



HIV診療における全身管理のための研究

研究分担者： 瀧永 博之

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 治療開発室長

研究要旨

今年度は特に、①HIV感染者における自覚症状と就労行動に関する研究、②血友病患者におけるraltegravir(RAL)への安全な治療切り替え、③インターフェロン抵抗性のC型肝炎重複感染者に期待されるC型肝炎プロテアーゼ阻害薬telaprevir(TVR)の耐性変異、について解析を行った。①HIV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い。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。②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の耐性獲得のしやすさ（genetic barrierの低さ）によると思われる。多くの血友病患者のように既に治療歴がある患者の場合、核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）に対する耐性変異を既に獲得している場合があり、RALとNRTIのみによる治療では、容易にRAL耐性が出現する可能性がある。③C型肝炎ウイルスが自然にTVR耐性を持っている率は1%と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。

A. 研究目的

全国レベルのHIV診療体制は整備が進みつつあるにも関わらず、感染者の死亡例はまだまだ見られ、特に血友病のHIV感染者の予後については決して楽観視できない。血友病感染者の診療に特異的なものとして、出血傾向の管理とC型肝炎・肝硬変の管理が問題となるが、多くの医療施設においては十分な経験を持つ血友病専門医が存在しないため、血友病専門医との連携を図る。また、近い将来使用可能になると期待される抗C型肝炎ウイルス薬の耐性検査系を整備する。また、HIV感染者全般の診療において、メンタルヘルスも無視できない大きな問題となっているため、その現状について調査する。今年度は特に、①HIV感染者における自覚症状と就労行動に関する研究、②血友病患者におけるraltegravir(RAL)への安全な治療切り替え、③インターフェロ

ン抵抗性のC型肝炎重複感染者に期待されるC型肝炎プロテアーゼ阻害薬telaprevir(TVR)の耐性変異、について解析を行う。

B. 研究方法

①自覚症状と就労行動に関する研究：国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター（ACC）で、調査協力に同意の得られた男性HIV感染者400名に質問用紙を配布し、調査研究実施者宛に郵送での返送を依頼した。質問事項は、フェイスシート（年齢、就労の有無、雇用形態・職種・業種、現在のCD4数、ウイルス量、抗HIV薬の服用の有無など）、自覚症状（CMI健康調査表日本版）、離職意向（離職意向尺度）、自由記述（免疫状態が良好だが就労に至らない事例を提示し、それについて記述を求

める設問)とした。

②血友病患者におけるRALへの安全な治療切り替え：プロテアーゼ阻害薬は、血友病患者における出血傾向を増すことが知られており、可能であれば他剤への変更が望ましいと思われる。また、血友病患者は一般に治療歴が長く、脂質代謝異常などが続いており、efavirenz(EFV)などの使用も可能であれば避けたいところである。2008年にRALが本邦でも承認され、血友病での使用例が増加している。2009年10月までにACCで108例の感染者に投与されたが、うち30例は血友病である。その後の抗ウイルス効果などについて解析する。

③C型肝炎プロテアーゼ阻害薬TVRの耐性変異：血友病患者に多い重複しているC型肝炎の治療については、現在、ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が行われているが、HIVとの重複感染者におけるC型肝炎ウイルスの消失率は約50%と高くない。今後、近い将来使用可能となるTVRなどのプロテアーゼ阻害薬との併用が治療の主体になり、C型肝炎治療も多剤併用が中心となり、薬剤耐性ウイルスの出現なども臨床的に問題になると予想される。C型肝炎プロテアーゼ領域(NS3)の薬剤耐性検査系を確立し、HIVとC型肝炎の重複感染患者において、TVR耐性変異が存在しないか、報告されている耐性変異の有無を解析する。

(倫理面への配慮)

①については、国立国際医療センターの倫理委員会の承認を得た後、同意の得られた感染者に対してのみ行っている。②については、observational studyであり、また、HIVの薬剤耐性検査については、文書による本人の同意が得られている。③については、文書による同意が既に得られている患者について、C型肝炎ウイルスの解析を行うことについて、改めて国立国際医療センターの倫理委員会の承認を得ている。上記のいずれの研究においても、その結果については、患者数や割合のみを学会などで発表するが、患者個人の名前や個人を特定し得る情報の公開は一切行わない。

C. 研究結果

①自覚症状と就労行動に関する研究：400名に質問用紙を配布し、254部の有効回答(63.5%)を得た。このうち、就労していない回答者が53名

(20.9%)で、その半分以上(28人:52.8%)が求職中であった。就労している回答者の離職意向得点は平均11.71であり、新卒1-3年目の会社員(平均12.1)と同程度であった。CMIにおいては、既に発表されている健常群と比べると、著しく高い項目はなかったが、全体的に高くなっていた。CMIの領域分布では、I(心理的正常)に属する割合が20.9%と先行研究の健常群(44.0%)より著しく低く、IV(神経症)に属する割合が13.4%と健常群(2.0%)よりも著しく高かった。

②血友病患者におけるRALへの安全な治療切り替え：30例の血友病患者にRALの投与を行った。プロテアーゼ阻害薬による出血傾向を避けてRALへ変更した症例は8例であるが、そのうち1例では、凝固因子製剤の処方量が減少していた。他の症例の出血傾向については経過観察中である。30例の血友病症例のうち、2例でRAL耐性変異が出現し、ウイルス学的治療失敗となった。1例はEFV+truvadaで検出限界以下のウイルス量が続けていたのが、RAL+truvadaへ変更し、約1年後、インテグラーゼG140S/Q148Hの出現とともに失敗した。もう1例は、51,000コピーのウイルス量があった治療経験のある患者に対して、RAL+truvadaを導入後、順調にウイルスが検出限界以下となったが、約9ヶ月後、Q148Rの出現とともに、治療が失敗した症例である。

③C型肝炎プロテアーゼ阻害薬TVRの耐性変異：HIVとC型肝炎に重複感染している血友病患者20人のC型肝炎ウイルスのプロテアーゼ遺伝子(NS3)を解析した。C型肝炎ウイルスのgenotypeは、1aが4人、1bが10人、2aが1人、2bが3人、3aが2人であった。TVRの主要耐性変異であるR155Q/T、副次的変異であるV36A/M、T54A/V、A156T/Sのいずれとも、どの患者にも認められなかった。

