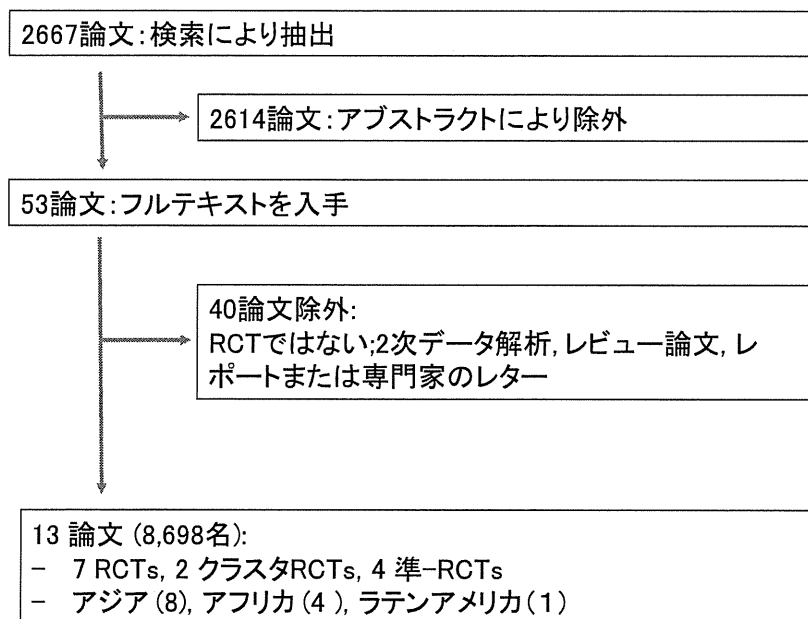


表1：過去5年間の厚生科学研究費によるHIV行動介入研究の概要

年度	タイトル(主任研究者)	研究デザイン	系統的レビュー	感染率調査	アウトカム	予算
2008	若年者等におけるHIV感染症の性感染予防に関する学際的研究(木原雅子)	準実験デザイン(比較群付き前後比較試験)、RCT	×	×	知識・意識・行動	91,700,000円 (2006-2008)
2008	同性愛者等への有効な予防介入プログラムの普及に関する研究(嶋田憲司)	準実験デザイン(比較群なし前後比較調査)	×	×	知識・性行動・リスク要因	7,400,000円 (2006-2008)
2008	男性同性間のHIV感染対策とその介入効果に関する研究(市川誠一)	リポート横断研究(一部の対象者は縦断)	×	○無料MSM検査会(1.8%)	知識、行動、プログラム認知・HIV検査行動・予防行動の変化	49,040,000円 (2008-2010)
2006	エイズ対策におけるテーラーメイド予防啓発介入の効果の定量的評価(松田智大)	Non-RCT介入前、後、1ヶ月後調査評価	○	×	Misovichによるエイズ予防の動機・スキル・行動	4,000,000円 (2006-2007)
2005	HIV感染予防対策の効果に関する研究(池上千寿子)	横断研究	×	×	コンドーム装着実践、他者告知に関する状況	49,500,000円 (2003-2005)
2005	HIV感染症の動向と予防モデルの開発・普及に関する社会疫学的研究(木原正博)	比較群付き前後比較、横断研究、モニタリング研究	×	○STDクリニック受診者(0%)	知識・コンドーム使用行動態度・性行動・性感染症検査	253,022,000円 (2003-2005)
2005	同性愛者等のHIV感染リスク要因に基づく予防介入プログラムの開発及び効果に関する研究(大石敏寛)	比較群なし前後比較調査 介入前、後、1ヶ月後	×	×	感染に関わる知識・リスク・行動	7,000,000円 (2003-2005)

(出展：厚生労働科学研究成果データベース <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>)

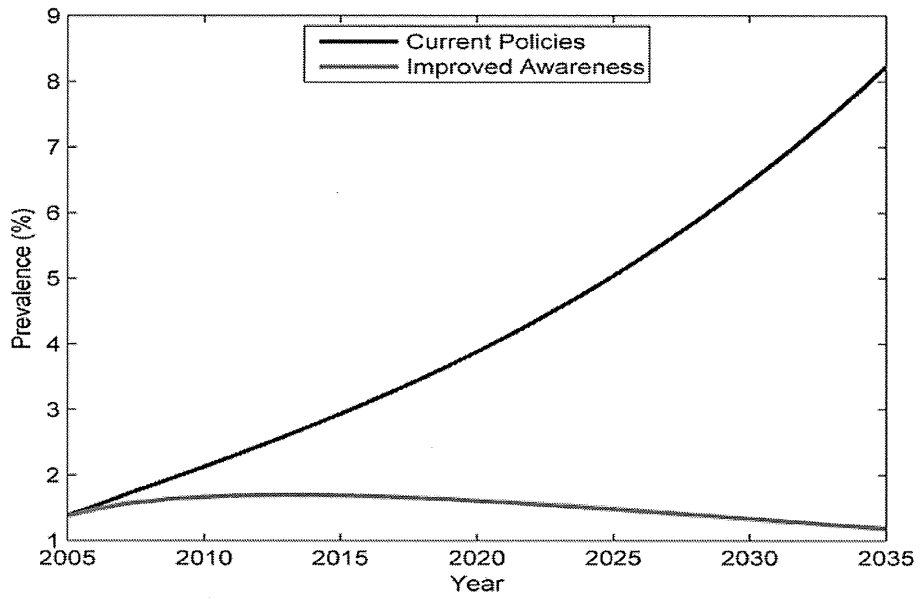
【図 1-1】低・中所得国のセックスワーカーとそのクライアントのH I V感染を予防するための行動介入：方法



