

フリー性と感染ネットワークの形状は、MSM コミュニティにおいてごく少数の感染者が HIV のコミュニティ内流行に大きく寄与していることを示している。感染ネットワークはさらに、HIV はまず地域内の MSM コミュニティに広がったあと、こうした感染寄与の大きな感染者を仲介して他の地域に伝播していくことを描き出した。日本全体へのサブタイプ B ウイルスの拡散の防止という観点からは、このような感染者を見つけ出して感染早期に治療を開始する (TasP) 等の対策を取ることで、予防効率を上げることが可能と考えられる。具体的には、図 10 に示したような薬剤耐性遺伝子解析のデータを医療現場で入力することで、現場で患者の再感染リスクを調べられるシステムを立ち上げることで、医療機関自体が地域の感染予防を行うような案が考えられる。他の地域への伝播を仲介する感染者は、必ずしも他者に伝播させやすい感染者とは限らないが、同様の解析で度数中心性のような他者への易伝播性の指標も出力可能であるため、両方を提示するのがいいだろう。こうした対策には、個人情報の問題や感染者本人の意思の問題など、主に倫理面で難点が多いことは認めざるを得ない。また、解析を行うための感染クラスタ同定用の基礎データも、まだ不足している可能性がある。今後は、研究班で行っている

サーベイランス体制を充実させ、感染クラスタの基礎データを積み重ねる一方で、MSM コミュニティの現場や社会学系の研究者の意見も聞いて対策のあるべき姿を模索したい。

E. 結論

- 薬剤耐性サーベイランスの塩基配列データからサブタイプ B の感染クラスタを 312 個同定した
- 感染クラスタの大半は MSM を主体に感染を広げていた
- 感染クラスタではごく少数の感染者が HIV 流行に大きな寄与をしている可能性があった
- MSM 集団において、HIV はまず地域コミュニティに広がる傾向があり、他の地域への伝播を仲介する傾向の高い感染者が存在した
- 他の地域への伝播を仲介する感染者は、必ずしも他者に伝播させやすい感染者とは限らなかった

<参考文献>

Little SJ, Pond SLK, Anderson CM, Young JA, Wertheim JO, et al. (2014) Using HIV Networks to Inform Real Time Prevention Interventions. PLoS ONE 9(6): e98443. doi:10.1371/journal.pone.0098443

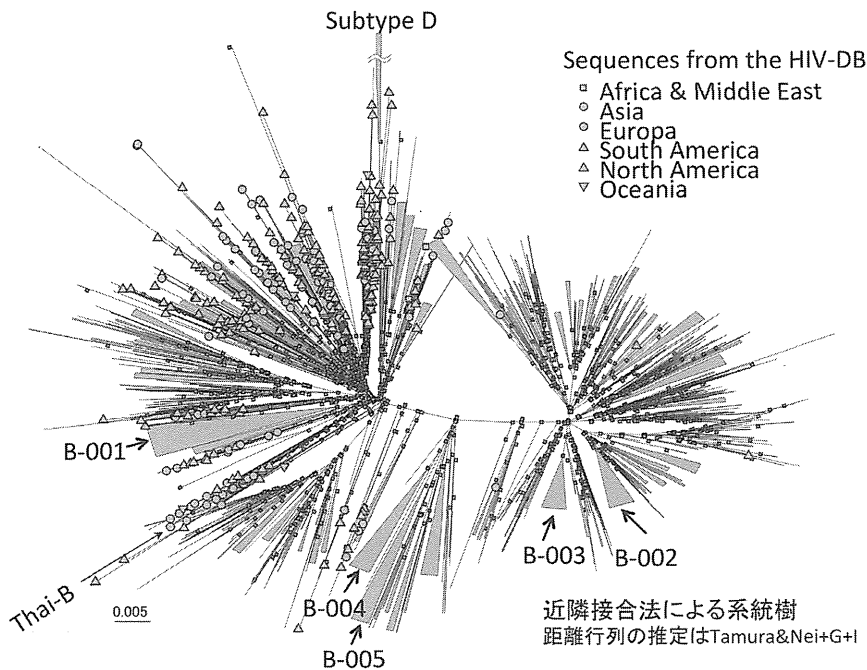


図 3 サブタイプ B の 4,398 配列の近隣接合法による系統樹における 312 個の感染クラスタの分布

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 原著論文

1. Shiino T, Hattori J, Gatanaga H, Yoshida S, Kondo M, Sadamasu K, Watanabe D, Morih H, Minami R, Sugiura W, on behalf of the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Phylodynamic analysis reveals CRF01_AE dissemination between Japan and neighboring Asian countries and the role of intravenous drug use in transmission. PLoS ONE 9(7): e102633. doi:10.1371/journal.pone.0102633.

2) 学会発表

1. Shiino T, Sadamasu K, Hattori J, Nagashima M, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W. Large MSM Group and Local Heterosexual Transmission Are Major Concerns in the HIV Epidemic in Japan. CROI2014 March 3-6:2014. Boston, Massachusetts

2. CRF01_AE and Subtype B Transmission Networks Cross Over; A New AE-B Recombinant Emerges in Japan. Masumi Hosaka¹, Seiichiro Fujisaki², Junko Hattori¹, Teiichiro Shiino², Atsuko Hachiya¹, Masakazu Matsuda¹, Yasumasa Iwatani^{1,3}, Yoshiyuki Yokomaku¹,

Wataru Sugiura CROI2014 March 3-6, 2014 Boston, Massachusetts

3. Shiino T, Sadamasu K, Nagashima M, Hattori J, Hachiya A, Sugiura W. Phylodynamic analysis of HIV-1 subtype B population in Japan: Identification of large transmission clusters and their network structure. 9th International Workshop on HIV Transmission 25-26: October 2014. Cape Town, South Africa

4. 椎野禎一郎、服部純子、瀧永博之、吉田 繁、石ヶ坪良明、近藤真規子、貞升健志、横幕能行、古賀道子、上田幹夫、田邊嘉也、渡邊 大、森 治代、南 留美、健山正男、杉浦互、日本薬剤耐性 HIV 調査研究グループ. 国内感染者集団の大規模塩基配列解析 5 : MSM コミュニティへのサブタイプ B 感染の動態. 第 28 回日本エイズ学会学術集会総会. 2014 年 12 月. 大阪