D. 考察

①自覚症状と就労行動に関する研究：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い。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る。

②血友病患者におけるRALへの安全な治療切り

替え：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の耐性獲得のしやすさ（genetic barrierの低さ）によると思われる。多くの血友病患者のように既に治療歴がある患者の場合、核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）に対する耐性変異を既に獲得している場合があり、RALとNRTIのみによる治療では、容易にRAL耐性が出現する可能性がある。

③C型肝炎プロテアーゼ阻害薬TVRの耐性変異：C型肝炎ウイルスが自然にTVR耐性を持っている率は1%と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る。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る。

E. 結論

HIV感染者は、働く意欲があっても就労できていないことが多いこと、神経症傾向が強いこと、が明らかとなった。今後、就労と神経症傾向の関連を解析する必要がある。血友病患者におけるRAL投与の効果・安全性については、今後も注意深い観察が必要である。C型肝炎重複感染血友病患者でも、TVR自然耐性は認められず、TVRは期待できることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawashima Y, Pfafferott K, Frater J, Matthews P, Payne R, Addo M, Gatanaga H, Fujiwara M, Hachiya A, Koizumi H, Kuse N, Oka S, Duda A, Prendergast A, Crawford H, Leslie A, Brumme Z, Brumme C, Allen T, Brander C, Kaslow R, Tang J, Hunter E, Allen S, Mulenga J, Branch S, Roach T, John M, Mallal S, Ogwu A, Shapiro R, Prado JG, Fidler S, Weber J, Pybus OG, Klenerman P, Ndung'u T, Phillips R, Heckerman D, Harrigan PR, Walker BD, Takiguchi M, Goulder P. Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature* 458: 641-645, 2009.
- 2) 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.
- 3) Davaalkham J, Unenchimeg P, Baigalmaa Ch, Oyunbileg B, Tsuchiya K, Hachiya A, Gatanaga H, Nyamkhuu D, Oka S. High-risk status of HIV-1 infection in the very low epidemic country, Mongolia, 2007. *Int. J. STD AIDS* 20: 391-394, 2009.
- 4) 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. *Int. J. STD AIDS* 20: 441, 2009.
- 5) Watanabe T, Yasuoka A, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Serum (1→3) beta-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.
- 6) Tsukada K, Teruya K, Tasato D, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Raltegravir-associated perihepatitis and peritonitis: a single case report. *AIDS* 24: 160-161, 2010.
- 7) Watanabe K, Honda M, Watanabe T, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. Emergence of raltegravir-resistant HIV-1 in the central nervous system. *Int. J. STD AIDS* (in press)

2. 学会発表

- 1) 湯永博之. HIV感染症における tailor-made 治療はどこまできたか? 日本感染症学会総会 2009年4月
- 2) 井田節子、渡邊珠代、湯永博之、岡慎一. CTLからの逃避と病状の進行—感染から20年を経て急激に病状が進行した患者の解析— 日本感染症学会総会 2009年4月
- 3) 渡辺恒二、照屋勝治、本田美和子、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. BCGワクチン皮内誤接種により形成された皮膚潰瘍を抗結核薬とステロイド全身投与により治療した1例 日本感染症学会総会 2009年4月
- 4) 田里大輔、矢崎博久、本田美和子、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. 多彩な皮膚症状が

- 繰り返し出現した急性HIV感染症の1例 日本感染症学会総会 2009年4月
- 5) 湯永博之. HIV/AIDS治療からみた、疾病のコントロール 日本エイズ学会 2009年11月
 - 6) 湯永博之. インテグラーゼ阻害薬(raltegravir)の臨床現場における実際と今後の問題 日本エイズ学会 2009年11月
 - 7) 湯永博之. Darunavirを中心とした新規薬剤の使用経験 日本エイズ学会 2009年11月
 - 8) 服部純子、湯永博之、吉田繁、千葉仁志、小池隆夫、佐々木悟、伊藤俊広、内田和江、原孝、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、近藤真規子、今井光信、長島真美、貞升健志、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、田中理恵、加藤真吾、宮崎菜穂子、藤井毅、岩本愛吉、西澤雅子、仲宗根正、巽正志、椎野禎一郎、林田庸総、岡慎一、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、横幕能行、濱口元洋、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡辺大、矢倉裕輝、白阪琢磨、栗原健、小島洋子、森治代、中桐逸博、高田昇、木村昭郎、南留美、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、堀成美、杉浦互. 2003-2008年の新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性頻度の動向 日本エイズ学会 2009年11月
 - 9) Davaalkham Jagdagsuren、土屋亮人、湯永博之、岡慎一. Two clusters of HIV-1 subtype B infection in Mongolia 日本エイズ学会 2009年11月
 - 10) 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、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. Raltegravirを含む多剤併用療法の効果と有害事象 日本エイズ学会 2009年11月
 - 11) 渡邊珠代、安岡彰、水島大輔、中村春香、西島健、青木孝弘、柳沢邦雄、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一. 当院におけるHAART時代のHIV日和見合併症の動向 日本エイズ学会 2009年11月
 - 12) 青木孝弘、西島健、中村春香、柳沢邦雄、渡辺恒二、水島大輔、渡邊珠代、本田元人、塚田訓久、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. ニューモシスチス肺炎108例の治療の検討 日本エイズ学会 2009年11月
 - 13) 照屋勝治、水島大輔、西島健、中村春香、青木孝弘、渡辺恒二、柳沢邦雄、渡邊珠代、塚田訓久、本田元人、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. 当科におけるHIV合併ノカルジア症の臨床的検討 日本エイズ学会 2009年11月
 - 14) 本田美和子、水島大輔、中村春香、西島健、青木孝弘、柳沢邦雄、渡辺恒二、渡邊珠代、本田元人、塚田訓久、田沼順子、矢崎博久、湯永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一. 当院における女性HIV感染者の傾向とその背景についての報告 日本エイズ学会 2009年11月
 - 15) 田沼順子、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、塚田訓久、矢崎博久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一. HBe抗原陽性HIV感染者に対するHAARTの抗HBV効果について 日本エイズ学会 2009年11月
 - 16) 渡辺恒二、水島大輔、中村春香、青木孝弘、西島健、柳沢邦雄、渡邊珠代、本田元人、塚田訓久、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、平林義弘、菊池嘉、岡慎一. 当院で経験した赤痢アメーバ症の臨床症状と治療についての検討 日本エイズ学会 2009年11月
 - 17) 村越勇人、湯永博之、小柳円、岡慎一、滝口雅文. 慢性HIV-1感染者におけるHIV-1 pol特異的CD8T細胞によるHIV-1のコントロール 日本エイズ学会 2009年11月
 - 18) 久世望、川島夕佳、湯永博之、岡慎一、滝口雅文. HLA-B*5101拘束性CTLによるHIV-1逃避変異体の選択 日本エイズ学会 2009年11月
 - 19) 矢崎博久、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、塚田訓久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一. 当院での初回治療で使用された抗HIV薬の変遷とDRV投与者の経過について 日本エイズ学会 2009年11月
 - 20) 本田元人、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、塚田訓久、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一. HIV感染者における高血圧症 日本エイズ学会 2009年11月
 - 21) 小澤あかね、池田和子、島田恵、大金美和、武田謙治、山田由紀、石垣今日子、八鍬類子、伊藤紅、徐廷美、三枝政行、芳田玲子、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. HIV/AIDS患者の治療を支える医療保障制度の活用及び自立支援に向けての実態調査 日本エイズ学会 2009年11月
 - 22) 柳沢邦雄、田沼順子、水島大輔、中村春香、青木孝弘、西島健、渡辺恒二、渡邊珠代、本田元人、矢崎博久、塚田訓久、本田美和子、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一、萩原將太郎. 当科で経験したAIDS関連悪性リンパ腫56例における神経系病変の検討 日本エイズ学会 2009年11月
 - 23) 西島健、水島大輔、中村春香、青木孝弘、柳沢邦雄、渡辺恒二、渡邊珠代、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、本田美和子、湯永博

