

- 8) 湯永博之：抗HIV療法のガイドラインを斬る (backbone編) 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 9) 赤星智寛、近田貴敬、田村美子、湯永博之、岡慎一、滝口雅文：HIV-1特異的細胞傷害性T細胞(CTL)による逃避変異の選択と蓄積の機序の解明 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 10) 遠藤貴子、八鍬類子、池田和子、島田恵、湯永博之、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回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 11) 青木孝弘、橋本亜希、濱田洋平、田村久美、水島大輔、小林泰一郎、西島健、山内悠子、木内英、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、本田美和子、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：当センターにおけるHIV合併梅毒患者の検討 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 12) 渡辺恒二、山内悠子、小林泰一郎、田村久美、濱田洋平、橋本亜希、水島大輔、西島健、青木孝弘、本田元人、木内英、田沼順子、矢崎博久、塚田訓久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一：HIV感染合併赤痢アメーバ症の病態とシスト駆除有用性の検討 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 13) 服部純子、椎野禎一郎、湯永博之、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、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、岡慎一、伊部史朗、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡辺大、白阪琢磨、小島洋子、森治代、中桐逸博、藤井輝久、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：新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの動向 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 14) 大出裕高、本村和嗣、横山勝、湯永博之、佐藤裕徳：Roche-454 Genome Sequencer FLX TitaniumによるHIV準種解析系の構築 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 15) 田沼順子、濱田洋平、橋本亜希、水島大輔、青木孝弘、西島健、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、塚田訓久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、菊池嘉、萩原将太郎、岡慎一：当院におけるエイズ関連非ホジキンリンパ腫の治療状況 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 16) 濱田洋平、橋本亜希、田村久美、小林泰一郎、山内悠子、水島大輔、西島健、青木孝弘、渡辺恒二、木内英、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、本田美和子、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：Atazanavirによる尿路結石の検討 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 17) 塚田訓久、西島健、叶谷文秀、林田庸総、土屋亮人、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：ARaltegravir/boosted Darunavir併用によるNRTI sparing regimenの臨床成績(第2報) 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 18) 橋本亜希、濱田洋平、田村久美、小林泰一郎、山内悠子、水島大輔、西島健、青木孝弘、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、本田美和子、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：当センターにおける初回療法で選択された抗HIV薬の変遷とRAL選択例の治療成績について 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 19) 西島健、高野操、石坂美千代、湯永博之、菊池嘉、遠藤知之、堀場昌英、金田暁、藤井毅、内藤俊夫、吉田正樹、立川夏夫、横幕能行、藤井輝久、高田清式、山本政弘、松下修三、健山正男、田邊嘉成、満屋裕明、岡慎一：HIV感染症の初回治療でアタザナビル/リトナビルを固定したエプジコムとツルバダを無作為割付するオープンラベル多施設臨床試験：ET study 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 20) 水島大輔、濱田洋平、橋本亜希、田村久美、山内悠子、小林泰一郎、西島健、青木孝弘、渡辺恒二、本田元人、田沼順子、矢崎博久、塚田訓久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一：サイトメガロウイルス網膜炎の臨床的検討 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 21) 田村久美、青木孝弘、濱田洋平、橋本亜希、水島大輔、小林泰一郎、山内悠子、西島健、渡辺恒二、木内英、本田元人、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、照屋勝治、塚田訓久、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：HIV感染者におけるQuantiferon-TB Gold (QFT-3G)の有用性の検討 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 22) 木内英、細川真一、五味淵秀人、田村久美、濱田洋平、橋本亜希、水島大輔、西島健、青木孝弘、渡辺恒二、本田元人、田沼順子、矢崎博久、塚田訓久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一、加藤真吾：新生児におけ

るAZT-TP細胞内濃度 第25回日本エイズ学会
総会・学術講演会 2011年 東京

- 23) 田村久美、渡辺恒二、木内 英、福田友彦、折戸
征也、榎谷法生、野村耕太郎、細川真一、松下
竹次、植田知幸、親泊あいみ、加藤真吾、湯永
博之、菊池 嘉、岡 慎一：妊娠35週にHIVスク
リーニング陽性が判明したが、血中HIV-RNAが
検出されないために、診断と予防内服適応の判
断に苦慮した1例 第25回日本エイズ学会総
会・学術講演会 2011年 東京
- 24) 本田美和子、田村久美、橋本亜希、濱田洋平、
水島大輔、山内悠子、小林泰一郎、西島 健、木
内 英、青木孝弘、渡辺恒二、本田元人、矢崎博
久、田沼順子、塚田訓久、湯永博之、照屋勝
治、菊池 嘉、岡 慎一：プライマリケアの現場で
発見されるHIV感染症の現状 第25回日本エイ
ズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 25) 林田庸総、湯永博之、菊池 嘉、岡 慎一：東京に
おけるHIV感染の早期診断についてBEDアッセ
イを用いた動向解析 第25回日本エイズ学会総
会・学術講演会 2011年 東京
- 26) 小林泰一郎、田村久美、山内悠子、濱田洋平、
橋本亜希、水島大輔、西島 健、木内 英、青木孝
弘、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順
子、塚田訓久、本田美和子、照屋勝治、湯永博
之、菊池 嘉、岡 慎一：トキソプラズマ脳炎23
例の臨床的検討 第25回日本エイズ学会総会・
学術講演会 2011年 東京
- 27) 矢崎博久、濱田洋平、橋本亜希、田村久美、小
林泰一郎、山内悠子、水島大輔、西島 健、木内
英、青木孝弘、渡辺恒二、本田元人、田沼順
子、塚田訓久、本田美和子、湯永博之、照屋勝
治、菊池 嘉、岡 慎一：HIV感染者の
*Helicobacter pylori*新規感染について 第25回日
本エイズ学会総会・学術講演会 2011年 東京
- 28) 中村真衣、土屋亮人、林田庸総、増田純一、千
田昌之、湯永博之、水野宏一、菊池 嘉、三上二
郎、岡 慎一：日本人HIV感染者におけるダルナ
ビル血中濃度の検討 第25回日本エイズ学会総
会・学術講演会 2011年 東京
- 29) Roy Chandra Nath、鈴木康弘、今村淳治、権田
幸祐、湯永博之、大内憲明：3D and continuous
single quantum dot tracking reveals that HIV-1 Tat
transduces into the living cells by two distinct active
transportation systems 第25回日本エイズ学会総
会・学術講演会 2011年 東京
- 30) 高橋圭子、池田和子、今井公文、湯永博之、金
沢吉展、岡 慎一：HIV感染症患者における離職
意向と身体的・精神的自覚症状の関連に関する
研究 第25回日本エイズ学会総会・学術講演会
2011年 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



薬剤耐性検査ガイドラインの作成

研究分担者 杉浦 亙

(独) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター
感染・免疫研究部 エイズ治療開発センター 部長、センター長

研究協力者 伊部 史郎¹、加藤 真吾²、瀧永 博之³、鯉淵 智彦⁴、白阪 琢磨⁵、
西澤 雅子⁶、服部 純子¹、松下 修三⁷、松田 昌和¹、宮崎 菜穂子⁸、
横幕 能行¹

¹国立病院機構名古屋医療センター、²慶應義塾大学、

³国立国際医療センター、⁴東京大学医学部医科学研究所、

⁵国立病院機構大阪医療センター、⁶国立感染症研究所、

⁷熊本大学エイズ学研究センター、

⁸国立感染症研究所、東京大学医科学研究所

研究要旨

本研究では適切な薬剤耐性HIV遺伝子検査の運用のための検査適用のガイドラインの作成に取り組んだ。以前のガイドラインの情報を更新させるとともに2011年1月に改訂されたDHHSガイドライン、本邦の治療ガイドラインとの情報の擦り合わせを行った。本年度は新たな薬剤の承認は無かったことから、旧版の記述内容を踏襲したが、マラビロクに関しては適用が初回治療にも拡大されたことから、同薬使用の際の指向性検査の解釈に関する記載を改訂した。また本年度は患者にも理解できる簡易な薬剤耐性に関する説明ガイドブックの作成を行なった。

A. 研究目的

HIV/AIDS治療を進める際に治療薬剤を選択する指標として薬剤耐性検査が有効であることは多くの研究により実証されている。平成18年4月に薬剤耐性HIV検査は保険診療とし認められ、抗HIV治療の選択及び再選択の目的で行った場合に、3月に1回を限度として算定できこととなった。今日5クラス20種類の薬剤が承認されているが、本研究では至適治療薬の選択をガイドするために必須の薬剤耐性HIV遺伝子検査の適切な運用のための検査適用のガイドラインの作成に取り組む。

薬剤耐性の出現にはアドヒアランスの維持が重要であるが、患者側に薬剤耐性についての根本的理解の不足・誤解が目立つ。これは今まで患者の視点に立った薬剤耐性について学ぶ資材がほとんど存在しない事に一因があると思われる。この事を踏まえて

今回、理解の容易な擬人化したイラストを中心とした学習資材の作成を目指した。

B. 研究方法

1) 薬剤耐性検査ガイドラインの改訂

薬剤耐性検査ガイドライン改定にあたりDHHSならびに本邦の治療ガイドラインの情報の齟齬が無いように擦り合わせを行う。また平成22年度に刊行したガイドラインの各種情報を更新するとともに、マラビロクの至適使用のための情報を追記する。

2) 患者向け薬剤耐性検査の説明冊子の作成

患者向けの冊子ということから、作成にあたっては医療者の理解にとどまらないよう、複数の患者に査読をしてもらい、内容、用語等の選択を行なう。

(倫理面への配慮)

該当する内容なし。

C. 研究結果

1) 薬剤耐性ガイドラインの改訂

平成23年2月27日にガイドライン改訂会議を開催し、平成22年度に作成した第5版を改訂した。本年度は新たな薬剤の承認がなかったことから、CCR5阻害剤マラビロク使用における指向性検査を中心に議論を行なった。本邦においては米国で普及している指向性検査Trofile試験（Monogram Science社）が使用できないため、gp120 V3領域の遺伝子配列解析とそのスコアリングによる判定で指向性の判

