

シンポジウム 1

12月9日(木) 第2会場(会議ホール 風) 14:40~16:40 ポスター展示

HIV-1 潜伏感染細胞の排除

Elimination of HIV-1 latently infected cells

■座長：金田次弘(国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター)

松下修三(熊本大学エイズ学研究センター)

SI-基. HIV-1 Eradication

HIV-1 感染の排除

Roger J. Pomerantz

Center for Human Virology and Biodefense, Thomas Jefferson University, USA

SI-1. Introductory comments on HIV residual diseases

イントロダクション：HAARTで残存するウイルスとは？

Shuzo Matsushita

松下修三

Center for AIDS Research, Kumamoto University

熊本大学エイズ学研究センター

SI-2. Evaluation of residual replication for optimization of HAART

HAARTの最適化のための残存ウイルスの評価

Kazuhisa Yoshimura

吉村和久

Center for AIDS Research, Kumamoto University

熊本大学エイズ学研究センター

SI-3. HIV-1 mRNA levels in peripheral CD4+T lymphocytes from patients responding well to HAART

HAART著効患者の末梢血CD4陽性Tリンパ球中のHIV-1 mRNAレベル

Tsuguhiro Kaneda

金田次弘

Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター

SI-4. Human IgM monoclonal antibodies which recognize and eliminate HIV-1 infected cells

HIV感染細胞を認識排除するヒトIgMモノクローナル抗体

Noriko Okada

岡田則子

Department of Biodefense, Nagoya City University Graduate School of Medical

Sciences

名古屋市立大学大学院医学研究科生体防御学

■Overview

オーガナイザー：松下修三（熊本大学エイズ学研究センター、病態制御分野）

金田次弘（国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター）

抗ウイルス剤の多剤併用療法 HAART (highly active antiretroviral therapy ; HAART) の導入により、HIV 感染症の臨床経過は大きく改善した。しかし、HIV の潜伏感染細胞が長期間にわたり存在することが証明され、現在使用可能な抗ウイルス剤での治癒は不可能と認識されるようになった。さらに、抗ウイルス薬の長期使用によるミトコンドリア障害やリポストロフィーなどの長期毒性の問題や、ウイルスの薬剤耐性変異の蓄積などの問題が明らかとなり、最新の治療ガイドラインでは治療開始をできるだけ遅らせる方向にある。また、治療を開始しても、長期治療継続のメリットとデメリットの判断が困難となる場合があり、ある程度 CD4 陽性細胞数があれば、HAART を中断する選択肢もとられる状況となった。このように、現在の治療は長期間の発症阻止を目標として、CD4 陽性細胞数の低下に対して対症療法的に使うという考えさえ存在する。果たしてこれは正しい答えだろうか？強力な治療を行っているにもかかわらずどうして HIV は残存できるのだろうか？これまで、残存ウイルスの性質とその残存メカニズムの研究、さらに残存ウイルスを標的とした新たな治療法の開発については十分な研究がおこなわれてこなかったのではないか？このような認識の下に、昨年 12 月 French West Indies で第一回の「治療下における HIV 持続感染に関する国際ワークショップ」(First International Workshop on HIV-1 Persistence During Therapy) が開かれた。本シンポジウムでは、このワークショップのオーガナイザーの一人であり、本領域の世界における先導的役割を果たされているポメランツ博士をゲストにお迎えし、最新の研究成果をお聞きするとともにこの領域の今後の展望についてお伺いする。さらに、残存ウイルスの研究に関する我が国での取り組みの中から、残存ウイルスの定量とこれを指標にした治療最適化の研究 (吉村)、残存ウイルスの cell-associated DNA と RNA の定量による残存複製活性の評価の研究 (金田)、感染細胞を標的とした治療法開発の戦略として、ヒト IgM モノクローナル抗体の開発 (岡田) の発表を各先生にお願いした。

S1-基 HIV-1 Eradication

Roger J. Pomerantz¹, Feng-Xiang Wang¹, Yan Xu¹, Julie Sullivan¹, Emily Souder¹, Elias G. Argyris¹, Edward Acheampong¹, Jaime Fisher¹, Ian Frank², Joseph Kulkosky¹, and Giuseppe Nunnari¹

¹Center for Human Virology and Biodefense, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA, ²University of Pennsylvania, Division of Infectious Diseases, Philadelphia, PA, USA.

The persistence of human immunodeficiency virus type I (HIV-1) in virally-suppressed infected-individuals on highly active antiretroviral therapy (HAART) remains a major therapeutic problem. The use of cytokines has been envisioned as an additional therapeutic strategy to stimulate latent proviruses in these individuals. Immune activation therapy (IAT) utilizing interleukin II (IL-2) has shown some promise.

We evaluated interleukin VII (IL-7) and demonstrated that it was significantly more effective in enhancing HIV-1 proviral reactivation, as compared to either IL-2 alone or IL-2 combined with phytohemagglutinin (PHA), in both CD8-depleted peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and resting CD4+

T-lymphocytes from virally-suppressed HIV-1-infected individuals. Moreover the phylogenetic analyses of viral envelope gp120 genes from induced viruses indicated that distinct proviral quasispecies had been activated by IL-7, as compared to PHA/IL-2. As such, these studies demonstrate that different activators of proviral latency may perturb and potentially deplete only selected, specific portions of the proviral archive in virally-suppressed individuals. The known immunomodulatory effects of IL-7 could be combined with its ability to stimulate HIV-1 replication from resting CD4+T-lymphocytes, in addition to other moieties, to potentially deplete HIV-1 reservoirs and lead to the rational design of immune-antiretroviral approaches.

S1-1 Introductory comments on HIV residual diseases

Shuzo Matsushita

Division of Clinical Retrovirology and Infectious Diseases, Center for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto 860-0811, Japan

Even in patients whose plasma viral load was undetectable for certain period of time by HAART, persistence of proviral DNA (pDNA) of HIV-1 in PBMCs has been reported. The persisting pDNA was mainly derived from a residual virus replicated in lymphoid organ although a small part of them was from latently infected cells that survived for a long-time. Viral mutation for drug resistance and insufficient potency of anti-retroviral regimen may contribute for the residual replication. However, most of them replicated in the presence of high concentration of anti-retroviral agents without harboring resistant mutations. Basic research to elucidate both cellular and viral factors associated with the mechanism of this residual replication as well as a sanctuary site for replication would be important for planning future therapeutic strategy. From a clinical point of view, on the other hand, it might be beneficial for patients to measure the level of residual replication if we can enhance the anti-retroviral regimen to reduce the residual virus. Finally, in addition to the current antiviral targets in the viral life cycle a new therapeutic strategy aimed to attack the HIV-infected cells should be investigated.

S1-1 イントロダクション：HAARTで残存するウイルスとは？

松下修三（熊本大学エイズ学研究センター、病態制御分野）

抗ウイルス薬の多剤併用療法（HAART）が有効で、長期にわたり HIV-RNA 量を測定感度以下に抑えることができた症例でも、末梢血単核球中のプロウイルス DNA は減少しないと報告されてきた。このプロウイルスの一部は長期にわたって存続する「潜伏感染細胞 (latently infected cell)」由来と考えられるが、多くは HAART 療法下にも存続するリンパ臓器での「残存ウイルス増殖 (residual virus replication)」により維持されていると考えられる。「残存ウイルス増殖」には、薬剤耐性の獲得や抗ウイルス薬の効力が不十分という理由もありうるが、多くの場合、高濃度の抗ウイルス薬の存在下に、耐性変異も起こさないうま増殖は維持されている。この「残存ウイルス増殖」が続くメカニズムには、ウイルス側、細胞側の両方の因子が関与していると考えられるが、将来の治療戦略を考える上で、その解明は重要な研究課題である。一方、臨床的には、残存ウイルスを定量することは、より強力な抗ウイルス薬を用いてその抑制が可能ならば、HIV 感染症例にとって有益かもしれない。さらに、これまで、ウイルスの生活環を標的とした薬剤開発が行なわれてきたが、今後は、HIV 感染細胞を標的とした治療法の開発が期待される。

S1-2 Evaluation of residual replication for optimization of HAART

Kazuhisa Yoshimura, Azusa Kenai, Atsushi Koito and Shuzo Matsushita

Division of Clinical Retrovirology and Infectious Diseases, Center for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto 860-0811, Japan.

Using a highly sensitive assay to detect proviralDNA (pDNA) and the turnover of T lymphocytes, we are attempting to optimize HAART to minimize residual viruses in patients with undetectable plasma viremia. The pDNA levels in PBMCs from HIV-1 positive patients were measured by a real-time PCR method. We also investigated CD4⁺ and CD8⁺ T cell turnover by measuring the nuclear antigen Ki-67 with four-color flow cytometry analysis. We measured the HIV pDNA level in PBMCs of more than 300 samples from viremic or aviremic patients. Among the patients with undetectable plasma viremia by HAART, the CD4⁺ T cell count and CD4/8 ratio were significantly higher in patients with undetectable pDNA than in patients with detectable pDNA ($p < 0.01$). We also followed a patient who has an option to choose treatment optimization based on results of pDNA and T-cell turnover. Significant decline of the pDNA level was observed when the regimen of HAART was optimized to a more potent combination. Both normalization of accelerated turnover of CD4⁺ subset and decline of pDNA were observed after 30 months from the addition of efavirenz (EFV). Our study suggests that the measurement of both pDNA and T-cell turnover is suitable for evaluating the residual replication of HIV-1 in patients. Long-term successful treatment is achievable by providing these results with an informed choice of a potent combination of antiretrovirals.

S1-2 HAART の最適化のための残存ウイルスの評価

吉村和久、小糸 厚、松下修三 (熊本大学エイズ学研究センター病態制御分野)

HAARTにより血液中のウイルスRNAが測定感度以下となった状況において、高感度 Real Time PCR法による HIV-1 プロウイルス (pDNA) の測定と同時に T 細胞のターンオーバーの指標である Ki67 陽性細胞の頻度を FACS で測定することにより、現在行われている治療がウイルスの増殖を十分に抑制できているかどうかの指標となるかを検討した。血液中のウイルスRNAが測定可能な症例と、測定感度以下の症例から 300 以上の検体を採取し、pDNA を測定しその他のパラメーターとの相関を調べた。その結果、血中のウイルスRNAが HAART により測定感度以下となった症例のなかで比較すると、CD4 陽性細胞の数と CD4/8 比において、pDNA が感度以下の症例は、pDNA が測定可能であった症例に較べ有意に高かった。また我々は、長期間に亘り HAART を施行した症例についてこれら 2 つの指標を経時的に測定した。この症例は、HAART を途中で強化 (PI ベースの治療に EFV を追加) することで、pDNA とターンオーバーの両方とも低下しそれまであまり上がらなかった CD4 陽性細胞数が上昇し始めた。以上の結果から、pDNA とターンオーバーの両方とも低下している症例は残存ウイルス増殖が、充分抑制されていると考えられた。これらの指標をもとに、治療強化の選択をおこなうことで良好なウイルスのコントロール、すなわち治療の最適化が可能となるであろう。

S1-3 HIV-1 mRNA levels in peripheral CD4+ T lymphocytes from patients responding well to HAART

Tsuguhiro Kaneda and Hiromi Nagai

Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

(Aims) The aim of this study is to evaluate the transcriptional activity level of the HIV-1 provirus remaining in the infected cells by quantifying HIV-1 DNA and mRNA copy numbers. (Materials and Methods) Thirty-four HIV-1 subtype B-infected patients with undetectable levels of plasma HIV-1 RNA (<50 copies/ml) were enrolled. The total HIV-1 DNA and HIV-1 cDNA reverse-transcribed from HIV-1 mRNA in the CD4-positive T lymphocytes were quantified using a real-time PCR method. The activity index was defined as the HIV-1 mRNA copy number divided by the HIV-1 DNA copy number. (Results) The total HIV-1 DNA copy number ranged from 2 to 5960 copies/ 10^6 cells with a median of 560 copies/ 10^6 cells. The HIV-1 mRNA copy number ranged from 2 to 72296 copies/ 10^6 cells with a median of 3196 copies/ 10^6 cells. A positive correlation (y (mRNA) = $220x$ (DNA) $^{0.5}$, $r^2=0.6$) was observed between HIV-1 mRNA and HIV-1 DNA levels. The activity index ranged from 1.2 to 172.6 with the median of 11.6. The indices of persistently infected MOLT4-IIIB and latently infected ACH2 cells were 79.0 ± 6.9 and 2.2 ± 0.4 , respectively. (Conclusion) The activity of HIV-1 DNA in this study ranged from the level of latently-infected cells to that of cells actively producing HIV-1. The residual replication of HIV-1 provirus in HAART responders could be precisely evaluated by the activity index. Quantification of HIV-1 DNA is also useful for conventional evaluation of its replication activity.

S1-3 HAART 著効患者の末梢血 CD4 陽性 T リンパ球中の HIV-1mRNA レベル

金田次弘、永井裕美 (国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター)

(目的) 血中ウイルス量が検出感度以下に抑制できた HAART 著効患者を対象に、末梢血 CD4 陽性 T リンパ球中の HIV-1 DNA と HIV-1 mRNA のコピー数を定量し、末梢血 CD4 陽性 T リンパ球中の HIV-1 DNA の残存複製活性を評価した。(材料及び方法) 研究対象は血中ウイルス量が検出感度以下に抑制できた、34 例のサブタイプ B・HIV-1 感染患者である。StemSep STS-14052 で精製した CD4 陽性 T リンパ球から DNA と RNA を抽出・精製した後、HIV-1 DNA と HIV-1 mRNA から合成した HIV-1 cDNA をリアルタイム PCR 法にて定量した。HIV-1 mRNA のコピー数を HIV-1 DNA コピー数で除した値を HIV-1 DNA の活動度指数と定義した。(結果及び考察) HAART 著効 34 例 41 検体の CD4 陽性 T リンパ球中の HIV-1 DNA は 2~5960 コピー/ 10^6 細胞に広く分布していた (中央値は 560)。一方、HIV-1 mRNA は検出感度以下の 3 検体を除き 2~72296 コピー/ 10^6 細胞にこれまた広く分布した (中央値は 3196)。HIV-1 RNA と HIV-1 DNA コピー数の間には正の相関が観測された。しかし、相関は直線性ではなく、 y (mRNA) = $220x$ (DNA) $^{0.5}$, $r^2=0.6$ であった。活動度指数は 1.2~172.6 (中央値は 11.6) に分布した。持続感染細胞 MOLT4-IIIB と潜伏感染細胞 ACH2 細胞の活動度指数が夫々、 79.0 ± 6.9 , 2.2 ± 0.4 であったので、HAART 著効例の HIV-1 活動度指数も潜伏感染細胞レベルから持続感染細胞レベルまで広範な分布を示したと評価できる。このように HIV-1 活動度指数は HIV-1 プロウイルスの残存複製活性を評価する有力な指標になると思われる。また、HIV-DNA の定量のみによっても簡便なプロウイルスの残存複製活性は評価できると思われる。

S1-4 Human IgM Monoclonal Antibodies which recognize and eliminate HIV-1 infected cells.

Noriko Okada

Department of Biodefense, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya 467-8601, Japan

IgG antibodies (Abs) can not induce cytolysis of HIV infected cells by human complement (C) homologous to the cells due to restriction by species specific membrane inhibitors of C such as DAF, MCP and HRF20. However, we found that HIV-infected cells were lysed by homologous C when IgM Abs such as anti-GM2 reacted on them. C activation induced by IgM Ab could escape the restriction by the membrane inhibitors in some circumstances. Therefore, we established hybridoma that produce human IgM monoclonal Ab (mAb) reactive with HIV-infected cells using spleen cells from immunized TC mice that harbor human chromosomes and produce human Abs instead of mouse Abs. One of the mAbs named 9F11 could induce C-mediated cytolysis of HIV-infected MOLT4 cells at a concentration as low as 0.4 mg/ml. Treatment of peripheral blood lymphocytes of HIV-infected patients could eliminate infected cells in ex vivo experiments. Although 9F11 did not react with uninfected MOLT4 cells and normal peripheral blood cells, it reacted with PHA-stimulated normal T lymphocytes. Therefore, the antigen (Ag) for 9F11 should be a differentiation Ag which could be induced by HIV infection. 9F11Ag was also detected on lymphocytes of SIV-infected monkeys. Monkeys infected with SIV will be treated with 9F11 as a preclinical experiments. On the other hand, human IgM mAb named 2G9 did not induce C activation by unknown reason. However, 2G9 could induce apoptosis of HIV-infected cells including OM10.1, a latently infected cell line. Those IgM Abs may open a new approach for treatment of HIV-infected patients.