之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一. 日本人患者における Tenofovir disoproxil fumarate による腎機能障害 日本エイズ学会 2009年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし。



HIV感染症の医療体制の整備に関する研究班

研究分担者： 満屋 裕明

熊本大学・大学院生命科学研究部・血液内科学感染免疫診療部 教授

研究要旨

本邦におけるHIV感染症に対する臨床研究、特に多施設共同臨床試験の実績は非常に乏しく、遅れた分野の一つに数えられる。本邦のHIV感染症治療の領域における共同研究基盤の整備を進めるにあたり、米国のThe AIDS Clinical Trials Group (ACTG)を参考としながら、ブロック拠点病院連携を利用して臨床試験を共同で推進することでさらなる活性化を図る事を目的として、共同研究グループを樹立し、実際に3つの臨床試験を開始している。

A. 研究目的

本邦では臨床研究、特に多施設共同臨床試験実績の蓄積に乏しく、この点は日本での医学・医療の最も遅れた分野となっている。本研究の目的は、HIV感染症治療の領域における多施設共同臨床試験の活性化を図り、ブロック拠点病院ネットワークを利用した国内共同研究の基盤を形成することにある。

B. 研究方法

研究基盤の整備にあたって、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る。この治療を進める医療体制を確立するため米国のACTGを参考に、本研究班をプラットフォームとして、多施設共同臨床試験の導入を行うこととした。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、エプジ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、3) HIV/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。

(倫理面への配慮)

これら3つの臨床試験は、すべて参加施設において倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

- 1) HIV感染症に対する1日1回併用療法として、アタザナビル/リトナビルを固定しエプジコムとツルバダを無作為割付するオープンラベル多施設共同臨床試験 (ET study)

ET studyにおいては、症例の組み入れがスムーズにいくよう事務局に対し指示しているが、組み入れ数が予定の50%と伸び悩んでいる。安全性委員長としての判定を要したグレード4と思われる有害事象事例は、今年度6例であった。これらは、いずれも試験薬剤との関連はないと判定でき試験を継続している。昨年度は、この試験に関連した2つの情報 (ACTG5202試験で高ウイルス量ではエプジコムはツルバダに劣るという情報、DAD試験でエプジコムの成分であるアバカビルを含む治療を受けている患者の心血管障害の有病率が高い) を海外から入手することができ、本試験の継続実施に関する委員長コメントを出したが、今年度は、試験を中断しなければならないような危険情報はなかった。

2) ウルソデオキシコール酸のアタザナビルによる高ビリルビン血症改善に関する臨床試験（ウルソ試験）

ウルソ試験においては、大きな有害事象は出ていない。今年度の組み入れ期間終了時点で16例を集めることができた。効果判定を行い、英文誌に投稿予定となっている。

3) インターフェロン療法が奏功しなかったHCV・HIV重複感染者に対するペグインターフェロン α -2aの少量長期投与の有効性と安全性の検討（low dose IFN study）

少量IFN療法では、HCV単独感染の患者においてはIFN療法失敗後に追加治療を行っても病状の進行を抑えられないという報告も出ており、肝臓の専門家を交えた委員会を開催し、本試験の継続についても検討を行ったが、やはり個々により有効性や副作用出現が異なるため、同一プロトコールでの継続ではなく、個々の状況に合わせた試験継続に変更した。

D. 考察

本来、医師主導型の臨床試験を推進するためには、米国でのACTGや日本での癌研究のJCOGのような機関が不可欠である。しかし、日本におけるエイズ分野ではそのような機関は絶対的に不足しており、臨床医にすべて任されているのが現状である。本研究は、将来的にそのような機関ができるまでの間、臨床研究実施をサポートするという目的で立ち上げた。

現在の有効率の治用法に関し、無作為割付け前向き試験で非劣性を証明するためには、最低でも1群120例の組み入れ患者を必要とする。これを達成するためには、参加施設が臨床試験に対する意識を持ち続ける必要がある。この点、組み入れ数が不足しているとはいえ、参加施設との定期的な連携が保たれていることは、今後の臨床研究を進めていく上で非常に重要である。

