

- 2) Xu AJ, Kuramasu A, Maeda K, Kinoshita K, Takayanagi S, Fukushima Y, Watanabe T, Yanagisawa T, Sukegawa J, Yanai K.
Agonist-induced internalization of histamine H2 receptor and activation of extracellular signal-regulated kinases are dynamin-dependent.
J Neurochem. 107(1): 208-217 (2008).
- 3) Maeda K, Haraguchi M, Kuramasu A, Sato T, Ariake K, Sakagami H, Kondo H, Yanai K, Fukunaga K, Yanagisawa T, Sukegawa J.
CLIC4 interacts with histamine H3 receptor and enhances the receptor cell surface expression.
Biochem Biophys Res Commun. 369(2): 603-608. (2008).
- 4) Takemoto J, Masumiya H, Nunoki K, Sato T, Nakagawa H, Ikeda Y, Arai Y, Yanagisawa T.
Potentiation of potassium currents by beta-adrenoceptor agonists in human urinary bladder smooth muscle cells: a possible electrical mechanism of relaxation.
Pharmacology. 81(3): 251-258 (2008).
- 5) Sakagami H, Sanda M, Fukaya M, Miyazaki T, Sukegawa J, Yanagisawa T, Suzuki T, Fukunaga K, Watanabe M, Kondo H.
IQ-ArfGEF/BRAG1 is a guanine nucleotide exchange factor for Arf6 that interacts with PSD-95 at postsynaptic density of excitatory synapses.
Neurosci Res. 60(2): 199-212. (2008).
- 6) Kawamata M, Yoshida M, Sugimoto Y, Kimura T, Tonomura Y, Takayanagi Y, Yanagisawa T, Nishimori K.
Infusion of oxytocin induces successful delivery in prostanoid FP-receptor-deficient mice.
Mol Cell Endocrinol. 283(1-2): 32-37 (2008).

口頭発表

海外

- 1) Bystander killing highlights the utility of the tmpkF105Y/AZT system for suicide gene therapy of cancer.
Takeya Sato, Anton Neschadim, Jun Sukegawa, Teruyuki Yanagisawa, Jeffrey A. Medin.
第 11 回アメリカ遺伝子治療学会年会、2008 年 5 月 28 日～6 月 1 日 Boston, USA.

国内

- 1) Thymidylate kinase over-expressing cells showed the mitochondrial myopathy by anti-HIV drug.
Teruyuki Yanagisawa and Takeya Sato.
第 12 回日本心不全学会学術集会、2008 年 10 月 16 日～10 月 18 日、東京
- 2) 抗ウイルス薬の副作用に関する分子薬理学的研究
佐藤友香、助川 淳、柳澤輝行、佐藤岳哉
第 59 回日本薬理学会北部会、2008 年 9 月 27 日、仙台
- 3) ヒスタミン H3 受容体の細胞表面発現調節
木下和樹、高柳詩織、前田 恵、原口満也、佐藤岳哉、谷内一彦、福永浩司、柳澤輝行、助川 淳
第 59 回日本薬理学会、北部会 2008 年 9 月 27 日、仙台
- 4) Apoptosis induction by the anti-retrovirus drug through mitochondrial dysfunction.
Yuka Sato, Jun Sukegawa, Teruyuki Yanagisawa, Takeya Sato.
XI Workshop on apoptosis in biology and medicine. 2008 年 9 月 12 日～9 月 14 日、仙台

研究課題：標準的治療法の確立を目指した急性 HIV 感染症の病態解析

課題番号：H20-エイズ-若手-015

主任研究者：渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター臨床研究センターエイズ先端医療研究部 室員）

分担研究者：白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター臨床研究センターエイズ先端医療研究部 部長）、上平 朝子（国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科 医長）、濱口 元洋（国立病院機構名古屋医療センター統括診療部エイズ・感染症診療部 総括診療部エイズ・感染症診療部長）、金田 次弘（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免疫研究部 客員研究員）

1. 研究目的

抗 HIV 薬の多剤併用療法 (HAART) の開発により HIV 感染症は不治の病からコントロール可能な慢性疾患に移行した。しかし、寿命が長い潜伏感染細胞を駆逐するのに平均 73.4 年要する (Science 272:1167-1170, 1996) との報告からも、身体的・精神的・経済的負担の大きい抗 HIV 薬の内服を長期間継続することが必要とされる。さらには計画的に治療を中断 (STI) する臨床試験も行われたが、治療継続の方が好ましいとの結果であった (N. Engl. J. Med. 355:2283-6, 2006)。従って抗 HIV 薬の長期内服の負担を軽減する方法としては新規治療薬の開発や合併症対策などが一般的に考慮されるが、我々は急性感染に注目した。急性感染期から病態に介入することにより、免疫学的修飾による無症候期の延長や早期の抗 HIV 療法導入による潜伏感染細胞の減少などが得られる可能性もある。そのようなメリットが得られた場合は治療ストラテジーにも大きな変更が加えられることになる。HIV 感染症の新規治療法の開発のためにも、まず標準的治療法が確立されていない急性 HIV 感染症の病態を、免疫学のおよびウイルス学的な視点から解析を行う。

我々は本研究に先駆け、HIV 感染症の各病期にて種々の血清サイトカイン値を測定し病態に関与するサイトカインを明らかにした。特に他のサイトカインや過去の報告とは発現様式が大きく異なるサイトカインを同定した。また、金田らによって開発された新規の高感度法 (J. Virol. Methods. 124:157-65, 2005) によるプロウイルス量の測定のデータも蓄積されつつある。このような先行研究のデータを基に、急性期症例の臨床データの解析、血清サイトカイン値の変動と臨床データとの相関、急性期に抗 HIV 療法導入となった症例でのプロウイルス量の測定と検討を行い、急性 HIV 感染症の病態解析と早期抗 HIV 療法導入の意義を明らかにする。

2. 研究方法

大阪医療センターに入院した急性 HIV 感染症患者を対象に診療録から後ろ向きに臨床情報を収集した。また、

文書で同意が得られた 20 歳以上の急性 HIV 感染症患者より血清を採取し、Interferon- γ 、Interleukin(IL)-6、IL-18、IL-10 といった各種血清サイトカイン値を ELISA 法にて測定した。急性期に HAART を導入し血漿 HIV-RNA 量が感度未満で維持されている症例に対しては、末梢血 CD4 陽性リンパ球中の細胞内 HIV-DNA 量 (プロウイルス量) の測定を行った。具体的には全血を溶血後、negative selection にて CD4 陽性リンパ球を分離、DNA を精製後、realtime PCR 法にてコピー数を決定した。 β 2 ミクログロブリンのコピー数も同時に測定することによって、プロウイルス量を CD4 陽性リンパ球 100 万個あたりのコピー数として算出した。慢性期で HAART を導入した症例のプロウイルス量との比較を Wilcoxon の順位和検定にて行った。

(倫理面への配慮)

大阪医療センターの倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で承認が得られた方法を用いて研究を行った。検体採取にあたっては、研究の参加は任意であること、同意しないことや同意撤回により不利益な対応を受けないこと、資料を匿名化すること、結果は匿名化された上学会等に公表されることなどを説明文書に記載し、同意書にもその旨を記載のうえ、承諾を得た。

3. 研究結果

大阪医療センターに急性 HIV 感染症で入院した症例は 19 症例であり、今年度は 2008 年 12 月 31 日時点で 5 例の入院があった。入院 19 症例中 9 例が入院中に抗 HIV 療法を導入され、7 例が現在も継続中である。入院中に抗 HIV 療法を導入されなかった 10 例のうち 4 例は平均 2.3 年後に抗 HIV 療法を導入されており、残りの 6 名の無治療期間は 0.8 年であった。当院で急性期から抗 HIV 療法を継続している 4 例と九州医療センターで継続している 4 例でプロウイルス量の測定を実施した。8 症例中 5 症例においてプロウイルス量は感度未満となり、残りの 3 症例においても 2、8、8 (単位はコピー/10⁶ CD4 陽性リンパ球) であった。慢性期に抗 HIV 療法を開始し血