定を行なわざるを得ないが、その際X4指向性とR5指向性を仕分ける閾値、false positive rate（FRP）が必ずしも明確ではない。今回の会議では特にこのFRPをどこに設定するかについて検討を行なった。結論として、現状ではFRPとマラビロクの臨床効果に関するデータが不足していること、マラビロクを使用する際の当該患者の病状によりスコアの意味合いが異なっていることを踏まえて図1のような案とした。

2) 患者向け薬剤耐性検査の説明冊子の作成

「きちんとのおむ」というタイトルの冊子を作成した。内容構成は「感受性・耐性ウイルスとはなにか」「耐性化の機序」「血中濃度との相関」「服薬

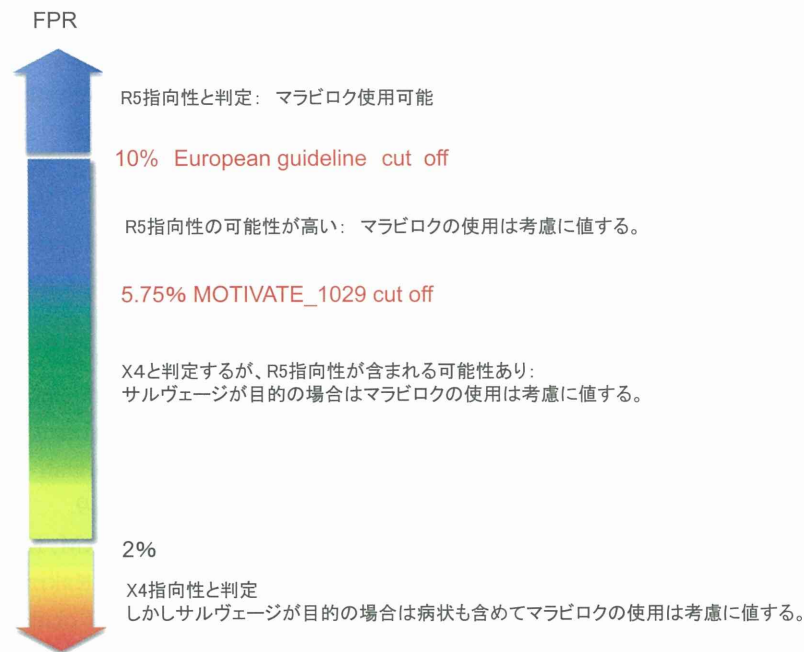


図1

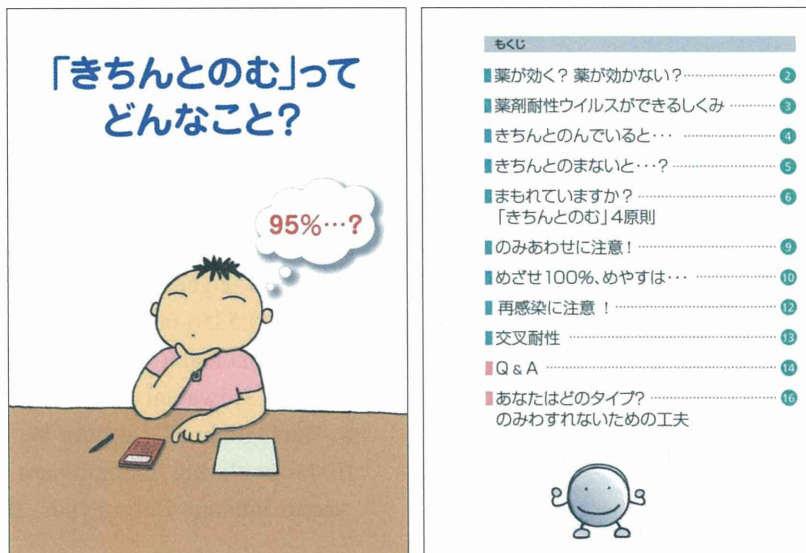


図2

率と耐性リスク」「再感染予防」「交叉耐性」「Q&A」「のみ忘れ対策」とし、30人を超える患者にも目を通してもらい、改定・追加などを重ね、平成23年11月にパイロット版を日本エイズ学会の際に配布して広く意見を募り、それを踏まえて平成24年2月に第一版として1500部を発行した。本冊子はパイロット版試作時より好評で、既に1000部を上回る配布依頼が来ている。

D. 考察

CCR5阻害剤マラビロックは初回治療における使用が承認されたことから今後処方が増えることが予想される。このことから、遺伝子検査による指向性検査の解釈方法の周知が必要と思われるが、残念ながら現状では国内外を問わず臨床データが不足しており、X4とR5を分ける明確な数値の設定は困難である。やはり、奔放におけるマラビロック使用例を集積して研究していく事が必要と思われる。患者向け冊子に関しては予想していた以上にポジティブな反響があり、このような患者学習用の資材が現場で必要とされていることがわかった。

薬剤耐性ガイドラインおよび作成した学習冊子はHP等で公開して誰もが情報を入手できるようにする事を検討している。

E. 結論

薬剤耐性検査ガイドライン第6版および患者向け学習冊子「きちんとのおむ」を刊行した。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 原著論文

欧文

- 1) Ibe S., Sugiura W: Clinical significance of HIV reverse transcriptase inhibitor-resistant mutations. *Future Microbiology*. *Future Microbiology*.2011 .6(3):295-315.
- 2) 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. *Antiviral Res.* 2011 Feb 90:33-41.

- 3) 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 Coinfected with HIV-1 in Japan. *J Clin Microbiol.* 2011 Mar;49(3):1017-24.
- 4) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W: Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res.* 2010 Oct;88(1):72-9.
- 5) Hirano A, Takahashi M, Kinoshita E, Shibata M, Nomura T, Yokomaku Y, Hamaguchi M, Sugiura W: High performance liquid chromatography using UV detection for the simultaneous quantification of the new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine (TMC-125), and 4 protease inhibitors in human plasma. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(8):1426-9.
- 6) Bandaranayake RM, Kolli M, King NM, Nalivaika EA, Heroux A, Kakizawa J, Sugiura W, Schiffer CA: The effect of clade-specific sequence polymorphisms on HIV-1 protease activity and inhibitor resistance pathways. *J Virol.* 2010 Oct;84(19):9995-10003.
- 7) Suzuki S, Urano E, Hashimoto C, Tsutsumi H, Nakahara T, Tanaka T, Nakanishi Y, Maddali K, Han Y, Hamatake M, Miyauchi K, Pommier Y, Beutler JA, Sugiura W, Fuji H, Hoshino T, Itotani K, Nomura W, Narumi T, Yamamoto N, Komano JA, Tamamura H: Peptide HIV-1 integrase inhibitors from HIV-1 gene products. *J Med Chem.* 2010 Jul 22;53(14):5356-60.
- 8) Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W: HIV-2 CRF01_AB: first circulating recombinant form of HIV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Jul 1;54(3):241-7.

- 9) Saeng-aroon S, Tsuchiya N, Auwanit W, Ayuthaya PI, Pathipvanich P, Sawanpanyalert P, Rojanawiwat A, Kannagi M, Ariyoshi K, Sugiura W: Drug-resistant mutation patterns in CRF01_AE cases that failed d4T+3TC+nevirapine fixed-dosed, combination treatment: Follow-up study from the Lampang cohort. *Antiviral Res.* 2010 Jul;87(1):22-9.

和文

- 1) 服部純子、杉浦 互：薬剤耐性検査の現状と課題 化学療法の領域 2011;27(3) (in press)
- 2) 伊部史朗、杉浦 互：薬剤耐性HIVの現状と対策 日本臨牀 2010;68(3): 476-79.
- 3) 服部純子、杉浦 互：我が国における薬剤耐性 HIVの現状 感染・炎症・免疫 2010;39(4):361-63.
- 4) 吉居廣朗、杉浦 互：ラルテグラビルの耐性 医薬ジャーナル 2010;46(8):2054-58.
- 5) 杉浦 互：5th International Workshop on HIV Transmission/ 18th International AIDS Conference HIV感染症とAIDSの治療 2010;1(2) 71-73.
- 6) 杉浦 互：HIV感染—最新の疫学・臨床・治療 内科 2010;106(5):781-87.
- 7) 伊部史朗、横幕能行、杉浦 互：本邦における HIV-2 の疫学動向と新たな組換え流行株 CRF01_ABの同定 IASR 2010;31(8):232-233.
- 8) 宮崎菜穂子*、杉浦 互：わが国における抗HIV治療と多剤耐性症例の現状 IASR 2010;31(8):233-234.