E. 結論

エイズ分野において日本においても始まった多施設共同臨床試験を補助することができた。この経験を積み上げ臨床研究基盤整備を推進したい。

F. 健康危険情報

現在のところ特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ghosh, AK, Gemma S, Simoni E, Baldrige A, Walters, DE, Ide K, Tojo Y, Koh Y, Amano M, and Mitsuya H. (2010) Synthesis and biological evaluation of novel allophenylnorstatine-based HIV-1 protease inhibitors incorporating high affinity P2-ligands. *Bioorg Med Chem Lett.* 20:1241-6.
2. Ghosh AK, Leshchenko-Yashchuk S, Anderson DD, Baldrige A, Noetzel M, Miller HB, Tie Y, Wang YF, Koh Y, Weber IT, Mitsuya H. (2009) Design of HIV-1 protease inhibitors with pyrrolidinones and oxazolidinones as novel P1'-ligands to enhance backbone-binding interactions with protease: synthesis, biological evaluation, and protein-ligand X-ray studies. *J Med Chem.* 52:3902-14.
3. Fujimoto H, Higuchi M, Watanabe H, Koh Y, Ghosh AK, Mitsuya H, Tanoue N, Hamada A, and Saito H. (2009) P-glycoprotein mediates efflux transport of darunavir in human intestinal Caco-2 and ABCB1 gene-transfected renal LLC-PK1 cell lines. *Biol. Pharm. Bull.* 32:1588-93.
4. Ghosh AK, Sarang Kulkarni S, Anderson DD, Hong L, Baldrige A, Wang Y-F, Chumanovich AA, Kovalevsky AY, Tojo Y, Koh Y, Tang J, Weber IT, and Mitsuya H. (2009) Design, synthesis, protein-ligand X-ray structures and biological evaluation of a series of novel macrocyclic HIV-1 protease inhibitors to combat drug-resistance. *J. Med.Chem.* 52:7689-705.
5. Hattori S, Ide K, Nakata H, Harada H, Suzu S, Ashida N, Kohgo S, Hayakawa H, Mitsuya H, and Okada S. (2009) Potent activity of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, 4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine, against HIV-1 infection in Hu-PBMC-NOD/SCID/JAK3null (NOJ) mouse model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53:3887-93.
6. Das D, Koh Y, Tojo Y, Ghosh AK, and Mitsuya H. (2009) Prediction of Potency of Protease Inhibitors Using Free Energy Simulations with Polarizable Quantum Mechanics-Based Ligand Charges and a Hybrid Water Model. *J. Chem. Inf. Model.* 49:2851-62.
7. Michailidis E, Bruno Marchand B, Ei-Ichi Kodama E-I, Kamlendra Singh K, Matsuoka M, Ashida N, Kirby K, Ryan EM, Sawani AM, 1, Eva Nagy E,

Mitsuya H, Parniak MP, and Sarafianos SG. (2009) Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by 4'-ethynyl-2-fluoro-deoxyadenosine triphosphate, a translocation defective reverse transcriptase inhibitor. *J. Biol. Chem.* 284:35681-91.

8. Aoki M, Venzon DJ, Koh Y, Aoki-Ogata H, Miyakawa T, Yoshimura K, Maeda K, and Mitsuya H. (2009) Non-cleavage site gag mutations in amprenavir-resistant HIV-1 predispose HIV-1 to rapid acquisition of amprenavir resistance but delays development of resistance to other protease inhibitors. *J. Virol.* 83:3059-68.
9. Koh, Y., Das, D., Leschenko, S., Nakata, H., Ogata-Aoki, H., Nakayama, M., Ghosh, A.K., and Mitsuya, H. (2009) GRL-02031: A novel nonpeptidic protease inhibitor (PI) containing a stereochemically defined fused cyclopentanyltetra-hydrofuran (Cp-THF) potent against multi-PI-resistant HIV-1 in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53:997-1006.

2. 学会発表(国際学会のみ)

1. “Degradation of Gag Proteins in Multi Drug-Resistant HIV Variants Containing Insertions in Gag Proteins” (H-904) Amano M, Koh Y, Tamiya S, Mitsuya H. 49th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), September, 12-15, 2009, San Francisco, CS, US.
2. “Macrocyclic Component-Containing Protease Inhibitors (PIs) Active against Multi-PI-Resistant HIV-1 In Vitro” (H-928) Tojo Y, Koh Y, Amano M, Kulkarni S, Anderson D, Ghosh AK, Mitsuya H. 49th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), September, 12-15, 2009, San Francisco, CS, US.
3. “The Binary Mechanism of HIV-1 Resistance to Tipranavir (TPV): Loss of Inhibition of Protease Catalytic Activity and Protease Dimerization” (H-903) Aoki M, Koh Y, Ide K, Danish ML, Aoki-Ogata H, Mitsuya H. 49th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), September, 12-15, 2009, San Francisco, CS, US.

2. 実用新案登録

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特になし



薬剤耐性検査ガイドラインの作成

研究分担者： 杉浦 亙

国立病院機構名古屋医療センター 部長

研究協力者： 味澤 篤¹、瀧永 博之²、鯉淵 智彦³、白阪 琢磨⁴、松下 修三⁵、
松田 昌和⁶、宮崎 菜穂子⁷、服部 純子⁸、吉田 繁⁹

¹都立駒込病院 ²国立国際医療センターACC

³東京大学医科学研究所感染免疫内科 ⁴国立病院機構大阪医療センター

⁵熊本大学エイズ学研究センター ⁶三菱東京メディエンス

⁷国立感染症研究所 ⁸国立病院機構名古屋医療センター

⁹北海道大学保健科学研究院

研究要旨

本研究では適切な薬剤耐性HIV遺伝子検査の運用のための検査適用のガイドラインの作成に取り組んでいる。2008年～2009年にかけては新規薬剤が多数承認され、治療のガイドラインも大きく変わってきたことから、本年度は協力研究者と協議の上でガイドラインの改訂を行った。また新薬の使用状況と薬剤耐性検査の実施状況の調査、新薬の薬剤耐性に関する情報収集を行った。

A. 研究目的

HIV/AIDS治療を進める際に治療薬剤を選択する指標として薬剤耐性検査が有効であることは多くの研究により実証されている。平成18年4月に薬剤耐性HIV検査は保険診療とし認められ、抗HIV治療の選択及び再選択の目的で行った場合に、3月に1回を限度として算定できこととなった。本研究では適切な薬剤耐性HIV遺伝子検査の運用のための検査適用のガイドラインの作成に取り組む。