漿中 HIV-RNA 量が感度未満を持續している症例 (63 例) における末梢血中のプロウイルス量を対照としたが、これらのプロウイルス量 (中央値 34、最小 2 未満、最大 3224 で単位はいずれも同上) は、治療開始前の CD4 陽性リンパ球数に逆相関 (Spearman 順位相関係数検定: $r=-0.48$, $p=0.0008$) しており、治療開始前の CD4 陽性リンパ球数が $91/\mu\text{l}$ 低下すればプロウイルス量が 2 倍に増加されることが予想された。これは病期が進行することによって潜伏感染細胞が増加することを意味している。急性期で抗 HIV 療法を導入した 8 例と慢性期で開始した 63 例のプロウイルス量を比較したところ急性期で導入した群において有意に低値を示していた ($p=0.0001$)。血清サイトカイン値の測定は 11 症例から同意を取得して測定を行った。発熱といった急性期症状が緩和された後においては、Interferon- γ が単独で高値となった 2 症例と Interleukin (IL)-18 が高値となる 9 症例に分類可能であった。

4. 考察

今年度はプロウイルス量に関する研究結果が中心であった。8 例の解析から、急性期に抗 HIV 療法を導入した場合慢性期と比較してプロウイルス量が低いことが明らかとなった。特に測定した 8 症例中半数以上の 5 症例でプロウイルス量は感度未満であったため、慢性期で導入した症例よりどのレベルまで減少しているかは算出不能であった。

慢性期の症例の解析では、プロウイルス量は治療期間より治療開始前の CD4 陽性リンパ球数に強い逆相関を示していた。すなわち病期の進展に伴い潜伏感染細胞は増加し、抗 HIV 療法を導入してもプロウイルス量を減少させるためには時間がかかることを意味している。この 1) 急性期での治療によりプロウイルス量は低値を示すこと、2) HIV 感染症の進展によりプロウイルス量は上昇すること、3) 治療期間とプロウイルス量は弱い逆相関を示すのみであったことの 3 点より、抗 HIV 療法により HIV が体内から完全に駆除されうるとすれば急性期に治療が開始された症例が可能性のひとつとして期待される。測定した症例の半数以上が金田らによって開発された高感度法をもってしても感度未満となったため、詳細の分析のためにさらなる高感度法の開発を行う必要がある。

血清サイトカイン値の解析に関しては、Interferon- γ がほぼ単独で高値をとるという特徴を示した 2 例を同定した。無症候期や抗 HIV 療法が施行されている症例においても同様なパターンをとる症例が 1 割前後存在していることが先行研究から明らかとなっている。臨床情報

の解析とこの血清サイトカイン値の解析に関しての詳細な分析のためには、今後の症例の蓄積と分析項目の検討が必要である。

5. 自己評価

1) 達成度について

急性期での治療開始とプロウイルス量の関連については、非常に重要な知見が得られ、また今後の課題も明確となり、十分な研究の進歩が得られたと考えられる。臨床情報の解析や血清サイトカイン値の解析は、必ずしも十分な解析が行えたとはいえないが、ある程度の方向性は定まったといえる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

急性期に抗 HIV 療法を導入した症例のプロウイルス量の推移を示した研究は海外をみても限られたものしかなく、重要性が高いと考えられる。プロウイルス量の高感度測定にて治療中断の成功の予測や疾患治癒の診断につながることを期待され、そのような予測が可能であった場合には学術的な意義のみに限らず、社会的意義も大きいと考えられる。

3) 今後の展望について

金田らによって開発されたプロウイルス量測定の高感度法をもってしても急性期に抗 HIV 療法を開始した症例では感度未満が半数以上を占めた。本研究を進めるにあたっては、さらなる高感度法の開発が必須となる。急性期に抗 HIV 療法を開始した症例のプロウイルス量が慢性期での導入症例と比較して 1000 分の 1 以下であれば、30 年程度の抗 HIV 療法の継続で体内から HIV が駆逐される可能性もでてくる。本研究課題は標準的治療法の確立や急性期での抗 HIV 療法導入の意義の解明が目的であるが、今年度の研究結果をうけ、最優先事項はプロウイルス量のさらなる高感度法の開発と考える。

6. 結論

急性 HIV 感染症について当院の症例についてレビューを行い、血清サイトカイン値と抗 HIV 療法を継続している症例に関しては末梢血 CD4 陽性リンパ球中のプロウイルス量を測定した。急性期で治療開始した症例の半数以上においてプロウイルス量は感度未満であり、慢性期で治療を開始した群と比較し有意に低値であった。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

出願、所得なし。

研究発表

主任研究者

渡邊 大

原著論文による発表

和文

- 1) 渡邊 大. 内科臨床医のための HIV 感染症の知識. 大阪府内科医会誌 17(2), p131-137, 2008

口頭発表

国内

- 1) 渡邊 大, 小川吉彦, 坂東裕基, 矢嶋敬史郎, 谷口智宏, 富成伸次郎, 大谷成人, 上平朝子, 白阪琢磨. Parvovirus B19 による輸血依存性貧血をきたし, 抗 HIV 療法にて軽快した AIDS の一例第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008 年, 大阪
- 2) 渡邊 大. 内科臨床医のための HIV 感染症の知識—他人事ではない HIV 感染症—. 大阪府内科医会定例講演会, 2008 年, 大阪

分担研究者

白阪 琢磨

原著論文による発表

欧文

- 1) SASAKAWA A, YAMAMOTO Y, YAZIMA K, SAKAI M, UEHIRA T, SIRASAKA T, MAKIE T, Liposomal amphotericin B for a case of intractable cryptococcal meningoencephalitis and immune reconstitution syndrome, *The Journal of Medical Investigation* 55(3,4):292-296, 2008
- 2) 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
- 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

上平 朝子

原著論文による発表

欧文

- 1) KUWAHARA T, NAKAKURA T, ODA S, MORI M, UEHIRA T, OKAMOTO G, YOSHINO M, SASAKAWA A, YAJIMA K, UMEMOTO A, TAKADA K, MAKIE T, YAMAMOTO Y. : Problems in three Japanese drug users with Human Immunodeficiency Virus infection, *The Journal of Medical Investigation* 55(1,2) : 156-160, 2008
- 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
- 3) 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

和文

- 1) 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

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

濱口 元洋

原著論文による発表

欧文

- 1) Ibe S, Hattori J, Fujisaki S, Shigemi U, Fujisaki S, Shimizu K, Nakamura K, Kazumi T, Yokomaku Y, Mamiya N, Hamaguchi M, Kaneda T: Trend of drug-resistant HIV type-1 emergence among therapy-naïve patients in Nagoya, Japan: An 8-year surveillance from 1999 to 2006. *AIDS Res Human Retroviruses* 24: 7-14, 2008.
- 2) Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horibe 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 Disease* 45: 1230-1237, 2007.
- 3) Takahashi M, Ibe S, Kudaka Y, Okumura N, Hirano A, Suzuki T, Mamiya N, Hamaguchi M, Kaneda T: No observable correlation between central nervous system side effects and EFV plasma concentrations in Japanese HIV type 1-infected patients treated with EFV containing HAART. *AIDS Res Human Retroviruses* 23: 983-987, 2007.
- 4) Gatanaga H, Ibe S, Matsuda M, Yoshida S, Asagi T, Kondo M, Sadamasu K, Tsukada H, Masakane A, Mori H, Takata N, Minami R, Tateyama M, Koike T, Itoh T, Imai M, Nagashima M, Gejyo F, Ueda M, Hamaguchi M, Kojima Y, Shirasaka T, Kimura A, Yamamoto M, Fujita J, Oka S, Sugiura W: Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Res* 75: 75-82, 2007.
- 5) Hattori J, Okumura N, Yamazaki Y, Uchiyama M, Hamaguchi M, Nishiyama Y, Kaneda K: Beneficial effect of GB virus C co-infection in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals. *Microbiol Immunol* 51: 193-200, 2007.

