

研究課題：国内外の HIV 感染症の流行動向及びリスク関連情報の戦略的収集と統合的分析に関する研究

課題番号: H21-エイズ一般-011

主任研究者：木原正博（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻社会疫学分野 教授）

分担研究者：和田 清(国立精神・神経センター精神保健研究所 薬物依存研究部長)、小野寺昭一（東京慈恵会医科大学医学部感染制御部 教授）、中村亮介（東京都立松沢病院精神科 医長）、西村（橋本）由実子（関西看護医療大学看護学部 講師）

## 1. 研究目的

21 世紀に入って以降、HIV 流行は東アジアで急拡大、欧米諸国で再燃が始まり、その影響がわが国に及ぶ危険が高まっており、高リスク層の HIV 流行・リスクの監視やタイムリーで包括的な情報分析による施策形成が不可欠となっている。しかし、我国では公的な流行・リスク監視体制は脆弱であり、HIV 感染者の増加、先進国としては異例な AIDS 患者数増加、HIV 検査の低迷に象徴されるように、未だ有効な施策形成が実現するに至っていない。流行の現状や今後の展望への社会的理解を深め、合理的で有効な施策形成を進めるためには、必要なあらゆる流行・リスク情報を集中的に収集・分析し、関係者が容易にアクセスできる情報基盤が必要であるが、公的・継続的なそうした情報基盤は我国では未だに整備されていない。そこで、本研究では、①HIV/STD 流行やそれに関連する内外の二次・一次データの網羅的な収集による流行・リスク監視と動向の分析、②Web サイトによる情報公開・発信を通して、わが国における効果的かつ効率的なエイズ施策の形成・普及啓発に資することを目的とする。また、③本年度は新たに、こうして収集した情報に基づき、UNGASS（国連エイズ特別総会）の報告書（英文）の作成を行った。

## 2. 研究方法と 3. 研究結果

1) 内外の HIV/STI 流行及び関連情報の集約的分析に関する研究（木原、西村）

### A. 二次データの継続収集と動向分析

【方法】(1)日本の HIV 関連情報：①HIV/AIDS 発生動向情報、STD サーベイランス情報、母子保健統計、保健所等 HIV 検査・相談統計、薬事工業生産動態統計（コンドーム出荷量）、出入国管理統計、警察関係統計に関する最新の公式統計を継続収集し動向を分析した。②UNGASS 報告に必要な、全国住民の HIV/STD 関連知識・意識、妊婦の感染率、高リスク層の行動、若者の性行動等に関する情報を各研究班の報告書や文献等から収集し分析した。(2)海外の HIV 関連情報：最新の HIV/STI サーベイランス情報（年齢、性別、感染経路別）を、①主要先進国（米、英、仏、独、加、豪、2010 年末）については、HIV/AIDS Surveillance in Europe, OECD Health Data や各国の関連 web サイトから（英語、独語、仏語）、②台湾、韓国、香港については各国関連部局から基準様式を送付してデータ収集を行い、中国（新規）、タイ（2 年目）については、保健省の公式データ（中国語、タイ語）を担当部局より入手し分析した。【経過・結果】日本、欧米の関連情報を継続収集し、データベースを最新化した（2010 年末時点。カナダ、米国は 2012

年 1 月末に発表後入手予定）。台湾、香港、韓国については、基準様式でデータ送付を依頼中。中国については、2009 年末までの HIV/AIDS 報告数、各集団（特に MSM）の感染率についての情報を入手した。タイ保健省からは、2010 年末時点の AIDS 報告数、各種集団 HIV 感染率、及び STD サーベイランス情報と 10 代若者のリプロダクティブヘルス関連情報を入手し分析した。

現時点で、以下の動向を確認した：(1)日本では、HIV 感染報告数（主に MSM）の増加が続く一方、STD は梅毒を除き減少傾向が続いている。直近コンドーム使用率は若者 77%に対し、MSM50-60%、CSW（デリヘル）32%と低く、一般集団と MSM/CSW 間には明瞭なリスク格差が存在した。ただし、STD 同様減少傾向にあった人工妊娠中絶率が、17 歳以下で初めて増加に転じ、若年層では再びリスクが高まってきた可能性がある。(2)主要先進国（データ未発表のカナダ、米国を除く）では、AIDS 患者報告数が昨年来の低値を示す一方、異性間感染（主として移民）及び同性間による HIV 感染者報告数と STD 発生率の増加傾向が続いている（クラミジア[男女]、淋病[男女]、梅毒[男性]）。中国では、報告例に占める異性間、同性間の割合が急増しており、MSM の HIV 感染率は主要都市で増加が続いている。一方タイでは、AIDS は 2004 年以降、各種集団（MSM 含まず）の HIV 感染率は 1994 年以降減少傾向にあるが、STD（淋病、梅毒）は 2005 年以降 35 歳未満の全年齢層男女で増加、15-17 歳の出産（注：中絶の公式統計なし）も 2000 年以降急増し、若年者における性行動リスクの高まりが示唆されている。UNGASS 報告については、関連する研究班や文献から、MSM、CSW、薬物使用者、若者の HIV 検査・性行動等、母子感染、妊婦感染率、ART 治療に関する情報を入手し、UNGASS 報告書を完成した。

### B. 一次データの収集と分析（和田、中村、小野寺）

【方法】①薬物依存・乱用者（1993 年以降の継続研究）：日本の薬物依存治療入院患者の 10%をカバーする全国 4 医療施設の新規入院患者（病院群）と全国 6 自助組織の通所・入所者（非病院群）に、同意の下で、リスク行動（注射行動、性行動）についての聞き取り調査と血清学的 HIV/STI 検査ないしは診療録からの転記調査を実施した。②STD 患者（2003 年以降の継続研究）：札幌(2 施設)、仙台(1 施設)、東京(4 施設)、群馬(1 施設)、神奈川(1 施設)、京都(1 施設)、大阪(1 施設、新規)の医療施設を受診した STD 患者を対象として、希望者に HIV 抗体検査を実施した。対象症例は、STD の診断・治療のために受診した患者、及び定期検査で受診したセックスワーカー(CSW)とし、同意を得て、HIV 抗体検査及び HIV/STD 知識・リスク認知に関するアンケ

ートを実施した（回答後正解を配布）。患者数が減少しつつあるため、本年度は、9月1日から翌年2月末日までを調査期間とし、男性230人、女性200人、セックスワーカー300人をHIV抗体検査受検者の目標値として設定した。【経過・結果】①薬物乱用・依存者については、2010年12月15日時点で病院患者・自助グループ通所・入所者で合計207人の調査を行った（うち新規60人。最終目標は、昨年同様、新規・非新規で合計420人）。現時点でHIV陽性者はないが、覚せい剤、有機溶剤のように幻覚・妄想などの精神障害を生じやすい薬物から、大麻や脱法ドラッグ等のカジュアルな薬物にシフトする傾向が依然強い。それゆえ、IDUによる直接感染リスクは減少するが、性行動の変化を介したリスクは増大する可能性がある。

②STD患者調査については、2010年12月15日時点で、323例（男性189名、女性67名、CSW67名）からHIV検査希望があり、同数のアンケートが回収された。調査は2月末まで実施予定であり、現時点では、HIV抗体陽性者は確認されていない。

（倫理面での配慮）疫学研究に関する倫理指針に則って実施し、薬物乱用・依存者は所属機関の、STDクリニック調査は、性感染症学会の倫理審査を受けて実施した。

#### 4. 考察

本研究では、内外のHIV流行や関連情報に関する二次データ、一次データ（薬物使用者、男女STD患者、CSW）について、データを継続更新するとともに、昨年度のタイに続き、本年度は中国の公式情報を入手した。また、収集したデータを総合してUNGASS報告書を作成した。

データ分析の結果、先進国におけるHIV/STD流行の再燃が続いていること、東アジア、特に中国で、異性間感染が増大するとともに、主要都市で同性間のHIV流行が進行していること、タイでは、10代の若者でSTD、妊娠が増加し、異性間感染による新たなHIV流行リスクが高まっていることが示唆された。一方、日本では、MSMを中心にHIV/AIDS事例の増加が続き（異性間はやや減少）、年間AIDS報告数の英仏との差は150件程度にまで縮小した。梅毒の増加（主に同性間）と梅毒以外のSTDの減少（主に異性間）、コンドーム使用率の格差からも、我国では同性間リスクが依然高いことが示唆された。しかし、一方で、17歳以下で妊娠中絶率が増加に転じたことや派遣型性産業（デリヘル）の増加が進行していること、デリヘルでのコンドーム使用率が低いことから、異性間リスクの増大が危惧される。

また、薬物依存・乱用者の研究は、協力医療機関が減少する中で、自助組織（DARC）の協力を増やす努力を続けるという形で観察数を維持してきた。HIV感染の勃発は観察されていないが、注射共用行動や性行動の実態からHIV流行リスクの高い状態にあることが示唆された。一方、STD患者を対象とした研究は、予算の限界から昨年度より

HIV検査だけの提供となったが、引き続き高い希望率が得られ、無料HIV検査の医療機関導入の現実的可能性が示されている。

本年度は、UNGASS報告書を提出する年であり、各研究班報告書や文献データから、必要情報の収集を行ったが、そのプロセスで、情報の欠落が明らかとなった。第一は、若者の知識・性行動調査は2009年以降新たなデータが存在しないこと、第二は、薬物使用者、セックスワーカーの情報が質量ともに乏しいことである。国際的要請のあるこれらの情報について、持続性ある研究体制の構築が必要である。最後に、本研究でweb公開しているデータベースは、マスメディア、HIV/STD専門家、保健医療・教育関係者から利用されており、全国的な普及啓発に貢献した。

欧米諸国やアジア及び我国の流行・リスクの状況を考え合わせると、今後我国にHIV流行が再流入する可能性があり、二次データ、一次データの収集分析とその充実は、政策形成に不可欠と考えられる。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