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

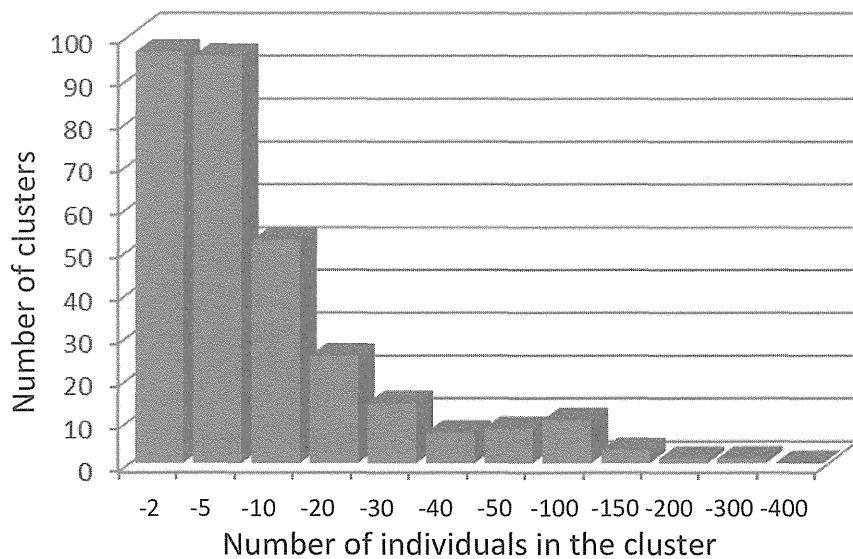


図4 感染クラスタのサイズ分布

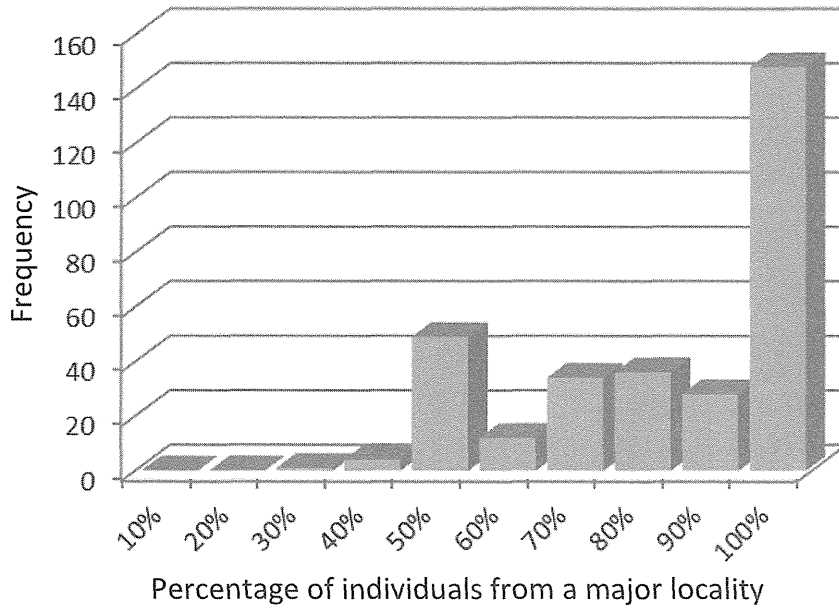


図5 感染クラスタ内の感染者の最も多い出身地の全体に対する割合

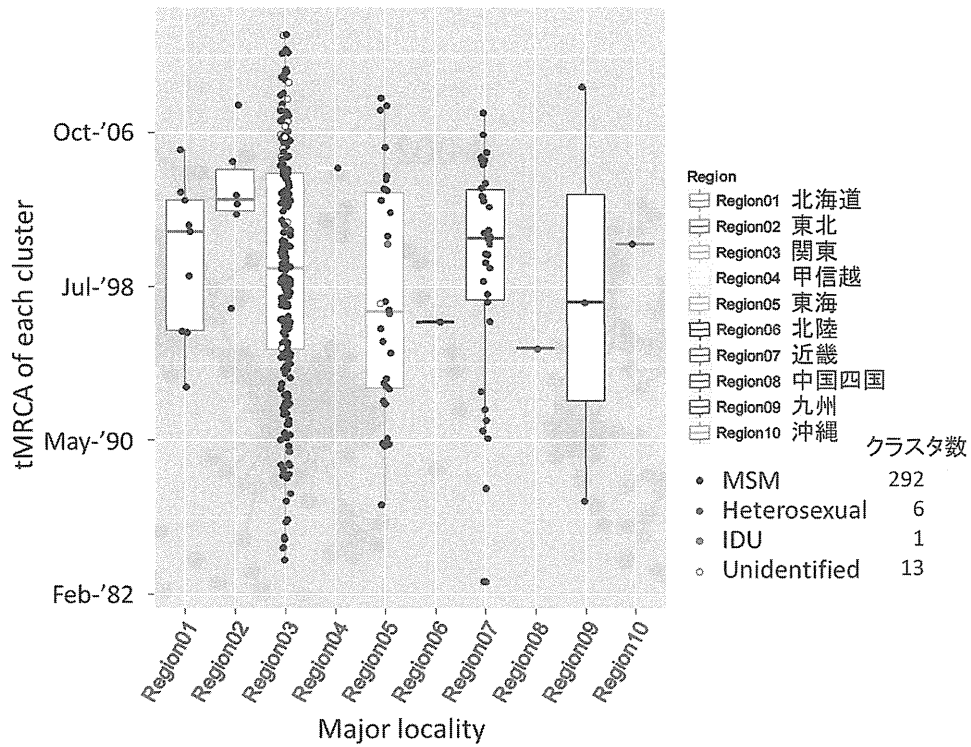


図6 感染クラスタの多くは90年代後半にMSMに広がった

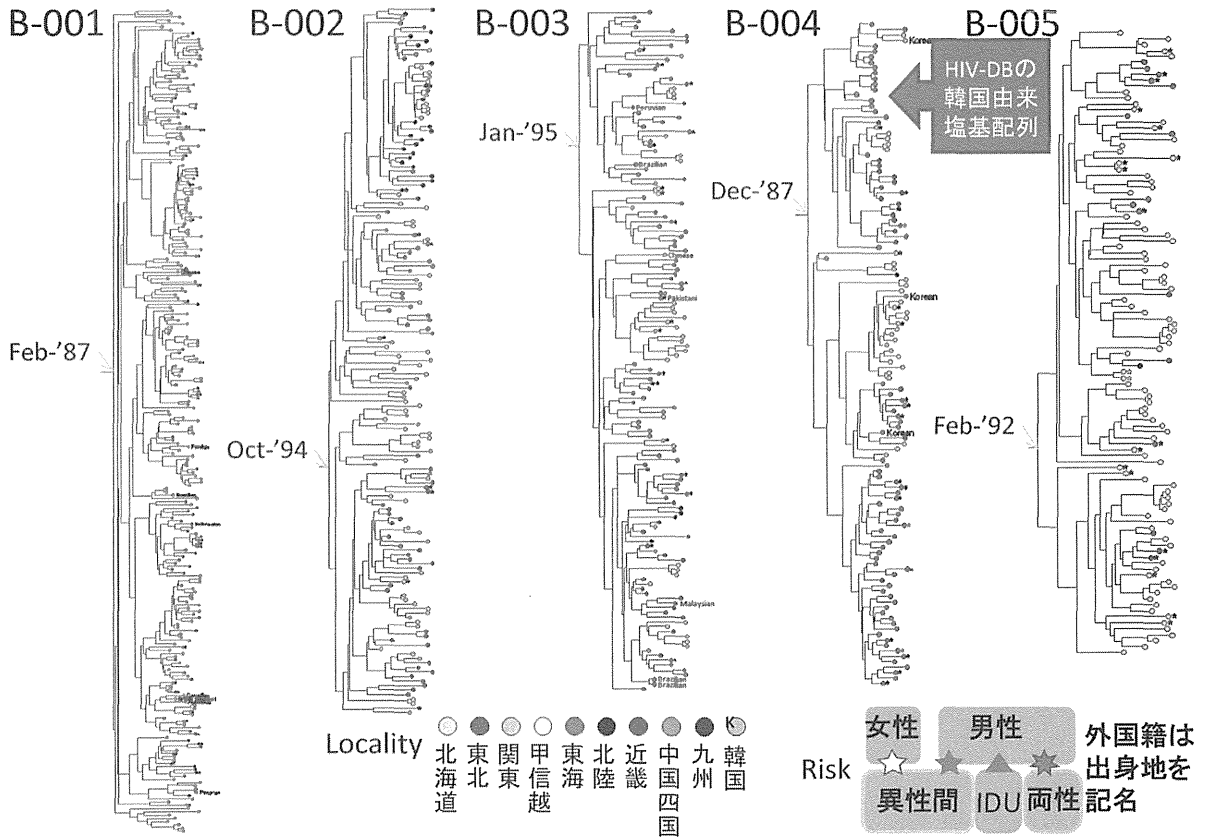


図 7 Bayesian MCMC 法による時間系統樹

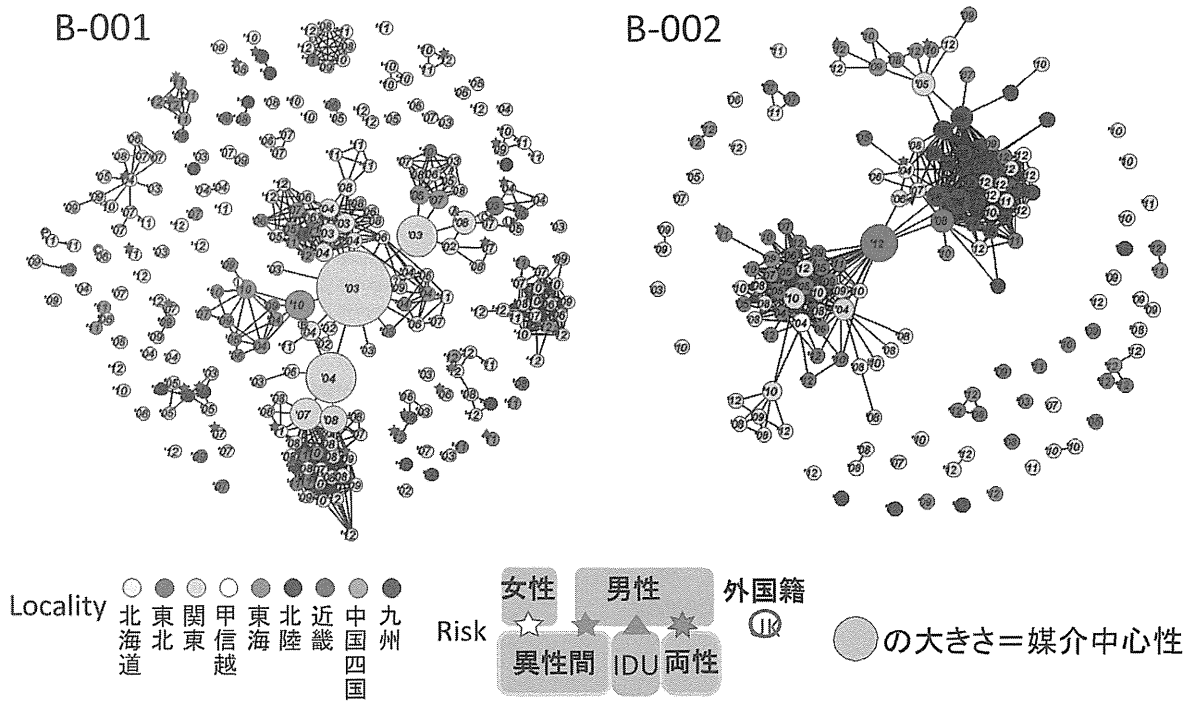


図 8 大きな MSM 感染クラスターのネットワーク構造

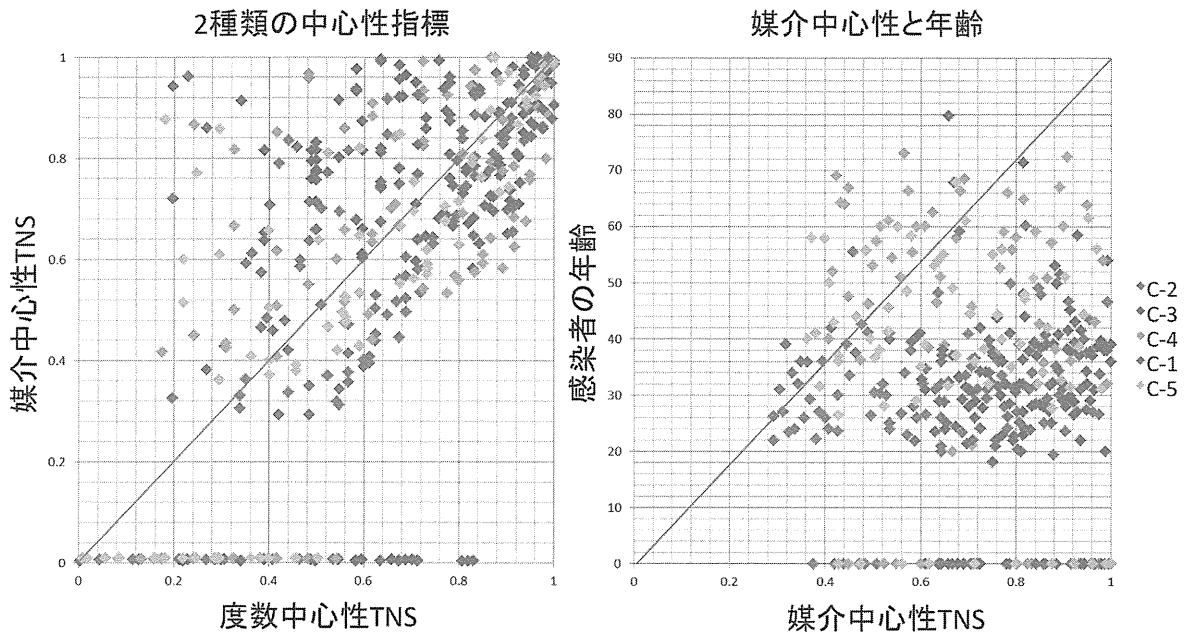


図9 ネットワーク解析：中心性の相関

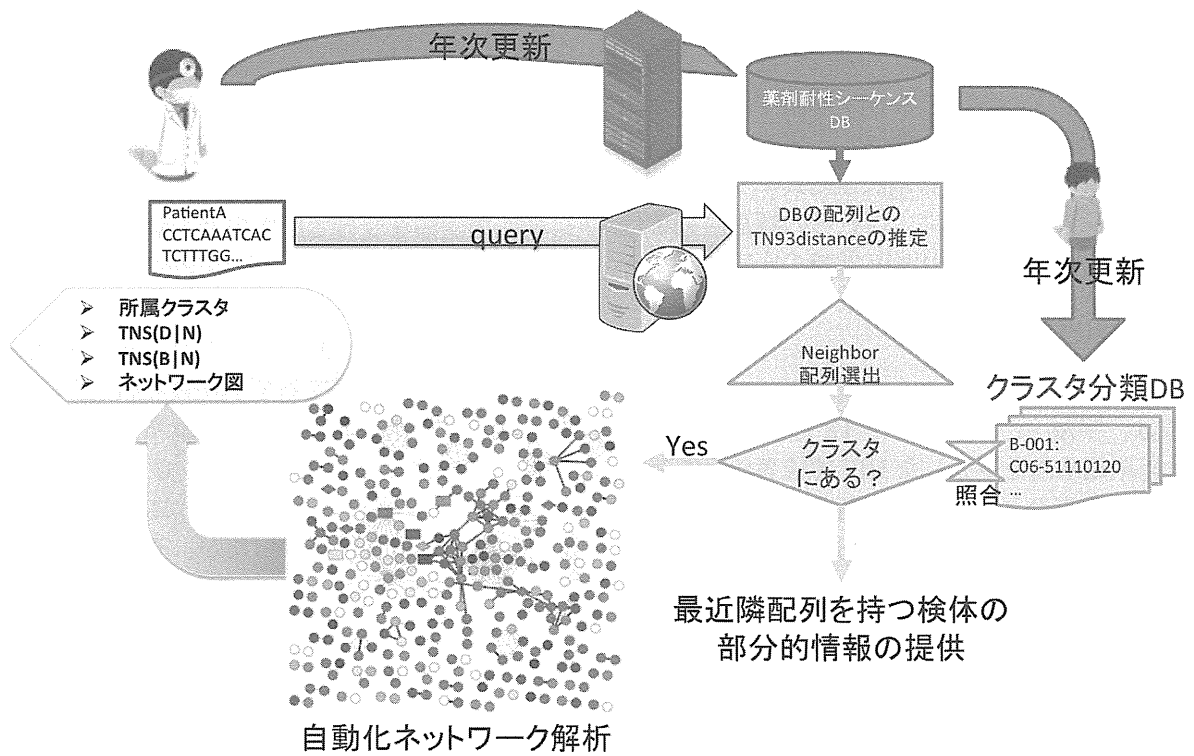


図10 ネットワーク解析の応用例

愛媛県及び近郊における薬剤耐性 HIV の動向調査研究

～四国ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究～

研究分担者 高田 清式 愛媛大学医学部附属病院 総合臨床研修センター・感染症内科
教授

研究協力者 村上 雄一¹，末盛 浩一郎¹，井門 敬子²

¹ 愛媛大学医学部附属病院 感染症内科

² 愛媛大学医学部附属病院 薬剤部

研究要旨

四国における新規患感染者の HIV 伝搬の現状を把握する目的で、未治療 HIV 感染者 9 例の薬剤関連変異について解析、検討した。本年の解析では、プロテアーゼ領域で二次変異を認めるのみであったが、逆転写酵素領域で一部に一次変異を認め、また、インテグラーゼ領域においても 1 例で薬剤感受性はあるものの目下全国的に多用されつつある薬剤に対する二次変異があり注意を要する結果であった。今後四国全体の HIV 診療の充実を目的に、さらに薬剤関連変異を多くの施設で検討・把握し、HIV に対する治療効果を上げていくことが必要と考える。

A. 研究目的

本邦における薬剤耐性 HIV の動向把握調査において、四国ブロックにおいても HIV 感染者が増加しつつあり、HIV 伝搬の現状を把握する目的で新規あるいは未治療 HIV 感染者の薬剤関連変異について調査し、解析検討した。さらに、これらの調査研究を行うことにより、四国全体の HIV 診療の充実に繋がることが期待される。

B. 研究方法