金田 次弘

原著論文による発表

欧文

- 1) M. Takahashi, M. Konishi, Y. Kudaka, N. Okumura, A. Hirano, N. Terahata, K. Banno and T. Kaneda. A Conventional LC-MS Method for the Determination of Plasma Raltegravir Concentrations. *Biol. Pharm. Bull.*, 31, 1601-1604, 2008
- 2) S. Ibe, U. Shigemi, K. Sawaki, S. Hujisaki, J. Hattori, Y. Yokomaku, N. Mamiya, M. Hamaguchi and T. Kaneda. Analysis of Near Full-Length Genomic Sequences of Drug-Resistant HIV-1 Spreading among Therapy-Naïve Individuals in Nagoya, Japan: Amino Acid Mutations Associated with Viral Replication Activity. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 24, 1121-1125, 2008
- 3) S. Ibe, J. Hattori, S. Fujisaki, U. Shigemi, S. Fujisaki, K. Shimizu, K. Nakamura, T. Kazumi, Y. Yokomaku, N. Mamiya, M. Hamaguchi and T. Kaneda. Trend of Drug-Resistant HIV-1 Emergence among Therapy-Naïve Patients in Nagoya, Japan: an 8-Year Surveillance from 1999 to 2006. *AIDS Research and Human Retroviruses* 24, 7-14, 2008
- 4) M. Takahashi, Y. Kudaka, N. Okumura, A. Hirano, K. Banno and T. Kaneda. Pharmacokinetic parameters of lopinavir determined by moment analysis in Japanese HIV-1-infected patients. *AIDS Research and Human Retroviruses* 24, 114-115, 2008

研究課題：周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究

課題番号：H18-エイズ-一般-004

研究代表者： 和田裕一（国立病院機構仙台医療センター副院長）

研究分担者： 喜多恒和（帝京大学医学部産婦人科准教授）、外川正生（大阪市立総合医療センター小児医療センター部長）、塚原優己（国立成育医療センター周産期産科医長）、名取道也（国立成育医療センター研究所長）、田中憲一（新潟大学医学部産婦人科教授）、五味潤秀人（国立国際医療センター産婦人科医長）、大島教子（獨協医大産婦人科講師）、牛島廣治（藍野大学藍野健康センター特任教授）、早川智（日大医学部病態病例学系微生物学分野教授）

オーガナイザー：稲葉憲之（獨協医大産婦人科教授）

1. 研究目的

当研究の基本目的は①全妊婦 HIV スクリーニングの実現と HIV 母子感染阻止の実現（周産期・小児期における HIV 感染実情の把握）、②最適治療による授乳と経膈分娩の実現の可能性の追求、③感染者から非感染者への安全な生殖医療の提供、④「経膈感染」「母乳感染」のメカニズムの解明と感染阻止、及び⑤HIV 感染予防（国民）と取り扱い（医療従事者）に関する具体的な知識の教育・啓発・広報活動である。

2. 研究方法

1) 周産期・小児医療：

① 妊婦 HIV スクリーニング検査実施率と感染妊婦および感染妊婦から生まれた児の全国調査の継続（和田班・喜多班・外川班）。② これら妊婦・出生児のデータベースを更新した（喜多班・外川班）。③抗ウイルス剤の短長期的影響をみるため非感染出生児の予後調査を実施した（外川班）。④スクリーニング後の診療体制について検討した（スクリーニング後の産科医師用説明マニュアル作成、HIV 周産期体制の実態調査：和田班）。⑤HIV 母子感染予防マニュアル（第5版）他を改訂し全国主要施設に配布した（塚原班）。⑥以上の内容を中心に年3回研究成果発表会を実施して教育・広報活動を実施した。

2) 社会医学：

① アジア・アフリカにおける現地の HIV 母子感染の実態調査（耐性株やサブタイプの検討）と母乳中 HIV 不活性化（flash heating 法）の実用性について検討した（牛島班）。② 母乳からの感染防御を可能とする哺乳瓶の実用化に向けて検討した（名取班）。

3) 生殖医学

①女性のみ HIV に感染しているカップルについての生殖医療指針を作成公表する（五味潤班）。② 体外受精-胚移植の手法により男性のみ HIV に感染しているカップルについて安全性の担保について検討を続けた。また、男性のみ感染しているカップルの人工授精に関する基礎的討を実施した（田中班）。

4) 基礎医学

①絨毛細胞の分化段階と HIV 感受性の検討のため、trophoblastic stem cell のモデルとして絨毛癌細胞株 BeWo を Forskolin で分化誘導し、HIV 複製効率を検討した（早川班）。

倫理面への配慮：医療機関への全国調査においては匿名化などにより登録作業、解析、公表における個人の守秘義務を遵守した。

3. 研究結果 主な研究結果について述べる。

1) 周産期・小児医療 ① ②平成20年度全国病院調査（中間報告）で妊婦 HIV 検査率は98.5%に達した。HIV 感染妊婦は累積595例で、平成20年度は現在まで36例、出生児は32例が報告され非感染31例で感染1例であった。母子感染に関しては分娩様式別の母子感染率は選択的帝王切開0.45%、緊急帝王切開5.56%、経膈20.69%で抗 HIV 療法や選択的帝王切開などの予防対策がおこなわれた場合の母子感染率は0.45%のみで、母子感染はわが国における HIV 母子感染予防対策から逸脱した場合に発生すると推測された。

③非感染児の予後追跡調査では観察期間0-8年8月で87例中発育発達異常や神経筋疾患罹病は報告されず、奇形が3例（副耳、口唇裂、手指低形成）認められた。④HIV 周産期診療体制についての調査ではエイズ拠点病院の80.8%は産科を標榜、90.0%は小児科を標榜しているが、無条件で HIV 感染妊婦・新生児の受け入れ可能な施設は妊婦51.7%、新生児26.5%に過ぎなかった。マンパワーの不足と各診療科の協力体制の整備が必要との意見であった。⑤ HIV 母子感染予防マニュアル他を改定・増刷した。⑥ 今年度研究成果発表会を富山市、仙台市、佐世保市で開催～開催予定である。

2) 社会医学 ①中国雲南省・ベトナムホーチミン市での HIV 母子感染に対する治療法、薬剤耐性株を調べたところ多くの母親は妊娠中抗 HIV 薬を飲んでいなかったが不十分な飲み方があった。ケニアにおいて HIV 陽性母親から生まれた児の7割は人工乳であるが3割は母乳と思われた。母乳の加熱による不活性化に対して、煩雑である、不審がられる、報酬が必要との意見が出た。アルミ缶と固形アルコール燃料と同時に簡易なガスボンベを用いる方法も検討する必要がある。3国で耐性株を見出した。②フィールドでの使用を目的とした哺乳瓶では母乳のフィルトレーション速度が遅く実用性に問題があることが判明した。原因は8μm のホアが母乳中の脂肪成分などにより閉塞しているため、研究室での実験ではより高い圧力をかけることができたためにこの現象が発見できなかったと推測される。今後フィルターの素材、有効面積、より高い圧をかける方法などを検討する。

3) 生殖医学：① 女性のみ HIV に感染している夫婦について、不妊治療として確立している人工授精の手法によって安全な妊娠・出産を可能とするために作成した標準化指針を公表し啓発した。

②前年度から引き続き、HIV 陽性男性陰性女性夫婦に対する体外受精・胚移植の応用を行い、その有用性、安全性について検討し、平成20年12月現在、105組の夫婦に対して治療を行い、65例（61.9%）に妊娠成立を認め、55例で分娩に至っている。母体、出生児ともに二次感染

は認めていない。③ HIV 陽性男性陰性女性カップルに対するより簡便な生殖補助技術として人工授精があるが、基礎的検討として、精子精製過程における精液中細胞の DNA 量が均一であることが望ましく、この均一性についてフローサイトメトリにより解析した。ヒト精液からフリー HIV および感染リンパ球の除去は、Optidenz 沈降平衡法、Percoll 沈降速度差遠心分離法による分画、swim up 法による運動精子回収を行った。精液は血液細胞等の非精子細胞を含むため DNA 量は幅広く分布したが、精製の進行に伴い分布幅は狭小化した。本法は HIV 除去のみならず、DNA 量が均一な精子調製に有用であることが示された。

