Thromb Haemost. 2010. Aug 23. [Epub ahead of print]

3) Ogiwara K, Nogami K, Nishiya K, Shima M. Plasmin-induced procoagulant effects in the blood coagulation: a crucial role of coagulation factors V and VIII. Blood Coagul Fibrinolysis. 21: 568-76, 2010.
4) Nishiya K, Nogami K, Okada K, Matsuo O, Takeyama M, Ogiwara K, Shima M. Determination of a factor VIII-interactive region within plasmin responsible for plasmin-catalysed activation and inactivation of factor VIII(a). Thromb Haemost. 104: 105-17, 2010.
5) Takeyama M, Nogami K, Matsumoto T, Soeda T, Suzuki T, Hattori K, Shima M. Characterisation of an antibody specific for coagulation factor VIII that enhances factor VIII activity. Thromb Haemost. 103: 94-102, 2010.

長谷川 護

1) Mitomo K, Griesenbach U, Inoue M, Somerton L, Meng C, Akiba E, Tabata T, Ueda Y, Frankel GM, Farley R, Singh C, Chan M, Munkonge F, Brum A, Xenariou S, Escudero-Garcia S, Hasegawa M, Alton EW. Toward gene therapy for cystic fibrosis using a lentivirus pseudotyped with Sendai virus envelopes. Mol Ther. 18(6):1173-1182, 2010.
2) Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Miyazaki M, Inoue M, Hasegawa M, Sueishi K, Ishibashi T. Inhibition of choroidal neovascularization via brief subretinal exposure to a newly developed lentiviral vector pseudotyped with Sendai viral envelope proteins. Hum Gene Ther. 21(2):199-209, 2010.

稲葉 浩

1) 篠澤圭子, 天野景裕, 大瀧学, 鈴木隆史, 稲葉浩, 福武勝幸：遺伝子解析による血友病の保因者診断の検査システムの構築(会議録) 臨床病理(0047-1860) 58 巻補冊 Page79, 2010.
2) 稲葉浩, 篠澤圭子, 天野景裕, 花房秀次, 山崎雅英, 表美香, 酒井道生, 榎本誠, 高木義弘, 山崎哲, 瀧正志, 矢冨裕, 金子誠, 竹谷英之, 松本智子, 嶋緑倫, 藤井輝久, 家子正裕, 内藤澄悦, 松本剛史, 池尻誠, 福武勝幸：血友病診療施設を対象としたサーベイランスによる第VIII因子活性値測定の実態調査(会議録) 臨床血液 (0485-1439) 51 巻 9 号 Page1187, 2010.

竹谷 英之

1) Takedani H. Continuous infusion during total joint arthroplasty in Japanese haemophilia A patients: comparison study among two recombinants and one plasma-derived factor VIII.Haemophilia. 1;16(5):740-6, 2010.
2) Takedani H, Kawahara H, Kajiwara M. Major orthopaedic surgeries for haemophilia with inhibitors using rFVIIa. Haemophilia.;16(2):290-5, 2010.

瀧 正志

1) 立浪忍、三間屋純一、白幡聡、仁科豊、花井十伍、大平勝美、桑原理恵、浅原美恵子、瀧 正志：HIV 感染血液凝固異常症における AIDS 指標疾患の報告数について：血液凝固異常症全国調査に基づく集計、日本エイズ学会誌、12(1)：34-41, 2010.
2) 瀧 正志：序文―インヒビター保有先天性血友病患者の quality of life (QOL)、血栓止血誌、21(5)：475-476, 2010.
3) 山崎 哲、瀧 正志：インヒビター測定の問題点、血栓止血誌、21(5)：484-488, 2010.

口頭発表

1) S. Tatsunami, M. Mimaya, A. Shirahata, J. Hanai, Y. Nishina, K. Ohira and M. Taki: Long-term observation of Japanese HIV-infected hemophiliacs: Changes in survival curve and coinfection with HCV, East Asia Hemophilia Forum 2010, 2010,6
2) M.Taki, S.Tatsunami, A.Shirahata, J.Mimaya, H.Takedani, K.Makino, K.Ohira, K. Kojima I.Wada, K. Yoshikawa: Quality of life in patients with congenital hemophilia and inhibitors in Japan, XXIX International Congress of the WFH, 2010,7
3) Tatsunami S., Ueno T., Taki M., and The Research Committee on QOL regarding Coagulation Disorders in Japan: Analysis of free answered descriptions from patients with coagulation disorders in Japan. The 34th Annual Conference of the German Classification Society &German-Japanese Workshop, 2010.7
4) Tatsunami S, Kuwabara R, Mimaya J, Shirahata A, Taki M: Status of hepatitis C virus infection in long-term survivors among human immunodeficiency virus-infected Japanese patients with coagulation disorders, 22th Annual Conference of the Australasian Society for HIV Medicine, 2010.10

柿沼 章子

1) 柿沼章子他、薬害ＨＩＶ感染被害者・家族の現状からみた、血友病に係わる子育ての課題と支援、社会医学会、2010
2) 柿沼章子他、薬害HIV 感染被害者・家族の現状からみた、血友病に係わる今後の課題及び課題克服への支援（第１報）、日本エイズ学会、2010
3) 北村弥生、柿沼章子他、血友病患者の母親が感じる患者のきょうだいの課題、日本公衆衛生学会、2010

大橋 一夫

1) Ohashi K, Koyama F, Tatsumi K, Shima M, Park F, Nakajima Y, Okano T. Functional long-term maintenance of engineered liver tissue in mice following transplantation under the kidney capsule. J Tissue Eng Regen Med, 2010, in press
2) Kubo A, Kim YH, Irion S, Kasuda S, Takeuchi M, Ohashi K, Iwano M, Dohi Y, Saito Y, Snodgrass R, Keller G. The homeobox gene HEX regulates hepatocyte differentiation from ES cell-derived endoderm. Hepatology, 2010, in press.
3) Tatsumi K, Ohashi K, Tateno C, Yoshizato K, Yoshioka A, Shima M, Okano T. Human hepatocyte propagation system in the mouse livers: functional maintenance of the production of coagulation and anti-coagulation factors. Cell Transplantation, 2010, in press.
4) Ohashi K, Tatsumi K, Utoh R, Takagi S, Shima M, Okano T. Engineering liver tissues under the kidney capsule site provides therapeutic effects to hemophilia B mice. Cell Transpl. 19: 807-813, 2010.

研究課題：標準的治療法の確立を目指した急性HIV感染症の病態解析

課題番号：II２０−エイズ−若手−０１５

研究代表者：渡邊　大（国立病院機構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　HIV感染制御研究室員）

分担研究者：上平　朝子（国立病院機構大阪医療センター感染症内科　科長）、横幕　能行（国立病院機構名古屋医療センター感染症科・臨床研究センター　医長）、南　留美（国立病院機構名古屋医療センター免疫感染症科・遺伝子検査室医師）

１．研究目的

近年の国内におけるHIV感染症の研究は、慢性期以降に重点が置かれており、HIVに感染した直後に出現する急性感染期については詳細な検討がなされていない。急性HIV感染症は単なる熱性疾患ではなく、多種多様な病態をとり、時に重症化・遷延化する。また、世界的にも急性HIV感染症の治療指針は定まっていない。そこで急性HIV感染症の免疫学的およびウイルス学的な視点からの解析と、国内における急性HIV感染症の実態調査から治療に関連した病態解析を行うことを目的とした。

我々は本研究に先駆け、HIV感染症の慢性期の各病期におけるサイトカインの変動を明らかにした（Watanabe et al., Viral Immunol. 2010）。特に他のサイトカインとは発現様式が大きく異なるものとしてInterferon-γ(IFN-γ)を同定した。多くは免疫低下時に上昇し、無症候期やHAART導入後の安定期においては低下している。しかし、IFN-γはエイズ発症期のみではなく無症候期においても異常高値を呈し、ARTを導入してHIV-RNA量（VL）が感度未満となっても低下することなく高値で維持される症例が約１割存在している。このような先行研究のデータを基に、免疫応答の初めの段階である急性期に注目して、血清サイトカイン値の解析を行った。

金田らによって開発された新規の高感度法（Kaneda et al. J. Virol. Methods. 2005）を用いて、平成20年度にARTを長期間継続し血中のviral loadが測定感度未満で維持されている症例を対象に残存プロウイルス量の測定を行った。感染早期にARTが導入された症例においては、残存プロウイルス量が低レベルに押さえられており、6症例中3症例において測定感度未満であった。これは慢性期に治療を開始した63症例（中央値34、最小2未満、最大3224コピー/10^6 CD4陽性Tリンパ球）と比較して有意に低下していた（Watanabe et al. submitted）。しかし、半数が測定感度未満であったため、どの程度まで抑えられているかは不明であった。そこで、平成21年度はTaqMan PCR法によるさらなる高感度法の開発を行い、本年度はその方法による残存プロウイルス量の測定を行い、感染早期のART導入の効果について検討を行った。

昨年度はHIV感染症の捕捉率の高い3ブロック拠点病院にて急性HIV感染症の実態調査を行った。37例の入院例について検討し、約1/3が入院中に、約1/3が発症後1年以内にARTが導入されていた。その解析の中で、他の急性ウイルス感染を併発したと考えられる症例を認めた。そこで今年度は症例数を増やすとともに、抗ウイルスIgM抗体価を中心に実態調査を行った。

２．研究方法

3ブロック拠点病院・2中核拠点病院で急性HIV感染症と診断された入院症例について、臨床情報を診療録から回収し、後ろ向きに解析を行った。20歳以上の急性HIV感染症患者より血清を採取し、サイトカン（IFN-γ、Interleukin(IL)-6、IL-18など）、接着因子（ICAM-1）、ケモカイン（CCL2/MCP-1、CCL3/MIP-1αなど）についてELISA法による測定を行い、CD4数やART導入との関連性について検討した。ART導入HIV感染症患者より血液を採取し、残存プロウイルス量の測定を行った。

（倫理面への配慮）

大阪医療センターの倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で承認が得られた方法を用いて研究を行った（承認番号 0614・0973・0912）。検体採取にあたっては、文書同意を得た。臨床情報のみを扱う研究はホームページ上で研究に関する文書を公開した。

