

治療導入と維持という考え方であり、従来の3剤併用療法でうまくコントロールされている症例において boosted PI 1 剤のみでの維持が試みられており (MONET, MONARK), 短期的には成功している^{13,14)}。これは薬剤による慢性毒性や医療費削減の点で魅力的であるが、安全性についてはまだ疑問が残り、さらなる検証が必要である。

感染予防戦略における抗 HIV 薬◎

HIV の発見以来四半世紀にわたる研究と多額の資金投入にもかかわらず、予防ワクチンの実現には依然として希望がみえてこない。その一方で止まらない感染拡大の現実があることから、予防ワクチンに替わって抗 HIV 薬を感染予防に使用するという戦略が登場してきた。すでにサルを用いた実験ではウイルス曝露前後での抗 HIV 薬の投与により感染予防が可能であることが報告されている¹⁵⁾。さらに南アフリカにおいて 889 人の女性を被験者に実施された 1% tenofovir ゲルの膣内投与臨床試験 (CAPRISA004) では、tenofovir ゲルを使用した被験者群で HIV 感染率が有意に低い結果が得られた。これはヒトを対象とした大規模感染予防試験としてははじめての成功例である¹⁶⁾。もちろん抗 HIV 薬による予防には、いつ誰を対象にどのような手段で投与をするのか、薬剤の副作用のリスク、薬剤耐性ウイルスを選択してしまうのではないかという恐れ、などまだ解決すべき問題は多いが、この予防手段は実現に向けて舵が切れつつある。また、Granich らは南アフリカの統計データをもとに数理モデルを構築し、仮に「15 歳以上が全員年 1 回の HIV 抗体検査を受け、HIV 陽性の場合には即座に治療」すると、50 年以内に HIV 感染率を大幅に下げることが可能だと推測し、大きな反響をよんでいる¹⁷⁾。これについては単に数理モデルであるという批判の一方、決して絵空事ではなく、私たちがすでに手にしている薬剤やシステムで十分に実現可能な戦略であり、今後の展開が気になるところである。

おわりに◎

HIV/AIDS の治療は大きく進歩し、今ある抗 HIV 薬だけで HIV 感染者の多くは寿命を全うできるところまで到達している。そして今、抗 HIV 薬は「治療」から「予防」へとその活用領域を広げつつある。また、最近になり、かつて封印された「cure (根治)」という言葉をしばしば耳にするようになってきた¹⁸⁾。これは強力な抗 HIV 薬を手にし、HIV の複製機構と病態研究の進展に伴い、「根治」をするための標的である「潜伏感染細胞」の姿が解明されつつあり射程に入ってきたと認識しているからである。「根治」という夢の実現に向けての今後の HIV/AIDS 研究の進展に期待したい。

文献◎

- 1) Barre-Sinoussi F et al : Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220 : 868, 1983
- 2) CDC : in HIV/AIDS Facts 2008
- 3) De Leys R et al : Isolation and partial characterization of an unusual human immunodeficiency retrovirus from two persons of west-central African origin. *J Virol* 64 : 1207, 1990
- 4) Simon F et al : Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med* 4 : 1032, 1998
- 5) Plantier JC et al : A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 15 : 871, 2009
- 6) de Silva TI et al : HIV-2 : the forgotten AIDS virus. *Trends Microbiol* 16 : 588, 2008
- 7) Ibe S et al : HIV-2 CRF01_AB : first circulating recombinant form of HIV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 54 : 241, 2010
- 8) エイズ動向委員会. Vol. 第 120 回 2010
- 9) Hattori J et al : 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, in press
- 10) Miyazaki N et al : In 18th International AIDS Conference Vienne Austria, 2010
- 11) Thompson MA et al : Antiretroviral treatment of adult HIV infection : 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 304 : 321, 2010
- 12) Volberding PA, Deeks SG : Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet* 376 : 49, 2010
- 13) Arribas JR et al : The MONET trial : darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS* 24 : 223,

- 2010
- 14) Delfraissy JF et al : Lopinavir/tritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *AIDS* 22 : 385, 2008
- 15) Garcia-Lerma JG et al : Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PLoS Med* 5 : e28, 2008
- 16) Karim QA et al : Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*, 19 July, 2010
- 17) Granich RM et al : Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission : a mathematical model. *Lancet* 373 : 48, 2009
- 18) Hughes V : The outlook for a cure. *Nature* 466 : S11, 2010