4) 基礎医学: trophoblastic stem cell のモデルとして絨毛癌細胞株 BeWo を Forskolin で分化誘導し、HIV 複製効率を検討した。その結果、未分化な BeWo は HIV 非感受性であるが、分化誘導を受けると HIV に CD4 非依存性に感染し複製すること、分化の過程で CXCR4 発現は変化しないが、TLR-7, 8 からのシグナルで HIV 複製が調節されることが明らかになった。次に、妊娠中は子宮内局所ならびに全身の免疫系が Th2 にシフトする。HIV 陽性妊婦では妊娠中に抗 HIV 抗体価が上昇するが、同じエピトープを認識する CTL 活性は低下することがある。我々は V3 領域に対する抗体が中和活性を有さず、むしろ遮断抗体として作用する可能性を明らかにした。

4. 考察 感染妊婦および出生児のデータベース作成には 2 次調査さらにその後の追跡調査を実施して産科側と小児科側のデータを照合するためかなりの労力が必要で、かつ臨床現場担当医の協力が不可欠である。この場をかりて現場の担当医のご協力に感謝する次第です。

今回までの調査で HIV 感染妊婦は累積 595 例に達した。毎年 35~40 例が報告され、パンデミックは起こっていないものの、感染妊婦は決して減少はしていない。妊婦 HIV スクリーニングは 98.5% と大多数が検査を受けている中で、わが国における HIV 母子感染予防対策から逸脱した場合に母子感染が発生していることを考慮すると、このところ社会問題化している未受診妊婦や飛込み出産などはハイリスクケースであり今後さらに問題にすべきであろう。一方、スクリーニング段階での陽性~偽陽性者に対する不十分な対応が妊婦やその家族に混乱を引き起こす例が問題視されてきており、今回研究班では陽性者向けあるいは担当医師向けの説明マニュアルを作成することによって、診療体制整備の一助としたが、偽陽性率が 92% を超すこのスクリーニングにおいては、今後は偽陽性を極力減らすためスクリーニング方式の工夫が必要であり検討中である。

HIV 感染者に対する生殖医療の分野では、生殖補助医療の介入による感染を確実に防止する手段や倫理的な側面を考慮する必要がある。基礎的研究の蓄積を重ねておこなう一方で、今回公開講座の形で分担研究会議が実施され倫理的な問題を含め広く意見を伺ったところであり今後も議論の広がりが見込まれる。

周産期医療の崩壊は当然 HIV 周産期医療にも大きく影響し、エイズ拠点病院での対応が困難な地域もあり、拠点病院の再検討や周産期拠点病院と HIV 拠点病院の連携体制の整備が必要であることが再確認された。

5. 自己評価

1) 達成度 概ね計画に沿って研究が実施されたが、疫学研究は軌道に乗り、今後も継続が必要である。

社会医学・基礎医学も今後継続研究を必要とする。

2) 研究成果の学問的・国際的・社会的意義について

HIV 感染妊娠のスクリーニング及びその発生と母子感染に関する詳細な臨床的・疫学的調査わが国において唯一のものであり、平成 11 年度からの継続的調査は日本の妊婦の HIV 感染の動向を公開したものと極めて有益である。妊婦 HIV 陽性・偽陽性者のスクリーニング後の対応に混乱があることが指摘されてきたが、今回作成した医師向けの説明マニュアルはこの問題を解決するひとつのツールとなる。わが国独自の方策を盛り込んだ母子感染予防マニュアルは詳細を極め、絶えず最新の情報を提供しており今回 5 版となり、今後とも臨床の場で利用価値が高い。

生殖医学の分野においては、HIV 感染男性あるいは女性の生殖医療のあり方についての臨床・倫理指針を明らかにした。母乳からの感染防止については、母乳中の HIV 不活性化および母乳からの HIV 移行を防止する哺乳瓶の開発など低開発国での母乳栄養問題解決の糸口になる研究である。

3) 今後の展望

わが国における HIV 感染妊娠およびその出生児の実態調査結果は産科・小児科共同でデータベース化しており、これらの蓄積から得られた evidence をもとに、わが国では HIV 感染妊婦の分娩様式として予定帝王切開術が選択され、HAART を併用した母子感染予防対策を講じることで母子感染率は 0.45% に抑えられてきた。今後、妊娠中の HAART や新生児期の AZT 投与の影響について検討するため有害事象の有無を調査する。また、HIV スクリーニングでは偽陽性率が高く妊婦・家族に不必要な心配、不安を与えることが問題となっており、説明用マニュアルは作成したが、今後偽陽性を減らすスクリーニング方式の検討が必要である。周産期医療の崩壊は HIV 関連周産期医療においても例外ではなく、拠点病院の再検討や周産期拠点病院と HIV 拠点病院の連携体制の整備が必要である。母乳栄養に代わって人工栄養をおこなうことが経済上困難な発展途上国において、もし母乳からの感染が防御できれば大きな福音である。牛島班名取分担班の研究は困難な問題も多いがフィルター装着哺乳瓶や加熱処理による不活性化の臨床応用で母乳からの感染防御を可能とするための第一歩となることが期待される。母子感染のメカニズムの詳細は未だ不明であり、フィールドワークの中から免疫学的な研究によって母子感染のハイリスク因子の解明が期待される。

6. 結論 1) わが国における HIV 感染症の周産期・小児医療の基礎資料となる臨床的・疫学的・社会医学的研究をおこなった。HIV 感染妊婦はパンデミックとはなっていないが、減少の兆しはみられない。2) HIV 感染症における生殖補助医療の関与についての基礎・臨床的検討をおこなった。3) 母子感染のメカニズム解明に関与する基礎的研究をおこなった。

7. 知的所有権の出願・取得 なし

発表業績等：

和田裕一

吉野直人 喜多恒和 蓮尾泰之 林公一 矢永由里子 塚原優己 外川正生 戸谷良造 稲葉憲之 和田裕一：日本における妊娠女性に対する HIV スクリーニング検査実施率～10 年間の変遷：第 21 回日本性感染症学会（東京）2008.12

和田裕一、林公一、吉野直人、蓮尾泰之、稲葉淳一、明城光三、矢永由里子、鈴木智子：わが国における妊婦 HIV スクリーニング検査実施率報告～研究成果発表会とその効果～ 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）「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」報告別冊 2006

和田裕一：HIV 垂直感染とその予防。日本産科婦人科学会雑誌 58(9) 224-228, 2006

Hayashi K, Wada Y, Kita T, Tukahara Y, Yosino N, Inaba J, Akagi K, Hasuo Y, Taniguchi H, Takano M, Hay Hayakawa S, Minoura S, Totani R, Togawa M, Kasai T, Kunikiata T, Inaba N: HIV-screening among pregnant women and perinatal HIV transmission in Japan The 18th FIGO world congress of Gynecology and Obstetrics (2006.11 Kuala Lumpur, Malaysia)

喜多恒和

Kita T, Yoshino N, Tsukahara Y, Togawa M, Inaba N, Wada Y. CHALLENGING PRACTICES ON HIV/AIDS IN JAPAN. 2008. 東京：エイズ予防財団：2008. 担当部分：Epidemiological study on prevalence of HIV infected pregnant women and evaluation of Trans-Vaginal delivery regarding to prevention of Mother-to-Child transmission. 100-102.

喜多恒和. HIV (特集 産婦人科感染症診療マニュアル◆周産期 II、母子感染)。産科と婦人科 2008; 75: 1600-1606.

喜多恒和、和田裕一. HIV 垂直感染とその予防 (特集 妊産婦の感染症とその対策)。産婦人科治療 2008; 97: 502-508.

喜多恒和. わが国における HIV 感染妊娠の現状。東京産婦人科医会誌 2007; 40: 77-80.

