

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

課題番号：H21-エイズ一般-002

研究代表者：和田裕一（国立病院機構仙台医療センター 院長）

研究分担者：喜多恒和（県立奈良病院 部長）、外川正生（大阪市立住吉市民病院 部長）、塚原優己（国立成育医療研究センター 医長）、大島教子（獨協医科大学 講師）、吉野直人（岩手医科大学医学部 准教授）、早川智（日本大学医学部 教授）

オーガナイザー：稲葉憲之（獨協医科大学学長）

1. 研究目的

本邦における HIV 感染妊娠症例の完全把握と予防対策による母子感染の完全阻止、および HIV 感染妊婦とその出生児の診療・支援体制の整備を目的とし、加えてその基盤となる研究の成果を挙げることを目的とした。

2. 研究方法 各分担の課題と研究方法を示す。

1) 妊婦 HIV 検査実施率および HIV 感染妊婦とその出生児の動向に関する全国調査（吉野分担班）：①全国の産科を有する病院に対し妊婦 HIV 検査実施率と HIV 感染妊婦の診療経験の有無を調査した。②全国の小児科を有する病院に感染妊婦より出生した児の調査を行った。③全国の分娩を取り扱う助産所における妊婦検査の実態を調査した。

2) HIV 感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築および HIV 感染妊婦の疫学的・臨床的情報解析（喜多分担班）：①吉野班の調査で得られた感染妊婦に対して 2 次調査を行い、データベースの更新を行った。これは小児科領域の調査結果と突き合わせて統合ファイル化して解析した。②データベースをもとに様々な角度から感染妊婦の実態や管理の状況を分析した。

3) HIV 感染女性から出生した子どもの実態調査と健康発達支援（外川分担班）：①全国調査で得られた結果について 2 次調査を実施してデータベースを更新した。②HIV 感染妊婦から出生した児の予後調査を行った。③HIV 陽性妊婦から生まれた児の発達発育支援に関する研究④出生児に対する AZT 暴露の影響について検討分析した。⑤HIV 暴露児のミトコンドリア量の検討を行った。

4) 妊婦に無用な不安を与えない妊婦 HIV 検査方式（栃木方式）の確立（大島分担班）：23 年度は地域にて施行した検査方式（栃木方式）の全国における実施状況の聞き取り調査を行った。

5) HIV 感染妊婦の診療体制（地域連携）整備に関する教育・啓発的研究（和田分担班）：①22 年度は飛び込み分娩の実態について、宮城県をひとつのモデルとして調査した。②23 年度は HIV 周産期救急時の地域連携モデルを検討し分析した。

6) わが国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関わる研究（塚原分担班）：①22 年度は「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂（第 6 版）を行った。②23 年度は感染女性のトータルライフサポートを目的とした小

冊子と医療従事者向けの小冊子の改訂を行った。

7) HIV 垂直感染に関わるリスク因子の解析（早川分担班）：LPS (TRL4) を介して活性化するシグナル経路が、HI 複製のどの部分に関与するかマイクロアレイ解析で検討した。

8) 教育・啓発活動（和田分担班）：横浜エイズ文化フォーラム、研究成果発表会等で性感染症、HIV 感染妊娠および母子感染について教育・啓発活動を行った。

（倫理面への配慮）調査研究に関しては、個人情報への守秘を遵守する。必要に応じて所属施設等で倫理委員会審査を受けた。ゲノム研究については施設倫理委員会、バイオリスク委員会の許可を受け、施設感染症ゲノム研究センターにおいて登録された研究者のみが実験を行った。

3. 研究結果

主な結果を下記に示した。

1. 妊婦 HIV 検査実施率および HIV 感染妊婦とその出生児の動向に関する全国調査（吉野分担班）：妊婦 HIV 検査率（病院調査）は 23 年度やや低下したが、この 3 年間 99%を超えた。助産所での HIV 検査について回答の得られた 138 施設の中で、一部の妊婦において検査確認が行われていない施設が 3 施設（2%）あり啓発が必要と考えられた。産婦人科調査で平成 23 年の HIV 感染妊婦はのべ 42 症例であった。小児科調査では HIV 感染妊婦から生まれた児の診療経験症例数は 25 例で、この 3 年間で 3 例の母子感染が確認された。

2. データベースの更新（喜多班、外川班）：23 年度産婦人科小児科統合データベースでは HIV 感染妊婦は 728 例となり前年度調査から 32 例増えた。小児科調査は HIV 感染妊婦から生まれた児の診療経験ありが新規 23 例、未報告追加 8 例で、詳細については家族の同意取得困難などで 18 例のみ明らかになったが、今年度は児の HIV 陽性例はなかった。

3. AZT 投与を受けた新生児の AZT トラフ血中濃度測定（外川班）：11 例の新生児の血中濃度は母体の 30～70 倍高く、また、AZT 濃度とヘモグロビン濃度に負の相関を認めた。

HIV 暴露児のミトコンドリア測定（外川班）：7 例 30 検体について測定した結果を解析中である。

4. 診療・支援体制整備に関する検討（和田班、喜多班）：未受診妊婦や飛び込み分娩が HIV 感染症でもひとつの問題として提起した。正確な頻度の確認は難しいが、データベースの解析では分娩直前や直後に HIV 感染が確認された症例

は694例中29例あり母子感染率はそれぞれ6.7%, 66.7%であった。宮城県での調査で飛び込み分娩の頻度は0.1~0.2%だった。HIV周産期緊急診療体制に関して、大都市では拠点病院間の情報共有が必ずしも行われていないとの意見がみられ整備の必要性が示唆された(和田班)。

5. 妊婦に無用な不安を与えないHIV検査方式(栃木方式)は、スクリーニング検査で2本採血し、1本を保存し偽陽性の場合そのまま精密検査が可能となるようにする方式であるが、現在全国展開をおこなう中で検査費用については各医療機関との契約であるが3,000円程度で行われているものの全国展開までは至っていない(大島班)。

6. HIV母子感染予防対策マニュアルの改訂(塚原班)：

平成19年度に第5版を刊行し、臨床の場において利用されてきた。22年度第6版を刊行され、今回は飛び込み分娩時などの緊急検査、各拠点病院の周産期医療体制、ハイリスク妊娠を併発した際の対策などを新たに記載した。23年度はHIV感染女性向けおよび医療支援者向けの小冊子の改訂を行った。

7. HIV垂直感染に関わるリスク因子の解析(早川分担班)：絨毛羊膜炎や細菌性膿症がHIV垂直感染のリスク因子となるが、現在まで嫌気性菌の産生する酪酸がHIV複製を活性化することを確認した。マイクロアレイ解析で妊娠中HAARTを受けた妊婦胎盤と産科的適応で帝王切開した妊婦胎盤で発現するmRNAの差異を確認した。

8. 教育啓発：エイズ予防財団主催の「国民向け研究成果発表会」やエイズ文化フォーラムin横浜に参加した他、日本エイズ学会、日本産科婦人科学会、性感染症学会等の学術講演会で妊婦のHIV感染症や性教育について発表討論した。

4. 考察

本研究班は今年度3年目であるが、この間HIV感染妊婦数の増加はみられなかったものの、平成18年以降なかった母子感染が21~22年で3例認められた。啓発活動や妊婦健診時の検査の公的補助の結果、妊娠初期のHIV検査実施率は99%を超えてきたにもかかわらず母子感染がみられたため問題となった。しかし、調べてみるとこれらの母子感染例は妊婦検診未受診~不定期受診など母子感染予防対策ははずれた症例であり、逆に今後の啓発の在り方についても問題提起がなされた結果となった。HIV領域に限らず未受診妊婦、飛び込み分娩は産科診療の中でハイリスク妊娠として問題となっており、新たな視点での総合的な対策も必要と考えられる。

診療体制の整備に関してデータベースから、近年多くのHIV感染妊婦の出産はエイズ拠点病院で対応しているが、地域によってはエイズ拠点病院が周産期・小児医療領域において機能していないことが確認されており、これは単に拠点病院の問題としてだけではなく周産期救急体制との関連性も含めて今後もさらに追及すべき問題と考えられる。

5. 自己評価

1) 達成度について

この3年間疫学調査・解析、啓発・教育活動については計画どおり実施できた。出生児に対するAZT暴露の影響に関する研究は症例数の少ないわが国の現状の中で、少数例についてはあるが、今回一定の傾向を示した。母子感染予防対策マニュアル作成は本研究班の重要な部分を占めている。改訂第6版を発売し臨床の場で利用が期待されるが、母子感染に関する海外のガイドラインの更新に伴い、さらなる情報発信が必要である。このマニュアルとHIV母子感染全国調査研究報告書は例年、医療関係施設や保健所、行政に送付してきたが、今年度は予算縮減の関係で送付する範囲が限られた。ネットでの配信もおこなっているが、十分な周知や啓発効果が得られたかや疑問が残る。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV感染妊婦のスクリーニングと感染妊婦発生状況および母子感染に関するわが国で唯一の臨床的・疫学的調査であり、平成11年度からの推移が明らかとなる貴重な資料である。HIV感染妊婦とその出生児の実態は産科・小児科共同でデータベース化しており、個々の問題についての解決の足掛かりとなる情報や世界各国の状況との比較などが即時に入手可能となっている。母子感染予防対策マニュアルはわが国の妊婦HIV診療のテキストとしての利用が期待される。

3) 今後の展望について

疫学調査の継続は今後も重要である。1次調査の回答率低下はHIVへの関心の低さ、2次調査の情報収集の難しさは個人情報への壁が関係していると考えられるが、地道な啓発活動が必要である。わが国独自のHIV母子感染予防マニュアルは疫学情報、対応マニュアル、研究成果を網羅しており、ガイドラインの更新、治療薬の開発などに従って最新の情報を網羅して改訂すべきである。診療・支援体制の整備に関する研究は感染妊婦と出生児を長期にわたってより良くサポートするために今後も重要と考えられる。

6. 結論

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

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)
なし

研究発表

研究代表者

和田裕一

論文(和文)

- 1) 和田裕一、喜多恒和. 特集 母体感染症 up to date ―ヒト免疫不全ウイルス(HIV)―、周産期医学 2011; 41(2) : 211-216
- 2) 和田裕一、蓮尾泰之、喜多恒和、塚原優己、外川正生、吉野直人、稲葉憲之: わが国における HIV 感染妊婦の対応. 日本臨床 Vol168, No3 2010 年 3 月

研究分担者

外川正生

論文(英文)

