

001

服薬援助のための基礎的調査—抗 HIV 薬の薬剤変更状況調査 (2004 年)—

小島賢一¹、栗原 健²、乃村万里³、日笠 聡²、堀 成美³、
山元泰之⁴

(¹荻窪病院血液科、²関西 HIV 臨床カンファレンス、³HIV/AIDS 看護研究会、⁴東京 HIV 診療ネットワーク)

【目的】効果的な服薬援助を行うために、抗 HIV 薬の組合せがどのような方向で行われているか、薬剤変更の観点から調査する。【方法】東京 HIV 診療ネットワーク、関西 HIV 臨床カンファレンスに関連する医療機関を中心に過去一年間に処方変更された抗 HIV 薬の現在と変更直前の組合せについて変更理由は問わずに調査を行った。【結果】2004 年 7 月の中間集計の段階で最近一年間に 22% (195/886 例以下 () 内は実数) の服薬者に変更が行われた (昨年同期 23%)。薬剤数ではここ 2 年間増減例ほぼ拮抗し (+37, -36)、全薬剤変更例は 16% (32/195 例) で、昨年中間の 21% より減少している。除かれた薬剤は d4T 34% (33)、NFV 19% (38)、LPV と ZDV 14% (27)、ddI と 3TC 12% (23, 22 除 COM1 例) 加わった薬剤は ATV 24% (46)、TDF 23% (45)、LPV 17% (33)、3TC 16% (31 除 COM18 例) となった。具体的に多い変更前組合せは下記 A であり、変更後の組合せは下記 B のようになった。A d4T+3TC+LPV (20)、d4T+3TC+EFV (19)、d4T+3TC+NFV (14)、ZDV+3TC+NFV (13) B COM+LPV (22)、d4T+3TC+ATV (15)、TDF+3TC+EFV (14)、ZDV+3TC+EFV (11)、TDF+3TC+LPV (10)、TDF+3TC+ATV+RTV (10) 【考察】本年の特徴は変更後に ATV、TDF 及び ABC が多く採用されるようになっている点、EFV と LPV は追加、削除が拮抗するようになった点である。ここ数年は変更時に新薬採用がはっきりとした傾向として見られる。新薬は日本人での臨床試験が実施されていないため、副作用モニターも含めた細やかな服薬支援が必要と思われる。

002
優秀

服薬援助のための基礎的調査—抗 HIV 薬の組合せ調査 (2004 年)—

日笠 聡¹、栗原 健¹、小島賢一²、乃村万里³、堀 成美³、
山元泰之²

(¹関西 HIV 臨床カンファレンス、²東京 HIV 診療ネットワーク、
³HIV/AIDS 看護研究会)

【目的】効果的な服薬援助を行うために、抗 HIV 薬の組合せの処方状況を把握する。【方法】東京 HIV 診療ネットワーク、関西 HIV 臨床カンファレンスに参加している医療機関を中心に 2004 年 5—7 月の時点で処方されている抗 HIV 薬の組合せについてアンケート調査を行った。【結果】中間集計の段階で 933 例の有効回答があった。多い組合せは 1. [ZDV+3TC+EFV] 17.3% (昨年 16.6%) 2. [ZDV+3TC+LPV] 10.5% (昨年 5.7%) 3. [d4T+3TC+EFV] 8.9% (昨年 14.0%) 4. [d4T+3TC+NFV] 6.8% (昨年 8.6%) 5. [ZDV+3TC+NFV] 5.5% (昨年 9.7%)、であった。昨年と比較し d4T を含む組み合わせが減少し LPV を含む組み合わせが増加していた。個々の薬剤別の使用頻度は 1. 3TC 84.1% (昨年 78.6%) 2. ZDV 49.8% (昨年 44.8%) 3. EFV 40.8% (昨年 44.5%) 4. d4T 32.0% (昨年 45.3%) 5. LPV 26.8% (昨年 19.3%) であった。抗 HIV 薬の組合せは 127 通り (昨年 125 通り) で、昨年とほぼ同数であった。2003 年から 2004 年の間に新規に治療を開始した 133 症例において多い組み合わせは、1. [ZDV+3TC+EFV] 21.1% 2. [ZDV+3TC+LPV] 20.3% 3. [d4T+3TC+EFV] 12.8% 4. [d4T+3TC+LPV] 11.3% であった。【考察】2004 年の調査では、d4T の減少と LPV の増加が目立つが、最近承認された TDF、ATV を処方されている症例が、すでに 9% 前後あり、今後の増加が予想される。処方の組み合わせで、10% 以上を占める組み合わせは [ZDV+3TC+EFV]、[ZDV+3TC+LPV] の 2 種類だけで、ほとんどの組み合わせは 5% 以下の症例にしか投与されていない。服薬支援を行う上で、いっそう多様な対応が必要となっている。

003 優秀

拠点病院における抗 HIV 療法と薬剤関連アンケート調査結果

乗原 健¹、吉野宗宏²、寺門浩之³、佐野俊彦⁴、小島賢一⁵、
日笠 聡⁶、白阪琢磨⁷

(¹独立行政法人国立病院機構宇多野病院薬剤科、²独立行政法人国立
病院機構大阪医療センター薬剤部、³国立国際医療センター薬剤部、
⁴都立駒込病院薬剤科、⁵荻窪病院血液科、⁶兵庫医科大学総合内科、
⁷独立行政法人国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科)

【目的】拠点病院における抗 HIV 薬の組み合わせと、薬剤採用状況並びに院外処方箋発行状況を調査し、より充実した抗 HIV 療法への支援を目的にアンケート調査を実施したので報告する。【方法】2004年5月1日～5月31日までの期間に受診し投薬が行われた抗 HIV 薬の組み合わせと、採用・在庫状況、並びに院外処方箋の発行状況について調査を行った。【結果】2004年7月17日までに返送された217施設の回答を基に中間集計を行った。総症例数2033例(137施設、63.1%)中組み合わせが多かった処方箋は、順に AZT, 3TC, EFV: 330例, d4T, 3TC, EFV: 282例, AZT, 3TC, NFV: 209例, d4T, 3TC, NFV: 167例, AZT, 3TC, LPV/r: 133例, d4T, 3TC, LPV/r: 118例 (COMは AZT, 3TCとしてカウント)。組み合わせは187通り。採用状況は、採用率が高かった順に AZT: 81.4%, 3TC: 81.4%, NFV: 68.2%, IDV: 52.7%, EFV: 48.2%。採用に関して47施設から「優先的に採用している」と回答があった。薬剤が高価なためデッドストックとなった場合の問題等が指摘された。院外処方箋を発行している施設は32施設(14.7%)。発行に関する問題点としてプライバシーの問題が数多く指摘された。【考察】抗 HIV 薬が増加したことで、組み合わせは多岐に渡っていた。抗 HIV 薬のみならず薬剤相互作用情報の充実が不可欠であると思われる。薬剤を優先的に採用しても、デッドストックとなり廃棄に至る例が多く報告されたことから、流通の改善・小包装への対応が求められる。院外処方箋発行推進のためには、調剤薬局のみならず、薬剤師会との連携が不可欠と考える。

004

当センターにおける新規抗 HIV 療法の変遷について

矢崎博久、恩田順子、原田壮平、阿部泰尚、福島篤仁、上田晃弘、
横田恭子、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、
照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一、木村 哲
(国立国際医療センター)

【背景】抗 HIV 療法は、当初 NRTI の単剤または 2 剤による治療が中心であったが、IDV、NFV などの PI、更には EFV、NFV などの NNRTI が 1997 年頃から認可されると、それらを 3 剤以上組み合わせた HAART が治療の中心となった。治療の選択肢が広がると共に、当センターで初期治療に抗 HIV 薬がどのように使用されたかを 03 年のエイズ学会に引き続いて報告する。【対象と方法】当センターが開設した 1997 年 4 月から 2004 年 6 月までに、初めて抗 HIV 薬の投与を受けた HIV 患者 444 名を対象とし、1 年単位で分類した。【結果】表参照。治療開始時の CD 4 中央値は 136±182 (0~1220) /mm³、HIV-RNA 量中央値は log₁₀ で 4.94±0.92 (1.70~6.66) /ml。1999 年度より NRTI は AZT+3TC から d4T+3TC へ、2000 年度より NRTI 2 剤+PI 剤 (IDV or NFV) から NNRTI 1 剤 (EFV) との組み合わせへ移行しており、2002 年度から 2003 年度にかけて AZT+ddI-EC もしくは LPV/r の導入頻度が増加している。2003 年度以降 LPV/r、EFV に次いで ATV が徐々に増加している。【まとめ】開設当初から初期治療で NRTI+PI を中心とした HAART が導入されてきた。2001 年は内服負担の軽減された d4T+3TC+EFV が治療の中心であったがその後 LPV/r と新薬の ATV の頻度が増えてきている。

年度	患者数	女性	男性	AZT	ddI	3TC	ddI+3TC	IDV	NFV	PII	EFV	LPV/r	ATV	その他
1997年度	83	4	79	79%	10%	10%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	AZT+3TC+ddI
1998年度	44	4	40	50%	41%	32%	0%	0%	10%	24%	3%	0%	0%	AZT+3TC+ddI
1999年度	57	2	55	18%	7%	8%	4%	0%	22%	2%	11%	21%	0%	AZT+3TC+ddI
2000年度	96	10	86	20%	7%	8%	0%	0%	11%	1%	12%	3%	0%	AZT+3TC+ddI
2001年度	99	9	90	1%	1%	8%	0%	2%	64%	0%	19%	0%	10%	AZT+3TC+ddI
2002年度	88	2	86	50%	44%	50%	0%	42%	0%	0%	0%	0%	47%	AZT+3TC+LPV/r
2003年度	81	2	79	51%	20%	11%	0%	41%	2%	0%	2%	1%	20%	AZT+3TC+LPV/r
2004年度(1-6月)	30	1	29	30%	57%	82%	7%	17%	7%	0%	0%	0%	50%	AZT+3TC+LPV/r

005

Efavirenz (EFV) を含んだ HAART の長期成績に関する検討

照屋勝治、恩田順子、原田壮平、阿部泰尚、福島篤仁、横田恭子、
上田晃弘、田沼順子、矢崎博久、瀧永博之、源河いくみ、
本田美和子、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一、木村 哲
(国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

【目的】非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)である Efavirenz (EFV) は、従来のプロテアーゼ阻害剤(PI) に比べ投与回数や内服錠数が少なく、また代謝系の副作用も少ないとされており、長期内服を前提とした今日の HAART における key drug として、PI に比べてより好ましい特性を持っている。今回我々は、当科において EFV を含む HAART を行い、2年(108週)以上の長期に渡って経過観察が可能であった症例につき臨床的検討を行ったので報告する。【対象と方法】検討は retrospective に行った。EFV を含む HAART を施行し2年(108週)以上にわたって経過観察が可能であった初回治療群109例、サルベージ治療群63例、他レジメンからのスイッチ治療群30例の計202例を対象とした。EFV 開始時の CD4 数はそれぞれ 144 ± 137 、 186 ± 152 、 $250 \pm 178/\mu\text{l}$ であり、ウイルス量は前2者が 4.93 ± 0.78 、 $4.60 \pm 1.04 \log \text{copies/ml}$ であり、スイッチ治療群では3例(83, 54, 5000 copies/ml)を除き全例が検出限界以下(<50copies/ml)であった。それぞれの群につき、治療成績と代謝系への影響について検討をおこなった。【結果】結果は以下の通りであった。【結語】EFV を含む HAART は肝機能や代謝系における副作用が少なく長期内服に適した薬剤であると考えられた。

	継続率(108w)	Δ CD4	Δ TC	Δ TG	Δ GPT
初回治療(n=109)	66%	265	29%	62%	5 IU/L
サルベージ(n=63)	52%	219	19%	10%	9 IU/L
スイッチ(n=30)	73%	150	-6.6%	-33%	7 IU/L
	<400copy/ml(108w)		<50copy/ml(108w)		
	ITT	OT	ITT	OT	
初回治療	66%	100%	63%	96%	
サルベージ	48%	91%	43%	82%	
スイッチ	73%	100%	70%	95%	

* ITT: intent-to-treat, OT: on treatment

006

NRTI 2 剤による抗ウイルス療法が著効している超高齢者の一例

有馬靖佳
(大阪赤十字病院 血液内科)

60歳以上の HIV 感染者 37 名を対象とした報告で、抗 HIV 療法を受けた患者は、受けなかった患者よりも有意に予後が良かったとの報告がある(6ヶ月生存率: 100% 対 14%、1年生存率: 54% 対 0%)。しかし、高齢者に対する抗 HIV 療法として、若年者同様に3剤以上のカクテル療法が必要なかは定かでない。今回、HAART を開始して2年後に、NRTI 2 剤に減薬するも以後4年間良好な経過をとっている超高齢者の一例を経験したので報告する。【症例】82歳男性。6年前、膀胱癌の経尿道手術が行われたが、術前検査で抗 HIV 抗体陽性が判明した。HIVmRNA 5.2 万コピー/ml、CD4 $378/\text{mm}^3$ で、ZDV400mg、3TC300mg、NFV2250mg による HAART を開始した。しかし、貧血の進行のため、ZDV は2ヶ月後に300mgへ、9ヶ月後には200mgへ減量した。HAART 開始後、速やかに HIVmRNA 量は低下し、2ヶ月後には400コピー/ml未満となったが、食思不振・軟便の副作用を認めた。4年前(78歳時)、腸炎に罹患して一時的に NFV のみを中止。数週間して腸炎は軽快したが NFV を中止したところ食思が回復したため、以後も ZDV200mg と 3TC300mg の2剤のみの併用となった。この直後、高感度 HIVmRNA 定量が可能となったが、HIVmRNA は60コピー/mlから170コピー/mlの間を推移した。3年前急性心筋梗塞をおこし、カテーテル治療で軽快した。2年前3TCを150mgへ減量したが、以後も HIVmRNA は50コピー/ml未満となり、CD4細胞数は $1000/\text{mm}^3$ 前後で安定している。【考察】現在は最少量の抗 HIV 剤で、最大限の抗ウイルス効果を認めている。高齢であるため ZDV、3TC の代謝が悪く、血中濃度が通常以上に高くなっているのかを精査中であり、併せて報告する予定である。本症例を経験して、必ずしも高齢者を含めた全例に HAART が必要なわけではないことが明らかになった。

古谷野伸

(旭川医科大学小児科)

患者は 23 歳、男性。血友病 A。非加熱製剤により HIV に感染した。1990 年より各種抗 HIV 薬による治療が試みられたがアドヒアランスは不良で、以前から M184V、K103N、Y181C、L63L/P の耐性変異が検出されていた。2003 年 4 月の時点でウイルス量は 7.6×10^5 copy/ml 以上、CD4 は $10/\mu\text{l}$ 未満で慢性的な発熱、胃腸炎がありエイズを発症していると考えられた。全身状態の悪化にともない患者にも抗 HIV 薬の内服が必要であるという認識が生まれたが、胃腸炎による嘔吐のため HAART を導入出来ない状態が続いた。いつ重篤な合併症を起こしてもおかしくない危機的状況だったが患者は入院を拒否したため、2003 年 9 月より抗 HIV 薬の単剤投与でウイルス量を減らし全身状態の改善をはかる外来治療を患者および家族の同意を得て行った。使用薬剤は嘔吐を避けるため空腹時に内服する ddi を用いた。ddi の内服は順調に進み、開始前に 7.5×10^5 copy/ml あったウイルス量が内服 6 日目で 3.0×10^5 copy/ml、17 日目で 1.2×10^5 copy/ml まで減少し、それに伴い胃腸炎症状は徐々に改善した。嘔吐が落ち着いた 10 月後半に AZT, ddi, LPV/rtv による HAART の導入に成功した。11 月後半にはウイルス量が 1.1×10^4 copy/ml まで減少し HAART の効果は明らかだったが LPV/rtv によると思われる肝機能障害が出現し HAART は中止せざるを得なくなった。肝底護剤の投与で肝機能は改善し、2004 年 1 月より AZT, ddi, IDV による HAART を再開した。免疫再構築症候群（带状疱疹）を乗り越え、現在ウイルス量は 50 copy/ml 未満、CD4 は $150/\mu\text{l}$ まで回復し、生命に対する危機的状況から脱出できた。また単剤投与で使用した ddi に対する耐性変異は検出されなかった。今回、嘔吐による治療困難例に対して ddi 単剤投与を行い、新たな耐性変異を誘導せずに HAART 導入に成功したが、これはあくまで幸運な事例と考えている。

溝田友里¹、井上洋士²、山崎喜比古¹、清水（丸山）由香³、
伊藤美樹子⁴、関由起子⁵、若林チヒロ⁶、的場智子¹、
八巻（木村）知香子¹、大平勝美⁷、花井十伍⁷、早坂典生⁷、
小山昇孝⁷

(¹東京大学大学院医学系研究科健康社会学分野、²千葉大学看護学部訪問看護学、³大阪市立大学大学院長寿社会総合科学、⁴大阪大学大学院総合ヘルスプロモーション科学、⁵群馬大学医学部、⁶埼玉県立大学保健医療福祉学部、⁷薬害 HIV 感染被害者（患者・家族）生活実態調査委員会）

【目的】 本調査研究プロジェクトの目的については第 1 報参照。本報告では、先行して実施したヒアリングの分析を通じて、今後の調査のあり方と課題について検討することを目的とする。

【対象・方法】 インタビューガイドを用いた個別インタビューおよびフォーカスグループディスカッションを、2004 年 5~6 月に実施した。対象者は、薬害により HIV/HCV に重複感染した血友病患者（以下患者）の母 1 名、妻 1 名、30 代患者 4 名、40 代患者 5 名、50 代患者 2 名の計 13 名である。

【結果および考察】 以下の点における実態や問題、ニーズについて、全国的な広がりや分布を把握する必要があると考えられた。今後、これらの点について、ヒアリングや配票調査を全国的に実施していく。

1. 薬害 HIV/HCV 重複感染が患者・家族にもたらした影響、2. HIV、HCV、血友病を含めた、患者・家族の多角的な健康状態、3. 患者に提供されている医療と、彼らに対する適切な医療のあり方、4. 患者・家族をめぐる病名告知と、それが今日の医療や家族関係、生活におよぼしている影響、5. 患者・家族の経済、就労、社会参加と、それらの生活における意義、6. HIV 医療の発展にともない患者の予後が変化するなかで、一度は死を意識し将来設計が困難になったであろう患者・家族が、目的や生きがい、楽しみをもち、人生を再設計していこうとすること、7. プライバシーの漏洩、偏見・差別の経験とそれらへの不安、8. 患者・家族の関係、支援ネットワークや自助グループの実態と問題点ならびにその意義、9. 1996 年の和解以降の恒久対策に対する評価および改善点や要望、10. 1998 年からの 7 年間における患者を取り巻く環境の変化に伴う問題やニーズの変化。

薬害 HIV 感染患者・家族の生活実態とニーズに関する調査研究 第1報：基本設計と特徴

井上洋士¹、溝田友里²、山崎喜比古²、清水(丸山)由香³、関由起子⁴、若林子ヒロ⁵、的場智子²、八巻(木村)知香子²、伊藤美樹子⁶、大平勝美⁷、花井十伍⁷、早坂典生⁷、小山昇孝⁷

(¹千葉大学看護学部訪問看護学、²東京大学大学院医学系研究科健康社会学、³大阪市立大学大学院生活科学研究科長寿社会総合科学、⁴群馬大学医学部保健学科健康管理学、⁵埼玉県立大学保健医療福祉学部社会福祉学科、⁶大阪大学大学院総合ヘルスプロモーション科学、⁷薬害 HIV 感染被害者(患者・家族)生活実態調査委員会)

【目的】薬害により HIV/HCV に重複感染した血友病患者(患者)とその家族の生活実態・ニーズを明らかにし、患者や家族への理解を広げるとともに被害救済と患者・家族支援のさらなる具体化や提案を得ることを目的として調査研究プロジェクトを発足した。本報ではその概要と基本設計・特徴について報告する。

【対象・方法】当事者側委員と研究者側委員により構成される薬害 HIV 感染被害者(患者・家族)生活実態調査委員会を 2004 年 4~9 月に 3 回開催、研究者により構成される研究会を 2 回開催した。これらにおいて、今後の患者・家族実態調査研究はどうあらねばならないのか、主な調査研究課題は何かなどを討議した。

【結果・考察】以下の基本設計・特徴と課題が確認された。すなわち、(1) はばたき福祉事業団(東京 HIV 訴訟原告団側)・大阪 HIV 訴訟原告団が合同で行う初めての全国規模の患者対象の調査であること、(2) 1998 年に実施した「薬害 HIV 感染被害者の健康・医療・生活・福祉に関する総合基礎調査」から 7 年後の患者調査であることから、患者ニーズの変化の示唆をも得ること、(3) 一部のデータについては 1998 年の調査の追跡調査として位置づけ分析していくこと、(4) 患者のみならずその家族をも対象として初めて加えた調査であること、の 4 点である。これに基づき、2004 年度には面接調査を主としたヒアリングを実施し(中間結果は第 2 報参照)、薬害 HIV 感染被害者の患者・家族ではどのような項目の実態把握が特に必要と考えられるのか、どのような課題が存在するのか、調査研究の焦点を質的に明らかにし、2005 年度にはそれらの結果を踏まえて作成した質問紙による配票調査を全国的に実施することとした。

HIV/HCV 重複感染対策の検討

池田和子¹、大平勝美²、大金美和¹、島田 恵¹、武田謙治¹、福山由美¹、山田由紀¹、高野 操³、岡 慎一¹、木村 哲¹

(¹国立国際医療センター/エイズ治療・研究開発センター、²はばたき福祉事業団、³筑波大学大学院)

【背景】当センターは 1997 年 4 月に設立され、2004 年 7 月末までに 281 名の血友病等 HIV 感染被害者・2 次感染者が受診し、そのうち 171 名が、はばたき福祉事業団との協同事業である「治療検診(セカンドオピニオン外来)」に参加した。HIV 医療は進歩し AIDS を発症して亡くなる血友病等 HIV 感染被害者は減少したが、95% 以上が C 型肝炎ウイルスを合併しており、肝炎関連での死亡者は現在でも報告がある。HIV/HCV 重複感染治療は、従来の治療と異なり、治療導入基準の判断が難しく、抗 HIV 薬との相互作用の問題などもある。当センターの主な肝炎治療状況は、IFN 治療(+RBV 併用含む) 42 例、生体肝移植(東大病院と連携) 3 例、瀉血 4 例であった。**【目的】**治療検診参加の促進と全国のブロック拠点病院等との連携を図るため、HIV/HCV 重複感染対策を検討する。**【結果】**はばたき福祉事業団と当センタースタッフにより、拠点病院等との連携強化の必要性について話し合った。はばたき福祉事業団とはばたき地方支部の共催により、北海道・宮城・東京・大阪・福岡で「HIV/HCV 重複感染シンポジウム」を緊急開催した。参加者は、患者・家族等、HIV 専門医・コーディネーターナース・肝臓専門医(内科)の他に、消化器外科医や移植外科医・移植コーディネーター等だった。内容は当センターと開催地の HIV/HCV 重複感染治療状況の情報交換を中心に行われた。HIV/HCV 重複感染治療の治療方針を検討するタイミングは、診療科や診療経験により異なることが判明した。また、患者への治療情報の提供が遅れがちであった。**【考察】**IFN/RBV 治療を考慮した抗 HIV 薬の選択や、進行例では肝移植を視野に入れた治療計画の検討が必要であり、内科・外科との院内連携と診療経験のある他医療機関との情報交換のためにもシンポジウムは意義があったと考えられる。

白阪琢磨¹、日笠 聡²、岡 慎一³、川戸美由紀⁴、吉崎和幸⁵、
木村 哲³、福武勝幸⁶、橋本修二⁴

(¹国立病院機構 大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療センター、
²兵庫医科大学 総合内科血栓止血老年病科、³国立国際医療センター
エイズ治療研究開発センター、⁴藤田保健衛生大学 医学部衛生学、
⁵大阪大学 健康体育健康医学第一部門、⁶東京医科大学 臨床検査
医学)

【目的】血液製剤による HIV 感染者における CD4 値、HIV-RNA 量 (VL) と抗 HIV 療法についての平成 14 年度の現状および平成 5~14 年度の推移を明らかにする。【対象および方法】対象は「エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究事業」における平成 5~14 年度の事業対象者 921 人とした。平成 14 年度第 4 期対象者について、CD4 値、VL と抗 HIV 治療の現状、および平成 5 年度第 4 期または平成 9 年度第 1 期対象者について、それらの推移を示した。今回から肝炎関連調査も実施した。【結果】平成 14 年度第 4 期の現状では、CD4 値は 500/μl 以上 32%、350~500 未満 27%、200~350 未満 25%、200 未満 15% であった。VL は 400 コピー/ml 未満が 62% であったが、50000 以上も 5% 見られた。抗 HIV 治療は 3 剤以上 39%、投与なし 29% であった。薬剤の組み合わせでは d4T+3TC+NFV が最多であった。HCV 抗体陽性 87%、慢性肝炎 55%、肝硬変 4% であった。現在までの推移では、CD4 値は平成 5~8 年度まで低下傾向にあったが、9 年度以降は上昇傾向、13 年度から横ばい傾向となった。VL の中央値は平成 9 年度以降低下し、12~14 年度では検出限界以下であった。抗 HIV 薬の併用区分では、PI を含む 3 剤以上の割合は 11 年度まで上昇し、その後は横ばいから低下傾向となった。nnRTI を含む割合は上昇した。【結論】CD4 値、VL とともに良好に管理されている者が多く、年度とともに一層の改善傾向が見られたが、一方、よくない状態の者も少なからず見られた。HCV 抗体陽性者が多く、肝硬変例が見られ、慢性肝炎の割合が高かった。なお、本調査研究は「エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究事業」により医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構に提出された報告をもとに財団法人友愛福祉財団の委託事業として行ったものである。

川戸美由紀¹、橋本修二¹、岡 慎一²、吉崎和幸³、木村 哲²、
福武勝幸⁴、日笠 聡⁵、白阪琢磨⁶

(¹藤田保健衛生大学 医学部衛生学、²国立国際医療センター病院
エイズ治療研究開発センター、³大阪大学 健康体育健康医学第一
部門、⁴東京医科大学 臨床検査医学、⁵兵庫医科大学 総合内科血栓
止血老年病科、⁶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)

【目的】血液製剤による HIV 感染者において、抗 HIV 治療の変更と CD4 値、HIV-RNA 量の変化との関連性について検討した。

【対象と方法】「エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究事業」のデータを用いた。1997 年 4 月時点の事業対象者 605 人を対象とした。1997 年第 3 四半期から 2003 年第 1 四半期までの 23 時点について、前の時点の抗 HIV 薬併用区分とその時点の併用区分を比較し、治療の変更状況を集計した。また、2003 年第 1 四半期を除く 22 時点についての延べ対象者データより、治療の変更状況別に、前の時点、その時点、後の時点の CD4 値と HIV-RNA 量の中央値を算定した。

【結果】1997 年から 1999 年にかけては、nRTI 2 剤+PI 1 剤以上への変更が多く、2000 年以降は nnRTI への変更が多かった。前の時点、その時点、後の時点の CD4 値の中央値は、変更のない対象者では大きな変化はなかったが、投与なし→nRTI 2 剤+PI 1 剤以上では 290、321、347、nRTI 2 剤→nRTI 2 剤+PI 1 剤以上では 262、303、315 であった。同様に、HIV-RNA 量の中央値は、変更のない対象者では大きな変化はなかったが、投与なし→nRTI 2 剤+PI 1 剤以上では 20000、1200、400 未満、nRTI 2 剤→nRTI 2 剤+PI 1 剤以上では 4900、450、400 未満であった。

【考察】抗 HIV 治療は、抗 HIV 薬の許認可に伴って変更されていた。治療の変更後では CD4 値や HIV-RNA 量の大きな改善が見られ、治療変更の影響は大きいものと考えられた。

本研究は、「エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究班」の研究の一環として実施した。

013

HIV 感染血友病患者への治療介入不成功例

鈴木祐見子¹、西田恭治²、天野景裕²、鈴木隆史²、山元泰之²、
福武勝幸²

(¹東京医科大学病院看護部、²東京医科大学 臨床検査医学講座)

【目的】日本における血友病患者は、主に 1985 年以前の非加熱凝固因子製剤によって、その約 4 割が HIV に感染した。当院外来に通院している HIV 感染血友病および類縁疾患患者について問題点を見出した上、援助の方法を検討する。【方法】診療記録・輸注記録表による。2004 年 7 月の時点で HIV 感染血友病・類縁疾患患者 59 名（血友病 A：43 名、血友病 B：15 名、他 1 名）。未治療：12 名（うち 2 名のウイルス量は感度未満）、既治療：47 名。治療介入に成功していない例を 2 例紹介し、その理由を考察する。【結果】＜症例 1＞1997 年より抗 HIV 薬の投与を拒否し続けているために未治療である例。患者は HIV に対して強い絶望感をもっていたため、元来 HIV 治療に対して消極的であった。そこに繰り返す関節内出血による重度の関節症やアトピー性皮膚炎の悪化が患者本人の負担を増大させてしまった。それゆえ患者のみならず医療者の視点も対症療法的なものになってしまったために、HIV 治療に対する双方のモチベーションが低くなってしまったと考えられる。＜症例 2＞服薬開始後中断を繰り返してきた既治療例。1991 年から抗 HIV 薬を開始したが、当時は医療者も内服継続の重要性を認識していなかったため、自己判断による内服中止を放置していた。その後、HAART 時代に入り、服薬指導を開始したが、薬の剤形や副作用の問題があり、内服中断を繰り返してしまった。薬剤の組み合わせを変更し、外来・入院下で再度の服薬指導を行なったが、フォローアップや再評価は十分にできないまま医療者は容易に再処方を行った。そのため、2 週間から半年で中断を繰り返した。これは、医療者側の服薬に対するアドヒアランスが悪かったためと考えられる。【考察】HIV 治療に対する患者の認識を再確認し、多角的な視点での支援が継続できるような個別性のある計画を立てることが重要である。

014

HIV 感染血友病患者の問題点—アドヒアランス不良な 3 例を中心に—

高嶋能文¹、奈良妙美¹、西尾信博¹、堀越泰雄¹、三間屋純一¹、
紅林洋子²、鈴木貴也³

(¹静岡県立こども病院血液腫瘍科、²静岡県立こども病院指導相談室、
³静岡県立こども病院薬剤室)

【はじめに】HIV 感染血友病患者の多くは単剤投与から現在に至るまで長期に多種類の抗 HIV 薬を内服していることが多く、薬剤耐性や合併症など様々な問題を抱えている。今回は HIV 感染のコントロールが困難な症例をもとに、長期生存 HIV 感染血友病患者が抱える問題について検討した。【症例 1】20 歳代後半、男性。HCV (+)。Lipodystrophy あり。1991 年 AZT を開始以来、計 13 種類の抗 HIV 薬を処方。消化器症状や高血糖、出血頻度の増加などで adherence は不良。CD4 は一旦 200/μl 以下となったが d4 T+3TC+NFV の内服で 300 台/μl まで回復。その後 d4T+LPV/r に変更したが、ウイルス量は感度以下にならなかった。現在、副作用のために抗 HIV 薬内服は全て中止したところウイルス量のリバウンドがみられている。【症例 2】20 歳代後半、男性。HCV (+)。Lipodystrophy あり。1989 年 AZT を開始。HARRT 開始以前の 1996 年までに CD4 は 500 台/μl から 100/μl 以下に低下した。その後も倦怠感や消化器症状、不規則な生活などで adherence 不良であり、ウイルス量は感度以下にならず、CD4 も 10/μl 以下となった。一旦全ての内服を中止し、チーム医療を充実し患者自身の気持ちを充分聴くようにした後内服を再開した。現在 TDF+3TC+ATV の 1 日 1 回投与で CD4 は 40/μl まで回復、ウイルス量も 2log 以下となっている。【症例 3】40 歳代前半、男性。HCV (+)。Lipodystrophy あり。1989 年 AZT を開始。以前より消化器症状等で adherence の維持が困難。現在 ddI+NFV+EFV を処方しているがほとんど内服せず、CD4 は 100 台/μl まで低下し、ウイルス量は 4log である。【まとめ】HIV 感染血友病患者には長期の抗 HIV 薬内服で様々な問題が生じている。PI による出血頻度の増加も重要な問題点である。さらに C 型肝炎の重複感染に関しても問題は多い。また、長期間にわたり血友病、さらに HIV 感染と向き合うことや内服継続の困難さによる精神的負担も大きく、心理的な援助が重要と思われた。

竹谷英之

(独立行政法人国立病院機構福井病院リハビリテーション科)

【目的】 HIV 感染が整形外科手術における影響については、CD4 や CD8 陽性細胞や HIV-1RNA 量が術前後で急激に変化しないこと、HAART 療法が出現後は術後患者の生命予後に陽性患者と陰性患者で差がないことを報告した。今回、術後 CRP や発熱などの臨床症状や術後早期の感染について詳細に調査したので報告する。【対象と方法】 1997 年から 2003 年までに人工関節置換術をうけた血友病性関節症 40 関節を対象とし、術前の CD4 数 (個/ml) をもとに、HIV 陰性群 (I 群)、CD4 数 400 以上 (II 群)、400 未満 (III 群) の 3 群に分けて比較検討した。調査項目は術前後の CRP 値の変動、有熱期間そして感染症の合併について調査した。各群の関節数は I 群 12 関節、II 群 14 関節、III 群 14 関節であった。III 群の中には CD4 数 200 未満の 1 例が含まれている。【結果】 CRP (mg/dl) の平均値は術前それぞれ 0.2、0.27、0.45 で、peak 時では 8.14、7.68、8.58 となり術後 1 週目では 1.0 以上を 3 群とも示していたが、2 週目では 0.59、0.65、0.77 とほぼ陰性化していた。有熱期間 (日) はそれぞれ 11.8、10.8、13.5 といずれも有意な差を認めなかった。合併症として表層感染は各群に 1 関節発生していた。2 関節は人工膝関節再置換術症例であった。残りの 1 関節は術前 CD4 数が 564 であった。また AIDS を発症した症例はなかった。【考察・まとめ】 一般外科手術に比べて整形外科手術特に人工関節では、感染の発生が手術成績を大きく左右するために、術前の CD4 数をもとに HIV 陽性患者に対する手術適応を決定している報告が見られる。感染の発生率をもとにその多くは CD4 数が 400 以上を手術適応としている。CD4 数をもとに術後の経過を比較した結果では、CD4 数が少ない III 群で比較的 CRP が高く有熱期間も長い、CRP の正常化には 2 週間必要で、有熱期間は 14 日必要で術後感染症の合併率にも差がないことがわかった。

酒井道生¹、小野織江²、白幡 聡¹(¹産業医科大学 医学部 小児科、²北部九州血友病センター)

【緒言】 本邦における HIV 陽性血友病患者の HIV 感染時期のピークは 1982~83 年とされ、生存感染者の多くで HIV 感染後 20 年以上が経過した。一方、抗 HIV 療法の開始基準は治療法や検査法の進歩とともに変遷し、一時積極的に抗 HIV 療法が導入された時期もあり、今日まで HIV 感染症に対して全く未治療かつ未発症の症例は少ない。そこで今回、当科に通院中の HIV 感染長期未治療未発症血友病患者を対象に臨床病態を検討したので報告する。【対象】 当科に登録された HIV 陽性血友病患者は計 25 例であり、2004 年 4 月の時点で 5 例が死亡していた (うち 4 例が HIV 関連死)。生存中の 20 例中 14 例で抗 HIV 療法が開始され、未治療かつ未発症者は 6 例であった。【結果】 6 例の年齢は 28、36、37、39、46、57 歳 (順に症例 1~6 とする) で、HIV 感染時期は全例 1984 年以前であった。HCV 感染を全例に認め、症例 5 は肝硬変・門脈圧亢進症を合併している。症例 6 は高血圧性脳内出血後で寝たきりの状態である。各症例の最新の CD4 数 (/ μ l)、CD8 数 (/ μ l)、CD4/8 比、HIV-RNA 量 (copy/ μ l)、IgA 値 (mg/dl) は、症例 1 : 580、3298、0.1、<50、293、症例 2 : 369、1077、0.3、3100、147、症例 3 : 583、714、0.8、7200、169、症例 4 : 435、960、0.4、100、185、症例 5 : 209、261、0.7、<50、167、症例 6 : 352、1070、0.3、600、519 であった。また、1994 年以降の CD4 数の増減は症例 1 : -639、症例 2 : -204、症例 3 : -250、症例 4 : -10、症例 5 : -239、症例 6 : +9 であり、HIV-RNA 量に関しては全例有意な増減を認めなかった。【考察】 従来の報告にみられる通り、当科の長期未治療未発症患者においても、CD8 数は保たれ IgA 値の増加を認めない症例が多かった。なお、最近 10 年間に、HIV-RNA 量は著変を認めなかったものの、CD4 数に関しては加齢や肝合併症の影響もあり、6 例中 4 例で低下傾向を認めた。

山下篤哉¹、照沼 裕²、とう学文¹、Muwansa MUNKANTA¹、
葛西宏威¹、高嶋能文³、花房秀次⁴、岡 慎一⁵、酒井道生⁶、
白幡 聡⁶、藤井輝久⁷、石川正明⁸、高橋義博⁹、池田柊一¹⁰、
三浦琢磨¹¹、松田重三¹²、田中勇悦¹³、山本直樹¹⁴、三間屋純一³、
伊藤正彦¹

(¹山梨大学大学院医学工学総合研究部微生物学、²日本バイオセラピー研究所、³静岡県立こども病院、⁴荻窪病院、⁵国立国際医療センターエイズ治療研究センター、⁶産業医科大学、⁷広島大学医学部、⁸東北大学医学部、⁹大館市立病院、¹⁰佐世保市立病院、¹¹芳賀赤十字病院、¹²帝京大学医学部、¹³琉球大学医学部、¹⁴国立感染症研究所エイズ研究センター)

【目的】 HIV-1 感染者の一部には、未治療にもかかわらず、感染確認後 15 年以上経ても、AIDS を発症しない長期未発症者が存在する。我々は、その要因について、T 細胞産生液性因子の面から検討をした。【方法と方法】 検討の対象は、日本の血友病患者で、HIV-1 非感染者、HIV-1 感染長期未発症者、CD4 数 200-500 で未治療無症候の HIV-1 感染者(未治療未発症者)、抗 HIV 薬治療患者とした。各群の患者末梢血単核球を分離したのち、Herpesvirus saimiri を感染させて T 細胞株を樹立した。樹立した T 細胞株の培養上清中の HIV-1 感染抑制能を、VSV-G NLuc HIV-1 pseudotype virus の系を用いて測定した。また、培養上清中の IFN α 、IFN β 、IFN δ 、IFN γ および α -defensin は、ELISA 法にて定量した。【結果および考察】 合計で 305 株の株化 T 細胞を樹立した。樹立した株化 T 細胞の培養上清中には、HIV-1 の感染を阻害するものがあった。次に、この上清中に含まれる IFN α 、IFN β 、IFN δ および α -defensin の量を、ELISA 法にて定量したが、いずれも検出感度以下であった。また、IFN γ は、すべての細胞株の培養上清中から検出され、細胞株によってその濃度は大きく異なっていた。そこで、IFN γ 濃度と HIV-1 感染抑制能との間には相関性があるかどうかを統計学的に検討した。その結果、長期未発症者由来の細胞株群では、その間に相関性は見られなかった。現在、抗 IFN γ 抗体を使って、HIV-1 感染抑制性との関係について検討中である。また、本液性因子が、HIV-1 感染のライフサイクルのうちどのステップを抑えているのかについても検討中である。

田沼順子、木村 哲、岡 慎一、菊池 嘉、立川夏夫、照屋勝治、
源河いくみ、瀧永博之、本田美和子、矢崎博久、上田晃弘、
横田恭子、原田壮平、恩田順子、阿部泰尚、福島篤仁
(国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター)

【目的】 Structured Treatment Interruptions (以下 STI) は、HAART を計画的に中止・再開し意図的に小規模なウイルス血症をおこして、HIV 特異的免疫の賦活を図る治療法である。当院で急性 HIV 感染者に対し STI を含む早期治療介入を実施したので、中間評価を報告する。【方法】 対象は急性 HIV 感染者で、原則 d4T/3TC/IDV/RTV を使用。HIV-RNA が 50c/ml 未満に達したら 3 週間休業し、最高 5 回の休業 (STI) を挿入した。最初の休業は、3 ヶ月以上かつ HIV-RNA 50c/ml 未満に達し 1 ヶ月治療を行った後とした。最終的に治療を中止し 2 年間観察して、HIV-RNA 量変化等を検討する。【結果】 2000 年 11 月～2002 年 12 月の間に、26 名 (M:F=24:2) が entry した。治療前平均 CD4 数は 479 (49-1156) / μ l、HIV-RNA 5.3 (3.3-6.9) log/ml であった。15 例が 5 回休業を含むプロトコルを完遂、7 例は休業回数 5 回に満たない時点で治療中断した。自覚的副作用は多くが軽度であったが、本人の希望により中断に至った例が多かった。4 例は CD4 数が低く治療継続が必要なため、脱落となった。このたび、治療中止後 18 ヶ月以上の観察期間を経た 12 例を対象に評価した。治療中止後、半年毎の平均 HIV-RNA が 4log c/ml 未満と低い例は、最初の 6 ヶ月は 5 例、次の 6 ヶ月は 4 例、その次の 6 ヶ月では 2 例であった。それらは、ほとんどが 5 回の休業を含むプロトコルを完遂できた例であった。脱落例を含めて評価すると、治療中止後 13-18 ヶ月の平均 HIV-RNA 量 4log c/ml 未満である率は、12.5% (16 例中 2 例) であった。今後は、全症例を治療終了後 2 年間観察し、最終評価を行う。耐性変異の有無、無治療群との比較検討を行う予定である。

高濱宗一郎、上田千里、森 正彦、谷岡理恵、長谷川善一、
山本善彦、上平朝子、白阪琢磨
(独立行政法人国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科)

症例は 20 歳代男性、平成 16 年 4 月初旬より高熱が続くため近医を受診した。扁桃腺腫大と肝機能異常があり伝染性単核球症を疑われ、入院となった。原因は特定できなかったが、2 週間後症状軽快したため退院となった。その後も微熱、咽頭痛、全身倦怠感が持続していた。5 月末より発語困難、便失禁、嗅覚・味覚障害が出現した。症例は、3 月に感染機会があったため、自ら HIV 感染を疑い、抗 HIV 抗体検査を受けたところ陽性であった。6 月 4 日に当科を受診し、中枢神経系合併症を疑われ入院となった。入院時 CD4 数は 68 個/μl、ウエスタンブロット法判定保留、HIV-RNA 量は 150 万コピー/ml であった。その後ウエスタンブロット法で陽性バンド数の増加を認め、HIV 急性感染と考えた。髄液検査では細胞増多を認めず、JC virus は PCR 法陰性であった。頭部 MRI では前頭葉に T2-high spots を認めた。HIV 痴呆検査 (JHDS) では 6.5/16 と低下しており、word frequency test から言語流暢性の低下が認められた。Tc-ECD 脳血流シンチでは両側前頭葉から頭頂葉にかけて脳血流の低下を認め、これらのことより前頭葉機能障害による皮質下性痴呆発症、原因として HIV 感染が最も疑われた。HIV 急性感染期であると考えられたが、脳症を合併していたため HAART を開始した。治療開始 1 ヶ月後には症状改善傾向を認め、現在外来加療中である。考察：HIV 急性感染に引き続き HIV 脳症を発症した AIDS 例である。急性感染期に AIDS 指標疾患を発病することは稀である。当院において 10 数例の初期感染を経験しているが、AIDS 発病例はこの一例だけであり、文献的にも検索した範囲内では報告例は少ない。脳症の軽快が自然経過によるものか、HAART によるものかは不明である。今後注意深く経過を見ていく予定である。

長谷川善一、高濱宗一郎、森 正彦、谷岡理恵、山本善彦、
上平朝子、上田千里、白阪琢磨
(独立行政法人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)

【目的】当院の初診患者の中で近年 HIV 感染初期と考える症例が散見される。今回は初期感染例を検討し、HIV 感染の早期発見例の、臨床的特徴の傾向を明らかにする。

【方法】本検討では初期感染例を 1) 数ヶ月以内に感染機会があり、2) ウエスタンブロット法は a) 判定保留、もしくは b) 陽性だが半年以内の抗体検査陰性が確認されているものとし、かつ 3) HIV-PCR で陽性例とした。該当症例 12 例の臨床症状および検査値をカルテから調査した。

【結果】CD4 値が 68/mm³であり HIV 脳症合併により AIDS 発症と診断した一例を除き、全例が未発症であった。初診時の平均年齢は 33.1±8.4 歳、CD4 は 335±168/mm³ (68~602)、HIV-RNA 量は 5.10±0.71log copies/ml (4.0~6.4) であり、当院を受診した未症候期の感染者と比較して有意差を認めなかった。初診時あるいは受診前であり、急性症状と考えられる時期に共通した臨床症状は、ほぼ全例に発熱が認められた。関節痛・下痢・リンパ節腫脹や血中肝逸脱酵素値の上昇も多数の症例に認められた。HIV 抗体検査の動機は、1) 本人からの申告、2) 赤痢アメーバ症、梅毒症、B 型・A 型肝炎の既往、3) 急性髄膜炎、脳症合併などであった。なお、一部の症例では HAART の STI を施行した。

【考察】HIV 感染者の 4 割から 9 割で急性症状を呈することが知られている。風邪症状や白血球・血小板減少等から「ウィルス感染症」としか診断できない場合には、本人からの申告に加えて性感染症の合併例や既往例に、積極的な HIV 検査を勧めるべきと考える。

021

HIV-1 coreceptor に基づいたキメラ環状抗原免疫カニクイザル抗血清による種々の clade 由来の R5 及び X4 HIV-1 への多様な感染阻害

徳永恵一¹、中山大介¹、清永康平¹、三隅将吾¹、高宗暢暁¹、
向井鎌三郎²、橘 園臣³、梅田 衛³、柴田英昭³、庄司省三¹

(¹熊大・院・医薬・薬学生化学、²国立感染症研・筑波、³日水製薬)

【目的】CCR5 及び CXCR4 の特異的立体構造に基づいた cyclic chimeric dodecapeptide (cCD) に multiple antigen peptide (MAP) を結合させた cCD-MAP をマウス¹⁾及びカニクイザルに免疫し、得られた単クローン抗体 (CPMAb-I~VII) と抗血清の免疫化学的諸性質並びに抗 HIV-1 活性を検討した。

【方法】CPMAb-I~VII 及び cCD-MAP 免疫カニクイザル由来の抗血清の R5 及び X4 clade A (93RW004 及び 92UG029), C (MJ4 及び 98IN017), 及び E (92TH009 及び CMU08) HIV-1 primary isolates 及び clade B (JRFL 及び LAV-1) 実験室株に対する感染防止効果を MAGIC-5 assay を用いて検討した。

【結果・考察】免疫後 6 週のカニクイザル抗血清は CCR5 及び CXCR4 に高い反応性を示し、種々の clade の R5 及び X4 HIV-1 を効果的に阻害した。また、CPMAb-I~VII の clade B 実験室株及び non-clade B HIV-1 感染に対する阻害効果に基づき分類し、さらに実験室株に有効及び無効である単クローン抗体共存下では、単独処理に比べて多様な感染阻害効果を示した。これらの結果は cross-clade HIV-1 感染防御機構はまだ明確ではないが、cCD-MAP により誘導された種々の抗体が CCR5 及び CXCR4 に多様に作用し、multiclade HIV-1 の感染を防御したと考えられる。

1) D.Nakayama, S.Misumi, and S.Shojiet al. submitted.

022

エンハンサー付加プロモーターと転写因子共発現系 (ターボプロモーターシステム) を用いた DNA ワクチン免疫原性増強法の開発

武下文彦¹、佐々木津¹、浜島健治¹、島田 勝¹、奥田研爾¹

(¹横浜市立大学医学部分子生体防御学、²国立感染症研究所・生体防御部、³横浜市立大学医学部分子生体防御学、⁴横浜市立大学医学部分子生体防御学、⁵横浜市立大学医学部分子生体防御学)

【目的】DNA ワクチンはその強い細胞性免疫誘導能から、HIV に対する予防および治療ワクチンへの応用が期待されている。臨床治験の結果から、抗原分子を長期にわたり高レベルで発現させることが DNA ワクチンの免疫原性に直結する重要な課題であることが指摘されている。そこで我々は、抗原遺伝子を転写因子結合配列 (エンハンサー) を付加した CMV プロモーター制御下に配置し、これに転写因子遺伝子を発現するユニットを連結させたターボプロモーターシステムを開発し、抗原遺伝子としてレポーター遺伝子 (luciferase, SEAP) および HIV gp120 を用いてこのシステムによる免疫原性増強効果について検討した。【方法】種々のエンハンサーを CMV プロモーター内に挿入し、そのエンハンサーに結合する転写因子を共発現する多重シストロン発現プラスミドを構築した。この系を用いてレポーター遺伝子を発現させ、各種培養細胞およびマウスで導入遺伝子の発現レベルを測定した。また、HIV gp120 を抗原遺伝子として用い、マウスにおける免疫原性を gp120 tetramer assay により評価した。【成績】培養細胞では、ターボプロモーターシステムにより luciferase の発現レベルは対照群の約 10 倍から 100 倍に増強されたが、増強の程度や有効な転写因子—エンハンサーの組み合わせは細胞種により異なっていた。筋肉へ SEAP 遺伝子を導入したマウス血清 SEAP 活性の経時的測定では、本システムによる発現の最大値は対照群より低いが、長期にわたり発現が維持される傾向が認められた。【結論】ターボプロモーターシステムは外来遺伝子の発現を増幅する有効な手段であることが証明された。問題は、ベクターのサイズが大きくなり、遺伝子導入効率が低くなる点である。今後はウイルスベクターの利用を検討し DNA ワクチンへの応用を評価していく必要があると考えられた。

島田 勝、浜島健治、武下文彦、篠田香織、奥田研爾
(横浜市立大学医学部分子生体防御学)

【目的】遺伝子発現は強力であるが肝臓毒性の強い Ad5 のスパイクを、肝臓毒性の低い Ad35 型のスパイクと置き換えた Ad5/35 に HIV 遺伝子を組み込み、このウイルスベクターのワクチンとしての安全性および免疫誘導能をマウス及びサルにおいて検討する。【方法】ルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだ Ad5/35-Luc、Ad5-Luc をマウスの筋肉に接種し、ウイルスの局在を調べた。次に、DNA ワクチンを各マウスに 3 回筋注投与し、その後追加免疫として HIV 遺伝子を発現する Ad5/35-HIV を筋肉注射した。これらのマウスにおいて最終免疫から 2 週後および 7 週後に抗原特異的細胞性免疫と液性免疫応答を測定した。また、各免疫マウスに HIV 遺伝子を発現するワクシニアウイルス (vPE16) を感染させ、ワクチンの感染防御能を評価した。さらに、Ad5/35-HIV をサルの筋肉に投与し、抗体価と細胞性免疫応答を測定した。【結果と考察】Ad5-Luc は投与マウスの肝臓に強く感染し、肝機能異常を引き起こすのに対し、Ad5/35-Luc は肝機能異常も引き起こさなかった。このことから、Ad5/35 のワクチンとしての適性が示唆された。また、DNA ワクチンによる初回免疫の後、Ad5/35-HIV を追加免疫することで Ad5/35-HIV 単独投与の場合と比較し約 3.8 倍の細胞性免疫反応が誘導された。さらに、ワクチン投与後のマウスに vPE16 を感染させたところ、免疫 2 週後においては Ad5/35 ワクチン単独投与でも検出限界値以下にまで感染防御が誘導できたが、DNA プライム・Ad5/35 ワクチンブースト群は、免疫 7 週後においても vPE16 の感染を完全に防御した。サルにおいても、Ad5/35-HIV はワクシニアウイルスベクターワクチンより強い抗体産生と細胞性免疫応答を誘導することが明らかになった。以上のことから Ad5/35 ベクターを用いることにより、高い安全性有し、かつ強力な免疫反応を誘導できるエイズワクチンを開発できる可能性が示唆された。

堀内励生、秋山尚志、伊吹謙太郎、井戸栄治、三浦智行、速水正憲
(京都大学ウイルス研究所 感染症モデル研究センター 霊長類モデル研究領域)

【目的】今までに我々は、非感染性粒子を産生するフルゲノムプラスミド (pSHIV-ZF1*) を用いた DNA ワクチンのサルへの筋肉内および皮下接種により、感染防御に有効な免疫を誘導できることを示してきた。今回、粘膜局所においてより効率的に免疫誘導を行うために、*nef* 遺伝子を欠損させたプラスミドと坐薬基剤の混合物 (pSHIV NI ZF1*坐薬) を作成し、経直腸免疫により、強毒 SHIV の経直腸攻撃接種に対するワクチン効果を検討した。【方法】pSHIV NI ZF1*坐薬をアカゲザル 4 頭に 1mg/回を 4 回、4 週おきに経直腸より投与し、最終免疫後 4 週目に、ワクチン株と HIV-1 env の抗原性の異なる強毒 SHIV を経直腸より攻撃接種し、血漿中のウイルス RNA 量および末梢血中 CD4 陽性 T 細胞数の変動により感染防御効果を検討した。【結果】pSHIV NI ZF1*坐薬免疫開始後 8 週目より、全頭で SIV Gag 特異的細胞増殖活性が上昇し、HIV-1 Env に対しても、4 頭中 3 頭で低いながらも活性が認められた。また、4 頭中 1 頭ではあるが、糞便中に HIV-1 Env 特異的 IgA 抗体が検出された。強毒 SHIV の経直腸による攻撃接種に対して、免疫サルでは、非免疫サルに比べ、全頭で初期のウイルス増殖を遅らせるだけでなく、ピーク値も 10~1000 倍低く抑えられた。さらに、非免疫サルでは、末梢血中の CD4 陽性 T 細胞数が早期に激減するのに対し、免疫サルでは攻撃接種後 2 週目までは全頭で全く減少が見られず、うち 1 頭はその後も正常値を維持し続けた。【考察】pSHIV NI ZF1*坐薬免疫を行った全頭で高い特異的免疫の誘導が認められた。また、抗原性の異なるウイルスの攻撃接種にもかかわらず、初期の血漿中ウイルス RNA 量を低く抑え、CD4 陽性 T 細胞数の減少も抑制した。このことより、感染初期に部分的な防御効果があったことが示された。

025

カニクイザルにおける Chemokine receptor CCR5 の細胞外第二
ループ (ECL-2) 認識自己抗体誘導と SHIV_{SF162P3} challenge

草場正司¹、中山大介¹、三隅将吾¹、遠藤昌史¹、向井鎌三郎²、
橘 園臣³、梅田 衛³、柴田英昭³、高宗暢暁¹、庄司省三¹
(¹熊大院・医薬・薬学生化学、²国立感染研・筑波、³日水製薬)

【目的】HIV-1 侵入に重要であると考えられる CCR5 の ECL-2 は、特異的立体構造である undecapeptidyl arch (UPA : Arg₁₆₈to Thr₁₇₇) を有している。この UPA を mimic した合成環状化 dodecapeptide (cDDR5) 免疫の抗 HIV-1 ワクチンとしての有用性を検討する。

【方法】cDDR5 に Multiple antigen peptide (MAP) を結合させた cDDR5-MAP を免疫抗原とし、0 週目と 1 週目に cDDR5-MAP (0.3 mg/頭) と Freund 完全アジュバンド (FCA) を用い腹腔内へ、6 週目には cDDR5-MAP (0.3 mg/頭) と Freund 不完全アジュバンド (FIA) を用い皮下へ注射してカニクイザルに免疫した。この抗血清の免疫学的諸性質を BIAcore 分析、FACS 分析により検討し、HIV 並びに SHIV_{SF162P3} の感染防止効果を調べた。抗原初回免疫後 11 週で SHIV_{SF162P3} を intravenous challenge し、challenge 血清中における plasma viral load と proviral DNA を RT-PCR 法及び PCR 法により検討した。

【結果・考察】cDDR5-MAP 免疫により、native な CCR5 を認識する抗体をカニクイザル血清中に誘導でき、本抗血清は clade B HIV-1 (JRFL) 及び SHIV_{SF162P3} の感染を in vitro で強く阻害した。さらに SHIV_{SF162P3} challenge 後、cDDR5-MAP 免疫カニクイザルにおける plasma viral load は MAP 免疫サルより有意に低下した。なお現在、追って血中のウィルス動態や病態を解析中である。

026

HIV-1 CRF01_AE R5 ウイルス V3 配列に起因する抗体回避機構

長縄 聡¹、富田康浩²、横山 勝²、鈴木健之³、白井 輝⁴、
上田敦久³、岳野光洋³、武部 豊⁵、加藤佳代子⁵、椎野禎一郎⁵、
枳久保修¹、石ヶ坪良明³、北村勝彦¹、佐藤裕徳²

(¹横浜市立大学 医学部 公衆衛生学教室、²国立感染症研究所 遺伝子解析室、³横浜市立大学 医学部 第一内科、⁴横浜市立大学 医学部附属市民総合医療センター感染医療センター、⁵国立感染症研究所 エイズ研究センター)

【目的】HIV-1 Env Gp120 V3 領域は液性免疫誘導能が高く、実験室株に対する中和抗体が産生されることから、抗 HIV ワクチン候補領域として種々の検討がなされてきた。しかし、一般に、臨床株 HIV-1 は抗 V3 抗体の中和作用に低感受性であり、ワクチンの実用化の大きな問題となっている。本研究は、HIV-1 の V3 抗体回避に関する知見の蓄積と機序の解明を目的とする。得られる知見は抗 HIV ワクチン開発と HIV 感染自然史の理解に役立つ。

【材料と方法】ウイルスは、HIV-1 subtype BLAI 株の V3 を東南アジア流行株 CRF01_AE の V3 と組み換えた V3 組み換え体 25 種、およびその V3 点変異株 8 種を用いた。HIV-1 感染者血漿は、CRF01_AE V3 ペプチドと反応するもの 15 種を用いた。血漿中の抗 V3 抗体の V3 結合価は、V3 組み換え体を用いた V3 配列の一部 (GPG crown を含む 19 残基) 22 種を用い、V3 ペプチド ELISA (Pau らの方法) により評価した。血漿中の抗 V3 抗体のウイルス中和能は、CD4⁺CCR5⁺CXCR4⁺HeLa 由来 MAGIC-5A を用いた薬剤感受性試験法 (蜂谷らの方法) に準じた方法で評価した。

【成績】(1) ウイルスの CCR5 指向性を規定する V3 配列は、同時にウイルスの抗 V3 抗体抵抗性を付与した。(2) この性質は CXCR4 指向性を規定する V3 配列 (正電荷の増加が生じる) には認められず、X4 V3 組み換えウイルスは、抗 V3 結合抗体で容易に中和された。

【結語】CRF01_AE R5 V3 配列は、CCR5 使用域の決定に関与すると同時に、ウイルスの抗 V3 抗体感受性低下を誘起する能力があることが示唆された。Env を標的とする抗 HIV ワクチン開発には、この抗体回避機序の理解を深める必要があると考えられる。

富田康浩¹、Wadchara Pumpradit²、Nuanjun Wichukchinda²、
Panita Pathipvanich²、Pathom Sawanpanyalert²、草川 茂³、
武部 豊³、巽 正志³、田中真理³、横山 勝⁴、有吉紅也³、
佐藤裕徳⁵

¹国立感染症研究所 遺伝子解析室、財団法人エイズ予防財団、
²タイ NIH、³国立感染症研究所エイズ研究センター、⁴国立感染症研究
所遺伝子解析室、長崎大学熱帯医学研究所、⁵国立感染症研究所遺伝
子解析室)

【目的】HIV-1 Env Gp120 V3 領域は液性免疫誘導能が高く、実験室株に対する中和抗体が産生されること
から、抗 HIV ワクチン候補領域として種々の検討がなされてきた。しかし、一般に、臨床株 HIV-1 は V
3 抗体の中和作用に非感受性である。Env を標的とする有効なワクチンの開発には、V3 抗体抵抗性の機序
を解明する必要がある。本研究は、HIV-1 CRF01_AE の V3 抗体回避に関する知見の蓄積と機序の解明を
目的とする。得られる知見は抗 HIV-1 CRF01_AE ワクチン開発に役立つ。【材料と方法】ウイルスは、CRF
01_AE X4 ウイルス感染性分子クローン 93JP-NH1、およびその Env 組み換え体 R5 ウイルス 93JP-NH
2env を用いた。感染者血漿は、CRF01_AE 感染者 35 名から採取した。血漿中の V3 抗体の V3 結合価は、
NH1、NH2、CRF01_AE consensus、および subtype B LAI V3 配列の一部 (GPG crown を含む 19 残基)
を用い、V3 ペプチド ELISA (Pau らの方法) により評価した。血漿中の抗 V3 抗体のウイルス中和能は、
CD4+CCR5+CXCR4+HeLa 由来 MAGIC-5A を用いて評価した。【成績】(1) 93JP-NH1 中和活性は、
全血漿サンプルに認められ、中和活性は、NH1 V3 結合活性と相関していた。(2) 一方、全血漿サンプルに
高度の NH2 V3 結合活性が認められたにも関わらず、これらの抗体には、93JP-NH2env 中和能がほとん
ど認められなかった。【結語】CRF01_AE R5 ウイルスクローンに固有の抗 V3 抗体中和回避機構が示唆さ
れた。R5 ウイルスは HIV-1 感染の成立と持続をなす準種であることから、CRF01_AE Env ワクチン開
発には、この抗体回避メカニズムを解除する必要があると考えられる。

吉野直人¹、兼清 優²、染谷健二²、松尾和浩²、網 康至³、
佐藤成大¹、山本直樹²、本多三男²

¹岩手医科大学医学部、²国立感染症研究所エイズ研究センター、
³国立感染症研究所動物管理室)

HIV 感染の 80% 以上は性感染であり、HIV は最初に生殖器や直腸の粘膜面を通過し感
染していく。即ち、これらの粘膜部位での防御能を高めることが HIV 感染防御において非
常に効果があるものと考えられる。ワクシニアウイルス DI 株 (DIs) は、哺乳類細胞では
増殖性がないため安全性が高い。これまでの研究で、リコンビナント DIs (rDIs) を経鼻
または経口免疫した場合に粘膜組織に特異的免疫応答を誘導できることを本学会で報告
している。本研究では SIV Gag を組み込んだ rDIs を、通常のワクシニアウイルスの免疫
方法である皮内免疫し抗原特異的免疫応答を粘膜組織で誘導できるか検討した。皮内免疫
を行なったマウスでは SIVp27 特異抗体が血清中で検出され、さらにマウスの糞抽出液、
膣洗浄液中でも特異抗体が誘導された。SIVp27 特異抗体産生細胞は、脾臓、パイエル板、
小腸の粘膜固有層リンパ球でも ELISPOT 法で検出された。細胞性免疫応答は、皮内免疫
マウスの脾臓から分離した CD4 陽性 T 細胞に SIV Gag で特異的な刺激を加えること
により Th1/Th2 サイトカインが産生された。これらの免疫応答は、大腿部及び背中
のいずれに皮内免疫した場合でも観察された。また、非働化し感染性をなくした rDIs
では、これらの免疫応答は非常に弱くなっていた。以上より、rDIs ワクチンは皮内
接種により膣や腸管といった HIV 感染の標的となる粘膜部位に免疫を誘導する
ことが出来ることが明らかになった。しかも、この免疫方法により rDIs は、
全身免疫・粘膜免疫ともに抗原特異的抗体産生及び抗原特異的 Th1/Th2
ヘルパー機能を誘導することが確認され、これらの免疫応答には、
ウイルスの感染性が必要であることが明らかになった。これらの知見は粘膜型
HIV/AIDS ワクチンの開発に大きく寄与するものと考えられる。

029
優秀

CTL 誘導ワクチンによりサル免疫不全ウイルス複製制御が認められたサルの長期的解析

川田真幹¹、俣野哲朗²(¹東京大学大学院医学系研究科内科学専攻生体防御感染症学、²東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻微生物学)

【背景と目的】近年、細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 誘導型予防エイズワクチンの開発研究が進み、サルヒトキメラ免疫不全ウイルス (SHIV89.6P) 感染サル急性エイズモデルにおいて、ワクチンによるウイルス複製制御が可能であることが示された。しかし同じワクチン手法で、ヒト HIV-1 感染症をより反映すると考えられるサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染サル慢性エイズモデルでのウイルス複製制御は困難であると報告され、慢性ウイルス感染症制御の難しさが再認識された。我々は DNA プライム・Gag 発現センダイウイルスベクターブースト (DNA/SeV-Gag) ワクチンを開発し、ワクチンで誘導されたウイルス特異的 CTL が感染初期に SIVmac239 の複製を制御しうることを世界に先駆けて実証した。本研究では、この複製抑制効果が長期間維持されうるか知る目的で、CTL 誘導ワクチンにより感染初期に複製制御が認められたサルの長期的観察を行った。【方法】DNA/SeV-Gag ワクチン接種サルのうち、SIVmac239 静注チャレンジ実験で複製制御が認められた 5 頭を長期的に観察した。経時的に採血し、血漿中ウイルス量の測定および血漿中ウイルスゲノムの塩基配列解析を行なった。【結果】ワクチン接種サルでチャレンジ後複製制御が認められ set-point 期の血漿中ウイルス量が検出限界以下となった 5 頭のうち、3 頭では 1 年 6 ヶ月以上もの間、複製制御が維持されていた。残りの 2 頭では約 1 年 2 ヶ月の時点で血漿中ウイルス量が再上昇し、gag 領域塩基配列の解析で複数のアミノ酸変異の蓄積を認めた。【考察】本研究は CTL 誘導ワクチンによる SIV 複製制御についての初めての長期的観察である。この SIV 複製制御は長期間維持されることが示される一方、感染初期に複製制御が認められても後期に複製制御不能となる例も示された。塩基配列解析結果から、後者については血漿中ウイルス量が検出限界以下であってもウイルス複製が低レベルで維持されている可能性が示唆された。

030

「分子内提示法」により惹起される免疫反応の抗原特異性

中村真理子¹、芝 清隆³(¹東京慈恵会医科大学 微生物学講座第 1、²癌研究会癌研究所蛋白質創製研究部、³CREST/JST)

【目的と意義】我々は、繰り返しを原理とした人工蛋白質創製法 MolCraft を応用してエピトープの「分子内提示法」を用いることにより、gp120 V3 エピトープに対して、液性および細胞性免疫を強く誘導できることを示してきた。今回は惹起された免疫の抗原特異性について検証した。【材料と方法】第 1 の読み枠で V3 loop 先端の 20 アミノ酸からなるエピトープをコードし、他の読み枠で α -ヘリックスを形成しやすいペプチドをコードするような多機能マイクロ遺伝子をデザインし MG25 とした。これをマイクロ遺伝子重合法 (PNAS, 94, 3805, 1997) を用いて、3 つの読み枠がランダムに連結した人工蛋白質シリーズを得た。対照として、他の読み枠が二次構造を形成しにくい蛋白質をも創製した (MG29)。得られた蛋白質をマウスに免疫し、エピトープに相当するペプチド、およびその 1 残基変異体、さらには他の読み枠配列に対して、液性免疫の特異性を評価した。同時に細胞性免疫誘導評価も行った。【結果】ELISA を用いた液性免疫誘導実験から、 α -ヘリックスを意識して創製した MG25 蛋白質で免疫したマウスでは殆どがエピトープである V3 loop 配列に対して反応性を獲得していたのに対し、二次構造を避けた MG29 群では全く反応性が無かった。また得られた抗体はエピトープとして重要な V3 loop 先端の 1 アミノ酸残基の違いを認識する特異性を有することがわかった。なおデザインしたマイクロ遺伝子の第 2、第 3 の読み枠から得られるペプチドには反応が見られず、エピトープのみを抗原として認識し反応性を獲得していた。さらに ELISPOT 法により、MG 25 蛋白質免疫群のみ CTL 誘導が見られた。【考察】MolCraft により創製された人工蛋白質は、液性・細胞性の両免疫機構を誘導可能であり、しかも感染に重要な V3 エピトープを特異性高く免疫誘導することから、HIV ワクチンとして有用な手段と考えられる。

031 優秀

CRF01_AE Gagを組み込んだBCG/ワクシニアDIsプライムブーストワクチンのサルを用いた実用化研究

泉 泰之¹、網 康至²、松尾和浩³、山本直樹³、本多三男³

(¹国立感染症研究所エイズ研究センター、財団法人エイズ予防財団、
²国立感染症研究所動物管理室、³国立感染症研究所エイズ研究センター)

【目的】HIV ワクチンの前臨床レベルのワクチン効果を評価するために、相当する SIV 遺伝子を組み込んだサル疑似ワクチンが病原性 SHIV の感染をコントロールすることをこれまで明らかにした。今回、HIV の相当部位を組み込んだ HIV ワクチンを作製し、その免疫誘導能を解析し、前臨床レベルの評価を試みた。【方法】BCG 及び弱毒ワクシニア DIs をベクターとし、CRF01_AE 型 HIVgag を発現する組み換えワクチン rBCG/HIVgagE 及び rDIs/HIVgagE を作製し、その組み合わせによる prime-boost 効果を解析した。3 群のカニクイザルに、rBCG/HIVgagE 0.01、0.03 及び 0.1mg を priming として皮内接種後、すべての群のサルに rDIs/HIVgagE 10⁷PFU を boosting として 2 回皮内接種した。【成績】HIVgag 特異的な細胞性免疫の誘導効果を IFN-γ ELISPOT により解析した結果、rBCG 0.1mg 接種群では、rDIs による boost 後、10⁶PBMC あたり 300~600 spot forming cell (SFC) が認められたが、0.01 及び 0.03 mg 接種群では前群より低い値しか認められなかった。同時期にフローサイトメーターにより測定した細胞内サイトカインの発現量も同様の結果を示した。【結論】rBCG 0.1mg+rDIs 10⁷PFU とする、ヒト投与可能量及び投与経路によるプライムブーストワクチン接種により、ウイルス特異的な免疫を誘導できることを明らかにした。

032

各種アジュバントを用いた抗 HIV 抗体産生能の検討

田中慎一¹、大場 孝¹、阪井弘治¹、仲宗根正¹、小島直也²、
佐多徹太郎³、山本直樹¹、石川晃一¹

(¹国立感染症研究所エイズ研究センター、²東海大学生命化学科、
³国立感染症研究所感染病理部)

【目的と意義】HIV 感染経路の大部分は性交渉による生殖器粘膜を介したものであるため、侵入門戸である生殖器粘膜面に効果的な免疫が誘導可能であれば HIV 感染阻止は可能と考えられる。そこで粘膜からの抗原投与、つまり粘膜ワクチンが期待されている。現在ヒトに対して安全なアジュバントはなく、粘膜免疫を効果的に活性化させ、かつ毒性の少ない安全なアジュバントの開発が期待されている。HIV 感染防御ワクチン開発の一助として今回種々のアジュバントあるいは薬剤輸送システム (DDS) を用いて粘膜免疫誘導能を検討したので報告する。

【材料と方法】動物：6 週令の BALB/c マウス雌 免疫抗原：SIV p27 gag 蛋白 (大腸菌由来)、SHIV (C2/1 株) gag および env 発現ベクター 免疫経路とアジュバント：経鼻、経膈、一部経直腸にてコレラトキシン B サブユニット (CTB)、人工糖脂質被覆リポソーム (M3-リポソーム)、polyIc、キトサンおよびセンダイウイルスエンベロープベクターキット (石原産業) を用いて 2-3 回免疫した。検討項目：1 週または 2 週毎に採血、Vaginal wash (膈洗浄液) および便を採取。ELISA 法を用いて IgG および IgA 抗体価を測定した。

【結果】1) SIVgag 蛋白を用いた系ではすでにアジュバント効果の報告がある CTB において高い抗体価が測定された。血清 IgG では、経鼻、経膈免疫共に M3-リポソームで 4 週に高い抗体価が認められた。Vaginal wash 中の IgA に関しては SIVgagDNA とセンダイウイルスベクターを用いた時に高い抗体価が認められた。2) SHIVenvDNA を用いた系では、現在までの経過ではセンダイウイルスベクターを用いた系において血清ならびに Vaginal wash に IgA および IgG が検出されている。

【考察】人工糖脂質被覆リポソームやセンダイウイルスベクターをワクチンデリバリーとして使用できる可能性が示唆された。現在、誘導された抗体の中和活性等を検討している。

033

アポトーシス誘導遺伝子を利用した HIV DNA ワクチンの開発

小島良績、城内 直、篠田香織、武下文彦、島田 勝、浜島健治、
奥田研爾

(横浜市立大学医学部分子生体防御学)

DNA ワクチンは HIV ワクチンの有力な候補として研究されているが、免疫原性の低さから、さらなる改良が求められてきた。そこで今回、アポトーシスに着目した。通常、ウイルス感染細胞は感染の拡大を防ぐためにアポトーシスにより断片化され、ウイルス由来の抗原蛋白質とともに速やかに抗原提示細胞に貪食される。それにより、強力な免疫応答を誘導する。本研究では、DNA ワクチンにアポトーシス誘導遺伝子を組み込むことで、ワクチン由来抗原を効率よく抗原提示細胞に送達する手段としてアポトーシスを利用し、免疫原性を上昇させることを目的とした。

HIV 遺伝子とともにアポトーシス誘導因子であるカスパーゼを共発現させたところ、アポトーシスが激しく起こってしまい、抗原が十分に発現されないまま細胞が死んでしまった。そのため、部位特異的変異によってアポトーシス活性を弱め、さらに転写活性の低いプロモーターを選択した。これにより、アポトーシスを起こしつつも、免疫応答を活性化させるのに十分な量の抗原を発現するベクタープラスミドを設計した。

マウスに筋肉内注射で 2 週おきに 3 回投与した結果、アポトーシス-HIV DNA ワクチン投与群で、アポトーシス不含 DNA ワクチンの 2 倍、非処置群の 5 倍以上の強力な細胞性免疫応答が認められた。また、HIV 抗原遺伝子組み換えワクチニアウイルスの感染実験において、アポトーシス誘導遺伝子を加えることにより、アポトーシス不含 DNA ワクチンと比べて 10 倍以上、非処置群と比べると 100 倍以上の防御効果が認められた。

本研究の意義は、DNA ワクチンの免疫原性を改良することで、少量単独投与により HIV に対する感染防御の誘導が可能な低コストの HIV DNA ワクチンを開発し、主に発展途上国での HIV DNA ワクチンの応用の可能性が大いに広がることが期待される。

034

HIV ワクチンによる免疫誘導能のルシフェラーゼを用いた新たな検討方法

篠田香織、島田 勝、小島良績、城内 直、武下文彦、浜島健治、
奥田研爾

(横浜市立大学医学部分子生体防御学)

