

tem for Plasmodium falciparum combined with DNA filter paper, loop-mediated isothermal amplification, and melting curve analysis.

6. Successful unrelated done marrow transplantation for a human immunodeficiency virus type-1-seropositive acute myelogenous leukemia patient following HAART. Oka Y, Tashiro H, Mizutani-Noguchi M, Koga I, Sugao T, Shirasaki R, Miura T, Akiyama N, Kawasaki K, Fujimori S, Shirafuji N. Int J Hematol. 2010;91:140-145.

## 2. 学会発表

1. 古賀一郎、太田康男。未治療時の薬剤耐性検査でRT領域にK65Nを認めた1例のHIV RNA遺伝子解析。第23回日本エイズ学会学術集会（平成21年11月、名古屋）、日本エイズ学会誌 14(4): 446, 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

# 中国四国ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究

～未治療HIV感染者の初回検査での薬剤耐性変異の年次推移～

研究分担者 木村 昭郎 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液内科 教授

研究協力者 高田 昇<sup>1</sup>、藤井輝久<sup>1</sup>、齊藤 誠司<sup>2</sup>

<sup>1</sup>広島大学病院輸血部、<sup>2</sup>同 エイズ医療対策室

未治療HIV感染者で薬剤耐性変異の年次推移を観察した。変異があった件数は1998年から2002年までの5年間では、13検体の中で3件だけであったが、2003年から2009年の6年間では70検体中で51件に増加していた。変異の内容では明かな薬剤耐性と考えられるのは逆転写酵素系のM184VとK103N、そしてプロテアーゼ系のM46Lのみであったが、その他の二次変異は年次を追って広がっていた。このことは、薬剤服用経験者からの感染拡大の可能性を想起させた。

## A. 研究目的

HIV感染者における薬剤耐性HIVの発生動向を知る目的で、広島大学病院の受診患者を対象にして、治療前の初回検査での耐性変異の動向を経年的に検討した。

## B. 研究方法

1997年2月から2010年1月までに、薬剤耐性検査が119人のHIV感染者に対し477回実施され、後方視的解析を行った。

遺伝子型検査は国立感染症研究所で血漿から既報の方法により分析され、HIVの遺伝子配列から逆転写酵素領域(RTと略す)と、プロテアーゼ領域(Prと略す)のアミノ酸変異を同定した。

## 倫理面への配慮

本検査の目的や方法などを文書によって検査前に説明し、初回は本人から書面で、2回目以降は口頭で同意を得た。検体は研究協力者が記号化を行い、患者のプライバシーに触れることがないように配慮した。

## C. 研究結果

### 1. 薬剤耐性検査に必要なウイルス量

477回の検査のうち判定に必要な増幅が得られなかったのは93検体であった。これらの検体でウイルス量が1000コピー/mL以上は1999年以前の4検体であった。400-1000コピーは2検体であり、残りの87検体は400コピー未満であった。一方で、400未満の検体でも検出できたものも48検体あった。

RT領域またはPr領域のどちらかが増幅不良で検出できなかったものは26検体あり、1000コピー以上は7検体であったが、400以下は17検体あった。このようにウイルス量が低い例では増幅が不十分で、判定が得られにくい傾向がみられた。

### 2. 薬剤耐性検査件数の年次推移

年次別の検査件数の推移を【表1】に示す。1997年には合計20回の検査が実施されたが、いずれもすでに抗HIV療法が実施中の患者16人の初回検査であった。1998年には合計59回の検査が実施されたが、そのうち9人が初めての検査で3人が未治療、6人が治療中であった。2001年頃までは同様の傾向が続いている。これは、当時の抗HIV療法の効果が不良で、治療中にもかかわらずウイルス量が検出される……つまりウイルス学的失敗も多かったためと思われる。

る。

2002年頃より初回検査に占める未治療例が増加した。2004年からは新患者の増加が著しく、未治療時の件数の方が治療中の件数と同等あるいは上回ってきた。これは一方では、抗HIV療法が強力になり、ウイルス量が検出されなくなったために治療中の件数が減ったことを意味している。

このように薬剤耐性検査の件数は、新規患者あるいは治療前の患者に実施され、治療開始後に実施される回数は減った。このことは治療失敗の確率が減ったことの反映である。換言すれば治療前の検査で適切なレジメンが選択できるようになったとも言えるだろう。

### 3. 薬剤耐性変異の年次推移

本研究班の目的の一つが、薬剤耐性変異をもったHIVの国内蔓延をモニターすることがあげられている。【図1】は、未治療患者の耐性変異発現率の年次推移を示す。なお、ここで述べる変異は報告書の中の遺伝子変異であり、必ずしも治療抵抗性を意味するものではない。2002年までの5年間については、13検体の中で変異があったものは3件だけであった

が、2003年から2009年では70検体の中で51件の変異がみられた。

【表2】は未治療患者の初回検査で検出された変異部位の年次推移を示している。時間がたつにつれ、より多くの患者から、より広範な変異部位を検出するようになった。

逆転写酵素領域での変異部位としては、2000年にみられたM184Vの変異と、2008年、2009年にみられたT69Sが薬物治療で問題となる耐性変異である。T69Sは41、210、215のTAMに伴って出現しやすいとされているが、この2例ではTAMは検出されていない。一般にTAM変異などは複製能が低いために時間がたつにつれ、検出できなくなって隠れているのか、T69Sだけが残存して感染した両方の可能性があると思われた。

一方、プロテアーゼ領域に様々な変異をもつHIVが増加してきていることが歴然としている。メジャー変異はM46Lのみで、残りは全てマイナー変異であった。M41Lがあったのは2009年の症例で同時にM36IとD60Eを保有していた。この組み合わせはアタザナビル耐性でみられやすいとの報告がある。