- 1) Atsushi Kaida, Hideyuki Kubo, Kohichi Takakura, Masao Togawa, Masashi Shiomi, Urara Kohdera, Nobuhiro Iritani. Molecular epidemiology of human rhinovirus C in patients with acute respiratory tract infections in Osaka city, Japan. Japanese journal of infectious diseases. 64: 448-492, 2011.
- 2) Atsushi Kaida, Hideyuki Kubo, Jun-Ichiro Sekiguchi, Urara Kohdera, Masao Togawa, Masashi Shiomi, Toshinori Nishigaki, Nobuhiro Iritani. Enterovirus 68 in children with acute respiratory tract infections, Osaka, Japan. Emerging infectious diseases. 17: 1494-1497, 2011.
- 3) Saitoh A, Sarles E, Capparelli E, Aweeka F, Singh KK, Kovacs A, Burchett SK, Wiznia A, Nachman S, Fenton S, Spector SA. CYP2C19 Genetic Variants Affect Nelfinavir Pharmacokinetics and Virologic Response in HIV-1 Infected Children Receiving HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010, 54 (285-9)
- 4) Ohishi A, Takahashi S, Ito Y, Ohishi Y, Tsukamoto K, Nanba Y, Ito N, Kakiuchi S, Saitoh A, Morotomi M, Nakamura T. Bifidobacterium septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele. *J Pediatr* 2010, 156 (679-81)
- 5) Kiyoko Kamibeppu, Iori Sato, Misato Honda, Shuichi Ozono, Nahoko Sakamoto, Tsuyako Iwai, Jun Okamura, Keiko Asami, Naoko Maeda, Hiroko Inada, Naoko Kakee, Keizo Horibe, and Yasushi Ishida. Mental health among young adult survivors of childhood cancer and their siblings including posttraumatic growth. *Journal of Cancer Survivorship* 2010, 4 (303-312)
- 6) Yasushi Ishida, Misato Honda, Shuichi Ozono, Jun Okamura, Keiko Asami, Naoko Maeda, Naoko Sakamoto, Hiroko Inada, Tsuyako Iwai, Kiyoko Kamibeppu, Naoko Kakee, Keizo Horibe. Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: Part 1. Impact of stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2010, 91 (865-876)
- 7) Yasushi Ishida, Naoko Sakamoto, Kiyoko Kamibeppu, Naoko Kakee, Tsuyako Iwai, Shuichi Ozono, Naoko Maeda, Jun Okamura, Keiko Asami, Hiroko Inada, Misato Honda, Keizo Horibe. Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: Part 1. Impact of radiotherapy. *Int J Hematol* 2010, 92 (95-104)
- 8) Shoji K, Ito Y, Inoue N, Adachi S, Fujimaru T, Nakamura T, Nishina S, Azuma N, and Saitoh A. Is a Six-Week Course of Ganciclovir Therapy Effective for Chorioretinitis in Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection? *J Pediatr* 2010, 157 (331-3)
- 9) Naoko MAEDA, Keizo HORIBE, Koji KATO, Seiji KOJIMA, Masahito TSURUSAWA: Survey of childhood cancer survivors who stopped follow-up physician visits. *PediatrInt* 2010, 52 (806-812)

論文(和文)

- 1) 外川正生, 小児における HIV/AIDS の臨床像とその対応, 日本臨床, 2010, 68 (444-449)
- 2) 外川正生, 塚原優己, 喜多恒和, 蓮尾泰之, 大金美和, 榎本てる子, 辻麻理子, 吉野直人, 稲葉憲之, 和田裕一 「Mother and children」 PLWHA 女性の周産期医療と子育てをめぐる諸問題 日本エイズ学会誌 2009, 11(131-135)

喜多恒和

論文(英文)

- 1) Kita T, Yoshino N, Tsukahara Y, Togawa M, Inaba N, Wada Y. Epidemiological study on prevalence of HIV infected pregnant women and evaluation of trans-vaginal delivery regarding to prevention of mother-to-child transmission. CHALLENGING PRACTICES ON HIV/AIDS IN JAPAN 2008, Japanese Foundation for AIDS Prevention, Tokyo, pp100-102
- 2) Takeshita S, Kita T, Motoike Y, Umezawa K, Sugisaki S, Matsumoto S, Matsumoto Y, Ryo E, and Ayabe T. Postoperative concurrent chemoradiotherapy for the high-risk uterine cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36 (5) : 1009-1014
- 3) Takano M, Kikuchi Y, Asakawa T, Goto T, Kita T, Kudoh K, Kigawa J, Sakuragi N, Sakamoto M, Sugiyama T, Yaegashi N, Tsuda H, Seto H, Shiwa M. Identification of potential serum markers for endometrial cancer using protein expression profiling. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 136 (3) : 475-481
- 4) Saunders RA, Fujii K, Alabanza L, Ravatn R, Kita T, Kudoh K, Oka M, Chin KV. Altered phospholipid transfer protein gene expression and serum lipid profile by topotecan. *Biochem Pharmacol*. 2010; 80 (3) : 362-9

論文(和文)

- 1) 喜多恒和、外川正生、塚原優己、和田裕一. HIV の母子感染と HIV 陽性妊婦の管理、母子感染(川名尚、小島俊行編集) pp290-298、金原出版、東京、2011
- 2) 喜多恒和. HIV 感染妊娠の最新情報、日産婦医会報 2011; 63(2) : 10-11
- 3) 喜多恒和. II. 感染症、4. HIV. (増刊号 産婦人科検査マニュアル)、産科と婦人科 2010; 77 : 50-55

塚原優己

- 1) Minakami H, Hiramatsu Y, Koresawa M, Fujii T, Hamada H, Iitsuka Y, Ikeda T, Ishikawa H, Ishimoto H, Itoh H, Kanayama N, Kasuga Y, Kawabata M, Konishi I, Matsubara S, Matsuda H, Murakoshi T, Ohkuchi A, Okai T, Saito S, Sakai M, Satoh S, Sekizawa A, Suzuki M, Takahashi T, Tokunaga A, Tsukahara Y, Yoshikawa H. Guidelines

for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2011 edition. • J Obstet Gynaecol Res. 2011 Sep;37(9):1174-1197. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01653.x. Epub 2011 Sep 15.

- 2) Hironori Takahashi, Noriyoshi Watanabe, Rika Sugibayashi, Hiroaki Aoki, Makiko Egawa, Aiko Sasaki, Yuki Tsukahara, Takahiko Kubo, Haruhiko Sago • Increased rate of cesarean section in primiparous women aged 40 years or more: A single center study in Japan • Archives of Gynecology and Obstetrics (in press)
- 3) 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. • A Human Immunodeficiency Virus Screening Algorithm to Address the High Rate of False-Positive Results in Pregnant Women in Japan. • PLoS ONE • 2010 • 5(2) • (e9382)

論文 (和文)

- 4) 塚原優己、阿部真理子、喜多恒和、高田知恵子、佐久本薫、大金美和、外川正生、吉野直人、稲葉憲之、和田裕一 • 第24回日本エイズ学会シンポジウム記録女性のセクシャルヘルスと HIV 感染 • 日本エイズ学会誌 • 2011 • 13 • 120-122
- 5) 塚原優己、谷口晴記、井上孝実、山田里佳、源河いくみ、大金美和、外川正生、喜多恒和、和田裕一 • 特集: 周産期感染症対策マニュアル母子感染 HIV ウイルス • 産婦人科の実際 • 2011 • 60 • (405-417)
- 6) 谷口晴記、井上孝実、大金美和、山田里佳、源河いくみ、佐野(嶋)貴子、辻麻理子、内山正子、沼直美、渡邊英恵、喜多恒和、外川正生、塚原優己 • わが国独自の「HIV 母子感染予防対策マニュアル」改訂の骨子 • 産婦人科の実際 2009 • 58 (445-451)
- 7) 山田里佳、塚原優己、谷口晴記、外川正生、喜多恒和、稲葉憲之、和田裕一 • ハイリスク妊婦への情報提供集 HIV • 周産期医学 • 2009 • 39 • (285-290)
- 8) 源河いくみ、山田里佳、谷口晴記、小林裕幸、喜多恒和、稲葉憲之、和田裕一、塚原優己 • HIV 母子感染予防のための薬物療法 • 周産期医学 • 2009 • 39 • (1569-1576)

大島教子

論文 (英文)

- 1) Shoda A, Hayashi M, Takayama N, Oshima K, Nishikawa M, Okazaki T, Negishi M, Hayashida S, Watanabe H, Inaba N : Maternal screening and postpartum vaccination for measles infection in Japan: a cohort study : BJOG 118 : 88 - 92, 2011
- 2) Takakura S, Takano M, Takahashi F, Saito T, Aoki D, Inaba N, Noda K, Sugiyama T, Ochiai K : Randomized Phase II Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Therapy Versus Irinotecan Plus Cisplatin Therapy as First-Line Chemotherapy for Clear Cell Adenocarcinoma of the Ovary : A JGOG Study : Int J Gynecological Cancer 20 : 240-247, 2010
- 3) Koyano S, Hamasaki Y, Ishikawa, Yamazaki S, Arai S, Watanabe H, Inaba N, Hatamochi A : Is annular erythema developing in a pregnant patient with Sjogren's syndrome a predictor of potential neonatal lupus erythematosus in the infant? Journal of Dermatology 37 : 1000-1003, 2010
- 4) Oishi A, Takahashi K, Ohmichi M, Mochizuki Y, Inaba N, Kurachi H. : Role of glucocorticoid receptor in the inhibitory effect of medroxyprogesterone acetate on the estrogen-induced endothelial nitric oxide synthase phosphorylation in human umbilical vein endothelial cells. : FertilSteril 95 : 1168-1170, 2010

論文 (和文)

- 5) 稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、根岸正実、林田志峯、稲葉未知世、和田裕一、喜多恒和、外川正生、塚原優己、名取道也、牛島廣治、戸谷良造、五味淵秀人、早川 智、尾崎由和、吉野直人、田中憲一、熊 曙康 : 周産期における HIV/エイズ、その現状と対策 - 厚労省研究班の成績とともに : 臨床婦人科産科 63 : 151-155, 2009-214, 2009
- 6) 稲葉憲之、大島教子、林田志峯、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、稲葉未知世、根岸正実、多田和美、稲葉不知之、田所 望、深澤一雄、渡辺 博、高見澤裕吉、熊 曙康、和田裕一、喜多恒和、外川正生、塚原優己、早川 智、吉野直人、戸谷良造 : HBV、HCV、HIV スクリーニング ペリネイタルケア 28 : 40-44 2009
- 7) 稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、根岸正実、林田志峯、稲葉未知世、和田裕一、喜多恒和、外川正生、塚原優己、名取道也、牛島廣治、戸谷良造、五味淵秀人、早川 智、尾崎由和、吉野直人、田中憲一、熊 曙康 : 周産期における HIV/エイズ、その現状と対策 - 厚労省研究班の成績をもとに : 臨床婦人科産科 63 : 151-155, 2009

吉野直人

論文 (英文)

- 1) Yoshino N, Kanekiyo M, Hagiwara Y, Okamura T, Someya K, Matsuo K, Ami Y, Sato S, Yamamoto N, Honda M. Intradermal delivery of recombinant vaccinia virus vector DIs induces gut-mucosal immunity. Scand J Immunol. 72(2):98-105, Aug. 2010.
- 2) Murakami T, Eda Y, Nakasone T, Ami Y, Someya K, Yoshino N, Kaizu M, Izumi Y, Matsui H, Shinohara K, Yamamoto N, Honda M. Postinfection passive transfer of KD-247 protects against SHIV-induced CD4⁺ T-cell loss in macaque lymphoid tissue. AIDS 23(12):1485-1494, Jul. 2009.
- 3) Yoshino N, Fujihashi K, Hagiwara Y, Kanno H, Takahashi K, Kobayashi R, Inaba N, Noda M, Sato S. Co-administration of cholera toxin and apple polyphenol extract as a novel and safe mucosal adjuvant strategy. Vaccine 27(35):4808-4817, Jul, 2009.

