

ドを配布した上で、それらのカードをアクセスキーとすることで活用を始めている。

デンマークはEHRの構築に関しては最も進んでいるといわれており、実用的に稼働して久しい。デンマークの成果を元にEU全体での取組みも加速されており、救急データ、診療サマリ、電子処方箋、患者IDを2015年以降EU間で共有するMandate403が発令され、各国で取組みを強化している。

アジアでは香港が既に構築を完了したと宣言しており、韓国、台湾、中国、シンガポール等、多くの国・地域でかなりの予算をかけた国家レベルでの取組みが進められている。

我が国の医療の特徴は国民皆保険とフリーアクセスと呼ばれている選択の自由である。保険者（健康保険事業の運営主体）は健康保険組合、各種共済健保、協会健保、国民健康保険と医療保険の構造は複雑で、保険者の数も多い。更に少子高齢化と生活習慣病を主体とする慢性疾患の増加により、いずれの保険者も財政的には厳しい状況に置かれており、公費が全体として30%強投入されている。医療費は厳しく抑制され、国民一人当りの医療費はG7の中では最低、OECD加盟国の中でも20位前後と低い。その一方で医療・健康のアウトカムは高いレベルにあり、WHOの評価は総合で世界1位である。つまりかなりの高効率な医療を実現しているといえ、更に昨今は限界を超えて医療崩壊を来し始めていることは周知のとおりである。

このような状況で医療機関や保険者に新たな負担を求めることは容易ではない。また少子高齢化社会での総医療費がひっ迫している現状では国あるいは地域レベルで医療健康サービスの更なる合理化が求められており、EHRを構築するとすれば、国あるいは比較的広域の地域レベルで効果の現れるものでなくてはならない。この意味でも保険者ごとの取組みや、一つの医療機関、あるいはそのグループでの取組みでは難しい。もちろん、EHR/PHRを用いたサービスにはフィットネスクラブやダイエットコンシェルジュが関与するような個人で経費を負担すべき、ビジネスとして発展するものもあり得るが、当面は最低限の情報の蓄積と利活用のための基盤は公的なサービスとして整備される必要があると考えられる。

また個人情報保護に関する一定の条件を満たせば、その情報を横断的に分析することで、地域にとっても国にとっても有用な施策の根拠となり得る。その意味では最低限のEHRは国や自治体にとっても利点のあるものであり、またそのように構築する必要がある。このような基本的なEHRが整備された上で、オプションなPHRあるいはそれを活用したサービスがビジネスとして発展することが理想であろう。つまり全ての住民あるいは国民が利用可能な仕組みとして基本的なEHRが整備されなければならない。利用を強制するものではないが、望

めばいつでも利用できるユニバーサルサービスとして実現されるべきで、なおかつ生涯にわたって利用できるものでなければならない。

さて、EHRにおける情報通信技術の課題であるが、これは全ての国民が望めば利用できるようにすべきものであり、特定のリテラシーに依存することはできない。真にユビキタスな環境が必要になる。アクセスキーの問題は通信技術と同じ次元で論じることにはできないかもしれないが、仮に基本はICカードとするにしても、ICカードがあらゆる状況で、あらゆる人にとって利用できると仮定することはできない。必要に応じてその認証機能が移転される必要がある。例えば携帯電話に移転されたり、ネットワーク越しに移転され、キーが適切な生体認証になる等、融通の利く状況を作らなければならない。遠隔医療技術の後半と同じことにはなるが、ユビキタスで無線・有線を境界なく使える環境が必要であり、可用性も比較的高度に保たれる必要がある。またセキュリティも同様で、ITリテラシーを前提とせず、ネットワーク自体が自律的にセキュリティを保たなければならない。更にプライバシーを守るためには網羅的で利用者が理解可能な情報として提供される監査機能も備えるべきであろう。

7. トレーサビリティと情報通信技術

トレーサビリティ自体については前述した以外に特段追加すべきことはないが、情報通信技術への要求は、やはりユビキタス性とセキュリティであろう。ただこの場合、情報は少なく、帯域は余り問題にならない。むしろ帯域は狭くても無線・有線を区別しないユビキタスなネットワークを構築することが課題となる。現状は帯域の向上を伴うネットワーク技術の開発が主体であるように見えるが、コストや実現の容易性を考えると、帯域とその他の属性は分離して考えてもよいかもしれない。

文 献

- (1) "Electronic Health Records: A Global Perspective," HIMSS Enterprise Systems Steering Committee and the Global Enterprise Task Force, 2008.
- (2) http://www.himss.org/content/files/200808_EHRGlobalPerspective_whitepaper.pdf (平成22年11月確認)。

(平成22年12月20日受付 平成23年1月17日最終受付)



山本 隆一

医師、医博、阪医大卒、阪医大第1内科、松下記念病院、聖路加国際病院を経て阪医大病院医療情報部助教授。2003-02から現職。研究内容は、医療情報の安全管理、医療におけるプライバシー保護のあり方、医療における公開鍵基盤の応用、医療従事者の権限管理モデル、医療コミュニケーション論等。著書（分担執筆）には「医療の個人情報保護とセキュリティ（有斐閣）」等がある。2007～2010日本医療情報学会会長・理事長。

研究分担者 木内 貴弘

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
木内貴弘	平成17年度日本医師会 治験推進研究「治験 IT 化の現状と課題」成果	(監修)社団法人 日本病院薬剤師会 (編集) 臨床試験対策委員会	CRC と CRA のための EDC ガイドブック	メデイカ出版	大阪	2008	P184 ～ P190
木内貴弘	第9章 今後の治験 IT 化に向けた動きと EDC. EDC を使用した臨床試 験の進め方	(企画編集) 矢内 雅人	EDC を使用した臨床試 験の進め方	情報技術協会	東京	2008	P165 ～ P182

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
木内貴弘 大津洋	医師主導臨床試験の支援体制と人材教育 データ管理と生物統計を中心として CDISC 標準の現状と今後及び臨床研究デ ータ管理・統計解析への影響。	臨床研究・生物統計研究会誌	28 卷 1 号	P9 ～ P49	2008
西内啓 青木則明 木内貴弘	わが国における臨床試験登録の現状と今 後	循環器科	64 卷 3 号	P271 ～ P277	2008

Aoki N Uda K Ohta S <u>Kiuchi T</u> Fukui T	Impact of miscommunication in medical dispute cases in Japan.	International Journal for Quality in Health Care	20 卷 5 号	P358 ～ P362	2008
西内啓 木内貴弘	臨床試験登録の必要性、現状とその展望	臨床薬理	40 卷 3 号	P111 ～ P117	2009
The Pemphigus Study Group (<u>Kiuchi T</u> as a member of the Independent Data and Safety Monitoring Committee)	A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus.	Journal of the American Academy of Dermatology	60 卷 4 号	P595 ～ P603	2009
Zenitani S Nishiuchi N <u>Kiuchi T</u>	Smart-card-based Automatic Meal Record System Intervention Tool for Analysis Using Data Mining Approach.	Nutrition Research	30 卷 4 号	P261 ～ P270	2010
Ishikawa H <u>Kiuchi T</u>	Health literacy and health communication.	BioPsychoSocial Medicine	4 卷	P18	2010
木内貴弘 石川ひろの	東京大学大学院医学系研究科医療コミュニケーション学教室のヘルスコミュニケーション学教育の概要	日本ヘルスコミュニケーション研究雑誌	1 卷 1 号	P6 ～ P12	2010

宮田裕章 後藤満一 岩中督 橋本英樹 香坂俊 本村昇 村上新 本内貴弘 兼松隆之 永井良三 里見進 杉原健一 高本真一	大規模臨床データベースの意義と展望	外科治療	102 卷 4 号	P332 ～ P339	2010
宮田裕章 橋本英樹 本村昇 村上新 本内貴弘 後藤満一	大規模臨床データベースの意義と展望 II: 正当性と実現性の検証	外科治療	102 卷 5 号	P797 ～ P805	2010
小出大介 本内貴弘	CDISC と薬剤疫学	医薬ジャーナル	46 卷 8 号	P2017 ～ P2021	2010

研究分担者

中村 仁美

原著論文による発表

欧文

- 1) Imai K, Koibuchi T, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Miura T, Gonoi T, Yazawa K, Iwamoto A, Fujii T. Pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia exalbida* complicating *Pneumocystis pneumonia* in an HIV-infected patient. *J Infect Chemother*. 2011 Jan 21. [Epub ahead of print]
- 2) Nakamura H, Miyazaki N, Hosoya N, Koga M, Odawara T, Kikuchi T, Koibuchi T, Kawana-Tachikawa A, Fujii T, Miura T, Iwamoto A. Long-term successful control of super-multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 infection by a novel combination therapy of raltegravir, etravirine, and boosted-darunavir. *J Infect Chemother*. 2011 Feb;17(1):105-10. Epub 2010 Jun 30.
- 3) 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*. 2010 Apr;54(4):196-205.

