	S/A				H

核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) : AZT:ジドブジン, 3TC:ラミブジン, ddI:ジダブジン, 4dT:サニルブジン, ABC:アバカビル, TDF:テノホビル, FTC:エムトリシタビル

非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) : NVP:ネビラピン, DLV:デラビルジン, EFV:エファビレンツ

図4. 逆転写酵素領域の薬剤耐性アミノ酸変異

プロテアーゼ (アミノ酸) Major変異										
薬品名	D30	V32	M46	I47	G48	I50	V82	I84	N88	L90
IDV			I/L				A/F/T	V		
NFV	N									M
RTV							A/F/T/S	V		
SQV					V					M
APV (FPV)						V		V		
LPV/RTV		I		V/A			A/F/T/S			
ATV					L			V	S	

IDV:インジナビル, NFV:ネルフィナビル, RTV:リトナビル, SQV:サキナビル

APV (FPV):アンブレナビル (フォスアンブレナビル)

LPV/RTV:ロピナビル・リトナビル配合剤, ATV:アタザナビル

図5. プロテアーゼ領域の薬剤耐性アミノ酸変異

実施しなければならない上、ウイルス分離に時間がかかるため、あまり汎用されていない。後者は IAS-USA に代表されるアミノ酸変異部位を示したパネルが諸外国で報告され (図4, 5)、遺伝子上の変異から薬剤耐性を推定することが容易である。例えば、逆転写酵素の41番目のアミノ酸は通常の HIV では M (メチオニン) であるが、AZT に対し、薬剤耐性を持つようなウイルスは L (ロイシン) に変化しており、このような変異を M41L のように表記する。逆転写酵素領域では18カ所で薬剤に起因する変異が認められる。プロテアーゼ領域では変異により薬剤耐性を示す Major 変異と、それだけでは薬剤耐性を示さないが、Major 変異と組み合わせることにより、強力な薬剤耐性を示すようになる Minor 変異がある。Major 変異には10カ所あり、表記薬剤に起因したアミノ酸変異が認められる。

## 5. HIV感染者・AIDS患者の疫学

### 1) 世界におけるHIV感染者・AIDS患者の動向

WHOの報告<sup>21)</sup>によると、世界で3,960万人の HIV 感染



図6. 世界における HIV 感染者・AIDS 患者数

者がいると推定されており (図6)、そのうち、2,470万人 (62.4%) はサハラ以南の南アフリカに居住し、次いで南・東南アジアでは780万人、ラテンアメリカ、東欧・中央アジアでは170万人の感染者がいると推定されている。2006年の新規 HIV 感染者数は430万人で、そのうち280万人 (65.1%) がサハラ以南のアフリカで、南・東南アジアでは86万人 (20.0%)、東欧・中央アジアでは27万人 (6.3%)、ラテンアメリカでは14万人 (3.3%) と推定されている。

### 2) 日本におけるHIV感染者・AIDS患者の動向

日本における HIV 感染者・AIDS 患者数は、感染症法に基づく感染症発生動向調査の一部として、3ヶ月毎にエイズ動向委員会より報告されている。凝固因子製剤による感染例を除いた2006年12月末までの累計報告件数は、HIV 感染者8,344例、AIDS患者4,050例である (表5)。HIV 感染者の感染経路別構成は、異性間性的接触による感染者が2,996例 (35.9%)、同性間性的接触による感染者が3,727例 (44.7%)、静注薬物乱用が41例 (0.5%)、母子感

表5. 日本における HIV 感染者数・AIDS 患者数

診断区分	感染経路	日本国籍			外国国籍		
		男	女	計	男	女	計
HIV	異性間の性的接触	1507	479	1986	296	714	1010
	同性間の性的接触 <sup>*1</sup>	3495	1	3496	231	0	231
	静注薬物服用	18	1	19	20	2	22
	母子感染	13	8	21	4	7	11
	その他 <sup>*2</sup>	106	29	135	28	17	45
	不明	527	66	593	279	496	775
HIV合計		5666	584	6250	858	1236	2094
AIDS <sup>*3</sup>	異性間の性的接触	1195	142	1337	211	152	363
	同性間の性的接触 <sup>*1</sup>	1055	1	1056	90	2	92
	静注薬物服用	11	2	13	18	0	18
	母子感染	9	3	12	1	4	5
	その他 <sup>*2</sup>	72	13	85	16	9	25
	不明	582	58	640	279	125	404
AIDS合計 <sup>*3</sup>		2924	219	3143	615	292	907
毎因子別による感染者 <sup>*4</sup>		1,420	18	1,438	—	—	—

\*1 同性間の性的接触を含む。  
 \*2 輸血などに伴う感染例や推定される感染経路が複数ある例を含む。  
 \*3 平成11年3月31日までの病状変化によるAIDS患者報告数154件を含む。  
 \*4 「血液製剤異常症全国調査」による2006年5月31日現在の毎因子別による感染者

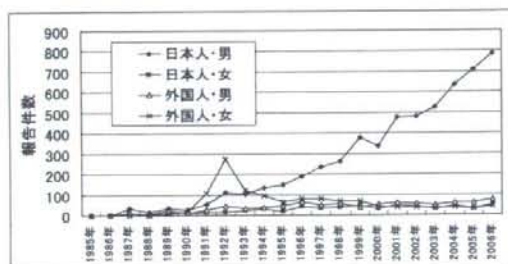


図7. 全国における HIV 感染者の国籍・性別年次推移

染が32例(0.4%)である。

国籍・性別構成では、日本人男性が5,666例(67.9%)、日本人女性584例(7.0%)、外国国籍男性858例(10.3%)、外国国籍女性1,236例(14.8%)であった。AIDS患者の感染経路は、HIV感染者に比べ同性間の性的接触が少なく、不明例が多い傾向にある。国籍・性別構成は、日本国籍男性が72.2%、日本国籍女性5.4%、外国国籍男性15.2%、外国国籍女性7.2%であった。

HIV感染者の年間報告数は、1985年に報告が開始されて以来、1992年に外国人女性の感染増によるピーク後、一次減少したが(図7)、1996年以降は日本人男性の感染例の増加傾向が続き、2006年には過去最高のHIV感染者数の報告となっている。感染経路別にみると、1992年には異性間の性的接触による感染者が多くを占めたが、それ以降は、日本人男性のHIV感染者の、同性間の性的接触による感染例の増加が著しい。

都道府県別の報告件数では、東京都を含む関東・甲信越ブロックからの報告が多く、HIV感染者では全体の67.4%、AIDS患者では66.8%を占めている。2006年のHIV感染者報告数の上位は、東京都(37.2%)、大阪府、愛知県、神奈川県、千葉県、静岡県、栃木県、兵庫県、福岡県、京都府の順であり、AIDS患者では、東京都(24.4%)、愛知県、神奈川県、大阪府、兵庫県、千葉県、茨城県、埼玉県、福岡県、長野県の順であった。

### 3) 東京都におけるHIV感染者・AIDS患者の動向

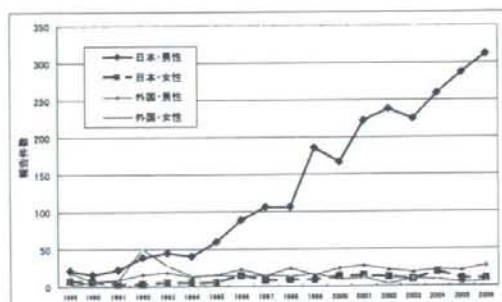


図8. 東京都における HIV 感染者の国籍・性別年次推移

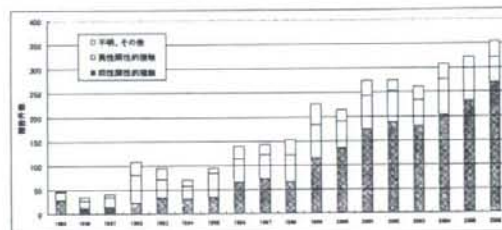


図9. 東京都における HIV 感染者の推定感染経路別年次推移

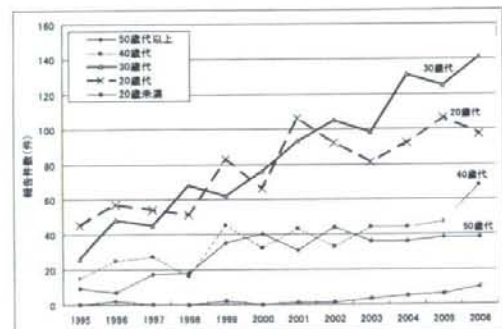


図10. 東京都における HIV 感染者の年齢別報告数の年次推移

全国の報告と同様に、東京都における HIV 感染者・AIDS 患者数は、年々増加傾向にあり<sup>33)</sup>、2006年には HIV 感染者354人、AIDS患者は99人が報告されている。

HIV感染者のうち、国籍・性別報告では、全国の報告と同じように、日本人男性の感染者の増加が著しく、日本人女性、外国人男性、外国人女性の年間感染者数は少なく、ほとんど変化がない(図8)。感染経路別の年次推移では、同性間の性的接触による感染者数の増加が著しい(図9)。すなわち、東京都では、日本人男性の同性間の性的接触による感染者数が1998年以降、継続して増加していることが明らかである。

年齢別の構成では、20歳代および30歳代と、40歳代と50歳代が継続して増加してきたが、ここ数年は30歳代が多い傾向がある。また、直近の4年間については、50歳代は伸びが止まり横ばいが続いているが、40歳代は

