

抄 録

一 般 演 題

1 日目【11月28日(水)】

2 日目【11月29日(木)】

3 日目【11月30日(金)】

OS01-1 悪性リンパ腫で発病し、死後BKウイルスが検出された1例

後藤哲志、片山智香子、中村匡宏、塩見正司
(大阪市立総合医療センター 感染症センター)

【症例】32歳男性【主訴】下痢、体重減少、右下顎部の歯肉腫脹【現病歴】2005年2月頃より微熱、水様下痢、体重減少(-20kg/9ヶ月)出現。12月に〇〇病院受診。大腸内視鏡検査でCMV腸炎と診断され、ガンシクロビル投与開始。なお2006年1月にCMV腸炎の基礎疾患精査を行いHIV陽性と判明。当時CD4=40/mm³、HIV-RNA=84000コピー/ml、2月よりHAART(コンビビル、ストックリン)導入。1月頃より右下顎部の歯肉腫脹が出現した。2006年2月右下顎の歯肉生検のため当院初診。生検の結果悪性リンパ腫と診断。悪性リンパ腫治療のため当院入院となった。【入院時現症】身長169cm、体重48kg、体温36.9℃、右下顎歯肉腫脹あり・左顎下リンパ節腫脹あり(φ3cm、やや硬、圧痛なし)【入院時検査】頭頸部CT:左顎下腺前方に23×15mm大の腫瘍Gaシンチ:左下顎、右顎下に集積あり【経過】入院後のstagingで悪性リンパ腫PS IIと診断。CHOP療法(4コース予定)を開始した(CY 750mg/m²、DXR 50mg/m²、VCR 1.4mg/m²、PSL 100mg×5日間)。1コース目に好中球減少が生じたがG-CSFの投与で軽快。引き続き2・3コース目を施行した。再度骨髄抑制が出現したがG-CSFの投与でも改善せず。CHOPは3コースで中断した。以後は放射線療法を行なった。入院中サイトメガロウイルス抗原が陽性でありガンシクロビルの投与も行なった。経過中腎不全が起り2006年7月永眠。【考察】病理解剖を行った。腎はBKウイルス感染・CMV感染を起こしていた。AIDS・HAART副作用によるCD4低下、化学療法による骨髄抑制によりBKウイルスによる腎症を発症したものと考える。

OS01-2 AIDSリンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma) 18例の臨床的特徴の検討

立川夏夫、柳沢邦雄、後藤耕司、神村麻穂子、渡辺珠代、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、菊池 嘉、仲村秀太、塚田訓久、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)

背景:強力な抗HIV療法の時代において問題となる日和見疾患の1つがAIDSリンパ腫である。今回は当センターで経験したAIDSリンパ腫で最も多い病型であるdiffuse large B-cell lymphoma(DLBL)について検討した。方法:当センター通院のHIV患者において、1999年1月より2007年4月までにDLBLを合併した18例についてretrospectiveに解析した。結果:18例中男性は16例、16例は全例男性間性的接触がHIVのリスク因子であった。DLBL発症時のCD4数は中央値95/mm³(範囲:8~493/mm³)、18例中13例は抗HIV療法は未施行であり、5例は抗HIV療法施行中に発症していた。病期はIV期が16例、I期IEが2例であった。CD20は15例で陽性であった。18例中16例に対して化学療法が施行され、5例に放射線療法が施行された。1例に外科的治療が施行された。生命予後は、全体では18例中8例(44%)が生存中である。生命予後は2003年9月を前後して著しい変化が認められた。2003年9月までに発症した9例では、生存例は1例のみ(11%)であった。2003年9月以降では9例中7例が完全寛解に入り生存されている(78%)。この後半9例中7例の生存期間は中央値で727日(範囲:477日~1324日)であった。後半9例では化学療法とともに積極的に抗HIV療法が併用されていた。化学療法はCHOP療法が6例、EPOCH療法が3例であった。この内1例ではsalvage療法として自己末梢血幹細胞移植を併用した化学療法が施行され完全寛解に入ることが可能であった。結論:2003年9月以降、積極的に抗HIV療法を併用することで、AIDSリンパ腫の予後が改善していた。抗HIV療法との併用により充分量の抗癌剤が使用可能になったと考えられる。

OS01-3 HAART療法開始後完全寛解に至った化学療法不応胃原発悪性リンパ腫の1例

宮川寿一、満屋裕明
(熊本大学医学部附属病院血液内科・感染免疫診療部)

「背景と目的」HIV感染者では高率に non-Hodgkin lymphoma (NHL) が発現する事が知られている。近年のHAARTの導入で HIV感染者での日和見感染症、日和見悪性腫瘍の発生頻度が減少したが、NHLの発生頻度は減少していないとする報告がある。今回我々はNHLを発症、初期 rituximab 併用化学療法 (CHOP) に不応性であったが、HAART開始後完全寛解に至り、以後完全寛解を維持している症例を経験したので報告する。

「症例」37歳日本人男性。2003年1月、胃原発非ホジキンリンパ腫 (diffuse large B cell type) に対し他医にて rituximab+CHOP 療法2コース施行したが反応不良、やがてニューモシスチス肺炎を発症。その際HIV-1抗体陽性が判明し当科紹介、入院時はCD4陽性リンパ球 1個/ μ l、HIV-1 RNA 3.1X10⁵コピー/mlであった。3週間、ニューモシスチス肺炎に対する治療を行うとともに、AZT+3TC+EFVによるHAARTを開始。その後各種感染症治療に抵抗性の発熱、汎血球減少症を来とし、フェリチン上昇 (4190 ng/ml)、骨髄中組織球の増加 (20.4%) より血球貪食症候群 (HPS) と診断、ステロイドパルス療法等で汎血球減少症は徐々に改善し、HAARTの継続でCD4陽性リンパ球は増加、HIV-1 RNAも減少した。胃原発悪性リンパ腫はHAART開始後約4週後には著しく改善、約8週後には消失し、2007年7月現在でも寛解を保っている。

「考察」AIDS関連悪性リンパ腫に対する標準的レジメンは確立されておらず、また多剤併用療法 (HAART) と化学療法の併用についてはその薬物相互作用の十分な検討が必要である。今回の症例ではHAART開始後悪性リンパ腫の寛解をみており、抗腫瘍薬との相互作用のないレジメンを用いたHAARTの開始が悪性リンパ腫のコントロールに極めて有用であったと考えられた。

OS01-4 抗HIV療法導入後に発症した肝原発悪性リンパ腫の一部検例

高山陽子¹、石川 章²、廣畑俊成²
(¹北里大学医学部臨床検査診断学、²北里大学医学部膠原病感染内科)

【症例】40代男性。平成18年5月頃から水様性下痢、腹痛、発熱が持続し、顔面の皮疹もみられた。7月1日当院初診。梅毒疹、便アメーバ原虫陽性、CMV抗原血症、CD₄陽性細胞数16/ μ l、HIVRNA 8.8×10⁴copies/mlを認め、AIDSと診断し入院加療を行った。腹部CTでは、肝S3に3.4cmのアメーバ性肝膿瘍を認めるも治療により縮小した。退院後、8月21日よりART(FTC/TDF+ATV+RTV)を導入した。10月2日CD₄陽性細胞数130/ μ l、HIVRNA 1.9×10²copies/ml。10月中旬より肝機能障害、右側腹部痛が出現した。Valganciclovir hydrochlorideなどの併用薬剤を中止するも改善はみられなかった。11月8日受診時、TB 6.8mg/dl、DB 5.5mg/dlであり、閉塞性黄疸精査のため再入院となった。腹部MRCPにて肝右葉S5を中心に肝内胆管に沿った腫瘤影・肝内胆管の拡張、副腎腫瘤影が描出された。胆汁中のEBVPCR陽性であり、肝生検にて悪性リンパ腫の所見を得た。PTCDによる減黄を施行したが、急速に全身状態が悪化。腎障害が進行し11月21日永眠した。剖検では悪性リンパ腫(diffuse large B cell type)の所見であった。

【結果・考察】ARTによりHIV/AIDSの予後は著しく改善したが、悪性リンパ腫の発症は問題視されている。本症例ではART導入直後に発症し進行性であった。よって、比較的稀で、予後不良とされる免疫再構築症候群としての悪性リンパ腫の発症と考えられた。

非学会員研究協力者：大部 誠(北里大学医学部病理学)

OS01-5 腕神経叢浸潤を来したAIDS関連悪性リンパ腫の一症例

菊地 正¹、前田卓哉²、坂本勇一¹、鯉淵智彦³、遠藤宗臣¹、藤井 毅³、
小田原 隆¹、小柳津直樹⁴、岩本愛吉^{1,2,3}

(¹東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科、²東京大学医科学研究所感染症国際研究センター、³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、⁴東京大学医科学研究所附属病院検査科)

AIDS関連悪性リンパ腫の予後は現在なお不良であり、再発率も高い。また、他のリンパ腫と比較して節外病変の発症が多く、多彩な症状を呈することが知られている。今回、化学療法により部分寛解となった後、新たに腕神経叢浸潤を来し、麻痺が出現するまで画像的な浸潤の診断が困難であったAIDS関連悪性リンパ腫の症例を経験した。

症例:38歳、男性。発熱、右単径リンパ節腫脹、右外転神経麻痺にて近医を受診。髄液細胞診で悪性細胞を認めた他、CTで肝臓、胆嚢、膵臓に腫瘍性病変を認め、胃生検、骨髓生検にて非ホジキンリンパ腫(diffuse large B cell lymphoma)の診断となった。化学療法(R-CHOP; 4クール+髄注)を施行し、発病5ヵ月目に部分寛解となっていたが、HIV感染(HIV-RNA定量: 6.5×10^4 copy/ml, CD₄陽性細胞数 $3/\mu$ L)が判明したため、当院へ転院となった。転院時より右上肢の疼痛を認めており、MRI、ガリウムシンチで繰り返し精査をしていたが、画像上、右上肢の疼痛を説明できる病変は認めなかった。多剤併用抗HIV療法(ABC/3TC + LPV/r)を開始するとともに、化学療法(R-EPOCH+髄注)を継続。髄液所見と、肝臓、胆嚢、膵臓の病変はコントロールできていたが、右上肢の疼痛はその後増悪した。発病8ヵ月目に右上肢の麻痺が出現して初めてMRI、ガリウムシンチで腕神経叢に沿った浸潤を確認した。頭蓋内病変は経過中認めなかった。悪性リンパ腫の腕神経叢への浸潤と考え、放射線治療も追加したが、一貫して病変は増大し、最終的に白血化を来し、発病9ヵ月目に死亡した。経過中の画像所見を剖検所見と合わせて検討し報告する。

OS01-6 当院で経験した回盲部原発AIDS関連リンパ腫の2例

加藤哲朗、佐藤文哉、堀野哲也、中澤 靖、坂本光男、吉田正樹、小野寺昭一
(東京慈恵会医科大学 感染制御部)

AIDS関連リンパ腫は節外性リンパ腫として発症することも多い。今回手術及びその後のHAART併用化学療法が有効であった回盲部原発AIDS関連リンパ腫の2例を経験したので報告する。症例1:31歳男性。2004年9月28日に右下腹部痛にて前医入院。憩室炎の診断にて9月30日回盲部切除術が施行され、病理所見にて悪性リンパ腫と診断。当院血液内科紹介となったが、HIV抗体陽性と判明し当科紹介。CD₄陽性リンパ球数は $187/\mu$ L。11月17日よりd4T+3TC+NFVによるHAARTを開始し、11月30日よりCHOP療法を開始。2コース目までは50%、その後75%に増量して4コース施行しCRとなった。副作用はGradeIIIの骨髄抑制で、4コース目以降の化学療法は外来で管理可能であった。症例2:50歳男性。2005年末に体重減少を自覚。2006年3月7日に下血にて前医入院。各種検査中にHIV抗体陽性と判明し当院当科紹介。大腸内視鏡検査にて回盲部に易出血性の腫瘍性病変を認め、生検にて悪性リンパ腫と診断。CD₄陽性リンパ球数は $197/\mu$ L。3月19日回盲部切除施行。術後の回復を待ち、4月10日よりd4T+3TC+FPVによるHAARTを開始し、5月10日よりCHOP療法を開始。2コース目までは50%、その後75%に増量して3コース目を施行したがGradeIVの副作用のため、4コース目から再度50%に減量し計6コース施行しCRとなった。副作用はGradeIIIの骨髄抑制で、5,6コース目の化学療法は外来で管理可能であった。2症例とも現在再発を認めず外来通院中である。消化管原発リンパ腫では化学療法により穿孔を起こす可能性もある。今回の2症例は手術およびその後のHAART併用化学療法にて重篤な副作用なく治療可能であった。またRTVを含まないレジメンは化学療法時の併用HAARTとして有用と考えられた。

OS01-7 エイズ関連リンパ腫7例についての検討

四本美保子¹、北野喜良²
(¹長野赤十字病院内科、²独立行政法人機構松本病院内科)

[目的]エイズ関連リンパ腫の臨床的特徴と治療について検討した。[対象]1993年2月から2007年6月に当院で診療を行った90名のHIV陽性者のうち悪性リンパ腫を合併した7例(男性5例、女性2例、年齢37~63歳(中央値56歳))。[結果]全例が2001年以降の発症であった。悪性リンパ腫の内訳は全身性のリンパ腫4例と原発性中枢神経リンパ腫3例であった。CD4値の中央値は全身性のリンパ腫で59/ μ l(3.5~375)、原発性中枢神経リンパ腫で136/ μ l(19~657)であった。全身性のリンパの組織型はDLBCL 2例、Burkitt lymphoma with plasmacytoid differentiation 1例、plasmablastic lymphoma 1例であり、PSは3以上が3例で平均生存期間は2.6ヶ月、2以下が1例で発症後4ヶ月現在治療中である。IPIは3例でhigh、1例でlow-intermediateであった。3例でEBV関連が証明された。初期治療は、CHOP療法3例、VAD療法1例であった。原発性中枢神経リンパ腫ではDLBCL 1例、不明2例であった。PSは3以上が2例で平均生存期間は8ヶ月、2以下が1例で生存期間は48ヶ月であった。2例でEBV関連が証明された。治療はMTX大量・AraC大量・全脳照射を含んだregimen 1例、局所放射線療法2例であった。[考察]全身性のリンパ腫では治療中の1例を除き感染症で早期に死亡されており、治療法を決定するにあたってはCD4値やPSに応じた治療法の選択や感染症対策が重要であると考えられた。HAART施行中のCD4高値の原発性中枢神経リンパ腫例においては、標準的な放射線療法に加え積極的な化学療法併用により長期生存が得られた。CD4高値でPS良好な症例については積極的な化学療法により予後が改善する可能性が考えられた。[結語]臨床像は多彩であり、感染症のコントロールを念頭に置いた最適な治療ストラテジー確立のため本邦でも多数例で検討していく必要がある。

OS01-8 AIDS関連非ホジキンリンパ腫に対するHAART (d4T+3TC+NFV) を併用したdose adjusted EPOCH 療法の検討

味澤 篤、柳澤如樹、菅沼明彦、今村顕史
(東京都立駒込病院感染症科)

AIDS関連非ホジキンリンパ腫(ARNHL)の予後は非HIV感染者の非ホジキンリンパ腫(NHL)に比較して不良である。その原因としてはHIV感染症を基盤とした日和見感染症の合併、潜在的な骨髄障害による高度な副作用などが考えられている。また現在非HIV感染者におけるNHLの標準的治療はrituximab-CHOPであるが、ARNHLに対する有効性はCHOPと変わりがない。したがってARNHLに対する標準治療はその簡便性からCHOPであるが、dose adjusted EPOCHの評価も高い。しかしdose adjusted EPOCHでは、薬物相互作用による副作用予防のために、化学療法中はHAARTを中断することになっておりHAART中断による問題点も多い。そこで今回われわれはARNHLに対してd4T+3TC+NFVを併用したdose adjusted EPOCH 療法を試みたのでその結果を報告する。(対症)2001年から2006年に当院を受診したARNHLの患者で、診療録を用いてレトロスペクティブに検討を行った。(結果)症例は11例で全例男性であった。ARNHL発症時の年齢は中央値44歳(31-63歳)、CD4リンパ球数は62/ μ L(16-320)、HIV-RNAは230000 copies/ml(830-2500000)、LDHは201(128-1882)であった。組織形はdiffuse large B-cellが10例、Burkittが1例であった。病期はstage 1・2が各2例、3が3例、4が4例。治療成績はCR5例、PR 4例、PD2例であるがPR4例も生存している。生存期間は中央値36ヶ月(2-78)。(結論)HAART(d4T+3TC+NFV)を併用したdose adjusted EPOCH 療法はARNHLに対して有効な治療法で、HAART併用による重篤な副作用も見られなかった。

OS02-9 当院におけるHAART時代のHIV日和見合併症の動向

渡辺珠代¹、安岡 彰²、後藤耕司¹、柳沢邦雄¹、仲村秀太¹、神村麻穂子¹、
渡辺恒二¹、本田元人¹、塚田訓久¹、矢崎博久¹、田沼順子¹、本田美和子¹、
瀧永博之¹、照屋勝治¹、立川夏夫¹、菊池 嘉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長崎大学医学部歯学部附属病院感染制御教育センター)

【目的】 HAART(Highly Active Anti-Retroviral Therapy; HAART)により、日和見合併症の動向が変化してきている。HAART時代の日和見合併症の動向を明らかにするために当院エイズ治療・研究開発センター(ACC)における日和見疾患の推移を解析した。第20回総会において報告した内容に加え、日和見合併症発症時のHAARTの有無を追加して解析を行った。【方法】 ACCでの1997年から2006年までのデータベースのデータを元に、診療録をレビューして得られた情報を後視的に追加し、日和見合併症の発生数および疾患頻度、年次別発生頻度を検討した。また、発症時のHAARTの有無にも検討した。AIDS指標23疾患に加え、カンジダ症、帯状疱疹、単純疱疹、細菌感染症、悪性腫瘍、アスペルギルスなどHIVに関連する疾患も追加して集計した。年次別発生頻度は発生数を各年度の外来患者数で除し、外来100人当りの数として表した。【結果】 日和見合併症の年次別発生頻度は、外来100人当たり43.9人(1997年)から72.8人(2000年)に増加し、その後は38.9人(2006年)まで減少していた。HAART導入例の割合は58.3%(1997年)から59.9%(2001年)へと増加していたが、その後は47.6%(2006年)まで減少していた疾患別では、ニューモシスチス肺炎(PCP)、口腔カンジダなどの真菌感染症は、2001年をピーク以降は減少していた。悪性リンパ腫、カポジ肉腫、子宮頸癌などの悪性腫瘍は、1.7人(1997年)から2.4人(2005年)と増加傾向にあったが、2006年は1.4人に減少していた。また、PCPやカンジダ症では2002年以降、HAART未導入症例の割合が増加していたが、単純疱疹や悪性腫瘍では未導入例、導入例ともに増加していた。【考察】 単純疱疹や悪性腫瘍などはHAART開始後も多く発症しており、HAART開始後も引き続き日和見疾患の発症に関して注意が必要と考えられる。【結論】 HIVにみられる日和見感染症の動向を調査し、そのHAART時代の特徴を明らかにした。

OS02-10 自然気胸合併AIDS患者の切除肺で発見されたPolymorphous Lymphoproliferative Disordersの一例

守屋敦子¹、石川理恵¹、新井愛子¹、森本耕三¹、神宮浩之¹、安藤常浩²、
生島壮一郎¹、折津 愈¹、白石淳一³、武村民子³

(¹日本赤十字社医療センター呼吸器内科、²日本赤十字社医療センター感染症科、³日本赤十字社医療センター病理部)

【背景】 AIDS関連の悪性疾患として悪性リンパ腫は頻度が高く、死亡原因としても重要な合併症である。HIV関連リンパ腫は日本では多くがdiffuse large B cell lymphoma(DLBCL)であるが、ごくまれにオリゴクローナルまたはポリクローナルな異型B細胞の増殖であるPolymorphous Lymphoproliferative Disorders(Polymorphous LPD)も認められる。【症例】 31歳男性 【現病歴】 2003年から帯状疱疹を繰り返し2004年7月近医でHIV抗体陽性、CD4 137/ μ lでAIDSの診断を受けたが放置していた。2007年4月左気胸を発症し当院入院。【検査所見】 入院時CD4 90/ μ l、HIV-RNA定量 1.2 \times 10⁵ copy/ml、sIL-2R 1790U/ml、EBVは既感染であった。画像所見は両側肺尖にブラ、腹部と左鼠径に1cm前後のリンパ節腫大を複数認め、頭部MRIは異常無かった。【経過】 気胸の治療として胸腔鏡下左肺部分縫縮術を施行した。切除肺の病理組織学的検索において、肺間質の一部にリンパ球の小集簇を少数散見した。その中にCD30陽性の大型異型B細胞が混在しており、Polymorphous LPDと診断した。【考察】 Polymorphous LPDはWHO分類では悪性リンパ腫の一種に分類され、小型リンパ球、形質細胞、CD30陽性大型異型B細胞が混在する病変であり、DLBCLと連続したその初期病変ともされている。HIV関連リンパ腫、移植後リンパ増殖症でまれにみられ、細胞免疫低下、EBV感染の関与が推測されている。本症はCTではとらえられない早期のPolymorphous LPD病変であることが推定される。よってAIDS患者では画像に現れない時点でも悪性リンパ腫の存在の可能性が示唆された。

OS02-11 ST合剤により全身の疼痛を訴えたニューモシスチス肺炎の1症例

井門敬子¹、阿部圭見²、高田清式³、安川正貴²
(¹愛媛大学医学部附属病院薬剤部、²愛媛大学医学部附属病院第一内科、³愛媛大学医学部総合臨床研修センター)

【はじめに】ニューモシスチス肺炎（PCP）治療目的で使用したST合剤で激しい全身の疼痛を発現した症例を経験したので報告する。

【症例】30歳代男性、居住地の大病院でPCP、HIV感染症と診断され入院、CD₄ 59/ μ L、HIV-RNA 8.7 \times 10⁴copy/mLであった。ST合剤12錠/日で治療開始されたが、嘔気・嘔吐、腎機能障害、低ナトリウム血症、高カリウム血症のため、8錠/日に減量、9日間で中止となった。その後、ペンタミジン200mg/日で点滴開始となったが、腎機能障害のため、8日目に中止、吸入も嘔気強く実施不可能であり、PCP治療薬の投与が中止された。転居に伴い、愛媛大学医学部附属病院に転院となり、ペンタミジン中止4日後に、ST合剤4錠/日で治療を再開した。服用4時間後、腰痛・全身の関節痛が出現し、ロキソプロフェン内服で軽快した。2回目のST合剤服用後、背部痛出現し、ジクロフェナク坐剤でも改善なく、ペンタゾシン注で自制内となり、ST合剤中止3日で消失した。ST合剤服用後の採血でAST 794 IU/L、ALT 796 IU/L、ALP 432 IU/L、 γ GTP 101 IU/L、LDH 1142 IU/Lと上昇していたが、その後、急性肝炎のパターンで改善した。CPKは101IU/Lと正常範囲であった。

【考察】AST、ALT、ALP、LDH等の上昇は、前医での投与で発現していた肝機能障害が再燃したものと思われる。また、CPKの上昇がなかったことより、今回の疼痛は筋肉の炎症に由来するものではないと考える。ST合剤の添付文書には、副作用に頻度不明で関節痛・筋肉痛の記載があるが、本邦での同症状の報告はまだない。当院では成人スチル病の患者においても同様の副作用を経験しており、サルファ剤による末梢神経炎も報告されていることより、ST合剤使用時には注意すべき副作用であると考えられる。

OS02-12 HIV感染症例に大腸穿孔を来した劇症型アメーバ性大腸炎の2例

金古 康¹、山名哲郎¹、柳 富子²、岡田大介¹、岡本欣也¹、高橋知子¹、古川聡美¹、小原邦彦¹、松本敦夫¹、西尾梨沙¹、佐原力三郎¹
(¹社会保険中央総合病院大腸肛門病センター、²社会保険中総合病院内科)

劇症型アメーバ大腸炎は死亡率が高く予後不良とされている。HIV感染症例に大腸穿孔を来し救命しえた劇症型アメーバ大腸炎の2例を報告する。

症例1. 26歳男性。下痢、血便、腹痛、発熱にて近医受診。大腸内視鏡にて潰瘍性大腸炎と診断され治療を受けるが症状改善せず、精査目的にて当院転院。大腸内視鏡再検し盲腸および直腸に辺縁不整な潰瘍を認め生検。アメーバ虫体みられメトロニダゾール開始。転院2日目に大量下血し緊急手術施行。盲腸は腫瘍状となり腹壁に癒着および穿通していたため回盲部切除術を施行。病理標本にて多数のアメーバ虫体認められ劇症型アメーバ大腸炎による大腸穿孔と診断した。術後HIV陽性が判明。CD4 22/ μ L、HIV-1-RNA 4.4 \times 10⁵ copies/mlでHAART開始し以後経過良好である。

症例2. 52歳男性。発熱、肛門痛にて近医受診。肛門周囲膿瘍の診断で精査目的に当科紹介入院。肛門周囲に自壊した膿瘍をみとめ、腹部所見では右下腹部に圧痛を認めた。腹部CTでは、盲腸から上行結腸にかけて全周性の壁肥厚を認めたが、直腸および肛門周囲には明らかな膿瘍腔を認めなかった。入院後にてHIV陽性が判明しCD4 720/ μ L、HIV-1-RNA 7.9 \times 10⁴ copies/mlであった。禁食にて保存的に経過観察したが38~39 $^{\circ}$ Cの発熱続き、入院第7病日に右下腹部痛増強し、腹膜刺激症状が認められたため穿孔性腹膜炎の診断で緊急手術。開腹所見は、盲腸から上行結腸にかけて壊死性変化が見られ穿孔と判断。他に横行結腸および直腸に巨大潰瘍認めため、大腸亜全摘術施行。肛門周囲の壊死性変化に対して膿瘍除去した。切除標本では、大多数の潰瘍が大腸全体に認められ、膿の検鏡でアメーバ栄養体、病理標本にてアメーバ虫体を確認しアメーバ大腸炎による大腸穿孔と診断。メトロニダゾール静脈内投与開始。術後ニューモシスチス肺炎を合併したが治療にて改善し退院。

OS02-13 難治性血球貪食症候群を呈したHIV感染症合併慢性活動性EBウイルス感染症の一例

小谷岳春¹、上田幹夫¹、山田三枝子²、青木 眞³

(¹石川県立中央病院血液免疫内科、²石川県立中央病院(エイズ予防財団リサーチレジデント)、³サクラ精機株式会社)

症例は39歳アフリカ人男性。05年7月より高熱が続き、精査を行なったところHIV陽性が判明した。この時点でCD4リンパ球は450個/ μ L、HIVウイルス量は10万コピー/mL以上であった。脾腫、体表リンパ節腫大および血小板減少があったため、HIVに合併した悪性リンパ腫を疑い診断確定のため脾摘を行なった。しかし病理診断は反応性変化のみで、悪性リンパ腫の所見は認めなかった。脾臓摘出後は解熱し、血小板も増加したため経過観察としていた。06年8月より再び発熱が続き、9月に精査目的にて入院となった。入院時、体表リンパ節腫大に加えて、末梢血中のEBウイルス量および抗体価が著明に増加していた。骨髓穿刺を行なったところ貪食像が著明で血球貪食症候群(HPS)と診断した。悪性像はなくウイルス性と考えられた。この時点でのHIV関連データはCD4リンパ球550個/ μ L、HIVウイルス量10万コピー/mL以上であった。HHV-8等は陰性であった。HPSを合併した慢性EBウイルス感染症(CAEBV)と診断し、10月よりDexamethasone+Etoposideの治療を開始した。一旦は軽快し、EBVコピー数は減少したがその後再燃した。EBウイルス量も再び増加し、11月より多剤併用療法(CHOP-E、CHASE)を行なった。EBウイルス量は低下するも、HPSは改善乏しく、難知性HPSに関してはHIVが関与している可能性も考えられた。このためHAART(TVD/LPV/r)を12月より開始した。しかし効果は得られず、全身状態は徐々に悪化し、多臓器不全にて死亡した。CAEBVから難治性HPSを発症した経過において、HIV感染症に伴う免疫機能異常が関与した可能性がある。非常に希なケースであり、文献的考察を踏まえて報告する。

OS02-14 慢性骨髄性白血病を合併したAIDSの症例

三上 優、中條恵一郎、柳 富子

(社会保険中央総合病院内科)

【症例】67歳、男性。2003年7月ニューモシスチス肺炎と肺結核でAIDSを発症しHIV感染が判明した。CD4 21/ μ L、HIV-1-RNA $>10 \times 10^4$ copies/mlであった。同年10月よりEFV+3TC+d4TによるHAART療法開始し、CD4 300~400、HIV-1-RNA $<50 \sim 280$ となった。WBC 5000~7000台で経過していたが、07年1月WBC 11310/ μ L、Hb 13.9g/dl、Plts 43.6 $\times 10^4$ / μ L、CRP 0.1 mg/dlとWBC、Pltsの増加傾向を認めた。5月WBC 26400 (myelo 13, meta 7.5, band 1.5, seg 53, baso 5, lym 16.5%), Hb 13.3, Plts 56.9 $\times 10^4$, LDH 613 IU/lのため骨髓穿刺・生検施行。NCC 65.6 $\times 10^4$ / μ L、MgK 266/ μ L、M/E 15.3, blast 0.8%、染色体46,XY, t(9;22)(q34;q11.2) 20/20 フィラデルフィア染色体を認め、FISHでBCR-ABLの融合シグナルを98%認めた。骨髓生検で骨髄線維症は否定された。Vit B12 ≥ 1500 pg/mlに増加し、NAP score 95 (cont 263), NAP rate 47% (cont 88%)に低下した。以上より慢性骨髄性白血病(CML)の慢性期と診断された。治療は6月よりメシル酸イマチニブを300mg/日で開始し、1ヵ月後400mg/日に増量した。7月WBC 6380 (neutro 55.2, baso 3, lym 35.7%), Hb 11.8, Plts 30.2 $\times 10^4$ となり血液学的完全寛解となった。【考察】HIV感染者に合併したCMLの症例はきわめて稀で、これまで国外で6例報告されている。このうちメシル酸イマチニブで治療された症例は1例で、自験例が2例目である。メシル酸イマチニブとHAART療法の併用による早期の相互作用はみられず、1ヵ月程で血液学的完全寛解に到達した。今後は細胞・分子遺伝学的寛解が得られるかfollow upしていく予定である。

OS02-15 バルガンシクロビルによる薬剤性SIADHを合併したAIDSの1例

松本剛史¹、海野 啓¹、榎屋正浩²、和田英夫³、片山直之¹
(¹三重大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学、²三重大学 医学部 附属病院 輸血部、³三重大学大学院 医学系研究科 臨床検査医学)

【症例】63歳男性。発熱を主訴に近医受診し、胸部CTにて全肺野に網状影を認め間質性肺炎と診断された。入院後メチルプレドニゾロンパルス療法 (1 g/日 × 3日) が行われたが、HIV抗体陽性と判明し当科に紹介入院。入院時体温39.9℃。SpO₂93%。HIV-RNA定量>10⁵ copies/mL、白血球数 6120/μL、CD4陽性T細胞数 24 /μL、CRP 3.26 mg/dL、血清Na 131 mEq/L、喀痰ニューモシスチスDNA陽性、血中CMV抗原陽性、β-Dグルカン>300 pg/mL。AIDSに伴うニューモシスチス肺炎と診断し、第1病日よりプレドニゾロン40 mg/日、第2病日よりST合剤12錠/日の内服投与を開始した。CRP、β-Dグルカンは低下し画像上網状影の改善を認めたため、プレドニゾロンは3日ごとに漸減し中止した。CMV感染に対し第13病日からバルガンシクロビルの内服を開始した。その直後よりせん妄、低Na血症が出現し、第18病日血清Naは101 mEq/Lまで低下した。薬剤性SIADH、副腎不全などを考えバルガンシクロビルの内服を中止し、ST合剤を2錠/日 × 3日/週に減量。点滴によるNa補充とヒドロコルチゾン20 mg/日内服にて軽快した。血中CMV抗原は陽性続くものの網膜病変は認めず、胸部CTや血清学的検査から肺炎は軽快したと判断し、第54病日よりEFV/ABV/3TCにてHAARTを開始した。

【考察】低Na血症の原因として、SIADH、急性副腎不全、急性尿細管障害などを疑ったが、血清ADH高値 (8.5 pg/mL)、尿中Na排泄増加、コルチゾル、レニン・アンギオテンシン、アルドステロン正常範囲の結果よりSIADHと診断した。バルガンシクロビル内服開始後急速に進行し、中止により軽快したことよりバルガンシクロビルによる薬剤性SIADHと考えられた。

OS02-16 HIV/AIDS患者に対するST合剤の副作用発現に関する、臨床的および基礎的解析

前田卓哉¹、藤井 毅²、宮崎菜穂子⁴、鯉淵智彦²、遠藤宗臣³、小田原 隆³、岩本愛吉^{1,2,3}
(¹東京大学医科学研究所感染症国際研究センター、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感染免疫内科、⁴東京大学医科学研究所附属病院薬剤部)

後天性免疫不全症候群(AIDS)指標疾患であるトキソプラズマ脳症およびニューモシスチス肺炎の治療や発症予防に使用されるSulfamethoxazole/Trimethoprim(ST)合剤は、特にHIV感染症患者に使用した場合の副作用発現頻度が際立って高いが、その原因については明らかではない。今回の発表では、当院においてST合剤が投与されたHIV感染症患者について、特に発現頻度が高い発熱、皮疹および肝障害の発症因子に関する臨床的解析を行った。

一方、ST合剤の肝代謝酵素の一つであるN-アセチルトランスフェラーゼ-2(NAT-2)をコードする遺伝子領域には、いくつかのSNPsの存在が知られており、その組み合わせから酵素活性の低いフェノタイプが存在していることが報告されている。本研究では、ST合剤が投与された患者のSNPsを解析し、各々のNAT-2のフェノタイプを推定し、副作用発現との関連について検討を加えた。本研究の最終目標は、ST合剤の投与開始前に副作用発現を予測し、各々の患者にあった治療薬剤の選択を行う「テーラーメイド医療」の実践を目指している。

OS03-17 服薬援助のための基礎的調査－抗HIV薬の組合せ調査（2007年）－

日笠 聡¹、栗原 健¹、小島賢一²、堀 成美³、金子 恵²、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、(3)HIV/AIDS看護学会)

【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2007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1971例の有効回答があった。多い組合せは1.[TDF+FTC+EFV] 11.7% (昨年6.5%) 2.[TDF+FTC+ATV+RTV] 10.5% (昨年5.1%) 3.[TDF+3TC+ATV+RTV] 7.6% (昨年10.4%) 4.[AZT+3TC+LPV] 7.5% (昨年7.3%) 5.[AZT+3TC+EFV] 6.9% (昨年10.2%)、であった。昨年と比較しAZT、ddI、3TCを含む組み合わせが減少しTDF、FTC、RTV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 64.8% (昨年74.0%) 2.TDF 50.7% (昨年47.4%) 3.EFV 33.5% (昨年35.7%) 4.RTV 30.6% (昨年27.5%) 5.AZT 26.0% (昨年31.4%)であった。抗HIV薬の組合せは167通り (昨年193通り) であった。2006年から2007年の間に新規に治療を開始した258症例において多い組み合わせは、1.TDF+FTC+ATV+RTV 24.8% 2. TDF+FTC+EFV 18.6% 3. ABC+3TC+LPV 10.5% 4. TDF+FTC+LPV 9.3% 5. ABC+3TC+ATV+RTV 8.5%であった。【考察】 2007年の調査では、3TC、AZTの減少とTDF、FTC、RTVの増加が目立つ。処方の組み合わせで、10%以上を占める組み合わせは2種しかなく、半分以上の組み合わせは5%以下の症例にしか投与されていない。増加している薬剤はLPV/r以外すべて1日1回投与が可能な薬剤で、服薬回数の減少がより鮮明となっている。

OS03-18 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（2007年）－

小島賢一¹、金子 恵¹、栗原 健³、日笠 聡³、堀 成美²、山元泰之¹
 (1)東京HIV診療ネットワーク、(2)駒込病院感染症科、(3)関西臨床カンファレンス)

【目的】 効果的な服薬援助を行うために、ここ一年間での抗HIV薬の薬剤変更状況を調査する。【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】 2007年7月中間集計の段階で最近一年間に13% (250/1971例以下 () 内は実数)の服薬者に変更が行われた[06年21%,05年28%,04年22%,03年23%]。薬剤種数は今年も減少(+46,-95)し、全薬剤変更例は20%(49/250)[06年17%,05年9%,04年16%,03年21%]。除かれた薬剤で多いのは3TC 32%(82),TDF 20%(49),d4T 15%(37),EFV 14%(36)で、加わった薬剤はTrv 34%(84),RTV 20%(50),ATV 19%(47),Epc 18%(46)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 3TC+EFV+TDF(16),Com+EFV(15),EFV+Trv(15),EFV+FTC+TDF(13),3TC+d4T+EFV(12)B EFV+Trv(40),ATV+RTV+Trv(27),ATV+Epc+RTV(21),LPV+Trv(15),EFV or ATV+Epc(9)【考察】 忍容性改善が寄与しているためか、2割以上あった変更率が激減。またRTVプースト浸透の一方で合剤の使用も伸びており、全体として薬剤種も減少する例が多い。全薬剤変更比率は上昇気味。加除薬剤に関しては上位3~4は昨年と変わらず、組合せでも変更前後上位5のうち3の組合せと昨年と同じになっている。薬剤変更に関してはその機会が減り、組合せも淘汰されてきている。しかし忍容性改善で行なわれる変更が一段落した後は、困難な治療に向けて薬剤変更が中心になると思われる。

OS03-19 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 (第4報)

栗原 健¹、吉野宗宏¹、佐野俊彦²、小島賢一³、日笠 聡⁴、杉浦 互⁵、
白阪琢磨⁶

(¹国立病院機構大阪医療センター薬剤科、²東京都立駒込病院薬剤科、³荻窪
病院血液科、⁴兵庫医科大学血液内科、⁵国立感染症研究所 エイズ研究セン
ター第二研究グループ、⁶国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科)

【目的】 より充実した抗HIV療法への支援を行うため、拠点病院における抗HIV薬の組み合わせと、薬剤の採用状況等について調査を行った。【方法】 2007年5月1日～5月31日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、院外処方箋の発行状況、薬剤の廃棄状況、薬剤耐性を持つ患者状況等について、拠点病院369施設にアンケート用紙を郵送し調査を行った。【結果】 2007年7月15日までに返送された206施設の回答 (回答率:55.8%) の中間集計を行った。総症例数2596例で238通りの組み合わせがあり、多い組み合わせは順にTVD,EFV:246例、TVD,ATV,RTV:209例、TDF,3TC,ATV,RTV:161例、TDF,3TC,EFV:158例、AZT,3TC,EFV:136例で全体の約1/4を占めていた。用法用量から1日1回と推測される組み合わせを服用していた症例は1254例 (48.3%) であった。薬剤耐性について調査したところ、3ヶ月以上継続的に抗HIV薬を投与されている症例の中でウイルス量が感度以下に入っていない症例は236例。内、耐性検査を実施した症例は163例。耐性と判定された症例は83例であった。平成18年度に抗HIV薬を廃棄した施設は75施設 (36.4%)。総額は薬価ベースで約450万円。AZT,3TC,NFVの順に廃棄金額は多かった。施設別では最高約44万円相当分が廃棄されていた。【考察】 抗HIV薬の組み合わせは昨年と比べ、合剤の使用頻度が高くなった。1日1回薬と考える組み合わせの頻度は38.2%から48.3%に増加したことから、1日1回処方初回治療のみならず、継続治療群で処方変更が行われたものと推察された。約3分の1の施設で発生していた抗HIV薬の廃棄は、施設による廃棄額の差はあるものの、病院経営に及ぼす影響は否定できない。

OS03-20 地域拠点病院における抗HIV薬の使用状況 -院内採用薬の選択について-

椎木創一、遠藤和郎、呉屋多恵子、友利容子、向井三穂子、松田奈月
(沖縄県立中部病院)

【背景】 当院は救命救急センターを擁する550病床数の地域基幹研修病院であり、また沖縄県のエイズ治療拠点病院の一つである。1999年より担当医師一人が外来診療チームを編成してHIV診療を行ってきた。【目的】 抗HIV薬の使用状況を把握し、患者数の少ない地域拠点病院の立場から、HIV診療における薬剤選択の点を述べる。【方法】 診療録をもとに患者背景、検査値および抗HIV薬の使用状況をまとめた。【結果】 当院に受診したHIV感染症の患者数は19名であり、現在17名が通院中である (2007年8月1日時点)。他施設からの紹介が12名、当院で診断されたのが7名。初診時にAIDSを発症していたのは4名であった。HAARTは14名に行っており、うち12名は当院にて開始している。現在治療中の通院患者12名のうち、その半数が1日1回内服である。最も使用が多いBase drug, Key drugはそれぞれTDF+3TCとEFVであった。Base drugとして4剤 (TDF, 3TC, AZT, d4T)、Key drugとして4剤 (LPVr, EFV, ATV+RTV) の組み合わせでほとんどが対応されている。それでも「ただ一人しか使用していない薬剤」が常に存在している。【考察】 患者数がそれほど多くない地域拠点病院でHIV診療を行う際、多くの抗HIV薬からどれを院内採用薬として選択するか悩むところである。当院では選択の「スタンダード」を設定してバリエーションが増えすぎないように注意している。その結果、薬局在庫はある程度制限されている。また、患者数は少ないものの治療効果やアドヒアランスが問題になるケースは少ない。患者と十分に話し合い、ニーズを理解することがアドヒアランスの維持に繋がっていると考えられる。新たな薬剤を採用する際、医療者が初めて使用する薬剤の副作用や在庫管理の不安をどのように解消していくかが、今後の課題である。

OS03-21 当院の患者背景とHAART療法の変遷

陣田さつき¹、森 尚義¹、藤原篤司²、内藤雅大²、谷口晴記³
 (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呼吸器科、
³三重県立総合医療センター産婦人科)

【目的】 当院では2004年以降HIV/AIDS患者が急増し、患者背景、紹介経緯、HAART療法が大きく変動した。今回、この変動について調査したので報告する。

【対象】 2003年以前から定期受診している患者8名と2004年以降の新患16名（中断、死亡患者は含まない）

【結果】 (患者背景)2003年以前は地域性や妊婦が多いことから女性患者が75%占め、感染経路は異性間か不明かのどちらかであり、同性間は0%であった。それに対し、2004年以降の新患は男性患者が約70%、そのうち同性間が18%を占めた。(紹介経緯)他院からの紹介が全体を占めていたが、今年初めて保健所からの紹介が2件あった。(HAART療法)2007年7月末日現在、当院でHAART療法を行っている患者は19名。2003年以前にHAARTを開始した患者のうちAZT/3TC+NFVの組み合わせが4名と最多であり、用法は1日2回投与と3回投与が半数ずつ、1日に服用する錠数は平均9錠であった。それに対し、2004年以降ではFTC/TDF+ATV+RTVが4名と最多であり、用法は1日1回投与(以下QD)の患者が8名、1日2回投与が3名、1日に服用する錠数は平均5.8錠と減少した。

【考察】 ここ数年、当院では男性患者が急増し、全国的な傾向と一致する様になった。この背景には無料検査の積極的な実施やメディアの宣伝といった活動により多くの人がHIV/AIDSに関心を持つようになった事が一つの要因と考える。また、2004年以降にHAARTを導入した患者は負担の少ないQD処方が大半であった。しかし、副作用の出現や服薬の継続はQD以外の患者と変わりはなく、飲み忘れによる治療失敗の確率が高くなることもあり、QD処方により一層の服薬支援が必要であると考える。

OS03-22 血液製剤によるHIV感染者の調査成績 第2報 抗HIV薬の変更と服用状況、副作用の関連性

川戸美由紀¹、橋本修二¹、岡 慎一²、吉崎和幸³、木村 哲⁴、福武勝幸⁵、日笠 聡⁶、白阪琢磨⁷

(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 エイズ治療研究開発センター、³大阪大学 保健センター、⁴東京通信病院、⁵東京医科大学 臨床検査医学、⁶兵庫医科大学 血液内科、⁷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】 血液製剤によるHIV感染者における抗HIV薬の変更状況と服用状況、副作用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、1997年第3四半期から2006年第1四半期までの四半期ごとの35時点について、前の時点と比較して抗HIV薬の変更状況を集計した。また、抗HIV薬の変更状況別に（変更の）前の時点、その時点、後の時点の全部服用の者および副作用ありの者の割合を算定した。

【結果と考察】 以下、前の時点がNRTI2剤+PII・2剤の者について示す。その時点においてNRTI2剤+PII・2剤で変更薬剤なしは6,124人・時点、NRTI2剤+PII・2剤で変更薬剤ありは497人・時点、NRTI2剤+NNRTIへの変更は90人・時点、投与中止は98人・時点であった。変更薬剤なしの者における全部服用の割合は約88%であった。変更薬剤あり、またはNRTI2剤+NNRTIへ変更した者の前の時点の全部服用の割合は、変更薬剤なしよりも低かった。また、変更後は前の時点より高くなったが統計学的に有意ではなかった。変更薬剤なしの者における副作用ありの割合は約35%であった。変更薬剤あり、またはNRTI2剤+NNRTIへ変更した者においては、前の時点の副作用ありの割合は変更薬剤なしよりも高かった。また、変更後は前の時点と同程度あるいは低くなっていたが有意ではなかった。以上より、薬剤の変更と服用状況、副作用の改善が関連している可能性が示唆された。

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。

OS03-23 国立大阪医療センターにおけるキードラッグの推移と長期処方症例の検討

白阪琢磨¹、上平朝子¹、織田幸子²、下司有加²、龍 香織²、治川知子²、谷口智宏¹、矢嶋敬史郎¹、笹川 淳¹、富成伸次郎¹、渡邊 大¹、矢倉裕輝³、永井聡子³、牧江俊雄¹、山本善彦¹、吉野宗宏³、栗原 健³
(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・免疫感染症科、²同 看護部、³同 薬剤科)

【目的】 HAARTによってHIV感染症の予後は目覚ましく改善した。新薬が次々と承認され、治療のガイドラインでも初回療法の開始時期や組み合わせの推奨などが改訂を重ね、キードラッグ（非核酸系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬）も毎年のように変化してきた。初回療法での処方薬の選択順位が推移する中で、長期服用例での処方状況については余り知られていない。今回、当院におけるキードラッグの処方推移を調べ、長期処方例でのキードラッグの内容と変更の有無に焦点をあて検討する。【方法】当院に通院するHIV陽性者の中で平成16年～平成18年に新規処方された抗HIV薬のキードラッグの処方状況を調べ、平成12年4月以降の処方例から上位キードラッグの3年以上処方例について診療録から調査した。なお、ブーストとして処方されたと考えられるリトナビルは今回の調査から除いた。【結果】平成16年、17年、18年の新規処方数は78名、72名、95名であった。キードラッグは平成16年がEFV30例、LPV/r30例、ATV14例、NFV4例、平成17年がLPV/r28例、ATV26例、EFV4例、FPV2例、その他2例、平成18年がATV41例、LPV/r26例、EFV22例、FPV5例、NFV1例であった。平成12年4月から平成19年5月までにEFV、LPV/r、ATVのいずれかの処方が565例あった。最初の処方EFV245例、LPV/r177例、ATV140例であった。5年以上の処方87例中、最初処方がEFVは75例、LPV/r10例、ATV2例であった。直近の処方はEFV54例、ATV17例、LPV/r12例、その他 4例で、「変更無し」が54例（EFV48例、LPV/r6例）であった。3年以上5年未満で平成19年3月以降に処方された症例は70例あり、最初がEFV34例、LPV/r31例、ATV4例で、「変更無し」が40例（EFV18例、LPV/r19例、ATV3例）であった。【結論】平成16年～18年の3年間でもキードラッグの順位に変化が見られた。上位3剤を含む処方例の3年以上例で「変更あり」が4割を占めた。

OS03-24 抗HIV療法を要した急性HIV感染症の一例

奥村俊子¹、関谷晃一²、西村凡子³
(¹済生会川口総合病院 泌尿器科、²済生会川口総合病院 検査科、³済生会川口総合病院 消化器内科(現)東京都立豊島病院 消化器内科)

第4世代のスクリーニング検査でHIV陽性となり、確認試験で急性HIV感染症であることが判明した症例を報告する。
症例は23歳男性、日本人。2006年5月下旬から出現した皮疹、発熱、下痢、リンパ節腫脹を主訴に6月5日来院。抗生剤投与にて解熱せず、4月初旬から5月中旬にかけて海外渡航歴があることなどから、HIV抗体検査施行。院内スクリーニング検査で、アキシムHIV Ag/Ab コンボアッセイ・ダイナバック陽性 (3.18)、ダイナスクリーン・HIV陰性。確認試験を行ったところ、WB法陰性であったが、PCR法 2.0×10^5 であったため、急性HIV感染症と診断された。2週間経過しても解熱しない為、6月16日抗HIV療法（AZT,EFV,3TC）開始し、直ちに解熱した。
急性HIV感染症に対する治療については、いまだ確立した見解はないが、高熱の持続のため、この症例ではICの上、治療を開始した。抗HIV療法は約1年間で中止し、現在経過観察中であり、その経過についても報告する。拠点病院以外でも、確認試験にはPCR法を併用する必要があると考えられた。

OS04-25 抗HIV療法naive患者124例におけるAtazanavirの治療成績

神村麻穂子、後藤耕司、柳沢邦雄、仲村秀太、渡辺珠代、本田元人、塚田訓久、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一
(国立国際医療センター)

【目的・方法】 本学会20回演題番号O-011において、Atazanavirを含む治療について、2年以上の経過を追えたnaive症例23例で、OT:100%、ITT:87%の結果を報告した。今回はnaive症例124例を検討し、患者背景・ウイルス学的効果・有害事象などを、診療録を用いてretrospectiveに解析した。

【結果】 naive例は、Atazanavirを含む治療例371例中124例であった。患者背景は、年齢36歳(中央値)、AIDS発症10例、併用NRTIは、エブジコム52例、3TC/Abacavir 33例、ツルバダ19例であった。24週観察可能症例は94例で、開始時のウイルス量(中央値)は、38,500 copies/mL、CD4(中央値)203/ μ Lであった。24週時のHIV-RNA 50 copies/mL未満は、OT 92%、ITT 88%であった。中断例は12例で、30日(中央値)で起きていた。皮疹3例、だるさ2例、肝障害・肺炎・しびれ・抑うつ状態・ウイルス低下不良が1例ずつ、経過観察不能2例であった。発表時は2年以上継続例と合わせて考察する。

【結論】 Atazanavirを含む抗HIV療法は、naive症例において、早期の治療効果は高く、継続が可能であった。中断理由は、様々であるが、早期出現例が多かった。また、併用薬と合わせ、1日1回内服の組み合わせは、71例(57%)であり、今後アドヒアランスを重視し、かつ強力な抗HIV療法として、Atazanavirを含む組み合わせが選択されると予想された。

OS04-26 HIVプロテアーゼ阻害剤アタザナビル長期投与における臨床効果に関する検討

遠藤宗臣¹、坂本勇一¹、前田卓哉¹、鯉淵智彦²、宮崎菜穂子³、藤井 毅²、小田原 隆¹、岩本愛吉^{1,2}
(¹東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科、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附属病院薬剤部)

【背景】 アタザナビル(ATV)は、他の抗HIV薬との組み合わせで1日1回の投与が可能であり、既存のHIVプロテアーゼ阻害剤(PI)と比べて脂質代謝に与える影響が少ないことや、主要な耐性変異が他のPIと交差耐性を起こしにくいことなどを特徴とする、HIV感染症治療において非常に有用な薬剤である。一方、ATVに特異的な副作用として総ビリルビン(T.Bil)値の上昇があり、黄疸がみられて美容上の観点より薬剤の変更が必要となる場合もある。重大な副作用としては、重度の肝機能障害・肝炎や高血糖、出血傾向などの報告がみられている。【対象と方法】 第19回エイズ学会で報告した当院でのATV投与中のHIV患者33名を長期追跡し、血液・生化学的検査データ、副作用の有無、ウイルス学的有効性について検討した。【結果】 追跡期間は32週から172週で、33名中28名(84.8%)が継続中である。5例の変更理由は、黄疸、精神障害増悪の懸念、H2ブロッカー使用などであった。経過中のT.Bil値のピークが3.0 mg/dl以上が15例、5.0 mg/dl以上が3例にみられたが、経過とともに低下し1.0~3.0 mg/dl台で推移している。ATVとの関連が疑われるトランスアミラーゼの上昇が9例にみられたが、いずれもGPTで100 IU/L前後であり、投薬を継続して経過観察中である。慢性B型肝炎1例、慢性C型肝炎2例、アルコール性肝障害1例の肝機能障害に対する明らかな影響はみられていない。また、5例においては他のPIからの変更後に脂質代謝異常の改善がみられ維持されていた。初回治療からATVが投与された症例、他のPIからの変更例、全例ほぼ良好なウイルス学的効果が持続している。【考察】 ATVは、長期使用においても比較的 safely に使用でき、良好な抗ウイルス作用を有する、HIV感染症治療において非常に有用な薬剤であると考えられた。

OS04-27 当院での初回療法で使用された抗HIV薬の変遷とFPV投与者の経過について

矢崎博久、後藤耕司、仲村秀太、柳沢邦雄、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、田沼順子、塚田訓久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、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)

【背景】抗HIV療法として多剤併用が標準療法となつてからおよそ10年が経過した。ここでは当院の初回治療において選択された抗HIV薬の変遷を昨年に引き続き報告する。また、近年推奨薬剤としてあげられているFPV投与者の背景も解析する。【対象と方法】当センターが開設された1997年4月から2007年6月までに初めて抗HIV薬の投与を受けたHIV患者807名から1日1回投与（以下QD）スタディ参加の23名を除外した784名を対象とし、一年単位で分類した。【結果】頻度の高い組み合わせであったd4T+3TC+LPV/rは05年度34%,06年度19%,07年度0%（以下同様）と激減している。一方ABC+3TC+LPV/rは11,20,20%, ABC+3TC+ATV+RTVは17,22,38%と増加している。薬剤別では3TCが92,76,71%と高頻度であり、d4Tが40,20,0%と減少し、FTCが3,24,29%, TDFが7,25,29%, ABCが42,48,71%と増えている。LPV/rは56,52,25%, ATVは26,33,48%, EFVは7,4,4%であった。FPVは2,5,23%と選択機会が増えており、このFPV投与者19名のうち有害事象等による変更が2名いた。24週以上投与された5名は全例HIV-RNA量<50コピー/mlを達成していた。【まとめ】QD処方頻度増加はアドヒアランス維持が期待され、今後も主流となると予想される。QDの内訳として当院ではABC+3TCが高頻度であるが、FTC+TDFも増加傾向にある。EFVは精神神経系の副作用から敬遠傾向にある。d4Tは従来AIDS発症者に高頻度に投与されていたが近年はABC+3TCがLPV/rとの組み合わせにより主流となっている。FPVは有害事象も少なく、治療効果も期待できる。詳細は本学会でご報告する。

OS04-28 名古屋医療センターにおけるFPVの使用経験【第2報】

奥村直哉^{1,3}、平野 淳¹、久高祐一¹、寺畑奈美¹、高橋昌明、横幕能行²、間宮均人²、安岡 彰⁴、金田次弘³、濱口元洋³
(¹国立病院機構名古屋医療センター薬剤科、²名古屋医療センター 感染症科、³名古屋医療センター 臨床研究センター、⁴長崎大学医学部歯学部附属病院感染制御教育センター)

【背景】近年のHAARTにおける薬剤選択では、QD処方の組み合わせを選択する機会が増加している。本邦においてEFVは、QD処方が可能であり治療効果も高いことから、キードラッグの中で最も選択機会が多い薬剤である。その反面、中枢神経毒性を有するため、治療脱落症例や、投与を躊躇せざるを得ない症例もある。一方、近年発売されたFPVはPIの中でも服薬錠数や服薬回数が少なく、比較的安全性も高いことから、当院において処方機会が増えてきている。そこで今回未治療患者に対して、EFVあるいはFPVを選択された症例について報告する。【方法】2005年1月から2006年8月までに、当院でEFVまたはFPVを含む組み合わせを開始した未治療患者（EFV群39名、FPV群24名）を対象に検討した。【結果】両群の治療開始時におけるHIV-RNA量・CD4数は、EFV群で 9.3×10^5 copies/mL、 $104 / \mu\text{L}$ 、FPV群で 6.7×10^5 copies/mL、 $123 / \mu\text{L}$ であった。24週、48週後にHIV-RNA量が感度未満になった症例はEFV群で31/31、30/30、FPV群で20/23、21/22であった。服薬継続率はEFV群で71.8%、FPV群で91.7%であった。服薬継続が困難であった要因として、EFV群ではうつ傾向といった中枢神経症状が7名と最も多く、ウイルス学的失敗は2名であった。FPV群では、肝機能障害が1名、ウイルス学的失敗は1名であった。【考察】今回の結果より両群間の抗ウイルス効果に大きな差は見られなかった。またFPV群はEFV群より高い服薬継続率を維持することでできた。FPVは食事の影響を受けず、QD処方が可能であることからPIの中で最もEFVにプロファイルに近い薬剤といえる。さらに大規模比較試験においてLPV/rに匹敵する治療効果が得られることも証明されており、効果面および安全性においてFPVは初回治療の選択薬剤として十分な位置づけになると考えられた。しかし、FPVはDRVと耐性プロファイルが類似するとの報告もあるため、今後は耐性発現についても検討していきたい。

OS04-29 当院におけるアバカビル使用症例の検討

西島 健、高山義浩、小林智子、小澤幸子、岡田邦彦
(佐久総合病院総合診療科)

【諸言】当院ではHAART導入時の平均年齢は44.6歳と高い。またエイズ進行例が多く、HAART導入時に腎機能低下を認める例も少なくない。このためQD処方可能なバックボーンのうち、TDFの選択に躊躇することが多く、ABCを含むエプジコムが有力な選択肢となっている。

【目的】ABCを含むHAARTレジメンの有効性を評価するため、最近5カ年に当院でABCを開始した15例について、retrospectiveに導入の契機、治療効果、有害事象について検討した。

【結果】内訳は日本人男性13例、タイ人女性2例であり、naive 10例、switch 5例(d4T 4例、TDF 1例)であった。キードラッグの内訳は、ATVr4例、LPVr4例、ATV3例、EFV2例、NFV1例、FPVr1例であった。naiveにおけるHIV-RNAの平均は治療前5.02log copies/mLであったが、治療開始後48週では未達の2例を除き全例検出感度以下となった。またCD4の平均も治療前48/ μ Lであったが、治療開始後48週では未達の2例を除き214/ μ Lとなった。有害事象として皮疹5例、下痢3例、発熱2例、食思不振2例、めまい2例、末梢神経障害1例、嘔気1例、抑うつ1例を認めしたが、抑うつの1例に対しEFVをATVrに変更した以外はHAARTを中止もしくは変更することなく、対症療法で軽快した。2007年7月現在の時点で通院自己中断を1例認める以外は全て通院継続中で、薬剤アドヒアランスも良好である。

【考察】当院のABC導入例では通院自己中断の1例を除き良好な抗ウイルス効果を認めた。また、同剤による過敏症を我々は経験していない。しかし、過敏症の発現について海外の報告で4%、国内では10%という報告もある。QD処方のバックボーンとして有力な選択肢であるABCについて、さらなる症例の蓄積が求められる。

OS04-30 日本人におけるTDF/FTC合剤 (TVD) の使用経験について

白阪琢磨¹、山元泰之²、西田恭治²、天野景裕²、鈴木隆史²、山中 晃²、
福武勝幸²、小田原 隆³、中村哲也³、今村顕史⁴、味澤 篤⁴、根岸昌功⁴
(¹国立病院機構大阪医療センター、²東京医科大学臨床検査医学講座、³東京大学医科学研究所附属病院、⁴東京都立駒込病院)

【目的】フマル酸テノホビル ジソプロキシルとエムトリシタビンの合剤 (ツルバダ、以下TVD) は核酸系逆転写酵素阻害薬の合剤として2005年4月に本邦で承認された薬剤であり、広く使用されている。今回、多施設での日本人におけるTVD使用経験を報告する。【方法】2005年6月より多施設にて開始したTVD成分のエムトリシタビンによる皮膚変色に関する臨床研究において、TVDの有効性及び安全性について併せて検討を行った。【結果】2007年5月末現在で144例が観察中であり、初回治療例が69例、治療経験例が75例であった。初回治療例及び治療経験例ともに、主なキードラッグはATV/r、EFVであった。初回治療例における開始時CD4数は、中央値168/ μ L、HIV-RNA量は中央値55,000 copies/mLであった。一方、治療経験例における開始時CD4数は、中央値419/ μ L、HIV-RNA量は中央値50 copies/mL未満であった。TVD投与期間が中央値489日において、初回治療例及び治療経験例とも良好にウイルス量はコントロールされている。CD4数は、初回治療例及び治療経験例とも増加を認めた。TVDの安全性について、腎機能 (MDRD-GFR) は観察期間中、臨床的に意義のある変動はほとんど認められず、低下例でも軽度で留まっていた。2007年5月末現在で試験中止例は8例であり、そのうち副作用による中止例としては、クレアチニン増加1例、皮疹1例、腹部膨満感1例であった。【結語】日本人のHIV感染症患者144例のTVD使用経験を検討した。日本人におけるTVDの有効性と安全性は既報の海外臨床試験データと同様であることが確認された。学会発表時には長期の結果を示す予定である。

OS04-31 Tenofovir 長期投与における腎機能の評価

吉野宗宏¹、矢倉裕輝¹、栗原 健¹、龍 香織²、治川知子²、織田幸子²、
矢嶋敬史郎³、谷口智宏³、笹川 淳³、富成伸次郎³、渡邊 大³、牧江俊雄³、
山本善彦³、上平朝子³、白阪琢磨³
(¹国立病院機構大阪医療センター 薬剤科、²国立病院機構大阪医療センター
看護部、³国立病院機構大阪医療センター 免疫感染症科)

【目的】 フマル酸テノホビル ジソプロキシル (TDF) は、現在、国内外で広く使用されている核酸系逆転写酵素阻害薬である。海外の臨床試験では、TDF服用例における腎機能低下が報告されている。今回、日本人におけるTDF服用症例の腎機能への影響をレトロスペクティブに検討したので報告する。【方法】 当院で、2006年12月までにTDFを含むHAARTを開始した243症例について、腎機能パラメータの変動を調査し、腎機能低下について検討した。【結果】 解析対象243例中、初回治療例は120例、既治療例は123例であった。TDFの投与期間は636.5日 (中央値: 171~1685日)、腎機能障害による投与中止例は7例で、全例TDF投与中止後に回復した。MDRD式によるクレアチニンクリアランス (CLcr) の治療開始時からの変化 (中央値) について検討した。TDF投与期間中のCLcr について解析したところ、初回治療群は131.3mL/min、既治療群は129.2mL/minから、それぞれ10.9 mL/min、-6 mL/min低下しており、特に投与4週後では有意な低下を認めた ($P < 0.001$)。年齢、CD4数による影響はなかった。【考察】 投与4週後にCLcr の有意な低下を認めたが、海外の報告と同様、臨床的意義のある低下は認められなかった。TDFによる腎機能低下のリスク因子として、年齢、CD4数、腎毒性を持つ薬剤との併用等が報告されている。今回の調査では、年齢、CD4数による影響は認められなかったが、当院中止例にCD4低値例、腎毒性を持つ薬剤との併用例が含まれていた。TDF投与前の腎機能が正常であっても、腎機能低下のリスク因子を考慮した選択が望まれる。

OS04-32 HIV感染者における脂質代謝マーカーと脈波伝播速度

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

【背景】 抗HIV治療が脂質代謝やインスリン抵抗性に影響することが報告され、HIV感染者は動脈硬化リスクが高くなることが予測される。また、近年動脈硬化に関連する新たな脂質代謝マーカーが見出されている。そこで、我々は動脈硬化の評価指標として脈波伝播速度 (PWV) を用い、脂質代謝マーカーとの関連について検討したので、報告する。

【対象・方法】 対象は研究参加に同意の得られたHIV感染者50名 (男性41名・女性9名、平均年齢43.3歳) である。脂質代謝マーカーは総コレステロール (TC)、トリグリセリド (TG)、HDL-コレステロール (HDL-C)、LDL-コレステロール (LDL-C)、レムナントリポ蛋白 (RLP-C)、Small-dense LDLを測定した。PWVは上腕動脈-足首動脈間 (baPWV) について測定した。

【結果】 1) baPWVはTC、RLP-CおよびSmall-dense LDLと有意な正の相関を認め、なかでもSmall-dense LDLが最も良い相関を示していた。2) スタブジン (d4T) を服用中の症例12名では、baPWVが有意に高値であった。また、脂質代謝マーカーはd4Tを服用中の症例でSmall-dense LDLのみに有意差が認められた。3) プロテアーゼ阻害薬を服用している症例36名と服用していない症例14名でbaPWV、脂質代謝マーカーには有意差を認めなかった。

【考察】 HIV感染者の動脈硬化リスクを評価するための脂質代謝マーカーとしては、Small-dense LDLが最も優れていることが示唆された。また、d4Tは、HIV感染者の動脈硬化に関連があり、Small-dense LDLの動態に影響を与えている可能性が推察された。今後もHIV感染者の動脈硬化リスクに関する疫学、発生機序の解明、対策など総合的な検討が必要であると考えられる。

OS04-33 新しい1日1回HAART(ABC/3TC+FPV+RTV)の安全性・有用性に関する連続症例投与の検討

斎田瑞恵、志賀教克、乾 啓洋、内藤俊夫、磯沼 弘、林田康男
(順天堂大学医学部総合診療科)

近年HIV感染症に対するHAART療法は効果の強力さはもとより、服薬の継続を容易にするためQOLに配慮した組み合わせが多用されてきている。QOLに対する配慮は、1日1回(QD)投与、少ない服薬錠数、服薬条件、薬物相互作用、副作用など多岐に渡る。現在、代表的なガイドラインで推奨療法とされている組み合わせの中で上記の条件を満たす組み合わせは少ない。今回我々はガイドラインにおいて、「その他の好ましい組み合わせ」として推奨されているABC/3TC(EPZ)+FPV1400mg+RTV200mgのQD投与を任意の期間内に4例投与し、日本人症例における安全性と有用性について検討したので報告する。対象:2007年4月から8月までに当院でHAART療法の開始基準に達した未治療患者3例とウイルス学的治療失敗以外の理由で薬剤変更を行った1例。方法:上記の症例にEPZ+FPVrをQD投与し、投与開始後4,8,12週後のウイルス量、CD4数の推移、及び血清脂質や有害事象について検討した。患者背景:平均年齢51.4才、性別:男性4例・女性0例、平均VL:8812.5copy/ml、平均CD4:150.6個/mm³、AIDS発症:1/4例。結果:投与開始後4,8,12週時点でVLは断続的に低下し、CD4は平均値の増加が見られた。血清脂質、総コレステロール平均値はいずれも軽度上昇した。有害事象は1例に精神症状が認められたが一過性のもので重篤なものではなかった。また、1例が投与直後にHIV脳症の進行とニューモシスチス肺炎を合併し死亡したが、薬剤との関連性は不明であった。結語:日本人症例に対するEPZ+FPVrによるHAART療法はPIをKey Drugとした食事の影響の無いQD処方として概ね安全かつ有用であった。今後症例を重ね期間を継続し、長期予後についても検討したい。

OS05-34 T-20誘導体の抗HIV効果

嶋根和毅¹、泉 和樹¹、児玉栄一¹、大石真也²、藤井信孝²、松岡雅雄¹
(¹京都大学ウイルス研究所附属エイズ研究施設・感染免疫研究領域、²京都大学大学院薬学研究所・ケモゲノミクス分野)

【目的】膜融合に重要な役割を果たすHIV-1外皮蛋白質であるgp41のN及びC末端由来のペプチドはHIVの細胞融合を阻止する。後者のペプチドであるT-20は既に臨床応用され、その有効性が示されている。しかし、HIVはT-20に対しても耐性を獲得しうることが報告されており、今後新たな融合阻害剤の開発が望まれている。C末端由来のペプチドにグルタミン酸(E)とリジン(K)を導入したC34誘導体では、E、Kの塩橋による α ヘリックス性の上昇による抗HIV活性の増強が認められている。本研究では同様にE、Kを導入したT-20誘導体を合成し、その抗HIV活性の検討を行った。

【方法】E、Kを導入したT-20誘導体(T-20EK)は化学的に合成した。構造的特性はcircular dichroism(CD)、抗HIV活性はMAGI法により検討した。T-20耐性変異はsite directed mutagenesis法を用いてpNL4-3に導入し、トランスフェクションにてウイルスを作製した。

【結果】CDスペクトルからT-20EKはT-20よりも α ヘリックス性が上昇していることが認められた。T-20EKは野生株であるNL4-3に対しT-20と比較して約9倍強い活性を持ち、またT-20耐性であるgp41のN43D変異体に対しても30倍強い活性を示した。T-20EKのN末端を段階的に除去したT-20EK誘導体の解析により、EとKの塩橋によって形成される4つのヘリックスモチーフが抗HIV活性に重要な役割を果たしていた。

【結論】T-20EKはT-20よりも強力な抗HIV活性を示し、T-20耐性株に対しても野生株と同様な効果を示すことから新たな融合阻害剤として有用であると考えられる。

OS05-35 C29水溶性誘導体SC29EKの抗HIV効果

内藤武志¹、泉 和樹¹、児玉栄一¹、大石真也²、藤井信孝²、松岡雅雄¹

(¹京都大学ウイルス研究所 附属エイズ研究施設 感染免疫研究領域、²京都大学大学院 薬学研究科 ケモゲノミクス分野)

【目的】 HIVのenvelopeを構成するgp41は膜融合に関わる分子であり、そのC-heptad repeat (C-HR) 由来のペプチド (T-20、C34) は、gp41の形態変化を阻害し、HIVの細胞内侵入を阻止する。T-20は欧米で臨床使用され、既にT-20耐性HIVの出現が報告されていることから、新たな融合阻害剤の開発が必要とされている。以前我々はC34にグルタミン酸 (E) とリジン (K) を導入した水溶性誘導体SC34EKがT-20耐性HIVに高い活性を示す事を報告した。今回C34をN末端側から5アミノ酸短くしたC29とその水溶性誘導体SC29EKを合成し、抗HIV活性について検討した。

【方法】 C29、SC29EKは化学的に合成し、T-20耐性HIVはsite directed mutagenesis法を用いて変異を導入したpNL4-3をトランスフェクトする事で作製した。抗HIV活性とその血清による影響の評価にはMAGI法を用いた。SC29EKとN-HRとの結合親和性はcircular dichroism (CD) により検討した。

【結果】 C29の野生株NL4-3に対する抗HIV活性はC34と比較して約34倍減弱した。SC29EKはNL4-3や、T-20耐性HIVに対してもSC34EKと同等の抗HIV活性を示した。50 %血清存在下でもSC29EKの抗HIV活性は変化しなかった。CDの結果からEKの導入によりN-HRに対する結合親和性の増強が確認された。

【考察】 SC29EKの高い抗HIV活性の要因は、ヘリックス構造の安定化によるものと推察された。SC29EKはSC34EKよりも5アミノ酸短いが、抗HIV活性は同等であることから有望な融合阻害剤の候補と考えられた。

OS05-36 T-20耐性変異を利用した融合阻害薬の開発

泉 和樹¹、児玉栄一¹、志村和也¹、大石真也²、藤井信孝²、松岡雅雄¹

(¹京都大学ウイルス研究所 附属エイズ研究施設 感染免疫研究領域、²京都大学大学院 薬学研究科 ケモゲノミクス分野)

【目的】 HIV-1 Envタンパクの一つであるgp41は宿主細胞膜との融合に重要な役割を果たす。この融合を競合的に阻害するgp41 C-heptad repeat (C-HR) 由来ペプチドT-20は、欧米で多剤耐性HIV感染者の治療に用いられている。しかし、HIVはT-20に対しても耐性を獲得し新たな治療薬の開発が望まれている。T-20耐性責任変異は主にgp41 N-HR内に導入されるが、高度耐性を示すN-HR N43Dの代償変異と考えられるS138Aが最近C-HR領域に同定された。今回、S138変異のHIV複製能への影響、並びにT-20配列中のS138を他のアミノ酸に置換したT-20_{S138X} (X; any physiological amino acids)ペプチドのT-20耐性ウイルスに対する活性について検討した。

【方法】 HIV複製能はp24量、T-20耐性組み換えHIVの薬剤感受性はMAGI法、N-HRとの結合親和性はcircular dichroismにより検討した。

【結果】 N43Dにより著明な減弱を示すHIV複製能はS138Aの導入により改善した。T-20耐性ウイルスに対してT-20_{S138A}、T-20_{S138L}ペプチドは若干の感受性低下を示すものの感染を効果的に阻害した。さらにN-HRペプチドN-HR_{WT}と、C-HRペプチドC-HR_{WT}、S138を置換したC-HR_{S138X}の親和性を求めると、C-HR_{S138A}、C-HR_{S138L}はC-HR_{WT}よりも強固なN-HR_{WT}との結合能を示し、N43Dを導入したN-HRとの検討においても結合能の上昇が認められた。

【結論】 代償変異であるC-HR S138変異を利用した融合阻害ペプチドは、N-HRとの結合能上昇により強力な抗HIV活性を発揮し、有用な治療薬となりうる事が示唆される。

OS05-37 HIV gp41の蛋白質間相互作用計算によるアミノ酸残基と膜融合阻害活性との相関

川下理日人^{1,2,3}、田 雨時¹、中村昇太²、岡本晃典¹、後藤直久³、
U. Chandimal de Silva²、亀岡正典^{2,4}、川瀬雅也⁵、安永照雄^{2,3}、生田和良^{2,4}、
高木達也^{1,2,3}

(¹大阪大学大学院薬学研究科 微生物動態学分野、²大阪大学微生物病研究所 タイ感染症共同研究センター、³大阪大学微生物病研究所附属 遺伝情報実験センター ゲノム情報解析分野、⁴大阪大学微生物病研究所 ウイルス免疫分野、⁵大阪大谷大学薬学部 分子化学講座)

【目的】 新たな作用機序を有する抗HIV薬として、膜融合阻害剤のT-20が欧米で臨床利用されている。HIVの化学療法では常に耐性ウイルスの出現が警戒されるため、多様な薬剤を準備しておく必要がある。我々は今回、膜融合阻害剤であるC34に着目し、計算化学的手法により計算されたgp41 N-HRとの蛋白質間相互作用エネルギーと実験結果とを比較し、アミノ酸残基と阻害活性との相関を見出すことで、*in silico*創薬に繋がる情報を提供できると考えた。

【方法】 HIV gp41のN-HRおよび種々のC34ペプチド¹⁾を用いて、計算機上で6-helix bundleを構築した。このモデルにおいて主鎖を固定した後、温度を800 K→650 K→500 K→400 K→350 K→300 Kと段階的に設定し、NVT法アンサンブルを用いて各段階1 nsの分子動力学計算を行った。その後、300 Kにおける最安定構造を用いてエネルギーの最小化を行い、N-HRとC34との相互作用計算を行った。また、同様のモデルおよび計算手法を用いて、本系の分子間相互作用に重要な部位を占めるアミノ酸残基のアラニンスキャニングを行った。なお、本計算にはMOEを用い、分子力場はAmber99またはCHARMM27を用いた。

【結果および考察】 アラニンスキャニングを行った結果、632番目と659番目のアミノ酸が相互作用に重要であることがわかった。一方、この結果は実験的にも報告されており²⁾、本計算手法は同様の系におけるアラニンスキャニングにも適用可能であると思われる。

【参考文献】

1) Isanagagra, P., Ikuta, K., *et al. Microbes Infect.*, 7, 356-364, (2005)

2) Jiang, S., Debnath, A. K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 270, 153-157, (2000)

【会員外共同研究者】 安田匡志、川口亜希子、山下典之、錦織理華

OS05-38 インテグラーゼ阻害剤に対する耐性HIVの誘導とその複製能の比較

志村和也¹、児玉栄一¹、池田 了²、松岡雅雄¹

(¹京都大学 ウイルス研究所、²日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所)

【目的】 HIVインテグラーゼ(IN)はHIV二本鎖DNAの宿主ゲノムへの組み込みを担う酵素であり、逆転写酵素やプロテアーゼと同様に抗ウイルス薬の理想的な標的である。我々は昨年の本学術集会において、IN阻害剤Elvitegravir (EVG: JTK-303/GS-9137)が強い抗HIV活性を有すること、および耐性誘導の結果、IN領域にH51Y, E92Q, S147G, E157Qの耐性変異が導入されることを報告した。本年は新たな耐性誘導によって同定された変異を含め、EVG耐性変異のウイルス複製能に対する影響を解析した。

【方法】 抗ウイルス活性はMAGI法およびp24 ELISAにより測定した。耐性ウイルスの誘導は薬剤存在下でHIV-1_{LM}の継代により行った。得られた変異をsite-directed mutagenesis法により分子クローンpNL4-3に導入し、293T細胞への遺伝子導入により組み換えウイルスを作成した。複製能はp24産生量により評価した。

【結果】 新たに行った耐性ウイルスの誘導により、T66L, Q95K, E138K, Q146P, S147Gのアミノ酸置換がIN領域に認められた。これらの変異のうちT66Lが野生株と比較して37倍の耐性を示し、前回報告したE92Q変異と同様に責任変異と考えられた。これらの変異を導入した組み換えウイルスの複製能は変異の蓄積に伴い低下し、高度耐性株では20%以下にまで減弱した。一方、対照として用いたIN阻害剤L-870,810に対する耐性変異(V72I/F121Y/T125K/V151I: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101: 11233, 2004)を導入したウイルスは70%程度の複製能を維持していた。

【結論】 現在米国で第II相臨床試験が行われているEVGに対する高度耐性化には複数の変異が必要であり、さらに複製能の顕著な低下も引き起こすため、高度耐性株は出現しにくい、もしくは耐性化には比較的時間がかかると考えられる。

本研究は松崎裕児、渡辺渡、山高一修、佐藤元秀、加納光記（日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所）との共同研究である。

OS05-39 新規HIVインテグラーゼ阻害剤S/GSK-364735の耐性変異株の分離及び耐性プロファイルの解析

中原宏一郎、小林雅典、吉永智一、佐藤彰彦、藤原民雄
(塩野義製薬株式会社 創薬研究所)

【目的】S/GSK-364735はGlaxoSmithKlineとの共同研究により創製された新規HIVインテグラーゼ (IN) 阻害剤である。本研究ではS/GSK-364735に対する耐性変異HIVの分離及びそのアミノ酸変異部位の同定、耐性プロファイルの解析を行った。【方法】HIV-1 IIIB株、MT-2細胞を用いてS/GSK-364735の濃度を徐々に上げながらS-364735耐性HIVの分離を行った。経時的に継代ウイルスのIN領域の塩基配列を決定しアミノ酸変異を同定した。更に変異導入モレキュラークローンを作製してS/GSK-364735及び対照化合物として他のIN阻害剤に対する耐性をHeLa-CD4アッセイにより測定した。【結果】S/GSK-364735存在下での培養により、42日目以降にT66K、Q148R、F121Y/T124A等のIN領域の変異が確認された。T66K、F121Y、Q148R変異は1アミノ酸置換変異によりS/GSK-364735及び他のIN阻害剤に対する耐性を付与する変異であった。対照として用いた核酸系逆転写酵素 (RT) 阻害剤3TCでは培養から13日目には3TCに対して高度耐性となるRT領域のM184I変異が確認された。【結論】S/GSK-364735の耐性変異の出現には3TCと比較して長期間の培養を要した。同定された耐性責任変異はIN活性中心の近傍に位置するものであった。S/GSK-364735耐性ウイルスは他のIN阻害剤にも交叉耐性を示した。なお、本研究は塩野義製薬とGlaxoSmithKlineとのHIVインテグラーゼの共同研究の成果であり、Brian Johns、Edward Garvey、Scott Foster、Mark Underwood (GlaxoSmithKline) と共同で実施されたものである。

OS05-40 Tat-TAR-PTEFb(CyclinT1)を標的としたin silico 薬剤スクリーニング

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

AIDS(後天性免疫不全症候群)の原因ウイルスであるHIV-1(human immunodeficiency virus-1)の遺伝子活性化は、ウイルス由来の転写活性化因子Tatが必須である。Tatは、ウイルスmRNAの5'端に形成されるTARに結合し、PTEFb (CyclinT1とCDK9による複合体) をリクルートしPolIICTDのリン酸化を行うことによって転写効率を促進する。よってHIV複製にはTat-TAR-PTEFbからなる複合体が重要であり、それを分子標的とした治療は有効な抗HIV治療法となる。しかしながら、現在、そのような薬剤は開発されていない。そこで我々は、Tat-TAR-PTEFb(CyclinT1)複合体構造を予測し、さらにin silicoスクリーニングにて候補化合物を検出し、HIV転写抑制作用を検証することとした。我々はまず解明されていないTat-TAR-PTEFb(CyclinT1)の3次元複合体構造を計算科学で予測するために、分子ドッキング法を適用し、実験的に検証した。方法は、Protein data bankに登録されている三次元データを元に、分子ドッキングシミュレーションソフトGreenPepperを用いてTat-TAR-PTEFb(CyclinT1)の3次元複合体構造を予測した。その結果得られた構造をもとに、分子シミュレーション統合ソフトMOEを用いて三者複合体における分子間相互作用をCyclin T1を中心に検出した。検出されたアミノ酸に変異を加えたものを作成し、変異体がLTR活性に与える影響をルシフェラーゼアッセイにて検討し、その結果から予測された構造の妥当性を評価した。得られたCyclin T1分子上の立体構造において薬剤標的となりうるhot spotを検出し、その構造を標的としたin silicoスクリーニングを実施した。得られた候補化合物の阻害効果について現在実験的に検証しているところである。

OS05-41 Screening of histone deacetylase inhibitors on the HIV-1 replication in latently infected cells

Victoriano Ann Florence¹, Takaharu Ueno¹, Takayoshi Suzuki², Naoki Miyata², Takashi Okamoto¹
 (¹Nagoya City University Graduate School for Medical Sciences, Department of Cellular and Molecular Biology, ²Nagoya City University Graduate School for Medical Sciences, Department of Organic and Medicinal Chemistry)

Background: The therapeutic approach of combining a histone deacetylase inhibitor(HDACi) and intensified highly-active antiretroviral therapy(HAART) has been considered to accelerate clearance of HIV from persistent reservoirs and may possibly eradicate the virus. Hence, this study investigated the effect of histone deacetylase inhibitors(HDACi) in the TNF- α -mediated induction of HIV-1 replication in latently infected cells. Methodology: TZM-bl cells, which contain a chromatin-integrated LTR, were treated with various HDACi like SAHA, MS-275, NCH-47, NCH-51, TSA, EX-527, nicotinamide and NCS-7, and HIV-1 LTR induction was assessed by luciferase assay. HIV-1 latently infected cells, OM10.1, were treated with HDACi with or without TNF- α and then assayed for p24 antigen expression. Investigation on the involvement of transcriptional factors by the ChIP assay is ongoing. Results: We found that our novel HDACi compounds, NCH-47 and NCH-51, activated the transcriptional activity of the chromatin-integrated HIV-1 LTR alone and induction was synergistically enhanced in the presence of TNF- α . Moreover, HIV-1 p24 antigen production was also augmented in a dose-dependent manner without significant cytotoxic effect. Conclusion: Our novel HDAC inhibitors can significantly reactivate the transcriptional activity of the HIV promoter from latency by inhibiting the repressive action of HDACs on the HIV-1 LTR. Hence, they may serve as potential combinatorial drugs to “flush out” the latent virus.