新刊書案内

著者	書名	判型	頁	定価	発行所
岩本一秀 著	よくわかる多発性硬化症の基本としくみ くいちばんわかりやすい難病の本>	A5	160	2,940	エクスナレッジ
杉山幸比古 著	よくわかる慢性閉塞性肺疾患の基本としくみ くいちばんわかりやすい難病の本>	A5	176	2,940	〃
坂根直樹 監	すぐわかる! すぐできる! 糖尿病の食事療法 カロリーつきカーボカウントナビ	B6	136	1,575	〃
河野 茂 編	カルバペネムをどう使うか? —適正使用のための基礎と臨床	A5	192	3,360	医薬ジャーナル社
大林浩幸 著	患者吸入指導のコツと吸入デバイス 操作法のピットホール	A4	128	3,990	〃
杉山幸比古 編	特発性肺線維症 (IPF)	B5	280	5,040	〃
遠藤英俊 編	高齢者への服薬指導 Q & A	A5	204	3,360	〃
日本糖尿病学会 編	科学的根拠に基づく 糖尿病診療ガイドライン 2010	B5	320	3,990	南江堂
直江知樹 ほか編	血液疾患最新の治療 2011-2013	B5	422	9,450	〃
矢富 裕 ほか編	臨床検査値判読ハンドブック —検査値を正しく, 深く診るために	B6 変	488	4,410	〃
新津 望 編	悪性リンパ腫診療ハンドブック	B6 変	254	3,990	〃
高沢謙二 著	声に出して覚える心電図 (第2版)	A4	56	2,625	〃
栗山 哲 著	これでわかる腎性貧血の診かたと治療 —ガイドライン活用の手びき	A5	124	2,625	〃

②薬剤投与なし+選択的帝王切開分娩, ③薬剤投与あり+経膈分娩, ④薬剤投与なし+経膈分娩の各群の母子感染率は, それぞれ1%, 4.2%, 0%, 36.0%であった。2000年以降の228例では85.5%の例で抗ウイルス薬が投与され, しかもほとんどがHAARTであることから, ①薬剤投与あり+選択的帝王切開分娩群と③薬剤投与あり+経膈分娩群の母子感染率はともに0%であった。わが国では選択的帝王切開が推奨されてきたので選択される場合が多く, 80~90%に及ぶ。経膈分娩数は極端に少ないが, HAART導入下では分娩様式で母子感染率に差はない可能性がある。

最近では妊娠初期のHIV検査では陰性だったのに後期にHIV感染が疑われる症例も報告されている。十分なHIV母子感染予防対策が取られなかった場合や, 小児の問題など課題が残されている。

*平成21年度厚生労働省エイズ対策研究事業「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」班(主任研究者:和田祐一), 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(分担研究者:吉野直人), HIV感染女性から出生した子どもの実態調査と子どもの健康と発達支援(分担研究者:外川正生), 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(分担研究者:喜多恒和)

**「HIV母子感染予防対策マニュアル第5版」(分担研究者:塚原優己)エイズ予防情報ネット <http://api-net.jfap.or.jp/library/guideLine/boshi/index.html>

三重県立総合医療センター
産婦人科 谷口晴記

<特集関連情報>

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

1. はじめに

ヒト免疫不全ウイルス2型(human immunodeficiency virus type 2: HIV-2)は, HIV-1に次いで1986年に後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome: AIDS)の原因ウイルスとして同定された。本邦においてHIV-2感染症例数は少ないものの, 近年国内感染が強く疑われる日本人女性感染2例を含む計5例が同定されたことに伴い, 2009(平成21)年2月に周知のための通知がなされた¹⁾。これら5例から分離同定されたHIV-2の分子疫学的解析を実施した結果, 3例が世界で最初のHIV-2組換え流行株(circulating recombinant form: CRF)による感染例と判明した。本稿ではその詳細について報告する。

2. HIV-2の分子疫学的特徴

今日HIV-1が世界規模で流行し, 約3,300万人の感染者が存在するのに対し, HIV-2の流行は西アフリカと関連するいくつかのヨーロッパおよびアジア諸国に限定しており, その感染者数は約100万人と推定されている。これまでの研究により, HIV-2はHIV-1よりも病原性が低く, HIV-2感染者の多く(75%以上)は無症候のまま生涯を全うすることが知られている。遺伝子学的に, 現在, HIV-1は4つのグループ(M, N, O, P)に分類でき, グループM株が世界的規模の流行の主体となっている。一方, HIV-2は8つのグループ(A~H)が同定されており, このうちグループA株とB株が主要な流行株として知られている。これらに加えて, グループA株とB株の組換えウイルスが2種類各1例ずつ同定されてきたが^{2, 3)}, これらの組換えウイルスの流行実態は未確認であった。