B. 研究方法

2008年には多数の新規薬剤が承認されたが、2009年に入り新薬の初回治療への使用が認められ、DHHSのガイドラインも大きく変更された。本年度は新薬の登場と、薬剤耐性検査の現状を踏まえて協力研究者との協議の上で薬剤耐性の検査ガイドラインの改訂に取り組んだ。また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行った。

【目的】 治療を受けているHIV/AIDS症例の薬剤耐性の状況を明らかにする。

【調査対象施設】 エイズ拠点病院 及び 首都圏クリニック 計 377施設

【調査期間】 2009年6月～2009年9月 郵送にて実施

【回答施設】 203/377 施設

【服薬症例数】 5474名

【薬剤耐性による効果不良】 85名

【耐性検査実施例数】 69名

耐性検査実施率 = $69/85 = 81.2\%$

図1 効果不良症例の8割に薬剤耐性が実施されている。

C. 研究結果

新規薬剤使用者における薬剤耐性検査の実施状況調査を行った。その結果、5474名の治療患者に対し85名の効果不良症例が報告され、そのうち82.1%に新薬選択に際し耐性検査が行われ、また治療効果も耐性検査を実施した症例で良い成績が認められた。

薬剤耐性検査実施の推奨事項については平成22年2月8日にガイドライン会議を開催し、協力研究者と検討を行った。

D. 考察

新規薬剤使用者調査の結果、薬剤耐性検査が治療現場において治療を決定する指標として定着しつつある事が確認された。

薬剤耐性検査ガイドラインの改定を行ったが、今回の改定では推奨事例の記載を簡潔にし判りやすくした。またマラビロク、エトラビリンに焦点をあてて記載の更新を行ったが、これらの新薬の薬剤耐性に関してはまだ文献情報のみで、実際の検査データなどは得られていない。今後は日本におけるこれらの新薬の薬剤耐性情報を収集し、それらを取り込むことによりガイドラインの更なる充実を目指したい。

E. 結論

薬剤耐性検査ガイドラインの改訂と情報収集を行った

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shiro Ibe, Yoshiyuki Yokomaku, Teiichiro Shiino, Rie Tanaka, Junko Hattori, Seiichiro Fujisaki, Yasumasa Iwatani, Naoto Mamiya, Makoto Utsumi, Shingo Kato, Motohiro Hamaguchi, and Wataru Sugiura. HIV-2 CRF01_AB: First Circulating Recombinant Form of HIV-2. JAIDS in press

- 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. 114(1):521-30
- 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.
- 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.
- 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.

論文発表(和文)

- 杉浦 互：HIVの薬剤耐性獲得の分子機構、日本臨床 Vol.6No1 2009-1
- 服部純子、杉浦 互：薬剤耐性の現状、Pharma Medica Vol.27 No.4 2009
- 宮崎菜穂子、松下修三、藤井 毅、杉浦 互：抗HIV療法を受けている患者における薬剤耐性HIVの現状と問題点、The Journal of AIDS Research Vol.11 No.2 2009
- 国際学会（一般演題）
 - Yasumasa Iwatani, D Chan, L Liu, H Yoshii, J Shibata, J Levin, A Gronenborn, and W Sugiura, Structure-guided Mutagenesis of APOBEC3G Reveals Critical Lysine Residues for HIV-1 Vif-mediated Ubiquitination/Degradation. 17th CROI San Francisco, 2010
 - Takashi Masaoka, T Sawasaki, S Matsunaga, W Sugiura, Y Endo, M Tatsumi, N Yamamoto, and A Ryo. Novel High-throughput HIV-1 Protease-resistance Phenotypic Assay Using Cell-free Protein Production System. 17th CROI San Francisco, 2010
 - Shiro Ibe, Y Yokomaku, T Shiino, R Tanaka, J Hattori, S Fujisaki, Y Iwatani, S Kato, M Hamaguchi, and W Sugiura. HIV-2 CRF01_AB:

- First Circulating Recombinant Form of HIV-2. 17thCROI San Francisco, 2010
4. M Fujino, H Miura, J Hattori, S Ibe, S Fujisaki, M Matsuda, M Nishizawa, Y Iwatani and W Sugiura: Mechanism of darunavir resistance acquisition in multi-protease inhibitor resistant HIV-1, XVIII international HIV Drug Resistance Workshop, June 9-13 2009, Fort Myers, Florida
 5. Junko Shibata, Fengrong Ren, Yasumasa, Iwatani, Hsiny Tsang, Masakazu Matsuda, Naoki Hasegawa, Hiroshi Tanaka, and Wataru Sugiura : Within-Host Coevolution of Gag P453L and Protease D30N/N88D Demonstrates virological Advantage in a Highly Protease Inhibitor-Exposed HIV-1 Case, 10th Annual symposium on Antiviral Drug Resistance, Nov15-18 2009, Richmond, VA
 6. Iwatani 10th Annual symposium on Antiviral Drug Resistance, Nov15-18 2009, Richmond, VA
 7. Masaoka, 10th Annual symposium on Antiviral Drug Resistance, Nov15-18 2009, Richmond, VA
3. 国内学会（一般演題）
1. 伊部史朗、横幕能行、服部純子、間宮均人、杉浦 互：東海地域におけるHIV-2感染疑い症例の遺伝子学的解析、第83回日本感染症学会総会、2009年4月23日～24日、東京
 2. 岩谷靖雅、吉居廣朗、柴田潤子、杉浦 互：APOBEC3Gのユビキチン化部位と抗レトロウイルス作用、第57回日本ウイルス学会学術集会、2009年10月25日～27日、東京
 3. 星野忠次、藍壇 愛、原田壮一郎、杉浦 互：ウイルス酵素の構造変形に関する系統解析、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 4. 正岡崇志、梁 明秀、巽 正志、杉浦 互、松永智子、森下 了、澤崎達也、山本直樹：酵素活性を指標とした新規のHIVプロテアーゼ阻害剤耐性検査法の基盤技術の開発、第23回日本エイズ学会学術集会・総会2009年11月26日～28日、名古屋
 5. 柴田潤子、杉浦 互、岩谷靖雅、Hsinyi Tsang、松田昌和、長谷川直樹、任 鳳蓉、田中 博：宿主内HIV-1の共進化変異の解析：Protease阻害剤耐性変異D30N/N88Dとp1/p6切断領域のP453変異の相互干渉の意義、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 6. 鈴木寿子、服部純子、村田大悟、三浦秀佳、伊部史朗、藤野真之、西澤雅子、山本直樹、杉浦 互：インテグラーゼ阻害剤耐性化機序の分子生物学的解析、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 7. 服部純子、湯永博之、吉田 繁、千葉仁志、小池隆夫、佐々木悟、伊藤俊広、内田和江、原孝、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、近藤真規子、今井光信、長島真美、貞升健志、古賀一郎、太田康男、山元康之、福武勝幸、田中理恵、加藤信吾、宮崎菜穂子、藤井 毅、岩本愛吉、西澤雅子、仲宗根正、巽 正志、椎野禎一郎、林田庸総、岡 慎一、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、横幕能行、濱口元洋、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊 大、矢倉裕輝、白阪琢磨、栗原 健、小島洋子、中桐逸博、森 治代、中桐逸博、高田 昇、木村昭郎、南 留美、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、堀 成美、杉浦 互：003-2008年の新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性頻度の動向、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 8. 須藤弘二、杉浦 互、加藤真吾：PCR-MS法を用いた新規感染者血漿中の薬剤耐性微小団の定量、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 9. 重見 麗、服部純子、保坂真澄、伊部史朗、藤崎誠一郎、横幕能行、濱口元洋、内海 眞、岩谷靖雅、杉浦 互：BEDアッセイを用いた名古屋医療センターにおける新規HIV感染者の動向調査、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 10. 椎野禎一郎、貞升健志、長島真美、服部純子、杉浦 互：国内感染者集団の大規模塩基配列データから推測されるHIV集団サイズの経時的变化、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 11. 藤崎誠一郎、横幕能行、服部純子、伊部史朗、濱口元洋、岩谷靖雅、杉浦 互：HIV/HBVy重複感染者におけるHBV genotype解析および薬剤耐性アミノ酸変異の検出、第23回日本エイズ学会学術集会・総会2009年11月26日～28日、名古屋
 12. 伊部史朗、横幕能行、椎野禎一郎、田中理恵、服部純子、藤崎誠一郎、岩谷靖雅、間宮均人、内海 眞、加藤真吾、濱口元洋、杉浦 互：日本におけるHIV-2感染症の分子疫学的解析、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 13. 宮崎菜穂子、松下修三、藤井 毅、岩本愛吉、杉浦 互：多剤耐性症例治療を目的とした新規抗HIV薬使用症例に対する緊急全国調査、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 14. 石川晃一、山本典生、杉浦 互、服部純子、山岡昇司、：ガーナにおける抗レトロウイルス治療（ART）中HIV感染者のウイルス定量と薬剤

- 耐性解析、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
15. 西澤雅子、Jeffery Johnson, Walid Heneine、山本直樹、杉浦 互：高感度薬剤耐性HIV検出法を用いた微小集族薬剤耐性HIVの検出と依存比率に関する研究、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 16. 横幕能行、大出裕高、藤崎誠一郎、服部純子、濱口元洋、杉浦 互：HIVプロテアーゼ阻害剤耐性関連変異蓄積症例の薬剤感受性評価に対するVLP ELISA法およびコンピューターシミュレーション法の有用性の検討、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 17. 岩谷靖雅、吉居廣朗、柴田潤子、杉浦 互：Vif依存的なAPOBEC3Gのユビキチン化部位と抗ウイルス作用、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋
 18. 吉居廣朗、岩谷靖雅、杉浦 互：抗HIV-1宿主因子APOBEC3Gファミリーの発現調節に関する研究、第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年11月26日～28日、名古屋

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

研究協力者一覧



研究分担者： 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)

研究協力者： 横幕 能行 (国立病院機構 名古屋医療センター 感染症科)
脇坂 達郎 (国立病院機構 名古屋医療センター 感染症科)
三和 治美 (国立病院機構 名古屋医療センター 看護部)
山田由美子 (国立病院機構 名古屋医療センター 看護部)
奥村かおる (国立病院機構 名古屋医療センター 看護部)
平野 淳 (国立病院機構 名古屋医療センター 薬剤部)
寺畑 奈美 (国立病院機構 名古屋医療センター 薬剤部)
高橋 昌明 (国立病院機構 名古屋医療センター 薬剤部)
木下 枝里 (国立病院機構 名古屋医療センター 薬剤部)
菊池恵美子 (国立病院機構 名古屋医療センター 財団法人エイズ予防財団)
松岡亜由子 (国立病院機構 名古屋医療センター 心理療法士)
坂野亜由美 (国立病院機構 名古屋医療センター 心理療法士)
小塚 雅子 (国立病院機構 名古屋医療センター 財団法人エイズ予防財団)
伊部 史朗 (国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター)
服部 純子 (国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター)
藤崎誠一郎 (国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター)
藤崎彩恵子 (国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター)
奥村 直哉 (国立長寿医療センター 薬剤部)
佐藤 典宏 (北海道大学病院 高度先進医療支援センター)
遠藤 知之 (北海道大学病院 第二内科)
照屋 勝治 (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)
井出 博生 (東京大学医学部附属病院 企画経営部)
下司 有加 (国立病院機構 大阪医療センター 看護部)
奥田 剛士 (大阪府立大学 人間社会学部社会福祉学科 財団法人エイズ予防財団)
高田 昇 (広島大学病院 輸血部)
天野 将之 (熊本大学 エイズ学研究センター)
井手 一彦 (熊本大学大学院 医学教育部)
兼松 隆之 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科)
田中 憲一 (新潟大学大学院 教育研究院 医歯学系遺伝子制御部門・産婦人科)
山本 景三 (豊橋市民病院 感染症管理センター)
大林 順子 (豊橋市民病院 看護局・内科)
古林 佳奈 (豊橋市民病院 看護局・内科)
石川 泉 (岡崎市民病院 看護局・外来診療科)
中村 信彦 (岐阜大学医学部附属病院 第一内科)
森 尚義 (三重県立総合医療センター 薬剤部)
上田あすか (三重県立総合医療センター 薬剤部)
増田 友紀 (三重県立総合医療センター 地域連携室)
石川 雅子 (千葉県健康福祉部)
森 祐子 (豊橋市民病院 医療相談室)
浅野あかね (岡崎市民病院 医療相談室)
内田 美子 (国立病院機構 静岡医療センター)
橋ヶ谷道子 (焼津市立総合病院 地域医療連携室)
石貝 恭子 (静岡県立こども病院 診療支援部)
高橋 稚佳 (県西部浜松医療センター 医療連携室)
藤原真理絵 (県西部浜松医療センター 医療連携室)
木村 美保 (県西部浜松医療センター 医療連携室)
山本 智恵 (静岡市立清水病院 看護部)