2. 口頭発表

海外

- 1) Hiroaki Yoshii, Shingo Kitamura, Wataru Sugiura, Yasumasa Iwatani: Constitutive activation of Stat1 causes spontaneous APOBEC3G expression, which determines permissive phenotype against vif-deficient HIV-1 replication in T-cell lines. *CSHL RETROVIRUSES*. May 24-29, 2010.5.24-29. Cold Spring Harbor Laboratory, USA
- 2) Yasumasa Iwatani. LinLiu, Denis S Chan, Hiroaki Yoshii, Judith G Le vin, Angela M Gronenborn, Wataru Sugiura: Structure-guided mutagenesis of APOBEC3G reveals four lysine residues critical for HIV-1 Vif-mediated ubiquitination. *CSHL RETROVIRUSES*. May 24-29, 2010.5.24-29. Cold Spring Harbor Laboratory, USA
- 3) H Suzuki, J Hattori, M Nishizawa, S Ibe, Y Iwatani, Y Yokomaku, W Sugiura: Previous anti-retroviral exposure enhances accumulation of mutations in the integrase region and affects acquisition of raltegravir resistance. *The International HIV &*

- Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop & Curative Strategies*. June 8-12, 2010, Dubrovnik, Croatia
- 4) T Masaoka, W Sugiura, Y Iwatani, T Sawasaki, S Matsunaga, Y Endo, M Tatsumi, N Yamamoto, A Ryo: A high-throughput phenotypic assay for HIV-1 protease drug resistance using a wheat cell-free protein production system. *The International HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop & Curative Strategies*. June 8-12, 2010, Dubrovnik, Croatia
- 5) J Hattori, H Gatanaga, M Kondo, K Sadamasu, S Kato, H Mori, R Minami, W Sugiura, the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network: Characteristics of drug-resistant HIV-1 transmission: analysis of drug resistance in recently and non-recently infected treatment-naive patients in Japan. *The International HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop & Curative Strategies*. June 8-12, 2010, Dubrovnik, Croatia
- 6) S. Ibe, Y. Yokomaku, T. Shiino, R. Tanaka, J. Hattori, S. Fujisaki, Y. Iwatani, N. Mamiya, M. Utsumi, S. Kato, M. Hamaguchi, W. Sugiura: Molecular epidemiology of HIV-2 in Japan: identification of the first circulating recombinant form of HIV-2, CRF01_AB. *5th International Workshop on HIV Transmission*. July 15-16 2010, Vienna, Austria
- 7) M. Nishizawa, J. Hattori, W. Heneine, J.A. Johnson, W. Sugiura: Sensitive testing identifies a greater prevalence of transmitted HIV drug resistance in Japan. *5th International Workshop on HIV Transmission*. July 15-16 2010, Vienna, Austria
- 8) W. Sugiura, J. Hattori, S. Yoshida, H. Gatanaga, M. Kondo, K. Sadamasu, T. Shirasaka, H. Mori, R. Minami, M. Tateyama, M. Ueda, S. Kato, T. Ito, M. Oie, A. Ueda: A nationwide surveillance study on the prevalence of drug-resistance mutations among newly diagnosed individuals in Japan from 2003 to 2008 *5th International Workshop on HIV Transmission*. 15-16 July 2010, Vienna, Austria
- 9) S. Ibe, Y. Yokomaku, R. Tanaka, J. Hattori, S. Fujisaki, Y. Iwatani, S. Kato, M. Hamaguchi, W. Sugiura: Development of a highly sensitive and reproducible plasma HIV-2 RNA copy quantification method for monitoring antiretroviral treatment. *XVIII International AIDS Conference*. July 18-23 2010. Vienna, Austria
- 10) Naoko Miyazaki, Shuzo Matsushita, Takeshi Fujii, Aikichi Iwamoto, Wataru Sugiura, Japanese HIV-MDR Study Group: Drug-Resistant Genotyping to Guide Selection of Etravirine, Darunavir and

- Raltegravir in Salvage Therapy for Multi-Drug-Resistant Cases Improves Outcomes. XVIII International AIDS Conference. July 18-23 2010. Vienna, Austria
- 11) Characteristics of Drug-Resistant Hiv-1 Transmission: Analysis of Drug Resistance in Recently and Not-Recently Infected Treatment-Naïve Patients in Japan J Hattori, H Gatanaga, M Kondo, K Sadamasu, S Kato, H Mori, R Minami, W Sugiura, and the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network 11th Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance. November 7-10 2010, Hershey PA
 - 12) First Case of Hiv-2 Crf01_Ab Infection Treated with Combination Antiretroviral Therapy: Shiro Ibe, Yoshiyuki Yokomaku, Junko Hattori, Yasumasa Iwatani and Wataru Sugiura. 11th Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance. November 7-10 2010, Hershey PA
 - 13) Wataru Sugiura: Characterization and phylogenetic analysis of Drug-Resistant HIV-1 Transmission in Japan US-Japan Joint AIDS Panel: Resistance Meeting. December 8-9, 2010, Singapore
- 国内
- 1) 伊部史朗、横幕能行、服部純子、杉浦 互：定量PCR法を用いたHIV-2 viral load 測定系の確立とその臨床応用 第84回日本感染症学会総会 平成22年4月5-6日 京都
 - 2) 岩谷靖雅、杉浦 互：Structure-guided mutagenesis of APOBEC3G reveals four lysine residues critical for HIV-1 Vif-mediated ubiquitination near the C-terminal end 第5回 日独エイズシンポジウム 平成22年5月10-11日 東京
 - 3) 吉居廣朗、岩谷靖雅、杉浦 互：Spontaneous APOBEC3G expression which determines permissive phenotype against Vif-deficient HIV-1 replication, is caused by constitutive activation of Stat1 in T-cell lines 第5回 日独エイズシンポジウム 平成22年5月10-11日 東京
 - 4) 岩谷靖雅、杉浦 互：抗HIV宿主因子APOBEC3Gの発現制御と分解 第12回白馬シンポジウム 徳島5月14日-5月15日
 - 5) 服部純子、重見 麗、杉浦 互：BEDアッセイを用いた未治療HIV感染者の動向調査 第12回白馬シンポジウム in 徳島～最先端のエイズ研究を徹底討論する～ 平成22年5月14-15日 徳島
 - 6) Wataru Sugiura: A Nationwide Surveillance Study on the Prevalence of Drug-Resistance Mutations among Newly Diagnosed Individuals in Japan from 2003 to 2009, Joint Meeting of AIDS Panel for U.S. Japan Cooperative. 14Sept 2010. Awaji, Japan
 - 7) 北村紳悟、吉居廣朗、前島雅美、横幕能行、杉浦 互、岩谷靖雅：APOBEC3CにおけるHIV-1Vifに対する感受性を決定する領域の探索 第58回日本ウイルス学会学術集会.2010年11月7日
 - 8) 正岡崇志、杉浦 互、澤崎達也、松永智子、遠藤弥重太、巽 正志、Robert Shafer、山本直樹、梁明秀：酵素活性を指標としたHIVプロテアーゼ薬剤耐性新規検査法の開発 第58回日本ウイルス学会学術集会.2010年11月7日
 - 9) 吉居廣朗、北村紳悟、前島雅美、杉浦 互、岩谷靖雅：リンパ球由来細胞株におけるvif欠損HIVに対する異なる感受性はStat1活性化状態に関する 第58回日本ウイルス学会学術集会 2010年11月9日
 - 10) 木下枝里、平野 淳、柴田雅章、高橋昌明、野村敏治、脇坂達郎、横幕能行、杉浦 互：リファンピシン併用下におけるインテグラーゼ阻害剤ラルテグラビルの投与量に関する検討 第24回日本エイズ学会学術集会 東京 2010年11月24日
 - 11) 横幕能行、今村淳治、平野 淳、伊部史朗、岩谷靖雅、杉浦 互：名古屋医療センターにおけるetravirineの使用状況と効果および適応に関する検討 第24回日本エイズ学会学術集会 東京 2010年11月24日
 - 12) 高橋昌明、平野 淳、木下枝里、柴田雅章、野村敏治、横幕能行、杉浦 互：HPLC using UV detection for the simultaneous quantification of etravirine(TMC-125), And 4 protease inhibitors in human plasma 第24回日本エイズ学会学術集会 東京 2010年11月24日
 - 13) 平野 淳、木下枝里、柴田雅章、高橋昌明、野村敏治、横幕能行、杉浦 互：Tipranavirtide併用患者に対するTDMの有効例 第24回日本エイズ学会学術集会 東京 2010年11月24日
 - 14) 吉居廣朗、前島雅美、北村紳悟、横幕能行、杉浦 互、岩谷靖雅：抗HIV宿主因子APOBEC3ファミリーの細胞依存的な発現調節機構の解明 第24回日本エイズ学会学術集会 東京 2010年11月24日
 - 15) 西澤雅子、服部純子、横幕能行、Jeffrey Johnson、Walid Heneine、杉浦 互：高感度薬剤耐性検査法を用いた新規未治療HIV/AIDS症例における微少集族薬剤耐性HIV調査研究 第24回日本エイズ学会学術集会 東京 2010年11月25日
 - 16) 奥村かおる、横幕能行、三和治美、山田由美子、杉浦 互、岩谷靖雅、平野 淳、木下枝里：ベナンボックス吸入時の苦味の軽減に対するハッカ飴の使用とその効果 第2報-他の有効な手段を探すためのハッカの有効性の検証- 第24回

日本エイズ学会学術集会 東京 2010年11月25日

- 17) 柴田雅章、平野 淳、木下枝里、高橋昌明、野村敏治、横幕能行、杉浦 互：薬剤師のためのHIV研修会開催についての事前アンケート調査結果 第24回日本エイズ学会学術集会 東京 2010年11月25日
- 18) 正岡崇志、杉浦 互、澤崎達也、松永智子、遠藤弥重太、巽 正志、Shafer Robert、山本直樹、梁明秀：コムギ無細胞合成HIVプロテアーゼを用いた薬剤耐性高速検査法の開発 第24回日本エイズ学会学術集会 東京 2010年11月25日
- 19) 椎野禎一郎、貞升健志、長島真美、服部純子、杉浦 互：国内感染者集団の大規模塩基配列解析1: CRF01_AEの動向と微小系統群の同定 第24回日本エイズ学会学術集会 東京 2010年11月25日
- 20) 今村淳治、横幕能行、服部純子、岩谷靖雅、杉浦 互：新規HIV/AIDS診断症例におけるトロヒスムに関する検討 第24回日本エイズ学会学術集会 東京 2010年11月25日
- 21) 谷 麗君、立川-川名 愛、椎野禎一郎、細谷紀彰、鯉渕智彦、藤井 毅、三浦聡之、杉浦 互、岩本愛吉：配列特異的オリコフローブを用いたHIV-1 薬剤耐性変異検出法の開発 第24回日本エイズ学会学術集会 東京 2010年11月25日
- 22) 木村雄貴、藤野真之、正岡崇志、服部純子、横幕能行、岩谷靖雅、鈴木淳巨、渡邊信久、杉浦 互：HIV-1のタルナヒル耐性獲得機構の酵素学的構造学的解明 第24回日本エイズ学会学術集会 東京 2010年11月25日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当無し