口頭発表 (国際学会)

- 1) Yoshino N, Ami Y, Hirai A, Suzaki Y, Sato S. Suppression of cholera toxin-induced diarrhea by translingual vaccination. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. (13th International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology). Sep. 2011, Sapporo, Japan.
- 2) Yoshino N, Ami Y, Hirai A, Suzaki Y, Sato S. Translingual vaccination induces an effective mucosal immunity. 14th International Congress of Immunology. Aug. 2010, Kobe, Japan.

早川 智

- 1) Negishi M et al. Lipopolysaccharid(LPS) induced Interferon(IFN)- γ production by decidual mononuclear cells is Interleukin(IL)-2 and IL-12 dependent. submitted
- 2) Trinh QD et al. H3N2 influenza A virus replicates in immortalized human first trimester trophoblast cell lines and induces their rapid apoptosis. Am J Reprod Immunol. 2009 Sep;62(3):139-46

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

課題番号：H21-エイズ一般-003

研究代表者：田中 憲一（新潟大学医学部 教授）

研究分担者：花房 秀次（荻窪病院 理事長）、加藤 真吾（慶應義塾大学医学部 講師）、兼子 智（東京歯科大学市川病院 講師）、高桑 好一（新潟大学歯学総合病院 教授）、八幡 哲郎（新潟大学医学部 准教授）、久慈直昭（慶應義塾大学医学部 講師）、宇都宮龍馬（旭化成クラレメディカル株式会社・アフエレンス事業部・学術部 課長）

1. 研究目的

本研究班では、HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対し、HIV ウイルスを除去した夫精子を用いた体外受精-胚移植を実施しより安全に妊娠するような取り組みを行い、大きな成果を挙げてきた（AIDS 20:967-973, 2006、Jpn. J. Infect. Dis. 62:173-176, 2009）。しかし、現在の改良型 Percoll-swim up 法による精液中の HIV 除去法では精子数の減少が大きいことに加え手技が煩雑であることより、実施症例数に加えて、施設数も限定されている。以上より、本申請課題においては、より簡便でなおかつ女性に負担の少ない精子分離法の確立を行うと同時に、本療法の安全性のさらなる確認を行い、実施施設の拡大を目指し、希望者の要望に沿うための条件整備を行う。

2. 研究方法

1) ヒト精子凍結保存の最適化に関する研究：新規可変型 2 重腔チューブを用いる液体チツソ直接投入法による凍結とバーコードシステムによる取り違い防止に関する研究；これまで、融解時には速い温度上昇を必要とするため、内容器として熱伝導性が良好な PCR チューブを使用してきた。本年度は取り違い防止を考慮したシステム導入を目的として、底部に医療用バーコードを刻印した肉厚容器の使用が可能であるかを検討した。2) HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する生殖補助医療の応用拡大のためのシステム構築に関する研究：過去の研究の成果をもとに、HIV 陽性男性、HIV 陰性女性夫婦のより安全な妊娠のため臨床的検討を行う。実施に先立ち、担当医師による説明、カウンセラーによる患者の意思確認を行い、インフォームドコンセントを得る。体外受精-胚移植に際しては、精子浮遊液中および胚移植直前に受精卵培養液中に HIV ウィルスが検出されないことを確認する。胚移植実施後は、1 か月ごとに抗 HIV 抗体および HIV-RNA 検査を行い、これを 3 か月間実施し、二次感染のないことを確認する。また、本治療法の普及を目指して、HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する生殖補助医療に関する講習会を企画した。3) 中空糸膜ウイルス除去カラムによる、より効率的な精液中 HIV 除去方法の開発：HCV 感染患者の血液中のウイルスを除去するために VRAD 療法として応用されている中空糸膜を使用して HIV 感染男性患者の精液中から HIV を除去するための精液用中空糸膜型カラムの試作した。カラムによる洗浄を行った後の HIV-RNA、さらに HIV-DNA の残存について検討した。4) HIV 洗浄精子及び受精卵培養液に HIV-1 RNA/DNA が存在しないことの確認に関する研究：HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する生殖補助医療を安全に実施するため、HIV 洗浄精子及び受精卵培養液に HIV-1 RNA/DNA が存在しないことを超高感度 HIV-1 遺伝子検査法により確認した。

（倫理面への配慮）

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

3. 研究結果

1) ヒト精子凍結保存の最適化に関する研究：新規可変型 2 重腔チューブを用いる液体チツソ直接投入法による凍結とバーコードシステムによる取り違い防止に関する研究；本法では外容器に氏名、凍結日等の患者情報を人が記載する。洗浄、凍結保護剤で平衡化した精子は内容器に充填し、氏名を人が記載する。さらに外容器キャップに 10 色のカラーキャップを装着した。バーコードの導入、コンピュータ管理をすれば、患者取り違いはなくなると単純に考えがちであるが、バーコードリーダーの読み取りミスは人が感知することができない。一般に医療現場では、医師、看護師等の複数人によるダブルチェックが推奨されるが、情報管理学の立場からは思考アルゴリズムが異なる人とコンピュータの組み合わせによるダブルチェックが精度向上に有効である。また人が視覚情報を認識するのに、手書き文字と色の組み合わせは複数情報の統一の観点から有効である。ファイルメーカー等のソフトウェアを用いてバーコード情報を読み取り、人がコンピュータ上に記載された氏名等の患者情報、カラーキャップを識別することにより高精度なチェックが可能となった。

2) HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する生殖補助医療の応用拡大のためのシステム構築に関する研究：平成 23 年前半期において、新潟大学において体外受精を実施した患者夫婦の数は 6 組であり、7 回の体外受精を実施した。2001 年以降では 53 組の夫婦を対象として実施している。患者夫婦の居住地は以下のとおりである。北海道・東北地方 7 組、関東地方 19 組、中部地方 4 組、近畿地方 11 組、中国・四国地方 6 組、九州地方 6 組。これらの患者夫婦に対し、HIV ウィルス除去夫精液を用いた体外受精-胚移植を実施しているが、91 周期の採卵を実施した。このうち 28 周期で妊娠が成立、凍結胚移植を行った 26 周期中 7 周期で妊娠が成立した。35 周期の妊娠中 27 妊娠が継続、8 妊娠が流産に至った。生児を獲得した患者夫婦は 53 組中 27 組（50.9%）であった。いずれの症例についても、妻および出生児に HIV 感染は認められなかった。夫婦ともに HIV 陽性の夫婦については通常の性交渉による妊娠により妻の superinfection の問題が存在し、夫の洗浄精子を用いた体外受精-胚移植の応用も検討する必要があるため、新潟

大学倫理委員会の承認及び日本産科婦人科学会倫理委員会への登録を終え、昨年度に引き続き体外受精を試みたが、現時点では妊娠に至っていない。また、上記のように患者の居住地が全国に分布していることから、HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する生殖補助医療の応用拡大が重要と判断され、全国のエイズブロック拠点病院スタッフを対象とした本治療に関する講習会を年度内に予定している。

3) 中空糸膜ウイルス除去カラムによる、より効率的な精液中 HIV 除去方法の開発：種々のカラムを作成、ウイルス除去効率が、精子運動率に影響を及ぼさないカラムの試作に成功した。B60 カラムが至適カラムであることを確認し、本カラムを用いて 10 名の未治療の HIV 感染男性の精液を用いて Nested PCR により HIV-RNA および HIV-DNA の除去効率に関して検討を行った。B60 カラムによる 3 回の洗浄までは HIV-RNA が認められていたが、6 回以上の洗浄では HIV-RNA は認められなかった。HIV DNA に関しても 6 回以上の洗浄では認められなかった。4) HIV 洗浄精子及び受精卵培養液に HIV-1 RNA/DNA が存在しないことの確認に関する研究：洗浄精子の一部、受精卵培養液あるいは母子の血液血漿から QIAGEN 社の QIAamp MinElute Virus Kit を用いて RNA/DNA を精製した。また、HIV 陽性男性あるいは母子の末梢血単核球から QIAamp DNA Blood Kit を用いて DNA を精製した。これらの検体を対象に HIV-1 env 遺伝子 V3 領域を標的とする RT-nested PCR により HIV-1 RNA/DNA を検査した。洗浄精子 40 件 (20 人)、受精卵培養液 42 件 (24 人)、母子の血液 25 件 (17 人) について HIV 遺伝子検査を実施した。結果はすべて陰性であった。

4. 考察

精子の保存法に関しては、前年度までの研究で、ヒト精子凍結保存の最適化に関する研究で、超急速保存法に比べ、緩速凍結法の有用性が高いことを示した。今年度の研究では、精子保存管理における安全性について検討した。一般的には 2 次元バーコードは民生用に汎用される QR コードが有名である。本法は携帯電話等で簡単に解読可能であり、個人情報取り扱いにおいて不適當である。本研究では data matrix 型バーコードを導入した。これは携帯電話では解読不能であり、また刻印されたバーコードの 30% 程度が欠落しても解読可能な高い冗長性を有している。HIV 除去精子を用いる ART では、培養操作が必須であり、上述したバーコード管理が単に精子保存に留まらず、採卵、媒精、顕微授精、培養、胚移植、更には HIV 除去確認の PCR 等の全操作を総合的に管理することが理想と考えられる。HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精-胚移植の臨床応用については、引き続き臨床応用を進めてその有用性を確認している。現時点で本治療の実施施設が新潟および東京の 2 施設しかなく、全国に実施施設を広げるための講習会を企画しているが、今後ともこのような活動が重要と判断している。現在、HIV 感染男性/非感染女性に対する夫婦間および母子間の HIV 感染を防ぐための妊娠に対して、改良型 Percoll-swim up 法による精液中の HIV 除去法による医学的介入を行っている。これまでの研究において、本方法によりほぼ確実に HIV は除去されるものの精子数の減少が大きく人工授精の応用には困難な状況であった。新

たに開発した中空糸膜カラムにより、精子回収率を高めつつ、より簡便・効率的に精液から HIV RNA および HIV DNA を除去することが可能であった。B60 カラムによる 6-10 回の洗浄が至適条件であった。これらのことから人工授精への応用も視野に入れることが可能と判断された。

