

研究発表

研究代表者

仲尾唯治

和文

1) 仲尾唯治. HIV/AIDS の社会言語論的展開. 日本保健医療行動科学会年報. 24:1-15, 2009.

欧文

1) Lee, S., Hirono, F., Arai, S., Mukareewattana, S., Sawada, T., Nakao, T. Improving treatment access for HIV positive migrants in Japan through health professional training. The 9th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific (ICAAP). 25, 2009.

研究分担者

沢田貴志

和文

1) 沢田貴志. エイズの世界戦略と私たちの取組み. 保健師看護師の結核展望. 47:29-32, 2009.

2) 沢田貴志. 外国人コミュニティーを引きつける結核検診. 保健師看護師の結核展望. 47:65-68, 2009.

3) 中村安秀、沢田貴志. 在日外国人に対する医療. 日本医事新報. 4458:34-41, 2009.

4) 沢田貴志、李祥任、川田薫、富田茂、仲尾唯治. NGO と連携した一診療所での外国人 HIV 陽性者初診時 CD 4 の変遷. 日本エイズ学会誌. 11:550, 2009.

研究分担者

樽井正義

和文

樽井正義、山下香枝子、野末聖香. ドイツ看護教育の概要. 看護教育. 50-2 : 1106-1111, 2009.

研究課題：H I V感染予防個別施策層における予防情報アクセスに関する研究

課題番号：H20-エイズ-一般-009

研究代表者：服部 健司（群馬大学大学院医学系研究科 教授）

研究分担者：岡村 牧男（ネットワーク医療と人権（MERS）理事）、長谷川 博史（日本H I V陽性者ネットワーク・ジャンププラス 代表）

1. 研究目的

効率的、かつ倫理的観点からみても妥当な、感染予防介入を行うための基礎的な研究として、いかにして個別施策層の多様な人々による予防情報へのアクセスを改善させることができるかを探求すること。これが本研究の目的である。この目的を達成するためには、まずもって何が個別施策層の人々を予防情報から遠ざけているのか、その諸要因を分析し解明する必要がある。そのためには、一方には予防的介入の対象となる人々の心理的、行動的特性、他方には予防情報の提供の仕方という、個々人と社会という対軸の両側を均等に見据える必要がある。同時にまた、公衆衛生領域における倫理問題を見据えながら、当事者本位の望ましい予防情報提供のあり方を探求していく。

2. 研究方法

研究A 「H I V陽性者のライフストーリーに基づくH I V感染症の予防情報へのアクセスに関する研究」（研究実施責任者：岡村牧男、研究協力者：大北全俊）：公衆衛生上の概念を基にした枠組の中で予防情報が作成されて、それに個別施策層の人々にしてアクセスさせ、理解させた上で自らの行動変容につなげさせるという従来型の予防啓発モデルを根本的に点検するために、地方在住のH I V陽性者に対するインタビューに拠るライフストーリー研究と、合わせて文献研究とを実施した。

研究B 「H I V感染予防情報発信における都市部と地方との差異に関する研究」（研究実施責任者：服部健司、研究協力者：宮城昌子）：予防啓発活動の内容やその周囲の社会的状況について、都市部と地方の違いを明らかにするため、「エイズ予防情報ネット」一覧から抽出した、大都市圏外の地方都市でH I V感染予防啓発・支援活動を行っている機関・団体（保健所・福祉事務所・保健センターおよびNGO団体）を対象にして、(どの)個別施策層を強く意識しているか、どのような内容の予防情報をどのような媒体を用いて発信しているか、ゲイタウンなどが歴然とある大都市圏で作成された啓発用資材は地方で活用可能か、などについて質問紙調査を行い、回答を分析した。

研究C 「H I V感染予防情報へはどれだけアクセスしやすいかに関する研究」（研究実施責任者：服部健司、研

究協力者：宮城昌子）：ゲイタウンや当事者団体との親和性が薄い者を一定以上含むと考えられるH I V専門外来に通院している男性のH I V陽性者を対象に質問紙票を用いた量的調査を行った。質問紙票は、MSMのH I V陽性者用とそれ以外のH I V陽性者用に分けて作成し、感染を知る前に予防情報をいかにとらえ、それが抗体検査受検行動にどのように結びついてきたかを、生活圈、性生活や価値観などつき合わせながら解析した。予防情報に関する具体的な質問項目としては、感染前に個人がアクセスしていた予防情報の種類や内容、媒体、形態、頻度や、そのなかで役立つ情報や、欲しくても手にすることができなかった情報はどのようなものか、などを設定した。そのほか、MSMのH I V陽性者に対しては、いわゆるゲイコミュニティへの親和度や仲間意識などについても尋ね、予防情報に対する態度との関連の有無を分析した。

研究D 「公衆衛生倫理的観点からの予防介入上の倫理問題の研究」（研究協力者：大北全俊、宮城昌子）：そもそもH I V感染症対策における倫理的配慮とは何かを中心に考察を進めた。

（倫理面への配慮）

疫学研究倫理指針、世界医師会ヘルシンキ宣言・リスボン宣言の趣旨に則り、研究への被験者の参加にいかなる強制力も働かないよう配慮し、プライバシー権を最大限に保護するように努めた。論証研究である倫理学研究を除き、被験者の協力を必要とした分担研究A、B、Cはすべて群馬大学医学部疫学研究のための倫理審査委員会の審査を受け、同委員会の承認および医学部長の承認を得た上で行われた。

3. 研究結果

研究A：ライフストーリー研究については、従来の対策が前提としてきた概念装置によるパースペクティブとは異なる、ある個人の意味世界におけるH I V/A I D Sの捉えかたがインタビューとその分析から明らかとなった。研究B：全国計32か所の地方のNGOと、計396か所の地方保健所および保健センターに質問票を送付し、回収率はそれぞれ31.8%、51.5%であった。得られた回答で

は、地方NGOならびに保健所・保健センターの約6割が、とくに意識している個別施策層として青少年のみを挙げ、同性愛者を対象として意識している団体・機関はごく一部にとどまった。また、都市部で広く普及している予防啓発資材39種類に関して、「利用している」として挙げられたのはわずかなものでしかなかったなど、都市部の様相とは異なる状況を示す結果を得た。

研究C： 専門外来をもつ東京および大阪の医療機関に調査対象者への質問紙票配布協力を依頼し、現在、回収ならびに分析作業を進めているところである。

4. 考察

研究A： 定式的な公衆衛生概念およびその枠組に拠った予防活動や予防情報というものは、受け手である個々人の主観的意味世界において大きく変容されていること、逆に、本来は予防情報と目されることのないはずの言説が結果として予防行為に結びつけられることがあるさまを見て取ることができた。

研究B： 地方NGO団体と地方保健所・保健センター・福祉事務所への調査から、HIV予防情報発信の現状とニーズおよび取り巻く周囲の社会的状況に関して、都市部とは異なる様相を帯びていることが確かめられた。とくに青少年以外の個別施策層への情報発信が充実しておらず、その理由のひとつとして、地方では特定の層が集まるコミュニティや施設がない、もしくは可視化されておらず把握が困難な場合が多く、効果的な活動が難しいという点が明らかにされた。またその根底には、地方の閉鎖的風土や根強い偏見・差別ゆえの予防情報発信に対する拒否的姿勢、プライバシー保護の保証の困難さ、HIVに対する意識の低さがあることが自由記述欄から窺われた。以上のことから、地方で予防情報発信をしていく上では都市部とは異なる配慮や工夫が必要であると考えられた。

研究D： 性行動というきわめて個人的な個別的な生の価値の圏域に公共性の倫理をもちだすためには、いまひとつ公共性や多様性、危害性などの政治哲学上の鍵概念を批判的に再検討する必要があるという点に行き着いた。

5. 自己評価

1) 達成度について

分担研究Cに関して年度途中に実施責任者の変更を余儀なくされたため、その遂行上に時間の遅れが生じた。このため本中間成果報告書の締切日に回収調査票の統計解析ならびに考察を間に合わせるができなかった。しかし2月の報告会では中間成果を公表できる見込みであり、本年度の報告書には最終成果をとりまとめることができる見通しである。そのかぎりでは本年度中に予定されてい

た研究はほぼ成し遂げられることになる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究の計画を練り上げるにあたっては、先行する類似の研究班の成果を十分に参照し学ばせていただいた。それゆえ本年度に予定された分担研究は、ある意味では落穂拾いと卑下すべきかもしれないが、同時に二番煎じを排した独創的なものになっているばかりか、従来の諸研究の死角を衝くものと自負することのできる研究となっている。