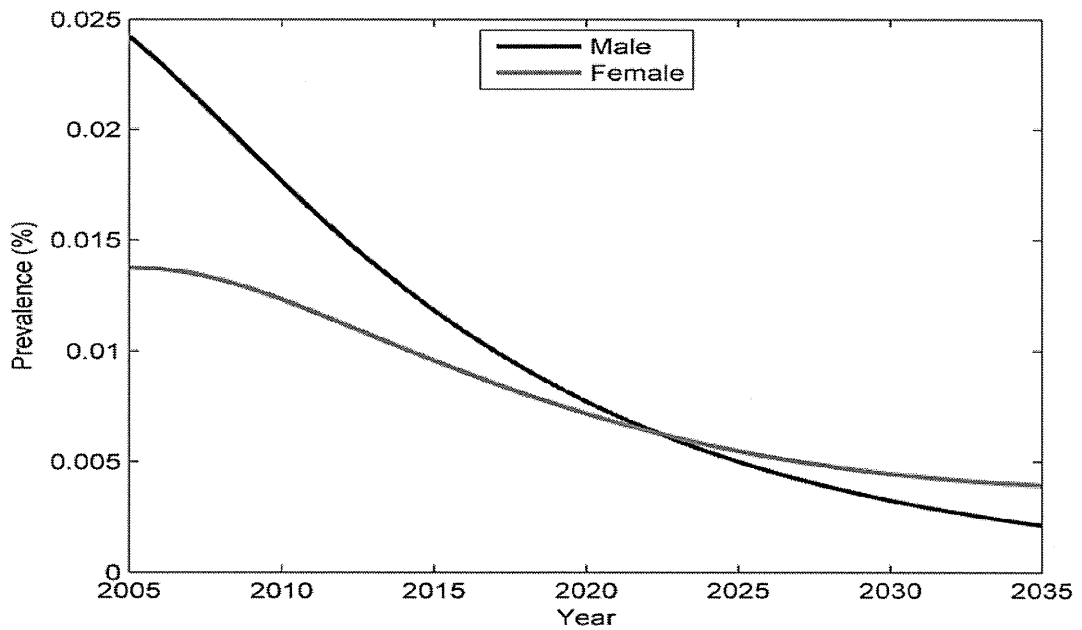
【図 1-2】低・中所得国のセックスワーカーとそのクライアントのH I V感染を予防するための行動介入：結果

介入	比較	試験数	アウトカム	RR (95%CI)
社会認知理論	標準ケア	1	性感染症発症率減少	0.57 (0.34-0.96)
女性用・男性用コンドームプロモーション	男性用コンドームプロモーション	2	性感染症発症率減少	0.71 (0.52-0.98)
ピア教育+クリニックベースカウンセリング	ピア教育のみ	2	性感染症発症率減少	0.70 (0.50-0.97)
性感染症スクリーニング	標準ケア	1	性感染症発症率減少	0.38 (0.19-0.77)
VCT	標準ケア	1	性感染症発症率減少	0.22 (0.05-0.98)

【図 3-1】 2つのシナリオ（現行政策と改善策）別のMSMのHIV感染率変化の推定（2005 - 2035）



【図 3-2】 2つのシナリオ（現行政策と改善策）別の低リスク群男女のHIV感染率変化の推定（2005 - 2035）



HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為の研究フィールドと
保健情報システム整備

分担研究者 野内英樹 結核予防会複十字病院臨床検査部 科長

研究要旨

日本の研究開発力とアジアのフィールドを結んだ国際共同研究チームを作り、既存の不完全なデータシステムを改善し、HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為の研究フィールド・ラボラトリー情報システム（検体バンクを含む包括的データベース）を構築した。(1) 地域を特定した臨床疫学データベースシステムによるHIV・AIDSの一次・二次予防の介入に関する評価を検討する、(2) 先進的技術を使う基礎研究者と共同研究をする臨床情報とリンクした検体バンク、の2つを進めている。

A. 研究目的

厚生労働科学エイズ対策研究、渋谷班：「HIV感染症の疫学的研究：メタ分析とコホート研究」は、二つの大きな目的を持つ。一つ目は、分担研究者の森が中心となり、国内外のエイズ予防に関する各種保健介入に対する系統的かつ詳細なメタ分析を通じ、最新のエイズ予防に関するエビデンスを提供することである。二つ目は、本分担研究として、コホートに基づく実証研究を行うための研究フィールドと保健情報システムの整備を行い、エイズ予防介入による検査並びに治療への促進・阻害要因を継続的に分析し、早期検査並びに継続的治療を進展させることである。この研究により、国内外において政策に直結するエビデンスを計測的に提供し、わが国のこの分野におけるプレゼンスと知的貢献の強化を行うことができる。

エイズ対策は多剤併用療法によるHAARTの次の戦略が必要である。結核に対しても、

世界保健機構(WHO)の提唱する現在の抗結核薬の直接監視下投薬(DOT: Directly Observed Therapy)を中心としたDOTS戦略では不十分であり、新たなブレイクスルーが研究開発に伴って必要である。世界的にはエイズ・結核の共感染対策がこの分野における最優先課題の一つである。こうした状況に鑑み、本研究では、現在、日本の研究開発力とアジアのフィールドを結んだ国際共同研究チームを作り、既存の不完全なデータシステムを改善し、HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為の研究フィールド・ラボラトリー情報システム（検体バンクを含む包括的データベース）の構築を行う。

B. 研究方法

フィールド・ラボラトリー(添付1に英文の概念を示す。(1) 地域を特定した臨床疫学データベースシステムと、(2) 先進的技術を使う基礎研究者と共同研究をする臨床情報とリンクした検体バンク、の2つを作成

する。(1)ではフィールド・ラボラトリーを活用して、渋谷班のSystematic Reviewにて検討されたエイズの一次・二次予防の介入に関する評価を検討する。この2つのデータベースは、よりオープンにして国立感染症研究所、東京大学や他機関の研究者も参画を促し共同研究を推進する。

具体的には、(1)として、医療従事者主導のHIV検査の効果についての評価研究を進めている。プロトコルを添付2に示すが、この研究は既にタイ側の倫理委員会を通過している。(2)については、東京大学大学院医学研究科人類遺伝学教室とHIV合併結核については、ネビラピンとリファンピシンの相互作用や免疫再構築症候群の様な難題があるので、十分な検体数に基づく研究開発を計画している。死亡等の非成功の治療成績が多い理由として様々な原因がありうるが、宿主側の遺伝子等の要因、栄養素等も検討が必要である。東京大学の徳永等と遺伝子は、タイ人の結核患者の多くの遺伝子で結核感受性を見ているので、新たに結核の治療成績を対象のフェノタイプとして解析する。HIV感染者、HIV感染結核患者とコントロールとなる通常の結核患者と正常タイ人検体の検体バンクを増加させる必要がある。

(倫理面への配慮)

今回、倫理委員会の承認を所得したので、HIV感染研究では倫理的に困難であった精密なフォローアップ(タイ国は13桁の国民総背番号制があるので、死亡データを含む様々なデータがリンク可能である)を実施し、データベースの精度を上げる。エイズの一次・二次予防方策の評価をすると共に、検体の意義を高めて基礎研究者と新しい予