エイズ診療支援ネットワーク（A-net）構築に関する研究

研究分担者 照屋 勝治

（独）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

研究要旨

HIV診療支援ネットワークシステム（A-net）の新システムが2011年より再稼働した。ACCにおける試験運用でも大きな問題なく運用可能であった。本システムの当面の目的は「薬害エイズ症例の肝炎の把握」と位置づけられ、今後の本問題に関する取り組みに寄与できるだけのデータをアウトプットできるようなシステムを目指して、来年度以降の全国稼働を目指すことになった。拠点病院機能調査では、各医療機関の経年的な診療機能の改善が確認された。一方で医療機関間の格差が増大している現状が示唆された。

A. 研究目的

1) エイズ診療支援ネットワーク（A-net）構築に関する研究

HIV診療支援ネットワークシステムとして1999年から稼働している本システムは「過去の診療情報を見ながら医師と相談、診療を行うことができ、どの拠点病院でもレベルの高いHIV診療を受けられる」ことを目的として運用されてきた。しかし入力項目が多く、強固なセキュリティの代償として汎用性が低かったため、目的を十分に遂行できる形での運用が次第に難しくなっていた。機器の老朽化に伴いシステムの改変が必要となったことから、2009年6月に一旦システムを休止している。2011年度からの再稼働にあたって、本システムの目的を再定義し入力項目をスリム化することで本来の目的を達成できるよう、運用面を含めシステムを改変することを目的とする。

2) 施設代表電子メールアドレス登録

エイズ治療・研究開発センター、ブロック拠点病院、そして拠点病院間を有機的に結びつけ、相互の診療支援を可能にすることを目的とし、電子メールによる病院間の連絡網を整備する。本連絡網は後述の拠点病院診療機能評価の調査をweb上で行うためにも使用される。

3) 拠点病院、ブロック拠点病院の診療機能の評価に関するアンケート調査

現在の拠点病院を中心とするHIV診療体制の現状と問題点について、経時的な変化を調査する目的で行う。

B. 研究方法

1) エイズ診療支援ネットワーク（A-net）構築に関する研究

今年度より入力項目を500項目からおよそ40項目へスリム化する。旧システムに蓄積されていた2009年までの入力データについては、新システムで入力項目から削除された分を除いてすべて新システムへ移行する。A-net部会を開催しシステムの目的について再検討を行う。今年度はACCのみで試験運用を開始し、稼働における問題点につき検討を行う。

2) 施設代表電子メールアドレス登録

全国のブロック拠点および拠点病院へ、案内状を送付し施設代表電子メールアドレスの登録を依頼した（2004年8月6日）。その後、年1回の頻度で未登録およびアドレスの消失した施設へ案内を送付し、メールアドレス登録に関する依頼を行っている。本年度も同様の取り組みを行う。

3) 拠点病院、ブロック拠点病院の診療機能の評価に関するアンケート調査

(1) 調査項目

調査項目は2003-10年度に8年連続して実施した同調査と同一のものを使用した(全66項目)。

(2) アンケートの回答方法として、以下の複数の方法を実施した。

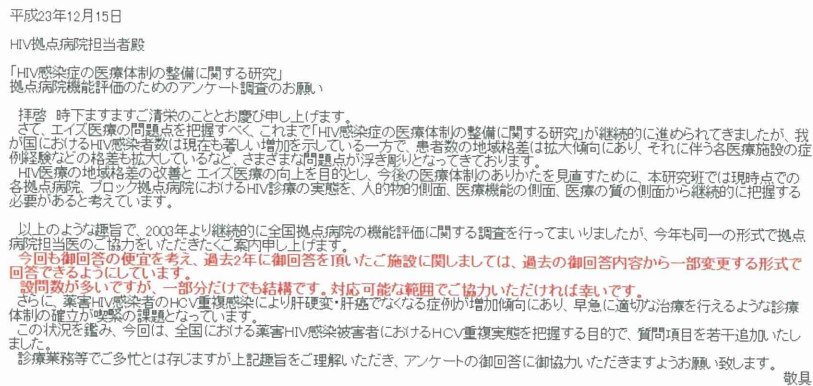
1. Web形式のアンケート調査(対象:285施設)
(資料1-1)

(1) で登録された各拠点病院およびブロック拠点病院の施設代表メールアドレスを元に、アンケートに関する案内メールを送付した。設定されたログインIDとパスワードにより、指定されたwebアンケートのURLからログインして回答する形式とし、

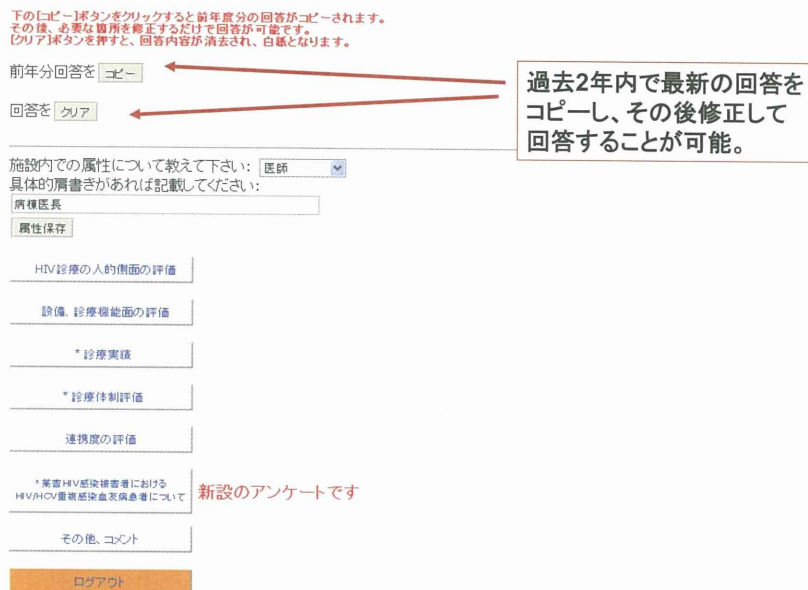
web公開中は何回でもログインして回答の修正加筆ができるようにした。ネットワーク環境によりうまくログインできない場合は、ホームページ上よりエクセルファイルとしてアンケート内容をダウンロードし、エクセルファイルに回答を記入後、電子メールの添付ファイルとして送付できるよう便宜をはかった。アンケート調査項目数が多いため、過去2年以内に回答実績のある施設については、直近のデータを一度そのままコピーしたあと、修正を行うことで回答ができるようにし、容易にアンケートが回答できるよう配慮した(資料1-2)

---2011年12月16日 webアンケート開始(締め切り 2012年1月31日)

資料1-1



資料1-2



2. アンケート郵送による調査（対象：95施設）

(1) の調査で施設代表メールアドレスが入手できなかった施設にはアンケートを郵送した。回答者の便宜を図るため、エクセルファイル形式のアンケートをCDに焼いたもの、およびそのプリントアウトを送付し、以下の複数の回答方法から選択していただいた。

(回答方法1) エクセルファイルに直接、回答を入力 → 回答を電子メールで送付する。

(回答方法2) エクセルファイルに直接、回答を入力 → 回答をプリントアウトし、FAX送信する。

(回答方法3) プリントアウトされたアンケートに直接記入 → 回答をFAX送信、または郵送する。

--2011年12月28日 アンケートを送付。（締め切り2012年2月10日）

C. 研究結果

1) エイズ診療支援ネットワーク（A-net）構築に関する研究

2011年6月29日にA-net部会を開催。今後の方向性に関し、以下の点で合意した。

①A-netの当面の目的は「薬害エイズ症例の肝炎の把握」とする。

②新システムであるため、まずはACCより試験的に運用を開始し、問題がないのを確認後に、順次ブロック拠点病院が参加する。

③データ入力に関して、現場医師の負担軽減策の検討が必要。

→メディカルクラーク等による代理入力も問題なし。

ACCより試験入力開始後、動作不良などのいくつかの不具合が判明し修正した。ACC通院症例については、システム停止期間中のデータについても新

システムヘデータを入力した。

2) 施設代表電子メールアドレス登録

2011年2月現在、298施設（75.1%）が登録していたが、担当者の退職等に伴い新たに30件のアドレス消失が確認された。2011年末に登録案内の結果、12件の新規登録申請があった。2012年2月17日現在、280施設（73.7%）の施設が登録中である。

3) 拠点病院、ブロック拠点病院の診療機能の評価に関するアンケート調査

(1) アンケート回収率

アンケートはWeb回答群が285施設中、167施設が回答（回収率：58.6%）、郵送群は95施設中24施設から回答があった（回収率：25.3%）。全体で380施設中、191施設（回収率：50.3%）が回答した（表1）。

回答率は2008度より2年連続で回収率が改善していたが、今年度は特にweb回答群の回収率低下が目立ち、50%をわずかに上回る程度の回収率であった（表2）。

回答方法による内訳を見ると、web回答群と郵送回答群との回答率の乖離が非常に大きいのは例年と同様であり、やはりweb回答の簡便さが回答率に影響を与えていると考えられる。

(2) 人的側面の評価

1. HIV診療担当医師数、血友病専門医数（資料2-1-1,2）

15%でHIV担当医が不在と回答し、2008年度調査からほぼ横ばいであるが、2007年度の35%からの推移を考えると改善傾向が持続しているともいえる。「これまでに20人以上の血友病患者を診察したことがある医師」と定義した血友病専門医は、6割強の施設で該当者がいない状況は変わらず、数年の傾向で改善が見られていないが悪化傾向も見られていない。

表1

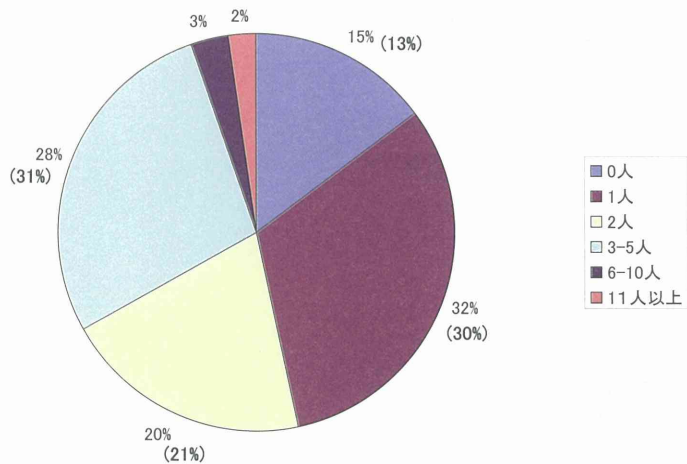
回収率

	回答あり	なし	回答率	合計
郵送群	24	71	25.3%	95
Exel file回答	8			
紙回答	16			
Web回答群	167	118	58.6%	285
合計	191	189	50.3%	380

