

#### 4. TDF関連変異について

K65R変異はTDF耐性と言われ、ddIやABCやd4Tで誘導されるとされている。本院の患者コホートでは2004年にABC+3TC+TDFを使用した1人にのみ1回検出された(HIV RNAは97000c/mL)。その後は多数のTDF使用例があるが、レジメンが強力であるためか本変異は経験されていない。

Q151M変異は2003年、2人に7回検出した。TDFは本変異があっても活性を保つと報告されているが、本院の1人はTDF服用中の高ウイルス量の患者であった。

#### 5. K103変異について

K103変異は非核酸系逆転写酵素阻害剤であるEFVやNVPへの耐性として有名である。不規則な服薬などで容易に耐性化を生じ、genetic barrierが低いと臨床家を嘆かせる。一度この変異を獲得すると、再チャレンジは成功しない。本コホートでの第1例は1999年で、以来9人に37回検出された。治療歴がない患者では3人に検出され、それぞれ2004年にK103T、2005年にK103R、2008年にK103Nであった。

#### 6. プロテアーゼ領域の主要変異について

主要変異とは特定の薬剤の存在下に最初に出現する変異で、その後に加わる変異で薬剤感受性が減じていくものである。副変異は主要変異に引き続いて発現する変異であり、単独では薬剤耐性を示さない。しかし6箇所以上蓄積すると耐性化が見られる。いくつかの変異は自然発生の遺伝多型としても観察されており、薬物服用者からの感染なのか自然発生かは区別できない。

D30N変異はNFV耐性として特異的な主要変異として有名である。本コホートでは1998年以来4人に

22回検出され、いずれもNFV服用中であった。

M46I/L変異はIDV耐性のMajor変異である。1998年以来11人で63回検出された。2009年の新規例のみ未治療で検出されたが、その他ではSQV、IDV、FPV、ATVの治療中で他の変異と共に検出された。

V32IとI47V/AはLPV耐性、I50LはATV耐性、Q58EとT74PはTPV耐性の主要変異であるが、本コホートでは検出されなかった。

V82A/F/T/SはIDV、LPV、TPVの主要変異であるが、4人に28回検出された。検出された時期にはIDVを服用していなかったが、全例が過去に服用歴があった。

I84VはATV、DRV、FPV、IDV、TPVの主要変異である。本変異は4人で25回検出された。1998年と2001年にSQV服用の2人、2005年と2006年のFPV服用例であった。いずれも2箇所から10箇所の副変異を伴っていた。

N88SもATV耐性の主要変異で5人から23回検出された。2001年にATV服用歴はないがIDV服用歴のある患者で出現した。

L90MはNFV、SQVの主要変異であり、その他のプロテアーゼに対しても副変異となる。10人に83回検出され、全例がNFVまたはSQVの服用歴があった。

#### 7. プロテアーゼ領域の副変異について

【表2】の右側に示すように、非常に多数の検出がみとめられた。これらを合理的に説明することは難しい。多くの感染者は副変異を複数持っていたり、主要変異を伴っている例があり、変異HIVの感染を疑うことが可能である。しかしプロテアーゼ阻害剤による治療歴がない血液製剤による感染者でも、L10I、M36I、A71V/T、V77Iが検出されることがあ

表2 プロテアーゼ領域のアミノ酸変異の出現数

Primary mutation on Protease				Secondary mutation on Protease			
AA substitution	Patients	Yield	noTx	AA substitution	Patients	Yield	noTx
D30N	4	22	0	L10I	25	114	14
M46I	11	63	1	G16E	3	3	3
I54V	8	43	1	K20R/I/T	15	62	5
V82A	4	28	0	L24I	1	2	0
I84V	4	25	0	L33F	3	10	0
N88S/D	5	23	0	M36I	25	98	13
L90M	10	83	0	I54L	8	43	1
				D60E	2	3	2
				I62V	9	10	6
				A71V/T	24	94	15
				G73S	3	19	0
				V77I	33	70	21
				V82A/S/F	4	28	0
				I93L	1	1	1

る。むしろ自然に発生した遺伝多型を強く思わせる。

プロテアーゼ阻害剤を服用中であるにも拘わらず、低濃度のウイルス血症が認められ、遺伝子型検査では耐性変異を示さなかった例が7人あり、2006年の1人はATV治療によってウイルス量が低下中であった。しかし2001年までの6人が服用していたのはSQV、IDV、NFVであった。薬剤の効力が低いか、吸収不良のためか、服薬アドヒアランスの不良が考えられた。

## 8. その他

RALについてはY143、Q148、N155の変異があるが、本コホートでは検討件数が少ないためか検出されていない。EnfuvirtideやMaravirocについては使用経験がない。

## D. 考察

### 本研究の限界について

- 1) 本研究は後ろ向き観察研究である。同一患者で異なる時期の検査結果を解析した。薬物治療歴も様々である。従って、受診回数が多く注目度が高い患者ほど、繰り返し検査を受けるというバイアスがある。
- 2) 耐性検査は検査時の血中にある主流のストレインについて調べており、20%未満のストレインについては見えてこない。さらに体内には中枢神経、腸管壁、生殖器などに潜むストレインもわからない。
- 3) 本検査の治療への応用で考えておく事項がある。つまり見えている結果から判定できるのは、どの薬剤を治療に使ってはならないという情報であり、将来どの薬剤が有効であるという情報ではないということである。
- 4) 薬剤耐性遺伝子検査の臨床で困難なことは、耐性の存在が臨床的な悪性度を反映している訳ではないこと、複合した変異を有する場合の解釈には専門家の考察が必要であることに尽きる。
- 5) 薬剤耐性HIVの蔓延を調査するには、未治療患者の初回検査の解析が適している。この件については、別の報告書に記載したので参照して頂きたい。

## E. 結論

抗HIV薬の使用によりHIVは標的酵素のアミノ酸配列を変えて適応をはかる。薬剤の使用歴により、逆転写酵素領域・プロテアーゼ領域にそれぞれ薬剤特有の変異が観察された。ただ当初恐れられたほどの耐性HIVが蔓延している印象はない。今後はウイ

ルス抑制効果の強力な薬剤を使用したレジメンにより、治療に成功して耐性変異の機会が減るのか、新たな耐性変異が発生して、HIVとの闘いが果てしなく続くのか、どちらのシナリオになるのであろうか。

## F. 健康危険情報

特にない。

## G. 研究発表

特にない。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特にない。



### 研究要旨

## 北陸ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究

研究分担者 上田 幹夫 石川県立中央病院血液内科 診療部長

北陸ブロックにおける新規感染者の薬剤耐性HIV-1伝播の現状を把握するために、2009年に新規に診断された4例のHIV感染者に対して薬剤耐性検査を行った。その結果、プロテアーゼ領域では一次変異は認められず、逆転写酵素領域でも高度耐性変異は認められなかった。しかし、プロテアーゼ領域の二次変異は4例全例で検出され、逆転写酵素領域ではV106Iが1例に、T215Lが2例に検出された。抗HIV療法中の人が増加している中、新規にHIV感染が診断される人も増えており、新たな耐性HIVの出現やその伝播が危惧される。

### A. 研究目的

本邦における薬剤耐性HIV-1伝播の状況を把握する研究の分担として、北陸ブロックにおける新規あるいは未治療慢性HIV-1感染者における薬剤耐性変異の状況を調査し、薬剤耐性HIVの発生動向を把握する。同時にサブタイプ解析を行い、新規診断感染者のHIV-1サブタイプの頻度についても調査する。

