

2. 治療奏功例の解析

治療が奏功した3症例の臨床状況および初診時検査所見を図1-bに示す。Direct sequenceをもとにしたG2PのFPRは症例1、2、3でそれぞれ15.0%、99.2%および45.1%であった。これら3症例の治療前に採取された血漿からそれぞれ6クローンずつ、合計18クローンの組換えHIVを作製した。CXCR4、CCR5およびCCR3発現NP-2 cellを用いてMNC法により指向性を判定したところ、判定可能なクローンは全てCCR5のみの指向性を示した。MVCへの感受性はJRFLと同等であった。

治療奏功3症例の指向性検査およびMVC感受性検査の結果を図6-bにまとめる。

3. 系統樹解析

作製したクローンのenv全長の塩基配列をもとに系統樹解析を行った(図7)。ウイルス学的治療失敗した2症例の治療前後で指向性を比較すると、MVCをkey drugとして行った治療の後に、R3/R5指向性を有するウイルスが優位になっていることが示された。

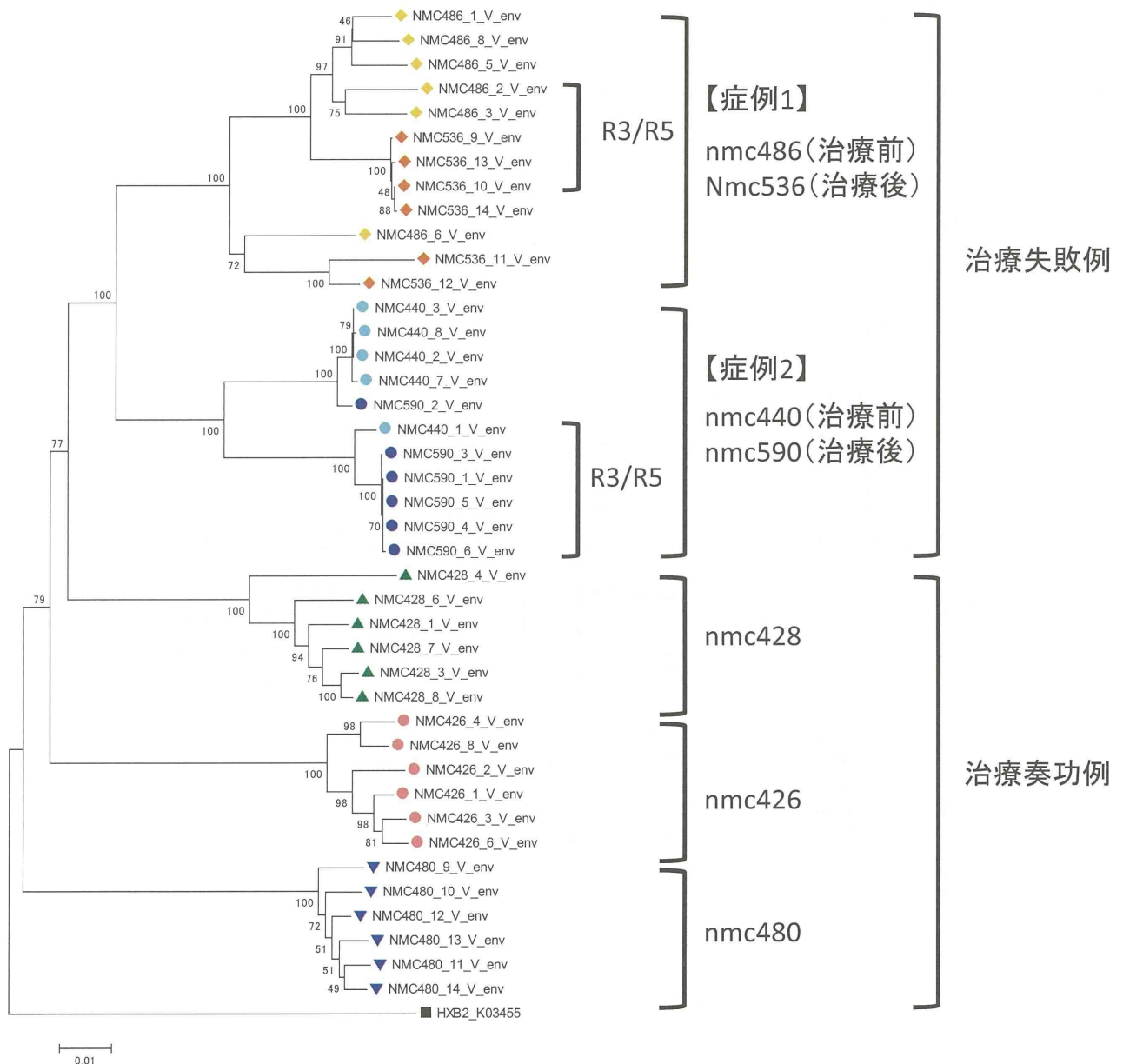


図7 指向性を解析したenvの系統樹解析

解析を行った42クローンのenv全長の塩基配列から系統樹を作製した。MVC治療失敗例では治療後にCCR3、CCR5両指向性のHIVが優位になり治療開始前よりも均一なクラスターを形成していた。

D. 考察

MVC無効時の原因としては、①HIVが阻害剤非結合CCR5を効率よく利用、②Gp120とCCR5の親和性がMVCより高まる（競合阻害）、③Gp120が阻害剤結合CCR5を認識（非競合阻害）、④CXCR4指向性ウイルスへの指向性の変化（Tropism switch, minority CXCR4 HIVの顕在化）、⑤CCR5、CXCR4以外のco-receptorを利用が考えられる。今回、初回治療にMVCのみをkey drugとした治療を行い、ウイルス学的治療失敗に至った2症例の解析では、CCR3/CCR5両指向性を有するenvが治療前後の検体からそれぞれ検出され、治療後に優位になっていることが示唆された。治療前後で分離されたCCR5指向性CCR3/CCR5両指向性の組換えHIV-1のMVCのIC₅₀は実験室株のJRFLと同等で治療前後で変化を認めなかった。また、RT領域にM184VまたはM184I変異が検出されたが、TDFに対する感受性は変化していなかった（data not shown）。一方、治療が奏功した3症例から分離したenvを有する組換えHIV-1は全てCCR5指向性のみを示し、IC₅₀も実験室株のJRFLと同等であった。これらの結果から、今回検討した2症例では、CCR3指向性を有するHIV-1の存在が治療失敗の主要因であった可能性が強く示された。

今回、名古屋医療センターでMVCのみをkey drugとして初回治療を行った5症例中、2例でウイルス学的治療失敗に至ったが、その主な原因として治療開始時点で存在していたCCR3、CCR5両指向性HIV-1の可能性が示された。現在、臨床上実施可能な指向性検査法は、遺伝子型検査のG2Pまたは表現型検査のTrofile®（Monogram Biosciences社）があり、日本ではコスト、簡便性の問題から主に遺伝子型検査であるG2Pが用いられている。両試験とも、指向性としてはCXCR4とCCR5のみを検査しており、CCR3をはじめとする他のco-receptorについては検討がなされていない。今回、得られた知見から、初回治療もしくは薬剤耐性症例のsalvage療法でMVCを使用する場合、他に検査法がない現状ではCXCR4またはCCR5以外のco-receptorを有するHIV-1の存在も考慮にいれ、治療開始後のウイルス量の推移を慎重に観察する必要があると考えられる。

今後、MVCの適正使用のためには、HIVのcoreceptor usageの基礎的理解が深まり、それをenvの塩基配列から予測するシステムが構築される必要がある。

E. 結論

前年度までの研究で確立したHIV-1の指向性表現型検査により、MVCのみをkey drugとして初回治療を行いウイルス学的治療失敗に至った症例で詳細な原因検査を行った。治療失敗例では治療開始前からCCR3/CCR5両指向性HIV-1が存在し、MVCを含む治療後に優位になっていたことが明らかになった。初回及びsalvage療法にMVCを適切に使用するためには、HIVのco-receptor usageに関する基礎的検討とそれを塩基配列から予測するシステムの構築が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komatsu H, Gatanaga H, Kikuchi Y, Endo T, Horiba M, Kaneda S, Uchiumi H, Koibuchi T, Naito T, Yoshida M, Tachikawa N, Ueda M, Yokomaku Y, Fujii T, Higasa S, Takada K, Yamamoto M, Matsushita S, Tateyama M, Tanabe Y, Mitsuya H, Oka S. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine with atazanavir/ritonavir for treatment-naïve Japanese patients with HIV-1 infection: a randomized multicenter trial. *Intern Med.* 52(7):735-744. 2013.
- 2) Shibata M, Takahashi M, Yoshino M, Kuwahara T, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W. Development and application of a simple LC-MS method for the determination of plasma rilpivirine (TMC-278) concentrations. *The journal of medical investigation :* JMI. 60(1-2):35-40. 2013.
- 3) Katano H, Yokomaku Y, Fukumoto H, Kanno T, Nakayama T, Shingae A, Sugiura W, Ichikawa S, Yasuoka A. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus among men who have sex with men in Japan. *Journal of medical virology.* 85(6):1046-1052. 2013.