表2

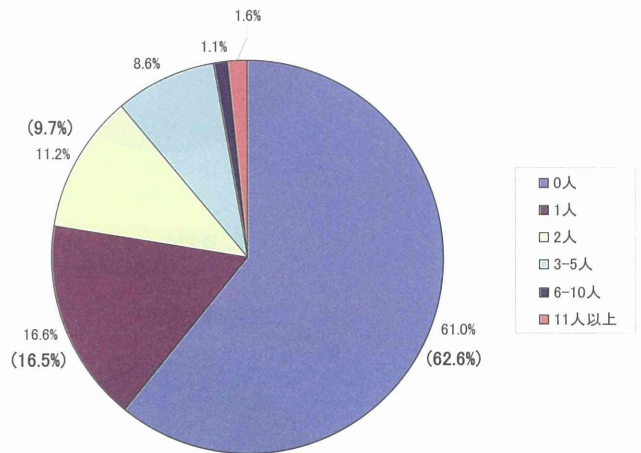
	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
アンケート回答率									
全体	70.3%	61.8%	59.1%	55.3%	51%	46.7%	52.3%	56.1%	50.3%
web回答群	78.8%	67.8%	66.0%	61.0%	56.9%	51.5%	57.0%	65.7%	58.6%
郵送群	50.5%	24.0%	24.0%	34.1%	9%	14.3%	19.1%	27.4%	25.3%
診療時のプライバシーの保護									
完全に守られている	17%	15%	19%	24%	26%	27%	26%	27%	29%
ほとんど守られていないor 不十分	20%	19%	16%	15%	15%	12%	11%	14%	12%
通院患者数									
20人以上	16%	20%	20%	25%	28%	36%	35%	36%	39%
0人	26%	24%	23%	23%	25%	19%	20%	19%	20%
拠点病院としての活動									
地域連携	36%	39%	39%	45%	43%	54%	41%	42%	46%
予防啓発活動	42%	49%	50%	54%	48%	43%	46%	54%	58%
HIVスクリーニング実施状況									
STDの既往があるとき	20%	23%	27%	26%	29%	35%	33%	36%	38%
手術前	51%	46%	52%	55%	58%	60%	63%	65%	67%
内視鏡検査前	17%	19%	19%	22%	21%	21%	19%	20%	16%
妊婦	61%	63%	61%	69%	70%	72%	68%	64%	69%
針刺し事故	63%	64%	65%	70%	78%	80%	80%	83%	81%
HIV患者の採血業務									
手袋着用81%以上	44%	50%	56%	63%	67%	72%	75%	79%	82%
針ボックスの迅速廃棄81%以上	77%	79%	80%	84%	83%	89%	84%	91%	91%
ブロック拠点病院との連携度									
時々or 緊密に連携	30%	43%	47%	48%	46%	51%	52%	57%	61%

資料2-1-1 HIV診療担当医師数 (n=191)



()内は2010年度調査

資料2-1-2 血友病専門医数 (n=187)



()内は2010年度調査

2. 専任看護師 (資料2-1-3.4)

外来および入院診療で対応する看護師を決めている施設の割合は、昨年度調査とほぼ同様であった(それぞれ53%,19%)。

3. 他職種の有無 (資料2-1-5)

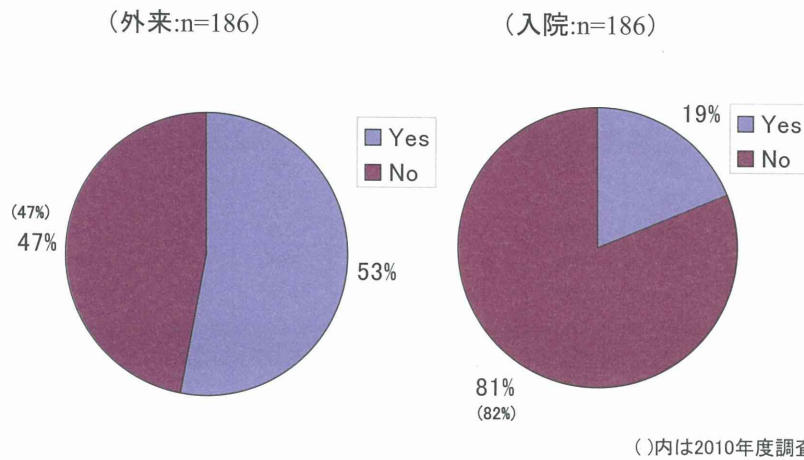
数年にわたりあまり動きのない調査項目であるが、今年度はソーシャルワーカーやコーディネーターが0人と回答した施設が減少している変化が見られた。人的側面での改善でありこの変化が持続的に見られるかがポイントと思われる。

(3) 設備、診療機能面の評価

1. 外来スペース (資料2-2-1)

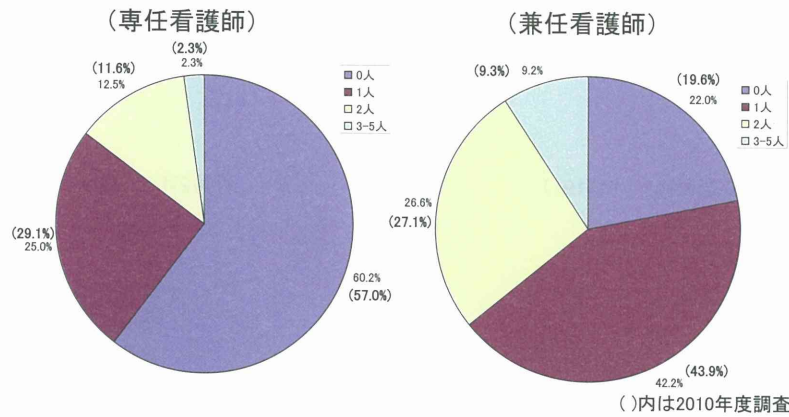
過去数年間にわたり、HIV診療専用の外来スペース(診察室+待合室)を確保している施設は全体の4分の1程度と不変であったが、昨年度の調査では43%が確保していると回答し、今年度も37%が「確保している」と回答した。一方でHIV診療の専用スペースを持たない施設においては、「専用の診察室を確保している」(29%→15%)、「診療時間を別にしている」(36%→20%)、「特に区別していな

資料2-1-3 HIV担当看護師は決まっているか?



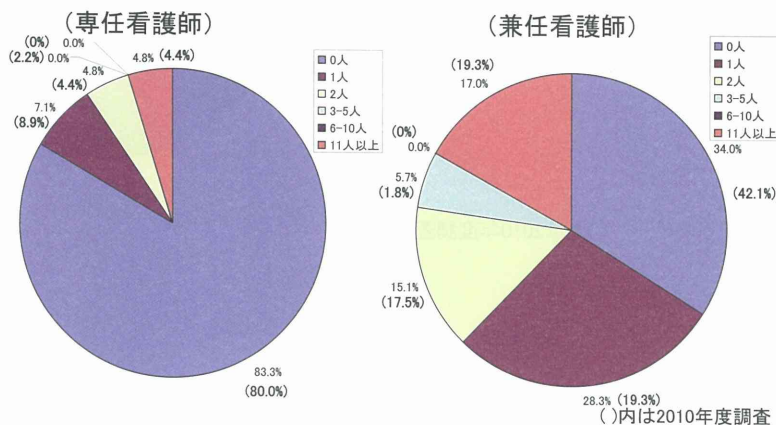
資料2-1-4① HIV担当看護師は決まっているか?

外来: Yesと回答した施設 (n=98)のうち



資料2-1-4② HIV担当看護師は決まっているか?

入院: Yesと回答した施設 (n=35)のうち

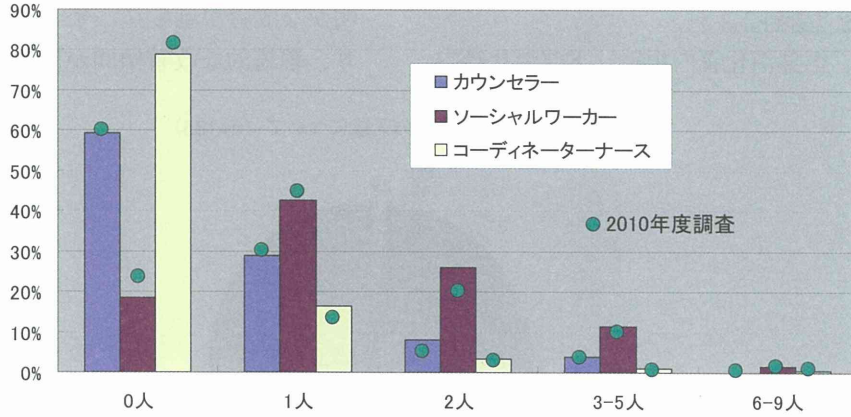


い」(35%→65%)と大きく変化していた。患者のプライバシーを配慮した動きがある一方で、「特に区別する必要もない」という意識の変化が起きている可能性がある。

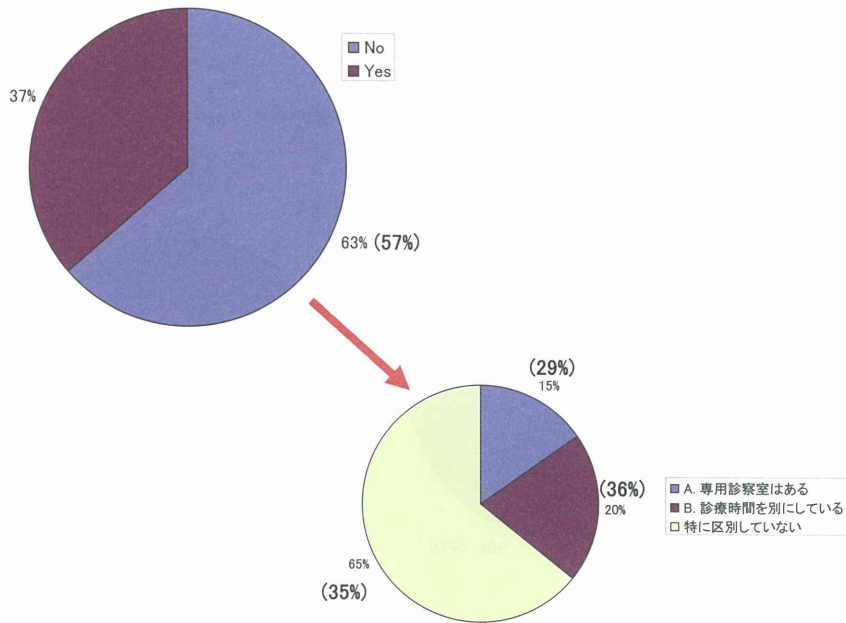
2. ペンタミジン吸入室 (資料2-2-2)