防策を作るフィールド・ラボラトリー構築を進める。倫理的な問題が比較的少ないHIV非感染の結核に関しては、基礎研究者との共同研究を含め当研究チームは様々な実績を作ってきた。具体的なプロトコル作成の為、Provider Initiated Counseling & Testing (PICT)、Prevention from Mother to Child Programme (PMTCP)、Voluntary counseling and testing (VCT)、Mobile VCTに有効性Evidenceがあるかという課題の班での実施の手助けになる様に、結核のPITCを入れて文献研究に基づきプロトコルを2009年9月に完成させた(添付2)。その上でタイNIH所長のパトム氏、タイFETP指導者で過去チェンライでの妊産婦、入院患者HIV検査DB等、献血者DBを活用して、ロンドン大の博士を取ったポチャマン氏、チェンライ県衛生局長と面会して、研究の了解を得て、倫理委員会に提出して承認を得た。

C. 研究結果

本2009年度は、データ・ベース整備と様々なデータベースのリンケージのプロトコル作成し、倫理的なクリアランスを中心にした。タイ国チェンライの地域レベルのデータ・ベースとして、(1)結核登録、(2)エイズ・サーベイランス個人票情報(サーベイランス表を添付2に示す)、(3)県レベル死亡統計情報、(4)国家エイズ治療計画登録情報、のアクセスを確保した。

(1)のタイ国チェンライ県での結核登録では、表1の様に結核登録によるコホートで、結核登録が1995-2008年に28,945登録あった(1985年からは36,650登録)。登録時のHIV感染状況は、1995年1,555登録でHIV陽性32.0%、陰性28.5%、未検査39.5%、

1998年の2,031登録でHIV陽性45.1%、陰性28.1%、未検査26.8%、2004年2,322登録でHIV陽性36.7%、陰性40.8%、未検査22.4%、2008年2,098登録でHIV陽性28.6%、陰性63.5%、未検査7.85%であった。

HIV陰性結核患者に対するProvider Initiated Counseling & Testing (PICT)の評価の為、13桁の医療現場に使われるCID(citizen ID)を持つ者を追い、(2)のエイズ・サーベイランス個人情報(36,308登録)とリンクをして、表2の様に以下の結果を得た。14,997人のHIV陰性結核よりHIV陽性結核になった症例は、現在まで162例(1.1%)発見された。男性が108例(66.8%)であった。HIV陽性になった段階で平均42歳とHIV陽転化しなかった群の47歳と比して有意に若年であった($p<0.001$)。HIV陰性時の初回結核治療結果は、治療中断が28例(17.3%)とHIV陽転化しなかった群の12.8%と比して有意に高率であった($p=0.009$)。162人の内、HIV陽性結核としてエイズ発症をした者が、118名(72.8%)であったのは特筆され、HIVカウンセリングの際に「結核の再発をしない為にも、HIV感染をしない様に」というメッセージが考えられる。

付随して、結核登録とエイズ・サーベイランス個票情報とのリンクを見た。12,055人のHIV陽性結核例は基本的にエイズとして、全例がエイズ・サーベイランスにも登録されているべきであるが、4,142人(34.3%)は登録されておらず、結核対策とエイズ対策のサーベイランスやサービスでの協調が必要と考えられる。

(3)の死亡統計は、添付3の個票より取られている。表3にタイ北部チェンライ県全域の死亡統計の初期解析結果を示す。20-39

歳の死亡がチェンライ県での死亡(特に初期は男性が優位である)が顕著で、エイズの影響によると考えられる。データのロスがなく、全数は正確である3.1.内務省経由の統計と死亡原因についてより正確な情報が得られる3.2.県レベルで直接入力した個票データとを補完的に活用して、(1)-(4)の他のデータも活用して分析を進める。近年、HIVの新規感染は減少しているが、抗HIV薬の普及により死亡が減少して、相対的に医療サービスでケアを必要とするHIV感染者の数が増加し、2次予防の必然が増えている点を具体的に定量解析している。

(4)国家エイズ治療計画登録情報は、ART歴を含む詳細データであるが、CIDが特殊に匿名化されており、リンクが直接は出来ない。病院のカルテ番号はあるので、病院データベース入手をして、CIDを回復してリンクを進める。

検体バンクとしては、これまでの蓄積により、表4に示す様に保持している。既に結核患者のコホートではHIV陽性結核患者637名、HIV陰性結核患者1,746名、HIV感染不明結核患者434名の検体バンク(血漿と実験用末梢血単核球(PBMC))を保存されている。また、HIV感染者グループ(Day Care)のコホートでは、抗HIV薬投与前752名、投与後686名、投与なし547名の検体バンクを保存している。

今回の活動により整備されるフィールド・ラボラトリーのデータベースと検体バンクの実績を基に、タイNIHはバイオバンク・ジャパン<http://www.biobank.jp.org/>と類似した、タイ・バイオバンクとして発展させている。バイオバンク・ジャパンは東京大学や理化学研究所に拠点を置き、結

核予防会複十字病院等の協力医療機関の参加の基に運営されている。日タイ双方のフィールド・検体を使う連携研究の進展が期待される。バイオバンク・ジャパンの規定に類似して、オープンな形態でのプロトコール募集を考える事をタイ側と協議した。

D. 考察

健康日本 21 では、人口レベルでの予防医学の効果を生み出す為に、従来の高リスク群にのみ着目したハイリスク・ストラテジーのみならず、低リスク群にアプローチするポピュレーション・ストラテジーが考えられている。

日本の HIV 対策も、同性愛者等のハイリスク群に対する自発的 HIV 検査 (VCT: Voluntary HIV Counseling and Testing) の戦略研究による推奨がされている。ハイリスク群はどうしても人口に占める割合が低い為、一般人口での新たな HIV 感染を予防できた「数」としてのインパクトが限られる可能性がある。米国の同性愛者では、VCT は HIV 感染状況のチェックに使われており、HIV 一次予防に関する効果には疑いがある。

医療従事者の主導にて、様々な機会にて HIV 検査がなされており、WHO ではこれをより HIV 予防の機会に活用すべく、PITC: Provider Initiative Testing and Counseling の概念が推奨している。途上国では、結核発症時における HIV 検査や、妊産婦の HIV 検査などがこの概念でプログラムとして推奨されている。

HIV 蔓延地域では、結核患者中の HIV 陽性者の割合は減少傾向であるが、PITC の概念で結核患者の対する HIV 検査が普及してき

ている。抗 HIV 薬の結核患者に対する併用が普及してきた 2005 年以来に顕著であるので、HIV 陽性結核患者の予後改善への期待が未検査を減らしていると考えられる。更に、HIV の一次予防への活用が期待される。結核患者は HIV 陽性化すると再発しやすいと理論的に考えられるが、結論付けるには、治療中断の影響や薬剤耐性等の再発リスクの有無、比較群としての HIV 陽性化しても結核にならなかった例の分析が必要である。

