

HIV 感染制御研究室

室長 渡邊 大

当研究室は、白阪琢磨が室長を兼任しているエイズ先端医療開発室と共同で、HIV 感染症の診療における多く問題に対して研究を行っております。さまざまな臨床研究を行っておりますが、当研究室では特に分子生物学的な手法を用いた臨床研究を中心にしております。

多剤併用による抗 HIV 療法、いわゆる HAART の開発によって、HIV 感染症はコントロール可能な疾患となりました。しかし、長期間生存している潜伏感染細胞を駆逐できないが故に、一生の内服加療を強いられ、長期内服に伴う毒性の蓄積等が憂慮されます。HAART はどのタイミングで開始するのが適切であるのかは、まだ種々の意見があり、治療の終焉はありえるかどうかについては、ほとんど情報がありません。そのような問題を解決するために、当研究室では HAART の最適化のための指標として残存プロウイルス量に注目し研究を行っています。残存プロウイルス量は、HAART を行っている場合、潜伏感染細胞数を示していると考えられています。しかし、そのような症例では、一般的に残存プロウイルス量も低レベルに抑えられており検出は困難でした。そこで、我々は厚生労働省エイズ対策研究事業として、高感度の測定法の開発を行い、早期に治療を開始した症例では残存プロウイルス量が低く抑えられていることを明らかとしました (BMC Infect Dis. 2011)。

また、長期の抗 HIV 療法による影響も重要です。HAART によって長期間血中ウイルス量が測定感度未満に押さえられていたとしても、血中インターフェロン γ が持続的に高値を示す症例が存在すること (Viral Immunol. 2010)、抗 HIV 薬の一つである tenofovir によって血中ミトコンドリア CK 活性が上昇することを報告いたしました (J Infect Chemother. 2012)。

診療のために必要な検査の一部も研究室で実施しております。近年の新規クラスの抗 HIV 薬が登場しました。このような薬剤は、薬剤耐性ウイルスに対して有効ですが、感受性を決定する検査（薬剤耐性検査や指向性検査）の実施も必要となります。当研究室では、このような検査も行っております (Antiviral Res. 2010)。

HIV 感染症の診療において多くの課題が残されているのが急性 HIV 感染症です。診断が困難であることから、多くの症例が見逃されており、症例が確保できることからも臨床研究は十分行われておりません。当研究室では、厚生労働省エイズ対策研究事業を中心に、この病態における問題点の解明に取り組み、上に述べた分子生物学的な手法を取り組んだ観察研究に加え、多施設共同臨床調査や、臨床的課題について取り組んでおります。

【2014年度研究発表業績】

A-0

Yajima K, Uehira T, Otera H, Koizumi Y, Watanabe D, Kodama Y, Kuzushita N, Nishida Y, Mita E, Mano M, and Shirasaka T: A case of non-cirrhotic portal hypertension associated with anti-retroviral therapy in a Japanese patient with human immunodeficiency virus infection. J Infect Chemother. 20(9):582-5, 2014 Sep

Ogawa Y, Watanabe D, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Mori K, Ota Y, Nishida Y, Uehira T, Mano M, Yamane T, and Shirasaka T. Rapid multiorgan failure due to large B-cell lymphoma arising in human herpesvirus-8-associated multicentric Castleman disease in a human immunodeficiency virus-infected patient. Intern Med. 53(24):2805-9, 2014 Dec

A-3

笠井大介, 廣田和之, 伊熊素子, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 渡邊 大, 西田恭治, 上平朝子, 白阪琢磨: HIV 感染症患者に合併した結核に関する検討。日本呼吸器学会誌 4(1): 66-71、2015年1月

小川吉彦、小泉祐介、渡邊 大、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：播種性Mycobacterium genavense感染症を呈したHIV感染症患者。感染症学雑誌89(2) : 259-264、2015年3月

櫛田宏幸、富島公介、矢倉裕輝、吉野宗宏、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：当院HIV感染症症例におけるニューモシスチス肺炎に対するアトバコンの使用状況。日本エイズ学会誌（印刷中）

A-4

渡邊 大：インテグラーゼ阻害薬耐性 HIV-1 変異株の出現。HIV 感染症と AIDS の治療 5(1):42-45、メディカルレビュー社、2014年5月

渡邊 大：診断と治療のTopics「ドルテグラビルの臨床評価」。HIV感染症とAIDSの治療、メチカルレビュー社（印刷中）

A-5

渡邊 大：HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究。厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）「急性感染期の診断・治療での課題に関する研究」平成 24-26 年度総合研究報告書、P.29-34、2015年3月

渡邊 大、HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究。厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）「急性感染期の診断・治療での課題に関する研究」平成 26 年度総括・分担研究報告書、P.17-21、2015 年 3 月

渡邊 大：国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の動向把握に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）「近畿ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究」平成 26 年度総括・分担研究報告書、P.126-131、2015 年 3 月

B-3

矢嶋敬史郎、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：当院の HIV 陽性者における CMV 網膜炎症例の検討。第 88 回日本感染症学会学術講演会、福岡、2014 年 6 月

笠井大介、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV 感染者に発症した結核の臨床的検討。第 88 回日本感染症学会学術講演会、福岡、2014 年 6 月

渡邊 大：抗 HIV 治療のターニングポイント～ドルテグラビルの臨床的位置付け～（共催セミナー）「大阪医療センターにおけるドルテグラビルの使用経験」。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

笠井大介、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染患者の解析。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

櫛田宏幸、富島公介、矢倉裕輝、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：Darunavir を含む治療時に持続する低レベルの血中 HIV-RNA を検出する症例に関する影響因子の探索。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

小川吉彦、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、岡田誠治、白阪琢磨：HIV 陽性者における PET (position emission tomography) 検査に関する後方視的検討。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

笠井大介、渡邊 大：結核の確定診断が得られなかったHIV感染症患者に行った結核治療に関する検討。第90回日本結核病学会総会、長崎、2015年3月

上領博、後藤哲志、渡邊 大、白阪琢磨、大角晃弘、下内昭：HIV感染者における結核発病の罹患率とリスクについての検討。第90回日本結核病学会総会、長崎、2015年3月

B-4

笠井大介、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：AIDS患者に合併した脳・髄膜結核の一例。第89回日本結核病学会総会、岐阜、2014年5月

笠井大介、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV感染症患者に発症した結核の臨床的検討。第88回日本感染症学会学術講演会、福岡、2014年6月

矢倉裕輝、吉野宗宏、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：RaltegravirおよびEtravirineを粉碎法および簡易懸濁法を用いて経管投与した症例の薬物動態に関する検討。第88回日本感染症学会学術講演会、福岡、2014年6月

小川吉彦、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、木村剛、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV感染者に発症したT-SOPT(R)TB陰性のリンパ節結核の一例。第88回日本感染症学会学術講演会、福岡、2014年6月

渡邊 大、鈴木佐知子、大谷成人、蘆田美紗、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、奥野壽臣：HIV感染者における水痘・帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫と液性免疫の比較。第28回近畿エイズ研究会・学術集会、大阪、2014年6月

廣田和之、小泉祐介、湯川理己、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：VP-shunt術が施行されたクリプトコッカス髄膜炎の1例。第28回近畿エイズ研究会・学術集会、大阪、2014年6月

岡崎玲子、蜂谷敦子、服部純子、潟永博之、渡邊 大、長島真美、貞升健志、近藤真規子、南留美、吉田繁、森治代、内田和江、椎野禎一郎、加藤真吾、千葉仁志、伊藤俊広、

佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、古賀道子、岩本愛吉、西澤雅子、岡慎一、岩谷靖雅、松田昌和、重見麗、保坂真澄、林田庸総、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、白阪琢磨、小島洋子、藤井輝久、高田昇、高田清式、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦瓦：新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

渡邊 大、蘆田美紗、鈴木佐知子、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：残存プロウイルス量と抗 HIV 療法の治療期間との関連についての検討。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

湯川理己、渡邊 大、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西本亜矢、矢倉裕輝、櫛田宏幸、富島公介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：国立大阪医療センターにおける ABC/3TC+RAL についての検討。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

矢嶋敬史郎、矢倉裕輝、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：当院における Ielitegravir/Cobicistat/Tenofovir/Emtricitabine 配合錠の初回導入例に関する検討。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

矢倉裕輝、櫛田宏幸、富島公介、西本亜矢、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨：当院におけるリルピビリン塩酸塩の使用成績 第 2 報。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