和文

中村仁美, 岩本愛吉. HIV感染者の高齢化. *Geriatric Medicine*. 2010 48巻10号1337-1342.

口頭発表

海外 なし

国内

- 1) ニューモシスチス肺炎治療中に発症した播種性結核のAIDS症例. 清水少一, 安達英輔, 今井健太郎, 鯉淵智彦, 古賀道子, 中村仁美, 三浦聡之, 藤井毅, 岩本愛吉 第85回日本感染症学会総会(東京)
- 2) HIV感染者に対するHBVワクチン接種の効果について 鯉淵智彦, 今井健太郎, 菊地正, 古賀道子, 中村仁美, 三浦聡之, 藤井毅, 岩本愛吉 第85回日本感染症学会総会(東京)
- 3) メフロキンとHAARTの併用治療にて軽快したAIDS関連進行性多巣性白質脳症の1例 今井健太郎, 安達英輔, 菊地正, 清水少一, 古賀道子, 中村仁美, 三浦聡之, 鯉淵智彦, 藤井毅, 岩本愛吉 第24回日本エイズ学会(東京)
- 4) ART初回導入後の血清脂質の長期的な変化について 菊地正, 安達英輔, 清水少一, 古賀道子, 今井健太郎, 中村仁美, 鯉淵智彦, 三浦聡之, 藤井毅, 岩本愛吉 第24回日本エイズ学会(東京)
- 5) テノホビル の骨代謝に及ぼす影響 清水少一, 菊地正, 古賀道子, 安達英輔, 今井健太郎, 中村仁美, 鯉淵智彦, 三浦聡之, 藤井毅, 岩本愛吉 第24回日本エイズ学会(東京)
- 6) 最近の話題 HIV感染者における2009パンデミックインフルエンザ(H1N1)ワクチン接種後の中和抗体価の推移 菊地正, 堀本研子, 藤井毅, 安達英輔, 今井健太郎, 清水少一, 古賀道子, 中村仁美, 鯉淵智彦, 立川愛, 三浦聡之, 河岡義裕, 岩本愛吉 第24回日本エイズ学会(東京)
- 7) AIDS合併ニューモシスチス肺炎治療中におけるサイトメガロウイルスアンチゲネミア値の臨床的意義に関する検討 今井健太郎, 菊地正, 鯉淵智彦, 古賀道子, 中村仁美, 三浦聡之, 藤井毅, 岩本愛吉 第84回日本感染症学会総会(京都)
- 8) 急性上気道炎の病原微生物に対する網羅的な遺伝子診断法の検討. 菊地正, 前田卓哉, 坂本勇一, 佐藤未光, 今井健太郎, 古賀道子, 中村仁美, 鯉淵智彦, 三浦聡之, 小田原隆, 藤井毅, 岩本愛吉 第58回日本化学療法学会総会(長崎)

研究分担者：遠藤知之

【論文】

1. Endo T, Fujimoto K, Nishio M, Yamamoto S, Obara M, Sato N, Koike T. Clearance of hepatitis C virus after changing the HAART regimen in a patient infected with hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 81: 979-982, 2009

【学会発表】

1. 遠藤知之、藤澤真一、西尾充史、山本聡、小原雅人、橋野聡、今村雅寛、佐藤典宏、小池隆夫：TaqMan PCR 定性法による HIV-RNA 測定の臨床的意義に関する検討 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008 年 11 月 26-28 日
2. 髭修平、中西満、中馬誠、堀本啓大、小原俊央、小野澤真弘、加畑馨、近藤健、橋野聡、田中淳司、今村雅寛、遠藤知之、佐藤典宏、小池隆夫、渡部恵子、大野稔子、浅香正博：血友病合併の HIV/HCV 重複感染者に対する C 型肝炎治療 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008 年 11 月 26-28 日
3. 菊池穂香、笠原郁美、遠藤知之、西尾充史、武田紫、山口圭介、後藤秀樹、小池隆夫：c-myc 点座を認めた HIV 関連 Diffuse large B cell lymphoma の 1 例 第 253 回日本内科学会北海道地方会、札幌、2009 年 11 月 21 日
4. 遠藤知之、西尾充史、山口圭介、藤澤真一、小野澤真弘、近藤健、橋野聡、田中淳司、今村雅寛、佐藤典宏、小池隆夫：TaqMan PCR 定性法を用いた Efavirenz と Atazanavir の治療効果の比較 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、名古屋、2009 年 11 月 26-28 日
5. 横田美紀、笠原英樹、竹内淳、篠原正英、遠藤知之：急性扁桃炎を契機に急性 HIV 感染が判明した 1 例 第 254 回日本内科学会北海道地方会、札幌、2010 年 2 月 20 日
6. 遠藤知之、後藤秀樹、白鳥聡一、渡部恵子、杉田純一、重松明男、小原雅人、藤本勝也、西尾充史、近藤健、橋野聡、田中淳司、今村雅寛、佐藤典宏、小池隆夫：HAART 開始後の HIV-RNA 早期抑制の臨床的意義に関する検討 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月 24-26 日
7. 後藤秀樹、遠藤知之、西尾充史、藤本勝也、佐藤典宏、小池隆夫：HAART 内容変更により HCV-RNA が消失した HIV・HCV 重複感染者の一例 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月 24-26 日
8. 岩崎純子、岡田耕平、笠原郁美、山口圭介、重松明男、小野澤真弘、遠藤知之、柿木康孝、橋野聡、小池隆夫、今村雅寛、浅香正博：AIDS 関連リンパ腫の治療後に全身リンパ節腫脹をきたした EBV related HIV-lymphadenitis の一例 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月 24-26 日

研究分担者

上田 幹夫

原著論文による発表

欧文

- 1) Junko Hattori, Teiichiro Shiino, Hiroyuki Gatanaga, Shigeru Yoshida, Dai Watanabe, Rumi Minami, Kenji Sadamasu, Mikiko Kondo, Haruyo Mori, Mikio Ueda, Masao Tateyama, Atsuhisa Ueda, Shingo Kato, Toshihiro Ito, Masayasu Oie, Noboru Takata, Tsunefusa Hayashida, Mami Nagashima, Masakazu Matsuda, Shiro Ibe, Yasuo Ota, Satoru Sasaki, Yoshiaki Ishigatsubo, Yoshinari Tanabe, Ichiro Koga, Yoko Kojima, Masahiro Yamamoto, Jiro Fujita, Yoshiyuki Yokomaku, Takao Koike, Takuma Shirasaka, Shinichi Oka, Wataru Sugiura: Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Research* 88: 72-79, 2010.

和文

- 1) 松井祥子, 安村敏, 喜多博文, 北啓一朗, 鳴河宗聡, 上田幹夫: 第 10 回日本内科学会専門医部会北陸支部オープンカンファレンスまとめ 1 ヶ月間に呼吸困難が進行した中年男性. *日本内科学会誌* 99(7): 164-171, 2010.