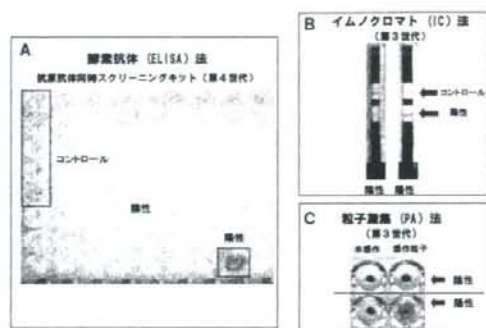


図 1 1. HIV スクリーニング検査法

A: 酵素抗体 (ELISA) 法, B: イムノクロマト (IC) 法, C: 粒子凝集 (PA) 法

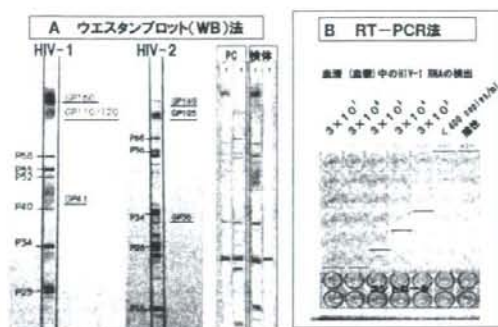


図 1 2. HIV 確認検査法

A: ウエスタンブロット法, B: RT-PCR (NAT) 法

2006年に増加し、20歳代に迫る勢いである(図10)。

## 6. HIV検査法

1987年以降様々なHIV検査キットが普及し、改良されてきたが<sup>24)</sup>、現在、市販されている検査キットには、スクリーニング検査キットとして、ELISA(酵素抗体)法、粒子凝集法、イムノクロマト法等、確認検査キットとして、ウエスタンブロット法、遺伝子検査法によるキットがある。

### 1) スクリーニング検査

スクリーニング検査キットは、1980年代から現在まで「偽陽性が少なく、検出感度を高く」するために、最も改良されてきたキットである。不活化したHIV抗原を使用していた第1世代、遺伝子組換え蛋白を用いた第2世代、遺伝子組換え蛋白に合成ペプチドを加えた抗原を使用した第3世代、抗体のみならず血液中のp24抗原を検出可能にした第4世代キットというように、改良が進められてきている。2007年現在、市販されているキットは第3および第4世代のキットである。

(1) ELISA法 一般に血液中の抗HIV抗体がマイクロプレート等に固相化されたウイルス抗原と反応し抗原抗体複合物を形成する。この複合物を酵素標識抗体を加えて反応させた後、酵素特異的な基質を加えて発色させることにより検体中の抗体を検出する方法である(図11A)。第4世代のキットでは抗体以外に血液中のHIV-1 p24抗原の捕捉も可能になっている。

(2) イムノクロマト(IC)法 第3世代のキットであり、血液中の抗HIV抗体がセレンウムコロイド標識HIV抗原と反応し、抗HIV抗体-セレンウムコロイド標識HIV抗原複合物を形成する。この複合物がシート上を移動し、セレンウムコロイド由来の赤色のラインとして判定される(図11B)。約15分で結果が得られるため、保健所等における即日検査や、病院における緊急検査に使用されている。迅速性の反面、偽陽性率が約1%存在するため、IC法のみでの結果判定には十分注意する必要がある。

### (3) 粒子凝集(PA)法

第3世代のキットであり、人工担体(ゼラチン)粒子に遺伝子組換えHIV抗原を吸着させた感作粒子が血液中の抗HIV抗体と反応し、凝集することを応用した方法である(図11C)。

## 2) 確認検査

(1) ウエスタンブロット(WB)法 ニトロセルロース膜上のHIV-1(またはHIV-2)構成蛋白と血液中の抗HIV-1(またはHIV-2)抗体が反応し、抗原抗体複合物を形成する。この複合物を酵素標識抗体を加えて反応・発色させることにより、血液中の特異抗体を検出する方法である(図12A)。診断基準はWHOの基準に準じており<sup>25)</sup>、エンペロープのバンド(HIV-1:gp160, gp120, gp41, HIV-2:gp140, gp105, gp36)が2本以上検出された場合に、陽性と判定する。1980年代後半よりHIV検査法の確認検査として用いられてきた方法であるが、ほとんど改良されておらず、スクリーニング検査キットと比べ、感度の面でやや劣る傾向にあり、抗原抗体同時スクリーニング検査陽性、WB法陰性の場合には、遺伝子検査等の検査を実施する必要がある。

(2) 遺伝子検査(RT-PCR, NAT) Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction(RT-PCR)法とELISA法を組み合わせた方法である(図12B)。血漿(血清)からHIV-1 RNAを抽出し、逆転写反応によりcDNA合成後、PCR法により核酸を増幅する。次に、増幅産物を段階希釈し、マイクロプレート上の固相化DNAプローブとのハイブリダイゼーション反応後、酵素標識アビジンと反応・発色させることにより、検体中のRNA量を定量する方法である。本法は、HIV感染患者の血液中のウイルス量の測定が可能であることから、経過観察や治療効果の判定に使用されてきた。また、ウィンドウ期、HIV抗体検査判定保留例、母子感染の確認検査に有効な手段である。

## 3) 東京都における検査プロトコール

東京都健康安全研究センターにて実施している検査で

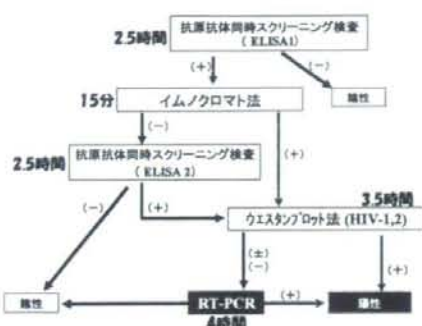


図 13. 東京都健康安全研究センターにおける HIV 検査プロトコール (通常検査)



図 14. 即日検査判定保留検体の確認検査プロトコール

は、2004年9月より、第4世代キット(抗原抗体同時スクリーニングキット)をスクリーニング検査として使用し、図13のようなプロトコールで検査を実施している。ELISA法で陽性の場合、時間、人件費の節約を目的に、IC法を補助検査として実施している。IC法は抗原抗体同時スクリーニングキットよりも感度が劣るが、約15分で検査結果が得られるため、1回目にELISA法で陽性の検体をWB法で検査を実施すべきか、再度、他社のELISAキットで検査すべきかのスイッチの役目を果たしている。1回目のELISA法陽性で、IC法陽性の場合にはWB法を実施し、ELISA法陽性、IC法陰性の場合には、他のELISAキットを使用した二次スクリーニング検査を実施している。なお、第4世代キットの検出感度が高いことから、検査を受診できるまでに必要な期間(ウインドウ期間)を2ヶ月とし、検査結果については1週間で報告している。

一方、保健所で実施している即日検査では、IC法陰性の場合には検査日に陰性と判定可能である。しかしながら、判定付近にバンドが認められた場合には判定保留とし、健康安全研究センターで、第4世代のELISA法またはWB法等により確認検査を実施している(図14)。

即日検査では3ヶ月のウインドウ期間を設定しているが、異なるウインドウ期間を設定する理由の一つとして、使用キットの感度の差が挙げられる。IC法は操作簡便で

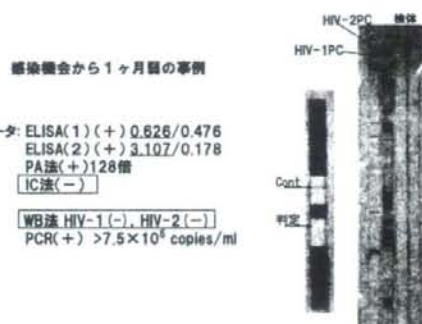


図 15. IC法で陰性を示した HIV-1 感染初期例

あり、迅速な検査結果が得られるが、他の検査キットに比べて検出感度が低い傾向がある。図15の例は、感染機会から1ヶ月に満たない例で、ELISA法では陽性であったが、IC法は陰性であった事例である。この事例では、他社のELISA法、PA法でも陽性であったが、WB法ではHIV-1およびHIV-2についても陰性となった。そこで、RT-PCR法により、HIV RNAの検出を試みた結果、 $7.5 \times 10^4$  copies/mL以上のRNA量が検出され、HIV感染初期検体であることが明らかとなった。

以上のように、感染初期検体ではIC法で陽性とならない場合も存在することがあるため、感染初期を疑う症例の検査には、検査法の選択に十分に注意を払う必要がある。

## 7. 東京都における検査と解析

### 1) スクリーニング検査数の推移

東京都では、エイズ対策事業として1987年2月から保健所におけるHIV検診事業<sup>39)</sup>、1993年から東京都南新宿検査・相談室におけるHIV検診事業を開始した<sup>37)</sup>。

東京都におけるHIV検査数は、諸外国における有名人のAIDSによる死により、社会的に関心が高まったこともあり、1992年には年間30,000件を超えたが、その後は年々減少し、12,000~13,000件で推移していた<sup>38), 39)</sup>。

2001年には厚生労働省の通知によるC型肝炎との同時検査の実施により<sup>40)</sup>、一時的に17,000件まで上昇したが、2002年には再び年間のHIV検査数は2000年とほぼ同じ件数になっていた<sup>41), 42)</sup>。

HIV検査をさらに受けやすく、より効果的に実施する目的で、2003年4月より、南新宿検査・相談室における土日検査を開始した(図16)。土日検査を導入した2003年の翌年以降、年間10,000件を超えており、その内約30%が、土日に検査を受診している<sup>43)</sup>。加えて、東京都健康安全研究センターで検査を実施する検体については、2004年9月より、抗原抗体同時スクリーニング検査を導入し、感染してから検査が可能となる期間(ウインドウ期)を3ヶ月から2ヶ月へ、1ヶ月の短縮化を図った。さらに、2004年4月から江戸川区の保健所、2005年4月から

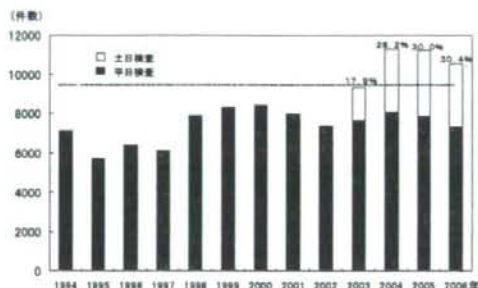


図 16. 南新宿検査・相談室における検査数の年次推移  
(土日検査導入による検体数の変化)