３．研究結果

血清サイトカイン値の測定は22症例（本年度は6症例が新規にエントリー）から同意を取得し、発熱といった急性期症状が緩和された後に測定を行った。IFN-γの高値が持続する群（4症例）とIFN-γが陰性の群（14症例）に分類し、まずサイトカイン値の比較を行った。IFN陰性群においてIL-18とIL-10が有意に上昇していた（それぞれWilcoxon test: $p = 0.0495$、$p = 0.0471$）。IFN-γ陰性群においてセットポイントのCD4数とIL-18に統計学的有意な相関を認めた（Spearman's rank test: $p = 0.0413$,

regression analysis: p = 0.0209)。次にVLとの関連について検討した。急性期のVLとCCL19 (Spearman's rank test: p = 0.021)・ICAM-1 (p = 0.0258)、セットポイントのVLとIL-6 (p = 0.0136)、CXCL10 (p = 0.0426)、ICAM-1 (p = 0.0112) との間に相関関係を認めた。以上のことから、IFN-γとIL-18がCD4数に関係し、IL-6・ICAM-1・ケモカインがVLに関係していることが示された。

残存プロウイルス量の測定に関しては、ART を継続し血中 viral load が測定感度未満で維持されている症例を対象とした。TaqMan PCR 法で測定した CD4 陽性 T リンパ球中の残存プロウイルス量 (32 例) は中央値で 290 copies/10^6 CD4 陽性 T リンパ球であった。一方 CD14 陽性単球中の残存プロウイルス量は 5 例全例で測定感度未満であった。次に TaqMan PCR 法とポワソン分布法との相関について検討した (13 例)。良好な相関性が認められた (回帰分析 : $\log y = 0.135 + 0.949 \log x$, $p < 0.0001$)。感染早期に ART が導入された 7 症例 (中央値 140 copies/10^6 CD4 陽性 T リンパ球) と慢性期に導入された 25 症例 (中央値 440 copies/10^6 CD4 陽性 T リンパ球) の比較と行ったところ、感染早期群にて残存プロウイルス量の低下を認めた (Wilcoxon 検体、p = 0.0058)。その低下は中央値から推定した場合、数分の 1 と考えられた。

各研究施設に急性HIV感染症(発熱などの急性期症状を伴い western blot 法が陰性もしくは判定保留で診断された症例)で入院した 99 例の症例票を回収した。急性期の CD4 陽性 T リンパ球数の中央値は 295/μl であり、28 例が入院中に抗 HIV 療法を導入された。HIV 以外の抗ウイルス IgM 抗体は 54 症例に対して測定されており、いずれかの検査で陽性もしくはボーダーラインとなったのは 18 例 (26%) であった。他の急性ウイルス感染症との併発と臨床的に診断されたのは 10 例 (10%) であり、急性 B 型肝炎との合併の 5 例 (5%) が最多であった。

4．考察

血清サイトカインの解析は、今年度 6 症例を新規にエントリーし、測定項目を増やしたが、昨年度とほぼ同様の結果となった。特にセットポイントにおける CD4 数と IL-18 との間に有意な関連性を認めた。IL-18 が上昇していた症例では、早期に ART を導入する必要がなく経過観察が可能であった。また、慢性期の症例の解析で認められた IFN-γ が高値の症例は、急性期においても存在していた。IFN-γ の発現の有無によって、IL-18 や IL-10 の発現が異なっていたことからも、IFN-γ の誘導は免疫破壊によるものではなく、ウイルスに対する免疫反応の差異であることが示唆された。

残存プロウイルス量の測定に関しては、従来法よりも高い感度の測定系で行い、感染早期での治療例では数分の 1 に抑えられていたことが明らかとなった。ART によって VL が感度未満で維持されている症例における残存プロウイルス量が、臨床上どのような位置づけとなるかは、治療中断の指標等を含め、明らかとされていない。そのため、数分の 1 の減少していることの臨床的な意義は、10 年程度の長期間測定を継続して検討を加える必要がある。

急性 HIV 感染症と他の急性ウイルス感染症の併発を 10 例に認めた。また、IgM 抗体が約 1/4 の症例で陽性となったが、これは他のウイルスによる初感染との誤った診断につながる。ウイルス感染症を疑う場合は、CMV や EB ウイルスの抗体価だけではなく、HIV 検査も早期に行う必要があると考えられた。

5．自己評価

1） 達成度について

残存プロウイルス量、サイトカインの解析とも非常に重要な知見が得られた。残存プロウイルス量に関しては欧文の論文投稿を行った。サイトカインに関しての論文投稿は来年度以降となったが、目的はおおむね達成できた。

2） 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

残存プロウイルス量・サイトカインの解析ともに、海外をみても限られた報告しかなく、重要性が高いと考えられる。他のウイルス感染との併発も、急性 HIV 感染症の診断、治療に重要な観察事項である。

3） 今後の展望について

残存プロウイル量・サイトカインともの課題は残されており、慢性期の症例も含め研究の継続が必要である。また、急性 HIV 感染症の臨床研究は国内ではほとんど行われておらず、継続する必要がある。

6．結論

急性 HIV 感染症の入院例についてレビューを行い、他のウイルス感染症の併発や IgM 抗体価に注意する必要があると考えられた。急性期における IL-18 と CD4 数との間に関連性が示唆された。感染早期での治療例における残存プロウイルス量は慢性期治療例よりも有意に低く、数倍の 1 に抑えられていた。

7．知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

出願、所得なし。

研究発表

研究代表者

渡邊　大

原著論文による発表

欧文

1) Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y and Shirasaka T. Sustained high levels of interferon-gamma during HIV-1 infection: Specific trend different from other cytokines. Viral immunology. 2010;23(6):619-25

2) Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, Tominari S, Nishida N, Uehira T, Shirasaka T. Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy: A case report. J Infect Chemother. in press.

3) Taniguchi T, Ogawa Y, Kasai D, Watanabe D, Yoshikawa K, Bando H, Yajima K, Tominari S, Shiiki S, Nishida Y, Uehira T and Shirasaka T. Three cases of fungemia in HIV-infected patients diagnosed through the use of mycobacterial blood culture bottles. Intern Med. 2010;49(19):2179-83.

4) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. Antiviral Res. 2010 Oct;88(1):72-9.

和文

1) 小川吉彦、渡邊大、佐子肇、坂東裕基、矢嶋敬史郎、谷口智宏、富成伸次郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。旅行者感染症として播種性ペニシリウム症を発症し治療が奏功した邦人 HIV 感染者の 1 症例。感染症学雑誌 84(6):740-743, 2010。

口頭発表

国内

1) 渡邊大、伊部史朗、近藤恭子、上平朝子、南留美、笹川淳、矢嶋敬史郎、米本仁史、坂東裕基、小川吉彦、谷口智宏、笠井大介、西田恭治、山本政弘、金田次弘、白阪琢磨：残存プロウイルス量測定の臨床的意義について。第 24 回日本エイズ学会総会・学術集会、2010 年 11 月、東京

2) 渡邊大、上平朝子、白阪琢磨、横幕能行、濱口元洋、南留美：急性 HIV 感染症の入院 37 症例の検討。第 24 回日本エイズ学会総会・学術集会、2010 年 11 月、東京

3) 大北全俊、渡邊大、白阪琢磨：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 24 回日本エイズ学会総会・学術集会、2010 年 11 月、東京

4) 渡邊大、米本仁史、坂東裕基、小川吉彦、矢嶋敬史郎、谷口智宏、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：血漿 HIV-RNA 量が測定感度未満に到達するまで長期の日数を必要した初回抗 HIV 療法導入例の解析。第 24 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2010 年 6 月

5) 白阪琢磨、富成伸次郎、小川吉彦、渡邊大、矢嶋敬史郎、米本仁史、坂東裕基、谷口智宏、笠井大介、西田恭治、上平朝子：Integrase 領域の変異の出現を認めた Raltegravir による治療失敗の 2 例。第 24 回日本エイズ学会総会・学術集会、2010 年 11 月、東京

6) 小川吉彦、米本仁史、坂東裕基、矢嶋敬史郎、谷口智宏、笠井大介、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：当院における脳原発悪性リンパ腫の検討。第 24 回日本エイズ学会総会・学術集会、2010 年 11 月、東京

研究分担者

上平　朝子

原著論文による発表

欧文

1）Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Tanuma J, Hagiwara S, Watanabe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kambe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, Okada S.: Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous systems lymphoma in the HAART era, European Journal of Haematology 84:499-505, 2010

和文

1）山雄敏之、葛下典由、小川吉彦、笠井大介、上平朝子、三田英治：後天性免疫不全症候群に関連した特発性食道潰瘍の2例、臨床消化器内科 25(10):1409-1414,2010年

2）上平朝子：HIV感染症患者の肝機能障害、HIV感染症とAIDSの診療 1(2)：36-44,2010年11月

横幕　能行

原著論文による発表

欧文

1) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. Antiviral Res. 2010 Oct;88(1):72-9.

2) Hirano A, Takahashi M, Kinoshita E, Shibata M, Nomura T, Yokomaku Y, Hamaguchi M, Sugiura W. High performance liquid chromatography using UV detection for the simultaneous quantification of the new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine (TMC-125), and 4 protease inhibitors in human plasma. Biol Pharm Bull. 2010;33(8):1426-9.

3) Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W. HIV-2 CRF01_AB: first circulating recombinant form of HIV-2. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Jul 1;54(3):241-7.

南　留美

原著論文による発表

欧文

1）Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E. Comparison of the influence of four classes of HIV antiretrovirals on adipogenic differentiation: the minimal effect of raltegravir and atazanavir. J Infect Chemother. 2010 Aug 13.

2）Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. Antiviral Res. 2010 Oct;88(1):72-9.