対象は、平成 26 年 1 月から 12 月までに愛媛大学医学部附属病院を受診した HIV 感染者のうち新規あるいは未治療者とし、うち 9 名を検査した。薬剤耐性検査とサブタイプ解析は、初診時または服薬開始前の検体を用いて行った。検査の同意を得た後、検査は外部の委託機関と検査会社に委託した。

(倫理面への配慮)

患者には担当医から十分な説明を行った後、同意を得た者に検査を行った。なお、患者および関係者に対する人権の保護に配慮して行い、調査に協力できない場合も不利益にならないようにした。また本

研究は、愛媛大学医学部附属病院倫理委員会で承認を受けている。

C. 研究結果

期間中の当院新規患者は 10 名であったが、すでに前医で治療を受けていた患者を除き 9 名に対して耐性検査を行った。問診と免疫学的検査結果からは、感染初期と判断される例はなかった。

耐性検査の結果(表 1)、プロテアーゼ領域では 9 例中 8 例で耐性に関する変異が見られたが、いずれも二次変異であった。それらのうち頻度の高い変異としては、I 1 5 V が 7 例、I 6 2 V が 5 例、A 7 1 V が 4 例に認められた。なお、I 1 5 V や I 6 2 V は昨年同様に多かったが、昨年 1 例のみであった A 7 1 V が今年の検査では 4 例に認められた。また、V 7 7 I に関しては、一昨年と昨年 3 例、今年 2 例で毎年同程度認められている。なお、逆転写酵素領域では T 2 1 5 L、V 1 7 9 D などが 1 例ずつに認められ、T 2 1 5 L 等により Zidovudine や Stavudine に一部耐性傾向が見られた。インテグラーゼ領域においては、一昨年同様 E 1 5 7 Q が 1 例で検出されたが、今年は最近全国的に使用頻度の高

表 1 薬剤耐性変異検査を行った新規未治療 HIV 感染者の解析 (平成 26 年)

	プロテアーゼ領域変異	判定	逆転写酵素領域変異	判定	インテグラーゼ領域変異	判定	Subtype/Tropism
1	I15V, G16E, M36I	S	—	S	L74I/M (DTG)	S	B/R5
2	I15V, A71V	S	—	S	—	S	B/R5
3	I15V, I62V, A71V	S	—	S	E157Q	S	B/R5
4	I15V, G16E, I62V	S	T215L, V179D	P R/ S	—	S	B/R5
5	—	S	—	S	—	S	B/R5
6	I15V, I62V, A71V	S	—	S	—	S	B/R5
7	I15V, L63P	S	—	S	—	S	B/R5
8	I62V, A71V, V77I	S	—	S	—	S	B/R5
9	I15V, I62V, A71T, V77I	S	—	S	—	S	B/X4

い薬剤である Dolutegravir に関連した L 7 4 I / M の変異が認められた。なお、サブタイプ解析ではいずれも B であった。また、トロピズムの検査は 1 例を除き R 5 であった。