5. 自己評価

1) 達成度について

精子の保存法に関しては、前年度までの研究で、ヒト精子凍結保存の最適化に関する研究で、超急速保存法に比べ、緩速凍結法の有用性が高いことを示した。今年度の研究では、精子保存管理における安全性について検討し実施可能な方法を確立した。HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精-胚移植の臨床応用については、引き続き臨床応用を進めてその有用性を確認しており、治療を受けた方々が安全に生児に恵まれる状況を継続している。また、全国に実施施設を広げるための活動を実践できている。中空糸膜ウイルス除去カラムによる、より効率的な精液中 HIV 除去方法の開発に関しては、至適カラムがあることを確認し、本カラムを用いて未治療の HIV 感染男性の精液を用いた洗浄により HIV-RNA、HIV DNA の除去を確認しており、今後の人工授精への応用の基礎的検討をなしたものと判断している。

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 陽性男性、陰性女性夫婦が安全に妊娠しうることを目的とした極めて意義深い研究である。2008 年、スイスのエイズ委員会が抗 HIV 療法により血中ウイルス量が検出限界以下に抑制され他の性感染症がなければ、性交渉での HIV 感染の危険性はなくコンドーム装着の必要もないと発表したが、十分なエビデンスに乏しいというのが世界のコンセンサスであり (AIDS, 23:1397-1404, 2009, AIDS, 23:1431-1433, 2009) 安全かつ簡便なウイルス除去が求められ、本法の必要性が再認識されている。

3) 今後の展望について

本研究は、HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対するより簡便かつ安全な生殖医療確立を目指し実施してきたが、初期の目的をほぼ達成している。今後も本治療の有効性、安全性、より簡便な人工授精の応用のため、本研究内容の継続が必要と判断される。

6. 結論

精子の凍結保存法では、より洗浄精液のより安全な保存法を確立した。HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精-胚移植の応用については安全性、有効性を確実に検証し、実施施設の拡大のための活動を継続した。中空糸膜を用いた精子洗浄により期待する結果が得られたことより、人工授精の実施が期待される。

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

田中憲一

- 1) Quan J, Yahata T, Adachi S, Yoshihara K, Tanaka K: Identification of receptor tyrosine kinase, discoidin domain receptor 1 (DDR1), as a potential biomarker for serous ovarian cancer. *Int J Mol Sci*, 31:971-982, 2011.
- 2) Nonaka T, Takakuwa K, Tanaka K: Analysis of the polymorphisms of genes coding biotransformation enzymes in recurrent miscarriage in the Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res*, 37: 1352-1358, 2011.
- 3) Yoshihara K, Tajima A, Adachi S, Quan J, Sekine M, Kase H, Yahata T, Inoue I, Tanaka K: Germline copy number variations in BRCA1-associated ovarian cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer*, 50: 167-177, 2011.

研究分担者

高桑好一

- 1) 高桑好一: インフルエンザの最新知識 Q&A 2012 パンデミック H1N1 ~2009の終焉を迎えて~ IV. パンデミック H1N1 2009の臨床像 産科 編者 鈴木宏、渡辺彰、2012年発行予定、医薬ジャーナル社。

口頭発表

国内

- 1) Takakuwa K: Studies on the efficacy of immunotherapy using paternal mononuclear cells for patients with infertility. 16th World Congress on In Vitro Fertilization, Tokyo, September, 2011.
- 2) 加嶋克則、高桑好一、渡邊亜由子、藤田和之: HIV感染男性非感染女性夫婦に対する体外受精 - 胚移植の臨床成績について: 第56回日本生殖医学会、横浜、2011年12月

花房秀次

- 1) Shirahata A, Fukutake K, Mimaya J, Takamatsu J, Shima M, Hanabusa H, Takedani H, Takashima Y, Matsushita T, Tawa A, Higasa S, Takata N, Sakai M, Kawakami K, Ohashi Y, Saito H: Clinical pharmacological study of a plasma-derived factor VIIa and factor X mixture (MC710) in haemophilia patients with inhibitors – Phase I trial. *Haemophilia*, 18: 94-101, 2012.

加藤真吾

- 1) 加藤真吾: HIV検査およびHIV関連検査. *化学療法の領域* 27:71-77, 2011.
- 2) 加藤真吾, 今井光信: HIV検査の新たな展開. *日本エイズ学会誌* 13:132-136, 2011.



研究課題：多施設共同研究を通じた新規治療戦略作成に関する研究

課題番号：H22—エイズ—一般—001

研究代表者：岡 慎一（(独) 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター センター長）

研究分担者：田邊嘉也（新潟大学医歯学総合病院第二内科 准教授）、田沼 順子（(独) 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター 専門外来医長）

1. 研究目的

国内で日本人による臨床研究を行わなければならない理由は、しばしば欧米のガイドラインに従うと、体格差や人種差などから予期せぬ副作用を経験することによる。今回の研究は、すでに行っていた多施設臨床研究 RCT (ET 試験) と新たに開始した HIV 感染症の病状の進行を検証する臨床研究 (EACH Cohort 研究) と多施設共同 RCT (SPARE 試験) からなる。この班による多施設臨床研究を通じて、日本からの成績を世界に向け発信することを目的としている。今回の研究では、多施設共同研究を主体としているが、ET 試験も SPARE 試験も基本的な問題点は、日本人におけるテノホビル (TFV) の腎障害にある。したがって、副次的な研究として TFV の腎障害機序を探るため、近位尿管由来培養細胞を用いて特異的分子の発現・機能変化など基礎的検討も行う。

2. 研究方法

① ET試験

アタザナビルを固定し、エプジコム (EPZ) とツルバダ (TVB) をランダム割り付けする多施設共同前向き臨床試験である。田邊分担研究者とACCデータセンターにより、組み入れ後1年間の治療経過の観察を行い、症例固定、データ解析を行う。

② 急性期患者の病状の進行解析研究 (EACH Cohort研究)

病状の進行が早まっているという仮説を検証するため、多施設および多国間で利用できるデータベースを完成させた。H23年度末よりこのデータベースを用いた急性期患者の登録を多施設で行いたい。この研究は、それぞれの協力施設がデータを収集するため、また、将来的には東アジアにも拡大していきたいために、East Asia Clinical HIV Cohort (EACH Cohort) と命名した。

③ 新しい治療法を目指した多施設共同臨床試験 (SPARE 試験)

この試験は、LPV/r+TVB で治療している患者を組み入れ、くじ引きにて、同じ治療継続群と DRV/r+RAL の NRTI spare 群に割り付け、腎機能の経過を観察することを主目的とした多施設共同の RCT である。副次目的として NRTI spare による治療成功率や、脂質代謝異常の経過なども検討する。本臨床試験は、本研究の主目的をとり、(Switch to Prizista And Raltegravir to Evaluate estimated glomerular filtration rate) SPARE 試験とした。主目的を腎機能の改善とポイントを絞ることにより、症例数は 1 群 27 例の合計 54 例で有意差が出せる予定である。

④ HAART 関連腎障害—TFV による尿管障害の解析

近位尿管由来培養細胞を収集し、特有のトランスポーター (OAT1、OAT3、MRP4、NHE3、NaPi II a、SGLT2、URAT1) やスカベンジャー受容体メガリンなど膜機能担体の有無を RT-PCR 実験で検討する。テノホビルや同様に尿管障害を来すゲンタマイシン (GM) を培養細胞に添加し、細胞毒性の違いや各担体の mRNA 発現量 (real-time RT-PCR)、蛋白量 (ウェスタンブロット)、機能 (^{125}I 標識リガンドの取り込み処理能力) の変動や可逆性を比較検討する。

(倫理面への配慮)

多施設共同研究に参加するすべての施設で倫理委員会の承認を得ており、「臨床試験に関する倫理指針」(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省)および「疫学研究に関する倫理指針 (平成 14 年 6 月 17 日制定、平成 19 年 8 月 16 日全部改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正、文部科学省、厚生労働省)」に準拠して実施する。

3. 研究結果

① ET studyでは、H23年度で観察期間を終了、データの固定を行った。組み入れ数は104例であり、この組み入れ期間に予定症例数の240例に到達できず、2群間の非劣性を証明することは不可能である。したがって、日本人におけるNRTIの副作用解析に主目的を変更する。一方、副作用解析は、症例数が必要なため、retrospective解析も本臨床試験とは別に行い、やはりツルバダの方が腎機能低下の大きいことが明らかとなった。ET試験を行うきっかけとなったツルバダの日本人に対する腎障害に関し、やはり同様にretrospectiveな解析を行ったが、体重の軽い日本人では欧米に比べ腎機能の低下する比率が高いことが明らかとなった。

② EACH Cohort研究では、多施設のデータを収集するため昨年までに開発してきたデータベースの内容を充実させ、かつ一部改良して後ろ向きの患者登録を可能とした。これまでに国立国際医療研究センターにおいて早期HIV感染症と診断された120例について、登録を行った。また、他の国内7施設から参加の申し入れがあり、1施設にて倫理審査が完了した。また、検体バンクの創設と運用規則の整備を行った。

③ SPARE 試験は、各施設において倫理委員会の承認を得たのち H23 年 2 月に組み入れ開始、H23 年 12 月末で終了予定であるが、12 月 25 日現在組み入れ数 57 例と、予定症例を満たしている。H24 年度は、結果観察期間となり、H25 年度に結果報告を行うことが出来

る。

- ④ HAART 関連腎障害-TFV による尿細管障害の解析では、OK 細胞に TFV 及び GM を添加し、ミトコンドリア機能やリソソーム機能、タンパク合成能などに関する細胞毒性がどちらも濃度依存的に起こることを確認したが、その傾向に差は認めなかった。mRNA 発現については、MRP4 は両薬剤負荷にて上昇したが、メガリン、NaPi II a、NHE3、SGLT などの変動はやや異なった傾向が示唆された。メガリンに関しては mRNA のほか蛋白量の変動や、 β 2-MG など低分子蛋白尿を呈する Fanconi 症候群の細胞実験モデルとして ^{125}I 標識リガンド (β 2-MG、アルブミン) 取り込み処理機能の変動も解析し、各薬剤負荷でいずれも低下を認めたが、TFV では負荷解除後に回復する可逆性を認めたのに対し、GM では負荷解除後にも障害が進行するという、逆の傾向を認めた。この傾向の差は β 2-MG 取り込み処理機能の段階で特に顕著であった。

4. 考察

ET 試験では、日本で初めての非劣性を証明する RCT として計画、実施してきたが、症例数が目標に達することが出来ず、副作用を中心に解析することになってしまった。しかし、この試験を補完するために行った retrospective 解析の結果は、論文にすることが出来た。また、SPARE 試験では、ツルバダ中止後の腎機能の回復を主要目的としているが、この臨床試験を補完する実験で、TFV 及び GM は共に近位尿細管細胞障害を来すが、細胞内への取り込み経路、排泄経路などは異なっており、臨床的な毒性の違いにも関わっていると思われる。近年いわれているミトコンドリアの障害傾向などに関しては違いを認めなかったが、メガリンの機能レベルでの障害、特にその可逆性に関して著明な差が認められ、これは TFV の尿細管障害・腎障害が臨床的に可逆性という特徴を裏付けている可能性がある。臨床試験でもこの実験の結果をさらに補完することが出来ればお互いの研究成果をさらに確実なものにすることが出来る。