2. 学会発表

- 1) Shiino T, Sadamasu K, Nagashima M, Hattori J, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W. Nationwide HIV-1 transmission dynamics estimated by molecular evolutionary analysis in Japan. 8th International Workshop on HIV Transmission-Principles of Intervention. Barcelona, Spain, Oct 4-5, 2013.
- 2) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, & Iwatani Y. Crystal structure of human APOBEC3C and HIV-1 Vif-binding interface. American Crystallographic Association Annual Meeting. Hawaii, USA, July

- 20-24, 2013.
- 3) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, & Iwatani Y. Crystal structure of human APOBEC3C and HIV-1 Vif-binding interface American Crystallographic Association Annual Meeting. Hawaii, USA, July 20-24, 2013.
 - 4) Imahashi M, Izumi T, Imamura J, Matsuoka K, Koyanagi Y, Takaori-Kondo A, Yokomaku Y, Naoe T, Sugiura W, Iwatani Y. A population-based matched-cohort study on insertion/deletion polymorphism of the APOBEC3B gene and risk of HIV-1. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Kuala Lumpur, Malaysia, June 30-July 3, 2013.
 - 5) Hattori J, Gatanaga H, Kondo M, Sadamasu K, Kato S, Mori H, Minami R, Uchida K, Yokomaku Y, Sugiura W. Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Comparison of patient characteristics and trends of transmitted drug resistant HIV between recent and long-term infection among treatment-naïve HIV-1-infected populations in Japan. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Kuala Lumpur, Malaysia, June 30-July 3, 2013.
 - 6) Shiino T, Sadamasu K, Hattori J, Nagashima M, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W. Molecular phylogenetic analysis of drug resistance transmissions in HIV-1 subtype B in Japan. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. Toronto, Canada, June 4-8, 2013.
 - 7) Matsuoka K, Tanabe F, Shigemi U, Hattori J, Ode H, Masaoka T, Morishita R, Sawasaki T, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W. Complexity of cross-resistance mutation patterns in diarylpyrimidine non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors rilpivirine and etravirine in clinical isolates. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. Toronto, Canada, June 4-8, 2013.
 - 8) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, and Iwatani Y. The crystal structure of APOBEC3C including HIV-1 Vif-binding interface 4th International Symposium on Diffraction Structural Biology. Nagoya, Japan, May 26-29, 2013.
 - 9) 中島雅晶、北村紳悟、黒沢哲平、大出裕高、河村高志、真野由有、今橋真弓、長縄由里子、横幕能行、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅. APOBEC3Fタンパク質上のHIV-1 Vif 結合領域の同定と構造学的解析. 第36回日本分子生物学会、神戸、2013年12月3-6日.
 - 10) 根本理子、伊部史朗、今橋真弓、今村淳治、岩谷靖雅、横幕能行、味澤 篤、杉浦 互. 本邦におけるHIV-2感染疑い症例の実情と問題点. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013年11月.
 - 11) 保坂真澄、藤崎誠一郎、服部純子、椎野禎一郎、松田昌和、蜂谷敦子、重見 麗、岡崎玲子、岩谷靖雅、濱口元洋、横幕能行、杉浦 互. 東海地域で見いだされた新たなCRF01_AE/BリコンビナントHIV-1株. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013年11月20-22日.
 - 12) 中島雅晶、北村紳悟、大出裕高、河村高志、今橋真弓、長縄由里子、黒沢哲平、横幕能行、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅. APOBEC3F C末端側ドメインの構造解析とHIV-1 Vif 結合インターフェイス. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013年11月20-22日.
 - 13) 大出裕高、松岡和弘、松田昌和、根本理子、蜂谷敦子、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互. 次世代シーケンサーIllumina MiSeqによるHIV ゲノム配列の網羅的解析システムの構築. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013年11月20-22日.
 - 14) 重見 麗、服部純子、蜂谷敦子、湯永博之、渡邊大、長島真美、貞升健志、近藤真規子、南留美、吉田 繁、森 治代、内田和江、椎野禎一郎、加藤真吾、千葉仁志、伊藤俊広、古賀道子、岩本愛吉、西澤雅子、岡 慎一、松田昌和、林田庸総、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、白阪琢磨、小島洋子、藤井輝久、高田 昇、高田清式、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27回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013年11月20-22日.
 - 15) 北村紳悟、中島雅晶、黒沢哲平、大出裕高、河村高志、今橋真弓、長縄由里子、真野由有、横幕能行、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅. 抗HIV-1 宿主因子APOBEC3FのVif 結合領域に関する構造学的解析. 第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013年11月10-12日.
 - 16) 大出裕高、松岡和弘、松田昌和、根本理子、蜂谷敦子、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互. 次世代シーケンサーIllumina MiSeqによる微少集族薬剤耐性HIV の網羅的検出システムの構築. 第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013年11月10-12日.
 - 17) 今橋真弓、泉 泰輔、渡邊 大、今村淳治、松岡和弘、正岡崇志、佐藤 桂、金子典代、市川誠一、小柳義夫、高折晃史、内海 眞、横幕能行、白阪琢磨、直江知樹、杉浦 互、岩谷靖雅. 宿主防御因子APOBEC3Bの遺伝子欠損によるHIV-1感染伝播・病勢への影響に関する研究. 第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013年11月10-12日.
 - 18) 今橋真弓、泉 泰輔、渡邊 大、今村淳治、松岡和弘、佐藤 桂、金子典代、市川誠一、小柳義夫、高折晃史、内海 眞、横幕能行、白阪琢磨、直江

知樹、岩谷靖雅、杉浦互. HIV-1感染伝播・病勢に対するAPOBEC3B遺伝子型の影響に関する解析. 第67回国立病院総合医学会、金沢、2013年11月8-9日.

- 19) Ode H, Sugiura W, Yokomaku Y. Molecular dynamics simulations of HIV-1 protease-inhibitor complex with modified charges for catalytic aspartate. 第51回日本生物物理学会年会、京都、2013年10月28-30日.
- 20) 今橋真弓、泉泰輔、渡邊大、今村淳治、松岡和弘、佐藤佳、小柳義夫、高折晃史、横幕能行、白阪琢磨、杉浦互、岩谷靖雅、直江知樹. HIV-1感染伝播・病勢に対するAPOBEC3B遺伝子型の影響に関する解析. 第15回白馬シンポジウム、名古屋、2013年7月19-20日.
- 21) 大出裕高、松岡和弘、松田昌和、根本理子、蜂谷敦子、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦互. 次世代シーケンサーIllumina MiSeqによるHIVゲノム解析系の構築. 第15回白馬シンポジウム、名古屋、2013年7月19-20日.
- 22) 松岡和弘、重見麗、大出裕高、蜂谷敦子、服部純子、森下了、澤崎達也、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦互. HIV-1臨床分離株を用いたRalpivirine及びEtravirineに対する交差耐性変異に関する酵素学的な解析. 第15回白馬シンポジウム、名古屋、2013年7月19-20日.
- 23) 中島雅晶、北村紳悟、黒澤哲平、大出裕高、河村高志、今橋真弓、長縄由里子、横幕能行、渡邊信久、杉浦互、岩谷靖雅. HIV-1 Vif結合領域を持つAPOBEC3F C末端側ドメインの構造解析. 第15回白馬シンポジウム、名古屋、2013年7月19-20日.
- 24) 北村紳悟、大出裕高、中島雅晶、今橋真弓、長縄由里子、黒澤哲平、横幕能行、山根隆、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦互、岩谷靖雅. ヒト抗レトロウイルス因子APOBEC3ファミリー間におけるHIV-1 Vif結合インターフェイスの構造比較. 第13回日本蛋白質科学会年会、鳥取、2013年6月12-14日.