富島公介、櫛田宏幸、矢倉裕輝、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：ST 合剤の脱感作療法中に発現する過敏症の発現時期と投与法に関する検討。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

廣田和之、渡邊 大、沖田典子、児玉良典、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：脳生検で CD8 陽性細胞の浸潤を認めた HIV 感染者の 1 例。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

椎野禎一郎、服部純子、鴻永博之、吉田 繁、上田敦久、石ヶ坪良明、近藤真規子、貞

升健志, 横幕能行, 古賀道子, 上田幹夫, 田邊嘉也, 渡邊 大、森 治代, 南 留美, 健山正男, 杉浦 亘: 国内感染者集団の大規模塩基配列解析 5: MSM コミュニティへのサブタイプ B 感染の動態。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

伊熊素子、渡邊 大、廣田和之、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨: 抗 HIV 療法中に関節炎性乾癬を発症した 1 例。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

B-8

渡邊 大: HIV 診断と急性感染。平成 26 年度 大阪大学医学部 環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2014 年 5 月

渡邊 大: HIV/AIDS の基礎知識。平成 26 年度 HIV/AIDS 看護師研修、大阪、2014 年 7 月

渡邊 大: HIV 感染症の診断。平成 26 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2014 年 9 月

渡邊 大: HIV 急性感染。平成 26 年度 HIV 感染症医師・看護師実地研修会(1 ヶ月コース)、大阪、2014 年 10 月

渡邊 大: 抗 HIV 療法の変更と薬剤耐性。平成 26 年度 HIV 感染症医師実地研修会(1 ヶ月コース)、大阪、2014 年 10 月

渡邊 大: HIV 感染症の診断。平成 26 年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2014 年 11 月

渡邊 大: 急性 HIV 感染。平成 26 年度エイズ中核拠点病院連絡調整員研修、大阪、2014 年 11 月

急性感染期の診断・治療での課題に関する研究

研究分担者：渡邊 大（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室）

研究協力者：白阪 琢磨（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

上平 朝子（国立大阪医療センター 感染症内科）

蘆田 美紗（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

鈴木佐知子（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

松本絵梨奈（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

研究要旨

【目的】急性HIV感染症の診断と治療の課題を解決するために三つの研究を行った（1:残存プロウイルス量長期観察研究、2:感染早期コホート研究、3:感染早期例の早期診断システムの確立）。【方法】（1）抗HIV療法が導入され血中HIV-RNA量が検出限界未満で維持されている症例を対象に、末梢血CD4陽性Tリンパ球中の残存プロウイルス量を測定した。（2）感染時期が診断から2年以内である症例を対象に、臨床的特徴と免疫が低下（CD4数350/ μ L未満等）するまでの期間について検討した。（3）大阪医療センターで急性感染検査外来（HIV抗原抗体検査+NAT検査）を実施した。【結果】（1）3年間の研究期間において、抗HIV療法によって血中HIV-RNA量が検出限界未満で維持されている76症例を対象に測定を行った。TaqMan PCR法と限界希釈法との結果の乖離が5倍以上の7症例は解析から除外した。残存プロウイルス量は慢性期治療例（62例）と比較して急性期治療例（7例）で低く抑えられていた。また、残存プロウイルス量の低下と治療期間・CD4数の最低値に統計学的有意な関連を認めたが、急性期治療が最も強い相関を示した。（2）231例が対象となった。最終陰性からHIV感染症の診断までの期間は、初感染症状の自覚と関連を示した（症状なし中央値336日、症状あり中央値273日）。免疫が低下するまでの期間の中央値は全体で1.9年であり、初感染症状を認めた症例で早期の免疫低下が認められた。（3）18ヶ月で43件の検査外来を行った。HIVスクリーニング検査（抗原抗体検査）とNAT検査の両者を施行したが、陽性検体は認めなかった。【考察】（1）急性期に抗HIV療法を導入することが残存プロウイルス量を低く抑えられることに最も強く関連性する因子であることが示された。（2）初感染症状が早期の免疫低下、受検行動の促進に関与していた。（3）急性感染の診断のためのNAT検査の需要がいわゆるVCTとして存在することが確認できた。

研究目的

急性HIV感染症にはさまざまな医学的課題が残されている。まずは、診断が困難であり、多くの症例が正しく診断されずに見逃されている。発熱・倦怠感といった初感染症状が出現するため、急性HIV感染症は通常は医療機関で診断される。この初感染症状のために、医療機関を受診する症例は決して少なくはない。しかし、初感染症状は通常、一過性で対症療法のみで軽快するため、確定診断には至らずに単なる発熱疾患として扱われる可能性が容易に想像される。

急性期における唯一の特異的な治療法は抗HIV療法である。しかし、標準的な治療指針に欠けること

もあり、国内では自覚症状や身体障害者手帳の取得の条件等を照らし合わし、その適応を個々の症例で判断せざるを得ないのが実情である。一方、我々は先行研究で、急性期での抗HIV療法導入例では残存プロウイルス量が低レベルに維持されることと、残存プロウイルス量は治療期間との関連性は低いことを報告し、その臨床指標として可能性と早期治療の有用性を示した（D. Watanabe et al., BMC Infect Dis, 2011）。しかし、その研究では残存プロウイルス量が測定感度未満の症例が1割以上存在したことから、感度と精度が不十分であった可能性が考えられた。また、横断的調査による限界も存在していた。そこでより高感度・高精度な測定法の開発を行い、

横断的調査と縦断的調査の両者で残存プロウイルス量の長期観察研究(1)を行うこととした。この研究は平成24-26年度に実施した。

急性HIV感染症のコホート研究により、HIV感染症の自然経過の評価が可能であると考えられている。我々は急性HIV感染症の入院例の多施設実態調査を報告したが、半数以上の症例が感染から1年以内に抗HIV療法が開始されていた。他の単施設からの報告も同様の結果であった。これらの観察から、本邦におけるHIV感染症の自然歴は過去に提唱されていてものと比較して早期に進行している可能性、もしくは急性HIV感染症と診断された症例は全症例の中の重症例であるという選択バイアスが存在している可能性が考えられた。そこで本研究では、確定診断にいたった急性HIV感染症に加えて、初感染症状を疑う症状が出現したが慢性期に診断された症例についても注目し、感染時期が2年以内で推定可能であるHIV感染者を対象に免疫が低下するまでの期間について検討した(2、感染早期コホート研究)。この研究は平成24年度に実施した。

平成24年度の感染早期例の解析から、HIVの初感染に関わる重要な二つの事項が明らかとなった。まず、初感染症状と思われる症状の自覚があった症例では早期に免疫が低下していた。特に急性HIV感染症と診断されたことと初診時のCD4数が低いことが独立した早期の免疫低下に関連した因子であった。これは初感染症状を有する症例の早期診断の必要性を意味している。次に、初感染症状を自覚した症例では自覚しなかった症例より最終陰性検査から初回陽性検査までの期間が統計学的に有意に短かったことがあげられる。すなわち初感染症状の自覚が検査受検の促進につながったこと、急性感染検査外来の需要が存在する可能性があることを意味している。このような観点から、大阪医療センターにおける匿名・有料の急性感染検査外来の計画・立ち上げ(3)を行った。この研究は平成25-26年度に実施した。

研究方法

(1) 残存プロウイルス量については、抗HIV療法が導入され血中HIV-RNA量が検出限界未満で維持されている症例を対象とし、末梢血からCD4陽性Tリンパ球を分離し、DNAを抽出した。精製した

DNAを鋳型として、Lightcycler DX400を用いてTaqMan PCR法を用いてコピー数を決定した。HIV-DNA量はCD4陽性Tリンパ球100万個当たり(相対量)もしくは全血1ml(絶対量)に含まれるコピー数として算出した。また、限界希釈法を用いてコピー数を決定し、TaqMan PCR法との比較を行った。

- (2) 2003-2010年に当院を受診した新規診断症例のうち、急性HIV感染症と診断された症例(急性群)と、慢性期に診断された症例のうち診断の2年前までにHIV検査の陰性歴があった症例を対象とし、後者については、HIVの初感染を疑う症状があった症例(有症状群)と同症状がなかった症例(無症状群)に分類した。推定感染時期から抗HIV療法の開始時期もしくはCD4数が2回続けて350/ μ L未満となった時期のうち短い期間を、免疫が低下するまでの期間とした。情報は診療録から後ろ向きに収集した。統計解析における有意水準を0.05とした。
- (3) 大阪医療センターにおける匿名・有料の急性感染検査外来については、受検情報について後ろ向きに情報を収集し、単純集計を行った。