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：白阪　琢磨（(独) 国立病院機構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）

研究分担者：渡邊 大（(独) 国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター　HIV感染制御研究室員）、岩谷 靖雅（(独) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター　室長）、菜原 健（(独)国立病院機構南京都病院薬剤科　薬剤科長）、鯉渕 智彦（東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野　助教）、西田 恭治（(独) 国立病院機構大阪医療センター感染症内科　医長）、杉浦 亙（(独) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター　部長）、井端美奈子（大阪府立大学看護学部　准教授）、廣常 秀人（(独) 国立病院機構大阪医療センター精神神経科　科長）、仲倉 高広（(独) 国立病院機構大阪医療センター臨床心理室　主任心理療法士）、中田 たか志（中田歯科クリニック　院長）、加藤 真吾（慶應義塾大学医学部　専任講師）、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　理事長）、井上　洋士（放送大学教養学部　教授）、山内　哲也（社会福祉法人武蔵野会八王子生活実習所　施設長）、小西 加保留（関西学院大学人間福祉学部　教授）、下司 有加（(独) 国立病院機構大阪医療センター看護部　副看護師長）、高田　清式（愛媛大学医学部第一内科、総合臨床研修センター　教授）

１．研究目的

HIV感染症はHAARTによって医学的管理ができる慢性疾患となったが、HIV感染症の治療の分野で克服すべき課題が山積している。本研究では A.治療・合併症、B.ケア、C.長期療養支援、D.患者支援における課題の抽出と解決方法の提示を目的とする。最終年度に対策と提言を行う。

２．研究方法

目的達成のために実施した主な研究方法を以下に示す。A-１）「HIV 感染症治療の開始時期と治療終焉指標に関する研究（渡邊）」：残存プロウイルス量の測定系の開発を行った。A-２）「治療終焉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）」：新規臨床指標としてケモカイントロピズムの解析系を検討した。A-３）「抗 HIV 療法の実施状況と副作用調査に関する研究（菜原）」：拠点病院 378 施設にアンケート調査を実施した。A-４）*「服薬アドヒアランスの評価法の開発に関する研究（加藤）」：毛髪中の薬剤量の測定系を検討した。A-５）「抗HIV療法のガイドラインに関する研究（鯉渕）」：今年度の改訂作業を進めた。A-６）「血友病患者におけるHIV感染症の治療に関する研究（西田）」：治療の課題を抽出した。A-７）「重複合併例のHBVの分子学的研究（杉浦）」：ゲノタイプ解析を行った。A-８）「HIV陽性者の歯科診療の課題と対策（中田）」：歯科医療従事者向け講習会を開催し課題を抽出した。A-９）*「HIV 外来診療のあり方に関する研究（高田）」：四国のHIV診療実態を調査した。B-１）「エイズ看護の在り方に関する研究（井端）」：エイズ担当看護師への聞き取り調査、大阪府の看護職にアンケート調査（配付： 107 施設の看護職に 4077 通、回収：2374 通）を実施した。B-２）「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）」：全国の診療施設 6376 施設にアンケート調査を行った。B-３）「HIV 陽性者の心理学的問題の現状と課題に関する研究（仲倉）」：HIV 陽性者の神経心理学的検査の有用性の検討、マニュアル改訂作業を行った。B-４）「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）」：モデル研修を実施し解析した。C-１）「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）」：長期療養者の社会福祉施設の受入事例調査、受入のマニュアル作成の検討を行った。C-２）「長期療養患者のソーシャルワークに関する研究（小西）」：退院援助困難事例の支援シートを検討した。C-３）「長期療養看護の現状と課題に関する研究（下司）」：研修会参加者に調査を実施した。D-１）「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）」：検査での受検者アンケート、検査前後のインタビューを実施した。D-２）「ケースマネー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）」：基礎研修を実施し、ケースマネージャー（CM）の育成プログラムを検討した。さらに、携帯を用いた服薬支援ツール改良、検査予約システム開発、ホームページ開発を進めた。（*は１年目。）

（倫理面への配慮）研究実施で、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、実施には十分に説明し同意を得た。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。

３．研究結果

今年度の主な結果を如何に示す。A-１）TaqManPCR 法とポワソン分布法を組み合わせ、良好な再現性をもって残存プロウイルス量測定が可能となった。A-２）臨床分離株の

env 遺伝子の全塩基配列を決定し発現クローン（72 クローン）を作製した。CCR-5 指向性 Env の多く(24/27)が CCR3 指向性も示した。A-3）在庫金額は昨年より減少したが依然高い水準にあった。組み合わせは TVD+EFV と TVD+ATV+RTV の2処方が約30%で RAL を含む処方が増加した（回収：239 施設）。A-4）7剤の PI につき良好な直線性を得た。5例の臨床検体中の4例で薬剤を定量でき、処方日数と薬剤検出毛髪の長さは4検体中3例で対応していた。A-5）ガイドライン改訂の作業を進めた。A-6）ブロック拠点病院通院中の患者319例に配付し294例を回収した。副作用が「ある」と答えた患者は血友病群で 61%、非血友病群で48%であった。A- 7）重複感染45例の HBV genotype 解析で C が 16.7%、83.3%は A であり、従来の分布と異なった。A- 8）地元歯科医師会や関係各方面の理解・協力（後援）を得て講習会を開催した。A- 9）外来診療における問題点では①知識不足、②診療時間不足、③病院間の連携などが挙げられた。B- 1）エイズ看護の担当者が感じているやりがい、とまどいが抽出された。（アンケート調査結果は分析中。）B- 2）診療経験ありが約1割、今後の診療可能が約4割であった(回収:1255施設)。不安上位にあった医学知識、薬剤相互作用、社会資源などの情報不足と、診療経験の有無、研修経験の有無との間に関連を認めた。B- 3）チーム医療マニュアルの改訂作業を進めた。HIV 陽性者での神経心理学的検査の実施で MMSE と国際版 HIV Dementia尺度の結果に乖離を認めた。B-4）アドバンスコース開発の方向性が抽出された。C-1）昨年度の質・量的調査結果を裏付ける結果を得、これに基づき、効果的マニュアルの作成検討を開始した。C-2）修正シート作成と効果検証のためのアンケート票を作成し、送付した。C-3）1都5県の研修会を受講した181名の研修終了後の回答では、約7割がHIV感染症に対する意識変化あり、54%が受け入れ可能、36%が準備必要、受け入れ不可能は無かった。D-1）回収したアンケート 1580 件、検査前後のカウンセリング時の聞き取りメモ 390 件を解析中である。D-2）CMP 基礎研修、CM 育成研修を実施し、研修参加者の評価から研修マニュアル、基礎資料を修正した。

4．考察

残存プロウイルス量測定、トロピズムアッセイ、毛髪薬剤濃度測定など開発を進め、臨床的有用性を含めた検討が必要と考えた。薬剤アンケートから在庫の問題があるが、新規処方例では選択肢が狭まっている傾向が伺えた。患者の副作用では血友病など長期服用例と最近の短期服用例では相違が示唆された。治療ガイドラインとチーム医療マニュアルの改訂、受入支援マニュアルの作成の必要性が示された。在宅看護、歯科診療、精神科診療などでの研修参加者は研修後に HIV 診療ケアへの積極的に取り組むという意識変化が示唆され、今後の研修の進め方は重要と考える。その他、多くの研究から重要な結果が得られたので、今後の研究に活かしたいと考える。

5．自己評価

1） 達成度について

当初計画を概ね実施でき目的を達成できた。

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、トロピズムアッセイ、毛髪の薬剤濃度測定は学術的意義も高く、国際的にも新規性が高い。治療のガイドライン改訂、外来チーム医療マニュアル改訂も必要性が高く重要である。長期療養につき施設の受入に向けたマニュアル作成は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

最終年度は今年度の研究結果を踏まえ対策を検討し、必要であれば解決に向けた提言を行う。

6．結論

HIV 感染症の治療と関連分野（治療・合併症、ケア、長期療養支援、患者支援）で克服すべき課題を抽出し現状を分析、検討した。ほぼ計画通りに研究を実施できた。今後は、各研究を進め、最終年度に対策の提示と提言を行う。

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) Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y and Shirasaka T. : Sustained high levels of interferon-gamma during HIV-1 infection: Specific trend different from other cytokines. Viral immunology. 2010;23(6):619-25.　2) Taniguchi T, Ogawa Y, Kasai D, Watanabe D, Yoshikawa K, Bando H, Yajima K, Tominari S, Shiiki S, Nishida Y, Uehira T and Shirasaka T. : Three cases of fungemia in HIV-infected patients diagnosed through the use of mycobacterial blood culture bottles. Intern Med. 49(19): 2179-2183, 2010.　3) Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, Tominari S, Nishida N, Uehira T, Shirasaka T. : Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy: A case report. J Infect Chemother. in press.　4) Shirasaka T, Tadokoro T, Yamamoto Y, Fukutake K, Kato Y, Odawara T, Nakamura T, Ajisawa A, Negishi M.　Investigation of emtricitabine-associated skin pigmentation and safety in HIV-1- infected Japanese patients. J. Infection and Chemotherapy. in press

研究分担者

渡邊　大　1) Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y and Shirasaka T. Sustained high levels of interferon-gamma during HIV-1 infection: Specific trend different from other cytokines. Viral immunology. 2010;23(6):619-25.　2) Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, Tominari S, Nishida N, Uehira T, Shirasaka T.　Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy: A case report. J Infect Chemother. in press.

岩谷靖雅　1) Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W. HIV-2 CRF01_AB: first circulating recombinant form of HIV-2. J. AIDS 54:241-247, 2010.　2) 岩谷靖雅、北村紳悟、吉居廣朗、前島雅美、横幕能行、杉浦亙：HIV-1 Vif 感受性及びウイルス粒子への取り込みに関するAPOBEC3Cの機能ドメインの探索. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010年11月

桒原　健　1) 桒原健、畝井浩子、佐藤麻希、高橋昌明、吉野宗宏、白阪琢磨：抗HIV薬の服薬に関するアンケート調査結果。第24回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010年11月.　2) 桒原健、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7報)。第24回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010年11月

鯉渕智彦　1) Koga M, Kawana-Tachikawa A, Heckerman D, Odawara T, Nakamura H, Koibuchi T, Fujii T, Miura T, Iwamoto A. Changes in impact of HLA class I allele expression on HIV-1 plasma virus loads at a population level over time. Microbiol Immunol. 54(4):196-205, 2010.　2) 鯉渕智彦：現在の抗HIV治療のガイドライン、日本エイズ学会誌 12(3): 129-136, 2010.