【目的】マウスにおいて、HIV ワクチンによる免疫誘導能の評価の一つに、HIV タンパク質を発現するワクチニアウイルスをマウスに投与し、卵巣中の残存ウイルス力価を測定する方法が用いられている。しかし、ウイルス力価測定には培養細胞を必要とする事や、ワクチニア自体凝集しやすい性質を持つことから、測定に数日かかり測定値にばらつきが出やすい。今回、ホタルルシフェラーゼと HIV エンベロープを共に発現するワクチニアウイルスを作製し、ルシフェラーゼアッセイにより生体内のウイルス量を測り、簡便かつ正確な HIV に対する生体内防御反応の評価系の確立を試みた。

【方法】通常のワクチニア投与実験に用いられている株である WR 株にホタルルシフェラーゼと HIV III B 株のエンベロープコード遺伝子を組み込んだ。これを HIV ワクチン投与マウスに腹腔内投与し、卵巣でのウイルス増殖量をルシフェリン反応と、培養細胞を用いたウイルス力価測定とで比較検討した。

【成績】HIV ワクチン投与マウスに作製ウイルスを投与した場合は、ルシフェラーゼ活性値、ウイルス力価ともに低いものに対して、非投与マウスではどちらも高い値を示し、ウイルス力価が上がるとともにルシフェラーゼ活性値も増加した。

【結論】今回作製した HIV エンベロープとルシフェラーゼを発現するワクチニアウイルス投与マウスの卵巣において、ルシフェラーゼ活性の測定によりウイルス量を定量できると考えられる。また、ルシフェラーゼ活性の測定は、短時間かつ簡便で正確性が高いことから、今後、マウスの HIV に対する防御反応の評価に応用することが出来ると考えられる。

中山英美、塩田達雄

(大阪大学微生物病研究所 ウイルス感染制御分野)

〔目的〕HIV-1 は、チンパンジー以外のサルのリンパ球では逆転写の過程が効率良く進行せず増殖できない。この性質はサル細胞に存在する阻害因子によるものとされている。水疱性口内炎ウイルスのエンベロープタンパクを用いて HIV-1 を基本骨格としたレンチウイルスベクターで GFP 遺伝子を導入しても、サル細胞での GFP の発現率は低いことから、阻害は感染の初期過程にあることがわかっていた。最近、サル免疫不全ウイルス SIVmac は増殖できるが HIV-1 は増殖できないアカゲザルの TRIM (tripartite motif) 5alpha 遺伝子を発現させた細胞は、HIV-1 由来のレンチウイルスベクターに対する感染感受性が低下することが報告された。一方、我々は、アフリカミドリザル由来の CV1 細胞は、HIV-1 のみならず SIVmac の感染感受性も低いことを明らかにしており、アフリカミドリザル由来の TRIM5alpha の性質を明らかにすることにした。

〔方法〕アフリカミドリザル細胞 (CV1, Vero)、HIV-1、SIVmac とともに増殖できるヒト細胞 (MT 4) および SIVmac は増殖できるが HIV-1 は増殖できないカニクイザル細胞 (HSC-F) の mRNA から、RT-PCR で TRIM5alpha の遺伝子を増幅してクローニングし、発現ベクターに組み込んだ。

〔結果および考察〕アフリカミドリザル由来の配列は、CV1 由来、Vero 由来いずれも 60 塩基の重複による 20 アミノ酸の挿入が認められた。この重複は、アカゲザルおよびヒトの配列や、我々の決定したカニクイザルの配列には見られなかった。ヒト TRIM5alpha を発現させても、HIV-1 由来レンチベクターの感染効率に変化はみられなかったが、CV1 由来 TRIM5alpha を発現した細胞では、HIV-1 由来レンチベクターの感染効率は著明に低下したことから、アカゲザルのものだけでなく、アフリカミドリザルの TRIM5alpha にも HIV-1 感染阻害効果があることがわかった。現在、アフリカミドリザルの TRIM5alpha が、SIVmac に対して阻害効果を示すか否かを検討している。

東條 靖、前田賢次、青木宏美、満屋裕明

(熊本大学大学院医学薬学研究部 血液内科学 感染免疫診療部)

AK602 は CCR5 との強い結合親和性 (K_D 値: 3 nM) を有する CCR5 阻害剤であるが、抗 HIV 活性はその K_D 値より更に低い濃度で発揮される (IC_{50} 値: 0.2 nM)。これは CCR5 阻害剤が細胞表面の CCR5 分子の一部に結合するだけで HIV の感染性が阻害されることを示唆する。本研究ではこの現象の機序解明を目的とした実験を行った。異なる CD4、CCR5 分子数を発現する複数の細胞株 (同一細胞株由来) を作製して各分子数と被 HIV 感染性の関連を調べたところ、主として CD4 分子数に相関し、CCR5 低発現 (1 万程度) の株でも高発現 (10 万以上) 株とほぼ同様の被 HIV 感染性が示唆された。すなわち CCR5 阻害剤の活性発現には CCR5 分子数の減少以外の因子の関与が考えられた。そこで我々は HIV と細胞への結合・侵入の過程で、複数の CD4・CCR5 コンプレックスが複数の HIV エンベロープ部分と結合、更に CCR5 分子同士が膜上で相互に作用して (多量体形成) ウイルスの侵入に必要なエンベロープの構造変化を引き起こすというモデルを想定した。このモデルでは CCR5 多量体の一部に CCR5 阻害剤が結合する事で細胞侵入に必要なエンベロープの構造変化が阻害されるために低濃度の CCR5 阻害剤でも HIV 感染が効率よく抑制されると説明できる。このモデルを検証するために、wild type CCR5 分子と、1 個のアミノ酸置換で細胞を非感染性とする CCR5 分子を共発現させた複数の細胞株を樹立、それらの被 HIV 感染性を検討したところ、非感染性変異 CCR5 分子が 50% 以上存在するとほぼ完全に被感染性が失われることが分かった。HIV の感染には複数のレセプター分子とエンベロープ部分が関与していることが考えられるが、本研究の結果はその過程で複数の CCR5 分子同士の相互作用が HIV 感染に重要な役割を持つ可能性を示唆している。

037

CD4+CD38+T細胞サブセットのTトロピックHIV-1高感受性
に関わる宿主因子の検索

小路早苗、岩部幸枝、Jiranan Warachit、李永剛、李桂梅、
辻祥太郎、生田和良
(阪大・微研・ウイルス免疫分野)

【目的】多くのHIV-1感染者では、病態の進行とともにCD4+T細胞の数が減少するが、CD4+T細胞のうちCD38+サブセットの割合はCD38-サブセットに比べ増加することが知られている。私達はこれまでに、CD38+サブセットがX4 HIV-1に対して高感受性を示すこと、またこの高感受性はIL-4刺激に依存することを報告してきた。さらに、両サブセット間でインテグレーションまでの過程には差は見られずに、その後の転写過程の違いが認められることを見出した。この結果は、IL-4依存的なウイルス転写過程がCD38+サブセットでより進行していることを示唆している。そこで、本研究ではCD38+サブセットでIL-4依存的に高発現してくる宿主因子が、X4 HIV-1高感受性に寄与しているのではないかと考え検討を行った。

【方法】非感染ドナーの末梢血単核球細胞(PBMC)からMACSを用いて、CD4+CD38+及びCD4+CD38-T細胞サブセットを分画した。各サブセットはIL-4で3日間処理した後、total RNAを回収し、GeneChip法を用いて遺伝子の発現レベルを比較した。さらに、特定された遺伝子の発現量について、RT-PCR法により両サブセット間の比較検討を行った。

【結果と考察】CD4+CD38+とCD4+CD38-T細胞サブセット、さらにこれらサブセットをIL-4で3日間処理したものについてGeneChip法で解析したところ、CD4+CD38+でIL-4依存的に高発現している遺伝子として少なくとも15遺伝子が検出された。そこで、両サブセットからtotal RNAを抽出しRT-PCRを行ったところ、IL-4依存的に発現が誘導され、その発現量がCD4+CD38+T細胞サブセットで顕著に高いものとして、6遺伝子の存在が確認された。現在、これらの遺伝子の発現が、宿主細胞のHIV-1高感受性に影響を与えている可能性について検討中である。

(本研究は米国Louisiana State University Health Sciences Center of New OrleansのQiu ZhongとPaul Schwarzenbergerとの共同研究である)

038

HIV-1との相互作用に関与するGPR1のN末端細胞外領域のアミノ酸配列の解析

清水宣明、田中 淳、園田美奈、大上厚志、星野洪郎
(群馬大学大学院医学系研究科分子予防医学)

【目的】リガンド未同定のGタンパク質共役受容体(GPCR)は、脳微小血管周細胞(pericytes)に対するHIV-1の指向性を決めるコレセプターのひとつである。GPR1のN末端細胞外領域(NTR)の合成ペプチドは、HIV-1株の感染を阻害する活性を有する(2000年、本学会)コレセプターのNTRに共通する特徴として、アスパラギン酸残基に隣接したチロシン残基が認められ、これらの硫酸化がコレセプター活性に重要とされる。しかし、GPCRがコレセプターとして機能するための要件は明らかではない。本研究では、GPR1とウイルスとの相互作用領域を明らかにするために、NTRに様々なアミノ酸配列変異を導入し、それらの影響を解析した。【方法】発現ベクターpCX-bsrにクローニングしたGPR1の蛋白質コード領域に、PCR法を用いて、アミノ酸欠失、及び置換変異を導入した。それらをヒトglioma由来のHIV-1非感受性CD4発現NP-2/CD4/細胞株に導入して、HIV-1、HIV-2、及びSIVの感染感受性を解析した。【結果】GPR1のHIV-1、HIV-2、及びSIVに対するコレセプター活性は、NTRのN末端から第1チロシン残基のアラニン置換によって失われた。NTRの第4チロシン残基から第1細胞膜貫通領域までのアミノ酸欠失も、コレセプター活性に大きく影響した。一方、第2、第3、あるいは第4チロシン残基の置換は影響がなかった。N末端からの11アミノ酸、及びN型糖鎖結合シグナルの欠失は、コレセプター活性に影響はなかった。【考察】GPR1のコレセプター活性には、NTRのチロシン残基から細胞膜貫通領域に至る領域が重要であるらしい。GPR1のコレセプター活性におけるチロシン残基必要性にはウイルス株特異性が認められないため、GPCRの特異的なコンフォメーションが関与していることが示唆された。

039 優秀

HIV/HCV 重複感染の血友病患者における生体肝移植例

藤井輝久¹、畝井浩子²、河部康子³、高田 昇³、木村昭郎⁴

(¹広島大学病院輸血部、²広島大学病院薬剤部、³広島大学病院エイズ医療対策室、⁴広島大学原爆放射能医科学研究所血液内科)

【はじめに】HIV/HCV 重複感染は HCV 感染症の進行を早め、HCV 単独感染に比べ早期に肝硬変・肝不全を発症することが知られており、現在深刻な問題となっている。我々はこの度、HIV/HCV 重複感染の血友病患者では本院初の生体肝移植を経験したので報告する。【症例】29 歳、男性。1979 年（4 歳時）血友病 A と診断される。1988 年（12 歳時）HIV/HCV 重複感染を指摘される。1993 年より抗 HIV 剤投与されるもアドヒアランス不良であった。2002 年他院へ転院し抗 HIV 療法を受けるも肝機能障害が強く継続困難となった。精査の結果重症肝硬変と診断され、肝移植の適応と言われる。2003 年 11 月本人の希望により、再び本院へ転院となった。【臨床経過】叔父をドナーとして 2004 年 1 月に生体肝移植予定であったが、2003 年 12 月 23 日に頭蓋内出血を起こし救急入院となった。2004 年 1 月慢性硬膜下血腫除去術を受けた。2004 年 2 月 3 日に生体肝移植を施行した。手術時間は 10 時間 35 分、術中出血量は 4850ml、術中の輸血は MAP 加濃厚赤血球 10 単位、血小板 30 単位、新鮮凍結血漿 10 単位であった。術中の止血に第 VIII 因子製剤による持続輸注と共に、プロトロンビン複合体製剤、フィブリノーゲン製剤を使用した。移植肝が凝固因子を産生し始め、2 月 10 日に第 VIII 因子の持続輸注を中止したが第 VIII 因子活性は 70% であった。頭蓋内出血の後遺症も血腫吸収と共になくなり、痲痺や痲痺もなく手術前の状態に戻った。【考察】患者は HIV/HCV 重複感染症だけでなく血友病であり、さらに移植術前に頭蓋内出血を起こすといった厳しい状況下で肝移植を施行された。血友病患者に肝移植を施行した場合移植肝が凝固因子を産生することは文献上報告があったが、我々はこの患者でも観察した。移植肝が再び肝硬変に移行するのは 10 年以内と言われており、今後は抗 HIV 療法と共に比較的早期に HCV 感染症の治療を行うことを考えなければならない。

040 優秀

HIV および HCV 重複感染血液凝固異常症の C 型肝炎に対するインターフェロンの治療効果について寄与する要因

瀧 正志¹、立浪 忍²、三間屋純一³、白幡 聡⁴、桑原理恵⁵、浅原美恵子¹、大井千愛¹、山田兼雄⁶

(¹聖マリアンナ医科大学小児科、²聖マリアンナ医大医学統計学、³静岡県立こども病院、⁴産業医科大学小児科、⁵聖マリアンナ医大大学院附属研究施設、⁶エイズ予防財団)

【目的】血液凝固異常症の HIV および HCV の重複感染例における C 型肝炎に対する IFN 治療の効果に寄与する要因について検討した。【方法】2003 年度の血液凝固異常症全国調査に報告された血液凝固異常症の HIV および HCV の重複感染例を 2 項ロジスティックモデルにより解析した。独立変数には HCV および HIV の RNA コピー数、CD4 陽性リンパ球数、年齢、HCV のサブタイプ、治療薬でのリバビリン併用の有無を用いた。ただし、HCV のサブタイプは I 群と、その他の群に分類した。従属変数である治療効果は、HCV-RNA が消失し、以後肝機能が正常化したものを「効果あり」とした。【成績】全てのデータが揃った症例は 78 例（血友病 A；61 例、血友病 B；17 例）であった。独立変数の中で統計学的な有意性（ $p < 0.05$ ）がみられたのは HCV-RNA コピー数のみで、100Kcopies/ml 当りの変化についての odds 比は 0.73 (95% CI：0.59-0.90) であった。以上の独立変数を単変量として取扱った場合もほぼ同様の結果であった。【考察】HIV および HCV の重複感染例における C 型肝炎に対する IFN 治療効果に寄与する要因は HCV 単独感染と同様に治療前の HCV-RNA コピー数であることが明らかとなった。したがって IFN の治療効果は HIV および HCV の重複感染例においても HCV ウイルス量が比較的少ない症例に対して最も期待される。HCV ウイルス量が多い症例に対するさらに強力な治療法の開発が望まれる。【謝辞】2003 年度の血液凝固異常症全国調査に御協力頂いた皆様に深謝致します。

041
優秀

HIV 感染血液凝固異常症における肝疾患の病期と年齢分布について

立浪 忍¹、瀧 正志²、三間屋純一³、白幡 聡⁴、桑原理恵⁵、
浅原美恵子²、山田兼雄⁶

(¹聖マリアンナ医科大学医学統計、²聖マリアンナ医科大学小児科、
³静岡県立こども病院血液腫瘍科、⁴産業医科大学小児科、⁵聖マリアン
ナ医科大学アイソトープ研究施設、⁶(財)エイズ予防財団)

[目的] 全国の血友病を中心とした HIV 感染血液凝固異常症患者において、肝疾患の病期と年齢分布を解析した。

[方法] 2003 年度の血液凝固異常症全国調査の結果から、2003 年 5 月 31 日時点で生存しており、かつ、HCV の感染が報告されている症例を選択した。病期を慢性肝炎、肝硬変、肝癌の 3 群に区分して、それぞれの年齢分布を求めた。

[結果] 該当症例数は、慢性肝炎 618 例 (血友病 A482 例、血友病 B131 例、VWD3 例、類縁疾患 2 例)、肝硬変 43 例 (肝不全に移行した 2 例を含む) (血友病 A29 例、血友病 B14 例)、肝癌 6 例 (血友病 A3 例、血友病 B3 例) であった。2003 年 5 月 31 日時点の年齢は、各群においてそれぞれ 35.6 ± 8.7 歳、 41.2 ± 8.8 歳および 53.5 ± 11.0 歳で、病期が進行している群ほど平均年齢が高かった ($p < 0.01$)。HIV 感染の有無による比較をするために、1986 年 1 月 1 日以後に出生した HIV 非感染の症例に限定すると、3 群の平均年齢は、それぞれ 40.6 ± 14.5 歳 ($n=1321$: 血友病 A1030 例、血友病 B170 例、VWD 77 例、類縁疾患 44 例)、 54.4 ± 15.0 歳 ($n=46$: 血友病 A35 例、血友病 B8 例、VWD1 例、類縁疾患 2 例) および 58.2 ± 7.6 歳 ($n=36$: 血友病 A28 例、血友病 B7 例、VWD1 例) であった。慢性肝炎および肝硬変については同じ病期の HIV 感染例に比べ、平均年齢は有意に高かった ($p < 0.01$)。

[考察] HCV 単独感染の血友病の場合、肝硬変や肝癌への進行速度は比較的緩やかで、HIV の重複感染がある場合と顕著な差があると報告されている。今回の結果もこのことを反映しているものと考えられる。

[謝辞] 2003 年度の血液凝固異常症全国調査にご協力頂いた皆様に感謝致します。

042

ロピナビル/リトナビル (カレトラ) の併用によりタクロリムス血中濃度上昇を来した肝移植例

藤田啓子¹、畝井浩子¹、富田隆志¹、高田 昇²、木村昭郎²、
木平健治¹

(¹広島大学病院薬剤部、²広島大学病院エイズ医療対策室)

[目的] 生体肝移植後、タクロリムス使用中に 3TC+ABC+LPV/RTV による抗 HIV 療法を開始し、タクロリムスの血中濃度が薬物相互作用により上昇した症例を経験したので報告する。【症例及び病歴】29 歳、血友病 A の男性。1988 年頃に HIV 感染および C 型肝炎が判明し AZT 単剤による治療が開始された。その後、薬剤耐性株の出現や副作用のため薬剤変更を繰り返していた。2003 年 5 月に、肝機能障害が重篤で HAART が継続できず重度の肝硬変と診断され、生体肝移植の適応と判断された。

2003 年 12 月に入院となり、翌年 2 月 3 日、生体肝移植を行った。【入院後経過】肝移植前より、抗 HIV 薬は中止されていた。肝移植直後よりタクロリムス (0.3mg/24hr、持続静注) の投与が開始となり、術後 7 日から抗 HIV 薬 (3TC+ABC+LPV/RTV) が再開となった。翌日よりタクロリムスの血中濃度は、5.3ng/mL から 13.9ng/mL まで上昇した。抗 HIV 薬との相互作用が疑われ、タクロリムスを中止したが、血中濃度がなかなか低下しなかった。3TC+ABC+LPV/RTV 再開 17 日後に肝機能の悪化を認め抗 HIV 薬を中止した。【考察】タクロリムスは、肝移植後の免疫抑制に汎用される薬剤である。現在、本邦ではタクロリムスと LPV/RTV との相互作用についての報告はない。本症例において、抗 HIV 剤を開始後に明らかな血中濃度上昇がみられた。LPV/RTV が CYP3A4 におけるタクロリムスの代謝を阻害し血中濃度を上昇させたと推定された。今後、タクロリムスと LPV/RTV 併用する際には、綿密にタクロリムス血中濃度モニタリングを行う必要があると考える。

服部純子¹、内山雅宇²、加藤 稔²、濱口元洋¹、西山幸廣³、
金田次弘¹

(¹名古屋医療センター臨床研究センター、名古屋大学医学部、²名古屋医療センター研究検査科、³名古屋大学医学部)

【背景・目的】1999 年に、GBV-C の重複感染が HIV 感染症による死亡率を低下させるとの報告がなされた。当初の報告と逆の研究報告も提出されているが、我々もこの真偽を明らかにすべく研究を行った。

【対象・方法】2002 年 2 月から 2003 年 9 月までの期間に当院を受診した 182 名の HIV 感染患者を対象とした。GBV-C 感染の有無は、患者の血漿から RNA を抽出し、RT-PCR 法により判定した。GBV-C ウイルス量は、real-time PCR 法にて定量した。

【結果・考察】182 名中 37 名 (20.3%) から GBV-C を検出した。血中 GBV-C ウイルス量は、7817~3314000 コピー/ml だった。この 37 名と GBV-C 陰性者 145 名の 2 群において、HIV-1 ウイルス量が検出感度 (50 コピー/ml) 以下に抑制されている割合を比較した。GBV-C 陽性群では 14 名 (37.8%)、陰性群では 47 名 (32.4%) であり、この両群に有意差は無かった。しかし、HIV-1 VL と GBV-C VL 間の相関性を検討すると、HIV-1 VL > 50 コピー/ml 群では、GBV-C VL が高い程、HIV-1 VL が低値を示す負の相関が見られた ($R^2=0.41$)。このことは GBV-C の重複感染により HIV-1 の増殖が抑制されることを示唆している。

CD4 数に関しては、200 個/μl 以下、200-350 個/μl、350 個/μl 以上の 3 群に分類し、その割合を見た。結果は、GBV-C 陽性群ではそれぞれ 10.8、43.2、45.9%、陰性群では 21.1、26.1、52.8% であった。GBV-C 陽性群では、200 個以下の比率が低い傾向 ($p=0.16$) を示し、それを反映し、200-350 個群が陰性群に比べ、有意に増加していた ($p=0.04$)。この機序により、GBV-C 重複感染が AIDS 発症を抑制する可能性も示唆された。

上平朝子¹、谷岡理恵¹、上田千里¹、森 正彦¹、高濱宗一郎¹、
長谷川善一¹、山本善彦¹、下司有加²、織田幸子²、白阪琢磨¹

(¹国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科、²国立病院機構大阪医療センター看護部)

【目的】HIV 感染症とウイルス肝炎の合併例で HAART を開始した場合、種々の要因で肝機能が増悪することが報告されている。当院では、HBV/HIV 重複感染例で HAART 開始後に劇症肝炎を発症し死亡した一例を経験した。本例の経過を中心に、HAART 開始後に肝障害が重症化した要因について検討したので報告する。【症例】年齢：50 才代。B 型肝炎キャリアー (HBsAg+, HBsAb-, HBeAg-, HBeAb+, HBV-DNA 7.6 logcp/ml)。平成 15 年 11 月にニューモシスチス肺炎を発症し (CD4 値 20 個/mm³、VL12 万コピー/ml)、ST 合剤とステロイド治療で治癒した。その後、2/4 から AZT/ddI/EFV で HAART を開始したが、急性肝不全を発症し 3/29 再入院となった。入院時 CD4 値 33 個/mm³、VL 感度以下、GOT270、GPT150、T-BIL10.2、PT 36% で、腹水貯留と肝性脳症 I 度を認めた。薬剤性肝障害、免疫再構築症候群を疑い、HAART を中断し 3TC を開始した。その結果、HBV-DNA は一ヶ月で 2.7 logcp/ml まで低下した。また、発症経過から劇症肝炎の病態であると診断し、血漿交換を数回施行したが病状は改善しなかった。4/29、生体肝移植を施行するため転院したが 3 日後に死亡した。【考察】HBV/HIV 重複感染例における HAART で選択する抗 HIV 薬として、抗 HBV 効果のある薬剤を選択すべきかどうか、どの薬剤を選択すべきかは明らかにされていない。本例の肝炎が劇症化した要因として、肝予備能の低下、ステロイドの前治療、HBV の mutant ウイルスの増殖、そして免疫再構築症候群が関与した可能性を考え、若干の検討を加えたので報告する。

045 HIV/HBV 重感染と多剤併用療法について

中村仁美¹、佐藤未光¹、後藤美江子¹、遠藤宗臣¹、藤井 毅²、
小田原隆¹、中村哲也²、岩本愛吉¹

(¹東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野、²東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科)

HBs 抗原が陽性の HIV 感染症患者において、多剤併用療法後に、著明な肝障害をみた患者を二例経験した。

症例 1: 27 歳の米国人男性。NY 在住時の 2003 年 6 月に HIV 抗体は陰性であったが 10 月に陽転した。12 月より FTC (emtricitabine) + TDF + EFV による HAART を開始され 1 ヶ月後に GPT が急上昇し、NY の医師により HAART が中止された。この時点で HBs 抗原が、陽転していた。その後、来日し 3 月に当院初診。肝機能は正常、HBV-DNA 量も低く、翌月には HBe 抗原も陰性化した。この症例は、HIV、HBV の感染が同時期であったと推測され、今回の肝障害は、急性 B 型肝炎であった可能性が高い。一般的に急性 B 型肝炎に対して、3TC、TDF、FTC は使用しない。本症例では幸いにも HAART 中止後に改善が得られたが、FTC + TDF の中止は、劇症化を招く恐れもあるため慎重に行うべきである。

症例 2: 29 歳の男性。2002 年 12 月頃 HIV に感染し 2003 年 12 月の CD4⁺268cells/μl であった。このとき軽度の肝機能障害 (GPT 108 IU/ml) を認め、HBs 抗原が陽転していたので HAART の開始を待機した。2004 年 3 月に肝機能が正常化したため 3TC + TDF + ATV を開始したところ、4 月末に GPT 1424 IU/l と急性増悪した。このときの HBV-DNA 量は HAART 開始前より減少していたが、IgM-HBc 抗体価は軽度上昇していた。薬剤性肝障害の可能性も考慮したが、HAART を継続し安静で経過をみたところ、約 2 週間程度で肝機能の改善が得られた。この症例は、薬剤性肝障害を懸念したが、IgM-HBc 抗体の上昇より B 型肝炎の急性増悪を考え HAART を継続しつつ注意深く観察することにより改善が得られた。経過から薬剤性肝障害は否定的で smoldering な急性肝炎か免疫再構築に伴う肝炎の再燃が考えられた。

HIV/HBV 重感染者における多剤併用療法に際し、肝機能の増悪が認められた場合に、急性 B 型肝炎、慢性 B 型肝炎の急性増悪、薬剤性肝障害などに関する鑑別診断法の確立が急務である。

046 免疫再構築症候群の発症状況調査について

善本英一郎¹、古西 満¹、宇野健司¹、笠原 敬¹、高橋 賢¹、
三笠桂一¹、源河いくみ²、中村哲也³、安岡 彰⁴

(¹奈良県立医科大学感染症センター、²国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、³東京大学医科学研究所感染免疫内科、⁴富山医科薬科大学医学部感染予防医学)

【目的】1990 年代後半から可能となった強力な抗 HIV 治療 (highly active antiretroviral therapy : HAART) は HIV 感染症の予後を著明に改善している。しかしその一方で、当初予測していなかった HAART に伴うさまざまな課題が表面化してきている。その一つに免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRS) がある。我が国でも IRS が HIV 感染症の診療上で問題になりつつあるが、その発症状況は十分に把握されていない。そこで今回、我々は多施設を対象として、IRS の発症状況調査を計画し、その実態を明らかにしたので報告する。【方法】HIV 感染症診療に従事している 8 医療機関にアンケート形式で調査を行った。アンケートでは 1997 から 2003 年に HAART を施行した HIV 感染者数、HAART 施行中に IRS を発症した症例数、およびその IRS の病態について質問した。【結果】期間中に HAART を施行された HIV 感染者は 2,018 名であり、IRS の発症率は 2.0 ~ 15.4% (平均 8.7%) であった。また IRS は 8 施設全てで経験していた。IRS の病態で最も多かったものは帯状疱疹 (46 例)、非結核性抗酸菌症 (37 例)、サイトメガロウイルス感染症 (35 例)、カリニ肺炎 (13 例)、結核症 (12 例)、カポジ肉腫 (8 例)、進行性多巣性白質脳症 (5 例) などであった。帯状疱疹は 5 施設、非結核性抗酸菌症は 7 施設、サイトメガロウイルス感染症は 4 施設、カリニ肺炎は 3 施設、結核症は 6 施設で経験された。【考察】IRS は HAART の合併症として比較的頻度が高いので、その臨床病態を詳細に解析し、診断ならびに対処法に関する指針を作成する必要があると考える。本研究は、厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業“HAART 時代の日和見合併症に関する研究”の分担研究である。

堀場昌英

(国立病院機構 東埼玉病院 内科)

【緒言】 HIV 感染症の中枢神経合併症で病変がリング状に造影される代表的な疾患にはトキソプラズマ脳症と悪性リンパ腫がある。平成 15 年度に当院へ入院した AIDS 症例のうちこのような脳病変を発生した 3 例について臨床的に検討したので報告する。【症例】 症例 1 は 45 歳男性で肺、縦隔及び腹腔内リンパ節結核にて AIDS を発症し入院。入院時 CD4 : 204/ μ L, VL : 7.5×10^5 copies/mL。抗結核薬を開始して 1 ヶ月後に健忘症状と微熱が出現した。頭部 MRI を施行し右海馬近傍に T2 にて high でリング状に造影効果を認める病変を認めた。トキソプラズマ脳症と診断し pyrimethamine と sulfadiazine にて治療を行い速やかに改善した。症例 2 は 29 歳男性。CMV 網膜炎と播種性 MAC 症にて発症し入院。入院時 CD4 : 1.5/ μ L, VL : 5.0×10^5 copies/mL。HAART を開始し 2 ヶ月後に突然、発熱、頭痛と嘔気嘔吐が出現した。頭部 MRI にて左小脳と右視床に T2 にて high でリング状に造影効果を認める病変を認めた。トキソプラズマ脳症と診断し症例 1 と同様の治療を行い徐々に軽快した。症例 3 は 54 歳男性。食道カンジダ症にて発症し入院。入院時 CD4 : 4.5/ μ L, VL : 4.5×10^4 copies/mL。HAART 開始後 3 週後に意欲低下、失禁などの症状が出現したため頭部 MRI を施行し、側脳質前角に接して T2 にて high でリング状に造影効果を認める病変を複数個認めた。髄液中に EB ウイルスを検出し原発性中枢神経悪性リンパ腫と診断した。放射線治療を施行しリンパ腫の縮小と中枢神経症状の改善を認めた。【考察】 HIV 感染症には中枢神経の合併症が多く、HAART の開始前後ともに発症の危険がある。病変の部位により症状が多彩であり、症例 1 の発症早期には軽微な健忘症状のみであった。これらの中枢神経合併症を発見するのに頭部 MRI は有用であった。また、症例 2, 3 では極めて低値の CD4 で HAART を開始した後に脳病変を発生したことから、免疫再構築により病状が急速に進行した可能性があった。

藤井 毅、遠藤宗臣、中村仁美、小田原隆、中村哲也、岩本愛吉
(東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科)

【症例】 52 歳男性。半年程前より全身倦怠感を自覚し、約 1 ヶ月前より血痰が出現するようになったため前医を受診。胸部異常陰影を指摘され、喀痰検査でニューモシスティスの嚢子が検出された。HIV 抗体検査の結果が陽性であることが判明したため、精査および治療の目的にて 2004 年 2 月 25 日に当院に転院となった。少量の血痰以外の呼吸器症状はなく、検査所見では白血球数減少と肝機能異常を認めた。CRP は 1.0 以下であった。HIV-RNA 量 : 760,000 コピー/ml、CD4 数 : 33/ μ L、 β -D-グルカン : 56.5pg/ml。胸部 CT では、左 S6 に多房空洞を有する約 3cm 径の結節影があり、他にも右 S5、右 S10、左 S1+2 などに大小の結節影を認め、その一部では空洞形成を伴っていた。それ以外は右 S3 に限局した網状影を認めるのみであった。左 B6 から施行した BAL 液および TBLB 検体からもニューモシスティス菌体が確認されたため ST 合剤による治療を開始したが、さらに診断を確定する目的で胸腔鏡下肺生検 (右 S10) を施行した。剖面黄白色の充実性結節形成を認め、組織学的には肺胞腔内に好酸性物を充満する所見があり、Grocott 染色で多数のニューモシスティスの嚢子が検出されたが、抗酸菌染色陰性で、類上皮肉芽種などの所見も認めず、ニューモシスティス単独感染と診断された。その後、ニューモシスティス肺炎の治療経過に伴って、ほぼすべての結節影は多房空洞を形成し、さらに薄壁嚢胞状陰影へと変化しながら経時的に縮小していった。【考察】 ニューモシスティス肺炎の胸部画像の典型的所見は両側びまん性のスリガラス状陰影であるが、結節影や空洞影などの所見を呈するニューモシスティス肺炎症例の報告も散見される。しかし、その成因については不明であり、また、陰影の変化についての詳細な報告はみられない。本症例でみられた画像所見の変化は非常に興味深いと思われたので若干の考察を加えて報告する。

三浦琢磨、葛西俊二、小池順子、関沢真人、矢島悟子、飯沼裕子
(芳賀赤十字病院)

【目的】HIV 感染症の治療には HAART が必要であり、長期投与による副作用が問題となっている。今回 HAART により高脂血症を呈し、フェノフィブラートが著効した症例を報告する。【症例】28 歳男性で、右下腹部痛のため、急性虫垂炎の診断で入院となった。術前検査で抗 HIV 抗体陽性であった。HIVRNA は 8.64×10^4 copies/ml で、CD4 160/ μ l、CD4/8 は 0.14、脂質系では総コレステロール (以下 TC) 201mg/dl、中性脂肪 (以下 TG) 220mg/dl、LDL コレステロール 120mg/dl、HDL コレステロール 55mg/dl と TG のみやや高値であった。AZT+3TC+EFV を開始後、HIVRNA は測定限界以下となり、CD4 リンパ球数も増加した。しかし開始後 1 ヶ月後より TC 255mg/dl、TG 406mg/dl と高脂血症を認め、AZT+3TC+NVP に変更したが、改善せず、18 ヶ月後には TC 338mg/dl、TG 2856mg/dl とさらに高値となり、21 ヶ月後にプラバスタチンナトリウムを投与した。その結果 TC はやや低下したが、TG は全く低下しないため、24 ヶ月後にフェノフィブラートへ変更した。その後徐々に改善し、現在では TC 200—230mg/dl、TG 240—300mg/dl で推移している。【結論】高脂血症は動脈硬化と冠動脈疾患の早期発症を起こす恐れがあるとされ、HAART の重大な合併症の一つとして最近重要視されている。本症例では EFV の変更では高脂血症は改善せず、AZT と 3TC によるものと考えられた。フェノフィブラートの投与により改善したが、PI 非使用例でも高脂血症をきたすことがあり、定期的なモニタリングを行うとともに、リスクファクターを減らすように患者への教育も重要である。

古西 満、善本英一郎、高橋 賢、笠原 敬、宇野健司、三笠桂一
(奈良県立医科大学感染症センター)

【目的】HAART は HIV 感染症の予後を改善した一方で、高脂血症やインスリン抵抗性など代謝異常を生じ、冠動脈疾患のリスクを高める可能性が報告されている。管の中を脈波が伝播する時、その管が細いほど、壁が厚いほど、速く伝わるのが物理学的に証明されている。この原理を動脈波に応用したのが脈波速度 (PWV) であり、四肢に巻いた血圧測定カフの容積脈波から PWV を測定する方法 (baPWV 法) が開発され、動脈硬化の評価法として臨床応用されている。そこで我々は baPWV 法を用いて、HIV 感染者の動脈硬化について若干の検討を行ったので報告する。【対象・方法】当科通院中で、本検討への参加協力が得られた HIV 感染者 40 名 (平均年齢 41.6 歳、男性 35 名・女性 5 名) を対象とした。baPWV はフォルム PWV/ABI (日本コーリン社製) を用いて測定し、1,400cm/秒以上を軽度の動脈硬化、1,600cm/秒以上を動脈硬化ありと判定した。【成績】baPWV が 1,400cm/秒以上の症例は 18 名 (45.0%)、1,600cm/秒以上の症例は 5 名 (12.5%) であった。軽度以上の動脈硬化を認めた症例は認めなかった症例と比べ、有意に年齢が高く、HAART を施行している症例頻度が高かった。しかし性別、HIV 感染リスク、body mass index (BMI)、中性脂肪値、総コレステロール値、HDL コレステロール値、血糖値には有意差を認めなかった。【考察】HIV 感染者における動脈硬化は、わが国においても临床上重要な課題であることが示唆された。しかし動脈硬化の危険因子は多彩であり、今後の詳細な検討が必要であると考える。

竹下 望、根岸昌功、味澤 篤、今村顕史、菅沼明彦
(東京都立駒込病院感染症科)

HAART 導入後、HIV 感染者の予後は改善した。一方、HAART は脂質代謝異常や耐糖能異常を起こすことが明らかとなっている。当院では HAART 導入後、4 例の心筋梗塞合併例を認めた。4 例はいずれも HAART を 3~5 年間継続していた。年齢は 30 代から 50 歳代男性であった。症例 1 は 58 歳男性、54 歳に AIDS 脳症、カリニ肺炎、頭部悪性リンパ腫を認め、HAART を開始後、4 年後の 58 歳時に急性心筋梗塞を発症した。糖尿病はなく、発症前の総コレステロール 244mg/dl、トリグリセリド 212mg/dl、d4T+3TC+NFV で治療中だった。症例 2 は 51 歳男性、カリニ肺炎を認め、44 歳から HAART を開始し、4 年後の 48 歳時に急性心筋梗塞を発症した。糖尿病はなく、発症前の総コレステロール 221mg/dl、トリグリセリド 627mg/dl、ABC+EFV+RTV+SQV で治療中だった。症例 3 は 54 歳男性、41 歳に HIV 感染症が判明し、47 歳から HAART を開始し、5 年目に心筋梗塞を発症した。糖尿病はなく、発症前の総コレステロール 190mg/dl、トリグリセリド 165mg/dl、AZT+3TC+IDV で治療中だった。症例 4 は 40 歳男性、31 歳に HIV 感染症が判明し、34 歳から HAART を開始、37 歳時に急性心筋梗塞を発症した。糖尿病はなく、発症前の総コレステロール 206mg/dl、トリグリセリド 834mg/dl、AZT+EFV+ddI で治療中だった。心筋梗塞には、喫煙、糖尿病、高脂血症、高血圧、年齢など、複数の危険因子があるが、HIV 感染および HAART が危険因子となりうるか、文献による考察を加えて報告する。

加藤宏基、守谷研二、天野景裕、尾形享一、山元泰之、福武勝幸
(東京医科大学病院臨床検査医学科)

【目的】 HAART 中の患者に腹部や背部など体幹を中心とした脂肪蓄積と四肢の脂肪減少を伴う症例がみられ、リポジストロフィーとして注目されている。今回、当科通院加療中にバッファローハンプが認められた症例について報告する。【症例】 当科通院中の HIV 感染症患者のうち、2003 年から 2004 年にかけて自覚的にバッファローハンプを認めたのは 4 例であった。4 症例の内訳は次のとおりである。症例 1 : 40 歳代男性。'98 年 12 月から d4T+3TC+NFV にて HAART を開始、'04 年 6 月に後頸部の腫脹に気づいた。'04 年 7 月から TDF+3TC+EFV に変更して経過観察中である。症例 2 : 30 歳代男性。'96 年 7 月から抗 HIV 薬を開始し、d4T+3TC+ABC+EFV 投与中の '04 年 5 月に後頸部腫脹が出現した。'04 年 6 月から TDF+3TC+ABC+EFV に変更して 2 ヶ月経過するが、変化は認められていない。症例 3 : 70 歳代女性。'93 年 6 月から抗 HIV 薬を開始し、現在までに何度か処方の変更を行っている。ddI+TDF+3TC+NVP を内服中であった '03 年 5 月にバッファローハンプを発症した。症例 4 : 50 歳代男性。'98 年 7 月から d4T+3TC+NFV に HAART を変更、'03 年 10 月頃から後頸部の腫脹に気づいていた。'04 年 3 月頃から急激な増悪をきたし、頸部前屈や頸椎圧迫によると考えられる疼痛が出現した。'04 年 6 月から HIV 消耗症候群に対して r-hGH の投与を開始し経過観察中である。【考察】 リポジストロフィーの原因としては、プロテアーゼ阻害薬に起因するという説や逆転写酵素阻害薬投与例での報告、HIV 感染そのものによる内分泌・代謝の変化によるものなどが考えられている。当科で経験した 4 症例では、全員 5 年間以上にわたり d4T、3TC を含む薬剤を内服していた。バッファローハンプは脂質代謝異常による諸問題や美容的問題以外にも、頸部前屈による活動制限や頸椎圧迫による神経症状が出現するなど、患者に様々な影響を及ぼすため、その原因検索や治療対策の検討が必要と考えられる。

053

抗 HIV 薬による様々な副作用を呈し、多剤耐性を獲得した HIV 感染
血友病患者の 1 例

奈良妙美¹、西尾信博¹、高嶋能文¹、堀越泰雄¹、三間屋純一¹、
杉浦 亙²

(¹静岡県立こども病院 血液腫瘍科、²国立感染症研究所エイズ研究
センター)

【はじめに】抗 HIV 薬による様々な副作用を呈し、多剤耐性を獲得した HIV-1 陽性血友病患者の 1 例を経験した。【症例】血友病、HCV 陽性の 20 代後半男性。1991 年に AZT の単剤投与を開始し、その後様々な副作用 (d4T, LPV/r, ATV 内服時の高血糖、IDV, NFV, RTV 内服時の出血傾向、d4T, LPV/r による lipodystrophy 等) により薬剤の変更、中止を行ない現在まで 13 年間に渡り 6 種類の NRTI, 6 種類の PI, 1 種類の NNRTI の計 13 種類の薬剤の内服を行った。高血糖に関しては、血糖降下薬のみではコントロールがつかず、PI を中止し EFV, 3TC, TDF に変更したが、倦怠感、嘔気が強く内服継続は困難であった。現在は全ての薬剤を中止し一ヶ月が経過したが血糖降下薬のみで尿糖は消失、血糖値のコントロールも可能であり、ウイルス量のリバウンドもない。HCV (1 型) に関しては、過去に IFN 単剤投与を行うが、肝機能の悪化により半年で中止した。現在、HCV-RNA > 850KIU/ml, GOT300 台 IU/ml, GPT400 台 IU/ml と肝硬変への進行が懸念され、リバビリンと IFN の併用療法を行う予定であるが、HIV のコントロール不良、高血糖のため現時点では治療介入が出来ていない。また、薬剤耐性検査では多剤薬剤に耐性を獲得し、codon69, 70 の間に 6baseinsert をもっている。【結語】本症例は、1982 年に HIV 感染した血友病患者であり 1991 年から抗 HIV 薬が投与されていた。抗 HIV 薬による様々な副作用によりアドヒアランスが十分に確保できず、副作用のコントロールも不良のため、最終的に現在抗 HIV 薬の投与を中止していたが、副作用も改善傾向にあるがウイルスのリバウンドが見られている。今後の治療開始時期、その際の薬剤選択をどうするかに難渋する症例である。

054

外来通院中の HIV 陽性者 (PLWHA) のうつ病の有病率

三橋和則、山口正純、内藤俊夫、小川尊資、松塚貴美子、
久保健太郎、坂本直治、福田友紀子、大嶋弘子、武田直人、
福田 洋、磯沼 弘、渡邊一功、伊藤澄信、檀原 高、林田康男
(順天堂大学医学部総合診療科)

【目的】外来通院中の PLWHA におけるうつ病の有病率を明らかにする。【対象と方法】当院総合診療科外来通院中の PLWHA のうち、文書で同意が得られた患者を対象に断面調査を実施した。Zung 自己記入式抑うつ評価尺度日本版 (以下 SDS) を実施し、SDS 合計点数が 40 点未満の患者は調査を終了とした。40 点以上の患者には精神疾患簡易構造面接法日本語版 5.0.0 (以下 M.I.N.I.) の「大うつ病エピソード」を用いて面接が行われ、「大うつ病」、「小うつ病」、「該当しない」と判定した。【結果】対象患者は 32 人で全員男性であった。患者年齢の中央値 (±SD) は 43 歳 (±11.3)、CD4 陽性細胞数は 417 (±209) cell/μL で、HIV-RNA 量が検出感度未満 (<50copies/mL) の患者は 21 人 (65.6%) であった。感染経路は同性間性感染が 24 人、異性間性感染が 7 人、両性間性感染が 1 人であった。SDS 合計点数が 40 点以上の患者は 13 人で、そのうち M.I.N.I. で「大うつ病」と判定された患者は 1 人、「小うつ病」は 2 人であった。「うつ病」と判定された患者は計 3 人で対象患者の 9.4% に相当した。この 3 人はいずれもエファビレンツ (EFV) を内服中であった。「うつ病」と判定された患者は EFV 非内服群と比べ EFV 内服群に有意に多く (p=0.017, χ^2 検定)、感染経路、国籍、CD4 陽性細胞数、HIV-RNA 量、HAART の有無によって有意差は認められなかった。【結論】日本の一般内科受診患者におけるうつ病の有病率は 3.0-7.4% と報告されている。本調査の PLWHA における有病率は 9.4% とこれよりやや高い傾向にあった。EFV 内服群にうつ病患者が有意に多く、元々うつ傾向のある患者には EFV の処方の際に注意が必要であることが示唆された。今後解析対象を増やすなど更なる検討が必要と考えられた。

坂部茂俊、辻 幸太
(山田赤十字病院内科)

症例：48歳男性。主訴：倦怠感。既往歴：1996年よりHIV感染症で外来フォロー中の患者、2002年6月よりHAART療法(ddI, d4T, Crixivan)開始。現病歴：2004年6月より、下半身を中心とする感覚障害、嘔気、下痢を伴う摂食障害を生じ、症状徐々に増悪、6月25日になり倦怠感が強く歩行できなくなり外来受診した。来院時意識混濁しており、過換気状態にあった。明らかな麻痺、運動障害は認めなかった。動脈血ガス分析をおこなったところ重症の代謝性アシドーシス(pH: 6.879, PCO₂: 11.4mmHg, PO₂: 111.6mmHg, HCO₃⁻: 2.1)を認め、また乳酸値59.2mg/dlであり、乳酸アシドーシスと診断した。また採血結果から腎機能障害、肝機能障害があり、CpK, LDH値の上昇も存在し、多臓器不全をきたしていることが考えられた。急性期の対応として、抗レトロウイルス薬を中止し、アシドーシスに対して炭酸ナトリウム投与し補正した。補正後、液性の安定をみ、検査上認められた腎機能障害、肝機能障害は軽快したが、高乳酸血症は改善傾向にはあるものの発症1.5ヶ月の時点ではまだ遷延している。また下肢を中心に生じた末梢神経障害は、痛み、振動覚、腱反射の著しい低下が主な症状であり、徐々に改善傾向にあるが現在も治癒していない。原因(HIV感染によるもの、薬剤によるミトコンドリア障害、高乳酸血症)の鑑別は困難であるが、HAART療法中に、乳酸アシドーシスに伴いこれらの症状が発症したこと、さらにHAART療法中止にもわらず、高乳酸血症の改善に伴い症状の改善を認めることから、HIV感染そのものよりも薬剤の副作用(直接ミトコンドリア障害によるものかあるいは高乳酸血症によるもの)の可能性が強い印象である。

IFN+rivabirin 併用療法開始後に発症した乳酸アシドーシスを契機に致死性肝不全を来したHIV/HCV co-infectionの血友病Aの1症例

藤澤文絵¹、橋野 聡¹、渡部恵子²、大野稔子²、曾我部進¹、
近藤 健¹、髭 修平¹、浅香正博¹
(¹北海道大学 医学部 第三内科、²北海道大学病院 外来ナースセンター 相談室)

【緒言】

本邦での血液製剤によるHIV感染患者ではそのほとんどがHCVとの重複感染であるが、ddI, d4Tなどを含むHAARTとrivabirinの併用により重篤なミトコンドリア障害を来し、時に致死性である。今回我々はddI, d4TとIFN+rivabirinの併用療法開始後、乳酸アシドーシス(LA)を契機に急速な肝不全の進行を来した症例を経験したのでその剖検所見と合わせ報告する。

【症例】

症例は35歳日本人男性、血友病Aに対する血液製剤にてHIV/HCVに感染。1990年にCD4陽性リンパ球数の減少を認め、ARTを開始された。数回の薬剤変更を余儀なくされ、2003年1月からd4T+ddI+RTV/LPVへ変更された。HCVによる慢性活動性肝炎に対しては2003年9月よりIFN+rivabirinの併用療法を開始、10月から食欲不振、嘔気が出現し、血清乳酸値は30.8mg/dlと高値であったが動脈血ガス分析ではアシドーシスは認めず、症候性高乳酸血症として経過観察となった。その後、総ビリルビン値の上昇を認めたためIFN+rivabirinを休止したが、ビリルビン値は改善せず自覚症状も悪化傾向となり当科入院となった。入院後HAARTを中止し加療を行ったが、急速に肝不全へと進行、11月9日食道静脈瘤の破裂を来し、その後多臓器不全となり11月12日永眠した。病理解剖では、肝臓は非代償期の肝硬変の状態であり、さらに小滴性脂肪沈着がびまん性に認められ、HAARTによるミトコンドリア障害がLAを惹起し、肝不全へ移行したものと考えられた。他に、急性膵炎、HIV関連腎症、真菌性腸炎の所見が認められた。

【結語】

本症例ではLAの発症を契機に肝不全が予測困難な速度で進行して死亡するに至り、その原因として、LAによる直接的な肝障害と多臓器不全が推測された。ddI, d4Tを含むHAARTを施行中のHIV/HCV重複感染患者にIFN+rivabirin併用療法を施行する場合には、LAの発症に注意して抗HIV薬の変更、中止を絶えず検討すべきである。

伊藤俊広¹、佐藤 功¹(¹独立行政法人国立病院機構仙台医療センター内科、²独立行政法人国立病院機構仙台医療センター)

【緒言】治療法の進歩で長期生存が可能となった HIV 感染症は、今後、慢性疾患診療の点を考慮し治療を継続していく必要がある。【目的】抗 HIV 療法 (ART) による副作用で代謝異常に関連するものについて実態を把握し、対策について検討する。【対象・方法】当院における HIV 感染症患者を対象とし、ART の内容、合併症、脂質・ビリルビン代謝、乳酸代謝などについて調査・検討した。【結果】現在まで当院を受診した HIV 感染者は総数 102 例 (男性 93 例、女性 9 例) であり、感染経路別では、非加熱血液製剤 48 例、異性間性的接触 26 例、同性間性的接触 28 例であった。この内 ART が施行されている症例は 33 例であり、NRTI は AZT・3TC・d4T・ddI・ABC・ddC の順に 11・23・18・6・3・1 例で、PI 等は IDV・NFV・EFV・RTV・LPV・SQV の順に 2・12・4・15・12・1 例で使用されていた。HIV ウイルス量 (PCR) は 28 例で < 50 copies/ml、< 500 copies/ml は 2 例、< 5000 copies/ml は 2 例、> 10000 copies/ml は 1 例であり、CD4 絶対数は > 500/μl : 12 例、350~499/μl : 9 例、200~349/μl : 6 例、< 199/μl : 6 例であった。Lipodystrophy は 6 例 (18%) に観察され、女性化乳房 2 例 (6%)、末梢神経障害 3 例 (9%)、検査値異常として高乳酸血症 11 例 (33%)、高ビリルビン血症 10 例 (30%)、高コレステロール血症 7 例 (21%)、高トリグリセリド血症 19 例 (56%) を認めた。【考察・結論】ART の治療効果は十分に得られている反面、治療を受けている患者の約 6 割に何らかの代謝性副作用が観察された。高乳酸血症の内、乳酸アシドーシスを呈した症例はなく、提示した副作用による死亡症例もなかった。しかし、代謝異常に関連する副作用は ART 中は長期に持続し、介入治療もなされるが、コントロールは難渋する。代謝異常のメカニズムの解明とともに、既使用薬剤の中止・変更及び今後臨床に供される薬剤の使用についての指針が必要と考えられる。

和田裕一¹、吉野直人²、稲葉淳一²、蓮尾泰之²、林 公一²、
早川 智²、喜多恒和²、塚原優己²、外川正生²、戸谷良造²、
谷口晴記²、鈴木智子²、稲葉憲之²(国立病院機構仙台医療センター産婦人科、²平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金「HIV 感染妊婦の早期診断と治療及び母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」班 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」班)

【目的】妊婦の HIV 抗体検査実施率は年々増加し、平成 15 年の全国病院調査で 89.7% に達した。しかし、都道府県別にみると実施率には依然として較差がみられている。実施率の差には検査費用負担の問題も背景にあると推定される。今回検査に対する公費負担の実態について調査し、背景にある問題点を検討した。【方法】平成 15 年 9 月に全国各都道府県衛生部に対して、HIV 抗体検査の公費負担の実態および、公費負担が実施されない場合の問題点についてアンケート調査した。同様の質問を政令指定都市および東京 23 特別区の担当部局に対してもおこなった。【成績】都道府県の調査では、回答の得られた 43 都道府県のうち、一部でも公費負担がおこなわれているのは、5 県のみであった。そのうち 1 県では、各市町村による全額負担であり、他の 4 県はいずれも県による一部負担であった。しかし、これらの県はいずれも抗体スクリーニング実施率は高かった。また、過去に公費負担がなされていたが現在中止された県が 2 県あった。13 の政令指定都市ではうち 1 つの市で全額負担が実施されていた。東京 23 区の中では 1 区で一部公費負担が実施されていた。このように公費による負担がなされているのはわずかな地区にかぎられており、おこなわれない理由としては、公費負担を考えると財源確保が困難なため、感染妊婦がほとんどみられないため、保健所で無料検査がおこなわれているため、検査体制が整備されていないためなどの意見がよせられた。【結論】妊婦 HIV スクリーニングに対する費用の行政による公的補助の実態を明らかにした。現在、HIV 感染妊婦は妊婦 10 万人に対して 10 人前後に発見されており、費用対効果についてさらに詳細に検討中である。

外川正生¹、大場 悟²、葛西健郎²、國方徹也²、吉野直人²、
井村総一²、戸谷良造²、喜多恒和²、和田裕一²、塚原優己²、
稲葉憲之²

(¹大阪市立総合医療センター小児内科、²平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金「HIV 感染妊婦の早期診断と治療及び母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」班、分担研究「HIV 感染妊婦より出生した児の実態調査とその解析」班)

過去 5 年間の全国小児科診療施設調査より把握された HIV 陽性女性から出生した児は累積 221 例であり、感染 35 例、非感染 158 例、未確定不明 28 例であった。年次別母子感染数は 1996—7 年から感染予防対策が普及して減少に転じ、2001 年以降 0 である。出生地域は関東甲信越・東海・近畿を中心として全国に分布するが未報告県も多い。分娩方法別感染率は様式不明 5/6 (83.3%)、経膣 22/42 (52.4%)、緊急帝王切開 4/15 (26.7%)、予定帝王切開 4/158 (2.5%) (母児とも投薬群では 1/106 (0.9%)) であった。【非感染児の問題】平均 36 週で帝王切開された非感染児は低出生体重の傾向にあったがアプガースコアは影響されなかった。妊婦抗ウイルス療法として HAART が用いられた 17 例中に詳細不明の突然死が 2 例 (生後 2 カ月と 3 カ月) みられたが原因不明であった。【感染児 35 例の転帰】感染診断の年齢は 0 から 11 歳に分布し、2 歳以下で 27 例 (77%) を占めた。無症状発見は 15 例 (43%) あり、初診 2 歳以下 12 例中 3 例 (25%) は重症化 (AIDS1, 死亡 2) した。有症状発見 20 例の内訳は 2 歳以下では呼吸器障害 8 例、歩行障害 2 例、体重増加不良・肝脾腫・カンジダ症・肝機能障害・被虐待が各 1 例であり、4 歳以上では耳下腺腫脹 2 例、カンジダ症・帯状疱疹・呼吸障害が各 1 例であった。有症状かつ 2 歳以下の 15 例中 13 例 (87%) が AIDS または死亡 (HAART 実施 3 例を含む) となった。HAART として (AZT または d4T) + 3TC + NFV が 5 例、(AZT または d4T) + 3TC + LPV/r が 4 例、d4T + ABC + LPV/r が 1 例行われた。NFV ベース 5 例の予後は死亡 2、AIDS1、無症状 2 であり、LPV ベース 5 例では軽症 2、無症状 3 であった。

林 公一¹、戸谷良造²、喜多恒和²、塚原優己²、吉野直人²、
外川正生²、和田裕一²、谷口晴記²、蓮尾泰之²、稲葉憲之²

(¹関門医療センター、²平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金「HIV 感染妊婦の早期診断と治療及び母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」班)

【目的】HIV 抗体検査が実施されないまま出産に至った症例を様々な面より検討することで、今後の HIV 母子感染予防に役立てることを目的とする。【方法】2003 年 3 月までの HIV 感染妊婦 (275 例) のうち、29 例の経膣分娩実施例、即ち母子感染予防対策未実施例について、国籍、感染経路、母児感染の有無、夫の感染の有無、母乳投与の有無、地域別発生数について全体と日本人とで比較検討を行なった。【成績】国籍については、日本人が 41.4% であり、タイ (51.7%) とほぼ同等であった。感染経路に関しては、異性間による感染が最も多く (48.3%)、日本人のみに関してみれば全体を上回っていた (58.4%)。母児感染率は 41.1% に認められ、日本人の方が高率 (58.3%) であった。夫の HIV 感染率は約 30% であり、日本人に関しては 50% が陰性であり、婚前感染の比率が高いことが判明した。母体の HIV 感染が出生児の異常にて初めて診断された例は、日本人では 50% にみとめられ、全体の 2 倍に達していた。母乳投与に関しては、50% 以上で実施されていた。また、地域別に母児感染発生率を見てみると、関東・甲信越地方、近畿地方にて高率に見られているが、全国各地域で発生が認められた。【結論】日本人における HIV 抗体検査未実施妊婦においては、その配偶者の 50% が HIV 抗体陰性であり、妊婦の感染は婚前交渉によるものと思われる。従って、HIV 母子感染予防を妊娠—出産—育児—教育といった一連のサイクル (成育医療) から考えた場合、より早期 (婚前) からの予防教育が必要であると思われる。

喜多恒和¹、吉野直人²、和田裕一²、外川正生²、塚原優己²、
箕浦茂樹²、高野政志²、北村勝彦²、谷口晴記²、戸谷良造²、
稲葉憲之²

(¹防衛医科大学校産婦人科、²平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金「HIV 感染妊婦の早期診断と治療及び母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」班)

【目的】HIV 感染妊婦への適切な抗 HIV 薬投与法を確立する。【方法】全国病院産婦人科より集積された HIV 感染妊婦 303 例中、分娩例 193 例について、妊娠中の抗 HIV 薬投与の種類、時期、期間と血中ウィルス RNA コピー数の変動や母児感染との関連性を検討した。【成績】分娩様式は帝切分娩 161 例、経陰分娩 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 薬は帝切分娩例の 69.6%、経陰分娩例の 9.4% に投与され、1998 年以降は 3 剤併用療法が主流である。帝切分娩にもかかわらず母子感染に至った 2 例のうち 1 例には投与されていたが、ジドブジン単剤であった。経陰分娩で母子感染に至った 12 例すべてに抗 HIV 薬は投与されていない。抗 HIV 薬による出生児異常は認めなかった。血中ウィルス量は、帝切分娩 96 例で測定され、全例母子感染はなかった。これらの 85.4% には抗 HIV 薬が投与され、51.0% は 3 剤以上の併用療法であった。投与開始時期は妊娠前からの 13 例を除き妊娠 11—36 (中央値 22) 週で、投与期間は 1—36 (中央値 13) 週間であった。血中ウィルス RNA コピー数/ml は 10 万以上が 9.4%、1 万以上が 37.5% にみられた。血中ウィルス量が妊娠中に 2 回以上測定されていた 70 例において、抗 HIV 薬投与によるウィルス量の減少は、100 分の 1 以下へは 3 剤以上併用でのみ 44% にみられ、10 分の 1 以下へは 3 剤以上併用で 67%、ジドブジン単剤では 16% のみであった。増加はそれぞれ 2%、26% にみられた。【結論】HIV 母子感染の最も重要なリスクファクターである血中ウィルス量のコントロールは、ジドブジン単剤投与では危険であり、3 剤併用療法がより有効である。しかしその出生児に対する安全性は未確認のため、血中ウィルス量を考慮した投与開始が推奨される。

早川依里子¹、山中ひかる²、清水裕子¹、野崎威功真¹、山中純子¹、
國方徹也¹、福山由美²、池田和子²、照屋勝治²、立川夏夫²、
菊池 嘉²、岡 慎一²、木村 哲²

(¹国立国際医療センター小児科、²国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター)

【はじめに】近年、日本は先進国の中で唯一 HIV 感染者が増加している国である。しかし、小児患者数はわずかであり、小児科医がその医療に携わることはあまりない。今回、我々は当院での HIV 母子感染例について報告する。【対象】平成 9 年 12 月より平成 16 年 7 月までに当院小児科を受診した HIV-1 母子感染児 7 症例 (男児 5 人、女児 2 人、現在 4 歳 5 ヶ月～13 歳 0 ヶ月) 【結果】初診時年齢は生後 5 ヶ月～12 歳 11 ヶ月で、全例が HIV 感染判明後に紹介受診した患者である。両親ともに日本人が 2 例、母親が外国人は 5 例であった。HIV 検査施行理由は母親の妊婦検診 HIV 抗体陽性 1 例、母親の AIDS 発症 2 例、呼吸障害 3 例、繰り返す中耳炎 1 例であった。妊婦の HIV 抗体検査実施例は 1 例だけで、6 例は未実施であった。初診時の児の免疫学的分類 (CDC, 1994) は高度低下が 3 例、中等度低下が 3 例、正常が 1 例であった。臨床分類はカテゴリー N が 2 症例、B が 2 症例、C が 3 症例で、LIP1 例、CMV 網膜炎 2 例、もやもや病に伴う脳梗塞 1 例を認めた。HAART は 5 症例で施行し、服薬状況は良く、問題となる副作用も今のところ認めていない。社会的背景として、ネグレクト 1 例、母親 (HIV 脳症後) の養育不能 1 例、経済的困窮 1 例を認め、コーディネーターナース、保健師と連携し対応している。なお本人に対しての HIV 告知は、学童期の 2 例で父親より行われており、今後のサポートシステムを検討中である。【考察】近年、当院においては学童期まで問題なく経過し、母親または児の AIDS 発症を契機に HIV 感染が判明する症例が増加している。母子感染防止のため、妊婦検診での HIV 抗体検査の徹底が急務であるとともに、家族内で HIV 感染が判明した場合の家族検診及び長期フォローが必要と思われる。また児への告知、就学問題などに対して病院、保健所などとの連携が重要である。

谷口晴記¹、塚原優己²、源河いくみ²、山田里佳²、大金美和²、
嶋 貴子²、川戸美由紀²、外川正生²、和田裕一²、喜多恒和²、
戸谷良造²、稲葉憲之²

(¹三重県立総合医療センター産婦人科、²平成 16 年度厚生労働省科学
研究費補助金「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予
防に関する臨床的・疫学的研究」班、分担研究「わが国独自の HIV
母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関わる検討」班)

全国の産科施設で HIV 感染妊婦の診療が戸惑いなく円滑に進められることを目的に、われわれは 2000 年に「HIV 母子感染予防対策マニュアル」を刊行し、2002 年には新たな知見をもとにこれを改訂した。今回は、産科・小児科以外の他分野の専門家からも執筆協力を得て全面的な改訂を行った。第 3 版の内容につき本学会参加者各位のご指導をいただきたく、報告する。主な内容は、1) 世界・日本における HIV/AIDS 感染の概要と、本邦における母子感染の現状につき概説を加えた。2) HIV スクリーニング検査施行に関する説明の充実化を図った。特に高率に出現する擬陽性例への配慮に関し解説を加えた。3) 感染妊婦への告知と情報提供および個別の問題に対する助言の実態を追加した。4) 母子感染予防のための抗 HIV 薬投与の実際につき CDC のガイドラインに沿って紹介し、さらに副作用対策や服薬支援の項を設け、それらの詳細を提示した。5) 分娩方法は妊娠 37 週ごろを目安に選択的帝王切開を推奨した。また経膈分娩を選択しなければならない場合にも配慮し、その対応と注意点について提示した。6) 新たに院内での感染予防対策につき解説し、処置の実際や用意する物品を明示した。7) 帝王切開術の実際につき詳述し、手術室の準備等を明示した。8) HIV 陽性妊婦から生まれた新生児に対する生後 6 週までの AZT シロップ投与法と副作用、さらに妊娠 35 週未満の早産時への AZT 投与法についても提示した。新生児・乳幼児期における HIV 感染の診断および治療について明示した。9) 断乳の必要性につき解説した。10) 新規に産後の性生活と家族計画に対する説明と、これから妊娠を希望する感染者カップルや感染妊婦に対する支援に関する解説を追加した。その他、参考として針刺し事故対策マニュアル、抗 HIV 薬の添付文書を付記した。

兒玉憲一¹、内野悌司²、奥田剛士¹

(¹広島大学大学院教育学研究科心理学講座、²広島大学保健管理センター)

研究目的：HIV 医療、がん医療、遺伝子医療、NICU、生殖医療、臓器移植医療の先端医療 6 分野に従事する臨床心理士の活動や意識を調査し、HIV 医療の臨床心理士の活動や意識の特徴を他分野との比較から明らかにする。研究方法：全国の医療領域で活動する臨床心理士を「臨床心理士」名簿を基に 1,656 名リストアップし、その半数 828 名を無作為抽出し、無記名自記式の調査票を郵送で配布回収した。研究結果：有効回答者 449 名、有効回収率 54.2%。回答者の性別、年齢、経験年数、所属等の属性別内訳の割合は、先行研究で明らかな臨床心理士全体とほぼ同じであった。先端医療の「経験あり」と回答したのは 133 名 (29.8%)。その分野別内訳 (複数回答) は、がん医療 100 名 (44.2%)、HIV 医療 37 名 (16.4%)、生殖医療 27 名 (11.9%)、NICU 23 名 (10.2%) の順であった。活動内容については、経験年数、担当事例数、勤務形態、主たる対象やアプローチ等では 6 分野間に大きな差は認められず、むしろいずれでも他職種のコンサルテーションが多いなど共通性が多かった。それに対し、意識面では、HIV 医療と他の 5 分野で大きな差が認められた。つまり、HIV 医療では、「相談できる臨床心理士がいる」69.5%、「インターネットが使える」61.7%、「研修機会がある」77.8% の 3 項目で他分野よりも有意に高かった。考察：HIV 医療の臨床心理士で研修及びコンサルテーションの機会が他よりも得やすい背景として、早くから学会、ワークショップ、科研等で臨床心理士同士のネットワーク形成に力が注がれてきたことが考えられる。当日は、HIV 医療での臨床心理士の経験を先端医療の他分野の臨床心理士のために活用する方策について考察する。

065

広大病院 HIV 医療チーム内のカウンセラーの役割 ～感染者—医療者間のコミュニケーションの改善に向けて～

喜花伸子^{1,7}、大江昌恵^{1,7}、河部康子^{1,7}、畝井浩子²、藤井輝久³、
内野悌司⁴、兒玉憲一⁵、高田 昇¹、木村昭郎⁶

(¹広島大学病院エイズ医療対策室、²広島大学病院薬剤部、³広島大学病院輸血部、⁴広島大学保健管理センター、⁵広島大学大学院教育学研究科、⁶広島大学原爆放射線医科学研究所、⁷財団法人エイズ予防財団リサーチ・レジデント)

【目的】HIV 感染者にとって希望を正確に伝え、説明に納得した上で治療選択をすることが重要であると言われている。しかし、医療者との立場の差から、感染者は思いを十分に伝えられず不満をもつこともある。また、感染者の心理状態によっては、医療者の説明も適切に伝わらない場合もある。今回 2 事例を報告し、HIV 医療チーム内でカウンセラーに求められる役割について考察する。【事例】1：アルコール依存があり服薬困難のため内服中断していた男性。帯状疱疹出現で服薬再開。対人緊張が強く、不満などは特定の友人にだけ話していた。友人より本人の希望がカウンセラーに伝えられ、それを元にチーム内で検討し対応を工夫していった。その後本人がカウンセラーに診療上の希望を話す事ができ、主治医にも自ら質問できるまでに行動が変化した。気持ちを受け止められることで、自身の希望が伝えるに値するとの自信になり、行動変容に繋がったと思われる。2：リポジストロフィーに悩み、カウンセラーに紹介された男性。多剤耐性。本人の知的能力に問題はなく、医師・薬剤師からの説明も丁寧に行なわれていた。しかし、面接では検査数値の捉え方を誤解して自暴自棄になった時期もあったことが語られた。その後、副作用による高血糖が出現。主治医は時間をかけ話し合ったが、本人は十分な説明が得られないとの不満を抱いた。病気・副作用といった事態に対する行き場のない怒りが主治医に向かい、説明が頭に入らない状態になったと考えられた。カウンセラーは対応に悩む医療者に、本人の心理的背景を伝えていった。【考察】事例 1.2 ともに感染者の心理的背景をチームに伝えていくことが求められていたと言える。個々人の内的課題や心理力動がコミュニケーションに影響を与えることを視野に入れた上で、スタッフ間で緊密な連携を取りながら、チームとして支援を行なっていくべきと考える。

066

PML 患者と家族—重篤な中枢神経障害を持つ HIV 感染症患者の介護者の心理—

安尾利彦¹、織田幸子²、下司有加²、上田千里²、上平朝子²、
白阪琢磨²

(¹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、²国立大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター)

【目的】PML (進行性多発性白質脳症) によって生じる麻痺や痴呆などの中枢神経障害は、HIV 感染症患者本人だけでなく家族などの介護者にも大きな苦悩をもたらす。今回は PML を発症した患者とその介護者にカウンセラー (以下 Co) が関わった 2 事例を報告し、介護者への心理的な支援について検討する。

【事例】(1) 30 歳台男性患者とその母。患者には痴呆と性格変化が認められ暴言・暴力も多く、性や排泄に関する汚言の繰り返しに終始しがちであった。母は息子の病状悪化への不安を強く持ちながらも、献身的に介護した。母と Co は、HIV に感染したことや介護されることに対する羞恥心や憤りなどの感情が暴言や汚言として表現されている可能性について話し合い、息子の言動の心理的な意味について理解を深めることを試みた。(2) 50 歳台女性患者とその夫。妻は夫の顔を識別できず、会話も不能な寝たきり状態であった。夫の介護の負担は大きかったが、家族以外に支援を得ることは困難であった。長引く介護の疲れ、HIV 感染や病状の進行から妻を守れなかった無念さ、妻との言語的なやり取りの困難さなどから抑うつ感を強めた夫に、Co は休息を取ることは罪悪ではないことを繰り返し伝えた。夫は妻の表情の変化を感じ取り、そこに妻との心理的交流を見出しながら、熱心に介護を続けた。

【考察】この 2 事例のように重篤な高次中枢神経障害を持つ患者を支える場合、介護の物理的負担に加えて心理的負担も非常に大きいことが推測された。介護者は (1) 患者の罹患や病状の進行への罪障感、(2) 献身的な介護への責任感と、介護を休むことへの抵抗感、(3) 周囲から支援を得にくい閉塞感、(4) 患者との意思疎通が図りにくいことによる不全感といった思いを生じやすいと考えられる。介護者自身の心身のケアも促進しつつ、患者との心理的つながりを実感しながらの介護を支援することが重要であるといえよう。

牧野麻由子¹、塚田弘樹²、西堀武明²、今井敦子³、内山正子³、
下条文武²

(¹新潟県福祉保健部健康対策課、²新潟大学医学部第二内科、³新潟大学医歯学総合病院感染管理部)

【目的】心理検査を導入し心理面接を行っている事例を紹介し、必要に応じた心理検査導入が、どのような点で HIV 感染者との心理カウンセリングに役立っているのかについて検討した。

【事例】拠点病院から依頼を受け心理カウンセリングを定期的に継続し、心理検査に協力してもらった HIV 感染者 2 名の事例を紹介する。各々に応じたテストバッテリーを行い、人格検査を中心にいずれも質問紙法及び投影法を組み合わせて導入した。事例 1 は、感染告知後まもなく初回面接を行ったケース。初回面接時、一見告知による一過性のショック状態にも思われたが、既往歴確認し、治療及び心理カウンセリング継続にあたり、パーソナリティ傾向をよりの確に把握する必要性を感じ心理検査を導入した。事例 2 は、自分自身の能力的な部分への訴えが面接の中であり、人格検査の他に、WAIS-R 検査も施行した。いずれのケースも、本人及びチーム医療スタッフに、心理検査結果についての情報開示を行った。なお、感染者本人には直接口頭で説明、医療スタッフには作成したレポートを開示した。

【結果と考察】HIV 感染症の疾患と共に生きることを、感染者の方の抱えるさまざまな人生の課題の一つとして捉える場合、HIV 感染症も含めた人生の課題に向き合う感染者各々のパーソナリティ傾向を、必要に応じて心理検査という客観的指標を用いてアセスメントすることが、心理カウンセリングに有効に作用すると考察する。また心理検査の活用は、検査結果を感染者本人にフィードバックし自分を見つめなおす際、あるいは心理職が他職種と連携して一人の感染者に関わっていく際等、多面的に有効なものとして作用する場合があると考えられる。

発表当日は、事例を通じてより具体的に心理検査導入の意義について提示する。

菊池恵美子¹、濱口元洋²

(¹国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター・財団法人エイズ予防財団、²国立病院機構 名古屋医療センター 血液内科)

【目的】希死念慮を抱く人間が、実際にその望みを遂行する機会に遭遇した時、何を思うのであろうか？本報告では、HIV 感染による死を望み、その望み通りに感染したものの、その後のエイズ治療過程で、死の希求から感染者としての生の継続希求へと変化した、ある感染者の心理的プロセスの検討を行う。【事例】S 氏。30 代。日本人男性。HIV 感染による死の希求より、告知は S 氏にとっては「感染していなかったらどうしよう。」という不安を払拭し、精神的安堵をもたらした。死を希求した自己を語る中で、青年期以降に感じていた「生きにくさ」と折り合いをつける方法が感染死であったことが判明する。S 氏の持つ「生きにくさ」は、母親の死による自己喪失感、誰にも愛されない自己像、さらに Identity Crisis 等が関係していた。その後、エイズ発症とその治療のために入院となった。その間、S 氏より感染したと思われるパートナーに支えられることで生かされている自己に気づき、パートナーや他の感染者達の生き方が、S 氏に感染者の生を観念ではなく実在として認識させるとともに、感染者としての自己存在意義や生のあり方について理解を深める機会となった。そして、感染者を受容する非感染者の存在が感染者にとって重要なケアの一形態であり、そのような非感染者を育てることに自己存在意義を見出した生き方を選択するに至った。【考察】死を希求した自己を振り返る作業が、観念的な死の構築に至るまでの様々な心理的葛藤や人間関係等に対する自己洞察・自己理解を深める事を可能とし、さらに死の希求をも乗り越えることへと繋がったと思われる。また、感染者として実在する他者の存在が、感染者として生きることを受容させ、生の継続を希求させるとともに、自己存在のあり方を考える機会を与えたことから、ピアの存在や患者会活動も積極的な生への変化に重要な役割を果たすことが示唆された。