谷口晴記、塚原優己、喜多恒和、和田裕一、外川正生、戸谷良造、稲葉憲之. HIV の母子感染と対策。日本臨床 2007; 65: 518-522.

外川正生

尾崎由和、外川正生、葛西健郎、大場悟、國方徹也、吉野直人、榎本てる子、戸谷良造、喜多恒和、和田裕一、塚原優己、稲葉憲之. わが国における HIV 母子感染の現況-全国の病院小児科へのアンケート調査から。日本エイズ学会誌 10 107-117, 2008

外川正生、稲葉憲之. HIV 感染妊婦から出生した児の成長発達支援。第 21 回日本エイズ学会・シンポジウム (2007.11 広島市)

外川正生：感染妊婦から出生した児の成育に関わる問題点。第 20 回日本エイズ学会・シンポジウム：2006.11.30 (東京)

外川正生：わが国における HIV 陽性女性から出生した児の現状について。第 19 回日本性感染症学会・シンポジウム：2006.12.10 (金沢市)

塚原優己

塚原優己、関谷早苗、矢永由里子、内田正子、喜多恒和、外川正生、大金美和、稲葉憲之、和田裕一
シンポジウム 14 「HIV 母子感染予防対策の 20 年」-現在の医学的・社会的問題点とその対策-

The History of HIV Mother to Child Transmission Prevention in Japan - Medical and Social Problems Left until Today- : The Journal of AIDS Research 10 170-174. 2008

塚原優己、相良裕子、喜多恒和、嶋 貴子、外川正生、大金美和、稲葉憲之. 感染女性の妊娠・出産・育児支援：日本エイズ学会誌 9 116-119. 2007

塚原優己：シンポジウム IV 「わが国における HIV 感染妊娠の現状と対応」HIV 感染妊婦への対応～最新のマニュアルから。19 回日本性感染症学会第学術大会。2006.12.9-10 (金沢)

大島教子

稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 根岸正実, 林田志峯, 稲葉未知世, 和田裕一, 喜多恒和, 外川正生, 塚原優己, 名取道也, 牛島廣治, 戸谷良造, 五味淵秀人, 尾崎由和, 吉野直人, 早川 智, 田中憲一, 熊 曙康. 予防と対策「スクリーニング無くして対策無し」

HIV MTCT: Prevention and Measures HIV Screening in Pregnant Women Is the First Step to Prevent HIV Mother - to - Child Transmission (MTCT) The Journal of AIDS Reserch 9 6-10, 2007

大島教子, 林田志峯, 根岸正実, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 西川正能, 渡辺 博, 稲葉憲之

HIV 感染妊婦における頸管粘液中 Secretroy Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI) と Sexually transmitted infection (STI) の関連第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 (横浜) 4. 12-15, 2008

名取道也

名取道也, 山口晃史: 特集 母乳と人工乳一正しい理解と選択一 HIV と母乳, 産婦人科の実際 2007; 56 (3): 371-374
Yamaguchi K, Sugiyama T, Takizawa M, Yamamoto N, Honda M, Natori M: Viability of infectious viral particles of HIV and BMCs in breast milk. Journal of Clinical Virology 2007; 39: 222-225

Hayashi S, Sago H, Kitano Y, Kuroda T, Honna T, Nakamura T, Ito Y, Kitagawa M, Natori M: Fetal pleuroamniotic shunting for bronchopulmonary sequestration with hydrops. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 28: 963-967

田中憲一

Nonaka T, Takakuwa K, Ooki I, Akashi M, Yokoo T, Kikuchi A, Tanaka K: Results of immunotherapy for patients with unexplained primary recurrent abortions - prospective non-randomized cohort study. American Journal of Reproductive Immunology. 2007 58:530-536

Kato S, Hanabusa H, Kaneko S, Takakuwa K, Suzuki M, Kuji N, Jinno M, Tanaka R, Kojima K, Iwashita M, Yoshimura Y, Tanaka K: Complete removal of HIV-1 RNA and proviral DNA from semen by the swim-up method: Assisted reproduction technique using spermatozoa free from HIV-1. AIDS. 2006 20:967-973.

Kato S, Hanabusa H, Kaneko S, Takakuwa K, Suzuki M, Kuji N, Jinno M, Tanaka R, Kojima K, Iwashita M, Yoshimura Y, Tanaka K: Complete removal of HIV-1 RNA and proviral DNA from semen by the swim-up method: assisted reproduction technique using spermatozoa free from HIV-1. AIDS. 20:967-73, 2006.

Takakuwa K, Mitsui T, Iwashita M, Kobayashi I, Suzuki A, Oda T, Torii Y, Matsumoto M, Yahata G, Tanaka K: Studies on the prevalence of human papillomavirus in pregnant women in Japan. J. Perinat. Med., 34: 77-79, 2006

五味淵秀人

五味淵秀人, 大金美和, 松岡恵, 喜多恒和, 外川正生, 塚原優己, 和田裕一, 稲葉憲之: HIV 感染女性のパートナーへの感染回避可能な妊娠に関する検討. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会 (広島) 11. 28-30, 2007

牛島廣治

Usami M, Quang DT, Okitsu S, Ushijima H. Study on G-protein coupled receptors in choriocarcinoma cell-lines, trophoblasts and breast milk cells: high expression of CCR9 in placenta J Tropical Pediatrics (submitted)

早川 智

Watanabe N, Hatano J, Asahina K, Hayakawa S: Molecular cloning and histological localization of a LH like substance in bottlenose dolphin (Tursiops truncatus) placenta. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2007 ;146:105-18.

Murayama R, Harada Y, Shibata T, Kuroda K, Hayakawa S, Shimizu K, Tanaka T. Influenza A virus non-structural protein 1 (NS1) interacts with cellular multifunctional protein nucleolin during infection. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Nov 3:362

研究課題：HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究

課題番号：H18-エイズ一般-013

研究代表者：今井光信（神奈川県衛生研究所 所長）

研究分担者：中瀬克己（岡山市保健所 所長）、立川夏夫（横浜市民病院 感染症内科 部長）、

貞升健志（東京都健康安全研究センター 微生物部 専門副参事）、川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課 主任研究員）、

長野秀樹（北海道立衛生研究所 ウイルス科長）、小島弘敬（東京都南新宿検査・相談室 室長）、

松浦基夫（特定非営利活動法人 CHARM 理事）、日野 学（日本赤十字社 血液事業本部 副本部長）、

玉城英彦（北海道大学大学院 予防医学 教授）、木村和子（金沢大学大学院 医療薬理学 教授）、

矢永由里子（エイズ予防財団 研修・研究課長）、嶋 貴子（神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究員）、

加藤真吾（慶應大学医学部 微生物学 専任講師）、杉浦 互（国立名古屋医療センター臨床研究センター 部長）

1. 研究目的

本研究班は、HIV 検査相談の機会を活用して、HIV 感染者の早期発見・早期治療と感染予防・感染拡大の防止を図るため、(1) HIV 検査相談機会の拡大、(2) 相談・カウンセリングの質的向上、(3) HIV 検査技術の開発・改善と導入・普及等に関する研究を行った。

2. 研究方法

上記三課題の研究実施のため、HIV 検査相談の実施機関（保健所、医師会・NGO 等への委託による検査相談機関、医療機関、即日検査を実施している民間クリニック）、HIV 検査技術および検査相談技術の研修機関（エイズ予防財団、国立保健医療科学院、国立感染症研究所）、HIV 検査の実施機関（地方衛生研究所、民間検査センター、医療機関、日本赤十字社等）および大学等の研究機関からなる研究協力体制を構築し研究を行った。（各課題毎の具体的研究方法については研究結果の項を参照）

（倫理面への配慮）

エイズ患者・HIV 感染者・HIV 検査希望者への対応に当たっては、特にプライバシーの保護に配慮するとともに、偏見差別のない接遇を心がけた。検査結果に関しては、そのプライバシーの保護に努めるとともに、当事者への迅速な還元に努めた。