本年度は、内外の各種行政統計や文献情報収集、薬物依存・乱用者およびSTD患者のHIV感染率・行動調査を拡大実施するとともに、予定通り、収集した情報に基づいて、UNGASS報告書を作成した。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究には、関連情報の継続的・総合的分析を通して、①わが国のHIV流行とリスクの動向を観察する、②我が国のHIV流行の社会的・国際的文脈を明らかにする、③普及啓発と施策形成に必要な情報基盤を構築する、という側面から、エイズ予防指針に基づくわが国のエイズ施策の推進に資するという社会的意義がある。また、本研究の成果は、UNGASS報告やevidence-based health policyのリソースとなるという意味で、国際的・学術的意義も大きい。

##### 3) 今後の展望について

近隣諸国や欧米の流行状況から、我国における高リスク層のHIV感染やリスクの監視強化の必要性が高まっており、全ての高リスク者を含むSTD患者（泌尿器科、産婦人科）の監視は特に重要であるため、HIV検査数増加の観点からも、今後大規模に全国展開する必要がある。また、東・東南アジアの情報収集・情報交換を強化するとともに、webサイトの充実による情報発信機能の強化が求められる。

#### 6. 結論

研究をほぼ計画通りに進め、わが国の施策形成や普及啓発の推進に必要な情報基盤の構築と分析を推進した。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 特になし。

研究発表（二重線=主任研究者、単線=分担研究者）

[和文原著等]

1. 木原正博、西村由実子、加藤秀子、木原雅子. 先進諸国における早期梅毒流行の再興とその背景要因について. 日本性感染症学会誌 22: 30-39, 2011.
2. 木原雅子、木原正博. 社会と健康を科学するパブリックヘルス (2) ソシオ・エビデミオロジー (社会疫学) -その方法論的特徴と実践例について. 日本公衆衛生雑誌 58: 58-61, 2011年
3. 和田 清、小堀悦子. 薬物依存と HIV/HCV 感染-現状と課題. 日本エイズ学会誌 13:1-7, 2011.

[著書等]

1. 木原雅子、木原正博. 現代の医学的研究方法-質的・量的方法、ミクストメソッド、EBM/EBP. メディカルサイエンスインターナショナル、東京 (印刷中) (原著: Liamputtong P et al. Research in Medical Research-Foundations in evidence-based practice. Oxford University Press. 2010)
2. 木原正博、木原雅子. 疫学と文化人類学. メディカルサイエンスインターナショナル、東京 (印刷中) (原著: Trostle JA. Epidemiology and Culture. Cambridge University Press. 2005)
3. 木原正博、木原雅子. 医学的介入研究のデザインと統計. メディカルサイエンスインターナショナル、東京 (印刷中) (原著: Katz MH. Evaluating Clinical and Public Health Interventions: A Practical Guide to Study Design. Cambridge University Press. 2010)

[シンポジウム等]

1. 小野寺昭一. クラミジア感染症に関する最近の話題 (座長). 日本性感染症学会第 24 回学術大会. 2011 年 12 月、東京.
2. Masahiro Kihara. HIV prevention (Session Chair). The 43th Asia-Pacific Consortium for Public Health (APACPH), Yonsei University, Seoul, Oct 20-22, 2011.
3. 西村由実子、日高庸晴. 就労成人男性および大学生を対象としたインターネットによる行動科学的 HIV 予防介入の実施可能性の検討に関する研究. 日本エイズ学会、2011 年、東京.



研究課題: ポピュレーション戦略及びハイリスク戦略による若者に対する HIV 予防啓発手法の開発と普及に関する社会疫学的研究

課題番号: H21-エイズ一般-014

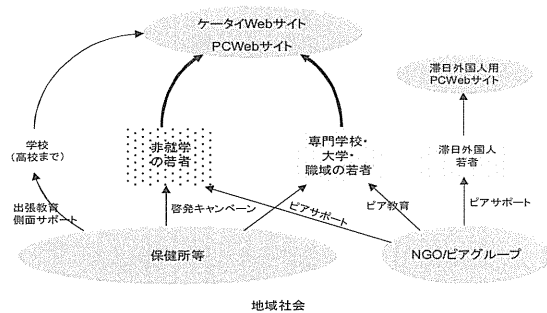
主任研究者: 木原 雅子 (京都大学大学院医学研究科 准教授)、

分担研究者: 鬼塚 哲郎 (京都産業大学文化学部 教授)

## 1. 研究目的

本研究は、社会疫学的手法(注: 質的・量的手法の併用、ソーシャルマーケティング、行動理論、教育理論、社会実験法等)を方法論的基礎とし、ポピュレーション戦略とハイリスク戦略を統合したネットワーク戦略を理論的枠組みとして、web サイトやピアモチにより、地域の多様な若者(就学・非就学、日本人・滞日外国人)に対する予防啓発プログラムの開発・普及を実現することを目的とする。

具体的には、①アプリが困難な学外および高卒後の若者に対して、有効な予防サイトを開発し、保健所等地方自治体が実施可能な普及啓発方法の開発を行うこと、②大きな文化的・経済的困難を抱え、また近年の急激な不況に伴い学校、社会からの支援も乏しいなど脆弱性の高い状態に置かれている滞日ブラジル人の若者に対する有効な普及啓発方法の開発を行うことを目的とする(下図参照)。



## 2. 研究方法と 3. 研究結果

### (1) 日本人若者の予防介入研究

携帯ネットとピアによる若者全般に対する予防啓発/支援手法の開発と普及に関する研究(web + peer-based intervention)

【方法】初年度、2年度と予防啓発携帯webサイト(以下、啓発サイト)への高い誘導効果のある誘導カードの開発を実施し、最終年度である今年度は誘導カードの誘導効果の再検討と啓発サイトに誘導された若者に対する啓発の効果をランダム化比較試験(RCT)にて評価した。高校生を除く18-24歳のwebモーターのうち取り込み基準適合者(主要情報源が携帯電話、使用頻度が一定以上)に、性の健康に関する意識調査への参加を依頼し、参加同意者を、介入群I、介入群II、対照群にランダムに割り付け、介入を行った(介入群I:本研究班で開発したモバイル用予防啓発サイト[サイトI]を提示、介入群II:サイトIのトップページに重要情報を集中配置するよう改善を加えたサイト[サイトII]を提示、対照群:性感染症/HIV以外の一般的健康サイト[サイトIII]を提示)。介入一週間後の効果をネット調査で測定した。(但し対照群には調査後予防サイトURL

を提示:delayed control)。測定項目は32項目で、HIV/STI関連知識、性行動、予防意識(コンドーム使用意図、予防態度、予防の身近感、予防の重要性、コンドームに対する意識、感染に対する油断、性感染症に対する誤解)、STI/HIV感染リスク認知、感染リスクの他人事程度、STI/HIV検査受検意図を含む。測定結果を3群で比較検討し介入の効果を評価した。

【経緯と結果】(1)サイト開発と改善:若者への質的調査結果に基づき、ピアと協働でサイトを開発した。サイトIでは、誘導方法により、かなりのアクセスが可能であることは2年度までの研究で明らかとなったが、サイトIでは、一般のサイト同様、トップページで本人がメニューボタンを選択して情報を収集する形式が取られているため、本人の関心外の重要な情報の提供には限界があった。そこで、今年度作成したサイトIIでは、トップページしか見えない場合でも、重要情報がすべて目に入るように、トップページに重要情報をパソフレットの見出しのように配置して、強制的に情報に暴露させ、そこからより詳細な情報収集へと移れるように改変した。(2)RCTによる啓発の効果評価:3群の開始時の参加同意者は合計1099人、脱落率5.8%(各群による脱落率の差はない)、最終参加者1035人(介入群I:346人、介入群II:352人、対照群337人)であった。ランダム割り付した3群には属性(男女比、年齢、地域、職業)に偏りはなかった。Google Analyticsのアクセス解析によると、直帰率(サイトに侵入しすぐに離脱した割合)は介入群Iでは37.1%、介入群IIで21.8%と、改善されたサイトによる介入群IIの直帰率が低く、サイト滞在時間も長いことが示された。一方、ネット調査の結果では、知識の正解率の平均値は、対照群、介入群I、介入群IIで、56.9%、64.0%、71.3%と、対照群に比べ、介入群Iでは平均7%(-1.8%~16.3%)正解率が高く、介入群IIでは全項目で正解率が高く、平均14.4%(4.6%~23.9%)と対照群を大きく上回った。感染リスク認知割合は、介入群IIにおいて、HIV感染で8%、STD感染で9%、対照群を上回った。感染に対する油断意識は2項目とも、対照群に比し、介入群Iで約10%低値、感染に対する誤解は、介入群I/IIで4-7%低値であった。(3)サイト誘導カードの誘導効果:現在中間集計集中であるが、昨年同様、保健所関係者による保健所内外の配布による誘導カードの効果よりも、ピアによるカード配布の誘導効果の方が大きいことが示された。さらに、今年度は、ジェネレーション解析(URL情報のITネットワーク内伝播の解析)により、啓発情報の予想外の広い拡散が観察され、第一ジェネレーションの若者がSNSで情報を発信した可能性が示唆された。

### (2) 滞日外国人若者の予防介入研究

ラテン系滞日外国人若者に対する予防啓発手法の開発に

#### に関する研究 (web+ peer-based intervention)

【方法】 テン系滞日外国人若者は、パソコンが最大の情報源で使用頻度が極めて高いという、これまでの我々の調査結果、および不況による相次ぐブラジル人学校の閉鎖 (2008 年次に比し 40%減)、保護者の解雇による就学継続の困難という社会的現実を踏まえて研究を実施した。社会疫学的手法を基礎として、テン系滞日外国人若者のニーズと嗜好に即したポルトガル語の情報提供用 PC サイトを若者ピアと共同で開発し、最終年度は PC サイトの啓発効果を評価した。