表1 薬剤耐性検査の年次推移

	合計	初回	未治療	既治療
1997	20	16	0	20
1998	59	9	3	55
1999	58	4	3	53
2000	50	5	2	44
2001	33	6	2	29
2002	38	4	3	30
2003	35	5	4	27
2004	56	18	17	31
2005	42	12	11	16
2006	18	6	4	10
2007	13	7	7	3
2008	23	11	11	7
2009	29	16	16	8
2010	3	0	0	0
	477	119	83	333

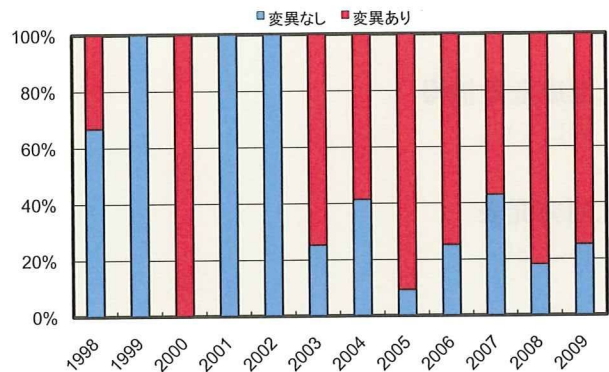


図1 未治療患者での耐性変異発現率の年次推移

表2 初回検査で検出された変異部位の年次推移

Year	Patients	Reverse Transcriptase Mutations						Protease Mutations														
		T69S	K103N	V179D	M184V	L210W	K219Q	L101V	I15V	G16E	K20M/VR	M36I	R41K	M46L	I54V	D60E	I62V	A71V/T	V77I	L89M	I93L	
1998	1							1				1										
1999	0																					
2000	2				1			1														
2001	0																					
2002	0																					
2003	3			1		1												3				
2004	10			1				2			1	2						3	3			
2005	10							2			1	2						3	5		1	
2006	3							2				1	3									
2007	4							1				4						1	1			
2008	9	1	1				1	1	2	1		1	3				1	1	3			
2009	12	1						3	3	1		4		1	1	1	2	2	3	1		
Total	54	2	1	2	1	1	1	13	5	2	2	11	10	1	1	1	3	13	15	1	1	

## D. 考察

未治療HIV感染者の初回検査の結果について、経年的に検討を行ったところ、最近になるほど変異をもつ割合が増加し、中でもプロテアーゼ領域の変異の幅が広がったことが明らかになった。逆転写酵素領域の変異が陰に隠れて目立っているとも見えるが、抗HIV薬服用経験者からの感染拡大の可能性が考えられる。近年は抗HIV薬の抗ウイルス効果が強力になった上、治療前の情報に基づいて初回治療レジメンを選択していることもあり、ウイルス学的失敗率が低下した。このため、薬剤耐性検査件数のなかで、治療中のものの比率が減少してきたといえよう。

今後、これらの患者から新たな薬剤耐性変異が発生するかどうかは、血漿サンプルからだけの検討ではなく、プロウイルスDNAについても並行して検討する必要があると思われる。

## E. 結論

治療前の初回検査で薬剤耐性変異遺伝子の発生が経年的に増加し、パターンの広がりが見られた。インテグラーゼ阻害剤が抗HIV療法の推奨レジメンとして推奨されたので、今後の薬剤耐性変異のパターンや、広がりが注目されるので今後も研究継続が必要と考えられる。

## 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

2007年から2009年までに新規にHIV感染が診断された18例に対して耐性検査を行った。18例は全て慢性未治療患者であり、全ての検体で耐性に関与する部位に変異を確認したが、治療に影響を与えるような高度耐性変異は検出されていない。

サブタイプ解析の結果、サブタイプBが12例、CRF01\_AEが1例、CRF02\_AGが1例であった。

## A. 研究目的

我が国における薬剤耐性HIV-1伝播の状況を把握するために、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する。また北陸ブロック内の診療拠点病院間の連携を構築し強化する。同時にサブタイプ解析を行い、今後の治療に役立てる。

## B. 研究方法

「新規感染者耐性HIV-1サーベイランスプロトコール」に従い研究を行った。

新規にHIV感染が診断された患者に対し、初診時、服薬開始前（必要に応じて服薬開始後3ヶ月）の検体について耐性検査を行う。検査の同意を取得後、保存血漿よりHIV-1-RNAを抽出し、RT-PCR法にてcDNAを合成した後増幅する。増幅されたサンプルを用いてダイレクトシーケンス法で遺伝子配列を決定し、アミノ酸配列へ置換後、HXB2株と比較し変異を判定する。またenv領域についても同様に遺伝子配列を決定し、サブタイプ解析を行う。

### (倫理面の配慮)

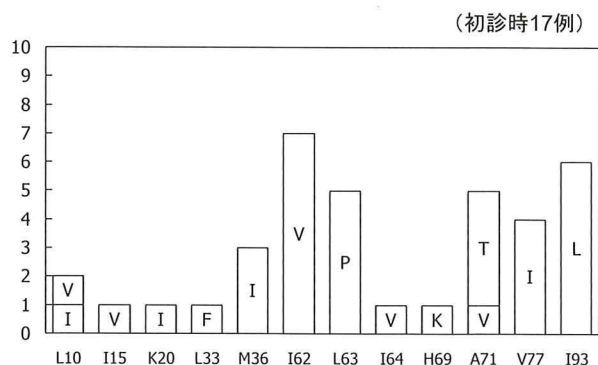
患者には担当医から研究の説明を行い、同意書に署名を得た後、検査を行った。一部の検体は、外部