個室による外来でのペンタミジン吸入が可能と回答した施設は全体の57%であり、まだ低率である。2003年の調査開始以来、これについてはほとんど改善が見られていない。

2-1-5 他職種の有無 (兼任含む) n=184

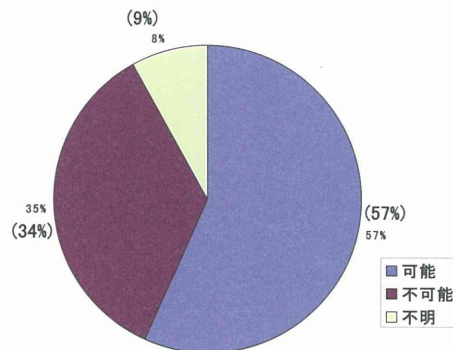


資料2-2-1 HIV感染者専用の外来スペースの有無 (n=189)



()内は2010年度調査

資料2-2-2 外来でペンタミジン吸入実施は可能か? (n=185)



()内は2010年度調査

3. 入院について (資料2-2-3)

94%の施設が入院の受け入れは可能と回答した。一方4%の施設が入院は不可能、2%が不明と回答した。数年来大きな変化はない。

4. 面談個室の有無 (資料2-2-4)

外来では90%が、入院では93%で面談個室が確保できている。数年来大きな変化はない。

5. 内視鏡検査 (資料2-2-5)

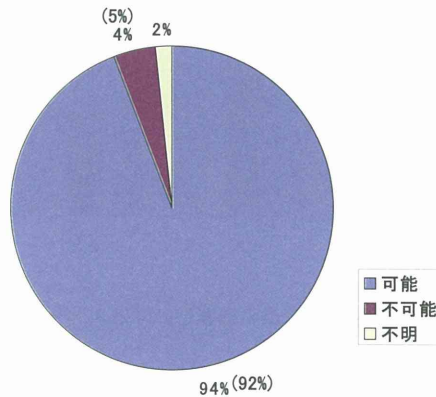
気管支内視鏡、上部消化管内視鏡、下部消化管内

視鏡ともに90%程度の施設が、HIV感染者に対しても実施可能であると回答している。いずれも数年来大きな動きはない。

6. 診療科別のHIV感染者受け入れ状況 (資料2-2-6.7)

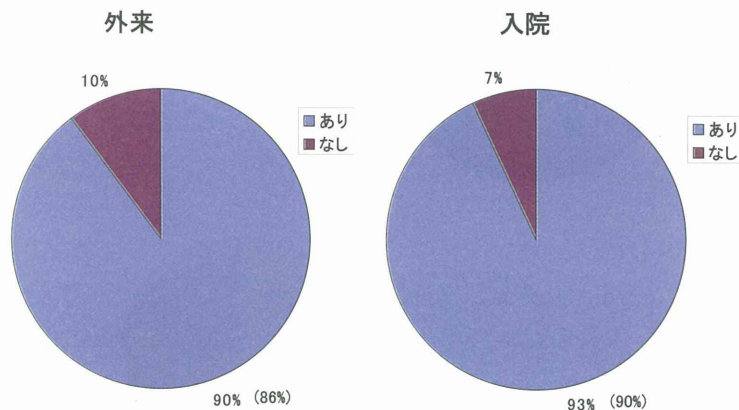
大きな動きはないが、受け入れ状況が他科に比べて比較的低い「精神科」、「歯科」で昨年度初めて明かな改善が見られ、今年度もほぼ同様の数値であり、継続的な改善傾向が確認された。

資料2-2-3 HIV感染者の入院について (n=185)



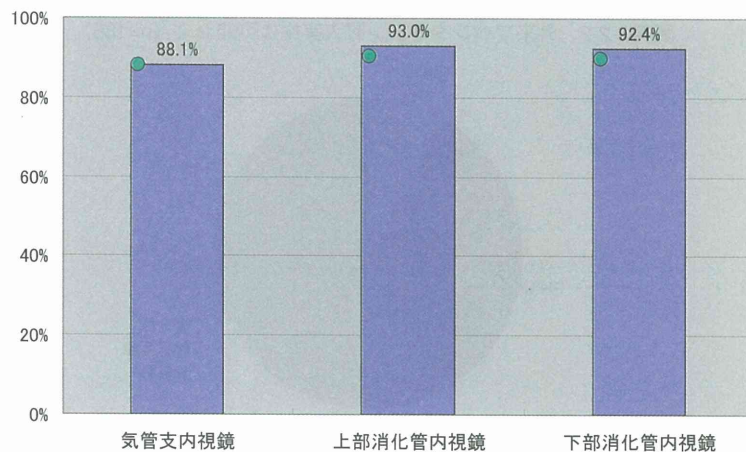
()内は2010年度調査

資料2-2-4 患者との面談個室の有無 (n=185)



()内は2010年度調査

資料2-2-5 HIV感染者に対し内視鏡検査が可能 (n=185)



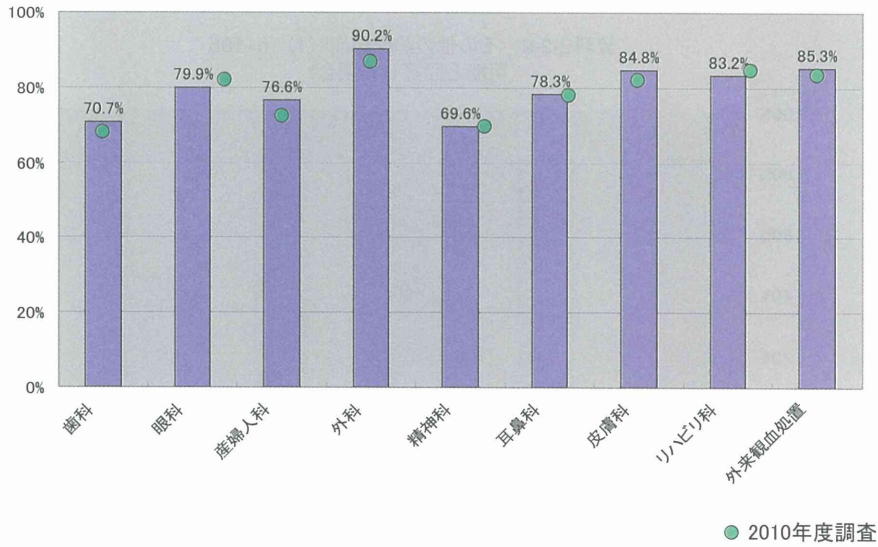
●()内は2010年度調査

7. 診療能力の自己評価 (資料2-2-8)

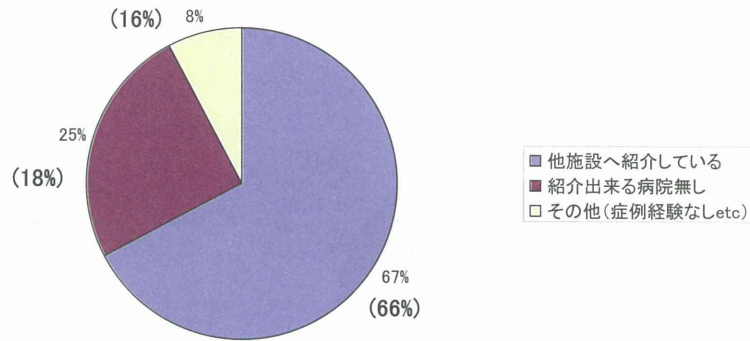
急性期管理やHAART導入において、「対応に苦慮している」と回答した施設が大きく減少した。一方、急性期管理において「とても良くできている」

と回答した施設も大きな改善が見られている。数年間の動きからは、各項目において拠点病院の診療機能の改善傾向が確認できている。

資料2-2-6 HIV感染者が受診可能 (各診療科別) n=184

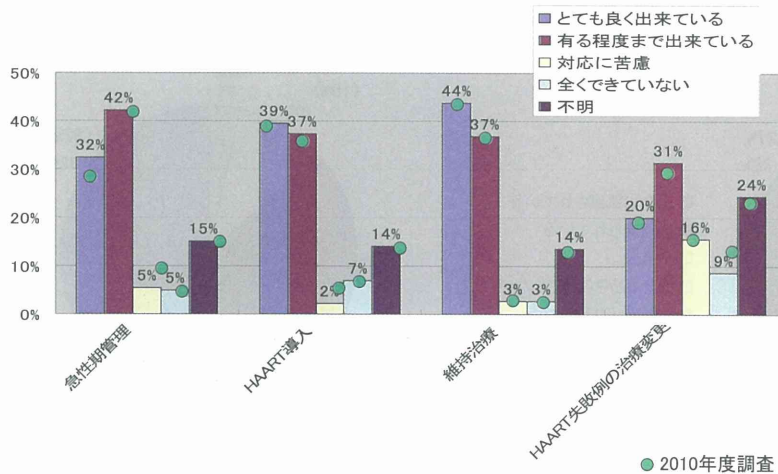


資料2-2-7 歯科診療が不可能な施設の対応状況 (n=52)