3) 今後の展望について

本年度までの研究を踏まえ、なかなか可視化されてこない個別施策層内の介入困難群における予防情報アクセスの改善をはかるための新しいモデルを、ゲイタウンに群れることがない地方部をフィールドとすることで構築することができると考えている。MSM当事者たちが対象の細分化を徹底化する方向で資材を開発してきたのと対照的に、むしろ細分化される要素を再び融合的統合的に盛り込んだ予防情報資材を試作し、それがどれだけ有用であるのかを、倫理面に留意しながら、地方における予防情報へのアクセスの比較介入研究を行い検証することを最終年度である今年度の研究の柱とする。それとともに地方HIV陽性者のライフストーリー研究を継続し、これら実証研究と合わせて、保健介入をめぐる政治哲学・公衆衛生倫理的視座からの論証研究を継続して推進していく。

6. 結論

先行研究の多くは、いくつかの先行了解ないし仮構を前提に成り立っていたように見える。すなわちMSMはゲイタウンを利用し(コミュニティ)を形成する集合体であり、ゲイの人々を中心として組織運営されている予防啓発・支援NGOの活動を認知しそれに親和性を有しているという思いなしである。本研究はこれらの先入見、前提をひとつたび疑い、捨象するところから出発している。さらに、先行研究は大都市圏をフィールドにしてデザインされてきたが、そこから得られた成果は、ゲイタウンもなく、ゲイないしはMSMであることをカミングアウトできる状況にない地方のMSM向けの予防施策に適用できると思われる。地方のMSMの人々をもふくめてゲイタウンに群れることのない介入困難群と称される人々を視角の中心におこうとする本研究の意義は、この点にある。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

現時点ではない。

研究発表

研究代表者

服部健司

原著論文による発表.

和文

- 1) 服部健司. 医療倫理ケースの物語論. 生命倫理 20:112-119, 2009.
- 2) 服部健司. 倫理的判断力はいかにして身につけることができるか. J I M 19(9):658-662, 2009.

口頭発表.

海外

- 1) HATTORI Kenji. Neither enclosure nor neglect: How to promote HIV prevention among MSM from an ethical perspective. The 9th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific. August 9-14, 2009, Bali, Indonesia.
- 2) HATTORI Kenji. Japanese perspective on advance directives. Global Ethics Forum. December 4-6, 2009, Seoul, Korea.
- 3) HATTORI Kenji. What matters in medical ethics and its education? University of Indonesia Medical Ethics Seminar. December 28, Jakarta, Indonesia.

国内

- 1) 服部健司. 臨床倫理学と文学のあいだ. 日本医学哲学・倫理学会、2009年、滋賀.
- 2) 服部健司. 医療倫理ケーススタディの方法論・再考. (シンポジウム) 日本生命倫理学会、2009年、横浜.
- 3) HATTORI Kenji. Poetic conditions of cases suitable for medical ethics case study. The 3rd Asian Roundtable on Medical Ethics Education. January 10-11, 2010, Tokyo.

研究分担者

岡村牧男

著書.

- 1) 花井十伍. 人権年鑑 2006~2008(共著). 解放出版社.
- 2) 花井十伍. 輸入血液製剤によるH I V感染問題調査研究最終報告書. 医師と患者のライフストーリー 1-3巻(共著). ネットワーク医療と人権. 2009.

長谷川博史

原著論文による発表.

和文

- 1) 長谷川博史. H I V陽性者と地域保健・当事者から保健師に期待すること. 保健師ジャーナル 65(11): 940-944, 2009.

口頭発表.

国内

- 1) 長谷川博史、高久陽介、張由紀夫、谷脇慶太、佐藤未光. 首都圏MSM予防啓発活動の複合的アプローチに見られるマーケティング手法の研究. 日本エイズ学会、2009年、名古屋.

研究課題：HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究

課題番号：H20-エイズ-指定-010

研究代表者：濱口 元洋（国立病院機構名古屋医療センター、エイズ治療開発センター長）

研究分担者：岡 慎一（国立国際医療センター戸山病院、エイズ治療・研究開発センター長）、小池 隆夫（北海道大学大学院医学研究科、病態内科学講座教授）、伊藤 俊広（国立病院機構仙台医療センター、内科医長）、田邊 嘉也（新潟大学歯学部総合病院、第二内科助教）、上田 幹夫（石川県立総合病院、血液免疫内科診療部長）、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）、木村 昭郎（広島大学医学部、血液内科研究分野教授）、山本 政弘（国立病院機構九州医療センター、免疫感染症科/感染対策室長）、前田 憲昭（医療法人社団皓歯会、理事長）、島田 恵（国立国際医療センター戸山病院、エイズ治療・研究開発センター看護支援調整官）、山中 京子（大阪府立大学、人間社会学部准教授）、田中 千枝子（日本福祉大学、社会福祉学部教授）、白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター、HIV/AIDS 先端医療センター長）、湯永 博之（国立国際医療センター戸山病院、エイズ治療・研究開発センター治療開発室長）、満屋 裕明（熊本大学大学院医学薬学研究部血液内科学分野、教授）、杉浦 互（国立病院機構名古屋医療センター、臨床研究センター免疫・感染研究部長）

1. 研究目的

本研究班は、全国の HIV 医療体制の整備を目的とした指定研究として、事業的側面の強い研究班である。全国8ブロックにおけるブロック拠点病院を中心とし、各県の中核拠点病院との連携を深め、HIV 感染症患者の診療水準の均てん化を目的とする。また、これを補助する研究として、HIV/AIDS 感染症患者が合併する重篤な疾患の全身管理の情報提供、HIV 感染症に係る医療費の医療経営学的分析と長期療養患者の実態把握、歯科診療の均てん化、包括ケアの均てん化、臨床試験の基盤整備などを目指し、薬剤耐性検査の検査適応のガイドラインを整備する。

しかし、大きな問題点としてブロック拠点病院への患者集中と HIV 診療をまったくしていない拠点病院との二極化が顕著となってきており、拠点病院の見直しを視野に入れた活動を行う。

2. 研究方法

均てん化に関しては、ACC-ブロック拠点病院による数多くの研修会を実施してきたが、平成21年度も各ブロック拠点病院が中心となり、ブロック内の中核拠点病院・拠点病院に対し、研修会・連携会議を実施した。歯科は、均てん化に向け中核拠点病院のネットワーク構築への助言・応援のため、都道府県単位で活動支援を行い、HIV 感染者の歯科診療の実態調査を行った。医療経済については、HIV 診療の入院・外来の原価計算方法を開発し、実際の原価を計算した。全身管理研究では、自覚症状と就労行動に関する調査、血友病患者における RAL への安全な治療切り替えに関する調査、C 型肝炎プロテアーゼ阻害薬 TVR の耐性変異について調査した。包括ケア班では、コーディネーターナース、カウンセラー、ソーシャルワーカーによるグループで研修を行った。共同研究基盤では、実際に多施設共同研究を実施し、その際臨床試験が適切に推進されるよう、すべての試験の効果安全委員長となり臨床試

験の補助となった。薬剤耐性班では、新規薬剤に対する薬剤耐性情報の収集と薬剤耐性検査実施状況の調査を主に行った。

（倫理面への配慮）

研修会のデータ解析や症例提示においては、患者個人が特定されないなどの配慮を行った。倫理面の配慮はヘルシンキ宣言に則り、必要に応じて倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果

1) 均てん化に向けた取組み

ブロック拠点病院の活動は目覚しく、各ブロック拠点病院が中心となり、ブロック内の中核拠点病院・拠点病院に対し、研修会・連携会議を実施するようになったが、H21 年度における8ブロック拠点病院にて主催された HIV に関する講演会ならびに研修会は、全国で 100 回を超えた。HIV 感染患者の少ない拠点病院の診療経験の浅い医師・看護師・薬剤師において研修の満足度が高く、HIV 診療の底上げが期待できた。

ブロック拠点病院では診療患者数が 1000 名を超える施設が 3、200 名を超える施設が4とさらなるセンター化が起こっている。一方で、HIV 診療をほとんど経験していない拠点病院も全国拠点病院の約半数に達しており、中には診療担当医師が退職し、その補充がなく HIV 診療ができない拠点病院も認められた。そこで拠点病院見直しの最初の取組みとして、拠点病院存続について聴取し、「拠点病院存続を希望しない」という要望を全国 10 数病院より受け取った。