の検査会社や研究機関に委託した。なお、本研究は石川県立中央病院倫理委員会にて承認されている。

## C. 研究結果

2007年から2009年の間に研究にエントリーしたのは18例で、新規急性感染の定義に当てはまる症例はおらず、全ての症例は慢性未治療者であった。

この18例の初診時の検体で耐性検査を行った結果、治療に影響するとされる高度耐性変異は検出されなかったが、逆転写酵素領域では、V106Iを2例、V179Dを3例、T215L or Dを5例検出した。プロテアーゼ領域では、検査が実施できた17例のうち16例に、図に示す変異が確認された。



プロテアーゼ領域の変異 (2007~2009年)

サブタイプ解析では、14例中12例がサブタイプB、CRF01\_AEが1例、CRF02\_AGが1例であった。残りの4例においては、サブタイプ解析ができなかった。

#### D. 考察

2007年から2009年までに新たにHIV-1感染と診断された27例のうち、18例(67%)について耐性検査を行った。その結果、逆転写酵素領域、プロテアーゼ領域ともに治療に影響を及ぼすような高度耐性変異はなかった。前回、2003～2006年に18例検査し高度耐性例は認めておらず、北陸では耐性HIV-1伝播はまだ少ない可能性がある。2003～2006年の成績と比べてみると、逆転写酵素領域においては、変異部位の数も、変異を示した症例数も増加していた。このことは、当地域におけるHIVの薬剤耐性の程度が増してきていることを示しているのかもしれない。同様に、プロテアーゼ領域の変異を比べてみると、I62V、L63P、V77I、I93Lなどが多くみられる傾向は同じであった。2003～2006年に18例、2007～2009年に17例検討し、現在までのところ一次変異は1例も確認されていない。しかし、北陸地方においてもHIV治療を受けている例は急に増加しており、また新規にHIV感染が診断される例も増えてきている状況の中で、新たな耐性HIVの出現やその伝播は危惧される。今後も薬剤耐性変異の解析を継続していくことが重要と考えられる。

サブタイプBが全体の86%を占めており、これは他地域と同じ傾向であった。

#### E. 結論

- 1) 2007～2009年に新規にHIV-1感染を診断された18例に対し、初診時あるいは服薬開始前に薬剤耐性検査を行い、逆転写酵素領域ではV106Iを2例、V179Dを3例、T215L or Dを5例に認めた。プロテアーゼ領域には、17例中16例に変異を認めたが、全て二次変異であった。
- 2) 検査可能であった14例のうち、12例がサブタイプB、1例がCRF01\_AE、1例がCRF02\_AGであった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 下川千賀子、森正昭、辻典子、山田三枝子、上田幹夫：針刺し(曝露)事故時のHIV感染症に関する対応についてのアンケート調査結果と対

策. 石川県立中央病院医学誌30:9-12, 2008

2. Seiichiro Fujisaki, Saeko Fujisaki, Shiro Ibe, Tsukasa Asagi, Toshihiro Itoh, Shigeru Yoshida, Takao Koike, Masayasu Oie, Makiko Kondo, Kenji Sadamasu, Mami Nagashima, Hiroyuki Gatanaga, Masakazu Matsuda, Mikio Ueda, Aki Masakane, Mami Hata, Yasushi Mizogami, Haruyo Mori, Rumi Minami, Kiyomi Okada, Kanako Watanabe, Takuma Shirasaka, Shinichi Oka, Wataru Sugiura, Tsuguhiro Kaneda: 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. 正兼亜季、小川哲、森下英理子、谷内江昭宏、上田幹夫：東海・北陸地域におけるフローサイトメーターを用いたCD4陽性Tリンパ球測定に関するアンケート調査. *日本検査血液学会雑誌* 8 (2): 192-197, 2007.
  4. Hiroyuki Gatanaga, Shiro Ibe, Masakazu Matsuda, Shigeru Yoshida, Tsukasa Asagi, Makiko Kondo, Kenji Sadamasu, Hiroki Tsukada, Aki Masakane, Haruyo Mori, Noboru Takata, Rumi Minami, Masao Tateyama, Takao Koike, Toshihiro Itoh, Mitsunobu Imai, Mami Nagashima, Fumitake Gejyo, Mikio Ueda, Motohiro Hamaguchi, Yoko Kojima, Takuma Shirasaka, Akio Kimura, Masahiro Yamamoto, Jiro Fujita, Shinichi Oka, Wataru Sugiura: Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Research* 75: 75-82, 2007.
- #### 2. 学会発表
1. 服部純子、瀧永博之、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、渡辺大、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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 小谷岳春、青木剛、上田幹夫、山田三枝子：HAART開始に伴うネオプテリンを含めた免疫活性化マーカーの推移。日本エイズ学会誌10：425, 2008.
9. 北志保里、山下美津江、浅井いづみ、上田幹夫：石川県立中央病院におけるカウンセリングの現状報告と今後の課題。日本エイズ学会誌10：444, 2008.
10. 小谷岳春、青木剛、上田幹夫、山田三枝子：B型肝炎急性増悪に対し、TVD/EFVによるHAARTが奏功したHIV/HBV重複感染の一例。日本エイズ学会誌10：520, 2008.
11. 杉浦互、渦永博之、吉田繁、千葉仁志、小池隆夫、伊藤俊広、原孝、佐藤武幸、石ヶ坪良明、上田敦久、近藤真規子、今井光信、貞升健志、長島真美、福武勝幸、山元泰之、田中理恵、加藤信吾、宮崎菜穂子、藤井毅、岩本愛吉、藤野真之、仲宗根正、巽正志、椎野禎一郎、岡慎一、林田庸総、服部純子、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、浜口元洋、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊大、白阪琢磨、栗原健、森治代、小島洋子、高田昇、木村昭郎、南留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎：2003-2007年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向。日本エイズ学会誌10：545, 2008.
12. 山本裕佳、宮田勝、高木純一郎、能島初美、山田三枝子、辻典子、上田幹夫、池田正一、前田憲昭：北陸ブロック拠点病院における11年のHIV歯科医療体制の取り組みと今後の課題。日本エイズ学会誌10：550, 2008.
13. 杉浦互、渦永博之、吉田繁、千葉仁志、小池隆夫、伊藤俊広、原孝、佐藤武幸、石ヶ坪良明、上田敦久、近藤真規子、今井光信、貞升健志、長島真美、福武勝幸、山元泰之、田中理恵、加藤真吾、宮崎菜穂子、岩本愛吉、藤野真之、仲宗根正、巽正志、椎野禎一郎、岡慎一、林田庸総、服部純子、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、浜口元洋、上田幹夫、正兼亜季、大家正義、下条文武、田邊嘉也、渡辺香奈子、白阪琢磨、栗原健、森治代、小島洋子、中桐逸博、高田昇、木村昭郎、南留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎：2003-2006年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向。日本エイズ学会誌9：553, 2007.
14. 小谷岳春、上田幹夫、山田三枝子、青木眞：難治性血球貪食症候群を呈したHIV感染症合併慢性活動性EBウイルス感染症の一例。日本エイズ学会誌9：393, 2007.
15. 正兼亜季、山副有子、重山郁子、米山さゆき、小川哲、村田秀治、上田幹夫：第4世代HIVスクリーニング試薬の検討。日本エイズ学会誌9：442, 2007.
16. 下川千賀子、森正昭、辻典子、山田三枝子、上田幹夫：針刺し(曝露)事故時における対応についてのアンケート調査結果と対応-北陸三県の病院を対象として-。日本エイズ学会誌9：464, 2007.
17. 山下美津江、辻典子、山田三枝子、正兼亜季、北志保里、上田幹夫：身体障害者手帳申請にかかわる環境について-市町村アンケート調査報告-。日本エイズ学会誌9：480, 2007.
18. 宮田勝、高木純一郎、能島初美、山田三枝子、辻典子、上田幹夫、前田憲昭：HIV感染患者の歯科治療の現状と今後の病医院との連携のあり方について。日本エイズ学会誌9：505, 2007.
19. 正兼亜季、山田三枝子、北志保里、辻典子、小谷岳春、上田幹夫：性感染症またはその疑いが