G. 知的財産権の出願・登録（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

抗HIV薬の心血管系への影響の解析

研究分担者

本田 元人 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

研究要旨

日本人HIV感染者における動脈硬化症の実態を解明すべく頸動脈超音波検査および炎症マーカーを用いて評価した。日本人HIV感染者においては、古典的な心血管危険因子のほか、CD4数低値（nadir CD4<200）が動脈硬化のリスク因子となり得ることが示唆された。このため日本人HIV感染者の動脈硬化の対策としては、早期に抗HIV薬を開始することも重要と考えられた。

HIV感染者における動脈硬化症

A. 研究目的

抗HIV薬の進歩はHIV感染者の予後を大幅に改善したが、その一方で各種の副作用が問題となっている。特にプロテアーゼ阻害薬による脂質異常症は大きな課題で、PI投与により心筋梗塞のリスクが上昇するとの報告が存在する。今後はHIV感染者における動脈硬化症の改善、すなわち心・脳血管リスクを軽減させ、イベントを回避することがHIV感染者の長期療養上で非常に重要な課題となると考えられる。本研究は日本人HIV感染者における動脈硬化症の実態を明らかにすることを目的として実施した。

B. 研究方法

頸動脈超音波検査および高感度CRP（hs-CRP）、血中ICMA-1、VCAM-1、HIV関連項目、心脳血管危険因子といったデータを横断的に収集した。動脈硬化の評価として頸動脈超音波検査により両総頸動脈の内膜中膜複合体厚（carotid intima media thickness（IMT））のうち最大IMT（max-IMT）とプラークの有無、高感度CRP（hs-CRP）、血中ICMA-1、VCAM-1を検討した。本研究では頸動脈超音波検査の精度向上と検査者によるバイアスを避けることを目的としてmax-IMTは頸動脈超音波検査画像解析ソフトIntimaScopeにより計測した。

実施にあたっては国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果及びD. 考察

日本人HIV感染者412名（男性405名、女性7名 20-75歳 平均年齢45.1歳）が対象となった。動脈硬化の有病率は36.4%であり、その割合は年齢とともに増加傾向であった（図1）。また有する動脈硬化危険因子数の増加によりmax-IMTの肥厚がみられた（図2）。抗HIV薬とmax-IMTの関連はみられなかった。max-IMTと炎症マーカーの相関は高感度CRP（ $r=0.208$ $p<0.05$ ）でみられ、ICAM-1（ $r=0.040$ $p=0.415$ ）、VCAM-1（ $r=0.057$ $p=0.249$ ）ではみられなかった。動脈硬化リスク項目のロジスティック回帰分析では（図3）年齢、高血圧、糖尿病、喫煙といった古典的な心血管危険因子のほか、CD4数低値（nadir CD4<200）が動脈硬化のリスク因子となり得ることが示唆された。

E. 結論

日本人HIV感染者においては、古典的な心血管危険因子のほか、CD4数低値が動脈硬化のリスク因子となり得ることが示唆された。日本人HIV感染者の動脈硬化の対策としては、古典的な心血管危険因子のコントロールの他、重度の免疫不全状態にならないよう早期に抗HIV薬を開始することが挙げられる。

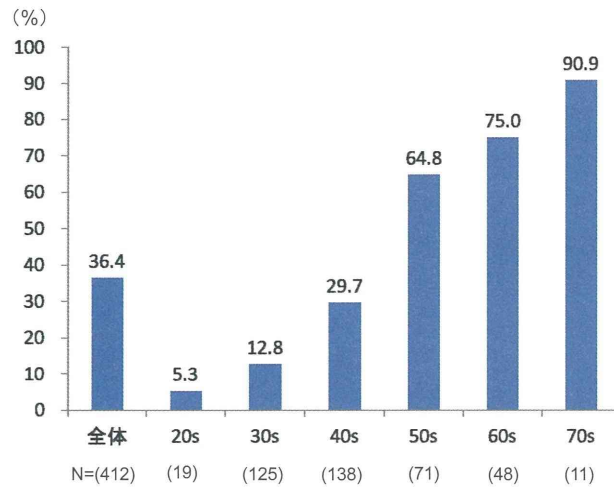


図1 年代別動脈硬化症の有病率

Risk factor 数*	n	max-cIMT 平均 (mm)	平均年齢
0	39	0.78 ± 0.22	37.9 ± 1.2
1	134	0.85 ± 0.12	40.8 ± 0.7
2	125	0.90 ± 0.17	45.6 ± 0.9
3	61	0.97 ± 0.46	47.6 ± 1.1
4	37	1.08 ± 0.30	55.4 ± 1.8
5	14	1.20 ± 0.50	62.0 ± 2.7
6	2	1.04 ± 0.05	52.0 ± 15.0

*高血圧、脂質異常症、糖尿病、CKD、喫煙、肥満、血管病の既往歴、年齢(65歳以上)

図2 動脈硬化のrisk factor数とmax-cIMT

	オッズ比	有意確率	95% 信頼区間	
			下限	上限
年齢(65歳以上)	8.468	.001	2.344	30.593
高血圧	3.396	.000	2.000	5.767
肥満(BMI>25)	.436	.004	.248	.767
脂質異常症	1.332	.226	.837	2.118
糖尿病	3.211	.012	1.286	8.015
喫煙 BI*>600	2.880	.001	1.540	5.385
ART暴露	.881	.753	.399	1.946
nadir CD4数 <200	1.946	.009	1.181	3.207

* BI: Brinkman INDEX

図3 動脈硬化リスク項目のロジスティック回帰分析

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 本田元人. HIV感染者における動脈硬化症と炎症マーカー. 第27回日本エイズ学会、2013、熊本.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

新規薬剤の臨床効果の解析

研究分担者

塚田 訓久

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
医療情報室長

研究要旨

エルビテグラビル/コビスタット/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシル fumarate 配合錠 (STB) の使用成績と有害事象について後方視的解析を行った。初回治療例、他剤からの変更例のいずれにおいても治療成績は良好であった。治療開始後4週以内に腎障害がみられたが、観察期間中のさらなる進行はみられなかった。テノホビルを含む治療からの変更例においては、初回治療例と比較して腎障害の進行は軽度であった。

A. 研究目的

新規抗HIV薬、あるいはこれを用いた有害事象軽減のための新しい組み合わせに関する臨床試験のほとんどが海外で行われており、日本人における有効性・安全性のデータは少ない。本研究は、新規薬剤を用いた治療の日本人における有効性・安全性の検証を目的として行う。

B. 研究方法

本年度は、2013年8月に本邦で発売されたエルビテグラビル/コビスタット/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシル fumarate 配合錠 (スタリビルド® 配合錠：以下STB) の使用成績と有害事象について検討を行った。国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センターにおいてSTBを含む多剤併用療法を行ったHIV感染者における薬剤選択理由・ウイルス学的効果・有害事象を、診療録を用いて後方視的に解析した。

(倫理面への配慮)

研究結果の公表にあたっては個人を特定できる情報を含めない。

C. 研究結果

2013年12月末日までに当センターでSTB内服を開始した症例は68例 (男性67、女性1) であった。治療既往による内訳では、28症例が初回治療、40例が他剤からの変更であった。他剤からの変更例におけるSTB投与開始時点のHIV-RNA量は、全例200 copies/mL以下 (うち31例では20 copies/mL未満) であった。