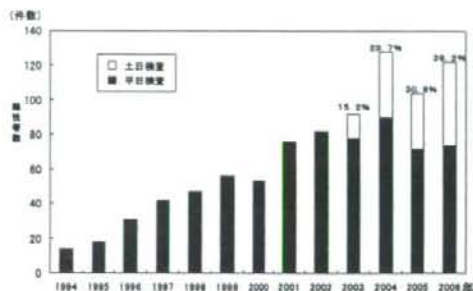


図 18. 南新宿検査・相談室における陽性数の年次推移  
(土日検査導入による検体数の変化)

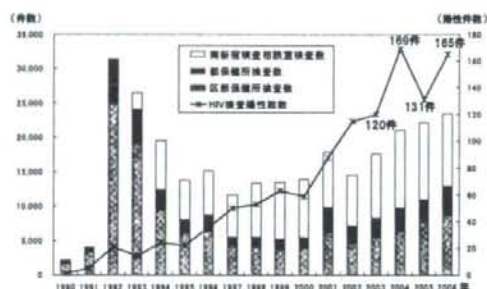


図 17. 東京都における HIV 検査と陽性数の推移

は多摩立川保健所および杉並区の保健所、2005年12月からは台東区の保健所で即日検査を開始し、2007年4月からは葛飾区、豊島区の保健所および八王子市の保健所においても、即日検査を実施している。そのような行政努力もあり、検査数については2002年以降、5年間連続で増加している<sup>42)</sup>。

## 2) HIV検査陽性数の推移

1990年以前には、年1例程度であった HIV 検査陽性例が、以降、年々増加し続けている<sup>38-43)</sup> (図 17, 18)。特に1991～2000年の10年間において、年5例から60例に増加したのに対し、2000年～2006年の7年間では60例から165例に増加した。1991年～2006年までに、2年連続して減少に転じたことはなく、未だに HIV 陽性数は増加傾向にある。感染症法により報告されている都内の HIV 感染者数と、保健所等の検査で陽性となった数を比べてみると、この5年間では東京都内の HIV 感染者の40～50%が保健所等の検査で見つかったことになる。

南新宿検査・相談室における HIV 検査陽性数は年々増加傾向にあり、図 18 に示すように、土日の陽性数の割合が増加する傾向にある。以上の結果から、東京都における HIV 検査数、HIV 陽性数共に、土日検査が有用であることを示唆している。一方、即日検査により陽性となった事

例は、2004年4例、2005年8例、2006年18例と年々増加傾向にあることから、即日検査は、検査の簡便さのみならず、HIV 感染者の検出という面でも有用であることが示唆された。

## 3) 都内で検出されるサブタイプ

都内の保健所等の検査で2004年から2006年に、HIV-1陽性となった226例より抽出した HIV の Reverse Transcriptase 領域を RT-nested-PCR 法により増幅後、塩基配列を決定し、分子系統樹解析によりサブタイプ分類を行った結果<sup>44)</sup>、214例がサブタイプ B (94.7%) で、10例 (4.4%) が CRF01\_AE、2例 (0.9%) がサブタイプ C に分類された。東京都においては同性間の性的接触による感染者が81%を占め、異性間では13%を占めていることから<sup>29)</sup>、同性間の性的接触による感染はサブタイプ B による感染がほとんどで、それ以外の経路で CRF01\_AE またはサブタイプ C の感染が見られると推定された。

## 4) 都内で検出される薬剤耐性 HIV

2004～2006年に都内保健所等の HIV 検査で陽性となった症例より検出された226例の HIV-1において、逆転写酵素およびプロテアーゼ領域の遺伝子解析を実施した結果、T215D/E の変異が6例 (2.7%)、V108I が1例 (0.4%) に認められ、プロテアーゼ領域では、Major Mutation M46L が2例 (0.9%) に認められた。このことから、保健所等の HIV 検査陽性例における薬剤耐性 HIV の出現率は4.0%と算定された<sup>44)</sup>。しかしながら、薬剤による耐性変異は、通常、数カ所のアミノ酸に見られることが多いのに対し、解析結果では耐性変異を示すアミノ酸が一カ所のみ出現であることから、薬剤に起因した変異であるとは言い切ることができない。また、分子系統樹解析を行った結果では、T215D/E および M46L 共に同変異が検出された事例が極めて近隣にクラスタリングされたことから (図 19)、何らかの原因で T215D/E または M46L のような変異を有した HIV が、ある特定の集団内で感染が広がったと推察された。

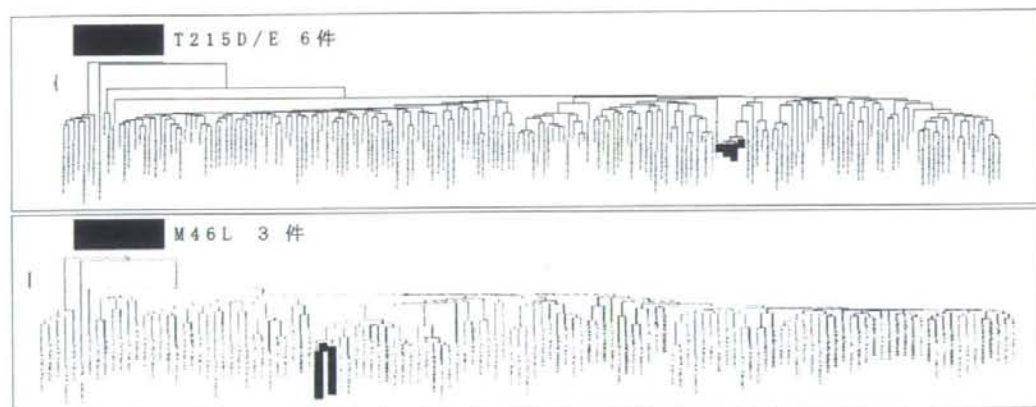


図19. 薬剤耐性変異の認められた検体の分子系統樹解析

以上の結果から考えて、HIV 感染症治療患者からの感染拡大は今のところないか、あってもごく僅かである。東京都においては、日本人男性の同性間の性的接触により、主としてサブタイプ B 型の HIV-1 が、本人が HIV に感染していることを知らずに、他者へと感染させている例が大部分であると推測される。

## 8. おわりに

HIV-1 が最初に発見されてから、早 24 年が経過しようとしている。その間に多くの検査キットが開発され、ウィンドウ期間を過ぎれば、全国どこでも確実な検査ができるような体制が組まれるようになったといえる。

また、保健所、南新宿検査・相談室で実施されている無料匿名 HIV 検査は、毎日都内のどこかで実施されている。通常検査では検査結果が一週間得られ、即日検査では、陰性の場合には 1 日で検査結果を告知できる体制も確立されている。

医療機関では HAART に代表される HIV 感染症治療が効果を上げており、決められた抗 HIV 薬を、決められた時間に正確に服薬することにより、少なくとも死なない病気へと変わってきている。

一方で、東京都では、HIV 感染者数は年々増加傾向を示し、2007 年には過去最高の HIV 感染者数が報告された。万全な HIV 検査法による検査体制は、検査における信用度を増加させてきたが、全体の感染者数の減少には結びつかず、特に、日本人男性の同性間性的接触による HIV 感染者数の増加はさらに加速されてきている。このままでは、HIV に感染した一部の人間のみならず、血液行政、薬事行政あるいは社会福祉の面からも、今後さらに深刻な状況になる可能性がある。

HIV 感染症は以前よりは死亡率が低くなったとはいえ、薬を飲み続けても治らない病気である。一方で、インフルエンザや麻疹のような、急性感染症のウイルスとは異なり、HIV は個人の努力により感染経路の遮断、感染予

防が可能な疾患である。

健康安全研究センターの使命として、検査の実施、検査精度を維持するのみならず、HIV の遺伝子解析データ等の解析を今後も行い、感染者数の減少へと結びつくような行政の施策に反映させるとともに、新たな HIV 感染者を減少させていくことこそが、任務であると考えられる。

## 文 献

- 1) CDC, *MMWR*, June 5, 30(21),1-3, 1981
- 2) CDC, *MMWR*, Sep. 24, 31(37)507-508, 1982
- 3) Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., et al.: *Science*, 220,868-871, 1983
- 4) Gallo, R.C., Salahuddin, S.Z., Popovic, M., et al.: *Science*, 224,500-503, 1984
- 5) Levy, J.A., Hoffman, A.D., Kramer, S.M., et al.: *Science*, 225,840-842, 1984
- 6) Coffin, J., Haase, A., Levy, J.A., et al.: *Nature*, 321,10, 1986
- 7) Guyader, M., Emerman, M., Sonigo, P., et al.: *Nature*, 326, 662-669, 1987
- 8) 塩川優一：からだの科学，増刊，21-25，1994，日本評論社，東京
- 9) 池田恵理子：からだの科学，増刊，164-167，1994，日本評論社，東京
- 10) 厚生省保健医療局長通知“エイズ問題総合対策大綱”昭和 62 年 2 月 24 日健医感第 20 号 (1987)
- 11) 厚生事務次官通知“後天性免疫不全症候群の予防に関する法律の施行について”平成元年 2 月 10 日厚生省発健医第 22 号 (1989)
- 12) 厚生省保健医療・生活衛生局長通知“感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律”平成 11 年 3 月 19 日健医発第 452 号・生衛発第 434 号(1999)
- 13) エイズ動向委員会報告：http://api-net.jfap.or.jp/htmls/fr