OS06-42 アロフェニルノルスタチンをスキファールドとするHIVプロテアーゼ阻害剤設計

日高興士¹, 木村 徹¹, 阿見英一¹, 中谷真悟¹, 香月紀子¹, 佐藤彰彦², 中原宏一郎², 林 良雄¹, 木曾良明¹
 (¹京都薬科大学・創薬科学フロンティア研究センター・21世紀COEプログラム、²塩野義製薬創薬研究所)

【目的】近年承認されたHIVプロテアーゼ阻害剤では、リトナビルブーストで一日一回の服用が可能なことや、これまでの薬剤と耐性プロファイルが異なるなどの特徴に焦点が当てられている。しかし、長期間にわたるHIV感染治療でのこれらの薬剤に対する耐性HIVの出現や副作用の克服が課題として残されており、また他のHIVサブタイプや組み換え体の変異体などのHIVの多様性からも、プロテアーゼ阻害剤研究を続けることは重要である。そこで我々は、独自に見いだした理想的な基質遷移状態ミミックのヒドロキシメチルカルボニル(HMC)イソステアを基にHIVプロテアーゼ阻害剤をデザインし、抗HIV薬の開発をめざした化合物を探索する。【方法と結果】これまでにHMCイソステアを組み込んだアロフェニルノルスタチンをもつ化合物の中から、HIV-1野生株および変異株ともに有効なKNI-764 (別名JE-2147, AG-1776, SM-319777) が得られている。このアロフェニルノルスタチンスキファールドに種々のユニットを縮合させ、一連の化合物を合成した。以前にD-アミノ酸誘導体を縮合させることで、リトナビルやネルフィナビル耐性のHIV-1変異株に対して活性を維持する化合物を得ることができた。更にD-アミノ酸誘導体部分を変えて評価したところ、検討した全てのD-アミノ酸含有化合物が優れたプロテアーゼ阻害活性を有しており、HIV-1野生株よりもネルフィナビル耐性変異株(D30N)に対して活性が向上した。これは、D-アミノ酸部分が酵素と特徴的に結合をすることを示唆する。D-アミノ酸以外のリトナビルのP2-P3部分、アンブレナビルやロピナビルのP2部分をアロフェニルノルスタチン導入したところ、リトナビルのユニットを縮合した化合物が優れたプロテアーゼ阻害活性および抗HIV活性を示した。

OS06-43 bis-Tetrahydrofuranylurethane(bis-THF)構造を有する新規のプロテアーゼ阻害剤(PI)GRL-98065の同定と抗HIV活性の検討

天野将之¹、関 康博¹、Ghosh Arun²、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、
²Departments of Chemistry and Medicinal Chemistry, Purdue University)

【目的】 耐性変異株に有効で耐性獲得に抵抗する抗HIV剤の開発が急がれている。我々はbis-THF構造を有するPI、GRL-98065を同定、抗HIV活性を検討した。【方法】 薬剤の活性測定はMT2を用いたMTT assayとPBMC、MT4を用いたp24 assayで行った。併せて065とプロテアーゼの相互作用について結晶解析を行った。【結果】 MT2/MTT assayで、065は野生型HIV-1に対し強力な活性を發揮(IC₅₀:~0.5nM)、細胞毒性は軽度で(CC₅₀:35.7 μ M)、SI(CC₅₀/IC₅₀)は 71,400であった。HIV-2株に対しても良好な活性を示した(IC₅₀:~5nM)。MT4/p24 assayで、既存のPIs(SQV,RTV,IDV,NFV,ATV,LPV)に高度耐性変異株に対しても強い活性を示した(IC₅₀:1.5~7.5nM)が、類似構造を有する APV高度耐性HIV-1に対しては、野生型と比べ107倍の活性低下を認めた(IC₅₀:32 nM)。他方、PBMC/p24 assayでは複数の多剤耐性臨床分離株に対して、強力な抗HIV活性を示し(IC₅₀:2~6nM)、種々のsubtypeのHIV-1に対しても同様に高い活性(IC₅₀:0.2~0.5nM)を示した。試験管内での065耐性誘導において、50%前後のクローンでPRに特徴的なA28S変異を認め、野生型PR subunitとA28S変異PR subunit同士がheterodimerを形成することで、PRの酵素活性を維持しつつ薬剤に対する耐性を獲得する機序が推測された。065耐性HIV-1は複数の既存PIに対して感受性を維持していた。bis-THF構造がPR活性中心部位 (Asp29,Asp30)の主鎖と強固に結合し、対側のbenzodioxole構造がPR flap部位のGly48と相互作用することが結晶構造解析で判明、この事が広いスペクトラムのHIV変異株に対する065の高い活性に関連していると解された。【結論】 065ではbis-THF構造がPR活性中心部位へと結合、更にbenzodioxole構造がflapに作用して薬剤の結合を安定化することで、多剤耐性変異株を含めた広いスペクトラムの抗HIV活性を發揮すると考えられ、薬剤耐性HIV感染症例の有望な治療薬となる可能性が示唆された。

OS06-44 Macrocyyclic 構造を有する一連の新規プロテアーゼ阻害剤の抗HIV活性の検討

東條 靖¹、関 康博¹、天野将之¹、Ghosh Arun²、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、
²Departments of Chemistry and Medicinal Chemistry, Purdue University)

【目的】 プロテアーゼ阻害剤 (PI) の臨床効果は、HIVが耐性又は多剤耐性を獲得して滅殺される事が多く、HIVの耐性発現が起らない、または著しく遅延する AIDS 治療薬の開発が待たれている。今回複数のPIを含む薬剤に対して高度の耐性を獲得したHIVに対して有効なmacrocyyclic 構造を有する新規PIの抗HIV活性を検討した。【方法】 新規にデザイン、合成したmacrocyyclic 構造を有する化合物の抗HIV活性と細胞毒性をMT2、MT4、PBMCなどを標的細胞として用いて測定した。そのような物質の1つ、GRL-0216Aに対する耐性変異株を誘導、その特性を検討した。【結果】 MT-2/HIV-1LAIを用いたアッセイ系では、macrocyyclic構造を有する一連の化合物の中でGRL-0216AはIC₅₀ 0.002 μ M、CC₅₀ 43.8 μ M、selectivity index 21,900と良好な活性を示した。GRL-0216Aは、試験管内でPI耐性を誘導したHIV変異株、PI耐性を有する臨床分離株に対して高い活性を示した。GRL-0216Aに対する耐性株を誘導したところ、プロテアーゼ領域に L10I、V32I、I84V などの変異が確認された。Gag領域では切断部位周辺に変異が見られた。【結論】 Macrocyyclic 構造を有する一連の新規の化合物は多剤耐性変異株を含めた広いスペクトラムのHIVに対して高い活性を發揮した。そのような化合物の一員、GRL-0216Aは極めて高い抗HIV活性を有していた。本研究では一連の macrocyyclic 構造を有する誘導体の構造・活性相関についても検討した。

OS06-45 L90M変異体に阻害作用をもつ抗HIV薬の設計・合成

中里俊文¹、高村 斉¹、大出裕高¹、清水 愛¹、杉浦 互²、星野忠次³

(¹千葉大学大学院医学薬学府、²国立感染症研究所エイズ研究センター、³千葉大学大学院薬学研究院)

【目的】 エイズの原因ウイルスであるHIVは遺伝子変異を起こしやすく、これがHIVが薬剤耐性を獲得する理由の一つである。本研究では、野生株のHIVではなく、薬剤耐性をもつ変異ウイルスに最大の薬効をもつ医薬品候補薬物の創出を目的に、ウイルスのもつHIVプロテアーゼと呼ばれる酵素タンパク質に対する阻害剤を作成する。

【方法】 まず、コンピューターによる阻害剤の設計を行った。L90M変異体プロテアーゼは、野生株とは異なる独特な構造歪みを生じており、その歪みに基因した活性部位の構造変化にフィットするよう、薬物の骨格を構築した。さらに購入可能な幾つかの化合物を官能基として配置し、計52個の化学構造を考案した。設計した阻害剤について、薬物とプロテアーゼとの複合体モデルを作成し、計算機シミュレーションを通じて、各化学構造のプロテアーゼに対する結合エネルギーを算出し、薬効を予測した。計52個の化学構造の中から、プロテアーゼとの結合親和性が最も高いと判断される化合物を選定した。次に設計された化合物の有機合成に着手し、合成戦略として全7工程からなる反応スキームを考えた。候補化合物は、骨格部分と両端2箇所の官能基部分に分けられ、フェニルアラニンを出発原料として合成を行う。

【結論】 計算化学により設計された分子構造を基に有機合成を行い、骨格部分においてはグラムスケールの合成に成功した。

OS06-46 shRNA, decoy RNA共発現レンチウイルスベクターによるHIV-1複製阻害効果の検討

羽生勇一郎^{1,2}、山本典生³、日吉真照⁴、黒崎直子^{1,5}、石川晃一⁶、松田昌和⁶、岡田誠治⁴、杉浦 互⁶、山本直樹⁶、高久 洋^{1,5}

(¹千葉工大 工 生命環境、²(財)エイズ予防財団、³東医歯大 医 ウイルス制御、⁴熊大 エイズ学研究センター、⁵千葉工大 ハイテクリサーチセンター、⁶国立感染研 エイズ研究センター)

【目的】 我々は、vifに対するshRNAとdecoy TAR RNAを共発現するベクターを作製し、ヒト抹消血由来のPBMCにおいて長期的なHIV-1抑制効果とそれに伴う変異株の出現について検討した。また、現在使用されているRTIやPIなどのHIV阻害剤は、薬剤耐性株の出現という問題を抱えており、RNAiによる遺伝子治療はこれらの阻害剤に対し異なる作用を持つ薬剤として有効である。そこで、我々の作製したRNAi発現ベクターが薬剤耐性ウイルス株にも効果的であるか評価を行い、更にHIVライフサイクルのどの点に作用するかを検討した。【方法】 異なるドナー由来のPBMCを混合培養し、vifを標的としたshRNAとdecoy TARを共発現するレンチウイルスベクター(CS-vif-TAR)をmoi=20で感染させ、混合培養系でのレンチウイルスベクターの感染効率について検討を行った。また、この細胞に野生型HIV-1およびvif shRNA耐性HIV-1を感染し、培養上清中のp24産生量を測定した。さらに、野生型HIV-1(HXB2)またはRTIやPIに対する薬剤耐性HIV-1を感染させ、培養上清中のp24量を測定した。【結果】 PBMCを混合培養することで単独の場合よりも長期的な培養が可能であり、レンチウイルスベクターの感染効率も上昇することを確認した。CS-vif-TARはshRNA耐性ウイルス株に対しては低い抑制効果であったが、RTIやPIに対する薬剤耐性株に対しては野生型HIV-1と同様にウイルス産生を強く抑制した。また、この共発現ベクターが生活環上のどの点で作用するかをreal-time PCR法により解析した結果、CS-vif-TAR、CS-vifで逆転写されたウイルスDNAが50%程度減少していた。CS-TARにおいては前期過程においての減少は見られず、後期過程ではCS-vif-TARが最も減少していた。【結論】 siRNAによるHIV-1抑制は種々の薬剤耐性株に対して有効であったことから、HAART療法と組み合わせることで更に高い効果が期待できると考えられる。

OS06-47 U3領域を標的としたshRNAによるHIV-1増殖抑制効果の検討

山岸 誠、三宅在子、原 拓馬、石田尚臣、渡邊俊樹
(東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカルゲノム専攻 病態医療科学分野)

HIV-1のウイルス遺伝子に対するsiRNAを用いた遺伝子発現制御は、これまでの研究成果により、効果的にHIV-1の増殖を抑制できることが明らかとなってきた。しかし以下のような問題点も浮上してきている。まず高頻度に発生する変異株に対して抑制効果が期待できないこと、次にdsRNAを生体内に取り込ませることが困難であり、さらにその効果が一過性であること等である。我々は以上の問題点を克服するための方法として、プロモーター領域を標的としたsiRNAによりtranscriptional-gene-silencing (TGS)を誘導し、ウイルス複製を長期にわたって抑制することを提案している。本研究では、ウイルスベクターを用いたshRNAの発現とHIV-1増殖抑制効果を検討し、さらにそのメカニズムについても検討を行った。

HIV-1プロモーター上のNF- κ B結合配列に対するshRNA発現ユニットをU6、H1プロモーターの下流に組み込んだレトロウイルスベクターを調製し、CD4陽性T細胞株Molt-4に導入することで、shRNA発現細胞を作製した。この細胞に対し、HIV-1 NL4-3株を感染させ、HIV-1増殖の変化を測定したところ、U6、H1プロモーターともに3ヶ月を超える長期抑制効果を示した。またRun-on assayにより、このshRNAはHIV-1の発現を転写段階で抑制することを確認しており、変異株の出現も抑えることが期待される。標的配列に対するsiRNAの構造に関する検討では、ヘアピン構造を持つsiRNAのみ長期抑制効果が見られ、ヘアピン構造が重要であることが明らかになった。

発現抑制機構については、HIV-1潜伏感染細胞のプロウイルス上のCpG配列メチル化状態をBisulfite genomic sequence法により、またヒストンの化学修飾状態をChIP assayにより解析した結果、ヒストンH3K27のメチル化を介した抑制効果が示唆された。現在さらに詳細なメカニズムを解析中である。以上の結果から、プロモーター標的shRNAにより長期的なHIV-1の抑制が可能であると考えられる。

OS06-48 HIV-1Vprの核移行を阻害する低分子化合物のVprの他の機能への効果

鈴木辰徳、間 陽子
(理化学研究所 分子ウイルス)

【目的】
HIV-1VprはHIV-1ゲノムの核移行、細胞周期のG2期arrestおよびアポトーシスを引き起こしウイルス複製およびエイズ発症に大きく関与する。Vprの核移行は、Importin α との結合を介して行われ、その結合がマクロファージへのウイルス複製に必須であることを報告した。さらに、VprとImportin α との結合を阻害する低分子化合物を同定し、その化合物がVprの*in vitro*での核移行およびウイルス複製をも阻害することを報告した。本研究では、その化合物のVprのアポトーシスとおよびG2期 arrestへの影響を目的とする。

【方法】
vpr発現ベクターをHeLa細胞へ導入し、低分子化合物によるVprのアポトーシス誘導能への影響をcaspase-3、8および9の活性を指標として測定する。G2期arrestへの影響をFACS法により解析する。また、化合物のVprおよびImportin α への結合をBlue-Native PAGE法およびBIACOREを用いて解析する。

【結果】
化合物のアポトーシスの影響を調べるために、化合物1, 5および10 μ M存在下でVpr発現細胞のcaspase活性を測定した。濃度依存的にcaspase-3活性の低下が認められたが、caspase-8およびcaspase-9活性に顕著な差が見られなかった。現在、化合物のVprのG2期arrestへの影響を解析中である。さらに、Vprへの低分子化合物の結合をBlue-NATIVE PAGEにより調べたところ、低分子化合物の濃度依存的にVprの2および3量体に一致するバンドおよびラダー状のバンドが検出された。したがって、化合物がVprに結合し、Vprの構造的変化をもたらすことが示唆された。現在、化合物とVprの結合および解離をBIACOREで詳細に解析している。

【考察】
Vprの核移行を阻害する化合物がVprのアポトーシスをも抑制することが示唆された。低分子化合物がVprの多機能を阻害することは、多剤併用療法と同程度の効果を持つ新たな抗HIV薬としての可能性が考えられることから、更なる薬理機構の解明が必要である。

OS06-49 南アフリカの薬用植物からの抗HIV成分の単離

Teo Andros¹、鈴木康弘¹、菊地晴久²、今村淳治¹、大島吉輝²、服部俊夫¹
 (東北大学大学院医学系研究科内科病態学分野 感染症呼吸器内科、²東北大学大学院薬学系研究科医薬資源化学分野)

我々は、南アフリカ共和国でエイズ民間治療に用いられている植物から抗HIVリード化合物の単離を試みている。このために、エイズの民間治療に用いられて効果のあるとされている2種類の南アフリカ原産植物、Peltophorum africanum、Combretum molleを現地で採集し、その抽出物の抗HIV活性をMAGI細胞を用いた系で検討した。植物はメタノールで抽出し、酢酸エチル可溶画分、水可溶画分、n-ブタノール可溶画分に分画し、それぞれの活性を測定し、その後、強い抗HIV活性画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィを用いてさらに4-5画分に分画し、抗HIV活性を調べ、抗HIV活性画分をさらに画分し純度を上げるという形でリード化合物の単離を行った。P. africanumのn-ブタノール可溶画分、および酢酸エチル画分は強い抗HIV活性を示したが、酢酸エチル画分の主要な活性成分は抗HIV効果が示されており、その誘導体が現在治験中のベツリン酸であることが明らかになった。C. molleにおいては酢酸エチル可溶画分のFraction3と水可溶画分、n-ブタノール可溶画分に抗HIV活性を確認した。それぞれの植物の活性画分については、現在さらに活性成分を同定中である。以上のことから、民間HIV療法植物には抗HIV活性があり、また、抗HIV活性成分も含有している事を示しており、このような戦略による植物エキスからの抗HIV成分の単離の有望性を示すものである。

OS07-50 抗原ペプチド・HLAクラスI・T細胞レセプターの相互作用とT細胞の抗HIV活性

上野貴将、本園千尋、滝口雅文
 (熊本大学エイズ学研究センター)

細胞傷害性T細胞 (CTL) はT細胞レセプター (TCR) を介して、HIV感染細胞上のHLAクラスI分子 (HLA-I) に提示されたペプチドを認識して殺傷する。我々はこれまでにCTLの抗HIV活性は、TCRの分子種やペプチドの構造によって異なることを報告したが、その原因は不明であった。HLA-B35拘束性でNef由来のVY8 ペプチド(VPLRPMTY)に特異的なCTLは、HIV感染CD4 T細胞をよく殺傷するが、これよりN末端に3アミノ酸付加されたRY11 ペプチド(RPQVPLRPMTY)に特異的なCTLの抗HIV活性は弱い。本研究では、各抗原に特異的なCTLを5人のHIV感染者から樹立してTCRレパトリーを明らかにするとともに、ペプチド・HLA-I複合体(pHLA)とTCRの相互作用を解析した。VY8特異的TCRではほぼすべての α 鎖が同一の可変領域を有していたが、RY11特異的TCRにそうした偏りは見られなかった。次に、各抗原に特異的な6種類のTCRを遺伝子導入してマウスT細胞上での再構成を試みたところ、TCR発現細胞は元のCTLの抗原特異性を再現した。これを用いて、各ペプチドとHLA-IあるいはpHLAとTCRの相互作用を解析した。飽和濃度の各ペプチドをターゲット細胞にパルスしたときには、どのTCRも感受性はほぼ同等で、VY8特異的CTLの優れた抗HIV活性の要因を特定するに至らなかった。一方、ペプチドをパルス後にターゲット細胞を洗浄して、pHLA複合体からペプチドが解離する速さがTCR活性化に与える影響を解析した。その結果、VY8ペプチドの方が2倍以上長く安定なpHLA複合体を維持して抗原特異的TCRを活性化することが分かった。これらの結果から、HIV感染細胞の表面で、ペプチドがHLA-Iと安定な複合体を形成し、CTLに長く提示されることが、CTLの抗HIV活性発現に重要であると示唆された。

OS07-51 HIV-1特異的CD8陽性T細胞におけるPD-1分子発現量の解析

立川(川名) 愛¹、朱 大勇¹、本瀬真樹子¹、富澤麻利子¹、藤井 毅¹、
小田原 隆²、岩本愛吉^{1,2}

(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】 HIV感染症において慢性期ではHIV-1特異的なCD8陽性T細胞はサイトカインや機能分子の産生、あるいは増殖能が低下していることが知られており、持続的な抗原刺激によりHIV-1特異的なCD8陽性T細胞が疲弊していると考えられる。近年、慢性ウイルス感染時のウイルス抗原特異的CD8陽性T細胞上のProgrammed death 1(PD-1)分子の発現が上昇していることが明らかとなってきた。PD-1はCD28ファミリーに属するT細胞の活性化抑制に関与する補助シグナル分子である。本研究ではHLA-A24に提示される複数のCTLエピトープに特異的なHIV-1特異的CD8陽性T細胞についてPD-1分子の発現について解析を行った。【材料と方法】 HLA-A24陽性のHIV-1感染者の末梢血単核球 (PBMC) をHLA-A24拘束性のエピトープであるGag28-9(KYKCLKHIVW)、Nef138-10(RYPLTFGWCF)ペプチドで刺激し2週間培養した。それぞれのペプチドを提示するHLA-A24テトラマーと抗PD-1抗体で染色しフローサイトメーターにて解析を行った。【結果と考察】 Gag28-9、Nef138-10特異的CD8陽性T細胞 (テトラマー陽性細胞) では非特異的なCD8陽性T細胞 (テトラマー陰性細胞) に比べてPD-1発現量が高かった。また抗原刺激に用いたペプチドの濃度によりテトラマー陽性細胞のPD-1発現量が異なる場合が見られた。これらの結果からHIV特異的CD8陽性T細胞上のPD-1発現量は上昇しており、抗原刺激の程度がその発現量に影響を及ぼす可能性が示唆された。

OS07-52 *In vitro*実験系におけるHIV-1特異的CTLによる逃避変異体ウイルスの選択

久世 望、川島夕佳、滝口雅文
(熊本大学 エイズ学研究センター ウイルス制御分野)

【目的】 HIV-1特異的細胞傷害性T細胞(CTL)はHIV-1の複製制御に重要であるが、CTLの強い免疫選択圧はHIV-1の逃避変異体を選択することになる。この逃避変異体の発生機序の解明は、エイズ治療法の確立とワクチン開発にとって重要である。CTLによる逃避変異体の選択を解明するためには、*in vitro*の実験系が有用であるが、その方法はまだ十分に確立していない。今回我々はヒトCD4+T細胞株であるT1細胞をHIV-1感染細胞として用いて、CTLの免疫選択圧により逃避変異体を誘導する*in vitro*の実験系の構築を試みた。【方法】 NL-432感染T1細胞と患者末梢血より樹立されたHLA-B*5101拘束性Pol283特異的CTLクローンを共培養した。7日後、培養上清を新たなT1細胞に継代し、CTLクローンと更に7日間共培養した。上清中のp24濃度はELISAで測定した。また、上清からウイルスRNAを抽出し、シーケンスによって変異体の誘導の有無を解析した。【結果】 p24濃度より、CTLはHIV-1感染T1細胞に強い増殖抑制能を示していた。そこでCTLクローン数を調整することで、免疫圧が十分かかりかつウイルス増殖がある程度見られる条件を選択して、逃避変異体を誘導する実験を試みた。しかし、2週間後(1回継代)の培養上清からシーケンスを行った結果、変異体の誘導は認められなかった。【結論・考察】 HIV-1感染細胞とPol283特異的CTLクローンの2週間の共培養による変異体の誘導は不可能であった。以前1回継代で逃避変異体が出現すると報告されているが、このPol283特異的CTLでは逃避変異体は短期間の免疫圧では選択されなかった。このことから、逃避変異体の出現がCTLによって異なることが考えられた。今後他のエピトープに対するCTLクローンによる逃避変異体の出現を検討し、また野生型ウイルスと同時に変異体ウイルスを細胞に共感染させ、CTLクローンと共培養することで、変異体共存時の各CTLによる変異体ウイルスの選択速度を検討していく予定である。

OS07-53 CTL誘導エイズワクチン接種サルへのエスケープ変異ウイルス感染実験

川田真幹、俣野哲朗
(東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター)

【背景と目的】 HIV複製抑制における細胞傷害性Tリンパ球(CTL)の重要性が確立され、CTL誘導エイズワクチンの開発を目指す理論的根拠となっている。既に報告した通り、我々が開発したDNAプライム・Gag発現センダイウイルスベクターブーストワクチンの前臨床試験では、SIVmac239感染ピルマ産アカゲザル8頭中5頭でセットポイント期の血漿中ウイルス量が検出限界未満に抑制され、ワクチン誘導CTLによるSIV複製制御の可能性が初めて示された。なかでも主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)ハプロタイプ90-120-aをもつ3頭ではワクチンにより3種のGagエピトープ特異的CTLが誘導され、全頭が感染初期のSIV複製制御に至った。うち2頭(R01-007, R02-012)では感染後約1年の時点でウイルス血症が再出現したが、SIV gagにCTLエスケープ変異が蓄積し、ワクチンで誘導されたGag特異的CTLがSIV複製制御の維持に中心的役割を担っていたことが示唆された。本研究では野生型SIV複製制御におけるワクチン誘導Gag特異的CTLの貢献度を知る目的で、CTL誘導ワクチン接種サルにエスケープ変異ウイルスを感染させ観察を行った。【方法】サルR01-007でウイルス血症再出現時に認められたgag変異(3種のGagエピトープ特異的CTLからのエスケープ変異を含む)を有するSIVmac239ストックを人工的に作成し、MHC-Iハプロタイプ90-120-aをもつワクチン接種サル2頭に経静脈感染させた。血漿中ウイルス量の経時的測定、IFN γ の細胞内染色によるエピトープ特異的CTLレベルの解析を行った。【結果と考察】2頭ともワクチン接種でMHC-Iハプロタイプ90-120-aに拘束される3種のGag特異的CTLが誘導されたが、変異ウイルス感染後は持続性のウイルス血症が認められた。このことから、ワクチン誘導Gag特異的CTLが野生型SIV感染初期の複製制御に重要な役割を果たしていたと考えられた。

OS07-54 HIVと免疫細胞の相互作用の解明に向けて：数理モデルによるアプローチ

岩見真吾、竹内康博
(静岡大学 創造科学技術大学院)

近年、数理モデルを用いることによって、HIV感染症に関する様々な生命現象が解明されつつある。例えば、Ho, D. D. et al.によるHIVの減衰率を推定した研究(Nature 373: 123-6, 1995)はもっとも有名な結果のひとつである。また、1990年代には、Martin A. Nowakのグループが数理モデルを用いて、HIV感染症に関する様々な理論研究を精力的に行ってきた。このようにシンプルな数理モデルは、HIV感染症における未解決問題を解明するための新たな可能性を提供することができる。

本講演では、HIVと免疫細胞の相互作用を記述するいくつかの数理モデルを解説する。例えば、 x は未感染CD4陽性T細胞の濃度、 y は感染CD4陽性T細胞の濃度、 z は細胞障害性T細胞の濃度を表しているとする。さらに、パラメーター λ は未感染CD4陽性T細胞の生産率、 β はHIVの感染率、 c は免疫細胞の誘導率、 p は免疫細胞による感染細胞の除去率、 d, a, b はそれぞれの細胞の減衰率を表しているとするれば、最も簡単な数理モデルは、以下のように表される：

$$\begin{aligned} dx/dt &= \lambda - dx - \beta xy, \\ dy/dt &= \beta xy - ay - pyz, \\ dz/dt &= cyz - bz. \end{aligned}$$

このように、HIVと免疫細胞の相互作用は数理モデルによって記述される。また、免疫細胞誘導プロセスがHIVによってある種の阻害を受ける(例えば、感染細胞の増加による抗原提示細胞の機能低下、感染細胞によるCD4陽性T細胞のアポトーシスなどが原因にあげられる)ことに注目した我々の数理モデルによる理論研究も紹介する。

数理モデルによる理論的研究と実験医学の融合は、今後、医学を発展させる大きな原動力になることが期待されている。

OS07-55 抗原の糖鎖による樹状細胞のcross-presentationの影響

水越文徳¹、山本拓也¹、立川(川名) 愛²、岩本愛吉²、森川裕子³、
横田(恒次)恭子¹

(¹国立感染症研究所免疫部第一室、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北里大学北里生命科学研究所・大学院感染制御科学府)

樹状細胞(dendritic cells ; DC)には、外来性抗原もエンドソームから細胞質内に移行しプロテアソームで分解した後、粗面小胞体に輸送され、MHCクラスI上で結合して提示される経路(クロスプレゼンテーション)が存在する。HIV感染において効果的なCTLの誘導はワクチンとして必要な要素であり、クロスプレゼンテーションを介してCD8T細胞を活性化させる技術の確立はHIV感染の防御や疾患の進行制御のためにも重要である。我々のグループでは、yeast由来のHIV Gag粒子(VLP)をパルスしたDCがin vitroにおいて抗原特異的なCTLを誘発することを示した。一般的に糖鎖が多く付加された抗原は免疫原性が高いとされているが、その詳細な機序は不明な点が多い。Yeastで発現させたタンパク質は高度にmannoseが付加されているため、本研究でYeast変異体を用いmannose付加の少ないVLPを作製し、DCの抗原提示における糖鎖の影響を解析した。これらの抗原をDCにパルスすると、mannose付加量に関わらず同等の抗原を取込んだ。しかしながら、これらのDCをGag特異的CD8陽性細胞と共培養した場合、mannose付加が低いVLPの方が高いIFN- γ 誘導能を示した。高mannose付加VLPは、C型レクチンのDC-SIGNを共刺激した場合、IL12産生が強く抑制された。また、LPSによるIL12産生の上昇は、高mannose付加VLPによって抑制された。このように、糖鎖付加が高い抗原はTh1型の反応を抑制し、細胞性免疫の効果的な誘導を妨げる可能性が示唆された。従って、抗原に付加された糖鎖はその受容体であるレクチンを介して、DCの抗原提示能に影響を及ぼすと考えらる。

OS07-56 Analysis of the down-regulation of CD1-mediated lipid/glycolipid antigen presentation by HIV-1 Nef in immature dendritic cells

新谷英滋、大脇敦子、清水真澄、渡邊恵理、高久千鶴乃、高橋秀実
(日本医科大学微生物学免疫学)

It has been suggested that dendritic cells (DCs) should play an important role in the AIDS pathogenesis. In the mucosal compartments, HIV-1 seems to be captured and maintained in dendritic cells (DCs) rather than CD4-positive T lymphocytes. Therefore, to control HIV-1 infected/captured DCs might provide another strategy to conquer the fatal virus. Such DCs are expressing not only conventional MHC molecules but also CD1s, non-MHC lipid/glycolipid antigen-presenting molecules. We have already reported that, in addition to the MHC molecules, HIV-1 Nef down-modulated surface expression of CD1a and CD1d that present lipid/glycolipid antigens to CD1-restricted CTLs and NKT cells, respectively. Moreover, using CD1a-restricted CTL clone, we have shown that HIV-1 Nef actually down-regulated CD1a-mediated lipid antigen presentation. In this study, using a series of mutant HIV-1 *nef* gene and CD1-transfectants, we tried to determine which amino acids are responsible for the interference of HIV-1 Nef with CD1-mediated lipid antigen presentation. FACS analysis was done to analyze the CD1 surface expression and laser scanning confocal microscopic analysis was performed to observe the intracellular localization of CD1 and Nef protein. Currently, CTL assay has been performed using CD1a-restricted sulfatide-specific CTL clone K34B9.1 to confirm the actual effect of mutation in *nef* gene on CD1-mediated lipid antigen presentation. The results would clarify the molecular basis of the down-regulation of CD1 molecules.

OS07-57 ポリ(γ-グルタミン酸)ナノ粒子による樹状細胞への効率的な抗原デリバリーとアジュバント効果:抗エイズワクチンへの応用について

馬場昌範^{1,3}、王 欣^{1,3}、宇都倫史^{1,3}、赤木隆美^{2,3}、明石 満^{2,3}
 (鹿兒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、²大阪大学大学院工学研究科 応用化学専攻、³CREST, JST)

高分子ナノ粒子は安定したタンパク抗原のデリバリーシステムとして注目されている。我々は納豆の糸の成分であるポリ(γ-グルタミン酸)(γ-PGA)を用いて、生分解性のナノ粒子(直径約200 nm)を作成し、それを用いたタンパク抗原の免疫細胞に対するデリバリーと免疫賦活作用(アジュバント効果)について、検討してきた。卵白アルブミン(OVA)を用いた実験において、樹状細胞によるOVAの取り込みは、OVAをナノ粒子に内包することにより著明に増加し、また取り込まれたOVAは時間の経過とともに細胞内へ徐々に放出されることが分かった。さらに、γ-PGAナノ粒子は樹状細胞の成熟を誘導することから、それ自身がアジュバント効果を有することが示唆された。OVAを内包したナノ粒子だけでなく、単にOVAとナノ粒子を混合して投与しただけでも、樹状細胞の成熟化を誘導するが、OVAを内包したナノ粒子のみが抗原特異的なγ-interferon(γ-IFN)産生T細胞を活性化することができた。マウスに対するHIV-1 p24抗原内包ナノ粒子の皮下免疫実験では、p24抗原単独皮下免疫群と比較して、有意な抗原特異的γ-IFN産生T細胞の活性化と血清中の抗体価上昇を認めた。OVAと同様に、p24抗原とナノ粒子を単純に混合して免疫した場合には、血清中の抗体価上昇は認めなかった。このことは、抗原をナノ粒子へ内包することが、細胞性免疫の誘導に重要であることを示唆している。また、ナノ粒子の免疫賦活作用をFreundの完全アジュバント(CFA)と比較すると、p24特異的血清抗体価の誘導においては両者ともほぼ同様の効果を有していたが、γ-IFN産生T細胞の活性化に関しては、ナノ粒子がCFAより有意に優れていることが明らかになった。以上の結果から、種々のタンパク抗原を内包したγ-PGAナノ粒子は、HIV-1を含む、感染症に対するワクチンとしての可能性を有していると思われる。

OS08-58 OX40L抗体によるヒト制御性T細胞(Treg)の誘導促進

張 麗峰、兎玉 晃、近藤佳代、田中礼子、大隈 和、田中勇悦
 (琉球大学大学院医学研究科免疫学分野)

【目的】自己に対する有害な免疫応答を末梢でコントロールするTregは、外来抗原に対する免疫応答も制御することが証明されている。HIV-1増殖にはT細胞の活性化が必要であるがTregはこれを抑制する。一方、TregによってHIV-1特異的な細胞性免疫応答も抑制されることが予想されることから、Tregがエイズ病態にどのような影響を及ぼすのかは未だ明らかにされていない。TregとHIV-1感染について具体的に研究を進めるためにはTregの誘導方法の確立が必須である。私たちはこれまでヒトの系においてIL-10を産生するTregを誘導することに成功している。本研究では、Tregが細胞表面に構成的にOX40を発現することに注目し、ヒトOX40LとOX40がTreg誘導にどのように影響するかを明らかにすることを目的とした。【方法】末梢血単核球(PBMC)よりCD14+単球を陰性的に精製し、IL-4とIFN-betaあるいはIL-4とGM-CSF存在下で培養し成熟DCに分化させた。DCとallo-naïve CD4+ T細胞とを5日間混合培養する系にOX40またはOX40Lに対する種々の単クローン抗体を添加した。得られた刺激T細胞のFoxp3及びIL-10の発現をFCMで検討した。【結果】OX40LやOX40に対する抗体数種の中でマウス抗ヒトOX40L IgG1抗体である5A8(OX40とOX40Lの結合を阻止し、単独では弱いアゴニスティック活性を示す)を添加した場合でのみFoxp3陽性細胞の誘導が促進された。またこの培養上清にはより高いIL-10の産生が見られた。このT細胞は自己CD4+T細胞の増殖を優位に抑制した。【結論】OX40Lに対する抗体5A8のみが効率良くTregを誘導した。そのメカニズムがOX40-OX40L反応の阻止なのか、OX40Lの刺激なのかは今後の研究課題である。

OS08-59 細胞結合OX40リガンドによる活性化CD4+T細胞におけるR5 HIV-1の抑制

田中勇悦、田中礼子、児玉 晃、張 麗峰、近藤佳代、大隈 和
(琉球大学大学院医学研究科免疫学分野)

【目的】 TNF受容体スーパーファミリーのOX40は活性化T細胞のマーカーであり、このシグナルは主にエフェクターメモリー細胞の長期生存に寄与する。またこの刺激は種々のサイトカインの産生促進にも働くのでHIV-1の感染動態に関係することが示唆される。本研究では、活性化CD4+T細胞上のOX40を可溶性OX40Lまたは細胞結合OX40Lで刺激した場合、R5 HIV-1感染にどのように影響するのかを明らかにすることを目的とした。【方法】 ヒトPBMCからCD8+T細胞をビーズ法で除去し、固相化OKT-3で3日おきに2回刺激培養した。最終刺激後3日目の細胞にR5 HIV-1 JR-CSFをmoi 0.005で感染させ、洗浄後、種々の条件で培養を開始した。可溶性OX40Lは0.5 ug/mlで用い、OX40L発現細胞(マウス由来SV-T2/gp34)はPFA固定後、T細胞と混合比1:1で3-5日間培養した。OX40-OX40L反応抑制にはanti-OX40 (W454)を用いた。HIV-1の増殖は培養上清中のp24のELISA値で推定した。産生RANTES, MIP-1alpha, MIP-1betaの中和には単クローン抗体を用いた。【成績】 R5 HIV-1の活性化CD4+T細胞での感染増殖はOX40Lを発現する細胞と混合培養した場合にのみ有意に抑制された。可溶性OX40Lには抑制効果がなかった。細胞結合OX40LによるR5 HIV-1抑制は、R5結合ケモカインの中和により部分的に解除されたが、抗W4-54抗体との併用により50%程度まで解除された。【結論】 細胞結合のOX40Lは活性化CD4+T細胞上のOX40を架橋してR5 HIV-1の感染を有意に抑制することが分かった。抑制メカニズムには2種類あり、一つはCCR5結合ケモカインの産生による抑制、他はOX40架橋で起きる別の抑制機構が示唆される。

OS08-60 HIV-1 CRF01_AE V3の機能解析

長縄 聡^{1,2}、早川 智¹、北村勝彦²、佐藤裕徳³
(¹日本大学医学部微生物分野、²横浜市立大学情報システム予防医学、³国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター)

【目的】 佐藤らは、データベースV3配列の変異情報を解析し、V3多様性がV3自身の物理化学的性質の影響を受けることを本学会において報告した。本研究では、変異解析に基づき中和低感受性かつCCR5相互作用能とリンクすると推察された3b V3が、実際にウイルスの中和抵抗性、およびCCR5相互作用能とリンクするかを実験的に検証した。【方法】 HIV-1 CRF01_AE感染者由来のV3をもつV3組換えウイルス(N=30)を用い、V3結合抗体価あたりの中和感受性を調べた。ヒト血漿は、横浜市立大学付属病院に通院するHIV-1感染者からインフォームドコンセントを得て収集した[N=20 ; Clinical stage, A1 (N=4), A2 (N=4), B3 (N=3), C2 (N=1), C3 (N=7), unknown (N=1)]。結合抗体価は、組換えウイルスV3のGPGモチーフを含む合成ペプチド(19アミノ酸残基)を用いたELISAにより測定した。中和力価は、MAGIC-5A細胞(国立感染症研、巽博士より分与)を用いて測定した。【結果】 ほぼ全てのHIV-1感染者血漿に、2b V3, 3b V3, 4b V3配列(糖鎖付加部位をもち低荷電のV3)を認識する高力価結合抗体が存在した。これらの値は、糖鎖付加部位が消失したV3、あるいは荷電量が+5以上のV3に対する抗体価より高かった(p<0.0001)。逆に、血漿の中和力価、およびV3結合抗体力価あたりの中和力価は、ともに2b V3, 3b V3, または4b V3配列をもつ組換えウイルスで最も低かった(p<0.0001)。2b V3, 3b V3, および4b V3配列をもつ組換えウイルスは、感染にCCR5を使った。【結論】 変異解析で中和抵抗性と推察した3b V3は、ウイルスにV3結合抗体の中和抵抗性、およびCCR5使用能を付与する機能をもつことを示した。

OS08-61 HIV-1 CRF01_AE V3の構造解析

横山 勝¹、長縄 聡^{2,3}、神田忠仁¹、佐藤裕徳¹

(¹国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター、²日本大学医学部微生物分野、³横浜市立大学情報システム予防医学)

【目的】 佐藤、長縄らはデータベース情報解析と実験による検証を行ない、本学会において、3b V3がウイルスの中和抵抗性、およびCCR5相互作用能とリンクすることを報告した。本研究では、3b V3の構造特性を明らかにすることを目的とした。【方法】 3b V3（中和抵抗性、CCR5使用とリンク）、および5a V3, 7a V3（中和感受性、CXCR4使用とリンク）をもつ組換えウイルスのGp120 outer domainの分子モデルを構築し、比較した。統合計算化学システムMOEによりGp120の初期構造をつくり、シミュレーション・プログラムAmber8、力場parm99を用いて分子動力学法により、V3配列の構造への影響を予測した。計算にはMDGRAPE-3を用いた。【結果および考察】 3b V3はstem付近から折れ曲がり、tipはβ20-β21ループとは逆方向に伸びる構造をとった。一方、5a V3と7a V3はコアから離れるように伸び、tipはわずかにβ20-β21ループに向く。3b V3における糖鎖付加部位の位置から、糖鎖はV3のβ20-β21ループとは逆側に付加され、V3を囲むように配置すると考えられる。したがって、tipへの抗体のアクセスは制限され、3b V3をもつウイルスでは抗V3抗体に低感受性となることが予測される。一方、5a V3と7a V3では糖鎖が付加されたとしても、tipは糖鎖から離れるため抗体のアクセスは制限されない。【結論】 CRF01_AE R5ウイルスは、V3構造の特性に基づきV3結合抗体中和に低感受性となる可能性が示唆された。

OS08-62 中和抗体高度抵抗性ウイルスを感受性にする変異はgp120三量体構造に影響を与える

柴田潤二^{1,2}、吉村和久¹、松下修三¹

(¹熊本大学エイズ学研究センター病態制御分野、²日本学術振興会特別研究員DC2)

【目的】 CCR5高発現T細胞株（PML/CCR5）で臨床分離株を継代した結果、多くの抗gp120中和抗体に対して劇的に感受性になる変異体を得た。このようなウイルスが中和感受性を変化させるメカニズムを明らかにするために、この変異を含むgp120の構造の解析を行った。【方法】 中和感受性変異株のgp120領域のシーケンスより変異部位を同定し、この変異を持つpseudovirusを作製して中和実験を行った。次に他のウイルスでも同様な影響が見られるか確かめるため、中和抵抗性株HIV-1JR-FLでも同様に変異を導入し、中和感受性の変化を調べた。また、このアミノ酸変異が抗体の結合活性にどのような影響を与えるかをELISAやフローサイトメーターを用いて調べた。【成績】 中和感受性になっていた臨床分離株は、V2領域内にあるHIVだけでなくSIVでも高度に保存されている175番目のLeu(175L)がPro(175P)になったウイルスであった。そこで、中和抵抗性株HIV-1JR-FLに175Pを導入し、中和感受性を調べたところ、抗V3抗体に対し2000倍以上感受性になった。また、CD4 binding site抗体、CD4 induced抗体も同様に中和感受性になった。これらの変異は単量体gp120への抗V3抗体結合には影響を与えないが、細胞膜表面上に発現させたgp120（三量体）への結合活性を劇的に変えていた。【結論】 本研究により、高度に保存されている175Lはgp120三量体構造に影響を与える重要なアミノ酸であることが明らかとなった。特に175P変異体はほとんどの抗gp120中和抗体に対して感受性になることから、in vivoでの存在は困難だと考えられる。つまり175Lが存在することで、ウイルスが多く抗Env抗体から逃れることが可能となっているといえる。

OS08-63 強力な抗HIV-1 gp120-V3抗体KD-247に対するHIV-1BaLの中和逃避のメカニズム解析

畑田万紀子、吉村和久、柴田潤二、松下修三
(熊本大学エイズ学研究センター病態制御学分野)

【目的】 KD-247はHIVエンベロープたんぱく質であるgp120-V3のtip領域に反応し、プライマリーウイルス株に対しても交差中和を示す強力なモノクローナル抗体である。KD-247は、新規治療候補薬として米国で臨床試験がスタートする予定である。一方、R5臨床分離株の中和逃避メカニズムについて未だ十分に解明されていない。今回我々は、R5株としてはよく用いられているHIV-1BaLを用いてin vitroでKD-247に対する中和逃避ウイルス誘導を行い、中和抵抗性の機序を解析した。【方法】 HIV-1BaL株をKD-247存在下または非存在下でCCR5高発現T細胞株のPM1/CCR5細胞に感染させる実験系で、KD-247の濃度を徐々に上げながら継代培養することにより、KD-247耐性ウイルスを誘導した。パッセージごとにgp120領域のシークエンス解析を行い、耐性を付与する変異部位の同定を行った。また、培養上清中のパッセージウイルスのKD-247に対する中和感受性の変化をTZM-bl細胞を用いた中和アッセイで評価した。【結果】 KD-247の濃度を300 μ g/mlまで上げた時、gp120-V2領域にN-glycosylation siteの挿入およびgp120-V3領域でアミノ酸の置換が見られた。それ以降、KD-247の濃度を上げていくに従い、耐性変異をもつウイルスの割合が高くなっていった。中和アッセイの結果からもこれらの変異や挿入が見られた各段階において、中和感受性の低下が認められた。またKD-247の濃度1000 μ g/mlで得られた培養上清中の変異株はKD-247に対して完全に耐性になった。【結論】 今回得られた結果より、HIV-1BaLが抗gp120-V3抗体であるKD-247から逃避するためには、V3領域の変異だけではなく、V2領域のN-glycosylation siteの挿入が関与していることが推察された。今後、V2、V3それぞれの耐性変異を持つpseudovirusを作成し、KD-247に対する逃避との関与を詳細に検討する予定である。

OS08-64 CD4 mimic small compoundとanti-HIV monoclonal antibodyのウイルス中和における相乗効果

吉村和久¹、柴田潤二¹、畑田万紀子¹、山田裕子²、増野弘幸²、玉村啓和²、松下修三¹
(¹熊本大学エイズ学研究センター病態制御学分野、²東京医科歯科大学生体材料工学研究所機能分子部門分子認識分野)

【目的】 昨年、本学会で強力な広範囲HIV-1中和単クローン抗体KD-247が、既存の抗HIV剤やCCR5阻害剤との間に強力な相乗効果を示すことを報告した。今回我々は、Qian Zhao らの報告したentry inhibitor NBD-556の抗ウイルス効果及び中和抗体との相互作用を、sCD4と比較検討した。【方法】 NBD-556の抗ウイルス効果を各種実験室株と臨床分離株で調べた。次に、FACS解析により抗V3抗体やCD4 induced抗体のenvelope への反応性の変化をsCD4とNBD-556と比較した。また、JR-FLに対するKD-247とNBD-556もしくはsCD4との併用効果を、PM1/CCR5細胞を用いてMTT assayで調べた。得られたIC50の値からChouらとPrichardらの二種類の方法でsynergyを計算した。【結果】 NBD-556はX4ウイルスに対してはIC50が1-10 μ Mと抑制効果が認められたが、R5ウイルスに対しては見られなかった。次に、FACS解析を行ったところ、抗V3抗体やCD4 induced抗体のenvelope への反応性がNBD-556存在下で高くなることがわかった。これは、sCD4存在下で見られる結果と同様であった。これにより、NBD-556がsCD4様のgp120 conformational changeを起こすことが示唆された。また、NBD-556は、抗V3抗体KD-247やCD4 induced抗体との併用で、強いウイルス抑制（相乗効果）を示した。【結論】 今回報告したNBD-556はCD4結合後のgp120の構造変化を誘導して、それまで隠されていた中和抗体のエピトープを表出させ得る新たなツールとして非常に有用性の高いものである。今後、毒性が低くより効果の強い誘導体の開発を目指していく。

OS09-65 MSMにおける検査行動とHIV感染の関係性に関する研究

今井敏幸¹、小島弘敬¹、大野理恵^{1,2}、嶋 貴子^{1,2}、今井光信^{1,2}

(¹厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業HIV検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究班、²神奈川県衛生研究所)

【目的】東京都南新宿検査相談室を平成18年7月～平成19年4月に利用したMSM（男性とセックスをする男性）1361名中陰性群（n=1280名）と陽性群（n=81名）とで行動分析し検査行動とHIV感染の関性を知ることで今後の予防介入の一助とする。【方法】検査申込の際に任意で受検回数や受検理由を問うアンケートを行っている。この中からMSMデータを集計し考察を行った。【結果】年代10～30代陰性群86%陽性群67%。40代以上陰性群14%陽性群33%と中高年ほど陽性。受検回数は3回目以上が陰性群75%陽性群83%だが受検間隔では過去1年以内受検陰性群63%（2年以内まで入れると81%）陽性群36%(2年以内50%)と陰性群の方が定期的にHIV検査を利用。コンドームは「ほとんど使う/毎回使う」陰性群45%陽性群25%「全然使わない/ほとんど使わない」陰性群14%陽性群28%であった。パートナー数は50人以下が陰性群59%陽性群39%、50人～100人以上で陰性群41%陽性群61%。STI罹患経験は陰性群33%(内41%はケジラミ)陽性群76%。これらから陽性群はHIV感染リスクの素地ある性行動をとっていたと思われる。【考察】陰性群は「若年から検査を定期的に受けコンドーム使用率も高くSTI罹患経験、パートナー数も少ない」と判った。さらに頻回受検者の方がより安全な行動を選択していると推測される。陽性群は「初回検査は30代以上からが多く受検間隔も長くコンドームも使用しない傾向があるためSTI罹患経験が高くパートナー数も多い」事が判った。これらから、MSMへの有効な検査プロモーションは「若年からのHIVを含む健康教育の実施（感染＝自己責任、個人悪では無い。教育の責任が問われるべき）」「受検時の中立的関わり（指導的関わりは悪影響を与えると国内外調査で判っている）」「検査リピーターを批判しない（早期発見の重要な保健行動と検査提供者側が認識する事）」などが、今後の予防行動、HIV感染の早期発見、医療への適切な紹介等に繋がると思われる。

OS09-66 MSM & HIV Testing: Analysis and evaluation of the international literature - What are the implications for Japan?

Koerner Jane¹、金子典代¹、鬼塚哲郎²、生島 嗣³、佐藤未光⁴、張 由紀夫⁴、辻 宏幸²、後藤大輔²、塩野徳史²、山田創平⁵、砂川秀樹³、岳中美江⁶、市川誠一¹

(¹名古屋市立大学大学院看護学研究科、²MASH 大阪、³ぶれいす東京、⁴Rainbow Ring、⁵財・エイズ予防財団、⁶CHARM)

【目的】 To collect, analyze and evaluate the published research available of gay men and MSM in order to inform HIV testing interventions in Japan.【方法】From March to July 2007, a literature search was conducted using PubMed, CINAHL and Google Scholar databases using the key words gay, MSM, HIV, HIV testing, HIV testing interventions, and, HIV testing services and programs. 90 documents were identified and analyzed.【結果】 The documents were arranged in the following categories and analyzed: MSM's HIV/STI testing behaviours; testing services; MSMs experiences, barriers and facilitators of HIV/STI testing; late testing; routine testing; evaluation of HIV testing services; guidelines for VCT; community level campaigns to encourage HIV/STI testing among MSM. A summary of barriers and facilitators for HIV testing will be presented, as well as examples of HIV/STI community level interventions conducted in the USA, Australia and the UK.【結論】 Caution should be made in expecting HIV testing to serve as prevention, however, improving the accessibility of MSM testing services to gay and MSM clients would be beneficial in Japan.

OS09-67 東海地域在住のMSMのHIV抗体検査受検行動とHIV検査体制へのニーズの実態

金子典代¹、内海 眞²、市川誠一¹
(¹名古屋市立大学大学院 看護学研究科、²高山厚生病院)

【背景】
東海地域では男性同性愛者から構成されるエンジェルライフ名古屋 (ALN) と医療保健専門家や行政、研究者が協働して、ゲイ・バイセクシュアル男性 (以下MSM) を対象とした無料・匿名HIV・STI検査会 (以下検査会) を2001年より毎年実施してきた。

【目的】
本研究の目的は、2007年検査会の受検者のうち東海地域に居住するMSMのHIV検査受検行動と希望するHIV検査場所、時間、立地条件、種類を明らかにすることである。

【方法】
2007年の検査会の受検者に回答協力を依頼し519の有効回答を得た。本研究では、東海地域に居住しゲイまたはバイセクシュアルと自認する370名 (71%) を分析の対象とした。

【結果】
対象者の年齢は、20-30歳代のものが80%をしめた。生涯でHIV検査の受検経験がある者は77%、過去1年に受検した者は44%であった。過去1年の受検場所は2006年の検査会 (67%) が最も多く、保健所 (21%) が次に多かった。保健所の検査については全対象者のうち35%が「利用しにくい」と回答しており、その理由として、「検査提供の曜日、時間が限られていること」を挙げたものが最も多かった。希望する検査場所としては、イベント検査(60%)、保健所検査(50%)が多く、希望する時間帯は平日の夕方から夜間 (35%) が最も多く、休日の午後5時まで (31%) が続いて多かった。立地条件は名古屋駅・栄駅に近いこと (59%)、電車路線駅に近いこと (56%) を希望するものが多く、種類は即日HIV抗体検査 (57%) を希望するものが最も多かった。またゲイが多く受検している検査場所での受検を希望するものが多かった。

【結論】
東海地域に居住する検査会を受検したMSMの検査行動と希望する検査の詳細が明らかとなった。対象者の希望する検査へのニーズをふまえ、より受けやすい検査体制への整備と利用者拡大に向けた情報提供を行っていく必要がある。

OS09-68 MSMを対象にした名古屋における無料HIV抗体検査会

内海 眞¹、市川誠一²、菊池恵美子³、濱口元洋⁴
(¹高山厚生病院/名古屋医療センター、²名古屋市立大学大学院、³名古屋医療センター/エイズ予防財団、⁴名古屋医療センター)

【目的】：本邦の新規HIV陽性者数はMSMを中心に漸増している。MSM間の感染予防では、HIV検査機会の提供も重要である。本報告では2001年から2007年に毎年名古屋で行なわれたNLGR (Nagoya Lesbian & Gay Revolution) 無料HIV抗体検査会の成績を報告する。**【方法】**：対象はLesbianとGay であるが、受検希望者はすべて受け入れた。検査はゲイバーの多い名古屋市中心街にある民間ホテルで実施した。検査項目は、HIV抗体、HBsAg、梅毒トレポネーマ抗原の3項目で、HIV抗体はスクリーニング検査としてイムノクロマト法とPA法を併用し、確認検査としてウエスタンブロット法と高感度HIV-RNA定量法を併用した。検査日程は2日間で、初日に受検同意を得て採血・検査を実施し、翌日午後には検査結果を報告した。**【成績】**：2001年から2007年の各年の受検者数(HIV陽性者数)は、148 (4)、304 (7)、346 (4)、439 (12)、425 (9)、471 (21)、538 (12) 人であり、これまでの受検者総数は延べ2671人で、HIV陽性者総数は69人 (2.6%) であった。2007年6月の検査会では、生涯初のHIV検査受検者数は126名 (24.3%) であり、検査会を担当したボランティアスタッフ数は159人 (行政7人、保健所/保健センター26人、医療機関/研究所85人、学校17人、NPO/NGO/法人/個人24人) であった。**【考察】**：本検査会は、受検希望者の年々の増加、早期診断への効用、多くの人々に対する生涯最初のHIV検査機会の提供、ボランティアスタッフの学びの場、などの点から意義あるものと考えている。本検査会の将来目標はこの検査会を不要にすることであるが、現時点では継続する予定である。今後は、他地域でも実施可能な廉価な検査会を目指していきたい。

OS09-69 HIV陽性判明後における早期医療機関受診に向けての基礎調査

福山由美¹、濱口元洋²、山田由美子²、野口明子²、市川誠一¹

(¹名古屋市立大学大学院看護学研究科、²独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター)

【目的】 わが国においては、HIV/AIDS報告数の約30%が医療機関を受診した時点でエイズを発症している。その主な原因として、HIV検査の遅れによる免疫機能の低下が指摘されている。しかし、陽性告知を受け、その後医療機関を受診するまでの経過に関する報告は少ない。本研究では、HIV検査で陽性告知を受け、その後の医療機関受診までの経過と背景を調べ、受診遅れの要因を明らかにする。

【対象・方法】 1997年1月から2006年12月までに名古屋医療センター（以下、NMC）を受診した患者536名の診療録調査を実施した。この内、陽性判明後にNMCに直接紹介され、かつ陽性判明年月日が明らかな394名を対象とし、SPSS ver11.5にて分析した。

【結果】 分析対象者394名のうち、陽性と判明した時点でのCD₄が $200/\mu\text{l}$ 未満は141名（35.8%）、 $200/\mu\text{l}$ 以上は243名（61.7%）、不明は10名（2.5%）であった。CD₄不明の10名を除く2群間の比較では、患者側の背景として、年齢・結婚歴・自覚症状・受検動機、抗体検査場の背景として、検査施設の種類の項目に有意差がみられた。また、入院以外で陽性が判明した282名のNMCにいたるまでの日数は、「0日」30.1%「1-14日」60.6%「15-28日」4.3%「29日以上」5.0%であった。NMC受診までの日数別の4群間比較では、性別・受検施設・CD₄の項目に有意差がみられ、29日以上群はNMC受診までに38-395日（平均156日）の時間を要し、CD₄個数は $40-695/\mu\text{l}$ （平均 $423/\mu\text{l}$ ）で、その内1名が $200/\mu\text{l}$ 未満であった。

【考察】 陽性判明時にCD₄が $200/\mu\text{l}$ 未満の者の背景として、「年齢が高い」「結婚歴がある」「自覚症状がある」、また、抗体検査場の背景として、「愛知県以外」「病院」「入院」にて判明した者ほど免疫機能が低下している傾向があった。

OS09-70 大阪・土曜日常設HIV検査事業における陽性結果受取から医療機関受診までの期間

岳中美江^{1,2}、松浦基夫¹、榎本てる子¹、土居加寿子¹、山中京子¹、岡本 学¹、藤山佳秀¹、市川誠一³

(¹NPO法人チャーム、²(財)エイズ予防財団流動研究員、³名古屋市立大学看護学部)

【目的】 CHARMが2002年10月より大阪府・市の委託を受けて運営している土曜日常設HIV検査事業では、HIV検査結果が陽性だった利用者の医療機関受診状況を把握するため、受診後に医療機関から返信してもらうための受診回答書を紹介状に同封している。陽性結果後の支援に役立てるため、医療機関受診までの期間について検討する。

【方法】 2003年1月から2006年12月までのHIV陽性結果のケースについて、医療機関から返信された受診回答書を用いて、結果受取日から医療機関受診までの日数を検討した。

【結果】 2003年1月～2006年12月にHIV陽性結果であったのは71名。そのうち2名は結果を受け取りに来なかった。結果を受け取りに来た69名に医療機関についての情報提供を行っているが、1名は紹介状を希望しなかったため受診回答書も渡していない。受診回答書を同封した紹介状を持ち帰った68名のうち21名は受診回答が得られなかった。受診回答のあった47名（69%）のうち、結果を受け取ってから2～7日目に受診したのは31名（66%）、8～14日目は8名（17%）、15～21日目は4名（9%）、それ以降（32、46、88、310日目）は4名（9%）であった。

【考察】 受診回答が得られた47名のうちの83%は結果受取から2週間のうちに受診したことが明らかになった。陽性とわかった人がどの時期にどの医療機関を受診するのかは、あくまで本人の自己決定によるもので、私たちの役割はその決定を支援することであると考えている。そういった立場でHIV感染症や医療機関についての情報提供を行っていることが、この結果につながっている可能性が示された。

OS09-71 大阪・土曜日常設HIV抗体検査が実施する陽性結果受取時カウンセリングに関する検討-専門カウンセラーが意識する支援視点の分析より-

山中京子¹、榎本てる子²、土居加寿子²、岳中美江²、岡本 学²、松浦基夫²、青木理恵子²

(¹大阪府立大学人間社会学部社会福祉学科、²NPO法人CHARM)

目的：NPO法人CHARMが行う土曜日常設HIV検査事業では、陽性者支援の目的で、医師による陽性結果お知らせの後、全陽性者に対して専門カウンセラーによるカウンセリングを提供している。本報告の目的は、陽性結果受取時の支援の検討に資するため、専門カウンセラーが陽性結果受取時に意識している支援の視点を明らかにすることである。方法：CHARMにおいて陽性結果受取時のカウンセリングを担当する専門カウンセラー3名（陽性者支援経験5年以上）に対して、2007年3月、1回90分程度の集団面接調査を実施し、カウンセラーが意識している陽性結果受取時の支援の視点について質的に分析した。結果：主な結果は以下である。(1) 面接開始時、医師による結果説明の緊張を和らげるため、何らかの態度や言語によって「場のきりかえ」を行う。(2) 情緒や思考状態に着目し、その状態をアセスメントして柔軟に対応する。特にショックが強く、情緒や思考が未だ未分化、未整理な場合には時間をとり、パンフレット等によって具体的な情報を提供しつつ、情緒や思考の整理の端緒をひらく。(3) 情緒や思考がある程度整理され、本人にとって疑問や問題が明らかな場合、必要な情報の提供や選択肢の検討を行う。(4) 受診に関する本人の気持ちを明確化する。その際受診して自分の病状がはっきりわかるまでいろいろな心配はまだ保留してよいこと、受診後は病院のスタッフに相談できることを伝える。受診したくない気持ちがある場合、受診について悩んでよいことを支持しつつ、受診を躊躇う気持ちの明確化と受診する前にも利用できる相談資源情報を提供する。(5) 周囲の人への告知は誰かに伝えないといけなく、自分のペースでよいことを伝える。ただし、相談する人がいない場合には、電話相談などの相談資源の情報を伝える。(6) 終了近くには、陽性者のその日の現実生活への橋渡しを意識する。

OS09-72 HIV陽性者やその周囲の人への相談サービスにおける新規相談の分析-陽性告知前後、及び確認検査前の相談について-

福原寿弥、牧原信也、生島 嗣、池上千寿子
(特定非営利活動法人おれいす東京)

【目的】 HIV陽性者やその周囲の人々から、我々おれいす東京に寄せられた相談のうち、感染告知直後の陽性者を中心に、NGOに接触した経緯や求める支援の内容など、その傾向を把握することにより今後の活動の一助とする。【方法】2006年4月～2007年3月末までの新規相談のうち、感染告知後概ね1か月以内の陽性者、及び告知直前の者、確認検査待ちの者について、相談記録をもとに分析した。【結果】 新規相談者238名のうち対象者は76名(男性71名、女性4名、不明1名)。我々を知ったきっかけは、インターネット34名、告知機関での紹介15名、告知後の相談機関の紹介10名、通知した知人等の紹介7名、既知2名、不明8名。告知後の経過期間は、当日4名、翌日5名、2日後3名、3日後6名、～1週後13名、～2週後12名、～1か月後15名、詳細不明9名、告知直前2名、確認検査前7名。検査方法は、保健所等の抗体検査24名、同所迅速検査4名、医療機関での自主検査6名、イベント検査2名、在宅検査キット1名、診療経過中の検査17名、術前検査10名、健康診断4名、献血1名、不明7名であった。関東以外からの相談は、北海道・東北3名、東海・北陸4名、近畿5名、中国・四国2名、九州・沖縄1名、海外1名。相談内容の傾向としては、不安や混乱は勿論のこと、病院選択や担当者への不信等医療に関するもの、パートナーや家族への通知について、他の陽性者の状況を知りたい等が多かった。【結論】 告知後NGOとの接触には、ネット検索や相談機関、知人を介することが多く、確認検査前ではすべてがネット情報からであった。検査機関への活動の周知と認容、そして連携が必要か。また、診療中の感染判明には医療不信の相談が散見され、自主検査では病院選択や未通院といった内容が見られた。一方、通知や就労、経済問題など陽性者としての生活に関する相談も求められ、ともに各地域で情報提供できる体制づくりが重要と思われた。

OS10-73 大阪・土曜日常設HIV検査事業における受検者の動向(2006)

岳中美江^{1,2}、榎本てる子¹、岡本 学¹、土居加寿子¹、松浦基夫¹、山中京子¹、
藤山佳秀¹、市川誠一³
(¹INPO法人チャーム、²(財)エイズ予防財団流動研究員、³名古屋市立大学看護学部)

【目的】CHARMは2002年10月より大阪府・市の委託を受けて土曜日常設HIV検査事業を運営している。エイズ対策におけるHIV検査相談事業の役割をふまえ、質の充実を重視した検査環境構築に努めてきた。また、検査環境整備や予防啓発等の資料のひとつとするために開設当初から受検者の協力を得て調査をしている。本報では、2006年の受検者の特性や動向について評価する。

【方法】無記名自記式質問紙を来場者全員に配布し、採血日行程終了時に任意に記入してもらった。2006年1月～12月の受検者総数2126名のうち質問紙回答に協力が得られたのは1880名(有効回答率88.4%)であった。

【結果】2006年1月～12月に46回実施、平均受検者数46.2名/回。平均結果受取数44.9名/回。結果受取数2067名。HIV陽性数20名。梅毒血清反応TPHA陽性数48名(受検者2105名、結果受取数2046名)。クラミジアIgG抗体陽性数178名(受検者2103名、結果受取数2044名)。個別相談総数274件、平均6件/回。質問紙回答者1880名のうち、異性間の性的接触を感染不安要因として受検した男性(異性間・男性)49%、異性間・女性25%、同性間(両性間含む)・男性20%であった。さらに月別の受検者割合をみると、6月と12月には、異性間・女性の割合が増え、同性間・男性が減っていた。また、初めて受検する人の割合が異性間・女性で増えており、「情報に触れ自分のことも心配」として受検した人の割合が異性間・男女で増えていた。6月のみHIV陽性数が0名であった。

【考察】感染不安要因・性別の受検者の割合は毎年同様の傾向を示しているが、月別に検討すると、検査普及週間やエイズデーのある時期には、受検者層に他の月とは異なる傾向がみられた。検査普及キャンペーン等により、感染リスクの低い人の受検が増える可能性や検査を必要とする人が検査相談を利用しにくくなるのが危惧される。

OS10-74 アメ村サンサンサイトJHCクリニックにおける日曜即日HIV抗体検査・相談事業の3年間の報告

矢川幸子¹、川畑拓也²、中瀬克己³、東 政美⁴、伊藤麻里子¹、尾澤のみ子¹、
川添昌之¹、桜井健司¹、塩入康史¹、前田智児¹、石神 互¹
(¹特定非営利活動法人HIVと人権・情報センター、²大阪府立公衆衛生研究所、³岡山市保健所、⁴国立病院機構大阪医療センター)

【目的】2004年7月より大阪心斎橋において、感染者サポートの長い経験を有するAIDS NGOと行政との連携によるVCT(自発的な検査とカウンセリング)を開始した。その3年間の成果を報告し、受検者の視点に立ったより効果的なHIV検査体制のあり方を考察する。

【概要】毎週日曜日の大阪の繁華街アメリカ村の中心部で、特定非営利活動法人HIVと人権・情報センターが、先着30名を無料匿名で、VCTによる即日抗体検査を行った。検査前後のカウンセリングはそれぞれ15分程度個室で行い、抗体検査は全血IC(イムノクロマトグラフィー)法により、必要に応じて血漿IC法及びPA法を追加。確認検査は府立公衆衛生研究所へ依頼し、原則として一週間後に結果通知とカウンセリングを実施した。

【結果】過去3年間で計4,051名が受検し、陰性4,019名、陽性32名(陽性率0.79%)であった。全血IC法陽性は45名、うち血漿IC法・PA法での陽性は36名、偽陽性は4名(約0.1%)であった。陽性者全員に対し告知を実施し、その後の医療及びNGOによるサポートに繋げることができた。受検者は男性70.9%、女性29.1%であり、年代別では20歳代と30歳代で86.3%を占め、10代が4.3%であった。この傾向は3年間にわたり大きな変化はなかった。受検者アンケート(回答者3,763名)を集計した結果、74.7%の人が検査前後のカウンセリングによりHIV/AIDSのイメージが改善、97.3%の人が今後セーフセックスを心がけようと思うようになった、ことが明らかになった。

【考察】休日、即日結果返し、繁華街等アクセスしやすい場所でのHIV検査に対する需要は高く、実施規模の拡大が望まれる。検査前後のカウンセリングの実施により、予防行動など受検者の意識改善が期待できる。また、検査にNGOが関わることで電話相談やサポートなど、包括的なケアの可能性が示唆された。

OS10-75 大阪土曜日常設HIV検査事業（SAT）における「結果お知らせ」担当者に対する研修体制

松浦基夫¹、岳中美江²、岡本 学³、土居加寿子³、榎本てる子³、山中京子³、藤山佳秀³、市川誠一³

(¹市立堺病院腎代謝免疫内科/NPO法人CHARM、²NPO法人CHARM/
(財)エイズ予防財団流動研究員、³NPO法人CHARM)

【目的】 SATは、NPO法人CHARMが大阪府・市から委託されて運営しており、質の高い無料匿名HIV検査相談事業をめざしてきた。検査前には十分な情報提供と受検意思の確認に重点がおかれ、受検者全員に対して個別のリスクアセスメントや感染予防行動への支援を行う環境を整えることが困難なため、「結果お知らせ」の役割が重要となっている。HIV陰性の場合、具体的な感染リスクを明らかにし、その軽減のための行動変容を支援することが目標であり、HIV陽性の場合、医療者との信頼関係をつくる、医療機関や他の社会資源の利用を支援する、HIV陽性とわかることが人生を否定するものではないことを伝える、性行動について話せる機会を提供する、といった役割をめざしている。当事業では、医師・保健師・看護師が「結果お知らせ」を担当しているが、上記を実現するためには研修が不可欠であり、そのシステム化を試みたので報告する。

【方法】 以下の4つの段階の研修を計画した。

- 1)全体研修（6時間、年2回実施）：スタッフ全員が事業の全体像を共有するための研修
- 2)「結果お知らせ」研修（3時間、随時実施）：担当希望者に対する講義とロールプレー
- 3)実務研修：「結果お知らせ」1回3時間のうち、前半をスーパーバイザーが担当し、研修スタッフは受検者の同意を得て同席、後半を研修スタッフが担当してスーパーバイザーが評価する。
- 4)継続研修：「結果お知らせ」の内容を定期的にモニターすることを検討している。

【結果】 2006年9月～2007年7月までに、医師4名（HIV診療を行っている臨床医2名、大阪府下の保健所医師2名）が実務研修を終了して、「結果お知らせ」を担当している。

【考察】 医療従事者がHIV検査相談事業の「結果お知らせ」を担当する場合、HIV診療の経験が役に立つとは限らず、基本的な研修が不可欠である。さらに、その質を維持するためには、スーパービジョンやモニタリングも必要と思われる。

OS10-76 検査の受検解析～受検理由・受検回数などからの一考察～

今井敏幸¹、小島弘敬¹、大野理恵^{1,2}、嶋 貴子^{1,2}、今井光信^{1,2}

(¹厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業HIV検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究班、²神奈川県衛生研究所)

【目的】 東京都南新宿検査相談室は年間1万人以上が訪れる自発的HIV検査相談室（以下CTR）である。「なぜ検査に来たのか?」「初回と2回目以降で理由は異なるか?」「性指向で受検理由が違うか?」などを調査し、今後の検査普及啓発手法の参考にすると共により効果的な介入法を模索する。【方法】 CTRでは検査申込の際に任意で受検回数や受検理由を問うアンケートを行っている。これを集計し考察を行った。【結果】 サンプルはn=7890名（初回4573名、2回目以降3317名。平成18年7月～平成19年3月）。性指向で見ると初回非MSM60.3%、MSM（男性とセックスをする男性の略）5.9%で2回目以降では非MSM44.2%MSM26.7%であった。【考察】 MSM間では健康チェックとしてHIV検査が一定層に定着していると思われる。また受検理由も初回検査で「健康チェック」が全体22.8%非MSM14.1%MSM11.4%女性27.0%。これに対し2回目以降の同理由が全体13.6%だが性交渉が理由の者は非MSM78.4%MSM72.6%女性66.5%とリスク自認の受検が多い。また「仕事上の理由（性風俗産業従事者）」も10.6%と頻回受検者の方が「なんとなく」より明確なリスクを目的に受検したと推察する。

OS10-77 医師会・拠点病院・行政・民間団体が協働したくしろ健康まつりにおける性感染症無料検査会の実施

久保清香^{1,6}、小林玲子¹、藤沢卓三²、山口悦子²、宮城島拓人^{2,6}、館岡正樹^{3,6}、内田伝彦⁴、内海 眞⁵、須藤隆昭⁶、成瀬 恵^{6,7}、飯塚桂司⁸、西池 彰⁸
 (1) 釧路市健康推進課、(2) 釧路労災病院、(3) 釧路工業高等専門学校、(4) ロシユ・グ
 イアグノスティックス、(5) 高山厚生病院、(6) イルファー釧路、(7) 愛と生命のネッ
 トワーク、(8) 釧路市医師会)

【目的】 くしろ健康まつりという市民への健康意識啓発の場で、HIV含む性感染症検査会の実施により、検査を身近に感じてもらう、陰性者へ予防啓発をする、行政をはじめ地元関係者が協働し、包括的な予防啓発活動の姿勢をPRする。**【方法】** 市主催の毎年秋開催の上記まつり内で、広く一般市民を対象とし、昨年度初めて実施した。市医師会主催で、市健康推進課、釧路労災病院（エイズ中核拠点病院）、ロシユ、イルファー釧路、愛と生命のネットワークが協働した。統一した検査前カウンセリング後、「HIV、梅毒、クラミジア、淋病」より、受検者が検査項目を選択、前2項目は血液即日検査とし、医師が結果告知と検査後カウンセリングを行った。後2項目は尿PCR検査で、後日結果通知（郵送か当課へ直接来所）とした。郵送以外は、検査番号を唯一の個人認識とした。**【結果】** 9～14時内で94名が受検し、HIV・梅毒：96.8%、クラミジア・淋病：84.0%の受検率であった。10代（41.5%）と20代（17.0%）で約6割を占め、全体の73.4%が女性であった。クラミジアは陽性5件、HIVは擬陽性が1件（確認検査で陰性）であった。**【考察】** 受検者の年齢や職種等幅広く、予定数以上の希望があり、地方都市である釧路でも性感染症への関心が高いこと、また完全密室ではない会場設定でもこれほど受検希望があったことから、PR等によっては検査をもっと身近に感じられる可能性があるだろう。本事業は陽性者の拾い上げより、むしろ陰性である意味を実感してもらうことであり、市民へ広く啓発する機会となった。さらに、関係者間の連携は意識の共有や地域環境づくりにもつながった。ニーズの高さと継続的な啓発の必要性から、可能な限り検査会を継続し、今後の課題として、関係者間の役割分担と連携、個人情報保護、今後増えゆくと考えられる陽性者へのフォロー対策などがあげられる。

OS10-78 長野県エイズ治療拠点病院における無料HIV迅速検査の受検者動向

小澤幸子¹、高山義浩¹、四本美保子²、斎藤 博³、北野喜良⁴、山崎善隆⁵
 (1) 佐久総合病院総合診療科、(2) 長野赤十字病院内科、(3) 長野県立須坂病院内科、
 (4) 国立病院機構松本病院内科、(5) 信州大学医学部附属病院内視鏡診療部)

【緒言】 長野県では2006年10月より、県内8ヶ所のエイズ治療拠点病院で無料HIV迅速検査体制が整備された。今回我々は同検査の受検動向を拠点病院へのアンケートにより検討した。そして、より実効的な検査体制の整備について考察する。

【方法】 受検者毎に記録する調査票を各拠点病院へ配布し、2006年12月から2007年6月までの記録を回収した。その項目は、受検者の年齢、性別、国籍、どこで検査を知ったか、および検査の結果とした。

【結果】 調査票を返却したのは5拠点病院で、93例について回答を得た(回収率41.3%)。その内訳は男性63.4%、女性27.9%、不明8.6%。年齢別分布は男性では10代23.2%、20代35.3%、30代16.9%、40代5.0%、50代6.7%、60代以上10.1%で、女性では10代26.9%、20代53.8%、30代7.6%、40代3.8%、50代0.0%、60代以上3.8%あった。全員が日本人で陽性例はなかった。どこで検査を知ったかについてはインターネット20.4%、新聞・テレビ・ラジオ12.9%、行政のキャンペーン10.3%、友人7.5%、不明・その他36.5%であった。

【考察】 長野県における新規感染者の年齢分布のピークは40代にあり、約3割が外国人とされる。しかし、拠点病院無料迅速検査の受検者については男女ともに20代が最多で、すべてが日本人という結果であった。ターゲットを絞った検査体制の効率化という観点からは、壮年層および外国人への検査体制の認知を広げてゆく必要を認める。とくに無資格滞在外国人への普及においては、行政と一線を画す民間拠点病院の役割は大きいと考える。検査体制をインターネットから得たという受検者が最多であったが、壮年層や外国人にとって利用しやすい情報源とは考えにくく、より多様なメディアを活用して検査体制の普及に取り組みたい。

OS10-79 大阪府下のSTD関連医療機関医師のHIV抗体検査に対する意識と検査実施状況に関する調査研究

本間隆之¹、小堀栄子^{2,3}、日高庸晴^{2,3}、西村由実子^{2,3}、森重裕子^{2,3}、木村和子¹、木原雅子²、木原正博²
(¹金沢大学大学院自然科学研究科、²京都大学大学院医学研究科、³財団法人エイズ予防財団)

【目的】大阪府下のSTD関連医療機関医師のHIV抗体検査実施状況及び検査に対する意識を明らかにし、検査体制の整備に資する。【対象】大阪産婦人科医会、大阪泌尿器科臨床医会、大阪皮膚科医会、大阪STI研究会に所属する医師。【方法】対象医会及び研究会の会員に対して、郵送法による自記式質問票調査を実施した(実施期間:平成19年3月~4月)。質問項目は医師及び医療機関の属性、HIV抗体検査実施の有無、保険使用の有無、検査を実施しない理由、検査に対する意識などとした。【結果】転居先不詳などの未配送を除く有効回答率は66.3% (676/1020)。施設種別は病院22.8%、診療所76.8%。産婦人科を標榜する施設は51.0%であった。現在HIV抗体検査を実施していると答えたのは415施設(61.4%)。標榜診療科別では産婦人科標榜施設74.5%、産婦人科以外の施設47.7%と、妊婦検診を行っている産婦人科での検査実施割合が多かった。平成18年12月1ヵ月間にSTD来院者がいた468施設のうち、同月に実際に検査を行っていたのは183施設(39.1%)であり、STD来院者数の平均26.1名(中央値7)に対してHIV抗体検査実施件数は平均15.7件(中央値3)と、来院者数に比べて検査実施件数は有意に少なかった(p<0.05)。また、検査を実際に行った183施設中131施設(71.6%)がHIV抗体検査は自費診療すると答えており、その理由としては「返戻されたことがある、されそうだと思う」が43.5%と最も多かった。【結論】現状ではSTD患者が訪れた施設の約4割でしか検査が行われておらず、検査の適切な普及の必要性が示唆された。また、実施している施設に対しても、実施環境の整備や情報提供といった支援の必要性が示唆された。診療報酬支払基金や行政などの関連機関を含めた包括的な取り組みが必要であると考えた。【謝辞】大阪泌尿器科臨床医師会、大阪産婦人科医会、大阪皮膚科医会、大阪STI研究会の先生方並びにインタビューにご協力いただきました先生方に深謝いたします。

OS10-80 大阪府内のSTI関連医療機関におけるHIV検査の現状

川畑拓也^{1,4}、下内 昭^{2,4}、大國 剛^{3,4}
(¹大阪府立公衆衛生研究所、²大阪市保健所、³大國診療所、⁴大阪STI研究会)

【目的】性感染症(以下STI)に関連する診療所等におけるHIV検査の現状と、STIに対して関心が高いと考えられる医師のHIV検査に対する意識を明らかにする目的で、アンケート調査を行った。【対象及び方法】大阪STI研究会に所属する医師162名に対し研究会事務局より質問紙を郵送で配布・回収した。質問紙は記名式とし、調査は研究会の事業として行った。【結果】95名(58.6%)から回答を得、その内有効回答数は93件であった。(有効回収率57.4%)回答した施設の内、7割の施設において何らかの形でHIV検査がなされていた。10施設において過去3年間にHIV陽性患者の診療経験があり、その内9施設は性病科、皮膚科、泌尿器科を標榜しており、産科・婦人科・産婦人科を標榜する1施設も陽性患者は男性であった。また、これら10施設の内6施設は、性感染症で受診する患者が1ヶ月平均50人以下であり、特に性感染症の受診者が多い診療所というわけではなかった。HIVに関する啓発や検査の説明は、口頭によることが多く、また保健所における相談や検査を利用するよう勧めることも多いが、その他の印刷物や電話相談といった既存の資源はあまり活用されていない事が明らかとなった。また検査希望者以外の受診者に検査を勧めている施設においても、自施設でHIV検査を受け付けている所とそうでない所とでは、勧める理由に差が見られた。【結論】診療所等におけるHIV検査は、感染者の早期発見・感染拡大阻止に果たす役割が大きいが、改善できる点も存在する事が示唆された。また、医師は検査希望者以外に検査を勧める場合、患者の費用負担に苦慮しており、また検査を勧める基準も医師によりまちまちであり、明確な基準がないために勧めることを躊躇している医師が居ることも明らかとなった。

OS11-81 地方自治体との連携によるMSM向けコミュニティセンター ～開設までの経緯と事業内容～

星野国夫^{1,6}、井戸田一朗^{2,3}、中澤よう子⁴、今井光信⁵、佐野貴子⁵
 (1横浜Cruiseネットワーク、2AGP(同性愛者医療・福祉・カウンセリング専門
 家会議)、3しらかば診療所、4神奈川県大和保健福祉事務所、5神奈川県衛
 生研究所、6かながわレインボーセンター「SHIP」)

【はじめに】横浜Cruiseネットワークでは神奈川県との協働事業により、今秋から横浜駅西口にMSMを対象とした「かながわレインボーセンター SHIP」を開設した。国内には厚労省研究班によるMSMコミュニティセンターは複数あるが、地方自治体によるコミュニティセンターは初めてである。施設ができるまでの経緯と事業内容を以下に示す。【経緯】この事業は、かながわボランティア基金『協働事業負担金』に昨年9月に事業提案していたもので、2回の審査を経て今年4月に事業決定した。協働事業負担金とは、地域社会にとって必要な公益的な事業で、ボランティア団体等と県が対等な立場でパートナーシップを組んで行えば相乗効果が期待できる事業の推進を目的とするものである。【目的と内容】MSMを対象に、同じ悩みを持つ立場から「自らがこころを開く機会の提供」、「正しくかつ多様な情報の提供」、「専門カウンセラーによる継続的なカウンセリングの提供」などトータルな支援ができる「MSM健康支援センター」を設置し、MSM一人ひとりにきめ細かな支援を行うとともに、行政や教育機関等にも開かれたセンターとすることで、一般社会へのMSMの理解を進める。また、MSMを対象としたHIV検査を実施し、HIV感染者の早期発見、早期治療を実現し、個々人の生命を守るとともに、感染のまん延防止を図り、AIDS患者を減少させる。【運営体制】事業主体はCruiseと神奈川県健康増進課で、厚労省HIV検査相談研究班が検査の支援を行う。また、検査と相談の分野で、AGPなどの他団体との協働を図る。【方法】MSMが心を開いて語れる場の提供と心理カウンセラーによる相談を実施。初年度は思春期のセクシャリティの相談を行いながら学校との連携を築いていく。また、毎月第3月曜 18～21時まで、HIV・梅毒・B型肝炎の迅速検査を実施。予約制・少人数制によるきめ細かいサービスを提供していく。

OS11-82 コミュニティへの予防啓発アプローチ：その1 コミュニティセンター「akta」の役割と運営について

荒木順子¹、佐藤未光^{1,2}、張 由紀夫¹、石川 毅¹、柴田 恵¹、木南拓也¹、
 江島啓介¹、福岡丈幸¹、土田健太郎¹、木村博和³、市川誠一⁴
 (1Rainbow Ring、2ひかりクリニック、3横浜市健康福祉局、4名古屋市立大学
 看護学部)

【背景と目的】男性同性間のHIV感染は増加の一途にあり、その背景にはHIVの問題がタブー・スティグマ化され、現実問題として直視されにくいことが一因としてある。Rainbow Ringは2003年よりエイズ予防財団の委託事業として、コミュニティセンター「akta」を設立、運営してきた。東京のゲイコミュニティの特性を考慮し、1) ゲイコミュニティにHIVの問題を顕在化させる、2) HIV感染予防のための情報を提供する、3) HIV感染予防啓発活動を推進・施行する場をつくる、を目標とした。

【概要】開設するにあたっては立地・開館時間などの利便性を考慮し、運営するにあたっては認知を高めて利用を促進することを第一に考慮した。特に、催し物や展示会などコミュニティスペースとしての利用や、ドロップイン（ふらっと立ち寄る）ステーション機能としては、HIVへの関心の度合いに関わらずできるだけ多様な人達が利用できるよう、バランスやタイミングを考えて運営を行ってきた。現在まで認知・利用は毎年上昇している。現在進行している「Living Together計画」やキャンペーン、資料の開発やアウトリーチ活動などは、aktaでの展示などを通してアーティストやデザイナーとの連携が生まれ、オーガナイザーや商業施設経営者との協力関係を築くことで実施できている。

【考察】ゲイコミュニティの様々なキーパーソン（アーティストや商業施設経営者など）がaktaを利用し、またHIV/エイズに関わる行政やCBO関係者も来場する。aktaはその人々を機能的に結びつける場となり、交流が生まれ、当初の予想以上に予防啓発の促進のために協働をする場となっている。また、インターネットやクラブイベントでの調査では、aktaの認知はHIVの予防行動を向上させている。単に資料を置く資料室ではなく、複合的にコミュニティをベースに予防啓発を推進するための拠点として、aktaは機能的に運営されてきたと考えられる。

OS11-83 コミュニティへの予防啓発アプローチ：その2 コンドームアウトリーチ「デリヘルプロジェクト」の意義と効果について

石川 毅¹、佐藤未光^{1,2}、張 由紀夫¹、柴田 恵¹、江島啓介¹、木南拓也¹、
河辺宗知¹、木村博和^{1,3}、市川誠一⁴

(¹Raibow Ring、²ひかりクリニック、³横浜市健康福祉局、⁴名古屋市立大学看護学部)

【背景と目的】 Rainbow Ringは2003年より、新宿2丁目の商業施設にコンドームを配布している。このコンドームは単に「使用促進のために無料で大量に配布する」のではなく、セーフセックスの象徴として顧客や従業員に認識され、HIVの問題について話す機会を提供することを目的としている。このデリヘル（デリバリーヘルスの略）プロジェクトの効果について検討した。

【概要】 毎週金曜日に4年間にわたって続けられ、約140軒の商業施設にコンドームを配布している。コンドームを配布するボランティアスタッフ「デリヘルボーイズ」が、そろいのユニフォームで毎週継続してアウトリーチを行うことにより、HIV予防啓発活動がコミュニティの中で施行されていることを可視化する役割もある。コンドームパッケージはゲイコミュニティで活躍するデザイナーや写真家によりデザインされ、定期的に更新されることによって話題性を高め興味を持たせる効果があり、同時にアーティストが予防啓発活動に関わる場を提供している。最近では能動的に協力する店舗が増加し、デリヘルボーイズがHIVについて質問されることもある。以前よりHIVについて話しやすくなったという声も聞かれるようになり、プロジェクト開始前後のHIVのイメージの変化について各店舗でインタビューを実施中である。

【考察】 コンドームの配布は、コミュニティの中にHIVについて話しやすい雰囲気を作り出す意義がある。それに加えてプロジェクトの効果としては、活動が可視化され、各店舗の反応の受け皿となり、コミュニティとの架け橋になっていることがあげられる。また、アウトリーチに参加することが、若年層のスタッフ自身がHIVの問題を認識するきっかけにもなっている。このプロジェクトでは興味や関心を引くような高いデザイン性が必要であり、コミュニティ内のアーティストとの連携も大切な要素であると考えられる。

OS11-84 MSMコミュニティの規模を推定するための社会地理学的研究—大阪 市浪速区恵美須東（新世界）地区、難波4丁目（ミナミ）地区を事例 として—

山田創平¹、塚塚哲郎²、塩野徳史³、中村英芳³、町 登志雄³、市川誠一⁴

(¹財・エイズ予防財団、²京都産業大学、³MASH大阪、⁴名古屋市立大学)

【目的】 本研究は、MSM向けHIV/STI感染対策プログラムを大阪地区で展開しているMASH大阪が、プログラムの立案と評価のためにMSMコミュニティの規模を把握することを目的としている。昨年は大阪市北区堂山地区において調査を行い本学会にて報告した。本年は大阪市浪速区新世界・ミナミ地区で調査を行った。本年の調査をもって大阪市内におけるMSM向け商業施設の主要集積エリアにアクセスするMSMの規模がトータルで把握可能となる。【方法】 当該領域では一般的にCapture-recapture method（再捕獲法）が用いられるが、新世界・ミナミ地区は堂山地区と同様、稠密に構造化されており既存の方法論は実施が難しい。よって本研究では昨年に引き続き人口密度法を用いた新たな方法論を検討する。本研究では当該地域への集中交通量を全建物延床面積に占めるMSM向け商業施設の建物延床面積の比率（MSM商業施設・補正比率）で補正し、MSMの滞留人口を得る。【結果】 2007年5月18日～30日までの週末と平日、24時間の当該地区への集中交通量を得た。その結果、ミナミ地区で週末の流入総数が48,330、平日の流入総数が52,104、新世界地区で週末の流入総数が22,806、平日の流入総数が17,175であった。当該地区のMSM商業施設・補正比率は現在算定中であり、あくまでも概算であるが、ミナミ地区で3.3%、新世界地区で4.8%程度と試算される。従ってミナミ地区に滞留するMSM人口が週末で1,595、平日で1,719、新世界地区に滞留するMSM人口が週末で1,094、平日で824であると推定される。【結論】 また現在、当該地区への来訪頻度を問う質問紙調査を実施しており、今秋にデータ解析が終わる。年間流入人口の累計を来訪頻度で補正することにより当該地区にアクセスするMSM人口の実数が把握可能となる。

OS11-85 男性同性愛者と共に考えるHIV/AIDS対策の地域ネットワークづくりについて

草深明子、石川玲子、上野曜子、中山順子、田中敦子、上木隆人
(八王子市保健所 保健対策課 感染症対策担当)

【はじめに】平成18年の東京都におけるHIV感染者・エイズ患者新規報告数は453件と過去最高となり、同性間性的接触による報告は年々増加している。そのため、男性同性愛者のグループと保健所が連携し、当事者が自ら取り組むことができる、HIV/AIDS予防対策について試行してきたのでここに報告する。【目的】男性同性愛者のグループと保健所が連携し、HIV/AIDSの予防対策を共に考え、当事者が抱える問題点を明確にすることを通じて、身近な場所で継続的に利用しやすい男性同性愛者のためのネットワークづくりを行う。【方法】保健所の支援により男性同性愛者がHIV/AIDS問題について考える当事者グループ「かたつむりの会」を設立した。当事者と保健所が講演会や普及活動の企画などを共に考えることで、自主グループとしての幅広い活動へと展開を目指す。【結果】かたつむりの会は、平成18年度より活動を開始し、保健所の実施した男性同性愛者対象の講演会等の企画や広報活動等を行っていった。会の中では、当事者が考えるHIV/AIDS対策の問題点や課題について以下の点がまとめられてきた。1、HIV/AIDS拠点病院の中には、患者の受入れ体制が十分整っていない医療機関もあり受診がしにくい。また、医療機関への受診は敷居が高く、身近なかかりつけ医をつくりにくいと感じている者もいる。2、学生など若い世代の男性同性愛者は、学校等の教育現場では自分自身の相談がしにくい。3、男性同性愛者には、うつなどのメンタル的な問題を抱えて日常生活を送っている者も多い。こうした課題に対応するために、19年度は学校や医療機関等に対して男性同性愛者への理解を図ることを目標に、保健所とかたつむりの会が協働して活動をすすめている。【考察】当事者、保健所、医療機関、関係機関が課題を共有し協働することにより、利用しやすい相談場所が作られ、支援の輪が広がり、地域のネットワークが確立し充実していくと考える。

OS11-86 MSMを対象としたグループレベルのHIV/STI予防啓発プログラムの評価に関する研究—プログラムスタッフへのインタビュー調査から—

大森佐知子¹、内田 優²、中村英芳²、祝 雄一²、川合 亮²、原澤俊也²、
鍵田いずみ²、塩野徳史²、町 登志雄²、後藤大輔³、辻 宏幸³、山田創平³、
鬼塚哲郎⁴、市川誠一¹
(¹名古屋市立大学大学院看護学研究科、²MASH大阪、³財・エイズ予防財団、
⁴京都産業大学/MASH大阪代表)

【目的】MASH大阪では、1999年からコミュニティにおけるグループレベルのHIV/STI予防啓発プログラム「STD勉強会」を開始し、開催形式等を変更しながらプログラムを運営している。現在は、対話形式のプログラム「Cafe Chat」として、2005年から継続している。本研究では、「Cafe Chat」におけるプログラム評価の一環として、Cafe Chatスタッフ、参加者及び非参加者を対象にインタビュー調査を行った。ここでは、スタッフに対するインタビューをもとに、プログラム運営において鍵となる要素を検討した。【方法】2007年3月にCafe Chatスタッフ7名を対象に、書面による承諾を得て、depthインタビューを実施し、逐語録を作成した。分析は、データを読み込み後、切片化し、カテゴリ生成を行った。【結果】スタッフの語りから、「プログラム継続のしんどさ」を感じる一方で、プログラムを通じて参加者と同じ目線で「対話する楽しさ」を感じ、スタッフ自身が「自己の成長を実感」していること等が、モチベーションの維持に繋がっていることがわかった。また、プログラム評価の基準としては、「参加者数が減少しないこと」や「参加者が楽しめていること」が挙げられていた。【考察】1999年から2001年に実施されていた「STD勉強会」では、参加者数の減少により、プログラムの見直しがされ、反省点の一つとして、スタッフのモチベーションの低下が報告されていた。一方、「Cafe Chat」では、参加者数の減少は現在のところ見られず、スタッフのモチベーションが維持できていた。プログラム運営の背景として、対象者とスタッフが同じ目線で楽しむというプログラム構築が一つの重要な要素であることが示唆された。

OS11-87 認知行動療法によるMSMを対象としたインターネットHIV予防介入研究—第1報 RCTによるプログラムの効果評価

日高庸晴¹、古谷野淳子²、安尾利彦³、木村博和⁴、鎌倉光宏⁵、市川誠一⁶
(¹京都大学大学院医学研究科/(財)エイズ予防財団、²松浜病院、³国立病院機構大阪医療センター/(財)エイズ予防財団、⁴横浜市健康福祉局、⁵慶応義塾大学大学院健康マネジメント研究科、⁶名古屋市立大学看護学部)

【目的】MSMのHIV感染予防行動を阻害する要因として心理的要因が関連している点に鑑み、本研究は1)予防行動を阻害する不合理な認知を修正することを目標とした認知行動療法によるHIV感染リスク行動の認知/意識/行動変容のための介入プログラムを実施・効果評価を行うこと、2)インターネット活用の介入研究およびコホート研究の本格的実現のための示唆を得ることを目的に、予防介入プログラムを実施した。【方法】研究参加者の取込基準は1)MSMであり、2)過去6ヶ月間にコンドーム不使用のアナルセックスが1回以上あり、3)年齢は16歳～59歳であり、4)現段階でHIV陰性あるいは自分のHIV感染状況を知らず、5)「出来ればこれから先、HIVに感染することは避けたいと思っている」者とした。ベースライン調査回答後（有効回答数651人）、参加者を無作為に介入群（325人）と統制群（326人）に二群化した（RCT）。効果評価の対象は、プログラムに参加し、プログラム終了直後および1ヶ月後の両方の事後評価に回答した者（介入群73人、統制群126人）とした（参加登録期間：2006年8月7日～9月19日、介入期間：10月1日～11月30日）。【結果】研究参加者全体の平均年齢は31.2歳（SD=8.7、中央値30、16歳～59歳）、年齢分布は16～24歳21.7%、25～34歳46.7%、35～44歳20.6%、45～59歳11.1%であった。居住地域は都市部に在住者が66.2%であった。1ヶ月後の効果評価では、知識2項目（「A型肝炎、B型肝炎はワクチンで予防可能」）とHIV感染リスク行動に関連のある心理的要因に関する認知5項目で有意な介入効果が認められた。【考察】RCTによる効果評価によって、介入プログラムは知識および認知に有意な介入効果がみられた。また、介入研究実施にあたっての運営上の問題点も示唆された。今後はこれらの課題を改善したうえで、さらなるインターネット予防介入の実施が必要と考えられる。

OS11-88 認知行動療法によるMSMを対象としたインターネットHIV予防介入研究—第2報 プログラムへの関与度維持の要因

古谷野淳子¹、日高庸晴²、安尾利彦³、木村博和⁴、鎌倉光宏⁵、市川誠一⁶
(¹松浜病院、²京都大学大学院医学研究科/(財)エイズ予防財団、³国立病院機構大阪医療センター/(財)エイズ予防財団、⁴横浜市健康福祉局、⁵慶応義塾大学大学院健康マネジメント研究科、⁶名古屋市立大学看護学部)

【目的】本邦初の試みとしてMSM対象に実施した、インターネットを介する認知行動療法によるHIV予防介入プログラムを通じて、今後この手法をより実践的なものへと展開できるかどうか、その可能性と課題を検討する。【方法】2006年実施の試行的介入について、4週間に渡るプログラムを参加者がどの程度実行できたか、脱落や関与度の低下を招く要因は何かを回答傾向や自由記述の内容分析から概観する。【結果】介入群のうちプログラムに実際にアクセスした人は205名、4段階の内容の最後まで取り組んだ人は120名で完遂率は58.5%であった。ログインの方法以外に内容についての質問やクレームはなかった。認知を振り返る最初の課題には78.5%が適切に回答できた。完遂者の感想の内容分析の結果、プログラムへの関心の喚起と維持には「内容の新鮮み、現状認識の再構成、他の人の考えや思いを知ること、自分を振り返ったことによる発見」などが役立ち、脱落や意欲低下には「タイミングのずれ、量的負担感、趣旨や効果への懐疑や不快感、実感の持てなさ、くり返し作業への飽き」などが影響した可能性が示唆された。【考察】認知行動療法の複数の技法がパッケージとなってプログラム化された介入においては、内容が目的に対して効果的なものであるという基盤に加え、プロセスを完遂できること、いわばプログラムに対するアドヒアランスを高めることが重要である。しかしインターネットの場合、関与の自由度が対面の場合よりも高く、参加者の動機づけの維持に工夫や配慮を要する。今回の試行から、「わかりやすさ」「答えやすさ」や「おもしろさ」に加え（1）プログラムにより参加者個々にとってインパクトのある新たな発見が得られるかどうか（2）介入実施者への信頼感、が遂行や関与度に影響するキーポイントであり、そこにインターネットならではの工夫の余地があると考えられた。

OS12-89 Middle-aged and older gay men, married men, and HIV: Summary of the epidemiology, social research and implications for education and support interventions.

