

研究課題：血友病とその治療に伴う合併症の克服に関する研究

課題番号：H21-エイズ一般-001

研究代表者：坂田 洋一（自治医科大学医学部分子病態治療研究センター分子病態研究部 教授）

研究分担者：小澤 敬也（自治医科大学医学部分子病態治療研究センター遺伝子治療研究部 教授）、嶋 緑倫（奈良県立医科大学小児科学教室 教授）、長谷川 護（ディナベック株式会社 代表取締役社長）、稲葉 浩（東京医科大学臨床検査医学講座 講師）、高橋 将文（自治医科大学医学部分子病態治療研究センターバイオイメージング研究部 教授）、竹谷 英之（東京大学医科学研究所 講師）、瀧 正志（聖マリアンナ医科大学 教授）柿沼 章子（社会福祉法人はばたき福祉事業団 事務局長）

## 1. 研究目的

血友病は血液凝固因子 VIII(FVIII)、或いは IX(FIX)遺伝子異常による先天性出血性疾患である。治療は出血時因子製剤補充療法が中心で、致死的頭蓋内出血等の予防は不可能である。過去に HIV や HCV 感染の原因となった因子製剤の安全性は改良されたが、未知ウイルス混入や同種抗体出現はなお重要な課題である。これらを克服するために、以下の研究を進める。

I 遺伝子治療に関しては、3年目のアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いた血友病B遺伝子治療臨床研究開始を視野に計画を遂行する。まず、FIX 遺伝子導入・発現のさらなる安全と効率改善を目指す。ヒト投与可能(GMP レベル)AAV ベクター作製依頼企業の選択と契約に向けて歩を進める。血友病Aではサルでの発現因子測定系確立と、発現 FVIII 活性確認目的に血友病Aクローンブタを作製する。さらに半永久的遺伝子治療を目指して、染色体組み込み型改変 SIV ベクター利用をインシュレータと細胞シートという安全のためのキーワードを基礎に検討する。II インヒビタ対策は、血液製剤大量持続投与による免疫寛容誘導(ITI)モデルを血友病マウスに作製し、詳細を解析することで効率的寛容誘導法を検討する。III 社会的 QOL 改善研究では実施した一次アンケート解析を基にした問題解決の試みと、二次アンケート作成を検討する。また、葉害 HIV 感染血友病患者の問題解決のために聞き取り調査を中心に解析を進める。

## 2. 研究方法

I 遺伝子治療：1.血友病B 遺伝子治療：サルには血友病は確認されていない。ヒトとサルの FIX 相同性は97%以上であるが、我々は既に両者を識別しうるモノクロナル抗体を作製した(世界唯一)。これを用いて遺伝子導入により発現した FIX を定量する。これまでに個体の AAV 既感染による抗体が、AAV ベクター(AAVV)の感染効率を阻害することを明らかにし、高感度抗 AAV 抗体測定法の開発を試みた。バイオアッセイ系に糖を加えることで、30 倍の感度上昇を得ていた。本年度はさらなる上昇を検討し、抗体陰性サルを同定して、末梢血管から抗体を含む循環血液中へ AAVV 投与して遺伝子導入効率を検討した。以前に報告した抗体回避ベクター投与は、サルの細い血管に使用可能なバルーン付きマイクロカテーテルの検討を進めた。ヒトも AAV 感染可能性は高い。抗体有無による投与方法選択を目的に、全国血友病患者管理医師へ抗 AAV 抗体測定を依頼する為の学内倫理審査を受けた。腸間膜静脈、或いは抗体回避法で経門脈的 AAVV を投与し、500 日以上経過したサルを順次解剖（倫理的配慮）し、導入組織の変化、導入遺伝子量と分布、生殖器を含むその他臓器への遺伝子の広がりや、免疫系の変化などを検討した。GMP レベル AAVV 作製を依頼する企業を、技術力、実績、費用の点から検討し選択した。選択企業に評価目的に non-GMP レベル AAVV の作製を依頼した。2.血友病A 遺伝子治療：FVIII については、サルとヒトの相同性は98%以上あり、識別しうる抗体は世界中に存在しない。そこで、多数のモノクロナル抗体を組み合わせるサル個体の産生する完全長と遺伝子治療で発現させる B 領域除去 FVIII を識別可能な測定系作製を進めた。一方、ヒトに近いブタを用いて血友病Aクローンブタ作製を進めた。既にブタ胎児線維芽細胞の組み替え体作製には

成功した。農業生物資源研究所でのクローンブタの誕生を待ち、検討を進める。3.遺伝子導入細胞移植：改変 SIV ベクター(SIVV)は眼科領域で臨床応用が検討されている(P2 扱い)。幹細胞、或いは iPS 細胞に、ex vivo で SIVV を利用して遺伝子導入する。増殖分化させ、安全な細胞を選択し移植、或いは細胞シートを作製して動物の除去可能部位に移植して発現する方法を検討した。さらに、トリグロピン由来インシュレータ CHS4 の正向き、逆向きでの効果検討、我々の同定した血小板 GPIb 由来 C1,C2 インシュレータ効果の検討、染色体組み込み部位確認のための LAM-PCR 法の技術確立、など安全性向上を目指した。II インヒビタ対策：生下時に、全身、或いは胸腺への FVIII 投与で、抗原特異的制御性 T 細胞が誘導され、免疫寛容が誘導されることを報告した。その臨床応用の可能性をはかる。本年度は成熟血友病Aマウスにマイクロボートシステムを導入して FVIII を頻回投与し、作製した ITI の血友病Aマウスモデルの解析を進めた。III 社会的 QOL 向上のための研究：一次アンケート解析結果の反映を図るとともに、二次アンケート作成を検討する。葉害 HIV 感染血友病患者家系を含む 29 件に半構造化面接に基づく特に母親の経験を中心に聞き取り調査や勉強会を行う。

（倫理面への配慮）

遺伝子治療は、非病原性改変ウイルスベクターを利用した遺伝子導入法開発と応用を目指したもので、周辺環境及び実験従事者の安全性に関して倫理的問題が生ずることはないと考えている。動物実験は、厚労省基本指針と各大学動物実験指針規定に沿って行い、独立行政法人医薬基盤研究所所長類医学研究センターで実施するサルの実験では、基盤研究所のガイドライン、及び実験遂行方針を遵守した。臨床研究は、最新の厚労省倫理指針に従って進める。特に遺伝子解析に関しては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する各省庁の倫理指針を遵守し、学内、必要な場合は国の審査を経た上で実施する。疫学調査は疫学研究に関する倫理指針を遵守する。

## 3. 研究結果

I 遺伝子治療 1.血友病B 遺伝子治療：抗 AAV 中和抗体の阻害活性測定系感度を 100 倍改善することができた。この系で選別した抗体陰性サル 3 頭への末梢からの AAVV 投与で、全サルに 10-33%FIX 発現持続が得られている。ヒトでは問題ないが、カニクイザルの腸間膜静脈は細く、これまでのところ適当サイズカテーテルはなく、肝動脈側からのアクセスも検討を開始した。ヒト抗 AAV 抗体測定のための学内倫理審査承認を受け、血友病管理医師並びに患者代表に協力を依頼した。サル組織解析の結果、肝臓に発現量に見合う導入遺伝子維持が確認された。他臓器としては脾臓に僅かに導入遺伝子が確認されたが、免疫染色上、発現 (-) であった。腫瘍化や慢性炎症は認めなかった。免疫寛容について脾臓・リンパ節由来細胞を検討中である。GMP レベル AAVV 作製依頼企業を、ディナベック関連の Vector Gene Technology Company 社(中国血友病 B 臨床研究利用 AAV2 作製、米 FDA 承認実績あり)を選択し、班員数名が訪問し、技術者面接、設備視察を実行した。結果、FIX 遺伝子を搭載した non-GMP レベル AAV8V 作製をまず依頼した。2.

**血友病A 遺伝子治療:** 漸く発現 FVIII1%近傍をサル FVIII と識別測定可能な系が確立できた。サルに FVIII 搭載 AAVV を投与予定である。血友病A クローンブタ作製はまず家畜豚を用いて胚移植を試みたが2回は妊娠せず、3回目に妊娠、現在妊娠中である。**3. 遺伝子導入細胞移植:** インシュレータ CHS4 は報告と異なり、逆向き挿入がクローナル増殖抑制に必須であることが確認された。C1, C2 にもクローナル増殖抑制効果は確認できたが、サイレンシング抑制は弱かった。LAM-PCR 法技術確立により、インシュレータ効果の解析や適切な細胞選択が理論的に進められるようになった。ルシフェラーゼ遺伝子搭載改変 SIVV を間葉系幹細胞に導入し、*ex vivo* で作製した細胞シートをマウス腹腔に貼り付け、量依存性発現が確認できた。**II インヒビタ対策:** 血友病A マウスヘビト FVIII を週5回、60回投与時にインヒビター価はピークとなり、160-200回投与後その20%未満に低下した。免疫グロブリン、サイトカインの変異などを血液、リンパ組織を用いて解析し、投稿準備中である。**III 社会的 QOL 向上研究:** 一次アンケート解析の結果、関節内出血が QOL を左右することが明らかとなり、関節置換、滑膜除去術、放射性同位元素を用いた滑膜処理などの risk-benefit の検討を進めている。薬害 HIV 感染血友病患者の母 18 件非感染血友病患者母 11 件(全国分布、年齢3群)の聞き取り調査を行った。結果、支援必要要件として、家族関係、医療機関確保、教育、就労、HIV/AIDS・血友病に対する偏見などが明らかとなった。

#### 4. 考察

**I. 遺伝子治療:** AAVV を用いて、肝臓で 10 頭に、治療レベル FIX 発現を安全に数年間維持可能になった。投与方法選択に関わる抗 AAV 抗体測定系は我々の報告以来世界的に改良が進んでいるが、我々の系は一针感度が高い。実績・経費等も考慮し、現地視察を加えて中国企業に GMP レベル AAVV を作製依頼する方針を立てた。non-GMP レベル AAVV 製品を日本で厳格に評価した後に GMP レベル AAVV 作製を依頼予定である。臨床研究に向けたシステムも自治医科大学血液科で整いつつあり、3 日目には開始可能と考えている。FVIII についても FIX と技術的には差はないと考えるが、念のためサルと血友病 A ブタで実験を施行する予定である。AAVV は治療量では殆ど染色体に組み込まれず、安全性が高い。しかし、細胞分裂により徐々に効果が希釈されていく。数年間は AAVV で発現維持できると思われるが、10 年以上は不明である。染色体に組み込まれる改変 SIVV も P2 扱いで、眼科で臨床研究されるまで安全性は向上している。*ex vivo* で細胞に SIVV を利用して FVIII 遺伝子を導入し、安全な細胞を選択し、利用する方法は 10 年以上安全かつ効果持続遺伝子治療として期待できる。**II. インヒビタ対策:** 多大な労力と技術を要し、実験マウス数や条件に苦慮する実験であるが、ITI マウスモデル作製に成功し、その解析が進みつつある。**III. 社会的 QOL 向上:** 患者視点アンケート一次調査から、すぐ対応できる問題点提起と二次アンケートの必要性が示唆された。薬害 HIV 感染血友病患者母と非感染母との間に偏見や心身負担などの共通する問題点や、感染患者母の療養態度に、より医療者・製薬会社依存など保護志向が強いことなども聞き取りから明らかになり、方法の有用性が示唆された。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

AAV8V を用いた肝臓への FIX 遺伝子導入とその発現は、**技術的**にはヒト臨床研究開始可能レベルを達成した。AAV 中和抗体陽性サルに門脈経路で使用するカテーテル選択にサイズ面で苦慮している。この点を除いては GMP レベルベクター依頼企業選択や、患者選択、必要な病院システムなど臨床研究開始に向けたス

ケジュールは順調に進んでいる。長期発現を目指した改変 SIVV を用いた細胞移植型遺伝子治療も、インシュレータ研究の成果も含めて、長足の進歩が得られた。血友病A クローンブタ作製は胚移植による妊娠出産成功に依存している。ITI モデルマウスの解析も一定の成果がみられた。アンケート調査も QOL 改善に結びつく関節治療などの研究を後押しする力になった。また生活者としての薬害 HIV 患者とその家族の語りを基に必要な支援の分析を加えることが出来た。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