(倫理面への配慮)

各研究について、院内の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で倫理審査を行い、承認を取得した。この審査委員会で審査・受理された方法で研究を遂行し、具体的には文書での同意の取得や、検体処理やデータ管理の際の匿名化などを行った。

研究結果

- (1) 残存プロウイルス量の測定に関しては、抗HIV療法によって血中HIV-RNA量が測定感度未満で維持されている症例を対象に研究期間3年で76症例の測定を行った。その患者背景は平成26年度の研究報告書の表1に示した通りである。全例

表1 横断的調査の患者背景

特徴 (76例)		値	(%)
年齢	中央値 範囲	46歳 25-76歳	
性別	男性	76例 (100%)	
推定感染経路	同性間性的接触	63例 (83%)	
AIDSの既往の有無	有り	23例 (30%)	
抗HIV療法開始時期	急性 慢性	7例 (9%) 69例 (91%)	
検体採取時のCD4数	中央値 四分位範囲	490/ μ L 390-629/ μ L	
抗HIV療法の投与期間	中央値 四分位範囲	3.7年 2.3-5.4年	
抗HIV療法の内容	Pレジメン NNRTIレジメン INSTIレジメン 3NRTI	43例 (57%) 19例 (25%) 13例 (17%) 1例 (1%)	

が男性であり、AIDS の既往を 23 例 (30%) に認めていた。抗 HIV 療法の投与期間は中央値で 3.7 年で、検体採取時の CD4 数の中央値は 490/ μ L と、多くの症例で CD4 数は回復していた。まず、先行研究で改良を行った TaqMan PCR 法による測定系と限界希釈法の両者の測定値の比較を行った。良好な一致性を認めたが、7 症例で測定値の 5 倍以上の乖離を認めた。いずれも TaqMan PCR 法による測定値が限界希釈法により測定値より低値であり、この 7 症例を解析から除外した。次に、急性期治療例 7 例と慢性期治療歴 62 例に分類して、検体採取時の CD4 数と HIV-DNA 量(相対量と絶対量)を比較した。相対量 (100 万個の CD4 細胞あたりのコピー数) で算出した場合、急性期治療例における HIV-DNA 量は中央値で 138 と、慢性期治療例 (中央値 259) と比較して低値であった ($p=0.0217$)。絶対量 (全血 1mL あたりのコピー数) では統計学的有意差を認めなかった。次に、ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。詳細な結果は平成 26 年度の研究報告書の表 2 に示した通りである。

表 2 HIV-DNA 量低値に関連する因子

HIV-DNA量<250 copies/million CD4+ cells に関連する因子

変数	単変量			多変量		
	OR	95% CI	p値	OR	95% CI	p値
急性感染期vs慢性感染期	6.4	1.0-120	0.0484	10.2	1.4-220	0.0199
CD4数の最低値>100/ μ L	3.3	1.2-9.7	0.0213	4.4	1.4-15	0.0088
治療期間>3.5年	1.9	0.72-5.0	0.1966	3.3	1.1-11	0.0314

HIV-DNA量<100 copies/mL に関連する因子

急性感染期vs慢性感染期	21	1.5-200	0.0401	24	1.8-530	0.0194
CD4数の最低値>100/ μ L	3.9	1.3-23	0.0185	5.7	1.6-24	0.0067
治療期間>3.5年	2.3	0.76-7.2	0.1426	4.3	1.2-18	0.0222

急性期で抗 HIV 療法を開始したこと、CD4 数の最低値が 100/ μ L より大きいこと、治療期間が 3.5

年より長いことが HIV-DNA 量の低値と独立した関連因子であった。急性期治療が最も高いオッズ比を示した。

(2) 感染早期コホート研究については、231 例が対象となった。患者背景については平成 24 年度の研究報告書の表 1 に示した通りである。急性 HIV 感染症と診断された症例 (急性群) は 81 例、慢性期に診断された症例のうち初感染症状を疑う症状があった症例 (有症状群) は 86 例、初感染症状が無かった症例 (無症状群) は 64 例であった。まず、年齢・性別・推定感染経路について検討したが、3 群間に統計学的有意な差異を認めなかつた。次に医療機関の受診について検討した。急性群では 78 例 (97%) が医療機関を受診し、3 例 (3%) が保健センター等の VCT で診断されていた。有症状群では 51 例 (59%) で医療機関の受診があった。最終陰性から HIV 感染症の診断までの期間については、有症状群と無症状群で比較した。有症状群の中央値は 273 日であり、無症状群 (中央値 336 日) と比較して有意に短かつた。初診時の CD4 数が 400/ μ L 未満の症例の割合は、無症状群 (23 例、36%) と比較して、急性群 (48 例、59%)・有症状群 (52 例、60%) で有意に増加していた。免疫が低下するまでの期間の中央値は、全体で 1.9 年であり、無症状群 (3.3 年) と比較して、急性群 (0.8 年)・有症状群 (2.1 年) で有意に期間が短かつた。

(3) 大阪医療センターにおける急性感染検査外来の計画・立ち上げを行った。匿名・有料検査 (16,000 円) とし、土曜日 14 時～16 時に診察・検体採取を、水曜日 17 時 30 分から結果説明を行うこととした。検査についてのホームページを立ち上げ、検査相談マップに登録した。2013 年 7 月～2014 年 12 月に 43 件の受検があった。感染リスクから検査までの期間は中央値で 28 日であり、一般の HIV 検査と比較して早期に受検が行われていた。また、全件でインターネットを介して本検査を知り、少なくとも 19 件が NAT 検査を希望して当院に来院した。全検体とも HIV 抗原抗体検査・血中 HIV-RNA とも陰性であった。

考察

先行研究と比較し、本研究で解明された重要事項

が2点存在する。第一に、抗HIV療法の継続により残存プロウイルス量が低下することが、横断的調査と縦断的調査の両者によって示されたことである。先行研究では、TaqMan PCR法のみで解析していためプライマー・プローベミスマッチによる低いコピー数の検体の除外が不可能であった。本研究ではTaqMan PCR法と限界希釈法の両者を組み合わせることにより、そのような偽陰性と考えられる結果の排除が可能になった。次に、急性期治療の残存プロウイルス量に対する長期的な効果である。約2.5年の治療の継続を行っても慢性期治療例と急性期治療例の残存プロウイルス量の差に変化が縮まらないことは急性感染期に抗HIV療法を開始することの重要性を示している。

感染時期が2年以内で推定可能であるHIV感染者を対象としたコホート研究から、重要なふたつの結果が得られた。一つは、HIV感染症の自然歴である。初感染症状を有した症例において、統計学的に有意に推定感染時期から免疫低下までの期間が短かった。初感染症状を伴わない症例（無症状群）に限定しても、免疫低下までの推定期間の中央値は3.3年であり、これは過去に提唱されてきたHIV感染症の自然歴と比較し、短期間で免疫が低下している可能性を示している。もう一つ重要なことは、初感染症状により受検行動が促進された可能性が示唆されたことである。有症状群は無症状群と比較して、HIV検査の最終陰性から診断までの期間が有意に短く、これは感染から早期に診断されていることを意味している。自主的なHIV検査ではHIV-RNA量の測定がなされないことが多く、感染早期例の診断には向きである。初感染症状の自覚により、急性HIV感染症の可能性を危惧してHIV検査を受検した症例も存在しており、感染早期例を対象とした検査システムの構築も検討すべき課題の一つと考えられた。

平成24年度に行った研究から初感染症状を自覚した症例では早期にHIV検査を受検したことより、急性感染検査外来の需要は存在していると考えられた。実際、検査外来に来院した症例の少なくとも19例は、NAT検査の実施を希望され当院での検査を選択された。現在の検査は有料で、安価とは言いたい費用がかかる。今後は、急性感染検査外来を継続するとともに、最適な急性HIV感染症の早期診

断システムの構築について検討したい。

結論

残存プロウイルス量は、急性期治療・CD4数の最低値が高いこと・抗HIV療法の治療期間が長いことに関連しており、急性期治療が最も強い影響を及ぼしていると考えられた。感染時期が2年以内で推定可能であるHIV感染者を対象としたコホート研究から、初感染症状の出現が早期の免疫低下に関連していること、初感染症状の自覚が受検行動を促進していたことが示唆された。大阪医療センターで急性感染検査外来を実施し、43件のNAT法を併用したHIV検査を行った。これは急性感染におけるVCTの需要が存在していることを意味している。