Jane Koerner¹、金子典代¹、鬼塚哲郎²、生島 嗣³、山田創平⁵、辻 宏幸²、佐藤未光⁴、張 由紀夫⁴、砂川秀樹³、後藤大輔²、塩野徳史²、岳中美江⁶、市川誠一¹

(¹名古屋市立大学大学院看護学研究科、²MASH 大阪、³ぶれいす東京、⁴Rainbow Ring、⁵(財)エイズ予防財団、⁶チャーム)

【目的】 To collect, analyze and evaluate the international published research on Middle Aged and Older gay men and MSM, and married MSM. 【方法】 From March to July 2007, a literature search was conducting using PubMed CINAHL and Google Scholar databases using the key words gay, MSM, older, middle-aged, married MSM, un-identified MSM, HIV prevalence, and HIV risk. 31 documents were analyzed. 【結果】 The documents were arranged into categories including: 1) epidemiology, prevalence and risk, 2) social research regarding context of risk behaviors, 3) married and un-identified MSM, and 4) suggestions for future interventions. Epidemiological data from the US and UK indicate that older gay men/MSM are more likely to be diagnosed with HIV later and have shorter life expectancy following AIDS diagnoses. Social research indicates older gay men have concerns about feelings of less desirability, loss and loneliness which makes them trade-off safer sex. Unsafe sex was seen due to condom fatigue, difficulties in using condoms due to erectile problems, treatment optimism, and invulnerability. Australian qualitative and US quantitative data indicates married and un-identified MSM do not identify with programs targeted to gay and bisexual men. Suggestions for future interventions include: encourage early HIV testing, develop more communication strategies around safe sex decision making, community building approaches to support and value older gay men, and approaches that target un-identified MSM.

OS12-90 ゲイバーでの予防啓発に参加したMSMの性行動の実態とネットワークの分析

Arashi Fujibe¹、嶋田憲司¹、太田昌二¹、柏崎正雄²、河口和也³、鳩貝啓美¹、新美 広¹、宮近敬三¹

(¹特定非営利活動法人動くゲイとレズビアン会、²財団法人エイズ予防財団、³広島修道大学人文学部)

【目的】 ゲイ・MSMを対象とした予防啓発効果の大規模普及のためには、コミュニティ内で影響が広がるクチコミ普及やゲイ・MSMコミュニティ内の人的なネットワークの利用による啓発効果の拡大など新たな対策を検討する必要がある。MSMの複雑な行動と態度等を把握し、クチコミ普及や実態や介入効果の拡大を促進するかぎを発見することを目的とした。

【方法】 対策の策定にあたって必要なデータ収集を目的に、過去3年間に実施した啓発プログラムが介入した1,356名から得た質問票調査の回答により、同性愛者の性行動やネットワークについて縦断・横断的分析を行い、クチコミ普及の可能性、MSMのコミュニティへの参加傾向、リスク層の傾向、MSMのコミュニティへの参加傾向を調査した。

【結果】 啓発プログラムへの参加動機は「誘われたから」というクチコミが38.8% (N=174) であり、介入1ヶ月後に、知識や情報について誰かに伝達した人数の平均は、6.18名 (N=119、SD=7.242) であった。コミュニティ利用施設状況を確認したところ「ゲイバー」が全体の73.5%と最多で、ついで36.1%が「ゲイナイト」、「出会い系携帯サイト」が26.1%と続き、MSMの複雑なコミュニティへの関与状況が確認できた。リスク層は「出張・旅先でのセックス」「セックス時の薬物使用」でセイファー群よりも有意に多くなっていた。また、年齢比較ではセイファー群が30.95歳 (SD8.17)、中間群が30.44 (同7.97)、リスク層が28.17歳 (同6.88) と有意に年齢が若かった。

【結論】 啓発プログラム参加者から、参加していないMSMに対してもクチコミ・ネットワークを利用した予防行動が普及される可能性が示唆された。また、MSMコミュニティ内施設の利用状況は複雑でそれぞれの場が有機的に構成されていることが確認できた。リスクのある性行動をとるひとは、旅行先での性行為が活発、薬物使用、若年層であり、個々の状況に応じた対策が必要である。

OS12-91 携帯電話を用いたゲイ・バイセクシュアル男性の社会的ネットワークとHIV感染リスクに関する調査

金子典代¹、山本政弘²、佐藤未光³、鬼塚哲郎⁴、日高庸晴⁵、市川誠一¹

(¹名古屋市立大学大学院 看護学研究科、²九州医療センター、

³RainbowRing、⁴MASH大阪、⁵京都大学医学研究科)

【目的】本研究の目的は、1) 社会的に表に出にくい集団のサンプリング方法の一つとして注目されているリスボンドリブンサンプリングを採用した携帯電話によるアンケートシステムを開発すること、2)開発したシステムを用いて九州、関東、関西の3地域でのゲイコミュニティの社会的ネットワークの特徴、HIV予防啓発プログラムの認知、HIV陽性者の身近さ、HIV検査行動、HIV感染予防行動や予防行動の規範の浸透度を明らかにすることである。

【方法】2006年10月から2007年6月にかけて九州、関東、関西の各地域で計3回調査を実施した。リクルートは各地域で予防啓発活動を行うNGOのメンバーを起点として行った。NGOメンバーがゲイ・バイセクシュアル男性の友人に協力を依頼し、友達から友達へと紹介を拡げ、対象者層を拡大させていく方法を用いた。NGOメンバーから紹介を受けた層を第1層、第1層から紹介を受けたものを第2層と、以後同様に層分類を行った。

【結果】全地域で最長で第5層までの対象者層の拡大が見られた。九州は68名、関東は78名、関西は87名から回答を得た。第1層、2層、3-5層の3群間でエイズ予防啓発活動の認知率やHIV陽性者の身近さを比較すると、層が遠方に行くほどプログラムや啓発資材の認知率やHIV陽性の友人がいる割合が有意に低くなっていることが3地域すべてで明らかとなった。また層が遠方に行くほど、過去のHIV抗体検査受検率が低いこと、過去6ヶ月に実際に会ったゲイ・バイセクシュアルの友達の人数が少ないこと、セーフセックスに関する会話頻度が低いこと、コンドームを使っている友人の割合が低いことが明らかとなった。

【結語】本調査では回答者数が少なく、データの代表性には限界があるものの、予防啓発プログラムの普及を評価するツールとして携帯電話を用いた本調査法の有用性が示された。

OS12-92 東京地区のMSMにおけるセックス時併用薬剤とHIV/STI予防に関する研究

木村博和¹、佐藤未光²、張 由紀夫³、市川誠一⁴

(¹横浜市健康福祉局、²ひかりクリニック/Rainbow Ring、³Rainbow Ring、

⁴名古屋市立大学大学院)

【目的】

2005年のゲイ向けクラブイベントでの質問紙調査データを資料として、セックス時に併用する薬物の使用状況とHIV/STI感染予防に関する知識や意識、コンドーム使用や抗体検査受検などの予防行動との関連について検討した。

【方法】

MSM回答者934人のうち、過去6か月間のセックス時薬物併用者はラッシュ420人(45%)、ゴメオ77人(8.2%)、その他いわゆる脱法ドラッグ46人(4.9%)であった。このうち過去6か月間のアナルセックス経験者についてゴメオ等薬物併用群91人とラッシュのみ群293人、併用薬物なし群264人の3群間で性行動や予防に関する知識や意識、行動について比較した。

【結果】

性行動はハッテン場や出会い系サイト、ゲイバー、ゲイナイトの利用者が薬物併用群とラッシュ群で多く、アナルセックスの相手人数が5人以上の割合も両群で多かったが(37%、29%、15%)、新宿二丁目に行く頻度や同地区を中心に活動する予防啓発プロジェクトRainbow Ringの啓発資材への接触頻度も両群で多かった(47%、49%、32%)。予防関係については、薬物併用群のコンドーム常用率は相対的に低く(42%、55%、58%)、HIV感染リスク自認は高率であったが(42%、26%、22%)、1年以内の抗体検査の受検率(40%、41%、42%)やコンドームの購入経験(56%、54%、53%)に違いは認められなかった。

【結論】

薬物併用群ではリスク行動を自覚しながらも抗体検査の受検行動に結びついていない可能性が示唆された。今後、東京地区のクラブイベント参加者に対してリスク行動回避と受検行動を促進するための予防啓発の必要性があると考えられる。

OS12-93 名古屋医療センターにおける2006年新規HIV陽性MSM患者動向

菊池恵美子^{1,2}、内海 真^{1,3}、濱口元洋¹

(¹国立病院機構名古屋医療センター/エイズ予防財団、²エイズ予防財団、³高山厚生病院)

【目的】東海ブロック拠点病院である名古屋医療センターの新規HIV患者数は2006年に100名を超えるに至った。本報告においては、2006年新規HIV患者の中でMSMを対象を絞り、彼らの動向を分析し、報告を行う。【方法】2006年名古屋医療センター新規HIV患者115名のうちMSM患者である83名について、生涯受検回数・受検動機・臨床状態・パートナー告知・告知後の思いなどをカルテ及びイニシャルカウンセリング記録より収集し分析を行った。MSMについては患者による自己申告および医療者判断を用いた。【結果】生涯受検回数では、複数受検経験は20代6%、30代31%、40代18%、50・60代は全例初回検査による感染判明であった。受検動機は、20・30代では自己判断やパートナー陽性という動機の明確性が見られた例もあるが、多くは医師判断および術前・入院時検査によるものであった。初診時AIDSでは、20代12%、30代33%、40代27%、50代38%、60代60%であった。婚姻関係有り12名中8名が配偶者告知を行い、2名の配偶者に感染が判明、内1名は重篤なAIDSであった。配偶者を除くパートナー告知では、パートナー有り23名中5名、22%に感染が判明した。イニシャルカウンセリングでは、多くの患者がHIV=死というイメージを保持し、「やっぱり」「なってしまったか」という諦念が明らかになった。【考察】本分析より、自らの意志で検査を受け健康状態を把握していくことが依然十分行われていないことが判明した。感染するかもしれない危機感を持ちつつも、それを解決していく行動変容に結びつくものが存在しなかったと思われる。医療機関や行政がHIV感染症に対する正しい知識の普及やよりよい検査体制の構築にさらに努めることが肝要である。また、配偶者やパートナー告知に関しては医療者の積極的介入がより必要とされる。

OS12-94 全国の自治体がおこなう同性間対策の現状と予防指針改正までの5年間の変化

嶋田憲司¹、藤部荒術¹、柏崎正雄²、鳩貝啓美¹、新美 広¹、太田昌二¹、宮近敬三¹

(¹(特活)動くゲイとレズビアンのかい、²(財)エイズ予防財団)

【目的】H18年エイズ予防指針が改正施行され、同性愛者等に対する個別施策層対策の強化が求められた。H12年度の全国調査では、同性間対策の施行は1割に満たなかったが、その後どのように推移したであろうか。施行後5年間の変化を分析し、自治体の参考となる知見を得ることを目的とする。

【方法】全国の自治体を対象とした個別施策層対策の実施状況調査（17年、12年）のデータ（N=119）をもとに、1)自治体種別ごとの実施状況、2)5年間の施策内容の変化、3)同性間対策に取り組む際の障壁・課題を比較分析した。

【結果】12年からの5年間で同性間対策は、取り組みの二極化が見られ（実施は12年度44.4%、17年度27.9%）、自治体種別による相違が明らかになった。特に中核市では、同性間対策の必要性の認識は増加（12年度46.2%、17年度82.4%）しているが、対策に取り組むうえでの障壁・課題も多く感じていた。17年度の障壁・課題の内、「具体的方法が見つけない」（都道府県86.4%、中核市85.3%）、「余裕がない」（政令指定都市・中核市50.0%、特別区73.7%）の増加が顕著であり、「連携するNPOがない、知らない」は全体では減少していたが、中核市（47.1%）ではなお重要な課題であった。既に同性間対策を開始している自治体に注目した分析からは、同性間対策の実施には、地域性に適合する方法を採用する必要があることと、段階的に施策が進んでいく様子が伺えた。

【結論】同性間対策の実施状況は、5年前よりも必要性は認識されてきているが、予算（事業）化が課題であり、特に中規模都市に対する取り組み強化の必要性が明らかになった。現在、HIV啓発に取り組む担当者を取り巻く環境の厳しさを鑑み、1)同性間対策の実施マニュアルの作成、2)具体的方法を提供可能なNPOとの連携構築が期待される。

OS13-95 HIV感染者夫婦の生殖補助医療

花房秀次¹、小島賢一¹、加藤真吾²、兼子 智³、高桑好一⁴、久慈直昭⁵、
木内 英¹、加嶋克則⁴、吉村泰典⁵、田中憲一⁴
(¹荻窪病院 血液科、²慶應義塾大学微生物、³東京歯科大学市川病院産婦
人科、⁴新潟大学産婦人科、⁵慶應義塾大学産婦人科)

【目的】抗HIV療法の進歩によってHIV陽性夫婦で挙児希望の相談が増えている。(1)HIV陽性男性とHIV陰性女性、(2)HIV陽性者同士、(3) HIV陰性男性とHIV陽性女性の場合の挙児相談に対し、安全に子供を持てる方法を開発することを目的とする。【方法】(1)についてはSwim up法を用いてHIV感染者の精液からHIVRNA、DNAを完全除去し、体外受精を施行した。(2)については2組の相談が寄せられており、生殖補助医療の適応を検討した。(3)については、3組で人工授精を行い、1組でTESE ICSIを行った。【成績】(1)については国内外から150組を超える夫婦が相談に訪れており、胚移植を行った約60%が妊娠し、現在までに45名の babyが誕生しているが母子ともに全員HIV感染を認めなかった。HAARTを受けている男性の精子を調べたところ、精子のミトコンドリアが傷害されており、男性不妊となっている場合が認められた。(2)は2組の相談があり、superinfectionを避けるために体外受精を検討している。(3)は全員が妊娠し、2名のbabyが感染なく生まれている。【結論】 HIV陽性夫婦の挙児希望に対し、生殖補助医療により安全に出産できた。HIV陽性男性は、男性不妊となっている場合があり、精子機能を測定する必要がある。HIV陽性同士でもsuper infection防止のためには生殖補助医療を必要とする。

OS13-96 HIV感染女性のパートナーへの感染回避可能な妊娠に関する検討

五味淵秀人¹、大金美和²、松岡 恵³、喜多恒和⁴、外川正生⁵、塚原優己⁶、
和田裕一⁷、稲葉憲之⁸
(¹国立国際医療センター産科婦人科、²国立国際医療センターエイズ治療・
開発研究センター、³東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科リプロダク
ティブヘルス看護学、⁴帝京大学医学部産婦人科、⁵大阪市立総合医療セン
ター小児内科、⁶国立成生医療センター、⁷国立病院機構仙台医療センター
産婦人科、⁸獨協医科大学医学部産婦人科)

【目的】 わが国でも、生殖年齢にある女性感染者が増加しており、HIV感染症が治療の進歩により慢性疾患の様相を呈してきた昨今、HIV陽性女性におけるリプロダクティブヘルスの向上は重要な課題である。妊娠・出産を望む声も少なからず聞かれており、パートナーへの感染を回避しながら、安全で健康な妊娠・出産を可能とする手段の提供を行う必要性が生じていると考える。そこで、パートナー（HIV陰性）への感染回避を目的とした夫精液による夫婦間人工授精施行について調査を行った。【方法】HIV拠点病院330施設の産婦人科医に郵送によるアンケート調査を依頼した。【結果】330施設中235施設から回答を得た。本法施行の賛否については「是非やるべき」22施設(9.4%)、「やってもいい」126施設(53.8%)と賛成意見は63.2%であった。「やらないほうがいい」25施設(10.7%)、「やるべきでない」6施設(2.6%)と反対意見は13.3%であった。挙児希望者が「いる」と回答した施設は12施設(希望者総数16名)であった。人工授精は4施設で計4例に行われていた。21施設は本法施行に前向きであり、「わからない」と回答した104施設においても状況によって施行が期待できる施設もあると思われた。【結論】パートナーへの感染回避を目的とした夫精液を用いた人工授精は容認されるものと考えられた。施行に当たった条件や方法などに未だ検討すべき課題があり、今後は本法施行の標準化と指針作成が必要であると考えられた。

OS13-97 HIV感染妊婦における頸管粘液中Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI)とHIVウイルス量の関連

大島教子、根岸正実、岡崎隆行、渡辺 博、稲葉憲之
(獨協医科大学産婦人科)

【目的】 SLPIは主に粘膜組織における自然免疫に関わるserine protease inhibitorの一種であるが、近年HIV感染者の体液中SLPIのHIV感染防御機能が注目されている。HIV母子感染に関しては、子宮頸管粘液中SLPIの高値はHIV母子感染率低値と関連があったとする報告を認める。今回我々はHIV感染妊婦の頸管粘液 (CVL: Cervico-vaginal lavage) 中のSLPIを同定、HIVウイルス量との関連の有無を調べた。【方法】対象はHIV感染妊婦49名(妊婦39名/非妊婦10名)、全例米国居住者である。CVL中および血中SLPIはサンドイッチELISA法、HIVウイルス量をNucliSens™にて測定した。統計処理は、Mann-Whitney、Kruskal Walls検定およびSpearman検定を用いた (SPSS v2.0)。【成績】 SLPIはCVLおよび血液検体の全てから同定され、平均SLPI値はCVL中 (333,075pg/mL) で血中 (36,604pg/mL) より有意に高値 ($p < 0.01$) であったが、両群間に相関は認められなかった。またHIVウイルスは67%のCVL検体および91%の血液検体で同定された。平均HIVウイルス量はCVL中で210copies/mL、血中で5,048copies/mLであった。CVF中および血中においてSLPI値とHIVウイルス量との間に統計学的有意な関連は認めなかった。【結論】 HIV感染妊婦でCVL中SLPIを同定したが、HIVウイルス量との関連を認めなかった。しかしHIVの局所感染防御や母子感染との関連を検索するために更なる検討が必要である。

OS13-98 母子感染予防における出生児へのHAARTの安全性の検討

木内 英¹、岩室紳也²、近藤真規子³、今井光信³、花房秀次¹、加藤真吾⁴
(¹荻窪病院血液科、²厚木市立病院、³神奈川県衛生研究所微生物部、⁴慶応義塾大学医学部微生物学免疫学教室)

【背景】 母子感染予防における標準的AZT投与は、多くの問題を残している。これまで3例の出生児に対してHAARTを投与して安全性を検討したので、報告する。【方法】 荻窪病院と厚木市立病院で行われたHAART投与3例を対象とした。男児3名、週数は在胎37週0日～40週0日。帝王切開2例、経膈分娩1例。出生体重2530～2904g。AZT 2mg/kg×4回/日、3TC 2mg/kg×2回/日、NFV 40mg/kg×2回/日を2-4週間経口投与した。日齢0、2、7、14日に内服後5時間後に採血し、LC-MS/MSを用いてAZT、3TC、NFV血中濃度を測定した。【結果】 3例の好中球数は出生時3977-5027/ μ L、日齢14で637-1385/ μ L。赤血球数は出生時306-326×10⁴/ μ L、日齢14で205-367×10⁴/ μ L。Hgbは出生時13.1-13.7g/dl、日齢14で8.4-15.8g/dL。ALTは出生時5-12 IU/L、日齢14で7-14 IU/L、T-Bilは日齢7で5.8-15.1mg/dL、最高T-cho値は124-143 mg/dl、最高TG値は97-126 mg/dlだった。AZT血中濃度 (μ M) は出生時0.377-1.434。日齢2で1.582-3.019。日齢14で0.389-1.096と、成人投与例に比べ高濃度を示した。一方、3TC、NFV (μ M) は日齢7でそれぞれ1.339-1.853、0.767-3.379、日齢14で0.988-3.416、1.198-2.762と、成人に比して同等ないし低値を示した。3例中1例で好中球減少、2例で大球性高色素性貧血を認めたが、3TCやNFV濃度と関連せず、AZT濃度と関連していた。3例ともHIV感染はなく、肝・腎機能異常、脂質異常を認めなかった。発達や神経学的異常を認めていない。【考察】 新生児の副作用は好中球減少と大球性貧血であり、AZT濃度と強い関連が認められ、3TC濃度との関連は認められなかった。NFVの血中濃度は成人に比べて低値であり、肝機能や脂質への影響は認められなかった。3TCとNFVの短期投与は安全と思われ、より確実な予防効果が期待される。今後は安全な予防投与のためにAZTの減量や、高感度PCRを利用した予防投与期間の短縮を検討する必要がある。

OS13-99 当科におけるHIV陽性女性に対する人工授精7例の検討

榊谷法生、五味淵秀人
(国立国際医療センター病院産科婦人科)

[目的]当科では、2001年より現在に至るまでに、夫HIV陰性、妻陽性の夫婦に対して倫理委員会の承諾を得て、水平感染予防を目的とした人工授精を7例施行しており、同7症例における解析を行った。[方法]各症例に対して、基礎体温、LH-RH・TRHテスト、卵管通気検査、超音波による卵胞計測、黄体期ホルモン検査等について検討した。[結果]卵胞発育が緩慢(3例)、潜在性高プロラクチン血症(4例)、黄体機能不全(1例)を認めたが、いずれも排卵誘発には容易に反応した。PID後と思われる卵管周囲癒着の症例が2例、HPV感染が4例認められた。卵管性不妊と考えられる1例は9回人工授精施行するも妊娠に至らず、その間腹腔鏡下両側付属器周囲癒着剥離術を施行、その後体外受精を施行し妊娠成立した。卵管結紮術後に顕微鏡下卵管再吻合術を施行した1例では、当科での人工授精で妊娠成立するも流産、子宮外妊娠に至り、その後体外受精を施行して妊娠成立するも流産に至った。1例は腹腔鏡で両側卵管通過性を認めたが、11回の人工授精を施行した現在未だ妊娠成立に至っていない。[考察]全7症例のうち6症例が最終的には妊娠成立に至っていることから、HIV感染は男性の場合とは異なり、女性の妊孕性には多大な影響を及ぼさないことが推察される。一方、PID後と思われる卵管周囲癒着の症例が2例、HPV感染が4例あったことから、混合感染の存在は考慮すべき問題と考える。HIVの母子感染は、経胎盤感染、経産道感染、経母乳感染が考えられ、人工授精により母子感染を予防することは出来ない。現在、HAARTや選択的帝王切開術等を初めとする周産期管理により母子感染率は2%以下に低下させることが可能であるが、本7症例の様に無症候性キャリアで病状の安定している時期に人工授精による計画妊娠を行うことは、母子感染率を更に低下させることにつながると考える。

OS13-100 妊娠女性に対するHIVスクリーニング検査実施率の年次変化

吉野直人¹、和田裕一²、喜多恒和²、蓮尾泰之²、林 公一²、矢永由里子²、高橋尚子²、鈴木智子²、塚原優己²、外川正生²、戸谷良造²、稲葉憲之²
(¹岩手医科大学医学部細菌学講座、²厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「周産期・小児・生殖医療におけるHIV感染対策に関する集学的研究」班)

【目的】我が国において、HIV感染妊娠女性への適切な母子感染予防対策を行うことにより、母子感染率が1%未満に抑えられることが確認されている。しかし、これらの予防対策は妊娠女性がHIVに感染していることが明らかにされて初めて行われる。本発表では母子感染予防対策を行う前提となる、妊娠女性に対するHIVスクリーニング検査の国内の現状を把握することを目的とした。

【方法】平成11年度より18年度まで全国の産科または産婦人科を標榜する約1,600施設の病院に調査用紙を送付し、返信葉書により回答を得た。質問項目は、妊娠女性に対するHIV抗体検査の実施率および年間の分娩件数とした。

【結果】回答率は、平成11年度より18年度の各調査で64.3%~81.6%であった。調査を開始した平成11年度の全国でのHIVスクリーニング検査率は73.2%であったのに対し、その後検査率は毎年上昇し平成18年度では95.3%であった。診療所に対する調査ではHIVスクリーニング検査率は90.9%で、3年前の調査に比べて10.1%上昇した。

【結論】本研究班では平成13年度よりエイズ予防財団主催による研究成果等普及啓発事業研究成果発表会を毎年行っており、開催地のある県の翌年の検査実施率は殆ど上昇しており啓発活動の効果と推察される。妊娠女性のHIVスクリーニング検査は一般検査としてその必要性が広く認知されてきたものと考えられる。検査によって感染が明らかになった場合に適切な予防対策でほとんど母子感染が予防できることが明らかになっており、今後も調査および啓発活動を継続し、特に検査率の低い地域でのより一層の検査率の上昇および地域差の解消が望まれる。また、検査率の上昇に伴いスクリーニング検査での偽陽性が問題化しており、この問題に対しての更なる啓発等の取り組みが必要であろう。

OS13-101 母子感染予防目的で投与した26例におけるジドブジンシロップ内服による副作用

星野 伸¹、村松友佳子¹、関水匠大¹、井上孝実²、瀧本哲也¹、美濃和 茂¹、金田次弘³、堀部敬三¹

(¹国立病院機構名古屋医療センター小児科、²同 産婦人科、³同 臨床研究センター)

現在日本全国で毎年約30例のHIV感染分娩があるが、母親に対するHAART(high active antiretroviral therapy)、陣痛発来前の予定帝王切開、児に対する出生後12時間以内から生後6週間までの抗レトロウイルス剤投与、母乳栄養の禁止などの適切な母子感染予防対策が実施されれば、ほぼ完全に母子感染が防げるようになった。当院では1994年以降26例のHIV感染分娩を経験しているが、全例で母子感染は成立していない。1997年以降は児に対しては逆転写酵素阻害剤であるZDV(zidovudine)のシロップを2mg/kg/回で1日4回内服させている。ZDVは様々な副作用が知られているが、当院でZDVシロップを使用した23例における副作用について報告する。1) 重大な副作用として記載されているうっ血性心不全、乳酸アシドーシス、てんかん様発作は見られなかった。2) 体重増加不良：生後1か月までの体重増加が30g/日未満の体重増加不良は、6例(26.1%)で見られたが、フォロー期間中に全員が10%tile内に入った。3) 貧血：Hb値12.0g/dl未満の貧血は生後2週間頃から生じ、23例全例(100%)で見られた。生後6週間頃に平均Hb値は8.8g/dlと最低値を示したが、ZDV内服終了後は速やかな回復傾向を示した。鉄剤の内服や輸血を要する症例はなかった。4) 初期嘔吐：1例(4.3%)で生後3日目に著明な腹満と頻回の嘔吐が出現したため、ZDVを1.5mg/kg/回で1日4回の経静脈投与を行った。生後5日目に症状は収まり、経口哺乳、ZDVの経口投与再開したが、以降は無症状で経過した。その他の重篤な副作用は見られず、フォロー期間中の成長、発達も年齢相当であった。HIV母子感染対策としての小児に対するZDVは安全に使用でき、副作用も許容範囲内であると考えられた。

OS13-102 本邦におけるHIV感染妊娠の発生と母子感染予防対策の現状

喜多恒和¹、吉野直人²、外川正生²、和田裕一²、塚原優己²、箕浦茂樹²、谷口晴記²、大場 悟²、戸谷良造²、稲葉憲²

(¹帝京大学医学部産婦人科、²厚生省科研費エイズ対策研究事業「周産期・小児・生殖医療におけるHIV感染対策に関する集学的研究」班)

【目的】全国調査によりHIV感染妊婦とその出生児の発生状況を把握し、本邦に最適なHIV母子感染予防対策を確立することで、HIV母子感染率のさらなる低下を図る。【方法】全国の産科および小児科診療施設へのアンケート調査により、平成17年度までに産科から379例のHIV感染妊娠の報告を受け、小児科からは266例のHIV感染妊婦から出生した児の報告を受けた。平成18年度にこれらのべ645例のHIV感染妊娠を照合し、重複を除いた468例のHIV感染妊娠の臨床的・ウイルス学的情報を解析した。【成績】HIV感染妊婦の都道府県別分布は、東京120例、千葉56例、愛知37例、大阪36例、神奈川31例で、関東甲信越が60%を占め、北陸東海が20%、近畿が10%であった。国籍別では近年日本人妊婦や日本人同士のカップルが最多となった。分娩例の90%に選択的帝王切開が行われており、母子感染率は選択的帝王切開が0.5%であったのに対し、緊急帝王切開は5.9%、経陰分娩は20.8%と高率であった。抗ウイルス薬の投与はそれぞれ80%、53%、14%に行われていた。妊婦の40%で血中ウイルス量が1万コピー/ml以上であったが、HAARTによる治療効果は良好で、投与4週間後には急峻なウイルス量の低下がみられた。HIV感染と診断されているにもかかわらず経陰分娩に至ったのは7例のみで母子感染例はなかった。HIV感染妊娠数は1997年以降毎年30例以上が継続しており、2006年は46例と最多となった。【結論】妊娠早期のHIV抗体検査による感染の診断、HAARTによる抗ウイルス療法、陣痛発来前の選択的帝王切開による分娩は、本邦における適切なHIV母子感染予防対策であると考えられるが、経陰分娩の安全性に関しては文献的情報を十分妊婦に説明した上で選択すべき分娩法であると考えられた。

OS14-103 HPLCによるダルナビルの血中濃度測定法の開発

田中理恵¹、栗原 健²、杉浦 互³、加藤真吾¹

(¹慶應義塾大学医学部、²国立病院機構大阪医療センター薬剤科、³国立感染症研究所エイズ研究センター)

【目的】ダルナビル(DRV)はサルベージ療法における有効性が期待される新しいプロテアーゼ阻害薬である。海外ではDRVの血中濃度測定のためにLC-MS/MSを用いた方法がいくつか報告されているが、LC-MS/MSは国内での普及率が低く、専門的な操作技術を必要とする。そこで我々はHPLCによる血中濃度測定法を開発した。【方法】0.1, 0.3, 1.0, 3.2, 10.0 $\mu\text{g/ml}$ のDRVを含む標準血漿を作成し、それぞれの血漿200 μl に内部標準として10 μl の50 $\mu\text{g/ml}$ の2-ナフトールを加え、さらに20 μl の0.5 M水酸化ナトリウムと460 μl 酢酸エチルを加えて攪拌した後、遠心分離を行なった。その後、有機層を採取してエバポレーターで乾燥させ、乾燥物をHPLCの移動相(43%アセトニトリル/5 mM酢酸アンモニウム)に再溶解した。DRVと2-ナフトールをイソクラティックHPLC(日本分光)で分離し、267 nmにおける吸光度を用いて検出した。ピーク面積をデータ処理装置(クロマトパック、島津製作所)で計算した。【結果】DRVおよび2-ナフトールのピークは十分に分離し、血漿由来の夾雑ピークとも重ならなかった。またDRVと併用されるRTVの影響も無いことが確認された。DRVと2-ナフトールの平均回収率はそれぞれ81%と78%とほぼ同等であった。0.1, 1.0, 10 $\mu\text{g/ml}$ DRVを含む標準血漿を用いたDRV濃度測定値の日内変動(CV%)はそれぞれ10, 3.4, 5.7%であった。0.1~10 $\mu\text{g/ml}$ の範囲において良好な直線性が得られた($R^2=0.9986$)。【考察】DRVのHPLCによる血中濃度測定法を確立した。DRVの血中濃度のトラフ値は外国人健康人に対する投与結果によると $3.6 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ と報告されていることから、今回開発した方法によって臨床検体の測定は十分可能であると考えられる。検査センターへ技術移転を予定している。

OS14-104 HPLCを用いたプロテアーゼ阻害剤ダルナビルの血中濃度測定

高橋昌明¹、久高祐一¹、奥村直哉¹、平野 淳¹、坂野和英²、金田次弘³

(¹国立病院機構名古屋医療センター薬剤科・臨床研究センター、²国立病院機構名古屋医療センター薬剤科、³国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター)

新しいプロテアーゼ阻害剤(PI)であるダルナビル(DRV)は、野生株のみならずPI耐性株に対しても有効でありPIに耐性を示す既治療患者に対しても高い効果が期待される。DRVの血中濃度測定については、BoucheらがLC/MS/MSによる測定法を発表しているが、LC/MS/MSは、高価な装置であり一般病院でルーチン業務として行うには適していない。現在、名古屋医療センターでは7種類のPIとEFVのHPLCによる同時血中濃度測定法を開発して臨床応用している。今回、我々はこの測定法を基にしてHPLCによるDRVの血中濃度測定を試みた。DRVは、0.13~10.36 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲において相関係数1.000と良好な直線性を示した。また、正確性については100.7~105.6%の範囲であった。日内及び日間アッセイにおける変動係数は6.7%以下であり、LC/MS/MSで報告された値(12%以下)より小さかった。DRVの回収率は88.0%以上であった。DRVがRTVと共に投与された場合の血中濃度は2.8~5.8 $\mu\text{g/ml}$ と推定されることから、HPLCを用いたDRVの血中濃度測定は十分に可能である。今回、より簡便なHPLCを用いてDRVの血中薬物動態のモニタリングが可能となったことからDRVの安全で有効な薬物療法が提供できるものと考えられる。

OS14-105 ロピナビル・リトナビル配合剤の剤型変更に伴う血中濃度の変化及び副作用に関する比較検討

矢倉裕輝¹、吉野宗宏¹、龍 香織²、治川知子²、織田幸子²、矢嶋敬史郎³、谷口智宏³、笹川 淳³、富成伸次郎³、渡邊 大³、牧江俊雄³、山本善彦³、上平朝子³、白阪琢磨³、栗原 健¹
(¹国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科、²看護部、³免疫感染症科)

【緒言】 ロピナビル/リトナビル配合剤は他のプロテアーゼ阻害薬(PI)に比べ、大きなIQ(Inhibitory Quotient)値を保つことで、強力な抗ウイルス効果と高い認容性を持つPIである。2006年10月、添加剤等の変更による製剤的工夫により、ソフトカプセル(カプセル)から錠剤への剤型変更が行われた。今回、剤型変更に伴う血中濃度の変化と副作用に関する比較・検討を行ったので報告する。**【対象・方法】** 当院免疫感染症科を2004年3月から2006年9月に受診し、カプセルの投与を受け、トラフレベルの血中濃度(トラフ値)測定が行われた31例及び2006年10月から2007年4月に錠剤の投与を受けた27例を対象とし、トラフ値及び副作用の発現頻度について比較検討を行った。また、カプセルから錠剤へ変更となりトラフ値の測定が行われた同一患者13例のトラフ値についても比較検討を行った。**【結果】** カプセル群のトラフ値(Mean±S.D.)は8.36±4.21 μg/mL、錠剤群では6.76±3.97 μg/mLであり錠剤群が低値を示した。下痢の発現頻度は、カプセル群45.2%、錠剤群13.3%であり錠剤群において有意に低値を示した(p<0.05)。同一患者における各剤型のトラフ値の比較検討において、カプセル群は8.71±2.80 μg/mL、錠剤群は5.76±3.04 μg/mLであり錠剤群が有意に低値を示した(p<0.01)。なお、剤型変更に伴うウイルス量の再上昇は観察期間中認められなかった。**【考察】** 剤型変更は服用方法及び保存条件の緩和に加え、添加剤の変更によりHAART開始当初に好発する下痢等の消化器症状についても軽減を認めたことから、長期服薬におけるアドヒアランスの維持に寄与するものであると考える。トラフ値は錠剤群において低値を示したが、DHHSガイドラインの推奨トラフ値を下回る症例はなかった。カプセルと錠剤では脂肪等の食事の内容によるAUCの差異が認められていることから今後、食事の内容によるトラフ値の変化についても検討を加える必要があると考える。

OS14-106 Efavirenzの血中濃度に関わるCYP2B6の遺伝子多型についての解析

林田庸総、湯永博之、菊池 嘉、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】 Efavirenz (EFV)は現在の抗HIV治療ガイドラインで第一に推奨されるキードラッグの一つであるが、精神症状や中枢神経系の副作用などが問題となることがある。それらの副作用は、EFVの血中濃度が高いほど発現頻度が高くなるという報告がある。EFVを代謝する肝酵素CYP2B6には多数の遺伝子多型が知られており、EFVの血中濃度を数倍高める⁶や¹⁸というアレルが存在する。これまでの我々の研究では、遺伝子型によってEFVの血中濃度をよく予想できたが、予想と乖離する例も若干見られた。そこで我々はEFVの血中濃度に影響を与えるCYP2B6の遺伝子多型について更なる解析を行った。またザンビア人におけるCYP2B6の遺伝子型と治療への影響について検討した。**【方法】** 国立国際医療センターおよびザンビア大学において遺伝子解析を行うことに対する文書同意の得られたHIV-1感染者に対しCYP2B6のgenotyping及びEFVの血中濃度測定を行い、関係を調べた。特に予想と乖離した例についてはCYP2B6のエクソンとプロモーター領域のシーケンスを調べた。**【成績】** CYP2B6のアレル⁶または¹⁸を2個持つ人たちは、EFVの血中濃度が有意に高かった。¹⁷/²²の人たちはEFVの血中濃度が低かったが、数が少なく有意差は認められなかった。またザンビア人の一年間のCD4陽性Tリンパ球の増加数について、⁶または¹⁸を0個または1個持つ人たちはmedianで142個/μl/年であったのに対し、⁶または¹⁸を2個持つ人たちは68個/μl/年と有意に少なかった。**【結論】** EFVの血中濃度が異常に高いと治療効果を低下させるのかもしれない。また²²は日本人にも僅かではあるが存在するので、この遺伝子型の人にはEFVの血中濃度が低くなりすぎないように気をつけた方が良いのかもしれない。

OS14-107 エプジコム錠(ラミブジン/硫酸アバカビル)の日本人HIV感染症患者を対象とした薬物動態試験

島谷倫次¹、矢野邦夫¹、菊池 嘉²、高山義浩³、白阪琢磨⁴、中野真人⁵、鈴木謙二⁵、岡 慎一²

(¹県西部浜松医療センター、²国際医療センター エイズ治療・研究開発センター、³佐久総合病院、⁴国立病院機構大阪医療センター、⁵グラクソ・スミスクライン(株) 開発本部)

【背景】 エプジコム錠(3TC/ABC)は2種類のNRTIの配合剤であり、ラミブジン(3TC)300mg及びアバカビル(ABC)600mgを含有する。HIV感染症治療の多剤併用療法で広く使用されており、1日1回1錠の服薬が可能な薬剤である。【目的】 3TC/ABCを継続的に使用している日本人HIV感染症患者を対象として、3TC/ABC投与後の3TC及びABCの薬物動態を調べ、また安全性も調べる。得られた薬物動態データを既存の国内/海外健康成人での薬物動態データと比較する。【方法】 本薬剤を2週間以上継続使用している日本人HIV感染症患者9例に対し、本薬剤1錠を空腹時経口投与し、投与直前、投与後0.5、1、2、3、4、5、6、8時間に採血を行い、血漿中濃度をLC/MS/MSにて測定し、薬物動態パラメータを算出した。【結果】 3TC/ABC投与後の血漿中ABC濃度は速やかに上昇し、投与後0.5~1.03時間で最高血漿中濃度5675±2038 ng/mLに達し、消失半減期は約1.5時間であった。また、血漿中3TC濃度は投与後1~3時間で最高血漿中濃度3579±613.7 ng/mLに達し、消失半減期は約2.5時間であった。これらの結果を、外国人健康成人(25例)での3TC/ABC単回経口投与試験結果と比較したところ、ABC及び3TCの薬物動態パラメータに顕著な差は認められなかった。また本試験における3TCの薬物動態結果を、日本人健康成人男性(6例)に3TC 300mgを単回経口投与した時の薬物動態成績と比較した。その結果、本試験の3TC曝露量がやや高値を示した。本試験において、特に問題となる有害事象は発現しなかった。【結論】 日本人HIV感染症患者に対する3TC/ABC投与後の薬物動態は、ABC及び3TCとも国内/海外健康成人と同様な推移を示した。

OS14-108 日本人HIV-1感染患者におけるテノホビル血中濃度の腎機能に及ぼす影響

久高祐一^{1,2}、高橋昌明^{1,2}、奥村直哉^{1,2}、平野 淳^{1,2}、寺畑奈美¹、坂野和英¹、横幕能行²、間宮均人²、濱口元洋²、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】 HIV感染症治療薬であるフマル酸テノホビルジソプロキシル(以下、TDF)は、重篤な腎機能障害を引き起こすことが知られている。今回、日本人感染患者を対象にTDF服用に伴う腎機能低下と血中濃度との関連について検討した。【方法】2006年4月~2007年3月に名古屋医療センターを受診した日本人HIV-1感染患者のうち、TDFを3ヶ月以上服用し、かつ服用20時間後のTDF血中濃度(以下、血中濃度値)が得られた31例を対象に、腎機能と血中濃度値との関連について検討した。また、血中濃度値と体重との相関についても検討した。調査項目はCr値、CLcr値、BUN値および体重である。【結果及び考察】(1)31例のTDF投与前のCr値は全て正常域にあり、投与後に正常域を超えた症例はなかった。(2)Cr値と血中濃度値に直線的な正の相関が認められた。すなわち、Cr値が高い症例では血中濃度値が高いという結果であった。(3)血中濃度高値群(>0.10µg/mL)は低値群(≤0.1µg/mL)に比べTDF投与開始前からCr値が有意に高かったが、TDF投与後にCr値の有意な上昇は認められなかった。(4)BUN値及び体重と血中濃度値との間に相関は認められなかったが、体重60kg以上の患者(13例)では全てTDF血中濃度は0.1µg/mL以下であった。しかし、60kg未満の患者の血中濃度値は0.37~0.04µg/mLと広く分布した。以上、今回の対象患者においては腎機能障害発生と血中濃度値との間に関連性は見出せず、血中濃度値は投与前の患者固有の腎機能を反映していると思われる。今回の対象に含まれていないが、TDF投与前から腎機能が低下しており、投与後さらなる低下が認められTDF投与中止に至った症例が3例存在した。このようなケースでは、腎機能低下に留意しながら注意深く治療しなければならないと考える。また血中濃度高値の患者においてはTDF長期服用による未知の副作用が出現する可能性も考えられ、継続的なフォローが必要と思われる。

OS14-109 エファビレンツの血中濃度に及ぼす血液透析の影響

藤田啓子¹、畝井浩子¹、太刀掛咲子¹、藤井輝久⁴、齋藤誠司³、高橋昌明⁵、
奥村直哉⁵、久高祐一⁵、高田 昇²、木村昭郎³、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、³広島大学病
院 血液内科、⁴広島大学病院 輸血部、⁵独立行政法人国立病院機構名古屋
医療センター)

【目的】 核酸系逆転写酵素阻害剤であるラミブジン、アバカビルと非核酸系逆転写酵素阻害剤であるエファビレンツ（以下EFV）服用中の患者に血液透析（以下HD）が導入された。透析導入時、透析導入6ヶ月後に血中濃度測定を行い、透析のEFVによる体内動態への影響について検討を行ったので報告する。【症例】 57歳、血友病Bの男性。40歳頃、抗体陽性と判明し、抗ウイルス療法を開始した。50歳頃、プロテアーゼ阻害剤による副作用で徐々に血糖値が上昇し、薬剤性糖尿病と診断された。52歳頃より、食事療法、薬物療法開始となるが腎障害は徐々に進行し、腎不全に対して保存的療法を開始した。56歳、Scr7.0に上昇し、末期腎不全となりHD導入となった。【透析導入後の経過】 シヤント造設12日後より、週3回のHDが開始となり、EFVは1日2回、1回400mgで用法用量の変更なく服用継続された。非HD日での半減期をこの患者のパラメーターと考えたとHDにより僅かに半減期が延長する傾向がみられた。HD導入初期と6ヶ月後の半減期を比較すると、延長傾向が認められたが顕著な差は認められなかった。【考察】 EFVの血漿蛋白結合率は99.5-99.75%と高いため、HDにより血中から除去される可能性は低い。HD導入によるEFVの体内動態への影響については、これまで海外において、HDによる影響はないという報告があるものの、本邦ではまだ報告されていない。今回の症例において、若干の半減期の延長が認められたもののHDによるEFVの体内動態の影響はないと考えられた。そのため、投与量の変更は考慮する必要がないことが示唆された。

OS15-110 抗HIV抗体とHIV-1p24抗原が同時検出可能なHIV迅速検査試薬の検討

佐野(嶋)貴子¹、近藤真規子¹、須藤弘二¹、宮崎裕美^{1,2}、倉井華子³、相楽裕子³、
岩室紳也⁴、今井光信¹

(¹神奈川県衛生研究所、²(財)エイズ予防財団リサーチレジデント、³横浜市
立市民病院、⁴厚木市立病院)

【目的】 HIV迅速抗体検査試薬はその簡便性から医療機関において緊急検査等で広く使用されており、また最近では、保健所等検査機関や民間クリニックにおいても、HIV即日検査での検査試薬として多く使用されている。しかし現時点では、診断薬として認可を受けている迅速検査試薬が1種類しかないことから検査試薬を選択できない状態であり、また現行の試薬は偽陽性率が約1%と高いことから、より特異性の高い検査試薬が望まれている。今回、イムノクロマトEIA法を原理とし、抗HIV抗体とHIV-1p24抗原を同時に15分で検出可能な新規迅速検査試薬について性能検討を行った。

【方法】 新規迅速検査試薬（以下、検討品と略：富士レビオ社）についてHIV陰性、陽性検体を用いた感度・特異性を検討した。また、HIV感染初期セロコンバージョンパネル血清10パネルを使用し、対照品との感染初期検出感度の比較、抗原検出可能濃度を検討した。

【結果】 HIV陽性検体95例およびHIV陰性検体1002例について測定を行ったところ、感度は100%、特異性は99.8%となった。感染初期セロコンバージョンパネルの検討では、対照品の迅速検査試薬と比較して、10パネル中7パネルで早期からのHIV検出が可能であることが分かった。今回使用したセロコンバージョンパネルの抗原濃度より、検討品は186.3pg/mlで陰性、256.2pg/mlで陽性であったことから、抗原検出可能濃度は186.3～256.2pg/mlの間であることが示唆された。

【考察】 検討品の感度は100%、特異性は99.8%であり、対照品の迅速検査試薬と比較して、検討品は非常に特異性が高いことが分かった。また、感染初期セロコンバージョンパネルの結果においても検討品は抗原検出が可能であることから、他の迅速検査試薬と比較してより早期のHIV検出が可能であり、HIV迅速スクリーニング検査キットとして非常に有用であることが示唆された。

OS15-111 第4世代HIVスクリーニング試薬の検討

正兼重季¹、山副有子²、重山郁子²、米山さゆき²、小川 哲²、村田秀治²、
上田幹夫³

(¹石川県立中央病院／(財)エイズ予防財団、²石川県立中央病院中央検査部、

³石川県立中央病院血液免疫内科)

【背景・目的】 HIVスクリーニング検査はHIV-1 p24抗原とHIV-1/2抗体を同時に測定できる第4世代検査試薬が登場し、臨床の現場でも広まってきている。今回、第4世代HIVスクリーニング検査試薬であるアボット社のHIV Ag/Abコンボアッセイ・ダイナパックについて基礎的検討を行うとともに、セロコンバージョンパネルを用いて他の第4世代試薬、第3世代試薬と比較検討したので報告する。

【方法】 用いた試薬は第4世代試薬としてHIV Ag/Abコンボアッセイ・ダイナパック（以下ダイナパック アボットジャパン）、比較対照として第4世代試薬のHIV-DUO2(以下DUO2 日本ビオメリユール)、第3世代試薬のルミパルス オートHIV-1/2（以下ルミパルス 富士レビオ）を使用した。ダイナパックの同時および日差再現性の検討には、HIV-1抗体陽性、HIV-2抗体陽性およびHIVp24抗原陽性コントロールを用いた。

【結果】 ダイナパックでHIV非感染検体100例を測定したところ、全て陰性と判定され、特異度は100%であった。同時再現性、日差再現性の結果は、変動係数がそれぞれ4.1～6.1%、1.2～3.2%と良好であった。BBIのセロコンバージョンパネル3シリーズを用いた感度比較では、全てダイナパックとDUO2が同採血日で陽性と判定された。ルミパルスでは1～2採血日遅れて陽性と判定された。

【結語】 第4世代HIVスクリーニング検査試薬はダイナパック、DUO2ともにセロコンバージョンパネルにおける感度が同等であることが示された。また、第4世代試薬は第3世代試薬よりも1～2採血日早く陽性と判定できたことから、第4世代試薬は感染の早期診断に有用であることが示された。

OS15-112 イムノクロマト法における陽性例と偽陽性例の判定ライン出現時間の比較

長島真美、貞升健志、新開敬行、尾形和恵、吉田靖子、矢野一好

(東京都健康安全研究センター 微生物部)

【目的】 イムノクロマト（IC）法を用いたHIV検査は、特別な機器を必要とせず、約15分で結果が得られることから、保健所等でのHIV即日検査において広く使用されている。IC法陽性例の中にはHIV検査陰性例（IC法の偽陽性）が含まれている場合があるが、HIV検査陽性例と同様、二次スクリーニング検査、もしくは確認検査をおこなわなければ陰性と判断することができない。そこで、IC法の判定ラインが現れるまでの時間に注目し、IC法偽陽性例とHIV検査陽性例において、判定までの時間に差が生じるか否かについて検討したので報告する。

【材料および方法】 当センターにてHIV確認検査をおこなったHIV検査陽性例69件（WB法陽性例64件およびWB法判定保留かつPCR法陽性例5件）、IC法陽性かつ確認検査陰性例（IC法偽陽性例）5件を対象にIC法の検討をおこなった。HIV-1/2抗体検出シートの検体滴下部位に各血清50μLを滴下後、判定ラインの有無を目視により判定し、血清滴下から判定ラインが現れるまでの時間を秒単位で測定した。また15分後にコントロールラインの有無を目視により確認した。

【結果および考察】 WB法陽性例64件は27秒から54秒（平均35.5秒）で、WB法判定保留かつPCR法陽性例5件は72秒から174秒（平均133.6秒）で判定ラインが出現した。一方、IC法偽陽性例5件については147から293秒（平均238.8秒）と遅く出現する傾向が認められた。以上の結果より、IC法の判定ラインが60秒以内に出現するものはHIV検査陽性例である可能性が著しく高く、60秒を超える検体は感染初期例もしくはIC法偽陽性例であり、判定ラインがより遅く出現する場合はIC法偽陽性例である可能性が高くなることが示唆された。

OS15-113 ろ紙を用いたドライスポット法によるHIV検査法の検討

宮崎裕美¹、佐野貴子²、近藤真規子²、須藤弘二³、今井光信²

(¹神奈川県衛生研究所微生物部／(財)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慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室)

【目的】近年「HIV郵送検査」を取り扱う検査会社が増え、その利用者は年々増加傾向にあり、さらに検査数の増加に伴い郵送検査検体の陽性数も増加している。これらの検査の多くが血液をろ紙あるいは専用容器に保存し抗体検査を実施しているが、検査精度については明らかではない。そこで本研究では、血液をろ紙上に採取し乾燥させたろ紙血液 (Dried Blood Spots ; DBS) を用いてHIV抗体検査およびHIV遺伝子検査の感度および特異性を検討し、ドライスポット法によるHIV検査の妥当性について検討することを目的とした。【方法】HIV陰性検体 (126例) の血液40 μ lを直径13mmの採血用ろ紙に滴下し自然乾燥させた後、密閉式ビニール袋にて5日間室温保存した。その後、ろ紙の中心を直径6mmのパンチャーで打ち抜き、希釈溶液70 μ lを加え室温にて3時間振とうして得たDBS抽出液 (血漿16倍希釈相当) を用いてHIV抗体検査 (PA法) の特異性を検討した。また、感度を検討するために、HIV陽性検体 (51例) についても同様の方法で検査を行い、血漿検体とDBS検体とのPA抗体価を比較した。【結果・考察】HIV陰性検体のDBSを用いた抗体検査では126例中2例が陽性 (偽陽性) と判定された。また、HIV陽性検体はDBSでも全例が陽性を示した。さらに、DBS検体のPA抗体価は51例中46例が血漿検体と同じ抗体価を示し、残りの5例は1~2管差であった。現在さらに検体数を増やしHIV抗体検査について検討するとともに、HIV遺伝子検査についても検出感度、特異性についての検討を行っている。

OS15-114 HIV郵送検査に関する実態調査と検査精度の調査

須藤弘二^{1,2}、宮崎裕美^{1,3}、佐野貴子¹、近藤真規子¹、加藤真吾²、今井光信¹

(¹神奈川県衛生研究所微生物部、²慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室、³(財)エイズ予防財団リサーチ・レジデント)

【目的】現在インターネット上では、検査希望者が検査機関に行くことなしにHIV検査を受検することができるHIV郵送検査を取り扱うサイトが増えつつある。このHIV郵送検査について現状を把握することを目的とし、前回の調査に引き続き検査実施状況に関するアンケート調査を行った。また今回はパネル血液を用いた郵送検査の検査精度調査をあわせて行った。【方法】インターネット上でHIV郵送検査を取り扱っているサイトを検索し、郵送検査を行っている施設を調査した。その内、外注をせず実際に検査を行っている6施設に対し、検査法、使用キット、年間検査件数等に関するアンケートを実施した。またアンケートで検査精度調査への参加を希望した5施設について、8検体からなる血液パネル (陽性6検体、陰性2検体) を用いて検査精度調査を行った。【結果】HIV郵送検査キットの購入価格は2625~7900円の範囲で、一部のキットは郵送以外に薬局・薬店での購入も可能であった。また、検査検体は全ての施設で血液を用いており、専用器具 (ランセット等) を用いて、指先から血液を専用採血管やろ紙に採取し、検査施設へ郵送する方法をとっていた。検査結果は主に郵送で1~2週間後に返却されており、その他の通知方法としてe-mailやホームページで検査結果を確認する施設もあった。郵送検査件数とスクリーニング検査陽性数は年々増加しており、2006年における6施設合計の検査件数は28686、スクリーニング検査陽性数は212であった。今回行った検査精度調査の結果、陽性検体は4施設で6検体すべて陽性であったが、1施設では6検体中3検体が判定不能(要確認検査)であった。また陰性検体は全施設ですべて陰性であった。【結論】年々利用者が急速に増加しつつある郵送検査に関して、今後もその実状把握を継続して実施する必要がある。また、検査システムや結果返しのあり方等については、今後さらに検討を要する重要課題である。

OS15-115 横浜市における保健所とエイズ予防啓発団体との協働によるHIV/STD臨時検査

木村博和¹、野口有三²、星野国夫³、張 由紀夫⁴、宇宿秀三²
(¹横浜市健康福祉局、²横浜市衛生研究所、³横浜Cruiseネットワーク、⁴Rainbow Ring)

【目的】

横浜市のエイズ検査相談は18区福祉保健センターの昼間の検査と夜間検査、土曜検査を行っている。平成17年の受検者数は3601人（昼間1307人、夜間822人、土曜1472人）で、即日検査を開始して土曜が増加したものの昼間、夜間は横ばいないし減少傾向にある。そこで2006年12月の世界エイズデー予防啓発事業として臨時検査を、MSM向け予防啓発を行うCBOと協働で実施し受検機会の拡大を図るとともに、今後の検査体制のあり方について検討した。

【方法】

臨時検査は夜間検査が2006年12月7日(木)から2日間(受付は18時30分から2時間)、横浜駅に近い会場で周辺4区(西、神奈川、中、南)の協働で開催。昼間検査は12月12日(火)から3日間(同15時30分から1時間)、横浜駅から地下鉄で10数分以内の保健所で開催した。結果返却は1週間後、検査項目は通常HIVとクラミジア、梅毒、B型肝炎を追加した。

広報は市民向け広報紙やホームページなどの他、多数のエイズ予防啓発資材の作成するCBOと協働で広報チラシを2種類(MSMとCSW向け)作成し、横浜や新宿二丁目のゲイバー等の飲食店に(横浜約30軒、新宿約150)に、各地域で予防啓発活動を行うCBOとの協働で配布した。その他インターネット掲示板やゲイ雑誌に掲載した。

【結果】

受検者数は149人(夜間100人、昼間49人)、76%が男性(夜間73人、昼間40人)、年齢は男性で30代、女性で20代が多かった。抗体陽性者はHIVが男性2人(2.3%)、梅毒(TPPA&RPR)男性9人(8.0%)、HBsAbが36人(男23%、女28%)、クラミジア37人(男23%、女31%)であった。

【まとめ】より効果的、効率的なエイズ検査の実施体制について検討するため、予防啓発のCBOと協働で臨時検査を実施した。訴求力のある広報資材とそのアウトリーチ、梅毒やB型肝炎などニーズの高い検査項目の実施によって、より効率的な検査実施の可能性が示唆された。

OS15-116 HIV-1 RNA定量キットのコントロールサーベイ (2006-2007)

加藤真吾¹、田中理恵¹、井土美由紀²、林 邦彦²、今井光信³
(¹慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室、²ロシユ・ダイアグノスティックス、³神奈川県衛生研究所)

【目的】 HIV-1 RNA定量キット（アンプリコアHIV-1モニターv1.5およびコバスアンプリコアHIV-1モニターv1.5）の使用施設における測定精度の向上と施設間較差の是正を目的としてコントロールサーベイを全国的に実施した。

【方法】平成17年11月から平成18年10月までの期間に該当製品を検査目的に購入した公的研究機関、エイズ拠点病院、および検査センターの計51施設にコントロールサーベイの案内状を送付し、参加を希望した40施設に不活化HIV-1を含むパネル血清とアンケート用紙を送付した。検査センターの4施設には3回分のパネル血清を送付して日差再現性の調査も行った。39施設から測定結果とアンケートの回答が得られた。測定値が許容範囲（標準値の1/3～3倍）を外れた施設には同一パネル血清を用いてフォローアップサーベイを実施した。

【結果】測定値が許容範囲に入っていなかった施設が10施設であった。その比率は昨年（4/41施設）よりも高かった。許容範囲を外れる測定値はウイルス濃度が最も高い試料（6件）と最も低い試料（4件）で現れる傾向があった。これら10施設のうち7施設でフォローアップサーベイを実施した。再度測定が外れた2施設のうち1施設は推奨機以外のサーマルサイクラーを使用していた。検査センターにおける日差再現性は、標準法と高感度法の変動係数がそれぞれ14.1%と19.1%と良好であった。アンケート調査の結果、スクリーニング検査陽性例の確認検査にアンプリコアを使用している施設の割合は、キットのみが8%、WBとの同時検査が38%、WB陰性の場合に使用が27%であった。HIV-1 DNA検査法の必要性を感じる施設が68%あった。全参加施設がコントロールサーベイの継続が必要であると回答した。

【考察】 HIV-1 RNA定量キットの測定値は実験条件による変動を受けやすいため、正確な結果を出すためには、使用機器の選択、およびその保守・点検、標準プロトコルの熟練が重要であると考えられる。

OS15-117 プロウイルス活動指数測定法の一般検査化のための基礎検討

伊部史朗¹、岡田清美²、近藤恭子¹、廣部雅美²、魚住利樹²、加堂真由¹、
和山行正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北里大塚バイオメ
ディカルアッセイ研究所)

【目的】我々はviral loadが検出限度以下となったHAART著効例を対象にCD4陽性T細胞内のHIV-1 DNA量とHIV-1 mRNA量を定量し、プロウイルスの活動指数(HIV-1 mRNA量/HIV-1 DNA量)が治療中断の指標として利用できるか否かを明らかにする研究を行っている。今回、このプロウイルス活動指数測定法を一般検査化するための基礎検討を行った。

【方法】現法のHIV-1 DNA定量系では、定量前に20サイクルのPCR(定量前PCR)を行うことにより、高い感度を確保している。第一の課題として、Real-Time PCR自体の感度を高めることにより、定量前PCRを省略できるかどうかを検討した。第二の課題として、細胞からmRNAを精製して直接、ワンステップRT Real-Time PCRを実施することで、簡略化され且つ逆転写効率を加味したHIV-1 mRNA定量系の構築が可能かどうかを検討した。

【結果】第一の課題に関し、Real-Time PCRの最適化を行った結果、HIV-1 DNA及びhuman β 2Mコピー数を5コピー/tubeまで高精度(CV<5%)に測定することが可能となった。これは、現法の最小検出感度(2コピー)とほぼ同等の感度であり、現法の定量前PCRの省略が可能になったと考える。第二の課題として、まず、標準RNA物質の保存方法を検討した。その結果、1回使用分ずつ分注して-80℃で保存することにより検討した5ヶ月にわたり安定して利用できること、更に精製した*E.coli* RNAを添加することにより4℃でも3ヶ月にわたり安定に保存できることが分かった。種々のワンステップRT Real-Time PCR試薬を用い、標準RNA物質を用いて検量線を作成したが、いずれの試薬も1000コピー/tube以下では安定したシグナルが得られなかった。

【結論】HIV-1 DNA定量系の高い感度を維持したまま、実験系を簡略化することに成功した。一方、ワンステップRT Real-Time PCRによるHIV-1 mRNA定量系の構築においては、感度向上のために更なる検討を行う予定である。

OS16-118 HIV感染患者への医療体制ニーズに関する調査—HIV抗体検査受検について—

渡部恵子¹、大野稔子²

(¹北海道大学病院 エイズ予防財団リサーチレジデント、²北海道大学病院 看護部)

【目的】HIV感染患者のHIV抗体検査受検体験から課題を探る【対象】性的接触によるHIV感染患者【方法】調査方法説明、書面で同意を得、無記名自記式調査票を配布し回収は郵送【結果考察】アンケート配布総数51名有効回答数37名、回収率72.5%、27名79%MSM、ヘテロ10名21%。保健所抗体検査受検者13名全員MSM、病院受検19名中13名MSM、6名ヘテロ、AIDS発症9名。受検契機は、MSMが、リスク行為、性感染症症状、下痢等の症状がある、ヘテロは医療者の勧め、病院の感染症検査、献血である。保健所抗体検査情報は、新聞・広報誌5名、友人5名、ネット・ポスター各3名、相談電話2名である。また抗体検査を知り利用しない人は、必要ない・大丈夫、勇気がない、行きにくい、時間帯が合わない、プライバシーの心配をしている。HIV判明前にSTI罹患16名、受検2回以上18名、検査や予防介入機会とし、STI感染予防や早期発見につながると考えられる。保健所予約制、待合室、場所を60%は現在のままでよいと回答。改善点は、予約枠や実施日の拡大、待合の工夫、利便性の良い場所である。道内の多くの保健所は限られた曜日と時間で実施し利用者が限定され、休日・夜間の利用しやすいシステム検討が必要。また、「陽性告知は、陰性告知と別の対応をされるため、容易に陽性と推測できる」との意見があったので、改善点として関係者に伝えていく。即日検査がよいと回答したのは全体の約半数。従来の方でよいと回答もあり、両者からの改善点は、検査を待つ間の不安や、検査の正確性に関する不安である。相談・対応は、いまのままでよいと回答は5名、6名は知識不足と医療機関との連携の悪さの改善を希望される。確実な受診行動のためにも医療機関との連携は重要。病院相談対応について19名中12名63%が現状でよいと回答し、対応に安心感を持ち、問題を感じていない。一方、改善点は差別発言、診察室でのプライバシー問題がある。

OS16-119 ブロック拠点病院での匿名無料即日HIV抗体検査

高岡勝利¹、高橋晴代¹、菅澤明美¹、成田清子¹、関 義信²、小川真知子³
(¹新潟県立新発田病院 看護部、²新潟県立新発田病院 内科、³新潟県立新
発田病院 検査科)

【目的】新潟県の事業として当院で匿名無料即日抗体検査を実施してから、二年目となる。そこで、前年度からの経過と検査体制の見直しについて、報告する。【方法】2005年9月から2007年7月までに実施した35件について、「HIV相談票」から、受検者の属性およびリスク軽減に繋ぐカウンセリング方法の見直しを図る。【結果】受検者の属性は、男性25件、平均年齢36.0歳。女性10件、平均年齢27.7歳。受検動機は、異性間性的接触33件、血液暴露1件、ドラッグ1件。採血実施数34件。検査結果陰性34件。受検前の感染知識あり20件、なし14件、不明1件。リスク軽減の具体的方法が、受検者の言葉で聞かれたケース26件。昨年のエイズ学会以降、カウンセリング確認事項を一部変更した。学会以降19件のうち受検回数初回13件、複数6件。受検理由（複数回答可）即日19件、カウンセリング1件。広告媒体は、保健所の紹介11件、インターネット6件、広報1件、講演会1件。【結論】受検動機は、即日検査であることが多かった。知識の深さに関しては、受検回数に関わらなかったこと、オーラルセックスでは感染しないと思っていたなど、受検者がどの程度知識を持っているのかを知り、具体的方法を受検者が話すことにより、受検者がリスク軽減の行動を継続できるようにカウンセリングする必要がある。昨年のエイズ学会以降、広告媒体の効果が出てきた様子もあるが、新発田保健所での12月から5月末までの受検件数は、35件であったことから広告媒体の普及も必須と思われるが、急激な増加は期待ができない。今後は、常にカウンセリング内容の見直しと、スタッフのカウンセリングスキルアップが必須である。また、その他性感染症の重複感染を早期に治療できる病院の特徴なども、有効に活用していきたい。

OS16-120 Western blot法にて長期間陰性が持続しているHIV-1陽性者の1例

南 留美¹、高濱宗一郎¹、安藤 仁¹、城崎真弓²、長与由紀子²、山本政弘¹
(¹独立行政法人国立病院機構九州医療センター免疫感染症科、²独立行政法人国立病院機構九州医療センター看護部)

【症例】41歳男性。2004年12月頃より体重減少出現、2005年3月、保健所にて抗HIV抗体陽性を指摘され当院受診。CD4陽性T細胞数(CD4) 37/μl、CD8陽性T細胞数(CD8) 264/μl、HIV-RNA 3.4x10⁵コピー/ml、抗HIV-1抗体はPA法陽性(512倍)、ELISA法陽性(7.94C.O.I)、Westren blot法判定保留であった。IgG 1389mg/dl、IgGサブクラス分画異常なし。抗HSV IgG、抗VZV IgG陽性。合併したニューモシスチス肺炎に対する治療薬に薬剤性アナフィラキシーを起こしステロイドを使用。その後、HAARTを開始するも免疫再構築症候群を併発し再度ステロイド使用。以後、CD4は徐々に回復、6ヶ月後にはHIV-RNA感度以下となった。この時点でWestren blot法陰性となった。2年経過した現在、CD4 354/μlに回復しているがWestern blot法陰性のまま経過している。末梢血リンパ球をp17、p24で刺激しリンパ球増殖試験を行ったが増殖は認められなかった。【考察】現在までに、ステロイド使用によりHIV-1 specific T細胞が抑制されたという報告や、HAARTによりHIV-1 specific T細胞数が減少したという報告がある。今回報告した症例は免疫不全が著明であったこと、治療中ステロイドを使用したこと、HAARTによるHIV-RNA減少に伴い抗原刺激が減少したこと等によりHIV-1反応性クローンが消失したと考えられる。しかし同様にステロイドを使用した症例でもWestren blot法陽性、リンパ球増殖試験陽性の場合もあり、宿主側要因だけでなくHIV-1側にも免疫機構を逃れる要因がある可能性がある。今回の症例はHIVに対する免疫機構を考える上で興味深い症例と考えられる。他の症例での検討も含めて報告する。

OS16-121 ウイルス増殖を抑制しているにも拘わらず、CD4陽性Tリンパ球の回復が不十分な症例の原因の探索

金田次弘、藤崎誠一郎、藤崎彩恵子、伊部史朗、服部純子、清水香代子、
中村和代、横幕能行、間宮均人、濱口元洋
(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】 HAARTにより血中ウイルス量を長期に渡り検出限度(50コピー/mL)以下に抑制できているにも拘わらず、CD4陽性Tリンパ球の回復が不良であるHIV-1感染患者の存在が広く知られる様になってきた。この原因を明らかにし、その克服策を得ることが大切である。今回我々は、1. リンパ球の増殖に関与するIL-2、IL-2sR α の発現、2. プロウイルスの遺伝子的特徴、3. CD4陽性Tリンパ細胞内プロウイルスの量と活動度について検討した。【方法】 2症例のBuffy CoatからゲノムDNAを抽出し、PCRによりDNA増幅を行った。PCR産物の塩基配列は、ダイレクトシーケンスにより決定した。また、必要に応じてクローニングを実施後、塩基配列を決定した。血中IL-2およびIL-2sR α 濃度はELISA法により測定した。CD4陽性Tリンパ細胞内のプロウイルスおよびHIV-1全長mRNAはreal-time PCR法で定量した。【結果】 1. 血中IL-2及びIL-2sR α 濃度：症例#1ではIL-2レベルは低値、IL-2sR α レベルは健常人レベル、症例#2ではIL-2、IL-2sR α 共に健常人レベルであった。2. 遺伝子構造：症例#1のプロウイルスはほぼ全長を解析できたが、タンパク質の機能を失う大きな変異は存在しなかった。症例#2のプロウイルスの特徴は、塩基GがAへ変異することにより引き起こされたストップコドンが多数見出されたことである。3. CD4陽性Tリンパ球内のプロウイルス数と活動指数：症例#1、757コピー/10⁶細胞と0.8。症例#2、92コピー/10⁶細胞とvery low。【考察】 CD4陽性Tリンパ球の回復が不十分な原因は単一のものではなく、IL-2の産生低下や抗HIV薬によるDNA合成阻害など多岐にわたる可能性が示唆された。

OS16-122 CD4リンパ球とウイルス量の季節変動

牧江俊雄、矢嶋敬史郎、谷口智宏、笹川 淳、富成伸次郎、渡辺 大、
上平朝子、山本善彦、白阪琢磨
(国立病院機構大阪医療センター 免疫・感染症科)

目的：HIV感染症は他のウイルス疾患と同様にさまざまな環境要因の影響も受けていると考えられる。ここでは、HIVを抑制するために、細胞性免疫が限界に近い状態で維持されていることを仮定し、CD4数とウイルス量と季節変動との関係を調べた。方法：1997年1月から2006年3月までに大阪医療センターを受診した患者のCD4数とウイルス量を未治療群(n=684)と治療群(=514)とに二分し、月毎の平均値を算出し、変動量をみた。結果：未治療群では、最高件数は3月の428件、最低は4月の304件、治療群では、最高件数は3月の1140件、最低は5月の860件であった。未治療群のCD4数は、最高値が10月で412/ μ l、最低値が6月で368/ μ l、ウイルス量は最高値が6月で4.47Log、最低値が4月で4.23Logであった。総じて、CD4数は6-8月に低く、9-11月に高かった。一方、治療群ではCD4数は、最高値が3月で435/ μ l、最低値が7月で412/ μ lであった。ウイルス量は最高値が10月で1.94Log、最低値が12月で1.86Logであった。未治療群と治療群のCD4数とウイルス量の変動差は44 対23、0.24Log 対0.08Logで、ともに未治療群の方が大きかった。白血球総数、赤血球、血小板にCD4数ほどの大きな変動はみられなかった。考察：季節変動に対して、未治療群が治療群よりも大きい変動を示した。この結果は、細胞性免疫が生体の維持機能に余裕があるときには季節変動の影響を緩和できるものの、HIVの影響により余裕がなくなると季節変化の影響を受けやすくなることを示している。また、冬季よりも夏季にCD4数が減ることは興味深い。免疫維持機能に余裕のないHAART導入前後の不安定な患者では季節変動も身体管理の要素となる。また、入院患者の増減に伴う医療体制の整備にも季節変動を考慮することが役立つと考える。

OS16-123 HIV-1感染症における血清サイトカイン値の解析

渡邊 大¹、岡本瑛里子²、蘆田美紗²、椎木創一¹、笹川 淳¹、矢嶋敬史郎¹、谷口智宏¹、富成伸次郎¹、牧江俊雄¹、山本善彦^{1,2}、上平朝子¹、真能正幸³、白阪琢磨^{1,2,4}

(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 臨床研究部 免疫感染研究室、³国立病院機構 大阪医療センター 臨床検査診断部、⁴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】 HIV-1感染症の病態に関わるサイトカインを明らかにするために、各種サイトカイン値を測定した。【対象と方法】 20歳以上のHIV-1感染患者を対象とした。同意取得後に血清を採取し、各種サイトカイン値 (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23) を測定した。無症候群 (HAARTの実施なし)、HAART導入群 (同意取得後に初めてHAARTを実施)、既治療群 (過去にHAARTが導入され、血漿HIV-RNA量50コピー/ml未満が持続) の3群にわけ、血清サイトカイン値を比較した。また、サイトカイン値と血中CD4陽性リンパ球数、血漿HIV-RNA量との相関について検討した。HAART導入例を中心に経時的に血清サイトカイン値の変動の解析を行った。【結果】 47症例から同意が得られた。IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-12, IL-17, IL-23に関しては測定感度以下のサンプルが大多数を占め、解析から除外した。無症候群・HAART導入群・既治療群の3群比較では、IFN- γ を除くサイトカインでHAART導入群において高値を示した。IFN- γ に関しては無症候群や既治療群でも高値の症例が存在した。IL-7, IL-10, IL-18が血中CD4陽性リンパ球数と逆相関を、TNF- α , IL-10, IL-18が血漿HIV-RNA量と相関関係を示した。HAART導入後、IL-7は30日後には導入前と比較し有意な低下を認めたが、他のサイトカインは60日後から低下する傾向を示し、IL-10に関しては持続的に上昇する症例も認めた。【考察】 HIV-1感染症の病期の進行とともに血清サイトカイン値の異常が出現し、HAARTの実施によって正常化することが明らかとなったが、IFN- γ やIL-10のように異なった発現パターンを示すサイトカインも認め、特異な免疫反応への関与が示唆された。

OS17-124 MDM2はHIV-1 Vif をユビキチン化依存性に分解する

泉 泰輔¹、高折晃史¹、白川康太郎^{1,2}、井尾克宏¹、松井道志¹、内山 卓¹
(¹京都市大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科、²エイズ予防財団リサーチレジデント)

HIV-1のアクセサリー蛋白の一つであるVifは、生体内におけるHIV-1の複製に必須の蛋白質であり、Vif欠損ウイルスはAIDSを発症しないことが以前より知られていた。近年、その細胞側の責任分子として同定されたのが、新規の抗HIV-1宿主因子であるAPOBEC3G(A3G)である。Vifは本分子と結合しユビキチン-プロテアソーム系を介してこれを分解することでA3Gによる抗ウイルス活性を抑え、HIV-1の複製を助けている。一方、Vif自身もユビキチン化を受け速やかに分解されるが、このVifのユビキチン化の分子メカニズム、およびその生理的な意義はこれまでまったく不明であった。我々は、共免疫沈降法、及びGST-pull-downアッセイにより、Vifに結合するE3リガーゼの検索を行った。結合が確認されたE3を用いて in vivo, in vitro ユビキチンアッセイを行い、同定された E3 が Vif のユビキチン化を誘導する事を確認した。その結果、Vifに結合し、プロテアソーム依存的にその発現量を著しく低下させるE3リガーゼとしてMDM2を同定した。最後に、MDM2によるVifのユビキチン化がHIV-1の感染性にどのような影響を及ぼしているかを調べた。A3G存在下でMDM2を強発現させるとVifの分解が促進されることにより、ウイルス粒子中へのA3Gの取り込みが増加し、HIV-1の感染性は著しく阻害される事が示された。さらに、MDM2を欠損させた macrophage(M Φ)を用いて replication assay を行った結果、MDM2 欠損 M Φ 中でのウイルス増殖は control に比較して高い感染効率を示した。これらの事実は、MDM2がVifのユビキチン化による分解を介して、HIV-1複製調節に関わっていることを示唆していると考えられた。

OS17-125 HIV-1粒子内Vif蛋白の生理的機能に関する解析

明里宏文、李 永伸、飯島沙幸、アブドアルキン
(医薬基盤研究所 霊長類医学研究センター)

Vif蛋白は、宿主抑制因子であるApobec3G (A3G), A3Fの細胞内プロテアソーム分解およびHIV-1粒子へのパッケージング阻害によりHIV-1感染性を増強する。この現象は細胞依存性であり、A3G/Fの発現量に依存することが知られている。

一方HIV-1感染細胞内におけるVif蛋白の発現量は厳密に制御されており、最適量を数倍程度増加させるとウイルス感染性は顕著に低下する。我々はこの現象に着目し解析を行ない、昨年までの本学会にて、(1) ウイルス粒子内Vif蛋白 (v-Vif) がGag前駆体の第一切断部位 (p2/NC) におけるプロセッシングを特異的に抑制しGag中間体 (Gag p33-INT) を形成すること、(2) このGag p33-INTが未成熟ウイルス粒子形成に寄与すること、(3) さらにVif蛋白の本機能を規定するN末端領域アミノ残基を明らかにした。しかしながら、これまでv-VifのHIV-1ライフサイクルにおける機能的意義は判っていない。

今回我々は、生理的レベルでのv-Vif存在下で産生されるGag p33-INTが、HIV-1感染性を有意に増強することを新たに見出した。興味深いことに、この作用はH9やPBMCといったいわゆる“non-permissive”細胞で産生されたウイルスで認められた。これらの結果から、Vif蛋白はウイルス産生細胞およびウイルス粒子内の両方にて感染性増強作用を有することが明らかとなった。現在この作用機序について解析を進めており、併せて本学会で発表する予定である。

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なわれた。

OS17-126 VprによるゲノムDNA二重鎖切断はマクロファージへのHIV-1感染効率を上昇させる

孫 賓蓮¹、星野重樹¹、中井智嘉子¹、佐多徹太郎²、徳永研三²、石坂幸人¹
(¹国立国際医療センター 難治性疾患研究部、²国立感染症研 感染病理)

我々は、アクセサリ-遺伝子産物であるVprが培養細胞に対してDNA二重鎖切断 (DSB) を誘導し、ATM(ataxia telangiectasia mutated)依存的な細胞シグナルを活性化することを報告した。VprはHIVがマクロファージ (以下MΦ) へ感染する際の重要因子として機能することが知られていることから、今回VprによるDSBがMΦへのウイルス感染においてどのように機能するのかについて詳細に解析した。野生型ウイルスとVpr欠損ウイルスをMΦに感染させ、ゲノムへの挿入効率を定量的Alu-PCR法を用いて検定した。その結果、野生型ウイルスによるゲノムへのウイルスDNAの挿入効率は6-10倍の高い値を示すこと、この上昇はATM阻害剤の添加により完全に阻害されることが分かった。一方、核内ウイルスDNAを反映する2-LTR量を定量したところ、野生型ウイルスでは約1.3倍の増加が認められた。さらにMΦにVpr欠損ウイルスを感染させた後、X-線を照射するとウイルスDNAの挿入効率が約30倍増加すること、そしてこの感染効率の上昇もATM阻害剤で阻害された。最近、私たちはHIV感染者の血液中に0.5 nM程度の濃度でVprが存在することを見出し報告した。そこで、大腸菌で発現・精製した野生型VprおよびC末端変異体Vpr (以下ΔC12) をMΦ培養系に添加し、DSB誘発能及び感染効率を解析した。その結果、野生型Vpr添加群にはDSBの誘発が認められるのに対してΔC12添加群では検出されなかった。また、野生型Vpr添加群ではウイルスDNAの挿入効率が5.7倍上昇するのに対して、ΔC12添加群ではその上昇を認めなかった。以上の結果から、HIVの静止MΦへの感染にはDSBが感染効率の律速因子になっていること、Vprは同細胞にDSBを誘発することで感染効率の上昇に寄与していることが示唆された。