他剤からの変更例における主な変更理由は「1日1回1錠の薬剤への変更希望」であり、その他の主な理由は担当医判断 (脂質異常症の改善への期待、消化器症状軽減、EFV内服と関連した精神神経症状、ATVと関連した黄疸、骨粗鬆症) であった。STB内服開始後の観察期間は 119.6 ± 60.8 日 (範囲3-238日、中央値111日) であった (表1)。

初回治療例、他剤からの変更例のいずれにおいても、治療成績は良好であった。初回治療例の血中HIV-RNA量は、治療開始後4週以内に全例で400 copies/mL未満となり、さらに24週時点で全例で200 copies/mL未満となった (図1)。

有害事象に関しては、腹部膨満感や頭痛の訴えが一部でみられたが、おおむね軽微であった。プロテアーゼ阻害薬を含む組み合わせで下痢症状が見られていた例の多くで、症状の改善がみられた。

腎障害に関しては、初回治療例ではSTB投与開始2～4週のe-GFRが有意に ($p < 0.001$) 低下したが、

以後の進行はみられなかった。テノホビルとプロテアーゼ阻害薬（TDF+PI）の組み合わせからの変更例においても変更後2～4週で同様にe-GFRが有意に低下した（ $p<0.01$ ）が、低下の度合いはnaïve例より小さかった（ $p<0.01$ ）（図2）。

投与中止例は2例であり、中止理由は「嘔気・胸が痛くなる感じ（ $n=1$, day 152）」「嘔吐・下痢

（ $n=1$, day 3）」であった。ウイルス学的失敗による中止例は観察期間内にはみられなかった。

D. 考察

STBは「1日1回1錠」で治療可能な抗HIV薬として日本では初めて承認された薬剤である。STBは現時点では初回治療症例を対象にのみ承認されている

表1 STBへの変更例の変更前レジメンの内訳

nRTI+NNRTI	TDF/FTC/EFV (1)
nRTI+PI	TDF/FTC/DRVr (20), TDF/FTC/LPVr (3) TDF/FTC/FPVr (4), TDF/FTC/ATVr (1) TDF/3TC/NFV (1) ABC/3TC/DRVr (4), ABC/3TC/LPVr (2)
nRTI+INSTI	TDF/FTC/RAL (3), ABC/3TC/RAL (1)

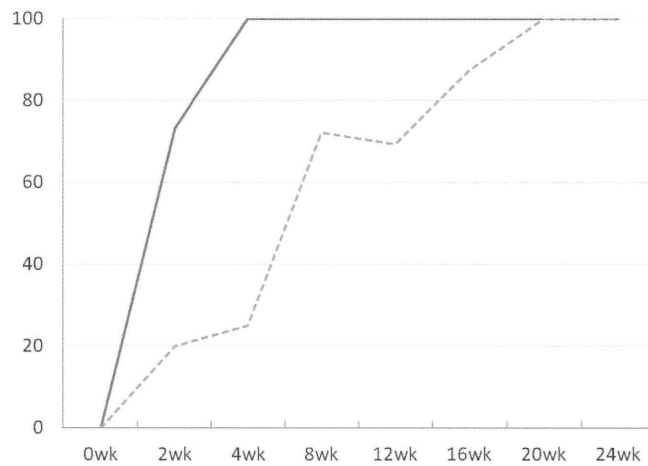


図1 血中HIV-RNAが抑制されている割合 (%)
(初回治療例、実線：<400/mL, 破線：<20/mL)

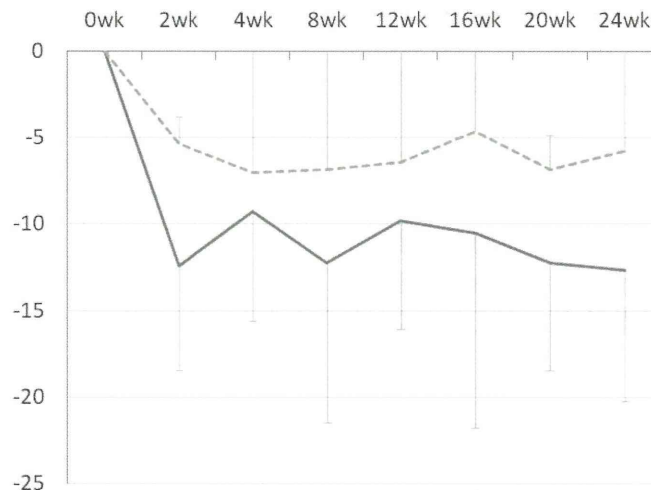


図2 STB投与開始後のe-GFR(mL/min)の推移
(実線：初回治療例、破線：TDF+PIからの変更例)

が、既に治療中の症例においても服用錠剤数を軽減できる本剤への変更希望の表明がしばしばみられる。またSTBは脂質異常症や耐糖能異常を惹起しにくく、特にプロテアーゼ阻害薬による治療を受けている糖脂質代謝異常合併症例においては、変更による医学的利益も期待される。STBの成分として含まれるテノホビルは腎障害を惹起する薬剤であり、添付文書には「投与開始時にクレアチンクリアランスが70 mL/min以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチンクリアランスが50 mL/min未満に低下した場合には本剤の投与を中止すること」が明記されているが、もともとテノホビルを含む抗HIV薬の組み合わせからSTBへの変更により腎障害がさらに進行するかは不明であった。

今回の検討により、テノホビルとプロテアーゼ阻害薬を含む抗HIV薬の組み合わせからSTBに変更した際にも変更初期に血清クレアチニン値のわずかな上昇がみられるが、その程度は初回治療例より小さく、また（症例数は少なく24週と短い観察期間ではあるが）経時的な進行もみられないことが確認された。プロテアーゼ阻害薬とテノホビルを含む抗HIV療法を受けている例ではクレアチンクリアランスが70 mL/minを下回っている場合も稀ではないが、このような例でも治療上の必要性に応じたSTBへの変更は必ずしも不可能ではないと考えられる。またSTBに含まれるコピシタットの直接作用として腎障害とは無関係に血清クレアチニンが上昇することが知られており、テノホビルを含む組み合わせからの変更例における初期の血清クレアチニン上昇はこれを反映している可能性がある。シスタチンCなど血清クレアチニン以外の指標を用いたさらなる検討が必要と考えられる。

E. 結論

STBは服薬が簡便な薬剤であり、初回治療例、抗HIV療法により安定した状態にある例のいずれにおいても有用な薬剤と考えられた。最も問題となる腎障害についても、クレアチンクリアランスが70 mL/min未満の状態での変更例も含め今回の解析期間においては重篤なものはみられなかったが、これは導入初期の慎重な症例選択の結果である可能性もある。今後STBが選択される機会はさらに増加すると考えられ、治療効果および有害事象に関してさらなる追跡が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 塚田訓久、渦永博之、水島大輔、西島 健、青木孝弘、木内 英、本田元人、矢崎博久、田沼順子、照屋勝治、菊池 嘉、岡 慎一、当センターにおけるRilpivirineの使用成績、第87回日本感染症学会学術講演会、2013年6月、横浜。
- 2) 塚田訓久、HIV感染症治療の長期化と診療上の問題点、第87回日本感染症学会学術講演会、2013年6月、横浜。
- 3) 塚田訓久、水島大輔、西島 健、青木孝弘、木内英、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、照屋勝治、渦永博之、菊池 嘉、岡 慎一、当センターにおける初回抗HIV療法の動向、日本エイズ学会、2013年11月、熊本。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

刊行物一覧

平成25年度 研究業績リスト

研究代表者 瀧永 博之 (研究分担者 塚田 訓久、本田 元人含む)

1. Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Takano M, Ogane M, Ikeda K, and Oka S. High Prevalence of Illicit Drug Use in Men Who Have Sex with Men with HIV-1 Infection in Japan. *PLoS One* 8(12): e81960, 2013.
2. Mizushima D, Tanuma J, Kanaya F, Nishijima T, Gatanaga H, Lam NT, Dung NT, Kinh NV, Kikuchi Y, and Oka S. WHO antiretroviral therapy guidelines 2010 and impact of tenofovir on chronic kidney disease in Vietnamese HIV-infected patients. *PLoS One* 8 (11): e79885, 2013.
3. Nishijima T, Hamada Y, Watanabe K, Komatsu H, Kinai E, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Ritonavir-boosted darunavir is rarely associated with nephrolithiasis compared with ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *PLoS One* 8(10): e77268, 2013.
4. Watanabe K, Murakoshi H, Tamura Y, Koyanagi M, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, and Takiguchi M. Identification of cross-clade CTL epitopes in HIV-1 clade A/E-infected individuals by using the clade B overlapping peptides. *Microbes Infect* 15(13): 874-86, 2013.
5. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Endo T, Horiba M, Koga M, Naito T, Itoda I, Tei M, Fujii T, Takada K, Yamamoto M, Miyakawa T, Tanabe Y, Mitsuya H, and Oka S; SPARE study team. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One* 8(8): e73639, 2013.
6. Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Takano M, Ogane M, Ikeda K, and Oka S. Illicit drug use is a significant risk factor for loss to follow up in patients with HIV-1 infection at a large urban HIV clinic in Tokyo. *PLoS One* 8(8): e72310, 2013.
7. Tanuma J, Sano K, Teruya K, Watanabe K, Aoki T, Honda H, Yazaki H, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Pharmacokinetics of rifabutin in Japanese HIV-infected patients with or without antiretroviral therapy. *PLoS One* 8(8): e70611, 2013.
8. Tsuchiya K, Ode H, Hayashida T, Kakizawa J, Sato H, Oka S, and Gatanaga H. Arginine insertion and loss of N-linked glycosylation site in HIV-1 envelope V3 region confer CXCR4-tropism. *Sci Rep* 3: 2389, 2013.
9. Iijima K, Okudaira N, Tamura M, Doi A, Saito Y, Shimura M, Goto M, Matsunaga A, Kawamura YI, Otsubo T, Dohi T, Hoshino S, Kano S, Hagiwara S, Tanuma J, Gatanaga H, Baba M, Iguchi T, Yanagita M, Oka S, Okamura T, and Ishizaka Y. Viral protein R of human immunodeficiency virus type-1 induces retrotransposition of long interspersed element-1. *Retrovirology* 10: 83, 2013.
10. Hamada Y, Nagata N, Shimbo T, Igari T, Nakashima R, Asayama N, Nishimura S, Yazaki H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Akiyama J, Ohmagari N, Uemura N, and Oka S. Assessment of antigenemia assay for the diagnosis of cytomegalovirus gastrointestinal diseases in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 27(7): 387-91, 2013.

11. Motozono C, Miles JJ, Hasan Z, Gatanaga H, Meribe SC, Price DA, Oka S, Sewell AK, and Ueno T. CD8(+) T cell cross-reactivity profiles and HIV-1 immune escape towards an HLA-B35-restricted immunodominant Nef epitope. *PLoS One* 8(6): e66152, 2013.
12. Gatanaga H, Murakoshi H, Hachiya A, Hayashida T, Chikata T, Ode H, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, and Oka S. Naturally selected rilpivirine-resistant HIV-1 variants by host cellular immunity. *Clin Infect Dis* 57(7): 1051-1055, 2013.
13. Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, and Oka S. Preemptive Therapy Prevents Cytomegalovirus End-Organ Disease in Treatment-Naïve Patients with Advanced HIV-1 Infection in the HAART Era *PLoS One* 8(5): e65348, 2013.
14. Nishijima T, Komatsu H, Teruya K, Tanuma J, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Once-daily darunavir/ritonavir and abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve patients with a baseline viral load of more than 100000copies/ml. *AIDS* 27(5): 839-42, 2013.
15. Yanagisawa K, Tanuma J, Hagiwara S, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Epstein-Barr viral load in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker of central nervous system involvement of AIDS-related lymphoma. *Intern Med* 52(9): 955-959, 2013.
16. Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komatsu H, Gatanaga H, Kikuchi Y, Endo T, Horiba M, Kaneda S, Uchiumi H, Koibuchi T, Naito T, Yoshida M, Tachikawa N, Ueda M, Yokomaku Y, Fujii T, Higasa S, Takada K, Yamamoto M, Matsushita S, Tateyama M, Tanabe Y, Mitsuya H, and Oka S; Epzicom-Truvada study team. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine with atazanavir/ritonavir for treatment-naïve Japanese patients with HIV-1 infection: a randomized multicenter trial. *Intern Med* 52(7): 735-44, 2013.
17. Shindo T, Nishijima T, Teruya K, Mizushima D, Gatanaga H, and Oka S. Combination of high-dose dexamethasone and antiretroviral therapy rapidly improved and induced long-term remission of HIV-related thrombocytopenic purpura. *J Infect Chemother* 19(6): 1170-1172, 2013.
18. Gatanaga H, Hayashida T, Tanuma J, and Oka S. Prophylactic effect of antiretroviral therapy on hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis* 56(12): 1812-1819, 2013.
19. Lee JH, Hachiya A, Shin SK, Lee J, Gatanaga H, Oka S, Kirby KA, Ong YT, Sarafianos SG, Folk WR, Yoo W, Hong SP, and Kim SO. Restriction fragment mass polymorphism (RFMP) analysis based on MALDI-TOF mass spectrometry for detecting antiretroviral resistance in HIV-1 infected patients. *Clin Microbiol Infect* 19(6): E263-270, 2013.
20. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Takano M, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Urinary beta-2 microglobulin and alpha-1 microglobulin are useful screening markers for tenofovir-induced kidney tubulopathy in patients with HIV-1 infection: a diagnostic accuracy study. *J Infect Chemother* 19(5): 850-857, 2013.
21. Hamada Y, Nagata N, Honda H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Idiopathic oropharyngeal and esophageal ulcers related to HIV infection successfully treated with antiretroviral therapy alone. *Intern Med* 52(3): 393-395, 2013.

22. Yagita Y, Kuse N, Kuroki K, Gatanaga H, Carlson JM, Chikata T, Brumme ZL, Murakoshi H, Akahoshi T, Pfeifer N, Mallal S, John M, Ose T, Matsubara H, Kanda R, Fukunaga Y, Honda K, Kawashima Y, Ariumi Y, Oka S, Maenaka K, and Takiguchi M. Distinct HIV-1 escape patterns selected by cytotoxic T cells with identical epitope specificity. *J Virol* 87(4): 2253-2263, 2013.

研究分担者

太田 康男

1. Koga I, Yoshino Y, Kitazawa T, Kurahashi I, and Ota Y. Prevalence and risk factors for loss of bone mineral density in male Japanese patients with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 62: e25-27, 2013.
2. Abe K, Yamamoto T, Ishii T, Kuyama Y, Koga I, and Ota Y. Duodenal Mycobacterium genavense infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Endoscopy* 45 S2 : e27-28, 2013.
3. Yoshino Y, Kitazawa T, Ikeda M, Tatsuno K, Yanagimoto S, Okugawa S, Yotsuyanagi H, and Ota Y. Clostridium difficile flagellin stimulates toll-like receptor 5, and toxin B promotes flagellin-induced chemokine production via TLR5. *Life Sci* 92: 211-217, 2013.
4. Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, Ota Y, and Yotsuyanagi H. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value. *Intern Med* 52: 1487-1493, 2013.
5. Kitazawa T, Yoshino Y, Koga I, Isono A, Yamamoto T, Kuyama Y, and Ota Y. Incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in patients using proton pump inhibitors: A Japanese study. *Open J Gastroenterol* 3: 276-280, 2013.