あるハイリスク患者に対するHIV感染状況の調査. 日本エイズ学会誌9:534, 2007.

20. 上西理恵、正兼亜季、近藤真規子、長谷彩希、廖華南、小野木成美、今井光信、上田幹夫、相良裕子、花房秀次、加藤真吾、草川茂、武部豊：CRF01とサブタイプBからなる新規組替えウイルス株（URF）の同定とその公衆衛生上の意義. 日本エイズ学会誌9:545, 2007.
21. 上田幹夫、小谷岳春、村田了一、山口正木、宮田勝、河村洋一、山田三枝子、辻典子、正兼亜季、北志保里、成川朝子、山下郁江、山下美津江、下川千賀子、青木眞：北陸ブロックにおけるHIV感染症医療体制の整備10年を経て. 日本エイズ学会誌9:548, 2007.
22. 藤崎誠一郎、藤崎彩恵子、伊部史朗、浅黄司、伊藤俊広、吉田繁、小池隆夫、大家正泰、渡邊香奈子、正兼亜季、上田幹夫、湯永博之、松田昌和、貞升健志、長島真美、岡田清美、近藤真規子、秦眞美、溝上泰司、森治代、南留美、白阪琢磨、岡慎一、杉浦互、金田次弘：日本におけるHIV-1遺伝子型薬剤耐性検査のコントロールサーベイ. 日本エイズ学会誌9:136-146, 2007.

## H. 知的所有権の取得状況

### 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>、大石 毅<sup>4</sup>、今井 一穂<sup>5</sup>、  
 千野根純子<sup>5</sup>、田中 伸昌<sup>6</sup>、片岡 俊輔<sup>6</sup>、浅川 洋美<sup>7</sup>、山上隆也<sup>7</sup>、  
 畔上 由佳<sup>8</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>東京医科大学霞ヶ浦病院感染症科、  
<sup>5</sup>栃木県保健環境センター微生物部、<sup>6</sup>宇都宮市衛生環境試験所微生物担当、  
<sup>7</sup>山梨県衛生公害研究所微生物部、<sup>8</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HIV感染者およびAIDS患者から薬剤耐性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。本分担研究は、首都圏及び近郊における薬剤耐性HIVの発生動向を把握することを目的とし、2007年以前は茨城県、栃木県、山梨県及び長野県の4つの県、2008、2009年は、埼玉県が加わり5つの県に対象地域を拡大して実施した。本研究期間の2007年から2009年で、保健所検査受診例47検体、エイズ拠点病院の22検体の合計69検体の新規・未治療のHIV感染例について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。またプロテアーゼおよびエンベロープ領域による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。うちサブタイプBが50検体(72.5%)と最も多く、次いでCRF01\_AEが16検体(23.2%)、CRF02\_AGが3検体(4.3%)であった。当地域は、全国的に見てCRF01\_AEの頻度が高いという点で特異な地域であることが明らかとなった。

## 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患者報告数の全国に占める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の発生動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の発生動向を把握することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 対象