コホート研究は、出来るだけ多くの施設で時間をかけ行うことが望ましい。このためには、はじめにしっかりとデータベースを構築しておく必要がある。今回、データベース構築に時間がかかったのはこのためである。引き続

きコホートの拡大に努めていきたい。

5. 自己評価

1) 達成度について

ET 試験は、目標症例数に達しなかったが、補完して行った後ろ向き解析では 2 つの論文をまとめることが出来た。EACH Cohort 研究は、長期に多施設で利用できるデータベースが完成したことから今年度の目標を達成した。SPARE 試験は、予定通り 12 月末で目標症例数を組み入れることが出来た。途中経過として 100%の達成度である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

2 つの臨床研究が関連する TFV は臨床的に重要性を増しており、主な副作用の一つである腎障害の克服につながれば非常に有意義であり、学術的・国際的・社会的意義は大きい。優れた研究成果を上げるためには、長期的な視点に立ち一定の規模をもつコホートを設立することが不可欠であり、本研究プロジェクトの社会的意義は大きい。

3) 今後の展望について

今回の前向き試験、及び補完する後ろ向き研究の結果から日本人においては、アバカビルの重要性が高いことが明らかになった。今後、逆転写酵素阻害薬を使用しない、新しい組み合わせの治療法が可能になることを期待したい。コホート研究では、来年度はデータベースを多施設に設置し、最適なデータ収集法を検討する。

6. 結論

この研究を通じて、日本で 2 つの RCT を行っている。特に、SPARE 試験では、1 年で予定症例数の組み入れを終えることが出来た。また、臨床試験を補完する基礎的検討により、テノホビルによる尿細管細胞障害はアミノグリコシド系とは異なる特性があることが分かった。多施設共同 HIV 感染者コホート研究において、予定した症例数の登録とデータベースの開発が完了した。今後は、早期 HIV 感染者の予後を解析するとともに、コホートの拡大と運営基盤の盤石化を図る。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

該当なし

研究発表

研究代表者

岡 慎一

1. Nakamura H, Teruya K, Takano M, Tsukada K, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Honda M, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Clinical symptoms and courses of primary HIV-1 infection in recent years in Japan. *Intern Med* 50: 95-101, 2011.
2. Honda M, Ishisaka M, Ishizuka N, Kimura S, Oka S and behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group. Open-label randomized multicenter selection study of once daily antiretroviral treatment regimen comparing ritonavir boosted atazanavir to efavirenz with fixed-dose abacavir and lamivudine. *Intern Med* 50: 699-705, 2011.
3. Watanabe T, Murakoshi H, Gatanaga H, Koyanagi M, Oka S, and Takiguchi M. Effective recognition of HIV-1-infected cells by HIV-1 integrase-specific HLA-B*4002-restricted T cells. *Microb Infect* 13: 160-166, 2011.
4. Goto H, Hagiwara S, Hirai R, Miyama T, Honda H, Tagashira A, Iizuka T, Mochizuki M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, and Miwa A. Case of relapsed AIDS-related plasmablastic lymphoma treated with autologous stem cell transplantation and highly active antiretroviral therapy. *Rare Tumors* 3: 33-35, 2011.
5. Ishikawa N, Ishigaki K, Ghidinelli MN, Ikeda K, Honda M, Miyamoto H, Kakimoto K, and Oka S. Paediatric HIV and elimination of mother-to-child transmission of HIV in the ASEAN region: a call to action. *AIDS Care* 23: 413-416, 2011.
6. Davaalkham J, Unenchimeng P, Baigalmaa C, Erdenetuya G, Nyamkhuu D, Shiino T, Tsuchiya K, Hayashida T, Gatanaga H, and Oka S. Identification of a current hot spot of HIV-1 transmission in Mongolia by molecular epidemiological analysis. *AIDS Res Hum Retrovirus* 27: 1073-80, 2011. Mar 18. [Epub ahead of print]
7. Honda K, Zheng N, Murakoshi H, Hashimoto M, Sakai K, Borghan MA, Chikata T, Koyanagi M, Tamura Y, Gatanaga H, Oka S, and Takiguchi M. Selection of escape mutant by HLA-C-restricted HIV-1 Pol-specific cytotoxic T lymphocytes carrying strong ability to suppress HIV-1 replication. *Eur J Immunol* 41:97-106, 2011.
8. Hachiya A, Kodama EN, Schuckmann MM, Kirby KA, Michailidis E, Sakagami Y, Oka S, Singh K, and Sarafianos SG. K70Q adds high-level tenofovir resistance to "Q151M complex" HIV reverse transcriptase through the enhanced discrimination mechanism. *PLoS One* 6, e16242, 2011.
9. Morooka M, Ito K, Kubota K, Yanagisawa K, Teruya K, Hasuo K, Shida Y, Minamimoto R, Kikuchi Y, and Oka S. Usefulness of F-18 FDG PET/CT in a case of Kaposi sarcoma with an unexpected bone lesion. *Clin Nucl Med* 36:231-234, 2011.
10. Zhou J, Sirisanthana T, Kiertiburanakul S, Chen YM, Han N, Lim PL, Kumarasamy N, Choi JY, Merati TP, Yunihastuti E, Oka S, Kamarulzaman A, Phanuphak P, Lee CK, Li PC, Pujari S, Saphonn V, Law MG. Trends in CD4 counts in HIV-infected patients with HIV viral load monitoring while on combination antiretroviral treatment: results from The TREAT Asia HIV Observational Database. *BMC Infect Dis* 10: 361, 2010.
11. Naruto T, Murakoshi H, Chikata T, Koyanagi M, Kawashima Y, Gatanaga H, Oka S, and Takiguchi M. Selection of HLA-B57-associated Gag A146P mutant by HLA-B*48:01-restricted Gag140-147-specific CTLs in chronically HIV-1-infected Japanese. *Microb Infect* 13: 766-770, 2011. Apr 5. [Epub ahead of print]
12. Nagata N, Kobayashi M, Shimbo T, Hoshimoto K, Yada T, Gotoda T, Akiyama J, Oka S, and Uemura N. Diagnostic value of antigenemia assay for CMV gastrointestinal disease in immunocompromised patients. *World J Gastroenterol* 17: 1185-1191, 2011.
13. Tsukada K, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tachikawa N, Morisawa Y, Okugawa S, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S, Yatomi Y, Makuuchi M, Kokudo N, Koike K. Living Donor Liver Transplantations in HIV- and Hepatitis C Virus- Coinfected Hemophiliacs: Experience in a Single Center. *Transplantation* 91: 1261- 1264,

2011. May 17 [Epub ahead of print]
14. Nishijima T, Tsukada K, Nataga, N, Watanabe K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Antiretroviral therapy alone resulted in successful resolution of large idiopathic esophageal ulcers in a patient with acute retroviral syndrome. *AIDS*(Correspondence) 25: 1677-1679, 2011.
 15. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y and Oka S. Impact of small body weight on Tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: A retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One* 6: e22661, 2011.
 16. Nagata N, Honda M, Kobayakawa M, Maeda S, Sakurai T, Akiyama J, Gotoda T, Oka S, Uemura N. Mycobacterium lentiflavum ileitis using aspirated intestinal fluid during endoscopy in HIV-infected patient. *Dig Endosc* 23: 271-272, 2011.
 17. Han SH, Zhou J, Saghayam S, Vanar S, Phanuphak N, Chen YM, Sirisanthana T, Sungkanuparph S, Lee CK, Pujari S, Li PC, Oka S, Saphonn V, Zhang F, Merati TP, Law MG, Choi JY. Prevalence of and risk factors for lipodystrophy among HIV-infected patients receiving combined antiretroviral treatment in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *Endocr J* 58: 475-484, 2011.
 18. Watanabe K, Gatanaga H, Cadiz A, Tanuma J, Nozaki T, and Oka S. Amebiasis in HIV-infected Japanese men: Clinical features and response to therapy. *Plos Neglect Trop Dis* 5: e1318, 2011.
 19. Hamada Y, Watanabe K, Aoki T, Arai N, Honda M, Kikuchi Y, Oka S. Primary HIV Infection with Acute Transverse Myelitis. *Intern Med* 50(15):1615-7, 2011.
 20. Goto N and Oka S. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplantation. *Transplant Infect Dis* (review) 2011, Oct 31. [Epub ahead of print]
 21. Nishijima T, Tsukada K, Takeuchi S, Chiba A, Honda M, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y and Oka S. Antiretroviral Therapy for Treatment-naive Chronic HIV-1 Infection with an Axonal Variant of Guillain-Barre Syndrome Positive for Anti-ganglioside Antibody: A Case Report. *Intern Med* 50: 2427-2429, 2011.
 22. Hayashida T, Gatanaga H, Takahashi Y, Negishi F, Kikuchi Y, and Oka S. Trends in early identification of HIV-1 infection in Tokyo from 2002 to 2009 analyzed with BED assay. *Int J Infect Dis* (in press)
 23. Hamada Y, Nagata N, Honda H, Asayama N, Teruya K, Ikari T, Kikuchi Y, and Oka S. Case report: Severe Epstein-Barr virus associated colitis treated by antiretroviral therapy in an HIV-infected patient. *AIDS* (Correspondence) (in press)
 24. Akahoshi T, Chikata T, Tamura Y, Gatanaga H, Oka S, and Takiguchi M. Selection and accumulation of an HIV-1 escape mutant by three types of HIV-1-specific CTLs recognizing wild-type and/or escape mutant epitopes. *J Virol* (in press)
 25. Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, and Oka S. Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS One* (in press)
 26. Takano M, Okada M, Oka S, and Wagastuma Y. The relationship between HIV testing and CD4 counts at HIV diagnosis among newly diagnosed HIV-1 patients in Japan. *Int J STD AIDS* (in press)

研究分担者

田邊 嘉也

該当論文なし

田沼 順子

研究代表者に含む

研究課題： HIV感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確立に向けた全国規模多施設共同研究の展開

課題番号：H22-エイズ一般-003

研究代表者：岡田 誠治（熊本大学エイズ学研究センター 教授）

研究分担者：渡邊 俊樹（東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授）、藤原 成悦（国立成育医療センター研究所母児感染研究部 部長）、味澤 篤（東京都立駒込病院 部長）、照井 康仁（癌研究会癌研有明病院血液腫瘍科 副部長）、永井 宏和（国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター血液腫瘍研究部 部長）、片野 晴隆（国立感染症研究所感染病理部 室長）、田沼 順子（国立国際医療研究センターエイズ治療開発研究センター 医員）、萩原 将太郎（国立国際医療研究センター血液内科 医長）、上平 朝子（国立病院機構大阪医療センター感染症内科 医長）