塩入康史¹、五島真理為¹、今井文一郎¹、高橋礼子¹、大坂英治²、
小比類巻恵美子³、吉原則子⁴

(¹特定非営利活動法人 HIV と人権・情報センター、²WITH-HIV/
AIDS との共生を目指す市民の会、³東北 HIV コミュニケーションズ、
⁴HIV かごしま情報局)

【目的】全国 AIDS/NGO 連携により過去 14 年実施してきた 36 時間 AIDS 電話相談において、平成 15 年度は初の試みとして通話料主催者負担のフリーダイヤルを部分的に取り入れた。その結果を分析し、電話相談事業の一層の推進を図る。

【方法】2003 年 11 月 29 日午前 10 時より 30 日午後 10 時に実施された AIDS 電話相談の結果を集計し、フリーダイヤルによる相談とそうでないもの（通話料相談者負担）の相談とを比較検討した。

【結果】1. 相談件数は 941 件でここ数年の実績との顕著な差はなかった。そのうち、フリーダイヤルによる相談は 580 件 (61.6%)、それ以外は 361 件 (38.4%) であった。携帯電話についてはフリーダイヤル対応にできなかったため、携帯電話からの相談はすべて「それ以外」に含まれる。2. 相談所要時間は、フリーダイヤルは平均 11.7 分、そうでないものは 10.8 分と、フリーダイヤルによる相談のほうが若干長かった。5 分ごとの区切りで見ると、フリーダイヤルの場合の最頻値 (30.7%) は 5 分以上 10 分未満のところにあられ、フリーダイヤルでない場合の最頻値 (31.9%) は 0 分以上 5 分未満のところにあられていた。フリーダイヤルの相談時間が長くなる傾向にあると推察される。3. 性別についてはフリーダイヤルの利用率が女性にやや大きかった。4. 年代については 30 代まではフリーダイヤルでない利用率が高く、40 代以上はフリーダイヤルの利用率が高かった。5. 情報源としては、フリーダイヤル利用者の 47.2% がテレビをあげていた。

【考察】利用者に経済的負担のかからないフリーダイヤルは、相談時間を気にすることなく電話がかけられる。今回携帯電話についてフリーダイヤル対応でなかったため、携帯を多く利用する若い世代の利用率が少なかったと推察される。今後は携帯電話のフリーダイヤル対応を検討し、若い世代のアクセシビリティを高めるなど、より利便性の高い相談のあり方を検討したい。

神谷昌枝¹、石川雅子²、折井佳穂里¹、福井小紀子³

(¹東京都福祉保健局健康安全室感染症対策課エイズ対策係、²千葉県健康福祉部健康増進課感染症対策室、³東京都立保健科学大学保健科学部看護学科)

【目的】全国の自治体における派遣カウンセリング事業（事業）の実施状況を調査し、事業の利用促進をめぐる課題を明確にする。【方法】47 都道府県および 13 政令指定都市の HIV 感染症行政担当責任者を対象に、無記名自記式のアンケート調査を実施した。H14 年度末に事業を実施している自治体（A 群）と廃止あるいは未実施の自治体（B 群）とでは一部内容の異なる調査票を使用した。【成績】(1) **回収率**：A 群：34/40, 86.6%、B 群：18/20, 90% (2) A 群：**事業充実のための施策**（以下すべて複数回答）：派遣事業の周知活動（19：56%）、派遣カウンセラーへの直接支援（14：41%）、特にない（10：29%）；**事業の問題**：事業の具体的な周知方法が不明（12：35%）、事業の効果が不明（11：32%）(3) B 群：**事業廃止の理由**（n=1）：予算措置廃止、派遣依頼の減少；**事業なしの理由**（n=17）：財政難で予算化困難（11：64%）、拠点病院の staff で対応（6：35%）(4) A 群+B 群：**事業以外の感染者支援対策**：特にない（A 群、15：44%、B 群、8：44%）、既製のパンフを購入・配布（A 群、10：29%、B 群、4：22%）；**HIV/AIDS 全般における課題**：関連予算の削減（A 群、18：53%、B 群、14：78%）、患者・感染者の増加（A 群、18：53%、B 群、14：78%）【結論】回答した自治体の半数が患者・感染者増を問題として報告しているにもかかわらず、事業の普及率は未だ 7 割弱にとどまっている。その内、事業以外に感染者支援対策を実施していない自治体が半数を占める一方、事業を実施していない自治体の大半が、他の感染者支援対策も実施しておらず、感染者支援対策の不備が示唆された。予算削減が全国的な問題となっている中、派遣カウンセリング事業の効果的かつ効率的な運用方法を検討する必要があると考える

神谷昌枝¹、白木きよみ¹、谷津洋子²、吉田幸子¹、
内野ナンティヤ¹、吉田容子¹、高田知恵子¹、折井佳穂里¹、
前田秀雄¹

(¹東京都福祉保健局健康安全室感染症対策課エイズ対策係、²東京都多摩立川保健所)

【目的】 都内の医師の専門相談員（以下“Co”）の活動についての評価や専門相談員制度（以下“制度”）の認知の有無、制度を利用しない理由等を明らかにする。【方法】 過去に制度利用のあった医師、身体障害者手帳認定医、都主催の講演会等に参加した医師 227 名を対象に H16 年 1 月～2 月に無記名自記式の調査票を郵送配布し返送を求めた。【成績】 (1) **回収率**：依頼経験あり群（以下“あり群”）：29/59 名：49.2%、依頼経験なし群（以下“なし群”）：78/168 名：46.4%、(2) **属性**：HIV/AIDS 診療経験年数（平均）：（あり群 vs なし群）：（9.11 年 vs 5.38 年、 $P=0.003$ ）、(3) **あり群**：初回依頼時評価（役にたった＝1～役にたたなかった＝4）[対クライアント]（以下“CI”）（平均：1.49）、[対 Dr]（1.64）、[対 Staff]（1.72）、(4) **なし群**：[制度認知] 知っていた：44 名（以下“A 群”）（56.4%）、知らず（以下“B 群”）：34 名（43.6%）、[制度未利用の理由（複数回答）]A 群：CI が希望せず：13 名（29%）、院内の支援体制が整っている：12 名（27.3%）、B 群：制度を知らず：26 名（76.5%）、CI の来院なし：11 名（14.1%）、(5) **あり群 & A 群**：[制度を知った方法]（あり群 vs A 群）：東京都の広報（9 名（31.0%） vs 14 名（31.8%））、staff から（4（13.8%） vs 0（0%））、 $P=0.005$ ）。【結論】 制度を利用した医師は、CI への個別援助のみならず、医療 Staff への支援活動をも高く評価している。利用した医師は未利用の医師に比べ HIV/AIDS 診療経験年数が有意に長いことや、未利用の医師の主な理由が制度を知らなかったことを考慮し、経験が少ない病院への Staff 支援を含んだ Co の活動内容の有用性についての周知が課題である。

村上順子、小林 恵、渡辺美香

（東京大学医科学研究所附属病院）

【目的】 現在 HIV 感染症の治療は外来が主である。その為入院が必要とされる患者は日和見感染症などの治療目的であり、1 ヶ月以上の長期入院になる場合が多い。今回、キーパーソン・家族の支援が得られない患者の看護を通して、精神面の支援は医療者だけでは限界があることがわかった。そこで入院が長期化した患者の精神的支援状況を調査・分析し、社会的背景を把握することで問題点を見出し、今後の看護支援に役立てることを目的とした。【対象と方法】 2002.4～2004.4 までに当院に入院した HIV/AIDS 患者 46 名の周辺への告知の有無・キーパーソン・支援状況について、診療録調査を行いそれをもとに分析を行った。【結果と考察】 過去 2 年間での入院患者 46 名中 24 名が日和見感染症で長期入院治療を必要とした。46 名の精神的支援状況と共に経済的支援状況も調査・分析した。経済的支援状況としては、身障者手帳の取得により、更生医療等を利用している患者がほとんどであるが、入院生活をするにあたり必要となってくる諸経費（オムツ代など）の援助が問題であった。キーパーソンへの告知状況は全体の 68% であり、うち面会などの精神的支援を受けていたのは 56% であった。入院患者数全体から見ると約 4 割弱しか精神的支援を受けていない状況であり、背景には家族との関係に問題があることが多かった。また、必ずしもキーパーソンが家族ではないため、早期に信頼関係を築き看護介入していかなくてはならない場面が多く、支援の難しさにつながった。これら精神的、経済的問題により患者本人だけでなく医療者への負担も大きくなり、患者とキーパーソン、家族との関係・社会背景が大きく関わっていることが示唆された。

073

抗 HIV 治療の開始にあたって精神症状が出現し支援の必要となった事例～5 症例を通して～

甲斐智恵子¹、鍛代麻紀¹、山下美代子¹、池田すみ子¹、関根祐介²、
鈴木亜希子²、明石貴雄²、内田泰斗³、福武勝幸³

(¹東京医科大学病院 看護部、²東京医科大学病院 薬剤部、³東京医科大学病院 臨床検査医学科)

【目的】抗 HIV 薬は、年々内服の簡便化や副作用の軽減、効果の向上など、よりよい薬が開発されており、選択肢が広がってきている。しかし、一般社会において疾患・治療に対する情報や認知度は未だに乏しいといわざるを得ない。今回入院下で抗 HIV 薬を開始した患者に、種々の要因により精神症状が出現し、看護支援の必要が高かった事例を経験したので報告する。【対象・方法】入院下で抗 HIV 薬開始前後に、精神神経症状を呈した患者 5 例を振り返り、治療前後の状況、治療薬剤、精神症状の出現の仕方とそれの際の対応を振り返る。【結果】5 症例の抗 HIV 治療薬/精神神経症状/出現時期の内容は<1>d4T+3TC+LPVr/妄想・幻覚・集中力低下/治療開始後 7 日目、<2>COM+LPVr/妄想・幻覚・幻聴/治療開始前、<3>d4T+3TC+EFV/感情失禁・易怒性・情緒不安定/治療開始後 4 日目、<4>TDF+3TC+LPVr/易怒性・情緒不安定・妄想/治療開始前、<5>TDF+3TC+EFV/鬱・自殺念慮・妄想/治療開始前後であった。このうち、抗 HIV 薬との因果関係を強く疑ったものは 1 例であった。【考察】入院患者は一般的にも種々のストレスを抱えて入院生活を送っているが、HIV 感染症患者はそれに加え患者の周囲に病気を知られてしまうことへの怖れや、親近者に病気を告白できないジレンマも抱えている。HIV 看護を行うに当たり、抗 HIV 薬開始の如何に関わらず、入院当初からの精神面でのケアが必要なのではないだろうか。今後さらに患者との信頼関係を築き、精神面に留意した看護を行っていくべきだと考える。

074

当センターにカリニ肺炎で入院した患者の背景と支援課題

山田由紀、佐藤孝枝、福山由美、武田謙治、中野恵美子、
大金美和、池田和子、島田 恵、小野瀬友子、岡 慎一、
木村 哲

(国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター)

【目的】カリニ肺炎 (PCP) 発症患者の背景及び治療経過を分析し入院～外来通しての支援課題を検討する。

【対象・方法】1997 年 4 月～2004 年 6 月末迄に PCP 治療目的で当センターに入院した患者を対象に、治療経過と生活背景について診療録からデータ収集した。

【結果】入院総数 1570 件のうち、PCP 治療目的は 99 名 99 件 (6.3%)、入院時平均 CD4 数 39.6 個/μl (range: 0—166 個/μl) であり、男性 89 名 (89.8%)、性感染 94 名 (94.9%)、抗体検査を受けた理由「医療者からの勧め」81 名 (80.8%)、初診後一週間以内の入院 87 名 (87.8%) であった。一方、外来通院中だった 12 名 (11.6%) は不定期受診 4 名、抗 HIV 療法開始後の免疫再構築疑いや副作用で服薬中断中 5 名、結核治療後抗 HIV 療法導入準備中 2 名、定期受診していたが抗 HIV 療法開始の同意が得られず発症 1 名であった。転帰は外来通院 74 名、帰国 11 名、死亡 10 名、転院 5 名であった。死亡例のうち 5 名は前医で PCP 診断前にステロイド使用歴があった。退院後に初回抗 HIV 療法を導入したのは 47 名 (65.2%) でその割合は 2001 年以降 8 割を超え、退院後平均 38.5 日目で導入されていた。生活保護または保健師を依頼したケースは 15 名であり、入院中に失職し生活保護を受給したケースが 3 例あった。【考察】1) PCP 発症と HIV 陽性判明が同時であることが多く、時に診断が遅れ、また診断前にステロイド投与されて予後不良となる例もあることから抗体検査促進が必要である。2) 不定期受診で抗 HIV 療法導入や PCP 予防投与が間に合わず発症に至る例があり受診継続支援が重要課題である。3) 入院中から、外来での抗 HIV 療法開始を見据えた服薬支援が必要である。4) 療養継続の為に各種社会資源の活用について早期より検討する必要がある。

下司有加、織田幸子、加藤ひとみ、丸山千登、北野千代美、
西村輝明、森 正彦、谷岡理恵、白阪琢磨
(独立行政法人国立病院機構大阪医療センター)

【はじめに】近年、治療の進歩で HIV 感染症は長期にわたる病気との共生が可能となった。しかし、病状や背景によっては全ての患者が自立した生活を営めるわけではなく、医療や地域のサポートが必要なケースも多い。今回、高次脳機能障害により服薬や生活全般のサポートを必要とした患者で、専門職者との連携により自立した在宅療養が可能となった症例を経験したので報告する。【症例 1】50 歳代男性、高齢の父と二人暮らし。平成 15 年 7 月にニューモシスチス肺炎にて当院に転院後、入院加療で軽快。同時に当初より出現していた健忘症の原因を精査するが不明で、9 月に一時退院。健忘により外来での HAART 導入は困難と考え、HAART 開始目的にて同年 10 月入院。入院時、健忘症状による短期的な記憶障害があり、臨床心理士、保健師と連携し在宅での服薬自立へ向け支援を行う。現在は服薬も自立し、就労にまでいた。【症例 2】60 歳代男性、独居。平成 16 年 3 月クリプトコッカス髄膜炎にて当院に転院。入院時より臥床状態が持続し、四肢筋力の著明な低下と現疾患からの記憶障害を認めた。そのため、退院後の独居での生活を考え早期よりリハビリの開始と服薬管理を訓練し、入院中より訪問看護の協力を得て療養環境を整備する。6 月初めに退院となり、現在は日常生活の中でリハビリを行い、訪問看護のサポートを得て生活している。【考察】今回の 2 症例で、他の慢性疾患では常識の在宅看護への移行を阻止する因子と支援導入の検討を行った。自立した在宅療養を可能にした背景には、他の専門職種との連携がある。いずれの症例も院内外の専門職者への連携で適切な役割分担を行い、看護職だけでは困難な支援をチームでサポートすることが必要であった。同時に病院という医療機関だけでは解決しない継続した療養の場を整備することは不可欠であり、そのためにはスムーズな在宅看護との連携が更なる課題である。

桑田加奈子¹、吉田恭子¹、早坂美樹¹、小野瀬友子¹、武田明子²、
飯野京子³

(¹国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、²国立がんセンター中央病院、³国立看護大学校)

【はじめに】HIV/AIDS 患者は治療の発達により延命が可能となったが、長期治療の継続等多面的な課題がある。支援している家族も多くのストレスを対処しながら支援していると考えられるが、家族に焦点が当たった研究は少なく、系統的な家族看護の基礎となるデータが不足している。本研究では、HIV/AIDS 患者を支える家族が問題を解決する為に試みたことや問題を解決できた要因を質的記述的に明らかにしたので報告する。【方法】平成 14 年 10 月 1 日～平成 15 年 7 月 31 日までに当病棟に入院していた患者家族に面接を行った。面接内容は、逐語的に記述した。分析は、同義の内容で分類しカテゴリー、サブカテゴリーに分類した。共同研究者間で分析を繰り返すとともに、質的研究の研究者に指導して頂いた。倫理的配慮は当センターの倫理委員会の承諾を得た上で、患者、家族に研究の目的を説明し、承諾の上で研究を行った。【結果】8 名の性感染の患者で、男性 3 名、女性 7 名の家族であった。カテゴリーは 7 つに分類され、「HIV/AIDS 患者を療養サポートする上で安心できる情報を得る」「安心を得られる環境で患者を任せたい」「特定の介護者しかいないために家族が安心して患者の療養生活をサポートしていけるように環境を整える」「援助が得られにくい環境の中で患者が自立して生活が送れるように患者の生活基盤の調整をした」「HIV/AIDS であることを知っている医療者や親密な人へ感情を表出する」「日和見感染症の悪化による死への不安から患者との共有の時間を持てるように配慮する」「周囲に HIV 感染のことを告げない」であった。【考察及び結論】家族が問題を解決できた要因には 1 医療者の介入・対応 2 家族自身で問題を解決するといった 2 つが挙げられた。家族が必要としている情報を医療者側から提供し、同時に、サポート体制の強化の為に家族自身で問題を解決できるように介入していくことが示唆された。

077

地方における HIV/AIDS 在宅療養支援に関する考察～HIV 脳症患者の取り組みから～

高須賀紀子¹、林 良美²、門屋加代²、辻 好美²、源 陽子³、
安藤真知子⁴、井門敬子⁵、高田清式⁶

(¹松山赤十字病院地域医療支援課、²松山赤十字病院看護部、³松山赤十字病院内科、⁴東松山訪問看護ステーション、⁵愛媛大学医学部附属病院薬剤部、⁶愛媛大学医学部附属病院第 1 内科)

【はじめに】 HIV 脳症患者の退院への関わりから、地方における HIV/AIDS 患者の在宅療養支援について考察する。【症例】40 歳代、男性、MSM。平成 15 年 1 月、カリニ肺炎発症と同時に HIV 抗体陽性が判明し AIDS と診断、CD4 数 120/μl、ウイルス量 50,000/ml で HIV 脳症による ADL 低下のため 8 月頃より徐々に床上生活となり、同 10 月病状悪化のため入院し HAART 開始。その後治療効果はみられたが ADL は改善せず、依然要介護状態であった。【経過】 家族は転院を希望したが、近隣に HIV/AIDS 患者を受け入れ、ADL 改善のためのリハビリをしてもらえる病院・施設は見つからなかった。そこで、HIV/AIDS 専門病院のコーディネーターナースに相談し、在宅療養を再検討することとした。支援は不可欠と判断し、プライバシーを心配する患者・家族と話し合いの結果、当院と連携関係にあった開業医、訪問看護ステーション、在宅介護支援センター、市行政に協力を依頼した。HIV/AIDS 患者への対応経験のないスタッフに対して、HIV 感染症と患者に関する学習会を開催した。その後、「在宅診療支援プログラム」を作成、スタッフ・家族による合同カンファレンスを実施し翌年 2 月自宅に退院した。その後は開業医の定期往診、訪問看護（看護・リハビリ）等を行った。当院に定期入院し免疫能、ウイルス量等の評価を行うなど、連携施設からの情報も加味して、適宜プログラムの変更を行った。その結果患者は 4 月より室内歩行可能となり、同 6 月から定期入院も不要となった。この間、プライバシーに関する問題もなく、内服アドヒアランスは 100% であった。【考察】 地方拠点病院で HIV/AIDS 患者への在宅療養支援を行うには、診療経験豊富な専門病院スタッフへの相談および地元本来ある地域連携のネットワークを上手く活用することが有効と考えられた。

078

当院が行う HIV/AIDS 実務者研修の効果 ～近畿管内拠点病院の受講者への追跡調査より～

浅野智子、下司有加、森川瑞穂、長尾奈穂、国清直美、
北野千代美、奥野明美、笹山久美代

(独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 看護部)

当院では近畿管内のブロック拠点病院として平成 12 年度より拠点病院の看護師・助産師を対象に HIV/AIDS 実務者研修を年 1 回実施している。今回研修受講者の追跡調査を行い、当院の研修の効果を検討したので報告する。【目的】 HIV/AIDS 実務者研修の追跡調査を行い、当院で実施されている HIV/AIDS 実務者研修の効果を明らかにする。【対象・方法】平成 14 年度 HIV/AIDS 実務者研修 5 日間コース受講の看護師 5 名・半構成化面接法【結果】研修生の看護経験には差があり 0 名から 20 名であった。研修を実際の患者看護にいかせている研修生は 2 名、伝達講習や勉強会の開催、マニュアルの作成や改定、針刺し事故防止活動などに役立っている研修生が 3 名であった。研修の内容で一番役立ったことはコーディネーターナースの話であった。また研修生が研修後の活動を困難に感じる要因としては勤務する病院に対象となる患者が少なくモチベーションが下がってしまうことや研修生以外に患者支援できる人材が少ないことがあった。【考察】受け入れ患者数によって研修後の活動内容に違いはあるが、研修生は自施設で活動を行っており、研修の効果はあったと考えられる。また今回の調査で受け入れ患者数が少ない中では研修の効果を持続・定着させるための環境作りや周囲の理解・協力が必要であり、研修後のフォローアップをするシステム作りが研修を提供する側にも必要であるということが明らかになった。

河部康子^{1,8}、大江昌恵^{1,8}、喜花伸子^{1,8}、木下一枝²、望月陵子³、
磯亀裕子⁴、州濱扶弥⁵、藤井宝恵⁶、高田 昇¹、木村昭郎⁷

(¹広島大学病院 エイズ医療対策室、²広島大学病院 看護部、³広島市立広島市民病院、⁴県立広島病院、⁵日本赤十字広島看護大学、⁶広島大学大学院保健学研究科、⁷広島大学病院 原爆放射線医科学研究所、⁸財団法人 エイズ予防財団リサーチレジデント)

【はじめに】広島大学病院では、拠点病院の看護師が HIV/AIDS 患者のニーズを知り、ケアを提供できることを目標に、1998 年より看護師研修会を開催している。本研修会は受講者数を 10 人までに限定した 1 泊 2 日の研修会で、自己価値観を振り返るエクササイズ、多職種スタッフによる講義、外来見学、感染者による講演・ロールプレイなどを実施している。【目的と方法】研修会前後の参加者の変化を調べ、また研修会の評価と今後の課題を探るためにアンケート調査を行った。今回は通算 7 回の研修会のうち、第 4 回から第 7 回までの参加者 41 名を対象に、事前アンケート、終了後アンケート、終了半年後のアンケートを分析した。【結果】参加者 41 名中 HIV/AIDS 看護経験者は 18 名で、研修全体の評価は 35 名が「とても役立った」と答えた。事前アンケートでは経験者は、1) 感染者の心理問題 2) 抗 HIV 薬の具体的な服薬問題 3) 感染者の社会的環境の順に期待が高く、未経験者では、1) 治療の最新情報 2) HIV 感染症の基礎知識 3) 感染者の心理問題の順であった。「不安を感じる項目」の前後比較では、「HIV/AIDS の知識が十分でない」が前 34 名→後 12 名、「曝露不安」が前 12 名→後 3 名に減少した。終了後アンケートの個別のプログラムでは「患者さんの話」、「抗 HIV 薬の服薬援助」、「HIV/AIDS の基礎知識」の順に評価が高かった。【考察】参加者の声をもとにしたプログラム内容の検討や、少人数形式の研修に徹底してきたことが、研修会全体の好評価につながったと思われる。患者数の少ない地方の拠点病院では HIV/AIDS の情報に触れることが少なく看護の経験も乏しい。研修後のアンケートから、継続的な情報交換や交流などを目的に、地域の看護ネットワークを立ち上げることが重要と考えられた。

藤代洋子¹、川又 純¹、柏 春枝¹、古渡孝枝¹、澁澤和枝¹、
高橋一郎²、大石 毅²、佐々木昭仁²、福江英尚²

(¹東京医科大学 霞ヶ浦病院 感染症病棟、²東京医科大学 霞ヶ浦病院 感染症科)

HIV/AIDS 患者の症状、治療は共に複雑化しており、看護スタッフへの要求は日々高度になっている。しかし、看護スタッフに対する HIV 教育システムは確立されておらず、HIV 患者に対する理解は未だ十分とは言えない。今回我々は、当病棟に配属された看護スタッフの意識調査を実施した。その結果から、今後の指導の方向性を探ることにした。

感染症病棟に配属された際、HIV 患者に接することに対して、大半のスタッフは不安を感じたと答えていた。その理由としては、〈よく知らないから〉、〈一般患者と同様に関わっていく自信がない〉という回答があった。また、実際に入院している HIV 患者については、看護スタッフの半数が今なお「なるべく診たくない」と回答していた。その理由は、〈HIV の医療は難しい〉〈日常生活支援の方法がわからない〉〈精神的アプローチの方法がわからない〉という知識的なものが多かった。その一方で、今後当病棟として HIV 患者に対する看護スタッフの体制をどのようにすべきかとの質問に、多くのスタッフが「全員で観るべきだ」と答えていた。この結果から、まず知識の不足を埋めるために、これまでの指導方法を見直すことにした。新しい方法としては、全員参加の勉強会ではなく、レベルに応じた段階的教育に変更した。さらに実際に HIV 患者を受け持つ際には、経験のあるスタッフがモジュールの枠を越えてプライマリナーズをバックアップすることにした。このような工夫により疑問や不安を早期に解決し、患者と深く関わることで、より社会背景や心理状態にまで介入できると思われる。

この方法における最大の問題は経験あるスタッフが少ないことである。当院のような大学病院で質の高い HIV 看護を行うには経験のあるスタッフを常に育成し、継続することが課題である。

本発表では、新たに開始した指導方法の経過をその後のスタッフの意識変化も含めて報告する。

081

感染症専門外来看護教育研修を通じた北陸ブロック拠点病院間の連携について

山下郁江¹、山田三枝子³、川本直子²、東 啓子¹、中野久美子¹、
登谷美知子¹、笹倉洋子¹、正兼亜季³、下川千賀子²、安田明子²、
能島初美²、山下美津江²、脇水玲子²、宮下裕江²、辻 典子³、
前川実生²、西出節子¹、上田幹夫²

¹石川県立中央病院看護部、²石川県立中央病院 HIV 診療チーム、
³財団法人エイズ予防財団（石川県立中央病院 HIV 診療チーム）

【はじめに】北陸ブロックは全8ブロックの中でも患者数が少なく、ほとんどが当院に集中している。そのため拠点病院の実務担当者間の交流も少ないのが現状である。今回、感染症専門外来看護研修(以下、看護研修)やフォローアップ研修を通して施設間の連携について考える機会を得たので報告する。

【対象】平成15年度看護研修者でフォローアップ研修に参加した拠点病院看護師13名。

【方法と結果】従来から実施していた看護研修の充実を図るため、今回15年度看護研修修了者に対してフォローアップ研修を企画した。13名が参加し、内容は活動状況と事例検討、針刺し事故時の対応についてなどである。活動報告では、勉強会、マニュアルの作成・見直し、意識調査が共通していた。また職員向け情報誌の発行を行っている、または予定している施設が3ヶ所あり、ブロック内への配布を提案し活動の周知と交流へつなぐ方向とした。当院のマニュアルの検査、薬剤支援についても意見があり改訂の一助となった。事例検討ではHIV陽性患者の針刺しをした妊娠後期の例があげられた。同様の経験がなかったことや、分娩間近であり対応が急がれた経過などが紹介され、事故時の相談体制の充実、薬剤支援の経路、予防内服基準、事故予防の工夫の必要性が明らかになった。針刺し事故時の対応については、仮想事例を用い検討を行ない、それぞれの施設の事故後の対応を再確認できた。また日頃の施設レベルでの教育や啓蒙について意見交換を行った。研修終了後、これからもこのようなフォローアップ研修が継続されるならば参加したいという意見であった。【考察】症例の少ない北陸ブロック内では、患者を経験している施設、していない施設それぞれがHIV看護に関して共通となる問題を持ち、理解を深め、継続して看護師間の連携を深めていくことが重要と考えられる。

082

本邦における薬剤耐性 HIV-1 の動向と変遷に関する考察

松田昌和¹、Yan Hua²、植田知幸¹、Urvi Parikh³、柿澤淳子²、
西澤雅子²、浜武牧子²、藤野真之²、三浦秀佳²、Lay Myint²、
山本直樹²、杉浦 互²

¹国立感染症研究所エイズ研究センター、財団法人エイズ予防財団
リサーチ・レジデント、²国立感染症研究所エイズ研究センター、
³国立感染症研究所エイズ研究センター、University of Pittsburgh
Graduate School of Public Health)

【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認知されてから約7年が経過した。この間、多数の新薬が開発されて用いられるようになり、HIV-1 感染症の治療環境は大きく変わった。種々の治療薬剤の投入は集団そして個体としての HIV-1 集属に強い選択・進化を促す因子として作用をした。このことから、我々はこの7年間でどのように HIV-1 が選択・進化し新たな環境に適応していったか、薬剤耐性という視点から解析することを試みた。【対象および方法】1996年11月より2003年12月の期間に国立感染症研究所エイズ研究センターへ薬剤耐性検査を目的に送付された HIV-1 感染者血液検体を対象とした。遺伝子検査は in-house NIID 法を用いた。各塩基配列解析結果の薬剤耐性変異の有無は IAS-USA の耐性変異リストに従い判定した。薬剤耐性変異およびその他の付随する変異の出現頻度について治療前、治療経過中、新規感染症例、サブタイプ B そして非サブタイプ B 各々について集計し、各群の比較検討を行った。【結果および考察】この7年間でヌクレオシド系、非ヌクレオシド系そしてプロテアーゼ阻害剤いずれの薬剤においても薬剤耐性症例は増加した。薬剤クラス別頻度に関しては、その時々処方薬剤のトレンドが大きく影響を及ぼしていると考えられた。また、いずれのクラスにおいても出現頻度の高い変異と低い変異が明確に区別されており、処方トレンドに加えて酵素化学的および構造学的な因子の関与が示唆された。

植田知幸、有吉紅也、三浦秀佳、松田昌和、千葉智子、巖馬華、
Myint Lay、柿沢淳子、濱武牧子、西澤雅子
(国立感染症研究所エイズ研究センター)

【背景および目的】 HIV-1 プロテアーゼ (PR) とその基質である pr55^{Gag}の間には相互干渉があり、プロテアーゼ阻害剤耐性変異の獲得により pr55^{Gag}に基質領域内にも変異が出現することが知られている。今回、我々は PR 活性中心外に出現しプロテアーゼ阻害剤耐性を呈する変異 N88S と L90M と Gag 基質領域 (CSM) との関連について検討を加えた。【対象および方法】 国立感染症研究所において薬剤耐性遺伝子検査を実施した症例を対象とした。血清中 HIV より抽出した HIV-RNA を鋳型に Gag 全域と protease を合わせた約 1.9Kb を RT-PCR で増幅し、その遺伝子配列解析を行った。Gag 領域の解析がダイレクトシーケンスで判定困難であったものについてはクローニングを行った。ウイルスサブタイプは protease 領域を用いて判定した。薬剤耐性変異の判定は IAS-US の基準に従った。【結果】 合計 99 症例、146 検体の gag-protease 遺伝子配列解析を行った。N88S 獲得症例 5 例、L90M 獲得症例 7 例を見出した。各変異について CSM との関連を解析した結果 N88S は T375A (p2-p7 CSM) (p=0.0194) と、L90M は Y131F (p17-p24 CSM) (p=0.0221) との間に有意の相関を認めた。今回の解析ではこの他 PR の M46I、V82A 変異と A431V (p7-p1 CSM) (p=0.0124, p=0.0002)、V82A と Y131F (p17-p24 CSM) (p=0.0058) の変異間にも有意の関連が認められた。【考察および結論】 N88S と L90M は PR の活性中心には直接面していない変異であるがプロテアーゼ阻害剤耐性に強く関与していることが知られている。今回の我々の解析から、N88S、L90M がそれぞれ特定の Gag 基質部変異と関連することが示され、この 2 つの PR 変異が活性中心の構造に大きく影響を及ぼしていることが示唆された。

前田洋助、遊佐敬介、原田信志
(熊本大学大学院医学薬学研究部感染防御学分野)

【目的】 R5X4 HIV-1 分離株 89.6 の CXCR4、CCR5 両コレセプター発現細胞への感染が、CXCR4 アンタゴニスト T140 単独で阻害されること、さらにその耐性ウイルスの V3 領域 308 番のアミノ酸残基がアルギニンからセリンへと変異 (R308S) していることを前回の本学会で報告した。今回 R308S が T140 耐性を付与しているかどうか、分子クローンを作製して確認したので報告する。【材料・方法】 89.6 株の V3 領域の両端に Afl II と Nhe I を挿入した 89.6 エンベロープ (89.6AN) 発現ベクター、さらに 308 番のアルギニンをセリンに置換したエンベロープ (89.6AN/R308S) 発現ベクターを構築し、ルシフェラーゼリポーター HIV とのシュードタイプウイルスを作製した。ウイルスのコレセプター利用性はコレセプター単独発現 CD4 陽性 NP2 細胞を使用して決定した。またコレセプターアンタゴニスト感受性は、CXCR4 単独発現細胞である MAGI 細胞および CCR5、CXCR4 両者を発現している MAGI/CCR5 細胞を使用して決定した。【結果】 標的細胞として MAGI 細胞を使用すると、野生株 89.6 (89.6wild)、89.6AN、89.6AN/R308S はすべて T140 に感受性であった。しかしながら MAGI/CCR5 細胞では、89.6wild、89.6AN は T140 に対して感受性であるが、89.6AN/R308S は完全に耐性となっていた。また、これらのウイルスエンベロープのコレセプター利用性を調べたところ、すべて CCR5、CXCR4 の両者が使用できるが、89.6wild、89.6AN が CXCR4 利用性優位、89.6AN/R308S は CCR5 利用性優位となっていた。【結論】 V3 領域の単一のアミノ酸置換が CCR5、CXCR4 両コレセプター発現細胞における R5X4 HIV-1 の CXCR4 アンタゴニスト感受性を決定していることが確認され、それぞれのコレセプター利用の優位性と関連していることが示唆された。

085
優秀HAART 治療下の HIV_{pol} 遺伝子の宿主内進化と薬剤耐性予測任 鳳蓉¹、松田昌和²、長谷川直紀¹、杉浦 亙²、田中 博¹(¹東京医科歯科大学難治疾患研究所生命情報学、²国立感染症研究所エイズ研究センター)

【目的】

HAART 治療を受けた患者体内での HIV 進化は多種類の抗 HIV 剤の攻撃により非常に複雑なものになると考えられる。本研究は、バイオインフォマティクスの手法を用いて抗 HIV 治療を受けた患者体内での HIV の進化過程を解析することにより、薬剤耐性機構の解明や AIDS 治療の予後予測を目的とする。

【データと方法】

今回解析したのは三年以上を亘って HAART 治療を受けた同一患者から、2, 3ヶ月の間隔で採取した HIV_{pol} 遺伝子の連続サンプルである。まず、データマイニング (data mining) の手法を適用し、相互情報量 (mutual information) に基づいて 500 個以上のウイルスサンプルについて時系列的にクラスター解析を行った。次に、分子進化の手法を用いてクラスター化した各グループの祖先型ウイルス準種を推定し、すべてのウイルス準種の進化関係を構築した。さらに、その進化系統樹に基づいて正の淘汰進化を推定した。

【成績】

相互情報量という基準を導入して計算した結果、各サンプル時点にどのようなウイルスのサブ集団が存在するかを識別することができた。祖先ウイルス配列の推定により、各時点のエスケープ変異種を見つけ出し、「時間発展的なウイルス進化系統樹」を作成した。また、正の淘汰進化が起る時期及び正の淘汰が働いたアミノ酸サイトも検出した。

【結論】

以上の解析結果を薬剤投与及び患者の臨床情報と照らし合わせ、以下のことが分かった。1) AIDS 患者の体内に常に複数のウイルスサブ集団が存在し、その頻度構成が明らかに投与された薬剤の変更とともに変化した。2) 強力な抗 HIV 剤が投与された時期に正の淘汰進化を起した。3) 推定された正の淘汰を受けたアミノ酸サイトの大部分は既知の薬剤耐性サイトと一致した。このような解析は抗 HIV 治療の時系列的な評価及び薬剤耐性機構の解明に有用な情報を提供することができると考えられる。

086

計算科学の HIV-1 研究への適用に関する基礎研究

横山 勝¹、木ノ本正信²、徳永研三²、佐多徹太郎²、長縄 聡³、
北村勝彦³、蜂谷敦子⁴、岡 慎一⁴、服部知秀⁵、田中真理⁶、
横幕能行⁷、有吉紅也⁶、星野忠次⁵、仲宗根正⁶、佐藤裕徳¹(¹国立感染症研究所遺伝子解析室、長崎大学熱帯医学研究所、²国立感染症研究所感染病理部、³横浜市立大学医学部、⁴国立国際医療センター、⁵千葉大学大学院薬学研究院、⁶国立感染症研究所エイズ研究センター、⁷千葉大学医学部附属病院)

【目的】生命科学の諸分野において計算科学の適用が進んでいる。本研究は、HIV-1 変異に伴うプロテアーゼ阻害剤感受性変化、Env 活性変化、新規 CTL エピトープ検索、Env 中和抵抗性機構などを、構造をもとに評価し、実験科学と臨床に還元することを目的とする。【材料と方法】分子構築と結合シミュレーションには、カナダ CCG 社の統合計算化学システム MOE を用いた。分子構造は既知の結晶構造を鋳型とするホモロジーモデリングにより構築した。リガンド結合適性は、結合エネルギーとリガンド結合配置適性により評価した。(1) プロテアーゼ阻害剤の CRF02_AG および subtype B プロテアーゼへの結合適性を評価した。(2) 膜融合活性の異なる Gp41 について、エクストドメイン構造のモデルをもとに活性の差が生じる原因を考察した。(3) HIV-1 Gag エピトープを含む 15 残基ペプチドについて、HLA 候補分子への最適結合領域を評価する系の作製を試みた。(4) Gp120 糖鎖付加 3 量体の分子モデル構築を試みた。【成績】(1) プロテアーゼと阻害剤の結合適性評価系をつくり、亜株間に生じる感受性の差異を矛盾なく説明できた。同一亜株内の変異体感受性変化の予測は成功していない。(2) Gp41 膜融合活性の差が生じる原因をエクストドメイン構造の違いから推察できた。(3) 複数の Gag CTL エピトープ候補と HLA 候補分子の結合適性の迅速評価系をつくった。予備的評価では、既知のエピトープと HLA は高い結合適性を示した。(4) Gp120 機能と中和抵抗性を説明する 3 量体作製は成功していない。【結論】計算科学的手法は、HIV-1 ゲノム変異によるタンパク質活性変化の分子機序解析、あるいは新規 CTL エピトープ検索において有用な補助手段となりうる。計算予測精度の向上のために、実験科学との双方向性の情報蓄積を促進したい。

087 優秀

新規臨床分離株の抗 HIV 薬に対する累積百分率

蜂谷敦子、瀧永博之、根岸ふじ江、木村 哲、岡 慎一
(国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター)

【目的】 HIV が分離される (臨床分離株) には、一定以上のウイルス量が必要である。このため、臨床分離株は、未治療者と治療失敗例 (耐性ウイルス) にほぼ限られる。近年、初感染時に耐性ウイルスの分離されることが増加しているが、この傾向は今後も続くと思われる。したがって、臨床分離株の各薬剤に対する薬剤感受性の累積百分率を蓄積しておくことは、今後の治療や薬剤開発等にとって重要である。今回は、1998 年から 2002 年までの臨床分離株の各薬剤に対する累積を検討する目的で研究を行った。【方法】 1998 年から 2002 年までに当院に来院した新規感染患者 136 名の plasma、PBMC から MAGIC5 を用いてウイルス分離を行った。さらに薬剤感受性を調べるため、この細胞を用いてウイルス感染価をあわせ、核酸系逆転写阻害薬では AZT、3TC、d4T、ABC、非核酸系逆転写酵素阻害薬では NVP、EFV、プロテアーゼ阻害薬では RTV、SQV、NFV、APV、IDV、LPV を添加後の IC50 を求めた。また NL 432 による IC50 値と比較し、耐性度を求めた。【結果】 各薬剤の耐性度の分布は以下の通りであった。AZT 0.12 から 9.39 倍、3TC 0.1 から 76.9 倍、d4T 0.1 から 14.4 倍、ABC 0.04 から 20.6 倍、NVP 0.06 から 128 倍、EFV 0.13 から 16 倍、RTV 0.06 から 16.8 倍、SQV 0.034 から 15.4 倍、NFV 0.01 から 188.6 倍、IDV 0.02 から 22.8 倍、APV 0.03 から 10 倍、LPV 0.034 から 13.2 倍であった。また 4 倍以上を示す検体の出現頻度は、AZT 8%、3TC 8%、d4T 5%、ABC 5%、NVP 5%、EFV 4%、RTV 4%、SQV 14%、NFV 20%、IDV 9%、APV 7%、LPV 8% であった。【考察】 新規感染者の臨床分離株における累積百分率で耐性に傾いていた薬剤は、その当時の薬剤使用量に依存していた。今後も累積百分率の動向は重要である。

088

未治療患者由来プロテアーゼ阻害剤耐性 HIV-1 の増殖能解析

伊部史朗¹、澤木 香¹、森下高行²、佐藤克彦²、金田次弘¹
(¹国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター、²愛知県衛生研究所微生物部)

【目的】 未治療患者由来プロテアーゼ (PR) 阻害剤耐性 HIV-1 の gag-pol 遺伝子を有する組換えウイルスを発現させ、薬剤存在下及び非存在下における増殖能を野生型 HIV-1 と比較した。【方法】 HXB2 感染性クローンの PR 領域に薬剤耐性主要変異である M46I 変異、又は、L90M 変異を導入した感染性クローン (HXB2_{M46I}、HXB2_{L90M}) を作成した。また、未治療患者由来 PR 阻害剤耐性 HIV-1 (M46I 保有型と L90M 保有型の 2 種) の gag-pol 遺伝子領域約 3,700bp を RT-PCR によって増幅し、gag p17 のコドン 1 からインテグレースのコドン 57 までをコードした領域を HXB2 感染性クローンの対応する領域と入れ換えた組換え感染性クローンを作成した (HXB2/TN1_{M46I}、HXB2/TN2_{L90M})。発現させたそれぞれの薬剤耐性ウイルスを野生型の親株である HXB2 と、薬剤存在下 (インジナビル、又は、サキナビル)、及び、薬剤非存在下で共培養した。ウイルス増殖能の優劣は、等感染価の 2 種のウイルスを MT4 細胞に感染させ、継代毎の培養上清中のウイルス存在比を決定し評価した。HXB2 感染性クローンは、熊本大学医学部 満屋裕明教授より供与を受けた。【結果】 HXB2_{M46I}、HXB2_{L90M} の両ウイルスは共に、薬剤存在下では 2 継代目の早期に 80% 以上を占め、HXB2 よりも優れた増殖能を示した。しかし、薬剤非存在下では反対に、8-10 継代目に 0-20% までに減少し、増殖能は HXB2 よりも劣っていた。一方、HXB2/TN1_{M46I}、HXB2/TN2_{L90M} の両ウイルスは共に、薬剤存在下で 2 継代目の早期に 90% 以上を占め、HXB2 よりも優れた増殖能を示した。さらに、薬剤非存在下でも、8 継代目に 90% 以上を占め、HXB2 よりも高い増殖能を示した。【結論】 PR 阻害剤耐性を付与する主要アミノ酸変異である M46I や L90M 変異は、薬剤非存在下におけるウイルス増殖能を低下させる変異であるが、未治療患者由来 PR 阻害剤耐性 HIV-1 の gag-pol 遺伝子内には、その低下した増殖能を補完する変異が存在することが示唆された。

遊佐敬介、前田洋助、原田信志

(熊本大学大学院・医学薬学研究部・感染防御学分野)

HIV-1 のプロテアーゼ阻害剤耐性獲得のメカニズムは、主として薬剤の標的分子であるプロテアーゼにアミノ酸置換が蓄積し、薬剤による阻害効果が低下することによっておこる。この現象を解析するために、*in vitro* で耐性ウイルスの誘導がおこなわれてきたが、ここで選択されてくる変異は、必ずしも治療途上で観察される変異と一致しない。その理由として、(1) *in vitro* では、ウイルスプールサイズが *in vivo* に比べて極端に小さい、(2) 薬剤による淘汰圧が強く複製能のよいもののみを絞り込んでしまいがちである、(3) 均質のウイルスプールから耐性ウイルス選択をはじめのため選択の幅が制限される、などがあげられる。

こうした *in vitro* におけるシステムを改善するために、治療途上の臨床分離 HIV-1 のプロテアーゼを組み込んだ HIV-1 ライブラリーを作製し、*in vitro* でその後の治療の結果出現する耐性関連変異を予測した。耐性変異が確認された感染者の HIV-1 プロテアーゼを PCR で増幅後、pNL4-3 に組み込み、HIV-1 ライブラリーを作製した。このライブラリー DNA をもちいて感染性ウイルスを調製し、プロテアーゼ阻害剤存在下で培養した。その結果 13V, 20K/M, 30D/N, 33L/I, 63P, 90L/M を含むウイルスライブラリーでは、その後の治療に伴い出現した変異パターンと一致したが、13V, 30N, 62V, 63P, 64V, 74A, 88N/D を含んだウイルスライブラリーでは、その後の治療でみられた耐性変異パターンを得ることはできなかった。以上から一部の患者では、感染者由来 HIV-1 ライブラリーを用いて、その後の耐性関連変異を *in vitro* で予測することが可能であると考えられる。

本研究は Robert Shafer (Stanford University) との共同研究である。

澤木 香、伊部史朗、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)

【背景と目的】プロテアーゼ阻害剤耐性ウイルスを保有した未治療患者 4 症例について、経過観察中に耐性ウイルスの消長を検索したところ、いずれの症例においても野生型ウイルスの主要準種化は見られず、耐性ウイルスのみが検出された。未治療患者において継続的に検出された薬剤耐性ウイルスは、薬剤なしの条件下でも、野生型に匹敵する増殖能を有している可能性がある。まず、gag 遺伝子領域に着目し、未治療患者由来薬剤耐性 HIV-1 に共通に見出されるアミノ酸変異箇所が存在するかどうかを調べた。

【方法】対象は、未治療患者由来薬剤耐性ウイルス 7 例 (M46I 変異 4 例、L90M 変異 1 例、K103N 変異 2 例) とした。アミノ酸変異の検出は、血漿から抽出・精製した RNA を用いて、gag p17 のコドン 1 からインテグレースのコドン 57 までを含む領域 (約 3700bp) を RT-nested PCR にて増幅した。増幅産物の塩基配列をダイレクトシーケンス法にて決定した後、アミノ酸配列に変換して解析した。薬剤耐性ウイルスに特異的なアミノ酸変異箇所であるかどうかは、未治療患者由来野生型 HIV-1 11 例を対照として、Fischer's exact test を用いた有意差検定にて判定した。

【結果と考察】Gag 遺伝子領域のアミノ酸配列を解析した結果、プロテアーゼ阻害剤耐性 HIV-1 5 例には共通したアミノ酸変異箇所が 14 箇所見出された。そのうち統計学的有意差を示したものは、9 箇所であった。逆転写酵素阻害剤耐性 HIV-1 2 例では、共通に見出されるアミノ酸変異箇所が 34 箇所あり、そのうち統計学的有意差を示したものは、13 箇所であった。プロテアーゼ阻害剤耐性 HIV-1 5 例と逆転写酵素阻害剤耐性 HIV-1 2 例の計 7 例で共通に見出されるアミノ酸変異箇所は 7 箇所であり、そのうち統計学的有意差を示したものは、3 箇所であった。未治療患者由来薬剤耐性 HIV-1 に共通に検出されたアミノ酸変異の中には、薬剤非存在下での増殖維持に機能している変異がある可能性が示唆された。

091 未治療 HIV-1 感染者に検出された V108I 変異の NVP 耐性獲得に対する影響

森 治代、小島洋子、川畑拓也、大竹 徹
(大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課)

【目的】近年、新規 HIV-1 感染者への薬剤耐性ウイルスの伝播が問題となっている。しかしながら、検出される一次変異の中には polymorphism と思われるものも多く、それらが治療効果に与える影響についてはほとんど明らかにされていない。そこで今回、感染後かなりの期間が経過していると推測される未治療感染者において検出された、polymorphism と思われる V108I の変異が、Nevirapine (NVP) 耐性獲得におよぼす影響について検討した。

【方法】治療歴のない HIV-1 感染者から分離された、RT 領域の 108 番目アミノ酸に野生型の V と耐性型の I が混在するウイルス株 (0-141) を用いて、*in vitro* において NVP 耐性株を作製した。得られた NVP 耐性株の RT 領域を RT-PCR により増幅し、クローニング・シークエンスによる解析を行った。

【結果】0-141 を健常人由来の末梢血単核球に感染させ、培養液中の NVP 濃度を徐々に上げながら培養した。培養上清中のウイルスについて経時的に genotype 検査を実施したところ、培養 4 週間目のウイルスに NVP 耐性に関連するアミノ酸変異である V106A が検出された。そこで、その NVP 耐性ウイルスをクローニングし、シークエンス解析を行ったところ、V106A の変異を持つクローンはすべて 108 番目に I ではなく V を有していた。これらの結果から、polymorphism として存在する V108I 変異は、他の NVP 耐性関連変異の誘導には影響を与えないことが示唆された。

【考察】RT 領域における V108I の変異は未治療感染者においてしばしば観察されるが、その多くは polymorphism であると思われ、非核酸系 RT 阻害剤による治療効果に影響をあたえるものではないと考えられた。しかしながら、それらの変異が耐性ウイルス由来である可能性も残されていることから、治療を開始する際にはより注意深いモニタリングが必要であると考ええる。

092 臨床応用に向けたコンピュータによるエイズ治療薬の適性予測

太田雅美¹、簾 貴士²、大出裕高¹、畑 晶之³、佐藤武幸⁴、
横幕能行⁴、布施 晃⁵、杉浦 亙⁶、星野忠次³
(¹千葉大学大学院医学薬学府、²千葉大学薬学部、³千葉大学大学院薬学研究院、⁴千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部、⁵国立感染症研究所血液安全性研究部、⁶国立感染症研究所エイズ研究センター)

【目的】現在のエイズ治療における問題の一つに、薬物選択が一般的な経験則に基づいたもので、薬剤耐性により治療が無効になると薬剤変更を繰り返さねばならず、使用可能な薬剤の種類が限られてしまうことがある。本研究では、多様な変異 HIV 株に特異的に有効な治療薬をコンピュータシミュレーションにより予測することで、HIV 感染患者の治療効率化を目指す。

【方法】プロテアーゼ阻害剤と、HIV-1 プロテアーゼの複合体構造分子モデルを構築し、生体内条件を再現したプログラム中でエネルギー安定性を評価した。その結果を各薬剤の作用強度とし、各変異株に対し最も有効であると考えられる薬剤を決定した。研究に用いた 8 種のプロテアーゼ阻害剤はロピナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、サキナビル、リトナビル、インジナビル、アタザナビル、プロトン化インジナビルである。シミュレーション計算には、分子動力学計算プログラム AMBER8.0 を用い、X 線解析による結晶構造を構造モデルとして使用した。シミュレーション結果より、クーロン力、van del Waals 力、疎水相互作用、 π - π 相互作用の値を使用してエネルギー安定性の評価を行った。エネルギー値算出プログラムは独自に開発したものである。

【成績】各薬剤において wild type 型との複合体のエネルギー値を基準値とし、変異型の場合のエネルギー値を比較して、それぞれの薬剤が様々な変異株に対しどのような作用強度を示すかを評価した。その結果、エネルギー値の大小から見た薬剤の順位と、実験値の作用強度順位とがほぼ一致した。

【結論】本研究で用いるエネルギー評価プログラムは有用であり、本研究結果を臨床に適用することは可能であると考えられる。現在はエネルギー評価プログラムの開発と並行して、患者に感染した変異型 HIV のデータを用いたモデルの分子動力学計算を行っている。

093 服薬援助を行っての考察 ～薬剤師の視点から～

鈴木貴也
(静岡県立こども病院)

当院は小児科専門病院であり、受診する HIV 感染者の大部分を血友病患者が占めている。これらの HIV 感染者は現在ではすべて成人に達しているが、成人に達しても引き続き当院でのフォローを希望されるケースが多い。そのため、抗 HIV 薬の服用歴が長く、HAART 導入以前の単剤投与の時代より 10 年以上にわたり、薬剤を服用している場合がほとんどである。

このような長期の服薬患者の中には下痢やリポジトロフィー等の副作用に悩まされながらも、100% 近い服薬を守り、ウイルス量を低く保ち続けているケースがある一方、アドヒアランスを保つことができず、度重なる処方変更を余儀なくされる場合や、服薬が中断しているケースもある。

現在、当院ではおもに薬剤の処方変更時に医師の依頼を受け、薬剤師が患者に直接面接する形での服薬援助を行っている。また、定期的に院内 HIV カンファレンスを開催し、医師、歯科医師、看護師などの他職種との情報、意見の交換を行っている。今回はこの服薬援助やカンファレンスを通して感じる服薬の難しさや、患者の悩みについて薬剤師の視点から若干の考察を行う。

094 三重県立総合医療センターにおける服薬支援体制

森 尚義¹、谷口晴記²、菅原 望³、倉田みち子⁴
(¹三重県立総合医療センター薬剤部、²三重県立総合医療センター産婦人科、³三重県立総合医療センター内科、⁴三重県立総合医療センター看護部)

三重県北部に位置する当センターにおいても年々 HIV 患者は増加傾向にある。2004 年 7 月現在 9 名が外来通院中であり、そのすべてが HAART 療法を受けている。当センターでは 2003 年 10 月よりアドヒアランスの向上を目的として薬剤師による服薬支援業務を開始した。この時点で既に内服を開始していた 7 名に対し事後の支援を行い、また 1 名の新規患者への導入並びに 1 名の服薬再開に関与した。症例は少数であるが、症例検討並びに開始後効果として現れたことなど当センターにおける服薬支援の現状について報告する。また当センターにおいては、症例数が少なく院内における認知度が低いという現状があり、HIV 診療に対するチーム医療体制が確立されているとは言い難い。HIV 診療においては多角的な視点からの継続的な支援が必要である。これまでの取り組みを振り返り、HIV 診療における中小病院の問題点についても考察する。

大石 優¹、池谷 健²(¹藤枝市立総合病院 薬局、²藤枝市立総合病院 小児科)

当院では本年7月までに13人に抗HIV薬の処方を行っており、うち中断中の2人(急性レトロウイルス症候群による短期服薬1人、服薬勧奨基準外の感染者において本人の強い希望により内服開始したものの副作用で中止1人)、帰国1人、死亡1人を除いた9人の患者・感染者に現在も投薬を続けている。この13人について服薬確認を行い、服薬状況を把握してきたと考えるので報告する。医師、看護師、薬剤師、臨床心理士で構成するHIVワーキングチームで主観的に判定した服薬者の治療服薬に対する姿勢別に見ると、服薬の自己申告に対する信頼度は、治療・服薬に積極的と判定した6人において高く、直近の治療期間6ヶ月の平均HIV-RNA値も1人を除いて50コピー以下を保っていた。外国人2人を含む3人の女性がこのグループに属している。消極的と判定された2人は、短期服薬がせいっぱいと見え6ヶ月間で服薬終了とした急性症候群の1人と、悪性リンパ腫が頭蓋内転移して死亡した1人であった。5人が積極性に変動ありと見られ、うち2人は初期消極的であったものの現在は積極的になったと考えられ、50コピー以下を保っている。この2人については今後も注目して行く。残る3人について、モチベーションを高めるようにチームの各メンバーが関心を表明し、服薬者が自身の健康により多くの関心を払うように変容を促している。怠業の危険な兆候は、受診日の変更や遅刻などの受診の規則性の低下、様々な理由でのチームへの接触の回避であり、こうした兆候が見られる場合には逆に時間外にずれ込んででも積極的に関わることが大切である。他院で服薬を開始し転院してきた4人の中で、治療に積極姿勢が見られウィルス量も検出感度以下を保持している人は家族の転居による1人のみで、服薬アドヒアランスの改善を目的に紹介された1人を除いても、残る2人において変動群で積極性はいまだ出ていない。

永井聡子¹、吉野宗宏¹、織田幸子²、多和昭雄³、上平朝子⁴、
白阪琢磨⁴(¹独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科、²独立行政法人国立病院機構大阪医療センター看護部、³独立行政法人国立病院機構大阪医療センター小児科、⁴独立行政法人国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科)

【目的】当院では、平成9年よりHIV感染症患者に服薬支援を行ってきた。現在(平成16年度)まで服薬支援を行った患者は400人を越えている。今回、HIV感染症の小児に対し服薬支援を経験したので報告する。【症例】HAART導入時(3歳):HIV-RNA量 1.5×10^6 copies/ml、CD4値 $66/\text{mm}^3$ (7.7%)、AZTシロップ/3TCシロップ/NFVパウダー(研究班未承認薬)1ヶ月後:HIV-RNA量 1.5×10^3 copies/ml、CD4値 $160/\text{mm}^3$ (11.7%)【結果】1ヶ月後にHIV-RNA量は3log減少し、CD4値は約100の上昇を認めた。初期に見られた副作用症状も認められなかった。初回NFVパウダー内服は、量と味の問題から服薬が困難であった。母親と相談の上NFVの錠剤粉砕を試みた。しかし、味の問題は回避できず、味覚の強い食物と攪拌することによって、今回は、服薬の成功を収めた。我々薬剤師は、抗HIV薬開始前より、生活習慣・親子関係・好物等を傾聴し、服薬シュミレーションを行った。両親には、服薬継続の重要性を繰り返し説明した。本人には、味覚の異なる補助ゼリー等飽きのこない服薬方法の提示をおこなった。スタッフとは、従来から開催している外来カンファレンスに加え、主治医・小児科医・看護師・薬剤師からなるチームを形成して、情報交換をおこなっている。【考察】日本では、母子感染症例が少なく、HAARTに関する情報も少ない。本例も当院でHAARTを導入した最初の小児例であった。小児アドヒアランスの確保は、両親の理解と援助が必要であり、抗HIV薬の開発も未確定であるため薬剤の形状や味の工夫など、薬剤師の関わりが重要と考える。今後、就学や告知を含め成長過程に伴い困難な問題に直面することが予想される。院内の連携を継続し、さらに各施設間での情報交換も必要と考える。

097

題名：当センターにおける服薬状況と療養継続支援の検討

福山由美、山田由紀、武田謙治、中野恵美子、大金美和、
池田和子、島田 恵、岡 慎一、木村 哲
(国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

目的：当センターにおける療養継続支援の成果について検討するために、HIV/AIDS 患者の服薬状況を調査した。

対象・方法：1999年1月～2001年12月までの新規受診患者421名のうち、当センターで初回抗HIV療法を開始した患者104名(STI導入20名、転院・帰国16名、死亡5名を除く)を対象とし、治療開始から2003年12月末までの服薬状況を診療録より調査した。

結果：対象者104名は、男性94名、平均年齢37.5±10.9、MSM79名で、追跡期間(中央値)は、36ヶ月(range21-57)であった。3年間で初診時AIDS患者は増加、治療開始CD4数は減少し、治療開始までの期間は短縮していた。また、服薬開始した104名中99名は服薬を継続中で、56名は初回の組み合わせから変更していた(表1)。

治療効果(検出限界以下:UD率)は以下の通りであった(表2)。

調査期間中、5名が受診しない事によって服薬を一時中断したが、その後4名は受診・服薬を再開してUDとなった。4名中2名は、受診再開後に地域スタッフと連携し、支援体制を強化していた。考察：今後さらに長期の服薬状況を確認しながら、これまでの療養継続支援を続ける必要がある。

項目	治療開始	追跡期間	追跡期間	追跡期間	追跡期間
性別	男性	94名	女性	10名	合計
年齢	平均	37.5	範囲	21-57	中央値
職業	学生	10	会社員	10	無職
転院	転院	16	帰国	16	死亡
MSM	MSM	79	その他	25	合計
CD4	初診時	350	治療開始時	300	追跡期間末
治療開始までの期間	中央値	36	範囲	21-57	中央値
服薬開始	服薬開始	104	継続中	99	中断
変更	変更	56	継続	56	合計

098

医療連携による HIV/AIDS 患者の療養継続支援の検討：その1 エイズ治療・研究開発センター新規受診患者の受診経路と転帰

武田謙治、渡辺 恵、池田和子、大金美和、福山由美、山田由紀、
中野恵美子、岡 慎一、木村 哲
(国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

【目的】エイズ治療・研究開発センター(ACC)新規受診患者の受診経路と転帰を調査し、HIV/AIDS患者の受診先の選択肢拡大について検討する。【方法】1999年1月から2004年6月までのACC新規受診患者951名を対象に、居住地、紹介目的、紹介元、転帰、転院までの期間などの項目を診療録より調査した。【結果】居住地は首都圏が最も多く808名(85%)であった。紹介目的には、治療検診16名(2%)、セカンドオピニオン92名(10%)が含まれており、セカンドオピニオンは2002年から増加に転じていた。検診、セカンドオピニオンを除くと、紹介元では、一般病院・診療所が最も多く296名(35%)で、拠点病院260名(30%)であった。首都圏の拠点病院と一般病院からの紹介数は増加傾向にあったが、地方一般病院からの紹介数は2001年以後減少していた。紹介数が多かった施設は、いずれも首都圏のA総合病院28名、Bクリニック22名、C拠点病院14名であった。転帰では、577名(69%)がACC外来受診であったが、ブロック拠点病院および首都圏拠点病院への転院は増加傾向にあり、首都圏では一般病院への転院も少数みられた。初診から転院までの期間は、46名(65%)が6ヶ月以内であった。【考察】ACCの医療連携は首都圏中心であり、特に首都圏拠点病院への6ヶ月以内の転院が増加し、連携実績のある病院との機能分化は進んでいると考えられた。患者の受診先選択のニーズに対応するためには、連携する拠点病院の拡大に加え、一般病院・診療所との連携も必要である。首都圏では一般病院が紹介元として増加していることから、今後ACCからの患者の受診先として一般病院も選択できる可能性があると考えられる。本研究は、平成16年度厚生労働科学研究補助金【HIV感染症の医療体制の整備に関する研究】(主任研究者 木村哲)の一環として実施した。

一般演題
I
9日

中村直子¹、堀場昌英¹、木村 哲²、岡 慎一²、照屋勝治²、
島田 恵²、池田和子²

(¹独立行政法人 国立病院機構 東埼玉病院、²国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

【目的】拠点病院としての役割強化を目的に、H16年6月にエイズ治療・研究開発センター（以下ACC）企画による3日間の（出張）研修が行われた。研修後のアンケートやその後の活動を考察し、研修効果を評価する。【方法】HIV診療・看護に必要な6つの講義後、研修参加者に無記名回答選択式のアンケートを実施した。研修前後での院内外の連携について比較した。【結果】1.研修参加者：総計276名（院内228名、院外48名）。全日参加者42名。院内参加者内訳：看護師70.6%、医師9.2%、その他医療職13.6%、看護学生等7%。2.アンケート回収236枚（85.2%）3.難易度、理解度：『多剤併用療法』『カリニ肺炎/日和見感染症』『検査データの読み方』の講義では半数以上が「難しい」と回答した。理解度を「50—80%」または「80%以上」と回答したのは6割にとどまった。4.研修スタイル：出張研修を今後も望むかという問いに、96.6%が「非常にそう思う」または「そう思う」と回答した。5.自由記載欄：「怖いや嫌だという気持ちがなくなった」「チームアプローチの大切さを学んだ」「拠点病院で働いているという意識が高まった」という意見がよせられた。6.研修後の変化：診療担当医と担当看護師を施設内外に明示できた。HIV担当者を通してACCに対応困難症例の相談や紹介を行った。【考察】1.参加者には日常的にHIV診療に携わることのない看護師が多く、講義の中で使われる医学用語に馴染みがないために、難易度が高い講義では理解度が低かった。2.しかし参加者にとってはHIVに関して最新の治療や看護を学ぶ機会となり、拠点病院としての認識を高めるとともに、HIV診療の戦力となる人材を広げる事ができた。3.近隣の保健所や病院からの参加があり連携が強まった。また、ACCと当院との繋がりができ、紹介や相談がしやすくなった。

島田 恵、武田謙治、福山由美、山田由紀、大金美和、池田和子、
岡 慎一、木村 哲

(国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

【背景】HIV/AIDS患者の受診先の選択肢拡大に対する要望を受け、平成14年度から「HIV/AIDS病診連携モデル事業」として、協力開業医（協力医）との連携を推進してきた。

【目的】モデル事業から、連携推進に必要な条件を検討する。

【対象・方法】平成15年4月～平成16年7月までにモデル事業に参加した患者、協力医を対象に、連携に関する期待や懸念、および診療録記載の治療経過について、協力医受診前後の比較を行った。

【結果】現在、4名の連携が進行中である（表参照）。患者の期待には、受診利便性やプライバシー保護の向上が、また懸念には、プライバシーへの配慮、感染予防対策、診療に対する信頼性があげられ、協力医も同様の懸念をあげた。初診後、患者は受診継続を希望した。Bでは協力医から検査項目について相談があり、Cからは協力医の処方不慣れに対する不安が述べられた。A、Cでは、専門医への受診も適切に行われた。

【考察】連携初期の経過は良好であったが、今後は患者、協力医双方に対する支援を専門病院側が継続することが必須と考えられた。この事業は、平成16年度厚生労働科学研究補助金「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」（主任研究者 木村哲）の一環として実施した。

	患者	協力医	患者	協力医
連携が継続中	2014年度 10名	2014年度 10名	2015年度 10名	2015年度 10名
1. 初診後継続中（患者）	10名（100%）	10名（100%）	10名（100%）	10名（100%）
2. 受診中止（患者）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
3. 受診中止（協力医）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
4. 受診中止（両者）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
5. 受診中止（その他）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
6. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
7. 受診中止（その他）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
8. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
9. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
10. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
11. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
12. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
13. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
14. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
15. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
16. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
17. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
18. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
19. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
20. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
21. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
22. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
23. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
24. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
25. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
26. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
27. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
28. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
29. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）
30. 受診中止（不明）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）	0名（0%）

101

エイズ拠点病院体制における看護連携推進のための「施設間情報提供シート」活用の検討

菅原美花¹、大野稔子²、渡部恵子²、内山正子³、今井敦子³、
山田三枝子⁴、山下郁江⁴、奥村かおる⁵、三治治美⁵、下司有加⁶、
織田幸子⁶、河部康子⁷、古川直美⁸、城崎真弓⁸、大金美和⁸、
池田和子⁸、島田 恵⁸

(¹独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター、²北海道大学病院、
³新潟大学医歯学総合病院、⁴石川県立中央病院、⁵独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター、⁶独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター、⁷広島大学病院、⁸独立行政法人国立病院機構 九州医療センター、⁹国立国際医療センター)

【目的】一貫したケア継続のためのシステム作りを目的に、エイズ拠点病院体制における病棟連携の現状と「施設間情報提供シート」(以下、情報シート)の活用状況を調査し、内容の検討を行う。【方法】平成15年4月～平成16年3月までの病棟連携の現状、情報シートの活用状況について全国のエイズ拠点病院で、HIV/AIDS患者の看護に携わる看護師にアンケート調査を行い、その結果を元にACC/ブロック拠点病院連絡会議で情報シート内容の検討を行った。【結果】期間中に情報シートを使用した連携は、紹介27件、受け入れ23件の計50件であった。情報シートについては「プライバシーを確保しつつスムーズに伝達され、すばい施設間の連携ができた」「患者の全体像が読み取り、看護に生かすことができた」との意見が聞かれ、使用したほとんどの看護師が、また使用したいと答えていた。しかし、「返信用の用紙がほしい」「電子カルテ化や病院指定の書式しか使えない」「項目が多すぎて、流れがバラバラ」「記入方法がわからなかった」との改善点もあげられた。又、43施設では期間中病棟間の連携はあったが、情報シートは使用していないと回答した。その理由は「専任の看護師がいなくて情報シート活用の体制がない」ことであった。【考察】対応経験が少ない看護師にとっても、HIV/AIDS看護を学ぶ教材となり効率よい連携になると考えられる事からも、本情報シートは有用であると考えられる。より多くの施設で使用できるように項目の整理、返信用シートの作成を行う。今後は作成方法、使用方法について拠点病院に解説し、情報シートのより一層の普及に努め、看護連携を促進していく。

102

エイズ終末期患者に対する緩和ケア病棟でのケア経験から見出された問題点

神戸敏行、中村 朗
(総合病院国保旭中央病院内科)

【はじめに】HAARTなどによりHIV感染者の予後は著しく改善されたが、一方では改善の見込みなく終末期を迎える人もいる。当院の緩和ケア病棟は1999年に承認され、今までに2名のHIV感染者が利用した。HAART時代におけるエイズ終末期ケアの経験と、見出された問題点を検討する。【症例1】2003年に入院。自宅から遠い拠点病院で1995年から治療を受けてきた。しかしHIVは耐性化しコントロール不能で、合併症のため日常生活に支障をきたし始めたことから、自宅に比較的近い拠点病院である当院の緩和ケア病棟での療養を希望し転院した。HAARTは入院1ヶ月前に中止。入院後のケアは日常生活の援助と両親と過ごす時間の充実が中心となった。【症例2】2004年に入院。2003年初頭にエイズの診断を受け、自宅から最も近い拠点病院でHAARTが開始されCD4値は上昇した。しかし半年後の大腿骨骨折を契機に臥床中心の入院療養が始まり、さらに肺癌を併発し衰弱が急速に進行した。服薬不能となり、入院1ヶ月前にHAARTを中止。自宅は数十km遠方であったが、受け入れ可能な施設が見つからず当院へ転院となった。入院後は癌疼痛の除去などに努めた。【考察】当院の緩和ケア病棟スタッフがエイズ患者に接することは、普段は全くない。ケアに先立ち疾患の概略を知っておくこと以外の準備はしなかったが、他のがん患者と同様のケアを行うことができた。このようにエイズ終末期のケアには特殊な対応を要さないにもかかわらず、HIVに対する理解不足や拒否感が根強いいためか、現状では利用可能な施設が限られているようだ。拠点病院については全国365施設のうち、承認された緩和ケア病棟を持つ拠点病院は24施設しかなく、地域的な偏りも大きい。今後HIV感染者の増加とともに、治療困難者やがんの合併による終末期患者の増加が予想される。終末期患者に限らず後遺症などによる要介護患者を含め、ケアを提供する場の問題は大きいと考える。

具 芳明、岡田邦彦
(佐久総合病院総合診療科)

佐久総合病院は長野県東信地方のエイズ治療拠点病院として HIV/AIDS 患者の診療を行ってきた。当院における HIV/AIDS 診療の概要を報告する。

当院では 2004 年 6 月までに計 64 名の HIV 感染者、AIDS 患者の診療を行った。うち日本人男性が 28 名 (44%)、日本人女性が 2 名 (3%)、外国人男性が 11 名 (17%)、外国人女性が 23 名 (36%) と外国人 (ほとんどがタイ国籍) が全体の半数以上を占めている。年齢別にみると男性では 30 歳代から 50 歳代、女性では 20 歳代、30 歳代にピークがみられる。感染経路としては異性間性的接触によるものが 55 名 (86%) を占め、その他の感染経路によるものが合わせて 4 名 (6%)、不明が 5 名 (8%) となっている。初診時に AIDS を発症していたケースは 38 名 (59%) であり、AIDS を発症して受診するケースが多い。全 64 名のうち、現在も継続して受診しているのは 30 名 (46%) であり、母国へ帰国したのが 18 名 (28%)、死亡 8 名 (13%)、不明 7 名 (11%) である。継続受診しているケースのうち 21 名 (70%) が HAART 施行中であり、HARRT 導入予定のケースを加えると 80% 以上が HAART の適応となる状況である。

2000 年以降、外国人の受診者が減少し日本人男性が増加しつつある。それに伴い、帰国支援を中心とした活動から、継続受診・服薬支援へと変化してきている。そのため、新規患者数は微増程度であるものの、フォローする患者数は急速に増加してきている。

今後、新規患者数が増加してくる可能性が考えられ、その対応のためには多職種によるチーム医療の推進とスタッフの育成が重要である。地域と連携しての予防活動も重要であり、そのターゲットとして若い世代のみならず中年男性を加える必要がある。

当日は 2004 年 7 月以降の状況も加えて報告する予定である。

吉野宗宏¹、永井聡子¹、栗原 健²、織田幸子³、白阪琢磨⁴

(¹独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科、²独立行政法人 国立病院機構 宇多野病院 薬剤科、³独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 看護部、⁴独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 免疫感染症科)

【はじめに】当院では、平成 16 年 6 月 30 日現在、抗 HIV 薬外来投薬患者 276 名中 197 名 (71%) を対象に、院外処方箋を発行している。今回、院外処方箋発行に至るまでの経緯並びに現状と問題点について検討したので報告する。【経過】厚生労働省の指導のもと、平成 10 年 4 月より全患者を対象に院外処方箋の全面発行を実施したが、抗 HIV 薬の院外処方箋発行は患者プライバシーの問題、薬剤備蓄の問題等様々な理由により見送られていた。平成 13 年 10 月、医薬品購入費削減の方針により、抗 HIV 薬の院外処方箋発行について検討を開始。大阪府薬剤師会と協議を行い、応需薬局リストの作成、薬剤師会での薬剤の備蓄を準備、平成 13 年 12 月に応需薬局に対する説明会を実施し、平成 14 年 1 月より院外処方箋発行について患者への説明を開始した。患者に対しては、院外処方箋について個別に説明を行い、同意が得られれば受け取り希望薬局に連絡、薬剤の在庫を確認。更正医療等保険関係の手続を MSW に連絡し確認。次回若しくは次々回の外来受診日より院外処方箋の発行が行えるようシステムを構築した。【結果・考察】院外処方箋発行後、大きなトラブルはなく、一部の患者に対して行ったアンケート調査でも問題のない結果が得られた。各医療機関における抗 HIV 薬の院外処方箋発行は低率である。その理由として、プライバシーの問題や在庫確保等の問題が考えられる。プライバシー等の問題は、HIV に限らず、他の疾患でも同様である。院外薬局との連携を取り、お互いの理解を深めることで解決出来る問題である。院外処方箋の本来の目的は、患者が「かかりつけ薬局」を定め、医薬品の適正化に取り組むことにある。今後も勉強会・連絡会を開催する等、院外薬局との連携(薬業連携)を深め、患者が安心して薬を受け取ることが出来る体制を確立していきたいと考える。

野毛一郎、吉田康秀
(沼津市立病院薬剤部)