学会発表

海外

なし。

国内

- 1) 上田幹夫, 小谷岳春, 山田三枝子, 辻典子, 北志保里, 高山次代, 山下美津江, 下川千賀子, 安田明子: 北陸ブロックでの HIV/AIDS 出前研修 7 年を振り返って. *日本エイズ学会*, 2010 年, 東京.
- 2) 宮田勝, 高木純一郎, 能島初美, 山本裕佳, 山田三枝子, 辻典子, 下川千賀子, 上田幹夫, 池田正一, 前田憲昭: ブロック拠点病院における HIV 歯科医療体制整備のための研修会の現状と課題. *日本エイズ学会*, 2010 年, 東京.
- 3) 下川千賀子, 安田明子, 表志穂, 亀井勝一郎, 山田三枝子, 上田幹夫: 当院における抗 HIV 薬レジメンの変更状況について. *日本エイズ学会*, 2010 年, 東京.
- 4) 服部純子, 椎野禎一郎, 瀧永博之, 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, 古賀一郎, 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, 渡邊大, 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, 山本政弘, 松下修三, 藤田次郎, 健山正男, 杉浦互: 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. *日本エイズ学会*, 2010 年, 東京.
- 5) 菊池嘉, 遠藤知之, 南留美, 伊藤俊広, 田邊嘉也, 上田幹夫, 横幕能行, 渡邊大, 藤井輝久, 宮城島拓人, 健山正男, 中村仁美: 多施設共同疫学調査における HAART の有効率 2009. *日本エイズ学会*, 2010 年, 東京.
- 6) 服部純子, 瀧永博之, 吉田繁, 千葉仁志, 小池隆夫, 佐々木悟, 伊藤俊広, 内田和江, 原孝, 佐藤武幸, 上田敦久, 石ヶ坪良明, 近藤真規子, 今井光信, 長島真美, 貞升健志, 古賀一郎, 太田康男, 山元泰之, 福武勝幸, 田中理恵, 加藤真吾, 宮崎菜穂子, 藤井毅, 岩本愛吉, 西澤雅子, 仲宗根正, 巽正志, 椎野禎一郎, 林田庸総, 岡慎一, 伊部志朗, 藤崎誠一郎, 金田次弘, 横幕能行, 濱口元洋, 上田幹夫, 大家正義, 田邊嘉也, 渡辺香奈子, 渡邊大, 矢倉裕輝, 白阪琢磨, 桑原健, 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, 名古屋
- 7) 安田明子, 表志穂, 亀井勝一郎, 山田三枝子, 辻典子, 上田幹夫: 麻酔科医を対象とした手術時使用薬と抗 HIV 薬との相互作用理解のための研修会について. *日本エイズ学会*, 2009 年, 名古屋

- 8) 上田幹夫, 宮田勝, 小谷岳春, 山下博子, 安田明子, 村田秀治, 原田範子, 片田圭一, 山下美津江, 山田三枝子, 北志保里, 辻典子, 浅井いづみ, 木越安奈: 北陸ブロック「職種別 HIV/AIDS 連絡・研修会」の現状と問題点. 日本エイズ学会, 2009 年, 名古屋
- 9) 菊池嘉, 岩本愛吉, 佐藤典宏, 伊藤俊広, 田邊嘉也, 横幕能行, 上田幹夫, 渡邊大, 藤井輝久, 南留美, 宮城島拓人, 健山正男, 中村仁美: 多施設共同疫学調査における HAART の有効率. 日本エイズ学会, 2009 年, 名古屋
- 10) 小谷岳春, 宗本早織, 上田幹夫: 好酸球増多症合併 HIV 感染症に対し、HAART を導入した 1 例. 日本エイズ学会, 2009 年, 名古屋
- 11) 小谷岳春, 宗本早織, 上田幹夫, 山田三枝子: HIV/HCV 重複感染症患者に対する Peg-IFN α 2a 少量長期投与の経験. 日本エイズ学会, 2009 年, 名古屋
- 12) 宮田勝, 高木純一郎, 能島初美, 山本裕佳, 山田三枝子, 辻典子, 上田幹夫, 前田憲昭: 石川県内における HIV 歯科医療の連携に関するアンケート調査と今後の課題. 日本エイズ学会, 2009 年, 名古屋
- 13) 小谷岳春, 青木剛, 上田幹夫, 山田三枝子: HAART 開始に伴うネオプテリンを含めた免疫活性化マーカーの推移. 日本エイズ学会, 2008 年, 大阪.
- 14) 北志保里, 山下美津江, 浅井いづみ, 上田幹夫: 石川県立中央病院におけるカウンセリングの現状報告と今後の課題. 日本エイズ学会, 2008 年, 大阪.
- 15) 小谷岳春, 青木剛, 上田幹夫, 山田三枝子: B 型肝炎急性増悪に対し、TVD/EFV による HAART が奏功した HIV/HBV 重複感染の一例. 日本エイズ学会, 2008 年, 大阪.
- 16) 杉浦互, 瀧永博之, 吉田繁, 千葉仁志, 小池隆夫, 伊藤俊広, 原孝, 佐藤武幸, 石ヶ坪良明, 上田敦久, 近藤真規子, 今井光信, 貞升健志, 長島真美, 福武勝幸, 山元泰之, 田中理恵, 加藤信吾, 宮崎菜穂子, 藤井毅, 岩本愛吉, 藤野真之, 仲宗根正, 巽正志, 椎野禎一郎, 岡慎一, 林田庸総, 服部純子, 伊部史朗, 藤崎誠一郎, 金田次弘, 浜口元洋, 上田幹夫, 大家正義, 田邊嘉也, 渡辺香奈子, 渡邊大, 白阪琢磨, 栗原健, 森治代, 小島洋子, 高田昇, 木村昭郎, 南留美, 山本政弘, 松下修三, 健山正男, 藤田次郎: 2003-2007 年の新規 HIV-1 感染者における薬剤耐性頻度の動向. 日本エイズ学会, 2008 年, 大阪.
- 17) 山本裕佳, 宮田勝, 高木純一郎, 能島初美, 山田三枝子, 辻典子, 上田幹夫, 池田正一, 前田憲昭: 北陸ブロック拠点病院における 11 年の HIV 歯科医療体制の取り組みと今後の課題. 日本エイズ学会, 2008 年, 大阪.

日本内科学会専門医部会支部セミナーから

第 10 回日本内科学会専門医部会北陸支部オープンカンファレンスまとめ

1 カ月間に呼吸困難が進行した中年男性

オーガナイザー：松井 祥子（富山大学保健管理センター）
 企画・記録：安村 敏（富山大学附属病院輸血・細胞治療部）
 多喜 博文（富山大学第 1 内科）
 司 会：北 啓一朗（富山大学附属病院総合診療部）
 症例呈示：鳴河 宗聡（富山大学感染症治療部）
 レクチャー：上田 幹夫（石川県立中央病院血液内科）

Key words：中年男性，労作時呼吸困難，るいそう，低酸素血症，胸部異常陰影

〔日内会誌 99:1690～1697, 2010〕

問題点

1. 呼吸困難の原因は何か。
2. 基礎疾患は何か。

北 専門医部会によるオープンカンファレンスを開始します。今回のカンファレンスはフロアの皆様と診断に至る思考過程を共有していくことを目的としております。問診，診察所見，データの順に提示し，その都度問題点を整理して鑑別を議論していただきます。症例提示をお願いします。

鳴河 患者は 51 歳の男性。主訴は徐々に増悪する労作時呼吸困難です。現病歴ですが，入院 1 カ月前から微熱，乾性咳嗽，労作時呼吸困難を自覚していました。徐々に呼吸困難が増悪して歩行困難となり，ついには動けなくなり，家人

に連れられ当院を受診しました。2 週前から下痢が持続しており，入院の 10 日前からはほとんど何も食べられない状態でした。体重減少の程度は不明ですが，家人によると見違えるぐらいにやせ細ってしまったとのことでした。喫煙歴はありません。飲酒歴は分かりません。通院中の病気はなく常用薬もありませんでした。

発言者 1 職業歴はいかがですか。

鳴河 職業はアルミの梱包作業で，一人暮らしです。既往歴に特記事項はありません。家族歴ですが，父が脳梗塞，母が直腸癌，兄が大腸癌で亡くなっています。海外渡航歴はありません。身体所見ですが，身長・体重は歩行困難で測定できませんでしたが，著明なるるいそうを認めました。体温 37.2℃。呼吸数は不明ですが，速くて浅い頬呼吸でした。脈拍 86 回/分，整，血圧 166/64 mmHg です。SpO₂ 88% (room air) と著明な低下を認めました。ツルゴールの低下が認められました。貧血はなく，口腔内も異常なく，表在リンパ節も触知しませんでした。胸部診察では両側全胸部に fine crackles を聴取しました。心音は異常を認めませんでした。腹部診察では下腹部膨隆と腸蠕動音の低下を認めました。