OS17-127 HIV感染による認知障害機構：Vprによるミトコンドリア機能障害による神経前駆細胞分化抑制

北山裕子¹、安藤良徳¹、三浦義治¹、星野重樹²、石坂幸人²、小柳義夫¹

(¹京都大学ウイルス研究所感染病態研究領域、²国立国際医療センター研究所 難治性疾患研究部)

【目的】 HIV感染者に見られる軽度認知障害は最近顕在化し、臨床的に問題になりつつある。本研究の目的は、この認知障害の神経学的メカニズムの解明である。【材料】 ラット脳海馬スライス培養にEGFP発現MLVベクターを接種し、神経前駆細胞を標識した。ここにHIV-1JRFLを感染させたマクロファージあるいはリコンビナントVprを共培養させ、神経前駆細胞からの分化成熟過程を解析した。神経前駆細胞分化培養を用いたミトコンドリア機能解析は、細胞内ミトコンドリア量ならびにその膜電位、ATP濃度、チトクロムc放出量およびミトコンドリア軸索内輸送速度を測定した。【結果】 HIV-1感染マクロファージとの共培養により、神経細胞の軸索形成障害ならびに神経前駆細胞の成熟過程障害が見出された。次に、この共培養に抗Vpr抗体を添加すると成熟障害が部分的に回復した。さらにリコンビナントVprならびにVpr変異体ペプチドの添加培養により、神経前駆細胞の成熟障害が同様に検出された。そして、ミトコンドリアの機能解析の結果より、Vprの添加により、細胞内のミトコンドリアの量は一定だが、軸索内のそれは著明に減少し、膜電位もVpr量依存的に低下した。さらにATP濃度の低下、ならびに軸索または神経突起内のミトコンドリアの輸送速度が低下することが確認された。さらに、caspase-3 inhibitor単独添加ではこれらの機能障害は回復しなかったが、neuiquinone添加により、ミトコンドリア機能障害は回復し、神経前駆細胞の成熟過程も回復した。【考察】 Vprはそのミトコンドリア機能障害活性により神経前駆細胞の分化を抑制することを見出した。また、neuiquinoneはこの障害回復活性を有することから、今後、HIV感染者への治療応用が期待できると考える。

OS17-128 ヒト癌細胞に対するHIV-1 VprのC末欠失変異体C81のアポトーシス効果

野中瑞穂^{1,2}、橋本祥江¹、山本典生³、間 陽子¹

(¹理研 分子ウイルス、²エイズ予防財団、³東京医歯大院医歯 ウイルス制御学)

【目的と意義】 HIV-1 Vpr蛋白質は、細胞周期のG2期arrest、アポトーシス等の多様な機能を発揮する。我々はVprのC末端に存在するarginine-rich regionの欠失変異体C81が野生型Vprより強くアポトーシスを誘導することを見出した (Nishizawa et al, 2000; Azuma et al, 2006)。癌の治療にVprの変異体C81が応用できれば、新たな画期的な治療法と成り得る可能性がある。そこで、我々はC81が癌の治療に応用可能であるかを検討するため、ヒト子宮頸癌細胞であるHeLa細胞、乳癌細胞であるMCF-7細胞および膵臓癌細胞であるPanc-1細胞に対するC81の効果を検討したので報告する。【材料と方法】 HeLa細胞、MCF-7およびPanc-1細胞にFlag-tagを付加した野生型VprおよびC81を挿入したpME発現ベクターを導入し、アポトーシス誘導能はcaspase-3活性の測定により、細胞周期はフローサイトメトリー法により解析した。【結果と考察】 Vpr欠失変異体C81を導入したMCF-7細胞およびHeLa細胞は、野生型Vpr導入時に比較してより強いcaspase-3活性を示した。Panc-1細胞ではcaspase-3活性の変化は認められなかった。癌細胞の種類によるC81のcaspase-3活性化の程度の相違が何に起因するのかは現在解析中である。また、HeLa細胞およびMCF-7細胞においては、野生型VprはG2期arrestを誘導するのに対して、C81はG2期arrestを伴わずにアポトーシスが誘導された。一方、我々はこれまで、HeLa細胞においてcaspase-9活性を伴うアポトーシスが誘導されることを報告してきた。従って、HeLa細胞およびMCF-7細胞に対するアポトーシス誘導作用はミトコンドリアの経路を介したものであると推測されるので現在解析中である。またその他の癌細胞に対するC81のアポトーシス誘導能も併せて検討中である。アポトーシス活性の強いC81は、癌の治療への応用という観点では、野生型Vprよりも有益であると考えられる。

OS17-129 ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1) Vprの核局在機構の解明

松田 剛、北原玄太、山尾尚子、滝沢翔太、間 陽子
(理化学研究所 分子ウイルス)

【目的】

HIV-1 Vprはpre-integration complexの核移行を制御している。Vprは全長96アミノ酸、C末にアルギニンに富むドメインからなる構造をしている。細胞内では核膜および核に局在し、C末74番目までのアミノ酸が核移行に必要である。本研究ではGlutathione-S-transferase(GST)およびEnhanced Green Fluorescence Protein(EGFP)を融合したVprの欠損および点変異体を用いて細胞内局在を調べた結果、C末81アミノ酸までが核膜および核局在に必要であること、VprのC末アルギニンドメインが核局在を制御している可能性を見いだしたので報告する。

【方法】

Vprおよびその欠損変異体と両端にGSTおよびEGFPを融合した哺乳類発現用ベクターを構築した。VprのC末82から90番の間の4つのArginine (R)残基をGlutamic acid(E)に置換した変異体C90R/Eを作製し、細胞内局在を観察した。Flag(F)タグ融合Vprおよびその欠損変異体の核局在を固定前にTriton処理して観察した。*In vitro* nuclear import assayを行うため、ジギトニン処理後のHeLa細胞に大腸菌で発現精製したGST-Vpr-EGFPおよびその変異体を用いて核局在を調べた。

【成績】

HeLa細胞内でGSTおよびEGFP融合Vprは細胞質に強く局在し、C末81番目までしかないものは核に強く局在した。82から90番の間のC90R/E変異体は核局在が強くなっていた。(F)Vprは固定前にTriton処理しても核局在したままだが、C末74番目まででは核局在はなくなった。Import assayでGST-Vpr-EGFPを核移行させたところ核膜にしか局在できなかったが、N17C74、R/Eは強く核移行した。その後、Triton処理をし、固定したところ、N17C74の核局在はほとんどなくなったが、Vpr全長およびR/Eでは核膜局在が観察された。

【結論】

VprはC末74番目までを使い核移行可能だが、74番目まででは核局在は不十分で81番目までが必要なおことがわかった。また、VprのC末のアルギニンドメインが核局在を制御する可能性が示唆された。

OS17-130 粒子放出能に関するVpuの点変異体解析

野間口雅子、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】 HIV-1 Vpuは、細胞種依存的にウイルス粒子放出を促進することが知られている。そこで、この促進メカニズムを解明するため、15種類のVpu変異HIV-1クローンを作製した。本研究では、Vpuの変異がHIV-1ウイルス粒子放出に及ぼす影響についてHEp2細胞、293T細胞、およびH9細胞を用いて検討した。【方法】 HIV-1プロウイルスクローンpNL432をもとに、site-directed mutagenesisによりVpuの点変異体を作製した。Vpu変異がウイルス粒子放出に及ぼす影響は、pNL432およびVpu変異クローンをHEp2細胞および293T細胞に遺伝子導入後、培養上清のRTアッセイにより調べた。Vpu変異体のH9細胞での増殖能は、293T細胞への遺伝子導入により調製したVpu変異HIV-1を用いて検討した。【結果と考察】 Vpu変異体を293T細胞に遺伝子導入した結果、いずれのVpu変異もウイルス粒子放出に影響しなかった。一方、HEp2細胞では、15種類のVpu変異体のうち7種類でウイルス粒子放出量が減少した。Vpuは構造上、2つのドメインから構成され、N末端側に膜貫通ドメイン、C末端側に細胞質ドメインがある。Vpuのウイルス粒子放出促進には、膜貫通ドメインが重要であることが示唆されているが、膜貫通ドメインに加えて、細胞質ドメインにもウイルス粒子放出に影響を及ぼす領域があることが分かった。HEp2細胞でウイルス粒子放出量を減じたVpu変異体では、H9細胞での増殖もNL432に比べて抑制された。HeLa細胞では、Vpu欠損HIV-1粒子は成熟後、粒子放出が抑制され、これらの粒子は細胞表面にとどまるか、エンドサイトーシスにより取り込まれ、細胞内に蓄積することが示唆されている。そこで、HEp2細胞においてウイルス粒子放出が抑制されたVpu変異体について、ウイルス粒子 (Gag) とVpuの細胞内局在を検討する予定である。

OS17-131 HIV-1 Nefタンパク質のゴルジ体における機能

吉富友香、鈴 伸也、日吉真照、岡田誠治
(熊本大学エイズ学研究センター予防開発分野)

HIV-1 Nefはエイズ発症の重要な規定因子であり、Nefによるエイズ発症の一部は宿主タンパク質Hckとの会合に依存する事がHIV-1 Tgマウス解析で明らかとなっている。Hckはマクロファージに高発現するSrcチロシンキナーゼでありNefとの結合で活性化される。本研究では、Nefによるこのシグナル異常がマクロファージ機能異常と免疫不全につながる分子基盤を明らかにする為、シグナル異常の「場」に着目し解析を行った。NefとHckは共通してN末ミリスチル化タンパク質であり細胞膜直下に存在すると考えられている。しかし実際はNefの多くはゴルジ体に存在し、Nef活性化Hckも大部分がゴルジ体に異常蓄積していた。興味深いのは、Nef/Hck共存下ではNefおよび活性化Hckだけでなく、マクロファージにとって最も重要なサイトカインM-CSFの受容体(M-CSFR)もゴルジ体に異常蓄積する事であった。このゴルジ体蓄積M-CSFRのN型糖鎖は未成熟高マンノース型であり、M-CSFRは翻訳後の細胞表面への輸送過程でゴルジ体に留められたものと考えられた。又、M-CSFRは細胞膜貫通型チロシンキナーゼであるが、M-CSFR変異体解析から、Nef/HckによるM-CSFRのゴルジ体蓄積には自身のチロシンキナーゼ活性は必須ではなかった。一方で、Hck変異体解析から、このM-CSFRのゴルジ体蓄積にはHckのチロシンキナーゼ活性とHck自体のゴルジ体蓄積の両者が必須である事が明らかであった。以上の結果から、Nefは活性化だけでなくHckの細胞内局在性を制御する事でマクロファージの生理的な機能制御に重要なM-CSFRの細胞表面発現を阻害する機能を持つ事が明らかとなった。本研究でNefの病原性発現の分子基盤を解明する上で、Nefの細胞内局在性を含めた視点からの解析の重要性が示された。

OS18-132 当院における高齢者のHIV感染症患者についての検討

吉村幸浩、倉井華子、相楽裕子
(横浜市立市民病院内科感染症部)

【目的】日本では人口の高齢化が進んでおり、HIV感染症患者においても高齢者が増加している。疾患、合併症、精神、ケアにおける高齢者特有の問題に対応するため、当院における高齢のHIV感染症患者について検討した。【対象と方法】1993年から2007年6月までに当院を受診したHIV感染症患者338名のうち、初診時65歳以上の者を対象とし、レトロスペクティブに研究を行った。【結果】初診時65歳以上の患者数は2007年6月末現在13名、全体に占める割合は3.8%だった。性別は男：女=12：1であり、感染経路は異性間5名、同性間3名、両性間1名、不明4名だった。初診時のCD4数、HIV-RNA量の中央値はそれぞれ140 / μ l (17-600)、9.6万 /ml (25-79万) だった。発見契機はカリニ肺炎3名、急性期症状が2名であり、他はカポジ肉腫やアメーバ性肝膿瘍、アメーバ性陰部潰瘍、帯状疱疹、クリプトコッカス髄膜炎、C型肝炎などだった。13名中4名は死亡し、そのうち1名はHIV/AIDSに関連しない疾患によって死亡した。【考察】高齢のHIV感染症患者が着実に増加している。急性期症状で発見に至ったものは2例あり、高齢者の新規感染は少なくない。初回入院時にHIV感染が判明し、そのまま退院できずに死亡した高齢者が2例みられた。高齢者がAIDSを発症するとより重症化しやすい。HIVに感染した高齢者については、早期に発見し、早期に治療することがより強く望まれる。

OS18-133 当センターにおける急性HIV感染症96例の臨床検討

仲村秀太、後藤耕司、柳沢邦雄、渡邊珠代、神村麻穂子、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、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】当センターにおける急性HIV感染症の疫学的、臨床的特徴を解析しこれを報告する。

【対象と方法】1995年から2007年7月末まで当院を受診した急性HIV感染症症例について診療録からretrospectiveにデータを収集した。急性感染の診断は、初診時にウエスタンブロット法が陰性か判定保留、もしくは陽性だが半年以内の抗体検査で陰性が確認されているものとし、かつRT-PCR法でHIV-RNAが検出されたものとした。

【結果】急性HIV感染症と診断された症例数は96例であった。初診時の平均年齢は33.9歳(20-59歳)で、CD4数(n=56)は $387 \pm 223.2 / \mu\text{l}$ 、HIV-RNA量(n=56)は $4.94 \pm 0.74 \log \text{ copy/ml}$ であった。急性感染期の臨床症状として発熱の頻度が最も多く(89.5%)、表在リンパ節腫脹(61.6%)、咽頭痛(53.5%)がそれに続いた。神経学的所見を呈したのは15.1%で意識障害の他、脊髄神経炎やベル麻痺がみられた。96例中12例では急性期にHAARTが開始されておりそのうち5例はSTI症例であった。6例は意識障害など神経症状を呈した症例でHAART導入後速やかに症状の改善がみられた。残り1例は急性感染経過中に食道カンジダ症でAIDSを発症した症例であった。また、急性感染後の経過中に3例AIDSを発症しており2例は結核、1例はカポジ肉腫であった。

OS18-134 当院における17剖検症例の検討

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

【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、その患者数の増加もあり不幸な転帰となる症例と遭遇することも少なくない。今回、我々は当科で診療したHIV感染患者の剖検例を検討したので報告する。【方法】1990年9月から2006年9月までに当院で行なったHIV感染者の剖検17例について、患者背景や発症疾患、死亡原因、剖検所見について検討を行なった。【結果】男性が16例、女性が1例。感染経路では血液製剤が9例、異性間性的接触が5例、同性間性的接触が3例となっている。死亡時の平均年齢は44.0歳(23-71)で、平均CD4陽性リンパ球数は $53.5 / \mu\text{l}$ (0-376)であった。HAART施行例は6例でウイルス量が検出限界以下のものは4例、AIDS未発症は2例であった。併存疾患では血友病・C型肝炎が各9例、梅毒が1例。生前診断したAIDS指標疾患はニューモシステイス肺炎(9例)、サイトメガロウイルス感染症(5例)、食道カンジダ症(5例)、食道カンジダ症・悪性リンパ腫・トキソプラズマ脳症(各2例)などで平均2疾患を発症していた。死因では感染症による呼吸不全・腫瘍死・肝不全が多くみられた。剖検にて診断された疾患は、サイトメガロウイルス感染症(9例)、真菌感染症(8例)、ニューモシステイス肺炎(2例)、結核症(2例)、また悪性腫瘍ではリンパ腫(3例)、肝細胞癌・直腸癌(各1例)などであった。【考察】HIV感染患者は背景に複数の疾患を抱えさらに同時に多種類の日和見疾患を合併していく傾向がある。日常の診療においても、複数の病変が混在することを常に念頭において診療にあたる必要があると考える。

OS18-135 駒込病院におけるHIV感染者の死因の検討

菅沼明彦、柳澤如樹、今村顕史、味澤 篤
(東京都立駒込病院感染症科)

【目的】強力な多剤併用療法 (HAART) により、HIV感染症の予後は改善が認められている。我々は、当院で死亡したHIV感染者の死因について検討を行ったので報告する。

【方法】1985年より2006年までに当院にて死亡したHIV感染者について、診療録より性別、死亡年齢、死因等を調査した。また、調査期間をpre HAART期 (1985年~1996年)、early HAART期 (1997年~2001年)、late HAART期 (2002年~2006年) の3期に分け検討を加えた。

【結果】死亡症例は192例であり、男性181例、女性11例、平均年齢44.0歳 (1~76歳)。死因は、AIDS指標疾患103例 (54%)、細菌感染症16例 (8%)、非AIDS関連悪性腫瘍13例 (7%)、肝硬変・肝細胞癌12例 (6%)、その他23例 (12%)、不明25例 (13%) であった。死因不明の25例中21例は、pre HAART期であった。

pre HAART期 (100例)、early HAART期 (47例)、late HAART期 (45例) において、平均年齢はそれぞれ41.0歳、43.1歳、51.6歳であった。死亡原因は、AIDS指標疾患52例 (52%)、32例 (68%)、19例 (42%)、細菌感染症11例 (11%)、2例 (4%)、3例 (7%)、非AIDS関連悪性腫瘍2例 (2%)、1例 (2%)、10例 (22%)、肝硬変・肝細胞癌1例 (1%)、5例 (11%)、6例 (13%) であった。

【結論】死亡年齢は上昇傾向を示しHAARTによる予後の改善を反映していると思われた。死因は、依然としてAIDS指標疾患が多いものの、非AIDS関連悪性腫瘍、肝硬変・肝細胞癌が、近年顕著に増加している。HIV感染者の更なる予後の改善を目指す上で、悪性腫瘍、肝疾患への対策が今後の課題であると考えられる。

OS18-136 北タイにおけるHAART療法導入前後の日和見感染症罹患率の推移に関する研究

土屋菜歩¹、Archawin Rojanawiwat²、Pathom Sanwayanwalert²、
Panita Pathivanich³、有吉紅也¹

(¹長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野、²タイ国立衛生研究所、
³ランパーン病院ダイケアセンター)

【背景・目的】タイ国では2002年より同国生産の抗HIV薬”GPOvir®”による多剤併用療法 (HAART療法) が全国的に開始され、急速に普及してきた。ほぼすべての患者が同時期に同じ薬剤でHAART療法による治療を受けるという状況下において、HAART療法が日和見感染症に与える影響を明らかにしたコホート研究は少ない。本研究は北タイにおけるHAART療法普及前後の日和見感染症の罹患率の推移を明らかにすることを目的とした。【方法】タイ国ランパーン県ランパーン病院HIV外来においてタイ国立衛生研究所HIVコホート参加に同意したすべてのHIV陽性患者を対象とした。2000年7月~2002年10月にHIV陽性と診断され、経過中HAART治療歴が無い患者642名をHAART前群、2002年4月~2004年1月に”GPOvir®”による治療を開始した患者409名をHAART後群とした。ベースラインのCD4とウイルス量を測定し、患者の臨床情報と社会的背景、日和見感染の既往の有無についてインタビューから情報を得た。前者では2004年10月15日、後者では2006年1月31日をcensus dateとしてカルテの情報をもとに日和見感染症の罹患率を算出、比較した。【結果・考察】最も罹患率の高い日和見感染症は、HAART療法導入前後を通して結核であった(導入前・6.9/100PYO、導入後・2.5/100PYO)。HAART療法導入前と比較するとすべての日和見感染症の罹患率は低下していたが、CMV infectionとToxoplasmosisの低下幅が少なかった (CMV : 1.8/100PYO→1.6/100PYO、Toxo : 1.2/100PYO→1.0/100PYO)。HAART療法は日和見感染症の罹患率を下げるが、導入後も日和見感染症の発症には十分な注意を払うことが重要である。

OS18-137 タイ北部HIV感染者コホートにおけるGB virus-C (GBV-C)の分子疫学的調査

森内浩幸¹、森内昌子¹、有吉紅也²

(¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系 感染症病態制御学、²長崎大学熱帯医学研究所 感染症予防治療分野)

【背景と目的】 HIV感染者に併発する多種多様な感染症は、宿主免疫応答を介し間接的に或いは直接的にHIV増殖を促進又は抑制する。近年GBV-C感染がHIV感染者の予後に好影響を及ぼすことが主に欧米のコホート研究から示され話題となった。しかしアフリカのコホート研究における追試確認は十分ではなく、アジアからの報告は殆ど無い。各々の地域でHIVやGBV-Cの subtype (genotype) の違いが異なった相互作用をもたらしている可能性を追求する為に、我々はタイ北部 HIV感染者コホートにおけるGBV-C感染疫学の解明を試みた。【材料と方法】 タイ北部ランパーン県におけるHIV感染者とその配偶者からなるコホートを対象とした。このコホートでは初回訪問以降経時的に採血してHIV血漿RNAコピー数やCD4陽性T細胞数の確認と検体の凍結保存が行われてきた。保存血漿検体からRNAを抽出し、real-time RT-PCR法を用いてGBV-C ゲノムの検出と定量を行った。また、GBV-C陽性例でEnv領域のsequencingを行い遺伝子型の同定を行った。【結果】本コホートでのHIV陽性者712名中GBV-C陽性率は67名(9.4%)で、世界各地のHIV感染者におけるGBV-C感染合併率の既報のものと比較し低かった。陽性者の一部において検索したGBV-C遺伝子型はtype 2 (欧米型) が12.5%、type 3 (東アジア型) が50%、type 4 (東南アジア型) が37.5%であった。【考察と今後の課題】 タイではアフリカ型 (types 1 & 5) を除く遺伝子型が混在していることから、GBV-C感染併発のHIV予後に与える影響を遺伝子型別に解析することができる。今後同一患者で既に経時的に集められた検体シリーズを用い、HIVとGBV-Cの両方のウイルス量の推移を臨床的予後と関連させ調べていく予定である。【非学会員共同研究者】 富永典男、長沼成子、Hansa Thaisri, Archawin Rojanawiwat, Pathom Sawanpanyalert, Panita Pathipvanich

OS19-138 初代培養正常ヒト肝細胞及びB細胞に感染増殖するCD4非依存性 HIV-1臨床株SDA-1の検討

今村淳治、鈴木康弘、肖 鵬、宇佐美 修、Warunya Promjunyakul、服部俊夫

(東北大学大学院医学系研究科内科病態学分野 感染症・呼吸器病内科)

HIV-1臨床分離株の細胞侵入はCD4依存性が非常に高いことが知られており、CD4非依存性臨床分離株は今日までわずか一例しか報告されていない。CD4非依存性株は中和抗体に対し感受性が高いことが知られているために、液性免疫能が低下しCD4数も減少した進行期HIV-1感染者からCD4非依存性HIV-1株が単離出来ると仮定して実験を行った。その結果、臨床分離株 (SDA-1と命名) を末期AIDS患者(CD4=1)の末梢血単球細胞の短期cocultureにより単離した。SDA-1はCD4非発現細胞で増殖し、さらにGFPおよびluciferaseを含むSDA-1偽ウイルスを用いた実験でSDA-1がCD4非発現細胞に主にCXCR4及びCCR5を介して感染することを確認した。さらにSDA-1と患者血漿中virusのenv領域の配列は同一であることを確認し、SDA-1が生体内で増殖しているCD4非依存性臨床分離株であることを明らかにした。このSDA-1およびenvキメラウイルスはCD4-CD8-CXCR4+CCR5-細胞である初代培養正常ヒト肝細胞に静止期、分裂期に関わらず感染・増殖能を有したが、肝細胞に対する直接の細胞障害作用は認められなかった。SDA-1はEB形質転換B細胞RAJI、Bリンパ腫瘍RAMOSにも感染増殖し、IL-6刺激下の末梢血正常B細胞でも活発に増殖する事が示された。以上のことよりSDA-1は正常ヒト肝細胞及びB細胞で増殖できる世界で最初のCD4非依存性HIV-1臨床分離株である、今後このウイルスを用いる事で、生体内で一般的に認められるCD4非発現細胞に対するHIV-1感染の機序及びその病理学的な効果を明らかに出来ると期待される。

OS19-139 CD4非依存性HIV-1臨床分離株SDA-1の責任領域のコンピューター及び分子生物学的な解析

鈴木康弘¹、横山 勝²、佐藤裕徳²、Warunya Promjunyakul¹、今村淳治¹、服部俊夫¹

(¹東北大学大学院医学系研究科内科病態学分野感染症呼吸器内科、²国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター 第二室)

我々は正常ヒト肝細胞及びB細胞で増殖できる事が示された世界で最初のCD4非依存性HIV-1臨床分離株SDA-1(R5X4)の単離を報告した。今回そのenv領域の特徴についてコンピューター及び分子生物学的な解析を行ったので報告する。まずそのenvのV3領域についてJR-FI (R5) V3部分のX線結晶構造をもとに、CD4依存性HIV-1実験株IIIB LAI(X4)およびCD4非依存性HIV-1株8x (X4)、SDA-1 (R5X4)の3D構造をホモロジーモデリング法により解析し、さらに分子動力学法により、生理的な環境(310K,1 気圧の条件)で 3ナノ秒の間のその構造変化を追跡した。その結果、CD4 非依存性株 (8xとSDA-1) のV3は、CD4非依存性の2株のV3よりcompactに縮んだ状態で揺らいでいることが明らかになった。以上のことからCD4 依存性株のEnv3量体では、V3の長軸の長さが縮小した状態で存在し、V3どうし及びV3以外のEnv構造への干渉頻度が減少し、そのためにV3がケモカイン受容体へ直接、結合する頻度が増加していると推定された。また、gp120はCD4分子に結合する事でbeta-sheetとV1-V2 stemが会合しbridging sheetが形成される事が示されているが、SDA-1ではこのV1-V2 stemの部分に8アミノ酸の挿入が認められる。そこで我々は、CD4分子非結合状態でもこの8アミノ酸がbeta-sheetと会合し、bridging sheet様構造物を形成しているという仮説で、SDA-1のgp120をCD4依存性株とdomain-swappingすることで、またCD4依存性株に8アミノ酸を挿入することで、8アミノ酸のCD4非依存性への影響を検討中であるが、この結果を踏まえて、SDA-1 envの構造学的な特徴、CD4非依存性への責任領域を総括する予定である。

OS19-140 Non-stimulated PBMCにおいて増殖するHIV-1の分離とその性状の解析

鈴木陽一¹、武内寛明²、小柳義夫³

(¹京都大学ウイルス研究所宿主要因解析チーム、²東京大学医科学研究所感染症国際研究センター感染制御部門微生物学分野、³京都大学ウイルス研究所感染病態研究領域)

HIVが新しい個体に侵入すると、生体側は強力な免疫応答を誘導してウイルスを排除しようとするにも関わらず、HIVは感染成立する。したがって急性感染期のウイルスは新しい生体内で初感染を速やかに成立させるための何らかの特性を有していると考えられる。本研究では、HIV-1抗体陰性期の感染者 (3名) ならびにHIV-1抗体が陽転化後数ヶ月の感染者 (2名) の末梢血単核球 (PBMC) から限界希釈法を用いてそれぞれ3~10個のウイルスを分離し、各分離株のウイルス学的性状を解析した。得られた33個の分離株はすべてPHA刺激PBMCならびにCD3刺激CD4陽性T細胞培養系で高い増殖性を示し、またそのうちの18分離株はマクロファージ培養系においても増殖する能力を有していた。一方、抗体陽転化後も高いウイルス血症がみられたひとりの感染者からの分離株には、MT-4細胞においても増殖できるウイルス、すなわちT細胞株指向性HIV-1が含まれていた。興味深いことに、抗体陰性期のひとりの感染者からの分離株 (CS2株) の中には、PHAやIL-2で活性化されていないPBMC培養系 (non-stimulated PBMC) においても明らかな増殖性を示すHIV-1が存在していた。そこでこの分離株が感染した細胞のDNAからPCR法によってEGFPを発現する増殖可能な感染性分子クローンを作製し、non-stimulated PBMCにおいてCS2株が増殖する細胞を調べたところ、形状ならびに表面抗原マーカーからマクロファージの前駆体細胞である単球と考えられる細胞群が標的細胞であることが示された。Non-stimulated PBMCや単球は、実験室で一般的に用いられる分子クローン化されたHIV-1の感染に対して比較的抵抗性であることが報告されているが、我々の結果は、急性期の感染者体内には免疫学的に非活性化状態にある細胞に対しても感染を成立し、さらに単球やマクロファージで感染を持続できるようなウイルスが存在することを示唆するものである。

OS19-141 Fucoidan activates HIV-1 replication in latently infected cells

齊 暁華^{1,2}、齊藤達哉¹、山口一成³、内藤誠之郎³、吉仲由之²、山本典生²、村上 努¹、山岡昇司²、山本直樹^{1,2}

(¹国立感染症研究所エイズ研究センター、²東京医科歯科大学ウイルス制御学、³国立感染症研究所血液安全性研究部、⁴大阪大学微生物研究所自然免疫分野)

Fucoidan is a brown seaweed-derived sulfated polysaccharide that has been reported to have immuno-modulatory and antiviral properties such as inhibition of HIV-1 entry. Here we demonstrate that fucoidan potently activates HIV-1 replication in latently infected cells via Toll-like receptor 4-mediated NF κ B activation. Fucoidan induced phosphorylation and degradation of I κ B α followed by nuclear translocation of NF κ B, which culminated in robust HIV-1 antigen release. This induction was suppressed by specific inhibition of TLR4-mediated signaling to NF κ B by neutralizing antibodies to TLR4 or CD14, a super-repressor form of I κ B α or RNA interference-mediated depletion of TLR4, CD14, myeloid differentiation protein (Myd88) or tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6). Thus, this study uncovers the molecular mechanism by which fucoidan antagonizes HIV latency and suggests that fucoidan has the potential to eliminate latently infected cells, thereby improving the efficiency of anti-retroviral therapy.

OS19-142 ヒトIL-4産生免疫不全マウスを用いた多剤耐性HIV-1臨床分離株に対する薬剤評価系の確立

大隈 和、田中礼子、田中勇悦

(琉球大学大学院医学研究科免疫学分野)

【目的】 前回本学会において、ヒトIL-4遺伝子導入によりヒトIL-4を恒常的に分泌するSCIDマウスを用いて作製されたhu-PBL-SCIDマウスが、X4 HIV-1感染に対し高い感受性を示し、X4ウイルス感染実験モデルとして有用であることを報告した。今回我々は、別の株のヒトIL-4産生免疫不全マウスを用いて新たにhu-PBL-SCIDマウスを作製し、X4 HIV-1実験室適応株及び多剤耐性(MDR) HIV-1臨床分離株に対する感受性を調べ、薬剤評価系として用いることができるかどうか検討することを目的とした。

【方法】 ヒトIL-4遺伝子を導入されたBALB/cA-Rag2^{-/-} γ c^{-/-}マウス (IL-4⁺マウス) 或いはヒトIL-4発現のない同系のマウス (コントロールマウス) の腹腔内にヒトPBMCを移植し、翌日にNL4-3株或いはMDR HIV-1臨床分離株をi.p.接種した。約1週間後に腹腔内洗浄液(PL)から浮遊細胞分画を回収し、フィコール遠心分離した細胞群におけるヒトCD4、CXCR4及びHIV-1 gag p24の発現をFCM解析で、血清、PLおよび細胞培養後の培養上清中のp24をELISAで比較検討した。またCXCR4アンタゴニストKRH-1636 (クレハ生物医学研究所) 或いはコントロール薬剤をMDRウイルス感染の1時間前と翌日にi.p.接種した。

【成績】 IL-4⁺マウスから回収したヒトリンパ球は、コントロールマウスからのものに比べ、明らかにCD4及びCXCR4の発現が増強していた。またその細胞へのNL4-3の感染効率も著明に向上していた。さらにMDR HIV-1に対しても高い感受性を示し、その感染はKRH-1636により顕著に抑制された。

【結論】 今回我々が作製した新規ヒトIL-4産生hu-PBL-SCIDマウスは、X4 HIV-1実験室適応株ばかりでなくMDR HIV-1臨床分離株の優れた感染実験動物モデルであることが示され、薬剤評価系としても非常に有用であることが分かった。(本研究は、財団法人実験動物中央研究所の伊藤守先生と国立感染症研究所の西澤雅子先生、杉浦互先生、山本直樹先生との共同研究である。)

OS19-143 プロテアーゼ、逆転写酵素、およびインテグラーゼの各遺伝子がHIV-1由来であるSHIV-prtiのサルにおけるin vivo継代

井戸栄治¹、石松美沙¹、三浦智行²

(¹京都大学ウイルス研究所 新興ウイルス感染症研究センター・複製基盤解析チーム、²京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】抗HIV-1薬剤の複数使用によるHAART療法を臨床適用の前に動物実験レベルで評価できれば、好適な薬剤の組み合わせの探索など、より良い治療法の開発がリスクを伴うことなく進められると思われる。しかし通常サルに感染することが知られているSHIVは、pol遺伝子部分がSIV由来のため、そのような評価には適さない。そこで我々は、SIVmacのゲノムにPR、RT、INTの各遺伝子だけをHIV-1由来に置換した新規SHIV(SHIV-prtiと命名)を作成し、これによる感染モデル系を確立することを目的とした。【方法】SHIV-prtiを先ずサル由来のHSC-F細胞においてin vitro培養による継代を続け、サル細胞への馴化を計った。この馴化したウイルスを2頭のアカゲザルに静脈内接種した。またこの内の1頭から分離されたウイルスを、さらに増殖能を高めるために新たな2頭のサルにin vivo継代した。【結果】作成した分子クローンのSHIV-prtiは、10代程度のin vitro継代によってサル細胞中での増殖速度が顕著に早まった。サル感染実験では、2頭とも接種後1週目の血中viral RNA量が 10^3 copies/ml前後を示し、内1頭からはウイルス分離もされた。しかし、その後はウイルス増殖を示す明確な指標は得られず、PA抗体価もほとんど上がらなかった。2代目へのin vivo継では、接種後1週目に2頭共からウイルスが分離され、特にその内の1頭からはウイルス分離が継続し、PA抗体価も上昇した。これまでのところ、接種したいずれのサルにおいてもCD4/8比に大きな変動は観察されていない。【結論】上記の成績より、SHIV-prtiは、基本的にサル個体において弱いながらも感染可能であると考えられた。現在接種後分離されたウイルスのさらに3代目へのin vivo継代を検討している。

OS19-144 SIVmacにHIV-1のプロテアーゼ遺伝子を組み込んだSHIV-prのin vivo継代によって生じた遺伝子変異の解析

石松美沙¹、鈴木 元²、秋山尚志²、三浦智行²、速水正憲²、井戸栄治¹

(¹京都大学ウイルス研究所附属新興感染症研究センター複製基盤解析チーム、²京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)

【目的と意義】HIV特異的な薬剤は、SIVに対して同様の効果を示さないことがある。我々はHIVに対するPR阻害剤の評価をサルを用いた動物実験系で行うために、SIVmacのゲノムにHIV-1由来のプロテアーゼ(PR)遺伝子領域を組み込んだキメラウイルスSHIV-prを作製し、サル感染実験を行った。初代のサルではウイルスロードが低かったので、増殖能を高めるために4代目までin vivo継代を行い、SHIV-prに持続感染したサルの血中ウイルス量がPR阻害剤投与に反応して抑制されることを既に報告した。この継代中、どのような変異が増殖能向上に寄与したかを明らかにすると共に、安定的に高ウイルス量を持続できるSHIV-pr分子クローンの作製を目標とした。【材料と方法】in vivo継代を4代まで行った結果、SHIV-prはサル個体内において代を重ねる毎に高い増殖能を獲得した。それぞれ異なるウイルスロードを示したアカゲザル3頭(2、3、4代目)の血液よりウイルスRNAを抽出し、ほぼ全長の遺伝子解析を行った。また、これらの血漿およびPBMCをCD4陽性細胞株HSC-Fと共培養することでウイルスの分離を試みた。【結果】3頭のサルから分離したウイルスRNAにおいて、5カ所のアミノ酸変異を伴う遺伝子変異が認められた。これらはGag領域に3カ所とPR領域に2ヶ所存在しており、解析した3頭のサルに共通していた。Gag・Pol以外の領域ではマイナーな変異しか認められなかった。2~4代目にかけてウイルスロードの向上が認められたが、この原因と考えられる特徴的な変異は特定されなかった。【考察】GagとPR領域中に見られた5ヶ所の変異はin vivo継代中に生じて固定されたと考えられ、サル個体内でのウイルス増殖能に深く関与している可能性が示唆された。元のSHIV-prプラスミドにこれらの共通した変異を導入することで、増殖能の高い分子クローンを作製できるものと期待される。

OS19-145 SIV LTRプロモーター領域を標的としたsiRNAによるSHIV増殖抑制機構の解析

三宅在子、山岸 誠、石田尚臣、渡邊俊樹
(東京大学大学院・新領域・病態医療科学分野)

【目的】近年、HIV-1 LTRプロモーター領域を標的としたsiRNAによるウイルス遺伝子発現抑制効果が細胞培養系において報告されている。我々は、それらの機構のサルにおけるモデル系確立を目標とし、今回、SIVのLTRプロモーター領域を標的としたsiRNAを作成し、SHIV感染細胞株におけるウイルスの増殖抑制効果、ウイルス遺伝子発現制御機構の解析を行った。【方法】SIV LTRプロモーター領域を標的とした数種のsiRNAを作成し、SHIV (C2/1 KS661c) を感染させた細胞株(MAGIC5A)に導入した。その後のウイルス増殖をRT assay、及びリアルタイムPCR法によるウイルスDNA、mRNAの定量により評価した。また、siRNAによるウイルス遺伝子発現制御機構の解析を目的とし、Bisulfite PCR法によるDNAメチル化状態の解析、ChIP法によるヒストン化学修飾の解析を行った。さらに、細胞内での持続的なsiRNA発現による長期的なウイルス遺伝子発現抑制効果の検討を目的とし、ヘアピン型dsRNA発現レトロウイルスベクターを作成し、Molt4細胞におけるstable発現細胞を確立、それらの細胞でのウイルス増殖抑制効果を検討した。【結果】今回作成したすべてのsiRNAにより、ウイルスの増殖は抑制された。中でも、NF-κB結合領域に設計したsiRNAは最も高い抑制効果を示した。抑制状態にあるプロウイルスDNAのヒストン化学修飾状況は、アセチル化H3K9が低く、トリメチル化H3K9が高いという、転写抑制型のパターンを示した。一方、DNAのメチル化はほとんど見られなかった。また、ヘアピン型dsRNAのstable発現細胞においては、ウイルスの増殖が1ヶ月以上抑制された。【結論】以上より、今回作成したsiRNA及びヘアピン型dsRNA発現レトロウイルスベクターは、サルモデル系におけるsiRNAを用いたウイルス抑制効果の実験に有効であると期待される。

OS20-146 Cell-Associated Virusを用いたHIV/AIDSサル動物モデル

仲宗根 正¹、兼清 優¹、吉野直人²、網 康至³、山本直樹¹
(¹国立感染症研究所エイズ研究センター、²岩手医科大学細菌学講座、³国立感染症研究所動物管理室)

【目的】HIV感染症における感染源としてCell-associated virusの重要性は多数報告されている。にも係らず、感染実験では既存のサル/エイズ動物モデルを含めて、Cell free virusのみが偏重されている。本研究では感染源としてのCell-associated virusの重要性を確認すると共に、Cell-associated virus経粘膜感染によるサル/エイズモデルを確立し、ワクチン評価やHIV粘膜感染機序解明に資することを目的とする。【方法】血液そのものにSHIV感染細胞(SHIV-KS661c感染CEMx174細胞)を浮遊させ、より精液環境に近い感染源を作成し、それを経直腸的にカニクイサルに接種した。接種後、ウイルスの感染を血中ウイルス量でモニターし、病原性について血中CD4細胞数の推移で判定した。【成績】 4×10^5 個の感染細胞を接種した4頭全てと 4×10^4 個の感染細胞を接種した2頭全てが感染した。このうち5頭のサルで典型的なウイルス血症動態と重篤なCD4細胞消失が確認されたが、 4×10^4 個の感染細胞を接種した1頭は一過性のウイルス血症と一過性のCD4細胞減少が見られたのみであった。 4×10^3 個の感染細胞を接種した2頭では感染が成立しなかった。全血に浮遊させる直前の細胞洗浄液中ウイルス量検査の結果から、接種源中に残存するCell free virusの感染力価は 0.1 MID_{50} (50%サル感染量)以下と推計された。以上の結果からこのSHIV感染細胞のサルへの感染力価、 1 MID_{50} は 4×10^4 個と暫定評価した。【結論】既報のCell free virusの感染力価と比べるとCell-associated virusの感染力は効率的である。感染源としてのCell-associated virusの重要性を確認するとともに、Cell-associated virus経粘膜感染によるサル/エイズモデルを確立した。このサル/エイズモデルは、既存のモデルに比べてヒトでの感染現場をより再現していると考えられ、今後のワクチン評価やHIV粘膜感染機序解明に資することが期待できる。

OS20-147 HIV-1ゲノム組換え標的の必要条件に関する解析

櫻木淳一、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ゲノム組換えは、ウイルス由来の逆転写酵素(RT)が二量体化したゲノムRNA鎖間を頻繁に乗換えながら逆転写することで起きる。この現象はHIVゲノムの易変異性の一翼を担うことで、ウイルスの病原性発現にも深く関わっている。しかしながら二本のゲノム間で組換えが起きるために必要とされる相同配列の長さ・相同性などに関する包括的な解析はほとんど無い。今回我々はGFPを利用したHIVゲノム組換え効率測定系を構築し、解析を行ったので報告する。

【方法】 HIVの各変異体の作成は遺伝子工学的手法により行った。構築したプラスミドを293T細胞にトランスフェクトし、定法に従いウイルス粒子の精製濃縮を行った。MT-4細胞へのウイルス感染実験およびFACS解析は定法に従った。

【成績】 NIHのDr. Pathakらが構築したGFPベクターはレトロウイルスのゲノム組換え効率測定を目的とする。レトロベクター中にGFP遺伝子が一部重複(GFFP)して挿入され、感染-逆転写の際に重複部位で組換えが起こることで正常なGFP遺伝子が再構成される。この系をよりウイルス自体の挙動の観察に近似させるべく、HIV-1のプロウイルス型ゲノムをベースにHSA遺伝子を感染マーカーとしてvpr領域に、GFFP遺伝子をnef領域に挿入したシス型のウイルスベクターを構築した。相同配列長による組換えへの影響の検討を目的とし、GFFPの重複長を段階的に変えた一連の変異体の感染実験において、組換え効率は重複長に従い上昇し250塩基では約30%の組換え効率を示した。重複部分の相同性を変化させると、わずか10%の相同性低下によって劇的な組換え効率の低下が観察された。

【結論】 文献的にHIV-1はゲノム0.8-1kbごとに一回程度組換えが起こるとされており、本実験により算出される組換え効率はこれと良く合致していた。ゲノム相同性の組換え効率への影響の大きさは、サブタイプ間組換えを考える上でも興味深い。

【共同研究者】 阪大医学部・吉田研一

OS20-148 HIV-1 p2 peptideは効率的な逆転写過程に要求される

角 真太郎、井上大奨、三隅将吾、高宗暢暁、庄司省三
(熊本大学大学院 医学薬学教育部 薬学生化学)

【目的】 HIV-1複製後期において、p2 peptideはHIV-1 proteaseのsuicidal inhibitorであることを我々は明らかにしてきた^{1,2)}。しかしながら、これまで、ウイルス複製前期におけるその役割について明らかにされていない。本研究では、ウイルス粒子内に高濃度存在するp2 peptideのポストエントリー過程における役割を検討した。

【方法】 Tat-p2 fusion peptide存在下、MAGIC-5細胞を用いたsingle-round感染実験系を用いて、p2 peptideの作用を検討した。また、p2 peptideをMAGIC-5細胞に発現させ、HIV-1を感染後、p2 peptide発現細胞におけるウイルスの感染の有無をβ-galactosidaseの蛍光基質であるDDAOGを用いてFACS解析を行った。さらに、p2 peptideの逆転写酵素に対する作用をin vitro逆転写アッセイを用いて検討した。

【成績】 【結論】 p2 peptideを細胞外より直接標的細胞へ取り込ませた場合、HIV-1感染が促進された。また、p2 peptideを細胞内に発現させた場合もHIV-1感染が促進された。この作用はp2 peptideが逆転写酵素に直接アロステリックに作用しているのではなく、未知の宿主の感染抑制因子に直接相互作用する可能性があり、p2 peptideはHIV-1のポストエントリー過程において、感染効率を上げるためにウイルス粒子から宿主細胞へ放出されると考えられる。

- 1) S.Misumi, S.Shoji et al., *J.Biochem.Biophys.Res Commun.* 241:275-280(1997)
- 2) S.Misumi, S.Shoji et al., *J.Biochem.* 135:447-453(2004)

**OS20-149 Gagタンパク質の形質膜輸送シグナルがミリストイル化であること
のウイルス学的意義について**

青木 徹^{1,2}、清水佐紀¹、浦野恵美子^{1,3}、二橋悠子¹、濱武牧子¹、玉村啓和²、
寺嶋一夫¹、村上 努¹、山本直樹¹、駒野 淳¹
(¹国立感染症研究所 エイズ研究センター、²東京医科歯科大学 生体材料
研究所、³北里大学 北里生命科学研究所)

[目的]レトロウイルスのGagは合成後、形質膜に輸送されてvirus-like particle (VLP) を形成する。GagのN末端ミリストイル化はGagの形質膜への輸送、集合、出芽に重要であると考えられている。我々はミリストイル化を受けない膜タンパク質結合型Gagにより、Gagのミリストイル化はVLP産生過程で他の機能ドメインと置換し得ることを見いだした。我々は膜タンパク質結合型Gagの輸送、集合、およびVLP性状を詳細に解析することを通じてミリストイル化が進化的に選択されたウイルス学的要因を考察した。

[方法]種々の膜タンパク質融合Gag-GFPについてVps経路を阻害するBrefeldin A (BFA)による形質膜輸送のVps経路依存性、membrane floatation assayによるlipid raftと出芽の関連、BRET法を用いた集合効率と出芽の関連について解析した。本年度はさらにEnv-Gag-GFPを構築し併せて解析を供した。

[結果]BFA処理により細胞表面の膜タンパク質融合Gag-GFP発現量が減少した。従来lipid raft分画には局在しないとされているCXCR4と細胞質に存在する非ミリストイル化HIV-1Gagからなる融合タンパク質HIV-1 CXCR4-Gag-GFPは、lipid raft分画に局在した。BRET解析により、膜タンパク質融合Gag-GFPのhomotypic相互作用はGag-GFPより強かった。Env-Gag-GFPのEnv cleavage効率およびVLP産生効率は低かった。

[結論]膜タンパク質融合Gag-GFPがVps pathwayを経由することが示され、VLP産生はGag輸送経路に必ずしも依存しないことが示唆された。Gagはlipid raftへのtargeting signalとして限定的に機能するドメインを有する可能性が示唆された。CD4やCXCR4を付加することによりGag-Gag相互作用を強くすることが、VLP産生効率低下の要因である可能性が示唆された。ミリストイル基の代わりにEnvをGagの輸送シグナルとして利用すると、少なくともEnv成熟およびVLP産生効率低下のためにレトロウイルス進化的に不利だったと考えられた。

OS20-150 ラットT細胞におけるHIV-1複製の前期過程の解析

鈴木 元、大橋 貴、志田壽利
(北海道大学 遺伝子病制御研究所)

[目的] HIV-1感染小動物モデルの開発は、ワクチン開発や個体レベルでの病原性の解明に有用である。モデル動物の候補であるラットの細胞に、HIV-1の増殖をサポートするヒト遺伝子を導入することによりウイルスの増殖が改善されることが報告されているが、未だ実用的な小動物モデルは確立されていない。近年、感染成立を阻害する宿主因子が宿主域の決定に関与していることが報告され、それらはモデル動物開発にとっても有用な知見となった。我々は昨年の本学会において、ラットT細胞株であるFPM1をcyclosporin A (CsA) で処理することにより、HIV-1の感染効率が上昇することを報告した。今回はprimary 細胞を含めた種々のラット細胞におけるHIV感染抵抗性機構について報告する。**【材料と方法】** VSV-Gでpseudotype化したHIV-1のラットT細胞株及びprimary T細胞への感染効率を CsA処理の有無により比較した。cyclophilin A (CypA) 非依存性HIV-1(NL-Sca)のラットT細胞への感染性を親株と比較した。**【結果】** CsAの処理によるラット細胞株へのHIV-1感染効率への影響はcell type dependentであった。感染効率の高い細胞はCsAによって感染性がやや低下し、ヒトT細胞と同様であった。感染効率の低い細胞はCsAにより感染効率が上昇した。NL-Scaの感染効率は、CsA感受性と一致した。primary T細胞においては効率が最も低く、NL-Scaも低い感染効率を示した。**【考察】** 以上の結果より、ラットprimary T細胞にはCsA依存性と非依存性の感染抵抗性因子が存在すると考えられる。ラットT細胞における感染抵抗性機構を更なる解明には、ウイルスの侵入からの各ステップについて検討する必要がある、現在解析中である。

OS20-151 HIV-1感染感受性に対する重粒子線の効果の解析

清水宣明¹、大上厚志¹、田中 淳¹、大槻貴博²、森 隆久¹、和田成一³、
小林泰彦³、星野洪郎¹

(¹群馬大学大学院医学系研究科、²21世紀COEプログラム「加速器テクノロジーによる医学生物学研究」、³日本原子力研究開発機構高崎量子応用研究所バイオ技術研究グループ)

【目的と意義】我々は、重粒子線を照射した細胞のヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）感受性の変化を解析している。加速器から発射される重粒子の生物学的効果はX線や紫外線とは異なる。しかし、重粒子線を用いた基礎医学研究は照射施設に限られ、大きな進展を見ていない。コレプター発現細胞に重粒子線を照射すると、HIV-1感受性が増加することを見出した。ウイルス感染関連因子の発現変化を解析し、その機構解明を目的とした。【材料】CD4陽性ヒトglioma細胞由来NP-2/CD4細胞株に発現ベクターを用いてCCR5遺伝子を導入したNP-2/CD4/CCR5細胞と、ヒトT細胞株C8166にCCR5遺伝子を導入したC8166/CCR5細胞を照射細胞として用いた。また、NP-2/CD4/CCR5細胞に、HIV-1のLTRで発現が制御されるGFP遺伝子を導入したNP-2/CD4/CCR5/LTR-GFP細胞を用いた。【方法】細胞に色々な線量の重粒子線（炭素線）、X線、あるいは紫外線を照射した後に、HIV-1を感染させ、感染感受性の変化を解析した。DNA損傷、細胞周期、シグナル伝達などに関連してHIV-1感染に影響を及ぼす可能性のある薬剤でNP-2/CD4/CCR5/LTR-GFP細胞を処理し、感染感受性やGFP発現誘導の変化を解析した。また、照射による色々な細胞因子のmRNA発現の変化を解析した。【結果】NP-2/CD4/CCR5細胞では、比較的低い線量の重粒子照射によってHIV-1感染感受性が高まった。一方、NP-2/CD4/CCR5/LTR-GFP細胞では、GFPの発現は誘導されたがその程度は低かった。X線や紫外線照射細胞では、HIV-1感受性は低下した。紫外線ではGFPの発現が誘導された。CD133、Ku80、Trim5 *a* などの発現が重粒子線特異的に変化した。【考察】重粒子線は、細胞のHIV-1感染感受性においてX線や紫外線とは異なる効果を及ぼした。重粒子線照射は、HIV-1感染初期過程に影響すらしい。その標的分子を同定することは、HIV-1感染機能に新たな知見を加える可能性がある。

OS21-152 耐性菌が出現したAIDS患者の療養支援について

藤原沙絵、井原国代、幸 史子
(熊本大学医学部附属病院)

■目的：当科の関連病院に入院していたHIV患者に、多剤耐性緑膿菌が検出されて以後、その病院での療養が困難となった。この事例を通して、当科と病-病連携を行うための新たな課題について検討する。■経過 A氏 40歳代 男性 HIV脳症、進行性多巣性白質脳症(PML) A氏はAIDSの診断を受けHAART療法が開始され、HIV-RNA量は測定感度以下となった。PMLは進行していたが、リハビリにより在宅療養が可能と判断され自立支援目的で関連病院へ転院した。その後はPMLの進行により痙攣発作が度々出現し、当科と関連病院との入退院を繰り返した。さらにその中で肺炎も繰り返していた。当科に入院中に尿、痰より多剤耐性緑膿菌が検出され、以後の療養目的での転院受け入れが困難となった。その後A氏は高次能機能障害の進行により、コミュニケーションもほとんどとれず、日常生活はベッド上での全面介助の生活となった。■考察 HIVは治療薬の発展により、患者は長期生存が可能となった。このような状況の中、患者の自立支援を行うには病-病連携は欠かせないものとなってくる。しかしその療養の中で病気の特性上、免疫力の低下により細菌、ウイルス、真菌感染症を併発することもある。従って、長期に抗菌剤を使用せざるを得なくなり、耐性菌出現の確率が高くなる。今回の事例の場合、大学病院の特性上、当科での療養の継続は、積極的な自立支援が難しく患者のQOLは向上しない。HIV/AIDS患者の病-病連携を進めるためには受け入れ側への支援として疾患の特徴やスタンダードプリコーションだけでなく、その施設にあった感染対策を共に具体的に検討する体制構築が必要である。

OS21-153 HIV感染者における薬物使用の実態調査

山本善彦¹、織田幸子¹、仲倉高広¹、栗原 健²、岡本 学¹、安尾利彦¹、
吉野宗宏²、矢倉裕輝²、龍 香織¹、治川知子¹、下司有加¹、谷口智宏¹、
矢嶋敬史郎¹、笹川 淳¹、富成伸次郎¹、渡辺 大¹、牧江俊雄¹、上平朝子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薬剤科)

【目的】 HIV感染者における薬物使用の実態を明らかにする。【方法】 院内の倫理委員会の承認を得た後、当院外来を受診したHIV感染者を対象に、文書によるアンケートを実施し、薬物使用の有無、使用理由、使用薬物の種類などについて質問を行った。【結果】 平成19年6月22日から7月13日の間に110人（調査途中集計：男性108人、女性2人。回収率100%）から回答を得た。感染経路は同性間性的接触による者が90人、異性間性行為13人、血液製剤3人、不明・その他4人であり、薬物の注射による感染者は無かった。実際に一度でも薬物の使用経験のある者は78人（70.9%）で、薬物の使用を誘われた経験のある者は55人（50.0%）、薬物を使用している知人・友人が居ると答えた者は40人（36.4%）であった。薬物使用経験があると答えた者が薬物を使用する状況として、性交渉時に(83.3%)、性的快感を期待して(65.4%)、友人・パートナー(43.6%)あるいは不特定の人(43.6%)と共に使用すると回答が多くみられた。使用したことのある薬物として、ラッシュが最多で、ついで5MeO- DIPT(ゴメオ)があげられた。また、成分不明な薬物の使用経験の回答も32.1%にみられた。違法ドラッグに対する法規制以降、薬物使用を止めたとの回答は66.7%であり、使用が減った(15.4%)と合わせると、法規制の大きな影響がうかがわれた。今後の薬物使用については75.6%が「止めよう」と回答した。【結論】 薬物の使用経験のある者は非常に多く、また周囲からも誘われやすい環境にあることが伺われる。また、成分が不明な薬物を使用する者もあり注意を要する。その一方で薬物使用を止めようと思う者も多く、今後の啓蒙・教育による効果が期待される。

OS21-154 HIV感染者の薬物使用の問題：実態調査を踏まえて

織田幸子¹、山本善彦²、仲倉高広³、安尾利彦⁴、岡本 学⁶、龍 香織¹、
治川知子¹、安尾有加¹、矢倉裕輝⁵、吉野宗宏⁵、栗原 健⁵、牧江俊雄²、
上平朝子²、白阪琢磨²

(¹国立病院機構 大阪医療センター 看護部、²国立病院機構 大阪医療センター 免役感染症科 医師、³国立病院機構 大阪医療センター 免役感染症科 臨床心理士、⁴エイズ予防財団、⁵国立病院機構 大阪医療センター 薬剤部、⁶国立病院機構 大阪医療センター 医療ソーシャルワーカー)

【目的】 近年、HIV感染症患者の中でいわゆる違法ドラッグ等の使用による薬物中毒が原因で受診する患者が増加している。今回我々は、初診時の問診で聴取したHIV感染者の薬物使用状況と通院中に行った薬物使用に関するアンケート調査の結果と比較・検討を行ったので報告する。【方法】 2004年3月から2006年4月の2年間に当院を受診したHIV感染者324名（男性312名、女性12名）の初診時問診記録から薬物の使用状況について調査。2007年6月22日以降に来院し、無作為に抽出した200名の患者に対し、無記名自記式のアンケート調査用紙を配布し調査。【結果・考察】 初診時の問診で薬物の使用経験があると答えた患者は33名（10%）であった。使用薬物は覚醒剤、5MeO- DIPT、ラッシュの順であった。通院者のアンケート（2007年7月6日までに回収した110名を解析）では、薬物使用経験者が78名（71%）。ラッシュ、5MeO- DIPT、覚醒剤の順であった。2つの調査結果に大きな開きがあり、初診時の問診では正確な薬物使用状況が確認しにくく、問診方法等の工夫が必要と考えられた。また、5MeO- DIPT、ラッシュの問診記録が少ないことから、両剤に対する薬物としての意識の薄さが伺われた。これら薬物はハッテン場でセックスドラッグとして使用されることが多く、薬物使用の危険性に加え、安全性行動の阻害要因となっていると考えられた。薬物使用に関して医療者に相談した経験のある患者は9名（12%）にとどまったことから、医療者への相談の難しさと、薬物に関する情報不足も要因の一つと考えられた。今回の調査から、HIV感染者では高頻度に薬物使用が行われている実態が明らかとなった。薬物使用に対する啓発活動と今後積極的な介入が重要であると考えられた。

OS21-155 針刺し(曝露)事故時における対応についてのアンケート調査結果と対策 - 北陸三県の病院を対象として -

下川千賀子¹、森 正昭¹、辻 典子²、山田三枝子²、上田幹夫³
(¹石川県立中央病院薬剤部、²石川県立中央病院(財団法人エイズ予防財団)、
³石川県立中央病院血液免疫内科)

【目的】北陸三県の病院での針刺し(曝露)事故時の対応などの現状を把握し、問題点を明らかにすることで対応・体制整備の一助とする。【方法】平成19年1月12日～1月22日に北陸三県の病院(299施設)の薬剤師を対象に郵送法でアンケート調査を行なった。【結果】191施設から回答を得た(回答率63.9%)。針刺し(曝露)事故が発生した場合のHIV感染予防について69施設が施設内で対応しており、「問題があれば拠点病院に相談する」が77施設であった。「HIV対応マニュアルがある」と回答した施設は100施設、予防薬剤を準備している施設は24施設であった。予防薬剤を備蓄しない理由として「患者がいないので不必要」という回答が80施設であった。平成18年に針刺し(曝露)事故が発生した施設は127施設であった。そのうち7施設(30件)でHIV感染を疑った。そして8件が予防薬剤を服用した。針刺し(曝露)事故後の対応についての自由記載では、「マニュアルがなく不安」、「予防薬剤の備蓄が困難」、「エイズ拠点病院との連携が不明確なため予防薬剤の入手先がわからず不安」などの意見が58施設からあった。【考察】多くの病院で針刺し事故が起きていることがわかり、針刺し事故時のHIV感染に関しても不安を持っていることがわかった。「拠点病院に対応を相談する」という施設が多かったことより、拠点病院は地域の病院に対し、針刺し事故時の相談や予防措置等でのような協力ができるかを示すことが望まれる。【対策】平成19年2月開催の「北陸HIV臨床談話会」でアンケート結果を報告し、拠点病院の医療従事者間で針刺し事故時の対応を検討し、それぞれの施設の問題提起となった。アンケートを実施した施設にはアンケート結果の他に、1.「北陸HIV臨床談話会」での検討結果 2.北陸三県のエイズ対策課の針刺し事故時の対応について 3.石川県立中央病院の針刺し事故時の対応についてのフローチャート等の情報提供を行った。

OS21-156 東京医科大学病院における抗HIV薬の使用動向と薬剤費の推移について

関根祐介¹、横張敦子¹、大西正美¹、鈴木亜希子¹、鈴木 篤¹、中村 薫¹、
明石貴雄¹、内田泰斗²、鈴木隆史²、天野景裕²、西田恭治²、山元泰之²、
福武勝幸²
(¹東京医科大学病院 薬剤部、²東京医科大学病院 臨床検査医学講座)

【目的】近年、新規薬剤や合剤の登場、また長期服用による副作用から、HAART療法が大きく変化している。抗HIV薬は高価であり管理上、その使用動向を調査することが重要となってくる。一方、合剤の登場は服用回数・1回服用量が軽減され、アドヒアランスの向上につながると考えられている。しかし、合剤は高価であることが多く医療費の増加が懸念される。そこで今回、2005年度・2006年度の抗HIV薬の使用動向を調査すると共に、患者1人当たりの薬剤費の推移を比較検討したので報告する。【方法】2005年度・2006年度の当院採用の抗HIV薬18種(NRTI、10種:NNRTI、2種:PI、6種)の使用実績を調査し、各薬剤の使用動向を検討した。また使用量と薬価より薬剤費を算出し、処方患者数を除算し1患者の1ヶ月あたり薬剤費を求め、その推移について比較検討した。【結果】2005年度と2006年度の抗HIV薬の使用頻度を比較すると、d4Tで0.7倍、NFVで0.6倍、ZDVで0.8倍、ddIで0.9倍と減少しているのに対しTDF/FTCが2.5倍、ABC/3TCが1.5倍、ATVが1.5倍と増加していた。またNRTI薬の合剤の使用率が1.5倍、1日1回製剤は1.1倍と増加していた。1患者の1ヶ月あたり薬剤費は2005年度約12万、2006年度13万と1.1倍増加していた。【考察】当院の抗HIV薬の使用動向としてdドラッグが減少し、NRTIの合剤が増加していることが明らかになった。また1日1回製剤の増加率は小さく、すでに1日1回製剤への移行収束にいたっていると推察される。合剤はアドヒアランスの向上に有用であるが、一方で薬剤費の増加を招くことにも留意すべきである。抗HIV薬の変遷は著しく、新剤型への変更も多いため、使用動向等につき、臨床医との情報交換が重要である。

OS21-157 東北海道（道東）地域の薬剤師のHIV/AIDSに対する意識調査

高橋道生、貝出恒司、山形正裕、宮城島拓人

（独立行政法人 労働者健康福祉機構 釧路労災病院）

【目的】現在はHIV感染者/AIDS患者が少ない地域だが薬局でのHIV感染者/AIDS患者との対応を円滑に行う為に現時点での病院薬剤師・調剤薬局薬剤師のHIV/AIDSに対する意識を調査する。【方法】薬剤師会会員発表会に参加した薬剤師にアンケートを配布し閉会后に回収した（無記名）。【結果】参加者52人中38人が回答し回答率73%であった。当地域の薬剤師はHIV/AIDSに対する関心はあるが、具体的な日本の現状については知らないと答えた割合は84%であった。HIV感染者の来院している病院は拠点病院がほとんどだか100床程度の非拠点病院にも来院していた。HIV感染者が来院・来店した場合の気持ちは他疾患の患者と同様に接する事が出来るとの回答は49%であり、十分に対応が出来ないと答えた人の中ではプライバシーが守れないという点を挙げた人が多かった（53%）。来院・来店した場合に抗HIV薬など薬剤の服薬指導が出来ると答えた割合は28%であった。プライバシーを守る上での問題点としては薬局の構造上の問題（41%）、時間的余裕が無い（13%）との結果であった。抗HIV薬の院外処方を行う上で問題になる事由はHIV感染者との対応経験が無い（38%）、病院と調剤薬局の連携（27%）、プライバシーの問題等（16%）、特殊薬剤の購入等（14%）などが挙げられた。【考察】HIV感染者の診療体制を整備する為にブロック拠点病院、中核拠点病院、拠点病院の連携の強化が進められている。地域においては従来の病診連携の医療体制の中で拠点病院と地域の病院と機能分担を行いHIV感染者の発見と治療の協力関係の構築が急務の課題となっている。これに伴い病院薬局と調剤薬局（薬薬連携）はHIV感染者との対応や院外処方を円滑に行う為に情報の共有化を進め、研修会の開催などを行いHIV/AIDSの知識を充足させる必要があると考えられる。

OS21-158 HIV感染者のセクシュアルヘルス支援のための医療従事者研修会アウトカム評価

井上洋士¹、村上未知子²、岩本愛吉²、有馬美奈³、市橋恵子⁴、大野稔子⁵、関由起子⁶、山元泰之⁷、細川陸也⁸、平野真紀⁹、木原正博¹⁰、木原雅子¹⁰

（¹東京大学大学院医学系研究科健康社会学、²東京大学医科学研究所附属病院、³東京都保健医療公社荏原病院、⁴訪問看護ステーション堂山、⁵北海道大学附属病院、⁶埼玉大学教育学部、⁷東京医科大学臨床検査医学、⁸大阪府健康福祉部地域保健福祉室和泉保健所、⁹三重県立看護大学、¹⁰京都大学大学院医学研究科社会学）

【目的】HIV感染者の診療に実際にかかわっている、あるいは今後かわる可能性がある医療関係者を主な対象とし、HIV感染者のセクシュアルヘルスへの支援のために必要なレディネスと基本的スキルのうち、参加者各々に合ったものを見つけて身につけ、それを通じHIV感染者のセクシュアルヘルスを向上させることを目的とした研修をモデル的に企画・実施した。本研究の目的は同研修会のアウトカム評価を行うことにある。【対象・方法】研修第1回は2006年11月に名古屋にて、第2回は2007年1月に東京にて開催した。参加者（研修前後調査回答者）は、第1回が16人（東海地区勤務が約8割、平均年齢36歳、職種：医師1人、看護師10人、保健師1人、カウンセラー1人、助産師2人）、第2回は20人（関東甲信越地区勤務が約6割、平均年齢36歳、職種：医師2人、看護師15人、保健師5人）であった。参加者を対象に無記名自記式質問紙調査を、研修直前T1、研修直後T2、研修後約4ヶ月後T3に実施し、得られたアウトカム評価指標変数データについて3時点相互間で対応のあるT検定を実施、比較検討した。なお、T3の有効回答者は21人に限られ、これらを分析対象とした。【結果・考察】T1からT2にかけては「性の多様性容認度」「セクシュアルヘルス支援への積極性」「人間性が要求されることの認識度」が高まる傾向が認められた。しかし、T2からT3にかけては「人間性が要求されることの認識度」以外はいずれもT1の水準に戻る傾向にあった。一方で、「セクシュアルヘルス支援の自己効力感」は、T1からT2で高まり（ $P=0.001$ ）、T2からT3ではその水準が維持されることが示された。この結果から、研修会の長期的なアウトカムが一部の指標で得られたと考えられる。

OS22-159 HIV感染者の心理・社会的問題と相談ニーズに関する研究

内野悌司¹、藤原良次²、橋本則久²、椎村和義²、平岡 毅³、藤井輝久⁴

(¹広島大学保健管理センター、²りょうちゃんず、³広島県立広島病院、⁴広島大学病院血液内科)

【目的】 本研究は、HIVカウンセリングの活用を促進するために、HIV感染者が直面するさまざまな心理的な悩みや生活上の相談事について、それぞれ実際にどのような人や専門職に相談をしているかの実態を明らかにすることを目的としている。【方法】 HIV感染者を対象に、心理社会的相談事に関する相談経験および満足度を問うアンケート調査を行った。調査票は、診療スタッフから調査協力の依頼をし、無記名自記式回答形式により郵送で回収した。【結果】 今回の調査は有効回答数84（95名回収）であった。【考察】 感染者の悩みとして「告知直後の不安・動揺」や「HIVに感染したことによる将来の不安」をもたれるのは依然変わらず、感染したことをどのように受け止めていくか、感染の事実を一人で抱え込んで生活するか、身近な人に伝え共有していくか、その後の人生をどのように設計して生きていくかといったことなどが、共通した課題と考えられる。相談ニーズが高く相談の満足度も高い悩みは「告知直後の動揺」や「経済的な問題」「抗HIV薬の服薬開始」「副作用」「気分の落ち込み」などであり、医療・福祉面で比較的解決可能な問題についてであった。感染不安や感染したことによる悩みに関するテーマ、対人関係的なテーマ、抑うつ感に関するテーマといった心理面および生活面での悩みのように「決まった答え」がない問題については、相談される場合と相談されず一人で抱え込まれる場合とが同じくらいの割合で分かれていた。相談ニーズはあっても、相談行動に至らない人たちが悩みのテーマがあるので、活用しやすい相談体制の拡充と、ある悩みを抱えている時には、誰に相談すればよいか、そのためにはどのようにアクセスしたらよいか、カウンセラーやソーシャル・ワーカー、ピア・カウンセラー等をどのように活用できるかといった利用者の立場に立った具体的な活用ガイドをより充実させる必要があると考えられる。

OS22-160 大阪医療センターにおけるカウンセリング実施状況と今後の課題 —1999年から2年間と2005年から2年間の比較、および物質関連の話題の比較を通して—

仲倉高広¹、白阪琢磨²

(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HIV/AIDS先端医療開発センター)

【目的】 HIV/AIDS医療におけるカウンセリングの実施状況を明らかにするため、当院のカウンセリング実施状況を報告する。また、物質関連障害（Substance-Related Disorders：DSM-IV-TR）が併存する事例を経験することも多かったため、過去に実施した面接との比較を行い、今後のカウンセリングにおける課題を明確にすることを目的とする。

【方法】 調査対象事例は1999年4月～2001年3月（以下、過去群）、および2005年4月～2007年3月（以下、最近群）に面接を行ったHIV感染症患者177名。面接記録より属性、面接回数、期間、物質関連の話題の有無を調べ、2群間で比較検討した。

【結果】 過去群は77名（男性75名、女性2名）、平均年齢は32.6歳（18～67歳）、同性間による感染55名、異性間10名、その他12名であった。最近群は100名（男性98名、女性2名）、平均年齢は36.7歳（20～72歳）、同性間82名、異性間4名、その他14名であった。面接回数・期間は、過去群が9.65回（1～58回）、4.17ヶ月間（1～23ヶ月間）であり、最近群は6.26回（1～71回）、2.76ヶ月間（1～15ヶ月間）であった（有意差なし）。物質関連の話題が出た事例は、過去群で5名、最近群で28名であった（ χ^2 二乗検定、 $p < 0.001$ ）。また、話題に挙げた過去群はすべて男性であり、平均年齢33.8歳、平均面接回数・期間は、8.4回、4.6ヶ月間であった。最近群はすべて男性であり、平均年齢31.4歳、28名すべてが同性間であり、平均面接回数・期間は、4.7回、2.6ヶ月間であった。年齢、面接回数・期間には有意な差はみられなかった。

【考察】 過去群と最近群のカウンセリング実施回数等は変化はなかった。しかし物質関連の話題の有無には差がみられ、カウンセリングの利用目的やカウンセリングへの紹介の動機に変化があると考えられる。基本的なカウンセリングの提供に加え、物質関連障害のアセスメントとケア、および、他の社会資源との連携強化が必要であると考えられる。

OS22-161 大阪医療センターにおけるHIV感染症患者の精神神経科受診状況についての調査

尾谷ゆか¹、仲倉高広²、安尾利彦³、廣常秀人⁴、白阪琢磨⁵

(¹国立病院機構大阪医療センター精神神経科/北海道大学病院相談室、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HIV/AIDS先端医療開発センター/エイズ予防財団、⁴国立病院機構大阪医療センター精神神経科、⁵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】大阪医療センターにおけるHIV感染症患者の精神神経科受診状況を明らかにする。

【方法】2004年4月～2006年9月に大阪医療センター精神神経科を初受診した76名のうち神経内科の診察等を除く70名を対象として、受診経路、精神神経症状、主訴、診断名、ICD10による診断分類の5項目について調査、集計した。【結果】男性68名(97.1%)、女性2名(2.9%)。精神神経科初診時の年齢 37.1 ± 9.35 (mean \pm SD)。受診経路は院内他科(主に免疫感染症科医師)からの紹介が71.4%と最も多く、自ら受診14.3%、院外から紹介7.1%、不明7.1%であった。精神神経症状は、抑うつ(21.5%)、不安(25.2%)、不眠(23.4%)が他に比べ高い割合を占め、記憶障害(8.4%)、幻覚妄想(5.6%)、意識障害(2.8%)、注意力障害(1.9%)と続いた。主訴では「眠れない」「息苦しい」「憂うつ」「気分が落ち込む」「不安」「頭の中で声がする」「生きている意味がわからない」等の訴えがみられた。診断名はうつ病エピソード(25%)、適応障害(11.1%)、統合失調症(5.6%)、情緒不安定性人格障害(5.6%)、HIV脳症(5.6%)と続いた。診断分類(ICD10)では、F3気分[感情]障害が26.4%の割合を占め、次にF4神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現性障害(含適応障害)(18.1%)、F6成人の人格及び行動の障害(18.1%)、F0症状性を含む器質性精神障害(13.9%)と続いた。【結論】精神科受診の状況は多様であり、精神神経症状、気分状態、行動、訴えに留意し、早期の精神医学的介入の検討の必要性が示唆された。また、早期からケアを立案できる体制を整えるために精神状態だけでなく精神状態に関連があると考えられる社会経済的状況等さらに詳細な分析の必要性が示唆された。なお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「服薬アドヒアランスの向上維持に関する研究」の一部として行った。

OS22-162 当院でのHIV感染症患者におけるメンタルヘルスについて

辻 麻理子¹、城崎真弓²、長与由紀子²、南 留美²、高濱宗一郎³、安藤 仁²、井上 緑¹、山本政弘²

(¹(財)エイズ予防財団/九州医療センター、²九州医療センター)

<目的>HIV感染症患者のメンタルヘルスについては、性指向や生活歴、治療歴、精神疾患等の関与の観点から報告がされている。当院でも不眠や不安、心理的影響によるQOLの低下、自殺企図を訴える者が存在し、患者全体の20%余りが精神科での診断治療を受けている。今回はこのような状況を受け、当院でのHIV感染症患者のメンタルヘルスと精神科受診における実態や対応のあり方について検討を行なった。<方法>当院登録患者全221名のうち、当院で精神科受診を勧めた患者46名(全体の21%)について、背景や受診のプロセスについて検討を行った。<結果>46名の患者の感染経路は性感染72%(異性間40%、同性間60%)、その他28%であった。感染について家族又は家族以外のどちらかに伝えている者は92%であった。当院受診前に精神科等受診がある者は15人であった。当院での精神科受診では、不眠の主訴が72%と最も多く、大半は不眠に加え不安や焦燥感を訴えており、それらについて医療者とのやり取りの中で漸く受診を決めた者が83%で、中には自殺企図や妄想、錯乱状態を示す者がおり、診察、カウンセリング等に加えSDS検査等も実施しながら、多方面から本人の状況を把握し紹介したケースも存在した。鬱をはじめとする診断名が89%に付き、受診せず又は無投薬で内科でのフォローアップのみの対応は11%に過ぎなかった。また、抗HIV治療していた34名のうちの24%は、精神科受診契機となった症状等により治療を自己中断していた。<結論>当院で精神科受診を勧めた患者は、周囲への告知が有り精神科受診歴が無い者でも、精神科での診断治療を必要としていることや精神科受診契機の症状出現により治療の自己中断が起った者も多く存在した点から、HIV感染症患者には上述のような患者が存在する事を念頭において、医療者が支援する必要性があると思われる。

OS22-163 派遣カウンセリングの利用促進に関する研究

神谷昌枝¹、石川雅子²、山中京子³

(¹東京都福祉保健局健康安全感染症対策課エイズ対策係、²千葉県健康福祉部疾病対策課感染症対策室、³大阪府立大学人間社会学部社会福祉学科)

【目的】エイズ派遣カウンセリング制度（以下、制度）の実施状況に関する情報を更新し、課題である「周知不足」解決の方策を提案する。【方法】**1) 対行政:**(1) H18年8月末の実施状況を確認するために、制度実施の有無別の調査票を郵送・回収。(2)自治体担当者のネットワークを立ち上げ、互いの情報交換と派遣実施状況の最新情報の伝達徹底を目的としたメーリングリスト(ML)を開設。**2)対医療スタッフ:**「派遣カウンセリング制度利用の手引」(A3版、18年度版&19年度版の2版、以下「手引」)を作成し、全国(北海道&関東甲信越(栃木県以外)を除く)の拠点病院の診療担当医に配布。【結果】**1) 制度新規実施自治体 (H18年8月末現在) (N=0)、2) 制度継続自治体 (N=40)** (1)制度の課題:派遣依頼が皆無(N=4.10.0%)、依頼が減少(N=7.17.5%)、依頼の増加(N=10.25.0%)、その他(N=12.30.0%) (カウンセラー不足等) **3) 制度廃止自治体 (N=1, 宮城県, H17年4月廃止)**、廃止理由:「派遣依頼がなくなった」**4) 制度未実施自治体 (N=23)** (1) 制度実施困難理由:「拠点病院スタッフが充実」及び「財政難」(N=8.34.8%)、「感染者が少ない」(N=6.26.1%)等。(2)制度に代わる感染者支援策:独自パンフレット作成(N=1.4.3%)、既成パンフレット購入(N=6.26.1%)、「特になし」(N=10.43.4%) **5) 担当者ML:**情報提供(HIVカウンセリングHP等)や個別対応(新規実施の際の後方支援等)が可能となった。【考察】自治体間格差が相不変存在している。改善のために(1)担当者MLにて情報提供、自治体個別対応の継続、(2)制度周知継続のために「手引き」を更新し、配布する。また、制度の実施継続のための方法や新たに制度を開始する際の工夫などに関する情報提供が必要であろう。

OS22-164 HIV医療における派遣カウンセリング制度の有効利用についての試み - 栃木方式の提案

外島正樹¹、佐藤秀子²、辻 恵介³、菊池裕子⁴、前原寛子⁵、一色ミユキ⁶、小池順子⁷、矢島悟子⁷

(¹自治医大内科学講座血液学部門、²総合教育研究所クリオネ、³武蔵野大学人間関係学部、⁴自治医大病院医療福祉相談室、⁵栃木県臨床心理士会、⁶栃木県保健福祉部健康増進課、⁷芳賀赤十字病院)

HIV医療におけるカウンセリングの必要性は広く認識されているが、現在のエイズ派遣カウンセリング制度は廃止の自治体も増加傾向にあり、制度の運用について見直しが必要である。栃木県では制度発足以来約10年間運用が開始されなかったが、2007年1月に初めて制度が運用された。それに伴い問題点が指摘され、以後の制度運用に応用されたので報告する。

47歳男性、MSM。HIV感染告知による精神的動揺激しく、本人の希望によりカウンセラー派遣依頼。以後HAARTが開始され軌道に乗るまでの6回、第1例目として自治医大病院にて面接を行った。運用の問題点としては栃木県での派遣事業予算の縮小のため、派遣カウンセリング制度の継続運用が困難で、頻回の面接回数設定が難しいことがあげられた。

そのため栃木県ではカウンセラー派遣の目的を「危機介入」と「コンサルテーション」と明確に位置づけ、アセスメントを医療スタッフにフィードバックし、その後の治療を円滑に行うことに主眼をおくこととした。また、その後の長期的なカウンセリングの導入としてのガイダンス機能の役割も持たせた。面接はブリーフセラピーの技法を用いて、回数は最多で3回まで、面接回数より1回の面接の効果を高めることを目標とし、これを「栃木方式」とした。

34歳男性。HIV感染告知後より同じ質問を頻回に繰り返し、医療スタッフは対応に苦慮。第2例目としてカウンセラー派遣依頼を行い、2007年7月21日、芳賀赤十字病院にて面接を行った。

カウンセリング後、患者は話を聞いてもらい楽になったと話し、さらには患者が知性化の防衛機制をしていることや、患者の解釈モデル、さらには医療スタッフとこの患者とのかかわり方について、臨床心理士より具体的なアドバイスを得ることができ、1回のみで終了した。

現在3例目も同様の方式を導入予定である。栃木方式の有効性は他の自治体でも参考になると考える。

OS22-165 感染告知後の適応困難状態において心理アセスメントを導入した事例

安尾利彦¹、尾谷ゆか²、白阪琢磨³

(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/エイズ予防財団、²北海道大学病院相談室、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)

【目的】 HIV感染告知やそれに続く様々な変化に伴って、多くのHIV陽性者は心理的な危機状態を体験し、中にはその後の現実生活への適応が困難になる場合もある。ここでは適応困難状態にあったHIV陽性者に対して心理アセスメントによる介入を行った症例を報告し検討する。

【事例】 Aさん。職務上のストレスの強い時期にHIV感染告知を受けたため、Aさんは職場への適応とHIV感染の受け止めおよび治療への適応という課題に直面した。身体症状の存在によって予後や継続的就労に対する不安が増幅し、Aさんの心理的危機は激しいものとなった。精神症状も認められたため、精神科医を含めたチームで関わった。心理士は職業やHIV感染への適応困難の背景には、Aさんの人目を過度に気にするなどの傾向が関与していると考えたが、心身ともに混乱した状態にあったAさんにとっては、心理面のみを面接の中で取り上げて検討することは困難な状態が続いた。心理士は精神科医と話し合い、Aさんが自身の内面に関心に向け自己理解を深めることを目的に、ロールシャッハテストなどの人格検査の導入を行った。検査結果を受けてAさんは適応困難に至った傷つきの体験や怒りの感情を自覚するなど内省的となり、また心理士もそれ以後Aさんの内面を取り上げやすくなった。面接を重ねる中でAさんは、他者からの批判に過敏に反応する自身の性格傾向やその成り立ちについての気付きを深め、Aさんが苦しんできた問題状況の意味の捉え直しが可能となった。Aさんはより現実的な対処法を選択するようになり、HIV感染への適応および社会復帰を果たした。

【考察】 感染告知を受けたことによる危機状態から現実生活に再適応するプロセスにおいて、本事例のように人格検査を含めたアセスメントによる介入がされることは、陽性者が自己理解を深め、問題状況を別の角度から捉え直す契機となりうると考えられる。

OS22-166 HIV対策における電話相談の役割：今後に向けて～エイズ予防財団、電話相談の活動を通して～

矢永由里子、野口博文
(エイズ予防財団)

【目的・方法】 平成18年度の相談実績を対象に、内容分析を通し現在HIV対策上電話相談はどのような役割を担っているか、また今後のどのような可能性が考えられるかについて検討を加える。【結果】 相談数は前年度の51%増になっており、電話相談への需要が大幅に増加したことが判明した。発信地域は全国に渡り、特に関東圏以外では東海・北陸信越と近畿でそれぞれ17%を占めた。48,791件の相談総数の主な内訳は、次の4群に大別できる・検査 (29.8%)・感染不安 (39.8%)・疾患や治療など一般的な情報提供 (26.4%)・PHAやその関係者からの相談 (4.0%)。検査相談では単に情報だけでなく、受検に関する不安や躊躇などの心理面の支援も求められた。全体の4割を占める感染不安では、不安への対処として心理面での支援と同時に、HIV感染リスク行為があると思われた34%の相談者に対してはその内の半数に受検を勧奨していた。一方、PHA関係の相談は二日に一人の割合で寄せられており、相談の増加は近年の大きな特徴となっている。相談内容は対人関係 (医療従事者との関係も含む) から本人のQOLに結びつく日常生活まで多岐にわたっていた。告知直後で病院にはまだ繋がっていない時期に相談を利用するPHAも多く、電話相談が本人達にとって病院受診という現実に向き合う前の準備段階の時点で活用されていることが判明した。【考察】 電話相談はHIV対策において、感染不安の段階にいる人から、検査前後の受検者、そしてHIV陽性者やその周囲の人々と、幅広い対象への援助活動であることが判明した。またその活動は情報提供を始めとして、心理的な支援や地域資源の紹介・リファールの機能も併せ持っている。今後より有効な役割を果たすためには、一電話相談機関に留まることなく、電話相談の他団体との横の繋がりや、医療・行政・NGO機関との連携を目指すことが非常に重要と考える。当日は今後の具体的な可能性についても検討を加えたい。

OS23-167 感染判明後1ヶ月以内の当センター初診HIV/AIDS患者の動向からみた抗体検査・療養支援の検討

武田謙治¹、島田 恵¹、池田和子¹、大金美和¹、山田由紀¹、畑中祐子¹、石垣今日子¹、井上誉子²、岡 慎一¹

(¹国立国際医療センター、²エイズ予防財団)

【目的】 ACC登録患者は2006年末に2000人を超えた。今回、HIV感染判明間もない患者の初診時動向を明らかにし、抗体検査のあり方や療養支援を検討するための基礎資料とする。【方法】 1997～2006年末までのACC登録患者2001人中、感染判明後1ヶ月以内のACC初診患者873人（陽性判明後の受診歴、抗HIV薬内服歴のある者を除く）を対象に、初診時の状態について診療録調査を実施し、統計解析した。【結果】 対象の平均年齢は36.1(0-82)才であった。過去5年間では、20-40才代が初診患者の8割を占めていた。60才以上が全体に占める割合は4%と少ないが年々増加していた。年代別初診時CD4<200/ μ lの割合を見ると、20才代24%、30・40才代が各45%、50才代63%、60才以上は66%と加齢とともに増加していた。60才以上の梅毒検査陽性者割合は58%で他の年齢より多かった。紹介元別の初診時平均CD4数をみると、「拠点病院以外の病院」239.3/ μ l、「ブロック拠点・拠点病院」214.7/ μ l、「院内他科」239.3/ μ lに対し、「保健所等」376.3/ μ l、「診療所」340.0/ μ lで、病院からの紹介初診はCD4数が低い傾向が見られた。2006年末時点での転帰では、602人（69%）が外来通院していた。受診中断者は64人（7%）で、20才代後半と30才代前半を合わせて中断者の7割を占め、通院継続者と比較して、初診時CD4数 \geq 200/ μ l(P<0.001)と、AC(P<0.01)が多く見られた。【考察】 60才代以上の患者は、梅毒既往歴が多く、HIV陽性判明時に免疫不全が進行していたことから、高齢の病院受診患者に対しても十分な問診と、HIV抗体検査を考慮する必要がある。若年者で、免疫レベルが維持されており未発症である場合には、早期から受診中断予防を念頭に置いた支援が重要である。

OS23-168 当院における初診HIV患者の動向から見た医療連携の課題と予防啓発の必要性

古金秀樹¹、上平朝子²、治川知子³、龍 香織³、下司有加³、織田幸子³、矢嶋敬史郎²、谷口智宏²、笹川 淳²、富成伸次郎²、椎木創一²、渡邊 大²、牧江俊雄²、山本善彦²、白阪琢磨²

(¹国立病院機構大阪医療センター／エイズ予防財団RR、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)