また、HIV 感染症患者にとって有意義なカウンセラーについては、ブロック拠点病院でのカウンセラーの複数体制の構築、派遣制度の継続的運用、新たな中核相談制度の創設による中核拠点病院へのカウンセラーの配置など、制度上での整備が以前に比して進行していることが判明した。

2) 均てん化を補助する研究

医療経済の研究から HIV 診療に係る収益（請求額）および原価に関する基礎的データを得ることができた。HIV 診療は入院

では概ね赤字、外来では黒字の傾向が示された。全身管理の研究では HIV 感染者は、就労意欲はあっても実際には就労できていない現状が明らかになった。また、就労している HIV 感染者の離職意向は高くはなく、先行研究の情報サービス業技術職などと比較するとむしろ著しく低かった。また、健常者と比較すると神経症傾向が強く、身体の変化に意識が向きやすいと考えられた。血友病患者における RAL への安全な治療切り替えでは、プロテアーゼ阻害薬から RAL へ変更すると、血友病患者の出血傾向が改善する可能性はあるが、抗ウイルス効果の維持が困難になることがあり、注意が必要である。これは、RAL の耐性獲得のし易さによると思われる。C 型肝炎プロテアーゼ阻害薬 TVR の耐性変異については、C 型肝炎ウイルスが自然に TVR 耐性を持っている率は 1%以下で低いとされているが、日本人血友病患者でも低いと思われた。TVR を使用する場合でも、PegIFN やリバビリンとの併用が必要であり、C 型肝炎ウイルスの IFN 感受性は今後も重要であると思われた。臨床研究の基盤整備では、研究基盤の整備には、先ず多施設での臨床試験を実施し、そのレベルを欧米における臨床試験のそれに引き上げることが必要と思われた。そこで、田邊班で企画されている多施設共同臨床試験の中から、①日本人に最適な 1 日 1 回投与による治療法を検討する ET study (アタザナビルを固定し、エブリコムとツルバダの無作為割り付けを行う臨床研究)、②アタザナビルによるビリルビン上昇を軽減することを目的としたウルソ試験、③HIV/HCV 合併で IFN 治療失敗例に対する少量 IFN 療法、の 3 つに関し臨床試験の実施が適切に推進されるよう、すべての試験において効果・安全性委員長となり臨床試験の補助を行った。

4. 考察

各ブロック拠点病院に患者がますます集中し、まったく診療していない拠点病院との二極化が顕著となった。しかし、センター化による患者集中により、ブロック拠点病院は HIV 診療に十分な知識や経験を得、さらに診療体制の充実が図られた。センター化と均てん化は相反するようにも思えるが、今後中核拠点病院のセンター化が起これば中核拠点病院の診療レベルのさらなる向上と充実化となり、それと並行して近隣の拠点病院への研修が進めば、拠点病院均てん化もさらに前進すると考えられる。

均てん化に向けブロック拠点病院は年間 100 回を超える研修会を実施し、我が国における HIV 診療の医療体制を築き上げてきた活動と考えられる。

研究代表者

原著論文による発表

一方で医療崩壊などにより診療する医師がいない拠点病院では、拠点病院の存続を望まない、または、病院全体として HIV 診療に対する理解が得られていない場合も判明してきている。そういった病院については、拠点病院見直しを各都道府県に提言してゆく。今回の調査では 10 数施設が拠点病院存続を望んでいないことが判明した。病院全体として HIV 診療を行うという意識が薄く、診療担当医師に任せきりで、医師の孤立化、個人への負担増となっている。今一度、病院全体としての HIV 診療拠点病院であることを病院長に再認識させなければならない。

5. 自己評価

1) 達成度について

当初の目的は概ね達成できている。H21 年度における 8 ブロック拠点病院にて主催された HIV に関する講演会ならびに研修会は、全国で 100 回を超えた。HIV 感染患者の少ない拠点病院の診療経験の浅い医師・看護師・薬剤師において研修の満足度が高く、HIV 診療の底上げが期待できる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

全国の医療機関へのエイズ治療の均てん化へ向けた取り組みは、診療レベルの向上による患者への貢献をもたらし、非常に重要な点であると考ええる。病病、病診連携の活性化がさらに進めば患者の通院の利便性等さらに社会的な意義は増すと考えられる。

3) 今後の展望について

今後も確実に増加してゆく患者対応など多くの問題が山積しており、今後もさらなる研究が必要である。ブロック拠点病院や中核拠点病院におけるマンパワー不足、長期療養者の問題は、どこの病院でも検討事項としてあがっており、全体として取り組むことが望まれる。中核拠点病院連絡会議での情報交換を積極的に行い、連携を深めていく。そこで各県の事情にあわせた活動の中からお互いに活用しあい、新たな医療体制を構築する。これまで行ってきた研修会、講演会等も引き続き継続し診療レベルの維持、向上に寄与していく。

6. 結論

HIV 診療の均てん化のためにいろいろな角度からの活動を行った。このような活動は継続的に行う必要がある。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし。

欧文

濱口元洋

- 1) Fujisaki S, Ibe S, Hattori J, Shigemi U, Fujisaki S, Shimizu K, Nakamura K, Yokomaku Y, Mamiya N, Utsumi M, Hamaguchi M, Kaneda T: An 11-year surveillance of HIV type 1 subtypes in Nagoya, Japan. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25: 15-21, 2009.

研究分担者

岡慎一、瀧永博之

- 1) Ka washima Y, Pfafferott K, Duda A, Matthews P, Addo M, Gatanaga H, Fujiwara M, Hachiya A, Kizumi H, Kuse N, Oka S, Brumme Z, Brumme C, Brander C, Allen T, Kaslow R, Tang J, Hunter E, Allen S, Mulenga J, Branch S, Roach T, John M, Mallal S, Heckerman D, Frater J, Prendergast A, Crawford H, Leslie A, Prado J, Ndung'u T, Phillips R, Harrigan R, Walker B, Takiguchi M, Goulder P. Adaptation of HIV-1 to HLA I. *Nature* 458: 641-645, 2009.
- 2) INSIGHT-ESPRIT Study Group (Oka S as a Regional Principal Investigator). Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 361:1548-59, 2009.
- 3) Yazaki H, Goto N, Uchida K, Kobayashi T, Gatanaga H, Oka S. Outbreak of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in renal transplant recipients: *P jiroveci* is contagious to the susceptible host. *Transplantation* 88: 380-385, 2009.
- 4) Watanabe T, Yasuoka A, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. Serum (1-3) β -D-glucan as a non-invasive useful adjunctive diagnostic marker for *Pneumocystis pneumonia* in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 49: 1128-1131, 2009.
- 5) Bi X, Suzuki Y, Gatanaga H, Oka S. High frequency and proliferation of CD4⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in HIV-1 infected patients with low CD4 count. *Eur J Immunol* 39: 301-309, 2009.
- 6) Davaalkham J, Unenchimeng P, Baigalmaa C, Oyunbileg B, Tsuchiya K, Hachiya A, Gatanaga H, Nyamkhuu D, Oka S. High risk status of HIV-1 in the very low epidemic country, Mongolia, 2007. *Int J STD AIDS* 20: 391-394, 2009.
- 7) Hachiya A, Shimane K, Sarafianos SG, Kodama EN, Sakagami Y, Negishi F, Koizumi H, Gatanaga H, Matsuoka M, Takiguchi M, Oka S. Clinical relevance of substitutions in the connection subdomain and RNase H domain of HIV-1 reverse transcriptase from a cohort of antiretroviral treatment-naïve patients. *Antiviral Res* 82: 115-121, 2009.
- 8) Ishizaki A, Cuong NH, Thuc PV, Trung NV, Saijoh K, Kageyama S, Ishigaki K, Tanuma J, Oka S, Ichimura H. Profile of HIV-1 infection and genotypic resistance mutations to antiretroviral drugs in treatment-naïve HIV-1-infected individuals in Hai Phong, Viet Nam. *AIDS Res Hum Retrovirus* 25: 175-182, 2009.
- 9) Srasuebkuul P, Lim PL, Lee MP, Kumarasamy N, Zhou J, Sirisanthana T, Li PC, Kamarulzaman A, Oka S, Phanuphak P, Vonthanak S, Merati TP, Chen YM, Sungkanuparph S, Tau G, Zhang F, Lee CK, Ditangco R, Pujari S, Choi JY, Smith J, Law MG. Short-term clinical disease progression in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: results from the TREAT Asia HIV observational database. *Clin Infect Dis* 48: 940-950, 2009.
- 10) Koizumi H, Iwatani T, Tanuma J, Fujiwara M, Izumi T, Oka S, Takiguchi M. Escape mutation selected by Gag28-36-specific cytotoxic T cells in HLA-A*2402-positive HIV-1-infected donors. *Microbes Infect* 11: 198-204, 2009.
- 11) Murakoshi H, Kitano M, Akahoshi T, Kawashima Y, Dohki S, Oka S, Takiguchi M. Identification and characterization of 2 HIV-1 Gag immunodominant epitopes restricted by Asian HLA allele HLA-B*4801. *Hum Immunol* 70: 170-174, 2009.
- 12) 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* 159: 185-93, 2009.
- 13) Zheng N, Fujiwara M, Oka S, Takiguchi M. Strong ability of Nef-specific CD4⁺ cytotoxic T cells to suppress

HIV-1 replication in HIV-1-infected CD4⁺ T cells and macrophages. *J Virol* 83: 7668-7677, 2009.