杉浦　亙　1) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W.　Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. Antiviral Res. 2010 Oct;88(1):72-9.　2) Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, ○Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W.　Outbreak of hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in cases coinfected with HIV-1 in Japan.　J. Clin Microbiol (in press)

加藤真吾 1）Shima-Sano, T., Yamada, R., Sekita, K., Hankins, R. W., Horr, H., Seto, H., Sudo, K., Kondo, M., Kawahara, K., Tsukahara, Y., Inaba, N., Kato, S., Imai, M. (2010) A human immunodeficiency virus screening algorithm to address the high rate of false-positive results in pregnant women in Japan. PLoS One 5(2):e9382. 2）須藤弘二、加藤真吾：LC-MS/MS を用いた毛髪中および血液中の抗 HIV 剤の定量、第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年 11 月、東京

西田恭治 1）矢倉裕輝、櫛田宏幸、吉野宗宏、米本仁史、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、桒原健：Darunavir の 1 日 1 回投与法におけるトラフ濃度と副作用に関する検討。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

中田たか志 1）中田たか志：NPO/NGO と歯科診療所のネットワークによる HIV 陽性者歯科診療の提供に関する研究　第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月.　2）中田たか志、小和瀬秀紀、多田多美：歯科開業医としての風評被害・診療所経営を視野に入れた、HIV 陽性者歯科診療における中田歯科クリニックでの取組　第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

高田清式 1）村上雄一、高田清式、井門敬子、田邉奈千、西川典子、永井将弘、川本裕介、薬師神芳洋、長谷川均、安川正貴：HAART regimen の変更が有効であった難治性 HIV 脳症の一例 －抗 HIV 薬髄液中濃度測定を行った症例の検討－。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月.　2）村上雄一、三好一宏、山之内純、東太地、薬師神芳洋、羽藤高明、長谷川均、高田清式、安川正貴：愛媛大学医学部附属病院における HIV 診療の現況。第 80 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、松山、2010 年 11 月

井端美奈子 1）泉柚岐、○井端美奈子、白阪琢磨、古山美穂. 高校生対象の DVD 教材「本気で CONDOMING ～HIV／エイズの予防と最新治療～」の開発、第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

廣常秀人 1）大谷ありさ、仲倉高広、藤本恵里、森田眞子、安尾利彦、倉谷昂志、宮本哲雄、垣端美帆、下司有加、治川知子、東政美、白阪琢磨、○廣常秀人：初診時から 1 年後の HIV 感染症患者のメンタルヘルス。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年 11 月。　2）安尾利彦、仲倉高広、大谷ありさ、倉谷昂志、森田眞子、藤本恵里、宮本哲雄、○廣常秀人、白阪琢磨：全国の精神科診療施設における HIV 感染症患者の診療状況に関する研究。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年 11 月。

仲倉高広 1）仲倉高広：「チーム治療」、『心理臨床学事典』、日本心理臨床学会編集、（刊行予定）、丸善（株）出版,　2）仲倉高広・宮本哲雄：第 9 章 HIV 看護とカウンセリング、菅佐和子編、看護・保育・介護の心理学シリーズ第 2 巻、新曜社：99-110、2010

小西加保留 1）清水茂徳、磐井静江、小西加保留：要介護状態にある HIV 陽性者を支える地域の社会資源・制度に関する研究－拠点病院ソーシャルワーカーに対するアンケート調査より－。第２４回日本エイズ学会. 東京. 2010年11月.　2）平島園子、岡本学、小西加保留、白阪琢磨：訪問看護導入時における制度利用について。第２４回日本エイズ学会、東京、2010 年 11 月

下司有加 1）下司有加：自立困難な HIV 陽性者の家族の支援ニーズに関する研究。第 4 回日本慢性看護学会学術集会、北海道、2010 年 6 月.　2）下司有加、垣端美帆、上平朝子、富成伸次郎、岡本学、安尾利彦、白阪琢磨：訪問看護ステーションにおける HIV 陽性者の受け入れに関する研究。第 24 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2010 年 6 月

藤原良次 1）○藤原良次、早坂典生、橋本謙、荒木順子、坂本裕敬、山縣真矢、間島孝子、白阪琢磨　ケースマネー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。日本エイズ学会、東京、2010 年 11 月

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）、山本太郎（長崎大学 熱帯医学研究所 教授）、國土典宏（東京大学大学院 医学系研究科 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到った症例に対する肝移植治療の確立である。現行既にHIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植術は実施されているものの全国へ普及した治療であるとはいいがたく、本研究計画を中心として、HIV 感染者を慢性疾患と捉え、HCVとの重複感染による肝不全に対しても医療担保を目指すものである。HIV、HCV はともに血液を介して感染するため重複感染を起こす可能性が高く、特に血液製剤を介しての感染では高率である。両ウイルスとも当初は治療が困難であったが、HIV に対してはプロテアーゼ阻害剤や逆転写酵素阻害剤による HAART 療法、HCV に対してはインターフェロンとリバビリンによる併用療法が主流となり、それぞれ単独での感染症に対する治療成績は飛躍的に向上している。しかし、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到る症例が増加傾向にある。かかる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、そ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、治療として確立しているとはいい難い。それぞれ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。

２．研究方法

1）患者の受け入れと肝移植適応評価

当院外来を窓口とし、HIV/HCV重複感染肝移植に対しての当院全体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）移植手術と周術期管理に関する研究

手術手技に関しては特殊なものはなく、当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。

3）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/μl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。

4）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附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。

5）HIV/HCV重複感染患者の検診

潜在的な肝移植適応患者のスクリーニングを目的として、社会福祉法人はばたき福祉事業団の管理下にある患者のうち、自ら受診を希望した者を対象に肝機能検査を行う。

（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報告する。

3．研究結果

肝移植適応検討のため患者検診　H20 年 10 月より当該患者の検査入院を開始した。現在までに 19 名の 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。肝硬変の程度を表す Child-Pugh 分類 B の症例が 2 例（11%）であり、大部分の症例で良好な肝機能が保たれていたが、CT 検査上は肝硬変の症例が 5 例（26%）、慢性肝炎が 9 例（47%）であった。また、脾腫を 12 例（63%）に、肝硬変は明らかでないものの高度門脈血栓を 2 例（11%）に認めた。特に門脈血栓の所見は特徴的であり、通常の C 型肝硬変に加えておそらく HAART 療法の副作用としての門脈血栓症例が想像以上に存在する可能性が示唆された。

脳死肝移植登録　ACC 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。

マイアミ大学との連携　HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植に関して実績のあるマイアミ大学と連携し、肝移植適応と周術期管理、特に免疫抑制療法に関してデータ解析を行った。HIV 陽性肝移植患者数は 29 例であり、うち HCV 重複患者は 16 例（55%）であった。免疫抑制療法に関しては、当初、術直後はおそらく併用する HAART 療法の影響で血中濃度が異常高値となる症例を多く経験し、週 1 回程度の投与で管理可能であることが判明した。また、前述の門脈血栓の頻度がやはり高く 6 例に認めたが、血栓の有無で成績に差はなく、よい適応であると思われた。

4．考察

平成 22 年度は前年より開始した患者検診を継続して症例が集積し、生化学検査で得られるデータ以上に肝障害が進行している症例が多い可能性が示唆された。このような症例は従来の基準では肝移植適応と判断されず、特に門脈血栓の症例は急激に肝不全が進行して致死的となる可能性があり、患者救済のため新たな基準を検討する必要がある。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

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種々の試みにより、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。
また、検診の結果から、従来の肝移植適応基準では救命できない患者が相当数存在する可能性が明らかとなり、適応基準を再考するとともに、術前の HAART 療法の影響を今後明らかにすべきと思われる。今回新たに得られたこれらの知見から、検診の意義は大きいものと思われ、今後も継続する必要がある。また、懸案事項のひとつであった術後の免疫抑制療法と HAART 療法の相互作用はマイアミ大学との連携で、やはり通常の管理では血中濃度の設定が困難であることが明らかとなった。これは実際の診療に反映される重要なデータであり、実績ある施設との連携が有効であった。

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、肝移植適応の洗い出し、正確な把握を行なう。また、肝移植を行う際の組織内の啓蒙、知識の標準化に務め、患者治療に貢献できる体制を作り上げる。血液製剤による HIV・HCV 重複感染者に対する肝移植に関するガイドラインを作成し、全国的に、可能施設が増加することに貢献する。

6．結論

H21 年に立ち上げた種々の主研究、分担研究の継続を行い、H22 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）Yanaga K, Eguchi S, Takatsuki M, Okudaira S, Tajima Y, Kanematsu T. Two-staged living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. Hepatogastroenterology. 2010:146-8.

2）Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Miyazaki K, Tajima Y, Kanematsu T. The outcome of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection after living donor liver transplantation in a Japanese center. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010:839-43.

研究分担者

有吉　紅也

1）土屋菜歩、有吉紅也. HIV・エイズ－予防治療の最前線－. 感染制御. 第6巻3号, 2010.

2）有吉　紅也. 北タイHIVコホートから学ぶエイズ免疫・病態. 日本エイズ学会、2010年、東京

江口　晋

1）Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Ichikawa T, Kanematsu T. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation. A prospective randomized study. Am J Surg. 2010 Jul 7.

2）江口　晋、日高匡章、高槻光寿、曽山明彦、朝長哲生、小坂太一郎、村岡いづみ、兼松隆之：ＨＩＶ－ＨＣＶ重複感染患者に対する肝移植, 移植 45. 1；46-53, 2010

上平　憲

1）Tsuruda K, Hamasaki N, Matsuno T, Moriuchi T, Atogami S, Kamihira S. Flow cytometric cell analysis by surface antigen according to CD grouping. Nippon Rinsho. 2010 Jun;68 Suppl 6:847-54.

國土　典宏

1）Kyoden Y, Imamura H, Sano K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2010;17:186-92.

2）Sugawara Y, Tamura S, Kokudo N. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection after liver transplantation. Hepat Res Treat 2010;2010:475746.

酒井　英樹

1）Watanabe SI, Miyata Y, Kanda S, Iwata T, Hayashi T, Kanetake H, Sakai H: Expression of X-linked inhibitor of apoptosis protein in human prostate cancer specimens with and without neo-adjuvant hormonal therapy. J Cancer Res Clin Oncol 136(5):787-93, 2010.