### B. 研究方法

薬剤耐性検査は、初診時または服薬開始前の検体を用いて行った。検査の同意を得た後、検査は外部の検査会社と研究機関に委託した。今年度は、サブタイプ解析は施行できなかった。

### (倫理面の配慮)

患者には担当医から説明を行い、同意を得た後、検査を行った。また、サンプルの患者情報は記号化し、プライバシーの保護に配慮した。なお、本研究は石川県立中央病院倫理委員会で承認されている。

### C. 研究結果

当院における2009年1月から12月までのHIV感染者・AIDS患者での新規登録数は6例である。平成21年に耐性検査を行った症例は4例で、問診とデータからは感染初期と判断される例はなかった。

耐性検査の結果、プロテアーゼ領域では4例全員に耐性に関与する変異が確認されたが、全て二次変異であった(表1)。逆転写酵素領域では、V106Iが1例に、T215Lが2例に確認された。

表1 薬剤耐性変異の解析結果(2009年)

No.	RT	Pro
1	—	M36I, I62V, A71V, I93L
2	V106I, V179D	L63P, V77I
3	T215L	I62V, I64V
4	T215L, V179D	M36I, I15V, I62V

## D. 考察

平成21年新規にエントリーしたのは4例であった。逆転写酵素領域ではエトラビリンに耐性を示すというV106Iが1例に検出された。2009年9月、北陸ブロック内拠点病院にアンケート調査をした時には、エトラビリンを処方している施設はまだ無かった。T215Y or FのリバータントとされるT215Lは、昨年続き今年も2例に認められた。プロテアーゼ領域では一次変異は無かったが、二次変異は種々検出されている。今後、北陸においても耐性HIVの出現が危惧される。

## E. 結論

2009年新規にHIV感染が診断され登録された6例のうち4例に対して耐性検査を行い、プロテアーゼ領域では一次変異は0例、二次変異は4例に変異を認めた。逆転写酵素領域では高度耐性変異ではないがV106Iを1例、T215Lを2例に認めた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 服部純子、渦永博之、吉田繁、千葉仁志、小池隆夫、佐々木悟、伊藤俊広、内田和江、原孝、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、近藤真規子、今井光信、長島真美、貞升健志、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、田中理恵、加藤真吾、宮崎菜穂子、藤井毅、岩本愛吉、西澤雅子、仲宗根正、巽正志、椎野禎一郎、林田庸総、岡慎一、伊部志朗、藤崎誠一郎、金田次弘、横幕能行、濱口元洋、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊大、矢倉裕輝、白阪琢磨、栗原健、小島洋子、森治代、中桐逸博、高田昇、木村昭郎、南留美、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、堀成美、杉浦互：2003-2008年の新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性頻度の動向。日本エイズ学会誌11：445、2009。
- 安田明子、表志穂、亀井勝一郎、山田三枝子、辻典子、上田幹夫：麻酔科医を対象とした手術時使用薬と抗HIV薬との相互作用理解のための研修会について。日本エイズ学会誌11：455、2009。

- 上田幹夫、宮田勝、小谷岳春、山下博子、安田明子、村田秀治、原田範子、片田圭一、山下美津江、山田三枝子、北志保里、辻典子、浅井いづみ、木越安奈：北陸ブロック「職種別HIV/AIDS連絡・研修会」の現状と問題点。日本エイズ学会誌11：457、2009。
- 菊池嘉、岩本愛吉、佐藤典宏、伊藤俊広、田邊嘉也、横幕能行、上田幹夫、渡邊大、藤井輝久、南留美、宮城島拓人、健山正男、中村仁美：他施設共同疫学調査におけるHAARTの有効率。日本エイズ学会誌11：477、2009。
- 小谷岳春、宗本早織、上田幹夫：好酸球増多症合併HIV感染症に対し、HAARTを導入した1例。日本エイズ学会誌11：482、2009。
- 小谷岳春、宗本早織、上田幹夫、山田三枝子：HIV/HCV重複感染症患者に対するPeg-IFN  $\alpha$  2a少量長期投与の経験。日本エイズ学会誌11：483、2009。
- 宮田勝、高木純一郎、能島初美、山本裕佳、山田三枝子、辻典子、上田幹夫、前田憲昭：石川県内におけるHIV歯科医療の連携に関するアンケート調査と今後の課題。日本エイズ学会誌11：558、2009。

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



## 研究要旨

# 首都圏近郊における薬剤耐性HIVの調査研究

研究分担者 内田 和江 埼玉県衛生研究所ウイルス担当 専門研究員  
 研究協力者 原 孝<sup>1</sup>、増子 京子<sup>2</sup>、人見 重美<sup>3</sup>、今井 一穂<sup>4</sup>、田中 伸昌<sup>5</sup>  
 浅川 洋美<sup>6</sup>、畔上 由佳<sup>7</sup>

<sup>1</sup>茨城県衛生研究所 遺伝子科学部、<sup>2</sup>同 微生物部

<sup>3</sup>筑波大学大学院人間総合科学研究科、<sup>4</sup>栃木県保健環境センター微生物部

<sup>5</sup>宇都宮市衛生環境試験所微生物担当、<sup>6</sup>山梨県衛生公害研究所微生物部

<sup>7</sup>長野県環境保全研究所保健衛生部

東京や大阪などの大都市では未治療の感染者等から薬剤耐性HIVが高い割合で検出されており、周辺地域や地方への拡散が懸念されている。首都圏及び近郊を調査対象地域とする本分担研究は、埼玉県、茨城県、栃木県、山梨県及び長野県の協力を得て、2009年度は地方衛生研究所の18検体（保健所検査受診例）及びエイズ拠点病院の10検体、合計28の未治療検体についてHIV薬剤耐性変異の検出を実施した。その結果、プロテアーゼ領域では3検体にMajor mutationが、逆転写酵素領域では2検体にK103Nの薬剤耐性変異が検出された。またHIVのサブタイピングを実施した結果、3つのサブタイプが検出された。サブタイプBが22検体（78.6%）と最も多く、次いでCRF01\_AEが5検体（17.9%）、CRF02\_AGが1検体（3.6%）であった。当地域は、全国と比較し、CRF01\_AEの頻度が高いという点で特異な地域であるといえる。

## A. 研究目的

首都圏とその近郊は人口も多く、埼玉県、茨城県をはじめとして国内におけるHIV感染者およびAIDS患者の報告数の割合が比較的大きい県が存在する。本研究では国内における薬剤耐性HIVの発生动向を把握する全国的な調査研究の一環として、この地域の調査体制を確立し、薬剤耐性HIVの発生动向を把握することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 対象

2008年から2009年にかけて埼玉県、茨城県、栃木県、山梨県、長野県の保健所等のHIV検査でHIV抗体陽性と判定された新規HIV感染例の血清および血漿18検体（2008年1検体、2009年17検体）およびエイズ拠点病院からの新規および未治療HIV感染例の血清10検体（2008年2検体、2009年8検体）の計28検体を供試した。

### 2. 方法

#### ア 薬剤耐性変異の解析

各検体200 $\mu$ lからウイルスRNAを抽出し、RT-nested PCR法によりプロテアーゼ(PR)および逆転写酵素(RT)領域を増幅した。得られた増幅DNAを精製し、BigDye Terminator Cycle sequencing Kit ver. 1.0 (Applied Biosystems)を用いてシーケンス反応を行い、ABI PRISM 310 Genetic Analyzerにより解析した。PCRおよびシーケンス反応のためのプライマーは、国立感染症研究所病原体検出マニュアルに記載されたものを使用した。解析により得られたPRおよびRT領域の塩基配列を基に、遺伝子解析ソフトGENETYX ver 8.0を用いてアミノ酸配列へ翻訳し、PR領域1～99番目およびRT領域1～240番目のアミノ酸について、ISA-USA(2009 December)の報告およびShafer's criteriaに基づき薬剤耐性変異の有無を判定した。