S1-4 HIV 感染細胞を認識排除するヒト IgM モノクローナル抗体

岡田則子 (名古屋市立大学大学院医学研究科生体防御学)

ヒト細胞膜には種特異的補体制御膜因子 (DAF、MCP、HRF20 など) が存在して同種補体の反応を抑制するため、HIV 感染細胞に IgG 抗体が反応しても補体反応による細胞溶解は起こらない。しかし、IgM 抗体が反応すると HIV 感染細胞は補体制御因子による抑制に打ち克ってヒト補体による細胞溶解を起こすことを見出した。そこで、HIV 感染細胞に特異的に反応するヒト IgM モノクローナル抗体 (mAb) 作成した。ヒト IgM・mAb である 9F11 は HIV 感染 MOLT4 細胞を 0.4mg/ml の低濃度で補体による細胞溶解を起こすことができ、HIV 感染者末梢血リンパ球を用いての ex vivo 解析で高い抗 HIV 活性が検出されている。9F11 は MOLT4 や正常末梢血細胞には反応性を示さないが、PHA 刺激 T リンパ球では反応性が誘導されたので、9F11 抗原は HIV 感染でも発現誘導される分化抗原である。SIV 感染サルのリンパ球でも 9F11 抗原が発現しているため、SIV 感染サルでの治療実験を前臨床試験として試みる予定である。一方、別のヒト IgM mAb である 2G9 は補体活性化能を持たないが、潜伏感染細胞株である OM10.1 も含め HIV 感染細胞に反応性を示し、アポトーシスを誘導する作用を示した。HIV 感染症治療における新しいアプローチとしての IgM 抗体療法の可能性を論じたい。

シンポジウム2

12月9日(木) 第2会場(会議ホール・風) 16:50~18:50 ポスター展示

HIV/AIDSの病態進行とワクチン開発の進歩

Japanese Contribution to the Development of an HIV/AIDS Vaccine

■座長: 本多三男 (国立感染症研究所)
高橋秀実 (日本医科大学)

■基調講演

Gary J. Nabel (National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, USA)

■シンポジスト

- S2-1. Control of HIV-1-specific acquired immunity by modulation of innate immunity
高橋秀実 (日本医科大学)
- S2-2. Epitope-dependent effect of Nef-mediated HLA class I down-regulation on ability of HIV-1-specific CTL to suppress HIV-1 replication
滝口雅文 (熊本大学)
- S2-3. Protection of hu-PBL-SCID mice against HIV-1 infection by a dendritic cell-based immunization.
田中勇悦 (琉球大学)
- S2-4. CTL-based control of SIV replication
俣野哲朗 (東京大学)
- S2-5. Vaccinia DIs based HIV vaccine controls challenge virus infection
染谷健二 (本多三男) (国立感染症研究所)

■シンポジウムの趣旨

Japanese Contribution to the Development of an HIV/AIDS Vaccine

Hidemi Takahashi and Mitsuo Honda

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School, Tokyo 113–8602, Japan ; and AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Shinjuku-ku, Tokyo 162–8640, Japan

HIV/AIDS is still spreading at an alarming rate worldwide. Despite recent advances in medical treatments for HIV-1, including highly active anti-retroviral therapy (HAART), most therapeutic drugs remain prohibitively expensive and inaccessible to people living in countries hardest hit by the epidemic. In Japan, since sexual behavior among young people has been changing defenseless, there is concern over the prediction that the number of HIV-positive individuals may reach 50,000–100,000 by the end of the year, 2010. The best hope for individuals living in the HIV/AIDS pandemic countries is the development of a safe, effective and affordable vaccine to prevent HIV-1 infection.

In general, the major scientific issues blocking the development of a successful HIV vaccines include ; (1) lack of knowledge that correlates to the effective immunity against HIV-1 infection and disease progression, which resulted in no definite immunological parameter responsible for vaccine efficacy ; (2) failure to design immunogens which will suppress virus escape from CTLs, elicit T-helper immunity and produce effective neutralizing antibodies ; (3) lack of exact animal model for AIDS induced by HIV-1 infection in macaques ; (4) the extraordinary variability of HIV-1. Thus, any vaccine strategy must take into account these issues.

In this session, five papers were selected to evaluate recent progress in understanding HIV pathogenesis to develop preventive vaccines, although there must be many other studies carried out to generate immunity against the immune-deficient viruses. Together with such information, we will discuss on experimental immunogens targeted for controlling the HIV-1 primary isolates.

S2-1 Control of HIV-1-specific acquired/adaptive immunity by modulation of innate immunity

Hidemi TAKAHASHI

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

Our internal self-defense system is organized with two elements. One is acquired/adaptive immunity composed of cellular and humoral immunity mediated mainly through T and B lymphocytes, respectively. Such acquired/adaptive immunity can provide specific recognition of foreign antigens via rearrangement of receptor gene segments. The other is innate alert immunity consists chiefly of dendritic cells (DCs), gamma-delta T cells, natural killer (NK) cells, and natural killer T (NKT) cells bearing a limited number of germline-encoded receptors that recognize conserved microbial-derived products. Toll-like receptors (TLRs) play a central role in pathogen recognition among those invariant receptors and initiates specific acquired immune responses by presentation of pathogen-derived antigenic peptides or lipids in association with their antigen presenting molecules like MHC or CD1. In the case of viral infection, various viral products and genetic components are disseminated in the body. The former viral products may be captured by immature DCs (iDCs) and the latter genetic components may stimulate the antigen-loaded DCs to mature via specific TLRs, leading to establish virus-specific cellular immunity, in particular, cytotoxic T lymphocytes (CTLs) that control intracellular virions. Polyriboinosinic polyribocytidylic acid [poly (I : C)], which might reflect a natural genetic product from a variety of viruses during replication, has recently been identified as one of the critical stimuli for TLR3. Based on these observations, we speculated that stimulation of TLR3 with poly (I : C) might drive the direction of acquired/adaptive immunity to the cellular arm. Indeed, when BALB/c mice were immunized with purified recombinant HIV-1 envelope gp120 protein together with poly (I : C), epitope-specific CD8⁺ class I MHC molecule-restricted CTLs were successfully primed from naïve CD8⁺T cells in vivo. In contrast, when the same proteins were immunized with LPS, a stimulant of TLR4, specific CTLs were not primed at all. Moreover, we show here that iDCs could present processed antigen from captured purified protein in association with class I MHC molecules in the presence of poly (I : C) but not of LPS. These results indicate that we are able to manipulate the direction of acquired/adaptive effector immune responses using an appropriate stimuli to innate immunity.

S2-2 Epitope-dependent effect of Nef-mediated HLA class I down-regulation on ability of HIV-1-specific CTLs to suppress HIV-1 replication

Masafumi Takiguchi*, Hiroko Tomiyama*, Mamoru Fujiwara*, Shinichi Oka†

Division of Viral Immunology, Center for AIDS Research*, Kumamoto University, Kumamoto, and AIDS Clinical Center†, International Medical Center of Japan, Tokyo, Japan

It is believed that Nef-mediated HLA class I down-regulation is one of the mechanisms that allow HIV-1-infected cells to escape from being killed by HIV-1-specific human CTLs. We here show that the effect of Nef-mediated HLA class I down-regulation on ability of HIV-1-specific CTLs to suppress HIV-1 replication is epitope-dependent. The CTLs specific for 2 Pol-epitopes presented by HLA-B*5101, one of the HLA alleles associated with slow progression to AIDS, effectively killed HIV-1-infected CD4⁺ T cells and suppressed HIV-1 replication. In contrast, those specific for other 4 epitopes failed to kill HIV-1-infected CD4⁺ T cells and partially or hardly suppressed HIV-1 replication. The analyses of peptide binding and ability of the CTLs to kill peptide-pulsed and HIV-1-infected target cells suggest that the difference in the ability between these two types of CTLs to kill NL432-infected CD4⁺T cells is due to those in the number of epitopes expressed on the surface of NL-432-infected CD4⁺ T cells rather than that in the ability of TCR to recognize the epitope. The present study revealed that the CTLs specific for the 2 Pol epitopes presented by one of HLA class I molecules associated with slow progression to AIDS, HLA-B*5101, completely suppressed HIV-1 replication and killed HIV-1-infected CD4⁺ T cells, implying that these cells effectively control HIV-1 replication *in vivo*. Further analysis is expected to clarify the mechanism concerning the association of HLA-B*5101 with slow progression to AIDS.

S2-3 CTL-based control of SIV replication

Tetsuro Matano

Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan

Virus-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL) play an important role in the control of immunodeficiency virus infections. Recent vaccine trials in macaques have implicated vaccine-induced CTL in the control of the SHIV89.6P that induces acute CD4⁺ T-cell depletion. Indeed, all of seven vaccinees controlled SHIV89.6P replication in a preclinical trial of our DNA-prime/Gag-expressing Sendai virus vector (SeV-Gag)-boost vaccine. However, it is becoming increasingly clear that SHIV89.6P infection in macaques may not be an appropriate model for HIV-1 infection in humans and most of these vaccine regimens have failed to contain the more realistic challenge of pathogenic SIV.

We have found that vaccine induction of CTL can result in the control of SIVmac239 replication in rhesus macaques. Eight macaques vaccinated with DNA-prime/SeV-Gag-boost were challenged intravenously with SIVmac239. Five of the vaccinees controlled viral replication and had undetectable plasma viremia after 5 weeks of infection. CTL from all these five macaques rapidly selected for escape mutations in Gag, indicating that vaccine-induced CTL successfully contained replication of the challenge virus. We have intensively examined Gag206–216-specific CTL and its escape mutant, SIVmac239G216S. This mutant was observed in three vaccinees that share a major histocompatibility complex class I (MHC-I) haplotype. In macaques that have other MHC-I haplotype, the wild-type SIV became dominant two weeks after coinoculation with the wild-type and the mutant SIV molecular clone DNAs. Interestingly, inoculation with the mutant SIV molecular clone DNA showed reversion from the mutant to the wild-type in a few months in macaques in the absence of Gag206–216-specific CTL responses. These results indicate that the CTL escape mutant virus rapidly selected in the presence of Gag206–216-specific CTL pressure was at a replicative disadvantage compared to SIVmac239 in the absence of the CTL.

S2-4 Protection of hu-PBL-SCID mice against HIV-1 infection by a dendritic cell-based immunization.

Yuetsu Tanaka

Department of Immunology, Graduate School and Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Nishihara, Okinawa 903-0215, Japan

Mice with a genetically inherited severe combined immunodeficiency (SCID mice) develop a surrogate human immune system when injected with human peripheral blood mononuclear cells (PBMC). These mice, termed hu-PBL-SCID mice, have served as a valuable model for the study of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) pathogenesis. There are two major limitations to the development of strong human immune responses in these hu-PBL-SCID mice. The first is the lack of appropriate human APC, including dendritic cells (DC), while the second is the lack of a suitable microenvironment, such as the presence of normal lymphoid organs and architecture. Each of these issues is known to facilitate primary interaction between T cells and APC.

It is reasoned that since hu-PBL-SCID mice are permissive for R5 HIV-1, this animal model should provide us with valuable information for the evaluation of candidate vaccines against HIV-1. In the present study, we found that transfer of human PBMC, together with inactivated HIV-1-pulsed autologous monocyte-derived DC, directly into the mouse spleen elicited a protective immune factor against R5 HIV-1 infection. The factor was synthesized predominantly by human CD4⁺ T cells in response to HIV-1 antigen peptides of env, gag, pol and or nef, and appears to be unrelated to the presently identified R5 HIV-1 suppressive cytokines and chemokines, and thus we call it a CD4 factor. It did not suppress CXCR4-using HIV-1 in vitro.

The data presented here not only document the establishment of a novel model to study candidate DC-based vaccines against HIV-1 but also provide data to support the existence of a unique factor with R5 HIV-1-suppressive properties that can be potentially exploited as an adjunct to therapy against HIV-1.

S2-5 A novel recombinant vaccinia DIs is replication deficient and efficiently elicits virus-specific positive-immunity

Kenji Someya¹, Kazuhiro Matsuo¹, Yasuyuki Izumi¹, Yasushi Ami², Tadashi Nakasone¹, Naoki Yamamoto¹, and Mitsuo Honda¹

¹AIDS Research Center and ²Division of Experimental Animal Research, National Institute of Infectious Diseases, Shinjuku-ku, Tokyo Japan.

To be effective, a vaccine against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) must induce virus-specific T cell responses, and it must be safe for use in humans. To address these issues, we developed a recombinant vaccinia virus DIs vaccine, which is non-replicative in mammalian cells and expresses the full-length protein genes of immunodeficiency virus. The recombinant vector is able to deliver big size of foreign antigen genes to the immune systems and generate adoptive specific immune responses. Furthermore, the recombinant vaccinia virus vector-based vaccines effectively enhanced the antigen-specific immune responses when combined with rBCG, DNA or other vaccine vectors. In the present study, we demonstrate as follows ;

1) We constructed recombinant vaccinia DIs which expressing SIV gag/pol gene (rDIsSIVgag/pol), which generated SIV gag like particles in chick embryo fibroblast cells.

2) rDIsSIVgag/pol showed no virus yield in mammalian cell lines tested, but significantly expressed SIV gag proteins.

3) Levels of the Gag-specific cellular immune induction in rDIsSIVgag/pol-immunized mice were comparable to the response of rMVA expressing SIVgag/pol DNA.

4) Immune-deficient SCID mice were tolerable to inoculation of large amount of rDIs vaccine.

5) Intravenous inoculation of SIVgag expressing DIs (rDIsSIVGag) in macaques partially controlled pathogenic SHIV challenge.

6) A prime boost regimen consisting of priming with rBCG or DNA and boosting with rDIsSIVgag/pol elicited high levels of virus-specific positive immunity efficiently.

These results suggest that this DIs-based prime-boost vaccine may hold promise as a effective and safe vaccine against HIV-1.

シンポジウム 3

12月9日(木) 第3会場(交流ホール) 17:00~20:00 ポスター展示

HIVと妊娠をめぐる諸問題

■座 長：塚原優己(成育医療センター周産期診療部産科)
矢永由里子(前九州医療センター感染症対策室カウンセラー)

■シンポジスト

- S3-1. HIV母子感染：わが国の現状
喜多恒和(防衛医科大学校産婦人科)
- S3-2. 妊婦HIVスクリーニング検査の現状と経済効率に関する問題
稲葉淳一(国立国際医療センター国際医療協力局)
- S3-3. 妊婦HIVスクリーニング検査の偽陽性に関する問題
山田里佳(金沢大学医学部産婦人科)
- S3-4. 一般産科診療施設とエイズ拠点病院の連携に関する問題
蓮尾泰之(独立行政法人国立病院機構九州医療センター産婦人科)
- S3-5. 妊娠中の抗HIV薬投与に関する問題
源河いくみ(国際医療センターエイズ治療・研究開発センター内科)
- S3-6. 感染児の予後と社会生活に関する問題
外川正生(大阪市立総合医療センター小児内科)
- S3-7. 女性感染者が抱える性行動と挙児希望に関する問題
大金美和(国際医療センターエイズ治療・研究開発センターケア支援室)
- S3-8. わが国のHIV感染妊娠の将来予測
川戸美由紀(藤田保健衛生大学医学部衛生学)

■シンポジウムの趣旨

塚原優己(国立成育医療センター周産期診療部産科)

1987年、血友病のパートナーから感染した妊婦の帝王切開が行われた。妊娠中より母児に対する感染対策が講じられた本邦第1例のHIV感染妊娠の出産であった。以来現在までに、HIV感染症の治療薬は飛躍的な進歩を遂げ、母子感染予防対策も効果的な方法が確立された。厚生省研究班のアンケート調査によれば、現在80%以上の妊婦に対しHIVスクリーニング検査が行われており、一方で毎年約30名の感染妊娠が発生している。1990年代に多数を占めていた外国籍感染妊婦は減少傾向にあり、代わって日本国籍妊婦の感染例が増加しつつある。

中国をはじめ東アジアにおいて急増してきたHIV感染のわが国への波及が危惧されるなか、わが国のHIV感染者数はいまだ少数ながら増加傾向にあり、特に10代・20代前半の感染者数は女性が男性を凌駕している。彼女たちの感染経路は、そのほとんどが異性間性的接触によるものと推察される。効果的な対策が講じられない限り、若年女性の感染者は増加し続け、感染女性が感染を知らずに妊娠し初めてHIV感染が判明する例も増加し、その増加に伴い現在ほ

とんど発生していない母子感染例もやがては増加するやもしれない。これを回避するために我々はどうのような対策を講じることができるのだろうか。

まず、現状を把握しこれを基にした将来予測から始めたい。HIV 感染妊娠の隣国中国の現状を稲葉憲之先生、日本の現状を喜多恒和先生から報告していただき、これまでのデータを基に川戸美由紀先生に HIV 感染妊娠の将来予測をお願いした。

一方日常臨床の現場では、HIV 感染と妊娠に関して様々な立場から数多くの問題点が指摘されている。これらの問題を解決するには、まずこれを理解する必要がある。様々な分野の学会員が様々な問題点を共通認識として理解することを目的に、時間の許す限り多くの問題について解説していただき、可能であればその対応策の試案を提示していただくことにした。

問題点を整理するために異なる二つの視点により分類した。HIV 感染の有無にかかわらず妊婦支援の視点から、妊婦 HIV スクリーニング検査の現状と経済効率を稲葉淳一先生、多発している妊婦 HIV スクリーニング検査の偽陽性を山田里佳先生、HIV 検査陽性妊婦が発生した際の一般産科診療施設とエイズ拠点病院の連携を蓮尾泰之先生に取り上げていただいた。また、HIV 感染者支援の視点から妊娠中の抗 HIV 薬投与について特に副作用を中心に源河いくみ先生、感染児の予後と社会生活に関する問題を外川正生先生、女性感染者が抱える性行動と挙児希望に関する問題を大金美和先生をお願いした。

今回、すべての問題を取り上げることは不可能であり、また効果的な対策を提案するまでには至らないかも知れない。HIV/AIDS と妊娠に携わる方々から共通した理解を得ることで、今後の問題解決の一助となることを期待したい。