スケジュールどおりに進めば、世界に先駆けて血友病B 遺伝子治療成功の可能性が高い。成功すれば、患者及び家族の QOL を著しく高める。製剤使用量も減り経済的にも資するところ大である。遺伝子導入効率を左右する抗 AAV 中和抗体測定感度を世界一にあげ、陰性サルで AAVV を末梢静脈より投与して肝臓で治療量 FIX 発現維持できたことは測定系の信頼性を担保する(投稿予定)。陰性患者は、より侵襲の少ない治療法を選択可能になった(世界初)。CHS4 インシュレータと C1, C2 領域のインシュレータ作用を詳細に解析し、新規知見を得た(投稿中)。遺伝子導入細胞の選択や導入遺伝子によるクローナル増殖の抑制など、染色体組み込み型ベクターの使用安全性に与える意義は大きい。血友病A クローンブタ(世界初)が出来ればその有用性は高い。血友病マウスを用いた ITI メカニズムの解析は、時に一人数億円もかかるインヒビター対策に資する。患者参加型・多視点的アンケートは世界に類をみないものである。さらに薬害 HIV 感染血友病患者とその家族を含めた聞き取り調査による医療・養育・社会参加という視点からの研究は先例がなく、貴重な政策提言に結びつくものとする。

##### 3) 今後の展望について

血友病B 遺伝子治療臨床研究開始には GMP レベル AAVV 作製が不可欠である。スケジュール通り 3 日目には臨床研究開始が可能と考えるが、ベクター作製には資金が必要であり、その点が唯一気がかりな点である。患者の強い願いとこれまでの研究の集大成として、何とか達成したいと考えている。安全性担保のためのベクター投与方法検討などはさらに必要である。また、治療効果長期維持のための基礎的検討も不可欠と考える。ITI モデル解析は多大な労力を要する解析故、叡智を集積して進める必要がある。一次アンケート解析を基に二次アンケートの準備を進める。聞き取り調査は介入研究を含め、患者や家族の視点を踏まえた生活全体のケアを考える方向で取り組む。

#### 6. 結論

AAVV を用いた血友病B 遺伝子治療は、**技術的**にはほぼ臨床研究開始可能レベルに達した。**GMP レベル AAVV 調達の** 目途もたった。安全性担保はさらに必要である。染色体組み込み型改変 SIVV を用いた血友病遺伝子治療に関しても明るい展望が開けた。ITI 血友病マウスモデルを用いたインヒビタ研究も将来性がある。患者参加型多視点的アンケート解析から有益な情報が得られた。HIV 感染血友病患者を含む血友病患者母に対する聞き取り調査により、次年度介入研究に必要な情報が得られた。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

「血液凝固異常の治療方法」(D4-A0506) 出願済み。

## 研究発表

## 研究代表者

坂田 洋一

- 1) Mimuro J, Mizuta K, Kawano Y, Hishikawa S, Hamano A, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Ohmori T, Madoiwa S, Kawarasaki H, Sakata Y: Impact of acute cellular rejection on coagulation and fibrinolysis biomarkers within the immediate post-operative period in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009 Sep 29. [Epub ahead of print]
- 2) Ishiwata A, Mimuro J, Mizukami H, Kashiwakura Y, Takano K, Ohmori T, Madoiwa S, Ozawa K, Sakata Y: Liver-restricted expression of the canine factor VIII gene facilitates prevention of inhibitor formation in factor VIII-deficient mice. *J Gene Med*. 11(11):1020-9, 2009.
- 3) Madoiwa S, Yamauchi T, Kobayashi E, Hakamata Y, Dokai M, Makino N, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Ohmori T, Mimuro J, Sakata Y. Induction of factor VIII-specific unresponsiveness by intrathymic factor VIII injection in murine hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 7(5):811-24, 2009.

## 口頭発表

- 1) Madoiwa S, Yamauchi T, Kobayashi E, kashiwakura Y, Ishiwata A, Ohmori T, Mimuro J, Sakata Y. : Intrathymic administration of factor VIII results in immune tolerance by induction of factor VIII-specific regulatory T cells in murine hemophilia A. XXII ISTH Congress 7/11-16 2009. Boston, USA.
- 2) Dissayabutrasin, 大森司, 青木慎也, 石渡彰, 柏倉祐志, 窓岩清治, 秋葉榮治, 長谷川護, 三室淳, 坂田洋一: 血小板への遺伝子発現増強を目的とした GPIb $\alpha$  プロモーターの改変. 第32回日本血栓止血学会学術集会, 2009年、北九州.
- 3) 伊東哲男, 林司, 古寺美加, 水上浩明, 小澤敬也, 三室淳, 坂田洋一, 村松慎一: 中和抗体法と相関性のある抗 AAV2 抗体検出試薬の開発. 第32回日本血栓止血学会学術集会, 2009年、北九州.
- 4) 石渡彰, 三室淳, 柏倉裕志, 大森司, 窓岩清治, 水上浩明, 久米晃啓, 小澤敬也, 坂田洋一: 高純度 AAV8、AAV9 ベクター精製法の確立. 第32回日本血栓止血学会学術集会, 2009年、北九州.
- 5) 大森 司, 窓岩清治, 三室 淳, 坂田洋一: Platelet-directed gene modification by lentiviral vector: Application to therapies for inherited bleeding disorders and research into platelet signal. シンポジウム 第71回日本血液学会学術集会 2009年、京都.

## 研究分担者

小澤 敬也

- 1) Ito, T., Yamamoto, S., Hayashi, T., Kodera, M., Mizukami, H., Ozawa, K., Muramatsu, SI: A convenient enzyme-linked immunosorbent assay for rapid screening of anti-adenovirus neutralizing antibodies. *Ann Clin Biochem*. 46:508-10, 2009.
- 2) Sato, K., Date, S., Aoyagi, Y., Kasahara, Y., Nawa, A., Mizukami, H., Hidema, S., Ozawa, K., Nishimori, K.: Generation of adeno-associated virus vector enabling functional expression of oxytocin receptor and fluorescence marker genes using the human eIF4G internal ribosome entry site element. *Biosci Biotechnol Biochem*. 73:2145-8, 2009.
- 3) Uchibori, R., Okada, T., Ito, T., Urabe, M., Mizukami, H., Kume, A., Ozawa, K.: Retroviral vector-producing mesenchymal stem cells for targeted suicide cancer gene therapy. *J Gene Med*. 11:373-81, 2009.
- 4) Nomoto, T., Okada, T., Shimazaki, K., Yoshioka, T., Nonaka-Sarukawa, M., Ito, T., Takeuchi, K., Katsura, KI., Mizukami, H., Kume, A., Ookawara, S., Ikeda, U., Katayama, Y., Ozawa, K.: Systemic delivery of IL-10 by an AAV vector prevents vascular remodeling and end-organ damage in stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Gene Ther*. 16:383-91, 2009

## 口頭発表

- 1) 水上浩明, 三室 淳, 石渡 彰, 八木 洋也, 大森 司, 窓岩清治, 卜部 匡司, 久米晃浩, 坂田洋一, 小澤敬也: Robust and sustained factor IX expression following IV injection of AAV8-based vectors in maguques. 第71回日本血液学会学術集会 2009年、京都.
- 2) 久米晃浩, 八木 洋也, 水上浩明, 卜部 匡司, 塚原 智典, 石渡 彰, 三室 淳, 窓岩清治, 大森 司, 坂田洋一, 小澤敬也: Promoter selection for muscle-directed self-complementary AAV toward hemophilia B gene therapy. 第71回日本血液学会学術集会 2009年、京都.

## 嶋 緑倫

- 1) Tanaka Y, Shinohara Y, Narikawa K, Kumai T, Takakura Y, Sakurai Y, Tanaka I, Shima M, Yoshioka A. Arthroscopic synovectomies combined with reduced weight-bearing using patella tendon-bearing braces were very effective for progressed haemophilic ankle arthropathy in three paediatric patients. *Haemophilia*. 15(3):333-6, 2009.
- 2) Takeda T, Sakurai Y, Tatsumi K, Kato J, Kasuda S, Yoshioka A, Shima M. Elevation of B cell-activating factor belonging to the tumour necrosis factor [corrected] family (BAFF) in haemophilia A patients with inhibitor. *Thromb Haemost*. 101:603, 2009.
- 3) Soeda T, Nogami K, Nishiya K, Takeyama M, Ogiwara K, Sakata Y, Yoshioka A, Shima M. The factor VIIIa C2 domain (residues 2228-2240) interacts with the factor IXa Gla domain in the factor xase complex. *J Biol Chem*. 284:3379-88,

2009.

- 4) Takeyama M, Nogami K, Okuda M, Shima M. von Willebrand factor protects the Ca<sup>2+</sup>-dependent structure of the factor VIII light chain. *Br J Haematol*. 146(5):531-7, 2009.
- 5) Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 94(4):566-75, 2009.

稲葉 浩

- 1) 三浦 明、伊藤 俊広、嶋 緑倫、稲葉 浩、福武 勝幸、新井 盛大、鈴木 宗三、石川 正明、酒井 秀章. 化膿性股関節炎の術後重篤な出血をきたし、インヒビターが一過性に出現した異常第 VIII 因子 (Thr1774Asn) を有する軽症血友病 A (CRM+) の一例 *日本血栓止血学会誌*. 20: 56-65, 2009.
- 2) 清田育男、篠澤圭子、大瀧 学、藤田 進、鈴木隆史、天野景裕、稲葉 浩、福武勝幸 重症型血友病 B の第 IX 因子遺伝子内に検出された 2 つの遺伝子変異の検討 *臨床病理* 57: 417-424, 2009.

口頭発表

- 1) 篠澤圭子、大瀧 学、天野景裕、清田育男、鈴木隆史、稲葉 浩、福武勝幸: 血友病 B 患者の遺伝子解析における MLPA 法の検討 *日本臨床検査医学会*, 2009 年、札幌.
- 2) 稲葉 浩、篠澤圭子、小山高敏、矢富 裕、三浦 明、福武勝幸: 日本人血友病 A 患者の病因遺伝子異常とその由来 - 第 VIII 因子遺伝子ハプロタイプの解析から、第 71 回日本血液学会、2009 年、京都.
- 3) 篠澤圭子、稲葉 浩、天野景裕、清田育男、大瀧 学、鈴木隆史、福武勝幸 血友病 A の遺伝子解析における MLPA 法の検討、第 71 回日本血液学会、2009 年、京都.

高橋 将文

- 1) Kobayashi S, Ise H, Takahashi M, Goto M, Akaike T, Ikeda U. Surface coating of bone marrow cells with N-acetylglucosamine for bone marrow implantation therapy. *Biomaterials* 30: 574-582, 2009.
- 2) Misawa R, Soeda J, Ise H, Takahashi M, Kubota K, Mita A, Nakata T, Miyagawa S. Potential feasibility of early bone marrow cell injection into the spleen for creating functional hepatocytes. *Transplantation* 87: 1145-1154, 2009.
- 3) Doi H, Iso T, Shiba Y, Sato H, Yamazaki M, Oyama Y, Akiyama H, Tanaka T, Tomita T, Arai M, Takahashi M, Ikeda U, Kurabayashi M. Notch signaling regulates the differentiation of bone marrow-derived cells into smooth muscle-like cells during arterial lesion formation. *Biochem Biophys Res Commun* 381: 654-659, 2009.

竹谷 英之

- 1) Takedani H, et al. Major orthopaedic surgeries for haemophilia with inhibitors using rFVIIa Haemophilia. 2009. 11 (published on-line)
- 2) 竹谷英之. 血友病性関節症. *小児内科*. 41:1063-1069, 2009.
- 3) 竹谷英之. 血友病性関節症に対する関節鏡視下滑膜切除術の経験. *関節外科*. 28:100-103, 2009.