2006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47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22検体の計69検体を供試した。

## 2. 方法

### A 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。

一部の検体についてはViroSeq HIV-1 Genotyping System Version2.0 (アボット)を用いたRNA抽出、逆転写反応、PCR反応と、Agilent2100 bioanalyzer (Agilent Technologies Inc.)と専用ゲルチップを用いた増幅産物の確認、キット付属の7つのプライマーを用いたシーケンス反応を行った。

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 Drag 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、開始時(2007年)に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. 調査対象地域および検査検体のサブタイプ

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1つのエイズ拠点病院1機関(茨城県)の協力を得て調査体制の充実を図った。その結果、調査対象地域は2007年までは、茨城県、栃木県、山梨県及び長野県の4つの県、2008年以降は、茨城県、栃木県、埼玉県、山梨県及び長野県の5つの県となった。本研究で薬剤耐性変異について検査を実施した検体数は、2007年は19検体、2008年は18検体であったが、2009年は25検体と2007、2008年と比較し増加した(表1)。全69検体の性別は、

男性54検体(78.3%)、女性15検体(21.7%)、国籍は日本60検体(87%)、日本外9検体(13%)だった。

PR-RT領域の塩基配列に基づき全69検体のサブタイプを解析した結果、サブタイプBが50検体(72.5%)と最も多く、次いでCRF01\_AEが16検体(23.2%)、CRF02\_AGが3検体(4.3%)であった。男性ではサブタイプBが最も多く(83.3%)、女性ではCRF01\_AEが最も多かった(53.3%)。

サブタイプBの男性45例の感染経路については30例で判明しており、その内訳は15例が異性間性的接触、11例が同性間性的接触、4例が同/異性間性的接触であった。CRF01\_AEの男性8例は7例で判明し、いずれも異性間性的接触であった。

ENV領域の配列に基づくサブタイピングは、2008、2009年採取の検体について実施した。1検体を除きPR-RT領域に基づくサブタイプと一致した。1検体は、PR-RT領域では、CRF02\_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。

### 2. 薬剤耐性変異の解析

検査した69検体中、PR領域における薬剤耐性変異では、Major mutationの1つであるM46Lが2009年採取の3検体に検出された(表2)。このうち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、69検体中66検体にMinor mutationが1つ以上検出された。全体ではM36I、I93L、L63P、H69KおよびI13Vが、それぞれ37.7%(26検体)、36.2%(25検体)、34.8%(24検体)、34.8%(24検体)、33.3%(23検体)と高い頻度でみられた。サブタイプ別に見た場合、サブタイプBの50検体では、I93Lが25検体(50%)、L63Pが22検体(44%)と高い頻度で見られ、CRF01\_AEの16検体では、H69Kが16検体(100%)、M36Iが15検体(93.8%)、I13Vが13検体(81.3%)と高い頻度で見られた。また、K20Rが

表1 年別検体数とHIVサブタイプ(2006-2009年)

検体採取年	性別	検体数	サブタイプ(PRO-RT領域)		
			B	CRF01_AE	CRF02_AG
2006年	男性	5(1)	4		1(1)
	女性	2(1)		2(1)	
2007年	男性	13(1)	10(1)	3	
	女性	6(4)	1	5(4)	
2008年	男性	14	13	1	
	女性	4(1)	2		2(1)
2009年	男性	22(1)	18(1)	4	
	女性	3	2	1	
2006~2009年	男性	54(3)	45(2)	8	1(1)
	女性	15(6)	5	8(5)	2(1)
計		69(9)	50(2)	16(5)	3(2)

( )は国籍日本外 再掲

CRF01\_AEの4検体(25%)、K20IがCRF02\_AGの3検体(100%)に検出されたが、K20の変異はサブタイプBには検出されなかった。

RT領域は2検体でK103Nの耐性変異が検出された。その他は、V106IおよびV179Dがそれぞれ2検体、8検体で検出された。このうち2009年採取の1検体はV106IとV179Dの2つの変異が検出された。

#### 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HIV感染者/AIDS患者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。従って当該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ことから、本研究では、2008年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)の協力を得る等、調査体制の充実を図った。その結果、2008年以降は茨城県、栃木県、埼玉県、山梨県及び長野県の5つの県に調査対象地域の拡大がなされた。

厚生労働省エイズ動向委員会報告によれば2007、2008年の本研究対象地域(2007年は埼玉県除く)の新規HIV感染者/AIDS患者数はそれぞれ60人、96人である。上述したように本研究で薬剤耐性変異について検査を実施した検体数は、2007年は19件、2008年は18件であることから、本研究での捕捉率は、2007年は31.7%、2008年は18.8%であった。2009年の検査検体数は25検体と2007、2008年と比較し増加した。

本研究の69検体における薬剤耐性検査では、PR

領域ではM46LのMajor mutationが2009年採取の3検体に検出された。Major mutationは、2008年までの検体では検出されていなかったことから、今後Major mutationを含む変異株の発生動向に注意する必要があると考える。Minor mutationは、90%以上の検体に検出され、その中には、サブタイプBにおけるI93LとL63PやCRF01\_AEにおけるH69K、M36I、I13Vなど、特有のサブタイプに高い頻度で見られるものがあつた。これらは各サブタイプに特異的なMinor mutation又はpolymorphismである可能性が高いと考えられる。

RT領域では、2検体にK103Nの薬剤耐性変異が認められた。この薬剤耐性変異も2008年以前の検体での検出はなく、今後の発生動向を注意深く監視していく必要があると考えられる。