鈴木 茜子 (静岡市立清水病院 看護部)
岩本 貴子 (総合病院聖隷浜松病院 看護部)

研究分担者： 小池 隆夫 (北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科教授)

研究協力者： 遠藤 知之 (北海道大学病院第二内科)
佐藤 典宏 (北海道大学病院高度先進医療支援センター)
今村 雅寛 (北海道大学大学院医学研究科血液内科学)
橋野 聡 (北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻病態内科学講座)
北川 善政 (北海道大学病院口腔系歯科)
清水 力 (北海道大学病院検査・輸血部)
吉田 繁 (北海道大学病院検査・輸血部)
大野 稔子 (北海道大学病院看護部)
渡部 恵子 (北海道大学病院看護部 リサーチレジデント)
中村 知子 (北海道大学病院看護部 リサーチレジデント)
富田 健一 (北海道大学病院HIV相談室)
尾谷 ゆか (北海道大学病院HIV相談室)
田村 恵子 (北海道大学病院HIV相談室 リサーチレジデント)

研究分担者： 伊藤 俊広 (国立病院機構仙台医療センター 統括診療部内科医長)

研究協力者： 伊藤ひとみ (宮城県 仙台医療センター 看護師)
小倉 美緒 (宮城県 仙台医療センター ケースワーカー)
藤 京之 (宮城県 仙台医療センター 薬剤科)
齊藤 若菜 (宮城県 仙台医療センター 呼吸器科医師)
佐藤 愛子 (宮城県 仙台医療センター HIVカウンセラー)
佐藤 功 (宮城県 仙台医療センター 内科医師)
佐藤ともみ (宮城県 仙台医療センター 薬剤科)
佐藤 麻希 (宮城県 仙台医療センター 薬剤科)
阿部 憲介 (宮城県 仙台医療センター 薬剤科)
鈴木 智子 (宮城県 仙台医療センター 事務)
鈴木 靖士 (宮城県 仙台医療センター 神経内科医長)
須田 剛 (宮城県 仙台医療センター ケースワーカー)
玉木 祐介 (宮城県 仙台医療センター 歯科口腔外科医師)
突田 健一 (宮城県 仙台医療センター 神経内科医師)
成川 孝一 (宮城県 仙台医療センター 神経内科医師)
疋田 美鈴 (宮城県 仙台医療センター 看護師)
藤原 千春 (宮城県 仙台医療センター ケースワーカー)
武藤 愛 (宮城県 仙台医療センター 看護師)
山口 泰 (宮城県 仙台医療センター 歯科口腔外科医長)
山中 博之 (宮城県 仙台医療センター 薬剤科)
吉田 秀一 (宮城県 仙台医療センター 整形外科医)
和田 裕一 (宮城県 仙台医療センター 副院長)
阿部 憲介 (宮城県 仙台医療センター 薬剤師)
門間 知巳 (宮城県 仙台医療センター ケースワーカー)
大曾根崇幸 (青森県 青森県教育委員会 カウンセラー)
成田 綾香 (青森県 青森県立中央病院 薬剤師)
田中 清 (青森県 八戸市立市民病院 主任臨床心理士)
塚本 琢也 (青森県 弘前大学教育学部 臨床心理士)
北原 栄 (秋田県 秋田赤十字病院 医師)
佐々木 梢 (秋田県 秋田赤十字病院 薬剤師)
村岡真理子 (秋田県 秋田大学医学部附属病院 副看護師長)
小川 江美 (秋田県 秋田大学附属病院 医療ソーシャルワーカー)
浅利 朋子 (秋田県 大館市立総合病院 臨床心理士)
小笠原 健 (秋田県 大館市立総合病院 薬剤師)
高橋 義博 (秋田県 大館市立総合病院 第一内科部長)
畠山 陽子 (秋田県 大館市立総合病院 薬剤師)
若木 節子 (秋田県 大館市立総合病院 薬剤科副部長)
後藤由佳理 (秋田県 平鹿総合病院 ソーシャルワーカー)
赤坂 博 (岩手県 岩手医科大学病院 臨床心理士)
近藤 昭恵 (岩手県 岩手医科大学病院 ソーシャルワーカー)
昆 由美子 (岩手県 岩手医科大学病院 歯科医療センター 主任歯科衛生士)
千田弥栄子 (岩手県 岩手医科大学病院 歯科医療センター 歯科医師)
蠣崎 淳 (岩手県 岩手医科大学付属病院 薬剤長)
工藤 正樹 (岩手県 岩手医科大学付属病院 薬剤師)
佐藤 敦 (岩手県 岩手病院 歯科医長)
佐々木聖一 (岩手県 国立病院機構岩手病院 薬剤師)
佐藤 正男 (岩手県 国立病院機構盛岡病院 第一内科医長)