- ameset-03-02.html
- 14) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知 “ 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第 12 条第 1 項及び第 14 条第 2 項に基づく基準等について ” 平成 18 年 3 月 8 日(2006)
- 15) Davis, CB., Dikic, I., Unutmaz, D., *et al.*: *J.Exp.Med.* **18** 6,1793-1798, 1997
- 16) Perelson, AS., Neumann, AU., Markowitz, M., *et al.*: *Science*, **271**, 1582-1586, 1996
- 17) CDC, *MMWR*, **52**(No.RR-12),1-24,2003
- 18) Busch, MP., Lee, LL., Satten, GA., *et al.*: *Transfusion*, **3** 5, 91-97, 1995
- 19) Schreiber, GB., Busch, MP., Kleinman, SH.,: *N Engl J Med*. **334**,1685-1690, 1996
- 20) Mellors, JW., Kingsley, LA., Rinaldo, CR Jr.,: *Ann Intern Med*. **122**, 573-579,1995
- 21) Mansky LM.: *J Gen Virol.* **79**,1337-1345,1998
- 22) Robertson, DL., Anderson, JP., Bradac, JA., *et al.*: *Science*, **288**, 55-56, 2000
- 23) 貞升健志, 森 功次, 関根整治, 他: 東京衛研年報, **49**, 29-32,1998
- 24) 貞升健志: 東京都微生物検査情報, 話題提供, **23**, 2002
- 25) 鈴木ゆかり, 植田昌宏, 第 40 回日本臨床病理学会総会, 広島, 1993
- 26) 永川博義, 内海孝信, 草川 茂, 他: 病原微生物検出情報, **27**, 343, 2006
- 27) 川畑拓也, 小島洋子, 森 治代, 他: 病原微生物検出情報, **25**, 335, 2004
- 28) Finzi, D., Hermankova, M., Pierson, T., *et al.*: *Science*, **278**, 1295 -1300, 1997
- 29) Hachiya, A., Matsuoka-Aizawa, S.,Tsuchiya, K., *et al.*: *J.Virol.Methods*, **111**, 43-53, 2003
- 30) Johnson, VA.,Vrun-Vezinet, F.,Clotet, B., *et al.*: *Top.HIV Med*, **15**, 119-125, 2007
- 31) Shafer, R., Rhee, S., Pillay, D.,*et al.*: Stanford HIV Drug Resistance Database, <http://hivdb.stanford.edu>,2006
- 32) UNAIDS, AIDS epidemic update,December 2006, [http://www.unaids.org/en/HIV\\_data/epi2006/](http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2006/)
- 33) 東京都福祉保健局感染症対策課 AIDS News Letter, 2007 年 7 月臨時増刊号資料編
- 34) 貞升健志: *Medical technology*,1392-1398,2003
- 35) *Wkly.Epidem.Rec.* **65**, 281-283, 1990
- 36) 大貫奈徳美, 中村清純, 伊藤忠彦, 他: 東京衛研年報, **39**, 43-48,1988
- 37) 森 功次, 貞升健志, 田部井由紀子, 他: 東京衛研年報, **45**, 23-27,1994
- 38) 関根大正, 貞升健志, 大貫奈徳美, 他: 東京衛研年報, **43**, 12-15,1992
- 39) 田部井由紀子, 貞升健志, 森 功次, 他: 東京衛研年報, **46**, 37-40,1995
- 40) 貞升健志, 中村敦子, 森 功次, 他: 東京衛研年報, **50**, 16-19,1999
- 41) 貞升健志, 山崎 清, 中村敦子, 他: 東京衛研年報, **53**, 25-27,2002
- 42) 長島真美, 貞升健志, 新開敬行, 他: 東京衛研年報, **56**, 41-44,2005
- 43) 吉田靖子, 貞升健志, 長島真美, 他: 厚生労働省エイズ対策研究事業, HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究班, 平成 18 年度研究報告書, 2007
- 44) 貞升健志, 長島真美, 新開敬行, 他: 厚生労働省エイズ対策研究事業, 薬剤耐性 HIV の発生動向把握のための検査方法・調査体制確立に関する研究班, 平成 16 ~ 18 年度研究報告書, 2007

上記文献中の URL は, 2007 年 10 月 1 日現在のものであり, 変更または抹消の可能性がある。

## ORIGINAL ARTICLE

Yoko Kojima · Takuya Kawahata · Haruyo Mori  
Isao Oishi · Toru Otake**Recent diversity of human immunodeficiency virus type 1 in individuals who visited sexually transmitted infection-related clinics in Osaka, Japan**

Received: May 21, 2007 / Accepted: October 18, 2007

**Abstract** By human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) antibody screening of people who visited sexually transmitted infection (STI)-related clinics (venereology, urology, and gynecology) and were considered to conduct high-risk sexual activities for HIV-1 infection in Osaka, Japan, during 1992 to 2004, a total of 54 HIV-1 infected individuals (51 Japanese males and 3 non-Japanese females) were identified. Based on the sequencing at *env*-C2V3 and *pol* regions, Japanese males were mostly of subtype B (50/51 cases), with the one remaining case being a recombinant circulating form, CRF01\_AE, while 3/3 viruses in non-Japanese females were of CRF01\_AE. Analysis of subtype B cases since 2001 showed that these viruses became wider in their genetic variation, including amino acid insertions and also deletions, than that of the cases before 2000. Thus, it was suggested that HIV-1 spreading in Osaka has been increasing in genetic variability. Although all these infected individuals were first recognized to be infected with HIV-1 by our screening, some of them were carriers of HIV-1 with drug-resistant *pol* sequences, indicating that they could be infected with drug-resistant HIV-1 mutants.

**Key words** Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) · Diversity · High-risk group · Sexually transmitted infection (STI)

**Introduction**

Determination of the origin of pathogenic organisms and their mechanism of infection is now possible using gene subtyping, based on comparison of gene sequences. As a

result, for viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), the origin and infection process in specific areas around the world are now understood.<sup>1–7</sup> For example, HIV infection in Japan is known to have begun in hemophiliac patients who were infected by subtype B virus through infected blood products. Recently, subtype B infection has been increasing even among the homosexual male population.

The numbers of HIV carriers and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients newly reported to the AIDS Trend Committee of the Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW) in Japan in 2004 were 780 and 385, respectively, marking it the first time that the number of newly confirmed HIV carriers and new AIDS patients exceeded 1000. Furthermore, as of 2005 the total numbers of HIV carriers and AIDS patients were 7392 and 3644, respectively (excluding patients infected through coagulation factor products); the first time that the number of HIV carriers and AIDS patients had exceeded 10000. In particular, HIV infection has increased in Japanese males through sexual relationships among homosexuals in Osaka.

In the present study, we performed a molecular epidemiological study using HIV-1 derived from people attending sexually transmitted infection (STI)-related clinics, who were considered to conduct high-risk sexual activities for HIV infection such as having sex without condoms with casual partners. They were first recognized to be infected with HIV-1 by our anti-HIV-1 screening at clinics during the period 1992–2004 and therefore none of them had ever been treated with antiretroviral therapy. We found significantly wider genetic variations among HIV-1 prepared from samples after 2001. Of note, some of them seem to be infected with drug-resistant HIV-1 mutants.

**Patients and methods****Patients**

During the period 1992–2004, we examined the HIV-1 antibody screening of people who visited STI-related clinics of

Y. Kojima (✉) · T. Kawahata · H. Mori · T. Otake  
Division of Virology, Department of Infectious diseases, Osaka  
Prefectural Institute of Public Health, 1-3-69 Nakamichi,  
Higashinari-ku, Osaka 537-0025, Japan  
Tel. +81-6-6972-1321; Fax +81-6-6972-2393  
e-mail: kojima@iph.pref.osaka.jp

I. Oishi  
Otemae College of Nutrition, Osaka, Japan

venereology, urology, and gynecology in Osaka. The subjects for the screening included Japanese males and foreign females. All the foreign female residents were heterosexuals and most of the Japanese males were homosexuals. Patients were identified using a number comprising the last two digits of the year in which they were examined and the antibody test-identification number.

#### Polymerase chain reaction (PCR) of *env*-C2V3 and *pol* regions

After RNA was extracted from plasma using ISOGEN-LS (Nippon Gene, Tokyo, Japan), a nested PCR procedure was employed to amplify the *env*-C2V3 region. The primers used are summarized in Table 1. Primers used in the first round of PCR at *env* were EN70 and EN85. The thermocycling conditions were 1 cycle at 50°C for 30 min and at 94°C for 2 min, 30 cycles at 94°C for 30 s, at 54°C for 30 s, and at 72°C for 90 s, and 1 cycle at 72°C for 7 min. Primers in the second round of PCR at *env* were V3β and E95. The thermocycling conditions were 1 cycle at 94°C for 2 min, 30 cycles at 94°C for 30 s, at 54°C for 30 s, and at 72°C for 1 min, and 1 cycle at 72°C for 7 min. Primers E80 and V3-2 were used as alternatives to V3β and E95, respectively. Primers used in the first round of PCR at *pol* were SK38 and RT20. The thermocycling conditions were 1 cycle at 50°C for 30 min and 94°C for 2 min, 30 cycles at 94°C for 30 s, at 54°C for 30 s, and at 72°C for 2 min, and 1 cycle at 72°C for 7 min. Primers in the second round of PCR at *pol*-protease (PR) were prots10 and prots20. The thermocycling conditions were 1 cycle at 94°C for 2 min, 30 cycles at 94°C for 30 s, at 54°C for 30 s, and at 72°C for 90 s, and 1 cycle at 72°C for 7 min. Primers RTs10 and RTs20 were used for the *pol*-reverse transcriptase (RT) region.

#### Sequence analysis

The base sequence of the amplified product was analyzed by direct sequencing using a BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA,

USA). The amino acid sequence was predicted using the DNASIS sequence analysis software. The sequences were aligned using CLUSTAL W (DDBJ version) software, using alignment with reference sequences obtained from the Los Alamos HIV Database. Phylogenetic trees were created by the PHYLIP neighbor-joining method. The reliability of the topologies was estimated by performing bootstrap analysis (100 resamplings).<sup>8</sup>

#### Cloning

Ligation was conducted using the pT7Blue T vector and DNA Ligation Kit Ver. 2 (TaKaRa, Shiga, Japan), and the competent cells (rubidium-treated XL-1 Blue) were genetically transformed with ligation reaction solution. After a 1-ml solution was prepared on SOC culture medium, a stationary culture was developed on LB agar medium including ampicillin, isopropyl-β-D-thiogalactopyranoside, and X-gal. For insert screening, PCR was performed using the M13F40 and M13 Reverse primers, which include the insert, with the colony used as a genetic template. After confirming the presence of the insert based on the size of the fragment produced, sequencing was performed on those fragments that included the insert, using a BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems).

#### Analysis of drug-resistant mutations

The mutations for drug resistance were determined according to the amino acid substitutions published by the International AIDS Society – USA (November, 2005).