#### イ HIVサブタイピング

エンベロープ(ENV)領域の塩基配列を上記アと同様の方法で解析した。スタンフォード大学のHIV Drug Resistance Database(<http://hivdb.stanford.edu/>)およびロスアラモス国立研究所のHIV Databases(<http://www.hiv.lanl.gov/content/index>)を用い、PR-RT領域

およびENV領域のサブタイプ型別を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、茨城県疫学研究合同倫理審査委員会の承認を受けて実施した。保健所で採取された検体は、匿名により検査受付された。保健所および拠点病院から臨床資料（試料および情報）の提供を受けるに当たっては、すべて匿名化し個人が特定できないようにする等、研究対象者に不利益が生じないように十分に配慮した。

C. 研究結果

1. 対象地域および検体

本研究では、2008年度に新たに地方衛生研究所1機関(埼玉県)とエイズ拠点病院1機関(茨城県)の協力を得て調査体制の充実を図った。従って今年度の調査対象地域は、2008年に引き続き、茨城県、栃木県、埼玉県、山梨県および長野県の5県であった。検査検体数は2008年3検体(男性1例、女性2例)、2009年度25検体(男性22例、女性3例)の計28検体であった(表1)。国籍別にみると、日本人からは27検体、外国人からは1検体であった。

2. 薬剤耐性変異の解析

PR領域においては、検査した28検体中Major mutationのひとつであるM46Lが2009年採取の3検体に検出された(表2)。うち2検体はサブタイプB、1検体はサブタイプCRF01\_AEであった。また、28検体すべてにおいてMinor mutationのうちいずれか1

つ以上が認められた。特にL63P、およびI93L、がそれぞれ53.6%(15検体)、39.3%(11検体)と高い頻度で見られ、次いでM36I、I13V及びH69Kがそれぞれ28.6%(8検体)、25%(7検体)、25%(7検体)ずつ検出された。RT領域は2検体でK103Nの耐性変異が検出された。その他、V106IおよびV179Dの変異がそれぞれ1検体、4検体で検出された。このうち1検体にはV106IとV179Dの2つの変異が認められた。

3. HIVサブタイプ

PR領域の塩基配列に基づき解析した28検体のサブタイプは、サブタイプBが22検体(78.6%)と最も多く、CRF01\_AEが5検体(17.9%)、残りの1検体(3.6%)はCRF02\_AGであった(表1)。サブタイプBの男性19例(2008年1検体、2009年18検体)の感染経路については17例で判明しており、その内訳は9例が異性間性的接触、6例が同性間性的接触、2例が同/異性間性的接触であった。CRF01\_AEの男性4例は3例で判明し、いずれも異性間性的接触であった。

サブタイプ別にMinor mutationの出現頻度をみるところ、PR領域では、サブタイプBの22検体にはL63P(13検体、59%)、I93L(11検体、50%)が高頻度に検出され、一方、CRF01\_AEの5検体にはH69K(5検体、100%)、M36I(4検体、80%)、の検出頻度が高かった。また、K20のMinor mutationはサブタイプBには検出されなかったが、CRF01\_AE、CRF02\_AGで1検体それぞれ検出された。

表1 年別検体数とHIVサブタイプ(2008-2009年)

検体採取年	性別	検体数	サブタイプ(PR領域)		
			B	CRF01_AE	CRF02_AG
2008年	男性	1	1		
	女性	2	1		1
2009年	男性	22(1)	18(1)	4	
	女性	3	2	1	
計		28(1)	22(1)	5	1

( )は国籍日本外 再掲

表2 サブタイプ別薬剤耐性変異検出数(2008-2009年)

サブタイプ	PR 領域														RT 領域			
	L10*	I13V	G16E	K20*	M36I	M46L	D60E	I62V	L63P	I64V	H69K	A71T	V77I	V82I	I93L	K103N	V106I	V179D
B (22検体)	1(0),1(V)	3	2		3	2	1	5	13	3	1	3	5	2	11	2	1	3
CRF01_AE (5検体)	1(V)	3		1(R)	4	1			2		5							1
CRF02_AG (1検体)		1		1(I)	1						1							
全体(28検体)	3	7	2	2	8	3	1	5	15	3	7	3	5	2	11	2	1	4

\*には下欄( )内アミノ酸が入る

ENV領域の配列に基づくサブタイプは、PR-RT領域に基づくものと27検体で一致した。残り1検体は、PR領域ではCRF 02\_AG、ENV領域ではAまたはA1の株と塩基配列で高い相同性を示した。

#### D. 考察

首都圏及び近郊地域は、茨城県をはじめとしてHIV感染者/AIDS患者の報告数または人口10万人当たりの報告数の多い地域である。本研究の対象地域である埼玉県、茨城県、栃木県、山梨県及び長野県を合わせた平成20年のHIV感染者/AIDS患者の累積報告数は、2104名（厚生労働省エイズ動向委員会平成20年報告より）であり、全国の報告数15,451名の13.6%を占める。そのため、当地域における薬剤耐性HIVの発生動向を調査することは極めて重要である。

今年度の本研究の28検体における薬剤耐性検査では、PR領域のMajor mutationが3検体で、RT領域のK103Nの変異が2検体で認められた。また、プロテアーゼ領域のMinor mutationは、全ての検体に検出され、特にI93LとL63Pが、サブタイプBの多くの検体に認められた。これらはサブタイプBに特異的なMinor mutation又はpolymorphismである可能性が高いと考えられる。

サブタイプについては、CRF01\_AEの検出頻度が17.9%と比較的高かった。首都圏および沿岸地域に限ってみた場合は、26.3%とさらに高率であった。2007年度の総括報告によると、全国的なCRF01\_AEの検出頻度は5.7%であることから、当地域は全国的に見て、CRF01\_AE検出頻度が高い点で特異な地域と考えられた。CRF01\_AEの検出頻度が高い一要因として、当地域では全国に比べて異性間性的接触による感染割合の多いことが考えられる。2007年度の総括報告には、異性間性的接触によって変異株が効率的に拡散していく兆しが見られるとの懸念が述べられている。変異株を含め、薬剤耐性HIVの発生動向について今後とも注意深く監視するため、調査体制を一層充実していかなければならないと考える。

#### E. 結論

2008年から2009年に埼玉県、茨城県、栃木県、山梨県、長野県の5県で採取された新規または未治療HIV感染例の28検体についてHIV薬剤耐性変異の解析を実施した。その結果、PR領域のMajor mutationが3検体、RT領域のK103Nの変異が2検体に認められた。また、PR領域のMinor mutationが全ての検体で認められた。我が国においても大都市を中心に未治療例からの薬剤耐性HIVの検出率が年々上昇