1. 研究目的

HAART導入後エイズが慢性疾患化した現在、エイズ関連悪性リンパ腫（エイズリンパ腫）はエイズ患者の長期予後後を規定する最重要因子のひとつとなった。エイズリンパ腫は難治性・再発性であり、未だ標準的な治療法は確立していない。そのため、本邦におけるエイズリンパ腫の標準的な治療法の確立と治療抵抗性エイズリンパ腫に対する有効な新規治療法の開発は、エイズ対策として厚生労働行政上急務である。本研究では、エイズと悪性リンパ腫治療の最前線に立つエイズ治療専門医・血液腫瘍専門医・病理医及び基礎研究者が有機的に提携し、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療プログラムの確立と新規治療薬の開発を軸に多面的治療戦略を展開する。

2. 研究方法

相互に関連のある2つの柱を軸に研究を行っている。

柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化プログラムと新規サルベージ療法開発に関する研究

エイズリンパ腫は予後不良であり、海外で開発されたエイズリンパ腫治療プロトコールは必ずしも日本人に適したものではない。そこで、日本におけるエイズリンパ腫の発生状況と治療状況を把握し、専門家により日本人に最適化された標準的治療法の「治療の手引き」を策定し、その普及を図る。合わせて標準的プロトコールを作成して、多施設共同臨床試験を行う。また、病態解析に基づいた新規分子標的療法とサルベージ療法の考案と研究段階にある治療法の有効性を検討し、日本人エイズリンパ腫に有効な治療最適化プログラムを構築することを長期目標としている。

柱2 エイズリンパ腫の分子病態解析

日本人エイズリンパ腫の臨床病理学および分子生物学的解析を通じて、リンパ腫発生の分子メカニズムおよび化学療法耐性細胞出現の分子機構解明を試みる。また、予後因子として様々な遺伝子の関与を解析し、臨床にフィー

ドバックする。マイクロアレイ、miRNA解析等による分子病態解析・発症機序解析に基づいたエイズリンパ腫の新たな分子標的療法と発症予防法の開発を目指す。更に、高度免疫不全マウス体内でヒト造血・免疫系を構築する系（ヒト化マウス）及びリンパ腫細胞が生着する系を用いて日和見エイズリンパ腫発生を再現する「エイズリンパ腫再現マウスモデル」を樹立し、その分子病態の解析から新たな治療法の開発及び治療法の標準化に資する。また、リンパ腫モデルマウスを用いた治療薬の評価法を確立する。（倫理面への配慮）

ヒト由来試料及び動物を用いた研究では、各施設の委員会の承認を得た上で、規則に従い実施している。ヒト試料を使用した研究では、医師により本研究の趣旨を説明し、同意を得られた方のみ同意書に署名をいただいた上で試料を採取する。試料は匿名処理を行うため個人情報が出ることなく、同意の撤回を可能にするなど人権擁護上の配慮を行っている。エイズ関連悪性リンパ腫の治療に関する多施設共同治験においては、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守してプロトコールを作成し、各共同臨床研究機関の倫理委員会の承認を得た上で、規則に従い実施する。

3. 研究結果

柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化プログラムと新規サルベージ療法開発に関する研究

エイズリンパ腫で最も多いび慢性大細胞性リンパ腫と治療抵抗性リンパ腫の全国規模多施設共同臨床試験を開始し、症例登録を行っている。また、来年度のエイズパーキットリンパ腫臨床試験開始に向けてプロトコールを作成した。

エイズに合併する血液悪性腫瘍についての全国調査を行った。その結果、白血病(19例)ホジキン病(16例)の合併が比較的多いことが判明した。本邦におけるエイズ合併ホジキン病は年々増加しており、HIV-1のコントロール良好例に多く合併することから対策が必要と考えられる。

医家向けにエイズリンパ腫の総説を公表した。また、「エイズリンパ腫治療の手引き」改定版を作成した。平成 24 年度に上梓を予定している。

柱2 エイズリンパ腫の分子病態解析

エイズリンパ腫は多彩な炎症を伴い非定型な病理像を示すことから病理診断が極めて困難な場合が多い。そこで、5 人の経験豊富な病理医によりエイズリンパ腫 40 例のレビューを行い、統一的な見解を得た上で、要点を総説として専門誌に投稿した。また、エイズリンパ腫病理診断コンサルテーションを開始した。

エイズリンパ腫の病型分類と治療標的探索に資するためにエイズリンパ腫組織の miRNA 解析を行った。その結果 miR-31 の発現がエイズリンパ腫発症に関連していることが示唆された。また、EB ウィルスによるリンパ腫発症モデルとリンパ腫細胞株を移植した悪性リンパ腫のマウスモデルを作成し、薬剤の効果を判定可能なエイズリンパ腫治療モデルを樹立した。

4. 考察

エイズリンパ腫の日本人に最適化された治療法の確立に向けて、エイズリンパ腫で最も多いび慢性大細胞性リンパ腫と治療抵抗性リンパ腫の多施設共同臨床試験を開始した。また、近年増加しているパーキットリンパ腫の臨床試験を開始する。本研究により治療上の問題点が抽出され、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立に大きく寄与することが期待できる。エイズリンパ腫の病態解析とそれに基づいた新規治療法の開発にはエイズリンパ腫の検体収集が必要であり、多施設共同研究はその母体として機能することも期待される。また、リンパ腫の治療は病理診断に基づいて行われるが、エイズリンパ腫の病理診断は形態学的検索のみでは困難であることから、免疫染色と c-myc 再構成などの分子生物学的検討による総合的な病理診断が必要である。本研究班で示した病理診断フローチャートの普及により、エイズリンパ腫病理診断と治療の統一化が期待できる。近年エイズ治療の長期化に伴って、エイズ指標悪性腫瘍以外の様々な悪性腫瘍の合併が増えていることから、これらに対する対策も必要である。

エイズリンパ腫発症には EBV の関与が指摘されていることから、EBV によるエイズリンパ腫発症マウスモデルと EBV 陽性 LCL 細胞株を作成し、病態解析とこれらを標的とした治療薬開発を行っている。近年 EBV が関与しないエイズリンパ腫が増加していることから、EBV 陽性例と陰性例の遺伝子プロファイルの比較を行い、エイズリンパ腫の再分類と病態解明に資することが必要であろう。また、マウスモデルは、エイズリンパ腫研究と治療法開発

において非常に有用なツールとなりうる。今後も、多施設臨床研究を中心に、エイズリンパ腫の多面的治療戦略を展開することが必要である。

5. 自己評価

1) 達成度について

日本におけるエイズ関連悪性リンパ腫の発症・治療状況を把握、病理診断の統一の見解を示し、全国レベルの多施設共同臨床試験を行う意義は大きい。新規治療法確立に向けた基礎的研究・共同研究も順調に進んでいる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

「治療の手引き」の策定及び多施設共同臨床試験の展開は、各地域におけるエイズおよびエイズリンパ腫治療水準の向上に寄与する。また、エイズ臨床医と血液科専門医の相互理解が深まり、新たな病院間連携が生まれることは、広く患者の利益となる。更に、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法は、広くアジア民族の治療に応用可能であり、国際的貢献が期待できる。エイズリンパ腫の分子病態解析に基づくユニークな治療薬開発とモデルマウスの樹立は、学術的な意義が大きいばかりでなく、長期的展望に立った本邦発の治療法の開発として国際的・社会的意義も大きい。

3) 今後の展望について

「治療の手引き」を継続的に改定し、Up-to-date な情報提供を行う。また、全国規模多施設共同臨床試験により、日本人に最適化されたエイズリンパ腫治療法の確立を目指す。更に、病態解析に基づいた予防法・新規治療法の開発とマウスを用いたエイズリンパ腫発症・治療モデルの樹立により、長期的展望に基づいたエイズリンパ腫の治療戦略を展開し、エイズリンパ腫の抑え込みを図る。

6. 結論

エイズリンパ腫の日本人に最適化された治療法の確立を目的として、エイズリンパ腫病理診断指針を示し、多施設共同臨床試験を進めている。また、エイズリンパ腫発症・治療マウスモデルの作成、NF- κ B 阻害剤の有用性についての知見を得るなどの研究の進展が認められた。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

生体イメージングに最適化された高度免疫不全マウス。

PCT 出願(PCT/JP2011/062311)、2011 年 5 月 24 日

なし

研究発表（抜粋）

主任研究者

岡田誠治

- 1) Matsuno T, Kariya R, Yano S, Morino-Koga S, Taura M, Suico MA, Shimauchi Y, Matsuyama S, Okamoto Y, Shuto T, *Kai H, and Okada S. Diethyldithiocarbamate induces apoptosis in HHV-8-infected primary effusion lymphoma cells via inhibition of the NF- κ B pathway. *Int J Oncol* in press
- 2) Goto H, Kariya R, Shimamoto M, Kudo E, Taura M, Katano H, and Okada S. The antitumor effect of berberine against primary effusion lymphoma via inhibition of NF- κ B pathway. *Cancer Sci* in press
- 3) Ono A, Hattori S, Kariya R, Iwanaga S, Taura M, Harada H, Suzu S, and Okada S. Comparative study of human hematopoietic cell engraftment into Balb/c and C57BL/6 strain of Rag-2/Jak3 double-deficient mice. *J Biomed Biotechnol* 2011;539748, 2011
- 4) 後藤裕樹、岡田誠治. AIDS 関連悪性リンパ腫の現状とその治療戦略. 血液内科 65(2):543-549, 2011

分担研究者

永井宏和

- 1) Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, Takahashi N, Yamaguchi M, Takayama N, Kinoshita T, Motoji T, Ohyashiki K, Kosugi H, Matsuda S, Ohnishi K, Omachi K, Hotta T. Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 86(2):117-123, 2011
- 2) Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, Kinoshita T, Uike N, Ogura M, Nawano S, Mori S, Ohashi Y; IDEC-C2B8 Study Group. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci*. 102(9):1698-705, 2011
- 3) 永井宏和. ホジキンリンパ腫診療の現在. Trends in Hematological Malignancies 3 (1), 8-13, 2011
- 4) 永井宏和. リンパ系腫瘍：診断と治療の進歩—成熟B細胞性リンパ腫. 日本内科学雑誌 100 (7), 1823-1741, 2011
- 5) 永井宏和. エイズ関連悪性リンパ腫病状の特徴と治療戦略. 血液内科 63(4), 443-450, 2011

味澤 篤

- 1) Okuma Y, Yanagisawa N, Takagi Y, Hosomi Y, Suganuma A, Imamura A, Iguchi M, Okamura T, Ajisawa A, Shibuya M. Clinical characteristics of Japanese lung cancer patients with human immunodeficiency virus infection. *Int J Clin Oncol*. in press
- 2) 味澤篤. HIV と肺がん. 日本エイズ学会誌 13(1):13-19, 2011
- 3) 味澤篤 他. 「エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き Ver 1.0 における Rituximab の使用について」への返信. 日本エイズ学会誌 13(1):40-41, 2011

片野晴隆

- 1) Yamamoto K, Ishikawa C, Katano H, Yasumoto T, Mori N: Fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol, induce apoptosis of primary effusion lymphomas, *Cancer Lett* 2011, 300:225-234
- 2) Nakai H, Sugata K, Usui C, Asano Y, Yamakita T, Matsunaga K, Mizokuchi Y, Katano H, Iwatsuki K, Yoshikawa T: A case of erythema multiforme associated with primary Epstein-Barr virus infection, *Pediatr Dermatol* 2011, 28:23-25
- 3) Katano H, Kano M, Nakamura T, Kanno T, Asanuma H, Sata T: A novel real-time PCR system for simultaneous detection of human viruses in clinical samples from patients with uncertain diagnoses, *J Med Virol* 2011, 83:322-330
- 4) Fukumoto H, Kanno T, Hasegawa H, Katano H: Pathology of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection, *Front Microbiol* 2011, 2:175
- 5) Katano H, Kano M, Nakamura T, Kanno T, Asanuma H, Sata T: A novel real-time PCR system for simultaneous detection of human viruses in clinical samples from patients with uncertain diagnoses. *J Med Virol* 2011: 83: 322-330
- 6) 大田泰徳、比島恒和、望月 眞、児玉良典、片野晴隆: カレントトピックス エイズ関連リンパ腫の病理診断. 病理と臨床 2012, in press.