まつい しょうこ，やすむら さとし，たき
 ひろふみ，きた けいいちろう，なるかわ むねとし，
 うえだ みきお
 (平成 21 年 6 月 7 日 (日))：
 富山国際会議場)

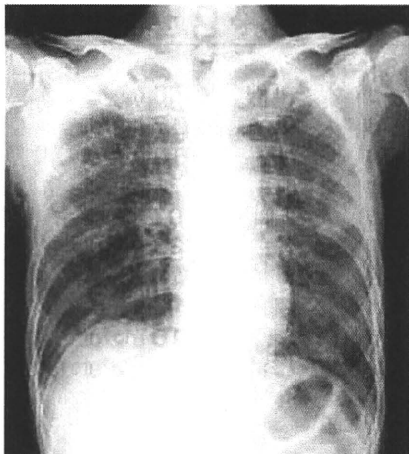


図1. 胸部X線写真

下肢に浮腫は認めませんでした。その他は特に異常所見ありませんでした。

北 普通に過ごしてきた50代男性にしては、るいそうが著明で、ツルゴールの低下があり、脱水が著しい。その上酸素飽和度も非常に落ちているということですね。fine crackleは間質性肺炎では下肺野で聴くことが多いですが、この方は広く全肺野で聴こえたということですね。

発言者2 痩せているのにもかかわらず腹部膨隆とありますが、どんな感じの膨隆なのでしょう。

鳴河 そんなに著明ではなかったように記憶しています。

北 腹水が貯まっている所見はありますか。

鳴河 腹水を疑うものではありませんでした。

北 この時点でプロブレムリストを整理してみます。まずは進行性の労作時呼吸困難。そして非常に著明なるいそう、全胸部で広く聴取するfine crackle、低酸素血症、さらには著しい下痢ですね。このような情報を得た時点で、皆さんでしたらどのような疾患を考えられますか。あるいはどのような検査を進められますか。

発言者3 労作時呼吸困難は心不全なのかあるいは呼吸不全なのか。進行性の労作時呼吸困難でfine crackleも聴かれ浮腫がないということか

ら、例えば間質性肺炎が急性に増悪してきたとも思われますし、下痢は何かということ、例えば間質性肺炎の原因はたくさんあるのでsystemicな疾患で腸管病変をきたしているのかも知れません。るいそうは急速に進んでいるのですか。

鳴河 そうです。

発言者3 そうするといわゆるcardiac dyspneaとかそういった長期間の原因によるものではなく、例えば下痢によるものか、あるいは消化器などの悪性腫瘍があるのかも知れません。

林 龍二(富山大学第一内科) 呼吸器で考えるとこういう症状は日常的に遭遇するものではないと思います。亜急性ということですが、通常息が苦しいとなれば数日で患者さんは受診されます。もう少し慢性、例えば肺気腫とか間質性肺炎の場合はここまで急速には進みません。それからやはり感染症を考えなくてははいけません。微熱ということですが、どのくらいの発熱だったのか、本当に高熱がなかったか。また動けないということですがALS(筋萎縮性側索硬化症)のような神経疾患では呼吸困難とるいそうがみられます。神経学的に本当に異常がなかったのか、気になりました。

鳴河 高熱は確認できていません。歩行困難でしたが、麻痺や完全な脱力はなく、るいそうに伴う筋力低下と考えられました。

北 この方の場合、III音や頸静脈の怒張、心尖拍動の外側偏位などの心不全を疑う身体所見はなく、全胸部に広く聴取されるfine crackleということからフロアのご指摘通り呼吸不全を上位に挙げたいと思います。その中で感染症や神経疾患なども念頭に検査を進めるわけですが、実際の診療をシミュレーションする形でまず胸部X線写真から入らせていただきます。

和倉 健朗(富山大学初期研修医) 軟部陰影、胸膜や横隔膜、縦隔の異常はなく、心肥大も認めません。両側の肺野にびまん性小粒状影あるいはややむらのあるすりガラス状陰影を認めます(図1)。

1692

表 1. 検査所見

【血算】		【生化学】			
WBC	22,670 / μ l	TP	9.5 g/dl	BUN	50 mg/dl
Seg	78.5 %	Alb	4.0 g/dl	Cr	0.7 mg/dl
Band	4.0 %	Amy	62 IU/l	UA	6.3 mg/dl
Eos	0.0 %	AST	93 IU/l	TG	175 mg/dl
Baso	0.5 %	ALT	22 IU/l	T-Cho	207 mg/dl
Lymph	12.5 %	γ -GTP	45 IU/l	Na	129 mEq/l
Mono	4.0 %	ALP	288 IU/l	K	5.3 mEq/l
Myelo	0.5 %	LDH	1,162 IU/l	Cl	90 mEq/l
RBC	423×10^4 / μ l	CPK	67 U/l	Ca	9.0 mg/dl
Hb	12.6 g/dl	T-Bil	0.4 mg/dl	CRP	17.6 mg/dl
Ht	38.0 %				
Plt	65.9×10^4 / μ l				
【感染症他】		【動脈血ガス】			
HBs Ag	(-)	pH	7.511		
anti-HCV	(-)	PaO ₂	40.5 Torr		
STS	(+)	PaCO ₂	22.9 Torr		
TP	(+)	HCO ₃	18.2 mEq/L		
β -D-glucan	52.6 pg/ml	BE	- 2.6		
		A-aDO ₂	82.02 Torr		

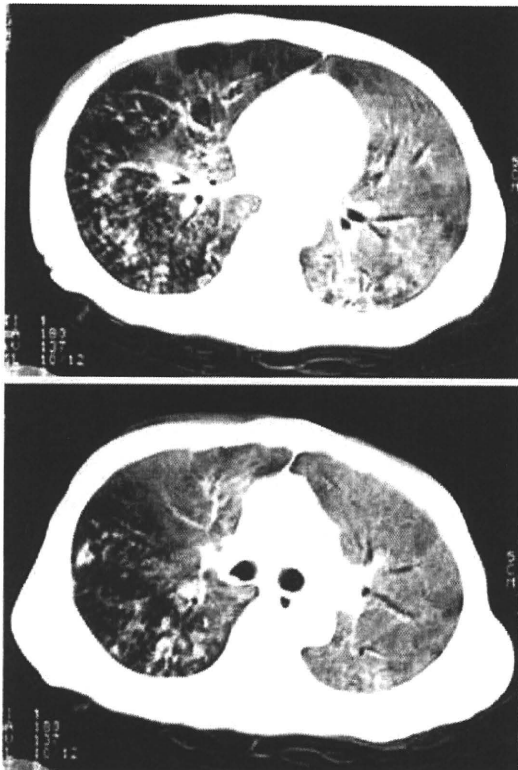


図 2. 胸部単純 CT

北 血液検査結果をお願いします。

鳴河 白血球 22,670/ μ l, CRP 17.6 mg/dlと高度の炎症反応を認めます。その他AST 93 IU/l, LDH 1,162 IU/lと高値でした。Naは 129 mEq/lと低値でした(表1)。

北 白血球数は非常に多いですが、分画としては幼若なものが出ていないということですね。CRPも高く、好中球が多く、LDHが著高している。ASTも高いですが肝疾患に伴うものとしてはその他の肝胆道系酵素の上昇はみられません。

鳴河 動脈血ガス(room air)ではpH 7.511, PaO₂ 40.5 Torr, PCO₂ 22.9 Torrと著明な低下を認めております。Aa-DO₂は 82.02 Torrと開大を認めています。

北 アニオンギャップが22と開大しており、代謝性アシドーシスも合併していると思われます。

鳴河 感染症スクリーニングの結果、梅毒反応(STS)が陽性でした。再検ではTPHA高値で、活動性の梅毒と考えられました。

北 次にCTを呈示いたします。

表2. プロブレムリスト

# 1	進行性の労作時呼吸困難 (1 カ月)
# 2	るいそう
# 3	全肺野で広く聴取する fine crackles
# 4	強い炎症所見
# 5	下痢
# 6	低酸素血症
# 7	胸部 X 線写真・CT 異常像
# 8	高LDH血症
# 9	低Na血症
# 10	トレポネーマ陽性