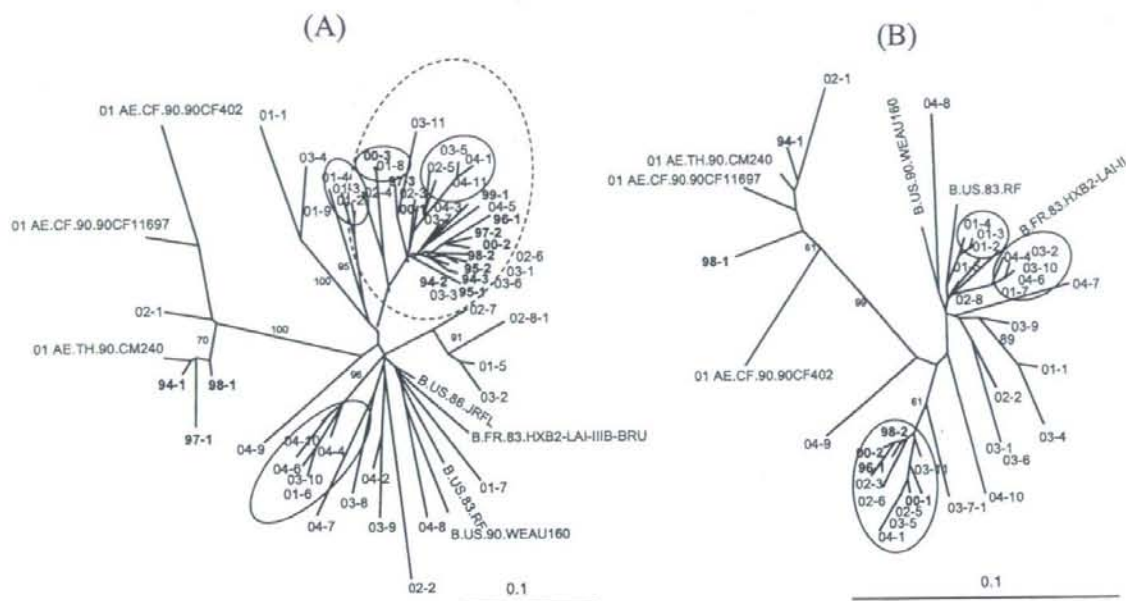
#### Ethical considerations

Blood sampling was performed after obtaining informed consent after explanation of the study to the subjects at each clinic. The investigation was approved by the Ethical Review Board of the Osaka Prefectural Institute of Public Health (Approval number 0503-3).

**Table 1.** Primers used for amplification and sequencing

Target gene		Sequence of primers for PCR	Position in HXB2 genome
<i>env</i> -C2V3	EN70	5'-ATCAAAGCCTAAAGCTATGTGTA AAA-3'	6562-6586
	EN85	5'-CATAATCGCCTCTCCAGGTCT-3'	7629-7649
	V3β	5'-CTGCTGTTAAATGGCAGTCTAGCAG-3'	6999-7023
	E95	5'-GATGGGAGGGGCATACAT-3'	7524-7541
	E80	5'-GCCAATTCACATACATTATGTG-3'	6857-6879
	V3-2	5'-CAATTTCTGGGTCCCTCTGAGG-3'	7315-7338
<i>pol</i>	SK38	5'-ATAATCCACCTATCCAGTAGGAGAAAT-3'	1544-1571
	RT20	5'-CTGCCAGTTCTAGCTCTGCTTC-3'	3441-3462
	prots10	5'-TCAGAGCAGACCAAGGCCAACAGC-3'	2136-2159
	prots20	5'-TTCTGTCAATGGCCATTGTTAAC-3'	2610-2633
	RTs10	5'-ATTAAGCCAGGAATGGATGG-3'	2582-2602
	RTs20	5'-TTTCCCACTA ACTTCTGTAT-3'	3318-3338

PCR, polymerase chain reaction



**Fig. 1.** **A** Phylogenetic analysis of *env*-C2V3 sequences (228 base pairs) of 54 HIV-1 samples in Osaka and group M subtype B and CRF01\_AE reference sequences. The scale bar represents a genetic distance of 10%. The four small ellipses (solid lines) indicate extremely closely related groups, and the large ellipse (broken line) indicates a comparatively closely related group. **B** Phylogenetic analysis of *pol* sequences

(243 base pairs) of 34 HIV-1 strains in Osaka and group M subtype B and CRF01\_AE reference sequences. The scale bar represents a genetic distance of 1%. The three ellipses indicate extremely closely related groups. In both figures, virus strains detected before 2000 are shown in boldface

## Results

### Genetic diversity of HIV-1

A total of 54 blood samples were collected as HIV-1 seropositive cases by screening at STI-related clinics. Base sequence analysis of the 54 virus strains led to identification of 50 samples of subtype B and one sample of subtype CRF01\_AE in Japanese males, and three strains of CRF01\_AE in foreign females. The sequences in the subtype B samples detected since 2001 possessed wide genetic diversity (Fig. 1A), and a similar observation was also made regarding the *pol*-PR region in these samples (Fig. 1B). An amino acid sequence alignment of the V3 region of HIV-1 *env* genes is shown in Fig. 2. The GPCR crown tetrapeptide motif of the V3 region was present in 28 strains, confirming this to be the major form among the 50 samples of subtype B. Interestingly, there were several additional sequence motifs, i.e., GIPGR in 2, GPGQ in 9, GPGG in 4, GPGK in 3, APGR in 3, and GMGR in 1. As shown in Fig. 2, the sequences in 1 and 8 samples lacked the 22nd and 24th amino acids in the V3 loop, respectively.

Within the wide genetic diversity, two genetically related groups were identified with specific characteristics in the V3 loop, such as insertion or deletion of amino acids. One group comprised three samples (01-2, 01-3, and 01-4) of subtype B detected in 2001, which showed an insertion of Ile or Met

between the 19th and 20th amino acids in the loop, and an elimination of the 24th amino acid. The *env* homogeneity in these three samples ranged from 89.5% to 98.7% at the amino-acid level and from 95.6% to 99.1% at the nucleic-acid level (Figs. 1A and 2). In contrast, similar analysis for the homogeneity at *pol*-PR sequences of these three samples were 100% in 01-2 and 01-3, and 98.8% in 01-4 at amino acid level, and ranged from 98.8% to 99.6% at nucleic acid level (Fig. 1B). Regarding the other two samples (00-3 and 01-8) with specific sequences, an insertion mutation of Ile was detected in the crown tetrapeptide motif, and in the V3 region 98.7% and 99.6% homologies were present at amino acid and nucleic acid levels, respectively (Figs. 1A and 2).

### Mutations at drug resistance sites

Because of a mix population of bases, the *pol*-PR gene of 03-7 could not be analyzed by direct sequencing. Therefore a clonal analysis was performed, and a total of eight cDNA clones were prepared from subject 03-7 for the possible drug-resistant mutations in the *pol*-PR region. Four out of eight clones had heterogeneous mutations, i.e., M46I, L10I/I47V, L10I/M36I/M46I, and L10V/M36I/M46I in each, while the remaining four clones had only L10I. According to the criteria of IAS-USA, M46I and I47V are major mutations associated with indinavir and lopinavir/ritonavir-resistance, respectively. M46I mutation was also found in 02-1 and 04-8

B. CONSENSUS	CTRPHEHTKRSINIG	15	16	19	20	24	FITTTGRIIGDIRQANC
94-2	-----V-	-Q-	L-	-G-			
94-3	-----V-		L-	-D-			
95-1	-----V-	-Q-	L-	-G-			
95-2	-----V-		L-	-D-			
96-1	-----FV-		H-A-	-D-			
97-2	-----V-			-D-			
97-3	-----V-		-A-	-D-	-K-		
98-2	-----VA-		-A-	-D-			
99-1	-I-----QV-		L-	-D-			
00-1	-----RG-V-		I-	-N-			
00-2	-----NV-		V-A-	-D-			
00-3	-----G-I-		-A-				
01-1	-----G-	-G-	-A-	A-V-N-			
01-2	-----S-G-		-I-	-A-	-D-		
01-3	-----S-G-		-I-	-A-	-D-		
01-4	-I-----G-		-M-	-A-	-D-		
01-5	-----F-		M-A-	-S-			
01-6	-----S-R-	-A-		-VT-			
01-7	-----M-		W-		N-		
01-8	-----G-I-		-A-				
01-9	-----G-		-A-	-D-			
02-2	-----P-		-S-	-V-	-Y-		
02-3	-----V-	-Q-	-A-	-D-	-N-	-X-	
02-4	-----V-		-A-	-D-			
02-5	-----S-	RG-					
02-6	-----P-		-D-				
02-7	-----S-	M-	M-A-	-N-			
02-8-1	---XF-----M-	-G-	MA-	-S-			
03-1	-----G-		-X-	-D-			
03-2	-----F-		M-A-	-S-			
03-3	-----V-		W-A-	-N-			
03-4	-----V-		-G-	M-A-	-D-		
03-5	-----RG-		-Q-				
03-6	-----V-			-N-			
03-7	-----XV-L-	-Q-	L-	-D-			
03-8	-----G-		-A-	-D-			
03-9	-----M-	-KT-	-V-	-N-	-K-Y-		
03-10	-----S-R-	-A-	L-	-V-			
03-11	-----G-		-Q-	-A-	-Q-V-N-		
04-1	-----RD-		-Q-				
04-2	-----M-	-KV-	-A-				
04-3	-----V-V-		L-	-D-			
04-4	-----V-V-		-A-	-D-	-N-		
04-5	-----V-V-	-Q-	I-		-Y-		
04-6	-----R-GL-		-A-	-D-	-N-		
04-7	-I-----V-		-A-	-D-			
04-8	-----ML-		I-AA-		-R-Y-		
04-9	-----G-R-	L-	-Q-	-A-			
04-10	-----H-		-A-	-D-			
04-11	-----S-	RG-		-X-			