瀧 正志

- 1) Shirahata A, Fujisawa K, Ishii E, Ohta S, Sako M, Takahashi Y, Taki M, Mimaya J, Kubota M, Miura T, Kitazawa J, Kajiwara M, Bessho F: A nationwide survey of newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan, *J Pediatr Hematol Oncol* 31(1):27-32, 2009.
- 2) 山崎哲、山崎法子、鈴木典子、後藤宏実、高山成伸、瀧 正志: 第 VIII 因子インヒビター測定法 4 法の特異性比較と補正值による評価法の検討、*日本検査血液学会雑誌* 10(2):167-173, 2009.

口頭発表

- 1) 瀧 正志: QOL の阻害要因とその対策、第 32 回日本血栓止血学会、2009 年、北九州.
- 2) 立浪 忍、三間屋純一、白幡 聡、竹谷英之、牧野健一郎、瀧 正志: 血液凝固異常症の QOL に関する調査における自由記載欄の解析、第 71 回日本血液学会、2009 年、京都.

柿沼 章子

- 1) 大槻知子、柿沼章子、高久陽介、大平勝美、長谷川博史、生島嗣: HIV 陽性者のための学術集会参加支援プログラムの取り組みと、そのニーズと効果についての考察 *日本エイズ学会誌* Vol. 11 No. 4, 274, 2009.
- 2) 久地井寿哉、後藤智己、大宮朋子、島田恵、池田和子、石谷誓子、岩野友里、柿沼章子、山崎喜比古、岡慎一、大平勝美: HIV に係る障害者の社会参加に係る偏見と差別不安解消と自立支援の在り方に関する調査研究 (第一報) - 社会参加および自立の阻害要因の明確化 - *日本エイズ学会誌* Vol. 11 No. 4, 280, 2009.
- 3) 後藤智己、久地井寿哉、大宮朋子、島田恵、池田和子、石谷誓子、岩野友里、柿沼章子、山崎喜比古、岡慎一、大平勝美: HIV に係る障害者の社会参加に係る偏見と差別不安解消と自立支援の在り方に関する調査研究 (第二報) - 当事者の HIV/AIDS 感染に関する病い経験・認知の変化 - *日本エイズ学会誌* Vol. 11 No. 4, 280, 2009.
- 4) 大宮朋子、久地井寿哉、後藤智己、島田恵、池田和子、石谷誓子、岩野友里、柿沼章子、山崎喜比古、岡慎一、大平勝美: HIV に係る障害者の社会参加に係る偏見と差別不安解消と自立支援の在り方に関する調査研究 (第三報) - 職場における疾患名開示に関する検討 - *日本エイズ学会誌* Vol. 11 No. 4, 281, 2009.

研究課題：HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究

課題番号：H21-エイズ-一般-002

研究代表者：和田裕一（国立病院機構仙台医療センター 副院長）

研究分担者：喜多恒和（帝京大学医学部 准教授）、外川正生（大阪市立総合医療センター 部長）、塚原優己（国立成育医療センター 医長）、大島教子（獨協医科大学 講師）、吉野直人（岩手医科大学医学部 講師）、名取道也（国立成育医療センター 研究所長）、早川智（日本大学医学部 教授）

オーガナイザー：稲葉憲之（獨協医科大学 副学長）

## 1. 研究目的

当研究班はわが国における HIV 感染妊娠症例の完全把握と予防対策による母子感染の完全阻止、さらに HIV 感染妊婦とその出生児の診療・支援体制の整備および母子感染予防対策の充実とその基盤となる基礎研究の成果を挙げることを目的とした。

## 2. 研究方法 各分担の課題と研究方法を示す。

### I. 周産期・小児医療：

1) 臨床疫学調査とその解析：①妊婦 HIV 検査実施率および HIV 感染妊婦とその出生児の動向に関する全国調査（吉野分担班）：全国の病院・診療所における妊婦 HIV 検査実施率および HIV 感染妊婦とその出生児の動向に関する調査を実施した。②HIV 感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築および HIV 感染妊婦の疫学的・臨床的情報解析（喜多分担班）：新たな感染妊婦と出生児の2次調査結果に基づきデータベースの更新と分析を行った。③HIV 感染女性から出産した子どもの実態調査と健康発達支援（外川分担班）：HIV 感染妊婦から出産した子どもの2次調査による健康発達調査の解析をおこなった。

2) 診療・支援体制整備：④妊婦に無用な不安を与えない妊婦 HIV 検査方式（栃木方式）の確立（大島分担班）：妊婦 HIV スクリーニング検査偽陽性によって引き起こされる混乱を回避するための独自の検査システムを検討した。⑤HIV 感染妊婦の診療体制（地域連携）整備に関する教育・啓発的研究（和田分担班）：HIV 感染妊婦の救急時における地域診療連携モデル構築の基盤として周産期センタースタッフに対して診療の実際について教育・研修を行った。⑥わが国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関わる研究（塚原分担班）：今年度感染女性のトータルライフサポートを目的とする小冊子の改訂を行った。⑦出生児に対する AZT 投与の問題にかかる基礎的研究（外川分担班）：HIV 感染妊婦から出生した児に対する AZT 予防投与における薬物動態と副作用調査に関する多施設共同研究を計画し倫理委員会に受審し、症例収集した。

3) 教育・啓発（和田分担班）：エイズ予防財団の主催で 1. エイズ文化フォーラム in 横浜（平成 21 年 8 月）2. 日本性感染症学会・エイズ学会の合同シンポジウム（平成 21 年 12 月）として国民向け研究成果発表会を行った。

II. 基礎医学：HIV 垂直感染に関わるリスク因子の解析（早川分担班）：不死化初期絨毛細胞 H8, SW71 を用い X4 ウイルスを in vitro で感染させ垂直感染のリスク因子との関連について検討した。

### III. 社会医学

1) 母乳を介する HIV の母子感染の予防に関する研究（名取分担班）：HIV 感染母乳から HIV を除去する特殊哺乳瓶

のフィルターを改良した。2) アフリカ・ケニアにおける HIV 感染症の実態調査（和田分担班、研究協力者牛島廣治）：ケニアにおいて HIV 感染率と superinfection について調査検討した。

（倫理面への配慮）調査研究に関しては、個人情報 の守秘を遵守する。必要に応じて所属施設等で倫理委員会 審査を受けた。

## 3. 研究結果

### I. 周産期・小児医療：

1) 臨床疫学調査とその解析：①妊婦 HIV 検査実施率および HIV 感染妊婦とその出生児の動向に関する全国調査（吉野分担班）：中間報告値であるが、妊婦 HIV 検査率（病院調査）は 98.9%と前年より 0.4%上昇した。診療所を含めても 98.1%に達した。HIV 感染妊婦は平成 21 年 9 月 30 日までの 1 年間に 21 症例で前年度より 16 例減少した。感染母体からの出生児は 18 症例で前年度より 3 例減少した。②HIV 感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築および HIV 感染妊婦の疫学的・臨床的情報解析（喜多分担班）：産婦人科・小児科データを統合し、現在まで 642 症例の感染妊婦が確認された。発生地区は 65.1%を関東甲信越ブロックが占めた。分娩様式別母子感染率は経膈分娩の 24.1%に対し選択的帝王切開分娩では 0.42%に抑えられた。また、社会的な問題として医療保険未加入者の 51.2%が経膈分娩であり予防対策が不十分であった。母子感染例は累積 48 症例に上るが 31 例は分娩後に初めて感染が確認された例であった。③HIV 感染女性から出産した子どもの実態調査と健康発達支援（外川分担班）：小児科調査で明らかにされた HIV 感染妊婦から生まれた児新規 18 例と 20 年度以前の追加 3 例の 2 次調査を実施し、そのうち 13 例の詳細が明らかにされた。今回は産科救急での緊急帝王切開での出生児 3 例が含まれた。

2) 診療・支援体制整備：④妊婦に無用な不安を与えない妊婦 HIV 検査方式（栃木方式）の確立（大島分担班）：スクリーニング検査で 2 本採血し、1 本を保存し偽陽性の場合そのまま精密検査が可能となるようにした。妊婦には最終結果のみ告知する方式を確立した。この方式を全国展開するため日本産科婦人科学会理事会に問題点と今回の改善方策を提案した。

⑤HIV 感染妊婦の診療体制（地域連携）整備に関する教育・啓発的研究（和田分担班）：産科救急搬送体制が問題となっている医療環境の下、HIV 感染妊婦においても早産、前期破水その他で救急連携体制が必要となることがある。そこでエイズ診療拠点となっていない総合周産期センター、地域周産期センターの医療スタッフに対して周産期 HIV 診療の基礎について教育研修会を実施した。⑥わが国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関

わる研究（塚原分担班）：今年度は一般向け小冊子「あなた自身の健康と赤ちゃんの健やかな誕生のために」、また「妊婦 HIV スクリーニング検査で結果が陽性だった方へ」の改訂をおこなった。マニュアルについては19年度に第5版を刊行したところであり、第6班に向けて現在資料を収集中である。⑦出生児に対するAZT投与の問題にかかる基礎的研究（外川分担班）：出生後予防的に投与されるAZTシロップの影響（乳酸アシドーシスなどの副作用）について多施設共同研究を計画。研究協力施設でIn vitro AZT-TPの測定系が確立された。今年度は各施設倫理委員会への受審と検体収集を行った。

II. 基礎医学：HIV垂直感染に関わるリスク因子の解析（早川分担班）：TNFは局所におけるHIV複製の促進因子であると確認され、絨毛羊膜炎などがHIV垂直感染のリスク因子であることから、その背景として関連性が考えられた。

III. 社会医学：1) 母乳を介するHIVの母子感染の予防に関する研究（名取分担班）：特殊フィルターの改良を重ね、今回ポンプにて陽圧をかけてる過した乳汁には母乳細胞は含まれず、HIV除去が可能と考えられ今後は途上国での臨床実用化に向けて検討する。

2) アフリカ・ケニヤにおけるHIV感染の実態（和田分担班；研究協力者牛島廣治）：ケニヤスラム地区での女性のHIV-1感染率は16%だった。HIV-1既往感染者では68例中10例にHIV-2とのsuperinfectionがみられた。そのうち9例は女性であり、その児についても今後検討を予定している。

#### 4. 考察

継続的に妊婦とその出生児に関する全国調査を行ってきた結果、データベース化されたファイルから診療・支援体制において多くの改善すべき問題点が抽出されている。たとえば、HIV感染妊娠においては医療保険未加入妊婦や未受診妊婦に対する対応が必要なことが多く、その背景として外国籍妊婦が約半数を超していることも明らかになっている。近年、飛び込み出産がマスメディアの話題となっており、実際に陣痛開始後にHIV感染が強く疑われ対応に苦慮した症例も報告されている。調査ファイルで、医療保険未加入のHIV感染妊婦において経膈分娩が多いことが判ったが、これは分娩前にHIV検査が実施されていないため予定帝王切開が施行されなかったためと考えられる。妊婦のHIV検査率は98.9%まで上昇したが、100%実施を目指す一方で、こうした飛び込み出産や早産、前期破水その他の緊急に対して地域における周産期救急体制の整備も必要と考えられる。周産期医療崩壊からエイズ拠点病院の周産期・新生児科の減少がみられる中、拠点病院だけでなく地域連携体制の整備も重要な課題の一つと考えられる。そのためにも医療従事者への教育啓発活動は継続的におこなう必要がある。わが国における母子感染予防対策は整備されており、十分な対応策がとられれば母子感染率は限りなくゼロに近くなった。しかし、その中で新生児に予防的に投与されるAZTの暴露は危惧される問題のひとつである。有害事象として乳酸アシドーシスとの関連性については明確な結論は得られていない。この点について次年度重要な問題として検討を加える。またHIV感染妊婦が安全に経膈分娩を行う可能性については海外でも結論

は出ていない。診療の進歩を目指す中で必要な検討事項であり、海外のデータを収集解析を参考にして追及してゆきたい。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