【はじめに】HIV 感染症患者が増加している中、拠点病院での治療患者数も増加している。しかし、当院を含め感染症専門外来のない施設では呼吸器科医師等が担当医師として対応するだけでなく、研修医も診療に当たっている現状がある。このような状況で、HIV 治療の重要な役割を果たす薬物治療に薬剤師が積極的に参加し、薬剤選択への関与・処方支援を行っている当院の現状を報告する。【状況】最近紹介にて薬物治療の対象となる患者が増加している。また、急患あるいは転院で入院となる患者では研修医が主治医となることが多く、諸手続き完了後に HIV に関わる薬物治療を開始するが、研修医には薬剤の種類や使用法が十分に理解できていない。薬剤師は初回治療開始までに面談し、アセスメントシート作成後にスムーズな薬物療法が施行されるよう薬剤選択・処方支援を行っている。チーム医療での治療を実施する中、研修医も加えた支援体制を実践している。【結果】HIV 担当医師の外来診察時、必ず薬剤師へと処方支援の依頼があり、研修医の場合も担当医の指導のもと、薬剤師へと連絡が入る体制が確立できた。また、薬剤師が薬剤供給も含め処方設計に関与することで、初回治療がスムーズに実施できるようになった。更に薬剤の必要性や服用の注意等を患者へと数回に分けて情報提供することで、抵抗なく薬物治療が開始された。【まとめ】今後も患者数の増加に伴い拠点病院での治療症例は増加していくと思われる。しかし、HIV 治療は新しい情報や新薬導入により変化著しい分野であり、医師だけでは薬物治療における詳細な情報を入手しにくいいため、薬剤師による支援は必須であると考え。また、専門性を持った薬剤師が育成されていくことで薬剤情報の収集・提供は基より処方支援にも貢献できると思われる。薬剤師の HIV 医療チームへの積極的な参加が、初回治療時に大きな影響を及ぼしている。

紅林洋子¹、土居泰子¹、鈴木貴也¹、山崎あけみ²、塚本道子¹、
松浦芳子¹、加藤光剛¹、奈良妙美¹、西尾信博¹、高嶋能文¹、
堀越泰雄¹、三間屋純一¹

¹静岡県立子ども病院・院内エイズ臨床カンファレンスチーム、
²静岡県立総合病院臨床検査科

【目的】HIV 医療に関わる中で、我々は患者さんの死という別離を体験することがある。こうした別離の体験は、生死に向き合う機会の多い医療スタッフの心にさえ、様々な感情反応を引き起こす。しかし多くのスタッフは、多忙な臨床に没頭することでそれらの感情体験を否認し、そして気付かない間に疲弊していく。今回我々は、院内に包括医療チームが発足して以来初めての「患者さん（以下 X 氏）の死」を体験した。そこで、チームとして何らかの形でこの体験を共有したいと考え、1) X 氏を偲ぶ、2) 自分たちに残る X 氏への思いを整理する、3) 包括医療チームとしての X 氏への関わりを振り返る、ことに取り組んだ。【方法】X 氏と関わりのあった医療スタッフを中心に、約 1 時間のグループワーク「X 氏を語る会」を実施。【結果】グループワークの中では、個々のスタッフが苛まれていた無力感や不全感、悔やみの気持ちが明らかにされた。また、関わりの長いスタッフからは、X 氏の病者としての側面以外の生き生きとした日常のエピソードや、若い日の思い出などが語られ、スタッフの中に固定されていた「気の毒な」X 氏像が、多面的で豊かな像へと変化した。さらに、X 氏が遺してくれた宿題として「地域の医療機関、保健福祉機関との連携」についても意見が交わされ、チームの今後の検討課題となった。【考察】「語る会」の試みにより、スタッフに対してモーニングワークの機会が与えられ、チームとしての喪失体験の共有と意味付けが可能となった。また、スタッフの X 氏への理解もより深まった。これは、スタッフのメンタルケアと同時に、X 氏への弔いの機会にもなったと思われる。今後我々が、X 氏から遺された宿題に取り組むことそのものが、X 氏が生きた証となるのではないだろうか。

若生治友¹、上平朝子²、古金秀樹¹、織田幸子³、照屋勝治⁴、
安尾利彦¹、白阪琢磨²

(¹国立病院機構大阪医療センター臨床研究部、財団法人エイズ予防財団、²国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科、³国立病院機構大阪医療センター看護部、⁴国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター)

【目的】HIV 感染症患者に良質な医療を提供するため、近畿のエイズ診療拠点病院(以下、拠点病院)の HIV 医療体制に対する各職種の評価と問題点を検討する。【方法】拠点病院 42 施設の HIV 診療担当の医師・看護師・薬剤師・カウンセラー・MSW 計 107 名に調査票を郵送し記名回収した。院内や院外との連携、診療機能・受入れ体制などに関する 5 段階評価を求めた。またエイズ治療・研究開発センター(以下 ACC)が全国拠点病院 HIV 診療担当医に対して実施した web アンケートの近畿分について解析した。【結果】2004 年 3 月 31 日現在、医師 38 名、他職種 53 名の計 91 名から調査票回答が得られた(回収率 85%)。web アンケートは回収率 67.4% (29/43 施設)であった。HIV 担当看護師・薬剤師がいる施設は 4 割強、カウンセラー・MSW では 2 割強の施設で確保されていたが多くの派遣や非常勤であった。外科、消化器科、整形外科との院内連携への他職種評価が、医師に比べ低く、院外連携では ACC よりも当院との連携が取れていない。「長期的療養介護の必要な患者のケア」は医師・他職種とも評価が低かった。約 4 割の施設で HIV 抗体検査の実施状況が不十分もしくは結果を把握していなかった。【考察】近畿ブロックは新規 HIV 感染者の増加が指摘され、患者が一部施設に集中し患者不在施設との医療格差拡大が危惧される。拠点病院として担うべき役割・機能を施設毎に検討する必要がある。近畿ブロックが首都圏から離れており、ACC との連携がとりにくいことが推測され、今後、当院が近畿ブロック、さらには西日本全体の HIV 医療体制をいかに整備・充実させるかが課題となると思われる。感染の早期発見と適切な治療アクセスのため、必要時の HIV 抗体検査実施と結果把握の徹底が必要と考えられた。なお本研究は厚生労働科研 HIV 医療体制の整備に関する研究の一環で行った。

山川朋子¹、木村和子¹、辻 典子²、上田幹夫²

(¹金沢大学大学院自然科学研究科、²石川県立中央病院血液免疫内科)

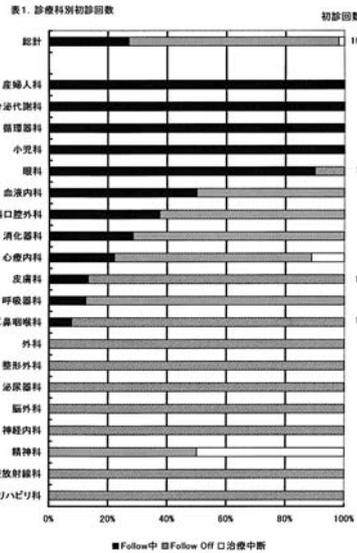
【目的】医療機関での HIV 検査実施状況及び検査時の初期対応の実態を調査することにより HIV 検査体制の整備や HIV 検査の一層の普及に寄与すること。【方法】2004 年 2 月に石川県内の開業医及び病院長 804 名に対しアンケートを郵送法で実施した。【結果】有効回答率 65.8% (529/804)。うち 36.7% (194/529) で HIV 検査を実施 (HIV 検査希望の検査は 192 施設で実施)。検査件数合計は平均 13,884 件/年(平成 13 年—平成 15 年)。平成 15 年実施件数の内訳で明らかなのは、検査希望者の検査 265 件、出産前検査 5,963 件、術前検査 343 件。検査前の説明・確認は 75.0% (144/192) で行われており、20.8% (40/192) で未実施。検査後の説明指導は 64.1% (123/192) で行われており、30.7% (59/192) で未実施。13.0% (25/192) の施設では検査前後共に未実施。説明の実施方法でパンフレット使用施設は、検査前 15.3% (22/192)、検査後 12.2% (15/192) に過ぎなかった。出産前検査を行っている 41 施設のうち 1 施設ではインフォームドコンセントが得られておらず、22 施設では口頭のみでインフォームドコンセントを得ていた。術前検査では、22 施設のうち 9 施設では口頭のみで得ていた。【考察】検査希望者の検査、出産前検査及び術前検査において医療機関での HIV 検査はすでに重要な役割を果たしていることが明らかとなった。保健所・保健福祉センターと共に、一般病院や診療所が受検機会拡大の役割を担っており受検者に対する対応の充実の必要性が明らかとなった。【謝辞】アンケートにご協力下さいました石川県医師会に深謝致します。この研究は「厚生労働科学研究補助金エイズ対策研究事業、HIV 感染症の医療体制に関する研究」北陸ブロック分担研究者の協力研究として行った。

地域病院での HIV に関するすべての医療の提供を目指して一院内各診療科との診療連携の実践—

池谷 健¹、大石 優²

(¹藤枝市立総合病院 総合内科、²藤枝市立総合病院 薬局)

当院は 1996 年に県内 20 か所のエイズ診療拠点病院のひとつに指定された。しかし、今年 6 月までの静岡県内の患者・感染者累積届出数は 228 人であり、一拠点病院あたりの患者・感染者数は少ない。当院では、今後の患者・感染者の増加に対応し、院内ですべての医療を提供するための医師・スタッフを養成するため、全科の医師・パラメディカルとの診療連携を進め、HIV 診療を日常診療として定着させることを目指している。当院の 23 診療科のうち、呼吸器外科、心臓外科、形成外科を除く 20 科で HIV 陽性確認後の外来又は入院診療がなされ、種々の問題を解決してきた。各科の診療開始回数、診療状況(転帰)、受診時の HIV 診療担当医からの紹介の有無について調査した。対象は、外来診療録が揃っている 18 人で、女性は 4 人である。1 人平均 5.8 回他科を受診しており、0 回は 1 人のみ、最多は 14 回であった。担当医からの紹介のない他科受診は 4 人で計 10 回(救急外来受診 3 回含む)であった。婦人科・眼科の検診、高血圧・糖尿病の治療、口腔内の健康管理は継続性が高く、それ以外の場合は、特に外科系の受診で単発受診となることが多かった。外科系受診前後の連携を積極的に行うことが大切である。



地域病院での HIV に関するすべての医療の提供を目指して一院外の医療機関との診療連携の実状—

池谷 健¹、大石 優²

(¹藤枝市立総合病院 総合内科、²藤枝市立総合病院 薬局)

当院は 1996 年にエイズ診療拠点病院に指定され、HIV に関するすべての医療の提供を目標に診療してきた。それには院外の諸機関が提供するサービスの活用は必須であり、利用した各種の医療サービスを、診療録が揃っている 18 人(女性 4 人含む)について纏めた。HIV 陽性であるとの診断は、6 人が院内で(うち入院中診断が 5 人)、12 人が院外でなされた。保健所からの紹介の 2 人の他、転入が 6 人(県内医療機関から 4 人、県外医療機関から 2 人、紹介状持参 5 人)、県内医療機関との併診が 1 人、主たる治療抜きの臨時受診のみが 3 人であった。院外サービスをお願いした検査は、薬剤耐性検査が 6 人について感染研と国立名古屋病院に各 6 回の計 12 回、薬物血中濃度測定が 3 人について桑原班に 6 回、製薬会社 2 社に各 1 回の計 8 回である。研究班の特殊検査を東大病院にて 1 回行っている。治療は、県立こども病院と慶応病院で各 1 人ずつが抗ウイルス薬の処方を受けている他、治療中断中の人が 2 人、治療を開始していない人が 3 人、ブラジルで治療継続中が 1 人、悪性リンパ腫による死亡が 1 人であり、当院では 9 人に投薬中である。治療に院外のサービスを利用したのは、福武班からのリファブチンの提供が 1 人、スイムアップ法による人工妊娠の相談が 1 人(荻窪病院)、C 型肝炎による生体肝移植が 1 人(東大病院)であった。A ネット登録者 4 人を含め、治療法の選択について、エイズ治療研究開発センター、静岡県立こども病院、国立名古屋病院、東大病院の専門医にご指導をいただいた回数は、記録の残っているメール数が 71 通であり、電話で対応いただいた回数は多数だが記録が不十分でカウントできない。地域病院で HIV に関するすべての医療の提供を目指すには、院外の社会資源と医療資源の活用が重要であり、今後も有用な情報や医療資源をより円滑に利用できるような専門医のご迷惑を顧みず努力してゆきたい。

111

いま HIV 診療の現場で求められているものは何か？ —岡山県下エイズ拠点病院の医療提供者に対するアンケート調査の結果—

山田 治¹、三宅晴美²、高田真治³、和田秀徳²、藤原充弘⁴、
 福田俊一⁵、戸部和夫⁶、中瀬克己⁷
 (¹山口大学医学部保健学科、²川崎医科大学附属病院、³岡山済生会総合病院内科、⁴倉敷中央病院小児科、⁵独立行政法人国立病院機構岡山医療センター内科、⁶岡山大学保健環境センター、⁷岡山市保健所)

岡山県の HIV 感染者は 5 年前より明らかに増加傾向を認め、初診時 AIDS 発症者が多い。このため、その適切な診療がいま重要となっている。私共は、本県における HIV 感染症診療の現状と問題点を明らかにすべくアンケート調査を行ったので報告する。【目的】最近 5 年間の本県エイズ拠点病院における HIV 感染症患者の現状を把握し、その問題点を分析し、HIV 診療の円滑化と他職種および病院間の連携における岡山 HIV 診療ネットワークの役割の明確化を目的とした。【方法】本県下 10 エイズ拠点病院長宛に自記式アンケート用紙を郵送し、HIV 感染症診療担当者に配布・記載・回収を行った。約 10 項目より構成されるアンケートは、医師と非医師の 2 種類を作成し、医師用は 2004 年まで 5 年間の HIV 診療状況、すなわち、診療実数、入院・外来の別、初診時エイズ発症率と種類、そして診療上の問題点を身体、精神、経済、社会の各面について設問した。一方非医師に関しては、HIV 抗体検査のインフォームド・コンセント (IC) について、その担当者、所要時間、IC 文書の有無、診療上の問題点、役立つ既存資料、必要とされる資料等を設問した。【結果】アンケートの発送を 7 月中旬に終え、8 月末で回収し、その内容を職種別に整理・分析し、本県における HIV 感染症の診療状況、問題点の解析、本ネットワークの役割を分析・検討した。【考察】本県は特定の病院に患者が集中せず、比較的万遍に HIV 診療が行われている。したがって、診療意欲はあるが経験は十分とはいえない。今回の調査により、特定病院の問題と共通部分を整理し、必要とされる情報を提供することが、岡山 HIV 診療ネットワークの役割であり、この作業で今後の HIV 診療を円滑化することが明確化された。【結論】 HIV 感染者の現状把握と問題整理は、今後の診療を円滑にする上で大変重要と思われた。

112

HIV 診療サテライトクリニックの必要性と現状について

山中 晃¹、周 明志¹、大瀧 学¹、山元泰之¹、福武勝幸¹、
 鈴木祐見子²、金子 恵³
 (¹東京医科大学臨床検査医学科、²東京医科大学看護部、³クリニック)

HAART により HIV 感染症は外来でのコントロールが可能となり、高額な治療費にも免疫機能障害の身体障害者手帳の取得で対応可能となった。この 10 年で本疾患をとりまく状況が全くと言っていい程変化した一方で、増加し続ける HIV 感染者を診療する医療機関の整備・育成の対応は追いついていない。すでに拠点病院の HIV 専門医は受容可能な診察人数をこえており日々限界を感じている現状である。当院では、HIV 診療可能な医院不足の打開、HIV 診療の分担化を目的に、2003 年 10 月よりサテライトクリニックによる医療連携を始動している。現在 15 名が通院加療中で、平均年齢 36.2 歳、平均 CD4 数 529/μl (259—1028/μl)、HAART 開始前 7 名、HAART 中 8 名。転院の希望は、土曜日の受診希望、長時間の診察待ち回避、すでに知人が当院に通院、自費診療などが挙げられた。転院前の手続きは、主治医からの薬歴、アドヒアランス、免疫能の経過、日和見感染症の既往など詳細な紹介状の他にも山積している。HIV 診療の医療連携の最大のハードルは更生医療の制度自身にある。更生医療で認められる免疫機能障害の治療施設は 1 患者に対してひとつのみである。よって転院前に更生医療指定病院の変更届けが必要となる。さらに受診前までに必要な内服薬を確認し、その高額な薬剤を確保しなければならない。血液検査では CD4 数など週末の検査依頼が困難な場合もある。これらのハードルを越えるには、免疫機能障害指定医を取得し、免疫機能障害者の診療可能な施設となり、さらに更生医療機関の指定を取得しなければならない。また、個別に社会福祉課の職員と交渉し複雑な医療制度に精通しなければならない。今回、我々はサテライトクリニックでの HIV 診療の現状を具体的に提示し、今後の HIV 診療の医療連携を進める上で、解決すべき様々な問題点を整理し検討する。

北海道民の性に関するインターネット調査 (1) : 若者の性行動に関する意識について

廣岡憲造¹、間島勇三²、ランベッリ律恵²、前川 勲³、玉城英彦²、大坂英治³、大久保洋子³、吉澤弘道³

(¹旭川医科大学医学部医学科健康科学講座、²北海道大学大学院医学研究科老年保健医学分野、³WITH-HIV/AIDS との共生を目指す市民の会)

【目的】近年、性交渉を介した HIV 感染が増加しており、特に性的に活発な若者にセーフター・セックスを促す教育が必要とされている。今回、インターネットを使用し、性をめぐる価値観の調査をおこない、性・年齢による意識の相違を検討した。この検討により、年齢別の介入方法について考察した。

【対象と方法】2004年3月、インターネットモニターシステム登録者(性・年齢・居住地域により層化無作為抽出した850人)を対象としてWEB上で調査をおこなった。性感染リスクに関連する要素として、性交渉が許される年齢や交際相手のほか、出会い系サイトを介した交際、金銭の授受を介した交際についても意見を求めた。また、同棲や婚姻関係にかかわらずの出産、同性愛についても尋ねた。

【結果】モニターシステムに登録している850人中730人から有効回答が得られた。(1)年齢・婚姻関係が性交渉の制限要因にならない者は、30歳代以下に多かった。(2)出会い系サイトを介した交際については、男女ともに否定的な意見が多かった。しかし、年齢別比較では、30歳以下の女性はこのような交際を否定する理由として道徳的問題を挙げる者が少なく、犯罪に巻き込まれる危険性を挙げる者が多かった。(3)同棲、同性愛を容認する者は年齢の低い者に多かった。(4)性・年齢に関わりなく7割以上の者が、若者・大人の性モラルが乱れていると考えていた。

【考察】性をめぐる価値観は、性・年齢により多様な分布を示した。したがって、セーフター・セックスを促す教育は若者のみを対象にするのでは不十分である。教育に親子で参加したり、自分とは異なる性意識を有する年齢層と意見を交換することは、若者自身が性行動の規範を作るために役立ち、結果としてセーフター・セックスに資すると考えられる。

北海道民の性に関するインターネット調査 (2) : 性教育とジェンダータイプ

間島勇三¹、廣岡憲造²、前川 勲³、ランベッリ律恵¹、大坂英治³、大久保洋子³、吉澤弘道³、玉城英彦¹

(¹北海道大学大学院 医学研究科 老年保健医学研究室、²旭川医科大学 医学部医学科 健康科学講座、³WITH-HIV/AIDS との共生を目指す市民の会)

【目的】現在、性感染症に罹患する若者が増加しており、予防対策の一つとして性教育の充実が重要である。しかし、そのような性教育は地域住民から反対されることがあり、性・年齢などの属性ごとに性教育に対する希望の相違を検討する必要がある。本研究では、性教育への要望と社会的性であるジェンダーとの関わりについて検討した。**【対象・方法】**2004年3月、インターネットモニターシステムに登録している850人を対象としてWEB上で調査を行った。性教育に関する調査項目は「男女の身体の違い」「男女役割」「性行為」「妊娠・避妊・中絶」「性感染症」「性の被害」であり、各項目について学ぶべき時期と相手について質問した。この結果と、「ジェンダータイプ」「男女の役割に関する意見」の関連を χ^2 検定により検討した。**【結果】**850人中694人から有効な回答が得られた。(1)ジェンダータイプ別に集計を行ったところ、ジェンダータイプの違いによる性教育への希望の違いは見られなかった。(2)「男女役割に関する意見」では、育児に男性も参加すべきと回答した者は、より早期に性教育を行うことを希望しており、特に30歳以上の者にこの傾向が見られた。(3)30歳未満で、育児に男性も参加すべきと回答した者ほど、性教育を「学校」で行うべきと回答する者が多かった。これに対し、30歳以上の者では、「学校」と同様に、「親」「メディア」も等しく性教育の担い手とする回答が多かった。**【考察】**男性の育児参加に肯定的である者は、より早期の教育を望んでおり、期待する教育の主体が多様であった。ここから、いわゆる「男らしさ」「女らしさ」を重視する者ほど性教育に否定的であり、ジェンダータイプにより希望する教育の内容が異なると示唆される。したがって、感染予防のための性教育を普及するためには、対象のジェンダーに対する意識を考慮する必要があると考えられる。

インターネット利用 MSM の HIV 予防行動と心理・社会的要因に関する研究 (SPIRITS@Wave 2) —第 1 報—HIV/STI 知識と性行動、HIV 抗体検査受検行動に関する研究

日高庸晴¹、市川誠一²、古谷野淳子³、浦尾充子⁴、安尾利彦⁵、木村博和⁶、木原正博¹

(¹京都大学大学院医学研究科社会疫学、²名古屋市立大学大学院看護学研究科感染予防学、³大阪府健康福祉部、⁴千葉大学医学部附属病院カウンセリング室、⁵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、⁶横浜市立大学医学部公衆衛生学)

【目的】MSM のインターネット利用層の性的活動や HIV/STI 予防行動およびそれらに関連する心理・社会的要因の実態を明らかにすることである。第 1 報では、HIV/STI 一般知識と性的活動、検査行動等に関して居住地域別に分析した。【方法】MSM を対象に無記名自記式質問票調査をインターネット上のホームページを介して実施した (2003 年 2 月 28 日～5 月 16 日)。質問票は HIV/STI の一般知識や過去 6 ヶ月間の性行動、過去 1 年間の HIV 抗体検査受検状況、STI の既往歴、心理・社会的要因に関する項目によって構成した。研究参加者のスクリーニングプロセスにおける取り込み基準を満たした者のみ分析対象とした。【結果】これまでに男性と性交経験のある男性 (n=2,062 人) の平均年齢は 29.0 歳 (SD=8.0) であり、研究参加者の居住地は全国に渡った。HIV/STI の正しい一般知識はほぼ普及していたが、STI と HIV の混合感染の正答率は 56.0%、A 型及び B 型肝炎はワクチンで予防可能なことの正答率は 29.2%、30.5% と他項目より低かった。また、保健所の無料匿名検査については全体の 85.2% に周知していた。過去 6 ヶ月間の男性との性交割合は 89.3%、インターネットを通じて知り合った男性との性交割合は全体の 54.4% であり居住地域と関連はなかった。商業ハッテン場の利用割合は全体で 48.0%、居住地域別では 34.6～53.9% であり居住地域と有意であった。過去 1 年間の HIV 抗体検査受検率は全体の 23.7% (p=.001)、STI の既往は 23.1% (p<.001) でありともに居住地域と有意であった。【考察】インターネットの利便性を活かした HIV 予防介入プログラムの実施必要性と、全国の MSM の HIV リスク行動を横断的にモニタリングする、Web サーベイランスの実施可能性が示唆された。

インターネット利用 MSM の HIV 予防行動と心理・社会的要因に関する研究 (SPIRITS@Wave 2) —第 2 報—HIV 予防行動と心理的要因の関連

日高庸晴¹、古谷野淳子²、浦尾充子³、安尾利彦⁴、木村博和⁵、市川誠一⁶、木原正博¹

(¹京都大学大学院医学研究科社会疫学、²大阪府健康福祉部、³千葉大学医学部附属病院カウンセリング室、⁴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、⁵横浜市立大学医学部公衆衛生学、⁶名古屋市立大学大学院看護学研究科感染予防学)

【目的】MSM のインターネット利用層の性的活動や HIV/STI 予防行動およびそれらに関連する心理・社会的要因の実態を明らかにすることである。第 2 報では、HIV 予防行動と心理的要因の関連および心理カウンセリング等のニーズについて分析した。【方法】MSM を対象に無記名自記式質問票調査をインターネット上のホームページを介して実施した (2003 年 2 月 28 日～5 月 16 日)。質問票は過去 6 ヶ月間の性的活動やコンドーム使用状況、心理尺度などによって構成した。研究参加者のスクリーニングプロセスにおける取り込み基準を満たした者のみ分析対象とした。心理的状況の把握には、STAI 特性不安尺度、異性愛者の役割葛藤尺度、Rosenberg 自尊心尺度、改訂版 UCLA 孤独感尺度、SDS 抑うつ尺度及び自由記述式質問票による第 1 次調査 (SPIRITS@Wave 1) から抽出された概念に関連する質問項目をバッテリーとした。【結果】有効回答数は 2,062 人であり、心理尺度の得点は一元配置分散分析の結果年齢階級と有意であり、若年層のメンタルヘルスの悪化が示唆された。また、心理カウンセリングのニーズは全体の 62.1% にのぼり、年齢階級と有意であったが居住地域との関連はなかった。過去 6 ヶ月間にアナルインターコースにおけるコンドーム常用割合は挿入群で 26.0～35.1%、被挿入群で 24.5～33.5% であった。非常用群はコンドーム常用群と比較して、「病気の予防も大切だけど予防以上に相手とナマでつながりたい」「セックスしてくれるなら、コンドームを使わないでもいいと思う」といった、セックスあるいはセックスの相手への希求感がコンドーム不使用に関連している割合が高かった。【考察】メンタルヘルスを悪化させている若年層やコンドーム非常用群に対しては、心理的援助を含めた HIV 予防介入の必要性が示唆された。

117

都市部 STD クリニック男性受診者の特性に関する研究

本間隆之、木原雅子、木原正博
(京都大学大学院医学研究科社会疫学)

【目的】本研究は、都市部一般集団と、都市部 STD クリニック受診者の特性を比較することにより、我が国の都市部 STD 患者の属性や HIV/STD 関連知識、性行動の特徴を明らかにすることを目的に実施した。【方法】厚生省（現厚生労働省）HIV 感染症の疫学的研究班（1999 年）「日本人の HIV/STD 関連知識、性行動、性意識についての全国調査」と、「STD クリニック受診者性行動調査」のデータを用いた 2 次データ分析を行った。両調査で使用された質問票に共通している質問項目を用い、両データを統合したデータセットを作成し、分析を行った。分析は、過去 1 年間に性経験のある男性のみに限定した。【結果】STD 患者群では HIV/STD 関連知識質問の合計得点の平均値は、有意に高値であった ($P < .001$)。ロジスティック回帰分析の結果、「金銭を介した性交経験あり」($OR=5.5$) と「不定期の相手との性交経験あり」($OR=3.8$)、「過去 1 年間のパートナー数が複数」($OR=3.4$)、「無職・学生であること」($OR=2.9$)、「年齢が 30 歳未満」($OR=2.4$)、「一番最近の性交時にコンドームを使用しなかった」($OR=2.0$) などに有意な関連が見られた。【考察】STD 患者の重要な特徴は、金銭を介した性行為、不定期の相手を持つこと、過去 1 年間の性的パートナー数が多いことであった。他の先進諸国の性行動調査と比較すると、我が国では金銭を介した性行為の経験割合が高いことが先行研究により示されているが、今回の結果は我が国のこうした性行動の特徴を反映したものと考えられる。また、STD クリニック受診者が比較的若い世代で多いことなどが示された。これまで日本で行われた数々の性行動調査からも、青少年の性行動が活発化、無防備化していることが報告されており、青少年の予防対策は、我が国の急務の課題であると考えられる。

118

性行動に関する質問紙の信頼性 reliability の検討

吉嶺敏子¹、木原雅子²、市川誠一³、木原正博²
(¹産業医科大学産業保健学部、²京都大学大学院医学研究科社会疫学系専攻社会疫学分野、³名古屋市立大学看護学部感染予防学教室)

【目的】性教育と性行動の関連の研究に用いる質問紙の性行動項目について、回答の信頼性（再現性）を検討することを目的とした。【方法】対象者は、A 短期大学と B 看護学校の女子学生 176 名とした。無記名の自記式質問紙調査によりテスト—再テスト法を実施した。質問紙は、主質問 32、付問 20 で構成され、内容は、エイズ/性感染症関連知識、性行動等を含む 8 セクションとし、同一個人に対し平成 13 年 11 月から 12 月に 1 週間間隔で 2 回、調査を実施した。対象者には、調査目的と必要性、調査は強制ではなく、拒否しても不利益を被らないこと等を説明した。信頼性の検討には、相関係数、全一致率、 κ (カッパ) 係数、重み付き κ 係数を用いた。【結果】参加率は、平均 90% を超え、テスト—再テストにはほぼ完全なリンクが得られた。 κ 係数は、性経験の有無 0.97、初交年齢 0.93、過去 6 ヶ月間のコンドーム使用状況 0.88 であり、エイズ/性感染症関連知識項目の相関係数は平均 0.83 で、海外の先行研究とほぼ同等の高い信頼性係数が得られた。脱落例は少数で、かつ性行動に偏りは見られず、結果に影響を与えた可能性は小さい。本調査の結果は、対象者の特性や、調査間隔が 1 週間と短いことから、他集団にそのまま適用可能とは限らないが、わが国の若者においても信頼性の高い性行動調査が行い得る可能性を最初に示した成績となった。【結論】性行動項目について高い信頼性係数が得られたことにより、若者の性行動を質問紙によって信頼性高く測定できる可能性が示唆された。

後藤哲志、白野倫徳、阪上賀洋
(大阪市立総合医療センター)

【目的】 HIV感染症は性行為感染症(STI)の一種であり、梅毒や急性肝炎でHIV感染が判明することはしばしばある。そのため、当院受診中のHIV陽性患者における梅毒、B型肝炎、C型肝炎の状況を調査した。【方法】 2003年度(2003年4月~2004年3月末)に当院受診したHIV陽性患者124名を対象にTPHA、HBsAg、HCV抗体等を調べた。【成績】 124名の内訳は男性111名、女性13名。国籍は日本人111名、タイ人6名、アフリカ5名、その他2名。感染経路は同性愛者98名、その他26名。100名にSTIの為の採血を行った。そのうちTPHA陽性者は56%、HBsAg陽性者は13%、HCV陽性者は10%であった。なお、STIの為の採血を行った同性愛者86名ではTPHA陽性者は65%、HBsAg陽性者は12%、HCV陽性者は8%であった。【結論・考察】 当院通院HIV患者全体ではTPHA陽性者が56%、同性愛者では65%で同性愛者に多かった。HIV感染者は他のSTI感染合併も多くHIVのみならず各種STI精査・治療も重要である。

中村仁美¹、佐藤未光¹、後藤美江子¹、遠藤宗臣¹、藤井 毅²、
小田原隆¹、中村哲也²、岩本愛吉¹
(¹東京大学医科学研究所先端医療研究センター 感染症分野、²東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科)

HIV感染者の性感染症の動向について、梅毒、B型肝炎を中心に調査した。HIV感染を主訴として当院を受診した患者を、初診時期および初診時の年齢に分けて調査を行った。今回の調査において、血液製剤によるHIV感染症患者は除外した。

1987年6月から2004年5月までの間に当院を受診した患者327人について調査を行った。TPHA陽性群は、284人中124人(43.7%)、HBsAg陽性群は、302人中28人(9.3%)、HBsAb陽性群は、288人中126人(43.8%)であった。またいずれも陰性であった群は、277人中80人(28.9%)であった。

1987年から1998年の約10年間(A期間)と1999年以降の約5年間(B期間)の性感染症の動向を比較すると、全体の陽性率では変化はみられなかった。さらに初診時の年齢に分けて比較したところ、B期間の20歳台の患者の半数でTPHAが陽性であり、A期間の同年代の患者と比較して約3割も増加していた(p=0.007)。B型肝炎については、B期間の20歳台の患者にHBsAb陽性率が高い傾向にあった。HIV陽性でTPHA・HBsAg・HBsAbがいずれも陰性の患者は、B期間の30歳台、40歳台で増加傾向にあったが、20歳台では減少傾向であった。

わが国では1990年代後半からのMSM(men who have sex with men)による感染者が著しく増加している。我々の調査でもMSMによる感染者の割合はA期間、B期間で各々62.7%、85.1%である。A期間よりB期間においてHIV単独感染者の増加を予測し調査を行ったが、他の性感染症の比率が依然として高く、若者にその傾向が強かった。性感染症対策の強化が望まれる。

織田幸子¹、下司有加¹、安尾利彦²、岳中美江³、上平朝子⁴、
白阪琢磨¹

(¹国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端治療開発センター、²国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS エイズ先端治療開発センター 1、³国立病院機構大阪医療センター臨床研究部 2、⁴名古屋私立大学大学院看護学研究感染予防学 3、⁵国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科 4)

(はじめに) 我が国の性行為感染症 (STI) サーベイランスは年々 STI の増加を指摘している。当院の HIV 感染者を対象に STI の重複感染につき検討を行った結果、再感染予防のための教育、指導の重要性を再認識、その方法についても再考の必要性があると考えた。今回、H15 年度に当院が作成した「あなたとあなたのイイひとへ」の冊子を、初診・再診時に配布し、説明、指導に使用している。当院の STI 感染の現状と感染予防対策の取り組みと併せて報告する。(目的) 国立病院エイズ共同研究佐藤班の共同研究で実施した当院の STI 感染の現状の分析から、教育、指導が必要な時期を明らかにした。今後は冊子の効果的な使い方を検討し再感染予防対策の一環とする。(研究期間・対象) 平成 15 年 4 月から 12 月までの、当院における新規受診患者数 101 名。(結果・考察) 新規患者数 101 名中、94 名 (93%) が STI に罹患。内訳は梅毒が 62 名 (68%) であった。HIV 感染前に STI に罹患者が 51 名 (54%)、HIV 感染と同時に 35 人 (37%)、HIV 感染後は 8 名 (9%) うち 4 名は HAART を開始していた。年代は 30 歳代、20 歳代、40 歳代の順であった。STI 罹患前の予防の重要性に加えて、STI 感染後の予防教育も必要である事がわかった。未治療感染者から薬剤耐性 HIV 分離の報告を考え合わせると、具体的に説明した冊子が予防行動 (リスクリダクション) の上で重要と考える。今後は患者とともに評価したい。

川畑拓也¹、小島洋子¹、森 治代¹、大國 剛²、木村博子³、
大竹 徹¹

(¹大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課、²大國診療所、³木村クリニック)

【目的】性的に活発な行動を取る集団の感染状況を把握し HIV 感染症対策の資料とすることを目的として、性感染症関連クリニックの協力を得て、感染に対してリスクが高いと思われる人々を対象に抗 HIV 抗体の保有状況を調査した。また感染拡大の背景を明らかにするために、梅毒と B 型肝炎に対する抗体の保有状況を調査した。【方法】府内の 5 ケ所の STD 関連クリニックを受診した者の内、感染のリスクが高いと思われる者から本人の同意を得た上採血し、血清中の抗 HIV 抗体の有無を調べた。さらに 1999 年から 2003 年の保存血清に関して梅毒と B 型肝炎の抗体の有無を調べた。【結果】1992 年から 2003 年までの 12 年間で、のべ 27,057 検体 (男性: 6,655、女性: 20,349、不明: 53) について調べたところ、HIV-1 陽性は 67 件であり、その割合は 0.25% であった。1 例を除いて、女性の陽性はすべてが 10—20 代の外国人 (12 名) であったが、女性の陽性例は 1999 年を最後に最近は見つからない。男性の陽性はすべて日本人 (54 名) であり、ここ数年特に多くみつまっている。保存血清における梅毒と B 型肝炎の抗体の保有状況を調べた結果、非常に高い陽性率を示し、調査対象の集団が性感染症に関して非常にリスクが高いことが明らかになった。【考察】大阪府内の HIV 感染に対してリスクの高い行動を取る集団において、特に近年男性同性愛者を含む性的に活発な男性の国内における性行為による感染の拡大が憂慮され、これらの集団への対策の必要性が示唆された。本研究は、岩佐厚先生 (岩佐クリニック)、谷口幸一先生 (野村クリニック)、早川謙一先生 (早川クリニック) との協同研究である。また、本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金 (HIV 検査体制の構築に関する研究班) の補助を受けた。

山田三枝子¹、正兼亜季¹、辻 典子¹、島村正喜²、朝本明弘²、
筒井清広²、宮田 勝²、村田秀治³、狩野恵彦⁴、上田幹夫²

（財団法人エイズ予防財団（石川県立中央病院 HIV 情報室）、²石川県立中央病院診療部、³石川県立中央病院中央検査部、⁴恵寿総合病院）

【背景】エイズを発症するまで感染に気づかなかったケースが、全国的に多数報告されている。北陸においても HIV 感染症が広がっている可能性がある。

【目的】当院において性感染症又はその疑い等、ハイリスク患者の HIV 感染状況を調査し早期診断と意識啓発を行う。当院で HIV 抗体検査をルーチン化するための基礎資料とする。

【対象と方法】2003 年 1 月から HIV 感染がハイリスクと思われる外来受診患者に対し、用紙を用いた直接面接法によって同意が得られた患者に対して HIV 抗体検査を実施した。その後受検者に対してアンケートによる意識調査を行った。

【結果】泌尿器科 31 名（淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、クラミジア性尿道炎、尖圭コンジローマ、梅毒）、婦人科 1 名（性感染不安症）、皮膚科 1 名（尖圭コンジローマ）、歯科 1 名（毛様白板症疑い）、内科 3 名（B、C 型肝炎、性感染不安症）の性感染症疑いで受診した患者 37 名が受検した。受検時期は、夏季に集中していた。年齢区分では 10～20 代が、約 70% を占めていた。スクリーニング検査は、偽陽性率が約 10% であり確認検査ではすべて陰性であった。アンケートでは、ほとんどの受検者が HIV は性行為で感染し、かつ予防できることを知っていた。さらに検査を通して HIV/AIDS について知ることが出来てよかったという結果だった。

【考察】HIV 感染に対してリスクが高いと思われる 37 名に HIV 陽性者はいなかったが、抗体検査を行うことで HIV/AIDS についての予防啓発もできた。当院では泌尿器科に受診する対象者が比較的多く、婦人科に対しては少ないという現象が窺えた。当院での HIV 抗体検査のルーチン化については、受検者数が少なく基礎資料としては十分とはいえない。今後もこのような検討の継続が必要ではないかと思われる。

天野景裕¹、佐々木昭仁¹、山中 晃¹、守谷研二¹、藤田 進²、
福武勝幸¹

（¹東京医科大学 臨床検査医学講座、²東京医科大学八王子医療センター 臨床検査医学科）

第 16 回日本エイズ学会にて、HAART 施行後にグレイブス病を発症した症例を報告した。本症例のその後と新たに甲状腺機能異常を発症した 2 例の経過について報告する。【症例 1】既報告症例。30 歳代男性、'99 年 7 月に CD4 陽性細胞数 (CD4) 2/μl、HIV-RNA 量 (VL) 2.4×10⁵コピー/ml で HIV 感染症と診断された。HAART を開始した後、CMV 食道炎、抗酸菌性腹部リンパ節炎を発症したが¹、ガンシクロビル投与、抗結核薬多剤併用療法にて改善した。HAART 開始後 2 年 8 ヶ月後の '02 年 3 月、CD4: 263/μl、VL: <50 コピー/ml でグレイブス病を発症した。チアマゾール (MMI) の投与により甲状腺ホルモン値は一時正常化した²が、MMI の減量により再度上昇した。MMI 再増量後も TSH レセプター抗体 (TSHR-Ab) は 80% 台と低下しないため、'03 年 12 月に HAART を中断した。HAART 中断後 7 ヶ月で CD4 は 30/μl に低下し、TSHR-Ab は 65% と徐々に低下を認めている。【症例 2】40 歳代男性、'00 年 2 月に CD4: 39/μl、VL: 5.1×10⁵コピー/ml で HIV 感染症と診断され、HAART を開始後、抗酸菌性腹部リンパ節炎を発症したが¹、抗結核薬多剤併用療法にて改善した。HAART 開始後 3 年 2 ヶ月後、CD4: 757/μl、VL: <50 コピー/ml でグレイブス病を発症した。MMI 投与にて甲状腺ホルモン値は正常化した。HAART 継続しているが、TSHR-Ab は 68% から 30% まで低下している。【症例 3】50 歳代男性、'99 年 3 月に CD4: 13/μl、VL: 1.8×10⁵コピー/ml で HIV 感染症と診断された。HAART 開始後 4 年 2 ヶ月後の '03 年 6 月、free T4 低下、TSH 上昇、TSH 阻害性抗体陽性であり橋本病と診断した。甲状腺ホルモン剤投与にて経過観察中である。

当院において HAART 療法導入後に甲状腺機能異常をきたした 6 例の臨床的検討

森 雅江、菅沼明彦、今村顕史、味澤 篤、根岸昌功
(東京都立駒込病院)

HIV 感染症は HAART 療法の導入に伴い、現在では予後の改善を得られるようになってきている。それと共に近年では、長期的な HAART 療法による様々な副作用や問題点も明らかとなってきている。その中には、薬剤自体による副作用の他に、リウマチや Grave's 病のような自己抗体産生に伴う自己免疫疾患の合併も報告されている。今回我々は、当院における HIV 感染症患者のうち HAART 療法導入後に甲状腺機能異常をきたした 6 例を経験したのでその臨床的な検討を行った。〈方法〉HIV 感染症患者のうち HAART 療法導入後に甲状腺機能異常をきたした 6 例(機能亢進 3 例、機能低下 3 例)について主にカルテを参照し、レトロスペクティブに検討した。〈結果〉6 例のうち 3 例は甲状腺機能亢進を示し、3 例が甲状腺機能低下を示した。年齢は平均 50.3 歳(35~65 歳)、性別は男性 4 例、女性 2 例であった。全例が HAART 導入後に甲状腺機能異常を指摘された。甲状腺機能異常診断時の CD4 は平均 448 (206~829) / μl 、HIV-PCR は全例が検出感度未満であった。HAART 導入から甲状腺機能異常診断までは平均 24.7 ヶ月(12~48 ヶ月)であった。甲状腺に対する自己抗体は機能亢進症例では 3 例全例に TSH-r 抗体が陽性であり、2 例ではその他に抗サイログロブリン抗体・抗 TPO 抗体が陽性であった。機能低下症例では 2 例に抗サイログロブリン抗体が陽性で、1 例では TPO 抗体が陽性であった。全例が診断後に治療を開始し、改善を得られている。〈考察〉長期的な予後が得られるようになった HIV 感染症患者においては、HAART 導入後に免疫再構築に関連した甲状腺自己抗体の産生、および甲状腺機能異常の出現の可能性が考えられる。このため、甲状腺機能異常に伴う症状の出現にも注意を払う必要があると考えられる。

HAART 施行中に症状の増悪を認めた HIV 脳症の 1 例

西堀武明¹、塚田弘樹¹、手塚貴文¹、滝沢陽子¹、新沼亜希子¹、
茂呂 寛¹、今井敦子²、牧野麻由子²、内山正子²、下条文武¹
(¹新潟大学大学院医歯学総合研究科・臨床感染制御学分野(第 2 内科)、²新潟大学医学部附属病院感染管理部)

今回、我々は highly active antiretrovirus therapy (HAART) 施行中に HIV 脳症の増悪がみられた一例を経験したので報告する。

【症例】32 歳の男性。2002 年 7 月、肺結核とカリニ肺炎にて AIDS を発症した。11 月から自発性の低下、歩行障害が出現し、HIV 脳症と診断された。HAART を行い、症状も改善したため当院に紹介された。Efavirenz (EFV)、Abacavir (ABC) と Nelfinavir (NFV) による HAART を継続し、ウイルス量は検出感度以下を保ち、CD4 陽性リンパ球数も $200/\text{mm}^3$ 以上となった。2003 年 12 月より発語の減少、歩行障害、嚥下障害が出現した。髄液中のウイルス量が $130\text{copies}/\text{ml}$ であり、画像所見も合わせて HIV 脳症の悪化と考えられた。脳循環代謝改善薬を使用したか症例の改善なく、対症的に胃瘻造設、気管切開を行い、経過観察中である。

【考察】本症例は HAART が奏功していた状態でも、脳症が進行したが、その機序としては抗 HIV 薬の髄液移行性の問題や中枢神経内に残存した HIV による免疫学的機序によるものが考えられる。

共同研究者；新潟大学脳研究所神経内科：下畑享良、高堂裕平、石原智彦、小澤鉄太郎、西澤正豊

高橋義博

(大館市立総合病院小児科)

長期抗 HIV 療法中の心雑音出現で、肥大型心筋症合併と診断した例を報告する。

【症例】20 歳台男性。生後 3 日の頭蓋内出血で血友病 A の診断、10 歳時 HIV 抗体陽性で当科紹介、CD4 細胞数 (CD4) は 492 個/ μ l、AZT 内服と強力ミノファージェン C を併用した。AZT による貧血出現し 15 歳時 ddI 内服に変更、17 歳時 CD4 は 100 個台、18 歳時 AZT+ddI の 2 剤併用、19 歳時 AZT+3TC に、20 歳時 d4T+3TC+NFV の治療で HIV-RNA 量 (VL) は 400 コピー/ml 未満になった。その後慢性 C 型肝炎による肝機能障害持続するも、CD4 数は 300 個前後、VL は 200~400 で安定、日和見感染症合併なく経過。23 歳時、突然収縮期心雑音出現、25 歳時心エコー検査で肥大型心筋症を確認した。

【考察・まとめ】HIV 感染症経過中の心筋症報告は拡張型心筋症で、肥大型心筋症確定例、HIV 感染症経過中の肥大型から拡張型への移行報告は確認できなかった。この心筋症の病因としては、HIV 自身のほか、日和見感染症のトキソプラズマ、細菌、*P. jirovecii* を含めた真菌、カポジ病変による心筋症、薬剤性では AZT を疑う報告が多く、3TC や ddC 等の NRTI 剤も報告されている。本例では CD4 減少傾向、VL 増加傾向より、治療を近く変更予定で、薬剤性心筋障害であれば新規抗 HIV 剤の組み合わせで心臓障害進行阻止が期待される。なお心筋症における C 型肝炎ウイルス (HCV) の関与の報告があり、本例も HCV 重複感染あり、インターフェロン治療を検討中で、C 型肝炎治療による心筋症の改善も期待される。現在心エコー上 ejection fraction 正常で心駆出力は減少しておらず、血友病例より、現時点の心筋生検には疑問があり、主たる原因は不明である。今後注意深く診ていき、心機能障害の進行があれば心筋生検を検討したい (会員外共同研究者 弘前大学医学部小児科 米坂 勸)。

原田壮平、恩田順子、阿部泰尚、福島篤仁、横田恭子、上田晃弘、
田沼順子、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、
照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一、木村 哲
(国立国際医療センター)

HIV 感染症に対する HAART の導入以降、日和見感染症の発症率、死亡率は低下しているが、一方で HAART 開始後の合併症としての免疫再構築症候群が新たな問題として認識されている。免疫再構築症候群は、HAART 施行後に発症する感染性あるいは非感染性の抗原に対する炎症応答の回復に伴う臨床的悪化として認識される。本稿では当科において 2001 年 4 月から 2004 年 3 月の間に *Mycobacterium avium complex* (MAC) の免疫再構築症候群を発症した症例について診療録を用いて患者背景、発症時期、発症前後の CD4 値、CD8 値、HIV-RNA ウイルス量、HAART の regimen などについて調査を行い、発症危険因子、発症予防、発症時の治療などについて検討した。調査期間中に 12 例の MAC 感染症の免疫再構築症候群の症例があり、HAART 開始前の CD4 値、ウイルス量の平均値は 15.6/ μ l, $10^{5.56}$ copies/ml、免疫再構築症候群発症時の CD4 値、ウイルス量の平均値は 100.0/ μ l, $10^{2.75}$ copies/ml であった。HAART に用いたプロテアーゼ阻害薬あるいは非核酸系逆転写酵素阻害薬としてはロピナビル・リトナビルが 8 例、エファビレンツが 3 例であった。臨床経過としては HAART 開始前より診断され治療されていた MAC 感染症の悪化として臨床的増悪として発症した例や、診断されていなかった MAC 感染症が HAART 開始後に顕在化し診断された例が認められた。臨床病型はリンパ節炎 (4 例)、肺炎 (5 例)、播種性感染症 (3 例) などがみられた。治療としては MAC 感染症に対する治療のほかステロイド薬の併用や、重症のため HAART の中断を要した症例もみられた。MAC 免疫再構築症候群の治療に関する統一的な見解はなく、今後の検討を要する。

箕田 宏¹、薄井紀夫¹、福武勝幸²(¹東京医科大学眼科、²東京医科大学臨床検査医学講座)

緒言 当院では 1994 年 3 月に HIV 感染者を対象とした眼科専門外来 (血液外来) を設け、担当内科 (臨床医学科) と連携を取りながら感染者の眼合併症の早期発見、早期治療を行っている。今回、過去 10 年間における受診感染者の推移および経験した眼合併症について検討した。症例 1994 年 3 月から 2004 年 2 月までの 10 年間における血液外来受診者は 202 名 (男性 187 名・女性 15 名)、13~70 歳 (平均 35 歳) で初診時の CD4 数は 2~876 個/ μ l (平均 231 個/ μ l) であった。受診患者の感染要因として、設立当初は血液製剤が大多数を占めていたが徐々に性感染症が増え、2000 年末には両者が逆転した。現在では性感染症による 131 名は血液製剤による 67 名の 2 倍を占め、それに伴い受診患者の低年齢化が進んでいる。これまでに眼合併症は 80 名 (40%) にみられ、HIV 網膜症 (54 名) および CMV 網膜炎 (21 名) が多数を占めた。また視力低下などの主訴にて眼科を受診し、眼合併症 (CMV 網膜炎 2 名、梅毒性ぶどう膜炎 2 名、HIV 網膜症 1 名) の発見を契機に HIV 感染が判明した患者が 5 名存在しいずれも最近の症例であった。考按 性感染症による HIV 感染者の増加に伴い、今後も HIV 関連疾患および性感染症で初めて医療施設を訪れる患者が増加すると思われる。対応する医療側も HIV 感染症を日常遭遇しうる感染症の一つとして再認識することが重要である。

恩田順子、上田晃弘、原田壮平、阿部泰尚、福島篤仁、横田恭子、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一、木村 哲
(国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター)

Burkitt Lymphoma (BL) /Burkitt Like Lymphoma (BLL) は HIV 感染者に合併し急速に進行する予後不良な悪性疾患として知られる。我々は最近 2 例の BL/BLL を経験したので報告する。【症例 1】40 歳男性。2004 年 4 月左腋窩リンパ節が腫大し近医でリンパ節生検を行い、starry-sky appearance を認め免疫染色で CD20/CD79a/CD10 陽性、MIB-1 が高率に陽性で BL と診断した。同精査中に HIV 陽性 (CD4 360/ μ l、VL 3.6×10^4 コピー/ml) が判明、当科に紹介され再度リンパ節生検を行い FISH 法で myc-IgH 再構成を認め BL と確定診断した。HAART は未施行。病期は Stage3、IPI は high intermediate risk、6 月 3 日から CODOX-M/IVAC 療法を開始し 1 クール終了後、左腋窩腫瘍は著明に縮小し、現在化学療法を継続中である。【症例 2】27 歳男性。2002 年 HIV 陽性が判明。2004 年 4 月右大腿基部痛が出現し MRI で右腸骨周囲の腫瘍が疑われた。5 月左眼瞼下垂、黒色便を認め当科入院。上部内視鏡で胃体部~胃前庭部前壁に多発性潰瘍を伴う隆起性病変を認め胃生検を行い免疫染色で CD20/CD79a/CD10 陽性であった。右腸骨生検では starry-sky appearance、免疫染色で CD20/CD10 陽性、MIB-1 が高率に陽性、染色体検査で t (8 ; 14) を認め形態上 BLL と診断し、免疫染色の結果が一致したことから胃病変も腸骨病変が浸潤したものと推測された。入院時 CD4 138/ μ l、VL 1.3×10^5 コピー/ml で HARRT 未施行、病期は Stage4、IPI は high risk、6 月 2 日から CODOX-M/IVAC 療法を開始し 1 クール終了後右腸骨病変は縮小した。現在化学療法を継続中である。

鳴河宗聡¹、安岡 彰¹、正兼亜季²、上田幹夫³、舟田 久¹

(¹富山医科薬科大学 感染症治療部、²石川県立中央病院検査部、³石川県立中央病院血液免疫内科)

今回我々は抗 HIV 薬の中止後に発熱と全身浮腫が出現し、急性 HIV 感染症候群様症状をきたした一例を経験したので報告する。【症例】症例は 38 才の血友病 A の男性。22 才時に抗 HIV 抗体陽性と判明し、27 才時より AZT 単剤での抗 HIV 療法が開始され、1997.3 月より多剤併用療法を導入された。副作用のため AZT+ddI, d4T+IDV, NFV+d4T+3TC など数回の組み合わせ変更を行ったがアドヒアランスは不十分であった。その後、2003.3 月より d4T+3TC+LPV/r へ変更したところ、一旦ウイルス量が検出限界以下となっていたが 2004 年 5 月には 2.6×10^2 コピー/ml とウイルスの増殖を十分抑制できていなかった。一方、経過中に指摘されていた慢性 C 型肝炎が、最近の一年間で Alb, ChE, PT などのデータが悪化し、急速な肝合成能の低下を認めた。抗 HIV 薬の影響が否定できなかったことやウイルスの耐性検査を行うこと、CD4 が 500 以上と保たれていたことより、一旦抗 HIV 薬をすべて中止し経過観察する方針とした。抗 HIV 療法の中止後、肝機能の改善をみたが、約 3 週間後から発熱、全身浮腫が出現したため来院した。来院時、著明な全身浮腫、腹水および低アルブミン血症を認めたが、トランスアミナーゼの変化はなく急激な肝炎の増悪は考えにくかった。炎症反応の陽性化、末血での異型リンパ球の著増、ウイルス量の増加、CD8 数の増加などから抗 HIV 薬中止による急性 HIV 感染症候群様反応と考えられた。利尿剤投与、アルブミン補給にて症状は軽減した。【結語】抗 HIV 薬の中断は最近治療選択の一つとして、もちいられるようになったが、実施する場合は本例のような重篤な急性 HIV 感染症候群様反応による全身状態の悪化に注意が必要であると考えられた。

竹田純一¹、伊沢久未¹、森 仁¹、小田原隆¹、鷲崎一成²、
中村哲也¹、岩本愛吉¹

(¹東京大学医科学研究所感染免疫内科、²山王病院 神経内科)

【背景】PML (進行性多巣性白質脳症) は AIDS の合併症として知られているが CD4 数 100/ μ l 未満での発症例が比較的多く、HAART で CD4 数を改善し進行を止められるケースも報告されている。今回我々は HIV-1、HTLV-1 の共感染者で CD4 数がある程度保たれていたにもかかわらず急速な進行を示した PML 症例を経験したので報告する。【症例】50 歳男性。2003 年 7 月健康診断で肺門部リンパ節腫脹を指摘、その際 HIV 陽性、HTLV-1 陽性を指摘される。ATL は未発症、HIV 感染症も CD4 数 154/ μ l、HIV-RNA53000 で経過観察とされたが 11 月右上下肢に不全麻痺が出現。頭部 MRI で左前頭葉に白質病変 (T1 低信号、T2・フレア高信号) を認め AIDS に伴う PML と考えられた。HAART (AZT/ddI/LPV/r) を開始したところ片麻痺が増悪し 2 日間で中止。その後麻痺は徐々に回復し精査治療目的で当院へ転院となる。髄液の PCR で JCV を検出、画像所見と合わせて PML と診断した。CD4 数は 143/ μ l でプレドニンを併用して HAART (AZT/3TC/LPV/r) を開始。プレドニンは徐々に減量し神経症状も安定していたが、開始 1 ヶ月後に失語と麻痺が急速に悪化したため HAART は中止。しかし、運動麻痺はさらに進行して痙性四肢麻痺となり、cidofovir 投与も効果はなかった。白質病変は入院時 MRI では左前頭葉に限られていたが、同時期に行った PET では広範な大脳白質の活動性低下が指摘された。その後経時的に観察した MRI で白質病変は両側脳質周囲と後角周囲に拡大し、更に錐体路に沿って中脳から延髄にまで及んだ。【考察】本例は急速に痙性麻痺が進行し、HTLV-1 の共感染から一時は HAM の合併も疑ったが、HAM を示唆する髄液や脊髄画像所見は認めず、MRI 画像の白質病変の広がりから PML 急速進行例と考えられた。PML 急速進行と免疫再構築との関連についても文献的考察を加え報告する。

宇野健司、古西 満、善本英一郎、三笠桂一
(奈良県立医科大学感染症センター)

【はじめに】 AIDS 指標疾患には悪性リンパ腫などの悪性腫瘍も含まれている。今回我々は AIDS 指標疾患でない悪性腫瘍を合併した HIV 感染症の 3 例を経験したので報告する。【症例 1】 52 歳・男性。非加熱血液製剤で HIV に感染した。抗 HIV 治療で HIV 感染症の病状は比較的安定していた。眩暈・歩行困難のため入院し、脳 MRI で左小脳半球の腫瘍を認めた。胸部 X 線写真で左 S¹⁺²に腫瘍影があり、経気管支肺生検で肺腺癌と診断した。後頭蓋窩局所照射で一時小脳症状は軽快したが、徐々に病状は悪化した。【症例 2】 51 歳・男性。48 歳時に近医にてカリニ肺炎を契機に HIV 感染症を疑われ、抗体検査が陽性であったので、当科に転院となった。平成 13 年 7 月から抗 HIV 治療を開始し、CD4 陽性細胞数は 500/μl に増加し、HIV-RNA 量も検出限界以下を維持していた。平成 16 年 1 月頃から下痢あり、食欲不振も徐々に出現した。平成 16 年 3 月に下血を認め、下部消化管内視鏡検査で直腸癌と診断され、低位前方切除術および人工肛門造設術を施行した。【症例 3】 61 歳・男性。平成 15 年 11 月頃から右肩径リンパ節腫脹を認め、駆幹の淡紅色斑が認められ、近医にて梅毒と診断された。抗菌薬治療で紅色斑は軽快したが、同時に施行された HIV 抗体検査が陽性であったため、当科紹介となった。初診時 CD4 陽性細胞 272/μl、HIV-RNA 量 15000 コピー/ml であった。腹部 CT にて左腎臓に径 3cm の結節像を認め、腎腫瘍を疑い 2 月 26 日に左腎臓摘出術を施行した。摘出標本組織にて腎細胞癌と診断した。【考察】 最近の大規模コホート研究では、HIV 感染患者は AIDS 指標疾患以外の悪性腫瘍を合併するリスクが高いことが示唆されている。HIV 感染者のフォローアップをしていく上で、悪性腫瘍の合併に注意する必要があると考える。

小池 満¹、中島秀喜²、山口洋子¹、高橋正知¹
(¹聖マリアンナ医科大学 医学部 内科学 血液・腫瘍内科、²聖マリアンナ医科大学微生物学教室)

23 歳男性。MSMW、IVDU。HepB+、梅毒、Kaposi 肉腫。【現病歴】皮膚腫瘍に気づき皮膚科医院を数箇所受診したが確定診断にいたらないため、前医である総合病院を受診。皮膚生検の結果、Kaposi 肉腫と診断された。HIV 陽性のため、AIDS と診断された。CD4 415/μl、viral load 1.1×10^5 copy/ml。Kaposi 肉腫に Doxil (20mg/m²) が投与され、1 ヶ月後より HAART (カレトラ LPV/RTV 6cap/2×、コンビビル AZT/3TC 2tab/2×) を開始。2 ヶ月後貧血のため Doxil を中止。カレトラ LPV/RTV 6cap/2×、3TC 100mg 2tab/2×、AZT 100mg 3cap/3×に減量し MAP 輸血下 HAART 継続中であった。Doxil 開始 6 ヶ月後に、当院に紹介され再評価の結果、貧血は進行性で、網状赤血球が認められないため、骨髄検査を施行。顆粒球系、巨核球系は異常なく、赤芽球系は著減し赤芽球癆所見を呈していた。骨髄の Parvo virus B19-DNA、MAC 等は陰性であった。ただちに HAART を中止した結果、2 週間後には網赤血球が増加し輸血を離脱した。HAART 中止後 2 ヶ月後より EFV、3TC、D4T にて治療再開したが赤芽球癆の再発は認めない。回復後の骨髄にて CFU-GM、BFU-E を検討した結果、AZT により BFU-E のコロニー形成が抑制された。【考案】本例は AZT による薬剤性赤芽球癆と思われる。Cohen らは AZT 投与患者 81 例中 3 例に赤芽球癆が合併し薬剤中止にて、速やかに回復したと報告している。その機序については明らかではないが、コロニー法で抑制が見られたことから、赤芽球への薬剤の直接作用と思われる。【結語】AZT 投与の際は貧血、網状赤血球の絶対数に留意し HAART を継続することが必要と思われる。

藤本勝也、小池隆夫

(北海道大学医学研究科病態内科学講座免疫・代謝内科学分野(第二内科))

中毒性表皮壊死症(TEN)は重症型の薬疹で、その致死率は20~30%と報告されている。またHIV感染者では未感染者の約1000倍もTENを合併しやすいと報告されている。TENの治療は被偽薬の中止、ステロイド、シクロスポリンなどの免疫抑制剤の投与が行われるが、最近γグロブリン大量静注療法や血漿交換療法の有効性が報告されている。我々はAIDS患者に合併したTENに対し、血漿交換療法を行い、その有効性を確認した。

症例は41歳、男性、アフリカ系黒人。播種性の結核でAIDSを発症し、結核の治療中にTENを合併した。当科入院時は体表の約90%に水疱とびらんを認め、口腔粘膜・眼粘膜・外陰部粘膜にもびらんを認めた。ステロイドパルス療法とガンマグロブリンの投与を開始したが、表皮剥離の進行が止まらないため、血漿交換療法を連続3日間施行したところ、表皮剥離は進行しなくなり、約1ヶ月で全身皮膚はほぼ上皮化した。DLSTでは被疑薬であるINH、EB、RFB、ST合剤、アロプリノールはすべて陰性であった。その後感染症の合併もなく、入院から約2ヶ月後に退院となった。

AIDSなどの免疫不全患者において、大量ステロイドなどの免疫抑制剤の投与は、更なる免疫能の低下を招き、重篤な感染症を引き起こす危険性が高い。このため免疫不全患者に発症したTENの治療は免疫抑制剤の使用は極力避け、早期より大量γグロブリン静注療法あるいは血漿交換療法を考慮すべきと考えられる。

小田原隆¹、松村武史¹、伊沢久未²、小柳津直樹¹、遠藤宗臣¹、中村仁美¹、藤井 毅¹、中村哲也¹、岩本愛吉¹(¹東京大学医科学研究所附属病院、²東京日立病院)

【背景】肝炎ウイルスやHIVは続発性のネフローゼ症候群を起こしえることが知られているが、腎臓の病理組織型はそれぞれの場合で異なる。今回我々はHBV、HIV共感染患者のネフローゼ症候群を経験したので、診断・治療経過について報告する。【症例】26歳男性。血友病A。1996年より当院に通院し、抗HIV治療を受けてきたが、服薬率はきわめて悪かった。2003年10月31日に全身浮腫となって来院し、即入院。入院時の血液生化学TP 3.9g/dl、Alb 1.4g/dl、T-Chol 490mg/dl、Cre 0.7mg/dl、尿蛋白量 7.85g/day(4.48g/gCre)、尿Alb量 5.95g/day。また、CD4数 1/μl、HIV-RNA > 1.1x10⁵c/ml、HBsAg(+), HBV-DNA 8.3LGE/ml、HCV-Ab(+), HCV-RNA < 0.5 KIU/mlだった。腎生検のHE所見でメサンギウム細胞の増殖や糸球体硬化像は認めず、基底膜肥厚も認めなかった。免疫染色でもメサンギウム領域への沈着は認められず、電顕所見も微小変化型と合致する所見であった。治療は、HAART(d4T+3TC+LPV/r)を先行させ、2週後にPSL30mgを開始した(12月3日)。PSL開始後、尿蛋白量は徐々に減少し、2週後には1.1g/gCre、1ヶ月後には0.09g/gCreとなった。PSL開始1ヶ月後(1月6日)のTP 6.8g/dl、Alb 3.4g/dlで、PSLを20mgに減量。さらに1週後にはPSL15mgとし、以後は漸減して2004年6月で中止した。PSL中止2ヶ月後までネフローゼ症候群の再燃は見られていない。【考察】本例はHBV、HIVともにウイルス量の高い患者のネフローゼ症候群合併であり、当初は続発性ネフローゼ症候群を疑って検査を進めたが、HBV性ネフローゼに特徴的な膜性腎症(MN)・膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)、HIV腎症に特徴的な巣状糸球体硬化症(FGS)のいずれの所見も認めず、微小変化型として治療を進め軽快した。微小変化型はHIV腎症の初期像として見られることもあるが、経過からは1次性のネフローゼ症候群を合併した可能性が高いと考えており、文献的考察を加えて発表する。

左官美葉、成毛玲子、富山広子、矢野邦夫、田原大悟、大石和久
(県西部浜松医療センター人工透析室)

HIV 関連腎症は、ネフローゼ症候群を呈するような蛋白尿、腎腫大、急速な腎機能の悪化が特徴である。これは AIDS 発症前に出現してくることもあり、専門家の間では AIDS 関連腎症ではなく HIV 関連腎症と呼ばれることが多い。HIV 関連腎症は、進行が他のネフローゼ症候群よりも速く、腎不全に至るまで 2 から 6 カ月であることが知られている。日本においては HIV 感染者が増加している。また、治療薬の発達から HIV 感染者は長期生存できるようになってきた。そのため、今後は HIV 関連腎症を合併する感染者および患者の増加が予想され、透析が必要となる状況が頻回に発生するであろうと推測される。従って、透析センターは HIV 感染者の透析が適切に実施できるように環境を整備しておく必要がある。透析室は病棟ではなく、ブラッドアクセスが頻回におこなわれている特殊な状況であり、手術室に近い環境である。手術室では個室にて手術しているが、透析室では大部屋で数十人が同時に手術をしていることになる。従って、透析室は感染対策が大変困難な区域であり、徹底的な感染対策が必要となる。県西部浜松医療センターでは、CDC の「慢性血液透析患者の感染予防のための勧告」に準拠して透析感染対策を実施している。具体的には、全ての患者に対して「標準予防策」を実施し、これに追加して CDC が推奨している「血液透析患者のための特別な感染予防策」を実行している。このような感染対策の改善の結果、HIV 感染者の透析は他の患者と同様な対応で十分となり、個室透析やベッドの指定などの特別な扱いは不要となった。感染予防策の徹底は、スタッフ業務の負担を軽くするばかりでなく、患者のプライバシー保護や精神的な負担も軽減に役立っている。県西部浜松医療センター透析室における感染対策について報告する。

森 正彦¹、山本善彦¹、古金秀樹²、上田千里¹、上平朝子¹、
長谷川善一¹、谷岡理恵¹、下司有加¹、織田幸子¹、白阪琢磨¹

(¹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、²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)

【背景】近年、幅広い年齢層で性感染症としての HIV 感染症は増加している。HAART 導入により予後が改善することも合わせると、HIV 感染者の高齢化が予想され、種々の問題点が起こってくるものと考えられる。【目的】当院を受診した HIV 感染者の高齢化状況を把握し、高齢者に見られる特徴を検討し、予想される抗 HIV 治療の問題点などを把握すること。【方法】1997 年より 2004 年までに当院を受診した 550 人の HIV 感染者の年齢構成を検討した。さらに全 HIV 感染者を 55 歳以上のグループと 55 歳未満のグループに分け、それぞれにおける当院初診時の CD4 リンパ球数、HIV-1 RNA 量、WBC、Hb、Plt、T-Cho、TG の平均値を比較した。【結果】全 HIV 感染者中の 55 歳以上の患者数比率は、1999 年 3 月末には 133 人中 3 人 (2.7%) であったが 2004 年 3 月末では 550 人中 47 人 (8.5%) に上昇していた。新規受診患者における 55 歳以上の割合は、1999 年次には 56 人中 3 人 (5.4%) であったが、2004 年では 130 人中 11 人 (8.5%) に増加していた。2004 年 3 月までの全 HIV 感染者において、55 歳以上では Hb (平均 12.3mg/dl) が 55 歳未満 (平均 13.7) に比べ有意に低く、T-Cho は 55 歳以上 (平均 179.7mg/dl) では 54 歳以下 (平均 156.3) に比べ有意に高かった。CD4 リンパ球数、HIV-1 RNA 量、WBC、Plt、TG については有意な差はみられなかった。【結論】当院の HIV 感染者中の 55 歳以上の患者割合は増加していた。55 歳以上の患者では Hb の低下、T-Cho の上昇といった、骨髄機能、代謝系への加齢の影響みられ、HAART 導入時に、副作用の増強などの影響を与える可能性もある。今後は治療による影響や、治療薬の選択などについても検討していきたい。

Victoriano Ann Florence B.¹, Asamitsu Kaori¹, Hibi Yurina¹,
Murata Toshiki², Bacon Kevin B.³, Okamoto Takashi¹

(¹Department of Molecular and Cellular Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, ²Department of Chemistry, Research Center Kyoto, Bayer Yakuhin, Ltd., Kizu, Soraku, Kyoto, ³Department of Biology, Research Center Kyoto, Bayer Yakuhin, Ltd., Kizu, Soraku, Kyoto)

NF- κ B plays a major role in the transcriptional induction of HIV replication in latently infected cells. TNF- α stimulates I κ B kinases (IKKs) complex which eventually leads to NF- κ B activation. A novel IKK inhibitor, ACHP (2-amino-6-[2-(cyclopropylmethoxy)-6-hydroxyphenyl]-4-piperidin-4-yl nicotinonitrile), was developed and evaluated as a potent and specific inhibitor with in vitro IC₅₀ values of 250 nM and 8.5 nM for IKK α and IKK β . We determined the ability of this compound to inhibit HIV-1 replication in OM10.1 cells latently infected with HIV. When these cells were pretreated with ACHP, the TNF-induced HIV replication, as measured by the HIV p24 antigen level in the culture supernates, was dramatically inhibited with in vivo IC₅₀ value of approximately 1 mM. Western blot analysis of viral proteins in OM10.1 cells revealed the inhibition of viral protein synthesis. We confirmed the inhibitory effect of ACHP with transient luciferase assay using NF- κ B-luc and HIV-1 LTR-luc reporter plasmids. These findings clearly indicate that this compound and its derivatives act as a transcriptional inhibitor for HIV replication. The potential use of such NF- κ B inhibitors in the treatment of AIDS patients will be discussed. This project is in collaboration with Toshiki Murata and Kevin B. Bacon.