杉浦 互

1. Nishizawa M, Hattori J, Shiino T, Matano T, Heneine W, Johnson JA, and Sugiura W. Highly-Sensitive Allele-Specific PCR Testing Identifies a Greater Prevalence of Transmitted HIV Drug Resistance in Japan. *PLoS One* 8(12): e83150, 2013.
2. Shibata M, Takahashi M, Yoshino M, Kuwahara T, Nomura T, Yokomaku Y, and Sugiura W. Development and application of a simple LC-MS method for the determination of plasma rilpivirine (TMC-278) concentrations. *JMI* 60(1-2): 35-40, 2013.
3. Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE, and Akari H. TRIM5 genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol* 94(Pt 6): 1318-1324, 2013.
4. Nii-Trebi NI, Ibe S, Barnor JS, Ishikawa K, Brandful JA, Ofori SB, Yamaoka S, Ampofo WK, and Sugiura W. HIV-1 Drug-Resistance Surveillance among Treatment-Experienced and -Naive Patients after the Implementation of Antiretroviral Therapy in Ghana. *PloS one* 8(8): e71972, 2013.
5. Katano H, Yokomaku Y, Fukumoto H, Kanno T, Nakayama T, Shingae A, Sugiura W, Ichikawa S, and Yasuoka A. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus among men who have sex with men in Japan. *J medical virol* 85(6): 1046-1052, 2013.

6. Jahanbakhsh F, Ibe S, Hattori J, Monavari SH, Matsuda M, Maejima M, Iwatani Y, Memarnejadian A, Keyvani H, Azadmanesh K, and Sugiura W. Molecular epidemiology of HIV type 1 infection in Iran: genomic evidence of CRF35_AD predominance and CRF01_AE infection among individuals associated with injection drug use. *AIDS Res Hum Retroviruses* 29(1): 198-203, 2013.
7. Jahanbakhsh F, Hattori J, Matsuda M, Ibe S, Monavari SH, Memarnejadian A, Aghasadeghi MR, Mostafavi E, Mohraz M, Jabbari H, Kamali K, Keyvani H, Azadmanesh K, and Sugiura W. Prevalence of transmitted HIV drug resistance in Iran between 2010 and 2011. *PloS one* 8(4): e61864, 2013.
8. Gatanaga H, Murakoshi H, Hachiya A, Hayashida T, Chikata T, Ode H, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, and Oka S. Naturally Selected Rilpivirine-Resistant HIV-1 Variants by Host Cellular Immunity. *Clin Infect Dis* 57(7): 1051-1055, 2013.
9. Kudoh A, Takahama S, Sawasaki T, Ode H, Yokoyama M, Okayama A, Ishikawa A, Miyakawa K, Matsunaga S, Kimura H, Sugiura W, Sato H, Hirano H, Ohno S, Yamamoto N and Ryo A. The phosphorylation of HIV-1 Gag by atypical protein kinase C facilitates viral infectivity by promoting Vpr incorporation into virions. *Retrovirology* 11(1): 9, 2014.

吉村 和久

1. Harada S, Yoshimura K, Yamaguchi A, Yusa K, and Matsushita S. Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. *J Gen Virol* 94: 933-943, 2013.
2. Kuwata T, Takaki K, Yoshimura K, Enomoto I, Wu F, Ourmanov KI, Hirsch VM, Yokoyama M, Sato H, and Matsushita S. Conformational Epitope Consisting of the V3 and V4 Loops as a Target for Potent and Broad Neutralization of Simian Immunodeficiency Viruses. *J Virol*, 87: 5424-5436, 2013.
3. Narumi T, Arai H, Yoshimura K, Harada S, Hirota Y, Ohashi N, Hashimoto C, Nomura W, Matsushita S, and Tamamura H. CD4 mimics as HIV entry inhibitors: lead optimization studies of the aromatic substituents. *Bioorg Med Chem* 21: 2518-2526, 2013.
4. Kuwata T, Takaki K, Enomoto I, Yoshimura K, and Matsushita S. Increased infectivity in human cells and resistance to antibody-mediated neutralization by truncation of the SIV gp41 cytoplasmic tail. *Front Microbiol Virol* 4: 1-7, 2013.
5. Hashimoto C, Narumi T, Otsuki H, Hirota Y, Arai H, Yoshimura K, Harada S, Ohashi N, Nomura W, Miura T, Igarashi T, Matsushita S, and Tamamura H. A CD4 mimic as an HIV entry inhibitor: Pharmacokinetics. *Bioorg Med Chem* 21: 7884-7889, 2013.
6. Otsuki H, Hishiki T, Miura T, Hashimoto C, Narumi T, Tamamura H, Yoshimura K, Matsushita S, and Igarashi T. Generation of a replication-competent simian-human immunodeficiency virus, the neutralisation sensitivity of which can be enhanced in the presence of a small molecule CD4 mimic. *J Gen Virol* 94: 2710-2716, 2013.

川村 龍吉

1. Matsuzawa T, Kawamura T, Ogawa Y, Takahashi M, Aoki R, Moriishi K, Koyanagi Y, Gatanaga H, Blauvelt A, and Shimada S. Oral administration of the CCR5 inhibitor, maraviroc, blocks HIV ex vivo infection of Langerhans cells within the epithelium. *J Invest Dermatol* 133(12): 2803-2805, 2013.
2. Aoki R, Kawamura T, Goshima F, Ogawa Y, Nakae S, Nakao A, Moriishi K, Nishiyama Y, and Shimada S. Mast cells play a key role in host defense against herpes simplex virus infection through TNF- α and IL-6 production. *J Invest Dermatol* 133(9): 2170-9, 2013.
3. Matsuzawa T, Kawamura T, Ogawa Y, Maeda K, Nakata H, Moriishi K, Koyanagi Y, Gatanaga H, Shimada S, and Mitsuya H. EFdA, a Reverse Transcriptase Inhibitor, Potently Blocks HIV-1 Ex Vivo Infection of Langerhans Cells within Epithelium. *J Invest Dermatol* 2014 in press

児玉 栄一

1. Izumi K, Kawaji K, Miyamoto F, Shimane K, Shimura K, Sakagami Y, Hattori T, Watanabe K, Oishi S, Fujii N, Matsuoka M, Kaku M, Sarafianos SG, and Kodama EN. Mechanism of Resistance to S138A Substituted Enfuvirtide and its Application to Peptide Design. *Int J Biochem Cell Biol* 45: 908-915, 2013.
2. Shimane K, Kawaji K, Miyamoto F, Oishi S, Watanabe K, Sakagami Y, Fujii N, Shimura K, Matsuoka M, Kaku M, Sarafianos SG, and Kodama E. HIV-1 resistance mechanism to an electrostatically constrained peptide fusion inhibitor that is active against T-20-resistant strains. *Antimicrob Agent Chemother* 57:4035-4038, 2013
3. Michailidis E, Ryan EM, Hachiya A, Kirby KA, Marchand B, Leslie MD, Huber AD, Ong YT, Jackson JC, Singh K, Kodama EN, Mitsuya H, Parniak MA and Sarafianos SG. Hypersusceptibility Mechanism of Tenofovir-Resistant HIV to EFdA. *Retrovirology* 10: 65 doi:10.1186/1742-4690-10-65, 2013
4. Hachiya A, Reeve A, Marchand B, Michailidis E, Ong Y, Kirby K, Leslie M, Oka S, Kodama E, Rohan L, Mitsuya H, Parniak M, and Sarafianos SG. Evaluation of combinations of 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine with clinically used antiretroviral drugs. *Antimicrob Agent Chemother* 57: 4554-4558, 2013.
5. Kirby KA, Michailidis E, Fetterly TL, Steinbach MA, Singh K, Marchand B, Leslie MD, Hagedorn AN, Kodama EN, Marquez VE, Hughes SH, Mitsuya H, Parniak MA, Sarafianos SG. Effects of substitutions at the 4' and 2' positions on the bioactivity of 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine. *Antimicrob Agent Chemother* 57:6254-6264, 2013.
6. Maeda K, Desai DV, Aoki M, Nakata H, Kodama EN, and Mitsuya H. Delayed emergence of HIV-1 variants resistant to 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine: comparative sequential passage study with lamivudine, tenofovir, emtricitabine and BMS-986001. *Antivir Ther* 19:179-89, 2014.
7. Miyamoto F and Kodama EN. Development of small molecule HIV-1 fusion inhibitors: linking Biology to Chemistry. *Curr Phar Des* 19:1827-1834, 2013.