表3. 鑑別疾患

1. 間質性肺炎
2. サイトメガロウイルス肺炎
3. ニューモシスチス肺炎
4. 過敏性肺臓炎
5. 粟粒結核
6. 癌性リンパ管症

林 肺野の濃度上昇があります。呼吸不全とあわせて急性間質性肺炎 (AIP) と読んでいいと思います。ただしAIPにしては肺野濃度の上昇がびまん性にみられる点が異なります。広範なすりガラス陰影とも取れますが、一部健常部が残っています (図2)。1カ月の微熱と呼吸困難があるので、結核も鑑別に挙げられます。

北 ここまでのプロブレムをまとめてみました (表2)。鑑別診断を挙げる際には、なるべく一つの疾患で説明できないかと考えていく方法と、複数の疾患が併存していると考えられる方法がありますが、まずは一つの原因で説明できないかなと考えていくのがセオリーだと思います。

野上 和也 (富山大学和漢診療部) 性的な傾向というのも大事な情報だと思います。感染症検査にHIVを追加しておくべきです。

発言者4 HIVに伴う肺病変の可能性もあると思います。LDHの高値とCRPの上昇、低ナトリウム血症等も画像を合わせれば間質性肺炎でも説明可能だと思います。ただし下痢という症状が合いませんので、それはHIVの急性感染によるものかも知れません。また、膠原病肺の場合も肺病

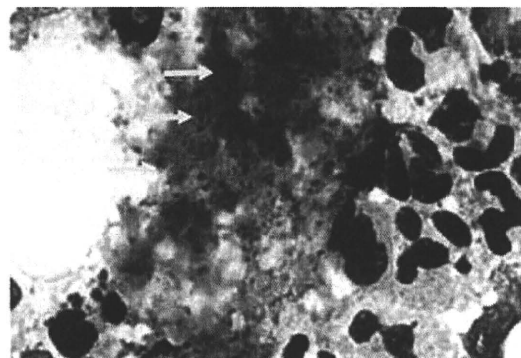


図3. 肺胞洗浄液 (Diff-Quik 染色 1,000 倍)

変が急速に進み得るので、一元的に間質性肺炎と消化管を結びつけるとなると、例えばRAの間質性肺炎に消化管アミロイドーシスが合併した場合も考えられます。抗CCP抗体とか各種自己抗体等の免疫系の検査も追加すべきだと思います。

北 フロアから挙げていただいた他に過敏性肺臓炎や粟粒結核、サイトメガロウイルスのようなウイルス性肺炎、癌性リンパ管症なども鑑別疾患として挙げてみました (表3)。その後の経過をお願いします。

鳴河 この患者さんには気管支鏡検査を行いました。肺胞洗浄液をDiff-Quik染色で観察すると、目玉が2つ付いているようなニューモシスチスの虫体 (嚢子) が多数固まってみえました (図3)。その後、HIV抗体陽性、RNA定量で17万コピーという結果が得られました。入院時のCD4細胞数は591/μlでしたが、脱水を補正した後の再検では166/μlとかなり低値を示していました。

北 フロアからもご指摘頂きましたように症例はニューモシスチス肺炎 (pneumocystis pneumonia; PCP)、その背景としてHIV感染症という診断に至りました。

鳴河 今回は診断過程を重視して、意図的に性的傾向については触れませんでした。この患者さんはバイセクシャルで、男性も女性も不特定のパートナーがいたということでした。

1694

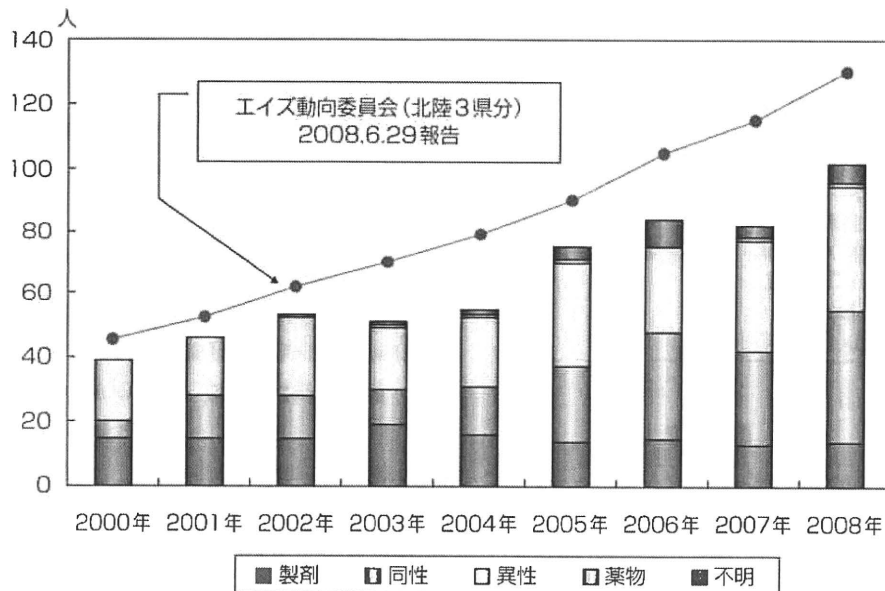


図4. 北陸ブロックのHIV/AIDS患者数年次別推移
エイズ予防情報ネット エイズ動向委員会報告(2008年6月29日)を改変

北 鍵となる情報の有無で、診断が容易にも難しくもなるのですね。

鳴河 臨床経過です。ST合剤とステロイド・パルス療法を併用しました。経過中にST合剤に対する薬剤熱が出現したためにペンタミジン静注に変更しました。41病日に両側気胸を併発しました。両側気胸を来したケースは一般に予後不良ですが、何とか乗り切り、AIDSに対する治療を開始しました。

北 PCPやHIV感染症は日常的に出会う疾患ではないと思いますが、我々は診療科を問わず、こういう患者さんと出会う、出会ってしまう可能性が今後少なからずあると思われます。そこで、一般外来における診療のポイントについて解説していただきます。

鳴河 健康そうで今まで何もない若年者が急にこういう肺炎になった場合、まずニューモシスチス肺炎を疑うべきです。あくまで私見ですが、年配で独身の男性、海外、特に東南アジアに長期滞在していたという生活歴は、HIV感染症を疑うポイントの一つだと思います。また最初

は教えてくれなくても、HIV感染が判明した後で再度伺うとMSM (Men who has Sex with Men) であると答えてくれる場合があります。診察所見では聴診所見のわりに高度な低酸素血症を来すことが特徴です。PCPの場合、白血球増多や炎症反応は一般に軽度とされています。このケースの場合、著明な脱水や重複感染症による修飾があったと思われます。さらにLDH上昇、低酸素血症、両側びまん性のすりガラス陰影、これらをみたらβ-D-グルカンとHIV検査は必ずしていただきたい。PCPは適切な初期治療によって、よくなるケースが多いので、できれば早期に気管支鏡検査を行い、確定診断をつけた方がよいと考えています。治療はST合剤(15 mg/kg)、副作用などで使用困難な場合はペンタミジン(3 mg/kg)を用います。3週間続けるのが標準です。さらに呼吸不全を来した重症例では治療開始後48時間以内にステロイド・パルス療法を行うことが重要です。HIV感染症の場合、ニューモシスチス虫体の量が多いので十分量のステロイドを投与することが成功のポイントです。診断に

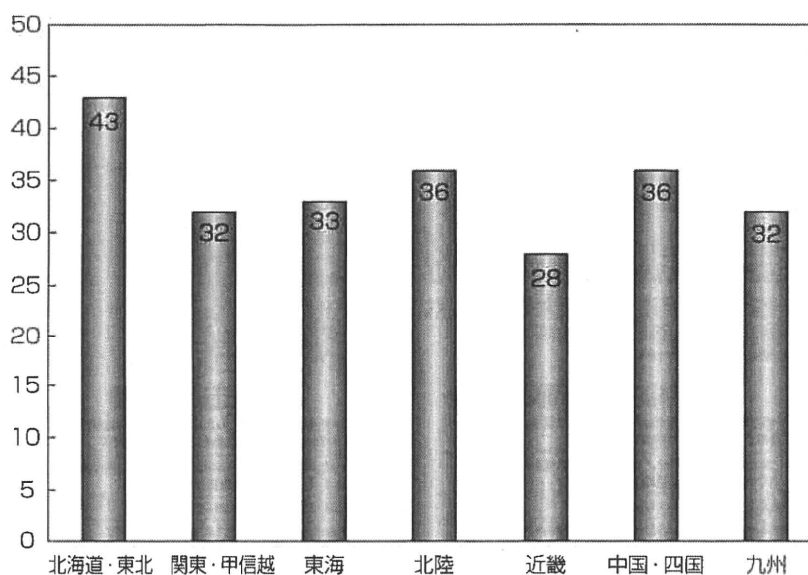


図5. “いきなり AIDS” 患者比率 (%)
2007年エイズ動向委員会年報

迷う場合は、診断が確定するまでの間ST合剤を投与しておくといと思います。あくまで経験則ですが、ごく低用量でもST合剤を先行投与されていた症例の方が治療成績はよいようです。