1年目として概ね計画に沿って研究が実施されたが、疫学調査研究を基本に、新規の共同研究、基礎研究など継続が必要と考える。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV感染妊婦のスクリーニングと感染妊婦発生状況および母子感染に関するわが国で唯一の臨床的・疫学的調査であり、平成11年度からの推移が明らかとなる貴重な資料である。今回、スクリーニング検査方式に関して、従来から問題になっていた偽陽性問題に新たな展開を示した。今後、偽陽性の結果が妊婦やその家族に不必要な不安を与えることなく最終結果を告知するシステムが普及するものとする。HIV感染妊婦とその出生児の実態は産科・小児科共同でデータベース化しており、個々の問題についての解決の足掛かりとなる情報や世界各国の状況との比較などが即時に入手可能となっている。社会的意義として国民向け研究成果発表会を継続しておこなってきており、HIV感染妊娠～性感染症を主題として、広く市民、医療従事者、行政関係者に教育・啓発をおこなっている。

##### 3) 今後の展望について

ここ1～2年HIV感染妊婦の減少が見られるが、年次をまたいで報告される症例もあるため、その動向は今後も注視する必要がある。新生児に対するAZT暴露の影響に関する共同研究は始まったところであるが、未知の分野であり、研究成果は国際的な評価が期待できる研究である。わが国独自のHIV母子感染予防マニュアルは次年度第6班刊行を予定しており、疫学情報、対応マニュアル、研究成果を網羅しており、一般妊婦、感染妊婦向けの小冊子とともに本研究事業の進化を広報する資料にもなってきている。診療・支援体制の整備に関する研究は感染妊婦と出生児を長期にわたってより良くサポートするために今後も重要と考えられる。

#### 6. 結論

1. わが国におけるHIV感染症の周産期・小児医療の基礎となる臨床疫学調査をおこない、産科・小児科共同データベースを作成した。また、わが国の周産期・小児HIV感染症における検査および診療・支援体制を整備するための研究を行った。

2. 母子感染のメカニズム解明の基礎となる研究を行った。

3. HIV感染予防に関するフィールドワークを行い、途上国での問題解決を模索した。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

## 研究発表

## 研究代表者

和田裕一

## 論文 (英文)

1) Kita T, Yoshino N, Tsukahara Y, Togawa M, Inaba N, Wada Y. CHALLENGING PRACTICES ON HIV/AIDS IN JAPAN, 2008.

Edited by Kashiwazaki M., Japanese Foundation for AIDS Prevention, Tokyo, 2008.

## 論文 (和文)

1) 和田裕一、蓮尾泰之、喜多恒和、塚原優己、外川正生、吉野直人、稲葉憲之：わが国における HIV 感染妊婦の対応。

日本臨床 Vol168, No3 2010 年 3 月 (印刷中)

## 発表 (口頭)

1) 蓮尾泰之、明城光三、林公一、塚原優己、喜多恒和、谷口晴記、戸谷良造、稲葉憲之、和田裕一：我が国における妊婦 HIV スクリーニング検査普及状況と陽性患者受け入れ体制. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009 年 4 月

2) 蓮尾泰之、吉野直人、明城光三、林公一、矢永由里子、鈴木智子、和田裕一：HIV 感染妊婦の受け入れ体制の現状と問題点. 第 27 回日本産婦人科感染症研究会学術講演会, 2009 年 6 月

## 研究分担者

外川正生

## 論文 (和文)

1) 外川正生、塚原優己、喜多恒和、蓮尾泰之、大金美和、榎本てる子、辻麻理子、吉野直人、稲葉憲之、和田裕一：「Mother and Children」PLWHA 女性の周産期医療と子育てをめぐる諸問題. 日本エイズ学会誌 11(2), 131-135, 2009.

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

## 喜多恒和

## 論文 (和文)

1) 喜多恒和、塚原優己、和田裕一. 母子感染. 川名尚、小島俊行編集. 金原出版、東京、2008. 担当部分：各論. 12. HIV の母子感染と HIV 陽性妊婦の管理. (印刷中)

2) 喜多恒和、塚原優己、和田裕一. II. 感染症、4. HIV. (特集 産婦人科検査マニュアル) 産科と婦人科 (印刷中)

## 発表 (口頭)

1) 喜多恒和、吉野直人、外川正生、塚原優己、大島教子、稲葉憲之、和田裕一：HIV 感染予防対策の成果. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2009 年 11 月 名古屋

2) 清水泰樹、喜多恒和、宮崎泰人、綾部琢哉、松田秀雄、岩田みさ子、箕浦茂樹、佐久本薫、塚原優己、稲葉憲之：本邦における HIV 感染妊娠の動向と母子感染予防対策の現状. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009 年 4 月

3) 喜多恒和：HIV 感染症と妊娠～わが国の最新の状況と問題点・産科医の立場から. 日本性感染症学会第 22 回学術大会日本エイズ学会合同シンポジウム, 2009 年 12 月

## 塚原優己

## 論文 (和文)

1) 谷口晴記、井上孝実、大金美和、山田里佳、源河いくみ、佐野(嶋)貴子、辻麻理子、内山正子、沼直美、渡邊英恵、喜多恒和、外川正生、塚原優己. わが国独自の「HIV 母子感染予防対策マニュアル」改訂の骨子. 産婦人科の実際 2009; 58: 445-451

2) 山田里佳、塚原優己、谷口晴記、外川正生、喜多恒和、稲葉憲之、和田裕一. HIV. 周産期医学 2009; 39: 285-290

3) 塚原優己、関矢早苗、矢永由里子、内山正子、喜多恒和、外川正生、大金美和、稲葉憲之、和田裕一. HIV 母子感染予防対策の 20 年—現在の医学的・社会的問題点とその対策— The history of HIV mother to child transmission prevention in japan -Medical and social problems left until today-. 日本エイズ学会誌 2008; 10: 170-174.

4) 塚原優己、相楽裕子、喜多恒和、嶋貴子、矢永由里子、外川正生、大金美和、稲葉憲之. 感染女性の妊娠・出産・育

児支援. 日本エイズ学会誌 2007; 9: 116-119.

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

発表 (口頭)

- 1) 谷口晴記、塚原優己、井上孝実、山田里佳、大島教子、林公一、蓮尾泰之、佐久本薫、早川智、喜多恒和、稲葉憲之、和田裕一: HIV 母子感染予防対策マニュアル改訂時の検討項目と今後の課題. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会. 2009 年 4 月
- 2) 塚原優己: クラミジア・梅毒などの性感染症と妊娠～新しい診療ガイドラインを中心に. 日本性感染症学会第 22 回学術大会日本エイズ学会合同シンポジウム. 2009 年 12 月

大島教子

論文 (和文)

- 1) 稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、根岸正実、林田志峯、稲葉未知世、和田裕一、喜多恒和、外川正生、塚原優己、名取道也、牛島廣治、戸谷良造、五味淵秀人、早川智、尾崎由和、吉野直人、田中憲一、熊曙康: 周産期における HIV/エイズ、その現状と対策- 厚労省研究班の成績をもとに. 臨床婦人科産科 63:151-155, 2009.
- 2) 稲葉憲之、大島教子、林田志峯、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、稲葉未知世、根岸正実、多田和美、稲葉不知之、田所 望、深澤一雄、渡辺 博、高見澤裕吉、熊 曙康、和田裕一、喜多恒和、外川正生、塚原優己、早川 智、吉野直 人、戸谷良造: HBV、HCV、HIV スクリーニングペリネイタルケア 28: 40-44 2009
- 3) 稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、根岸正実、林田志峯、稲葉未知世、和田裕一、喜多恒和、外川正生、塚原優己、名取道也、牛島廣治、戸谷良造、五味淵秀人、尾崎由和、吉野直人、早川智、田中憲一、熊曙康. 特集: 母子感染をめぐる諸問題 予防と対策「スクリーニング無くして対策無し」日本エイズ学会誌 2007; 9: 6-10.

発表 (口頭)

- 1) 大島教子、稲葉憲之: 妊婦 HIV 検査-柵木方式について. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2009 年 11 月 名古屋

吉野直人

論文 (英文)

- 1) Yoshino N, Fujihashi K, Hagiwara Y, Kanno H, Takahashi K, Kobayashi R, Inaba N, Noda M, Sato S. Co-administration of cholera toxin and apple polyphenol extract as a novel and safe mucosal adjuvant strategy. *Vaccine* 2009 Jul;27(35):4808-4817.
- 2) Murakami T, Eda Y, Nakasone T, Ami Y, Someya K, Yoshino N, Kaizu M, Izumi Y, Matsui H, Shinohara K, Yamamoto N, Honda M. Postinfection passive transfer of KD-247 protects against SHIV-induced CD4<sup>+</sup> T-cell loss in macaque lymphoid tissue. *AIDS* 2009 Jul;23(12):1485-1494.
- 3) Yoshino N, Kanekiyo M, Hagiwara Y, Okamura T, Someya K, Matsuo K, Ami Y, Sato S, Yamamoto N, Honda M. Mucosal administration of completely non-replicative vaccinia virus recombinant Dairen I strain elicits effective mucosal and systemic immunity. *Scand J Immunol.* 2008 Nov;68(5):476-483.

発表 (口頭)

- 1) 吉野直人、喜多恒和、熊谷春介、丹野高三、伊藤由子、高橋尚子、外川正生、塚原優己、戸谷良造、稲葉憲之、和田裕一: 過去 10 年における妊婦 HIV スクリーニング検査実施率の推移. 第 27 回日本産婦人科感染症研究会学術講演会. 2009 年 6 月
- 2) 吉野直人、喜多恒和、熊谷春介、丹野高三、伊藤由子、高橋尚子、外川正生、塚原優己、戸谷良造、稲葉憲之、和田裕一: 妊婦に対する HIV スクリーニング検査実施率の推移および他の感染症. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2009 年 11 月 名古屋

名取道也

論文 (英文)

- 1) Yamaguchi K, Sugiyama T, Takizawa M, Yamamoto N, Honda M, Natori M: Viability of infectious viral particles of HIV and BMCs in breast milk. *Journal of Clinical Virology* 2007; 39: 222-225

論文 (和文)

- 1) 名取道也, 山口晃史: 特集 母乳と人工乳—正しい理解と選択— HIV と母乳. 産婦人科の実際 2007; 56(3): 371-374



研究課題：安全な生殖補助医療を行うための精液よりの HIV ウイルス分離法の確立

課題番号：H21-エイズ一般-003

研究代表者： 田中 憲一（新潟大学医歯学系（産婦人科） 教授）  
 研究分担者： 花房秀次（荻窪病院理事長・血液科）  
 加藤真吾（慶応義塾大学微生物学・ウイルス学 講師）  
 兼子 智（東京歯科大学市川病院産婦人科 講師）  
 高桑好一（新潟大学医歯学総合病院周産母子センター 教授）  
 八幡哲郎（新潟大学医歯学系（産婦人科） 講師）  
 宇都宮龍馬（旭化成クラレメディカル株式会社・アフエレス事業部・学術部 課長）

## 1. 研究目的

HIV 感染は漸増しているが、新しい抗 HIV 薬や併用療法の開発により治療可能な慢性感染症となりつつある。そのような状況の中で、HIV 陽性男性、HIV 陰性女性夫婦において子供を持ちたいと願う夫婦の数が年々増加している。しかしながら、これらの夫婦で通常の性行為により妊娠を望んだ場合妻の二次感染の可能性が高いことは周知の事実である。そこでこのような夫婦に対しより安全に、すなわち妻の二次感染の可能性を限り無くゼロに近付ける妊娠補助技術の開発が重要であり、このための基礎的、臨床的研究を継続、発展させることを目的としている。