しているため、今後も首都圏及び近郊における調査体制の一層の充実を図り、薬剤耐性HIVの発生動向を注意深く監視していく必要がある。

#### F. 健康危険情報

該当なし

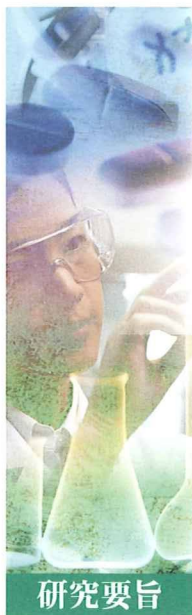
#### G. 研究発表

##### 学会発表

1. 服部純子、湯永博之、吉田 繁、千葉仁志、小池隆夫、佐々木悟、伊藤俊広、内田和江、原 孝、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、近藤真規子、今井光信、長島真美、貞升健志、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、田中理恵、加藤真吾、宮崎菜穂子、藤井 毅、岩本愛吉、西澤雅子、仲宗根正、巽 正志、椎野禎一郎、林田庸総、岡 慎一、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、横幕能行、濱口元洋、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊 大、矢倉裕輝、白阪琢磨、栗原健、小島洋子、森 治代、中桐逸博、高田 昇、木村昭郎、南 留美、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、堀 成美、杉浦 互：2003-2008年の新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性頻度の動向、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、名古屋、2009

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



## 千葉県および近郊における薬剤耐性HIV検査研究

研究分担者 佐藤 武幸 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 部長

### 研究要旨

薬剤耐性HIV検査研究推進のため、治療中のHIV感染症者数をほぼ正確に反映する身体障害者手帳保有者の地域分布、および千葉県内でのHIV診療実態を検討した。東京都に隣接した都会地域は、農村地域と比べ人口に比した保有者数が多かった。県内施設でフォローされている治療中の患者は56%であった。一方各施設でフォロー中の患者の88%は治療中の患者であった。薬剤耐性検査は初診患者などほぼすべてで施行されていた。今後拠点病院間の連携を深め、各施設受診のHIV感染者の全数登録を通して、HIV医療全体の拡充と共に薬剤耐性HIV検査研究を推進したい。

### A. 研究目的

薬剤耐性HIV検査研究推進のため2年前の2007年と同様に以下の2点を調査し、調査体制確立の方策を検討する。

#### 1. 身体障害者手帳を有するHIV感染者の地域分布

HIV感染者の実態は、検査を受けない多数の感染者が存在し、また保健所での匿名検査も地域毎の状況は明らかではない。しかし、身体障害者手帳の交付は市町村レベルで行われているため、発行状況を調べることで、この層における分布は把握可能である。一方千葉県は東京に隣接した都会地域と房総半島などの農村部と中間地域に大別されるため、全国のモデルとなりうる。

#### 2. 千葉県内でのHIV診療実態

千葉県は20年前より血液腫瘍医を中心としてHIV関連の検討会が開催され、その後HIVを専任とする医師の集まりに変化してきたが、現在まで継続しての連携がとれているため、実態調査が可能である。今回は受診者数と治療の有無について調査した。

#### 3. 薬剤耐性検査の施行実態

薬剤耐性検査が必要とされる治療開始前・コントロール不良による薬剤変更前に施行されているか否

かの実態を調査した。

### B. 研究方法

#### 1. 身体障害者手帳を有するHIV感染者の地域分布

千葉県のホームページ上に報告されている2009年3月31日現在の市町村毎の免疫機能異常で申請されている身体障害者数と人口を調べ地域毎に集計した。公開されている内容は数字のみであり、個人が特定される情報は含まれていない。

#### 2. 千葉県内でのHIV診療実態

千葉県内でHIV診療を行っている施設にメールおよび電話にて担当医に直接問い合わせた。内容には個人情報含まれず、抗HIV治療者数と非治療者数のみ集計した。

#### 3. 治療の有無

一般に、治療費が高いため治療中の患者はほぼ100%身体障害者手帳を申請し、一方治療開始レベルにならないと申請条件に達しないため非申請者はほぼ100%非治療者と考えられている。今回の千葉県内の調査結果でも数名の例外を除き立証された。従って身体障害者手帳申請者はほぼ100%治療者とした。



#### 4. 薬剤耐性検査

一部の病院においては、本研究班などを通じ以前より薬剤耐性検査が施行されてきたが、本検査が保険収載されて以降は基本的に全ての病院で容易に施行可能となった。しかし、実際の施行状況は不明であり、今回の調査項目に含めた。

### C. 研究結果

#### 1. 身体障害者手帳を有するHIV感染者の地域分布

##### (1) 地域区分と地域特性

- A. 東京近郊の都会地域 (3地域)
  - 1) 松戸市、柏市など主に常磐線・地下鉄などで東京に連絡する地域
  - 2) 市川市・浦安市など主に総武線・京葉線・地下鉄などで東京に連絡する地域
  - 3) 船橋市・習志野市など
- B. 中間地域 (2地域)
  - 1) 千葉市・市原市など
  - 2) 成田市・佐倉市など
- C. 農村地域 (3地域)

- 1) 木更津市・鴨川市・館山市など房総半島南部地域
- 2) 茂原市・東金市など九十九里中部地域
- 3) 旭市・銚子市など東北部地域

##### (2) 地域毎の身体障害者手帳申請状況 (平成21年3月31日現在) (図1~2)

図1に申請実数、図2に人口1万人当たりの申請数を地域毎に示した。最も都会的な浦安・市川地域が、他地域と比べ人口当たりの申請数が最も多く次いで松戸・柏地域が多かった。船橋地域と中間地域では差はなかったが、最も農村地域の特徴を有する房総南部は明らかに低かった。2007年時の調査では九十九里中部地域が人口当たりでは突出していたが、今回の調査では他地域との差が少なくなった。同地域での高率の原因としては地域内に外国人風俗が多く年配者の異性間感染が多かったためと推察されている。