照井康仁

- 1) Suzuki K, Terui Y, Nakano K, Nara E, Nasu K, Ueda K, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S, Hatake K. High thymidine kinase activity is a strong predictive factor for poor prognosis in PTCLs treated by CHOP. *Leuk Lymphoma*. in press

- 2) Nishimura N, Nakano K, Ueda K, Kodaira M, Yamada S, Mishima Y, Yokoyama M, Terui Y, Takahashi S, Hatake K. Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas. *Support Care Cancer*. in press
- 3) 照井康仁. 【リンパ系腫瘍:診断と治療の進歩】 トピックス 予後と病診連携 治療関連合併症・悪性腫瘍. 日本内科学会雑誌100(7):1909-1916, 2011
- 4) 照井康仁. リンパ球系 ホジキンリンパ腫治療の最近の進歩. Annual Review血液2011 129-136, 2011

萩原将太郎

- 1) Goto H, Hagiwara S, Hirai R, Miyama T, Honda H, Tagashira A, Iizuka T, Mochizuki M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Miwa A. Case of relapsed AIDS-related plasmablastic lymphoma treated with autologous stem cell transplantation and highly active antiretroviral therapy. *Rare Tumors* 3(1): e11, 2011

上平朝子

- 1) Watanabe D, Koizumi Y, Yajima K, Uehira T, Shirasaka T: Diagnosis and Treatment of AIDS-Related Primary Central Nervous Lymphoma, *J Blood Disord Transfus* in press.
- 2) Watanabe D, Ibe S, Uehira T, Minami R, Sasakawa A, Yajima K, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y, Yamamoto M, Kaneda T, Shirasaka T: Proviral DNA levels in HIV-1-infected patients receiving antiretroviral therapy strongly correlate with therapy initiation timing, but not with therapy duration, *BMC Infect Dis* 11:146, 2011
- 3) 上平朝子: HIV 患者における腎機能障害の問題、大阪透析研究会会誌 第29巻2号: 215-225, 2011年

渡邊俊樹

- 4) Yamagishi M, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell*, in press
- 5) Watanabe M, Nakano K, Togano T, Nakashima M, Higashihara M, Kadin M-E., Watanabe T, Horie R. Targeted repression of overexpressed CD30 downregulates NF- κ B and ERK1/2 pathway in Hodgkin lymphoma cell lines. *Oncol Res*, in press
- 6) Watanabe M, Itoh K, Togano T, Kadin M-E., Watanabe T, Higashihara M, Horie R. Ets-1 activates overexpression of JunB and CD30 in Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma. *Am J Pathol*, in press

藤原成悦

- 1) Kuwana Y, Takei M, Yajima M, Imadome K, Inomata H, Shiozaki M, Ikumi N, Nozaki T, Shiraiwa H, Kitamura N, Takeuchi J, Sawada S, Yamamoto N, Shimizu N, Ito M, and Fujiwara S. Epstein-Barr Virus Induces Erosive Arthritis in Humanized Mice. *PLoS ONE*, 6(10): e26630, 2011.
- 2) Arai A, Imadome K, Watanabe Y, Takahashi M, Kawaguchi T, Nakaseko C, Fujiwara S, Miura O. Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis. *Int J Hematol* 93: 602-609, 2011.
- 3) Arai A, Imadome K, Wang L, Nan W, Kurosu T, Wake A, Ohta Y, Harigai M, Fujiwara S, and Miura O. Recurrence of chronic active Epstein-Barr virus infection from donor cells after achieving complete response through allogeneic bone marrow transplantation. *Inter Med*, in press.
- 4) Iwata S, Yano S, Ito Y, Ushijima Y, Gotoh K, Kawada J, Fujiwara S, Sugimoto K, Isobe Y, Nishiyama Y, Kimura H. Bortezomib Induces Apoptosis in T Lymphoma Cells and Natural Killer Lymphoma Cells Independent of Epstein-Barr Virus Infection. *Int J Cancer* 129(9): 2263-2273, 2011.

研究課題：HIV感染症の医療体制の整備に関する研究

課題番号：H22-エイズ-指定-006

研究代表者：山本 政弘(独立行政法人国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV総合治療センター部長)

研究分担者：岡 慎一(国立国際医療研究センター病院、エイズ治療・研究開発センター センター長)、佐藤典宏(北海道大学大学院高度先進医療支援センター教授)、伊藤 俊広((独)国立病院機構仙台医療センター 内科医長)、田邊 嘉也(新潟大学医学総合病院感染管理部 准教授)、上田 幹夫(石川県立中央病院 診療部長)、横幕 能行((独)国立病院機構名古屋医療センター、エイズ治療開発センター・感染症科 医長)、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、HIV/AIDS 先端医療センター センター長)、上平 朝子((独)国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科 医長)、木村 昭郎(広島大学原爆放射線医科学研究所 教授)、前田 憲昭(医療法人社団皓歯会阪急グランドビル診療所 理事長)、島田 恵(国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター 看護支援調整官)、山中 京子(大阪府立大学人間社会学部 准教授)、湯永 博之(国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター 治療開発室長)、田中千枝子(日本福祉大学社会福祉学部保健福祉学科 教授)、杉浦 互(国立感染症研究所・エイズ研究センター 部長)、照屋 勝治(国立国際医療研究センター病院、エイズ治療・研究開発センター 病棟医長)

1. 研究目的

現在に至るまでHIV感染症の増加には歯止めがかからず、我が国では、血液製剤による薬害HIV感染を除いて累計18,000人を越える報告がなされている。さらにAIDSを発症して初めて病院を受診する患者も決して少なくないが、全ての患者が最良の医療を享受できているわけではない。そういった患者により良質の格差のない医療を提供する必要がある。また近年療養の長期化に伴い、拠点病院だけによる限られた医療ではなく、地域医療や福祉を巻き込んだ地域としての包括的医療が求められ始めている。

本研究は全国8ブロックにおけるブロック拠点病院を中心とし、近年選定された各県の中核拠点病院との連携を深め、継続可能で格差のないHIV医療体制の構築とHIV医療の裾野をより広げていくことを目的とする。また、これを補助する研究として、HIV/AIDS感染症患者が合併する重篤な疾患の全身管理の情報提供、HIV感染症に係る医療費の医療経営学的分析と長期療養患者の実態把握、歯科診療の均てん化、包括ケアの均てん化、診療支援ネットワークの構築、薬剤耐性検査の検査適応のガイドラインを整備する。

2. 研究方法

A) 各ブロック拠点病院のHIV医療体制整備(8ブロック代表者)および首都圏の医療体制の整備

ACC・ブロック拠点—中核拠点等における病院連携とともに各地域内での病病・病診連携を促す。そのために各ブロック拠点病院が、その地域において目的と期待される成果のはっきりした研修会や講習会を開催する。さらにブロック拠点病院のバックアップのもと中核拠点病院が主体となり、その周囲の拠点病院や一般病院、施設に対し研修会を実施することなどにより、地域における連携を深め、継続可能な格差のない医療体制の構築を行なう。

B) 歯科診療体制整備(前田)

歯科は個人開業医が多く、全国的には歯科診療の連携は十分とはいえない。歯科紹介システムには、いくつかの方法があるが、地域に適合した方法で整備していく。また、感染防止策の実施率の目標値を挙げて改善していく。さらに均てん化に向け中核拠点病院のネットワーク構築への助言・応援のため、都道府県単位で活動支援を行い、HIV

感染者の歯科診療の実態調査を実施する。

C) HIV医療包括ケア整備(島田、山中、田中)

コーディネーターナース・カウンセラー・ソーシャルワークについてもチーム医療を重視した包括ケアという形でまとめ、診療報酬との評価を含めてより患者に利用しやすい体制を作っていく。また、患者の就労支援についても調査する。またチーム医療を通して地域における包括的医療の向上を目指す。

D) 医療経済を含んだ HIV 医療のあり方についての検討(白阪)

HIV 診療の入院・外来の原価計算方法を開発し、実際の原価を計算することにより、医療経済の側面より HIV 医療のあり方を検討する。

E) HIV 診療における全身管理のための研究(湯永)

血友病診療、メンタルヘルス等を含めた全身管理における情報を整理し、HIV 診療現場へ情報発信を行う。また、HIV 感染症患者の全身管理のためには、院内他科との連携が不可欠であり、全国の中核拠点病院の他科連携状態あるいは準備状況について調査する。

F) エイズ診療支援ネットワーク(照屋)

格差是正および地方におけるエイズ診療を支援するため患者データベースを作成する。本年度はACC、ブロック拠点を中心としたネットワーク構築を試みる。

G) 薬剤耐性ガイドラインの整備(杉浦)

薬剤耐性班では、新規に認可された新薬耐性に関する情報を鑑み、適宜ガイドラインの改定作業を実施する。

(倫理面への配慮)

医療体制の整備において、患者のプライバシーが保護されることは、最重要事項であるが、本研究班の研究活動においても患者個人のプライバシーの保護、人権擁護に関しては最優先される。本研究班における臨床研究によっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理審査、疫学研究に関する倫理審査、臨床研究に関する倫理審査を当該施設において適宜受けることとなる。

3. 研究結果

今年度も HIV 医療体制の現状把握のための基礎資料を

収集し、その情報は「拠点病院診療案内」などを通して全国に発信した。より利便性のため自立支援医療機関や担当 MSW など新しく記載した。

首都圏ならびに各ブロックにて全国で 100 以上の研修会、講演会を開催し、地域における医療連携、医療の均てん化を目指して、多くの情報発信を行なった。これにより現在まで多くの医療機関にて日常的に HIV 患者の受け入れが推進されてきている。また病病連携、病診連携を押し進め、HIV 医療の裾野を広げるため、全国の拠点病院に対してその実態調査を行なった。拠点病院以外の病院への患者紹介は 31%の拠点病院が 行っており、入院では内科、外来では歯科への紹介が多かった。拠点病院の働きかけにより、受入れ先を開拓している現状が認められるが、長期療養により多岐にわたる診療科、施設への受診需要はますます増えてくると思われる。