【経緯と結果】 初年度にピアと協働で啓発用 PC サイト (以下、啓発サイト) を開発し、2 年度には、アクセス解析に基づく予防サイトの改善と効果的なサイト広報方法の開発を実施し、最終年度は啓発サイトの効果評価を実施した。効果評価としては、①静岡県、②埼玉県、③三重県、④愛知県のブラジル人学校で予防介入を実施、①②ではワークショップ実施の効果、③④では PC サイトの啓発効果を one-group pretest-posttest design で評価した (経営困難によるブラジル人学校のカキケム過密のため、比較群の設置は不可能)。現在中間集計中であるが、PC サイト介入群では、5-25%程度、ワークショップ介入群では 5-50% の知識の正解率の上昇が示された。以上、PC 啓発サイトを開発し、基礎的な効果評価を実施し、テン系滞日外国人若者の予防啓発の基礎が作られた。

(倫理面での配慮)

疫学研究に関する倫理指針に則り、プライバシーの保護、差別・偏見の問題について十分な配慮を行った。

#### 4. 考察

これまで、我々が社会疫学的手法に基づいて開発した、就学生徒を対象とした予防モデル (WYSH モデル) は、科学性と社会文化的適切性の面で高く評価され、厚生労働省、文部科学省の公式の支援を得るに至り、わが国最大の予防教育プロジェクトに発展した。この実績を基に、本研究では、さらに、支援ニーズの高い若者や学外の若者等、これまでアクセスが困難であった若者への予防介入研究を実施した。「追跡的固有 QR コード法」という独自の手法を開発し、それにより、ピアによる予防啓発活動の中では、特に「知人ネットワーク」を用いた方法が、アクセス誘導率の観点から有効である可能性が示唆され、一方、保健所の HIV 検査受検者に対する保健所内での啓発サイト誘導カード配布によって、これまで予防啓発が困難であった受検者への予防啓発の一部が、サイトカード配布という効率性と経済性に優れた方法で実施できる可能性が示唆された。さらに、誘導された予防啓発サイトの閲覧の介入/啓発の RCT を用いた効果評価により、今回実施したトップページ戦略は、これまでアクセスが困難であった若者層に対する経済性、効率性の優れた効果の高い啓発モデルとなる可能性が示唆された (注：従来のサイトでは、トップページには、メニューのみが提示され、ユーザーは自分の興味のある項目だけを閲覧するが、この方式には、情報提供が本人の

選択の範囲に限定されるという限界がある。今回開発したサイトではトップページに予防に必要な主な重要情報をコンパクトに掲示することによって、アクセスした全員が強制的に重要情報に曝露するように改変した。これにより、閲覧者をトップページの段階で啓発し、リスクファクターを減らすことができ、その後の情報アクセスを促進することができる)。

一方、滞日ブラジル人の若者は、移民の子弟として大きな文化的・経済的困難を抱え、また近年の急激な不況に伴い学校、社会からの支援も乏しいなど脆弱性の高い状態に置かれ、人道上も予防対策の開発が急務である。学校教育が疎かにかつ PC サイトが予想以上に利用されているという現状に鑑み、ポルトガル語予防 web サイトをピアと共同で開発し、最終年度はそのサイトの効果評価を検討し、知識の増加傾向が示されたが、サイトアクセス数が少なくサイト誘導のさらなる検討の必要性が示唆された。以上、様々な若者を対象とした新たな啓発プログラムの理論的・実践的基礎を確立した。

#### 5. 自己評価

1) 達成度について：①日本人若者：学外、高卒後の若者等これまでアプローチが困難であった若者へ携帯予防啓発サイトの開発と予防サイトへの効果的な誘導方法の同定、および誘導された若者に対する介入効果を評価した。②滞日外国人若者：ピアとの共同による PC 予防サイトの開発と効果評価、HIV 陽性者ピアとの協働による広報活動の実施方法の検討など、支援ニーズの高い若者やこれまでアクセス困難であった対象への研究を継続し、当初の予定通りの成果を達成し、今後の予防研究の基礎を確立した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について：本研究は多様な若者の社会文化に適した科学的予防モデルの創出と普及という重要な課題に取り組んだ社会的意義の高い研究であり、また知人や IT によるネットワークに基づく啓発という、応用性の高い新しい予防介入の可能性を示したという意味で学術的意義も高い。また、ブラジル保健省との協働実施など、国際性の高い研究である。

3) 今後の展望について：本研究で、アクセス困難な高ニーズ層の若者や学外の若者向け研究レベルの予防モデルの開発評価を行ったが、このモデルをさらに改善し、保健所等地方自治体で実施可能性のある普及啓発体制の構築に向けた継続研究が必要である。また、滞日ブラジル人若者の予防モデルの開発普及も、急激な不況に伴い対象層の脆弱性が高まる中でさらに有効な啓発モデルの開発が必要である。

#### 6. 結論

日本に在住する多様な若者 (日本人・滞日外国人) (就学・非就学) に適した科学的予防介入モデルの基礎開発という目標を当初の予定通り推進した。

7. 知的所有権の出願・取得状況 : 特になし

## 研究発表

## 研究代表者

木原雅子

〈主任研究者（二重下線）：分担研究者（単下線）〉

## (1)原著論文

- ・木原正博、西村由実子、加藤秀子、木原雅子。先進諸国における早期梅毒流行の再興とその背景要因について。日本性感染症学会誌 22: 30-39, 2011.

## (2)著書等

〈著書〉

- ・Masako Ono-Kihara. Sex behavior of teenagers in contemporary Japan: The WYSH Project. Sanko Publisher, Tokyo, Japan, 2011.
- ・木原雅子、木原正博。現代の医学的研究方法—質的・量的方法、ミクストメソッド、EBM/EBP。メディカルサイエンスインターナショナル、東京（印刷中）（原著：Liamputtong P et al. Research in Medical Research-Foundations in evidence-based practice. Oxford University Press. 2010）
- ・木原正博、木原雅子。疫学と文化人類学。メディカルサイエンスインターナショナル、東京（印刷中）（原著：Trostle JA. Epidemiology and Culture. Cambridge University Press. 2005）
- ・木原正博、木原雅子。医学的介入研究のデザインと統計。メディカルサイエンスインターナショナル、東京（印刷中）（原著：Katz MH. Evaluating Clinical and Public Health Interventions: A Practical Guide to Study Design. Cambridge University Press. 2010）

〈その他〉

- ・木原雅子、木原正博。社会と健康を科学するパブリックヘルス (2) ソシオ・エビデミオロジー（社会疫学）—その方法論的特徴と実践例について。日本公衆衛生雑誌 58: 58-61, 2011年

## 研究分担者

鬼塚哲郎

## (3)シンポジウム・学会発表等（国内口頭発表）

- ・鬼塚哲郎。コミュニティーペーパーによる予防介入事業の文化研究的分析の試み。共催セミナー「HIV感染対策研究における人文諸学の応用可能性—予防介入の人文的根拠を探るその2」。第24回日本エイズ学会学術集会。グランドプリンスホテル高輪。2010.11.24.
- ・塩野徳史、市川誠一、町登志雄、内田優、後藤大輔、辻宏幸、鬼塚哲郎、金子典代、山田創平：近畿地域在住MSMにおけるコンドーム常用割合の推移と予防介入の効果評価に関する研究。第24回日本エイズ学会学術集会。グランドプリンスホテル高輪。2010.11.24.
- ・コーナジェーン、塩野徳史、市川誠一、金子典代、辻宏幸、町登志雄、後藤大輔、内田優、鬼塚哲郎：近畿地域在住MSMにおける性行動と年齢層の関連。第24回日本エイズ学会学術集会。グランドプリンスホテル高輪。2010.11.24.
- ・塩野徳史、新ヶ江章友、金子典代、市川誠一、山本政弘、健山正男、内海眞、生島嗣、鬼塚哲郎：ゲイ向け商業施設利用者対象の質問紙調査による地域別予防啓発事業の評価に関する研究。第25回日本エイズ学会学術集会・総会、2011.11月、東京
- ・鬼塚哲郎：阪神圏居住の男性同性愛者を対象とした地域介入研究。第25回日本エイズ学会学術集会・総会、2011.11月、東京





研究課題：日和見感染症の診断／治療およびそれを端緒とする HIV 感染者の早期発見に関する研究

課題番号：H21-エイズ一般-006

研究代表者：安岡 彰（長崎大学病院 教授）

研究分担者：照屋 勝治（国立国際医療研究センター 医長）、片野 晴隆（国立感染症研究所感染病理部 室長）、山本 政弘（国立病院機構九州医療センター 部長）、古西 満（奈良県立医科大学 臨床教授）、永井 英明（国立病院機構東京病院 部長）

## 1. 研究目的

本研究は HIV 感染者の日和見感染症および悪性腫瘍の発生動向調査を継続するとともに、日和見感染症の最新の診断・治療法を開発し、さらに抗 HIV 療法(ART)によって新たに問題となってきた免疫再構築症候群(IRIS)や、日和見感染症治療と ART との最適な時期や方法を明らかにすることを柱とした。また、多くの患者が HIV と診断される前に比較的軽症の感染症によって医療機関を受診していることをとらえて、医療機関における HIV 感染者の早期発見を推進するための基礎データを蓄積することも目的とした。

## 2. 研究方法

最終年度の研究は次の点を柱に行った。

### 1) 日和見合併症の動向調査

2010 年分の日和見感染症の発生動向を調査してこれまで 15 年間のデータとともに解析を行った。HIV 感染者に見られる非指標悪性腫瘍についてもデータを収集し、疾患頻度や罹患率等について比較検討を行った。(安岡)