濱本誠二¹、西辻裕紀¹、天笠光雄²、神奈木真理¹、増田貴夫¹

(¹東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫治療学、²東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面外科学)

【目的】 HIV-1 は非分裂細胞にも効率よく感染することができるが、これは HIV-1 が効率よく核移行する機構を具備しているからと考えられる。本研究はウイルスゲノムとともに核移行するインテグラーゼに着目し、その宿主相互作用因子の同定を yeast two hybrid 法で試みた。

【方法】 HIV-1 インテグラーゼを bait として HeLa cDNA library から yeast two hybrid 法によるスクリーニングを 2 回行い、得られた陽性クローンより SIP1 (SMN-interacting protein 1) を同定した。anti-SIP1 mAb を用いて、細胞株の HeLa、293T 細胞、初代培養細胞のマクロファージ、T 細胞 (PHA 未刺激及び刺激) での発現プロファイル western blotting にて解析した。

HIV-1 の感染における SIP1 の役割を調べるため、SIP1 に対する siRNA (siSIP1) とコントロール siRNA (siGFP) を用いた。HIV-1 感染前期及び後期過程での影響を調べるため、ウイルス (pNL-luc Δ env) 調整時、あるいは感染時に各 siRNA 処理をした。

感染後の HIV-1 遺伝子発現を Luc 活性、及びウイルス cDNA 合成を定量 PCR により比較した。

【結果】 yeast two hybrid 法により、HIV-1 インテグラーゼと相互作用する新規細胞内因子 SIP1 を同定した。SIP1 の発現プロファイルを調べると、HeLa 及び 293T 細胞以外に PHA 刺激 T 細胞にも認められたが、マクロファージや未刺激 T 細胞では検出感度以下であった。

SIP1 の HIV-1 における感染後期過程では luciferase 活性はほとんど有意差はなかったが、HIV-1 の感染前期過程においては、siGFP と比較して siSIP1 では約 70% 低下した。

【考察】 SIP1 は HIV-1 の感染前期過程における特異的な作用を持つものと思われ、現在、HIV-1 の感染前期過程の各ステップにおける SIP1 の機能的関与を詳細に検討中である。

SIP1 が spliceosomal snRNP タンパク質を含むタンパク質複合体から単離されたものであるので、逆転写及び核移行といった HIV-1 ウイルスゲノムの動態において、何らかの機能的関与が示唆される。

藤田美歌子、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)

【目的と意義】 HIV-1 Vif は非許容細胞由来ウイルスが感染性を持つために必須である。最近我々は、Vif 蛋白質はプロテアソーム分解に高感受性であり、Vif の発現レベルが低く調節されていることを見出した。この分解の生物学的意義を明らかにするために、本研究では分解に抵抗性を持つ HIV-1 Vif 変異体の作製を目指した。

【材料と方法】 HIV-1 の感染性クローン pNL432 の Vif の 16 個のリジンの内、全部または一部のリジンをアルギニンに変えた変異体を作製した。また、サブジェノミックなクローン pNL-A1 に、C 末端に FLAG を持つこれらの Vif 変異体を組み込んだ。pNL432 およびその変異体を非許容細胞である H9 細胞に導入し、感染実験を行った。また、pNL-A1 およびその変異体を 293 T 細胞に導入し、Vif 蛋白質の発現を FLAG 抗体を用いたウエスタンブロット法により調べた。

【結果と考察】 16 個全てのリジンをアルギニンに変えた変異 Vif (K22/16R) の発現量は野生株に比べて非常に高く、発現レベルの高い HIV-1 Vif 変異体の作製に成功した。この変異クローンは H9 細胞における感染性を完全に失っていた。一方、N 末端 6 個、C 末端 10 個のリジンをアルギニンに変えた変異 Vif (それぞれ K22/6R、K91/10R) の発現量は野生株と同等で、この内 K22/6R を持つクローンには H9 細胞における感染性が見られなかった。このことは N 末端に感染性付与に関わるリジンが存在することを示唆している。安定な Vif 変異体 K22/16R が感染性付与能を持たない理由として 1) 発現量が高いため 2) 感染性付与に関わる N 末端のリジンが存在しないため、の 2 つが考えられる。Vif 変異体の発現レベルが高いと感染性付与能がなくなることを証明するため、感染性付与に関わる N 末端のリジンを決定し、このアミノ酸は保存されている新たな分解に抵抗性を持つ HIV-1 Vif 変異体を作製することを現在目指している。本研究は徳島大学大学院 カムセー プンルアン、櫻井明子との共同研究である。

秋山尚志、井戸栄治、石松美沙、三浦智行、速水正憲

(京都大学ウイルス研究所霊長類モデル研究領域)

【背景と目的】 サルに感染する HIV-1/SIV キメラウイルス (SHIV) はこれまでに多種報告されているが、それらの多くは *env* を含むゲノムの 3' 側半分のみが HIV-1 由来であった。そこで我々は、HIV-1 由来遺伝子領域の拡大を目指し、ゲノムの 3' 側に加えて *pol* の逆転写酵素 (RT) 遺伝子、さらにはインテグラーゼ (IN) 遺伝子も HIV-1 由来にした新しい SHIV を作製し、*in vitro* ならびに *in vivo* における感染・増殖能を検討した。【材料と方法】 ゲノムの 3' 側と RT および IN 遺伝子を HIV-1 由来にした SHIVrti/3rn を作製し、株化細胞ならびにサル PBMC における感染・増殖能を検討した。さらにサル株化細胞馴化株をアカゲザル 3 頭に静脈内接種し、*in vivo* における感染性を調べた。【結果】 SHIVrti/3rn は当初サル PBMC における増殖が微弱であったが、株化サル細胞における継代により馴化し、サル PBMC においても明らかな増殖能を示すようになった。遺伝子解析の結果、継代後のウイルスゲノム中に 11 カ所の変異を同定した。この SHIV をアカゲザルへ接種したところ、血漿中ウイルス RNA 量は接種 1 週目より高値を示した。感染性ウイルスの分離に成功し、プロウイルス DNA、抗 HIV-1/2 抗体も持続的に検出した。これらの結果からこの SHIV はサル個体においても感染・増殖能を有することが示された。【考察】 SHIVrti/3rn は従来報告されているサルに感染する SHIV に比べ遺伝子構造が最も HIV-1 に近いことから、そのサル感染は HIV-1 によるヒト感染により近いと言える。加えて、この SHIV は HIV-1 の Env、RT および IN を有することから、HIV-1 の RT 阻害剤や IN 阻害剤、さらには中和抗体等を用いた多剤併用療法の個体レベルでの評価を可能とした。

石田尚臣¹、濱野章子¹、Suzuki Kazuo²、Cooper David²、
渡邊俊樹¹

(¹東京大学大学院新領域創成科学研究科病態医療科学分野、²St.Vincent Hospital, Lab.of Immunology)

HAART 療法の導入により、HIV-1 ウイルス血漿の抑制に成功したが、同時に HAART 療法では潜伏感染細胞を主体とするリザーブプールの排除は不可能である事も明らかとなった。従って、HIV 感染症の根治を考える上で、潜伏感染細胞の制御は重要である。我々は、HIV の潜伏化の分子機構をエピジェネティックな遺伝子発現制御機構の観点から解析を行い、報告してきた。今年度は、新たにオーストラリア、シドニー市の St.Vincent Hospital におけるシドニーコホートの検体を用い、in vivo におけるプロウイルス LTR のメチル化解析を試みたので報告する。試験的に選択した 24 検体のプロウイルスロードを測定し、メチル化解析可能と思われる検体について、Bisulfite genomic PCR 法を用い解析を行った。配列決定の終了した 3 検体について、メチル化された LTR を見いだす事はできなかった。現在その他の検体の解析を進めている。SHIV のサル感染モデル系において、我々は、感染後、潜伏化したと思われるプロウイルスの LTR を解析し、de novo DNA メチル化酵素によるメチル化を認めたが、多くの検体 LTR においてはメチル化を認めることができなかった。これらの結果から、SHIV の感染初期におこる遺伝子発現抑制には、抑制型ヒストンの化学修飾が重要であり、時間経過とともに DNA メチル化依存的な発現抑制に移行するモデルが当てはまるのではないかと考えている。本研究は世界に先駆けて HIV の感染患者個体における in vivo の LTR メチル化状態の解析を試みた研究であり、今後、シドニーコホートに蓄積された貴重な検体、セロコンバータ検体、継続検査検体等の検体を用いて解析を進め、サルモデルの実験系から明らかにされた結果の検証を HIV で行う事が可能であると考えている。

近藤真規子¹、嶋 貴子¹、須藤弘二²、足立拓也³、相楽裕子³、
岩室紳也⁴、伊藤 章⁵、今井光信¹

(¹神奈川県衛生研究所微生物部、²エイズ予防財団、神奈川県衛生研究所微生物部、³横浜市民病院感染症部、⁴厚木市立病院、⁵国際医療福祉大学付属熱海病院)

【目的】

我々は HIV 感染後長期間抗体価が低レベルで推移し、HIV 遺伝子も長期間検出されなかった極めて希な症例 (GM43) について解析し、HIV 遺伝子の nef 領域の一部が欠損していたことを前回の本学会で報告した。今回、HIV 感染者において nef 欠損 HIV-1 変異株がどの程度存在するのかを明らかにするため、nef 遺伝子の解析を行った。

【材料と方法】

HIV 感染者 309 例の末梢血単核球 (PBMC) から HIV-1 遺伝子を抽出し、envgp41 から LTR R repeat 領域 (約 1140base) を nested PCR 法で増幅し、アガロースゲル電気泳動により増幅産物の長さを確認した。短いサイズの増幅産物 (欠損型) が検出された症例の一部については、増幅産物の塩基配列を決定し、nef 欠損 HIV-1 株の確認を行った。

【結果および考察】

HIV 感染者 309 例についてプロウイルス PCR を行った結果、260 例には短いバンド (欠損型) は認められず、full length のバンド (野生型) のみ検出されたが、49 例には野生型の他にも欠損型が検出され、欠損型のみ検出された症例は認められなかった。

野生型と欠損型の両方が検出された症例について、現在までのところ 3 例について塩基配列の解析を行っているが、3 例とも nef 遺伝子の野生型と欠損型の両方のクローンが確認された。これら 3 例の内 1 例は血漿 HIV-RNA 量が 400 コピー/ml 未満で血漿 HIV の nef 遺伝子について解析できなかったが、2 例については解析が可能であり、これら 2 例の血漿 HIV には nef 欠損クローンは認められず、野生型のみが検出された。以上の結果から、HIV の nef 遺伝子は、プロウイルス中では野生型と欠損型が混在する例が少なからず存在するが、プロウイルス中に野生型と欠損型の両方が混在している場合でも、血漿 HIV では野生型が優勢であると考えられた。

池田たま子、西辻裕紀、神奈木真理、増田貴夫
 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野)

【目的と意義】HIV は、ウイルスゲノムを効率良く細胞核内に輸送する能力があるためと考えられている。これまでに我々を含む研究報告により、インテグラーゼ蛋白が核局在能を持つことおよび関連宿主因子の関与が示唆されている。しかしながら、実際の HIV 感染におけるウイルスゲノムの核内移行におけるこうした因子の直接的関与に関しては不明である。本研究では HIV 感染系ウイルスゲノムの核内輸送におけるインテグラーゼの機能的関与の明確化を目的とする。【材料と方法】HIV-1 インテグラーゼのウイルス cDNA 結合に関与すると考えられているアミノ酸残基 (PYNP: 142-145 位) および三つのリジン残基 (KKK: 156, 157, 160 位) にアミノ酸置換あるいは欠損変異を導入した新たな HIV-1 インテグラーゼの変異体を作製、感染時のウイルスゲノムの逆転写から組み込み過程をリアルタイム PCR 法により定量解析を行った。ウイルスゲノムの核内局在は感染細胞より核分画を抽出し、ウイルス cDNA の定量解析および HIV-1 特異的 PNA プローブをもちいた FISH 解析により調べた。【結果】ウイルスゲノム (cDNA) との結合能が著しく低下したインテグラーゼ変異体は細胞に感染後、ウイルスゲノムの逆転写過程には影響しないが、ウイルスゲノムの核内移行過程が阻害された。本結果は、インテグラーゼがウイルスゲノムの核内移行過程に関与する主要ウイルス因子であることを示す。【考察】本研究結果より、インテグラーゼがウイルスゲノムの核内移行過程に関与する主要ウイルス因子であることを強く示唆する。また、今後のウイルスゲノムの核内移行過程に関与する宿主因子の同定をインテグラーゼと相互作用する宿主因子をスクリーニングするうえでの理論的基盤となるものと考えられる。

西辻裕紀、神奈木真理、増田貴夫
 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野)

【目的】siRNA を用いた HIV-1 の複製抑制は昨年来報告されている。しかし長期的なウイルス複製抑制を行う上では、siRNA に逃避する変異体の出現が問題となる。そこで本研究では現在までに報告されている Tat に対する shRNA および新規に設計したインテグラーゼに対する shRNA を作製し、その HIV-1 複製抑制と逃避変異体出現の解析を行った。【材料と方法】Tat、インテグラーゼに対する shRNA 発現レンチウイルスベクターを作製した。この shRNA 発現レンチウイルスベクターを MT-4 細胞に導入した。この shRNA 発現 MT-4 に HIV-1 を感染させ、HIV-1 複製抑制効果の評価を行った。次にこの shRNA 発現 MT-4 で HIV-1 を継代し、shRNA の抵抗性および標的配列のプロウイルス DNA 解析により、逃避変異体ウイルスの出現の有無を検討した。【結果】Tat を標的とした shTat はコントロールと比較して、HIV-1 感染 6 日目までウイルス発現を抑制し、10 日目前後でウイルス抗原が立ち上がり、感染後 22 日目の HIV-1 は shTat に対する感受性が全く失われていた。一方、インテグラーゼを標的とした shIN は 3 週間以上ウイルス発現を抑制した。さらにウイルス量を増加させて感染させたとき、感染 10 日目前後でウイルス抗原が立ち上がり、感染 16 日目の HIV-1 は shIN に対する感受性が全く失われていた。この時点でのプロウイルス DNA のシーケンス解析より、標的配列に点変異を確認した。【考察】shIN、shTat は効果的に HIV-1 の複製を抑制した。しかし、shRNA 存在化でウイルスを数日間継代すると、shRNA に対する逃避変異体が発現した。この結果から、より多くの標的をコンビネーションで使用するか、複製に必須なシスエレメントを標的にし、逃避変異体が発現しにくいような標的シス配列の検索が必要である。

木全清典¹、倉光 球¹、我妻昭彦¹、横田恭子²、間 陽子¹(¹理化学研究所分子ウイルス学研究ユニット、²国立感染症研究所免疫部)

【目的と意義】HIV-1 は 1 本のゲノムより 30 種類以上の多様なウイルス mRNA が合成される。この多様性は選択的スプライシングにより制御されており、ウイルスの生活環に大きな役割を果たしていると考えられている。我々は昨年の本学会で、HIV-1 の cDNA NL432 より Gag-Pol 領域の大部分を欠失した pΔPSP を細胞に導入し、半定量的 PCR 法で解析したところ、Vpr の存在下で HIV-1 mRNA の 4K フォームの増加と 2K フォームの減少が観察されたことを報告した。本研究では、各フォーム一つ一つの mRNA の量を半定量的 RT-PCR 法に加え、定量的 real-time PCR 法を用いて解析した。さらに HIV-1 NL432 感染細胞においても同方法で解析を行った。

【材料と方法】pΔPSP の Vpr を発現できない pΔPSPΔVpr と Vpr 発現ベクターを共導入した HeLa 細胞から RNA を抽出した。続いて、HIV-1 mRNA の 9K, 4K, 2K の各フォームを特異的に増やすプライマーを用いて半定量的 RT-PCR 法により各フォーム内の一種類の mRNA を定量した。また、HIV-1 の一種類の mRNA を特異的に増やすプライマーを設計し、real-time PCR 法により定量した。NL432 野生型感染、あるいは NL432 ΔVpr 感染 molt4 細胞においても、同様に各 mRNA の量比を解析した。

【結果】半定量的 RT-PCR 法において、Vpr 存在下で、4K フォームでは env mRNA の増加、2K フォームでは rev mRNA の増加と、tat mRNA 減少が観察された。また、定量的 real-time PCR 法においても同様の結果が得られた。更に、NL432 感染細胞においても同様の結果が得られた。

【考察】トランスフェクションの系においても、感染細胞の系においても同様に env、rev mRNA の増加と tat mRNA の減少が観察されたことから、Vpr は env と rev と tat の mRNA のパターンに影響を及ぼすことが示唆された。この Vpr による効果をタンパク質発現レベルでどのように反映されるか検討している。

橋爪智恵子、鈴木辰徳、倉光 球、間 陽子

(理化学研究所 分子ウイルス学研究ユニット)

【目的】これまでに我々は、HIV-1Vpr は細胞内の α -globin² 及び *in vitro* の反応系の β -globin のスプライシング反応を阻害すること、さらに Vpr はスプライソソーム中で SAP145 と結合して、スプライシングを阻害することを報告してきた。今回は、Vpr によるスプライシング阻害の分子機構に関するより詳細な解析結果を報告する。[方法と結果] 我々は、Genes Dev.1996,10,233-43. の SAP145 (2619bp) cDNA を元の実験を行ってきたが、最近この配列には変異があることが示唆された。そこでヒト子宮頸癌細胞株 HeLa より回収した RNA を用いて、5' -RACE 法により 5' 末端を同定した結果、完全長 SAP145 は 2688bp であることを明らかにした。次に *in vitro* translation して得たこの SAP145 と GST-Vpr を用いて pull down assay を行ったところ、SAP145 と Vpr の結合が再確認できた。免疫沈降反応法により、野生型 Vpr と比較して SAP145 との結合能が低下した Vpr 変異体 L67P, L67P/R80A, L67P/R88A を同定した。これらの変異体を用いて *in vitro* splicing assay を行った結果、これらはスプライシング反応の阻害の程度も低下した。次に、*in vitro* translation して得た SAP145、SAP49 及び精製した GST または GST-Vpr を混ぜ、抗 SAP145 抗体で免疫沈降すると Vpr 存在下では SAP145 と SAP49 との直接結合が阻害されることが明らかとなった。Vpr 発現細胞抽出液を用いた場合も同様の結果であったが、Vpr 変異体発現細胞抽出液を用いたときは、結合が回復していた。続いて空ベクターまたは Vpr 発現細胞抽出液を抗 U2B “抗体で免疫沈降したところ、どちらも SAP49 と U2B” の相互作用は同程度であったことから、SAP49 は Vpr 存在下でも U2snRNP に存在することが示唆された。[考察] Vpr はスプライソソーム中で SAP145 と結合することで、SAP145 と SAP49 との直接結合を阻害する結果として、スプライソソーム形成の初期過程を阻害し、スプライシングを阻害する分子機構が考えられた。

149 **Role of Nup98 in nuclear entry of human immunodeficiency virus type 1 cDNA**

Koyanagi Yoshio, Aoki Jun, Yoshida Takeshi, Ebina Hirotaka
 (Laboratory of Viral Pathogenesis, Institute for Virus Research, Kyoto University Kyoto)

HIV-1, like other lentiviruses, can infect non-dividing cells. The lentiviruses are most likely to have evolved a nuclear import strategy to import HIV-1 cDNA and viral protein complex through the NPC formed of nucleoporin proteins (Nup). In this study, we found that synthesis of integrated and 2LTR but not full-length form HIV-1 cDNA was clearly impaired in culture via transduction of vesicular stomatitis virus matrix protein (VSV M), an inhibitor protein through the binding to phenylalanine-glycine (FG) repeated region of Nup98. The impairment of synthesis of integrated and 2LTR DNA with VSV M was restored by ectopic overexpression of Nup98. A series of experiments using Nup98-depleted NPC by the small interfering RNA (siRNA) technique showed specific impairment of NPC structure and some functions including nuclear import of HIV-1 cDNA. Our results suggest that Nup98 on the NPC specifically participates in the nuclear entry of HIV-1 cDNA following HIV-1 entry.

150 **Follicular dendritic cells enhance HIV-1 replication through stimulation of latently infected cells both in vitro and in vivo**

Kenji Ohba¹, Md. Zahidunnabi Dewan², Qi xiaohua¹,
 Yoshihiro Koya¹, Kazuo Terashima¹, Naoki Yamamoto²
 (¹Department of Molecular Virology, Bio-Response, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, ²AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases)

[Background] Follicular dendritic cells (FDCs) are found in the germinal center of all secondary lymphoid tissues, where they trap and transmit HIV to target cells and increase HIV pathogenesis. We investigated the role of FDCs on latent reservoir, which still remains obscure.

[Material and method] We co-cultured HIV latently infected U-1 cells with follicular dendritic cell like cells (FDCLCs) established from human tonsil and measured p24 level on day 3, 5 and 7 in supernatant. FDCLCs (1 x 10⁶) injected intraperitoneally (i.p.) 1 day after inoculation of U-1 cells in NOD/SCID/ γ C^{null} (NOG) mice. Mice were sacrificed either 1 week or 2 weeks after inoculation of FDCLCs and p24 level of serum and ascitic fluid was measured.

[Results and discussion] p24 level of HIV latently infected U-1 cells co-cultured with FDCLCs was 10-fold higher than U-1 cells cultured alone. U-1 cells cultured with conditioned medium of FDCLCs also enhanced p24 production 1.5-fold higher as compared with cultured without conditioned medium. Using an in vivo NOG mice model, it was shown that FDCLCs potently increased viral production from U-1 cells. These results suggest that FDCs substantially enhanced HIV-1 replication of latently infected cells through cell-to-cell contact as well as certain soluble factor (s). Furthermore, understanding of cell-to-cell contact and inhibition of soluble factor (s) secreted from FDCs may be essential in developing successful intervention strategies against HIV.

一般演題 II 10日

木ノ本正信¹、徳永研三¹、坂本優子²、生田和良³、倉田 毅¹、
佐多徹太郎¹、巽 正志²

(¹国立感染症研究所感染病理部、²国立感染症研究所エイズ研究センター、³大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫分野)

【目的】 現在までの HIV 研究は主に欧米流行型の subtype B の分子クローンを用いてその病原性を担う遺伝子領域が検索されてきた。しかし HIV-1 感染者はアフリカ、東南および南アジア地域に集中しており、そこで流行しているのは non-B subtype である。また多くの抗 HIV 薬剤は subtype B を標的として開発されており、他の HIV-1 subtype に対する有効性を検討した報告は限られている。本研究では発展途上で流行している non-B subtype の感染性クローンの樹立を試みた。

【材料と方法】 対象としたウイルスは、2003 年 8 月に Ghana 国 Accra 市で採取された血液から分離した 18 検体である。Heteroduplex Mobility Assay (HMA) で subtyping した後、先に報告した MAGIC 5A、HeLa4.5 nEGFP 細胞株と自作 HIV Cloning Vector pMT1 を用いた「HIV Trapping System」と Half & Half Strategy を用いた Long PCR Amplicon 組込みによりクローニングを行った。

【結果】 現在まで 7 名の患者ウイルスから効率的に subtype A を 5 クローン、AG 組換体を 2 クローンおよび subtype G を 2 クローン樹立し得た。塩基配列が決定した全てのクローンは、HMA の subtyping と同じ subtype にクラスターされ、MAGIC5A で増殖した。

【考察】 西アフリカガーナで流行する様々な subtype の感染性分子クローンの複数分離に成功し、特に subtype G の感染性クローンは世界で最初のものである。これらのクローンはワクチン開発のみならず、同国に多剤併用療法を導入するにあたり、現地で現在流行している HIV-1 subtype の特性を把握し、より現地のウイルスに則した薬剤感受性試験法開発のための分子基盤としてウイルス学的解析に資するものと期待される。なお本研究はガーナ大学付属野口記念医学研究所 N.Nii-Trebi 氏、W.Ampofo 博士との共同研究である。

李 永伸、飯島沙幸、明里宏文

(国立感染症研究所・筑波医学実験用霊長類センター)

HIV-1 Vif 蛋白は APOBEC3G のウイルス粒子へのパッケージングを抑制することによりウイルス感染性を増強することが知られている。一方 Vif 蛋白は APOBEC 3G の存在にかかわらず一定の割合でウイルス粒子に取り込まれる (ウイルス粒子内 Vif 蛋白 : v-Vif) が、その機能的意義はなお明らかではない。

ところで細胞内 Vif (c-Vif) は proteasome で積極的に分解されている (half life < 30min)。この分解を阻害するか過剰発現することによりウイルス粒子あたりの v-Vif 量を増加させると、ウイルス感染性は顕著に低下する。すなわち v-Vif は HIV にとって「諸刃の剣」として作用するらしい。v-Vif は viral RNA や Gag との相互作用により nucleoprotein complex に局在していることと併せて考えると、v-Vif は感染性ウイルス粒子形成に重要な役割を担っていることが示唆される。

我々はこれまで、v-Vif の意義を探る目的で可変的な v-Vif 供給システムを構築し、過剰量 v-Vif による感染性抑制機構について検索を行ってきた。その結果、v-Vif は Gag 前駆体の第一切断部位 (p2/NC) におけるプロセシングを特異的に抑制し、Gag 中間体 Gag^{p53-INT} を形成することを見出した。ほぼ Vif 全域をカバーする一連の欠失変異体を用いた実験から、N 末端側にこの Vif 作用を規定する領域があることが示唆された。現在より詳細な変異体によるドメインマッピングを行っており、これまでの予備の実験では 10~13 アミノ残基がこの作用に重要な役割を持つことを示す結果が得られている。今後さらにこれらの Vif 変異体に関する生化学的解析を行ない、併せて報告する。

なお本研究は Klaus Strebel 博士 (NIAID、NIH) 及び吉川泰弘博士 (東京大学) との共同研究により行われた。

153
優秀

プロモーター領域をターゲットとした siRNA による HIV-1 gene silence

鈴木一雄

(Saint Vincent's Hospital, Centre for Immunology)

【目的と意義】 double stranded RNA (dsRNA) が誘導する gene silence は、 mRNA の分解を誘導する Post Transcriptional Gene Silence (PTGS) と mRNA の転写自体を抑制する Transcriptional Gene Silence (TGS) の 2 つのメカニズムがある。さらに、植物細胞においては TGS による gene silence は、 dsRNA が誘導するプロモーター領域の DNA メチル化の現象が関与している。我々は、 HIV-1 のプロモーター領域にたいする複数の dsRNA を作成し HIV-1 の gene silence の影響を解析することをめざした。【材料と方法】 プロモーター領域にたいする複数 4 種類の dsRNA の影響を HeLa cell line (CCR5-CXCR4 Magic-5) を用いた HIV-1 感染実験系を用いて検討した。使用したウイルスは、 NL4-3 株、 subtype -A, B, D, をふくむ、臨床分離株、 HIV-2 を使用した。 PTGS のメカニズムで働く dsRNA として 2 種類の dsRNA を比較検討した。【結果】 HIV-1 の gene silence への影響を、 RT assay により培養上清中に放出される HIV の量で比較した結果から、 PTGS のメカニズムで働く dsRNA は、 トランスフェクション後 7-9 日後に抑制効果をうしなつた。一方、 TGS のメカニズムで働く dsRNA に対する影響は、 一定した傾向を示さず、 全く抑制をしないもの、 ある期間のあいだだけ抑制するもの、 30 日以上わたって、 抑制を持続するものと target の部位で異なった影響を与えることがわかった。 抑制を持続するものは、 コントロールと比較して、 1000 倍以上まで抑制されることが判明した。 実験に使用して様々な HIV-1, HIV-2 の検討から、 抑制現象はターゲットのシークエン스에 特異的であることが判明した。【考察】 プロモーター領域にたいする複数の dsRNA の影響は、 ターゲットとする HIV-1 のシークエンスによって異なった HIV-1 の発現抑制を起こした。 この現象に関与すると考えられるプロモーター領域の DNA メチル化の解析を試みたいと考えている。

154
優秀

hCRM1 発現によるラット細胞での HIV-1 増殖の増強

志田壽利

(北海道大学遺伝子病制御研究所)

目的： げっ歯類の HIV-1 感染モデル動物ができれば、 HIV-1 に対する治療法や予防法の開発を大いに促進する。 今までに HIV-1 増殖に必要なヒト特異的因子が同定されているが、 それらを発現させても未だげっ歯類細胞で HIV-1 は十分に複製できない。 当研究室はラット細胞に Rex の細胞因子であるヒト hCRM1 を発現させると HTLV-1 の複製が回復することを報告してきた。 hCRM1 は Rev の細胞因子でもあるので同様の事が HIV-1 でも起こるのではないかと考え、 ラット細胞に hCRM1 を発現させ、 HIV-1 のウイルス産生能の増強効果を検討した。 方法： 1) pDM128CAT レポーターシステムを用いてラット (ER1) 細胞中での Rev の活性を測定した。 2) pNL4-3E-R-Luc などの HIV-1 発現プラスミドを用いてラット細胞での hCRM1 発現によるウイルス蛋白の産生効率を検討した。 3) hCRM1 安定発現のラット細胞に HIV-1 発現プラスミドを導入して p24 を測定し、 ウイルス蛋白産生能を評価した。 また、 感染性 HIV-1 プラスミドを導入して、 産生されたウイルス量を infectivity assay によって測定した。 成績： 1) CAT レポーターシステムを用いると、 従来の報告と同様にラット細胞中で Rev の活性が認められた。 2) しかし、 ラット細胞中に hCRM1 を発現させることにより HIV-1 発現プラスミドからの Gag 蛋白生産の増大が見られた。 3) hCRM1 を安定して発現する ER1 細胞において感染性子孫ウイルスの生産の増強が認められた。 考察： 以上の結果より、 hCRM1 はラット細胞中で HIV-1 の増殖を増強することが示された。 現在、 hCD4/hCCR5/hCRM1 を発現させたラット細胞への HIV-1 感染実験を検討している。(本研究は北海道大学遺伝子病制御研究所、 博多義之、 浦田秀造との共同研究である)

155 優秀

ヒト臍帯血単核球を用いた HIV-1 感染モデルマウスの開発

後藤優美、原田英樹、鈴 伸也、岡田誠治
(熊本大学エイズ学研究センター予防開発分野)

【緒言】HIV-1 感染の動物モデルとして、ヒト末梢血単核球を免疫不全マウスに移植したいわゆる hu-PBL-Scid マウスが汎用されているが、ドナーにより移植効率が異なる等いくつかの欠点が報告されている。一方、臍帯血単核球には、末梢血に比してナイーブ T 細胞が多く含まれていることが知られている。本研究では、ヒト臍帯血単核球を免疫不全マウスに移植した hu-CBL-Scid マウスのエイズ研究への有用性を検討した。

【方法】1) 2.5Gy 放射線照射した NOD/Scid/ β 2 microglobulin knock out mice に CD34 陽性細胞を除去したヒト臍帯血単核球または末梢血単核球 2×10^7 個を腹腔内投与した。3 週間後にマウス末梢血・脾臓におけるヒト T 細胞の割合をフローサイトメトリーにより比較した。2) 1) で作成したマウスに HIV-1 (JRFL 株) を感染させ、2-3 週間後に血漿中 HIV p24 を ELISA により計測し、HIV-1 の感染を検討した。

【結果】移植 3 週間後のマウス末梢血におけるヒト細胞の割合は、臍帯血と末梢血を移植した場合で有意な差は認められなかった(臍帯血 vs. 末梢血. human CD45 陽性細胞: 52.8% vs. 50.5%) CD4/CD8 比は、臍帯血 3.1、末梢血 0.23 と臍帯血の方がヒト生体に近い値を示した。マウス脾臓でも同様の傾向を示した。また、HIV-1 (JRFL 株) 感染実験では、両者共に HIV-1 の感染が認められた。

【結語】ヒト臍帯血単核球を免疫不全マウスに移植し、マウス体内でヒト T 細胞、特に CD4 陽性細胞が増殖する系 (hu-CBL-Scid) を確立した。この系は、HIV-1 感染の動物モデルとして HIV-1 の病態解析及び薬剤やワクチンの効果判定などにも有用であると考えられる。

156

HIV-1 由来プロテアーゼを持つ SHIV のサル継代による感染増殖力の増強

鈴木 元、井戸栄治、伊吹謙太郎、速水正憲、三浦智行
(京都大学ウイルス研究所付属感染症モデル研究センター)

【目的】我々は今までに、現在の HIV 感染治療で使用されている抗ウイルス剤の主要なターゲットであるプロテアーゼを HIV-1 由来にした SHIV (SHIV-pr) が、サル個体内で感染増殖能を有することを示した。しかしその増殖力は種々の解析を行う為には不十分であったために、本研究では、SHIV-pr の増殖力を強化すべく in vivo 継代を行った。【方法】SHIV-pr を i.v. 接種したアカゲザル (初代) の血漿を 1 頭 (2 代目) に接種し、2 週間後にその全血と鼠径リンパ節細胞を次のサル 1 頭に (3 代目) に i.v. で継代した。また 3 代目の感染後 3 週に再分離されたウイルス (SHIV-pr3) を新たに 2 頭のアカゲザル (MM289, MM294) に i.v. 接種した (4 代目)。これらのサルにおけるウイルス増殖能と病態について検討し、さらにこれらの感染サルへのカレトラ (プロテアーゼ阻害剤) 投与によるウイルス増殖抑制効果を調べた。【結果】血漿ウイルス RNA 量のピークは継代を重ねるにつれて上昇し、セットポイントは 2 代目、3 代目でほぼ同レベル ($10^4 \sim 10^5$ コピー/ml) で初代に比べて高値で安定した。SHIV-pr3 接種ザル (4 代目) においても同程度の高値で安定したセットポイントを示していることが確認された。カレトラによるウイルス増殖抑制効果は SIV 由来プロテアーゼをもつ SHIV 感染サルよりも HIV 由来プロテアーゼをもつ SHIV (SHIV-pr, SHIVpr3) に対して強いことが示された【考察】SHIV-pr は in vivo 継代によりサル個体内での感染増殖能が強化され、プロテアーゼ阻害剤に対し高い感受性をもつことから、HIV-1 プロテアーゼのより詳細な解析及び新規プロテアーゼ阻害剤の効果をサル個体レベルで行うことが可能となった。

病原性 SHIV C2/1 感染カニクイザルにおける早期骨髄幹細胞コロニー形成の障害と病態進行への関連性

山上賢治¹、武井正美¹、網 康至³、仲宗根正²、北村 登¹、
三田村巧¹、本多三男²、澤田滋正¹

(¹日本大学医学部 血液膠原病内科、²国立感染症研究所 エイズ研究センター、³国立感染症研究所 動物管理室)

【目的】HIVや病原性 SHIV がヒトやサルに感染すると、末梢血において、CD4 陽性 T 細胞や単球をはじめとした免疫細胞にレセプターを介して感染し、それらの細胞の減少や消失が起こり免疫機能不全になることが、HIV、SHIV 感染症の特徴として知られている。その原因としていくつかの仮説が指摘されてきた。つまりウイルス自身の感染細胞への障害、宿主の胸腺の機能不全やリンパ組織の障害、免疫細胞のターンオーバーの障害 (アポトーシスの亢進) さらには骨髄の機能障害などが指摘されているが、いまだ不明な点が多い。すでに HIV 感染症では感染成立後の骨髄や末梢血の血液学的異常が報告されており、病期の進行との間に関連性があることが示唆されてきた。後天性免疫不全症候群 (AIDS) を発症したヒトの骨髄は、骨髄異形成症候群 (MDS) と類似の状態をひき起こすと報告もされてきた。【方法】我々はカニクイザルと病原性 SHIV の動物モデルを用いて、ウイルス感染後の各病期におけるウイルス量、宿主の末梢血の状態や骨髄の造血機能を検討した。ウイルス感染後の様々な病期における骨髄幹細胞の造血機能障害の有無をコロニーアッセイ法にて検索し、また骨髄細胞のウイルス感染の有無を PCR 法で検索した。【結果】病原性ウイルス感染により感染初期に一過性に CD4/CD8 T リンパ球の比が低下し著しい造血機能障害が認められた。その後は CD4/CD8 比が低下しているにもかかわらず、骨髄造血機能は回復する傾向が認められた。また骨髄培養細胞へのウイルスの感染はほとんど認められなかった。【考察】感染初期の数時間の骨髄造血機能障害は、ウイルス蛋白自身による造血の抑制やサイトカインによる造血環境の変化が原因として考えられた。また持続する末梢血の CD4/CD8 比の減少は、骨髄造血能の低下により末梢での細胞崩壊やアポトーシスの亢進などが考えられた。

HIV 感染者の就労状況と支援環境—「HIV 感染者の社会生活に関する実態調査」の結果から

若林子ヒロ¹、生島 嗣²、小西加保留³、島田 恵⁴、木村 哲⁴

(¹埼玉県立大学、²NPO 法人ぷれいす東京、³桃山学院大学、⁴国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

【目的】医療の進歩により感染者は長期に生存できるようになったが、周囲に病名を告げにくい環境は改善しておらず、社会生活上さまざまな制約を受けやすい。とくに就労するうえで、職場に病名を告げないままでは健康管理上必要な支援も得られず、課題は多い。今回、各地の医療機関の協力を得て、就労・社会活動を中心に感染者の社会生活についての実態調査を行ったので結果を報告する。【方法】全国の医療機関 5ヶ所にて、20 歳以上 65 歳未満の外来患者を対象に、医療者より自記式質問紙を配布、郵送回収。調査時期は 2003 年 12 月から翌年 5 月。配布数 754、有効回収数 564、回収率 74.8%。【結果】(1) 92.4% は男性。20 代 16.0%、30 代 41.8%、40 代以上 42.1%。性行為感染 76.6%、非加熱製剤感染 14.7%。首都圏居住者 61.7%。抗 HIV 薬服薬中 75%。(2) 単身世帯は 43.1%。主たる家計維持者は 63.0% が本人、20.0% が親。(3) 就労率は 77.0% で、告知時と比べ無職者が増加 (8%→20%) し、告知時に学生・無職者であった人の状況が特に厳しかった。(4) 非就労者の 68.4% は就職を希望していたが、うち半数以上は就職活動しておらず、病名漏洩不安や年齢、体力、病名説明の困難さが問題として挙げられた。(5) 職場で病名を知らせているのは就労者の 2 割。就労継続上、職場で病名を隠す精神的負担感を挙げた人が 7 割いた。(6) 就労相談先は医療者が中心で、公的な就労支援機関がほとんど利用されていなかった。【結び】感染者の就労・社会活動の支援には、医療や労働、福祉など多様な側面から病名漏洩不安を軽減する対策を整備する必要があると考えられた。

小西加保留

(桃山学院大学社会学部社会福祉学科)

【目的】HIV 医療の進歩の一方で、薬による副作用や合併症、加齢などにより様々な障害や要介護状態に陥り、社会福祉施設サービスを利用する機会を持つことも予測される。その際、HIV 感染症であること自体で、利用が妨げられることがあってはならないが、現実には受け入れ拒否などのトラブルが報告されている。本調査では、サービス提供者側の HIV 感染者受け入れに際して抱える不安や課題を抽出し、感染者の円滑な施設サービス利用に影響を与える要因とサービス提供や受け入れ意向に対する影響を分析する。

【方法】調査対象：身体障害者更生援護施設 73、療護施設 341、知的障害者更生施設 1231、児童養護施設 552、精神障害者生活訓練施設 180 の各全数、計 2377 調査票各 3 部、計 7131 調査方法：質問紙を用いた郵送法<調査期間>2003 年 10 月～11 月 <有効回収数>施設数 999 (回収率 42.03%) 調査票数 2843 (回収率 39.87%) 調査項目：1. 基本属性 2. 環境要因 3. 感染者受け入れに関係する 83 項目と受け入れ意向に関わる 2 項目 分析方法：単純集計、因子分析、一元配置分散分析、重回帰分析

【結果】1) 22 施設で受け入れ経験有 (知的更生 11、身体療護 10) 2) 受け入れに影響する因子は 1. 抗体検査実施義務 2. 性への陽性価値観 3. 他者への対応困難感 4. 感染対応理解困難 5. 医療体制 6. 性への対応困難感 7. 性支援システム 8. 法的責任 9. 感染発生時不安 10. 健康管理 11. 自慰行為容認 12. コスト保障の 12 因子を抽出 3) 「性への陽性価値観」「感染対応理解困難」「医療体制」は各施設間に有意差無 4) 阻害因子は「他者への対応困難感」「感染発生時不安」「感染対応方法理解困難」「抗体検査実施義務」「コスト保障」「健康管理」、促進因子は「性への陽性価値観」「性支援システム認識」「自慰行為容認」5) 「性への対応困難感」は、受け入れに前向きに影響 (平成 15 年度科研費萌芽的研究)

牧原信也¹、大内幸恵⁴、福原寿弥²、生島 嗣²、小西加保留³(¹エイズ予防財団、²特定非営利活動法人 ふれいす東京、³桃山学院大学社会学部社会福祉学科、⁴東京都立大学大学院社会科学部研究科)

【目的】現在 HARRT 療法により、HIV 陽性者は以前に比べ身体の安定を得やすい状況になっているが、なかには肢体不自由や視覚障害を持ちつつ生活を続けている者もいる。本研究では、その様な何らかの障害を持ち在宅生活を継続・計画している者、およびその家族の社会資源の利用状況、範囲など、生活状況を把握し、医療や福祉サービス利用を阻害している要因について分析することを目的とした。

【対象および方法】本研究では面接調査を行いその内容分析を行った。対象者のサンプリングは機縁法で行い、「ふれいす東京」のケア・サポートの利用者で同意を得られた 4 名に対し行った。面接は本人または本人への面接が困難な事例については家族に対し行い、予め作成した質問紙の内容に沿った詳細面接 (半構造化面接法) を実施した。内容分析については、医師や社会福祉士など有資格者 4 名により複数回の検討を加え、必要に応じ追跡調査等も行った。

【結果と考察】病院から在宅への移行に際し、プライバシーの漏洩不安や制度自体への抵抗感がサービス利用の阻害要因となる場合があり、適切な支援が重要だと考えられた。また障害の程度に応じて、退院後に入所可能な施設の必要性も示唆された。それぞれの事例において、都市部の持つ支援経験の豊富さ、匿名性、医療へのアクセスの良さが在宅生活を支える要因と考えられた。一方 AIDS 発症等の場面において、何らかの障害が残った場合、長期的な視点にたった身体機能の維持や回復に関する医療の重要性も示唆された。また退院後の住宅問題が課題となっており、在宅移行時の住環境の適切な設定がその後の生活の維持、福祉サービス利用の軽減や QOL の向上に結びつくことが考えられた。今後は、医療・福祉従事者など多領域の専門家の連携の促進や、支援団体・コミュニティ・個人によるサポートネットワークの構築が重要だと考えられた。

161

HIV 陽性者の子どもを介助する母親のディストレス

大内幸恵¹、牧原信也²、福原寿弥³、生島 嗣³、小西加保留⁴(¹東京都立大学大学院社会科学部研究科、²エイズ予防財団、³特定非営利法人ぶれいす東京、⁴桃山学院大学社会学部社会福祉学科)

【目的】 HIV 陽性で肢体不自由の子どもを介助する母親のディストレスを分析し、今後の支援のための基礎研究とする。【方法と対象】 子どもの常時介助を母親にとってのストレスラーとしてとらえ、母親のディストレス(うつ、不安などの心理的に不快な状態)の高低に影響を与える脆弱性(vulnerability)要因と緩衝性(buffering)要因を明らかにする。調査対象者は、HIV 陽性で肢体不自由を持ち、入院生活を数年間継続中の子どもを常時介助をし、NPO の支援経験を持つ母親 1 例である。調査は結果の公表と範囲について承諾を得て、過去から現在までの経緯を半構造化面接により聞き取ることで行った。【結果】 対象者は、現在の生活上の問題、退院後の在宅生活の不安からくる精神的な負担等のストレスを経験していた。ストレスラーの脆弱性要因は、主に母親としての役割過重と考えられ、それは周囲にある支援の少なさ、制度利用についての心理的抵抗感、過去の被差別経験による周囲環境への信頼性の低さ等によって引き起こされていると考えられた。緩衝性要因は、子どもの身体回復、地域生活の期待、医療・福祉関係者への信頼性の高まり、民間支援団体等からの支援、過去の肯定的意味づけ等であった。【考察】 母親の役割過重の一因と考えられる周囲からの支援の少なさは、母親の持つ資源がそもそも少ないというよりも、被差別経験によって周囲環境に対する信頼性が低くなり、周囲に頼ることが困難になった結果として生じた問題と捉えるほうが妥当と考えられる。今回の調査結果から、被差別経験等によりもたらされたネガティブな意識は母親の持つ資源の少なさを助長し、母親のディストレスを高める影響を与えること、反対に母親のポジティブな意識(子どもの将来の期待・周囲環境への信頼性の高まり等)は、資源へのアクセスを容易にするため、母親のディストレスを低める可能性があるということが予想された。

162

Peer による若年層の HIV 予防啓発活動の有用性

楠田知子¹、中谷真理子²、北田真平¹、塩島裕樹¹、山田 治²(¹山口大学医学部医学科、²山口大学医学部保健学科)

日本における若年層の HIV 感染増加は、その認識不足が強く影響していると考えられる。我々は、この年齢層に近い医学部スタッフ(Peer)を募り、Peer による HIV 予防啓発を山口大学祭で行い、本活動の意義を検討したので報告する。【目的】 Peer スタッフによる HIV 予防啓発活動を山口大学祭で実施し、その有用性と改善点を検討した。また、参加者のアンケート調査によりこの世代の性感染症リスクと問題点を評価することを目的とした。【方法】 参加数約 1 万人の山口大学七夕祭でエイズ・カフェと HIV 抗体迅速検査を行った。その実施に当たり、Peer スタッフは、3 ヶ月前より性感染症や検査の正確な知識を学習し、対応した。前者はクイズやデモを用いて参加者に正確な情報提供を、後者は学生が同意得た後、検査を実施した。参加者には終了後に、年齢・性別のほか、性行動の状況を含む 20 項目から成る自記式アンケートをお願いした。【結果】 回収人数は 424 名。年齢は 19—25 歳(74%)が中心で、次いで 18 歳以下(17%)であった。男女比は 1 : 1.02。性経験率は 69% であり、sex partner 数は一人が 30%、2—9 人は 38%、10 人以上は 24% であった。コンドーム使用率は 72% で、避妊目的は 58% であったが、エイズ予防は 16% に過ぎない。予定外妊娠は 68% があり得る、とした一方、性感染の可能性は 34% と答えた。自由記載による感想は、同年代のスタッフで話しやすく、わかりやすく説明してもらえた、参加して良かった、等の声が寄せられた。HIV 検査の説明は 82% がわかったと答え、迅速検査は 77% が良かった、と回答。【考察】 HIV 感染者の増加する若年層の性行動背景を正しく知ることは、予防啓発の上で重要であり、この年齢層に対する医学部学生による Peer の予防介入は、質問がしやすく、参加者が主体的になることから、大変有用と考えられた。【まとめ】 若い世代に対する Peer による HIV 感染予防介入法は大変有効な方法と考えられた。

道信良子

(札幌医科大学保健医療学部一般教育科)

【目的】タイ北部の北部工業団地で働く若年女性工場労働者の HIV 感染予防の意識と実践について、感染予防法の選択のパターンとその背後にある社会文化的意味を検討した。

【方法】分析資料は、北部工業団地とその近辺における、1997年2月から2000年3月までの断続的なフィールド・ワークと2002年3月の付加的調査で得られた、女性工場労働者60人とのインタビュー資料と参与観察資料である。

【結果】60人は、交際相手や性的経験の有無によって、特定の交際相手がいてその人との性関係をもっている人(6人)、特定の交際相手をもつが性関係をもっていない人(17人)、以前は特定の交際相手がいたが現在はいない人(12人)、特定の交際相手をもったことのない人(25人)に分けられた。うち、コンドーム使用や禁欲などの「ハードな手段」を選択しようとする傾向は性関係のないグループにより多く見られ、互いの忠実な愛と信頼によって予防できるとする傾向は性関係のあるグループにより顕著であった。一方、すべてのグループにおいて、HIV感染の恐ろしさを話して聞かせるなどの「ソフトな手段」を選択しようとする傾向も見られた。

【考察】女性たちはコンドーム使用のみによらないさまざまな予防策を自ら生み出しており、その選択の仕方は交際相手や性関係の有無によって変化するだろうことが示唆された。忠実な愛と信頼を唱える人は性関係をもっている「ふしだらな女性」ではないという自己イメージをそれで表現しようとしていた。性関係をもっていない人は禁欲を唱えることで「純潔な女性」としての自己イメージを強調し、さらには、コンドーム使用は性関係をもつならば当然のことであるが自分には関係のないことであるという観点からコンドーム使用を促していた。より現実的な観点からは「ソフトな手段」を用いて、性関係をもつことと「純潔な女性」であることという伝統的な性規範では矛盾することに折り合いをつけようとしていた。

白木きよみ¹、谷津洋子²、熊埜御堂明子¹、飯田真美¹、前田秀雄¹(¹東京都福祉保健局健康安全室感染症対策課、²東京都多摩立川保健所)

【目的】平成13年度より若者に向けたエイズ予防啓発対策として、若者から同世代の若者に伝えるピア・エデュケーションの手法を用いた「東京都エイズ・ピア・エデュケーション」事業を、東京都看護協会に事業委託し、モデル事業として実施した。今回は、事業評価の一端として、受講生に対するアンケート調査を行ったのでその結果と今後の事業展開について報告する。【方法】平成16年1月から2月に調査実施。東京都エイズ・ピア・エデュケーションを受講した、3ヶ所の高等学校の学生867名に対し、無記名自記式の調査票を学校経由で配布し回収した。更に、3校のうち1校の学生154名を未受講の対照群として調査対象とした。主な調査項目は、エイズの基礎知識、受講後の感想、受講後考え方や行動に影響を受けたこと、基礎知識を誰から教わりたいか、受講希望学年、エイズについて知りたいこと、等などである。【結果と考察】ピア・エデュケーションによりエイズを自分の身近な問題として捉える効果が示唆された。一方、性感染症との関連や、感染後の治療、生活についてより正しく伝える必要があること、参加型の手法に戸惑いを示す者もいることから実施方法に工夫が必要なこと、すべてのプログラムをピア・エデュケーターから伝えるのではなく、学校の教員や保健所職員との役割分担が必要であることなどの課題があることがわかった。

本調査結果をふまえ、今後は、効果的なピア・エデュケーションのあり方をさらに検討していく。また、学校との連携、調整を円滑に行うための「東京都保健所エイズ・ピア・エデュケーション事業の進め方」を作成し、あわせて、「ピア・エデュケーター手帳」の作成、活用など、事業展開の促進を図っていく。

木原雅子、Mortazavi Shahrzad、本間隆之、山崎浩司、
日高庸晴、Zamani Saman、木原正博
(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻社会疫学分野)

【目的】西日本 C 市の 10 代女性の人工妊娠中絶率は県内最高値を示し、増加傾向にある。このような状況を改善し、HIV 予防を含む Sexual health の向上に資するために学校ベースの予防介入研究を行った。【方法】西日本 C 市の全中学校の 2、3 年生を対象に、独自に開発したモデル授業を行い、その評価を学校単位で行った。研究デザインは比較群付前後比較試験とし、モデル授業による予防介入前 (03 年 9 月) と介入後 (04 年 1 月) に無記名自記式質問紙調査 (量的調査) およびフォーカスグループインタビュー (質的調査) を実施した。モデル授業は、1) 事前調査 (形成調査) 結果に基づいた内容とすること、2) 地域的リスクを強調すること、3) リスク認知のしやすい STD や人工妊娠中絶に関する情報も盛り込むこと、4) セクシュアルネットワークの概念を強調すること、などに留意して設計したが、参加校には、評価実施を条件に、通常あるいは独自の授業を行うことも認めた。参加校教員に対して 2 度の研修を実施した。評価方法は、学校間での介入内容の違いを利用して参加校を 6 つの学校群に分類し、最も介入レベルが低い学校群を比較群として介入効果を分析した。【結果】予防介入の事前調査と事後調査には全 22 校の参加が得られた。事前調査には、7089 名、事後評価には 3 年生を除く 5987 名が参加した。予防介入の結果、HIV/STD 関連知識・コンドームへの認知は中学 2、3 年両学年で、コンドームに対する肯定的態度は中学 3 年生において、モデル授業もしくはその教材の一部を利用した授業で、通常授業群に比べ大幅に上昇した。性規範項目 (中学生のセックスに対する容認度など) への回答には有意な変化は認められなかった。【考察】我々の開発したモデル授業・教材は、中学生の HIV/STD 関連知識やコンドーム認知あるいは肯定的態度を大きく変化させる効果を持つことが示された。

木村博和¹、市川誠一²、日高庸晴³
(¹横浜市立大学医学部公衆衛生学講座、²名古屋市立大学大学院、
³京都大学大学院医学研究科)

【目的】わが国の AIDS 患者報告数は HARRT 普及後も依然増加を続けていることから AIDS 発生率の高い集団の疫学的特徴を明確にすることは、予防対策上重要と思われる。今回、既存資料から各集団別の AIDS 発生率を推計し、その推移を検討した。

【方法】資料として、AIDS 患者発生数は厚労省平成 14 年エイズ発生動向年報、人口は総務省統計局の昭和 60 年、平成 2、7、12 年の国勢調査、滞日外国人は法務省入国管理局「本邦における不法残留者数について」を利用した。観察期間 (1985~2002 年) を 4 区分 (1985~87 年、88~92 年、93~97 年、98~2002 年) し AIDS 発生率の推計した。発生率は、当該区分の AIDS 報告数の合計を観察年数と国調人口で除し 100 万倍して人口 100 万人当たりの年間発生数とした。なお日本国籍の MSM 人口は男性人口の 3% とした。

【結果】1985~87 年の AIDS 患者報告数の合計は 25 人、AIDS 発生率は 0.07 (=25 ÷ (3 × 1 億 2105 万) × 100 万、人/年/100 万)、98~2002 年は 2.37 であった。国籍・男女別みると日本男は 0.08 から 3.46 へ、日本女 0.02 → 0.27、外国男 5.49 → 72.8、外国女 1.87 → 36.5 と増加していた。最近の外国男は日本男の 24 倍、外国女は日本女の 135 倍であった。しかし日本男を感染経路別にみると、異性間 0.01 → 1.68 に対し、同性間 2.26 → 35.54 と増加していた。最近の同性間の発生率は異性間の 21 倍であった。年齢階級別では日本男の 30 代以上、外国男の 20 代以上、外国女の 20 代以上で著しく増加していた。

【結論】わが国の AIDS 発生率を推計したところ、外国籍の男女、30 代以降の日本籍男性、感染経路別では男性の同性間性的接触での発生率が高い可能性が示唆された。今後この集団の受検率向上が予防対策上重要であると考えられる。

白阪琢磨¹、古金秀樹¹、下司有加¹、織田幸子¹、川戸美由紀²¹国立病院機構 大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療センター、²藤田保健衛生大学 医学部衛生学)

【目的】 HIV 感染者/AIDS 患者の報告数の平成 6 年～平成 15 年の都道府県別推移を明らかにする。【対象と方法】 対象は、厚生労働省のエイズ動向委員会の報告書の平成 6 年から平成 15 年の報告分とした。平成 6 年から平成 10 年を前期、平成 11 年から平成 15 年を後期とした。都道府県毎に前期と後期の HIV 感染者（以下 HIV）合計数と AIDS 患者（以下 AIDS）合計数を、それぞれ国籍別に算出し、その比を指標とした（以下 HIV/AIDS 比）。指標の分母が 5 人未満は解析対象から除外した。国立病院機構大阪医療センター（当院）の平成 15 年初診患者を対象に報告地と居住地の差異につき検討した。【結果・考察】 日本国籍の HIV/AIDS 比は全国平均（前期 1.52 から後期 1.91 に増加）に比べ、愛知（1.93 から 3.16）、大阪（2.30 から 3.10）、東京（1.78 から 2.86）の増加が顕著であった。関東ではいずれの都県も AIDS は前期より後期で増加していたが、HIV/AIDS 比は東京と神奈川（1.62 から 1.81）を除き、埼玉、群馬、栃木、茨城、千葉では減少していた。近畿の解析可能 2 府 1 県は、いずれも増加していた。外国籍の AIDS は前期に比べ後期で増加した都府県があったが、HIV/AIDS 比の全国平均（前期 2.30 から後期 1.33）は減少しており、増加は愛知県のみ（1.26 から 2.54）であった。当院の平成 15 年初診患者中の 111 名で居住地と報告地が同一は 96 名、異なるは 15 名（大阪で発見 14 例、東京 1 例）であった。都道府県別の HIV/AIDS 比を解釈する上で、居住地と報告地の異なる者が少なくないこと、HIV が報告された者に限られること、AIDS が未報告 HIV 感染者から潜伏期間を経て発病した者であることなどに注意を要する。【結論】 日本国籍の HIV/AIDS 比は都道府県毎に大きく異なり、とくに関東では東京、神奈川と 5 県の差異が大きかった。今後、より詳細な解析が必要と考えられた。

今津里沙、野内英樹

（財団法人結核予防会結核研究所）

【背景】

活発な国際人口移動は世界的な感染症の流行を更に拡大させている重要な要因のひとつであり、国家間レベルの HIV/AIDS 流行拡大の制御を難航させている。しかし、日本において感染症政策学という独自の学問は確立されておらず、現在に至るまでの感染症政策に関する研究は未だ疫学や公衆衛生学に先行されている。そこで筆者は感染症の政策学として、政治学や国際関係論の分野における論理や概念、例えばホブスの現実主義理論やミットラニーの機能主義理論を積極的に取り入れるべきだと考え本研究に至った。

【目的と方法】

公衆衛生及び保健政策に人口移動がもたらす問題は様々ではあるが、本研究では移民とその受入国における対策に焦点をあて、地域政治のダイナミックを考慮に入れながら、政策分析を行った。具体的には西ヨーロッパ地域における移民の HIV/AIDS 問題に対する、出入国管理という視点からの対策を、量的並び質的に分析し、日本の在日外国人の HIV/AIDS 対策への応用の可能性と、日本が地域的な取り組みにどのように貢献できるかを検討した。

【結果と考察】

欧州連合は 1990 年代後半からヨーロッパ地域としての HIV/AIDS サーベイランスを実施してきた。しかし地域対策としては移民の動きを管理するよりも、教育や福祉政策を通して予防及び治療に関する啓発活動を重視していることが窺われた。その理由には、人口移動が直接 HIV/AIDS 流行拡大に寄与するという決定的な疫学的証拠がないことも挙げられるが、人口移動の管理、制御が地域の経済発展および政治的統合の妨げになるということが特に強調されていた。日本においても在日外国人の HIV/AIDS 対策を検討する際には疫学的な要素のみではなく、対策の地域政治及び経済的な影響も考慮に入れなければならないことが示唆された。

嶋 貴子¹、西大條文一²、潮見重毅³、中瀬克己⁴、今井光信¹

(¹神奈川県衛生研究所、²北新宿同仁齋メディカルクリニック、³栃木県南健康福祉センター、⁴岡山市保健所)

【目的】より受けやすいスクリーニング検査体制の構築を目的として、HIV 即日検査の試験的实施とその普及のための研究を行った。

【方法】2001年5月からHIV検査に理解のある民間クリニック12ヶ所に即日検査を順次導入、また2003年1月からは保健所(栃木県南健康福祉センター)において試験的に開始した。即日検査には、HIV抗体迅速検査キット(ダイナスクリーン・HIV-1/2:アボットジャパン社)を使用した。またHIV即日検査実施機関の情報をホームページ「HIV検査・相談マップ(<http://www.hivkensa.com>)」に掲載し、その効果の解析を行った。HIV検査に関して受検者への自記式アンケートによる解析を行った。

【結果および考察】民間クリニック12ヶ所で行われた2003年の検査数は8170件、陽性数は37件と、前年に比べ検査数は1.8倍、陽性数は1.4倍に増加した。また即日検査実施保健所のHIV検査数は455件と実施前に比べ3.5倍増加した。これらのことから即日検査は受検者数増加のために極めて有効であることが分かった。また受検者によるアンケート調査結果から、受検者の約8割がホームページ「HIV検査・相談マップ」を見て受検していることが分かり、継続的な情報提供の必要性が確認された。考慮すべき点としては、偽陽性率が約1%と他のスクリーニング検査キットに比べて高いため、検査前説明とスクリーニング検査陽性者のフォローの重要性がより高いことが分かった。また検査結果の即日返しのできない性感染症については、検査受検率、結果返却率が減少する傾向のあることも分かった。これら試験実施により得られた成果に基づき、「保健所等におけるHIV即日検査のガイドライン」がガイドライン作成委員によって作成され、即日検査の普及のため、全国1155箇所の関係機関に配布された。

橘とも子¹、中瀬克己²、嶋 貴子³、今井光信³

(¹国立保健医療科学院人材育成部、²岡山市保健所、³神奈川県衛生研究所)

目的：HIV/STI検査相談は、検査結果を知ると共に受検者が性生活習慣を見直し予防行動を考える重要な機会である。本調査研究は、保健所HIV/STI検査相談体制の充実を図るために、HIV迅速検査による即日検査を導入する場合に整備すべき事項、および保健所におけるHIV即日検査ガイドラインに盛り込むべき内容を明確にすることが目的である。対象と方法：調査期間=平成16年1月22日~2月17日。1.HIV即日検査導入時の整備事項調査即日HIV/STI検査「既導入保健所1か所=栃木県南健康福祉センター」および「導入検討中の保健所エイズ対策担当課(4か所=A~D)」に対して、質問紙調査(配票・郵送)およびインタビュー2.『保健所におけるHIV即日検査ガイドライン』に盛り込むべき要望事項調査「導入検討中保健所エイズ対策担当課(4か所A~D)」に対して、郵送質問紙調査調査結果および考察：(1)整備事項調査から明らかになった具体的項目・必要性は、1)検査「陰性者」「判定保留者」への説明体制の充実、2)迅速検査法のHIV/AIDS相談機関等への周知、3)検査前後に受検者に伝えるべき予防情報の明確化、等であった。また、(2)ガイドラインへの意見・追加研修要望調査から明らかになった必要研修は、1)HIV抗体検査前後における説明(カウンセリング)研修、2)検査実施・判定技術支援研修、3)ガイドラインに盛り込む必然性は高いが実現性が低いとする「臨床心理」、「事業評価」に関するプログラム、等であった。以上の点を考慮した具体的体制整備や研修の企画がなされることが今後HIV迅速検査の導入普及に際しての課題と思われた。結論：HIV即日検査相談導入の際整備すべき事項、および保健所HIV即日検査ガイドラインに盛り込むべき内容の把握により、今後HIV迅速検査導入普及に必要な具体的課題が明らかとなった。

岳中美江¹、榎本てる子¹、後藤哲志¹、土居加寿子¹、松浦基夫¹、
織田幸子¹、藤山佳秀¹、市川誠一²

(¹NPO 法人 CHARM、²名古屋市立大学大学院看護学研究科)

【目的】NPO 法人 CHARM は 2002 年 10 月より土曜日常設 HIV 抗体検査事業（大阪府・市の委託）を運営している。来場者が自発的に検査を受けることを機に、HIV 感染や検査に関して適切な情報を得る、これまでの行動を振り返り予防行動へのきっかけとする、また必要に応じて他の医療・相談機関を利用するなどを支援することを旨として体制を築いてきた。本報では受検者の特性や動向、検査体制への課題について評価する。

【方法】無記名自記式質問紙を来場者全員に受付時に配布し、採血日の行程の終了時に任意に記入する方法をとった。2002 年 10 月～2004 年 3 月末までの受検者総数 1757 名のうち質問紙回答に協力が得られたのは 1550 名（有効回答率 88.2%）であった。

【結果】検査は 2002 年 10 月～2004 年 3 月末まで延 72 回（1 回当たり 3 時間）実施した。1 回当たりの平均受検者数（月別）は 2002 年 10 月 8.5 名から 2004 年 3 月 35.3 名と 4.2 倍に増えた。受検者総数 1757 名のうち、2004 年 7 月末までの結果受取数は 1693 名（96.4%）、HIV 抗体陽性者数は 17 名であった。質問紙調査からは、大阪府居住者 71%、男性 72%、20 歳代～30 歳代 83%、男女とも約 90% が性的接触による感染不安を受検理由とし、その男性のうち同性間の性的接触は 25% であった。HIV 抗体検査を経験した者は 28%（過去 1 年間は 16%）。初回受検者 1105 名のうち 95%、受検経験者のうち 54% は HIV 関連相談を利用したことがない。プライバシーが守られて予約不要の匿名検査が週末に実施されることを望む者が多く、ほぼ半数の受検者は陽性だった場合のケアや治療を検査時に知りたい情報としてあげていた。【考察】検査には毎回約 10 名のスタッフが関わっているが、受検者数は増加傾向にあり、個別対応のニーズも増大している。こうした状況に対応するためにも、人材の確保・育成、他機関との連携強化などが今後の課題と考える。

松浦基夫、岳中美江、榎本てる子、後藤哲志、藤山佳秀、土居加寿子
(NPO 法人 CHARM)

【目的】NPO 法人 CHARM は大阪府・市の委託を受けて 2002 年 10 月より「土曜日常設 HIV 抗体検査事業」を行なってきた。2004 年 6 月までの受検者数は 2188 名。「結果のお知らせ」は原則として HIV 感染症診療に携わる医師 1～2 名が担当する。筆者はおおむね月 1 回参加し 326 名を担当、必要に応じてカウンセリングや予防相談に引き継いだ。本報は、受検者の受検動機と感染リスク行動について評価することを目的とする。

【方法】「結果のお知らせ」において聞きとった受検動機を記録した。

【結果】筆者の担当した 326 名中、男性 245 名・女性 79 名・不明 2 名（男女は筆者の主観による）、男性のうち同性との性行為経験を表明したもの（MSM）が 30 名。MSM を除く男性 215 名中、風俗関係での性行為が受検動機となったものが 100 名（100 名中 40 名がコンドームなしの膣性交、35 名がオーラルセックスを受検動機としたが、「性器に手を触れた」「キスをした」など感染リスクのないものも含まれる）、風俗以外での性行為が 91 名、針刺し事故や医療行為での感染が心配としたものが 5 名、性行為経験がないなど感染リスクがないものが 3 名、受検動機不明が 16 名であった。30 名の MSM では、肛門性交 19 名、フェラチオ 9 名、フィスト 1 名、不明 1 名。女性 79 名中、コンドームなしの性行為が 62 名、オーラルセックスなどが 4 名、レイプが 3 名、医療関係が 3 名、受検動機不明が 7 名であった。【考察】受検者の中にはリスクの低い行為で感染したのではないかと不安を持つ者や、どのような行為に感染のリスクがあるのかを理解していない者も多い。一方、感染リスクの高い性行動もみられる。このように受検動機は多様であり、抗体検査では一般的な予防啓発だけではなく、個々の受検者の知識や感染リスク行動を評価してリスクの低減方法について考える機会をつくるのが重要である。

173

名古屋医療センターにおける HIV 検診のあり方と意義について考える～受検者の背景と相談内容を調査・分析して

日比生かおる、三和治美、山田由美子、濱口元洋
(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター)

【はじめに】名古屋医療センター(以下当院という)では、H13年10月より愛知県からの委託事業として、HIV検診を実施している。保健所での受検数が伸びずそれを補うことと検査前後のカウンセリングを実施することでHIV感染症の予防・啓蒙を目的としている。今回実施開始から3年経過した。そこで、当院におけるHIV検診の受検者の相談内容や傾向を調査・分析し、より効果的なHIV検診のあり方を検討するとともに、その意義について考える。【方法】受検者延べ111名のカルテより、年齢、受検回数、検査結果、受検理由を調査し、分析した。【結果・考察】年齢は20代39%、30代34%を占めた。受検回数は初回が54%と多かった。検査結果は97%が陰性であり、陽性者は全てパートナーがHIV感染者であった。受検理由としては感染リスクの低い行動に過度な不安を抱く者や普段コンドームの使用などの性感染予防が行えていない者が多いことが分かった。これは『HIVに関する知識不足』や『無防備な性行動』に寄与すると考えられ、それぞれ全体の31%・24%を占めた。当院では、HIVの専門知識をもった看護師・医師が検査前後のカウンセリングを行っており、受検者はこの機会に正しい知識や予防行動につながる行動変容のきっかけを得ることができていると考える。当院でのHIV検査前後のカウンセリングでは、多くの受検者は自分の心配や不安を表出できており、知りたい、聞きたいという気持ちが強いことがうかがえる。これを私たちは予防・啓蒙活動において絶好の機会であると認識し、受検者のカウンセリングに臨む必要がある。【まとめ】HIV検診では、受検者が自ら検査を受けに来たことを行動変容のきっかけと捉え私たちが関わることで、予防・啓蒙の絶好の機会となることを再認識した。今後も私たちは習得したカウンセリング技術や専門的知識を駆使し、HIV検診を予防・啓蒙のために有効に活用していきたい。

174
優秀

HIV感染者の歯科診療受入状況と歯科診療室における感染予防対策の現状

新庄文明¹、五島真理為²、木下ゆり²、塩入康史²、伊藤麻里子³、
Caitolin Stronell²(¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、²特定非営利活動法人HIVと人権・情報センター、³エイズ予防財団リサーチレジデント)

HIV感染者の口腔保健管理の一環として、歯科診療所における感染者の受入れ状況ならびにその阻害要因を明らかにする目的で、全国の500か所の歯科診療所の開設、勤務の歯科医師に調査票を送付し、回収された254件の回答を分析した。これまでに、HIV感染者の治療依頼に応じて歯科治療を手掛けていたという回答は4.4%であり、外科・麻酔系では11.6%であった。今後のHIV感染者の受け入れについて、「一般の患者と同様に対処する」という回答は3.6%、「特に配慮して受入れる」という回答が28.2%であった。今後、HIV感染者を受け入れる意向の割合は、ユニバーサル・プリコーションを実行している群の75.0%、理解している群の43.3%、十分な理解のない群の30.7%というように差がみられ、スタンダード・プリコーションについても同様の傾向が認められた。HIV感染者を受け入れる意向の割合は、歯科診療室における感染予防体制や感染防御に関する研修、歯科医師自身の針刺し事故の経験などの状況や診療室の規模との関連がみられた。感染防御に対する基本的姿勢を身に付ける研修、講習の普及が歯科医療従事者の診療姿勢に影響し、HIV感染者の口腔保健管理の普及にも資することが示唆された。

本研究は平成15年度厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)「エイズ対策における関係機関の連携による予防対策の効果に関する研究」(主任研究者五島真理為)の一環として実施した。

中野恵美子¹、島田 恵²、田上 正³、岡 慎一²、木村 哲²

(¹国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター/財団法人エイズ予防財団リサーチ・レジデント、²国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター、³国立国際医療センター 歯科口腔外科)

【目的】 HIV/AIDS 患者の増加と治療の向上に伴い、多様化する患者の歯科受診ニーズに対応するためには、専門歯科医療機関と歯科診療所の役割分担が必要であると思われる。そこで今回、専門歯科医療機関としての院内歯科の役割と今後の課題を検討するために、HIV/AIDS 患者の院内歯科受診状況を調査した。

【方法】 2003 年 1 月から 2003 年 12 月までの 1 年間に院内歯科口腔外科を受診した HIV/AIDS 患者の背景と診療内容について、診療録をもとに調査を行った。

【結果】 2003 年に院内歯科を受診した患者は 198 名 (男性 181 名、女性 17 名) であり、平均年齢は 39.8 歳であった。198 名中 85 名は新規患者であった。感染経路は性的接触 167 名、凝固因子製剤 24 名、その他 7 名であった。2003 年初回受診時の CD4 数は 3-1463/μl (中央値 305/μl) であり、200/μl 以上は 141 名 (71.2%) であった。HIV-RNA は 110 名 (55.6%) が 400copies/ml 未満であった。また、診療内容は一般歯科診療のみが 126 名 (63.6%) であり、抜歯等の口腔外科処置 58 名、口腔粘膜病変関連処置 21 名であった。

【考察】 院内歯科を受診した患者は、出血性素因や極度の免疫能低下等がない患者も多く、診療内容は一般歯科診療が多かった。これらのことから、院内歯科は専門歯科医療機関として歯科診療所では対応困難な処置を行うだけでなく、歯科診療所で十分に対応可能な内容の診療も行っているのが現状であると思われる。今後、専門歯科医療機関がより専門性を発揮していくためには、歯科における院内感染対策の整備と共に、歯科診療所に対して HIV/AIDS 患者の歯科診療対応に関する啓発活動をさらに活発に行い、一般歯科診療対応が可能となるように支援していく必要があると考える。

柿澤 卓¹、松本宏之²、伊能智明³、鈴木基之⁴、貝塚雅信⁵、
兵頭英昭⁵、森岡俊介⁵

(¹東京歯科大学水道橋病院口腔外科、²東京医科歯科大学歯学部付属病院感染対策歯科治療部、³東京医科大学口腔外科学講座、⁴昭和大学歯学部歯周病学講座、⁵東京都歯科医師会)

先進国でありながらわが国の HIV 感染者は年々増加傾向にあり、歯科治療の需要も増しているにもかかわらず、感染者の受け入れを拒む歯科診療所も多く、感染者に対する歯科医療は遅れていると言わざるを得ない。そこで、感染者が多い東京都では、拠点病院歯科から溢れる患者を、HIV 感染者の歯科治療に応じてくれる協力歯科診療所を募り、拠点病院から患者を紹介するネットワークを構築し、試行後平成 13 年 7 月より本格施行を開始した。本事業は東京都の HIV 歯科診療ネットワーク化構想の下に、都内歯科診療所 9120 施設に対して、HIV 感染者の歯科治療を受け入れてくれるか否かのアンケートを数回にわたって行い、エイズ歯科診療に応じてくれた 54 施設 (全施設の 0.59%、平成 16 年 6 月現在 52 施設) を以って実施された。本システムは拠点病院に受診する HIV 感染者の中で、歯科治療を希望する患者を調整機関 (東京都歯科医師会) を通じて、患者の利便性やプライバシー保護を考慮し、適切な協力歯科診療所に紹介するものである。現在までの実施状況は、平成 13 年度下半期 (紹介件数: 47 件, 受診件数: 27 件)、平成 14 年度 (同 74 件, 同 47 件) 平成 15 年度 (同 67 件, 同 41 件)、平成 16 年上半年期 (同 22 件, 同 10 件) で決して多いとは言えない。年に 2 回エイズ協力歯科診療所運営委員会を開催し、受診状況の分析、受診者の増加対策、協力診療所の増加対策等の検討を行い、本事業の推進を図っている。今回は、事業実施より 3 年経過しある程度の実績も得たので、各協力歯科診療所にさまざまな角度からアンケート調査を実施し、現在までの実施状況を分析、今後の方向性に対する示唆を得たので報告する。

177
優秀

HIV感染者の歯科診療における10年間の変化 —病院歯科を対象としたアンケート調査結果—

宇佐美雄司
(刈谷総合病院歯科口腔外科)

HIV感染症は様々な口腔症状を発現し、ときに感染発見の契機となることから歯科領域においても関心を持つべき疾患である。他方、歯科医師からHIV感染が生じたとされる米国の事例や歯科治療時の交差感染の疑いなどから、HIV感染症の問題は歯科医療界に対しても問題を提起してきた。1993年に演者らは愛知県内にある病院歯科、歯科口腔外科を対象にアンケート調査を行い、HIV感染者の歯科診療について第7回エイズ学会にて報告した。その調査結果ではHIV感染症の診療経験があった施設は1施設(2.1%)のみであった。そして半数以上の施設がHIV感染者の歯科治療ができないと回答し、対応できるとの回答は4分の1未満であった。その後10年間の経過しHIV感染者に対する歯科治療は変化してきたと思われるが、今だ問題も残しているようにも感じられる。そこで前回の調査結果と比較検討するために、同じ対象にアンケート調査を行った。

今回のアンケート調査結果では、基本的な感染防止策はほぼ実施されていることが明らかになり、患者毎のタービンハンドピースの交換も36%の施設で実施されていた。また、術前のスクリーニング検査では48%の施設がHIV抗体検査を行っていた。過去5年間に歯科治療を施行したHIV感染者数は、判明している限りでは大部分の施設が5人以下であった。しかしながら、HIV感染者の歯科治療に対しては多くの施設が他の患者と同等に行うと回答していた。これらの結果から病院歯科ではユニバーサルプレコーションの実施により、HIV感染者の受け入れは特別なことではなくなったと推測された。しかしながら、一般歯科医院との差や病院歯科自体の収益性の低さが問題とする意見もみられた。

178
優秀

HLA-A*2601拘束性・HIV-1特異的CTLによる変異エピトープの認識

佐藤愛美¹、岡 慎一²、滝口雅文¹
(¹熊本大学 エイズ学研究センター ウイルス制御分野、²国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

アジアでは約2割の人がHLA-A*26を持っている。昨年我々は、HLA*26の中で約70%を占めるHLA-A*2601に注目し、HLA-A*2601拘束性HIV-1特異的CD8T細胞のエピトープを4つ同定した。そこで今回これらのエピトープ特異的CTLクローンの作製を行い、変異エピトープの認識に関する詳細な検討を行った。全てのエピトープに対する特異的CTLクローンが、recombinant HIV-1 vaccinia virus感染細胞に対し、傷害活性を示した。報告されているサブタイプBでのこれらのエピトープ上の変異を調べたところ、Gag169-177とPol647-656は保存されていたが、Pol604-612とEnv464-473は高頻度に変異が見られた。そこで、これら2つのエピトープ部位に見られる変異ペプチドについて、特異的CTLクローンによる細胞傷害活性を調べた。Pol604-612特異的CTLクローンはPol604-612-4KとPol604-612-4V5Kに対して全く細胞傷害活性を示さず、3R、6R、1D4S変異ペプチドに対しては細胞傷害活性の低下を示した。これらの変異ペプチドのA*2601への結合能の結果から、4Lから4K、4Sへの置換、3Kから3R、6Kから6Rへの置換はTCRによる認識の低下によるもので、4L5Gから4V5Kへの置換はA*2601への結合能の低下によることが明らかになった。一方、Env464-473特異的CTLクローンでは、Env464-473-2I9Nに対して細胞傷害活性の低下が見られた。これはHLA-A*2601への結合能とTCRの認識の低下が複合的に働いた結果と考えられた。今後、HIV-1感染者でのこのエピトープに対するCTLの役割を明らかにする予定である。

川島夕佳¹、佐藤愛美¹、岡 慎一²、滝口雅文¹(¹熊本大学 エイズ学研究センター ウィルス制御分野、²国立国際医療センター・エイズ治療、研究開発センター)