## 2. 研究方法

1) HIV 感染男性の精子数減少のメカニズムと対策に関する検討：HIV を除去した精子浮遊液の凍結保存時に、これまでは予め洗浄濃縮した精子懸濁液に 2 倍濃度の凍結保護剤を等量添加、混合した後、平衡化（保護剤の細胞内浸透）を行ってきた。本年度は等濃度の保護剤を予め添加したコロイドシリカゲル担体（Percoll 等）を用いて洗浄濃縮を行う方法の開発を行った。2) 中空糸膜ウイルス除去カラムによる、より効率的な精液中 HIV 除去方法の開発：従来より実施している改良型 Percoll-swim up 法による精液中の HIV 除去法では精子数の減少が大きく人工授精の応用には困難な状況である。これに対し、HCV 感染患者の血液中のウイルスを除去するために VRAD 療法として応用されている中空糸膜を使用して HIV 感染男性患者の精液中から HIV を除去するための精液中中空糸膜型カラムの試作した。すなわち、中空糸膜を使用して、精液からウイルスを分離するための小型カラムを作成し、カラム容積、中空糸本数、膜面積などを変更して、至適な条件を設定した。3) HIV 感染男性、非感染女性夫婦に対する生殖補助医療の応用拡大のためのシステム構築に関する研究：これまでに実施した研究の成果をもとに、HIV 陽性男性、HIV 陰性女性夫婦がより安全に（妻が二次感染することを極力回避すること）妊娠できるようにするために、臨床的検討を行ってきた。実施に先立ち、担当医師による説明、カウンセラーによる患者の意思確認を行い、インフォームドコンセントを得ることはもちろんであるが、体外受精-胚移植に際しては、精子浮遊液中に HIV ウイルスが検出されないことを確認するのみならず、胚移植直前に、受精卵培養液中に HIV ウイルスが検出されないことを確認することとした。胚移植実施後は、1 か月ごとに抗 HIV 抗体および HIV-RNA 検査を行い、これを 3 か月間実施し、二次感染のないことを確認した。

## （倫理面への配慮）

HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精・胚移植の実施については、実施施設の倫理委員会の許可を得て実施している。また、実施に先立ち、公開シンポジウムを実施し、社会の理解を得よう配慮した。実際の実施にあたっては、最初の説明を、荻窪病院で行い、次に新潟大学など実施産婦人科において同意を得るなど二重に行っている。

## 3. 研究結果

1) HIV 感染男性の精子数減少のメカニズムと対策に関する検討：HIV を除去した精子浮遊液の凍結保存に際し、等濃度の保護剤を予め添加したコロイドシリカゲル担体（Percoll 等）を用いて洗浄濃縮を行う方法の開発を行った。本法は遠心分離（約 30 分間）と平衡化が同時進行し、平衡化時間を長く取ることができる。遠心後の沈澱はすでに保護剤が浸透した状態であり、直ちに容器に収納して凍結を行うことができる。さらに保護剤添加による希釈を回避できる利点を有する。凍結保護剤処方を検討した結果、Hanks 等張化 80% Percoll-Plus 液に 50mM トレハロース、150mM DMSO、150mM エチレングリコールを添加した時、最も高い蘇生率が得られた。遠心分離は、400xg、30 分間行った。従来、汎用されてきたグリセリンは至適な保護物質ではなかった。凍結は、すでに報告した 2 重凍結容器の内容容器に回収した沈澱精子（約 100  $\mu$ l）を入れ、外容器に収納して直ちに液体チツソに投入した。本容器は断熱性が高く、液体チツソ蒸気内に容器を懸垂して緩速凍結を行うことなく、精子生存性が確保できた。2) 中空糸膜ウイルス除去カラムによる、より効率的な精液中 HIV 除去方法の開発：本年度の研究ではカラム容積、中空糸本数、膜面積などを変更し数種類の試作カラムを作成し、洗浄後の精子回収率および HIV 除去効率を検討したが、その結果至適カラムの作成に成功した。3) HIV 感染男性、非感染女性夫婦に対する生殖補助医療の応用拡大のためのシステム構築に関する研究：HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精・胚移植の臨床応用についての平成 12 年からの総合的な成績は以下のとおりである。125 名に胚移植を実施し、93 名が妊娠し、69 名の児が出生している。（流産例、現在妊娠継続中の例もあり。）一方、新潟大学における成績は以下のとおりである。これまでに 40 名に対し体外受精、胚移植を施行した。25 症例（60%）に妊娠を認め、18 症例が分娩に至り 23 人の生児が誕生した。2 症例は妊娠継続中である。いずれの女性も児も HIV に感染していない。現在、対象症例数を増やしその安全性および有効性のさらなる確認に努めているが、エイ

ズ治療拠点病院連絡会議において HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する生殖補助医療のプロトコールおよび成果などを発表し、体外受精-胚移植の実施に関する協力を依頼しており、治療実施施設を増やすことの基盤整備を行っている。また、本研究班のホームページを作成し、一般に公開しており治療を希望する患者が治療に関する詳細な情報を入手しうるような環境を整備するとともに、本治療の成果を公表し情報公開に努めた。また、HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精-胚移植の安全性の確認を目的として、本治療法後に出生した児の発育に関する調査を開始した。

#### 4. 考察

HIV 感染は漸増しているが、新しい抗 HIV 薬の開発により治療可能な慢性感染症となりつつあり、HIV 陽性男性、HIV 陰性女性夫婦において子供を持ちたいと願う夫婦の数が年々増加している。このような夫婦に対しより安全に妊娠しうるような治療法の開発が重要であり、このための基礎的、臨床的研究を継続、発展させてきた。これまでの研究により、妻が二次感染することなく妊娠に至り、生児を出産した症例を多数経験している。このことは、女性の二次感染者の減少と共に医療費の大幅な減少につながる。子供を安全に持てる方法の開発は HIV 感染者の QOL を向上させるだけでなく社会参加による心理的負担の解消と治療費の抑制、社会の労働力増加など多大な利益に繋がる。本治療の安全性を確認することは極めて重大な問題であり、今後も重点的に研究を進める必要があるものと判断している。また、体外受精・胚移植に比較してより簡便な人工授精の応用も重要な課題である。研究のひとつとして、人工授精実施のため、より効率的に精液から HIV ウイルスを除去するため、中空糸型のウイルス除去カラムを用いて、精液から HIV ウイルスを除去することが可能かどうかの検討を開始した。試作したカラムを用いて不活化 HIV を添加した精液を洗浄したところ、カラムを通すことで HIV が検出されなくなることを観察した。今後さらなる検討を進めることが必要と判断された。HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する人工授精実施を考慮するための基礎的検討として、本年度は等倍濃度の保護剤を予め添加したコロイドシリカゲル担体 (Percoll 等) を用いて洗浄濃縮を行う方法の開発を行った。凍結保存精子を ART に使用するには、精子から凍結保護剤を除去して最終的に培養液に置換する必要がある。昨年度までの検討において、1. 既存の培養液、すなわち平衡塩類溶液に少量のアルブミンを添加した系では、保護剤の除去に伴い運動能低下とともに尾部細胞膜の浮腫が生じることを報告した。その防止にはコロイド浸透圧の付加が不可欠である。2. すでにコロイド添加輸液 (ヘスパンダー注、低分子デキストラン L 注) から作成した培養液が有用であることを報告した。3. 本年度の検討において、これらの糖由来の高分子よりもさらにタンパク質 (アルブミン等) の有効性が高いことを確認した。最終的に患者血清自体もしくは患者血清を 67%以上含む培養液を使用することにより、上述した運動率の低下、尾部浮腫の出現を阻止できることが明らかとなった。HIV 陽性患者精液からウイルス除去、凍結保存、一部分を用いた

ウイルス陰性検査、ART への応用の過程において、凍結保存の効率の低さが臨床応用のボトルネックとなっていた。本研究により、効率的な精子凍結保存への展望が開かれた。HIV 陽性男性、陽性女性夫婦に対する生殖補助医療については、今後も議論を重ねていくことが重要と判断している。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

HIV 感染男性の精子数減少のメカニズムと対策に関する検討、中空糸膜ウイルス除去カラムによる、より効率的な精液中 HIV 除去方法の開発、HIV 感染男性、非感染女性夫婦に対する生殖補助医療の応用拡大のためのシステム構築に関する研究、のいずれについても当初の計画に沿った研究が行われている。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 陽性男性、陰性女性夫婦については従来妻の二次感染のリスクを考慮し避妊が指導され児を獲得することが制限される状況であった。これに対し我々の研究グループでは厚生労働省エイズ対策研究事業の一環として HIV 陽性男性、陰性女性夫婦がより安全に (妻の二次感染の可能性を極力抑え) 妊娠しうるような研究を行い、社会的に高い評価を得ているが、本治療の有効性、安全性の更なる確認は重要な課題であるが、一方より多くの患者夫婦が生殖補助医療を受けることができるような治療法の開発およびシステムの構築が重要である。

##### 3) 今後の展望について

本研究は、HIV 陽性男性、陰性女性夫婦における二次感染を防ぐことにより、個人の福祉に資することが可能である点、医療費の抑制に資する可能性がある点、HIV 陽性男性、陰性女性夫婦の積極的な社会参加を促すことが可能である点などにおいて、エイズ対策研究事業の中で必須な研究であると判断される。また、HIV 陽性男性、陰性女性夫婦が安全に妊娠・出産しうるような研究について国外では報告があるものの我々の研究のような高度な安全性を追及した検討はなされておらず、また我が国においては我々以外にはこのような研究は実施されておらず、今後も継続していくことが重要であると判断される。また、HIV 陽性男性、陽性女性夫婦に対する体外受精-胚移植の応用については、妻の Superinfection を防止しうるという点で意義がある可能性がある。

#### 6. 結論

HIV 陽性男性、陰性女性夫婦が安全に妊娠しうるような生殖補助医療技術の開発を進めており、HIV ウイルスの除去操作を行った精子浮遊液を用いての体外受精・胚移植の臨床応用は確実に進んでいる。今後も、本療法の安全性、有効性をさらに確認することが重要と判断され、さらに、HIV 陽性男性、陰性女性夫婦が安全に妊娠しうるための妊娠補助技術の中でも女性にとって負担の少ない人工授精の応用のための基礎的研究を推進することが重要と判断している。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

該当なし。

## 研究発表

## 研究代表者

## 田中憲一

- 1) Kashima, K., Takakuwa, K., Suzuki, M., Makino, M., Kaneko S., Kato, S., Hanabusa, H., Tanaka, K. Studies on assisted reproduction techniques (ART) for HIV-1 discordant couples using washed sperm and the nested PCR method -Comparison of the pregnancy rate in HIV-1 discordant couples and control couples-. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 62: 173-176, 2009.
- 2) Serikawa, T., Takahashi, Y., Ichikawa, K., Uemura, R., Kikuchi, A., Takakuwa, K., Sakakibara, S., Matsunaga, M., Tanaka, K. A case of neonatal alloimmune thrombocytopenia from human platelet antigen 5b incompatibility. *Reprod. Immunol. Biol.* 24: 18-20, 2009.
- 3) Yoshihara, K., Tajima, A., Komata, D., Yamamoto, T., Kodama, S., Fujiwara, H., Suzuki, M., Onishi, Y., Hatae, M., Sueyoshi, K., Fujiwara, H., Kudo, Y., Inoue, I., Tanaka, K. Gene expression profiling of advanced-stage serous ovarian cancers distinguishes novel subclasses and implicates ZEB2 in tumor progression and prognosis. *Cancer Sci.* 100: 1421-1428, 2009.
- 4) Sasahara, J., Kikuchi, A., Takakuwa, K., Sugita, N., Abiko, Y., Yoshie, H., Tanaka, K. Antibody response to Porphyromonas gingivalis outer membrane protein in the first trimester. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 49: 137-141, 2009.
- 5) Yamaguchi, M., Kikuchi, A., Ohkusu, K., Akashi, M., Sasahara, J., Takakuwa, K., Tanaka, K. Abscess formation due to Mycoplasma hominis infection after cesarean section. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 35: 593-596, 2009.
- 6) Nonaka, T., Kikuchi, A., Kido, N., Takahashi, Y., Yamada, K., Usuda, T., Takakuwa, K., Tanaka, K. Prenatal diagnosis of unilateral pulmonary agenesis in a pregnant woman undergoing chronic hemodialysis due to chronic renal failure. *Prenat. Diagn.* 29: 1078-1080, 2009.
- 7) Yamada, K., Takakuwa, K., Tekeyama, S., Minagawa, S., Morikawa, H., Matsunaga, M., Tomita, M., Tanaka, K. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus that acutely emerged during pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2009, in press
- 8) Quan, J., Yahata, T., Tamura, N., Nagata, H., Tanaka, K. Relationship between single nucleotide polymorphisms in CYP1A1 and CYP1B1 genes and the bone mineral density and serum lipid profiles in postmenopausal Japanese women taking hormone therapy. *Menopause.* 16: 171-176, 2009.