### 2) 重点合併症の診断・治療法の開発

#### (1) 免疫再構築症候群 (IRIS)

日和見合併症症例での抗 HIV 治療 (ART) 開始時期に関する臨床医の意識調査および、IRIS の発症機序における Th1/Th2 バランスの意義について検討した。(古西)

#### (2) トキソプラズマ脳炎

トキソプラズマ脳炎の臨床像及び治療成績をエイズ治療・研究開発センターでの患者 23 例で解析した。(照屋)

#### (3) サイトメガロウイルス (CMV)

血中 CMV 活性化 (CMV-DNA 量あるいはアンチゲネミア) を指標とした抗 CMV 早期治療の有効性を後方視的に検討した。(照屋)

#### (4) HIV 感染合併赤痢アメーバ症

HIV 感染に好発する赤痢アメーバ症の病態とシスト駆除の有用性について症例解析を行った。(照屋)

#### (5) カポジ肉腫

日本の MSM における KSHV の感染率を明らかにするために、無料匿名 HIV 検査会受検者の同意者および国立感染症研究所血清バンクの検体を用いて調査を行った。(片野)

#### (6) HIV 合併結核

新しい結核診断法であるクオンティフェロン法 (QFT) の 2G と 3G、エリスポット法について、HIV 感

染者での有用性を比較検討した。(永井)

### 3) 病院における HIV 検査の推進のための日和見合併症の特徴

#### (1) 新規 HIV 感染者の感染判明契機の解析

九州医療センターにおける新規 HIV 感染者のうち、感染判明契機としての STD を過去 7 年間調査した。(山本)

#### (2) 血清尿酸値と新規 HIV 感染者との関連性

未治療 HIV 感染者での血清尿酸値異常の割合を調査し、HIV 感染者早期発見の指標となりうるかを検討した。(山本)。

#### (3) HIV 感染者での梅毒合併の現状解析

HIV 初診患者の梅毒罹患歴および治療成績を調査した。(照屋)

#### (倫理面への配慮)

HIV 感染症ではプライバシー漏洩が重大な人権侵害につながることから、患者のプライバシー保護には特段の注意を払い、必要な研究では研究者の施設での倫理審査を経て実施した。

## 3. 研究成果

### 1) 日和見合併症の動向調査

総エピソード数は 445 回 (中間解析) で漸増傾向は続いており、未治療状態での HIV 感染判明時期での同時発症例が最多群であった。ニューモシスチス肺炎 (PCP) (42.0%) が最多で CMV 感染症、カンジダ症、活動性結核の順であり、脳原発性リンパ腫を加えたエイズ指標悪性腫瘍の漸増が続いていた。

指標以外の悪性腫瘍調査でも年々の漸増傾向が続いており、2010 年までの累計ではこれまでの肝臓癌を抜いて肺癌が最多疾患となった。

### 2) 重点合併症の診断・治療法の開発

#### (1) 免疫再構築症候群

日和見合併症の発症例に対する ART 開始時期に関する考えを日本の HIV 診療医 66 名に質問した。54 名は疾患の種類によって対応が異なると回答し、NTM、CMV、PCP、クリプトコックスでは病状安定後とする回答が最多であり、一方カポジ肉腫では速やかに 48 名と最多であった。

Th1/Th2 比は、IRIS を発症しなかった 26 例では有意に低下したのに対し、抗酸菌による IRIS を発症した 2 例では著明に上昇していた。

#### (2) トキソプラズマ脳炎

発熱 39%、頭痛 30%、巣症状 43%、意識障害 43%が

みられ、画像上リング状増強効果が96%、78%が多発病変であった。pyrimethamine / sulfadiazine 治療の完遂率は21%に対し、pyrimethamine / clindamycin では60%であった。死亡率は17%で、意識障害、3週以内の無改善が予後と関連していた。

### (3) サイトメガロウィルス (CMV)

抗CMV治療の実施はHR 0.17 (p=0.07)でCMV疾患の発症を阻止する傾向を認めた。CMV量が多いほどCMV疾患を発症するリスクが高かった

### (4) HIV感染合併赤痢アメーバ症

初期治療後にシスト駆除を行った83例と行わなかった82例では再発率に差を認めなかった。再発のリスク因子としてHCV抗体陽性率と経過中の梅毒発症があり、活発な性行動と関連している可能性が示唆された。

### (5) カボジ肉腫

MSM227名のうち、27名が抗KSHV抗体陽性であり、陽性率は11.9%であった。HIV、梅毒など他の性感染症との関連は見られなかった。一方、健常者では5%が抗体陽性であり、MSMとは統計学的な有意差が認められた。

### (6) HIV合併結核

HIV感染者にQFT (QFT-2G、QFT-3G) とELISPOTを同時に行った結果、陽性率はELISPOTのほうが高いことが判明した。QFT-2Gよりも感度が高いといわれているQFT-3Gにおいても、同様の傾向であった

## 3) 病院における HIV 検査の推進のための日和見合併症の特徴

### (1) 新規 HIV 感染者の感染判明契機の解析

新規 HIV 感染者のうちSTDを契機に感染が判明した例数は5~30%であった。内訳として、梅毒、尖圭コンジローマ、赤痢アメーバ症、クラミジア尿道炎、B型肝炎、淋菌性尿道炎、伝染性軟属腫の順であった。

### (2) 血清尿酸値と新規 HIV 感染者との関連性

ART導入前に高尿酸血症を認めた患者数は18名(23%)であり、ART導入後HIVRNA量が40copies/ml未満の時点での血清尿酸値が正常化したのは12名(67%)と有意に低下を認めた。ART導入前に高尿酸血症を認めた患者は約20%であり、HIV感染早期診断の手掛かりとなる可能性が示唆された。

### (3) HIV感染者での梅毒合併の現状解析

HIV初診患者の40%がすでに梅毒の罹患歴を持っていた。経時的な傾向は最近10年間で変化がなかった。

## 4. 考 察

日和見感染症の動向が明らかになるとともに、疾患様相が年々変化していることも明らかとなり、我が国唯一

の疫学データとして貴重な成果が得られた。またHIV患者の発症についても日本の全体像を示す唯一のデータが得られた。

免疫再構築症候群(IRIS)に対する日本の臨床医の対処傾向が明らかになり、また発症指標としてのTh1/Th2比の可能性を示唆するデータが得られた。トキソプラズマ脳炎の臨床像や治療薬選択に関するデータ、CMV活性化が見られる時点での早期治療の有用性に関するデータ、赤痢アメーバ症のシスト駆除の意義等が明らかとなった。カボジ肉腫の原因ウイルスの保有状況に関するきわめて貴重な成績が得られた。結核症診断におけるIGRAsの選択に関する基礎データも収集できた。HIV患者早期診断のためのSTDの頻度や梅毒罹患、高尿酸血症の意義についてもデータが得られた。

これらは、日本における日和見合併症や関連感染症に関する貴重なデータであり、今後これらの情報提供・普及が重要であると考えられた。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

日和見感染症や悪性腫瘍の疫学データの収集・解析、日和見感染症の病態解析や診断・治療に関する貴重なデータを集積した。また免疫再構築症候群への対処やHIV感染者で見られやすい基礎疾患やデータ異常についても明確なデータが得られており、当初計画した目標を達成したと考えている。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

諸外国と異なる日本の日和見感染症の特徴を明らかにでき、臨床医への貴重な情報となるとともに、海外との比較が可能な日本の日和見合併症の全体像を示すことができた。

### 3) 今後の展望について

これらのデータを発信・普及させるとともに、これまでの成果を元に、さらに最適な診断・治療に関しての研究の基礎とすべきと考えている。

## 6. 結 論

日本におけるHIV関連日和見感染症と悪性腫瘍の動向及び新しい診断と治療、合併感染症を端緒とするHIV感染者の発見についてのデータを集積した。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特記事項なし。

## 研究発表

## 研究代表者

安岡 彰

- 1) Tashiro M, Izumikawa K, Minematsu A, Hirano K, Iwanaga N, Ide S, Mihara T, Hosogaya N, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Nishino T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Tashiro T, Kohno S. Antifungal susceptibilities of *Aspergillus fumigatus* clinical isolates in Nagasaki, Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 in press.
- 2) Gytoku H, Izumikawa K, Ikeda H, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Nishino T, Miyazaki T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Yaguchi T, Ohno H, Miyazaki Y, Kamei K, Kanda T, Kohno S. A case of bronchial aspergillosis caused by *Aspergillus udagawae* and its mycological features. *Med Mycol*. 2011 in press.
- 3) Morinaga Y, Yanagihara K, Araki N, Harada Y, Yamada K, Akamatsu N, Matsuda J, Nishino T, Hasegawa H, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yasuoka A, Kohno S, Kamihira S. Clinical characteristics of seven patients with *Aeromonas* septicemia in a Japanese hospital. *Tohoku J Exp Med*. 225:81-4, 2011.
- 4) Miyazaki T, Izumikawa K, Yamauchi S, Inamine T, Nagayoshi Y, Saijo T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Yasuoka A, Kohno S. The glycosylphosphatidylinositol-linked aspartyl protease Yps1 is transcriptionally regulated by the calcineurin-Crz1 and Slr2 MAPK pathways in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res*. 11:449-56, 2011.
- 5) Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, Takazono T, Morinaga Y, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Kohno S. Diagnostic significance of *Aspergillus* species isolated from respiratory samples in an adult pneumology ward. *Med Mycol*. 49:581-7, 2011.
- 6) 安岡 彰 医療従事者職業感染対策の現状と問題点 *PharmaMedica* 29(12) : 45-49, 2011.
- 7) 塚本美鈴 安岡 彰 HIV感染症 - 近年の動向 HIV感染と呼吸器疾患 *日本胸部臨床* 70:425-433, 2011.