妊産婦は日本での HIV 予防対策のグループとして、非常に限られていると考えられた。しかし、世界的に考えると貢献は大きく、日本でも HIV 検査の社会的コンセンサスが得られていて、政策的に無料化が進められている。途上国においては、結核患者の人口は多いので、その PITC は公衆衛生的なインパクトをもちえるが、日本においてはその少なさや HIV リスク・グループと重なっていない問題がある。今後の課題として、内視鏡検査・手術時の HIV 検査は、健康保険上は Universal Precaution 普及により認められなくなっているが、妊産婦外来での PITC プログラム、自由診療である検診時の HIV 検査や他の PITC のグループも検討する。

期待される成果として、わが国のエイズ疫学研究が進展しない大きな理由は、実証的研究の為にコホート研究・ランダム化臨床試験を行うためのフィールドが皆無であるからである。タイ NIH の調整の基にこのフィールド・ラボラトリーの検体を活用し、フィールド・ラボラトリー情報システムを構築することにより、日本の基礎研究者が新しい HIV 一次・二次予防方策を打ち立てる研究ができる基盤を作成する。わが国のエイズ研究の発展の為に、わが国の研究者が

共同で活用できるような縦断的なコホートに基づくサンプルを提供できることが可能となる。

上記のバイオバンク・ジャパンとタイの検体バンクの連携によるタイNIHと理化学研究所による国際共同研究により、ネビラピン薬疹に関する免疫遺伝疫学研究

(Polymorphism) スクリーニングによるオーダーメイド医療プログラムの臨床試験が始まるが、類似の研究開発をHIV合併結核等で進める。

他の国際的なネットワーク (INDEPTHネットワーク : An International network of HDSS sites involved in demographic and health research in developing countries) に参画することで、我が国の国際的プレゼンスと我が国の研究レベルの向上に寄与すると考えられる。さらに、委託機関のタイ国保健省・医科学局衛生研究所(Thai NIH: National Institute of Health, Ministry of Public Health, Thailand)は東南アジア地域のネットワークのハブとして活動しており、同様の機能を持つベトナム保健省NIHE (National Institute of Hygiene and Epidemiology) との連携発展が期待される。

E. 結論

HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為の研究フィールドと保健情報システム整備を初年度に実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表
投稿予定
2. 学会発表

(HLA-B*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Feb;19(2):139-46.) とそれを活用した一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide

野内英樹、山田紀男、吉山崇 結核患者における医療従事者主導のHIV検査(PITC : Provider Initiative Testing and Counseling)によるHIVの一次予防と二次予防、第85回日本結核病学会総会、京都、2010年5月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし。

HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為の研究フィールドと
保健情報システム整備

分担研究者 野内 英樹 公益財団法人結核予防会複十字病院臨床検査部 科長
小柳 愛 東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学 助教

研究要旨

日本の研究開発力とアジアのフィールドを結んだ国際共同研究チームを作り、既存の不完全なデータシステムを改善し、HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為の研究フィールド・ラボラトリー情報システム（検体バンクを含む包括的データベース）を構築している。(1)地域を特定した臨床疫学データベースシステムによるHIV・AIDSの一次・二次予防の介入に関しての評価を検討する、(2)先進的技術を使う基礎研究者と共同研究をする臨床情報とリンクした検体バンク、の2つを進めている。

A. 研究目的

厚生労働科学エイズ対策研究、渋谷班：「HIV感染症の疫学的研究：メタ分析とコホート研究」は、二つの大きな目的を持つ。一つ目は、分担研究者の森が中心となり、国内外のエイズ予防に関する各種保健介入に対する系統的かつ詳細なメタ分析を通じ、最新のエイズ予防に関するエビデンスを提供することである。二つ目は、本分担研究として、コホートに基づく実証研究を行うための研究フィールドと保健情報システムの整備を行い、エイズ対策介入による検査並びに治療への促進・阻害要因を継続的に分析し、早期検査並びに継続的治療を進展させることである。この研究により、国内外において政策に直結するエビデンス提供を目指す。

エイズ対策は多剤併用療法によるHAARTの次の戦略が必要である。結核に対

しても、世界保健機構(WHO)の提唱する現在の抗結核薬の直接監視下投薬(DOT: Directly Observed Therapy)を中心としたDOTS戦略では不十分であり、新たなブレイクスルーが研究開発に伴って必要である。世界的にはエイズ・結核の共感染対策がこの分野における最優先課題の一つである。こうした状況に鑑み、本研究では、現在、日本の研究開発力とアジアのフィールドを結んだ国際共同研究チームを作り、既存の不完全なデータシステムを改善し、HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為の研究フィールド・ラボラトリー情報システム（検体バンクを含む包括的データベース）の構築を行っている。

B. 研究方法

フィールド・ラボラトリーを使い、(1)地域を特定した臨床疫学データベースシステムと、(2)先進的技術を使う基礎研

究者と共同研究をする臨床情報とリンクした検体バンク、の2つを作成する。(1)ではフィールド・ラボラトリーを活用して、渋谷班のSystematic Reviewにて検討されたエイズの一次・二次予防の介入に関しての評価を検討する。この2つのデータベースは、よりオープンにして国立感染症研究所、東京大学や他機関の研究者も参画を促し共同研究を推進する。

具体的には、(1)として、タイ国チェンライ県の県レベルのデータベースを作成して、倫理委員会の許可を昨年度得て、エイズ対策介入による検査並びに治療への促進・阻害要因研究を進めている。

(2)については、これまでHIV結核研究の各種コホートで収集されてきた検体をタイNIHに集約し、研究用の検体バンクとして、HIVおよび結核研究者に活用を促している。応募手順として、各研究の当初の研究者が、当初の倫理審査委員会に提出して進めるのでは、オープンに使用できないので、医科学局としての倫理委員会を兼ねている機関審査委員会(IRB: Institutional Review Board)を経由する方式も可能とする。

(倫理面への配慮)

タイ国保健省の倫理ガイドラインに従い、倫理委員会に承認されたプロトコールに基づいて、研究を実施している。

コホート研究の検査残余検体は、タイのガイドラインのみならず、日本臨床検査医学会の当該倫理指針(臨床病理2010:58:2:101-103)にも従い、ゲノム解析をする場合はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する3省倫理指針を遵守している。