健康危険情報

該当なし

知的財産権の出願・取得状況

該当なし

研究発表

1. 論文発表

Yajima K, Uehira T, Otera H, Koizumi Y, Watanabe D, Kodama Y, Kuzushita N, Nishida Y, Mita E, Mano M, and Shirasaka T: A case of non-cirrhotic portal hypertension associated with anti-retroviral therapy in a Japanese patient with human immunodeficiency virus infection. J Infect Chemother. 20(9):582-5, 2014

Ogawa Y, Watanabe D, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Mori K, Ota Y, Nishida Y, Uehira T, Mano M, Yamane T, and Shirasaka T. Rapid multiorgan failure due to large B-cell lymphoma arising in human herpesvirus-8-associated multicentric Castleman disease in a human immunodeficiency virus-infected patient. Intern Med. 253(24):2805-9, 2014

渡邊 大：インテグラー阻害薬耐性HIV-1変異株の出現、HIV感染症のAIDSの治療(5):42-45, 2014

年

小川吉彦、渡邊 大：エイズに見られる感染症と悪性腫瘍(24)「マルネッフェイ型ペニシリウム症」、化学療法の領域、印刷中。

小川吉彦、小泉祐介、渡邊大、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：播種性 *Mycobacterium genavense* 感染症を呈した HIV 感染症患者、感染症学雑誌、印刷中。

笠井大介、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV 感染症患者に合併した結核に関する検討、日本呼吸器学会誌、印刷中。

Imahashi M, Izumi T, Watanabe D, Imamura J, Matsuoka K, Ode H, Masaoka T, Sato K, Kaneko N, Ichikawa S, Koyanagi Y, Takaori-Kondo A, Utsumi M, Yokomaku Y, Shirasaka T, Sugiura W, Iwatani Y, and Naoe T. Lack of Association between Intact/Deletion Polymorphisms of the APOBEC3B Gene and HIV-1 Risk. PLoS ONE. 9(3) : e92861, 2014

Watanabe D, Otani N, Suzuki S, Dohi H, Hirota K, Yonemoto H, Koizumi Y, Otera H, Yajima K, Nishida Y, Uehira T, Shima M, Shirasaka T, and Okuno T. Evaluation of VZV-specific cell-mediated immunity in adults infected with HIV-1 by using a simple IFN- γ release assay. J Med Virol. 85(8) : 1313-20, 2013

渡邊 大、小川吉彦：エイズに見られる感染症と悪性腫瘍 (5) 「トキソプラズマ脳症」、化学療法の領域 (医薬ジャーナル社)、30巻3号、P392-398、2014年2月25日発行。

今村顕史、照屋勝治、渡邊 大、鯉淵智彦：座談会「HIV 感染症治療の最前線」、化学療法の領域 (医薬ジャーナル社)、30巻1号、P129-138、2013年12月25日発行。

Watanabe D, Yoshino M, Yagura H, Hirota K, Yonemoto H, Bando H, Yajima K, Koizumi Y, Otera H, Tominari S, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, and Shirasaka T. Increase in Serum Mitochondrial Creatine Kinase Levels Induced by Tenofovir Administration. J Infect Chemother. 18(2) : 675-82, 2012

Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T. Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. J Infect Chemother. 18(2) : 169-74, 2012

渡邊 大：HIV と免疫システム 週刊医事新報 No. 4617 P62-63 (日本医事新報社) , 2012年10月20日発行

吉野宗宏、矢倉裕輝、櫛田宏幸、米本仁史、廣田和之、坂東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、富成伸次郎、渡邊大、桑原健、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。当院における1日1回投与ダルナビル／リトナビルの使用成績。日本エイズ学会誌 14 : 141-146, 2012

2. 学会発表

渡邊 大、蘆田美紗、鈴木佐知子、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：残存プロウイルス量と抗 HIV 療法の治療期間との関連についての検討。第28回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014年12月

伊熊素子、渡邊 大、廣田和之、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：抗 HIV 療法中に関節炎性乾癥を発症した1例。第28回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014年12月

廣田和之、渡邊 大、沖田典子、児玉良典、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、

上平朝子、白阪琢磨：脳生検で CD8 陽性細胞の浸潤を認めた HIV 感染者の 1 例。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

渡邊 大、鈴木佐知子、大谷成人、蘆田美紗、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、奥野壽臣：HIV 感染者における水痘・帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫と液性免疫の比較。第 28 回近畿エイズ研究会・学術集会、大阪、2014 年 6 月

蘆田美紗、渡邊 大、鈴木佐知子、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：低コピー数のウイルス量における HIV 薬剤耐性検査に関する検討。第 27 回近畿エイズ研究会・学術集会、大阪、2013 年 6 月

渡邊 大、大谷 成人、廣田和之、米本仁史、小泉祐介、大寺 博、矢嶋敬史郎、西田恭治、上平朝子、島 正之、白阪琢磨、奥野 壽臣：HIV 感染者における水痘・帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫の評価。第 87 回日本感染症学会学術講演会、横浜、2013 年 6 月

渡邊 大、鈴木佐知子、蘆田美紗、伊熊素子、廣田和之、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：大阪医療センターにおけるカポジ肉腫関 連ヘルペスウイルスの抗体保有率の検討。第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013 年 11 月

伊熊素子、渡邊 大、廣田和之、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：6か月間の抗結核治療後に、免疫再構築 症候群として脳結核腫の増悪を認めた症例。第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013 年 11 月

渡邊 大、伊熊素子、矢倉裕輝、高橋昌明、柴田雅章、櫛田宏幸、吉野宗宏、廣田和之、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、杉浦瓦、白阪琢磨：抗 HIV 薬の血中濃度モニタリングを行った短腸症候群の一例。第 27 回日本エイズ学会学

術集会・総会、熊本、2013 年 11 月

廣田和之、渡邊 大、小泉祐介、米本仁史、大寺博、矢嶋敬史郎、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：急性 HIV 感染症で食道潰瘍を生じた 1 例。第 199 回日本内科学会近畿地方会、大阪、2012 年 12 月

渡邊 大、矢嶋敬史郎、廣田和之、米本仁史、小泉祐介、大寺 博、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：インテグラーゼ領域の N155H 変異が Q148K 変異に置き換わった raltegravir による治療失敗の 1 例。第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、2012 年 11 月

渡邊 大、上平朝子、下司有加、治川知子、東 政美、藤友結実子、廣田和之、米本仁史、小泉祐介、大寺 博、矢嶋敬史郎、西田恭治、白阪琢磨：HIV に感染後、2 年以内に診断された症例における免疫が低下するまでの期間と、それに関与する因子の検討。第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、2012 年 11 月

岡本瑛里子、渡邊 大、蘆田美紗、鈴木佐知子、土肥浩美、廣田和之、米本仁史、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺 博、西田恭治、三田英治、上平朝子、白阪琢磨：大阪医療センターの HIV/HBV 共感染者における HBV のゲノタイプの検討。第 26 回近畿エイズ研究会・学術集会、神戸、2012 年 7 月

渡邊 大、坂東裕基、廣田和之、米本仁史、大寺博、小泉祐介、矢嶋敬史郎、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：Western blot 法が陰性化した AIDS の 1 例。第 197 回日本内科学会近畿地方会、神戸、2012 年 6 月

急性感染期の診断・治療での課題に関する研究

研究分担者：渡邊 大（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室）

研究協力者：白阪 琢磨（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

上平 朝子（国立大阪医療センター 感染症内科）

蘆田 美紗（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

鈴木佐知子（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

松本絵梨奈（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

研究要旨

【目的】急性HIV感染症の診断と治療の課題を解決するために二つの研究を行った（1:残存プロウイルス量長期観察研究、2:感染早期例の特徴と早期診断システムの確立）。【方法】(1) 抗HIV療法が導入され血中HIV-RNA量が検出限界未満で維持されている症例を対象に、末梢血CD4陽性Tリンパ球中の残存プロウイルス量を測定した。(2) 大阪医療センターにおける急性感染検査外来（HIV抗原抗体検査+NAT検査）を実施した。【結果】(1) 抗HIV療法によって血中HIV-RNA量が検出限界未満で維持されている76症例を対象に測定を行った。TaqMan PCR法と限界希釈法との結果の乖離が5倍以上の7症例は解析から除外した。残存プロウイルス量は慢性期治療例（62例）と比較して急性期治療例（7例）で低く抑えられていた。また、残存プロウイルス量の低下と治療期間・CD4数の最低値に関連性を認めたが、急性期治療が最も強い関連性を示した。(2) 18ヶ月で43件の検査外来を行った。HIVスクリーニング検査（抗原抗体検査）とNAT検査の両者を施行したが、陽性検体を認めなかった。【考察】(1) 急性期に抗HIV療法を導入することが残存プロウイルス量を低く抑えることに最も強く関連する因子であることが示された。(2) 急性感染の診断のためのNAT検査の需要が存在することが確認できた。