白阪　琢磨

1）Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, Tominari S, Nishida N, Uehira T, Shirasaka T. : Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy: A case report. J Infect Chemother. in press.

2）白阪琢磨：HIV感染者/AIDS患者に対する医療システムの現状と今後の課題, 公衆衛生 74(11):918-922, 2010年11月

澄川 耕二

1）Ayuse T, Mishima K, Oi K, Ureshino H, Sumikawa K. Effects of nitric oxide donor on hepatic arterial buffer response in anesthetized pigs. J Invest Surg. 23:183-189, 2010.

2）Murata H, Inoue H, Sumikawa K. Anesthetic management of a patient undergoing liver transplantation who had previous coronary artery bypass grafting using an in situ right gastroepiploic artery. J Anesth. 24:264-267, 2010.

塚崎 邦弘

1）塚崎邦弘, 5. 成人T細胞白血病・リンパ腫. 血液フロンティア 20(2), 187-195, 2010

2）塚崎邦弘, [Ⅱ. T細胞リンパ腫] 3. 成人T細胞白血病・リンパ腫の臨床病態と治療法の選択. 血液診療エキスパート 悪性リンパ腫. ㈱中外医学社（東京）, 176-184, 2010

中尾 一彦

1）Akiyama M, Ichikawa T, Miyaaki H, Motoyoshi Y, Takeshita S, Ozawa E, Miuma S, Shibata H, Taura N, Nakao K. Relationshi pbetween Regulatory T Cells and the Combination of Pegylated Interferon and Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis Type C. Intervirology 53(3):154-160, 2010.

2）Ichikawa T, Naota T, Miyaaki H, Miuma S, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K. Effect of an oral branched chain amino acid-enriched snack in cirrhotic patients with sleep disturbance. Hepatol Res. 40(10):971-978, 2010.

安岡 彰

1）安岡彰, 【HIV/AIDS 最新の治療研究の進歩】, 臨床研究の進歩 合併症の治療と対策 日和見感染症, 日本臨床 (0047-1852) 68巻3号 Page486-490 (2010. 03)

2）安岡彰, 【HIV感染症 流行の現状と最新の治療】, HIV感染症の合併症 HIV感染症に合併する日和見感染症の現状, 日本内科学会雑誌 (0021-5384) 98巻11号 Page2814-2821 (2009. 11)

八橋 弘

1）Tateyama M, Yatsuhashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. J Gastroenterol. 2010 Aug 14.

山下 俊一

1）Saenko V, Yamashita S: Chernobyl thyroid cancer 25 years after: in search of a molecular radiation signature. Hot Thyroidology (www. hotthyroidology. com), HT 8/10, 2010]

2）Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S: Noncultured autologous adipose-derived stem cells therapy for chronic radiation injury. Stem Cells Int, 2010, 532704, 2010

山本 太郎

1）Yamamoto T, International contribution Made by Universities and Medical Schools in Japan. Japan Medical Association Journal. 53(3): 001-002, 2010.

2）Eguchi K, Ohsawa K, Fuse M(Kiyono), Suzuki J, Kurokawa K, Yamamoto T. Epidemiological Evidence that Simian T-lymphotropic Virus Type 1 in Macaca fuscata has an Alternative Transmission Route to Maternal Infection. AIDS Research and Human Retroviruses. 2010. (in press).

研究課題：HIV検査相談体制の充実と活用に関する研究
課題番号：Ｈ２１－エイズ－一般－０１３
研究代表者：加藤　真吾（慶應義塾大学医学部　専任講師）
研究分担者：今井光信（田園調布大学人間福祉学部　教授）、武部　豊（国立感染症研究所ウイルス部　室長）、
中瀬克己（岡山市保健所　所長）、長野秀樹（北海道立衛生研究所　主任研究員）、
貞升健志（東京都健康安全研究センター　専門副参事）、川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所　主任研究員）、
小島弘敬（東京都南新宿検査・相談室　室長）、日野　学（日本赤十字社血液事業部　副本部長）
前田憲昭（医療法人社団皓歯会　理事長）、玉城英彦（北海道大学大学院国際保健医学　教授）、
木村和子（金沢大学医薬保健研究域薬学系　教授）、矢永由里子（エイズ予防財団　課長）、
佐野貴子（神奈川衛生研究所　主任研究員）、近藤真規子（神奈川衛生研究所　主任研究員）
井戸田一朗（しらかば診療所　院長）、杉浦　亙（国立病院機構名古屋医療センター　部長）

１．研究目的

本研究班は、HIV検査相談体制を充実させ、その機会を活用することにより、HIV感染者の早期発見・早期治療と感染予防・まん延防止を図ることを目的に、以下の３つの課題に取り組む。（１）HIV検査相談をより受けやすくするための研究：HIV検査相談に様々な機会や手法を取り入れてその利便性を高めることにより、受検者数の増加を図る。（２）HIV検査相談に繋げるための働きかけに関する研究：様々な対象者に向けてHIV検査相談に繋げるための効果的な働きかけを行うことにより、感染の早期発見や感染予防行動に繋げる。（３）HIV検査技術の向上に関する研究：新たなHIV検査法の開発、導入、普及により、HIV検査の技術的向上を図る。

２．研究方法

（１）HIV検査相談をより受けやすくするための研究：わが国におけるHIV検査相談の実施機関（保険所、特設検査機関、即日検査を実施している民間クリニック、民間検査会社、郵送検査会社）へのアンケート調査を実施した。民間クリニックでHIV即日検査の導入を希望する施設に対し、即日検査の説明およびデモンストレーションを実施し、導入へのサポートを行った。東京都南新宿検査・相談室に性感染症検査を導入し、その役割と効果を検討した。HIV自己検査キット購入者の検査状況をオンライングループインタビューによって調査した。国内外のMSM間のエイズ流行の現状とその分子疫学的特徴に関して、最新の研究情報を収集し、比較分析を進めた。

（２）HIV検査相談に繋げるための働きかけに関する研究：ホームページ「HIV検査・相談マップ」にHIV検査実施施設情報や検査イベント情報を掲載し、アクセスアナライザーを用いてサイトアクセス数を解析した。研修ガイドラインを普及のため、研修実施のマニュアルの作成と研修担当（特にグループワーク）の養成育成を実施した。STDクリニック６ヶ所にHIV検査相談の障害とインセンティブに関する面談調査を行った。献血前の説明書等にHIV検査相談窓口のホームページアドレスを掲載するなどの工夫を行った。歯科医を対象としたHIV検査勧奨の手引きを歯科医師会、歯科検診、歯学部等に配布した。パートナー検査勧奨の支援策に関して、臨床関係者のヒアリング、全国自治体への自記式郵送アンケートを実施した。

（３）HIV検査技術の向上に関する研究：３ヶ所の即日検査実施民間クリニックにおいて、抗原抗体同時検査キットと従来の抗体検査キットの性能を比較した。リアルタイムPCRを原理とするHIV-2核酸検出法の開発に取り組んだ。HIV検査技術研修会の開催した。

（倫理面への配慮）

エイズ患者・HIV感染者・HIV検査相談希望者への対応に当たっては、特にプライバシーの保護に配慮するとともに、偏見差別のない接遇に心がけた。検査結果に関しては、そのプライバシーの保護に努めるとともに、当事者への迅速な還元に努めた。

３．研究結果と考察

（１）HIV検査相談をより受けやすくするための研究

① 保健所等における検査相談の状況

今年度に入り、新型インフルエンザの流行が収まったにも関わらず、HIV検査数の減少傾向が続いている原因を明らかにするため、全国の保健所等に緊急アンケート調査を実施した。その結果、特設検査施設における検査数の減少は保健所より小さく（前年比85%対75%）、陽性率に関しては前年を30%上回っていた。また、感染症同時検査あるいは即日検査を実施している施設ほど検査数の減少の割合が小さかった。予約数が決まっている施設の28%で受検希望者数が予約数を上回っていた。これらの施設では人員不足を訴える割合が高かった。検査担当者からは、市民や特定層への啓発活動の強化、検査の場所や時間帯の変更を求める意見が多く聞かれた。一方、新聞記事数やホームページのアクセス数の調査によると、近年HIV/エイズに関する社会的関心が著しく低下していることが明らかとなった。以上の結果は、今後の検査相談体制の改善を図る上で重要な情報を提供すると考えられる。

② HIV検査相談の研修ガイドラインの作成と普及

HIV検査相談研修を２回開催した。参加者は合わせて132人であった。今年は、研修の中で研修テキストの検証と改訂を行いつつ、グループワークの講師養成に特に力を入れた。後者の目的のため、グループワーク実施マニュアルの製作を開始した。

③ 民間クリニックにおける検査相談機会の提供

全国25施設の民間クリニックで自発的迅速スクリーニング検査が実施され、陽性の場合の確認検査は地方衛生研究所で行っている。全体の陽性率は0.74%と高く、高リスク集団への検査機会の提供として有効に機能している。今年度、新たに同意が得られた民間クリニック４施設に対して検査の説明と実技指導を行い、導入が完了した。

④ 特設検査相談施設における感染者の疫学的把握

東京都南新宿検査・相談室における陽性者に対する面談調査の結果、2008年頃から、性感染症罹患率の低下、急性症状を呈する陽性受診数の増加、パートナー間でのHIV感染告知の増加など、高リスク集団において低リスクへの行動変容が見られた。このことは、東京都におけるHIV感染者報告数の減少と関連している可能性がある。

⑤ HIV郵送検査の実態調査と陽性者対応

HIV郵送検査の利用者数は拡大し、陽性率も高まっている。この検査方式の問題点は、陽性反応時のカウンセリングがないこと、確認検査を別途受ける必要があること、医療機関への受診が追跡されていないことなどがあげられる。このような問題を少しでも解決するため、郵送検査陽性者に対してメールサービスを利用した匿名による個別相談を開始し、医療機関の紹介等の情報提供を行った。

⑥ 東アジアにおけるMSMの流行株に関する文献的調査

MSMにおけるHIV感染の流行は、2005年前後以来、世界的な潮流となっている。アジアにおいても、タイ、ミャンマーを中心に30%に及ぶ感染率が観察される。我が国における感染率は4%前後と推定され、有効な対策が施されなければ、今後も流行が拡大することが予想される。我が国ではB株が97%以上を占めるが、タイあるいは中国では、