サブタイプについては、CRF01\_AEの検出頻度が23.2%と比較的高かった。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、本研究対象地域は全国的に見てCRF01\_AEのHIV株がより多く流行している地域であると考えられる。また、少数であるがCRF02\_AGなど、国内では検出報告数が少ないサブタイプも検出された。この要因の1つとして、本調査では大きな都市や沿岸部等多様な地域を調査対象に含むため、それに伴い人々の移動や交流が活発であることが考えられる。しかしながら、本地域で流行しているHIVのサブタイプの構成をより正確に把握するためには、検査における捕捉率を上げることが必要と考える。

本研究対象地域である首都圏および近郊は、HIV感染者/AIDS患者報告数の比較的多い地域であり、加えて様々なサブタイプや耐性変異を持つHIVが検出されることから、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

表2 サブタイプ別薬剤耐性変異検出数(2008-2009年)

検体採取年	サブタイプ (検体数)	PR領域													RT領域					
		L10*	V11I	I13V	G16E	K20*	M36I	M46L	D60E	I62V	L63P	I64*	H69K	A71T	V77I	V82I	I93L	K103N	V106I	V179D
2006 (7検体)	B (4) CRF01_AE (2) CRF02_AG (1)			1			1		1	2			1		1		1			1
2007 (19検体)	B (11) CRF01_AE (8)	3 (I:2,V:1)		2	2		2		1	2	5	1 (V:1)	2	2	6	1	5		1	
2008 (18検体)	B (15) CRF01_AE (1) CRF02_AG (2)	2 (V:2)		2	2		3		1	3	5	3 (V:3)	1	2	2		10			1
2009 (25検体)	B (20) CRF01_AE (5)	2 (I:1,V:1)		2	1		2	2		4	12	1 (V:1)	1	3	4	2	9	2	1	3
2006~ 2009 (69検体)	B (50) CRF01_AE (16) CRF02_AG (3)	7 (I:3,V:4)		7	5		8	2	3	11	22	5 (V:5)	5	7	13	3	25	2	2	5
		4 (V:4)		13	5	4 (R:4)	15	1		2	2		16		2					3
		1 (V:1)	1	3	1	3 (I:3)	3					1 (M:1)	3			1				

\*Iには下欄( )内アミノ酸が入る

充実していかなければならないと考える。

## E. 結論

2006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69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領域の薬剤耐性変異が2検体に認められた。また、PR領域のMinor mutationが90%以上の検体で認められた。

サブタイピングの結果では、サブタイプはBが最も多かったが、CRF01\_AEの割合も全国と比較し、高い割合で認められた。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おり、首都圏及び近郊はHIV患者感染者報告数の多ことから、この地域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. 杉浦互、渦永博之、吉田繁、千葉仁志、小池隆夫、伊藤俊広、原孝、佐藤武幸、石ヶ坪良明、上田敦久、近藤真規子、今井光信、貞升健志、長島真美、福武勝幸、山本泰之、田中理恵、加藤真吾、宮崎菜穂子、藤井毅、岩本愛吉、藤野真之、仲宗根正、巽正志、椎野禎一郎、岡慎一、林田庸総、服部純子、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、浜口元洋、上田幹夫、正兼亜季、大家正義、下条文武、田邊嘉也、渡辺香奈子、白阪琢磨、栗原健、森治代、小島洋子、中桐逸博、高田昇、木村昭郎、南留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎：2003-2006年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向、第21回日本エイズ学会学術集会・総会、広島、2007
2. 杉浦互、渦永博之、吉田繁、千葉仁志、小池隆夫、伊藤俊広、原孝、佐藤武幸、石ヶ坪良明、上田敦久、近藤真規子、今井光信、貞升健志、長島真美、福武勝幸、山本泰之、田中理恵、加藤真吾、宮崎菜穂子、藤井毅、岩本愛吉、藤野真之、仲宗根正、巽正志、椎野禎一郎、岡慎一、林田庸総、服部純子、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、浜口元洋、上田幹夫、大家正

義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊大、白阪琢磨、栗原健、森治代、小島洋子、高田昇、木村昭郎、南留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎：2003-2007年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向、第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008

3. 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



## 研究要旨

# 千葉県および近郊における薬剤耐性HIVの調査研究

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

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2007年と2009年で比較検討した。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が2年間での増加率は同率であった。県内施設でフォローされている治療中の患者は56%であり2年間で変化はなかった。薬剤耐性検査はほぼ全例で施行されていたが、有効利用は不十分であった。今後拠点病院間の連携を深め、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2007年と2009年に以下の点を調査・比較することにより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、5類感染症の全数把握にも関わらず、保健所での匿名検査を含め必ずしも地域毎の状況は明らかではない。さらにHIV検査未施行のため、自身の感染を知らない多数の感染者が存在する。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、お互いの連携をとってきた歴史がある。最近では血液専門医より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または電話にて担当医に直接問い合わせた。内容には個人情報に含まれず、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。

### 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・鎌ヶ谷市・八千代市など
- 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の比較（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2007年と2009年で比較した。申請実数では2年間で各地域で1.3～1.5倍とほぼ同率で増加していた（図1）。人口1万人当たりの申請数では2年間で各地域で1.3～1.5倍とほぼ同率の増加であったが、松戸・柏地域は1.8倍と最も高い増加率を示し、2年間で浦安・市川地域に近付いた。