## 研究分担者

照屋勝治

- 1) 照屋勝治、HIV感染症と呼吸器ウイルス感染、*日本胸部臨床*、70(5)、460-468、2011
- 2) 照屋勝治、診断と治療のTopix、結核、HIV感染症とAIDSの治療、2(1)、25-33、2011
- 3) 照屋勝治、医療従事者の感染対策、*Mebio*、28(7)、72-81、2011
- 4) 照屋勝治、岡田誠治、川名敬、加藤哲朗、佐原力三郎、シンポジウム「HIV感染と腫瘍」、*日本エイズ学会誌*、13(2)、47-55、2011
- 5) 照屋勝治、HIV感染者に見られる肺炎、最新医学・新しい診断と治療のABC 17・肺炎 改訂第2版、藤田次郎編、最新医学社、東京、p220-224、2011
- 6) 照屋勝治、免疫不全状態にある患者の肺炎、呼吸器研修ノート、永井良三監修、診断と治療社、東京、p413-418、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) 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 エイズ関連リンパ腫の病理診断、病理と臨床 2012, in press.

山本 政弘

- 1) Comparison of influence of four classes of HIV antiretrovirals on adipogenetic differentiation: the minimal effects of raltegravir and atazanavir. Rumi Minami, Masahiro Yamamoto, Soichiro Takahama, Hitoshi Ando, Tomoya Miyamura, Eiichi Suematsu. *J Infect Chemother* 17 183-188, 2011
- 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. Cellular HIV-1 DNA levels in patients receiving antiretroviral therapy strongly correlate with therapy initiation timing but not with therapy duration. *BMC Infect Dis.* 24:11:146, 2011.

古西 満

- 1) 古西 満: 各論Ⅱ H. 真菌感染症 5. ニューモシスチス肺炎. 感染症専門医テキスト第Ⅰ部解説編(編集 社団法人日本感染症学会) 1088-1092, 南江堂, 東京, 2011.
- 2) 古西 満: 第三章 エキスパート編 16. pentamidine 吸入継続中に発熱、咳嗽が出現した 31 歳男性. 感染症専門医テキスト第Ⅱ部ケーススタディ編(編集 社団法人日本感染症学会) 346-353, 南江堂, 東京, 2011.
- 3) 古西 満, 宇野健司, 善本英一郎, 治田匡平, 片浪雄一, 忽那賢志, 小川 拓, 中川智代, 笠原 敬, 前田光一, 三笠桂一: 抗 HIV 治療が酸化ストレス/抗酸化力に与える影響. *日本エイズ学会誌*, 13: 105-108, 2011.
- 4) 古西 満, 宇野健司, 善本英一郎, 笠原 敬, 前田光一, 三笠桂一: HIV 感染者の骨血管相関に関する検討. *感染症学雑誌*, 85: 384-385, 2011.
- 5) 治田匡平, 古西 満, 宇野健司, 松島紫乃, 今中比砂野, 森田幸子, 北 啓二, 宇野雅之: ラルテグラビルの選択理由に関する検討. *Pharma Medica*, 29: 99-103, 2011.
- 6) 古西 満, 宇野健司, 善本英一郎, 治田匡平, 三笠桂一: 抗 HIV 薬による瘧性歩行が疑われた 1 例. *Modern Physician*, 31: 139-142, 2011.

研究課題：高感度薬剤耐性 HIV 検出法を用いた微小集族薬剤耐性 HIV の動態と HAART 治療効果との相関についての研究

課題番号：H21-エイズ-若手-019

研究代表者：西澤 雅子（国立感染症研究所 エイズ研究センター 研究員）

研究分担者：杉浦 互（（独）国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 感染・免疫研究部 部長）

## 1. 研究目的

抗 HIV 薬剤の投与を受けている HIV/AIDS 患者血中には投与されている薬剤に対して耐性を持つ HIV が存在するが、その中の一部は minority population（微小集族）として潜在していると報告されている。近年になり微小集族として存在する薬剤耐性 HIV が抗 HIV 療法(ART)による薬剤耐性の選択と治療の転機に影響を及ぼしている可能性が示唆されるようになった。本研究では 20%以下の比率で存在する薬剤耐性 HIV を検出可能な高感度薬剤耐性 HIV 検出法（高感度法）を用いて ART を受けている患者検体からの微少な薬剤耐性 HIV 検出を試み、至適治療を進める上での臨床的有用性について検討する。またプロテアーゼ阻害剤の耐性変異を検出可能な高感度法の開発を試みる

## 2. 研究方法

プロテアーゼ阻害剤（PI）に対する耐性変異である M46I/L を検出可能な高感度薬剤耐性 HIV 検査法（高感度法）の開発を試みた。M46I と M46L を特異的に検出する薬剤耐性特異的プライマーを各々設計した。またプライマー結合部位の遺伝子多系を考慮して、M46L は 3 種類の M46L 検出用プライマーを作製し混合して M46L 特異的検出プライマーとした。検出用プローブは既に CDC で開発された L90M 検出用プローブを用いた。

設計した M46I/L 検出系の理論的検出限界を測定するために、HXB2 の PR~RT 領域をクローニングしたベクターを作製し WT クローンとした。また M46I あるいは M46L を site-direct mutagenesis の手法で WT クローンの PR~RT 領域に導入し、これを M46I クローン、M46L クローンとした。構築した WT クローンと M46I あるいは M46L クローンを 100:1 から 0.0001:99.9999 の範囲で段階的に 10 倍希釈した希釈系列を作製し、どの希釈倍率まで M46I あるいは M46L が検出可能か解析した。

臨床検体での特異性を確認するために、薬剤耐性変異を持たない新規未治療患者 12 例の検体から PR~RT 領域をクローニングし、43 個の臨床検体由来で薬剤耐性変異の無い PR~RT 配列を持つ臨床検体由来 WT クローンを作製した。また、M46I 変異を PR 領域に持つ臨床検体を 55

例、M46L を持つ臨床検体を 22 例選択し、M46I あるいは M46L 特異的プライマーで解析し  $\Delta Ct$  値を比較した。

平成 21 年度に逆転写酵素阻害剤の耐性変異について解析した 3 症例（Case A, Case B, Case C）について、今回開発した M46I/L 検出プライマーと CDC で開発された L90M 検出プライマーを用いて微小集族の M46I/L と L90M の検出を試みた。

（倫理面への配慮）

本研究では感染者血漿を使用するため、国立感染症研究所の医学研究倫理審査委員会へ倫理審査を申請しその承認を得た。また薬剤耐性変異を組み込んだベクターの作製で組換え DNA 実験を行うので、組換え DNA 実験安全委員会に実験申請を行いその許可を得た。

## 3. 研究結果

M46I 検出用・M46L 検出用の高感度法に用いるプライマーを開発した。WT クローンと M46I、あるいは M46L クローンを段階的に 100:0 から 0.0001:99.9999 まで 10 倍ずつ混合比率を変えて調製したサンプルを解析した結果、理論的検出限界は M46I で 0.04%、M46L で 0.03%だった。

未治療患者由来の薬剤耐性変異の無い臨床検体由来 WT クローン 42 個の M46I の  $\Delta Ct$  平均値は 18.67、M46L で 18.98、M46I を持つ臨床検体 55 例の  $\Delta Ct$  平均値は 4.34、M46L を持つ臨床検体 22 例の  $\Delta Ct$  平均値は 5.26 で、M46I、M46L とも変異無・変異有のサンプル間で大きな差があり、変異の有無を  $\Delta Ct$  値から判別するのは容易だった。変異無・変異有の臨床検体の  $\Delta Ct$  値の差から、M46I の Cut off 値は 11、M46L の Cut off 値は 9 と決定した。臨床検体の Cut off 値と理論的定量限界の結果から、臨床検体の定量限界は M46I では 0.54%、M46L では 4.01%と計算された。

開発した M46I/L 検出用高感度法と既に開発されている L90M 検出用高感度法を用いて、長期間 ART を受けている患者 3 症例について PI 耐性変異について解析を行った。その結果、Case A では M46I、Case B では M46I/L と L90M、Case C では M46I と L90M が微小集族として検出された。Case B の微小集族薬剤耐性変異は、ダイレクトシーケンス法の解析では消失した後も 1 年以上に渡

って患者血中に存在していた。Case A, Case Bでは、ダイレクトシーケンス法で M46I、L90M が検出される以前から既にこれらの変異が微少集族として存在していた。

#### 4. 考察

今年度の研究で新たに開発した M46I/L の高感度法は、理論的検出限界が 0.04%と 0.03%、臨床検体での検出限界が M46I で 0.54%、M46L で 4.01%で、微少集族を検出するには十分な感度を有していた。この高感度法で臨床検体を解析した結果、解析した 3 症例全てから PI に対する耐性変異が微少集族として検出された。平成 21 年から 22 年にかけて解析した逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異も高頻度で検出されていることから、PI に対する耐性変異も微少集族として存在する場合が少なくないと考えられた。Case A と Case C では M46I や L90M がダイレクトシーケンス法で検出される前の時点から検出されており、高感度法はダイレクトシーケンス法よりも正確に薬剤耐性の動態を解析できると思われる。また Case B では M46I がダイレクトシーケンス法では 1 年以上検出されない期間中も高感度法では検出されており、一度獲得された耐性変異は患者血中に長期間ある程度の比率で存在し続けることが示された。また高感度法で得られる定量 PCR amplicon は平成 22 年度に行った逆転写酵素阻害剤耐性変異の T215F/Y と同様にプロテアーゼ領域の広い範囲を増幅しており、今後 amplicon のシーケンス解析を行い M46I/L、L90M にリンクして存在する薬剤耐性変異の解析や系統樹解析も可能である。今年度も Case B で M46I、L90M の amplicon を用いて薬剤耐性変異の相互リンクや系統樹解析を一部行った。その結果 amplicon の配列とダイレクトシーケンス法によって得られた配列の間に大きな差異は見られなかったが、今後 amplicon を解析することで新しい情報が得られる事が期待される。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