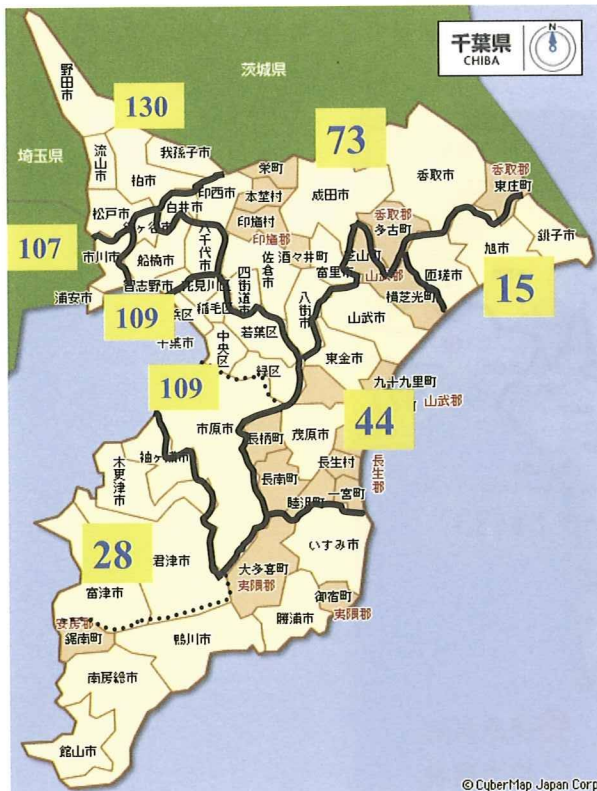


図1 千葉県における身体障害者手帳に基づくHIV感染者数 (地域別)  
(平成21年3月31日現在) 総数615名

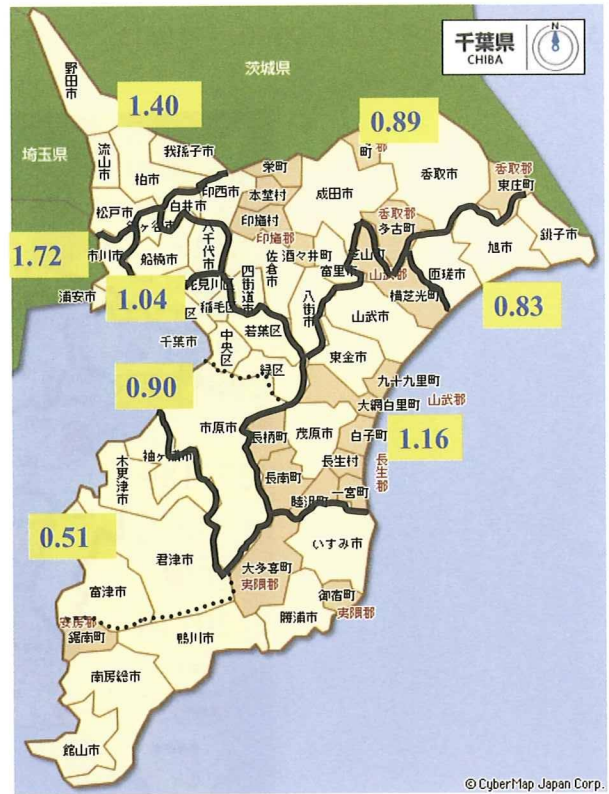


図2 千葉県における身体障害者手帳に基づくHIV感染者数 : 人口1万人当たりの人数 (地域別)  
(平成21年3月31日現在)

## 2. 千葉県内でフォローされている患者実態 (図3)

千葉県の拠点病院は2009年より成田市、浦安市の2医療機関が加わり、既存の千葉市の3施設、房総南部の2施設、九十九里中部と九十九里北部の1施設ずつの合計9施設となった。成田市の施設は血液担当医が病院の理解の下HIV診療にあたってきており、実質的な変更はない。浦安市の施設は、人的配置が不十分であり、拠点病院としての機能は過渡的状況である。

東京近郊の2地域は、上記の事情で、過去には2病院でのフォロー患者が若干いたが、現在は図に示されるようにほとんどいない。

千葉県は以前より血液関連医師の連携体制が整っていたため、HIV医療の現状把握が比較的容易であり、上記に示した数字がほぼ現状を示していると思われる。かっこ内は抗HIV薬治療中の患者数であり、治療中の患者が多いのが特徴である。

## 3. 県内施設でのフォローと治療の有無 (図3)

県内施設でのフォロー患者での治療中の患者は約88% (343/389) とほとんどが治療中の患者である。一方身体障害者手帳に基づく県内の治療患者数は615名であり、治療中患者の56% (343/615) が県内

施設でのフォローされている事になる。

## 4. 薬剤耐性検査実施状況

保険収載された以降については95%以上で実施されていた。未実施者は、拠点病院以外で治療を開始され、途中から拠点病院に転院してきた患者など少数であった。

## D. 考察

### 【千葉県のHIV医療の実態】

東京隣接地域の3地域に多数の治療患者がいるが、その地域の施設でフォローされている患者は極めて少ない (図1)。この地域の患者は千葉市内の拠点病院か、東京都の病院に2分されるが、交通の便より船橋市・習志野市は千葉県内も比較的多いが、市川市・浦安市および松戸市・柏市などはほとんどが東京都の病院となっている (データ略)。

県内施設フォロー中の患者389名中治療者は343名で、非治療者は残りの46名となる (図3)。県内施設フォロー患者の約88%が治療患者となる。HIV感染者総数は多くの未検査者が存在するため不明であるが、治療開始時期がCD4値350/μl未満と年間のCD4低下率を勘案すると総HIV感染者数は治療者数

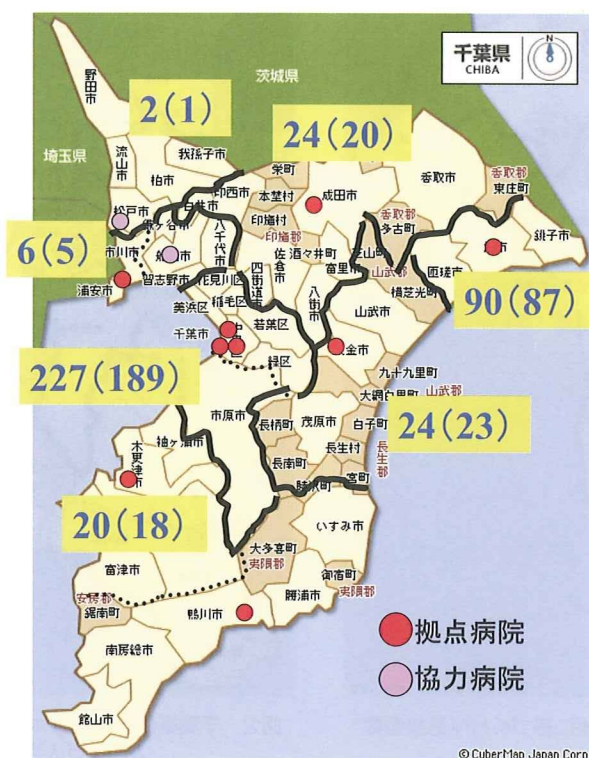


図3 千葉県でフォローされているHIV感染者数 (地域別)  
(平成21年3月31日現在)

地域内に複数の病院がある場合は、合計した結果を表示。  
かっこ内は治療中の患者人数 総数: 389 (343) 名

の数倍は存在すると推察される。医療機関でフォローされる非治療者数はきわめて少数であり、今後も初診時にはすでに治療対象者となる患者数の増加が予想される。さらに非治療者も今後治療開始時期がCD4値500/ $\mu$ l未満との方向性となると、治療者の占める比率はさらに高くなると推察される。

未治療患者の解析は現状では困難であるが、多くの感染者が県外施設のフォローを受けていることを願いたい。しかし自身の感染事実を知らず全く医療機関のフォローを受けていない感染者も多いと懸念される。また、HIV検査の啓発により、HIV感染の早期発見にも期待したい。

#### 【薬剤耐性HIV検査研究推進のための調査体制確立】

薬剤耐性検査はほとんどの対象者で行われており、拠点病院での認知は高い。しかし、この結果がすべて本研究班などに登録されておらず、今後の課題としたい。

#### E. 結論

千葉県在住で抗HIV薬治療を千葉県内施設で受けている患者は56%であり、残りは県外施設で受けている。現在初診患者の全例登録を検討しており、チェック項目に薬剤耐性項目を入れることにより薬剤耐性HIV検査研究の推進をはかる。

県内施設受診率の向上、新規感染者の発掘の推進も調査体制確立に寄与すると思われる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権

なし



## 分子疫学情報の予防施策への還元

～国内女性におけるHIV感染症のモニタリング・疫学的評価・予防施策提言のための検討～

研究分担者 堀 成美 聖路加看護大学

### 研究要旨

日本国内において新規に届出されるHIV感染症の症例の約90%が男性であり、女性における発生動向は明確になっていない。

学会等における自験例の集約報告はあるものの、症例の個人特性・発生の時期・発生の場所という疫学的評価に不可欠な情報を集約する仕組みがないため、リスク層としての評価を行うことは不可能な状況にある。本稿では、今後、わが国の女性におけるHIV感染症発生動向の把握方法の可能性について検討する。