研究課題：血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築

課題番号：H21-エイズ-一般-004

研究代表者：兼松 隆之（長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授）

研究分担者：有吉 紅也（長崎大学 熱帯医学研究所 教授）、江口 晋（長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 准教授）、上平 憲（長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授）、酒井 英樹（長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授）、白阪 琢磨（大阪医療センター 臨床研究センター エイズ先端医療研究部長）、澄川 耕二（長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授）、塚崎 邦弘（長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 准教授）、中尾 一彦（長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授）、安岡 彰（長崎大学病院 感染制御教育センター 教授）、八橋 弘（長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部長）、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

本研究の目的は、HIV/HCV重複感染者で末期肝硬変に至った症例に対する肝移植治療の確立である。重複感染者においてはウイルスそのものの相互作用や治療剤の副作用・相互作用などの問題から治療に難渋する例も少なくなく、最終的に肝硬変から肝不全に至る症例が増加傾向にある。このような症例に対して期待できる治療としては現在肝移植しかないが、HIV/HCV重複感染者に対する肝移植の有効性に関しては世界的にも散発的な報告がみられるのみで、不明な点が多い。HIV、HCVの抗ウイルス療法の進歩が目覚ましい昨今、これらを併用することにより肝移植治療を標準化することは十分可能であると思われる。特に血液製剤を介しての重複感染が社会問題となっている本邦においては、その治療の確立は社会からの要請であり、患者救済のため急務である。なお、本研究班では肝移植のみに限定するのではなく、HIV患者で臓器移植(腎移植、肺移植、角膜、皮膚移植など)の適応となる患者に対しても、これが実施できる体制づくりに努めることも目的である。

## 2. 研究方法

### 1) 肝移植候補者の受け入れとHIV/HCV重複感染者の肝機能評価のための検診の実施

HIV/HCV重複感染肝移植に対しての長崎大学病院として全国からの患者を受け入れる。移植適応の判断が困難な場合も、相談窓口を設置し、状況によりフォローされている病院に出向き主治医や患者への面接・説明を行う。

### 2) 肝移植の適応

本疾患で肝移植に関するコンサルトを受け付けると共に、肝移植候補者に対しては、入院の上、評価を行い、適応例にはこれを実施する。また本疾患患者での肝機能評価のための検診を行い、そのデータベースを構築する。この検診のためには長崎大学病院は優先的に個室利用が可能となる体制をとる。

### 3) 移植手術と周術期管理に関する研究

長崎大学病院において既に確立済みの手法により肝移植手術を行う。HCV症例に対しては通常術後のインターフェロン治療を考慮して脾摘術を併施しているため、これを施行する。血友病症例に対しては、術中の出血予防として凝固因

子を持続的に補充し、活性値を維持する(80%以上)。周術期の医療従事者のHIV暴露対策としては、院内ですでに確立されている対策マニュアルに従い必要に応じて内容の修正を追加する。

### 4) ウイルス学的解析、免疫学的解析

経時的にHIV、HCVのウイルス量を測定し、それぞれの治療の指標とする。周術期に、経時的にリンパ球サブセットを測定し、特にCD4陽性細胞の推移を追跡する。

### 5) 移植後HAART療法についての研究

早期投与によるHAART療法に起因する薬剤性肝障害、逆に開始時期の遅れによる日和見感染のリスクに鑑み、患者の状態、HIVのウイルス量およびCD4陽性細胞の数値を参考にしつつ治療を開始する。当面、2007年に米国DHHSガイドラインで推奨されたCD4陽性細胞 $350/\mu\text{l}$ 以下を開始基準とするが、免疫抑制療法・移植片の機能や脾摘による影響での変動が予想されるため、患者の状態やウイルス量の推移を参考に総合的に判断する。用いる薬剤に関してはいまだ日進月歩であるため、推奨度が高く、原則として肝障害の少ないものを中心としたプロトコールとする。

### 6) 退院後のフォロー

当院へ通院可能な患者は1~2ヶ月に1回程度の外来受診とする。遠方の患者は、各地に拠点病院を設置して密に連携しながら同様にフォローしていくが、この際、情報を共有しやすいようにチェック項目を付した用紙を各病院に配布する。定期受診以外でも、24時間体制で対応できる窓口を各病院に設置する。

(倫理面への配慮)

症例評価、登録、実施、臨床データ取得・解析までの計画を長崎大学倫理委員会に提出し承認を得た後に、個々の症例よりインフォームドコンセントによる同意を書面で得る。

肝移植の適応および実施に関しては肝移植専門小委員会から倫理委員会提出という実施がすでに承認されており、また、個々の症例の検体・標本を医学研究の用いることも承認されている。

得られたデータは全て匿名化し、情報は長崎大学 移植・消化器外科内の管理された特定部署内で管理するとともに個々のデータの秘匿性を保持する。

上記のデータは個人が特定されないように十分に配慮された状況で患者団体や厚生労働省および関連学会の介入のもと透明性の高い研究として報告する。

### 3. 研究結果

#### 肝移植のための院内勉強会、講演会の開催

肝移植開始のために院内の関係各所（医師、看護師、検査部、事務など）との勉強会を開始し、現在までに3回開催した。大学院セミナーとし、院内イントラネットへ公示し、毎回約20-30人の関係者が集まり、毎回3人の講師の講演を拝聴した。

#### 肝移植のための院内マニュアルの作成

実際の患者管理のため、院内共同使用できるマニュアルを作成した。看護部と医師を中心に4回のミーティングを繰り返し、院内マニュアルを作成し、出版した。

#### 肝移植適応検討のため患者検診の開始

2008年10月より当該患者の検査入院を開始した。現在までに8人の2泊3日入院検査を施行した。検査では肝機能採血、CT検査、エコー検査などの画像検査、さらには骨密度、アシアロ肝シンチなどの特殊検査も施行し、HIV/HCV重複感染者の現在の肝機能、肝予備能および肝移植適応の有無を精査した。現在までのところ3人に肝機能障害を認め、将来肝移植適応となる可能性が示唆された。また、1名に肝細胞癌を認め、治療の適応と考え、かかりつけ病院へ連絡した。

#### 脳死肝移植登録の開始

国際医療センター入院中の1名（東京大学で脳死肝移植登録中）の患者の登録施設を当科へ変更した。当患者は当院へ検査入院し、患者、家族説明を行い、現在九州医療センターと連携し、待機登録中である。さらに、別に1名脳死肝移植評価を行い、臓器移植ネットワークに登録し、外来待機中である。

#### 凝固因子測定系、CD4陽性T細胞機能評価系アッセイの立ち上げ

輸血部と共同にて凝固因子測定系アッセイ（特に第8因子）を立ち上げた。さらにはCD4陽性T細胞機能評価のためATP量測定系アッセイを導入し、基礎データを採取中である。

#### 肝移植手術施行のためのシミュレーション

当該患者移植手術のため、外科医の配置、手洗い看護師の配置、手術器具の受け渡しなどのシミュレーションを継続して施行している。

### 4. 考察

2009年度は血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のため、手術器具の選別、凝固因子測定系の確立、院内勉強会の開催、院内マニュアルの作成を行い、肝

移植のための準備態勢が整った。該当患者を2泊3日で肝移植検診目的で、入院検査を行った。H21年末までに12例の検診を行い、3名に肝移植適応を認めた。また脳死登録を2名の患者に行い、待機中とした。同検診にて肝細胞癌患者の洗い出しも施行した。

### 5. 自己評価

#### 1) 達成度について

肝移植候補者2名の受け入れを行なったが、生体肝移植の対象とならず、現在、脳死肝移植まちの状態である。

しかし、血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築のため、1、HIV感染に対する対策、2、血友病に対する対策は、院内の認識、知識は向上し、肝移植のための組織ができつつある。

術後のHCV再感染克服のためのインターフェロン療法の問題、免疫抑制剤との相互作用などは未だ克服されておらず、本年度研究の重要なテーマとなる。また本年度計画されている腎移植も治療対象、研究対象に加えることにより、社会的な貢献度も向上すると考える。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIVはもはや長期的治療疾患ととらえられ、肝不全患者の救命によりHIV患者の社会への参画がより積極的になることが期待され、HIV疾患への理解が深まり、同時により多くの研究者の本分野への参加が期待される。また、腎移植も加えることにより、移植医療に関しても社会の関心や理解がより深まるものと期待される。また、マイアミ大学との提携による国際的な当領域の研究向上が期待できる。

#### 3) 今後の展望について

検診事業を展開し、肝機能の評価を行い、将来的には個々の症例のデータベースを構築し、肝機能の推移を可及的正確に把握する。その中から肝機能適応例を選別し、適切な時期にこれを実施するように努める。

### 6. 結論

2009年に立ち上げた種々の主研究、分担研究の継続を行い、2010は患者治療に貢献できる組織構築、検診業務、基礎研究という包括的な研究を継続する。患者救済、社会貢献のために集学的な研究を展開したい。

### 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）なし

## 研究発表

## 研究代表者

兼松 隆之

- 1) Hidaka M, Eguchi S, Okudaira S, Takatsuki M, Tokai H, Soyama A, Nagayoshi S, Mochizuki S, Hamasaki K, Tajima Y, Kanematsu T. Multicentric occurrence and spread of hepatocellular carcinoma in whole explanted end-stage liver. *Hepatology Research* 39: 2, 143-148, 2009.
- 2) Hamada T, Eguchi S, Takatsuki M, Yamanouchi K, Sugiyama N, Kawashita Y, Okudaira S, Tajima Y, Ishii T, Kanematsu T. Low-dose recombinant human hepatocyte growth factor enhances effect of hepatocyte transplantation in rats treated with retrorsine. *Hepato-gastroenterology* 56: 1466-1470, 2009

## 研究分担者

有吉 紅也

- 1) Rojanawiwat, A., Tsuchiya, N., Pathipvanich, P., Auwanit, W., Sawanpanyalert, P., Ariyoshi, K. Opportunistic infections before and after the national antiretroviral program in Thailand. The 9<sup>th</sup> International Congress on AIDS in Asia and the Pacific (ICAAP). August 9-13, 2009, Bali, Indonesia.
- 2) Pathipvanich, P., Tsuchiya, N., Rojanawiwat, A., Auwanit, W., Sawanpanyalert, P., Ariyoshi, K. Over 10 years of experience of treating HIV/AIDS patients at a government hospital in Thailand. The 9<sup>th</sup> International Congress on AIDS in Asia and the Pacific (ICAAP). August 9-13, 2009, Bali, Indonesia.

## 江口 晋

- 1) Eguchi S, Hidaka M, Tomonaga T, Miyazaki K, Inokuma T, Takatsuki M, Okudaira S, Yamanouchi K, Miyaaki H, Ichikawa T, Tajima Y, Kanematsu T. Actual therapeutic efficacy of pre-transplant treatment on hepatocellular carcinoma and its impact on survival after salvage living donor liver transplantation. *J Gastroenterol.* 44(6):624-9, 2009
- 2) Eguchi S, Takatsuki M, Yamanouchi K, Kamohara Y, Tajima Y, Kanematsu T. Regeneration of graft livers and limited contribution of extrahepatic cells after partial liver transplantation in humans. *Dig Dis Sci.* 2009 Mar 19. [Epub ahead of print]

## 上平 憲

- 1) Yamada Y, Okada M, Kamitamari A, Moriuchi H, Yanai M, Hano O, Tsukasaki K, Tsuruda K, Hasegawa H, Yanagihara K, Kamihira S. Multiple immune abnormalities in a patient with idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia. *Intern Med.* 2009;48(22):1967-71.

## 酒井 英樹

- 1) Sakai H, Igawa T, Tsurusaki T, Yura M, Kusaba Y, Hayashi M, Iwasaki S, Hakariya H, Hara T, Kanetake H: Hot flashes during androgen deprivation therapy with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist combined with steroidal or nonsteroidal antiandrogens for prostate cancer. *Urology* 73(3): 635-640, 2009.