- 1 4) Davaalkham J, Tsuchiya K, Gatanaga H, Nyamkhuu D, Oka S. Allele and Genotype Frequencies of Cytochrome P450 2B6 Gene in a Mongolian Population. *Drug Metab Disp* 37: 1991-1993, 2009.
- 1 5) Honda H, Gatanaga H, Matsumura J, Kamimura M, Goto K, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Favorable use of non-boosted fosamprenavir in patients treated with warfarin. *International Journal of STD and AIDS* 2009 Vol.20 (441).
- 1 6) Tsukada K, Teruya K, Tasato D, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Raltegravir-associated perihepatitis and peritonitis: a single case report. *AIDS* 2010 Vol.24 (160-161).

小池隆夫

- 1) 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.

田邊嘉也

- 1) Aoki N, Tateda K, Kikuchi Y, Kimura S, Miyazaki C, Ishii Y, Tanabe Y, Gejyo F, Yamaguchi K. Efficacy of colistin combination therapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Mar;63(3):534-42. Epub 2009 Jan 14.

白阪琢磨、上平朝子

- 1) Sakai M, Inoue Y, Aoki S, Sirasaka T, Uehira T, Takahama S, Nagai H, Yutani K, Yoshikawa K, Nakamura H. Follow-up magnetic resonance imaging findings in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: evaluation of long-term survivors under highly active antiretroviral therapy, *Japanese journal of radiology* 27:69-77, 2009.

山本政弘

- 1) 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*. 2009;48(20):1799-875. Epub 2009 Oct 15.
- 2) Minami R, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E, Yamamoto M. 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.

杉浦互

- 1) Matsuyama S, Shimizu A, Ode, H, Hata M, Sugiura W, Hoshino T. Structural and Energetic Analysis on the Complexes of Clinically-isolated Subtype C HIV-1 Proteases and Approved Inhibitors by Molecular Dynamics Simulation. *The Journal of Physical Chemistry*. in press.
- 2) 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*. 2009 Aug;159(2):185-93.
- 3) 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*. 2009 Oct 29;10(1):360.
- 4) 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*. 2009 Nov 17;106(46):19539-44.

研究課題：HIV診療支援ネットワークを活用した診療連携の利活用に関する研究

課題番号：H20-エイズ-指定-011

研究代表者：菊池嘉（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター 臨床研究開発部長）

研究分担者：山本隆一（東京大学大学院情報学環 准教授）

木内貴弘（東京大学医学部附属病院医療情報ネットワーク研究センター 教授）

岩本愛吉（東京大学医科学研究所先端医療研究センター 教授）

岡村牧男（ネットワーク医療と人権 理事）

佐藤典宏（北海道大学病院高度先進医療支援センター 教授）

伊藤俊広（独立行政法人国立病院機構仙台医療センター 医長）

田邊嘉也（新潟大学大学院医歯学総合総合研究科 助教）

横幕能行（独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 医師）

上田幹夫（石川県立中央病院血液免疫内科 診療部長）

渡邊 大（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター HIV感染制御室員）

藤井輝久（広島大学病院輸血部 講師）

南 留美（独立行政法人国立病院機構九州医療センター 医師）

宮城島拓人（独立行政法人勤労者福祉機構釧路労災病院 副院長）

健山正男（琉球大学医学部分子病態感染症学分野 准教授）

山下俊一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授）

1. 研究目的

A-net は本来、疫学情報を患者に供与すべきシステムとして構築され、その役割を果たしてきた。しかしながら、電子カルテとしての役割も備えたために、入力内容が多岐にわたっており、経年のコンピューターのパフォーマンスが低下したことなどにより、入力自体に要する時間が膨大となり、昨年度までの本研究で臨床現場でほとんど活用されていない現状が浮き彫りにされた。そこで、昨年度の本研究の結論として現行の A-net の中断はやむなしと結論付けた。そして初代 A-net は平成 21 年 6 月に運用を休止した。本研究班では、A-net が今後臨床に即して活用される方向性を提言することに今年度は重点を置き、セキュリティーと利便性を兼ね備え、かつ医療者と患者双方に有用なシステムとして A-net を再構築するために、A-net 利用の障害となった要因を検討し、新たなシステム構築のためへの提言を行う。

2. 研究方法

疫学データの収集：各医療施設では独自の診療オーダーリングシステムもしくは電子カルテシステムが導入されて診療現場で運用されている。検査データは経時的に閲覧することが通常可能であり、患者ごとに説明にも用いられている。しかし、HIV 患者全体での傾向を簡単に知ることはできず、施設間で共有することは難しい。今年度も HIV 患者診療を実際に行っている 12 施設から受診日時、CD4 数、HIV-RNA 量、抗 HIV 薬の処方内容を連結不可能匿名化し収集し、HAART の臨床効果について検討を加える。本年度は、国立国際医療センター、大阪医療センター、名古屋医療センターの 3 箇所、臨床システムから HIV 陽性患者

のデータを連結不可能匿名化した状態で抽出する事を試みた。ただし、抄録提出段階（平成 22 年 1 月初旬）では未実施。

次期 A-net に関する提言：平成 21 年 6 月に休止した初代 A-net は、Hosp Net を利用しながら、旧国立病院系をいわばイントラネットの環境で構築された部分と、非旧国立病院系は VPN（バーチャルプライベートネットワーク）によって接続された二重構造で構成されていた。エイズ治療・研究開発センター（ACC）が属する国立国際医療センターが平成 22 年 4 月に独立行政法人化し、HospNet を利用できなくなる環境下での実践を強いられるため、各診療機関でのデータの受け渡しは、暗号化された通信を使用する必要があり、セキュリティーを担保したネットワーク構想は喫緊の課題である。各診療機関から抽出した臨床データを匿名化し、データを暗号化する。暗号化されたデータを分割し、時間的物理的に分割送受信、複合するシステムを試作開発し、実インターネット上で安心安全を担保できるシステムを構築する。また、そのセキュリティー強度を検証する。

（倫理面への配慮）

疫学データの収集に関しては、ヘルシンキ宣言、および疫学研究に関する倫理指針に準拠し、生年月、性別、血友病の有無の基本情報を収集し、連結不可能匿名化し、中央で個別の ID を付与して登録し、情報の流出に十分注意し、研究を遂行する。

3. 研究結果

疫学データの収集に関する検討：親施設である、国立国際医療センターで「HIV 感染者の予後調査 2009（多施設共

同疫学調査)を倫理委員会に上申し、研究承認の判定を受理し、国立国際医療センターで検討を実施した。診療オーダーリングシステム (NEC 社製 Leaf) から連結不可能匿名化した形で HIV 陽性患者を抽出し、Leaf に保存されているすべての受診日、WBC、リンパ球数、CD4、HIV ウイルス量、処方内容などの HIV 診療に重要な臨床情報を個人別に収集した。本抄録提出時点で、国立国際医療センターの 1000 名分のデータを連結不可能匿名化して抽出している。

その他の施設でも、順次倫理審査、もしくは IRB に提出され、疫学調査の準備が進んでおり、最終的には、3000 人を超える患者数の疫学データがまとめられる見込みである (昨年の実績は 705 名)。

ネットワーク構築に関する結果: 将来的に新システムで A-net を実装するため、Web ベースでの運用を想定した基盤の整備として、クライアント端末から、一般のインターネット上に暗号化されたネットワークを構築した。一般的なインターネットサービスとは異なり、Web サーバーはインターネット上に直接公開されず、SSL-VPN による経路の暗号化、VPN 装置によるユーザー認識などを経て特定のユーザーのみがネットワークに接続できるようにした。この専用連絡網を使用して、特定のデータを、時間的物理的に分割送受信し、送信後に複合再構築してもとのデータに復元する通信システムを構築した。