### 1. HIV感染流行モデル、フェーズにおける基本的概念の整理

HIV感染症は、感染経路別に感染流行モデルを説明することが可能である。

#### <感染経路による分類>

静脈を使用した薬物使用者間での拡大、性的接触のある異性間/同性間での拡大、感染妊婦からの母子感染、医療行為等における血液および血液由来体液・製剤との曝露による感染の4つがある。

#### <感染拡大のフェーズの概念>

HIV感染症における感染流行拡大モデルは、高度に循環しているハイリスク層から、周辺のサブグループへの拡大がおき、さらに一般人口へ拡大をすると想定されてきた。

このような基本概念を踏まえ、女性への感染拡大モデルの仮説は次のように説明されてきた。

- ①薬物使用集団に内在する女性が、注射器や針の共有により集団内で女性自身が曝露・感染する
- ②薬物使用集団に内在する男性から、性的接触によりそのパートナーに感染が拡大する。
- ③感染流行が顕著な男性同性間性的接触のリスク集団に連なる男性から、異性間性的接触によりパー

トナーの女性に感染が拡大する

- ④感染流行の高リスク群と定義されている、金銭・物品を媒介とした性行為を行うリスク集団のなかで、女性自身が曝露・感染する。

なお、本稿では感染リスクが極めて稀な女性同性間における性的接触リスクについての検討は割愛する。

### 2. 女性におけるHIV感染リスクと曝露頻度

生物学的なリスク因子として、女性は男性よりもHIV感染リスクが高いといわれてきた。その根拠は、精液と膣分泌液の量やウイルス量の違い、性交時の体液が粘膜曝露する時間の違い、加齢による粘膜損傷の潜在的なリスクから説明されてきた。

社会的なリスク因子として、感染予防に不可欠なバリア法（男性用コンドーム）は相手の知識や態度に依存するため、女性自身がコントロールできないこと、特に経済的なパワー関係に男女が位置づけられている文化や状況ではこの傾向が顕著であると指摘されてきた。

実際にウイルスに曝露するかどうかといった状況因子を3点あげる。まず、パートナーである男性におけるHIV流行状況が影響する。日本国内において、報告されているHIV症例の多くは男性であるが、同

性間での性的接触による感染がその大部分を占めており、異性に限定した性的な活動を行う男性からの感染リスクは相対的に低いと考えられる。

また、もうひとつの状況因子として、性交の頻度の問題がある。一般に男女間における頻度の差異は生物学的な違いとして説明される。男女間の性交頻度は、各種調査報告にあるように、加齢、パートナーとしての関係年数、仕事や心理的な影響を受ける。

以上のことから、日本国内で女性にHIV感染が拡大するのは、1) 同性とも性交をする男性が何らかのかたちで女性と感染防御のない性交をする、2) 性風俗産業などハイリスク領域で感染拡大がおり、それが家庭へともちこまれる場合の2ルートがまず想定される。

異性間において感染防御のない性行為が行われるのは、妊娠出産の希望のある生殖年齢期の男女であり、木原らの調査では、責任の生じないカジュアルな関係、複数パートナーを有する男女で感染防御が行われにくいことが指摘されている。

### 3. 国内の発生動向調査からみた女性のHIV感染リスク

感染症法の元を実施されている感染症発生動向調査において把握される流行状況として、全数報告ではHIV感染症および梅毒が、定点報告では性器クラミジア、淋病、性器ヘルペス、尖圭コンジローマがある。

先行研究のなかには、性器ヘルペスおよび尖圭コンジローマの感染が先にある場合、HIVに感染リスクが高くなることを指摘するものもある。しかし、定点調査報告の精度の問題から、女性におけるHIV感染拡大因子としての検討は現状では難しい。

いっぽう、同じ定点調査対象であるクラミジアや淋病は、本来コンドームを使用すれば罹患しない感染症であり、リスク行動レベルの予測因子として検討が可能である。しかし、これもサーベイランスの制度の問題から、精度の高くない傾向把握にとどまる。

HIV感染症と同様、全数把握疾患である梅毒は、HIV陽性者集団（男性）における合併や既往の頻度が高いこと、またHIV感染リスクが高くなることも指摘されているが、その届出率が低いことが問題と

なっている。

そのような制約のもとでも、2004年よりわが国での梅毒症例は増加の傾向が把握されており、また生殖可能年齢女性での流行は母子感染の問題にも波及している状況がある。

### 4. 疫学的研究・評価についての先行研究

グローバルヘルス、国内における疫学的な研究には次のような枠組みがある。

- ①性産業従事者対象の疫学調査
- ②性感染症クリニック受診した女性患者対象の疫学的調査
- ③妊婦健診における感染症スクリーニング
- ④献血集団における女性
- ⑤地域住民・一般市民対象の疫学的調査

①②はハイリスク集団対象調査で、③は一般女性人口を代表するサンプルとはいえないが、生殖可能年齢層における有効なサンプルと考えられている。④が女性一般人口についてどれほど代表性をもつかについては一定の条件を設定した経年的比較を行ったうえで検討をする必要がある。

女性一般人口における発生動向を把握するために最も適しているのは、他の健診等における残った血液から個人情報削除して行う血清学的サーベイランスであるが、資材および人的資源の確保・運営には高いコストがかかる。

### 5. 国内における疫学調査の実績と課題

疫学調査は予算の確保、倫理審査、関係者への説明や人員配備など準備から報告までに多くの資源を必要とする。しかし、これまでにも、より精度の高いエビデンスを得るために、感染領域でも次のような取り組みがおこなわれてきた。4例紹介する。

#### 1) 麻疹血清疫学調査（感染症流行予測調査）

1962年に伝染病流行予測調査事業として予防接種事業の効果的な運用と長期的視野に立った総合的な疾病の流行を予測することを目的に開始。厚生労働省健康局結核感染症課が実地主体で、地方衛生研究所と国立感染症研究所が連携し、血清疫学調査(感

表 HIV感染レベルと曝露頻度からみた相対的な感染リスクモデル

	男/同性間	男/異性間	女/異性間
流行	高レベル	低レベル	低レベル
性交頻度	高	中	低
バリア度	低	高	高

受性調査)、病原体検索(感染源調査)を全国規模で実施。麻疹の感受性調査は1978年に開始され、その後も調査が継続されている。

抗体測定に使用する各年齢群別血清の収集と、その血清に関する情報(生年月日、性別、職業、予防接種歴等)の記録は保健所が担当、全国一定の方法による抗体測定は都道府県の衛生研究所で実施。

<http://idsc.nih.go.jp/iasr/25/289/dj289a.html>

## 2) STD症例におけるHIV及びSTD関連抗体に関する血清疫学的調査

厚生労働省の性感染症研究班において、1996年来STD症例を対象にunlinked anonymousに血清疫学的HIV感染surveillanceを実施。1998年の評価の時点で、STDを主訴として受診した症例群にHIV抗体陽性例が出現し始めていることが指摘された。(東京・横浜地区でSTD受診した症例中に4例のHIV抗体陽性例が認められるようになってきた)

[http://www.acc.go.jp/kenkyu/ekigaku/98ekigakueki\\_23/eki\\_23.htm](http://www.acc.go.jp/kenkyu/ekigaku/98ekigakueki_23/eki_23.htm)

## 3) 東海地区居住MSM集団におけるHIV感染に関する血清疫学ならびに行動調査

厚生労働省の疫学研究(平成9年):名古屋市内のMSM集団が利用するいくつかの施設で定期的に匿名無料検査を実施。結果の説明はコード番号だけによる覆面電話インタビューで背景調査や性行動調査を実施し(陽性の場合は対面告知)各種の相談を提供。平成9年度は10年2月末までに192名が参加し、前回陰性であった2名(1.0%)が陽転していたことが把握された。参加者の傾向として、両性愛者よりも同性愛者が多かった。