HIV-1 感染では細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が HIV-1 感染細胞の除去に重要な役割を果たしていることが知られており、HIV-1 特異的 CTL の認識するエピトープの同定はワクチン開発、エイズ発症機序の解明に重要である。HLA-A*26 はアジアにおいて約 20% と A*2、A*24 について多い HLA クラス I アレルである。昨年我々は、HLA-A*2601 によって提示される HIV-1 のエピトープの報告をしたが、今回、HLA-A*2603 の提示する HIV-1 特異的 CD8T 細胞エピトープの同定を試みた。HIV-1SF2 シークエンスから HLA-A*2603 の binding motif と一致する 110 個のペプチドを選択し、合成した。TAP 欠損である RMA-S に HLA-A*2603 を発現させた RMA-S-A*2603 を使用し、これらのペプチドと HLA-A*2603 との binding ability を調べた。その結果 31 個のペプチドが HLA-A*2603 と結合した。結合したペプチドで HLA-A*2603 を持つ HIV-1 感染者の PBMC を刺激後、約 2 週間培養し、これらのペプチドによる IFN- γ 産生を調べた。Gag、Env 由来の 2 つのペプチドに対して IFN- γ を産生する CD8T 細胞の誘導を確認できた。さらに C1R-A*2603 に HIV-1 recombinant vaccinia virus を感染させ、これを stimulator として IFN- γ 産生を調べた結果、この 2 つのペプチドに特異的な CD8T 細胞から産生がみられた。これらのことから、これら 2 つのペプチドが HLA-A*2603 に提示されるエピトープであると同定した。このうち Gag に対するエピトープは、HLA-A*2601 においても提示されるエピトープであり、サブタイプ B において 79% 保存されていることからワクチンの開発に利用できることが示唆された。

小泉寛和¹、富山宏子¹、藤原 守¹、上野貴将¹、岡 慎一²、滝口雅文¹(¹熊本大学 エイズ学研究センター ウィルス制御、²国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター)

HLA-A*1101 は、東アジア、東南アジアで多い HLA クラス I のアレルであり、日本においては約 20% の人が保有する。我々は以前にこの HLA 抗原が提示する HIV-1 エピトープを同定した。そのうち Nef に存在するエピトープ (Nef84-9) は、サブタイプ B および E 感染者において比較的高頻度で特異的 CTL が誘導されることを明らかにし、このエピトープが CTL に認識されやすい事を明らかにした。この HLA 抗原を持つ長期未治療 HIV-1 感染者の中で、長期間にわたりウイルス量 (VL) が低く維持されていたが、わずか 2 ヶ月で VL が約 10 倍上昇した患者 (3.2×10^3 copies/ml から 3.1×10^4 copies/ml に上昇) において、このエピトープの解析を行った。まず、我々は、この患者ウイルス血漿中の HIV-1 の A*1101 拘束性エピトープのアミノ酸配列を調べた。その結果、Nef84-9 領域で、VL が低い時期では 2L9R (ALDLSHFLR) であるのに対し、VL の最も高い時期以降、その変異体である 2L9K (ALDLSHFLK) が増加してくるのがわかった。次に、A*1101 拘束性テトラマーを作製し、患者の末梢血単核球 (PBMC) を解析したところ、VL が高い時期では、VL が低い時期に対し、テトラマー陽性数は約 1/10 に低下していた。さらに、特異的 CTL クローンを樹立し、A*1101 が発現する C1R 細胞にペプチドをパルスした細胞をターゲットとして用いて、⁵¹Cr 放出法にて細胞傷害活性を測定した結果、2L9R と 2L9K に対する細胞傷害活性の差は 10 倍以上あることが明らかになった。これらの結果から、この患者において、Nef84-9 領域の変異が VL を高めた原因の一つとして推定された。

南 留美、山本政弘

(独立行政法人国立病院機構九州医療センター)

【緒言】RCAS1 (receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells) は、近年同定されたアポトーシス関連蛋白であり、T 細胞、NK 細胞を含む様々な細胞のリガンドとして作用しアポトーシスを誘導する。今回、HIV 感染患者の血清中の可溶性 RCAS1 を測定することにより HIV 感染における RCAS1 の臨床的意義を検討した。【方法】当院通院中の慢性 HIV 感染者 82 人および健常人コントロール 12 人の血清中の可溶性 RCAS1、TRAIL、Fas ligand の濃度を ELISA 法にて測定した。【結果】ART 導入前の患者において末梢血中 RCAS1 は HIV 量と負の相関を示した。ART 導入後の患者においては VL < 50 copies/mL にもかかわらず CD4 の回復が不良の患者において有意に高値を示した。また ART 導入の有無に係わらず CD8 陽性 T 細胞 > 800/μL の患者は CD8 陽性 T 細胞 < 800/μL の患者に比して有意に RCAS1 高値であった。RCAS1 と TRAIL、Fas ligand 間に有意な相関は認めなかった。【考察】本来、RCAS1 は腫瘍関連因子として着目され、予後との関連が多数、報告されている。細胞は RCAS1 を産生することにより自らを攻撃する T 細胞にアポトーシスを誘導し免疫機構から回避していると考えられている。今回、HIV 感染患者血清中の可溶性 RCAS1 は HIV 量と負の相関を呈した。このことは RCAS1 が HIV 感染 T 細胞の除去に関与している可能性を示唆する。また ART 導入後、ウイルス学的コントロール良好患者においても CD4 陽性 T 細胞と RCAS1 値に関連が認められ HIV 非感染 T 細胞のアポトーシスにも RCAS1 が関与していると考えられる。臨床的には RCAS1 を測定することにより、今後、HIV 感染者の免疫学的な予後の予測が可能になる可能性がある。

立川 (川名) 愛¹、富澤麻利子¹、小川照美¹、中村哲也²、小田原隆¹、岩本愛吉¹(¹東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野、²東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科)

【目的と意義】HLA クラス I テトラマーは HIV 感染者体内の HIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞の動向を知るのに有用である。一方で HIV は変異を生じやすいウイルスであるため感染者体内ではエピトープのアミノ酸配列も容易に変化する。エピトープの変化に伴う特異的 CD8 陽性 T 細胞の反応性の変化を知るために野生型及び変異型エピトープの HLA クラス I テトラマーを作製し、その有用性を検討した。【材料と方法】私たちは SeV ベクター発現系を用いて Nef138-10 (wt) (RYPLTFGWCF) と 2F (RFLPTFGWCF) を提示する HLA-A24 テトラマーを作製し、wt テトラマーは APC にて (wt/APC)、2F テトラマーは PE にて (2F/PE) 標識した。Nef138-10 (wt) 特異的な CTL クローンを wt/APC あるいは 2F/PE 単独で、さらに wt/APC 及び 2F/PE で同時に染色し、フローサイトメトリーにて解析した。また細胞傷害性試験は 10 段階階希釈した wt、2F ペプチドをパルスした HLA-A24+/-LCL を標的細胞として行った。【結果と考察】細胞傷害性試験で wt、2F ペプチドを同様に認識する CTL クローン C1-#28 は単染色の場合、wt/APC (+)、あるいは 2F/PE (+) であり、さらに重染色の場合、wt/APC (+) 2F/PE (+) であった。それに対して 2F よりも wt をよく認識する CTL クローン S19-#2 は単染色の場合 C1-#28 と同様に wt/APC (+)、2F/PE (+) であったが、重染色では wt/APC (+) 2F/PE (-) であった。S19-#2 の T 細胞レセプターは 2F よりも wt を提示する HLA-A24 分子のほうに親和性が高いことが示唆された。野生型及び変異型エピトープを提示する HLA クラス I テトラマーによる重染色解析はエピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞の抗原認識に関する検討に有用であると考えられる。

伊吹謙太郎、三宅在子、堀内勲生、斉藤尚紀、鈴木 元、
元原麻貴子、稲葉一寿、速水正憲、三浦智行

(京都大学ウイルス研究所附属感染症モデル研究センター霊長類モデル研究領域)

我々は今までに、強毒 SHIV 分子クローン (KS661c) のアカゲザルへの経直腸感染により、感染初期において末梢血中 CD4 陽性 T 細胞の急激な減少だけでなく、腸管粘膜においても腸上皮間リンパ球 (IEL) および粘膜固有層内リンパ球 (LPL) の CD4 陽性 T 細胞の減少、特に CD4CD8 共陽性 T 細胞の減少が顕著に起こっていることを明らかにしてきた。今回我々は、KS661c と同じ親株由来で、3 年以上の経過観察でもエイズ症状を引き起こさない弱毒分子クローン (cl64) をアカゲザルに経直腸感染させ、その感染初期におけるウイルス増殖および腸管粘膜免疫応答を解析し、強毒クローン感染ザルと比較検討することにより感染初期の免疫細胞群の動態とその防御免疫への関与の可能性を検討した。強毒株の感染に用いたウイルス接種量 (2×10^3 TCID₅₀) で感染が成立したのは、弱毒株では 1/4 頭のみであったために、100 倍量を接種したところ、5/5 全頭に感染が成立した。高接種量にも関わらず、弱毒株感染ザルでは血漿中ウイルス RNA 量の変動と血中 CD4 陽性 T 細胞の減少は強毒株感染ザルとほぼ同様であった。腸管では、強毒株感染ザルで見られたような CD4CD8 共陽性 T 細胞の CD4 陽性 T 細胞に先立つ減少は認められず、感染後 27 日目でも CD4CD8 共陽性 T 細胞が残っていた。また、その大部分が CD8 $\alpha\alpha$ 型の extrathymic T 細胞であることがわかった。小腸の CD4 陽性 T 細胞は強毒株感染ザル同様に感染後 27 日目にはほとんど枯渇したが、大腸では 13 日目に比べると減少するものの残っており、強毒株感染ザルとは腸管の免疫細胞のポピュレーションが大きく異なることが明らかとなった。これらのことから、ウイルス感染初期の腸管での免疫細胞群の動態が、その後の病態に大きく影響することが考えられた。

柴田潤二、木村哲也、岩田隆一、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)

HIV の中にはエピトープが保存されているにも関わらず、中和に抵抗性を示すウイルスの存在が報告されているが、その機序は不明である。我々はこれまで、自己由来の分離株に対する中和抵抗性に gp120 の C3 領域の変化が関連することを報告してきた。C3 領域の変化がどのエピトープに対する中和抗体の活性に影響するか調べるため、同一患者から分離した治療前及びリバウンド時のウイルスエンベロープを持つ pseudo virus を作成し、中和単クローン抗体を用いて、C3 領域の変化と単クローン抗体との反応性の違いを調べた。その結果、治療開始前のウイルスとリバウンド時のウイルスは V3 エピトープが同じであるにも関わらず、V3 の中和抗体に対する中和感受性に有意な差があった。そこで中和抵抗性のウイルスのエンベロープの C3 領域を、site directed mutagenesis を用いて中和感受性のウイルスの C3 領域に置換すると、中和抵抗性が感受性へ変わった。また、細胞表面上に発現したキメラエンベロープに対する単クローン中和抗体の結合活性をフローサイトメーターで検討したところ、中和感受性のエンベロープの方が、中和抵抗性のウイルスエンベロープに比べ、より結合活性が強い傾向が見られた。以上の結果より、C3 領域の変異が V3 の中和抗体からの逃避に関係しており、ケモカインレセプターと結合するために重要な V3 の構造は維持しつつ、C3 変異によりエンベロープの立体構造の変化がおり、中和抗体から逃避している可能性が示唆された。

常見 幸¹、徳川多津子¹、澤田暁宏¹、角田ちぬよ¹、丸茂幹雄¹、
日笠 聡¹、白阪琢磨²、垣下栄三¹

(¹兵庫医科大学総合内科 血栓止血・老年病科、²国立病院大阪医療センター 免疫感染症科)

【目的】昨年の本学会において我々は、HIV 感染症の進行に従い、Th1 細胞比率が減少し、Th2 細胞比率および CD4⁺CD25^{high}T 細胞比率が増加することを報告した。今回は、HIV 感染者における regulatoryT 細胞 (Treg) の機能と、その遺伝子発現について追加検討し、HIV 感染者の免疫状態への Treg の関与について報告する。【方法】1) HIV 感染者、健常人それぞれの末梢血 CD4 細胞中の Th1, Th2, CD4⁺CD25^{high}T 細胞比率を測定した。2) CD4⁺CD25⁺T 細胞の免疫制御機能を、抗 CD3 抗体刺激 CD4⁺CD25⁺T 細胞増殖の抑制能にて評価した。3) CD4⁺CD25⁺T 細胞において、Treg 細胞のマスター遺伝子である FOXP-3 の発現を RT-PCR 法で解析した。【結果】1) HIV-RNA が検出された群では、健常人に比較して CD4⁺CD25^{high}T 細胞の比率が有意に高く (P<0.05)、その比率は CD4 細胞数に逆相関していた (P<0.01)。逆に、HIV-RNA が検出感度以下の群では、CD4⁺CD25^{high}T 細胞の比率の増加は認められず、CD4 細胞数とも相関しなかった。HIV-RNA 検出群、検出感度以下群双方とも、CD4⁺CD25^{high}T 細胞比率は Th1 細胞比率と逆相関し、Th2 細胞比率と相関していた。2) HIV 感染者、健常人ともに CD4⁺CD25⁺T 細胞の免疫制御機能が認められた。3) FOXP-3 の発現は、HIV 感染者、健常人ともに CD4⁺CD25⁺T 細胞に強く発現していた。【考察】HIV 感染により Treg 細胞が誘導され、その結果抗ウイルス免疫応答が減弱し、免疫状態をさらに低下させている可能性が示唆された。

岩田隆一、柴田潤二、木村哲也、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)

【目的】我々は、自己由来ウイルスに対して中和抗体活性を持つ症例を報告してきた。このような症例について血清中 IgG の他の HIV-1 分離株に対する交差中和活性を検討した。【方法】中和抗体活性を持つ症例を 3 つの Group に分類した。長期非進行例 (long-term non-progressor : LTNP) を GroupL、治療開始時より自己由来ウイルスに対して、中和活性が見られた症例を Group1、治療開始後に中和活性が見られるようになった症例を Group2 とした。各々の症例の血清より ProteinA を用いて、IgG を精製した。ウイルスは、pNL4-3-Luc-E⁻R⁻ を backbone とし、臨床検体又は、実験室株由来の env を発現ベクターに組み込み、これらを 293T 細胞に cotransfection し、シュードウイルスを作製した。エンベロープと p24 の発現をフローサイトメトリーにて確認した。CD4 陽性細胞を標的細胞とし、ウイルスと IgG を preincubate して、感染率の抑制を健常人 IgG との比較で student t-test により検定した。【結果】M-tropic 株の SF162 では測定した 16 症例中全例で中和抗体活性が認められた。T-tropic 株として用いた NL4-3 では、16 症例中 9 症例に中和抗体活性が認められた。dual-tropic 株として用いた 89.6 に対しては 16 症例中 10 症例にて中和抗体活性が認められた。以上の 3 株に対して同時に中和活性が認められたのは 16 症例中 6 症例であり、そのうち 5 例が GroupL の症例であった。【考察】LTNP の中には、広範囲のウイルスを中和できる症例があることが示唆された。現在は、同様の方法で異なるクレードや臨床検体由来のエンベロープ発現ベクターを作製し、さらに広範囲の交差中和活性について検討中である。

鈴木康弘、瀧永博之、立川夏夫、菊池 嘉、照屋勝治、
 本田美和子、源河いくみ、岡 慎一、木村 哲
 (国立国際医療センター)

静止 CD4+T 細胞 (rCD4) は、一般的に細胞死誘導受容体を発現しておらず、HIV-1 の増殖も許容しない。このため rCD4 は HIV-1 増殖による破壊、CTL からの攻撃、近傍細胞に発現した細胞死誘導リガンドによる二次的な破壊の影響を受けない。昨年我々は rCD4 上ではウイルス受容体が長期間表面に遺残しその一部のみがゆっくりと細胞内に取り込まれ代謝されていることを示した。このため gp120 は吸着後表面に長期間遺残し抗 HIV-1 抗体存在下ではウイルス受容体上に表面免疫複合体 (sIC) を長期間形成する事が明らかになった。今回、まず急性、慢性 HIV-1 感染者の末梢 rCD4 を FACS で解析した結果、平均で 80% 近い細胞に IgG/IgM による sIC の形成が認められた。共焦点レーザー顕微鏡による FRET を用いた解析の結果、感染者 rCD4 上の sIC は CD4 分子上に形成されており、免疫沈降法を用いた解析でも sIgG/M と gp120、CD4 が共沈される事が確認された。さらに感染者 rCD4 でウイルスの増殖が確認されない事より sIC は表面に付着した gp120 を介して形成されている事が示された。HIV-1 感染者 rCD4 上の sIC の代謝を調べたところ半減期は 20 時間前後で細胞表面からリソゾームに運ばれ破壊されていくことが明らかになった。次に sIC の病態への意義を明らかにする目的で、健康人 rCD4 を HIV-1/gp120 暴露後に患者血清を加えて sIC を形成させた rCD4 で実験を行ったところ NK 細胞存在下では ADCC により、またマクロファージ存在下では貪食により速やかに rCD4 の破壊が誘導された。現在 HIV-1 感染者 rCD4 を直接用いて同様の実験を継続中であるが、長期未発症者における sIC 陽性 rCD4 の割合と推移、脾摘による sIC 陽性 rCD4 の割合の変動も併せて提示し、sIC が rCD4 破壊機序の一因になっている可能性を示す。

上野貴将、藤原 守、井手上結香、富山宏子、滝口雅文
 (熊本大学エイズ学研究センター)

T 細胞レセプター (TCR) は T 細胞の抗原特異性を担う唯一の分子である。したがって HIV に特異性を持つ TCR を正常な CD8 T 細胞に導入すれば、HIV 感染細胞に対して効果的な細胞傷害活性が期待される。そこで、まず HIV 慢性感染者から樹立した CTL クローン 589 の TCR 構成遺伝子をクローニングし、レトロウイルスベクターを作製した。この CTL589 は HLA-B35 拘束性の HIV 逆転写酵素由来のペプチド (IPLTEEAEL) をエピトープとし、ウイルス感染細胞に対して高い細胞傷害活性を持っている。HLA-B35 陽性の健康ボランティアの末梢血から CD8 T 細胞を調製し、この HIV 特異的 TCR を導入した。TCR が導入された細胞をソーティングしたところ、約 35% が HLA テトラマー陽性で、ペプチドをパルスした細胞と HIV-1 を感染させた細胞いずれにも特異的な傷害活性を示した。次にテトラマー陽性細胞をソーティング後、ペプチドをパルスしたターゲット細胞を用いて、細胞傷害活性、サイトカイン産生能、ペプチド特異性を測定したところ、患者から樹立した CTL589 とどの活性も同等であった。さらに、HIV-1 を感染させた CD4 陽性細胞と TCR を導入した CD8 T 細胞を共培養して、HIV-1 の複製が抑制されるか検討したところ、TCR を導入した CD8 T 細胞は HIV-1 の複製を著しく抑制した。したがって、多数の機能的 CD8 T 細胞に TCR を導入して HIV に対する抗原特異性を付与することによって、HIV に対する免疫応答を改善させる可能性が示唆された。HIV 感染症では CTL の抗ウイルス活性の喪失と病態の進行には強い相関があると考えられており、こうした方法で慢性 HIV 感染者の CD8 T 細胞の免疫応答を回復させることは、HIV 感染症に対する新たな免疫学的治療法として期待される。

HIV-1 感染の病態進行に伴う NK 細胞サブセットの変化についての検討

とう学文¹、照沼 裕²、金 浩範³、Mukanta Mwansa³、
Gondwe Clement³、山下篤哉³、葛西宏威³、河村正輝¹、
伊藤正彦³、花房秀次⁴、三浦琢磨⁵、三間屋純一⁶

(¹山梨大学医学部代替医療国際協力講座、²日本バイオセラピー研究所、³山梨大学大学院医学工学総合研究部微生物、⁴荻窪病院、⁵芳賀赤十字病院、⁶静岡県立こども病院)

<目的>HIV-1 感染病態の進行に伴って NK 細胞数減少・活性低下が認められることは既に報告されている。今回、我々はその変化がNK細胞のどのサブセットの変化によるものであるかを検討した。<方法>HIV-1 未感染血友病患者 9 例、HIV 感染無症候血友病患者 12 例とエイズ発症血友病患者 5 例について、CD4 数、CD3-CD56+NK 数とそのサブセット CD3-CD56+bright (CD56bright) 数と CD3-CD56+dim (CD56dim) 数をフローサイトメトリーで測定し、HIV-1 感染病態との関連を検討した。<結果>まず、HIV-1 未感染、HIV 感染無症候、エイズ発症の 3 グループでの NK 細胞 CD3-CD56+% は各々 $9.9 \pm 4.6\%$ 、 $8.1 \pm 7.2\%$ 、 $4.3 \pm 2.6\%$ で、また、その絶対数は各々 $166 \pm 61/\mu\text{l}$ 、 $123 \pm 101/\mu\text{l}$ 、 $56 \pm 33/\mu\text{l}$ で、いずれも減少傾向を示した。そのサブセット CD56dim% は各々 $9.4 \pm 4.5\%$ 、 $7.7 \pm 7.2\%$ 、 $3.7 \pm 2.3\%$ で、その絶対数は各々 $158 \pm 60/\mu\text{l}$ 、 $118 \pm 100/\mu\text{l}$ 、 $50 \pm 31/\mu\text{l}$ で、総 CD3-CD56+NK 細胞と同じような減少傾向が見られたが、CD56bright% やその絶対数では一定の傾向は認められなかった。また、CD4 数の減少に伴い CD3-CD56+% とその絶対数、サブセット CD56dim% とその絶対数は有意に減少している ($P < 0.05$)。一方、CD4 数と CD56bright% やその絶対数の関係には明らかな傾向は認められなかった。さらに、HIV-1 感染無症候患者群で血中 HIV-1 量が検出感度以上か未満かにより 2 群に分けると、NK 細胞数と CD56dim% と絶対数が、検出感度以上の群で低く、未満の群で高い傾向が認められた。<結論>HIV-1 感染病態の進行に伴い、CD3-CD56+NK 細胞数が減少し、その減少はサイトカイン産生サブセットである CD56+bright 細胞ではなく、主に cytotoxicity サブセットである CD56dim 細胞に認められた。血中 HIV-1 量をコントロールすることにより、NK 細胞による cytotoxicity が改善し、免疫能が回復する可能性が示唆された。

ICOS と CD28 を介する HIV-1 複製調節

周 シン¹、久保 誠¹、西辻裕紀¹、栗原 清¹、池田たま子¹、
大橋 貴¹、東みゆき²、増田貴夫¹、神奈木真理¹

(¹東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野、

²東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 分子免疫学分野)

【目的】CD4 陽性 T 細胞表面抗原のうち HIV-1 複製抑制シグナルを伝える分子の探索を目的として、本研究では、T 細胞の活性化の調節に関与する CD28 ファミリー分子を対象に検討した。【方法】各分子特異的モノクロナル抗体を HIV-1 感染 CD4 陽性 T 細胞に加え HIV-1 産生量を調べた。【成績】CTLA-4 抗体と PD-1 抗体は HIV-1 産生に大きな影響を与えなかったが、ICOS 抗体は HIV-1 抑制効果を示した。CD28 抗体は、培養に添加した場合には HIV-1 増強効果を、固層化した場合には HIV-1 抑制効果を示した。固層化した CD28、ICOS 抗体の HIV-1 抑制効果は X4、R5 両株に対して認められた。これらの抗体による細胞毒性は認められなかった。シュードタイプ HIV-1 を用いた解析では、ICOS、CD28 両抗体は HIV-1 エンベロープを持つウイルスの発現を抑制したが、VSV-G エンベロープを持つウイルスは抑制しなかった。従って、両抗体は主に HIV-1 の侵入段階を抑制していると考えられた。しかし、CD4 陽性 T 細胞表面の HIV-1 レセプター (CD4、CXCR4、CCR5) の発現は減少していなかった。さらに、可溶性 B7-H2 (ICOS リガンド) /Fc 融合蛋白は HIV-1 複製を抑制したが、可溶性 B7-1 (CD28 リガンド) /Fc 融合蛋白はむしろ HIV-1 複製を増強した。【結論】CD28 からのシグナルは CD4 陽性 T 細胞の HIV-1 複製に対し陰陽両方のシグナルを伝えるが、ICOS からのシグナルは HIV-1 複製を抑制すると考えられた。ICOS のナチュラルリガンド又は人工的リガンドは、CD4 陽性 T 細胞の HIV-1 複製を主に初期段階で抑制した。【謝辞】抗 ICOS モノクロナル抗体を御分与下さいました日本たばこ産業株式会社に感謝いたします。

久保 誠¹、西辻裕紀¹、栗原 清¹、増田貴夫¹、神奈木真理¹¹東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野、
²エイズ予防財団)

(目的) HIV-1 無症候キャリアー (AC) の CD8 陽性細胞が HIV-1 複製抑制因子を産生することが報告されており、CAF (CD8⁺cell antiviral factor) と名付けられているが、未だ同定されていない。その理由の 1 つは安定した産生細胞株がないことである。今回我々は HIV-1 と無関係な抗原特異性を持つ細胞障害性 T 細胞 (CTL) 株を健常人から樹立し、その培養上清による HIV-1 複製抑制効果を検討した。(方法) 3 名の健常人から Raji 細胞特異的な CD8⁺CTL 株を樹立した。樹立した CTL 株の培養上清と HIV-1 感染させた CD4 陽性細胞を共培養し 4 日後の培養上清中に検出される p24 量を ELISA で測定した。この抑制因子の精製にはゲル濾過 HPLC、二次元電気泳動法を用いた。(結果) 3 人の健常人から樹立した CTL 株のうち 1 株の培養上清は 50% 濃度で強い HIV-1 複製抑制効果を示した。この培養上清中に、HIV-1 複製抑制に関与するとされる既知のサイトカインやケモカインに対する中和抗体を添加しても、その抑制効果に影響は殆ど認められなかった。HPLC 解析から、この培養上清に含まれる抑制因子の分子量はおよそ 60kDa 前後と考えられた。抑制因子の同定のため、現在当該分画を二次元電気泳動で展開し、マトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型質量分析計 (MALDI-TOF Mass) による解析を行っている。(考察) HIV-1 抑制因子を産生する、HIV-1 と無関係な抗原特異的 CD8⁺CTL 株を健常人から樹立した。この CTL 株は CAF 同定に有力な研究材料を提供するものである。

田中礼子、吉田篤司、田中勇悦

(琉球大学大学院医学研究科 (医学部医学科))

【目的】末梢血液単核球 (PBMC) 中の単球は CCR5 を定常的に発現することにより、炎症サイトへの浸潤要請に備えている。単球は、試験管内で M-CSF や GM-CSF によりマクロファージ (Mφ) に、GM-CSF+IL-4 により樹状細胞 (DC) に分化するが、生体内での分化誘導については十分には解明されていない。そこで本研究では、抗体による単球の CCR5 架橋の影響を検討した。【方法】CCR5-N 末特異的単クローン抗体 T-312 (rat IgG) は 10ug/ml で 12 well plate に固相化した。PBMC (3x10⁶ cells/ml 5%-FCS RPMI) を 1ml/well で一晩培養し、吸着細胞を培地のみ、あるいはサイトカインを加えて 5~7 日培養した。細胞表面マーカーは単クローン抗体、Mφ の食菌作用は FITC-大腸菌を用いた FCM で解析した DC の免疫誘導性は、hu-PBL-SCID マウスで検討した。また、Mφ の HIV-1 感染感受性は HIV-1/JR-CSF を用いて検討した。【結果】T-312 固相化プレートで一晩培養することにより PBMC 中の殆どの単球が Mφ 様のフレアを出してプレートに吸着した。T-312 プレート吸着細胞は培地のみで Mφ に増殖分化したが、他の対照プレートではサイトカインを添加しない限り Mφ 分化はなかった。T-312 刺激 Mφ では M-CSF 誘導 Mφ に比べて R5 HIV-1 の増殖が低かった。また、T-312 刺激単球に IL-4 を加えて培養することにより機能的 DC が誘導された。【結論】単球上の CCR5 を特異的抗体を用いて架橋するだけで単球は Mφ に分化すること、この系に IL-4 を添加すると DC に分化することが明らかになった。この観察は単球の分化メカニズムの解明と、今後の DC を用いた HIV-1 の免疫誘導あるいは強化の研究に寄与すると考えられる。

井戸田一朗

(WHO 南太平洋事務局)

【背景】世界の4200万人(2002年)のHIV感染者・AIDS患者のうち、約1100万人が結核に重複感染している。成人AIDS患者の死亡の11%は結核が原因である。2000年の結核による死者は180万人であり、そのうち12%はHIVが発症に関与している。HIVは結核の発症を促し、結果として結核人口の増加をもたらした。

【WHOによる各疾患への従来の対策】結核対策の要は、Directly Observed Therapy, Short course (DOTS) 戦略である。一方、HIV/AIDS対策は、予防、治療とケア、医療改善、偏見と差別への働きかけ、コミュニティ参加の促進などを中心とする。2003年、WHO/UNAIDSは3x5イニシアチブを提示した。

【WHO及び関連機関の結核/HIV重複感染への対応】1997年にアフリカ三カ国において、ProTestと呼ばれる試験的な介入が開始された。2001年にGlobal Working Group on TB/HIV (GW)がWHO本部に設置された。WHO及び援助機関へのアドバイスや調整などを役割とし、2002年に結核/HIV合同対策の戦略枠組みを提唱した。GW及びWHO本部は、サーベイランス及び研究への技術的サポートを行う他、WHO地域事務局レベルでは、地域の疫学状況に即した地域枠組みが提唱され、さらにカントリーオフィスレベルで、保健省及び他援助機関と共同で、その実施にあたっている。2001年にはGlobal Fund to Fight AIDS, TB and Malariaが創設され、結核/HIV合同対策のためのFinancial gapは克服されつつある。

【結論】結核対策及びHIV/AIDS対策の効果的なコラボレーションは、HIV合併結核への対策の要であり、ProTest、サーベイランス及び研究の成果により、さらに改善されていく必要がある。2005年の結核の到達目標及び、3x5イニシアチブの達成には、結核/HIV合同対策が貢献となる。結核対策の経験(DOTS)が、さらにHIV対策に生かされることが望まれる。

剣 陽子

(産業医科大学医学部公衆衛生学)

【目的】ミャンマーはアジア諸国の中でもHIV/AIDSの流行が深刻化しているが、複雑な政治事情などが関与して対策が遅れている。ミャンマーの住民やヘルスワーカーがHIV/AIDSに対してどのような意識を持っているのかを知るため調査を行った。【方法】ミャンマーの3つのタウンシップにおいて、村落部のヘルスワーカー(2003年)及び一般住民(2004年)に対しインタビュー調査を行った。【結果】ヘルスワーカー約30人にインタビューを行った。HIV/AIDSの診療経験は複数回あると答えた者と、全く診たことがないという者に分かれた。診療経験のある者でもその診断は「症状から推測した」と答えており、診療の内容は対症療法的なものであった。差別・偏見については「ない」と断言する者が多かったが、「AIDSで死んだ人の葬式にはいつもより人が集まらない」という意見があった。一般住民では68名が回答した。58名がHIV/AIDSを「知っている」と答え「免疫に関係する病気」などある程度正しく認識をしている者もいたが「よくは知らない」(14人)者もいた。感染経路、予防法について正しい意見が挙がる一方で、「一緒に食事をしたくない」(63.2%)、「隔離して欲しい」(47.1%)など知識がある者でも感染者に対して偏見、恐怖を感じている様子が認められた。19人が「知り合いにHIVに感染した人がいる」と答えていた。【考察】HIV/AIDSはある程度身近な問題として認識されているようである。一般住民は感染経路、予防法などに関する知識も大まかにはあるようであるが、細かな知識はまだ不十分である。感染者に対する偏見・差別についてはヘルスワーカーの認識と一般住民の意識との間にずれがあった。住民に身近なヘルスワーカーたちの活動がより有効になるための方法を今後模索したい。(本調査はAMDAミャンマーのご協力を得て行いました。)

山本直彦¹、森下高行²、佐藤克彦²、金田次弘³、伊部史朗³、
永井裕美³、内海 真⁴、宮城島拓人⁵

(¹名古屋大学大学院医学系研究科、²愛知県衛生研究所、³名古屋医療センター、⁴高山厚生病院、⁵釧路労災病院)

(目的) アジア、アフリカの開発途上国においても薬剤耐性 HIV の浸淫が大きな問題となっており、また、これらの地域には種々のサブタイプの HIV が浸淫しており、多くの組み換えウイルスが報告されている。これらの地域における多剤耐性ウイルスの浸淫状況とウイルス学的特徴を把握することは世界全般のグローバルな AIDS に対する予防・治療戦略を考える上で重要な事である。今回はケニアにおける未治療患者の薬剤耐性関連遺伝子とサブタイプの流行状況を解析した。(方法) 2002 年および 2003 年にケニアにおいて採取された未治療 HIV 感染者の血清より、RNA を精製し、Env, Pol, Gag 領域の塩基配列およびアミノ酸配列を決定した。(結果および考察) 薬剤耐性関連遺伝子: 2002 年に採取された血清では、Pol 領域が解析できた 47 検体のうち、1 次変異は全くみられなかったが、2003 年においては、Pol 領域が解析できた 57 検体のうち、6 検体に RT 領域において 1 次変異 (E44D, T69S, K103N, Q152C) がみられた。PR 領域においては一次変異はみられなかった。サブタイプ: 今回サブタイプを解析し得た 32 サンプルのうち、サブタイプ A が 25 検体、サブタイプ A2 が 3 検体、サブタイプ C が 1 検体、サブタイプ D が 2 検体、サブタイプ A/D が 4 検体、サブタイプ A/C/H が 1 検体、サブタイプ A/C が 2 検体、サブタイプ A2/D が 1 検体、サブタイプ A/H が 1 検体、サブタイプ D/H がそれぞれ 1 検体みられた。薬剤耐性関連 1 次変異が 2002 年に採取された血清では全く見られなかったが、2003 年に採取された血清では 6 検体にも見られたことは、この地域において、既に薬剤耐性をもつ未治療 HIV 感染者が増加している可能性がある。この研究はイナダラングエイズ予防財団、稲田頼太郎博士との共同研究である。

岩永典子¹、Francis Kasolo²、吉田邦仁子¹、若杉なおみ¹

(¹国立国際医療センター研究所・疫学統計研究部、²ザンビア大学教育病院)

【目的】HIV 感染者の服薬アドヒアランスに関する追跡調査のベースラインとして、患者特性や知識・行動と QOL を明らかにし、相互の関連を検討する。

【方法】2004 年 3 月 8 日～5 月 24 日の期間に、ザンビア大学教育病院のエイズ外来にて ART を開始する ARV naïve HIV 感染者に対し、CD4 陽性 T リンパ球数測定 (FACSCalibur)、QOL (MOS-HIV) 測定、および質問表調査を行った。

【結果】対象患者 41 名 (男性 18、女性 23) の年齢は 17—64 歳 (平均 37.9、S.D.9.5) で、開始前 CD4 数は 8—796 (中央値: 116)、AIDS の stage 分類 (WHO) では III が 44%、IV が 37% を占めた。自らの感染を 28 人 (68%) は家族に、また 18 人 (49%) は配偶者または性パートナーに対し告知していた。34 人 (83%) が家族からサポートを得られていると答えた。感染を知った前後で、配偶者との常時コンドーム使用は 5% から 37% へと増加 ($p=0.016$)、配偶者以外の特定の性パートナーまたは不特定の性パートナーとのコンドーム不使用は各々 28% から 3% ($p=0.006$)、7.5% から 0% ($p=0.019$) へと減少。ART の正確な知識を有していたのは 9.8% で、学歴が高いほど高かった ($p=0.040$)。QOL 各領域のスコア中央値は 5—85 (満点: 100) であり、stage が高いほど精神的健康が低下した ($p=0.027$)。

【考察】対象者の AIDS stage は全般に高く CD4 数も 100 以下が 4 割を占めていたが、QOL の身体機能スコアはこれまでの報告に較べ特に低下していなかった。また家族からのサポートの多さや感染認知後のコンドーム使用の増加は、感染者とその周囲の前向きな態度を推測させる。しかし ART 知識は特に低く、今後のアドヒアランスの向上・維持のための積極的な対応の必要を示唆する。

入院時 VCT と CD4 数測定 (ダイナビーズ法) による ART (抗レトロウイルス治療) 必要者の検出 — マラウィ国立リロングエ中央病院の事例

中山久仁子¹、Johns Mhango²、Karina Shmitz²、
Washington Ozitiosauka²、Jacqueline Weigel²、
Kinsley Magomero²、若杉なおみ³

(¹東京大学感染症内科、²Lilongwe Central Hospital, Malawi、³国立国際医療センター)

[目的] マラウィの HIV 感染者は 90 万人、WHO の 3by5 に基づき、2005 年までに 8 万人に ART を開始する予定であるが、AIDS の臨床診断、HIV 検査は未だ脆弱であり、入院時の VCT と CD4 数により ART 必要者数推定と臨床実態把握を目的とした。[対象と方法] 2004 年 3 月 15 日～4 月 27 日に国立リロングエ中央病院内科病棟の全入院患者に詳細な病歴聴取及び十分な診察を行ない、HIV 検査、CD4 数、身体計測、上腕皮下脂肪厚等を調査した。[結果] 入院患者総数は 523 人(男 251、女 272)、年齢 12—80 歳(平均 35、SD13.1)、HIV 陽性率は 65.1%、WHO clinical stage では stage 3 と 4 で 82% を占めた。ダイナビーズ法による CD4 数は FACS の結果とほぼ相関し、stage と有意に関連していた(P<0.001)。CD4 数 200 未満は HIV 陽性者全体の 92%、stage2 から 4 の各 stage で 95% 以上を占め、陽性者の 90% 以上 (261 人) が WHO の導入基準を満たす ART 必要者であった。HIV 陽性者についての診断は肺炎、マラリア、敗血症、髄膜炎、腸炎の順に多く、うち肺炎、敗血症、腸炎は HIV 陽性と有意に関連していた。この期間の入院中死亡 101 人 (19%) のうち 64 人 (63%) が HIV 陽性であった。BMI と体重は陽性者で有意に低かった (P=0.006、P=0.001)、ともに CD4 値による差はなかった。一方上腕皮下脂肪厚は stage が高く (P<0.001)、CD4 が低い程 (P=0.056) 低値であった。[考察] 入院患者への VCT と CD4 数計測の実施により、ART 必要者の検出が大幅に増加すると思われた。しかし治療開始が間に合わない進行 AIDS も多く、入院以前の段階での感染者検出とケア・治療の導入の努力によって、ART の有効性を高める必要がある。

コンドーム使用の促進に関連する女性エンパワメント要因—アフリカ 3 ヶ国結果のメタアナリシス

若杉なおみ¹、西山綾子¹、Randrianarivo Armand²、
Sacko Assitan³、Siwale Margaret⁴、Kankasa Chipepo⁴

(¹国立国際医療センター研究所、²マジュンガ地域保健局、マダガスカル、³アサコブル住民運営診療所、マリ、⁴ザンビア大学教育病院、ザンビア)

目的：途上国を中心に「エイズの女性化」が進行しており、女性が HIV 感染を自衛的に回避していく為のエンパワメント要因、コンドーム使用に促進的に働く女性側要因を探索する。方法：マダガスカル、マリ、ザンビアの妊婦健診時に、リプロダクティブヘルス要因や社会経済要因 (教育年数、自己収入) とコンドーム使用についての質問表調査と HIV 検査を行ない各国の解析とメタアナリシスを行なった。結果：各国毎の多変量解析にて、女性の自己収入はコンドーム使用と有意に関連した (OR (95%CI) : マリ 4.00 (1.28—12.5) ; ザンビア 1.73 (1.00—3.00) ; マダガスカル 1.69 (1.19—2.40))。一方女性の教育年数とコンドーム使用促進はマダガスカルでは有意であったが、他の 2 ヶ国では有意関連はなかった。表に示した解析法で全体のデータにメタアナリシスを行なうと、自己収入の有意関連、と教育年数の関連なし、がより明確となった。実際女性における教育が高いほど HIV 感染率は高い傾向があった (ザンビア、マリ)。考察：女性の自己収入はコンドーム使用に有効に働さうるエンパワメント要素である。教育の無効という逆説的結果は、学校教育内の効果的な性・エイズ教育の欠如を示唆する。

Table 1. Meta-analysis of the results from the studies in 3 African countries

I. Association of women's average with condom use			
	Country	n	P-value
Chi-square test	Zambia	437	0.04
	Madagascar	940	<0.01
	Mali	339	<0.01
Meta-analysis: Mantel-Haenszel test			
		1714	<0.001
II. Association of school attendance with condom use			
	Country	n	P-value
F-test	Zambia	441	0.33
	Madagascar	940	<0.01
	Mali	339	0.37
Meta-analysis: Fisher's exact test*			
		1611	0.02

*Heterogeneity = 0.24

市川誠一¹、木村博和²、鬼塚哲郎³、辻 宏幸⁴

(¹名古屋市立大学大学院看護学研究科感染予防学研究室、²横浜市立大学医学部公衆衛生学、³京都産業大学/MASH 大阪、⁴エイズ予防財団/MASH 大阪)

【目的】大阪地区の MSM 向け HIV 予防啓発プロジェクト (MASH 大阪) が 2002 年 3 月より開始した街頭やゲイバーでのコンドームアウトリーチの効果について検討するため、2003 年 11 月に質問紙調査を行い、受取経験や使用頻度の推移などを調査した。

【方法】アウトリーチでは独自パッケージのコンドームを、街頭では 2002 年 3～11 月に 3,900 個、同年 12 月～2003 年 11 月に 3,500 個を配布し、ゲイバーではコンドーム仕器よって 2002 年 7～11 月に 28,200 個、同年 12 月～2003 年 11 月に 60,900 個を配布した。質問紙調査は堂山地区のクラブイベントの参加者に対し、口頭で調査趣旨の説明と協力を依頼し、その場で無記名の自記式質問紙へ回答を得た。回収数は 626 人、分析対象者は回答から MSM と判定した 611 人とした。

【結果】全体の街頭やゲイバーなどいずれかでの受取経験は 62% と 2002 年 11 月 69% より減少したが、アナルセックス経験者では 66% と前年同様であった。利用施設別ではハッテン場や出会い系サイトの利用なし群では減少したが、利用あり群では 46～51% と前年同様であった。MASH 予防プログラム経験別では SWITCH (臨時抗体検査) 参加群で 66% と高かった。一方コンドーム使用率は、特定相手とのアナルセックス時の常用率が 46% (前年 45%)、不特定相手とが 59% (同 56%) とほぼ同様であったが、啓発ゴム受取経験の有無別に常用率をみると、特定相手では有り群 42%→49% (無し群 58%→40%)、不特定相手でも有り群 56%→60% (無し群 56→56%) とやや増加傾向がみられた。

【結論】2002 年 3 月に開始した MASH 大阪のコンドームアウトリーチの 1 年半後の影響について検討した。受取層の全般的な拡大はみられなかったが性行動の活発な層での受取が維持されていた。コンドーム使用状況については受取あり層での使用頻度増加の可能性が示唆された。

内海 真¹、濱口元洋²、菊池恵美子²、河村昌伸³、五島真理為⁴、市川誠一⁵

(¹高山厚生病院、²国立病院機構名古屋医療センター、³ANGEL LIFE NAGOYA、⁴HIV と人権・情報センター、⁵名古屋市立大学)

【目的】我々は 2001 年から同性愛者を対象にした HIV 抗体検査会を行ってきた。今回は 2004 年の検査会の概要、検査結果、受検者を対象にしたアンケート調査結果、及びこれまでの検査会との比較結果を報告する。【方法】検査会は「Nagoya Lesbian & Gay Revolution 2004」と名付けられたイベントと共に、6 月 5 日 (土) 6 日 (日) に実施した。1 日目に予防啓発を含む検査前オリエンテーションと採血、2 日目に結果通知とアンケート調査を実施した。抗体検査はイムノクロマト法と PA 法で行い、必要に応じて P24 抗原の測定と PCR 法によるウイルス定量検査を併用した。アンケートでは、受検者の年齢、居住地、受検歴、本検査会と現行の検査体制に対する評価、等を調査した。【結果】受検者は 439 名で、49% が複数回受検者であった。HIV 陽性者は 12 名 (2.7%) で、擬陽性者を 18 名に認めた。TPHA 陽性者は 81 名 (18.5%) であり、年々増加していた。名古屋市を中心とする東海 4 県の受検者が 76% を占めたが、北海道、九州からの受検者も存在した。検査会に対する評価は肯定的で、継続を望む受検者が殆どであった。保健所を中心とする現行の検査体制対し、改善を求める意見が多かった。過去の検査会との比較では、受検者の絶対数、複数回受検者、30 代以上、名古屋市の居住者、保健所の夜間検査利用者が増加傾向であった。【考察】受検者は年々増加し、上記方法による検査の必要性が高く、現行検査体制の改善が依然として望まれることが本検査会を通じて明らかになった。また、HIV 感染症の早期診断の機会になり得、且つ予防啓発の機会にもなった点で、本検査会は意義あるものと考えられる。

201

同性愛者等を対象とした個別施策と行政—NGO 連携を推進するうえでの課題/阻害要因に関する研究

鳩貝啓美¹、柏崎正雄¹、新美 広¹、太田昌二¹、菅原智雄¹、
風間 孝²

(¹特定非営利活動法人動くゲイとレズビ안의会、²中京大学)

【背景】 エイズ予防指針が制定され5年目を迎え、同性間の個別施策を実施する自治体は12年度には1割未満だったが、その後どのように進展し、同指針において重視されているNGOとの連携は強化されてきたであろうか。本研究は、同性愛者等に対する個別施策の実施と、行政-NGO連携を推進する指標を得ることを目的とする。

【方法】 2004年1~3月に行われた二県三市でのエイズ研修会への参加者(保健・医療従事者等)約225名を対象に質問票調査(自由記述)を実施し、その反応内容を質的に分析し、同性間の個別施策の実施と行政-NGO連携の推進について考察する。

【結果】 162(回答率約72%)の回答が得られた。その結果、1)同性間対策を進める上での課題/障壁として、同性愛の知識不足および関心の低さ(周囲の同性愛に対する理解不足・関心の低さ、自らの同性愛に対する知識・理解への不安)、同性愛者の状況についての情報不足、同性間施策の方法論不足(同性愛者にアプローチする方法論がない、潜在化しており優先順位が低い)、という要素があることが分かった。また、2)行政-NGO連携における課題/障壁としては、連携先不足、地域での活動や連携方法が不明、行政内部の問題(連携に消極的・予算等)、NGOと行政の関係構築が困難、の4つに大分類された。

【結論】 従来、行政-NGO連携については、関心の低さ、行政機構の問題点などが指摘されており、NGO活用のマニュアル作成などが行われてきたが、5年間の個別施策の進展は十分とは言い難い。そこで、さらに、本研究で確認された課題/障壁の解決を目指し、1)エイズ施策の主管課、相談・検査担当者を対象に同性愛者を取りまく社会・文化的状況、啓発手法を含めた研修機会の提供、2)効果のある同性間施策の方法論の開発、3)NGOのない地域でのNGO行政連携モデルの構築、以上3点が必要であると考えられる。

202

ゲイバーを介入空間とするワークショップ型HIV予防啓発手法のケーススタディ~各地で実施可能にするためのモデル~

柏崎正雄¹、鳩貝啓美²、新美 広²、太田昌二²、嶋田憲司³、
河口和也⁴

(¹特定非営利活動法人動くゲイとレズビ안의会、エイズ予防財団、
²特定非営利活動法人 動くゲイとレズビ안의会、³せかんどかみんぐあうと、⁴広島修道大学)

【背景】 新規HIV感染の60%を越える同性間感染を減少させるための自治体による施策はまだまだ十分に実施されていない。その理由の一つである、国や自治体が採用できうる方法論の不足という課題を克服するため、介入の効果が確かめられている小グループレベルでのゲイ向けHIV予防啓発手法を各地で開催するための方法論を確立する必要がある。

【方法】 小グループレベルでの介入による欧米の先行研究を概観し、米国において効果が確認されている「普及理論」にもとづいた理論的仮説を検討すると同時に、国内のゲイバーにおいて予防介入を実施することの妥当性について検討し、プログラムの開発を行った。2003年11月~2004年3月に、札幌・東京・松山の規模の違う3都市でワークショップ「LIFEGUARD」を14店舗のゲイバー(参加者数:360名)で実施し、その実施プロセスを記録し考察する。

【結果】 Rogersの普及理論(1962)、Kellyのアプローチ(1992)、Kegelesらによるプロジェクト(1996)を参考に、国内では43都道府県に存在するゲイバーの位置づけを5つの観点にまとめ、啓発の継続性や予防推進の拠点としての位置づけの重要性を見出した。さらに、開催場所を成立させるために必須であるバーとの関係づくりの観点から、「継続型」「紹介型」「新規開拓型」の3つに類型化し、4段階の分析軸を用いて記録することで、未実施地域でも活用可能なモデルを整理した。

【結論】 地域によって同性愛者の生活する状況やアクセス状況が大きく違う現状から、ゲイが集える場として全国に存在しているゲイバーで実施可能な=採用可能なプログラムを理論的根拠を伴って開発できたことは重要である。また、単なる一過性の啓発介入ではなく、実施準備期間や開催の前後を含めた連続性を確保できる啓発手法のモデルを、いかに各地で活用させていくかが今後の課題となる。

佐藤未光¹、今井敏幸²、張由紀夫²、木村博和³、市川誠一⁴

(¹Rainbow Ring、東京大学医科学研究所、²エイズ予防財団リサーチレジデント、Rainbow Ring、³横浜市立大学、⁴名古屋市立大学)

MSMを対象としたコミュニティベースのHIV感染予防啓発普及を目的としたコミュニティセンター「akta」の1年間の事業内容と来場者動向について報告する。【背景と目的】エイズ動向年報によれば近年の我が国におけるHIV感染は、男性同性間の性的接触による感染が過半数を占め、報告数も増加が続いている。また、男性同性間感染の報告累計のうち55%は東京からの報告である。こうした状況から、ゲイ・バイセクシャル男性が多く集う新宿2丁目における、MSMを対象としたコミュニティベースの予防啓発普及を目的に、コミュニティセンター「akta」を設立した。aktaの運営は(財)エイズ予防財団の普及啓発の委託事業としてRainbow Ringが行っている。【活動内容と実績】1) 情報提供：HIV/AIDS、性感染症、検査機関等の情報、コミュニティの情報等の提供をする、2) リソース開発・紹介：検査、相談等の専門機関の情報の収集と紹介をおこなう、3) 啓発資材配布の拠点：ゲイコミュニティと協働した啓発資材配布の拠点となる、4) HIV/AIDSに関わる人たちの利用：ミーティング・情報交換・研修の場として活用する、5) 学習の場：10~20代の若者向けのしゃべり場的ワークショップ「go-com.」などを開催する、6) コミュニティスペース：アーティストによる展示会や交流の場として開放し、動員をはかることによるHIV/AIDS無関心層へアプローチする。平成16年7月末まで(1年間)の延べ来場者数は6,332人であった。来場者の啓発資材やリソース等のニーズ、および来場者アンケート分析について報告する。【考察】MSMを対象としたセンターであるが、MSM以外の層の利用などもあり、こうした活動の広がりは今後のエイズ対策にとって重要と考える。

張由紀夫¹、今井敏幸¹、佐藤未光²、木村博和³、市川誠一⁴

(¹エイズ予防財団リサーチレジデント、Rainbow Ring、²東京大学医科学研究所、Rainbow Ring、³横浜市立大学、⁴名古屋市立大学)

【目的】コミュニティセンター「akta」の役割として1) 疑問・相談などの個別問題を解決するために来場した人に情報を提供する、2) 無関心層を呼び込みHIV/AIDSについて考えるきっかけを与える、3) 啓発活動の場として活用する、を設定した。現況から特に2,3)を重視し、コミュニティ内での認知を広め、多くの人に活用される場にすることに重点を置いた。センターを運営する上での工夫と、来場者等の反応について考察する。【実践】1) 設立・広報：利便性や効果を考え、商業施設の集まる新宿2丁目のメイン通りに面する場所にセンターを設立し、広報はパンフレットと月刊紙を配布している。2) 来場者の個別問題への対応：事務局員が情報資料やリソースを紹介している。3) コミュニティスペース：くつろぎやすい空間になるよう工夫し、HIV/AIDS関連情報に加えてコミュニティ情報も提供し、展示会や講演会、ミーティングも積極的に受け入れている。4) キーパーソンとの協働：予防啓発がコミュニティに浸透するために、商業施設やメディア、アーティスト等との協働を意識し、啓発活動や広報、啓発資材の作製等で協力をいただいている。約150件の商業施設に啓発資材のアウトリーチをしている。5) HIV/AIDS関連団体の活用：コミュニティにむけたイベントや講習会、ミーティング等に活用されている。共生をテーマにした「ぶれいす東京」との「Living Together計画」が企画実施された。【考察】aktaの活動や情報が新宿2丁目コミュニティに可視化されつつ、展示会や講習会などの利用も増加傾向にあり、認知は徐々に広がっていると思われる。「MY FIRST SAFER SEX展」や絵画展では約600名(通常の4倍)の来場者があり、動員効果があった。今後もさらにキーパーソンや他団体との連携を深め、予防啓発の拠点として有効に活用できるようにしたい。

205

ゲイコミュニティと保健所の協働による検査環境改善を目的とした MSM のセクシュアリティ理解プログラム

長谷川博史¹、山本政弘²、市川誠一³(¹ジャンププラス/Japanese Network of People living with HIV/AIDS、²独立行政法人国立病院機構九州医療センター、³名古屋市立大学)

【背景】エイズ動向委員会報告によれば HIV 感染者の半数以上が男性同性間の性的接触によるものであると報告されている。いっぽう本邦における同性愛者、両性愛者などの性的少数者にとって自己開示の困難に由来する可視性の低さから、検査機関（保健所、病院など）においては MSM との接触経験を有する担当者は極めて稀である。これらの担当者がセクシュアリティへの理解の欠如から MSM 受検者に対して無自覚に差別的行為、指示的介入、過剰介入などが行われているケースも散見される。さらに受検者である男性同性愛者側にもこれら検査機関のプライバシーへの介入・干渉に対する不安があり、検査機関の不適切な対応は MSM の HIV 抗体検査受検行動の阻害要因となり、最大の予防介入機会であるべき検査の意義を大幅に低減している。【目的】MSM が安心して HIV 抗体検査を受検できる検査環境向上の一環として検査関係者における男性同性愛者のセクシュアリティやライフスタイルへの理解を促す。そのために MSM のセクシュアリティ理解のためのレクチャープログラムを開発。この際、地域内における行政、医療機関とコミュニティの協働体制構築を目指し、ゲイコミュニティなどにおいて予防啓発活動を行う MSM 当事者をその実施主体とした。【概要】1、MSM の不可視性とその社会背景 2、セクシュアリティの概念 3、MSM における検査行動の阻害要因 4、性行動の多様化と MSM の性行動 5、MSM の性行動と性的健康上のリスク 6、予防行動を促進する検査環境の改善

206

HIV-1 subtypes in the northern border region of Kenya

Lwembe Raphael¹、Songok E.M.²、Mwangi J¹、大石 功³、市村 宏¹(¹金沢大学大学院医学系研究科ウイルス感染症制御学、²ケニア中央医学研究所、³KEMRI-JICA プロジェクト)

Background : Most molecular epidemiological studies of HIV in Kenya have been done in the central, western and coastal regions and areas bordering Uganda and Tanzania. In these regions, subtype A1 has been found to be dominant. No information exists about the situation of HIV-1 in northern Kenya, especially areas bordering Ethiopia, Sudan and Somalia, where subtype C is reported to be circulating. The aim of this study was to determine the distribution of HIV-1 subtypes in the northern Kenya border region. **Methods** : Blood samples were collected from 152 HIV-1 antibody positive individuals at the blood transfusion centers and STD clinics in Moyale, Kakuma, Mandera and Lokichogio, towns in the northern Kenya border region. Proviral DNA was extracted and amplified using primers designed from a highly conserved region of group M and O sequences of *env*gp41. The amplified fragments of about 460bp covering approximately 40% of the gp41 region were directly sequenced and analyzed phylogenetically. **Results** : Sixty-two (62) samples were successfully analyzed. Phylogenetic analysis shows that the following subtypes of HIV-1 are circulating in this region : 26 (41.9%) are subtype C, 27 (43.5%) subtype A1 and 9 (14.5%) subtype D. **Conclusions** : Unlike other parts of Kenya where subtype A1 is dominant, the northern border region of Kenya has subtypes A1 and C in circulation in equal proportions. (Collaborators : S A Khamadi, R W Lihana, W Ochieng, M K Kiptoo, S Mpoke : Kenya Medical Research Institute, Nairobi, Kenya)

原 敬志¹、坂本優子¹、照沼 裕²、本多三男¹、山本直樹¹、
巽 正志¹

(¹国立感染症研究所エイズ研究センター、²日本バイオセラピー研究所)

UNAIDS によれば 2003 年末までに全世界での HIV 感染者総数は 4,200 万人にも及び、その多くは開発途上国に集積しており、なかでも subtype C 感染者が最も多いとされる。一方 HIV 研究は欧米に流布する subtype B を中心になされ、HIV 解析用各種研究試薬も subtype B 以外はほとんど整備されていない現状にある。しかしながら、subtype B は世界の流行全体からみれば minor な subtype である。そこで subtype non-B に対する解析用研究試薬整備を目的に、その開発基盤となる感染性分子クローンの樹立を目指して研究を進めている。我々は先の 1998 年にインド人患者由来ウイルスより subtype C の感染性クローン pIndie-C1 の世界に先駆けての樹立を報告したが、subtype C でもインド大陸で流行する株はアフリカでのその 1 亜株とされている。そこで感染爆発が進行しているサブサハラアフリカで流行しているウイルスの感染性分子クローン樹立を試みた。

2002 年に Zambia で分離されたウイルスを「HIV Trapping System」で Long PCR Amplicon 組込みを Half & Half Strategy に改良することにより 8 名の患者から効率的に 9 クローンの感染性クローンを樹立し得た。その全塩基配列を決定し、近隣結合法によって分子系統樹を作成しその帰属を決定し、その感染性を検討したところ 1) 全てのクローンは全長にわたりアフリカ型 subtype C にクラスターされ 2) 全てのクローンは MAGIC5A や NP2 細胞など不死化細胞のみならず、PBMC でも増殖した。

感染者総数が最も多いサブサハラアフリカで流行する subtype C の純粋な感染性分子クローンの複数分離に世界に先駆けて成功した。これらのクローンはワクチン開発等ウイルス学的解析に資するものと期待される。なお本研究は Zambia 大学教育病院 Drs.F.Kasolo, K.Ichiyama との共同研究である。

小島洋子¹、川畑拓也¹、森 治代¹、大國 剛²、大竹 徹¹

(¹大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課、²大國診療所)

【目的】近年、日本では男性の HIV 感染者が増加し、感染経路では同性間性的接触によるものが多くなってきている。年齢別にみると 20 歳代～30 歳代の占める割合が高い。私達は地域に浸透する HIV-1 の広がりを追跡するために、感染者体内の HIV-1 を分子レベルで解析した。【対象と方法】大阪府内の合計 6 ケ所のクリニックを定点として、HIV 感染に対してリスクの高い行動をとっていると思われる受診者を対象に本人の同意を得た上で採血を行い、抗 HIV-1 抗体検査を行った。この中で HIV 陽性であった検体、加えて医療機関あるいは臨床検査所において陽性が確認された検体および感染者の治療のためのフォローアップを行っている一部の検体についても、血清から RNA を抽出し、HIV-1 の *env*-V3 領域および *pol* 領域を RT-PCR により増幅させた。この PCR 産物についてシーケンスを行い、得られた塩基配列をもとに系統樹解析を行った。【結果と考察】V3 領域のクローニングを行ったところ、1 個体の中に、異なる 2 グループ由来と思われるウイルスをもつものが確認された。このことから活発な性行動による重感染が起こっている可能性が示唆された。また、*env*-V3 領域の系統樹解析により、塩基配列が近縁であることが明らかになった 2 例において、ネビラピンの耐性変異箇所である *pol* 領域の V106A の変異が検出され、同一グループ内での薬剤耐性ウイルスの拡散が示唆された。

Mwansa Munkanta¹, Ray Handema², Clement Gondwe¹,
xuweng deng¹, Hirotake Kasai¹, Atsuya Yamashita¹, Masa-
hiko Ito¹, Francis Kasolo², Hiroshi Terunuma³

(¹Department of Microbiology, Faculty of Medicine, University
of Yamanashi, Japan, ²Virology Laboratory, University Teaching
Hospital, Zambia, ³Biotherapy Institute of Japan, Tokyo)

Human Immunodeficiency Virus (HIV) continues to be the highest cause of mortality in the world, with between 34 and 46 million people infected globally. HIV-1 subtype C accounts for 55% of these infections with most of these being in sub-Saharan Africa. The majority of HIV-1 infections in Zambia, a land-locked country in the southern part of Africa, are due to subtype C. However to its north most countries have non-subtype C as the most predominant HIV-1 while to its south most of them are dominated by subtype C. Our aim was to study the subtype distribution and analyse the long terminal repeat (LTR) region of HIV-1 isolates from Zambia. We amplified a 670bp LTR region using DNA extracted from 40 peripheral HIV-1 positive blood samples. Followed by direct sequencing and analysis. Our results show that all our isolates were HIV-1 subtype C and about 62.5% of them carried 3 NFkB signature binding site sequences. We note that there is a continued dominance of HIV-1 subtype C in Zambia and a steady increase of this subtype in countries towards Zambia's north. We propose that this is due to the higher transmission efficiency of this subtype compared to others.

原田礼忠¹、竹村太地郎¹、井戸栄治¹、Bikandou Blaise²、
市村 宏³、速水正憲¹、Henri Jopseph Parra²

(¹京都大学ウイルス研究所霊長類モデル研究領域、²コンゴ共和国国立公衆衛生研究所、³金沢大学大学院医学研究科ウイルス感染症制御学)

中央アフリカ地域では全てのサブタイプの HIV-1 が確認されており、世界に拡がっている組み換え流行株の多くはこの地域に由来すると考えられている。我々は 1999 年の本学会で、当時 (1996/97 年) コンゴ共和国において流行している HIV-1 の約 50% が遺伝子組み換え株と考えられ、特に他地域では見られていない G/A 型ウイルス (vpu がサブタイプ G、env がサブタイプ A の組み合わせ) が多いことを報告した。本研究では HIV-1 の進化、その後の流行株の変遷を明らかにすることを目的として、2002 年に同国で AIDS 患者から集めた 40 検体について分子系統解析を行った。PBMC から DNA を抽出し、env の C2V3 領域 (約 550bp) と vpu 領域 (約 360bp) について PCR を行い、40 検体中 36 検体で両領域の増幅に成功した。解析の結果、36 株中 env 領域では A が 47%、G が 20% であったのに対し、vpu 領域では G が 47%、A が 11% であった。両領域の系統分類が一致しない、組み換えウイルスと思われるものは 58% であり、その中では G/A 型が 38% と最も多かった。これらの結果は 99 年の報告と大きな違いはなく、同国において G/A 型を主とした組み換えウイルスが流行していることを示している。一方、新たにサブタイプ B、C、E、F に属するものが見い出され、HIV-1 がさらに多様性を増していることが明らかになった。また 99 年には env 領域で 21% を占めたサブタイプ H が 02 年では 3% と減少しており、ウイルスの生き残り戦略上、H が他のサブタイプに比べて不利である可能性が分子疫学的に示唆された。さらに、env 領域で Unclassified とされる 4 株が 1 つのクラスターを作ることが分かり、しかもそれらは vpu 領域では独立の 2 つのグループを形成したことから、新たな組み換え流行株が出現しつつあるものと考えられた。

211 優秀

西日本 C 市の中学生に対する HIV/STD 関連知識、性意識に関する横断研究

Mortazavi Shahrzad、木原雅子、本間隆之、山崎浩司、
日高庸晴、Zamani Saman、木原正博
(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻社会疫学分野)

【目的】本研究グループは前年度 A 県全域の高校生を対象としたマルチレベルの予防介入を実施した。本年度は A 県の中でも 10 代女性の人工妊娠中絶が最高率である C 市の中学生を対象に予防介入を行った。本調査は予防介入に先立ち C 市中学生の性に関する実態の把握、予防介入の効果評価のためのベースライン情報の収集を目的に行われた。【方法】西日本 A 県 C 市の全ての公立中学校 22 校の全学年男女を対象に悉皆調査を行った。調査は学校における集合調査として無記名自記式質問紙調査を実施(2003 年 9 月)、記入後の質問紙は生徒自身によってシールで封をさせ、学校関係者は内容を見ないよう配慮した。【結果】回収総数 7,089 人(男子 2,989 人、女子 2,967 人、不明 31)であり回収率 100%であった。性交経験率は男子 1.7~6.2%、女子 1.7~7.3%であった。性行為の意味を知っている割合は全体の 7~9 割、小学生までに性行為の意味を知った生徒は 5~7 割であり、学年が低くなるほどその割合は高かった(p<.001)。はじめての性情報は男女ともに、同性の友達やマンガ、ドラマといった情報源が多かった。中学生がセックスをすることについての容認度は、性行為の意味を知っている者の 3~4 割、高校生がセックスをすることについての容認度は 5~7 割にものぼった。知識においては、エイズ基礎知識の正当率は 4~6 割、エイズ検査関連および STD 知識の正当率は 2~3 割であり、性の問題に対するリスク認知も低かった。【考察】C 市の中学生では、行動としては、性交経験率は 1 割未満と低いものの、性意識は中学 3 年生の 7 割近い生徒が高校生の性行為を容認するなど、性行為に対する容認度は既に高かった。さらに、知識は、性行為の意味は知っているが予防に関する知識は欠落し、性情報暴露のアンバランスな状況が観察され、中学生に対する早急な予防教育の必要性が示唆された。

212

西日本 A 県女子高校生のコンドーム入手のプロセスに関する質的研究

山崎浩司、木原雅子、本間隆之、Mortazavi Shahrzad、
日高庸晴、Zamani Saman、木原正博
(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻社会疫学分野)

【目的と背景】西日本 A 県女子高校生のコンドーム入手プロセスに関する仮説を質的研究により生成する。本研究は、A 県に対する大規模な予防介入プロジェクト(WYSH プロジェクト)の一環として実施された。【方法と】データ収集期間は 2001 年 5 月から 2003 年 2 月で、女子高校生 8 グループ計 41 名にフォーカス・グループ・インタビューを実施した。参加者のリクルーティングは、各高等学校の養護教諭や市職員の協力により、交際相手を有した経験があると思われる友人同士の生徒を約 6 名ずつ集めてもらった。対象者と関係者に口頭または書面による承諾を得た。データ分析は修正版グランデッド・セオリー・アプローチを採用した。【対象】研究参加者の平均年齢は 17.2 歳で、性交経験者は 41 名中 35 名だった。35 名中 21 名はこれまで性交渉をもった相手の数が平均 4.7 人だった。出身高等学校は私立・公立・国立で、普通科のある高等学校、商業高等学校、工業高等専門学校が含まれる。【結果】対象者のコンドーム入手プロセスは、<「女子高生」アイデンティティの再生産>と<相手依存的な共同作業>に分けられる。<「女子高生」アイデンティティの再生産>プロセスでは、包装のデザインがかわいいコンドームが、友達との交換や雑貨店などでの購入によって入手されるが、相手男性との性交渉で使うことが主目的ではなく、かわいいものを共有することで、「女子高生」のカワイイカルチャー=アイデンティティの再生産に用いていることが示唆された。一方<相手依存的な共同作業>プロセスでは、実用的なコンドームが相手男性と共同で、もしくは相手男性からの依頼により単独でコンビニや薬局で購入され、実際に使用されていることが示唆された。【結論】コンドーム入手方法の違いが、対象者の性文化に基づいた使用目的の違いを反映している可能性を考慮し、予防対策はデザインされるべきである。

213

性感染症予防研修が高校3年生の性感染症予防意識に及ぼした影響

渡部恵子¹、大野稔子²、川口洋子²(¹北海道大学病院 リサーチレジデント、²北海道大学病院 看護部)

【はじめに】A病院「ふれあい看護体験」参加の高校3年生に性感染症予防研修を実施した。研修後の性感染症予防意識調査から今後の研修への示唆が得られたので報告する。【目的】性感染症予防研修が高校3年生の性感染症予防意識に及ぼした影響を探る。【方法】対象：高校3年生24名方法：研修前後アンケート調査倫理的配慮：調査対象者に口頭説明で同意後、無記名でプライバシーに配慮した。【結果・考察】高校生の性感染症予防意識に及ぼした研修の影響は以下である。1. 高校生が研修前に知りたい性感染症予防情報は「HIV抗体検査」20人83%「病気について」12人50%「コンドーム使用方法」2人8%である。STD・エイズの知識で研修前低正解率は「HIV抗体検査」68%「コンドーム使用方法」66%である。性情報入手先は「授業」21人87%「友人」16人66%である。結果、授業で得ている情報は少ないと考えられ、高校生が知りたい情報とSTD・エイズ知識で低正解率項目を研修に含めた。研修後の結果は、STD・エイズ知識正解率が「HIV抗体検査」96%「コンドーム使用方法」94%と改善した。性感染症予防行動に活用できる情報は「コンドーム使用」12人50%、自己の性感染症予防行動は「コンドームを使用」8人33%「性感染症予防に注意」8人33%である。以上から、研修で高校生が知りたい情報、わかりやすい専門的知識、具体的な情報提供は予防行動を考える機会になったと考える。2. 自己の予防行動を考える事を目的に「セックスに誘われコンドームがない場合どうするか」をテーマに高校生同士意見交換を行った。結果、誘われた場合は「病気が怖いから行かない」「食事だけにする」である。コンドームについては「コンビニで買う」「自分で準備する」など具体的な予防行動があった。他の高校生の意見は参考になったという感想からも、自己の予防行動を考える機会となり性感染症予防意識を高めることに影響を及ぼしたと考える。

214

モーリシャスの若者の性行動と社会文化的要因の関連

西村由実子、木原正博、木原雅子

(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻国際保健学講座社会疫学分野)

【背景】モーリシャスは、南部アフリカ、マダガスカル島から東へ855kmのインド洋に位置する島国である。2002年末時点で、458件のHIV感染及びAIDS症例が報告されている。【目的】モーリシャス政府が実施する国家エイズプログラムの若者に対する予防対策に資するため、若者の性行動の実態を明らかにし、それらと社会文化的要因との関連を調べる。【方法】横断研究。モーリシャス島在住の15歳～24歳の未婚男女を対象とし、2段階クラスターサンプリング法により1200名をランダムに抽出した。Family Health Internationalによる若者HIV行動調査質問紙を基に構造化質問紙を開発し、2003年1月にインタビュー調査を実施した。集められたデータは、統計ソフトSUDAANを使って、クラスターデザインを考慮した解析をした。【結果】1114人から有効な回答を得た(回答率95.1%)。セックス経験者の割合は、男性30.9%、女性9.7%であった。セックス経験者のうち、初めてのセックスでコンドームを使った者の割合は、男性41.1%、女性32.0%にとどまった。また、セックスワーカー以外のパートナーとのセックスにおいてコンドームを常時使用している者の割合は、男性35.7%、女性24.5%であった。セックス経験は、性別、年齢、宗教、教育歴、職経験、月に使用する金額との有意な関連がみられた(各 $p=.0001$)。初めてのセックスでのコンドーム使用は、居住地域(都市部・地方)と有意な関連がみられた($p=.03$)。【考察】モーリシャスの未婚男女におけるセックス経験者割合は、比較的低めであるが、経験者の間では、コンドームを使用しないセックスなど、HIV感染に対して脆弱な行動が存在する。性行動との関連が明らかになった社会文化的背景を考慮して、特定対象グループの実態に即した予防対策の開発が必要である。

金子典代¹、犬飼昌子¹、岡本里香²、安酸史子³、中瀬克己⁴(¹岡山大学医学部保健学科、²滋賀県立大学 人間看護学部、³福岡県立大学 看護学部、⁴岡山市保健所)

【目的】グループインタビュー法を用いて、若年男性における性感染症に対する認識、知識、予防行動、感染を疑った際の受診行動を対象者の語りから探索・抽出することを目的とする。

【方法】性交経験があり、性感染症に関心がある16歳から18歳の若年者の中から参加の承諾が得られた男性8名を選定した。4人を1グループとし、総計8名の対象者に計2回グループインタビューを行った。1回目、2回目のグループとも参加者の半数は産婦人科医に来院または相談を行った経験を持つ女性からの紹介を通じてリクルートした者、残り半数は街頭でリクルートした者であった。インタビュー内容は、メンバーに承諾を得た上で記録し、収集したデータは記述分析を行った。

【結果】性感染症に対して、ヤバイ、考えるだけでいや、という共通認識があり、自分は性感染症とは無関係との認識が強く見られた。思い当たる性感染症の症状は痛み、ぶつぶつなどであり、無症状の性感染症は認識されていなかった。また、コンドームを使用していれば大丈夫と認識している者も、オーラルセックスでの感染の存在はほとんど認識しておらず、コンドーム使用にはいたっていない者も、性感染症を疑った際の対処行動は、まず病院へ行くことであり、受診の阻害要因としては、診察時ペニスを見せることへの羞恥心や他人に性感染症を知られることへの抵抗感が見られた。コンドームを使用する者と全く使用しない者間での会話では、全く使用しない者からは「コンドームなんかめんどくさい、みんな回りもつけていない」と明言し、使用しないことが優れているような発言が見られた。

【結論】性感染症の受診と関連する要因として、性感染症全般への無関心、無症候性の性感染症、オーラルセックスによる感染に対する知識の欠如、診察時の羞恥心、他人に知られることへの抵抗感が抽出された。また、コンドーム使用行動の関連要因として所属集団の規範の重要性が示唆された。

亀山亜弓¹、井上悦子¹、徳永郁子¹(¹熊本保健科学大学 保健科学部 看護学科、²熊本保健科学大学 保健科学部 看護学科、³熊本保健科学大学 保健科学部 看護学科)

【研究目的】「看護学生のHIV/AIDSに対する認識と行動に関する調査」を行い、その結果の中から、HIVに感染したら母親に一番に相談すると答えた看護学生が多かった為、母親が10代の自分の子供へのHIV感染予防啓発をどのように受け止めているのか、また、看護学生と母親双方に対してどのような啓発方法が効果的であるか調査したので報告する。【研究方法】・対象者は、調査の承諾が得られた私立系看護大学の10代の大学生の母親90人。回収総数64人(回収率71%)、有効回答率97%・研究方法：郵送方による無記名アンケート調査・倫理的配慮：研究の目的と匿名性とプライバシーの確保及び結果は学術・教育の目的のみに使用することを説明し同意の得られた人のみアンケート記入と返送を依頼した【結果】若者の性について話すことが重要であると思っている母親は、98%と対話の重要性を認識していた。また、「一般の若者の性行動について話題にする」人も89%と多かった。しかし、「自分の子供の性行動に対して話題にする」と答えたのは、上記の中の40%にすぎなかった。話題にしない理由は、「ゆっくり話す機会がなかった」「羞恥心があり親という立場では話題にしにくい」など家庭での性教育の困難さであった。その他の自由記載としては、「親と子の性に対する意識や行動にギャップがある」「エイズも社会的問題である」などがあった。「エイズに関する講演会や勉強会があれば参加したいか」との問いには、58%の人が参加をしたいと答え、その内の92%の人が、「親子一緒に」と答えていた。【まとめ】家庭での性教育は困難だが、知識は習得したいことがわかり、親子が共に話し合う為のきっかけとして、講演会・勉強会などの必要性が示唆された。そこで我々は、相手と身近に話ができ、信頼関係を築きやすい少人数制の出前講演などが効果的であると考えている。