4. 考察

データ収集では、他種類のデータ収集を求める方向へ臨床家は向かいがちになるが、データの粒度を揃えたり精度を保つことは従来のような人力による収集では限界があり、少しずつ必要データの欠如したデータベースは全体として疫学的な情報を提供するには至らない。本年度の、臨床データシステムから、一括してデータを抽出することが可能になれば、データ収集に要していた莫大な労力が省け、臨床研究が大いに加速することが期待される。

5. 自己評価

1) 達成度について

3 カ年計画の 2 年間で終了した時点での達成度に関しては、抄録作成時点 (平成 22 年 1 月初旬段階) では、まだ 2 年目の確実な結果を手にしておらず、達成度は未だ低いものである。特に情報技術的な成果の達成には今後の進展が待たれるところである。一方、臨床的なデータ収集に関しては、平成 21 年度の日本エイズ学会学術集会 (名古屋) で発表した「多施設共同疫学調査における HAART の有効率」(演題番号 022-109) では、昨年度本研究に参画している 12 の HIV 臨床施設からの実際の通院中の患者データを収集し、本邦初の多施設から結果であり、HAART 導入の

4 分の 3 の患者で HAART が極めて有効 (HIV ウイルス量が検出限界未満) であることが報告された。本研究班の臨床研究としての達成度は高い。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV は先進各国においても、疫学的に追跡すべき疾患としてとらえられているが、経年的に経過が追えているデータベースはほとんどない。国レベルでしっかり把握できている国は皆無と言っても良い。本邦の HIV 感染者数は、エイズ動向委員会の報告から 2 万人程度と目される。この数の患者集団を経年的に追跡できることは、特定疾患の年次の推移を把握する上でも有用であり、本研究での成果が多くの疾患に応用できれば社会的な意義はもちろん、学術的および国際的にも意義は高いと考える。

3) 今後の展望について

3 カ年計画のこの 2 カ年で実施している疫学調査は、後方視的な研究であり、新しい知見をオンタイムで見出す期待はそれほど高くない。つまり、前向き研究にこのシステムを持って行かない限りは、新知見を得にくい。臨床研究においては、患者同意が必要とされ、多忙な臨床現場で徐々にインフォームドコンセントを得て、前向き研究に参画いただける患者を増やしていく必要がある。そのためには、患者側にもそれ相応のメリットがないと理解は得られないため、自身の日々の診療結果が、昨今のネット通販、ネット銀行などのように自宅のコンピューターや携帯電話からセキュリティーを担保して閲覧できるようになるなどの技術的な開発も次年度以降の検討とする。

6. 結論

臨床疫学データの収集からは、HAART 導入中の HIV 感染者の約 4 分の 3 が非常によいコントロール状態にあることが多施設共同疫学調査から明らかにされ、実データを元にした (アンケート調査ではない) 本邦初の結果が明らかにされ、本研究の意義は高い。

しかしながら、臨床施設間を結んだネットワークシステムの構築に関しては、本研究の予算的規模からは到底達し得ない障壁があり、その範囲の中で、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第 4 版」(平成 21 年 3 月厚生労働省作成) を遵守しながら、最終年度となる次年度になんらかの提言が出来ればと考えている。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特定の患者情報を抽出する試みが本研究でなされているが、その際の技術的な面で、知的所有権を出願の可能性はある。

研究発表

研究代表者

菊池 嘉

原著

1. Watanabe T, Yasuoka A, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Tsukada K, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Serum (1->3) beta-D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in patients with AIDS. Clin Infect Dis. 2009 Oct 1;49(7):1128-31.
2. Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. Hepatol Res. 2009 Jul;39(7):657-63.
3. Honda H, Gatanaga H, Matsumura J, Kamimura M, Goto K, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Favourable use of non-boosted fosamprenavir in patients treated with warfarin. Int J STD AIDS. 2009 Jun;20(6):441.
4. Gatanaga H, Tsukada K, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Watanabe T, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor. Clin Infect Dis. 2009 Jan 15;48(2):260-2.
5. Kamimura M, Watanabe K, Kobayakawa M, Mihara F, Edamoto Y, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Successful absorption of antiretroviral drugs after gastrojejunal bypass surgery following failure of therapy through a jejunal tube. Intern Med. 2009;48(12):1103-4.

原著論文 和文

菊池 嘉. 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 「HIV 診療支援ネットワークを活用した診療連携の利活用に関する研究」平成 20 年度報告書

小池和彦、菊池 嘉、安岡 彰、山中 晃、後藤耕司. HIV 感染症に合併する日和見感染症の現状と治療. 日本内科学会雑誌. 98(11): 2849-2869, 2009.

口頭・ポスター発表

- 1) 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、達山正男、中村仁美. 多施設共同疫学調査における HAART の有効率. 第 23 回日本エイズ学会、2009 年、名古屋.
- 2) 菊池 嘉. 知ってほしい HIV 感染症の最近の話題 抗 HIV 薬の使い分け、針刺し事故への初期対応について. 臨床薬学研究会、2009 年、東京.
- 3) 塚田訓久、照屋勝治、水島大輔、中村春香、青木孝弘、西島 健、柳沢邦雄、渡辺恒二、渡邊珠代、本田元人、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、菊池 嘉、岡 慎一. Raltegravir を含む多剤併用療法の効果と有害事象. 第 23 回日本エイズ学会、2009 年、名古屋.

研究分担者

岩本愛吉

- 1.) Miyazaki, E., Kawana-Tachikawa, A., Tomizawa, M., Nunoya, J., Odawara, T., Fujii, T., Shi, Y., Gao, G.F., and Iwamoto, A. Highly restricted TCR repertoire in the CD8-positive T cell response against an HIV-1 epitope with a stereotypic amino acid substitution. *AIDS* 23:651- 660, 2009.
- 2.) Nunoya, J., Nakashima, T., Kawana-Tachikawa, A., Kiyotani, K., Ito, Y., Sugimura, K., and Iwamoto, A. Generation of recombinant monoclonal antibodies against an immunodominant HLA-A*2402-restricted HIV-1 CTL epitope. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 25:897-904, 2009.

佐藤典宏

<講演等>

- 1) 佐藤典宏 HIV感染症の日本・北海道の現状. 北海道庁・北海道歯科医師会・拠点病院によるHIV感染者歯科治療ネットワーク構築に関する検討会. 札幌、2009年1月31日

渡邊 大

口頭発表 国内

- 1) 渡邊 大. 日和見感染症の診断・治療と近年話題の疾患。第3回中国四国地方エイズ拠点病院診療医師のための研修会 2009年10月 広島

南 留美

- 1) 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*. 2009;48(20):1799-875.
- 2) Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E. Human herpesvirus 8 DNA load in the leukocytes correlates with the platelet counts in HIV type 1-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Jan;25(1):1-8.

健山正男

- 1) Toma S, Yamashiro T, Arakaki S, Shiroma J, Maeshiro T, Hibiya K, Sakamoto N, Kinjo F, Tateyama M, Fujita J. Inhibition of intracellular hepatitis C virus replication by nelfinavir and synergistic effect with interferon-alpha. *J Viral Hepat*. 2009 Jul;16(7):506-12.
- 2) Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Yara S, Higa F, Ohtsuki Y, Fujita J. Clinical utility of serum beta-D-glucan and KL-6 levels in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Intern Med*. 2009;48(4):195-202.