## 白阪 琢磨

- 1) 吉野宗宏、矢倉裕輝、栗原健、坂東裕基、小川吉彦、矢嶋敬史郎、谷口智宏、大谷成人、富成伸次郎、渡邊大、上平朝子、白阪琢磨：硫酸アタザナビルの血中濃度が高値の患者を対象とした、ATV/r から ATV400 へのスイッチ臨床試験結果、日本エイズ学会誌 11:50-53,2009
- 2) 白阪琢磨：HIV 感染症・エイズ治療の現状と課題、薬事日報 17-18、2009 年 7 月 6 日

- 3) 白阪琢磨: 日常の診療に必要な HIV 感染症/AIDS の知識、産婦人科治療 99(2):129-134、2009
- 4) 白阪琢磨: 抗 HIV 療法(HAART)の実際、日本内科学会雑誌:98(11):50-57、2009
- 5) 白阪琢磨: 「これでわかる HIV/AIDS 診療の基本」編集、(株)南江堂、東京、2009 年 12 月

## 澄川 耕二

- 1) Murata H, Hara T, Matsumoto S, Inoue H, Yamashita H, and Sumikawa K: Anesthetic management of a patient with a double inferior vena cava and pulmonary alveolar proteinosis who underwent bilateral living-donor lobar lung transplantation. *J Anesth* 23:583-586, 2009

## 塚崎 邦弘

- 1) 遠西大輔、土屋健史、塚崎邦弘、谷本光音ほか. Rituximab 併用化学療法を施行した DLBCL 症例における HCV 感染による肝障害と治療成績に関する後方視的研究の中間解析結果. 厚生労働省がん研究助成金 21 分指-6-3 班会議、2009、名古屋

## 中尾 一彦

- 1) Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Eguchi S, Takatsuki M, Fujimoto M, Akiyama M, Miura S, Ozawa E, Shibata H, Takeshita S, Kanematsu T, Eguchi K. Hepatitis C virus kinetics during the first phase of pegylated interferon-alpha-2b with ribavirin therapy in patients with living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 39(9):856-864, 2009
- 2) Matsumoto A, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Hirano K, Fujimoto M, Akiyama M, Miura S, Ozawa E, Shibata H, Takeshita S, Yamasaki H, Ikeda M, Kato N, Eguchi K. Interferon-alpha-induced mTOR activation is an anti-hepatitis C virus signal via the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt-independent pathway. *J Gastroenterol.* 44(8):856-863, 2009
- 3) Miyaaki H, Zhou H, Ichikawa T, Nakao K, Shibata H, Takeshita S, Akiyama M, Ozawa E, Miura S, Eguchi K. Study of liver-targeted regulatory T cells in hepatitis B and C virus in chronically infected patients. *Liver Int.* 29(5):702-72, 2009

## 安岡 彰

- 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) β-D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 49:1128-31. 2009
- 2) Narukawa M, Yasuoka A, Note R, Funada H. Sequence-based spa typing as a rapid screening method for the areal and nosocomial outbreaks of MRSA. *Tohoku J Exp Med.* 218:207-13. 2009

## 八橋 弘

- 1) Migita K, Ilyassova B, Kovzel EF, Nersesov A, Abiru S, Maeda Y, Komori A, Ito M, Yano K, Yatsushashi H, Shimoda S, Ishibashi H, Nakamura M. Serum BAFF and APRIL levels in patients with PBC. *Clin Immunol.* 2009 Oct 17.
- 2) Nagao Y, Matsuoka H, Seike M, Yamasaki K, Kato J, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsushashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. Knowledge of *Vibrio vulnificus* infection among Japanese patients with liver diseases: a prospective multicenter study. *Med Sci Monit.* 2009 Oct;15(10):PH115-120.

研究課題：HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究

課題番号：H21-エイズ一般-005

研究代表者：白飯琢磨（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部長）

研究分担者：渡邊大（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 室員）、岩谷靖雅（独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 室長）、栗原健（独立行政法人国立病院機構京都都病院 薬剤科長）、鯉淵智彦（東京大学医科学研究所 助教）、西田恭治（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 医長）、杉浦互（独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 部長）、井端美奈子（公立大学法人大阪府立大学 准教授）、廣常秀人（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 精神科科長）、仲倉高広（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 心理療法士）、今井光信（田園調布学園大学 教授）、桜井健司（特定非営利活動法人 HIV と人権・情報センター 全国事務局長）、藤原良次（特定非営利活動法人りょうちゃんず 代表）、井上洋士（放送大学 教授）、山内哲也（社会福祉法人武蔵野会 本部次長）、小西加保留（関西学院大学社会福祉学部 教授）、下司有加（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 副看護師長）、中田たか志（中田歯科クリニック 院長）

## 1. 研究目的

HIV感染症は抗HIV薬の多剤併用療法によって医学的管理ができる慢性疾患と捉えられるまでになったが、抗HIV薬の副作用や薬剤耐性変異株の出現など克服すべき課題が山積している。本研究では治療、ケア、長期療養支援、患者支援における課題を明らかにし、解決方法を提示することを目的とする。本年度は先行研究および現状の把握を行い、次年度はデータの解析と課題を抽出し、最終年度に課題毎の対策と必要であれば提言を行う。

## 2. 研究方法

本研究の目的を達成するために、研究分野を治療、ケア、長期療養、患者支援に大別した。主な研究方法を以下に示した。[治療]「HIV感染症および合併症治療 HIV感染症治療の開始時期と治療終了指標に関する研究（渡邊）」ではプロウイルス量測定の設定条件を行い、「治療終了のためのプロウイルスDNA等臨床指標の開発に関する研究（岩谷）」では領域別プロウイルス定量系を検討した。「抗HIV療法の実施状況と副作用調査に関する研究（栗原）」では全国拠点病院にアンケート調査を実施した。「抗HIV療法のガイドラインに関する研究（鯉淵）」では改訂作業を進めた。「血友病患者におけるHIV感染症の治療に関する研究（西田）」では当事者を含め課題抽出作業を行った。「重複合併例のHBVの分子学的研究（杉浦）」ではゲノタイプ解析を行った。[ケア]「エイズ看護の在り方に関する研究（井端）」ではHIV専門、非専門看護師対象に調査を実施した。「抗HIV療法に伴う心理的負担、および精神医学的介入の必要性に関する研究（廣常）」では調査を行った。「外来チーム医療マニュアルの改訂（仲倉）」では改訂作業を行った。「セクシュアルヘルス支援体制のモ

デル開発と普及に関する研究（井上）」ではモデル研修を実施し解析した。[長期療養支援]「長期療養者の受け入れにおける福祉施設の課題と対策（山内）」では関係施設へのアンケート等を実施した。「長期療養患者のソーシャルワークに関する研究（小西）」では調査を実施した。「長期療養看護の現状と課題に関する研究（下司）」では全国で研修会を開催し担当者との意見交換会および調査を実施した。[患者支援]「HIV検査相談所における陽性告知からその後の当事者支援に関する研究（桜井）」では受検者視点から効果的な検査相談、有効な結果告知及び必要な支援につき検討した。「ケースマネジメントスキルを使った行動変容支援サービスに関する研究（藤原）」ではモデル研修を実施しプログラムの検討を行った。「検査相談所におけるHIV感染症診断（今井）」では実施例を検討した。「HIV陽性者の歯科診療の課題と対策（中田）」ではHIV陽性者へのケアを掲げる全国25団体へのアンケートおよび事例収集と一部ヒアリングを実施した（括弧内は研究分担者）。さらに、携帯を用いた服薬支援ツールの改良および検査予約システム開発、ホームページの開発を進めた。

（倫理面への配慮）

研究の実施にあたっては、疫学研究に関する倫理指針を遵守した。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除に留意し実施にあたっては、対象者への分かりやすい説明を行いながら十分な理解（インフォームドコンセント）を得た。対象者の個人情報を含むデータを扱う研究では施設の倫理委員会の承認を得た後に実施した。

## 3. 研究結果



今年度は研究分野の現状把握等を行った。主な結果を記載する。[治療] 残存プロウイルス量測定の内容設定を行った。プロウイルス DNA として、4 指標 (early と late RT 産物、Integrated DNA、2-LTR DNA) の個別定量系を確立した。薬剤調査で各施設の在庫金額が前年より約 1 億円増加していた。1 日 1 回処方など新薬へのスイッチが浸透していた。抗 HIV 治療ガイドラインの改訂作業を進めた。重複感染者の HBV ゲノタイプは 81% が A、17% が C と、日本の以前の HBV 伝播状況とは大きく異なっていた。[ケア] エイズ看護の経験のない看護職は知識・態度ともに十分で無かった。外来チーム医療マニュアルの改訂作業を進めた。[長期療養支援] 福祉施設への調査結果から、受入拒否を従属変数とする重回帰分析で、「リスク評定」「社会的使命」「業務負担感」などとの有意な関連と、共分散構造分析により「社会的使命感」を起点とし「業務負担感」や「リスク評定」を経由して受入拒否にいたる因果モデルの推定にて良好な適合度を得た。質的調査から受入れに関する重要概念が複数抽出された。在宅看護研修では研修会を予定通り実施し、研修会後に HIV 陽性者の受け入れの意識変化を認めた。[患者支援] 検査時インフォームドコンセントの重要性、告知時カウンセリングの必要性、当事者支援における自立と支援のバランスの重要性が明らかになった。

#### 4. 考察

[治療] 残存プロウイルス量測定には CD4 陽性 T 細胞に加え、他細胞の測定が必要であることが明らかになった。在庫金額調査から HIV 感染症診療が病院経営に及ぼす影響は今後益々増加すると思われた。MSM に多く認められたゲノタイプ A 集団は遺伝子的に近縁関係であったため比較的最近持ち込まれたと考えられた。[ケア] HIV 看護では、他領域の看護にはないストレスもあるが、看護観、死生観などの深まりも経験していた。[長期療養支援] 福祉施設について、総じて先行研究を支持する内容となった。特に社会福祉施設従事者が HIV/AIDS に関し自分たちの業務領域対象と捉えていない事や受入れ不安が強い事が判明した。対策として啓発研修の強化や具体的な受入マニュアルの整備などが課題として挙げられる。訪問看護で受け入れの障碍となっている知識不足に対する研修会の実施は効果的であったと考える。在宅医との連携や職務感染時の対応などの課題も明確になり新たな課題克服に向けた取り組みが必要である。[患者支援] CMP 基礎研修の実施での参加者評価から 1 日研修プログラムへの変更とテ

キストの修正を行った。各分担研究毎に現状の把握を行い、課題を明らかにした。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

研究毎に達成度に関きがある (50% 達成から計画以上の進展も) が、概ね計画を実施し、初期の目的を達成できた。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は HIV 感染症治療の現時点での課題を明らかにし、その対策につき検討を行うものであり、必要性は高い。プロウイルス測定は学術的意義が高く、国際的にも新規性が高い。治療のガイドライン改訂は、最新知見の提供、および HIV 診療に経験の浅い医療従事者に対する情報提供、この 2 点において意義が高く、外来チーム医療マニュアル改訂もチーム医療の実践に有益である。長期療養に関する研究では施設の受入に向け具体的ヒントを示唆する研究となり社会的意義が大きいと考える。本研究は学術的・国際的・社会的意義が高いと考える。

##### 3) 今後の展望について

今年度の研究結果を踏まえ次年度は課題克服のための対策を検討する。個別には次を計画する。プロウイルス量測定の測定系を確立し臨床応用を目指す。施設毎薬剤などの調査の実施や抗 HIV 治療ガイドライン改訂を行う。HBV の重複感染例の解析は全国の HIV/HBV 伝播状況を明らかにする。エイズ看護では大阪府看護協会の前向きな協力を得て教育内容の検討を行なってゆく。研究成果に基づき長期療養者の受入実施施設の累積事例研究を継続し、長期療養者の受入れプロセスを検証し、社会福祉施設における受入れマニュアルの作成に取り組む。

#### 6. 結論

抗 HIV 治療ガイドライン、外来チーム医療マニュアルの改訂等、計画に従い本年度の研究をほぼ予定通り実施できた。新しい臨床指標であるプロウイルス量測定系の開発の端緒に付いたし、エイズ看護での独自の教育カリキュラムの構築の必要性や、社会福祉施設が積極的に受入れを行うために職員教育や受入マニュアルの整備等を社会福祉施設側からの主体的福祉問題として捉えていく必要がある等の重要な成果も得られた。次年度の研究に繋げて行く。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特になし。