3. 本邦におけるHIV-2感染報告

本邦における正確なHIV-2感染例数は現在まで分かっていないが, これまでの報告によると, その数は10例に満たない。2002(平成14)年10月に最初のHIV-2感染例の同定に伴う通知がなされ⁴⁾, 2006(平成18)年8月には最初の日本人HIV-2感染例の同定に伴う通知がなされてきた⁵⁾が, いずれも日本国内で感染したのではなく, 海外における感染事例の国内発見であった。これに対し我々が2009(平成21)年2月に同定した日本人女性のHIV-2感染例では, 海外渡航歴が無いことと, HIV-2の疫学的流行地域出身者との交際歴を有していたことから日本国内での感染が強く疑われるものであった¹⁾。その後, 新たなHIV-2感染事例は同定されていないが, 本邦におけるHIV-2の疫学動向を把握するためには, より詳細な疫学調査が必要であると思われる。

4. 最初のHIV-2組換え流行株CRF01_ABの発見

我々は同定した5例のHIV-2感染症例のHIV-2グループを決定するために遺伝子配列解析を実施した。採取した末梢血単核球からDNAを抽出し, nested PCR法にてHIV-2のgagおよびenv遺伝子の増幅を試みた。その結果, 5例中4例(いずれもAIDS発症例)の増幅に成功した。増幅できなかった1例(無症候例)は複数の異なるプライマーセットを用いて増幅を試みたが成功しなかった。遺伝子増幅に成功した4例については, 塩基配列の決定および系統樹解析を実施した。その結果, NMC786はグループA株と判定されたが, 残りの3例(NMC307, NMC716, NMC842)は, 1990年に西アフリカのコートジボワールより報告されたAB組換えウイルス7312Aとクラスターを形成した。この結果から, NMC307, NMC716, NMC842がAB組換えウイルスである可能性が示唆され, 組換え構造を明らかにするためにウイルスの全長ゲノム塩基配列解析を行った。ウイルスゲノム構造を分析した結果, 3株とも4つの組換えポイントが確認され, さ

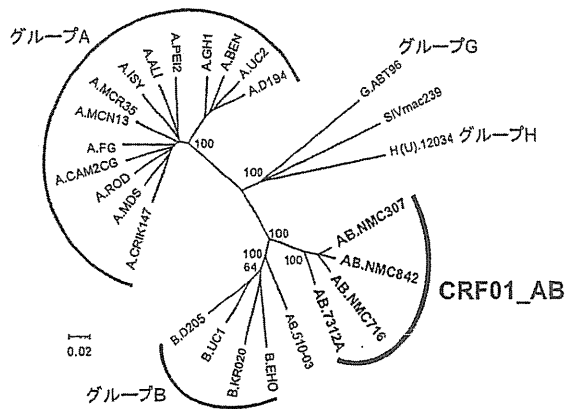


図1. 全長ウイルスゲノム塩基配列を用いて作成したHIV-2系統樹とCRF01_AB近隣接合法で作成し、1000回の解析により求めたブートストラップ値をまとめた節に記した。各ウイルス株は属するグループと株名で表している。

らに、この4ポイントは7312Aが有する組換えポイントと完全に一致していることが明らかになった。また、ウイルスの全長ゲノム塩基配列を用いた系統樹解析からは、NMC307、NMC716、NMC842と7312Aが系統樹上で一つのクラスターを形成したことから、これらのウイルスは同一の組換えウイルスであることが明確に示された。先に報告されていた7312Aに加えて新たに3つの同一組換えウイルスが確認されたことから、このHIV-2のAB組換え体は米国 Los Alamos HIV Sequence Databaseより世界で最初のHIV-2組換え流行株であると認定され、HIV-2 CRF01_AB株と命名された(図1)⁶⁾。

5. 終わりに：HIV-2 CRF01_ABの発見から示唆されること

本稿冒頭に述べたように、HIV-2感染例の多くは無症候のまま生涯を全うするが、今回我々が同定した3例のHIV-2 CRF01_AB症例は全例AIDSを発症していたことは特筆に値する。まだ、症例数は少ないものの、HIV-2 CRF01_AB株がゲノム組換えを介して、より高い病原性を獲得した可能性が懸念される。また、HIV-2の流行地域ではない本邦においてHIV-2 CRF01_ABが3例も発見されたことは、このHIV-2組換えウイルス株が既に西アフリカを越えて世界各地へ伝播していることを推測させる。HIV-2 CRF01_ABの疫学的動向を明らかにするためには、今後西アフリカ諸国および関連各国と共同での疫学調査を進めることが必要である。