3. 研究結果と考察

（1）HIV 検査相談機会の拡大に関する研究

① HIV 検査相談の広報に関する研究

ホームページ「HIV 検査・相談マップ」による情報提供は、イベント情報等も含め最新の HIV 検査相談の情報提供に極めて有効に機能しており 2008 年一年間のアクセス数はパソコンから 90 万件、携帯からは 50 万件に達した。

また、その解析から都市部の利便性の高い検査相談施設へのアクセス数が多いこと、大阪の検査相談施設へのアク

セス数は東京でのアクセスの半分以下と少ないなど興味深い事実も分かった。

② 保健所における利便性の高い検査の普及に関する研究

この3年間に「保健所等における即日検査のガイドライン」、「HIV 検査相談の説明相談の事例集Ⅰ・事例集Ⅱ」、「HIV 検査相談の研修のガイドライン」等を作成し、全保健所等に配布し、即日検査の普及とその質の向上に努めた。2008 年1月のアンケート調査の結果では全国の半数以上の保健所等で即日検査や休日夜間等の利便性の高い検査相談が導入され、また検査数・陽性数共に大幅に増加していることが分かった。

③ 医療機関における HIV 検査相談機会の拡大に関する研究

即日検査を導入し HIV 検査に積極的に取り組んでいる民間クリニック 21 カ所についてホームページ「HIV 検査・相談マップ」に紹介し、その受検者の動向調査を行った結果、2007 年の1年間の受検者数は 1.5 万件、陽性者数は 73 件と全国の保健所等無料検査に比較して、検査数は 10%、陽性数は 14%に相当しており、これら民間クリニックにおける HIV 検査相談の有用性と今後さらに拡大していくことの有効性が実証できた。また、これら受検者の多くがホームページ「HIV 検査・相談マップ」を利用して受検しており、このHPによる継続的情報提供の重要性・有効性についても実証できた。なお、これらクリニックにおける HIV 検査相談の質の向上とさらなる拡大のため必要となるクリニック用ガイドラインの作成は今後の課題である。また、全国に先駆けて開始した佐久総合病院における無料 HIV 即日検査や、人間ドック受診者を対象とした HIV 検査への呼びかけ等の試みの解析から、地方都市における地域特性を反映した問題も含め今後解決すべき課題の多いことが明らかになった。

④ 血液を用いない検査法による HIV 検査相談機会拡大の可能性に関する研究

唾液で検査できる HIV 迅速検査キット (OraQuick) を米国 OraSure 社の協力で入手し、民間クリニックにおいて HIV 検査希望者の同意を得て、血液による通常の迅速検査と並行して唾液検査を行い、その性能と意義について検討した結果、偽陽性は現在の迅速検査キットに比べやや少なく、また、受検者へのアンケート調査では、より検査を受けやすくなるとの回答が多かったが、HAART 治療中の HIV 感染者では陰性となる等の問題もあり、その活用には今後さらに慎重な検討を要することが分かった。

⑤ 郵送検診による検査機会拡大の可能性に関する研究

3 年間の調査で、郵送検査による HIV 検査の受検者が年々増加傾向にあり、年間 2 万人の受検者中、およそ 200 名が郵送検査で陽性 (スクリーニング検査陽性) の通知を受けていることが分かった。また、パネル血液による精度調査では、各社とも検査結果に不一致例は見られなかったが、陽性の通知を受けた受検者のその後の行動は不明であり、そのフォローについては今後の課題である。

⑥ 自己診断キットに関する研究

3 年間の研究で、インターネット販売の HIV 自己診断キット (個人輸入) に関しては様々な問題があることを明らかにしたが、これらサイトも年々増加しており、HP を通じて注意勧告するとともにその実態と動向を継続して調査する必要があることが分かった。

(2) HIV 検査・相談の質的充実に関する研究

① HIV 検査相談に関わる人のための各種ガイドラインの作成

HIV 検査相談の質の向上のため、即日検査のガイドライン、説明相談のための事例集 I (陰性事例を中心に)、事例集 II (要確認検査事例と確認検査陽性事例を中心に) に加え、HIV 研修のためのガイドラインと資料集の作成を行い、全国の保健所等 HIV 検査担当者に配布した。

また、各種の研修会等でその活用を図り、HIV 検査相談の質的充実を努めた。

③ 性感染症検査を HIV 検査相談と同時実施することの効果に関する研究

HIV 検査相談の中で他の性感染症 (梅毒、HBV、クラミジア) 検査を希望に応じて同時に実施することの意義について、南新宿検査・相談室、保健所、民間クリニック等の受検者を対象に調査した結果、HIV 陽性者では梅毒抗体、クラミジア抗体、HBc 抗体、HBs 抗原等の陽性率がいずれも高いことが分かった。また、HIV 陰性の MSM においても、梅毒、HBV 感染マーカーの陽性率がかなり高いことが分かった。このため、クラミジア抗体や HBV 感染マーカーの結果は性感染症に対する無防備なセックスの指標として、検査後の説明相談において有用であることが分かった。

(3) HIV 検査技術の質的充実に関する研究

① HIV 抗体の定量測定による感染時期の推定に関する検討

PA 法による抗体量の測定と BED 法による全抗体中の HIV 特異抗体の比率の測定により、感染後のおよその経過期間を推定する方法の検討を行い、HIV-1 PA 値が 1000 倍以内であれば 1~2 ヶ月以内、BED 測定値が 0.4 以下であれば 3 ヶ月以内、0.8 以下であれば 6 ヶ月以内のおおよその目安に使えることが分かった。この方法による検討の結果、保健所等の HIV 検査相談で陽性となったグループと献血で陽性となったグループは、感染初期の陽性者の比率がほぼ同じであることが分かった。

② 汎用のリアルタイム PCR 装置を用いた HIV-1 RNA 定量法の開発

新たなキット「コパス TaqMan HIV-1」の発売に伴い、従来の「アンプリコア HIV-1 モニター-v1.5」は 2009 年末で発売中止になるが、新たな検査キットでは高額な専用機器が必要なため、大規模の検査センター以外では市販キットによる HIV-1 RNA 検査が困難となる。また、その依頼検査には再検査分も含め通常 3.5 ml の血漿が必要となる。このため、より少量の血液で検査可能で、汎用機器を用いて、各地の衛生研究所等でも実施可能な核酸増幅法の開発を行い、コパス TaqMan と同程度の感度と精度を有することを明らかにできた。現在、複数の地方衛研でその実用性について検討中である。

4. 自己評価

1) 達成度および研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ホームページ「HIV 検査・相談マップ」による検査情報の提供、即日検査の普及による利便性の向上や各種ガイドライン・事例集の作成と配布、それらを活用した研修等により、受検者数の増加と検査相談の質の向上に貢献できたことから達成度及び研究の社会的意義は高いと思われる。

2) 今後の展望について

保健所等における HIV 検査相談と現在の 21 の協力民間クリニックに加え、さらに多くの STD クリニック等における HIV 検査相談機会の拡充についても今後の課題と思われる。

5. 結論

この 3 年間で受検者数、検査での陽性者数共に大幅に増加したが、その陽性数は新規 HIV 感染者報告数の半数と不十分であり、今までの成果を踏まえつつ、引き続き HIV 検査相談の一層の充実を図ることが必要である。

6. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

HIV プログラムの測定法に関して申請中。

研究発表

原著論文による発表

欧文

- 1) Kondo, M., Sudo, K., Tanaka, R., Sano, T., Sagara, H., Iwamoto, S., Takebe, Y., Imai, M., Kato, S. Quantitation of HIV-1 group M proviral DNA using TaqMan MGB real-time PCR. *J. V. Meth.*, in press.
- 2) Usuku, S., Noguchi, Y., Sakamoto, M., Adachi, T., Sagara, H., Sudo, K., Nishizawa, M., Kondo, M., Tochikubo, O. and Imai, M. Analysis of a Long-Term Discrepancy in Drug-Targeted Genes in Plasma HIV-1 RNA and PBMC HIV-1 DNA in the Same Patient. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 59, 122-125, 2006
- 3) Ditangco, RA., Kanda, K., Obayashi, Y., Matibag, GC., Tamashiro, H. Mainstreaming HIV/AIDS program into infrastructure development and community preparedness. *AIDS*, 22(1), 167-69, 2008.
- 4) Kuji, N., Yoshii, T., Hamatani, T., Hanabusa, H., Yoshimura, Y., and Kato, S. Buoyant density and sedimentation dynamics of HIV-1 in two density-gradient media for semen processing. *Fertil. Steril.* (in press)
- 5) Tanaka, R., Hanabusa, H., Kinai, E., Hasegawa, N., Negishi, M., and Kato, S. Intracellular efavirenz levels in peripheral blood mononuclear cells from HIV-infected individuals. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52(2), 782-785, 2008.
- 6) Kato, S., Hanabusa, H., Kaneko, S., Takakuwa, K., Suzuki, M., Kuji, N., Jinno, M., Tanaka, R., Kojima, K., Iwashita, M., Yoshimura, Y., and Tanaka, K. Complete removal of HIV-1 RNA and proviral DNA from semen by the swim-up method: Assisted reproduction technique using spermatozoa free from HIV-1. *AIDS*, 20(7), 967-973, 2006.