CRF01_AE 株がそれぞれ圧倒的に優位かあるいは増加傾向にある。また、これらの地域では組換えウイルスの割合が増加しつつあることが明らかとなった。

（2）HIV 検査相談に繋げるための働きかけに関する研究

① ホームページ「検査・相談マップ」の活用

本ホームページは HIV 検査相談やイベントに関する最新情報の提供に極めて有効に機能しており、インターネット上で「HIV 検査」をキーワードに検索エンジンで検索した場合、常にトップで紹介される。本年度のアクセス数は約 1690 件/日で前年度とほぼ同じであった。平成 22 年 4 月から 11 月までの情報修正依頼件数は 243 件、検査イベント情報掲載依頼件数 50 件、新規掲載施設件数 25 施設であった。検索条件別アクセス数は、即日検査、土日検査、その他性感染症の検査の順であり、検査希望者の関心の程度を反映していると考えられる。

③ STD クリニック受診者への HIV 検査相談機会の提供

検査は自費で行っているのがほとんどで、性感染症があり HIV 感染を疑わせる自他覚症状がある場合の HIV 検査は保険適応となることを認識していたのは 6 施設中 1 施設のみであった。HIV 感染の症状のない受診者に対して検査を勧めにくいと回答する施設が多かった。ガイダンス作成のための資料が整いつつある。

④ 日赤における献血者への情報提供と HIV 対策

献血前案内書の改訂などにより、献血者への HIV 検査相談に関する情報提供を強化した。献血者における HIV 検査陽性数は、2009 年 102 件であったが、2010 年は 9 月末現在で 61 件であり、前年比で減少することが予想された。

⑤ 歯科受診者に対する検査相談機会の提供

歯科診療において口腔症状から HIV 感染が発見された症例をエイズ学会で報告した。昨年度作成した小冊子「HIV 感染症の拡大予防に歯科医の力を！」を千葉県、岡山県、函館市の歯科医師会に配布した。また、新潟大学、北海道大学の歯科学講義で活用した。唾液検査キットの我が国への導入のため、国内 2 社と接触中。

⑥ パートナーへの検査勧奨

全国自治体に対する郵送アンケートを行った結果、パートナーへの検査勧奨に対する関心は非常に高く、広く行なわれていたが、その方法は安定していないことが分かった。

（3）HIV 検査技術の向上に関する研究

① 即日検査施設における抗原抗体同時検査キットの評価

民間クリニック 3 施設において、377 人の受検者（そのうち真の陽性者は 18 人）を対象に抗原抗体同時検査キットと従来の抗体検査キットの性能を比較した結果、それぞれ感度は 94%と 100%、特異度は 99.4%と 100%であった。以前、神奈川衛生研究で保存検体を用いて得られた結果とは異なり、抗原抗体同時検査キットの優位性は確認できなかった。

② HIV-1/2 核酸検査法の開発

リアルタイム PCR を原理とする HIV-2 核酸検査法の開発に成功した。リアルタイム PCR におけるプライマーとプローブ間の相互作用が予想以上に強かったため、マルチプレックス PCR による検査を断念し、内部コントロールとして用いるウシ白血病ウイルスと別のウェルでリアルタイム PCR を行うことした。そのため、当初の計画であった HIV-1/2 同時核酸検査法はまだ実現していない。

③ HIV 検査技術研修会の開催

地方衛生研究所と拠点病院検査室の職員を対象に、HIV 感染症の診断と薬剤耐性に関する技術研修会を実施した。

5．自己評価

1） 達成度について

全国の保健所等に対して行った緊急アンケート調査の結果を基に、HIV 検査数の減少傾向を食い止めるための対策をいくつか提言することができた。HIV 検査相談の研修に関しては、計画通り全国各地で一貫した研修開催を行うためのガイドラインの整備と講師養成を達成することができた。民間クリニック 4 施設に即日検査を拡大することができた。郵送検査陽性者に対して、匿名による個別相談と医療機関の紹介という国内で初めての試みを開始することができた。リニューアル後のホームページ「検査・相談マップ」を順調に運営することができ、内容の充実も達成することができた。STD クリニックに対する HIV 検査相談に関する面談調査を予定通り実施することができた。献血者に対する事前説明が徹底され、責任をもって献血することの周知ができつつあると考えられた。歯科受診者に検査相談機会の提供を促すための小冊子の配布と活用を図ることができた。唾液検査キットの導入に関してはまだ具体的成果が出ていない。パートナーへの検査勧奨については、予定通り郵送アンケートとヒアリング会を実施した。即日検査における抗原抗体同時検査キットの性能評価を、民間クリニック 3 施設の協力のもと、多くの受検者に対して実施することができた。HIV-1/2 核酸検査法は当初の計画通りに完成することができなかったが、マルチプレックス・リアルタイム PCR においてプライマーとプローブの相互作用によって、検出感度が大きく減少するという基礎的知見を得ることができた。HIV 検査技術研修会を予定通り実施した。自己採血キットを用いた新しい検査相談方式に関しては、安全性や血液汚染物の処理などの問題が指摘されたため、進展がなかったが、それ以外の研究項目に関しては概ね当初の目標を達成できたと評価する。

2） 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

保健所等、民間クリニック、郵送検査などにおける HIV 検査相談の実施状況に関する研究成果は、国、及び地方自治体におけるエイズ予防対策立案のための基礎的資料としての価値が高い。献血事業における取り組みは安全な輸血用血液の供給のために非常に重要である。ホームページからの情報発信、ガイダンスの作製と配布、検査相談研修会の開催、新規検査方法の評価・開発などは、我が国の HIV 検査相談体制の充実と活用のために大きく貢献しており、その社会的意義は極めて高い。我が国の周辺地域における HIV の分子疫学と組換え体に関する研究は国際的に高い評価を受けている。

3） 今後の展望について

来年度は研究班の最終年度にあたるため、以下のような統括的研究に取り組む。(1)エイズ動向委員会の発表データを基に我が国における HIV 感染者動向を予測する数学モデルを作成し、HIV 検査相談の達成目標とその評価方法を提言する。(2)「保健所等における HIV 即日検査のガイドライン」を改訂する。(4)民間クリニックにおける HIV 検査相談のガイドラインを作成する。(5)諸外国における検査キットの OTC 化に関する情報収集と分析を行う。(6)ホームページ「HIV 検査相談マップ」の掲載情報を全国の自治体に拡大する。(7)医療機関における PITC の実態調査を行い、その問題点を抽出し、我が国の環境に合った実施方法を提言する。(8)リアルタイム PCR を原理とする HIV-1/2 同時核酸検査法を完成させ、感染研マニュアルに掲載し、地方衛生研究所等での活用を図る。

6．結論

HIV 検査相談体制の充実と活用を図るため、保健所等、STD クリニック、歯科クリニック、郵送検査など様々な分野における検査相談の現状と課題を明らかにし、その対策を実施あるいは提言するとともに、検査相談研修会の開催、検査技術の評価、開発、研修などを行った。今後、エイズの流行は社会の努力で克服できるということを信念に、HIV 感染者の早期治療と感染の拡大防止により効果的につながる HIV 検査相談体制を構築することが重要である。

7．知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当無し。

研究発表
（研究分担者が多く、著者が重複している論文等も多いため、一括して記入する。）

原著論文による発表
欧文

1. Takako Shima-Sano, Rika Yamada, Kazuyo Sekita, Raleigh W. Hankins, Hiromasa Hori, Hiroshi Seto, Koji Sudo, Makiko Kondo, Kazuo Kawahara, Yuki Tsukahara, Noriyuki Inaba, Shingo Kato, and Mitsunobu Imai. (2010) A Human Immunodeficiency Virus Screening Algorithm to Address the High Rate of False-Positive Results in Pregnant Women in Japan. PLoS ONE, 5(2):e9382.
2. Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y,Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. Antiviral Res. 88(1):72-9. 2010
3. Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W. HIV-2 CRF01_AB: first circulating recombinant form of HIV-2. J Acquir Immune Defic Syndr. 54(3):241-7, 2010.
4. Mizusawa, Y., Kuji, N., Tanaka, Y., Tanaka, M., Ikeda, E., Komatsu, S., Kato, S., and Yoshimura, Y. (2010) Expression of human oocyte-specific linker histone protein and its incorporation into sperm chromatin during fertilization. Fertil. Steril. *93*(4):134–141.
5. Tee KK, Lam TT, Chan YF, Bible JM, Kamarulzaman A, Tong CY, Takebe Y, Pybus OG. (2010). Evolutionary genetics of human enterovirus 71: origin, population dynamics, natural selection, and seasonal periodicity of the VP1 gene. *J Virol.* 84(7): 3339-50. Epub 2010 Jan 20.
6. Han X, Dai D, Zhao B, Liu J, Ding H, Zhang M, Hu Q, Lu C, Goldin M, Takebe Y, Zhang L, Shang H. (2010). Genetic and epidemiologic characterization of HIV-1 infection In Liaoning Province, China. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 53 Suppl 1:S27-33.
7. Li, Y., Tee, K.K., Liao, H., Hase, S., Uenishi, R., Li, X.-J., Tsuchiura, T., Yang, R., Govindasamy, S., Yean Kong Yong, Y. K., Hong Yien Tan, H. Y., Pybus, O. G., Kamarulzaman A. and Takebe, Y. (2010). Identification of a novel second-generation circulating recombinant form (CRF48_01B) in Malaysia: a descendant of the previously identified CRF33_01B. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 54(2): 129-36.
8. Li, Y., Uenishi, R., Hase, S., Liao, H., Li, X.-J., Tsuchiura, T., Tee, K.K., Yang, R., Pybus, O. G. and Takebe, Y. (2010). Explosive HIV-1 subtype B' epidemics in Asia driven by geographic and risk group founder events. *Virology.* 402(2): 223-7.
9. Takebe, Y., Liao, H., Hase, S., Uenishi, R., Li, Y., Li, XJ., Han, X., Shang, H., Kamarulzaman, A., Yamamoto, N., Pybus, OG., and Tee, KK. (2010). Reconstructing the epidemic history of HIV-1 circulating recombinant forms CRF07_BC and CRF08_BC in East Asia: the relevance of genetic diversity and phylodynamics for vaccine strategies. *Vaccine* 28 Suppl 2: B39-44.
10. Arita M, Takebe Y, Wakita T, Shimizu H. (2010). A bifunctional anti-enterovirus compound that inhibits replication and the early stage of enterovirus 71 infection. J Gen Virol. 91(Pt 11): 2734-44.
11. Bandaranayake RM, Kolli M, King NM, Nalivaika EA, Heroux A, Kakizawa J, Sugiura W, Schiffer CA. The effect of clade-specific sequence polymorphisms on HIV-1 protease activity and inhibitor resistance pathways. J Virol.84(19):9995-10003, 2010.
12. Saeng-aroon S, Tsuchiya N, Auwanit W, Ayuthaya PI, Pathipvanich P, Sawanpanyalert P, Rojanawiwat A, Kannagi M, Ariyoshi K, Sugiura W. Drug-resistant mutation patterns in CRF01_AE cases that failed d4T+3TC+nevirapine fixed-dosed, combination treatment: Follow-up study from the Lampang cohort. Antiviral Res. 87(1):22-9, 2010.