217

HIV 感染者への性行動指導案作成とそれを用いた看護のかかわりについて

宮林優子、鳥巢妃佳里
(横浜市立市民病院)

【目的】外来通院中の HIV 患者が他の STI に感染してくるという事実から、彼らへの看護師としての関わり方を振り返り、効果的な関わり方についての考察を深めるため、過去 2 年間に渡り文献研究を行った。その結果彼らの性行動の実態と必要とする情報のニーズアセスメントについての知見を得た。これをもとに今回は①HIV 患者に効果的と考えられる性行動指導案を作成する、②作成した指導案を用いて患者指導を行い、その結果について検討する、の 2 点を目的に研究に取り組む。【方法】1. 対象：当院感染症外来に通院中 HIV 感染患者で、今回の研究の主旨を理解し協力の得られた、HIV 以外の STI の既往をもつ。2. 研究期間・場所：H15.10 月～H15.12 月 横浜市立市民病院感染症外来にて。3. 調査方法：(1) 過去 2 年間の文献研究から得られた効果的な指導を考える際の留意点を踏まえ、患者への性行動指導案を作成する。(2) 指導案を用いた指導を受けた患者の知識や意識の変化を知るための質問紙 (質問紙 1、2) を作成し、指導の前後に記入してもらう。(3) 作成した指導案、質問紙を使用して実際の患者指導を行う。(4) 患者指導時・後の患者の反応・変化および質問紙の結果を質的に分析し、指導案、質問紙の内容や利便性、有効性についての検討を行う。【結果と考察】性行動指導案作成にあたっては、前回までの研究結果を踏まえて 1 人 1 回 15～20 分、計 2～3 回の指導計画を立て、セーフターセックスについての基礎的な内容の指導と、コンドームの使用法についての VTR 視聴や木型を使つての実技練習を組み入れた。さらに指導者側の話す言葉の内容や順番、手順を統一したプログラムを作成して用いることで、誰が行っても同じ指導が実施できるようにした。実際の患者指導ができたのは 1 名のみで、実施回数は 2 回であったため、有効性の検討には至らなかったが、この患者にとっては性行動に対する意識の変化をもたらす効果が確認できた。

218

HIV 感染者への性行動指導に関する研究—第 2 報—

宮林優子、内田順子、渡邊美保
(横浜市立市民病院看護部)

【目的】外来通院中の HIV 感染患者が他の STI (性行為感染症) に感染するという事実から、効果的な関わりを追求するため、2000 年度に文献研究を行った。その結果、彼らの性行動の実態として次の 3 点が明らかになった。1. 守秘義務に不安を持ち正しい自己報告をしないことがある、2. コンドームを使用しているも正しい使用法とは限らない、3. STI に再感染する人は不特定パートナーとの性的接触が多い。このことから患者の報告と行動にギャップがあることがわかる。この結果を踏まえ、患者が必要とする情報についてのニーズアセスメントと、有効な指導法について検討する。【研究方法】文献研究：具体的方法：(1) HIV Patient または HIV Infection×Patient Education をキーワードに 1. 医学中央雑誌 2000 年～2001 年 2. MEDLINE2000 年～2001 年より文献検索を行った。(2) Patient Education-A Practical Approach-Third Edition の講義を行った。【結果】(1) 検索してヒットした件数は英文 36 件であった。この中より、今回の研究に関連性が高いものを 1 件取り上げた。(2) この中より第 1 章を取り上げた。【考察】以上文献よりニーズアセスメントの管理と患者指導の基本的要素として数点が抽出された。これより我々が効果的なニーズアセスメントと指導法を考えるときの留意点について検討する。

村上未知子¹、井上洋士²、有馬美奈³、市橋恵子⁴、岩本愛吉⁵、
大野稔子⁶、山元泰之⁷、木原正博⁸

(¹東京大学医科学研究所附属病院、²千葉大学看護学部地域看護学講座訪問看護学教育研究分野、³東京都立駒込病院、⁴訪問看護ステーション堂山、⁵東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野、⁶北海道大学病院、⁷東京医科大学臨床検査医学、⁸京都大学大学院医学研究科国際保健学)

昨年度、HIV 感染者へのセクシュアルヘルス支援に携わる医療従事者を対象に、その支援の実態をフォーカス・グループ・ディスカッション (以下 FGD) を通じて調査し、その途中経過を本学会において報告した。本報告は、昨年度の報告を補完する最終報告である。【目的】医療従事者を対象として調査を行うことを通じ、HIV 感染者のセクシュアルヘルスへの支援の実態とその関連因子の一端を明らかにすること。【対象・方法】HIV 感染者のセクシュアルヘルスへの直接的支援に関わる医療従事者 19 人 (医師 3、看護師 10、心理職 5、相談員 1、うち男性 4、女性 15、平均年齢 38.7 歳、HIV 感染者へのケア経験年数平均 6.6 年) を対象とした FGD 4 回、半構造的面接調査 2 回を実施、データ収集を行い分析した。いずれも、研究者らがこれまで臨床で遭遇した実例をもとに作成した、性に関して異なる問題を抱えた 5 例の仮想事例を提示し、インタビューガイドに沿って「対応や支援の仕方」「問題と思われること」「対応・支援の優先順位」「必要なツールやリソース」「他の職種への期待」等についてたずね、発言を促す形式をとった。【結果・考察】HIV 感染者のセクシュアルヘルスへの支援の重要性を認識しながらも、一方では不十分な支援に留まっている現状もあると認識されている様子がうかがわれた。不十分な支援に留まっていることに関連要因としては、1) セクシュアルヘルス支援に対する自信の無さや戸惑い、2) 医療従事者としての立場と一人の人間としての立場との間の揺れ、3) 広範多岐にわたるセクシュアルヘルス関連の相談内容、4) 相談相手として患者から選ばれる医療従事者、5) セクシュアルヘルスへの支援におけるチーム医療体制の不備の 5 点がカテゴライズされた。

井上洋士¹、村上未知子²、有馬美奈³、市橋恵子⁴、岩本愛吉⁵、
大野稔子⁶、山元泰之⁷、木原正博⁸

(¹千葉大学看護学部地域看護学講座訪問看護学教育研究分野、²東京大学医科学研究所附属病院、³東京都立駒込病院、⁴訪問看護ステーション堂山、⁵東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野、⁶北海道大学病院、⁷東京医科大学臨床検査医学、⁸京都大学大学院医学研究科国際保健学)

【目的】第一報を踏まえ、今後の HIV 感染者のセクシュアルヘルス支援のあり方について模索し示唆を得ること。【対象・方法】第一報参照。【結果・考察】1) セクシュアルヘルスへの支援を行う場としての意思統一と意思表示の欠如：セクシュアルヘルスへの支援を医療従事者が担うべきであるとする意思統一がなされておらず、患者に対しても、セクシュアルヘルスに関連した相談を受ける場であるとの意思表示を明確にしていない状況が基盤にあること、また、支援の方向性と妥当性を評価する指標がなく、主には医療従事者個人の努力と判断でセクシュアルヘルスへの支援をせざるを得ない状況にあること。2) 医療従事者としての立場と個人としての立場：感染性疾患であるがゆえに HIV や他の STI 感染リスクについて「教育・介入」しなければならないという側面と、性生活が QOL 全体の中で重要なものであるため「支援・援助」しなければならないという側面とが未整理なため、「セクシュアルヘルス支援に対する自信の無さや戸惑い」が既にある上に、「医療従事者としての立場と一人の人間としての立場との間の揺れ」をも生じさせていること。3) 利用できるリソースとツールの必要性：HIV 感染者のセクシュアルヘルスにおけるニーズは今後ますます広範多岐にわたるものと推測され、医療機関内で各役割分担の明確化と連携を促進させるだけでなく、医療機関外の関係機関・NGO/NPO との連携をも進めていくなど、患者が相談しやすいリソースをより拡充し、環境・体制を整備していく必要があると考えられること。※本研究は、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症の動向と予防モデルの開発・普及に関する社会疫学的研究」(主任研究者：木原正博) の一部として行われた。

221

HIV 感染予防介入の実践方法論としての「プリベンション・ケース
マネジメント (PCM)」の理解と導入に関する研究

藤原良次¹、鬼塚直樹²、早坂典生¹、宮島謙介³、木原正博⁴、
山崎浩司⁴

(¹りょうちゃんず、²University of California, San Francisco, Center
for AIDS Prevention Studies、³成城墨岡クリニック、⁴京都大学)

【目的】HIV 感染予防において、個人のリスク行為に焦点を当て、行動変容を促そうとする、個人レベル介入策の開発が望まれる状況が続いている。また HIV やエイズの知識や情報は、それだけでは個人の行動変容には結びつかないということも先行研究で明らかになってきた。このような状況の中、当研究は HIV 感染予防介入策開発の一環として、アメリカで実践されてきた PCM の理念と実践の理解を図り、日本への導入の可能性とその方法の検証を目的とする。【方法】養成研修の結果 9 名のケースマネージャーが選定され、またケースに用いるフォーム類も整備された。次にインターネットのホームページやパンフレット、あるいは個人的紹介などでモニター募集を行い、現在パイロットスタディーが、スーパービジョンを受けながら進行中である。加えて、ケースマネージャーのスキルアップの研修を継続して行っている。またスーパーバイザーによるケースマネージャーの力量や適性の評価プログラムも立ち上げられた。【結果】現在 5 件のパイロットケースが行われており、内ホームページからの応募は 2 件で、残りは個人的な紹介であった。スーパービジョン体制も整備され、メールや個人面談を通して適時提供されている。ケースマネージャーのスキルアップ研修も 3 回行われ、研修時間は合計 166 時間であった。【考察】パイロットスタディーにおけるモニター(クライアント)の参加動機には、HIV や STD 感染判明などセクシャルヘルスが脅かされたと感じる体験が見られた。またセッションを重ねる中に現れた自らの気付きを通して、自己効力感のアップなどの変容も観察されている。同時にケースマネージャーのもともとの専門性とモニターのニーズが一致したとき、セッションが PCM の目的からそれてしまう引力が強く働くことも観察されており、PCM の理念の徹底ときめ細かいスーパービジョンの必要性が示唆された。

222

自発的 HIV 検査の受診動機について

尾形享一¹、鈴木祐見子²、佐々木昭仁¹、大瀧 学¹、山元泰之¹、
山口 剛³、福武勝幸¹

(¹東京医科大学病院 臨床検査医学科、²東京医科大学病院 看護部、
³東京都南新宿検査・相談室)

【目的】近年、保健所あるいは検査相談室よりの紹介受診が増加している。従来、医療機関側では受診動機として「自発的検査」としてくっってきたが、その真の動機には、身体徴候の存在、リスク行為の認識、啓発活動によるもの、リピート検査など、様々な要因が考えられる。今回、あらためて「自発的検査」の動機を検討した。【対象および方法】対象および方法 2003 年 1 月から 2004 年 7 月までの当科新規登録患者 123 人のうち自発的検査にて陽性と判明した 48 人 (男性 47 人女性 1 人、年齢 18~52 歳 (平均年齢 29 歳)) を対象とした。カルテの記載および患者本人からの聞き取りを基に、自発的検査の動機および、その他の STI の合併の有無や背景など自発的検査の要因を検討した。【結果】対象者のうち、MSM は 47 例であり、95.7% が何らかのリスク行為を認識していた。動機として、身体徴候の存在を認めた例は 15 例 (31.3%) であり、発熱が 5 例と最多であった。以下、パートナー・友人の勧め：8 例 (16.7%)、定期的な検査：5 例 (10.4%)、啓発活動による：5 例 (10.4%) などであった。当科初診時の CD4 値は 81~921/mm³ (平均 CD4 値 424.7/mm³) であり、1 例は急性期感染であった。STI 関連抗体陽性者は 23 例 (48.9%) に認め、9 例は B 型肝炎・梅毒の共感染であった。【考察】MSM HIV 感染者の 95.7% はその性行動における HIV 伝播リスクを認識していたが、梅毒等の STI 罹患・徴候に関するリスク認識は相対的に低いと考えられた。梅毒等の STI 罹患が HIV 感染効率を飛躍的に高めること、HIV 感染者数に比し STI 罹患者は圧倒的に多数であることを考えれば、新宿等の特定の地域においては、STI 予防・検査・治療に関する啓発が先んじて行われる必要性が高いと思われる。

北川信一郎¹、木原雅子²、木原正博²

(¹京都市下京保健所、²京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻社会疫学分野)

【目的】都市部にある保健所に来所する HIV 抗体検査の頻回受検者の特性を把握する。
 【対象および方法】H14 年 4 月～H16 年 3 月に、京都市内の A 保健所に HIV 抗体検査を受けるために来所した者(受検者)を対象に、無記名自記式の質問票を配布した。【結果】受検者 242 人に質問票を配布し、214 人より回答を得た(回収率 88.4%)。過去の HIV 抗体検査の受検回数は、初回が 154 人(72.0%)と最も多く、2 回目 41 人(19.2%)、3 回目 15 人(7.0%)、4 回目 3 人(1.4%)、10 回目 1 人(0.5%)であった。そこで、受検回数が 2 回以上と回答した 60 人を頻回受検者とし、解析をおこなったところ、頻回受検者では、男性の割合が有意に高く、年齢も有意に高かった。また、性行動は、頻回受検者では、コンドームの使用頻度が有意に高かった。さらに、頻回受検に関連する要因を明らかにするために、コンドームの使用状況、年齢、性的関係、性別、パートナーのタイプ(特定・不特定)の 5 因子をロジスティック回帰モデルにて分析したところ、年齢が 30 歳以上であること、コンドームの使用頻度が高いことが有意な関連を示した。【結論】頻回受検者は、初回受検者と、属性、性行動に異なる傾向があることがわかった。保健所における検査事業の充実を図る上でも、今後、そのような傾向の意味と背景要因についてさらに詳しい検討が求められる。

山口正純、内藤俊夫、松塚貴美子、久保健太郎、坂本直治、
 福田友紀子、三橋和則、大嶋弘子、武田直人、磯沼 弘、
 渡邊一功、檀原 高、林田康男

(順天堂大学医学部附属順天堂医院総合診療科)

【目的】HIV 抗体検査の受検理由を明らかにする。

【対象と方法】1988 年 1 月から 2004 年 7 月までの間に当院総合診療科を受診した HIV 感染者を対象に医療記録を後ろ向きに調査し、HIV 抗体検査の受検理由を検討した。

【結果】対象患者は 107 名(男 100 名、女 7 名)であった。感染要因は MSM 61 名、男性異性間性感染 23 名、女性異性間性感染 6 名、男性両性間性感染 2 名、不明 15 名であった。HIV 抗体検査の受検理由としては、無症状だったが感染リスクがあったため自発的に医療機関を受診した人が最も多く 27 名で、以下手術の術前検査 10 名、梅毒などの性感染症 9 名、肝機能障害 7 名、不明熱 6 名、パートナーの陽性が判明したため 6 名、入院時検査 4 名、自発的に保健所等を受診した人 4 名、内視鏡の術前検査 3 名、アメーバ症 3 名、リンパ節腫脹 3 名、髄膜炎 2 名、体重減少 2 名、妊娠 2 名、カンジダ症 2 名、その他 10 名、不明 7 名であった。自発的に保健所等を受診した人と AIDS 指標疾患や他の性感染症の症状があり HIV 感染が疑われた人の合計は 15 名で、受検理由が判明した人の 15% に相当した。

【結論】現在健康保険の適応となる HIV 抗体検査の理由としては、1) HIV 感染の自覚症状がある、2) 間質性肺炎など AIDS 指標疾患と鑑別が難しい疾患がある、3) 他の性感染症があり HIV 感染が疑われる、4) 輸血・血漿成分製剤・非加熱凝固因子製剤の輸注後にしか認められていない。上記に該当する人と保健所等を受診した人とを合わせると、受検理由が判明した人の 15% であった。今回の検討は一医療機関のみの調査で患者背景に偏りがある可能性はあるが、近年国内での HIV 感染者が増加している現状を考えると、HIV 抗体検査に対する健康保険適応の拡大や妊婦に対する検査への公費負担の充実など、検査体制の拡充が早急に必要であることが示唆された。

225

HIV 抗体検査受検者の実態把握と予防介入に関する考察

濱吉由巳子、足立礼子、松本恵子、坂本裕子、池田暁美、
田替藤和子、坂谷美美子、長谷 豊
(大阪市北区保健福祉センター)

【はじめに】大阪市北区保健福祉センターは、利便性が良く、大阪市 24 区中唯一毎日 HIV 抗体検査を実施している。受検者は年々増加し、更に、陽性告知者も増加している。この状況を踏まえ、受検者の実態を把握し、今後の予防介入につなげる為、アンケートを実施したので報告する。【方法】平成 15 年 12 月～16 年 3 月に保健師による結果説明指導を受けた陰性者に、自記式アンケートを実施し、当日回収した。【結果】受検者 848 名中、結果来所者 779 名。このうち、513 名 (回答率 65.9%) の回答が得られた。性別では、男性 344 名 (67.0%)、女性 166 名 (32.4%)。検査回数では「初回」61.0%、「複数回」38.6% で、当センターで「1～2 回目」の人は 72.5% であった。「初回」の人は異性と、「複数回」の人は同性との性的接触が多かった。受検動機では「ただ単に知りたいから」「体調に変化があり、感染の不安を感じたから」の順で多く、なかでも「不特定」の人と性的接触をもった人に、体調に変化を感じている人が多かった。感染不安では、異性ととの性的接触において、男性が「不特定」、女性が「特定」の人との接触で不安を感じている人が多かった。知りたい情報では、「感染予防」よりも「最新のエイズ治療」「アフターケア」「初期症状」が多かった。【考察】受検回数の少ない人が多く、受検機会は予防介入の大きなチャンスであり、感染予防の意識づけが重要であると認識できた。最新のエイズ情報を提供し、感染の不安を受け止め、感染リスク行動を振り返り、予防方法を共に考える保健師の姿勢が必要である。さらに、陰性告知時に限らず、他機関と連携して予防啓発活動を充実させていくことが必要である。

226
優秀

東京都南新宿検査・相談室で開始した土日検査の受診者像

阿保 満¹、小竹桃子²、山口 剛³、白木きよみ¹、飯田真美¹、
前田秀雄¹、湯藤 進⁴

(¹東京都福祉保健局健康安全室感染症対策課、²練馬区大泉保健相談所、³東京都南新宿検査・相談室、⁴東京都医師会)

【目的】東京都南新宿検査・相談室は、東京都医師会への委託事業により平成 5 年 9 月に開設された、繁華街に近接する公設 HIV 専門検査相談機関である。開設以来平日夜間に検査を行ってきたが、平成 15 年 4 月からは土日午後の検査も開始し、この年の年間検査件数は過去最高の 9,318 件となっている。今回、土日検査の受診者像を平日との比較によって明らかにし、土日検査のエイズ対策上の効果、意義について考察した。

【方法】対象は平成 15 年 4 月 1 日～平成 15 年 12 月 28 日、結果告知後の陰性者のうち自記式質問紙への回答協力者で、検査(採血)曜日が未記入のものは除外した。質問項目は性別、年齢階級、居住地、職業、HIV 検査受診回数、感染不安内容等である。回答者を土日に検査を受けた群(土日群、646 人)、平日に検査を受けた群(平日群、6203 人)に分けて各項目のクロス集計を行った上、関連性について χ^2 検定を行った。

【結果】性別では男性の割合が土日群 73.4%、平日群 68.5%、年齢別では 30 歳代の割合が土日群 40.1%、平日群 34.7%、居住地別では東京以外の割合が土日群 31.9%、平日群 28.6%、職業別では勤務者の割合が土日群 73.7%、平日群 64.4%、検査初回の割合が土日群で 68.0%、平日群で 58.1%、同性間性交を感染不安に挙げたのは土日群 17.9%、平日群 15.8% であった。有意水準 5% の検定では、検査曜日と、性別、年齢、職業、検査回数に関連があることが示された。

【考察】土日検査の受診者は、男性、30 歳代、勤務者、同性間性交の割合が平日よりも高く、これまでに報告されている同検査室受診者像の傾向をさらに強調したものとなっており、HIV 感染症報告数の多いハイリスク層に、より効果的にアピールできていると考えられる。一方、検査初回の割合が高く、同検査室の複数回利用者の割合が増加傾向にあった中で、新たな受診者層を開拓できている可能性が示唆された。

感染不安後「推奨受検時期以前の自発的 HIV 受検」に関する要因の
検討—東京都南新宿検査・相談室の抗体陰性受診者における分析、
2000—2002 年

橘とも子¹、谷畑健生²、市川誠一³、阿保 満⁴、杉下由行⁴、
前田秀雄⁴、山口 剛⁵

(¹国立保健医療科学院人材育成部、²国立保健医療科学院疫学部、
³名古屋市立大学看護学部、⁴東京都健康局医療サービス部、⁵東京都南
新宿検査・相談室)

目的：治療促進・流行拡大防止の観点から適切な HIV 受検行動促進は重要対策である。近年日本では感染～受検の遅れが課題である一方、感染不安が強い等の理由で推奨時期（感染後 3 ヶ月）以前の受検者（早過ぎ受検者）が少なくないと指摘されている。本研究は、東京都南新宿検査・相談室（M 室）における質問紙調査から、早過ぎ受検者の特性を明らかにすることを目的とした。方法：対象は 2000 年 1 月 1 日～2002 年 12 月 31 日、M 室の HIV 血清抗体検査陰性者のうち自記式回答協力者。調査項目：性別、年齢階級（10, 20, 30, 40, 50 ≤ 歳代）、回答時累積 HIV 受検回数（1, 2, 3-5, 6 ≤ 回）、感染機会・心配の内容、過去 1 年間性交時コンドーム使用頻度に対する回答を説明変数とし、感染～検査までの期間が 90 日以内の群（症例群）、90 日から 1 年以内の群（対照群）について症例対照研究および傾向分析を行った。計算は統計ソフト Dr.SPSS 2 for Windows のロジスティック回帰分析を用いた。成績：陰性受診総数に対する回答率 89.4%。回答者の性別・年齢別最多群は 20 代・30 代男性。(1)「感染～検査期間」：全有効回答中、対照群は約 6 割、症例群は 17.0% であり年次ごとの早過ぎ受検者率は年々低下していた。(2)分析結果：年齢階級別検討では 10 代に比し 20 代・30 代において有意にオッズ比は低く、感染不安要因では「異性間」に比し「同性間」性的接触は有意にオッズ比が高かった。また早過ぎ受検は、累積検査回数が少ないほど低く、コンドーム使用頻度が低いほど高かった。考察および結論：症例群の漸減は、受検問い合わせ時の「HIV 検査の受検推奨時期」の勧奨が背景要因として考えられた。症例群の特性として「頻回受診」「コンドーム不使用」等の因子が明らかとなり、今後適切な HIV 受検行動推進策を講じる際参考にするべきと思われる。

CD4 陽性 NKT 細胞による HIV-1 感染拡大の可能性

日高千鶴乃、渡邊恵理、清水真澄、山西慎吾、里見操緒、
新谷英滋、高橋秀実

(日本医科大学微生物免疫学教室)

【目的】HIV 感染の標的は CD4 陽性 T 細胞であると考えられてきたが、初期感染の場を粘膜上皮と想定した場合、そこに棲息する innate immunity を構築する樹状細胞や NKT 細胞も感染標的であることが判明してきた。今回我々はこの NKT 細胞に着目し、HIV に対する感受性、感染に伴う機能的変化ならびに CD4 陽性 T 細胞への影響について検討した。【方法】ヒト末梢血に NKT 細胞の標的分子として知られている α -ガラクトシルセラミド (α -Gal Cer) を添加することで NKT 細胞を誘導し、Va24 や CD 4、ケモカインレセプターなどの表面分子の発現状態を追跡した。次に誘導された NKT 細胞に T 細胞 tropic である HIV-1 (IIIB 株) を添加し、上清中の p24 抗原ならびに細胞内染色をもって HIV-1 感受性を評価した。また感染前後における NKT 細胞の細胞障害性を α -Gal Cer をパルスした CD1d 陽性細胞を標的とし検討した。さらに SEB で活性化した CD4 陽性 T 細胞に CD4 陽性 NKT 細胞存在下で IIIB 株に暴露させ上清中の p24 の測定およびその細胞内染色を実施した。【成績】 α -Gal Cer で誘導された NKT 細胞は Va24 分子を発現し、CD4 陽性群、CD8 陽性群及び Double Negative (DN) 群に大別され、各々 CXCR4 と CCR5 を発現していたが、HIV に対する感受性を有するのは CD4 陽性 NKT 細胞のみであった。この CD4 陽性 NKT 細胞の CD 1d 分子拘束性細胞傷害性は、HIV 感染前後において変化しなかったものの、活性化した CD4 陽性 T 細胞の HIV 被感染率は、CD4 陽性 NKT 細胞の存在下において著明に上昇した。【結論】以上、CD4 陽性 NKT 細胞は、HIV-1 の感染の標的細胞であると同時に CD4 陽性 T 細胞への感染を増幅させることで、HIV 感染を拡大助長させている可能性が示唆された。

importin α を介した Vpr 新規核移行機序の HIV-1 標的細胞を用いた解析

笠原 (仁田原) 優子¹、飯島沙幸¹、横田恭子²、間 陽子¹

(¹理化学研究所 分子ウイルス学研究ユニット、²国立感染症研究所 免疫部)

これまでに我々は HIV-1 preintegration complex (PIC) の構成成分である Vpr が importin α 単独で核移行することを提唱してきた。本研究では、更にその機序を生化学的解析により立証し、HIV-1 感染の標的細胞内でも行なわれている事、更に Vpr の核移行能が HIV-1 感染に重要である事を解析した。初めに、Vpr の核移行能と、Vpr と importin α 及び β との結合能との相関性を、典型的な核移行を示す SV-40 NLS と比較した。in vitro 核移行解析と importin α 及び β との結合を GST-pull down assay で解析した結果、Vpr は importin β の量依存的に核移行能が抑制され、同時に importin α との結合が失われる競合阻害が認められた。この結果は SV-40 NLS とは異なり、Vpr が importin α 単独で促進される核移行機序を有する事を示していた。この Vpr の核移行機序は、ヒトの importin α の 3 つの主要な isoform (Rch1, Qip1, NPI-1) 全てに認められた。次に、健康人ドナー由来 HIV-1 感染標的細胞の細胞質画分を用いた核移行解析では、importin α の発現量が高い macrophage と活性化 CD4⁺T 細胞で Vpr は核移行を示した。更に、importin α の 3 つの isoform を認識する抗体を用いて importin α を immunodepletion した細胞質画分によって、Vpr の核移行は著しく減少した。また、最終分化 macrophage に Vpr を microinjection 後、蛍光バイオイメージング解析を行なうと、Vpr は生細胞内においても核移行を示した。一方、importin α との結合を失った Vpr 変異体は、核移行能を完全に消失していた。更に、これらの Vpr 変異体を有する HIV-1 は macrophage 及び活性化 CD4⁺T 細胞への感染効率が著しく減少した。この原因が感染の核移行過程にあるのか否かを感染過程のウイルスゲノムを検出して解析している。

以上の結果から、Vpr の importin α による新規核移行が macrophage 及び活性化 CD4⁺T 細胞への HIV-1 感染において、共に重要である事が明らかとなった。

HIV-1 Env gp41 の heptad repeat ペプチド (C34) の HIV-1 サブタイプ間の比較

李 桂梅¹、Jiranan Warachit¹、岩部幸枝¹、李 永剛¹、
Madiha Ibrahim¹、小路早苗¹、辻祥太郎¹、後藤俊幸²、山本大助³、
林 良雄⁴、木曾良明⁴、生田和良¹

(¹大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫分野、²京都大学医学部保健学科、³大阪医科大学医学情報処理センター、⁴京都薬科大学薬品化学教室)

【目的】HIV-1 の特徴の一つに、遺伝子変異が激しく、多くのサブタイプに分けられる点が挙げられる。近年、HIV-1 の Env gp41 の細胞外領域に認められる 2 つの heptad repeat が融合時に重要な役割を演じる事、C 末に存在する heptad repeat 配列に従って合成されたペプチド (C34) がシンシチウムをブロックすることが見出された。しかし、このような作用に関して HIV-1 サブタイプ間で比較された報告は少ない。本研究では、B 型と AE 型間の比較、また実験室株及び臨床分離株について比較検討を行った。

【方法】HIV-1 B 型として、実験室株の LAI 及び LAI 由来 L-2 ウイルス、臨床分離株の 17-3-6 を用いた、また、AE 型の臨床分離株として CU98-26 を用いた。これらの MT-4 持続感染細胞及び産生ウイルス粒子を用いて、MOLT-4 細胞株とのシンシチウム形成を行い、C34 ペプチド (HIV-1 の各サブタイプ由来) のシンシチウム形成抑制効果を比較検討した。

【結果と考察】C34 領域のアミノ酸配列は、サブタイプで多様であったが、報告通り、coiled coil 構造をとるアミノ酸残基は高度に保存されていた。そこで、系統樹で異なるクラスターを形成する幾つかの C34 アミノ酸配列に従って作成したペプチドの効果を検討したところ、B 型よりも AE 型由来 C34 ペプチドの方が高い抑制効果が認められた。しかし、臨床分離株は実験室株より C34 ペプチドに抵抗性であった。また、幾つかのウイルス株で認められるウイルス粒子を介するシンシチウム形成に対して、細胞間のシンシチウム形成時とほぼ同様の効果が C34 ペプチドに認められた。従って、HIV-1 によっては、宿主細胞への融合時の機序がサブタイプ間で異なる可能性があると考えられた。今後、各サブタイプの臨床分離株に対しても有効な C34 ペプチドの検索が必要であると思われる。

(本研究は、タイ NIH、Panasda Isarangura N.A.、Wattana Auwanit との共同研究である)

李 永剛¹、亀岡正典²、岩部幸枝¹、Jiranan Warachit¹、李 桂梅¹、Madiha Ibrahim¹、小路早苗¹、辻祥太郎¹、生田和良¹
 (¹大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫分野、²奈良県立医科大学大学生化学教室)

【目的】多くの HIV-1 感染者で、病態進行とともに減少する CD4⁺T 細胞のうち、CD38⁺T 細胞サブセットの割合は増加することが知られている。私たちはこれまでに、CD38⁺サブセットが X4 HIV-1 に高感受性を示し、それには IL-4 が関わっていること、両サブセットともインテグレーションまでは同様に進行していることを明らかにした。そこで、この X4 HIV-1 高感受性機序についてさらに検討を行った。

【方法】非感染ドナーの末梢血単核球細胞 (PBMC) から MACS を用いて、CD4⁺CD38⁺及び CD4⁺CD38⁻T 細胞サブセットを分画した。各サブセットは、IL-4 で 3 日間処理後に X4 HIV-1 (NL4-3) ウイルスまたは VSV-G-pseudotype HIV-1 ウイルスで感染した。転写活性化因子 NF-κB 及び AP-1 の活性化はゲルシフト法で行った。STAT6 のリン酸化についてはウェスタンブロット法を用いた。

【結果と考察】IL-4 で前処理した CD38⁺および CD38⁻の両サブセットともインテグレーションの程度には顕著な差異は認められなかったが、転写過程で顕著な差異が認められた。そこで、IL-4 刺激で特異的に誘導される STAT6 のリン酸化及びウイルス転写に關与する NF-κB の活性化程度について調べたところ、両サブセットで違いは認められなかった。一方、AP-1 の活性化は、IL-4 依存的に CD38⁺サブセットで顕著に認められた。そこで、報告に従い LTR 内の AP-1 結合領域の変異株を作成し、感染を試みたが、CD38⁺サブセットにおける X4 HIV-1 産生に有意な低下は認められなかった。しかし、アセチル化ヒストン蛋白量は、IL-4 依存的に CD38⁺サブセットで上昇することが明らかになった。以上の結果より、CD4⁺CD38⁺サブセットにおける IL-4 依存的な X4 HIV-1 高感受性は、発現を亢進した AP-1 が、プロウイルス近傍のクロマチン構造に影響を与え、転写を促進していると考えられた。

232 優秀

GPR1 をコレセプターとして使用する HIV-1 株の感染を検出する細胞株の作製

大槻貴博¹、清水宣明¹、大上厚志¹、巽 正志²、星野洪郎¹
 (¹群馬大学大学院医学系研究科分子予防医学、²国立感染症研究所獣医科学部)

【目的】現在までに我々は、マクロファージ指向性、T 細胞指向性の HIV-1 の感染を、GFP を指標として検出する事が出来る細胞株 (N4R5/GFP、N4X4/GFP、N4R5X4/GFP 細胞) を作製した。今回、HIV 脳症に關係すると思われる脳周皮細胞指向性の HIV-1 の感染を検出できる細胞株を作製したので報告する。

【方法】HIV-1 LTR promoter で発現制御される GFP 遺伝子を持つ plasmid (pHIVLTR-GFPpac) を、ヒトグリオーマ由来の NP-2 細胞にヒトの CD4、GPR1 遺伝子を導入して樹立した NP-2/CD4/GPR1 細胞へ導入した。クローニングを行い、HIV-1 (GUN-1v 株) 感染により、感染前に細胞核内の蛍光が極めて弱く、HIV-1 感染によって GFP 蛍光が増大するクローンを分離した。分離した細胞株を用いて、様々な tropism を持つ HIV-1、HIV-2、SIV を感染させ、GFP の発現を調べた。また、種々の抗 HIV 剤を用いて Drug assay を行った。

【結果】HIV-1 (GUN-1v 株) 感染によって、2~3 日後に合胞体形成を伴い GFP の蛍光が増大するクローン NP-2/CD4/GPR1/LTR-GFP#1-1-3 (N4G1/GFP) が得られた。N4G1/GFP 細胞は GPR1 をコレセプターとして使用する HIV-1 が感染した時のみ、GFP の蛍光が検出された。HIV-1 感染による GFP 発現は、逆転写酵素活性、IFA による HIV 抗原とも相関しており、感染ウイルス価に比例した。HIV 感染による GFP の発現細胞数は、抗 HIV 剤濃度依存的に減少した。

【考察】今回我々が樹立した N4G1/GFP 細胞を用いれば、感染細胞の状態を経時的に観察する事が可能であり、IFA 等で使用される抗体も必要としないので、安価で、かつ簡便に HIV-1 感染価の測定が可能である。現在、この細胞を用いて導入された遺伝子の状態等について解析を進めている。

HIV-1 慢性感染細胞株 J2HL-60 と T 細胞株 MOLT-4 の共培養時における HIV-1 複製の増強機構

齊 暁華¹、小屋美博²、清水佐紀¹、和田 学¹、大庭賢二¹、
山本直樹³

(¹東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 ウイルス制御学、
²株式会社サイメディア 応用研究部、³国立感染症研究所 エイズ研究センター)

【目的】HIV-1 潜伏感染からウイルス発現に至る機構に関して、未だ解明されていない点が多い。本研究では、HIV-1 慢性感染細胞株 J₂HL-60 と T 細胞株 MOLT-4 の共培養における HIV-1 複製の増強機構を解析した。
【方法】HIV-1 慢性感染細胞株として J₂HL-60, OM10.1, U1/HIV-1 を用いた。それらの細胞株と T 細胞株もしくは B 細胞株を共培養し、24 および 48 時間後に培養上清中の HIV-1p24 抗原濃度を測定した。また、J₂HL-60 と MOLT-4 についてトランスウェルを用いた共培養を行い、HIV-1p24 抗原濃度を測定した。サイトカインの寄与を調べるために、J₂HL-60 と MOLT-4 の共培養後、RNA を抽出し、IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α について RT-PCR を行なった。更に共培養時、IL-1β 及び TNF-α の中和抗体にて処理し、HIV-1p24 抗原濃度を測定した。【結果】J₂HL-60 と種々の細胞株の共培養の結果、MOLT-4, Jurkat, MT-4 との共培養時に HIV-1p24 抗原の著しい増加がみられた。また、種々の HIV-1 慢性感染細胞株と MOLT-4 の共培養の結果、J₂HL-60 でのみ HIV-1p24 抗原の増加がみられた。トランスウェルを用いた共培養や MOLT-4 培養上清を J₂HL-60 に処理した場合、HIV-1p24 抗原の増加は共培養に比べ部分的であった。RT-PCR の結果、共培養において IL-1β 及び TNF-α の増加が確認されたが、共培養時もしくは MOLT-4 細胞培養上清に IL-1β 及び TNF-α の中和抗体を作用させても HIV-1p24 抗原量は有意に減少しなかった。【考察】HIV-1 慢性感染細胞株 J₂HL-60 は MOLT-4 との直接的接触、および液性因子等の間接的接触により HIV-1 複製が増強すること、またその効果は直接的接触でより増強されることが分かった。間接的接触においては IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α 以外の因子の関与が示唆された。現在、この HIV-1 複製増強機構の詳細な解析を行なっている。本研究により、慢性または潜伏感染時におけるウイルス動態に新しい知見を付与することが期待される。

HIV-2 感染例における血中ウイルス量の増加とその多様性の推移

景山誠二、市村 宏

(金沢大学大学院 医学系研究科 環境医科学専攻 ウイルス感染症制御学講座)

【目的】エイズ発症予防・治療には、血中ウイルス量・CD4+細胞数による病状のモニターの上で薬剤が使用されている。今後、これらに加え、宿主免疫系からのエスケープ機構の解析と免疫能の再建が期待される。エスケープ株の出現には、ヘルパー T 細胞が認識するエピトープの発現程度や CTL エピトープの構造変化が関与するといわれる。血中ウイルス量が cut-off レベルから増加に転ずる際のウイルス遺伝子配列の変異がエスケープ株の出現と相関すると仮定し、この現象をモニターしやすい系として HIV-2 感染例を追跡した。

【方法と結果】インドの HIV-2 感染者 2 名について検討した。第一例は 39 ヶ月の観察期間中 5 時点で採血が可能であった。観察 39 ヶ月目で血中 HIV-2 量の明らかな増加 (>5,000copies/ml) が確認された。同一個体内ウイルス株の多様性を、V3-loop のアミノ酸配列の相違で評価すると、観察開始後 0, 0, 0.17, 0, 0.69 と推移した。観察 39 ヶ月時点で、アミノ酸配列変異の程度の増加に伴いウイルス量も増加していた。第二例は、6 ヶ月の観察期間中血中ウイルス量は 2,000copies/ml 程度以下に留まっていたが、V3-loop のアミノ酸配列の変異の程度は 0.5 から 1.1 に増加していた。

【考察】HIV-2 は長期間変異株が現れず、ウイルス量の増加も緩やかであるとされている。しかし、感染後の自然経過において、2,000copies/ml 程度の低濃度のウイルス量のレベルでも変異の蓄積が起こりつつあることが明らかとなった。この結果は、血中ウイルス量に加え、ウイルスの多様性の変化を観察することの重要性を示しているものと考えられる。

Masako Moriuchi, Hiroyuki Moriuchi

(Division of Medical Virology, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences)

Objective : Psychosocial stress as well as exercise can exert significant effects on cardiovascular and respiratory systems through catecholamines (CAs). To clarify how psychosocial stress or exercise can influence prognosis of HIV-infected individuals, we investigated effect of CAs on ex vivo HIV-1 infection. Methods : PBMC were isolated from HIV-infected individuals on highly active antiretroviral therapy, and incubated with various concentrations of CAs in the presence or absence of anti-CD3. Viral replication was determined by reverse transcriptase assays. CA effect on HIV-1 LTR activity was determined by transient expression assays. NF- κ B activity was demonstrated by gel shift assays using nuclear extracts from CA-stimulated PBMC. Results : CAs inhibited HIV-1 replication in HIV-infected individuals PBMC. CA downregulated HIV-1 LTR, but site-directed mutagenesis on NF- κ B binding site abrogated the CA-mediated effect. In gel shift assays, NF- κ B activity was markedly suppressed in CA-stimulated cells. Conclusions : CAs appear to inhibit HIV-1 infection, at least in part through NF- κ B inactivation.

Hiroyuki Moriuchi, Masako Moriuchi

(Division of Medical Virology, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences)

Objectives : Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) is transmitted male-to-female via semen. Macrophages are important as both viral source in semen and viral target in female genital mucosa. This study was performed to demonstrate seminal fluid effects on HIV-1 infection of macrophages. Methods : Monocyte-derived macrophages (MDM) or peripheral blood lymphocytes were infected in vitro with R5- or X4-HIV-1 in the presence or absence of seminal fluid. These cells were also transfected with HIV-1 long terminal repeat (LTR) reporter plasmid, and reporter activities were tested after seminal fluid treatment. Results : HIV-1 replication in MDM was enhanced in the presence of seminal fluid; however, seminal fluid was toxic to lymphocytes and did not support HIV-1 replication in those cells. Crude seminal fluid as well as prostaglandin E2, a major constituent in seminal fluid, upregulated HIV-1 LTR activity in MDM. Conclusions : Seminal fluid may play a role in male-to-female transmission by facilitating HIV-1 infection of cells of macrophage lineage, which efficiently support infection with R5- but not X4-HIV-1.

237

Vif は E3 リガーゼ複合体のコンポーネントとして APOBEC3G をユビキチン化する。

小林正行、高折晃史、内山 卓
(京都大学大学院血液・腫瘍内科学)

【背景】抗 HIV-1 宿主因子として同定された APOBEC3G は HIV-1 のマイナス鎖 DNA に C→U の変異をもたらすウイルスの複製を抑制する。HIV-1 Vif はこの宿主因子を抑制することで HIV-1 に感染性を付与する。その機序として、プロテアソーム阻害剤を用いた実験結果と併せると、Vif は Cul5, EloB/C, Rbx1 と結合し、E3 リガーゼの一部として働き APOBEC3G をユビキチン化し APOBEC3G の分解を促すことが示唆される。しかしいずれの報告も *in vivo* のものであり直接的な証明はなされていない。今回我々はバキュロウイルスによるタンパク発現系を用いて Vif が Cul5, EloB/C, Rbx1 と複合体を形成するかを検討し、その複合体が APOBEC3G を基質としてユビキチン化する酵素活性を有しているかを検討した。【結果】His-Vif, Cul5, EloB/C, Rbx1 を昆虫細胞で発現させ、その lysate より His-Vif を精製したところ、Cul5, EloB/C, Rbx1 と複合体を形成することを確認した。次に基質として APOBEC3G 及び vif と結合しない変異体 D128K を 293T に発現させ抗 HA mAb にて精製。さらにこれらを用いて *in vitro* ユビキチンアッセイを施行したところ、この複合体は APOBEC3G を基質として認識しユビキチン化することを確認した。一方 D128K 変異体はユビキチン化を受けなかった。【考察】Vif は Cul5, EloB/C, Rbx1 と複合体を形成し、この複合体は APOBEC3G を認識しユビキチン化する E3 リガーゼとしての酵素活性を有することを確認した。これより Vif-Cul5-ElonginB/C-Rbx1 複合体は、APOBEC3G のユビキチン化に十分な要素であることが証明され、今後この系を用いて、Vif による APO3G のユビキチン化の詳細を検討していきたい。

238
優秀

HIV-1 によるヒト単球の樹状細胞への分化阻害

吉田篤司、村上 努、田中礼子、田中勇悦
(琉球大学医学部地域環境医科学講座免疫学分野)

【目的】樹状細胞 (DC) は T 細胞へ抗原を提示すると共に共刺激を与え獲得免疫応答を誘導する。DC を起点とする後天性免疫系は感染症や腫瘍を制御する為に必須である。DC の強力な免疫誘導能を人為的に応用する事で HIV-1 感染者の低下した免疫力を高める事が可能であると推測されている。現在骨髓性 DC は GM-CSF と IL-4 存在下で培養する方法が用いられている。我々は DC の抗原感作条件を検討する実験で単球を培養初期から不活化 HIV-1 に暴露させると DC の増殖が阻害される事を見出した。本研究では HIV-1 による単球の DC への分化阻止のメカニズムを調べた。【方法】PBMC より単球を精製し、500ng/ml GM-CSF と 200ng/ml IL-4 を添加培養した。この時アルドリチオール-2 で不活化した HIV-1 粒子 (10-200ng/ml p24 相当量) を共存させた。【結果】HIV-1 添加により単球は形態的に DC へ分化せずまた生細胞数が減少した。DC への分化阻止は HIV-1 濃度に依存した。HIV-1 で分化阻害をうけた単球は、Annexin-V で染色されアポトーシスを起こしている事が判った。HIV-1 による DC の分化阻害は HIV-1 感染を抑制する抗 CD4 抗体で解除されたが、CXCR4 と CCR5 の自然リガンドやアンタゴニスト抗体では解除されなかった。可溶性 CD4 も HIV-1 による DC 分化阻害を解除した。しかし抗 Fas-L や抗 TRAIL 抗体は効果がなかった。【結論】試験管内で単球から DC への分化が HIV-1 により阻害されることが判った。阻害には単球上の CD4 分子と HIV-1 粒子の gp120 の結合が必要で、CXCR4 や CCR5 は不要であると思われる。また単球のアポトーシスは抗 IL-10、抗 IFN- α 及び抗 IFN- β 抗体でも解除しなかった事より CD4 からのシグナル伝達が直接アポトーシスに関与すると考えられる。HIV-1 感染者において病態の進行と共に末梢血中の骨髓性 DC が減少するとの報告があるが、今回の結果は HIV-1 が生体内でも HIV-1 が高濃度となる局所において単球の DC への分化を阻害している可能性を強く示唆すると考えられる。

坂田明子¹、武田 哲¹、山本直樹²

(¹東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科ウイルス制御学、²国立感染症研究所エイズ研究センター)

HIV-1 の調節遺伝子の 1 つである *tat* は、ウイルスゲノムや宿主ゲノムの転写や複製だけでなく、病原性にも深く関与している。急性感染細胞から分泌された Tat は、感染/非感染細胞に取り込まれ、宿主細胞に様々な影響を引き起こすといわれている。Tat により発現差異の認められる宿主因子は、mRNA レベルでの検索は行われてきたが、タンパク質レベルでの網羅的検索はあまりなされていない。そこで、Tat 発現により、発現に変動が見られ、Tat の病原性に関与すると思われる宿主タンパク質をプロテオーム解析により、検索/同定することにした。

コントロール、もしくは *tat* をコードした VSV-G シュードタイプウイルスを、ヒト T 細胞由来の Jurkat 細胞に感染させ、それぞれ、コントロール、Tat 発現 Jurkat 細胞を作成した。コントロール細胞から得られたタンパク質を Cy2 で、Tat 発現細胞から得られたタンパク質を Cy5 で蛍光標識し、2 次元電気泳動で展開した。2 次元電気泳動とその解析には EttanDIGE システム (Amersham 社) を使用した。

コントロール細胞と比較し、Tat 発現細胞において 2 倍以上の発現上昇が認められた宿主タンパク質は 13 種類あり、一方、2 分の 1 以下に発現が低下したものは 2 種類あった。MALDI-TOF-MS による質量分析と、タンパク質データベース検索を用いて、これらの宿主タンパク質の同定に臨んでいる。最終的に、同定されたタンパク質の機能の解析を行い、ウイルス増殖、細胞生存、宿主防御との関わりを追及していく。

児玉栄一¹、榊原綾子¹、大高 章²、藤井信孝²、松岡雅雄¹

(¹京都大学ウイルス研究所、²京都大学大学院薬学研究科)

【目的と意義】耐性 HIV の制圧は、多剤併用療法の導入によっても成し遂げられておらず、いまだ新規薬剤の開発は必要不可欠である。そのため我々は新規治療標的である HIV 細胞融合に対する阻害剤の開発を試みるために、迅速で簡便な screening 法を確立した。【材料と方法】gp41 の N 末側と C 末側に存在する 2 つの α -helix 構造同士が結合することで HIV の細胞融合が起こると考えられている。これらの α -helix と同じ配列を有するペプチド、N36 と C34 をそれぞれ MBP および GST との融合蛋白として大腸菌で発現させ、精製した。ELISA プレートに GST-C34 を固層化させ、牛胎児アルブミンでブロッキングを行った後、MBP-N36 を加え、90 分間反応させた。GST-C34 と結合した MBP-N36 をアルカリホスファターゼ (ALP) 標識した抗 MBP 抗体と ALP 基質によって検出し、吸光度を測定した。阻害ペプチドは化学合成した。【結果】この方法によって報告のある阻害ペプチド、N36 および C34 の効果を測定しえた。また C34 の誘導体である SC34 および SC34 EK は C34 よりも活性が強く評価され、これは感染性 HIV を用いて行った結果を反映していた。HIV の吸着を非特異的に阻害する DS5000 は効果を示さなかった。しかし、現在米国で臨床使用されている融合阻害ペプチド、T-20 の阻害効果をこの方法では観察できなかった。【考察】過去の同様のアッセイ系においても T-20 の効果は確認されておらず、C34 とは作用機序が異なっている可能性が示唆された。現在の HIV 融合阻害剤はペプチド製剤であり、経皮投与に限られることと治療費が高額であることが問題である。上記した SC34 EK は臨床応用された T-20 と比べても 70 倍以上活性が上昇しており、治療コストの削減に貢献できるものと考えられるが、治療上の負担を考えると経口投与可能で融合を阻害できる小分子化合物が必要である。今後スクリーニングを行い有効な化合物を同定する。

241
優秀

新規核酸誘導体 2',3'-didehydro-3'-deoxy-4'-ethynylthymidine (4'-Ed4T) の各種薬剤耐性株に対する抗 HIV-1 効果

二反田隆夫、王 欣、馬場昌範

(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御研究センター 抗ウイルス化学療法研究分野)

【目的】核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) は今もなお HAART における中心的存在であるが、長期使用による毒性や、多剤耐性ウイルスの出現という問題点をかかえている。我々はこれまで既存の NRTI の欠点を克服する新規 NRTI について研究を進めてきた結果、強力で選択的な抗 HIV-1 活性を有し、細胞毒性が極めて低い 2', 3'-didehydro-3'-deoxy-4'-ethynylthymidine (4'-Ed4T) を同定することに成功した。そこで本研究では既存の NRTI に対して耐性を示す各種 HIV-1 株について、4'-Ed4T の活性を検討した。【方法】4'-Ed4T, AZT, d4T, ddI, 3TC および非核酸系逆転写酵素阻害薬 nevirapine について、MAGI-CCR5 細胞を用いて HIV-1 の各種変異ウイルス株に対する、抗ウイルス活性試験を行った。また、4'-Ed4T については、PBMC を用いて NRTI 耐性臨床分離株に対する効果についても検討した。【結果】4'-Ed4T は、一部の M184V 株において軽度の抗ウイルス活性の低下が見られた以外は、K65R 変異株を含む NRTI 耐性変異ウイルス株に対して、野生株とほぼ同等の抗ウイルス活性を示した。特に多剤耐性ウイルス株 (A62V, V75I, F77L, F116Y, Q151M) についてもその活性低下は認められなかった。【考察】4'-Ed4T は d4T と比較して、PBMC における抗 HIV-1 活性が 5-10 倍程度強く、細胞毒性も低い。さらに、ミトコンドリア DNA 合成に対する抑制効果もほとんど認められず、今回の薬剤耐性 HIV-1 に対する結果と併せると、次世代の NRTI の候補者として有望であると思われた。[会員外共同研究者：田中博道、原口一広 (昭和大学)、Yung-Chi CHENG (米国エール大学)]

242

新規のプロテアーゼ阻害剤 UIC02031 (031) の同定と抗 HIV 活性の検討

こう康博¹、中田浩智¹、松見信太郎¹、一ノ宮麻紀¹、青木宏美¹、Arun Ghosh²、満屋裕明¹¹熊本大学大学院医学薬学研究部・血液内科学・感染免疫診療部、²University of Illinois at Chicago)

多剤併用療法が HIV 感染症の治療に成果を挙げる一方で薬剤耐性 HIV 株の出現に基づく治療失敗例が増加しており、耐性変異株に有効かつ HIV の耐性獲得に抵抗する新規の抗 HIV 剤の開発が急務となっている。我々は以前報告した *bis*-THF 構造を持つ UIC94017/TMC114 と異なる基本骨格を有する新規のプロテアーゼ阻害剤 (PI)、031 を同定した。MTT assay では、031 は subtype B、A、C、E と広いスペクトラムの HIV に対して、また試験管内で誘導した複数の PI 耐性変異株に対して高い活性を発揮した (IC₅₀値：0.020-0.077 μ M)。PHA-PBM を用いた assay でも、多剤耐性臨床分離株に対して同様の抗 HIV 活性を発揮した。試験管内で 031 を 5 μ M の濃度まで徐々に上げながら耐性 HIV を誘導したところ、プロテアーゼ領域に L10F、M46I、V82I、I84V などのアミノ酸置換の蓄積が認められた。しかし、HIV が 5 μ M の IDV の存在下で増殖可能となるまでに 26 passages が必要であったのに対し、同濃度の 031 の存在下で増殖可能となるには 37 passages が必要であった。この事は 031 に対する耐性発現が遅延する可能性を考えさせる。以上の data は 031 が薬剤耐性 HIV 感染例の有望な治療候補薬である事を示唆している。

前田賢次¹、青木宏美¹、宮川寿一¹、中田浩智¹、高岡義和²、
Edward Arnold³、満屋裕明¹

(¹熊本大学大学院医学薬学研究部血液内科学・感染免疫診療部、
²小野薬品工業水無瀬総合研究所、³Rutgers University, NJ, USA.)

本研究では複数の低分子 CCR5 阻害剤と CC-ケモカイン・HIV-gp120 との相互作用、及びケモカイン・gp120 の CCR5 への結合態様について解析し、低分子 CCR5 阻害剤が有する抗 HIV 活性と CCR5 の本来の作用であるケモカイン作用を阻害するメカニズムを構造学的に比較・検討した。今回検討した低分子 CCR5 阻害剤は何れもレコンビナント gp120 と CCR5 との結合を強力に阻害した。一方で、AK602 とその誘導体 (SDP 誘導体) は CC-ケモカインの MIP-1 α と CCR5 の結合は強力に阻害するものの、MIP-1 β や RANTES の結合は完全には阻害しなかった。このようなプロフィールは 3 種類何れの結合も強く阻害する TAK-779 や SCH-C とは異なるものであった。³H でラベルされた低分子 CCR5 阻害剤、変異 CCR5 発現株、及びウシロドプシンの結晶構造を元にしたヒト CCR5 の構造モデリングでは CCR5 の膜貫通領域を中心とした結合部位を持つ TAK-779、SCH-C と膜貫通領域上部～第 2 細胞外ドメイン (ECL2) に囲まれた疎水性ポケットを結合部位とする AK602 とでは CCR5 に対する結合様式が異なることが明らかとなったが (青木ら、別発表)、これらの結合部位とケモカイン・gp120 の結合との関連の検討では、検討したすべての低分子 CCR5 阻害剤の結合に重要な膜貫通領域のアミノ酸 (E283 など) はケモカイン・gp120 の結合に重要であったが、ECL 及び近傍のアミノ酸の中にはケモカインの結合にはほとんど影響せずに gp120 との親和性のみを低下させる変異 (G163R など) が存在することが判明した。これらの結果は、低分子 CCR5 阻害剤の結合様式解析とケモカイン・HIV (gp120) の詳細な結合・活性化機序解析を組み合わせることで抗 HIV 作用特異的低分子阻害剤の開発が可能であることを示唆する。

青木宏美¹、前田賢次¹、東條 靖¹、宮川寿一¹、原田恵嘉²、
高岡義和³、佐川健二³、Edward Arnold⁴、満屋裕明¹

(¹熊本大学大学院医学薬学研究部血液内科学・感染免疫診療部、
²米国立衛生研究所・レトロウイルス感染症部、³小野薬品工業水無瀬総合研究所、⁴Rutgers University, NJ, USA.)

HIV 感染症に対する抗ウイルス剤を用いた治療は一定の成果を挙げ、AIDS による死亡者数も激減したが、被治療者の長期的な予後を考えると本治療法が抱える問題は大きく、かつ幅員としている。薬剤耐性 HIV 変異株の出現はとりわけ大きな脅威となっておりその対応は HIV 治療領域での焦眉の課題である。我々は既存の抗 HIV 剤とは異なる作用機序を有する CCR5 阻害剤 (E913, AK602) の研究・開発を進めてきた。(J.Biol.Chem. 2001; J.Virol. 2004) 本研究では CCR5 阻害剤の CCR5 への結合部位・結合様式の解析を目的とした研究を行った。複数の抗 CCR5 抗体を用いた競合阻害試験で、AK602 は他の低分子 CCR5 阻害剤 (TAK-779, SCH-C) と異なり、CCR5 の第 2 細胞外ドメイン (ECL2) の一部を認識する mAb 45531 と強く競合することから AK602 が直接 ECL2 と相互作用することが考えられた。次に³H でラベルした CCR5 阻害剤と多数の変異 CCR5 発現細胞株の結合親和性の変化を検討した。AK602 は CCR5 の膜貫通領域 (Y108, E283) と ECL2 及びその境界部分の G163, C178, K191 などのアミノ酸を置換すると CCR5 への結合能が低下、一方で、TAK-779 は、Y108A, E283A, SCH-C は Y37A, E283A などのアミノ酸置換でのみ結合能が低下した。これらの結果を構造モデリング解析で得られた CCR5 モデルで検討したところ、AK602 は上部膜貫通ドメインと ECL2 に囲まれた疎水性のポケットに結合しており、膜貫通ドメインを中心に結合して作用を発揮する TAK-779, SCH-C とは結合様式が異なっていることを示唆している。本研究で得られた結果は、基本骨格の異なる複数の CCR5 阻害剤を用いた併用療法を考慮する上で重要な知見であると考えられる。

245

Highly potent anti-HIV-1 activity isolated from polygonum tinctorium aiton

Zhong Yu¹, Yoshinaka Yoshiyuki², Inakaki Yoshio¹,
Fujii Nobutaka³, Yamamoto Naoki¹¹Department of Molecular Virology, Tokyo Medical and Dental University, ²Human Gene Sciences Center, Tokyo Medical and Dental University, ³Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University)

A water-soluble extract of the plant, fermented polygonum tinctorium aiton called sukumo, exhibited a potent inhibitory activity against HIV type 1 in vitro. The extract strongly suppressed the acute HIV-1 IIIB infection in MT-4 cells with EC (SUB) 50 values of 0.5494 µg/ml but showed low cytotoxicity to MT-4 cells even at high concentration (CC (SUB) 50 > 1000 µg/ml). It also inhibited giant cell formation in co-cultures of HIV-infected Molt-4 cells and uninfected Molt-4 cells. Sukumo was found to interact with both the viral envelope glycoprotein and cellular receptor, thus blocking virus-cell binding and virus-induced syncytium formation. There was a good correlation between its anti-HIV-1 activity and its inhibitory effects on HIV-1 binding. It also suppressed replication of herpes simplex virus type 1 in Vero cells with EC (SUB) 50 of 9.57 µg/ml. On the other hand, it showed no appreciable activity against influenza A virus, poliovirus and SARS virus when tested at concentrations ranging from 3.2-400 µg/ml by the microscopic image analysis for cytopathic effect (CPE). Physico-chemical nature of the active component will be discussed.

246

HIV-1env クローンライブラリー作成の試み—HIV-1env の迅速なクローニング、発現および組み換えウイルス作成システム構築—

藤 秀義¹、田中真理²、宮内浩典²、松田善衛²、星野忠次¹、
有吉紅也²、星野洪郎⁵、佐藤裕徳³、横幕能行⁴¹千葉大学大学院薬学研究院薬品物理化学、²国立感染症研究所エイズ研究センター、³国立感染症研究所遺伝子解析室、⁴千葉大学医学部附属病院、⁵群馬大学医学部衛生学教室)

【目的】 HIV-1 Env は、抗 HIV 薬の標的として、また、抗 HIV ワクチン抗原として種々の検討がなされてきた。しかしながら、高い変異率から薬剤耐性獲得やワクチン誘導免疫からの逃避が起こることが知られている。より有効な薬剤、ワクチン開発にはこれらに関する知見の蓄積が必要であり、様々な臨床検体から得られた env クローン発現ライブラリーは有用な情報をもたらす可能性がある。そこで、PCR で増幅した env の全長を含む領域を容易にクローニングかつ発現可能なベクターおよびクローニングした env を有する組換え HIV-1 を作成可能なプラスミドの構築を試みた。【方法】 PCR 法で増幅した env 全長を含む領域を一反応でクローニングし、CMV プロモーター下で発現可能なプラスミドを構築した。さらに、クローニングした env を一反応で組み込み可能な provirus プラスミドを HXB2 をもとに構築した。clade B 分子クローン HXB2 (X4), JRFL (R5), CRF01_AE 分子クローン NH-1 (X4), NH-2 (R5) を鋳型として実際に反応を試みた。co-receptor 確認には NP2-CXCR4, NP2-CCR5 細胞を用いた。H9 細胞で X4 型の組換えウイルスの増殖能を検討した。【結果】 全ての分子クローンから効率的なクローニングに成功した。NP2 細胞に transfection すると、それぞれの co-receptor 使用に対応する細胞で合胞体を形成した。組み換え HIV-1 は感染性を有し、X4 型ウイルスは、H9 細胞で複製した。【結語】 様々な既存の Env 機能解析実験系への応用が可能な env クローンライブラリーを作成できる可能性がある。さらに、Env のアミノ酸変異のウイルス粒子形成や感染性に与える影響が明らかになる可能性がある。現在、臨床検体を用いた検討を行っている。

247 優秀

テノホビル (Tenofovir : TDF) を含んだ HAART 開始後に急性腎不全を呈した 1 例

遠藤宗臣¹、中村仁美²、藤井 毅²、小田原隆²、中村哲也¹、
岩本愛吉³

(¹東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染免疫内科、²東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野、³東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染免疫内科、感染症分野)

我々は、テノホビル (Tenofovir : TDF) を含んだ HAART 開始後に急性腎不全を呈した症例を経験したので、文献的知見を交えて報告する。症例は 2004 年 1 月に HIV 陽性が判明した 53 歳の男性。2 月、アメーバ腸炎のため当院転院。4/19 より TDF+3TC+EFV を開始し、4/30 より粟粒結核のため RFB+INH+EB+PZA を開始した。また、本患者は、座骨神経痛、梅毒、高尿酸血症、糖尿病を合併しており、これらに対する投薬も同時に行っていた。5/16、全身倦怠、食思不振が出現。5/17、脈拍上昇、頻呼吸、無尿となり、尿素窒素 70.7mg/dl、クレアチニン 4.8mg/dl、カリウム 7.5mEq/l と急激な上昇を認め、急性腎不全を呈した。5/18~6/2 まで 8 回の血液透析を行い改善傾向となった。経過より、薬剤性急性腎不全と診断し、特に TDF、抗結核薬、非ステロイド性鎮痛解熱剤、尿酸排泄促進剤などが影響を及ぼした可能性が考えられた。TDF は B 型肝炎やサイトメガロウイルス感染症の治療に用いられるアデホビルやシドホビルと構造が類似しており、これら薬剤の腎毒性は知る所である。これまでに TDF による腎障害 26 例、ファンコニー症候群 4 例の症例報告がある。これらの例では腎障害発現時期が TDF 開始後 1 ヶ月~6 ヶ月と長期に渡り、投与期間中であれば発現の可能性が示唆されている。また、腎障害は TDF 中止により回復性が認められている。本症例では、TDF の投与中止のみでは回復せず透析導入に至った。本症例の場合、HIV 感染症のみならず合併疾患に対しての治療も加わっていたことより、TDF および TDF 以外の薬剤が相互作用したことにより重篤化した可能性が考えられた。TDF を含めた HAART の場合には、併用薬剤への注意、定期的な腎機能評価を行う必要性が示唆された。

248 Tenofovir の効果と副作用

木内 英¹、花房秀次¹、小島賢一¹、加藤真吾²、田中理恵²、
築地謙治²、太田未緒¹、和田育子¹

(¹荻窪病院血液科、²慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室)

Tenofovir (以下 TDF) は d4T、ddI よりミトコンドリア毒性が少ないとされ使用例が増えている。当院で TDF を開始した 22 例について追跡し、効果・副作用を比較した。荻窪病院では 2002 年~2004 年の間に 22 症例で TDF を開始し、現在 19 例が内服継続中である。継続分のうち初回治療 1 例、治療経験例 18 例。中止の内訳は HIV 腎症悪化、Fanconi 症候群発症、肝機能障害が 1 例ずつである。TDF 開始の理由は 1. ウィルスコントロール不良 (CD4 低下、VL 上昇、Blip 等) 4 例、2. リポジストロフィー 6 例、3. 末梢神経障害 2 例、4. d4T+ddI 回避 3 例、5. DM 増悪 2 例、6. アドヒアランス低下 3 例である (重複なし)。TDF 開始前の ART は 15/19 (79%) で d4T が使用されていた。ウィルス学的効果は Baseline で 14/22 例 (81%) で <50 cp/mL であり、2 例の blip を除きこれを維持した。一方 >50cp/mL 例では 4/8 例 (50%) VL 減少、1/8 例 (13%) 増加 (3 例が未比較) だった。D4T の副作用回避も主要な目的だったが、乳酸/ピルビン酸比は Baseline と 4~8 週間に有意差を認めなかった。腎毒性については、血清 Cre の上昇例はなかったが、4~8 週目で尿 BMG 高値 5/7 例 (71%)、%TRP 低値 2/4 例 (50%)、低尿酸血症 1/13 例 (8%)、低 P 血症 2/5 例 (40%) を認めた。また 1 例は TDF 開始後 6 ヶ月後に Fanconi 症候群を発症、低 P 血症性骨軟化症を併発。TDF の中止後糖尿は改善したが、低尿酸血症、低 P 血症、尿 BMG 高値、%TRP 低値が持続している。TDF の腎毒性は尿細管障害型が多く報告されている。従って腎毒性のスクリーニングとして血清 Cre は有効ではなく、血清 P、UA、尿中 Ca、P、糖、尿中 BMG などが有効である。DM 腎症や HIV 腎症などの鑑別が重要だが、それを考慮しても尿 BMG は最も鋭敏な指標である。

奥村直哉¹、大久保重則¹、林 誠¹、日比生かおる²、三和治美²、
間宮均人³、濱口元洋⁴

(¹国立病院機構名古屋医療センター薬剤科、²国立病院機構名古屋医療センター看護部、³国立病院機構名古屋医療センター総合内科、
⁴国立病院機構名古屋医療センター血液内科)

【はじめに】アタザナビル (ATV) は1日1回2カプセル服用という他のプロテアーゼ阻害剤に比べ服薬アドヒアランスの向上が期待できる薬剤である。今回、初回治療でATVを使用した症例について報告する。【症例】22歳男性。平成15年8月に口腔内カンジダにて近院受診、HIV陽性と診断され当院に紹介となった。初診時のHIV-RNA量は 8.2×10^5 copies/ml、CD4数は25/μlであった。カリニ肺炎予防としてST合剤を投与されたが、アドヒアランスは不良であった。10月に全身倦怠感、発熱、咳などの症状で再受診、カリニ肺炎と診断され入院となった。【経過】入院時のHIV-RNA量は 1.7×10^7 copies/ml、CD4数は9/μlであった。カリニ肺炎の治療としてペンタミジンが投与され、同時にプレドニゾロン80mgが投与された。プレドニゾロン開始後約2週目から精神症状が出現した。16年1月よりd4T+3TC+ATV+RTVの組み合わせにてHAART開始となった。服薬開始後1ヶ月で、HIV-RNA量は2logの減少、CD4数は200/μlまで増加した。服薬開始して3ヶ月経過後、HIV-RNA量が 10^5 copies/ml以下に減少することはなかったが、アドヒアランスが良好であり、全身状態の改善が認められたため退院となった。その後行った耐性検査では、アミノ酸変異は認められず、またATV血中濃度はトラフ値として0.78μg/mlであった。【まとめ】精神状態の不安定な患者がアドヒアランスを維持できたのは、服薬しやすいATVを選択したためであると考えられた。しかしHIV-RNA量の多い場合、ATVの抗ウイルス効果には疑問が残るため、薬剤選択の際には慎重に検討する必要があると考えられた。

安岡 彰¹、鳴河宗聡¹、峯村信嘉²、間宮均人²、山中克郎²、
濱口元洋²

(¹富山医科薬科大学医学部感染予防医学、²国立病院機構 名古屋医療センター)

【目的と方法】2003年末に承認された新規プロテアーゼ阻害薬 atazanavir (ATV) は、従来のプロテアーゼ阻害薬で問題であった代謝性検査異常が少なく、1日1回投与であるなど長期投与を考える上で有用な薬剤として期待されている。本剤の問題として高ビリルビン血症があり、総ビリルビンが5mg/dl以上となる場合は投与中止が指示されている。我々は高ビリルビン血症に注目して本剤投与例の経過を観察したので報告する。対象症例は国立病院機構名古屋医療センターおよび富山医科薬科大学附属病院でATVを含む治療を開始し、1ヶ月以上観察し得た11例(男性9例女性2例)で、2週~1ヶ月毎に生化学検査を行って総ビリルビン (T.Bil) の経過を検討した。【結果】投与した全例でT.Bilの上昇が認められ、最高値は6.53mg/dlであった。ビリルビン値は測定毎に変動し、2週~12週後に最高値となり、その後低下が認められた。上昇は間接型ビリルビンであり、その他の肝機能や腎機能の変動が見られた症例はなかった。また高ビリルビン血症による症状出現も見られなかった。ATVは服用に伴う副作用も軽微で使用しやすいプロテアーゼ阻害薬と思われた。また高ビリルビン血症は投与継続によりピーク値の2/3かそれ以下に低下するため、1回の検査結果のみで中止の判断をする必要はないのではないかと考えられた。

花房秀次¹、木内 英¹、太田未緒¹、和田育子¹、小島賢一¹、
田中理恵²、築地謙治²、加藤真吾²
(¹荻窪病院 血液科、²慶應義塾大学微生物)

【目的】荻窪病院における 18 名の ATV 使用成績を検討した。【方法】ATV は NFV からの変更が 6 名、LPV からの変更が 10 名、LPV との併用 1 名、新規使用 1 名であった。ATV+RTV+TDF+NRTI が 7 名であった。ATV 使用前後における臨床成績と耐性変異および薬物動態試験を検討した。【成績】ATV 使用前後で総コレステロールは 182 から 152mg/dl に、TG は 225 から 169mg/dl に減少した。総ビリルビン値は開始時 0.97 から 2 週目に 2.19mg/dl となり、使用后増加したが一過性で減少した場合もあった。薬剤耐性患者群 10 名で ATV 使用后平均 VL は 7000 から 1800 copies/ml に減少した。ATV 開始後、2 名で buffalo hump の出現を認め、1 名で胃炎から吐血し中止した。高度の多剤耐性を示した 2 名で ATV+LPV/r の併用療法による薬物動態試験を行ったところ、ATV は Tmax 6 時間、t1/2 (h) 14 時間、Cmax 3.2 (mg/mL) で、LPV は、Cmax は問題ないが Tmax と t1/2 はやや遅延し、trough 値も低かった。HIV 腎症によるネフローゼ症候群を合併した 1 名で ATV+LPV/r+NRTI の長期投与を行った。Genotype で多数の変異を伴っており、ATV、LPV/r の単独使用では効果は期待できなかったが、併用療法により一時的に VL 減少と CD4 数増加を認め、HIV 腎症の進行を阻止できた。しかし、下痢などの副作用が激しかった。【結論】ATV は NFV などに伴う下痢や脂質代謝異常を改善し、黄疸以外の副作用も少なく内服しやすい。しかし、一方では LPV/r に比較して ATV 単独使用で VL の抑制が弱い患者もいた。ATV は全て RTV と併用した方がよいか否かが今後の課題である。ATV+LPV/r の併用療法の報告はないが理論上は有効であり今回の検討で有用性が示唆された。今後、副作用に気をつけながら RTV 併用量や、多剤耐性患者への効果を検討する価値がある。

吉野宗宏¹、永井聡子¹、下司有加²、織田幸子²、高濱宗一郎³、
谷岡理恵³、森 正彦³、長谷川善一³、山本善彦³、上田千里³、
上平朝子³、白阪琢磨³

(¹独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科、²独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 看護部、³独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 免疫感染症科)

【目的】硫酸アタザナビル (ATV) はプロテアーゼ阻害剤 (PI) として、平成 15 年 12 月に本邦で承認された薬剤である。本剤は PI で初の 1 日 1 回投与が可能であり、他の 1 日 1 回投与可能な薬剤と組み合わせることより、アドヒアランスの確保が容易になると考える。他の PI に比べ脂質代謝に対する影響が少ないことが報告されており、脂質代謝異常の患者への使用も期待される。我々は当院において ATV を服用している患者を対象に、臨床効果及び安全性について検討を行ったので報告する。【方法】平成 16 年 1 月から 6 月末までの期間に、当院で本剤の投薬を開始した 24 例の患者を対象に調査を行った。【結果】対象患者 24 例中、ATV400mg6 例、ATV300mg+リトナビル (RTV) 18 例であった。1 日 1 回投与症例は 7 例であった。副作用は 24 例中 17 例 (71%) の患者で認めた。「総ビリルビン上昇」「黄疸・黄疸眼」「嘔気」が主であった。本剤の副作用出現のため投薬を中止した患者は 2 例であった。抗ウイルス効果を初回治療 4 例、前治療歴のある患者 20 例で検討した。現在まで (平成 16 年 7 月末)、投薬開始後 4 週を経過した時点の HIV-RNA 量は、平均 1.7log10copies/ml 減少し、検出限界未満 (50copies/ml) からの再上昇は認めなかった。【考察】当院の症例において総ビリルビンの上昇が高頻度に認めた。UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ (UGT) の阻害による無症候性の間接ビリルビンの上昇であり、臨床上的問題はないとされている。しかし黄疸・黄疸眼の発現により、患者の美容上の理由から中止した症例を認めた。今後は、ATV400mg、ATV300mg+RTV の抗ウイルス効果や総ビリルビン値の推移について、日本人における臨床効果や安全性の検討を行う必要があると考える。

今村顕史、菅沼明彦、味澤 篤、根岸昌功
(都立駒込病院感染症科)

硫酸アタザナビル (以下 ATV) は、2003 年 12 月に新たに薬価収載されたプロテアーゼ阻害薬である。本剤は 1 日 1 回の投与で、脂質への影響が少ないという利点も示されており、今後の Highly active antiretroviral therapy (以下 HAART) においても重要な薬剤となることが期待される。今回、当院における ATV 投与例について、その臨床経過について検討したので報告する。