特に歯科に関しては、より地域の一般医療機関での患者受け入れが必要となってきた。各地方において研修会その他を行ない、少しずつではあるが、HIV 歯科診療ネットワークが構築されつつある。さらに今後はよりネットワークが構築できるようコーディネーター歯科衛生士などの育成も行なっている。また HIV 医療包括ケア整備グループにおいては、ブロック拠点病院だけでなく、特に新設された中核拠点病院においても HIV 医療包括ケアが提供できるよう多くの活動を行ない、HIV 医療の向上に資している。医療経済を含んだ HIV 医療のあり方についての検討では HIV 医療そのものが各医療機関において負担とならないよう HIV 医療経済を解析し、行政への提言を行なっている。また HIV 医療の進歩に伴い、心血管障害、代謝障害、悪性腫瘍、肝炎などの合併症など長期療養における問題点が多く噴出してきている。HIV 診療における全身管理のための研究においてはこれらの新しくでてきた問題への対応および情報発信を行なった。また患者対応だけでなく、患者家族への対応などより包括的な医療も行なっている。

さらに HIV 医療において重要な薬剤耐性等の問題においてはガイドラインの策定その他を行なった。エイズ診療支援ネットワーク構築に関してはまず ACC にて試行を始めた。

4. 考察

本研究は大きな変化を遂げつつある HIV 医療において、その医療の向上、医療体制の整備を目的としている。特に包括医療、HIV 医療の裾野の拡大に向けて、今年度も地道にはあるが、着実に成果を残してきている。特に研修会など莫大な量の情報発信も行なっているだけでなく、包括医療を目的とした体制整備に向けた活動も多く行なっている。

しかしながら、さらに拡大するであろう新規患者への対応、長期療養における地域の包括医療体制の整備、持続可能な格差のない地域医療の構築の必要性など課題も次から次に噴出してきている。今後も大きく変化する HIV 医療環境に伴い、HIV 医療体制の整備を押し進めていく必要が

ある。

5. 自己評価

1) 達成度について

今年度も医療体制整備に向けて多くの研修会その他が開催され、ACC-ブロック拠点-中核拠点-拠点病院の連携が推進された。また多くの合併症などに伴う包括的医療、チーム医療の推進においても多くの発展があった。

これらのことより本研究班における今年度の達成度は大きいと考えられるが、長期療養に伴う医療の裾野の開拓などまだまだ残された課題は大きい。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

医療体制整備班を通じて全国の拠点病院に発信される情報量は膨大で、研修会や講演会の数だけでも年間100回前後となる。これだけの情報提供が可能なのは、この医療体制班においては無い。

つまり全国の医療機関へのエイズ治療の格差のない医療体制の構築へ向けた取り組みは、診療レベルの向上による患者への貢献をもたらす、非常に重要な点であると考えられる。病病、病診連携の活性化がさらに進めば患者の通院の利便性等さらに社会的な意義は増すと考えられる。

さらに、HIV 感染症患者の全身管理のためには、多部門との連携が不可欠であり、全国の拠点病院の連携状態あるいは準備状況を把握することにて、HIV 診療の現場にフィードバックできうるものと期待される。またこれらの医療体制の整備は医療連携におけるひとつのモデルとなり得、医療分野全体においても非常に有益な研究と考えられる。

3) 今後の展望について

HIV 感染症は、医療の向上とともに長期療養の時代となった現在、多くの合併症や介護の問題など、急性期医療を中心として行ってきた総合病院が主体である拠点病院だけでは対処困難な疾患となってきたといえる。医療機関内のチーム医療、包括的医療のみならず、地域としてのチーム医療、包括的医療が求められており、今後さらに HIV 医療の裾野を広げていく活動が重要となってくる。

6. 結論

HIV 感染症は医療の進歩により、もはや特別な感染症ではないとよく言われるが、他の疾患と異なり、現実にはこの医療機関でも対処可能というわけではない。そこには人類の歴史に HIV が出現して以来の差別偏見などが大きな障壁となって立ちはだかっている。たとえ患者受け入れを行ってもよいと考える医療機関であっても、風評被害などを恐れ、やむなく受け入れを拒むところもある。

このような現状の中、医療体制班は日本全国どの地域においても格差のない医療が提供できるよう HIV 医療の裾野を広げるべく活動を継続しており、今後さらなる活動が必要である。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

プロテアーゼ活性の測定方法 (特許第 4830079 号)

研究発表

研究代表者

山本政弘

- 1) Rumi Minami, Masahiro Yamamoto, Soichiro Takahama, Hitoshi Ando, Tomoya Miyamura, Eiichi Suematsu
Comparison of influence of four classes of HIV antiretrovirals on adipogenic differentiation: the minimal effects of raltegravir and atazanavir. *J Infect Chemother* 17 183-188, 2011
- 2) Rumi Minami, Soitiro Takahama, Junichi Kiyasu, Masahiro Yamamoto. The Effect of Antiretroviral Drugs on Adiponectin R1/R2 Receptor in Hepatocytes with and without HCV Infection.
The 10th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific August 26 - 30, 2011, Busan

研究分担者

岡 慎一

- 1) Nakamura H, Teruya K, Takano M, Tsukada K, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Honda M, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Clinical symptoms and courses of primary HIV-1 infection in recent years in Japan. *Intern Med* 50: 95-101, 2011.
- 2) Honda M, Ishisaka M, Ishizuka N, Kimura S, Oka S and behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group. Open-label randomized multicenter selection study of once daily antiretroviral treatment regimen comparing ritonavir boosted atazanavir to efavirenz with fixed-dose abacavir and lamivudine. *Intern Med* 50: 699-705, 2011.

佐藤典宏

- 1) HIV感染症診断・治療・看護マニュアル 改訂第8版 北海道大学病院 HIV感染症対策委員会 平成23年12月1日発行
- 2) 平成23年度 北海道 HIV/AIDS 医療者研修会記録集 北海道大学病院 HIV感染症対策委員会 平成23年1月発行予定

田邊嘉也

- 1) 須貝めぐみ他：エイズ拠点病院から地域医療機関への患者紹介の現状その1、その2 日本エイズ学会 2011年11月30日～12月2日 於：東京
- 2) 石塚さゆり他：「新潟県内診療所におけるHIV抗体検査に関する調査」 日本エイズ学会 2011年11月30日～12月2日 於：東京

横幕能行

- 1) Hirano A, Ikemura K, Takahashi M, Shibata M, Amioka K, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W. Lack of Correlation Between UGT1A1*6, *28 Genotypes, and Plasma Raltegravir Concentrations in Japanese HIV Type 1-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Nov 9. [Epub ahead of print]
- 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 infections by hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in patients coinfecting with HIV-1 in Japan. *J Clin Microbiol*. 49(3):1017-24, 2011

上田幹夫

- 1) 上田幹夫, 辻典子, 山田三枝子, 北志保里, 古谷智慧, 高山次代: 自発的 HIV 抗体検査数と“いきなりエイズ”について～全国データと北陸の解析から～. 日本エイズ学会, 2011年, 東京.
- 2) 下川千賀子, 表志穂, 亀井勝一郎, 山田三枝子, 辻典子, 上田幹夫: TDF/FTC から ABC/3TC への変更による血清クレアチニンへの影響について. 日本エイズ学会, 2011年, 東京.

上平朝子

- 1) 上平朝子: HIV 患者における腎機能障害の問題、大阪透析研究会会誌 第29巻2号: 215-225, 2011年
- 2) 上平朝子: 血液・体液で感染する感染症 (医療について)、大阪、2011年12月

照屋勝治

- 1) 照屋勝治、なくならないいきなりエイズ、HIV 感染者の早期発見と社会復帰のポイント、岡慎一編、医薬ジャーナル社、大阪、53-59、2010.
- 2) 照屋勝治、HIV 感染患者透析医療ガイドライン、日本透析医会、日本透析学会、HIV 感染患者透析医療ガイドライン策定グループ、2010

潟永博之

- 1) Watanabe K, Gatanaga H, Escueta-de Cadiz A, Tanuma J, Nozaki T, Oka S. Amebiasis in HIV-1-infected Japanese men: clinical features and response to therapy. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2011 Vol. 5 (e1318)
- 2) Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One* 2011 Vol. 6 (e22661)

島田 恵

- 1) 遠藤貴子、八鍬類子、池田和子、島田 恵、潟永博之、菊池 嘉、岡 慎一、西垣昌和、数間恵子：日本人男性における抗 HIV 療法開始前後での血清脂質値の変化。第 25 回日本エイズ学会学術集会。13(4), pp361. 2011.
- 2) 山田三枝子、高山次代、武田謙治、小山美紀、大金美和、池田和子、島田 恵、岡 慎一：エイズ拠点病院 HIV 担当看護師に対する支援の検討「HIV/AIDS 看護に関する調査」結果から〈その 1〉診療報酬の算定状況からみた看護ケアの状況と課題第 25 回日本エイズ学会学術集会。13(4), pp393. 2011.
- 3) Yuko Sugino: Assessment of HIV-infected patients' comprehensive knowledge for living with HIV/AIDS. The 3rd ACC - Yonsei Univ Joint Symposium, Dec 2011, Soul.

山中京子

- 1) Shinjiro TOMINARI, Toshihiko YASUO, Takuma SHIRASAKA & Kyoko YAMANAKA, " Factors Associated with Loss to Follow-Up among HIV-Infected Patients in Japan: a Nested Case-Control Study" , The 10th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific, Busan:Republic of Korea, August, 2011
- 2) 山中京子、「HIV 感染者の悩みの経験から見たカウンセリング体制のあり方に関する考察」、口頭発表、第 25 回日本エイズ学会学術集会、東京、平成 23 年 11 月

田中千枝子

- 1) 療体制整備に関するソーシャルワーカーの介入 日本エイズ学会発表 田中千枝子・鈴木由美子
- 2) 倫理的ジレンマの解決過程における MSW の「判断」の分析 日本医療福祉学会発表 田中千枝子・鈴木由美子

杉浦 互

- 1) Hirano A, Ikemura K, Takahashi M, Shibata M, Amioka K, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W. Lack of Correlation Between UGT1A1*6, *28 Genotypes, and Plasma Raltegravir Concentrations in Japanese HIV Type 1-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. (2011) Nov 9.
- 2) Yotsumoto M, Shinozawa K, Yamamoto Y, Sugiura W, Miura T, Fukutake K. Mutations to the probe of Cobas TaqMan HIV-1 ver. 1.0 assay causing undetectable viral load in a patient with acute HIV-1 infection. *J Infect Chemother*. (2011) Jun 14.