横幕 能行

1. Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komatsu H, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, Endo T, Horiba M, Kaneda S, Uchiyama H, Koibuchi T, Naito T, Yoshida M, Tachikawa N, Ueda M, **Yokomaku Y**, Fujii T, Higasa S, Takada K, Yamamoto M, Matsushita S, Tateyama M, Tanabe Y, Mitsuya H, and Oka S. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine with atazanavir/ritonavir for treatment-naive Japanese patients with HIV-1 infection: a randomized multicenter trial. *Intern Med* 52(7): 735-744, 2013.
2. Shibata M, Takahashi M, Yoshino M, Kuwahara T, Nomura T, **Yokomaku Y**, and **Sugiura W**. Development and application of a simple LC-MS method for the determination of plasma rilpivirine (TMC-278) concentrations. *The journal of medical investigation : JMI* 60(1-2): 35-40, 2013.
3. Katano H, **Yokomaku Y**, Fukumoto H, Kanno T, Nakayama T, Shingae A, **Sugiura W**, Ichikawa S, and Yasuoka A. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus among men who have sex with men in Japan. *J med virol* 85(6): 1046-1052, 2013.

High Prevalence of Illicit Drug Use in Men Who Have Sex with Men with HIV-1 Infection in Japan

Takeshi Nishijima^{1,2}, Hiroyuki Gatanaga^{1,2*}, Hirokazu Komatsu³, Misao Takano¹, Miwa Ogane¹, Kazuko Ikeda¹, Shinichi Oka^{1,2}

1 AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan, **2** Center for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto, Japan, **3** Department of Community Care, Saku Central Hospital, Nagano, Japan

Abstract

Objective: To examine the prevalence of illicit drug use among men who have sex with men (MSM) with HIV-1 infection in Japan, where the life-time prevalence of illicit drug use in the general population is only 2.9%.

Design: A single-center cross-sectional study at a large HIV clinic in Tokyo, which treats approximately 15% of HIV-1 infected patients in Japan.

Methods: The prevalence of illicit drug use and the association of characteristics and social demographics of the patients with illicit drug use were examined. Patients who visited the clinic for the first time from 2005 to 2010 were enrolled. Relevant variables were collected using a structured interview and from the medical records. Multivariate logistic regression analyses were applied to estimate the odds of association of MSM over non-MSM HIV-infected patients with illicit drug use.

Results: 1,196 patients were enrolled. They were mostly Japanese men of relatively young age. Illicit drug use (including injection drugs) was reported by 35% of the patients (by 40% of MSM), and 4% were IDU while 5% were on methamphetamine. 2% of the population was arrested due to illicit drugs. MSM was significantly associated with illicit drug use (adjusted OR = 4.60; 95% CI, 2.88–7.36; $p < 0.01$). Subgroup analysis of the patients stratified by three age groups (≤ 30 , 31 to 40, and > 40) showed that the odds of association of MSM with illicit drug use was the strongest in the youngest age group (≤ 30 years: adjusted OR = 7.56; 95% CI, 2.86–20.0; $p < 0.01$), followed by the oldest (> 40 years: adjusted OR = 6.15; 95% CI, 2.40–15.8; $p < 0.01$), and the weakest in the group aged 31 to 40 (adjusted OR = 3.39; 95% CI, 1.73–6.63; $p < 0.01$).

Conclusions: The prevalence of illicit drug use is high among MSM patients with HIV-1 infection in Japan. Effective intervention for illicit drug use in this population is warranted.

Citation: Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Takano M, Ogane M, et al. (2013) High Prevalence of Illicit Drug Use in Men Who Have Sex with Men with HIV-1 Infection in Japan. PLoS ONE 8(12): e81960. doi:10.1371/journal.pone.0081960

Editor: Wenzhe Ho, Temple University School of Medicine, United States of America

Received: May 8, 2013; **Accepted:** October 18, 2013; **Published:** December 10, 2013

Copyright: © 2013 Nishijima et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by Grants-in Aid for AIDS research from the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare (H23-AIDS-001). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: hingatana@acc.ncgm.go.jp

Introduction

Illicit drug users, especially injection drug users (IDU), are at high risk of infection with HIV-1 [1,2]. They are one of the “difficult to reach” populations, especially with regard obtaining accurate prevalence data [3]. In Japan, the prevalence of illicit drug use in the general population is only 2.9% according to the 2009 Nationwide General Population Survey on Drug Use and Abuse [4,5] (<http://www.ncnp.go.jp/nimh/pdf/h21.pdf> in Japanese) (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/torikumi/dl/index-04.pdf> in Japanese). To our knowledge, however, no study has examined the prevalence of illicit drug use among patients with HIV-1 infection in Japan.

Among patients with HIV-1 infection, illicit drug use is associated with lower antiretroviral therapy (ART) uptake and inferior adherence [6–9], which leads to suboptimal treatment outcome, compared with patients with other risk categories [10–12]. The aim of the present study was to examine the prevalence

of illicit drug use in patients with HIV-1 infection and its association with characteristics of the patients in Japan, in order to establish effective intervention strategies.

Methods

Ethics Statement

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan. The Committee waived a written informed consent, because this study only used data of patients from routine clinical practice. However, at our clinic each patient provided a written informed consent for the clinical and laboratory data to be used and published for research purposes [13]. We conducted this study according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

Study design

This study was designed and reported according to the recommendations of Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) statement [14]. We performed a single center cross-sectional study of patients with HIV-1 infection to examine the prevalence of illicit drug according to patient characteristics including sexual orientation, primarily focusing on men who have sex with men (MSM). Illicit drugs were defined as legally prohibited substances in Japan; They included amyl nitrite and 5-methoxy-diisopropyltryptamine, which became prohibited by law in 2006 and 2005, respectively, in Japan [15]. This study was conducted at the AIDS Clinical Center, Tokyo. Our facility is one of the largest clinics for HIV care in Japan with more than 3,300 registered patients [13]. Considering that the total reported number of patients with HIV-1 infection is 21,415 by the end of 2011, this clinic treats approximately 15% of the HIV-1 infected patients in Japan (http://api-net.jfap.or.jp/status/2011/11nenpo/hyo_02.pdf, in Japanese).

Study Subjects

The study population comprised patients with HIV-1 infection, aged >17 years, who visited our clinic for the first time from January 1, 2005 to August 31, 2010. The following exclusion criteria were applied; 1) those who visited the clinic for a second opinion, 2) those referred to other facilities on their first or second visit. These patients were excluded because the structured interview on social demographics was often not conducted in these patients, 3) patients infected through contaminated blood products (e.g. hemophiliacs) and mother to child transmission, and 4) patients who refused to be included in the study.

Measurements

Variables were collected through a structured interview conducted at the first visit as part of routine clinical practice by the nurses specializing at the HIV outpatient care. The interview by these “coordinator nurses” included the following variables: history of illicit drug use and injection drug use (and their types if available), perceived route of transmission, sexual orientation (men were asked whether they have sex with men), history of gay bathhouse use (if MSM), working status, and living status (alone or with someone else) [16]. Because interviews could potentially underestimate the prevalence of illicit drug use, we also searched the medical records for information on illicit drug use and related variables covering the period from the first visit to December 2012. Data of age, sex, ethnicity, current treatment status for HIV infection, and history of AIDS (defined as history of or concurrent 23 AIDS-defining diseases set by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare) were obtained from the medical records (<http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2012.pdf> in Japanese). The laboratory data of CD4 cell count, HIV-1 viral load, hepatitis C antibody on the first visit were also collected, and when these tests were not conducted on that day, data within three months from the first visit were used.

