

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。

多剤併用による抗 HIV 療法の開発によって、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ます。当研究室では抗 HIV 療法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、抗 HIV 療法を行っている場合、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、抗 HIV 療法下では残存プロウイルス量は低レベルに抑えられており検出は困難でした。我々は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)。

抗 HIV 療法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、免疫系は改善に回復したわけではありません。その例として、ウイルス量が抑えられていた症例におい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)、水痘帯状疱疹ウイルスに対す細胞性免疫の回復は不十分なこと (J Med Virol. 2013) を報告しました。抗 HIV 薬の長期毒性も懸念されます。実際抗 HIV 薬の一つであるテノホビルによって血中ミトコンドリア CK 活性は上昇し (J Infect Chemother. 2012)、ddI の長期内服に伴う非硬性門脈圧亢進症を呈した症例 (J Infect Chemother. 2014) を経験しました。

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。近年においても様々な抗 HIV 薬が登場しました。このような薬剤は、副作用の少ない治療を可能にし、薬剤耐性ウイルスに対しても有効です。しかし、感受性を決定する検査 (薬剤耐性検査や指向性検査) や薬剤血中濃度の測定も必要となります。当研究室では薬剤耐性検査や薬剤血中濃度に関する研究も行っております (Antiviral Res. 2010, J Infect Chemother. 2015, Inter Med. in press)。

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ます。急性 HIV 感染症の患者さんは、急性期症状が軽度であった患者さんと比較して、HIV 感染症の病気進行が早いことを報告しました (AIDS Res Ther. 2015)。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、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。

【2015 年度 研究発表業績】

A-0

Watanabe D, Suzuki S, Ashida M, Shimoji Y, Hirota K, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, and Shirasaka T : Disease progression of HIV-1 infection in symptomatic and asymptomatic seroconverters in Osaka, Japan: a retrospective observational study. AIDS Res Ther. 2015 May 22;12:19. doi: 10.1186/s12981-015-0059-6. 2015 年 5 月 22 日

Yagura H, Watanabe D, Ashida M, Kushida H, Hirota K, Ikuma M, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, Yoshino M, Shirasaka T : Correlation between UGT1A1 polymorphisms and raltegravir plasma trough concentrations in Japanese HIV-1-infected patients. J Infect Chemother. 2015;21(10):713-717、2015年7月6日

Ikuma M, Watanabe D, Yagura H, Ashida M, Takahashi M, Shibata M, Asaoka T, Yoshino M, Uehira T, Sugiura W, and Shirasaka T : Therapeutic Drug Monitoring of Anti-human Immunodeficiency Virus Drugs in a Patient with Short Bowel Syndrome. Intern Med. in press.

A-3

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17(2):101-105、2015年5月30日

A-4

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6(1):19-24、メディカルレビュー社、2015年5月20日

小川吉彦、渡邊大 : エイズに見られる感染症と悪性腫瘍 (24) 「マルネツフェイ型ペニシリウム症」。化学療法の領域 31(6):P1228-1234、医薬ジャーナル社、2015年6月25日

A-5

渡邊大 : 急性感染期の診断および治療に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 (エイズ対策研究事業 (エイズ対策政策研究事業)) 「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」平成27年度研究報告書、P146-150、2016年3月31日

B-2

Yajima K, Yagura H, Yukawa S, Hirota K, Ikuma M, Ogawa Y, Kasai D, Watanabe D, Nishida Y, Uehira T, Shirasaka T : Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naïve Japanese Patients with HIV-1 Infection. World STI & HIV Congress, Brisbane, Australia, 2015年9月13日

Yagura H, Watanabe D, Ashida M, Kushida H, Tomishima K, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, Yoshino M, Shirasaka T : UGT1A1*6 Polymorphisms are Predictive of High Plasma Concentrations of Dolutegravir in Japanese Individuals. 2015 World STI & HIV Congress, Brisbane, Australia, 2015年9月13日

B-3

渡邊大 : ドルテグラビルの国内臨床経験 (ランチョンセミナー) 「SPRの今後の展望」。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月30日

B-4

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、白阪琢磨：髄液中Adenosine deaminase高値を示した急性HIV感染症の一例。第89回日本感染症学会学術講演会、京都、2015年4月17日

林 晴香、元岡大祐、中山英美、渡邊 大、白阪琢磨、塩田達雄、中村昇太、飯田哲也：PacBioを用いたHIV薬剤標的遺伝子領域の多様性解析。第63回日本ウイルス学会学術集会、福岡、2015年11月23日

岡崎玲子、蜂谷敦子、瀧永博之、渡邊 大、長島真美、貞升健志、近藤真規子、南 留美、吉田 繁、小島洋子、森 治代、内田和江、椎野禎一郎、加藤真吾、豊嶋崇徳、伊藤俊広、猪狩英俊、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、林田庸総、岡 慎一、松田昌和、服部純子、重見 麗、保坂真澄、横幕能行、中谷安宏、田邊嘉也、白阪琢磨、藤井輝久、高田 昇、高田 清式、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦 互、吉村和久、岩谷靖雅：本邦の新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの傾向。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

椎野禎一郎、蜂谷敦子、瀧永博之、吉田 繁、石ヶ坪良明、近藤真規子、貞升健志、横幕能行、古賀道子、中谷安宏、田邊嘉也、渡邊 大、森 治代、南 留美、健山正男、杉浦 互、吉村和久：国内感染者集団の大規模塩基配列解析に見るMSM伝搬ネットワークの感染拡大パターン。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月30日

湯川理己、渡邊 大、山本雄大、廣田和之、上地隆史、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：国立大阪医療センターでのドルテグラビル変更例における血清 Cre 変化に関する検討。第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015 年 11 月 30 日

富島公介、櫛田宏幸、矢倉裕輝、山本雄大、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV感染症患者におけるバルガンシクロビル投与時の臨床検査値の変化に関する調査。第29回日本エイズ学会学術集会、東京、2015年11月30日

矢倉裕輝、櫛田宏幸、富島公介、山本雄大、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、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：日本人HIV-1感染症患者における1日1回ドルテグラビル投与時の血漿トラフ濃度に関する検討。第29回日本エイズ学会学術集会、東京、2015年11月30日

櫛田宏幸、富島公介、矢倉裕輝、山本雄大、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、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：キードラッグがテノホビルの血中濃度に及ぼす影響。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月30日

笠井大介、山本雄大、湯川理己、廣田和之、上地隆史、伊熊素子、矢嶋敬史郎、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、池田正孝、石田 永、三田英治：HIV感染者に施行した摘

脾の影響に関する検討。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

矢嶋敬史郎、矢倉裕輝、山本雄大、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：当院におけるドルテグラビル中止例に関する検討。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

渡邊 大、上平朝子、山本雄大、湯川理己、上地隆史、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、白阪琢磨：当院のHIV感染者における長期合併症の有無と抗HIV薬の選択の関連性の検討。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

伊熊素子、廣田和之、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：HIV患者に生じたPenicillium marneff-fei脳膿瘍の一例。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

廣田和之、山本雄大、湯川理己、上地隆史、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV感染者の梅毒性ぶどう膜炎の症例。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

小川吉彦、渡邊 大、小川 拓、米川真輔、宇野健司、中村（内山）ふくみ、古西 満、笠原 敬、白阪琢磨、三笠桂一：長期間 HIV western blot 法の陽転化を認めず免疫機能不全を呈した HIV 感染症の一例。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

B-6

林 晴香、元岡大祐、中山英美、渡邊 大、白阪琢磨、塩田達雄、中村昇太、飯田哲也：PacBioを用いたHIV薬剤標的遺伝子領域の多様性解析。NGS現場の会第四回研究会、茨城、2015年7月2日。

湯川理己、渡邊 大、山本雄大、廣田和之、上地隆史、西本亜矢、矢嶋敬史郎、笠井大介、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TDF+FTC+RAL処方例における腎機能についての検討。第29回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2015年6月6日

渡邊 大、鈴木佐知子、蘆田美紗、松本絵梨奈、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：HIV感染者におけるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスに対する抗体保有率と抗体陽転率の検討。第29回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2015年6月6日

矢倉裕輝、渡邊 大、蘆田美紗、櫛田宏幸、富島公介、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨：日本人HIV-1感染症患者におけるUGT1A1遺伝子多型とラルテグラビル血漿トラフ濃度の関連。第29回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2015年6月6日

廣田和之、渡邊 大、山本雄大、湯川理己、上地隆史、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：Mycobacterium genavense 感染症による大腰筋膿瘍、シヨツ

クを呈した HIV 感染者の 1 例。第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会/第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会合同開催、奈良、2015 年 10 月 15 日

B-7

渡邊 大：大阪医療センターにおけるドルテグラビルの臨床経験より～DTG+ABC/3TCレジメンを中心に～。ドルテグラビル発売1周年記念講演会、大阪、2015年4月19日

渡邊 大：HIV診療における困難症例 エファビレンツを含む抗HIV療法からラルテグラビルを含む抗HIV療法に変更した一例。第5回北海道HIVセミナー、札幌、2015年5月9日

渡邊 大：HIV感染者の長期合併症の管理 インテグラーゼ阻害剤の位置づけ。HIV Specialist Forum in Osaka、大阪、2015年7月4日

B-8

渡邊 大：HIV と急性感染。平成 27 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生実習、大阪、平成 27 年 8 月 19 日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。平成 27 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2015 年 9 月 28 日

渡邊 大、矢倉裕輝：初回抗 HIV 療法の実際。平成 27 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2015 年 9 月 28 日

渡邊 大：HIV 急性感染。平成 27 年度 HIV 感染症医師実地研修会（1 ヶ月コース）、大阪、2015 年 10 月 5 日

渡邊 大：抗 HIV 療法の変更と薬剤耐性。平成 27 年度 HIV 感染症医師実地研修会（1 ヶ月コース）、大阪、2015 年 10 月 5 日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。平成 27 年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、平成 27 年 10 月 7 日

B-9

渡邊 大：感染症 TODAY 「今後の抗 HIV 薬の展望」。ラジオ NIKKEI。2015 年 5 月 6 日



急性感染期の診断および治療に関する研究

研究分担者： 渡邊 大（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター）

研究協力者： 上平 朝子（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）

蘆田 美紗（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター）

鈴木佐知子（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター）

松本絵梨奈（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター）

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に寄与する因子の検討）。

【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）についてレビューを行った。また、2003 年から 2010 年の新規診断症例の診断前の受検行動について検討した。

【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。限界希釈法の結果がない 2 症例と、TaqMan PCR 法と限界希釈法との結果の乖離が 5 倍以上の 6 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（61 例）と比較して急性期治療例（7 例）で低く抑えられていた。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。51 症例については約 2.3 年後に再検査を行った。フォローアップの残存プロウイルス量はベースラインよりも有意に低下しており、特に急性感染期に抗 HIV 療法を開始した症例で低値であった。(2) 21 ヶ月で 47 件の急性感染検査外来を行った。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。2003 年から 2010 年の新規診断患者を対象に、HIV 感染症の診断前の受検行動について診療録より後方視的に検討した。1199 例の新規診断患者のうち、献血歴のある 33 例を除外した。検査歴について記載のなかった症例を除くと、急性 HIV 感染症と診断された 67 症例のうち 49 症例（73%）に診断前の検査歴があった。一方、無症候性キャリアとした診断された 705 症例のうち検査歴があった症例は 51%にとどまった。特に、診断から過去 1 年以内の検査歴で顕著な差を認めた。

【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。また、急性 HIV 感染症と診断された症例では診断前の検査歴があった症例が多く、診断に患者側の因子として受検行動が関与している可能性が示唆された。

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らし、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。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方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三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。二つ目が、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。三つ目としては、近年症状を伴う早期診断症例が増加していることである。先行研究では2003年から2010年と、8年間にわたる症例について後方視的に検討を行った。前半4年間と後半4年間に分けたとき、初感染症状の自覚のない症例は前半4年と後半4年はほぼ同数であった。一方で、最終陰性検査から初回陽性検査の間に初感染症状を自覚した症例数は後半4年間で増加していた。このような結果をうけて、昨年度まで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を行ったため、その最終結果を報告する。加えて、2003年から2010年の新規診断症例について、診断前の受検行動に注目して、急性HIV感染症と診断された症例の特徴について検討した。

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た。末梢血を採取し、CD4陽性Tリンパ球を分離したのちに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100万個あたり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) 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。

2003年から2010年に当院を受診したHIV感染者の新規診断症例について、診断時の病期・HIV検査歴・最終陰性検査時期について診療録より後ろ向きに情報を収集した。

(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・0913・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。2症例については限界希釈法による測定が一度も行われなかったため解析から除外した。対象となった全例が男性であり、62例(84%)のHIV感染リスクが同性間性的接触であった。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506/ μ Lと、多くの症例でCD4数は回復していた。まず、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、6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6症例を解析から除外した。次に、急性期治療例7例と慢性期治療例61例に分類して、残存プロウイルス量の比較を行った。CD4陽性Tリンパ球100万個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残存プロウイルス量は中央値で138コピーと、慢性期治療例(中央値240コピー)と比較すると低値であった(Wilcoxonの検定; $p=0.0278$)。また、残存プロウイルス量とCD4数の最低値、残存プロウイルス量と治療期間(年)との関連性については、最小二乗法で検討を行った。いずれも統計学的有意な逆相関の関係を認めた(それぞれ、 $p=0.0029$ と $p=0.0032$)。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。連続変数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(オッズ比9.2、95%信頼区間1.2-200)こと、CD4数の最低値が100/ μ Lよ

り高いこと（オッズ比 4.0、95%信頼区間 1.2-14）が独立した残存プロウイルス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 57 例について縦断的観察を行った。2 回以上 TaqMan PCR 法とポワソン PCR 法の比較を行えた症例は、46 症例であり、上記と同様に 5 倍以上の乖離の有無を判定した。1 回目の 2 回目の判定結果が不一致であった症例は 1 例のみであった。この症例の 1 回目の測定は、両者の結果が 5 倍以上乖離し、2 回目は 5 倍以内であった。この症例を含め、5 倍以上乖離した 6 症例を解析から除外した。観察期間の中央値は 2.3 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。

(2) 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～2015 年 3 月に 47 件の受検があった。調査可能な有効回答は 46 件であった（表 1）。性別は男性 41 件、女性 1 件、教えたくないが 1 件であった。感染リスクから検査まで

の期間は中央値で 29 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。感染リスクについては同性間を 4 件（9%）しか認めなかった。全検体とも HIV 抗原抗体検査・血中 HIV-RNA は陰性であった。

最後に 2003 年から 2010 年の新規診断症例における受検行動について検討した。新規診断症例は 1199 例であった。そのうち輸血歴のある 33 例を除外し、1166 例について解析を行った。急性期で診断された症例は 91 例（8%）であり、無症候性キャリア期は 789 例（68%）、AIDS 期は 286 例（25%）であった。このうち受検行動に関する情報が欠損している症例は 259 例（22%）であり、AIDS 発症例（151 例）が半数以上を占めていた。受検行動に関する情報が欠損した症例を除外して解析を行うと、急性 HIV 感染症と診断された症例では受検歴がある症例の割合・診断の 1 年以内に受検歴がある症例の割合がそれぞれ 73%と 31%であり、無症候性キャリア期で診断された症例ではそれぞれの割合は 51%と 14%であった（ χ^2 乗検定； $p < 0.0001$ ）。以上のことから、急性 HIV 感染症と診断された症例では診断前に HIV 検査の受検歴のある症例が多く、特に診断の過去 1 年

表 1 急性感染検査外来の実績

年齢	10 歳代	1 件 (2%)
	20 歳代	19 件 (41%)
	30 歳代	16 件 (35%)
	40 歳代	7 件 (15%)
	50 歳代	2 件 (4%)
	教えたくない	1 件 (2%)
性別	男性	41 件 (89%)
	女性	4 件 (9%)
	教えたくない	1 件 (2%)
感染リスク	同性間	4 件 (9%)
感染リスクから検査までの期間	中央値	29 日
	四分位範囲	19-36 日
	最小・最大	1 - 730 日
症状の有無	有もしくは消失	29 件 (63%)
	無	17 件 (37%)
当検査外来を知った方法	ネット	46 件 (100%)
	検査相談マップ	33 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
HIV 陽性検体		0 件 (0%)

の間に受検している症例を多く含んでいた。

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 mismatches 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。残念ながら、感染リスクの低い症例の受検が多く、検査外来の一時中断を余儀なくされることになった。今後このような目的で検査外来を再開する場合には、感染リスクの高い症例を集める工夫が必要である。

最後の解析においては、急性 HIV 感染症と診断された症例の約 1/4 が、診断の過去 1 年以内に検査を受検していた。2006 年の CDC の指針では、感染リスクがある方は少なくとも 1 年に 1 回は HIV 検査を受検するべきとされている。リスクがあると自認している受検者は CDC の推奨通り通りに検査を受けていることになる。受検者の HIV 感染症に対する知識の普及とその実践が、急性期での診断を可能にしたのかもしれない。

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、47 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。急性 HIV 感染症と診断されたことは、診断前の受検行動と関連していた。

健康危険情報

該当なし

研究発表

1. 論文発表

○ Watanabe D, Suzuki S, Ashida M, Shimoji Y, Hirota K, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, and Shirasaka T. Disease progression of HIV-1 infection in symptomatic and asymptomatic seroconverters in Osaka, Japan: a retrospective observational study. *AIDS Res Ther.* 2015;12:19.

Yagura H, Watanabe D, Ashida M, Kushida H, Hirota K, Ikuma M, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, Yoshino M, and Shirasaka T. Correlation between UGT1A1 polymorphisms and raltegravir plasma trough concentrations in Japanese HIV-1-infected patients. *J Infect Chemother.* 2015;21(10):713-7.

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（メディカルレビュー社）、2015 年、6 巻 1 号、P19-24

小川吉彦、渡邊 大：エイズに見られる感染症と悪性腫瘍（24）「マルネツフェイ型ペニシリウム症」、化学療法の領域（医薬ジャーナル社）、2015 年、31 巻 6 号、P1228-1234

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、2015 年、17 巻、P101-105

2. 学会発表

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、白阪琢磨：髄液中 Adenosine deaminase 高値を示した急性 HIV 感染症の一例。第 89 回日本感染症学会学術講演会、京都、2015 年 4 月

渡邊 大、鈴木佐知子、蘆田美紗、松本絵梨奈、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：HIV 感染者におけるカボジ肉

腫関連ヘルペスウイルスに対する抗体保有率と抗体陽転率の検討。第29回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2015年6月

矢倉裕輝，渡邊大，蘆田美紗，櫛田宏幸，富島公介，廣田和之，伊熊素子，矢嶋敬史郎，笠井大介，西田恭治，吉野宗宏，上平朝子，白阪琢磨：日本人 HIV-1 感染症患者における UGT1A1 遺伝子多型とラテグラビル血漿トラフ濃度の関連。第29回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2015年6月

渡邊大，上平朝子，山本雄大，湯川理己，上地隆史，廣田和之，伊熊素子，矢嶋敬史郎，笠井大介，西田恭治，白阪琢磨：当院の HIV 感染者における長期合併症の有無と抗 HIV 薬の選択の関連性の検討。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月

小川吉彦，渡邊大，小川拓，米川真輔，宇野健司，中村（内山）ふくみ，古西満，笠原敬，白阪琢磨，三笠桂一：長期間 HIV western blot 法の陽転化を認めず免疫機能不全を呈した HIV 感染症の一例。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月

伊熊素子，廣田和之，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：HIV 患者に生じた *Penicillium marneffei* の脳膿瘍の一例。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月

矢嶋敬史郎，矢倉裕輝，山本雄大，湯川理己，廣田和之，伊熊素子，笠井大介，渡邊大，西田恭治，上平朝子，白阪琢磨：当院におけるドルテグラビル中止例に関する検討。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月

矢倉裕輝，櫛田宏幸，富島公介，山本雄大，湯川理己，廣田和之，伊熊素子，上地隆史，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：日本人 HIV-1 感染症患者における1日1回ドルテグラビル投与時の血漿トラフ濃度に関する検討。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月

知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし

臨床疫学研究室

室長 三田英治

臨床疫学研究室は主に消化器疾患の特徴を分子疫学面から検証し、最適な治療方法や安全性を検討しています。代表的な研究内容を示します。

C型肝炎に関しては、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法で治療効果を規定した IL-28B の SNP が引き続きインターフェロンフリー治療でも重要な意味を持つかを検討しています。また心機能低下や腎機能低下症例に対する抗 HCV 療法の安全性を調査しています。HIV 感染合併例でのインターフェロンフリー治療の成績もまとめており、抗レトロウイルス治療との薬物相互作用も検討しています。

次に B 型肝炎では、核酸アナログの長期投与成績から導かれる耐性化の問題点を検討しています。そして、ラミブジン・アデホビル併用療法効果不良例に対し、アデホビルをテノビルに切り替えることの有効性を明らかにしました。現在は安全性の調査を行っています。近年散発性に発生している B 型急性肝炎では genotype A が大半を占めていますが、その特徴を解析し、慢性化への関与についても検討しています。

【2015 年度 研究発表業績】

A-0

Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M, Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T : The impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. J Med Virol. 2016 Mar 18. doi: 10.1002/jmv.24528.

Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, Katayama K, Inoue A, Imai Y, Oshita M, Iio S, Mita E, Fukui H, Yamada A, Hijioka T, Inada M, Doi Y, Suzuki K, Kaneko A, Marubashi S, Fukui YI, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T, Forum OL. Impact of branched-chain amino acid supplementation on the survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a multicenter retrospective cohort study. Hepatol Res. 2015 Dec 22. doi: 10.1111/hepr.12640.

Okanoue T, Shima T, Hasebe C, Karino Y, Imazeki F, Kumada T, Minami M, Imai Y, Yoshihara H, Mita E, Morikawa T, Nishiguchi S, Kawakami Y, Nomura H, Sakisaka S, Kurosaki M, Yatsuhashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H : Long-term follow-up of peginterferon- α -2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. Hepatol Res. 2015 Dec 15. doi: 10.1111/hepr.12638.

Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yamada R, Yakushijin T, Mita E, Hagiwara H, Yamada Y, Ito T, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Irishio K, Kato M, Hikita H, Sakamori R, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T : The impact of an inosine triphosphate pyrophosphatase genotype on bilirubin increase in chronic hepatitis

C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin. J Gastroenterol. 2016;51(3):252-259. (2016年3月)

Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M : Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(1):180-189. (2016年1月)

Yoshio S, Sugiyama M, Shoji H, Mano Y, Mita E, Okamoto T, Matsuura Y, Okuno A, Takikawa O, Mizokami M, Kanto T : Indoleamine-2,3-dioxygenase as an effector and an indicator of protective immune responses in patients with acute hepatitis B. Hepatology. 2016;63(1):83-94. (2016年1月)

Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Yamada A, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T : Osaka Liver Forum. Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection. J Gastroenterol. 2015;50(7):785-794. (2015年7月)

A-1

三田英治、平松直樹編著：必ず役立つ！肝炎診療バイブル改訂3版、メディカ出版、大阪、2015年6月10日

三田英治：C型肝炎をより理解するためのウイルス遺伝子とヒト遺伝子。肝炎診療バイブル改訂3版、P.66-69、メディカ出版、大阪、2015年6月10日

三田英治：ゲノタイプ1型に対する抗ウイルス治療4新薬の開発動向。肝炎診療バイブル改訂3版、P.104-106、メディカ出版、大阪、2015年6月10日

三田英治：B型肝炎ウイルスの基礎知識。肝炎診療バイブル改訂3版、P.118-122、メディカ出版、大阪、2015年6月10日

三田英治：B型慢性肝炎の自然史と診断1 診断の第一歩とHBVマーカーでのフォローの基本。肝炎診療バイブル改訂3版、P.123-124、メディカ出版、大阪、2015年6月10日

三田英治：HIV感染者のB型肝炎。肝炎診療バイブル改訂3版、P.178-181、メディカ出版、大阪、2015年6月10日

三田英治：HIV感染者のC型肝炎。肝炎診療バイブル改訂3版、P.182-185、メディカ出版、大阪、2015年6月10日

A-3

田畑優貴、平松直樹、小瀬嗣子、卜部彩子、森下直紀、山田涼子、薬師神崇行、佐治雪子、尾下正秀、三田英治、萩原秀紀、福井弘幸、山田幸則、伊藤敏文、脇岡泰三、稲田正己、片山和宏、田村信行、井上敦雄、今井康陽、疋田隼人、阪森亮太郎、吉田雄一、巽 智秀、林紀夫、竹原徹郎：シメプレビル/ペグインターフェロン/リバビリン併用療法の肝障害について「肝臓」56(11)：P.567-574、2015年11月

金子 晃、巽 智秀、薬師神崇行、平松直樹、三田英治、中西文彦、尾下正秀、吉原治正、今井康陽、福井弘幸、小林一三、土井喜宣、林英二郎、筒井秀作、澁川成弘、巽 信之、堀由美子、森井英一、竹原徹郎：自己免疫性肝炎に対するステロイド治療の現状と再燃についての検討「肝臓」56(10)：P.507-517、2015年10月

A-4

三田英治：C型肝炎の疫学と自然史。「月刊薬事」58(3)：P.443-446、2016年2月

三田英治：HIV合併C型肝炎の治療。「化学療法の領域」31(4)：P.615-619、医薬ジャーナル社、2015年4月

B-2

Shinkai K, Ishida H, Kiyota R, Tashiro T, Nakagawa K, Fukutomi K, Ishihara A, Iwasaki T, Iwasaki R, Nishio K, Sakakibara Y, Yamada T, Nakazuru S, Mita E：Changes in hepatitis B virus DNA concentration and assessment of hepatitis B surface antigen levels using two different quantitative assays during short-term entecavir therapy. American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, USA. 2015年11月16日

B-3

石田 永、西尾公美子、三田英治：HCV/HIV共感染例に対するシメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果の検討。第51回日本肝臓学会総会、熊本、2015年5月22日

B-4

新海数馬、石田 永、清田良介、田代 拓、中川健太郎、福富啓祐、石原朗雄、岩崎哲也、岩崎竜一郎、西尾公美子、榊原祐子、山田拓哉、中水流正一、三田英治：HBs抗原価・HBV-DNA量からみたB型慢性肝疾患に対するエンテカビルの短期治療効果。第69回国立病院総合医学会、札幌、2015年10月2日

三田英治、石原朗雄、岩崎哲也、岩崎竜一郎、西尾公美子、山田拓哉、榊原祐子、中水流正一、石田 永：急性肝炎の動向からみたウイルス性肝炎感染経路の傾向と変遷—特にHIV感染合併の有無での差異—。第51回日本肝臓学会総会、熊本、2015年5月22日

B-5

石田 永、西尾公美子、三田英治：当院におけるB型急性肝炎の動向と感染経路についての検討。第41回日本肝臓学会西部会、名古屋、2015年12月3日

B-8

三田英治：難治性肝胆疾患の診断について。平成 27 年度難病指定医研修会、大阪、2016 年 2 月 21 日

岩崎竜一郎、山田拓哉、平尾素宏、森 清、眞能正幸：症例提示（一般演題）。第 72 回阪神食道検討会、大阪、2016 年 2 月 12 日

田代 拓、新海数馬、清田良介、中川健太郎、福富啓祐、石原朗雄、岩崎哲也、岩崎竜一郎、西尾公美子、山田拓哉、榊原祐子、中水流正一、石田 永、三田英治：C 型肝炎に対する Sofosbuvir 治療時における心評価について。平成 27 年度第 2 回国立病院機構共同臨床研究、第 2 回厚生労働科学研究費補助金 合同班会議プログラム、長崎、2016 年 2 月 5 日

三田英治：難治性肝胆疾患の診断について。平成 27 年度難病指定医研修会、大阪、2015 年 12 月 23 日

三田英治：B 型ウイルス肝炎治療の最新情報。福岡地区 B 型肝炎セミナー、福岡、2015 年 12 月 9 日

三田英治：C 型慢性肝炎の最新の治療とガイドラインについて。第 72 回 RTS 勉強会、大阪、2015 年 11 月 5 日

三田英治：ウイルス性肝炎（B 型肝炎）の最近の治療。平成 27 年度肝疾患研修会、長崎、2015 年 10 月 15 日

三田英治：性感染症としてのウイルス性肝炎。みちのく STD セミナー仙台 2015、仙台、2015 年 10 月 10 日

三田英治：B 型肝炎診療—最新の潮流—。広島 B 型肝炎セミナー、広島、2015 年 9 月 30 日

三田英治：慢性 B 型肝炎の新規治療。第 360 回福山市医師会消化器病研究会、福山、2015 年 9 月 15 日

三田英治：B 型慢性肝炎の治療戦略—どのような患者さんにどのような治療をするか？—。肝炎領域 WEB セミナー、大阪、2015 年 8 月 28 日

三田英治：B 型肝炎。平成 27 年度日本肝臓学会近畿地区市民公開講座、大阪、2015 年 8 月 2 日

三田英治：C 型肝炎最新の話と改訂ガイドライン。第 51 回肝癌研究会ランチョンセミナー、神戸、2015 年 7 月 23 日

三田英治：HIV/HCV 重複感染症治療の最新動向。2015 年度相談事業 患者・家族担当相談員研

修、大阪、2015年7月12日

三田英治: HIV感染C型慢性肝疾患に対するSMV/Peg-IFN/RBV併用療法の治療成績。Japan HIV and Hepatitis Study Group (JHSG) 講演会、東京、2015年6月28日

田代拓、新海数馬、清田良介、中川健太郎、福富啓祐、石原朗雄、岩崎哲也、岩崎竜一朗、西尾公美子、山田拓哉、榊原祐子、中水流正一、石田 永、三田英治 : B型慢性肝炎に対するテノホビルの使用経験。第20回 Osaka Liver Forum 研究発表会、大阪、2015年6月26日

三田英治 : B型C型肝炎の新規治療。河内 Hepatitis Conference、大阪、2015年5月16日

研究課題名

平成 22-24 年度国立病院機構共同臨床研究による EBM 推進のための大規模臨床研究事業：
2 型糖尿病を併せ持つ高血圧患者におけるメトホルミンの心肥大・心機能に対する効果の
検討

目的

2 型糖尿病を併せ持つ高血圧患者を対象とし、メトホルミンを投与した際の心肥大・心機能に対する効果を、心臓超音波検査による左室重量・拡張能、血中心不全バイオマーカーを指標として検討する

研究デザイン：医師主導型多施設共同非盲検ランダム化群間並行比較試験

方法：2 型糖尿病を併せ持つ高血圧患者にメトグルコを投与する群（220 名）と非投与群（220 名）。前・6 か月・12 か月後の心臓超音波検査と血中心不全バイオマーカーを測定。

結果

当院 10 例の登録を行い 10 例終了。全国で 231 例の登録があり今後解析予定である

研究課題名

多面的管理達成者の糖尿病腎症予後改善効果を予測できる非侵襲的指標の確立

目的

2型糖尿病による糖尿病腎症発症症例を対象に、多面的管理達成による糖尿病腎症の改善、進展阻止の可能性を予測できる非侵襲的指標を、後ろ向き+前向き観察研究により確立することを目的とする。

研究デザイン：観察研究 追跡期間 3 年

方法：2型糖尿病 腎症 2 期 200 例 3,4 期 200 例 HbA1c < 7 % LDL-C < 120mg/dl 血圧 > 130/80 を達成している患者の 3 年間観察

結果

研究開始前。

西暦 2016年 3月 15日

臨床研究終了報告書

実施医療機関の長

大阪医療センター 院長

臨床研究実施申請者

(氏名) 西村 洋 (押印省略)

下記の臨床研究を以下のとおり 終了、 中止、 中断 しましたので報告いたします。

記

研究事業名	<input checked="" type="checkbox"/> NHOネットワーク共同研究 <input type="checkbox"/> EBM推進のための大規模臨床研究 <input type="checkbox"/> 指定研究 <input type="checkbox"/> 本部主導臨床研究 <input type="checkbox"/> その他 ()
研究課題名 (採択番号)	慢性中耳炎における難培養微生物のメタゲノム解析による新規治療開発に関する研究 (採択番号：H25-NHO(感覚)—01)
研究代表者名 (所属病院)	南 修司郎 (東京医療センター)
研究課題に関する申請者の立場	<input type="checkbox"/> 研究代表者 <input checked="" type="checkbox"/> 研究責任者
研究の期間	西暦 2013年 4月 1日 ~ 西暦 2016年 3月 31日
全体の実績 (研究代表者)	目標症例数 : 100例 同意取得例数 : 140例 (該当する場合) 実施例数 : 140例 (うち、完了例数 140例、中止例数 : 0例) 結果の公表 <input type="checkbox"/> 済み 公表時期 : 年 月 日 公表先 : <input checked="" type="checkbox"/> 予定 公表予定時期 : 2016年 6月 30日 公表予定先 : 英文論文 <input type="checkbox"/> 予定無し 理由 ; <u>解析結果、安全性、倫理指針遵守状況、中止・中断の場合はその理由等 : 特段なし</u>
施設の実績 (研究責任者)	目標症例数 : 20例 同意取得例数 : 50例 (該当する場合) 実施例数 : 50例 (うち、完了例数 50例、中止例数 : 0例) <u>安全性、倫理指針遵守状況等 : 特段なし</u>