## 研究発表

## 研究代表者

## 白阪琢磨

- 1) 吉野宗宏、矢倉裕輝、栗原健、坂東裕基、小川吉彦、矢嶋敬史郎、谷口智宏、大谷成人、富成伸次郎、渡邊大、上平朝子、白阪琢磨：硫酸アタザナビルの血中濃度が高値の患者を対象とした、ATV/rからATV400へのスイッチ臨床試験結果、日本エイズ学会誌11:50-53, 2009
- 2) 白阪琢磨：抗HIV療法(HAART)の実際、日本内科学会雑誌:98(11):50-57、2009
- 3) T. Shirasaka, Y. Yamamoto, K. Fukutake, T. Odawara, T., Nakamura, M. Negishi, A. Ajisawa. The Incidence of Skin Pigmentation in Japanese HIV-Infected Patients Receiving TDF/FTC., THE 9th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific, Indonesia, Aug. 2009
- 4) 上平朝子、吉野宗宏、渡邊大、富成伸次郎、谷口智宏、矢嶋敬史郎、小川吉彦、坂東祐基、矢倉裕輝、笠井大介、西田恭治、白阪琢磨：当院における新規抗HIV薬 (Raltegravir, Etravirine) の使用経験。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年
- 5) 吉野宗宏、矢倉裕輝、栗原健、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、笠井大介、谷口智宏、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：エファビレンツ投与患者における治療継続と中断に関する検討。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年
- 6) 白阪琢磨、榎本てる子、中道基夫、鍋島直樹：今の医療に新たに求められているもの～尊厳と罪悪と共に歩むスピリチュアル・ケア～。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年

## 研究分担者

## 渡邊 大

- 1) 吉野宗宏、矢倉裕輝、栗原健、坂東裕基、小川吉彦、矢嶋敬史郎、谷口智宏、大谷成人、富成伸次郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。ロピナビル・リトナビル配合剤 (LPV/r) の1日2回から1日1回投与へのスイッチ臨床試験結果。日本エイズ学会誌11(3):250-254, 2009
- 2) 大北全俊、白阪琢磨、渡邊大：急性感染者の早期発見の促進に関する倫理的な課題について。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年

## 岩谷靖雅

- 1) Iwatani Y., Chan D. S. B., Liu L., Yoshii H., Shibata J., Yamamoto N., Levin J. G., Gronenborn A. M., and Sugiura W.: HIV-1 Vif-mediated ubiquitination/degradation of APOBEC3G involves four critical lysine residues in its C-terminal domain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2009) 106:19539-19544
- 2) Iwatani Y.: Study on molecular mechanism of host defense factor, APOBEC3G, against HIV. J. AIDS Research (2009) 11:218-222
- 3) Iwatani, Y., Chan, D. S. B., Liu, L., Yoshii, H., Shibata, J., Levin, J. G., Gronenborn, A. M., and Sugiura, W.: Four Lysine Residues in the APOBEC3G C-terminal Domain Are Critical for HIV-1 Vif-Mediated Ubiquitination/Degradation. 10th Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance. Richmond, VA. USA. 2009

## 栗原 健

- 1) 吉野宗宏、矢倉裕輝、栗原健、坂東裕基、小川吉彦、矢嶋敬史郎、谷口智宏、大谷成人、富成伸次郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：ロピナビル・リトナビル配合剤 (LPV/r) の1日2回から1日1回投与へのスイッチ臨床試験結果、日本エイズ学会誌 11(3) : 250-254、2009
- 2) 吉野宗宏、矢倉裕輝、栗原健、坂東裕基、小川吉彦、矢嶋敬史郎、谷口智宏、大谷成人、富成伸次郎、渡邊大、上平朝子、白阪琢磨：硫酸アタザナビルの血中濃度が高値の患者を対象とした、ATV/r から ATV400 へのスイッチ臨床試験結果、日本エイズ学会誌 11(1) : 50-53、2009
- 3) 栗原健、吉野宗宏、矢倉裕輝、小島賢一、日笠聡、白阪琢磨：拠点病院における抗 HIV 療法と薬剤関連アンケート調査結果 (第6報)。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年

4) 矢倉裕輝、吉野宗宏、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、笠井大介、谷口智宏、富成伸次郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、栗原健 : Efavirenz の剤型変更に伴う血中濃度の変化及び副作用に関する検討。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年

#### 鯉淵智彦

- 1) Chen H, Piechocka-Trocha A, Miura T, Brockman MA, Julg BD, Baker BM, Rothchild AC, Block BL, Schneidewind A, Koibuchi T, Pereyra F, Allen TM, & Walker BD. Differential neutralization of human immunodeficiency virus (HIV) replication in autologous CD4 T cells by HIV-specific cytotoxic T lymphocytes. *Journal of Virology* 83: 3138-3149, 2009
- 2) 鯉淵智彦 : 抗HIV治療の開始時期と抗HIV薬の組み合わせ、*BIO Clinica* 24(7) : 31-35、2009
- 3) 菊地正、古賀道子、鯉淵智彦、今井健太郎、中村仁美、三浦聡之、小田原隆、藤井毅、岩本愛吉 : ART 初回導入したABC、TDF 使用症例の血清脂質の経時的変化について。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年

#### 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) 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. Epub 2009 Nov 3.

#### 仲倉高広

- 1) 宮本哲雄、仲倉高広、安尾利彦、森田眞子、大谷ありさ、藤本恵里、倉谷昂志、白阪琢磨 : HIV/AIDS 医療における神経心理学的検査の導入の実際。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年
- 2) 仲倉高広、白阪琢磨 : 幻想的融合を求め故意に自らの健康を害する性行動が繰り返された HIV 感染症陽性者の心理療法について 理想的融合か死との融合かの分裂から現実への適応に至った事例。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年
- 3) 藤本恵里、大谷ありさ、仲倉高広、森田眞子、安尾利彦、倉谷昂志、宮本哲雄、白阪琢磨 : 他職種との連携における心理職の専門性に関する研究—HIV の心理臨床において「連携」は特別か?—。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年

#### 井上洋士

- 1) 井上洋士 : セクシュアリティと看護援助 : 「HIV 陽性者のセクシュアルヘルス支援のための研修会」開催を通じた検討と考察、*HIV/AIDS 看護学会会報* 54 : 2-7、2009

#### 小西加保留

- 1) 小西加保留、石川雅子、池田和子、岡本学、馬淵規嘉、市橋恵子、岩本和子 : 介護を要する感染者を地域で支える—医療・保健・福祉を繋ぐ視点と“ツボ”をさぐる—、*日本エイズ学会誌* 11 (2) : 126-130、2009
- 2) 小西加保留、石川雅子、島田恵 : 要支援患者の退院支援困難事例における実践モデルの試み。第23回日本エイズ学会、名古屋、2009年
- 3) 山中京子、小西加保留、白阪琢磨 : HIV 医療におけるヘルスケアチームに関する研究—ブロック拠点病院のチームメンバーに対するアンケート調査より—。第23回日本エイズ学会、名古屋、2009年

#### 下司有加

- 1) 垣端美帆、下司有加、上平朝子、富成伸次郎、岡本学、安尾利彦、伊藤友子、白阪琢磨 : HIV 陽性者の在宅支援の現状。第23回近畿エイズ研究会・学術集会、京都、2009年
- 2) 下司有加、垣端美帆、立花泉、安尾利彦、仲倉高広、白阪琢磨 : 初診患者へのカウンセリング導入に関する調査 第2報 HIV 専従看護師のアセスメントと精神健康スクリーニングの結果から。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年

研究課題：日和見感染症の診断／治療およびそれを端緒とする HIV 感染者の早期発見に関する研究

課題番号：H21-エイズ一般-006

主任研究者：安岡 彰（長崎大学病院 教授）

分担研究者：照屋 勝治（国立国際医療センター 医長）、片野 晴隆（国立感染症研究所感染病理部 室長）、山本 政弘（国立病院機構九州医療センター 室長）、古西 満（奈良県立医科大学 准教授）、永井 英明（国立病院機構東京病院 医長）

## 1.研究目的

本研究では日和見感染症の発生動向を調査し、HAART が行われる現在においても重要な日和見感染症について、その診断と治療法を開発するとともに、HAART 時代に新たに問題となっている免疫再構築症候群 (IRIS) や頻度が高い日和見感染症、カポジ肉腫等についての特徴や対処方針の確立を目指した。比較的軽症の合併症によって多くの患者が HIV と診断される前に医療機関を受診していることをとらえて、医療機関における HIV 感染者の早期発見を推進するための基礎データを蓄積することも目標とした。

## 2.研究方法

本年度は重点項目として次の点を中心に検討した。

### 1) 日和見合併症の動向調査

2008 年分の日和見感染症の発生動向を調査してこれまで 13 年間のデータに追加するとともに、指標以外の悪性腫瘍のデータを用いて、罹患率や一般人口での罹患率について比較検討を行った。(安岡)

### 2) 重点合併症の診断・治療法の開発

#### (1) 免疫再構築症候群

初年度はこれまでの発生動向調査成績を再検討するとともに、発生のメカニズムとして CD4 陽性細胞の Th1/Th2 バランスの影響について新規抗 HIV 療法を開始した患者で検討した。(古西)

#### (2) ニューモシスチス肺炎 (PCP) の治療

エイズ治療・研究開発センターで 2004 年 1 月から 2009 年 6 月までに入院治療を行った PCP 108 例を対象に、診療録を元にレトロスペクティブに検討した。(照屋)

#### (3) HIV 合併ノカルジア症

ノカルジア症は細胞性免疫が感染防御に重要な役割を果たしており、HIV 感染者で常に念頭におくべき重要な疾患である。エイズ治療・研究開発センターで 1997 年 10 月から 2009 年 6 月までに経験した 7 例のノカルジア症について解析を行った。(照屋)

#### (4) カポジ肉腫

カポジ肉腫の原因ウイルスである HHV-8 とその関連疾患の症例 75 例につき臨床病理学的解析、HHV-8 のサブタイプの解析を行った。(片野)

#### (5) HIV 合併結核

免疫不全状態における新しい結核診断法であるクオンティフェロン法 (QFT)、エリスポット法について、HIV 感染者での有用性を検討した。(永井)

### 3) 病院における HIV 検査の推進のための日和見合併症の特徴

#### (1) STD の罹患歴

重篤な日和見合併症を発症する以前にどのような疾患で医療機関を受診しているかを明らかとするために、新規 HIV 感染者での感染判明契機としての STD を過去 5 年間について調査した。(山本)

#### (2) STD 患者における HIV 検査の実態調査

福岡市内で STD 診療を行っている 8 施設にアンケートを依頼し、年間 STD 患者受診数、HIV 検査を勧めた例数および契機をパイロット調査した

#### (3) HIV 感染者の早期発見に寄与する検査値異常の解析

HIV 感染者の検査値異常として頻度の高い高ガンマグロブリン血症と HHV8 感染の関連について検討した。(山本)

#### (倫理面への配慮)

HIV 感染症の特殊性に配慮し患者のプライバシー保護には特段の注意を払い、必要に応じて研究者の施設での倫理審査を経て実施した。

## 3.研究成果

### 1) 日和見合併症の動向調査

日和見感染症の死亡率は年々低下傾向にあったが、この数年は足踏み傾向となった。発症疾患では、悪性リンパ腫やカポジ肉腫などの悪性腫瘍が相対的に増加してきていた。免疫再構築症候群が日和見感染症の重要な発症要因であることなどが明らかになった。

指標以外の悪性腫瘍調査で、HIV 感染者の悪性腫瘍の人口調整罹患率が人口 10 万対 790 と、一般人口の 2.7 倍に上ることなどが明らかとなった。

### 2) 重点合併症の診断・治療法の開発

#### (1) 免疫再構築症候群

Th1/Th2 バランスは、IRIS 未発症例の 12 例で治療開始時が 18.4、治療 1 ヶ月後が 11.9 と有意に低