Statistical analysis

Patients’ characteristics and social demographics were compared between MSM and non-MSM groups by the Student’s *t*-test for continuous variables and by either the χ^2 test or Fisher’s exact test for categorical variables. Logistic regression analysis was used to estimate the odds of association of MSM, relative to non-MSM, with illicit drug use. The odds of association of each basic demographics, baseline laboratory data, and other medical conditions listed above was also estimated with univariate analysis.

To estimate the odds of association of MSM over non-MSM with illicit drug use, we conducted multivariate logistic regression analysis adjusted by age and ethnicity. Age and ethnicity (Japanese) were selected among four variables with *p* value <0.05 in univariate analysis, because age is a basic demographic and the literature had reported that population/ethnicity can affect the prevalence of illicit drug use [17]. The two variables; “ART” and “history of AIDS” were not included because they were not considered to be related to illicit drug use.

To estimate the odds of association of different age categories with illicit drug use, we divided the group into three age subgroups: ≤ 30 , 31 to 40, and >40 years. Then, the above-mentioned multivariate analysis was conducted for each subgroup.

Statistical significance was defined at two-sided *p* value of <0.05. We used odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) to estimate the odds of association of each variable with illicit drug use. All statistical analyses were performed with The Statistical Package for Social Sciences ver. 20.0 (SPSS, Chicago, IL).

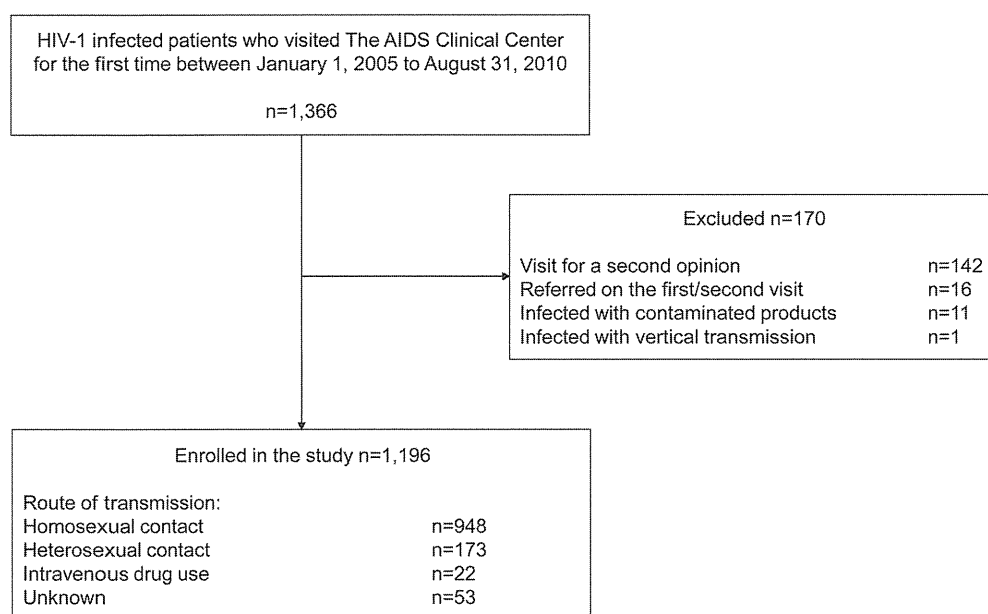
Results

During the study period, 1,366 patients with HIV-1 infection visited the AIDS Clinical Center for the first time, and 170 patients were excluded from the analysis based on the above-mentioned exclusion criteria (Figure 1). For the 1,196 patients included in the study, the perceived route of transmission was male-to-male sexual contact in 948 (79%), heterosexual contact in 173 (14%), IDU in 22 (2%), and unknown in 53 (4%). The majority of the study patients were relatively young Japanese men with a median age of 36 years. Most patients were ART-naïve, with a median CD4 count of 245/ μ l (Table 1).

Among the 1,196 patients, 415 (35%) had used or were illicit drug users, and 53 (4%) were IDUs while 63 (5%) reported using methamphetamine. With regard to social history, 27 (2%) had been detained or arrested due to possession or use of illicit drugs (Table 1). Among the illicit drugs used, amyl nitrite and 5-methoxy-diisopropyltryptamine were the most commonly named by the patients. 3,4-methylenedioxymethamphetamine, cannabis, heroin, cocaine, and opium were also mentioned (numbers not counted except for methamphetamine).

Of the 1,196 patients, 973 (81%) were MSM regardless of the perceived route of transmission (e.g., if a patient considered to have been infected with HIV-1 through injection drug use and was MSM, he was classified as MSM in Table 1). Compared with non-MSM patients, MSM were significantly younger and more likely to be Japanese. MSM patients were more likely to have experienced illicit drugs [392 (40%)] than non-MSM [23 (10%), *p*<0.01], and have used methamphetamine [57 (6%) versus 6 (3%), *p*=0.07], and to have been arrested/detained due to illicit drug use/possession [(26 (3%) versus 1 (0.4%), *p*=0.04) (Table 1). There was no difference in the percentage of IDUs among the MSM and non-MSM groups [44 (5%) versus 9 (4%), *p*=0.73]. The CD4 count of MSM patients tended to be higher, and MSM were less likely to present with AIDS than non-MSM, although HIV viral load of MSM was significantly higher than that of non-MSM. MSM were more likely to have a job and be living alone. Further analysis showed that 47% of MSM patients used a gay bathhouse, and among them, the prevalence of illicit drug use was higher (49%) than all MSM (40%). The prevalence of illicit drug use was even higher in MSM aged ≤ 30 years (52%).

Univariate analysis showed a significant relationship between MSM and illicit drug use (OR = 5.87; 95% CI, 3.74–9.20; *p*<0.01) (Table 2, Model 1). Furthermore, younger age, being

**Figure 1. Patient enrollment.**

doi:10.1371/journal.pone.0081960.g001

Table 1. Baseline characteristics of total study patients, MSM, and non-MSM.

	Total (n = 1,196)	MSM (n = 973)	Non-MSM (n = 223)	P value
Sex (male), n (%)	1,114 (93)	973 (100)	152 (63)	<0.01
Age (years) [†]	36 (29–43)	35 (29–42)	38 (31–47)	<0.01
History of illicit drug use, n (%)	415 (35)	392 (40)	23 (10)	<0.01
Injection drug use, n (%)	53 (4)	44 (5)	9 (4)	0.73
Methamphetamine use, n (%)	63 (5)	57 (6)	6 (3)	0.07
Arrested due to illicit drugs, n (%)	27 (2)	26 (3)	1 (0.4)	0.04
History of gay bathhouse use, n (%)	Not applicable	461 (47)		
Ethnicity, n (%) ^a				
Japanese	1058 (89)	906 (93)	152 (68)	<0.01
Asian	70 (6)	29 (3)	41 (18)	
White	27 (2)	26 (3)	1 (0.4)	
Black	26 (2)	2 (0.2)	24 (11)	
Latino	12 (1)	7 (1)	5 (2)	
Working status, n (%) ^b				
Without job	226 (19)	163 (17)	63 (28)	<0.01
Working	902 (75)	763 (78)	139 (63)	
Student	56 (5)	47 (5)	9 (4)	
Housewife	11 (1)	0	11 (5)	
Living alone, n (%) ^c	530 (44)	475 (49)	55 (25)	<0.01
CD4 count (/μl) ^{†d}	245 (101–379)	252 (114–380)	207 (50–379)	0.08
HIV-1 viral load (log ₁₀ /ml) ^{†e}	4.60 (3.91–5.20)	4.64 (3.94–5.20)	4.43 (3.26–5.08)	<0.01
On antiretroviral therapy, n (%)	120 (10)	85 (9)	35 (16)	<0.01
History of AIDS, n (%)	321 (27)	247 (25)	74 (33)	0.02
Positive HCV antibody, n (%)	38 (3)	19 (2)	19 (9)	<0.01

[†]median (interquartile range).Data of ^athree, ^bone, ^cfifteen, ^dtwo, and ^efour patients were not available (missing).

doi:10.1371/journal.pone.0081960.t001