佐々木雅子 (岩手県 国立病院機構盛岡病院 調剤主任)
 中野真美子 (岩手県 二戸保健所 保健師)
 中川 正法 (京都府 京都市立大学 神経内科教授)
 新井 尚美 (千葉県 千葉医療センター ソーシャルワーカー)
 生島 嗣 (東京都 ぷれいす東京 専任相談員)
 町田 修一 (長野県 長野赤十字病院 薬剤師)
 藤田 啓子 (広島県 広島大学医学部附属病院 薬剤師)
 加藤 貴明 (福島県 会津総合病院 薬剤師 主任薬剤技師)
 佐藤 文康 (福島県 会津総合病院 歯科部長)
 関本 信一 (福島県 会津総合病院 薬剤部長)
 大竹左知子 (福島県 会津中央病院 副薬局長)
 小檜山千央 (福島県 会津中央病院 歯科衛生士)
 竹内 聡史 (福島県 会津中央病院 歯科医師)
 鈴木小百合 (福島県 奥羽大学歯学部附属病院 歯科衛生士)
 馬庭 暁人 (福島県 奥羽大学歯学部附属病院 歯科医師)
 小針 可奈 (福島県 太田熱海病院 ソーシャルワーカー)
 五十嵐絵美 (福島県 太田西ノ内病院 ソーシャルワーカー)
 續橋 明 (福島県 太田西ノ内病院 薬剤師)
 古川 健司 (福島県 太田西ノ内病院 薬剤師)
 南 雄也 (福島県 太田西ノ内病院 ソーシャルワーカー)
 加藤 清司 (福島県 県北保健所 生活衛生部主幹)
 佐藤ひさ子 (福島県 県北保健所 専門保健技師)
 富永 貴子 (福島県 公立岩瀬病院 薬剤師)
 橋本 文枝 (福島県 国立病院機構福島病院 薬剤師)
 平川 桂輔 (福島県 国立病院機構福島病院 薬剤師)
 菅野 未来 (福島県 竹田総合病院 医療ソーシャルワーカー)
 今泉 貞雄 (福島県 竹田総合病院 歯科医師)
 塩川 秀樹 (福島県 竹田総合病院 薬剤師調剤室長)
 柏倉 貢 (福島県 鶴岡市立荘内病院 精神科主任 (臨床心理士))
 庄司 知摩 (福島県 鶴岡市立荘内病院 薬剤専門員 (薬剤師))
 小田島カヨ (福島県 福島県県中保健所 保健師 主任保健技師)
 移川 基子 (福島県 福島県立医科大学病院 薬剤師 薬剤技師)
 小川 一英 (福島県 福島県立医科大学病院 血液内科講師)
 長谷川由佳 (福島県 福島県立医科大学病院 薬剤師 薬剤技師)
 移川 基子 (福島県 福島県立医科大学附属病院 薬剤技師)
 鳥羽 衛 (福島県 福島県立医科大学附属病院 主任薬剤技師兼医学部助手)
 照沼 保徳 (福島県 福島労災病院 薬剤師)
 小野 照子 (宮城県 泉区保健福祉センター 管理課保健師)
 大金 由夫 (宮城県 泉区保健福祉センター 管理課長)
 飯塚 好子 (宮城県 県立がんセンター 薬剤科)
 安増 孝太 (宮城県 国立病院機構西多賀病院 薬剤師)
 小野寺久美子 (宮城県 国立病院機構西多賀病院 心理療法士)
 鈴木 茉耶 (宮城県 国立病院機構西多賀病院 医療社会事業専門員)
 添野 恭子 (宮城県 仙台市健康福祉局生活衛生課 薬剤師)
 樋口じゅん (宮城県 仙台市立病院 神経内科医長)
 斎藤 博 (宮城県 仙台東脳神経外科病院 医師)
 小浜 耕治 (宮城県 東北HIVコミュニケーションズ NPO)

小比類卷恵美子	(宮城県)	東北HIVコミュニケーションズ	臨床心理士)
高橋 幸二	(宮城県)	東北HIVコミュニケーションズ	NPO)
峯村 祥平	(宮城県)	東北HIVコミュニケーションズ	NPO)
八幡 悦子	(宮城県)	東北HIVコミュニケーションズ	NPO)
やまだまさこ	(宮城県)	東北HIVコミュニケーションズ	NPO)
玉澤 佳純	(宮城県)	東北大学歯学部附属病院	准教授 (感染予防対策治療部副部長)
金澤 悦子	(宮城県)	東北大学病院	看護師)
三須 建郎	(宮城県)	東北大学病院	神経内科助教)
佐藤 滋	(宮城県)	広南病院	神経内科部長)
三浦 れん	(宮城県)	宮城県薬剤師会	会営調剤薬局 薬剤師)
中田 和美	(宮城県)	宮城野区保健福祉センター	保健師)
長田 美鈴	(宮城県)	若林保健福祉センター)	
入野田昌史	(宮城県)	宮城県歯科医師会学術委員会	幹事)
三浦 明	(宮城県)	国立西多賀病院	内科医師)
安増 孝太	(宮城県)	国立西多賀病院	薬剤師)
今井 敦子	(山形県)	置賜保健所	保健師 感染症予防専門員)
長岡 静子	(山形県)	置賜保健所	保健師 感染症予防専門員)
井上 敦子	(山形県)	河北病院	薬剤師)
安西 麻衣	(山形県)	鶴岡市立荘内病院	看護師)
斎藤 美香	(山形県)	鶴岡市立荘内病院	看護師)
木村 祥子	(山形県)	山形県立中央病院	看護師)
後藤 恵子	(山形県)	山形県立中央病院	主任薬剤師)
佐藤 弘子	(山形県)	山形県立中央病院	薬剤師 副薬局長)
長谷 美幸	(山形県)	山形県立中央病院	看護師)
齊籐 宗一	(山形県)	山形県立日本海病院	輸血感染対策部長)
笠原 由子	(山形県)	山形市立病院	済生館 薬剤師)
阿部 緑	(山形県)	山形大学医学部附属病院	薬剤師)
小林 武志	(山形県)	山形大学医学部附属病院	薬剤師)
富永 綾	(山形県)	山形大学医学部附属病院	薬剤師)
菅野 絢子	(山形県)	山形大学医学部附属病院	歯科医師)
田嶋 克史	(山形県)	山形大学病院	輸血部)
富永 綾	(山形県)	山形大学病院	薬剤師)
後藤 知子	(山形県)	米沢市立病院	助産師)
安原 和子	(山形県)	米沢市立病院	看護師)

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)

研究協力者： 池田 和子 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)
石井 祥子 (国立国際医療センター 看護部)
菊池 嘉 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)
紺野 和子 (国立国際医療センター 看護部)
島田 恵 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)
杵木 優子 (国立国際医療センター 看護部)
田原 邦亮 (国立国際医療センター 看護部)
千田 昌之 (国立国際医療センター 薬剤部)
照屋 勝治 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)
中川裕美子 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター ((財)エイズ予防財団))
中嶋 真弓 (国立国際医療センター 看護部)
中野 彰子 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)
八鍬 類子 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター ((財)エイズ予防財団))
矢崎 博久 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)
山田 暁子 (国立国際医療センター 看護部)
渡辺 恒二 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)