D. 考察

今回、平成 26 年における新規あるいは未治療 HIV 感染者の薬剤関連変異について調査し、解析検討した。プロテアーゼ領域では 9 例中 8 例、逆転写酵素領域では 1 例で薬剤関連変異が認められたが、逆転写酵素領域では使用頻度が低い薬剤ではあるものの一部に耐性傾向が今回の調査研究では確認された。なお、本年の解析では、プロテアーゼ領域で二次変異を認めるのみであったものの、昨年 7 例中 1 例にのみ認めた A 7 1 V の変異が今年は 4 例に認めるなど、昨年と比べやや変異の部位に差が見られた。しかしながら、プロテアーゼ領域ではいずれも耐性の出現には至っていなかった。インテグラーゼ領域では、本年は最近全国的に使用頻度の高い薬剤である Dolutegravir に関連した L 7 4 I / M の変異が(薬剤耐性のレベルは低く有効性に影響はないものの)認められ、今後の増加傾向の有無などに注目したい。また一昨年は E 1 5 7 Q の変異が初めて四国でも検出されたが、本年も 1 例で変異を認めた。

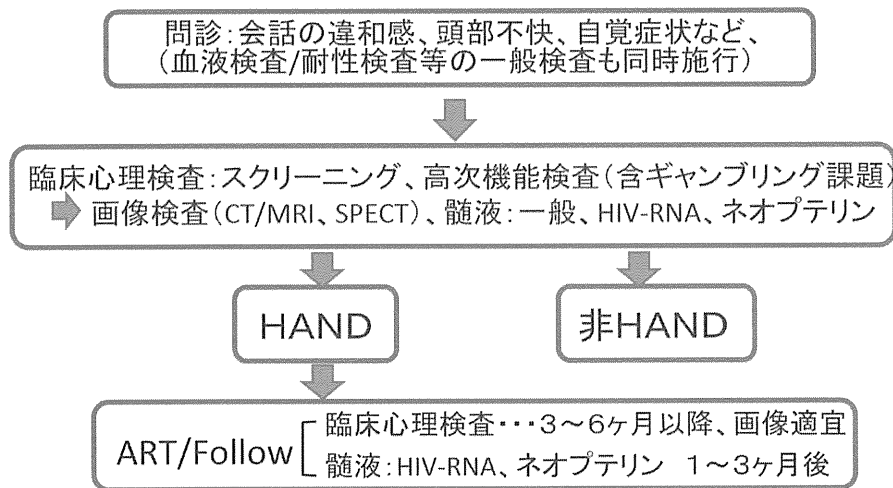
当院では現在累計 130 名以上の HIV 診療経験があり(県内の大半の HIV 診療を担当、四国の他県からも受診)、愛媛県の中核拠点病院の立場にある。HIV 感染者・エイズ患者が全国的に増加する傾向にあるなか、四国も例外ではなく、愛媛県においても

新たに毎年 10 名前後の新規感染者・患者が報告される現状であり、HIV 診療の充実は早急に迫りつつある課題である。さらに、HIV 関連神経認知障害(HAND: HIV associated neurocognitive disorder)の患者が少なからず見受けられ、当院でも少なくとも 10 名以上に現在 HAND 例は確認されている。当院では診断プロセス(表 2)に示すように薬剤耐性検査等とともに神経機能検査や必要に応じて髄液検査も行い対応している。特に HAND の場合は薬剤の適性使用は認知症の改善に重要であり、その点でも使用頻度が高くなりつつある Dolutegravir に今回関連遺伝子の変異が認められた点に注目し、今後も引き続き新薬の普及も見据えながらさらに薬剤耐性変異の有無を多くの施設で検討・把握し、より効果的な治療を行いつつ四国全体の HIV 診療の充実にも努めていくことが必要と考える。

E. 結論

平成 26 年における新規あるいは未治療 HIV 感染者の薬剤関連変異について調査し、解析検討した。今回の調査・研究を行った結果、プロテアーゼ領域では 9 例中 8 例、逆転写酵素領域では 1 例で薬剤関連変異が認められ、インテグラーゼ領域でも一部に変異を認めた。四国でも HIV 感染者は増加が著しく、薬剤関連変異を多くの施設で検討・把握し HIV に対する治療効果を上げていくことが必要と考える。

表 2 愛媛大学医学部附属病院でのHAND疑いの診断プロセス



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Watanabe T, Tokumoto Y, Hirooka M, Koizumi Y, Tada F, Ochi H, Abe M, Kumagi T, Ikeda Y, Matsuura B, Takada K, Hiasa Y. An HBV-HIV Co-infected Patient Treated with Tenofovir-based Therapy who Achieved HBs Antigen/Antibody Seroconversion. Internal Medicine 53. 1343-1346, 2014.
2. 井門敬子、木村博史、田中守、田中亮裕、高田清式、荒木博陽. 薬学部実務実習における抗 HIV 薬模擬服薬体験を取り入れた HIV 実習の評価、日本病院薬剤師会雑誌、50：871-875、2014.

2) 学会発表

1. 高田清式、村上雄一、末盛浩一郎、中西英元、辻井智明、西川典子、木村博史、井門敬子、藤原光子、中村真理子、中尾綾、小野恵子、若松綾：HIV 関連神経認知障害 (HAND) および他神経疾患における髄液中のネオプテリン量の測定と比較。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月
2. 中尾綾、中村真理子、藤原光子、小野恵子、若松綾、木村博史、井門敬子、中西英元、村上雄一、末盛浩一郎、安川正貴、高田清式：当院における HIV 陽性患者への支援—心理

面接と神経心理学的検査を通して。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

3. 中村真理子、藤原光子、川上真理子、中尾綾、木村博史、井門敬子、小野恵子、村上雄一、末盛浩一郎、高田清式：当院における HIV 感染症患者の喫煙状況と禁煙指導の現状。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月
4. 渡辺崇夫、高田清式、徳本良雄、末盛浩一郎、村上雄一、日浅陽一：当院の HIV 陽性者における HBV 共感染の現状。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

北海道ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究

研究分担者 豊嶋 崇徳 北海道大学病院血液内科 教授
 研究協力者 吉田 繁 北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野 講師
 佐藤かおり 北海道大学病院検査・輸血部 主任臨床検査技師

研究要旨

北海道ブロックにおける新規 HIV 感染者数の動向ならびに薬剤耐性 HIV の検出率の調査を目的として、新規感染者血液中の HIV の遺伝子解析をおこなった。2014 年 1 月～12 月に北海道大学病院を新規受診した HIV 感染者は 27 名であり、そのうち新規感染者は 19 名であった。これら新規感染者の HIV 遺伝子解析をおこなった結果、1 名から逆転写酵素阻害剤の薬剤耐性変異である K101E, 1 名から T215L リバータントが検出された。本院における新規感染者数は、昨年度と比較しやや減少したが、経年的にみると横ばいであった。また、20 歳代の新規感染者が最も多かったことが今年度の特徴であった。

A. 研究目的

本邦における薬剤耐性 HIV の発生動向把握を目的とし、北海道ブロックにおける新規 HIV 感染者数の動向調査ならびに新規感染者血液中の HIV 遺伝子の解析をおこなった。

B. 研究方法

北海道ブロックにおける 2014 年度の新規 HIV 感染者数を調査した。調査期間中に本院を受診した新規 HIV 感染患者の血漿を凍結保存し、血漿中に存在する遊離 HIV-1 の pol,gag,env 領域の遺伝子配列を解析し、薬剤耐性変異の有無ならびサブタイプの決定をおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学医学研究科・医学部医の倫理委員会により承認されたものであり、担当医から患者へ研究の説明を行い、同意書に署名をしていただいた患者について検査をおこなった。情報保護に関してはアクセスユーザー制限、パスワード設定、匿名コード化をおこなった。

C. 研究結果

2014 年 1 月～12 月に北大病院を新規受診した

HIV 感染者は 27 名であり、そのうち新規発生者は 19 名であった。エイズ動向委員会の報告では、2014 年 1 月～9 月における北海道ブロックでの新規 HIV/AIDS 感染者は 22 名であり、同時期での本院の新規 HIV 感染者は 15 名であったことから、本調査の新規感染者捕捉率は 68% であった。新規感染者 19 名はすべて男性であり、年齢は 20 歳代が最も多く 8 名 (42.1%) であり、次いで 30 歳代が 4 名 (21.1%) であった。感染経路は MSM もしくはバイセクシャル 15 名 (78.9%)、異性間 4 名 (21.1%) であり、初診時に AIDS を発症していた患者は 6 名 (31.6%) であった。

これら新規感染者のうち 18 名について、初診時もしくは治療開始時の血液を用い薬剤耐性検査により薬剤耐性変異の解析をおこなったところ、全患者から何らかの薬剤耐性関連変異 (international AIDS society-USA もしくは stanford drug resistance database にて採用されている変異) が検出され、うち 1 名からは非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTIs) の中等度耐性を示す K101E が検出された。また、他 1 名からは薬剤耐性 HIV の伝播を示唆する T215L リバータントが検出された (図 1)。HIV のサブタイプは 2 名が CRF01_AE であり、他は全て B であった。また、HCV 抗体陽性者は確認されず、