【目的】 この数年、当院には年に約200名の初診HIV患者が来院する。多くは紹介患者で、初診時に他院からの転入院（以下、直入）患者も少なくない。一部の医療機関への患者集中、連携構築の問題は以前からの課題である。そこで、当院のHIV患者の初診時の状況を調査し医療連携に関する今後の課題、予防啓発の必要性について検討を行った。【方法】 H17年度、18年度の初診HIV患者の紹介元、感染経路、病期等について診療録から調査を行った。初診時直入患者では入院時CD4値、HIV-RNA量等につき診療録から調査を行った。【結果】 H17年度、18年度の初診HIV患者は、それぞれ181名、194名であった。H17年度の紹介元は、ACC・ブロック拠点(6)、拠点病院(37)、一般医療機関(74)、保健所(33)、献血(5)、NPO(9)、その他(17)であった。感染経路は同性間(149)、異性間(23)、血友病(2)、その他(7)であった。H18年度の紹介元は、ACC・ブロック拠点(5)、拠点病院(37)、一般医療機関(80)、保健所(38)、献血(0)、NPO(19)、その他(15)であった。感染経路は、同性間(150)、異性間(24)、血友病(2)、その他(18)であった。初診時直入患者はH17年度24名、H18年度23名であり、全てAIDS発症患者であった。初診時CD4値が100/mm³未満であったのは、42名(89%)であった。【考察】 各年度とも拠点病院関係、一般医療機関からの紹介が多かった。HIV感染症の診断は保健所等に加え診療所や一般医療機関でなされている場合が多く、今後、発見時の病状に応じた診療システム構築が必要と考える。発症での直入例は当院の初診患者の10%程度で比較的少数に留まっているが、未だに発症によってHIV感染症と診断される例があることは早期発見を考える上で検討を要する。HIV感染症は慢性疾患の位置付けであるが、早期診断と適切な治療が重要である。今後も抗体検査受検の促進と診療所や一般医療機関への啓発に力を注がなければならない。

OS23-169 新潟大学医歯学総合病院におけるチーム医療の実例

佐藤みさ子¹、牧野麻由子¹、小林美佐江¹、石川朋子²、川口 玲³、内山正子³、
手塚貴文⁴、太田求磨⁴、田邊嘉也⁴、津畑千佳子⁵、佐藤 牧⁶、下条文武⁴

(¹新潟大学医歯学総合病院 感染管理部、²新潟大学医歯学総合病院 薬剤
部、³新潟大学医歯学総合病院 看護部、⁴新潟大学大学院医歯学総合研究
科 臨床感染制御学分野(第二内科)、⁵新潟県立中央病院 呼吸器内科、⁶新
潟県立がんセンター新潟病院 呼吸器内科)

HIV/AIDSは、医療上の問題のみならず心理的、社会的な問題をも抱えた疾患である。また、HAARTの導入後、慢性疾患の様相を呈してきたといえ、生涯に渡って薬の確実な内服が必要であり、耐性ウイルスの出現や副作用のコントロールなど様々な課題が存在する。そのため異なった職種間の連携が重要である。当院のHIV診療チームは医師2名、HIV担当看護師2名、HIV担当臨床心理士1名、HIV担当ソーシャルワーカー1名に、専任の薬剤師から成り、他科の医師や病棟看護師などと随時連携を取りながら診療を進めている。今回、我々は、ある1症例を通してチームとして如何に携わったかを検証してみた。症例は30歳のMSMの男性で、HAARTが開始された頃から不穏状態となり精神科へ入院したが、発熱、下痢を呈した為、当院へ転院した。精査にて粟粒結核と診断された他、SIADH、カンジダ腸炎も合併していた。治療経過の中で、薬剤の副作用や、免疫再構築症候群も呈した。不安定な精神状態が背景にあり、HIVによる免疫低下の進行、AIDS発症に加え、服薬アドヒアランス、社会保障や経済支援も問題となった。HIV担当看護師が、各職種間をコーディネートする形で診療が行なわれ、随時情報交換をしながらチームとして活動した。全体としては比較的円滑にチーム医療が実践できていたが、改めて症例を洗い直してみると、服薬支援に関してHIV担当看護師と薬剤師の役割分担が明確化されていなかったことや医療者同士の情報交換の不足など問題点も提起された。チーム医療においては各職種の専門性に加え、对患者のみでなく他スタッフとの対人関係能力やコミュニケーション能力が大切であり、より密接な連携をしながら医療を実践していく事が重要であると考えられた。

OS23-170 非蔓延地区のエイズ拠点病院におけるHIVチーム活動と職員の意識の変化～職員のアンケート調査から～

森安浩子、山地康文、藤田禮子、福田京子、三木徳子、三好 史、加地 努、
篠原敦子、豊田京子
(三豊総合病院)

【背景と目的】 三豊総合病院は香川県の西端に位置する2市(観音寺市と三豊市)組合立のベッド数519床の総合病院である。高度医療や救急医療など県西部の地域中核病院としての役割を果たしてきており、1996年にはエイズ診療拠点病院に指定された。当院の感染対策は、MRSA委員会として始まり、現在の感染対策委員会とICTの活動へと変化している。エイズ・HIVに対しては、感染対策委員会の中のHIV担当として位置づけられていたが、院外研修に参加する以外に特別の活動は行っていない。このために、全職員を対象にした院内の研修会を2004年から年1回開催し、院外講師を招いての講演会も開催している。2005年にはHIV陽性の患者の診療を経験したことで、HIVチームカンファレンスを月1回開催し、情報の共有化を図り多職種での関わりについて話し合い実践している。またHIVマニュアルを作成した。エイズ診療拠点病院に指定されて11年が経過し、日本でのHIV・エイズ感染は拡大し当院でも数名の患者の診療を経験した。そこで当院職員のエイズに関する知識や認識を1996年の意識調査と比較し、HIVチーム活動の効果を考えた。【方法】1996年10月に行ったアンケート調査を同じ内容で、2007年6月アンケート調査した。対象は看護師130名、事務職30名で質問用紙を配布し、無記名法で回収した。【結果】対象者160名中回収できたのは139名(回収率86.9%)であった。HIV・エイズへの関心について、「関心がある」と答えたのは、看護師109名中65名59.6%、事務職30名中13名43.3%であった。1996年では看護師69.4%と事務職50%であり、両職種において「関心がある」と答えた割合は減少していた。【まとめ】HIVチームとして活動し、職員に対して啓蒙活動や教育を行ってきたが、職員の意識の向上は明らかではなかった。今後の活動方針を見直す機会となった。

OS23-171 専門クリニックの開設と専門病院との病診連携に関する経過報告

井上誉子^{1,2,3}、島田 恵¹、神谷瑞恵³、神村麻穂子^{1,3}、渡辺珠代^{1,3}、源河いくみ^{3,4}、
小林千鶴子³、武田謙治¹、池田和子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エイズ予防財
団、³水道橋三崎町クリニック、⁴東京ミッドタウンクリニック)

【背景】 HIV/AIDS患者の受診と生活との両立可能な医療環境を整備するために、平成18年度医療連携推進協議会が発足し、病診連携のための手引き書の作成を目指している。また、平成19年3月 エイズ予防財団が「水道橋三崎町クリニック」を開設した。

【目的】 患者が安心してクリニックを受診し、健康管理とQoL向上が可能な病診連携を行うために、専門クリニックの開設準備から専門病院との病診連携をすすめる過程において経験した課題と対応をもとに、病診連携の際に考慮すべき点を考察する。

【方法】 平成19年3月クリニック開設準備から開設4ヶ月後までの1.開業準備と2.患者紹介・受け入れの過程で経験した課題と対応について振り返った。なお、2については「HIV/AIDS病診連携プロセス」(平成16年度厚生科研究)に沿って振り返った。

【結果・考察】

クリニック受診者は5名(平成19年7月現在)で、うち4名がHAART実施中であった。1.開設準備: 更生医療の指定薬局を決定し、連携の取り決めをすることに時間を要した。診療時間帯に合った薬局が決まらないので、診療時間を一部変更して対応し、薬局の利便性については課題が残った。2.患者紹介・受け入れ: 病院からの紹介過程で1) クリニック 通院中も病院への相談や緊急時の受診は可能か、2) そのため更生医療は病院とクリニック両方を指定したいとの相談を受けた。そこで、クリニック、病院双方への相談・受診が可能であることを説明し、具体的な相談・受診の方法を伝え、また患者から自治体担当者に相談して、両方の更生医療指定が可能となった。

【まとめ】 更生医療指定の薬局の利便性については、まだ改善が必要である。患者にはクリニック通院に対する希望と共に、専門病院への受診希望もあった。患者の安心と健康管理、QoL向上のためには、適宜、クリニックと病院双方への相談・受診が可能な連携体制が重要である。

OS24-172 中学生に対する学生参加型によるHIV予防教育の評価

津曲友紀¹、徳久義治²、山田 治³
(¹山口大学医学部保健学科、²山口大学大学院医学系研究科博士前期課程、
³山口大学大学院医学系研究科)

【背景・目的】 中学生におけるHIV感染の頻度はわが国ではまだ高くないものの、今後性経験率が高くなる高校生に向けて、感染防止に対する正しい知識と予防的行動変容を促す重要な時期と考える。特に数百人を対象とする1時間程度の予防教育講演が、学生参加型を導入することで行動変容に結びつく有効な方法となりうるかについて検討した。【対象と方法】 山口県のA市内B中学校。全校生徒346人(1年: 男55人、女53人、2年: 男67人、女56人、3年: 男55人、女60人)を対象とした。方法: 1)参加型講演の内容: (1)妊娠した高校2年生の手記朗読(7分)、(2)生命誕生のビデオ(23分)、(3)エイズクイズ5問(28分)、(4)ピアからのメッセージ(3分)、合計1時間。2)自記式アンケート:(2)、(3)と総合の各10段階評価、質問と感想の6項目。【結果】 1)88.8%が肯定的評価であり、残り11.2%は否定的評価であった。2)肯定的評価を(1)知識の向上、(2)感情、(3)今後の行動変化、(3)が最多であり、学年が進行するに従って多かった。3) 否定的評価の中では、不快感や無関心の比率が比較的多かった。4)総合評価と、楷書字体と感想記載の長さとは有意差をもって高得点であった。5) 否定的評価では羞恥心、不快感の記載は、総合評価が有意差を持って低値であった。6)コンドームに関する記載は、女子に比べて男子が有意に多かった。7)印象深い感想としては、「親に対する感謝の気持ち」や「自分だけでなく相手や身の周りの人を大切にしたい」などがあった。【考察】 アンケート項目が限られていたために詳細な評価は行えなかったものの、参加型授業を行うことにより、大多数は感染防止に向けた行動変容を促す意志を表示した。以上より、講演プログラムを工夫することにより、多人数を対象とした講演でも、参加者個々人の関心を深める得る可能性が示唆された。

OS24-173 高校生を対象としたゲーム方式によるHIV感染予防教育の実践と評価：学習前後のアンケートの性・学年別分析

廣岡憲造¹、前川 勲²、吉澤弘道²、大久保洋子²、大坂英治²
(¹旭川大学経済学部、²旭川WITH-HIV/AIDSとの共生を目指す市民の会)

【目的】 性別・学年別に学習効果の相違を検討し、今後の予防教育の課題を明らかにすること。
【対象と方法】 講座を受講した北海道内の高校生501人について、(1)感染予防知識、(2)感染に対する正しい認識とその理由、(3)性交渉を要求されたときの態度を自記式質問紙により質問した。質問紙による調査は講座前後で行い、調査結果を性・学年別に集計した。
【結果】 (1)学習後、感染予防知識は男女ともに、いずれの学年でも増加した。(2)感染に対する認識について、学習後は「理由はないけれど心配していない」という回答が減り、「好きな人でも感染しているかもしれない」という回答が増加した。感染を心配する者は、男性よりも女性に多かった。(3)性交渉を要求されたときの態度では、男性よりも女性に慎重な行動を選択する者が多かった。また、慎重な行動は、男性では学習後に増加する傾向がみられたが、講座前から慎重な性行動を選択する傾向のある女性では、学習前後で回答に変化がみられなかった。(4)感染に対する正しい認識と性交渉を要求されたときの態度の関連を検討した結果、男性では全学年で感染を認識する者ほど慎重な性交渉を選択する傾向がみられた。しかし、女性では、高校1年生を除き、感染に対する認識と性交渉を要求されたときの態度との間に、明確な関連を認めることができなかった。
【考察】 今回の分析からは、STIの学習によって感染に対する正しい認識が増加した結果、慎重な性交渉の選択を意図する者が増えたと考えられる。しかし、高校2年生と3年生の女性では、感染に対する認識と性交渉の態度には関連がみられなかったことから、STI感染に関する学習によっても性行動は変わらないかもしれない。高校2年生以降の女性については、感染の認識以外に、性行動の選択に関わる要因を明らかにすることによって、より効果的な教育を行うことができると思われる。

OS24-174 HIV予防活動参加者における行動変容に関連するSelf-efficacyおよびSelf-esteemの検討

徳久義治¹、津曲友紀²、永岡えり²、波多江百百子²、山田 治^{1,2}
(¹山口大学大学院医学系研究科、²山口大学医学部)

【背景・目的】 我々は、6年前より山口大学の七夕祭(7月)、医学祭(11月)でHIV予防活動(エイズカフェ)を行いその予防介入効果について検討し本学会で報告してきた。我々はその解析により、高いコンドームの使用率にはコンドーム着用意欲とSelf-efficacy(EF)が深い関連があることを報告した。今回は多人数を対象としてHIV予防行動に関連する因子をEFだけでなく、Self-Esteem(ES)を含めた検討を行った。**【方法】** エイズカフェでは、参加者に対してHIV・性感染症に関する知識や感染防止方法として正しいコンドームの使用法等の情報を提供した。対応スタッフは予防介入提供の知識や技術を6週間研修した医学部学生約50名であった。参加者を対象に46項目(EF16、ES10項目を含む)の自記式アンケートを行い、七夕祭と医学祭終了後、回収し解析した。**【結果】** 医学祭は11月実施予定のため、ここでは七夕祭の結果のみ記載する。七夕祭の参加者数は435名で、アンケート回収率は85.5%であった。男性169名、女性196名、性別未記載7名の合計372名。その平均年齢20.6歳。性経験率は、17歳以下で53%(8名/15名)、18、19歳で42.2%(46名/109名)、20、21歳で64.5%(78名/121名)、22歳以上で83.3%(55名/66名)であった。17歳以下の性経験では、「生活に満足していない」、「EFが低い」に有意差が認められた(p<0.01)。また高いコンドーム使用率には、「年齢が低い」、「ESが高い」、「EFが高い」、「コンドーム着用の自信が高い」、「HIV抗体検査を受けている」の5項目でp<0.01、「パートナーと性的な会話ができる」でp<0.05であり有意な関連(p<0.01)を認めた。**【考察】** 今回の解析では、HIV感染防止に対して、コンドーム着用に対する意欲、EF、ESを高める方法を行うことが最も重要であり、その実施時期としては、大学生での介入も意義があるが、性経験の低年齢化を考慮し高校生以下を対象にすることが重要であると考えられた。

OS24-175 HIV感染予防に及ぼす生活背景と自己効力感に関する検討

永岡えり¹、津曲友紀¹、波多江百々子²、徳久義治³、山田 治⁴

(¹山口大学医学部保健学科、²山口大学医学部医学科、³山口大学大学院医学系研究科博士前期課程、⁴山口大学大学院医学系研究科)

【背景・目的】日本におけるHIV感染者の増加は、15～30才代で特に顕著である。私達はHIV好発層と同年齢層の大学生(ピア)によるHIV予防活動を実施し、その成果を4年前より本学会で報告してきた。性経験率は大学1年生と比べ2年生以降著明に増加することを昨年報告した。今回は、大学1年生を対象としてピアによるHIV予防介入前後の性経験率、コンドーム使用率と彼らの生活背景や自己効力感について検討したので報告する。【方法】対象は本学保健学科1年生。本年4月「生活背景」、「性経験率」、「コンドーム使用率」や板野らの「一般性自己効力感:GSES」など19項目のアンケートを実施し、その後HIV予防介入を行った。また、半年後の10月に第2回目の追跡調査を実施し、HIV予防介入の有効性等の統計解析を行った。【結果】予防介入前のアンケート回収は122件で、男性22名、女性99名、平均年齢18.4歳、性経験率は24.6%であった。コンドーム使用率は「確実に使う」が29.2%、それ以外が70.8%であった。次にGSES値(16点満点)の平均は6.7点であった。GSES値、性経験、コンドーム使用頻度と関連する因子を重回帰により解析したところ、GSES値は、「自信」(p=0.0023)、「携帯電話の主な使用目的は通話」(p=0.0370)、「バイト」(p=0.0099)、「コンドーム使用頻度」(p=0.0775)と、性経験は、「飲酒経験」(p=0.0300)、「喫煙経験」(p=0.0003)、「泣くほど辛い気持ちになったことがある」(p=0.1020)と、コンドーム使用率は、「バイト」(p=0.0014)、「今後のコンドーム着用に対する自信」(p=0.0027)とで各々有意な関連を認めた。【考察】GSES値は本人の自信と、また性経験率は飲酒や喫煙と関連性が認められた。コンドーム使用率は自信と結びついており自己効力感を高めることが感染防止の行動変容に極めて有用と考えられた。

OS24-176 携帯サイトでの性・エイズの啓発&意識調査(その2)

岩室紳也

((社)地域医療振興協会ヘルスプロモーション研究センター)

【はじめに】2005年4月よりau携帯電話の公式有料サイト(100円/月)で性・エイズに関する情報提供、相談、意識調査を実施している。2006年12月よりSoftBank、2007年6月よりWILLCOMに拡大している。今回、同サイトでHIV/AIDSに関する意識調査を実施した。アンケートに回答すると、直ちにその段階での集計結果確認できるようになっている。

【結果】サイト利用者(退会者を含む)は3社合計で延べ36,866人、2007年6月現在の登録者は6,451人。HIV/AIDSアンケート回答者351人の男女比:男 12%、女 88%。年齢構成:~15歳 1%、16~18 9%、19~22 29%、23~25 19%、26~30 19%、30~ 22%、不明 1%。初体験年齢:~12歳 1%、13~15 18%、16~18 37%、19~22 29%、23~25 7%、26~30 4%、30~ 2%、未経験 5%。性交体験相手数:1人 23%、2~5人 29%、6~10人 23%、11~20 10%、21人~ 10%、未経験 5%。妊娠経験:無 67%、有 3%。中絶経験(妊娠経験者中):無 41%、1回 37%、2回 15%、3回以上 7%。コンドーム使用状況:毎回必ず 31%、ほとんど 20%、半分ぐらい 11%、たまにする 14%、いつもしない 24%。性感染症り患経験(性交体験者中複数回答):クラミジア 14%、淋菌 3%、コンジローマ 3%、ヘルペス 3%、HIV/AIDS 0%、その他 13%。エイズ検査を保健所で受けられることを知っている 75%。保健所のエイズ検査が無料だということを知っている 74%。エイズ検査:受けたことがある 12%、受けたことがない 88%。HIVに感染してもきちんと治療を受けていれば妊娠、出産が可能になってきていることを知っている 50%。

【考察】携帯サイトで実施するアンケート調査は匿名性が確保される一方で自分と他者の性意識、性行動を比較する上でのニーズは高い。携帯サイトの利用者の中絶経験者や性感染症り患経験者が少なくないことから、今後もHIV/AIDSの普及啓発及び意識調査の場としてさらに普及に向けた検討が必要と思われた。

OS24-177 大学生のHIVを含むSTDの知識調査報告 一看護師の行う大学生への健康教育について

松山まり子¹、内野悌司¹、品川由佳¹、加藤恭博²、高田 昇³
 (1)広島大学 保健管理センター、(2)広島県東広島地域保健所管内HIV対策協議会、(3)広島大学病院輸血部)

【目的】日本はここ3年連続で、HIV感染者・エイズ患者が年間1,000人を突破し、過去最高を更新している状況であり、対策が不十分な状況といえる。大学生に対するHIV啓発活動は重要と思われる。啓発活動の内容を検討する基礎的データ収集のため、今回、大学生のHIVを含むSTDの知識についてのアンケート調査の検討を行った。【方法】1) 広島大学保健管理センターは、2005年度から教養教育科目「学生生活概論-生き方と暮らし方のヒント-」を開講している。その中で、看護師が「性行動の安全と危険」のテーマで講義を1回担当している。講義の前に今まで受けた性教育の内容や性体験、性知識を含む調査を実施した(2005年度314名、2006年度467名、2007年度484名)。2) 広島県東広島地域保健所を中心としたHIV対策協議会の活動の一つとして、大学祭でHIV抗体検査を実施したが、その際アンケート調査も実施(2002年度284名。なお保健所管内の3大学(近畿大学工学部、広島国際大学、当大学)の回答を集計)。【結果】1) 「STDにかかっているとHIVに感染しやすい」は、すべての年度で約70%の学生が不正解で、他のSTDに関する知識も正しく理解できていない者が多かった。2) 2007年度の正解率の高い学生の特徴は、中学校でホームルームの時間の担任と外部講師からの性教育を受けた回数が多いというものであった。【考察】大学生の性に関する知識は十分とはいえず、大学においても性教育は必要であると考えられる。

OS25-178 当センター通院患者の服薬状況とHIV-RNA量リバウンドの影響因子に関する調査¹

畑中祐子、山田由紀、池田和子、島田 恵、武田謙治、井上誉子、大金美和、石垣今日子、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】抗HIV療法の効果を維持するには、継続した内服とウイルスコントロールが必要である。今回、HIV-RNA量のリバウンドに影響する因子を明らかにし、服薬の支援方法について検討する。

【方法】当センター受診中で、2002年1月から2004年末までに抗HIV療法を開始した患者(治験参加者、妊婦、死亡例、治療中止例は除外)を対象に、HIV-RNA量の変動を2006年末まで追跡した。内服開始後にHIV-RNA量<50コピー/ml(以下、UD)が継続した「UD群」と、一度UDになった後にHIV-RNA量≥50コピー/mlが2ヶ月以上継続(以下、リバウンド)した「リバウンド群」に分け、属性、治療内容、社会的背景などを比較した(有意水準p<0.05)。

【成績】対象者238人は平均年齢38.7歳、平均CD4数123.2/ μ l、平均HIV-RNA量 3.2×10^5 コピー/mlで、キードラッグはLPV/r(47.7%)が最も多く、次いでEFV(35.0%)であった。また、有職者は188人(58.6%)で、HIV陽性を誰にも話していない人26人(10.9%)であった。内服開始後からUDに至るまでは平均4ヶ月であった。リバウンド群は27人(11.3%)で、内服開始から1年以内に24人(80%)がリバウンドしており、UD継続期間が6ヶ月以内だった人が22人(88%)であった。リバウンド群では、抗HIV療法開始時のHIV-RNA量が高く(p=0.02)、CD4数は200/ μ l未満(p=0.04)で、家族に病気を告げていなかった(p=0.04)。年齢、職業の有無、居住地に違いはみられなかった。

【結論】リバウンドには、開始時の免疫・ウイルスレベルと家族への告白が関連していた。そこで、リバウンドを生じる可能性のある内服開始後1年間は、データの動向と服薬状況に注意し、場合によっては家族などの療養環境の見直しを検討する。

OS25-179 当センター通院中患者の服薬状況とHIV-RNA量リバウンドの影響因子に関する研究2HIV-RNA量リバウンドした患者の服薬状況調査

山田由紀、畑中祐子、井上誉子、武田謙治、石垣今日子、大金美和、池田和子、
島田 恵、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-RNA量のリバウンドを経験した患者の服薬状況および医療者の対応を振り返り、アドヒアランス向上のための支援を検討する。【対象・方法】2002年1月～2004年末に当センターで初回抗HIV療法を開始した238名(治験参加者、セカンドオピニオン、妊娠を除く)のうち、リバウンドを経験した患者の属性、治療内容、服薬状況等について診療録調査した。【結果】27名(男性26名、女性1名、AC15名、全員が性的接触感染)の服薬開始時の平均年齢42.2歳、CD4数107/ μ l、HIV-RNA量440,000コピー/mlで、有職者は23名(85%)であった。抗HIV薬のkey-drugはLPVrとEFVが各13名、NFV1名で、全員1日2回内服であった。リバウンド時の自己申告による服薬状況は、「100%内服している」16名(59%)、「仕事に関連して生活リズムが乱れ服薬率が低下」4名(14%)、「食後内服が不十分」2名(7%)、「飲み忘れがある」1名(3%)、「服薬中断」1名(3%)で、脳症等により「自己管理が困難」2名(7%)であった。リバウンドとUDを繰り返す1名からは「副作用のため薬に嫌悪感を持つようになった」と後に申告があった。これらに対し主治医又は看護師から、全員に定期内服の重要性や服薬時間の再検討などの教育が行われていた。「飲み忘れがある」1名には妻にも教育を行い、「自己管理が困難」な2名にはDOT体制を強化し、「副作用により薬に対して嫌悪感がある」1名へは対症療法で症状軽減が図られていた。結果、17名は服薬変更することなくUDとなったが、9名は薬剤耐性獲得のため変更し、その後UDとなった。【考察】 HIV-RNA量がリバウンドした患者への服薬に関する再教育は一定の効果があると推測されるが、耐性化を防ぐためには初期段階でそれを開始し、早期にUDに導く必要がある。

OS25-180 当院外来患者へのアンケート調査で見られた服薬の問題点と服薬指導の意義

宮崎菜穂子¹、中村哲也²、小田原 隆²、伊賀睦子³、鯉渕智彦²、遠藤宗臣²、
藤井 毅²、細野 治⁴、森本幾夫⁴、吉田久博⁵、岩本愛吉²
(¹東京大学医科学研究所 附属病院薬剤部、²東京大学医科学研究所 附属病院 感染免疫内科、³九州大学病院 先端分子細胞治療科、⁴東京大学医科学研究所 附属病院アレルギー免疫科、⁵明治薬科大学 薬物体内動態学教室)

【目的・方法】 HAARTは医薬品の開発により近年急速な進歩を遂げているが、HIV感染症自体に自覚症状がなく、副作用発現率が高い、ブライバシー上の問題が大きいなどの特性ゆえに服薬の継続は容易でない。当院では平成16年より一部のHIV外来診療において、薬剤師が継続的に服薬指導を行ってきた。今回患者の服薬状況の把握と、継続的服薬指導の意義を検討するために、2007年1月から半年間、HAART施行中の当院外来患者に対し無記名のアンケート調査を行った。

【結果】アンケートは211名に依頼し200名より回答が得られた。副作用の経験は151名にみられ、最も辛かった副作用は消化器症状で65名であった。服薬開始に対する不安は「あり」131名、不安要因としては「副作用」107名、「欠かさずのむこと」79名であった。服薬中断しようと思ったのは40名、実際に中断したのは13名であった。服薬開始・変更時に薬剤師からの個別説明を受けた患者は113名、うち「非常に役に立った」76名、「まあ役に立った」35名、また薬剤師の個別説明は「あった方がよい」155名であった。過去1ヶ月間の服薬率を処方回数別に見ると、1日1回処方群では95%未満が111名中10名、1日2回以上処方群では95%未満は89名中4名であった。薬剤師の継続的服薬支援については「必要なことだと思う」171名であった。

【考察】 今回の調査では、多くの患者が外来における薬剤師の「服薬説明」、「継続的支援」を必要とすることが判明し、服薬説明に対しては高い満足度が得られた。また近年増加している1日1回処方、患者の「服薬に対する負担」を軽減しているものの、「服薬率の改善」には必ずしも貢献していない傾向も見受けられた。HAARTでは依然服薬に関する問題が多く見られ、今後も効果的な治療を維持するために、薬剤師が継続的に服薬指導に携わることは重要であると考えられた。

OS25-181 拠点病院における服薬支援の確立

永井聡子¹、上西秀典¹、北村良雄¹、岡野 晃²

(¹独立行政法人 国立病院機構 滋賀病院 薬剤科、²独立行政法人 国立病院機構 滋賀病院 血液内科)

【目的】当院は、滋賀県におけるエイズ治療拠点病院に位置付けられている。今回、服薬支援を実施する上で重要なコメディカル間の連携体制について、地方病院としての特長を生かした地域密着型の服薬支援体制の確立をめざし医療チームの構築を行ったので報告する。【方法】薬剤師が服薬支援を実施する上で、我々は医療チームの連携について検証する。【結果】当院における2007年7月までの薬剤師による服薬支援は、全症例7例中入院3症例であり、内訳はHAART導入前2症例（入院直後の日和見感染症薬導入前・HAART導入直前の各1症例ずつ）、導入当日が1例であった。患者が入院すると、薬剤師は医師と連絡をとりながら看護師に対して医薬品情報と服薬方法に関する情報を提供する。それにより患者の副作用の早期発見が可能となる。またカウンセラーからの患者の心理情報を共有することで、医療チームは患者の精神面の変化を把握でき、ソーシャルワーカーによる早期の患者介入が可能となった。また医師との連携強化により薬剤師は患者に対してHAARTメニュー決定時における注意点についてより細かな情報提供が可能となった。地域連携室による医療費の軽減や社会保障の手続き等の情報提供も速やかに行われ、患者の費用面の不安が解消された。その結果、早期にHAART導入へと結びつける事ができた。【考察】地域に密着した医療機関では、その特長を生かした患者に対する独自の包括的な支援が可能である。治療において服薬の継続は重要であり、当院においては薬剤師が院内の各部門間の業務を調整することで、服薬支援を円滑に実施することができた。今後、薬剤科や各部門のスタッフの育成をおこないながら、ブロック施設等からの情報も収集し、医療技術のレベルアップを図り、患者に対してより良い医療が提供できるよう支援していきたい。

OS25-182 未承認抗HIV薬による治療への薬剤師の関わり

治田匡平¹、古西 満²、善本英一郎³、宇野健司²、笠原 敬²、三笠桂一²

(¹奈良県立医科大学附属病院薬剤部、²奈良県立医科大学感染症センター)

【はじめに】抗HIV治療は進歩し、その治療効果は良好であることが報告されている。しかし、治療効果を維持するためにはアドヒアランスを保つことが重要であり、薬剤師が服薬支援に介入することが多くの施設で行われている。今回我々は、長い治療歴やアドヒアランスの不良により薬剤耐性を獲得し、サルベージ治療として本邦で未承認であるdarunavir（プロテアーゼ阻害薬）とraltegravir（インテグラーゼ阻害薬）を使用した症例を経験したので、報告する。【症例】40歳代、男性。血友病Aのため使用した非加熱血液製剤でHIVに感染した。平成11年から抗HIV治療を開始したが、長距離トラックの運転をしていたこともあり、服薬が不規則でいつも治療効果は一時的であった。平成19年にはニューモシス肺炎などを発症し、CD4陽性細胞数も10/ μ Lまで低下した。薬剤耐性検査結果から本邦での承認薬は全て耐性となっており、しかも早期にサルベージ治療を行う必要があると判断した。そこで、エイズ治療薬研究班からdarunavirの提供を受けるとともに、米国メルク社の「MK-0518 Expanded Access Program」に参加しraltegravirを入手して治療を行うこととした。これまでの治療経緯からもアドヒアランスの重要性を繰り返し説明して理解してもらうことにまず重点を置いた。また、文献やメーカー等から各薬剤に関する現時点での情報を収集して、患者に提供した。【考察】未承認薬に関する薬剤情報を容易に入手することは難しく、限られた情報で服薬支援を行った。今後、患者が安心して服薬を継続できるように最新の薬剤情報を常に収集し、整理した上で、患者に提供する必要があった。また、良好なアドヒアランスを維持するために薬剤師も継続的な関わりを続ける必要があると感じた。さらに抗HIV薬だけでなく、日和見感染症などについても積極的に関与し、個々の患者に合わせて服薬支援の対応が求められていると考えた。

OS25-183 チーム医療によりアドヒアランスが向上した1例

呉屋多恵子¹、友利容子¹、向井三穂子²、椎木創一³、遠藤和郎³

(¹沖縄県立中部病院薬剤部、²沖縄県立中部病院外来、³沖縄県立中部病院内科)

【目的】当院は沖縄県の拠点病院の1つで、HIV診療をチームで行っている。多職種の協力により、アドヒアランスの向上につながった症例を、薬剤師の立場から紹介する。【症例】40才代女性、2000年にAIDS発症。他院にてSQV+RTV+3TC+d4Tで治療開始され、2001年当院紹介となる。当院初診時VL 50コピー/ml未満、CD4 102/ μ l。2004年にCD4は450/ μ l前後まで上昇したが、突然家出し2年間服薬を中断。2006年4月から外来通院再開。再来時VL 9700コピー/ml、CD4 6/ μ lであった。エイズ脳症によると思われる脳萎縮を認め、健忘などによるアドヒアランス低下が問題となった。HAART開始前に模擬薬内服を行ったところ、1週間に2回以上の飲み忘れがあり、特に夜の薬が飲めない状況であった。薬剤師が一包化薬すべてに日付を記入、専用カレンダーによる服薬日のチェック、内服薬のわかりやすいポスター作成を行った。看護師は同居家族の支援要請、MSWが保健師介入を促した。しかし十分なアドヒアランスを得られなかった。【結果】処方内容を1日1回投与法の飲み忘れによる欠点を十分に考慮した上で、EFV+3TC+TDFへ変更し、専用容器を用いて冷所薬を含め全ての薬剤を一包化した。さらに2週間に1回の外来受診時に、空袋を容器ごと持参させ服薬状況を確認した。他職種との連携の強化、服薬の工夫により、アドヒアランスが向上した。近頃では、患者からの服薬状況や感謝の手紙が、薬の容器に入るようになった。【考察】抗HIV薬の服薬支援のため、様々な職種が関わることで患者に適した服用方法を見つけることが出来た。チーム全体による支援が、患者の積極的な服薬への意識変化につながったと考える。メンバーが頻繁に患者情報を交換し、相談しながら患者支援を行ったこの症例を通し、地方拠点病院で良質な医療を提供する上での、チーム医療の必要性を再確認した。

OS25-184 ベトナム国都市部HIV/AIDS専門診療病院における治療アドヒアランスとサポート

石垣今日子¹、田沼順子¹、安岡 彰²、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国立大学法人長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター)

【目的】3by5 initiative提唱後、ベトナム国においてもHIV/AIDS治療へのHAART導入が急速に拡大している。しかし同国の患者のHAARTへのアドヒアランスに関するデータや、そのサポート状況に関する情報は不足している。同国都市部の、HIV/AIDS専門診療病院で治療を受ける患者のアドヒアランスを明らかにし、そのサポートについて検討した。【方法】ベトナム国首都ハノイ市のNational Institute of Infectious and Tropical Diseasesにおいて、HAART内服中の患者(N=65: d4T/3TC/NVP; 26, d4T/3TC/EFV; 16, d4T/3TC/IDV; 1, Com/NVP; 15, Com/EFV; 7)を対象とし、セルフアドヒアランスレポート(CPCRA Form 646, US)を導入、過去7日間の内服について質問した。また内服開始後6ヶ月の患者には、アドヒアランスサポートツールとして支給された、ピルボックスの使用状況も質問した。【成績】対象は内服歴に従って3群に分けられた。HAART内服歴2年以上のGroup 1(n=33)、約1年のGroup 2(n=19)、約6ヶ月のGroup 3(n=13)の、過去7日間のアドヒアランスの平均値は、Group 1: 97.3%、Group 2: 99.3%、Group 3: 100%であった。この施設では、HAART開始後6ヶ月毎にCD4値を計測しているが、Group 1と2の患者(n=52)のHAART開始時、開始後6ヶ月、12ヶ月のCD4値は有意に上昇していた(p<.0001)。また、ピルボックスの支給を受けたGroup 3の9人の患者中7人が、6ヶ月経過後もピルボックスを使用中であり、その理由として全員が「思い出すのに便利」と回答していた。【結論】セルフレポートによるアドヒアランスは、内服歴が長期になるにつれて低下するものの、患者は全体的に非常に高いアドヒアランスを保持しており、CD4値の経時的な上昇もその結果に矛盾しなかった。ピルボックスの使用者、不使用者のアドヒアランスに差は見られないが、使用理由から、サポートツールとして有効であることが考えられた。

OS25-185 タイ国ランパーン県におけるジェネリック抗HIV薬治療失敗に影響する人類学的、社会的、行動学的、臨床的因子の研究

土屋菜歩¹、Panita Pathivanich²、安田直史³、Pathom Sanwayanwalert⁴、有吉紅也¹

(¹長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野、²ランパーン病院デイケアセンター、³UNICEF ミャンマー、⁴タイ国立衛生研究所)

【背景・目的】 途上国においてもHAART療法が急速に普及しつつあるが、治療効果判定のためのウイルス量測定は経済的理由により未だ困難な地域が多い。本研究は、限られた資源の中でより効果的な治療を実践するためHAART療法失敗のリスクファクターを明らかにすることを目的とした。【方法】 タイ国ランパーン県ランパーン病院HIV外来で2002年4月~2004年1月にタイ国生産の抗HIV薬”GPOvir®”による治療を開始し、ランパーン病院HIVコホート参加に同意したすべてのHIV陽性患者409名を対象とした。治療開始前にCD4とウイルス量を測定し、開始時に患者の臨床情報と社会的背景についてインタビューにより情報を得た。治療開始後6ヶ月、24ヶ月に血液採取・ウイルス量測定とアドヘレンスに関するインタビューを実施、さらにカルテを参照して臨床情報を収集し、治療失敗例におけるリスク因子解析を行った。治療失敗はHIVウイルス量400copy/ml以上と定義した。【結果・考察】 6ヶ月で43/281(15.3%)、24ヶ月で45/303(14.9%)が治療失敗していた。単変量解析ではARV治療歴あり[Odds ratio (OR), 2.78, 95% Confidence Interval (CI), 1.46- 5.32]、アドヘレンスの自己評価が悪い(OR, 3.10; 95% CI, 1.24 - 7.75)、治療薬の金銭的負担がある(OR, 5.21, 95% CI, 1.15 - 23.5)、子供がいない(OR, 2.0, 95% CI, 1.05 - 3.81)、が治療失敗と有意に関連していた。多変量解析でも子供の有無以外の因子は有意に治療失敗に影響していた。治療の金銭的負担があると答えた群に治療失敗が多いことから、資源の限られた地域で治療を成功させるためにはARVのコストがカバーされることが重要であると言える。

OS25-186 薬剤の投与剤数・剤型が服薬に及ぼす影響

野毛一郎¹、森下和美¹、吉田康秀²、宇賀神美代子³、山本里佳⁴、樋口 綾⁴
(¹沼津市立病院 薬剤部、²沼津市立病院 呼吸器内科、³沼津市立病院 看護部、⁴沼津市立病院 ソーシャルワーカー)

【はじめに】 現在薬物治療が唯一のエイズ治療であり、新薬の登場が投与剤数の減少や服用方法の簡便化を促し、患者の負担は軽減されているように思われる。しかし、患者には長期服用や錠剤の大きさ等の課題が解決されない限り治療継続が困難になる場合がある。今回は、服用薬剤の数や大きさ、重量に着目しアドヒアランス向上を考えてみたい。【方法】 抗HIV薬を服用している患者15名（男性12名、女性3名）の処方内容から投与剤数、各薬剤の大きさ、重量、粉碎の可否等を調査、処方変更がおこなわれた6名（男性3名、女性3名）の処方からは処方変更前後の投与剤数及び重量を比較し、服薬への変化を確認した。また、治療の手引きより第9版と10版での処方薬剤の錠数、重量も併せて比較し服薬への影響を考察した。【結果】 EFVベースが2名、LPV/rベースが4名で、すべてにおいて投与剤数は減少したが、総重量の減少量は小さく、逆に増加する処方内容が1名見られた。EFVは0号カプセルで長径18mm以上、LPV/rは長径19mmと小さいとはいえない薬剤であり、2名の男性と女性3名からは投与剤数の軽減以上に錠剤の大きさへの不安が聞かれた。また、服用の必要性から、用時粉碎や分割投与、時間をかけた服用等も見受けられた。第9版での推奨治療法の投与剤数と重量とは相関が見られるものの、第10版では相関が見られなかった。【考察】 配合剤にて投与剤数が減少しても規格単位が大きく小型化されず、長期服用への安心感は充分に得られていないようであった。重量が薬剤の大きさに反映され、投与剤数と相関することで服用の負担を軽減し安心感を得られる指導が可能と思われる。また、十分な効果発現や副作用軽減のためにも粉碎や分割投与の服用をしない方法が必要で、安心できる長期服用を考えるならば剤型の小型軽量化にも期待したい。

OS26-187 身体障害者手帳申請にかかわる環境について—市町村アンケート調査報告—

山下美津江¹、辻 典子²、山田三枝子²、正兼重季²、北 志保里²、上田幹夫¹
 (石川県立中央病院、²石川県立中央病院、財団法人エイズ予防財団)

【目的】 HIV感染者に対する身体障害者手帳(以下、手帳)は療養環境の向上に重要な手続きである。そして行政も含めた療養環境の充実が望まれている。窓口での対応や申請書類の保管等について実態を把握し、手帳申請における体制整備の一助とする。また、手帳の取得の後、市町村社会福祉協議会等の団体が会費徴収や見舞金支給を行う時などプライバシーに関わる問題が生じている。市町村における手帳管理の実態なども把握し、プライバシーの確保について考察する。【対象・方法】 調査期間は平成19年1月24日～2月28日で、北陸ブロック内51ヶ所(富山県15市町村、福井県17市町、石川県19市町)の福祉担当者を対象にアンケートを郵送した。回収率は100%であった。【結果】 手帳申請を受け付けた経験がある市町村は19.6%(10施設)であった。そのうち本人が申請に訪れたのは3施設のみで、代理申請がほとんどであった。受け付け経験のある施設のうち、個室や仕切りのある場所での対応を実施していたのは70%であった。書類の決裁については「特別に最小限で行っている」が13.7%であり、「経験がなく特に決めていない」が72.5%であった。書類の保管状況では「別に綴っている」が17.9%で「経験がなく決まっていな」が70.6%であった。手帳に関する他の団体が会費徴収や見舞金支給をする場合があることを「知っている」がそれぞれ82.4%、31.4%であった。手帳申請に関わるシステム上の問題を指摘した人が62.7%で、内容上の問題は2%であった。【考察】 北陸ブロックでは、手帳申請を受けたことがない市町村は約80%で、申請時の対応について検討していないところが多い。申請経験を持つ市町村は、数は多くはないがプライバシーに配慮していることが伺える。自治体以外の福祉団体の会費徴収や見舞金制度等のあり方については、プライバシーへの配慮も含め検討課題と思われる。

OS26-188 受診前医療福祉相談の必要性の示唆～医療ソーシャルワーカーの考察～

岡本 学、長塚美和
 (国立病院機構大阪医療センター医療相談室)

【背景】 HIV感染者ではなくエイズ患者として報告される割合を減らすこと、抗体検査の受検者数を増やすことを国が目標としている中、抗体検査にて判明する陽性者の増加が予想される。陽性者は受診・受療をする上で様々な医療福祉相談を必要としており、チーム医療の中にソーシャルワーカーの必要性が謳われている。【目的】 医療ソーシャルワーカーが対応している陽性者の相談内容を明らかにする。【方法】 2006年3月に当院医療相談室を対面・電話相談で新規利用した74名の陽性者について相談記録よりその内容と陽性者の状況を分析する。【結果】 対象者概要は平均年齢36.2±8.88歳(n=71)、男性71名女性3名、居住地は大阪市内40名、大阪府下20名、兵庫県6名、京都府5名、奈良県2名、近畿圏外1名で、受診前4名、28日未満17名、それ以上53名、相談時は当院初診から平均870.8±957.5日目であった。相談項目は1.医療費44.4%、2.プライバシー23.2%、3.生活費11.0%、4.制度利用6.5%、5.受診関連5.4%であった。受診前・28日未満・それ以上と、プライバシー関連 ($\chi^2(2)=11.68, p<.01$)および受診関連($\chi^2(2)=31.58, p<.001$)との間に有意な関連が認められた。【考察】 陽性者の医療福祉相談のニーズは多岐にわたる。その中でも受診をするにあたり、受診前に相談を必要とする陽性者がいることが明らかになった。保健所・検査場・医療機関で行われる陽性告知後の受診・受療相談において、受診に伴うプライバシー漏洩の不安、健康保険の活用を含む医療費(自己負担)の見通しといった具体的な医療福祉相談の必要性と、対応の限界を超えた場合に拠点病院と連携し受診前相談を行う必要性が示唆された。

OS26-189 エンパワメント・エバリュエーションによる受療環境づくり

田中千枝子¹、小西加保留²

(¹日本福祉大学、²関西学院大学)

目的 HIV陽性者の支援課題として、医療機関における受療環境づくりがある。診療サービスを十分に受給できるには、秘密保持、情報提供、安心できる相談関係等の診療環境が必要である。本研究では陽性者自身の手で陽性者自身の目標設定において、医療ソーシャルワーカー(MSW)をはじめとする病院組織・職員とともに環境を作る試みを実行し、その方法論エンパワメント・エバリュエーション(EE)の効果検討を行った。方法 EEは、スタンフォード大学教授D.Fettermanにより1990年代に開発された住民主体の評価システムおよび手法であり、社会開発、社会教育、地域ケアなどの多彩な領域にグローバルに展開している。当グループは2005年エイズ予防財団の支援により、Fetterman教授を招いて教授を受け、その学びをもって、MSW3名、HIV陽性者5名、ファシリテーター2名、モニター1名による、1セッションを試行しその効果について検討を行った。結果 エンパワメント評価の原則である1.改善に結びつける2.当事者主権3.インクルージョン4.民主的な参加の保障5.社会的公正さ6.当事者の知を生かす7.実証的戦略を立てる8.キャパシティービルディング9.組織内定着10.説明責任に則って、陽性者・MSW・企画者三者のパートナーシップのもと話し合いが行われた。結論 ミッションの確立、テイキングストック、将来に向けた計画にわたるEEプロセスの中で、陽性者自身の意見や工夫が、具体的な改善策に結びついていくことが判明した。またMSWとして、通常は聞くことが難しい陽性者の思いを理解することによって、今後の実践に具体的に生かしていく手だてを話し合うことができた。なお本研究は平成16年度厚生労働科学研究「HIV感染症の医療体制の整備に関する調査研究(主任木村哲)陽性者のエンパワメントに関する調査研究(分担小西加保留)」による。

OS26-190 暮らしから見えてきたHIV患者さんとの関わり

下畝正博

(株式会社ひかり倶楽部)

現在、エイズに対する社会的認知度は高まってきているものの、各種の偏見や差別は深刻化している。このような社会意識の中で、HIV感染者にとっての居住(住宅)を含めた生活環境には厳しいものがある。この問題は、住むという空間だけを留意すれば解決するというものではなく、社会や他の人々との関わりをも同時に考えていかなければならない。先般、当社においてHIV感染者を受入れ、その生活の場と協働の場を日々ともにしている。当初、HIVの方の受け入れを依頼されたときには、私自身嫌悪感が先行したのである。しかし、主治医による講義を職員一同が数回にわたり聴講し、嫌悪感とは別の思いが強くなり受け入れにいたったのである。そこには、HIVを罹患した家族の方のお話や、自分自身の生活の振り返り、そして患者さん本人のお話しが支えとなって実現可能になったのである。受け入れ後の当社職員の反応では、退職する職員の存在が現状を正直に反映しているようであったが、一方で、生活を共にしてゆく中で普段どおりの暮らしを職員が楽しんでいるようにも見えたのである。同時に、スタンダードプリコーションが当初より軽視されてきた感が否めず、親しくなる、距離感がなくなる、共有する場面が多くなる、このような感性がHIV感染者を増加させている一因なのかもしれないと苦慮するのである。現在、当社では患者さん本人が働ける環境整備を試行錯誤しているところである。たとえば、(1)ヘルパーとして同病者の援助活動、(2)ヘルパーとして他障害者の援助活動、(3)共同生活での管理業務をその協働の場としているのである。その中で、気づいたことは本人がHIV罹患者であることをオープンにしてゆこうとしている姿勢である。しかし、他障害者に対して軽視した行動も見られるのが現実なのである。付記:本学会での発表については、患者本人の承諾を得ております。

OS27-191 NPOとの連携による看護介入が在日外国人のアドヒアランス向上に成功した事例

木田美保¹、坂部茂俊²、辻 幸太²、上部真嗣^{1,3}、田中ゆう子¹、竹田久子¹、森田栄奈¹

(¹山田赤十字病院看護部、²山田赤十字病院内科、³山田赤十字病院医療社会授業部)

問題と目的:女性HIV/AIDS患者の多くを外国人が占める状況は地方にもあてはまる。患者は、言語や経済、在留資格の問題で社会から隔絶され、十分な支援や情報を享受できないことが多い。我々は治療に失敗した症例に介入し、一定の成果を得たため報告する。症例の概要:30歳台のタイ人女性で日本語は片言程度しか話せない。2人の子はタイ語が話せない。約15年前にホステスとして来日し、7年前にAIDSを発症した。当院で治療をうけてきたがHAART中のウイルス量増加で入院歴があった。本人は服薬遵守を主張したが、薬物血中濃度検査においてARV薬が検出されないことがあった。説明窓口は患者との利害関係が明らかでない日本人女性で、過去にタイ人通訳を勧めた際には患者自身が拒否した。2007年になり多剤耐性ウイルスが増加しCD4陽性細胞が減少したため入院した。経過と対応:アドヒアランス改善のため看護の立場から積極的に介入することを計画した。まず患者を説得しNPO法人タイ人女性の会へ通訳と生活相談を依頼した。通訳を交え病気、治療、生活について話し合ったところ患者は生活の全てを窓口の日本人女性に依存しているが彼女はほとんどタイ語が話せず、患者は疾患と治療を充分理解していないことがわかった。一方服薬もれを認めず、これまで処方された薬剤の行方は不明であった。話し合いの後、患者は当院のスタッフと積極的にコミュニケーションをとるようになった。また継続してNPO法人から援助を受けることを希望した。服薬しない理由が明らかでないため退院後の通院DOTSを提案し、患者は同意した。毎日の通院が生活の制限となることを危惧したが、結果的には患者に社会性を持たせ生活自立を意識させるきっかけとなった。考察:DOTSが直接の解決策になったがアドヒアランスを高めたことが有効であった。1例における経験であるが、専門家との連携で地方でも外国人のアドヒアランス改善に取り組むことが示唆された。

OS27-192 外国人移動労働者の生存戦略とHIV感染リスク:タイ北部都市のマイノリティーの事例から

小堀栄子¹、前田祐子²、木原正博¹、木原雅子¹

(¹京都大学大学院医学研究科社会疫学分野、²京都大学大学院医学研究科医学教育推進センター)

【目的】近年、タイ政府は外国人低賃金労働者に一定職種で労働許可を出すようになり、ミャンマーから越境して来た多数のシャン族出身者が、広くタイ社会の底辺で働くようになった。本研究では、それらマイノリティーの低賃金労働者がタイ都市部で生きる上での様々な選択を生存戦略と捉え、その実態及び選択理由を明らかにし、エイズの流行地タイで彼らが直面するHIV感染リスクについて考察する。今回はシャン族出身のセックスワーカー(SW)について報告する。

【方法】タイ北部の都市チェンマイに住む男女SWでミャンマー生まれのシャン族出身者、及び彼らが働く性産業施設の経営・管理者を対象に、個人面接調査を行った。内容は録音の上、逐語録を作成し、内容の類似性に基づいてカテゴリー化した。

【結果】面接した19名のSWのうちミャンマー出身のシャン族は、7名(男3名、女4名)、また経営・管理者は8名であった。経営・管理者によれば、シャン族出身のSWは過去5-6年で急に増え、男女とも従業員の約7割を占めるに至った。タイへ来た理由は、男性では徴兵の回避や豊かな生活への憧れ、女性では貧困からの逃避やモノへの憧れであった。当初は別の仕事に就いたが、男性では失業や低収入、将来の希望のなさ、女性では友人が働いていた、親孝行のため、を理由にSWになった。エイズ・STI予防にはコンドームがよく使われていたが、男女とも、顧客とのオーラルセックス(受身)での不使用、私生活での日常的な不使用、またコンドームの2重装着がみられた。

【結論】ミャンマー生まれのシャン族出身者は、社会・生活上の困難を回避する手段としてタイへ来るが、労働許可の範囲内での低賃金労働と職業選択の乏しさに希望を見出せず、解決策としてSWという職業を選択していた。そこでのエイズ・STI予防行動は不十分であった。SWに多いシャン族出身者について更なる調査が求められる。

OS27-193 特別な支援を必要とした外国人HIV感染妊婦の症例

森 尚義¹、谷口晴記²

(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)

HIV感染者数の増加に伴い、HIV感染妊婦例も年々増加しているが、適切な母子感染対策を講じることにより母子感染率を2%未満に抑制できることが確認されている。女性HIV感染者に対する支援が必要とされる中、外国人に対してはさらに言語・宗教観・習慣の違い等を克服する必要がある。当院では2006年以降、3例の外国人HIV感染妊婦を経験した。

【症例1】中米出身の26歳女性。東海ブロック外の拠点病院に外来通院をされていたが、2006年6月妊娠を機に居住地に近い当院を紹介受診された。当院におけるHIV感染妊婦の選択的帝王切開術施行は9年ぶりであり、職員に対するHIV母子感染対策研修会を開催した。

【症例2】東南アジア出身の24歳女性。2006年9月に近隣の病院で妊娠と感染が判明。感染告知の方法に問題があり、また結婚が同時期に重なったことから当院紹介受診時より精神的サポートが必要となる。初診時CD4+は88、VLは 2.9×10^4 copies/mlと母子感染が強く懸念されたが、HAART導入により出産直前のデータはCD4+は212、VLは66 copies/mlまで改善した。

【症例3】南米出身の32歳女性。母国で第2子妊娠時に感染が判明し、母子感染防止のための抗ウイルス療法を受けた経験もある。その後6年に渡りHAARTを行っていたが、2年前に来日した後は中断していた。2007年1月に第3子を妊娠し当院を紹介受診。家族を含めて日本語の会話は全く不可能であり、医療者との意思疎通に問題を生じたが、NPOの方々の献身的なサポートにより言語の問題を克服した。

本発表では当院で経験した3例の外国人HIV感染妊婦について報告し、今後の外国人HIV感染妊婦支援の一助としたい。尚、いずれの症例も母子感染は成立していない。

OS27-194 当院におけるHIV/AIDS患者の分析

山本景三¹、大石尚史²

(¹豊橋市民病院感染症管理センター、²豊橋市民病院呼吸器・アレルギー内科)

【目的】当院は1995年5月にエイズ診療拠点病院に指定された。2003年4月の感染症管理センターの開設以来HIV/AIDS患者の診療を積極的に行っており、2007年5月には中核拠点病院となった。当院でのHIV/AIDS患者の初診時の動向とその後の経過を調査し、今後の患者増加に伴い起きうる問題点やその対策について検討した。

【方法】2007年3月末までに当院を受診したHIV/AIDS患者すべてについてカルテ調査を行った。

【結果】対象となったのは27名（男性19名、女性8名）であった。平均年齢は35.9歳（20歳～66歳）であった。HIV感染症と判明した医療機関は他病院11名（40.7%）、当院9名（33.3%）、保健所4名（14.8%）などであった。患者の国籍はブラジル13名（48.1%）、日本12名（44.4%）などであった。初診時のCD4陽性リンパ球数は平均 $346/\mu\text{L}$ （ $7 \sim 1,515/\mu\text{L}$ ）で、初診時にAIDSを発症していたのは13名（48.1%）であり、*Pneumocystis*肺炎、*Toxoplasma*脳症などを多く認めた。AIDS指標疾患以外では梅毒、B型慢性肝炎などの他に、重症のアメーバ性腸炎のため直腸切断術を必要とした症例を経験した。感染経路は同性間性交渉10名（37.0%）、異性間性交渉11名（40.7%）、不詳6名（22.2%）であり、輸血や静注薬物使用によるものは認めなかった。HAARTは1H1回の処方を導入することが多くなった。HIV陽性妊婦の出産は1例経験しており、さらに1例が出産に向けHAARTを行いつつ経過観察中である。

【考察】外国籍の患者が多く、これらの患者は医療機関を受診することが経済的に難しいことから、AIDS発症で初めてHIV感染症と診断される症例が多数に上ったものと考えられた。近年はHAARTの進歩により予後が改善されており、早期診断の重要性が高まっている。また多数の外国籍患者に対して嘱託職員である通訳が2名しかいないため、とくにHAART導入時の服薬指導などに困難を極める状態である。パートナーや家族を含めた社会資源の活用が必要である。

OS27-195 日本における成人異性愛男性の性娯楽施設・産業の利用とコンドーム使用

徐 淑子¹、東 優子²、野坂祐子³、勝又沙織⁴、兵藤智佳⁵、生島 嗣⁶、池上千寿子⁶

(¹新潟県立看護大学、²大阪府立大学、³大阪教育大学、⁴株式会社リブライフ、⁵早稲田大学、⁶ぶれいす東京)

日本における成人異性愛男性の性娯楽産業利用状況およびHIV/STDs予防にかんする意識・行動を募集法（公称60万部発行男性週刊誌，自記式質問紙，マークシート式ハガキによる郵送回収）により調査した。調査対象は，同週刊誌の読者で過去に性風俗サービスを利用したことのある男性とした。調査期間中（2006年11月）2,202票を回収し，うち有効票は1,784票であった。回答者の中から希望者に調査協力謝礼として500円相当の商品券を送付した。謝礼希望者（75%）には，回答ハガキに住所・氏名を記入して返送してもらった。その結果，

- 1) 業態別利用頻度，コンドーム使用，個人属性などをもとに回答を分析したところ，「若年者中心の店舗型ヘルス利用者」「中年層以降のソーブランド利用者」「地方在住のバー・スナック連れ出し利用者」「コンドーム使用が低率なピンクサロン利用者」の4つが重要な下位集団として析出された。
- 2) サービスに挿入行為（口・膣・肛門）が含まれていたときのコンドーム使用率は67.0%であったが，28.2-100.0%と業態によってばらつきが大きかった。
- 3) 性娯楽サービスの選択基準では「生のサービス」はとくに重視されていなかったが，本番系サービスを志向する顧客では，同時に，表立たない「生」志向をもつ可能性が示唆された。
- 4) 年齢にかかわらず，性感染症に感染する可能性をエイズより低く見積もる傾向が明らかになった。
- 5) 今回の調査では，回答者に20-30代の若年層，派遣型サービス利用者の割合が少なかった。従来，性風俗サービス利用者は「男性顧客層」として大まかに捉えられていた。よく利用する業態，年齢，居住地域，コンドーム使用，HIV・性感染症予防についての態度などをもとに，いくつかの下位集団に分割することによって，健康ニーズの把握およびそれにもとづく具体的施策立案が促進されることと思われる。

OS27-196 タイ国におけるIndependent sex workersの意識と行動

谷口 恭

(NPO法人GINA)

【目的】 売買春の盛んな国は，中国，ロシア，フィリピンなど他にも多数あるのにもかかわらず，タイは外国人男性が海外でHIVに感染する第1位の国である。（例えば，「Sex, Sun, Sea, and STIs」British Medical Journal 2004年3月）なぜタイでHIVに感染する外国人男性が多いのか。NPO法人GINAでは，この理由をタイのフリーのセックスワーカー（Independent Sex Workers）の特殊性にあると考え，セックスワーカー200人に聞き取り調査をおこなった。【方法】 GINAのタイ人女性スタッフ4人が，バンコク，プーケット，パタヤで活動するフリーのセックスワーカーにアンケート用紙を用いて聞き取り調査をおこなった。内容には「性感染症に罹患したことがあるか」「週に何人の顧客をとっているか」「顧客と結婚できるか」などの項目も加えた。【結果】 週の顧客数が1人以下と答えたセックスワーカーの61%が性感染症に罹患した経験があった。週に2-3人が37%、週に4-6人が24%であることを考えると、「顧客数が少ないセックスワーカーほど性感染症に罹患しやすい」という結果となる。（ただし週に7人以上は58%） また，セックスワーカーの約8割は，東北部や北部の貧困地域の出身であること，68%がunprotected sexを強要されていることなども注目に値する。さらに「顧客を恋人にしてもよい」「顧客と結婚してもよい」と答えた者がそれぞれ77%、82%と高い数字を示したことも興味深い。【結論】 顧客の数が少ないセックスワーカーほど性感染症に罹患しやすいというのは一見矛盾しているようにみえるが，彼女たちが顧客を顧客でなく”intimate friends”と考えていることから説明できると思われる。タイでは実際、(元)セックスワーカーとその顧客が交際したり結婚にいたりするケースも珍しくない。この良し悪しは別にして，売買春が恋愛に変わるときHIVを含む性感染症のリスクが上昇することはもっと注目されるべきであろう。

OS28-197 クリプトコッカス症にボリコナゾールが有効であった1例

東 澄、坂部茂俊、白井英治、辻 幸太
(山田赤十字病院)

症例:20歳台女性.主訴:頭痛.既往歴:マラリア,サラセミア.家族歴:妹がサラセミア.現病歴:2006年某日,頭痛と発熱があり他院で無菌性髄膜炎と診断された.帯状疱疹及び血清梅毒抗体陽性からエイズが疑われ,HIV抗体陽性が判明したため当院に紹介された.経過:来院時意識清明で明らかな髄膜刺激徴候はなかった.前医ではヘルペスウイルスによる髄膜炎が疑われアシクロビルが注射されていた.髄液のクリプトコッカス検査は未施行であったが転院後に血清クリプトコッカス抗原陽性が判明した.また胸部X線写真で左上肺野に空洞性病変を認めた.髄膜炎としての症状は重篤でなく,あらためて髄液培養をおこなう必要があると判断した.髄膜炎に加えクリプトコッカス感染症を疑う肺病変があり確定診断前に治療を開始すべきと考えたが標準治療薬のアンホテリシンB (AMPH-B) とフルシトシン(5-FC)は副作用が強く,確定診断前の治療としてフルコナゾールあるいはボリコナゾール(VRCZ)投与を考慮した.VRCZ使用にあたっては十分なevidenceはないものの髄液移行が良く,クリプトコッカスへの効果が期待でき,内服薬で治療できるためこれを選択した.後日髄液培養でCryptococcus neoformansが検出されたがすでに発熱,頭痛は消失しており,AMPH-B,5-FCに変更せず,VRCZを続行し,8週間後にHAARTを開始した(ABC,3TC,FAPV).免疫再構築症候群なく経過は順調である.考察:エイズ,クリプトコッカス髄膜炎は予後の悪い疾患であるが標準治療は副作用を伴う.VRCZは内服治療ができる,副作用が少ない,アスペルギルスもcoverするなどの利点があるがRTV,EFVなどkeyとなるARV薬との併用が困難で,また現状では十分なデータがない.しかし本症例の経過からエイズ・クリプトコッカス症への有効性が示唆された.

OS28-198 免疫再構築症候群として発症し、ステロイド治療によってコントロールできたクリプトコッカス髄膜炎の1例

坂本勇一¹、前田卓哉²、菊地 正¹、鯉渕智彦³、遠藤宗臣¹、藤井 毅³、
小田原 隆¹、岩本愛吉^{1,3}

(¹東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科、²東京大学医科学研究所感染症国際研究センター、³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)

AIDSに合併するクリプトコッカス髄膜炎は極めて重篤な病態であり、早期診断と適切な治療が必要である。本疾患は多剤併用抗HIV療法 (HAART) 開始による免疫再構築症候群 (IRIS) としてクリプトコッカス髄膜炎の発症することも知られているが、その臨床像については不明な点も多い。今回我々は、長期間に渡って診断および治療に難渋したクリプトコッカス髄膜炎のIRIS症例を経験したので報告する。39歳、日本人男性。平成18年4月意識障害にて米国の病院に入院し、クリプトコッカス髄膜炎と同時にHIV感染症と診断 (CD4数 7/μl) された。抗真菌薬 (L-AMB) 治療開始後に症状は軽快し、HAART (TDF/FTC+LPV/r) を導入されて症状は一時改善し、6月中旬に退院。退院後も抗真菌薬 (FLCZ) は継続されたが、再び髄液圧上昇がみられていた。帰国後、同年8月に当院紹介受診 (CD4数127/μl、HIV RNA量<50copies/ml)。その後も髄液圧上昇に対して頻繁な腰椎穿刺減圧が必要であったため、11月にVPシャント術を施行した。平成19年1月4日に、38℃以上の発熱と髄膜刺激症状のため、当院入院。髄液中のクリプトコッカス・ネオフォルマン抗原 (CRAG) が2048倍と上昇していたため、クリプトコッカス髄膜炎の再燃と考えると、L-AMBによる治療を開始したが、症状は軽快しなかった。そこでクリプトコッカスに対するIRISの可能性を考えて1月27日よりHAARTを中止し、ステロイド (デカドロン8mg/day) を投与開始したところ、症状は著明に改善した。2月18日よりHAARTを再開してステロイド漸減中に一度、髄膜炎症状が増悪したが、HAART継続のまま再びステロイド増量して改善を見た。現在、ステロイドを徐々に漸減しながら外来通院中であるが、経過良好である。今回の発表では、クリプトコッカス髄膜炎のIRISの臨床的特徴について、文献的な考察も加えて報告する。

OS28-199 当院におけるクリプトコッカス髄膜炎の臨床像とHAART導入時期の検討

柳澤如樹¹、菅沼明彦¹、今村顕史¹、味澤 篤¹、岸田修二²
(¹東京都立駒込病院感染症科、²東京都立駒込病院神経内科)

【背景】クリプトコッカス髄膜炎は、HIV患者に併発する最も頻度が高い重篤な中枢神経感染症である。抗HIV療法(以下HAART)により頻度こそ減少傾向にあるものの、HAART導入後の免疫再構築症候群(以下IRIS)が新たな問題として出現している。今回当院におけるクリプトコッカス髄膜炎の臨床像と、HAART導入時期について検討し報告する。【結果】本邦でHAARTが導入された1997年以降、当院では2007年7月まで、クリプトコッカス髄膜炎を15例経験した。平均年齢は37歳(26-58)、男性13例、女性2例であった。発症時CD4陽性リンパ球数中央値 $12/\mu\text{l}$ (0-88)、HIV-RNAは中央値 1.5×10^5 copies/ml(1.4×10^4 - 4.6×10^6)であった。髄膜刺激症状認めたのは2例のみで、髄液圧と細胞数は中央値で 220mmHg (70-540)、 $6/\text{mm}^3$ (1-649)であった。原病での死亡が2例(1例は入院後9日目)、他の原因での死亡が2例であった。HAARTを導入した7例の検討では、クリプトコッカス髄膜炎の治療開始からHAART導入までの期間は中央値86日(38-178)であった。治療開始後にIRISを発症したのは3例で、1例は死亡、1例はHAART中止、1例はHAARTと抗真菌療法の継続で軽快した。3例ともHAART導入時の髄液クリプトコッカス抗原は高値であった。【まとめ】クリプトコッカス髄膜炎で急速に致死的な経過を取る例もあれば、HAART導入後にIRISで臨床症状が増悪する例も存在する。治療効果判定として髄液クリプトコッカス抗原値が指標となる可能性もあるが、最適なHAART導入時期に関しては不明な点が多く、今後更なる検討が必要である。クリプトコッカスの薬剤耐性検査の結果も合わせて報告する。

OS28-200 当院のHIV患者におけるクリプトコッカス症の臨床的検討

富成伸次郎、笹川 淳、矢嶋敬史郎、谷口智宏、渡邊 大、牧江俊雄、
山本善彦、上平朝子、白阪琢磨
(国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科)

【目的】当院を受診したHIV患者におけるクリプトコッカス症の実態を検討する。【方法】2001年1月~2007年6月に当院を初診したHIV患者のクリプトコッカス抗原の測定結果の集計およびクリプトコッカス症と診断された患者のchart review 【結果】当該期間に当院を初診した899名のうち血清クリプトコッカス抗原を測定されたのは290名であった。結果が陽性であったのは16名(5.5%)で、既にクリプトコッカス症治療後の2名とHAART開始後に判明した1名を除く13名(男性12名、女性1名)の発症時平均年齢は44(30~74)歳、CD4陽性リンパ球数の平均は $38.1(9 \sim 130)$ 個/ μL であった。当院で治療したクリプトコッカス症は11名で、うち9名が髄膜炎であったが、6名で肺炎合併(疑い含む)、2名でリンパ節炎が合併していた。肺炎のみは2名であった。髄膜炎の導入療法として、1名でAMPH-B単独、8名でAMPH-Bと5-FCの併用がされていたが、2週間の標準治療の終了後も5名で髄液に墨汁染色で菌体を認めた。9名全員にHAARTが開始された。免疫再構築症候群(IRIS)は4名(44%)にみられ、IRIS発症時のCD4陽性リンパ球数の平均は $138(57 \sim 289)$ 個/ μL であった。IRISを起こした患者の導入療法開始からHAART開始までの平均期間は29.3日で、起こしていない患者の64.2日より短かった。IRISの病態は髄膜炎症状の再燃、血管炎、脳白質病変の悪化などがみられ、治療は4例で再度の導入療法、3例でステロイド、1例でHAART中止が行われた。【考察】クリプトコッカス髄膜炎では導入療法開始後早期にHAARTを開始することが免疫再構築症候群発症の危険因子となっていると考えられる。

OS28-201 結核性胸膜炎患者にRFPとEFVを併用した1症例

寺畑奈美¹、奥村直哉¹、久高祐一¹、平野 淳¹、高橋昌明¹、横幕能行²、
間宮均人²、安岡 彰⁴、濱口元洋³

(¹国立病院機構名古屋医療センター薬剤科、²名古屋医療センター 感染症科、³名古屋医療センター 臨床研究センター、⁴長崎大学医学部歯学部附属病院感染制御教育センター)

【背景】 AIDS関連日和見疾患の中で、結核の発症率は7%程度でそれほど多くはない。しかし抗結核薬と抗ウイルス薬を併用して治療を行なう場合には、薬物相互作用の点から非常に困難を生じる場合がある。今回結核性胸膜炎患者に対して、結核治療と抗HIV療法（HAART）を同時に開始し、EFVの血中濃度をモニタリングした症例について報告する。【症例】 63歳・男性。2006年6月にB型肝炎にて入院、同時にHIV陽性が判明した。入院時にHIV-RNA量は 2.1×10^5 copies/ml、CD4数は $90/\mu\text{l}$ であった。入院時の胸部レントゲン、CTより胸水の貯留が確認された。胸水の所見で、LDH 1925、ADA218.5と高値であったため結核性胸膜炎と診断され、INH+EB+RFP+PZAで治療開始した。その翌日よりTDF+FTC+EFV(800mg)でHAARTを開始し、経過も順調であったが、1.5ヶ月後にAST1461、ALT1220と高値を示したため、薬剤性肝障害を疑いHAART以外を中止した。肝機能の改善を確認して、RFPの減感作を行ないながら抗結核薬を再開した。この際、EFVの投与量は800mgを維持用量とした。減感作との方法としてRFPの投与量を25、50、75、150、300、450と4日ずつ増量を行なった。このときのEFV血中濃度は、3.32、2.33、2.51、2.14、1.91、 $1.7 \mu\text{g}/\text{mL}$ とRFPの用量依存的に低下した。この間、肝機能の悪化やEFV特有の中樞神経症状といった副作用症状、HIV-RNA量のリバンドは見られなかった。【考察】 HAARTとRFPを併用する際には、RFPによるCYPの誘導作用を常に考えなければならぬ。現在のガイドラインにはEFVとRFPを併用する際における、EFVの投与量について明確な基準が書かれていない。今回の症例からRFPの併用においてEFVの血中濃度の明らかな低下が確認された。そのためRFP併用時のEFV投与量は、通常量の600mgから開始するのではなく増量した800mgから開始し、臨床症状、副作用、血中濃度などをモニタリングしながら用量調整を検討していくべきだと考えられた。

OS28-202 サイトメガロウイルスによる虚血性腸炎で発症したAIDS症例

守田玲菜¹、橋野 聡¹、今村雅寛²、浅香正博¹

(¹北海道大学 第3内科、²北海道大学 血液内科)

症例は57歳女性。2007年3月上旬より視力低下があり、近医にて多発性硬化症と診断されステロイド内服投与された。2週間後、急激な腹痛と下血が出現し前医に救急搬送された。下部消化管内視鏡にて大腸に広範な出血と腸管壊死があり、また全身状態が急速に悪化したため緊急的に盲腸～下行結腸切除術が施行された。開腹所見では漿液性腹水の貯留と上行結腸～横行結腸を中心に漿膜に及ぶ虚血・出血が見られ虚血性腸炎の所見であった。後日病理診断にてサイトメガロウイルス（CMV）腸炎の診断であった。このためHIV抗体を調べたところ陽性であり、加療のため当科に紹介入院した。入院時視力低下が進んでおり眼科を受診したところ、初めに多発性硬化症と診断された病変はCMV網膜炎と判明した。ホスカルネットを投与し、腹部症状は入院10病日までには軽快したがCMV網膜炎は軽快・増悪を繰り返した。現在はバルガンシクロビル内服とガンシクロビル眼内投与によりコントロールできている。また、原病に対してはCMV感染がコントロールできた時点で、ABC/3TC、EFVを開始し治療2ヶ月でHIVウイルス量は 367000 copies/mlから検出感度以下となっている。CMVによる虚血性腸炎は過去数例報告されているが、比較的稀な病態である。その病態として、CMVが血管を傷害し血管炎を引き起こしその結果血栓形成に至ると考えられている。CMVによる虚血性腸炎で発症したAIDS症例につき報告する。

OS28-203 サイトメガロウイルス腸炎による小腸穿孔を契機に診断したAIDSの1剖検例

徳永博俊¹、和田秀徳¹、毛利圭二²、定平吉都³、杉原 尚¹

(¹川崎医科大学血液内科、²川崎医科大学呼吸器内科、³川崎医科大学病理)

【緒言】 サイトメガロウイルス(CMV)感染症はAIDS剖検例では約70%に認められ、AIDSの日和見感染症の中で最も多いウイルス感染症である。CMV腸炎による小腸穿孔の剖検例を経験したので文献的考察を加え報告する。【症例】 60歳の男性。発熱、呼吸困難が出現し近医で抗菌薬を投与されるが改善なし。他院で間質性肺炎を疑われステロイド、ST合剤少量の投与を受けるも増悪。気管内挿管後に当院転院となり、転院時の胸腹部画像検査にて腹腔内にfree airを認め緊急手術となった。既往歴には8年前に急性肝炎(非A/非B/非C型)、4年前に腸炎がある。【入院後経過】 回盲部から約40cm口側の回腸に直径5mmの穿孔を認め、回腸径5×4.2cm大を切除した。穿孔部分に一致して筋層を貫く深い潰瘍形成が見られ、周辺の漿膜側にも好中球を主体とした炎症細胞浸潤や細血管の増生が見られた。穿孔部付近には核内封入体を有する血管内皮細胞が目立ち、免疫染色で多くのCMV陽性細胞を認めCMV腸炎と診断した。また術前検査でHIV抗体陽性を示しHIV-RNA量32,000 copies/mLで、CD4陽性細胞は6/μLと著減していた。気管支鏡検査ではBALF中のニューモシスチスDNA が陽性を示し、ニューモシスチス(PCP)肺炎とCMV腸炎の治療を開始したが呼吸不全が進行し第11病日永眠された。【剖検所見】 主病変はHIV感染症で、副病変として全身CMV感染症、PCP肺炎、腹水、胸水を認めた。直接死因はPCP肺炎、CMV肺炎による呼吸不全であった。【考察】 AIDS剖検例におけるCMVの感染臓器は副腎、消化管(大腸→食道→小腸→胃)、肺の順に多い。近年CMV腸炎による消化管穿孔例は稀に報告されるが、その中に占める基礎疾患としてHIV感染症が重要視されている。本例は病歴や経過からもっと早期にHIV感染症を疑うべきであったが、術前検査までHIV抗体検査がなされなかった。救命できなかった要因についても言及したい。

OS28-204 サイトメガロウイルス感染症が合併したニューモシスチス肺炎の1例

白井英治、坂部茂俊、辻 幸太

(山田赤十字病院)

症例は50歳の男性。既往歴に糖尿病(無治療)がある。2006年春から乾性咳嗽が続き、健康時と比べ20Kg近い体重減少があった。家族は医療機関にかかることを勧めたが本人が拒否し、10月に重篤な低酸素状態で前医を受診した。胸部X線、CTで両肺野に間質影があり、血液検査では梅毒陽性で、AIDS、ニューモシスチス肺炎が疑われた。当初患者はHIV検査を含む精査を拒否し、当院に転院する直前の約1週間は人工呼吸器管理のうえ100%酸素を投与されていた。HIV抗体陽性およびβDグルカン高値より臨床的にニューモシスチス肺炎と診断し、栄養チューブからST合剤とステロイドを投与した。人工呼吸器の設定変更で吸気酸素濃度を下げることができたが、経過中、肺は画像上大きく変化し広範囲に収縮と気腫化を生じた。さらに消化管出血が持続し、内視鏡処置、薬剤投与に抵抗性であった。入院直後から血液サイトメガロウイルス(CMV)抗原高値で肺炎、消化管出血の原因の1つと予測され、ガンシクロビルを投与したが3週目から造血障害(血小板、好中球減少)を生じた。検査上CMV抗原量が低下しても消化管出血は改善しなかった。日和見感染症治療困難で途中からARTを併用したが効なく2ヵ月間の経過で死亡した。病理解剖において肺にはPneumocystis jiroveciiによる肺構造の破壊が認められたが、一部にCMV封入体が見られ複合感染と考えられた。消化管にはCMVが原因と考えられる糜爛、出血が広く認められた。CMVによる障害は複数臓器に広がり、治療によりウイルス量が減少した後も障害臓器は修復されていなかった。本症例における直接死因は非可逆的なニューモシスチス肺炎であるが、重症AIDSにおけるCMV感染は抗ウイルス薬のみでは治療困難で治療法の改善が必要と考えられた。

OS28-205 Cutaneous Pneumocystosisの一例

須田昭子¹、浜 真麻¹、上田敦久¹、岡 秀昭⁴、中仙道重弥⁴、岳野光洋¹、
白井 輝³、安達理恵²、小田みどり²、竹林早苗²、松山奈央²、杵名明子²、
石ヶ坪良明⁴

(¹横浜市立大学附属病院リウマチ血液感染症内科、²横浜市立大学附属病院看護部、³横浜市立大学医学部看護学科、⁴横浜市立大学医学部病態免疫制御内科)

【症例】30歳代男性【主訴】体重減少、右外耳道内腫瘍性病変【既往歴、家族歴、嗜好歴】特記事項なし【現病歴】2年前に帯状疱疹に罹患した。この頃より徐々に体重減少が進行していた。6ヶ月前より微熱が出現、4ヶ月前から右外耳道内の腫瘍性病変を自覚していた。3週間前にこの腫瘍性病変に関して、近医耳鼻科を受診し、病理学的検査でcutaneous pneumocystosisの診断を疑われた。免疫機能障害を疑われて施行された血液検査で抗HIV抗体陽性、CD4陽性リンパ球は28/ μ Lと判明し当院を紹介入院となった。初診時検査所見でHIV-RNA 42,000 c/ml、CD4 16/ μ L、 β -D-glucanは17.7 pg/mlと軽度上昇していた。【入院後経過】外耳鏡にて、易出血性の腫瘍を確認し、頭部MRI検査にて両側外耳道を閉塞する腫瘍を認めた。生検にて Grocott染色陽性のpneumocystis jirovecii菌体が確認され、外耳道のcutaneous pneumocystosisの診断でST合剤内服加療が開始された。さらにCMV網膜炎の併発に対してフォスカルネットによる加療が行われた後、HAART療法が開始された。【考察】pneumocystis jirovecii感染症は本邦のみならず世界的にもAIDS指標疾患として頻度が高い疾患である一方、その大半はPCPであり、肺外のpneumocystosisは稀である。我々はcutaneous pneumocystosisの1例を経験した。若干の考察を加えて報告する。

OS29-206 小動物由来APOBEC1によるHIV複製阻害の解析

池田輝政^{1,4}、大杉剛生²、松下修三³、原田信志¹、小糸 厚⁴

(¹熊本大学 医学薬学研究部 感染防御分野、²熊本大学 生命資源研究・支援センター 病態遺伝分野、³熊本大学 エイズ学研究センター 病態制御分野、⁴熊本大学 医学薬学研究部 感染制御分野)

【目的と意義】我々は昨年度、脱アミノ化酵素活性部位を2ヶ有するラットのAPOBEC3(APO3)のC末側ドメインのみでもHIV複製を抑制できることを報告した。霊長類はAPO3遺伝子を7コピー保持しているが、酵素部位が1ヶ所である3A、3C、3Hにもレトロエレメントに対する抑制活性があることが報告されている。そこで、APOBECファミリーのプロトタイプであり、酵素部位が1ヶ所のAPOBEC1(APO1)遺伝子に注目し、6種の哺乳類由来のAPO1分子の抗HIV活性を調べた。【材料と方法】6種の哺乳類APO1を小腸あるいは肝臓よりクローニングし、抗HIV活性を調べた。また、感染細胞のゲノムに組込まれているHIV DNAおよびウイルス粒子内のRNAゲノムのpol領域の配列を調べ、G→AおよびC→T変異の導入を検討した。【結果と考察】ヒトAPO1はHIV複製を抑制できなかったが、ウサギAPO1は非常に強力な抗HIV活性を示した(30分の1以上)。3種のげっ歯類APO1(ラット、マウス、ハムスター)は4-10分の1にまでHIV複製を抑制した。ウサギAPO1の存在下では、その頻度は低いものの感染後のウイルスDNAにG→A変異が導入されていたが、げっ歯類APO1の存在下ではほとんど確認できなかった。これらの結果は、APO1による抗HIV活性が、脱アミノ化に依存した機構のみならず、非依存的な機構の両方を介していることを示唆している。さらに、ウサギおよびげっ歯類APO1はHIVゲノムRNA上にC→T変異を誘導し、その頻度はプロウイルスへのG→A変異導入の頻度より高いものであった。我々の結果は、APO1分子が自然免疫機構に関与し、独自の抗レトロエレメント制御機構を進化させている可能性を示唆している。

OS29-207 HIV-1 NC と APOBEC3Gの逆転写反応への作用

岩谷靖雅^{1,2}、杉浦 互¹

(¹国立感染症研究所エイズ研究センター、²エイズ予防財団)

目的：レトロウイルスに対する宿主防御因子 APOBEC3G (A3G) と HIV-1 NC は共に2つの Zinc Finger Domain をもつ核酸結合タンパクである。しかし逆転写過程に及ぼす作用は対照的であり、A3G が vif 欠損型 HIV-1 の逆転写過程に抑制的に作用するのに対し、NC は促進的に働くウイルス複製に必須なウイルス因子である。A3G の抗ウイルス作用の機序については未だコンセンサスが得られていない。一つの機序仮説として、A3G が NC の Nucleic Acid Chaperone 機能 (核酸を最も安定した二次構造にリアレンジする働き) の阻害により逆転写を抑制するということが報告されている。今回はこの可能性を検証し、A3G の逆転写阻害機序を明らかにするために詳細な解析を試みた。結果：各種 *in vitro* 逆転写再構築系を用いて、逆転写過程でおこる重要な3つの反応 (伸長反応、RNaseH、NC-mediated Annealing) への A3G による影響を解析した。その結果、A3G は RNase H と NC-mediated Annealing の反応には影響を与えず、NC の Chaperone 機能に有意な影響を及ぼさないことが明らかになった。一方、伸長反応は、NC に関係なく、A3G の Deaminase 非依存的に阻害された。また、伸長反応の停止は鋳型 RNA の二次構造上の一本鎖領域近傍で起こることが認められた。物理生化学的な解析から、NC と A3G は共に高い核酸結合力を呈したが、NC は核酸への結合/解離速度が A3G に比べ非常に速く動的であることが分かった。考察：A3G は NC の機能を干渉するのではなく、鋳型核酸に直接結合して物理的に逆転写酵素の伸長反応を阻害することが明らかになった。この A3G の逆転写阻害メカニズム (Deaminase 非依存的) は、RT と NC、A3G の核酸への結合特性によって決定されると考えられる。

OS29-208 Protein Kinase AによるAPOBEC3Gのリン酸化と機能調節

白川康太郎^{1,2}、高折晃史¹、泉 泰輔¹、松井道志¹、井尾克宏¹、内山 卓¹

(¹京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科、²エイズ予防財団リサーチレジデント)

【背景】 APOBEC3G(A3G)はcytidine deaminase活性を持ち、HIV-1に対して抗ウイルス活性を示す。A3GにはProtein kinase A(PKA)によるリン酸化モチーフが認められることから、PKAによるA3Gの抗HIV-1活性への影響を検討した。また、静止期T細胞ではA3Gは低分子量複合体 (Low molecular mass; LMM)の状態とそのcytidine deaminase活性は維持されておりHIV-1に対する抵抗性を示す。このLMM A3Gの調節機構に関し、PKAが影響するかどうか検討した。【方法・結果】 まず、共免疫沈降法によりA3GとPKAの結合を確認した。in vitro リン酸化アッセイによりPKAがA3Gをリン酸化することを示した。次にリン酸化モチーフの変異体 T32A、T218Aを用いてin vivoリン酸化アッセイを行い、Thr-32がPKAによりリン酸化されることを示した。Thr-32のリン酸化がHIV-1の感染性に及ぼす影響を検討したところ、PKAを高発現させた場合、T32Aの抗HIV活性は野生型に比較し低下していた。最後に密度勾配遠心法によりPKA強発現時のA3Gの細胞内動態を検討したところ、PKAを強発現した場合LMM A3Gが増加すること、またLMM A3Gはリン酸化されていた。【考察】 PKAによりA3Gの抗HIV-1活性がupregulateされ、これには32 Thrのリン酸化が関与していることが示唆された。また、抗HIV活性を維持しているLMM A3Gの形成にPKAが関与していることが示唆された。

OS29-209 Hsp70によるHIV-1ウイルス粒子形成への影響

杉山隆一¹、羽生勇一郎²、長沼晴樹¹、古川垂矢子⁴、永田 崇⁴、片平正人⁴、高久 洋^{1,3}

(¹千葉工大 工 生命環境科学、²エイズ予防財団、³千葉工大 ハイテクリサーチセンター、⁴横浜市大 院国際総合科学)

【目的】 APOBEC3G (APO3G) はctyidine deaminase活性を持ち、HIV-1ウイルス粒子に取り込まれ、逆転写の際にマイナス鎖ウイルスDNAにdCからdUへのmutationを導入することで、プラス鎖DNAにG to A hypermutationを導入することによりHIV-1複製を阻害する。APO3GはHIV-1 Gagと相互作用し、HIV-1ウイルス粒子に取り込まれることが報告されている。また、Hsp70もHIV-1ウイルス粒子に取り込まれていることが報告されている。そこで今回APO3GおよびHsp70の相互作用によるHIV-1ウイルス粒子形成への影響を検討した。【方法】 APO3GおよびHsp70が相互作用しているかを検討するため、HIV-1感染性分子クローンおよびAPO3G発現ベクターを293T細胞にtransfectionし、細胞溶解物を回収し免疫沈降を行った後Western blottingを行った。また、ウイルス粒子内に取り込まれているタンパク質を検出するため、培養上清を超速心により濃縮し、Western blottingを行った。次にAPO3GおよびHsp70の相互作用によるAPO3Gおよびp24 gagの発現量および、HIV-1ウイルス粒子へのAPO3Gの取り込み量を検討するために、293T細胞内のHsp70をsiRNAによりknockdownした細胞にHIV-1感染性分子クローンおよびAPO3G発現ベクターをtransfectionし、細胞溶解物および超速心により濃縮した培養上清を用い、Western blottingを行った。【結果】 HIV-1感染性分子クローンおよびAPO3G発現ベクターをtransfectionし、細胞溶解物の免疫沈降を行い、Western blottingを行った結果、Hsp70とAPO3Gおよびp24 gagが相互作用していることがわかった。また、Hsp70をsiRNAでknockdownした結果、APO3Gの発現量は減少し、p24 gagの発現量は上昇した。それに伴いHIV-1ウイルス粒子内に取り込まれるAPO3Gの量も減少するという結果を得た。