研究目的

HIV感染の急性期における唯一の特異的な治療法は抗HIV療法である。しかし、国内では自覚症状や身体障害者手帳の取得の条件等を照らし合わし、その適応を個々の症例で判断せざるを得ないのが実情である。一方、我々は先行研究で、急性期での抗HIV療法導入例では残存プロウイルス量が低レベルに維持されることと、残存プロウイルス量は治療期間との関連性は低いことを報告した（D. Watanabe et al., BMC Infect Dis, 2011）。しかし、その研究では残存プロウイルス量が測定感度未満の症例が1割以上存在したことから、感度と精度が不十分であった可能性が考えられた。また、横断的調査による限界も存在していた。そこでより高感度・高精度な測定法の開発を行い、横断的調査と縦断的調査の両者で残存プロウイルス量の長期観察研究（1）を行うこととした。

平成24年度の感染早期例の解析から、HIVの初感染に関わる重要な二つの事項が明らかとなった。ま

ず、初感染症状と思われる症状の自覚があった症例では早期に免疫が低下していた。特に急性HIV感染症と診断されたことと初診時のCD4数が低いことが独立した早期の免疫低下に関連した因子であった。これは初感染症状を有する症例の早期診断の必要性を意味している。次に、初感染症状を自覚した症例では自覚しなかった症例より最終陰性検査から初回陽性検査までの期間が統計学的に短かったことがあげられる。すなわち初感染症状の自覚が検査受検の促進につながったこと、急性感染検査外来の需要が存在する可能性があることを意味している。このような観点から、大阪医療センターにおける匿名・有料の急性感染検査外来の計画・立ち上げ（2）を行った。

研究方法

(1) 残存プロウイルス量については、抗HIV療法が導入され血中HIV-RNA量が検出限界未満で維持されている症例を対象とし、末梢血からCD4陽性Tリン

パ球を分離し、DNA を抽出した。精製した DNA を鑄型として、Lightcycler DX400 を用いて TaqMan PCR 法を用いてコピー数を決定した。HIV-DNA 量は CD4 陽性 T リンパ球 100 万個当たり（相対量）もしくは全血 1mL（絶対量）に含まれるコピー数として算出した。また、限界希釈法を用いてコピー数を決定し、TaqMan PCR 法との比較を行った（図 1）。

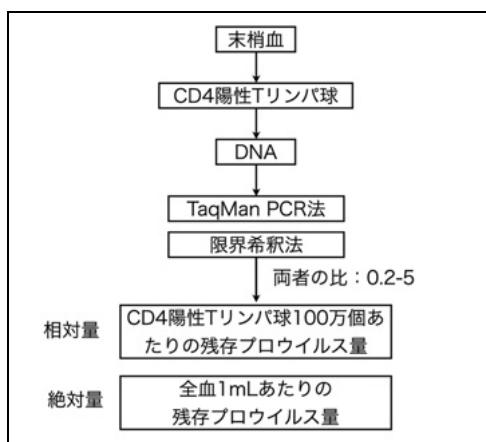


図 1 研究の方法

大阪医療センターにおける匿名・有料の急性感染検査外来については、受検情報について後ろ向きに情報を収集し、単純集計を行った。

(倫理面への配慮)

各研究について、院内の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で倫理審査を行い、承認を取得した（承認番号 0973 と 13016）。この審査委員会で審査・受理された方法で研究を遂行し、具体的には文書での同意の取得や、検体処理やデータ管理の際の匿名化などを行った。

研究結果

(1) 残存プロウイルス量の測定に関しては、抗 HIV 療法によって血中 HIV-RNA 量が測定感度未満で維持されている 76 症例を対象に測定を行った。その患者背景を表 1 に示す。全例が男性であり、AIDS

表 1 横断的調査の患者背景

特徴 (76例)	値 (%)
年齢	中央値 46歳 範囲 25-76歳
性別	男性 76例 (100%)
推定感染経路	同性間性的接触 63例 (83%)
AIDSの既往の有無	有り 23例 (30%)
抗HIV療法開始時期	急性 7例 (9%) 慢性 69例 (91%)
検体採取時のCD4数	中央値 490/ μ L 四分位範囲 390-629/ μ L
抗HIV療法の投与期間	中央値 3.7年 四分位範囲 2.3-5.4年
抗HIV療法の内容	PIレジメン 43例 (57%) NNRTIレジメン 19例 (25%) INSTIレジメン 13例 (17%) 3NRTI 1例 (1%)

の既往を 23 例（30%）に認めていた。抗 HIV 療法の投与期間は中央値で 3.7 年であり、検体採取の CD4 数の中央値は 490/ μ L と、多くの症例で CD4 数は回復していた。先行研究で改良を行った TaqMan PCR 法による測定系と限界希釈法の両者の測定値の比較を行った（図 2）。良好な一致性を認めたが、7 症例で測定値の 5 倍以上の乖離を認めた。いずれも TaqMan PCR 法による測定値が限界希釈法により測定値より低値であり、この 7 症例を解析から除外した。次に、急性期治療例 7 例と慢性期治療歴 62 例に分類して、検体採取時の CD4 数と HIV-DNA 量（相対量と絶対量）を比較した（図 3）。

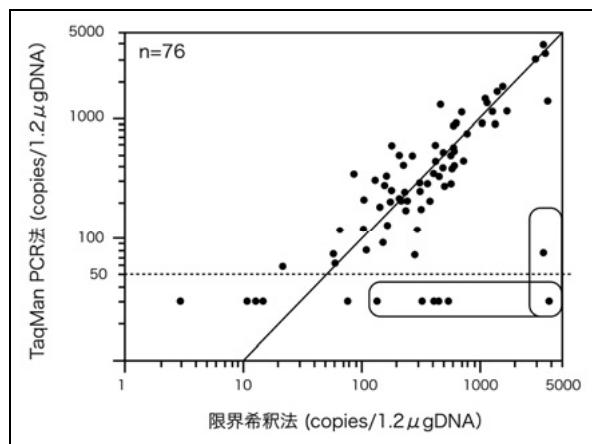


図 2 TaqMan PCR 法と限界希釈法

相対量（100 万個の CD4 細胞あたりのコピー数）で算出した場合、急性期治療例における HIV-DNA 量は中央値で 138 と比較して慢性期治療例（中央値 259）と低値であった（図 3、 $p=0.0217$ ）。絶対量（全血 1mL あたりのコピー数）

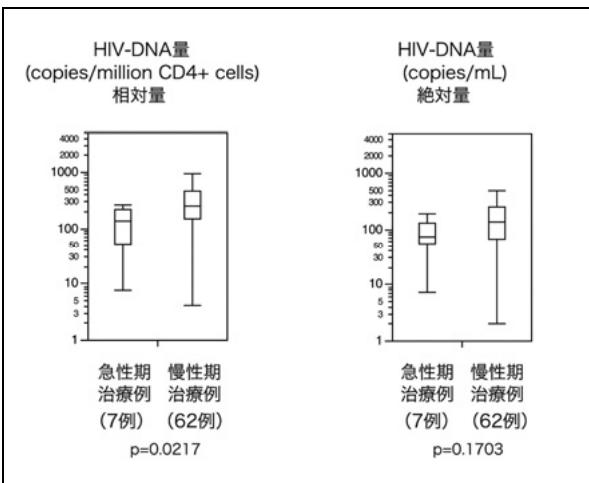


図3 急性期治療例と慢性期治療例の比較

では統計学的有意差を認めなかった。次に、ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った(表2)。連続変数に