Fig. 2. Heterogeneity of *env*-V3 amino-acid sequences of HIV-1 subtype B identified in Osaka from 1994 to 2004. V3 sequences were obtained from a total of 50 samples from individuals infected by sexual contact. Amino acids identical to those in the subtype B consensus sequence are shown by dashes (-). Dots indicate gaps in the alignment, and X indicates a mixture of amino acids: His/Tyr in 02-3, and Ser/Ile/Asn in 03-7. Arrows indicate the position of an insertion or a deletion. Numbers show amino acid positions in the V3 region

Table 2. Drug resistance mutations in the PR and RT genes

Patient	PR	RT
01-5	-	V106V/A
02-1	(K20R), (M36I), <b>M46M/I</b> (I62V), (L63P)	-
03-7		
clone 1	(L10I), (M36I), <b>M46I</b>	-
clone 2	<b>M46I</b>	-
clone 3	(L10V), (M36I), <b>M46I</b>	-
clone 4	(L10I), <b>I47V</b> , (D60E)	-
03-11	-	T215S
04-7	(I62V), (L63P), (A71T), (V77I)	V108I
04-8	<b>M46I</b> , (I62V), (L63P)	-

Bold, major mutation; ( ), minor mutation; -, no mutations

(Table 2). Minor mutations such as L10I/V, M36I, L63P, A71T and V77I were found in many of our samples (data not shown), although these mutations were likely to be natural polymorphisms which are commonly observed in untreated patients. In the analysis of the *pol*-RT region, V106V/A in 01-5 and V108I in 04-7 were detected as possible drug-resistance mutations for non-nucleoside RT inhibitors, although these may also have been polymorphisms. A T215S mutation was found in subject 03-11 (Table 2), which seemed to be one of the revertant genotypes from drug-resistant mutations T215Y/F.

## Discussion

Sequence data for the *env*-C2V3 and *pol*-PR regions of HIV-1 in infected individuals with high-risk sexual activities in Osaka suggest the increasing diversity of the subtype B of HIV-1, which is the major subtype to spread in the investigative area. Increased genetic diversity of HIV-1 has been reported with increased infection.<sup>9</sup> In fact, the increase in diversity in our data parallels the rapid increase in the number of HIV-1 patients in Japan since 2001.

The central part of the HIV-1 V3 region consists of approximately 15 amino acids, and is the recognition site for three immune system components: virus-neutralizing antibody, killer T cells, and helper T cells.<sup>10</sup> GPR is common as a crown tetrapeptide motif (major neutralizing domain) in the V3 loop; however, many different crown tetrapeptide motifs were found in this study, and virus strains with insertion of an amino acid (Ile) into the crown tetrapeptide motif were identified for the first time in our samples. The motif plays an important role in the V3 loop.<sup>4,7,11-13</sup> Although the general effect of this mutation is still unknown, it has been suggested that changes in the crown tetrapeptide motif can greatly inhibit the binding of virus-neutralizing antibody.<sup>10</sup>

Two closely related groups of subjects were identified, each including several strains with insertions and deletions of specific amino acids. Interviews of subjects 01-2, 01-3, and 01-4 in the clinic determined that they were homosexuals engaged in sexual relationships, and it was also confirmed by interview that subjects 00-3, 01-7, 01-9, 02-3, 02-7, 02-8, 03-1, 03-2, 03-4, 03-6, 03-7, 03-10, 04-2, 04-3, 04-4, 04-6, and 04-10 were homosexuals, while 02-2 and 04-5 were bisexuals.

From a genetic standpoint, four subjects (02-5, 03-5, 04-1, and 04-11) formed one group, while the other group consisted of subjects 01-6, 03-10, 04-4, 04-6, and 04-10. Therefore, the results suggest a spread of HIV-1 among homosexuals and increased infection in homosexual communities in this area.

As shown in Table 2, six samples were revealed to harbor drug-resistance associated mutations, which might have some influence on an efficacy of antiretroviral therapy. Patients with such mutations may have been infected by HIV-1 carriers with a drug resistance mutation, and these data suggest that a drug-resistance test should be performed on a newly infected person before drug therapy is started.

The molecular epidemiological approach proved useful for investigation of the transmission route of infection and the extent of the virus distribution. Also, such an approach allowed us to identify the viruses with drug-resistant mutations. The diversity of the HIV genome is one of the major obstacles for vaccine development as well as treatment with anti-retroviral drugs. However, accumulation of the various viral sequences could be helpful for vaccine development and perhaps also for development of new approaches to treat HIV infection.

### Sequence data

The DDBJ nucleotide sequence accession numbers for the *env*-C2V3 sequences 94-1, 94-2, 94-3, 95-1, 95-2, 96-1, 97-1, 97-2, 97-3, 98-1, 98-2, 99-1, 00-1, 00-2, 00-3, 01-1, 01-2, 01-3, 01-4, 01-5, 01-6, 01-7, 01-8, 01-9, 02-2, 02-3, 02-4, 02-5, 02-6, 02-7, 02-8, 03-1, 03-2, 03-3, 03-4, 03-5, 03-6, 03-7, 03-8, 03-9, 03-10, 03-11, 02-1, 04-1, 04-2, 04-3, 04-4, 04-5, 04-6, 04-7, 04-8, 04-9, 04-10, and 04-11 are AB232506, AB232507, AB232508, AB232509, AB232510, AB232511, AB232512, AB232513, AB232514, AB232515, AB232516, AB232517, AB232518, AB232519, AB232520, AB232521, AB232522, AB232523, AB232524, AB232525, AB232526, AB232527, AB232528, AB232529, AB232530, AB232531, AB232532, AB232533, AB232534, AB232535, AB232536, AB232537, AB232538, AB232539, AB232540, AB232541, AB232542, AB232543, AB232544, AB232545, AB232546, AB232547, AB232548, AB232549, AB232550, AB232551, AB232552, AB232553, AB232554, AB232555, AB232556, AB232557, AB232558, and AB232559, respectively.

The DDBJ nucleotide sequence accession numbers for the *pol* sequences 00-1, 00-2, 01-1, 01-2, 01-3, 01-4, 01-5, 01-7, 02-1, 02-2, 02-3, 02-5, 02-6, 02-8, 03-1, 03-10, 03-11, 03-2, 03-4, 03-5, 03-6, 03-9, 04-1, 04-10, 04-4, 04-6, 04-7, 04-8, 04-9, 94-1, 96-1, 98-1, 98-2, and 03-7-1 are AB252595, AB252596, AB252597, AB252598, AB252599, AB252600, AB252601, AB252602, AB252603, AB252604, AB252605, AB252606,

AB252607, AB252608, AB252609, AB252610, AB252611, AB252612, AB252613, AB252614, AB252615, AB252616, AB252617, AB252618, AB252619, AB252620, AB252621, AB252622, AB252623, AB252624, AB252625, AB252626, AB252627, and AB252628, respectively.

**Acknowledgments** This research was partially supported by the Ministry of Education, Science, Sports and Culture, Grant-in-Aid for Young Scientists (B), 14770197, 2002 and 18790416, 2006. We would like to thank Dr. Kazuyoshi Ikuta and Dr. Yutaka Takebe for good advice. This work would not have been possible without the dedicated efforts of Drs. Tsuyoshi Okuni, Hiroko Kimura, Atsushi Iwasa, Kouichi Taniguchi, and Kenichi Hayakawa.

### References

- Subbarao S, Vanichseni S, Hu DJ, Kitayaporn D, Choopanya K, Raktham S, et al. Genetic characterization of incident HIV type 1 subtype E and B strains from a prospective cohort of injecting drug users in Bangkok, Thailand. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16:699-707.
- Reinis M, Bruckova M, Graham RR, Vandasova J, Stankova M, Carr JK. Genetic subtypes of HIV type 1 viruses circulating in the Czech Republic. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17:1305-10.
- McCutchan FE. Understanding the genetic diversity of HIV-1. *AIDS* 2000;14(suppl 3):S31-44.
- Gao F, Yue L, Craig S, Thornton CL, Robertson DL, McCutchan FE, et al. Genetic variation of HIV type 1 in four World Health Organization-sponsored vaccine evaluation sites: generation of functional envelope (glycoprotein 160) clones representative of sequence subtypes A, B, C, and E. WHO Network for HIV Isolation and Characterization. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10: 1359-68.
- Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995;267: 483-9.
- McCutchan FE, Hegerich PA, Brennan TP, Phanuphak P, Singharaj P, Jugsudee A, et al. Genetic variants of HIV-1 in Thailand. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992;8:1887-95.
- Chen J, Young NL, Subbarao S, Warachit P, Saguanwongse S, Wongsheer S, et al. HIV type 1 subtypes in Guangxi Province, China, 1996. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999;15:81-4.
- Thompson JD, Higgins, Gibson TJ. CLUSTALW: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res* 1994;22:4673-80.
- Robbins KE, Lemey P, Pybus OG, Jaffe HW, Youngpairoj AS, Brown TM, et al. U.S. human immunodeficiency virus type 1 epidemic: date of origin, population history, and characterization of early strains. *J Virol* 2003;77:6359-66.
- Berzofsky JA. Development of artificial vaccines against HIV using defined epitopes. *FASEB Lett* 1991;5:2412-8.
- Kostrakis LG, Bagdades E, Cao Y, Zhang L, Dimitriou D, Ho DD. Genetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 strains from patients in Cyprus: identification of a new subtype designated subtype I. *J Virol* 1995;69:6122-30.
- Morimoto M, Otake T, Mori H, Kawahata T, Ueba N, Okubo S, et al. Prognosis and evaluation of drug therapy by V3 and RT gene analysis of HIV-1. *Kansenshogaku Zasshi* 1996;70:347-53.
- Caumont A, Lan NT, Uyen NT, Hung PV, Schvoerer E, Urriza MS, et al. Sequence analysis of *env* C2/V3, *gag* p17/p24, and *pol* protease regions of 25 HIV type 1 isolates from Ho Chi Minh City, Vietnam. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17:1285-91.