OS29-210 HIV-1複製に関与する宿主因子N-myristoyltransferase isozymeに関する解析

高宗暢暁、棚田訓彰、郷田佳代子、三隅将吾、庄司省三
(熊本大 院 医薬 薬学生化学)

【目的】 HIV-1の構造タンパク質Pr55^{gag}とアクセサリタンパク質NefのN-ミリスチル化は、HIV-1複製やその機能発現に必須の翻訳時修飾である。N-Myristoyltransferase(NMT)はN-ミリスチル化を触媒する酵素であり、2つのNMT遺伝子(NMT1, NMT2)から産生され、複数のisozyme (NMT1_L, NMT1_M, NMT1_S, およびNMT2)で存在することが知られている。本研究はHIV-1複製に関与するNMT isozymeを明らかにすることを目的とする。

【方法】 NMT1, NMT2特異的なsiRNAを処理した細胞におけるHIV-1の産生量、感染性、およびdetergent-resistant membrane (DRM) fractionおよびnon-DRM fractionへのPr55^{gag}の局在を調べた。また不活性型の各NMT isozymeのHIV-1産生に与える影響を検討した。また各NMT isozymeの細胞内局在を調べた。

【成績】 各siRNAを処理した結果、NMT1特異的なsiRNA処理した場合にHIV-1産生、感染性の有意な低下とnon-DRM fractionへのPr55^{gag}の局在が観察された。また不活性型NMT1_Lの発現細胞からのHIV-1産生量の低下が観察された。各NMT isozymeは細胞質・リボゾーム画分に加え、核にも局在することが示された。

【結論】 HIV-1複製においてPr55^{gag}にはNMT1遺伝子産物が重要であり、特にNMT1_Lが密接に関与していることが示唆された。細胞質、リボゾームおよび核に局在するNMTの中で、HIV-1複製においてはリボゾームに局在するNMT1_LがHIV-1複製に関与するNMTの一つとして重要であると考えられる。

OS29-211 NAF1のHIV-1複製抑制性ドメインについての検討

山本典生¹、田中千香^{1,2}、佐藤人美^{1,2}、山本陽子¹、山本直樹³、山岡昇司¹
 (東京医科歯科大学 ウイルス制御学、²株式会社モチガセ、³国立感染症研究所 エイズ研究センター)

【目的】 NAF1(nef-associated factor 1)はHIV-1 nefに結合する宿主因子としてyeast-two-hybrid法により同定された分子である。NAF1はHIV-1の複製を抑制することが報告されているが、そのメカニズムについては未だ解明されていない。本研究では、NAF1のどのdomainがHIV-1複製の抑制に関与しているかについて検討を行った。【方法】NAF1の持つ4つのcoiled coil domainが1つずつ含まれるようにdeletion mutant発現ベクターを作製した。これらのdeletion mutant発現ベクターとpNL4-3、EF1-lacZをco-transfectionし、48時間後に培養上清中を回収しp24量を測定した。トランスフェクション効率の補正はcell lysate中のlacZの活性を測定することで行なった。【結果及び考察】 p24の量を測定し、どのdeletion mutantがHIV-1複製抑制活性を持つのか検討を行ったところ、coiled coil domain 2を含むdeletion mutantとcoiled coil domain 4を含むdeletion mutantの2種類についてウイルス複製抑制活性が認められた。このことはNAF1のcoiled coil domain 2と4がウイルスライフサイクルの後期過程に作用して複製を抑制することを示唆している。各deletion mutantがウイルスライフサイクルの前期過程に及ぼす影響については現在解析中である。

OS29-212 濾胞樹状細胞 (FDC) によるHIV-1潜伏感染細胞からのウイルス複製刺激機構：P-selectin / PSGL-1とSyk pathwayの関与の可能性

大庭賢二^{1,2}、梁 明秀^{1,2}、寺嶋一夫³、山本直樹¹
 (国立感染症研究所 エイズ研究センター、²横浜市立大学大学院 医学研究科 分子病理学、³東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 ウイルス制御学)

【目的と背景】

2004年のエイズ学会において我々は、FDCがHIV-1潜伏感染細胞を刺激し、HIV-1の産生を促進することを報告した。HIVの感染および複製機構の解明と新規治療法の確立を目指すことを最終目的とし、その刺激機構の解析を行ってきたが、新たな知見が得られたのでここに報告する。

【方法】

濾胞樹状細胞様細胞 (FDCLC) をヒトより単離し、HIV-1潜伏感染細胞(U1)と様々な条件で共培養し、上清中のp24を測定した。共培養後にそれぞれの細胞を回収し、リアルタイムPCRやウエスタンブロットにより刺激因子の同定・解析を行った。同定された因子が刺激に関わるかを特異的中和抗体や阻害剤を用いて解析した。

【結果】

FDCLCとの共培養によりU1細胞のHIV-1の複製が誘導されたが、これには細胞-細胞間の直接結合およびFDCLCにおけるNF- κ B活性化が必須であることが見出された。FDCLCにおけるNF- κ B誘導膜リガンドおよび被刺激細胞における対応する膜レセプターの網羅的発現解析により、複製刺激にはFDCLC膜上のP-SelectinとU1細胞膜上のPSGLを介した細胞間シグナル伝達に関与することが示唆され、PSGLに対する特異的中和抗体により共培養刺激によるHIV-1複製は有意に抑制された。また、U1細胞ではPSGL下流のチロシンキナーゼであるSykの活性化が認められ、その特異的阻害剤(ER-27319)によりHIV-1複製は阻害された。

【結論】

FDCLCによるHIV-1潜伏感染細胞からのHIV-1複製再刺激はU1細胞膜表面のPSGLからSykの活性化を介することが発見された。今後は、この刺激機構がHIV感染の様々なサイクルでどのような作用を及ぼしているかについて考察するとともに、Sykやその関連因子がAIDS発症予防のための新規の治療標的になりうるか否かについて検討を行う。

OS30-213 当院におけるHAART導入患者での骨粗鬆症の評価

高濱宗一郎¹、山本政弘¹、南 留美¹、安藤 仁¹、城崎真弓²、長与由紀子²
 (1)国立病院機構 九州医療センター 免疫感染症科、(2)国立病院機構 九州医療センター 看護部)

【背景】骨粗鬆症とは、骨量が減少し、骨組織の微細構造が変化し、そのために骨がもろく、骨折しやすくなった状態であり、QOLに大きな影響を及ぼす。以前より、抗HIV療法(HAART)と骨減少及び骨粗鬆症の関連性が文献上報告されており、HAARTの重大な副作用一つと考えられている。今回われわれは、当院で経験したHIV感染患者のうちHAART導入患者46症例での骨粗鬆症の評価検討を行った。【方法】対象は、HAART導入を行った男性患者46症例。平均年齢は42.1±10.6歳であった。平均HAART期間は3年3ヶ月±2年9ヶ月。骨粗鬆症の評価法は、画像診断として骨塩定量(dual energy X-ray absorptiometry:DEXA)、骨代謝マーカーとして血清骨型アルカリフォスファターゼ(bone specific alkaline phosphatase:BAP)、尿中デオキシピリジノリン(deoxy-pyridinoline:DPD)の測定を行い、総合的に判定した。また除外項目は20歳未満、女性及び血友病患者とした。【結果】骨密度は9例が基準値を下回り、平均T値は-2.8±1.8(基準値:-1以上)であった。血清BAPは9例が基準値を超えており、平均30.1±9.9U/l(基準値:13~33.9)であった。尿中DPDは22例が基準値を超えており、平均6.8±3.3nmol/mmol.CRE(基準値:2.1~5.4)であった。【考察】HIV感染者は、HIV非感染者と比較し、3倍以上の骨粗鬆症の危険性があるとの報告もある。今後、HIV感染未治療患者を含め、症例数を増やし、詳細に検討する予定である。

OS30-214 腹部超音波検査による脂肪肝の有無と抗HIV療法に関する検討

安藤 仁¹、山本政弘¹、南 留美¹、高濱宗一郎¹、城崎真由美²、長与由紀子²
 (1)独立行政法人国立病院機構 九州医療センター 免疫感染症科、(2)独立行政法人国立病院機構 九州医療センター 感染症対策室看護部)

【目的】抗HIV療法(HAART)は脂肪肝を含む脂質代謝異常を来すことが知られている。今回我々は、腹部超音波検査にて脂肪肝と診断された症例をHAARTとの関連性について臨床的検討を行った。【対象と方法】対象は2005年6月から2007年7月までに当院HIV感染患者において腹部超音波検査を行った解析可能症例60例(男性57例、女性3例)。脂肪肝の有無で2群に分け、(1)BMI、総コレステロール(T-Cho)、中性脂肪(TG)、(2)HAART施行の有無、(3)プロテアーゼ阻害剤(PI)使用の有無、(4)リトナビル(RTV)使用の有無、(5)アタザナビル(ATV)使用の有無で比較検討を行った。HAART施行症例は腹部超音波検査施行までに同一薬剤を3か月以上使用されていた症例とし、BMI、T-Cho及びTGは腹部超音波検査施行時とした。【結果】60例中、脂肪肝症例15例、非脂肪肝症例45例であった。脂肪肝群と非脂肪肝群ではBMI、T-Cho及びTGに有意差を認めなかった。脂肪肝群及び非脂肪肝群ではHAART施行例は、各々15例中14例、45例中30例であった。その内、PI使用例は、各々14例中11例、30例中27例であった。更にRTV使用例は各々11例中9例、27例中23例であった。一方、ATV使用例は各々11例中6例、27例中11例であった。【考察】HAART施行症例においては、脂肪肝を有する割合は高かった。しかしPI使用症例では脂肪肝群と非脂肪肝群に有意差を認めなかった。またBMI、T-Cho及びTGにおいても両群に有意差はなかった。以上より、血清脂質異常はHIV感染症例における脂肪肝との相関がないことが示唆された。このことからHAART施行症例では血清脂質と関係なく脂肪肝を来すことが考えられた。今後、更に症例数を増やし検討する予定である。

OS30-215 HAARTによる脂質代謝異常と高分子アディポネクチンの関連

南 留美¹、安藤 仁¹、高濱宗一郎¹、城崎真弓²、長与由紀子²、山本政弘¹
(¹独立行政法人国立病院機構九州医療センター免疫感染症科、²独立行政法人国立病院機構九州医療センター看護部)

【緒言】近年、肥大した脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインがメタボリックシンドロームにおける病態の一部を説明しうることが明らかになってきた。特に活性体である高分子アディポネクチン(HMW-Ad)は抗インスリン抵抗性作用、抗動脈硬化作用があり重要視されている。今回、抗HIV剤の副作用として起こってくる代謝障害において、高分子アディポネクチンがどのように関与しているかを検討した。【方法】当院通院中のHIV患者においてHAART開始前、開始もしくは変更後1年の時点での血中HMW-AdをELISA法にて測定した。また脂肪前駆細胞(3T3-L1)に抗HIV剤を添加し、脂肪分化、アディポネクチン産生に与える影響を検討した。【結果】ATV以外のプロテアーゼ阻害剤、EFVを開始した患者では有意に総コレステロール、中性脂肪が増加しHMW-Ad濃度は有意に低下した。一方、他剤からATVへ変更した患者ではHMW-Adが有意に上昇した。リポジストロフィーを認める患者ではHMW-Adの変化率が大きい傾向があった。3T3-L1にRTV、NFV、EFVを添加すると脂肪細胞は萎縮しアディポネクチンの産生が有意に低下したがATV添加ではその程度が軽度であった。【考察】プロテアーゼ阻害剤がアディポネクチンを低下させることは以前にも報告はあるが、今回測定したHMW-Adにおいても同様の結果が得られた。また脂質代謝異常が少ないとされているATVではHMW-Adの変化も少なかった。EFVとアディポネクチンの関係は過去に報告がないが、プロテアーゼ阻害剤と同様の結果が得られた。リポジストロフィーとHMW-Ad低下率、3T3-L1における脂肪細胞萎縮とアディポネクチンの低下に関連が認められたことより、成熟脂肪細胞の減少に伴うHMW-Adの低下が抗HIV剤における脂質代謝異常の一因と考えられた。

OS30-216 高齢HIV感染者に高率に起こったlopinavir/ritonavirとの関連を疑う不整脈の検討

本田美和子、仲村秀太、後藤耕司、柳沢邦雄、渡辺恒二、神村麻穂子、
渡辺珠代、本田元人、塚田訓久、田沼順子、矢崎博久、湯永博之、照屋勝治、
立川夏夫、菊池 嘉、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)

【背景】HIV感染者の予後の改善によって患者の高齢化が確実に進行している。これに伴い多くの患者が加齢に起因する問題に既に直面している。【方法】2000年12月から2007年7月までに国立国際医療センターでlopinavir/ritonavirをキードラッグとして治療を開始したHIV感染者517名を対象に、50歳未満および50歳以上の2群に分別し、治療効果・副作用について検討を行った。【結果】517名の対象者中、50歳未満(若年者)は412名(79.7%)、50歳以上(高齢者)は105名(20.3%)であった。HIVウイルス量が50copies/ml以下となり治療に成功した者は若年者で355名(86.2%)、高齢者では87名(82.9%)であり、両者に治療効果に関する有意差は認められなかった。経過観察中に、自覚症状を伴う17例の循環器系の事象が確認された。内訳は洞性徐脈10例(若年者4例、高齢者6例)、洞停止2例(全例高齢者)、心房細動1例(高齢者)、II度AVブロック3例(全例若年者)、III度AVブロック1例(若年者)であった。循環器系事象の出現率は若年者では1.94%(412名中8名)であるのに対し、高齢者では8.57%(96名中9名)と高頻度であり(p=0.0007)、オッズ比は4.73(95%CI:1.78, 12.59)であった。症例に応じてlopinavir/ritonavirの中断・変更、抗不整脈薬の導入、慎重な経過観察等を要した。多くの場合不整脈は一過性であったが、III度AVブロック症例についてはlopinavir/ritonavir中止後も無症候性のII度AVブロックが残存した。治療変更に伴う治療失敗は認められなかった。【結論】Lopinavir/ritonavirに関連すると思われる不整脈は、50歳以上の高齢HIV感染者において、その頻度を有意に高く認めた。今後確実に大幅な増加が見込まれる高齢のHIV感染者に対しては、治療効果のみならず治療の安全性についても十分な配慮が必要となると思われる。

OS30-217 日本人HIV患者におけるabacavir関連Hypersensitivity Reactionsの発現頻度

本田元人、後藤耕司、仲村秀太、柳沢邦雄、神村麻穂子、渡辺珠代、塚田訓久、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、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】 abacavir (ABC) は十分な抗ウイルス効果をもつヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) であるがabacavir関連 Hypersensitivity Reactions (ABC-HSR) の存在が問題であり、海外における発現頻度は5-8%と報告されている。この副作用はHLA-B*5701と強い関連があるとされているが、日本人にはHLA-B*5701は存在しないとの報告がある。我々は日本人HIV患者におけるABC-HSRの発現頻度について検討したので報告する。【方法】 当院においてABCを服用している日本人患者536例 (男性507例、女性29例、平均年齢40.6歳) について検討を行った。ABC-HSRの臨床診断は海外の報告で用いられている標準的な方法で行った。【結果】 ABC-HSRの発現頻度は7例(1.3%; 95%CI: 0.3-2.3%)に見られた。内服開始から発症までの期間の中央値は4日 (1-41日) で、すべての患者はABC投与中止により改善した。中止後にABCを再投与した患者はいなかった。ABC-HSR以外の副作用は嘔気・嘔吐66例 (12%)、全身倦怠感39例 (7.2%)、発疹30例 (5.6%) で、37例 (6.9%) が副作用出現後ABC投与を中止した。ABC-HSR症例を含めた日本人669例においてHLAを検査したがHLA-B*5701は存在しなかった。【結論】 日本人HIV患者におけるABC-HSR発現頻度は低く、安全に使用できるNRTIの一つと考えられた。現在DHHSガイドライン上ではalternative agentとされているが、日本においてはfirst lineのNRTIとしてもよいと考えられた。

OS31-218 患者支援外来を開設して印象深い1事例の経過報告

豊島裕子

(大阪市立総合医療センター)

当院の拠点病院標榜は平成7年で診療は成人内科・外科外来ブース (診察受付1) の中の感染症センターで行っている。感染症センターでは一般医療と予防医療を提供している。HIV感染症の患者さんも一般医療で診療しており、累積患者数は250人を超える。昨年の診療報酬改定により当院でも平成18年5月から施設基準加算、いわゆるチーム医療加算が算定されているが、看護活動は患者さんのニーズを満たすものではなかった。その中で初期教育の指導内容の検討や、継続看護を維持するマニュアルの準備を行い、平成19年4月より看護師による患者支援外来を開設することができた。この4ヶ月間のあいだに約60人の受診があり (重複患者含む) 印象深い事例があったので報告する。患者は40歳代男性で会社員、保健センターで抗体検査陽性後、平成13年受診、症状が無いため数回の受診で通院自己中断となった。平成19年4月、エイズ発症で来院、「死にたくない」とパニック状態であった。日和見感染症症状緩和の治療と平行して、疾患についての正しい理解の習得と支援者の確保、入院治療の決断を自己決定できるように患者支援外来で面談を繰り返した結果、入院治療の決定と母親に病気の告白を行い、今後の療養生活をサポートする環境が整った。また、退院が近づいたころ疾患理解の再確認と療養目標を立案し、継続的な定期受診の必要性について指導した。この事例は患者さんの生命予後に直結する状態時の来院だったため、短い期間で入院加療の自己決定、そのための患者さんを支援するキーパーソンが必要であった。そのかわりのなかで、患者さんとの面談のタイミングや正しい疾患知識の確認、自己決断できる勇気を支援できたことは支援外来が有効であったと考える。

OS31-219 患者医療者関係構築の困難さを痛感した一例

村上未知子

(東京大学医科学研究所附属病院)

【はじめに】患者医療者関係の構築にはときに困難が伴うが、今回、長期間にわたり対応に苦慮した症例を経験したので報告する。【症例】30代男性。1992年HIV抗体陽性判明。しかし、その後その医療機関を受診しなかったため、本人自身も自らの感染を知らずに5年間放置となった。1997年再受診し、HIV抗体陽性の告知がされた。さらにこの時点でのCD4=109と著明な低下が認められたため、HAARTが開始され、当院に転院された。【経過】1) 外来通院期 服薬は自己流、通院はほぼ時間外受診という本人に、一貫して厳しい姿勢で臨んだ病院側のやり方に対し、不満、怒り、医療スタッフに見捨てられることへの不安感など複雑な感情を激しく表出した。CD4は300台、VLは常に検出されていた。2) 外来ドロップアウト期 2004年薬物所持で逮捕。保釈後から定期通院が途絶え、HAARTも中断となった。その後、神経梅毒を疑わせる所見が見られ入院治療を試みたが、以前からの爆発的な傾向(些細なことで感情を爆発させていた)により入院生活の継続は困難と判断し、外来で駆梅療法を実施した。【看護の実際】1) 外来通院期 こちら側の一貫した厳しい姿勢の理由を繰り返し説明し、具体的かつ明確な限界設定(例、予約の時間に遅れる場合は電話を入れる等)を試みた。2) 外来ドロップアウト期 感情の振幅の激しさ、不安定性は、HIVや梅毒の影響も考えられたが、一方で背後にある不安の投影の可能性も考えられた。そこで、表面上の激しい言動に対して、こちら側も同じように過敏に反応するのではなく、時間をかけて話を聞く、適度な距離感を保ちながら接するなどを心掛けた。【考察】患者との適切な距離感を維持し続けることの重要性を改めて認識し、またそのためにもスーパーバイズによって支援の客観性と妥当性を検討する機会の必要性を痛感した。

OS31-220 HIV/AIDS患者の長期療養を支援するための外来看護の検討—内服中断事例から—

結城美重¹、後藤文字^{2,3}、織田幸子⁴、島田 恵⁵、山田 治⁶

(¹山口大学医学部付属病院看護部、²広島大学病院、³エイズ予防財団、⁴NHO 大阪医療センター、⁵国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、⁶山口大学大学院医学系研究科)

【背景】慢性疾患患者であるHIV/AIDS患者の支援に携わる医療者には、「慢性性」を理解して支援する必要があり、当院内科外来では3年程前から1名の看護師が担当者として携わっている。【目的】定期受診を続けていた患者が、服薬中断し緊急入院した。この事例を振り返り、長期療養患者に対する外来看護について検討する。【事例】30代男性、異性間性的接触感染、妻子あり。8年前、倦怠感と食道カンジタを主訴に受診した他院でHIV陽性判明後、当院第3内科に入院となった。NFV含むHAART導入後退院し、定期受診にてCD4数400/ μ l代、HIV-RNA量<50copies/mlで推移し、約2年後にはEFVに変更して継続していた。経過良好であったことと医療費対策のために、昨年4月から受診間隔をのばしていた。また、当初から副腎機能不全によるステロイド性のDMがあり、血糖コントロール目的の入院をした。これをきっかけに職場で配置換えとなり、仕事に対する不満が表れ、焦燥感、不眠症状が次第に増強した。サポート役である妻の体調不良も重なり、昨年12月頃から服薬を中断、本年3月から受診しなくなった。5月に発熱、腹痛が出現して緊急入院となり(CD4数54/ μ l、HIV-RNA量 7.0×10^4 copies/ml)、精巣上体炎と診断された。治療後、内服状況を確認してHAART再開し、現在は外来受診となり、焦燥感、不眠は軽減し、CD4数、HIV-RNA量も改善してきている。【看護支援と考察】慢性疾患患者の療養過程には、治療や生活の状況と患者の認知、医療者との関係が影響するといわれている。長期療養患者に対する外来看護には、1)受診継続中の治療(HIV感染症、DM、副腎機能不全に対する治療)や生活(仕事、家族の健康状態)の変化の把握と、2)患者がその変化をどのように認識しているかを把握し、3)患者との関係や関わりを振り返って、4)それらの療養過程への影響をアセスメントしながら、関わり続けることが重要と考えられた。

OS31-221 地域医療従事者との連携により在宅療養が継続できている2症例

野口明子¹、山田由美子¹、平野 淳²、横幕能行³、菊池恵美子⁵、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看護部、²名古屋医療センター薬剤部、³名古屋医療センター感染症科、⁴名古屋医療センター臨床研究センター、⁵名古屋医療センター/財団法人エイズ予防財団)

【はじめに】 HIV感染患者の長期療養において、受け入れ可能な施設が少なく患者が安心して療養を行うことが困難な状況が多くある。今回、地域医療従事者との連携により、在宅療養の継続及び、受診継続を可能とした2症例について報告する。【症例】 (1) 離婚後独居の70代男性。HAART導入後、地域医療従事者が介入し在宅療養中。H19年1月、心不全発症にて公立病院入院。症状改善するが、精査できず退院。(2) 40代男性、地方出身のホームレス。H14年、2回目のアメーバ性肝膿瘍にて拠点病院入院しHIV判明。治療後退院するが受診中断。以後再発、受診中断繰り返しH17年再入院。CD4減少しており、HAART導入目的にてH18年当院へ紹介受診。【支援】 症例1では、公立病院での経過を訪問看護師との連携により把握でき、退院後の当院受診、精査入院をスムーズにした。入院の経過、結果について訪問看護師との連絡を密に行い患者へも説明。退院後は以前と同様地域医療従事者の介入にて在宅療養が継続されており、問題発生時、訪問看護師を通じ当院へ連絡が入る。症例2では、HIVに関する知識不足、「行きたくても行けなかった」との患者からの言動より、当院にてHAART導入及び、退院後の支援についてチームで検討。入院中、MSW、カウンセラーの介入により退院後の療養生活の場(施設)を確保し、訪問看護師へ依頼。退院後、施設職員が付き添い受診していたが、療養環境が整ったことで、施設内で自己の役割を見つけ社会復帰し自立した生活、一人での定期受診ができるようになった。【考察】 地域医療従事者との連携により、合併疾患をもっているも連携の窓口が明確となることで、患者は居住地域においてスムーズに医療を受けることができ、安心して療養生活を送ることができる。受診中断例では、多職種介入にて問題を明確化し、退院後の療養生活を考慮した支援、地域医療従事者の介入により受診継続を可能にしたと考える。

OS31-222 HIV/AIDS患者に対する病棟内看護師教育の課題

井原国代、幸 史子
(熊本大学医学部附属病院)

【目的】 HIV患者は感染症という問題の絡みから差別を受けていると感じてしまう場合がある。今回の事例を振り返り、このような患者の心理を理解しケアを行うため、病棟内スタッフ教育のあり方を再検討する。【方法】 事例検討事例：A氏 20歳代 男性 AIDS 悪性リンパ腫 【経過】 A氏はAIDSと悪性リンパ腫の告知を受けた。それぞれに対しHAART療法、放射線療法を施行した。A氏は看護師や医師に対して「僕をバカにしている」という発言が続いた。特に若い看護師に対しての怒りは強かった。しかし、ベテラン看護師に対しては自分が病気を受け入れられない状況などを話した。そのため、患者の気持ちを傾聴し受け止めるケアを行ない、若い看護師達には怒りは看護師個人へ向けられているものではないことを伝えた。病態も落ち着き、怒りの表出がなくなったため、どうしてなのかA氏へ聞いてみた。すると「自分のことで精一杯で、先生や看護師さん達の行動一つ一つが気になった。自分がAIDSだからバカにされている気がした。悪かった」と話した。その後、A氏は自分の思いを手紙で若い看護師へも伝えた。【考察】 HIV患者の告知後のケアは、がん患者と同じように傾聴や共感というケアにより患者も看護師も共に苦しみを乗り越えるプロセスをたどり信頼関係が構築される。しかし、がん患者と違ってHIV患者の中には、普通に行われる「手袋をして採血する」というケアでも差別されていると感じるケースもある。このような患者の心理を理解しないまま、がん患者と同じようなケアを提供していくとHIV患者と医療者との関係性を保つことが難しくなる。そのため、今後はHIV患者の心理の中に「差別されている」という思いもあることを十分理解しケアが提供できるよう、病棟内教育としての取り組みが必要である。

OS31-223 中核拠点病院におけるHIV/AIDS看護師の現状と教育の課題

金森美香¹、道念智美¹、山口悦子¹、宮城島拓人²
(¹釧路労災病院、²釧路労災病院 内科)

【背景】当院はH10年より、医師、看護師、薬剤師、MSW等が中心となり患者ケアにあたっている。現在は計10名の感染者が通院中である。院内HIVカンファレンスを開催し他職種との連携を図る共に、担当看護師（以下担当者）を外来・病棟各1名おき活動している。しかし、患者は外来に集中しており、外来担当者がほぼ一人で患者ケアを担っている。そのため担当者不在時には医師のみの対応となる事があり、十分なケアが行えていない。拠点病院とはいえ感染患者の少ない当院のような施設では、患者のケアは他業務との兼任となっている。その為、勤務交代等担当者の変更が生じ、看護師の育成も不十分となりHIV/AIDS患者へ継続的な看護が不十分な現状がある。【目的】HIV/AIDS患者への継続看護にむけ、より多くの看護師がHIV/AIDS看護が実践できるような教育方法及び看護体制について考える。【方法】外来看護師を対象にHIV/AIDSに対する意識調査を実施し看護師の教育ニーズを把握し検討を加えた。【結果および考察】外来看護師はHIV/AIDSに関する知識・看護経験不足により患者ケアに対して不安がある事が明らかになった。しかし、担当者を決め教育がなされ、HIV/AIDS患者の看護経験さえあれば兼任業務でも患者ケアは可能であるとの意見が多数を占めた。この事から、HIV看護チームを立ち上げ、受け持ち制を導入し担当者がサポートする体制へ変更した。受持看護師は担当者と共に看護ケアを行う事で患者の情報交換、チームとして継続した看護を実践できるようになった。更に、教育プログラムを組み実施する事で、個人情報管理意識やHIV/AIDSに関する教育が可能になってきている。加えて継続的な患者との関わりが看護師個々の意識の向上、モチベーションの維持に繋がるものと考えている。看護体制を整え、教育を行う事でHIV/AIDS看護は成り立つことが示された。

OS31-224 出張という形式へ変更後の院内レクチャーの効果

治川知子¹、増田雅子¹、山根美由紀¹、浅野智子¹、龍 香織¹、垣端美帆¹、
宮本典子¹、岡村稔子¹、下司有加¹、白阪琢磨²
(¹国立病院機構 大阪医療センター 看護部、²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)

【はじめに】当院はエイズ診療における地域ブロック拠点病院であると共に、698床を有する総合病院であり、HIV/AIDSの患者（以下HIV陽性患者）は全科対応で様々な診療科に入院されるため、病棟看護師が最低限の基礎知識を持ち合わせていることが望まれる。しかし、特定の病棟でHIV陽性患者の長期的・専門的な支援が展開されることが多く、専門病棟でない看護職員はHIV/AIDS看護についての興味が薄く、基礎知識も十分ではない現状にある。また、時間の異なる様々な勤務形態により、例年行っていたHIV/AIDS看護プロジェクト主催の集合教育（院内レクチャー）に看護師の参加がなかなか得られない状況があった。そこで昨年度、参加困難な因子を改善し、より多くの看護師へ基礎知識を普及するために、集合教育から出張という形式へレクチャー方法を変更した。レクチャー前後のアンケート調査によると、形式変更は有効であるということが明らかになった。今回、基礎知識等の普及の実態を調査することにより、今後のレクチャーの内容を検討したいと考えた。【目的】昨年度出張レクチャーを受けた看護師と受けていない看護師の知識を比較・検討し、レクチャーの内容について考察する。【方法】院内18看護単位の看護師（師長・副師長を含む）を対象とする。レクチャー前にアンケートによる質問紙法で得られた、基礎知識についての結果を検定により分析する。【結果及び考察】中間解析の結果、1) 前年度の出張レクチャーに参加している群（11名）は、参加していない群（49名）と比して知識量は有意差を認めなかったが増える傾向にあった（参加した7.67点 参加していない6.132点）2) 出張レクチャーに参加した群は「HIVが感染する細胞」「日和見感染症の発症のリスクが高くなる値」「利用できる社会資源」に関しての知識の有無に有意傾向を認めた。なお、現在、データを収集中であるため、最終的結果が変わる可能性がある。

OS32-225 外来受診中断患者の背景—横浜市立市民病院の場合—

宮林優子¹、奥村貴美子¹、渡邊万里¹、阪本まり子¹、倉井華子²、相楽裕子²
(¹横浜市立市民病院看護部、²横浜市立市民病院感染症部)

【目的】 HIV感染症は慢性進行性の疾患であり定期受診が大切であるが、受診中断あるいは中断から受診再開となるケースを当院でも何例か経験した。その背景と関わりについていくつかの示唆を得たので報告する。【対象と方法】 受診中断の定義はACC、大阪医療センターの先行研究より最後の受診から6ヶ月（24週）以上受診歴がない患者とした。1997年1月から2006年12月までに当院を受診した患者315例のうち受診中断した19例（うち受診再開10例）の患者背景について診療録から調査した。【結果】 対象者19例の平均年齢35歳、男性15例、女性4例だった。外国籍の患者は5例だった。19例中受診中断時のHAART導入済み例4例、未治療15例だった。初診時の平均CD4値は432/ μ l、受診中断前の最終CD4値の平均は388/ μ lだった。仕事あり11例、告知者あり12例、パートナーあり7例、同居者あり10例だった。精神疾患を持つ患者は4例だった。患者指導を行ったのは13例、行わなかったのは4例、不明2例だった。初診日から中断までの受診期間は平均14.6ヶ月、初診1回のみを受診者は3例だった。受診再開患者の中断期間の平均は18.4ヶ月だった。また、受診再開に到った10例のうちAIDS発症により再受診した例は5例、2回以上中断した例は5例だった。【考察】 初回受診のみで受診中断する患者がいること、未治療患者に受診中断が多い傾向があることから、初回の関わりと、無症状・未治療の患者の受診継続を促す関わりの重要性が再確認された。外国人患者については本人の意向を確認しながら帰国、残留のサポートを行っているが、中断者に対する個別の関わりが必要と考えられた。また、受診中断、再開を繰り返す患者に、再受診時は中断していたことを責めるのではなく、再受診したことを支持する態度で接することが受診再開の鍵であり、そこから次の受診継続へつなげていく関わりが今後の課題と考える。

OS32-226 HIV感染患者への医療体制ニーズに関する調査—セーフアセック ス実施状況と医療者のセーフアセックス支援—

大野稔子、渡部恵子
(北海道大学病院)

【目的】 HIV感染患者のセーフアセックス実施状況を把握し、医療者のセーフアセックス支援課題を探る【対象】 性的接触感染によるHIV感染患者【方法】 調査目的方法を説明し書面で同意を得、アンケート用紙を配布し返信は郵送【結果・考察】 アンケート配布総数51名、有効回答37名、回収率72.5%、同性間性的接触27名・異性間性的接触10名。HIV感染患者のセーフアセックス実施状況は、HIV感染判明前と現在から6ヶ月以内のコンドーム使用状況「必ず使うが37名中3人8%」である。アナルセックスよりオーラルセックスのコンドーム使用行動の変化が少なく、行動レベルもHIV感染判明前と現在から6ヶ月以内の行動変化は同レベルがほとんどである。この状況から、HIV感染判明後のセーフアセックスが確実に実践できていない現状と行動変容の困難さがわかった。HIV感染判明後セックスをしないと回答したのは9名24%、その中の7名は医療者とセーフアセックスの話をしていないと回答。更に、エイズ患者全員がセーフアセックスの話をしていないと回答。医療者とセーフアセックスの話をしていることは、HIV感染患者の行動変容に関連性が示唆された。HIV診療においてHIV感染患者のセクシャルヘルスの重要性を認識し、チームで取り組んでいる。医療者とセーフアセックスの話をしたと44%が回答。セーフアセックスの話をした9名は、医師・看護師・カウンセラー・ワーカーと話をしたと回答。しかし、現在の性生活の不安や疑問はセーフアセックスの話をした回答者に多く、内容は、セックスパートナーへの感染不安や実施しても100%安心できないである。セーフアセックスの話をする事で必要な情報が得られるが、不安や疑問も生じたと考えられる。セックスをしないと回答した9人中、話をしていない7人であり、正確な知識の提供、相談できる場や医療者の存在がHIV感染患者へのセーフアセックス支援に重要と考える。

OS32-227 長期入院AIDS患者の援助者の心理状態と看護支援のあり方について

関島将史、亀田史絵

(東京大学医科学研究所附属病院)

緒言中枢神経系への日和見感染症を発症したAIDS患者はADLが低下し、回復に長期間を要し、長期入院を余儀なくされる事が多い。よって、患者を援助する援助者は長期間援助を送らなければならない。援助者は家族やパートナー等の親近者が多く、彼らが援助生活の中で、精神障害やADLの低下に直面し、長期援助により様々な感情が生じていると思われ、援助者に対する精神的援助が必要と考える。今回、援助者の心理状態をまとめ、看護支援のあり方を検討したので報告する。方法中枢神経系の日和見感染症で当院に半年以上入院経験のあるAIDS患者の援助者に、半構成的面接を行った。面接は許可を得て録音し、逐語録を作成した。分析はグラウンデッドセオリー法を参考に、事例ごと心理面についての発言、心理状態を表す内容をコード化し、意味合いごとにコードを集合させていき、最終的なカテゴリーを抽出した。更に、事例毎の抽象度を高め、コアカテゴリーを抽出した。分析は適宜、スーパーヴィジョンを受けた。結果対象は3名で、患者は脳や脊髄の疾患で中枢神経系の障害を呈していた。患者との関係は家族、パートナー、親友であった。援助者が抱く心理として、コアカテゴリーは正の感情、負の感情が導き出された。正の感情は援助中に抱く喜びの概念であり、「生きている喜び、症状が安定する喜び、一緒にいられる喜び、触れ合える喜び、孤独でない安心、スタッフと関わる喜び、援助生活の中で感じる楽しみ」である。負の感情は援助中に抱く辛さの概念であり、「死を予感する辛さ、症状を目の当たりにする辛さ、孤独な辛さ、将来の生活への不安、健康な患者を思い出す辛さ」「援助者の葛藤」である。結論長期援助を要するAIDS患者の援助者の心理状態を検討し、援助者の正の感情と負の感情を記述した。看護師は援助者に対し正の感情を促進し、負の感情を軽減する支援を行い、援助者のQOLにも配慮することが重要であると示唆された。

OS32-228 エイズ治療・研究開発センターにおける長期入院患者の動向と退院調整の検討

紺野和子、島田 恵、池田和子、田沼順子、照屋勝治、岡 慎一

(国立国際医療センター)

【背景】 HIV感染症は慢性疾患となった。しかし、多くの患者を診療している一部ブロック拠点・拠点病院では、患者QoLの低下と病院機能への影響という点において、長期入院患者の存在が問題となっている。

【目的】 当センターにおける長期入院患者の動向をもとに、専門病院における長期入院患者に対する退院調整上の課題を明らかにし、その支援を検討する。

【方法】 当センターにおける平成9～18年までの入院患者を対象に、1)入院件数、2)平均在院日数、3)長期(3ヶ月以上)・超長期(6ヶ月以上)入院件数、4)超長期入院の診断名、5)長期入院患者の退院調整について、診療録調査を行った。

【結果】 1)入院件数：平成16年399件を最多に減少し、平成18年は292件であった。2)平均在院日数：平成9年44日を最長に年々短縮し、平成14年以降は20日前後で横ばいであった。3)長期・超長期入院件数：超長期入院は平成16年まで毎年5件前後であったが、平成17年以降は1～3件であった。一方、長期入院は毎年10件程度みられている。4)超長期入院の診断名：平成7～9年ではMAC、血友病関連、CMV感染症等であったが、平成15年以降は悪性リンパ腫、上皮性悪性腫瘍、脊椎カリエス等となっていた。5)長期入院患者の退院調整：「治療を要する」以外の長期入院では、HIV陽性、年齢、人的支援の不足が問題となり、退院時期・退院先・ケア体制を検討することが難しかった。

【考察】 入院件数、平均在院日数、超長期入院は減少したが、3か月以上の長期入院件数は横ばいであった。これは、近年増加傾向にある悪性リンパ腫患者が、治療困難で長期入院しているためと考えられた。一方、「治療を要する」以外の長期入院では、問題となるHIV陽性、年齢、人的支援の不足に入院早期から対処し、治療経過の見通しを持ちつつ継続的に対策をすすめる必要がある。

OS32-229 AIDS発症の後遺障害による長期入院患者に対する退院調整および在宅療養支援に関する検討

島田 恵¹、織田幸子²、池田和子¹、小西加保留³、永井英明⁴

(¹国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター、²NHO大阪医療センター HIV/AIDS先端医療開発センター、³関西学院大学、⁴NHO東京医療センター)

【背景】 HIV感染症は慢性疾患となったものの、エイズ発症の後遺障害による自立困難例では、免疫コントロール良好にも関わらず、拠点病院での長期入院を余儀なくされる問題が生じている。これにより患者QOLの低下はもちろんのこと、拠点病院の役割遂行にも支障を生じる可能性がある。

【目的】 エイズ発症の後遺障害による自立困難なHIV/AIDS患者が、急性期治療後に新たな療養の場へとスムーズに退院可能な支援体制を検討するために、病院側の退院調整および在宅療養支援の現状と課題を調査する。

【方法】 HIV/AIDS患者が集中する首都圏79エイズ拠点病院、および近畿ブロックの43拠点病院、計122施設のHIV診療担当医、担当看護師にアンケートを送付し、1) エイズ後遺障害の長期入院患者数、2) エイズ後遺障害があり退院調整または在宅療養支援が難航している1例の現状と課題、3) 退院調整または在宅療養支援に関する協力希望、の3点について回答を求めた。なおここでは「長期入院」を3ヶ月以上とする。

【結果・考察】 平成19年7月25日現在、28施設から回答が得られた（回収率9月30日）。1) HIV/AIDS入院患者数42名中、長期入院は12名であった。2) 28施設からの退院調整または在宅療養支援が難航している1例の入院理由は、28名中7名が「エイズ疾患の治療」で、診断されたエイズ疾患は4名が進行性多巣性白質脳症（PML）であった。退院に向けた現在の課題は「退院先の確保」であり、退院先に関するアセスメントと本人、家族の理解を得ることが課題であった。3) 協力希望は3施設から得られており、希望内容はいずれも「退院先の開拓」であった。今後、協力希望施設に対し介入調査を予定している。

※本調査は厚生科学研究「自立困難なHIV陽性者のケア・医療に関する研究」（主任：白阪琢磨）の2つの分担研究合同で実施した。

OS33-230 HIV患者の腸管粘膜組織における感染細胞の探索

松村次郎¹、清水真澄¹、高久千鶴乃¹、近江恭子¹、吉田岳市³、秋山純一³、新谷英滋¹、岡 慎一²、高橋秀実¹

(¹日本医科大学微生物免疫学教室、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消化器科)

【目的】 HIVは感染後、腸管に移動し腸管粘膜内で増殖するということが報告されている。一方、HAART治療によりHIVの血中濃度が検出感度以下になっても、HIVが腸管に依然として存在するという報告も見られる。以上より、HIV感染患者において、腸管粘膜が感染拡大の場、さらにはviral reservoirとして重要な役割を果たしている可能性が示唆される。本研究ではHIV患者の腸管粘膜の生検材料より細胞を分離採取し、免疫学的・病理学的な解析を試みた。【方法】 同意を得たHIV患者の回腸末端粘膜より内視鏡的に採取した生検材料より分離採取した細胞を染色しflowcytometryを用いて解析すると共に、生検組織を染色し観察した。【結果】 腸管粘膜細胞にHIV感染を反映するp24抗原陽性細胞が観察され、その主体はNKT細胞(CD56(+)
CD3(+))とhelper T細胞であった。また、大型細胞であるCD11b(MAC-1)陽性細胞中にもp24抗原陽性細胞の存在が観察された。【結語】 HIV患者由来の腸管粘膜細胞内にHIV由来のp24抗原の存在が確認された。また、HAART治療によりHIVの血中濃度が感度以下になった場合においてもHIV感染細胞が腸管においては観察されたことから、腸管が一つのviral reservoirとしての役割を持つことが示唆された。この際、CD4陽性ヘルパーT細胞のみならず、CD56(+)
CD3(+)
陽性のNKT細胞にもHIVが感染していた事実は、NKT細胞や樹状細胞に代表される自然免疫担当細胞もHIVの標的細胞であること、またこれら自然免疫系の機能不全もAIDSの病態形成の因子であることを示唆している。以上のことは、従来のHIV感染ヘルパーT細胞のみならず腸管粘膜における自然免疫担当細胞におけるHIV制御の重要性を物語っている。

OS33-231 HIV/AIDSの粘膜ワクチン開発のための基礎研究

浦田悟充¹、三股亮太郎¹、衛藤あゆみ¹、三隅将吾¹、高橋義博^{1,2}、増山光明^{1,2}、戸門洋志²、高宗暢暁¹、庄司省三¹
(¹熊大院 医薬 薬学生化学、²株式会社新日本科学 安全性研究所)

【目的】 HIV-1は粘膜を介して宿主へ侵入し、感染初期において腸管で爆発的に複製する。そこで、全身免疫応答だけでなく粘膜免疫を誘導しうる経口や経鼻による粘膜ワクチンを開発する。

【方法】 HIV-1感染において腸管粘膜は重要である。そこで、本研究において、粘膜に抗Envelope抗体と抗CCR5抗体を誘導するためワクチン抗原にM細胞標的分子であるTGDKをポリエチレングリコール (PEG) 誘導体に共有結合させ、さらに、TLR9のリガンドであるCpG-ODNをアジュバンドとしてPEG誘導体に結合させた。抗Envelope抗体を誘導するために、SIVmac239のフルゲノムからgp140をクローニングし、宿主の酵素であるfurinに切断されないよう変異を導入したgp140 (R512E,K523E) (機能性三量体gp140) をVero細胞で発現させ大量調製し、透析して精製した。この機能性三量体gp140と、三隅ら¹⁾の方法に従って調製したアカゲザルCCR5由来のUPAをPEG誘導体にDMF中で共有結合させ、さらに、機能性三量体gp140をPEG誘導体に結合させたAB-NTAのNi結合を介して結合させている。この新規特殊ワクチン抗原を皮下注で0.1,6週にアカゲザルに投与後、経時的に得られた抗血清の抗SIV活性を評価した。

【成績・結論】 ELISAの結果ワクチン投与後、7週からCCR5およびgp140に対して高い抗体価が確認された。実際アカゲザルの鼠頸リンパ節の腫脹が見られた。また、7週の免疫ザルの抗血清はSIVmac239の感染を阻害した。現在、本抗原のワクチンへの有用性を検討している。

1) Misumi et.al. J. Immunol., (2006), 176, 463-471.

OS33-232 HIV-1 Gag VLPs inhibit HIV-1 replication by induction of innate and adapted immune responses through activation of human dendritic cells and NK cells

Myint Oo Chang¹、鈴木友幸²、笠井勇太²、渡辺 恵²、高久 洋^{1,2}
(¹千葉工大 ハイテクリサーチセンター、²千葉工大 工 生命環境科学)

Aims Virus-like particles represent a novel form of subunit vaccine based on viral capsid proteins which show close resemblance to immature virus particles but are replication and infection incompetent, lacking regulatory proteins or genetic material. We elucidate that Gag-VLPs inhibit virus replication by induction of innate and adapted immune responses and as most effective and safe vaccine candidate for HIV infection. Methods We have produced the recombinant baculovirus carrying HIV-1 gag gene expressed under control of mammalian CAG promoter in Sf9 cells. Gag-VLPs were produced in HeLa cells by infection with recombinant baculovirus. Results Human monocyte derived dendritic cells activated with Gag-VLPs secreted increased levels of cytokines and expression of maturation markers such as CD80, CD86, MHC I and MHC II. VLP-stimulated DCs activates natural killer cells and T cells. Virus replication was effectively inhibited in VLP-activated cells. Conclusion Gag-VLPs induce innate and acquired immune responses through activation of dendritic cells, T cells and NK cells, and efficiently inhibit virus replication.

OS33-233 Production of Immunogenic Tat Proteins in Tomato Plants

Cueno Marni¹、Antonio Laurena²、安富康弘³、Nina Gloriani-Barzaga⁴、岡本 尚¹

(¹名古屋市立大学大学院医学研究科、²Biochemistry Laboratory, Crop Science Cluster, College of Agriculture, University of the Philippines, Los Banos、³三重大学大学院医学系研究科生態防御医学、⁴College of Public Health, University of the Philippines, Manila)

Purpose: To develop an “edible” vaccine against HIV-1 Tat, we examined the immunogenicity of tomato-producing Tat intradermally inoculated in mice. We also examined the toxicity of Tat in plants. Methods and Results: The Tat gene and its inactive Cys30Ala/Lys41Ala mutant (mTat) were ligated in pGTVa and pBII21 and bombarded in tomato leaf calli. Plant calli bombarded with the pGTVa construct failed to induce plant regeneration, whereas those bombarded with the pBII21 construct could induce shoot formation only. Root-containing calli bombarded with pBII21 constructs regenerated into tomato plants while those bombarded with pGTVa constructs didn't. Western blot analysis using Tat-Ab and M2 (used as a tag linked to Tat protein)-Ab independently detected the 40kDa protein. Since pBII21 constructs containing a GUS downstream of the tat gene separated by a stop codon in-frame and only 40 kDa Tat-GUS and mTat-GUS fusion proteins were produced, suppressor mutation might have happened to produce Tat proteins. Tomato extracts were intradermally inoculated in mice. These mice exhibited anti-Tat antibody and CTL responses. Conclusion: Presence of Tat proteins in tomato hinders plant regeneration. Interestingly, the Tat-GUS fused proteins only hindered root formation, while root-containing calli prior to bombardment of the fused genes allowed for plant regeneration. Importantly, intradermal inoculation of the bombarded tomato extracts induced both antibody and CTL responses in mice.

OS33-234 各種アジュバント候補を用いた抗HIV抗体産生能の検討

鈴木雅也^{1,3}、小林 丘^{1,2}、山下裕介¹、山南隆徳²、山本直樹¹、石川晃一¹

(¹国立感染症研究所研究センター、²大日精化工業(株)、³現(株)三菱化学安科研)

【目的と意義】 HIV感染経路の大部分は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。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候補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: BALB/cマウス雌およびポリメリックIgレセプターKOマウス (pIgRKOマウス) 免疫抗原: gagおよびenv発現ベクター、HIV-1組換えenvタンパク質 免疫経路とアジュバント: 経鼻投与として、コレラトキシン (CT) および各種キトサンを用いて基本的には週1回3週にわたり免疫を行った。検討項目: 経時的に血液、Vaginal wash (膣洗浄液) および便を採取しELISA法を用いてIgGおよびIgA抗体価を測定した。pIgRKOマウスに関しては血清中の抗体価を測定した。抗体が検出されたものに関してはHIV中和試験を行った。【結果】 1) HIV-1envタンパクを用いた免疫ではすでにアジュバント効果の報告があるCTにおいて高い抗体価が測定されたが、カチオン化キトサンおよびキトサン微粒子において100 μ g/匹を使用した際にCTを上回る抗体価を検出した。また追加免疫によるブースター効果が認められるとともに観察期間 (6ヶ月) 中の抗体産生が持続していた。2) 発現ベクターを用いた系では十分な抗体産生は認められていない。3) HIV-1中和能に関しては現時点ではクリアな結果を得ていない。【考察】 キトサン関連物質に粘膜アジュバントとして知られているCTと同様に抗体産生能を誘導する機能を認めた。またキトサンの安全性はこれまで多くの分野で確認されていることから今後アジュバント物質として、より詳細に検討していく意義があるものと考えられる。

OS33-235 HIV-1感染を予防する中和抗体誘導型ワクチンの開発

吉田篤司、島田 勝、奥田研爾

(横浜市立大学大学院医学研究科分子生体防御学講座)

目的：過去20年HIV-1の感染機構や感染を制御する生体防御能の研究がなされてきたが、HIV-1の感染を効率よく阻止できるワクチンは開発されていない。最近、我々はアデノウイルス(AV)やワクシニアウイルス(VV)を用いた組換え抗HIV-1ワクチンを作製し、これがHIV-1を排除可能な生体防御を誘導する事を示した。多くのウイルス感染症では中和抗体が誘導されるワクチンがその予防に有効である。エイズ患者では高い抗HIV-1抗体が見られるがその中和活性は低い。これは中和抗体の主たる標的であるエンベロープが高頻度に変異するためである。しかし近年、多くのサブクラスのHIV-1を中和可能なHIV-1感染者由来単クローン抗体が得られ、これらの抗体はMPERと呼ばれるHIV-1 gp41蛋白質の細胞膜外の最も膜に近い領域に結合する事が判った。本研究では、MPER発現組換えAVワクチンを作製し中和抗体誘導能を検討した。方法：1.MPERをサイトカインと融合し発現するAVワクチンを作製した。2. MPERをアデノウイルスのヘキソン蛋白質の一部とし発現するAVワクチンを作製した。3.これらでマウスを免疫し、抗MPER中和抗体誘導能をELISA法、ウエスタンブロット法及び試験管内HIV-1感染抑制試験で検討した。結果：血清を用いELISA法及びウエスタンブロット法で抗MPER抗体を調べたところ、サイトカイン融合MPER発現AVワクチンは抗MPER抗体を誘導しなかったが、ヘキソン融合AVワクチンは強力に抗MPER抗体を誘導した。またこれらの血清は試験管内でHIV-1 IIIB株の感染を阻止した。まとめ：今回、MPERをAVのヘキソンの一部として発現させる事で、抗MPER中和抗体の誘導に成功した。現在、誘導された抗MPER抗体が多くのサブクラスのHIV-1を中和可能であるか検討している。

OS33-236 長期非進行症例における交叉中和のメカニズムの研究 I; 中和単クローン抗体の作成と解析

松下修三、西田吉辰、柴田潤二、畑田万紀子、吉村和久

(熊本大学エイズ学研究センター、病態制御分野)

【目的】長期非進行症例(LTNP)の中には広範なウイルス株を中和する抗体を持つ症例が存在する。本研究の目的はそのような症例より多種類の単クローン抗体を樹立し、誘導可能な交叉中和抗体を明らかにする。【方法】LTNP症例のB細胞をEBVにてトランスフォームし、クローニングする。gp120 capture assayにてスクリーニングし、安定な抗体産生クローンを得る。V3-peptide ELSA, rsCD4存在化のgp120 capture assay, JRFL感染細胞のFACS解析などで抗体の性質を決定する。中和活性はMTT assay, pseudotype中和試験で行う。【結果】1206クローンをスクリーニングし、20クローンを得た。V3-peptideに対する結合の有無で、抗V3抗体(V3)とそれ以外を区別した。また、gp120capture assayにてrsCD4存在下に結合が抑制されるものをCD4結合部位抗体(CD4bd)、結合がenhanceされるものをCD4 induced 抗体(CD4i)とし、いずれにも当てはまらないものをUndefined(UD)とした。この結果、各クローンはV3が6、CD4bdが5、CD4iが4、UDが5と分類可能であった。JRFL感染細胞表面への結合活性を解析すると、V3とCD4i抗体ではrsCD4存在下に結合活性が増強され、CD4bd抗体では抑制された。これらのうち、15クローンについて中和試験を試みた。SF162はすべての抗体に中和されたが、89.6%の中和はV3抗体が中心であり、JRFL株はV3抗体の中の1つ0.5 γ (1C10)のみが中和した。一方、IIIB株はCD4bd抗体と一部のCD4i抗体が中和した。【結論】これらの中和抗体はanti-V3抗体を中心として、相補的に様々な株を中和していると考えられた。

OS33-237 長期非進行症例 (LTNP) における交叉中和のメカニズムの研究 II; 中和単クローン抗体のsubtype B panelに対する交差中和活性

西田吉辰¹、柴田潤二^{1,2}、吉村和久¹、松下修三¹

(¹熊本大学エイズ学研究センター病態制御分野、²日本学術振興会特別研究員DC2)

【目的】我々は、長期非進行症例 (LTNP) から、20種類の単クローン抗体を樹立した。これらの単クローン抗体の中和能を、自己由来のenvelope sequenceを持つpseudo-virusとsubtype B panel (ワクチンにより誘導される抗体の中和力価の判定に用いられる、感染初期のprimary isolate 由来の12種類のsubtype Bのpseudo-viruses。)を用いて評価した。【方法】中和単クローン抗体を分離した症例の血漿より精製したIgG及び、樹立した中和単クローン抗体の中和能を自己由来のenvelope sequenceを持つpseudo-virusと、HIV-1 subtype B panelのpseudo-virusesを用いて調べた。それぞれの中和能はTZM-bl cellsを用いたsingle-round assayにより決定した。【結果】自己由来のウイルスを中和する活性は2種類の抗V3抗体のみに認められた。LTNP症例の血漿IgGは、HIV-1 subtype B panelのウイルスの8/12に対して中和能を示した。また、樹立した単クローン抗体のなかには、subtype B panelの複数のウイルスに対して中和能を示すものがあり、中でも、抗V3抗体の一つが、panelウイルスの11/12に対して中和能を示すことがわかった。【結論】これまで、subtype B panelは一般に中和抵抗性であると報告され、これ程広範囲に中和する抗V3単クローン抗体は報告されていない。この抗体のエピトープや中和メカニズムをさらに検討することにより、中和抗体誘導型ワクチンのデザインに重要な知見が得られると考えられる。しかし、これらのprimary isolateの中和感受性には大きな差があり、この中和抵抗性の機序の更なる研究が必要である。

OS34-238 HIV感染患者の歯科治療の現状と今後の病医院との連携のあり方について

宮田 勝¹、高木純一郎¹、能島初美²、山田三枝子³、辻 典子³、上田幹夫⁴、前田憲昭⁵

(¹石川県立中央病院歯科口腔外科、²石川県立中央病院歯科技術室、³石川県立中央病院(エイズ予防財団)、⁴石川県立中央病院血液免疫内科、⁵(医)社団皓歯会)

【目的】北陸地方におけるHIV感染患者の治療はブロック拠点病院を中心におこなわれている。地域的な不均衡を解消するために、各県に中核拠点病院の指定がなされ、患者の通院の便をはかると共に、治療の均てん化を目指すこととなった。歯科治療においても同様の対応が求められている。そのため、今までの当院における歯科治療の内容を把握することで、求められている歯科治療を明らかにし、今後の他病医院との連携のあり方について提案する。【対象と方法】平成9年4月から平成19年3月までの10年間に石川県立中央病院歯科口腔外科を受診したHIV感染患者30名(男性26名、女性4名)を対象とした。調査の方法は、受診1回毎の、主たる歯科外来での治療処置内容をカルテより集計した。採血やレントゲン検査および細菌検査は処置内容から除外した。【結果】総治療回数は480回であった。内訳は、歯周疾患指導・歯石除去処置178回(37.1%)、口腔内精査・観察104回(21.7%)、歯冠修復物処置67回(13.9%)、う蝕充填処置55回(11.5%)、根管治療25回(5.2%)、再装着処置17回(3.5%)、抜歯9回(1.9%)、粘膜疾患処置8回(1.7%)、知覚過敏処置7回(1.5%)、義歯製作4回(0.8%)、顎関節治療4回(0.8%)、止血処置2回(0.4%)の順であった。積極的な観血的処置は、抜歯のみであり、全体の1.9%にすぎなかった。【結論】今回、当院で行ってきた歯科治療内容を検討したところ、抜歯などの観血的処置は極めて少なく、求められている歯科治療の内容は、歯周疾患指導や歯石除去処置、口腔内精査・観察であり、予防に重点を置いたものであった。拠点病院のみならず、通院可能な医院で積極的に行えるものと結論した。病医院との連携においては、観血的処置や針刺し事故への対応に関する情報提供が当院の役割であると考えられた。

OS34-239 エイズ治療・研究開発センターの歯科研修評価 —修了生の歯科診療ネットワーク参加を推進するために—

中川裕美子¹、前田憲昭³、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財団法人 エイズ予防財団、³医療法人社団 皓歯会)

【目的】 エイズ治療・研究開発センター（以下、ACC）の歯科研修は、HIV感染者の診療に携わる医療者の育成が目的である。全国的な「HIV歯科診療ネットワーク（厚生科研）」（以下、ネットワーク）の構築にあたり、修了生がネットワークに参加し、診療が行えることを目的とした研修の見直しを行った。【方法】 1999年から2006年までの間にACC歯科研修を受講した128名に対し、1)研修評価、2)ネットワーク参加の意向について、アンケートを実施した。【結果】 回答を得た67名（52.3%）の所属は、拠点病院32名、拠点以外の病院23名、歯科診療所11名、保健所1名であり、職種は歯科医師42名、歯科衛生士25名であった。現在、HIV感染者の歯科診療を行っている終了生は32名であった。1) 研修評価：実務の参考になったプログラム（複数回答）は、「HIV基礎講義」56名（83.5%）、「患者体験談」50名（74.6%）、「歯科外来見学」37名（55.2%）、「HIV歯科診療講義」35名（52.2%）であった。2) ネットワークへの参加意向：参加希望者は48名、不参加は19名で、ネットワークへの参加希望者が「HIV歯科診療講義」が参考になったと有意に回答していた（ χ^2 値7.9595、 $P<0.01$ ）。【考察】 HIV感染症の基礎や患者を理解するプログラムが、歯科診療の参考になったと評価されており、今後これらのプログラムは継続とする。ネットワークへの参加希望者が「HIV歯科診療講義」を評価していたことから、今後このプログラムを充実させ修了生のネットワーク参加を推進したい。本調査は厚生科学研究「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」の分担研究「歯科のHIV診療体制整備」の一環として実施した。

OS34-240 国公立大学における歯科学生に対する院内感染対策教育の現状と HIV感染者への歯科診療に関する教育の意義

高木律男¹、池野 良¹、児玉泰光¹、吉野 宏²

(¹新潟大学医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野、²広島大学 歯科診療所)

【目的】 歯科学生への院内感染対策に関する講義について現状を把握し、HIV感染者が安心して歯科診療を受けられるための教育体制を整備する。【方法】 全国国立大学附属病院感染対策協議会—歯科診療部門会議—を構成する各国立大学歯学部および公立大学歯学部の代表者を対象にアンケート調査を行った。内容は、院内感染対策に関する1)講義・実習の有無、2)内容、3)実施時期と時間数、4)教材、5)学生の健康管理を目的とする感染対策事業、6)その他自由記載、とした。【成績】 上記設問順に「1)12校すべての大学で実施。2)スタンダードプリコーション、手洗い、針刺し事故対応などは、すべての大学で実施。個人防具の使用、事故後の予防内服、再利用器具の滅菌・消毒、タービンなどの交換、についても11大学で実施。一方、カバーリング、歯科用ユニットの水、HIV/AIDS感染症患者の歯科治療などは、実施大学が少ない。実習では手洗い、手袋の着脱が多く、カバーリングは少ない。3)実施時期は4年次、5年次が多い。時間数は1~2コマ。4)教材を使用していた大学は4校のみで、使用教材はCDCガイドラインまたは各附属病院の院内感染対策マニュアルである。5)B型肝炎のワクチンについては全校で実施。ツ反、インフルエンザの予防接種も比較的多くの大学で実施。」と要約された。【結論】 歯科研修医の必修化に伴い、国公立大学および協力型研修施設において院内感染対策の考え方、知識、技術、態度教育を統一していく必要がある。さらに、HIV感染者が安心して歯科治療を受けられるような体制作りを目的に行うHIV/AIDSに関する教育は、ウイルス学および免疫学、特徴的な口腔症状による診断的意義、血液媒介感染症への個人防具の使用、針刺し事故と予防内服、患者の社会的背景とプライバシーの保護、他職種との連携、歯科医療スタッフへの教育など、歯科医療をより安全に実施する上で非常に重要な題材の多くを含んでいる。

OS34-241 重症口腔粘膜障害をきたした急性HIV感染症の一例

舟木万季¹、味澤 篤²、関谷紀貴²、村松 崇²、相野田祐介³、柳澤如樹²、
菅沼明彦²、今村顕史²、池上由美子⁴、千葉 緑⁴、茂木伸夫⁴

(¹都立府中病院、²都立駒込病院感染症科、³都立墨東病院、⁴都立駒込病院歯科口腔外科)

症例は34歳男性。約10年前より不特定多数の同性間性的接触があった。平成19年5月中旬より39-40℃の発熱、全身倦怠感が出現。食思不振続き歩行も困難となり6月初旬前医受診。平成14年に梅毒の既往があることよりSTDを疑われ、入院時検査にてHIV抗体陽性と判明。6月中旬当院転院。入院時8kg/2週の体重減少をみとめ、身体所見では口腔内粘膜の強い発赤をみとめ、口唇粘膜、舌裏に潰瘍化した白苔をみとめた。両側頸部に大豆大に腫大したリンパ節を触知。両手掌、両足底に角化をみとめた。入院時CD4 262 / μ lであった。39℃-40℃台の発熱は持続。口腔内粘膜・歯肉の発赤や白色潰瘍はさらに悪化をみとめ、全身倦怠感と強い咽頭痛のため飲水も困難であった。梅毒感染、単純ヘルペス感染による歯肉口内炎を疑ったためPCG、Acyclovirの投与を行ったが改善をみとめなかった。WBC 3700であるものの好中球数10 / μ lとなり、著明な好中球減少をみとめた。入院時提出のHIV RNA 1.1×10^6 copies/ml、抗HIV抗体がPA法にて512倍、WB法では判定保留であったため急性HIV感染症と診断した。第6病日よりd4T+3TC+LPV/r内服開始。第7病日Hb 6.3 g/dlまで低下したためMAP 4単位輸血を行った。第11病日目に37℃台まで解熱した。以後好中球は増加し、貧血も徐々に改善し、口腔内粘膜病変も改善した。急性HIV感染症による重症口腔粘膜障害、好中球減少、貧血であったと考えられた。なお日和見感染症の合併はみとめなかった。急性HIV感染症の経過はさまざまであるが、本症例のようにHAART導入を必要とする症例は比較的稀である。文献的考察を加えて報告する。

OS35-242 LC-MSによる薬剤耐性変異の検出

加藤真吾、須藤弘二

(慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室)

【目的】現在、薬剤耐性変異の解析はRT-PCR産物の直接的塩基配列決定によって行われている。しかし、この方法では検体中に20%以下で存在する小集団のHIV-1 RNAの耐性変異を検出することは困難である。そこで我々はこのような小集団ウイルスの耐性変異を定量することを目標に、LC-MSによる薬剤耐性変異検出法を開発した。

【方法】HIV-1 LAI株及び患者由来M184V変異株の培養上清を陰性血漿で希釈してp24抗原濃度を2 pg/mlの標準液を作成した。これらの標準液からRNAを抽出し、RT領域をRT-PCRで増幅した。このPCR産物を鋳型にして、16/14 bp下流を切断する制限酵素Acl Iの認識配列を5'末端にもつプライマー対を用いて184M部位をPCRで再度増幅した。この産物をAcl Iで切断し、切り出されたセンス鎖とアンチセンス鎖に由来する2本の5塩基オリゴマーをアセトニトリル濃度勾配0~40%のLC-MSによって検出した。

【結果】LAI株由来のRNA試料からは野生型配列のオリゴマー(ATGGAとCATGT)に対応する質量804.6と779.6 amuをもつ2価陽イオンのピークが検出された。一方、M184V変異株由来のRNA試料からは変異型配列のオリゴマー(GTGGAとCACGT)に対応する質量812.1と772.1 amuをもつ2価陽イオンが検出され、野生型オリゴマー由来のイオンはまったく検出されなかった。

【考察】LC-MSの結果は、直接的塩基配列決定法の結果から予想されるものと完全に一致していた。今後、野生株と変異株の混合比を変えた血漿検体を用いることによって、小集団ウイルスの定量に応用した場合の精度および感度を検討することが重要である。

OS35-243 核酸系 (NRTI) および非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) に対する多剤耐性変異N348Iについて ～その1/ 基礎的検討

蜂谷敦子^{1,2}、児玉栄一³、湯永博之¹、松岡雅雄³、滝口雅文²、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熊本大学 エイズ学研究センター ウイルス制御分野、³京都大学 ウイルス研究所附属エイズ研究施設 感染免疫研究領域)

【目的】 昨年、我々はNRTIであるAZT、ddIだけでなく、NNRTIであるNVP、DLVに対しても耐性を付与する新しい多剤耐性変異N348Iを報告した。N348Iのウイルス複製に及ぼす影響および構造的に耐性機序の解明を試みた。

【方法】 pNL4-3にsite directed mutagenesis法で耐性変異を導入し耐性クローンを作成した。複製能はp24 抗原産生量とHIV複製競合試験 (CHRA) を用いて解析した。逆転写酵素 (RT) の立体構造はSYBYLを用いて解析した。

【結果】 MT-2、SupT1細胞では野生株と比較してN348Iを有するHIV-1の複製能は大幅に低下していたが、PM1やH9細胞では野生株とほぼ同等であった。N348IはRTのconnection subdomainに位置し、p66 thumb subdomainのヒンジ部位のV317と水素結合を有していた。しかし348 アミノ酸が、親水性のアスパラギンから疎水性のイソロイシンへ置換 (N348I) することにより、この水素結合が失われるだけでなく、近傍の他のアミノ酸との相互作用にも影響を及ぼし、その結果thumbの可動性に変化が生じると示唆された。

【結論】 多剤耐性変異N348Iは細胞依存的に複製速度に影響を及ぼすが、治療の中断によって変異が消失することから体内での複製能は野生株と比べ低いものと考えられる。またN348Iはthumbの動的機能に影響を及ぼすことによって、NRTI、NNRTI耐性という作用機序を越えた多剤耐性を示すことが示唆された。多剤耐性変異N348Iは細胞依存的に複製速度に影響を及ぼすが、治療の中断によって変異が消失することから体内での複製能は野生株と比べ低いものと考えられる。またN348Iはthumbの動的機能に影響を及ぼすことによって、NRTI、NNRTI耐性という作用機序を越えた多剤耐性を示すことが示唆された。

【謝辞】 本研究はミズーリ大学Stefan G. Sarafianos, Matthew M. Schuckmann、および京都大学 阪上泰子との共同研究である。

OS35-244 核酸系 (NRTI) および非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) に対する多剤耐性変異N348Iについて ～その2/ 臨床解析

蜂谷敦子^{1,2}、児玉栄一³、湯永博之¹、松岡雅雄³、滝口雅文²、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熊本大学 エイズ学研究センター ウイルス制御分野、³京都大学 ウイルス研究所附属エイズ研究施設 感染免疫研究領域)

【目的】 本邦における多剤耐性変異N348Iの出現頻度、またその出現パターンについて解析を行った。

【方法】 国立国際医療センターに通院する患者を対象に、AZT、ddI使用群 (48例; AZT/ddI+群)、AZT、ddI以外のNRTIを使用した群 (55例; AZT/ddI-群)、無治療群 (128例) の3群に分け、N348Iの出現頻度と他の耐性変異の導入状況 (逆転写酵素領域38-552アミノ酸) を比較した。

【結果】 AZT/ddI+群ではN348Iの出現頻度が12.5% (6例) であるのに対し、無治療群、AZT/ddI-群の両群からは、N348Iが検出されなかった。N348Iを有するHIV polymerase subdomainでは、thymidine associated mutations (TAMs) (5例)、M184V (1例) が付随して検出された。N348I以外にもconnection subdomainが近年注目されているが、このcohortでもG335D (1例)、A360T (3例)、A376T (1例) が検出されたが、これらはサブタイプ由来のボルモルフィズムであった。また治療中断例では、他の薬剤耐性変異とともにN348Iも消失していた。

【結論】 N348Iは、他の多剤耐性変異と比べ出現頻度が高いこと、多用されているAZTやddIによって誘導されることから、臨床的に重要な変異であると思われる。しかし現在行われている大多数の変異検出やリコンビナントウイルスによる薬剤感受性試験の解析領域にN348Iは含まれておらず、今後これら検査法を見直す必要があると考えられた。

【謝辞】 本研究はミズーリ大学Stefan G. Sarafianos, Matthew M. Schuckmann、および京都大学 阪上泰子との共同研究である。

OS35-245 プロテアーゼ阻害剤耐性獲得に関与する Gag 領域変異の解析

青木 学、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)

HIV-1はプロテアーゼ内部にアミノ酸変異を起こしてプロテアーゼ阻害剤 (PIs) に対する耐性を獲得するが、しばしばそうした耐性獲得に伴ってウイルスのfitness (増殖能) が低下する。しかし一方で、HIV-1はGag領域の cleavage site(s)および non-cleavage site(s) にもアミノ酸変異を起こして低下した fitnessを修復・代償する。我々は、今回 in vitro で誘導したamprenavir (APV) 高度耐性HIV-1変異株のGag領域に、プロテアーゼの耐性変異獲得と同時に起こった(あるいは先行した)と思われる5個の non-cleavage site 変異 (E12K, L75R, H219Q, V390D, R409K) を認めた。これらの変異のPIs耐性獲得に対する影響を調べるために、感染性組み替え HIV-1クローンを作製し、in vitroでのAPV耐性獲得に関して検討したところ、Gag領域変異を有する感染性組み替えHIV-1クローン(rHIV-1GAGm)は野生株と比較して早期にAPV耐性を獲得した。この現象は、耐性誘導を行う細胞株の種類を変えても同様であった。また、rHIV-1GAGmを用いてAPV以外のPIsに対して同様に耐性を誘導したところ saquinavir, indinavir, ritonavir に対する耐性獲得の速度は野生株と同程度であったが、nelfinavir については遅延した。以上の結果は、Gag領域変異がプロテアーゼの耐性獲得に大きく関与していることを示唆している。

OS35-246 東京都内保健所等のHIV検査陽性例の血清学的、遺伝子学的解析

貞升健志、長島真美、新開敬行、尾形和恵、吉田靖子、矢野一好

(東京都健康安全研究センター 微生物部)

【目的】

東京都におけるHIV感染者数は年々増加傾向にあり、2006年の保健所等による検査では165件の陽性例が報告された。新規HIV感染者由来のHIVをウイルス学的に調査する目的で、保健所検査陽性例を材料とし、BED assayを使用した感染時期の推定、遺伝子解析によるサブタイプ型別および薬剤耐性遺伝子変異の有無を調査した。

【材料および方法】

2007年1~6月に都内保健所等のHIV検診で陽性であった99件を対象とした。感染時期の推定についてはIgG-capture BED EIA法(Calypte社)により実施した。遺伝子学的な解析として、プロテアーゼ(PR)遺伝子および逆転写酵素(RT)遺伝子を増幅後、direct-sequencing法により塩基配列を決定し、NJ法を用いた系統樹解析によりサブタイプを決定するとともに、IAS-USAリストに基づく薬剤耐性変異の有無を調査した。

【結果および考察】

BED assayにより155日以内の感染と判定された件数は42例であり、それ以外については155日以上と推定された。155日以内の感染例42例中41例はサブタイプBであり、1例はサブタイプCであった。その中で、RTおよびPR領域で複数の薬剤耐性遺伝子変異を同時に有する例が1例、RT領域でT215Sを有するものが1例認められた(4.8%)。155日以上と推定されたものは57例であり、その内53例がサブタイプB、3例がサブタイプAE、1例がサブタイプCであった。RT領域ではM41L、K103Nが各1例、PR領域でM46I/Lを有するものが2例認められた(7.0%)。今後、さらに例数を増やし解析していく予定である。

OS35-247 臨床検体由来SubtypeC HIV-1 proteaseの薬剤耐性機構に関する構造化学的研究

松山 翔¹、大出裕高¹、柿澤淳子²、杉浦 互²、星野忠次¹

(¹千葉大学大学院薬学研究院、²国立感染症研究所エイズ研究センター)

【目的】 現在日本にて認可されているHIV-1 protease(HIV-1 PR)阻害薬は、主に欧米で流行しているSubtypeB HIV-1を標的に設計されている。しかしHIV感染者数の大半を占める東南アジアやアフリカではnon-B Subtype、特にSubtypeC HIV-1による感染が主流である。従って本研究では、SubtypeC HIV-1PRに着目し、コンピューター・シミュレーションによりSubtypeC HIV-1 PRとATV、NFV、SQVとの複合体構造を予測した。その結果をSubtypeB HIV-1モデルと比較し、Subtype C HIV-1 PRの耐性機構の解明を試みた。

【方法】 X線結晶構造(PDB code:2AQU, 1OHR, 1HXB)を基にそれぞれHIV-1 PR/ATV、HIV-1 PR/NFV、HIV-1 PR/SQVの複合体モデルの初期構造を構築した。SubtypeC HIV-1 PRに関しては多剤耐性を示した3例の臨床検体、SubtypeB HIV-1はHXB2株のアミノ酸配列をもとにした。シミュレーションプログラムにはAMBER8、力場にはff03およびgaffを使用した分子動力学計算を行った。

【結果】 3種の臨床検体由来SubtypeC HIV-1 PRと3種の阻害薬との複合体の予測を行った。これら薬剤耐性をもつ臨床検体由来HIV-1 PRは、SubtypeB wild type HIV-1 PRとは異なる結合エネルギーや、水素結合ネットワークを示した。詳細については学会にて報告を行う。

OS35-248 CRF01_AEとサブタイプBのプロテアーゼの構造解析

柿澤淳子¹、松山 翔²、大出裕高²、星野忠次²、大高泰靖³、岩谷靖雅¹、西澤雅子¹、Rajintha Bandaranayake⁴、Celia A Schiffer⁴、杉浦 互¹

(¹国立感染症研究所 エイズ研究センター、²千葉大学大学院 薬学研究院、³千葉科学大学 薬学部、⁴University of Massachusetts Medical School)

【目的】 今までに我々はnelfinavir耐性変異としてCRF01_AE (AE) ではD30NではなくN88Sを獲得することを報告してきた (Ariyoshi, JAIDS 2003)。何故AE がN88S変異を獲得するのか、その機序を明らかにするためにAEプロテアーゼの構造学・酵素学的な解析を行った。

【方法】 サブタイプB野生株HXB2、CRF01_AE-野生株NH1、さらにAE症例(Pt)より経時的に採取された3時点の臨床株(Pt-WT, Pt-N88S, Pt-N88S/10F)の計5種のプロテアーゼ (PR) 配列をpET-11aに組み込んだ。大腸菌でPRを発現させた後、SephadexG75で分離精製、refoldingを経て更にSuperdex75で分離精製した。その後p1-p6配列ペプチドまたはnelfinavir等と結合させて結晶化し構造解析を行った。またIsothermal titration calorimetry (ITC)により各PRとインヒターとの結合度を測定した。AE-PRによるCA-p2ペプチドの分解を、紫外分光計で測定し酵素活性の評価を行った。

【結果】 HXB2と異なりNH1ではArg20とAsp35間に水素結合が認められた。p1-p6との結合では、NH1ではP2サイトに三つの水素結合が存在したが、HXB2では認められなかった。Nelfinavir、darnavirとの解離定数は、NH1がHXB2のそれぞれ8.0, 2.3倍を示した。Pt-WTのPRによるCA-p2ペプチドの分解が確認された。以上NH1はHXB2に比べてPR阻害剤との結合は弱いことが示唆された。これは、サブタイプによりPR阻害剤の効果が異なる可能性を示している。

OS35-249 多剤併用療法がインテグラーゼの多様性に及ぼす影響について

鈴木寿子¹、巖 馬華¹、松田昌和³、藤野真之¹、西澤雅子¹、岩谷靖雅¹、
杉浦 互^{1,2}

(¹国立感染症研究所、²名古屋医療センター、³三菱化学メディエンス)

【目的】現在のHIV感染症の治療は逆転写酵素(RT)阻害剤とプロテアーゼ(PR)阻害剤が使用されているが、薬剤耐性の獲得により十分な治療効果が得られない症例が問題となっている。このような症例を救済するために開発が進められている新薬の中でインテグラーゼ(IN)阻害剤は今その実用化に大きな期待が寄せられている。今回我々はIN阻害剤が既存の薬剤耐性症例に対して有効な選択肢であることを確認するために、既存の薬剤に対する耐性変異の獲得がインテグラーゼに及ぼす影響について解析を行った。【方法】1998～2006年に当施設において薬剤耐性遺伝子検査を実施した症例よりRTおよびPR阻害剤耐性獲得症例あるいは未治療新規診断症例を無作為に選択した。200 μlの血漿よりHIV-RNAを抽出し、PR-RTを含む1.3Kbpsおよび0.9KbpsのIN領域を増幅し、オートシーケンサー (ABI-3730)で解析した。【結果及び結論】薬剤耐性症例93例(サブタイプB: 64, AE: 29)、未治療症例48例(サブタイプB: 40, AE: 8)の解析を行った。サブタイプBの場合、未治療症例に比して薬剤耐性症例にS39C, S230N, D256Eの頻度が高い傾向が認められた。またIN変異数を比較すると薬剤耐性症例(Min:5, Max:22, Q₁:9, Q₃:13)のほうが未治療症例(同5, 18, 8, 11)よりも変異が集積している傾向が観察された。以上、PR阻害剤及びRT阻害剤の投与と耐性変異の獲得は、INの多様性獲得に影響を及ぼしていると示唆された。また治療の有無、サブタイプを問わず、IN阻害剤耐性変異として報告されているV72I, M154V、V165I、V201Iが観察されたが、いずれもIN阻害剤感受性に及ぼす影響は強くなく、IN阻害剤は薬剤耐性症例に有効であると期待される。

OS36-250 薬剤耐性HIV-1の出現と伝播

服部純子¹、重見 麗¹、伊部史朗¹、奥村直哉²、一三武二郎³、横幕能行¹、
間宮均人¹、濱口元洋¹、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薬剤科、³研究検査科)

【目的】1999年1月から2007年4月までに薬剤耐性検査を実施した498例、692検体の結果を分析し、治療中症例と未治療症例での薬剤耐性アミノ酸の出現頻度を把握することを目的とした。また、治療中症例で検出された薬剤耐性HIV-1が未治療症例に伝播したかを系統樹解析により明らかにすることも試みた。【検査対象及び方法】HAART治療中症例102例(214件)と未治療症例444例の合計546例、658件について、薬剤耐性検査を施行し、その結果を基に耐性変異の出現頻度の算定と系統樹解析を行った。【結果】治療失敗例:PI耐性変異は、D30Nが13例、L90Mが12例、M46I/Lが6例であった。NRTI耐性変異は、M184Vが34例、T215Y/Fが21例、M41Lが14例検出された。NNRTI耐性変異は、K103Nが13例、G190S/Aが6例、L100IとY181C/Iが3例ずつで検出された。

未治療症例:PI耐性変異は、M46I/Lが15例検出された。治療中症例から高い頻度で検出されたD30Nは検出されず、L90Mは2例で検出頻度は低かった。NRTI耐性変異は、M41Lが3例、D67Nが2例検出された。T215Y/Fのリバータント変異・T215L/D/E/S/C/A/Gが合わせて25例で検出された。NNRTI耐性変異は、K103Nが6例、V108Iが4例、P225Hが1例検出された。

次に、伝播については、EFV服用症例に出現したK103N変異を有する薬剤耐性HIV-1が未治療患者に伝播した確証が得られた。【結論】治療失敗例で高頻度に検出された薬剤耐性HIV-1が必ずしも未治療患者で高頻度に検出される訳ではなかった。おそらく複製能の大きな低下を余儀なくされた耐性ウイルスは薬剤非存在下では増殖が困難になったものと思われる。伝播モードに関しても研究を続行する必要があると考えている。

OS36-251 HARRT下における連続サンプルを用いた経時的なHIVの宿主内進化解析

長谷川直紀¹、杉浦 互²、任 鳳蓉¹、松田昌和²、柴田潤子¹、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を受けた患者体内におけるHIVの進化は、多種類の抗HIV剤による選択圧により複雑な過程になると考えることができる。この複雑な進化過程を明らかにするために、経時的に採取したHIVの連続データを解析することが不可欠である。しかし、従来の進化系統樹で解析する場合、その配列の類似性が問題となる。そこで本研究では、類似性の高い連続HIVのデータを適用できる計算アルゴリズムを開発し、患者体内におけるHIVの進化を推定と可視化することによって、薬剤耐性の獲得の機構を明らかにすることを目的とする。【データと方法】 解析に用いたデータは、HAARTを受けた患者から、数ヶ月の間隔で採取したHIVのプロテアーゼ遺伝子、および逆転写酵素遺伝子である。まず、採取した配列間の進化距離を用いて相関係数を計算し、同時期に採取したHIV遺伝子をクラスタリングした。次に、異なる時点間においてクラスタリングしたウイルス集団の平均の進化距離を計算し、その距離が最小となるものをウイルスの進化経路として推定した。さらに、上記の過程から得たHIVの進化過程の可視化および詳細な解析を行った。【結論】 以上の解析結果を薬剤投与および患者の臨床結果と照らし合わせ以下のことが示唆された。1) HAARTを受けた患者体内に、複数のウイルスサブ集団が存在し、その頻度構成が投与した薬剤の変更とともに変化した。2) これらのウイルス集団の出現と消滅は、投与した抗HIV剤によって獲得した特異的な耐性変異に影響を受けた。このような解析は、HAARTを受けた患者体内におけるHIVの時系列的な進化過程の推定および薬剤耐性機構の解明に有効な情報を提供できると考えられる。

OS36-252 HIV-1のRT領域における遺伝子組換え価と突然変異率の多様性への寄与

椎野禎一郎¹、佐藤裕徳²、保科佳美¹、山本直樹¹、武部 豊¹
(¹国立感染症研究所エイズ研究センター、²国立感染症研究所病原体ゲノム解析センター)

【目的】 HIV-1の遺伝子組換えは、遺伝子の組み合わせを変えることでウイルスの多様性に寄与している。複数のアミノ酸座が関与する薬剤耐性変異では、組み合わせが適応度に影響するエピスタシスにより、組換えが重要であるとする研究例もある。遺伝子組換えの多様性への寄与は明らかであるが、その程度については情報が少ない。この研究は、RT領域の遺伝子型の多様性に対する組換えと突然変異の様々な選択圧における寄与を、進化学的手法で推測することを目的とした。

【方法】 エピスタシスな遺伝子型の例として、RT領域の41L、69位挿入変異、210W、215Yの4つの耐性変異がすべて揃う高度耐性変異を生じた日本人の感染例 (Sato et al 2001)を用いた。この症例から種々の感染性クローンを作成し、様々なNRTI濃度下におけるin vitro競合感染実験も行った。in vivoの臨床検体と競合感染実験の各時期から、RT領域のクローン塩基配列を多数得た。組換えの存在は、bootscan解析・phylogenetic network解析・IDL検定およびin vitroにおいては中立変異の観察により行った。In vitro実験の近接変異座間の組換え価から交叉率を推定した。連鎖の解消が観察される遺伝子座ペアの系統関係をcoalescentモデルで解析することで、突然変異や組換えによって生じた遺伝子型の集団中での生存時間を推測することができる。2つの推測値の比を求めることで、多様性に関する組換えの寄与を推定した。

【結果】 臨床・実験の双方で耐性変異座間に組換えが生じていた。in vitro競合感染実験における遺伝子頻度の経時変化から、耐性遺伝子の組み合わせに対する選択圧が確認されたが、個々の耐性変異には強い選択圧は観察されず、エピスタシスの状態にあった。多様性に関する組換えと突然変異の寄与はin vitroでは薬剤環境にかかわらず一定であったが、in vivoでは時期によって組換えの寄与が大きく変化することがわかった。

OS36-253 抗HIV薬剤投与下におけるProteaseとGagの共進化に関する解析

柴田潤子^{1,2}、任 鳳蓉¹、西澤雅子²、藤野真之²、松田昌和²、岩谷靖雅²、
杉浦 互²、田中 博¹

(¹東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育部、²国立感染症研究所エイズ
研究センター)

【目的】

HIV-1感染症の治療において、薬剤耐性変異を獲得したウイルスの出現が治療の障害として問題となっているが、protease阻害剤 (PI)投与によって生じる変異がprotease (PR)分子内だけでなく、その基質であるGagにも誘導されることが知られている。これはGagとPRが干渉しながら進化している (共進化)ことを示唆するが、その詳細は未だ明らかでない。本研究ではGagとPRの分子内・間に存在する共進化サイトの検出を試みた。

【方法】

抗HIV薬剤治療を受けた1症例 (HIVサブタイプB) より経時的に血漿サンプルを採取し、HIV-1 RNAを抽出後、Single Genome Sequencing法 (Palmer, 2005)を用いてGag-PR-Rverse transcriptase領域 (約3Kb) のクローニングを行った。得られた配列データは共進化解析プログラム CoMap (Dutheil, 2005)により解析した。検出された共進化サイトについてはその獲得意義を*in vitro*の実験系にて評価するため、共進化サイトをもつウイルスクローンのGag-PR領域をHIV-1の野生型分子クローンであるHXB2/sotorushiへ組換え、組換えウイルスを作製後、増殖動態を測定した。