平成 23 年度当初の計画通り PI 耐性変異の M46I/L の高感度検出法を確立した。感度は臨床検体で M46I で 0.54%、M46L で 4.01%で微少集族を検出するに十分な感度だった。また臨床検体由来のサンプルで感度を解析した結果からも特異性は十分にあり、実際の臨床検体の解析を行うにあたり問題ないと思われる。また高感度法で得られる定量 PCR amplicon は平成 22 年度に行った逆転写酵素阻害剤耐性変異の T215F/Y と同様にプロテアーゼ領域の広い範囲を増幅する設計で、より多くの情報を得ることが

可能と思われる。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今年度 PI 耐性変異の M46I/L を検出する高感度法を開発した。この方法は十分な感度と特異性があり、また逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異も同時に解析できることや、定量 PCR で増幅した amplicon の解析が可能なことから今後微少集族の薬剤耐性変異を解析していく上で有効であると思われる。また昨年度に引き続き PI 耐性変異も逆転写酵素阻害剤耐性変異と同様に治療変更後に薬剤耐性変異が微少集族として長期間持続感染している事実を捉えた。これは薬剤を切り替える際に影響する重要な情報であり、臨床的・社会的意義があると思われる。

##### 3) 今後の展望について

微少集族の PI 耐性変異の動態について今後も解析を行う。微少集族薬剤耐性変異の出現時期の推定に関する解析については、症例数をさらに増やして解析を試みる。これらの結果をまとめて現在投稿準備中である。またインテグラーゼ阻害剤(INI)に対する耐性変異 (Q148H/K/R、N155H、Y143R/H/C) に対する検出系の確立を行う。微少集族薬剤耐性変異が持続する機序についても引き続き解析を試みる。

#### 6. 結論

PI 耐性変異の M46I/L の高感度検査法を確立した。理論的定量限界は M46I で 0.04%、M46L で 0.03%だった。臨床検体の定量限界は理論的定量限界とそれぞれの変異の Cut off 値から M46I で 0.54%、M46L で 4.01%と計算された。薬剤耐性変異を持たない臨床検体と M46I、M46L を持つ臨床検体の  $\Delta Ct$  値の解析から特異性は十分に認められた。長期間に渡って ART を行っている 3 症例について M46I/L に加えて L90M についても高感度法による解析を行った結果、3 症例とも PI 耐性変異が微少集族として検出された。Case A と Case C ではダイレクトシーケンス法で検出される以前から M46I と L90M がすでに患者血中に微少集族として存在していた。Case B では、ダイレクトシーケンス法では M46I と M46L が検出されない期間もこれらの変異が微少集族として 1 年以上に渡って患者血中に存在していたことが示された。

#### 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

西澤 雅子

口頭発表

海外

- 1) Masako Nishizawa, Walid Heneine, Jeffrey A. Johnson, and Wataru Sugiura. Highly-sensitive allele-specific PCR demonstrated that minority-population of drug resistance mutations may affect ART in ART-treated patients. 2011年7月、ローマ.

## 国内

- 1) 西澤雅子、Jeffrey A. Johnson、Walid Heneine、杉浦互. 定量PCRを応用した高感度薬剤耐性検査法による抗HIV治療患者からの微小集族薬剤耐性変異検出の試み. 第25回日本エイズ学会、2011年12月、東京.
- 2) 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. 第25回日本エイズ学会、2011年12月、東京.
- 3) 田中勇悦、児玉晃、西澤雅子、杉浦互、田中礼子. CXCR4架橋によるCXCR4およびCCR5親和性HIV-1の感染制御. 2011年12月、東京.

## 研究分担者

杉浦 互

原著論文による発表

欧文

- 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) Revell AD, Wang D, Boyd MA, Emery S, Pozniak AL, De Wolf F, Harrigan R, Montaner JS, Lane C, Larder BA; RDI Study Group\*. The development of an expert system to predict virological response to HIV therapy as part of an online treatment support tool. *AIDS*. 2011 Sep 24;25(15):1855-63. (\* RDI Study Group のメンバとして参加)
- 3) 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*. [Epub ahead of print]
- 4) Yoshida I, Sugiura W, Shibata J, Ren F, Yang Z, Tanaka H. Change of positive selection pressure on HIV-1 envelope gene inferred by early and recent samples. *PLoS One*. 6(4):e18630, 2011.
- 5) Ibe S, Sugiura W. Clinical significance of HIV reverse transcriptase inhibitor-resistant mutations. *Future Microbiology*. 6(3):295-315, 2011.
- 6) Junko Shibata, Wataru Sugiura, Hirotaka Odee, Yasumasa Iwatani, Hironori Sato, Hsinyi Tsang, Masakazu Matsuda Naoki Hasegawa, Fengrong Ren and Hiroshi Tanaka. Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30 N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case: *Antiviral Research*. 90(1):33-41, 2011.

- 7) Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W. Outbreak of hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in cases coinfecting with HIV-1 in Japan. *J Clin Microbiol.* 49(3):1017-24, 2011.
- 8) Shibata J, Sugiura W, Ode H, Iwatani Y, Sato H, Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Ren F, Tanaka H. Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case *Antivir. Res.* 90(1):33-41, 2011.



研究課題：国内で流行する HIV 遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究

課題番号：H22- エイズ- 一般- 004

研究代表者：杉浦 互(国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 感染・免疫研究部 部長)

研究分担者：石ヶ坪良明(横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学 教授)、伊藤俊広((独)国立病院機構仙台医療センター 血液内科 医長)、上田幹夫(石川県立中央病院 血液病治療部 部長)、内田和江(埼玉県衛生研究所 専門研究員)、太田康男(帝京大学医学部内科学講座)、加藤真吾(慶應義塾大学医学部微生物免疫学教室 助教)、瀧永博之(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 室長)、木村昭郎(広島大学原爆放射線医科学研究所ゲノム疾患治療研究部門 血液内科 教授)、栗原 健((独)国立病院機構東京都病院 薬剤科科長)、近藤真規子(神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究員)、貞升健志(東京都健康安全研究センター 微生物部 副参事)、佐藤武幸(千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 部長・診療教授)、椎野禎一郎(国立感染症研究所感染症情報センター)、佐藤典宏(北海道大学高度先端医療センター 教授)、白阪琢磨((独)国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター センター長)、巽正志(国立感染症研究所 エイズ研究センター 第2室 室長)、健山正男(琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座 准教授)、田邊嘉也(新潟大学医学総合病院 第2内科 助教)、西澤雅子(国立感染症研究所 エイズ研究センター 第2研究グループ研究員)、福武勝幸(東京医科大学医学部臨床検査医学科 教授)、藤井 毅(東京大学医学研究所 先端医療研究センター 助教)、松下修三(熊本大学エイズ学研究センター 松下プロジェクト 教授)、上野貴将(熊本大学エイズ学研究センター 上野プロジェクト 准教授)、南 留美((独)国立病院機構九州医療センター 感染症対策室 医師)、森 治代(大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課 主任研究員)

## 1. 研究目的

我が国における薬剤耐性 HIV の発生動向とその分子疫学を明らかにし、それを踏まえて薬剤耐性 HIV 発生の予防法と薬剤耐性症例の治療法を立案する。

(必要性と目標)

目的達成のために以下5項目の研究に取り組む。

- (1)薬剤耐性動向調査研究：研究分担者・協力者により構成される調査ネットワークを基盤にして新規 HIV/AIDS 診断及び既治療 HIV/AIDS 症例における薬剤耐性 HIV の発生動向の把握を行う。これは我が国で流行する薬剤耐性 HIV の現状を正確に把握する上で必要な研究である。
- (2)新規 HIV/AIDS 診断症例の疫学研究：HIV サブタイプの同定、指向性の解析、感染時期の推定、肝炎などの合併感染症の有無を調査するが、これは疫学調査情報の質を高め、HIV 感染症の現状を理解するために必要な研究である。
- (3)薬剤耐性遺伝子検査の標準化研究：本研究では薬剤耐性 HIV 遺伝子検査の外部精度管理の実施と検査標準化を目指す。我が国における薬剤耐性検査の質を維持する上で必要な研究である。
- (4)薬剤血中濃度モニタリング研究：本研究では新薬を含め薬剤血中濃度測定検査の提供とデータの解析を実施するが、これは適切な服薬実現に必要である。
- (5)情報統合・分析研究：調査・研究成果を統合するデータベースを構築するが、調査研究で得られる膨大な情報処理ならびに調査結果からの有益な情報の抽出に必要である。

## 2. 研究方法

目的を達成するために以下の研究項目を遂行する。

- (1)薬剤耐性動向調査研究：我が国における薬剤耐性 HIV の動向を把握するために新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV 調査を研究分担者・協力者により構成される調査ネットワーク(多施設調査ネットワーク)を用いて実施する。新規に HIV/AIDS と診断された症例を対象にプロテアーゼ(PR)領域(297bps)、逆転写酵素(RT)領域(720bps)、インテグラーゼ(IN)領域(864bps)の遺伝子配列解析を行う。薬剤耐性変異の判定には Stanford database と IAS-USA の基準を合わせたものを用いる。自施設で薬剤耐性検査を実施する場合は外部精度管理(以下項(3))への参加を義務づけ検査制度を担保する。
- (2)新規 HIV/AIDS 診断症例の疫学研究：本邦における HIV 感染症の実態を正確に把握するために次の研究を行う。(i)新規 HIV/AIDS 診断症例の分子疫学：pol 領域(1017bps)、env C2V3 領域(300bps)および gag p17 領域(480bps)によるサブタイピングと系統樹解析を行う。また Env 配列を用いて指向性を調査する。(ii)感染時期の推測：BED アッセイ等による感染時期の推測を実施する。(iii)微少薬剤耐性集属の検出：潜伏する薬剤耐性株の検出技術開発および調査を行う。代表的なプロテアーゼ阻害剤(PI)と逆転写酵素阻害剤(RTI)耐性変異を対象に高感度 PCR、LC-MS、次世代シーケンサなど複数の手法を用いての解析を実施する。(iv)合併する感染症の調査：HIV に合併する B 型肝炎(HBV)の病態、遺伝子型、肝炎の程度等について調査を行う。