()内は2010年度調査

資料2-2-8 診療能力の自己評価 (n=185)

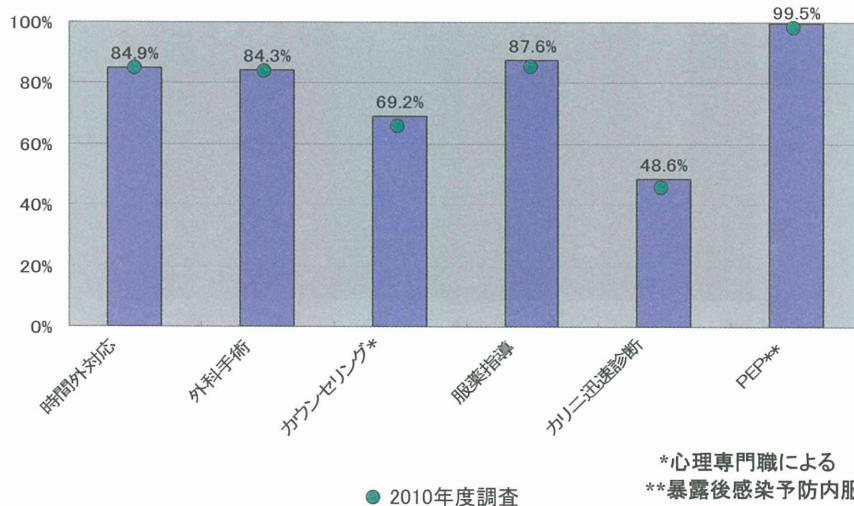


8. その他の診療機能 (資料2-2-9,10,11)

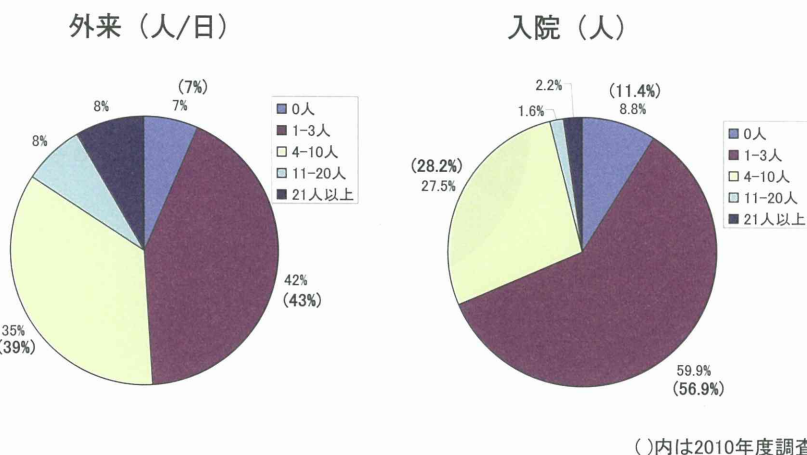
時間外対応、外科手術、服薬指導、針刺し事故後の予防内服といずれも90%近くが実施可能と回答しており、昨年度のデータとほぼ同様である。対応可能な患者数は7%が現時点对応可能な外来患者数は0人(外来患者は診れない)であると回答しており、昨年度とほぼ同様の結果であった。入院についても入院不可能とした施設が8.8%であり、これは

昨年度の11.4%から若干の改善を認めている。患者のプライバシーについては、83%でほぼ、もしくは完全に保護されていると回答した。これは経年的にわずかずつではあるが改善傾向が見られているポイントである。(表2)一方で、患者受け入れについての医療スタッフの理解度については、2割で多少以上の拒否感があると回答しており、これについては過去8年間で改善が見られていない。

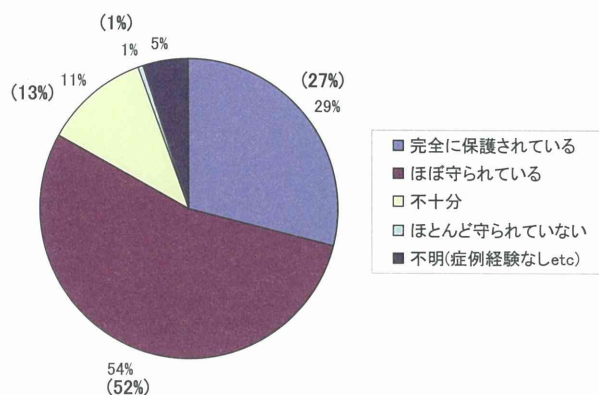
資料2-2-9 その他の診療機能 (1) n=185
(可能と回答した割合)



資料2-2-9 その他の診療機能 (2) n=184
(対応可能な患者数)

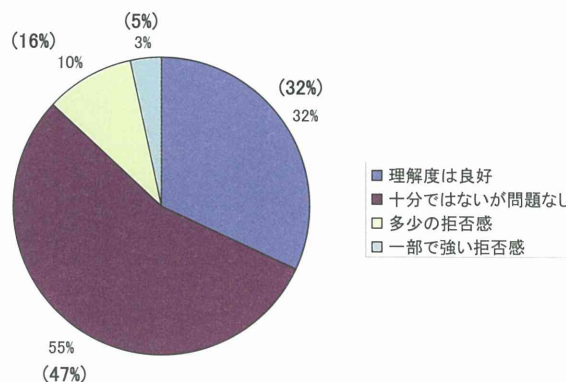


資料2-2-10 診療時の患者のプライバシーの保護について (n=184)



()内は2010年度調査

資料2-2-11 患者受け入れに関する医療スタッフの理解度 (n=184)



()内は2010年度調査

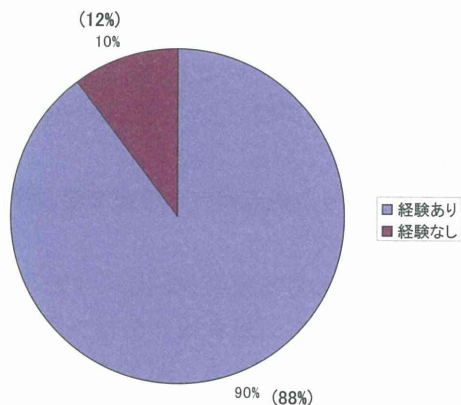
(4) 診療実績

1. 診療経験 (資料2-3-1,2,3,4)

10%の施設はこれまでのHIV感染者の診療経験が皆無であると回答した。この値は2003年調査の13%

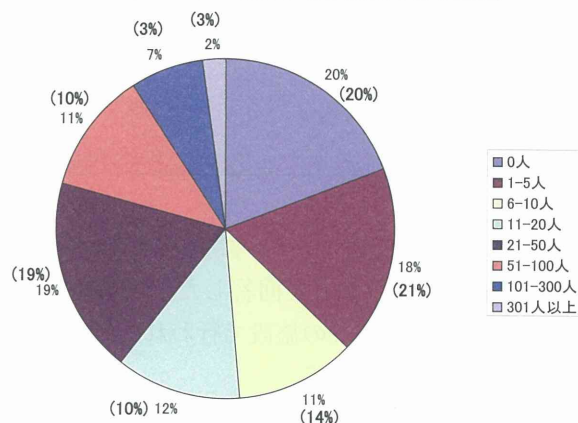
から8年間ほぼ不変のまま推移しており、HIV患者増による一部の拠点病院での診療機能の限界が指摘されている中での患者の一極集中の現状を示している。

資料2-3-1 これまでの診療経験の有無 (n=185)



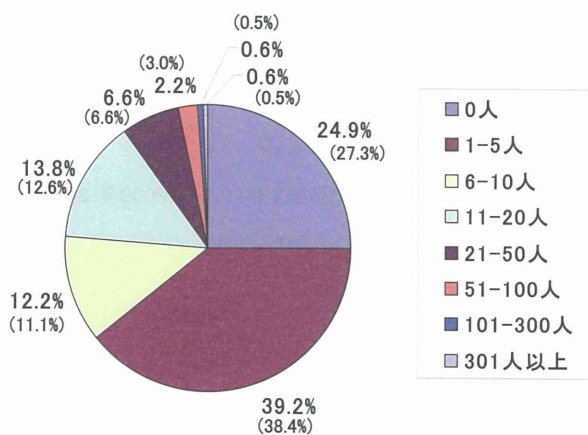
()内は2010年度調査

資料2-3-2 現在の通院患者数 (n=182)
(2011/4/1-10/31に受診履歴のある患者)



()内は2010年度調査

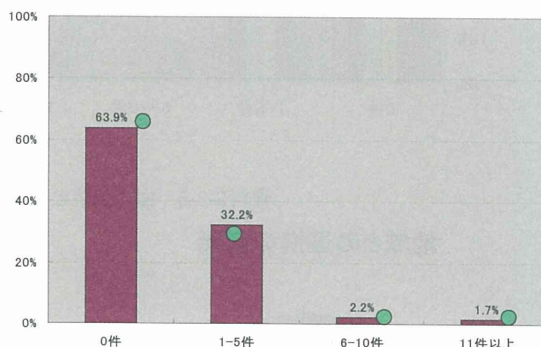
資料2-3-3 のべ入院患者数 (2009年-2010年度) n=181



()内は2010年度調査

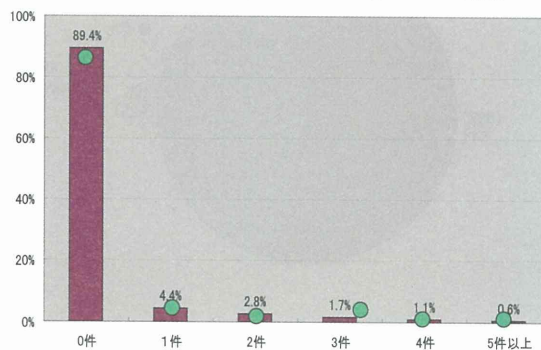
2-3-4 2年間の診療実績 (1) (2009年-2010年度)