## 長野県における HIV 陽性者の診断契機と免疫不全進行度

四本美保子<sup>1)</sup>・北野喜良<sup>2)</sup> 斎藤 博<sup>3)</sup>

- 1) 長野赤十字病院内科
- 2) 国立病院機構松本病院内科
- 3) 長野県立須坂病院内科

## Diagnostic Clues and Development of Immunodeficiency in Patients with HIV Infection in Nagano Prefecture

Mihoko YOTSUMOTO<sup>1)</sup>, Kiyoshi KITANO<sup>2)</sup> and Hiroshi SAITO<sup>3)</sup>

- 1) Department of Internal Medicine, Nagano Red Cross Hospital
- 2) Department of Internal Medicine, Matsumoto National Hospital
- 3) Department of Internal Medicine, Nagano Prefectural Suzaka Hospital

Nagano ranks third in Japan in terms of the percentage of HIV-positive people in its population.

We analysed the number of CD4+ T cells, the ratio of AIDS in HIV-positive people, diagnostic clues and the past histories in 125 patients who visited the AIDS base hospitals in Nagano from January 2001 to August 2005.

58.4% of patients had developed to AIDS when they were diagnosed as HIV positive. CD4+ T cells were below 200/ $\mu$ l in 64.8% and severe immunosuppression (CD4+ T cells below 50/ $\mu$ l) was observed in 40.8%. The median number of CD4+ T cells at diagnosis was 70.5/ $\mu$ l. Frequent clues to the diagnosis of HIV infection were found to be pneumocystis pneumonia, oral candidiasis and body weight loss. Herpes zoster infection, sexually transmitted infections (STIs), and refractory eruptions were observed in past histories.

In Nagano Prefecture, many of the patients were diagnosed as HIV positive when they had already developed to AIDS. Past histories such as herpes zoster infection, STIs, and refractory eruptions seemed to be clues for making an early diagnosis by general clinicians, which will be essential to improve the prognosis and prevent the spread of the disease. *Shinshu Med J* 54: 183-187, 2006

(Received for publication February 13, 2006; accepted in revised form May 15, 2006)

**Key words:** HIV, AIDS, Nagano Prefecture, early diagnosis, STI

HIV, エイズ, 長野県, 早期診断, 性感染症

## I はじめに

長野県は人口あたりの累積のエイズ患者数・HIV感染者数とも、東京都、茨城県に次いで全国で3番目に多い地域である。2004年における都道府県別の新規のHIV陽性者数（発症とキャリアの合計）では長野県は7番目であるが、人口あたりで比較すると、東京に次いで第2位である。さらに、エイズ発症者に限ると、人口あたりで東京をしのいで全国第1位となっている<sup>1)</sup>。これは、進行してエイズを発症してから初め

てHIV感染症と診断される例が極めて多いことを表している。今回我々は長野県内のHIV感染症・エイズの実状について調査・解析を行い、HIV感染判明時の進行度を明らかにし、HIV感染者の既往歴から早期診断の手がかりをつかむため検討を行ったので報告する。

## II 対象および方法

2001年1月から2005年8月までの4年8ヵ月間に長野県内のエイズ治療拠点病院（長野赤十字病院、厚生連佐久総合病院、信州大学医学部附属病院、国立病院機構松本病院、長野県立須坂病院、国立病院機構長野

\* 別刷請求先：四本美保子 〒380-8582  
長野市若里5-22-1 長野赤十字病院内科

病院, 諏訪赤十字病院, 飯田市立病院) を受診した HIV 感染症・エイズ新患134例のうち, 解析可能な症例は125例であった。この125例について, 診療録をもとに, 年齢分布, 国籍性別, 感染経路, 診断時の病期, 診断時の CD4陽性 T 細胞数(CD4数), 生命予後, HIV 感染症診断の契機, さらに CD4数201/ $\mu$ l 以上の比較的早期に HIV 感染症と判明した例における診断の契機, および既往歴について解析した。

### III 結 果

#### A 年齢分布

初診時の年齢分布では40代が31.2%で最も多く, 30代が28.8%, 50代が20.0%と続き, 50歳以上で27.2%を占めていた。

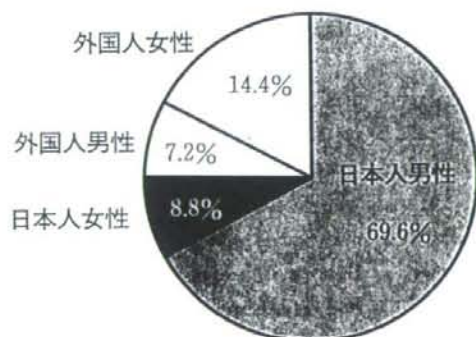


図1 国籍性別 (n=125)  
(日本人男性: 藤色, 日本人女性: えんじ色, 外国人男性: 黄色, 外国人女性: 青色)

#### B 国籍性別 (図1)

日本人男性が69.6%と圧倒的に多く, 日本人男性と女性を合わせると78.4%を占めた。外国人男性は7.2%, 外国人女性は14.4%を占めていた。国籍はパスポートを確認した。

#### C 感染経路

感染経路別の解析では, 異性間の性的接触が84.0%とほとんどを占めた。同性間の性的接触は8.0%であった。注射針共有による感染は0.8%と少なかった。不明が7.2%であった。

#### D 診断時の病期 (図2)

診断時の病期は, エイズ発症が58.4%, 未発症のキャリアが40.0%であった。全国平均では同時期におけるエイズ発症は33.9%であり<sup>2)</sup>, 長野県は全国平均を大きく上回っていた。

#### E 診断時の CD4陽性 T 細胞数 (図3)

診断時の CD4数(正常値: 700~1,500/ $\mu$ l)は, 200/ $\mu$ l 以下が64.8%を占め, 中でも50/ $\mu$ l 未満の重度免疫不全例が40.8%を占めていた。診断時の CD4数の中央値は70.5/ $\mu$ l であった。

#### F 生命予後

死亡例を11.2%に認めたが, このうち, CD4数が201/ $\mu$ l 以上で診断された例では, 死亡例はなかった。CD4数200/ $\mu$ l 以下の例では16.0%が救命できず, 死に至っていた。

#### G HIV 感染症診断の契機 (表1)

ニューモシスチス(カリニ)肺炎が37例と圧倒的に多かったが, 特発性間質性肺炎としてステロイドパル

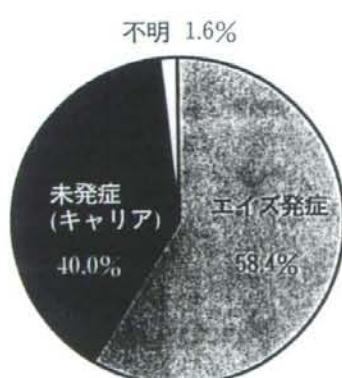


図2 診断時の病期 (n=125)  
(エイズ発症: 藤色, 未発症: えんじ色, 不明: 黄色)

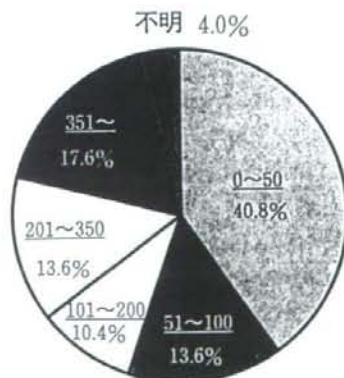


図3 診断時の CD4陽性 T 細胞数( $\mu$ l)(下線)(n=125)  
(50/ $\mu$ l 未満: 藤色, 51~100/ $\mu$ l: えんじ色, 101~200/ $\mu$ l: 黄色, 201~350/ $\mu$ l: 青色, 351/ $\mu$ l 以上: 紫色, 不明: 桃色)



表 1 HIV感染症診断の契機 (n=125)

	症例数
症状あり	
ニューモシチス(カリニ)肺炎	37
口腔カンジダ症	15
原因不明の体重減少	15
サイトメガロウイルス感染症	7
トキソプラズマ脳症	5
皮膚疾患	5
梅毒	4
悪性リンパ腫	4
急性期症状	4
帯状疱疹	3
結核	3
食道カンジダ症	2
アメーバ大腸炎	2
進行性白質脳症	2
HIV脳症	2
不明熱	2
症状なし	
パートナーがHIV感染	14
術前検査	11
妊婦検診	8
検査希望	6
膠質反応高値	2

表 2 CD4陽性T細胞数201/μl以上の症例の HIV感染症診断の契機 (n=39)

	症例数
症状あり	
急性感染	3
結核	2
梅毒	2
症状なし	
術前検査	9
検査希望	5
パートナーが陽性	5
妊婦検診	3

ス施行後診断された例もあった。口腔カンジダ症は15例、食道カンジダ症は2例であった。原因不明の体重減少は15例で17kgの体重減少という例も認められた。サイトメガロウイルス感染症は7例で、内視鏡検査で打ち抜き様の潰瘍が認められた食道炎や腸炎、および肺炎が認められた。トキソプラズマ脳症は巣症状で発症しMRIでリング状に造影される腫瘍が認められるが、4例のうち1例は転移性脳腫瘍が疑われ、腫瘍摘出術後にトキソプラズマ脳症と診断された。巣症状

で発症した進行性多巣性白質脳症2例ではMRI上mass effectはなかった。HIV脳症(2例)は易怒性などの性格変容で出現し、精神科の病院から転院となったケースもあった。梅毒は4例で、同性間の性的接触の患者において両手掌の紅色皮疹にて皮膚科を受診し診断されていた。急性期症状(4例)は発熱、リンパ節腫脹など伝染性単核球様症候群での受診であった。悪性リンパ腫(3例)は免疫不全を基礎としたEBウイルス関連のものが多かった。結核3例のうち1例は粟粒結核であった。帯状疱疹を3例にて認めたが、若年で免疫不全の基礎疾患が明らかでない患者で帯状疱疹を繰り返す例も認められた。その他、播種性丘疹(3例)や脂漏性皮膚炎(2例)などの難治性皮膚疾患の合併も認められた。性感染症としてのアメーバ大腸炎(2例)の合併も認められた。不明熱1例を認め、不明熱の鑑別疾患としても重要であると考えられた。