表2 HIV-DNA量低値に関連する因子

HIV-DNA量<250 copies/million CD4+ cells に関連する因子

変数	単変量			多変量		
	OR	95% CI	p値	OR	95% CI	p値
急性感染期vs慢性感染期	6.4	1.0-120	0.0484	10.2	1.4-220	0.0199
CD4数の最低値>100/ μ L	3.3	1.2-9.7	0.0213	4.4	1.4-15	0.0088
治療期間>3.5年	1.9	0.72-5.0	0.1966	3.3	1.1-11	0.0314
HIV-DNA量<100 copies/mL に関連する因子						
急性感染期vs慢性感染期	21	1.5-200	0.0401	24	1.8-530	0.0194
CD4数の最低値>100/ μ L	3.9	1.3-23	0.0185	5.7	1.6-24	0.0067
治療期間>3.5年	2.3	0.76-7.2	0.1426	4.3	1.2-18	0.0222

については中央値付近をカットオフ値として、2群に分類した。急性期で抗HIV療法を開始したこと、CD4数の最低値が100/ μ Lより高いこと、治療期間が3.5年より長いことが独立したHIV-DNA量の低値との関連因子であった。急性期治療が最も大きいオッズ比を示した。最後に36例について縦断的観察を行った。観察期間の中央値は2.5年(範囲1.7~3.4年)であった。ベースラインにおいてもフォローアップにおいても、急性期治療例(7例)で残存プロウイルス量は低レベルに抑えられていた(図4)。

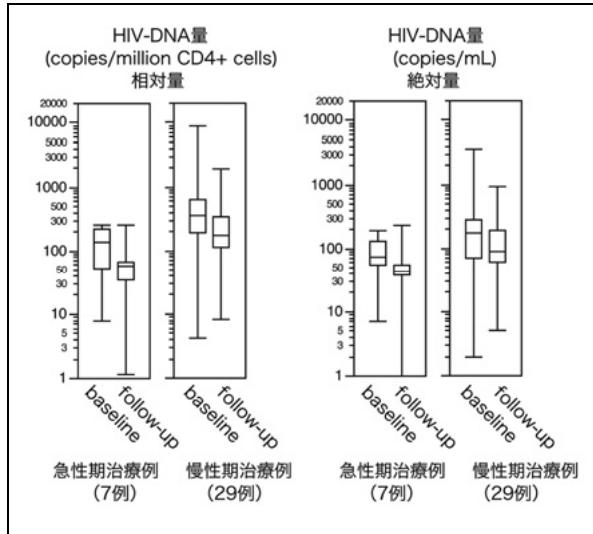


図4 急性期治療例と慢性期治療例の比較

大阪医療センターにおける急性感染検査外来の計画・立ち上げを行った。匿名・有料検査(16,000円)とし、土曜日14時~16時に診察・検体採取を、水曜日17時30分から結果説明を行うこととした。検査についてのホームページを立ち上げ、検査相談マップに登録した。2013年7月~2014年12月に43件の受検があった。受験者背景を表3に示す。感染リスクから検査

表3 急性感染検査外来の実績(18ヶ月・43件)

年齢	10歳代	1件 (2%)
	20歳代	18件 (42%)
	30歳代	14件 (33%)
	40歳代	7件 (16%)
	50歳代	2件 (5%)
性別	教えたくない	1件 (2%)
	男性	38件 (88%)
	女性	4件 (9%)
感染リスク	教えたくない	1件 (3%)
	同性間	3件 (7%)
	中央値	28日
	四分位範囲	17-38日
	最小・最大	1-730日
症状の有無	有もしくは消失	27件 (63%)
	無	16件 (37%)
当検査外来を知った方法	ネット	43件 (100%)
	検査相談マップ	30件 (70%)
	検索サイト	11件 (26%)
	当院のホームページ	4件 (9%)
当検査外来を選択した理由	NAT検査	19件 (44%)
	HIV陽性検体	0件 (0%)

までの期間は中央値で28日であり、一般のHIV検査と比較して早期に受検が行われていた。また、全件でインターネットを介して当検査を知り、少なくとも19件がNAT検査を希望して当院に来院した。全検体ともHIV抗原抗体検査・血中HIV-RNAとも陰性であった。

考察

先行研究と比較し、本研究で解明された重要事項が2点存在する。第一に、抗HIV療法の継続により残存プロウイルス量が低下することが、横断的調査と縦断的調査の両者によって示されたことである。先行研究では、TaqMan PCR法のみで解析していたためプライマー・プローベミスマッチによる低いコピー数の検体の除外が不可能であった。本研究ではTaqMan PCR法と限界希釈法の両者を組み合わせることにより、そのような偽陰性と考えられる結果の排除が可能になった。次に、急性期治療の残存プロウイルス量に対する長期的な効果である。約2.5年の治療の継続を行っても慢性期治療例と急性期治療例の残存プロウイルス量の差が縮まらないことは急性感染期に抗HIV療法を開始することの重要性を示している。

先行研究で初感染症状を自覚した症例では早期にHIV検査を受検していた。このことから急性感染検査外来の需要は存在していると考えられた。実際、検査外来に来院した症例の少なくとも19例は、NAT検査の実施を希望され当院での検査を選択された。現在の検査は有料で、安価とは言いがたい費用がかかる。今後は、急性感染検査外来を継続するとともに、最適な急性HIV感染症の早期診断システムの構築について検討したい。

結論

残存プロウイルス量は、急性期治療・CD4数の最低値が高いこと・抗HIV療法の治療期間が長いことに関連しており、急性期治療が最も強い影響を及ぼしていると考えられた。大阪医療センターで急性感染検査外来を実施し、43件のNAT法を併用したHIV検査を行った。これは急性感染におけるVCTの需要が存在していることを意味している。

健康危険情報

該当なし

知的財産権の出願・取得状況

該当なし

研究発表

1. 論文発表

Yajima K, Uehira T, Otera H, Koizumi Y, Watanabe D, Kodama Y, Kuzushita N, Nishida Y, Mita E, Mano M, and Shirasaka T: A case of non-cirrhotic portal hypertension associated with anti-retroviral therapy in a Japanese patient with human immunodeficiency virus infection. J Infect Chemother. 20(9):582-5, 2014

Ogawa Y, Watanabe D, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Mori K, Ota Y, Nishida Y, Uehira T, Mano M, Yamane T, and Shirasaka T. Rapid multiorgan failure due to large B-cell lymphoma arising in human herpesvirus-8-associated multicentric Castleman disease in a human immunodeficiency virus-infected patient. Intern Med. 253(24):2805-9, 2014

渡邊 大：インテグラー阻害薬耐性HIV-1変異株の出現、HIV感染症のAIDSの治療(5):42-45、2014年

小川吉彦、渡邊 大：エイズに見られる感染症と悪性腫瘍(24)「マルネッフェイ型ペニシリウム症」、化学療法の領域、印刷中。

小川吉彦、小泉祐介、渡邊大、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：播種性Mycobacterium genavense感染症を呈したHIV感染症患者、感染症学雑誌、印刷中。

笠井大介、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV感染症患者に合併した結核に関する検討、日本呼吸器学会誌、印刷中。

2. 学会発表

渡邊 大、蘆田美紗、鈴木佐知子、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：残存プロウイルス量と抗HIV療法の治療期間との関連について

の検討。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

伊熊素子、渡邊 大、廣田和之、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：
抗 HIV 療法中に関節炎性乾癥を発症した 1 例。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

廣田和之、渡邊 大、沖田典子、児玉良典、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：脳生検で CD8 陽性細胞の浸潤を認めた HIV 感染者の 1 例。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

渡邊 大、鈴木佐知子、大谷成人、蘆田美紗、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、奥野壽臣：HIV 感染者における水痘・帯状疱疹ウイルスに対する細胞免疫と液性免疫の比較。第 28 回近畿エイズ研究会・学術集会、大阪、2014 年 6 月

近畿ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究

研究分担者	渡邊 大	国立病院機構大阪医療センター HIV 感染制御研究室長
研究協力者	白阪 琢磨 上平 朝子 鈴木佐知子 蘆田 美紗 松本絵梨奈	国立病院機大阪医療センター・エイズ先端医療研究部 国立病院機大阪医療センター・感染症内科 国立病院機大阪医療センター・エイズ先端医療研究部 国立病院機大阪医療センター・エイズ先端医療研究部 国立病院機大阪医療センター・エイズ先端医療研究部