日本への検体の移送が必要な場合は、別途にタイ科学省がプロトタイプを作成したMTA: Material Transfer Agreementを締結し、知的財産権等で問題が生じない様にしている。

C. 研究結果

(1) 地域を特定した臨床疫学データベースシステムとして、タイ側の倫理委員会を通過して、HIV感染研究では困難であった精密なフォローアップ(タイ国は13桁の国民総背番号制があるので、死亡データを含む様々なデータがリンク可能)を実施し、データベースの精度を上げエイズの一次・二次予防方策評価、特にHIV・AIDSの検査並びに治療の促進・阻害要因の解析を試みた。

最初のテーマとして、Predictors of antiretroviral therapy regimen changes, Chiang Rai, 2006-2008という英文タイトルで「HAARTの開始1年以内での治療薬変更の頻度と関与因子」について検討した。以下に要約を示す。

背景と目的:

世界的に抗HIV薬の治療薬変更については、国際的にも議論が分かれている。WHOは2010年のHIV治療の治療ガイドラインで出来る限り2次治療薬を控えることを推奨している。米国、英国、ヨーロッパなどの先進国では、更なる薬剤耐性の増加を防ぐ為に、治療薬変更のガイドラインが示されている。タイ国では、独自に治療薬変更について2007年にガイドラインを作成し、2008年と2010年に改訂している。タイ国の抗HIV治療ガイドラインでは、2008年に、1

次治療薬であるD4T/3TC/NVPの合剤 (GPO-VIR S 30) と AZT/3TC/NVPの合剤 (GPO-VIR Z 250) と、D4T+3TC+EFV が推奨されている。臨床での治療薬変更の際は、オペレーショナル・リサーチを実施し問題点を修正していく事が国際的に推奨されているが、Nevirapin (NVP) を中心とした1次治療薬の変更についての研究は少ない。従って、タイ国での抗HIV薬治療薬変更の頻度と関与因子について、HIVコホートに現れた新規治療開始群で非変更群と変更群を比較する事で同定した。

研究方法：

対象は、2006年から2008年までにタイ国チェンライ県の17のHIV外来で、国家エイズ治療計画コホートに新規登録された15歳以上で、1年以上の死亡なくフォローアップされている抗HIV薬未治療患者群とした。治療開始時より2次治療薬が使用されている患者は除外した。

治療薬変更に関しては1年以内を対象とし、投与量の変更ではなく、少なくとも1剤が変更された物と定義した。

研究結果：

4,891人のHAART初回治療群(36歳が年齢中央値で、42%が女性、全てタイ人種)で解析した。HIV感染者は無症候ながらCD4値200未満で当時の治療ガイドラインに則ってHAARTを開始された例が多かった。全体としてのこの地域でのHAART治療薬の変更率は15.4%(95%信頼区間14.4-16.4%)であり、他国と比較して低かった。

関与因子については、表1.1.の記述的解析の後、表1.2.に示す様にCox-proportional hazard model を活用して多変量解析で求めた。女性が男性と比し

て高く調整ハザード比AHR(adjusted hazard ratio) =1.48(95%信頼区間1.28-1.72)であった。他に3剤目がEFVである事AHR=1.48(95%信頼区間1.19-1.84)、D4T+3TC がNTRIのバックボーンである事AHR=1.44(95%信頼区間1.17-1.77)、県病院と比較しての郡病院での治療AHR=0.71(95%信頼区間0.6-0.84)、2006年より2007年AHR=1.72(95%信頼区間1.14-2.6)、2008年の治療開始AHR=2.28(95%信頼区間1.49-3.49)が統計的に有意な因子として同定された。

直接の理由としては、薬剤副作用が83.5%(639名)が最高で、他に薬剤耐性(5.5%;42名)、薬の相互作用(3.1%;24名)、B型肝炎重複感染(2.1%;16名)、妊娠(1.3%;10名)他であった。

考察：

治療薬変更の頻度の15.4%は、スイスで行われたコホートの37.0%、イタリアでの36.1%、カリブ・中南米の28.0%と比較して低かった。治療変更理由としては、他国と比較して、ウイルス量測定を基にした治療失敗同定よりも、副作用によるものが多く、それが関与因子にも現れている。

2つめのテーマとして、「Voluntary Testing and Counseling (VCT)プログラムにおけるハイリスク群への普及」の検討を進めている。日本同様、一般人口のHIV罹患率が低くなった際に、戦略的に進められている。表2.1.と表2.2.に示す様に、リスクがない群のHIV感染率0.2%に比して、性産業訪問者は26.5%、MSMは32.9%、IDUは33.3%と高く、VCTを推進していく必要がある。

他に、県単位で公衆衛生対策としての抗 HIV 薬プログラムの普及の死亡率や HIV 患者数、HIV 関連疾患罹患率に与える影響を評価する研究、HAART 開始時 CD4 と予後の相関に関する研究を始めている。将来的には、HIV 感染者における脂肪・糖質代謝異常のリスクと予防を考えたい。

(2) 先進的技術を使う基礎研究者と共同研究をする臨床情報とリンクした検体バンクについては、コホートの臨床情報の存在にて検体の意義を高めて基礎研究者と新しい予防策を作る研究を進めている。結核患者のコホートでは日本では多くのサンプルが得難い HIV 陽性結核患者 637 名、多剤耐性結核 16 名 (20 人回のフォローアップをしている)、再治療例 502 名の検体を含む 3000 名を超す検体バンク (血漿と実験用末梢血単核球 (PBMC)) が保存されている。また、HIV 感染者グループ (Day Care) のコホートでは、抗 HIV 薬投与前 752 例、投与後 686 例、投与なし 547 例の検体バンク (投与前と後の検体があるので、人数としては 1388 名) の保存が得られている。検体バンクを、PBMC、Plasma、全血保存 (TERUMO の EDTA チューブによる)、Buffy Coat の形態毎に整理すると共に、現在も継続的に、特にサンプル数が少ない群について増加させている。

D. 考察

タイ NIH はチェンライ県のサンプルも活用し、理化学研究所との国際共同研究により、ネビラピン薬疹に関する免疫遺伝疫学研究 (HLA-B*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug

reactions in HIV-infected Thai patients. *Pharmacogenet Genomics.* 2009 Feb;19(2):139-46.)にて、ネビラピン皮膚での遺伝マーカー (HLA-B*5701 を持つ群で OR=18.96 (95%CI = 4.87-73.44) を同定するなどバイオマーカーが明らかしてきた。それを活用した一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) スクリーニングによるオーダーメイド医療プログラムの前向き無作為臨床試験 (RCT) が必要とされている。今回のチェンライ県での治療薬変更の解析は、その前向き研究に基礎データを提供した。将来的には、類似のオーダーメイド医療の研究開発を HIV 合併結核で進めたい。遺伝学的スクリーニングの活用をするオーダーメイド医療は、人種により差があるので、直接は日本や他国に活用し難いが、方法論は応用できる。