山下俊一

- 1) Akulevich NM, Saenko VA, Rogounovitch TI, Drozd VM, Lushnikov EF, Ivanov VK, Mitsutake N, Kominami R, Yamashita S. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*.16(2):491-503. 2009.
- 2) Limsirichaikul S, Niimi A, Fawcett H, Lehmann A, Yamashita S, Ogi T. A rapid non-radioactive technique for measurement of repair synthesis in primary human fibroblasts by incorporation of ethynyl deoxyuridine (EdU). *Nucleic Acids Res*. 37(4):e31. 2009

研究課題：エイズ多剤併用療法中のリザーバーの特定および選択的障害に関する研究

課題番号：H20-エイズ一般-003

研究代表者：五十嵐 樹彦（京都大学ウイルス研究所 教授）

1. 研究目的

現在行われている多剤併用療法は感染者からウイルスを完全に排除する事が出来ないため一生服薬せねばならず、それに伴う問題が大きい。本研究計画では多剤併用療法中にウイルスを保ち続けるリザーバーを特定、そのリザーバーを選択的に傷害する方法の開発を最終目的とする。

2. 研究方法

4頭のSIVmac感染アカゲザルに感染8週後より昨年度確立した多剤併用療法を適用し、ウイルス学的及び免疫学的指標の変動を2頭の新規感染個体と比較した。ウイルス学的指標として、1) 血漿、2) 脳脊髄液および3) 肺胞粘液中ウイルスRNA量、4) 末梢血単核球(PBMC)及び5) 末梢血CD14陽性細胞(単球)中プロウイルス量、6) 肺胞洗浄液中細胞及び7) Tリンパ球以外の肺胞細胞中プロウイルス量を検索した。免疫学的指標として、1) 末梢血中CD4陽性T細胞数及び2) 肺胞CD4陽性T細胞数を検索した。

(倫理面への配慮)

実験は「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」に基づく「京都大学における動物実験の実施に関する規定」を遵守し行った。

3. 研究結果

血漿ウイルスRNA量はウイルス接種1-2週後に検索した全ての個体で 10^7 台コピー/mlに達し、多剤併用療法開始時(8週)は 10^5 - 10^7 コピー/mlで個体差があった。治療群4頭中2頭で投薬開始4週間以内にウイルス量は検出限界以下に抑制された。残り2頭も投薬開始9週間以内に検出限界以下に抑制された。治療群の3頭において、脳脊髄液及び肺胞粘液中ウイルスRNA量は血漿中ウイルスRNAと比較して1/10から1/1000の値で血漿ウイルス量と同様のプロファイルを示した。治療開始時に血漿ウイルス量の最も高かった残り1頭では、治療開始4週後以降肺胞粘液中

中のウイルス量が血漿ウイルス量を上回った。

PBMC中のプロウイルス量は感染1週後に全てのサルで 10^4 コピー/ μ g DNAに達した後、経時的に緩やかに減衰した。これに対して末梢血単球各分では非治療の1頭及び治療群全頭(4頭)で接種1週後にピークに達し、その後減少したが、感染12-15週後(治療群では治療開始4-5週後)に上昇を始めた。非治療の1頭ではPBMCおよび末梢血単球各分のプロウイルス量は高値を持続した。肺胞細胞中のプロウイルス量はPBMCと比べてより低く速やかに減少したが、治療群4頭では非治療群2頭と比べ投薬開始後のプロウイルス量の減少が顕著であった。

4. 考察

末梢血単球各分においてプロウイルス量が一端減少したものの、再度上昇した事は予想しない結果であった。単球の末梢血中滞在期間は3-4日間であることを考え合わせると、血漿ウイルスRNA量からは新規感染が起こっていないように見えるものの、多剤併用療法適用下でも単球への新規感染が起こっていると考えられる。この単球における新規感染は非治療個体でも起こっている(2頭中1頭)事から、化学療法によって感染の様式が変わったのではない事、さらに現行の抗ウイルス剤では単球への新規感染は阻止できない事が示唆される。

5. 自己評価

1) 達成度について

今年度はウイルスリザーバーの同定を全身レベルで行う予定であったが、達成できていない。しかし、多剤併用療法適用下においても単球への新規感染が示唆された事から、単球を含む細網内皮系細胞がウイルスリザーバーとして機能しうると考えられるので、これらの細胞に注目して全身検索をさらに推進する方針を確立した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

多剤併用療法適用下の HIV-1 感染者の末梢血単球からプロウイルスを検出した報告はあるが、この細胞におけるプロウイルス量の動態に関する報告は無い。これは頻回の採材が可能な動物モデルを用いた解析でなければ見いだし得ない発見と云える。この発見は単球・マクロファージ系細胞が治療下のウイルスリザーバーであるという説を支持するだけでなく、現行の薬剤は細網内皮系細胞への新規ウイルス感染を制御できない可能性がある事を示唆する点で意義が大きい。

3) 今後の展望について

①単球がどの段階でウイルスに感染するか明らかにする

必要がある。

②ウイルスの変異が単球への新規感染を誘導した可能性に関して検討する必要がある。

③単球は最終的に組織に定着し、組織球やマクロファージに分化するので、組織におけるそれらの細胞のウイルス感染を検索する必要がある。

6. 結論

強力な多剤併用療法適用下でも単球に新規感染が起こる事が示唆された。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

研究発表

Suzuki, T., Yamamoto, N., Nonaka, M., Hashimoto, Y., Matsuda, G., Takeshima, S.N., Matsuyama, M., Igarashi, T., Miura, T., Tanaka, R., Kato, S., and Aida, Y. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) nuclear import via Vpr-Importin alpha interactions as a novel HIV-1 therapy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 380: 838-843, 2009.

Kubo, M., Nishimura, Y., Shingai, M., Lee, W., Brenchley, J., Lafont, B., Buckler-White, A., Igarashi, T., and Martin, M.A. Initiation of antiretroviral therapy 48 hours after infection with simian immunodeficiency virus potently suppresses acute-phase viremia and blocks the massive loss of memory CD4+ T cells but fails to prevent disease. *J. Virol.* 83: 7099-7108, 2009.

Nishimura, Y., Sadjadpour, R., Mattapallil, J.J., Igarashi, T., Lee, W., Buckler-White, A., Roederer, M., Chun, T.W., and Martin, M. A. High frequencies of resting CD4+ T cells containing integrated viral DNA are found in rhesus macaques during acute lentivirus infections. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106: 8015-8020, 2009.

Inaba, K., Fukazawa, Y., Matsuda, K., Himeno, A., Matsuyama, M., Ibuki, K., Miura, Y., Koyanagi, Y., Nakajima, A., Blumberg, R. S., Takahashi, H., Hayami, M., Igarashi, T., and Miura, T. Small intestine CD4+ cell reduction and enteropathy in SHIV-KS661-infected rhesus macaques in presence of low viral load. *J. Gen. Virol.* [Epub ahead of print] 2009.

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

課題番号：H19-エイズ-003

主任研究者：岡田 誠治（熊本大学エイズ学センター 教授）

分担研究者：渡邊 俊樹（東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授）、藤原 成悦（国立成育医療センター研究所母児感染研究部 部長）、味澤 篤（東京都立駒込病院 部長）、照井 康仁（癌研究会癌研有明病院・血液腫瘍科 部長）、永井 宏和（国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター・血液腫瘍研究部 部長）、駒野 淳（国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研究官）、田沼順子（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療開発研究センター 厚生労働技官）

1. 研究目的

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

2. 研究方法

相互に関連のある3つの柱を軸に研究を行っている。

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

エイズリンパ腫は予後不良であり、海外で開発されたエイズリンパ腫治療プロトコールは必ずしも日本人に適したものではない。そこで、日本におけるエイズリンパ腫の発生状況と治療状況を把握し、専門家により日本人に最適化された標準的治療法の「治療の手引き」を策定し、その普及を図る。合わせて標準的プロトコールを作成して、多施設共同治験を行う。また、病態解析に基づいた新規分子標的療法とサルベージ療法の考案と研究段階にある治療法の有効性を検討し、日本人エイズリンパ腫に有効な治療最適化プログラムを構築することを長期目標としている。

柱2 エイズリンパ腫の分子病態解析

日本人エイズリンパ腫の臨床病理学のおよび分子生物学的解析を通じて、リンパ腫発生の分子メカニズムおよび化学療法耐性細胞出現の分子機構解明を試みる。また、予後因子として様々な遺伝子の関与を解析し、臨床にフィードバックする。マイクロアレイ、miRNA解析等による分子病態解析・発症機序解析に基づいたエイズリンパ腫の新

たな分子標的療法と発症予防法の開発を目指す。

柱3 エイズリンパ腫再現マウスモデルの開発と治療法開発への応用

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

（倫理面への配慮）

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

3. 研究結果

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

味澤を中心としたワーキンググループにより「エイズリンパ腫治療の手引き」を作成した。昨年度、日本血液学会及び日本エイズ学会などにおいて専門家からの意見聴取を行った。これらの結果をもとに「エイズリンパ腫の治療の手引き」を作成し、WEB上でも閲覧可能なものとした。
(<http://jaids.umin.ac.jp/journal/2009/20091102/20091102108125.pdf>)

日本人エイズリンパ腫の最適化された治療プログラム作成のために全国規模の臨床治験を行うためのワーキンググループを立ち上げ、エイズリンパ腫で最も多いび慢性大細胞性リンパ腫と治療抵抗性リンパ腫の全国規模多施