[http://www.acc.go.jp/kenkyu/ekigaku/98ekigaku/eki\\_12/eki\\_12.htm](http://www.acc.go.jp/kenkyu/ekigaku/98ekigaku/eki_12/eki_12.htm)

## 4) 各種集団、妊婦におけるHIV感染のモニタリング

岩手県の成人病健診を一般集団として1018例、東海地区の透析患者集団2400例ではすべてHIV陰性であり、石川県と大分県の妊婦20411例において、スクリーニングで3例が陽性となった(確認検査情報未詳)。

疫学調査は費用やマンパワー以外に、その手続きや結果の運用についても事前の準備と配慮が重要である。厚生労働省および文部科学省による『疫学研究のための倫理指針』は平成14年に策定され、平成20年に更新されている。

<http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/index.htm>

厚生労働省の研究の一環として行われた「HIV疫

学調査推進のためのプライバシー保護および倫理に関する研究」では、個別の研究計画を倫理面から審査を試行。Stanford大学における「ヒト被験者を用いた研究施設内審査委員会の実際」を参考に、研究倫理審査申請書を作成し、審査すること、審査の事務局を設け、申請書を予め整理し、申請者と緊密な連絡のもとで審査できる十分な時間的な余裕と専任の審査事務担当者の設置が必要さが指摘された。

[http://www.acc.go.jp/kenkyu/ekigaku/97ekigaku/eki\\_20/privacy.htm](http://www.acc.go.jp/kenkyu/ekigaku/97ekigaku/eki_20/privacy.htm)

難病疾患の調査を想定した『特定疾患拡大のための疫学調査』における倫理的配慮としては、上記の倫理指針を遵守し、具体的な手続きについては「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」(2006年8月厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班)に示されている以下の手順での実施が指示されている。

特定の疾患の調査については、特に個人情報や人権への配慮が強調されるが、本マニュアルでは「調査対象の医療機関は倫理指針上の研究者には該当しないので、それぞれの医療機関における倫理審査は必ずしも必要としない」、「個々の患者に関する情報は匿名化して収集する。調査は人体試料を用いない、既存資料のみの観察研究に該当するため、必ずしも個々の患者のインフォームドコンセントは要しない」との記載になっている。

<http://plaza.umin.ac.jp/neuro/files/images/ekigakuty-ousa.pdf>

2010年2月現在、HIV感染症の疫学調査を行う場合は、すでに確立している倫理の基準である個人情報を非結合(Unlinked)にする形で実施すればよく、集計値については個別の医療機関における倫理審査不要で、症例に個別の承諾を得る必要はない。これを踏まえたうえで付加的な手続きを設定するかどうかはその施設における事情による。

## 6. 諸外国で行われている発生动向把握のための女性対象疫学調査

カリフォルニア州立大学バークレー校の公衆衛生学部教授のDr.Chinは、WHOのHIV/AIDS疫学部門担当者当時から、HIV/AIDSの統計は対策をミスリードする傾向があることを指摘していた。

その後、自著のなかでHIV感染症は時間の経過と共に一般人口に拡大する傾向は従来言われているほどに見られていないこと、特に先進工業国においては移民や薬物使用者・男性同性間性的接触におけるような高度の流行は拡大していかないと予測している。誰でも感染するようなウイルス疾患ではないことも指摘している。

実際には時間の経過とともに、女性の症例の数そのものは増加しているが、これは感染症のナチュラルコースであり不思議はない。重要なのは、①本当に感染拡大が女性ではおきていないのか、を検証することであり、またもしそうならば「皆が感染するかもしれない」といわれた感染症が、なぜそうおきていないのか、何らかの感染抑制のかかる仕組みが生物学的・社会的に存在ならばその仕組みを明確にすることである。

諸外国ではすでに大規模な疫学調査が行われているので3つの国の一般般住民を対象としたリスク行動および検査による調査

### 1) 米国

一般住民対象のHIV感染症疫学調査の妥当性および実現可能性を検討するためにペンシルバニア州ピッツバーグでパイロット調査を実施。その後、テキサス州ダラスの18-54歳男女1724名を対象とし、1374名において血液検査を含めた調査を実施。HIVおよびHBV感染の有無、過去のSTD既往、コンドーム使用率が把握された。

Current Trends Pilot Study of a Household Survey to Determine HIV Seroprevalence. MMWR Jan 11, 40(1), 1-5, 1991

Geraldine, Risk behavior and Correlations of Risk for HIV Infection in the Dallas County Household HIV Survey. American Journal of Public Health 84(5), 747-753, 1994

### 2) 英国

Unlinked Anonymous Surveys Steering Goup (UASSG)は1990年に始まった制度で、HIV、HBV、HCVの流行状況を把握する制度で、国の保健省主導の調査として定期的実施されている。

The public health applications of unlinked anonymous

seroprevalence monitoring for HIV in the United Kingdom. International Journal of Epidemiology, 29(19), 1-10, 2000

妊婦健診におけるHIVスクリーニングは英国でも実施されているが、これを一般女性における発生动向のためのサンプルとしてよいかについては議論があり、Boissonらは、妊婦と非妊婦の個人特性やリスクの違いを指摘している。

Boisson, Interpreting HIV Seroprevalence Data from Pregnant Women. Epidemiology. 13(5):434-439, 1996

### 3) インド

2005-2006年に実施されたNational Family Health Survey National Family Health Surveyで行われた一般住民のHIV有病率調査では、調査者が各家庭を訪問し、インフォームドコンセントを得たうえで指先パッチンでの採血。性別と年齢、地域だけをエントリー。対象の15-49歳女性のうち85%、15-54歳男性のうち78%でHIV検査を実施。サンプルの数は男女あわせて約10万3千、全体の有病率は0.28（女性は0.22）であった。

<http://www.nfhsindia.org/>

上記の3カ国の調査はどれも規模が大きく、国が主体となって調査をプランニングしたものである。

## 7. 考察

WHOのHIV/AIDS部門によるサーベイランスの考え方は、その手法は他の感染症と同様であるが、無症候期間の長い感染症のため、その実態把握のためには平時のモニタリングに加え、有効な疫学調査を実施すること、となっている。WHOは有病率(prevalence)だけでなく新規発症率(incidence)の評価を行うよう推奨している。

米国CDCも、適切な政策立案および評価のためには、prevalenceではなくincidenceを得るサーベイランスシステムが必要であると強調し、Unlinkedの調査を推奨、技術的な支援を各地域に対して行っている。

わが国においても、感染症法および予防指針の中に、必要に応じて疫学調査を実施することが明記されている。現在の感染症発生动向調査のみでは、政策根拠となるエビデンスとしての、流行状況の把握は困難であり、特に感染拡大を防止するための介入ポイントを検証することが不可能である。

早急に予防指針にうたわれている疫学調査を国費による研究の一環として推進していく必要があると思われる。

## 8. 提言

以上のような課題、および予算やマンパワーの限界を踏まえた現実的なプランとして、次のような疫学研究を実施することを提案する。

### 1) すでにある健診システムを利用した疫学調査 (10代~中高年)

妊婦健診における情報の有効活用、住民健診時の残った血液サンプルの個人情報非連結化、子宮がん健診/乳がん検診時の匿名でのサンプリングによる有病率の検討。

### 2) 性的に活発な若年女性の疫学調査

大学入学時健診における個人情報非連結型サンプリングによる特定年齢層有病率の検討。

### 3) 医療機関を受診した感染ハイリスク層を対象とした調査

性産業従事者の健診における定期モニタリング、人工妊娠中絶術を受けた症例における匿名サンプリング、STD罹患症例における匿名サンプリングによるハイリスク女性層における有病率の検討