倫理的な問題が比較的少ない HIV 非感染の結核に関しては、基礎研究者との共同研究を含め当研究チームは様々な実績を作ってきた。東京大学大学院医学研究科人類遺伝学教室と HIV 合併結核については、ネビラピンとリファンピシンの相互作用や免疫再構築症候群の様な難題があるので、十分な検体数に基づく研究開発を計画している。死亡等の非成功の治療成績が多い理由として様々な原因がありうるが、宿主側の遺伝子等の要因、栄養素等も検討が必要である。タイ人の結核患者の多くの遺伝子で結核感受性を見ているので、新たに結核の治療成績を対象のフェノタイプとして解析する。HIV 感染者、HIV 感染結核患者とコントロールとなる通常の結核患者と正常タイ人検体

の検体バンクを増加させる必要がある。

HIV コホートでは、結核感染をツベルクリン反応や、結核特異抗原に対するインターフェロン γ 産生能を見る QuantiFERON-TB で測定してあるので、新たな潜在性結核のバイオマーカーと結核感受性遺伝子検討の研究開発が進められている。

今回の活動により整備されるフィールド・ラボラトリーのデータベースと検体バンクの実績を基に、タイNIHはバイオバンク・ジャパン

<http://www.biobank.jp.org/> と類似した、タイ・バイオバンクとして発展させている。バイオバンク・ジャパンは東京大学や理化学研究所に拠点を置き、公益財団法人結核予防会複十字病院等の協力医療機関の参加の基に運営されている。日タイ双方のフィールド・検体を使う連携研究の進展が期待される。バイオバンク・ジャパンの規定に類似して、検体バンクは、よりオープンにして国立感染症研究所、東京大学や他機関の研究者も参画を促し共同研究を推進する。

将来的に、本フィールドを国際的なネットワーク（INDEPTH ネットワーク : An International network of HDSS sites involved in demographic and health research in developing countries）に参画することで、研究レベルの向上に寄与すると考えられる。さらに、タイ国保健省・医科学局衛生研究所(Thai NIH: National Institute of Health, Ministry of Public Health, Thailand)はは東南アジア地域のネットワークのハブとして活動しており、同様の機能を持つベトナム

保健省 NIHE (National Institute of Hygiene and Epidemiology) との連携発展が期待される。

E. 結論

HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為の研究フィールドと保健情報システム整備を初年度に実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表

小柳

原著論文による発表

- 1) Koyanagi A, Humphrey JH, Ntozini R, Nathoo K, Moulton LH, Iliff P, Mutasa K, Ruff A, Ward B and the ZVITAMBO Study Group. Morbidity among HIV-exposed but uninfected (HEU), HIV-infected, and HIV-unexposed infants in Zimbabwe prior to availability of HAART. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Jan;30(1):45-51.
- 2) Koyanagi A, Ruff AJ, Moulton LH, Ntozini R, Mutasa K, Iliff P, Humphrey JH; ZVITAMBO Study Group. Postpartum plasma CD4 change in HIV-positive women: implications for timing of HAART initiation. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010; 26(5):547-52.
- 3) Koyanagi A, Shibuya K. What do we really know about adult mortality worldwide? *Lancet* 2010 ; 375(9727):1668-70.
- 4) Koyanagi A, Humphrey JH, Moulton LH, et al. Effect of early exclusive breastfeeding on morbidity among infants born to HIV-negative mothers in Zimbabwe. *Am J Clin Nutr*. 2009;

89(5):1375-82.

- 5) Koyanagi A, Humphrey JH, Moulton LH, Ntozini R, Mutasa K, Iliff P, Ruff AJ and the Zvitambo Study Group. Predictive value of weight loss on mortality of HIV-positive mothers in a prolonged breastfeeding setting AIDS Research and Human Retroviruses. 2011 Feb 16. [Epub ahead of print].

2. 学会発表

- 1) 野内英樹、山田紀男、吉山崇 結核患者における医療従事者主導のHIV検査(PITC: Provider Initiative Testing and Counseling)によるHIVの一次予防と二次予防、第85回日本結

核病学会総会、京都、2010年5月

- 2) 野内英樹、出井禎 タイと日本における菌体と人検体の長期縦断的検体バンクによる結核の発症と難治化に関する要因研究 第57回日本臨床検査医学会学術集会(一般口頭演題、微生物検査(2)演題番号10145)、東京、2010年9月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし。

HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為の研究フィールド
と保健情報システム整備

分担研究者 野内 英樹 公益財団法人結核予防会複十字病院臨床検査部 科長
小柳 愛 東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学 助教
研究協力者 パトム・サワンパンヤラート タイ保健省医科学局 副局長

研究要旨

日本の研究開発力とアジアのフィールドを結んだ国際共同研究チームを作り、HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為のフィールド・ラボラトリー情報システム（検体バンクを含む包括的データベース）を構築し、エイズの一次・二次予防方策評価、特にHIV・AIDSの検査並びに治療の促進・阻害要因を解析した。2011年度は、HIV感染毎の結核診断時BMIと治療成功率・死亡率との相関について、2005年元日より2009年末日までで治療開始した15歳以上のタイ人結核患者をHIV感染毎（HIV陽性2,400名、HIV陰性4,776名、HIV不明514名）に層別解析した。HIV陽性患者における抗HIV薬の併用等の交絡因子を調整後、結核診断時体重が60kg以上の群の死亡率18.7%と比し、50-59kgの群でAHR=1.49(95%CI 1-2.22)、40-49kgの群でAHR=2.36(1.61-3.48)、40kg未満の群でAHR=3.99(2.63-6.04)と強い量依存性の関連が独立してみられた。治療開始1ヶ月後の体重がある423例で、体重変化の影響を見たところ、体重が減少した群に比して、交絡因子を補正した調整ハザード比で、0-2kg増加群で0.34(0.11-1.11)、2kg以上増加群で0.26(0.06-1.2)と、傾向テストで有意に体重の増加が治療成績を改善していた。結核治療成績の改善に寄与する介入研究が期待される。