配偶者などのパートナーのHIV陽性が判明したために検査を受けて感染が判明した例が14例、術前検査(11例)や妊婦検診(8例)など偶然HIV陽性が判明した例も少なくなかった。慢性肝炎や関節リウマチなどの慢性炎症性疾患の存在が明らかでない症例で膠質反応高値(2例)が認められる場合には、慢性炎症の原因としてHIV感染症も鑑別に挙げる必要があると考えられた。

#### H CD4陽性T細胞数201/μl以上の症例の HIV感染症診断の契機(表2)

術前検査(9例)や妊婦検診(3例)などの偶然判明した例が圧倒的に多かった。自発的検査(5例)の場合は自分の感染のリスクを認識しているため、比較的早期に検査を受けて診断に至る例が多かった。パートナーがHIV陽性のため検査を受けて、CD4数201/μl以上の段階で診断に至る例も5例認められた。急性感染は3例で認められた。結核(2例)、梅毒(2例)からHIV感染症を疑われた例は比較的免疫力の保たれた時期での合併であった。

#### I 受診時に聴取された既往歴

既往歴では帯状疱疹が非常に多く18例で、中でも2回繰り返している例が4例認められた。性感染症としての急性B型肝炎(12例)、梅毒(7例)、クラミジア(2例)、アメーバ大腸炎(2例)なども多く認められた。既往歴として成人発症のアトピー性皮膚炎のある患者も4例認められた。慢性湿疹、播種性丘疹、皮膚炎など、その他の皮膚疾患(12例)も多かった。口腔カンジダ症も3例既往歴として認められ、その時

点から HIV 感染を合併していたことが考えられる。胆嚢炎を 3 例に認めた。血球減少症を 2 例に認め、特発性血小板減少性紫斑病としてフォローされていた例や、貧血を指摘されていた例もあった。原因不明の体重減少を 2 例に認めた。

#### IV 考 察

他の先進諸国では新規 HIV 感染は減少傾向となっており、タイでもすでに新規感染は減少傾向に転じている。しかし、日本では 2004 年、2005 年とも新規 HIV 感染者と新規エイズ患者の合計が 1,000 人を超えており、依然として感染の拡大傾向が抑えられていない<sup>3)</sup>。長野県内の動向について具と岡田<sup>4)</sup>は、厚生連佐久総合病院において 2000 年以降、外国人の受診者が減少し日本人男性が増加しつつある傾向にあり、予防活動の対象として若い世代のみならず中年男性を加える必要があると報告している。

Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) と呼ばれる多剤併用抗ウイルス療法が 1996 年に登場し、HIV 感染症の予後は大きく改善した<sup>5)</sup>。また、治療開始時の CD4 陽性 T 細胞数によって予後が大きく左右されることが判明している<sup>6)</sup>。HIV 感染症のガイドライン<sup>7)</sup>による治療開始基準は、CD4 数が 200/μl から 350/μl の間で治療を始めることを推奨している。200/μl 以下では治療を始めても免疫力の回復が悪いため、200/μl 以下になる前に開始すべきであるというのがその理由である。しかしながら、長野県における診断時の CD4 数は、200/μl 以下が 64.8% を占めており、CD4 数 350/μl 以上の例は 17.6% に認められるのみであった。日本における外国人 HIV 陽性者の、出身地別の初診時の CD4 数の調査<sup>8)</sup>によると、東南・南アジア出身者の初診時の CD4 数の中央値は 84/μl と極めて低く、深刻な病状を発症するまで医療機関を受診できていない実態がうかがわれる。一方、今回我々が検討した長野県の受診者は、CD4 数の中央値 70.5/μl と、さらに深刻な状況にあることが判明した。多くは日本人で構成された母集団であり、健康保険の普通に使える長野県民が、HIV 感染症の診断に至らず、重篤な日和見感染症を発病している状況で、救命できないことも珍しくはないことが示された。死亡に至らず救命できた場合にも、発症前の日常生活動作 (ADL) には戻れず寝たきりの生活を余儀なくされるケースも少数ながら認められた。

HIV の急性感染は、感染初期に伝染性単核球症様

の症状<sup>9)</sup>を呈することが知られており、近年国内でも感染初期の急性期に HIV 陽性と判明する契機となることが報告されている<sup>10)</sup>。コンドームを使用しない性交渉歴が 6 週以内にあったかどうか問診することは重要で、既往を認めた際には抗体スクリーニング検査 (ELISA・PA など) と HIV-RNA 検査 (PCR 法) が必要である。検査結果の解釈が難しい場合もあり、HIV 感染症の専門家に相談することが勧められている。

照屋と岡<sup>11)</sup>は HIV スクリーニング検査を考慮すべき場合として、性感染症の診断あるいは既往、感染経路不明の急性 C 型肝炎、一部の結核患者、口腔カンジダ症、帯状疱疹、繰り返す肺炎、不明熱、原因不明の体重減少、慢性下痢、リンパ節腫脹、ニューモシシス (カリニ) 肺炎が否定できない肺炎、急性のインフルエンザ様 (伝染性単核球症様) 症状、血小板減少を挙げている。長野県の症例からも示されるように、既往歴に繰り返す帯状疱疹、性感染症、難治性皮膚疹などがそろっている場合には HIV 感染症の可能性も疑って抗体検査をする必要があると考えられた。Atopic-like dermatitis という、アトピー性皮膚炎と類似の病態が HIV 感染した成人に多く認められること、皮膚疹が HIV 感染者に多く認められることも報告されており<sup>12)13)</sup>、日常診療において皮膚症状について十分な注意が必要と考えられた。検査所見で参考になるものは、説明のつかない膠質反応高値、ガンマグロブリン高値、血小板減少などである。医療機関ですぐに検査しない場合でも、保健所で無料匿名検査を行っているという情報を医療機関で提供するのも有用と考えられた。

妊婦検診や術前検査で偶然 HIV 感染症と判明する例もあり、検査しないから陰性と思って診療していても、実は知らずに HIV 陽性の人を診療している可能性があることを示唆する結果であった。

特定のパートナーとの性的接触で HIV に感染する人も多く、「いつの間にどうして自分が感染したのか見当もつかない」という例も増えてきている。木原ら<sup>14)</sup>の報告では、パートナーが一人であっても過去をたどれば何人も人が存在しており、一人のパートナーから大きな性的ネットワークに組み込まれる仕組みが存在すると解析されている。コンドームを使わない性交渉をしたことのある人は相手の数にかかわらず HIV に感染の可能性があるということになり、前述の症候を認めた際には HIV 感染症の可能性を疑う対象となりうると考えられた。

## V おわりに

本調査により、長野県では免疫不全が進行してから HIV 陽性と判明する患者が極めて多いことが明らかとなった。HIV 感染者の既往歴には帯状疱疹、性行為感染症、難治性皮膚疹など一定の傾向があり、一般臨床家がそれを手がかりに早期診断につなげることが、患者の予後の改善と感染の拡大防止に重要と考えられた。特に、見落とされがちである中年男性を対象とした HIV 感染症の予防活動と早期診断の取り組みも必要である。さらに医療者と教育者が協力して若者への

予防教育を効果的に行うことが、10年後の長野県内の HIV 感染者数を左右する重要な要素である。そのためには、行政がイニシアチブをとり、学校教育やマスコミとの連携など、各分野が協力した息の長い活動が必要であると考えられた。

謝辞：調査にご協力いただきました厚生連佐久総合病院高山義浩先生、信州大学医学部附属病院山崎善隆先生、国立病院機構長野病院田中征雄先生、諏訪赤十字病院小平 宏先生、飯田市立病院柳川宗平先生に深謝致します。

## 文 献

- 1) 厚生労働省エイズ動向委員会（委員長・岩本愛吉）：平成16年エイズ発生動向年報 表10-1 報告地別年次推移及び人口10万対報告数（HIV 感染者・合計）、表10-4 報告地別年次推移及び人口10万対報告数（AIDS 患者・合計）
- 2) 厚生労働省エイズ動向委員会（委員長・岩本愛吉）：平成16年エイズ発生動向年報 表13-1 報告年・診断年対応表（HIV 感染者）、表13-2 報告年・診断年対応表（AIDS 患者）
- 3) 厚生労働省エイズ動向委員会（委員長・岩本愛吉）：平成17年中間報告
- 4) 具 芳明, 岡田邦彦：佐久総合病院における HIV/AIDS 診療の現状. 日エイズ会誌 6 : 446, 2004
- 5) Selik RM, Byers RH Jr, Dworkin MS : Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. J Acquir Immune Defic Syndr 29 : 378-387, 2002
- 6) Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Lededger B, Dabis F, Costagloola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA : ART Cohort Collaboration : Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy : a collaborative analysis of prospective studies. Lancet 360 : 119-129, 2002
- 7) 木村 哲, 満屋裕明, HIV 感染症治療研究会 : HIV 感染症「治療の手引き」第9版, pp 8-9, 2005
- 8) 沢田貴志 : 外国人 HIV 感染者の治療環境と支援. Prog Med 23 : 2313-2316, 2003
- 9) Kahn JO, Walker B : Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 339 : 33-40, 1998
- 10) 味澤 篤, 菅沼明彦, 今村顕史, 根岸昌功 : 急性 HIV 感染症を呈した41例の臨床的検討. 日エイズ会誌 7 : 461, 2005
- 11) 照屋勝治, 岡 慎一 : ヒト免疫不全ウイルス感染症, エイズ. 日医師会誌 128 : 274-275, 2002
- 12) Rudikoff D : The relationship between HIV infection and atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Res 2 : 275-281, 2002
- 13) Mirmirani P, Hessol NA, Maurer TA, Beiger TG, Nguyen P, Khalsa A, Gurtman A, Mici S, Young M, Holman S, Gange SJ, Greenblatt RM : Prevalence and predictors of skin disease in Women's Interagency HIV Study (WIHS). J Am Acad Dermatol 44 : 785-788, 2001
- 14) 木原正博, 木原雅子, サマンザマニ : 性的ネットワークと性感染症—その理論と日本の現状. 日本医事新報 4248 : 7-12, 2005

(H 18. 2. 13 受稿 ; H 18. 5. 15 受理)