(v)免疫選択圧による流行株の形成：宿主免疫が本邦で流行する HIV に及ぼす影響を Env V3 領域の液性免疫による選択進化と Vpu/Vpr 領域の CTL エピトープと HLA の関係から解析する。

(3)薬剤耐性検査の質的管理研究：第3回の外部精度管理を実施する。薬剤耐性検査を実施している機関に試験サンプル(7検体)を送付し、各施設における検査法の確認と検査精度の評価を行う。

(4)薬剤血中濃度モニタリング研究：抗 HIV 薬剤の血中濃度を指標に至適治療の実践するために次の検査・研究を実施する。(i)血中濃度測定検査の提供：ホームページ(HP)を利用した血中濃度測定検査を提供する。(ii)薬物動態解析研究：近年発売された抗 HIV 薬は、全て迅速承認され、国内治験を行っていないため日本人における体内薬物動態のデータが不足している。本研究では日本人のデータを補う為に血中濃度のデータを収集し解析する。

(5)情報統合・分析研究：収集した膨大な調査研究データを統合し、分析することにより有益な情報を抽出し、薬剤耐性 HIV の予防法と治療法の立案に活用するために次の研究を行う。(i)データベースの構築：研究班として薬剤耐性検査等の結果を登録管理するためのデータベース(DB)を構築する。合わせて公的 DB への配列情報の登録と公開を進める。(ii)Bioinformatics 解析研究：収集した遺伝子情報をベイズ理論に基づく解析を施す事により、サンプル間の遺伝的距離に基づく感染ネットワークを明らかにする。(iii)HP を介しての情報提供：薬剤耐性検査 HP では本研究班の調査に関する情報提供を、薬剤血中濃度測定 HP では相互作用 DB に抗 HIV 薬剤に関する情報の提供を、またそれぞれの HP で最新の学会報告、文献等から収集した情報を掲示する。

(倫理面への配慮)

研究の実施に当たっては疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日改定)で定めた倫理規定等を遵守すると共に必要に応じて施設ごとの倫理委員会の承認を得るものとする。薬剤耐性 HIV の発生機序に関する研究では実施にあたり臨床研究に関する倫理指針(平成16年厚生労働省告示第459号)で定めた倫理規定等を遵守するとともに、必要に応じて施設ごとの倫理委員会の承認を得るものとする。

## 3. 研究結果

研究班2年目として以下の成果を上げた。

- (1)薬剤耐性動向調査研究：新規 HIV/AIDS 診断症例については本抄録執筆時点で平成(H)23 年上半期(1月~9月)の情報が収集されており粗集計の結果、254 症例の遺伝子配列が集められている。そのうち28例(11.0%)の薬剤耐性症例が同定された。薬剤クラス別内訳は核酸系 RT 阻害剤(NRTI)：17例(6.8%)、非核酸系 RT 阻害剤(NNRTI)：4例(1.6%)、PI：8例(3.2%)、インテグラーゼ阻害剤(INSTI)：0例(0%)、また多剤症例は検出されなかった。個別の変異を見ていくと NRTI 耐性の T215X:11例(4.4%)が最も高く、次いで PI 耐性変異の M46I/L:7例(2.8%)そして NNRTI 耐性の K103N:2例(0.8%)であった。
- (2)薬剤耐性 HIV 発生機序の解析研究：本邦では subtype B(91.3%)が主流である事は揺るぎないが、non-B subtype

では AE に次いで AG が多い事が明らかになった。HIV に合併する HBV は 89% が Genotype A であり、その 32% が自然発祥の急性肝炎を呈し、54% が ART 開始後に免疫再構築症候群を呈した。また経過中の血中 HBV-DNA は HIV 陰性例に比較して HIV 合併例で高値を示し(6.3 vs 7.7 Log copy/mL)、肝炎の程度(AST, ALT, T-Bil)は HIV 合併例で優位に軽微であった。本邦の流行株の形成に細胞性免疫による選択が作用していることを、240 例の Vpr と Vpu 領域の CTL エピトープの変化と各々 HLA Class I A0206 と A3305 アリルの関連から明らかにした。また本邦の subtype B 症例の Env V3Tip 領域の配列は大きく 2 つのタイプに分類でき、同領域は primary neutralizing determinant に含まれる事から中和抗体による選択圧の関与が示唆されることを明らかにした。(3) 薬剤耐性検査の質的管理：研究班参加施設のうち薬剤耐性検査を実施している施設に対して外部精度管理を実施中。過去 2 回の外部精度管理では合成 RNA を用いたが、今回は患者血漿 4 サンプルと合成 RNA3 サンプルを用いた。

(4) 薬剤血中濃度測定研究：H23 年度 11 月 30 日時の累積 HP アクセス数は 13344 件、ハÿ スワートÿ 取得者は 218 名、検査数は 949 件であった。本邦の処方流行に一致して raltegravir と darunavir の測定依頼が増加している。Ritonavir の剤型変更の血中濃度への影響を調査し、有意な差が無い事を確認した。日本人の Darunavir, raltegravir, etravirine 血中濃度データの収集を行った。

(5) 情報統合・分析研究：研究班で収集した遺伝子情報を統合する DB の基本構成は完成した。データの公開に向けたサーバの構築もほぼ完成し、Web アプリケーションの開発に着手している。DB、サーバの開設と併行して収集配列データの DDB への登録作業を進めている。Bioinformatics 解析研究では subtype B 1882 例の遺伝子配列を用いて、ベイズ法に基づく subtype B 感染 network の解析を行った。その結果、本邦における subtype B 症例が scale-free network を形成しており、また地域特異的なクラスターを形成している事が明らかになった。

#### 4. 考察

新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性の動向調査は本研究班としては 2 年目に入るが、過去に我々が報告してきた H15 年からの調査も合わせると 9 年間のデータが蓄積されている。9 年間の推移を見てみると H15 年:5.9%、16 年:5.2%、17 年:7.9%、18 年:6.9%、19 年:9.8%、20 年:8.1%、21 年:8.7%、22 年 11.9%、23 年(速報値)11.0% と H22 年以降は 10% を超えて検出されており、増加傾向を示しているが、検出された変異を見ると、過去に使用された薬剤によるものが多く、最近数年間の間に登場した新薬に対する耐性変異はほとんど観察されない。例えば INSTI の raltegravir は承認から既に 4 年が経つが、今までのところ新規 HIV/AIDS 診断症例には 1 例も耐性が検出されていない。また、観察される変異には AZT 耐性変異 T215X、efavirenz 耐性 K103N、そして PI 耐性変異 M46I/L のように毎年一定の頻度で必ず観察されるものがあり、このような変異を有する HIV 株は既に流行株として定着し感染が拡大していると考えられる。BED により新規感染症例と慢性感染症例を分類し各々の耐性検出頻度をみても両者に有意な差は無いことも、この事実を裏付けていると考えられる。我々は HIV 陽性者間の性的交渉における薬剤耐性伝播のリスクを危惧しており、これを明らかにすべく潜伏する薬剤耐性株を検出可能な高感度薬剤耐性検出法の開発に取り組んでいる。今年度は PI 耐性変異 M46I/L と L90M の検出系を完成させて解析を開始した。本研究班の特徴は我が国の新規 HIV/AIDS 診断症例の 4 割強を捕捉する多施設調査ネットワークであるが、その情報収集能力を活用して本邦における HIV 感染動向についても分子疫学的手法や bioinformatics 学的手法を取り入れた解析を行ってきた。Subtype B と CRF01\_AE の感染症例がそれぞれ scale-free network を形成しているという事実は HIV 感染予防の介入ポイントを把握する上で重要な情報である。また宿主免疫による選択圧が HIV に及ぼす影響の解析は本邦における HIV 流行株の成立と特徴をつかむ上で重要であり、予防治療ワクチン研究にも貢献できる有益な情報と期待される。近年 MSM 集団における

HIV/HBV 重複感染症例の増加は深刻な問題であり本研究班でもその情報収集と解析に取り組んだ。本年はパイロット的に名古屋医療センターの重複感染症例について解析を行なったが、HBV と HIV が相互に深く関与しており両感染症の病状・病態の理解には統合して検討する必要がある事が改めて確認された。次年度以降は多施設調査ネットワークを活用して解析対象を広げるとともに、肝炎の線維化についても評価していく事とした。外部精度管理に関しては過去 2 回の成績が素晴らしく、国内何処でも同質の検査が受けられる事が確認できているが、新たに検査を開始した施設、検査担当者が変わった施設等もあることから検査の質の維持には継続する事が重要である。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の調査研究は、本年度も高い捕捉率を達成しており、目的を達成したと評価する。薬剤耐性 HIV の薬剤耐性 HIV 発生機序の解析研究については本研究班の調査ネットワークを活用した研究も合併 HBV 研究や収集した遺伝子配列情報の多元的解析など活発に行なわれるようになっており目標は十分に達成できていると考える。薬剤耐性検査の質的管理に関しては 3 回目の外部精度管理を実施中である。年度内には結果が回収され評価が終了するように計画しており目標は達成可能と思われる。血中濃度測定研究に関しては HP アクセス数、パスワード取得者、依頼検査数の増加から臨床現場に定着している事は明らかである。情報統合に関してはデータベースの基本構成が完成した。また情報の分析としては臨床並びに予防啓発活動現場に有益な情報の抽出に取り組み、昨年度の CRF01\_AE 感染症例に引き続き本年度は subtype B 感染症例の感染 network 解析を終了した。以上本研究班 2 年目の目的は概ね達成したと考えている。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