A. 研究目的

本分担研究は、コホートに基づく実証研究を行うための研究フィールドと保健情報システムの整備を行い、エイズ対策介入による検査並びに治療への促進・阻害要因を継続的に分析し、早期検査並びに継続的治療を進展させる。この研究により、国内外において政策に直結するエビデンス提供を目指す。

エイズ対策は多剤併用療法によるHAARTの次の戦略が必要である。結核も、世界保

健機構(WHO)の提唱する現在の抗結核薬の直接監視下投薬(DOT: Directly Observed Therapy)を中心としたDOTS戦略では不十分で、新たなブレークスルーが研究開発に伴って必要である。世界的にはエイズ・結核の共感染対策がこの分野における最優先課題の一つである。こうした状況に鑑み、日本の研究開発力とアジアのフィールドを結んだ国際共同研究チームを作り、既存の不完全なデータシステムを改善し、HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為のフィー

ルド・ラボラトリー情報システム（検体バンクを含む包括的データベース）を使い、エイズの一次・二次予防方策評価、特にHIV・AIDSの検査並びに治療の促進・阻害要因の解析を試みた。

2010年度は、抗HIV薬のレジメン変更の影響に関して取り組んだ(Kantipong P, et al. 2012)が、2011年度は「タイ国チェンライ県 2005-9年全結核登録患者におけるHIV感染毎の結核診断時BMIと治療成功率・死亡率との相関 - Association of weight and treatment outcome and mortality of tuberculosis in Chiang Rai, Thailand」について検討した。

また、付随して研究(2)先進的技術を使う基礎研究者と共同研究をする臨床情報とリンクした検体バンクによる研究を実施した。

B. 研究方法

タイ国チェンライにおいて県レベルのデータベースを活用したコホート設定を、国家エイズ治療計画登録(27,894名)や結核登録(1995年からで30,725名)を基に作成した。倫理委員会の許可を昨年度得て、国民皆保険制度や死亡登録データベースも活用した予後フォローアップを実施し、エイズ対策介入による検査並びに治療への促進・阻害要因研究を進めた。

今年度は特に、県保健局の監視下で緊密な協力にて全県の結核患者を補足した結核登録システムの中から、2005年元日より2009年末日までで治療開始した15歳以上のタイ人結核患者をHIV感染毎(HIV陽性2,400名、HIV陰性4,776名、HIV不明514名)に層別解析した。死亡や転居はタイ国

民総背番号(13桁)による情報を活用して正確な同定に努めた。治療中の死亡率との相関はCox-proportional hazardモデルを使用して、未調整ハザード比(CHR: crude hazard ratio)、調整ハザード比(AHR: adjusted HR)とその95%信頼区間(CI: confidence interval)を測定した。治療成功率との相関はLogistic回帰解析を使用して、未調整オッズ比(COR: crude odds ratio)、調整オッズ比(AOR: adjusted OR)とその95%信頼区間を測定した。

Body Mass Index (BMI)と非常に良く相関し、欠損値が少なかった体重を多変数解析のモデルに入れて診断時栄養状況と結核治療成績との相関を検討した。更に、2007-2009年の県病院の結核患者群で、体重の最初の1ヶ月の変化の治療成績に対する影響を検討した。

付随研究については、これまでHIV結核研究の各種コホートで収集されてきた検体をタイNIHに集約し、研究用の検体バンクとして、HIVおよび結核研究者に活用を促している。応募手順として、各研究の当初の研究者が、当初の倫理審査委員会に提出して進めるのでは、オープンに使用できないので、医科学局としての倫理委員会を兼ねている機関審査委員会(IRB: Institutional Review Board)を経由する方式も可能とした。

(倫理面への配慮)

タイ国保健省の倫理ガイドラインに従い、倫理委員会に承認されたプロトコールに基づいて、研究を実施している。

コホート研究の検査残余検体は、タイのガイドラインのみならず、日本臨床検査医学会の当該倫理指針(臨床病理

2010:58:2:101-103)にも従い、ゲノム解析をする場合はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する3省倫理指針を遵守している。

日本への検体の移送が必要な場合は、別途にタイ科学省がプロトタイプを作成したMTA: Material Transfer Agreementを締結し、知的財産権等で問題が生じない様になっている。

C. 研究結果

表1に属性毎の体重群の分布と、体重が得られてない比率を示す。高齢の他に女性、教育なし群、雇用なし群、再発(Relapse)や慢性(Chronic)結核症例で体重が低い傾向が強かった。HIV陽性結核患者2,400名とHIV陰性性結核患者4,776名で、それぞれ体重が得られているのが、2,062名と4,285名であった。低体重の比率が高い高齢者等の群に欠損値が多い傾向があった。BMIが計算できる群と体重のみの群では表1にある属性に違いはなかった。

表2にHIV陽性患者における死亡や治療成功との相関を示す。図1に結核診断時体重毎の図2に結核診断時BMI毎の生存曲線を示す様に、結核診断時体重が60kg以上の群の死亡率18.7%と比し、50-59kgの群でAHR=1.49(95%CI 1-2.22)、40-49kgの群でAHR=2.36(1.61-3.48)、40kg未満の群でAHR=3.99(2.63-6.04)と強い量依存性の関連が独立してあった。他には、抗HIV薬併用は死亡率を有意に低下AHR=0.30(95%CI=0.25-0.36)させ、男性がAHR=1.38(1.15-1.66)と上昇させていた治療開始時の年により徐々に死亡率は低下していた。これらの因子の治療成功割合のオッズ比は逆の関係であった。

表3にHIV陰性患者における死亡や治療成功との相関を示す。35歳未満の死亡率3.3%と比して35-59歳がAHR=2.92(1.76-4.85)、60歳以上がAHR=6.76(4.0-11.4)と年齢が関与していた。高齢者の方がより体重が低値であり交絡が考えられたが、結核診断時体重が60kg以上の群の死亡率9%と比し、50-59kgの群でAHR=1.1(0.72-1.68)、40-49kgの群でAHR=1.54(1.04-2.3)、40kg未満の群でAHR=2.57(1.7-3.87)と図3の体重毎の生存曲線にもある様に、50kg未満で量依存性の関連が独立してあった。他には、離婚が死亡率を高め、高学歴、無職でないことが死亡率を低めていた。

2007-2009年の県病院で治療開始1ヶ月後の体重が得られる423例で、体重変化の影響を見たところ、体重が減少した群に比して体重増加群は2kg未満で、診断時体重やHIV感染状況などの交絡因子を補正した調整ハザード比で、0-2kg増加群で0.34(0.11-1.11)、2kg以上増加群で0.26(0.06-1.2)と、傾向テストで有意に体重の改善が治療成績を改善していた。特に、HIV陽性患者においては、顕著で死亡率のみならず、治療成功率も増加させていた。