研究要旨

新規診断 HIV 感染者における薬剤耐性株の動向調査のためにサーベイランスを行った。また、プロテアーゼ阻害剤による治療中にインテグラーゼ領域の変異を検出した1例について検討した。2014年に実施した耐性検査のうち未治療の状態で薬剤耐性検査が行われた73症例がサーベイランスの対象となった。WHOの2009年のリストに該当する耐性変異を6件に認めた。T215XやM46Iなど例年認められる変異であった。インテグラーゼ阻害剤の未経験者でブースターを併用しないプロテアーゼ阻害剤による治療患者においてT66A変異を認めた。獲得機序は不明であり、PCRやシーケンス反応によるアーチファクトの可能性も否定できなかった。

A. 研究目的

薬剤耐性ウイルスは伝搬性と獲得性に分類されるが、近年の抗 HIV 薬の進歩とともに、獲得性の薬剤耐性の出現は減少してきている。一方で、伝搬性の薬剤耐性株は全国的には増加傾向であり、最適な薬剤の選択のためにその動向に注目する必要がある。そこで、新規診断 HIV 感染者における薬剤耐性株の動向調査を行った。2014年に大阪医療センターで薬剤耐性検査を実施した症例のうち、PR 領域とインテグラーゼ (IN) 領域に耐性変異を認めた症例について後方視的に検討を行った。

B. 研究方法

患者から採血後、血漿を分離し、ウイルス RNA を抽出した。その後特定のプライマーを用いて RT-PCR 法で HIV の逆転写酵素 (RT) およびプロテアーゼ (PR) 領域を增幅した。増幅された DNA を direct sequencing 法にて決定した。決定された塩基配列を既報告の薬剤耐性に関連する変異と照合し

た。これらの解析は Seqscape Ver 2.7 (Applied Biosystems) と Stanford University HIV drug resistance database、WHO の 2009 年のリストを用いた。

(倫理面への配慮)

研究の遂行に関しては、当院の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で承認を得た。いずれも個人情報の取り扱いについては厳重に行った。

C. 研究結果

当院の年間初診患者数は、ここ数年は 200 例以上で経過していたが、2014 年は 187 例と大幅な減少を認めた (図 1)。累積患者数は 2849 例となった。居住区別の年間初診患者数の推移を図 2 に示す。2014 年の数値は 2014 年 10 月の時点での数値を外挿して推定した。大阪府外からの初診患者は 2011 年から、大阪市以外の大坂府からの初診患者は 2013 年から減少傾向となっていた。2014 年は大阪市に居住している初診患者が大幅に減少してい



図1 初診患者数の年次推移：大阪医療センター

た。これらの観察から、大阪において新規感染者数の減少の可能性が示された。そこで、エイズ動向委員会からの報告（近畿ブロックおよび大阪府）と当院初診患者数の比較を行った（図3）。当院の初診患者数は、近畿ブロックからの報告数より大阪府からの報告数に近い数値を示していた。2012年のみ近畿ブロックからの報告数に近似していたが、これは報告もれによるものと考えられた。2014年はいずれの報告数・患者数ともここ数年と比較し低下していた。以上のことから、単年度の観察であるが大阪において新規感染が減少している可能性が示された。図4は累積患者数の推移と、服薬患者数（その年に抗HIV薬を処方した症例数）を示している。2014年は11月の時点で1910例に対して抗HIV療法を行っていた。年間のCD4数やウイルス量の検査数は10000件以上となったが、2013年は2012年と比較して検査数に大きな変化を認めなかった（図5）。年間の耐性検査の検査数は、変動を認めるものの、2012年度は過去最大の239件であった。2014年に未治療のまま薬剤耐性検査が実施された症例は73症例であった。その症例の患者背景を図6に示した。約4割が初回検査でHIV陽性が判明した。推定感染経路やサブタイプは例年通りであり、最も多く認めた項目はそれぞれ同性間性的接触とサブタイプBであった。耐性変異のリストはWHOの2009年のリストを用いた。2010年から2014年の耐性変異の結果を図4に示す。2014年は耐性変異を6件に認めた。T215XやM46Iなど例年認められる変異であった。

抗HIV療法を施行中のHIV感染者のうち2014

年の耐性検査で、プロテアーゼ領域とインテグラーゼ領域にメジャー変異を示した症例を1例認めた（図8）。この症例は、抗HIV療法前の耐性検査ではメジャー変異を認めなかった。ブースターを併用しないメジメンで抗HIV療法を開始し、抗ウイルス効果は良好であった。しかし、2012年から内服率の低下に伴い、ウイルス量のリバウンドが複数回認められるようになった。2013年の耐性検査では逆転写酵素領域のM184Vとインテグラーゼ領域のT66T/Aを認めた（図9）。2014年にはM184Vに加え、プロテアーゼ領域にI50Lの変異を認めた。

D. 考察

2014年は当院の初診患者数が大幅な減少を認めた。中隔拠点病院の整備に伴い、他府県からの初診患者数は2011年頃から減少傾向となっていたが、2013年からは大阪府内からの初診患者の減少も認められ、2014年は大阪市内からの初診患者数の減少も認めた。エイズ動向委員会からの中間報告においても同様の傾向が認められており、少なくとも大阪においては感染者の発生数は横ばいから減少傾向に転じているかもしれないが、このことは今後数年間の動向で見極める必要がある。また、2012年は、当院の初診患者数と比較してエイズ動向委員会からの報告数が少なく、報告もれの可能性が指摘されている。HIV感染者に関する当院の補足率は高いため、新規HIV感染者の紹介があれば必ず前医に届け出の有無を確認することが今後も必要である。

上記のような症例数の減少もあり、2014年は例年と比較して耐性検査の実施数が減少していた。当院

においては、プロテアーゼ領域のM46変異や逆転写酵素領域のT215変異が散見されているが、症例数としては1割を超えることはなく、流行株として存在している伝搬性の耐性株は低い水準にとどまっていると思われた。

獲得性の耐性変異の症例も近年減少しているが、ブースターを併用していないプロテアーゼ阻害剤を使用している場合は薬剤耐性の獲得の危険性が増加することが知られている。昨年度に報告した通り、プロテアーゼ領域の耐性変異の多くは伝搬性のものか、ブースターを併用しないプロテアーゼ阻害剤の使用に伴うものである。本症例も内服率が低下したこと为契机にATVに高度耐性が推測されるウイルスの出現を認めた。2006年と比較すると現在は新規の抗HIV薬が多数登場したため、ブースターを併用しないプロテアーゼ阻害剤を使用は控えるべきであろう。また、本症例はインテグラーゼ阻害剤に対して未経験にもかかわらずインテグラーゼ領域にT66A変異を認めた。一般にインテグラーゼ阻害剤の耐性株は流行株として定着していないものの、T66は治療未経験者においても少数例であるが報告がある(JID 2011; 203:1204)。本症例がT66A変異をどのように獲得したか、その機序は不明であり、PCRやシーケンス反応によるアーチファクトの可能性も除外できないが、このような耐性株の動向には注目してサーベイランスを続ける必要がある。

E. 結論

新規診断患者におけるHIVの薬剤耐性遺伝子の検索を73名に対して行った。WHOの2009年のリストに該当する耐性変異を6件に認めた。T215XやM46Iなど例年認められる変異であった。インテグラーゼ阻害剤の未経験者でブースターを併用していないプロテアーゼ阻害剤による治療中患者で、ウイルス量がリバンウドした際にT66A変異の出現を認めたが、獲得機序等については今後の解析が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1) 原著論文

- Yajima K, Uehira T, Otera H, Koizumi Y, Watanabe D, Kodama Y, Kuzushita N, Nishida Y, Mita E, Mano M, Shirasaka T. A case of non-cirrhotic portal hypertension associated with anti-retroviral therapy in a Japanese patient with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Chemother.* 20(9):582-5. 2014.
- Ogawa Y, Watanabe D, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Mori K, Ota Y, Nishida Y, Uehira T, Mano M, Yamane T, Shirasaka T. Rapid multiorgan failure due to large B-cell lymphoma arising in human herpesvirus-8-associated multicentric Castleman disease in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Intern Med.* 53(10):1251-6. 2014.

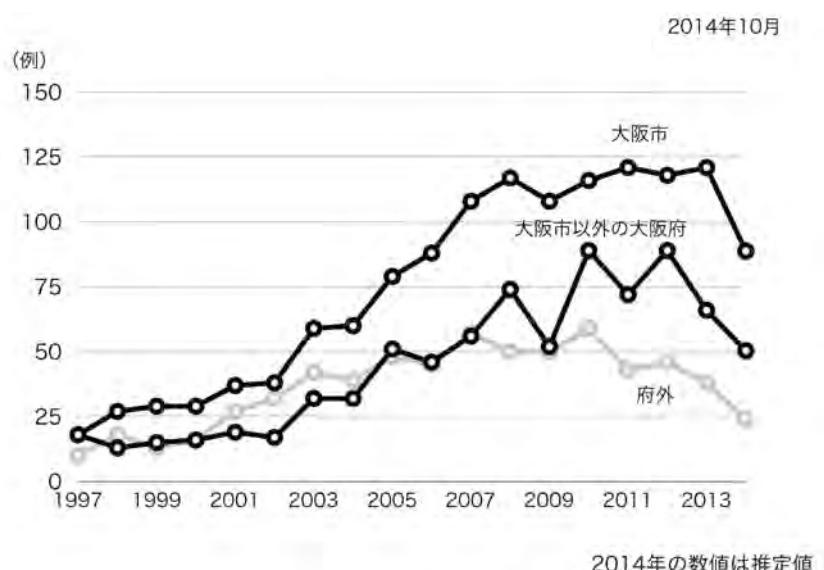


図2 居住地域別の初診患者数の推移

- Med. 253(24):2805-9. 2014.
3. 渡邊 大：インテグラーゼ阻害薬耐性 HIV-1 変異株の出現、HIV 感染症の AIDS の治療 (5):42-45、2014 年。

H. 知的所有権の出願・取得状況 なし



図 3 近畿・大阪からの報告数との比較

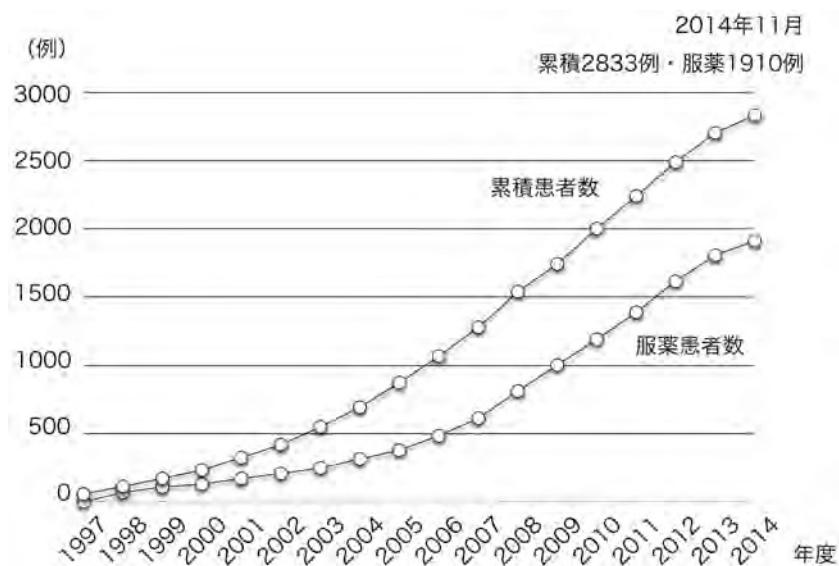


図 4 累積患者数と年間服薬患者数の推移

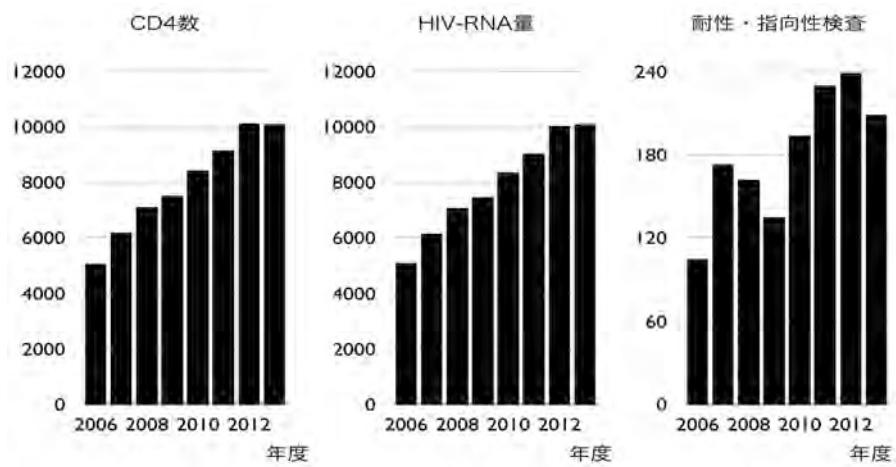


図5 年間の検査数

治療未経験者73例から検体採取

性別		HIV検査歴		サブタイプ	
男性	73例 (100%)	初回検査	30例 (41%)	B	70例 (96%)
				AE	3例 (4%)
推定感染場所		推定感染経路		肝炎	
国内	66例 (90%)	同性間	57例 (78%)	HBsAg陽性	8例 (11%)
国外	2例 (3%)	異性間	14例 (19%)	HCVAb陽性	0例 (0%)
不明	5例 (7%)	その他	2例 (3%)		
調査登録時期					
調査年内		42例 (57%)			
事後追加		31例 (42%)			

図6 2014年 耐性検査 患者背景

2010年	NRTI (79症例)		NNRTI (79症例)		PI (85症例)	
	T69D	1例	K103N	1例	D30N	2例
	M184V	1例			N88D	2例
	K219Q	1例				
2011年	NRTI (97症例)		NNRTI (97症例)		PI (99症例)	
	T215X	4例	なし		M46L	1例
2012年	NRTI (93症例)		NNRTI (93症例)		PI (93症例)	
	T215X	1例	なし		I54T	1例
					なし	
2013年	NRTI (107症例)		NNRTI (107症例)		PI (107症例)	
	T69D	1例	なし		M46I	1例
	M184V	1例			M46L	1例
	T215X	3例			I85V	1例
2014年	K219Q	1例				
	NRTI (73症例)		NNRTI (73症例)		PI (73症例)	
	T215X	4例	なし		M46I	2例

The World Health Organization 2009 List of Mutations
for Surveillance of Transmitted Drug Resistant HIV Strains

図7 2010～2014年上半期 耐性検査

47歳男性、日本人、推定感染経路：同性間性的接触、当院初診日 2005年7月
サブタイプB

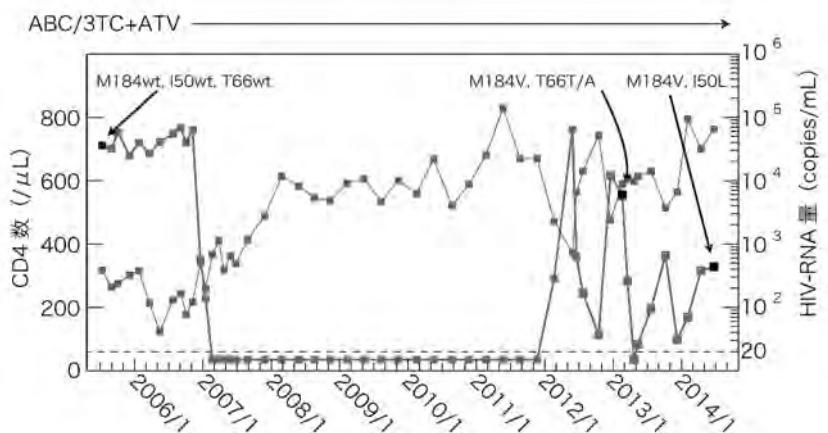
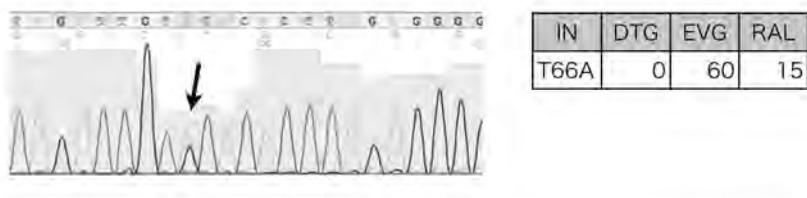


図8 T66AとI50Lの耐性変異を認めた症例

Major

T66A is a nonpolymorphic mutation selected in patients receiving EVG and RAL, usually occurring in combination with other INI-resistance mutations. It reduces EVG susceptibility by ~10-fold. It does not appear to reduce RAL or DTG susceptibility.



Stanford HIV Resistance Database, May 16, 2014

図9 インテグラーゼ領域のT66T/A変異