我々の研究班の捕捉率は国全体の調査としては国際的にみても高く、国際学会等で発表した際に我々のデータは大きな関心を持たれている。現在米国 NCI/DRP の研究グループと共同研究の形で情報分析に取り組んでいる。我々の調査結果からは精度の高い疫学的分析が可能であり、抗 HIV 薬剤による予防戦略等を検討する際に貴重な情報になると思われ、その社会的意義は大きい。外部精度管理による薬剤耐性検査の質的管理研究は、国内何処でも同質の薬剤耐性検査を受けられる検査体制を実現させ、その臨床的・社会的意義は大きい。治療薬剤血中濃度測定はアドヒアランスを維持し至適治療を行う上で有用な情報として臨床現場で活用されており、その社会的意義は大きい。

##### 3) 今後の展望について

多施設調査ネットワークには東北地方および中国四国地方の参加施設が少なく、現在同地域の幾つかの施設に研究協力を依頼している。また今後は本研究班の調査ネットワークの活用を薬剤耐性調査に限らず本邦の HIV 感染症の分子疫学的研究、合併する感染症(HBV, HCV 等)の調査にも活用していきたい。収集した大量の遺伝子情報の分析には今以上に取り組む事を考えており、国内外を問わず bioinformatics 研究者との共同研究を進め、より多くの有益な情報を抽出していくことが今後の重要な課題である。また情報等の社会への還元を行なうために予防介入等に取り組む研究班との研究連携を進めていきたい。

#### 6. 結論

新規 HIV/AIDS 診断症例および治療中の症例の薬剤耐性の調査を実施した。研究班の調査ネットワークを活用した合併感染症や免疫学的研究を取り入れた。薬剤耐性検査の外部精度管理を実施し、本邦ではいづれの地域においても同質の薬剤耐性検査が実施されている事が確認された。血中濃度測定に関しては検査の受付と HP での情報公開を行った。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

該当無し

## 研究発表

## 研究代表者

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. [Epub ahead of print]
- 2) Revell AD, Wang D, Boyd MA, Emery S, Pozniak AL, De Wolf F, Harrigan R, Montaner JS, Lane C, Larder BA; RDI Study Group\*. The development of an expert system to predict virological response to HIV therapy as part of an online treatment support tool. *AIDS*. 2011 Sep 24;25(15):1855-63. (\* RDI Study Groupのメンバとして参加)
- 3) 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*. 17(6):863-5,2011
- 4) Yoshida I, Sugiura W, Shibata J, Ren F, Yang Z, Tanaka H. Change of positive selection pressure on HIV-1 envelope gene inferred by early and recent samples. *PLoS One*. 6(4):e18630, 2011.
- 5) Ibe S, Sugiura W. Clinical significance of HIV reverse transcriptase inhibitor-resistant mutations. *Future Microbiology*. 6(3):295-315, 2011.
- 6) Shibata J, Sugiura W, Ode H, Iwatani Y, Sato H, Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Ren F and Tanaka H. Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30 N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case: *Antiviral Research*. 90(1):33-41, 2011.
- 7) Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W. Outbreak of hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in cases coinfecting with HIV-1 in Japan. *J Clin Microbiol*. 49(3):1017-24, 2011.
- 8) Shibata J, Sugiura W, Ode H, Iwatani Y, Sato H, Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Ren F, Tanaka H. Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case *Antivir. Res*. 90(1):33-41, 2011.

## 研究分担者

桑原 健

- 1) Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T: Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. *J Infect Chemother*. 2011 Oct 4. [Epub ahead of print]
- 2) 矢倉裕輝、吉野宗宏、桑原健、矢嶋敬史郎、谷口智宏、富成伸次郎、渡邊大、上平朝子、白阪琢磨：HIV感染症患者におけるニューモシスチス肺炎に対するST合剤の投与量別副作用発現頻度と脱感作療法の検討、*日本エイズ学会誌* 13(1)：20-25、2011
- 3) 桑原健：HIV感染症薬物療法認定薬剤師およびHIV感染症専門薬剤師、*ファルマシア*47(4)：335-337、2011

## 田中靖人

- 1) 渡邊綱正、横幕能行、今村淳治、杉浦互、田中靖人：HBV新規感染におけるHIV重感染の影響についての検討。日本エイズ学会学術集会・総会、2011。東京
- 2) 渡邊綱正、杉浦互、田中靖人：HIV合併例を含めたB型肝炎急性肝炎症例の検討。日本肝臓学会西部会、2011。岡山

## 貞升健志

- 1) 長島真美、新開敬行、尾形和恵、吉田勲、原田幸子、林志直、貞升健志、甲斐明美：東京都健康安全研究センターにおけるHIV検査成績(2005年-2010年)東京都健康安全研究センター研究年報(印刷中)

## 藤井 毅

- 1) Nakayama K, Nakamura H, Koga M, Koibuchi T, Fujii T, Miura T, Iwamoto A, Kawana-Tachikawa A., Imbalanced Production of Cytokines by T Cells Associates with the Activation/Exhaustion Status of Memory T Cells in Chronic HIV Type 1 Infection., *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Sep 23. [Epub ahead of print]
- 2) Koga M, Koibuchi T, Kikuchi T, Nakamura H, Miura T, Iwamoto A, Fujii T. , Kinetics of serum  $\beta$ -D-glucan after Pneumocystis pneumonia treatment in patients with AIDS. *Intern Med*. 50(13):1397-401, 2011.
- 3) 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*. 17(4):547-51, 2011.
- 4) 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*. 17(1):105-10, 2011.

## 渡邊大

- 1) Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T. Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. *J Infect Chemother*. 2011. (in press)
- 2) Watanabe D, Koizumi Y, Yajima K, Uehira T, Shirasaka T. Diagnosis and Treatment of AIDS-Related Primary Central Nervous Lymphoma. *J Blood Disord Transfus*. 2011. (in press)
- 3) Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, Tominari S, Nishida N, Uehira T, Shirasaka T. Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy: A case report. *J Infect Chemother*. 17(2):283-287, 2011.
- 4) 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. Cellular HIV-1 DNA levels in patients receiving antiretroviral therapy strongly correlate with therapy initiation timing but not with therapy duration. *BMC Infect Dis*. 11:146, 2011.

## 鴻永博之

- 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*. 5(9):e1318, 2011.
- 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*. 6(7):e22661, 2011.
- 3) Naruto T, Murakoshi H, Chikata T, Koyanagi M, Kawashima Y, Gatanaga H, Oka S, 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. *Microbes and Infection*. 13:766-770, 2011.
- 4) Davaalkham J, Unenchimeg P, Baigalmaa C, Erdenetuya G, Nyamkhuu D, Shiino T, Tsuchiya K, Hayashida T, Gatanaga H, Oka S. Identification of a current hot spot of HIV type 1 transmission in Mongolia by molecular epidemiological analysis. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 27:1073-1080, 2011.
- 5) Nakamura H, Teruya K, Takano M, Tsukada K, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Honda M, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Clinical symptoms and courses of primary HIV-1 infection in recent years in Japan. *Internal Medicine*. 50:95-101, 2011.

## 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(3):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(3):132-136, 2011.

## 松下修三

- 1) Narumi, T., Arai, H., Yoshimura, K., Harada, S., Nomura, W., Matsushita, S., Tamamura, H. Small molecular CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 19: 6735-6742, 2011.

## 権野禎一郎

- 1) Ishii H, Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Matsuoka S, Shiino T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Naruse TK, Kimura A, Takiguchi M, Matano T. Impact of vaccination on cytotoxic T lymphocyte immunodominance and cooperation against simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J Virol*. 2011 Nov 9. [Epub ahead of print]
- 2) Davaalkham J, Unenchimeg P, Baigalmaa C, Erdenetuya G, Nyamkhuu D, Shiino T, Tsuchiya K, Hayashida T, Gatanaga H, Oka S. Identification of a current hot spot of HIV type 1 transmission in Mongolia by molecular epidemiological analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 27(10):1073-80, 2011.
- 3) Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto I, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W. Outbreak of hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in cases coinfecting with HIV-1 in Japan. *J Clin Microbiol*. 49(3):1017-24, 2011.

## 上野貴将

- 1) Mwimanzu P, Hasan Z, Hassan R, Suzu S, Takiguchi M and Ueno T. Effects of naturally-arising HIV Nef mutations on cytotoxic T lymphocyte recognition and Nef's functionality in primary macrophages. *Retrovirology*. 8:50, 2010
- 2) Chutiwitooncha N, Hiyoshi M, Mwimanzu P, Ueno T, Adachi A, Ode H, Sato H, Fackler OT, Okada S, Suzu S. The identification of a small molecule compound that reduces HIV-1 Nef-mediated viral infectivity enhancement. *PLoS ONE*. 6: e27696, 2011.

## 森 治代

- 1) 森 治代: 注目されるウイルス感染症と制御対策8 エイズ(AIDS), 防菌防黴, 39(7):433-442, 2011.

## 健山正男

- 1) Hibiya K, Tateyama M, Teruya H, Nakamura H, Tasato D, Kazumi Y, Hirayasu T, Tamaki Y, Haranaga S, Higa F, Maeda S, Fujita J. Immunopathological characteristics of immune reconstitution inflammatory syndrome caused by *Mycobacterium parascrofulaceum* infection in a patient with AIDS. *Pathol Res Pract*. 207(4):262-70, 2011.

## 伊藤俊広

- 1) Ichikawa S, Kaneko N, Koerner J, Shiono S, Shingae A, Ito T: Survey investigating Homosexual behaviour among adult males used to estimate the prevalence of HIV and AIDS among men who have sex with men in Japan. *Sexual Health*. 8(1): 123-124, 2011

## 上田幹夫

- 1) 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

## 福武勝幸

- 1) 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*. 17(6):863-5, 2011
- 2) HIV感染症の現状と最新治療. 日本内科学会誌. 100(3):801-806, 2011.