設共同研究を開始した。

本邦におけるエイズ関連原発性脳リンパ腫の現状についての調査を行った。2002-2008年に発症した21症例中、3年生存率は64%であった。治療にはHAARTと全脳放射線照射が有効であり、白質脳症の合併は長期生存例の21%に合併するのみであった。本邦においては、諸外国よりエイズ関連原発性脳リンパ腫の予後が良好であることが示唆された。

柱2 エイズリンパ腫の分子病態解析

エイズリンパ腫とEBV陽性LCL細胞株では、NF-κBが強発現しNF-κB阻害剤が治療に有効であることが確認された。また、保存検体を用いたmiRNA解析が可能であることが判明した。リンパ腫は検体収集と保存が困難なため、パラフィンブロックの少量検体を用いたmiRNA解析が可能なのは、今後エイズリンパ腫の分子病態解析に極めて有用である。

柱3 エイズリンパ腫再現マウスモデルの開発と治療法開発への応用

新たな高度免疫不全マウスを用いてヒトの造血・免疫系を構築したマウス（ヒト化マウス）にEBVを感染させることにより、潜伏感染とリンパ増殖性疾患のモデルが確立し、T細胞の機能がEBV感染細胞の増殖抑制に重要であることを示した。また、リンパ腫細胞株を移植した悪性リンパ腫のマウスモデルを作成し、NF-κB阻害剤などの薬剤の効果を判定可能なエイズリンパ腫治療モデルを樹立した。

4. 考察

本邦においてもエイズリンパ腫症例が増加していること、各施設が治療に苦慮していることが判明したため、「エイズリンパ腫治療の手引き」を作成した。日本人エイズリンパ腫の症例が少ないため、世界の状況を参考に現時点で最良と思われる治療法を示したが、今後症例を蓄積して、日本人に最適化された治療法を継続的に提示していくことが必要である。また、エイズリンパ腫で最も多い慢性大細胞性リンパ腫と治療抵抗性リンパ腫の多施設共同研究を開始した。本研究により治療上の問題点が抽出され、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立に大きく寄与することが期待できる。また、エイズリンパ腫の病態解析とそれに基づいた新規治療法の開発にはエイズリンパ腫の検体収集が必要であり、多施設共同研究はその母体として機能することも期待される。

エイズリンパ腫発症にはEBVの関与が指摘されていることから、EBVによるエイズリンパ腫発症マウスモデルとEBV陽性LCL細胞株を作成し、病態解析とこれらを

標的とした治療薬開発を行っている。近年EBVが関与しないエイズリンパ腫が増加していることから、EBV陽性例と陰性例の遺伝子プロファイルの比較を行い、エイズリンパ腫の再分類と病態解明に資することが必要であろう。また、マウスモデルは、エイズリンパ腫研究と治療法開発において非常に有用なツールとなりうる。今後も、多施設臨床研究を中心に、エイズリンパ腫の多面的治療戦略を展開することが必要である。

5. 自己評価

1) 達成度について

日本におけるエイズ関連悪性リンパ腫の発症・治療状況を把握し、「治療の手引き」の策定及び全国レベルの多施設共同研究を開始した意義は大きい。新規治療法確立に向けた基礎的研究・共同研究も順調に進んでいる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

「治療の手引き」の策定及び多施設共同研究の展開は、各地域におけるエイズおよびエイズリンパ腫治療水準の向上に寄与する。また、エイズ臨床医と血液科専門医の相互理解が深まり、新たな病院間連携が生まれることは、広く患者の利益となる。更に、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法は、広くアジア民族の治療に応用可能であり、国際的貢献が期待できる。一方、エイズリンパ腫の分子病態解析に基づくユニークな治療薬開発とモデルマウスの樹立は、学術的な意義が大きいばかりでなく、長期的展望に立った本邦発の治療法の開発として国際的・社会的意義も大きい。

3) 今後の展望について

「治療の手引き」を継続的に改定し、Up-to-dateな情報提供を行う。また、全国規模多施設共同研究の展開により、日本人に最適化されたエイズリンパ腫治療法の確立を目指す。更に、病態解析に基づいた予防法・新規治療法の開発とマウスを用いたエイズリンパ腫発症・治療モデルの樹立により、長期的展望に基づいたエイズリンパ腫の治療戦略を展開し、エイズリンパ腫の抑え込みを図る。

6. 結論

エイズリンパ腫「治療の手引き」を策定し、全国レベルの多施設共同研究を開始した。また、エイズリンパ腫発症・治療マウスモデルの作成、NF-κB阻害剤の有用性についての知見を得るなどの研究の進展が認められた。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

研究発表 (抜粋)

主任研究者

岡田誠治

- 1) Towata T, Komizu Y, Suzu S, Matsumoto Y, Ueoka R, and Okada S ; Hybrid liposomes inhibit the growth of primary effusion lymphoma *in vitro* and *in vivo*. *Leukemia Res* in press
- 2) Hattori S, Ide K, Nakata H, Harada H, Suzu S, Ashida N, Kohgo S, Hayakawa H, Mitsuya H, and Okada S; Potent activity of a Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, 4'-Ethylnyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine, against HIV-1 infection in Hu-PBMC-NOD/SCID/JAK3^{null} mouse model. *Antimicrob Agents Chemother* 53(9):3887-3893, 2009.
- 3) Takahashi-Makise N, Suzu S, Hiyoshi M, Ohsugi T, Katano H, Umezawa K, and Okada S; Biscoclaurine alkaloid cepharanthine inhibits the growth of primary effusion lymphoma *in vitro* and *in vivo* and induces apoptosis via suppression of the NK- κ B pathway. *Int J Cancer* 125(6):1464-1472, 2009
- 4) 岡田誠治. HIV/AIDS-最新の治療研究の進歩 - 悪性リンパ腫. 日本臨牀 (印刷中)
- 5) 岡田誠治. HIV-1 感染症と悪性腫瘍. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 65 HIV 感染症と AIDS. (印刷中)

分担研究者

渡邊俊樹

- 1) Yamagishi M, Ishida T, Miyake A, Cooper DA, Kelleher AD, Suzuki K, Watanabe T. Retroviral delivery of Promoter-targeted shRNA induces long-term silencing of HIV-1 transcription. *Microbes Infect* 11:500-508, 2009.
- 2) Dabaghmanesh N, Matsubara A, Miyake A, Nakano K, Ishida T, Katano H, Horie R, Umezawa K, Watanabe T. Transient inhibition of NF- κ B by DHMEQ induces cell death of primary effusion lymphoma without HHV-8 reactivation. *Cancer Sci* 100: 737-746, 2009

藤原成悦

- 1) Imadome K, Shimizu N, Yajima M, Watanabe K, Nakamura H, Takeuchi H, and Fujiwara S. CD40 signaling activated by Epstein-Barr virus promotes cell survival and proliferation in gastric carcinoma-derived human epithelial cells. *Microbes Infect*. 11: 429-433, 2009.
- 2) Yajima M, Imadome K, Nakagawa A, Watanabe S, Terashima K, Nakamura H, Ito M, Shimizu N, Yamamoto N, Fujiwara S. T-cell-mediated control of Epstein-Barr virus infection in humanized mice. *J Infect Dis* 2006: 1611-1615, 2009.
- 3) Miyagawa Y, Kiyokawa N, Ochiai N, Imadome K, Horiuchi Y, Onda K, Yajima M, Nakamura H, Katagiri U, Okita H, Morio T, Shimizu N, Fujimoto J, and Fujiwara S. Ex vivo expanded cord blood CD4 T lymphocytes exhibit distinct expression profile of cytokine-related genes from those of peripheral blood origin. *Immunology* 128: 405-419, 2009.

味澤 篤

- 1) 味澤篤、永井宏和、小田原隆、照井康仁、上平朝子、四本美保子、萩原将太郎、岡田誠治. エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き Ver 1.0. The Journal of AIDS Research 11:108-125, 2009.
- 2) 味澤篤. エイズ発症で初めて感染を知る. *Medicina* 46:570-572, 2009.
- 3) 味澤篤. HIV 感染症とエイズの診断基準 日本内科学会雑誌 98:2767-2773, 2009.