##### 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、

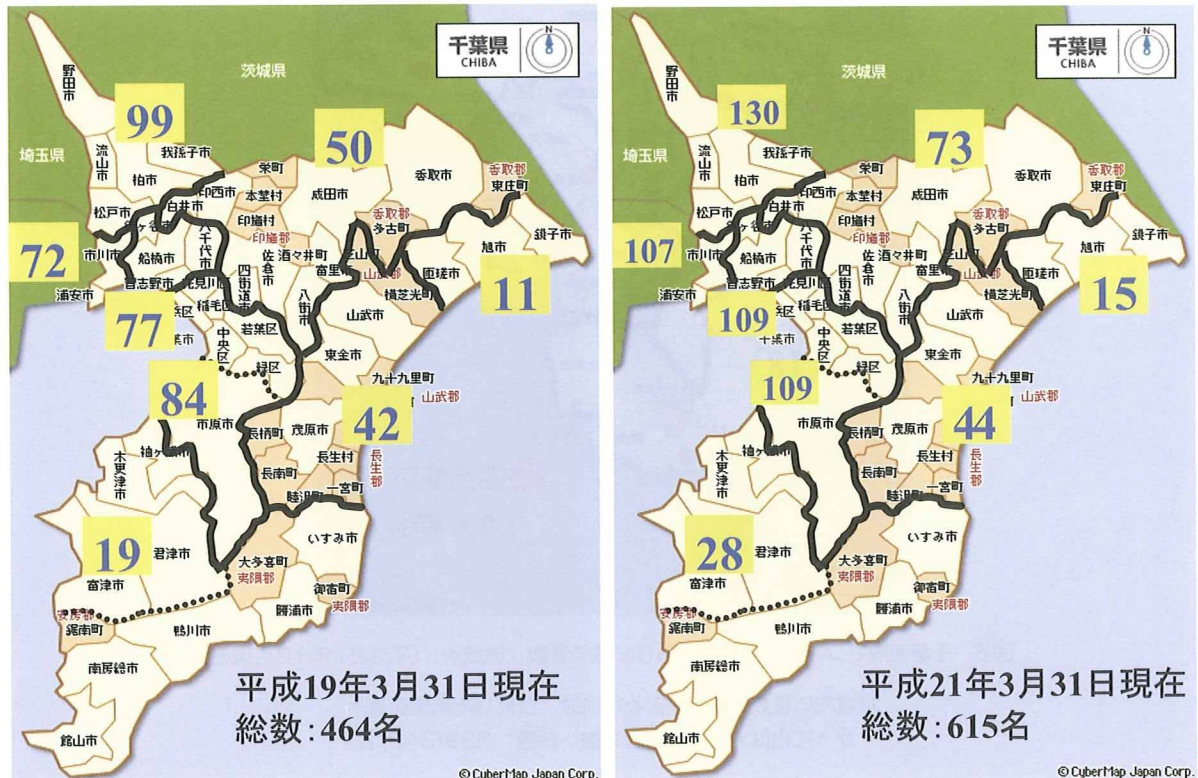


図1 千葉県における身体障害者手帳に基づくHIV感染者数（地域別）

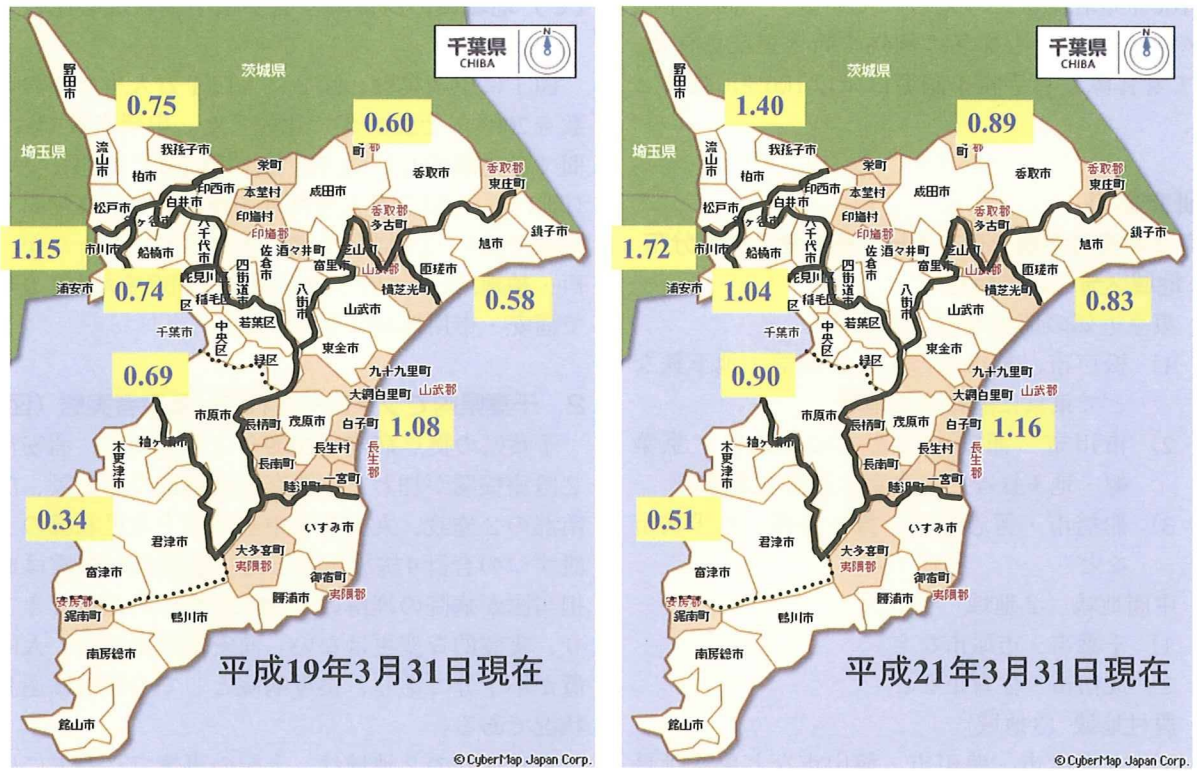


図2 千葉県における身体障害者手帳に基づくHIV感染者数：人口1万人当たり人数（地域別）

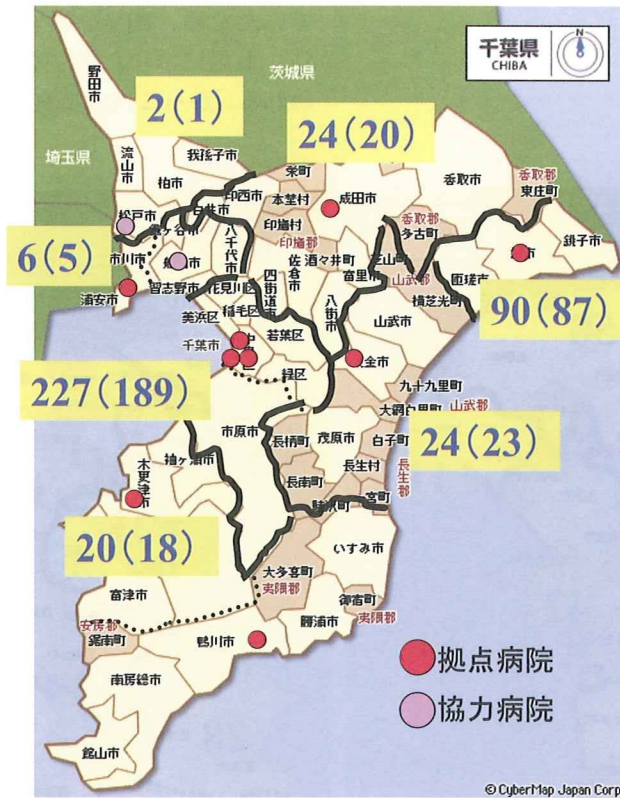


図3 千葉県内でフォローされているHIV感染者数（地域別）（平成21年12月現在）

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

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は389名であるが、その内治療中の患者は343名であり、フォロー患者の88%を占める。2007年ではフォロー患者322名中264名(約80%)が治療中患者であり(2007年報告書)、2年間で治療者の比率は増加していた。

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。2007年では57%(264/464)でありほぼ同率であった(2007年報告書)。

## D. 考察

### 【千葉県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1,3)。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)。

人口1万人当たりの治療患者数は東金地域を除き全県一律に1.3~1.5倍に増加し地域差が認められなかった(図2)。東金地域のみ例外的に増加が認められなかったが、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く、古い感染者が多く新規感染者が少なかったためと推察される。

一方フォロー患者中の治療中患者比率は2年間で80%から88%に増加した。治療開始基準がCD4値350/ $\mu$ lとなった影響も一部あろうが、新規患者にCD4値350/ $\mu$ l以上の早期発見者が少なかったと推定される。

### 【薬剤耐性HIV検査研究推進のための調査体制確立】

調査体制確立のための問題点は以下の3点に要約される。

#### 1. 県内施設受診者の薬剤耐性検査の徹底と有効利用

今回の調査では、薬剤耐性検査は一部を除き施行されていた。しかし、その結果は患者個人への還元に残り、HIV医療全体への貢献とはなっていない。各施設の連携を深め、検査結果の集約を通じて全国レベルでの有効利用を計るべきであり、本研究班への参加を推進したい。

#### 2. 県内施設受診率の向上

千葉県は東京に隣接しており、これらの地域では東京への受診の方が、交通の便がよいため通院しやすい状況がある。千葉県の立場としては、現状でも少なくとも県外で治療されている患者を受け入れられる余地があるが、患者が転院しやすい環境づくりは必要である。

県外通院者でも専門施設外でフォローされている感染者については、データの散逸を招く可能性もあり、これら患者については県内施設への転院が可能となるような体制づくりをすすめていきたい。

#### 3. 隠れたHIV感染者の診断

HIV検査実施者を増やすことにより、隠れたHIV感染者の掘り起こしが求められている。様々な試みがなされているが、パートナー健診および他の性感染患者へのHIV検査の推進により、新規感染者の診断をすすめ、薬剤耐性HIV研究推進のための体制を強化する。