■周産期における HIV 感染症—特にアジア・アフリカ地域を中心に—

稲葉憲之（獨協医科大学産婦人科）

昨年 UNAIDS 報告では、エイズによる死亡者数は過去最大の年間 300 万人に達した。しかも、世界では一日当たり 1.4 万人が新たな感染者となり、その数は 4000 万人を超え、しかもその内 250 万人が 15 歳以下の子どもである。その大半はアフリカ・アジアのデベロッピング地域に限られ、性感染と並んで母子感染は深刻な問題である。現地の医療・社会事情を考えると、HIV は前南ア連邦ネルソン・マンディラ大統領の言の如く正に「亡国の病」である。本概説では与えられた時間を考慮して、①2003 年度末における世界の HIV 感染状況、②HIV 母子感染の文献的考察、③中国（The Peoples' Republic of China）、ウガンダ共和国における周産期 HIV 感染状況の 3 点について述べ、周産期 HIV 感染対策の国家的重要性を訴えたい。

日本は先進国の中で唯一 HIV 感染者が増加し続けている国であるが、昨年末の HIV 感染者の分布状況は世界ではどうであろうか。100 万人以上の感染者が見込まれる地域は、南米（150 万人）、サハラ砂漠以南のアフリカ（294 万人）、中国周囲（120 万人）、東南アジア（600 万人）である。昨年、中国政府は HIV 感染者が 82 万人に達したとの「公式発表」を行ったが、我が国とは一衣帯水の距離にあり、活発な人的交流を考えると決して対岸の火事として座視出来ない。

HIV、母子感染（vertical transmission, materno-infantile transmission, mother-to-infant infection）に地域名（Asia, Africa, The People's Republic of China などの国名）をキーワードとして、PubMed にて文献検索をすると、アフリカが 250 件でトップとなり、他方、アジアでは 55 件に止まった。一方、同じアジアでもフィリッピンやベトナムの国名で

検索すると共に 214 件、190 件の多きに達するが、タイや中国、ボツワナ、ザンビアなどでは 10 件以下であった。同じアジア・アフリカ地域に属していても国やサハラ砂漠を境に HIV の侵淫度は異なり、文献数の差異は当該国の HIV 感染対策の実状を反映していると推測された。

さて、中国とウガンダ共和国である。まず、演者が客員教授を務める遼寧省大連医科大学婦産科の成績を紹介する。87 人の HIV 感染妊婦よりの出生児 97 名を登録、その内 80 名が経時的にフォローアップされ、25 名 (35%) が母子感染を生じた。この高い母子感染率は抗 HIV 薬投与や帝王切開などの適切な予防対策がなされなかった事に因る。一方、ウガンダ共和国では 24 年前に初めてエイズ患者が報告されて以来、200 万人が HIV に感染し、80 万人がエイズにより死亡、現在 120 万人が生存している (人口 2450 万人)。その内、60 万人が 10-24 歳に分布、その 4/5 が女性感染者である。妊婦死亡の 1/3 がエイズに起因し、正確な母子感染率は把握されていないものの毎年約 23000 人の HIV 感染児が出生していると推測されている。この原因として Makerere 医科大学の Kidza は「経済的事情」を第一に挙げている。

政府は現在 HIV 関連研究への助成金の削減を実行しつつあるが、隣の中国や遠き国、ウガンダ共和国における周産期 HIV の実状を考えると、国家的啓発活動と妊婦 HIV スクリーニングの実行は十分考慮すべきである。

S3-1 HIV 母子感染：わが国の現状

喜多恒和（防衛医科大学校産婦人科）

HIV 感染症の東アジアでの流行は 1980 年代後半に始まり、2003 年 12 月現在 90 万人の HIV 感染者が生存しているが、幸いわが国における爆発的な流行は未だ認められない。しかし厚労省エイズ動向委員会より、2004 年 7 月までの HIV 感染者および AIDS 患者の累計は 9166 人と報告され、うち母子感染によるものは 46 人であった。これらの数値は決して少ないとは言い難く、しかも 1992 年以降年次報告数は日本国籍例で増加が続いており、1996 年からは 20 歳台の若年層での増加が始まっていることから、今後 HIV 感染妊婦の増加が懸念され、母子感染予防は益々重要な問題になりつつあると考えられる。

本邦においては 1987 年に最初の HIV 感染妊婦の分娩例が報告された。1990 年代初めより HIV 感染妊婦数が増加し、同時期より厚労省を中心とした調査・研究が進められてきた。われわれも本邦における HIV 感染妊婦の年次的発生動向を把握し、その疫学的・臨床的情報から HIV 母子感染のメカニズムを解析し、母子感染予防対策を確立することを目的として、1998 年から 6 年間、厚労省の助成のもと HIV 感染妊婦とその出生児を対象とした全国調査を継続してきたのでその成績を提示し、今後の HIV 母子感染予防対策の一助としたい。

全国 1600 箇所以上の病院産婦人科より HIV 感染妊婦 303 例が集積され、その発生時期と地域や国籍などの疫学的情報と、妊娠転帰や妊娠中の抗 HIV 薬投与の種類、時期、期間と血中ウイルス RNA コピー数の変動や母児感染との関連性などの臨床的情報を検討した。HIV 感染妊娠の報告がないのは 13 県のみとなり、発生数ではやはり関東甲信越ブロックが 68% も占めている。しかしその他の道府県においても HIV 抗体検査 10 万件あたりの陽性数は 10 を超えている場合が多く、人口による絶対数の差はあるものの、陽性であることのリスクは都道府県の間で差はないものと考えられる。妊婦の国籍では日本人が 110 人、タイ人が 101 人と全体の 3 分の 2 を占め、1999 年以降の年間発生数の平均は全体で 32.5 人であるが、日本人は 14.5 人で最も多い。分娩様式は帝王切開 161 例、経膣分娩 32 例で、母子感染率はそれぞれ 1.5%、25.0% ($p < 0.0002$) であった。抗 HIV 薬は帝王切開例の 69.6%、経膣分娩例の 9.4% に投与されていたが、ジドブジン単剤ではウイルス量の増加が 26% にみられた。

近年わが国においては若年層における HIV 感染者の増加が危惧されており、必然的に HIV 感染妊婦の増加も予想されるところである。妊婦の HIV 抗体検査を普及させることは、HIV 母子感染を予防することには役立つものの HIV 感染妊婦を減少させることはできない。性感染症としての HIV 感染症について、今後は主に若年層を対象としてさらなる啓発・教育活動が必要である。

S3-2 妊婦 HIV スクリーニング検査の現状と経済効率に関する問題

稲葉淳一（国立国際医療センター国際医療協力局）

本シンポジウムにあたり、日本における HIV 抗体検査の現状と、抗体検査の有効性について簡単にまとめてみる。

日本における HIV 抗体検査の現状については参考文献 1 に詳しいが、HIV 抗体検査は病院では 89.7% の妊婦に実施されており、平成 11 年度と比べると 45 都道府県で検査率が上昇していた。診療所における HIV 抗体検査率は、全国平均では 80.7% で病院に比べて 8.9% 低いものの大きな差はなかった。

妊婦 HIV 抗体検査の公費負担の現状としては、平成 15 年 9 月現在、妊婦 HIV 抗体検査の公費負担を行っている自治体は、秋田、茨城、群馬、埼玉、沖縄の 5 県および杉並区、さいたま市であり、また 1 県が今後公費負担の実施を検討中であった¹⁾。

ここで妊婦 HIV 抗体検査の経済性について検討してみる。ACTG076 と選択的帝王切開による HIV 母子感染予防策を行なうとすると、妊婦 1 万人当たり 2 名以上の HIV 陽性者がいた場合、全数スクリーニング検査が倫理上のみならず経済的にも有利であること、1 万人当たり 1 名以下の状況においても経済的負担が少ないことから全数スクリーニングに妥当性があると考えられる²⁾。また、最近では HIV 感染妊婦に対し、HAART が選択されることが一般的になってきた³⁾。この HAART を母体への治療とみなせば、その治療コストは母子感染予防コストに算入されず、よってスクリーニングの経済的分岐点となる HIV 有病率はより低くなると考えられる。そこで妊婦に対する HAART の適応について、国立国際医療センターにおけるデータから検討してみると、現在までに妊娠中に HAART を行ったのは 12 症例あり、その中で分娩後も HAART を継続した症例は 11 症例（92%）であった。このデータからは母体への HAART は母体への HIV 治療の側面を強く持っているように思われる。

HIV は治療可能な慢性感染症になってきた。潜在する HIV 感染者に治療機会を与えうる妊婦への HIV 抗体検査は、HIV 感染者を発見する良いエントリポイントの一つであり、その費用対効果比は母体治療の利点も考慮すれば、現在の低い感染率でも十分に妥当性があると考えられる。HIV 抗体検査に対する公費援助は検査率向上に有効であり、更なる公費負担の拡大が考慮されるべきである。

参考文献

- 1) 和田、他：：分担研究「妊婦 HIV 抗体検査実施率の全国調査と検査普及のための啓発に関する研究」平成 15 年度報告、厚労省エイズ対策研究事業「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する基礎的・臨床的」研究班
- 2) 稲葉、他：シミュレーションにより検討した日本における最適な HIV 母子感染予防対策、日本エイズ学会誌 4：27—36, 2002
- 3) 喜多、他：ヒト免疫不全ウイルス—母子感染としての HIV—、産婦人科の実際 52（7）：849—858, 2003

S3-3 妊婦 HIV スクリーニング検査の偽陽性に関する問題

山田里佳（金沢大学医学部産婦人科）

【目的】現在 HIV スクリーニングに用いられている検査法の偽陽性率は、通常の抗体検査法（PA法、ELISA法）で約0.3%、迅速抗体検査法（イムノクロマト法）で約1%と報告されている。また、妊婦集団における偽陽性率は一般集団に比べて高い傾向があるともいわれている。妊婦 HIV スクリーニング検査の現状につき偽陽性を中心に調査することは、現時点における最良の妊婦 HIV 検査体制の確立や、妊婦に対する HIV 検査前のインフォームドコンセントに役立つと考えた。

【対象と方法】全国のエイズ拠点病院314施設、一般病院、医院のうち年間分娩件数1,000件以上の施設に対して、アンケートによる調査を行った。

【結果】拠点病院125施設、一般病院22施設より回答があり、回収率は41.2%であった。スクリーニング検査を自施設で施行している施設は拠点病院で97施設、一般病院で8施設であった。自施設で使用しているスクリーニング検査試薬キットは、ルミパルスオーソ HIV-1/2、ダイナパック、ダイナスクリーンジェネディア HIV1/2 ミックス等であった。確認検査に関し、スクリーニング検査に用いた血液検体で行っているもしくは行う予定である施設は、有回答の拠点病院113施設中39施設（34.5%）、一般病院では21施設中11施設（51.4%）であった。確認検査のため改めて血液検体を採取する施設は、拠点病院で65施設（57.5%）一般病院で（33.3%）であった。一般病院には確認検査を施行せずに拠点病院へ紹介する施設も1施設あった。確認検査を自施設で施行している拠点病院は、有回答114施設のうち23施設（20.2%）、また自施設で確認検査を行っている一般病院はなかった。スクリーニングを実施している施設の全分娩数は拠点病院で58825分娩、一般病院で30140分娩であった。スクリーニング実施率は拠点病院で89.4%、一般病院では98.5%であった。拠点病院ではスクリーニング陽性件数56件、確認検査実施数59件（紹介患者等のため）、真の陽性者数6人、偽陽性者数52人であり、陽性率は0.0114%、偽陽性率は0.0989%、陽性的中率は6/58（10.3%）であった。一般病院ではスクリーニング陽性件数26件、確認検査実施数24件、真の陽性者数1人、偽陽性者数25人であり、陽性率は0.0034%、偽陽性率は0.0842%、陽性的中率は1/26（3.8%）であった。全検査数の合計では、陽性率0.0085%、偽陽性率0.094%、陽性的中率8.3%であった。【考察】拠点病院では、真の陽性者6人のうち3人が他院からの紹介者であり、一般病院に比べて陽性率、偽陽性率、陽性的中率ともに高くなる傾向があった。偽陽性率はいままで報告されていたよりも低い結果となったが、陽性的中率は8.3%（100人のスクリーニング検査陽性者のうち約8人のみ真の陽性であり、残りの92人は偽陽性）と、スクリーニング検査で陽性となっても偽陽性の確率の方が高いという問題点が浮き彫りとなった。これらのことより偽陽性を除外できる検査法の開発や、偽陽性の可能性について詳しく説明する等の対策が必要と思われた。

S3-4 一般産科診療施設とエイズ拠点病院の連携に関する問題

蓮尾泰之（独立行政法人国立病院機構九州医療センター産婦人科）

はじめに

厚生労働省研究班の調査によれば、HIV 母子感染予防にとって重要な因子の一つである妊婦の抗体検査率は徐々に向上し、陽性者の一部の地域への集中傾向が薄れ、全国へ分散化する傾向があらわれている。しかし、抗体検査率の地域差は依然大きく、このような状況においては陽性者未経験地区での発生が予測され、地域の HIV 拠点病院の果たす役割は大きい。一方、成果発表会等で耳にする地域医師の声のなかには拠点病院の対応に関する不安の声が少ないのも現状である。そこで我々は各拠点病院と地域医師との連携をスムーズにするための一助とすべく本研究を開始した。

研究目的

- 1：拠点病院の受け入れ態勢の把握
- 2：地域体制の把握
- 3：拠点病院—地域間の連携モデルの創設

研究方法

今回はまず「1：拠点病院の受け入れ態勢の把握」のために全国の HIV 拠点病院 365 施設に対してのアンケート調査を依頼し、拠点病院内の体制、とくに産科と担当科との連携について調査した。

結果

回収数 産科 208 (57.2%) 担当科 209 (57.3%) であった。この中で産科 208 施設のうち 18 施設で本来産科を標募していなかったり、医師不足により産科の取り扱いを中止しており、190 施設での検討となった。

HIV 抗体検査陽性例の診療経験は産科で疑陽性例を含む 104 施設 (45.7%)、陽性例 54 施設 (28.4%) であった。担当科で疑陽性を含むで 60 施設 (28.7%) であった。

施設内の体制についての質問に対しては（産科施設のみに送付）陽性症例への説明などのパンフレットなどを準備している 64 施設 (33.7%)、手術場など取り扱いのシュミレーションを行っている 78 施設 (41.1%)、産科内で専門担当医師を決めている 36 施設 (18.9%)、内科専門医がいる 135 施設 (71.1%) であった。

外部から連絡があった場合の産科と担当科との連絡体制についての質問では産科施設からの回答では、全例担当科へ連絡する 78 施設 (41.1%)、真の陽性例のみ連絡する 77 施設 (41.1%)、連絡しない 22 施設 (11.6%)、不明 12 施設 (6.3%) であった。担当科からの連絡は前例連絡がある 74 施設 (38.9%)、真の陽性のみ連絡がある 56 施設 (29.5%)、全然連絡がない 17 施設 (8.9%)、不明 43 施設 (22.6%) であった。一方担当科からの回答では産科へ全例報告する 29 施設 (13.9%)、真の陽性のみ連絡する 33 施設 (15.8%)、連絡しない 1 施設、回答無し 144 施設 (68.9%) であった。

考察

1：産科アンケートを回収できた 208 施設の約 10% にあたる 18 施設で産科が取り扱われていないことが分かった。

2：受け入れ体制として陽性症例への説明などのパンフレットなどを準備している 64 施設 (33.7%)、手術場など取り扱いのシュミレーションを行っている 78 施設 (41.1%)、産科内で専門担当医師を決めている 36 施設 (18.9%) といずれも半数に至っていない。

3：施設内の連絡体制についても産科側から連絡しない 22 施設 (11.6%)、担当科側から回答無し 144 施設 (68.9%) と連絡体制の不確立が伺われる。

4：これらより HIV 陽性妊婦にスムーズに対応するにはまず拠点病院内の受け入れ体制の確立の重要性が示唆された。

S3-5 妊娠中の抗 HIV 薬投与に関する問題

源河いくみ (国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター内科)

当センターでは、1997 年から現在までに 15 例の HIV 感染妊婦症例の出産を経験している。抗 HIV 薬 (ART) については 15 例全例に単剤または HAART の投与が行われている。当院での母子感染予防のために投与された ART の開始時期、内容、副作用について調査を行い問題点やその対処法について検討し報告する。

患者の平均年齢は 30 歳 (21~38 歳) で、当院定期通院中に妊娠が判明した症例が 6 例、他院からの紹介が 9 例であった。妊娠判明時、または当院受診時の CD4 数の平均は 395/ μ l で、HIV-RNA 量は、妊娠時に検出限界 (UD) 以下が 8 例、UD でなかった症例の平均は 4.8×10^4 copies/ml であった。ART の開始時期は、7 例が妊娠前から HAART が投与されていてこれらの症例は妊娠後の器官形成期の間も継続された。14~27 週が 4 例、28 週以降が 4 例で 39 週で初診の症例も含まれている。ART の内容は、AZT 単剤：2 例、NVP 単回投与：1 例、AZT+3TC+NFV：7 例、AZT+3TC+NVP：2 例、d4T+3TC+NFV；1 例、AZT+ddI+NFV：1 例、d4T+3TC+RTV+SQV：1 例であった。副作用は、下痢：1 例 (7%)、中等度の貧血 (Hgb8~10mg/dl)：6 例 (40%)、肝機能異常：2 例 (13%)、耐糖能異常：1 例 (7%)、高コレステロール血症 (≥ 220 mg/dl)：10 例 (67%) であり、高乳酸血症の発症例はなかった。また妊娠中の ART のアドヒアランスは全例良好であった。出産は 36~38 週での選択的帝王切開が 13 例、前期破水後の自然分娩が 2 例であった。出産直前に 10 例の HIV-RNA が UD となった。現時点で 15 症例の児への感染はみられていない。