和文

- 1) 山田里佳, 嶋 貴子, 今井光信, 谷口晴記, 和田裕一, 塚原優己, 稲葉憲之. 妊婦 HIV スクリーニング検査の偽陽性に関する検討. *日本性感染症学会誌*. 19(1):122-126, 2008.
- 2) 中瀬克己, 佐野 (嶋) 貴子, 今井光信. 性感染症の検査体制の現状と課題—保健所等における HIV 検査体制を中心に—. *日本臨牀* 67(1): 30-36, 2008.
- 3) 中瀬克己. HIV 検査相談 “その充実と今後の方向を考える” 保健所の立場から. *日本エイズ学会誌* 10(4) 314, 2008.
- 4) 今井光信, 中瀬克己, 小島弘敬, 加藤真吾, 杉浦互, 栗原健, 白坂琢磨. HIV 検査および検査体制—技術の進歩と今後の課題. *日本エイズ学会誌* 9(3): 202-208, 2007.
- 5) 今井光信, 嶋 貴子, 須藤弘二, 宮崎裕美, 近藤真規子. HIV 検査相談体制について—HIV 即日検査の導入から普及まで—. *保健医療科学*. 56(3): 203-209, 2007.
- 6) 嶋 貴子, 須藤弘二, 近藤真規子, 倉井華子, 相楽裕子, 今井光信. 蛍光酵素免疫測定法による新しい HIV 抗原抗体同時検出試薬 (第4世代) の検討. *感染症学雑誌*. 81(5): 562-572, 2007.
- 7) 須藤弘二, 嶋 貴子, 近藤真規子, 加藤真吾, 今井光信. Real-time PCR を用いた HIV-1 RNA 測定キットの基礎的検討. *感染症学雑誌*. 81(1):1-5, 2007.
- 8) 中瀬克己他. 「日本における HIV 感染予防戦略」パートナーマネージメントの意義. *日本エイズ学会誌* 9(4), 354-356, 2007.
- 9) 今井光信, 中瀬克己, 小島弘敬, 加藤真吾, 杉浦 互, 栗原 健, 白坂琢磨: HIV 検査および検査体制—技術の進歩と今後の課題—. 第20回 日本エイズ学会 シンポジウム記録. 9(3):202-208, 2007.
- 10) 貞升健志, 長島真美, 新開敬行, 尾形和恵, 仲真晶子, 矢野一好: 東京都における 2007 年 HIV 検査陽性例の遺伝子学的, 血清学的解析. *日本エイズ学会誌* (投稿中)
- 11) 小島洋子, 川畑拓也, 森 治代, 大石 功, 大竹 徹: Recent Diversity of HIV-1 in Individuals who visited STI-related clinics in Osaka, Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* 14, 51-55, 2008.
- 12) 川畑拓也, 小島洋子, 森 治代, 大竹 徹, 大國 剛: 当所にて HIV 感染を確認した, 2 例のイムノクロマトグラフィー法陰性の感染初期例. *感染症学雑誌*, 81(1), 76-77, 2007.

- 13) 廣岡憲造, 前川勲, 増地あゆみ, 今井光信, 宇佐美香織, 神田浩路, 玉城英彦. 北海道における HIV 検査のニーズに関する Web 調査. 日本エイズ学会雑誌 9(1): 36-46, 2007.

口頭発表

海外

- 1) M. Kondo, K. Sudo, T. Sano, H. Kurai, Y. Sagara, S. Iwamuro, W. Sugiura, Y. Takebe, M. Imai. The genetic diversity of HIV-1 subtype B in Tokyo and Yokohama area, Japan. XVII International AIDS Conference. (3-8 August, 2008, Mexico city, Mexico)
- 2) S. Kato, K. Sudo, R. Tanaka. Novel assay using PCR and mass spectrometry for quantification of minor populations of HIV-1 carrying drug-resistant mutations. XVII International AIDS Conference. (3-8 August, 2008, Mexico city, Mexico)

国内

- 1) 田中理恵, 古谷茂之, 林 邦彦, 今井光信, 加藤真吾. HIV-1 RNA定量キットのコントロールサーベイ. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008年, 大阪.
- 2) 近藤真規子, 田中理恵, 須藤弘二, 佐野貴子, 岩室紳也, 倉井華子, 立川夏夫, 相楽裕子, 加藤真吾, 今井光信. 汎用リアルタイムPCR装置を用いたHIV-1 RNA定量法の検討. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008年, 大阪.
- 3) 星野慎二, 井戸田一朗, 広岡 直, 中澤よう子, 佐野貴子, 今井光信. カ나가ワレインボーセンターにおけるHIV即日検査事業. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008年, 大阪.
- 4) 佐野(嶋)貴子, 山中 晃, 金子 恵, 井戸田一朗, 平井由児, 岩室紳也, 須藤弘二, 近藤真規子, 今井光信. 唾液で検査可能なHIV迅速検査試薬の検討. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008年, 大阪.
- 5) 須藤弘二, 佐野貴子, 近藤真規子, 加藤真吾, 今井光信. HIV郵送検査に関する実態調査および検査精度の調査. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008年, 大阪.
- 6) 立川夏夫, 倉井華子, 吉村幸治. HIV 感染半明時の告知の内容についての検討. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008 年, 大阪.
- 7) 立川夏夫, 倉井華子, 吉村幸治. リアルタイム PCR 法 (TaqMan 法) による HIV-1 RNA 定量法の治療時の安全域の推定について. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008 年, 大阪.
- 8) 長島真美, 新聞敬行, 尾形和恵, 原田幸子, 貞升健志, 仲真晶子, 矢野一好: BED assay を使用した東京都内保健所等における HIV 検査陽性例の血清学的解析. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008 年, 大阪.
- 9) 小島洋子, 川畑拓也, 森 治代. 大阪府の HIV/HBV 重感染例における HBV 遺伝子型別. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008 年, 大阪.
- 10) 川畑拓也, 小島洋子, 森 治代, 大國 剛, 古林敬一, 早川謙一, 木村博子, 岩佐 厚, 谷口幸一, 谷口 恭. 大阪府内の診療所を定点とした HIV 疫学調査. 第 24 回地研全国協議会近畿支部疫学情報部会定期研究会, 京都, 2008
- 11) 古林敬一, 大國 剛, 川畑拓也. 抗体陰性の時期に発見された HIV 感染症例. 第 29 回大阪 STI 研究会, 大阪, 2008
- 12) 松浦基夫: 委託で検査相談を行っている NGO/NPO の立場から一検査相談事業担当者に対する研修体制, シンポジウム「HIV 検査相談—その充実と今後の方向を考える—」, 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008 年, 大阪.
- 13) 矢永由里子, 辻麻理子, 高田知恵子, 今井敬幸, 林公一, 蓮尾泰之, 明城光三, 吉野直人, 喜多恒和, 稲葉憲之, 和田裕一: 妊婦 HIV 検査実施についての検討 ~妊婦 HIV 一次検査実施マニュアル作成の経緯と反応を中心に~, 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008 年, 大阪
- 14) 加藤真吾, 榎本 茜, 田中理恵. 正しい血中ウイルス量を求める方法の検討. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008 年, 大阪.