参考文献

- 1) 健疾発第0203001号：医療機関及び保健所に対するHIV-2感染症例の周知について
- 2) Robertson DL, *et al.*, J Mol Evol 40: 249-259, 1995
- 3) Yamaguchi J, *et al.*, AIDS Res Hum Retroviruses, 24: 86-91, 2008
- 4) 健疾発第1024001号：医療機関及び保健所に対するHIV-2感染症例の周知について
- 5) 健疾発第0811001号：医療機関及び保健所に対す

るHIV-2感染症例の周知について

6) Ibe S, *et al.*, J Acquir Immune Defic Syndr 54: 241-247, 2010

国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究センター、エイズ治療開発センター
伊部史朗 横幕能行 杉浦 亘*,**

*国立感染症研究所エイズ研究センター

**名古屋大学大学院医学系研究科免疫不全統御学

<特集関連情報>

わが国における抗HIV治療と多剤耐性症例の現状

背景

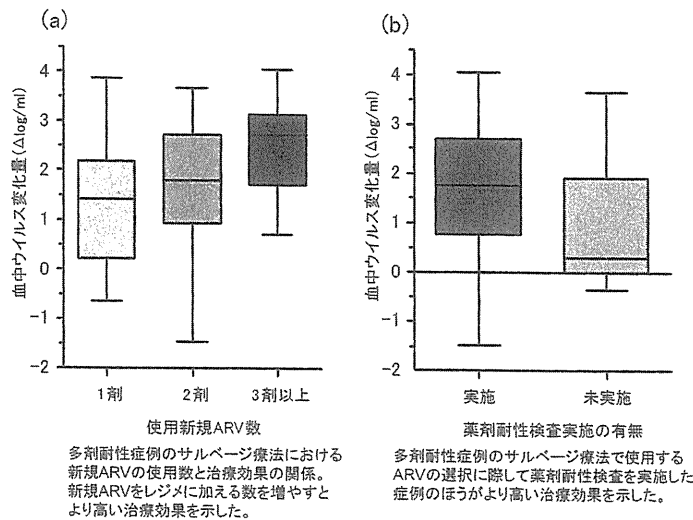
近年開発された抗HIV薬(anti-retroviral drug: ARV)は、耐性を誘導しにくいものへと進歩を遂げ、新規に多剤併用療法(=highly active antiretroviral therapy: HAART)を開始したHIV/AIDS症例においては、薬剤耐性の獲得に起因する治療の脱落と臨床的予後の増悪が減少している。これに対し、HAART導入以前の単剤もしくは2剤療法の時期より長期間にわたり治療を継続してきたHIV/AIDS症例においては、薬剤耐性変異の蓄積から多剤耐性(multi drug resistance: MDR)となり、治療に難渋している症例が存在するはずであるが、わが国における実態は掴めていない。

一方、わが国では2007年末～2009年にかけて、薬剤耐性を獲得しにくいプロテアーゼ阻害剤Darunavir(DRV)、従来の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する薬剤耐性HIVにも有効なEtravirine(ETR)、世界初のインテグラーゼ阻害剤Raltegravir(RAL)、そしてこれも世界初となる宿主因子CCR5を標的にしたMaraviroc(MVC)が認可された。さらに厚生労働省「エイズ治療薬研究」班を通じて入手可能な未承認薬の融合阻害剤T-20とプロテアーゼ阻害剤Tiplranavir(TPV)が選択肢に加わることにより、今までに無い程治療の選択肢が広がり、従来のARVでは治療に難渋していた多くのMDR症例の救済が期待されている。厚生労働科学研究費エイズ対策研究事業「薬剤耐性HIVの動向把握のための調査体制確立及びその対策に関する研究」班では、前述した6種類の新規ARVの使用状況調査を実施し、MDR症例の現状把握と新規ARV導入による治療効果、さらには新規薬剤選択における薬剤耐性検査の有益性について検証を行った。本稿ではこの調査・検証の結果を報告したい。

方法

日本のエイズ診療拠点病院および首都圏クリニックの計377施設に対して郵送アンケートによる調査を実施した。調査項目は①通院中HIV/AIDS症例数、②治療中の症例数、③新規ARV(DRV, RAL, ETR, MVC, T-20, TPV)を投与中の症例数、④新規ARV