北 ST合剤の先行投与が診断の妨げになることはありませんか。

鳴河 治療を開始しても2週ぐらいまではPCPは検出可能と言われていました。

北 今回の症例は背景にHIV感染症のあるニューモシスチス肺炎のケースでした。フロアからの貴重なご指摘・コメントありがとうございました。一般医としてはまずは疑うこと、そして重要な情報はこちらから聞き出すこと、さらには積極的にST合剤を使用して専門医にパトタッチすることが重要であると考えます。これで本日の症例呈示を終わりにします。引き続き上田先生のミニレクチャーを頂きます。

上田 司会者からHIV診療や検査における注意点を述べるよう、ご指示がありましたので、「北陸地方におけるHIV/AIDS診療の現状と課題」を中心に述べさせていただきます。

北陸ブロック（3県）におけるAIDS治療拠点

病院は、富山県に2病院、石川県に8病院、福井県に4病院が選定されています。HIV/AIDS患者さんの大半はこれらの病院で診療を受けていますが、一部の患者さんはこれ以外の病院で診療を受けています。富山県立中央病院、石川県立中央病院、福井大学医学部附属病院はそれぞれの自治体において中心的役割を担う中核拠点病院に指定されています。それぞれの中核拠点病院には十数名から数十名の患者さんが通っており、経験や知識を蓄積してきています。患者総数が多くない北陸においては、当面の間は中核拠点病院で重点的に診療を行い、院内体制の整備や経験の蓄積を行うことが望ましいと思います。

図4の折れ線グラフは、AIDS動向委員会に報告されたHIV/AIDS患者の累積人数(北陸3県分)を、棒グラフは、3県の病院で定期的に診療を受けている患者総数を感染経路別に示しています。2008年現在、動向委員会報告での累積人数は130人で、病院へのアンケート調査でお答えいただいた実際の定期的通院患者数は102人です。その差は、他地域への転出や通院、あるいは死亡

1696

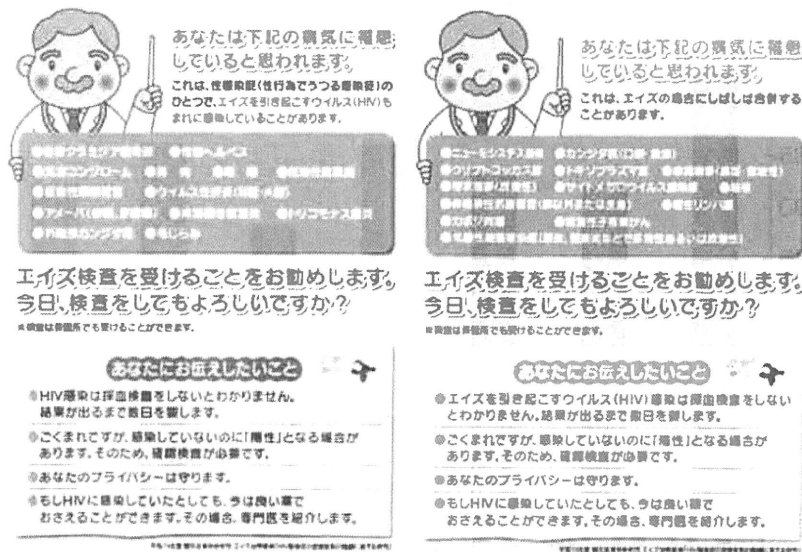


図 6. 見落とし防止の HIV 検査支援ツール
厚生労働科学研究エイズ対策事業で作成した診療支援ツール（オリジナル）

などが考えられます。患者数が漸増してきているのは全国的な傾向で、近年は同性あるいは異性間の性行為による感染例が増加しています。図には示してはいませんが、HIV と他の性感染症の合併例をしばしば経験します。性感染症を診断された場合には、是非 HIV 感染のチェックも同時に施行していただきたいと思えます。AIDS 発症前の診断は、その患者さんの生命を救うことにつながりますし、社会にとっても望ましいことです。

図 5 は、“いきなり AIDS” 患者比率 (HIV 感染が診断された時に、既に AIDS を発症していた人数の割合) を示します。これも AIDS 動向委員会報告をもとに算出しましたが、北陸 3 県合計では 36% (36% の人はエイズを発症して初めて HIV 感染が診断された) と計算され、全国的にみても高い値です。このことは、北陸全体としては HIV 感染症診断の体制が脆弱であることを示すものと言えます。保健所では匿名・無料で HIV 抗体検査を実施していますが、それにも種々の制約や限界があるので、われわれ医療者も HIV 抗体検査を効率よく積極的に勧める必要があります。

繰り返しになりますが、AIDS 発症前診断は、その人を救うことにつながるのです。

アンケートで得られた北陸 3 県における 2004 年から 2008 年までの HIV/AIDS 関連疾患による死亡例 8 例の内訳は、リンパ腫 2 例、抗酸菌症、HBV/HCV 感染 (肝癌、肝不全)、EBV 感染、JC ウイルス感染 (進行性多巣性白質脳症)、トキソプラズマ感染が各 1 例と免疫不全状態の日和見感染 (日和見腫瘍) による死亡が多くを占めています。AIDS は治療法が進歩して慢性感染症になったと言われてはいますが、現在においても診断が遅れると死亡することも少なくない疾患です。このことを再度認識していただき、AIDS 発症前診断に注意を払っていただきたいと思います。HIV 感染は、抗体検査陽性で感染の可能性があり、確認検査陽性で診断が確定します。いずれも採血検査になりますが、時々検査実施にあたり問題と思われる症例が見受けられます。検査前には説明や相談 (カウンセリング) が必要ですが、説明がなく無断で検査が行われた例を時々経験します。また、抗体検査偽陽性例に「陽性」と伝えてしまう不幸な例を今でも稀に経験

表4. HIV検査の効果と重要性

1. 輸血関連の感染	→ 献血のHIVスクリーニングでほぼ排除した。
2. 母子感染	→ 妊婦へのルーチン検査と母子への予防投薬で、児への感染は激減した。
3. 性行為による感染	→ スクリーニングが行われず、うまくいっていない。

します。これらのケースは、事実を知った後で、いやな思いや時には医療者に対する怒りの感情を抱くことにつながります。ですから、抗体検査前には必ず一言説明をして、承諾を得るようにして下さい。承諾は必ずしも文書でなくてよいと言われていました。

図6は、私たちが作成した「見落とし防止のためのHIV検査支援ツール」です。A4サイズで表と裏にカラー印刷された1枚の用紙（耐久性があり頻回使用可能）で、外来診療で使えるように工夫しました。片面には性感染症、もう片面にはAIDS指標疾患が記載され、その下にはHIV検査の必要性と承諾を求める文章が続いています。最後には、プライバシーへの配慮や不安を軽減するために「陽性の場合の対応」などが記載されています。HIVとかAIDSという言葉を出しにくい診察環境もあるかと思います。そのような場合、医師が指さした単語や文章を患者が読むことにより理解できるよう、文字を大きくし内容を簡潔にしました。また、このような道具を用いることにより、要領よく短時間での説明が可能で、患者さんには説明を受けたという記憶が残ります。在庫は多数ありますので、必要部数をお教えいただければ提供いたします。ご活用いただければ幸いです。