外科件数
n=180



分娩件数
n=180

● 2010年度調査



現在の通院患者（2011年4/1-10/31に受診履歴のあるもの）は20%の施設が0人と回答した。一方で20人以上の通院患者のいる施設は2003年以降明かな増加傾向を示している（表2）。

2. 拠点病院としての活動（資料2-3-5）

拠点病院としての、地域連携活動および予防啓発活動は、本調査開始以降、少しずつ改善傾向にあるといえる（表2）。

(5) 診療体制

1. 針刺し事故対応マニュアル、患者手帳の配布（資料2-4-1）

針刺し事故対応マニュアルについては4年連続で100%の施設が「あり」と回答した。患者教育用の患者手帳の配布は49%の施設で行われており、これも増加傾向となっている。

2. HIVスクリーニング実施状況（資料2-4-2）

各状況におけるHIVスクリーニング検査の実施状況はまだまだ不十分であるものの、経年的に明らかな改善が見られている（表2）。しかしながら、STDの既往のある場合や、妊婦、針刺し事故では本来100%検査が実施されるべきであるため、それを指導する立場である拠点病院での実施率をさらに改善

するために、今後の積極的な啓発活動が必要であると考えられる。

3. 採血業務（資料2-4-3）

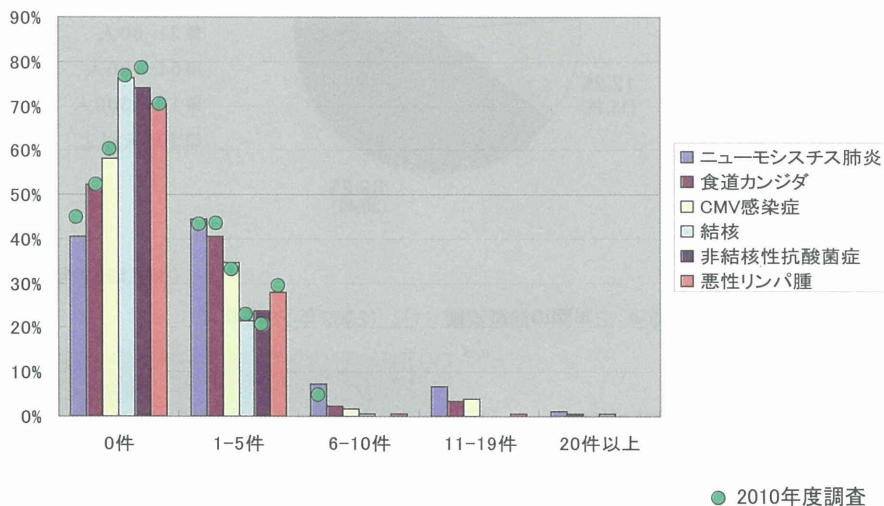
HIV感染者の採血時に「81%以上手袋を着用している」と回答したのは全体の82%であり、2003年の調査開始の44%から大きな改善が見られている（表2）。使用後針の針捨てボックスへの破棄に関しても、「81%以上で実施できている」と答えた施設が91%となり、これも調査開始（2003年）の77%から大きな改善傾向を示している（表2）。

(6) ACCおよびブロック拠点病院との連携度の評価（資料2-5-1,2）

2009年-2010年度における拠点病院からブロック拠点病院、あるいはACCへ患者紹介を行ったと回答した施設は50%であった。一方、ACCあるいはブロック拠点病院から、拠点病院への患者紹介は43.5%で行われており、双方向での患者紹介による連携がある程度行われていると判断できる。

2003年からの経時的変化では、ブロック拠点病院と拠点病院との連携度に著明な改善傾向が見られている（表2）。

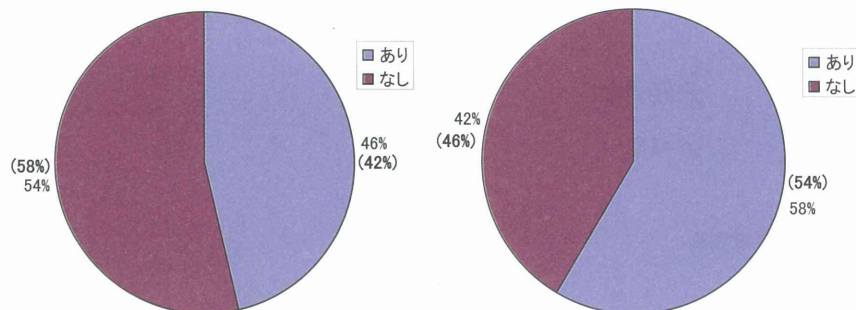
資料2-3-4 2年間の診療実績（2）（2009年-2010年度）n=182



資料2-3-5 拠点病院としての活動 n=185

地域との連携の有無

予防啓発活動の有無

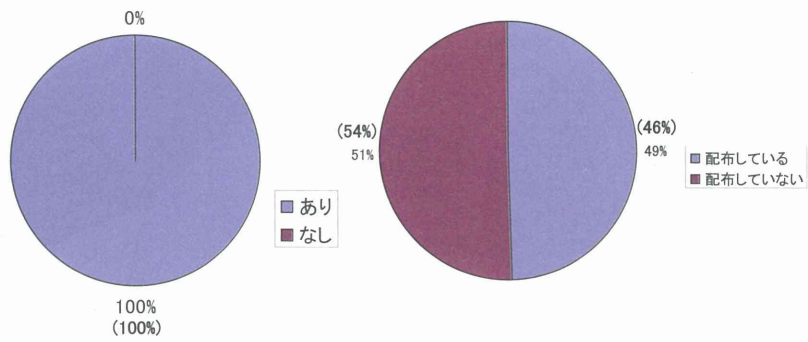


()内は2010年度調査

資料2-4-1 診療体制 n=186

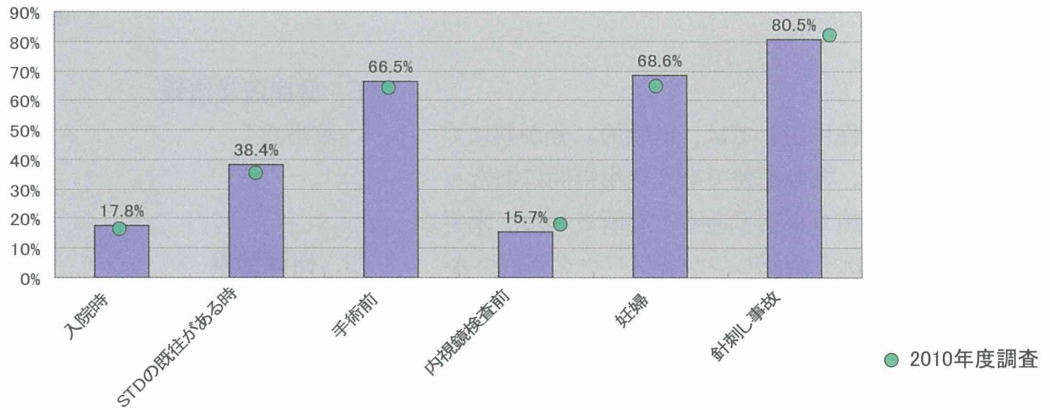
針刺し事故対応マニュアル

患者手帳の配布



()内は2010年度調査

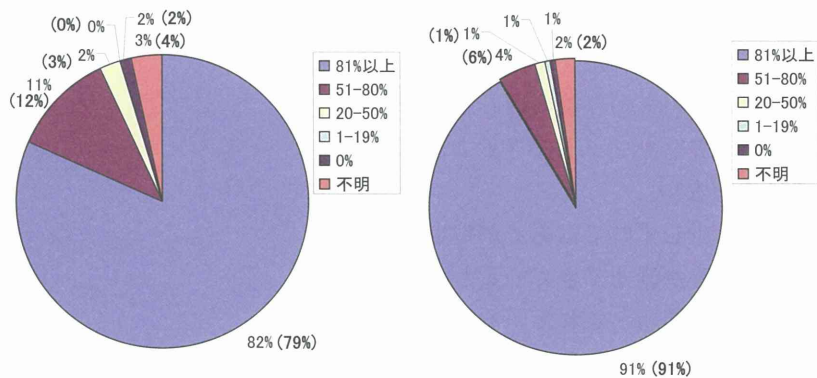
資料2-4-2 HIVスクリーニング検査実施状況 n=186



資料2-4-3 HIV感染者の採血業務に関する事項 n=186

手袋着用

針捨てボックスへの迅速破棄

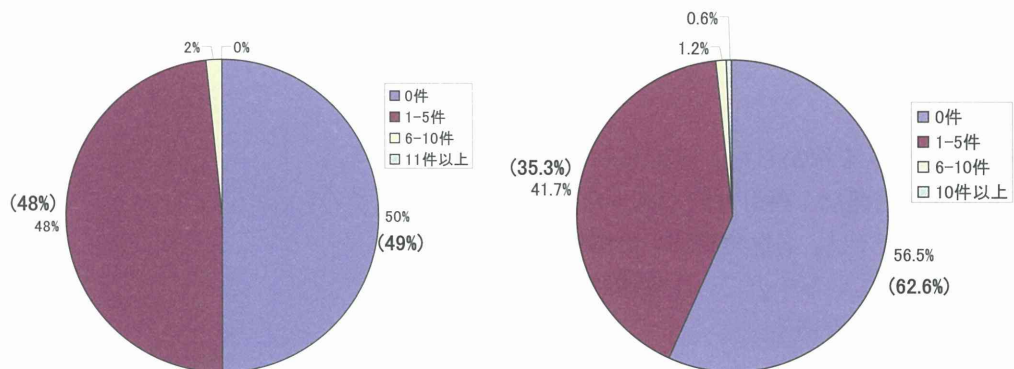


()内は2010年度調査

資料2-5-1 拠点病院とACC or ブロック拠点病院間の患者受け入れ状況 (2009-2010年度) n=168

拠点病院→ブロック拠点or ACC

ACC or ブロック拠点→拠点病院



()内は2010年度調査