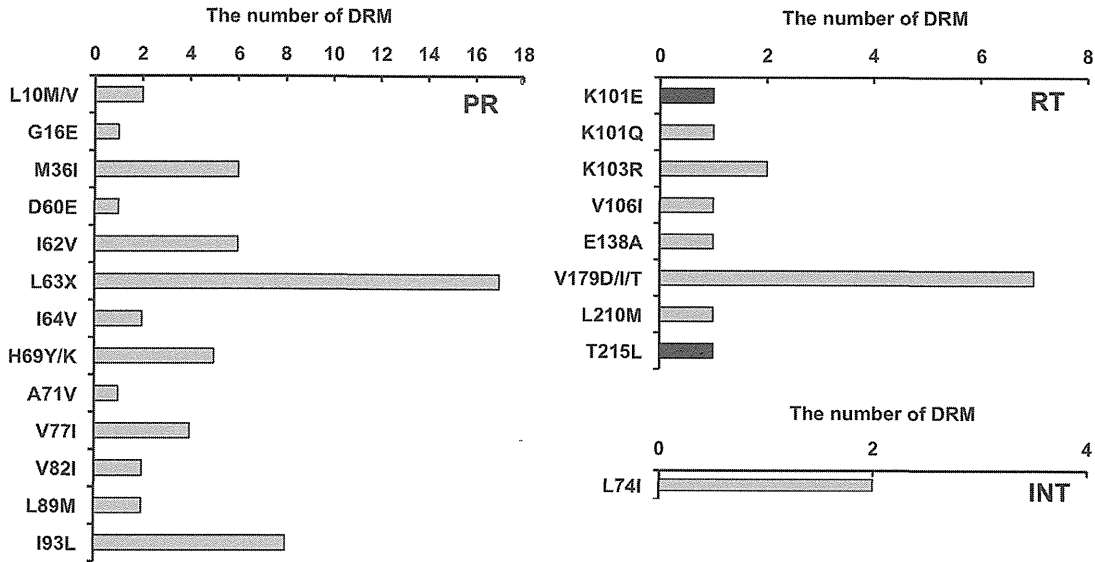


図1 2014年度新規 HIV 感染者 18名から検出された薬剤耐性変異

HBs 抗原陽性者が 1 名確認された。

D. 考察

本年度の新規感染者数は昨年度（22 名）と比較しやや減少したが、2011 年度以降は毎年 20 名前後の新規感染者があり、ここ数年でみると横ばいの状態にある。本年度は 20 歳代の新規感染者の増加が目立った。2013 年度までは 30 歳代もしくは 40 歳代の新規感染者が最も多かったが、2011 年度から 20 歳代の新規感染者が検出され、2013 年度は 20 歳代と 30 歳代の新規感染者数がほぼ同数であった。そして、本年度は 20 歳代の新規感染者数は 30 歳代の 2 倍であった。これは若年層への感染の拡大を示唆する結果である。また、近年は 10 歳代から 60 歳代以上と幅広い年齢層で新規感染があることから、感染の拡大は若年層のみならず高齢層を含め拡大していると考えられる。性別、国籍、推定感染経路は日本人男性、MSM もしくはバイセクシャルが依然として多くを占める。MSM もしくはバイセクシャルによる感染は 2010-2012 年では平均 59.1% であったが、2013 年度には 81.8% と増加し、本年度も 73.7% と高率であり、2013 年エイズ発生動向報の同性間性感染の約 64% と比較しても高率である。これは北海道ブロックでの感染者の変化を示唆していると思われるが、同性間感染の増加や異

性間感染の減少なのか検査体制の問題なのか詳細は不明であり、継続して感染経路と感染者数の動向を調査する必要がある。

新規感染者 18 名を対象に薬剤耐性検査を実施した結果、1 名より NNRTIs の中等度耐性変異である K101E を有する薬剤耐性 HIV が検出された。これにより 2004 年から本年までの薬剤耐性 HIV 平均検出率は 6.7% となった。全国平均は約 10% であることから北海道ブロックでの薬剤耐性 HIV の伝播は低いと考えられる。しかしながら、1 名より薬剤耐性 HIV の伝播を示唆する T215L リバータントが検出された。T215X リバータントは全国調査開始の 2003 年から国内で検出されていたが、北海道ブロックでは 7 年後の 2010 年に初めて検出され、その後、毎年 1-2 件が検出される状態にある。薬剤耐性 HIV の検出率は全国平均よりも低い、ここ数年は毎年 T215X リバータントが検出されることから、他地域から北海道ブロックへの伝播や伝播した HIV の北海道内での拡大が推測される。北海道ブロックでは若年層の新規感染者が増加したこと、T215X リバータントが継続的に検出されたことから、北海道における感染拡大が懸念される。今後、更に調査を継続するとともに北海道ブロックにおける調査体制の充実と、いかに調査結果を社会に還元するかを考える必要がある。

E. 結論

- 1) 2014 年度に北大病院を受診した新規感染者数は 19 名であり、経年的な新規感染者数は横ばいである
- 2) 20 歳代の新規感染者が最も多かった。
- 3) 薬剤耐性 HIV (K101E) が 1 例検出され、薬剤耐性 HIV 検出率は 6.7% となった。
- 4) T215L リバータントが 1 例検出された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Yoshida S, Hattori J, Matsuda M, Okada K, Kazuyama Y, Hashimoto O, Ibe S, Fujisawa S, Chiba H, Tatsumi M, Kato S, Sugiura W. Japanese external quality assessment program to standardize HIV-1 drug-resistance testing (JEQS2010 program) using in vitro transcribed RNA as reference material. AIDS Res Hum Retroviruses (in press)

2) 学会発表

1. 吉田 繁, 服部純子, 松田昌和, 橋本 修, 岡田清美, 伊部史朗, 和山行正, 加藤真吾, 杉浦 互: HIV 薬剤耐性検査の外部精度評価の報告と推奨法の考案. 第 24 回日本臨床化学会支部例会, 札幌, 2014.10.
2. 熊谷菜海, 吉田 繁, 松田昌和, 橋本 修, 岡田清美, 伊部史朗, 和山行正, 西澤雅子, 佐藤かおり, 藤澤真一, 遠藤知之, 藤本勝也, 豊嶋崇徳, 加藤真吾, 杉浦 互: HIV 薬剤耐性検査推奨法の設定の検討. 第 24 回日本臨床化学会支部例会, 札幌, 2014.10.
3. 吉田 繁, 服部純子, 松田昌和, 橋本 修, 岡田清美, 伊部史朗, 和山行正, 加藤真吾, 杉浦 互: HIV 薬剤耐性検査の外部精度評価の報告. 第 61 回日本臨床検査医学会, 福岡, 2014.11.
4. 吉田 繁, 熊谷菜海, 松田昌和, 橋本 修, 岡田清美, 伊部史朗, 和山行正, 西澤雅子, 佐藤かおり, 藤澤真一, 遠藤知之, 藤本勝也, 豊嶋崇徳, 加藤真吾, 杉浦 互: 外部精度評価をもとにした HIV 薬剤耐性検査推奨法の考案. 第 28 回日本エイズ学会, 大阪, 2014.12.

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし



沖縄における薬剤耐性 HIV の動向調査研究

～平成 26 年度沖縄県における薬剤耐性 HIV-1 調査体制確立のための研究～

研究分担者 健山 正男 琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学

研究協力者 仲村秀太¹，前城達次¹，原永修作¹，比嘉太¹，藤田次郎¹，
翁長 薫¹，島袋末美²，上地幸平²，宮城綾乃²，名護珠美²，
要 匡^{2,5}，宮城京子³，前田さおり³，新江裕貴⁴

¹ 琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学

² 同 検査部

³ 同 看護部

⁴ 同 薬剤部

⁵ 先進検査医学講座

研究要旨

今回、我々は前年度に引き続き当院での薬剤耐性の現状を把握するため、新規感染者における薬剤耐性サーベイランスを実施した。対象期間は 2014 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日で、同期間に 20 人が当院に HIV 感染者として初診外来受診した。新規感染者の定義を満たした 13 人に薬剤耐性 HIV 検査を施行した。Major な 薬剤耐性関連変異は RT 領域では 3 人認められた。Pro 領域は 1 人に認められた。

当院の初診患者の届出地は 30% が県外である。本県は観光地であるため国内、国外からの人の入域が活発であり、薬剤耐性 HIV-1 が持ち込まれる可能性が危惧されている。引き続き新規登録患者の薬剤耐性調査を行うことが必要と思われた。

A. 研究目的

沖縄県の新規患者の 70% を診療する当院における新規 HIV-1 感染者における薬剤耐性変異の頻度を調査し、本県の HIV-1 薬剤耐性の浸淫度を明らかにする。

B. 研究方法

1. 当院を日本薬剤耐性 HIV-1 調査研究グループとして登録した。
2. 新規登録患者の定義：対象期間内（2014 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日）の期間に初めて感染が確認された者。
3. 検体のサンプリングポイント。下記のいずれかでを行った。
 - a). 初診時
 - b). 治療開始時
4. 新規登録患者において、本調査の参加の同意を文書にて取得した。
5. 3. a) または b) のポイントで採血し、院内および国立感染症研究所エイズ研究センター第 2 研究グ

ープにて薬剤耐性 HIV-1 検査を行った。

6. 増幅対象

Protease 領域：アミノ酸 1 から 99 番
逆転写酵素領域：アミノ酸 1 から 240 番
Integrase 領域：アミノ酸 1 から 288 番

解析ソフトウェア：Seq Scape v 2.6 (Applied Biosystems)

7. 薬剤耐性遺伝子の判定法

- 1) The Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) 薬剤耐性評価
(<http://www.hivfrenchresistance.org/table.html>)
- 2) IAS-USA パネル
- 3) スタンフォード薬剤耐性データベース