医療保健施設での医療者主導による HIV 検査およびカウンセリングに関するガイドランス。

1. AIDS の血清学的診断, 2. HIV 感染症 - 診断, 3. カウンセリング, 4. ガイドライン,
I. 世界保健機関, II. UNAIDS.

ISBN 978 92 4 159556 8

(NLM 分類: WC 503.1)

©世界保健機関(WHO) 2007 年

本書に関するすべての権利は世界保健機関が所有する。世界保健機関の刊行物は以下から入手可能である: WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264, fax: +41 22 791 4857, e-mail: bookorders@who.int)。世界保健機関の刊行物を複製・翻訳する場合は(販売目的、非営利目的による配布にかかわらず)、上記所在地の WHO Press (fax: +41 22 791 4806, e-mail: permissions@who.int) に許可を求めること。

本書で用いられている名称および資料の表示方法は、国、領土、都市、地域またはその権力当局の法的立場に関する世界保健機関の見解を表明したものである。その国境や境界線の画定に関する見解を表明したものである。地図上の点線は大まかな境界線を示したものであり、未だ完全な合意が得られていないものもある。

具体的な企業名や一部製造者の製品が記載されている場合、同様の性質をもつ他の企業や製品よりもこれらの企業や製品が好ましいとして世界保健機関が支持・推奨しているわけではない。誤りや過失による場合を除き、製品の商標名は、識別のために頭文字を大文字にして表記する。

本書に記載されている情報を検証するために、世界保健機関は適切なあらゆる対策を講じているが、発表された資料の流布にあたっては、明示的にせよ暗示的にせよ世界保健機関はいかなる種類の保証も行わない。資料を解釈し、利用する際の責任は読者にある。その利用によって生じた損害については、世界保健機関は一切の責任を負わないものとする。

Published by the World Health Organization in 2007

under the title *Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in healthcare facilities*

©World Health Organization 2007

本書はエイズ予防財団が WHO Director General から翻訳の許可を得て作成されたものです。

平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
「エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究」
研究代表者 木村 哲 (東京通信病院、エイズ予防財団)

医療保健施設での医療者主導による
HIV 検査およびカウンセリング
に関するガイダンス

2007 年 5 月



UNAIDS
JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS

UNHCR
UNICEF
WFP
UNDP
UNFPA
UNODC
ILO
UNESCO
WHO
WORLD BANK



**World Health
Organization**

目次	3
目次	3
要旨	5
1. 序文	15
1.1 背景	15
1.2 利用者主導による HIV 検査およびカウンセリングの規模拡大	15
1.3 医療者主導による HIV 検査およびカウンセリングの規模拡大	16
1.4 本ガイドランスの調整	18
2. 目的	20
3. 用語の定義	22
4. 医療者主導による HIV 検査およびカウンセリングに対する HIV の流行型別の推奨	24
4.1 すべての流行型に対する医療者主導による HIV 検査およびカウンセリング	24
4.1.1 症状が認められる患者	24
4.1.2 HIV 曝露歴のある症状を有する小児	25
4.1.3 HIV を予防するために包皮切開術を受ける男性	25
4.2 一般住民のあいだでの HIV 流行下における医療者主導による HIV 検査 およびカウンセリング	26
4.2.1 すべての医療保健施設での実施	26
4.2.2 実施の優先順位	26
4.3 HIV の集中的流行および HIV の低レベルでの流行の状況下における医療者主導による HIV 検査およびカウンセリング	30
4.3.1 医療者主導による検査およびカウンセリングは症状のある患者を優先して実施すること	30
4.3.2 特定の医療保健施設での医療者主導による HIV 検査およびカウンセリング実施の オプション	31
4.4 勧告の要約	32
5. 実施可能な環境の確保	34
5.1 推奨される HIV 関連の各種サービス	34
5.2 患者を支援する社会的・政策的・法的枠組み	36
5.2.1 基本的要素	36
5.2.2 その他の対策	38
6. プロセスおよび要素	40
6.1 検査前の情報提供とインフォームドコンセント	40
6.1.1 インフォームドコンセントを取得するための最低限の情報	40
6.1.2 その他、妊婦または妊娠の可能性のある女性への情報	41
6.1.3 小児の場合の特別な検討事項	41
6.1.4 青年の場合の特別な検討事項	42
6.1.5 重症患者	43
6.1.6 検査を拒否した場合のフォローアップ	43
6.2 検査後のカウンセリング	44
6.2.1 HIV 陰性の人に対する検査後のカウンセリング	44
6.2.2 HIV 陽性の人に対する検査後のカウンセリング	44
6.2.3 HIV 陽性の妊婦に対する検査後のカウンセリング	45
6.3 その他の HIV 関連サービスへの紹介	45
6.4 検査の頻度	46
7. HIV 検査技術	47
7.1 検討すべき要因	47
7.2 検査アルゴリズム	48
8. プログラムに関する検討事項	49
9. モニタリングと評価	52
付録	53
関連情報源	53
注釈および参考文献	57

要 旨

1. 序 文

本書は、医療保健施設での医療者主導による HIV 検査およびカウンセリングについて、高まりつつある基本的な実践上のガイダンスの国レベルでのニーズに応えるためのものである。本書は、政策立案者、HIV/AIDS プログラムの企画担当者や調整担当者、医療者、HIV/AIDS 関連サービスを提供する非政府組織、市民団体を含む幅広い読者を対象としている。

サハラ以南のアフリカで実施された調査では、HIV 検査を受け、その結果の通知を受けたことのある人の割合は中央値で男性 12%、女性 10%にすぎないことが示されている。HIV 治療、ケア、サポートを HIV 感染者が適時に受けられる機会を増やすため、HIV 感染状況に関するより多くの情報を得ることが不可欠であり、それによって他者への伝播を防ぐための情報や手段を得る機会を HIV 感染者に提供できる。2005 年の G8 首脳会議および 2006 年の国連総会で承認された HIV の予防・治療・ケア・サポートへのユニバーサルアクセス（すなわち、必要とするすべての人が均等にこれらのサービスを受けられるようにすること）を実現させるために、HIV 検査およびカウンセリングを受ける機会を増やすことはきわめて重要である。

WHO および UNAIDS は、利用者主導による HIV 検査およびカウンセリングの継続的な拡大を今後も積極的に支援するが、それ以外にも多様な革新的アプローチが必要であることを認識している。医療保健施設は、HIV の予防・治療・ケア・サポートを必要とする HIV 感染者と接する重要な拠点である。先進国のみならず資源制約のある国の調査からも、医療保健施設では個々の人たちの診断やカウンセリングを提供する機会が見逃されているのが現状であり、医療者主導による HIV 検査およびカウンセリングによって診断および HIV 関連の各種サービスへの利用が促されることが示唆されている。一方、医療者主導による HIV 検査およびカウンセリングは患者に対する強要や開示による有害な結果の可能性も懸念されることから、医療者の適切な訓練と指導、ならびにプログラムの綿密なモニタリングと評価が強調されている。

本書で、医療保健施設での医療者主導による HIV 検査およびカウンセリングについて、検査前の簡単な情報を含む「オプトアウト」アプローチを推奨している。このアプローチは、2003 年に定めた WHO の政策オプションおよび HIV 検査に関する 2004 年の UNAIDS/WHO 政策声明に沿ったものである。このアプローチでは、1) 流行の状況にかかわらず、臨床症状が基礎疾患である HIV 感染に起因すると思われる患者すべてに対して、2) HIV が一般に蔓延した状況下では医療保健施設を受診した患者すべてに対して標準的な医療措置の一環として、また 3) 低レベルの集中的な流行の場合には HIV 検査を選択的に実施することを推奨している。検査を望まない者は HIV 検査の拒否をはっきりと示すことが必要である。HIV 検査結果を開示