## E. 結論

千葉県での身体障害者手帳申請者は、2年間で全域で1.3~1.5倍に増加していた。その内抗HIV薬治療を千葉県内施設で受けている患者は56%であり、2007年とほぼ同率であった。県内フォロー患者の88%は治療中患者であり、2007年の80%と比べ増加していた。薬剤耐性検査はほぼ全例で施行されていたが、結果は集約されておらず、本研究班などを利用しての有効利用が求められる。

県内施設受診率の向上、新規感染者の発掘の推進も薬剤耐性検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。





### 研究要旨

## 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 助教

日本国内において新規に届出されるHIV感染症の症例の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

生物学的なりリスク因子として、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りリスクから説明されてきた。

社会的なりリスク因子として、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。日本国内においては、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、まず妊娠出産の希望のある生殖年齢期の男女であり、さらに、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。

先行研究等のなかには、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・発症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精度の問題から、精度もあまり高くない傾向把握の数値にとどまる。

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(感受性調査)、病原体検索(感染源調査)を全国規模で実

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

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.gov/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）：MSM第2グループは、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（陽性の場合是对面告知）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月厚生労働省難病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/ekigakutyousa.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動向把握のための女性対象疫学調査

現在は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疫学部門担当者当事者から、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、なぜそうっていないのか、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動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)だけでなく新規発生率(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。現在の感染症発生動向調査のみでは、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、