8. 倫理面での配慮

- 1) 個人情報の取得について
利用目的を明確にしたうえで、必要とする範囲内に限り、適法かつ公正な手段によって、個人情報を取得した。
- 2) 個人情報の利用について
個人情報を取得する際に示した本研究の範囲内

で、研究の遂行上、必要な限りにおいて利用した。

3) 個人情報の第三者提供について

取得した個人情報は、適切に管理し、個人情報保護法に定める例外事項を除き、本人の同意を得ることなく、第三者に提供、開示しなかった。

4) 個人情報の開示・訂正・削除・利用停止について

本人から自己の個人情報について、開示・訂正・削除・利用停止などの申し出を受けた場合は、すみやかに必要な措置をとる旨説明したが、研究の全期間を通して申請者はいなかった。

5) 個人情報の管理について

個人情報の紛失、流出、改ざんおよび漏洩などを防ぐため、個人情報を保有するのは研究代表者のみとし、情報管理上問題は発生しなかった。

6) 法令等の順守について

個人情報保護に関して適用される法令、国のガイドラインを熟読し順守した。

C. 研究結果

対象期間内に当院外来を受診した HIV/AIDS 患者は 20 人であった。その内、新規登録患者の定義を満たした 13 人全員に薬剤耐性検査を施行した。検体のサンプリングポイントは、全員、治療開始前に設定した。

薬剤耐性 HIV-1 検査を施行した 13 人の背景と結果を表 1 に示した。性別は全員が男性であった。感染経路は全員が同性間であった。病期は HIV キャリアーが 7 人、AIDS が 6 人であった。サブタイプは 1 人が AE で 12 人が B であった (表 1)。

HIV 指向性遺伝子検査: CCR5 指向性ウイルス (11 人)、CXCR4 指向性ウイルス (1 人)、1 人は未施行であった (表 2)。

CD4 数の平均値は HIV キャリアーは 291cells/ μ l、AIDS は 85.3cells/ μ l であった。

一方 HIV-RNA 量の平均値は HIV キャリアーは 1.28×10^6 コピー/ml ($1.38 \times 10^4 \sim 7.3 \times 10^6$)、AIDS は 2.0×10^5 コピー/ml ($2.4 \times 10^4 \sim 8.2 \times 10^6$) であった。HIV キャリアーの HIV-RNA 定量が高いのは急性 HIV 感染症が HIV キャリアーの 71.4% (5/7 人) 半数を占めたことによる。(表 2、3)

薬剤耐性 HIV-1 遺伝子変異では RT 領域では耐性に関与する変異: T215D、M41L、V79D が認められた。Pro 領域では耐性に関連する変異は I15V、K20M、I62V、V77I を認めた。(表 4)。

比較的まれな L74I が本研究期間に 3 人に検出された。2013 年にも 1 人確認された。県内の他の拠点病院の薬剤耐性検査を実施した患者は 5 人に認め合計 9 人に認めた。7 人の系統樹解析を実施したところ極めて近縁なウイルス株であることが判明し

た。

D. 考察

沖縄県における HIV 感染者の増加は 1999 年より顕著となり、2008 年以降、人口 10 万人あたりの新規 HIV/AIDS は全国的に上位を占めている。

琉球大学附属病院はエイズ拠点病院として 2014 年は県内の新規患者の 70% 以上を診療しており、当院における検査結果は県内の状況を反映していると思われる。

以上の検査結果から沖縄県はこれまで薬剤耐性 HIV-1 の低浸淫地域であったが今回 4 人から耐性遺伝子を検出した。

当院の初診患者の届出地は血友病を除く 30% が県外からの移住患者である。本県は観光地でありため国内、国外からの人の入域が活発であり、薬剤耐性 HIV-1 が持ち込まれる可能性が危惧されている。引き続き新規登録患者の薬剤耐性調査を行うことが必要と思われた。

今後、そのウイルス学的および宿主特性を継続して検査する予定である。

E. 結論

沖縄県はこれまで薬剤耐性 HIV-1 の低浸淫地域であったが、耐性変異が 31% に検出された。2013 年は 22% であり、国内の平均 9% に比較すると高い耐性率であり、今後の動向に注視する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 原著論文

1. Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Ishimine T, Higa F, Kaneshima H, Fujita J. The prevalence of airway obstruction among Japanese HIV-positive male patients compared with general population; a case-control study of single center analysis. *J Infect Chemother.*20(6):361-4. 2014.
2. Nakamura K, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Tamayose M, Yara S, Higa F, Fujita J. Pure red cell aplasia induced by lamivudine without the influence of zidovudine in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Intern Med.*53(15):1705-8.2014.

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

表 1. 対象患者背景と結果

新規登録患者	13人 (全員男性)
平均年齢	38.8歳 (24~67歳)
国籍	全員日本人
感染経路	MSM: 13人
stage	HIV: 7人、AIDS: 6人
subtype	B: 11人、AE: 1人 ※未実施1人
HIV指向性遺伝子検査	R5: 11人、X4: 1人 ※未実施1人

表 2. 新規登録患者 薬剤耐性検査結果 (HIV) 2014年1月~2014年12月

Stage (subtype)	Age	CD4 (cells/ μ l)	指向性検査	HIV-RNA (copies/ml)	薬剤耐性関連変異			判定施設
					Pro	RT	INR	
① HIV (B)	54	343	R5	9.14×10^4 (3.67×10^3)	I15V, V77I	V106I	none	琉大 名古屋
② HIV (B)	26	220	R5	5.26×10^4	I15V, D60E, I62V	V179I T215D	none	琉大 名古屋
③ HIV (B)	26	473	R5	2.12×10^4	V77I	none	L74I	名古屋
④ HIV (B)	24	171	R5	7.27×10^6	V77I	none	L74I	琉大 名古屋
⑤ HIV (B)	41	398	R5	1.38×10^4	I15V, M36I I62V, V77I	V106I	none	名古屋
⑥ HIV (B)	27	475	R5	1.96×10^5	L10I, A71T, V77I	none	none	琉大 名古屋
⑦ HIV (AE)	44	291	X4	1.21×10^5	M36I	M41L V179D/I	none	琉大 名古屋

■ 急性HIV感染症 () 髄液ウイルス量

表 3. 新規登録患者 薬剤耐性検査結果 (AIDS) 2014 年 1 月～2014 年 12 月

Stage (subtype)	Age	CD4 (cells/ μ l)	指向性検査	HIV-RNA (copies/ml)	薬剤耐性関連変異			判定施設
					Pro	RT	INR	
⑧ AIDS (B)	67	52	R5	8.90×10^4	I15V, I62V	H221Y	none	琉大 名古屋
⑨ AIDS	48	31	未実施	7.86×10^4	I62V, L63P V77I, I93L	V179D	none	琉大
⑩ AIDS (B)	37	102	R5	1.22×10^5	I15V, G16E K20M, M36V I62V, L63P, H69 Y	none	none	琉大 名古屋
⑪ AIDS (B)	34	290	R5	9.71×10^4	I62V, A71I/T/ V V77I	none	L74I	琉大 名古屋
⑬ AIDS (B)	38	18	R5	2.45×10^5	I15V, I62V, V77I	V106I	none	琉大 名古屋
AIDS (B)	39	19	R5	8.24×10^5	L63P, H69K A71T, V77I	none	none	琉大 名古屋

表 4. 薬剤耐性検査結果

薬剤耐性変異	薬剤名	判定 (ANRS, スタンフォード)
症例②: RT領域	Abacavir, Didanosine	軽度耐性の可能性あり
	Zidovudine, Stavudine	軽度耐性
症例⑦: RT領域 M41L (NRTI) V179D (NNRTI)	Abacavir, Didanosine, Tenofovir	軽度耐性の可能性あり
	Zidovudine, Stavudine	軽度耐性
	Efavirenz, Etravirine Nevirapine, Rilpivirine	軽度耐性の可能性あり
症例⑨: RT領域 V179D	Efavirenz, Etravirine Nevirapine, Rilpivirine	軽度耐性の可能性あり
症例⑩: Pro領域 I15V, K20M, I62V	Saquinavir	軽度耐性の可能性あり

関東甲信越ブロックにおける薬剤耐性 HIV の 動向調査研究 ～新潟県における状況 2014～

研究分担者 田邊 嘉也 新潟大学医歯学総合病院感染管理部

研究協力者 藤井雅寛、樋口雅也、高橋雅彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科地域疾病制御医学専攻・国際感染医学講座

研究要旨

平成 26 年の 1 月～12 月に新潟県の病院で診断された新規 HIV 感染者 2 名から HIV を分離し、HIV 遺伝子配列を決定し、薬剤耐性変異の有無およびその意義を解析した。HIV 感染者は 2 例とも日本人男性で、年齢は 28 歳 1 名と 50 歳代 1 名であった。感染経路は 2 例とも同性間の性感染であった。感染ルートは、1 例が国内で、残り 1 例は不明であった。2 例ともサブタイプ B であり、同性間感染に多いタイプであった。本年度の 2 例には強い薬剤耐性変異 (major resistance mutations) は検出されなかった。しかしながら、raltegravir に対して低い薬剤耐性を示す変異 (E157Q、accessory mutation) が 1 例に検出された。E157Q は 2012 年まではほとんど検出されていなかったが (32 例中 1 例)、2013 年度には 15 例中 4 例、2014 年には 2 例中 1 例で検出された。この結果は、E157Q 変異が raltegravir 使用により増加していることを強く示唆した。