図. 多剤耐性症例の治療に影響を及ぼす因子



の使用と選択理由, ⑤予後, ⑥現在の ARV レジメおよびその開始年月, ⑦症例の背景 (生年月, 性別, 感染経路), ⑧新規 ARV 使用直前および直近の検査値 (CD4 陽性細胞数, HIV-RNA 量), ⑨新規 ARV 導入直前の ARV レジメ, ⑩当該新規 ARV を処方した理由, ⑪新規 ARV に際しての耐性検査実施の有無, ⑫新規 ARV 導入までに使用したすべての ARV, とした。統計解析は graphPad 社の Prism5 を用いた。

結果

①対象症例とその治療の現状

調査を依頼した377施設中, 回答を得た211施設 (56.0%) における通院症例数は9,040名, 総服薬症例数6,296名 (69.6%), そのうち新規 ARV 使用症例数は280症例 (4.4%) だった。この280症例における新規 ARV の使用理由は, 副作用による変更が125症例 (44.6%), ウイルス学的失敗による変更が (MDR 群) 97症例 (34.6%), その他の理由による変更31症例 (11.1%), 初回使用24症例 (8.6%), 不明3症例であった。

②MDR 症例は長い治療歴を有し, CD4 陽性細胞数も有意に低い値を呈していた。

新規 ARV 導入症例中, 導入理由が不明な3症例を除いた277症例を対象とし, 新規 ARV 導入以前の CD4 陽性細胞数 (baselineCD4), 初回 ARV 開始からの総治療年数, 使用経験のある既存 ARV の数, 新規 ARV 導入後の治療期間, 新規 ARV 導入前後の log Δ HIV-RNA (VL) について解析した。baselineCD4 の中央値 (cells/ μ l) は, MDR 群227, non-MDR 群323と, MDR 群の方が有意に低かった ($p=0.0304$)。総治療期間の中央値 (年) は, MDR 群10.8, non-MDR 群4.3と, MDRグループが有意に長かった ($p<0.0001$)。使用経験のある既存 ARV 数の中央値 (剤) は, MDR 群7, non-MDR 群5と, MDR 群の方が有意に多かった ($p<0.0001$)。新規 ARV による治療期間の中央値 (月) は, MDR 群11, non-MDR 群7と, MDR 群の方が有意に長かった ($p<0.0001$)。

③薬剤耐性検査は至適治療の選択に有効であった。

新規 ARV 導入症例の MDR 群 (n=97) を対象とし, 導入した新規 ARV 数と log Δ VL の相関, 新規 ARV 導入前の薬剤耐性検査実施の有無と log Δ VL との相関について解析を行った (図)。新規 ARV 導入剤数と log Δ VL の中央値 (log copies/ml) は, 1剤導入群 (n=52) 1.4, 2剤導入群 (n=33) 1.8, 3剤以上導入群 (n=11) 2.7と, 導入剤数が多いほど下げ幅が大きく, 1剤群と3剤以上群で有意差が認められた ($p=0.0244$)。薬剤耐性検査実施の有無と log Δ VL の中央値 (log copies/ml) は, 検査実施群 (n=81) 1.8, 非実施群 (n=15) 0.3と, 検査実施群の方が有意に VL を減少させていた ($p=0.0223$)。

まとめ

既治療 HIV/AIDS 患者における薬剤耐性治療の状況は, 薬剤耐性症例自体が少ないこともあり, 全体像の把握が難しい。今回我々は, 前述新規 ARV の導入を契機に調査を行うことで, わが国の既治療 HIV/AIDS 患者における状況を明らかにすることができた。本調査によって, 現在 MDR の獲得により治療に難渋している症例では, 新規 ARV 導入時の CD4 陽性細胞数は低く, 初回 ART 導入が早く, 新規 ARV がより早く導入されていた。MDR 症例では, 新規 ARV を単剤より複数剤加えた方が, また, 新規 ARV 導入の際に耐性検査を行ってから薬剤選択をした方が, より高い治療効果を示すことが明らかとなった。

文献: Miyazaki N, et al., XVIII International AIDS Conference, Abstract #CDB0058, 2010

国立感染症研究所エイズ研究センター

宮崎菜穂子* 杉浦 亙**,***

*財団法人 エイズ予防財団

**名古屋医療センター臨床研究センター,
エイズ治療開発センター

***名古屋大学大学院医学系研究科免疫不全統御学

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班
平成23年度 総括・分担研究報告書

発行日 2012年3月31日
発行者 研究代表者 山本 政弘
発行所 研究班事務局
(独) 国立病院機構九州医療センター
AIDS/HIV 総合治療センター
〒810-8563 福岡市中央区地行浜1-8-1