### 4) エイズ診療拠点病院を受診した女性症例の分子疫学的検討

情報のデータベース化による、予防介入因子把握のための記述疫学情報の検証

### 5) エイズ診療拠点病院を受診した女性症例における分子疫学的調査

現在国内で循環しているHIVと、女性陽性者集団における循環ウイルスとの比較検討を行うことにより、コミュニティにおける感染拡大モデルの仮説の構築および今後の検証のベースラインを得る。

上記の1) 2) は、HIVの低流行国であるわが国においては費用対効果が問題となる。3) については

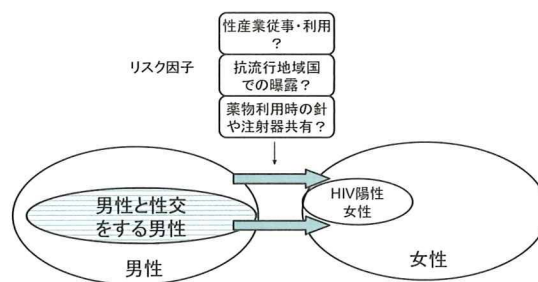
過去に研究班が取り組んだ実績もあり、調査地や実施医療機関の選定を厳密に行うことにより、今後の対策の根拠となる数値が得られることが期待される。サンプル数は予算規模に影響され、各医療機関へのプロトコルの統一など研究支援システムを手厚くする必要がある。4) および5) については、国内で把握されているHIV女性症例は少ないことから、1) ~3) と比較すると、予算や人的資源は小規模な範囲で可能である。大規模疫学調査では把握の難しいセクシュアルネットワークに関連する情報とあわせて検討が可能である。このため、早急に取り組むべき疫学調査は4) であり、技術的・予算的な条件が整えば、あわせて血液検体を確保し、分子疫学的な検証を行うことが可能となる(図1)。特に、昨今のグローバルヘルス領域における疫学研究には、分子疫学的情報は標準的な情報となっており、個々の症例や多忙な医療機関の協力を得て行う調査については、より精度の高い結果の確保のために4) 5) をあわせて行うことが研究者の努力であり倫理であると考えられる。

## 倫理的配慮

文献的な検討のみであり、倫理的な問題は生じない。

## 参考文献

1. 星野、調査観察データの統計科学。岩波書店、2009
2. 中山、臨床研究と疫学研究のための国際ルール集。ライフサイエンス出版、2008年
3. Nelson, Infectious Diseases Epidemiology, Jones and Bartlett, 2007
4. Nkuchia, Infectious Diseases Surveillance, Blackwell Publishing, 2007
5. Chin, Public health surveillance of AIDS and HIV infections. Bulletin of the World Health



分子疫学的な検証を行うことにより、感染の低リスク層である女性における感染拡大背景の因子が把握可能になる。

図1



Organization 68(5):529-536, 1990

6. Chin, The AIDS Pandemic: The Collision of Epidemiology with Political Correctness, Radcliffe Publishing, 2007

#### 発表

1. 堀成美・岡部信彦、国内発生の状況と日本独特の問題、Medicina、46 (4)、536-539、医学書院、2009年
2. 堀成美、感染管理の役割；アウトブレイク調査、臨床看護、35 (12)、1945-1951、へるす出版、2009
3. 堀成美、感染拡大の阻止へ向けて：公衆衛生の立場から、日本内科学会雑誌、98 (11)、91-98、2009年

## 研究成果の刊行物に関する一覧

## 書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shou Matsuyama, Ay Aydan, Hirotoaka Ode, Masayuki Hata, Wataru Sugiura and Tyuji Hoshino.	Structural and energetic analysis on the complexes of clinically isolated subtype C HIV-1 proteases and approved inhibitors by molecular dynamics simulation.	J.Phys.Chem.B	114	521-530	2010
Land S, Cunningham P, Zhou J, Frost K, Katzenstein D, Kantor R, Chen YM, Oka S, DeLong A, Sayer D, Smith J, Dax EM, Law M; TAQAS Laboratory Network.	TREAT Asia Quality Assessment Scheme (TAQAS) to standardize the outcome of HIV genotypic resistance testing in a group of Asian laboratories.	J Virol Methods.	Aug;159(2)	185-93	2009
Hasegawa N, Sugiura W, Shibata J, Matsuda M, Ren F, Tanaka H.	Inferring within-patient HIV-1 evolutionary dynamics under anti-HIV therapy using serial virus samples with vSPA.	BMC Bioinformatics.	Oct 29;10(1)	360	2009
Iwatani Y, Chan DS, Liu L, Yoshii H, Shibata J, Yamamoto N, Levin JG, Gronenborn AM, Sugiura W.	HIV-1 Vif-mediated ubiquitination/degradation of APOBEC3G involves four critical lysine residues in its C-terminal domain.	Proc Natl Acad Sci U S A.	Nov 17;106(46)	19539-44	2009
Endo T, Fujimoto K, Nishio M, Yamamoto S, Obara M, Sato N, Koike T.	Clearance of hepatitis C virus after changing the HAART regimen in a patient infected with hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus.	J Med Virol.	81	979-982	2009
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 2007HIV 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。	11	27-33	2009

Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E.	Human herpesvirus 8 DNA load in the leukocytes correlates with thrombocytopenia in HIV-1 infected individuals.	AIDS Res Hum Retroviruses.	25(1)	1-8	2009
Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E.	High molecular weight form of adiponectin in antiretroviral drug-induced dyslipidemia in HIV-infected Japanese individuals based on in vivo and in vitro analyses.	Intern Med.	48(20)	1799-875	2009
南 留美、高濱宗一郎、 安藤 仁、山本政弘。	治療後ウエスタンプロット法にて抗 HIV 抗体が陰性化し持続している HIV-1 感染症の一例。	日本感染症学誌.	83 巻 3 号	251-255	2009
Kondo M, Sudo K, Tanaka R, Sano T, Sagara H, Iwamuro S, Takebe Y, Imai M, Kato S.	Quantitation of HIV-1 group M proviral DNA using TaqMan MGB real-time PCR.	Journal of Virological Methods.	157	141-146	2009
Hatada, M., Yoshimura, K., Harada, S., Kawanami, Y., Shibata, J., Matsushita S.	HIV-1 evasion of a neutralizing anti-V3 antibody involves acquisition of a potential glycosylation site in V2.	J. Gen. Virol.	in press		2010
Kawashima Y, Pfafferoth K, Frater J, Matthews P, Payne R, Addo M, Gatanaga H, Fujiwara M, Hachiya A, Koizumi H, Kuse N, Oka S, Duda A, Prendergast A, Crawford H, Leslie A, Brumme Z, Brumme C, Allen T, Brander C, Kaslow R, Tang J, Hunter E, Allen S, Mulenga J, Branch S, Roach T, John M, Mallal S, Ogwu A, Shapiro R, Prado JG, Fidler S, Weber J, Pybus OG, Klenerman P, Ndung'u T, Phillips R, Heckerman D, Harrigan PR, Walker BD, Takiguchi M, Goulder P.	Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I.	Nature.	458	641-645	2009