和文

1. 今井光信, 加藤真吾. (2010) HIV 検査—最近のスクリーニング検査と遺伝子検査の進歩—. 日本臨床 68(3):433–438.
2. 加藤真吾, 今井光信. (2010) HIV 検査と検査相談体制. 最新医学・別冊　新しい診断と治療の ABC 65, 180–187.
3. 中瀬克己、加藤真吾、矢永由里子、青木眞、今村顕史：「わが国における HIV,検査戦略」、日本エイズ学会誌、12 (2)、

89-93、2010 年

4. 武部　豊. HIV ワクチン開発の可能性：立ちはだかる根幹問題と今後の展望.（特集: どう守る　性の健康）臨床とウイルス 38(4): 243-259. 日本臨床ウイルス学会 (2010).
5. 長谷彩希、上西理恵，廖華南、草川茂、高山義浩，四本美保子、高橋央、斎藤博、人見重美、武部豊. 茨城県における HIV-1 感染症の最近の動向. 日本エイズ学会雑誌 12 (2): 104-109. 日本エイズ学会. (2010).
6. 武部　豊、長谷彩希、上西理恵. 特集：HIV/AIDS　HIV ワクチン開発の最新動向- 開発への道程にはだかる根幹的課題-　日本臨床　68 (3): 525-535. 2010
7. 木村和子:「個人輸入される HIV 自己検査キットの保健衛生の実態」、The Journal of AIDS Research(12)、: 162-169、2010
8. 矢永由里子：不安について：その対応について、地域連携入退院支援 7～8 月号　3 (3)、71-75、2010 年
9. 後藤ゆり，奥村昌子，保田玲子，今井光信，玉城英彦：HIV 検査とエイズの知識・偏見～北海道・市町村議会議員の調査から～. 日本エイズ学会誌，12(1)，42-48、2010
10. 高橋佳奈，大林由英，廣岡憲造，大野稔子，新井明日奈，Romeo B. Lee，神田浩路，玉城英彦：エイズ治療ブロック拠点病院の外来医師を対象とした HIV 検査に関する意識調査. 日本エイズ学会誌，査読中.
11. 神田浩路，高橋佳奈，紺野圭太，新井明日奈，加藤真吾，玉城英彦：わが国の HIV 検査相談に関する一考察～PITC の導入検討について～. 日本エイズ学会誌，査読中.

口頭発表

海外

1. I. Itoda, J. Hata, M. Shimakawa, K. Sudo, M. Kondo, T. Sano, M. Imai, S. Kato: Early virological failure in an acute case with HIV-1 dual infection - two distinct strains with and without drug resistance mutations , 18th International AIDS Conference, Jul, 2010, Vienna Austria.

国内(主なもののみ)

1. 加藤真吾：日本の流行状況から求められる HIV 検査戦略の課題～根拠にもとづいた計画とその評価のために何を解決すべきか～「HIV 検査体制 現在の課題」、第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年 11 月、東京
2. 加藤真吾、須藤弘二：次世代シーケンサーを用いた薬剤耐性 HIV の遺伝的多様性解析法の開発、第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年 11 月、東京
3. 服部純子、椎野禎一郎、潟永博之、林田庸総、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、古賀一朗、太田康男、山元泰之、福武勝幸、加藤真吾、藤井毅、岩本愛吉、西澤雅子、仲宗根正、岡慎一、伊部史朗、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡辺大、白阪琢磨、小島洋子、森治代、中桐逸博、高田昇、木村昭郎、南留美、山元政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦亙：2003～2009 年の新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性頻度の動向、第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年 11 月、東京
4. 須藤弘二、加藤真吾：LC-MS/MS を用いた毛髪中および血液中の抗 HIV 剤の定量、第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年 11 月、東京
5. 伊部史朗、横幕能行、服部純子、岩谷靖雅、加藤真吾、杉浦亙：抗レトロウイルス療法のモニタリングのための plasma HIV-2 viral load 測定系の確立、第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年 11 月、東京
6. 山崎さやか、加藤真吾：リアルタイム PCR を用いた HIV-1 と HIV-2 の同時検査法の開発、第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年 11 月、東京
7. 村山正晃、池野良、児玉泰光、田邊嘉也、川口玲、山崎さやか、加藤真吾、高木律夫：唾液中ウイルスと血中ウイルスの定量値とウイルス RNA 鎖の比較、第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年 11 月、東京
8. 南宮湖、長谷川直樹、小林芳夫、加藤真吾、小谷宙、戸蒔祐子、岩田敏、根岸昌功：当院において糖代謝異常を来たした HIV 患者の臨床的検討、第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年 11 月、東京
9. 柳瀬未季、吉田直子、赤沢学、木村和子、加藤真吾：未承認 HIV 自己検査キットの使用実態調査、第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年 11 月、東京

研究課題名（公募番号）：地域におけるＨＩＶ陽性者等支援のための研究
課題番号：H20-エイズ-一般-005
申請者：生島嗣（特定非営利活動法人ぷれいす東京 運営委員長）
研究分担者：牧原信也（特定非営利活動法人ぷれいす東京　専任相談員）、若林チヒロ（埼玉県立大学 保健医療福祉学部 健康開発学科　講師）、大木幸子（杏林大学 保健学部 看護学科　教授）、青木理恵子（特定非営利活動法人チャーム　事務局長）、山本博之（東京福祉大学 社会福祉学部　専任講師）

１．研究目的

この15年でHIV治療技術は飛躍的に向上し、医療体制も整いつつあるが、社会に存在するスティグマは解消されておらず、今だにHIV陽性者の社会生活には多くの制約が伴っている。（若林、2008）そこで、HIV陽性者の長期に渡る社会参加の継続を可能にし、当事者の自立的な生活に支援的な環境を整備するため、本研究班は、地域の多様な領域における支援者のHIVへの準備性を高めることを目的に、以下４つの柱で研究を実施してきた。（１）HIV陽性者の生活の実態把握、（２）地域の支援の実態把握、（３）支援モデルの提示、（４）地域支援者の準備性の向上のためのプログラム開発

本班で言う準備性を構成する要素は、班員にワークショップで抽出された項目を基礎とし、知識、認識や意識、そして、具体的な技能と定義した。（生島、2009）

１ー２年目に実施した「HIV陽性者の生活の実態把握」（n=1203）調査からは、今後、HIVに考慮できる、介護、福祉サービスの充実の必要性、就労支援の必要なHIV陽性者の存在が明らかとなった。また、当事者からは、職場のエイズ対策が不十分であること、差別偏見の低減が十分でないとの評価が示された。（若林、2010）また、NPOにHIV陽性者から寄せられた相談内容（N=2007）の約８割が、生活領域に関するものであり、相談ニーズの発生が感染告知直後の時期に多く発生することが明らかとなった。

東京都内の行政窓口等を対象にした調査からは、HIV陽性者が既に障害福祉、生活保護のサービスを利用している実態が明らかとなった。しかし、知識や意識には課題があり、HIVに特化した研修の開催への期待が確認された。（生島、2010）１ー２年の研究成果を踏まえて、３年目には、保健師、MSWなど支援の準備性を高めるための調査を実施し、関連する要因などの分析を進めた。また、地域支援者が準備性を高めるための研修プログラムの開発、DVD制作を行った。

２．研究方法

地域支援者の準備性を高める基礎情報を得ることを目的に、以下二つの集団を対象にして調査を実施した。

①拠点病院MSWを対象にした調査

エイズブロック・中核拠点病院63箇所のMSW宛てに調査紙を送付した。調査紙は、医療機関について質問した調査紙Ａと、MSW個人について質問した調査紙Ｂを作成し、調査紙Ａ１部、調査紙Ｂ５部を郵送した。調査期間：2010年10月から2010年１２月。

②保健所保健師を対象にした調査

全国の都道府県・政令市保健所、政令指定都市保健センターのエイズ担当者（各施設に２部配布）を対象に郵送による自記式質問紙調査を実施した。調査期間：2009年10月から2010年２月。

（倫理面への配慮）

外部からの専門家を招いて組織したぷれいす東京倫理委員会で、研究計画の審査を行った。また、一部は研究者の所属機関の倫理委員会による審査を受けた。

３．研究結果

①拠点病院MSWを対象にした調査

調査紙Ａの回収率は68.2%（n=43）だった。回答は、エイズブロック拠点病院27.9%、エイズ中核拠点病院65.1%、両方と回答した医療機関が7.0%だった。医療機関に配置されているHIV担当のMSW数は、１名37.2%、２名27.9%であった。

MSWを対象にした調査紙Ｂは143通の返信があった。性別では、女性81.1%、男性18.2%であった。取得資格は社会福祉士（83.9%）、その他、精神保健福祉士（42.5%）、介護支援専門員（30.7%）等があげられた。

受診前相談の実施状況では19.5%のMSW(n=28)が支援経験あり、と回答した。受診前相談実施の経緯として最も多かったのは、地域検査機関スタッフからMSWへ直接相談依頼が20.8%、次いでHIV陽性者からMSWへ直接相談依頼が18.9%、陽性告知後カウンセリングを行っていたカウンセラーからの紹介が9.4%、その他、HIV陽性者の家族（関係者）からMSWへ直接相談するケースや、NPOに相談したHIV陽性者がMSWへ直接相談、HIV陽性者が直接電話対応窓口に電話し、窓口経由でMSWへ相談依頼等といった経緯が明らかになった。