本年度解析した 2 例の HIV 遺伝子配列は既知の県内の HIV 遺伝子とはクラスターを形成しなかった。クラスターを形成する、県内感染と推定される HIV 感染例が 2009 年頃から増加しているが、本年度の 2 例は東京などの県外での感染である可能性が高い。

A. 研究目的

エイズ死亡者は抗 HIV 薬多剤併用治療の普及により減少しているが、治療を受ける感染者数の増加とその長期化は薬剤耐性変異ウイルスの増加を招いている。その社会への漏出は今後治療の大きな障害として立ちまわってくる可能性があり、実態の監視が急務といえる。われわれは、2004 年にはじまった厚生労働省「薬剤耐性 HIV の動向把握のための調査体制確立およびその対策に関する研究」に参加して以来、新潟県内であらたに発生した HIV 感染 / エイズ発症者について、感染ウイルスの分析と耐性変異の保有状況の調査を実施してきた。大都市圏に比較して地方における HIV 感染の捕捉が手薄な中であって、われわれのデータはこの弱点を補い、国内で流行する HIV のより正確な全体像の把握に寄与することができる。また、長期にわたる定点観測調査は、耐性変異の問題にとどまらず、HIV 感染症の特徴や

問題点を浮かび上がらせることにも繋がっている。

新潟県内で採取された HIV のほとんどは遺伝学的に大きく懸け離れており、それぞれの感染源を異にしていると考えられる。この事実、新潟県の HIV が、県内での感染はまれであり、県外おそらく東京など首都圏に由来することを示唆している。われわれのデータも現在構築が進んでいる国内 HIV の遺伝子配列ベースに加えられており、その整備によって県内で採取された HIV の由来について時系列的なトレースが可能になると期待している。現在進行している HIV 感染の拡大は、大都市を含む一部の地域にほぼ限局しており、多くの地域では比較的少数にとどまったまま推移してきたが、最近のエイズ問題への関心の低下、危機感の減少を考えると、この状況が今後も継続するかどうかは必ずしも楽観はできない。本研究班の主要な課題である薬剤耐性 HIV の現状分析に加えて、HIV 感染の疫学的側面をも視野に

入れて調査を続けたい。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会の承認のもとに行っている。用いた血液サンプルの解析結果のうち薬剤耐性に関する情報は提供先医療機関に通知しており、治療薬剤の選択の目安として患者本人の利益に還元されるため、単なる調査研究とは性格をこととする。サンプル受け入れの際、患者の生年月日、性別、感染時期、感染ルートなどの疫学研究に必要な情報の提供を求めているが、氏名、住所などただちに個人の特定に結びつく項目は含まれない。

B. 研究方法

医療機関から送付された EDTA 添加患者血液 (~7ml) を到着後直ちに遠心分離し (3,000rpm × 10min), 血漿を分離した。血漿 0.2 ml から High Pure Viral RNA kit® (Roche, 1858-882) を用いて RNA を抽出し, 50 μl の溶出バッファーに回収して -80°C で保存した。ウイルス RNA の塩基配列の決定は逆転写酵素 (RT), プロテアーゼ, インテグラーゼ, gp120(C2/V3), マトリックス (p17) の各タンパク質をコードする領域についておこなった。RNA サンプル 5 ~ 10 μl を目的領域に特異的なプライマー対を用いて RT-PCR 法で増幅した後 (One-step RNA PCR Kit®, TaKaRa RR024A), 反応液の一部 (5 μl) に第 1 段の反応で増幅される領域の内部に設定した第 2 のプライマー対を加える nested PCR によって再増幅し, シークエンシングに供した。シークエンシング反応には nested PCR と同じプライマーを使用した。シークエンス解析はユーロフィン社に委託した。

薬剤耐性変異の同定は基本的に International AIDS Society-USA の定義にしたがったが, 適宜 Stanford 大学 (<http://hivdb.stanford.edu/>), Max Plank 研究所 (<http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de/>) が提供する薬剤耐性判定プログラムを参照した。決定した遺伝子配列相互の系統学的関係は, 専用アプリケーション Mega4 を用いて推定した。

C. 研究結果

解析した HIV 症例

平成 26 年度に 2 件の新規検体を解析した (表 1, 2)。2 例とも新潟県内の病院から依頼を受けて解析を行ったもので, 2 例とも日本人男性で, 同性間の感染であった。年齢構成は 28 歳 1 名と 50 歳代 1 名であった。感染場所は 1 例が国内で, もう一例の感染場所は不明であった。

塩基配列の特徴から判定した感染ウイルスのクレイドは 2 例ともサブタイプ B であった (表 2)。

過去の男性異性間感染の患者からは AE の検出が多かったが当院でも男性同性間の性的接触での感染患者が増えてくるなかでサブタイプ B の患者割合が増加している。(図 2)

薬剤耐性変異

薬今回の 2 症例には主たる薬剤耐性変異 (Major resistance mutation) は検出されなかった (表 2, 3)。このうち 1 例は E157Q 変異を有していた (表 2)。E157Q 変異は EVG と RAL に低い耐性を示す。E157Q 変異は 2012 年度まではほとんど検出されなかったが, 2013 年度に 4 例と 2014 年度に 1 例検出され, raltegravir 使用との関連が強く示唆された。

表 1 本年 (2014 年) 新規感染 / 発症者を対象におこなった検査数とその概要
(検体はすべて新潟県内の病院から委託されたもの)

Case No	性別	年齢	国籍	感染ルート	推定感染地	推定感染時期	感染様式	CD4/μl	Viral load (per ml)
1	男	50 代	日本	同性間	不明	不明	不明	320	340,700
2	男	28	日本	同性間	国内	不明	慢性感染	306	41,000

表 2 本年 (2014 年) の検査で検出されたウイルスの性状
(症例に付した番号は表 1 に対応)

Case No	感染ルート	サブタイプ	薬剤耐性変異			
			PI (major)	NRTI	NNRTI	RAL
1	同性間	B	-	-	-	-
2	同性間	B	-	-	-	(E157Q)

表 3 これまでの検査 (2001 ~ 2014) で検出された薬剤耐性変異の累計

	未治療群 (N=67)	治療群 (N=33)	未治療群 (N=67)	治療群 (N=33)	未治療群 (N=67)	治療群 (N=33)		
NRTI			NNRTI		PI major			
M41L	0	4	K101EHP	0	2	D30N	0	1
D67L	0	4	K103N	(2)f	7	M46IL	0	5
T69_ins	(2)ab	(2)bc	V106IAM	3	0	I54ML	0	2
K70R	0	2	V108I	2	1	V82AFSL	0	2
L74V	0	2	V179DF	5(1)g	1	I84V	0	1
Y115F	1	0	Y188CLH	0	3	N88S	0	2
F116Y	1	0	P236L	0	1	L90M	0	2
M184VI	0	12						
L210W	(1)d	2						
T215YF	(4)e	3						
K219QE	0	2						

注 1 本表に掲げた症例数には、新潟県以外の都県の病院から依頼されておこなった検査分も含まれる。

注 2 薬剤耐性変異の定義は International AIDS Society-USA 2010 による。() 内の数字は定義部位に検出された非定型的なアミノ酸置換が認められた症例数を示す。a: T69A、b: T69N、c: T69S、d: L210F、e: T215E、f: K103R、g: V179A。

注 3 インテグラーゼ阻害薬 (ラルテグラビル) に対する耐性変異についても調査している (新規症例 24、既治療症例 11) が、これまでに検出例はない。

新潟県で検出されるウイルスの特徴

本年の 2 件を加え、これまでに新潟県内の病院を受診した 76 名の HIV 感染者の HIV 遺伝子配列を比較した。これらの HIV のプロテアーゼ - 逆転写酵素領域 (1-339 aa) に関する分子系統樹を図 4 に示す。同様の解析は、pol (インテグラーゼ) 領域、env gp120 の C2V3 領域および gag p17 領域についても実施した。これらから示された新潟県の HIV 感染の特徴は、検出される HIV が遺伝学的多様性に富んでいることである。このことは、感染源が県外であり、人的往来の状況を考えれば東京を中心とする首都圏にあることを示唆している。実際、検査時に付されたデータシートには推定感染地が東京であるとの記載がしばしば見受けられる。この状況は基本的には現在まで変わらないが、2009 年頃から 4 つの HIV 遺伝子領域のいずれにおいても近縁と見なされる HIV が検出されるようになった。図 4 の分子系統樹に A ~ C で示したクラスタがそれであり、これまでに 10 症例からこうした近縁ウイルスが検出されている。中でも A クラスタは、6 例が近縁ウイルスであることを示しており、県内でもっとも活動的な感染集団を意味すると推定している。これら県内感染と見なされる症例はすべて男性同性間の感染で、検出されるウイルスはサブタイプ B に限られていた。感染/発症者の多くが発見時点で高齢であるのも、これら県内感染と推定される症例の特徴であり、上記 10 症例の検査時の平均年齢は 50.5 歳であ

った。クラスタ A では更に高く、平均 57.7 歳で、最高齢は 74.5 歳にもなり、県外感染と判定された症例の検査時平均年齢 37.3 歳を大きく上回った。調査の初期には 20 ~ 30 歳代の若年層が感染の大部分を占め、平均年齢は 30 歳前後であったが(図 5)、2008 年頃から高年齢化が進み、一時平均年齢は 50 歳を超えるに至っていた。本年度の症例も 50 歳代の男性が 1 例と 28 歳の 1 例であった。