表4は、HIV検査の効果と重要性をまとめたものです。本邦においては、HIV感染はそれぞれの感染経路への個別対策により、感染拡大防止効果を認めています。すなわち、献血検体のHIVスクリーニングで輸血関連の感染はほぼ排除されました。また、妊婦へのルーチン検査と母子への予防投薬により、母子感染も防止できています。問題は性行為による感染（薬物の注射回し打ちも含まれますが）で、効果的なスクリーニング検査ができず、予防ができていません。その結果として、はじめにも申し上げましたが、本邦においても北陸においても感染者数は増加し続けています。われわれ医療者、とりわけ内科医には早期発見や感染予防につながる行動が求められていると思います。

最後に、HIV検査にかかわる診療報酬について紹介します。現在、HIV抗体検査の診療報酬を請求できるのは、次に述べる3つの場合においてです。①HIV感染症を疑わせる自他覚症状がある場合はもちろんですが、②手術前医学管理料として月1回のみですが請求できます。これは、尿検査、血液検査、心電図、X線の包括検査です。その他、③輸血料として輸血前後の感染免疫検査が勧められていることは皆さんご存知と思います。

以上、北陸におけるHIV/AIDS診療の状況を紹介しつつ、HIV診療や検査における注意点を述べさせていただきました。

最終診断

HIV感染症のあるニューモシスチス肺炎

研究分担者 渡辺 大

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogasawara 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	23(6)	619-25	2010
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			印刷中
Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sada-masu 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
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)	2179-83	2010
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疑い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)	740-3	2010
吉野宗宏、矢倉裕輝、桑原健、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高濃度が患者を対象とした、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)	50-3	2009
吉野宗宏、矢倉裕輝、桑原健、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)	250-4	2009

Sustained High Levels of Serum Interferon-g During HIV-1 Infection: A Specific Trend Different from Other Cytokines

Dai Watanabe,¹ Tomoko Uehira,¹ Hitoshi Yonemoto,¹ Hiroki Bando,¹ Yoshihiko Ogawa,¹ Keishiro Yajima,¹ Tomohiro Taniguchi,¹ Daisuke Kasai,¹ Yasuharu Nishida,¹ and Takuma Shirasaka¹

Abstract

The expression levels of various cytokines increase with the progression of HIV-1 infection. However, the effects of antiretroviral therapy (ART) on serum cytokine levels have not been fully determined. In this study we measured serum cytokine levels of 35 HIV-1-infected Japanese adults. We first performed a cross-sectional study and observed that TNF- α , IL-6, IL-10, IL-18, and IL-7 levels all showed significant increases in those with advanced disease, and that this had a significant negative correlation with the CD4 cell count. However, IFN-g levels did not show this relationship. A longitudinal study in 18 HIV-1-infected patients with a CD4 cell count <350/mL revealed that the introduction of ART reduced cytokine levels. Significant reductions of IL-7, IL-10, IFN-g, and IL-18 levels were observed on days 30, 60, 90, and 90 after the initiation of ART, respectively. These results indicate a discrepancy between cross-sectional and longitudinal studies of serum levels of IFN-g. To clarify this, we investigated serum IFN-g levels in each patient. In 5 of the 15 patients IFN-g levels did not decrease, even after ART initiation, and remained at 5 pg/mL or higher on day 120 after ART initiation. Higher IFN-g levels (>5 pg/mL) were also observed in 2 of 7 asymptomatic patients, and 2 of 11 patients who underwent ART for 1 year or longer. These data demonstrate that IFN-g levels in some patients increased and remained high even after the initiation of ART, which was a specific observation different from those of the other cytokines.

Introduction

CYTOKINES ARE INTERCELLULAR SIGNALING MOLECULES that regulate the differentiation, proliferation, and activation of immune cells (11,12). They are primarily secreted by immune cells, and they exert their biological effects by binding to specific receptors on these (autocrine) or other target cells. Cytokines serve as the immune response molecules against infective microorganisms, and also have various physiological functions in inflammation, allergy, development, and hematopoiesis. The cytokines include interferon (IFN), tumor necrosis factor (TNF), and colony-forming factor, as well as the interleukins (ILs), which all show different functions *in vivo*. Common characteristics shared by these cytokines include effectiveness, even in trace amounts, transient secretion, and a short half-life. Thus serum cytokine levels are generally low and are often undetectable in healthy individuals. Another common feature of cytokines is the presence of complicated networks or cascades, which regulate their mutual effects additively, synergistically, or antagonis-

tically. The Th-1/Th-2 balance represents one of these networks (6). This balance determines the differentiation of naive T cells into Th-1 cells for cellular immunity, or Th-2 cells for humoral immunity.

Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects CD4⁺ cells to destroy the immune system, leading to the development of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). After HIV-1 infection, 5–10 y will pass without symptoms in most patients. This period is called the asymptomatic carrier (AC) period. Although apparently asymptomatic in this period, HIV-1 gradually destroys the immune system and decreases the number of CD4⁺ T lymphocytes (the CD4 cell count). When the CD4 count drops below 200/mL, various opportunistic infections, including AIDS indicator diseases, will develop. Antiretroviral therapy (ART) with multiple agents was developed in the second half of the 1990s, markedly improving the prognosis of HIV-1-infected patients. This therapy is called highly-active antiretroviral therapy (HAART), which continuously suppresses viral replication and restores the function of the immune system in HIV-1-infected patients.

¹AIDS Medical Center, Osaka National Hospital, National Hospital Organization, Osaka City, Osaka, Japan.

Many studies have been conducted on the importance of cytokines in the pathogenesis of HIV-1 infection because it affects the immune system (11). In the pre-HAART era, the expression levels of various cytokines reportedly increased, along with the progression of immunodeficiency (1,3). Since in previous studies researchers have reported that a Th-1/Th-2 imbalance is strongly involved in HIV pathogenesis (5,7), the cytokines responsible for the Th-1/Th-2 balance, such as IL-2 (18), IL-6 (4), IL-10 (2), and IFN- γ , have been studied in detail (1). On the other hand, in the post-HAART era, the increased cytokine expression was decreased by ART (14,16,22,23,25). However, only a few cytokines examined in the pre-HAART era that exhibit abnormal expression have been studied. It has not yet been determined whether this abnormal cytokine expression is caused by biological responses to viral proliferation, or whether it is induced secondary to other infections

caused by the immunodeficiency. In fact, the abnormal cytokine expression may be caused by latent opportunistic infections due to a decreased CD4 cell count. In this study we investigated the cytokines with expression levels that differed from those of the other cytokines, by measuring their serum levels primarily in patients who underwent ART, in order to identify the cytokines directly involved in HIV-1 infection.

Materials and Methods

Patients

We first obtained written informed consent from 35 HIV-1-infected adults who regularly visited our hospital, and collected sera from these patients. The median age of the patients (34 male and 1 female) was 39 y (range 28–73 y). All of the patients were Japanese. The putative infection routes