受診前相談の内容については、MSWが最近経験した53ケースが報告された。このうち、過去３年以内に経験した受診前相談44ケースについて、相談依頼の経緯について分析を行った。4.5%が地域開業医から拠点病院医師経由でMSWへ相談依頼、22.7%が地域検査機関スタッフから拠点病院MSWへ直接相談依頼、そして、20.4%はHIV陽性者が拠点病院MSWへ直接相談依頼をしたケースだった。9%が陽性者の家族（関係者）による拠点病院MSWへの直接的相談、9%が、NPOに相談したHIV陽性者が拠点病院MSWに直接相談を依頼し、HIV陽性者、もしくは関係者が医療機関窓口に連絡し、MSWに相談依頼があったケースは6.8%であった。

受診前相談の結果、75%（n=33）のケースが医療機関受診につながったことが明らかになった。

②保健所保健師を対象にした調査

保健師及び看護師による回答 704 件(調査票回収率49.2%)について分析を行った。HIV 陽性者の支援経験ありは 146 人(21.1%)で、所属別で経験の有無を比較すると、経験ありの割合は都道府県保健所で 16.3%、政令市保健所で 27.7%、政令指定都市保健センターで 31.5%と、政令市保健所、保健センターで有意に高かった（$p < .005$）。HIV 陽性者の支援経験ありと回答した 146 件の経験内容は次のとおりであった。感染経路では男性の同性との性的接触55.9%が最も多く、次いで男性の異性との性的接触が31.0%であった。女性の異性との性的接触は 17.2%が最も多く、注射器の回し打ち、母子感染等もみられた(以下n=145)。国籍は日本 86.9%、外国 26.9%であった。相談経路は、自所での検査 52.4%、医療機関 30.3%、本人からの相談 18.6%が多く、他に結核届出 8.3%、生活保護担当部署4.8%等があった。相談内容は、専門医療機関の受診 66.9%、受療継続 51.7%、服薬継続 37.9%と治療に関する相談が多いが、対人関係 44.8%、医療費 42.8%、結核療養 24.8%、他疾患の療養 16.6%、精神保健 15.9%と続き、対人関係やHIV/AIDS 以外の健康課題に関する相談もみられた。

回答者のうち保健師と答えた 701 件について、HIV 陽性者支援への自己効力感の関連要因を分析した。陽性者の支援の自己効力感について５段階で尋ねたところ、「少し対応できる」が 58.7%を占め、「まあ対応できる」23.3%、「十分対応できる」1.6%、「ほとんど対応できない」15.0%、「対応できない」1.5%であった(n=688)。さらに、陽性者への支援への自己効力感を２値に分け従属変数とし、２変数間で相関がみられた変数とを独立変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、エイズ対策業務経験年数、支援経験数、医療・セクシャリティの知識、性の相談への抵抗感、職場の協力体制、専門医療機関との連携で影響がみられ、特に医療・セクシャリティの知識、専門医療機関への連携で影響が大きかった。

４.考察

MSW、保健師ともに２割程度が HIV 陽性者への支援経験を有していた。相談に至る経過をみると、地域の連携によるところが多く、今後、HIV 陽性者からのアクセスをどのようにしやすくするかという課題も見られた。地域の医療機関において HIV 陽性告知を受ける陽性者が多く存在することを考えると、今後、一般医療機関との連携をどのように強化するのかという課題が見受けられた。保健師調査からは、支援者の自己効力感を高めるために、医療・セクシュアリティへの理解と、専門医療との連携の重要性が確認された。

拠点病院 MSW を対象にした調査では、19.5%（n＝28）の MSW が受診前相談を実施した経験があった。受診前相談の結果をみると、75%のケースが医療機関受診につながったという効果が明らかになった。

保健師の経験した支援事例は、感染経路では男性の同性間性的接触以外に、男性の異性間性的接触、女性の異性間性的接触によるケースへの支援の経験が少なくなく、外国籍、自所の検査からの相談経路の事例の割合が高いなど、保健所等保健行政機関がかかわる事例に特性があることが示唆された。また、相談内容は受療に関する支援が中心であるが、対人関係や他の疾患に関する相談や精神保健領域の課題をもつケースなど HIV 療養以外の生活課題を抱えるケースへの支援経験がみられた。 HIV 陽性者支援への自己効力感は、業務経験年数、支援経験数のみならず、保健・医療知識、職場内協力体制、性に関する相談抵抗感、エイズ業務以外での専門医療機関との連携等が影響していた。

以上の結果をもとに、地域支援者の準備性をたかめることを目的に、研修プログラム、DVD 支援ツールを制作した。

５．自己評価

１） 達成度について

本研究班は、地域の支援者に必要な HIV 陽性者の生活実態把握のための量的なデータ、個別事例などを収集できた。また、３年度には、地域支援者の準備性を高めるための実効性のある研修プログラム、DVD の開発もできた。また、研究成果を積極的に公開する目的で、ホームページ「地域における HIV 陽性者等支援のためのウェブサイト」をより充実させることができた。また、それら成果物が行政機関による研修機会でも活用される事例もでてきており、行政担当者も利用可能なツールが提供できた。このようなことから、当初の目的をほぼ達成することができた。

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、日本の陽性者の生活実態を明らかにした調査として学術的にも国際的にも価値が高い。そして、収集、分析された基礎データは、地域の支援者の準備性を高めるのに有効である。

３） 今後の展望について

地域の支援者の準備性を向上するための、研究のエビデンス、研修プログラム、支援ツールなどの開発が達成されたが、様々な領域の支援者の研修を実行するためには、各領域の行政担当者との連携が重要である。領域ごとに、温度差があるなかで、より連携を強めて行くことが今後重要になる。

６．結論

HIV 陽性告知直後に支援や相談ニーズが多く発生することが明らかとなったが、その時期に、保健師による相談、MSW による受診前相談、NPO による相談サービス等が地域に存在することが、HIV 陽性告知を受けた個人が、自己受容をし、専門医療機関に受療する行動が促進されていた。

保健師、MSW を対象にした調査からは、HIV 隣接領域の連携に課題があるということが明らかとなり、多様な領域への啓発の必要が明らかとなった。支援の準備性を向上するための研修プログラムや支援ツールをより活用を促進することで、地域連携のしやすい地域環境整備に貢献するものと期待できる。

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
生島嗣
原著論文による発表
和文
1) 生島嗣．福祉系 NPO のすすめ―実践現場からのメッセージ―実践編．ミネルヴァ書房．2010.
2) 生島嗣．地域における HIV 陽性者の支援をより充実するために．家族と健康．家族計画協会．2010.
3) 生島嗣、若林チヒロ．HIV 陽性者の生活と社会参加に関する全国実態調査報告―HIV 陽性者 1200 人の声―、Confronting HIV 2010．マッキャン・ヘルスケア．37: 10-11，2010.
4) 生島嗣．HIV 陽性者や周囲の人への支援をめぐって．現代性教育研究月報．日本性教育協会．2009.
5) 生島嗣．HIV 陽性であることを知った患者さんの不安や悩み．HIV 感染者の早期発見と社会復帰のポイント―プライマリケアにおける検査と病診連携―．医薬ジャーナル社．118-125，2009.
示説発表
海外
1) Ikushima, Y., Otsuka, R., Motohashi, K., Oki, S., Yamamoto, H., and Ohtsuki, T. Research on support for PLWHA in regional counseling/support organizations in Tokyo. The 9th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific. August 9-13, 2009, Bali, Indonesia.
2) Ikushima, Y., Wakabayashi, C., and Ohtsuki, T. Evaluation of AIDS-related measures by people living with HIV/AIDS in Japan. The 18th International AIDS Conference. July 18-23, 2010, Vienna, Austria.

研究分担者
牧原信也
口頭発表
国内
1) 福原寿弥、牧原信也、生島嗣、池上千寿子、大槻知子．「HIV 陽性者やその周囲の人への相談サービス」についての分析―パートナーからの相談について．第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年、東京.
示説発表
国内
1) 牧原信也、福原寿弥、神原奈緒美、生島嗣、池上千寿子、大槻知子．HIV 陽性者のニーズの分類と相談機関で活用できるアセスメントシートの作成．第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年、東京.

若林チヒロ
原著論文による発表
和文
1) 生島嗣、若林チヒロ．HIV 陽性者の生活と社会参加に関する全国実態調査報告―HIV 陽性者 1200 人の声―、Confronting HIV 2010．マッキャン・ヘルスケア．37: 10-11，2010.
口頭発表
国内
1) 大槻知子、若林チヒロ、生島嗣．女性 HIV 陽性者の就労環境―HIV 陽性者の社会生活に関する全国実態調査の結果から．第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年、東京.
示説発表
国内
1) 若林チヒロ、大木幸子、生島嗣．HIV 陽性者の地域支援研究(3)全国の陽性者における地域生活と政策評価に関する調査．第 69 回日本公衆衛生学会総会、2010 年、東京.
2) 若林チヒロ、生島嗣、大槻知子．HIV 陽性者の離転職と職業異動―HIV 陽性者の社会生活に関する全国実態調査の結果から．第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年、東京.
3) 生島嗣、若林チヒロ、大槻知子．HIV 陽性者の就労とプライバシー不安―HIV 陽性者の社会生活に関する全国実態調査の結果から．第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年、東京.
海外
1) Wakabayashi, C., Ikushima, Y., and Ohtsuki, T. QOL and socioeconomic background of people living with HIV: a nationwide survey in Japan. The 18th International AIDS Conference. July 18-23, 2010, Vienna, Austria.
2) Wakabayashi, C., Ikushima, Y., Mochizuki, A., and Ohtsuki, T. Working environment for female PLWH/A in Japan. The 18th International AIDS Conference. July 18-23, 2010, Vienna, Austria.
3) Ikushima, Y., Wakabayashi, C., and Ohtsuki, T. Evaluation of AIDS-related measures by people living with HIV/AIDS in Japan. The 18th International AIDS Conference. July 18-23, 2010, Vienna, Austria.

大木幸子
原著論文による発表