【結果・考察】

8時点、合計132クローンの遺伝子配列解析を行った結果、GagとPR両者ともに複数の分子内・間共進化サイトが同定された。その中でも、nelfinavir耐性変異サイトであるPRのD30N, N88Dと分子内共進化し、且つGagの切断点近傍に位置するP453Lと分子間共進化するPRのE35Dという未知の共進化サイトに注目した。P453L-E35D共進化の有意性について*in vitro*の実験系にて確認するため、P453L, D30N, E35D, N88Dを様々な組み合わせで導入したHIV-1クローンを構築し、増殖動態を比較した。その結果、P453L, D30N, E35D, N88Dをもつウイルスクローンは他のクローンに比べ、明らかに高い増殖能力を示し、これらの変異の組合せが機能的に有意であることが確認された。今後、構造学的な視点からの更なる解析が必要と考えられた。

OS36-254 感染初期での薬剤耐性HIVの出現に関する数理的研究

波江野 洋、巖佐 庸

(九州大学大学院理学府)

【目的】 HIVに対する化学療法は、薬剤耐性HIVの出現によって失敗に終わることがある。その原因として、いくつかの突然変異が感染初期に起こっていて、投薬前に少数の耐性HIVが既に存在している可能性が考えられる。そこで、薬の非存在下で、薬剤耐性HIVがHIV集団中に存在する確率と薬剤耐性HIVの平均数を数理的手法で調べる。

【方法】 本研究では、薬剤感受性HIVが特定の2つの突然変異を蓄積したとき、HIVが薬剤耐性を得ると仮定する。また、薬剤耐性を得る前の段階で、1つの突然変異を持つHIVのことを中間状態HIVと呼ぶとする。そうして、以下の状況を考える。(1) 薬剤感受性HIVがある患者に感染し、感染者の体内で増殖している。(2) 増殖の際に特定の突然変異によって、中間状態HIVが生まれる。(3) その後、薬剤感受性のHIV集団と中間状態HIV集団が共に増殖する。(4) 増殖の過程で、中間状態HIV集団からも1つの特定の突然変異を経て、薬剤耐性HIVが生まれる。上記の状況を考えて、HIV集団が感染者体内で一定の数に達したとき、薬剤耐性HIVが存在している確率と、薬剤耐性HIVの平均数を数理モデルで解析する。

【結果と考察】 数理モデルから、耐性HIVが感染者体内に1個でも存在する確率と、量的に耐性HIVの平均数を求める式をそれぞれ導いた。それらの式から、耐性リスクが高くなる条件を調べた。興味深い結果として、中間状態HIVの増殖率が高い場合、体内に薬剤耐性HIVが存在する確率が高くなるが、耐性HIVの平均数は小さくなることがわかった。このことは、中間状態HIVが増えることにより耐性HIVの出現確率は増えるが、HIV集団中に既に中間状態HIVが優占化しているため、耐性HIVが量的に数を伸ばせないと考えられる。さらに、耐性HIVの増殖率は、自身の出現確率には影響を与えないが、一旦耐性HIVが出現すると、その平均数を大きく増やすことがわかった。

OS37-255 NASHを合併したHIV感染症の1例

張 仁美¹、津畑千佳子²、手塚貴文¹、田邊嘉也¹、下条文武¹

(¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 臨床感染制御分野(第二内科)、²新潟県立中央病院)

【症例】54歳男性、1999年4月からHAART (d4T+3TC+NFV) を開始した。初診時から軽度の高脂血症を認め、内服開始後高脂血症の増悪を認めた。その後高脂血症の持続と乳酸値の異常から内服薬はEFV+TDF+3TCに変更となり以後、内服を継続していた。2004年9月ころより肝機能障害が認められ (AST 54、ALT 55) たが軽度であり薬剤性と考え経過観察されていた。2005年3月の腹部エコーで脂肪肝が指摘された。2005年8月から尿糖が出現し (HbA1c5.6%)、食事療法にて経過観察していたが、体重の増加に伴い、血糖コントロールも徐々に増悪し、肝障害も増悪してきたため精査加療目的に、当科入院した。入院後、肝生検を行い、NASHと診断した。治療としてHAART中止、生活習慣の改善、高脂血症治療薬、糖尿病薬の内服を行い、肝機能は改善を認めたが、HAARTの再開にともなって肝障害が再発したため、薬剤性肝障害の要素も本症例の肝障害には関与していることが示された。【考察】本症例は中等度の肝障害がみられ、糖尿病の増悪にともない肝障害も増悪してきた。進行の危険因子である肥満、高脂血症も合併していた4型コラーゲンの高値もみとめ、NASHの疑いで肝生検を施行し組織的にNASHクラス4と診断された。HIV感染症とNASHの合併については、海外で多くの報告があり、薬剤性肝障害も合併していることが多く、その場合の評価は困難であるが、抗ウイルス薬の影響が大きいと考えられている。休薬により、肝障害は改善することが多いが、休薬することによるHIV感染症の進行も懸念される。今後もHAARTを長期継続する症例が増加することが予想され、脂肪肝、肝機能障害を認めた場合は、肝生検を考慮し、NASHを除外する必要があると考えられた。しかしNASHは進行性の肝疾患であり、治療も困難であり今後も注意深く経過を観察する必要がある。

OS37-256 抗HIV薬のCYP3A4阻害作用ーリトナビル投与中に吸入ステロイド剤フルチカゾンの肝代謝抑制により薬剤性クッシング症候群および医原性副腎皮質不全を来した一例

林 栄治¹、阿部浩子¹、古垣斉広¹、吉原 慶¹、今村茂樹¹、向後謙二²、上野光一³、平井愛山¹

(¹千葉県立東金病院 内科、²千葉県立東金病院 薬剤部、³千葉大学大学院薬学研究院 高齢者薬剤学教室)

近年の抗HIV療法では、プロテアーゼインヒビター (PI) であるリトナビル (RTV) のP450に対する強力な阻害作用を利用し、併用する他のPIの血中濃度を高め長く持続させるためのブースターとして、少量のRTVを併用する方法が用いられている。RTVと併用するPIの治療効果を高め血中濃度を長く維持でき、投与する薬剤数・服用回数を減らす事ができる。反面、RTV服用時は薬物相互作用に注意を払う必要がある。今回、全身作用が少ないとされる吸入ステロイド剤 (フルチカゾン) 投与中の気管支喘息合併のHIV感染症患者の治療に際して、クッシング症候群を経験した。精査の結果、RTVのCYP3A4阻害作用により、フルチカゾンの代謝が抑制され、フルチカゾン過剰症による薬剤性クッシング症候群および副腎皮質機能不全をきたしたことが判明した。RTV投与時の薬物相互作用への注意を喚起する貴重な症例と考えられたので報告する。【症例】37歳女性。幼少時から吸入ステロイド剤で気管支喘息を加療中であった。8年前にHIV感染が判明。当院で帝王切開術施行時、抗HIV薬導入。2006年6月までAtazanavir、3TC、Stavudineで加療していた。同年7月よりAtazanavirの薬物代謝動態の解析結果に基づき、Atazanavirとそのブースト剤としてのRTV、およびTenofovir/EmtricitabineによるHAART療法に変更した。10月頃から徐々に体重増加と下腹部の皮膚線条が認められた。内分泌学的検査にて薬剤性クッシング症候群が疑われ、精査の結果フルチカゾンの血中濃度は異常高値を示した。抗HIV薬は有益性を考慮しHAART療法の変更は行わず、副腎不全を避けるべくフルチカゾンの血中濃度を確認しながら吸入量を漸減・中止し、ステロイド内服に切り替えた。この間、フルチカゾンの薬物動態を詳細に検討し得たので報告する。

OS37-257 Abacavir/3TC合剤にて発熱、発疹、重篤な肝機能障害をきたした一例

林 栄治、今村茂樹、平井愛山
(千葉県立東金病院 内科)

ABC/3TC合剤投与開始から10日後、高熱、発疹、重篤な肝機能障害をきたし、中止により改善を認め、ABC/3TC合剤による副作用と考えられた一例を経験したので報告する。【症例】54歳男性。2006年4月頃から全身の発疹が出現。8月には発熱、咳嗽、胸やけの症状が出現した。近医受診しカンジダ食道炎の診断、AIDS発症と診断された。発疹はカポジ肉腫や帯状疱疹は否定され、脂漏性湿疹と診断された。当院受診時CD4 5 / μ l、HIV-RNA 8900 copy/ml。CMVアンチゲネミア陽性。ファンギゾンで食道カンジダ症、バリキサでCMVの加療を行った。さらに感染予防のためバクタとジスロマックの内服を開始した。加療により食道カンジダ症は軽快、CMV抗原は陰性化した。11月11日 Atazanavir、Abacavir/3TCにてHAART療法を開始。10日後より38℃台の発熱が出現、12日後には40℃台の発熱となり、さらに四肢・体幹に掻痒感を伴う発疹が出現した。クーリングと抗アレルギー剤内服するも症状は続き、25日にはGOT 674 U/l、GPT 382 U/l、T-Bil 1.4 mg/dlと肝機能障害が出現した。画像所見は特異な所見は認められず。Abacavir/3TCの副作用が考えられたため、同日より本剤を中止。免疫再構築症候群による発熱は検査所見から否定的であったため、HAART療法は継続することとし、Atazanavir、Ritonavir、Tenofovir/Emtricitabineに変更した。翌日には36℃台まで解熱が認められ、発疹も軽快傾向、肝機能も改善した。その後発熱は認められず、3日後には発疹もほぼ消失した。その後肝機能も正常化し、HAART療法を継続中である。【考察】 Abacavirの過敏症は約4%程度に認められ、高頻度みられる症状は発熱と皮疹、消化器症状である。今回は重篤な肝機能障害を合併した点が注目される。

OS37-258 アタザナビルによる尿路結石で内服薬の変更を余儀なくされた1例

古谷野 伸
(旭川医科大学小児科)

抗HIV薬の中でインジナビル (IDV) は尿路結石の副作用が知られており、内服中は水分を大量に摂取する必要がある。一方、IDVと同じプロテアーゼ阻害剤であるアタザナビル (ATV) には、当初尿路結石への強い警告はなかった。しかし近年、ATVによる尿路結石の副作用報告が散見されるようになり、我々もATV内服患者の尿路結石を経験した。今回、得られた尿路結石の成分を解析したので、その臨床経過とあわせ報告する。

患者は血友病Aで、非加熱製剤によりHIV、HCVに重複感染した。2002年にはCD4数が10 / μ l未満となり、慢性的な発熱や下痢が出現しエイズを発症したと考えられた。しかしその後、種々の薬剤を用いながらHAARTを軌道に乗せ、2004年12月からはATVを含んだ治療が開始されていた。患者のCD4数は500 / μ l以上、ウイルスRNA量も50 copy/ml未満と安定しており、副作用である鼓腸、下痢などの胃腸症状も自製内であった。しかしATVを導入した当初より、尿沈渣に以前IDVを使用したときと同様に薬剤結晶が見られるようになった。

尿路結石の出現を危惧しながらもATVを継続していたが、2007年4月、血尿を伴う下腹部痛が出現し尿路結石が疑われた。その後、尿路結石は自然に排出され自覚症状も消失したため、IDVと同様に飲水量を増やすことで結石の形成を阻止する試みを行いながらHAARTの内容は変更せずに経過をみた。しかし再度2007年6月に下腹部痛を訴え、腹部CTで左腎盂に結石を確認した。結石は再び自然に排出され、この結石自体をliquid chromatographyで解析することが出来た。結石はATVが主成分であり、原因はATVと考えられた。自然排出不可能な大きな結石の形成を危惧しATVは中止した。現在はATVをホスアンブレナビル (FPV) に変更しHAARTを行っている。

OS37-259 HIV感染症に対するエムトリシタピン投与による安全性と皮膚変色発現に関する検討 (第3報)

山元泰之¹、西田恭治¹、天野景裕¹、鈴木隆史¹、山中 晃¹、福武勝幸¹、入澤亮吉²、加藤雪彦²、斎藤万寿吉²、坪井良治²、小田原 隆³、中村哲也³、今村顕史⁴、味澤 篤⁴、根岸昌功⁴、田所丈嗣⁵、白阪琢磨⁶
(¹東京医科大学臨床検査医学講座、²東京医科大学皮膚科学講座、³東京大学医科学研究所附属病院、⁴東京都立駒込病院、⁵国立病院機構大阪医療センター皮膚科、⁶国立病院機構大阪医療センター)

【目的】 エムトリシタピン(FTC)発売後、我々は、日本人でのFTC投与による皮膚変色の発現について検討を開始し、過去2回の本学会にて報告した。今回は、経験した色素沈着の詳細を報告する。【方法】 2005年6月よりプロスペクティブに多施設にて検討を開始した。日本人のHIV感染症患者でFTC投与経験のない症例を対象とし、FTC(エムトリバカプセル200mg又はツルバダ錠)投与前に写真撮影を行い、皮膚変色の発現を48週以上観察する。皮膚変色発現時には必要に応じ皮膚科医による詳細調査を行なう。【結果】 2007年5月末現在で144例を観察中である。HIV感染症に対する初回治療例が69例、治療経験例が75例であった。FTC投与期間が中央値489日において、8例の色素沈着(小褐色斑)を確認した。ACTGの臨床試験にて用いられるDivision of AIDSの重篤度グレード分類では、いずれの色素沈着もGrade1であり、治療は必要とせず、FTCの投与中止に至った症例はいなかった。発現期間は中央値140日、発現個数は中央値3個であった。複数の箇所が発現を認めるものの、主な発現部位は手掌・手背であった。8例中6例はFTC投与継続中に色素沈着の消失又は一部自然消退を認め、消失・褪色までの期間は中央値112日であった。色素沈着は個々のサイズが拡大する傾向はなく、主に直径1 mm程の褐色～黒色の色素斑である。【考察】 日本人144例中8例に色素沈着を認め、既報のアジア人での発現率と同様と考えられた。FTC成分投与中に発現した色素沈着は、臨床的に重大な症状を伴っておらず、FTCの投与が継続されていることから、現時点ではこの事象の臨床的な重要性は少ないと考えられる。

OS38-260 エイズ合併カポジ肉腫の治療におけるLiposomal doxorubicinの位置づけについての検討

関谷紀貴、相野田祐介、村松 崇、舟木万季、柳澤如樹、菅沼明彦、今村顕史、味澤 篤
(東京都立駒込病院感染症科)

当院で経験されたカポジ肉腫症例の臨床経過をまとめ、Liposomal doxorubicin(Doxil)の効果や副作用、及びその位置づけについて検討したので報告する。2006年12月末までに当院で経験されたカポジ肉腫症例83例のうちHAART導入例は42例、化学療法治療例は13例、放射線照射例は19例だった。化学療法治療例のうち、ABV療法(doxorubicin + bleomycin + vincristine)4例、Doxil投与例が10例だった。Doxilで治療した10例は全て男性同性愛者、診断時の年齢は平均46.5(28~57)歳、CD4陽性リンパ球数は平均107(6~257)/ μ lで、おもな病変分布は皮膚9例、口腔内4例、消化管6例、肺2例であった。9例でHAARTが導入されていたが、そのうち7例は改善を認めて外来経過観察となっており、1例が骨髄抑制、もう1例が不慮の死で続行不可能となった。HAART時代以前は、全身化学療法によってある程度の効果を認めても、治療による免疫低下や副作用により患者のQOL改善までは期待できなかったが、HAARTの登場により予後は大きく改善した。その一方で、依然として進行が早い難治例などは補助療法が必要となるケースがあった。当院の経験例からDoxilは副作用が少なく、投与中に外来治療も可能となっていたことから、効果の高い薬剤であると考えられた。しかし、Clinical stagingや治療効果判定の難しさなどの問題から、その使用適応については現在も議論の余地が残されている。当院での使用例に文献的考察を加えて検討する。

OS38-261 トキソプラズマ脳炎、AIDS患者に合併した口蓋潰瘍の一例

大谷知穂、玉嶋貞宏
(聖隷浜松病院)

トキソプラズマ脳炎を契機に診断されたAIDS患者に壊死、出血を伴う深い口蓋潰瘍を合併した。生検でサイトメガロウイルス(CMV)感染症と診断し、HAARTとGanciclovir (GCV)投与により著明に改善した症例を経験したので報告する。

【症例】46歳男性。2007年4月に言語障害を主訴に受診し、頭部CTで多発する低吸収領域を認め入院となった。頭痛、構語障害、記憶力低下、見当識障害、右顔面神経麻痺を認め、脳MRI検査ではリング状の造影効果を伴う多発結節影を認めた。HIV-RNA $\geq 1.1 \times 10^5$ copies/ml、CD4 243/ μ l、血清トキソプラズマIgM抗体陽性、トキソプラズマIgG抗体陽性、髄液検査でトキソプラズマDNA PCR陽性であり、トキソプラズマ脳炎、AIDSと診断した。Pyrimethamine、sulfadiazine、leucovorinによる治療を開始した。

2007年3月頃より口蓋に発赤を自覚した。4月の入院時には平坦な発赤のみ認めたが、壊死を伴う深い潰瘍となり、疼痛が出現した。CMV抗原血症が陽性となったため、GCVを投与したが、潰瘍は増大した。口蓋潰瘍からの生検では、リンパ球浸潤が目立つ組織像であったが、診断はつかなかった。5月に壊死組織が脱落し出血を伴うようになり、深い潰瘍底が露出したため生検したところ、封入体を伴う巨大細胞を認め、免疫組織化学でCMVが陽性であり、CMVによる口蓋潰瘍と診断した。

6月よりHAARTを開始し、GCVも投与した。潰瘍の改善とともに潰瘍からの出血と疼痛は改善し、7月には口蓋潰瘍は消失した。

【考察】AIDS患者に合併したCMV感染による口蓋潰瘍に対して、HAARTによる免疫回復とGCVが効果的であった。HIV/AIDSに合併する口腔内潰瘍の原因としてCMV感染症によるものが報告されており、鑑別として考慮すべきである。

OS38-262 HAART施行中に限局性Mycobacterium avium関節炎／骨髄炎をきたしたHIV感染者の一例

遠藤知之¹、藤本勝也¹、山本 聡^{1,2}、西尾充史¹、渡辺直也³、眞島任史³、
佐藤典宏⁴、小池隆夫¹

(¹北海道大学病院 第二内科、²エイズ予防財団、³北海道大学病院 整形外科、⁴北海道大学病院 高度先進医療支援センター)

【緒言】HIV感染に関連した非定型抗酸菌感染症は、通常CD4数が低下した進行期のAIDS患者みられる合併症である。また、その多くは肺や全身的な播種性感染であり骨・関節に限局したものは希である。今回我々は、HAARTによりHIVが良好にコントロールされている時期に限局性Mycobacterium avium (M. avium) 関節炎／骨髄炎をきたした症例を経験したので報告する。【症例】43歳、男性。平成9年にニューモシスチス肺炎、播種性非定型抗酸菌感染症にてAIDSを発症し、HAARTを開始した。治療開始後、合併症は治癒し、HIVのコントロールも良好で、HIV-RNAは測定感度以下を持続しており、CD4数は400/ μ l前後で安定していた。平成10年、血友病性関節症に対し両膝人工関節置換術を施行した。平成17年10月頃より、徐々に右膝の腫脹が出現し増悪したため、平成18年3月に当院整形外科を受診。化膿性関節炎を疑い関節穿刺を3回施行したが、いずれも一般培養は陰性であり、抗生剤投与にても改善が認められなかった。同年9月には瘻孔からの排膿が認められたため、精査目的に当院入院となった。入院後の精査にて、瘻孔部壊死組織からPCR法にてM. aviumが検出された。画像上、右膝関節炎と同部位の関節周囲の骨髄炎の所見があり、M. aviumによる関節炎／骨髄炎と診断した。人工関節抜去、アミカシン入りセメントビーズの挿入、および全身的抗生剤投与による治療後、症状、検査所見は改善し、感染は沈静化した。【考察】近年、HAARTの進歩により、非定型抗酸菌の感染形態が播種性のものから局所に限局した感染へ変わってきていることが示唆されている。限局化した感染であっても一般培養検査陰性の場合には、常に本疾患も念頭に置き抗酸菌培養やPCR法を実施すべきと考えられた。

OS38-263 ST合剤による2次予防中に再燃をきたしたAIDS合併ニューモシスチス肺炎の一例 -免疫再構築症候群と日和見感染症再燃の異同について-

田里大輔¹、仲村秀太^{1,2}、那覇 唯¹、原永修作¹、比嘉 太¹、健山正男¹、藤田次郎¹

(¹琉球大学大学院医学研究科感染制御学講座分子病態感染症学分野(第一内科)、²国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター)

【症例】 32歳 男性(MSM) **【主訴】** 来院1ヶ月前から徐々に増悪した労作時の呼吸困難感
【現病歴】 来院1ヶ月前から労作時呼吸困難感を自覚。来院3日前から38℃台の発熱が出現し救急外来受診。SpO₂ 89%(室内気)、呼吸数 48回/分と低酸素血症みとめ、胸部X線、CT所見よりニューモシスチス肺炎(PCP)が疑われ精査加療目的で入院となった。
【経過】 入院後の検査でHIV抗体陽性。CD4 95/ μ l、HIV-RNA は 2.0×10^5 copy/ml、 β -Dグルカンは385pg/mlであった。気管支鏡検査にてPCPの確定診断が得られ、低酸素血症を伴っていたためST合剤 9錠/日にステロイドを併用し治療を開始した。3週間の治療終了後は、2次予防としてのST合剤を1錠/日で開始し、免疫再構築症候群(IRIS)を回避する目的で4週間経過してからHAART(EFV+TDF/FTC)を導入した。HAART開始5日目に、呼吸困難感や咳嗽を伴わない39℃台の発熱をみとめた。胸部CTにて両側肺野胸膜直下に器質性肺炎パターンの陰影をみとめ、気管支鏡検査を施行したところグロコット染色が陽性であった。また血清 β -Dグルカンは1798pg/mlと著明に上昇していた。PCPの再燃を考え、ステロイドは使用せずにHAARTの継続とPCPに対する治療(pentamidine)を開始したところ、速やかに解熱し胸部X線の陰影や β -Dグルカンの改善をみとめた。
【考察】 HAART導入後にPCPを発症した場合には通常であればIRISと考えるが、本症例では初回治療時と比較し抗原量(β -Dグルカンを)著増していたこと、BALFでグロコット染色陽性であったことなどを考慮しPCPの再燃と判断した。IRISで行われるHAARTの中止やステロイド投与といった宿主免疫への介入は行わず、病原体に対する治療のみで速やかに改善が得られたことはこの判断を支持した。IRISと日和見感染症の再燃は厳密な区別は困難であるが、治療法の選択においてはこれらの異同は重要であると思われ、IRISの診断基準を含め検討すべき課題であると思われるため報告する。

OS38-264 当院で経験したHIV感染症に合併した進行性多巣性白質脳症5症例の臨床的検討

村松 崇¹、関谷紀貴¹、相野田祐介¹、舟木万季¹、柳澤如樹¹、菅沼明彦¹、今村顕史¹、味澤 篤¹、岸田修二²

(¹東京都立駒込病院感染症科、²東京都立駒込病院脳神経内科)

【背景】 進行性多巣性白質脳症(PML)はポリオーマウイルス属のJCウイルス(JCV)により引き起こされる中枢神経系の脱髄疾患である。HIV感染者において発症頻度が高いことが知られ、日和見感染症として重要な疾患の一つである。HAARTが導入されたことにより生命予後は改善され、発症例も減少傾向にあるが、80%の患者に重篤な神経学的合併症を認め、患者の機能予後に大きな影響を与えている。PMLの病態は多彩であり、完全に解明されていない。また特異的な治療法は確立されたものは無く、HAART時代におけるHIV感染症の診療を行ううえで重要な課題となっている。**【方法】** HAARTが導入された1997年以降にPMLと診断した5症例について検討した。**【成績】** 5例のうち1例が女性、4例が男性の症例であった。発症時の神経症状は片麻痺・認知機能障害・視力障害・顔面神経麻痺・嚥下困難など病変部位によって様々であった。5例中4例において髄液あるいは脳生検検体からJCVの存在が確認された。症状発現時のCD4陽性細胞数は平均で15.8/ μ lであり、HIV-RNA量は平均で 4.7×10^3 コピー/mlであった。全例でHAARTを導入したが、1例は病状悪化のためHAARTによる治療は4ヶ月で中断、発症後1年11ヶ月で死亡した。4例は治療継続し生存している。いずれの症例もHAART導入後に発症あるいは症状の増悪を認め、免疫再構築症候群の関与が示唆された。**【結論】** PMLはその発症や治療後の経過が多様性に富み、特異的な治療法が確立されていないことから、今後も重要な合併症として更なる症例の蓄積、検討が必要であると考えられる。当院で経験した症例の臨床経過に文献的考察を加えて報告する。

OS38-265 潰瘍性大腸炎を合併したHIV感染者の一例

河口貴昭、酒匂美奈子、吉村直樹、柳 富子、高添正和
(社会保険中央総合病院内科)

【目的】本邦においてHIV感染者は増加の一途を辿っている。一方、欧米で多いとされていた炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)も近年本邦で急増している。海外ではHIV感染と炎症性腸疾患の合併の報告が散見され、CD4陽性リンパ球やlymphokineと炎症性腸疾患の活動性の相関について議論されているが、本邦ではまだ報告がない。今回、潰瘍性大腸炎(UC)を合併したHIV感染者の一例を経験したので報告する。【症例】42歳男性。2004年4月に痔瘻の術前検査でHIV陽性と判明。2006年10月に血便、12月に血性下痢と腹痛が出現。大腸内視鏡で直腸から盲腸まで全周性連続性の粘膜顆粒状変化と一部潰瘍形成を認めた。腸液培養や血液検査から日和見感染を含め感染性腸炎は否定された。大腸粘膜生検で杯細胞の減少と陰窩膿瘍を伴う再生上皮、fibrousな粘膜固有層に強い炎症性細胞浸潤を認めた。肉芽腫やアメーバは認めなかった。以上より全大腸炎型のUCと診断した。この時CD4リンパ球数 $390/\mu\text{l}$ 、HIV-1-RNA 5.9×10^4 copies/mlであった。プレドニゾロン40mg、サラゾスルファピリジン4.5g経口投与で速やかに症状は改善し、2週間後の内視鏡像も著明な改善を認めた。その後UCの経過に反してCD4リンパ球数は200~260/ μl に減少した。5月よりHAART(EFV+FTC/TDF)を開始した。7月現在、CD4 $500/\mu\text{l}$ 、HIV-1-RNA 1.8×10^2 copies/mlと治療効果がみられており、UCに対しては治療薬を中止しているが緩解状態を維持している。【考察】炎症性腸疾患は腸管粘膜の免疫細胞(T細胞やマクロファージ)の病的な活性化が原因と考えられている。海外では、活動性の潰瘍性大腸炎がCD4リンパ球数を減少、HIV-RNA量を増加させたが大腸全摘により改善したという報告がある。本例ではUC治療とHAARTが奏効したと思われ、HIV感染による免疫異常が腸管炎症の発症と関連していることが示唆された。

OS38-266 悪性リンパ腫合併が考慮された結核性胸膜炎発症HIV急性感染症の一例と名古屋医療センター受診HIV感染者の抗酸菌感染症合併例の概略

横幕能行、間宮均人、濱口元洋、野口明子、山田由美子、奥村直哉、平野 淳、久高祐一
(国立病院機構名古屋医療センター)

【はじめに】結核合併HIV感染症例の抗HIV療法導入は、宿主免疫能や合併症を考慮し決定する。今回、悪性リンパ腫合併が疑われる結核性胸膜炎発症HIV急性感染症例に対し抗結核、抗HIV療法を併用し軽快した一例を報告する。【症例】63歳男性。熱発、食思不振、全身倦怠感出現。2週間後、症状増悪し前医受診したところB型急性肝炎と診断され入院。一ヶ月後、肝機能障害改善も 39°C 以上の熱発持続。免疫機能異常疑いで行ったHIVスクリーニング検査で陽性。WB法はp24CAのみ陽性で判定保留もPCR法陽性からHIV感染症と診断され当院転院。転院時ウイルス量 2.1×10^5 コピー/ml、CD4数 $90/\mu\text{l}$ 。右気胸、胸水貯留あり。胸水は滲出性でLDH、ADA高値。細胞数は $13,000/\mu\text{l}$ と上昇。細胞診でprimary effusion lymphomaが疑われた。その他CMV抗原血症あり。結核性胸膜炎、右気胸、CMV抗原血症、B型肝炎合併HIV急性感染症と診断。悪性リンパ腫合併も疑われることからINH+EB+RFP+PZA、GCV併用下TDF+FTC+EFVによる抗HIV療法開始し顕著な免疫再構築症候群発症なく軽快。現在、HIVウイルス量は検出限界以下、CD4数は $500/\mu\text{l}$ 以上維持。B型肝炎についてもHBs抗体陽性となった。胸水中の異型細胞は後の解析でperipheral T-cell lymphoma with cytotoxic phenotypeと考えられたが、右胸水再貯留等認めず。【結語】多様な疾患を合併したHIV急性感染症を経験した。HIV感染症診療では抗酸菌症合併時、非特異的症状から診断に苦慮したり、他疾患合併や免疫再構築症候群による治療困難例も多い。結核病棟がない場合は院内感染管理上の問題も生じる。まとめて当院受診HIV感染者の最近の抗酸菌症合併の状況を示す予定である。

OS38-267 難治性咽頭炎を契機に診断された特発性食道潰瘍の1例

蔵本浩一、中村 朗、神戸敏行
(国保 旭中央病院 内科)

【はじめに】HIV感染症の経過中にはさまざまな食道病変が合併することが知られているが難治性咽頭炎をきっかけに診断した特発性食道潰瘍の1例を経験した。【症例】34歳女性。来院1ヶ月前から咽頭痛が出現し近医にて投薬受けるも改善なく、当院耳鼻咽喉科紹介。口内炎、咽頭炎に対して抗生剤、ステロイド外用剤が投与されたが咽頭痛、嚥下時痛は増悪した。るいそう著明で発熱、脱水、貧血、舌びらんも認め、難治性咽頭炎の鑑別のために行ったHIV抗体検査が陽性、CD4数：7/μlと高度の免疫不全を認めた。嚥下時痛精査のため上部内視鏡検査を施行したところ、食道入口部と中部から胃食道接合部にかけて1/2～2/3周性の巨大な深掘れ潰瘍を認めた。CMV食道潰瘍を疑い生検を行ったが特異的所見は得られず、CMVの免疫組織化学的検査も含めた2回の生検（計11個）は陰性でCMVアンチゲネミアも0個であった。内視鏡所見はCMVによる食道潰瘍が強く疑われたためガンシクロビル静注による診断的治療を行ったが反応は乏しく、ホスカルネットへ変更するも改善は緩徐であった。第66病日よりHAART（TDF/FTC+EFV）を開始。その後も数ヶ月単位でゆっくりと癩痕化に向かった。【考察】HIV感染症でみられる食道潰瘍の原因として最も多いのはCMV感染症であるが次に多いのが特発性食道潰瘍で41%とする報告もある。特発性食道潰瘍の内視鏡所見はCMV食道潰瘍にきわめて類似しており肉眼的鑑別は困難と考えられる。食道に巨大潰瘍を認め生検ではCMV感染症の特異的所見が得られず、CMV治療にも反応しなかった場合には本疾患を念頭に置く必要がある。またステロイドやサリドマイドによる治療が著効するとされているが本症例では使用せず、自然軽快したと考えられた。

OS39-268 Alpha-Fetoprotein (AFP) Disturbs Differentiation to Dendritic Cells (DC) and DC Transfer of HIV-1 to Lymphocytes

森内昌子、森内浩幸
(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系 感染症病態制御学)

【Background】 AFP is an oncofetal glycoprotein abundantly present in the fetoplacental circulation, and considered to be an immunomodulatory factor. At the past meeting, we have reported that AFP suppressed HIV-1 infection of lymphocytes or macrophages at multiple steps, implicating its role in mother-to-child transmission (MTCT) of HIV-1. 【Objective】 To investigate AFP effects on DC and its role in HIV-1-infection. 【Methods】 Peripheral blood monocytes were allowed to differentiate to immature DC (iDC) in culture medium containing GM-CSF and IL-4 in the presence of absence of AFP. Morphological changes were observed under an inverted microscopy. Expression of DC-specific cell surface markers was assessed by flow cytometry. HIV-1 transmission assays were performed by pretreating iDC with AFP for 2 days, pulsing them with HIV-1 in the presence of azidothymidine, extensively washing them, and co-culturing them with autologous CD4-enriched peripheral blood lymphocytes (PBL). Efficiency of HIV-1 entry into PBL was assessed by real-time PCR of proviral DNA 24 h after infection. 【Results】 AFP-treated monocytes failed to fully differentiate into DC: they lacked the typical DC appearance with dendritic processes and expressed DC markers at lower levels. AFP-pretreated iDC transferred HIV-1 to PBL less efficiently (10~20%) than untreated iDC. 【Discussion】 AFP may lead to immunomodulation via multiple mechanisms including impaired differentiation to and altered function of DC. Such activities may have implications for MTCT of HIV-1.

OS39-269 Cyclin T1はHIV Tatの安定性に関与する

今井健一、朝光かおり、岡本 尚

(名古屋市立大学 医学研究科 細胞分子生物)

【目的】 TatはウイルスmRNAのTAR構造と特異的に結合するとともに、p-TEFb (CDK9/ cyclin T1)と相互作用し転写を伸長段階で活性化する。他方、構造解析やNMR解析などの結果から、Tat蛋白が単独では不安定なことが報告されている。私どもは、構造計算科学を用いた分子ドッキング解析を行い、TatはCyclin T1 (CyT1) と結合した状態においてはその構造がよく保たれることを見いだした。以上のことから、CyT1がTatの安定性に寄与している可能性を推察した。

【結果】 Tatの発現を薬剤で誘導できる細胞を作成し、siRNAで内在性のCyT1をノックダウンした後のTatの発現量をWBにて調べた。その結果、CyT1 siRNAの濃度依存的にTatの発現が低下した。siRNA導入による細胞増殖やTat mRNAレベルへの影響は見られなかった。HIV LTR-luc.を導入しluciferase assayを行った結果、CyT1ノックダウン細胞では、Tatの発現低下にともないLTRの転写抑制が認められた。Tat発現量の低下がCyT1の有無に起因しているか否かを確認するために、CyT1をノックダウンした細胞に、siRNAに抵抗性のあるCyT1 (アミノ酸配列には変化がない)を導入した。その結果、CyT1発現の回復にともないTatの発現量も増し、低下していたLTRの転写活性も回復した。また、pulse chase assayを実施し、Tat蛋白の安定性を調べたところ、CyT1ノックダウン細胞ではTat蛋白量の低下が認められた。以上より、Tatの安定性にCyT1が関与しており、この安定性がHIVの転写活性に深く関与していることが示唆された。Tat蛋白分解の分子機構を調べるために、各種蛋白分解酵素阻害剤を用いて検討した結果、MG132やLactacystinを処理した場合にはTat蛋白の発現量に大きな差がなかったことから、Tatの分解にプロテアソーム系が関与していることが示唆された。

【考察】 TatはCyT1と結合しHIVの転写を促進するが、CyT1との結合によりTat蛋白自身の安定性が維持されていることが明らかとなった。

OS39-270 MAPK様キナーゼNLKによる新規HIV転写調節機構の解析

金澤 智¹、石谷 閑²、石谷 太²、松本邦弘³、岡本 尚¹

(¹名古屋市立大学 大学院医学研究科 細胞分子生物学、²九州大学 生体防御医学研究所 細胞統御システム分野、³名古屋大学 大学院理学研究科 生命理学)

Nemo-Like Kinase (NLK)は、Erk/MAPKsおよびCDKsに相同性のあるタンパク質としてクローニングされたSer/Thrキナーゼである。NLKは、MAPキナーゼカスケードの中で様々な転写関連因子をリン酸化する事で転写を負に制御する事が明らかとされてきた。一方CDKと相同性を持つという側面に対しては、これまでほとんど解析がなされていなかった。そこでこの点に着目しNLKによる転写制御機構に関する解析を行なった。この結果1) NLKは、HIV転写制御機構に深く関わるcyclinT1と親和性を持つ、2) RNA polymerase II (RNAPII)のC-terminal domain (CTD)領域に対しても親和性を持ち、この領域をリン酸化する事が明らかとなった。そこでNLKによるCTD領域に対するリン酸化パターンをさらに詳細に解析した。その結果CDK9と同様 Ser2 に対し特徴的なリン酸化パターンを示し、実際にRNAPIIホロエンザイムに対してもリン酸化能を有する事も明らかとなった。次にHIV 転写制御機構に対しNLKがどのような効果を持つかについて検討を加えたところ、予想に反しこれを負に制御した。これらの事からNLKは、RNAPIIに対してCDK9同様のリン酸化能を有するものの、少なくともCDK9が主として関与するプロモータークリアランス等の機構には直接関与しない可能性が示唆された。現在さらにこの負の制御機構の解明を目指して、さらに解析を加えているところである。

OS39-271 HIV-1インテグラーゼ結合宿主因子Gemin2はインテグラーゼの安定性に関与する

西辻裕紀^{1,2}、小櫃冨未¹、高津 悟¹、金平 舞¹、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財団法人エイズ予防財団)

【目的】 HIV-1インテグラーゼと結合する宿主因子Gemin2は、HIV-1の感染前期過程を制御する分子として我々は報告してきた。本研究ではHIV-1インテグラーゼの細胞内局在及び安定性とGemin2との関係を検討し、HIV-1複製への具体的機能を明らかにすることを目的とする。**【方法】** 293T細胞にV5-tagを融合させたインテグラーゼ発現ベクターを導入し強制発現系を確立した。Gemin2に対するsiRNAを導入し、インテグラーゼの発現量及び細胞内局在への影響を検討した。また、Gemin2ノックダウン細胞にプロテアソームインヒビターMG-132を添加し、インテグラーゼの細胞内安定性と細胞内プロテアソームタンパク質分解系との関連性を検討した。**【結果】** siRNAでGemin2をノックダウンした細胞にインテグラーゼを強制発現させた結果、コントロールsiRNAを導入した細胞と比べてインテグラーゼの発現量は低下した。Gemin2ノックダウン細胞にMG-132を添加すると、インテグラーゼの発現量は回復した。この結果から、Gemin2をノックダウンすることによりインテグラーゼは、プロテアソーム依存的に分解されることが示唆された。さらに全長のインテグラーゼ発現はGemin2存在下で安定であり、ユビキチン化の程度も極めて低いが、各断片インテグラーゼ3種のうち、中央ドメイン(201-288)のみを発現させた場合、は2カ所ユビキチン化されていることがわかった。またN末端を欠損させた変異体(51-288)ではユビキチン化サイトが1カ所になった。**【考察】** Gemin2はHIV-1インテグラーゼをプロテアソーム分解から保護していることが示唆された。インテグラーゼと結合がない中央ドメインはユビキチン化されるが、結合できる野生型ではユビキチン化されないことからGemin2はインテグラーゼのユビキチン化を介した細胞内タンパク質分解系から保護していることが示唆された。

OS39-272 ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1) nucleocapsid protein (NCp7) の核外移行へのExportin-5の関与

松田 剛、間 陽子
(理化学研究所 分子ウイルス)

【目的】 HIV-1 NCp7はtRNAと結合し逆転写反応を促進させ、HIV-1の核移行に伴って核内に入るがその後の働きは不明である。昨年の本学会において我々は、NCp7が核内で核小体に局在すること、核外移行ドメインの同定、CRM1の阻害薬Leptomycin B処理によりその局在に変化がないことを報告した。今年度はNCp7と結合する核外輸送因子を調べ、それを用いて*in vitro* nuclear transport assayを行い、実際にNCp7が核外輸送されるのか否かを検討したので報告する。

【方法】 Glutathione-S-transferase(GST) pull-down法によりNCp7と結合する核外輸送因子を調べた。Transport assayに基質としてEnhanced Green Fluorescence Protein(EGFP)を融合したNCp7を用いた。核外輸送因子Exportin-5をHeLa cDNAよりクローニングし、発現および精製した。ジギトニン処理し、細胞質画分を除いたHeLaにNCp7-EGFPを添加して核内に移行させた。次に、Exportin-5を加えRanGDPおよびエネルギーの有無を条件としてNCp7が核外移行するか否かを検討した。

【成績】 NCp7はRanGTP依存的に核外輸送因子Exportin-5と結合することがわかった。Transport assayでHeLa細胞にNCp7-EGFPを自由拡散で核内に入れた結果、核小体および核質が染まった。Exportin-5を加えて核外移行を調べたところ、NCp7は核小体および核質に局在したままであったが、さらにRanGDPおよびエネルギーを加えたものは著しく核内の局在は弱まった。以上の結果より、NCp7はExportin-5を介して核外移行したことが示された。

【結論】 自由拡散で核内に入ったNCp7はtRNAを含む二本鎖RNAを運ぶExportin-5によって核外輸送されることが示唆された。昨年、HIV-1の核移行にアミノアシル化されていないtRNAが重要だという報告がなされたことから、細胞質中のアミノアシル化されたtRNAではなく、核内でアミノアシル化されていないtRNAと結合したNCp7がHIV-1の核移行に関与している可能性が考えられる。

OS39-273 Post-translational regulation of HIV-1 proteins revealed a new type of virus-host cell interaction for HIV-1 replication and pathogenesis

梁 明秀^{1,2}、澤崎達也³、山本直樹²

(¹横浜市立大学医学部分子病理学、²国立感染症研究所エイズ研究センター、

³愛媛大学無細胞生命科学工学研究センター)

Post-translational modifications of proteins including phosphorylation and ubiquitination are major regulatory events in many cellular processes such as cell proliferation and cell death. Such modifications have been shown to have profound effects on the function of substrate proteins by modulating catalytic activity, protein-protein interactions, subcellular localization and protein stability. Several recent studies further demonstrated that the post-translational modifications of virus proteins by certain host factors might play a crucial role in virus replication and pathogenesis. This suggests that the intracellular modifications of virus protein could be an essential process in virus replication cycle and could be an unique target for antiviral therapy. We therefore attempted to identify host factors relevant to the post-translational modifications of HIV-1 proteins using cell-free protein production system and Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (AlphaScreen). Using this system, we have identified several host factors that contribute to the post-translational modification of HIV-1 protein in vitro. We next investigated whether the modifications of HIV-1 proteins affect virus replication and cellular pathogenesis, and addressed whether the targeted inhibition of these host factors could be a suitable therapeutic strategy for antiviral treatment. We will show some of our recent data and discuss the feasibility of our approach for identifying important host factors and potential therapeutic targets.

OS40-274 11-mer overlap peptideを用いたHIV-1 CTLエピトープの同定

坂本修平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)

(目的)HIV-1感染時に細胞傷害性T細胞(CTL)は感染細胞上に提示されるウイルス断片(エピトープ)を認識しウイルス感染細胞を排除する。エピトープ同定はCTLを用いたエイズワクチンの開発や、HIVに対する生体防御機構を解明する際に有用である。我々はこれまでにHIV-1 subtype B consensus配列を元にNef, Gag, Pol領域の11-mer部分がoverlapしている17-mer overlap peptideを合成し、エピトープ同定を試みた。しかしHLAクラスIに提示されるペプチドの最適な長さは8-mer前後であり、17-merのペプチドを用いた場合、エピトープの見落としが考えられる。そこで本研究では9-mer部分がoverlapしている11-mer overlap peptideを作成し、エピトープの同定を試みた。(材料・方法)HIV-1慢性感染者の抹消血単核球(PBMC)をペプチドカクテルで刺激し、約2週間培養した後、種々のペプチドに対するCD8⁺T細胞のIFN- γ 産生をFACSで解析した。IFN- γ 陽性カクテルでは更にカクテル中の、どのペプチドが認識されているかを明らかにした。IFN- γ 陽性ペプチドではHLA拘束性を明らかにするためEBV潜伏感染B細胞(BLCL)を用いてPanelアッセイを行った。以上の実験は17-mer overlap peptideを用いたエピトープ同定実験と同一検体(PBMC)で行い、17-mer overlap peptideのHLAクラスIへの低親和性によるエピトープの見落としの可能性について検討した。(結果・考察)今回の実験ではNef領域7個、Gag領域7個、Pol領域12個、合計26個のエピトープを発見した。これまでの17-mer overlap peptideを用いてエピトープ同定を行った実験では15個のエピトープが発見されており、今回の実験で新たにNef領域3個、Gag領域3個、Pol領域5個、合計11個のエピトープが新たに発見された。この結果から、17-mer overlap peptideと比較して11mer overlap peptideを用いた方が網羅的にエピトープ探索を行う場合には有用な方法であると考えられた。

(非会員共同研究者:北野 光崇)

OS40-275 Overlap peptideを用いたHLA-B*4801拘束性HIV-1特異的CD8T細胞のエピトープ同定

村越勇人¹、北野光崇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)

【目的】細胞傷害性T細胞 (CTL) によるHIV-1感染細胞の排除の研究には、HIV-1特異的CTLが認識するエピトープを明らかにすることが必須である。これらのエピトープは多様性に富んだHLAクラスI抗原によって提示されるため、それぞれのHLAクラスI抗原が提示するエピトープを明らかにする必要がある。HLA-B*4801は日本人の約8.5%が保有する比較的頻度の高いHLA-B抗原であるが、このHLAに提示されるHIV-1特異的CTLエピトープは報告されていない。本研究ではNef、Pol、Gag領域の17-merオーバーラップペプチドを用い、HLA-B*4801拘束性HIV-1特異的CTLのエピトープ同定を試みた。**【方法】**HLA-B*4801を持つHIV-1慢性感染者の末梢血単核球 (PBMC) を17-merオーバーラップペプチドのカクテルによって刺激し、約2週間培養した後に17-merのシングルペプチドによるサイトカイン産生能をフローサイトメトリーで解析した。サイトカイン産生が認められたペプチドのHLA拘束性は、ヒト不死化B細胞 (B-LCL) を用いたPanel assayによって判定した。**【結果】**HLA-B*4801を持つHIV-1感染者のPBMCをペプチドカクテルで刺激して2週間培養し、17-merシングルペプチドによるサイトカイン産生能を測定した結果、19個の17-merペプチドにおいてペプチド特異的CTLが誘導された。これらの17-merペプチドのHLA拘束性について検討したところ、Gag領域の3つの17-merペプチドがHLA-B*4801に提示されることが判明した。さらに、これら3つの17-merペプチドを網羅している11-merのペプチド、ならびに11-merのペプチドのN末端やC末端から1つまたは2つの残基を削除した9、10-merのペプチドを用いることで、最小エピトープ同定に成功した。**【結論】**本研究において、オーバーラップペプチドを用いてGag領域に3つのHLA-B*4801拘束性HIV-1特異的CTLエピトープを同定した。このことから、オーバーラップペプチドを用いたエピトープ同定が有効であることが示された。

OS40-276 Characterization of CD4+ T cell Epitopes on HIV-1 Nef protein

Nan Zheng¹、Shinichi Oka²、Masafumi Takiguchi¹

(¹Division of Viral Immunology, Center for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto、²AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan, Tokyo)

【Background & Objective】Increasing evidence showed HIV-1 specific CD4+ T cells play an important role in the immunity against HIV-1 infection. In recent study, we characterized two novel CD4+ T cell epitopes on nef, a regulatory protein of HIV-1. **【Methods】**Peptide screening was performed firstly by using 11 residues overlapping 17-mer peptides across HIV-1 gag, nef and pol proteins. Then, 11-mer peptides were used to determine the optimal epitope of candidate peptides which induced specific IFN- γ responses of CD4+ T lymphocytes in the cultured PBMC from HIV-1 infected donors. HLA partial matched EBV-transformed B lymphoblastoid cells and HLA II molecules-specific antibodies were used to determine the MHC class II restriction of CD4+ T cell epitopes. **【Results & Discussion】**Nef37-53 and Nef189-205, which restricted by HLA-DRB1*0403 and HLA-DRB1*0803 respectively, were identified as CD4+ T cell epitopes on nef protein of HIV-1. EBV transformed B lymphoblastoid cells infected with recombinant vaccinia virus expressing HIV-1 nef protein or pulsed with HIV-1 particles could successfully induce specific IFN- γ responses of nef-specific CD4+ T cell clones. Some Nef189-205-specific CD4+ T cell clones also responded to the epitope presented by APCs carrying HLA-DRB1*1101, showing TCR cross-restriction and clonotype difference in this epitope-specific CD4+ T cells. Sequence data of nef gene showed a large polymorphism in the two nef epitopes. The characterization of nef epitopes made a basis for further study on the mechanism of HIV-1-specific CD4+ T cells.

OS40-277 CD4陽性NKT細胞とHIV-1による感染拡大への相互作用

高久千鶴乃、渡邊恵里、大脇敦子、清水真澄、松村次郎、高久 俊、渡理英二、
新谷英滋、高橋秀実
(日本医科大学微生物免疫学教室)

【目的】我々はこれまで、自然免疫系の一翼を担うCD4陽性NKT細胞 (CD4-NKT) がHIV-1の感染拡大に影響することを見出し報告してきた。今回逆にHIV-1の存在が選択的にCD4-NKTを保護し残存させる知見がえられたので報告する。【方法・結果】ヒト末梢血にHIV-1(AD8、NL4-3及びIIIB株)存在下でNKTのligandであるa-Galactosyl Ceramide (a-GalCer)を添加し2週間培養したところ、HIVに感受性を持たないCD8陽性NKT細胞(CD8-NKT)あるいはDouble Negative NKT細胞(DN-NKT)よりも、HIVに感受性を有するCD4-NKTが多数誘導されてくることを観察した。また、この際誘導されたCD4-NKTの多くはHIV-1に感染したままの状態が残存していることを確認した。次に、a-GalCer で誘導したCD4-NKTに HIV-1(AD8及びNL4-3)株を2時間暴露させた後に洗浄しfree virusを除いた状態で3日間培養し、その上清をHIV-1に感受性をもつghost細胞に暴露させた。その結果、CD4-NKTはAD8及びNL4-3のいずれの株にも感受性を示し、その上清には感染性を有するウイルス粒子が放出されることを確認した。これらの実験によってCD4-NKTはHIV-1存在下においてHIV-1に感染性を有しながら残存すると共に、感染後には自らが感染性を有するHIV-1株粒子を産生している可能性が示唆された。そこでSEBで刺激したCD4陽性T細胞(CD4-T)にCD4-NKTを1-2%加えHIV-1(IIIB)株存在下で培養したところ、CD4-NKT非存在群に比べ優位にIIIB株に感染したCD4-Tの割合が上昇した。この際CD8-NKTあるいはDN-NKTを添加した場合はこうした感染増強効果は観察されなかった。【結論】以上からHIV-1感染者の体内においてCD4-NKTはHIV-1に感染すると同時に自らが感染源となってCD4-Tへの感染を拡大させている可能性が示唆された。

OS40-278 エイズ樹状細胞免疫療法にむけて：未精製末梢血単核球群からの樹状細胞分化誘導

児玉 晃、近藤佳代、張 麗峰、田中礼子、大隈 和、田中勇悦
(琉球大学大学院医学研究科免疫学分野)

【目的】後天性免疫応答は、ウイルス感染症や腫瘍を制御するために重要であり、その誘導や維持には専門的抗原提示細胞である樹状細胞(DC)が大きな役割を果たす。近年、DCを体外で大量に培養し、抗原を感作させて人体に戻すことにより微弱な免疫応答を増幅あるいは回復強化しようとする試みがなされている。HIV-1感染者においてもこのような新たな免疫療法が功を奏する実例が報告されている。樹状細胞の分化培養の簡素化は、今後の樹状細胞を用いた免疫療法の進展において不可欠である。従来方法は、末梢血から分離した末梢血単核球群(PBMC)から単球を分離してから培養することでDCの分化を行っているが、PBMCから単球を分離する操作なしでも機能的な樹状細胞を得ることができるかどうかの検討を行った。【方法】末梢血よりフィコールコンレイ比重遠心法で分離したPBMCを(1)そのまま、(2)PBMCからCD14-negative isolation kit (Dynabeads)を用いて精製した単球、または(3)プラスチック吸着PBMC(adherent cells)をGM-CSFとIL-4存在下で培養しDCの分化の度合いをフローサイトメトリーで比較検討した。【結果】未精製PBMCをGM-CSF,IL-4存在下で培養すると、15%前後がCD11c⁺,CD86⁺のミエロイドDCへと分化した。DCの収量は、未精製PBMC由来でも精製した単球またはadherent cellsから分化したDCでも同程度であった。つまりPBMCに混在するT細胞やB細胞等は単球のDCへの分化に影響を及ぼさないことが示された。これらのDCは、hu-PBL-SCIDマウスでOVAに対する免疫応答を誘導できた。詳細な免疫学的機能については現在検討中である。【結論】未精製のPBMCからDCの分化誘導が可能であることがわかり、DC分化誘導の簡素化が行えることがわかった。

OS40-279 糖鎖欠失SIVのheterologous SIVチャレンジ感染に対する生ワクチン効果

杉本智恵^{1,2}、山本直樹²、永井美之³、森 一泰^{1,2}

(¹JST CREST、²感染研・エイズ研究センター、³理研・感染症研究ネットワーク支援センター)

【目的】 Env gp120に5か所(aa79, 146, 171, 460, 479)の糖鎖欠失変異を導入したΔ5Gはアカゲザルで感染制御され、さらに親株SIV239のチャレンジ感染をほぼ完全に制御する弱毒生ワクチンの性質を示すことをこれまでに報告した。さらに、昨年までの本学会において、Δ5Gと1か所の糖鎖欠失部位が異なる新たな2種の糖鎖欠失ウイルス、Δ5G-v1(aa71, 79, 146, 460, 479)、Δ5G-v2(aa79, 146, 377, 460, 479)を作製し、これらのウイルスはウイルス学的性質が異なるが、アカゲザルでの感染はいずれもΔ5Gと同等に制御されることを報告した。これらの新規糖鎖欠失SIV感染ザルはSIV239のチャレンジ感染をΔ5G感染ザルと同様に感染制御した。そこで本研究では、SIV239とアミノ酸レベルで10~30%異なるSIVsm543-3をチャレンジ感染することにより、これらの糖鎖欠失SIVの弱毒生ワクチンとしてのheterologous virusに対する感染制御効果を検討する。

【材料と方法】 Δ5G、Δ5G-v1、Δ5G-v2感染アカゲザル各2頭と非感染コントロールザル3頭にSIVsm543-3を1000 TCID₅₀で静脈内接種した。感染後のplasma viral RNA loadを測定した。またチャレンジ感染前後の免疫応答を比較した。

【結果】 6頭の糖鎖欠失SIV感染ザルすべてにおいてSIVsm543-3のチャレンジ感染をpeak viremiaで1000分の1以下に制御した。そのうちの2頭については完全に制御した。すべての糖鎖欠失SIV感染ザルはチャレンジ感染前に接種した糖鎖欠失SIVに対する中和抗体が誘導されていたが、これらの中和抗体はSIVsm543-3を中和することはできず、チャレンジ感染後の中和抗体の上昇も見られなかった。

【結論】 糖鎖欠失SIVは弱毒生ワクチンとしてHIVにおけるclade内のウイルス多様性に相当する変異を持つheterologous virusの感染を制御できた。サルにおいて弱毒生ワクチンによる感染制御メカニズムを解明することにより、HIV感染を効率よく制御できる方法を考えていきたい。

OS40-280 サルでのウイルスベクターワクチンを用いた治療効果の検討

島田 勝、井野麻美、吉田篤司、奥田研爾

(横浜市立大学医学部分子生体防御学)

【目的】 本研究ではSIV感染サルに対し、短期間抗エイズ薬とワクチンの投与停止後、サルの免疫力、血中ウイルス量とCD4+T細胞数などが改善された場合、新しい治療法として期待できる。

【方法】 アカゲザル18頭を以下のように4グループに分け、実験をおこなった。グループI (4頭) : SIV (1,000TCID₅₀) 感染のみグループII (4頭) : SIV (1,000TCID₅₀) 感染後抗エイズ薬 (PMPA) 投与群グループIII (6頭) : SIV (1,000TCID₅₀) 感染後、PMPAおよびワクチンの共投与群グループIV (4頭) : SIV(10TCID₅₀)感染後、PMPAおよびワクチンの共投与群。SIVmac239を静脈投与2ヶ月後、PMPを4ヶ月間毎日一回皮下で投与した。PMPA投与2週後と10週後にSIVのgp160及びgagを搭載したAd5/35 (10¹² vp/サル) とMVA (10⁹ pfu/サル)をそれぞれ投与した。その後9ヶ月間、定期的に血中SIV、CD4+T細胞数、抗SIV抗体価、SIV特異的なIFN-g産生量を測定した。【成績】 SIV感染10日後、すべてのサルの血中において、SIVが検出された。グループIIでは、PMPA治療2週後、SIV力価は低下した。また、PMPA投与後、SIVは検出限界以下だった。しかし、PMPA投与停止2週間後、SIV力価はset pointまで上がった。一方、グループIIIの6頭中の3頭はPMPA投与停止後も低いSIV力価が持続した。グループIVの4頭中の3頭はPMPA投与停止後もSIVが検出限界以下だった。高い抗SIV抗体価とSIV特異的なIFN-g産生量が、グループIIIとIVでみられた。【結論】 抗エイズ薬とウイルスベクターワクチンの併用投与により、SIVに対する免疫力を高めたことにより、CD4+T細胞数の改善とウイルス再増殖の抑制を実現した。

OS41-281 HIV陽性者の相談内容と就労に関する考察

生島 嗣、福原寿弥、牧原信也、池上千寿子
(特定非営利活動法人 ぶれいす東京)

■目的及び方法 ぶれいす東京に2006年4月1日～翌年3月31日までに寄せられたHIV陽性者からの相談の対応記録のなかから、就労に関連したキーワードで検索を行い考察をして、その傾向を把握することを目的とした。■結果 1年間に寄せられた2058件の相談のうち、HIV陽性者からの就労に関連したキーワードで検索された相談467件を対象データとした。キーワードごとの検索結果と検索性数は、会社:110、仕事:290など環境に関連すると思われる結果がみられ、上司:30、人事:12、社長:9、経営者:2、同僚:15、社員:8など周囲の人間関係に関連する結果も検索された。また、休職:18、傷病手当:7など休職に関連した言葉や、転職:22、職安:8、ハローワーク:7、解雇:9、障害者枠:19など離職に関連した言葉や、職場環境の質を示すと思われる、プライバシー:7、個人情報:5や、本人のメンタル状態を表す、鬱:9、ストレス:43などの言葉も見受けられた。■考察 告知後1ヶ月以内に寄せられた就労に関する相談は31件であった。このうちの19件が、何らかの身体症状があり検査を受けていた。8件は保健所での検査であったが、残りの11件は一般医療機関での告知であり、支援の不足が見受けられた。このなかには、告知の際に医師がパニックで混乱していた例も含まれる。一般医療機関での被告知者への地域レベルでの支援の充実が急務だと思われる。また、離職・転職時に受検し陽性を知った人が多くみられ、組織に属する時期に検査を受けることへの何らかの抵抗感があった可能性がある。陽性と判明した際の雇用を保障する等で、検査アクセスが改善される可能性があることが考えられた。他に生活保護から自立に向けた就労相談や、障害者雇用枠での就労希望相談など、病気を持つことを前提とした社会参加を検討する相談もみられた。

OS41-282 HIV陽性者やその周囲の人への相談サービスにおける新規相談の分析

牧原信也、生島 嗣、福原寿弥、池上千寿子
(特定非営利活動法人 ぶれいす東京)

【目的と方法】ぶれいす東京では、HIV陽性者やその周囲の人への相談サービスを専任の相談員が、電話・対面・メール/FAXにて提供している。本研究では、2006年度1年間で、新たにぶれいす東京に寄せられた相談の初回の内容について記録をもとに分析し、今後の相談の一助とすることを目的とした。

【結果】2006年度の相談件数は、全体で2058件、電話による相談709件、対面による相談534件、メールによる相談815件であった。相談者は実人数548人でうち新規の相談者は238人であった。背景はHIV陽性者171人、パートナーや家族が37人、医療従事者や行政担当者10人、友人8人、確認検査前の者5人、企業担当者2人、その他5人であった。情報源はネットやパンフレット等からが111人、他の陽性者やパートナー、家族等の紹介が59人、医療従事者や行政からの紹介が46人、不明32人であった。居住地域は、東京近郊が171人、それ以外が43人、不明24人であった。初回の相談内容として、陽性者からは告知後の不安や混乱、服薬、就労、医療機関の選択や通院前の相談、周囲への通知に関する相談があり、感染を知ってから連絡した時期も様々であった。パートナーや家族からは、陽性者の支援に関する相談、通知を受けての不安や混乱、同じ立場の人に会いたい、といった相談が多く、医療従事者などの支援者からは今後の支援やサービス利用に関する相談が多くみられた。

【まとめ】新規相談者のアクセスの情報源はインターネットや他者からの紹介が多く、居住地域は東京近郊からの相談が7割、それ以外の地域からの相談が2割であった。ぶれいす東京に初めて連絡をとったきっかけとして、陽性者からは医療だけでなく地域で生活する生活者として、多岐にわたる相談が寄せられており、告知後の経過時期も様々であったことから、それらに対応できる態勢づくりが重要だと考えられた。また、陽性者のみならず周辺にも相談のニーズがあることが見受けられた。

OS41-283 長期療養におけるHIV陽性者のライフ・マネジメントに関する質問紙調査

砂川秀樹¹、生島 嗣²、長谷川博史³、矢島 嵩²

(¹エイズ予防財団流動研究員、²ぶれいす東京、³日本HIV陽性者ネットワーク・ジャンププラス)

〔目的〕 HAART登場後の長期療養を意識しつつ、HIV陽性者がどのような問題がおこることを予測あるいは経験し、またどのような問題が起こることに不安を抱いているのか、さらに、それらの問題に対してどの程度対応できる自信を持っているか、ということに関し、現状を把握することを目的としている。〔方法〕 調査は、web上に質問紙を掲載した上で、NGOやHIV陽性者のネットワーク、医療機関を通じて陽性者に対して回答を募集した。実施期間は、2006年8月3日～8月16日。〔回答者の属性〕 有効回答数は124件（男性119・女性5）。東京都内在住者が53.2%。告知年は2004年が最も多く20名で、2000年以降に告知を受けた人が73.4%（91人）を占めた。また、66.1%（82人）が服薬中であった。〔結果と考察〕 服薬との関係について、服薬未経験者で最も多くの人不安を抱えているのは「耐え難い副作用がでること」で、75.5%が「（不安が）かなり大きい」「大きい」と回答しているが、服薬経験者では「容姿に変化が生じること」（63.2%）であった。メンタルヘルスに関しては、現在「日常生活に支障をきたすほど精神的バランスが崩れること」を経験している人が約18%おり、過去に経験したことのある人も含めると6割を超える。また、仕事に関し、HIVによる体調悪化で仕事が続けられなくなることを経験した人が36.3%いた。しかし、全体を通して最も多くの人不安を訴えているのは、「社会制度の変化により経済的負担が増えること」（82.3%）である。そして、この問題に関しては、80.7%が「今後起こる可能性」について「かなり高い」「高い」と考えているのも特徴的である。また、セックスに関する質問では、耐性ウイルスに感染することへの不安を抱いている人が40.3%いるなど、セクシュアルヘルスへの支援が必要な状況も見られた。

OS41-284 新陽性者PEER Group Meeting（PGM）参加者のプロフィール分析

矢島 嵩、福原寿弥、生島 嗣

(特定非営利活動法人 ぶれいす東京)

【目的】 HIV陽性告知後6ヶ月以内の人を対象に、ぶれいす東京が実施している新陽性者PEER Group Meeting（以下、PGM）の参加者の、陽性告知からの経緯と背景を把握する。【方法】 PGMオリエンテーション時に実施している無記名アンケートの分析。期間:2005年3月-2007年7月【結果】 回答者数は82名。年代は30代（54.9%）を中心に10代から50代まで、性別は男性が97.6%。告知からの平均月数は2.9ヶ月。抗体検査のきっかけは、別の病気や術前の検査（30.5%）、気になる症状あり（24.4%）、症状はなく自主的に（18.3%）、定期的に受検（11.0%）、セックスの相手から陽性と告知（4.9%）、献血（3.7%）である。検査の場所は、保健所・検査所（47.6%）、病院の外来（40.2%）等。6.1%（5人）が「検査に同意していない」と回答。86.6%が通院中、6.1%が服薬中、24.4%が身障者手帳を取得または申請中。周囲への告知人数は「5人以上」が28.0%だが、「0人」も20.7%いた。「PGMを知った方法」（複数回答）は、口コミ（他の陽性者、友人知人等）が36人、インターネットが34人、医療機関（医師、看護師等）が33人、保健所・検査所（医師、保健師）が15人。「PGMに期待すること」（複数回答）は、「他の陽性者との情報交換」「他の陽性者の問題解決方法を知りたい」「他では話せないことを話したい」の項目を、いずれも半数以上の回答者が選択。【考察】 受検に対する準備性と主体性、告知を受ける環境、個人的な人間関係の中での孤立状態、治療段階への移行の度合いは様々である。多くの回答者に医療機関で満たされにくいニーズがあり、PGMにそれを期待している。しかし、約半数が陽性告知を受けている保健所・検査所でPGMを知った人は少ない。個人的人間関係を活用して口コミ情報を獲得できる、インターネットを介して自力でアクセスできる、医療機関で情報提供され得る環境にいる人が、PGMに参加している傾向にあるのではないかとと思われる。

OS41-285 「自分の人生を自分なりに生きていくこと」を支援するピアサポーター養成の取り組み

清水茂徳^{1,2}、藤本悦男²

(¹東洋大学大学院福祉社会デザイン研究科、²ライフ・エイズ・プロジェクト(LAP))

【目的】同じ疾患を抱えるピアの立場から、病を持った経験に根ざした理解と共感を基盤に、HIV陽性者が「自分の人生を自分なりに生きていくこと」(＝自立生活)を支援するピアサポーターを養成することを目的とした研修会を開催した。本報では研修プログラムの概要を報告し、参加者アンケートから成果と課題を検討する。【実施内容】研修会実施にあたって、精神科医、看護師、臨床心理士、社会福祉士およびHIV陽性者をメンバーとする検討会議を設置し、事業の適切な実施計画、実施方法等について検討した。研修プログラムの構成にあたっては1.参加者が自分のしたい、できそうなピアサポート活動を考えること、2.年度内に参加者がグループトークを含む講習会を企画・運営すること、3.年度終了後も講習会やグループを企画・運営するための基盤となるネットワークを持つこと、4.ピアサポートに必要なスキルを身につけることの4点を重視した。研修会は全国のHIV陽性者を対象とし、13名が参加した。1泊2日の宿泊研修を2006年11月と12月に、講習会を2007年2月に、いずれも東京都内で全5日間実施し、医療福祉従事者および研究者、NGO/NPO関係者、HIV陽性者等12名の講師による講演やグループワーク等を行った。【結果と考察】研修会終了後に実施したアンケートでは参加者の評価は総じて高く、当初は「緊張している感」を持っていた参加者も次第に「人とのつながり」を持ち、それが自分の「財産」となり、「グループから生み出されるエネルギー」を感じ、「『ひとりの人間』としての自分を取り戻す」姿が浮かび上がった。最も「有意義」であり、「役に立ちそう」と評価されたプログラムはHIV陽性者同士の相談やグループ活動を行っている4団体の成り立ちや運営の実態等を取り上げたパネルディスカッション「ピアサポートの実際」だった。今後、継続的なピアサポート活動の場をいかに構築していくかが課題である。

OS41-286 ケースマネジメントスキルを使ったHIV陽性者のための性行動変容支援サービスに関する研究

藤原良次¹、早坂典生¹、橋本 謙²、長谷川博史³、矢島 嵩⁴、間島孝子¹、山縣真矢¹、山田富秋⁵、本郷正武⁶、大北全俊⁷、木原正博⁸、木原雅子⁸

(¹りょうちゃんず、²岐阜県スクールカウンセラー、³ジャンププラス、⁴おれいす東京、⁵松山大学、⁶東北大学、⁷大阪大学、⁸京都大学)

【目的】HIV陽性者の性行動変容支援を行う時、HIV陽性者の持つセルフ・エフィカシーやリソースには個人差があり自身で解決できないケースが起りうる。そこに、ケースマネジメントスキルを使ったケースマネージャー(以下CM)が、個人介入支援を行うことによって、自身の問題解決や性行動変容に結びつけようとするものである。今研究では、そのためのHIV陽性者ニーズの把握とプログラム作成、それに関わるCMを養成し、サービスを提供することによりHIV陽性者の性行動変容支援を目的とする。【方法】1.プログラムの作成にあたり、HIV陽性者自身の問題解決や性行動変容支援にとってのニーズを把握し、プログラムに生かすため聞き取り調査を行った(血友病、女性、MSM各2名)。2. ニーズを盛り込んだプログラムを作成し、様々なコミュニティに利用してもらうため、今回のプログラムの理解やケースマネジメントスキルの基礎等を学ぶためのインテーク研修を行う。3. その中からCM候補者を選出し、CM養成研修を実施する。【結果と考察】1. 今回の調査では、HIV陽性者がパートナーへ感染させてしまうという認識が濃く、性行動を自主規制することが聞き取れた。また、HIVそのものの負のイメージから、自らの性行動と向き合うことを避けることも聞き取れた。2. 予防行動がパートナーだけでなく、HIV陽性者自身の健康を守るためという認識を高め、自らが行動変容を行う意思を持ち続けられるようなプログラムを作成することが重要である。また、このプログラムの実施主体がりょうちゃんずであることを明記し、各コミュニティへの理解を得ると共に、広報が重要となる。3. インテーク研修には、CMの養成と共に、各コミュニティへサービスの理解と広報をすることができる役割を担ったインテーカーの受講を期待する。

OS41-287 患者教育の変遷：サンフランシスコにおけるHIV・AIDS対策

Kobayashi Masami
(DW Associates)

1981年同エイズ発症が報告された。サンフランシスコは人口に対する発症率の高さやエイズ対策の熱心さにおいて80年代、90年代にはメッカのような存在であった。この病気ははじめはゲイ関連症と言われたほど集中的に、同性愛者たちが狙い撃ちをされた格好だった。それから26年という長い時間が経ち、近年では、周知のようにホームレス、ドラッグ使用者、貧困層など社会経済的なマイノリティの間に広がっている。経済力が階層を決める米国でこそなのか、体質的な違いがあるのか、人種的にはアフリカ系アメリカ人やラテン系に爆発的に広がっている。このような変化に合わせて、サンフランシスコ市の予防活動だけをみても、単純なコンドーム、針消毒などのからパートナー告知なども含め、陽性者の意識向上を目指すなど激しい変化を見た。初期から予防と患者教育は併行して行われてきたが、過去10年ほどは患者教育と言えば、服薬アドヒアランスを超えて、生活習慣病やワークライフバランスなど、慢性疾患を抱えてどう生きていくのかを支え、改善する自助努力を助けることが中心になった。総合的な一般向けのエイズ対策として出版物やグループワークショップを使う患者教育はほとんど消えてしまった。患者たちは、思い思いに各自の条件に合わせた情報を探し、それらを利用して個人の「HIVと共に生きるパーソナルプラン」を立てざるを得ない時代になった。その一方、自立して慢性病を抱えながら生きるのには、既にチャレンジ一杯の生活へのさらなる付加活動になり膝を抱えているだけの患者たちもいる。医療関係者もCBO関係者たちも昔ながらのハムリダクションに基づいて、地味に一歩ずつ調整しながら対応する個別の患者教育をしている。

OS42-288 血液製剤によるHIV感染者の調査成績 第1報 CD4値、HIV-RNA量と治療の現状と推移

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⁶、
福武勝幸⁷、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 血液内科、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 保健センター、⁶東京通信病院、⁷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17年度の現状および平成5～17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5～17年度の事業対象者933人とした。平成17年度第4期対象者620人の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期対象者の同推移を示した。肝炎関連調査も継続実施した。【結果】平成17年度第4期の現状では、CD4値は500/μL以上30%、350～500未満24%、200～350未満32%、200未満15%であった。VLは400コピー/mL未満が72%であったが、50000以上も3%見られた。抗HIV治療は3剤以上58%、投与なし26%であった。薬剤の最多の組み合わせはd4T+3TC+NFVあるいはTDF+3TC+EFVであった。1日1回投与が多かった。HCV抗体陽性92%、慢性肝炎72%、肝硬変8%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、9～13年度まで上昇傾向、14年度からやや低下傾向であった。VLの中央値は平成9年度第1期以降急激に低下し、11年度3期から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、その後は横ばいまたは低下傾向であった。NNRTIを含む割合は上昇した。【結論】CD4値、VL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、良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。

OS42-289 薬害HIV感染患者の追跡的研究（第1報）健康と生活面の変化の様相と主観的健康変化の要因

井上洋士¹、山崎喜比古¹、溝田友里¹、清水由香²、伊藤美樹子³、関 由起子⁴、若林チヒロ⁵、戸ヶ里泰典¹、横山由香里¹、大平勝美⁶、小山昇孝⁶、後藤智己⁶、森戸克則⁶

(¹東京大学大学院医学系研究科健康社会学分野、²大阪市立大学大学院生活科学科、³大阪大学大学院総合ヘルスプロモーション科学、⁴埼玉大学教育学部、⁵埼玉県立大学保健医療福祉学部、⁶薬害HIV感染被害者(患者・家族)生活実態調査委員会)

【目的】 2005年実施の薬害HIV感染生存患者・家族への質問紙調査回答者には1998年実施の調査の回答者が含まれる。本報の目的は、薬害HIV感染患者の健康と生活がこの7年間でどう変化したのか、また主観的健康の変化にはどの要因が関連しているか、追跡的に検討することにある。**【対象・方法】** 98年調査で生存患者本人からの回答があった253人中05年調査にも本人回答があった87人の男性患者を分析対象とした。分析に用いたのは各変数の2時点での値、レベル変数（[98年の値]+[05年の値]÷2）、変化変数（[05年の値]-[98年の値]）。分析方法は、2時点のデータ比較はWilcoxon符号付順位検定ないしは対応のあるT検定、要因はレベル変数の変化変数への関連性を年齢制御の偏相関係数で検討・抽出した。**【結果・考察】** 1)健康面：SRHは改善傾向にあり、身体症状数に変化は認められず、GHQは有意に悪化。出血頻度に変化は認められず、HIVウイルス量は検出限界未満の率が増加していたが有意でなかった。CD4細胞数は回復・改善傾向がみられたが、AIDS発症経験「あり」「わからない・不明」の率と肝臓疾患「あり」の率は増加傾向にあった。2)心理社会面：就業率や社会参加件数に差は認められなかったが、経済的暮らし向きは有意に悪化、経済的不安は有意な増大を示していた。生きがい件数に変化は認められなかったが、差別不安由来の生活自主規制件数は有意な増加を示し、情緒的サポートネットワークの範囲は縮小傾向にあった。3) 主観的健康面の変化に影響する変数：SRHの変化に有意に影響していると思われるレベル変数はなかった。身体症状数の変化に対し関連性を示したのはSOCのみ（ $p<0.1$ ）。GHQの変化に有意な関連性を示していたのは、GHQ、肝臓疾患の有無、SOCであった。

OS42-290 薬害HIV感染患者の追跡的研究（第2報）ストレス対処能力SOCの関連要因および効果

山崎喜比古¹、井上洋士¹、溝田友里¹、清水由香²、伊藤美樹子³、関 由起子⁴、若林チヒロ⁵、戸ヶ里泰典¹、横山由香里¹、大平勝美⁶、小山昇孝⁶、後藤智己⁶、森戸克則⁶

(¹東京大学大学院医学系研究科健康社会学分野、²大阪市立大学大学院生活科学科、³大阪大学大学院総合ヘルスプロモーション科学、⁴埼玉大学教育学部、⁵埼玉県立大学保健医療福祉学部、⁶薬害HIV感染被害者(患者・家族)生活実態調査委員会)

【目的】 1998年と2005年両方の質問紙調査回答の薬害HIV感染生存患者を対象に、ストレス対処能力とも健康保持能力とも呼ばれるSOC(Sense of Coherence)がこの7年間に患者の生活と健康に及ぼした効果、及びSOCの変化をもたらした要因とSOCと密接に関連する要因について縦断的に分析検討し解明することを目的とした。SOCはAntonovsky(1979,1987)により打ち立てられた概念で、逆境に置かれながら健康を守り、場合によっては逆境を成長の糧にさえ変えてしまう人がもつ力を一般化した概念である。**【対象・方法】** 第1報と同様。**【結果・考察】** 1) SOCレベルが高いと、健康面では、精神健康度GHQの改善がもたらされ（-0.223, $p<.05$ ）、身体症状数は減る傾向を見せ（-0.210, $p<.10$ ）、AIDS発症は抑えられ（-0.384, $p<.001$ ）、生活面では、情緒的サポートネットワーク範囲が広がる（0.231, $p<.05$ ）という関係にあった。2) SOCの変化に影響していたレベル変数は、肝臓疾患の有無のみ。近年患者にとって不確実感や健康不安・将来不安の最大の源になっている肝臓疾患を抱えている場合にSOCは有意に低下をきたしやすい（-0.273, $p<.05$ ）という関係にあった。3) レベル変数と変化変数の両方でSOCと有意な関連性を示す変数は、健康面では、精神健康度GHQ（レベル変数間で-0.691, $p<.001$ 、変化変数間で-0.487, $p<.001$ ）と身体症状数（0.414, $p<.001$ 、-0.182, $p=0.105$ ）、生活面では、経済的不安（-0.498, $p<.001$ 、-0.350, $p<.01$ ）と差別不安由来の生活行動自主規制件数（-0.199, $p<.10$ 、-0.362, $p<.01$ ）と生きがいの件数（0.313, $p<.01$ 、0.366, $p<.001$ ）であった。これらの要因は、SOCと短時日のうちに影響し合う関係にあるか、もしくはSOCの構成要素の別表現かもしれないと考えられた。

OS42-291 薬害HIV感染被害の生存患者の母親・父親が経験した生活の影響と支援ニーズ：2005年の全国調査から

清水由香¹、井上洋士²、溝田友里²、山崎喜比古²、関 由起子³、若林チヒロ⁴、八巻知香子⁵、伊藤美樹子⁶、大平勝美⁷、後藤智己⁷、小山昇孝⁷、森戸克則⁷
 (1)大阪市立大学大学院生活科学研究科、(2)東京大学大学院医学系研究科健康社会学、(3)埼玉大学教育学部、(4)埼玉県立大学保健医療福祉学部、(5)日本学術振興会、(6)大阪大学大学院総合ヘルスプロモーション学科、(7)薬害HIV感染被害者(患者・家族)生活実態調査委員会

【研究目的】 薬害HIV感染の生存患者の母親・父親の最近までの薬害被害に関連した生活上の困難や経験を把握し、家族の支援ニーズを明らかにすること。**【方法と対象】** 当事者参加型リサーチ方式を採用して調査を遂行した。生存患者652人を対象に患者本人用と家族用の無記名自記式調査票を2005年9月～2006年1月に配布・回収した。家族調査票は患者本人に配票を依頼し、各自が個別に郵送し回収した。回収数は(母親/父親:以下、同順)138人/99人。分析対象の親の平均年齢は60.5±7.3歳/63.3±7.4歳、患者との同居は母親父親ともに66.7%。回答した親の患者像は、平均年齢で32.9±7.1歳/32.5±6.5歳。**【結果・考察】** 1)HIV感染後の「通院や付き添うにかかる経費の負担」、「看病と仕事の両立」、「看病と家事・子育てとの両立」の困難については、ここ5年間に於いても母親で4割、父親で2～4割が該当した。2)最近でも親の6割前後が「息子の命はもう長くない」と感じ、8割前後が「息子の今後の生活の見通しがまったく立たない」など将来の希望を見出し難い状況にあった。そして9割の親が「息子に血友病患者としての生を授けて申し訳ない」という自責や後悔の念を示した。また、トラウマティックな経験として5割前後の親が「HIV感染者に対する差別への強烈な不安や恐れ」をあげた。3)一方、薬害被害以降、今までに得たこととして「自身の健康への気遣い」「一日一日を過ごしていくことを大切に感じるようになった」「家族の絆が強まった」で6割～7割の親があげた。4)健康状態の自己評価は「あまり良くない」または「悪い」の回答の合計が33%/25%であり、精神健康上の問題が疑われる人(GHQ-12の評価)の割合が57%/37%と概して母親で高い割合を示した。

OS42-292 2006年度血液凝固異常症全国調査で抽出されたHIV未治療症例について

立浪 忍¹、瀧 正志²、白幡 聡³、浅原美恵子⁴、桑原理恵⁵、三間屋純一⁶
 (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横浜市西部病院小児科、(3)産業医科大学小児科、(4)聖マリアンナ医科大学小児科、(5)聖マリアンナ医科大学アイソトープ研究施設、(6)静岡県立こども病院血液腫瘍科)

【目的】 日本のHIV感染血液凝固異常症において、これまでに抗HIV薬の投与がない症例の状況を把握することを目的とした。
【方法】 2006年度の血液凝固異常症全国調査において、抗HIV薬の使用状況に関する解答形式を変更したところ、これまでに抗HIV薬の投与がない症例が明瞭に抽出された。そこで、これらの症例について2006年度のデータを調査した。
【結果】 2006年度の調査時点まで抗HIV薬の投与が「なし」と報告された症例は82例(血友病A59例、血友病B20例、VWD1例、類縁疾患2例)で、2006年5月31日時点の平均年齢は37.4±7.6歳であった。調査時点のCD4+細胞数(報告数79)は32から1517(/mL)まで広範囲に分布しており、平均値、中央値およびSDはそれぞれ489、439、276(/mL)であった。HIV viral load(報告数77)も広範囲に分布していたが、55%において1000(Kcopies/mL)以下であった。HCVの感染については、78例がHCV陽性で、3例について肝硬変、1例について肝癌の報告があった。また、23例についてはインターフェロンによる治療(Peg-IFN8例、従来型15例)が行われていた。
【考察】 累積死亡数を含めると、今般の82例は、凝固異常症のHIV感染例全体の5.7%であった。今後も可能な範囲で追跡調査を行っていきたい。
【謝辞】 平成18年度(2006年度)の血液凝固異常症全国調査にご協力頂いた皆様に深く感謝致します。

OS42-293 小児病院におけるHIV感染成人血友病患者の現状と診療上の問題点

高嶋能文、呉 彰、堀越泰雄、三間屋純一
(静岡県立こども病院血液腫瘍科)

【はじめに】わが国では2006年5月現在、1431例のHIV感染血液凝固異常症が確認されており、うち827例が生きている。これらの患者は感染後25年を経て、身体的のみならず、社会的にも様々な問題を抱えている。当院を受診し現在生存中の血友病患者13例について、その臨床的・社会的問題点について報告する。【対象】血友病A：9例、血友病B：4例。感染推定年齢（1983年当時）は中央値16歳(3~24)。2007年現在、中央値40歳(27~48)。【結果】13例中AIDS発症は2例、無治療長期未発症は2例であり、HAART施行11例中8例がHIV-RNA感度以下であった。当院単独診療が6例、県内拠点病院と併診が5例、県外拠点病院と併診が2例で、他院と併診している7例中3例では当院でのみ血友病診療を行っている。抗HIV薬が処方されている11例中7例は当院でのみ処方されていた。このように当院は小児病院でありながら成人患者の受け入れを行っているが、様々な問題が生じ転院先を検討してきた。しかし、静岡県内では成人血友病患者を診療できる機関に限られており、HIV感染の診療はできても血友病診療ができないという理由から受け入れ困難な場合が多かった。また、一旦転院しても自主的に戻ってくるなど、患者側にも問題点があった。また、すべての症例にHCV重複感染があったが、施設の条件が整わず当院での治療は行っていない。【まとめ】昨年、エイズ拠点病院の再整備が行われ、静岡県では東・中・西部の各地域に中核拠点病院ができた。当院はHIV母子感染の受け入れとこれら三病院をつなぐ拠点病院として役割を担う。また、本年、県内の成人血友病患者受け入れ可能病院において静岡県血友病ネットワークが設立された。当院もオブザーバーとして参加し、今後もHIV感染者を含めた血友病患者の受け入れ体制の構築に協力する。

OS42-294 国立国際医療センターにおける薬害エイズ患者の入院の変遷からみたケア支援の検討

池田和子¹、大金美和¹、武田謙治¹、山田由紀¹、畑中祐子¹、石垣今日子¹、井上誉子¹、中川裕美子¹、紺野和子¹、沼 直美¹、島田 恵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財団法人エイズ予防財団)

目的：治療の進歩により、患者の生命予後は改善したが、高齢化に伴い入院目的が変化している。薬害エイズ患者の入院の変遷をもとに、今後のケア支援について検討する。方法：95年から07年6月末までに、国立国際医療センターに入院した薬害エイズ患者の入院件数、在院日数、目的、転帰等について診療録調査を行った。結果：HIV陽性者の入院総件数2,564件 [989名]のうち、薬害エイズ患者の入院件数は602件 (23.5%) [139名(14.1%)]であった。入院時病期はAC465件 (77.2%) [116名 (83.5%)], AIDS137件 (22.8%) [23名 (16.5%)]だった。年次別入院件数は、98年94件 (15.6%) [57人 (41.0%)]と最も多く、00年63件 (10.5%) [39人 (28.1%)], 04年74件 (12.3%) [45人 (32.4%)]だった。入院回数の最多は22回で、抗HIV療法が難航した1例だった。10回以上入院した者も13名 (9.4%)いた。在院日数は、10日以内261件 (43.4%)、11-30日209件 (34.7%)で、最長は出血管理のための777日であった。入院目的は、肝機能障害83件 (13.8%)、血友病関連66件 (10.9%)、抗HIV薬導入63件 (10.5%)、HIV関連57件 (9.5%)、IFN治療導入56件 (9.3%)の順に多かった。IFN導入件数は、02年12名が最も多く、05年6名、07年6月まで5名であった。死亡の転帰は10名 (7.2%)で、うち5名が肝硬変によるものだった。考察：薬害エイズ患者のHIV関連入院は減少したものの、肝炎の進行に伴う肝機能精査やIFN導入目的の入院が増えた。さらに高齢に伴い、整形外科での人工関節手術、糖尿病などの生活習慣病精査、悪性腫瘍の治療を目的とする入院もあり、包括的ケアの視点が必要と考えられた。

OS43-295 北海道内におけるHIV感染者の初診時状況調査

藤澤文絵¹、橋野 聡¹、近藤 健¹、浅香正博¹、大野稔子²

(¹北海道大学病院 第三内科 札幌HIVフォーラム、²北海道大学病院 看護部)

【緒言】 新規HIV感染者/AIDS発症者は年々増加の一途をたどっており、それは北海道も例外ではない。では、北海道のHIV感染者/AIDS発症者における地域の特徴にはどのようなものがあるのだろうか。

【目的】 北海道内の新規HIV感染患者の初診時状況を調査し、その傾向と問題点を知ることにより、HIV感染を疑うべき病態を把握し、今後の一般診療におけるHIV感染症早期発見へとつなげる。