男性同性間感染者に高頻度に検出される NNRTI に対する耐性変異がこれまで全く検出されていないことも県内感染症例の特徴のひとつである。

感染発見の早期化傾向

2013 年度の調査に急性感染であることが確認された症例が 2 例含まれていたが、2014 年度には早期感染が確認できた症例はなかった (表 5)。

D. 考察

本年度の HIV 薬剤耐性変異調査数は 2 件で、昨年の 9 件から著減した。この結果はエイズ動向委員会報告の結果とも一致する。この減少の理由は不明である。この減少が一過性のものであるのか、持続するののかについては注視する必要がある。

新潟県における外国籍 HIV 感染者は、1990 年代は高値だったが、その後減少し、2013 年度と 2014 年においてはゼロであった (図 1)。新潟県においても、1990 年代と比較して外国籍感染者の低い HIV 感染率が継続していることを示した。

表 4 年度毎の E157Q 変異を持つ症例数

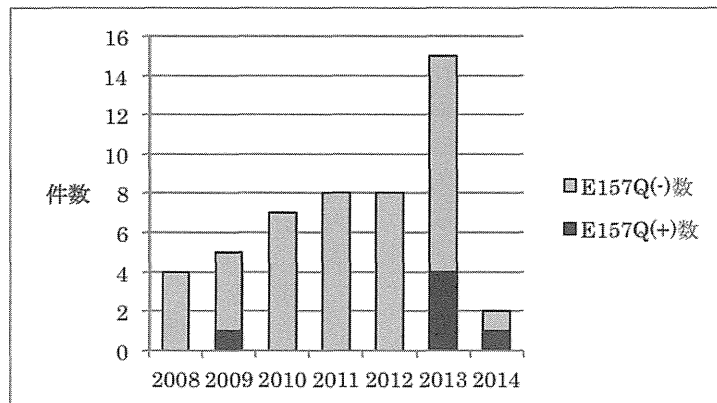


表 5 最終陰性日が確認されている検査症例数

調査年次	確認症例/全症例	最終陰性日から本調査までの期間				
		1年以内	1~2年	2~3年	3~4年	4年以上
2005	1/5	—	—	—	—	1
2006	0/5	—	—	—	—	—
2007	0/5	—	—	—	—	—
2008	0/4	—	—	—	—	—
2009	0/4	—	—	—	—	—
2010	0/4	—	—	—	—	—
2011	0/7	—	—	—	—	—
2012	2/6	1	—	1	—	—
2013	2/13	—	—	—	2	—
2014	0/2	—	—	—	—	—

2014年度の2症例はいずれも男性で、同性間感染で、ウイルスクレイドはサブタイプBであった。新潟県においても男性の同性間感染が主たるHIV感染ルートであることが示された。この傾向は2005年度より継続していた。

本年度の新潟県の2症例には強い薬剤耐性変異(major resistance mutations)は検出されなかった。しかしながら、raltegravirに対する低い薬剤耐性変異(E157Q, accessory mutation)が1例検出された。raltegravirが臨床使用されはじめたのは2008年からで、E157Qは2012年まではほとんど検出されていなかった変異であるが(32例中1例)、2013-2014年度には17例中5例に検出されたことから、raltegravirの使用によることが強く示唆された(表4)。

E. 結論

新年度の新潟県の2例には強い薬剤耐性変異は

検出されなかった。しかしながら、raltegravirに対する低い薬剤耐性変異(E157Q)が1例検出された。E157Qは2012年まではほとんど検出されていなかった変異であるが(32例中1例)、2013-2014年度には17例中5例に検出されたことから、raltegravirの使用によることが強く示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

- Aoki A, Moro H, Watanabe T, Asakawa K, Miura S, Moriyama M, Tanabe Y, Kagamu H, Narita I: A case of severe thrombocytopenia associated with acute HIV-1 infection. Int J STD AIDS. 2014
- 永井孝宏, 児玉泰光, 黒川 亮, 山田瑛子, 村山正晃, 池野 良, 田邊嘉也, 高木律男: 新潟大学

医歯学総合病院歯科における HIV 感染症患者の臨床的検討. 日本エイズ学会誌 16: 148-154, 2014

2) 学会発表

1. 岡崎玲子、蜂谷敦子、服部純子、瀧永博之、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、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、古賀道子、岩本愛吉、西澤雅子、岡慎一、岩谷靖雅、松田昌和、重見麗、保坂真澄、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 28 回日本エイズ学会学術集会、総会、大阪、2014 年 12 月
2. 椎野禎一郎、服部純子、瀧永博之、吉田繁、石ヶ坪良明、近藤真規子、貞升健志、横幕能行、古賀道子、上田幹夫、田邊嘉也、渡邊大、森治代、南留美、健山正男、杉浦互：国内感染者集団の大規模塩基配列解析 5：MSM コミュニティへのサブタイプ B 感染の動態. 第 28 回日本エイズ学会学術集会、総会、大阪、2014 年 12 月
3. 池田和子、若林チヒロ、岡本学、渡部恵子、遠藤知之、伊藤ひとみ、伊藤俊広、川口玲、田邊嘉也、羽柴知恵子、横幕能行、高山次代、上田幹夫、下司有加、白阪琢磨、木下一枝、藤井輝久、城崎真弓、山本政弘、岡慎一、生島嗣：ブロック拠点病院と ACC における「健康と生活調査」－HIV 治療と他疾患管理の課題－. 第 28 回日本エイズ学会学術集会、総会、大阪、2014 年

- 12 月
4. 大金美和、池田和子、若林チヒロ、坂本玲子、遠藤知之、伊藤ひとみ、伊藤敏広、川口玲、田邊嘉也、羽柴知恵子、横幕能行、山田三枝子、上田幹夫、下司有加、白阪琢磨、鍵浦文子、藤井輝久、城崎真弓、山本政弘、岡慎一、生島嗣：ブロック拠点病院と ACC における「健康と生活調査」－自覚症状とメンタルヘルス－. 第 28 回日本エイズ学会学術集会、総会、大阪、2014 年 12 月
 5. 岡本学、生島嗣、大金美和、坂本玲子、遠藤知之、伊藤ひとみ、伊藤俊広、川口玲、田邊嘉也、羽柴知恵子、横幕能行、山田三枝子、上田幹夫、下司有加、白阪琢磨、鍵浦文子、藤井輝久、城崎真弓、山本政弘、岡慎一、若林チヒロ：ブロック拠点病院と ACC における「健康と生活調査」－就労と職場環境－. 第 28 回日本エイズ学会学術集会、総会、大阪、2014 年 12 月
 6. 生島嗣、岡本学、池田和子、渡部恵子、遠藤知之、伊藤ひとみ、伊藤俊広、川口玲、田邊嘉也、羽柴知恵子、横幕能行、高山次代、上田幹夫、下司有加、白阪琢磨、木下一枝、藤井輝久、城崎真弓、山本政弘、岡慎一、若林チヒロ：ブロック拠点病院と ACC における「健康と生活調査」－薬物使用の状況－. 第 28 回日本エイズ学会学術集会、総会、大阪、2014 年 12 月
 7. 須貝恵、吉田緑、センテノ田村恵子、鈴木智子、辻典子、築山亜紀子、濱本京子、田邊嘉也、伊藤俊広：拠点病院診療案内 2014 年度版からみる拠点病院の現状. 第 28 回日本エイズ学会学術集会、総会、大阪、2014 年 12 月
 8. 若林チヒロ、池田和子、岡本学、渡部恵子、遠藤知之、伊藤ひとみ、伊藤俊広、川口玲、田邊

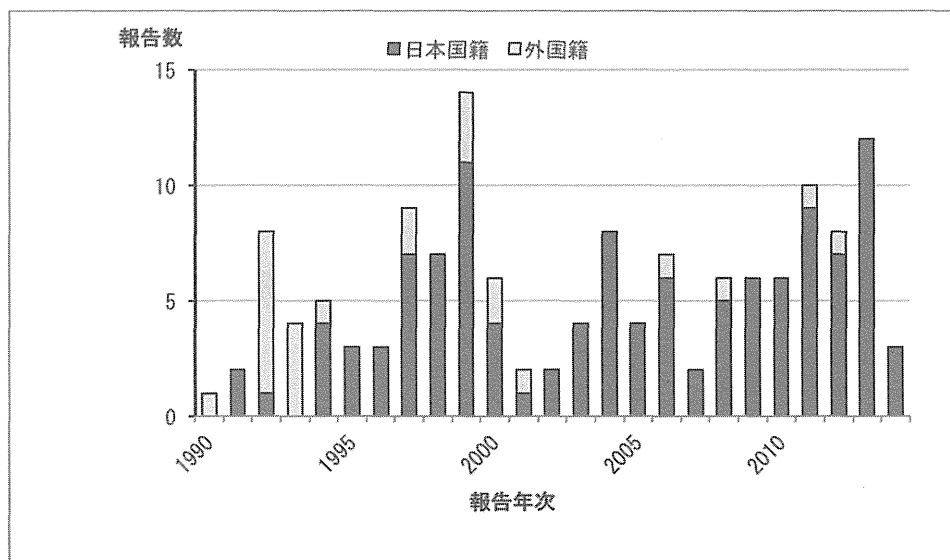


図 1. 新潟県で報告された新規 HIV 感染/AIDS 発症の年次別発生数 (エイズ動向委員会報告による)