HIV 感染妊婦に ART を使用する場合には受診時期、HIV 感染症の進行度、今までの ART 使用歴などを考慮し、DHHS ガイドラインを参考に患者自身の HIV 感染症の治療に対して有効であり、母子感染予防として安全性のある薬剤を選択するようにつとめことが重要である。当院では AZT+3TC+NFV の使用が多く、副作用として消化器症状は下痢 1 例と以外に少なかった。検査異常では、貧血がみられたが鉄剤の内服で対応可能であった。妊娠により脂質系の上昇や耐糖能異常がでやすく ART 投与により悪化する可能性がある。今回の調査では乳酸アシドーシスの出現はみられなかったが、妊娠中に出現すると重篤になることが報告されており、定期的に症状や検査異常をモニターするが重要である。

S3-6 感染児の予後と社会生活に関する問題

外川正生（大阪市立総合医療センター小児科）

【はじめに】わが国では HIV 感染妊婦の分娩とその新生児について、あるいは何らかの理由で偶然発見された小児 HIV 感染者 AIDS 患者（HIV/AIDS）について全数を登録して前向き調査する制度が存在しないことから、感染児の正確な動向とその予後や問題点を明確に把握することは困難である。今後少数ながらも増え続けることが予想される HIV 母子感染児の治療は欧米のテキストを参考にできるが、患者個々が成長過程で遭遇する社会問題については、日本の現状に沿った解決策が必要と思われる。私どもは厚労研究班活動の一環として 5 年間に渡り小児科診療施設の全国調査を行い 35 例の感染児を把握した。その動向調査から得られたデータの規模は小さく、また不十分であるが小児 HIV/AIDS 診療にとって緊急に検討すべき課題を明らかにしていると思われるのでここに紹介する。

【感染児の予後】35 例の転帰は、無症状ないし中等度免疫低下 15 例（43%）、帰国または不明 4 例（11%）、AIDS 7 例（20%）、死亡 9 例（26%）であった。AIDS または死亡となった率は、初診年齢が 2 歳以下では 56%、5 歳以上では 0%、また初診年代が 1999 年以前では 56%、2000 年以降は 20% と対照的であった（一般口演抄録参照）。母子感染 HIV/AIDS の予後決定因子として発症年齢と HAART 導入効果が大きいことを示す数値と考えられた。

【慢性疾患としての小児 HIV/AIDS の問題点】生存 22 例における医療上・養育上の問題点を発育段階別に列挙した。

1. 乳幼児期

ポリオワクチンを始めとする生ワクチンの扱い。ワクチン接種者へ HIV 陽性を伝えるべきかどうかについて。HAART における PI 選択枝は事実上 NFV に限定され、剤形選択と至適投与量の決定が難しい。

2. 就園～学童期

本人に定期通院や服薬の意義をどう伝えるか。集団生活におけるケガ・出血による水平感染予防について。

3. 思春期周辺

告知をどうすべきか。性教育をどうすべきか。告知後のサポート体制をどうすべきか。

4. 全年齢で

「エイズ孤児」の問題～母 AIDS 6 例、死亡 6 例の現状。家族ぐるみの精神的支援が必要。ART の耐性や副作用、ミトコンドリア機能障害（心筋障害、ミオパチー、脂肪肝、乳酸アシドーシス）出現時の対応策。

【解決の指針】以上は要約すると告知（本人・親族・集団あるいは地域社会・一般医療者などにたいして）、支援体制および ART 長期展望に纏わる問題である。あらゆる意味で弱者である小児 HIV/AIDS とその家族を孤立させないように支援し、本人のみならず周囲にまで告知を徹底することができるまでには多くのステップを慎重に踏み越える必要がある。そのために医師・看護師・薬剤師・MSW・種々のカウンセラー（公的・NGO・NPO・同病者）の連携は必須である。また感染症に対する標準的予防と HIV/AIDS の両方の概念が普及するように医療の専門家が学校教育現場に働きかけることも日本社会の成熟にとって重要と思われる。

S3-7 女性感染者が抱える性行動と挙児希望に関する問題

大金美和（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターケア支援室）

女性の性行動において、「感染予防」および「避妊」が行われない結果、本人からパートナー、またはパートナーから本人への「性感染」と共に「妊娠」の可能性も生じる。そのため、女性 HIV 感染者の受診契機の特徴でもある妊娠判明と同時期に妊婦検診時の HIV 抗体検査で感染判明するケースが後を絶たない。このようなケースの場合、妊娠週数を考慮した時間的制約の中で、女性感染者自身の治療と児への感染予防である「抗 HIV 療法の開始時期や薬剤の選択」、妊娠、出産、育児を通しての「サポート体制の準備」、「パートナーへの病名告白」、そして何よりも「妊娠継続の有無」等、女性が主体的に多くの意思決定を行う必要がある。

現在、HIV 治療の進歩から学業や仕事などの社会生活と治療の両立が可能になり、女性感染者が療養生活の過程において、家族や子供を持つことを希望するケースも多い。このような女性感染者のケースでは、男性 HIV 陰性との配偶者間人工授精（AIH）により、パートナーへの感染を防ぎ、妊娠することが可能である。また、抗 HIV 薬の服用と選択的帝王切開、母乳を禁止することで児への感染は約 1% まで抑えることが可能であり、これらの情報を医療者が提供することで状況により妊娠を計画的に進めることができる。したがって、女性に対し感染以前から、感染予防と妊娠について情報提供されていることが望ましいが、実際に医療者は女性感染者の妊娠前に適切なタイミングで妊娠や出産を考慮した情報提供を行っているのだろうか。

村上らの調査（2000 年）によると、女性感染者（n=64）を対象とした、医療従事者からの情報提供の有無に関する調査では、「セーフターセックス（より安全なセックス）の方法」について説明を受けた者は全体の 46.9%、産科領域に関連した情報として、「適切な治療や処置により、感染していない子供を出産できる可能性がある」51.6%、「妊娠期間中、子供の奇形を避けるために、避けたほうがよい抗 HIV 薬がある」25.0%、婦人科領域に関連した情報として「定期的に婦人科受診を受ける必要がある」60.9%であった（複数回答）。

妊娠と性感染は同じ性行為による結果であり、リプロダクティブヘルスと HIV 感染症が密接に絡み合っている。近年みられる女性感染者の若年層の増加から、感染判明時の挙児希望の有無に関わらず、将来的にこのような女性特有の問題を生じる可能性のあるケースの多いことが推測される。

以上のことから、実際に女性感染者に対し、必要な情報を誰が、いつ、どのように提供することが求められているのか、女性感染者の挙児希望への対応を医療者側の問題として整理し、それに対する支援の試案を提示したい。

S3-8 わが国の HIV 感染妊娠の将来予測

川戸美由紀 (藤田保健衛生大学医学部衛生学)

将来予測とは、将来の統計値を、現在までに入手される情報としかるべき前提に基づいて予測することである。どの程度先まで予測するかによって、そのねらいや方法は全く異なるものとなる。わが国の HIV/AIDS の将来予測についてはいくつかの報告があるものの、HIV 感染妊娠に関する報告はない。ここでは、わが国の HIV 感染妊婦数について、5 年程度先までの予測 (近未来予測) を試みるとともに、それ以上先の予測 (中長期展望) のための方法を検討した。

近未来予測として、2003~2007 年の日本国籍の HIV 感染妊婦数の予測を試みた。基礎資料として 1998~2002 年の 5 年間の全国産婦人科調査データに基づく分娩数、HIV 検査実施割合と HIV 感染妊婦数、および、2003~2007 年の推計分娩数を用いた。調査の回収状況を考慮し、1998~2002 年の全国の HIV 感染妊婦割合 (HIV 感染妊婦数/分娩数) を推計した。その割合に直線モデル (年次で一定の増加) を当てはめ、これを先に延ばして、将来の HIV 感染妊婦割合を予測した (外挿法)。将来の HIV 感染妊婦割合の予測値に推計分娩数を乗じて、2003~2007 年の HIV 感染妊婦数の予測値を算定した。推計・予測値は使用したデータの不確実性に伴う最小値~最大値とした。2003 年~2007 年において、HIV 感染妊婦数の予測値は上昇傾向であり、2002 年の推計値は 25~64 人、2007 年の予測値は 34~92 人であった。

中長期展望としては、10 年程度先を想定し、日本国籍の HIV 感染妊婦数の予測方法を示した。HIV 感染妊娠に関する対策とその効果に関するシナリオをいくつか用意し、対策の違いによる HIV 感染妊婦数予測値の相対的な変化を評価することがねらいである。予測の方法としては、HIV 感染妊婦に關係する状態を設定し、その状態間の推移確率を定めるというシステムモデルを用いた。状態としては、妊娠可能な非 HIV 女性、妊娠可能な未自覚の HIV 女性、未自覚 HIV 妊婦、妊娠可能な自覚 HIV 女性、自覚 HIV 妊婦などとした。推移確率としては HIV 感染率、HIV 検査実施率、妊婦検査率、未自覚・自覚 HIV の妊娠率、未自覚・自覚 HIV の母子感染率、未自覚・自覚 HIV の人工妊娠中絶率となる。このシステムモデルによる予測実施には、現在の各状態の人数および将来の推移確率を定める必要がある。

今後の課題としては、近未来予測では、利用情報の追加と予測方法の改善による予測値の見直し・精密化が挙げられる。中長期展望では、利用可能な情報の収集・整理による、システムモデルを用いた予測実施の試みが挙げられる。

シンポジウム 4

12月9日（木）第5会場（会議室 1001-2）13:10~15:10 ポスター展示

HIV 感染症におけるチーム医療の成熟をめざして —連携の基本要件、具体的方法、課題の検討—

■座 長：山中京子（大阪府立大学社会福祉学部）
石川雅子（千葉県健康福祉部健康増進課疾病対策室）

■シンポジスト

- S4-1. カウンセラーによる他職種との連携—累積的事例研究を通して—
安尾利彦（国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター、エイズ
予防財団）
- S4-2. ソーシャルワーカーの「連携」役割認識と組織内外連携の実態
小西加保留（桃山学院大学社会学部）
- S4-3. 駒込病院におけるチーム医療の現状と今後の課題
有馬美奈（東京都立駒込病院看護部）

■シンポジウムのテーマ

HIV 感染症におけるチーム医療の成熟をめざして—連携の基本要件、具体的方法、課題の検討—

■コーディネーター

山中京子（大阪府立大学社会福祉学部）
石川雅子（千葉県健康福祉部健康増進課感染症対策室）

■シンポジウムの趣旨

現在の HIV 感染症医療において感染者のかかえる多様なニーズを実現するためには、同一医療機関内の様々な診療科をはじめとし、様々な専門職（カウンセラー、ソーシャルワーカー、薬剤師、栄養士など）あるいは院外の他機関（他病院、クリニック、保健所、福祉機関、NGO、NPO など）との連携を土台とするチーム医療の必要性が広く認識されている。それらの認識に立ち、いままで多職種・多機関によるチーム医療を推進するために有用であると思われる連携の「具体的な方法」が探究されたり、事例検討のなかで連携を可能にする「具体的な工夫」などが繰り返し議論されてきた。しかし、チーム医療の現実を概観してみると、多職種・多機関間の連携が有機的に機能して包括的なチーム医療が実現されている機関や地域がある一方で、他職種・他機関という社会資源が院内あるいはその地域に存在しているにもかかわらず、その社会資源との連携がうまく進まずチーム医療の展開が不十分な状況も見受けられる。また、一人あるいは数人のキーパーソンの存在によって連携が推進されたが、そのキーパーソンが移動・転勤したのち連携活動がうまく引き継がれず、チームの機能が低下するといった結果も時

に耳にすることがある。

筆者の立場は連携のための「具体的な方法」や「具体的な工夫」の探究や学習を否定するものではけっしてない。しかし、それらいわば連携が実行される際の最終局面に求められる条件の指摘のみならず、もう少し基本に立ち返って連携を丁寧に捉え直すことが、実は一見遠回りのようにみえて連携の実現あるいはその基盤上にチーム医療が形成されるあるいは成熟していくことを可能にすると考える。

本シンポジウムでは、各シンポジストの方々が近年行った調査や研究より、以下の点を中心に報告していただく。

1. 連携のために各専門職はどのような活動を行っているのか。
2. 各専門職は何を意識し、何を目指してそのような活動を行っているのか。
3. それらの連携活動はチーム医療にどのような影響を与えるのか。
4. 連携活動を促進する要因あるいは阻害する要因（専門職側の内的要因と環境側の外的要因）とは何か。

これらの報告に基づき、連携の基本要件、当事者や医療者にとっての連携の意義・効果、連携の形成プロセスや方法、連携の促進・阻害要因などについて検討できたらと考える。

残念ながら時間的な制約があり、HIV感染者、医師、NGO/NPOの方々などをシンポジストとしてお迎えすることができなかった。しかし、それらの方々には各報告後のディスカッションに積極的に参加していただき、シンポジストとは異なる視点や立場で議論を豊かにしていただくことを切にお願いしたいと思う。

シンポジウム当日はテーマに関連する文献、資料、報告書の配布も予定している。連携やチーム医療についてじっくり考えてみたい方々の参加をお待ちしている。

S4-1 カウンセラーによる他職種との連携—累積的事例研究を通して—

安尾利彦（国立大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター/財団法人エイズ予防財団）

HIV 感染症の医療においては、HIV 陽性者の身体的ケアはもとより、心理社会的側面への支援の重要性が指摘されている。現在、全国各地で各都道府県の派遣カウンセラーや、ブロック拠点病院および拠点病院に所属するカウンセラーが HIV 医療に携わっているが、医療現場の中では比較的新規参入の職種といわれるカウンセラーにとって、他職種からの理解を得て信頼関係を築くことは、陽性者への支援を十分に行う上でも非常に重要なテーマであると考えられる。

そこで今回、HIV 医療においてカウンセラーが他職種と密な連携を行った具体例を集積し、患者への心理的支援、また他職種との連携のあり方に関して検討することを目的とした研究を行った。この研究では、複数の事例を検討することを通して、各事例から抽出された仮説の妥当性を累積的に検討し、モデル化を試みる「累積的事例研究」を採用した。HIV 医療に携わる複数のカウンセラーによる事例検討会を開催し、臨床心理士資格を有する 4 名のカウンセラーが関わった 4 事例を検討した。その結果、カウンセラーは陽性者への関わりとしてはガイダンス、心理カウンセリング、心理療法など心理臨床の専門的アプローチを通して、患者の疾患への適応と心理的成長を促進しており、また医療チームへの関わりとしては、チーム内のスタッフ間のコーディネートに加えて、スタッフの患者理解の促進などを目的としたコンサルテーション・リエゾンを行っていることが明らかとなった。

当日はこの 4 事例を中心としたカウンセラーの臨床活動の報告に加え、カウンセラーによる患者やチームスタッフへの働きかけの背景にある意図や見立て、カウンセラーによる他職種との連携を促進あるいは阻害する要因などについても検討したい。

S4-2 ソーシャルワーカーの「連携」役割認識と組織内外連携の実態

小西加保留（桃山学院大学社会学部社会福祉学科）

1998 年度の「HIV 感染者・AIDS 患者に対する心理社会的相談援助についての実態調査」の結果において、それぞれの専門職による相談援助内容の棲み分けが示唆された。ソーシャルワーカーは、社会生活関連のテーマを自らの扱うべき領域と認識し、特にサービス調整機能、コーディネート機能についての認識や自信、実行の度合いが高く、「連携」機能を自らの役割としていたと考えられた。そこで 2002 年度実施の「HIV 感染者の地域生活支援におけるソーシャルワーカーの連携に関する研究」においては、「連携」を具体化した「行為」とそれを裏付ける「価値」、連携に影響を与える要因の 3 点から分析した。組織外連携では、クライアントの主体性を基礎として、自らの関与の範囲と必要性を意識化しながら、社会資源の情報収集、制度開拓、継続的な関係性のマッピングを行い、組織内連携では、院内の共通認識の醸成・継続を保障するために他職種の人々の間を柔軟に立ち回りリードしていた。時には自らの姿勢貫徹のために病院の方針との間で葛藤が生じることもあった。また組織内連携の度合いは、院内でのソーシャルワーカーの機能度と院内医療者の患者の生活支援への認識度の双方により変化し、両軸に影響する環境要因が複数示された。連携度はソーシャルワーカーへのアクセシビリティ、代行者の出現や行動を左右する要因ともなり、双軸とも高いとクライアントの主体性支持がより可能となる事が示唆された。次に 2003 年度にはソーシャルワーカーが地域の NPO らと連携している内容に関する研究を行った。結果、ソーシャルワーカーは、NPO に対して、生活上の細やかなニーズへの対応、代行・交渉・運動等を、NPO からソーシャルワーカーへは、組織内部や地域のコーディネート役としての期待が語られた。また互いの理念や情報の共有、交換の重要性が強調された。連携の内容を左右する環境要因としては、ソーシャルワーカー側には、経営主体や配置基準など構造的課題や担当ケース数、医師の価値観等が、NGO 側では、予算、専従の有無などシステム上の課題が多かった。双方の現状認識は、自らの役割認識や経験内容によって違い、団体より個人の能力に着目する傾向があった。