当院では、2004 年 7 月末現在で 36 名 (男性 27 名、女性 9 名) が ATV を含む HAART を開始した。投与量は ATV400mg/日が 25 例、ATV300mg/日にリトナビル (RTV) 100 mg/日を併用したのが 11 例であった。初回治療での選択は 12 例で、それまでの HAART からの変更薬として選択したのが 24 例となっていた。初回選択例における開始時 CD4 数は中央値 196.5 (7~266) / μ l、HIV-RNA は中央値 1.5×10^5 ($3.1 \times 10^3 \sim 4.7 \times 10^5$) copies/ml であった。一方、変更例での開始時 CD4 数は中央値 307 (2~968) / μ l で、HIV-RNA が検出感度未満の状況からの変更例が 15 例であった。変更例 24 例の変更理由は、前治療薬による副作用出現が 17 例、耐性出現が 4 例、内服方法の改善目的が 3 例となっていた。ATV 開始後 7 月末時点での治療中断例は 2 例のみで、1 例は薬疹、他の 1 例は合併疾患の増悪による死亡中断であった。観察期間内で 4 週以上投与継続されていた 18 例では、15 例 (83.3%) に総ビリルビンの上昇が認められた。高コレステロール血症は 1 例、高トリグリセライド血症は 6 例であったが、いずれも ATV 開始前からの高値例であった。

ATV の投与開始後、高ビリルビン血症が高頻度に出現したが、いずれも投与継続が可能であった。一方、本剤による脂質への影響は極めて少なく、今後の HAART の選択において重要な薬剤になり得ることがわかった。今回、その後の経過と追加症例、血中濃度を測定可能であった症例の結果もまとめたので、あわせて報告する。

立川夏夫、菊池 嘉、照屋勝治、源河いくみ、瀧永博之、
本田美和子、矢崎博久、田沼順子、上田晃弘、鈴木康弘、
岡 慎一、木村 哲
(国立国際医療センター)

背景抗 HIV 療法の長期の内服が必要であり、薬剤の内服回数は効果・QOL 上非常に重要である。Atazanavir (ATV) は 1 日 1 回内服である初の protease 阻害薬 (PI) である。目的 ATV を含む抗 HIV 療法の臨床的效果を検討した。方法当センターにおいて 2004 年 1 月以降に ATV を含む抗 HIV 療法を使用した患者は 49 例。この内、抗 HIV 療法 naïve 14 例 (初回群) と他の薬剤からの変更例 20 例 (変更群) に関して retrospective に検討した。結果初回群 14 例は全例治療継続中であるが、抄録時点で 12 週以上観察例は 8 例であった。この 8 例の治療前 CD4 数 185/mm³ であり、HIVRNA 量 51,000c/ml であった。4 週目 (平均 27 日目) の HIVRNA 量は平均 2.0 log (最小 1.55log、最大 2.64log) の低下が認められた。12 週目 (平均 90 日目) では 8 例中 4 例が HIVRNA 50c/ml 未満であり、全例 HIVRNA 400c/ml 未満であった。12 週目での CD4 数上昇は平均 120/mm³ (最小 6/mm³、最大 216/mm³) であった。変更群 20 例は平均観察期間 129 日 (48~175 日) であり、18 例は変更時 HIVRNA 50c/ml 未満であった。20 例中、副作用による中断 (味覚障害) が 1 例、ウイルス学的失敗による薬剤変更 3 例であった。この 3 例はいずれも変更時 HIVRNA 50c/ml 未満であり、ATV 変更前の PI は LPV2 例、NFV1 例であった。他の 16 例は観察期間最終値において全例 HIVRNA 50c/ml 未満であった。両群での観察期間中のビリルビン最大値は平均 3mg/dl であり、最大 6.3mg/dl であった。黄疸による治療中断例はなかった。結語 ATV の短期成績を報告した。初回群において効果は良好であった。学会発表時には更に長期の結果を示す予定である。

高橋昌明¹、吉田昌生¹、大木 剛¹、奥村直哉¹、鈴木達男¹、
金田次弘²

(¹国立病院機構名古屋医療センター薬剤科、²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】当院では H10 年よりサキナビル、リトナビル、ネルフィナビル、インジナビルの各プロテアーゼ阻害剤 (PI) の血中濃度測定を HPLC により行ってきた。また、昨年よりロピナビル、リトナビル、エファビレンツの 3 剤同時測定法を開発し、臨床に適用している。今回、新しい PI であるアタザナビル (ATV) について HPLC による血中濃度測定法を開発したので報告する。【方法及び結果】0.1、0.5、1.0、4.0、10.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の ATV 標準血清を作製し、それぞれの血清 0.5ml に内部標準物質を含む酢酸エチル、n-ヘキサン 1 対 1 溶液 2ml、および 0.5M 炭酸ナトリウム 1ml を加え混和後、遠心分離し有機層をドライアップしたのち移動相に再溶解し HPLC にて測定した。各標準血清において、日内変動の変動係数 (CV%) (10.8、1.9、1.1、0.9、1.8) 日間変動の変動係数 (10.5、2.3、1.6、0.8、1.4) とバラツキも少なく良好な直線性が得られた。また、患者血清 3 検体について、LC-MS による結果と当院での HPLC の結果がほぼ一致した。【考察】ATV の血中濃度は、外国人 HIV 感染患者に対する投与結果において平均値で 2.298 $\mu\text{g/ml}$ (Cmax)、0.120 $\mu\text{g/ml}$ (Cmin) と報告されており、今回 0.1~10.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲において直線性が得られていることから HPLC による血中濃度測定は充分可能であると思われる。また、実際の患者検体において LC-MS のデータと結果が一致していることから信頼性も高い。現在、ATV については、日本人における有効治療域等のデータなどがほとんど無い状態であり、今後、血中濃度、ウィルス量、薬剤耐性出現、副作用等をモニタリングしてデータを蓄積し、ATV をベースに用いた有効な治療方法を確立していく事が重要な課題である。

築地謙治¹、根岸昌功²、長谷川直樹³、木内 英⁴、花房秀次⁴、
杉浦 互⁵、加藤真吾¹

(¹慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室、²東京都立駒込病院感染症科、³慶應義塾大学病院呼吸器内科、⁴荻窪病院血液科、⁵国立感染症研究所エイズ研究センター)

【目的】これまで抗 HIV 薬の体内動態のモニタリングは血中薬剤濃度の測定によって行われてきた。しかし、血中濃度の測定は短期間の体内動態しか把握できず、採血という負担を必要とする。長期にわたる血中薬剤濃度の時間的推移を知ることができれば服薬アドヒアランスを客観的に評価する手段となりうる。そこで、我々は長期の体内動態が把握でき、安全に採取できる検体として毛髪に注目し、その薬剤濃度を LC/MS-MS によって定量する方法を開発した。

【方法】当大学病院外来患者のうち服薬アドヒアランスの高い 3 症例を対象とした (LPV 1 名、NFV 2 名)。各患者の毛髪のうち 3 箇所 (根元、根元から 1cm、根元から 2cm) から 2mm の断片を取り、メタノール中でビーズ細胞破碎装置 (TOMY) によって破碎し、上清から薬剤を調製した。薬剤量は LC-MS/MS を用いて測定した。内部コントロールとして SQV を用いた。

【成績】ビーズ細胞破碎装置によって毛髪は肉眼的にはほぼ完全に破碎された。このとき 3 剤 (LPV、NFV、SQV) の回収率はともに 90% 以上、検出限界はそれぞれ 1.2、0.2、2.8 fmol であった。NFV 服用 2 例の毛髪中 NFV 量は各部位で 2.5、2.6、2.5 fmol 及び 18.1、18.8、18.5 fmol であった。LPV 服用例の毛髪中 LPV 量は 177、107、99 fmol であった。

【結論】毛髪 1 本のうちの 2mm 断片という極微量の検体から抗 HIV 薬を定量する方法を確立した。アドヒアランスの高い 3 症例において、毛髪の部位による薬剤濃度差はほとんどないことが分かった。毛髪中薬剤の定量は長期にわたる薬物動態の把握およびアドヒアランスの評価において有望であると考えられる。今後、他の薬剤も対象にして検体数を増やすとともに、毛髪中と血中の薬剤濃度の関係を検討することが重要である。

加藤真吾¹、田中理恵¹、杉浦 互²(¹慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室、²国立感染症研究所エイズ研究センター)

【目的】AZT を含む核酸系逆転写酵素阻害薬は細胞内で三リン酸化されて初めて抗 HIV 活性を発揮する。したがって、それらの細胞内薬物動態を明らかにすることは抗ウイルス作用、副作用、薬剤耐性などを解明するために非常に重要な課題である。本研究ではヒト PBMC 中における AZT とそのリン酸化物の薬物動態を LC-MS/MS によって解析した。

【方法】増殖刺激後 4 日間培養した健康人 PBMC を 10 μ M AZT 含有培地で培養し、細胞内薬剤濃度の時間変化を測定した。また、10 μ M から 0.62 μ M まで 2 倍段階希釈した AZT 含有培地で 1 日培養し、細胞外と細胞内の薬剤濃度の関係を調べた。AZT 処理した細胞はオイルストップ法で採取した。目的分子の定量はキャピラリーカラムとイオン化スプレー法を用いた LC-MS/MS によって行った。

【成果】AZT の細胞内濃度は AZT 添加後 1 時間まで上昇したがその後急激に減少した。その他の AZT リン酸化物の細胞内濃度は徐々に増加し 2 時間以降ほぼ一定となった。この定常期における AZT、AZT-MP、AZT-DP、AZT-TP の細胞濃度はそれぞれ 0.4、100、0.6、0.6 pmol/10⁶細胞であった。AZT と AZT-MP の細胞内濃度は培地中 AZT 濃度にほぼ比例していたが、AZT-DP と AZT-TP は 1.2 μ M 以上の培地中濃度でほとんど変化がなかった。

【結論】AZT-MP の細胞内濃度が下流リン酸化物よりはるかに高くなるのは、チミジレートキナーゼ (チミジン二リン酸の合成酵素) が基質阻害を受けるためであると考えられる。これは AZT による副作用の原因の一つが AZT-MP の細胞内蓄積に起因することを示唆する。このことと、細胞外 AZT 濃度と細胞内 AZT-TP 濃度の関係を考え合わせると、血中 AZT 濃度があるレベルより高くなっても抗ウイルス作用はあまり変わらず、副作用だけが亢進する可能性が示唆される。

土屋亮人¹、湯永博之¹、立川夏夫¹、照屋勝治¹、菊池 嘉¹、
吉野宗宏²、栗原 健³、白阪琢磨⁴、木村 哲¹、岡 慎¹(¹国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター、²独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科、³独立行政法人 国立病院機構 宇多野病院 薬剤科、⁴独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療センター)

【目的】NNRTI である EFV は、肝臓の薬物代謝酵素であるチトクロム P450 2B6 (CYP 2B6) によって代謝されることが知られている。近年、この CYP2B6 には遺伝子多型があり、酵素活性や発現量に差があることが明らかとなった。そこで本検討では、EFV 血中濃度と CYP2B6 の遺伝子多型について解析を行った。

【方法】国立国際医療センターおよび独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センターにおいて文書同意の得られた EFV-HAART 治療中の HIV 患者 69 例について、CYP2B6 の遺伝子多型を調べた。また、EFV 1 日 1 回服用中の患者 44 例の服薬 10-14 時間後の EFV 血中濃度を測定し、CYP2B6 の遺伝子多型との関連性について解析した。

【結果】CYP2B6*6 allele について解析を行ったところ、CYP2B6*6/*6 genotype 5 例の EFV 血中濃度は平均 23.6 μ M で、*6 heterozygote genotypes 13 例の 11.0 μ M や Non-*6 genotypes 26 例の 8.6 μ M よりも大幅に高値であった ($p < 0.0001$, one-way ANOVA)。

【考察】EFV-HAART を開始する前に CYP2B6*6/*6 genotype を確認すれば非常に高い EFV 血中濃度を回避できることが示された。これらの患者においては EFV の服薬量を減らし、高い抗ウイルス効果を維持させつつ副作用を軽減できるものと思われる。そしてこの結果は、抗 HIV 療法における初のテーラーメイド医療になると考えられる。

高野 操¹、池田和子²、島田 恵²、大金美和²、岡 慎一²、
木村 哲²

(¹筑波大学大学院 人間総合科学研究科 社会環境医学専攻、²国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

【背景】感染者の早期発見のメリットは、適切な時期に治療を開始し、抗 HIV 治療の効果を最大限享受できることと、他者への感染防止が期待出来ることである。【目的】感染判明時に CD4 数が 200/μl 未満であった感染者の割合、および AIDS 発症者の割合を明らかにすること。感染判明の経緯、および感染判明前に経験した HIV 関連症状とその頻度について傾向を明らかにし、HIV 早期発見の基礎資料とすることである。【対象】2001 年 1 月から 2003 年 6 月までに HIV 感染が判明し、国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センターに受診した、日本人 MSM 246 人。【方法】初診時の問診記録および診療録全般から、HIV 感染判明時の CD4 数、HIV 抗体検査を受けた経緯、HIV 感染判明前 5 年間の HIV 関連症状の既往について調査した。【結果】対象者は男性 246 人、年齢の中央値は 32 才であった。感染判明時に CD4 数が 200/μl 未満の感染者は 95 人 (38.6%)、AIDS 発症者は 64 人 (26.0%) であった。感染判明の経緯で特徴的だったのは、CD4 数が 200/μl 以上の感染者 151 人中 76 人 (50.3%) が自主検査により HIV 感染が発見されていたことである。また、CD4 数 200/μl 未満の感染者が、感染判明から遡って 1 年以上前から 5 年の間に経験した主な関連症状は、帯状疱疹 17 人 (17.9%)、不明熱 5 人 (5.3%)、難治性の皮疹 4 人 (4.2%)、結核 1 人 (1.1%)、口腔カンジダ症 1 人 (1.1%)、性行為感染症 (梅毒、淋病、尖圭コンジローム、クラミジア、性器ヘルペス、赤痢アメーバ、HBV を含む) 21 人 (22.1%) であった。【考察】感染判明時に CD4 数が 200/μl 未満だった感染者では、感染判明 1 年以上前の既往歴として 17.9% に帯状疱疹、22.1% に性行為感染症があり、より早期に感染を発見できる可能性が示唆された。

本田美和子、福島篤仁、阿部泰尚、横田恭子、恩田順子、
原田壮平、上田晃弘、矢崎博久、田沼順子、瀧永博之、
源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一、木村 哲
(国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)

【背景】HIV 感染患者は感染が判明する迄に HIV 感染を疑う症状をいくつも経験しているにもかかわらず見逃されていることが多く、診断の遅れにつながっている。【目的】初診患者の陳述内容や既往歴等の医療情報から得られる HIV 診断に至った経過を検討し、今後の HIV 感染者の早期発見に役立てる。【対象】2003 年 6 月 1 日から 04 年 5 月 31 日の一年間に当院初診となった HIV 患者 230 人のうち、血友病及びセカンドオピニオンを除く 215 名。【結果】対象患者の内訳は男性 192 名、女性 23 名。20 才以下の患者は 7 名、21-30 才 57 名、31-40 才 91 名、41-50 才 34 名、51-60 才 18 名、61 以上 8 名であり 51 才以上の患者が 12.1% を占めた。男性患者の 85% は MSM であった。初診時にすでに CD4 値が 200 以下だった者は 95 名 (44.2%)、157 名 (73%) の初診患者は過去に HIV を疑う何らかの症状を呈していた。中でも STD の既往のある者は 112 名 (全患者の 52.0%) で、梅毒は 60 名 (27.9%)、また帯状疱疹は 24 名 (11.1%)、カンジダ症は 27 名 (12.6%) に既往があった。しかしこれらの患者で 1 年以内に HIV 診断に至ったのは 51 名 (有症状者の 32.5%) に過ぎなかった。HIV の診断のきっかけが自主的な抗体検査 (VCT) であった者は 29 名 (13.5%) で、患者の陳述内容にも自身のリスクの把握状態がよく反映されており、CD4 値も非 VCT 群より有意に高かった ($p < 0.001$)。医療機関で精査中にスクリーニング検査を受け HIV 陽性が判明した者は 33 名 (15.3%) であった。更に、エイズ指標疾患の罹患が HIV 感染判明のきっかけとなった、いわゆる「いきなりエイズ」の症例は 51 例 (23.7%) であり、そのうち 31 例 (「いきなりエイズ」症例の 60.8%) は PCP であった。【結論】HIV 感染者は増加の一途を辿っており、自主的抗体検査の必要性を理解してもらえよう広く呼びかけることはもちろんのこと、臨床医ができるだけ早期診断に努めることが患者の予後の改善に重要であると思われる。

261

シェーグレン症候群の経過中にサイトメガロ網膜炎発症より HIV 感染症が判明した 1 例

上田敦久¹、白井 輝²、岳野光洋¹、安達理恵¹、松山奈央¹、
小田みどり¹、長岡章平³、石ヶ坪良明¹

(¹横浜市立大学付属病院、²横浜市民総合医療センター、³横浜南共済病院)

〔症例〕40代女性。平成12年にドライマウスを主訴に来院。抗SSA抗体、抗SSB抗体は陰性であったが、サクソテストは1.56g/2分と低値であり、唾液腺シンチも集積低下を認めた。眼科検査でもシルマーテストで涙液量が右眼で3mm、左眼で5mmとドライアイが判明し、シェーグレン症候群の診断がなされた。以来、対症療法が継続されていた。平成15年11月に飛蚊症よりサイトメガロ網膜炎が判明し、基礎疾患の検索でAIDSと診断された。HIV-RNAは 1.2×10^5 copy/ul、CD4陽性リンパ球は42/ulと免疫機能は低下していた。網膜炎に対し11月26日からのガンシクロピルの点滴加療を行ないサイトメガロの血中抗原は速やかに消失したものの網膜炎自体は増悪傾向であった。12月12日よりフォスカネットに変更したところ網膜炎も良好な経過をたどった。1月23日より3TC/d4T/EFVによるHAARTを導入し5月の時点でCD4102/ulと免疫の再構築がなされた。HAART導入前のCD4値より導入後の免疫再構築症候群が懸念されたが、2ヶ月にわたる加療がなされていたこともあり網膜炎の悪化は認められなかった。〔考察〕HIV感染症に併発する自己免疫疾患としてライター症候群や抗リン脂質抗体症候群、等多彩な疾患が報告されている。シェーグレン症候群に関しては、HIV感染症患者における唾液腺の機能低下と類似した病理像の報告が知られており、シェーグレン類似症候群としてHIV感染症に併発する自己免疫疾患と定義されるに至っている。我々は実際にシェーグレン症候群と診断され、加療中にサイトメガロ感染症を指標疾患にAIDSを発症した1症例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

262

脊髄後索障害を初発症状としMRIで広範な脊髄病変を認めたHIV関連脊髄症の一例

四本美保子

(長野赤十字病院)

〔症例〕49才男性。2004年5月、両上下肢遠位の異常感覚と歩行障害を主訴にS病院入院。下肢の深部感覚障害を認め、頸髄MRIにて後索に一致したT2強調画像での高信号域を認めた。全身の栄養状態不良などによりHIV感染症が疑われ、検索の結果HIV-1抗体陽性で、CD4陽性リンパ球71/ul、HIV-1RNA2500コピー/mlであった。ビタミンB12欠乏に伴うもの、CMV・梅毒などの感染症、腫瘍性病変などの他疾患が否定的で、HIV関連脊髄症と診断された。HAART治療目的にて当院に転院。痴呆症状あり、HIV脳症の合併も疑われた。HAART(ZDV/3TC/ATV)開始後の脊髄MRIでは頸髄から腰髄に至る後索病変の進行を認めている。〔考察〕HIV関連脊髄症は脊髄後索の空砲変性を特徴とし、剖検例では20~55%に認められると報告されている。一般に無症状であり、脊髄症をHIV感染症の初発症状とすることは稀である。また、MRIによる検討も少ない。本例は脊髄後索障害を初発症状とし、MRIにて頸髄から腰髄にかけて広範に後索に限局する病変を認めた貴重な一例と考えられる。後索症状を呈する患者では、HIV感染を念頭に置いて検索が必要である。

首都圏の結核診療機関での結核患者に対する HIV 抗体検査の実施状況

山崎明美¹、野内英樹²

(¹財団法人エイズ予防財団リサーチレジデント、²財団法人結核予防会結核研究所)

【目的】首都圏の結核専門診療機関の結核患者に対する HIV 抗体検査の実施規定の有無や説明の内容、患者の受入れ状況、外来や病棟での対応、HIV 抗体検査後の受療行動支援体制等の把握を目的とする。

【方法】関東圏の結核病床がある 6 病院を対象に、実際の診療にあたる医師に半構成的インタビューを行い、聞き取り内容を分析するケーススタディを行った。

【結果】各医療機関の結核患者に対する HIV 抗体検査（以下、検査）の実施率はほとんど把握されていなかったが、全体では以前より実施される傾向にある。とはいえ、実施率は医師によりばらつきが示唆された。検査の実施規定は明文化されていることは少なく、検査を勧める対象患者も医師により判断に相違がある。検査の説明は医師が行い、外国人の場合は、特に英語以外で派遣通訳の依頼や患者の友人、親族による通訳で対応されている。検査の許容は、結核という入り口があるからか患者には概ねスムーズに受け入れられる傾向がある。検査結果が陽性の場合の検査前説明の内容は事前に大体の説明がされている。患者受け入れへの医療者側の抵抗感は問題ないという回答だったが、これは HIV 抗体陽性患者を受入れの経験の蓄積が反映されたものと推測される。検査後の患者の結核治療および退院後の HIV の継続治療は良好な場合が多い。しかし、外国人の場合、意思疎通やプライバシーの尊重、HIV 治療の経済面、婚姻等の社会状況、母国の医療状況、自己決定を尊重できる環境と体制、帰国の支援などの問題に対しては、各々の医療機関が試行錯誤していた。

【結論】目的とした状況は把握できた。今回の結果は HIV 感染者が多い首都圏の状況なので、全国の結核患者の HIV 抗体検査の実施状況を推測することはできない。今後は今回の結果や過去にされた TB/HIV の調査研究をもとに全国の状況把握を試みる。

CCR5 阻害剤 AK602 と CXCR4 阻害剤併用の相乗的抗 HIV 活性

中田浩智¹、こう康博¹、前田賢次¹、高岡義和²、玉村啓和³、藤井信孝³、満屋裕明¹

(¹熊本大学医学部免疫病態学・第二内科、²小野薬品工業水無瀬総合研究所、³京都大学大学院薬学研究科)

新規 CCR5 阻害剤である AK602 は、*in vitro* で R5-HIV に対して IC₅₀が³~0.2nM という高い抗 HIV 活性を有する。そこで我々は AK602 と他の抗 HIV 薬との相互作用について、*in vitro* で検討した。方法は、PHA で活性化したヒト末梢血単核球を用い、これに R5-HIV_{Bal.}又は HIV_{Bal.}と X4-HIV_{104pre}を 50 : 50 で混合したもの (HIV_{Bal./104pre}) を感染させ、p24 値で活性を評価した。AK602 と組み合わせる薬剤として、逆転写酵素阻害剤 (AZT、NVP)、プロテアーゼ阻害剤 (IDV)、融合阻害剤 (T-20)、CCR5 阻害剤 (TAK-779、Sch-C)、CXCR4 阻害剤 (AMD3100、TE14011) を用いた。相互作用の評価は、同じ薬剤同士 (drugA+A or drugB+B) の抗 HIV 効果に対して、これらの薬剤を組み合わせた場合 (drugA+B) の効果が統計的有意差を示した場合が³ “synergistic” と定義した。その結果、AK602 と AZT、NVP、IDV、T-20 のいずれの組み合わせも HIV_{Bal.}、HIV_{Bal./104pre}に対して相乗効果を示した。AK602+TAK779 も相乗効果を示したが³、AK602+SCH-C では相加効果であった。これらの薬剤のうち、AK602 と CXCR4 阻害剤 (AMD3100、TE14011) を組み合わせると HIV_{Bal./104pre} ウイルス増殖を抑制した場合に最も強い相乗効果を認めた。このことは Singer らが³報告した (J Virol.75 : 3779,2001) 標的細胞上で CD4、CCR5、CXCR4 が近接して micro-cluster を形成するという細胞上でのレセプターの位置関係と関連があるかもしれない。

山口和也¹、黒崎直子²、大成亜季¹、米田和弘¹、権代拓麻¹、
高久 洋²

(¹千葉工業大学工学部生命環境科学科、²千葉工業大学ハイテクリサーチセンター)

【目的】本研究は HIV-1 に特異的で塩基配列の保存性が高い HIV-1 Dimerization Initiation Site (DIS) を標的とした short hairpin RNA (shRNA) を合成し、shRNA によるウイルス複製阻害効果について検討した。【方法】まず、HIV-1 DIS 領域を標的とした short hairpin RNA (shRNA) を 6 種類 (DIS5~10)、また比較対照としてどの遺伝子とも相同性を持たない shRNA (Random) を設計し T7 RNA Polymerase を用いてこれらを合成した。合成した shRNA を HIV-1 遺伝子 (pNL-luc) と共に HeLaCD4⁺細胞へ導入し、ルシフェラーゼ活性を測定した。つぎに最も高い抗ウイルス活性を示した shRNA を HIV-1 (pNL4-3) と共に HeLaCD4⁺細胞へ導入し、培養上清中の p24 抗原量を測定した。さらに同サンプル内の RNA および蛋白質を回収し、RT-PCR によりウイルス mRNA の分解および Western Blotting 法によりウイルス蛋白質の発現抑制について検討した。【結果・考察】6 種類の shRNA うち、ループを中央にもつ DIS8 において最も高い抗ウイルス活性が認められた。そこで、DIS8 についてウイルス複製阻害効果を検討した結果、shRNA 導入量依存的にウイルス複製阻害効果が見られ、比較対照である Random においてはウイルス複製阻害効果を示さなかった。また、ウイルス RNA の分解を確認した結果、DIS8 を導入した場合のみ shRNA 導入量依存的にウイルス RNA 量が減少していた。さらに細胞内における p24 および vif 蛋白質の発現抑制も確認した。以上のことから DIS8 は HIV-1 配列特異的に強いウイルス複製阻害効果を有することが示唆された。現在 DIS8 に対する耐性ウイルスの出現について検討中である。

早船正哲¹、黒崎直子²、朴 偉成³、山本知佳²、高久 洋²

(¹千葉工業大学工学部工学専攻、²千葉工業大学 工学部 生命環境科学科、³東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター)

【目的】HIV-1 遺伝子の発現を制御することは、HIV-1 感染者においてエイズの発症をコントロールする上で重要な課題である。本研究ではウイルス遺伝子の発現を制御する siRNA を用いてウイルスの産生を抑制することを目的とした。これまでに HIV-1 env 遺伝子の CD4 結合領域を標的とした合成 siRNA (E7490) が最も強い抗ウイルス効果を示すことを確認している。そこで E7490 の siRNA を発現するベクターを構築し、またリンパ球系細胞への導入効率を上げるために siRNA 発現レンチウイルスベクターを作製し、その抗ウイルス効果の評価を行った。【方法】ヒト U6 snRNA 遺伝子のプロモーターを用いた siRNA 発現ベクターは、2つのプロモーターでセンスおよびアンチセンス RNA を別々に発現させ、細胞内で siRNA の構造をとらせるタンデム型と、1つのプロモーターでヘアピン構造を有する 2 種類のベクターを構築した。それらのベクターを pNL4-3 と共に COS 細胞へ導入し、培養上清中における p24 量を測定することで抗 HIV-1 活性の評価を行った。つぎにヒトリンパ球系細胞 (MT-4) に、siRNA 発現レンチウイルスベクターを感染させた後、HIV-1_{NL4-3} を感染させ、経時的に p24 量を測定することにより抗ウイルス効果の評価を行った。【結果と考察】siRNA 発現ベクターの一過性発現における抗 HIV-1 活性は、タンデム型、ヘアピン型ともに p24 の発現を 90% 以上抑制した。また、対照のアンチセンス RNA や変異を入れた siRNA よりも強い抗ウイルス活性を持つことが認められたことから、siRNA の抗ウイルス活性は配列特異的であることが示された。さらに、レンチウイルスベクターによりヘアピン型 siRNA を発現させた場合においては 9 日間高いウイルス抑制効果が認められた。

嚴 馬華¹、千葉智子¹、三浦秀佳¹、西澤雅子¹、野村伸彦²、
北村義浩³、山本直樹¹、杉浦 亙¹

(¹国立感染症研究所エイズ研究センター、²(株) 富山化学工業、³東京大学医科学研究所)

【背景および目的】既存の抗 HIV-1 薬剤と交叉耐性を呈さない新薬としてインテグラーゼ (IN) 阻害剤の開発が望まれて久しい。我々は小分子化合物ライブラリーの探索の結果、強い strand transfer 阻害活性を持つカルバゾール誘導体 (CA 誘導体) を見出し報告してきた。この化合物は既に IN 阻害剤として知られている diketo acids、S-1360 と全く異なる構造を持っており、その阻害機序はまだ明確でない。我々は CA 誘導体の阻害機序を理解するために酵素化学的解析を行ったので報告する。【方法】CA 誘導体の阻害機序を明らかにするために基質である dsDNA の濃度と反応時間を変えて strand transfer assay を行った。得られた結果を Lineweaver-Burk plot により解析した。さらに、CA 誘導体の構造からはインターカレーションによる擬似阻害の可能性も考えられたため、エチジウムブロマイド洗い出し法によるインターカレターの測定を行った。【結果および結論】 CA 誘導体の中で最も強い阻害活性を呈した 2 化合物 (IC₅₀=0.78μM、1.19μM) について解析を行った。Lineweaver-Burk plot 解析の結果、2 化合物は strand transfer に対して拮抗阻害剤として作用することが示された。またエチジウムブロマイド洗い出し法の結果、CA 化合物がインターカレターとして作用している可能性は否定された。以上の結果、CA 誘導体は IN に直接作用して strand transfer を阻害することが示唆された。現時点では CA 誘導体は細胞毒性等解決すべき課題が多く、臨床応用は難しいが、IN 阻害剤の新たなリード化合物として発展していく可能性が期待される。

J.S.Barnor¹, N.Kurosaki², Y.Abumi¹, H.shiina¹, K.Yamaguchi¹,
K.Ishikawa³, N.Yamamoto⁵, M.Osei-Kwasi⁴, D.Ofori-Adjei⁴,
H.Takaku²

(¹Department of Life and Environmental Science, Chiba Institute of Technology, Japan, ²High Technology Research Center, Chiba Institute of Technology, Japan, ³National Institute of Infectious Diseases, AIDS Research Center, Japan, ⁴Noguchi Memorial Institute for Medical Research, Department of Virology, Ghana, ⁵Tokyo Medical and Dental University, Japan)

【Background】 RNA interference (RNAi) silences gene expression through short interfering 21-23 mer double-stranded RNA segments that guide cognate mRNA degradation in sequence-specific fashion. Similarly, HIV-1 decoy TAR RNA dummies the Tat protein for competitive interaction, so as to mediate down-regulation of the level of enhanced gene expression from the LTR promoters. Here we report that a novel construct that simultaneously expresses decoy TAR and siRNAs as a single RNA substrate, and separated by the endogenous dicer in the cells, strongly enhanced the inhibition efficacy of HIV-1 replication. 【Design】 The siRNA was fused to the decoy TAR RNA by a linker that is recognized by the endogenous dicer for cleavage into their respective components. 【Results】 In vitro cleavage assay confirmed a high cleavage affinity of the substrate, consequently, the effect of siRNA and the decoy TAR, mediated $\geq 80\%$ inhibition of HIV-1 replication. 【Conclusion】 Targeting the HIV-1 genome with simultaneous intracellular expressed decoy TAR and siRNAs could lead to an effective gene therapy strategy for the control of HIV/AIDS.

HIV-1 変異株の利用する coreceptor, GPR1, のアミノ末端側合成ペプチドによる多様な HIV-1 株の感染抑制

大上厚志、清水宣明、田中 淳、大槻貴博、星野洪郎
(群馬大学大学院医学系研究科 分子予防医学)

【目的】われわれは、これまでに、ヒト脳微小血管由来周皮細胞 (Human Brain Microvascular Pericyte: HBP) に感受性の HIV-1 変異株を分離し、この HBP 細胞指向性を決定している coreceptor として GPR1 を同定した。GPR1 に対する抗体を作成する目的で、GPR1 のアミノ末端側 27 アミノ酸残基より成るペプチド、GPR1ntP (1-27) を合成したところ、予期せぬことにペプチドそのものにウイルス感染抑制効果が見い出された。そこで、本実験ではその抑制メカニズムについての検討を行った。【方法】 HIV-1 感染細胞の検出は免疫染色法、および PCR 法でおこなった。ウイルス粒子とペプチドの結合をシヨ糖密度勾配遠心法にて、また組み換え Env タンパク質 (rgp120) とペプチドの結合は ELISA 法にて検討した。細胞に結合した HIV-1 は p24 ELISA 法にて検出した。【結果と考察】 GPR1ntP (1-27) は GPR1 を coreceptor として利用する HIV-1 変異株だけでなく、他の coreceptor (CXCR4, CCR3, CCR5) を利用する HIV-1 株の感染も抑制した。CXCR4, CCR3, CCR5 のアミノ末端側合成ペプチドには感染抑制効果はみられなかった。rgp120 (X4 virus) と GPR1ntP (1-27) の結合が ELISA 法で検出され、この結合には gp120 の V3 ループが関与していた。V3 ループに対する感染中和抗体は HIV-1 粒子に直接結合し、かつ HIV-1 の細胞への吸着を抑制できることが報告されている。従って、V3 ループはウイルス粒子表面に露出しており、HIV-1 の細胞への吸着に重要なはたらきをしていると考えられている。そこで、GPR1ntP (1-27) も virion 表面の V3 ループに結合していることが予想された。実際、GPR1ntP (1-27) の精製 HIV-1 粒子 (X4 virus) への結合がシヨ糖密度勾配遠心法にて検出され、X4 virus の細胞への吸着ステップを抑制することが強く示唆された。これらの結果から、GPR1ntP (1-27) は HIV-1 の感染初期を抑制する新規ペプチド性抗 HIV-1 薬開発のための候補になることが示唆された。

Analysis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integration by Use of a Specific, Sensitive and Quantitative Assay Based on Real-Time Polymerase Chain Reaction

山本典生¹、田中知香²、呉 玉楓¹、Chang Myint Oo¹、稲垣好雄¹、
山本直樹¹
(¹東京医科歯科大学 大学院 ウイルス制御学講座、²順天堂大学
医学部 総合診療科)

A novel real-time nested PCR assay was developed to quantify integrated human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) DNA with high specificity and sensitivity. This assay reproducibly allowed the detection of 3 copies of integrated HIV DNA in a background of 100000 cell equivalents of human chromosomal DNA. The non-specific amplification of unintegrated HIV-1 DNA was significantly inhibited in our assay and specificity of our assay was much higher than that of the previously reported one. This method may provide new insights into the integration processes and be useful in evaluating future integrase inhibitors.

仲宗根正¹、高松純樹²、山本伸二³、Heneine Walid⁴、山本直樹¹

(¹国立感染症研究所・エイズ研究センター、²名古屋大学医学部付属病院・輸血部、³西日本病院・皮膚科、⁴米国 CDC・レトロウイルス部門)

【目的】1) 米国疾病予防制御センターの山本・Heneine らが開発した逆転写酵素 (RT) 活性高感度測定系 (Amp-RT) を改良し、より簡便な測定系を完成させる。2) 実際に HIV-1 感染者血漿中の RT 活性を測定モニターし、治療効果や病態進行の新たな指標としての意義を明らかにする。

【方法】Amp-RT と TaqMan システムを融合するべく、Primer Express を用いて新たに primer & probe を設計した。標的鋳型 RNA は、Amp-RT で使用している EMCV (Encephalo-Myo-Carditis Virus) を使用した。

【成績】Real-Time Amp-RT Assay の測定域は、合成 HIV-RT で $1.0^6 \sim 1.0U/ml$ 、SHIV (Simian-Human Immunodeficiency Virus) で $800 \sim 10^8$ copies/ml 相当、HIVmn で $500 \sim 10^8$ copies/ml 相当で、相関係数はいずれも 0.97 以上であった。SHIV 感染サルについて初感染後からの血漿中 RT 活性値を測定したところ、血中ウイルス RNA コピー数の推移と一致した。しかしながら RT/RNA コピー比で見ると初感染後のピーク時はセットポイント期よりも低い傾向が見られた。さらに同じサルの剖検時の髄液中 RT/RNA コピー比も、セットポイント期より低い傾向が見られた。HIV 感染ヒトにおいても 3 症例について約 10 年間の血漿中 RT 活性値を測定した。

【結論】ダイナミックレンジの広い簡便で大量検体処理が可能な逆転写酵素活性高感度測定法が確立された。RT/RNA コピー比はウイルス 1 個あたりの RT 活性値を示しており、それが低値の場合、そのウイルスは複製能力が低い可能性が高い。すなわち、今回の結果は初感染後のウイルス複製極期や髄液中には defective virus が多い可能性を示唆している。今回の大幅な改良により新たなウイルス量マーカーとして世界標準化されることが期待される。

272 優秀

Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法を用いた HIV-1 RNA の検出

保坂憲光¹、Nicaise Ndembu²、景山誠二²、市村 宏²

(¹栄研化学株式会社生物化学研究所、²金沢大学大学院医学系研究科ウイルス感染症制御学講座)

【目的】LAMP 法は、測定検体、プライマー、逆転写酵素、鎖置換型 DNA 合成酵素、基質等を同時に一定温度で保温することにより、検出までを 1 ステップで行える、迅速で簡便な遺伝子増幅法である。増幅効率が高く、標的遺伝子配列の増幅の有無を目視判定することが可能であり、SARS 等の感染症診断に既に用いられている。今回、LAMP 法を用いた HIV-1 RNA 検出の可能性について検討した。

【対象と方法】カメルーン東部の HIV-1 陽性者から集められた血漿 57 検体を対象とした。これらの HIV-1 株の内訳は、グループ M: 56 例 (CRF_01_02_11_13, サブタイプ A, B, G, F2) とグループ O: 1 例 (gag 領域) (JAIDS, in press) であった。HIV-1 RNA pol 領域に primer を設計し、Loopamp Realtime Turbidimeter (LA-200) を用い、60°C にて測定した。

【結果】HIV-1 グループ M の 56 例は全例 HIV-1 RNA の増幅が可能であった。しかし、3 例については目視では確認されず、電気泳動にて増幅が確認された。また、グループ O の 1 例は増幅が認められなかった。

【考察】LAMP 法を用いた HIV-1 RNA の検出は、グループ O の 1 例以外は全例可能であったが、一部目視判定が不能な検体が存在した。今後、グループ O の検体を含め、全例目視で判定が可能となるように primer の改良を行う予定である。今回の結果から、LAMP 法は簡便な HIV-1 遺伝子検査法の一つとして利用可能と思われる。

種々の感染病態における末梢 CD4 陽性 T リンパ球内の HIV-1 DNA レベル

永井裕美¹、和田かおる¹、照沼 裕³、水野善文¹、多和田行男²、
間宮均人¹、内海 真¹、濱口元洋¹、とう学文³、伊藤正彦³、
西山幸廣⁴、金田次弘¹

(¹国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター、²国立病院機構 名古屋医療センター 研究検査科、³山梨大学医学部、⁴名古屋大学医学部)

【目的】種々の HIV-1 感染状態におけるヘルパー T 細胞の感染リザーブの把握を行う為、末梢血 CD4 陽性 T リンパ球中の HIV-1 DNA の測定を行った。【方法】未治療患者 25 検体、HAART 施行患者 70 検体 (血中ウイルス量 50 コピー/ml 以上 29 検体、50 コピー/ml 以下 41 検体)、長期未発症 (LTNP) 患者 13 検体を用いた。未治療患者及び HAART 施行患者については末梢血より分離精製した CD4⁺T リンパ球中の HIV-1 DNA を測定した。測定結果は HIV-1 DNA コピー/10⁶CD4⁺T リンパ球で表示した。LTNP については全血 100 μ l を用い測定を行い、コピー/10⁶白血球で表示した。HIV-1 DNA 測定法は、通常法 (検出限界、dIC=200 コピー) 及び高感度リアルタイム PCR 法 (検出限界、dIH=2 コピー) を用いた。【結果と考察】HIV-1 DNA は未治療群では dIC \sim 98120 (中央値 2220) コピーに分布した。HAART 治療 VL>50 群では dIC \sim 11900 (中央値 1700) コピーに、VL<50 群では 2 \sim 5960 (中央値 560) コピーに分布した。LTNP における分布は dIH \sim 112 (中央値 7) コピーであった。未治療群の HIV-1 DNA コピー数は VL>50 群に対しては有意な差は認められなかったが、VL<50 群に対しては有意に高値を示した ($p<0.001$)。また、VL>50 群と VL<50 群においては VL>50 群が高値であった ($0.01<p<0.02$)。未治療患者及び HAART 施行患者の HIV-1 DNA コピー数を白血球細胞あたりに換算し、LTNP 群との比較を行ったところ、LTNP 群は VL<50 群より低値を示す傾向が見られた ($0.05<p<0.1$)。HIV-1 DNA コピー数の定量は HIV-1 感染病態の把握の重要な指標になるとと思われる。

LTR、gag、pol 領域を用いた HIV-1 プロウイルス定量法に関する検討

向出雅一¹、加藤真吾²、田中理恵²、近藤真規子³、嶋 貴子³、
須藤弘二³、武部 豊⁴、今井光信³

(¹株式会社エスアールエル、²慶応義塾大学、³神奈川県衛生研究所、⁴国立感染症研究所)

【目的】HIV-1 プロウイルスは、HIV-1 が潜伏感染した寿命の長いメモリー T 細胞数に相当するため、特に、強力な多剤併用療法 (HAART) 下で血中 HIV-1 RNA が検出限界未満となっても、長期的治療効果や、サルベージ療法の効果判定に有用な指標である。その定量法には多くの方法が試みられているが、測定に用いる遺伝子領域や、遺伝子型によって測定値に違いがある。また、HIV-1 infected quiescent T cell では、activated cell と比べ、HIV-1 の測定領域によって定量値が異なることが報告されている (Zack et al, Cell, 1990)。ここでは、比較的保存性の高い LTR、gag、pol の 3 領域を用い、日本に多い遺伝子型 B と AE 型での定量法の確立を行い HIV-1 の測定領域間で、測定値に差があるかを明らかにする。【方法】PBMC から QIAmp DNA Mini kit (キアゲン) を用いて DNA の精製を行い 0.5 μ g DNA を用い real-time PCR 法により HIV-1 プロウイルス定量を行った。プライマーおよびプローブは、HIV Sequence Database で相同性の高い領域を検索し、primer express (AB 社) を用いて設計した。標準物質のコピー数の算出は、pNL432 を終点まで希釈を行い、nested PCR 法を 20 回行い、陰性反応の割合 P (0) をポアソン分布の式 $m = -\ln (P0)$ により 1 反応あたりに含まれる平均コピー数 (m) として算出した。【結果】pNL432 の希釈系列、625, 125, 25, 5copies/DNA 0.5 μ g を測定し、LTR、gag、pol 領域それぞれでポアソン分布の期待値との相関係数は、0.997, 0.998, 0.995 で良好であった。また、それぞれの希釈サンプルの 3 重測定における変動係数は、LTR 5.9, 3.4, 8.8, 5.4, gag 3.3, 2.1, 10.2, 3.4, pol 19.4, 11.4, 16.0, 25.3 であった。【考察】LTR、gag、pol 領域それぞれに real-time PCR 法により HIV-1 プロウイルス定量法を設計し、pNL432 を用い良好な測定精度を得た。今後、臨床サンプルを用い 3 領域での定量値の違いとその臨床的意義について検討を進めたい。

須藤弘二¹、嶋 貴子²、近藤真規子²、古谷茂之³、瀬尾麻美³、
加藤真吾⁴、今井光信²

(¹神奈川県衛生研究所微生物部、エイズ予防財団リサーチレジデント、²神奈川県衛生研究所微生物部、³ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社、⁴慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室)

【目的】血中 HIV RNA の定量には、現在アンプリコア HIV-1 モニターキット Ver 1.5 (以下アンプリコア)が広く臨床で用いられている。今回我々は、第2世代 RNA 定量法として新しく開発された COBAS TaqMan HIV-1 Test「マニュアル」(以下 COBAS TaqMan)の評価検討を行った。【方法】COBAS TaqMan は、0.5ml の血清あるいは血漿を使用し、フィルターによる RNA 抽出とリアルタイム PCR を用いた定量法である。検討方法として、3B 株培養上清の血漿による7段階希釈系列 (p24 抗原量 1000~0.001pg/ml : VIDAS HIV p24 で測定) を用いて直線性を調べた。その内の 100、1、0.01pg/ml の各濃度を用いて同時再現性と日差再現性を検討した。また HIV 抗体陰性、NAT 検査 (アンプリコア) 陰性の血漿 51 例を測定して特異性を検討した。さらに6種類のサブタイプ (B、E、A、C、F、G) の分離株培養上清を p24 抗原濃度 1、0.01pg/ml に調整した検体を用いてサブタイプ別反応性を検討した。【結果・考察】p24 抗原量 100~0.01 pg/ml の範囲で良好な直線性 ($R^2=0.991$) が得られた (1pg=約 1.7×10^4 コピー)。p24 抗原量 100、1、0.01pg/ml の実験内変動係数 ($n=10$) はそれぞれ 22.6%、18.6%、49.2%、実験間変動係数 ($n=5$) はそれぞれ 16.8%、11.7%、31.2% であった。HIV 陰性血漿 51 検体はすべて COBAS TaqMan 陰性であった。サブタイプ C の測定値がアンプリコアでの測定値より有意に高かった (8.9 倍、 $P < 0.01$) が、他のサブタイプについては COBAS TaqMan とアンプリコアとの間に良好な相関性が認められた ($R^2=0.984$ 、回帰係数=0.924)。COBAS TaqMan は直線性、再現性において良好であり、HIV RNA の定量検査として有望であると考えられる。

菊池 嘉¹、福武勝幸²、天野景裕²、白阪琢磨³、山本善彦³、
今井光信⁴、近藤真規子⁴、林 邦彦⁵、古谷茂之⁵、木村 哲¹、
岡 慎一¹

(¹国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター、²東京医科大学 臨床検査医学講座、³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、⁴神奈川県衛生研究所 微生物部、⁵ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社)

【目的】現在、HIV-1 RNA の測定は、PCR 法 (アンプリコア HIV-1 モニター v1.5) (以下、従来法) が汎用されている。リアルタイム PCR 法を測定原理とする、HIV-1 RNA 定量キット COBAS TaqMan HIV-1 Test (High Pure System) : Roche molecular Systems, INC. (以下、本法) を評価する機会を得たので、従来法との相関、および本法での血清と血漿での測定値の差異について検討を行った。【方法】共同検討施設にて同意を文書にて得た被験者 (150 名) から採血し、血漿検体 1.0mL および血清検体 2.4mL を採取し凍結保存した。本法は 500 μ l の検体からカラム抽出法にて核酸を抽出し、専用機を用いてリアルタイム PCR を実施した。本法と従来法は一括して、ロシュ・ダイアグノスティックス社にて施行した。1) 本法と従来法 (標準法と高感度法) の相関をみた。2) 本法での血清検体と血漿検体との比較を行った。尚、予備実験での測定範囲は 40~ 1.0×10^7 コピー/mL であった。【成績】1) 本法と従来法 (高感度法) との相関係数は $r=0.910$ (150 検体中、検出下限以上の測定値を示した 105 例を対象。以下同様)、本法と従来法 (標準法) との相関係数は $r=0.916$ であった ($N=103$)。検出下限が従来法の高感度法よりも低く 43 コピー/mL であり、検出上限が従来法の標準法よりも高く 8.33×10^7 コピー/mL であった。このために、測定値が算出できた割合が従来法に比し 10% 増えた。2) 本法での血清検体と血漿検体間の相関係数は、 $r=0.975$ であった ($N=118$)。本法での操作時間は、抽出操作開始から結果判明まで平均 5.5 時間であった。【結論】本法は抽出から検出まで約 5.5 時間と従来法より短時間で測定結果が得られた。また本法は広い測定範囲を有するので、希釈再検の可能性が少ない。今回の検討により、従来法と良好な相関性、広範囲な HIV-1 RNA の測定が確認でき、本法は臨床上有用であると考えられた。

小川 哲¹、正兼亜季²、上野朱美¹、辻 典子²、山田三枝子²、
上田幹夫¹

(¹石川県立中央病院、²財団法人エイズ予防財団(石川県立中央病院))

【背景・目的】昨年度の本学会で我々は、CD4 陽性細胞数測定に関する全国調査を行い、精度管理の実施率が低いこと、測定法が統一されていないことを報告した。今回、東海と北陸ブロックの実態調査を目的にアンケート調査と模擬外部精度管理調査を行った。

【方法】東海と北陸ブロック内の全拠点病院 58 施設 (ブロック拠点 2 施設) にアンケートを配布した。また、模擬精度管理への参加希望施設と協力の得られた外注業者に精度管理試料を配布し測定結果を評価した。

【結果】1. アンケート調査

回収率は 84.5% (49/59 施設)。測定状況は、〔施設内で測定可能〕が 18/49 施設 (36.7%)、〔外部に委託〕は 31 施設 (63.3%) だった。測定件数は〔10 件未満/月〕が 32/49 施設 (65.3%) と最も多かった。施設内測定可能な 18 施設での測定方法は、〔2 カラー法〕が 10/18 施設 (55.6%)、〔3 カラー法〕、〔4 カラー法〕は合わせて 8 施設 (44.4%) と、全国調査時と比べてより精度の高い方法が普及してきていると考えられた。精度管理の実施状況は、機器に対しては 16/18 施設 (88.9%) とほとんどの施設が実施していたが、試薬や手技に関する精度管理は 6 施設 (35.3%) にとどまった (1 施設無回答)。

2. 擬精度管理調査

希望した 14 施設と協力が得られた外注業者 3 施設、合計 17 施設で精度管理調査を行なった。結果は CD4% : 2 カラー法 (10 施設) ; 平均値 45.8%SD=1.83 R=6.1 (期待値 47±5%)

4 カラー法 (9 施設) ; 平均値 46.3%SD=0.60 R=2.2 (期待値 47±9%)

【考察】精度管理調査の結果は全施設で許容範囲内にあり良好であった。しかし、2 カラー法と 4 カラー法では結果に差があり、4 カラー法の方がバラツキも少なく精度が良かった。今後、測定方法の統一や定期的な外部精度管理が望まれる。

塚本道子¹、伊藤敬子¹、三間屋純一²

(¹静岡県立こども病院臨床病理科、²静岡県立こども病院血液腫瘍科)

目的：

当院では HIV 感染症の経過観察、治療のモニタリングは主に CD4 陽性細胞数とウイルス RNA コピー数を指標としている。CD8 陽性リンパ球上の CD38 抗原量測定が、HIV 感染症の予後や治療効果を推定するのに有効であるか否かを検討した。

方法：

HIV 患者群と他の疾患群、健常者群について CD8 陽性リンパ球上の CD38 抗原量をフローサイトメトリー法で定量分析した。標識抗体、スタンダードビーズは、CELLQUANT CD38/CD8 キット (ベックマン・コールター社) を用いた。

結果と考察：

HIV 以外の疾患群 (N=9 1074~1670 平均値 1469) と健常者群 (N=7 671~1523 平均値 1240) では CD38 抗原量に大きな違いは見られなかった。HIV 患者群 (N=9 1055~8411 平均値 2923) については平均値がほぼ 2 倍となった。また HIV 患者群 9 名のうち 7 名の測定値が 1900 以上で他の疾患群の上限值より高値となりマーカーとして有効であることが示唆された。今後さらに症例数を増やし CD4 と比較しての有用性の違いや、モニタリング検査として有効であるか検討する。

小柏 均¹、永井裕美²、水野善文²、堀 洋美¹、加藤 稔¹、
多和田行男¹、玉村和栄¹、間宮均人³、濱口元洋⁴、金田次弘²

(¹国立病院機構 名古屋医療センター 研究検査科、²国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター、³国立病院機構 名古屋医療センター 総合内科、⁴国立病院機構 名古屋医療センター 血液内科)

【目的】Pneumocystis jirovecii はエイズにおける日和見感染症の代表的な病原体で肺胞内で増殖し Pneumocystis 肺炎を発症させる。その診断法には感度の高い PCR 法が普及している。しかし、従来の PCR 法は定性的判定の弱点を有している。そこで、我々は定量化による臨床状態の鑑別化を試みている。MSG gene を用いた迅速 Real-time PCR 法による P. jirovecii 定量法を確立したので報告する。【方法】Pneumocystis 肺炎と診断された HIV 感染患者 3 例(蛍光抗体染色陽性：気管支洗浄液 2 例/喀痰 1 例)及び日和見感染が疑われた HIV 感染患者 2 例(蛍光抗体染色陰性：喀痰 2 例)の各材料から DNA を抽出し、LightCycler (Roche) により P. jirovecii MSG gene を増幅・定量した。検量曲線は pUC118 に PCR 産物を挿入し、プラスミドを作成した。検体の結果は MSGcopy/ μ gDNA で表した。【結果・考察】Pneumocystis 肺炎と診断された 3 例ではそれぞれ 1.0×10^7 、 1.2×10^7 、 1.4×10^5 ですべて高 copy であった。蛍光抗体染色陰性 2 例では感度以下であった。Real-timePCR 法により定量化することで P. jirovecii の活動性と感染状態の相関性を明瞭化することが可能と考えられる。また、LightCycler による Real-timePCR 法は多検体を短時間で測定でき早期診断・治療に大きく貢献できる検査法である。現在、症例を加え cutoff 値の設定中である。

山中ひかる、照屋勝治、田中真理、本田美和子、瀧永博之、
源河いくみ、立川夏夫、菊池 嘉、平林義弘、岡 慎一、
木村 哲

(国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター)

目的：平成 14 年度に HIV 感染者におけるインフルエンザワクチン接種の有効性について prospective study 用いて検討した結果、HIV 患者においてもインフルエンザワクチンは有効であり、その効果は患者の CD4 数に大きく依存していることが証明された。今回我々は 1 年後の平成 15 年度に接種直前のインフルエンザ抗体価の結果を解析し、その抗体価の動きについて解析した。対象：平成 15 年 8 月から 10 月に当院外来を受診した HIV 感染患者 256 名。方法：HIV-RNA 量、CD4 数、インフルエンザ抗体価 H1N1 と H3N2 の検査を、平成 14 年のワクチン接種前、接種後 8 週と平成 15 年ワクチン接種前を比較した。接種後 8 週の時点で抗体価が 4 倍以上に上昇した患者をワクチン反応者、4 倍未満の患者を非反応者、また、ワクチン接種以前にすでに抗体を所有している患者を抗体保有者、接種以前に保有していない患者は抗体非保有者と定義した。結果：インフルエンザワクチン接種後 1 年の抗体価の値は、CD4 数に依存し ($P < 0.01$)、接種 8 週後に反応値の高い患者ほど 1 年後の抗体価が高い傾向を認めた。ワクチン反応者と非反応者間では反応者の方が 1 年後の抗体価が高値で、CD4 数も多くそれぞれ有意差を認めた。反応の全く認められなかった群と CD4 数 200 以下の群では 1 年後も抗体価は低値であった。接種前抗体非保有者の 1 年後抗体価も CD4 数に依存したが、接種前抗体保有者においては HIV-RNA 量に依存し CD4 数との間に有意差は認められなかった。考察：インフルエンザワクチンに対する抗体価の反応やその維持は CD4 数に大きく依存することが確認された。また、接種前抗体保有者においては、HIV-RNA 量に依存していた。ワクチン反応者・CD4 数 200 以上の患者においてインフルエンザワクチン接種の効果が得られやすいことが示唆された。

281
優秀

HIV 感染者におけるインフルエンザワクチン接種効果の検討

菅沼明彦¹、今村顕史¹、味澤 篤¹、根岸昌功¹、高山直秀²、
貞升健志³、新開敬行³
(¹東京都立駒込病院感染症科、²東京都立駒込病院小児科、³東京都健康安全研究センター)

【目的】HIV 感染者における不活化インフルエンザワクチン (以下ワクチン) の効果について検討を行ったので報告する。【対象・患者背景】本研究に同意した当院通院中の HIV 感染者 95 例を対象とした。男性 86 例、女性 9 例、平均年齢 43.3 歳、接種前 CD4 陽性リンパ球数中間値 378/μl (7~923/μl)、接種前 HIV-RNA 50 未満~7.0×10E4copies/ml、検出限界以下 (50 copies/ml 以下) 63 例、抗 HIV 療法実施 78 例、前シーズンにワクチン接種歴を有する症例 28 例。【方法】2003 年 10 月から 2004 年 2 月に、約 4 週間隔に 2 回のワクチン接種を行った。使用ワクチンは A 型、H3N2 (A/Panama/2007/99) H1N1 (A/New Caledonia/20/99)、B 型 (B/Shangdong/7/95) を含有していた。検体採取は、初回接種時、2 回目接種時、2 回目接種後 4 週間の 3 ポイントで行った (以下ポイント a, b, c)。血清 HI 抗体価をポイント a, b, c において、CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA をポイント a, c において測定した。有意抗体価を 40 倍以上として検討を行った。【結果】対象者 95 例中、ポイント a, b のみ検体が得られた症例は 95 例、全ポイントで検体が得られた症例は 83 例であった。有意抗体保有率は、ポイント a, b, c において H3N2 88.4%, 97.9%, 100%, H1N1 97.9%, 100%, 100%, 100%, B 93.7%, 97.9%, 100% であった。抗体価の幾何平均はポイント a, b, c において H3N2 98.1, 324.7, 470.0, H1N1 116.5, 549.1, 1048.0, B 117.8, 262.8, 501.0 であった。接種前 CD4 数、抗 HIV 療法の有無と抗体価との関連は明らかではなかった。ワクチン接種前後において、CD4 数、HIV-RNA に有意な変化を認めなかった。【考察】多くの症例において 1 回のワクチン接種により、有意抗体価を上回る抗体価が得られた。ワクチン接種による CD4 数、HIV-RNA への明らかな影響が認められないことから、毎年 1 回法による接種が推奨されると考えられるが、今後更に症例を蓄積し検討を加える必要があると思われる。

282

当院における外国人 HIV 感染者の検討

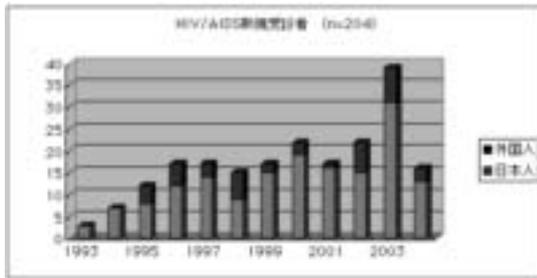
矢島悟子、三浦琢磨、葛西俊二、小池順子、飯沼裕子、関沢真人
(芳賀赤十字病院 HIV 感染症研究会)

【目的】外国人 HIV 感染者は増加傾向にある。当院のある真岡市は人口約 66,000 人に対して、外国人登録者数は約 3,300 人であり、人口比率は約 5% で県内第一位である。こうした地域の現状と今後も外国人感染者の増加が推測されることを踏まえ、当院の外国人 HIV 感染者の検討を行った。【方法】外国人 HIV 感染者 6 症例の現状と問題点を明らかにし今後の支援体制と課題について検討した。【成績】1999 年から 2003 年までに当院の経験した外国人 HIV 感染者は 6 例であった。年齢は 20~40 歳代、女性 4 例、男性 2 例で、母国はタイ 4 例、ペルー、ブラジルが各 1 例であった。感染経路は全例性行為感染症で、女性 4 例、男性 1 例は異性間、男性 1 例は同性間による感染であった。4 例は未保険で、2 人は国保加入していた。他院よりの紹介は 3 例、術前 HIV 抗体スクリーニング検査で判明した症例が 2 例、AIDS を発症して緊急入院した症例が 1 例であった。経過としては帰国が 3 例、経過観察中が 1 例、不明が 1 例、死亡が 1 例であった。【結論】外国人感染者に関しては、告知時の言葉の問題、医療費の問題、価値観や文化や習慣の違いが大きく、日本人感染者と異なり、帰国者、不明者等が多く、きちんとした告知、治療、経過観察が困難であることが多い。今後は、感染者の価値観や国の文化や習慣の違いに理解を示すこと、また告知時にはトレーニングされた通訳の活用が必要であると考えられる。また保険未加入の場合は治療放棄や受診の遅れに繋がる可能性が高いため、行政側の支援が不可欠である。さらに日頃から地域と連携し、社会資源活用や NGO などの機関と早期に連動できる院内体制を構築していくことが重要である。

足立拓也、相楽裕子
(横浜市立市民病院感染症部)

1993 年以来、横浜市立市民病院では 204 名の HIV 感染者を診療してきたが(図、2004 年は上半期まで)、うち 42 名 (21%) は外国籍であった。国籍の内訳は、タイが 25 名と圧倒的に多く、他のアジア諸国が 6 名、アフリカ諸国 5 名、ブラジル 5 名、コロンビア 1 名であった。外国人 HIV 感染者 42 名のうち、AIDS 患者が 17 名 (40%) を占めた。AIDS 指標疾患のうちでは、日本人患者と同様に最多はカリニ肺炎で 6 例あったが、次いで結核が 5 例、播種性 MAC 感染症とイソスポーラ症が 2 名ずつと目立つものであった。半数の 21 名は短期の診療ののち出身国に帰国し、現在でも通院中の患者は 12 名 (29%) のみである。

外国人 HIV/AIDS 患者の診療に際しては、言語が不自由なためのコミュニケーションの問題と、無保険診療となるケースが多いための高額の医療費支払いの問題がある。日本人なら誰でも受けられるはずの治療が困難であり、患者・医療機関の双方とも苦慮しながらの治療になることが多い。当院での現状と対策について報告する。



Iwaki Elisa¹、津島真利絵¹、浜田エミリア¹、栄口ルイサ¹、
木原雅子²、木原正博²
(¹CRIATIVOS-HIV-STD 関連支援センター、²京都大学大学院医学
研究科国際保健講学座)

【目的】現在 2 世、3 世の日系人を中心に約 28 万人のブラジル人が外国人登録されている。このコミュニティを対象に、HIV 関連の予防対策の一環として、HIV 関連の知識やコンドーム使用状況を含む HIV 関連行動を把握目的として、1997 年から 6 回のアンケート調査を実施した。【方法】ブラジル人が多く集まる場所を訪れ、無差別にその日、その場所に来所した人(子供、年寄りを除いて)、無記名自記式アンケート調査の依頼をした。全て、同じ方法、ほぼ同じアンケート調査票を用いて行った。【結果】HIV 関連の知識において一般の感染経路については 90% 以上の正答率であった。「自覚症状のない STD もある」や「日本の HIV 検査サービス」について年が経つにつれ徐々に上昇していることが示されたが、HIV 陽性の場合「解雇」される不安については経年的には、徐々に減少しているが、依然として高い。コンドーム使用状況に関して、特に目立った変化は見られず、「レギュラーパートナー」とのコンドーム使用率は 40% 前後であり、「カジュアルパートナー」とのコンドーム使用率は 60% 前後である。図 1. HIV 検査サービス、法的知識及び CRIATIVOS の認知度-年別変化

HIV陽性在日ラテンアメリカ人のセクシュアリティ：disembodimentとembodiment

Castro-Vazquez Genaro¹、樽井正義¹(¹HIV陽性在日ラテンアメリカ人のセクシュアリティ：disembodimentとembodiment、²慶応義塾大学文学部、³慶応義塾大学文学部)

外国籍のHIV感染者は1996年以降増加が続き、厚生労働省エイズ動向委員会報告では2003年には83件にのぼり、またAIDS患者は65件となった。感染経路について大部分が性的接触である。しかし外国人の場合、意思疎通が困難な場合が少なくない。外国人報告例で感染経路が不明とされるのは、このためと考えられる。感染者・患者の出身地に関しては、東南アジアが第一位で、ラテンアメリカがそれに次いでいる。2003年と2004年に面接調査を行った。15人の感染者男性に対して、1回60分の面接をそれぞれ2回行った。対象者の選択はスノーボール・サンプリングによる。対象者の年齢は28歳から37歳。対象者本人の発言によると、5人は超過滞在者であり、8人は男性同性愛者である。この調査の目的は、HIV陽性の在日ラテンアメリカ人がどのような性生活を送っているかを明らかにすることにある。HIVは人生と性生活を悲観的にすると考えられがちであり、ほとんどの対象者が、身体が自分のものではないように感じ(disembodiment)、性的関係を避ける(asexuality)という経験をもっていた。しかし、性的関係を取り戻すことができたものは、人生に対して楽観的な見方ができるようになっている。その際、エイズ治療薬は性欲に影響を及ぼすため、薬物(ラッシュなど)やバイアグラを使用する傾向も見られる。自分の身体を取り戻すために、身体売買をする者もいる。また、性的志向に拘わらず、挿入セックスと陰茎中心主義(phallocentrism)的傾向が見られた。HIV/AIDSにおけるセクシュアリティの問題は、主としてHIV陰性の感染予防という観点から語られている。しかし、セクシュアリティが人間にとって基本的な問題である以上、陽性者のセクシュアリティに注目する必要がある。本稿ではこうした観点から、陽性者のセクシュアリティを、さらには性的ニーズや抑圧一般を検討してみたい。

行政機関のAIDS対策の現状および自己評価

五島真理為¹、新庄文明²、白井良和³、中瀬克己⁴、塩入康史¹、木下ゆり¹、ストロネルケイトリン¹、伊藤麻里子⁵(¹特定非営利活動法人HIVと人権・情報センター、²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、³和歌山県福祉保健部健康局、⁴岡山市保健所、⁵財団法人エイズ予防財団)

【目的】 予防事業の実施主体である行政機関(都道府県等主管部局・保健所)とAIDS/NGOの連携によるAIDS対策の推進をはかるために、行政機関のAIDS対策の現状および自己評価、AIDS/NGOの活用実態等を調査した。

【方法】 2003年11月～2004年1月に47都道府県、6つの政令指定都市および全国582カ所の保健所を対象に調査票を送付、回収された512カ所(回収率80.6%)の集計結果を分析、検討を加えた。

【結果】 1. AIDS予防啓発事業をしている行政機関は87.7%、主管部局では100%であった。2. AIDS医療の確保対策を行っているのは89.5%であり、医療機関に対する研修や拠点病院・地域協力病院の確保、連絡会議開催等があげられていた。3. PWH/Aへの支援事業を行っているのは77.7%で、カウンセリング事業や福祉との連携、情報提供等があげられていた。4. AIDSに対する人権啓発などの施策を行っているのは42.2%で、主管部局においては73.7%と高かった。5. これまでにAIDS/NGOを活用したことがあると回答したのは42.0%で、平成12年度の調査時の33.0%より増えていた。また、98.6%の行政機関が今後の活用を希望していた。6. AIDS対策の取り組みの現状について自己評価してもらったところ、「十分である」3.7%、「まだ十分でない」72.5%、「ほとんど取り組めていない」20.3%という結果であった。NGO活用経験の有無との関連を調べたところ、活用経験の「ある」ところは「ない」ところに比べ自己評価が高かった。

本研究は平成15年度厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)「エイズ対策における関係機関の連携による予防対策の効果に関する研究」(主任研究者五島真理為)の一環として実施した。

伊藤麻里子¹、五島真理為²、木下ゆり²、ストロネルケイトリン²、阿部しのぶ²、塩入康史²、大郷宏基²、新庄文明³、伊藤葉子⁴
 (財団法人エイズ予防財団、²特定非営利活動法人HIVと人権・情報センター、³長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、⁴中京大学社会学部)

【目的】AIDS/NGOと保健、教育機関の連携のもとに実施している若者相互のAIDS啓発プログラムの効果について分析した。

【方法】1998年度より実施している若者相互のAIDS啓発プログラムの実施前後に参加者に対し匿名でアンケートに記載を求めた回答をもとに、知識、認識、態度の変化について分析した。対象は、A県下の全ての保健所との連携のもとに高等学校でプログラムを実施した4,273名と、大都市部から町村部を含めた全国にわたる高等学校でプログラムを実施した4,357名の計8,630名であった。

【結果】A県下、全国のいずれにおいても、HIV/AIDSに関する基本的知識の獲得、AIDS問題を自らの問題と感ずる認識、PWA/Hに対する態度の好転など、ともに啓発の効果が示された。A県下の実施地区においては、教育機関の半数以上と保健所の3割以上が何らかの形でAIDS啓発の事業をその後も継続し、参加した若者自身のピアによる活動にも継続が見られた。

【考察】参加者の自由記述の内容から、プログラムにおけるNGOスタッフの役割が、ロールモデルとしてピアの活動の促進に影響していると推測された。全県域実施のモデル地区としてA県における実施が可能となった背景には、①予防啓発とともに人権、共生の内容を盛り込み、校長会及び教育委員会を巻き込んだ取り組みが可能となったこと、②教育機関におけるキーパーソンとなる養護教諭等と保健所保健師との連携がNGOとの関わりのなかで生まれていることがあげられる。

長谷川博史¹、矢島 嵩²、橋本幹雄⁶、館林 稔⁵、山崎 圭⁷、神谷浩樹¹、藤原良次³、樽井正義⁴
 (1)ジャンププラス/Japanese Network of People living with HIV/AIDS、²特定非営利活動法人ぶれいす東京、³NGO りょうちゃんず、⁴慶応義塾大学 文学部、⁵HERATY NETWORK、⁶日本エイズ予防財団、⁷法政大学 地域研究センター)

本邦においてはHIV/エイズに対する無理解や誤解のためHIV陽性者が感染事実を開示することが未だ困難な状況にある。そのことが社会のAIDS問題への認識を低くし、さらにHIV陽性者のエイズ対策における社会参加(GIPA/Greater Involvement of People Living with HIV/AIDS)の実現を妨げる重要な要因ともなっている。このような悪循環を断ち切るために本研究では日本国内においてHIV陽性者の社会参加にどのような可能性があり、その活動が社会、特に国民の保健行動にどのような影響を与えうるかを探り、HIV陽性者スピーカー(講師)派遣と育成を試験的に事業化し、その活動に評価、検討を加え有効な活動の方向性を模索した。また、スピーカー自身にも十分な知識や経験に基づいた“伝えるための技術”が要求される。しかしながら、本邦にはHIV陽性者がこれらを学ぶための実践的な機会も合理的なプログラムも存在せず、自己の個人情報漏洩のリスクを犯してまでスピーカー活動をする当事者の決意にも関わらず、その活動の有効性が低減されていた。そこで、APN+(Asia Pacific Network People Living with HIV/AIDS)によって開発され、世界で利用実績のある実践的研修プログラム“LIFTING THE BURDEN OF SECRECY/A Training module for HIV-Positive Speakers”を基に翻訳を行い、試行事業を通じて研修プログラムを本邦の社会状況や日本人の精神風土に沿ったものへ合わせて改訂し日本版HIV陽性者スピーカー育成プログラムの開発を行った。さらにスピーカーへの支援体制、指導体制、運営体制についてもあわせて考察を行った。1、HIV陽性者スピーカーの必要性和社会的ニーズ2、海外プログラムの国内導入に関する検討と試行3、海外で実践される手法と日本人の適応性4、日本版Training Moduleの改訂作業の実践5、HIV陽性者スピーカー派遣の実施体制に関する検討

HIV感染者・患者のQOL向上を目的とした諸機関の連携による栄養支援のあり方

木下ゆり¹、東 祐子¹、塩入康史¹、伊藤麻里子²、五島真理為¹、
新庄文明³

(¹特定非営利活動法人 HIV と人権・情報センター、²(財)エイズ予防財団、³長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)

【目的】我々の先行研究において、日本では多くの HIV 感染者が栄養支援を望んでおりニーズが高いにも関わらず十分な機会が提供されていないことが明らかになっている。本研究では、全国の保健所管理栄養士による栄養支援の取組み状況や認識を明らかにし、HIV 感染者・患者の発症予防及び QOL 向上を目的とした、諸機関の連携による栄養支援のあり方について検討する。

【方法】2003 年 12 月～2004 年 3 月に全国 570 箇所の保健所管理栄養士を対象に、HIV 感染者にたいする栄養支援の取組み状況や認識について郵送によるアンケート調査を行った。

【結果】470 箇所の保健所の管理栄養士からの回答があった（回答率：82%）。1) HIV 感染者への栄養指導を実施しているのは 1 ヶ所（0.2%）、検討中が 5 ヶ所（1.0%）、必要なら実施するが 101 ヶ所（21.4%）であった。2) 栄養指導情報の入手方法については、多い順に感染者向け冊子・パンフレット 28%、インターネット 21% 等であった。4) 連携が必要な職種や機関については、医師 86%、保健師 84%、エイズ拠点病院 45%、患者団体・薬剤師・カウンセラー 32%、AIDS/NGO・ボランティア団体 31% 等であった。

【考察】今後、各機関においてより多くの栄養士が栄養支援を実施するために、感染者と最初に出会う医師・カウンセラー・看護師・保健師と栄養士の連携は不可欠であり、連携に向けた各職種・機関の協力的体制づくり、栄養士間のネットワークづくり、栄養士研修プログラムの開発、効果的な情報提供の方法について今後検討していく必要があると考えられる。

エイズと向き合う地域社会をつくる東北タイでの取り組みと NGO の役割

沢田貴志

(シェア＝国際保健協力市民の会)

【はじめに】タイでは 1991 年に国家エイズ対策委員会が結成され、国をあげた積極的なエイズ対策が推進された。当初予防のみの啓発によりかえって Stigma が増強した反省から、ケア・サポートと予防の統合が政策的に進められた。NGO にも地域社会に密着したプログラムの推進が期待され行政との連携がすすんだ。

【活動】1990 年代の東北タイでは出稼ぎ農民の間での感染の流行が進み、当会では衛生当局や病院と協力してエイズ分野の地域保健活動を行ってきた。活動は地域住民を対象とした啓発活動と HIV 陽性者の互助活動への支援の両面から行われた。互助活動は、公的医療機関で HIV 陽性を告知された住民を対象としグループカウンセリングや学習活動などを行う中で次第に発展をした。住民への啓発活動は単に予防の知識の普及だけでなく、HIV 陽性者の地域での生活を支える社会作りをめざすものとし、次第に両者を統合していった。

【結果】タイ国内の HIV 医療の向上とともに多数の HIV 陽性者が診断されるようになると、陽性者互助団体の必要性が認識され、県病院から周囲の郡病院へと互助グループの形成が進んでいった。積極的な家庭訪問を通じて相互支援の活動を深化させるグループもあり、タイ政府が ARV 治療の導入を進めている昨今は服薬支援のためにも一定の役割を担っている。地域住民への啓発は、知識の普及のみならずエイズに関する主体的な活動の促進も目指して進められた。健康問題に関心の高い保健ボランティアから開始され、次第に若者、主婦、保母などの多様なグループへと対象を広げることができた。陽性者グループと地域住民グループの相互作用で理解が促進され、村議会が陽性者支援の基金を形成する例もでてきた。

【考察】NGO が協力し HIV 陽性者の支援と地域住民の啓発を相互に連携させて実施したことは、互助活動を促進するとともに、地域住民の HIV への対応力の向上の面でも効果が示唆された。