照井康仁

- 1) Terui Y, Mishima Y, Sugimura N, Kojima K, Sakurai T, Mishima Y, Kuniyoshi R, Taniyama A, Yokoyama M, Sakajiri S, Takeuchi K, Watanabe C, Takahashi S, Ito Y, Hatake K. Identification of CD20 C-Terminal Deletion Mutations Associated With Loss of CD20 Expression in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 15(7), 2523-2530, 2009.
- 2) Ennishi D, Yokoyama M, Terui Y, Asai H, Sakajiri S, Mishima Y, Takahashi S, Komatsu H, Ikeda K, Takeuchi K, Tanimoto M, Hatake K. Soluble interleukin-2 receptor retains prognostic value in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP (RCHOP) therapy. *Ann Oncol*. 20(3), 526-533, 2009.
- 3) Mishima Y, Sugimura N, Matsumoto-Mishima Y, Terui Y, Takeuchi K, Asai S, Ennishi D, Asai H, Yokoyama M, Kojima K, Hatake K. An imaging-based rapid evaluation method for complement-dependent cytotoxicity discriminated clinical response to rituximab-containing chemotherapy. *Clin Cancer Res* 15(10):3624-32, 2009.
- 4) 照井康仁: ニューモシスチス肺炎予防 化学療法の領域25(11)85-912009.
- 5) 照井康仁: 悪性リンパ腫に用いられる分子標的治療薬 臨床腫瘍プラクティス5(4) 362-367, 2009.

永井宏和

- 1) Hagiwara K, Li Y, Kinoshita T, Kunishima S, Ohashi H, Hotta T, Nagai H. Aberrant DNA methylation of the *p57KIP2* gene is a sensitive biomarker for detecting minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. *Leukemia Res* in press.
- 2) Terasawa T and Nagai H. Current clinical evidence on interim FDG-PET for advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma to predict treatment outcomes. *Leukemia Lymphoma*. 50(11); 1750-1750, 2009
- 3) Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, Nihashi T, Nagai H. Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Interim Response Assessment of Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Systematic Review. *J Clin Oncol*. 27(11); 1906-1914, 2009.
- 4) 永井宏和. リンパ系腫瘍—新WHO分類 (第4番) はどのように変わったか—成熟B細胞腫瘍. *臨床血液*, 50: 244-252, 2009

駒野淳

- 1) Kariya Y, Hamatake M, Urano E, Yoshiyama H, Shimizu N, *Komano J.; A dominant-negative derivative of EBNA1 represses EBNA1-mediated transforming gene expression during the acute phase of Epstein-Barr virus infection independent of rapid loss of viral genome. *Cancer Sci*. In press.
- 2) Urano E, Ichikawa R, Morikawa Y, Yoshida T, Koyanagi T, *Komano J.; T cell-based functional cDNA library screening for cellular regulatory genes of human immunodeficiency virus replication. *Vaccine*. In press.
- 3) Murakami T, Kumakura S, Yamazaki T, Tanaka R, Hamatake M, Okuma K, Huang W, Toma J, Komano J, Yanaka M, Tanaka Y, Yamamoto N. .The novel CXCR4 antagonist KRH-3955 is an orally bioavailable and extremely potent inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 infection: comparative studies with AMD3100. *Antimicrob Agents Chemother*. 53(7):2940-8, 2009
- 4) Fuji H, Urano E, Futahashi Y, Hamatake M, Tatsumi J, Hoshino T, Morikawa Y, Yamamoto N, Komano J. Derivatives of 5-Nitro-furan-2-carboxylic Acid Carbamoylmethyl Ester Inhibit RNase H Activity Associated with HIV-1 Reverse Transcriptase. *J Med Chem*. In press.
- 5) Hamatake M, Aoki T, Futahashi Y, Urano E, Yamamoto N, Komano J. Ligand-independent higher-order multimerization of CXCR4, a G-protein-coupled chemokine receptor involved in the targeted metastasis. *Cancer Sci*. 100(1):95-102. 2009.

田沼順子

- 1) Watanabe T, Yasuoka A, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Tsukada K, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S; Serum (1->3) beta-D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 49(7):1128-1131,2009
- 2) Kawabata KC, Hagiwara S, Takenouchi A, Tanimura A, Tanuma J, Tachikawa N, Miwa A, Oka S; Autologous stem cell transplantation using MEAM regimen for relapsed AIDS-related lymphoma patients who received highly active anti-retroviral therapy: a report of three cases. *Intern Med*. 48(2):111-114, 2009
- 3) Gatanaga H, Tsukada K, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Watanabe T, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S; Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor. *Clin Infect Dis*. 48(2):260-262, 2009

研究課題：HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究

課題番号：H19-エイズ一般-002

主任研究者：田邊 嘉也（新潟大学医歯学総合病院 助教）

分担研究者：岡 慎一（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター長）、安岡 彰（長崎大学医学部・歯学部 附属病院感染制御教育センター 教授）、萩原 将太郎（国立国際医療センター血液内科 医長）、立川 夏夫（横浜市立市民病院 感染症内科）

1. 研究目的

今回の班研究では課題を4つにわけてそれぞれを検討し新たなエビデンスを構築していくことを目的とした。

（課題1：ツルバダ（TVD）を含む抗HIV療法の効果と副作用の評価）①日本人に最も適した1日1回投与による治療法を検証することを最終目標としている。TDFについては特徴的な副作用である腎障害について頻度、程度を評価するとともに②TDFによる腎毒性の基礎的検討も目的の一つとしている。（課題2：Atazanavirによる高ビリルビン血症に対するウルソデオキシコール酸の効果）ATVについては合併する高ビリルビン血症がウルソデオキシコール酸で改善するかを明らかにする。（課題3：ニューモシス肺炎治療での減量治療の検討）HIV感染症の代表的な合併症である軽症から中等度ニューモシス肺炎患者がST合剤減量治療で治療可能かどうか明らかにする。

（課題4：エイズ悪性リンパ腫の自己末梢血幹細胞移植を併用したsalvage療法の検討）AIDS悪性リンパ腫患者において初回の化学療法に失敗した場合に「ESHAP±R後のMEAMによる自己末梢血幹細胞移植」が可能かどうかを明らかにする。

2. 研究方法

（課題1）①prospective studyかつ無作為割付、多施設共同試験とした。atazanavir/ritonavirを固定し、tenofovirとabacavirとを比較することで、tenofovirの効果と副作用を検討する方法とした。②HAARTを受け、腎障害を併発した症例の腎臓を病理組織学的に検討した。また、腎臓尿管由来培養細胞をいくつか収集し、近位尿管特有のトランスポーターやスカベンジャー受容体の有無をRT-PCRにて検討した。

（課題2）prospective studyかつ多施設共同試験とした。方法としてはatazanavirを1年以上継続している25症例を対象に、ウルソデオキシコール酸600mg/日を3ヶ月投与し、投与前、投与中、投与後の血中総ビリルビン値および抗ウイルス療法の治療効果を観察し、本剤による総ビリルビン低下効果、有害事象発生の有無、抗ウイルス療法に対する影響の有無を検討することとした。（課題3）

Trimethoprim換算で本来のガイドライン15mg/kg/日から12mg/kg/日の段階を経て、10mg/kg/日を試みる2段階方式とすることとした。

（課題4）改良ESHAP±rituximabによるsalvage療法を行い、部分寛解以上の治療効果が得られた症例で、MEAM療法を前処置とした自己末梢血幹細胞移植を行う。Primary endpointは2年生存率。Secondary endpointsは移植後100日目の生存率、各治療段階での寛解率、毒性の評価、採取率、生着率、CD4の数、HIVウイルス量等で判定することとした。

（倫理面への配慮）

文科省・厚労省の疫学倫理ガイドラインに従って全ての研究を行う。研究は参加する全ての医療機関で倫理委員会の承認を得ることとする。また全ての研究結果において、個人が特定できるような情報は省いた。

3. 研究結果

（課題1）①2009年12月31日までの組み入れ数は、105例である。同日までの予定組み入れ数は210例であるので、50%の不足である。現在までに入院を要したという点から、2008年度に3例、2009年度に6件のグレード4の報告があった。2008年の1例を除き、すべて治療薬との関連はないものと考えられる。②近位尿管細胞のスカベンジャー受容体メガリンが、細胞内骨格のモーター蛋白であるNMHC-IIAと結合し、エンドサイトーシスに関与することを明らかにした。

（課題2）研究参加施設4施設から、合計16症例がエントリーした。うち1例は開始後に辞退の申し出があり、15例の成績が得られた。総ビリルビン値は開始前3回の平均の平均値が3.813mg/dLであり、投与中(4週後、8週後、12週後)の平均値は2.970mg/dL、投与後の平均値は3.129mg/dLであり、投与前と比べてそれぞれ有意な低下(p=0.0042, 0.0359)を認めた。重篤な有害事象は見られず、臨床検査値では、投与に伴うHIV-RNA、CD4の変動は認めず、ALT、WBC、Hb、PLTにも有意な変動は見られなかった。

（課題3）Trimethoprim換算での治療量は以下の結果であった。