以上のような研究結果から、「連携」の定義の課題はあるが、ソーシャルワーカーは専門職としての「価値」に基づき、「連携」機能に高いアイデンティティを持つ職種といえる。医療現場ではソーシャルワーカー単独で業務を遂行できないことが一方の基底にある。言い換えれば、クライアントの主体性を支えるために、共通目標の醸成など、「連携」機能の促進そのものがソーシャルワーカーの業務ともいえる。また活動内容は環境要因に大きく左右される現状がある一方、ソーシャルワーカーの力量にも大きく影響されている。「連携」機能の促進は、クライアントの主体性を支え医療の効果を高める可能性があると考えられる。

S4-3 駒込病院におけるチーム医療の現状と今後の課題

有馬美奈（東京都立駒込病院看護部）

近年、疾病構造の変化や医療機関の機能分化・地域医療などチーム医療と連携は HIV 診療に限らず患者サービスや病院経営の側面からも重要視されている。都立駒込病院では 1985 年から HIV 診療を開始し、患者ニーズに応じて徐々にチーム医療体制を構築してきた。臨床での連携は院外の医療機関の連携・院内他科・他職種との連携・看護チームとしての連携などに分類される。

チーム医療は患者を中心に、そのニーズの充足にむけてより良い医療の提供をめざしていると思われる。そこで重要なことは第一に情報の共有である。正しい十分な情報なくして患者ニーズに適切に対応できるとは言えない。しかし、事前情報から先入観を持たず、個々の専門的な視点で判断することも大切である。HIV 感染症が慢性的な疾患とされ療養生活が長期化するなかで、診療の場や医療スタッフが変化しても職種間で共有可能な情報システムとその有効な活用がチーム医療を円滑にする。

そして、個々の専門性を理解し役割を明確にするとともに医療チームの信頼関係も重要である。院外で連携する場合にも、チーム全体が顔を合わせる機会をつくることが関係の確立の第一歩となる。チーム医療を展開する過程で信頼関係が培われていくことも多く、まずは「ともにやってみる」ことが効を奏する。しかし、それは高い専門性と向上心なくして成立しない。

最後に必要なことは調整である。医療チーム個々の意見が必ずしも一致するとは限らない。一貫性のない方針は患者を混乱させるだけである。医療チームのひとりひとりが皆の意見を傾聴し、個々が専門職として自己調整し協働することで、目標が達成できる。

都立駒込病院では HIV 診療を開始して約 20 年が経過した。当初から全ての体制が整っていたわけではない。現在も多くの問題を抱え不完全であり、HIV 感染者数の増加にチーム医療の人的パワーが不足している状況である。新たな体制を構築するためには、時間的な問題そして、個人的な努力が必要とされてきた。そしてそれを継続させるためにはシステム化が求められた。そのためには実績と効果をデータとして提示することが重要であり、最も有効なものは患者自身の声だと思われる。

シンポジウム5

12月9日(木) 第5会場(会議室 1001-2) 15:20~17:20

「看護」ですぐに取り組めるヒント集

■座長：久保田君枝(静岡県立大学短期大学部第一看護学科)
橋口桂子(国立病院機構名古屋医療センター)

■シンポジスト

- S5-1. 2002年 HIV 母子感染予防対策マニュアルに先駆けての院内の取り組み
最上いくみ(札幌医科大学附属病院 HIV 委員会看護師会)
- S5-2. 産科領域における職務上感染リスク改善に向けて
佐山光子(新潟大学医学部保健学科)
- S5-3. 地域でセクシュアルヘルスに関わる看護職のネットワーク立ち上げ—岡山 Sexual and Reproductive Health 研究会を例として
金子(長宗)典代、福原博子、下島要子(岡山 Sexual and Reproductive Health 研究会)
下島要子(岡山大学医学部保健学科)
- S5-4. 院内他科との連携つくり～多様化するケアニーズのための準備～
有馬美奈(都立駒込病院看護部)

■趣旨

これまでに HIV/AIDS と看護の情報は、症例の多い医療機関のものが主流でした。

増加し続ける新規患者への対応、熟練したスタッフの不足、合併症や副作用をかかえた患者ケアなど、直面している問題は深刻です。いずれどの地域・医療機関も抱えるであろう問題を先に勉強する意味で重要です。

しかし、そのような施設は全体からみるとごく少数です。

「院内で勉強会をやっても患者がいらない/少ないので皆の関心を維持できない」

「やり方がマンネリ化して、数年勉強しているわりには患者がすぐきたときに上手に対応できるか不安」

「自分たちの感染不安や都合が先立って、患者さんによいケアとは何か? という準備がいまいちできていない」

「病院でこのまま地域の人々が感染してくるのを待っているだけでいいのだろうか?」

「自分が異動になる前に、次の人に継続してもらえるような下地をつくっていききたい」

など、多様な悩みを抱えた看護職が全国にいます。

悩んでいるだけではなく、『できることからやってみよう』と取り組みをはじめたひとたちもいます。今回のセッションは、「学会から帰ったあとに自分のところでもやってみようかな?」と思っただけのための情報共有が最大の目的です。

頭で考えていてもなかなか行動にうつすのは難しいものです。では、その看護職にはなぜそれができたのか、誰がサポーターになっていたのか、他の地域・施設でやってみようという人に伝えておきたいポイントは何か。先駆的な看護職の実践についてみなさんと共有できればと思います。

S5-1 2002年 HIV 母子感染予防対策マニュアルに先駆けての院内の取り組み

最上いくみ、池田あつ子、岸本悦子、佐藤みはる、的場由紀子、工藤美幸、印部厚子（札幌医科大学附属病院 HIV 委員会看護師会）

<はじめに>

妊娠を期に HIV 感染症がわかり、拠点病院である当院に紹介された妊婦との出会いで、無事に出産させるための院内の体制作りを迫られた。始めて受け入れる施設にありがちなどたばたはもちろんのこと、拒否的な反応はもちろん経験しました。

そんなとき、経験豊富な方々からのサポートを受け、院内の手順を作成し無事出産に至った。これらの体制作りまでの経過を報告する。

<手順作成に向けて行動したこと>

- ・2000年母子感染予防対策マニュアルを検討した。
- ・国内で経験している施設から看護手順のマニュアルと経験しての情報をいただく。
- ・実際の準備を試みる。根拠についてディスカッションする。
- ・疑問点はアドバイスをうけながら手順を作成した。
- ・実際にシュミレーションを何度か行い、無事出産にいたった。

『HIV 感染の妊婦が受診するからよろしく』と担当医師から連絡を受け、頭の中でいろいろ策をめぐらしながら冷静を装って面談したことを思い出します。

助産師は2000年のマニュアルと経験のある施設からの手順を参考に準備に取り掛かった。実際にブリーチの入った沐浴層に手を入れ、その手触りに、「これで本当にいいのか？」という疑問が生じていた。そこで、HIV 看護研究会やエイズ学会で知り合えた、院外の経験のある施設の看護師、助産師、医師、薬剤師に問い合わせ、自分たちの疑問をひとつずつ解決しながら、手順作りを完成させた。

今回の経験を振り返ると、マニュアルにこだわらず、改善を決めるとき、この方達の力強いサポートがあるという事が、自分たちの行動を起こすための原動力になった。また、医師、助産師、薬剤師、看護師それぞれが、自分たちに今必要な情報を何処に求めたら得られるか考えながら行動していた事が、短期間で体制作りができたと思われる。医療チームで動くためのコーディネートの役を誰かが担う、今回の自分の役目だったように思う。

S5-2 産科領域における職務上感染リスク改善に向けて

佐山光子（新潟大学医学部保健学科）

助産および産褥・新生児ケアを中心とする産科業務は、血液や羊水、悪露、母乳との接触が日常的に存在している。そのなかで助産師は、業務の領域が限られているために職務上の感染リスクに気づかない面もあるだろう。また、地域で母子保健活動や乳房ケアに従事する開業助産師の場合には、医療や感染対策の情報が届きにくいという状況もある。他方、助産師は、性と生殖に関する健康の支援に関わり、STD/HIV 感染の予防教育を行う機会を持っている。このような点をふまえ、ここでは 2001 年に行った調査をもとに話題を提供し、今後につなげたい。

1. 産科業務における感染リスク

職務上の感染リスクを明らかにするため、新潟県内で産科勤務看護師 188 人を対象に、血液・体液曝露と手袋着用状況を調査した（結果の一部は平成 14 年日本母性衛生学会で口頭発表）。分娩介助での曝露は、「毎回」「よく」「ときどき」を合わせると、皮膚や手指以外で、目粘膜 3.2%、口腔 4.3%、顔面 15.7% であった。また、曝露率が高いにもかかわらず、新生児ケア、乳房ケアの手袋着用率は 25% 以下と低かった。とくに産科特有の乳房ケアに対する着用率は 10% 以下と最も低く感染対策の取り組みが必要と考えられた。

2. 乳房ケアにおけるゴム手袋着用

乳房ケアのゴム手袋着用に関する聞き取り調査では、「教育のときから、手の微妙な感覚が、とか言われていたので、素手ですることの抵抗感は感じていなかった」、「母乳は体液という意識はあったが手袋を使うと不潔なものを扱うような印象が自分たちにあって」とゴム手袋への抵抗感が大きかった。実施後は「手袋を使ってしまうと、もう素手ではできないという感じがする。思ったよりやりやすいし、爪とか直接あたることもないので母にもいいのではという感じ」という発言がみられた。検討の契機は子どもの眼脂の増加と乳腺炎の問題から始まり、「自分たちの処置やケアが感染媒介となっている、専門家として、少なくとも感染経路にならないようにしようと思った」という問題認識が手袋着用の推進力となっていた。

3. 妊婦に対する HIV 抗体検査と予防教育

先の産科勤務者に対し、妊婦健診における HIV 抗体検査の説明内容として「陰性の意味」「ウィンドウピリオドの時期がある」「今後の感染予防の方法」「陽性の意味」「陽性の場合に母子感染を防ぐ方法がある」「陽性の場合に医療機関が受けられる」の 6 項目に対する説明の有無をみると、「妊婦への説明内容を知らない」「説明があるかどうかわからない」とで約 60% 以上を占めた。HIV/AIDS 看護研究会は妊婦健診の HIV 抗体検査を推奨する声明を発表し、検査の意義とメリットについて情報を提供するよう提言している。助産師は、妊婦健診における HIV 抗体検査に対して、これを機会とする予防教育の意義と必要性を確認し、必要とされる役割と具体的な取り組みに目を向けることが課題となるだろう。

S5-3 地域でセクシュアルヘルスに関わる看護職のネットワーク立ち上げ—岡山 Sexual and Reproductive Health 研究会を例として

金子（長宗）典代、福原博子、下島要子、下島要子（岡山大学医学部保健学科）

はじめに

HIV/STI の予防啓発を含めた若者のセクシュアル&リプロダクティブヘルスの増進をはかるための取り組みとして、岡山県内で性教育、性感染症予防に携わるメンバーが集まり、「岡山 Sexual & Reproductive Health 研究会」を立ち上げた。発足の経緯と現在の進行状況について報告する。

発足の発端

- ・岡山県内には日本家族計画協会主催の思春期保健セミナーを受講し、思春期保健相談士の資格を持った看護職の方が多くいるが、合同で勉強をしたり、活動をしたりする場がない状況があった。
- ・思春期保健相談士の資格を持つ看護職の中には産科等の臨床現場で活躍する助産師も多くいるが、妊婦のための個別指導の部屋や人材が確保されていても、性感染症を疑って来院した女性や中絶を希望する学生に対しては、場所だけでなく、個別指導のための人材や時間も取れず、よほどその病院の管理者や科の医師に理解がなければ、それらの環境整備が難しいことを痛感していた。性感染症の予防に関心を持つ看護職は、保健師、養護教諭など多くいる。しかしこれらの現場からの声をまとめて、活動を行い、影響力のある動きにしていくためには人材を組織化することが必要であった。
- ・県内では性感染症予防の相談が増加しており、行政、性感染症に関心を持つ医師のみでは対応しきれない状況があった。

発足と困難

セクシャル・リプロダクティブヘルスに携わっている医療・保健・教育現場・福祉・ユースの各分野に声をかけて研究会を発足した。発足時には街の中心部にある産婦人科医院、医師会への影響を考慮し、大学の教授に執行・発足人として加わってもらい、周囲関係者からの理解を得るようにした。発足者メンバーの選出にあたっては、連絡網が無かったので、協力してくれそうな方に片っ端から連絡をしていったことなどの苦労があった。

現在の状況と今後の方針

2004年3月に発足会を行い、その後正式に入会するメンバーを募集した。現在は事業を企画しているところである。思春期保健相談士の資格を持つものが中心となる予定であることから、思春期保健に関する相談と予防活動を実際に現場で行いながら、技術を向上させていく事も考えている。岡山市では、セクシュアルヘルスに関する事業である HIV/STI のサーベイランス事業、研究、治療活動、教育活動をつなぐネットワークを構築すること（セクシュアルヘルスセンター立ち上げ）を検討しているが、本研究会はそのセンターとも密に協力し合っ活動を行っていく予定である。セクシュアルヘルスセンターの事業として性感染症に関するメール相談事業があるが、その相談事業において本研究会のメンバーが関わることを計画している。今年中に役員を選出し、今後の活動方針を立てる予定である。

S5-4 院内他科との連携つくり～多様化するケアニーズのための準備～

有馬美奈（都立駒込病院看護部）

都立駒込病院では1985年からHIV診療を開始し2003年までに約1200名のHIV診療を行い、約700名が定期的に外来通院している。当初は患者数も少なく週3回の専門外来で対応していた。患者数の増加に伴い診療時間を拡大し、多職種がカンファレンスに参加するなど徐々に診療体制が変化しチーム医療を確立してきた。

2004年現在、当院に通院するHIV感染者の年齢層は0～80歳代までと幅広く、発症する日和見感染症や合併症によりケアニーズは様々である。また、HIV感染症が長期的にコントロール可能となった現在、HIV関連疾患以外の生活習慣病やその他の疾患を合併することも多い。そのため、HIV感染症が主ではなく、その他の疾患にHIV感染症も合併しているというケースも増えている。また、世界規模でHIV感染が拡大するなかで潜在的なHIV感染者を既に診療していることもある。

看護は当初、看護師自身の感染不安も強く、感染防止・プライバシーの保護を中心にマニュアルが作成され、セルフケア・QOL・ターミナルケアから近年のHAART導入に伴い服薬援助・外来看護へと変化してきた。そして、病棟・外来の独立型から病棟看護師が外来も複合する一体化した継続看護体制をとるに至った。

当院における診療体制や看護の変化の要因としては、第一に患者ニーズの変化があげられる。HIV感染症だから何か特別なことが必要というわけではなく、今、必要とされる患者ニーズに適切に対応するにほかならない。そのためには、医療者自身が正しい知識を修得し、より良い医療・看護の提供のために患者に目を向けることが大切である。また、スタンダードプリコーションに従い全ての患者に同様の感染対策を実施し、安全な環境を整える必要がある。そして、HIV感染の現状や拠点病院の役割などを院内全体が理解し協力体制がとれるよう継続的に働きかけることが重要である。

シンポジウム 6

12月9日(木) 第6会場(会議室 910) 17:30~19:40

HIV 無料匿名検査と予防

■座長：市川誠一(名古屋市立大学看護学部)
桜井賢樹(財・エイズ予防財団)

■シンポジスト

S6-1. HIV 検査体制の現状と課題

今井光信(神奈川県衛生研究所)

S6-2. 保健所における HIV/STI 検査の現状と課題

中瀬克己(岡山市保健所)

S6-3. 北海道における迅速検査導入の経緯と課題

工藤伸一、長野秀樹(北海道立衛生研究所)

S6-4. 無料匿名検査における告知の役割について

日笠 聡(兵庫医科大学総合内科)

S6-5. HIV 抗体検査と予防カウンセリング

浦尾充子(千葉大学附属病院カウンセリング室/京都大学大学院医学研究科健康増進・行動学分野)

■HIV 無料匿名検査と予防

市川誠一¹、桜井賢樹²(名古屋市立大学看護学部¹、財・エイズ予防財団²)

1985年、厚生省(現・厚生労働省)は全国の保健所にエイズ相談窓口設置を通知し、1989年のエイズ予防法施行後には、匿名・HIV抗体検査を保健所に導入した。保健所のエイズ相談および匿名HIV抗体検査の件数は1990年代初めにピークを示した後に激減し、1990年代半ばからはほぼ一定した推移を示している。一方でHIV感染者・エイズ患者の報告数は1990年代後半から増加が続き、2001年からは年間900人を超える報告数となっている。その大半は日本国籍で、同性間および異性間の性的接触による感染である。HAARTの導入によりエイズ治療は大きく進展したが、新規のエイズ患者発生は未だ増加傾向にあり、早期のHIV検査とともに適切な治療が受けられる機会を確実に提供する体制が望まれる。

近年、HIV検査については、「受けやすい検査」の提供が言われ、保健所等ではHIVに一部の性感染症検査を加えた検査の提供、地域によっては夜間、土曜・休日のHIV抗体検査の増設、また検査方法もスクリーニング検査の判定が短時間でできる迅速検査の導入、そして民間団体(NPO)が受託して行う土曜・休日検査体制、啓発イベントと平行して実施する臨時HIV抗体検査などが見られている。これまでの保健所を中心とした無料匿名検査に比べて、受検者にとっては多様な検査体制が提供されつつある。

HIV抗体検査では受検者のHIV感染の有無を判定することになるが、受検者にとっては、検査を受けるのを決断するまでの間、検査を受けている間、結果を知るまでの間、結果を聞いた

後など、それぞれの時点で様々な不安を抱えるものと思われる。受検者にとって自身の健康管理（第1次予防、第2次予防）の機会となることが検査の目的と思われ、従って、検査実施機関にはこうした受検者の心理状況に対応した支援体制の整備が望まれる。

本シンポジウムでは、①わが国の無料匿名 HIV 抗体検査の現状と課題、②保健所における HIV/STI 検査の現状と課題、③迅速検査導入の経緯と導入後の課題、④無料匿名検査における結果告知の役割、⑤HIV 抗体検査におけるクライアントへの相談・カウンセリングのあり方、について話題提供し、受検者にとって有用な検査・相談体制および検査・相談機関の果たすべき役割について整理したい。

最後に、本学会では上記の5題以外にも検査・相談をテーマにした研究発表が見られており、それらの研究成果も含めて活発な意見交換をしたいと考える。

S6-1 HIV 検査体制の現状と課題

今井光信（神奈川県衛生研究所）

HIV 感染は日本においても年々確実にその拡がりが増大しつつある。その一方で、エイズ・HIV 感染に対する関心の低さから、自らの HIV 感染へのリスクや自らの感染そのものに気付かない人が増えていることが大きな問題となっており、そのことがまた HIV 感染の拡大の土壌となっている。このような現状において HIV 検査・相談機関の果たすべき役割は非常に大きなものがある一方、その役割を十分に果たすためにはかなりの工夫や努力が必要な状況にあることも事実である。受検者にとってより受けやすい検査としては、土曜・日曜・夜間検査がアンケート等でも常に筆頭にあり、しかも出来るだけ繁華街の駅に近い便利な場所であればより多くの受検者が集中することは、南新宿の検査相談室や川崎の日曜検査等の例からも実証されている。

最近、迅速簡易検査キットを用いた即日検査もまたより受けやすい検査として受検者増の期待できる検査であることが、栃木県県南保健事務所の一年間に亘るモデル研究から明らかになった。その研究成果に基づき即日検査のガイドライン第一版が作成され、即日検査の普及への環境も整いつつあり、平成 16 年 8 月現在で北海道から九州までの 32 カ所の保健所で実際に即日検査が行われている。今回は、これら多様化しつつある HIV 検査・相談機関の実情について、HIV 検査体制研究班の研究成果に基づき紹介すると共に、その今後の課題について一緒に考えたい。

S6-2 保健所における HIV/STI 検査の現状と課題

中瀬克己（岡山市保健所）

保健所や自治体が運営する検査・相談機関では、原則無料匿名で自発的な HIV 検査・相談の機会を広く全国で提供している。この内 15 都道府県での HIV 検査陽性数は 2003 年には 221 件と過去最高となった。これは全国の HIV 感染者報告数 640 件のおよそ 1/3 を占め、HIV 感染を確認する機会を自治体が保健所等で提供していることを示している。HIV 検査数が年間 201 件を超える保健所が 38 箇所ある一方、200 施設以上は 1 件も検査を行っておらず検査提供に差がある。2002 年度に HIV 検査を実施していた保健所の約半数は性感染症（STI）検査も同時に実施しており、特にクラミジア検査は実施施設の 31% が 2002 年度に新たに開始するなど、一部の保健所では STI 対策を進めていることが伺われる。HIV 検査でも栃木県県南健康福祉センターでは 2003 年から即日検査を導入し、2004 年にも北海道、滋賀県など幾つかの保健所で HIV 即日検査を開始している。HIV 感染を自覚する者の割合が低いと指摘される我が国において、保健所等自治体が提供する自発的な HIV/STI 検査相談は引き続き重要な役割を果たして行く必要がある。

HIV 即日検査を導入した栃木県県南健康福祉センターでは、前年の 124 件から 3.5 倍の 428 件に利用数が増加した。また岡山市保健所ではクラミジアなど STI 検査の導入によって前年比 39% 増の 406 件となった。岡山市の利用者では女性の 10 代が 44% 増、20 代が 104% 増と HIV 検査単独の時期に較べ若年女性の利用が特に増加し、コンドーム使用率や性感染症の既往から STI 感染リスクの高い受検者が増加したと考えられる。HIV では男性同性間性交渉者など特定施策層が、STI では若年男性の利用増加が今後の課題であろう。

検査・相談は罹患の発見による早期治療の導入という目的もあるが、感染予防の働きかけを行う貴重な機会でもある。検査・相談がその後の感染予防に有効であるという評価はわが国ではまだないが、米国では HIV 感染予防に対する介入効果が明らかとなっており、ここでは対応者の訓練・評価と詳細な手順の作成など周到な準備がなされている。わが国においても、有用な情報提供のための資料を作成するとともに、HIV/STI 感染予防に有効な機会を提供するために相談の充実が望まれる。

自発的な HIV/STI 検査・相談の利用者を増やし、治療への移行を確実にするには、検査・相談と他の HIV/STI 対策とを一体的に推進する必要がある。岡山市保健所では、受検者にまわりの人への検査の勧めを依頼しており、知人・パートナーから勧められた割合は 22% へと増加した。検査陽性者から勧められたセックスパートナー、学校へのエイズ・性感染症出前講座や養護教諭の勧めも受検機会となっている。検査受検者の予防活動への参加もあり、検査陽性者が HIV/STI 対策へ寄与する機会を増やすことなどを通じて、検査・相談の利用は「望ましい行動」であるという認識を広げ、HIV/STI 感染者・患者が暮らしやすい社会を目指す対策を進めたい。

S6-3 北海道における迅速検査導入の経緯と課題

工藤伸一、長野秀樹（北海道立衛生研究所）

国内での HIV 感染者・エイズ患者の報告数は年々増加しているが、一方保健所の無料匿名検査の受検者数は一時期に比べ減少し、最近ではその数は横ばい傾向を示している。北海道においてもこの傾向はみられており、また北海道での HIV 感染症の特徴としては、診断時にエイズ患者としてみつかる割合が感染者・患者報告数の約 4 割と高い割合であることがあげられる。これまで北海道では、保健所の無料匿名検査の結果告知を検体の輸送、確認検査の実施、結果の送付に要する日数を考慮して採血の 2 週間後に行なっていた。この間の受検者の精神的・経済的負担は大きくなるため、受検希望者が受検しにくい理由の一つと考えられた。そのため検査体制を見直し、受検者の利便性をより一層考慮した検査体制を構築することが必要であると考えられた。

北海道立衛生研究所では、ダイナスクリーン・HIV-1/2（イムノクロマト法）による HIV 抗体迅速検査法を保健所における即日告知の検査法として導入可能か否かについて、感度と特異性の評価を行ない、またさらに道内 3 保健所協力のもと実用性の検討を行なった。その結果、ダイナスクリーン・HIV-1/2 を用いた検査では偽陽性率が約 1% と通常用いられている PA（粒子凝集）法と比べて高い偽陽性の出現率であるが、受検者にこの迅速検査の特徴と検査結果の意味に関して検査の事前及び事後カウンセリングにおいて十分な説明を行ない、理解を得ることで、即日告知のための検査法として本検査法が有用であると認められた。この結果に基づき、北海道では、保健所での即日告知の HIV 検査の実施に向け、行政担当者、衛生研究所及び保健所の担当者によるワーキング・グループを発足させ具体的検討を進めた。会議では、保健所での受検者の受付、カウンセリング、試験検査、告知、医療相談等についての実施に向けた検討を行ない、その結果検査体制の整備を行なって本年 4 月から道内 26 カ所の道立保健所において即日告知のための HIV 検査を開始している。

本シンポジウムではこれまでの北海道における即日検査導入に至る経緯と取組みについてと検査実施後の状況について報告したい。

S6-4 無料匿名検査における結果告知の役割について

日笠 聡（兵庫医科大学 総合内科）

無料匿名検査における告知の役割は、まず検査結果を正確にクライアントに伝え、理解してもらうことにあり、その上で必要な行動をとってもらうことにある。

すなわち、HIV 抗体陽性者に対する告知の目標は、「自分は HIV に感染している」、「HIV 抗体検査では HIV 感染症の病状は判断できず、CD4 細胞数や HIV-RNA 定量検査をして病状を判定する必要がある」、「HIV 感染症治療は急速に進歩しており、現在の治療で発症を予防することが可能である」、「病状判定のための検査や治療は病院を受診しなければ受けられない」、ことをクライアントが理解することである。その上で、クライアントに病院をスムーズに受診してもらうために、病院受診の方法、医療費の目安や受けられるサポート・サービス、これからの生活についてなどの情報についても提供する必要がある。

一方 HIV 抗体陰性者に対する告知の目標は、「ウィンドウピリオドについて」「これまでの感染リスクの判定」「感染予防の必要性」などをクライアントが理解し、「今後の感染のリスクを減らすためにはどうするか」について、クライアントと共に考え、より感染リスクの少ない生活をおくるようになることである。

HIV 抗体陽性者については、陽性告知による心理的動揺により、提供する情報の理解が妨げられる場合があるが、提供する情報についてのクライアント側のニーズは、HIV 抗体陰性者に比較しておおむね高いと言える。一方の HIV 抗体陰性者については、陰性告知による開放感が、提供する情報についてのクライアント側のニーズを著しく低下させることになり、十分な予防介入を行うのはなかなか難しい。しかしながら、何度も検査を受けているリピーターの感染例が少ないことは大きな問題であり、より効果的な検査時の予防介入が求められている。

無料匿名検査における告知において、幅広いディスカッションができればと考えている。

S6-5 HIV 抗体検査と予防カウンセリング

浦尾充子 (千葉大学附属病院カウンセリング室/京都大学大学院医学研究科健康増進・行動学分野)

保健・医療の現場には HIV 抗体検査に関する様々な相談が寄せられる。特にエイズノイローゼや、結果通知後の陽性者への心理的支援については難しい側面が多々あり、それぞれの現場でさまざまな工夫が積み重ねられて来た。しかし、保健所を中心とする予防に特化したカウンセリングについては、感染者数の増加が一向に止まらない現在の日本の現状から見て、これまでのような総花的な情報提供中心の対応では不十分であることは自明の状況となって来ている。公的資金を投じて行なわれている保健所では、このような状況下で予防行動への介入をするための効果的なカウンセリングのあり方が再検討されるべき時期に来ていると思われる。

欧米ではリスク行動に対する予防介入の実施内容に関する信頼性・妥当性の研究が盛んに行なわれており、実践結果を評価した上でのエビデンスベースの予防カウンセリングが確立している。更には担当者向けのトレーニングおよびフォローアップも頻繁に行なわれている。コンドーム使用の有効性の説明やコンドーム使用の説得を中心とした対応は有効でないばかりかむしろ逆効果になる場合もあり得るため、心理学や行動科学の知見に基づき、予防カウンセリングのあり方を再考し、日本版予防カウンセリングの方法論を確立する必要があるのではないだろうか。

そのためには、まずわが国の HIV カウンセリングが、何をめざし、最低限どのように実践し、どのように予防カウンセリング体制を実現していくのかを考えた上でプロトコールを作成する必要がある。更には実践の結果の有効性を正しく評価し、その結果を反映したトレーニングの導入が望まれる。そこで当日はポリシー・システム・エビデンスの流れを検証することで出来上がって来た欧米での予防カウンセリングの概要をご紹介し、わが国の保健医療の現場に密着した日本版 HIV 予防カウンセリングの確立に向けてディスカッションできればと考えている。

シンポジウム 7

12月10日（金）第2会場（会議ホール・風）9:00～11:30

薬剤耐性の新知見「基礎から臨床へ」

Progress in drug resistance HIV research and its clinical application

■座長：満屋裕明、杉浦 互

■基調講演

S7-基. The HIV-Host Interaction : New Insights from New Tools
John Coffin (NCI DRP, USA)

■演者

S7-1. NNRTI 耐性の新知見

瀧永博之（国立国際医療センター）

S7-2. Mechanisms for HIV-1 Resistance to Protease Inhibitors

満屋裕明（熊本大大学医学部第2内科）

S7-3. 本邦における薬剤耐性 HIV-1 の現状と今後の課題

杉浦 互（国立感染症研究所エイズ研究センター）

■趣旨

本シンポジウムでは抗 HIV 治療上の大きな課題である薬剤耐性 HIV 発現についての最近の知見を取り上げる。まず基調講演として、米国立がん研究所 HIV Drug resistance Program の Director である John Coffin 博士が薬剤耐性 HIV の選択進化メカニズムの分子生物学的解析研究について講演する。Coffin 博士は、彼の研究グループが考案した3つの新しい解析手技、single copy assay (SCA), allele specific PCR (ASP) そして single genome sequencing (SGA) を用いて、これまで解析が困難であった HIV の minor populations の薬剤耐性に関連した動態・進化に迫り、その臨床意義について報告する。Coffin 博士の講演に引き続き3名の日本人研究者が、日本人感染者集団における薬剤耐性の動向と今後の課題と、これまで知られていなかった非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤またプロテアーゼ阻害剤に対する薬剤耐性発現の分子機構などについて発表する。

基調講演、研究発表ともに HIV 感染症の治療に携わる医師、看護師、薬剤師そして基礎研究者のいずれにもすぐれて有益な内容となっている。シンポジウムの進行は日本語で行なわれ、John Coffin 博士の講演では日米同時通訳が用意されているので是非多くの方々の御出席を期待する。

S7-基 The HIV-Host Interaction : New Insights from New Tools.

John M. Coffin, Frank Maldarelli, Sarah Palmer, Valerie Boltz, Mary Kearney, Ann Weigand, and John W. Mellors*

HIV Drug Resistance Program, NCI-Frederick, and*Division of Infectious Disease, University of Pittsburgh.

To obtain more detailed information about the dynamics and evolution of HIV in infected individuals, we have developed 3 assays to detect and quantitate virus and analyze its genetic makeup. The first of these, the single copy assay (SCA) allows us to detect and accurately quantitate 1 copy of HIV RNA. In routine use, we can measure as little as 0.3 copies of HIV RNA (or 0.15 virions) per ml of patient plasma. The second assay is use of allele-specific PCR (ASP) to detect specific point mutations such as K103N in HIV RT, which confers resistance to NNRTIs. Using ASP, we can detect and quantitate mutations at this codon (AAA to AAT or AAC) comprising less than 0.1% of the total virus population. The third assay is single-genome sequencing (SGS), in which multiple single cDNA molecules derived from reverse transcription of plasma virus are amplified over a region extending from the p6 region of *gag* through most of RT, and sequenced. This approach allows us to obtain a snapshot of the genetic diversity within the virus population in a single patient at any point in time, with minimal assay based error, and essentially no artifacts due to resampling or assay-based recombination. We have used these assays to study the virus in both naïve and drug-treated patients, with the following results.

1. In a large set of patients with levels of plasma virus that are “undetectable” by standard assays, we find that about 2/3 have viremia in the range of 1–20 copies of RNA per ml, with an average around 5 copies/ml. These levels are stable over periods of a year or more, and are likely to be the source of rebound viremia observed in patients following interruption of therapy. We do not yet know whether this virus is the result of ongoing low-level replication or is derived from cells infected before initiation of therapy.

2. In individuals who have been infected for long periods of time and remained untreated, the virus has diversified to about 1–2% in the *gag-pol* region. This diversity is remarkably stable so that samples taken years apart can not be distinguished by phylogenetic analysis. Similarly, virus populations retain their diversity through a 100-fold decline in viremia following initiation of therapy. Samples taken soon after infection, by contrast, are usually almost perfectly monomorphic, exhibiting levels of diversity indistinguishable from assay background up to 70 days after infection.

3. In individuals who have failed complex combinations of therapy, including the NNRTI efavirenz (EFV), the K103N resistance mutation shows a wide variety of behaviors, including persistence at a level of nearly 100% for 5 years after the end of EFV treatment; rapid reduction to about 1% of the virus population and persistence at that level, and a complete switch in the relevant codon in the virus from AAC to AAT and back again.

4. In a large majority of patients failing combination antiretroviral therapy, SGS reveals the presence of resistance mutations in 3–20% of genomes analyzed that are not detected by standard bulk genotype analysis. In some cases, the undetected mutations are linked on the same genomes. Since even minor populations of resistant virus are likely to cause rapid failure, bulk sequencing approaches, while useful for predicting resistance to specific drugs, are unlikely to be reliable in predicting sensitivity to them.

The implications of these findings for understanding and dealing with HIV infection will be discussed.

S7-1 NNRTI 耐性の新知見

潟永博之 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) は、現在の抗 HIV 多剤併用療法において必要不可欠な薬剤であり、今後、更にその重要性を増してくると考えられる。しかし、NNRTI に対しては、比較的容易に耐性 HIV が出現することが問題となってきた。NNRTI 耐性に関して、我々の最近の研究成果を報告する。

1. 新たなネビラピン (NVP) 耐性変異について

未治療感染者から分離された 44 株の HIV-1 の phenotype を調べたところ、2 株が NVP に対して高度耐性であった。この 2 株は、逆転写酵素に新規の変異 K238S を持っていた。組換え HIV-1 を作成して解析したところ、この変異は NVP 耐性に関与しており、特に V106A や V108I とともに共存すると、高度な耐性を生じることが明らかとなった。

2. HIV-1 逆転写酵素の 103 番目のアミノ酸の polymorphism について

K103N は、最も重要な NNRTI 耐性変異である。この 103 番目のアミノ酸には polymorphism があり、未治療患者の HIV-1 を調べたところ約 3% はアルギニン (R) であった。K103R の薬剤感受性に対する影響を報告する。

S7-2 Amino Acid Insertions in the Proximity of Gag Cleavage Sites Which Restore the Otherwise Compromised Replication of HIV Variants Highly Resistant to Multiple Protease Inhibitors (PI)

Shintaro Matsumi, Sadahiro Tamiya, Mardy Sek, Mark F. Kavlick and Hiroaki Mitsuya
Depts of Infectious Diseases & Hematology, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto 860-0811 and Experimental Retrovirology Section, HIV & AIDS Malignancy Branch, NCI/NIH, MD 20892.

Background : The emergence of HIV variants resistant to multiple anti-HIV agents represents a major cause of treatment failure. The virological significance of amino acid (AA) insertions near the Gag protein cleavage sites in multi-PI-resistant HIV variants is not known.

Methods : Full-sized infectious clones were generated using HIV isolates obtained from heavily drug-experienced/therapy-failed AIDS patients. The competitive HIV replication assay (CHRA) and Western blot analysis were used to examine replication profiles and Gag processing of the clones with or without various mutations.

Results : Of 6 full-sized infectious clones newly generated, 4 clones were found to have unique insertions (TGNS, SQVN, AQQA, SRPE, APP, and/or PTAPPA) near the p17/p24 and p1/p6 Gag cleavage sites in addition to the known multiple AA substitutions within the protease (PR). CHRA proved that such Gag-inserts mostly compromised the replication of wild-type HIV, whereas the primary clones containing inserts replicated significantly better than those without the inserts. Western blot analyses revealed that the processing of Gag proteins by wild-type PR was impaired by the inserts, whereas that by mutant PR was substantially improved by the inserts but was greatly hindered without them.

Conclusions : We conclude that the inserts seen in the proximity of the Gag cleavage sites in highly multi-PI resistant HIV variants restore the otherwise compromised enzymatic activity of mutant PR, enabling the multi-PI-resistant HIV variants to remain replication-competent.

S7-3 本邦における薬剤耐性 HIV-1 の現状と今後の課題

杉浦 互 (国立感染症研究所エイズ研究センター)

背景および目的

多剤併用療法が HIV-1 感染症の標準的な治療法として開始されてから今日までの約 7 年間の間に、多数の新薬の開発がなされ、薬剤の選択幅も広がり治療環境は大きく進歩した。この発表では多剤併用療法の導入により HIV-1 が集団の中でどのように選択・進化していったかを分析し、今後取り組むべき課題について考察する。

方法

国立感染症研究所エイズ研究センターでは 1996 年より HIV 感染者の治療支援のために薬剤耐性 HIV 検査を実施している。遺伝子検査は in-house NIID 法を用い、protease および逆転写酵素領域の合わせて 1.3Kb の配列解析を行った。薬剤耐性変異は IAS-USA の耐性変異リストに従い判定した。HIV-1 サブタイプはプロテアーゼ領域あるいは env C2V3 領域の系統樹解析により判定をした。蓄積した遺伝子情報をもとに薬剤耐性変異間の相互作用の解析を行った。抗 HIV-1 治療薬剤の導入がこの 7 年間に HIV-1 に直接的、間接的にどのような影響を及ぼしてきたかを理解するために慢性未治療あるいは新規感染者についても pol 遺伝子配列解析を行った

結果および考察

既治療患者においては、ヌクレオシド系およびプロテアーゼ阻害剤耐性変異の検出頻度は 1999 年をピークに横ばいになっている。一方、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤耐性変異の検出頻度は緩やかに増加していることが明らかになった。個々の耐性変異毎にその検出頻度の動向を見ていくと、出現頻度のレベルにより高度 (20% 以上)、中等度 (5-20%) そして低度 (5% 未満) の 3 群に分類された。この出現頻度を左右する因子としては、その時々処方薬剤のトレンド、変異が耐性に及ぼす影響、変異間の相互作用、そして変異がウイルスの増殖能力に及ぼす酵素化学的および構造学的な因子の関与が示唆された。

シンポジウム 8

12月10日(金) 第3会場(交流ホール) 16:40~19:10

分子ウイルス学の進歩と展望

Advances and Prospects of Molecular Virology for Understanding HIV Infection

■座長：原田信志(熊本大学医学部感染防御学講座)

岡本 尚(名古屋市立大学大学院医学研究科細胞分子生物学)

■シンポジスト

S8-1. Latent Reservoirs of HIV: Perspectives for Eradication and Development of Therapeutic Strategies

Tae-Wook Chun (Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Building 10, Room 6A32, Bethesda, MD 20892, USA.)

S8-2. HIV-1 感染と膜流動性; multiple-site binding は感染に必須か?

HIV-1 infection and membrane fluidity; Is multiple-site binding indispensable for the infection?

原田信志(熊本大学大学院医学薬学研究部感染防御)

S8-3. cDNA ライブラリ発現レンチウイルスベクターシステムによる HIV-1 細胞死抑制遺伝子の単離

A lentiviral cDNA library system used to clone an inhibitor of HIV-1-induced cell death

小柳義夫(京都大学ウイルス研究所・感染病態研究領域)

S8-4. HIV 複製に必須なアクセサリ蛋白質の構造機能解析

Structural and functional analysis of accessory proteins essential for HIV replication

足立昭夫(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ウイルス病原学分野)

S8-5. 抗 HIV 治療の分子標的としての Tat/TAR/P-TEFb 複合体の立体構造解析

Computational analysis of the 3D structure of Tat/TAR/P-TEFb complex as a molecular target of novel anti-HIV therapy

岡本 尚(名古屋市立大学大学院医学研究科細胞分子生物学)

S8-6. 抗体陰性 HIV 感染者より分離された増殖欠損 HIV

Replication-defective HIV isolated from seronegative individuals at high risk for HIV infection

浜野隆一(国立感染症研究所エイズ研究センター)

■趣 旨

本シンポジウムでは、近年進められてきた HIV 感染症の様々な局面への分子生物学的研究の成果をまとめ、今後の研究の正しい方向性を探ることを目的としている。まず、米国 NIH の Chun は、HIV 感染者から分離したリンパ球での HIV の存在様式と HAART 療法によるその変容を詳細に調べ潜伏感染がどの細胞種に起こっているかなどを明らかにし、今後の HAART 療法の目標とすべき方向性を論議する。原田は、HIV-1 感染の第一段階である HIV の細胞への吸着から侵入における fusion-pore の形成過程を量反応論的に明らかにし、CXCR4 阻害ペプチド T140 による感染阻止作用の詳細を論ずる。小柳は、新たに開発した遺伝子ライブラリー導入法を適用した結果、CD14 分子が HIV 侵入を阻止することを見いだしたので、その意義について論議する。足立は、HIV のアクセサリー遺伝子のうちの Vif と Vpx/Vpr が実は HIV のライフサイクルや AIDS 発症に重要な役割を持つことを実験事実をもとにわかりやすく説明し、今後の研究の方向性を論ずる。岡本は、HIV の転写レベルでの制御とウイルスの複製に必須な役割を持つ Tat 蛋白の作用機構に対して構造生物学とバイオインフォマティクスの方法論を適用し、初めてその機能的複合体の分子構造を明らかにした。複合体構造をもとにした治療薬の開発に関する展望を述べる。浜野は、複数の抗体陰性 HIV 感染者より分離した HIV の遺伝子構造解析の結果、従来指摘されたことのなかった変異を見いだした。この Gag p17 遺伝子内の一つのヌクレオチド変異はアミノ酸配列や蛋白産生を変えことなくウイルスを出芽の段階で著明に抑え、その結果感染細胞からのウイルス産生が低下することを報告する。これらの研究成果は、いずれも HIV のライフサイクルの分子ウイルス学的研究が新たな治療法の開発につながることを示すものである。すべての参加者による学会の場での活発な議論を期待する。

S8-1 Latent Reservoirs of HIV : Perspectives for Eradication and Development of Therapeutic Strategies

Tae-Wook Chun, Ph. D.

Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Building 10, Room 6A32, Bethesda, MD 20892, USA.

The use of highly active antiretroviral therapy (HAART) in the treatment of HIV-1 infected individuals has provided a considerable amount of information regarding the dynamics of viral replication and has resulted in enormous advances in HIV therapeutics. The profound suppression of plasma viremia in HIV-infected individuals receiving HAART has resulted in a highly beneficial clinical effect and a dramatic decrease in the death rate due to AIDS. Nonetheless, the existence of latently infected, resting CD4⁺ T cells that can give rise to infectious HIV upon stimulation *in vitro* has posed one of the greatest challenges to the long-term control or eradication of HIV in infected individuals receiving HAART. It also has become clear that HIV persistently replicates even in infected patients whose levels of plasma viremia have fallen below detectable levels while on HAART. Recent data from our laboratory regarding decay characteristics of the latent viral reservoir, identification of a possible source of persistent viral replication, prospects for eradication of virus, and the pathophysiologic relevance of immunosuppression in HIV-infected individuals receiving HAART will be discussed.

S8-2 HIV-1 infection and membrane fluidity: Is multiple-site binding indispensable for the infection?

Shinji Harada

Department of Medical Virology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto 860–8556, Japan

For successful penetration of HIV-1, formation of fusion-pore might be required, accumulating critical numbers of fusion-activated gp41 with the help of fluidization of plasma membrane and viral envelope, which was measured by electron spin resonance method using 5-doxyl stearic acid. By heating and treatments of fluidity-modulators, correlation between HIV-1 infectivity and fluidity was observed, indicating that the membrane fluidity was indispensable to the infectivity. Increased temperature to 40°C after viral adsorption at room temperature enhanced the infectivity by 2.6-fold, which was inhibited by anti-CXCR4 peptide T140 and anti-V3 antibody 0.5β, implying that multiple-site binding of gp120/receptors accelerated at 40°C, and was blocked by 0.5β as a post-attachment neutralization. We tested whether the augmented infectivity by the increased temperature could account for heterogeneity of envelope molecules in the effectiveness of 0.5β neutralization and T140 blocking. Pseudoviruses infectious at room temperature were more resistant to both 0.5β and T140 than viruses infectious at 37 and 40°C. Based on the hypothesis that HIVs-1 were carrying heterogeneity of functional and nonfunctional gp120, forming sufficient multiple-site binding of functional gp120 with receptors would be required to lead to infection

S8-2 HIV-1 感染と膜流動性：multiple-site binding は感染に必須か？

原田信志（熊本大学大学院医学薬学研究部感染防御）

HIV-1 の細胞への侵入には細胞膜とエンベロープの流動性による活性化 gp41 の複数の集合が、fusion-pore の形成に必要である。生細胞とウイルスの膜流動性を 5-doxyyl stearic acid を用いた電子スピン共鳴法で測定した。膜流動性を修飾する様々な因子を作用させると、HIV-1 感染性と流動性との間に対数的相関関係が認められた。室温でウイルス吸着を行い、40°C で 1 時間作用させると感染性が増加した。この感染増強は 40°C 作用時に抗 CXCR4 ペプチド T 140 を加えると完全に阻止されることから、高温下では膜流動性の亢進に伴って gp120 とレセプターの multiple-site binding が促進されていると思われた。高温による感染（および流動性）亢進は、感染しにくい（multiple-site binding 仮説では gp120 の少ない）HIV-1 を感染可能状態にするためであるとの仮説に基づき、室温、37°C、40°C での抗体による中和と T 140 による感染阻止の感受性を調べた。室温で感染可能な HIV-1 は中和にも T140 にも抵抗性であった。通常の HIV-1 ではウイルス一個が保有する 3 量体 gp120 は平均 8–10 個程度でかなりの差が存在する。HIV-1 の感染には multiple-site binding が必要であり、細胞表面のレセプター量とウイルスの gp120 量との組み合わせで感染が規定されていると思われた。

S8-3 A cDNA library-expressing lentivirus vector system used to clone an inhibitor for HIV-1-induced cell death

Yoshio Koyanagi¹, Yuji Kawano², Takeshi Yoshida¹, Jun Aoki¹

¹Laboratory of Viral Pathogenesis, Institute for Virus Research, Kyoto University, Kyoto 606–8507, Japan, ²Department of Virology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980–857, Japan

Expression cloning technology of cDNAs is a suitable tool to identify novel functional properties of genes. We recently generated a lentiviral cDNA library-expressing system for human T cells based on site-specific recombination system of phage lambda for transferring cDNA libraries with a minimum loss of its complexity. The total number of cDNA-transduced cells was estimated to be around 8 millions, which was slightly smaller than the number of independent clones of the original cDNA library. The transduced CD4⁺ T cells were challenged with wild-type human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and the cells that acquired resistance to HIV-1-induced cytopathic effect (CPE) were selected. From these cells CD14 was isolated and proved to partially inhibit the entry of HIV-1 and the HIV-1-induced CPE. These data corresponded to that macrophages are relatively resistant to HIV-induced CPE and behave as cellular reservoirs of virions in HIV infected patients. This cloning system appears to allow rapid identification of gene encoding novel properties in HIV infection and be further applicable in other system.

S8-3 cDNA ライブラリ発現レンチウイルスベクターによる HIV 抑制遺伝子の探索

小柳義夫¹、河野祐治²、芳田 剛¹、青木 淳¹ (¹ 京都大学ウイルス研究所・感染病態研究領域、² 東北大学医学系研究科・微生物学分野)

発現クローニング技術は遺伝子の新たな機能を明らかにするには極めて有効な方法である。ラムダファージインテグレースの部位特異的組換え反応を利用してヒト T 細胞に遺伝子導入が可能な cDNA ライブラリ発現レンチウイルスベクターを開発した。およそ 800 万個の cDNA 導入細胞に HIV を感染させ、細胞障害性 (CPE) に耐性を獲得した細胞群から HIV 感染を抑制する遺伝子の同定を試みた。これらの細胞から CD14 を分離し、さらに、あらたに CD14 遺伝子を T 細胞に導入するとその細胞のみが HIV の侵入を部分的に抑制することを見出した。すなわち、CD14 は HIV 感染を部分的に抑制することにより HIV 感染による細胞障害性を強力に抑制することがわかった。これは HIV 感染の主要な標的細胞である CD14 陽性のマクロファージが CPE を示さず、HIV 感染者において持続的保有細胞となることと一致する。レンチウイルスベクターがウイルス感染における新たな遺伝子機能を同定するための実験系に利用できることから、他の分野における今後の展開も望める。

S8-4 Structural and functional analysis of accessory proteins essential for HIV replication

Akio Adachi

Department of Virology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School

The genome of HIV encodes several accessory proteins that are uniquely required for viral replication in vitro and in vivo. Out of these viral proteins, Vif and Vpx/Vpr have been experimentally demonstrated to be critical for viral replication. Vif counteracts anti-viral factor APOBEC3G present in non-permissive cells, overcomes its lethal effect for virus, and thus is thought to be essential for viral replication. Vpr of HIV-1 and Vpx of HIV-2/SIV have been shown to be essential for nuclear import process of viral genome in viral replication cycle in macrophages. In the absence of Vpr and Vpx, HIV-2/SIV replicate negligibly in primary lymphocytes in an undetermined way.

We have been working on molecular genetics of HIV/SIV to precisely understand viral replication mechanism in vitro and in vivo. HIV-1 Vif and HIV-2 Vpx/Vpr are our major target proteins for study, and we recently have focused on the structural and functional analysis of these proteins. We have found that proteasome-degradation of HIV-1 Vif is virologically important process and crucial for the function of Vif. We also have found common and distinct characteristics of HIV-2 Vpx and Vpr that are virologically significant. In this talk, I will summarize our recent results obtained by molecular genetic analysis of HIV Vif and Vpx/Vpr, and discuss about the future direction for study of HIV accessory proteins.

S8-4 HIV複製に必須なアクセサリー蛋白質の構造機能解析

足立昭夫 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ウイルス病原学分野)

HIVゲノムは培養細胞や個体でのウイルス複製に種々要求されるアクセサリー蛋白質をコードしている。これらのアクセサリー蛋白質のうち、VifとVpx/Vprはウイルス複製に必須であることが実験的に証明されている。Vifは非許容細胞に存在する抗ウイルス因子APOBEC3Gに拮抗する活性があり、これにより非許容細胞でのウイルス複製に必須である。HIV-1のVprおよびHIV-2/SIVのVpxはマクロファージでのウイルスゲノムの核移行に必須である。VprとVpxの両者を欠くHIV-2/SIVはリンパ球でほとんど複製できない。

我々はHIV複製機構の詳細を解明するためHIV/SIVの分子遺伝学的研究に従事してきた。HIV-1のVifおよびHIV-2のVpx/Vprは主要研究テーマであり、特に、これらの構造機能相関解析に集中して研究を行なっている。最近、我々はHIV-1のVifのプロテアソーム分解がその機能に必須の過程であることを見出した。また、我々はHIV-2のVpxとVprについてウイルス学的に重要な新知見を得た。本講演では、HIVのVifとVpx/Vprに関する最近の成果を概説し、アクセサリー蛋白質研究の方向性について議論したい。

S8-5 Computational analysis of the 3D structure of Tat/TAR/P-TEFb complex as a molecular target of novel anti-HIV therapy

Takashi Okamoto

Department of Molecular and Cellular Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Tat is essential for HIV replication and has long been regarded as a molecular target of novel HIV/AIDS therapy. Tat activates viral transcription by binding to TAR RNA and recruiting P-TEFb consisting of cyclin T1 and CDK9. However, the technical difficulties in crystallization of Tat and its functional complex have prohibited structure-based drug design. Here we demonstrate the 3D structural determination of the Tat/TAR/cyclin T1 complex using novel molecular docking software. The prediction of 3D structure of cyclin T1 was performed by homology modeling using MOE integrated bioinformatics software (CCG, Canada) and web-based 3D-Jigsaw program. These computational results were verified by the experimental evidences obtained by in vitro binding, cross-linking and functional experiments with various mutants. We found only the Tat/TAR/cyclin T1 tri-molecular complex based on the 1jfw Tat structure coordinates fit the experimental evidences. We then optimized this tri-molecular complex structure by performing energy minimization. When we analyzed the intermolecular interfaces between Tat/cyclin T1 and TAR/cyclin T1, we found an intermingled interface between Tat and cyclin T1. Based on these observations we have developed putative inhibitory molecules against Tat action and HIV replication.