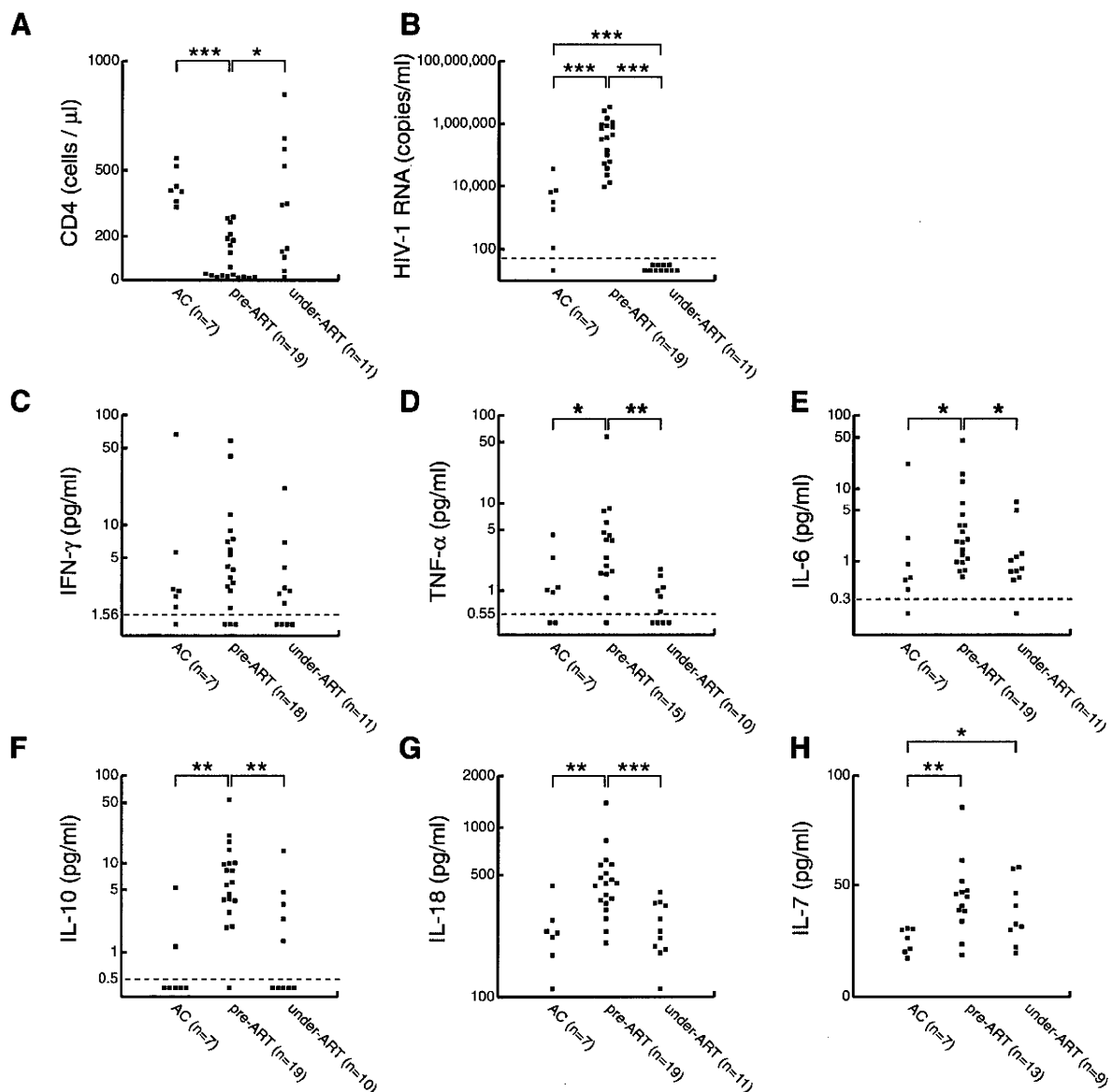


FIG. 1. Serum cytokine levels in asymptomatic carrier (AC), pre-antiretroviral therapy (pre-ART), and under-ART groups. (A and B) Shown are the CD4 cell counts and HIV-1 RNA levels of the HIV-1-infected subjects in the three study groups. (C–H) These plots show the values of the indicated cytokines in the three study groups. Statistical comparisons were made using the Kruskal-Wallis test (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

SERUM INTERFERON- γ LEVELS DURING HIV-1 INFECTION

621

of these patients included homosexual contact (29 patients), heterosexual contact (5 patients), and transfusion for hemophilia (1 patient). We then measured the CD4 cell counts by flow cytometry using the whole-blood lysis method. Plasma HIV-1 RNA levels were measured using reverse-transcriptase PCR (Amplicor HIV-1 monitor test; Roche Molecular Diagnostics Corp., Indianapolis, IN). This study was reviewed and approved by the Institutional Review Board, National Hospital Organization, Osaka National Hospital (approval number 0542).

Cross-sectional and longitudinal studies

The patients were divided into the following three groups: AC, pre-ART, and under-ART. They were then subjected to a cross-sectional study to compare serum cytokine levels. The AC group included asymptomatic patients with CD4 cell counts of 350/mL or higher. The pre-ART group included untreated patients (ART naive) with CD4 cell counts less than 350/mL, from whom samples were collected after treatment for opportunistic infections. The under-ART group included patients who underwent ART for 1 year or longer, and whose plasma HIV-1 RNA levels were below the detection limit. Patients in the pre-ART group were subjected to a longitudinal study, and samples were collected from them periodically after ART introduction for comparison with the baseline.

Measurement of serum cytokines

Serum cytokine levels were measured with a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The following reagents were used: IFN- γ (human IFN- γ ELISA; Bender MedSystems, Vienna, Austria), IL-6 (Quanti Glo human IL-6 chemiluminescent immunoassay; R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN), IL-10 (human IL-10 ultra-sensitive ELISA kit; Invitrogen, Carlsbad, CA), IL-18 (human IL-18 ELISA; Medical & Biological Laboratories Co., Ltd., Nagoya, Japan), IL-1 (Quantikine HS human IL-1 immunoassay; R&D Systems), IL-2 (Quantikine human IL-2 immunoassay; R&D Systems), IL-4 (human IL-4 ultra-sensitive immunoassay; R&D Systems), IL-12 (Quantikine HS human IL-12 immunoassay; R&D Systems), IL-7 (Quantikine HS human IL-7 immunoassay; R&D Systems), TNF- α (Quanti Glo human TNF- α chemiluminescent immunoassay; R&D Systems), IL-17 (Quantikine human IL-17 immunoassay; R&D Systems), and IL-23 (Quantikine human IL-23 immunoassay; R&D Systems). The measurements were carried out according to the manufacturers' instructions.

Statistical analysis

Multiple comparisons were carried out using the Kruskal-Wallis non-parametric analysis of variance (ANOVA) test. The Spearman rank test was used for correlation, and the Wilcoxon signed-rank test was used for paired data. The significance level was set at $p < 0.05$.

Results

We measured the serum cytokine levels in 35 HIV-1-infected patients. IL-1b, IL-2, IL-4, IL-12, IL-17, and IL-23 were not considered in the analysis because they were below the detection limits in the majority of the samples (60% or above) (data not shown). To examine the relationship between the

serum cytokine levels and HIV-1 infection, the patients were classified into three groups on the basis of their CD4 counts and the introduction of ART: AC, pre-ART, and under-ART groups, and their serum cytokine levels were compared (cross-sectional study). The CD4 counts and plasma HIV-1 RNA levels of the groups are shown in Fig. 1A and B. As presented in Fig. 1 D–G, serum TNF- α , IL-6, IL-10, and IL-18 levels in the pre-ART group showed significant increases compared with the corresponding values in the AC and under-ART groups. The IL-7 levels were significantly higher in the pre-ART group than in the AC group, but comparable

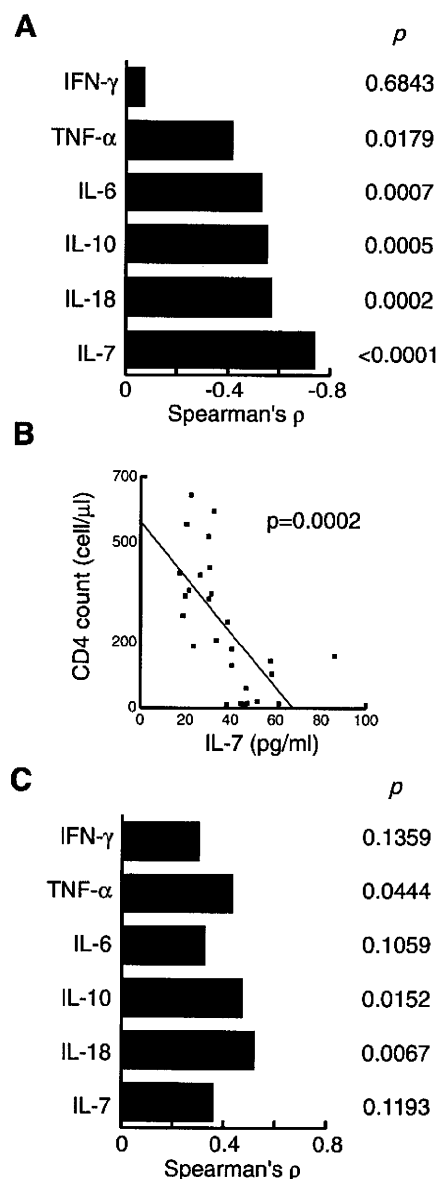


FIG. 2. Association of serum cytokine levels in HIV-1-infected patients with CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels. **(A)** The bars indicate Spearman's rank correlation coefficients (r). **(B)** Linear regression analysis was used to investigate the relationship of IL-7 levels with CD4 cell counts (slope = -8.3 , $r^2 = 0.42$). **(C)** Correlation with plasma HIV-1 RNA levels. The bars indicate Spearman's rank correlation coefficients (r).