【方法】 2007年3～4月に道内拠点病院を中心にHIV診療実績のある施設へアンケートを送付し、症例毎に担当医（主治医）に初診時の状況について回答してもらった。

【結果】 アンケート送付施設数：道内16施設+北大内の3科
回答率：78.9%

総症例数：156例

道内の新規感染者数および新規発症者数は年々増加しており、実数は少ないものの、その増加傾向は全国での報告と同様であった。全新規患者数に対する新規発症者数の割合が34.6%と比較的高く、女性に限ると50%にのぼった。新規発症者が初診時に発症していたAIDS発症指標疾患ではニューモシスチス肺炎が最も多く、次いで非定型抗酸菌症、結核が多かった。指標疾患以外で初診時に合併していた疾患や症候では圧倒的に梅毒が多く、他には不明熱、体重減少、下痢といった非特異的な症状を契機としてHIV感染が発見されていた。道内で特徴的と考えられたのは、献血による陽性判明例の割合が多いことであった。献血者集団中のHIV陽性者数は全国的な調査と大差ないことから、多くの感染者が早期発見できずに見逃されてしまっている可能性が示唆された。

【考察】 道内では全国的な報告や調査結果と比較して早期発見ができていないことが示唆された。早期発見のためには性別、年齢、性的指向などに関わらずHIV感染を疑わせるような所見のある患者には積極的にHIV抗体検査をすすめていく必要があると考えられる。

OS43-296 性感染症またはその疑いがあるハイリスク患者に対するHIV感染状況の調査

正兼亜季¹、山田三枝子¹、北 志保里¹、辻 典子¹、小谷岳春²、上田幹夫²

(¹石川県立中央病院(エイズ予防財団)、²石川県立中央病院血液免疫内科)

【背景・目的】 我々は平成15年1月より、院内の泌尿器科、産婦人科、内科等にSTD疑いで受診した患者について、同意を得た上でHIV検査を実施してきた。今回、協力が得られた石川県内の泌尿器科、婦人科を掲げる病院・クリニックへも対象を広げ、感染者の早期診断・ハイリスクグループへの啓発を目的とし、HIV検査を行ったので報告する。

【方法】 石川県の泌尿器科医会と産婦人科医会の協力を得て、県内の泌尿器科と婦人科を掲げる病院・クリニックの医師に協力を募り、研究参加の意思を示した19施設（泌尿器科6施設、婦人科13施設）を対象施設とした。STD疑いで各施設を受診した患者に対して同意書を用いて同意を得た上でイムノクロマトグラフィー法にてHIV検査を実施した。また、検査前または後にHIVに関するアンケートに回答してもらった。

【結果】 平成18年7月～平成19年3月までの9ヶ月間に72人（男性24人、女性48人）がHIV検査を受け、全員陰性であった。受診理由は男性ではクラミジア感染41.7%、淋病37.5%（1人は重感染）、女性ではクラミジア感染54.2%、尖形コンジローマ4.2%と男女共に半数程度がクラミジア感染であった。年齢層は男女共に20代が最も多かった（男性29%、女性52%）が、次に多いのは男性では30代（25%）、女性では10代（27%）であった。アンケートに答えた81人のうち、42.0%は過去にも性感染症で医療施設を受診したことがあると答えた。また、21.0%は過去に1回以上HIV検査を受けたことがあると答えた。

【結語】 HIV感染リスクが高いと思われる72人に対しHIV検査を実施したが、全員陰性であった。今回の検査によって、受検した患者への啓発はもちろんのこと、協力医師にとってもHIV検査に対する意識向上に繋がったと考えられる。今後も継続し検査数を増やしてさらに検討を行いたい。

OS43-297 当院におけるHIV診療の現況—地方中核拠点病院の現況と課題について—

高田清式¹、薬師神芳洋²、長谷川 均²、安川 均²、羽藤高明³、井門敬子⁴
 (1愛媛大学医学部附属病院 総合臨床研修センター、2愛媛大学医学部 第一内科、3愛媛大学医学部附属病院 輸血部、4愛媛大学医学部附属病院 薬剤部)

四国の地方中核病院でのHIV診療の現況と課題について報告する。当院は愛媛県における中核拠点病院としてHIV診療に携わっている。愛媛県はHIV感染者やエイズ患者の報告数は2000年頃から増加し始め、人口比では西日本では比較的多く、また年に6~9名の新規患者の報告がある。現在、当院の累積総患者数は61名、感染経路の内訳は血液製剤8名、性感染52名（異性間19名、同性間33名）、他1名である。性感染のうち国内感染45名であり大半は国内での感染を占め、また当院受診動機は他院からの紹介が31名、保健所での検査にて感染が判明し紹介されたのは9名であった。なお、エイズ発症者は現在までに21名であり、ニューモシスチス肺炎が11名、食道カンジダ症が5名、CMV感染症2名などであった。抗HIV療法のうち現在56%は1日1回の内服法で治療を行っている。またリンパ腫以外の悪性腫瘍を合併した例は4例（急性白血病、胃癌、腹腔内GIST、睾丸腫瘍）経験しいずれも積極的に抗HIV療法とともに化学療法や手術を行った。帝王切開を2例行い2子の健児を得ている。また、病院全体としてチーム医療を常に心がけ全科診療の方針にてHIV診療に携わっており、また行政とも積極的に連携をとっている。当院での今後の課題点として、他府県からの紹介なども含め様々な症例に臨機応変に対応できるように多種類の薬剤を備えているため薬剤がデッドストックになりやすい点、専従のスタッフがない点などがあり、また県内の大半の患者を当院で現時点では診療しているが今後患者数の増加に応じて他の拠点病院との連携を密にし患者の受け入れ幅を広げていき、かつ各病院のスタッフへの教育・啓蒙をさらにすすめていくことが課題と考えている。

OS43-298 北海道内におけるHIV診療従事医師に対する意識調査

藤澤文絵¹、橋野 聡¹、近藤 健¹、浅香正博¹、大野稔子²
 (1北海道大学病院 第三内科 札幌HIVフォーラム、2北海道大学病院 看護部)

【緒言】北海道においても全国と同様HIV陽性患者は増加傾向にある。しかし新規発症者の割合も高く、早期発見ができていないと言いがたい。このような状況の中、道内でHIV診療に従事する医師はどのように考えて診療を行っているのだろうか。

【目的】北海道内でHIV診療に従事している医師の初診時の対応や診断に対する意識を調査し北海道内のHIV診療の実情を把握することで、よりよいHIV診療の提供や早期発見への手がかりを探る。

【方法】2007年3~4月に道内拠点病院を中心にHIV診療実績のある施設へアンケートを送付し、HIV診療担当医に各自回答してもらった。

【結果】 アンケート回答数：道内16施設+北大内の3科の医師23名
 道内ではHIV診療担当医の過半数が血液内科医である。ついで呼吸器科医が多く呼吸器疾患にて発症する患者が多いことの反映と推測される。困ることとしては経験の少なさと指導医の不在が挙げられていた。多くの医師において、梅毒以外の性行為感染症、新規HIV陽性患者の既往歴として比較的多い帯状疱疹・ウイルス性肝炎・反復する細菌感染などに対してはHIV感染を疑う意識が低かった。経験症例数が少ない医師では、HIV感染を疑う上で重要と考える因子として婚姻関係の有無・性別・国籍を、HIV感染を否定的に考える因子として性的指向・国籍を挙げる傾向にあった。

【考察】 道内では本来の専門診療科を持ちつつHIV診療に従事する医師がほとんどで経験症例数や専門診療科によって診療内容やHIV感染症の診断に対する意識にばらつきが見られた。現時点でHIV診療に従事している医師はもちろんのこと、今後は一般診療医への情報の提供などを積極的に行い道内のHIV診療の質の向上に努めて行く必要があると考えられた。さらに内科以外の他科医師に対しても意識調査などを検討していきたい。

OS43-299 千葉県におけるHIV感染合併の透析診療の現状と課題

今村茂樹、林 栄治、平井愛山
(千葉県立東金病院内科)

症例は60歳男性。1992年より近医の診療所に糖尿病、高血圧の治療で通院中。2004年糖尿病性網膜症の増悪のためT病院を受診。受診時Cre2.7、尿蛋白3+と慢性腎不全と初めて診断される。その後腎機能は悪化し、2006年4月Cre7.0となったため透析導入目的に、腎臓および透析専門医のいるS病院紹介受診。入院時のスクリーニング検査にてHIV抗体陽性が初めて指摘される。HIV-RNA量 8.5×10^3 コピー/ml、CD4: $248/\mu\text{l}$ とHIV感染症と診断。S病院ではHIV感染者であるために透析導入を拒否され、腎臓・透析専門医に加えHIV専門医のいるA病院へ転院。8月11日内シャント造設術を施行され、16日より透析導入。透析自体は特に問題なく、退院となったが、A病院では病床の都合で維持透析を継続することができないことから、9月4日当院へ転院。しかし患者の通院時間が片道2時間以上かかることから、当院に入院し維持透析を継続することとなった。このように千葉県では、現時点ではHIV感染を合併した維持透析患者の受け入れ施設が極めて限定されており、今後維持透析患者数の増加が予想されることから、大きな問題となると考えられる。そこで、千葉県内の人工透析施設を対象にHIV感染合併の維持透析患者の受け入れ状況についてアンケート調査をおこなった。その結果を踏まえ、問題点や今後の解決策について報告する。

OS43-300 当院において、長期の通院中断後に再受診したHIV感染者の経過についての検討

相野田祐介、関谷紀貴、村松 崇、舟木万季、柳澤如樹、菅沼明彦、今村顕史、味澤 篤
(東京都立駒込病院)

【目的】抗HIV療法(Highly active anti retroviral therapy: HAART)はHIV感染者の予後を大きく改善させた。しかしその一方で、長期の通院中断の後にAIDS発症にて受診となる例も散見され問題となってきている。以下、当院における長期通院中断後の再受診例についてその後の経過を検討したので報告する。【方法】1987年6月から2007年7月までの間に、HIV感染症にて定期的に外来通院中の患者の内、1年以上自己判断にて外来通院を中断し、その後再度当科外来を受診したHIV感染者の経過について検討した。【結果】上記基準を満たすものは25例(男性21例、女性4例)であった。初診時にAIDS指標疾患を発症していたのは2例(ニューモシスチス肺炎、カンジダ食道炎)であった。通院中断時平均年齢は40.0(24-57)歳であり、初診後通院中断までにHAARTを導入された例は8例であった。中断後の再受診のきっかけとしては、AIDS指標疾患を発症して受診したものが15例(60%)となっていた。この内の8例は中断前にHAART未導入であった。AIDS指標疾患発症例では、ニューモシスチス肺炎が8例と最多であり、他にサイトメガロ網膜炎、クリプトコッカス髄膜炎、進行性多巣性白質脳症、カンジダ食道炎、頭蓋内悪性リンパ腫などもみられた。中断後の転帰に関しては、ニューモシスチス肺炎の2例およびクリプトコッカス髄膜炎の1例は再受診後に合併症にて死亡していた。【考察】HAART未導入例では、導入例と比べて医療従事者が関わる人数・時間ともに限られており、通院中断とその後のAIDS指標疾患発症数の増加の一因となっていると考えられる。通院中断後の予後HIV感染者に伝えていくことは通院中断の防止に向けて重要であると考えられる。

OS44-301 HIV/HBV重複感染者に対する抗HBV作用薬投与の検討

山本桂子¹、髭 修平¹、山本洋一¹、中西 満¹、藤澤文絵¹、小野澤真弘¹、
加畑 馨¹、中馬 誠¹、近藤 健¹、橋野 聡¹、渡部恵子¹、大野稔子¹、
浅香正博¹、田中淳司²、今村雅寛²、佐藤典宏³、小池隆夫³

(¹北海道大学病院第三内科、²北海道大学病院血液内科、³北海道大学病院第二内科)

【目的】 HIV/HBV重複感染における抗HBV作用薬投与例の背景およびウイルス学的効果を検討する。【方法】 2007年7月までに当院を受診したHIV/HBV重複感染者を対象とした。HBVマーカーは、HBs抗原/抗体、HBe抗原/抗体、HBV-DNA量（PCR法）を測定。測定可能例では、HBV genotype判定（pre S1領域HBV遺伝子の塩基配列同定による）、ラミブジン耐性遺伝子変異測定を行い、抗HBV治療反応不良例ではdirect sequence法でHBV塩基配列の経時的変化を検討した。【成績】 HIV/HBV重複感染を155例中16例（10.3%）に認めた。HBe抗原陽性10例中8例のHBV-DNA量は8.0（log copies/ml）以上の高値を示した。HBV genotype測定例では、Ae型6例、H型2例、C型1例、D型1例であった。10例に軽度～中等度のALT上昇を認めたが、薬剤・アルコール・HCV・HIVなどの可能性もあり、B型肝炎由来と特定するのは困難であった。抗HIV治療剤投与11例中9例に抗HBV作用薬が含まれ、内訳は、TDF/FTCが5例、3TCが2例、3TC+TDFが1例、TDFが1例であった。ABC/3TC+FPV+RTV投与のAe型の1例でYVDD変異株の出現を認め、TDF/FTC+RTV+ATV投与のH型の1例でHBV-DNA量の低下が不良であったが、他の例ではHBV-DNA量減少は良好であった。また、genotype AeのHBV急性感染後の2例に対しインターフェロン治療を施行し1例でHBs抗体陽転を認めた。他の1例は持続感染状態となった。【結論】 HIV/HBVが重複する多くのHAART施行例では、B型肝炎の有無に拘らず抗HBV作用薬が併用されていた。HBe抗原陽性・HBV-DNA量高値例が多く、複数の抗HBV作用薬の併用が望ましいが、一部に反応不良例を認めた。

OS44-302 HIV/HBV重複感染におけるEntecavir使用4症例について

笹川 淳¹、上平朝子¹、河村紀代美¹、三田英治²、加藤道夫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 消化器科)

【目的】 2007年2月、HIV/HBV重複感染におけるEntecavir（ETV）使用例で、HIVにM184V薬剤耐性株の出現した症例が報告されたため、当院の重複感染におけるETV使用例について検討する。

【方法】 2006年7月～2007年7月に当院に通院するHIV/HBV重複感染で、ETV使用例の抗HBV効果（HBV-DNA量など）、抗HIV効果（HIV-RNA量など）およびHIV薬剤耐性検査を実施した。

【結果】 該当症例は4例。抗HIV療法（HAART）未実施は3例（症例1～症例3）であった。症例1）20代男性。急性B型肝炎に対してETV内服開始し、6ヶ月後にB型肝炎は治癒した。症例2）40代男性。急性B型肝炎に対してETV内服開始し、2ヶ月後にHBeのseroconversionを認めた。症例3）30代男性。慢性B型肝炎による肝機能増悪ありETV内服を開始した。内服開始後からHBV-DNA量の低下を認めた。症例4）60代男性。d4T,3TC,ABC継続中に慢性B型肝炎による肝機能増悪あり、ETV内服したがHBV-DNA量の低下を認めず。現在はHAART（3TC,TDF,FPV）変更し、HBV-DNA量の低下を認めている。

重複感染4例においてETV内服で、3例にHBV-DNA量の低下があり、2例にseroconversionを認めた。またHAART未実施3例では、ETV内服開始後にHIV-RNA量の低下を認めた。

【考察】 2007年4月30日に「HIV/HBV重複感染例に、抗HIV療法を実施せずにEntecavirを使用すべきでない」とDHHSガイドラインに追記された。当院の症例からもETVの抗HIV効果が示唆された。今後ETVの使用にあたり、HIV感染の有無および治療を考慮する必要があると考えられた。

OS44-303 初回治療としてTDF/3TCを含む抗レトロウイルス療法を実施したHBe抗原陽性HIV患者の臨床経過

田沼順子、齊藤可奈、後藤耕司、柳沢邦雄、仲村秀太、渡辺恒二、神村麻穂子、渡邊珠代、本田元人、矢崎博久、塚田訓久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一
(国立国際医療センター エイズ治療開発センター)

【背景・方法】 HIV/HBV混合感染に対しては、HAART導入時にTDF/3TC (FTC) を含むレジメンが推奨されている。このたび初回治療としてTDF/3TCを含むHAARTを実施したHBe抗原陽性例の臨床経過をretrospectiveに検討した。

【結果】 1996年12月から2007年5月末に当院を受診したHIV患者において、初診時HBs抗原陽性は136例で、うちHBe抗原を検査した129例中114例がHBe抗原陽性であった。更に、通院中に16例が急性B型肝炎に罹患し、7例が6ヵ月以上HBe抗原陽性であった。計121例中、TDF/3TC (FTC) を含むHAARTが実施されたのは31例で、HIV・HBVともに治療歴がなく、2007年7月現在6ヵ月以上経過している7例を検討した。治療前：平均年齢38歳、平均CD4数 171 /mm³、ALT正常上限2倍以上2/7例、HBV-DNA5.0log c/ml以上6/7例であった。治療6ヵ月目で3/7例(43%)、その後の観察で6/7例(86%)にHBe抗原陰性化、5例にHBe抗原のseroconversionを確認した。TDF/3TCを含むHAARTを開始して6ヵ月以内にHBs抗原のseroconversion(以下HBsSC)を達成したのは1/7例であったが、4年を経てHBsSCを達成した1例があり、長期の観察による評価が必要と考えられた。これら7例の他、ニューモシスチス肺炎治療時に大量ステロイドが必要となり、HAART導入前にentecavirを開始してHBVの急性増悪を予防した症例が2例存在する。両者にTDF/FTC/LPVrを開始し、2007年7月現在約6ヵ月以上経過している。どちらも血清HBV-DNA3.0log c/ml未満への低下がみられているが、1例はHBsSCを達成、一方は未だHBe抗原陽性である。
更なる観察期間を経て検討症例数を増やし、報告する予定である。

OS44-304 非代償期肝硬変のHBV・HIV重複感染症に対しPIを含めたHAARTに変更し得た1例

吉野友祐、北沢貴利、奥川 周、原田壮平、畠山修司、糸山 智、太田康男、小池和彦
(東京大学感染症内科)

【背景】 HBV・HIV重複感染症に対する治療では、慢性肝炎から肝硬変への進行に伴い、肝障害性の高いPIの選択は肝不全促進の危険を伴うため、一般的に禁忌あるいは慎重投与とされている。今回、非代償期肝硬変のHBV・HIV重複感染症に対し、PIを含むHAARTに変更、維持している1例を経験したので報告する。

【症例】 42歳、男性。1990年にB型肝炎と診断されたが放置していた。1998年インターフェロン導入されたが、途中自己判断にて中止した。2003年5月にHIV感染が判明、7月よりAZT、3TC、NVPにてHAART開始したが、貧血、NNRTIに対する耐性変異HIVの出現(190A)、3TCに対する耐性変異HBVの出現(YVDD陽性)、d4Tによるリポジストロフィーにより薬剤を変更し、2006年8月よりAZT、ABC、FTC/TDFにてCD4⁺T 100/ μ L前後、HIV-RNA量 100-400copy/mL、HBV-DNA量 4.5 LGE/mLであった。2006年11月、特発性細菌性腹膜炎と思われる発熱にて入院した。末梢血ではWBC: 1100/ μ L、Hb: 5.9 g/dL、Plt: 6.5万/ μ Lと汎血球減少を認め、凝固能はPT: 31.3%、Fib: 89 mg/dLと低下していた。生化学ではAlb: 2.3 g/dL、AST: 51 IU/L、ALT: 21 IU/L、T-Bil: 3.7 mg/dL、NH₃ 153 μ g/dlであり、Child-Pugh分類でGrade Cの肝硬変を呈していた。抗菌治療にて解熱したが、貧血の持続に対し薬剤性貧血が疑われた。抗HIV治療の効果も不十分であることから、AZTを中止し、LPV/r 400mg/100mgを追加した。LPVの血中トラフ濃度は3.24 μ g/mlにて治療域に到達していると判断し同量を維持したが、肝障害の増悪は認められず、貧血はHb 12 g/dL台まで回復、HIVのウイルス学的効果は維持された。

【考察】 非代償期肝硬変のHBV・HIV重複感染症において、PIは慎重に選択されるべきと考えられるが、血中濃度のモニターと慎重な観察下で投与することで臨床効果が得られる可能性も示唆された。

OS44-305 当院におけるHIV/HCV重複感染例の現状

上平朝子¹、加藤道夫²、矢嶋敬史郎¹、谷口智宏¹、笹川 淳¹、椎木創一¹、
富成伸次郎¹、渡邊 大¹、牧江俊雄¹、山本善彦¹、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・HIV/AIDS 先端医療
開発センター、²国立病院機構 大阪医療センター 消化器科)

【目的】 C型肝炎は、治療を行わなければ、ほとんどが肝硬変さらに肝癌へと進行する。特にHIV/HCV重複感染例では、肝炎の進行も早く治療が必要な例での対策が急がれる。そこで、当院通院中のHCV/HIV重複感染の現状について調査したので報告する。

【方法】 2007年6月末現在、当院受診歴のあるHIV患者1116例から、HCV抗体陽性者を調査し、このうち当院定期通院者のIFN治療開始時のCD4値、HIV-RNA量、HCV-PCR量、HCV-RNA陰性化の有無、HCV genotypeなどを比較検討した。

【結果】 当該期間の受診患者のうち、HCV抗体陽性者は104例（9.3%）、HCV-RNA陰性者は9例であった。HIV感染経路別では、血液製剤70例、性的接触30例、IDUが3例であった。死亡18例の半数は肝疾患関連死で、いずれも血液製剤によるHIV感染者であった。定期通院者56名のうちIFN治療歴があるのは21例で、HCV-RNA陰性化例は12例であった。陰性化例は非陰性化例と比較し、治療開始時のHCV-PCR量が低値である傾向がみられた。陰性化例のGenotypeは、Group1が4例、1b 3例、2a 3例、1a 1例、3a 1例であった。この中のGenotype 1b（高ウイルス量）の1例では、副作用でIFNを中断したが、HCV-PCR量がリバウンド後に低下したタイミングで、IFNを再開し治療できた。他方、副作用のためIFN治療が中止となり一旦陰性化したウイルスが陽性化した例や、IFNとRBV併用療法を行ったが、HCCを発症した例もみられた。治療を開始できない例は、副作用を危惧し治療に踏み切れていない場合が多かった。

【考察】 近年、RBVとPEG-IFN併用治療により、治療効果を得られる例が増えている。今後、HIV/HCV重複感染例では、HCVに対する積極的な治療も早期から考慮していかなければならない。また、治療に踏み切れない症例に対して治療開始のタイミングを逃さないように介入していくことが必要と考える。

OS44-306 HIV/HCV重複感染血液凝固異常症のHCV感染に対するインターフェロンの治療状況

瀧 正志¹、立浪 忍²、浅原美恵子³、長江千愛³、桑原理恵⁴、白幡 聡⁵、
三間屋純一⁶

(¹聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科、²聖マリアンナ医科大学医学統計、³聖マリアンナ医科大学小児科、⁴聖マリアンナ医科大学アイソトープ研究施設、⁵産業医科大学小児科、⁶静岡県立子ども病院血液腫瘍科)

【目的】 本邦の血液凝固異常症のHIV/HCV重複感染例において、HCV感染に起因する重篤な肝疾患が死因の大半を占め、その対策が急務である。HIV/HCV重複感染例におけるインターフェロン(IFN)による治療状況を調査した。

【方法】 2006年度の血液凝固異常症全国調査の結果を用い、連結可能な例に関しては2001年度から2005年度までの調査結果も参照した。

【結果】 HIV/HCV重複感染凝固異常症において、過去に一度もIFN治療歴のない症例がある一方、複数回の治療歴のある症例も見られる。可能な範囲で追跡すると、これまでに一度でも治療の報告があった症例は、2006年度調査時点において治療中の34例を含めると266例であった。HIV感染血液凝固異常症におけるHCV重複感染の生存総数は740例であるので、2006年5月31日までにIFN治療が行われた累積は36%となった。Peg-IFN/RBV併用療法についての報告は2005年度の調査で初めて収集され、計61例（治療終了43例、治療中18例）が集積された。この内22例は、過去に治療歴のある症例であった。治療が終了した43例中、HCV-RNAが消失し、かつ肝機能が正常化したものは13例（30%）で、この中に従来型IFNの治療歴のある症例が5例含まれていた。

【結語】 HIV/HCV重複感染凝固異常症の全体として、IFN治療が未だ広く普及したといえる状況ではないことが明らかとなった。最も有効率が高いと報告されているPeg-IFN/RBV併用治療が行なわれた症例は、過去に従来型IFNによる治療が行われたものが約半数を占めた。このような症例を含め、Peg-IFN/RBV併用治療でHCV-RNAの消失と肝機能の正常化が認められた割合は報告全体の30%であった。治療対象となる患者に対して速やかに治療を試みる必要がある。

【謝辞】 平成18年度の血液凝固異常症全国調査にご協力頂いた皆様に深く感謝致します。

OS44-307 慢性C型肝炎に対するPEG-IFN/RBV治療中の重篤な肝機能障害のため短期間服薬不能になった後、抗HIV薬に多剤耐性となったHIV/HCV重複感染の血友病A症例

長江千愛¹、山下敦己¹、武藤真二¹、立浪 忍²、瀧 正志³
 (1聖マリアンナ医科大学 小児科、²聖マリアンナ医科大学医学統計、³聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 小児科)

【はじめに】PEG-IFN/RBV治療開始2ヶ月後より血清トランスアミナーゼ(STA)の上昇とともに直接ビリルビン(D.Bil)優位の黄疸を認めたためPEG-IFN/RBV治療の中止を余儀なくされ、また嘔吐により抗HIV薬の内服が短期間困難となり、その後薬剤耐性が出現した症例を経験したので報告する。

【症例】30歳。男性。乳児期に血友病A重症型と診断された。10歳で非加熱製剤によるHIV感染症と診断され、17歳より抗HIV薬の内服が開始された。24歳より開始されたd4T/ddI/EFVでウイルス学的効果が認められたが、d4T+ddIによる肝機能障害のため、27歳よりABC/ddI/EFVに変更された。その後血中HIV-RNAは感度以下となり、CD4陽性リンパ球数も700-900/mm³と良好な経過をたどっていた。HCV抗体陽性でgenotypeは1b、RNAは600-800KIU/mlであったが、27歳頃迄STAは正常であった。28歳頃からSTAの軽度上昇がみられるようになり29歳でPEG-IFN/RBV治療を開始した。開始2ヶ月後よりSTAの上昇(AST321.ALT286)とともにD.Bil優位の黄疸(T.Bil3.5)を認め、皮膚の黄染と皮膚掻痒感が出現した。同時に嘔気、食欲低下を認め、嘔吐のために1週間ほど抗HIV薬の内服が困難となった。PEG-IFN/RBV療法開始5ヵ月後にddIとEFVに対して耐性が出現し、HIVウイルス量が100,000copies/mlまで上昇、CD4陽性リンパ球数が65/mm³まで減少したため、TDF/FTC+ZDV+LPV/RTVに変更したがウイルス学的効果が認められないため、Darunavir+MK-0518の併用開始を検討している。

【考察】PEG-IFN/RBV治療中に一過性にSTAが上昇することはよく経験するが、今回の症例は強い黄疸をともなったため、PEG-IFN/RBV治療の継続が困難であった。睪炎や乳酸アシドーシスの危険性のためRBVとの併用を避けるべきとされているddIが併用された症例であるが、これらの副作用は認めなかったが、黄疸を伴う重篤な肝機能障害を認めたため報告する。

OS44-308 HIV感染症におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルス・梅毒の重複感染に関する研究

斎田瑞恵、内藤俊夫、片山暁子、福田 洋、磯沼 弘、檀原 高、林田康男
 (順天堂大学医学部総合診療科)

<はじめに>HIV感染者ではウイルス性肝炎や梅毒などの性感染症との重複感染が多いと考えられるが、重複感染を非HIV感染者と比較検討した報告は少ない。そこで今回、当院でのHIV感染者と非HIV感染者において、ウイルス性肝炎や梅毒の重複感染率の比較検討をしたので報告する。<対象と方法>116名のHIV感染者と同数の非HIV感染者で比較した。2000年4月から2007年5月までに当院を初診したHIV感染者のうち116人の肝炎ウイルスとの重複感染を調べた。また、HIV感染症と梅毒の重複感染の中で、年齢・CD4数・感染経路によって重複感染率に有意差があるかどうか比較検討した。当院の人間ドックを受診した非HIV感染者を、年齢と性別をマッチングさせコントロールとした。<結果>HIV感染者は、平均年齢は38.3歳で平均CD4数は339.84/ μ lであった。HIV感染者におけるHBs抗原陽性者は5.17%(0.86%)、HCV抗体陽性者は2.58%(0.0%)、TPHA陽性者は51.7%(0.86%)であり、梅毒の重複感染においてのみ有意差が認められた。また、HIV感染症と梅毒の重複感染者の中では、CD4数や感染経路(MSMとnon-MSM)において有意差を認めた。<結語>HIV感染者と非HIV感染者において梅毒の重複感染率に明らかな有意差が認められた。通常の外来診療で梅毒を含むSTD感染症に遭遇した場合、常にHIV感染症を念頭におく必要がある。

OS45-309 アジアにおけるCRF01_AE 伝播の年代推定

廖 華南¹、Kok Keng Tee¹、長谷彩希¹、上西理恵¹、Xiao Jie Li¹、
Ngun tran Hien²、草川 茂¹、Pybus Oliver³、武部 豊¹

(¹国立感染症研究所エイズ研究センター第一室、²ベトナム国立衛生疫学研究
研究所、³オックスフォード大学動物学部)

【目的】 HIV-1 CRF01_AEは東南アジア地域におけるエイズ流行の最も主要なウイルス株である。中央アフリカ地域に起源をもつ。1980年代後半に北部タイの売春婦の集団に持ち込まれ、ついでタイ全域さらに東南アジア諸国に急速にその流行が拡大した。われわれは、CRF01_AEの東南アジア地域での流行拡大の時間的・空間的経過を解明するため、タイおよびベトナム各地域に分布するウイルス株の系統関係の差異に注目し、ウイルス伝播の年代とその経路の推定を行った。

【材料と方法】 ベトナム国内の3地域の感染者から得られた血漿検体および分離ウイルス株から、合計35個のほぼ完全長のCRF01_AE塩基配列を決定した。得られた塩基配列データの内訳は、ベトナム南部 (n=10)、南西部カンボジア国境地域(n=14)および北部(n=11)である。タイから得られているCRF01_AE配列をリファレンスとして、解析プログラムBEAST v1.4.2 (<http://www.beast.bio.ed.ac.uk>) によって、各クラスターの共通祖先年代を推定した。

【結果】 CRF01_AE株はクラスター1 [南部 (カンボジア国境地域およびホーチミン市) の性感染者] (n=13)、クラスター2 [南部のIDU (n=8) と北部のSTD (n=1)] とクラスター3 [北部および隣接する中国GuangxiのIDU (n=12)] の3つに分類される。BEASTプログラムを用いた分析によって、クラスター1, 2, 3のtMRCAは、それぞれ1986.1 (1983.1-1988.4)年、1990.4 (1989.3-1991.8)年、1993.0 (1991.7-1994.5)年と推定された。

【考察】 これらの結果は、タイに起源をもつCRF01_AE株のベトナムへの伝播経路の少なくとも一つはカンボジア国境地域を経るもので、ベトナム南部ついで drug trafficking 経路を介して北部地域さらに中越国境を越えて中国広西チワン族自治区へと拡大したことを示唆する。この成果はCRF01_AEの東南アジア地域における伝播経路とその年代が、確実な証拠をもってはじめて解明したものと考えられる。

OS45-310 中国湖北省HIV/HCV疫学とHIV薬剤耐性及びHIV-1B' 起源解析

楊 栄閣

(中国科学院 武漢ウイルス研究所 エイズ研究グループ)

近年、中国エイズ予防政策を実施し、エイズ実態現状を解明するため、我々は湖北省を中心にHIV疫学と薬剤耐性変異を調べた。

中国エイズ特徴: 1985年HIV最初感染例報告以来、2005年末報告数は14万人に上った、感染者数は65万人と推定され、現在中国エイズ特徴は：34省級区域全て感染者が存在；性的経路による新規感染者は49.8%；エイズ死亡率は63.4%；部分地域に産婦人科臨床検査のHIV感染率は1%前後、一般人へ拡大の恐れ。

湖北省HIV/HCV共感染: 中部地方湖北省HIV感染者報告数は約3500人、54%は血液感染により、主な感染者はFPDである。我々は湖北省FBD HIV感染者血液50サンプルのHIVとHCV subtypeを解析した。HIVは100%がB' subtype、HCVは78.6%が2a、21.4%が1b、HIV/HCV共感染率は75%。

湖北省HIV薬剤耐性変異: 湖北省HIV感染者治療はRTIのみで行っている。我々は湖北省HIV感染者血液サンプル205個からHIV PR-RT配列を決定し、薬剤耐性変異を分析した。治療群耐性変異率は39%、HIV-1 B' subtype特有耐性変異F214L、L228Rが見られた。未治療群耐性変異率は4%、特に治療群にない耐性変異P107S、Q174Hが見られた。

HIV-1 B' 起源: 1994年タイで発見したHIV-1 B' は、中国中部地方FPDに広がっているが、HIV-1 B' 起源について詳しく報告されていない。我々はMaximum Likelihood法でGenBankに登録したHIV-1 B' のp17とV3領域を調べ、HIV-1 B' の起源は1980年代 (1975-1985) と推定された。さらにMEGA法でHIV-1 B' とHIV-1 B遺伝子距離を比べ、アジアで流行しているHIV-1 B' はヨーロッパで流行しているHIV-1 Bに近いと推定された。

OS45-311 北タイのHIV感染夫婦におけるgag遺伝子系統樹解析

森 正彦¹、椎野禎一郎²、吉田レイミント¹、有吉紅也¹

(¹長崎大学 医学部 熱帯医学研究所 感染症予防治療分野、²国立感染症研究所)

(背景) タイにおいて夫婦間感染は主なHIV感染経路である。HIVの夫婦間伝播によるウイルス進化を推定することはワクチン開発に役立つ。本研究の目的は、北タイの双方がHIVに感染した夫婦を対象に夫婦間のHIV伝播を証明し、HLA環境の変化に関連するタンパク変異を解析することにある。(方法) 2000年～2002年に北タイランパン病院においてリクルートされたHIV感染夫婦107組を対象に、まず問診により感染経路を推定した。また、末梢血リンパ細胞よりDNAを抽出、プロウイルスの全gag遺伝子(～1.5kb)のダイレクトシーケンス及び系統樹解析(N-J法)を行った。(結果) 問診の結果、夫婦間感染は74組、夫婦間感染疑いは16組、夫婦外感染は14組、不明が3組であった。系統樹解析の結果、同一系列のHIV感染が確認できた夫婦は71組であった。このうち問診で夫婦間感染(57組)、夫婦間感染疑い(11組)、夫婦外感染(2組)、不明(1組)であった。他方、系統樹解析上、同一系列のHIV感染が確認できなかった36組では、問診では夫婦間感染(17組)、夫婦間感染疑い(5組)、夫婦外感染(12組)、不明(2組)であった。問診で推測された夫婦間感染と系統樹解析結果は有意に相関したが($P < 0.00047$)、興味あることに問診で夫婦外感染と思われた14組のうち2組(14.3%)において系統樹解析上同一系列のHIV感染が確認された。(考察) 問診結果と系統樹結果が少なからず異なることから、問診のみによる夫婦間感染の同定には限界があることが判明した。一方、問診上夫婦外からのHIV感染が明らかであるにも関わらず系統樹解析上一致した2組についてはSuper infectionの可能性も否定できない。(非会員共同研究者: グラゴッチ ゲスプラサート、ヌアンジュン ウチクチンダ、アルニ ティチタンヤノン、パニータ パチーパニッチ、パトム サワンパンヤラート)

OS45-312 コンゴ共和国の海岸部都市に流行するHIV遺伝子多様性の解析

安永みゆき¹、Raphael Taty-Taty²、Fabien Niama³、Blaise Bikandou³、

石松美沙¹、関口永子¹、米田幸子¹、Henri Joseph Parra³、井戸栄治¹

(¹京都大学ウイルス研究所 附属新興ウイルス感染症研究センター、

²Centre de Pathologie Infectieuse, Point-Noire, Republic of Congo、

³Laboratoire National de Sante Public, Brazzaville, Republic of Congo)

【目的】 HIVは、変異と遺伝子組み換えにより極めて急速な分子進化を遂げるので、常に流行の最新情報を把握する必要がある。本研究では、遺伝的に多様な株が入り乱れて流行していることが知られている中央アフリカ地域のコンゴ共和国において、最新の分子疫学を明らかにすることを目的とした。【材料と方法】 2005年11月、コンゴ共和国の大西洋岸沿いにある経済都市ポイントノールの病院において、臨床症状からAIDSが疑われた患者59名より血液を採取した。PAによる血清学的診断の後、患者血液中のPBMCよりDNAを抽出し、nested PCRによりenvのC2V3領域(約550bp)を増幅した。これらPCR産物をTAクローニング後、遺伝子配列を決定し、分子系統解析を行った。【結果】 PA検査では、59検体全てが強いHIV陽性(≥ 16384)であった。envのC2V3領域のPCRは、59検体中51検体が増幅された。分子系統解析の結果、51株のサブタイプは、Aが24株(47.1%)、Uが12株(23.5%)、Gが10株(19.6%)、Hが3株(5.9%)、Dが2株(3.9%)に分類された。【考察】 1996年から1997年にかけて同都市で行った調査では、サブタイプAが38.1%、G及びHがそれぞれ23.8%、その他のサブタイプが若干と報告されており、今回の調査で依然としてサブタイプAとGの比率が高く、サブタイプHが減少していることが分かった。注目すべき点は、unclassifiedの株(U)が非常に高い割合で現れたことである。今回調査を行ったポイントノールは、首都ブラザビルに次ぐ経済都市であるため、欧米や近隣諸国から比較的激しく人が流入している。env領域で増幅されなかった検体やUの実体を明らかにするために、現在pol領域についても解析を進めており、リコンビナント株か新型かどうかを含めて検討したいと考えている。

OS45-313 CHANGES IN THE HIV-1 ENVELOPE GENE FROM CHILDREN IN KENYA

Raphael Lwembe, Raphael Lihana, 石崎有澄美、宮下宙子、松下香織、
景山誠二、市村 宏

(金沢大学医学系研究科ウイルス感染症制御学講座)

[Objective] HIV-1 co-receptor usage plays a critical role for virus tropism and pathogenesis. Significant evolution in the HIV-1 envelope gene has been observed in some patients on effective HAART. This study was aimed at investigating whether HAART enhances co-receptor switch among HIV-1-infected children in Kenya.

[Methods] HIV-1 RNA was extracted from plasma samples obtained from 79 HIV-1-infected children between 2000 and 2006. Part of the envelope gene covering the C2V3 region was amplified by nested PCR, sequenced either directly or after cloning, and analyzed genetically.

[Results] Of 79 children 58 were on treatment. Of the 58 children, 40 used CCR5, 11 used CXCR4 as co-receptor, and 7 (17.5%) switched from using CCR5 to CXCR4 at the mean age of 7.2 years. The mean duration from treatment initiation to the time of the co-receptor switch was 30 months (range: 11- 61 months). Of the 48 children whose sequences were analyzed either before (n=27) or without (n=21) treatment, 38 used CCR5 and 7 used CXCR4 as co-receptors. Only 3 (7.8%) showed a switch in co-receptor usage from CCR5 to CXCR4 at the mean age of 9.5 years.

[Conclusions] Treatment in HIV-1-infected children showed some tendency to enhance switching of co-receptor usage from CCR5 to CXCR4, though it was not statistically significant.

OS46-314 HIV-1 env遺伝子の多様性進化

吉田いづみ¹、西澤雅子²、藤野真之²、仲宗根 正²、岩谷靖雅²、長谷川直紀¹、
柴田潤子¹、杉浦 互²、任 鳳蓉¹、田中 博¹

(¹東京医科歯科大学大学院 生命情報学教育部、²国立感染症研究所 エイズ研究センター)

HIVのEnvは、感染初期における標的細胞への接着・融合・侵入という重要な役割を担う。本研究では、日本で採取した1980年代と2000年代のHIV-1サンプルについて、バイオインフォマティクス的手法で解析を行い、envのヒトにおける進化の傾向を調べた。1980年代後半に採取された検体4例と、2000年代の新規感染者の検体4例を用いて、env全長のシーケンス解析を行った。検体は全て、感染経路が不明な未治療患者のもので、一検体あたり約10個の塩基配列を採取した。得られたデータについて、次のような解析を行った。(1) 近隣結合法による系統関係の推定を行った。(2) 各検体のコンセンサス配列とHXB2との進化距離を比較した。また、同一患者内での進化距離を計算して多様性変化の有意性をみた。(3) envに沿ってHXB2に対する類似性スコアをプロットし (SimPlot)、各領域の多様性を可視化した。(4) 可変領域V3について、Tajima's Dによる中立進化の検定を行った。系統解析の結果、検体毎に独立したクラスターを形成した。HXB2との比較では、1980年代の検体は2000年代の検体よりHXB2に近い傾向が見られた。SimPlotによる解析では、可変領域V1-4に類似性の低下が見られたが、対照的にRRE領域はよく保存されていた。検体間での多様性比較では、各検体間には差があったが、検体採取の年代による違いは見られなかった。中立進化の検定でも、半数の患者に淘汰進化の存在が示唆されたが、採取年代による明らかな差は認められなかった。以上の結果より、抗HIV剤の影響はなくても、envは常に進化していることが分かった。多数の変異が特に可変領域で蓄積されていると確認できたが、患者内での多様性と検体採取年代の関係は見られなかった。今後検体数を増やして更に詳細な解析を行う予定である。

OS46-315 HIV-1 CRF01_AE V3の変異解析

佐藤裕徳¹、横山 勝¹、神田忠仁¹、早川 智²、北村勝彦³、長縄 聡^{2,3}
 (国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター、²日本大学医学部微生物分野、³横浜市立大学情報システム予防医学)

【目的】 HIV-1エンベロープV3領域は、感染受容体との相互作用に中心的役割を担う。本来は、機能的制約が強く作用し、アミノ酸変異は抑制されるはずである。ところがV3は高変異領域として知られる。これは、V3は免疫原性が高く、持続感染には抗原変異を必要とするため、とされる。我々は、CCR5使用を規定する機能をもつV3は、感染者体内で比較的均一な集団として維持されることを明らかにしてきた。本研究では、V3配列の機能と可変性の関係を明らかにすることを目的とした。**【方法】** V3の機能には、糖鎖付加と荷電量が影響する。そこで、V3配列を鎖付加部位の有無と荷電量の違いで分類し、それぞれの多様性を調べた。解析は、HIV-1 CRF01_AE株を対象とし、V3配列は、米国ロスアラモス研究所が提供する公共データベースから収集した (N=1361)。配列の可変性は、塩基配列の同義置換率 (ds) と非同義置換率 (dn) の比に基づき推定した。**【結果】** dn / ds値は、糖鎖付加部位をもち、電荷が+3のもの (3b) で最小となった (中央値0.68, $p < 0.0001$)。糖鎖付加部位の消失、および荷電量の増加に伴い増大し、1を超えた ($p < 0.0001$)。3bは、データベースのCRF01_AEで最も優勢な配列で、約42%を占めた。3b配列の特徴は、R5ウイルスのV3の特徴と一致していた。**【結論】** V3の多様性は、V3自身の物理化学的性質の影響を受ける。3b V3、すなわちCCR5相互作用能とリンクする性質をもつV3には、抗V3抗体中和の淘汰圧が作用していないと推測される。

OS46-316 名古屋地区の未治療患者に検出されたHIV-1の分子疫学解析

伊部史朗、藤崎誠一郎、清水香代子、中村和代、服部純子、重見 麗、
 藤崎彩恵子、横幕能行、間宮均人、濱口元洋、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)

【目的】 我々は1999年から未治療患者由来HIV-1のサブタイプ決定を行っている。当初はpol遺伝子領域による解析であったが、2003年からはgag 遺伝子p17領域およびenv遺伝子C2V3領域の解析を加え、3領域でサブタイプを決定している。今回、これまでに得られた名古屋地区の分子疫学データを報告する。

【方法】 1999~2002年に当院を受診した116名についてはpol (PR+RT)遺伝子配列を用いて、続く2003~2006年に受診した287名についてはgag p17、pol (PR+RT)、env C2V3の3つの遺伝子配列を用いてサブタイプを決定した。

【結果】 1999~2006年の計403例のpol遺伝子の解析により、サブタイプBが8年間にわたって最も高率に検出され続けていたことが分かった(n=348, 86.3%)。次に多く検出されたウイルスはCRF01_AEであり(n=30, 7.4%)、サブタイプA(n=9, 2.2%)、サブタイプC(n=8, 2.0%)、サブタイプD(n=4, 1.0%)が続いた。2006年には当院で初めて、サブタイプF (n=2, 0.5%)とCRF02_AG (n=2, 0.5%)が検出された。また、2003~2006年の3領域による解析により、pol遺伝子の解析のみではサブタイプBと判断されたウイルスの中に、CRF以外の組換え型ウイルスの疑い例が14例(4.9%, 14/287)存在することが分かった。この中には、gag/pol/envの3領域が、AE/B/AEと判定されたウイルスが7例、uniqueB/B/Bと判定されたウイルスが5例、AE/B/BおよびB/B/Fと判定されたウイルスがそれぞれ1例含まれていた。28例で検出された薬剤耐性HIV-1のサブタイプは、Bが26例、DとCRF01_AEがそれぞれ1例であり、組換え型ウイルスの疑い例は含まれていなかった。

【結論】 HIV-1の感染拡大に伴って、検出されるHIV-1サブタイプが多様化してきた。CRF以外の組換え型ウイルスの疑い例が5%の未治療患者に検出されたことは、活発なHIV-1感染状況を反映している可能性がある。今後も引き続きデータの集積を行っていききたい。

OS46-317 日本で流行しているHIV-1サブタイプBのdiversity

近藤真規子¹、宮崎裕美^{1,2}、須藤弘二^{1,3}、佐野貴子¹、倉井華子⁴、相楽裕子⁴、
岩室紳也⁵、杉浦 互⁶、武部 豊⁶、今井光信¹

(¹神奈川県衛生研究所微生物部、²エイズ予防財団リサーチレジデント、³慶
應義塾大学医学部、⁴横浜市立市民病院、⁵厚木市立病院、⁶国立感染症研究
所エイズ研究センター)

【目的と意義】

日本においてHIV感染者は年々増加しており、流行の監視や予防対策がますます重要となっ
ている。我々は流行の実態を把握するため、従来よりHIV流行株の特徴を明らかにしてきた。
今回、2004年から2006年の3年間に医療機関に来院したHIV感染者から得られたHIV-1の遺伝子
解析を行い、最近の流行の遺伝子学的特徴について解析した。

【材料と方法】

2004年から2006年に主として神奈川県内の医療機関に来院したHIV感染者132名の末梢血単
核球、あるいは血漿を用いてHIV-1遺伝子の解析を行った。すなわち、HIV-1感染者の血液試料
から抽出されたHIV-1遺伝子のpol領域 (Pro-RT) およびenv C2V3領域をnested PCR法で増幅
し、ダイレクトシーケンス法で塩基配列を決定後neighbor-joining法による系統樹を作成し、
流行株の解析を行った。

【結果および考察】

HIV-1サブタイプBは感染経路により特徴が見られ、同性間性行為感染のほとんどがサブタイ
プBである一方、異性間ではサブタイプB (40%) とCRF01_AE (43%) がほぼ半数ずつ、その
他、サブタイプA、C、D、F等 (17%) が検出された。全体ではサブタイプBが67%と最も多
く、次いでCRF01_AEが24%を占めた。サブタイプBのほとんどは欧米型であり、この内の25%
が1つのクラスターを形成していた (RT領域bootstrap value:80%)。このクラスターに含まれて
いる株はすべて日本人感染者からのものであり、この中の80%は同性間感染者由来であった。
欧米型のサブタイプBは日本の中で既に15年以上流行しているが、この間に日本特有のサブタイ
プBの遺伝子型が派生し、流行に至ったと推測される。また、既知の組換え型とは異なる欧
米型サブタイプBとCRF01_AEのリコンビナントを1例、異なる系統の複数のサブタイプBの感
染が疑われた症例を1例確認した。以上のように、日本で流行しているHIV-1の遺伝子型は多様
化してきていることが明らかとなり、今後の動向が注目される。

OS46-318 CRF01とサブタイプBからなる新規組換えウイルス株 (URF) の同定
とその公衆衛生上の意義

上西理恵¹、正兼亜季²、近藤真規子³、長谷彩希¹、廖 華南¹、小野木成美¹、
今井光信³、上田幹夫²、相良裕子⁶、花房秀次⁵、加藤真吾⁴、草川 茂¹、
武部 豊¹

(¹国立感染症研究所、²石川県立中央病院、³神奈川県研、⁴慶應大学医学部、
⁵荻窪病院、⁶横浜市民病院)

【目的】 HIV-1組換えウイルスは世界流行を駆動するウイルス株の中で、重要性を増しつつあ
る。われわれは、国内症例の解析の結果、数種の組換えウイルスを同定した。本研究は、それ
ら組換えウイルスのゲノム構造を解明し、またその公衆衛生上の意義を考察しようとするもの
である。

【材料と方法】 感染者の血漿中HIV-1 RNAあるいはプロウイルスDNA、HIV-1分離株由来の核
酸を鋳型としたPCRによって、ほぼ完全長 (0.9 kb)のゲノム配列を増幅後、クローニングし、全
塩基配列を決定し、その系統関係を近隣結合法によって解析した。また組換えの有無をSimplot
解析によって検討した。

【結果】 ほぼ完全長のゲノム配列が決定された組換えウイルス株3種は、いずれも既知のCRFと
は異なるものである。2種は外国人感染者 (ウイルス株1 (タイ)、2 (マレーシア)) から、残り
1種は日本人感染者 (ウイルス株3) からのものであった。いずれも、組換え解析の結果、CRF01_
AEとサブタイプB間の新規組換えウイルス (Unique recombinant form. URF) であることが明
らかとなった。しかも、興味深いことには、ウイルス株2、3は、同一の組換え構造をもつこと
が明らかとなった。

【考察】 サブタイプB領域が東南アジアに由来するサブタイプB' ではなく、欧米型のサブタイ
プBであることから、我が国国内で新生した組換えウイルスである可能性が示唆される。異な
る地域に対した異なるリスク因子の感染者から分離されたウイルス株2、3が同一のキメラ構
造をもつことは注目に値する。現在第3の同一種のURFの探索が進められている。1990年代初
頭にCRF01_AEが我が国に浸淫して以来、もう一つの主要なウイルスサブタイプである欧米型
のサブタイプBと国内にco-circulateしている状態がすでに15年以上に亘っており、両者の組
換えウイルスが国内で新生していたとしても驚くことではない。我が国におけるHIV感染症の変
容を示す潮流の一つと考えられる。

OS46-319 名古屋で検出されたユニークサブタイプB HIV-1

藤崎誠一郎¹、椎野禎一郎²、清水香代子¹、中村和代¹、伊部史朗¹、服部純子¹、
重見 麗¹、藤崎彩恵子¹、横幕能行¹、間宮均人¹、濱口元洋¹、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国立感染症研究所
エイズ研究センター)

【目的】名古屋地域に伝播しているHIV-1のサブタイプを明らかにするため、遺伝子型薬剤耐性検査と同時にサブタイプの判定を行っている。2003年から2006年にわたり、組換え型流行株以外に14例のリコンビナントHIV-1が検出されたが、本研究では、5例検出されたユニークサブタイプB HIV-1を対象にして遺伝子組み換え構造を明らかにすることを目的とした。**【方法】**ユニークサブタイプB HIV-1のほぼ完全長プロウイルス配列を決定し、bootscanning analysisおよびsimilarity plot analysis (ソフトウェアSimPlot version 2.5)、RIPを用いて組み換え構造を解析した。これらの方法で矛盾が生じた遺伝子領域に関しては、Phylogenetic network analysis (ソフトウェアSplitTree)を用いてさらに詳細な解析を行った。**【結果】**対象にした5例のHIV-1は遺伝子構造上ほぼ同一のウイルスであった。サブタイプDと組み換えが起きていた遺伝子領域は以下のとおりである：p17遺伝子領域で1箇所、p24遺伝子領域で1箇所、RNase遺伝子領域で1箇所、integrase遺伝子領域で2箇所、vif遺伝子領域で1箇所、vpr遺伝子領域で1箇所、vpu遺伝子領域で1箇所、gp120遺伝子領域で1箇所。サブタイプを特定できなかった短い4領域が存在したが、このユニークサブタイプB HIV-1はB/DリコンビナントHIV-1であると思われる。**【考察】**感染の拡大とウイルスサブタイプの多様化が名古屋地域に於ける過去8年間の分子疫学的特徴といえる。今回見つかったサブタイプB/DリコンビナントHIV-1は、世界的に見ても報告されていない新規のタイプであった。今後このウイルス株が名古屋地域で流行し続けるか継続的な監視を行っていききたい。

OS46-320 Identification of unique CRF01_AE transmission cluster in Central Japan

Saiki Hase¹、Yoshihoki Takayama²、Mihoko Yotsumoto²、Rie Uenishi¹、
Huanan Liao¹、Narumi Onogi¹、Shigeru Kusagawa¹、Hiroshi Saito²、
Yutaka Takebe¹
(¹AIDS Research Centre, National Institute of Infectious Diseases、
²Nagano hospital network for AIDS treatment)

【Objective】 Approximately 75% of HIV infection in Japan is subtype B of Western origin. CRF01_AE of Thai origin accounts for 10-20%. Molecular epidemiological investigation to figure out the recent trends in HIV-1 infections in Japan identified unique geographical region in Central Japan where CRF01_AE is circulating at extremely high proportion. We would like to discuss on the public health importance of this finding.

【Materials and methods】 Blood specimens were obtained from HIV-1 positive consenting patients in Central Japan prefecture. The nucleotide sequences of protease-RT and env C2/V5 regions were determined by the direct sequencing method. Sequences were aligned with reference sequences and subjected to phylogenetic analyses to define a genotypes.

【Results】 HIV-1 genotype distribution (n=74) (Japanese (JP) 58; non-JP: 15; unknown: 1) is as follows: CRF01_AE (58); B (14); RF_01B (recombinant of CRF01_AE and B) (1); D (1). CRF01_AE predominated among both JP (44 of 58, 75.9%) and non-JP (12 of 15, 80%) populations. One RF_01B strain is comprised of CRF01_AE and B within a protease-RT region.

【Discussion】 CRF01_AE was introduced to Japan in early 1990s and spread gradually mainly through heterosexual transmission routes. This is the first study to show that there is a region where CRF01_AE predominated. Co-circulation of CRF01_AE and subtype B could generate a recombinant comprised of both strains. The present study revealed homogeneity of HIV-1 infections by regions in Japan. This may also suggest the needs for different prevention measures to target populations.

OS46-321 HIV-2感染後36年にわたる長期未発症例の同定とその解析：我が国における最古のHIV感染症例

草川 茂¹、上西理恵¹、内海孝信²、長谷彩希¹、Huonan Liao¹、小野木成美¹、林 明男³、永川博康³、武部 豊¹

(¹国立感染症研究所エイズ研究センター、²聖隷横浜病院呼吸器科、³三菱BCL)

【目的】 われわれは、2006年6月に、我が国はじめてのHIV-2感染日本人症例（77歳男性）を同定した（IASR 27:13 (2006); AIDS in press）。本研究はウイルス・ゲノム配列決定および患者病歴の分析により、本症例の感染経路、感染時期、またウイルス株の起源、系統関係の解明を行うことを目的とする。**【材料と方法】** 共培養法によりHIV-2株を分離。gag領域の部分配列をdirect sequencingによって決定し、さらにTA法によってほぼ完全長（9.0 kb）をクローニングし、primer walking法によって、全塩基配列を決定した。Clustal WによるHIV-2グループA-Gの標準株の塩基配列とのalignmentに基づき、その系統関係を近隣結合法によって解析した。また組換えの有無をSimplot解析によって検討した。患者病歴・既往歴を問診により分析した。**【結果】** gag領域のPCR産物から得られた塩基配列の系統樹解析によって、本HIV-2株は、HIV-2グループAに属し、特にセネガル株（60415K株）との近縁性が見い出されることが明らかとなった。また全塩基配列に基づく解析によって、HIV-2グループAに属する非組換え型ウイルスであることが確認された。塩基配列上明瞭な遺伝子欠陥は見い出されない。本症例におけるリスク因子は唯一1971年における西アフリカ・セネガルでの交通外傷に対する外科手術の際に、現地人複数からの輸血を受けた事実のみであることが明らかとなった。**【考察】** 本症例は、病歴上から36年前（1971年）のセネガルでの輸血で感染したと推定される。塩基配列情報に基づく系統関係は、その結論を裏付けるものである。HIV-2はHIV-1に比較して病原性が低いと考えられるが、本症例は実に36年という極めて長期にわたって無症候（CD4数: 827/ μ L）であるという点で極めて興味深い。現在ウイルス側、宿主側要因の双方に関する解析が進行中である。また本症例は我が国最古のHIV感染者と推定される点で注目される。

OS47-322 常勤医が不在となった拠点病院のHIV/AIDS診療の現状

小池順子¹、矢島悟子¹、野澤寿美子¹、関沢真人¹、葛西俊二¹、外島正樹²

(¹芳賀赤十字病院、²自治医科大学病院内科学講座血液学部門)

【はじめに】 当院は1996年に栃木県のエイズ拠点病院に選定され、当初は小児血液内科の常勤医が単独でHIV診療を担当していた。2001年5月に看護部HIV研究会が発足し、多職種連携の必要性から看護職が中心となって医師・薬剤師等に呼びかけ2002年5月HIV外来を設立、常勤医1名・専従看護師2名・薬剤師1名・事務職1名によるチーム医療が実現した。しかし2006年4月に病院側の事情により担当医が退職となりチームでのHIV診療が困難となった。そこで医療体制の見直しを行い常勤医不在の現状に即した診療体制を検討した。**【問題点】** 1.常勤医不在となり従来の外来診療が出来ない。2.救急・入院患者の受け入れができない。3.使用可能な社会資源の変更が必要で患者の経済負担が増える。4.従来のチーム医療が困難となる。**【対策】** 1.患者の診療先の振り分け、2.新たな社会資源の活用、3.陽性患者発生時の報告ルートの改正、4.非常勤医との連携。**【結果】** 当院外来患者8名中2名は希望で都内の専門病院へ、1名は退職医の赴任先の病院へ紹介した。残る5名が当院外来継続となった。当院外来患者には診療費の自己負担額を最小限にするため特定疾病療養費を適用させた。HIV陽性患者発生時の報告ルートを検討し、検査部の協力を求め、各科主治医から必ずHIV外来に繋がるよう非常勤医との連携を密にHIV外来依頼方法を周知徹底させた。また感染管理認定看護師の協力を得、非常勤医と連携し24時間携帯電話で相談が可能となり緊急時の対応に備えた。これにより救急患者の搬送や、急を要さないが十分な配慮が必要な偽陽性患者のフォローなど常に非常勤医と専従看護師が連携を図り院内体制を整備した。現在、非常勤医により月2回のHIV外来を行い、常に携帯・メールなどで連携をとりながら患者の対応を実施している。当院は2次救急受け入れ施設であるが常勤医が不在である以上救急患者・治療を要する入院患者の受け入れはできず、今後の課題である。

OS47-323 北陸ブロックにおけるHIV感染症医療体制の整備10年を経て

上田幹夫¹、小谷岳春¹、村田了一¹、山口正木¹、宮田 勝¹、河村洋一¹、
山田三枝子²、辻 典子²、正兼重季²、北 志保里²、成川朝子¹、山下郁江¹、
山下美津江¹、下川千賀子¹、青木 眞³
(¹石川県立中央病院、²石川県立中央病院 財団法人エイズ予防財団、³サクラ精機株式会社)

【目的】 当院がブロック拠点病院として活動を始めて10年が過ぎた。その間の活動を総括し、今後の活動の方向性を明らかにする。【方法】 拠点病院職員が情報交換、あるいは新しい情報を共有する場として連絡会や研修会を定例化し、当院での実地研修や当該施設への出前研修を継続した。患者やその周囲のサポート、一般市民への予防啓発などはNGOと連携して取り組んだ。ブロック拠点業務として収拾した調査結果や、エイズ動向委員会の報告などから考察した。【結果】 北陸ブロックの感染者/患者数は、28人(1997)から107人(2006)に、当院で診療を受けた感染者/患者数は6人から57人に増加した。診療実績を持つ病院は、7病院(7拠点)から13病院(10拠点、3協力)に増えた。2006年に診療を受けていた84人を施設別で見ると、1~4人(6施設)、5~9人(2施設)、10~19人(2施設)、40~49人(1施設)であった。ブロック拠点には全体の47.6%の感染者/患者が通院していたが、近年は同様の状態が継続してきた。84人のうち49人(58.4%)がARTを受けており、25人は1日1回内服の組合せであった。HCVの重複持続感染は13人にみられ、10人はインターフェロン治療を受け、4人で著効を得た。1人は肝移植が成功した。ブロック全体で2005年には2人(リンパ腫、肝硬変)、2006年には1人(リンパ腫)が死亡した。動向委員会から報告された年次別の総人数に対するAIDS発症者数の割合をみると、1997年は0.5(全国0.39)であったが、2006年は0.36(全国0.30)となった。【考察】 拠点病院などとの連携に向けたブロック拠点病院の活動は、それぞれの施設のHIV診療に対する姿勢や活動に影響を及ぼしたと思われるが、感染者/患者の病院選択にまでは及んでいない。感染者/患者の増加が予想されるなか、望ましい医療体制にするために患者・医療者・行政が協議を継続し、活動や事業を展開する必要性が高まった。

OS47-324 離島病院の医療体制構築に向けて

宮城京子¹、健山正男²、諸見牧子³、松茂良揚子³、石郷岡美穂⁴、大城市子⁵、
石川章子¹、田里大輔²、仲村秀太²、比嘉 太²、藤田次郎²
(¹琉球大学医学部附属病院 看護師、²琉球大学医学部第一内科、³琉球大学医学部附属病院 薬剤部、⁴琉球大学医学部附属病院 地域医療部、⁵琉球大学医学部附属病院 エイズ派遣カウンセラー)

【背景】 当院は沖縄県の中核拠点病院として大多数の患者の診療を行っている。島嶼県であるため離島在住の患者が飛行機により通院している。このことは病態管理、急変時の対応、経済負担、プライバシーの保持など離島独自の問題を内包している。今回、離島のエイズ協力病院から紹介入院となり、退院後は居住地にある紹介元に通院を希望したケースを経験した。当該協力病院ではHIV陽性者の診療は皆無に等しく医療体制の未整備とスタッフの受け入れに対する不安が強かった。円滑な受け入れを可能にするための医療体制を構築する必要性から、当院のHIV外来診療チームで出張研修を行なった。今回我々は、地方の中核拠点病院である当院が施行した離島の病院に対するHIV診療支援から得られた課題について報告する。【方法と結果】 派遣スタッフは医師、看護師、薬剤師、MSWの4名で構成し、協力病院のHIV外来医療体制構築の支援を行う。研修の前半は各分野において治療・看護など専門的な情報提供を行い、後半は全体会議を行い部門間における情報交換と得られた知識を当該病院のスタッフ自らが発表することにより成果を確認、順調に研修を行うことが出来た。【考察】 今回の出張研修により医療体制が構築され、転院後の患者の診療も円滑に行われている。その後両病院間での連携も深まり、人事交流も積極的に行われている。またHIV看護研修への派遣、薬剤師の勉強会開催など協力病院の自主的な取り組みもなされており、患者受け入れに関して今回の出張研修は有効であったと思われる。39の離島を抱える当県では今後も離島在住の患者の増加が予想される。離島の協力病院支援のため、さらに有効なプログラムの開発と予算の確保が今後の課題と思われる。

OS47-325 栃木県HIVネットワークの現状

矢島悟子¹、小池順子¹、野澤寿美子¹、外島正樹²、渡辺 博³

(¹芳賀赤十字病院、²自治医科大学医学部内科学講座血液学部門、³獨協医科大学病院総合周産期母子医療センター)

【はじめに】栃木県では1996年に県内拠点病院の有志で「栃木県HIV感染症研究会」を立ち上げ、年1回の研修会を開催しているが施設間の繋がりはいまだ不十分である。今後は可能な限り連携していくために県内ネットワークの構築が必要と考えた。【栃木県HIVネットワーク会議の立ち上げ】(以下ネットワーク会議)2005年3月、HIV医療の現状把握と情報交換を目的に第1回ネットワーク会議を開催した。まず、県内HIV医療に携わる実務担当者に呼びかけ事前にアンケート調査を実施し、現在までに3回会議を実施した。【ネットワーク会議の実際】第1回会議では、各施設の医療体制にかなりの差があることがわかった。比較的整備されている施設は少数で、スタッフ不足・知識不足で患者受け入れ困難な施設や地域の体制が未整備で協力が得られない、外国人の通訳や治療費の未払い、カウンセリングが不十分など多くの問題がみられた。それにより各施設内の課題が認識された。第2回では、行政職の参加を呼びかけ、実際に行政や保健所等からの参加が得られた。第3回では、各施設の現状や診療の実態がある程度明らかになり、実際に機能している拠点病院の現状、各施設の長所・短所、方向性や特徴がわかった。また行政職の参加から栃木県内の中核拠点病院選定状況について認識することができた。【将来展望】施設内の医療体制の充実を図ることがまず重要で、つぎに地域内の病院、診療所、各拠点病院間、保健所、福祉・行政等のネットワークを作り上げ、その上で中核拠点病院等を中心に有機的に結合し互いに連携するようなシステムの構築が望まれる。栃木県では各施設の長所・短所、方向性や特徴があるため、中核拠点病院への診療や講習会などの一元集中化よりも、県内でのネットワーク構築がより能率的と考えられる。このネットワークが稼動すれば都内への患者集中化が緩和でき、地域においても遜色ない医療の提供が実現できると考える。

OS47-326 研修医としてHIV診療に参加することの意義

後藤晴美¹、高山義浩²

(¹佐久総合病院初期研修医、²佐久総合病院総合診療科)

【はじめに】長野県のエイズ治療拠点病院である佐久総合病院では、希望する初期臨床研修医がHIV診療に参加できる研修プログラムを運用している。エイズ発症時の病棟医療からHAART導入、そして慢性期外来に至るまで、1人の患者の主治医を最長で2年間継続できることが特色といえる。筆者は1年目研修医として、このプログラムを選択し、病棟において2人の患者の主治医を担当し、うち1人の外来主治医を継続して担当している。このプログラムを紹介するとともに、実際に研修を受けた立場から、その意義について考察する。

【研修の概要】2007年1月から4月までの総合診療科ローテーション期間において、HIV診療チームに希望して参加。エイズ発症した43歳女性(CD4 23)のHAART導入および感染性イレウスにて緊急入院した72歳男性(CD4 78)の治療と在宅調整について病棟主治医を担当した。また、43歳女性については退院後も引き続き外来主治医を担当している。外来枠については、研修医に義務づけられている週1回の総合外来を活用した。

【考察】エイズ発症から慢性期外来までを継続して研修することで、HIV診療の全体像がイメージできるようになった。また、高齢陽性者の在宅調整を経験したことで、HIV福祉の困難を実感し、社会との接点における今後の課題が理解できた。HIVを専門としない医師であっても(筆者は産婦人科志望)慢性期管理が可能であること、そしてその方法を学べたことは将来に活かせるものと思う。また、この研修を通じて、患者と自分を守る感染対策、患者の個人情報管理、チーム医療の重要性など全ての診療科にわたって求められる医師の基本姿勢を徹底して学ぶことができた。研修医が主治医となることで患者が不安にならないよう指導医との緊密な連携が不可欠であるが、初期研修においてこそHIV診療は経験されるべきものではないかと感じた。

OS47-327 先進諸国（領域）のHIV/AIDS対策—ブラジル、カナダ、日本、タイ、香港、サンフランシスコにみる共通性—

木村和子¹、奥村順子¹、青木(林)素子²、本間隆之¹、小松隆一³、鎌倉光宏⁴
 (1)金沢大学大学院自然科学研究科国際保健薬学研究室、²Mother's Kiss Foundation、³The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis & Malaria (現)国立社会保障・人口問題研究所、⁴慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科)

【目的】 各国・領域で推進され国際的にも注目されているHIV/AIDS対策が具備する特徴を明確にし、わが国のHIV/AIDS対策の強化に資する。

【方法】 各国・領域の疫学的動向の把握、政策戦略の構造とプロセス及びインパクト評価について調査した。主に文献調査、カナダと香港は現地専門家が起草。

【結果】 諸外国・領域の対策・戦略には次の共通点が見出された：

- 1) 発生動向等の把握：HIV/AIDSの発生動向、有病率、行動サーベイランスなどの結果に基づき、対策、戦略、施策を講じる
- 2) モニターと評価：プログラムのモニターと評価システムを設け、HIV/AIDS対策・戦略・施策の達成度を測定し、プログラムに反映させる。
- 3) 政策決定者の関与：政治、行政がHIV/AIDS対策に積極的に関与する。
- 4) 分権化と責任分散：初期段階では中央政府が政策策定・実施。やがて地域行政単位で問題の同定、対策決定、実行する。中央政府は一パートナーとなり、リーダーシップと調整、資金確保に当たる。
- 5) 当事者・コミュニティの関与：当事者とコミュニティがHIV/AIDS政策・戦略の決定、実施、評価で大きな役割を担う。当事者とコミュニティの能力向上にもなり、活動は公的資金で支援する。
- 6) 他の健康プログラムや社会プログラムとの統合：HIV/AIDSの予防、医療など直接的因子への取組だけでなく、他の健康プログラムや社会プログラムを統合する。シェルターの提供や所得創出プログラム等もある。

【結論】 HIV/AIDS対策で成果を上げた国・領域の政策・戦略には共通する特徴があった。わが国のHIV/AIDS対策も2006エイズ予防指針では同様の方向性にあり、強力な推進が望まれる。過去抑制に成功した国・領域でも特定グループで増加に転じ、常に疫学状況の把握と対策の展開が必要である。(厚生労働科学研究費補助金)

OS48-328 新規抗HIV薬の使用経験

塚田訓久、立川夏夫、渡辺珠代、神村麻穂子、渡辺恒二、後藤耕司、齋藤可奈、仲村秀太、柳沢邦雄、本田元人、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、菊池 嘉、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)

AZTから20年、HAARTから10年が経過し、濃厚な治療歴を有するHIV感染者の一部は、薬剤耐性変異の蓄積により有効な抗HIV薬の選択肢が残されていない状態にある。米国では新世代のプロテアーゼ阻害剤TMC-114 (darunavir) や融合阻害剤T-20 (enfuvirtide) が認可されており、さらにインテグラーゼ阻害剤の開発も最終段階にある。当センターでは、コントロール不良の多剤耐性HIV感染例2例に対しTMC-114を、3例に対しT-20を投与（うち2例がTMC-114併用）した。

TMC-114とT-20の併用を行った2例では、いずれも開始時のCD4数は1桁であった。1例では両剤を含む多剤併用療法を開始した後CD4数は順調に回復し、ウイルス量も8週以内に検出感度未満となった。もう1例では両剤投与開始後もウイルスの抑制は得られず、CD4も回復しなかった。無効であった例では過去にLPV/rの長期投与によってもウイルス抑制が得られていなかった経過があり、プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異が蓄積（10V/I, 20M, 32I, 33L/F, 36M/I, 47V, 48M, 53I, 54M, 63P, 82A, 84V）していた。

T-20を投与した3例全例で、皮下注射に伴う強い局所反応（疼痛・発赤など）がみられ、最終的には1例が投与中断、2例が他剤への変更に至った。

OS48-329 Darunavir、Tiplranavir、Enfuvirtideの使用経験、特にDarunavirを中心として

山元泰之^{1,2}、篠澤圭子^{1,2}、天野景裕^{1,2}、西田恭治^{1,2}、福武勝幸^{1,2}、今村雅寛³、上田敦久⁴

(¹エイズ治療薬研究班、²東京医科大学臨床検査医学、³北海道大学血液内科、⁴横浜市立大学立リウマチ・血液・感染症内科)

【背景・目的】米国では新たなプロテアーゼインヒビターとして、Tiplranavir:TPV (2005/5)、Darunavir:DRV (2006/6) が既存の薬剤に耐性化した症例へのSalvage薬剤として認可されてきた。エイズ治療薬研究班においては、個別にコンサルトのあった症例に対し上記2剤に加え、本邦未認可薬剤であるEnfuvirtide (T20) を限定的に導入し供給してきた。近々にDarunavirが本邦でも認可されることが予測されることから、Darunavirを供給した5例のうち一定期間の観察期間が得られた4例について供覧する。【症例1】1997年時より2剤にて抗HIV薬を開始した症例。T20使用歴あり。多剤耐性、PI耐性変異;10個、TDF/3TC/TPVr使用後TDF/FTC/DRVrが使用された。1log前後のVL低下がみられ約2ヵ月の一過性の効果を認めた。【症例2】1995年時より2剤で抗HIV薬を開始した症例。投与前のPI耐性変異は10個。TDF/FTC/NVP/TPVr+T20→TDF/FTC/NVP/TPVr+T20が使用されたが不応であった。【症例3】3系統に耐性の症例。PI耐性変異;12個。DarunavirにもIntermediate Resistanceあり。TDF/FTC/TPVr使用にて一旦奏功しVL<50となったが2ヶ月でリバウンドを認めた。このためTDF/FTC/DRVrに変更し一定の奏功を認めている。【症例4】Genotype検査にては3系統とも感受性の症例。TDF/FTC/LPVr、TDF/FTC/ATVr等のレジメをDOTsで使用してもVLの減少は認められなかった。TDF/FTC/DRVrに変更したところ2log以上のVL低下を認めた。なおいずれの症例においても有意な有害事象は認めていない。【考察】今回紹介した事例のうち3例は多剤耐性変異を有し投薬可能な薬剤が無い中で、TPVからDRVへのシークエンシャルな使用を余儀なくされた症例である。この順序での使用では両剤の耐性変異獲得の特性から治療不応となる可能性が高い。多剤耐性症例においては、MK0518等の新たな薬剤の登場を待ち、その時点でDRVの併用を試みる方が望ましいと考えられる。

OS48-330 boostしたPIを選択したHAARTと通院DOTSが効果的であった多剤耐性HIV感染症の1例

坂部茂俊、臼井英二、辻 幸太
(山田赤十字病院内科)

服薬回数と剤形の改良により服薬コンプライアンスの問題は解消されつつあるが、例外的な問題症例が存在する。当院でアドヒアランスが得られず耐性ウイルスが増加した1例に治療薬の変更 (boostしたPI) と通院DOTSをこころみ、効果が得られたため報告する。症例は30歳台のタイ人女性。約15年前に来院、7年前にAIDSを発症しHAARTを開始した。過去に数回ウイルス量増加による入院がある。患者は服薬遵守を主張したがARV薬が血中から検出されないなど怠業が原因と考えられた。これまでにAZT,3TC,ddLd4T,LPV/RTV,APV,EFVを使用し、副作用に脂質代謝障害と貧血があった。2006年春にウイルス量増加し入院。一旦ウイルスは検出感度以下になったが、退院後AZT,3TC,EFV投与下に再び増加した。さらにAZTの副作用と思われる貧血が進行し、2007年に再度入院。このとき薬剤耐性が認められた。RT領域: E44,V118を除く全ての変異。Protease領域:D30N,V32I,M46L/L,I47V/A,G48V,I50L/V,V82A/F/T/S,I84/V,N88/S,L90/Mの変異があった。国内承認のARV薬は理論上全て耐性であった。アドヒアランス改善を絶対条件と考え、患者を説得して通訳の介入を承諾させた。疾患、治療に関する理解は向上したが依然服薬漏れの理由は明らかにならなかった。患者は管理下に複数の外国人と共同生活を行っており盗業や売薬など本人の意思が届かぬ問題が起きている可能性があった。このためアドヒアランス向上による服薬率上昇を諦め通院DOTSを計画した。治療薬はTDF/FTC,FAPV+RTVを選択した。幸い入院中にウイルス量が検出感度以下になり、退院後は服薬目的で毎日通院している。結論:アドヒアランスと薬剤耐性の2つの問題に対応した。boostしたPIは強力な治療で検査上耐性があっても臨床的に効果が得られた。またDOTSは最も確実な手段で、1日1回のHAARTが可能となった今日では、解決できない服薬障害に対し現実的な解決策である。

OS48-331 プライマーにより異なるサブタイプおよび薬剤耐性変異が検出されたHIV-1重感染例

森 治代¹、小島洋子¹、川畑拓也¹、大國 剛²

(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】 HIV-1薬剤耐性遺伝子検査では、通常それぞれの研究室で用いられているプライマーにより増幅された遺伝子配列をもとに耐性変異の有無を判定するため、異なるプライマーセットを用いて同じ領域を再検査することはほとんどない。今回我々は、未治療新規感染者の薬剤耐性検査において、用いるプライマーによって異なるサブタイプおよび薬剤耐性変異が検出された重感染疑い症例を経験した。

【方法】 血漿およびPBMCよりHIV-1 RNA およびプロウイルス DNAをそれぞれ抽出し、PCRによりプロテアーゼ (PR) 領域、逆転写酵素 (RT) 領域、PR-RT領域および*env*-V3領域を増幅した。増幅産物をダイレクトシークエンス、またはクローニングした後にシークエンスし、得られた塩基配列を用いて系統樹解析を行い、各領域についてサブタイプを決定した。また、*pol*領域における薬剤耐性アミノ酸変異の有無を調べた。

【結果】 PR領域のみを増幅した場合、ウイルスRNA、プロウイルスDNA共にサブタイプBとCRF01_AEが混在して検出された。B、CRF01_AE共に複数のHIV-1株の存在が示唆され、それぞれにいくつかのminorな薬剤耐性変異が検出された。一方、RT領域のみを増幅すると、ウイルスRNA、プロウイルスDNA共にサブタイプCの配列が得られ、耐性変異は検出されなかった。*env*-V3領域もサブタイプCであった。さらに、プロウイルスDNAを用いてPRからRTまでの領域を増幅するとCRF01_AEのみが検出され、この株において核酸系および非核酸系RT阻害剤耐性に関与するmajor mutationが多数検出された (K65R,K103N,M184V,Y181C,G190A)。

【考察】 本症例は海外でのハイリスク行動歴があり、渡航先で複数のHIV-1株に重感染したものと推察された。今後、日本国内でも重感染例の増加が懸念され、重感染により生じるmix/minor populationにも対応できる薬剤耐性検査が必要であると思われる。

OS48-332 プロテアーゼ阻害剤耐性HIV-1株に対するダルナビルの有効性についての解析

藤野真之¹、三浦秀佳¹、西澤雅子¹、松田昌和^{1,2}、鈴木寿子¹、杉浦 互^{1,3}

(¹国立感染症研究所エイズ研究センター、²三菱化学メディエンス、³名古屋医療センター)

【目的】 薬剤耐性症例に有効な新規のプロテアーゼ阻害剤 (PI) ダルナビル (DRV) が大きな期待をもたれている。本研究ではHIV薬剤耐性遺伝子検査において既存PIに対して高度耐性を呈するHIV株に対するDRVの有効性についての評価を試みた。【方法】 当施設において薬剤耐性遺伝子検査を実施した症例より、多数の薬剤耐性変異の集積が認められ薬剤耐性と判定された症例を選択し、健康人PBMCとの共培養によるHIVの分離を実施した。分離・回収に成功したHIV株については我々が樹立したhuman CD4, CXCR4, CCR5, LTR-Luciferaseを発現するヒトT細胞系細胞株であるMaRBLE細胞 (Mizutani et al, 2007 JCM) を用いた薬剤感受性検査を実施した。JR-CSF株を標準としてfold resistance を算出した。感受性検査ではDRVの他にatazanavir(ATZ)とlopinavir(LPV)についても評価を行った。【結果】 合計16株の薬剤耐性HIVの分離に成功した。JR-CSF株におけるATZ、LPV、DRV其々のIC50は、0.0019 mM、0.006 mM、0.0014mMであった。分離した16株のウイルスで5~10、10~50倍、50倍以上の耐性を示した株数はATZで1、5、7株、LPVで1、7、3株 (75%)、そしてDRVでは3、0、0株であった。DRVで5-10倍の耐性を呈した3株はいずれもATZ、LPVに対して高度の耐性を呈した。反対にATZ、LPVに対して10倍以上の耐性を示した臨床分離株の其々75%、70%がDRVに対して感受性を呈した。以上、本邦における薬剤耐性症例を救済する選択肢としてDRVは有効であると考えられた。

OS48-333 コンピュータ・シミュレーションで薬剤耐性HIV-1に対する薬効の予測は可能か?

大出裕高¹、横幕能行²、松山 翔¹、伊部史朗²、藤崎誠一郎²、間宮均人²、濱口元洋²、金田次弘²、星野忠次¹

(¹千葉大学大学院薬学研究院、²国立病院機構名古屋医療センター)

【目的】現在、医療現場における薬剤耐性予測には、HIVdbなどの配列に基づいた(Sequence-based)予測法が用いられる。この方法では、既知の耐性情報をもとに予測が行われる。したがって、前例のない症例では、予測の信頼性を欠いてしまう可能性がある。そこで、我々は構造に基づいた(Structure-based)予測法を用いて、薬効の予測を試みた。

【方法】国立病院機構名古屋医療センターで得られた臨床分離株2種を対象に、APVの薬効をシミュレーションにより予測した。臨床分離株の1種は、SQV、NFV、LPVに対し耐性を示したものの、APVに関しては薬効が認められた。一方、もう1種はAPVに対しても耐性を示した株である。シミュレーション・プログラムにはAMBER8、力場にはff03およびgaffを用い、3ナノ秒の分子動力学法を適用し、3種のHIV-1PR (wild type, 高度薬剤耐性臨床分離株2種)とAPVの複合体構造を予測した。初期構造には、HIV-1 PR/APV複合体のX線結晶構造(PDB code: 1HPV)を用いた。これら3種の複合体の予測構造群をもとに、それぞれのHIV-1 PRに対するAPVの親和性をMM/PBSA法を用いて予測した。

【結果】Sequece-basedの予測法のひとつHIVdbを用いて、臨床分離株2種の耐性を予測したところ、どちらも耐性という結果であった。一方、Structure-basedの予測法を用いたところ、1種の臨床分離株ではAPV感受性、もう1種の株では耐性という結果を得た。この結果は、臨床結果と一致するものであった。

OS48-334 2003-2006年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向

杉浦 互¹、湯永博²、吉田 繁³、千葉仁志³、小池隆夫³、伊藤俊広⁴、原 孝⁵、佐藤武幸⁶、石ヶ坪良明⁷、上田敦久⁷、近藤真規子⁸、今井光信⁸、貞升健志⁹、長島真美⁹、福武勝幸¹⁰、山元泰之¹⁰、田中理恵¹¹、加藤信吾¹¹、宮崎菜穂子¹²、岩本愛吉¹²、藤野真之¹、仲宗根 正¹、巽 正志¹、椎野禎一郎¹、岡 慎一²、林田庸総²、服部純子¹³、伊部史朗¹³、藤崎誠一郎¹³、金田次弘¹³、濱口元洋¹³、上田幹夫¹⁴、正兼亜季¹⁴、大家正義¹⁵、下条文武¹⁵、田邊嘉也¹⁵、渡辺香奈子¹⁶、白阪琢磨¹⁷、栗原 健¹⁷、森 治代¹⁸、小島洋子¹⁸、中桐逸博¹⁹、高田 昇²⁰、木村昭郎²⁰、南 留美²¹、山本政弘²¹、松下修三²²、健山正男²³、藤田次郎²³

(¹国立感染症研究所、²国立国際医療センター、³北海道大学、⁴(独)仙台医療センター、⁵茨城県衛生研究所、⁶千葉大学、⁷横浜市立大学、⁸神奈川県衛生研究所、⁹東京都健康安全研究センター、¹⁰東京医科大学、¹¹慶応義塾大学、¹²東京大学医科学研究所、¹³(独)名古屋医療センター、¹⁴石川県立中央病院、¹⁵新潟大学、¹⁶新潟県保健環境科学研究所、¹⁷国立病院機構大阪医療センター、¹⁸大阪府立公衆衛生研究所、¹⁹川崎医科大学、²⁰広島大学病院、²¹(独)九州医療センター、²²熊本大学、²³琉球大学)

【目的】近年、薬剤耐性HIVによる新規感染症例が問題となっている。本邦では2004年より全国規模の調査が開始されており、2003-04年の頻度は4.0%であることが明らかになった。本年度は2006年までの調査結果について報告する。

【方法】著者らの施設における2003-2006年の新規HIV感染者を対象に薬剤耐性遺伝子検査を実施し、耐性の有無を調査した。

【結果】対象症例は03年:267例、04年:307例、05年:429例、06年:395例であった。各年の耐性症例の頻度は03年:4.5%、04年:4.2%、05年:4.5%、06年:6.3%であった。薬剤クラス別ではいずれの年も多いほうからNRTI>PI>NNRTIで観察された。

【結論】薬剤耐性HIVによる感染の今後の拡大が危惧され、引き続き新規HIV感染者における薬剤耐性の動向調査が必要である。本調査は厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業の資金で行われた。

OS48-335 大阪近隣の未治療新規感染者における薬剤耐性HIV-1の伝播状況

小島洋子¹、川畑拓也¹、森 治代¹、大國 剛²

(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、未治療新規感染者における薬剤耐性HIV-1の検出が先進諸国において問題となっている。日本においても薬剤耐性HIV-1拡散の状況を把握するための研究がなされている。本発表では大阪近隣の地域における薬剤耐性HIV-1の伝播状況を報告する。

【対象と方法】大阪府内における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者を対象に行ってきたHIVの疫学調査において、2006年に陽性であった25検体のHIV-1の*env*-V3領域および*pol*領域の塩基配列を決定し、系統樹解析を行った。*pol*領域については薬剤耐性関連変異の有無をIAS-USA(2006)パネルに基づき判定した。また2006年以前に医療機関あるいは臨床検査所からの依頼を受けて行った確認検査における陽性検体、および感染者の治療のためのフォローアップから得られた一部の検体についても、解析に必要であると考えられる検体についてはデータに加えて解析した。

【結果および考察】薬剤耐性アミノ酸変異を調べた結果、耐性獲得に重要とされるmajor mutationは検出されなかったが、25検体中3検体のRT領域において、T215Y/Fのリバータントと考えられるT215X(X:D-2検体、S-1検体)が検出され、T215Dをもつ2検体は、*env*-V3領域および*pol*領域とも非常に近縁であった。T215Xは確認検査陽性検体においても、近年増加傾向にあり、その動向が注目される。Pro領域では多数のminor mutationが認められたが、中でも1検体にみつけた、L33I、A71Tの2ヶ所の変異は、2006年から2007年に行われた確認検査で陽性が判明した5名およびフォローアップを行っている薬剤未治療者2名にも認められ、*env*-V3領域、*pol*領域においてもほぼ同じところにクラスタリングされた。

新規感染者への薬剤耐性HIV-1の拡大は、HIV治療における重大な問題であり、今後も伝播状況を把握することが重要であると考えられた。