S8-5 抗 HIV 治療の分子標的としての Tat/TAR/P-TEFb 複合体の立体構造解析

岡本 尚、朝光かおり、上野修平（名古屋市立大学大学院医学研究科細胞分子生物学）

Tat は HIV の増殖に必要な蛋白であり、ウイルス mRNA の 5' に存在する TAR 配列を認識し、P-TEFb をリクルートすることによって HIV プロウイルスからの転写活性を著明に促進する。しかしながら、Tat およびその TAR や P-TEFb (cyclin T1, CDK9 などを含む複合体) との複合体の結晶化が困難であるため立体構造決定は不可能とされていた。我々は、homology modeling や分子ドッキングなど計算科学の各手法を用いて、Tat 複合体の立体構造予測に成功した。予測された構造はこれまでに報告されている多くの実験事実と合致した。これらの結果から、Tat 機能を標的とする有効な阻害剤の合理的分子設計が初めて可能となった。

S8-6 Replication-defective HIV isolated from seronegative individuals at high risk for HIV infection

Ryuichi Hamano

AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Japan

We have identified a mutant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) CRF01_AE that contains a single nucleotide mutation in *gag* gene from 4 HIV-1 seronegative drug users in Thailand. We found A to G mutation at the nucleotide position 75 of *gag* p17 gene (A75G) not changing the amino acid sequence. The mutant HIV-1 molecular clones were examined for their replication capability. Although the mutation dramatically reduced the level of virion production, it did not affect the amounts of viral protein synthesis within the transfected cells. In addition, this mutation did not affect the levels of Gag polyproteins. Furthermore, electron microscopic examinations have revealed a dramatic reduction of the virion production and perturbation of viral morphogenesis at the cytoplasmic membrane. These results indicate that the A75G mutation is attributable to the long-term sero-negativity of individuals at high risk of HIV-1 infection and suggest a novel mechanism that regulates HIV production.

S8-6 抗体陰性 HIV 感染者より分離された増殖欠損 HIV

浜野隆一（国立感染症研究所エイズ研究センター）

HIV が発見されてからの 20 年間に、HIV に高確率で暴露されているグループから（売春婦、麻薬常習者、HIV 感染母親から生まれた児等）、HIV 感染に対して自然抵抗性を持つ症例が発見された。このような人々は、CCR5D32 遺伝子欠損（約 1% の白人）、HIV 抗原特異的 CTL、ヘルパー T 細胞、マクロファージ、IgA 等を持つ事が報告されている。また、このような人々の中に HIV 遺伝子を持ちながら seroconvert しない症例も報告された。

以上から我々は感染爆発が起こり感染率、新規感染率が高い地域であるならば、HIV に高確率で暴露され HIV-1 感染に対して自然抵抗性を持つ人々が存在すると仮定した。そこで我々は、HIV 感染者がタイで 2 番目に高いタイ北部チェンライ県で high-risk group である麻薬常習者 (DU) を対象に調査を行った。同県にあるメチャン病院では感染爆発初期から経時的に麻薬常習者の感染率、新規感染率を調査しており、HIV 感染爆発の起こった 1992-3 年には

共に約 20% を越え、その後は、感染率、新規感染率共に低下した事を報告した。

まず、最初に様々な subtype の *gag* p17 を増幅できる primer を用いて enroll した DU の PBMC を用いて DNA-PCR を用いて再判定を行うと共に同地域で流行している subtype を同定した。HIV-1 seronegative 312 人中 4 人に HIV-1 遺伝子を発見した。これらの遺伝子配列は、同一地域で得られた HIV-1 陽性患者と common references から全て CRF01_AE である事が判明した。4 人中 3 人は同一地域で得られた HIV-1 陽性患者と対照で用いた 92TH022 と同一の cluster を形成し、1 人は別の同一地域の患者と cluster を形成した。また、これらの *gag* p17 nucleotides を同一地域の HIV-1 陽性者から得た *gag* p17 consensus sequence と比較すると、adenine から guanine へのアミノ酸変異を伴わない特異的な mutation を *gag* p17 position 75 (A75G) に確認した。この変異を検討する為に、3 人と同一 cluster を形成した 92TH022 から infectious molecular clone (G5) を作成し、A75G mutant (G6) を作成した。Clones のターゲット細胞である 293 細胞内の p24 および Pr55Gag の発現レベルでは差は確認されなかったが、培養上清中の G6 の p24 量は G5 および対照として用いた 93 JP-NH1 と比較して 10% 以下に低下した。以上から、A75G mutation は HIV-1 life cycle early events に対して影響を及ぼさない事が判明した。また、late events を解析する為に透過電子顕微鏡を用いてウイルス形状を検討すると、細胞表面のウイルス粒子形成が阻害されている事が判明した。また、Roldan ら (JBC, 2004) の報告から *gag* p17 position 75 を含む領域は packaging における NC タンパクとの interaction に対して重要な働きを持つ事が報告されており、アミノ酸変異を伴わない A75G の変異はウイルスの packaging を阻害する事が示唆された。従って、この抑制機構が HIV-1 遺伝子の replication を阻害し、結果としてこれらの DU は seroconvert から免れた事が示唆されると共に、薬剤開発や RNAi 等のターゲット部位として有用である事が示唆された。

シンポジウム 9

12月10日(金) 第5会場(会議室 1001-2) 17:30~19:30

歯科医療における HIV/AIDS

■座長：内藤克美(県西部浜松医療センター 歯科口腔外科)

■シンポジスト

- S9-1. HIV/AIDS 歯科診療における院内感染予防—米国疾病管理予防センター歯科臨床における感染予防ガイドライン 2003 を中心に—
池田正一(神奈川県立こども医療センター歯科)
- S9-2. 口の中でエイズがわかるか
小森康雄(東京医科大学口腔外科)
- S9-3. 拠点病院口腔外科における HIV 感染者/AIDS 患者の実態と口腔管理
連利隆(大阪市立総合医療センター口腔外科)

■趣旨

最近の HIV 感染者、AIDS 患者に対する治療法の進歩により、感染者、患者は以前のように急激な転帰をむかえることなく、いわゆる慢性感染症として日常生活をおくる機会が増えている。これに伴い感染者、患者は様々な歯科的門田を抱え歯科医療を必要とする機会も増えてきている。今回のシンポジウムでは、それぞれ HIV/AIDS 患者における歯科医療でリードしてみた3名のシンポジストをお迎えし、各専門分野より歯科医療における HIV/AIDS につきご講演いただき、我々歯科医療従事者にとって HIV/AIDS に対する知識を再確認し、最新の情報につき知る機会とすることを目的として企画した。

まず神奈川県立こども医療センター歯科の池田正一先生には「HIV/AIDS 歯科診療における院内感染予防—米国疾患管理予防センター歯科臨床における感染予防ガイドライン 2003 を中心に」と題してご講演いただく。2003 年に大幅に改正された米国疾患管理予防センター(CDC)の歯科診療における感染予防ガイドラインは科学的根拠に基づいたものであり、HIV/AIDS 歯科診療に対する感染予防のみならず日常歯科医療における感染対策においては大変参考になるものと考え。特に今回は HIV/AIDS 歯科診療における院内感染予防の部分を中心にお話いただく。

続いて東京医科大学口腔外科の小森康雄先生には「口の中でエイズがわかるか」と題し、先生の豊富な臨床経験から HIV/AIDS の口腔粘膜疾患についてご講演いただくことにより、我々歯科医療従事者がより早期の段階で感染を発見でき、治療へと誘導できれば理想的である。先生には口腔症状から HIV 感染が発見された症例の詳しい経過について報告いただき、発見への手がかりを教えてください今後日常診療に役立てていただければと考える。

最後に大阪市立総合医療センター口腔外科の連利隆先生には「拠点病院口腔外科における HIV 感染者/AIDS 患者の実態と口腔管理」と題して HIV/AIDS 患者に数多く接触する拠点病

院歯科での現状につきお話しいただく。HIV感染者およびAIDS患者（PWA/H）における歯科治療、歯科衛生士の活動が重要な口腔ケアを含めた継続的な口腔管理、開業歯科診療所との治療連携等につき現状の問題点も含めご講演いただく。

以上3名のシンポジストの先生方にご講演をいただき歯科医療従事者のみならず全ての医療従事者の方々にとっても有意義なシンポジウムとしたい。

S9-1 HIV/AIDS 歯科診療における院内感染予防—米国疾病管理予防センター・歯科臨床における感染予防ガイドライン 2003 を中心に—

池田正一（神奈川県立こども医療センター歯科）

1981年エイズ発生時、口腔症状が注目を集めた。また1983年エイズがウイルス感染症であると判明。従来よりB型肝炎と歯科治療での感染が知られており、エイズと歯科診療も危険な関係にあると早くから注目を集めていた。そこでCDCは1993年Recommended Infection Control Practices for Dentistryと題する13ページにわたる冊子を発刊した。それから10年目にあたる2003年12月に、その改訂版であるGuidelines for Infection Control in Dental Health Care Settings-2003を発表した。その理由として新しく技術的な革新があったこと。できるだけ科学的データに基づいた予防対策を立てる必要性。新しい感染性疾患が次々と出現していること。歯科だけでなく医科に関するガイドラインも次々と発表され、そこから共通のものを取り込んだこと。また今まで協議されなかったものも検討され取り込まれている。など66ページに及んでいる。

今回のCDCのガイドラインは、感染症の予防と対策および歯科臨床における院内感染予防に関し、懸念される個人の健康と安全にどのように対処するかについて一本化したものである。その内容は1) 歯科における院内感染予防に関し、CDCから出された前回の提言を更新、改定したものである。2) 他の医療に関するCDCガイドラインから感染対策に関係のある事項を取り込んでいる。3) 前回の提言では取り扱われなかった歯科に関する懸念についても討議している。その更新および追加主題は次のとおりである。

1. ユニバーサルプリコーションよりスタンダードプリコーションの適用。
2. 感染症に感染した、あるいは職業上感染暴露した医療従事者に対する職業上の制限。
3. HBV、HCV、HIVなど血液媒介病原体に職業上感染暴露した場合の管理。
4. 鋭利なものによる損傷を防ぐように設計された器具の選択と使用。
5. 手の衛生製品および外科処置時の手指消毒法。
6. 接触皮膚炎とラテックス過敏症。
7. 包装できない器具の滅菌。
8. 歯科用水質への懸念（例、歯科用ユニットの給水管のバイオフィルム、患者治療用に生物学的に許容可能な水質の水を供給、空ぶかしの有効利用、口腔外科処置では滅菌水を使用する、地域社会の煮沸水使用勧告の扱い）。
9. 歯科X線撮影に関する手順。
10. 患者の非経口薬物（注射）に関する滅菌操作。
11. 患者の治療前の洗口。
12. 口腔外科処置。
13. レーザーの煙柱と電気メスの煙。
14. 結核。
15. クロイツフェルト・ヤコブ病と他のプリオン関連疾患。
16. 感染対策プログラムの評価。
17. 今後の研究事項。

以上であるが実際にこのガイドラインをそのまま使用できるとは限らない。それはその国の技術レベル、人材、経済状況などが違うからである。しかし院内感染予防に関する原則は変わらないはずである。そこで今回は院内感染予防に関し、主なテーマ、科学的根拠、前回に追加、改善されたものについて述べるつもりである。

S9-2 口の中でエイズがわかるか

小森康雄（東京医科大学口腔外科）

HIV 感染患者は年々増加傾向が見られ、その伸び率は顕著である。また現在 HIV 感染症出に対してスタンダードに行われている HAART 療法により感染者の予後は劇的に改善し、累積生存感染者の数も大幅に増加している。さらに日本における感染者の 30% は既に発症して発見される。これはすなわち発症までの数年間から 10 数年の長期間にわたって、本人に HIV 感染の自覚がないことを示している。これらの患者がその期間中、歯科・口腔外科を受診する可能性は極めて高い。HIV 感染症を有している患者を歯科医療機関側が知らずに治療しているであろう事は、想像に難くない。また開業歯科医院より口腔症状の原因精査の目的で他科に紹介され、紹介先で HIV 感染症と診断された症例も多数報告されている。

HIV 関連の口腔症状は、初発症状や主訴となる場合があり、その多くは日和見感染症が主なものである。また免疫状態を反映し、免疫が回復すると消失する。さらに HIV 感染症自体の治療開始時期の参考ともされ、また観察が容易なため全身の病変進展のめやすともされている。

口腔症状について、東京医科大学病院口腔外科で観察した HIV 感染者/AIDS 患者は 200 例であった。これら患者の感染原因は、血液製剤によるものが 84 例 (42%) と最も多く、次いで同性間性的接触 72 例 (36%)、異性間性的接触 23 例 (11.5%)、不明 21 例 (10.5%) であった。HIV に関連すると思われる口腔症状は、200 例中 133 例、66.5% にみられた。カンジダ症の発症は 94 例 (47%) と最も多く、ついで口腔乾燥症 43 例 (22%)、RAS32 例 (16%)、OHL23 例 (12%) の順であった。口腔症状が出現した症例の平均 CD4 数は、カンジダ症 127.4、口腔乾燥症 181.1、再発性アフタ 180、OHL84.4 であった。1 人の患者が有する口腔症状数は、症状があった 133 例中 1 症状のみは 72 例 (36%)、2 症状 36 例 (18%)、3 症状 12 例 (6%)、4 症状 10 例 (5%)、5 症状以上 3 例 (1.5%) であった。症状数と CD4 数との関係は、症状を有しない患者の平均 CD4 数は 426.4 であるのが、1 症状 227.2、2 症状 165.1、3 症状 85.6、4 症状 74.7、5 症状以上は 15 で、症状数が増加すると CD4 数は段階的に低下する傾向を示した。

また今回、当科受診時 HIV 感染が判明しておらず、後日当科、他科、他施設で感染が確認された 9 症例について、判明にいたるまでの期間、経緯などについても検討し、口腔症状で HIV 感染が発見できるかの考察も行った。

S9-3 拠点病院口腔外科における HIV 感染者/AIDS 患者の実態と口腔管理

連 利隆 (大阪市立総合医療センター 口腔外科)

我が国における HIV 感染者は増加の一途を辿っており、献血 10 万件当たりの HIV 陽性者もこの 10 年で 10 倍となっている。また、厚生労働省エイズ疫学研究班によると実際の HIV 感染者は平成 15 年末に約 1 万 5 千人に達したと推定されている。一方で、HAART の普及により HIV 感染症は慢性疾患となり、感染者はキャリアとして長期にわたり生存すること、医療費の公費負担制度が適用されたことなどから QOL も向上し、今後 HIV 感染者が歯科を受診する機会が確実に増加すると推測される。当院では平成 5 年 12 月に開設以来、現在までの過去 10 年間に感染症センターを受診した HIV 感染者/AIDS 患者は 200 名に達しようとしており、そのうち口腔外科を受診した患者は約 80 名であった。

HIV 感染症と口腔の関係ではまず HIV 関連口腔病変が重要である。本シンポジウムで小森先生が詳細に述べられますが、当科でも口腔カンジダ症、毛様白板症、帯状疱疹、アフタ性口内炎等がみられ、口腔カンジダ症がきっかけで HIV 感染が判明した症例も経験している。HAART の普及により日和見感染症が減少したとされているが、耐性ウイルスの増加、抗 HIV 薬服用の中断、病態の変化、免疫再構築症候群等を考慮すると口腔病変のチェックはなお重要である。

次に HIV 感染症と歯科臨床との関係では HIV 感染による、また抗 HIV 薬の副作用による口腔乾燥もよく経験する。これらはいずれも歯肉や歯周疾患の直接的原因となり歯科的に重要な問題点である。その他、抗 HIV 薬の副作用には白血球および血小板の減少、血糖値の上昇といった歯科治療や口腔管理に直接関連するものが多いことや、抗 HIV 薬と歯科で使用する薬剤との相互作用といった問題もある。これらの特殊性を念頭におくことも必要である。HIV 感染者/AIDS 患者では多数歯肉や歯周疾患を有する者も少なくなく、歯科衛生士が重要な位置を占める。

抜歯を中心とする外来手術は延べ 40 回以上施行し術後合併症は経験していないが、2 症例で肉芽形成に時間を要したものがあつた。また、手術時に HIV 感染が判明しておらず後になって診断されたものが 2 症例あつた。

歯科疾患の治療および口腔ケアと継続的な口腔管理によって良好な口腔環境を保持することは、食生活の安定と長期にわたる PWA/H としての QOL の向上、また AIDS 特有の消耗性症候群の発生を抑制するために重要な役割を果たすものと考えられる。当科では、一連の歯科治療と口腔ケアが終了した後も定期的な経過観察と口腔管理を行っているが、口腔内に問題がなくなると来科しなくなるものもある。これは、我が国では歯科診療所を含めた歯科疾患の診療体制が構築されていないことにも関連し 1 つの課題である。

今回、当科における診療の実態を報告し、若干の臨床的検討を行って HIV 感染症に対する歯科の役割について考察する。