付随研究では、日本の複十字病院を中心としたバイオバンク・日本の検体だけでは不足していた結核の感受性遺伝子を同定し(Mahasirimongkol S, et al 2012)、その免疫学的機能を(Pitabut N, et al. 2011, Ridruechai C, et al. 2011)検討した。

D. 考察

診断時BMIは対数線形モデルに沿うコン

スタントな結核治療結果に影響が報告されている。HIV や年齢の影響のある北タイの結核疫学状況において、体重やBMI の独立した強い結核治療結果への影響が確認された。年齢や教育、職業などの他の危険因子の介入は非常に困難であるが、体重増加を栄養指標にしながらの介入は可能性があり、結核治療成績の改善に寄与する介入研究が期待される。

世界保健機構(WHO)の結核プログラムはDOTS 以降の世界戦略の一つとして、結核の予後と発病に関連する危険因子の管理を結核患者およびその接触者に推奨する事を計画している。結核は、貧困等の相互に関連する社会経済的危険因子を持つが、低栄養の改善は、他のHIV感染、糖尿病、アルコール飲酒、喫煙の4つと共に介入が可能な最重要5項目とされている。

タイでは、低栄養が重要な関与因子であるが、日本の複十字病院の症例では、喫煙の関与が認められており、介入が期待される。

本研究のチェンライ県のコホート研究は、体重と治療成績との相関を示すことができた。このコホートでは、血液と菌体の検体バンクを持つが、日本においても同様な検体を持つ臨床コホートを作成し、BMI の治療時の経時的な変化の意義、栄養や他のバイオマーカーも含む宿主側や病原体とその相互作用を含めより詳しい検討が望まれる。

倫理的な問題が比較的少ないHIV非感染の結核に関しては、基礎研究者との共同研究を含め当研究チームは様々な実績を作ってきた。東京大学大学院医学研究科人類遺伝学教室とHIV合併結核については、ネビ

ラピンとリファンピシンの相互作用や免疫再構築症候群の様な難題があるので、十分な検体数に基づく研究開発を計画している。死亡等の非成功の治療成績が多い理由として様々な原因がありうるが、宿主側の遺伝子等の要因、栄養素等も検討が必要である。タイ人の結核患者の多くの遺伝子で結核感受性を見ているので、新たに結核の治療成績を対象のフェノタイプとして解析する。HIV感染者、HIV感染結核患者とコントロールとなる通常の結核患者と正常タイ人検体の検体バンクを増加させる必要がある。

HIVコホートでは、結核感染をツベルクリン反応や、結核特異抗原に対するインターフェロン γ 産生能を見るQuantiFERON-TBで測定してあるので、新たな潜在性結核のバイオマーカーと結核感受性遺伝子検討の研究開発が進められている。

今回の活動により整備されるフィールド・ラボラトリーのデータベースと検体バンクの実績を基に、タイNIHはバイオバンク・ジャパン

<http://www.biobank.jp.org/> と類似した、タイ・バイオバンクとして発展させている。バイオバンク・ジャパンは東京大学や理化学研究所に拠点を置き、公益財団法人結核予防会複十字病院等の協力医療機関の参加の基に運営されている。日タイ双方のフィールド・検体を使う連携研究の進展が期待される。バイオバンク・ジャパンの規定に類似して、検体バンクは、よりオープンにして国立感染症研究所、東京大学や他機関の研究者も参画を促し共同研究を推進する。

将来的に、本フィールドを国際的なネットワーク (INDEPTH ネットワーク : An

International network of HDSS sites involved in demographic and health research in developing countries) に参画することで、研究レベルの向上に寄与すると考えられる。さらに、タイ国保健省・医科学局衛生研究所(Thai NIH: National Institute of Health, Ministry of Public Health, Thailand)は東南アジア地域のネットワークのハブとして活動しており、同様の機能を持つベトナム保健省 NIHE(National Institute of Hygiene and Epidemiology)との連携発展が期待される。

E. 結論

保健情報システム整備を実施し、HIV合併結核における栄養状況の予後に及ぼす影響を明らかにした。また、検体バンクの活用により基礎研究者との共同研究を実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kantipong P, Yamada N, Nampaisan O, Moolphate S, Yanai H, Harnsuthivatchakul C. Predictors of antiretroviral therapy regimen changes in Northern Thailand. *Bulletin of Department of Medical Services*, 2012;36(7) *in press*.
- 2) Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Promphittayarat W, Wattanapokayakit S, Promjai J, Yuliwulandari R, Wichukchinda N, Yowang A, Yamada N, Kantipong P, Takahashi A, Kubo M, Sawanpanyalert P, Kamatani N, Nakamura Y, Tokunaga

K Genome-wide association studies of tuberculosis in Asians identify distinct at-risk locus for young tuberculosis *Journal of Human Genetics* 2012 May 3. doi:10.1038/jhg.2012.35.

- 3) Pitabut N, Mahasirimongkol S, Yanai H, Ridruechai C, Sakurada S, Dhepakson P, Kantipong P, Piyaworawong S, Moolphate S, Hansudewechakul C, Yamada N, Keicho N, Okada M, Khusmith S. Decreased granulysin and increased interferon-gamma levels in plasma of patients with newly diagnosed and relapse tuberculosis. *Microbiol Immunol.* 2011 Aug;55(8):565-573. doi:10.1111/j.1348-0421.2011.00348.x. [Epub ahead of print]
 - 4) Ridruechai C, Sakurada S, Yanai H, Yamada N, Kantipong P, Piyaworawong S, Dhepakson P, Khusmith S, Keicho N. Association between circulating full-length osteopontin and IFN-γ with disease status of tuberculosis and response to successful treatment. *the Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 876-889 Volume 42 No. 4 July 2011
2. 学会発表
 - 1) 野内英樹、出井禎 菌と人の検体バンクによる結核の発症に関する要因研究(第2報) 第58回日本臨床検査医学会学術集会(一般口頭演題、抗酸菌 演題番号0-167)、岡山、2011年11月
 - 2) Nedsuwan S、野内英樹、et. al. タイ国チェンライ全県 2005-9 年結核登録患

者における HIV 感染毎の結核診断時
BMI と治療成功率・死亡率との相関
第 22 回日本疫学会学術総会、東京、
2012 年 1 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし。